

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

- 吉田敏郎：モルモット結腸紐の収縮性及び弛緩過程について……………121
坂井友吉：暗黒環境飼育ネズミの生殖器官……………133
坂井友吉：暗黒環境飼育ネズミの下垂体、睪丸および松果体……………140
白石武昌・臼田貞夫・江原貞博：N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) の血圧、呼吸、胃運動性、唾液分泌に対する作用について……………146
中村治雄：L-アスパラギン酸K及びMg塩の血中NH₃、酸素の消費並に低圧に及ぼす作用……………151
横田敏勝：交感神経刺激によるネコの肢蹠の電位変動に関する研究……………157

地方小学会報

- 第13回西日本生理学会・第14回日本生理学会中国・四国地方会……………164

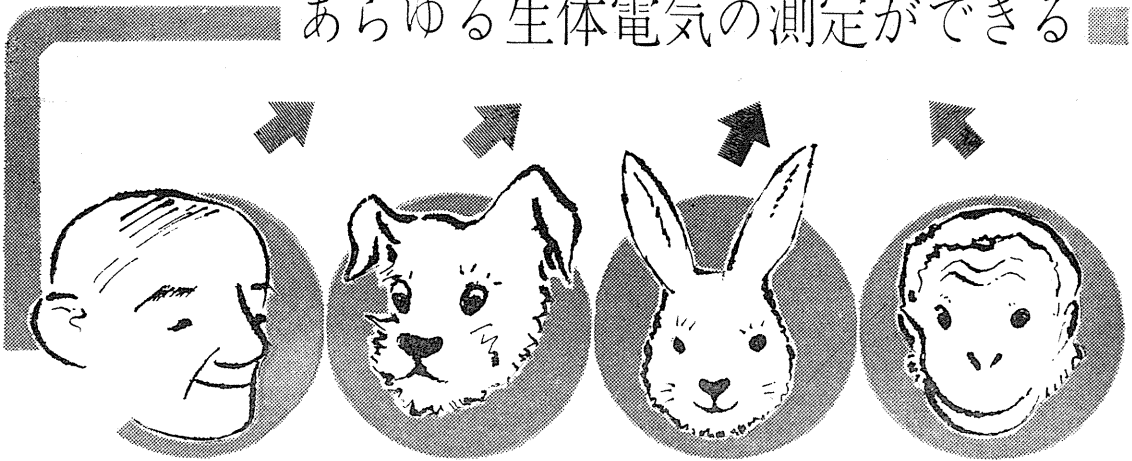
Originals

- YOSHIDA-Toshiro : Contractility and relaxation of the taenia coli of the guinea-pig……………121
SAKAI-Tomokichi : Reproductive organs in rats housed in continuous darkness……………133
SAKAI-Tomokichi : Activities of hypophysis, testis and pineal body in rats housed in continuous darkness……………140
SHIRAIISHI-Takemasa・USUDA-Sadao・EBARA-Sadahiro : Effect of N-trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) on blood pressure, respiration, gastric motility and salivary secretion of some mammals……………146
NAKAMURA-Haruo : Effect of potassium and magnesium salts of l-aspartic acid on blood ammonia levels, oxygen consumption and tolerance time in hypoxia……………151
YOKOTA-Toshikatsu : Studies on galvanic skin response elicited by stimulation of sympathetic nerve fibres in cats……………157

日 本 生 理 学 会

Physiological Society of Japan

あらゆる生体電気の測定ができる



主なる用途

脳波 心電図 心音 筋電図 呼吸 精神電流現象 脈波

マイネグラフ

簡易型

- 臨床検査用に好適です。
構造堅牢、操作簡便、価格低廉であらゆる生体の測定ができます。
- 研究用として最適です。
すぐれた性能と高い信頼性をもち、各種トランスジューサーとの組合せにより各種実験が行えます。
- 自由な組合せができます。
プラグイン方式により増幅器の組合せが簡単になります。



販売

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

三栄測器株式会社

カタログは開発係宛ご請求下さい

モルモット結腸紐の収縮性及び弛緩過程について 612. 731: 599. 324

Contractility and relaxation of the taenia coli of the guinea-pig

吉田敏郎 (YOSHIDA-Toshiro)*

Using the dissected preparation of the guinea-pig's taenia coli, mechanical properties in resting, contracted and relaxed state were investigated. The muscle was stimulated by ac field of 50 c/sec in the Krebs' solution at 37°C under bubbling gas mixture of 90% O₂ and 5% CO₂, and the tension was recorded isometrically.

1) In all cases, rhythmic spontaneous contraction was observed, and the maximum tension developed at the natural length of the muscle in the body.

2) This spontaneous contraction could not abolished by adding hexamethonium 1.25 × 10⁻³ g/ml or cocaine 5 × 10⁻⁵ g/ml into the bathing fluid, but was stopped by cocaine or procaine 5 × 10⁻⁴ g/ml.

3) By procaine, 1 × 10⁻³ g/ml or more, the elastic modulus of the muscle was decreased.

4) When the muscle was stimulated, the contraction was always followed by an excess relaxation. Therefore, the tension-length relation was represented by three curves; as to the resting tension, the tension at the peak of contraction and of excess relaxation (Fig. 6, A, B and C). The active tension, which is the difference between contracted and resting state, became maximum at the natural length.

5) The tension level of anaesthetized muscle was always a little below the excess relaxation of unanaesthetized muscle. The tension observed when the muscle stretched previously and then anaesthetized was nearly the same as the tension of the muscle anaesthetized and then stretched afterwards within the stretching of 150%.

6) The amplitude of tension by ac stimulus showed the first maximum at weak field strength of 1-6 V/cm. In the 23 cases among 42, the second maximum was observed at high field strength of 8-10 V/cm. Even in the isotonic KCl solution, the muscle developed considerable tension at 12-15 V/cm.

7) The amount of excess relaxation was independent of the preceding contraction under various conditions, such as the change in field strength or stimulus duration, anaesthesia, anoxia and glucose removal.

8) Adrenaline potentiated both the contraction and relaxation, while procaine or cocaine inhibited the former exclusively.

I. 緒 論

ウサギの子宮筋¹⁾, ネコの小腸²⁾, 及び瞬膜³⁾, 羊の血管筋⁴⁾, 犬の陰茎牽引筋⁵⁾, ムラサキイガイの前足糸牽引筋⁶⁾ 及びタコの漏斗牽引筋⁷⁾ などの平滑筋において, 骨格筋と質的に同一な張力筋長関係が得られている. ところでモルモットの結腸紐平滑筋では, その電気生理学的性質が Büllbring (1954) 以来精力的に研究されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾. しかし, その収縮性の基

本関係を表わすべき張力筋長関係については明らかにされていない. その理由として, この筋が張力変化によっても収縮する性質を有し⁹⁾, 自発性収縮が盛んに行なわれる結果, 静止張力の決定が困難になるためと思われる.

そこで著者は結腸紐の自発性収縮を種々の方法で阻止することにより, その張力筋長関係を追求し決定した. その際観察された電気刺激による張力発生の経過は, 従来他の平滑筋については報告されていない特有な 2 相性変化を示した. よって収縮曲線のうち収縮の大きさと刺激条件との関係, 及び弛緩の成因についても分析的実験を行ない, 2・3 の知見を得たのでこ

* 順天堂大学医学部生理学第 2 講座
Dept. of Physiol., School of Med. Juntendo Univ.
〔昭和 37 年 11 月 22 日受付〕

に報告する。

Ⅱ. 方 法

モルモットの頭部を強打し心臓拍動が停止した後、素早く開腹する。盲腸上を縦走する結腸紐のうち、腸間膜の付着しないものを小さなはさみを用い下層の腸管組織から分離した。標本の長さ 20 mm (生体長)、幅 2 mm 及び厚さは 1 mm 以下であった。切り出された標本は生体内の長さのほぼ半分に短縮し、また筋長は常に変化する。筋長の表示は切り出された時の長さ 20 mm を 100% としてある。

標本は 10.0×1.5×1.5 cm 大のポリスチロール製の液槽内に水平に置き、一端は固定、他端を横杆に結び、その横杆の他端を張力記録装置に導いた (第 1 図)。

張力変化はおもに等尺性横杆により直接すず紙に記録したが、その外ストレングージ (U gage, 新興通信工業) を介してペン書オッシログラフに、または等尺性横杆の微小変位を phototransistor (OCP-71, 日立) を用い電氣的变化に変換しブラウン管オッシログラフ (VC-5, 日本光電) 上で観察する方法をも採用した。いづれの

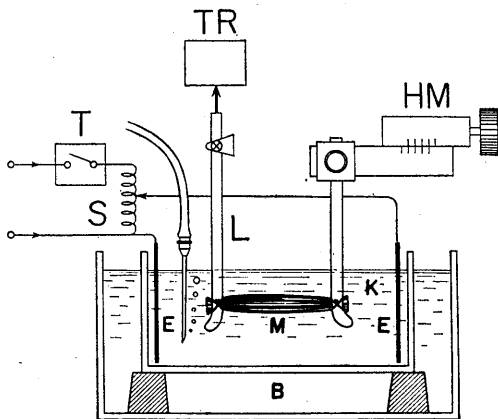


Fig. 1.

The diagram of experimental set-up.

M: muscle. L: lever. TR: tension recorder. HM: manipulator with vernier. E: platinum foil plate electrode. S: slidac. T: time switch. K: Krebs' solution, bubbled with gas (95% O₂+5% CO₂). B: isothermal bath.

装置によっても結果に差は認められなかった。

刺激方法は液槽中に白金板電極 (5.0×1.5 cm) を 2 枚向い合わせ、標本をはさんで通電する交流電場刺激である。刺激電流の方向が筋の長軸に平行な L 型電場 longitudinal electric field の方が、それに直角な T 型電場 transverse electric field よりも常に最大収縮が得やすいので、おもに L 型を採って刺激した。刺激強度は電灯線の交流 50 c/sec をスライダック (最大電流 10 A) に入れ 0.5 V/cm から 20 V/cm の範囲に、また刺激の持続時間は手製の電子管タイムスイッチにより 1-20 秒の範囲で任意に変えられる。刺激間隔の方はワーレンモーターを利用した小形限時継電器 (SY-LS, 立石電機) により 1-5 分に任意に調節出来るようにした。多くの場合 3 秒または 5 秒間刺激すると、2 分以内に張力は静止状態に復するので、刺激間隔は普通 2 分ときに 3 分とした。

本実験に用いた Krebs 氏液の組成は次の通りである。NaCl 119.4 mM; NaHCO₃ 25.2 mM; KCl 4.8 mM; MgSO₄ · 7 H₂O 1.2 mM; CaCl₂ · 2 H₂O 3.4 mM; glucose 8.6 mM. また、pH は 7.4 であった。外液は通常 37°C に保ち、実験中は混合ガス (95% O₂+5% CO₂) を泡状にして通じた。なお麻酔剤などの薬物を加える場合の濃度は、すべて g/ml の単位をもって表示してある。

Ⅲ. 結 果

A. 自発性収縮

切り出した新鮮標本の全例において、活潑な自発性収縮が観察された。液槽に移して初めのうちは収縮の大きさ、持続時間及び周期などが一定しない (第 2 図, A)。筋が次第に環境になじんで来ると、自発性収縮は速い立ち上がりとなり、それに続くプラトーから成る形に変化して行く (第 2 図, B)。その発生張力は 5g 以内、持続時間は 1-2 分その周期は 2-3 分であった。

自発性収縮の大きさは筋長によって変化する。筋長 150% 程度までの収縮の振幅が第 6 図の曲線 A を縦に切る直線で示されている。これ

から収縮が最大となる。これから収縮が最大となるのは筋長100%付近であることがわかる。自発性収縮の意義は、やや膨満した腸内容を受縮することにより圧迫し、吸収を容易ならしめるものと思われる。

次に、自発性収縮は 1.25×10^{-3} のヘキサメトニウム（神経筋遮断濃度¹⁵⁾の約6倍）、また自律神経線維遮断濃度¹⁶⁾である 5×10^{-5} のコカインを与えても停止しない。コカイン濃度を 5×10^{-4} にして始めて自発性収縮は抑制された（第3図, A）。同濃度のプロカインを作用させても収縮を停止することが可能である（第3図, B）。以上のことは結腸紐の自発性収縮が腸壁神経叢を介する機序を必要としない筋原性の収縮であることを物語っている。自発性収縮は筋膜における興奮の伝播抑制または閾値の上昇などにより初めて止まるのである。

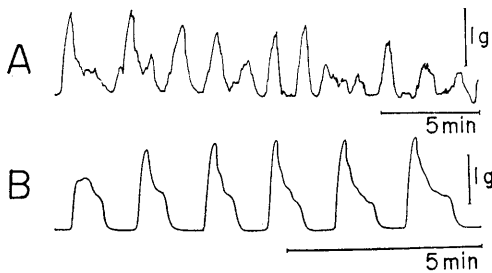


Fig. 2.

Two types of the spontaneous contraction. A: irregular type, observed just after dissection. B: regular type, observed in 30 min after dissection.

その外、自発性収縮は外液の K イオンを 15 mM 以上に増す時にも停止される（第3図, C）。Na イオンの1/10以上をコリンで置換する時には K イオンを増した場合と同様、自発性収縮は停止されるが同時に拘縮が起こる。したがって、以下の実験で自発性収縮を止める目的には、もっぱらプロカイン、コカインなどの筋膜麻酔剤を使用した。

B. 張力筋長関係

1. 麻酔筋の粘弾性

自発性収縮を 1.2×10^{-3} のプロカインを加えて抑制し、筋長100%から5mm伸張して125%にすると、大きな張力発生があるが、次いでこ

の張力の増大は始めは急速にその後はきわめてゆっくりと減少し、結局張力は零にもどってしまう（第4図, A）。丁度この性質は dash-pot と spring とを組合わせた Winton の模型¹⁷⁾と等価である。この性質は筋長150%程度までではまる。しかし、それ以上の初期長から伸張すると、静止張力は零にもどらず、零よりも大きな新しい静止張力に落ち着く（第4図, B）。ところが普通の非麻酔筋では、初期長100%付近か

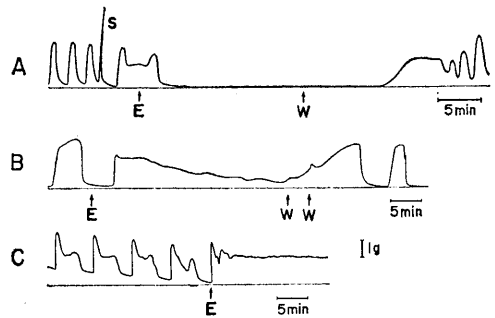


Fig. 3.

