

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

綜 說

林 香 苗：高水圧の細胞刺激作用と其の特徴……………527

原 著

- 和合 卯太郎：人体骨格筋の軽度収縮疲労について (人体の筋・神経の興奮性の研究 第12報)……………547
- 志 賀 健：D-アミノ酸酸化酵素系に於ける電荷移動複合体に就いて……………557
- 山 中 勲：単一有髓神経線維に於ける電気緊張時の興奮伝導速度に就いて……………571

Review

HAYASI-Kanae：Reizwirkung hoher hydrostatischer Drucke und ihre Eigentümlichkeiten……………527

Originals

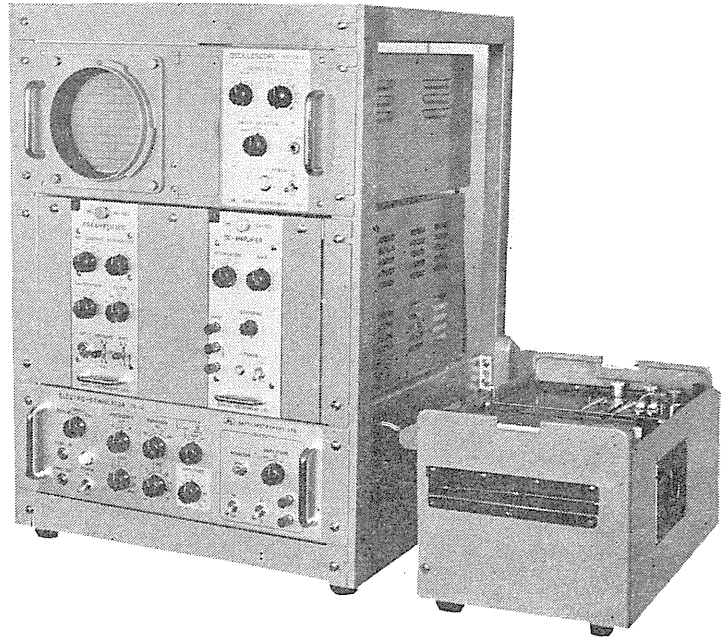
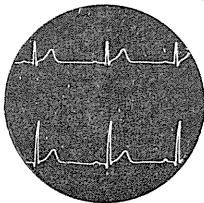
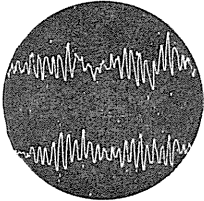
- WAGO-Utaro：Light contraction of human skeletal muscle (Studies on the excitabilities of nerve and muscle in man XII)……………547
- SIGA-Takeshi：Sur le "Charge-Transfer Complex" du Système de la D-Amino Acide Oxydase……………557
- YAMANUKA-Isao：Studies on rate of conduction of excitation of single medullated nerve-fiber at electrotonic period……………571

- 附：昭和35年度生理学論文表題集 (1)……………581
- 会報：第22回国際生理科学会議予告……………586

日 本 生 理 学 会

生体電気の研究に 学生実習用に
電気生理用実験装置

新製品



- 脳波、心電図、筋電図などの測定に、または電気刺激による生体現象の測定に
- 増巾器、刺激器、ブラウン管装置はラックパネル式構造
記録装置はインク書き式で適宜組合せられる
- 操作簡便、構造堅牢
- 価格低廉

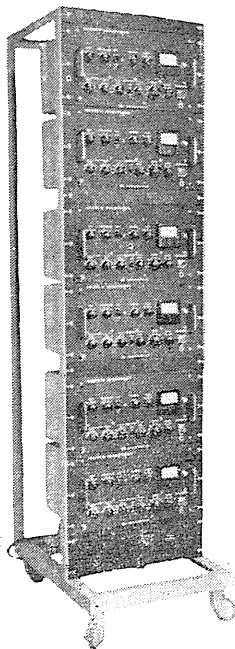
生体電気現象測定用増巾器

EB-101-Y 型

- ラックパネル式構造
- 脳波、心電図、筋電図はもとより皮膚電気反射、呼吸曲線、指尖脈波等も測定できるポリグラフ用の増巾器

主要製品

脳波計・脳波分析装置・筋電計・アネロケータ・ニスタモグラフ・電気刺激装置・インク書き式オシログラフ・電磁オシログラフ・ブラウン管連続撮影装置・直流増巾器



販売元 **三栄測器商行株式会社**
東京都新宿区柏木 1-95 Tel (371) 7117~8・8114~5

製造元 **三栄測器株式会社**
三栄レコーダー製造株式会社

綜 説

高水圧の細胞刺激作用と其の特徴 612.014.31:612.014.47

Reizwirkung hoher hydrostatischer Drucke und ihre Eigentümlichkeiten

林 香 苗 (HAYASHI-Kanae)*

0. 前 が き

高水圧が生物乃至生活組織に及ぼす作用を概観すると¹⁾、高圧が可成り強い場合、生活機能がおとろえ或はとまり、圧力がさがると元状にかえる。然し、高圧の持続が長いか、高圧の程度が更に強いと、圧力がさがっても元状に復らない。他方、組織細胞のあるものでは、其機能低下をひき起すより低い高水圧で機能の亢進が現われる。一般的に言って、高水圧はその程度により細胞の活動を先づ促進、次いで可逆性低下、最後に非可逆性停止乃至障害死滅を細胞に招来すること、日常の物化学的刺激の場合と本質的に異なる作用を呈するとみえる。そこで、刺激生理学的観点から、欧米の研究並に筆者の研究室における実験によって得た知識に基づいて、高水圧の生物作用を、以下順序を追って検討して見たい。

1. 高水圧の強さと効果

環境水圧が甚だしく高まると細胞の機能が減弱することは何れの生活組織でも確認されるところである¹⁾。高水圧の此抑止作用に関する圧力と効果との量的関係は細胞の種類、状態などで異なるが、圧力の強さに関しては圧力が高いほど抑止の程度が著しく、また平圧になって回復し難いことが至るところで証明される。筆者の研究室の実験成績によると、大和のメダカについての実験を始めとし²⁾、市橋³⁾、安田⁴⁾、河野⁵⁾等は細菌の増殖、固有運動、呼吸、抗生物

質に対する抵抗、酵素作用、日野⁶⁾はCandidaの増殖及び呼吸、薄井⁷⁾は酵母菌発芽および糖化作用、三木⁸⁾は植物種子の発芽、安田、三本等⁹⁾はウ=卵の受精模形成能、受精能および卵分割能、安田は蛙卵発育¹⁰⁾、精子受精能¹¹⁾、長尾¹²⁾は粘膜上皮線毛運動、宮武¹³⁾は白血球食能、安田¹⁴⁾は蛙心室並に神経線維の興奮性、三木¹⁵⁾は神経細胞、平滑筋の興奮性、丹原¹⁶⁾は骨格筋の興奮性等、総て細胞の機能において証明せられるし、抑止を惹起させる高圧値は、圧持続の長短で異なるが、多くは100-2,000気圧である。

高水圧下の促進は総ての実験例で証明されているわけでないが、一般に細胞機能は抑止される高圧値よりも低い高圧で促進されるようである。次に促進が証明された細胞機能を列挙する。

第1表 促進効果の観察された組織と機能

組織名	機 能 (報告者)
骨 格 筋	電気刺激にたいする被刺激性亢進 (丹原 ¹⁶⁾) 電気刺激に由る筋短縮時の張力及び熱発生増加 (Cattel ²¹⁾) 短縮 (Ebbecke ¹⁷⁾ 18, 大和 ²⁾ , 丹原 ¹⁶⁾ 19, 長尾 ²⁰⁾)
心 臓	搏動リズムの増加 (Edwards ²²⁾ 23, Ebbecke ²⁴⁾ , 安田 ²⁵⁾) 収縮力の増加 (Edwards ²⁶⁾) 心室筋電撃刺激閾値の低下 (安田 ¹⁴⁾), 収縮 (安田 ²⁸⁾)
平 滑 筋	短縮 (Ebbecke ²⁷⁾ , 三木 ¹⁵⁾ , 安田 ²⁸⁾)

〔脚注〕 液水圧の単位は kg/cm^2 が正しいであろうが、茲では便宜上“気圧”を用いる。1気圧は略々 1 kg/cm^2 。

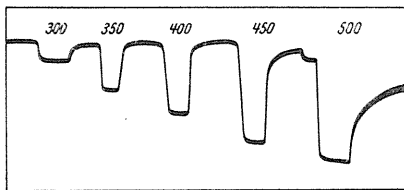
* 岡山大学医学部第1生理学教室
I. *Physiol. Inst., Okayama Univ.*

脊 髓	神経細胞 firing の亢進 (Ebbecke ²⁹)
末梢神経網	firing の亢進 (Ebbecke ²⁷ , 三木 ¹⁵)
神経線維	周期興奮性出現, 神経幹の極大下刺激の働作流の増大 (Ebbecke ³⁰ , Grundfest ³¹)
	電撃刺激閾値の低下 (丹原 ¹⁶)
	単一神経線維における周期興奮出現 (Spyropoulos ⁵⁹)
粘膜上皮	線毛運動リズム増加 (三木 ¹⁵)
	粘液分泌 (長尾 ¹²)
白血球	食能増強 (宮武 ¹³)
組織一般	酸素消費量の増加 (Fontaine ³² , 大和 ² , 川岡 ³³ , 河野 ⁵)

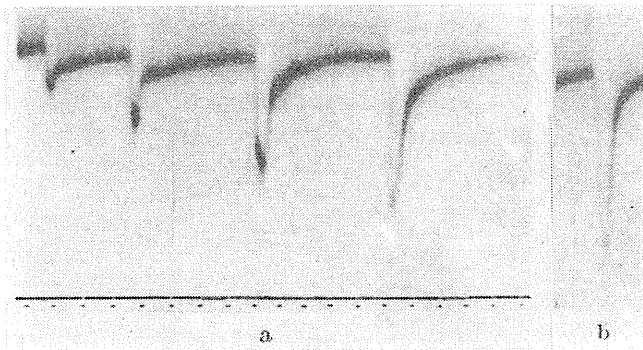
第2表

組織に対する高圧の刺激圧値と麻痺圧値の比較 (蛙) (Ebbecke³⁴)による]

組織の種類	刺激圧値 (気圧)	麻痺圧値 (気圧)
中枢神経系	50-250	250-300
骨格筋	50-200	200-500
平滑筋	200-300	500-800
末梢神経網	50-400	500
心臓	100-400	800
末梢有髄神経線維	200-800	1000



第1図 圧力強度と筋短縮高
300-500 気圧の矩形形 (夫々持続1秒) に由る筋短縮の高さ (Ebbecke¹⁸)1935)



第2図 圧迫筋短縮高と圧力の強さ
a. 瞬間圧力 350, 400, 500, 600 気圧
b. 瞬間圧力 700 気圧, 時標 1秒間隙 (Ebbecke¹⁸)1935)

一般に圧力による細胞機能の亢進はある範囲内で圧力が高くなるほど強くなり, ある圧力以上になると亢進がおとろえ, さらに高い圧力では逆に抑止に移行する (第2表). しかし, 平圧で悉か無の法則に従って反応する細胞機能が高圧下に悉か無の法則に従わないで圧力の強さに応じて反応の大きさを異にするかどうかは疑わしい. 初めて高水圧による筋短縮を精査した Ebbecke¹⁷⁾¹⁸⁾は, Ringer液中の蛙の骨格筋 (腓腹筋) が水圧 200-300 気圧時には 150 気圧において短縮し, 高圧がされば元の筋長に復する. その短縮度は凡そ 600 気圧位まで水圧の高さに応じて増す (第1図). 約 1/5 秒という短期間高圧を負荷すると, 筋は攣縮状短縮を現わすが, 此の短縮も圧力が高いと大きいことをみとめた (第2図). 筆者の研究室で安田, 三木が注意して実験した成績²⁸⁾によっても, 骨格筋 (蛙の縫工筋片) では Ebbecke¹⁸⁾の成績と同傾向であるが (第3図), 心筋 (蛙の心室筋片) では水圧 200-300 気圧で始めて収縮が現われ, 除圧すれば元長にかえる. その短縮高は 800 気圧まで圧の強さに関せず同一である (第4図). 安田¹⁴⁾は高圧下の蛙心室が電気刺激に対し悉か無の法則に従って反応することを EKG について観察しているが (第3表), 心筋は高圧に対しても悉か無の法則に従い反応収縮するのである. 斯様な心筋における高圧作用から類推して, 骨格筋でも個々の収縮基本は高圧に対し悉か無法則で反

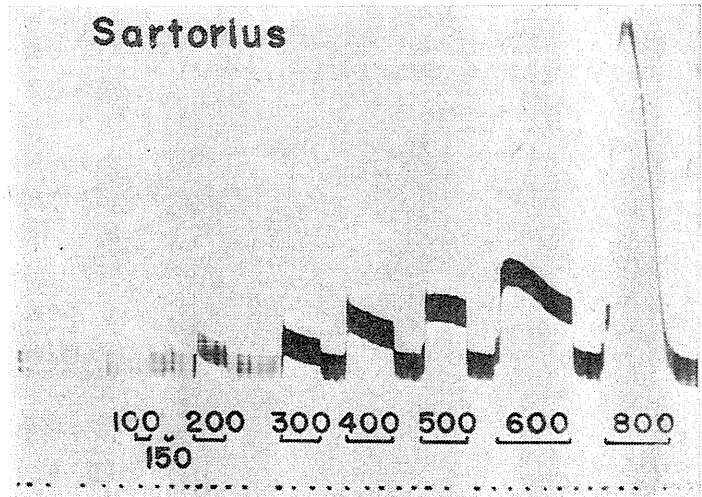
応収縮するものであり, 有効な高圧の強さに従って外見上収縮度の相違するのは個々の収縮基本に対圧感受性の大小の存する為, 圧が高いほど多数の筋線維が縮み, 全体として強い短縮が現われるのであろうかとの考えがおこる ((5)条参照). 平滑筋については三木等²⁸⁾の蛙小腸輪走筋標本の実験によると, 蛙胃輪標本における Ebbecke の観察成績²⁷⁾に似て, 200 気圧から 300, 500, 800 気圧と, 圧力の

強さと共に増す短縮が現われ、水圧が下れば伸びる。900 気圧位から短縮が低くなり、1,000 気圧で縮まなくなり、それ以上の圧では伸展し除圧しても恢復しなくなる (第 5 図下段)。

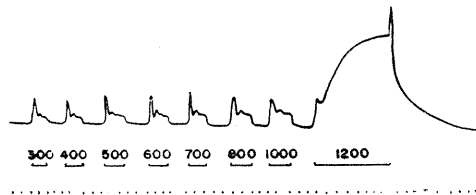
2. 高圧の持続と効果

安田¹⁴⁾は心室筋の電撃に対する被刺激性が50から200 気圧まで高圧と共に増す一方、高圧になると始め暫く此の被刺激性の亢進が進み、やがて減ってくる。然し、300 気圧以上では始めから減るのをみとめた (第 4 表)。

高圧の促進効果に対する高圧持続の影響に関して、高圧の筋短縮に及ぼす作用についての実験成績を見てみる。Ebbecke¹⁸⁾によると、蛙の剔出腓腹筋の周りの Ringer 液の水圧を瞬間 300-500 気圧の高圧にあげて約 1 秒その高圧に保ったのち急に平圧に復す即ち矩形圧を負荷すると筋は高圧の持続する間、圧の高さに相当した短縮高にとどまり、平圧にかえると元長にかえり或は圧の高い場合多少収縮残遺を示すとしている (第 1 図)。安田、三木²⁸⁾が蛙縫工筋片で綿密に追試実験すると、(第 5 図上段) 200-500 気圧の高圧が数秒間つづく矩形圧に対して、加圧の瞬間急激なる短縮が現われ、次いでその高さが少し低い収縮状態が今度は高圧持続中つづく、此収縮状態は一定に当ることあり或は漸次強まり又弱まる。除圧とともにすぐ元の長さにもどる。初期瞬間短縮並に後



第 3 図 蛙縫工筋片の圧短縮高と圧力の強さとの関係
持続約 10 秒 200-500 気圧, 600 気圧, 更に 800 気圧の水圧における筋片短縮度 (↑短縮, ↓伸展) 時標 5 秒間隙 (安田, 三木²⁸⁾1961)

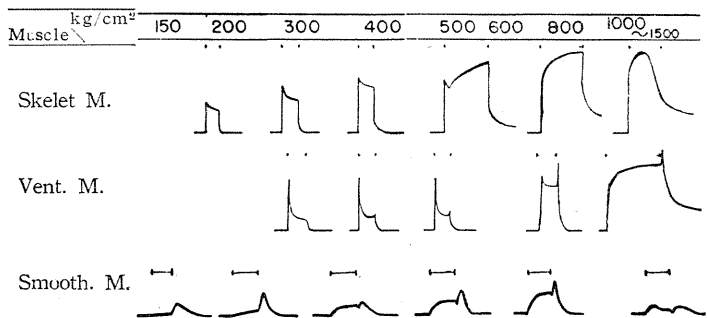


第 4 図 蛙心室筋片の圧短縮度と水圧強度
300-1000 気圧の範囲で加圧瞬間の初期短縮の高さは殆んど同じである。次に高圧持続中に鋸歯状曲線が認められる。↑短縮, 時標 5 秒間隙 (安田, 三木²⁸⁾1961)

第 3 表

高水圧下の心室筋の電気刺激反応の強さと電気刺激強度 (安田⁶¹⁾ 1959による)

水圧 (kg/q.cm)	1	1	100	100	300	300	400	400	400
刺激強度	13.5	11.0	13.5	11.0	13.5	11.0	13.5	12.0	11.0
縦軸距離 (cm)									
EVG の高さ	10	10	11.5	11.5	13	13	(-)	14.5	14.5
(心室筋の反応の強さに心室筋電図 (EVG) の振幅 (高さ) をとった)									



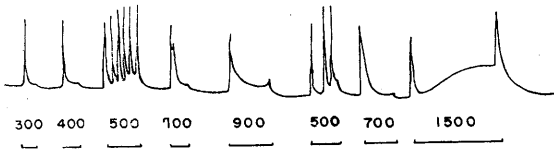
第 5 図 圧迫筋短縮と筋肉種類
上段は蛙縫工筋片, 中段は蛙心室筋片, 下段は蛙小腸輪筋片 (安田, 三木²⁸⁾1961) ↑短縮

第4表

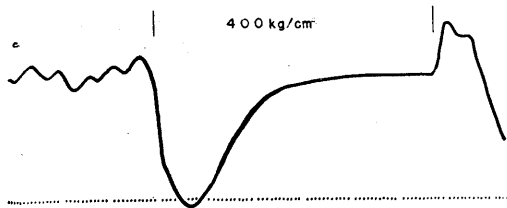
高圧における心筋の被刺激性の変化 (安田¹⁴1959)
心房結紮の蛙心室, 電気刺激は感應電撃, 経過時間
は高圧持続時間

圧力 (気圧) \ 経過 時間 (分)	10	20	30	最高値
50	1.12	1.18	1.12	1.18
100	1.12	1.25	1.26	1.27
200	1.27	1.40	1.37	1.45
300	1.09	0.67	0.21	1.23
400	1.01	0.30	(-)	1.07
500	0.14	(-)	(-)	0.95

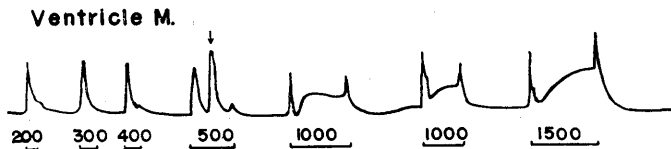
(-) は電気刺激に全く反応しなくなったものを示す。



第6図 心室筋片における高圧持続効果
蛙心室筋片に水圧 300-900, 500-1500気圧を负荷す。
500 気圧负荷中に周期性短縮の現われた例である。時
標 5 秒の間際, ↑短縮 (安田, 三木²⁸1961)



第7図 蛙小腸縦細片における高圧持続効果
急に 400 気圧前後の水圧になると, 直ぐ急伸張が起り
たるのち次第に縮み始む, 元長近くに収縮した時急除
圧すると一過性の急収縮が起る。800 気圧位から此の
現象は現われなくなる。時標 5 秒間際, ↑収縮 (三木¹⁵
1960)



第8図 蛙心室筋片における Off effect

暫く高水圧の続いたのちに急に平圧にもどすとき一過性の収縮が心
室片にも起る, 骨格筋ではその傾向がない。↑収縮 (安田, 三木²⁸
1961)

続持続収縮とも其の収縮高は高圧の強さに
応じて大小であるのが普通であるが, 初期短
縮の高さは時に圧の強さに無関係に一定で
あることがある。600 気圧以上では加圧瞬間の
急激な短縮が消え, 特異な強い収縮が高圧の
つづく間次第に強くなり, 除圧後収縮残遺が
存す。1,000 気圧をこすと, 高圧の持続する間
に既に伸び始める。又, 蛙の心室筋片でも其
反応は本質的には縫工筋のそれに似ているが
初期収縮の大きさが圧力の強さにて変ること
なく, また次ぐ持続性収縮がごく僅かである
(第5図中段)。時に周期収縮が現われること
がある (第6図)。800 気圧位から高い圧力
で, 骨格筋で 600 気圧以上の際見られたよう
な特異な強収縮がおこる。

高圧の持続と多分関係して急除圧時の反応
が目される, 三木¹⁵によれば, 蛙の小腸縦
細片が 300-500 気圧下で初め急に伸びたあと
徐々に縮み, 次に急に平圧になると 1 時急に
収縮し, その後伸びて加圧前の長さにもどる
(第7図)。また, 蛙の小腸輪走筋標本が, 圧力
负荷中, 伸びも縮みもしない 100 気圧及び圧
力负荷で徐々に縮む 200-700 気圧で, 除圧の
後一過性の短縮が現われる (第5図下段)。

蛙の心室筋片でも, 圧力负荷中, 伸びない
のに, 除圧後一過性短縮がみられるのであ
る²⁸ (第8図)。かような急除圧時の筋短縮の
理由について, Brown³⁵の亀の *M. retractor
penis* における実験成績によると, 高水圧中
で筋肉は平圧よりも多量の張力を発生するの
に, 高圧による他の物理的因子例えば内部摩
さつの増加などで短縮が抑制されている。そ
こで急除圧の際, 此抑制因子の
急解消の結果一過性の短縮が現
われるのであると説明される。

ミジンコの心搏数が 100-300
気圧の加圧で初め減り, のち次
第に増し, 急除圧すると瞬時加
圧前よりも頻数となる¹⁵36)。線
毛上皮の線毛運動リズム¹⁵37),
発光菌の発光々度⁴³)でも, 同じ

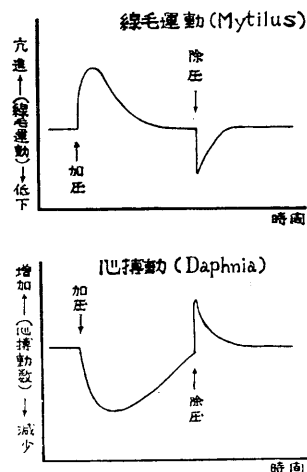
ような Off effect が認められる (第9図). その成因について Johnson 等³⁸⁾は, 観察される細胞機能の反応速度が各々特異の常数と酵素で触媒される相次ぐ2つ以上の反応で変動すると考える. すると, たとえば Pease³⁷⁾等が線毛運動リズムに及ぼす高圧の影響についての実験で得た Off effect の観察値が, 上の考えで計算した値と略々一致することが証明されるという. 細胞の形質膜に脱分極が起ると分極, 分極が進めば脱分極の過程が発生するという, いわば細胞の適応過程が高圧持続中に起る. たとえば加圧で脱分極が起って機能がたかまると分極過程が進んで機能は次第に低まる. 此期に除圧されると, 機能を充める高圧が消えるのに反し, 分極過程増加だけが暫く残存して機能低下が暫時1段階著しいであろうとも理解できる. 然し, 此適応現象説で総ての Off effect が説明出来るわけでない. 説明はどうしても, 除圧直後一過性収縮のあらわれる心室において, 電気刺激に対する被刺激性が除圧直後暫くの間, 亢進している事実を教室の安田¹⁴⁾は証明している (第10図).

3. 加圧反復の影響

高圧負荷に由り細胞の活動が抑制されても, 圧強度が低い加圧持続が短いときは除圧後, 早晚元状に恢復する. また, 促進作用も可逆性であつて除圧とともに元状に復り, 幾度も同一加圧で同一効果が得られる. 然し, 圧力が甚だ高いか, 長続きすると毎回効果が除圧後残り, 次回加圧の効果が弱まり, また圧閾値が次第に上がることが高圧負荷による骨格筋の収縮態度でよく伺われる¹⁸⁾ (第1図).

4. 圧力効果と温度

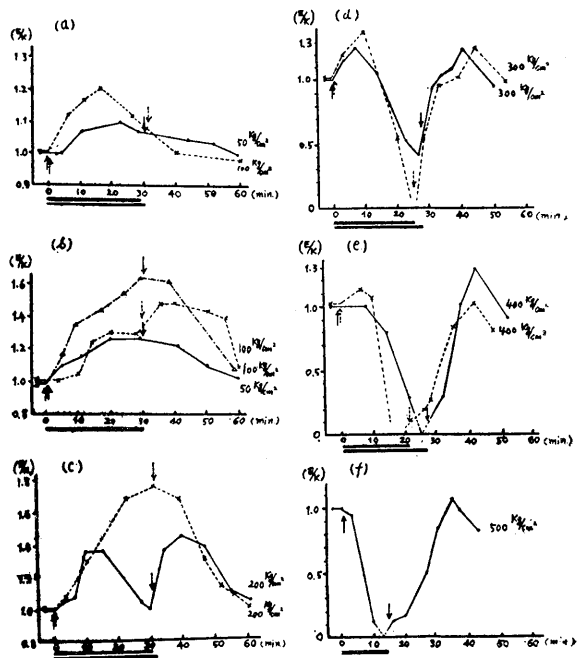
温度が細胞活動の対高水圧反応に強く影響することは Cattel & Edwards³⁹⁾⁴⁰⁾が心筋及び骨格筋で気付いた, 即ち電気刺激で筋の発生する張力が高温では高圧下増加するの, 低温では高圧で逆に低減したというのである. 其後 Brown⁴¹⁾⁴²⁾が温度と圧の相互関係を詳細究めたところによると, 電気刺激に由



第9図

心搏数, 線毛運動リズムにおける高圧の On-off effect

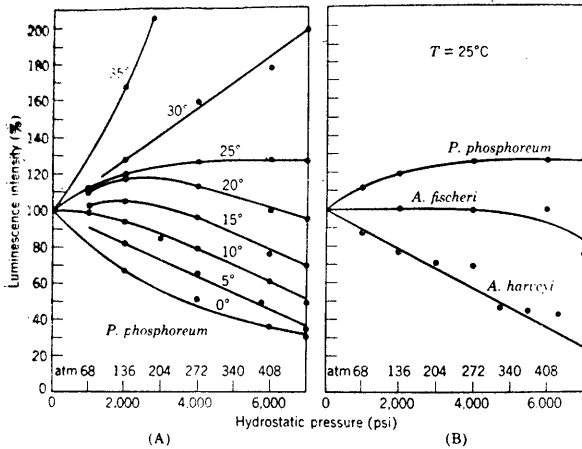
下段 ミチゾコ的心搏動数に及ぼす圧効果の経過曲線で図7に似ている, 上段に示すイガイの線毛上皮の線毛運動リズムへの圧効果曲線は下段曲線の鏡像の観がある (三木¹⁵⁾1960)



第10図 加圧に由る心室筋興奮性の変化

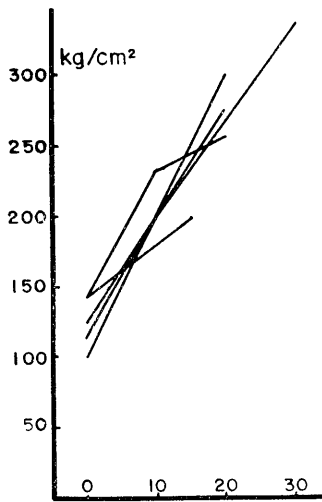
電気衝撃に対する蛙心室筋 (房室結紮にて静止せる) の被刺激性が高水圧中並びに後で変る. 縦軸は平圧値との比率 (E/K) 横軸は経過時間 (分) 矢印は加圧, 除圧時期, 一は加圧期間 (安田¹⁴⁾1959)

る筋短縮力は実験温度により高水圧で増したり、へったり或は不変であることが、魚の鰭筋、蛙の骨格筋、亀の心房筋等で実証された。その他 Landau 等³⁶⁾は蛙の心搏リズム、Brown 等⁴³⁾は細菌発光に及ぼす高水圧作用に対する温度効果に関する実験で、それら生物現象が高圧により低温で減じ、高温で増進する事を証明した。



第11図 発光菌発光度に及ぼす圧-温度効果

- A. 発光菌発光度が温度の異なるにつれ高圧効果が相異なる。各温度で平圧下の光度を100とし高圧下の光度を%変化で示した。
- B. 25°Cにおける3種発光菌の発光度が高圧にて相異なる効果をうける。圧力、ポンド/平方インチ、単位。(Brown⁴³⁾ 1942)



第12図 圧閾値と温度との関係

蛙腓腹筋が高圧にて短縮を起す高圧閾値が温度の低いほど低きを示す。
 縦軸 圧閾値、横軸 温度(°C)。(村上⁴⁶⁾1957)

そして其れら圧温度効果に関して Johnson 等⁴⁴⁾は蛋白の可逆的変性並に酵素性触媒反応等、何れも分子体積の変化を伴う事象に影響を与えるところの高圧作用と温度作用の相互相剩乃至消殺の結果として理解せんとしている。即ち酵素で触媒される反応は容積増加を伴う関係から高圧では生物現象が減弱する方向の作用をうけ、

其の減弱作用はほとんど全ての酵素が native の状態で存する低温で最も著しく、酵素作用より強い容積増加を伴う熱変性が多い高温では高圧による此熱変性抑止作用が酵素反応抑止よりも優位となり、高圧作用は全体として生物現象を増す方向に働くという。Eyring 等⁴⁵⁾は Brown 等⁴³⁾が *Photobacterium phosphoricum* の発光光度に及ぼす高水圧の影響を 0-35°C の温度において測った実験値が上述の考えに基いて理論的に求めた値と略一致することを証した、かような理論に従うと、圧作用が正負逆転する温度、いかえると無関温度は標本によって異なる、そして高圧作用は1種類の標本では適当に温度をかえると促進的に或は抑制的になるし、一定温度でも標本の種類により促進作用或は抑制作用を及ぼすことになるという。事実前記の如く、Brown 等⁴³⁾は *Photobac. phosph.* の発光が高温では高圧で増し、低温では高圧で減る他、同じ温度 25°C で高圧により *Photobact. phosph.* は光度を増し *Achromobacterium fischeri* の光度は不変、*Achromobacterium harveyi* では光度が弱ることをみとめた(第11図)。教室の河野⁵⁾は大腸菌の高圧下の酸素消費量が温度で如何に変るかを実験の結果、100-500気圧、30°Cで認められる抑止効果が37°、更に40°で少しづつ軽減したが、促進効果は見られなかった。

村上等⁴⁶⁾が蛙の骨格筋の圧短縮が起る圧閾値に及ぼす温度の影響を検べた結果によると、第12図に示す通り低温において閾値が低いことを認めた、もし高圧の刺激作用の第1段階が後述するように形質膜の可逆的透過性亢進にあると

すると、形質膜に熱変性を免れた native な蛋白の多い低温の方が高圧の刺激作用を強くうけるによるとも解される。

尚、細胞内現象では単純化学反応系に関連する上述効果の上に、sol-gel 平衡に対する影響が重なっている。なぜなら酵素の反応速度は溶媒の構造で影響される。然るに後述(6,35)する如く、細胞の sol-gel 状態乃至粘度は 1,000 気圧以下の高圧でも変化すると考えられる。また、粘度は温度で強く影響をうけるから、生物現象に対する圧温度効果に関する sol-gel 平衡説が成立つわけである。

5. 圧迫筋短縮の特異性

蛙から剔出した骨格筋は周囲の液圧が 200-500 気圧に上り、全周から圧迫されると短縮し、圧迫が去ると元状にもどる、此の圧迫筋収縮の本態に関して Ebbecke⁴⁷⁾ は、1) 持続作用の存すること、2) 充分強い刺激が長つづきすると初め短縮効果がたかまり、のち弱まること、但し弱まるのは強縮の場合に比べ遙かに長つづきした時であること、3) 疲労、窒息、麻酔或は等張蔗糖液浸漬等で、電気刺激にて短縮しなくなり、唯局所収縮だけ起る筋肉でも短縮すること、4) 悉か無法則に従わないこと、5) 作用の初期に他の刺激にたいする被刺激性が高まり、暫くすると減ること、6) 刺激が去ると筋が伸びるが刺激が強いときは収縮が残留すること、など類似点の数々を挙げ、圧迫収縮は陰極隆起と本質的に同一であると見られる特発性筋収縮の 1 つの型である。唯々特発性筋収縮は何かの原因で収縮波が伝播しない刺激部に限局する局所性収縮であるのに反し、圧迫収縮は全筋性であるという点に相違があるだけであるという。

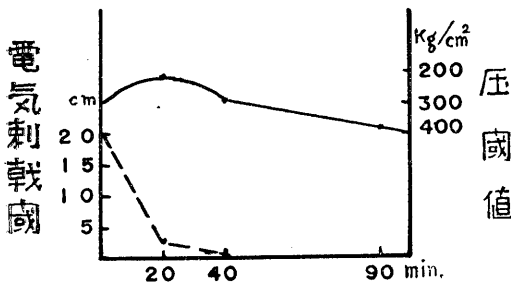
筆者の研究室における実験成績に徴すると²⁸⁾(第 5 図)、数秒の高圧で見られる筋短縮は前後 2 相から成り、初期は高圧負荷瞬間にあらわれる攣縮様急激な短縮であって、骨格筋では圧力強度に関らず一定大の事が稀にあるが、多くはある範囲内、圧力の強さとともに短縮度が増す。

