

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

61巻

7・8号

1999

第77回日本生理学会大会案内（第2報）

〔巻頭言〕 本間研一：大学の将来と日本生理学会の役割…………… 247

第76回日本生理学会大会を省みて…………… 249

第76回日本生理学会大会記念写真…………… 253

INFORMATION…………… 255

CALENDAR…………… 256

RECORDS…………… 257

PROFILE…………… 258

総説

小山なつ・横田敏勝：侵害受容の系統発生…………… 261

実験技術講座

シリーズ「生理学者のための分子モニタリング技術講座」

鳥光慶一・丹羽 修：オンライン酵素センサーを用いた培養神経細胞より

放出されるグルタミン酸，アセチルコリン，GABA のリアルタイム測定 …… 279

原著

小河繁彦・津田謹輔・田口貞善：

AEC 阻害剤に対する脳卒中易発症高血圧ラット骨格筋線維の

形態的・酵素化学的適応…………… 295

日本生理誌

J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会

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77回日本生理学会大会案内（第2報）

第77回日本生理学会大会を以下の要領で開催いたします。多数ご参加下さいますようお願い致します。

当番幹事 植村 慶一
金子 章道

1. 会 期 平成12年（2000年）3月27日(月)、28日(火)、29日(水)
2. 会 場 慶應義塾大学日吉キャンパス 横浜市港北区日吉 4-1-1
東急東横線日吉駅駅前（東横線渋谷から約25分、横浜から約20分）
キャンパスの地図、交通案内は大会ホームページをご覧ください。

3. 大会参加申し込み

参加・発表申し込み期限は1999年11月6日（土）（必着）です。

本号に挟み込んであるA、Bの書式に必要事項を記入し、必要部数のコピーとともに郵送し、必要な金額を専用郵便振替用紙を用いて送金してください。研究グループ単位でまとめてお送り下さるのが便利です。

書類の送り先： 【大会幹事宛ではありませんのでご注意ください】

〒102-8481 東京都千代田区麹町5-3 第7秋山ビル

(株) コングレ 日本生理学会大会係

TEL: 03-3263-4031

FAX: 03-3263-4032

4. 学部学生および大学院修士課程の学生と、FAOPS（アジア・オセアニア生理科学連合）加盟国の生理学会に所属し本大会には演題を提出せず大会参加のみの方には参加費を免除します。学生証など身分を証明できるものを持参して当日会場受付へお越し下さい。ネームカードを発行します。
5. 発表資格
発表者（共著者を含む）は日本生理学会の会員・臨時会員に限ります。未入会の方は入会手続きをしてください（“生理学会入会申し込み”参照）。
6. 発表形式
 - 1) 筆頭著者としての発表は一人一題に限定します。研究グループごとの演題数の制限は致しません。
 - 2) 演題ごとに希望する発表形式（口演、ポスター、ビデオの別）を明記し

て下さい。ただし、演題数と会場の都合でご希望に添えない場合にはご容赦下さい。

- 3) 口演、ビデオ発表は1題あたり15分（口演10分、討論5分）です。口演には OHP を準備いたしますが、操作は原則として共同研究者にお願いいたします。ビデオ発表は分野にかかわらず特定の会場になりますのでご了承ください。

- 4) ポスターの大きさは横 90cm、縦 160cm です。

7. 英文 Proceedings の原稿

JJP の Supplement として発行される Proceedings の原稿は、英文抄録用紙 (C-1) に裏面の記載例に従って作成し、コピー 2 部と共に当日会場でご提出下さい。本年は大会幹事による英文校閲は行いませんので、各自前以て英文の推敲をお願いします。なお、希望者には下記により国際医学情報センターの専門家 (Native speaker の Ph.D.) による英文校閲を斡旋しますのでご利用下さい。

英文校閲を依頼される方へ

A4 用紙に double space で 200 ワード以内の本文をタイプし、80 円切手を貼った返信用封筒と校閲料¥3,000（現金あるいは定額小為替）を添えて、下記大会本部英文校閲係までお送り下さい。英文校閲の締め切りは **2000 年 2 月 1 日（火）** です。校閲原稿が届きましたら上記の要領で英文抄録を作成し、大会当日ご提出下さい。

校閲依頼先： 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部生理学教室

第 77 回日本生理学会大会本部英文校閲係

TEL: 03-5363-3748, FAX: 03-3359-0437

e-mail: physiol77@physiol.med.keio.ac.jp

8. 生理学会入会申し込み

入会申込書 (D-1) を下記にお送り下さい。会費は D-2 の振替用紙を用いて送金してください。正会員 8,000 円、臨時会員 4,000 円です。学部学生・大学院生は会費割引制度があります。詳しくは日本生理学会事務局までお問い合わせ下さい。

入会申し込みの送り先：

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-30-10 布施ビル

日本生理学会事務局

TEL：03-3815-1624

FAX：03-3815-1603

9. 宿泊および交通

添付の旅行案内をご覧ください。

10. グループディナー、Special Interest Group (SIG) など

グループディナーの世話人の方は、平成 11 年 12 月 25 日までに大会事務局へ参加予定者数・会費などを連絡下さい。会場等をお世話いたします。また、懇親会なしで特定の領域に関する会員の会合（SIG）を開催希望の方には時間外の学会会場をお世話しますので、世話人の方はお申し出下さい。

11. ホームページ

その他詳細はホームページ（www.soc.nacsis.ac.jp/psj/）でご覧になれます。

12. 問い合わせ先

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部生理学教室第 7 7 回日本生理学会大会本部

当番幹事 植村慶一 (TEL: 03-5363-3746, FAX: 03-3357-5445)

同 金子章道 (TEL: 03-5363-3748, FAX: 03-3359-0437)

e-mail: physiol77@physiol.med.keio.ac.jp

提出物に関する締め切り日と注意

1. 演題申し込み締め切り：11 月 6 日
2. 提出先：コングレ
3. 演題申し込み時には和文予稿集の原稿を提出
4. 大会当日英文の Proceeding（清打ちしたもの）を提出
5. 英文校閲を希望する方はそのための draft を 2000 年 2 月 1 日までに大会事務局(慶應生理)へ送付

発表申し込み用紙の記入要領

1. 予稿集用原稿用紙 (B-1)

- 1) 記入例を参考にして記入して下さい。
- 2) 下記の分野分類表にしたがってご希望の分野を2つまでご記入下さい。
- 3) 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 61 巻 1 号巻末 vi – vii 参照）”に沿って行った旨を確認するため、所定欄に筆頭著者の署名をお願いいたします。

2. 氏名索引用紙 (B-2)

演者・共同演者全員の氏名を英字と漢字でご記入下さい。会員番号の記入をお忘れなく（会員番号は会員名簿にあります。臨時会員の方は空欄にしておいてください）。

3. 連絡用はがき (B-3)

演題名と演者名を記入して下さい。大会プログラムが決まり次第、日時・会場・発表形式をお知らせいたします。

4. 予稿集郵送用“ゆうパック”ラベル (A-5)

研究グループでまとめていただくと、送料の節約になりますのでご協力下さい。

[表 1]

分類番号表（日本生理学分野分類による）		
1. 細胞、分子生理	2. 膜輸送	3. 心臓、循環
4. 呼吸	5. 血液	6. 腎、体液
7. 消化、吸収	8. 筋	9. イオンチャンネル、リセプター
10. ニューロン、シナプス	11. 感覚	12. 運動機能
13. 高次中枢機能	14. 自律神経	15. 行動、生体リズム
16. 神経化学	17. 内分泌	18. 生殖
19. 発生、成長、老化	20. 栄養、代謝、体温	21. 体力
22. 環境	23. 病態生理	24. その他：モデリング、研究法、歴史など

A-2

送金明細書

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 会 員 番 号	③ 大 会 参 加	④ 正 会 員	⑤ 臨 時 会 員	⑥ 非 会 員	⑦ 記 念 写 真
合 計						

- ①には演者、連名発表者(大会に参加、不参加にかかわらず)、大会参加者の氏名をすべて記入し、④⑤⑥のいずれか該当する欄に○印を付けて下さい。学部学生、修士課程大学院生など発表演題が無く参加のみの方は記入しないで下さい。
- 大会に参加される方は、③に○印を記入し、参加費 8,000 円を納入して下さい。
- 非会員の演者、連名発表者(大会に参加、不参加にかかわらず)は生理学会入会手续をお取り下さい。入会手续の詳細は入会手续の項を参照下さい。
- 記念写真を希望する方は⑦に○印を付け写真代金 1,000 円を納入してください。
- 一旦納入された会費は事務手続上返還に応じかねますのでご了承下さい。
- 氏名の欄が不足した場合は、この用紙をコピーしてご記入下さい。

B-1 予稿集用原稿用紙

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	第一希望	第二希望
b. ポスター発表		
c. ビデオ発表		

タイトル

所属

氏名（講演演者にアンダーライン）

（1 行空欄）

タイトルから本文まで全てがこの青枠の中に入るように記入してください。約 70%に縮小されます。本文はゴシック体（12 ポイント）で約 230 文字入ります。

使用動物種	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）
-------	---

動物の取り扱いとは日本生理学会の“生理学領域における動物実験に関する基本指針”に沿って行った。

（筆頭著者自著）

B-2 氏名索引用紙

[illegible]

B-3

連絡用はがき

表面に返送先を記入し切手を貼って下さい

*の所を記入して下さい

*演題名

*演者名

お申し込みの上記演題について、次のように決定いたしました

A-3

受取通知書

表面に返送先を記入し切手を貼って下さい

送付書類の内容を確認して下記に数字を記入してください

い

所 属

A-1(郵便振込)

大会参加費

8,000 円

×

人

=

円

記念写真代

1,000 円

×

人

=

円

合計

円

A-2(送金明細書)

枚

A-3(受取通知書)

枚

A-4(記念写真郵送用ラベル)

枚

A-5(ゆうパックラベル)

枚

B-1(予稿集原稿用紙およびコピー4部)

枚

B-2(氏名索引用紙およびコピー4部)

枚

B-3(連絡用はがき)

枚

上記確かに受領しました。

平成11年 月 日

裏面に宛名を明記して
切手を貼って下さい。

裏面に宛名を明記して
切手を貼って下さい。

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

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

東京都新宿区信濃町三五
慶應義塾大学医学部生理学教室
第77回 日本生理学会大会本部

1608582

東京都新宿区信濃町三五
慶應義塾大学医学部生理学教室
第77回 日本生理学会大会本部

1608582

連絡者名:

email:

分類番号:

演題番号:

抄録記入用紙

ローマ字氏名

- ファミリーネームを先に、続いて名前のイニシャルを記入してください。
(例: KIKUCHI, S.)
- First Author をトップにしてください。

抄録記入上の注意

- 裏面の抄録印字例を参考にして下さい。
- 切り離さず、切取線以外で折り曲げないで下さい。

大会当日提出 (厳守)

Suggestions 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."

裏面に続く

裏面に続く

Regeneration of Axons after Spinal Cord Injury in Young Animals

KIKUCHI, S.¹ and KAWABATA, S.²

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8224; ²Department of Physiology, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa 920-8640, Japan

It has been reported that skin sympathetic nerve activity (SSNA) was recorded simultaneously from microelectrodes inserted in the peroneal and

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 abstracts and comment on them.

Charles Edwards

- テキスト量に応じてポイント・フォント・行送り等を適当に調整してください。
 - テキストは枠外にはみ出さないようにしてください。
 - 印字開始位置は必ず枠内の左上隅にしてください。
 - 別紙に印字のうえ張り付けていただいてもOKです。
- 見本のフォント：

● タイトル：Helvetica Bold

14ポイント/行送り16ポイント

● 著者名・所属：Helvetica Regular

11ポイント/13ポイント

● 本文：Times 10 ポイント/12ポイント

を使用しています。

● 幅110 mm, 天地148 mm

tibial nerves, and cutaneous blood flow and sweat rates in the dorsal foot and the sole were measured continuously. In some CNS pathways, however, convincing evidence has been presented for the occurrence of marked, functionally active regeneration after transection under favorable conditions. During wakefulness the flow rate ranged from a very high value to one almost equal to that during sleep. During wakefulness the flow rate ranged

臨時会員申込書			
ふりがな 会 員 名			
所属先名			
所 在 地	〒 —		
TEL		FAX	
有効期限	平成 12 年 3 月 27 日から 1 年		
大 会 名	第 77 回 日本生理学会大会		

日本生理学会入会申込書

ふりがな 氏 名			ローマ字 NAME	姓(Family Name), 名(Forename)			
年入会	生年月日 大・昭 年 月 日生	男 女	学 位	最終 学歴	大学	学部	年卒業
勤 務 先	名称(和文)			職 名		大学院 在学中 年修了	
	名称(英文)					TEL ()	
	所在地(和文) 〒					FAX ()	
	所在地(英文) 記入例・福岡県 FUKUOKA, 博多市 HAKATA … 郵便物の届く程度に (Postcode)			E-mail address			
自 宅	和文 〒 —					TEL	
	英文 JAPAN					FAX	
通信及び 雑誌送先	勤務先 自宅	専門分野		紹介評議員			

新規入会および臨時会員の申し込みをされる方へ

1. 上記の申込書に必要事項をご記入の上、日本生理学会事務局宛にお送り下さい。
会費（正会員8,000円、臨時会員4,000円）は、はさみ込みの郵便振込取扱票を使用し、送金して下さい。
2. 臨時会員の有効期間は、今回の大会の初日平成12年3月27日から1年間で、次の大会時には改めて申し込んで下さい。その期間内の地方会にも有効です。
但し、1年後の次の大会時には改めて申し込んで下さい。
この臨時会員の有効期限を、ご自身で銘記しておいて下さい。

郵便はがき

1130033

50円切手
を貼って
ください

日本生理学会 御中

布施ビル

東京都文京区本郷三十三十一十

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

郵便はがき

1130033

50円切手
を貼って
ください

日本生理学会 御中

布施ビル

東京都文京区本郷三十三十一十

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

目 次

第77回日本生理学大会案内（第2報）

〔巻頭言〕 大学の将来と日本生理学会の役割

（北海道大学医学部第一生理 本間 研一）…………… 247

第76回日本生理学会大会を省みて…………… 249

第76回日本生理学会大会記念写真…………… 253

INFORMATION

第15回 ^{13}C 医学応用研究会演題募集 …………… 255

CALENDAR

主な研究集会開催日程…………… 256

RECORDS

会員消息…………… 257

PROFILE

「平成10年度入澤記念 J J P 優秀論文賞受賞」(嶋 啓 節・丹 治 順) …………… 258

「持田澄子(東京医科大学助教授)の第19回猿橋賞受賞を祝して」(菅 原 美 子)…………… 259

総 説

小 山 な つ・横 田 敏 勝：侵害受容の系統発生…………… 261

実験技術講座

シリーズ「生理学者のための分子モニタリング技術講座」

鳥 光 慶 一・丹 羽 修：オンライン酵素センサーを用いた培養神経細胞より

放出されるグルタミン酸，アセチルコリン，GABA のリアルタイム測定 … 279

原 著

小 河 繁 彦・津 田 謹 輔・田 口 貞 善：AEC 阻害剤に対する脳卒中易発症

高血圧ラットの骨格筋線維の形態的・酵素化学的適応…………… 295

巻頭言

大学の将来と日本生理学会の役割

北海道大学医学部第一生理

本 間 研 一

昨今、生理学のあり方が日本生理学会を中心に議論され、この巻頭言にも話題として度々登場してきた。様々な問題が提起されているが、その背景は必ずしも単純ではなく、明らかに次元の異なる議論も包括されている。例えば、同じ生理学を話題にしても研究と教育ではかなりニアンスが異なるし、ましてや生理学会の活性化や生理学の呼称問題となると、関連はしていても同じ土俵では語れない。さらに、これらの問題は現在進行中の大学改革を抜きにしては考えられないが、これに関してはあまり議論がない。

衆知のごとく、平成の大学改革は教育や研究の「内在的必然性」や「理念」から出た自発的なものではなく、人口問題や経済問題から発した政策的側面が強い。競争原理の導入、「社会」への貢献、多様な教育形態などが強く叫ばれているのもこれと無関係ではなく、結局は限られた資源をどのように分配するか、分配した資源をいかに有効に活用するかの問題に尽きる。

問題の捉え方や対処の方法も立場によって一通りではない。現在、大学は、大学院を重点化し大学院教育を中心におく方向、学部教育を重視する方向、そしてその折衷的方向と分化しつつあるが、生理学教育や研究に対するスタンスも微妙に異なっている。例えば、大学院が重点化された大学では、学部生に対する基礎教育は生理学に係わらずコア部分にとどめ、教育の力点を大学院にシフトさせつつある。生理学の最先端は大学院で教育しようと。一方、学部教育を重視する大学では少人数教育やチュートリアル制を導入していく。これは、見方によれば大学の区別につながるものであるが、教育負担を役割分担で軽減しようという苦肉の策でもある。

重点化された大学の問題点は、卒業生の需要(就職口)が増えてないにも係わらず大学院定数が2倍近くに増加したこと、にもかかわらず教官数増はほとんど無いことである。また、自校の卒業生だけでは定員は埋まらず、他学部や他大学、あるいは社会人の入学が前提になっていることも重要なポイントである。大学院の定員は、教授1、助教授1、助手2の基本的な講座で8名である。その他、研究生や留学生、臨床教室からの派遣された大学院生などが加わると、おのずから研究内容や教育方法に制約が出てくる。マンツーマンによる従来型の研究方法ではもはや十分に対応できず、講義や実習を主体とした技術講習とその応用にシフトしていかざるを得ない状況も生まれるだろう。また修学の目的が必ずしも職業的研究者になることではなく、技術や学歴の取得、リフレッシュ教育など多様になり、それらの要望に答えるカリキュラムを用意しなくてはならなくなるかもしれない。ま

た、卒業後の進路も問題となる。研究職希望者のうち、自校で教官職を得ることのできるのはごく一部で、後は留学か学術振興会の特別研究員などで時間を稼ぐか、他に就職を求めるしかない。一方、学部教育に重点をおく大学では、後継者を育成することが益々困難になることが予想される。

この様な現状に加えて、医学部では卒後2年間の研修医の義務化問題があり、また大学の行政法人化後の将来像はまったく不透明である。この時期を乗り越えるには、生理学教育問題にしても後継者育成問題にしても、教室あるいは大学単独で対応することはかなり難しくなっており、複数の教室や大学が地域単位あるいは共同研究を通して、共同で生理学教育を行い、あるいは後継者を育てる工夫が必要になるかもしれない。これらの問題に関して、早急に生理学者のコンセンサスを確立し、その為に便宜をはかれる機関があるとすれば、それは日本生理学会以外ではないだろう。

第76回日本生理学会大会を省みて

— 生体の統合機能に注目 —



当番幹事代表 小坂 光 男(長崎大学・熱医研・環境生理)
 当 番 幹 事 佐藤 俊 英(長崎大学・歯・口腔生理)
 相 川 忠 臣(長崎大学・医・第一生理)
 松 田 好 弘(長崎大学・医・第二生理)

第76回日本生理学会が平成11年3月28～30日、長崎大学・文教キャンパスに於いて開催され、無事終了した。長崎では第10回大会(昭和6年)開催から実に68年振りの開催となった。今春は日本医学会総会(東京)の年でもあり、当初、第76回日本生理学会は東京又は関東地区との話もあったが、関東地区の大学から開催申し出がなく、長崎に決定した経緯がある。第76回大会の発表演題総数は970題、参加者も1,700名(会員納入者)で長崎としては大型の学術集会となった。特別招待講演：3題、一般演題総数：841(口頭発表315、ポスター発表526題)、公募シンポジウム：18題(演題数89題)、教育シンポジウム：

1題(演題数5題)、動物シンポジウム：1題(数演題)を基幹として、学会前々日の3月26日には医学分野の講師2名による長崎市民向け文化講演会の夕べ「生命を支えるからだの科学」—21世紀への提言—と、更に学会終了直後に英語によるサテライト・シンポジウム(4セッション、17演題)(Advances in Environmental Physiology)の二つのプログラムが盛り込まれている。以下、第76回大会概略を反省点も含めて、日程を追って記録に止めたい。

(1) 大会日程と会場について

大会日程を3月末日に決定したのは会場の都合であり、1,000題近い演題を2日半で消化できる適当な会場は、長崎では大学キャンパス以外に考えられず、したがって浜松・金沢大会と同様、大学の春休み期間の3月末日(28, 29, 30日)に決定した次第である。大会期間中及び終了4ヶ月間経った今日、大会日程や会場に関するコメントは会場がやや狭かった事と、暖房が無かった事以外特段の申し立てはなく、大会実行委員会としても安堵している。何よりも良かったことは大会初日、2日と天気恵まれ室外記念撮影も出来たこと。さらに会期中に会場内の混乱がなかった事は幸いであった。

(2) 学会抄録作成について

430ページに及ぶ抄録内容に目立った落丁、乱丁もなく、編集方式は第75回金沢大会に準じ、佐藤、岡田、宮本氏(長崎大学歯学部口腔生理)らに多大なる協力を頂いた。

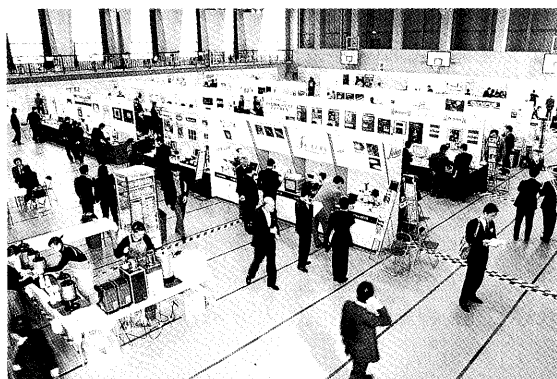
(3) 第76回大会プログラム日程の運行について

大略、前回の金沢大会に準じ、特別講演3題を除き、一般口頭発表は(315題) OHPを使用。OHPは人員の節約と会場内の照明の上で効果的であり、特



に苦情なく、順調に運行出来た事は幸せであった。

ポスター発表(526題)会場は機器展示(33社)と併設し総合体育館の1, 2階を使用, 多数の参加者を得て活発な自由討論があり, 極めて成功裡に運行できた事は大会実行委員会としても満足のゆく企画といえる。茲に, 東京の(株)文栄社及び長崎の(株)NBC興産に謝意を表したい。ポスター・セッションには司会とポスター・シンポジウムを割愛したが, その是非は大会日程と会場の状況に応じて判断すべきものである。



(4) グループ・ディナー, ホテル・アコモデーション等について

グループ・ディナー10個は期間中の27日(2個), 28日(1個), 29日(7個), 市内ホテルを利用して行われ, ディナー・スピーチや研究分野の関連事項報告など各グループ毎に, 趣向を凝らしたイベントが企画されていて, いずれも盛会であった。茲に(株)日本旅行長崎支店に謝意を表したい。また, 会期中の昼食は長崎大学生協食堂を利用, 休憩室, 書籍展示, 土産品コーナーについては学生部の施設をこれに当て夫々に日程, 会場を勘案して配慮した。



(5) 第76回大会の特別講演について

第76回大会では分子・細胞生物学, 応用生理学, 環境生理学分野の3講師に特別招待講演(特講)を依頼した。

(特講)Ⅰは東大(医)解剖学の広川信隆教授に細胞内のオルガネラを中心として, [細胞内の物質輸送の分子機構: 新しいモーター分子群 KIFs の分子細胞生物学] と題して細胞体から末梢(順行性)及びその反対方向(逆行性)の輸送に多種類の異なる膜小器官が異なった速度で輸送され, モーター蛋白と推定される膜小器官と微小器官との間の短い多種の架橋構造の発見に至る分子細胞生物学的手法を紹介してもらった。

(特講)Ⅱはドイツ Würzburg 大学(生理)の Stefan Silbernagl 教授に『Renal handling of albumin, oligopeptides and a peptide-like nephrotoxin』と題して, 腎臓の持つアルブミンやオリゴ・ペプチドの体外濾出を抑制するための強力な再吸収の機序や尿細管機能異常にみられる蛋白尿にペプチドやホルモン機能やメルカプトン酸産生の異常, ネフロンを持つ Ochatoxin A の様な毒物捕獲に関し, イオンやホルモンの物理化学的手法を駆使して解明した結果を話してもらった。

(特講)Ⅲはドイツのマックス・プランク研究所の W. G. ケルコフ生理学研究所の Eckhart Simon 教授に『Thermoregulation as a switchboard of autonomic control systems』と題して, 40年間の日本とドイツの環境生理学分野の共同研究から得られた膨大なる体温・体液調節研究成果から, 自律神経機能の中核・末梢の統合調節を絡めて話してもらった。各々の特別講演終了後会場内からは活発な質疑応答があり盛況であった。

(6) 第76回大会, 公募シンポジウム, 一般演題について考える事

次に, 公募方式によるシンポジウム(20題)に言及すると, 二, 三のシンポジウムの発表内容に時代の変化が感じられた。各省庁による意図的な研究費の重点配分によってプロジェクト研究テーマに変化が散見され, 従来型の生理学・薬理学は生体機能に焦点があり, 解剖学, 生化学は細胞の微小構築や分泌物質や結晶の追求といった区分の壁が取り払われ, 共同研究の道が拓かれている。



第76回大会の公募シンポジウムの中から二、三のテーマを紹介すると、

『脳による循環調節：分子から統合へ、統合から分子へ』

『中枢の伝達物質の生理機能：その調節と修飾機序について』

『新しい統合生理学研究法の開発応用とその有用性』

『第一次視覚シナプス可塑性研究の総合的アプローチ；LPT から機能再編まで』

『時計遺伝子とリズム発振機構』

などが時流を反映している。

これらのテーマは東西冷戦終結による戦略的科学技術の民間の科学研究分野への放出によって統合機能重視の傾向を反映しており、昨今の科学技術振興財団(JST)の基礎研究プロジェクトであるCREST(戦略的基礎研究推進事業)等の影響が色濃く出ている。とは言え、今回の一般演題(841題)を見る限り、その大半の発表が生理的応答の主経路の解明というよりも応答の修飾という域を脱しえず、生理学展開のためにブレイクスルーとなるようなインパクトの高い発表は極めて少ない(表参照)。特別講演・シンポジウムに見られる、中枢は統合機能、末梢は物質追求と言った研究動向は今しばらく続くであろうが、分子生物学を一方的に生理学に取り込む事にだけに専念するのでなく、逆に生理学が長年に亘って目標として来た生体統合機能の概念を分子生物学分野に吸収・融合してもらう努力が必要である。21世紀は生命・環境・情報科学が3本柱と言われているが、その分化、融合、調和のためには人間工学、環境工学、機械工学といったメカニックスの導入が必要となる。この事は、本年4月東京で開催された第

第76回日本生理学会大会

一般演題数一覧表

NO	分 類	口演	ポスター	合計
1	細胞・分子生理	35	57	92
2	膜輸送	8	5	13
3	心臓・循環	41	36	77
4	呼吸	9	18	27
5	血液	6	6	12
6	腎・体液	4	3	7
7	消化・吸収	4	5	9
8	筋	14	20	34
9	イオンチャンネル・リセプター	28	44	72
10	ニューロン・シナプス	38	57	95
11	感覚	29	42	71
12	運動機能	18	30	48
13	高次中枢機能	5	16	21
14	自律神経	14	27	41
15	行動・生体リズム	12	16	28
16	神経化学	7	13	20
17	内分泌	7	21	28
18	生殖	0	11	11
19	発生・成長・老化	0	12	12
20	栄養・代謝・体温	11	29	40
21	体力	6	8	14
22	環境	10	19	29
23	病態生理	9	23	32
24	その他：モデリング・研究法・歴史など	0	8	8
合 計		315	526	841

25回日本医学会総会の開会講演で伊藤正男先生(理化学研究所脳科学総合研究センター長)が『21世紀に向けたパラダイムを示唆する』—医学の新たな枠組みを求めて—と題して話されている内容と基本的な考え方において大きな相違はあるまい。大会会場内での各セッションの活発な討議によって実のある学会となったことに対し関係各位にこの場を借りて心より謝意を表する次第である。

(付)

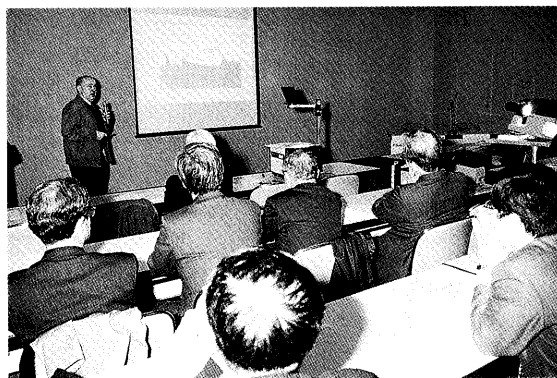
(7) 公開文化講演会及び第76回大会サテライト・シンポジウムについて

第76回大会のイベントとして生理学情報の公開を企画し【生命を支えるからだの科学】—21世紀への提言—と題して大会の前々日の26日(金)夕刻、文教キャンパス・中部講堂で開催し、講師の伊藤正男先生(東大名誉教授)には脳を知る—脳の世紀に向け



て一、土山秀夫(長崎大名誉教授)には生命力の未来—21世紀の医学に求めるもの—について講話して頂いた。会場には700名の聴講者が集まり会場内から幾多の質問もあり、極めて盛況であった。

第76回大会サテライトシンポジウム(Advances in Environmental Physiology)は大会終了の3月30日(火)



午後から31日(水)の午前に亘って Body Fluid-, Immune-, and Thermal-Regulation に関する17題の発表があり、医学部ポンペ会館に国内外の150名の参加者を得て極めて盛況であった事を付記する。

(以上)

第76回日本生理学会大会

会場 総合受付

会期 平成11年3月28日 29日 30日 火

第76回日本生理学会大会

A会場 中部講堂

敬信敬和・敬文敬和敬和



第76回 日本生理学会大会

平成11年3月28日～30日 於 長崎大学

INFORMATION

第15回 ^{13}C 医学応用研究会演題募集

The Society for the Medical Application of Carbon Thirteen

日時：平成11年11月13日(土)
午前10時から午後5時

場所：明治薬科大学 講義室
〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1
(西武池袋線秋津駅北口下車徒歩10分、
JR 武蔵野線新秋津駅下車徒歩15分：正
門からおはいり下さい。タクシーご利用
の方は一つ手前の西武池袋線清瀬駅又は
JR 武蔵野線新秋津駅から御利用下さい：
東門からお入り下さい)

演題締切：平成11年9月11日(土) 必着

^{13}C 標識化合物の in vivo, in vitro 医学応用に
関する演題を広く応募いたします。

なお、会員層を広げるため MRI や ^{15}N 安定同
位体を用いた研究も含めたいと思いますので、こ
れらについての応募も歓迎致します。今回は、下
記のプログラムも予定しています。

特別演題：「 ^{13}C 標識化合物を利用した生合成」

Professor A. I. Scott, Dept. of Chemistry, Texas
A & M University, U. S. A.