Inhibition of spontaneous contraction by cocaine $5 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$ in A, procaine $5 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$ in B and KCl 15 mM in C. The drug was added into the bath at E. At W, the muscle was washed by Krebs' solution. S: evoked contraction by electric stimulus.

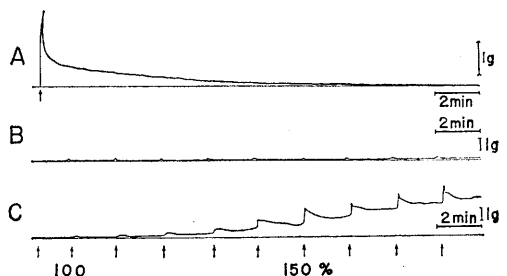


Fig. 4.

Stress relaxation curve of the taenia coli. A: the muscle was anaesthetized by procaine $1.2 \times 10^{-3} \text{ g/ml}$, stretched by 25% from the natural length in the body at the arrow. B: anaesthetized by procaine $1.2 \times 10^{-3} \text{ g/ml}$. C: unanaesthetized muscle. Each arrows in B and C shows the muscle length at that time. 100% means the natural length in the body. Each step of stretching is 10%. Note that in B the increase in resting tension by stretching is hardly observed within the muscle length of 150%.

ら静止張力は増加し始め、伸張後の張力減少の経過中に自発性の緊張の動揺を伴っている(第4図C)。麻酔筋の弾性率は非麻酔筋に比べ小であり、伸び易くなっていることを知った。

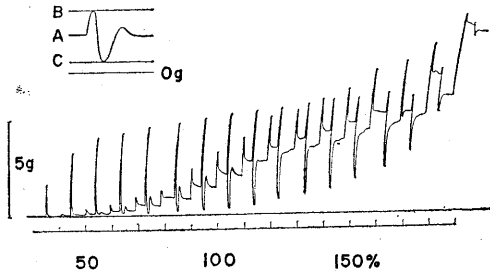


Fig. 5.

The time course of contraction and relaxation at various length of the muscle. The standard muscle length (100%) is the natural length in the body. The muscle was stretched from 30% to 190% by step of 10% and each time stimulated by ac field of 5 V/cm for 3 sec. A typical curve is shown diagrammatically at upper left. A: resting tension. B: contraction tension. C: tension by relaxation, showing the excess relaxation.

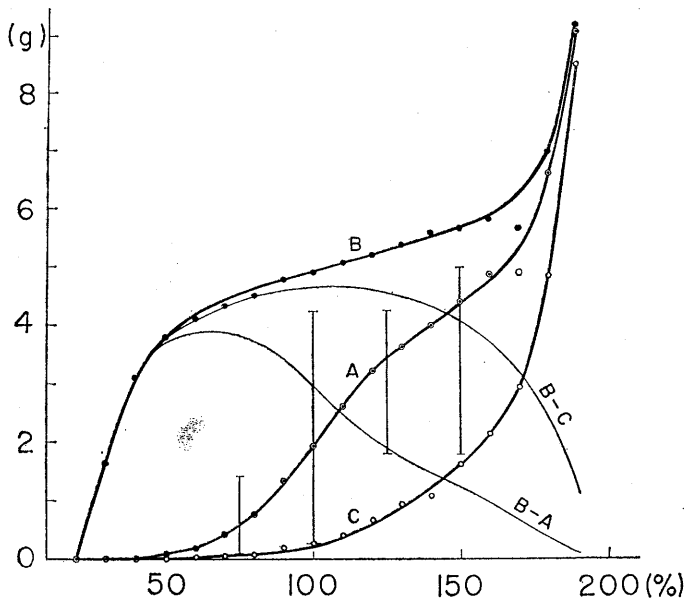


Fig. 6.

The tension-length curves. curve A: resting tension. curve B: contraction tension. curve C: tension in excess relaxation. These tension were plotted against muscle length (compare with Fig. 5). The standard muscle length (100%) is the natural length in the body. Curve B-A is the difference of B and A, curve B-C is that of B and C. Vertical line on curve A indicate the amplitude of spontaneous contraction.

そこで筋に予め 1.2×10^{-3} のプロカインを作用させておき、初期長 100% から更に 250% まで 10% (2 mm に相当) ずつ伸張して静止張力筋長関係を求めた。静止張力は伸張 2 分後、減少する張力が定常値に達したところで測定してある(第7図, 曲線D)。筋の伸張が 150% 以上に及ぶと弾性率は増大し始め、200% 以上での伸張に対する張力の増加はきわめて著しい。

2. 非麻酔筋の張力筋長関係

自発性収縮のある非麻酔筋を強縮刺激して発生張力と筋長との関係を求めた。電気刺激による収縮の場合注意しなければならないことは、弛緩が単に刺激前の静止張力にもどるだけでなく、一時更にそれを越えて進行する点である。すなわち、張力曲線は 2 相性の変化を示すのである(第5図, 模型図)。この現象は筋を伸張し静止張力の増している場合、著明に出現する。また、短縮曲線についても同様な 2 相性の時間経過をとることが確認された。活動張力を得るための至適刺激条件としては強度 5 V/cm, 持続時間 3 秒そして間隔を 2 分にするると動揺の少ない最大収縮が繰返し得られる。非麻酔筋の伸張は 30% から 190% まで 10% ずつ行ない、2 分後に上述の至適刺激を加え、また伸張は刺激の 3 分後に与えてある(第5図)。

したがって、非麻酔筋についての張力筋長関係は従来知られている静止張力についての曲線(第6図, A)と収縮時の全張力についての曲線(同図, B)との外に、最大弛緩時の張力につ

いての曲線(同図, C)が得られることになる。また曲線A上には各筋長における自発性収縮の振幅を書き込んである。すなわち曲線Aはこれだけの幅を持ったものと考えてのが妥当である。其の静止時張力として曲線AあるいはCのいずれを採るべきかについては、この平滑筋の収縮弛緩機序がなお一層明らかとなった後、初めて決定すべきものであろうが、B-A、B-Cに相当する活動張力はそれぞれ細い曲線として描いてある。曲線B-Aは生理的静止状態から更に発生し得る張力を表わすが、この曲線は筋長60%のところに極大値を持つ。曲線B-Cは収縮時と弛緩時の張力の差であるが、その極大値は筋長100%すなわち生体長に相当して発生する。この場合、極大値付近の活動張力は変化が少く、筋長が約50%短縮されるか伸張されても張力差には10%程度の増減しか起らない。

また、曲線Cが真の静止状態を表わすものではないことは次の実験から示される。今、非麻醉筋を電気刺激し発生させた張力変化が回復されたところで、濃度 5×10^{-4} のコカインを外液に加えると、静止時の張力は収縮後の最大弛緩時の張力よりも少いことが明らかとなった。種々の筋長について同様な実験を繰返すことにより第7図に示す関係が得られた。曲線Cは第6図と同じ弛緩時の張力であり、筋長150%までの範囲において、コカインを作用させた時の静止張力が曲線Dとかなり一致することを示している。しかし、それ以上伸張すると非麻醉筋の弾性率が麻醉筋に比べ増大するから、伸張後コカインを作用させた時の静止張力が予めプロカインで麻醉した場合の静止張力曲線Dから急速に離れてしまう。おそらく麻醉剤の作用としては表面膜に留らず、筋実質の弾性率を小さくしてしまうものと思われる。

同様な張力の減少は 5×10^{-8} のアドレナリンを作用させても得られた。

C. 刺激強度と収縮の大きさとの関係

交流刺激の持続時間を3秒、刺激する間隔を2分として、そのL型電場の強度を1V/cmから15V/cmまで上げた時の個々の収縮の大き

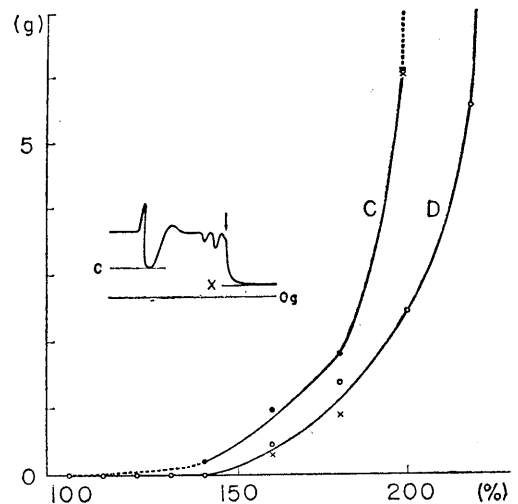


Fig. 7.

The tension in excess relaxation (c left) and the resting tension of anaesthetized muscle by procaine 1.2×10^{-3} g/ml were plotted against muscle length (curve C and D). In curve C, when the muscle was stretched by a certain amount and then anaesthetized, the resting tension fell down under the tension in excess relaxation ($\bullet \rightarrow x$). Note that the tension in curve C, stretched and then anaesthetized, was almost the same as the resting tension in curve D, first anaesthetized and then stretched, up to the stretching 150%.

さを記録した。

1. 刺激の強さと発生張力

1例を第8図, Aの曲線1に示す。収縮閾値は1V/cmであり、次第に電圧を上げるに従い発生張力は増大し、6V/cmの刺激に対し極大の収縮が得られた。次いで刺激を8V/cmにすると、張力がかえって減少し始め、10V/cm刺激では極小の収縮となった。更に強い刺激電圧を加えると収縮は再び増加の傾向を示した。

そこで、ウサギの子宮筋¹⁸⁾、ネコの小腸平滑筋¹⁹⁾などと同様、モルモットの結腸紐平滑筋についてもいわゆる2 peaks phenomenonが起るかどうかを見るため、結腸紐42例について刺激強度と収縮の大きさとの関係を求めた。一定刺激に対する収縮の大きさの生理的動揺を知るため、前述の至適強縮刺激(5V/cm, 3秒間, 2分おき)を20回与えた場合の最大収縮の値か

らその標準偏差 2.8% を算出した。これを基にして、極小値を示した刺激よりも弱い刺激、強い刺激に対する収縮の大きさと極小の収縮との張力差が標準偏差を上まわるかどうかを調べた。結果は 2.8% を上まわるもの 23 例、それ以下のものは 19 例であった (第 8 図, A, 点線)。即ち、結腸紐の約半数は 2 peaks phenomenon を示さないとは言え、残りの 23 例にこの現象が現われたのであるからかなりの出現頻度と見てよいであろう。しかし、低電圧による収縮から高電圧による収縮への移行は子宮筋と比べると漸進的である。

2. Kイオンの影響

収縮の大きさと刺激強度との関係に対する膜電位の影響を求めるため、浸透圧一定の下に KCl を 54.7mM に上げ拘縮中に刺激を加えた。低電圧に対する活動張力は著明に抑制され、収縮閾が上昇した (第 8 図, A)。高電圧側の刺激によっては更に大きな張力を発生するが、対照よりも少い。KCl によって生ずる拘縮張力を加えた全張力を測って比べても元の 82% である。等張 KCl 液中でも高電圧刺激に対する張力は依然として零にならない。

3. コカインの作用

膜における活動を抑制する方法として、KCl を用いると刺激に対する収縮が拘縮の上に重畳して来るので全張力は時間によって変化する。ここでは膜電位を変化させずに興奮伝播のみを阻止した場合につき実験を行なった。筋に対し、コカインを 1×10^{-4} の濃度に作用させ刺激すると、閾値は 1V/cm から 2V/cm へと上昇し、 6V/cm 以下の低電圧に対する収縮は著しく減少した (第 8 図, B)。しかし 12V/cm 刺激では、張力はコントロールの約 80% も発生した。再び外液にもどして刺激した時、回復は Kイオンを作用させた場合と比べ良好であった。

高電圧による収縮が麻酔剤の作用により減少するのは、既に B において指摘したごとく、コカインも表面膜ばかりでなく筋実質にも働いて弾性率を小さくしてしまうためと解せられる。コカインは KCl のように脱分極作用はないが、刺激の強さと収縮の大きさとの関係に対してはどちらの場合もほぼ同様なことが判明した。このことから、筋に加える刺激が十分強ければ、膜電位のいかに拘らずある程度の収縮は惹起し得ることが結論される。

D. 過弛緩の性質

電気刺激による収縮に引続き、一時静止時張力以下に及ぶ過剰な張力の減少が起こる。これを過弛緩と呼ぶことにする。過弛緩は第 5 図、模型図の A-C の張力変化に相当する。

過弛緩の成因としては (a) 既に静止時において、筋がある程度の緊張または収縮状態にあるためか、それとも (b) 収縮の単なる逆過程ではない、全く別個の反応による能動的弛緩過程に基づくものかが考えられる。

1. 刺激条件及び収縮との関係

このような弛緩過程がそれに先行する収縮状態によって影響を受けるものか、更に種々の刺

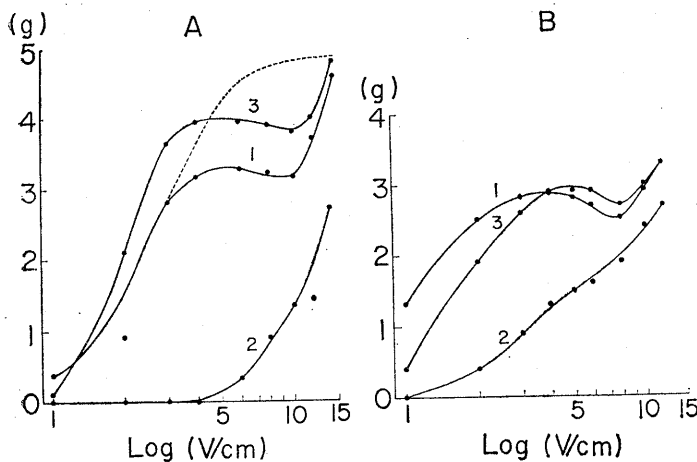


Fig. 8.