然し、心室筋では高圧強度に無関係に短縮の大きさ、速さが一定である。初期瞬間短縮に続く後期収縮は高圧の強さに応じて強く或は弱い持続性収縮であって、高圧のつづく期間だけでなく、圧が充分永く或は強い場合除圧後まで収縮が残る。さらに強い圧力では著しく収縮が強くなり、間もなく伸びて再び縮まなくなること既述の通りである(第 5 図)。此の所見から考えて、正常筋は全周から圧迫されると、一定圧力以上で、筋の全部全長に渡ってその収縮基本が同時に興奮収縮する。そして収縮基本即ち筋線維の総ての部は、筋に電流を導いた際刺激部位に現われる収縮と多分等しき収縮を呈す。唯、全筋が同時に刺激され、興奮し、短縮に陥るのであるから、興奮も収縮も波状に伝播しない、筋表面何れ 2 点間においても圧迫短縮の際、電位差は生ぜず、従って働作流が証明される筈がない。

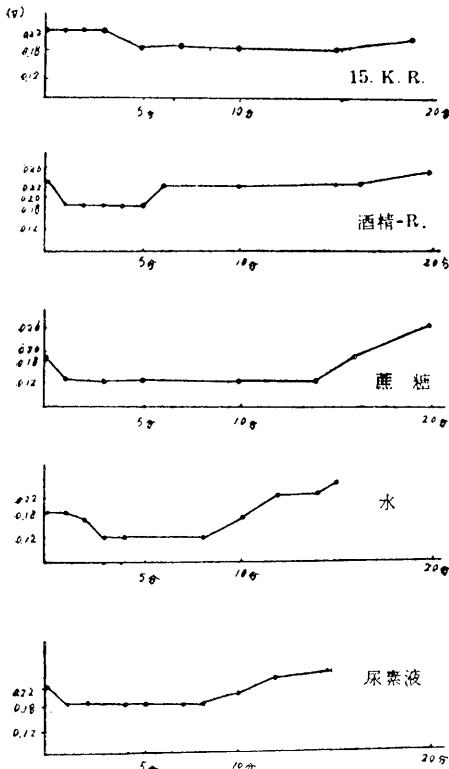
第 2 相の持続短縮は多分他の原因で見られる様な拘攣の発生状態にも比すべき状態が高圧の結果発生するによると考える。又、さらに圧力が高いと収縮性蛋白が高度に縮み、ついで壊れるか、短縮に関わる酵素蛋白が不可逆性に変性してしまうため永久に弛緩するに至るかと思像する。

第 2 相の持続性短縮の成因について次のような考え方も起る。それは心室筋片に相当高い高圧が作用すると、高圧持続中にジクザク収縮が現われ、その形が恰も心筋にフェラデー電流を与えた場合の不完全強縮に似た曲線が見られる(第 4 図)、そこで骨格筋でも高圧持続で反復興奮が起り、心室に比し不応期の短かい骨格筋では完全強縮の型となっているのが第 2 相の持続収縮の本態でないかというのである、此の場合でも反復性働作流が証明出来ないであろうこと勿論である。

高圧によって強く或は長く収縮した骨格筋は除圧直後興奮伝導性が失われている²⁰⁾。然し、圧迫筋収縮は興奮が波状に伝って起るのでなく、全筋同時に起る興奮収縮なので、圧迫筋短縮の起るのには筋に興奮伝導性があってもなく



第13図 蒸留水中の縫工筋の圧閾値と電気刺激閾値
蛙縫工筋を水中に入れると、筋上の2点に電極をおき電撃を与え筋の短縮を検べる方法では、時と共に筋の反応が弱のに反し、高圧には短縮し易くなるのを示す。
縦軸 圧閾値、電気刺激閾値 (コイル距離)
横軸 水に浸ってからの経過時間
実線…圧 (気圧単位)、破線…電気 (感応コイル巻軸距離) (長尾²⁰1955)



第14図 各種溶液中で被刺激性を失ったと見られた蛙縫工筋の隔絶電極刺激閾値
普通の電気刺激では短縮乃至強縮が認められなくなった筋肉が隔絶電極法で刺激されると、正常よりも却って弱い電流強度で非伝播性収縮を起す。
上より1段…15倍 KCl Ringer 液中
2段…6%アルコールRinger液中 } 縦軸…
3段…等張蔗糖液中 } 閾値
4段…蒸留水中 } 横軸…
5段…等張尿素液中 } 経過時間
(長尾²⁰1955)

でも同じであって、筋の各部が被刺激性をもっていれば、そんな筋も高圧で収縮し得る。長尾²⁰はKイオンの多い Ringer 液、6%酒精 Ringer 液、等張蔗糖液、等張尿素液、或は蒸留水に浸して通常の電気刺激に反応しなくなった状態の骨格筋が高圧によっては正常状態よりも、かえって鋭敏に短縮することを確認した。此所見の一部は Ebbecke¹⁷⁾の観察していたところで、高圧による筋収縮が電気刺激にて起る、或は生理的な筋短縮と異質のもの、異なる収縮機構によるのだらうとの考えを起し勝ちである。然し、長尾が杉によって創案された隔絶電極刺激法で検索した実験によると²⁰、上記処置でも早や電気刺激に応じなくなった筋においても、陰極部に非伝播性収縮が現われ、しかも此収縮を起す電気刺激閾値は圧迫筋収縮を惹起する高圧閾値と大体平行する傾向がある(第13, 14図)。即ち此等筋肉では筋各部の電気被刺激性乃至興奮性は充分高いが、興奮伝導性の不充分のため通常の電撃刺激観察法では興奮乃至短縮が証明されないのである。夫れにしても、高圧下に電撃刺激に対する興奮性の高まることは、骨格筋¹⁶⁾や心室筋¹⁴⁾で圧閾値に達しない高圧のもとで証されている(第15図, 第10図)。斯様な事実から、圧力は刺激として電気刺激と余り異なる相に作用するもあり、高圧も電流と本質的に等しい興奮、収縮を喚起する刺激であって、刺激作用の行程でも高圧は電流の如く其初期いわば刺激衝撃を多分形質膜に与え、質的に生理的に近い刺激過程から興奮過程を成立さす。しかし高圧強度が大きいか持続が長いと高圧の作用は単に刺激に鋭敏な細胞表面だけでなく、内部にも強く高圧の物化学的影響が及び、量的のみならず、質的に正常と異なる反応が細胞に顕われるであらう。

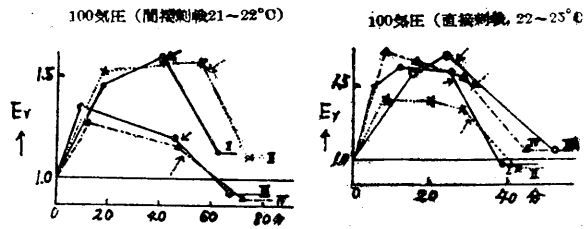
要するに高液圧は恰も通電時の陰極緊張と似て細胞の興奮性を充め、その程度が増すと興奮をひきおこす。然し細胞全体が同時に同様に圧迫される関係から細胞全面が同時に興奮に導かれる結果、細胞内電極法ならば別だが、然らずして普通の細胞表面上の2点からは活動電圧が

証明されない。また、高圧により興奮乃至収縮があらわれるのに、細胞に興奮伝導性の存在は必要条件でない、興奮と興奮伝導、興奮性と興奮伝導性が平行しないのが高圧による興奮の特徴である。

骨格筋に1/5秒位の短時間高圧を作用させると、200-400気圧の圧力範囲で高圧の強さにて短縮大の異なる攣縮様収縮が表わることが Ebbecke¹⁸⁾ によって記載されたこと既に述べた(第2図)。かく圧力の高さで短縮度が異なる現象について、次のよう2様に解釈出来る。

1) 個々の興奮基本単位即ち単一筋線維は、電気刺激に対しての如く、高圧に対しても悉か無法則に従い反応する。然し、同一筋内の各筋線維の圧閾値が不同であるため、低い高圧では少数の圧に鋭敏な筋線維群が縮む、高圧が増すほど圧に不鋭敏な筋線維群が、漸次多数参加収縮するため、筋全体の短縮が強くなる。此の解釈の根拠として、第1に、全筋が1本の興奮単位と解され、高圧下でも電気刺激で悉か無で反応することが証された(安田¹⁴⁾(第3表) 蛙心室筋では圧迫収縮の大きさが圧力の強さに関せず一定であること(第5図下段)(安田等²⁸⁾、第2に Ebbecke⁴⁸⁾ は組織検査にて高圧下にあった骨格筋において総ての筋線維が同じ程度に圧作用を蒙らないことを証していること、第3に同じく Ebbecke の実験⁶⁴⁾によると200-400気圧で圧迫短縮に陥っている骨格筋が尚電気刺激に反応収縮すること、此は高圧によると電気刺激によると筋短縮が異質であっても起ることであろうが、此程度の圧力では筋線維全部が縮まないことを物語ると解される。

2) 全筋の各部が高圧の程度に応じて強く或は弱く収縮し、全筋に強く或は弱い短縮が起る。此の解釈は Ebbecke⁴⁷⁾ が記載している通り、陰極隆起が悉か無の法則に従わないとすると圧迫筋短縮が陰極隆起と同本質であると見られる特発筋隆起と収縮機序を等しくすると立場からいえば、ありそうである。然し、特発筋隆起と圧迫筋短縮とは刺激作用の機序は同一で



第15図 神経及び骨格筋の興奮性に及ぼす高圧の影響
蛙の坐骨神経腓腹筋標本
横軸 加圧後の時間経過、\印の時点で除圧
縦軸 興奮性(Er)は平圧時の刺激閾の電流強度を、各時点における刺激閾の電流強度で割った値
(丹原¹⁶⁾1952)

あっても、反応の大きさや経過は同一であるとは限らない、特発筋隆起の発生する筋は何かの理由で正常性を欠き、伝導性の減退乃至消失して局所性収縮の出現となった。此に対し、圧迫筋短縮は正常な筋にも起る現象であるから、仮りに特発筋隆起が圧の高低に応じ強く或は弱く起るとしても、圧迫筋短縮の場合、全筋各部位が高圧の高低に応じて強く或は弱く縮むだろうとは言い切れないであろう。

尚、圧迫筋短縮の際の高圧刺激は普通の筋短縮の時通常営まれる過程を侵襲するものであり、筋の短縮機構夫れ自身に高圧が作用して筋に短縮をひき起すものでない。教室の村上⁸⁶⁾はATPを加えると短縮するグリセリン筋も環境水圧を上昇しただけでは縮まないことを認めている。actomyosin filament というような短縮基質に高圧が作用して縮ますものでないのである(Botts⁹³⁾。

6. 高水圧の細胞に及ぼす作用機序に関する検討

高水圧が細胞にどう作用して細胞の活動を高めたり弱めたりするか、それを理解する為、高水圧をうけると細胞は形態上どんな変化をうけるか、細胞の一般性状はどう変るのか、生物物化学方面で如何なることが起るのか3方面の検索成績を検討する。

6. 1. 形態学的検索

Ebbecke⁵⁰⁾ は蛙の赤血球の円盤形が1,500-

2,000 気圧の水圧下で時と共に次第に変形し球状となり、また、ゾーリ虫や Spirogyra の原形質が高圧にて球状に変わることを発見した。大和¹⁾も人の赤血球が 100-500 気圧の水圧をうけると暫くすると直径が小さくなり、500 気圧では全数の約 1/3 に形態異常を認めた。細菌における高水圧作用を調べた市橋²⁾は 1,600 気圧 30 分で、光学顕微鏡下、チフス菌の大きさが不揃になる傾向をみとめ、電子顕微鏡下、チフス菌の細胞膜が不鮮明となり、形質膜が崩れ顆粒状に集まる。緑膿菌では更に著しく菌の立体的構造を失い、細胞膜は鮮明度を欠き、形質膜は膨む、ブドー球菌では細胞膜の円味が欠け、鋸齒状のものが多いことに気がついた。高水圧にあった蛙直腹筋並に縫工筋の組織変化を主として無染色新鮮標本で加圧中に検鏡した Ebbecke⁴⁾の観察によると、1,000 気圧の高圧が長つづきし、筋が硬直状となったときは多くの筋線維は変化して殆んど認められなくなる。高圧が低く或は持続が短かいときは筋線維は正常形を保つが横紋が消え細い 1本の縦の割れ目が現われ、除圧すると横紋が現われる、も少し弱い高圧では横紋のない縦の線条のある線維と横紋のある線維が存するという。

此等の所見は筋の全周から一様に働く高水圧が筋線維の個々には不均等に或は強く或は弱く作用することを示すものであって、高液圧による筋短縮の度合がある範囲内では圧の強さに従って大小である現象が高圧に対する筋線維の非悉が無律性によらずして、高圧の強さに従い反応短縮する筋線維数の多少によるのであるとの考えを引起す一根據となること既述の通りである。

細胞分裂乃至細胞に及ぼす高水圧作用に関しては別に詳しく記述した¹⁾ところである。ウニ卵に受精膜が起らなくなったり⁹⁾、分割溝が後戻りしたり、Aster がくづれたり、染色体に異常が生じたり⁵³⁾、ソラマメの根端細胞の核分裂像に metaphase と anaphase の型らしいものが見あたらなくなる⁹²⁾等、その一部、たとえば割溝の後戻りなどは高圧の瞬間 1 次作用に、他

は 2 次作用に属するであろう。

6. 2. 細胞性状に関する検索

6. 2. 1. 酸素消費

既に 1928 年 Fontaine³²⁾ が海棲動物の酵素消費量が水圧上昇で亢進し、平圧に復ると 1 時正常以下になり、次いで元状にかえると報告している。大和²⁾ はメダカの棲む水の圧力を 5 分間 60-200 気圧に上げて其期間のメダカの酸素消費が増すことを確めた上、蛙の剔出縫工筋が 100-300 気圧において圧の高さに応じ酵素を平圧時より多量に消費することを証明した。次いで川岡³³⁾ は高圧で短縮する骨格筋だけでなく、大脳、腎臓、心臓及び坐骨神経に 100-2,000 気圧の水圧を作用させた時の酸素消費量を測り、その何れもが 100-300 気圧の範囲で圧が高いほど酸素が多く消費されること、平圧に復ると漸次、加圧前の値にもどることを観察した。故に、一般に組織細胞はある程度の高圧で活動が亢進するものと考ええる。蛙の口蓋粘膜の酸素消費量を計量した長尾¹²⁾の実験によると、粘膜上皮の線毛運動を停める程度を越した高圧では酸素消費が平圧値より減少し、さらに圧力を高めた或る高水圧で酸素消費が増す。此の増加する高圧下では粘膜に粘液が多量分泌されており、試みにアトロピンを用いて粘液分泌を抑えると其粘膜では上記の酸素消費の亢進が現われない。

大和、川岡、長尾等の成績は高圧期間の酸素消費を除圧直後 Winkler の液体内酸素含量測定法で測定したものであるが、市橋³⁾ は一定期間高圧に曝した細菌浮遊液を除圧直後、Warburg 検圧法で其の酸素消費量を調べた。其の結果、普通の杆菌では期間 30 分として、600 気圧頃までは影響なく、800-1,600 気圧で大なり小なり酸素消費が平圧値以下となる。反之、球菌では 1,600 気圧でも抑制されず却って多量の酸素を消費する傾向があり、芽胞のある馬鈴薯菌では酸素消費促進が著しい。同一株種でも株または型により高圧に対する感度が異なり、菌齢でも若い程高圧阻害が強い。

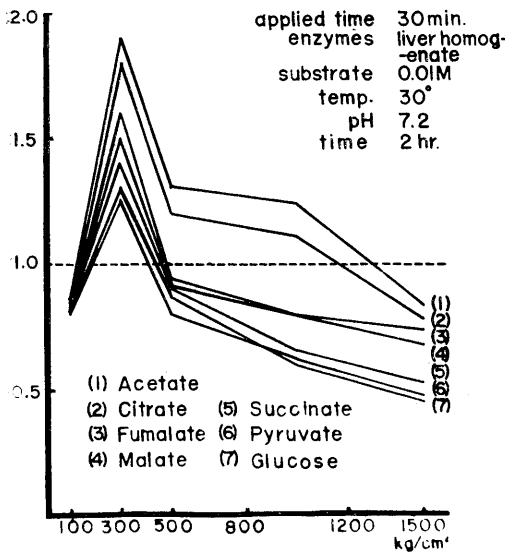
市橋と同一測定法で、安田⁴⁾ は緑膿菌において、基質にブドウ糖、蔗糖、コハク酸、乳酸、

焦性ブドウ酸, アスパラギン酸, 或はグルタミン酸を用いると高圧で呼吸(酸素消費)が抑制され, 酢酸, クエン酸, グリセリン酸, 或はグルコサミンを用いると却って高圧により呼吸が促進されることを発見した. 此の基質の影響は得本⁵⁴⁾が蛙の肝組織 homogenate においても証明したところである. 即ち肝組織 homogenate の酸素消費は多くの基質に於て 300 気圧の高圧にさらした後暫く増進を示し, 500 気圧以上で抑制されるのに反し, 前記酢酸等 4 基質の何れかを用いるときに限り 500 気圧においても尚亢進している(第16図). そこで高圧の呼吸作用侵襲点の主な部位がコハク酸酸化系でないかと, 高圧下のコハク酸酸化酵素の活性度を Neotetrazolium chloride を用いて検べたところ, 呼

吸と同様, 300 気圧で亢進し, 500 気圧以上で抑制されることが認められた(第17図).

市橋, 安田の検出した高圧による細菌の呼吸作用減退は実験装置の関係から, 高圧作用をうけた材料の除圧後の状態である. 故に, 高圧期間では, 川岡等が剔出諸組織で証明した通り, 或は増進しているのかも知れない. 河野⁵⁾は望月の改良した白金電極 Oxigraph を用いて, 高圧下の細菌その他の酸素消費状態を再検討した. その成績によれば, 蛙の縫工筋, 大脳, 心臓, 腎臓等の諸組織では 100-500 気圧で, 酸素消費が増し, 1,000-1,500 気圧では始め亢進後減弱するのに対し, 大腸菌は 1,000-2,000 気圧で著しく減弱し, 既に 100 気圧で減少の兆があり, 亢進の傾向がない.

要するに水圧が高くなるにつれて, 一般に細胞の呼吸作用が亢進し, 更に高圧では減退し遂に停止する, 呼吸作用と興奮性が平行するとは言えないが, 高水圧が始め先づ形質膜機能に影響を与えて細胞の活動を高め, 圧力が更に高く

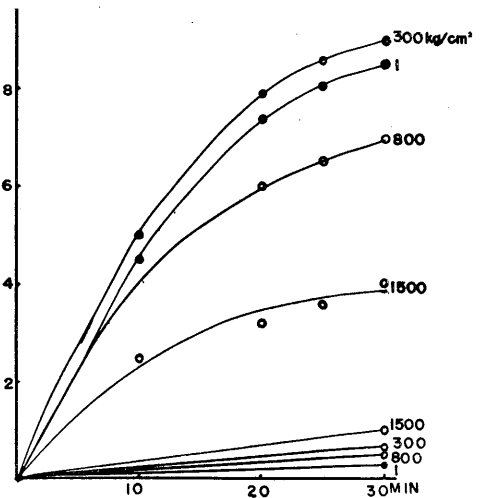


第16図

肝組織 Homogenate の酸素消費に及ぼす高圧の影響と基質の種類

蛙の肝組織 Homogenate を30分間高圧に曝したる後, 除圧し直ちに Warburg の Manometer にて2時間酸素消費量を測る. 呼吸槽の基質に 0.01 M の酢酸その他を用う. 何れの基質でも 300 kg/cm²では亢進するが特に酢酸塩或はクエン酸塩を基質の場合増加度が強いばかりか, 500-1000 kg/cm²では他の基質では抑制されるのに反し尚亢進を示す.

縦軸…酸素消費量(平圧時を 1.0 とす)
横軸…高圧度
(得本⁵⁴⁾1961)



第17図 コハク酸酸化酵素活性に及ぼす高圧の影響

蛙肝臓 Homogenate の Succinic dehydrogenase 活性を Neotetrazolium chloride で計った(高圧負荷30分除圧後測定). 活性が 800, 1500 気圧で下り, 300 気圧では高まる.

縦軸…酵素活性度
横軸…測定経過時間
基質…上方の 4 線コハク酸, 下方の 4 線無
(得本⁵⁴⁾1961)

なるか長つづきすると細胞活動が低下するのだと考えると、呼吸作用に及ぼす高圧の影響は理解されるように思う。

6, 2 2. 形質膜の透過性

形質膜の透過性は環境の物化学的条件と、細胞の活動に従って変動する、そして細胞刺激作用の第1段階は形質膜透過性の増進かとさえ考えられる。

形質膜にたいする高圧の一次効果を検するため、大和⁵¹⁾は細胞核のない人の赤血球で実験して、血球が300気圧前後で溶血し易くなり、また、血球からKイオンの脱出が増すことをみとめ、高圧で形質膜の透過性が増加することを始めて推測した。次いで岡田⁵⁵⁾は家兎の赤血球浮游液の交流電導度が高圧にて増加し、しかも増加程度が溶血液や血漿の夫れよりも著しいこと、蛙の上皮、腸間膜、膀胱、家兎や山羊の血球、植物細胞の電導度が高水圧で略々可逆的に増大し、1% KCN液に浸した膀胱、コロヂウム膜、2% Amylalkohol を作用させた植物細胞などでは高圧で其電導性が殆んど変らないことから、生体細胞組織に高圧が作用すると細胞形質膜の透過性が亢進するとした。宮武⁵⁶⁾が人の血球浮游食塩水で200-1,000気圧下血球内のClイオン並にPO₄イオンが血球外へ拡散し易く、それは圧力が高いほど著しいことを認めた実験成績も上の私見を支持すると考える。

電気刺激で筋肉や神経が興奮に導かれる際、陰極部では通電により形質膜の静止電圧が減り、其の電圧低下が一定程度をこすと膜の透過性殊にNaに対する透過性が一過性にたかまり脱分極がひどくなり、その陰極部に興奮が起る、此の局所興奮が強く一定基準に達すると脱分極が急増して活動電圧となる。形質膜の分極に基づく静止電圧が電流により陰極部にて下がる初歩は形質膜に陰イオンが集積するによると考えるが、電流でなくとも、形質膜の構造に影響を与える多くの化学物質その他の諸因子は膜の透過性を強く亢めて脱分極し細胞を興奮に導くこと、Acetylcholineはその好例である、高水圧もまた、上記実験結果から推考される通り、一

次的に形質膜の透過性をたかめて膜分極を解き、他種有効刺激同様、細胞刺激の第1段階を完成し、続いて細胞を興奮に導き得るものであらう。

6, 2 3. 原形質分離

植物細胞で観察される原形質分離の難易は細胞内外液の滲透圧差の大小を主とし、細胞質の水和性並に膠質状態と関係する水分凝集力cohesionの強弱及びセルローゼ膜と細胞質との間に働く粘着力adhesionの大小等で変動する、故に形質膜の透過性の増加、半透過性の減退が期待される高圧では形質膜内外の滲透圧差が減る点から、高張外液による原形質分離の程度が軽くなるであらうか。

岡田⁵⁷⁾が紫露草の葉柄裏面の表皮細胞を用い、1,000-2,000気圧5-30分にて高張の食塩水、蔗糖液等に対する原形質分離が起りにくくなることを認めて、此は高圧により原形質膜の透過性が増し細胞内外液の滲透圧差が減少するによるものかとした。然し、村上⁵⁸⁾が玉葱表皮細胞にて分離剤として塩化K, Ca, Mg, 蔗糖, 尿酸及びグリセリン等の1M水溶液を用いて、原形質分離開始時間が長くなり、分離液の1/10濃度の分離復帰液による分離復帰時間が短かく(塩化Caは長い)なることを認めた。他方、10%ゼラチン小体(1mm立方)の蒸留水、食塩、塩化Ca, グリセリン、ホルマリン、尿酸等の1M水溶液中での容積増加が高水圧(500気圧)で促進されて、ゼラチンの吸水膨化が高圧で増加することが判った。細胞内sol-gel反応はゼラチンと全く同様ではないが、高圧でゼラチンの様に吸水性が増すのでなからうか、尚、数百気圧の水圧で電解質溶液そのものの氷点降下度は大して変らないが、細胞内蛋白のイオン分離が却って細胞質の滲透圧が可成り増加することが考えられる(6.33)、そこで高水圧は、1)形質膜透過性の増加、2)細胞質の膨化吸水性亢進、3)細胞内液滲透圧の増加を招く結果、原形質分離は1) 2) 3)協力にて抑制され、分離復帰は2) 3)が1)に勝りて促進されるのであらう。

6, 2 4. 電気現象

Ebbecke & Schaefer³⁰⁾, Spyropoulos⁵⁹⁾, 安田⁶⁰⁾等は高水圧下の坐骨神経, 骨格筋, 心筋並に単一神経線維の電気刺激による働作流につき実験し, 働作流の高さが低くなり, 経過が永引く, 低くなるのは活動線維の数が減ることと, 単一線維の発生電圧も低下するによる. 高水圧が強くなるか, 持続が長くなると働作流が証明出来なくなる.

安田⁶¹⁾が心房結紮の行われた蛙心室を感応電撃で刺激し現われる EKG に及ぼす高水圧の影響を検べたところによると, 比較的低い高水圧では EKG が大きくなり, 高水圧が高くなると EKG が小さくなり, 遂にあらわれなくなる. 同一高水圧のもとでは電撃の強さが変わっても EKG は大きさにも形にも変化が見られない, 即ち高水圧下でも心筋は悉く無で反応する (第3表).

高水圧により骨格筋が収縮する際, その筋にどんな働作流が発生するか, 長尾²⁰⁾は蛙の腓腹筋において, 間接刺激で充分活動流を証明されるのに, 300-400 気圧で筋が短縮を起した瞬間も, 短縮のつづいている期間も何等活動電流らしきものを検出することが出来なかった. しかし, 此事實は圧迫筋短縮が通常の筋短縮に見られるような形質膜の脱分極を伴う興奮と相異なることを物語るものではない. 高水圧下でも形質膜の脱分極が起り, それによって興奮乃至収縮が起るのではあるが, 筋線維の, 或は筋の全長において同時に形質膜の分極が解けるため筋表面の2点におかれた通例の電極間に電位差が発生せず, 働作流が生じないものであると考える. 従って, もし細胞内電極法を応用すれば, 圧迫筋短縮乃至圧興奮の際も, 一般の細胞興奮時の通り, 可逆性脱分極に基く働作電圧が証明出来るものと信ずる.

蛙腓腹筋の負傷電圧は岡田⁶²⁾によれば 100-400 気圧負荷の一瞬息に著しく低下す. 一方, 筋肉の健全な表面2部位間の直流抵抗は高水圧によって急降下す. 此等の傾向は圧迫筋短縮の顕われぬ100気圧辺から見られ, 筋が短縮する

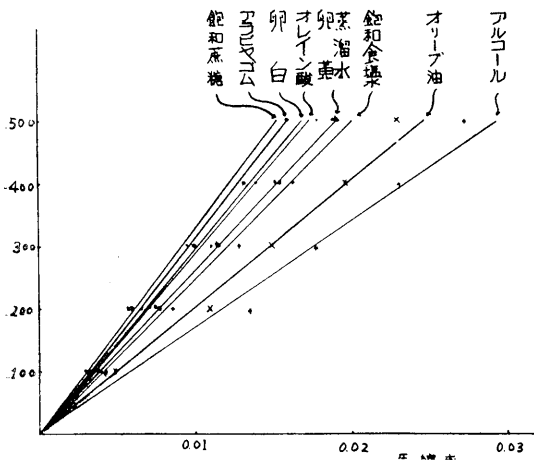
300, 400気圧になると次第に著しい. 故に以上の実験成績は高水圧により, 正常な形質膜の透過性が増し, 陽性荷電 (分極) が解けることを示すものであると考えられる.

さて, 静止電圧は形質膜の半透過性と能動輸送を含む細胞内反応で決まる. 刺激の初段階は刺激部に脱分極による静止電圧の下降であり, それは形質膜の透過性と関連す, 故に筆者は既述の実験成績に基き, 細胞は周りの水圧が高まれば形質膜の透過性が亢進し, 静止電圧が高水圧に応じて下がる. そして細胞の物質代謝が増す. すると膜透過性が更に急増して細胞内外イオン殊に Na イオンの拡散侵入により形質膜電位は逆になり, 細胞に特異な機能, 筋肉ならば actomyosin filament の短縮が顕われる動機となると考える. 然し, 再三述べるように, 高水圧の刺激作用は細胞全面に同時に成立する性格をもつ関係から, 形質膜の全面が一様に同程度に脱分極する為め, 刺激の強さによって全面が同時に興奮するか興奮しないかであって, 或る1個所に興奮が発生し, それが波状に伝播する所謂興奮伝導は起らない. 故に高水圧興奮に働作流が認められないのが特徴である. また, 高水圧を強く或は長くうけると形質膜全体の静止電位が減少するから, 他の原因で形質膜の1箇所にその脱分極が充分起って此部が興奮することがあっても, 隣接部との間にそこを興奮に導くほどの局所電位差が発生せず, 為めに興奮伝導が実現しない. 即ち強い高水圧で拘攣が表われた筋肉で電気刺激により非伝播性局所収縮が生ずる²⁰⁾理由は此処にある. また強い高水圧下の筋は電撃にて働作流が現われなくなる理窟である.

6, 3. 物化学的検索

6, 3 1. 圧縮

液体は圧迫されてもガス体の如く著しき体積変化をあらわさない, 三木等⁶³⁾が水, 食塩水, 蔗糖液, 酒精, オリーブ油, 卵白その他で, その圧縮度を実測した成績によると物質の種類で相違するが500気圧で2-3%の体積縮少がある (第18図). Ostwald の記載では液体の圧縮率は $0.0000429/1$ 気圧である. 故に生活細胞も数百気



第18図 液体圧縮率
縦軸…高圧度 (気圧単位)
横軸…圧縮率
(三木⁶³)1959)

圧位の圧力ではその体積縮小は僅微で、体積縮小による内外の液体の濃度変化は僅かであろうし、通例の圧迫に因る形態変化による影響は少なく、殊に組織全体に高圧がかかるから細胞部位間に歪の生ずることもすくなく、普通日常に見られるような機械的刺激の因子は成立しないと考える。然し、Johnson⁴⁴)によると酵素による触媒反応や酵素を含む蛋白の可逆性熱変性反応には分子体積の大きな変化を伴う故に、生物界における反応には水圧や温度の影響が著しい。尚、一定温度に於ては、化学反応系に対す圧力の効果は、1) 相反する物質の分子体積と、活性化された複合体の分子体積との差 ΔV^{++} 、2) 平衡反応における初期状態と最終状態との間の分子体積変化 ΔV にて決まると説く。

6, 3 2. 膨化

膠質は水分を凝集して膨化す、前に記した通り、村上⁵⁸)はグラチン-gelの小立方体を水や諸種無機物質、有機物質の1M水溶液中に浸して、其膨化度を平水圧下と高水圧(300-500気圧)下とで比較した。そして蔗糖液中を除き、高圧で膨化度がたかまるを認めた。此の原因として、gelの膨化に強く影響する電解質殊にpHが高圧で変動する(6.33, 6.34参照)ことが関連するのであろうか、それにしても、多分、細胞

蛋白も高圧下水分凝着が増加するものと考えられ、生活反応に対する高圧の作用の諸相で意義があろう。

6, 3 3. 電離

Ebbecke¹⁷)は Tamman の電解質溶液に及ぼす高圧の影響に関する実験成績に基き、細胞内外の弱電解質、 H_2CO_3 、乳酸、磷酸塩等の弱酸、弱酸性蛋白、さらに弱塩基性重碳酸塩、2磷酸塩等の解離度が増し、イオン濃度が増加することが圧刺激の1因であろうと誌している。岡田⁵⁵)が液体の交流抵抗を測定した成績によると、Ringer液、0.1-2.0%食塩水、1%クエン酸液、蔞酸液は1-1,500気圧で圧力が高いほど電導度が大きい。弱電解質は強電解質より、薄い液は濃い液より、高圧による電導度の増しが著しい。林、河野⁶⁵)は望月式 Oxigraph にて諸種の電解質溶液への高圧の影響を、溶液の解離で強く変化する“電圧-電流曲線”によって吟味した結果、1,000気圧で“限界電流値”が高くなり、解離が高圧で増すことを証した。此効果は殊に稀釈塩水溶液にて著しい。

Johnson⁶⁶)は分子がイオン化すると electrostriction でその分子体積が減少する理であるから、体積縮小の方向にはたらく高圧は電離を促す。殊に分子の大きい蛋白はイオン化で分子体積の変化が大きいから高圧の影響はそれだけ著しいだろうとしている。生物反応は高圧により此方面から影響されることが多いだろう。

6, 3 4. pH

前述の通り、高圧でイオン化が増す結果として Johnson 等⁶⁶)によると、 H_2CO_3 液は第1 H^+ を電離して1分子当り12ccの体積減少を伴うため、その1mol液は500気圧でpH0.1酸側による筈だとしている。旧く Tamman⁶⁷)、其の後 Gibson 等⁶⁸)は薄い酸や塩基水溶液では高圧下その酸度乃至塩基度が増すとしている。河野⁶⁵)も前述 Oxigraph の“電圧-電流曲線”の分析から、高圧で、緩衝液の緩衝作用は影響されないが、非緩衝液、殊に稀釈液ではそのpHが変る、例えば1N蔞酸液はその酸度が減る

のを証した。多分、弱電解質の解離亢進に基づく。

岡田⁶⁹⁾は新鮮な植物細胞、タマネギ鱗片の内側表皮細胞、紫露草の茎裏面表皮細胞、アオミドロ等を中性赤及び Brillant cresyl blue の色素水溶液で染色する際、染色液が酸性の場合は細胞膜が、中性または塩基性の時は液胞が強く染まることを認め、両色素液による此等細胞の細胞膜並に液胞の染色性が高圧でどう変化するかを検索した。そして、高圧の外液 pH への影響を一次的にうけると想われる細胞膜の染色性が 500-1,500 気圧の水圧にて減弱することから、此等細胞外の水溶液の pH が高圧で塩基性に傾くとしている。

6, 3 5. 粘度, Sol-gel 平衡

Bridgman⁷⁰⁾は多数の純液体で調べたところ、12,000 気圧迄の範囲で其粘度が圧と共に幾何学的に増す。此の影響はその他の高圧作用の何れよりも強く、また物質によりて著しく相違する点、他の高圧作用の何れよりも多い、原形質の粘度も 25°C 以上では高圧で増す。