シンポジウム：「 ^{13}C 標識化合物の現状と展望」
(仮題、指定)

[応募要領]

1. 応募者は、同封の抄録用原稿用紙に演題名、演
者名、共同演者名、所属及び発表内容の要約を記
載方法に従ってタイプして下さい。
2. 抄録原稿およびそのコピー1部に、演題申込票
を添えて下記の演題送付先へお送り下さい。

3. 発表は会員に限ります。未入会の方は入会手続
きを日本学会事務センター

(〒113-0021 東京都文京区本駒込5-6-9, TEL
03-5814-5810)でおとりになるか、発表会臨時
会員におなり下さい。発表会臨時会員の場合は、
下記事務局で連絡をおとり下さい。

4. 発表内容は ^{13}C 医学応用研究会会誌に掲載い
たしますので、研究会当日に原稿(所定の原稿用
紙)を提出して頂きます。

詳しい記載方法については、演者に直接御連絡いた
します。

5. 研究発表の1題の講演時間は10分、討論時間は
5分の予定です。

6. 研究会参加費は、3,000円(非会員4,000円)です。
(事務局：192-8577 東京都八王子市丹木町
1-236 創価大学生命科学研究所内 TEL &
FAX 0426-91-9382, 担当 金松)

なお、研究会終了後、懇親会(明治薬科大学・学
生食堂)を予定しておりますので、皆様の御参加を
お待ちしております。(懇親会費2,000円)

発表会に関する問い合わせ：

〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1

および演題送付先：

明治薬科大学・薬品化学教室

第15回 ^{13}C 医学応用研究会

当番幹事 梶原正宏

TEL：0424-95-8774, FAX：0424-95-7458

E-mail：kajiwara@my-pharm. ac. jp

CALENDAR

主な研究集会開催日程

開催日 (演題締切)	名 称	会 場	連 絡 先
99. 8. 3- 5	第16回バイオメカニズム・シンポジウム	長野：ホテルタングラム (長野県上水内郡 信濃町古海)	東大院理学系 人類学教室 木村 ☎03-3812-2111(4490) FAX: 03-3818-7547 URL: http://www.tmig.or.jp/kinelab/biomech.html
99. 8.24-28	第1回ナトリウム依存性輸送蛋白質およびイオンチャネルの調節と疾病に関する国際会議	静岡：静岡県コンベンションアーツセンター(Gran Ship)	静岡県立大 薬 高木, 原田 ☎054-264-5670 FAX: 054-264-5672 E-mail: suketa@ys7.u-shizuoka-ken.ac.jp URL: http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~icsdt/
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	第1回 ICSDT 国際会議(第1回ナトリウム依存性輸送蛋白質およびイオンチャネルの調節と疾病に関する国際会議)	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
99. 8.27	文部省科研費補助金・特定領域研究(B) 公開シンポジウム「グリア細胞による神経伝達調節機構の解明」	札幌：北海道大学 医学部臨床講堂	生理研 神経情報 岩崎・池中 ☎0564-55-7842 E-mail: glia@nips.ac.jp URL: http://www.nips.ac.jp/~ikenaka/sympo.html
99. 9.17-18	第19回日本眼薬理学会・第12回国際眼研究会議(日本部会)合同会議	広島：広仁会館(広島大学医学部内)	広島大 医 眼科 正化(しょうげ) ☎082-257-5247 FAX: 082-257-5249
99. 9.17	千里ライフサイエンス技術講習会 第21回「蛍光偏光分析技術」	豊中：ライフホール(千里ライフサイエンスセンタービル)	千里ライフサイエンス振興財団 技術講習会係 ☎06-6873-2001 FAX: 06-6873-2002 E-mail: senriisf@commercecity.or.jp URL: http://www.commercecity.or.jp/senri_lsf
99. 9.28 (99. 7.31)	第15回疲労研究会	熊本：熊本ホテルキャッスル	聖マリアンナ医大 第二生理 ☎ & FAX: 044-977-3915
99.10. 3- 6	1 st International Congress on VASCULAR DEMENTIA	GENEVA, SWITZERLAND	URL: http://www.kenes.com/vascular
99.11. 5 (99. 8.31)	第51回日本生理学会中国四国地方会	山口：山口大学医学部霜仁会館	山口大 医 生理 ☎0836-22-2209 FAX: 0836-22-2348 E-mail: mizukami@po.cc.yam
99.11. 6 (99. 8.15)	第4回グリア研究会	仙台：フォレスト仙台(宮城教育会館)	東北大 医 神経内科 加藤 ☎022-717-7189 FAX: 022-717-7192 E-mail: glia4@neurol.med.tohoku.ac.jp
99.11.13 (99. 9.11)	第15回 ¹³ C 医学応用研究会	東京：明治薬科大学講義室	明治薬科大 薬品化学 梶原 ☎0424-95-8774 FAX: 0424-95-7458 E-mail: kajiwara@my-pharm.ac.jp
00. 3.27-29 (99.11. 6)	第77回日本生理学会大会	日吉：慶應大学日吉キャンパス	慶應大 医 生理 E-mail: physiol77@physiol.med.keio.ac.jp

* INFORMATION と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送りください。

RECORDS

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
伊 藤 寛 志	(株)はくやく	011-280-1031・011-209-0989	
入 来 篤 史	東京医科歯科大学 大学院 顎顔面生理	03-5803-5852・03-5803-0186	iriki.phys@dent.tmd.ac.jp
加 藤 誠	郵政省 通信総合研究所 関西支所 知覚機構研究室 脳機能研		
講 武 芳 英	名古屋大学 医学部 保健学科 理学療法専攻	052-719-1348・052-719-1348	
高 橋 祐 次	科研製薬株式会社 開発研究所安全性研究所	054-635-2939・054-635-8940	rhodem@xc4.so-net.ne.jp
坪 川 涼 子	理化学研究所 脳科学研究センター 神経構築研究チーム	048-462-1111・048-462-4698	ryoko-tsubokawa@brain.riken.go.jp

PROFILE

「平成10年度入澤記念 J J P 優秀論文賞受賞」

日本生理学会では J J P の内容の充実と若手生理学研究者の育成を目的とし、永年 J J P の編集委員長として本誌の発展に尽くされた故入澤宏教授を記念して「日本生理学会入澤記念 J J P 優秀論文賞」を設立し毎年顕彰を行っております。本年度の入澤賞には東北大学医学部の嶋啓節・丹治順博士の論文が選ばれ、総会で表彰式が行われました。著者からその内容を紹介していただきます。(編集部)

補足運動野および体性感覚野からの入力によりサル一次運動野で誘発される
ニューロン応答における NMDA 及び非 NMDA 受容体の関与：
運動課題遂行時の細胞活動研究



嶋 啓 節・丹 治 順
(東北大学 医学部 生体システム生理学)

グルタミン酸リセプターの一つである NMDA 型リセプターは脳の可塑性あるいは記憶・学習などとの関係で注目されてきたが、しかし大脳における興奮性シナプス伝達にも関与している。それならば大脳運動野の生理的な機能において、NMDA 型と非 NMDA 型リセプターはそれぞれの程度に関与するのか、またそのいずれかが優位となる機能的側面はあるのか、もしあるとすればそれは皮質間のどの入力経路に依存するか。これらの疑問に答えるために、訓練された運動遂行中のサル一次運動野の細胞活動を解析し、課題遂行における活動特性と電気刺激による皮質間入力応答が、それぞれ特異的リセプターアゴニストとアンタゴニスト投与により如何に変化するかを解析した。

細胞活動の記録および薬物の局所注入には多連ガラス管微小電極を用い、薬物の注入はイオン泳動法にて行った。APV および CNQX をそれぞれ NMDA および非 NMDA アンタゴニストとして用いた。皮質の電気刺激は慢性的に埋め込んだ刺激電極によって行った。

一次運動野から運動課題遂行に関連した活動を有し、かつ補足運動野および一次体性感覚野のいずれか一方あるいは両方からの入力応答を示す細胞を109個記録した。一次体性感覚野刺激によって短潜時の興奮反応を示す細胞の大多数(73%)においてそ



の反応は CNQX で抑制されたが、APV と CNQX の両方によって抑制されるものは少なく(10%)、APV のみで抑制されるものは認められなかった。これに対し、補足運動野入力により皮質間反応を示す細胞については、半数以上の細胞(56%)では APV でその興奮反応が抑制されたが、CNQX のみで抑制が見られた細胞は少数(16%)であった。一次体性感覚野からの皮質間入力を有する細胞は運動遂行時に活動を示すものが多く、補足運動野からの入力をもつ細胞は実際の運動に先行する予期的準備活動を示すものが多かった。細胞の課題関連活動および皮質間入力応答に対する APV および CNQX の

効果には平行関係が認められた。

この結果、いずれのリセプターも運動課題遂行に伴う活動および電気刺激で誘発される皮質間入力応答に関与してはいるが、NMDA 型リセプターの関与は運動の予期的準備活動を示す細胞に対して、し

かも補足運動野入力に対して相対的に強く、他方運動関連活動および体性感覚野入力応答には非NMDA 型リセプターの関与がより強いことが解った。

持田澄子博士(東京医科大学助教授)の第19回猿橋賞受賞を祝して

帝京大学医学部生理学講座・生理学女性研究者の会 菅原美子

科学分野で優れた研究業績を挙げた女性科学者に贈られる1999年度の「女性科学者に明るい未来をの会・猿橋賞」は、東京医科大学生理学第一講座の持田澄子助教授に贈呈された。受賞研究は「神経伝達物質の放出機構の研究」である。5月29日、東京霞ヶ関の東海大学交友会館で行われた贈呈式の模様も交えて、持田澄子博士の研究業績と受賞に至るまでの研究の歩みを紹介する。

神経から神経にまた筋肉に情報が伝達される時の現象は、多くの生理学研究者を引きつけるホットな大テーマである。持田さんが取り組んでいるのは、伝達物質が放出されるときそこに関与するタンパク質及びカルシウムイオンの働きを明らかにすることである。優れて独創性と評価された培養交感神経細胞のシナプスを実験モデルとし、ボツリヌス毒素の作用機序、筋の収縮タンパク質であるミオシン、カルシウム結合タンパク質であるシナプス小胞のシナプトタグミン、Doc 2 とシナプス前膜の Munc 13 など、シナプス前神経終末からの伝達物質放出を制御するカルシウムイオンと結合あるいはカルシウムイオンによって調節を受ける内在性タンパク質の機能を明らかにした。贈呈式には共同研究者を含めた生理学関係者も多く参列し、名古屋大学医学部第一生理学教室の久場健司教授の座長のもと受賞記念講演が行われた。イラストを交えたスライドはわかりやすく、分野の異なる参列者にも深い感銘を与えた。

猿橋賞受賞のきっかけとなったシナプス研究は、1975年東京医科大学生理学第一講座(登坂恒夫教授)に職を得たことに始まる。「ウサギ上頸神経節におけるドパミン受容体の性質」で1982年に学位取得後、カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部 B. Libet 教授のもとに留学(1982~1984)、ラット・ウ



サギ上頸神経節における緩徐シナプス電位の長期増強(Lnog-term enhancement)は、生理的条件刺激によって hetero-synaptic に誘発されることを示した。帰国後は上記 LTE がドパミン(D1)受容体を介し、cAMP 増加を伴う現象であり、Ca/カルモデュリンが関与することを示した。

さらにウサギ上頸神経節における緩徐シナプス電位 Slow EPSP, Slow I PSP の受容体を薬理的に M1 と M2 に分類した。また M2 ムスカリン受容体と細胞内伝達系の関与も明らかにした。続いてフランス CNRS の L. Tauc 博士の研究室の留学(1988~1990)、破傷風・ボツリヌス神経毒の伝達物質放出阻害の活性部位を同定した。帰国後(1991年~)は培養で2つの上頸神経節細胞間に形成されるシナプスから同時記録を行い、カルシウムイオンに調節される内在性タンパク質による伝達物質放出の制御を研究、これが今回の猿橋賞受賞へと繋がっている。

贈呈式後のパーティの祝辞の中で、恩師の小林春雄教授は「才能は育てられるものでなく見いだされ

るものである」と述べられて持田さんの研鑽えられた。しかし現在の講座制の枠の中では、時として自身の研究テーマを断続することも困難となる状況があり、指導する人や共同研究者の的確な助言や協力、ご自身のチャンスを最大限に活かす研鑽なくしては今回の受賞はなし得ないことと推察される。「いろいろな人に技術や知識を教えてもらった。今度は若い人たちに私の知識を伝えたい」と持田さんは受賞の喜びを語っている。多くの女性研究者が持田さんに続いて才能を開花させることを願ってやまない。

終わりに猿橋賞について触れておきたい。猿橋賞は猿橋勝子博士が私財を投じて女性研究者の研究への励みと女性科学者の学問的評価を高めることを願って設けられたもので、1981年に第一回猿橋賞を

太田朋子博士(国立遺伝学研究所客員教授)に授与している。受賞者は物理・化学・生物・地学・数学と自然科学の広い分野に及び、医学関係では、持田さんが2人目の受賞者である。「医学部からの受賞は初めてなので今後の活躍を大いに期待している」との猿橋先生からのお言葉である。受賞者の中からは米沢富美子博士(慶応義塾大学理工学部)と石田瑞穂博士(防災科学技術研究所)の2人の学会長も生まれており、女性科学者の賞としてはもっとも権威ある賞として女性科学者を勇気づけている。持田さんをこれまで様々な局面で支援してくださった方々とともに、今回の受賞の喜びを分かち合いたいと思います。

侵 害 受 容 の 系 統 発 生

小 山 な つ・横 田 敏 勝

(滋賀医科大学 生理学第一講座)

要 旨

動物は個体の生存を脅かす環境におかれると、それに対応して反応する。ゾウリムシにも防御反応の起源を思わせる回避行動や逃避行動がみられる。神経系の発達に伴い、侵害刺激のみが防御反応を引き起こすようになる。ヒルには、非侵害受容ニューロンと侵害受容ニューロンの分化がみられる。クモではヒトで発痛作用をもつ昆虫の毒素が防御行動を起こすが、ブラジキニンはこの行動を引き起こさない。侵害刺激によって引き起こされる防御反応の心理的付属物である痛みを思わせる行動はタコやカエルでみられる。侵害受容感覚の発達に伴い、逆に生体の防御行動を抑制する機構も発達した。防御行動を抑制する物質として、線虫 (*C. elegans*) ではセロトニン、節足動物ではモルヒネ、アメフラシではエンケファリンに類縁の FMRF などが報告されている。限られた種における侵害受容行動および抗侵害受容についてまとめたが、詳細については今後の研究が待たれる。

キーワード：系統発生、侵害受容、痛み、防御反応

痛みを研究するための動物実験に、その目的に応じてできるだけ下等な動物を使うのが好ましいと言われている。本稿では、この要望に応える立場から、動物の進化の過程で獲得した侵害受容反応とこの反応を制御する機構の系統発生についてのこれまでの研究報告をまとめ、考察を加えようと思う。

Sherrington [1] は「侵害受容」という概念を導入することによって、測定可能な刺激を手掛かりにした動物実験による疼痛研究への道を開いた。進化とともに生体は好ましくない環境刺激に対して、生体内で防御する機構として免疫系を進化させてきた。また外界からの危害に対処するために、神経系を発達させ、刺激を感受する仕組みと、生存を脅かす外来刺激を回避する行動を進化させた。「侵害受容反応」はその一つであって、侵害刺激を感知する受容器(侵害受容器)と、何らかの反応を起こさせる効果器を必要とする。侵害受容器は、侵害刺激を選択して反応する。効果器は侵害受容器からの入力に反応し、その橋渡しをする「反応決定過程」が別に存在する。侵害受容反応は脊椎動物だけに起こるものではなく、無脊椎動物から受け継いだものである。

ヒト以外の動物の侵害受容行動の研究では、

姿勢の変化、運動さらに発声を観察する。しかし動物の行動を客観的に解釈するのは難しい。それでヒトの経験をもとにした解釈が行われることが多い。また動物行動の研究者の中には「侵害受容」を「痛み」と同等なものとしなしている人が多い。しかし両者は必ずしも一致しない。国際疼痛学会 (IASP) はヒトの痛みを「組織損傷、あるいは長く続く組織損傷を起こさせる侵害刺激に伴って起きる不快な感覚的および情動的体験、もしくはこのような損傷に関連した言葉を使って表現される同様の体験」と定義した[2]。この定義の後半の部分は侵害刺激がないのに起こる心因性疼痛を考慮してつけ加えられた。痛みは極めて主観的で、個人的な体験である。痛みを訴えるときに使う言葉は、各人が幼い時期に損傷を受けたときの体験を通じて学習したものである。IASP の痛みの定義に準じて、Zimmerman [3] は動物の痛みを「(1)防御運動や植物性機能の反応を誘発し、(2)回避行動を学習させ、(3)社会行動を含めた種に特異な行動を修飾する実質的あるいは潜在的組織傷害によって引き起こされる嫌な感覚体験」と定義した。

動物は進化の各段階で、物理的、化学的な直接刺激、あるいは外敵の攻撃などに対して、遣

伝的にプログラムされた定型的反応で対応する。動物の行動パターンの中には、それぞれの種に特異的に、あるいは種の中でも環境に適応した個体群の中で発達したものもあり、ヒトの行動と似ていても、意味するものは異なることがある。また自然環境下における行動と、実験室での動物の意味するものが異なる可能性もあって、動物の行動の解釈に様々な問題点が存在する。

I. 動物の分類と神経系の系統発生

かつてすべての生物は「植物」と「動物」に分けられていたが、Whittaker は「五界説」という新しい分類法を提案した。その後、Margulis によって一部改編された[4]。五界というのはバクテリアの仲間である「原核生物界」・

単細胞真核生物からなる「原生生物界」・植物の中で独立栄養を営まない「菌界」・「植物界」・「動物界」である。「動物界」(図1)は「原生生物界」の中の、かつて原生動物と分類されていた生物から誕生した多細胞動物である。原生動物は単細胞であるというだけで一まとめにされたものでかなり雑多なものが含まれている。原生動物が集合・組織化されて多細胞動物が進化した。単細胞から多細胞体制に進化する過程で、個体としての統一的な運動を行うために、細胞間の情報交換が必要となる。海綿動物は、最も初期に出現した多細胞体制の動物であるが、組織化の程度は低い。刺胞動物になって、感覚細胞および筋肉細胞と、さらにこれらを連絡する神経細胞の原型となる細胞がみられるようになった。海綿動物や刺胞動物では、海底に

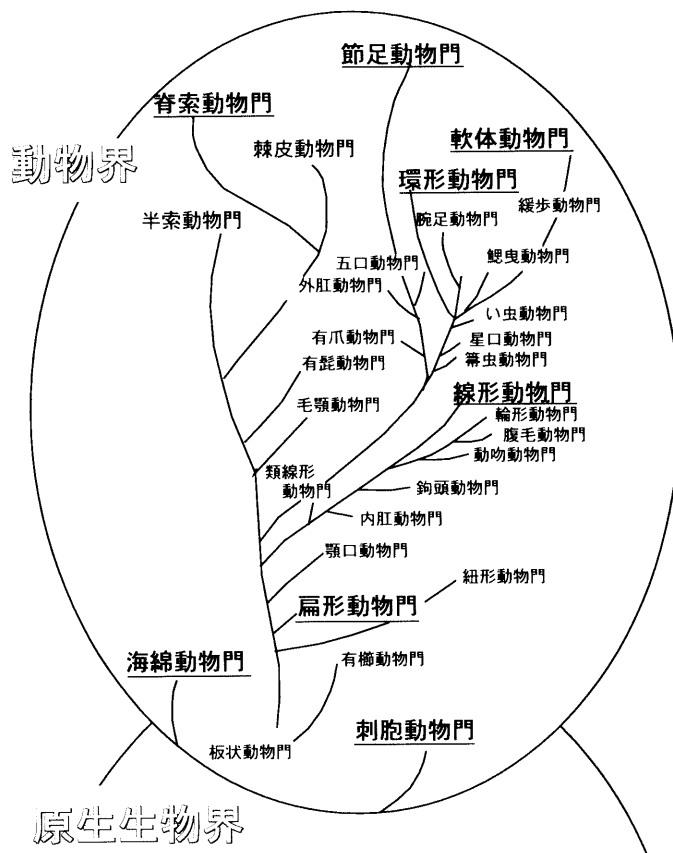


図1. 動物界の系統樹 下線は本文中でふれたもの。(文献[4]から改変.)

着床して餌がやってくるのを待つという受動的な戦略をとるものが多く、放射相称の体制をとっている。しかし前後軸を備え、高い運動性を持つ左右相称の体制をとる方が有利となる。左右相称の動物では、外部からの信号を最初に受け取る体の前方に、感覚器や神経系が集中する。左右相称性を採用した進化の主流は、その出発点で大きく2つのグループ、すなわち旧口動物と新口動物に分かれ、さらに体腔の違いなどによってこれまでに分類されてきたような動物に分かれた。

多細胞動物の体制の進化は、体のサイズの大規模化の歴史である。体の大型化によって、捕食される危険性が減るだけでなく、より複雑・高度な構造を作ることが可能となり、感覚器や効果器も生まれた。それに伴って、感覚情報を処理して運動へと変換するためのニューロンがより多く必要になり、神経系も大きくなった。また、より複雑・精巧な情報処理を行うために、ニューロン同士の連絡がより密接になる必要が生じた。ニューロンが1ヶ所に集中すれば、軸索を長く伸ばさなくてもすむので、より経済的となる。こうして刺激を最初に受け取る頭端

部に神経細胞の集中化が起こった。

Ⅱ. 原生生物界

PROTISTA (PROTISTA, ギリシャ語 *protos* きわめて初期に, *kitistos* 設置するの意) 一般に知られている原生動物はアメーバ, ゾウリムシ, ケイソウ, マラリア原虫などである。原生動物は神経系を持たないが、環境からの情報を受け取り、化学物質にひかれて集まったり、これから逃れたりする走化性、光に应答する走光性、熱に反応して動く走熱性、さらに磁場を感じて泳ぐ走磁性などの運動がみられる。

原生動物は一般に生存をおびやかす環境刺激にさらされると、移動速度を変えたり(加速,あるいは減速), 運動の方向や体の形状を変えたりする。遊泳しているゾウリムシが障害物に突き当たると、繊毛打の方向を変化させることにより、遊泳の方向を変える。これを Jennings は「回避反応 *avoiding reaction*」(図2 A)と定義した[5]。ゾウリムシの体の一部に機械刺激が加わると、その部位の機械受容カルシウムチャネルが開いて膜が脱分極する。脱分極によって繊毛膜にある電位依存性カルシウムチャ

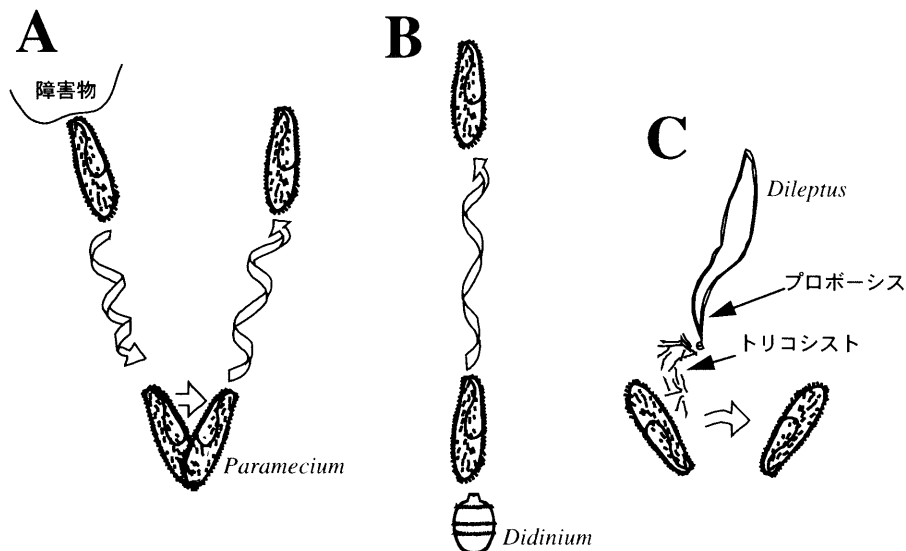


図2. ゾウリムシの行動 A:回避反応 B:逃走反応 C:トリコシストを出す防御反応 (A, Bは文献[6]から改変, Cは文献[7]に基づいて作図.)

ネルが開いて、カルシウムイオンが繊毛内に流入する。流入したカルシウムイオンが、繊毛打の方向を後退方向に切り替える。カルシウムイオンポンプの働きで流入したカルシウムイオンが排出されて、繊毛打の方向が復帰する。ところがゾウリムシが捕食者であるディディニウムに後ろから接触されると、遊泳速度を増す。これを内藤は「逃走反応 escaping response」(図2B)と呼んだ[6]。この逃走反応は種々の化学刺激、光刺激、温度刺激が加わったときにも起こる。単細胞生物であるゾウリムシに精巧な運動がみられるのは、隣接する繊毛が少しずつ位相のずれをもってリズムカルに有効に動いているからである。各々の繊毛の基部にキネトデスマル繊維が前方に向かって伸び、それが相互に繋がって大きなバンドルを形成している。これらの構造は筋系の起源に相当するものであろう。回避反応や逃走反応はステレオタイプであるが、原生動物にはさらに複雑な攻撃行動や防御行動がみられる。繊毛虫類の一種であるディレプタス *Dileptus margaritifer* は、体長 500~600 μm で、体の前方にあるプロボース(吻)と呼ばれる一本の長い突起(約 200 μm)を振り回しながら水中を泳いでいる。このプロボースが獲物に当たると、プロボースの腹側の膜の下からトキシシストという毒針を突き出して、獲物の細胞膜を貫通させ、獲物を麻痺させて口から飲み込んでしまう。同じ繊毛虫類のゾウリムシの中には捕食されてしまうものもあるが、ディレプタスの攻撃に抵抗して、捕食を逃れるものもある。捕食から逃れることができるゾウリムシの体にはトリコシスト(毛胞)と呼ばれる構造がある。トリコシストは口部域を除いた体全体に数千個存在する 3~4 μ の針のような小体であるが、通常は細胞膜直下にひそんでいる。ディレプタスのプロボースが体に当たった瞬間、ゾウリムシはプロボースがヒットした部分のトリコシストを放出して、遊泳して逃げてしまう。しかしディレプタスのプロボース以外の部分が当たってもトリコシストの放出は起こらない。トリコシストは放出時、

全長が 25~30 μ に伸張される。トリコシストは膜に囲まれた細胞器官で、伸張に先立ってトリコシストの膜と細胞膜の融合が起こることから、現在ではエキソサイトーシスのモデル系としても研究されている。トリコシストは、飽和ピクリン酸やタンニン酸などの化学的刺激、機械刺激および電気刺激などによっても放出される。しかし、トリコシストを放出できない突然変異体はディレプタスに捕食されてしまうことから、トリコシストが防御に役立っていることがわかる。トリコシストによる防御機能は、ヨツヒメゾウリムシ *Paramecium tetraurelia*、ゾウリムシ *P. caudatum* のほか *P. jenningsi*, *P. multimicronucleatum* で報告されている。[7,8](図2A)。原生動物のこのような逃避行動は防御反応の起源であろう。

Ⅲ. 動物界 Animalia

(ANIMALIA, ラテン語 *anima*, 呼吸, 精神の意)

A. 海綿動物門

Phylum PORIFERA (PORIFERA, ラテン語 *porus* 小さな穴, *ferre* もつ)カイメンは多細胞動物である後生動物の中で、最も単純な生物である。カイメンは襟細胞的な鞭毛虫類の群体から進化したと考えられている。多細胞で成りたっているが、それらの細胞は極めて緩い結合体で、単細胞動物が統合された群体の段階をあまり越えていない。淡水あるいは海水中の固い底質に付着し、一部の細胞が持つ鞭毛によって強力な水流を起こして、食物となる有機物を濾して食べる。群体状のカイメンはヒトが手で触れたり、傷害したり、水中から身体の一部を出したりすると、刺激された側の体を収縮させる。同様な反応は群体から一部を切り出してもみられる。この収縮は麻酔をかけたり、 Mg^{2+} 濃度を上げると消失する。また電気刺激で引き起こすこともできる。カイメンは組織系を構成する最も原始的な生物で、その反応の協調性は化学的な機構によって保たれているらしい。しかし、機械的に刺激したり、電気刺激しても、神経系を持たないので、反応は他の部位に伝わら

ず、統一性がない。ところが、トウナスカイメン *Tethya lyncurium* の場合は、体の一部を針でつつくと体全体が収縮する [9]。嫌悪反応 (aversive response) の原型が一部のカイメンですでに認められるわけである。

B. 刺胞動物門

Phylum CNIDARIA (CNIDARIA, ギリシャ語 *knide* イラクサ) 旧名腔腸動物門 Phylum COELENTERATA は刺胞動物門 Phylum CNIDARIA と有櫛動物門 Phylum CTENOPHORA に分けられた。刺胞動物の体はカイメンより少し高等な構造を持ち、三胚葉 (外胚葉, 内胚葉, その中間に中膠) から成り立っている。体は放射相称かあるいは二軸放射相称である。サンゴ, ヒドラ, イソギンチャク, クラゲなどが刺胞動物に属し, 着生性のポリプ型と浮遊性のクラゲ型の二つの主要な体型がある。