The relation of contraction tension to ac field strength of stimulus. 1: control, 2: KCl- 54.7mM in A or cocaine $1 \times 10^{-4}\text{g/ml}$ in B was added, 3: recovery. Dotted line in A shows another type of control observed frequently. Duration of stimulus was 3 sec. Stimulus-interval was kept at 2 min. Ordinate: active tension in A, total tension in B.

激条件によって収縮とは独立の影響を受けるものかを調べる目的で次の実験を行なった。

a. 刺激の強さ 筋を刺激する時間を3秒間とし、刺激の強さを1 V/cm から8 V/cm まで1 V/cm ずつ増した。4 V/cm 以下の刺激では収縮の大きさは次第に増すが、過弛緩の深さは常に一定であり、その持続時間にも変化がない(第9図)。但し、10 V/cm 以上の強刺激に対し、収縮の持続時間にあまり影響が現われないのに、過弛緩の持続時間が著しく延長し、回復に長時間を要するようになる。

b. 刺激時間 次に、刺激強度を5 V/cm に固定し通電時間を1秒から20秒まで変えて刺激した。1-10秒の刺激では収縮の大きさ及び持続時間は次第に増大するが、過弛緩の深さや持続時間などには変化が認められない(第10図)。

また刺激間隔を2分から次第に短縮して行くと、収縮の大きさは減少するが過弛緩の深さは全然影響されないことも観察された。

以上の実験結果から弛緩が刺激条件や先行する収縮の大きさとは無関係な過程であることが結論される。但し、強刺激は弛緩過程に対し、それからの回復を強く抑制する作用があると考えられる。

2. 麻酔剤の作用

インプルの伝播を阻止するため、外液のプロカイン濃度を高めた。 10^{-8} - 10^{-4} の範囲で電気刺激による収縮の大きさが次第に減少して行くが、収縮後の過弛緩は濃度に関係なく一定の深さまで起こる(第11図)。 10^{-4} の時には収縮はほとんど認められないから、刺激が弛緩過程を惹起したとも見ることが出来る。しかし 10^{-8} 以上の高濃度になると、過弛緩の深さも減少する傾向を示した。ときには全く回復されないことすら見られた。張力曲線におけるこのような変化は弾性率の減少すなわち静止及び活動張力の低下の原因となり得るであろう。麻酔剤の作用は高濃度では不可逆性であって、プロカインはコカインと比べ作用が著しい。

3. 温度の影響

過弛緩という現象が先行する収縮と無関係に



Fig. 9.

Effect of field strength on the contraction tension and excess relaxation. a: 1 V/cm. b: 2 V/cm. c: 3 V/cm. d: 4 V/cm. e: 5 V/cm. f: 6 V/cm. g: 7 V/cm. h: 8 V/cm. i: 10 V/cm, the time course of the excess relaxation was prolonged. The duration of stimulus 3 sec. The muscle was stimulated in every 3 min. The contraction tension is affected by field strength but the excess relaxation is not.

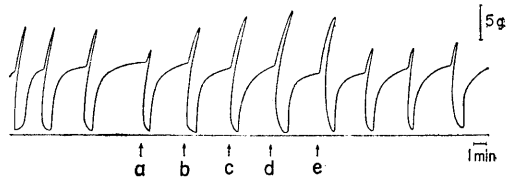


Fig. 10.

Effect of duration of stimulus on the contraction tension and excess relaxation. The duration of ac stimulus was 1 sec in a, 3 sec in b, 5 sec in c, 10 sec in d and 20 sec in e. Others were given for 3 sec. Field strength was 5 V/cm, stimulus-interval was 3 min. The contraction tension was increased by longer stimulus duration, but the excess relaxation was not.

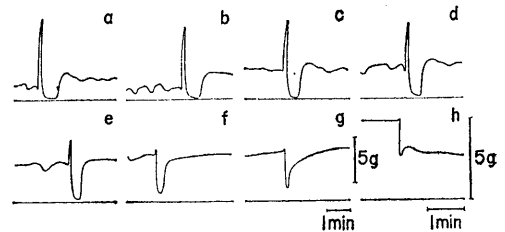


Fig. 11.

Effect of anaesthesia to the contraction tension and excess relaxation. a: control. Procaine was added, as the concentration of 10^{-8} g/ml in b, 10^{-7} g/ml in c, 10^{-6} g/ml in d, 10^{-5} g/ml in e, 5×10^{-5} g/ml in f, 10^{-4} g/ml in g and 10^{-3} g/ml in h. The contraction tension was decreased with the depth of anaesthesia, but no change in excess relaxation was seen.

起こり、膜の活動と必ずしも対応しない点から、代謝速度を変えた場合の態度を調べた。

Krebs 氏液の温度を 37°C から下げると、収縮の大きさは 35 - 30°C 付近にて最大となる。し

かし、それより高温、低温では収縮は小さい。一方、過弛緩の深さは 35°C 以上でも変化がない (第12図)。低温では収縮と同様弛緩も小さくなり、回復は遅れる。

4. 酸素欠乏の影響

外液に対し常時送っている混合ガスの供給を一たん断ち、飽和している酸素を空気を通じることにより減らす。以後、空気の供給も止めて

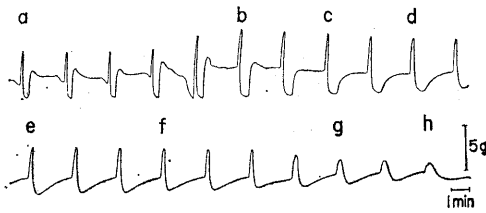


Fig. 12.

Effect of temperature on the contraction tension and excess relaxation. a: 37°C , b: 34°C , c: 31°C , d: 28°C , e: 27°C , f: 26°C , g: 23°C , and h: 20°C . From a to b, the contraction increased but no change was seen in the excess relaxation. Stimulus was 50 c/sec ac. 5 V/cm for 3 sec applied every 2 min.

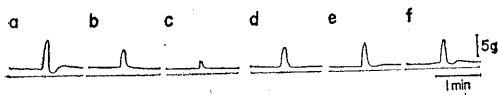


Fig. 13.

Effect of anoxia on the contraction tension and excess relaxation. a: control. Bubbling of O_2 was stopped and, b: 2 min, c: 6 min later. Oxygen was supplied again, d: 4 min, e: 6 min and f: 12 min later. The excess relaxation was more sensitive to anoxia than contraction tension.

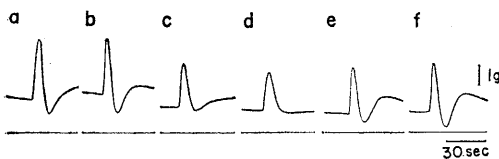


Fig. 14.

Effect of glucose removal on the contraction tension and excess relaxation. a: control, b: 2 min, c: 6 min, d: 14 min after glucose removal. e: 6 min, f: 10 min after exchange back to the Krebs' solution. The excess relaxation was more sensitive to glucose depletion than the contraction tension. Field strength 5 V/cm, duration of stimulus 3 sec and stimulus-interval 2 min.

刺激すると収縮は時間と共に減少して小さくなるが、過弛緩は混合ガスを止めただけで速かに消失した (第13図, b)。しかし、回復の方は混合ガスを再び通気すれば、収縮に先行して現われる。

5. グルコース除去の影響

エネルギー源を断って代謝を抑制するため、外液をグルコースを含まない Krebs 氏液に置換えると、酸素欠乏の場合と同様、収縮の大きさが減少するよりも早期に過弛緩は浅くなり、約 14分の経過で消失した (第14図)。この効果は外液をやや低温 ($35\text{--}30^{\circ}\text{C}$) に保つと出現し易い。

6. アドレナリンの作用

高エネルギー磷酸化合物の生成を促進させるため、 4×10^{-7} のアドレナリンを加えると、直ちに速い弛緩が開始されるが、収縮後の過弛緩より更に深い (第15図, A)。但し、プロカインの場合とは異なり、その作用は数分間持続した後、静止張力は自然に回復される。その外液に、アドレナリンを再び追加すると、繰返して弛緩が起こり自然に回復する。

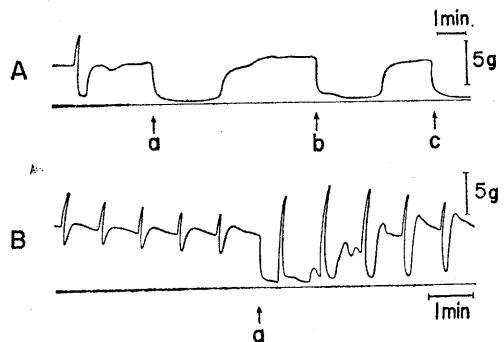


Fig. 15.

Effect of adrenaline on the contraction tension and excess relaxation. A: the relaxation produced by adrenaline $4 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ was added. Few minutes after adding adrenaline, the tension recovered to resting level. b: adrenaline $8 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$, c: $1.6 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ was added repeatedly. B: the contraction by electric stimulus during the relaxation by adrenaline. a: adrenaline $4 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ was added. The contraction during the relaxation by adrenaline was remarkably potentiated. field strength 5 V/cm. duration of stimulus 3 sec. stimulus-interval 3 min.

アドレナリンによる弛緩が最大となった時、電気刺激すると収縮の増大が著明に認められた(第15図, B)。この増強作用は数分持続するが、プロカインによる弛緩の場合、よほど強い電気刺激を与えなければ収縮しないのに比べ対照的である。

以上、低温条件、酸素欠乏及び外液からのグルコース除去などの要因に対し、過弛緩は収縮よりも遙かに鋭敏に影響される物質代謝と密接に結びついた能動的弛緩過程と関連していることが結論される。また、アドレナリンは収縮、弛緩の両過程を特異的に促進する作用があり、コカインやプロカインなどの麻酔剤は収縮過程のみを選択的に抑制することがわかる。

IV. 考 察

切り出してすぐの自発性収縮の大きさ、収縮時間及び周期などが一定しないのは、筋長が生体内における長さの50%あるいはそれ以下に短縮しているため興奮性に変化を来していることが考えられる。しかし、液槽に入れて20-30分も経過するうちに筋は新しい環境になじんで、規則的な収縮、弛緩のリズムを繰返すようになる。初期において、小さな収縮が多いのは興奮の伝播が限られた細胞群に終わってしまうためであり、収縮の大きさが不ぞろいなのは、興奮のひろがる範囲が常に変動するためであろう。これに比べ電気刺激後、自発性収縮の大きさが2-3回増大される観察があるから、収縮は規則性であっても十分同期化された状態とは思われない。自発性収縮の大きさは電気刺激による収縮よりもいつも小さいことから考えて、自発性収縮に参加する平滑筋細胞の数は比較的少ないものと見られる。また、過弛緩と言う現象を考え合わせると、自発性収縮と見える収縮も実は自発性弛緩であるかも知れないという疑念が残るわけである。因みに安定した状態では自発性収縮の後に決して過弛緩が見出されないのである。この点に関してはさらに検討が必要であろう。

自発性収縮の振幅も、刺激による活動張力と

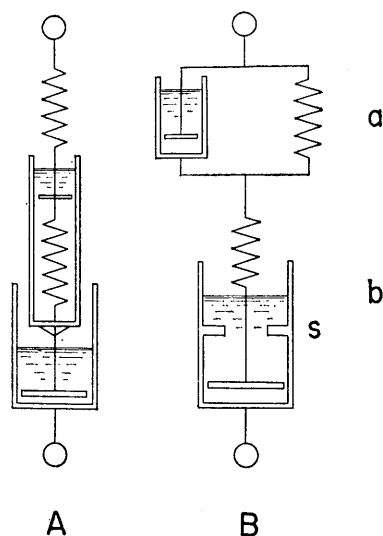


Fig. 16.

Diagram of viscous-elastic model of the smooth muscle. A: Winton's model. B: equivalent model with a stopper. a: Vogt's model. b: Maxwell's model. s: stopper for the vane.