Cohen⁷¹⁾によると、低温でも塩類が加わると高圧で原形質の粘度が増加するとしている。然し、Brown⁷²⁾ Brown & Marsland⁷³⁾は高水圧下のウニ、アメーバの細胞内顆粒が遠沈し易くなったとて、此等の細胞の内部の粘度が 100-200 気圧で減ずるとなし、粘度減少は細胞質 gel の sol 化を意味し、ウニやアメーバに於ける高圧効果の 1 次作用を細胞蛋白 gel の sol 化であるとしている。此に反し、Ebbecke⁷⁴⁾は諸種蛋白溶液、ブドー糖、蔗糖、デンプン、油等の粘度に及ぼす 0-800 気圧の影響を測定し、蛋白溶液は殆んど無影響、濃い糖液は少し、油では強く 3-5 倍にも粘度が増すことを見て、高圧の細胞への効果の 1 次作用として、細胞の類脂体系の粘度増加をあげて、高圧の細胞への作用機序を次のように解している³⁴⁾。

全周から細胞に高圧が全く平等にはたらくと、細胞にマクロの歪みは発生しないだろうが、細胞内ミクロ構造に不均等な影響は免れまい、高圧に因る理化学的変化も細胞原形質内に不均

等に起る。高圧下、強解離電解質では解離度が影響されなくとも、緩衝物質として存する弱解離電解質は解離度が増す。圧迫で液体内におこる温度上昇も個々の物質で異なる、油は水や水溶液の 10 倍である。また、水や水溶液のみならず膠質蛋白液では粘度が殆んど変わらないが油では大変粘稠になる。故に圧が細胞内微細構造をおかし、其処の平衡がくずれることが考えられるが、細胞の蛋白乃至原形質でないところの油や類脂体はその粘度において圧に鋭敏である事実からみて、高圧作用として、類脂体説或は透過性作用説乃至形質膜作用説を考える。即ち、細胞の透過性にたづさわる細胞表面層には特に強く類脂体が存す。此の表面類脂体が高圧で直ちに純理学的に粘度増加を来し、硬度が増し厚くなる。此の部の内部摩擦が増すと細胞表面の条件並に透過性が根本的に変らねばならない。というのは、粘度の変化で拡散の条件を示す Fick の式の拡散恒数が変るからである。圧が 100 気圧で類脂体の粘度が 2-5 倍になると、類脂体のある細胞表面を経て細胞に出入する全物質の速度は 2-5 倍おそくなる。そして斯様な物質交換の遅延は細胞内過程に異常をひきおこし、其程度によって刺激作用から可逆的並に不可逆的麻痺作用が現われるであろうと、尚、前記 Brown 等⁷²⁾⁷³⁾がアメーバ、ウニで高圧時細胞質 gel の粘度が下がったとの観察成績にたいし、Ebbecke³⁴⁾はそれは高圧の 1 次作用でない、蛋白液やゲラチン液は高圧で殆んど粘度に変化がみとめられぬ、自分も高圧で細胞内部構造の破壊、溶解の起るのを見たけれど、それは 2 次的変化であり、また、表面でなく細胞内部でのことである。高圧の 1 次作用として類脂体の多い細胞表面では物理所見と一致して粘度が上がる、そのために細胞内部は粘度が下がり得ることは次の Frederiks の観察成績も此を示唆する、即ち、Frederiks はアメーバの表面層は正常時細胞内部に比し高い粘度をもち、麻酔薬により表面粘度が強くと高まると内部の粘度は少し減少するのを認めたというのである。Ebbecke³⁴⁾はまた、細胞内の溶解、液化が高圧の直接作用

でなく2次現象であることは、粘度上昇は高圧で直ぐ表われるのに反し溶解が高圧であられるのに時間がかかること、また、急な高圧負荷

で死んだ細胞で溶解が証明されないこと等が証拠となろうとしている。

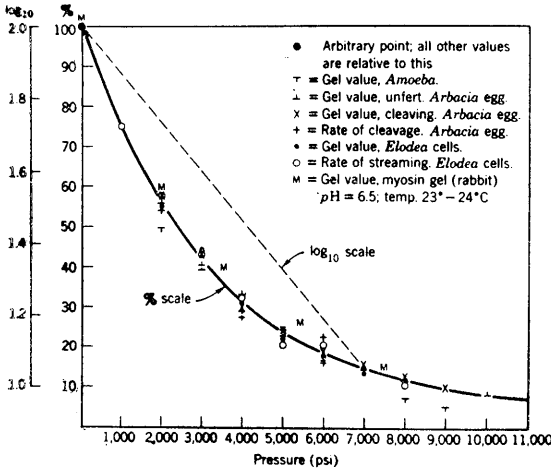
ところが、その後、Marsland⁷⁵⁾は細胞質 gel が sol→gel 過程に体積増加を伴う Heymann⁷⁶⁾の gel 型に属するらしく、次のような生物過程では高圧により粘度が約70気圧増す毎に略25%の割で対数的に低くなるのを見た(第19図)⁷⁷⁾。但し Johnson⁴⁴⁾によると酵素作用への高圧効果に対する温度の影響を、分子体積変化と sol-gel 変化の理論から解釈するにあたり、高圧にて一般に粘度が低下するとしては観察事実と相反することがあると。

6, 3 6. 酵素活性

酵素の活性におよぼす高水圧の作用に関する研究業績は多い、市販並に結晶型消化酵素⁷⁸⁾⁷⁹⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾⁸²⁾、発光酵素⁸³⁾、脱水素酵素⁸⁴⁾等の作用が夫々高水圧で影響されることが報告されている。筆者の教室関係でも、丹原(市販デアスターゼ⁸⁵⁾)、市橋³⁾、安田⁴⁾(細菌の呼吸酵素、脱水素酵素、カタラーゼ)、村上(ATP-ase⁸⁶⁾、RN-ase⁵³⁾)、薄井(酵母アミラーゼ⁷⁾)、得本(コハク酸酸化酵素、脱水素酵素⁵⁴⁾)、等の研究がある。その多くは高圧で活性低下があらわれるが、増進する場合も少なくない。

Johnson 等⁸⁷⁾の説くところによれば、酵素に対する高水圧の作用は酵素蛋白の高圧による変質に基くもので、高圧が蛋白の安定性にかえる機序としては、高圧で分子体積が小さくなる蛋白のイオン化、pH の変動等が考えられる、そして体積変化は酵素や基質の型、pH その他で影響されるので、酵素活性への高圧作用も或は抑制的、或は促進的になることもあろう。

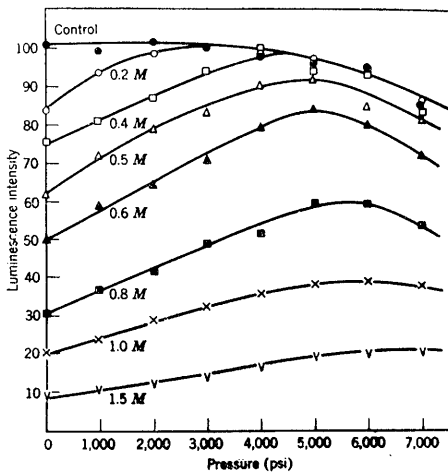
高温は蛋白を可逆性に変性に導く方向に作用し、此の熱変性は体積を増す故に、高圧は此熱変性を抑止して酵素の変性を軽くする。そこで低温では高圧で抑止される酵素活性も高温にては増進する結果となるであろう、既述 Brown 等⁴³⁾の発光菌における実験成績のその好例である(第11図)。



第19図

原形質比粘度並びに 2, 3 生物過程に及ぼす高圧の影響

各平圧時の比粘度或は速さを 100 とし、10,000 psi までの高圧下の値を同一スケールにならべた。破線は実線の数である (Marsland⁷⁵⁾1942)



第20図

発光菌の発光光度に及ぼす酒精の作用に対する高圧の影響

17.5°C、平圧においてアルコールは其の濃度に応じて発光菌の発光を減弱する、その減弱作用が高圧によって軽くなる。0.2, 0.4 M では、3,000, 5,000 psi 迄の水圧でアルコールによる発光抑制がとれ、濃い濃度でもその抑制が高圧にて解けるある高圧以上では他の反応への高圧作用によるのたろう抑制軽減がなくなる (Johnson 等⁹¹⁾1945)

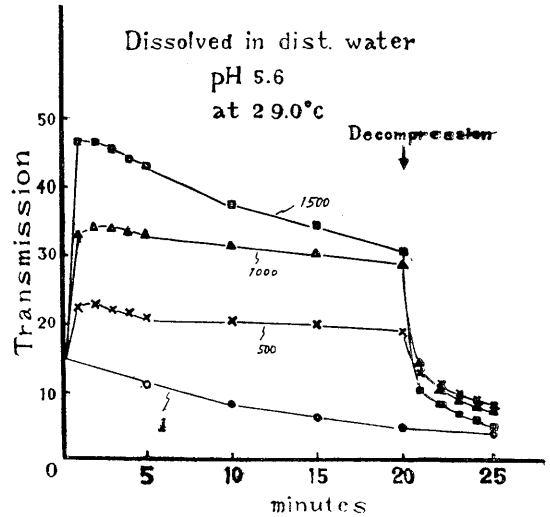
酵素作用に対する inhibitor の作用が、ウレタンやアルコールのように酵素蛋白を変性させ種類のものであったら、蛋白変性が抑制される高圧は inhibitor の作用を弱くして結局酵素の活性をたかめることになる。第20図に示す Johnson 等⁸⁸⁾の実験成績は此の例である。

6. 3 7. 蛋白変性

精製したタバコ・モザイク・ビールスが30°C 5,000-10,000 気圧の水圧で凝固し、その速度が70°Cで起る凝固と同じように一次反応で進むことを証した実験がある⁸⁹⁾。安田、村上等⁹⁰⁾も市販卵白アルブミン1% 膠質溶液 (リン酸塩緩衝液にて pH 5.6, 29°C) を圧すると其懸濁粒子が粗大となり、液の可視光線 (540 m μ) 透過性が水圧 500, 1,000 或は 1,500 気圧になると直ぐ著しく増加し、高圧のつづく間およそそのままに止り、除圧と共に直ちに殆んど元状になるを認めた (第21図)。

分子生物学の立場から見て、一般に普通の化学反応系では温度や圧力で分子体積の変化が僅微であるのに酵素系では触媒の変性反応の平衡定数には熱交換やエントロピー変化が大きく、温度や高圧効果が著しいのが特徴である。酵素活性に及ぼす高水圧効果も酵素蛋白の変性への影響として理解されること前述の通りである。また、生物現象に対する inhibitor の作用が高圧で減少する事実や高圧作用に対する温度効果も inhibitor や高温が酵素蛋白を変性するものであり、其変性が分子体積の変化 (増大) を伴う反応なるがため高圧で inhibitor 効果や温度効果が減退さるに因ると理解出来る。Johnson 等⁹¹⁾は発光菌の発光光度におよぼす高圧の効果が混在するアルコール濃度にて異なるは、上記の理由によると説明している (第20図)。

蛋白の安定度に対する高圧の影響は蛋白の変化で分子体積が増すか減るかにて異なる。一般に分子体積の縮小する蛋白のイオン化が高圧で促進され、又、溶液の pH 変る。故に高圧では此方面から蛋白の安定性の変化が起る。その他、熱変性、アルコール変性のような分子体積



第21図

卵白アルブミン膠液に対する高圧の影響
市販卵白アルブミンを1%の割合に蒸留水に加え、リン酸塩緩衝液で pH 5.6 とした液の可視光線 (540 m μ) 透過度が高圧になった瞬間増し、除圧すると元状に戻る。液の光線透過度は懸濁粒子の粗大化で増すので、実験成績は高圧で膠質が可逆的に沈澱することを示す (安田⁹⁰⁾1960)

の増す蛋白変性は高圧で減退すること既述の如くである。

斯くて、高圧による蛋白変性は酵素活性をかせ生物過程に関連する諸反応に影響すると共に、形質膜の構造乃至性質を変えてそのイオン透過性亢進により分極電位を解き細胞興奮誘発の因ともなるし、また、興奮過程の量的並に質的变化、さらに死滅の因となる。

7. む す び

以上に掲げた諸問題に関して、諸家並に筆者の研究室の実験成績と論説を紹介した。

多くの組織細胞は環境水圧が $\times 10^2$ 気圧に高まると其の活動が増し機能亢進が現われる。この程度の圧力は理化学的に細胞成分に解離度、粘度、酵素活性等に変化をおこし、細胞蛋白に可逆性変性を招き、多分、加圧瞬間、形質膜の透過性を増して分極を解き、細胞を刺激して興奮に導く。圧力が細胞の全面に一様に、同時に及ぶ関係から刺激並に興奮は細胞の一部におい

てでなく、全面同時に成立する。故に、筋肉や神経において線維に添った2点から活動電圧は証明されないし、一方、圧効果の成否に、当該細胞に興奮伝導性を保持しているかどうかは関係しない。

細胞の高圧に対する反応は、高圧の程度、持続、細胞の種類、性状等に応じ、量的に、質的に変調し、強く或は長くなると細胞活動は低下から死滅に至る。

文 献

- 1) 林 香苗(1961)高水圧の生物並びに生活組織に及ぼす作用 日新医学 **48** (5), 292-305
- 2) 大和人士(1952)高圧の生活組織に及ぼす影響、小水生動物(メダカ)の生態の変化並びに酸素消費量に就いて、附、蛙筋肉の酸素消費量に就いて 岡山医学会誌 **64** (5), 900-908
- 3) 市橋 太(1954)高圧の細菌に及ぼす影響に就いて(第1編)細菌の生活に及ぼす高圧の影響、(第2編)細菌の酵素作用に及ぼす高圧の影響 岡山医学会誌 **66** (1), 129-140, 141-150
- 4) 安田浩士(1959)高圧の緑膿菌に及ぼす影響に就いて 岡山医学会誌 **71** (10の2), 6761-6766
- 5) 河野育夫(1958)組織酸素消費量に及ぼす高水圧の影響のOxigraph的研究 第2編 岡山医学会誌 **70** (12), 4535-4545
- 6) 日野道夫(1961)日本生理学会中国四国部会口演 1961 (8月)
- 7) 薄井経子(1961)日本生理誌 **23**, 365
- 8) 三木福治郎(1960)植物種子の発芽に及ぼす高水圧の影響 岡山医学会誌 **72** (8-10), 1643-1649
- 9) 安田浩士・村上哲英・三木福治郎(1960)細胞分裂に及ぼす高水圧の影響 岡山医学会誌 **72** (8-10), 1635-1641
- 10) 安田浩士(1959)蛙卵の発育に対する高圧の影響に就いて 岡山医学会誌 **71** (10の2), 6767-6773
- 11) 安田浩士(1959)蛙精子に及ぼす高圧の影響に就いて 岡山医学会誌 **71** (10の2), 6775-6779
- 12) 長尾暁一(1955)蛙口蓋粘膜の線毛運動ならびに粘液分泌に及ぼす高圧の影響 岡山医学会誌 **67** (3-4), 679-684
- 13) 宮武孝明(1957)白血球の貪喰能に関する高圧の影響 岡山医学会誌 **69** (2), 447-460
- 14) 安田浩士(1959)心筋の興奮性に及ぼす高圧の影響 岡山医学会誌 **71** (9の2), 5863-5870
- 15) 三木福治郎(1960)平滑筋に及ぼす高水圧の影響 1. 蛙腸管縦走筋について 岡山医学会誌 **72** (8-10), 1609-1613
- 16) 丹原英昌(1952)神経及び筋肉の興奮性に及ぼす高圧の影響に就いて 岡山医学会誌 **64** (5), 1-8
- 17) Ebbecke, U. (1914) Wirkung allseitiger Kompression auf den Froschmuskel. Pflüger. Arch. ges. Physiol., **157**, 79-116
- 18) Ebbecke, U. & Hasenbring, O. (1935) Ueber die Kompressionsverkürzung des Muskels bei Einwirkung hoher Drucke. Pflüger Arch. ges. Physiol., **236**, 403-415
- 19) 丹原英昌(1952)骨格筋に対する圧作用と加圧条件に就いて 岡山医学会誌 **64** (5), 8-14
- 20) 長尾暁一(1955)興奮伝播性と圧効果 岡山医学会誌 **67** (3-4), 655-666, 667-671
- 21) Cattel, M. & Edwards, D. (1928) The energy changes of skeletal muscle accompanying contraction under high pressure. Am. J. Physiol., **86**, 371-382
- 22) Edwards, D. & Cattel, M. (1928) The stimulating action of hydrostatic pressure on cardiac function. Am. J. Physiol., **84**, 472-482
- 23) Edwards, D. & Brown, D. (1934) The action of pressure on the form of electromyogram of auricle muscle. J. Cell. & Comp. Physiol., **5**, 1-19
- 24) Ebbecke, U. (1935) Ueber die Wirkung hoher Drucke auf Herzschlag and Elektrokardiogram. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **236**, 416-426
- 25) 安田浩士(1959)摘出蛙心に対する高圧の影響 岡山医学会誌 **71** (9の2), 5849-5855
- 26) Edwards, D. & Cattel, M. (1930) The action of compression on the contraction of heart muscle. Am. J. Physiol., **93**, 90-104
- 27) Ebbecke, U. (1936) Einwirkung hoher Drucke auf glattmuskelige Organe. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **237**, 771-784
- 28) 三木福治郎・安田浩士(1961)日本生理学総会口演 日本生理誌 **23**, (8号)
- 29) Ebbecke, U. (1936) Ueber das Verhalten des Zentralnervensystems unter der Einwirkung hoher Drucke. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **237**, 785-789
- 30) Ebbecke, U. & Schaefer, H. (1935) Ueber den Einfluss hoher Drucke auf den Aktionsstrom von Muskeln und Nerven. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **236**, 678-692
- 31) Grundfest, H. & Cattel, M. (1935) Some effects of hydrostatic pressure on nerve action potentials. Am. J. Physiol., **113**, 56
- 32) Fontaine, M. (1929) De l'augmentation de la consommation d'oxygène des animaux marins sous l'influence des fortes pressions. Compt. rend. acad. sci., **188**, 460-461, 662-663
- 33) 川岡眺美(1952)高圧下における蛙の種々なる剔出組織のO₂消費量に関する研究 第1報, 第2報 岡山医学会誌 **64** (5), 56-64, 64-72
- 34) Ebbecke, U. (1937) Ueber Kompression und Narkose. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **238**, 441-451
- 35) Brown, D. (1934) The Effect of rapid changes in hydrostatic pressure upon the contraction of

- skeletal muscle. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, **4**, 257-287
- 36) Landau, J. & Marsland, D. (1952) Temperature-pressure studies on the cardiac rate in tissue culture explants from the heart of the tadpole. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **40**, 367-381
- 37) Pease, D. & Kitching, J. (1939) The influence of hydrostatic pressure upon ciliary frequency. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **14**, 135-142
- 38) Johnson, Eyring & Polissar (1954) The kinetic basis of molecular biology, 9. Hydrostatic pressure and molecular volume changes, The rôle of consecutive reactions. John Wiley & Sons, New York
- 39) Cattel, M. & Edwards, D. (1930) The influence of hydrostatic pressure on the contraction of cardiac muscle in relation to temperature. *Am. J. Physiol.*, **93**, 97-104
- 40) Cattel, M. & Edwards, D. (1932) Conditions modifying the influence of hydrostatic pressure on striated muscle, with special reference to the rôle of viscosity changes. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **1**, 11-36
- 41) Brown, D. (1934) The pressure-tension-temperature relation in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.*, **109**, 16
- 42) Brown, D. (1934-35) Cellular reaction to high hydrostatic pressure. Annual report of Turgas Lab., Carnegie Inst. Washington (Johnson et. The kinetic basis of mol. biology, P. 308 による).
- 43) Brown, D., Johnson, F. & Marsland, D. (1942) The pressure-temperature relations of bacterial luminescence. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **20**, 151-168
- 44) Johnson, et al. (1954) The kinetic basis of mol. biology. 9. Hydrostatic pressure and mol. volume changes. Physiological pressure-temperature relationships. John Wiley & Sons, New York
- 45) Eyring, H. & Magee, J. (1942) Application of the theory of absolute reaction rates to bacterial luminescence. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **20**, 169-177. (Johnson, et al., The kinetic basis of mol. biol. at page 312)
- 46) 村上哲英 (1957) 日本生理誌 **19**, 788
- 47) Ebbecke, U. (1935) Kompressionsverkürzung und idiomuskuläre Kontraktion und die Beziehung zw. elektrischer und mechanischer Reizung. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, **236**, 662-668
- 48) Ebbecke, U. (1937) Ueber das Verhalten der Querstreifung und das Muskelspektrums bei der Kompressionsverkürzung. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, **238**, 749-752
- 50) Ebbecke, U. (1937) Ueber plasmatische Kontraktionen von roten Blutkörperchen, Paramacien und Algenzellen unter der Einwirkung hoher Drucke. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, **238**, 453-466
- 51) 大和人士 (1952) 高圧の赤血球に及ぼす作用に就いての研究 *岡山医学会誌* **64** (5), 859-900
- 52) 市橋 太 (1954) 細菌の形態並びに表面構造に及ぼす高圧の影響 *岡山医学会誌* **66** (1), 151-162
- 53) 村上哲英 (1960) 細胞分裂に及ぼす高水圧の影響 *細胞化学シンポジウム* **10**, 235-244
- 54) 得本博允 (1961) 岡山医学会総会口演 (2月)
- 55) 岡田勝喜 (1954) 細胞膜透過性に及ぼす高圧の影響 IV. 電導度に就いて *岡山医学会誌* **66** (10), 2089-2094
- 56) 宮武孝明 (1957) 赤血球のイオン交換性に及ぼす高圧の影響 *岡山医学会誌* **69** (2), 461-471
- 57) 岡田勝喜 (1954) 細胞膜透過性に及ぼす高圧の影響 V. 原形質分離に就いて *岡山医学会誌* **66** (10) 2095-2099
- 58) 村上哲英 (1959) 日本生理誌 **21**, 1277-1278
- 59) Spyropoulos, C. (1957) Response of single nerve fibers at different hydrostatic pressures. *Am. J. Physiol.*, **189**, 214-218
- 60) 安田浩士 (1961) 岡山医学会総会口演 (2月)
- 61) 安田浩士 (1959) 心筋の不応期に対する高圧の影響に就いて *岡山医学会誌* **71** (9), 5857-5861
- 62) 岡田勝喜 (1954) 細胞膜透過性に及ぼす高圧の影響 I. 筋肉負傷流に就いて *岡山医学会誌* **66** (10), 2071-2075
- 63) 三木福治郎 (1959) 日本生理誌 **21**, 357-358
- 64) Ebbecke, U. (1935) Muskelzuckung und Tetanus unter dem Einfluss der Kompression durch hohe Drucke. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, **236**, 669-677
- 65) Hayasi, K. & Kôno, I. (1958) Study on the influence of high hydrostatic pressure on solutions by the use of an improved stationary platinum electrode polarography. *Jap. J. Physiol.*, **8**, 246-253
- 66) Johnson, et al. (1954) The kinetic basis of mol. biol., 9. Hydrostatic pressure and molecular volume changes. Biological reactions under very high pressures. John Wiley & Sons, New York
- 67) Tamman, G. (1908) Ueber die Wirkung hohen Druckes auf das elektrische Leitvermögen von Electrolyten. *Zeitschr. f. Electrochemie. (Ebbecke)*
- 68) Gibson, R., Fawcett, E. & Perrin, M. (1935) The effect of pressure on reactions in solution. *Proc. Roy. Soc. Lond., A* **150**, 223-240
- 69) 岡田勝喜 (1954) 高圧下の水溶液の pH に就いて, I. による植物細胞生体染色, II. 中性赤による植物細胞生体染色 *岡山医学会誌* **66** (10), 2101-2104, 2105-2110
- 70) Bridgman, P. (1926) The effect of pressure on the viscosity of forty-three pure liquids. *Proc. Am. Acad. Arts. & Sc.*, **61**, 57
- 71) Cohen, R. (1892) Ueber den Einfluss des Druckes auf die Viscosität von Flüssigkeit. *Wiedemanns*

- Ann. **45**, 666 (Cattel. et al. Pressure on striated muscle, *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1 : II 1932)
- 72) Brown, D. (1934) The pressure coefficient of viscosity in the eggs of *Arbacia punctulata*. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **5**, 335-346
- 73) Brown, D. & Marsland, D. (1936) The viscosity of amoeba at high hydrostatic pressure. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **8**, 159-165
- 74) Ebbecke, U. (1937) Ueber den Einfluss der Kompression auf die Visität verschiedener organischer Flüssigkeiten. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, **238**, 429-440
- 75) Marsland, D. (1942) Protoplasmic streaming in relation to gel structure in the cytoplasm. In : *The structure of protoplasm*. Edited by Soc. of Plant Physiologists, William Seifriz.
- Marsland, D. (1948) Protoplasmic contractility. Pressure experiments on the motility of living cells. *Sci. Mon.*, **67**, 193-200
- 76) Heymann, E. (1935-6) Studies on sol-gel transformation. I. Inverse sol-gel transformation of methyl cellulose in water. *Trans. Farad. Soc.*, **31**, 846-864, II. Dilatometric investigation on iron hydroxide, gelatin, methyl cellulose, silicic acid and viscose. *Trans. Farad. Soc.*, **32**, 462-473
- 77) Johnson, et al. ; The kinetic basis of mol. Biol. 9. Hydrostatic pressure and mol. volume changes, pressure effects on viscosity and sol-gel equilibria. P. 348
- 78) Benthous, J. (1941-2) Ueber den Einfluss hoher komprimierender Drucke auf die Wirkung von Verdauungsfermenten. *Biochem. Zeitschr.*, **311**, 108-118
- 79) Eyring, H., Johnson, F. & Gensler, R. (1946) Pressure and reactivity of protein, with particular reference to invertase. *J. Phys. chem.*, **50**, 453-464
- 80) Werbin, H. & McLaren, A. (1951) The effect of high pressure on the rate of proteolytic hydrolysis. I. Chymotrypsin. II. Trypsin. *Arch. Biochem. Biophys.*, **31**, 285-293, **32**, 325-337
- 81) Matthews, J., Dow, R. & Anderson, A. (1940) The effects of high pressure on the activity of pepsin and rennin. *J. Biol. Chem.* **135**, 697-705
- 82) Curl, A. & Jansen, E. (1950) Effect of high pressure on trypsin and chymotrypsin. *J. Biol. Chem.*, **184**, 45-54
- Curl, A. & Jansen, E. (1950) The effect of high pressure on pepsin and chymotrypsinogen. *J. Biol. Chem.*, **185**, 713-724
- 83) Bronk, J., Harvey, E. & Johnson, F. (1952) The effects of hydrostatic pressure on luminescent extracts of the ostracod crustacean, *Cypridia*. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **40**, 347-365
- 84) Morita, R. (1957) Effect of hydrostatic pressure on succinic, formic and malic dehydrogenases in *Escherichia coli*. *J. Bact.*, **74**, 251-255
- 85) 丹原英昌 (1950) 高圧の酵素作用に及ぼす影響 岡山医学会誌 **64** (5), 42-46
- 86) 村上哲英 (1958) ATP-ase 活性に及ぼす高水圧の影響 細胞化学シンボ **8**, 71-77
- 87) Johnson, et al. (1954) The kinetic basis of mol. Biol. 9. Hydrostatic pressure and mol. volume changes, Retardation and reversal of protein denaturation. John Wiley & Sons.
- 88) Jonson, F., Eyring, H., Steblay, R., et al. (1945) The nature and control of reactions in bioluminescence. With special reference to the mechanism of reversible and irreversible inhibitions by hydrogen and hydroxyl ions, temperature, pressure, alcohol, urethane, and sulfanilamide in bacteria. *J. Gen. Physiol.*, **28**, 463-537
- 89) Lauffer, M. & Dow, R. (1941) The denaturation of tobacco mosaic virus at high pressure. *J. Biol. Chem.*, **140**, 509-518
- 90) 安田浩士・村上哲英 (1960) 日本生理誌 **22**, 375-376
- 91) Johnson, et al. (1954) The kinetic basis of mol. Biol. 10. Action of inhibitors in relation to concentration, temperature, and hydrostatic pressure. John Wiley & Sons, New York.
- 92) 片岡 至 (1959) 岡山医学会総会口演 (2月)
- 93) Botts, J., Johnson, F. & Morales, M. (1951) The behavior of freeweighted actomyosin thread under pressure. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **37**, 247-254

原 著

人体骨格筋の軽度収縮疲労について 612.766.1

(人体の筋・神経の興奮性の研究 第12報)

Light contraction fatigue of human skeletal muscle
(Studies on the excitabilities of nerve and muscle in man XII)

和合 卯太郎 (WAGO-Utaro)*

1) Fatigue has been caused on m. rectus femoris on one side of a human subject by the following four stimulation methods.

'a' Direct stimulation of the muscle at the motor point of the measured side

'b' Indirect stimulation of the muscle through n. femoralis at the point of the measured side

'c' Direct stimulation of the muscle at the point of the non-measured side

'd' Indirect stimulation through the nerve at the point of the non-measured side

The fatigue on each case is a kind of passive muscle contraction and the fatigue caused is involuntary one without voluntary efforts.

2) Stimulation was that of 3 or 20 times a second which is a lower frequency than that of physiological impulses in man.

3) The fatigue caused by the above four kinds of stimulation was measured by 0.75 V/Vr method at motor-points of m. rectus femoris and n. femoralis (an abbreviation of the former measurement "muscle", and the latter "nerve").

4) It has been cleared that about four kinds of the fatigue 'a' differs from 'b', 'c' and 'd' in mechanism leading to fatigue.

That is :

a) Each fatigue of 'b', 'c' and 'd' had the same recovery time constant of "muscle" and "nerve", while only 'a' took time constant twice as long as 'b', 'c' and 'd', and the values of Kn and Km were the same in these four cases.

For instance, 'a': Kn 0.88 min., Km 0.95 min., 'b': 0.33 min., 0.33 min., 'c': 0.31 min., 0.37 min., 'd': 0.40 min., 0.32 min., respectively (subj. H. K.).

b) As to the stimulation duration giving rise to fatigue, 'a' in most cases had no change of V/Vr value in 5 minutes and for the first time increase in more than 15 minutes while against 'a', 'b', 'c' and 'd' had no mostly increase of V/Vr value within 15 minutes and in more than 30 minutes showed all-round fatigue.

5) Even the preliminary injection of a small dosis of acetylcholine, Ach, and prostigmine could not prevent the fatigue like transmission fatigue which is due to the want of release of Ach at the neuro-muscular junction. As it is the fatigue stimulation of 3 or 20 times a second, release of Ach at the junction ought to fully answer the purpose of muscle contraction.

Therefore the fatigue on this theses may be regarded as contraction fatigue due to the decrease of muscle contraction power.

6) Fatigue stimulation lasting even 20-30 minutes does not bring about fatigue sensation at all or only a light one lasting about for a minute after the stimulation.

On this point it is a distinctive feature shown by involuntary fatigue just in contrast with voluntary muscle contraction showing a strong fatigue sensation even in 15 seconds.

7) In voluntary fatigue in spite of the fatigue of the same degree, Km is always larger than Kn. On the other hand in involuntary one, equality of Km and Kn shows the remarkable difference of this fatigue from voluntary fatigue.

* 信州大学医学部第1生理学教室
1st Dept. of Physiol., Univ. of Shinshu Med. School
〔昭和36年5月6日受付〕

著者はさきに人体骨格筋の伝達疲労 transmission fatigue について V/Vr 法¹⁾による研究の成果を報告した²⁾.

要約すると、

1) 疲労をおこす方法としては、次の2種を使用した。

a) 15秒間乃至60秒間能動的随意的に筋運動をさせる。このときの疲労を随意性疲労という。

b) 受動的に、筋又は神経の刺激点 motor point を通じて、筋直接 direct に又は主宰神経を通じて筋を間接 indirect に刺激して、筋を収縮させた。このときの疲労を不随意性疲労 involuntary fatigue とする。このときの刺激は、人体骨格筋強縮の生理的頻度の毎秒60-70回以上である毎秒180回で、この断続刺激を15秒間乃至120秒間加えた。

2) 上記2種の疲労のときの V/V_r 値の変化を測定した。いずれも neuro-muscular junction で遊離される acetylcholine, Ach の欠乏に基づく

もので、明かに伝達疲労³⁾であった。

しかし同じ伝達疲労であっても、随意努力 voluntary efforts による随意性疲労と、これのない不随意性疲労との間には、全く異った性質もあることが証明された。

即ちこの研究の範囲内の疲労に於ては、随意性疲労と不随意性との間に第1表のような相違があった。

以上の transmission fatigue に対し、疲労をおこす刺激の頻度が生理的頻度よりも小さいときは、短時間では疲労は表われないが、比較的長時間の刺激によって、始めて疲労がおこることを認めた。これは Ach では抑制されない収縮疲労 contraction fatigue であることが明らかとなったので、ここに報告する。

一部は既に発表済み²⁾である。

1. 実験方法

実験方法及特に考慮しなければならない点について、主なものを述べれば次の通りである。これ以外の方法は全て既法¹⁾²⁾のものと同じ。

A. 疲労値 (V/V_r 値の増加) 測定回路

既に度々報告したように m. rectus fem. 及 n. femoral. の刺激点を容量 $20 \mu\text{F}$ 及 $0.75 \mu\text{F}$ の2種の condenser の放電電流で刺激し、その有効初期電圧を測った。測定中変化する基電圧 voltage rhéobasique V_r を、 $20 \mu\text{F}$ で $0.75 \mu\text{F}$ 測定の前後に測り、 $0.75 \mu\text{F}$ の測定時に correspond する V_r 値に換算し、 $0.75 \mu\text{F}$ の有効初期電圧 V を、一種の電圧単位である V_r corresp. を単位として、 V/V_r corresp. (単に V/V_r と略称する) を測定算出する回路である (Fig. 1).

B. 被験者

健康で病的症状のない、男女被験者10名について測定した。年齢は 19-27 j, 体重は 48-60 kg であった。

C. 疲労をおこす刺激

毎秒3回と20回の2種の断続刺激を用いた。

1. 毎秒3回の刺激

以下4種の刺激方法で疲労をおこし、それ等の疲労を測定した。

Table 1.

	transmission fatigue	
	voluntary fatigue	involuntary fatigue
voluntary efforts	+	-
r. t. constant K_m, K_n	$K_m > K_n$	$K_m = K_n$
eff. t. of Ach	"muscle" > "nerve"	"muscle" < "nerve"
sensation of fatigue	+	-
stimulation frequency	physiological frequency	180 times per sec.