刺胞動物は動物界の中で最も単純な神経系を持ち, おそらく進化の過程で始めて神経系を獲得した動物と考えられる。神経細胞, 感覚細胞, 及び筋肉細胞が分化し, 個体としての統一性のとれた行動が可能である。神経系は散在神経系で, ニューロン同士が突起を伸ばして互いに連絡をとることにより, 神経網を形成している。中枢神経系の分化はまだみられない。神経網を形成するニューロンは感覚細胞と神経節細胞で, 両者とも 1 本の突起を持ち, 筋細胞や他のニューロンと化学シナプスや電気シナプスを形成する。自由遊泳するクラゲの神経系では中枢化への進化の痕跡がみられ, 触手の基部には特殊化した感覚器として, 光受容器と有機物と炭酸カルシウムでできた丸い粒が入った平衡胞とがある。クラゲ体の笠の周辺部には環状に配列したニューロンのネットワークである外側神経環と内側神経環があって, 光受容器からの信号が, 外側神経環のネットワークで統合・処理され, 内側神経環の運動ニューロンのネットワークに伝えられ, 遊泳のための筋肉を制御する。ネットワーク内をインパルスが伝導し, EPSP や IPSP も記録されている。

刺胞動物に好ましくない化学的, あるいは機械的刺激が加わると, 体を収縮して後退するのがみられ, 電気生理学的な反応も記録されている。群体系では好ましくない刺激から後退するような防御反応が統合されて伝播される。それらの反応の多くは緩徐で固定化されたものであり, 個体から切り出した断片でも, 無傷の動物全体と同じ様な反応が起こる。

ヒドラに餌を与えずにしばらく放置すると, 柄を伸ばして, 触手をさかんに動かすようになり, ついに付着している場所から移動する。ヒドラの触手には刺針のついた刺細胞があり, その中には猛毒が含まれる。獲物がヒドラの触手に触れると, 刺細胞は爆発的に開いて裏返しになり, 毒物が注射される。またヒドラに侵害作用をもつ 5 % の酢酸溶液を一滴たとしても同様の行動が見られる。群体性のヒドラでは, 上皮組織に伝導性があり, 群体全体を保護するために重要な役割を果たしている。

イソギンチャクの行動にはさらに多様性がみられる。イソギンチャクの中にはヤドカリに片利共生しているものがある。イソギンチャクは海底の底質やヤドカリの入っている巻き貝に扁平な足盤 (pedal disk) を吸盤のように使って付着している。イソギンチャクは共生関係になる動物が従属動物になる前に, 激しい攻撃をしかけたり, 深手を負わせる。ヤドカリと共生関係にあるイソギンチャクの一種の *Calliactis parasitica* は足盤を底質からヤドカリの入った巻き貝などへ移動させる貝殻登り行動を示す。またイソギンチャクの一種である *Calliactis polyps* はヤドカリの一種である *Dardanus gemmatus* に片利共生するが, *D. gemmatus* が *C. polypus* の体壁にアシやハサミを静かに刺すと, *C. polypus* の足盤が弛緩して, *C. polypus* は *D. gemmatus* から離れる。貝殻や底質から離れる行動は好ましくない機械的刺激や電気刺激によっても誘発される [10]。イソギンチャクの別の一種である *Stomphia coccinea* の遊泳行動は, 天敵である捕食者に関連した化学的刺激によって誘発される [11]。イソギンチャクが, 好

ましくない環境刺激に反応して比較的複雑な防御行動を示すことから、機能的侵害受容反応が発生したことが示唆される。

C. 扁形動物門

Phylum PLATYHELMINTHES (PLATYHELMINTHES, ギリシャ語 *platys* 扁平な, *helmis* 虫) 扁形動物は三胚葉性の左右相称動物の中では、体制が最も原始的な無体腔類の仲間である。肝臓ジストマのような吸虫類、サナダムシなどの条虫類と自由生活をするプラナリアなどの渦虫類が扁形動物に属している。体は名前が示すように扁平である。扁形動物が系統発生上重要な点は、動物の活動を協調させるための統合機能をもった中枢神経系ができたことである。体の前方部にニューロンが集中する中枢神経系が形成され、これから後方に走る数条の神経線維の束(縦走神経索)がある。縦走神経索は、直行する線維(横連合)によって結ばれて、立体的な梯子のような外観を示す神経系(オルソゴン神経系)となる。また特殊化した感覚器官(眼・平衡器官)を持っている。ペプチド作動性ニューロンのほかに、コリン作動性ニューロンやアミン作動性のニューロンが存在する。これらのニューロンが集中して、左右1対の脳神経節、および縦走神経索を形成する。

環境が誘発する電気生理学的反応および行動は再生の実験で知られる多岐腸類のプラナリアで研究されている。多岐腸類では腸がいくつかに分かれているが、肛門はないので、不消化物は咽頭から排泄される。プラナリアは好ましくない刺激から逃避するが、この行動は中枢神経系と末梢神経系を介して起こる。行動反応をもたらす刺激に対する慣れ(habituation)が中枢神経を介する反応と末梢神経を介する反応の両方で起きる[12]。自由生活形の扁形動物は、哺乳動物でみられる好ましくない環境刺激に対する反応の疼痛抑制系による変調(modulation)や、侵害受容行動と記述するのにふさわしい行動が進化のどの段階で出現したかを考えるのに役立つ研究材料である。

D. 線形動物門

Phylum NEMATODA (NEMATODA, ギリシャ語 *nema* 糸) 線形動物は左右対称で擬体腔をもつが、体は分節しない。線形動物門の線虫の一種である *Caenorhabditis elegans* は糸ミミズのような体形の動物で、土中の細菌を主食としている。体は透明で、生きたままノルマルスキー微分干涉顕微鏡で細胞を観察できる。受精後たった4回の分裂で成熟し、雌雄同体の成虫の体細胞は959個、雄は1031個で構成されており、302個のニューロンが神経系を構成している。完成された神経系は、頭部に集中している神経節と、腹部神経索からなる。感覚器官も頭部に集中し、18感覚子から構成されている。感覚子は、化学刺激を受容する2つのアンフィド感覚子と、機械刺激を受容する16感覚子からなる。感覚子を構成する感覚ニューロンは、介在ニューロンや運動ニューロンとともに、神経節を構成する。各神経節と腹部神経索から伸びた神経突起は、咽頭を取り囲む神経管を作る。*C. elegans* の発生初期に現れるQ神経芽細胞は左右対称に存在し、QL細胞、QR細胞と呼ばれる。孵化後まもなくQR細胞は前方、QL細胞は後方へ移動する。この移動方向を決定する遺伝子は *mab-5* である[13]。各Q細胞は1個の機械受容ニューロン、介在ニューロンおよび繊毛ニューロンとアポトーシスがプログラムされた2個の細胞に分裂する。機械刺激に反応しないミュータントの遺伝子を調べて18個の遺伝子が機械受容ニューロンへの分化に関与することがわかっている[14]。そのうち *lin-32* はQ細胞への分化に関与する[15]。その次の段階で機械受容ニューロンへの分化を方向づけるのは *unc-86* である。実際に機械受容ニューロンへの分化の鍵を握るとみられる転写因子の遺伝子が *mec-3* である[14]。*C. elegans* の鼻の腹側に触れると、頭部を背側に曲げる。また逆に背側に触刺激を与えると、頭部を腹側に曲げる。これらの頭部引っ込み行動は機械受容性感覚ニューロン IL1・OLQ と運動ニューロン RMD の単シナプスニューロン回路でコントロールさ

れている。セロトニン作用薬 CGS12066B やイミプラミン(セロトニン取り込み阻害剤)を投与すると頭部引っ込み行動は起こらないので、セロトニン作動性介在ニューロンがこの回路に抑制をかけている可能性が示唆された[16]。

E. 環形動物門

Phylum ANNELIDA (ANNELIDA, ラテン語 *annelus* 小さい環)環形動物は、体内に細胞で囲まれた腔所を形成し、また単位構造をくりかえす体節性の体制をとる。ミミズ、ゴカイやヒルなどが環形動物に属する。神経系は腹側を走行し(腹側神経索)、ニューロンが集中した体節神経節が各体節に1対ずつある。各神経節の間は横に連絡されて、なわ梯子のような外観を示す(梯子型神経節)。各々の神経節は、基本的に同一な構造を持ち、それぞれの体節を神経支配する。体の前方で食道下神経節を形成し、さら

に食道上神経節と連絡を取る。食道上神経節と食道下神経節と上下のもの間を結びつける左右一対の太くて、短い索状部を合わせたものが脳と考えられている。感覚器官は、特に多毛類で発達し、触覚、化学感覚、平衡感覚、視覚などにそれぞれ特殊化した器官がある。各体節の神経節が、それぞれの体節からの感覚情報を処理して、それぞれの体節の運動を制御するのに対して、食道上神経節は、体の前方からの感覚を処理して、体全体の協調的な運動を制御する。

川や沼に棲息するヒルはピンセットでつまんだり、ピンで刺すような侵害刺激を与えると、とぐろを巻いたり、体をねじ曲げたりする。ヒル *Hiruda medicinalis* には21個の体節がある。各体節神経節に14個の感覚ニューロンがあり、それらは3つのタイプに分類されている[17](図3)。6個は皮膚に軽く触れたときに反応し、(T細胞)、4個は圧刺激に反応し(P細胞)、4

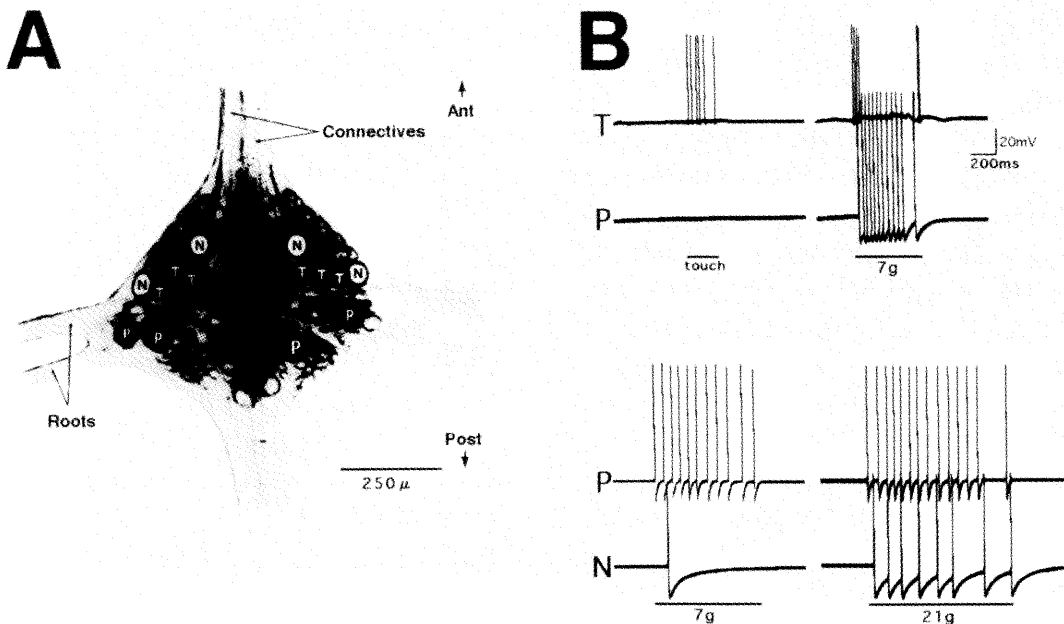


図3. ヒルの体節神経節のT, N, P細胞の分布と細胞内記録 A: T, P, N細胞の分布 B 上段: T, P細胞に自然刺激を加えたときの反応。皮膚に0.5g以下の軽い触刺激を加えると、T細胞だけに発火が起こる。7gの刺激を加えると、P細胞には持続的スパイク発射が起こるが、T細胞にはON-OFFの反応が見られる。下段: P, N細胞に自然刺激を加えたときの反応。7g刺激を加えると、P細胞だけに発火が起こる。21gの刺激を加えると、P, N細胞の両方に持続的スパイク発射が起こる。P細胞とN細胞は遅順応性ニューロンであり、T細胞は速順応性ニューロンである。(文献[17]から改変。)

個は強く圧迫する、強くつまむ、ピンで刺すなどの侵害刺激に反応する(N細胞)。N細胞は体表ばかりでなく、体節内部の侵害刺激にも反応する。しかし0℃から45℃までの温度刺激や酸・アルカリには反応しない[18,19]。

ミミズの一種である *Lumbricus terrestris* も好ましくない機械刺激に反応して引っ込め反応を示す。この引っ込め行動は段階的である。ミミズの上皮に神経細胞があって、この細胞がメチオニンエンケファリンとロイシンエンケファリンを含んでいる。拮抗薬ナロキソンを注射すると、引っ込め反応は起こらない。希釈したアルコールで麻酔すると、エンケファリンが枯渇し、引っ込め反応も消失する。エンケファリンが引っ込め反応に興奮性伝達物質として関与するとみられる[20]。

F. 節足動物門

Phylum ARTHROPODA (ARTHROPODA, ギリシャ語 *arthron* つぎ目, *podos* 足)節足動物にはエビ、カニの仲間である甲殻類や、クモ、昆虫などが含まれる。環形動物と共通の祖先から別れた節足動物の体制は、環形動物と同様の体制をとる。また、外骨格が非常に発達しているかわりに、裂体腔が縮小している。神経系の構造も基本的には環形動物と同じで、体の腹側を神経節の連鎖が走行する梯子型神経系である。ただし、高等になるほど神経の中樞化(集中化)が進んでいる。クモは肢が機械的に引っ張られたり、傷害されると、自分で肢を切断する自切行動を示す。ハタオリグモ(*Argiope aurantia* and *A. trigasciata*)の巣に毒をもつヒゲブトカメムシの一種 *Phymata fascicata* がかかり、この昆虫がハタオリグモの肢を刺すと、ハタオリグモは数秒以内に自分の前に肢を切断する。ハタオリグモは自切行動ができないでいると、毒が全身に回って死にいたる。ハタオリグモの自切行動は、ミツバチやスズメバチの毒のほか、ヒトに注射したとき痛みを誘発するセロトニン、ヒスタミン、ホスホリパーゼ A₂、メリチンなどによっても誘発される。メリチンは

ミツバチの毒に含まれる発痛物質で、アミノ酸残基26個からなるポリペプチドである。しかし、ヒトでは強力な発痛物質であるブラジキニンやアセチルコリンはクモの自切行動を引き起こさない[21]。カニもホットプレートの上に置くと、股関節と大転子の間で、足を切断して、刺激を避けようとする[22]。侵害刺激に対する逃避反射の一形態とみなされる防御自切は、扁形動物・環形動物・軟体動物・棘皮動物・節足動物など多くの無脊椎動物にみられるが、脊椎動物でもトカゲは尾の自切を行う。クモでみられる自切行動は、ラットが神経を切断された自分の肢をかんだり食べたりする行動よりもはるかに、ヒトの痛みの認知に関連したメカニズムを連想させる行動である。

アメリカ産ゴキブリ *Periplaneta americana* の幼虫の腹板の一側に刺激物質を一滴たらし、刺激された部位を同側の肢で引っかく、引っ掻き反射 *scratch reflex* が誘発される[23]。ゴキブリの引っ掻き反射は単鎖の酸、アルデヒド、ケトン、フェノール、キノンのほか、シロアリ *Nasutitermes exitiosus* のハタラキアリの分泌物でも誘発される。ハタラキアリが防御行動を起こすときの分泌物には α -ピネン、 β -ピネン、リモネンが含まれ、前2者が引っ掻き反射を誘発する。多くの昆虫は防御のための有害分泌物を産生する。一般に動物が捕食のために出す毒物は、獲物を不動化する。例えば優雅な昆虫と思われているゲンジホタルの幼虫も水中で光っているが、大変獰猛な肉食昆虫である。水中で餌であるカワニナを見つけると、すばやく近づいて、カワニナにかみつ、麻痺させる。その後口から消化液を出して口の外でカワニナの肉片を溶かし、その肉汁をすすする[24]。イモガイ科の *Conus magnus*, *C. geographus*, *C. striatus*, *C. tulipa* などが魚を捕食するときに出す毒素 ω -コノトキシンはN型Caチャネルブロッカーであり、神経筋接合部の興奮伝達を遮断する[25-27]。ところが、防御のための毒物の多くは、ヒトで発痛作用を持つことが証明されていて[28]、これらの毒物は襲いかかってくる動物の

“irritable response”を誘発する。ゴキブリの足引っかかり反射は irritable response の一種とみられ、この反射の潜時、持続時間、強度の測定は、他の昆虫が防御のために分泌するの毒素の効能のテストに利用されている。昆虫の毒素により用量依存性の反応が引き起こされ、ゴキブリの引っかかり反射は、侵害受容反応と呼ぶことができるだろう。

哺乳動物の侵害受容を抑制するモルヒネは、節足動物でも防御反射を抑制する。カマキリエビ *Squilla mantis* を機械刺激したときに体を屈げる防御反応は、モルヒネを注射すると消失し、モルヒネの作用はナロキソンで拮抗される[29]。

カマキリ *Stagmatoptera biocellata* は眼の前に鳥などの天敵が現れると、deimatic reaction; DR と呼ばれる威嚇行動を示す。この時触角を斜め後方に向け、口を大きく開けて、色づいた大顎を見せ、前胸部をテグミナに届く程持ち上げ、前肢を外側に開き、大腿部を曲げて黒い斑点のある部分を見せ、また羽を持ち広げ、腹部をねじって、色素帯を見せ、腹部を上下させてこすることによって鳴き、体全体を揺すりながら歩く。このような威嚇行動は侵害刺激とみられる電撃刺激を体壁に与えても誘発される。この行動はモルヒネで用量依存性に抑制され、モルヒネの抑制作用はナロキソンで拮抗される[30]。

ハチの防御といえば、刺すことがすぐ連想されるが、「刺すという行動」と「刺す反射行動」とは異なる。お花畑でミツバチに出くわしても、刺されることはまずない。ミツバチは自分の身を守るための「刺す反射行動」を起こさない。積極的な攻撃行動としての「刺すという行動」は、彼らの生活の中心点である巣が襲われたときに限られる。巣分かれ中のミツバチの大集団の中にヒトが入っても全く刺されることはない。ミツバチの刺す行動は巣を守るためのものであり、個体を守るものではない。一定の接触刺激が加えられれば、ハチは反射的に刺す。しかしたとえば一匹のハタラクチバチをとって、指

で押さえると、ほとんど自動的に針を出す。この反射は頭をとっても、腹だけにしても、あるいは針とその付属している毒腺、筋肉などだけでも起こる。ミツバチの針には、釣り針のような逆鉤がついているので、ヒトを刺すと針はちぎれ、その結果ミツバチも死ぬ。ところがこの個体の死を招く行動の奥に、驚くべき適応が潜んでいる。針とともに針を動かす筋肉、それに指令を発する神経球も一緒に残る。神経球が機能を失うまで、針は毒液を出し続ける。ちぎれて露出した内臓表面から、イソアミル・アセテートが揮発する。その匂いが他のハチを興奮させ、攻撃に駆り立てる。数万の個体をかかえるコロニーにとって数百のハチが死んでも、それほど重大ではない。このようにハチはヒトとは異なる方向へ適応の道を見出した。しかし10万種以上確認されているハチの中で、刺すハチは2割以下にすぎず、その中でも激痛を与える種はその1割足らずである。蜜を飲み続けているミツバチの腹を鋭いハサミで切り落としても何事もなかったように蜜を飲み続ける。ハチは痛みを感じないとされている[31]。ところが、アフリカ産ミツバチ *Apis mellifera adansonii* に電撃刺激を加えると、「刺す反射行動」を示す。この行動はモルヒネを中胸部の腹盤と足の間の膜から注入すると抑制され、ナロキソンがモルヒネによる抑制に拮抗する。しかしモルヒネの有効量は他の動物における有効量よりはるかに高い。またメチオニンエンケファリン、ロイシンエンケファリン、キョウトルフィン「刺す反射行動」を抑制しない[32]。

G. 軟体動物門

Phylum MOLLUSCA (MOLLUSCA, ラテン語 *molluscus* 柔らかい) 無脊椎動物の最も複雑な神経系は軟体動物でみられる。陸生のカタツムリの一種である *Cepaea nemoralis* を40℃に加熱した金属板の上に置くと、5～10秒の後、伸びた足の前方を持ち上げる[33]。 *Cepaea nemoralis* の生息地はこれほど高温にならないので、この足持ち上げ反応は自然にみること

はない。齧歯類を50~55℃の加熱した金属板に載せると、すばやく足を持ち上げたり、金属板から逃げようとする。これを熱板試験(hot plate test)と呼んでいるが、カタツムリの反応はその原型のように見える。さらに蝸牛の足の持ち上げ反応は低用量のオピエートに影響される。モルヒネを処置した蝸牛では、足の持ち上げ反応の潜時が延長する。潜時の延長をもたらすモルヒネの用量は哺乳動物の場合よりも少量である。ナロキソンは鎮痛薬を投与した時の反応潜時の延長に拮抗する。モルヒネを投与せずにその拮抗物質であるナロキソンを投与すると、潜時は短縮する。この実験結果は内因性オピオイドペプチドが、この反応を抑制していることを示唆する。モルヒネを毎日1回ずつ投与すると、5~7日後には、モルヒネが効かなくなる[33,34]。これは哺乳動物でみられるモルヒネ耐性の発現と同じである。カタツムリの侵害受容反応は遺伝的調節を受けたもので、動物の適応にも関係している。カタツムリは遺伝的および形態的に大変多様であり、微生物域の気候によって、貝の巻き方に多様性がみられる。カタツムリの貝の巻き方の異なる個体群間で、侵害受容反応の潜時は異なる。これは微生物域におけるカタツムリの温度の嗜好と関係がある。侵害受容反応の測定では生態学のおよび環境的要因を考慮しなければならない。

海産のアメフラシの一種の *Aplysia californica* に、哺乳類と類似した侵害受容反応がみられる。アメフラシの体に機械的あるいは電気的な侵害刺激を与えると、体の一部を引っ込める反応、粘液の分泌、水管と鰓を引っ込める反応、インクとオパリン(乳汁)の放出、逃避運動や呼吸ポンプ反応など、種々の防御反応を示す。アメフラシの尾、側足(parapodia)、足の広い部分、体壁などのそれぞれを神経支配する機械受容性の求心性ニューロン(VC)が存在する。加圧を漸増すると、これらの細胞は、圧刺激の増加に伴って、スパイク発射を増加し、組織が傷害される刺激強度で、最大の反応が起こる。これらの反応パターンは哺乳類の侵害受容器を同定す

るための古典的な実験でみられるものと同じである。アメフラシの尾に侵害刺激を与えると、鰓と水管の激しい引っ込め反射がみられる。水管に触れてから、尾に侵害刺激を与えることを反復すると、水管に触れたときにみられる弱い引っ込め反射が著しく増強する。この現象は古典的条件反射の神経生理学的研究、分子生物学的研究に使われ、多数の研究報告がある[35-40]。

15分毎に水管に触刺激を与えて引っ込め反射を観察しながら、3回目の触刺激を与える2分前に尾に電気刺激を1回加えると3回目の水管引っ込めの持続時間は短縮するが、4回目以降の反射持続時間は逆に延長する。持続時間の短縮は引っ込め反射の抑制、持続時間の延長は引っ込め反射の増強を意味すると理解できる。電気刺激直後の抑制は電気刺激の強度が弱いほど強く、4回目以後の増強は刺激強度が強いほど強い。触刺激を10回加えた後に電気刺激を加えても、引っ込め反射の慣れが起こって、抑制はみられない。この抑制に FMRF (Phe-Met-Arg-Phe-NH₂) が関係し、増強にはセロトニンが関係する[41,42]。FMRF はメチオニン・エンケファリン Arg⁶-Phe⁷ と構造上近縁で系統発生学的には古いペプチドである。慣れは、シナプス前終末の活動電位が長期的に抑圧され、カルシウムイオンの内向き電流が低下する結果、シナプス前終末から放出される伝達物質が減少して生じる。

エンケファリンはムール貝として知られるムラサキイガイ *Mytilus edulis* のニューロンにも存在する。エンケファリンは系統発生学的に最も古い神経伝達物質あるいは神経変調物質の一つと考えられるが、その影響は多様な生理機能に及んでいて、エンケファリンがムラサキイガイに対してどのように機能しているかは明らかにされていない[43]。

タコの神経系は他の軟体動物と比べて格段に発達している。タコの感覚系の発達は著しく、Wells [44] はタコの一種の *Octopus vulgaris* の中枢神経系に「疼痛」伝導路があるとみている。

タコの学習能力はアメフラシより優れていて、非常に複雑な行動を示す。Young [45,46]によると、タコは2つの記憶系を持っている。その一つが視覚記憶系で、餌になりそうなものを見ると襲いかかるが、電撃刺激を与えるものを避ける。もう一つの系は、触覚記憶系で、過去において餌になったものに触れると足を伸ばすが、電撃刺激を与えるものはねつける。2, 3回の経験でこれらの区別を学習する。また餌になる魚を報酬、電撃刺激を罰として触覚弁別を学習させてもできる[45]。電撃刺激は侵害刺激と考えられるから侵害刺激にあった経験を記憶しているとみられ、痛みを認知している可能性がある。

ヤリイカ、コウイカもタコと同程度に発達した視覚記憶系を持つが、触覚記憶系を持たない。イカが獲物をみつけるのに使うのは眼であって、足はもっぱら餌を捕まえるのに使う。足を使って探索することはない。捕らえられた獲物が足にかみつくと口に入れるのを止める。ヤリイカの巨大神経線維が興奮すると、外套の筋肉が一斉に収縮して、水管から水のジェットを噴射し、勢いよく前進する。この運動は、足にかみついても起こらない[47]。

H. 脊索動物門

Phylum CHORDATA (CHORDATA, ラテン語 chorda 索状構造) 脊椎動物亜門 VERTEBRATA

哺乳動物に侵害刺激を加え、それに伴って起こる生理学的反応や行動学的反応を記録した多数の研究が報告されているが、そのほとんどは齧歯類を使った研究の報告で、哺乳動物以外の脊椎動物を使った研究は数少ない。しかし恒温動物・変温動物を含む種々の脊椎動物は侵害刺激に感受性があり、行動学的および生理学的な反応を示す。

1. 硬骨魚綱 OSTEICHTHYES

硬骨魚類の金魚の一種の *Carassius auratus* は好ましくない刺激を回避する行動を示し、これらの行動はモルヒネやナロキソンの修飾を受ける[48,49]。

2. 両生綱 AMPHIBIA

侵害受容線維を始めて記録した Adrian [50] が研究の対象にしたのはカエルの皮膚神経であった。Adrian [50] が活動電位を記録した神経線維は弱い酢酸溶液、強い機械刺激および熱刺激に反応した。Maruhashi ら[51] はヒキガエルの侵害受容線維を研究して、皮膚をつねったり、針で刺激したときに興奮し、酸にも反応する直径 6~9 μ の有髄線維、侵害性機械刺激に反応し、その中に熱刺激に反応するものを含む 3~5 μ の有髄線維と、無髄線維の3種類に分類した。われわれの研究によると、熱刺激の閾値は約43℃で、哺乳動物と同じである(未発表)。古くから、除脳したカエルの皮膚を酢酸溶液で刺激すると、拭き取り反応 wiping reflex が誘発されることが知られ、わが国でも学生実習の項目に加えられていた[52]。Pezalla [53] は、草原ガエル *Rana pipiens* の大腿背面に酢酸溶液を滴下して、モルヒネの作用を研究した。酢酸溶液を低濃度から始めて、次第に濃い溶液を滴下すると、ある濃度に達したとき、下肢を激しく動かして、拭き取ろうとする。この反応の閾値がモルヒネを注射すると上昇し、ナロキソンはこの閾値の上昇に拮抗した。またこのカエルをゴムのメッシュで固く包んで1~2時間拘束する。いわゆる拘束ストレスの後で酢酸刺激に対する反応の閾値が上昇する。この閾値上昇はナロキソンを前投与すると拮抗される。またエンケファリナーゼ抑制薬チオルフェンも閾値を上昇させる。この作用もナロキソンで拮抗される[54]。Stevens ら[54]の研究結果からカエルではエンケファリンが生理的な抗侵害受容物質として機能していることが示された。

ヒキガエルは、一度ミツバチに刺されると、ミツバチを避けるようになる[55]。ミツバチの毒には強力な発痛物質メリチンのほか、ヒスタミンとアミノ酸18個からなるアパミンなどが含まれている。ヒキガエルがミツバチを発痛物質と結びつけて認知するようになったわけで、ヒキガエルが痛みを認知できる可能性を示唆す

る。形態学的にみても、痛みの主要な伝導路の一つである旧脊髄視床路がカエルの段階でかなり発達していて[56]、カエルを使って、この系の痛みの発現における役割を研究する可能性が考えられる。

3. 爬虫綱 REPTILIA

イグアナ科のグリーンアノール *Anolis carolinensis* はラットと同様に尾を熱照射すると、照射された尾を勢いよく払い除ける掉尾反射 tail flick reflex (TF)を示す。この反射の潜時はモルヒネを投与するとラットの場合と同様に延長する。グリーンアノールを側臥位または仰臥位に拘束すると、2、3秒後にはもがくのを止めて動かなくなる。拘束を解除すると、2、3秒から1時間以上動かずにいる。これはカタレプシーの状態に似ている。この状態が続いているときや、この状態を人為的に解除した直後のTF潜時は短縮していて、侵害受容反応の亢進が示唆される。モルヒネ投与によるTF潜時の延長もみられない。これらの変化は、縫線核に作用するセロトニンの減少によると解釈されている[57]。寺島[58,59]は、ハブの口腔・顔面への侵害性機械刺激に反応するA δ 及びC侵害受容ニューロンを発見し、その形態を明らかにした。

4. 鳥綱 AVES

ニワトリ *Gallus domesticus* の鶏冠をピンチすると、発声や羽ばたき行動を引き起こし、心拍数や呼吸数の増加などの生理学的侵害受容反応を示す[60]。