同様、筋長100%において最大を示した。すなわち、生体内での自発性収縮の場合にも、また外来刺激に対し普通とは異なった大きな収縮をする場合にも、常にある程度内容が充満している盲腸にとって、生体内での自然長は都合のよい長さであると思われる。草食動物の盲腸の機能からして、この長さにおいて内容を圧迫、混和して水分その他の物質の吸収を促進する意味で合目的々であろう。

自発性収縮の機序としては、神経節遮断濃度(2×10^{-4})以上のヘキサメトニウム即ち 1.25×10^{-3} を作用させても収縮が止らず、また自律神経遮断濃度(5×10^{-5})以上の 5×10^{-4} コカイン、プロカインなどにより初めて停止したのであるから、収縮は筋原性と考えたのである。しかし、Bülbring⁹⁾によれば、 4×10^{-4} のヘキサメトニウム及び 5×10^{-5} のコカイン、また一例においては 5×10^{-8} のプロカインを結腸紐に作用させてもなおスパイク放電が続いたと言うから、これら薬物による収縮の停止は一応(a)麻酔剤が各細胞の興奮性を低下させ、細胞間の伝播性を減弱せしめた結果、同期した収縮を形成

することが出来なくなったためとも解せられるが、これとは別に (b) プロカインが筋実質の弾性率を減少せしめ、非同期化した収縮の張力発生を激減してしまうこともあわせ考えなくてはならない。プロカインが平滑筋の弾性率を減少せしめる機序については不明である。

プロカインを作用させた静止筋の諸性質は Winton の模型から説明されるが、rheological に分解して見ると、dash-pot と spring とをそれぞれ並列、直列につないだ Vogt 及び Maxwell の模型を組み合わせたものと等価になる (第16図)。

第4図、Aの伸張後の張力時間曲線は血管筋⁴⁾や前足糸牽引筋⁶⁾と同様、結腸紐平滑筋が粘弾性を保有していることを示す。第16図、Bの模型を借りて説明すると、この曲線に見られる初期の張力増大は Maxwell の模型の spring の伸びのためであり、続く張力の減少は同部の dash-pot が上昇して来るため、spring に加わる内部力が減少することによる。この張力減少が非麻酔筋よりも麻酔筋の方に著しいのは、プロカインが spring を伸びやすくして、各筋長について決まる終末状態を変えてしまうからであろう。

真の静止張力筋長関係 (第7図、曲線D) は筋長 100-150% 以内で張力零であるが、これ以上伸張するときは、一旦張力が発生して後の張力は零までもどらなくなる。等価模型で言えば、Maxwell の模型の dash-pot の長さが無限でないことになる。プロカイン筋が示すこの性質は dash-pot の上部に可動翼に対する stopper を設けることによって解決される。

また非麻酔筋を繰返し伸張するとき、第2回以後筋がしめす静止張力は、初回のそれと比べずっと少い。これと類同の所見がカエルの骨格筋²⁰⁾において報告されているが、初回の伸張が筋膜その他の弾性要素に与える歪みが高度であることを示している。

伸張による微細構造の変化として考えなくてはならないのは、先ず弾性に関与している筋膜、一部に細胞内部の弾性要素または細胞間の結合組織などがあり、次に粘性を決めるものと

して細胞、細胞間の結合度および収縮蛋白におけるゾル・ゲル状態の比率などを問題としなければならない。プロカインは筋膜の伸展性を増大するのであろう。また過弛緩の起こる速度が自発性収縮の弛緩より大きいことから、この時相に一致して細胞間の高度なずれ合い若しくは蛋白のゾル化の促進などが起こることが考えられる。

得られた結腸紐の張力筋長関係としては、静止張力、活動時張力がそれぞれ初期長に依存し、また最大活動張力が生体内の自然長において発生することは、その他の多くの骨格筋²⁰⁾²¹⁾、平滑筋¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾において観察されている。しかし、普通の平滑筋と異なる点は、結腸紐の収縮曲線が2相性であり過弛緩をしめすから、張力筋長関係は静止時、収縮時及び過弛緩時について3本の曲線として表わされることが大きな特長と言えらる。

過弛緩に関しては、Bozler²³⁾が切り出したカメの心室、犬の尿管において内圧や発生張力が、収縮後それ以前の値以下に減少する事実を記載している。その成因に関しては収縮前筋線維の一部は軽度の強縮状態にあるためだと述べている。しかし、弛緩時の張力変化と活動電位とを同時描記しつつ検討する必要がある。著者の行なった実験から見て、過弛緩時の最少張力は決して筋が完全に弛緩した状態とは言えない。アドレナリンやコカインを作用させると、筋は更に低い張力を示したからである。このように弛緩状態が唯一のものでなく、同じ筋長についても種々の値をとり得るから、弛緩状態を単に収縮性インプルの抑制されたものと考えるのは早計のように思われる。

このような収縮とは別個の能動的弛緩が行われるという考え方は既に Singh ら²⁴⁾がモルモットの子宮筋、カエルの胃輪状筋などについて指適しているが、著者の観察した事実すなわち、(a) プロカインにより収縮を抑制した場合にも過弛緩は起こり、また (b) 外液からグルコースを除くと、収縮とは無関係に過弛緩は消失し、(c) 酸素欠乏の条件にすると、過弛緩は収縮高

の減少に先行して発生しなくなる。さらに、(d) 収縮と比べ、弛緩の深さは高温にした時でも変わらないなどの事実は、すべてこの機序の存在を支持している。

能動的弛緩の代謝についての知見は少ないが、Krebs 氏液からグルコースを除去すると、結腸紐内の ATP 量がまだ減少しないうちに、クレアチンリン酸が高度に減少する。また酸素欠乏にして18分から30分までの時間内で、ATPは僅かしか減らないのに、クレアチンリン酸は80-50%の減少を示すといわれる²⁵⁾。従って、過弛緩に直接結びついたエネルギー源としてはクレアチンリン酸が有力であろう。

アドレナリンはこの平滑筋に対し強い弛緩作用を現わすが、一方収縮に続いて起こる過弛緩の場合、節後線維末端から遊離される物質と同一かどうかは問題である。更に交感神経を切断した場合、reserpine で処理した筋についての検討が必要である。しかし、 2×10^{-7} のアドレナリンにより結腸紐の phospholylase 活性が130%に増大されること¹⁴⁾やモルモットの子宮筋に対し、1:100,000 アドレナリンが筋長を40%も増大させる時、酸素摂取量を50%も高める事実²⁴⁾などはアドレナリンが収縮と同時に能動的弛緩過程をも促進することを考えさせる。

最後に電気刺激が筋実質を直接興奮せしめ得るかの問題であるが、Csapo¹⁸⁾ はエストロゲン処理したウサギの子宮筋をL型交流電場に置いて刺激し、刺激強度と発生張力との関係を調べた。2 V/cm と 10 V/cm の刺激に対しそれぞれ最大収縮を得、膜電位を零にした場合にも10 V/cm が有効であり、最大値を得ることを証明した。そして、低電圧による収縮は正常の膜の興奮を介するものであり、高電圧による収縮は直接筋実質が電流によって賦活されたためと解釈した。最近、同じ考えから実験を進めてネコの小腸平滑筋¹⁹⁾で同様な結果が発表されている。

しかし、結腸紐においては低電圧及び高電圧刺激に対し極大の収縮を示すいわゆる 2 peaks phenomenon が全体の55%に見られたが、残り

の半数においては電気刺激がその電場強度の違いにより、別々の経路を介して収縮を惹起せしめているという根拠は少いように思われた。膜が完全に脱分極したと考えられる等張 KCl 液中にて、筋がなお刺激に反応し収縮する事実は驚くべきことではあるが、筋実質が電流によって刺激されたとする理由にはならない。

Katz ら²⁶⁾によれば、交流刺激は総和としては脱分極になると言うものの、高電圧にするにしがたい過分極効果を生ずる半サイクルの作用が無視出来なくなるからである。

V. 要 約

切り出したモルモット結腸紐について、Krebs 氏液中における静止時の張力、交流電場刺激時の発生張力及び弛緩を種々の条件下に観察記録した。

1) 全例において自発性収縮が見られ、その振幅は生体長(筋長 100%)にて最大となった。

2) この自発性収縮は 1.25×10^{-3} g/ml のヘキサメトニウム(神経節遮断濃度の約6倍)及び 5×10^{-5} g/ml のコカイン(神経節遮断濃度)を作用させても停止しなかった。しかし、コカインまたはプロカインを 5×10^{-4} g/ml 以上の濃度にするると停止された。

3) プロカインの高濃度(10^{-3} g/ml 以上)を作用させると、筋の弾性率は著明に減少した。

4) 非麻酔筋の張力筋長関係は静止時、収縮時及び過弛緩(電気刺激による収縮後、一時張力が収縮前の静止張力以下に減少する現象)時について3本の曲線で表わされる。また活動張力は生体長において最大を示した。

5) 予めプロカインを作用させ伸張した麻酔筋の静止張力は、過弛緩時の張力より常に少い。予め伸張して後にコカインまたはアドレナリンなどを作用させた場合の静止張力は、筋長150%までは予め麻酔して後伸張した筋の張力にほぼ一致した。

6) 収縮張力は電場強度が増すにしたがい増大する。低電圧刺激(1-6 V/cm)と高電圧刺激(12-15 V/cm)との中間の刺激に対し発生張力が

極小値を示した例は42例中23例であった。しかし、等張 KCl 中でも高電圧で刺激すれば、明らかな収縮が得られた。

7) 電気刺激による収縮とそれに引続いて起こる過弛緩とは種々の条件、たとえば電場強度、刺激時間、麻酔剤、酸素欠乏および外液からのグルコース除去などに対して各々独立に振舞う。従って過弛緩は収縮とは別個な能動的過程と考えられる。

8) アドレナリンは収縮及び能動的弛緩の双方を促進し、プロカイン、コカインなどは収縮のみを選択的に抑制する。

本稿を終わるに当り、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師真島英信教授に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Csapo, A. and M. Goodall (1954) Excitability, length tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status. *J. Physiol.* **126**, 384-394
- 2) Brocklehurst, R. J. (1926) Studies of the physiology of plain muscle. The effect of alteration of initial length on the tension produced on contraction. *J. Physiol.* **61**, 275-281
- 3) Hampel, C. W. (1934) The effect of initial tension and load on the response of the nictitating membrane of the cat. *Am. J. Physiol.* **107**, 717-725
- 4) Speden, R. N. (1960) The effect of initial strip length on the noradrenaline-induced isometric contraction of arterial strips. *J. Physiol.* **154**, 15-25
- 5) Winton, F. R. (1926) The influence of length on the responses of unstriated muscle to electrical and chemical stimulation, and stretching. *J. Physiol.* **61**, 368-382
- 6) Abbott, B. C. and J. Lowy (1958) Mechanical properties of Helix and Mytilus muscle. *J. Physiol.* **141**, 398-407
- 7) Lowy, J. and B. M. Millman (1962) Mechanical properties of smooth muscles of cephalopod molluscs. *J. Physiol.* **160**, 353-363
- 8) Büllbring, E. (1954b) Membrane potentials of smooth muscle fibres of the taenia coli of the guinea-pig. *J. Physiol.* **125**, 302-315
- 9) Büllbring, E. (1955a) Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. *J. Physiol.* **128**, 200-221
- 10) Büllbring, E. (1957a) Changes in configuration of spontaneously discharged spike potentials from smooth muscle of the guinea-pig's taenia coli. The effect of electronic currents and of adrenaline, acetylcholine and histamine. *J. Physiol.* **135**, 412-415
- 11) Büllbring, E. and H. Lüllman (1957) The effect of metabolic inhibitors in the guinea-pig's taenia coli. *J. Physiol.* **136**, 310-323
- 12) Büllbring, E., G. Burnstock and M. E. Holman (1958) Excitation and conduction in the smooth muscle of the isolated taenia coli of the guinea-pig. *J. Physiol.* **142**, 420-437
- 13) Axelsson, J. and E. Büllbring (1961) Metabolic factors affecting the electrical activity of intestinal smooth muscle. *J. Physiol.* **156**, 344-356
- 14) Axelsson, J., E. Bueding and E. Büllbring (1961) The inhibitory action of adrenaline on intestinal smooth muscle in relation to its action on phosphorylase activity. *J. Physiol.* **156**, 357-374
- 15) Feldberg, W. (1951) Effects of ganglion blocking substances of the small intestine. *J. Physiol.* **113**, 483-505
- 16) Feldberg, W. and R. C. Y. Lin (1949) The action of local anaesthetics and D-tubocurarine on the isolated intestine of the rabbit and the guinea-pig. *Brit. J. pharmacol.* **4**, 33-44
- 17) Winton, F. R. (1930) Tonus in mammalian unstriated muscle. *J. Physiol.* **69**, 393-410
- 18) Csapo, A. (1954) A link between models and living muscle. *Nature* **173**, 1019-1021
- 19) Sperelakis, N. (1962) Contraction of depolarized smooth muscle by electric fields. *Am. J. Physiol.* **202**, 731-742
- 20) Buchthal, F. and E. Kaiser (1951) The rheology of the cross striated muscle fiber. *K. danske vidensk. Selsk., Biol. Medd.*, **21**, No. 7
- 21) Ramsey, R. W. and S. F. Street (1940) The isometric length tension diagram of isolated skeletal muscle fibers of the frog. *J. cell. comp. Physiol.* **15**, 11
- 22) Délèze, J. B. (1961) The mechanical properties of the semitendinosus muscle at lengths greater than its in the body. *J. Physiol.* **158**, 154-164
- 23) Bozler, E. (1948) Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles. *Experientia* **4**, 213-218
- 24) Singh, I., S. I. Singh and N. S. Dhalla (1962) Active relaxation of unstriated muscle produced by epinephrine. *Amer. J. Physiol.* **200**, 955-958
- 25) Born, G. V. R. (1956) The relation between the tension and the high-energy phosphate content of smooth muscle. *J. Physiol.* **131**, 704-711
- 26) Katz, B. and C. H. Lou (1947) Transverse stimulation of muscle with alternating current. *J. Physiol.* **106**, 30P

暗黒環境飼育ネズミの生殖器官 613.16:612.61:599.323

Reproductive organs in rats housed in continuous darkness

坂井友吉 (SAKAI-Tomokichi)*

Male rats of Wistar strain, 40 to 45 days old, were divided into the following four groups: normal rats kept in natural light (group C), normal rats kept in complete darkness (group D), blinded rats kept in natural light (group B) and blinded rats kept in complete darkness (group BD). After housing them for 24, 48 and 72 days, changes in their reproductive organs were examined.

1. In rats of groups B, D and BD the weight of prostate and seminal vesicles, which showed histologically a distinct regression of secretory activity, were markedly less, compared with that in group C.

2. In rats of groups B, D and BD, particularly in group D, the weight of testes decreased significantly. Histological examinations of these testes demonstrated an atrophy of the interstitial cells and two types of spermatogenic arrest: (a) cryptorchid-like involution which was mostly observed on the 48th day of experiment in every group, and (b) progressive testicular atrophy similar to that seen after hypophysectomy which was found mostly in group D rats on the 72nd day.