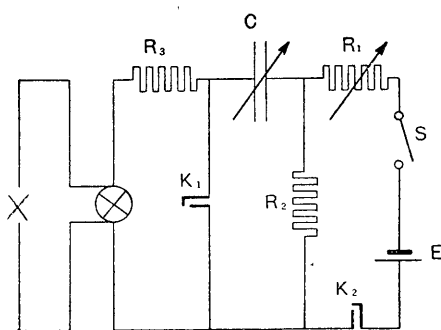


Fig. 1. Measuring circuit.

- C condenser
- R_1 variable resistance
- R_2 1,000 ohm
- R_3 10,000 ohm
- ⊗: commutator
- × tissue

1) 測定筋を直接に stimulation of m. rectus femoris for fatikue directly at the measured side, 'a' 2) 測定筋を神経を通じて間接に stimul. of the muscle through n. femoralis at the measured side, 'b' 3) 非測定筋を直接に stimul. of the muscle at the non-measured side, 'c' および, 4) 非測定筋を間接に刺激する stimul. of the muscle through the nerve at the non-measured side, 'd'.

疲労をおこす刺激としては, Augospel (平和電子研究所) の所謂 3~ の低周波矩形断続電流で, この刺激作用は毎秒 3 回であることを確めた上使用した.

2. 毎秒 20 回の刺激

Du Bois-Reymond 型の inductorium で, 毎秒 20 回の断続的の刺激を加えて疲労をおこした. 毎秒 3 回刺激と同様に 'a', 'b', 'c', 'd' 4 種の方法によった.

D. 被験者の姿勢

被験筋として, 左右の m. rectus femoris を使用した.

被験者の姿勢は前報¹⁾²⁾ と同じで, 寝台の上に仰臥して安静を保ち, 測定側の下腿部を, 全ての力を抜き寝台外に出し, 膝下にやわらかい台を置いて, 中間肢位 Mittelstellung とした.

刺激電極を正しく刺激点に置けば tetanic の刺激で m. rect. fem. のみの収縮をおこすことができる.

E. V/V_r 値の測定部位

Bed から外に出した測定側下腿部について, m. rect. fem. および n. femoral. の刺激点から condenser の放電 (刺激点を陰極) によって, 同筋の V/V_r 値を測定した. 両測定のうち前者を "muscle" 後者を "nerve" と略記する.

毎回の通電直後同一強度の電流を逆方向に流した.

F. 測定 of indicator

V/V_r 値測定の際の indicator は, 下腿部の機械的的最小伸展運動である. 既に度々報告¹⁾²⁾ しているように, 決して筋の収縮であってはならない. 筋の収縮を indicator とすることは

capacity の大小により, 又その時の条件によって, 異なる筋線維群が収縮する事がおおいから, その度に indicator が変化し, (単一筋線維又は神経線維以外では,) indicator 一定の条件をみたすことができない. 収縮による一定の機械的仕事を indicator とすれば, たとえ収縮する線維群が変っても indicator としては, 一定不変であって, 正しい測定が可能である.

この際, m. rect. fem. のみが収縮する下腿部最小伸展運動でなければならぬ.

M. vastus medialis 及 m. vastus lateralis の収縮がおこるときは, 内方及外方への横振が現われるから, 注意しなければならない. M. rect. fem. のみの収縮をおこすには, 既報の知覚線¹⁾²⁾ の発生が目標となる.

ただし前報²⁾ に於て, m. rect. fem. の刺激点からは, この知覚線が中枢方向には発生しないと記載したが, その後 2, 3 の被験者について, 刺激が強いときは, 上方にも延び, 更に強度のときは n. femoralis の刺激点まで達し, 又末梢へは拇指先端にまで到達することを知った. 知覚線についての詳細は後に報告する. 性別については, 例外もあったが男性ではよく収縮がみられ, 女性では比較的少なかった.

II. 実験成績

A. 毎秒 3 回刺激による疲労

a. 測定側筋直接刺激による疲労

疲労をおこす 4 種の刺激方法のうち, この方法 'a' による疲労の測定値のみが, 他の 3 種 'b', 'c', 'd' の疲労の測定値に較べて, その一部は全く異った特殊性のあることを知った.

又同一被験者の左右両側の測定値は, 何れも等しく, 手に於ける右利き左利きのような相違は認められなかったことは既報¹⁾ の通りであった. これは "nerve" に於ても, "muscle" に於ても同様であった.

1. 5 分間刺激では, 10 名の被験者の内, 8 名ではたとえ収縮が大きくても両側共 "nerve" 及 "muscle" (Fig. 2) 測定で V/V_r 値の増加がおこらなかった (Table 2, Table 3, Table 4).

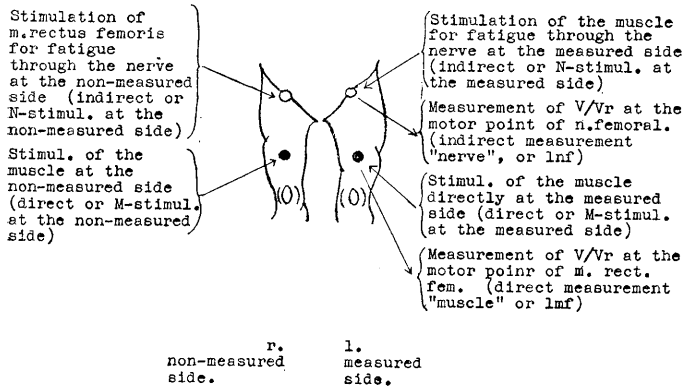


Fig. 2.

Notation of 4 kinds of stimulation for involuntary fatigue and measurement of V/Vr value and their abbreviations (in the brackets).

- The motor point of n. femoralis.
- The point of m. rectus femoris.

- ← Stimulation
- ← Stimulation
- → Measurement
- → Measurement

The figure shows that V/Vr value was measured at left side, but that at right side was also in the same case measured (rnf, rmf). In stead of "nerve" and "muscle", "n. femoral." and "m. rect. fem." were employed at the beginning of the experiment.

Involuntary fatigue is the fatigue involuntarily caused by skeletal muscle contraction without any voluntary efforts, i. e. by artificial stimulation. This is one kind of passive muscle fatigue.

For readers' information;

Voluntary fatigue is the fatigue caused actively by skeletal muscle contraction with voluntary efforts.

Concerning voluntary fatigue 2 kinds of voluntary efforts were hitherto used, i.e. "load" and "Mosso". "Load" is the fatigue by stretching a leg with a weight on ankle joint.

"Mosso" is the fatigue by drawing a weight of Mosso's ergograph repeatedly with one or two fingers.

Normal V/Vr value : a kind of voltage unit, proper to a human subject in physiol. state (for instance I.05 by 0.75 μ F V/Vr method).

Maximal V/Vr value : the largest V/Vr value in fatigue (for instance I.76).

Increased ratio (i.r.) : $\frac{\text{max. V/Vr}}{\text{norm. V/Vr}}$, for instance $\frac{1.76}{1.05} = 1.67$.

Mean increased ratio : the average of two i.r. by I.0 \cdot 0.5 μ F V/Vr method.

Recovery time (r.t.) : period from the end of stimul. for fatigue to the moment of recovery to the normal V/Vr value.

Recovery time constant (Kn or Km) is calculated from following formula,

$$\frac{\text{r.t.}}{(\text{i.r.} - 1.00) \times 100} = K$$

K of "nerve" is denoted Kn and that of "muscle" Km.

When i.r. is 1.00, there is no increase of V/Vr value, but when i.r. is larger than 1.00 (for instance 1.67), increased part of i.r. (1.67 - 1.00) is proportional to r.t.

Proportional quotient K is proper to a subject despite any degree of light fatigue.

例外としてある1名の被験者に全測定のうち1例のみ疲労がおこった。又他の1被験者は5分間刺激で、実験例の約半数に疲労がおこった。

疲労をおこす刺激時間が10分間以上になれば、各被験者共必ず疲労があらわれた (Table 4).

2. その時間的経過は Fig. 3 のように、従来の疲労曲線と等しい経過をしめている。このとき刺激直後の Vr が低下していることは、他の例に於てもしばしばみとめられた。Vr 即ち rhéobase のみでは興奮性の変化を表示し得ないことが明かである。

3. このときの Km 及 Kn はいずれも刺激時間の長短にかかわらず各被験者について一定値となる。1例あげれば被験者 Y.M. についての11回の測定の平均値は Kn=0.92, Km=0.80 であった (Table 2, Table 3).

4. 刺激電流の強さ (mA) と、見掛け上又は触診上の収縮の大きさ (卍最大, +最小) との間には殆んど比例関係はなかった。被験者の身体的条件によりその時々興奮性を異にし、又真に刺激となり得る電流強度は不明であるから当然の事であろう。しかしこれらの条件の如何を問わず、測定した V/Vr 値の増加率の増加分は、これを係数として疲労回復時間に正比例する。軽度疲労に於ては回復時間の大小は疲労程度の大小と看做してさしつかえなからう。この意味に於て V/Vr の増加率は増加した疲労の量的表示といえる。

Table 2.

Kn and Km M-stimul. at the measured side, 'a' (subj. H. K.). Stimul. of 3 times per second.

stimulation				V/Vr measurement				Kn	Km
mA	dur. min.	contr.	inject.	V/Vr normal	V/Vr max.	i. r.	r. t. min.		
2.2	5	+		1.02	1.01	1.00	0		
2.2	5	++		1.02	1.04	1.00	0		
5.0	10	+++	NaCl	1.02	1.32	1.29	31	1.04	
3.0	10	+	Ach	1.02	1.14	1.12	9		0.75
3.0	10	+	Ach	1.01	1.29	1.28	24	0.86	
2.0	10	+	NaCl	1.02	1.22	1.20	17		0.85
2.0	15	+	Ach	1.02	1.34	1.31	25	0.81	
2.0	20	+	Ach	1.01	1.20	1.19	16		0.85
3.0	20	++	NaCl	1.02	1.41	1.38	39	1.03	
3.0	20	++	Ach	1.02	1.41	1.38	34		0.90
3.0	20	+		1.02	1.20	1.18	16	0.89	
2.0	20	+	Ach	1.01	1.28	1.27	20		0.74
2.0	20	+		1.02	1.23	1.20	18	0.90	
							average	0.92	0.80

Table 3.

Kn and Km M-stimul. at the measured side, 'a' (subj. K. A.).

stimulation				V/Vr measurement				Kn	Km
mA	dur. min.	contr.	inject.	V/Vr normal	V/Vr max.	i. r.	r. t. min.		
1.5	5	+	Vitamin	1.02	1.02	1.00	0		
1.8	5	++		1.02	1.04	1.00	0		
1.0	10	+	Ach	1.03	1.16	1.13	10	0.77	
0.9	10	++	Ach	1.03	1.65	1.62	58	0.94	
1.2	10	+	NaCl	1.02	1.21	1.19	17	0.87	
1.0	10	+		1.02	1.12	1.10	10		1.00
1.0	10	+	Ach	1.04	1.37	1.32	28		0.88
2.0	15	+	Vit.	1.03	1.29	1.25	26	1.04	
1.5	15	+	NaCl	1.01	1.22	1.18	19		1.06
1.2	15	+	NaCl	1.03	1.25	1.21	16	0.76	
1.5	15	+	Vit.	1.02	1.20	1.18	15		0.84
1.5	15	++		1.02	1.31	1.28	27		0.95
							average	0.88	0.96

Table 4.

Stimulation duration and fatigue about each human subject (3 times per second).

dur. subj.	'a'						'b'						'c'						'd'						
	M-stimul. at the measured side						N-stimul. at the measured side						M-stimulation at the non-measured side						N-stimulation at the non-measured side						
	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	
K.A.	-	+		+			-	-		+															
H.K.	-	+	+							-	-	+	+												
M.O.	+	+		+								+													
Y.M.	-	+	+	+						-	-		+												
H.I.	-	+	+							-	-	+													
Y.N.	-	+										+													
S.K.	-	+								-		+													
H.S.	±	+								-		+													

- + Fatigue appeared in all cases.
- No fatigue appeared at all.
- ± In one case fatigue appeared.
- ± Fatigue appeared in half cases.

5. 之等の疲労は、あらかじめ少量の physostigmine (Vagostigmin) 及 acetylcholine (Ovisot) を注射しておいても、抑制することが出来なかった。Vitamin 類又は食塩溶液によっても同様であった (Table 2, Table 3).

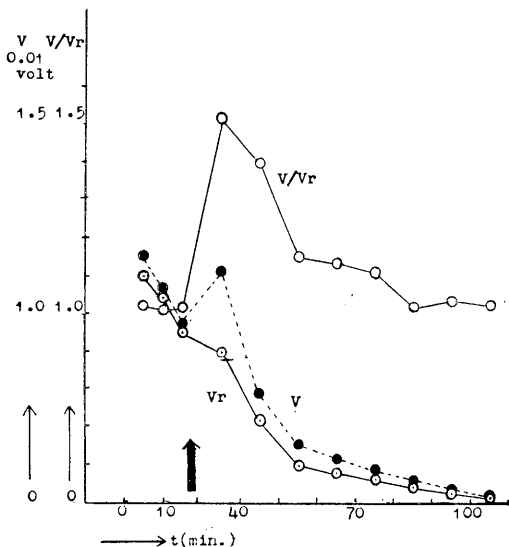


Fig. 3.

M-stimul. at the measured side, 'a' (subj. H. K.)
 ↑ Stimulation for 20 min.

6. 少くとも30分以内の持続収縮では V/Vr 値の増加にもかかわらず疲労感はおこらなかった。まれに20乃至30分間で収縮後軽い疲労感が伴った事もあったが1分後にはこの感覚は消失した。従来の不随意性疲労即ち随意努力 voluntary efforts のない受動的筋収縮のとき、疲労感がなかったのと等しい結果となった²⁾。一方随意性疲労では、15秒乃至20秒の筋収縮でも、疲労感のおこることは既に報告している²⁾。

b. 測定側筋間接刺激による疲労, 非測定側筋直接刺激による疲労, 非測定側筋間接刺激による疲労

これ等の3種の方法によっておこる疲労を測定すると、いずれも共通の同一の値を示した。しかし前項の測定筋直接刺激とのときの疲労とは量的に相違がある。それは、

1. 3種の方法とも各被験者について刺激時間10分以下では、全然疲労がおこらない、15分でまれに起ることもあり、20分、25分では被験者によって、常に疲労のおこる人も、全くおこらない人もあった。25分以上の刺激のときは、各被験者共例外なく疲労がおこった (Table 4, 5, 6, 7).

Table 5. Kn and Km N-stimul. at the non-measured side, 'b' (subj. H. K.). stimulation

mA	dur. min.	contr.	inject.	V/Vr measurement				Kn	Km
				V/Vr normal	V/Vr max.	i. r.	r. t. min.		
1.0	15	+	Ach	1.02	1.00	0	0		
1.2	20	+	NaCl	1.02	1.04	0	0		
1.0	20	++		1.03	1.04	0	0		
1.0	25	+	Vit.	1.01	1.11	1.10	4		0.40
1.5	25	++	NaCl	1.02	1.31	1.28	10	0.36	
1.5	25	+	Ach	1.01	1.25	1.24	10	0.42	
1.2	25	+		1.02	1.29	1.26	7		0.27
1.0	30	+		1.02	1.18	1.15	5		0.33
1.2	30	++	Vit.	1.03	1.27	1.22	6	0.27	
average								0.35	0.33

Table 6. Kn and Km N-stimul. at the non-measured side, 'c' (subj. H. K.). stimulation

mA	dur. min.	contr.	inject.	V/Vr measurement				Kn	Km
				V/Vr normal	V/Vr max.	i. r.	r. t. min.		
1.0	10	+	NaCl	1.03	1.01	1.00	0		
1.0	15	+	Vit.	1.02	1.12	1.10	4		0.40
1.0	15	+	NaCl	1.02	1.04	1.00	0		
1.2	15	++		1.01	1.03	1.00	0		
1.2	20	+		1.02	1.32	1.29	8	0.28	
1.0	20	+	Ach	1.02	1.28	1.25	8	0.33	
1.2	20	+	NaCl	1.03	1.36	1.27	9		0.32
1.0	30	+	Ach	1.01	1.22	1.21	7	0.33	
1.0	30	+	Vit.	1.02	1.29	1.26	10		0.38
average								0.31	0.37

Table 7. Kn and Km N-stimul. at the non-measured side, 'd' (subj. H. K.).

stimulation				V/Vr measurement				Kn	Km
mA	dur. min.	contr.	inject.	V/Vr normal	V/Vr max.	i. r.	r. t. min.		
1.5	10	++	Ach	1.03	1.02				
1.3	10	+	NaCl	1.02	1.04				
1.5	20	+	NaCl	1.02	1.21	1.18	5		0.28
1.3	20	+	Ach	1.02	1.17	1.15	6	0.40	
0.8	25	+	Vit.	1.02	1.32	1.29	12	0.41	
1.0	25	+		1.03	1.28	1.14	5		0.37
1.2	30	+	Ach	1.04	1.32	1.29	12	0.38	
1.0	30	+		1.02	1.36	1.33	14		0.42
average								0.40	0.36

2. 疲労をおこすための非測定側筋刺激のとき、安静にしている疲労していない筋の非測定側にも疲労が現れる。このとき、刺激を受けない筋にも反射的、中枢的に興奮性の変化がおり、その結果 V/Vr の増加があらわれるのかも知れないが、従来の研究²⁾⁵⁾ から、この考えは否定されてよい。又安静にしていた筋の非測定筋にも、多少力が入り外部からは触れ得ない微少の収縮があって、これが V/Vr 値の増加の原因かも知れない。しかし刺激時には被験者の両脚は勿論、全身を寝台上に安臥させ、全身の力を抜くよう言っている。又被験者も全身に全然力が入っていないことを誓言している。同時に触診しても筋の収縮は、全く認められない。

更に触診しても tonus の増加が全く認められない程度に、両脚に、必要時間力を入れさせて、非側筋刺激の際を nachahmen して、V/Vr 値を測定したが、このとき増加は全くあらわれなかった (Data は省略)。度々述べた様に疲労によって、新しい生産物が生じたか又は必要物資が不足したか、いずれにしても humoral に疲労の原因が伝搬されたものとみてよい。これは高橋がすでに動物実験でたしかめている⁵⁾。

3. この時の疲労曲線は、前項のものと似ているが、3種共恢復時間が速いという特徴がある (Fig. 4)。

そして恢復時間恒数 recovery time constant は夫々一定の共通値を示すが、これは測定筋直接刺激の疲労のときの Kn 及 Km にくらべて明に小さかった。1例をあげると、被験者 K.A. では被験側筋直接刺激の疲労で Kn 1.00, Km 0.94 に対し間接刺激のときは夫々 0.33, 0.29,

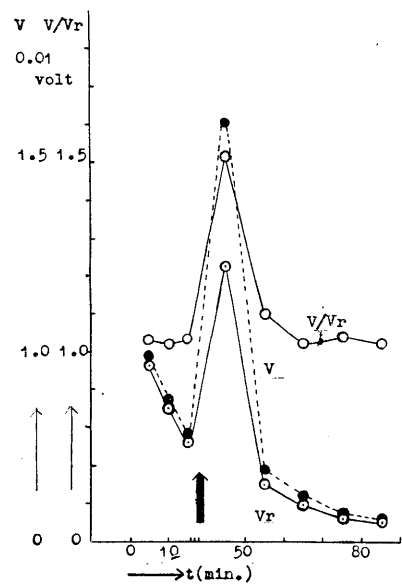


Fig. 4. M-stimul. at the non-measured side, 'c' (subj. H. K.).
↑ stimulation for 30 min.

非被験側疲労のうち、直接刺激では 0.39, 0.32, 間接刺激は 0.28, 0.32 であった (Table 8)。

4. Ach によっても、発生する疲労は全然抑制されない。

5. 毎秒20回刺激による疲労

刺激として Du Bois-Reymond 型の inductorium を使用した。その spitzig な波形のためか、痛覚がおりやすく、あまり強く刺激することはできなかった。したがって増加率が少く、恢復時間も短いから、Kn 及 Km の算出には大きな誤差が入る。それでこれ等の値は計算しなかった。しかし、他の全ての成績は疲労

Table 8. Recovery time constants Kn and Km of each human subject.

Figures in brackets are times of measurement in other dates.

M-stimul. at the measured side, 'a'			N-stimul. at the measured side, 'b'		
Subj.	Kn min.	Km min.	Subj.	Kn min.	Km min.
K. A.	1.00 (3)	0.94 (3)	K. A.	0.39 (2)	0.32 (2)
H. K.	0.88 (5)	0.95 (5)	H. K.	0.31 (3)	0.37 (3)
M. O.	1.05 (4)	1.07 (4)	M. O.	0.31 (2)	0.40 (2)
Y. M.	0.92 (6)	0.80 (6)	Y. M.	0.26 (3)	0.32 (3)
H. I.	0.89 (3)	0.98 (3)	H. I.	0.34 (2)	0.38 (2)
Y. N.	0.64 (3)	0.59 (3)	Y. N.	0.35 (2)	0.28 (2)
H. S.	0.63 (4)	0.57 (4)	H. S.	0.28 (2)	0.32 (2)
S. K.	0.62 (3)	0.61 (3)	S. K.	0.29 (3)	0.27 (3)
general mean	0.841	0.853	general mean	0.311	0.333

M-stimul. at the non-measured side, 'c'			N-stimul. at the non-measured side, 'd'		
Subj.	Kn min.	Km min.	Subj.	Kn min.	Km min.
K. A.	0.33 (2)	0.29 (2)	K. A.	0.28 (2)	0.32 (2)
H. K.	0.35 (3)	0.33 (3)	H. K.	0.40 (3)	0.36 (3)
M. O.	0.32 (2)	0.28 (2)	M. O.	0.40 (2)	0.32 (2)
Y. M.	0.27 (3)	0.33 (3)	Y. M.	0.34 (3)	0.44 (3)
H. I.	0.39 (3)	0.40 (2)	H. I.	0.37 (3)	0.34 (3)
Y. N.	0.29 (2)	0.22 (2)	Y. N.	0.37 (2)	0.28 (2)
H. S.	0.27 (2)	0.33 (2)	H. S.	0.32 (2)	0.35 (2)
S. K.	0.27 (2)	0.25 (2)	S. K.	0.29 (3)	0.25 (2)
general mean	0.315	0.290	general mean	0.347	0.340

Table 9.

Stimulation duration and fatigue about each human subject (20 times per second).

subj.	dur.	'a'				'b'				'c'				'd'				
		M-stimulation at the measured side				N-stimulation at the measured side				M-stimul. at the non-measured side				N-stimul. at the non-measured side				
		minute		min.		min.		min.		min.		min.		min.				
	5	10	15	20	25	10	15	20	25	10	15	20	25	10	15	20	25	
Y. M.		-	+		+	-		-		-		-		-		-		-
M. O.		-	+			-		-		-		-		-		-		-
K. A.		-	+		+	-		-		-		-		-		-		-
H. K.		-	+	+	+	-		-		-		-		-		-		-
H. I.		-	+			-		-		-		-		-		-		-

感のないことも含めて、全く毎秒3回刺激のと
きと同一であった (Table 9).

IV. 考 案

1) 測定側及非測定側 *m. rectus femoris* を、*direct* 及び *indirect* に毎秒3回又は20回の断続刺激を加えて収縮をおこし収縮終了の直後疲労側又は非疲労側で "nerve" 及び "muscle" の測定をした。一定時間以上の持続刺激ではいずれの場合も V/V_r 値の増加即ち疲労²⁾ が現れた。

人体骨格筋収縮の生理的頻度は毎秒60乃至70回であるから、それ以下の頻度毎秒3回及20回では本研究の程度の刺激持続時間では Nachmansohn⁴⁾ のいう, *neuro-muscular junction* に於ける *acetylcholine* 遊離は、充分に間に合う

筈である。従ってこれ等の疲労は *transmission fatigue* ではないものと考えられる。

更に *Ach* を注射しても、疲労の抑制効果は全然現れなかったことは、この事実を裏書きしている。又一方 *Vitamin* 類及生理的食塩水を注射したが、非注射時と全く変らない成績を得ている。従って体内又は皮内の水分量の増加は無関係である。以上からみれば、この疲労は *contraction fatigue* に間違いない。

2) この時注目すべきことは、次の2つの現象があらわれたことである。

その1は、全被験者のうち大多数が、測定筋直接刺激のときは、測定側の "nerve", "muscle" 共、5分間刺激では全然疲労がおこらない。10分間以上で例外なく疲労が現れた。その2は、同一筋の収縮にも関わらず、神経を通じての間接

刺激では、前項とは相違して同一刺激程度でも10分間刺激では疲労はおこらない。30分間以上で始めて全例に於て疲労が現われた。

以上の2つの事実と、この時の Kn 及 Km は等しく（1例をあげれば subj. Y. M. で、それぞれ 0.92分及 0.80分）従って回復時間からみれば、同一程度の疲労と看做さざるを得ない。従って、筋直接刺激と間接刺激とは同一程度の疲労にかかわらず、直接刺激では短時間で疲労が現われ、間接刺激はより長く刺激を持続しなければならない。両者はその機序を異にしているのが了解される。

3) 非測定側の筋を、直接及間接に刺激しても比較的長時間の刺激で安静にしている、疲労していない筈の測定筋に、 V/Vr 値の増加が現れる。このことは、収縮に必要な物質が、全身的に欠乏したことを物語るようである。

高橋⁵⁾ は血行をほぼ完全に残したガマの, *m. gastrocnemius* について、入る坐骨神経を、両側共中間で切断し、その一側の末梢端を、毎秒180回と20回との頻度で持続して刺激して疲労をおこした。180回では5分乃至8分間の刺激でその筋に伝達疲労がおこり、これは *Ach* で抑制出来た。非測定側筋の疲労をおこしても、筋収縮のない測定側筋に疲労が現れた。このとき測定筋に入る動脈または疲労筋から出る静脈からの血行を一時止めれば、疲労がおこらない。

即ち疲労筋からの血液を、非疲労筋への流入を防ぐと、非疲労筋には疲労はおこらない。疲労筋および非疲労筋の坐骨神経は切断され、*current spread* のおこらぬような電気刺激を末梢端に加えたが故に、おこる疲労は中枢性のものでなく、*humoral* のものであることは間違いない。即ち血行によって、「疲労の原因」が運搬されるのであると云っている。

同時に同様な方法で毎秒20回の刺激を加えると、180回と同様の期間刺激しても、測定側筋に疲労がおこらない。24分間刺激して始めて疲労があらわれる。一方非測定側筋刺激のときは45分間で V/Vr 値の変化がおこった。

又 *Ach* の無効果からみても、このときの疲労の大部分は収縮疲労であると結論している。いづれにしても、収縮に必要な物資が血行を介して全身的に不足するのである。中枢が無関係なのは伝達疲労と同様であった。

人体でも同様な現象が現われることと看做して差支えないから、本研究の疲労も同様に *Ach* の欠乏に基くものでなく、筋収縮の能力不足による *contraction fatigue* である。

そしてこれは中枢の影響ではないといえる。

4) 測定筋直接刺激 'a' と他の3種の刺激 'b', 'c', 'd' の疲労とは、単に疲労をおこすに必要な刺激時間のみでなく、他にも異なる点がある。

V/Vr 増加がおこった場合、後の3者でも、前者と同様な、 V/Vr 曲線が得られるが、それは前者と比べて回復時間が著しく短い。 Kn 及 Km はいづれも測定筋直接刺激と他の3種との間に性質の相違があることを物語っている。

5) いづれの場合も Kn は Km に等しい。これは既報²⁾ の随意性疲労のときは必ず Km が Kn より大であった事に対する、不随意性疲労の特徴といえる。測定筋の間接刺激のときの Kn, Km の値が、非測定筋の V/Vr 直接及間接に測定したときの数値と一致している。このことは3者に共通の性質があることを物語る。

6) 能動的即ち随意性の運動では、速い時は15秒間の作業で、疲労感がおこるが、不随意性疲労のときは、本研究に使用された程度の刺激電流の強さと持続時間とでは、疲労感がおこらない。又おこっても随意性疲労のときの疲労感とは、比較にならない程少いのは、疲労感の本質を明にしているものと考えられる。軽度疲労では *voluntary efforts* の如何によって、すなわち中枢細胞の活動如何が疲労感となって現われるようである。発生した所謂疲労物質が疲労感と無関係なのは軽度疲労では肯定することが出来る。高度の疲労のときは別であるが、この現象は軽度疲労の研究の成果と云って差支えない。

7) 不随意性疲労ならば、伝達疲労と収縮疲労との間に、両疲労の根本的相違である *Ach* の

効果を除いては、共通の諸現象がある。要約すれば Table 10 に示すようである。

Table 10.

	Involuntary fatigue	
	transmission fatigue	contraction fatigue
stimulation frequency	180 per sec.	3 and 20 per sec.
voluntary efforts	-	-
sensation of fatigue	-	-
r. t. constants	$K_n = K_m$	$K_n = K_m$
eff. of Ach	+	-

V. 総 括

1) 人体の m. rectus femoris について、次の4方法の電気刺激によって疲労をおこした。

‘a’. 測定側直接刺激 direct stimulation of the moter point of the measured side.

‘b’. 測定側間接刺激 indirect stimul. of the muscle through n. femoralis at the point of the nerve of the measured side.

‘c’. 非測定側直接刺激 direct stimul. of the muscle at the point of the non-measured side.

‘d’. 非測定側間接刺激 indirect stimul. through the nerve at the point of the non-measured side.

いずれも一種の受動的筋収縮である。換言すれば voluntary efforts のない収縮で、おこる疲労は involuntary fatigue である。

2) 刺激は人体の自然的刺激である毎秒60乃至70回より、頻度の低い毎秒3回及20回を使用した。

3) 上記4種の刺激によっておこる疲労を $0.75 \mu F$ V/Vr 法で測定した。測定場所は m. rect. fem. 及 n. femoral. の moter point (前者の測定を“muscle”後者を“nerve”と略称)であった。

4) 疲労をおこすため4種の刺激のうち ‘a’ と ‘b’, ‘c’, ‘d’ とは、疲労のおこる machanism を異にすることが明かとなった。

即ち i) 疲労回復時間は ‘b’, ‘c’, ‘d’ 共各被験者について K_m 及 K_n が大体同一であるのに対し、‘a’ のみはこれ等にくらべて約2倍の時間を必要とした。しかしいづれの場合も K_n と K_m とは同一値であった。

ii) 疲労をおこし得る刺激持続時間については、‘a’ では大多数が5分間では V/Vr 値の変化はなく、10分以上で始めてこの値は増加する。これに対し ‘b’, ‘c’, ‘d’ では、15分間以内では大多数が V/Vr 値の増加はおこらず、30分間以上で全例に於て疲労があらわれた。

5) あらかじめ少量の acetylcholine, Ach 及 prostigmine を注射しておいても neuro-muscular junction に於ける Ach の遊離の不足による伝達疲労のように、疲労を防ぐことが出来なく、Ach は全然効果がなかった。毎秒3回及20回の疲労刺激であるから neuro-muscular junction での Ach の遊離は充分間に合う筈である。

よって本研究の疲労は収縮疲労と看做することが出来る。

6) 疲労刺激のとき、持続時間が20分又は30分になっても、疲労感は全くおこらないか、又は刺激後1分間ばかり続く軽いものがおこるだけである。能動的、随意的収縮のときは数十秒で、強い疲労感があらわれることに対し、この点も不随意性疲労の示す特徴の1つである。

7) 随意性の疲労のときは、同一程度の疲労にも拘らず、つねに“muscle”の方が“nerve”より大きい。これに反し上記のように“nerve”と“muscle”とが等しいのは、不随意性疲労が随意性疲労と著しく相違する点である。

附記 本研究は、信州大学医学部第1生理学教室で、昭和31年から33年に亘って、他の研究と並行して行ったものである。

文 献

- 1) Wago, U. (1960) Med. J. Shinshu Univ. **5**, 3
- 2) Wago, U. (1956) J. Physiol. Soc. Jap. **18**, 12
- 3) Del Pozo, E. C. (1942) Am. J. Physiol. **135**, 176
- 4) Nachmansohn, D. (1950) Biochem. et Biophys. **4**, 78
- 5) Takahashi, S. (1957) J. Physiol. Soc. Jap. **19**, 4

D-アミノ酸酸化酵素系に於ける電荷移動複合体に

就いて 612.015.1:541.57:537.12:577.158:547.815

Sur le "Charge-Transfer Complex" du Système de la D-Amino Acide Oxydase

志 賀 健 (SHIGA-Takeshi)*

Nous avons proposer que l'activité de la D-amino acide oxydase est classé en deux étages. Premièrement, l'alanine ainsi qu'autre acide carboxylique se combine avec la protéine de l'enzyme. Le type de la combinaison reste mal connu, mais il est supposé qu'il soit effectué de la liaison d'hydrogène ayant le caractère ionique ou soit d'une sorte du charge-transfer complex. Deuxièmement, la protéine d'enzyme se lie à la FAD. Cette combinaison est mise en évidence qu'elle est clairement effectuée à la manière de la formation de "charge-transfer complex" de M. Mulliken.

La première produit l'état qui est suffisant de faire former le charge-transfer complex entre la protéine et la FAD.

Si l'électron est déchargé enzymatiquement de l'alanine et il est réservé tellement dans la protéine jusqu'à certain degré que sa tension électronique vient atteindre plus de l'affinité d'électron de la protéine, l'excès d'électron est transporté à la FAD entre laquelle et la protéine le charge-transfer complex a été déjà formé et l'électron transporté sert la réduction de la FAD de l'enzyme avec l'atome d'hydrogène.

La protéine de l'enzyme peut être considérée comme étant un dépôt d'électron et un contrôleur la transportation de l'électron pendant que la reaction enzymatique avance.

Cette mémoire a été exposée au congrès général de la Société japonaise de Spectroscopie tenu le 4 juin 1960 à Tokyo.

1. ま え お き

D-アミノ酸酸化酵素に安息香酸を加えると熱処理に対する酵素の安定性が増し¹⁾, 酵素に結合した FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) の蛍光能が弱くなり²⁾, 吸収スペクトルに於いては結合 FAD の吸収極大である 462 m μ の位置はそのままであるが, これより長波長側へ寄った 490 m μ の近くに新しい吸収の肩が現われてくる²⁾. 安息香酸のみならず, D-アミノ酸の酵素的酸化反応を基質拮抗的に阻害する³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 安息香酸誘導体を以ってしても, この 490 m μ の吸収の肩が認められる. 基質の被酸化体である焦性ブドウ酸の添加によっても同じく上述の吸収スペクトル変化が起る. この際にはメチレ

ン青の光化学的還元も著しく増減される⁷⁾.