5. 哺乳綱 MAMMALIA

ヒトに痛みを生じるような侵害刺激を哺乳動物に加えると、回避行動、逃避行動、怒り行動、攻撃行動、心拍数の増加や血圧上昇などの循環系の反応、呼吸促進などヒトで見られるのと同様な反応が観察される。ヒトでこのような反応が見られるとき痛みを感じている可能性が高い。動物も同じ反応が生じた場合痛みを感じているに相違ない。このような時にみられる反応には単なる反射と見られるものと、回避行動、逃避行動のような随意行動および情動反応とが

ある。一般に情動は、意識に上る情動体験と、身体に現れる情動表現とから成り立っている。痛みは不快な感覚情動体験で、同時に身体で表現することが行われている。情動表現の中には、大脳皮質を取り除いた哺乳動物で、観察されるものがあって、Sherrington [1]はこれを仮性情動反応 pseudoaffective response と呼んだ。この考えから出発して、動物が示す侵害刺激に対する反応を仮性情動反応と呼ぶ研究者がいる。この反応は体性神経系と自律神経系によって統御される骨格筋、内臓器官、眼、皮膚付属器などの反応を包括し、痛みの指標として使われている。

実験用に繁殖、飼育されたラットやマウスが鎮痛作用の試験に広く使われてきた。その際に使われたのは刺激を避ける単純な反射活動、組織的な回避反応、あるいは刺激を遮断する学習行動で、これらの反応を数量化することが行われている。この目的のために使われた単純な反射活動は次のようなものである。

- (1) 掉尾試験(tail flick test) ラットの尾を光照射すると、ラットは熱を感じて尾を払いのける。光照射を開始してから尾を勢いよく払うまでの潜時を測定する。鎮痛により掉尾反応の潜時が延長してもやけどさせないように、自動的にスイッチが切れるようにしてある[61]。
- (2) 浸尾試験(tail immersion test) 熱湯を入れたビーカーの中に尾をいれ、尾をはねてビーカーの外に出すまでの時間を測定する[62]。冷水を使う方法も使われる[63]。
- (3) Randall-Selitto 法 ラットの後肢に加えた圧を「てこ」の原理を応用して一定の速度で強め、ラットが後肢を払いのけるときの圧力を測定する。この圧力はスケール上のグラム数で読みとる[64]。
- (4) ねじ曲げ試験(writhing test) マウスの腹腔内に酢酸、フェニールベンゾキノン、アセチルコリンあるいは空気を注入すると、背中の屈曲、後肢の伸展、腹筋の強い収縮がみられる[65,66]。

- (5) 大腸伸展試験(colorectal test) 下行結腸と直腸に入れたバルーンを膨らませると、腹筋が収縮する。この時の筋電図を測定する[67]。

これらは、脳の関与が無くとも起こる脊髓反射であるが、上位脳の関与を必要とする組織的な回避行動として、次のようなものが使われた。

- (1) 熱板試験(hot plate test) 囲いの付いた50～60℃の金属板の上に動物を置く。動物が後肢をなめる、足をばたばたする、跳び上がるなどの反応がでるまでの潜時を測定する[68]。

- (2) Haffner 法 ラットの尾の付け根に近い部分をピンセットで摘む。ラットはふり向いて鉗子あるいはピンセットをかむまでの時間を測定する[69]。動脈クリップを使って500gの圧を加え、6秒以内に反応がなければ、鎮痛効果が得られた判定する変法もある[70]。

- (3) 足指ピンチ法(toe pinch) ラットの足指の一つ一つを動脈クリップで摘む。ラットが声を出した回数を数える[71]。

- (4) 尻込みジャンプ法(flinch-jump) グリッドの床に電流を流す。弱い電流では尻込みするが、強くなると跳びはね、声を出したり激しく動いたりする。尻込みや跳びはねる反応をひきおこす電流の強さを測定する[72]。

- (5) 発声法(vocalization) 尾に電気刺激を加え、発声の閾値を測定する[73]。

- (6) ホルマリン試験(formalin test) 滅菌した5%(1～7%)ホルマリン溶液の0.1mlをラットの前足皮下に注射して行動の変化をみる。注射されたラットはその足を繰り返しなめる(強さ3)。数分たつて足を床に着けないように浮かし(強さ2)、やがてその足を使って用心深く歩く(強さ1)。注射後約90分で正常に戻る[74]。痛みの閾値の測定はできないが、鎮痛効果の判定に利用できる。

これらよりもさらに高次の脳機能の関与が要求される学習行動として逃避行動が使われる。これは仕切で囲まれたケージの小区画にラットまたはマウスを入れ、床のグリッドに電流を流

す。動物は仕切を飛び越えて、安全な隣の小区画に入り、刺激を避けることを学習する。学習が成立した段階で鎮痛効果の検定に使われる。通常刺激が加わってから仕切を越えるまでの時間を測定する[75]。ネコやサルでは動物がレバーを押すと、電気刺激が止まるように仕組みられたパラダイム機が使われている[76]。床のグリッドに電流を流して電撃刺激を与える方法は、受動回避反応の研究にも使われている。私たちのグループ[77]は、次のような実験を行った。暗い小部屋に通じる照明した通路にラットをおくと、暗所を好むラットが小部屋に入るので、小部屋に入るまでに時間を測る。このテストを第1日は1回、第2日目は3回の試行を行う。最後の試行の終わりに、小部屋の床のグリッドに電流を流して電撃刺激を与え、翌日テストを1回行う。小部屋に入るまでの潜時の平均値は、1日目約90秒、2日目は1回目が約40秒、2回目が約20秒、3回目が約10秒であったが、電撃刺激を与えた翌日の潜時の平均値は約190秒であった。電撃刺激を与えた後、脳室内にプロテインキナーゼC抑制物質(1-(5イソキノリニル・スルフォニル)-2-メチルピペラジンあるいはハチ毒メリチン)を脳室内に注入すると、3日目にみられる潜時の延長が妨げられた。

Ⅲ. ま と め

哺乳動物を使った実験では、ヒトで痛みを起こすような刺激は、動物にも痛みを起こすことを前提にしていることが多い。Sherrington [1]もこの立場に立っていた。皮膚の痛みの原因になる刺激をみると、エネルギーの種類に関係なく、組織を傷害する可能性を持つことがわかる。そこで Sherrington [1]はこのような刺激を侵害刺激と呼んだ。また侵害刺激によって誘発される反射を侵害受容反射とした。その後この考えが痛みの研究に取り入れられた。しかし、下等動物は、必ずしも非侵害刺激と侵害刺激を区別していない。

動物は個体の生存を脅かすような環境におかれたとき、それに対応して反応する。下等な動

物は捕食者による接触刺激が加わったとき、体の一部を引っ込めたり、運動の方向を変える回避行動、積極的な逃避行動などの防御行動がみられる。しかし捕食者に接触してから行動を起こしたのでは、逃避できる確率は大変低い。そこで捕食者の出現をいち早く感知するためにも視覚や聴覚などの外受容器が発達した。そして、外からの接触刺激による防御反射は、侵害刺激が加わったときにだけ起こるようになった。回避行動や逃避行動は下等な動物では、非侵害刺激、侵害刺激を問わず、あらゆる強度の接触刺激が加わったときに引き起こされる。進化のどの段階で侵害刺激と非侵害刺激とを弁別して、侵害刺激によって回避反応が引き起こされるようになったかは今のところ明らかにされていないが、ヒル(環形動物)の体節神経節に細胞の分化がみられ、種々の強度の刺激に反応する非侵害受容ニューロンと刺激閾値の高い侵害受容ニューロンとが存在する。また節足動物である昆虫はヒトに痛みを起こす発痛物質により、クモの自切行動や防御行動を起こす。例えばヒゲブトカメムシがハタオリグモの前足を刺すと、ハタオリグモは自分の前足を切断する。ハタオリグモの体にヒゲブトカメムシの毒が注入されて、果たしてハタオリグモは痛みを感じているかは不明であるが、そのまま毒が放置されれば、死にいたる。従ってクモでみられる自切行動は生体防御のための警告系である痛みの使命と同じ役割を果たしている。ハタオリグモの自切行動は、昆虫の毒のほか、ヒトに注射したとき痛みを誘発するセロトニン、ヒスタミン、ホスホリパーゼ A₂ などによっても誘発される。しかし、ヒトでは強力な発痛物質であるブラジキニンやアセチルコリンはクモの自切行動を引き起こさない。これらの物質が進化の段階で警告物質として作用するようになったのかを明らかにすることが今後の課題である。

Sherrington[1]は侵害刺激によって引き起こされる防御反射は、動物界で普遍的な反応で、動物の進化に伴って痛みがつけ加わったと考えて、痛みは至上命令である防御反射を補助する

心理的付属物であると述べた。それで進化のどの段階で痛みがつけ加わったのかが問題となる。痛みは回避行動を学習する手がかりであるが、痛みの刺激源を認めただけで、回避する行動を学習するようになると痛みの認知が可能になったと思われる。これはタコやカエルの段階でみられる。

以上のように、神経系の発達に伴って、接触刺激が非侵害刺激と侵害刺激に区別されるようになると、非侵害刺激による体性感覚は、接触した物体の性状認知の方向でとぎすまされていった。他方、侵害刺激による体性感覚は痛みになり、体の外にある刺激源の性状認知よりもむしろ、自分自身の身体に感じる危害の認知に役立つ方向で発達した。

侵害刺激に対する生体の防御行動と侵害受容感覚、痛みの認識機構の発達に伴って、逆に生体防御行動を抑制する機構も発達した。哺乳動物では内因性オピオイドペプチド、セロトニン、ノルアドレナリンなどが侵害受容反応を抑制する。内因性オピオイドペプチドのエンケファリンとオピエート受容体はヤツメウナギ以上のすべての脊椎動物に存在するが、多くの無脊椎動物には存在しない。プラナリア(扁形動物門)、アサリ(軟体動物)、カニ、イセエビ、カ、ゴキブリ、クモ(節足動物)にエンケファリンとオピエート受容体がないことが報告されている[78]。しかしエンケファリンはミミズ(環形動物)、ムラサキイガイ(軟体動物)に存在し、ミミズでは興奮性伝達物質として防御反射に関与している。アメフラシ(軟体動物)では系統発生的に古いメチオニンエンケファリンの類縁物質 FMRF が回避行動を抑制する。一部の節足動物および軟体動物を対象とした実験で、侵害受容行動がモルヒネにより抑制され、ナロキソンでモルヒネによる抑制が拮抗することが報告されている。セロトニンによる回避行動の抑制は *C. elegans* (線形動物)やアメフラシ(軟体動物)ですでに認められる。哺乳動物におけるセロトニンの抑制作用は主として脊髄に下行する延髄大縫線核セロトニンニューロンの働きによ

るものであり[79], このセロトニンニューロンはヤツメウナギ以上のすべての脊椎動物に存在する[80].

現在動物界は30数種類の門に分類されているが, この総説では侵害受容行動および抗侵害受容に関連した報告を9つの門でしかまとめられなかった. 他の門についての研究がほとんどなされていないからである. しかも話の大半は, 旧口動物に関するものであり, ヒトが含まれる新口動物の系統発生に関する研究は少なく, 旧口動物の研究がヒトの侵害受容行動及び抗侵害受容の発達を考えるための参考にならない可能性も考えられる. 防御行動に端を発する痛みの系統発生をより一層明らかにするために今後の研究が待たれる.

謝 辞

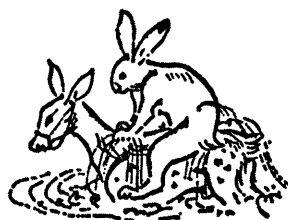
稿を終るに当たり, ご助言, 御校閲を賜りました奈良女子大学理学部生物科学科高木由臣教授, 大石正教授, 春本晃江助教授に深く感謝いたします. また図の作成にご協力いただいた滋賀医科大学生理学第一講座村山晃一氏に感謝いたします.

文 献

- Sherrington CS: The Integrative Action of the Nervous System. Yale University Press. New Haven, 1906.
- Merskey DM: Classification of chronic pain. Pain Suppl. **3**: S217, 1983
- Zimmerman M: Behavioural investigations of pain in animals. In: Assessing Pain in Farm Animals, Ed. Duncan IJH & Molony V, Commission of the European Communities, Luxembourg, pp30-35, 1986
- Margulis L & Schwarz KV: Five kingdoms: An illustrated guide to the phyla of life on earth. WH Freedman & Co, 1987
- Jenning HS: Behavior of the lower organisms. Columbia University Press, 1906
- Naitoh Y: Protozoa. In: Electrical Conduction and Behaviour in 'Simple' Invertebrates. Ed. Shelton GA, Clarendon Press, Oxford, pp1-48, 1982
- Harumoto T: The role of trichocyst discharge and backward swimming in escaping behavior of Paramecium for Dileptus margaritifer. J Eur Microbiol **41**: 560-564, 1994
- Miyake A & Harumoto T: Defensive function of trichocysts in Paramecium against the predatory ciliate Monodinium balbiani. Eur J Protistol **32**: 128-133, 1996
- Lawn ID: Porifera. In: Electrical Conduction and Behaviour in 'Simple' Invertebrates. Ed. Shelton GA, Clarendon Press, Oxford, pp49-72, 1982
- Ross DM & Surron L: Detachment of sea anemones by commensal hermit crabs and by mechanical and electrical stimulation. Nature **217**, 380-381, 1968
- Robson EA: Swimming in Actinialis. Sym Zool Soc Lond **16**, 333-359, 1966
- Koopowitz M.: Free-living platyhelminthes. Porifera. In: Electrical Conduction and Behaviour in 'Simple' Invertebrates. Ed. Shelton GA, Clarendon Press, Oxford, pp359-392, 1982
- Salser, SJ & Kenyon C: Activation of a C. elegans antennapedia homologue in migrating cells controls their direction of migration. Nature **355**: 255-258, 1992
- Chalfie M & Au M: Genetic control of differentiation of the Caenorhabditis elegans touch receptor neurons. Science **243**: 1027-1033, 1989
- Zhao C & Emmons SW: A transcription factor controlling development of peripheral sense organs in C. elegans. Nature **373**: 74-78, 1995
- Eikes D & Kaplan J: Modulation of serotonin-controlled behaviors by G (0) in Caenorhabditis elegans. Science **267**: 1648-1995, 1995
- Nicholls J & Baykif DA: Specific modalities and receptive fields of sensory neurons in the CNS of the leech. J Neurophysiol **31**: 740-756, 1968
- Yau K-W: Physiological properties and receptive fields of mechanosensory neurons in the head ganglion of the leech: comparison with homologous cell in segmental ganglia. J Physiol (Lond) **263**: 489-512, 1976
- Blackshaw SA, Nicholls JG & Parnas I: Physiological responses, receptive fields and terminal arborizations of nociceptive cells in the leech. J Physiol (Lond) **326**: 251-260, 1982
- Gesser BP & Larsson L-I: Enkephalins may act as sensory transmitters in earthworm. Cell Tissue Res **246**: 33-37, 1986
- Eisner T & Camazine S: Spider leg autotomy induced by prey venom injection: An adaptive response to "pain"? Proc Natl Acad Sc USA **80**: 3382-3385, 1983
- Fiorito G: Is there pain in invertebrates? Behavioral Processes **12**: 383-388, 1986
- Eisner T, Kriston I & Aneshansley D: Defensive behavior of a teminite (Nasutitermes exitiosus). Behav Ecol Sociobiol **1**: 83-125, 1976.
- 遊磨正秀: 第7章げんじぼたる幼虫の成長様式 ホタルの水, 人の水. 新評論社, pp111-134, 1993
- Olivera BM, Rivier J, Clark C., Ramilo CA, Gloria PC, Abogrodie FC, Mena E, Woodward CR, Hill-

- yard DR & Cruz LJ: Diversity of Conus neuropeptides. *Science* **249**: 257-263, 1990
26. Dunlap K, Leubke JI & Turner T: Exocytotic Ca^{2+} channels in mammalian central neurons. *Trends Neurosci* **18**: 89-98, 1995
27. Miljanich GP & Ramachandran: Antagonists of neuronal calcium channels: Structure, function and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **35**: 707-734, 1995
28. Loris A & Kirk EJ: Toxins which produce pain. *Pain* **1**, 3-49, 1975
29. Maldonado H & Miralto A: Effects of morphine and naloxone on a defensive response of the mantis shrimp, *Squilla mantis*. *J Comp Physiol* **147**, 455-459, 1982
30. Zabala NA, Miralto A, Maldonado H, Nunes JA, Jaffe K & Calderon L de C: Opiate receptor in praying mantis: Effect of morphine and naloxone. *Pharmacol Biochem Behav* **20**: 683-687, 1984
31. 坂上昭一 ハチはなぜ刺すのか みつばち. 立風書房, pp58-64, 1994
32. Nunez J, Maldonado H, Miralto A and Balderrama N: The stinging response of the honeybee effects of morphine, naloxone and some opioid peptides. *Pharmacol Biochem Behav* **19**: 921-924, 1983
33. Kavalier M, Hirst M & Teskey GC: Functional role for an opiate system in snail thermal behavior. *Science* **220**, 99-101, 1983
34. Kavaliers M & Hirst M: Tolerance to morphine-induced thermal response in the terrestrial snail, *Cepaea nemoralis*. *Neuropharmacology* **22**: 1321-1326, 1983
35. Abrams TW, Karl KA & Kandel ER: Biochemical studies of stimulus convergence during classical conditioning in *Aplysia*: Dual regulation of adenylate cyclase by Ca^{2+} /calmodulin and transmitter. *J Neurosci* **11**: 2655-2665, 1991
36. Carew TJ, Hawkins RD & Kandel ER: Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science* **219**: 397-400, 1983
37. Hawkins RD, Abrams TW & Kandel ER: A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: Activity-dependent amplification of pre-synaptic facilitation. *Science* **219**: 400-405, 1981
38. Hawkins RD, Kandel ER & Siegelbaum SA: Learning to modulate transmitter release: Themes and variations in synapse plasticity. *Annu Rev Neurosci* **16**: 625-665, 1993
39. Noel F, Kaumenis C, Nunez-Regueiro-M, Raju U, Byrne JH & Eskin A: Effects on protein synthesis produced by pairing depolarization with serotonin, an analogue of associative learning in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**: 4150-4154, 1994
40. Walter ET & Byrne JH: Associative conditioning of single sensory neurons suggests a cellular mechanism for learning. *Science* **219**: 405-408, 1983
41. Kandel ER & Schwarz JH: Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* **218**: 433-443, 1982
42. Mackey SL, Glanzman DL, Small SA, Dyke AM, Kandel ER & Hawkins RD: Tail shock produces inhibition as well as sensitization of the siphon-withdrawal reflex of *Aplysia*: Possible behavioral role for presynaptic inhibition mediated by the peptide Phe-Met-Arg-Phe-NH₂. *Proc Natl Acad Sci* **84**: 8730-8734, 1987
43. Leung MK & Stefano GB: Comparative neurobiology of opioids in invertebrates with special attention to senescent alterations. *Prog Neurobiol* **18**: 131-159, 1986
44. Wells MJ: Octopus, physiology and behaviour of an advanced invertebrate. Chapman Hall, London, 1978
45. Young JZ: The distributed tactile memory system of Octopus. *Proc Roy Soc London B* **218**: 135-176, 1983.
46. Young JZ: Part III Learning. In: Philosophy and the Brain. Oxford University Press, Oxford New York, pp148-172, 1987
47. Young JZ: Programs of the Brain. Oxford University Press, Oxford New York, 1978
48. Olson A, Kastin AJ, Mitchell GF, Olson GA, Coy DH & Montalbono DN: Effects of endorphin and enkephalin analogs on fear habituation in goldfish. *Pharmacol Biochem Behav* **9**: 111-114, 1978
49. Kavaliers M: Opioid peptides, the pineal gland and rhythmic behavior in fishes. *Trans Am Fish Soc* **113**: 432-438, 1984
50. Adrian ED: The impulses produced by sensory nerve endings. Part 4. Impulses from pain receptors. *J Physiol (Lond)* **62**: 33-51, 1926.
51. Maruhashi J, Mituguchi K & Tasaki I: Action currents in single afferent nerve fibers elicited by stimulation of the skin of the toad and the cat. *J Physiol (Lond)* **117**: 129-151, 1953
52. 橋田邦彦, 福田邦三: 蛙の脊髓反射, 生理学小実験, 富倉書店, pp103-106, 1932
53. Pezalla P: Morphine-induced analgesia and explosive motor behavior in an amphibian. *Brain Res* **273**: 297-305, 1983
54. Stevens CW, Sangha S & Ogg BG: Analgesia produced by immobilization stress and an enkephalinase inhibitor in amphibians. *Pharmacol Biochem Behav* **51**: 675-680, 1995
55. Brower LP & Brower JV: Investigations into mimicry. *Nat Hist* **7**: 8-19, 1962
56. Mehler WR: Some observation on secondary ascending afferent systems in the central nervous systems. In: Pain, Ed. Knighton RS & Dumke, Lit-

- tle Brown, Boston, pp11-32, 1966
57. Mauk MD, Olson R, LaHoste GJ & Olson J: A tonic immobility produces hyperalgesia and antagonizes morphine analgesia. *Science* **21**: 353-354, 1981
 58. Terashima S & Liang Y: C mechanical nociceptive neurons in the crotaline trigeminal ganglia. *Neurosci Lett* **179**: 33-36, 1994
 59. Liang Y, Terashima S & Zhu A: Distinct morphological characteristics of touch, temperature and mechanical nociceptive neurons in the crotaline trigeminal ganglia. *J Comp Neurol* **360**: 621-633, 1995
 60. Woolley SC & Gentle MJ: Physiological and behavior responses in the hen (*Gallus domesticus*) to nociceptive stimulation. *Comp Biochem Physiol* **88A**: 27-31, 1987
 61. D'Amour FE & Smith DL: A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* **72**: 74-79, 1941
 62. Janssen PAJ, Niemegeers CJE & Domy JGH: The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tactile withdrawal reflex in rat. *Arzneimittelforschung* **13**: 502-507, 1963
 63. Pizziketti RJ, Pressman NS, Geller EB, Cowan A & Adoer MW: Rat cold water tail flick: A novel analgesic test that distinguishes opioid agonists from mixed agonist-antagonists. *Eur J Pharmacol* **119**: 23-20, 1985
 64. Randall LO & Selitto JJ: A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **111**: 409-411, 1957.
 65. Siegmund E, Dadmus R & Lu G: A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesia. *Proc Soc Exp Biol Med* **95**: 729-731, 1957
 66. Hendershot LC & Forsaith J: Antagonism of the frequency of phenylquinone-in-method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* **32**: 77-88, 1959
 67. Ness TJ & Gebhart GF: Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: Physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat. *Brain Res* **450**: 153-169, 1988
 68. Woolfe G & MacDoald AD: The evaluation of the analgesic actions of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacol Exp Ther* **80**: 300-307, 1944
 69. Haffner F: Experimentelle Prüfung Schmerzstillender. *Mittel Dtsch Med Wochenschr*, **55**: 731-733, 1929
 70. Takagi H, Inukai T & Nakama M: A modification of Haffner's method for testing analgesics. *Jpn J Pharmacol* **8**: 191-211, 1966
 71. Collier HOJ, Warner BT & Yeomans DC: Multiple toe-pinch method for testing analgesic drugs. *Br J Pharmacol* **17**: 28-40, 1961
 72. Evans WO, A new technique for the investigation of some analgesic drugs on a reflexive behavior in the rat. *Psychopharmacology*, **2**: 318-393, 1961
 73. Paalzow G & Paalzow L: Clonidine antinociceptive activity: Effects of drugs influencing central monoaminergic mechanisms in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **292**: 119-126, 1976
 74. Dubuisson D & Dennis SG, The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* **4**: 161-174, 1977
 75. Campbell BA & Church RD: Punishment and Adversive behavior, Appleton-Century-Crofts, New York, 1969
 76. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH & Reading AE: Pain measurement: an overview. *Pain* **22**: 1-31, 1985
 77. Takashima A, Yokota T, Maeda Y & Ito S: Pretreatment with caerulein protects against memory impairment induced by protein kinase C inhibitors in the rat. *Peptides* **12**: 699-703, 1991
 78. Simantov R, Goodman R, Aposhian D & Snyder SH: Phylogenetic distribution of a morphine-like peptide 'enkephalin'. *Brain Res* **111**: 204-211, 1976
 79. Jacobs BL & Azmita EC: Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* **72**: 165-229, 1992.
 80. Parent A: Comparative anatomy of the serotonergic systems. *J Physiol (Paris)* **77**: 147-156, 1981



シリーズ「生理学者のための分子モニタリング技術講座」

オンライン酵素センサーを用いた培養神経細胞より放出されるグルタミン酸,
アセチルコリン, GABA のリアルタイム測定

鳥 光 慶 一・丹 羽 修
(NTT 基 礎 研 究 所)

1. は じ め に

虚血や細胞死におけるグルタミン酸の関与あるいは、胚における GABA の脱分極作用・低濃度域におけるマイグレーション作用など、神経伝達物質がいわゆる情報伝達だけでなく、神経組織の発達や生死に重要な役割を果たしているといった、今までの伝達物質のもつイメージとはだいぶ異なった多面的な性質が近年明らかになってきた[1-6]. また、古典的な伝達物質であるアセチルコリンは、最近になって再び記憶機構への関与が示唆されるなど注目を浴び、疾病に関係した局所的な伝達物質の濃度変化の計測を含め、神経伝達物質の挙動を調べることが益々重要になってきた.

これまで神経の挙動解析については、パッチクランプ法などの電気生理的手法を中心に詳しく調べられてきた. その一方で、伝達物質そのものを測定する試みがいろいろなされてきた. マイクロダイアリシスを用いた *in vivo* 計測、遠心分離抽出によるシナプトソームを用いた伝達物質の放出解析、など、主に HPLC を用いたオフライン計測がその大半を占める. HPLC 法は、比較的高感度で計測可能ではあるものの、過渡的応答や微小領域での濃度変化などは測定が困難である. また、蛍光法は、安定性や SN 比が悪く、高感度での計測が難しい. これに対し、カーボンファイバー電極や酵素電極などを用いたオンライン計測は、このような微小領域での過渡的応答を測定するのに最適であると考えられる.

本稿では、シナプス活動に伴う神経伝達物質放出といった微小領域における過渡的応答の計

測に焦点をあて、酵素反応を利用した電気化学オンライン計測法について述べる. 我々のオンラインセンサーは、後に詳しく述べるが、(1) これまでの様に酵素を流して測定するのではなく、炭素電極上に固定する. (2) メディエーターを用いる(ここでは HRP を含むオスミウムポリマー)ことにより、センシング部の微小化、高感度化を可能にした. 現在の段階では、単一シナプスでの測定は難しいが、グルタミン酸に対する検出限界は 10 nM 程度で、秒・ μm の高い測定分解能での連続測定が可能である.

2. 測定法の歴史

神経伝達物質の濃度を測定する方法は数多く報告されているが、表 1 に示す様にオフライン法とオンライン法、またはリアルタイム法に分けることができる. オフライン法は、試料を一度集めて、分析系に導入して測定を行う方法で、代表的な測定法として高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を挙げることができる.