持続的に光を照射して光刺激を増加すると、ネズミの生殖腺の発達成熟が促進することについては既にいくつかの報告がある¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。この場合、下垂体の生殖腺刺激能及び視床下部の神経分泌活動にも変化がみられると云う³⁾⁷⁾⁸⁾。光の生殖腺刺激効果についての研究に比べると、持続性暗黒のごとき光刺激遮断の性腺に及ぼす影響については、未だ充分な知見が得られていないようである。とくに従来の研究は雌ネズミを用いたものが多く、雄ネズミでの実験は少く、しかも必ずしも一定した結果が得られていない。

著者は雄ネズミを用いて、長期間完全暗黒内飼育または両眼球の剔出によって、光の刺激を遮断した際の内分泌活動の変化を種々の面から追求して来た。これらのネズミにおける成長、下垂体抗利尿ホルモン量等の変化については既に報告したが⁹⁾¹⁰⁾、ここには、このような光遮断処置が睾丸および副性器に及ぼす影響について報告する。

実験方法

出生後40-45日、体重100g前後のWistar系雄性シロネズミを、次の4群に分けた。第1群は自然光条件下で飼育し(C群)、第2群は完全暗黒内で飼育した(D群)。第3、4群は共に実験開始の前日、外科的に両眼球を剔出し、1群は自然光条件下で(B群)、他群は完全暗黒内で飼育した(BD群)。眼球剔出法、飼育温度その他の実験条件は前報に述べた通りである⁹⁾¹⁰⁾。

実験開始後、24、48および72日目に、そのままの飼育条件下で対照および実験個体を断頭屠殺した。睾丸は重量測定後 Bouin, Susa または Zenker-formol で固定、Paraffin 法により 5-8 μ の切片とし、Delafield's hematoxylin-eosin, Masson's trichrome または PAS-hematoxylin 染色を行い、組織学的変化を観察した。副性器は Bouin 固定後各器官を分離し、副睾丸、前立腺、貯精嚢、輸精管の Paraffin 切片について Delafield's hematoxylin-eosin 染色を施し、組織学的観察を行った。なお固定アルコール洗滌後、前立腺腹葉および凝固腺を附着せしめたままの貯精嚢について、その重量を torsion balance で測定した。

* 北海道大学医学部第1生理学教室 (伊藤真次教授)

1st Dept. of Physiol., Hokkaido Univ. School of Med.

[昭和37年11月24日受付]

実験結果

1. 副性器の変化

D群およびB, BD 群に共通して認められた変化として, 前立腺, 貯精嚢および凝固腺の顕著な発達抑制があげられる (第1図). これら3

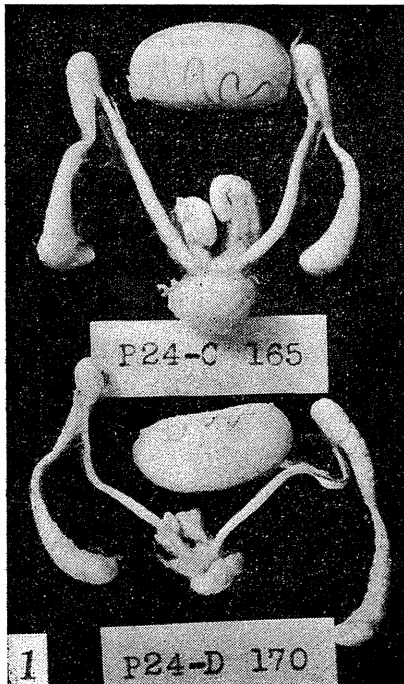


Fig. 1.

Gross appearance of testis and accessory genital organs of a control rat (above) and a rat kept in continuous darkness for 24 days (below).

実験群の貯精嚢 (凝固腺を含む) の平均重量は, 第1表に示めす如く, 飼育24日目に既に著るしく小であり, 前立腺腹葉の平均重量も対照群のそれより明らかに小であった. その後実験日数の経過に伴って, C群のこれらの副性器重量は著明に増加したが, 3実験群の貯精嚢重量はそのような増加をみせず, また前立腺重量は却って減少する傾向を示めた. このような重量変化は, 組織学的にみられたこれら器官の退縮変化とよく一致していた. たとえば, 実験群の前立腺腹葉には, 分泌上皮細胞の縮小, 腺内腔の縮小, 分泌物の減少, 間質の増加が明らかであり, 分泌細胞にみられる明域も実験日数48日以後には不明瞭化しており, あるいは消失していた. 分泌機能低下を示めす同様な組織学的変化は, 貯精嚢および凝固腺にも観察された.

このような変化はB, BD およびD群に共通して認められた. すなわちこれらの3群では, 睾丸の雄性ホルモン分泌能が, C群に比して低下していると推測される. しかし上述の副性器および輸精管にみられた退縮変化の度合は, 最も極端な場合にすら, 去勢ないし下垂体剔除後にみられる状態には達していなかった.

実験開始期 体重 150-200 g のネズミで, 副性器は上記の実験ネズミにおけるよりはるかによく発達しているものにおいても, 48および72日間完全暗黒内に飼育した場合には, 副性器の退縮が明らかに認められた. また, 48日間の完

Table 1. Weights of reproductive organs.

Treatment	No. of rats	Testes (g.)*		Seminal vesicle (mg.)*		Vent. prostate (mg.)*		
		absolute weight	per 100 g. body weight	absolute weight	per 100 g. body weight	absolute weight	per 100 g. body weight	
24 days	C	13	2.37±0.07	1.26±0.03	267.1±21.7	147.6±10.5	128.5±7.4	70.7±4.4
	B	10	2.08±0.18	1.13±0.08	123.5±42.5	93.5±18.0	95.0±17.0	50.2±8.0
	D	12	1.88±0.11	1.23±0.07	78.1±22.8	48.8±13.5	64.6±14.3	40.8±8.2
	BD	10	2.15±0.09	1.27±0.04	94.4±14.7	55.4±8.2	73.6±15.0	43.4±8.8
48 days	C	18	2.92±0.09	1.23±0.04	700.1±37.0	304.8±14.1	248.7±10.3	104.8±5.6
	B	12	1.99±0.15	0.99±0.06	102.4±32.1	49.5±14.4	67.3±15.6	32.7±7.6
	D	17	1.94±0.14	0.96±0.05	112.2±19.5	53.0±6.8	65.1±13.0	30.0±4.8
	BD	13	1.97±0.15	0.96±0.09	80.8±13.9	41.4±6.6	52.3±8.7	26.7±4.6
72 days	C	15	3.12±0.09	1.14±0.05	792.3±62.4	279.1±15.6	288.8±26.0	101.6±7.4
	B	12	1.99±0.12	0.86±0.03	121.0±35.8	53.2±14.5	64.8±14.8	27.3±5.9
	D	16	1.63±0.21	0.77±0.06	80.8±18.0	37.1±5.5	43.5±9.6	19.5±3.3
	BD	13	1.86±0.16	0.84±0.05	99.8±19.7	44.0±7.2	46.2±11.0	20.0±4.0

* Mean±Standard error.

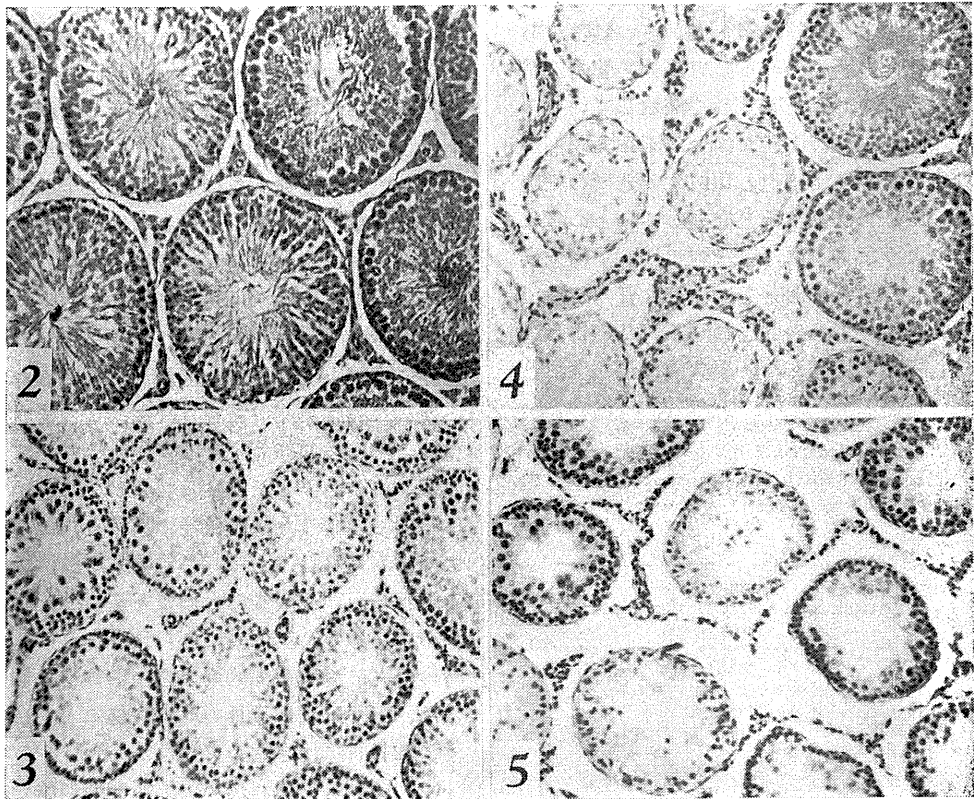
全暗黒内飼育により退縮した副性器が、ネズミを再び自然光条件下にもどして約1ヶ月後には同年令の対照個体のそれと全く差を認めない程度に発達を回復することも確かめられた。

2. 睪丸に対する影響

第1表に示めしたC群の値からわかるように、この群のネズミの睪丸重量は体重増加に伴って上昇する。また一般に体重150gから300gの範囲内では、体重100g当りの睪丸重量はほぼ一定の値を示した。一方実験日数24日のB、BD およびD群の睪丸平均重量は、C群のそれに比して明らかに小であった。しかし100g体重当りの値として比較した場合には、差は認め

られなかった。この時期のB群の睪丸重量が他群のそれに比してやや小であるのは、この群の10個体中2個体の睪丸重量が著るしく小であったことによる。

実験日数48および72日には、B、BDおよびD群の睪丸重量は、いずれもC群のそれに比して明らかに小であった。これらの時期の各群の屠殺時体重と睪丸重量とを比較検討すると、3実験群の睪丸重量は実験日数の延長につれてむしろ減少する傾向にあることを知り得た。この傾向はD群に特に明らかであり、72日目のD群の睪丸重量および体重100gあたりの重量は、それぞれC群の値の52.2%および67.5%にすぎな



- Fig. 2. Testis of a rat of group C killed at the 72nd day of experiment. \times ca. 100.
 Fig. 3. Testis of a rat of group D killed at the same time as above. Note a regressive change of the interstitial cells, shrinkage of the tubules and marked suppression of the spermatogenesis. \times ca. 100.
 Fig. 4. Testis of a rat with spontaneous cryptorchism. \times ca. 100.
 Fig. 5. Testis of a rat of group D killed at the 48th day of experiment, showing a type of spermatogenic dysfunction as observed in cryptorchism. Interstitial tissue is atrophic in this case. \times ca. 100.

かった。

このような辜丸重量の変化は、主として細精管内の細胞の量的変化に起因すると思われる。すなわち重量減少の著明な辜丸では、精子形成がほとんど正常に行われていると思われる場合ですら、細精管径は対照に比して小であった。細精管内の細胞減数は主に次の2つの過程によると考えられる。第1は生殖細胞の細精管内における退化消失である。退化像は厚糸期の初期ないし中期にある第1精母細胞に多くみとめられ、その他の細胞には顕著ではなかった。このような退化的細胞は、遂には崩壊消失するらしく、著るしく薄化した精上皮の精母細胞層内に、多数の空胞が認められる場合もあった。第2は精細胞および精子の精上皮からの剥落である。細精管径の縮小が著るしい場合、管内の精子および精細胞もまた著るしく減数しているのが確められた。このような場合、副辜丸頭部の輸管内に形態的に精細胞と類似する球形の細胞が、単独に、または精子と混在してみとめられた。このような事実は、精細胞の一部が精上皮から剥脱して、精子とともに副辜丸管内に逸出することを示めすものと思われる。このようにして最も極端な場合には、第3図に示めすごと

く、精上皮は著るしく薄くなり、細精管内には成熟精子がほとんど認められなくなっていた。また、このような組織学的変化は、辜丸の同一切断面にみられる細精管内に均一に起っており、下垂体を剔出したネズミの辜丸にみられるものと類似していた。

以上の変化は、実験日数48日以後の各実験群に多かれ少なかれ認められるものであったが、第2表に示めす如く、このような造精機能障碍は、実験日数72日目のD群において特に著るしく、若干の個体にはほとんど正常な辜丸も認められたが、多くの個体には重量の著るしい減少とともに造精機能の顕著な低下を示めす辜丸がみられたことが注目される。

一方若干の実験個体の辜丸には、上述の場合とは異り、細精管の不均一な退縮がみとめられた。すなわち正常な組織像を呈する細精管の間に、退行変化の著るしい細精管がある場合もあり、またほぼ正常から極端な退縮に至るまでの種々の段階の組織像をもつ細精管が混在している場合もあった(第5図)。退縮の著るしい細精管では、精上皮は Sertoli 細胞および極く少数の精原細胞を含むのみであり、また一部の細精管腔には精上皮の急激な崩壊によると思われる不規則な細胞集団が観察された。このような変化は、潜伏性の辜丸に起る変化ときわめてよく類似していた。また実験日数48日のB群の2個体で、このような造精機能の異常が片側の辜丸にのみみられたことは、この異常が潜伏辜丸にみられるものと同質のものであることを示めすものであろう。第2表にみられるように、屠殺時の辜丸に潜伏辜丸的效果を確かめ得た個体の数は、実験日数48日目の3実験群にとくに多く、72日目にはきわめて少なかった。

B, BD およびD群の辜丸の間質組織は、C群のそれに比して減少する傾向がみられた。このような辜丸間質組織の Leydig 細胞は明らかに萎縮していた。間質組織および間質細胞の退縮は、潜伏辜丸状の変化をみせた辜丸にも認められた。すなわち、正常環境に飼育したネズミに偶発的にみられた潜伏辜丸では、細精管の著

Table 2.

Frequency of occurrence of depressed spermatogenesis in the experimental groups on days 24, 48 and 72.

Exp. days	Group	No. of rats examined	Spermatogenesis		
			normal or nearly normal	depressed	severely depressed
24	C	13	13		
	B	10	9	1	
	D	9	9		
	BD	11	10	1	
48	C	18	18		
	B	8	3	4(1)*	1(1)
	D	13	6	5(3)	2(2)
	BD	11	6	3(1)	2(2)
72	C	13	13		
	B	11	11		
	D	14	4	8(1)	2
	BD	14	11	2	1(1)

*: The numbers in parentheses indicate the number of rats with testes showing cryptorchid-like changes in the seminiferous tubules.