これらを合わせ考えると carboxyl-基をもつ特定の低分子物質は, その carboxyl-基によって, 酵素 (Protéine enzymatique=FAD 複合体) と結合し, この結合体形成の効果として, 何らかの電子状態の変動を示すに至る "特殊な相互作用" が惹き起されると推測される. この考えを一步進めると, この特殊な相互作用は基質の酵素的酸化・脱水素の機転にも或は一役を果していると想定し得る.

上に述べた 490 m μ の吸収の出現およびメチレン青の光化学的還元の促進を合わせて一義的に理解できるような適切な理論として, 私らは Mulliken (1952) が提唱した charge-transfer complex (電荷移動複合体) なる概念⁸⁾⁹⁾ を採りあげて見た. それは特定な量子化学的性格をもつ電子供与体と電子受容体との間に電子移動が起り, 特殊な複合体を形成する. この形成の重要な実測的指標は吸収スペクトルに於て, 複

* 大阪大学医学部第1生理学教室 (久保秀雄教授)
Laboratoire de Physiologie physico-chimique Faculté de Médecine, Université d'Osaka (Prof. H. Kubo).
〔昭和36年6月8日受付〕

合体形成以前に示す個々の極大吸収の他に新しい長波長側へ偏する弱い幅の広い吸収帯が現われることである。電荷移動スペクトルと呼ばれる吸収帯である。電荷分極を探る双極子能率、或は不対電子の存在を見る電子スピン共鳴吸収 (EPR) などは複合体形成を推論するに足る有力な手段を与える。D-アミノ酸酸化酵素と carboxyl-化合物との複合体で見られる、FAD 固有の極大吸収 462 m μ 吸収の他にこれより長波長側 490 m μ を中心として現われる弱くそして幅の広い吸収を眺めると Mulliken のいう charge-transfer complex の吸収の性質を備えているのを知る。私らが D-アミノ酸酸化酵素について Mulliken の概念を持ち込もうとする理由である。もちろん双極子能率或は EPR の測定も合せ行すべきであるが、水溶液である実験条件の制限から、ここでは光吸収を目標に検索を試みた。

もともと私らの目的は酵素反応に於ける電子移動機構を知るにあった。

さて、電荷移動複合体が一般化学反応の進行に於いて占める重要性に就いて、すでに長倉 (1958)¹⁰⁾、Brown (1959)¹¹⁾ などは芳香族化合物の置換反応の初期状態での電荷移動複合体の存在価値を強調している。氏らの考え方の運びを酵素反応にも相似的に転用するならば、私らの望む酵素の脱水素反応の解明に役立つであろうとの期待がもたれる。

酵素反応の全体系に就いてではないが、この反応に関与する成分系に対して、電荷移動複合体の考え方をこれに適用しているのは DPN に関する Kosower (1956)¹²⁾、FMN にたいする Szent-Györgyi (1958, 1959)¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾らの成績が見られる。井上¹⁶⁾らは acetylcholine 類似体の電子状態に分子論的考察を加え、以って choline esterase による反応の初期に於いて基質と酵素間に電荷移動複合体の存在を想わしめる理論を述べている。

ただ酵素反応系全体に就いて、基質のみならず補酵素および酵素蛋白それぞれに着目し、これらを総合して眺める立場から、電荷移動複合

体の概念を適用した報告は未だ見られない。これを解く為には用いる酵素が純粋であることが実験の確からしさから見て絶対に必要なこととなる。

たまたま、D-アミノ酸酸化酵素は久保ら (1960)¹⁾ によって結晶化純化されている。ここで私らはこの酵素を用いて基質或は安息香酸、その誘導体などと酵素との結合体に就いて吸収スペクトルの上から電荷移動複合体の存在如何を検索しようとして企てた。そのため、酵素と安息香酸との共存系で見られる特徴のある 490 m μ での吸収の変化を足がかりとして、仮りに複合体形成を認める立場から、その結合恒数を算出する式を誘導し、これが要求する性質を実測値が満すかどうかを検討することによって逆に複合体 (電荷移動) 形成の存否を確める方針をとって見た。

II. 理 論

1. 電荷移動複合体¹⁷⁾¹⁸⁾

電子供与体 (donateur, D) と電子受容体 (accepteur, A) との間に電子移動, D-A \rightarrow D⁺A⁻ が起り、電荷移動複合体が形成される時、この系の基底状態に於ける波動函数 Ψ は

$$\Psi = a\varphi_1(D-A) + b\varphi_2(D^+A^-) \dots \dots \dots (1)$$

ここで $\varphi_1(D-A)$ は D, A 両分子が van der Waals 力で結合された状態 (no-bond, 構造, N 構造) を示す波動函数, $\varphi_2(D^+A^-)$ は 1 個の電子が D から A に移り、これに伴う静電的相互作用が現われた状態 (dative 構造, D 構造) を示す波動函数である。

φ_1, φ_2 両構造間の共鳴のため複合体全系のポテンシアル・エネルギーは減少して、系の安定性が増す。この安定化エネルギー ΔE は、

$$E = (H_{12} - sW_n)^2 / (W_d - W_n) \\ = s^2 c^2 / (W_d - W_n) \dots \dots \dots (2)$$

ここで $H_{12} = \int \varphi_2 H \varphi_1 d\tau$ は両構造間の相互作用を示す交換積分, $S = \int \varphi_2 \varphi_1 d\tau$ は φ_1, φ_2 の重なり積分, $W_n = \int \varphi_1 H \varphi_1 d\tau$, $W_d = \int \varphi_2 H \varphi_2 d\tau$ は N, D 両構造に対応するエネルギー, C は定数, 従って, ΔE は近似的に電子受容軌道と電子供与

軌道との重なる積分Sに支配される。

他方、基底状態に於て、それぞれの構造の寄与する程度を示す係数 a, b の比は、

$$b/a = (H_{12} - sW_n) / (W_d - W_n) \dots\dots\dots(3)$$

b/a も ΔE と同じように重なる積分Sに支配される。ΔE は複合体形成の原因となるとの意味で電荷移動力と呼ばれる。複合体の結合恒数を定める因子で、ΔE、ひいて重なる積分Sが重要な役割を占めていることが判かる。

電荷移動複合体形成に伴って現われる電荷移動スペクトルに就いては、D分子の最高被占軌道のイオン化ポテンシャル I_d とA分子の最低空軌道の電子親和力 E_a から次の関係が与えられている。

$$h\nu = I_d - E_a + 2\beta^2 / (I_d - E_a) \dots\dots\dots(4)$$

ここに h: Planck 常数, ν: 電荷移動吸収帯の振動数, β: 両軌道間の共鳴積分。

従って電子受容体A分子が一定であるならば電荷移動吸収帯の振動数νは電子供与体D分子の化学物理的性格によって定まると見てよい。

2. 複合体の解離恒数

D-アミノ酸酸化酵素系に carboxyl-化合物を加えると 490 mμ 近くの光吸収が弱いながら増す。

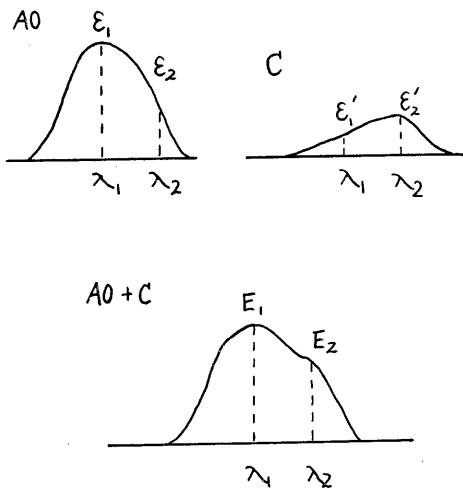


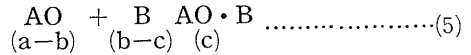
Fig. 1.

Notation d'analyser le spectre d'absorption de la composé de la D-amino acide oxydase et de l'acide carboxylique.

Fig. 1 (後出) のAはこれを示す。

この吸光度の増加を測って両者の間に複合体形成を仮定して解離恒数Kを次のように工夫して求めた。

D-アミノ酸酸化酵素 (AO) 安息香酸或はその類縁物質 (B) および両者からなる複合体 (C) の濃度をそれぞれ a, b, c とする。



複合体の解離恒数Kは、

$$K = (a-c)(b-c) / c \dots\dots\dots(6)$$

ここで 490 mμ 吸光度の小さいことから見て c ≪ b としよければ、b-c ≐ b とおくと、

$$K = (a-c) \cdot b / c \dots\dots\dots(6')$$

変形して、

$$1/b = a/c \cdot 1/K - 1/K \dots\dots\dots(7)$$

AO と B との共存系の吸収はAの吸収と生じた複合体Cの吸収の和と見て Fig. 2 に示した記号の下に波長 λ₁, λ₂ での吸収を E₁, E₂ と Beer 則が成立すると仮定する。

$$E_1 = \epsilon_1(a-c) + \epsilon'_1 \cdot c, E_2 = \epsilon_2(a-c) + \epsilon'_2 \cdot c \dots\dots\dots(8)$$

ただし、a-c は対応酵素濃度、

ここで、λ₁ を ε'₁ を無視しても大差のないような実測波長域に選ぶと式 (8) から、

$$c = (\epsilon_1 E_2 - \epsilon_2 E_1) / \epsilon_1 \epsilon'_2$$

ε₂/ε₁ ≐ e とおくと、

$$c = (E_2 - e E_1) / \epsilon'_2$$

式 (7) と式 (9) から、

$$\frac{1}{b} = \frac{E_1}{E_2 - e E_1} \cdot \frac{\epsilon'_2}{\epsilon_1} \cdot \frac{1}{K} - \frac{1}{K} \dots\dots\dots(10)$$

ただし、ε₁(a-c) ≐ E₁ とする。

Fig. 1 を見て、λ₁ = 462 mμ, λ₂ = 490 mμ にとれば上の条件に適する。もちろん、実測吸光度 E^{obs} から酵素蛋白による吸光 E^P を差し引いたものを E₁, E₂ とする。E^P は酵素を基質で還元したときの吸光度をあてる。すなわち、

$$E_1 = E_1^{obs} - E_1^P, E_2 = E_2^{obs} - E_2^P$$

ε'₁ = 0 と見てよければ E₁ は一定、ε'₂/ε₁ = e で一定である。従って eE₁ は一定となる。

以上、複合体形成を仮定して誘導した式 (10)

が実測検定に堪えるならば、実測値から $E_2/(E_1 - eE_1)$ を算出し $1/b$ に対してプロットすれば直線関係が得られるはずである。直線関係が認められるならば直ちに K の値が求まる。

Ⅲ. 材料と装置

1. 材料

D-アミノ酸酸化酵素——教室法¹⁾に従い豚腎臓から抽出、精製、結晶化標本。活性度は酸素電極法¹⁹⁾により測定。蛋白量は $280 \text{ m}\mu$ での光度を測定し、基準として $E_{280\text{m}\mu} = 1.0/\text{cm}\cdot\text{mg}$ を採用し、酵素純度は酵素活性度/蛋白量の%値で示す。酵素精製中に安定剤として安息香酸を用いてあるから、これを除くため、標本を数回洗い、 $M/60$, $\text{pH } 7.5$ の磷酸塩系緩衝液に対して 5°C , $12\text{--}20$ 時間透析。この際に懸念される酵素蛋白の変性失活は無視してよい程度に小さい。これは操作のあとでの活性度測定から確かめられる。

焦性ブドウ酸——和光純薬製品

安息香酸——日新製薬製品

p-アミノ安息香酸——和光純薬製品

他の安息香酸誘導体——石津製薬製品

FAD——わかもと製薬製品、純度90%

緩衝液用リン酸塩——石津製薬製品

2. 測定装置

分光光度計——Beckman DK₂ 型自記分光光度計、タングステン燈光源、 $450\text{--}500 \text{ m}\mu$ に於いてスリットの幅 $0.06\text{--}0.08 \text{ mm}$ 。

計——東亜電波製、ガラス電極

酸素電極——教室で製作¹⁹⁾

Ⅳ. 実験成績

A. D-amino acid oxydase と carboxyl-化合物との共存系の吸収スペクトル

Tableau 1 の前半に表示した反応系組成の下に得た吸収スペクトルを Fig. 2 に一括する。

Fig. 2 に示したスペクトルから $E_1/(E_2 - eE_1)$ を算出すると Tableau 1 の最終欄のようになる。ただし、Fig. 2-D で見られるように酵素に加える酸が 0-アミノ安息香酸であるとき、吸収スペクトルが特異な変化をしめす。すなわち、 $360\text{--}462 \text{ m}\mu$ 間、および $462\text{--}510 \text{ m}\mu$ 波長域で吸光度が減少している。これに対して $510 \text{ m}\mu$ 以上、 $360 \text{ m}\mu$ 以下では吸光度は著明に増大している。短波長側での吸光度の増大は 0-アミ

Tableau 1. Composition du système et résultat obtenu.

Concentration d'acide carboxylique b (M)	D-amino acide oxydase				C ₄₉₀ ^{E₁} / C ₄₆₂ ^{E₂}	C ⁰	E ₄₉₀	E ₄₉₀ ^D	E ₂	E ₄₆₂	E ₄₆₂ ^D	E ₁	E ₁ /(E ₂ -eE ₁)
	Activité (mg/ml)	Pureté (%)	Quantité (ml)										
Acide pyruvique	8 10 ⁻³	20.2	100	1			.399	.110	.289	.350	.145	.350	87.1
	20 10 ⁻³	"	"	"		27	.402	"	.292	"	"	"	50.0
	32 10 ⁻³	"	"	"	.82		.404	"	.294	"	"	"	38.8
Acide benzoïque	5 10 ⁻⁶	"	"	"			.398	"	.288	"	"	.350	116.6
	10 10 ⁻⁶	"	"	"		27	.401	"	.291	"	"	"	58.4
	20 10 ⁻⁶	"	"	"	.82		.406	"	.296	"	"	"	31.8
Acide p-amino benzoïque	37 10 ⁻⁶	26.4	106	0.7			.398	.080	.305	.468	.110	.368	61.3
	11 10 ⁻⁵	"	"	"		30	.389	"	.309	"	"	"	30.6
	22 10 ⁻⁵	"	"	"	.81		.396	"	.315	"	"	"	20.4
Acide o-amino benzoïque	18 10 ⁻⁶	"	"	"			.370	"	.290	.475	.100	.375	-51.2
	37 10 ⁻⁶	"	"	"	.81	30	.359	"	.279	"	"	"	-16.3
	74 10 ⁻⁶	"	"	"			.350	"	.270	"	"	"	-11.7
Acide p-nitro benzoïque	4 10 ⁻⁶	40.5	96.5	0.5			.433	"	.353	.528	"	.428	85.7
	8 10 ⁻⁶	"	"	"	.81	30	.437	"	.357	"	"	"	47.6
	12 10 ⁻⁶	"	"	"			.440	"	.360	"	"	"	35.6
Acide m-nitro benzoïque	2 10 ⁻⁶	"	"	"			.433	"	.353	.523	"	.423	88.4
	4 10 ⁻⁶	"	"	"	.81	30	.436	"	.356	"	"	"	52.9
	8 10 ⁻⁶	"	"	"			.439	"	.359	"	"	"	38.5
Acide o-nitro benzoïque	13 10 ⁻⁴	7.6	95	3			.529	.090	.439	.645	.125	.520	65.0
	16 10 ⁻⁴	"	"	"	.83	15	.530	"	.440	"	"	"	57.7
	20 10 ⁻⁴	"	"	"			.533	"	.443	"	"	"	43.3

Volume total : 2.5 ml, Tampon de phosphate (M/10, pH 7.2)

E^D : absorption de la protéine

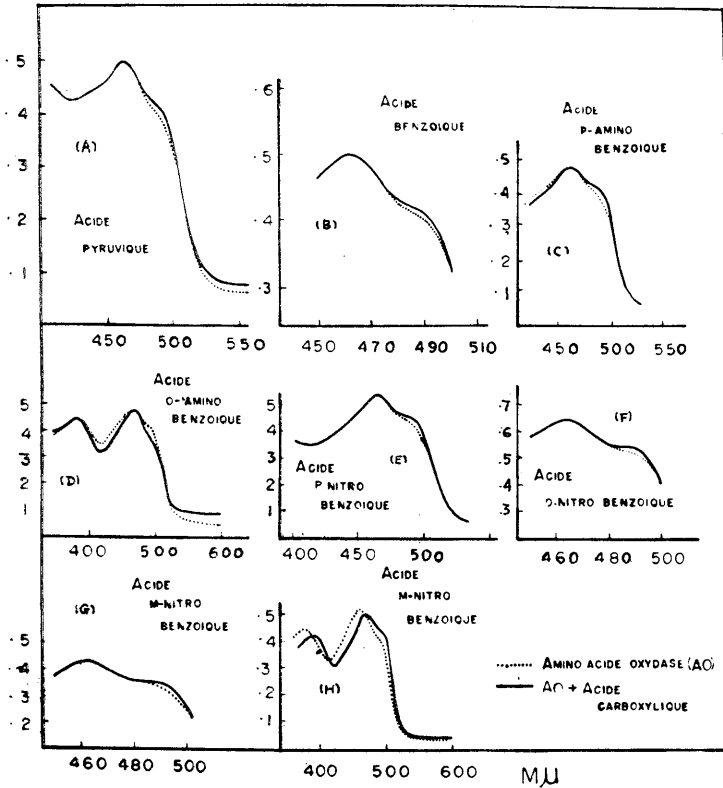


Fig. 2. Changement de l'absorption de la D-amino acide oxydase effectué par l'acide carboxylique.

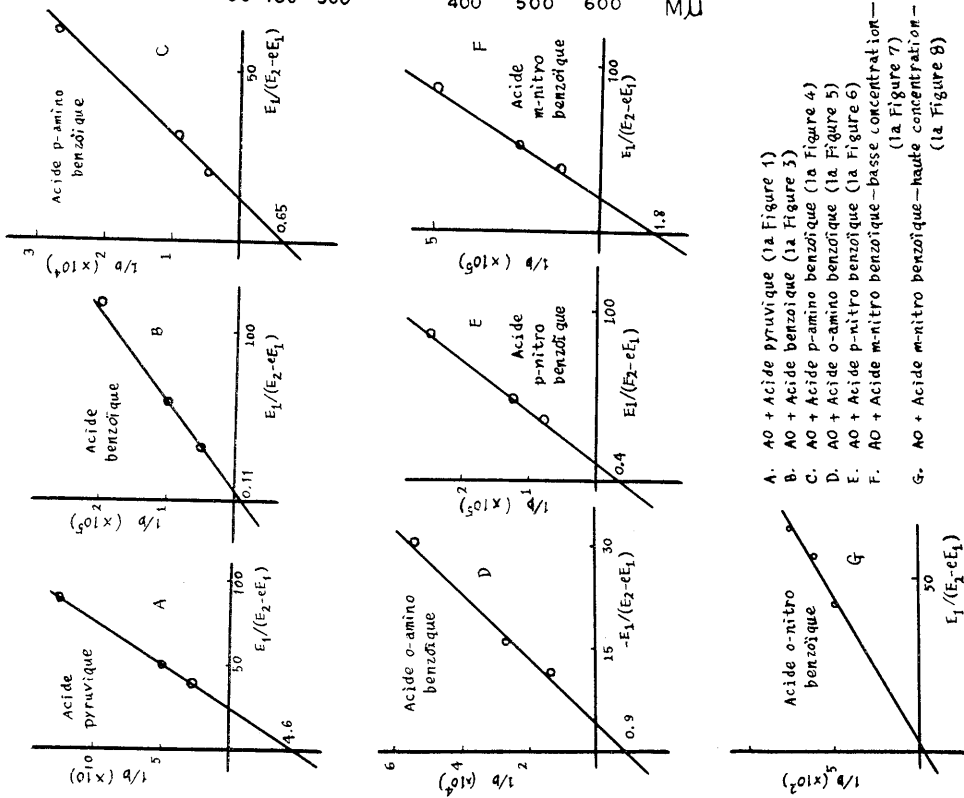


Fig. 3. Représentation de la relation entre $1/b$ et $E_1/(E_2 - eE_1)$ qui satisfait la formule (10) en texte dérivée en supposant la formation du complexe de charge transporté dans le système de la D-amino acide oxydase.

ノ安息香酸そのものの吸収によるものだが、長波長側での変化は何によるか、これは残された問題である。ともかく、ここでは吸収に見られる変化を複合体形成の結果と一応、見做して、490 m μ に於ける吸光度の減小を指標として形式的に $E_1/(E_2 - eE_1)$ を算出して Tableau 1 にかき加えてある。

Tableau 2.

Constante de dissociation du complexe déterminée de la Fig. 10. et rapport de ϵ'_2 à ϵ_1 .

Acide carboxylique	Constante de dissociation (K)	$\frac{\epsilon'_2}{\epsilon_1} \cdot 10^2$
pyruvique	$2.2 \cdot 10^{-2}$	4.6
benzoïque	$0.9 \cdot 10^{-4}$	12.5
p-amino benzoïque	$1.5 \cdot 10^{-4}$	8.3
o-amino benzoïque	$1.1 \cdot 10^{-4}$	—
p-nitro benzoïque	$2.5 \cdot 10^{-5}$	8.3
m-nitro benzoïque	$5.6 \cdot 10^{-6}$	4.4
o-nitro benzoïque	$3.3 \cdot 10^{-2}$	50

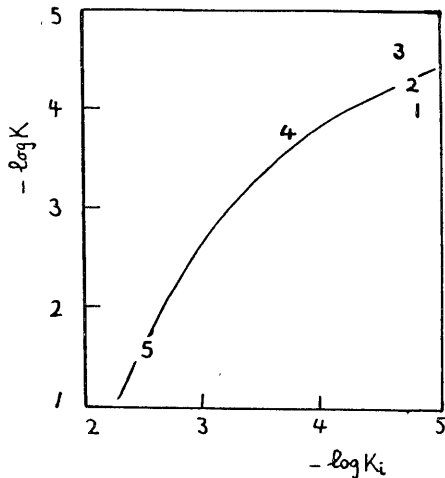


Fig. 4.

Relation entre la constante de dissociation du complexe supposé, K, et celle d'inhibition compétitive pour l'alanine, K_i .

1. Acide benzoïque, 2. Acide m-nitro benzoïque, 3. Acide p-nitro benzoïque, 4. Acide p-amino benzoïque, 5. Acide o-nitro benzoïque.

(Les valeurs de K_i ont été estimées par MM. Wuozumi et Otsuji au moyen de l'électrode cathodique d'oxygène)

Tableau 1 から $1/b, E_1/(E_2 - eE_1)$ の関係を図示すると Fig. 3 のようになり、すべて式 (10) の要求する直線性が保たれているのを知る。

Fig. 3 から解離恒数および比 ϵ'_2/ϵ_1 を求めると Tableau 2 の値が得られる。

こうして得た解離恒数 K と対基質拮抗阻害から見た、これらの物質の阻害恒数 K_i と対比すると Fig. 4 が得られる。この K_i は酸素電極法によって求めたものである。

Fig. 4 から次のように考えられる。対基質阻害物質 (carboxyl-化合物) と酵素の結合の強さをしめす $-\log K_i (=G_i/RT)$ と 490 m μ 吸光度から算出した複合体形成の強さを示す $-\log K$ とは同じ傾向に消長している。ただし $-\log K_i$ がなお残っているのに $-\log K$ の方は早く零に達するように見える。これを、もう少しはっきりさせるために、酵素および carboxyl-化合物 1 mol に就いての 490 m μ 吸光度の増加 $\Delta E_{490m\mu}/ab$ と K_i との関係求めて見る。Tableau 3 は算出した $\Delta E_{490m\mu}/ab$ 値である。a, b は酵素と carboxyl-化合物の mol 濃度である。

Tableau 3 にもとづいて $\log \Delta E_{490m\mu}/ab$ と $-\log K_i$ との関係を図示すると Fig. 5 となる。

Fig. 5 で $\log \Delta E_{490}/a \cdot b$ と $-\log K_i$ の間に一次関係が見られる。実験式を求めると、

$$\log 1/K_i = \log \Delta E_{490m\mu}/ab - 2.9 \dots (11)$$

これから、 $\Delta E_{490m\mu}/ab$ と $\log 1/K_i$ の値の小さいところを図示すると Fig. 6 のようになり、 $\log 1/K_i$ の 2 以下では複合体形成をしめす

Tableau 3.

Augmentation d'absorption à 490 m μ de la D-amino acide oxydase d'après l'addition d'acide carboxylique.

Acide	$\Delta E_{490m\mu}/a \cdot b$			Moyenne
	Valeurs estimées			
pyruvique	1.6,	0.9,	$1.1 \cdot 10^4$	$1.2 \cdot 10^4$
benzoïque	1.8,	1.8,	$1.7 \cdot 10^7$	$1.8 \cdot 10^7$
p-amino benzoïque	4.8,	3.2,	$2.4 \cdot 10^6$	$3.4 \cdot 10^6$
p-nitro benzoïque	3.2,	2.8,	$2.5 \cdot 10^7$	$2.8 \cdot 10^7$
m-nitro benzoïque	6.4,	5.4,	$3.5 \cdot 10^7$	$5.1 \cdot 10^7$
o-nitro benzoïque	1.4,	1.3,	$1.4 \cdot 10^5$	$1.4 \cdot 10^5$

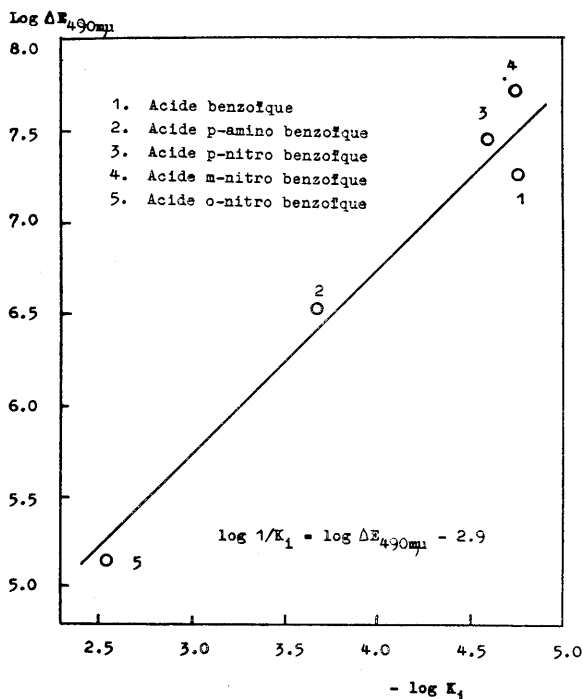


Fig. 5.

Relation entre l'augmentation d'absorption à 490 mμ de la D-amino acid oxydase avec l'acide carboxylique, $\log E_{490m\mu}$, et la constante d'inhibition d'acide carboxylique, $\log K_i$.

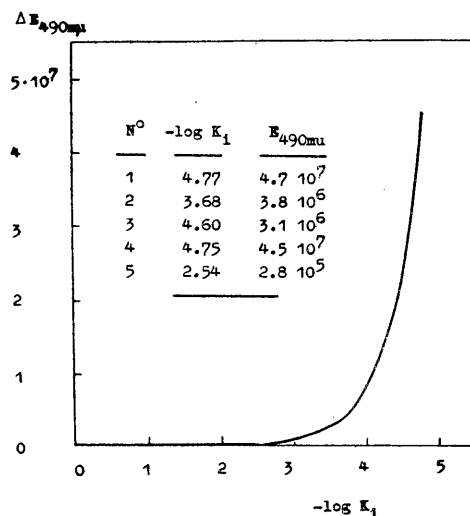


Fig. 6.

Valeurs calculées de $\Delta E_{490m\mu}/ab$ et $-\log K_i$ qui est proportionnelle à l'énergie de combinaison inhibitoire compétitive d'acide à l'alanine.

- a. concentration de la D-amino acid oxydase (mole)
- b. concentration de l'acide carboxylique (mole)

$\Delta E_{490m\mu}/ab$ の値は実測上無視してよいことを知る. 式(11)から次のことが推測される.

490 mμ 吸収から考えられる複合体の形成に与える因子は carboxyl-化合物の酵素への結合の機転の必要さの他に何らかの異った機転の介在なる他因子が存在する. K_i は $\Delta E_{490m\mu}$ を惹き起す直接的な因子ではなくて, 他の直接的な因子 ϕ の中に impliciteに含まれる. すなわち $\Delta E_{490m\mu} = f(\phi)$, $\phi = g(K_i, \dots)$ の形である. carboxyl-化合物と酵素の結合を単的に示す K_i によって示される場合と, $\Delta E_{490m\mu}$ で示される電荷移動力による結合とは一義的には異ったものといえる. これが考え方を補足する意味で carboxyl-基の酸素原子の電子密度(q_{COO^-})と電荷移動吸収帯から得られた複合体の解離恒数 (Tableau 2) K を対比させて見る. 分子軌道法による安息香酸の分子図は Wheland と Pauling²⁰⁾ 以来, 幾通りかの計算値が提出されているが, ここでは Sandorfy²¹⁾ および Alonzo²²⁾ の計算を基にして行われた

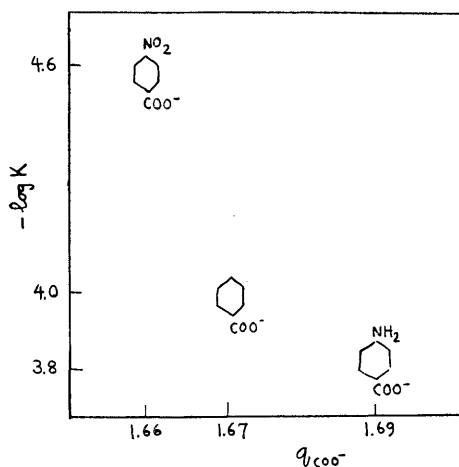


Fig. 7.

Comparaison de la constante de dissociation du complexe de charge transporté, $-\log K$, à la densité optique de l'atome d'oxygène du groupe carboxylique, q_{COO^-} , de l'acide benzoïque et ses dérivées.

Szabó²³⁾ の計算値を採用する。ただし、分子軌道法の計算は粗い近似であることから、論証は定性的に止めるべきは言うまでもない。Fig. 7 は与えられている p-nitro 安息香酸, p-amino-安息香酸および安息香酸そのものの q_{COO^-} と $-\log K$ を対比させたものである。

Carboxyl-基と酵素との結合はイオン性的な相互作用によるとされている⁵⁾。従ってこの結合の強さは q_{COO^-} に従属すべきことは量子化学の一般の常識としてよい。ところが、Fig. 7 に見るように q_{COO^-} と電荷移動力による結合の強さ $-\log K$ との間にはすくなくとも一義的な相関は見られない。このことは先に carboxyl-基による酵素蛋白との結合と 490 m μ の吸収としてあらわれる電荷移動複合体の形成とは別けて考えるべきと想定したが Fig. 7 の結果はこれに対して1つの支持を与えるものとして良い。

B. D-amino acid oxydase と基質 D-alanine との共存系の吸収スペクトル

これまで述べてきたのは酵素がその固有の酸化反応を現わし得ない carboxyl-化合物に就いての結合、ひいて電荷移動複合体の形成に関するものであった。これらで見られた現象が基質である D-アミノ酸でも認められるだろうか。これは酵素反応に於ける電子移動機作を解明するのに極めて重要な点である。問題は静的な結合から動的な酵素反応に拡張し得るかにある。ところが酵素反応の進むにつれて FAD に基づく吸収度が時間的に変化するから、今までの平衡状態での測定法は適用し難い。ここに実験上の難点が横たわっている。しかし、この難点を逆に利用する立場から、問題を解決する方法がある。それは私らはこの為に都合の良い事実を知っているからである。それは次のようなことである。

酸素存在下、D-amino acid oxydase に基質 D-alanine を与え、結合 FAD の吸収極大点 465 m μ での FAD 還元に伴う吸光度の減少と同時に溶存酸素消費の速さを酸素電極で測定、これらの同時記録を見ると Fig. 8 に示すような経過をとる¹⁹⁾²⁴⁾。

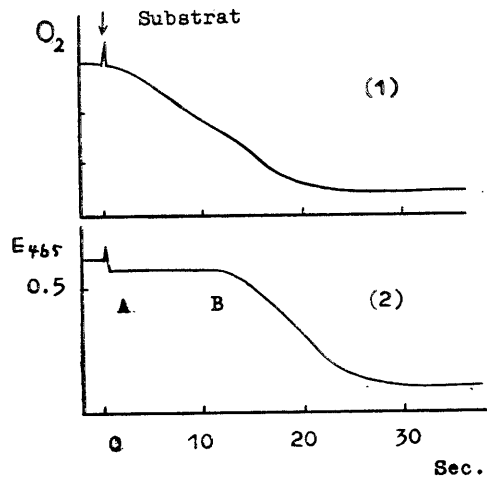


Fig. 8.

Consommation d'oxygène et réduction de FAD fixée dans l'oxydation enzymatique de l'alanine.

1): Consommation d'oxygène mesurée par l'électrode d'oxygène comme diminution de courant électrique.
2): Réduction de FAD fixée à l'enzyme enregistrée par le spectrophotomètre comme diminution de densité optique à 465 m μ .

Composition : D-amino acid oxydase (17 mg/ml) 0.4 ml, Tampon de phosphate (M/10) 2 ml, DL-alanine 0.5 M.

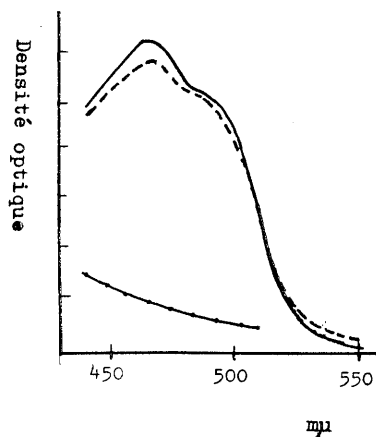


Fig. 9.

Spectre d'absorption du système reactif de l'oxydation enzymatique de l'alanine dans l'état initial de la reaction.