HPLC 法は、*in vivo*, *in vitro* の系に関わらず、従来より広く利用されてきた. インビボ測定ではマイクロダイアリシス(MD)プローブと組み合わせることにより、高分子量の妨害物質

表 1. 生体計測に利用される電気化学測定

	インビボ測定	インビトロ測定
オフライン測定	高速液体クロマトグラフィ キャピラリー電気泳動 マイクロダイアリシス	
オンライン測定 リアルタイム測定	微小電極(ガラス, カーボン, 金属) 酵素修飾微小電極 オンラインバイオセンサ	

の影響なく長期的な測定を行うことができる。グルタミン酸、アセチルコリン、 γ -アミノ酪酸(GABA)は、従来より HPLC により測定されてきた。グルタミン酸や GABA は適当な蛍光試薬により誘導化し、分離、検出を行うのが一般的である。一方、アセチルコリンでは電気化学検出器(ECD)を用い酵素カラムにより電気化学的に検出可能な過酸化水素を生成させて検出を行う。

また、最近ではキャピラリー電気泳動(CZE)装置が市販され、神経伝達物質の測定に利用した例も報告されている。HPLC 法が数マイクロリットルの試料が必要なものに対して、CZE 法ではナノやピコリットルの極微量の試料で分析を行えるため、短時間で分析に必要な量を確保することができ、MD 法でサンプリングした試料を測定する場合の時間分解能が向上する[7]。HPLC や CZE などのオフライン法は、感度が高く、定量性にも優れているが、分離に時間がかかるため、連続的な測定は困難である。神経伝達物質の様に短時間の間に濃度が変化する際には、時間分解能が問題となる。

一方、オンライン法またはリアルタイム法は、試料を分離プロセスを経ることなく連続的に測定する方法である。神経伝達物質を電気化学的手法により連続的に測定する方法は図1に示すように2つに分けることができる。いずれの方法も分離を行わずに測定を行うために検出器は

目的物質に対して高い選択性を有することが必要である。微小な金属ワイヤーやカーボンファイバーを電極に用いる方法は、測定する電極を試料近傍に近接させることができるために、最も良い時間分解能を実現できる。その反面、酵素などを修飾して使用する際には再現性が難しいことや、測定対象によっては選択性を実現するのが難しいなどの問題がある。

オンラインセンサーは、試料を連続的にサンプリングしてセンサー内に送り込むもので、この検出器として電気化学検出器は広く用いられている。オンラインセンサーはファイバー電極を用いた方法に比べ応答性は劣るが、例えば MD 法と組み合わせて用いることにより、妨害物質の影響の少ない長時間測定に適するだけでなく、高い感度を得ることができる特徴を有する。

グルタミン酸、アセチルコリンなどの測定にはファイバー電極、オンライン法何れの方法についても研究されてきた。以下に物質毎にその歴史的背景を述べる。

2. 1 グルタミン酸

グルタミン酸の連続的な測定は多くの例が知られているが、その大半は神経伝達物質でなく食品用のセンサーとして研究されている。脳内計測や神経細胞への応用されたグルタミン酸センサーについて過去の研究例を表2に示す。グ

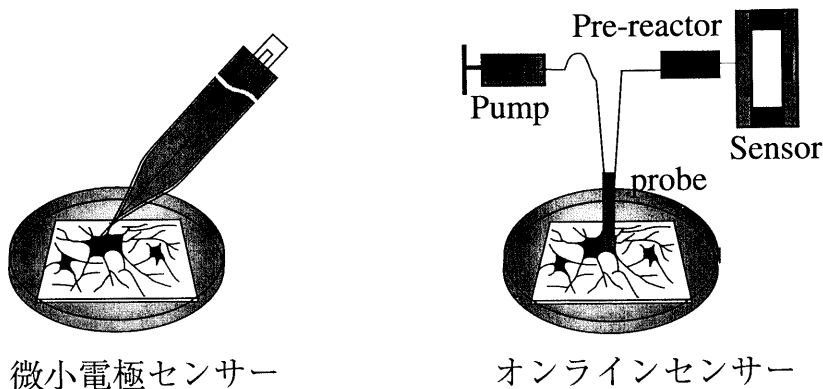


図1. 神経伝達物質の連続測定用オンラインセンサー模式図

表2. 脳神経科学への応用を目的とした電気化学式グルタミン酸センサーの例

形 状	構 造	特 徴	文 献
微 小 電 極 型	Pt/Ir ワイヤをグルタミン酸酸化酵素，高分子により修飾	脳内での刺激に応答したグルタミン酸濃度増加検出，検出限界：2 μ M	[8]
	白金黒メッキした CF 電極上に酵素膜修飾	小脳スライスでの刺激応答性グルタミン酸放出	[9]
	炭素繊維電極上にポリピロール誘導体を重合することにより酵素を固定	1 μ M の検出限界，インビボ計測	[10]
オンライン型	マイクロダイヤリシス (MD) プロープに電気化学セルを形成，酵素をダイヤリシス液に入れて流す方式	インビボ計測，アスコルビン酸酸化酵素を同時に流すことにより，影響を除去	[11]
	白金管内に酵素を固定し微小な電気化学セルを形成	インビボ用，アスコルビン酸の影響を去，妨害物質の存在下で 0.3 μ M の検出限界	[12]
	チャンネルフロー型電気化学セル，上流に酵素，下流に高分子膜を修飾した白金電極	検出限界 0.5 μ M，インビボ計測虚血の研究に使用	[13,14]
	酵素反応器と西洋ワサビペルオキシターゼ (HRP) を含む高分子メディエータを修飾した炭素電極，MD プロープ利用	脳組織スライス，単層培養細胞検出限界 < 10 nM	[15]
	HRP を含む高分子メディエータとグルタミン酸酸化酵素の 2 層膜を修飾した炭素電極，ガラスキャピラリーによる微小領域からの吸引サンプリング	検出限界 10 nM，ラット大脳細胞単層培養系での測定	[26-29]

グルタミン酸酸化酵素あるいはグルタミン酸ジヒドロゲナーゼを用いる方法が報告されているが，後者は補酵素として NAD を加える必要があるため，電気化学法を利用したセンサーでは前者を用いることが多い。ファイバー型，オンライン型のセンサーともに研究されている [8-10]。前者の例では，G. S. Wilson らにより 1991 年にファイバー型グルタミン酸センサーを用いた脳内への測定が報告されている。白金／イリジウムワイヤーにグルタミン酸酸化酵素を修飾したバイオセンサーを作製しており 2 μ M の検出限界が報告されている [8]。

一方，ファイバー型グルタミン酸センサーを用いた培養系 (インビトロ) での測定は民谷らにより報告されている。この研究では，白金黒をメッキした炭素繊維電極上にグルタミン酸酸化酵素により修飾し，これをラット小脳のスライス試料から放出されるグルタミン酸の測定に用い，塩化カリウムや電氣的な刺激によりグルタ

ミン酸濃度の増加が報告されている。センサーの検出限界は 1～2 μ M である [9]。

一方，オンラインセンサーは，ファイバー型センサーに比較し報告例が多い。最初のオンライン型グルタミン酸センサーはオルベリー (Albery) らにより報告されている [11]。このセンサーは MD プロープを改良して中に 3 つの電極を挿入して電気化学セルとし，グルタミン酸酸化酵素を流して，MD 膜より採取されたグルタミン酸と反応させて測定を行っている。ラット脳内での計測に応用し，同時にサンプリングされる L-アスコルビン酸を除去するために L-アスコバート酸化酵素を流して選択性を向上させている。また，Boutelle らは，白金のチューブの中に酵素を固定して組み込み，オンラインセンサーを形成している [12]。オブレンビッチ (Obrenovich) らのグループはオンラインセンサーを虚血の研究に用いている [13,14]。センサーには白金電極をセットしたチャンネル

フローセルを用い, 電極の上流側に酵素を固定する. 酵素反応により生成した過酸化水素は下流側の白金電極で検出されるが, 白金電極上にはポリフェニレンジアミンの膜を形成し, L-アスコルビン酸が電極上で反応するのを抑えて高い選択性を確保している. 検出限界は $0.5 \mu\text{M}$ の値が得られている [13].

オンライン型のセンサーを用いて培養系の試料を測定することも可能である. 我々は, MD サンプリング膜とグルタミン酸酸化酵素を固定化した微量反応器, 西洋ワサビペルオキシターゼ (HRP) を含むオスミウム錯体高分子を修飾したセンサーを作製した. センサーは 10 nM 以下の低い検出限界が得られ, ラット脳組織のスライスや培養大脳皮質細胞において刺激によるグルタミン酸の放出を計測することができた. しかしながら, オンライン型のセンサーは感度が高いものの, 培養系に適用する場合 MD 膜が細胞に比べ遥かに大きく微小領域の測定が難しいことや応答が遅いなどの問題がある [15].

2.2 アセチルコリン及び GABA

生体試料中のアセチルコリンについては, 白金微小電極にアセチルコリンエステラーゼとコリン酸化酵素を固定したセンサーによる検出が報告されている [16]. しかしながら, 脳神経系ではコリン濃度が高いため, アセチルコリンを選択的に検出した報告例はなかった. GABA については, GABA をグルタミン酸に変換する GABASE という酵素の反応に伴って生成する NADPH を HRP と酸素により酸化し, 酸素濃度から GABA 濃度を評価するセンサーが報告されているが, その検出限界は $20 \mu\text{M}$ と高く, 脳神経細胞での測定に応用するのは困難である [17].

3. 何が測定できるか

オンラインセンサーの最大の特徴は, (1) 連続測定であるため, 一過性の応答といった早い時間的变化が測定可能である (2) サンプリング量が微量なため空間分解能が高いなどの利点がある.

一方, 測定にある程度の溶液のサンプリングが必要であり, 反応部までのデッドボリュームが大きいと時間・空間分解能が悪くなるといった欠点がある. しかしながら, ファイバー型センサに比べ時間分解能は劣るものの, 安定で再現性に優れるため, 比較的早い微小な応答まで計測可能である.

例えば, シナプス活動に参与した Ca 依存性の早い神経伝達物質の放出測定が可能である. また, 連続測定法であるため, 代謝に伴う Ca 非依存性の放出との区別も比較的容易である. これにより, 記憶・学習といったシナプスにおける可塑的变化に伴う伝達物質の濃度変化を追うことができる. また, 今後微小化を進め, サンプリング量の更なる微量化が可能となれば, 単一シナプスからの伝達物質放出過程の測定もあながち夢ではない.

グルタミン酸は, 伝達物質としての役割の重要性に加え, 細胞毒性といった反対の面も持ち合わせている. 低酸素症や低血糖症あるいは虚血は, 細胞外のグルタミン酸濃度を増加させ, その濃度が生理学的に高濃度になると, 細胞内カルシウム濃度上昇を引き起こすことにより細胞を死に至らせることが知られている. 脳梗塞の進展にグルタミン酸濃度の上昇が重要であるという報告は多く, 梅村らは MD-HPLC 法により, ラットの中大脳動脈を閉塞した場合に虚血辺縁部のグルタミン酸濃度が上昇することを測定し, 脳梗塞における AMPA 受容体と NMDA 受容体の役割の違いを示唆する報告をしている [5,6]. 一方, 培養細胞においても低酸素, 低グルコース暴露による NMDA (早期) 及び AMPA/KA 受容体 (緩徐) の異なる変化が報告されている [21]. また, GABA は, その本来の抑制性伝達物質としての機能だけでなく, 胚といった神経組織の発育段階におけるマイグレーション作用 [4], 脱分極作用 [1-3] を示すなど, その働きにまだ不明な点が多い.

グルタミン酸や GABA, アセチルコリン, ドーパミンなど様々な神経関連物質の挙動を高感度で連続的にモニタすることは, これらの生

理学的、病理学的解析に強力なツールを提供するだけでなく、ハンチントン舞踏病・パーキンソン病などの慢性的な神経変性疾患の診断・治療に貢献するものと考えられる [5,6,18-21]。

4. 測定方法

4.1 アンペロメトリ法

本測定法は電気化学法と酵素反応を組み合わせたもので、電極上での電子の授受を電流値として検出する。図2に酸化反応の場合に電極の電位を変化させた時の電位と電流の関係を示す。電極電位を上げていくと、ある電位より目的物質が酸化され電流が流れ始める。この値は物質の種類によって異なる。電位が増加すると電極上での反応が増加するため電流は急激に増加するが、ある電位以上では一定の値を示す。これは、電極への測定対象物質の拡散が律速になるためである。拡散律速の領域では一定の電流値を示すので、この電位領域に電極電位を固定して測定を行うと、濃度に比例した電流値が再現性良く得られる。電気化学フローセルを用いたオンライン測定において、電位を変えて同じ濃度の物質を測定すると図2と類似の電位依存の曲線を得ることができる。

4.2 酵素センサー

電気化学測定では電極上で容易に酸化還元が起こる物質のみ測定を行うことができる。芳香族アミンやキノン、カテコール類などが電気化

学的に容易に酸化され、神経伝達物質ではカテコールアミン類、セロトニンがこれにあたる。一方、グルタミン酸などのアミノ酸類、アセチルコリンなどの伝達物質は電極により酸化還元されにくい。このような神経伝達物質を検出するためには、酵素反応を用いて測定対象物質を分解し、電極で酸化還元する分子を生成する必要がある。

図3に我々が作製したセンサーの反応式を示す。グルタミン酸の検出にはグルタミン酸酸化酵素を用いて酸化し、生成した過酸化水素を検出する。反応には酸素が必要なので、基質濃度が高い場合は注意を要する。生成した過酸化水素は通常、白金電極を用い 500 mV (銀/塩化銀参照電極に対して) 程度の電位を印加すると容易に検出することができる。我々のセンサーでは Heller らにより合成されたオスミウム-ポリビニルピリジン錯体高分子 (Os-gel) と西洋ワサビペルオキシターゼ (HRP) により過酸化水素を検出する [22,23]。即ち、HRP で過酸化水素を還元し、酸化状態になった HRP を Os-gel を介して電極から電子を供給することにより HRP を還元して、再び過酸化水素を還元できる状態に戻す。この時電極から流れる還元電流は基質濃度に比例するため、グルタミン酸を連続的に定量することができる [15]。検出の電位は $-100 \sim 0$ mV に設定することができるため、生体試料中に多量に存在する L-アスコルビン酸の影響を抑えて測定を行うことができる。

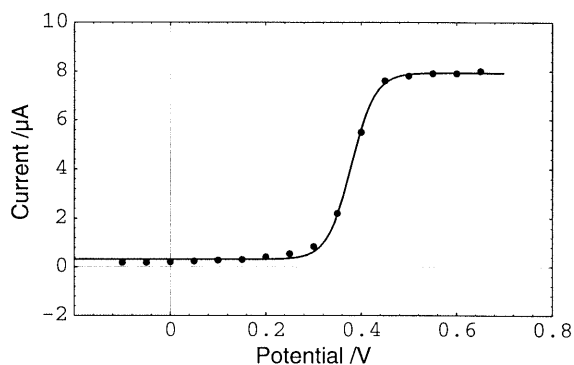


図2. 電気化学反応における電位と電流の関係

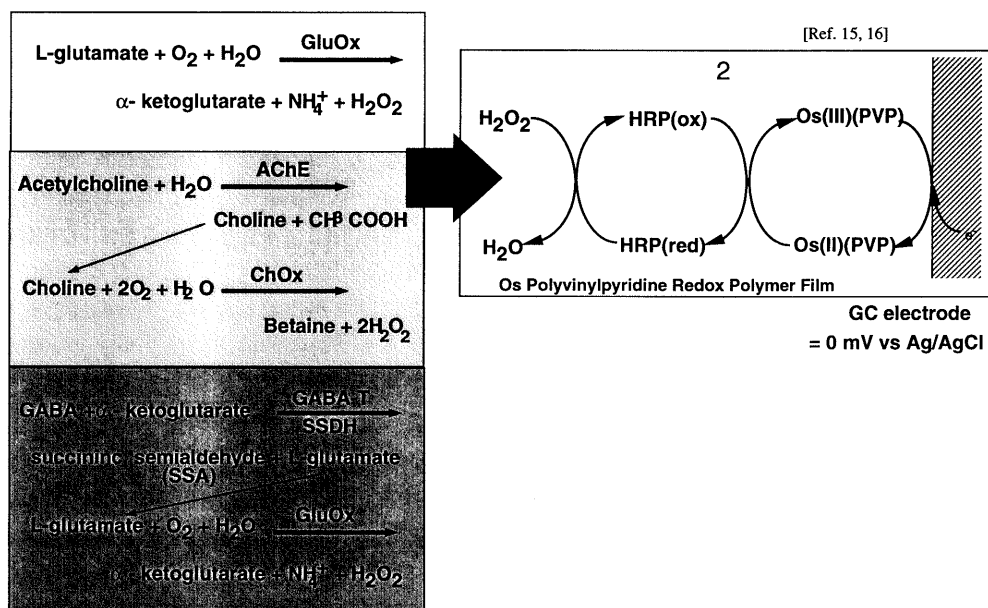


図3. グルタミン酸、アセチルコリン、GABA センサーにおける反応

アセチルコリンやGABAについても同様に酵素反応により過酸化水素を発生させて検出を行う。アセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼによりコリンに変換し、コリン酸化酵素により酸化する[24]。GABAの測定では、ギャバーゼという酵素によりグルタミン酸に一度変換して検出を行う[25]。

アセチルコリンやGABAを測定する際に注意しなければならないことは、測定に用いる脳神経細胞(組織)には必ず、コリンやグルタミン酸が存在することである。図3の式でも分かるように、アセチルコリンセンサーはコリンと、GABAセンサーはグルタミン酸と原理的に反応する。これらの影響をなくし、高い選択性を実現するため、オンライン測定系では、酵素を修飾した電極の上流に微小容量のプレリアクターを配置した。アセチルコリンではコリン酸化酵素とカタラーゼ、GABAセンサーでは、グルタミン酸酸化酵素とカタラーゼを固定したビーズを微小管に充填したものをを用いた。

4.3 オンラインセンサーシステム

実際に培養細胞の測定を行うためのシステムの模式図を図4に示す。in vivo 計測では、通常MDプローブを用いて脳内よりサンプリングを行うが、市販のプローブは長さ1mm以上、直径数百マイクロメートル位あり、細胞の大きさに比べ遥かに大きい。我々のシステムではサンプリングに先端を細くしたガラスキャピラリーを用い、顕微鏡観察下でそれを細胞に近接させた。シリンジポンプを用いて吸引することにより、センサー中に細胞近傍の液を導入する[26-29]。吸引速度を大きくすると、広い範囲から溶液を集めることになるため、空間分解能が低下する。このため、低い流速で試料を導入しようとする、今度は応答性が低下する。これらの問題を解決するためにセンサーの内容積を減少させる必要がある。

酵素電極の作製について、図5(a)に示す。まず、炭素電極にHRPを含むOs-gel溶液を導入し、溶媒蒸発法により薄膜を形成する。乾燥後、酵素を牛血清アルブミンと混合し、グルタルアルデヒド(架橋剤)と混合した後Os-gel-

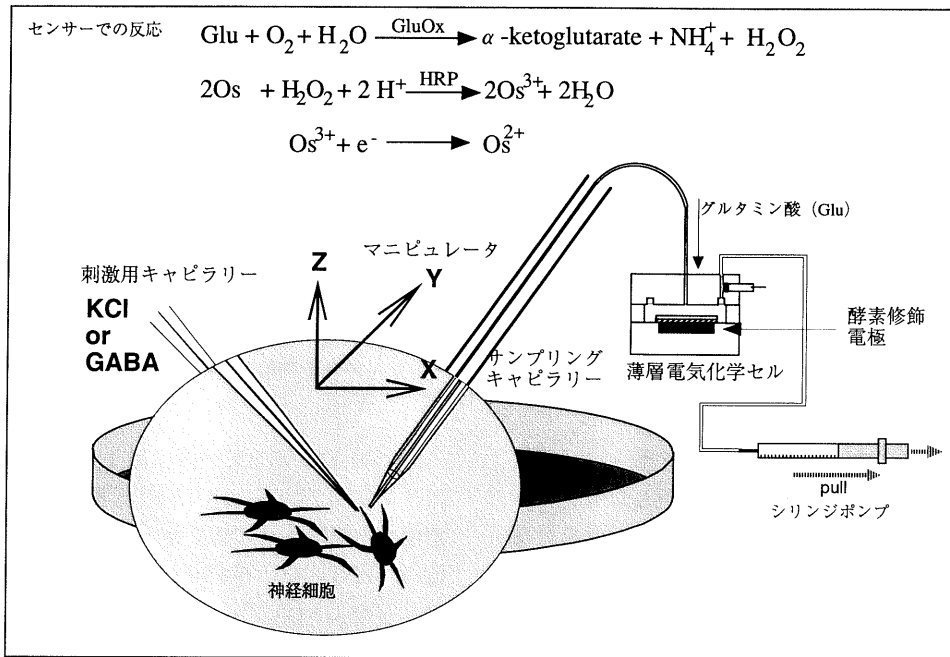


図4. オンラインセンサーによる神経伝達物質測定系概念図

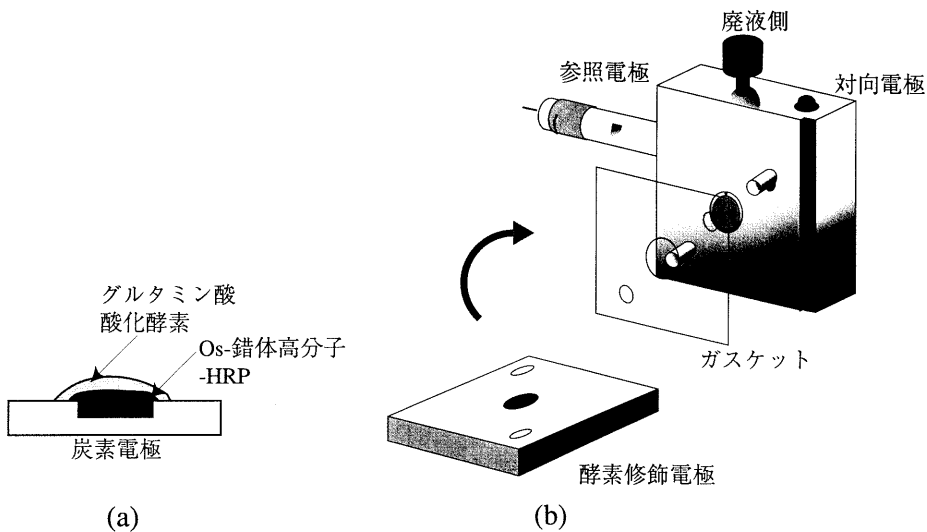


図5. グルタメートセンサーの電極部分 (a) とフローセル (b) の構造

HRP 膜上に導入して、酵素膜を形成する。酵素を修飾した電極は図5(b)のようなフローセルに装填し、サンプリング用のガラスキャピラリーとテフロンチューブにより接続した。フ

ローセルは溶液が中央から導入されるラジアルフロー型にすると内容積が小さく高い感度を得ることができる。

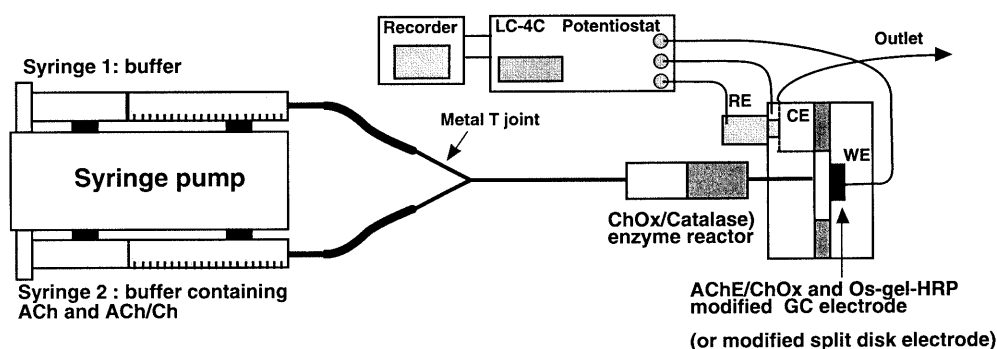
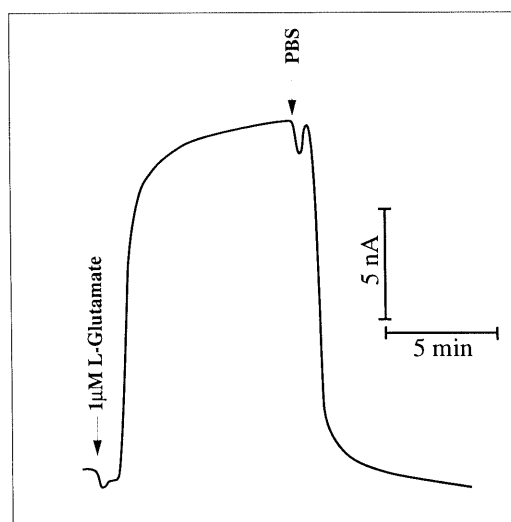


図 6. 標準溶液を用いた場合のセンサー特性評価用測定系
(例：アセチルコリンセンサー)

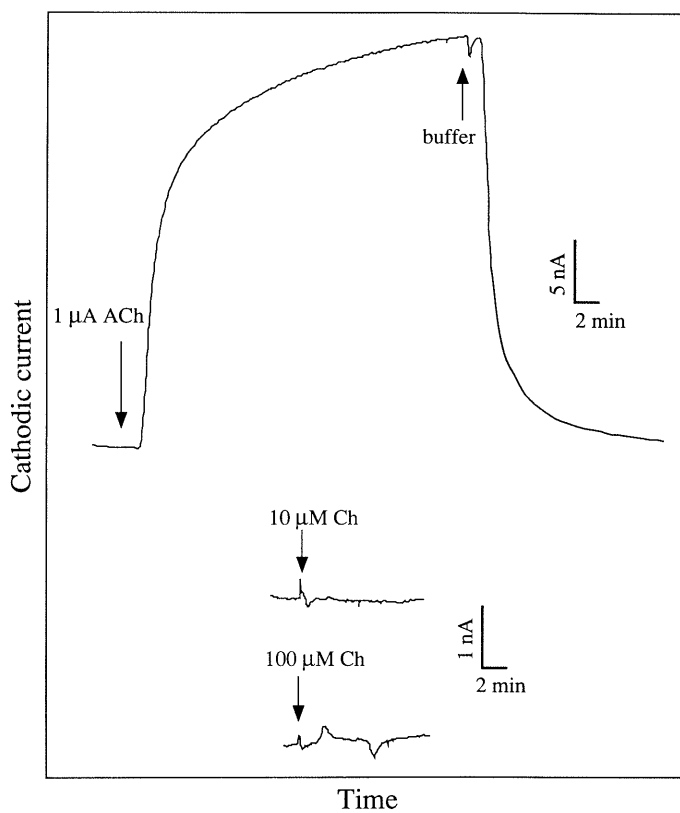
4. 4 オンラインセンサーの性能

生体試料の測定に先立ち、作製したセンサーの特性について標準試料により性能評価を行った。評価に用いた測定系を、アセチルコリンセンサーを例にとって図 6 に示す。測定は、2 本のシリンジの一方に緩衝溶液、もう一方に所定の濃度の神経伝達物質を含む緩衝溶液を入れ、それらを交互にセンサー中に導入して測定を行った。4. 2 にも述べたように、フローセルの上流側にはコリンを除くための微少反応器を設けている。

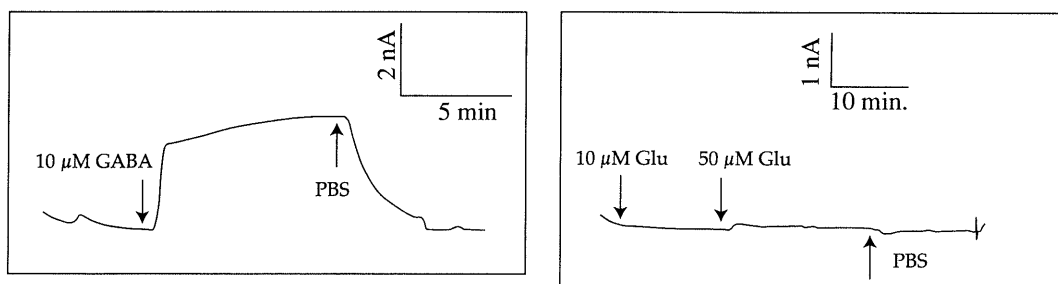
図 7(a) にグルタミン酸、図 7(b) にアセチルコリン、図 7(c) に GABA の応答を示す。緩衝溶液から標準溶液に切り替えると、還元電流が流れ、定常的な応答が得られている。アセチルコリンや GABA では、コリンやグルタミン酸を導入しても殆ど応答が得られずこれらの物質がプレリアクター内ではほぼ100%反応し、生成した過酸化水素が完全に消費されていることが分かる[23,24]。特に、脳内に高い濃度で存在するコリンについては、本センサーに 100 μ M のコリンを導入しても応答は殆ど観測さ



(a)



(b)



(c)

図7. 神経伝達物質標準溶液と妨害物質
(a) グルタミン酸, (b) アセチルコリン, (c) GABA

れず、アセチルコリンに対し極めて高い選択性
が実現できる。

図8にグルタミン酸の濃度と電流値の関係
(キャリブレーションカーブ)を示す。数十 nM

～ $10 \mu\text{M}$ の広い濃度範囲で直線性が得られた。
検出限界はグルタミン酸で 10 nM ，アセチル
コリンで $2.5 \sim 5 \text{ nM}$ ，GABA で 100 nM の値
が得られている。GABA の検出限界が他の 2

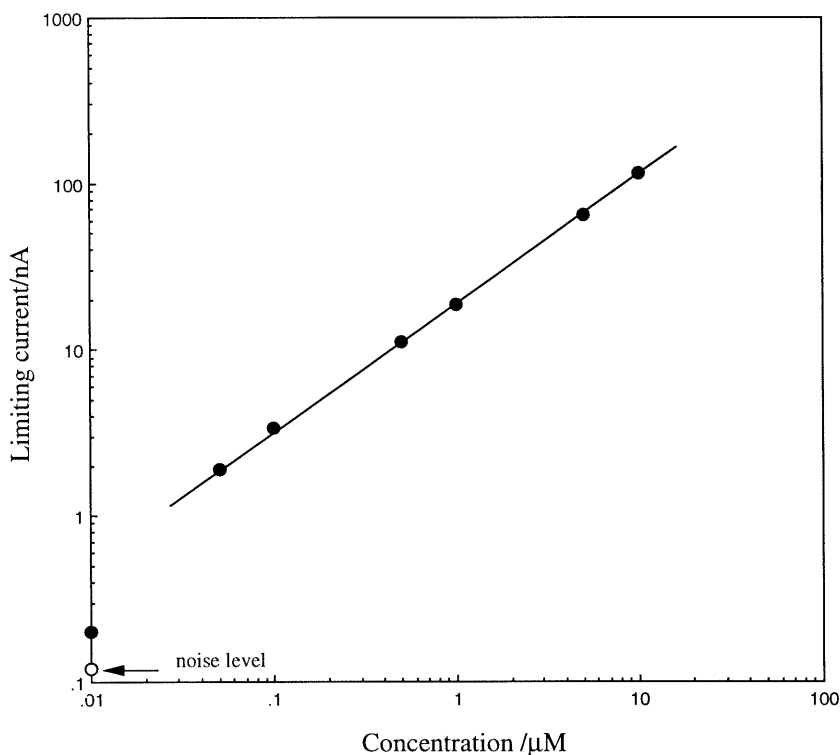


図8. グルタメートセンサーのキャリブレーションカーブ

つに比較し, 高いのは酵素(ギャバーゼ)の活性が低いと考えられる. 逆にアセチルコリンでは酵素の活性が高く, 1分子のアセチルコリンの酵素反応により2分子の過酸化水素を生成するため, 最も低い検出限界が得られた.

5. どのようなデータが得られたか

5.1 グルタミン酸の計測

オンライン酵素センサーのグルタミン酸に対する選択性を表3に示す. ここで用いた各アミノ酸濃度はは全て1 mMである. 表より明らかなように, グルタミン酸以外のアミノ酸の選択性については1%以内である. また, センサーよりグルタミン酸酸化酵素を除いた場合には, グルタミン酸標準溶液だけでなく, 生体サンプルに対する反応性が消失した. また更に, グルタミン合成酵素を添加して液中よりグルタミン酸を除去した場合にも反応が消失する[26]ことなどから, この酵素センサーがグルタミン酸に

表3. グルタミン酸センサーの基質特異性

Substrate	Relative response (%)
L-Glutamic acid	100.0
L-Aspartic acid	0.68 ± 0.14
Glycine	0.95 ± 0.22
GABA	0.08 ± 0.01

各基質濃度は, すべて $10 \mu\text{M}$. 表中の値は, グルタミン酸の反応を100とした時の相対的な値で, 平均±標準偏差を示す.

特異的に反応していること, そして得られた反応がグルタミン酸の変化を反映していると言える(図9).