るしい縮小に伴う睾丸全体の縮小によって、間質組織は密集して、一見増量したように見え、副性器には退縮変化がないのが普通である(第4図)。しかし実験日数48日の実験群にみられた潜伏睾丸類似の睾丸には、そのようなみかけの増量も常に軽度であり、副性器の退縮は常に著るしかった(第5図)。

3. 飼料摂取量制限の影響

前報で述べた如く¹⁰⁾、この実験に用いた各群の体重増加率はC, B, BD, Dの順に小であった。この体重増加率の減少が摂食量の不足によると云う可能性は、B, BDおよびD群の摂食量がC群のそれより小であることを考えると、全面的に否定することは出来ない。ネズミにおける連続的な摂食量制限が、下垂体の性腺刺激能を減退させ、生殖器官系を退縮させると云う事実¹¹⁾を考慮し、実験群における食餌摂取量の不足が生殖器官にみられた変化の一因である可能性を検討した。すなわち、出生後45-49日のネズミを2群に分ち、1群には食餌を自由に摂取せしめ、他の1群には体重増加率がD群のそれとほぼ一致するよう、同一組成の食餌をC群摂食量のほぼ74%量に制限し、自然光条件下で飼育した。48日目に両群の生殖器官系にみられる変化を観察し、相当する日数および体重のC群およびD群にみられた変化と比較した。結果は第3表に示めた如く、食餌制限群の睾丸重量は正常群と大差なく、造精機能にも何等変化が認められなかった。一方副性器重量は正常群より明らかに小であったが、屠殺時体重のほぼ等しい実験日数21日のC群のそれとはよく近似していた。これに反し、実験日数48日のD群では、屠殺時体重が食餌制限群のそれと同じであ

るにもかかわらず、睾丸および副性器重量は著明に小であった。以上の結果からみて、D群における生殖器官の退縮は摂食量の不足を主因とするものではないと結論出来る。

考 按

雄ネズミの視器にたいする光刺激の遮断が、生殖器官系に抑制的影響を及ぼすことは、Browman²⁾により初めて報告された。同氏は出生直後に両眼球を剔出した雄ネズミについて、貯精囊の発達の抑制および精子形成開始の遅滞があることを観察した。その後Fiske³⁾は雄ネズミを出生後21日から200日以上にわたって暗黒内に連続飼育して、睾丸の造精機能にはほとんど影響がないが、貯精囊の発達が悪いことを認めた。最近Fiske and Greep⁸⁾は、出生後22日から8週間の暗黒内飼育によっても副性器重量は対照と同程度であると報告しているが、Fiske et al.¹²⁾は同様な処理をうけた雄ネズミの若干に前立腺発達の遅滞を認めている。著者の実験においても、暗黒内飼育によって起った変化に個体差のみみられたことは事実である。たとえば、本実験のD群には全体として睾丸の退縮傾向は明らかであったが、実験日数72日においてすら、多くの個体に顕著な造精機能障害が認められる一方、ごく小数の個体には重量においても組織像においても、対照と大差のない睾丸がみられた。しかし副性器の発達遅滞は、実験日数24日に既にB, BD, D群の全個体にみとめられたのであり、実験日数の延長にともない、むしろ退行的な変化をつづけることも観察された。

現在までの報告と著者の実験結果との間にみ

Table 3. Effect of restricted food intake on reproductive organs of rats.

Group	No. of rats	Body wt. (g)	Body wt. gain (g/rat/day)	Food intake (g/rat/day)	Testis wt. (g)	Ventral prostate wt. (mg)	
Chronic underfeeding (48 days)	normal	4	230	2.42	18.7	2.80	265.5
	underfed	4	180	1.45	13.9	2.60	161.0
Group C (48 days)	14	220	2.3	—	2.77	240.0	
Group D (48 days)	12	180	1.5	—	1.71	40.8	
Group C (21 days)	4	175	—	—	2.42	139.5	

られる差異は、あるいは使用したネズミの年齢差によるものかも知れない。しかし著者は実験開始期にかなりよく発達した睾丸および副性器をもつ体重 150-200 g のネズミについても、暗黒内飼育が生殖器官の著明な退縮をもたらすことを確認している。またこの種の実験の結果は暗黒条件が完全であるか否かにより、かなり左右されやすいものと考えられ、この点に関しては前報に述べた¹⁰⁾。著者は暗黒内飼育群の管理一切を完全な暗黒内で行うようとくに留意した。

上述のような副性器の退縮変化は睾丸の雄性ホルモン分泌機能の低下にもとづく二次的なものと考えられる。実験群の睾丸間質細胞の萎縮は、この睾丸内分泌機能の減退をうらづけると同時に、それが下垂体前葉の ICSH 分泌の減少にもとづく変化であることを示唆する。すなわち、長期間にわたる光刺激の欠除はネズミの下垂体からの ICSH 放出を減少させ、それに伴う雄性ホルモン分泌の減少が、副性器の退縮をみちびくものと考えられる。Fiske³⁾は暗黒内に飼育した雄ネズミで FSH 分泌の減少をみているが、LH (ICSH) に関しては、暗黒内飼育雌ネズミにみられるような分泌増加がないと述べているのみである。同氏はまた、このような雄ネズミの副性器の退縮を FSH による LH 効果の増強が減じたためとみなし、LH 分泌減少の結果とは考えていないが、この点は著者の観察と一致しない。

光刺激の遮断が睾丸の造精機能に及ぼす影響には、副性器の場合と異り、個体差が著しいという特徴があった。細精管にみられた変化には2つの型が大別された。第一は潜伏睾丸にみられると同質の、急激かつ不均一な退縮変化である。このような変化が実験日数48日にとくに多くみられた理由は不明であるが、これが睾丸の鼠蹊管ないし腹腔内への転移によるものであること、および雄性ホルモン分泌の減少による陰囊その他睾丸附属構造の萎縮がその転移を促したことは疑のないように思われる。第二は下垂体別出に伴う変化と同様な造精機能低下で

ある。この場合、精上皮の退行はきわめて緩徐な過程をたどり、各細精管に均一にあらわれるもので、組織学的にも潜伏睾丸効果とは全く異質のものであった。この変化は暗黒環境が造精機能に及ぼす影響の主流をなすものであって、造精機能の維持に関与する内分必要因(恐らくは FSH)の実験日数延長に伴う漸減を原因とするものと思われる。下垂体別出ネズミにおける精子形成の維持に、雄性ホルモンあるいは ICSH が有効であるという知見¹³⁾からすれば、上述の ICSH および雄性ホルモンの分泌減少が、このような造精機能低下の一因となる可能性がある。しかしこの仮定は、副性器退縮の推移および度合が造精機能低下のそれと相関しない事実を説明するには不充分と思われる。現在各実験群の下垂体について生殖腺刺激能の変化を検討しているが、この点に関しては十分な結論をくだすに至っていない。

下垂体の生殖腺刺激能の低下を直接の原因とする造精機能低下が、同一な暗黒環境に飼育したにもかかわらず、BD 群に少なく D 群にとくに多かったことは興味ある事実である。同様な不一致が、これらの群の下垂体抗利尿ホルモン含量にも認められたことは前報に述べた通りである⁹⁾。眼球の有無が如何なる機序によって視床下部-下垂体系に影響するかは全く現在のところ不明であるが、今後追求に値する問題の一つと考える。

要 約

生後 40-45 日の Wistar 系雄性シロネズミを対照群 (C)、完全暗黒内飼育群 (D)、両眼球別出群 (B) および両眼球別出完全暗黒内飼育群 (BD) の 4 群に分け、24日、48日および72日間飼育し、これら動物の生殖器官系にみられる変化を観察した。

1. B, BD および D 3 群の前立腺、貯精囊および凝固腺の重量は、いずれの実験日数においても C 群のそれより著明に小であった。

このような副性器重量の変化は、組織学的にみられた退縮性変化とよく一致していた。

2. B, BD およびD群の辜丸重量は、実験日数48日以後において明らかに減少した。この減少は実験日数72日のD群においてとくに著明であった。

3. 辜丸重量の減少に伴って実験群の辜丸間質細胞には明らかな退縮がみとめられた。また若干の実験個体では辜丸細精管に2つの型の変化が認められた。1つは雄性ホルモン欠乏によると思われる潜伏辜丸様の退縮であって、実験日数48日の実験群に多く観察され、他は下垂体性腺刺激能の低下によると思われる種々の程度の造精機能低下であって、実験日数72日のD群でとくに顕著に認められた。

以上の結果から、長期間の光刺激の遮断は、下垂体 ICSH の分泌減少をもたらし、雄性ホルモン分泌の低下と、それによる副性器の退縮をみちびくことは明らかであり、また下垂体 FSH の分泌にも影響を及ぼすものと推測される。

稿を終るにあたり終始御懇篤な御指導を賜わり、また御校閲戴いた恩師伊藤真次教授に深く感謝致します。また組織学的な御指導と御教示を戴いた高橋裕哉理学博士に謝意を表します。

文 献

- 1) Browman, L. G. (1937) Light in its relation to activity and estrous rhythm in the albino rats. *J. Exper. Zool.* **75**, 375
- 2) Browman, L. G. (1940) The effect of optic enucleation on the male albino rat. *Anat. Rec.* **78**, 59
- 3) Fiske, V. M. (1941) Effect of light on sexual maturation, estrous cycles and anterior pituitary of the rat. *Endocrinol.* **29**, 187
- 4) Dempsey, E. W. and H. F. Searles (1943) Environmental modification of certain endocrine phenomena. *Endocrinol.* **32**, 119
- 5) Jöchle, W. (1956) Über die Wirkungen eines in Bildung und Ausschüttung lichtabhängigen Hormons bei Säugern. *Endokrinologie.* **33**, 190
- 6) Bunn, J. P. and J. W. Everett (1957) Ovulation in persistent-estrous rats after electrical stimulation of the brain. *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.* **96**, 369
- 7) Pomerat, G. R. (1942) Cell changes in the pituitary and ovary of the white rat following exposure to constant light or darkness. *Anat. Rec.* **82**, 531
- 8) Fiske, V. M. and R. O. Greep (1959) Neurosecretory activity in rats under conditions of continuous light and darkness. *Endocrinol.* **64**, 175
- 9) 坂井友吉 (1962) 暗黒環境飼育ネズミの下垂体抗利尿ホルモン量 *日本生理誌* **24**, 491
- 10) 坂井友吉 (1963) 暗黒環境飼育ネズミの成長速度並びに臓器重量 *日本生理誌* **25**, 39
- 11) Mulinos, M. and L. Pomerantz (1941) The reproductive organs in malnutrition. *Endocrinol.* **29**, 267
- 12) Fiske, V. M., Bryant, G. K. and J. Putnam (1960) Effect of light on the weight of the pineal in the rat. *Endocrinol.* **66**, 489
- 13) Simpson, M. E. and H. M. Evans (1946) Comparison of the spermatogenic properties of testosterone propionate with those of pituitary ICSH in hypophysectomized 40-day-old male rats. *Endocrinol.* **39**, 281

暗黒環境飼育ネズミの下垂体、睪丸および

松果体 613.16:612.432:612.61:612.49:599.323

Activities of hypophysis, testis and pineal body
in rats housed in continuous darkness

坂井友吉 (SAKAI-Tomokichi)*

Male rats of Wistar strain, 40 to 45 days old and weighing about 100 g., were housed in complete darkness for periods of 24, 48 and 72 days. Changes in the hypophysis, testis and pineal body caused by continuous darkness were observed.

1. In rats kept in darkness the weight of adenohypophysis did not increase at all during the experimental period, while in control rats it increased 41 per cent for the same period of time. At the end of experiment over a 72 day period, adenohypophysial weight expressed in figure per 100 g. body weight was significantly less in rats kept in darkness than in control rats, in which the gland weight per unit body weight was kept constant throughout the period of experiment.

2. In rats kept in darkness testicular weight tended to decrease as the experimental period prolonged. Significant difference was found in the testicular weight between these rats and control ones at the end of experiment lasted for 72 days.

3. No difference was found in the pineal weight between rats in darkness and those in usual lighting.

4. After bilateral castration the weight of hypophysis increased markedly in the control rats, but slightly in rats kept in darkness.

5. After housing rats in darkness for more than 20 days, ^{32}P -uptake of the hypophysis lowered considerably, as compared with the values obtained in the control rats. ^{32}P -uptake of the pineal body increased markedly in rats kept in darkness.

It seems probable that complete darkness may influence pineal activity in rats, and that the change in the pineal may be associated with those in the hypophysis and gonads.

各種光条件の変化に伴って生殖器官に変化が起る事は、かなり古くから知られている。このような変化を起す機序として下垂体機能の変化があげられているが、充分明らかではない¹⁾。また松果体の機能が生殖器官系と深い関連性をもつことが古くから知られている²⁾。最近、雌ネズミの松果体を剔出すると卵巣が肥大するが³⁾、この肥大は松果体抽出物の投与によって阻止されること、更に正常雌ネズミに松果体抽出物を投与すると卵巣重量は減少するが、下垂体剔除動物ではこの効果がみられないことが報告されている⁴⁾。また Fiske et al.⁵⁾はネズミを連続光照射の環境で長期間飼育すると、松果体が有意に軽くなったと報告している。しかし松

果体の生理的な作用については、未だ不明の点が多に多いようである。

著者はさきに光刺戟の遮断によって、下垂体抗利尿ホルモン量、成長並びに臓器重量、生殖器官系に変化を来たすことについて報告した⁶⁾⁷⁾⁸⁾、そのうちとくに著明な変化の一つとして、生殖器官系の退縮が認められた。このような生殖器官系の変化に松果体が何等かの役割を演じているかもしれない。

光を遮断した状態のネズミの下垂体および松果体の機能がどうなっているかは非常に興味ある問題と考えられるので、この点を明らかにする目的で本実験を行った。

実験方法

実験にはすべて出生後 40-45 日、体重 100 g 前後の Wistar 系雄性シロネズミを用いた。こ

* 北海道大学医学部第 1 生理学教室(伊藤真次教授)
1st Dept. of Physiol., Hokkaido Univ. School of Med.
〔昭和 37 年 11 月 24 日受付〕

れら実験動物を対照群 (C), 眼球剔出対照群 (B), 暗黒内飼育群 (D) および眼球剔出暗黒内飼育群 (BD) に分け, 20°C 恒温箱中で飼育し, 水および飼料 (北大理学部製固形飼料) を任意に摂取せしめた. D および BD 群の飼育処理は一切, 完全暗黒内で行った.