— : avant reaction (=E_i)

--- : 20/3 secondes après reaction (=E_f)

··· : absorption de protéine même (=E_p)

Fig. 8 で反応の初期 (AB 間約10秒) では FAD の大部分は酸化型のままで残っている. 溶存酸素は反応開始直後から一路減少している. 同時に焦性ブドウ酸も溶存酸素 ($10^{-6} M$ 程度) 消費と相伴って生成される. このことから AB 間では $FAD \rightarrow FADH \rightarrow FADH_2$ なる正反応と溶存酸素による自動酸化 $FADH_2 \rightarrow FADH \rightarrow FAD$ なる逆反応との定常状態に FAD があるといえる. しかもこの AB 間では大部分の FAD が酸化型であるから, この間での FAD による吸収スペクトルをとるならば反応初期に $490 m\mu$ を示標とする複合体形成の存否を確かめ得るはずである. ただし, 時間が短いから一挙に吸収スペクトルを撮り得ないから, 測定時間を一定にして組成の等しい反応系について, それぞれの波長で測定, あとで一括してスペクトルを作図する方法によらねばならない. 多波長分光光度計を用いる代りである. こうして得たのが Fig. 9 である.

Fig. 9 で E^P は蛋白の吸収. $E_{465m\mu} - E_{490m\mu} = E_i'$, $E_{490m\mu} - E_{465m\mu} = E_f$ として E_i と E_f を算出. $E_f/E_i \equiv e$ において, この e の値をあげると Tableau 4 のようになる.

酵素反応の進行中に $490 m\mu$ の増加が認められる. Fig. 9 での吸収の中には生成産物なる焦性ブドウ酸と酵素との $490 m\mu$ を示す複合体, あるいは反応中間体などによる吸収も有るだろうが, いずれも少量であるはずであるから, 上の $490 m\mu$ での吸収増加は D-alanine と酵素と

Tableau 4.

Valeur e ($= E_{490m\mu}/E_{465m\mu}$) avant et après l'addition de l'alanine à la D-amino acide oxydase (Fig. 10)

avant	après (20/3 sec.)	différence
0.84	0.87	0.03

Tableau 5.

Augmentation de la valeur "e" par l'addition d'acide pyruvique ou d'acide benzoïque à la D-amino acide oxydase au lieu d'alanine.

Acide	Valeur "e"		
	sans acide	avec acide	différence
pyruvique ($3.2 \cdot 10^{-2} M$)	0.82	0.84	0.02
benzoïque ($2.0 \cdot 10^{-5} M$)	0.82	0.85	0.03

の複合体と見てよい.

他方, 上の方法に準じて D-alanine の代りに焦性ブドウ酸あるいは安息香酸のように電荷移動スペクトルをしめす carboxyl-化合物を以って e を求めると Tableau 5 のようになり, 全く Tableau 4 と等しい結果が得られる. 従って D-alanine と酵素に於いても他の carboxyl-化合物の場合と等しい機構で複合体が形成されるものと推論し得る.

V. 考 察

A. 電子の供与体と受容体

D-アミノ酸酸化酵素に安息香酸あるいはその誘導体を加えると, 酵素に結合した FAD の吸収スペクトルに重畳して $490 m\mu$ を中心として幅の広い, 弱い吸収帯が肩として現われ, この他に $510 m\mu$ より長波長側にも僅かに吸収の増加が見られた. この変化はベンゼン核を欠く焦性ブドウ酸を加えたときにも認められる.

これらの試薬と酵素とが 1 対 1 複合体を形成すると仮定して誘導した理論式,

$$1/b = E_1/(E_2 - eE_1) \cdot \epsilon'_2/\epsilon_1 \cdot 1/K - 1/K$$

において, 測定値 $E_1/(E_2 - eE_1)$ と $1/b$ との間に要求された直線性が満足されている. 従って carboxyl-化合物と酵素との間に複合体が形成されている事が確認される. しかもこの複合体に特有の $490 m\mu$ での吸収帯は電荷移動吸収帯としての特徴を備えていることから見て, これを電荷移動複合体 (charge-transfer complex) と認めてよい.

電荷移動複合体の形成を確かめる手段としては吸収スペクトルの他に双極子能率測定, あるいは電子スピン共鳴法があるが, 私たちの試料が誘電率の大きい水を含む溶液であるため現在の所測定ができない. 本報告では電子スペクトルにおける特徴のある変化を手がかりにする範囲で D-アミノ酸酸化酵素と carboxyl-化合物との間に電荷移動複合体が形成されると判断できる.

D-アミノ酸酸化酵素では基質 D-アミノ酸の電子は FAD に向かって移動する. 安息香酸類

は対基質拮抗阻害剤である。従って電子供与体は D-アミノ酸あるいは安息香酸側であり、FAD は電子受容体であるとするのが妥当である。D-アミノ酸の場合は2個の電子を FAD に移してそれ自身は酸化される。安息香酸類は蛋白と結合することにより、蛋白の電子配置に或種の歪を与え、ひいては FAD の電子状態に静的な圧力をかける。D-アミノ酸はこの静的な圧力の上に更に動的な電子移動を加えるものと考えられる。

Pullman 夫妻²⁵⁾や Szent-Györgyi²⁶⁾らは FMN 複合体の研究から、分子の最低空軌道のエネルギーが低いほど良い電子受容体であり、最高被占軌道のそれが高いほど良い電子供与体であるとの結論を示している。

D-アミノ酸酸化酵素と安息香酸類との複合体を考えると、酵素蛋白はここでは一応考慮の外において、FAD と安息香酸だけを考える。それぞれの最低空軌道と最高被占軌道とのエネルギー準位は次のように与えられている²⁷⁾²⁸⁾。

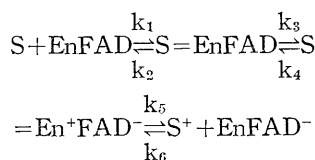
	FAD	安息香酸
最低空軌道	$\alpha - 0.346\beta$	$\alpha - 0.6\beta$
最高被占軌道	$\alpha + 0.496\beta$	$\alpha + 1.0\beta$

もちろん、2通りの近似計算値を並置して論議する点不安はあるが、定性的な意味で Pullman らの結論を採用すると、上のエネルギー準位の数値から見て FAD は電子受容体、安息香酸類は電子供与体と考えてよいとの傍証になる。

註) フラビンのエネルギー準位の計算は異った方法によって Pullman 夫妻²⁷⁾、および Grabe²⁴⁾によって行なわれている。しかし最近私たちの行なった 9-ethyl isoalloxazine の中間体セミキノンの電子スピン共鳴吸収の超微細構造の分析結果と、計算されたセミキノンの電子密度とは一致しない。これは計算の基礎となるパラメーターが悪いためと考えられる。現在では再計算の必要が生じたわけである。従って、ここでは全く定性的な範囲でのみ Pullman の計算値を採用するに止めておく。

B. 電荷移動

次のような形で酵素的酸化反応が進むものと仮定する。



S : substrat, EnFAD : D-amino acide oxybase, $\text{En}^+ \text{FAD}^-$: complexe de charge transportée, EnFAD^- : FAD réduite de l'enzyme, S^+ : produit.

この酵素系では $k_6 = 0$ と見て、次の関係が得られる。

$$\frac{d}{dt}(S = \text{En}^+ \text{FAD}^-) = k_3(S = \text{EnFAD}) - (k_4 + k_5)(S = \text{En}^+ \text{FAD}^-)$$

定常状態では、

$$(S = \text{EnFAD}) = \frac{k_4 + k_5}{k_3}(S = \text{En}^+ \text{FAD}^-) \dots (12)$$

また $S = \text{EnFAD}$ の産生については、

$$\frac{d}{dt}(S = \text{EnFAD}) = k_1(S)(\text{EnFAD}) -$$

$$(k_2 + k_3)(S = \text{EnFAD}) + k_4(S = \text{En}^+ \text{FAD}^-)$$

定常状態の条件で、式(12)を代入すると、

$$(S = \text{En}^+ \text{FAD}^-) = \frac{k_1 k_3}{k_2 k_4 + k_5(k_2 + k_3)}$$

$$(S)(\text{EnFAD})$$

安息香酸類を用いたときは $k_5 = 0$ であるから、

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{k_4}{k_3} \frac{1}{(S)(\text{EnFAD})} (S = \text{En}^+ \text{FAD}^-) \dots (13)$$

k_1/k_2 は反応 $S + \text{EnFAD} \rightleftharpoons S = \text{EnFAD}$ につ

いて阻害恒数 K_i との間に、

$$K_i = k_2/k_1$$

また $(S) \rightleftharpoons c_1$, $(\text{EnFAD}) \rightleftharpoons c_2$,

c_1 , c_2 は共に常数、 $(S = \text{En}^+ \text{FAD}^-)$ は電荷移動スペクトルの源であるから、

$$(S = \text{En}^+ \text{FAD}^-) = c_3 \Delta E_{490m\mu}, c_3 \text{ は常数,}$$

従って式(13)は次のようになる。

$$\log 1/K_i = \log \Delta E_{490m\mu} + \log \frac{c_3}{c_2} \cdot \frac{k_4}{k_3} \dots (14)$$

これは式(11)なる実験式とよく対応している。上のように電荷移動複合体の概念を酵素系に対して適用する際に、反応速度恒数 k_1 , k_2 で

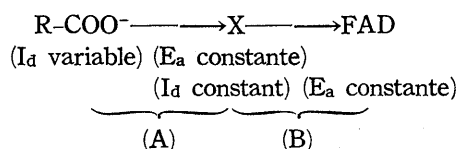
表わされる段階と k_3 , k_4 で表わされる段階の2つに分けて考えるもう1つの根拠として、次のような理論的考察を加える。

Ⅱの理論のところでも述べたように電荷移動スペクトルについて、電子供与体の最高被占軌道のイオン化ポテンシャル I_d と電子受容体の最低空軌道の電子親和力 E_a , および電荷移動吸収帯の波長 (振動数 ν) との間に近似的に次の関係が認められる。

$$h\nu = I_d - E_a$$

FAD を電子受容体と見ることの妥当性は既に述べた。従って上の E_a は一定である。 ν は実測上一定であった。従って I_d も一定である筈である。ところが、私たちが carboxyl-化合物として用いた安息香酸類, 焦性ブドウ酸などの各々の I_d は等しくない。従って、これらの carboxyl-化合物を直ちに電子受容体 FAD に対応する電子供与体としての位置を与えることは不合理となる。他方、これらの carboxyl-化合物を遊離の FAD に加えても電荷移動吸収帯は現れない。

上の不合理を解決するためには carboxyl-化合物と FAD との間に対 FAD 相互作用が恒常であるような仲介体を挿入しなければならない。すなわち、



Carboxyl-化合物と FAD を除外して仲介体 X として考えられるものとしては酵素蛋白しかない。もちろん、ここで蛋白といっても、半導体と仮に認めた蛋白か、あるいは蛋白のアミノ酸残基か、または蛋白表面の水分子であるか、これは残された問題である。ともかく、これらの可能性を含めた意味で一括して“蛋白”と表現しておく。仲介体 X はこの意味での蛋白と考えると合理的な解釈を導くことができる。

上の想定図で A 間は電子授受の様相が電子供与体の性格によって変って良い。 I_d が一定でなくても良い。ただ、そこから電子が蛋白 (X) に

移り得て、何らかの複合体を形成し得る状態であればよい。換言すれば両者の間の重なり積分 (S) が十分大なる状態をとり得ればよい。ともかく、このようにして X に於ける電子密度が大きくなれば、一定な I_d の下に一定な E_a をもつ FAD に電子が移り得て、ここでも電荷移動複合体を形成する。そう考えると電荷移動吸収帯の波長 $490 \text{ m}\mu$ が一定位置にあるという実験事実合理的な解釈を与えることができる。ここで“蛋白”は一種の電子貯蔵体ともいえる。あるいは carboxyl-化合物と結合することによって、蛋白は FAD に向って電荷移動の圧力をかけるとも言える。

この際 carboxyl-基はどんな役割を果たすか。 $490 \text{ m}\mu$ に電荷移動吸収帯を現すような結合とは直接的な関係のないことは既に述べた。しかし何らかの意味で結合に関係しているに相違ない。電荷移動複合体の形成に当って電子供与軌道と受容軌道との間の重なり積分 (S), 換言すれば両分子の間の立体的位置関係が重要な因子であることが理論的に示されている。他方、酵素と carboxyl-化合物との間の結合の強さを全体として示す $-\log K_i$ がイオンの相互作用としては極めて弱いものであることが指摘されている。これらを考え合わせると、carboxyl-基は酵素とのイオンの相互作用によって両分子の間の立体的位置を定める働きをしていると想定するのも一応の解釈であろう。

さて、今迄 D-アミノ酸酸化酵素自身については EnFAD なる記号を用いて来た。ところが、この酵素は単独でも $490 \text{ m}\mu$ に電荷移動スペクトルを思わせる吸収の肩が見られる。これから推すと EnFAD なる表現の中には、酵素単独にあるとき既に存在する蛋白-FAD 電荷移動複合体 En^+FAD^- を含むものとしなければならない。そうすれば前に述べた carboxyl-化合物が酵素蛋白に結合すると、既存の複合体系の上に更にこれを増強する圧力を掛けるとの想定が生きてくる。 $\text{S} = \text{En}^+\text{FAD}^-$ は carboxyl-化合物により増強された部分と、酵素自身に既に存在する部分 En^+FAD^- との和とすべきである。し

かし私たちの計算は、もともと在る吸収を控除した値を用いたから、ここに述べた事は含まれていない。この推論を考慮すれば、

記号 $EnFAD$ は En^+FAD_1 (蛋白と FAD の間のみでの複合体)、

記号 $S=En^+FAD^-$ は $En^+FAD_1^-+En^+FAD_2^-$ (Sによって増強された複合体) とするわけである。

Commoner²⁹⁾³⁰⁾らは酵素単独で電子スピン共鳴吸収を示すことを示し、このことは私たちの以上の推論を裏付けるものであるが、この吸収は光照射によって増す点から光化学的還元の結果生じたセミキノンである可能性を否定できない。私たち自身現在慎重に実験を進めている。Beinert³¹⁾³²⁾³³⁾らはフラビン酵素反応での中間体として 520-560m μ に幅の広い吸収帯をもつものを指摘し、これは電子スピン共鳴吸収を示す遊離基であると報告している。私たちも³⁴⁾³⁵⁾結晶 D-アミノ酸酸化酵素と D-alanine の反応系で中間体が存在し、これが電子スピン共鳴吸収を示し、波長域も Beinert らのそれに対応している。しかし、これらは今問題としている 490 m μ に吸収を示すものと吸収位置が相当に隔っている。

ところが、私たちの実験で m-nitro 安息香酸 (Fig. 2 G, H) では、低濃度のときは 490 m μ 吸収が単に増加するだけであるのに対し、高濃度になると結合 FAD 固有の吸収、465 m μ 附近の吸収、の極大が数 m μ 長波長側へ移動し、スペクトル全体が深色性にずれている。この様相は Ehrenberg³⁶⁾らが旧黄色酵素と TPNH との反応中間体として示した吸収とよく似ている。

ここで2種類の電荷移動複合体が考えられる。1つは電子供与体が低濃度でも形成され、他は高濃度でなければ現れない。前者はMullikenら³⁷⁾のいう contact charge-transfer complex に擬すべきもの、後者は電子供与体に特殊な電子配置、立体的構造を要求するものと考えべきであろう。または Szent-Györgyi ら³⁸⁾のいう2種の電荷移動複合体 (Weak および strong

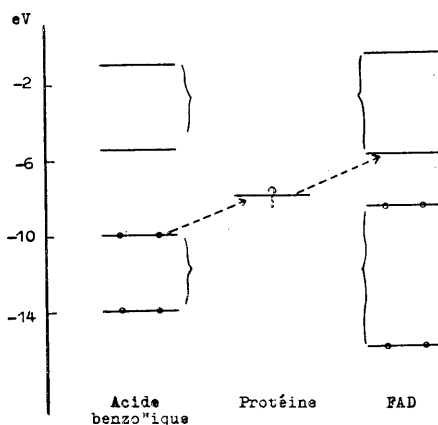


Fig. 10.

Schéma du niveau supposé d'énergie de la "protéine". Niveau de l'acide benzoïque: de l'article de M. Moser. Niveau de la FAD (partie d'isalloxanzine): de l'article de Mme et M. Pullman.

charge-transfer complex) の概念を適用してもよいだろう。この問題の解決は将来に残された課題である。

すう1つの問題はo-amino安息香酸 (Fig. 2 D) で見られる特異な吸収の変化である。これも今後に残された検討材料である。

もとに戻って Mulliken の初期の論文⁹⁾で取扱われているように、電子供与体と受容体の間で移動する電子の属するそれぞれの軌道を考察する立場から、私たちは可能な考え方として次のように推定しようと思う。

まず D-アミノ酸では移動しそうな電子は σ 電子か n 電子である。これが FAD の空軌道 v^* に直ちに移るとすれば、

σ または $n \rightarrow v^*$

酵素蛋白を介して電子移動が起るとすれば、

σ または $n \rightarrow p, p' \rightarrow v^*$

ただし、 p, p' は蛋白に比定された軌道である。この2つの経路の内、 p を介する後の方が電子移動が容易に行われ得るであろうことは可能な推定である。安息香酸ならば $\pi \rightarrow v^*$ よりも $\pi \rightarrow p, p' \rightarrow v^*$ の方が容易、焦性ブドウ酸ならば $n \rightarrow v^*$ よりも $n \rightarrow p, p' \rightarrow v^*$ の方が容易である。こうすると酵素蛋白は中間に介在することによって、電子供与体と受容体との間の電子軌道を

適合させる一種の変換器の働きをするものと言える。Kaplan³⁹⁾⁴⁰⁾らの実験成績も私たちのような考え方からすれば理解され易くなる。また電荷移動の機構による電子運搬はGrabe⁴¹⁾⁴²⁾も考えているが、酵素蛋白に就いての考慮が払われていない。

安息香酸、酵素蛋白、FADを3分子系電荷移動複合体と見て、各分子の軌道エネルギー準位を分子軌道法によって近似的に得られた値を借用して模式化して見るとFig. 10のようになる。安息香酸ではMoser²⁸⁾の値、FAD (のisoalloxazine分)はPullman²⁷⁾の値によった。

これらの関係から酵素蛋白に帰せられる準位として -8eV 附近の値が期待される、これがどのような構造のものか現在の所判らない。

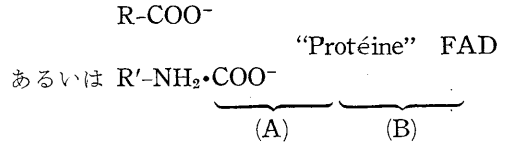
IV. む す び

安息香酸あるいはその誘導体をD-アミノ酸酸化酵素に加えたとき、この酵素の吸収スペクトルで見られる $490\text{m}\mu$ での幅の広い肩の増大は1952年にMullikenの提唱したcharge-transfer complex形成に伴う電荷移動吸収帯に似ている。この電荷移動複合体なる概念を酸化還元酵素系の電子移動機構にまで拡張適用し得るか、これを熱力学的平衡定数、量子化学的所与などから実測ならびに理論の面から検討した。

1. 焦性ブドウ酸、安息香酸及びその誘導体をD-アミノ酸酸化酵素に加えたときの $490\text{m}\mu$ での吸光度の変動は電荷移動複合体の形成によると推論してよい。

2. 基質D-アラニンに酵素を加えたとき、そのFADの示す吸光度から見て殆ど酸化型として止っている酸化の初期定常状態での吸収スペクトルに於ける $490\text{m}\mu$ の吸光度を測ると焦性ブドウ酸あるいは安息香酸の場合と同じように $490\text{m}\mu$ 吸収帯をもつ電荷移動複合体の形成が帰納される。

3. D-アミノ酸酸化酵素とカルボキシル化合物あるいは酵素特殊性をもつD-アラニンとの結合型式を次の2段階(A)と(B)に分ける。



4. (B)段階では(“蛋白”⁺-FAD⁻)なる電荷移動複合体が形成され結合の力となり、 $490\text{m}\mu$ 吸収帯として現われる。

(A)段階ではすくなくとも“蛋白”と結合することに依り、(B)段階での電荷移動複合体の形成を促すに足る静的な電子配置の歪みを蛋白に醸しだすものと推論し得る。

5. Carboxyl-基の他にNH₂-基なる結合手をもつD-アラニンの場合、上の静的電子配置の歪みを基盤として、プロトンと共に基質より電子の放失、ひいて“蛋白”の電子親和力を遙かに越える電子の蓄積は圧力となって蛋白をしてこの電子を順次FADに伝達し、FADは還元されると想定される。

6. (A)段階での結合型式が電荷移動複合力によるか或は他の型式、たとえば水素結合のようなものによるか、さらに基質アラニンから放されたプロトンの伝達経路の問題の解決は今後に残された対象である。

この研究の要旨は1960年6月4日日本分光学会総会(東京)、同年9月24日23回近畿生理学談話会(京都)、同年12月2日9回日本分光学会生物部会総会(徳島)に於いて逐次報告した。

この研究の費用は文部省科研総合研究一生涯酸化還元とエネルギー転換の物理化学的研究班(久保教授)のそれによった。ここに謝意を表する。

文 献

- 1) Kubo, H. et al. (1960) Sur la cristallisation et la purification de la D-amino acide oxydase. Bull. Soc. Chim. Biol., **42**, 569
- 2) 八木国夫・小沢高将・原田 実(1960)FADの螢光より見たD-アミノ酸酸化酵素の結合様式 酵素化学シンポジウム **14**, 87
- 3) Klein, J. R. and H. Kamin (1941) Inhibition of D-amino acid oxydase by benzoic acid. J. Biol. Chem., **138**, 507
- 4) Bartlett, G. R. (1948) Inhibition of D-amino acid oxydase by benzoic acid and various monosubstituted benzoic acid derivatives. J. Am. Chem. Soc., **70**, 1010
- 5) 久保秀雄(1950)アミノ酸酸化酵素の結合について

- 酵素化学シンポジウム **5**, 1
- 6) 吉川政江 (1958) D-アミノ酸酸化酵素系に対するベンゼン誘導体の阻害の強さについて 阪大医学誌 **10**, 605
 - 7) 久保秀雄・他 (1960) フラビン酵素の電子移動に関する分光的研究 日本分光学会総会発表
 - 8) Mulliken, R. S. (1952) Molecular compounds and their spectra. II. J. Am. Chem. Soc., **74**, 811
 - 9) Mulliken, R. S. (1952) Molecular compounds and their spectra. III. The interaction of electron donors and acceptors. J. Phys. Chem., **56**, 801
 - 10) 長倉三郎 (1958) 化学反応とはなにか III., 科学 **28**, 207
 - 11) Brown, R. D. (1959) Charge transfer complexes and the mechanism of aromatic substitution. J. Chem. Soc., 1959, 2224
 - 12) Kosower, E. M. (1956) Addition to pyridinium rings. II. Biochemical implications of charge transfer intermediates. J. Am. Chem. Soc., **78**, 3497
 - 13) Isenberg, I. and A. Szent-Györgyi (1958) Free radical formation in riboflavin complexes. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **44**, 857
 - 14) Isenberg, I. and A. Szent-Györgyi (1959) On charge transfer complexes between substances of biological interest. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **45**, 1229
 - 15) Fujimori, E. (1959) Interaction between pteridines and tryptophan. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **45**, 133
 - 16) 井上 章・品川嘉也・伴 隆志 (1960) コリンエステラーゼの基質電子状態について 日本生理誌 **22**, 519
 - 17) McGlynn, S. P. (1958) Energetics of molecular complexes. Chem. Rev., **58**, 1113
 - 18) 水島三一郎・長倉三郎 (1959) 改稿量子化学 東京岩波書店
 - 19) 玉田伸子 (1959) 酸素電極並びにその酵素反応への応用について 阪大医学誌 **11**, 4279
 - 20) Wheland, G. W. and L. Pauling (1935) A quantum mechanical discussion of orientation of substituents in aromatic molecules. J. Am. Chem. Soc., **57**, 2086
 - 21) Sandorfy, C. (1949) Etude sur le rôle des substituents et des hétéroatomes dans le noyau benzénique. Bull. Soc. Chim. France, **16**, 615
 - 22) Alonzo, J. F. (1951) La réactivité chimique et le moment dipolaire du nitrobenzène. Compt. Rend., **233**, 403
 - 23) Szabó, L. (1951) Les diagrammes moléculaires de l'acide benzoïque, de l'acide p-nitrobenzoïque et de l'acide p-aminobenzoïque. Compt. Rend., **233**, 625
 - 24) 久保秀雄・他 (1960) D-アミノ酸酸化酵素の酸化還元について 酵素化学シンポジウム **14**, 80
 - 25) Pullman, B. and A. Pullman (1958) Electron-donor and -acceptor property of biologically important purines, pteridines, flavins and aromatic amino acids. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **44**, 1197
 - 26) Isenberg, I. and A. Szent-Györgyi (1959) On the absorption of heterocyclic electron donors and acceptors. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **45**, 519
 - 27) Pullman, B. and A. Pullman (1959) The electronic structure of the respiratory coenzymes. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **45**, 136
 - 28) Moser, C. M. (1953) Molecular-orbital calculations on the benzoate ion. J. Chem. Soc., **1953**, 1073
 - 29) Commoner, B. et al. (1958) ESR studies of free-radical intermediates in oxidation-reduction enzyme systems. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **44**, 1099
 - 30) Commoner, B. and B. B. Lippincott (1958) Light-induced free radicals in FMN and flavoprotein enzymes. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **44**, 1110
 - 31) Beinert, H. (1956) Spectral characteristics of flavins at the semiquinoid oxidation level. J. Am. Chem. Soc., **78**, 5323
 - 32) Beinert, H. (1956) New evidence for the occurrence of free radicals in flavoprotein catalysis. Biochim. Biophys. Acta., **20**, 588
 - 33) Beinert, H. (1957) Evidence for an intermediate in the oxidation-reduction of flavoproteins. J. Biol. Chem., **225**, 465
 - 34) 亘 弘・他 (1959) D-アミノ酸酸化酵素反応における FAD の中間体の存在について 分光研究 **7**, (4), 22
 - 35) Kubo, H. et al. (1959) Etude sur une forme intermédiaire dans l'oxydoréduction de la D-aminoacide oxydase. Bull. Soc. Chim. Biol., **41**, 981
 - 36) Ehrenberg, A. and G. D. Ludwig (1958) Free radical formation in reaction between old yellow enzyme and reduced triphospho-pyridinenucleotide. Science, **127**, 1177
 - 37) Orgel, L. E. and R. S. Mulliken (1957) Molecular complexes and their spectra. VI. The spectrophotometric study of molecular complexes in solution; Contact charge-transfer spectra. J. Am. Chem. Soc., **79**, 4839
 - 38) Isenberg, I. et al. (1960) Spin resonance study of serorinin-FMN interaction. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **46**, 1307
 - 39) Weber, M. M. and N. O. Kaplan (1957) Flavoprotein-catalyzed pyridine nucleotide transfer reaction. J. Biol. Chem., **225**, 909
 - 40) Weber, M. M. et al. (1957) Mechanism of flavoprotein-catalyzed pyridine nucleotide transfer reaction. J. Biol. Chem., **227**, 27
 - 41) Grabe, B. (1958) Electron distribution in some high energy phosphates and transfer of energy from catabolism to anabolism. Biochim. Biophys. Acta, **30**, 560
 - 42) Grabe, B. (1960) Calculation of energy levels and electron distribution in reduced and oxidized forms of diphosphopyridine nucleotide and of flavine. Arkiv för Fysik, **17**, 97

単一有髄神経線維に於ける電気緊張時の
興奮伝導速度に就いて 612.816.5-083:612.813.3

Studies on rate of conduction of excitation of single
medullated nerve-fiber at electrotonic period

山 中 勲 (YAMANAKA-Isao)*

The author made an experiment stimulating the medullated nerve of toads at two different points during the electrotonus of various potentials or active periods, and compared several rates of conduction of excitation, leading the action currents of the single nerve fibre into the cathode ray oscillograph.

The results obtained were as follows:

1. The relationship between the electrotonus and the rate of conduction: At the anodal electrode accompanying increase of the former the decrease of the latter resulted; while at the cathodal electrode increase of the former up to the half of rheobase resulted also in a remarkable increase of the latter, but when it exceeded the rheobase the increase of the latter was weakened.

2. The relationship between the electrical active period and the rate of conduction: At the anodal electrode when the former was short the latter showed a decrease; but when the former was prolonged an increase in the latter was seen approaching the control value; at the cathodal electrode the latter increased rapidly with the short electrical active period; on the contrary it diminished with increase of the period.

The tendency was observed that the rate of conduction approached the control value with several potentials, but when the potential exceeded a certain degree the rate of conduction decreased the control value.

From these data, the author recognized the quantitative and temporal functional relationship between the rate of conduction and the electrotonic potential.

I. 緒 言

神経に直流を通ずると陽極、陰極及び極外の神経各部位の興奮性及び伝導能は変化するものである。DuBois-Reymond (1848)¹²⁾以来これを電気緊張と称し、E. F. Pflüger (1859)¹⁰⁾によって通電時の神経に於ける生理学的諸性質が了解し易い形において明示された。即ち極性興奮の法則、電気緊張及び攣縮法則がそれである。

電気緊張時に於ける興奮性及び伝導能は陰極において増大し、陽極に於て減少する。これを陰極電気緊張及び陽極電気緊張と称する。

而してその生理学的性質の変化は極直下に於て最も著明で極を遠ざかるに従い少くなる。

又この変化は加えた電位が大きい程大きい。

上述の変化は直流通電によって神経線維の形質膜に於いて生ずる分極電流によると言われ Lorente de No' (1949)⁹⁾に依ればその生成過程の大部分は 1/1,000 秒程度で行われるが、それと共に 1 秒程もかかる緩徐な経過をとるものもあると言われる。又鈴木は電気緊張の外に更に緩徐な時間的経過を持つ現象があってそれは電気緊張とは反対の変化として現れると言っている。

而して電気緊張時の興奮伝導速度の変化は陰極電気緊張部に於て増大し、陽極電気緊張部に於ては減少すると言われている。然し加藤の文献によれば実際には陽極に於ける伝導速度の減少は証明されたが、陽極に於ける伝導速度の増大の明確な実験的証明は未だなされていないとされている。Schaefer (1940)¹¹⁾の電気緊張時に

* 東京歯科大学生理学教室 (伊藤秀三郎教授)
Dept. of. Physiol. Tokyo Dental College
〔昭和33年10月27日受付〕

於ける諸値の変化に関する一覧表に於ても伝導速度に就ては陽極では減少するが陰極では不確実か、増大するかと記載されている。

そこで著者は種々の極性、大きさ及び時間の電気緊張電位を有髄神経線維に沿って与え単一絞輪の動作流を目標として伝導速度を測定した。此の様にして陽極及び陰極に於ける興奮伝導速度の変化を系統的に検討し、興味ある知見を得たので茲に報告する。

II. 実験方法

実験材料としては臺の坐骨神経腓腹筋標本を用い、清水の方法に従って注意深く分離剔出された単一有髄神経線維を1時間以上新鮮な Ringer 氏液中に静置し実験に供した。神経幹は出来るだけ長く剔出し、第1図に示す如く刺戟電極及び電気緊張用電極に接着させ純粋な流動パラフィンを満たしたオイルベースの中に沈め神経線維の乾燥による外部抵抗の変化を防止した。又2個の Ringer 氏液プールA及びBの間隔は0.8 mm とし分離された神経線維の髓鞘部はA及びBプール間の空气中に浮かし田崎の髓鞘乾燥法に従って乾燥させた。

尚オイルベースとAプールの間隔は4 mm とし従ってその間では神経幹は空気中にあることになる。

刺戟電極は極間距離4 mm の2組の白金電極 (E_1 及び E_2) を用い、 E_1 , E_2 間の距離は20 mm とした。刺戟電流はすべて持続時間1 msec の矩形流を用い、弱刺戟より順次強度を強め先ず閾値を求め、伝導速度を求める際の刺戟にはかくて求められた各々の部位 (E_1 及び E_2) の閾値か極くわずかに閾値より大きい値の電流を用いた。尚刺戟電流はすべて下向流にした。

誘導電極は Zn-ZnSO₄ 寒天 Ringer 型不分極電極 (E_{r1} 及び E_{r2}) を用い、 E_{r1} をAプールに E_{r2} をBプールに挿入し活動電流を誘導した。

電気緊張用電極としては極間距離26 mm の

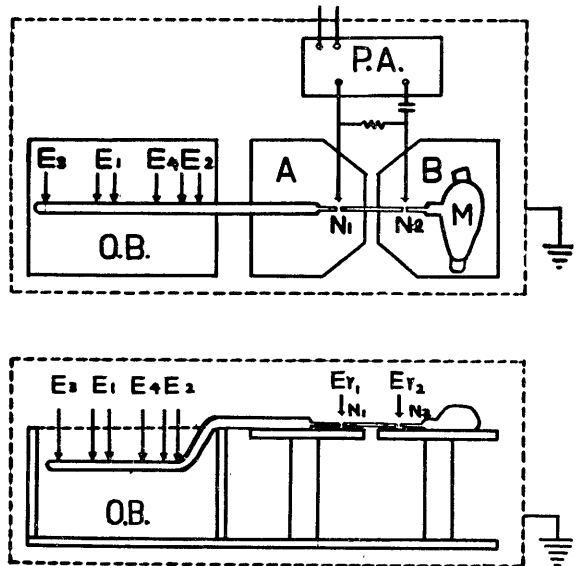


Fig. 1. Stimulating and leading method.

E_1 , E_2 : Stimulating electrode. E_3 , E_4 : Electrode for electrotonus. E_{r1} , E_{r2} : Leading electrode. N_1 , N_2 : Ranvier's node. O. B.: Oil bath. A, B: Pool of Ringer's solution. M: Muscle. P. A.: Preamplifier.

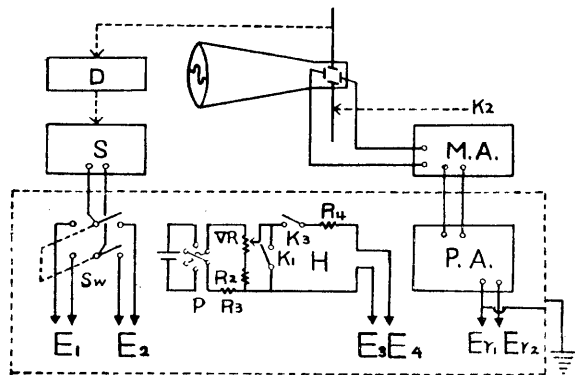


Fig. 2. Block-diagram of experimental instrument.

E_1 , E_2 : Stimulating electrode. E_3 , E_4 : Electrode for electrotonus. E_{r1} , E_{r2} : Leading electrode. P. A.: Preamplifier. M. A.: Main amplifier. S: Stimulating apparatus. Sw: Changing switch. D: Delay circuit. VR: Variable resistance. P: Pohl's changing apparatus. R_2 : Resistance (1k Ω). R_3 : Resistance (500 Ω). R_4 : Resistance (50k Ω). H: Helmholtz's pendel. K_1 , K_2 , K_3 : Key of pendel.