図10に KCl 刺激に伴って放出されたグルタミン酸の過渡応答を示す. 図10(a) は P2 大脳皮質スライスより放出されたグルタミン酸をマイクロダイアリシス(MD)チューブを通して計測した結果で, (b) にオンライン酵素センサーを用いて計測した E18 由来のラット大脳皮質培養細胞からの放出の様子を示した. いずれの

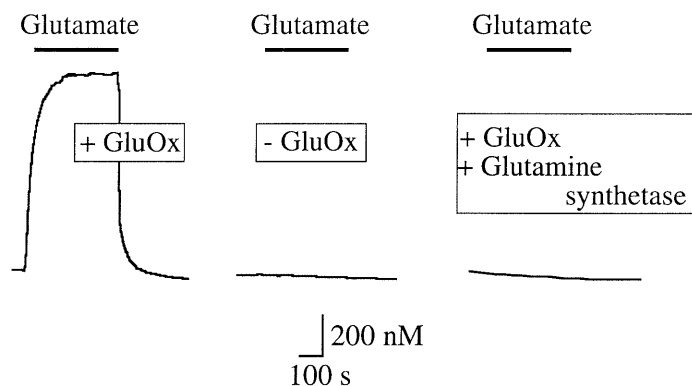


図9. グルタミン酸酸化酵素, あるいはグルタミン酸除去時のセンサーの応答

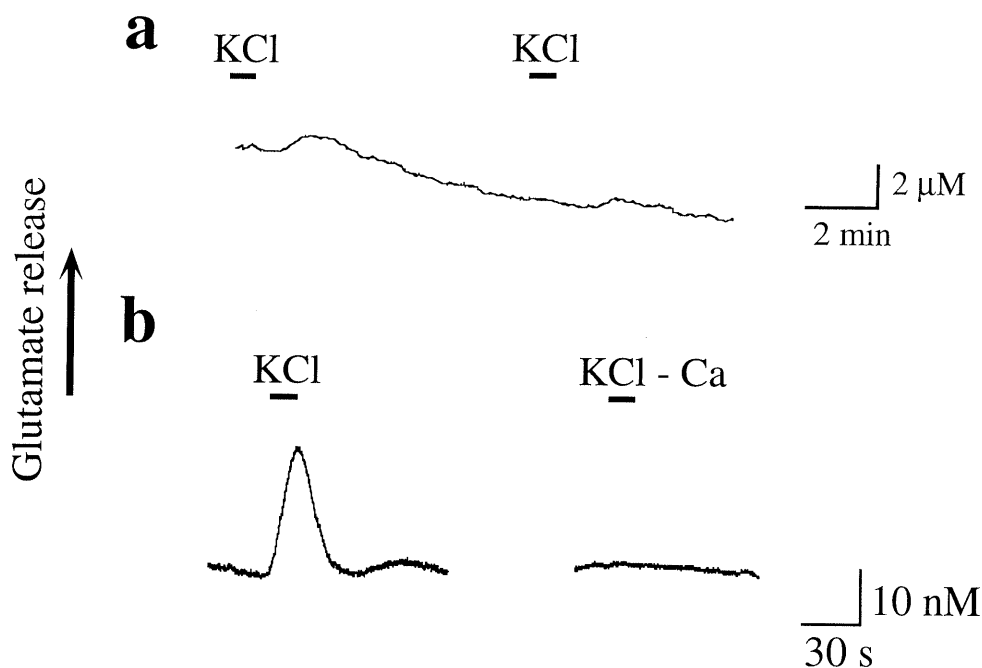


図10. KCl 刺激により, ラット培養神経細胞より放出されるグルタミン酸
(a) P2 大脳皮質スライス (MD プローブ)
(b) E18 由来の培養大脳皮質細胞 (ガラスキャピラリー)

場合も, 刺激に対し, 一過性の放出応答を示しており, オンライン酵素センサーにより, 薬理作用など, より高分解能での放出過程の計測が可能であることがわかる。

図11に GABA 添加による大脳皮質細胞からのグルタミン酸放出を示す。

ラット培養大脳皮質細胞は, GABA 添加に

対し, 一過性のグルタミン酸放出を示した。小幡ら[1]の報告以来, 胚のある時期には, 抑制性の神経伝達物質 GABA は, 神経細胞に対し脱分極作用を示すことが報告されてきた[1-3]。ここで用いたラット培養大脳皮質細胞は, 同様に GABA に対して脱分極作用を示す。従って, このグルタミン酸応答は GABA の脱分極作用

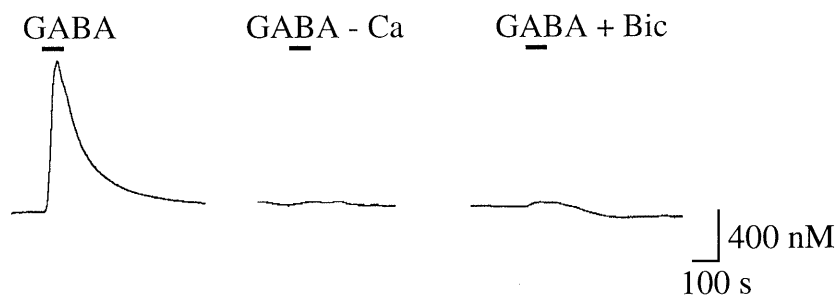


図11. GABA 添加による培養大脳皮質細胞からのグルタミン酸放出

により, 生じたものであると考えられる. さらに, この応答は GABA_A のアンタゴニストであるビキュキュリンにより消失するだけでなく, TTX 感受性を示し, 外液 Ca 依存性であることからシナプス活動に関与したものであると考えられる.

オンラインセンサーで得られたこのような結果を再確認する意味で, 全く同様な実験条件で3分毎のサンプリングによる HPLC 測定を行い, 同様の結果を得た. 従って, グルタミン酸オンラインセンサーによる放出計測は信頼性が非常

に高く, グルタミン酸の放出過程を連続的に, しかも秒レベルの高時間分解能で測定できるという優れた特徴を有している [26, 28].

5. 2 アセチルコリン, GABA の計測

アセチルコリンは, その脳内や培養系での神経細胞近傍の濃度を連続的に計測した例がない. そこで, 我々は培養系でアセチルコリンの連続計測を試みた. 試料として, ラットの海馬スライスを用いた. 図12に細胞近傍の外液を多量にサンプリングし, センサーに送り込んだ場

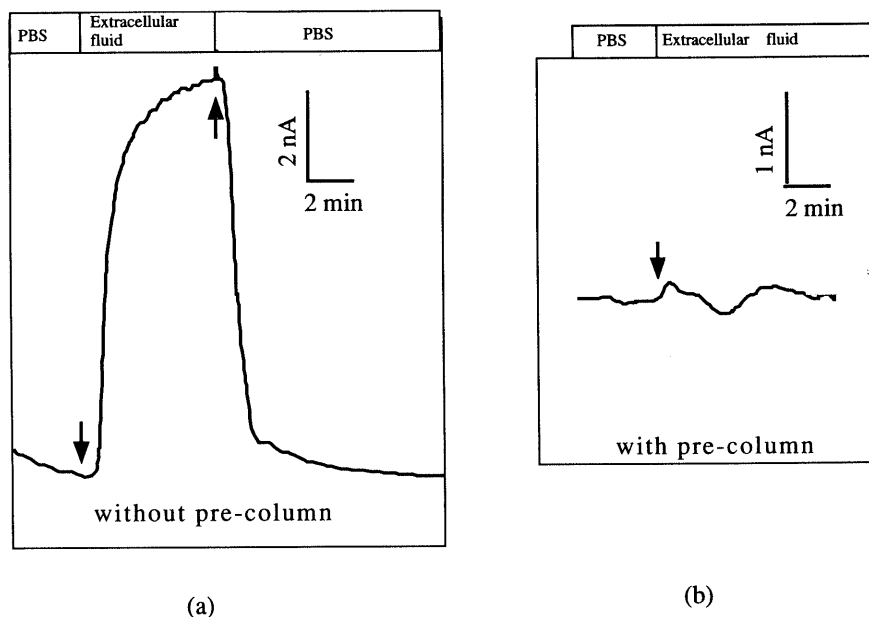


図12. ラット海馬スライスの培養液を導入した時のアセチルコリンセンサーの応答
(a) コリンを分解するプレリアクタを入れた場合
(b) プレリアクタがない場合

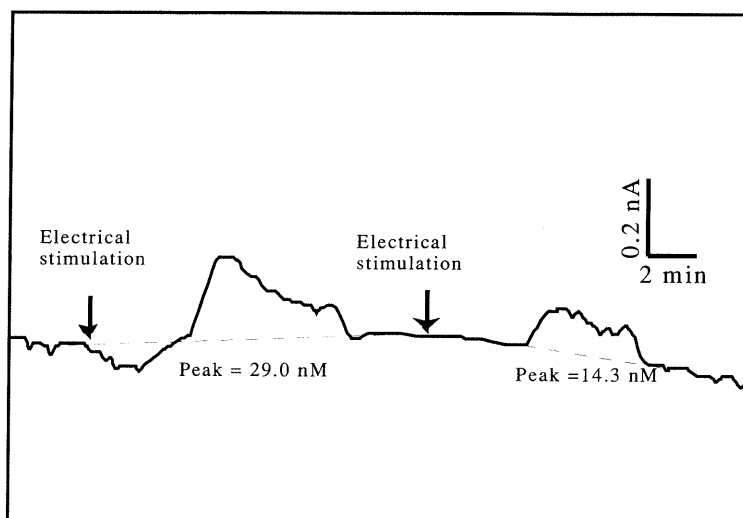


図13. 電気刺激に伴うラット海馬スライス外液のアセチルコリン濃度の増加

合の結果を示す。図12(a)はコリン酸化酵素とカタラーゼを固定化したプレリアクタを入れない場合、(b)は入れた場合の結果を示している。プレリアクタがない場合は、細胞近傍液をセンサーに送り込むと定常状態の還元電流が得られ、細胞外液のコリンがセンサーで検出されていることが分かる。一方、プレリアクタを入れると全く電流値の増大は観測されず、細胞近傍液の測定でも標準溶液と同様にコリンはプレリアクタ内で完全に分解されている[24]。

図13は、センサーを用いてラット海馬スライス近傍外液を吸引しながら、スライスを電気刺激した結果である。刺激後、10～30 nM の低濃度のアセチルコリンの増加が見られる。プレリアクタ部分の容積のため、グルタミン酸の場合に比較し、応答がブロードである。シャープな応答を得るためにはセンサーの選択性を保持したままで、内容積を減らす工夫が必要である。

一方、GABA ではセンサーにより 100 nM レベルの測定が可能になったものの、培養系での GABA 濃度が低いために、より一層のセンサーの高感度化が必要とされる。

6. 将来の展望

以上述べてきた様に、オンラインセンサーは

今までの HPLC を中心としたオフライン計測に代わり、神経伝達物質の計測を安定に且つ高感度で実現できるものである。その特徴である連続測定や高い測定分解能は、シナプスレベルでの神経伝達物質の放出過程を測定できるだけでなく、ごく近い将来、単一シナプスといった極微小領域から放出される神経伝達物質を、より高い時間分解能で測定することが可能となるものと考えられる。

この実現のためには、4.3 で述べた様に、センサーの内容積を減らす必要がある。しかしながら、従来の方法ではサンプリングキャピラリーとフローセルの接続の部分に μL 程度のデッドボリュームが生じることやフローセルのサイズが大きく、顕微鏡下でセルを試料近傍に配置することが困難なため、応答時間がかかる。

近年、半導体の作製技術やマイクロマシン技術を用いてセンサーや HPLC のカラムなどをガラスの基板上に作製する方法が盛んに研究されている[30]。我々は、ガラス基板に形成した微細な流路と酵素を修飾した薄膜電極基板を張り合わせ、ガラスキャピラリーを接続した微量の一体型センサーを開発している。図14にその概略図を示す[31]。この様な手法を用いて作製するセンサーでは内容積を簡単に減らすこと

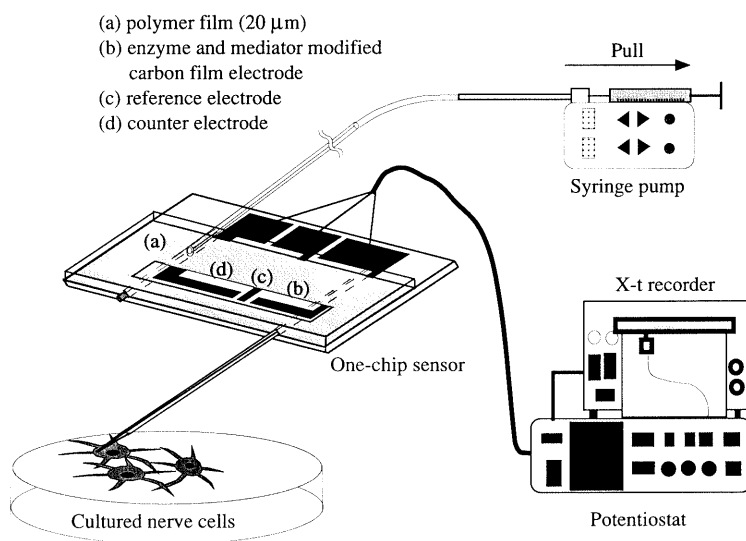


図14. マイクロマシン技術により作製した, 微量グルタメートセンサーの構造

ができるだけでなく, センサーの重さも 1 g 程度まで軽くでき, 顕微鏡用のマニピュレータに容易に取り付けることができる. この様に時間空間分解能に優れたセンサーは, 一細胞レベルでの迅速な測定を可能にするものと期待される.

一方, 神経活動を細胞のネットワークレベルで理解するには刺激が神経回路をどのように伝搬するかを測定する必要がある. 既に細胞の膜電位や, カルシウム濃度において光学的手法により神経回路全体をイメージングする方法や, Caged 化合物を用いた刺激法[32]などが報告/確立されている. 神経伝達物質についても, セロトニンなど自家蛍光の強度が大きい分子について, 細胞から放出される物質のイメージングが報告されている[33]. 光に対する感度がないグルタメートや GABA は, センサーをマルチチャンネル化することにより, 信号の伝達に伴って変化する伝達物質の濃度を神経回路全体で測定できると考えられる. その実現にはマイクロメーターオーダーのセンサーを再現性良く基板上に配列することが必要で, 酵素などの有機物を集積化する技術の開発が求められている.

さらにセンサーの微小化は, グルタミン酸,

アセチルコリン, GABA といった多種の神経伝達物質に対する異なったセンサーの集積化を可能にするだけでなく, これら物質の同時測定により, 神経伝達物質間相互の働きを調べることも可能となるものと考えられる.

文 献

- [1] Obata K, Oide M, Tanaka H: Excitatory and inhibitory actions of GABA and glycine on embryonic chick spinal neurons in culture, *Brain Res.* **144**: 179-184, 1978.
- [2] Walton MK, Schaffner AE, Barker JL: Sodium channels, GABA_A receptors, and glutamate receptors develop sequentially on embryonic rat spinal cord cell, *J. Neurosci.* **13**: 2068-2084, 1993.
- [3] Torimitsu K, Kawana A, Barker JL: GABA_A receptor-mediated, Cl⁻-dependent potentials changes and Ca_i²⁺ responses in chick embryonic telencephalic cells change with time in culture, *Soc. Neurosci.* **19**: 1147, 1993.
- [4] Behar TN, Schaffner AE, Colton CA et al.: GABA-induced chemokinesis and NGF-induced chemotaxis of embryonic spinal cord neurons, *J. Neurosci.* **14**: 29-38, 1994.
- [5] Umemura K, Gemba T, Mizuno A et al.: Inhibitory effect of MS-153 on elevated brain glutamate level induced by the rat middle cerebral artery occlusion, *Stroke* **27**: 1624-1628, 1996.
- [6] Umemura K: A novel photochemical model of

- the middle cerebral artery for thrombosis research and evaluation of anti-thrombotic agents, *Folia Pharmacol Jpn* **109**: 175-185, 1997.
- [7] Lada MW and Kennedy RT: Quantitative in vivo monitoring of primary amines in rat caudate nucleus using microdialysis coupled by a flow-gate interface to capillary electrophoresis with laser induced fluorescence detection, *Anal. Chem.*, **68**: 2790-2797, 1996.
- [8] Hu Y, Mitchell KM, Albahadily FN, Michaelis EK and Wilson GS: Direct measurement of glutamate release in the brain using a dual enzyme-based electrochemical sensor, *Brain Res.*, **659**: 117-125, 1994.
- [9] Tamiya E, Sugiura Y, Amou Y, Karube I, Ajima A, Kato RT and Ito M: Direct monitoring of glutamate released from cerebellar neurons using platinumized carbon disk microelectrode modified with glutamate-oxidase-bound membrane, *Sensors & Materials* **7**: 249-259, 1995.
- [10] Cosnier S, Innocent C, Allien L, Poitry S and Tsacopoulos M: An electrochemical method for making enzyme microsenors. Application to the detection of dopamine and glutamate, *Anal. Chem.*, **69**: 968-71, 1997.
- [11] Albery WJ, Boutelle MG and Galley PT: The dialysis electrode—a new method for in vivo monitoring, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**: 900-901, 1992.
- [12] Berners MOM, Boutelle MG and Fillenz M: On-line measurement of brain glutamate with an enzyme/polymer-coated tubular electrode, *Anal. Chem.*, **66**: 2017-2021, 1994.
- [13] Zilkha E, Obrenovitch TP, Koshy A, Kusakabe H and Bennetto HP: On-line monitoring using microdialysis coupled to enzyme-amperometric analysis, *J. Neurosci. Meth.*, **60**: 1-9, 1995.
- [14] Ueda Y, Obrenovitch TP, Lok SY, Sarna GS and Symon L: Changes in extracellular glutamate concentration produced in the rat striatum by repeated ischemia, *Stroke*, **23**: 1125-1131, 1992.
- [15] Niwa O, Torimitsu K, Morita M, Osborne P and Yamamoto K: Concentration of extracellular L-glutamate released from cultured nerve cells measured with small volume online sensor, *Anal. Chem.*, **68**: 1865-1870, 1996.
- [16] Navera EN, Suzuki M, Tamiya E, Takeuchi T and Karube I: Nafion-coated carbon fiber for acetylcholine and choline sensor, *Electroanalysis*, **5**: 17-22, 1993.
- [17] Mazzei F, Botre F, Lorenti G and Porcelli F: Peroxidase based amperometric biosensors for determination of γ -aminobutyric acid, *Anal. Chim. Acta*, **328**: 41-46, 1996.
- [18] Benveniste H, Drejer J, Schousboe A et al.: Elevation of the extracellular concentration of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis, *J Neurochem* **43**: 1369-1374, 1984.
- [19] Choi DW: Glutamate neurotoxicity and diseases in the nervous system, *Neuron* **1**: 623-634, 1988.
- [20] Wahl F, Obrenovitch T, Hardy A et al.: Extracellular glutamate during focal cerebral ischemia in rats: time course and calcium dependency, *J Neurochem* **63**: 1003-1011, 1994.
- [21] Choi DW: 4th IBRO Congress of Neuroscience Abstr **18**: 1995.
- [22] Vreeke M, Maidan R and Heller A: Hydrogen peroxide and B-nicotinamide adenine dinucleotide sensing amperometric electrodes based on electrocal connection of horseradish peroxidase redox centers to electrodes through a three-dimensional electron relaying polymer network, *Anal. Chem.*, **64**: 3084-3090, 1992.
- [23] Huang T, Yang L, Gitzen J, Kissinger PT, Vreeke M, Heller A: Detection of basalacetylcholine in rat brain microdialysate, *J. Chromatogr.*, **494**: 297-302, 1995.
- [24] Niwa O, Horiuchi T, Kurita R and Torimitsu K: On-line electrochemical sensor for selective continuous measurement of acetylcholine in cultured brain tissue, *Anal. Chem.*, **70**: 1126-1132, 1998.
- [25] Niwa O, Kurita R, Horiuchi T and Torimitsu K: Small volume on-line sensor for continuous measurement of γ -aminobutyric acid, *Anal. Chem.*, **70**: 89-93, 1998.
- [26] Torimitsu K and Niwa O: Real-time detection of GABA-induced synaptic glutamate release in cultured rat cortex, *NeuroReport*, **8**: 1353-1358, 1997.
- [27] Niwa O, Horiuchi T and Torimitsu K: Continuous monitoring of L-glutamate released from cultured nerve cells by online sensor coupled with micro-capillary sampling, *Biosens. & Bioelect.*, **12**: 311-319, 1997.
- [28] Torimitsu K, Kurita R and Niwa O: Enzyme-based real-time detection of synaptic glutamate release modulated by GABA and neurotrophins in cultured rat neurons, *Neural Dev.*, 474-480, 1998.
- [29] Torimitsu K, Kurita R and Niwa O: Real-time detection of synaptic glutamate release induced by GABA and neurotrophins in cultured rat cortex, *J. Neurochem.*, **69**: S64, 1997.
- [30] Manz A, Graber N and Widmer HM, Miniaturized total chemical analysis systems; A novel concept for chemical sensing, *Sensors & Actuators, B1*: 244-248, 1990.
- [31] Niwa O, Kurita R, Horiuchi T, Tabei H and Torimitsu K: Microfabricated sensor for con-

- tinuous measurement of glutamate, Anal. Sci., in press.
- [32] Torimitsu K and Niwa O: Direct detection of uncaged glutamate and the laser photostimulation of cultured rat cortex, NeuroReport, **9**: 599-603, 1998.
- [33] Tan W, Parpura V, Haydon PG and Yeung ES, Neurotransmitter imaging in living cells based on native florescence detection, Anal. Chem., **67**: 2575-2579, 1995.

AEC 阻害剤に対する脳卒中易発症高血圧ラットの骨格筋線維の 形態的・酵素化学的適応

小河 繁彦*・津田 謹輔・田口 貞善

(京都大学大学院人間・環境学研究科)

要 旨

本研究では、高血圧自然発症ラットに ACE 阻害剤を投与し、血圧が低下・安定を示すラットを作成し、その血圧変化が骨格筋の組織化学的、生化学的特性に及ぼす影響を調査した。10週間の飼育期間中、降圧剤アンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害剤カプトプリル(SQ 14225, 三共)を投与し(投与群)、収縮期血圧を平均 150 mmHg に維持した。一方、非投与群は、14週齢まで収縮期血圧は、平均 212.7 mmHg まで漸増し、その後血圧はその高値を20週齢時まで維持した。ヒラメ筋の筋線維組成比をみると、非投与群の SO(slow-twitch, oxidative)線維は、それぞれ $91.3 \pm 5.8\%$ 、 $92.0 \pm 3.4\%$ であり、FOG(fast-twitch, oxidative, glycolytic)線維は、それぞれ $7.0 \pm 5.9\%$ 、 $5.2 \pm 3.2\%$ であり、両群に統計的有意差は認められなかった。本研究の結果から、短期的なコントロールでは骨格筋の組織化学的特性に変化は生じないが、長期の高血圧性筋酸化能の低下が組織化学的特性に影響しているものと考えられる。

Key words ; 高血圧, 骨格筋, AEC 阻害剤, SHRSP

I. 緒 言

循環系疾患のリスクファクターである高血圧やインスリン抵抗性、肥満の発症が、骨格筋の筋線維組成、毛細血管密度、酸化系代謝能、インスリン感受性、GLUT4 濃度などの決定に密に関連することが報告されている[1-6]。このことは、疾患の予防医学や病因学において、骨格筋の生理学的特性の変化が、上記の疾患の発症に関わることを示唆するものである。特に高血圧については、骨格筋の組織化学的特性との関連性が先行研究において示されている。

Juhlin-Dannfelt et al.[2]は、高血圧患者は、非高血圧者と比較して Type II 線維の割合が多いことを報告している。さらに彼等は、Type I 線維と平均動脈血圧は、負の相関関係があることを示しており、筋線維組成が、高血圧症の悪化に貢献する重要な要素であることを推察している。Frisk-Holmberg et al.[1]は、高血圧患者と正常血圧者それぞれ17人について調査を

しており、Juhlin-Dannfelt et al. の報告と同様に高血圧患者の Type II 線維の割合が高い傾向があることを示している。さらに運動中の循環器系反応が筋線維組成により影響を受けるという報告もある。Duey et al.[7]は、筋線維組成が、運動中の systemic vascular resistance (SVR) と平均動脈血圧(MABP)に相関関係があることを報告した。概して速筋線維の割合の高い人は、運動に対する血管拡張反応の低下を示すことから、末梢血管数減少の可能性が示唆された。

一方、動物実験においても高血圧の骨格筋に及ぼす影響についての報告がある。Bachir-Lamrini et al.[8]は、4 週齢と12週齢の高血圧自然発症ラット(SHR)における筋線維組成の変化を分析し、正常血圧ラットと比較して両週齢時ともに速筋線維の割合が大きいくことを報告した。Favier et al.[9]の7 週齢の高血圧自然発症ラット(SHR)の先行研究においても正常ラットと比較して速筋線維の割合が大きいくことを報告している。また筆者ら[10]は、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)のヒラメ筋において速筋線維の割合が大きく、各筋線維タイプ別にみると、コハク酸脱水素酵素活性値はどの筋線維タイプにおいても低値を示すことをすで

*Dr. SHIGEHICO OGOH: Department of Integrative Physiology, University of North Texas, Health Science Center at Fort Worth 3500 Camp Bowie Boulevard, Fort Worth, Texas, U. S. A. 76107-2699

に報告している。

しかしながら、高血圧自体が骨格筋の組織化学的・生化学的特性の変化に関連するのか、それとも高血圧性による筋血流の低下が骨格筋の生理学的特性に影響を与えるかについての十分な知見は得られていない。そこで本研究では、高血圧自体が骨格筋の組織化学的・生化学的特性の変化に関連しているかを明らかにするため、ACE 阻害剤投与により高血圧ラットの血圧を正常値に10週間維持することによって骨格筋の組織化学的・生化学的特性が変容するかどうかを確かめた。

II. 方 法

A. 実験動物

本実験では、遺伝的に脳卒中易発症高血圧を発症するモデル動物である脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いた。10週齢の SHRSP の雌12匹をそれぞれ無作為に降圧剤投与群 ($n=6$) とその対照群である高血圧群 ($n=6$) に分類し、各群とも10週間飼育した。飼育期間中、降圧剤投与群にはアンジオテンシン転換酵素 (ACE) 阻害剤カプトプリル (SQ14225, 三共) を飲料水に溶解し、先行研究[11,12]において十分降圧作用のみられる $30\sim40$ mg/kg/day を自由飲水により投与を行った。各群とも週1回、tail-cuff 法 (動物用非観血式血圧計 APOLLO 179型, アイシス) を用いて血圧 (収縮期血圧/拡張期血圧) を測定した。

全飼育期間終了後 (20週齢時), ネンブタール麻酔下 (50 mg/kg) で生化学分析用に右後肢のヒラメ筋および長指伸筋を摘出し、液体窒素で急速凍結した。また組織化学的分析用に、左後肢のヒラメ筋および長指伸筋を摘出し、液体窒素によって冷却してあるイソペンタン液中で急速凍結した。生化学用試料及び組織化学用試料は、分析を行うまで -80°C で保存した。

B. 組織化学的分析

1) 筋線維組成比率及び筋横断面積 (CSA)

ヒラメ筋および長指伸筋はチャンバー内を

-20°C にセットしたクリオスタット (Leica 社製 JUNG CM1800) により、 $10\text{ }\mu\text{m}$ の連続横断切片を作成し、各横断切片に、myosin ATPase 染色[13]とコハク酸脱水素酵素 (SDH) 染色[14], α -glycerol phosphate dehydrogenase (α -GPD) 染色[15]を施した。筋線維タイプの分類には、Peter et al.[16]の方法に基づいて、slow-twitch, oxidative (SO), fast-twitch, oxidative, glycolytic (FOG), fast-twitch, glycolytic (FG), SO 線維と FOG 線維の中間タイプ (INT) の4種類に分類し、各標本毎に筋線維組成比率を算出した。また筋横断面積 (CSA) は、顕微鏡 (日本光学社製 Y2F-21) を用いて画像処理装置 (ピアス社製 LA-535FB) へ ATPase 染色切片の映像を取り込み、パーソナルコンピュータ (日本電気社製 PC-9801RX) で算出した。骨格筋線維のタイプ別組成比率を算出するため、一筋標本につき、全筋横断面積の内心部の一ヶ所、外周部の二ヶ所から任意に抽出した。一筋標本当たり抽出した筋線維数は、ヒラメ筋の投与群で $n=348.7\pm37.5$, 対照群で $n=329.8\pm39.9$, 長指伸筋の投与群 $n=497.5\pm59.8$, 対照群で $n=425\pm26.5$ 本であった。また、SDH 活性の算出に用いた一筋標本当たり筋線維数は、ヒラメ筋の投与群で $n=58.2\pm8.8$, 対照群 $n=58.5\pm6.9$, 長指伸筋の投与群で $n=65.2\pm10.4$, 対照群で $n=52\pm3.8$ 本、 α -GPD 活性の算出には、ヒラメ筋の投与群 $n=52\pm6.3$, 対照群で $n=55.2\pm9.6$, 長指伸筋の投与群 $n=55\pm9.3$, 対照群で $n=49\pm5.1$ 本であった。各個体について、筋線維組成比率、筋横断面積、SDH 活性値、 α -GPD 活性値の平均値を求め、それらの値から各群の平均値 $\pm$ 標準偏差を求めた。

2) 単一筋線維の SDH 活性及び α -GPD 活性

組織化学的手法を用いて、単一筋線維の酸化系酵素活性の指標として SDH 活性値を、解糖系酵素活性値の指標として α -GPD 活性値を算出し、比較検討を行った。一定の光度下で、SDH 染色及び α -GPD 染色を施した筋横断切片の画像を顕微鏡 (日本光学社製 Y2F-21) より

取り込み, 画像処理装置 (ピアス社製 LA-535FB) で各筋線維タイプ別に単一筋線維の SDH 活性値, α -GPD 活性値を測定した. 単一筋線維の各酵素活性値は, 単一筋線維内の全画素の輝度を測定し, それらの平均値を算出して活性値とした. 1 画素は, 約 0.4 マイクロ平方メートルであり, 例えば, 筋横断面積が 1000 マイクロ平方メートルの単一筋線維の各酵素活性値は, 単一筋線維内の約 2500 画素の輝度の平均値を示すことになる. 輝度は, 全て光を透過する明るさを 0 レベル, 全く透過しない明るさを 255 レベルとして, その間の明度を等分し, Optical Density とした.