既報の実験期間と同様24日, 48日および72日間飼育したCおよびD群の動物を, そのままの飼育条件下で断頭致死せしめ, 松果体, 下垂体前葉および辜丸をとり出し, 周囲に附着する血液を濾紙でぬぐい去って後秤量した. 松果体の重量測定には microtorsion balance を用いた.

辜丸の剔出は, Nembutal 麻酔の下で陰嚢に小皮切を加え, 漿膜に約5mmの切開を加えて辜丸を圧出し, 副辜丸と辜丸の間を鈍性に剝離し, 血管結紮後辜丸を剔除, scrotal attachment を切断し, 鼠蹊管の部分を漿膜と共に縫縮後, 消毒, 皮膚を連続縫合した. 術後24時間は1%動物用 Aureomycin 水を与えた. この両側辜丸剔出ネズミを, 対照状態 (Cast-C) と完全暗黒内 (Cast-D) に40-45日間飼育し, その下垂体重量を測定した.

^{32}P の投与は, C, B, D および BD 群の動物を14-15時間絶食させ, そのままの飼育光条件下で体重100g当り100 μC の ^{32}P (0.1 cc) 生理食塩水を腹腔内に注射し, 6時間後 ether 麻酔の下で, 肝静脈より採血致死せしめ, 松果体および下垂体をとり出し, 附着した血液を濾紙でぬぐい去った後, 濾紙を敷いた試料皿にのせ, 2規定 NaOH 1 cc を加えて溶解, 赤外線ランプの下で乾燥後, G. M. counter を用いて

距離1cmでc.p.m.を測定した. ^{32}P の入手期日の関係上, 動物の飼育期間を21-30日, 31-60日, 61-72日と3区分した.

実 験 結 果

1. 下垂体前葉および松果体重量

下垂体前葉の平均重量は, 第1表に示めすように, 実験24日目ではC, D群の間に差を認めなかった. その後実験日数の経過と共に, C群の下垂体はその重量を増してゆくが, D群ではそのような重量増加は全くみられなかった. 前報で述べたように⁷⁾, D群の体重増加率がC群のそれに比して小であることを考慮して, 下垂体前葉重量を体重100g当りの重量に換算して比較した. C群の体重100g当りの下垂体前葉重量は, いずれの実験日数においてもほぼ一定した値を示めすのに反して, D群のそれは実験72日目においてとくに小であり, C群との間に明らかな差がみられた ($P < 0.01$). 一方辜丸の重量についても, これときわめて類似した変化が観察された. すなわちD群の辜丸平均重量は, 実験24日目にはC群との間に差がなかったが, その後はC群にみられるような重量増加をみせず, かえって減少を示めた. また体重100g当りの辜丸重量も, 実験72日目においてC群に比しとくに小であった ($P < 0.001$).

松果体重量では, いずれの実験日数においてもCとDとの間に有意の差はなく, 実験日数の経過に伴う重量変化も認められなかった. しかし体重100g当りの松果体重量を比較すると, 実験日数48日および72日でD群が有意に増加し

Table 1.

The weight of pineal body, anterior pituitary and testes in rats housed in continuous darkness.

Treatment	No. of rats	Body weight* at sacrifice	Pineal body, mg.*		Anterior pituitary, mg.*		Testes, g.*		
			absolute weight	per 100 g. body weight	absolute weight	per 100 g. body weight	absolute weight	per 100 g. body weight	
24 Days	C	7	211±8.6	0.91±0.07	0.438±0.040	4.8±0.20	2.26±0.08	2.7±0.11	1.28±0.05
	D	8	196±9.2	0.90±0.06	0.466±0.042	4.7±0.26	2.40±0.11	2.7±0.12	1.36±0.01
48 Days	C	6	278±17.7	0.86±0.10	0.310±0.033	6.5±0.39	2.38±0.14	3.0±0.20	1.09±0.07
	D	5	218±15.7	0.84±0.08	0.385±0.033	4.9±0.24	2.25±0.11	2.4±0.17	1.12±0.08
72 Days	C	13	284±13.8	0.89±0.04	0.322±0.022	6.7±0.30	2.39±0.09	3.1±0.07	1.11±0.06
	D	13	227±8.3	0.87±0.04	0.384±0.019	4.7±0.21	2.08±0.06	1.9±0.12	0.82±0.04

* Mean±Standard error.

ていた ($P < 0.05$) が、この群の平均体重がC群に比して小であることを考慮すると、CとD両群の間で松果体重量には差がないと考えることが妥当であろう。

2. 両側睪丸剔出ネズミの下垂体重量

両側睪丸を剔出したネズミを対照状態と完全暗黒内に40-45日間飼育すると、第2表に示めすように、Cast-C群の下垂体重量は、平行して同期間飼育したC群のそれよりも著明に ($P < 0.05$) に増加した。一方 Cast-D群の下垂体重量も、平行して同期間飼育したD群に比して大であった ($P < 0.01$) が、Cast-C群のそれよりは明らかに小であった ($P < 0.05$)。

3. 下垂体および松果体の ^{32}P 摂取

下垂体の ^{32}P 摂取は、第3表に示めしたように、C群においては実験期間60日までに有意の変化がみられなかったが、61日以後の下垂体 ^{32}P 摂取は、それ以前の値よりも上昇がみとめられ

た。D群の下垂体 ^{32}P 摂取をC群のそれと比較すると、実験期間21-30日で既にCの67.1%、31-60日で70.6%、61-72日で64.2%と、いずれの実験期間においても著明な低下がみとめられた。BとBD両群の間には、いずれの実験期間においても差はなく、C群とこれら両群を比較すると31日以後で低下が認められた。D群とB、BD両群を比較すると、実験期間21-30日においてD群の低下がみられた ($P < 0.01$) が、31日以後ではこれら3群の間には統計的に有意の差は認められなかった。しかしD群で最も低い傾向は常に存在した。

松果体の ^{32}P 摂取も (第3表) C群では実験期間の経過に伴って、それ程著明な変化を示めさなかった。BとBD両群の間には、いずれの実験期間においても差を認めず、これら両群とC群の間にも著明な差はみとめなかった。しかしD群の松果体 ^{32}P 摂取は、いずれの実験期間

においても他の3群に比し、明らかな上昇が認められ、暗黒内飼育21-30日でC群の143.7%、31-60日で153.1%、61-72日には169.2%と著明な増加をみせた。

考 按

両眼球の剔出または暗黒内長期飼育によって、ネズミの生殖器官系の発達が抑制され、同時に下垂体重量が減少することは、Browman⁹⁾ および Fiske¹⁰⁾ により報告せられている。著者の実験においても、完全暗黒内飼育ネズミでは、前報にのべた如く生殖器官の退縮がみとめられ⁸⁾、また下垂体重量も対照動物のそれと比較して明らかに小であって、この点においては上記報告者の知見と全く一致する。

既報の如く⁷⁾、暗黒内に飼育

Table 2.

The weight of pituitary gland and testes in castrated rats housed in continuous darkness for 40 to 45 days.

Treatment	No. of rats	Pituitary weight mg.*		Testes weight g.*	
		absolute weight	per 100 g. body weight	absolute weight	per 100 g. body weight
C	5	7.8±0.73	3.12±0.08	3.0±0.13	1.19±0.10
Cast-C	5	11.0±0.94	4.94±0.49		
D	5	6.1±0.44	3.06±0.10	2.3±0.26	1.19±0.16
Cast-D	5	8.9±0.06	4.41±0.10		

* Mean±Standard error.

Table 3.

^{32}P -uptake of pituitary gland and pineal body in rats housed in continuous darkness.

Treatment	No. of rats	Pituitary*	Pineal*
21	C	8	48±3.2
}	B	7	55±2.6
	D	8	69±4.1
30	D	8	69±4.1
Days	BD	7	53±2.2
31	C	11	49±4.1
}	B	7	59±6.6
	D	9	75±6.0
60	D	9	75±6.0
Days	BD	10	61±5.6
61	C	10	59±5.0
}	B	6	63±9.0
	D	10	100±9.8
72	D	10	100±9.8
Days	BD	8	60±6.6

* Mean±Standard error.

したネズミは、対照光条件下に飼育したものに比して体重増加率が小である。このような場合器官重量の比較は、動物の体重増加に伴う各器官の重量変化の推移を考慮する必要がある。本実験の日数範囲では、C群の下垂体および睪丸の重量は体重 100 g 当り、ほぼ一定の値を示めしたが、このようにして比較すると、D群の下垂体重量がC群のそれと比較して有意に小であるのは、実験日数72日においてのみであった。睪丸重量についても同様に、72日目においてのみD群で著明な減少がみられた。このことは、暗黒内飼育ネズミの下垂体では生殖腺刺激ホルモン、特にFSHが減少するというFiske¹⁰⁾の報告とてらし合わせて興味がある。

しかし器官の重量変化から直接その機能を云々出来ないのは当然である。著者は下垂体機能を知るための一つの指標として³²P摂取をみたのであるが、本実験において、実験日数24日および48日のC群とD群との下垂体重量には差がなかったにもかかわらず、D群における下垂体³²P摂取量は、実験期間21-30日より既に低下が認められた。この結果はさきに報告した下垂体抗利尿ホルモン量⁶⁾や副性器重量⁸⁾が、暗黒内飼育24日から既にC群に比べて著明に低下していたこととほぼ平行している。いずれにもせよ、下垂体の少くとも一部機能の低下が、暗黒内飼育24日で既に現われているといえよう。更に両側睪丸別出によって起る下垂体重量の変化が、暗黒内飼育(Cast-D)群では対照(Cast-C)群に比して明らかに小さいことも、暗黒内飼育が下垂体機能を低下させるという考え方を支持するものといえよう。またCast-D群の下垂体とD群のそれとを比較して、前者が有意に重量を増していることは、暗黒内飼育ネズミにおいても、下垂体に feed back mechanism が存在することを示唆していると考えられる。

環境光条件の変化が、ネズミの松果体に及ぼす影響について、最近 2, 3 の報告があるが、これは主として雌ネズミを使用し、連続光照射の効果を観察したものである。雄ネズミの松果体に及ぼす持続暗黒の影響については、Fiske et

al.⁵⁾が出生後22日の雌雄ネズミを、連続光照射、対照状態、連続暗黒に 6-25 週間飼育したものについて報告しているのみである。それによると連続光照射群の松果体は他の2群より軽くなるが、連続暗黒群の松果体重量は、対照群のそれとの間に差がなかったという。この結果は著者の得た実験結果とほぼ一致している。一方松果体と下垂体との間に機能的な関連があるという報告もある。Reiss et al.¹¹⁾は正常および下垂体別出ネズミを用いて松果体の³²P摂取量を比較し、松果体の³²P摂取が単位重量について比較すると体中で最も高いというBorell and Öström¹²⁾の報告をたしかめ、下垂体別出によってネズミの松果体³²P摂取が高まり、下垂体別出動物に下垂体抽出物を投与すると、松果体の高かった³²P摂取が正常値に復帰することを報告しており、下垂体は松果体の活動性に対して、阻止的な作用を及ぼしていると推定した。最近 Wurtman et al.³⁾は松果体別除で下垂体が大きくなること、松果体抽出物投与で下垂体が小さくなることを示めた。さらに彼等は⁴⁾雌ネズミを用いて松果体別出が卵巣の重量増加のみを起すのに反して、正常のネズミを連続光照射した場合は、卵巣と子宮の重量増加が起り、この動物に松果体抽出物を投与すると、卵巣の重量は減少したが、子宮重量には影響がなかったことから、Gonadotropin に及ぼす松果体の影響は FSH 分泌だけであるのに対し、連続光照射は FSH 及び LH の両方の分泌に影響するのではないかと考えている。また Moszkowska¹³⁾は未成熟ネズミの卵巣に、成熟雄ネズミの下垂体前葉を移植すると、性早熟が起るが、松果体を同時に移植するとこの現象がみられなくなる事、更に¹⁴⁾下垂体前葉を松果体と共に incubate すると、下垂体前葉だけを incubate したものよりはるかに GTH 効果が低下することを報告している。このような結果からみて、松果体と下垂体、そして性腺との間に何らかの機能的な関連性があることは、ほぼ確かなことと思われる。著者の得た実験結果から、松果体重量にはその機能的変化を推定させる知見は得られな

ったが、松果体の³²P摂取が暗黒内飼育ネズミで明らかに上昇していた。このことは光を遮断した状態におかれたネズミの内分泌機能に変化を起す原因の一つとして松果体が何らかの役割を演じていることを推定させる。そしてこの暗黒内飼育ネズミの松果体³²P摂取量の増加は、その経過および度合において、下垂体³²P摂取量の低下と密接な関連を有するようと思われる。松果体にみられたこのような変化の意義については、現在のところ詳細に考按をめぐらすことは出来ないが、完全暗黒環境は直接または間接に松果体機能に何らかの影響を及ぼすものであり、この変化は下垂体-性腺系の変化と深い関連性を有するものと考えられる。

既に報告した下垂体抗利尿ホルモン量、成長、精子形成障碍の度合等において^{67,8)}、眼球を剔出した群(B, BD)と、正常眼ネズミを完全暗黒内に飼育したD群との間に相違を認めたのであるが、本実験の松果体および下垂体の³²P摂取においてもまた、両群の間で相違が認められた。このような相違を示めず機序は現在のところ不明であって、向後の研究にまきたい。