白金電極 (E_3 , E_4) を用い、 E_3 は神経幹の最中枢端に置き、 E_4 は刺戟電極 E_1 , E_2 の中央に置く様にした。電気緊張の極性は E_4 が+の場

合を陽極通電，一の場合を陰極通電と称する事にした。電気緊張の強さは直流を通じた場合の E_3, E_4 間の電位で示されるものであり， E_3, E_4 間に持続時間 10 msec の矩形流を与えて測定した閾値（基電圧 E_{Rb} ）を基準とした。例えば $+2E_{Rb}$ とは閾値の 2 倍の電位の陽極通電を行った場合を意味するものである。

実験装置全体のブロックダイアグラムを示すと第 2 図の如くで，先づ Helmholtz 振子の電鍵 K_1 が開かれることにより電極 E_3, E_4 間を電流が通じて電気緊張電位が始る。通電開始後一定の時間にて電鍵 K_2 によって陰極線 Oscillograph の Sweep が開始され，更に遅延回路 (D) を介して通電開始後 60 msec, (或は 2, 5, 10 及び 20 sec) の時に刺戟回路より刺戟電流が電極 E_1 或は E_2 を経て神経に与えられる。刺戟が終わった後に電鍵 K_3 が開き電気緊張電流が終る。

尚電気緊張電位の大きさは各例について陽極通電の場合は $1/3 E_{Rb}$ から $3E_{Rb}$ ，陰極通電の場合は $1/3 E_{Rb}$ より $2 E_{Rb}$ までとした。また其電気緊張電位の強さは可変抵抗器 (VR) にて変え，通電方向の変換は Pohl 氏電流方向変換器

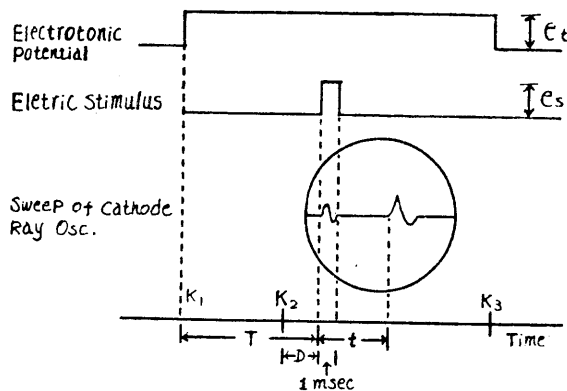


Fig. 3.

Time relation concerning electrotonic potential stimulating potential and action current.

K_1, K_2, K_3 : Action time of key of Helmholtzs pendel. T: Period between beginning of electrotonic potential and beginning of stimulating potential. D: Period from beginning of sweep to beginning of stimulation through delay circuit. t: Latent period. e_t : Electrotonic potential. e_s : Stimulating potential.

(P) を用いた。

斯くして与えられた刺戟により惹起された働作用流は誘導電極 (E_{r1} 及び E_{r2}) を通じて前置増巾器 (P. A) 及び主増巾器 (M. A) を経て陰極線 Oscillograph に導かれる。尚ここに用いられた増巾器は R-C 結合増巾器である。

以上の時間的關係を模型的に示したものが第 3 図である。

E_1, E_2 間の平均伝導速度 (\bar{V}) は E_1 及び E_2 に刺戟を与えてから E_{r1} に働作用流が出現するまでの時間 (潜時 t_1 及び t_2) を用い次式に従って算出した。

$$\bar{V} = \frac{S}{t_1 - t_2}$$

尚 S は E_1, E_2 間の距離で本実験では 20 mm である。

以下実験時に於ける測定の順序について述べると次の様である。

1. 与えられた電気緊張電位の大きさと伝導速度との関係について

1. 電気緊張電位を与えない場合の伝導速度の測定 (対照例)。

2. 陽極電気緊張時の伝導速度の測定

先に短時間陽極通電の実験を，その後順次長時間通電の実験を行った。尚各実験に際し通電電位は小さい方から大きい方へと順次に測定を行った。

3. 陰極電気緊張時の伝導速度の測定

陽極通電の場合と同様に通電時間は短い方から長い方へ，通電電位は低い方から高い方へと測定を行った。此の順序に従ったのは比較的長時間陰極通電を行うと陰極下に於て特にその影響が大きいためである。

2. 通電時間と伝導速度との関係に就て

一定の電気緊張電位 (例えば $+1/2 E_{Rb}$, $-1/2 E_{Rb}$ 等) に於ける伝導速度が通電時間の変化に従ってどの様に变化するかに就て実験を行った。此の際の実験順序は前者同様に対照，陽極通電，陰極通電の順に実験を進め各通電実験に際しての測定順序も前者の様にを行った。

Ⅲ. 実験成績

実験成績を“与えられた電気緊張電位の大きさと伝導速度との関係に就いて”及び“通電時間と伝導速度との関係に就て”の2項に大別して記載する。

1) 与えられた電気緊張電位の大きさと伝導速度との関係に就て

与えられた電気緊張電位の絶対値を順次上昇させてその場合の伝導速度がどのように変化するかを就ての数例の実験の中代表例の一連の実験結果を表示及び図示すると第1表aと第4図、第1表bと第5図、第1表cと第6図、第1表dと第7図である。又陽極通電の場合の代表的記録例を示すと第8図の如くであり(第1表aの例に相当する)、陰極通電の場合の代表的記録

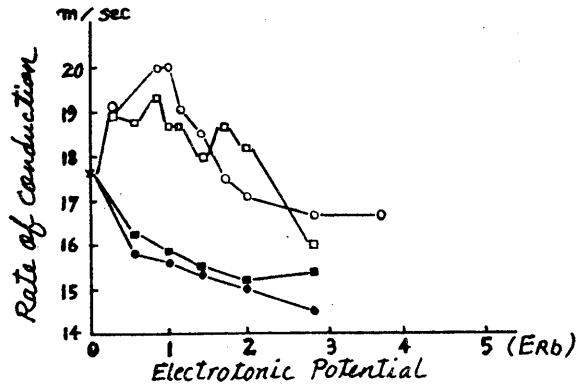


Fig. 4.

Relationship between electrotonic potential and rate of conduction (example of Table 1, a).

Cathodal electrical action { ○ 60 msec
□ 10 sec
Anodal electrical action { ● 60 msec
■ 10 sec
× Control value

Table 1, b.

Relationship between electrotonic potential and rate of conduction at each electrical active period.

(Room temperature 14.5°C
Threshold 0.5V)

Table 1, a.
Relationship between electrotonic potential and rate of conduction at each electrical active period.

Electrotonic potential (volt)	Electrical active period (msec)	Difference of latent period (msec)	Rate of conduction (m/sec)
(Room temperature 15°C Threshold 0.35V)			
0	0	1.13	17.69
+0.2	60	1.26	15.87
+0.35	60	1.28	15.62
+0.5	60	1.30	15.32
+0.7	60	1.33	15.03
+1.0	60	1.38	14.48
+0.2	10 × 10 ³	1.23	16.26
+0.35	10 × 10 ³	1.26	15.87
+0.5	10 × 10 ³	1.29	15.50
+0.7	10 × 10 ³	1.32	15.15
+1.0	10 × 10 ³	1.30	15.38
-0.1	60	1.05	19.04
-0.2	60	1.02	19.60
-0.3	60	1.00	20.00
-0.35	60	1.00	20.00
-0.4	60	1.05	19.04
-0.5	60	1.08	18.51
-0.6	60	1.14	17.52
-0.7	60	1.17	17.09
-1.0	60	1.20	16.66
-1.4	60	1.20	16.66
-0.1	10 × 10 ³	1.05	19.04
-0.2	10 × 10 ³	1.06	18.86
-0.3	10 × 10 ³	1.03	19.41
-0.35	10 × 10 ³	1.07	18.69
-0.4	10 × 10 ³	1.07	18.69
-0.5	10 × 10 ³	1.11	18.01
-0.6	10 × 10 ³	1.07	18.69
-0.7	10 × 10 ³	1.10	18.18
-1.0	10 × 10 ³	1.25	16.00
-1.4	10 × 10 ³	1.17	17.09

Electrotonic potential (volt)	Electrical active period (msec)	Difference of latent period (msec)	Rate of conduction (m/sec)
0	0	1.05	19.04
+0.3	60	1.16	17.24
+0.5	60	1.20	16.66
+0.7	60	1.20	16.66
+1.0	60	1.36	14.70
+1.5	60	1.41	14.18
+2.0	60	1.58	12.65
+3.0	60	1.92	10.41
+0.3	10 × 10 ³	1.10	18.18
+0.5	10 × 10 ³	1.12	17.85
+0.7	10 × 10 ³	1.15	17.39
+1.0	10 × 10 ³	1.13	17.69
+1.5	10 × 10 ³	1.17	17.09
+2.0	10 × 10 ³	1.20	16.66
+3.0	10 × 10 ³	1.44	13.88
+0.5	30 × 10 ³	1.10	18.18
+1.0	30 × 10 ³	1.10	18.18
+2.0	30 × 10 ³	1.14	17.54
-0.2	60	1.03	19.41
-0.3	60	1.02	19.60
-0.4	60	0.99	20.20
-0.5	60	1.07	18.69
-0.7	60	1.09	18.34
-1.0	60	1.13	17.69
-0.2	10 × 10 ³	1.04	19.23
-0.3	10 × 10 ³	1.03	19.41
-0.4	10 × 10 ³	1.04	19.23
-0.5	10 × 10 ³	1.08	18.51
-0.7	10 × 10 ³	1.10	18.18
-1.0	10 × 10 ³	1.11	18.01
-0.2	30 × 10 ³	1.04	19.23
-0.3	30 × 10 ³	1.05	19.04
-0.5	30 × 10 ³	1.06	18.86

例は第9図の通りである(第1表dの例に相当), 何れの例に於ても先づ電気緊張を与えない場合の閾値及び伝導速度(図中×印)を測定し, そ

の例に於ける対照例とした.

図は縦軸に伝導速度をとり横軸に電気緊張電位をとったものである. 電気緊張電位の値は基

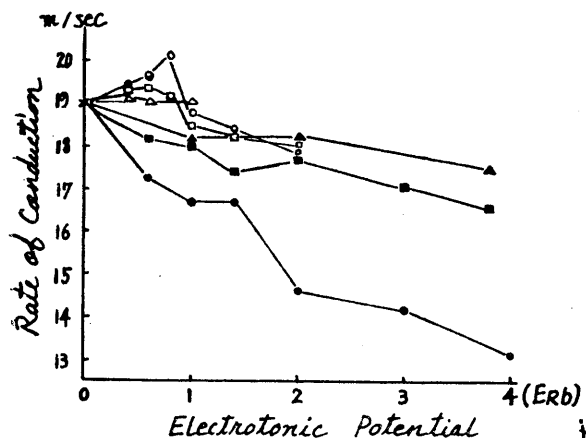


Fig. 5.

Relationship between electrotonic potential and rate of conduction (example of Table 1, b).

Cathodal electrical action { ○ 60 msec
□ 10 sec
△ 30 sec
Anodal electrical action { ● 60 msec
■ 10 sec
▲ 30 sec

× Control value

Table 1, c.

Relationship between electrotonic potential and rate of conduction at each electrical active period.

Electrotonic potential (volt)	Electrical active period (msec)	Difference of latent period (msec)	Rate of conduction (m/sec)
0	0	1.20	16.66
+0.3	60	1.23	15.95
+0.7	60	1.30	15.38
+0.9	60	1.30	15.38
+1.4	60	1.33	15.03
+1.6	60	1.36	14.70
+2.0	60	1.48	13.51
+2.8	60	1.60	12.50
+3.5	60	1.90	10.50
+0.3	10×10^3	1.20	16.66
+0.7	10×10^3	1.23	16.26
+0.9	10×10^3	1.27	15.87
+1.4	10×10^3	1.30	15.38
+1.6	10×10^3	1.30	15.38
+2.0	10×10^3	1.34	14.92
+2.8	10×10^3	1.37	14.59
+3.5	10×10^3	1.45	12.87

-0.2	60	1.17	17.09
-0.3	60	1.13	17.69
-0.4	60	1.10	18.18
-0.5	60	1.10	18.18
-0.6	60	1.10	18.18
-0.7	60	1.14	17.45
-0.9	60	1.17	17.09
-1.0	60	1.19	16.80
-0.2	10×10^3	1.19	16.80
-0.3	10×10^3	1.16	17.08
-0.4	10×10^3	1.18	16.94
-0.5	10×10^3	1.15	17.18
-0.6	10×10^3	1.20	16.66
-0.7	10×10^3	1.23	16.26
-0.9	10×10^3	1.27	15.78
-1.1	10×10^3	1.22	16.31

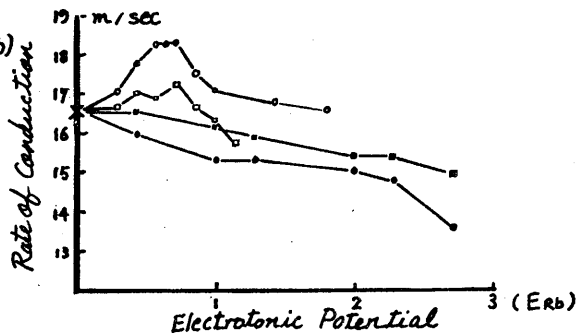


Fig. 6.

Relationship between electrotonic potential and rate of conduction (example of Table 1, c).

Cathodal electrical action { ○ 60 msec
□ 10 sec
Anodal electrical action { ● 60 msec
■ 10 sec

× Control value

Table 1, d.

Relationship between electrotonic potential and rate of conduction at each electrical active period.

Electrotonic potential (volt)	Electrical active period (msec)	Difference of latent period (msec)	Rate of conduction (m/sec)
0	0	1.18	16.94
-0.2	60	0.99	20.20
-0.3	60	1.00	20.00
-0.4	60	0.03	21.50
-0.5	60	0.88	22.72
-0.6	60	0.96	20.23
-0.2	10×10^3	1.08	18.51
-0.3	10×10^3	1.03	19.41
-0.4	10×10^3	1.03	19.41
-0.5	10×10^3	1.04	19.23
-0.6	10×10^3	1.14	17.52

電圧 (E_{Rb}) を 1 として表わし、特に断らない場合は此の値を用いた。伝導速度は通電開始後 60 msec, 10 sec 及び 30 sec の時点で求め、それぞれ 60 msec 測定値, 10 sec 測定値, 30 sec 測定値と呼ぶことにした。又通電開始後 60 msec の時点で刺戟を与えた場合を短時間通電, 10 sec 及び 30 sec の場合を長時間通電とした。尚長時間通電の中 30 sec の場合は測定が困難であったのでここでは 1 例だけを示す。

a) 短時間通電 (60 msec) の場合

陽極通電では電気緊張電位を $1/3 E_{Rb}$ より $3 E_{Rb}$ まで上昇させるに依り伝導速度は減少の傾向を示して居るが、減少の度合は $1/2 E_{Rb}$

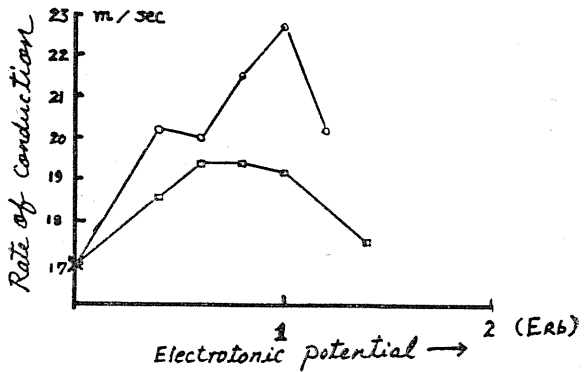


Fig. 7. Relationship between electrotonic potential and rate of conduction (example of Table 1, d). Typical change at the cathodal electrode
 Cathodal electrical action: ○ 60 msec, □ 10 sec
 × Control value

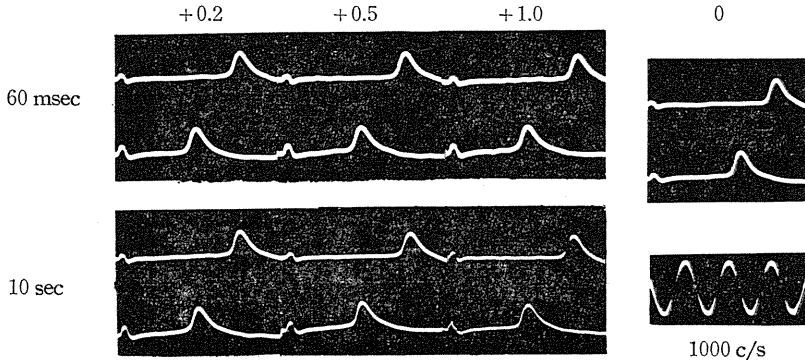


Fig. 8. Recording example of anodal electrotonus.
 0: Control example. 60 msec } Electrical active period. +0.2 } Electrotonic potential.
 10 sec } +0.5 }
 +1.0 }

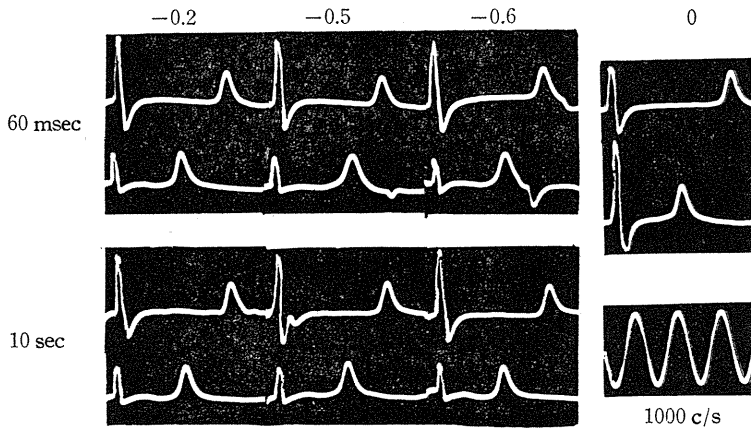


Fig. 9. Recording example of cathodal electrotonus.
 0: Control example. 60 msec } Electrical active period. -0.2 } Electrotonic potential.
 10 sec } -0.5 }
 -0.6 }

まで(第1段階)は急激で $1/2 E_{Rb}$ より $1 E_{Rb}$ まで(第2段階)及び $1 E_{Rb}$ 以上(第3段階)では次第に緩和となっている。

電気緊張電位の上昇に伴う変化を1例(第1表a及び第4図の例)について見ると第1段階では10.3%という比較的大きな減少を示し第2段階及び第3段階に於てはこれに比べて減少率は低下している。

陰極通電では電気緊張電位を $1/3 E_{Rb}$ より $2 E_{Rb}$ まで順次上昇させると伝導速度は初めは増加し $1 E_{Rb}$ 以上では逆に減少している。即ち第1段階では約11%と云う大きな増加率をしめし、第2段階ではやや少ない増加率で、第3段階では逆に減少している。

そこで短時間通電に於ける全体的傾向に就てみると第1段階に於ては伝導速度は電気緊張電位の上昇に伴い陽極では著明に減少し、陰極では著しく増加しているが増減の度合は殆んど対称的であり、第2段階に於ても両者の増減率は低下を示すが尚対称的变化が認められる。又第3段階では陽極の場合は尚連続的な減少変化を示し、陰極では逆向きの減少変化が見られた。

b) 長時間(10 sec 及び 30 sec) 通電の場合

陽極通電では此の場合も電気緊張電位の上昇に伴って伝導速度は減少しているが減少率は短時間通電の場合に比較して少い。又陰極通電に於ても伝導速度は初め増加し $1 E_{Rb}$ 以上では増加の度合を減じ全体として短時間通電の場合と同様の傾向を示しているが増減率は小さくなっている。

陽極通電に於ては電気緊張電位の上昇に伴う伝導速度の減少は第1表aの例によると第1段階に於ては約8%で第2段階に於てはこれより少く第3段階では更に低下している。

陰極通電に於ては電気緊張電位を $1/3 E_{Rb}$ より $2 E_{Rb}$ まで順次上昇させそれぞれの 10 sec 測定値を求めた。第1表aの例によると第1段階では6.6%の増加率をしめし、第2段階では $3/5 E_{Rb}$ の近くまでは緩和に増加したがそれ以上では逆に減少した。第3段階に於ける減少率は短時間通電時のそれと略々同様である。

そこで長時間通電時の陽極及び陰極に於ける全体的傾向を短時間通電の場合と比較すると次の様である。先づ第1段階に於ては短時間通電の場合と同様に陽極通電では伝導速度は減少し陰極通電では増加し、而もそれらは対称的に増減しているが増減の比率は両者とも短時間通電の場合より小さくなっている。第2段階では陽極通電では短時間通電の場合と殆んど同じ傾向であるが陰極通電に於ては $3/5 E_{Rb}$ より逆に減少を始めている。即ち短時間通電の場合よりも小さい通電電圧で伝導速度の減少がもたらされると思われる。第3段階に於ては何れも短時間通電の場合と同様に緩和な減少をしめしているが、陽極通電の場合は短時間通電の場合より緩和である。

最後に 30 sec 測定値について述べて見よう(第1表b及第5図参照)。此の場合 $1 E_{Rb}$ 以上の長時間陰極通電は困難なため陰極通電では電気緊張電圧を $1 E_{Rb}$ までとした。陽極通電及び陰極通電いづれも 60 msec 測定値、10 sec 測定値と殆んど同様の傾向を示したが 30 sec 測定値は 10 sec 測定値よりも更に変化率は減少し対照値に近付き殊に陰極通電では対照値と殆んど同じか或は逆にこれより減少している。

2) 通電時間と伝導速度との関係について

前に提出した図(第4, 5, 6及び7図)からも或一定の電気緊張電位を与えてから伝導速度が時間的にどの様に変化して行くかと云うことが推測できる。即ち陽極通電時に於ては短時間通電にて減少した伝導速度は時間の経過と共に減少の度合を減じて対照値に近づく。陰極通電時には短時間通電にて急増大した伝導速度は時間の経過と共に増大の度合を減じ、通電電位が比較的小さい場合には対照値に近付き通電電位が閾値以上の比較的大きい場合には対照値よりも減少する傾向が認められた。これらの関係を更に明白にする目的で次の様な実験を行った。即ち $+1/2 E_{Rb}$ 及び $-1/2 E_{Rb}$ の電気緊張電位を与え時間的に 5 sec 或は 10 sec 迄の通電時間に於ける伝導速度の変化を追求した。第2表及び第10図はその実験例を示したものである。

第2表には各々の場合の伝導速度の変化率をも附記した。

第10図に依れば陽極電気緊張電位が与えられると同時に伝導速度は減少し、その減少の割合は与えられた電気緊張電位の大きさによって定まる関係にあると考えて良い（電気緊張電位と伝導速度との関係の項参照）。その後は通電時間の延長に従って伝導速度は徐々に増加し対照値に近づく。その場合の変化率を見ると $1/2 E_{Rb}$ の場合は対照値に対して 60 msec 測定値は -17% であり 2 sec, 5 sec, 10 sec 測定値はそれぞれ -15%, -15%, -13% となった。

次に陰極電気緊張時に於ては電気緊張電位が与えられると同時に急激に伝導速度の増大が生じその後は 5 sec 迄の測定範囲で減少に転じ略々対照の値に近付いている。此の場合の変化率を見ると対照値に対して 60 msec 測定値は +31%, 2 sec 測定値は +3.5%, 5 sec 測定値は +3.4% であった。此の様に陰極電気緊張時には絶対値の等しい陽極電気緊張電位の場合と比較して伝導速度の時間的変化が著しい。

総括的に言って長時間通電に於ける伝導速度の変化率（陽極通電時に於ける伝導速度の減少及び陰極通電時の伝導速度の増大）は短時間通電の場合と比較して時間的に少なくなって行く傾向にあり一般に絶対値の等しい電気緊張電位の場合には陰極通電時の方が変化が著明であると言う関係が認められた。

IV. 考 察

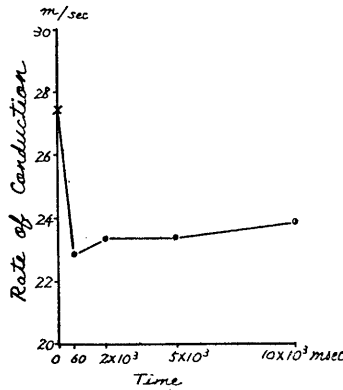
従来電気緊張時に於ける陽極及び陰極下の諸種の生理学的性質の変化に関しては種々究明されているところであるが此の場合興奮伝導速度の変化に就ては緒言に於て述べた様に陰極下に於ては増大、陽極下に於ては減少するものといわれ乍ら実際には陽極下の減少のみ明確にされ

Table 2.

Relationship between electrical active period and rate of conduction.

Electrotonic potential (ERb)	Electrical active period (msec)	Rate of conduction (m/sec)	Rate of change (%)
0	0	27.45	
+1/2 ERb	60	22.85	-17
+1/2 ERb	2×10^3	23.35	-15
+1/2 ERb	5×10^3	23.35	-15
+1/2 ERb	10×10^3	23.85	-15
0	0	28.90	
-1/2 ERb	60	37.70	+31
-1/2 ERb	2×10^3	29.92	+3.5
-1/2 ERb	5×10^3	29.90	+3.4

A (Anodal)



B (Cathodal)

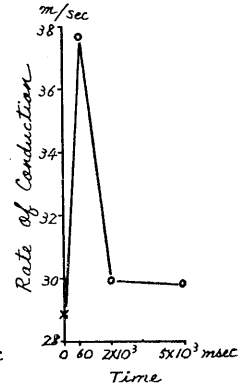


Fig. 10.

Relationship between electrical active period and rate of conduction.

Electrotonic potential $1/2 E_{Rb}$
 × Control value

陰極下に於ける変化は不変であって増大は認められないと言われて居った。これは其後の実験方法と理論の発達によって殊に剔出単一神経線維を用い働作流を陰極線 Oscillograph によって観察するようになってより詳細な測定が可能になった。

拙著者の実験結果では従来判然としなかった陰極下に於ける伝導速度が与えられた電気緊張電位との量的関係において明らかにされた。即ち伝導速度は電気緊張電位の大きさが基電圧を超えない範囲では増加しそれ以上では減少に転じ基電圧の2倍以上では正常値（対照値）より減少する傾向にあった。又通電時間を延長した場合には陰極下に於ける伝導速度は初め増大したものが次第に対照値に近づく傾向にあった。

これに対し陽極通電に於ては電位を増すことにより伝導速度は次第に減少し比較的大きな電気緊張電位の場合にも増大することはなかった。又通電時間を延長した場合には此の変化の度合は少くなり次第に対照値に近づく傾向にあった。

以上従来行われた実験成績よりも正確に伝導速度の変化を電気緊張電位の量及び時間との函数関係に於て把握したわけである。

以上の問題に就いてやや分析的に考えて見ることにする。

一般に生体内或は容量導体中にある神経線維の伝導速度 (V) はその Space-constant (λ) に比例すると考えられる。即ち、

$$V \propto \lambda \dots\dots\dots(1)$$

であり又は次の式で示される如きものである。

$$\lambda = \sqrt{\gamma_m / \gamma_i} \dots\dots\dots(2)$$

但し γ_m , γ_i はそれぞれ単位長さ当りの膜抵抗及び内部抵抗とする。

電気緊張電位の大きさと伝導速度との関係は刺戟電位の電気緊張時に於ける拡がりを問題とせねばならないが此の事については当教室の陳が既に報告を行っているので参考とされたい。ただ陰極下で比較的電気緊張電位が大きい時 (例えば基電圧以上) には所謂 Cathodal Depression により神経線維の興奮性が低下し又 γ_m も低下することにより V は減少するものと考えられる。通電時間と伝導速度との関係は時間の延長と共に陽極下では γ_m の増大及び興奮性の増大 (Hodgkin 等の所謂活性化) が起る結果 V は漸次大きくなり、陰極では逆に γ_m が次第に減少し興奮性が低下 (所謂不活性化) するので電気緊張電位が比較的小さい場合でも V は漸次小さくなる (2式参照)。勿論電気緊張電位の大きい場合は此の傾向が著しい。

本実験の場合鈴木の言う第3作用と称する数分乃至数10分にわたる電気緊張時の変化は実験不可能であったが30秒以内に見られた現象より推測すれば此の場合の陰極下に於ける伝導速度の減少、陽極下に於けるその増大も充分考えられる。

従来各人によって区々であった電気緊張時の伝導速度に関しては通電時間及び通電電位の詳細な分析のもとに行われたならば以上の如き整った形の結論に導かれ、Werigo の Cathodal Depression も鈴木の言う通電電極第3作用なるものも良く理解されるものと思われる。

V. 結 語

1. 種々の通電電位及び通電時間の電気緊張時に於ける墓の有髓神経上の2点を刺戟し単一線維より働作流を陰極線 Oscillograph に誘導記録して興奮伝導速度を測定し比較検討した。

2. 電気緊張電位の大きさに対する伝導速度の変化は陽極に於ては電位の上昇に従って漸減する傾向にあり、陰極に於ては通電電位が基電圧程度迄は増大し殊に基電圧の1/2迄はその度合が大きく基電圧を超える電位にては増大の度合は減少した。

3. 通電時間に対する伝導速度の変化は陽極に於ては短時間通電にて減少した伝導速度は時間の延長と共に増大に転じ対照値に近づく。

陰極に於ては短時間通電にて急増大した伝導速度は通電時間の延長と共に減少に転じ通電電位が或大きさ以下の場合には対照値に近付き通電電位がそれ以上の場合には対照値よりも減少する傾向が認められた。

4. 以上の成績から電気緊張電位の量的及び時間的函数関係としての興奮伝導速度を求め得たものとする。

終りに、御懇篤なる御鞭撻と御校閲を恭くした、慶応義塾大学医学部加藤元一教授に感謝の意を捧げ、御指導竝に御校閲の労を賜った教室主任伊藤秀三郎教授に深甚なる謝意を表すると共に、実験に際して絶えず御指導御助力下さいました東京女子医大田中一郎講師及び早大電気工学科杉本芳郎氏に深く感謝致します。

文 献

- 1) 加藤元一(1954)生理学上巻 302
- 2) 田崎一二(1944)神経線維の生理学
- 3) 本川弘一(1957)電気生理学
- 4) 清水忠夫(1931)別出単一神経線維、単一筋線維標本の製作法
- 5) 鈴木正夫(1951)生理学講座；電気の刺戟作用

- 6) 鈴木正夫 (1956) 電気治療 **20**, 25
- 7) 佐藤昌康 (1956) 神経の興奮と伝導
- 8) 坂本健次郎 (1944) 日本生理誌 **9**, 433
- 9) R. Lorente de Nó (1947) A Study of nerve Physiol.
- 10) Pflüger, E. (1859) Physiologie des Elektrotonus
- 11) Schaef er, H. (1940) Elektrophysiologie 101
- 12) E Du Bois Reymand (1848) Untersuchung überir tersche Elektrizität
- 13) Werigo, B. (1883, 1901) Pflügers Arch **31**, 84
- 14) Ebbecke, U. (1933) Erg. Physiolog. **35**, 756
- 15) Wedensky, N. E. (1900-3) Pflügers Arch. **82**, 134, **100**, 1
- 16) Ebbecke, U. (1923) Pflügers Arch. **195**, 555
- 17) Bethe, A. (1920) Pflügers Arch. **183**, 289
- 18) Woronzow, D. S. (1924-5) Pflügers Arch. **203**, 207
- 19) Hodgkin, A. L. & A. F. Huxley (1952) J. Physiol. **117**, 500

昭和35年度生理学論文表題集(1)

(日本生理学雑誌に掲載の原著並びに抄録を含む)

北海道大学医学部第1生理学教室

- 1)* 菊池豊祐 (1959. 10) 視床下部組織による抗利尿ホルモンの不活化に関する研究 北海道医誌 **34**, 383-390
- 2)* 辻岡敬介・金山尚武・斎藤大雄 (1959. 12) Vasopressin による尿中 17-Ketosteroids の排出 北海道医誌 **34**, 489-493
- 3) 伊藤真次・久米敏夫 (1960. 1) γ -アミノ酪酸の下垂体副腎皮質系に対する作用 ビタミン **19**, 8-10
- 4) 豊増嘉幸 (1960. 1) 基礎尿量について 交通医学 **13**, 811-813
- 5) 伊藤真次 (1960. 2) 寒冷馴化と内分泌機能 最新医学 **15**, 490-491
- 6) 今野哲雄 (1960. 2) 寒冷利尿に関する研究 北海道医誌 **35**, 1-5
- 7) 豊増嘉幸 (1960. 6) 水分代謝における副腎皮質の意義 最新医学 **15**, 1652-1661
- 8) 辻岡敬介 (1960. 10) ビタミン B₆ 欠乏ネズミの塩分代謝 ビタミン **21**, 187-193
- 9) 辻岡敬介 (1960. 10) ビタミン B₆ 欠乏ネズミの水分代謝 ビタミン **21**, 194-196
- 10) 広重 力 (1960. 10) 下垂体後葉ホルモンのシロネズミ組織内核酸量に及ぼす影響について 最新医学 **15**, 2743-2748
- 11) Hiroshige, T. & S. Itoh (1960. 12) Nucleic acid content in liver of rats treated with posterior pituitary hormone. Jap. J. Physiol. **10**, 659-665

* 印は前年度の脱落分

北海道大学医学部生理学第2講座

- 1) 藤江善一郎 (1960. 3) α 波積分法による「精神疲労の判定」に関する研究 防衛衛生 **7**, 75-83
- 2) 鷺見博和 (1960. 4) 末梢神経刺激誘発筋電図法による家兎の赤筋、白筋の吟味 生体の科学 **11**, 97-104
- 3) 藤森聞一・島村宗夫・加藤正道・元木沢文昭 (1960. 4) 自発性皮膚電気反射を規定する諸要因について 精神神経誌 **62**, 801-802
- 4) 藤森聞一・横田敏勝・加藤正道・元木沢文昭 (1960. 8) 皮膚電気反射に伴う人体皮膚の impedance の変化 日本生理誌 **22**, 688-689
- 5) 藤森聞一・島村宗夫・元木沢文昭 (1960. 8) 脳幹網様体刺激の MSR と γ 系に及ぼす効果について 日本生理誌 **22**, 717-718
- 6) 青木薫久・島村宗夫・藤森聞一 (1960. 8) M波とH波の強さ-期間曲線 (i-t 曲線) について 日本生理誌 **22**, 773-774
- 7) 横田敏勝 (1960. 10) 皮膚の電気抵抗に関する生理学的研究 総合医学 **17**, 723-737
- 8) 藤森聞一・横田敏勝 (1960. 11) 自律神経緊張度測定法における最近の諸問題 日本医事新報 1908号