C. 生化学的分析

ヒラメ筋及び長指伸筋の各全筋の磨砕したサンプルの酸化系酵素活性の指標として citrate synthase (CS) 活性値及び 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HAD) 活性値を, 解糖系酵素活性値の指標として lactate dehydrogenase (LDH) 活性値を算出した. また酵素活性値 (CS, HAD, LDH) の測定は, 175 mM KCl, 10 mM GSH, 2 mM EDTA pH 7.4 の buffer を含む溶液で筋サンプルを磨砕し, LDH 活性値は, Pesce et al. [17] の方法により測定を行った. CS 活性値及び HAD 活性値の測定においては, 磨砕を, ミトコンドリアの膜を十分に壊すため, 凍結, 解凍を 3 回繰り返す, CS 活性値は, Srere [18], HAD 活性値は, Bass et al. [19] の方法に基づいて測定を行った.

D. 統計処理

統計処理は分散分析 (ANOVA) 法を用いた.

Ⅲ. 結 果

A. 飲水量及びカプトプリル投与量

飲水量は, 投与群で 31.4 ± 2.4 ml/day, 対照群で 31.1 ± 3.6 ml/day であり, 差異は観察されなかった. しかしながら投与群におけるカプトプリル投与量は, 39.2 ± 4.9 mg/kg/day であり先行研究 [11, 12] で十分降圧作用が得られる

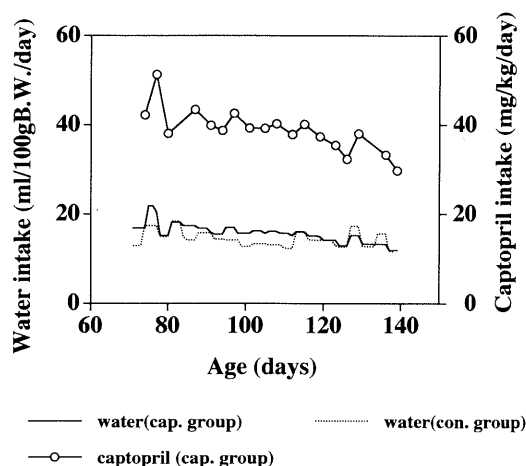


図1. カプトプリル投与群と対照群の飲水量とカプトプリル投与群のカプトプリル投与量.

実験期間中の投与群 (実線) 及び対照群 (点線) の飲水量とカプトプリル投与量を示す. 値は, 各群の平均値を示す.

30~50 mg/kg/day 以内であった.

B. 血 圧

10週齢~20週齢時の1週間ごとの収縮期血圧/拡張期血圧値の変化を図2に示す. ACE阻害剤投与前10週齢時での収縮期血圧は, 投与群で 184 ± 14.1 mmHg, 対照群で 181.4 ± 8.6 mmHg であり, 統計的に差異は観察されなかった. ACE阻害剤投与後1週間 (11週齢時) では, 投与群で 153.0 ± 14.6 mmHg, 対照群で 197.0 ± 9.8 mmHg であり, 投与群で有意に低値を示し, ACE阻害剤による急性の降圧作用が観察された. 対照群は, 14週齢まで収縮期血圧の上昇がみられ 212.7 mmHg まで達し, その後20週齢時まで高値を示した. 一方, 投与群は12週齢以降も収縮期血圧は 150 mmHg 前後の低値を維持し, ACE阻害剤連続投与による耐性は観察されなかった. 以上の結果から, 遺伝的に高血圧を発症する SHRSP ラットの高血圧を正常に近い血圧値に長期間維持することが確認された.

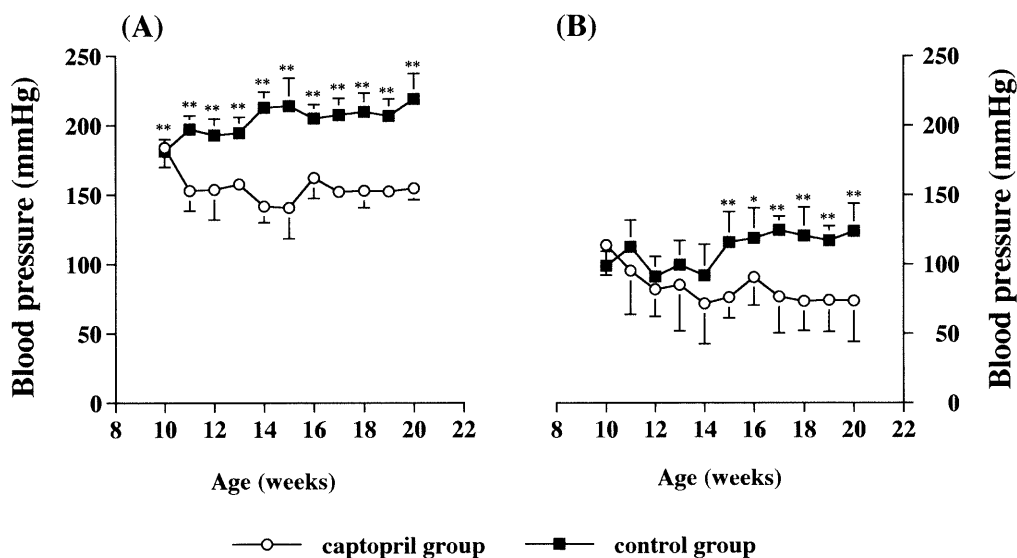


図2. カプトプリル投与群と対照群の収縮期血圧と拡張期血圧。
実験期間中の投与群と対照群の収縮期血圧(A)と拡張期血圧(B)を示す。平均値±標準偏差。
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (投与群 vs. 対照群)

C. 重量データ

20週齢時の体重は、投与群で 214.7 ± 9.7 g, 対照群で 233.7 ± 7.3 g であり統計的に有意差 ($p < 0.01$) がみられた。また投与群と対照群の体重あたりの筋重量は各々ヒラメ筋では、 37.2

± 2.2 mg/100 g B. W., 37.3 ± 3.0 mg/100 g B. W., 長指伸筋では、 53.2 ± 2.8 mg/100 g B. W., 55.3 ± 4.1 mg/100 g B. W. であり、血圧降下における影響はみられなかった。しかしながら、心臓重量は投与群で 364.1 ± 18.6 mg/100 g B.

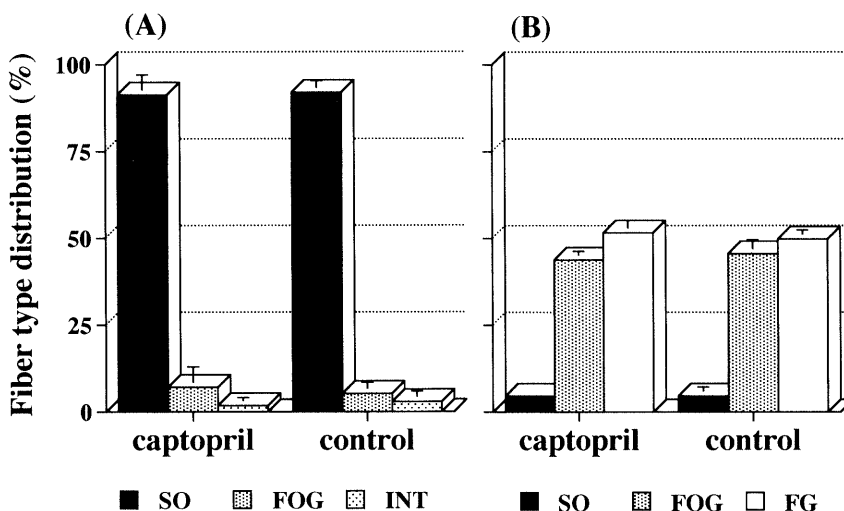


図3. カプトプリル投与群と対照群のヒラメ筋、長指伸筋の筋線維組成比。
左図(A)はヒラメ筋を、右図(B)は長指伸筋を示す。平均値±標準偏差。

W. であり対照群の $450.1 \pm 22.2 \text{ mg}/100 \text{ g B. W.}$ よりも有意に低値を示し, SHRSP で観察された[10]高血圧による心肥大が投与群において抑制されていることが確認された。

D. 組織化学的特性

1) 筋線維組成比率

図3に各群のヒラメ筋と長指伸筋の筋線維タイプ別組成比率を示した。ヒラメ筋については, 投与群, 対照群で各々 SO 線維は, $91.3 \pm 5.8\%$, $92.0 \pm 3.4\%$, FOG 線維は, $7.0 \pm 5.9\%$, $5.2 \pm 3.2\%$ であり両群に統計的有意差は認められなかった。一方, 速筋である長指伸筋についても, 投与群, 対照群で各々 FOG 線維は, $43.8 \pm 2.5\%$, $45.6 \pm 4.0\%$, FG 線維は $51.6 \pm 3.6\%$, $49.8 \pm 2.6\%$ で両群に統計的有意差は観察されなかった。

2) 筋横断面積

図4に各群の筋横断面積を示す。ヒラメ筋では, SO 線維で特に, 対照群と比較して投与群で高く7.1%高値を示したが, SO 線維, FOG 線維ともに統計的有意差はなかった。しかしながら, 長指伸筋については, SO 線維, FOG 線維, FG 線維ともに投与群で有意に低値を示

した。

3) 単一筋線維の酵素活性

図5にヒラメ筋と長指伸筋の単一筋線維の α -GPD 活性値及び SDH 活性値を示す。ヒラメ筋と長指伸筋ともに各筋線維タイプの α -GPD 活性値, SDH 活性に投与群と対照群に統計的な差異は観察されなかった。

E. 生化学的特性

解糖系酵素活性である LDH 活性値及び酸化系酵素活性値である CS 活性値, HAD 活性値の結果は表1に示す。長指伸筋の HAD 活性値については, 有意に対照群で高値を示した ($p < 0.05$) が, LDH 活性値, CS 活性値とヒラメ筋の HAD 活性値については, 顕著な差は認められなかった。

IV. 論 議

アンジオテンシン II は, 高血圧の発症と維持に関わっている。アンジオテンシン II の主たる作用は, 末梢循環抵抗の増大と体内 Na^+ および体液量貯留を増加させることにあるので, レニン-アンジオテンシン系を抑制することは末梢循環抵抗の減少と体液量の是正による降圧効

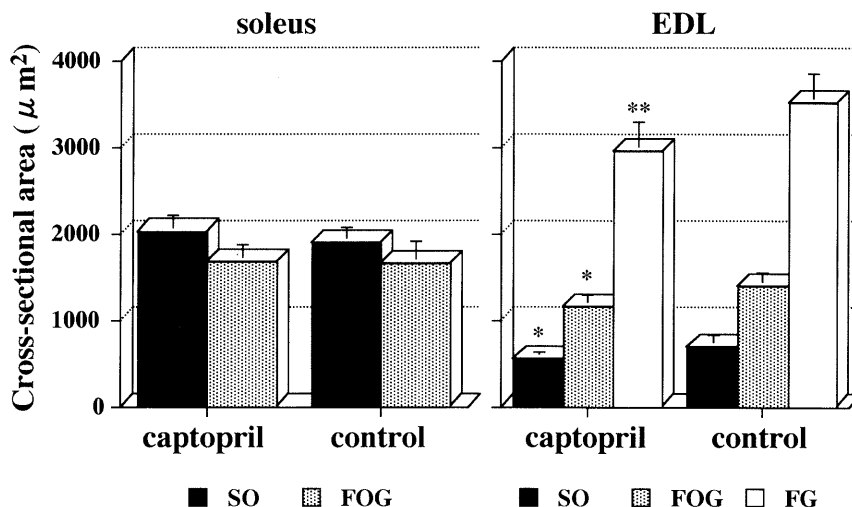


図4. カプトプリル投与群と対照群のヒラメ筋, 長指伸筋の単一筋線維の平均横断面積。

左図(A)はヒラメ筋を, 右図(B)は長指伸筋を示す。平均値±標準偏差。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (投与群 vs. 対照群)

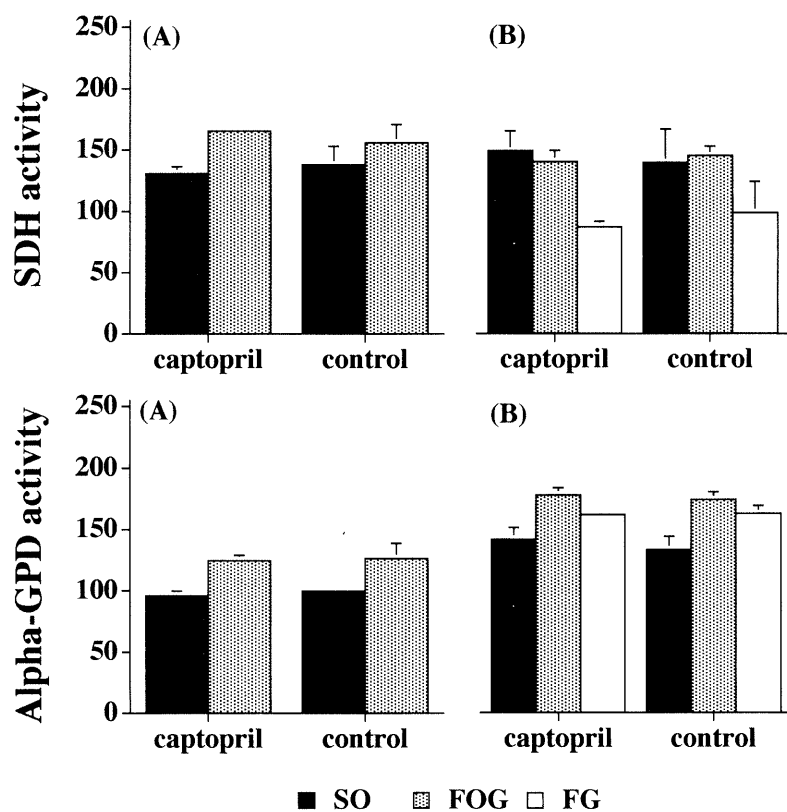


図5. カプトプリル投与群と対照群のヒラメ筋, 長指伸筋の単一筋線維の SDH 活性値と α -GPD 活性値.

左図(A)はヒラメ筋を, 右図(B)は長指伸筋を示す. 上図は SDH 活性値, 下図は α -GPD 活性値. 平均値 $\pm$ 標準偏差.

表1. カプトプリル投与群と対照群のヒラメ筋, 長指伸筋の LDH 活性値と CS 活性値, HAD 活性値.

	LDH		CS		HAD	
	soleus (μ mol/g/min)	EDL (μ mol/g/min)	soleus (μ mol/g/min)	EDL (μ mol/g/min)	soleus (μ mol/g/min)	EDL (μ mol/g/min)
Captopril	244.9 $\pm$ 42.1	614.1 $\pm$ 108.1	27.6 $\pm$ 6.0	16.4 $\pm$ 2.8	11.3 $\pm$ 1.7	3.7 $\pm$ 1.5
Control	244.4 $\pm$ 12.4	698.1 $\pm$ 68.5	27.9 $\pm$ 3.1	18.8 $\pm$ 2.4	9.6 $\pm$ 1.6	5.1 $\pm$ 1.1*

Data are means $\pm$ S. D. *Significant difference between captopril and control ($P<0.05$).

CS ; Citrate synthase

HAD ; 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase

LDH ; Lactate dehydrogenase

果と循環動態の改善をもたらす. アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 阻害剤は, このアンジオテンシン II の生成を抑制する. ACE 阻害剤は, すでに10年以上にわたり高血圧治療に優れた効

果を発揮し, 高血圧治療の第一選択薬として安全に広く使われている. ACE 阻害剤であるカプトプリル SQ14,225 (D-3-メルカプト-2-メチルプロパノイル-L-プロリン) は, アンジオテ

ンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの変換とブラジキニンの不活性化を阻害するが、カプトプリルを経口投与した高血圧自然発症ラット (SHR) を調査した報告において降圧作用 [11, 12] が確認されている。これらの結果から SHR での昇圧機序がレニン-アンジオテンシン系に依存している可能性は高く [11], SHR のナトリウムバランスレベルに対するレニンレベルが非常に高いことが示唆される。本研究で高血圧モデルとして用いた脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) は、高血圧の症状が SHR よりも重く、高い収縮期血圧値、拡張期血圧値を示し、結果として脳卒中を発症することが知られている [20]。脳の血管系は、高血圧による構造的・機能的変化を生じるが、これは、高血圧自体に加えて、交感神経系やレニン-アンジオテンシン系などの神経体液性因子、遺伝などが影響すると考えられており [21], SHRSP についても ACE 阻害剤投与により、SHR と同様の降圧作用が予測された。

本研究において、10週齢の SHRSP に10週間カプトプリルを連続投与し、投与1週目 (11週齢) にすでに急性の降圧作用を示した (図1)。ACE 阻害剤の短期投与あるいは長期投与により SHR の血圧を下降させることが知られており [11, 22], 急性の降圧作用の機序は総末梢抵抗の減少であるとされている [23]。SHR に6週間カプトプリルを連続投与した先行研究で各臓器の血流量を調査しているが、血圧低下にかかわらず、各臓器での血流量の減少が観察されないことから、全身的な血管拡張が起こっていることが指摘されている [11]。本研究の SHRSP の急性降圧作用の機序についても SHR の先行研究同様に総末梢抵抗の減少である可能性が考えられる。また11週目以降も長期投与における耐性が生じておらず、収縮期血圧は、20週目まで 150 mmHg 前後の低値を維持した。このことは、SHR においても確認されている [22]。血管拡張性の降圧剤の多くはレニン-アンジオテンシン系の活性化と血行力学的な機序に起因する血漿量増大により耐性を生じると言

われている [24]。しかしながら、カプトプリル投与で耐性が生じなかったのは、血管拡張にもかかわらず血液量の増加がみられないこと [11] であり、これは、カプトプリルのもつ間接的な利尿作用 [25] によるものと考えられる。

骨格筋の生理学的特性の変化と循環系疾患リスクファクターとの関連性については、先行研究において指摘されており [1-6], 高血圧の予防医学や病因学において、骨格筋の生理学的特性が、発症の重要因子になりうる可能性が示されている。高血圧患者あるいは高血圧自然発症動物の骨格筋の生理学的特性は、正常血圧を示す対照群と比較して、まず、骨格筋の組織化学的特性についてみると、SHRSP の筋線維組成比は、特に遅筋であるヒラメ筋において速筋線維比率が高いことが報告されている [10]。さらに同系の SHR のヒラメ筋 [8, 9] やヒトの外側広筋 [1, 2] についても同様に速筋線維比率が高いことが確かめられている。Lillioja et al. [3] は、速筋線維である Type IIb 線維が多いと毛細血管密度が小さくなることを指摘しており、末梢における血流動態と筋線維組成比率の関連性を示している。つまり速筋線維の増加による筋血流量の減少が、末梢血管抵抗の増加を招来していることが考えられる。また Holmang et al. [26] は、高血圧自然発症ラットで観察されるインスリン抵抗性は、筋線維組成比率を変化させ、インスリン抵抗性は毛細血管密度が関与していると述べている。本研究において、ヒラメ筋、長指伸筋ともにカプトプリル投与群と非投与群とに有意な差異は観察されなかった。このことは、レニン-アンジオテンシン系の活性化とブラジキニンの不活性化に起因する高血圧発症により、筋線維組成比率の変化が誘因されたのではないこと示している。したがって、SHRSP で観察される速筋線維比率の増大は、これら以外の高血圧に関連する他の要因により生じた可能性が示唆される。筋線維組成比率の変化は、高血圧などの疾患だけでなく、微小重力や低圧低酸素、寒冷などの環境変化 [27-29] によっても起こることが報告されているがその

メカニズムについては、十分な見解は得られていない。しかしながら、高血圧における筋線維組成比率の変化の原因には、幾つかの要因が考えられており、その一つとしてホルモンの関与が挙げられる。SHR においては、アドレナリン作動性交感神経ホルモン[30]や甲状腺ホルモン[31]の亢進が報告されているが、これらのホルモンは、ミオシンアイソフォームの出現に関与していることが先行研究[32,33]において認められている。一方、Baker and Saito[34]は、自律神経支配は錘内および錘内筋線維に及んでいることを報告しており、このことから末梢における血流動態が筋線維組成比率の変化に影響していることも考えられる[10]。ACE 阻害剤投与により腎と脳血流量の増加が認められているが、骨格筋の血流量に変化は見られないとの報告[11]があり、今回の SHRSP についても、酸化系酵素活性の変化が認められないことから骨格筋血流量の大幅な改善の可能性は少ないことが考えられる。したがって、今回の結果では、骨格筋血流量も筋線維組成比率も変化がないことから、血流動態の筋線維組成比率への影響については、十分な結論は得られない。さらに他の原因として、インスリン抵抗性が考えられている。Holmang et al.[26]は、インスリン抵抗性が筋線維組成比率を変化させる可能性を示唆した。長指伸筋では脂肪酸代謝を示す HAD 活性値が ACE 阻害剤投与によって低値を示し、さらに LDH, CS 活性値に差がないことから、グルコース代謝が主に亢進していることが考えられる。また先行研究では、ACE 阻害剤投与により、インスリン抵抗性が改善される[37]ことが報告されている。今回の結果より高血圧ラットのインスリン抵抗性がカプトプリル投与により改善していることが考えられるが、筋線維組成比率に変化が観察されないことからインスリン抵抗性が速筋線維組成比率の増加に貢献しているとは考えにくい。

SHRSP における単一骨格筋線維の酸化系酵素活性(SDH)や解糖系酵素活性(α -GPD)がともに低下していることが報告されている

[10]。単一筋線維の SDH 活性水準は、毛細血管数や筋横断面積[10,37,38]に依存しており、高血圧による毛細血管密度の減少やインスリン抵抗性に伴う筋線維横断面積の減少が、SHRSP の単一筋線維の SDH 活性値の低下の原因であると指摘している[10]。本研究の結果では、この SDH 活性値や α -GPD 活性値は、ACE 阻害剤投与によって増加しなかった。これは、ACE 阻害剤投与により骨格筋の末梢循環動態に大きな影響がみられない[11]ことが原因であることを示唆するものである。

本研究において、ACE 阻害剤投与により血圧を正常に近い値に短期に維持することでは骨格筋の組織化学的・生化学的特性を変化させることが出来ないことを認めた。特に、単一筋線維の SDH 活性に変化が見られないことから、骨格筋の循環動態の改善が少ないと思われる。したがって、SHRSP ラットの骨格筋の組織化学的特性、特にヒラメ筋において速筋線維比率が高いという性質は長期の高血圧性筋酸化能の低下によってつくられたものと考えられる。

謝 辞

本研究において動物用非観血式血圧計の使用の機会を与えて下さった株式会社アイシスの玉谷史嗣氏ならびに ACE 阻害剤(カプトプリル)を提供して下さい了三共株式会社に深厚なる感謝の意を表します。なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金(#10680514)によるものである。

文 献

1. Frisk-Holmberg M, Essen B, Fredrikson M, Strom G & Wibell L: Muscle fiber composition in relation to blood pressure response to isometric exercise in normotensive and hypertensive subjects. *Acta Med Scand* **213**: 21-26, 1983
2. Juhlin-Dannfelt A, Frisk-Holmberg M, Karlsson J & Tesch P: Central and peripheral circulation in relation to muscle-fiber composition in normo- and hyper-tensive man. *Clinical Science* **56**: 335-340, 1979
3. Lillioja S, Young A & Culter CL: Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* **80**: 415-424, 1987

4. Lithel H, Lindgarde F, Hellsing K, Lundqvist G, Nygaard E, Vessby B & Saltin B: Body weight, skeletal muscle morphology, and enzyme activities in relation to fasting serum insulin concentration and glucose tolerance in 48-year-old men. *Diabetes* **30**: 19-25, 1981
5. Staron RS, Hikida RS, Hagerman FC, Dudley GA & Murray TF: Human muscle fiber type adaptability to various workloads. *J Histochem Cytochem* **32**: 146-152, 1984
6. Wade AJ, Marbut MM & Round JM: Muscle fiber type and aetiology of obesity. *Lancet* **335**: 805-808, 1990
7. Duey WA, Bassett Jr DR, Torok DJ & Howley ET: Racial comparison of hemodynamic responses to dynamic exercise and their relationship to muscle fiber composition. *Med Sci Sports Exerc* **25**: 7, 1993
8. Bachir-lamrini LB, Sempore B, Mayet M & Favier RJ: Evidence of a slow-to-fast fiber type transition in skeletal muscle from spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* **258**: 352-357, 1990
9. Favier RJ, Ghaemmaghami F, Sempore B, Desplanches D, Mayet MH, Frutoso J, Gharib C & Flandrois R: Skeletal muscle adaptation to physical training and beta-adrenergic blockade in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol* **58**: 652-660, 1989
10. 小河繁彦, 岡本 啓, 山崎先也, 飯田治三, 福田 俊, 家森幸男 & 田口貞善: 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおける骨格筋の組織化学的・生化学的特性. *日本生理学雑誌* **58**: 321-330, 1996
11. Koike H, Ito K, Miyamoto M & Nishino H: Effect of long-term blockade of angiotensin converting enzyme with captopril (SQ14,225) on hemodynamics and circulating blood volume in SHR. *Hypertension* **2**: 299-303, 1980
12. Laffan RJ, Goldberg ME, High JP, Schaeffer TR, Waugh MH & Rubin B: Antihypertensive activity in rats of SQ14,225, an orally active inhibitor of angiotensin I-converting enzyme. *J Pharmacol Exp Ther* **204**: 281-288, 1978
13. Padykula HA & Herman E: The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphatase. *J Histochem Cytochem* **3**: 170-195, 1955
14. Nachlas MM, Tsou K, Desousa E, Cheng C & Seligman AM: Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole. *J Histochem Cytochem* **5**: 420-436, 1957
15. Martin TP, Vailas AC, Durivage JB, Edgerton VR & Castleman KR: Quantitative histochemical determination of muscle enzymes: biochemical verification. *J Histochem Cytochem* **10**: 1053-1059, 1985
16. Peter JB, Barnard RJ, Edgerton VR, Gillespie CA & Stempel KE: Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. *Biochemistry* **11**: 2627-2633, 1972
17. Pesce A, McKay RH, Stolzenbach F, Cahn RD & Kaplan NO: The comparative enzymology of lactic dehydrogenases. *J Biol Chem* **239**: 1753-1761, 1964
18. Srere PA: Citrate Synthase. *Methods in Enzymology* **13**: 3-11, 1969
19. Bass A, Brdiczka D, Eyer P, Hofer S & Pette D: Metabolic differentiation of distinct muscle types at the level of enzymatic organization. *Eur J Biochem* **10**: 198-206, 1969
20. Okamoto K, Yamori Y & Nagaoka A: Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* **34/35**: 143-153, 1974
21. Baumbach GL & Heistad DD: Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension. *J Hypertens* **9**: 987-991, 1991
22. Antonaccio MJ, Rubin B, Horovitz ZP, Laffan RJ, Goldberg ME, High JP, Harris DN & Zaidi I: Effects of chronic treatment with captopril (SQ14,225), an orally active inhibitor of angiotensin I converting enzyme, in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J pharmacol* **29**: 285, 1979.
23. Muirhead EE, Prewitt RL Jr, Brooks B & Brosius WL Jr: Antihypertensive action of the orally active converting enzyme inhibitor (SQ14,225) in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* **43** (suppl. I): I-53, 1978
24. Finnerty FA Jr: Relationship of extracellular fluid volume to the development of drug resistance in the hypertensive patient. *Am Heart J* **81**: 563, 1971
25. Bengis RG, Coleman TG, Young DB & McCaa RA: Long-term blockade of angiotensin formation in various normotensive and hypertensive rats models using converting enzyme inhibitor (SQ14,225). *Circ Res* **43** (suppl. I): 1-45, 1978
26. Holmang A, Brzezinska Z & Bjorntorp P: Effects of hyperinsulinemia on muscle fiber composition and capillarization in rats. *Diabetes* **42**: 1073-1081, 1993
27. 小河繁彦, 山崎先也, 岡本 啓, 福田 俊, 家森幸男, 田口貞善: 模擬無重力による高血圧自然発症ラット骨格筋の組織化学的特性及び骨代謝への影響. *日本生理学雑誌* **57**: 419-426, 1995
28. Taguchi S, Ishihara A, Itoh M & Itoh K: Effects of hypobaric hypoxia on the oxidative capacity of the extensor digitorum longus motor units in the rat. *Neurochem Res* **15**: 923-926, 1990
29. Taguchi S, Morii H & Ishihara A: Effects of body

- suspension on soleus muscle fibers and spinal motoneurons in the rat. *Comp Biochem Physiol* **100A** : 801-803, 1991
30. Yamori Y & Lovenberg W : Contribution of SHR, stroke-prone SHR and other substrains to progress in basic, therapeutic and preventive medicine-25 Year Collection of References-(1960-1985) . WHO Collaborating Center for Research on Primary Prevention of Cardiovascular diseases, 1985.
31. Kojima A, Kubota T, Sato A, Yamada T, Yamori Y & Okamoto K : Congenital abnormality of pituitary-thyroid axis in spontaneously hypertensive rats and stroke-prone rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **150** : 571-573, 1975
32. Zeman RJ, Ludemann R, Easton TG and Etlinger JD : Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol, a β 2-receptor agonist. *Am J Physiol* **254** : E726-E732, 1988.
33. Januzzo AD, Patel P, Chen V, O'brien P & Williams C : Thyroidal trophic influence on skeletal muscle myosin. *Nature* **270** : 74-76, 1977
34. Barker D & Saito M : Autonomic innervation of receptors and muscle fibers in cat skeletal muscle. *Proc R Soc Lond B* **212** : 317-332, 1981
35. Rett K, Jauch KW, Wicklmayr M, Dietze G, Fink E & Mehnert H : Angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetes : Experimental and human experience. *Postgrad Med J* **62** (Suppl. 1) : 59-64, 1986
36. Weis J, Dimpfel W & Schroder JM : Nerve conduction changes and fine structural alterations of extra- and intrafusal muscle and nerve fibers in streptozotocin diabetic rats. *Muscle and Nerve* **18** : 175-184, 1995
37. Taguchi S, Ogoh S, Yamasaki S, Okamoto H, Fukuda S, Tsuchikura S, Iida H & Yamori Y : Histochemical property of single muscle fibers in SHR skeletal muscles after body suspension. 11th ISAS Space Utilization Symposium. 80-83, 1994
38. Taguchi S, Ogoh S, Yamasaki S, Okamoto H & Yamori Y : Heavy-ion effect on SDH activity of individual muscle fibers. 12th ISAS Space Utilization Symposium. 107-110, 1995

賛 助 会 員 一 覧

下記の諸団体に賛助会員としてご参加いただいております。
ご協力を感謝致します。

味の素株式会社 中央研究所

株式会社 医学書院

株式会社 インターメディカル

株式会社 エイコーサイエンス 福岡営業所

大塚製薬株式会社 製品部

財団法人 学会誌刊行センター

キッセイ薬品工業株式会社

有限会社 キミタケコーポレーション

興和株式会社 開発管理部

株式会社 サトール

三共株式会社 大分出張所

サンド薬品株式会社

真興交易医書出版部

ダイヤモンドメディカルシステムズ株式会社

田辺製薬株式会社 九州支店

タバイエスベック株式会社

鶴岡印刷株式会社

帝國製薬株式会社

東レ株式会社 基礎研究所

トーアエイヨー株式会社 東京第一支店

株式会社 成茂科学器械研究所

株式会社 南江堂 出版部

日本航空株式会社 健康管理室

日本光電九州株式会社

日本光電工業株式会社

日本電子データム株式会社 販売本部三部二課

日本ベーリンガーハイム株式会社

(株)パーキンエルマー ジャパン・

アプライドバイオシステムズ事業部

浜松ホトニクス株式会社

ファイザー製薬株式会社

株式会社 フィジオテック

株式会社 文光堂

ホシ伊藤株式会社

丸石製薬株式会社 中央研究所

株式会社 ユニサイエンス

編集後記

暑い夏も終わろうとしています。班会議やらワークショップで充実した夏を過ごした会員諸氏も多いことと思います。夏の休暇の取り方もヒトさまさまなようですが、秋に向けてのエネルギーを充電できましたでしょうか？

本号の巻頭言は本間研一先生から頂きました。大学改革、大学院重点化、大学の独立行政法人化、卒後臨床研修の義務化などの、医学教育だけではなく大学の教育の根幹にかかわる重要事項の現状認識と生理学会としての取り組み方に対する問題提起がなされています。是非ご一読下さい。

大学の独立行政法人化や大学院重点化(部局化)は、来年の夏までには具体像がはっきりして、各大学の位置づけがほぼ確定するだろうと予想されています。ま

た、医学部の入学定員の削減も着々と進行中ですし、学士入学制度も定着し学士号をもつ医学生割合が年々増加しつつあります。卒後臨床研修の義務化によって卒業生の進路希望も大きく影響を受けるに違いありません。この数年で医学教育、特に基礎医学教育は大きな転換期を迎えるでしょう。

本誌には Opinion という枠を設けてあり、会員からの投書を掲載しております。本学会は、大学だけでなく、各分野で御活躍の会員も大勢いらっしゃいます。それぞれの立場から、この激動の時代への取り組みについて、御意見、御提言を御寄せ下さい。

本号では、総説として小山なつ氏、実験技術法講座として鳥光慶一氏に、御執筆いただきました。いずれも他誌では取り上げられない視点からの解説であり、大変興味をもって読ませて頂きました。

(工藤典雄 記)

*編集執行委員

編集委員

*金子章道(編集幹事)(感覚)

小野田法彦(感覚)

*工藤典雄(運動、発生・成長・老化)

黒島晟汎(環境)

佐久間康夫(生殖)

高田明和(血液)

*高松研(神経化学)

*中島祥夫(運動)

*入来篤史(運動)

辻岡克彦(循環)

村上政隆(膜輸送)

小山なつ(H P 担当)

青木 藩(呼吸)

河南 洋(自律神経、内分泌)

窪田隆裕(腎・体液)

小西真人(筋)

*佐々木成人(運動)

菅屋潤壹(栄養・代謝・体温)

土居勝彦(心臓・循環)

成瀬 達(消化・吸収)

*川上順子(高次中枢)

福田 淳(感覚、高次中枢)

吉岡利忠(体力)

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：03-3815-1603(勤務時間 10：30～18：30)

E-mail：psj@qa2.so-net.ne.jp

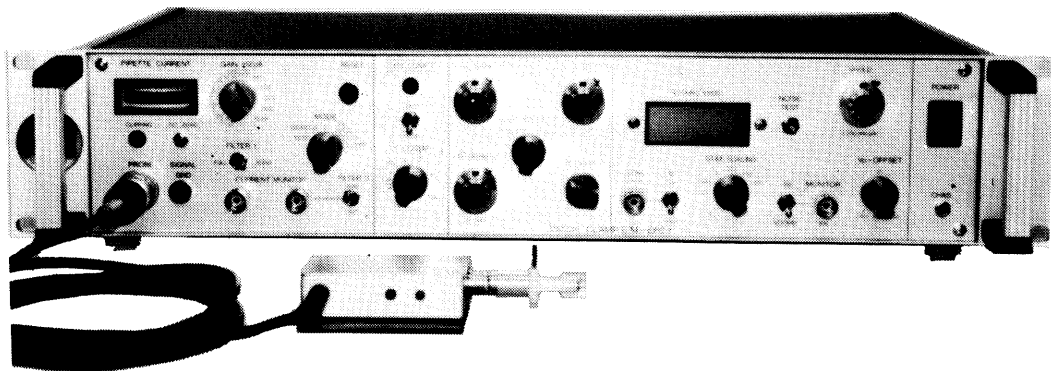
URL：http://www.soc.nacsis.ac.jp/psj/

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 愛知県岡崎市赤沢町蔵西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)

パーソナルコンピュータベースのリサーチシステム
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。

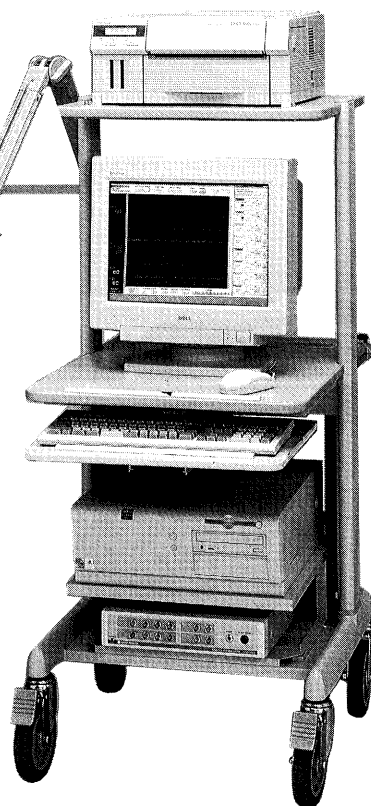
ノートタイプ、デスクトップタイプのパーソナルコンピュータから選択。

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。

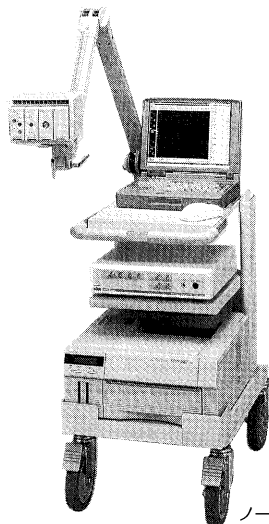
アンプはソフトウェアで管理、長期間安心してご使用いただけます。

16チャンネルまでの信号の同時計測・処理が可能。

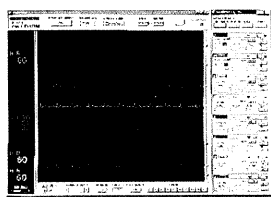
ポリグラフ等、既存装置からのアナログ信号の取り込みが可能。



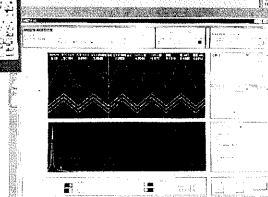
デスクトップ型パソコン構成



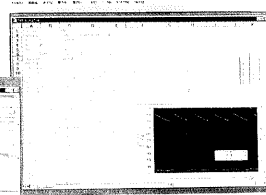
ノート型パソコン構成



POLY計測画面



VC計測画面



エクセル画面

日本光電

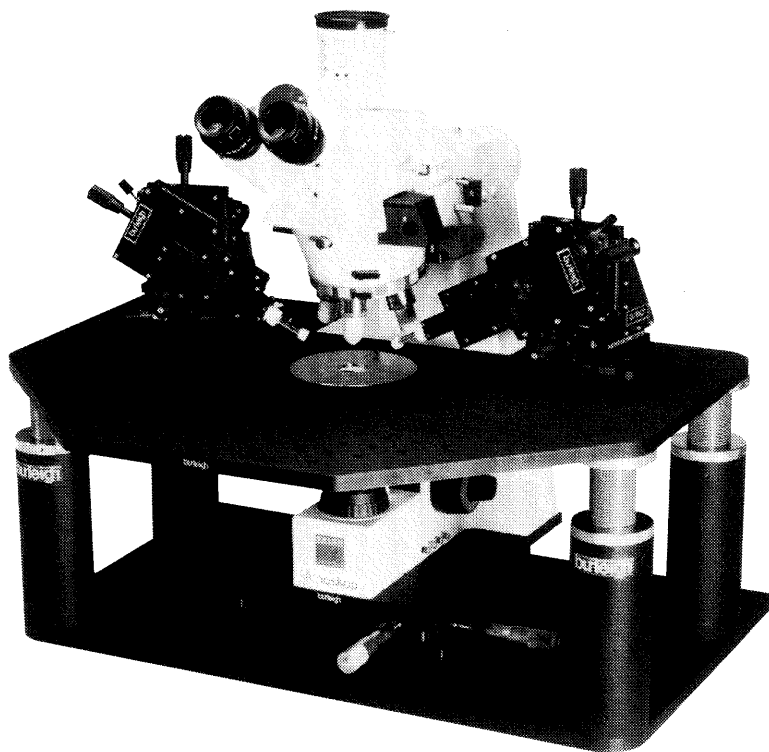
〒161-8560 東京都新宿区西落合1-31-4
☎03(5996)8028

カタログをご希望の方は当社までご請求下さい。

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

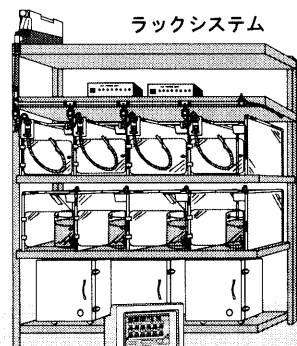
〒444-02 愛知県岡崎市赤浜町蔵西1番地14
Tel.0564-54-1231 Fax.0564-54-3207

ローコスト・マルチチャンネル型

自発運動量測定システム, 強制水泳試験システム

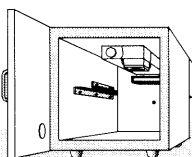
SUPERMEX[®]

スーパーメックス PAT. P

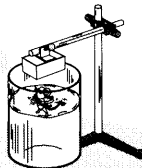


DI-064W

CompACT AMS



防音箱



強制水泳

- 小動物（マウス、ラット、マーマセット等）から大動物（イヌ、サル、ブタ）まで自発運動量を測定することができます。
- インターフェース及びソフトウェアは Windows95以降対応。（NEC MS-DOS対応版もございます）
- ほとんどの場合お手持ちの飼育ケージ、代謝ケージ等を使用することができます。（飼育状態での測定が可能）
- 自発運動量と並行して飲水量及び立ち上がり回数を測定できるシステムもご用意できます。
- 専用ソフトウェアCompACT FSS（オプション）を使用することにより強制水泳試験を行うことができます。（参考文献あり）

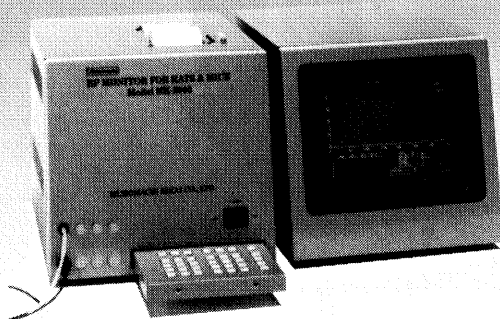
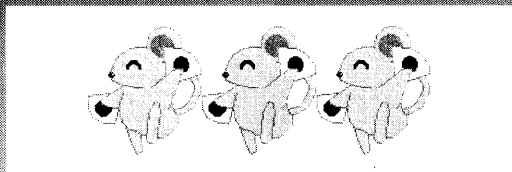
★ 詳細についてはお問い合わせください。
★ 特許出願済みに付き粗悪な類似品には充分ご注意ください。

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 オパル新大阪ビル
〒532-0012 TEL 06(6302)1277 FAX 06(6302)5026
URL : <http://www.muromachi.com>



ラット・マウス用 無加温型非観血式血圧計 BP MONITOR FOR RATS & MICE Model MK-2000

ラットやマウス等の小動物の血圧を測定する場合、従来の非観血式血圧計では何らかの方法により動物を暖めておく必要がありました。これに対し MK-2000 は室温が23℃以上あれば自然の（無加温の）状態のままで測定を行うことができます。

薬物の影響を調べるのに最適な装置であり、尾動脈圧の経時変化をモニタすることもできるなど従来の非観血式血圧計の概念を覆す画期的な装置です。格納式のオペレーションキーボードは本体下部に配置されていてコンパクトに設計されています。

操作は至って簡単で、動物を測定台にセットした後はボタンを押すだけの全自動測定が行えます。

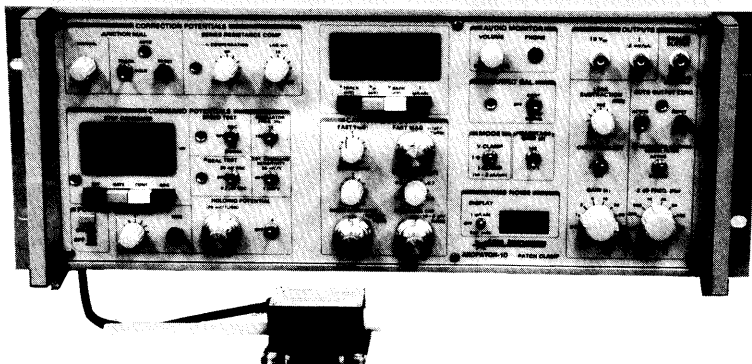
Muromachi

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 オパル新大阪ビル
〒532-0012 TEL 06(6302)1277 FAX 06(6302)5026
URL : <http://www.muromachi.com>

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 GΩと500 MΩ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 GΩと50 MΩ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 GΩと50 MΩ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/〒464-0850 名古屋市千種区今池3丁目4007番地2
TEL (052) 731-8000 (代) FAX (052) 731-5050
東京支社/〒157-0063 東京都世田谷区粕谷三丁目32番16号
アビタシオン千歳島山102号
製造営業部 TEL (03) 5384-6387 FAX (03) 5384-6487

東日本地区発売元

(Physio-Tech)

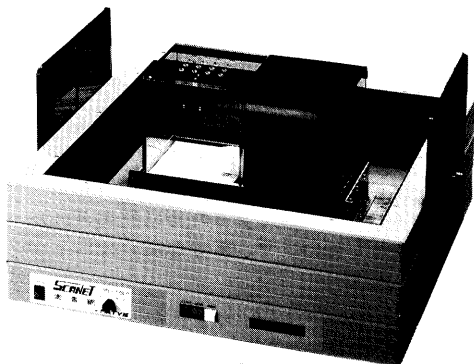
株式会社 フィジオテック

〒101-0047 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

小動物行動測定王者 *SCANET* の TOYO

《スキャネットシリーズ》

● 薬物依存測定

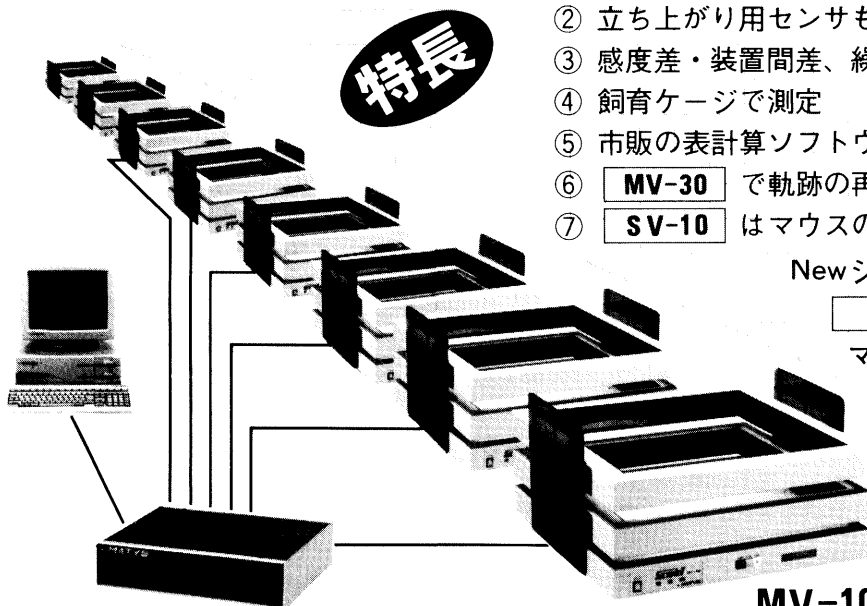


MV-10LD

● 抗うつスクリーニング測定



MV-10AQ



特長

- 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 / 〒930-0281 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) 6309-1231 ・ FAX (06) 6309-1250

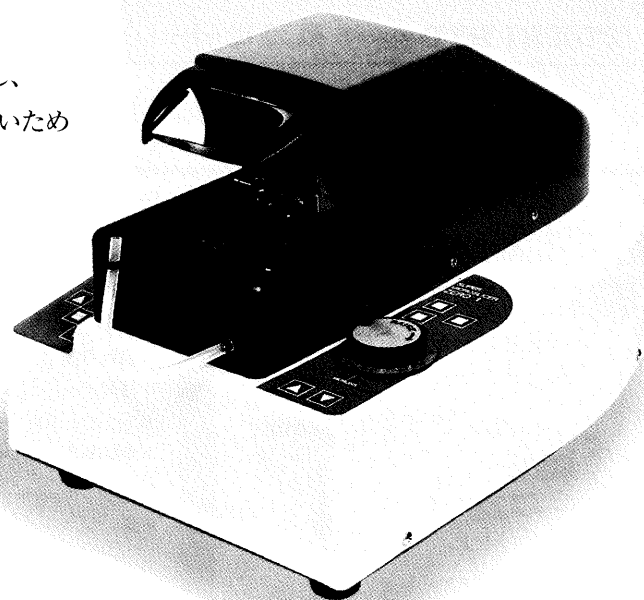
より薄く、よりダメージの少ない新鮮切片を
さらなる進化

SUPER MICROSLICER® ZERO 1

さらなる進化、ZERO 1はひと味違います。
周知のごとく、刃物は
“引きながら”切ることによって切れ味が増し、
その“引き”は大きいほど切れ味が良いため
振巾を少し大きくしました。
よりダメージを少なくするために
手動式では難しい
自動リトラクション機能を装備。
どこをとっても高性能、それでいて
シンプルで使いやすい操作性—
「ZERO 1」は、あなたの研究を
サポートします。

デモンストレーションをお待ちしています。

●弊社ではアフターサービスを迅速に
対処できるよう心がけております。



DOSAKA EM CO., LTD.

D.S.K 堂阪イーエム株式会社

本社・工場 〒601-1123 京都市左京区静海市原町619-1
TEL.075-741-3069 FAX.075-741-3026

Thermo-Plate

MATS-Uシリーズ
サーモプレート 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

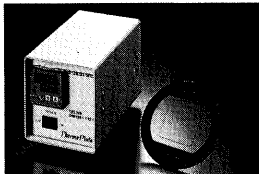
更なる品質・性能の向上を目指し「**UL規格取得・CE適合シリーズ：MATS-Uシリーズ**」を拡充
豊富なラインアップでバイオテクノロジーをサポートします。

MATS-Uシリーズ：UL規格・CEマーク適合



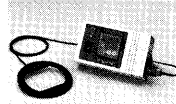
温度設定(室温～50℃)

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。



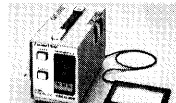
型式：MATS-U55R30
(ホフマン対応)
倒立顕微鏡用で、ホフ
マンモジュレーション
対応のプレートR30タ
イプ(丸型)をワールド
ワイドなコントローラ
ーで制御するUL規格・
CEマーク適合機種。

MATSシリーズ：スタンダード・ハイグレード・ノイズレス

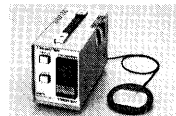


温度設定(室温～50℃)

スタンダード(温度精度： $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$)
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。

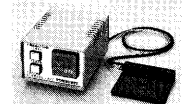


ハイグレード(温度精度： $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$)
シリーズレギュレーター方式電源
により連続的な温度制御を行う高
精度なコントローラー。
プレートは倒立・正立顕微鏡用と各
種取り揃えています。



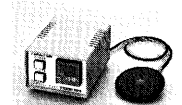
ノイズレス(温度精度： $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$)シ
ールド機構を組み込むことにより、
ノイズを軽減した直流タイプの高
精度なタイプ。
パッチクランプ・膜電位測定時の機
体の温度管理に。

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

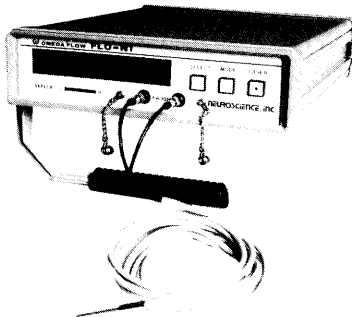
〒418 静岡県富士宮市源道寺町306-1 TEL.0544-24-6699 FAX.0544-24-6641

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：07B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
- 接触用フローフも接続可能
- NEC製98NOTE又はデスクトップに接続(オプション)
- 標準フローフが小型、カイト光付き、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。
- ローズベンカ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。
- 軟膏を塗る、薬液をたらす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

総発売元

オメガウェーブ

ニューロサイエンス 株式会社

本社 ■〒110-0016 東京都台東区台東2-29-12 サンケイホワイトビル4F
TEL. (03) 5688-1061 FAX. (03) 5688-1065
大阪支店 ■〒532-0011 大阪府淀川区西中島6-1-19
TEL. (06) 6307-7311 FAX. (06) 6307-7727

ディスクバリー・テトロードパラレルレコーディングシステム

DataWave社の生体シグナル・リアルタイム解析装置Experimenter's WorkBenchの姉妹品、マルチ・シングルユニットオンライン解析装置Discoveryの強力な拡張モデルとして、テトロード・パラレルレコーディングが開発されました。

この拡張モデルはテトロード、即ち4極電極を使ったユニット電位測定用として特に開発されたソフトウェアです。さらに、複数のコンピュータを使い同じタイミングでパラレルにデータを収録することができます。

テトロードではシングル電極やデュアル電極に比べてユニットの単離が格段に向上します。1本のテトロード電極で実質4チャンネルのアナログデータ(W,X,Y,Zと表示されます)が得られますので、ソフトウェアによるウィンドウディスクリミネータで各チャンネルのマルチユニットデータを検出し、分類します。標準のDiscoveryと同じようにクラスター解析でオンライン、オフラインでユニットデータを分類します。テトロードで記録されたマルチユニットデータのクラスター解析のパラメータには、W,X,Y,Zからの波形ピークとバレーが含まれています。

このピークとバレーが一体化した情報が、ユニットを最も良く分離させます。

パラレルレコーディングでは、システムを拡張して多数の1,2,4本電極を使った記録が可能です。1台のマスターコンピュータで複数台のスレーブコンピュータによるデータを収録し、そのタイミングを遠隔コントロールします。これにより複数の動物で複数本の記録電極を使ってDiscoveryシステムを拡張し、ネットワーク化して、一層パワフルなシステムが構築できます。

＜パラレルレコーディング＞

1台のコンピュータ(マスター)から、複数のコンピュータ(スレーブ)のデータ収録及びそのタイミングを遠隔コントロールします。これにより複数の動物で複数本の記録電極を使ってDiscoveryシステムを拡張し、ネットワーク化して、一層パワフルなシステムが構築できます。

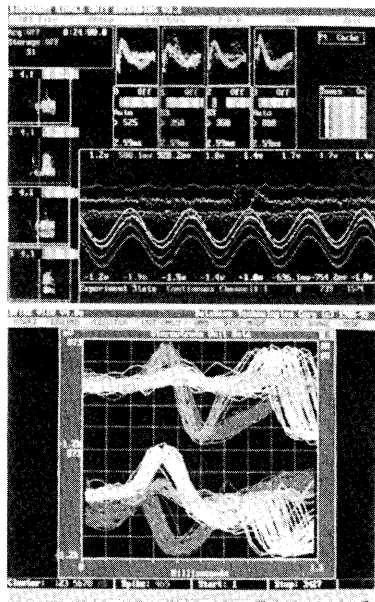
＜AutoCut Online＞

DiscoveryにAutoCut Online拡張ソフトウェアが登場しました。

オンラインで自動的にスパイク波形を分類し分離します。

簡単なマウス操作で実行でき複雑な分類プログラミングから解放されます。

※ディスクバリーの詳細はDataWave社のカタログをご参考下さい。



MacLabからPowerLabへ名称が変更になりました! データ収録・解析システム

PowerLab パワーラボシステム

For Macintosh & For Windows

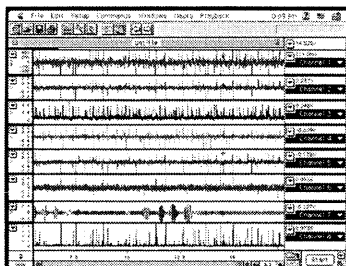
PowerLab MacLab

MacLabはPowerLabに
名称を変更しました。

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に引き継がれました。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。

＜PowerLabソフトウェア＞

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

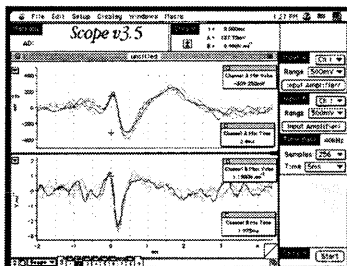


Chart for Windows
マルチチャンネルチャートレコーダ

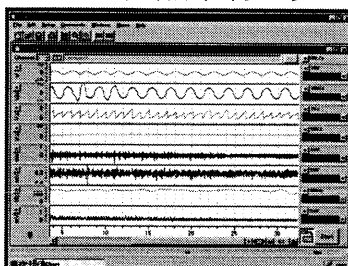
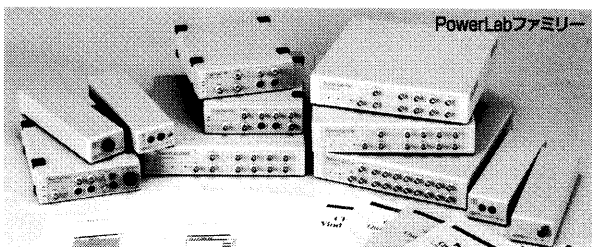


Chart for Windowsのユーザには1年間の無償バージョンアップサービスが受けられますので、必ずユーザ登録して下さい。その間にMac版Chart & Scopeと同等の機能にアップグレードします。



＜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

＜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

日本総代理店



バイオリサーチセンター株式会社

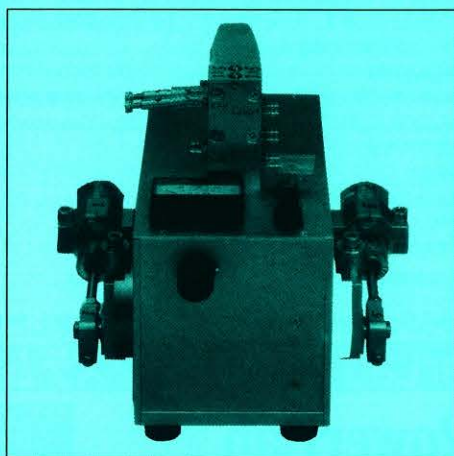
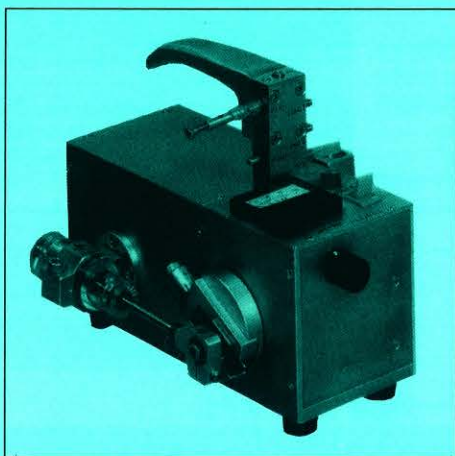
本社 〒461-0001 名古屋市中区東2丁目28番24号(ヨコタビル4F)
東京 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2-10-1(オカジマビル)

E-mail : Sales@brck.co.jp

URL : http://www.brck.co.jp

TEL (052) 932-6421 FAX (052) 932-6755
TEL (03) 3861-7021 FAX (03) 3861-7022

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	φ24×L57mm	約25ml用
M	φ20×L57mm	約17ml用
S	φ14×L57mm	約8ml用
SS	φ10×L57mm	約4ml用

本体寸法

W95×D215×H120mm

※実用容量はストローク20mmです。
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(6873)3251 FAX 06(6873)2045

編集
兼
発行人

金子章道

印刷所

山形県鶴岡市
平田印刷株式会社
〒987-1414 鶴岡市平田一丁目四番地

発行所

日本生理学会
東京都文京区本郷三丁目一〇番地
布施ビル(四階)

振替
A X 記
替
〇〇〇〇〇〇

定価
〇一五五
八六
千四
円〇三