3-8

- 9) 加藤正道 (1960. 12) The conduction velocity of the ulnar nerve and the spinal reflex time measured by means of H wave in average adults and athletes. Tokoku J. Exper. Med., **73**, 74-85

北海道大学応用電気研究所生理

- 1) 石谷邦介 (1960. 1) 血中炭酸ガス分圧の電氣的測定法について 応用電研彙報 **11**, 261
- 2) 石谷邦介 (1960. 3) 血中炭酸ガス分圧の電氣的測定法について (続) 応用電研彙報 **12**, 42
- 3) 小山富康・越智通成・竹内光彦 (1960. 7) 低温保存家兎角膜の生活力に関する研究 —Oxygraphに依る酸素消費量について— 日眼会誌 **64**, 1401
- 4) 望月政司 (1960. 11) 白金電極における酸素の還元に及ぼす表面酸化層の影響について 電気化学 **28**, 583
- 5) 望月政司・石谷邦介 (1960. 11) 第28回「呼吸・循環」談話会 Herman Rahn 教授を囲んでの討論 呼吸と循環 **8**, 803
- 6) 石谷邦介・望月政司・小山富康・神山守人 (1960. 12) 人血の pK' について 応用電研彙報 **12**, (4号)
- 7) Inoue-Fumitake (1960. 1) Slow potential and conduction delay at the atrio-ventricular region in frog's heart. J. Cell. Comp. Physiol., **54**, 231-236
- 8) 塚越芳美 (1960. 10) 大脳運動領の皮質内及び表面刺激による運動反射の筋電図学的研究 日本生理誌 **22**, 970-973
- 9) 塚越芳美 (1960. 10) 大脳皮質の単発及び反復刺激による dendritic potential の実験的研究 日本生理誌 **22**, 974-982
- 10) 石谷邦介・望月政司・小山富康 (1960. 8) 血中炭酸ガス分圧の直接測定法とその応用 日本生理誌 **22**, 658

札幌医科大学生理学教室

- 1)* T. Nagai, M. Makinose, W. Hasselbach (1959) Der Physiologische Erschlaffungs faktor und die Muskelgrana. Biochim. et Biophys. Acta **43**, 223
- 2) T. Nagai, K. Uchida (1960) Effect of some contracture-producing agents on glycerol-extracted muscle fiber relaxed with relaxant factor. Biochim. et Biophys. Acta **44**, 334
- 3) M. Fujino, T. Matsushima, T. Muroya, H. Yabu, S. Yamaguchi, M. Takahashi (1960) Effect of Electrical Stimulation on a Muscle Fibre Model in the Presence of Adenosine Triphosphate. Nature **186**, 318
- 4)* 高橋正樹 (1959) 硬骨魚類(サケ)の筋発生 I, 心臓の形態発生 札幌医誌 **16**, 430

- 5) 高橋正樹(1960)硬骨魚類(サケ)の筋発生 II. 筋収縮蛋白の発現 札幌医誌 **17**, 167
 - 6)* 高氏 昌(1959)摘出蛙心臓の搏動に対する Anomalous Anion の影響 札幌医誌 **16**, 425
 - 7)* 橋本 満(1959)Actomyosin ATPase に関する研究—Byosin B ATPase に対する1価のイオンの影響 札幌医誌 **16**, 434
 - 8)* 室谷富蔵(1959)筋肉構造蛋白質の Acetylcholine 分解能 I. Glycerol 処理骨格筋 Myofibril の Acetylcholine 分解能 札幌医誌 **16**, 506
 - 9)* 室谷富蔵(1959)筋肉構造蛋白質の Acetylcholine 分解能 II. 諸種筋肉の Acetylcholine 分解能 札幌医誌 **16**, 512
- * 印は前年度の脱落分

弘前大学医学部第1生理学教室

- 1) 西館昭典・田金 一・後藤道雄(1960.1)血液及び脳抽出液中の血圧下降物質に就いて(第4報)血圧下降物質と Acetylcholine との関係 弘前医学 **11**, 57-67
- 2) 西館昭典・後藤道雄・田金 一・金上幸夫(1960.1)血液及び脳抽出液中の血圧下降物質に就いて(第5報)浴媒に対する血圧下降物質の溶解性 弘前医学 **11**, 118-120
- 3) 後藤道雄(1960.3)血圧に対するアミノ酸の作用及び過敏状態の発現 弘前医学 **11**, 575-583
- 4) 後藤道雄(1960.3)異種血液の静脈内注射によって起る血清蛋白比率の変動 弘前医学 **11**, 592-595
- 5) 田金 一(1960.9)実験的脳貧血時の血圧及び白血球数の変動 1. 犬に於ける人為的脳貧血時の血圧変動に就いて 弘前医学 **12**, 167-182
- 6) 田金 一(1960.9)実験的脳貧血時の血圧及び白血球数の変動 2. 猫に於ける人為的脳貧血時の血圧変動に就いて 弘前医学 **12**, 183-192
- 7) 田金 一(1960.9)実験的脳貧血時の血圧及び白血球数の変動 3. 犬に於ける人為的脳貧血時の白血球数変動 弘前医学 **12**, 193-200
- 8) 米田 正(1960.11)家兎血液抽出液等の血圧下降作用は除蛋白しても変わらない 弘前医学 **12**, 328-332
- 9) 米田 正(1960.11)饑餓及びインシュリン注射家兎の血液及び大脳髄質抽出液の血圧下降作用 弘前医学 **12**, 333-337
- 10) 米田 正(1960.11)血圧下降作用を有する血液及び大脳髄質の抽出液をつくる方法の条件 弘前医学 **12**, 338-347
- 11) 大庭健吾・黄 伝明・米田 正・工藤和夫・金上幸夫(1960.11)血糖の高低は血中アドレナリンの血圧作用に影響するか? 弘前医学 **12**, 348-352
- 12) 大庭健吾・島中恵吉・米田 正・工藤和夫・金上幸夫(1960.11)家兎血液静脈内注射による頸髄切断犬の白血球数変動 弘前医学 **12**, 353-357

弘前大学医学部第2生理学教室

- 1) 太田盛一・岡西博美(1960.1)蛙及び蟻の睾丸の電

- 気的変動について 弘前医学 **11**, 111-117
- 2) 太田盛一(1960.9)人体皮膚表面の湿度の分布について 弘前医学 **12**, 42-49
- 3) 太田盛一(1960.11)家兎の皮膚における創傷電位の變動について 弘前医学 **12**, 312-327
- 4) 陳 賜麟(1960.8)蛙における心臓迷走神経閾値の季節的變動 弘前医学 **11**, 823-827
- 5) 陳 賜麟(1960.8)蛙皮静止電位の研究 弘前医学 **11**, 828-853
- 6) 陳 賜麟(1960.8)蛙皮静止電位の研究 弘前医学 **11**, 854-864
- 7) 陳 賜麟(1960.8)蛙皮静止電位の研究 弘前医学 **11**, 865-876
- 8) 陳 賜麟(1960.11)蛙皮静止電位の研究 弘前医学 **12**, 205-214
- 9) 駒ヶ嶺政東(1960.9)尾去沢鉱山製煉従業員の血液 弘前医学 **12**, 6-19
- 10) 駒ヶ嶺政東(1960.9)歯槽膿漏症者及び齶蝕症者の血液コリンエステラーゼについて 弘前医学 **12**, 157-166
- 11) 駒ヶ嶺政東(1960.11)健康者の血液コリンエステラーゼ及びその季節的變動について 弘前医学 **12**, 258-264
- 12) 村松栄幸・中村 勉(1960.8)線上皮の静止電位の研究(第5報)無機塩類の影響 日生理誌 **22**, 689

岩手医科大学第2生理学教室

- 1) 八木舎四・三上五郎・阿部忠昭(1960)脳及び心臓に対する酸素電極法の応用による1,2の知見 日本生理誌 **22**, 671
- 2) 八木舎四(1960)白血球の硝子器内生活に於ける変化の一般性について 日本生理誌 **22**, 748
- 3) 三上五郎(1960)酸素電極法による人為心室細動中の心筋組織内酸素分圧の変動について 日本生理誌 **22**, 886

東北大学医学部第1生理学教室

- 1) Wada, M. (1960.5) Local sweating produced by axon reflex mechanism. Essential Problems in Climatic Physiology, Nankodo, Tokyo 185-196
- 2) 塚本 長(1960.4)シロネズミ胃粘膜下に注射した薬物に対する塩酸分泌反応 日本生理誌 **22**, 665
- 3) 和田正男・田代郷太郎・青木 健(1960.4)猿の有毛部汗腺の反応性について 日本生理誌 **22**, 735-736
- 4) Tashiro, G. (1960.12) Effects of hordenine sulfate and methiodide on the receptors for the sweating axon reflex and on the sweat glands in the human skin. Arch. Int. Pharmacodyn. **129**, 131-147

東北大学医学部第2生理学教室

- 1) Tasaki, K. (1960.2) Some observations on the retinal potentials of the fish. Arch. ital. Biol. **98**, 81-91
- 2) Suzuki, H. (1960.3) Direct Responses to Hippo-

- campal Stimulation in the Rabbit. *Tohoku J. Exper. Med.* **71**, 331-345
- 3) Suzuki, H., Taira, N., Motokawa, K. (1960. 3) Spectral Response Curves and Receptive Fields of Pre- and Postgeniculate Fibres of the Cat. *Tohoku J. Exper. Med.* **71**, 401-415
- 4) Tasaki, K., Brown, K. T. (1960. 8) Localization of Electrical Activity in the Unopened Cat Eye by an Electrode Staining Method. *Physiologist* **3**, (3) 161
- 5) 鈴木亀一郎・虎溪良男・加藤弘雄・徳永益美・恵義和・牧 広侖(1960. 9) 電気閃光値より見たチオクト酸の疲労に対する効果 *産業医学* **2**, 34-40
- 6) Yamasita, Y. (1960. 10) Localized Response of the Toad's Retina to Microillumination and Intermittent Light. *Tohoku J. Exper. Med.* **72**, 257-264
- 7) Ishitoya, T. (1960. 10) Hypothermia and Cortical Evoked Potentials. *Tohoku J. Exper. Med.* **72**, 256-274
- 8) Tsukahara, T. (1960. 11) Changes in Electrical Sensitivity of the Touch Receptor after a Conditioning Mechanical Stimulus. *Tohoku J. Exper. Med.* **72**, 377-384

群馬県立医科大学生理学教室

- 1) 本田和正・横山正松(1960. 4) 小腸筋層の研究 *日本生理誌* **22**, 666
- 2) 石井公正・石井和子(1960. 4) shivering に関する研究 *日本生理誌* **22**, 734
- 3) Ishii, K., Takagi, K. (1960) Shivering. Essential Problems in Climatic Physiol. 196-211
- 4) Ishii, K., Ishii, K. (1960. 3) Carotid Sinus Reflex Acting upon Shivering. *Tohoku J. Exper. Med.* **72**, 229-236
- 5) Ishii, K., Ishii, K. (1960. 3) Relation of Blood Pressure to Shivering. *Tohoku J. Exper. Med.* **72**, 237-242

群馬大学医学部第1生理学教室

- 1) 秋山 勲・森川襄治・石田宗夫・石川一郎(1960. 3) 電気化学的興奮模型を用いての交流刺激に関する研究(第2報) *日本生理誌* **22**, 147
- 2) 石川一郎(1960. 3) Studies on the stimulating effect of alternating current (A. C.) associated with direct current (D. C.) by means of the electrochemical model of excitation (II). *Gunma J. Med. Sci.* **9**, 19
- 3) 松本政雄(1960. 3) 透過性の変化が生ずる機序に就いて *北関東医誌* **10**, 494
- 4) 秋山 勲(1960. 5) 持続的筋活動の後に現われる筋放電の間隔の変動に就いて *北関東医誌* **10**, 495
- 5) 松本政雄・秋山 勲・森川襄治(1960. 6) Change in excitable membrane in abolition and summation of stimulation. Experiments with electrochemical model of excitation. *Gunma J. Med. Sci.* **9**, 119
- 6) 松本政雄(1960. 8) 興奮の基礎としての興奮性膜の変化 *日本生理誌* **22**, 693
- 7) 松本政雄・秋山 勲・森川襄治(1960. 8) 周期性興奮の条件 *日本生理誌* **22**, 707
- 8) 秋山 勲・塚原仲晃・本郷利憲・島津浩(1960. 8) 固有脊髄反射の機能分化に就いて *日本生理誌* **22**, 721

群馬大学医学部第2生理学教室

- 1)* Higashino, S. (1959. 12) The Action of Ultrasound on the Neuromuscular Junctions. *J. Cell. & Comp. Physiol.* **54**, 251-258
- 2) 高木貞敬・渋谷達明(1960. 2) 両棲類の嗅粘膜の活動電位について *日本動物学誌* **69**, (1), 42
- 3) 渋谷達明・高木貞敬(1960. 2) イモリの嗅粘膜電位と嗅粘膜細胞の関係について *日本動物学誌* **69**, (1), 42
- 4) Takagi, F. S. & Shibuya, T. (1960. 2) The "On" and "Off" Responses Observed in the Lower Olfactory Pathway. *Jap. J. Physiol.* **10**, 99-105
- 5) Takagi, F. S., Higashino, S., Shibuya, T., Osawa, N. (1960. 4) The Actions of Ultrasound on the Myelinated Nerve, the Spinal Cord and the Brain. *Jap. J. Physiol.* **10**, 183-193
- 6) 東野庄司(1960. 4) 神経筋接合部に対する超音波作用 脳と神経 **12**, 331-336
- 7) 東野庄司・高木貞敬・渋谷達明(1960. 5) 筋神経に対する超音波作用 *北関東医誌* **10**, (3), 180
- 8) Takagi, F. S. & Shibuya, T. (1960. 5) Potential Oscillations in the Lower Olfactory Pathway of the Toad. *Nature*, **186**, 724
- 9) Shibuya, T. (1960. 6) The Electrical Responses of the Olfactory Epithelium of Some Fishes. *Jap. J. Physiol.* **10**, 317-326
- 10) 東野庄司・高木貞敬(1960. 8) 系統的嗅物質と嗅粘膜電位との関係について *日本生理誌* **22**, 700
- 11) 高木貞敬・渋谷達明(1960. 8) 蟻嗅粘膜にみられる振動電位について *日本生理誌* **22**, 704
- 12) 渋谷達明・高木貞敬(1960. 8) 水棲及び陸棲イモリの嗅粘膜電位と嗅細胞の関係 *日本生理誌* **22**, 750
- 13) 小村京子・高木貞敬・原田 紀(1960. 8) 嗅粘膜活動の微小電極による研究 *日本生理誌* **22**, 768
- 14) Takagi, F. S. & Shibuya, T. (1960. 8) The Electrical Activity of the Olfactory Epithelium Studies with Micro-and Macro-Electrodes. *Jap. J. Physiol.* **10**, 385-395
- 15) Takagi, F. S. & Shibuya, T. (1960. 10) The Potential Oscillations Observed in the Olfactory Epithelium, Nerve and Bulb of the Toad and Frog. *Jap. J. Physiol.* **10**, 499-508
- 16) Takagi, F. S., Shibuya, T., Higashino, S., Arai, T. (1960. 12) The Stimulative and Anaesthetic Actions of Ether on the Olfactory Epithelium of the Frog and the Toad. *Jap. J. Physiol.* **10**, 571-584

- 17) Takagi, F. S. & Shibuya, T. (1960. 12) Electrical Activity of Lower Olfactory Nervous System of Toad. Electrical Activity of Single Cells. 1-10

* は34年度脱落分

群馬大学医学部内分泌研究施設生理学研究室

- 1) 山本 清・鈴木光雄・石川一郎・肥田慶二郎 (1960. 2) 高蔗糖食のラット体重及び諸組織の重量, 窒素量, 酸素消費, トランスアミナーゼ活性と, 甲状腺及び副腎皮質の機能に及ぼす影響 体力科学 **9**, 65-68
- 2) 山本 清・鈴木光雄・石川一郎・清水正二郎 (1960. 2) ラットの成長その他に及ぼす高蔗糖食の影響に関する体力医学的研究 夏季の実験 体力科学 **9**, 258-262
- 3) 山本 清 (1960. 3) Changes in activities of succinic and glutamic dehydrogenases, aspartic- α -ketoglutaric transaminase and proteolytic enzyme in tadpole tail tissue of *Rana Japonica* during induced metamorphosis. Endocrinologia Japon. **7**, 8-12
- 4) 山本 清・石川一郎・清水正二郎 (1960. 4) Metabolism of L-thyroxine due to transamination by rat kidney mitochondria. Jap. J. Physiol. **10**, 221-233
- 5) 山本 清・清水正二郎・石川一郎 (1960. 6) Metabolism of L-3, 5, 3'-triiodothyronine by transaminase and deiodinase of rat kidney and liver mitochondria. Gunma J. Med. Sci. **9**, 110-118
- 6) 山本 清 (1960. 7) 甲状腺ホルモンの代謝 日本内分泌誌 **36**, 455-461
- 7) 鈴木光雄・山本 清 (1960. 7) 甲状腺内ヨード有機化機構 特にヨード活性化酵素と組織内阻害物質について 酵素化学シンポジウム **12**, 83-85
- 8) 山本 清・石川一郎・清水正二郎 (1960. 8) ミトコンドリアのサイロキシン分解酵素について 日本生理誌 **22**, 672-673
- 9) 石川一郎・清水正二郎・鈴木光雄・山本 清 (1960. 9) 肝の甲状腺ホルモン脱ヨード酵素の研究 生化学 **32**, 627
- 10) 山本 清・清水正二郎・石川一郎 (1960. 12) Metabolism of L-thyroxine by mitochondria of various rat tissues in the presence of pyridoxal phosphate and α -ketoglutarate, diphosphopyridine nucleotide or flavin mononucleotide. Jap. J. Physiol. **10**, 594-601
- 11) 山本 清・石川一郎・清水正二郎 (1960. 12) Properties of an FMN-dependent thyroxine deiodinase of rat liver mitochondria. Jap. J. Physiol. **10**, 610-619

群馬大学医学部生化学教室

- 1) Makoto Nakano, et al. (1960. 1) A New Preservative Medium Maintaining the Level of Adenosine Triphosphate and the Osmotic Resistance of Erythrocyte. Proceedings of the Japan Academy. **36**, 43
- 2) Motoshi Kitamura, et al. (1960. 1) Metabolism of Para-Aminobenzoic Acid. J. Biochem. **47**, 694
- 3) 長野 敬 (1960. 5) 脳ミトコンドリアのブドウ糖代謝に関する研究 特にコハク酸の影響について 北関東医学 **10**, 305
- 4) 大崎千尋 (1960. 5) 筋肉におけるリン脂質代謝に関する研究 特にトンボ胸筋のリン脂質代謝について 北関東医学 **10**, 316
- 5) Makoto Nakano, et al. (1960. 5) Shape Transformation of Erythrocyte Ghosts on Addition of Adenosine Triphosphate to the Medium. J. Biochem. **47**, 694
- 6) Haruhisa Yoshikawa, et al. (1960. 5) Phosphorus Metabolism in Human Erythrocyte. II. Separation of Acid-Soluble Phosphorus Compounds Incorporating P³² by Column Chromato-Graphy with Ion Exchange Resin. J. Biochem. **47**, 635
- 7) Makoto Nakao, et al. (1960. 5) Phosphorus Metabolism in Human Erythrocyte. III. Regeneration of Adenosine Triphosphate in Long-Stored Erythrocyte by Incubation with Inosine and Adenine. J. Biochem. **47**, 661
- 8) 山添三郎 (1960. 6) 2, 3 の運動性興奮性組織の代謝 生体の科学 **11**, 29
- 9) Takashi Hashimoto, et al. (1960. 6) Activation of Glycerate 2, 3-Diphosphatase by Mercuric Ion. J. Biochem. **48**, 158
- 10) 中尾順子・中尾 真 (1960. 7) グリチルリチンからメタノールへのグルクロン酸転移反応について 日新医学 **47**, 454
- 11) 高草木泰平 (1960. 7) 赤血球残影の形態変化とATP 北関東医学 **10**, 522
- 12) 中尾 真・中尾順子 (1960. 8) 保存赤血球の代謝—赤血球の老化現象とエネルギー代謝— 生体の科学 **11**, (4号) 181
- 13) 中尾 真・中尾順子 (1960. 9) 赤血球の代謝 (I) Minophagen Medical Review **5**, (5号) 102
- 14) Makoto Nakano, et al. (1960. 9) Adenosine Triphosphate and Maintenance of Shape of the Human Red Cells. Nature **187**, (No. 4741) 945
- 15) Kouhei Hayashi, et al. (1960. 9) Studies of the Oxidation of Soybean Lecithin by Hematin Compounds and its Inhibition. Gunma J. Med. Sci. **9**, 945
- 16) 中尾順子・中尾 真 (1960. 9) ATP と赤血球の形態 (続報) 生化学 **32**, 616
- 17) 長野 敬 (1960. 9) 脳ミトコンドリアの解糖系に対するコハク酸の影響 とくに ATP のレベルとの関係 生化学 **32**, 617
- 18) 林 浩平・狩野忠雄・山添三郎 (1960. 9) 心筋および骨格筋のリン脂質について 生化学 **32**, 634
- 19) 土屋四郎・中尾 真 (1960. 9) ブタ副睾丸精子のヌ

- クレオチド 生化学 **32**, 643
- 20) 中尾 真・中尾順子 (1960.11) 赤血球の代謝 (II)
Minophagen Medical Review **6**, 121
- 21) Makoto Nakao, et al. (1960.11) Phosphorus
Metabolism in Human Erythrocyte. IV. Destruc-
tion of Adenine Nucleotides in Stored Blood.
J. Biochem. **48**, 672
- 22) Masamiti Tatibana, et al. (1960.11) Incorporation
of P³² During Very Short Time Internals. J.
Biochem. **48**, 685
- 23) 中尾真・外 (1960.12) 保存赤血球におけるエネルギ-
ー代謝の崩壊とその再賦活化に関する酵素系 酵
素化学シンポジウム 第14集 163-168
- 千葉大学医学部第1生理学教室**
- 1) 大庭 博 (1960.3) 心臓機能に対する直流電極第3
作用 低周波医学 **3**, 69
- 2) 鈴木正夫 (1960.4) 我国における誘発筋電図研究の
大勢 第13回日本筋電図学会総会講演予稿集 15
- 3) 本間三郎・加濃正明 (1960.5) 筋紡錘発射と運動ネ
ウロン発火 (微小電極法) の関係について (第134
回生理学東京談話会, 1959.12) 日本生理誌 **22**,
395
- 4) 鈴木正夫 (1960.5) Kritiko de interrompada metodo
pri ĝia kapableco por mezuri la trian efikon.
Medicina Revuo **5**, 37
- 5) 本間三郎・加濃正明 (1960.8) 筋紡錘と運動ネウ
ロン膜電位 (第37回日本生理学会総会, 1960.4) 日
本生理誌 **22**, 721
- 6) 本間三郎・立岩正孝 (1960.8) 人体に見られる Post-
tetanic Potentiation (第37回日本生理学会総会,
1960.4) 日本生理誌 **22**, 774
- 7) 本間三郎・立岩正孝 (1960.10) 人体脊髄単シナプ
ス反射における Post-tetanic Potentiation 日本生
理誌 **22**, 1013
- 8) 加濃正明 (1960.10) 脊髄内運動ネウロン発射と知
覚筋紡錘発射の関係について 日本生理誌 **22**,
1021
- 9) 伊谷昭幸 (1960.11) 運動単位導出の誘発筋電図に
よる脊髄並びに神経筋間シナプスにおける促進及
び抑制の研究 日本生理誌 **22**, 1087
- 千葉大学医学部第2生理学教室**
- 1) 早船喬一 (1960.1) サイロキシン・クレアチン尿と
カロリー摂取 日本生理誌 **22**, 37-41
- 2) 早船喬一 (1960.1) 甲状腺ホルモンのオタマジャク
シ変態促進効果について 日本生理誌 **22**, 42-43
- 3) 荘司栄徳 (1960.2) チフスワクチンによるガマの白
血球増多反応 日本生理誌 **22**, 75-79
- 4) 斎藤重敏 (1960.2) 食塩排泄周期性の機序について
日本生理誌 **22**, 80-85
- 5) 木村 勉 (1960.2) 食塩排泄・昼夜比の年令変化
日本生理誌 **22**, 86-90
- 6) 木村 勉 (1960.2) 食塩過剰摂取と血圧 日本生理
誌 **22**, 91-95
- 7) 福田篤郎 (1960.2) 副腎皮質の生理 (1) 医学のあゆ
み **32**, 456-461
- 8) 福田篤郎 (1960.2) 副腎皮質の生理 (2) 医学のあゆ
み **32**, 517-521
- 9) 町沢清太郎 (1960.3) 高血圧性肥大型心電図発生の
疫学的研究 千葉医学会誌 **35**, 2516-2522
- 10) 磯山健一 (1960.4) 寒冷曝露時の塩水分代謝につい
て 日本生理誌 **22**, 189-192
- 11) 磯山健一 (1960.4) 寒冷過血糖機序について 日本
生理誌 **22**, 193-196
- 12) 伊藤善三郎 (1960.5) ストレス・クレアチン尿とビ
タミンE 日本生理誌 **22**, 321-326
- 13) Fukuda, T., Matsumoto, O. (1960.6) Effect of
Insulin upon the Leucocytotic Response to Bacterial
Endotoxin. Jap. J. Physiol **10**, 275-279
- 14) 堀越俊男 (1960.6) リンパ蛋白と毛細管透過性 日
本生理誌 **22**, 442-448
- 15) 竹居光典 (1960.6) 細菌性 Endotoxin 長期投与によ
る生体の変調 日本生理誌 **22**, 449-453
- 16) 林 茂 (1960.6) CO 吸入時の Epinephrin 分泌の
意義に就いて 日本生理誌 **22**, 454-460
- 17) 長田 良 (1960.6) カリウムとガマの心臓機能 日
本生理誌 **22**, 436-441
- 18) 福田篤郎 (1960.9) 血圧測定法の規準と血圧正常値
日本臨牀 **18**, 2102-2107
- 19) 宮坂 厚 (1960.9) 非細菌性発熱物質による白血球
増多機序と副腎の関係 千葉医学会誌 **36**, 857-860
- 20) 宮坂 厚 (1960.9) 白血球増多とその催起因子につ
いて 千葉医学会誌 **36**, 861-865
- 21) 宮坂 厚・松本 修 (1960.9) X線照射後の白血球
減少に対する白血球増多因子投与の影響 千葉医
学会誌 **36**, 866-867
- 22) 小野寺三郎・宮坂 厚 (1960.9) チフス・ワクチン
反覆投与時の初期白血球変動について 千葉医
学会誌 **36**, 868-869
- 23) 小野寺三郎 (1960.9) チフス・ワクチン耐性につい
て 千葉医学会誌 **36**, 1078-1084
- 24) 福田篤郎 (1960) Nature of the leucocytosis-indu-
cing factor in plasma. Nature **188**, 860

会 報

第 22 回 国 際 生 理 科 学 会 議 予 告

Prof. J. W. Duyff より第22回国際生理科学会議に関する予告文書が到着しましたから、その抄訳をお知らせします（尚、原文書又はその copy は当方、日本生理学会事務所及び日本薬理学会事務所に備えますから必要に応じて御覧下さい）。

Preliminary Announcement

第22回国際生理科学会議はオランダ、ライデン市に於いて9月10-17日開かれる。Active member の数は内輪に見ても3500-4000に達する見込だから、会員の資格や申し込み期限等については寧ろ厳重にしたい。

Membership: 各国の生理並びに薬理学会（註：日本では日本生理科学連合）の協力の下に左の如く定める。

必要な文書（目下印刷中で、近く各国へ発送の予定）は夫れ夫れの国の学会の Secretariatより受けとり、適当にそれに書き込んだ上で、その学会の Secretariatに提出する。Secretariat はそれをまとめて Congress Secretariat に送る。期限は1962年1月1日とする。個人直接の申し込みは受理し難い。

Registration Fee: Active member は \$ 17.50, Associate member は \$ 3.50で、1962年2月1日までに払い込むこと。

Scientific Sessions: free communication は1人15分（討論の時間を含む）で、250語までの抄録をその国の学会の Secretariat まで提出する。期限は1962年1月1日。

Accommodation and Transport: 大多数の会員は海浜の Scheveningen（会場より9マイル）及び Noordwijk（6マイル）に宿泊することになる。宿舎と会場との交通は無料で確保する。簡単な昼食は特設 Cafeteria で用意する（有料）。

以 上

萬有製薬主要製品

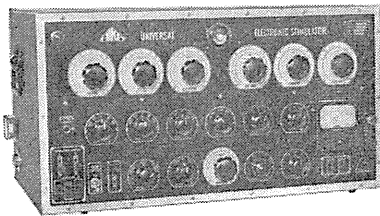
(耐性ブドウ球菌感染症・新合成ペニシリン)	ス タ フ シ リ ン
(内服合成ペニシリン)	シ ン シ リ ン
(持続性二基ペニシリン) [®]	バ イ シ リ ン
(各種ペニシリン製剤)	ペ ニ シ リ ン
(テトラサイクリン・メタ燐酸塩)	ブ リ サ イ ー T X
(国産抗結核広範囲抗生物質)	カ ナ マ イ シ ン
(国産赤痢・腸疾患・百日咳治療抗生剤)	コ リ ス テ ン
(コ ー チ ソ ン 製 剤)	コ ー ト ン
(ハイドロコチゾン製剤)	ハ イ ド ロ コ ー ト ン
(プレドニソロン製剤)	コ ー デ ル コ ー ト ン
(デキサメサゾン製剤)	デ カ ド ロ ン
(高血圧・浮腫・妊娠中毒症・クロロサイアザイド)	ク ロ ト ラ イ ド
(" " ハイドロクロロサイアザイド)	ダ イ ク ロ ト ラ イ ド
(メチオニン製剤)	バ ン チ オ ニ ン
(非麻薬鎮痛剤)	ザ ク チ リ ン
(筋弛緩鎮痛剤)	ソ ー マ ニ ー ル

東京都中央区 萬有製薬株式会社 日本橋本町2～7

横浜市立大学医学部生理学教室 島山一平教授監製

アイカ万能型電子管刺激装置 W-1 型

PAT.ENT.No.221763



1. 電気的変要素が各々独立して調整できる
2. 測定値、設定値が正確且信頼度が高い
3. 変要素の変範囲が大きい
4. アーチファクトが小さい
5. 操作簡易
6. 安定性がよい
7. 用途が広い

- 繰返し二重刺激可能
- 独特の配線回路
- 直読目盛

¥ 130,000.

アイカ学習用電子管刺激装置 E-1 型



1. 生理学実習実験のほとんどすべてを1台でまかなうことができる
2. 詳しい知識のない者でも直ちに間違いなく使用できる
3. 設定値の読取確実
4. 必要にして充分な変要素の調整範囲
5. 安定度良好
6. アーチファクト僅少な絶縁出力
7. Rotatorium の回転、ブラウン管オッシロスコープの単掃引と同期可能

¥ 30,000.

— 詳細カタログ御一報次第送呈 —

東京都文京区本郷1丁目2番地

株式
會社

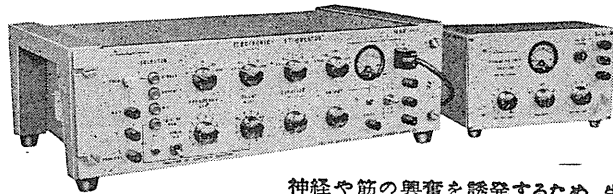
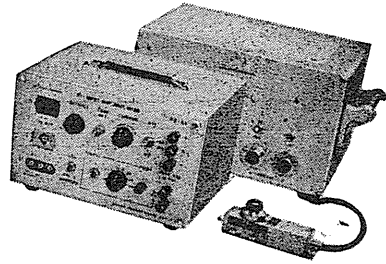
市河思誠堂

電話 (921) 0349・2917

微細電極用増巾器

MZ-3A

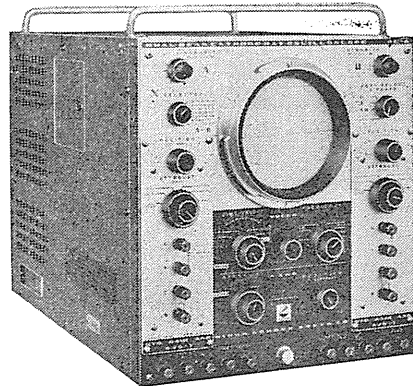
生体組織の一せんい、一細胞の電気現象を観測する微小電極法、超微小電極法による動作電流増巾器。(電極先端の外径 1μ 以下~10数 μ)



MSE-3

電子管刺戟装置

神経や筋の興奮を誘発するため、生体に損傷を与えることなく電氣的に刺戟を行う装置。
 繰返周波数 0.1cps~10ks
 遅延及び持続時間 $10\mu s$ ~1sec
 矩形波及び直流出力電圧 0~150V



二現象 万能ブラウン管オシロスコープ VC-6

複合ブラウン管を使用、垂直軸増巾器をプラグイン方式にして各種組合せ、直流現象から高周波にわたる観測、4現象観測も可能

営業品目
 脳波計 各種装置
 心電計 各種装置
 音刺戟装置
 電気脳内(眼底)血圧計
 筋電圧計
 分極電圧自動補償型直流増巾器
 インク書オシログラフ
 多用途監視記録装置
 トリオオーディオメータ

編集兼
 発行人

戸塚武彦
 東京都文京区本富士町
 東京大学医学部生理学教室内

印刷所

山形県鶴岡市馬場町甲三
 中村作右衛門
 鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会
 東京都文京区本富士町
 東京大学医学部生理学教室内

振替東京八六四三〇
 価百圓



日本光電工業株式会社

東京都新宿区角筈2-84スタンダードビル内 TEL (371) 8241~5, 直通 (371) 4864
 仙台営業所 仙台市立町通り9(中央タクシービル内) 代理店
 大阪営業所 大阪市天王寺区上本町5-11 石村器械製作所 札幌市北8条西4丁目
 福岡営業所 福岡市下鷗町10 朝日電子株式会社 名古屋市朝日町2-5