要 約

生後40-45日のWistar系雄性シロネズミを、長期間にわたり完全暗黒内に飼育し、下垂体、辜丸および松果体の変化を観察して次の結果を得た。

1) 暗黒内飼育ネズミの下垂体前葉重量は、対照群のそれと異り、日数の経過に伴う重量増加をみせなかった。体重100g当りの下垂体前葉重量は、対照群ではほぼ一定した値を示めしたが、この値と暗黒内飼育群のそれとを比較すると、実験日数72日で有意に低下していた。

2) 暗黒内飼育群の平均辜丸重量には、下垂体前葉変化にみられたと極めて類似した重量変化があった。

3) 松果体重量では、いずれの実験日数においても、対照群と暗黒内飼育群との間に差はなく、日数の経過に伴う重量変化も認められな

った。

4) 両側辜丸剔出ネズミの下垂体重量は、対照群のそれよりも著明に増加した。また両側辜丸剔出群を暗黒内に飼育した場合にも、暗黒内飼育群より著明に増量したが、両側辜丸を剔出し対照状態に飼育した群のそれよりは明らかに低下していた。

5) 暗黒内飼育群の下垂体³²P摂取は、対照群に比し、いずれの実験期間においても著明な低下が認められた。

6) 暗黒内飼育群の松果体³²P摂取は、いずれの実験期間においても対照群のそれに比して著るしく高い値が得られた。

以上の結果および既報の結果とを考按して、完全暗黒環境は直接または間接に松果体機能に何らかの影響を及ぼすものであり、この変化は下垂体-性腺系の変化と深い関連性を有するものと推測される。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜った恩師伊藤真次教授に深く感謝し、また種々御協力を頂いた高橋裕哉理学博士に謝意を表します。

文 献

- 1) Harris, G. W. (1948) Neural control of the pituitary gland. *Physiol. Rev.* **28**, 139
- 2) Kitay, J. I. and M. D. Altschule (1954) The pineal gland. Harvard University Press, Cambridge
- 3) Wurtman, R. J., M. D. Altschule and U. Holmgren (1959) Effects of pinealectomy and of a bovine pineal extract in rats. *Am. J. Physiol.* **197**, 108
- 4) Wurtman, R. J., W. Roth, M. D. Altschule and J. J. Wurtman (1961) Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats. *Acta Endocrinol.* **36**, 617
- 5) Fiske, V. M., G. K. Bryant and J. Putnam (1960) Effect of light on the weight of the pineal in the rat. *Endocrinol.* **66**, 489
- 6) 坂井友吉 (1962) 暗黒環境飼育ネズミの下垂体抗利尿ホルモン量 *日本生理誌* **24**, 491
- 7) 坂井友吉 (1963) 暗黒環境飼育ネズミの成長速度並びに臓器重量 *日本生理誌* **25**, 39
- 8) 坂井友吉 (1963) 暗黒環境飼育ネズミの生殖器官

- 日本生理誌 **25**, 133
- 9) Browman, L. G. (1940) The effect of optic enucleation on the male albino rat. *Anat. Rec.* **78**, 59
- 10) Fiske, V. M. (1941) Effect of light on sexual maturation, estrous cycles and anterior pituitary of the rat. *Endocrinol.* **29**, 187
- 11) Reiss, M., F. E. Badrick and J. H. Halkerston (1949) The influence of the pituitary on phosphorous metabolism of brain. *Biochem. J.* **44**, 257
- 12) Borell, U. and A. Örström (1947) The turnover of phosphate in the pineal body compared with that in other parts of the brain. *Biochem. J.* **41**, 398
- 13) Moszkowska, A. (1958) Mise en évidence, par les greffes sur l'ovaire de la Ratte impubère, de l'antagonisme épiphyso-hypophysaire. *C. R. Acad. Sci.* **246**, 3685
- 14) Moszkowska, A. (1958) Étude in vitro du rôle de l'épiphyse dans l'excrétion d'hormones gonadotropes hypophysaires. *C. R. Acad. Sci.* **247**, 1659

N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) の

血圧, 呼吸, 胃運動性, 唾液分泌に対する作用について

て 612. 14+612. 2+612. 327+612. 313. 3]: 612. 014. 469

Effect of N-trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) on blood pressure, respiration, gastric motility and salivary secretion of some mammals

白石 武昌・白田 貞夫・江原 貞博
(SHIRAISHI-Takemasa · USUDA-Sadao · EBARA-Sadahiro)*

Rabbits, cats and dogs were used as experimental animals. GABA-methylester, N-methyl-GABA-methylester, N-dimethyl-GABA-methylester, N-trimethyl-GABA-methylester, ACh, Methacholine and Carnitine were applied systemically and their actions on blood pressure, gastric motility and salivary secretion were compared each with other.

The cholinergic actions, such as gastric tonus increasing and saliva secreting action, of N-trimethyl-GABA-methylester were most excellent among them.

N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) の Cholinergic action に就いては、別報でその概要を記載した¹⁾。本論文に於いては、この物質の静脈内注射による血圧, 呼吸, 胃運動性, 唾液分泌に対する作用に就いて検討した。

実験方法

実験には家兎, 猫, 犬を使用した。血圧は総頸動脈に於いて水銀マンオメーターで測定した。呼吸は気管カニューレを Maréy のタンブールに連結して記録した。胃運動性は Balloon 法によって観測した。唾液分泌は顎下腺排泄管にカニューレを挿入, 分泌する唾液を電氣的滴数計で算定した。

試験物質は全て静脈注射によって投与した。試験物質としては、 γ -Aminobutyryl-methylester (GABA-ME), N-Methyl- γ -aminobutyryl-methylester (M-GABA-ME), N-Dimethyl-aminobutyryl-methylester (D-GABA-ME), N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (T-GABA-ME), Bethanecol, Carnitine を用いた。

* 東京医科大学第1生理学教室 (久保盛徳教授)

1st Dept. of Physiol., Tokyo Med. College

[昭和37年11月13日受付]

実験成績

家兎, 猫, 犬に於て, GABA-ME, M-GABA-ME, D-GABA-ME, T-GABA-ME は, 血圧低下を生じた。併し, その作用は前二者は弱く, D-GABA-MEではかなり強く, T-GABA-MEになると著しく強くなる。これらの物質の家兎に於ける血圧低下作用に就いては既に報告した²⁾。また猫に就いては別に報告する予定である³⁾。

犬に於ても, 家兎, 猫と同様で, GABA-ME は 数百 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で明瞭な一過性の血圧低下作用を示し, M-GABA-ME はこれより幾分作用が弱い程度であった。D-GABA-ME では数十 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で同様な血圧低下が認められ, T-GABA-ME になると, 数 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で充分であった。T-GABA-ME, ACh, Bethanecol はほぼ同程度の血圧低下作用を示した。

犬の血圧に対する GABA-ME, D-GABA-ME の作用で特徴的なのは, 一過性の血圧低下に続き, ゆっくりした経過の血圧上昇が, しばしば認められる事であった。

呼吸に対するこれらの物質の作用に就いては特に記載すべきものはなかった。

3匹の猫を使用し, 胃運動性, 唾液分泌にたいする試験物質の作用を検討した. 猫の場合はD-Tubocurarineで不動にした標本で, 人工呼吸

下で実験を行った (第1表, 第2表). 精密な量的比較は行わなかったが, GABA-ME, M-GABA-ME に弱いながら, 胃筋緊張昂進, 唾液分泌促進の作用が認められ, この作用は D-GABA-ME ではかなり強く, T-GABA-MEでは極めて強力なものとなる. この T-GABA-

Table 1.

Effect on the gastric motility of a Cat (2.3 kg).

Compound	Injected dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Motility of the pyloric region	
GABA-ME	21700	Tonus increase.	Increase in periodic movement
D-GABA-ME	4350	Tonus increase.	Increase in periodic movement
T-GABA-ME	27.1	Tonus increase.	Increase in periodic movement
ACh	27.1	(-)	(-)
β -Methyl-ACh	27.1	(-)	(-)
Bethanecol	27.1	(-)	(-)
Carnitine	21700	(-)	(-)

Table 2.

Effect on the salivary secretion of a Cat (2.9 kg).

Compound	Injected dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Volume of saliva secreted from the submaxillary gland
GABA-ME	1700	7 drops
D-GABA-ME	1700	20 drops
T-GABA-ME	17	19 drops
Carnitine	1700	0 drops

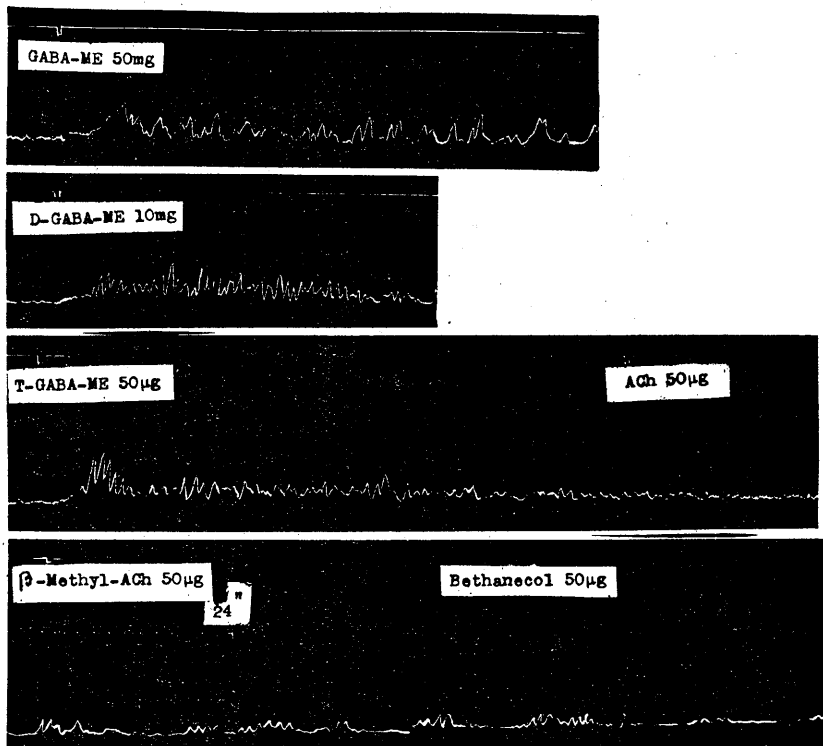


Fig. 1.

Effect of GABA-methylester (GABA-ME), Dimethyl-GABA-methylester (D-GABA-ME), Trimethyl-GABA-methylester (T-GABA-ME), ACh, Methacholine (β -Methyl-ACh) and Bethanecol on the gastric motility.

Cat (2.3 kg) under curarization. GABA-ME-50 mg, D-GABA-ME-10 mg, T-GABA ME-50 μg , ACh-50 μg , β -Methyl-ACh-50 μg and Bethanecol-50 μg were respectively injected intravenously.

ME の作用は, Methacholine, Bethanecol に優るものがあつた. ACh の静注では, かかる作用は認められなかつた (第 1 図).

犬に於ては, Pentobarbital 等の麻醉下で血圧, 胃運動, 唾液分泌を同時記録によって比較した. 測定法の感度が異なるので, 量的に精確には分らないが, 上述の Methylesters の血圧に対する閾量が多少低いように思われる. 併し, 胃筋緊張昂進, 周期運動促進, 唾液分泌等の作用は, 血圧低下作用より少し遅れて発現するが,

持続時間は血圧低下作用に比較にならない程長い. 血圧低下作用は 1 分とは続かないが, 胃, 唾液分泌に対する作用は, 数分から数十分も続いた.

GABA-ME, M-GABA-ME の胃, 唾液分泌に対する作用は弱いもので数 mg/kg で明らかに認められる程度であつたが, D-GABA-ME は数十 μ g/kg で認められ, T-GABA-ME では数 μ g/kg で充分であつた. 恐らく, T-GABA-ME の消化器系統に対する作用は D-GABA-

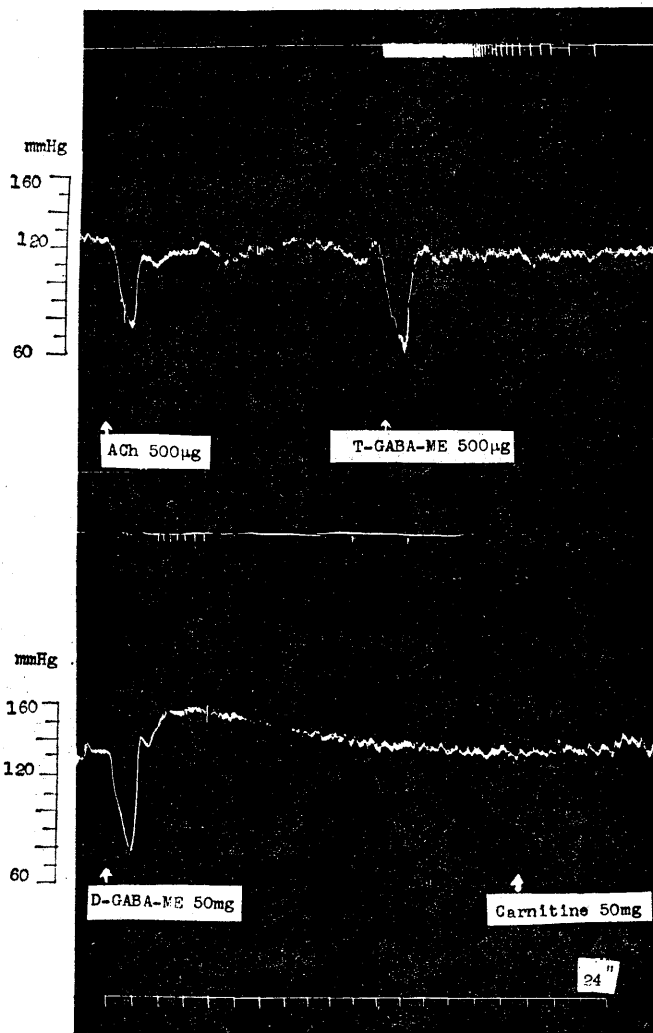


Fig. 2.

Effect of ACh (500 μ g), T-GABA-ME (500 μ g), D-GABA-ME (50 mg) and Carnitin(50 mg) on blood pressure and salivary secretion. Dog (14 kg) under anesthesia.

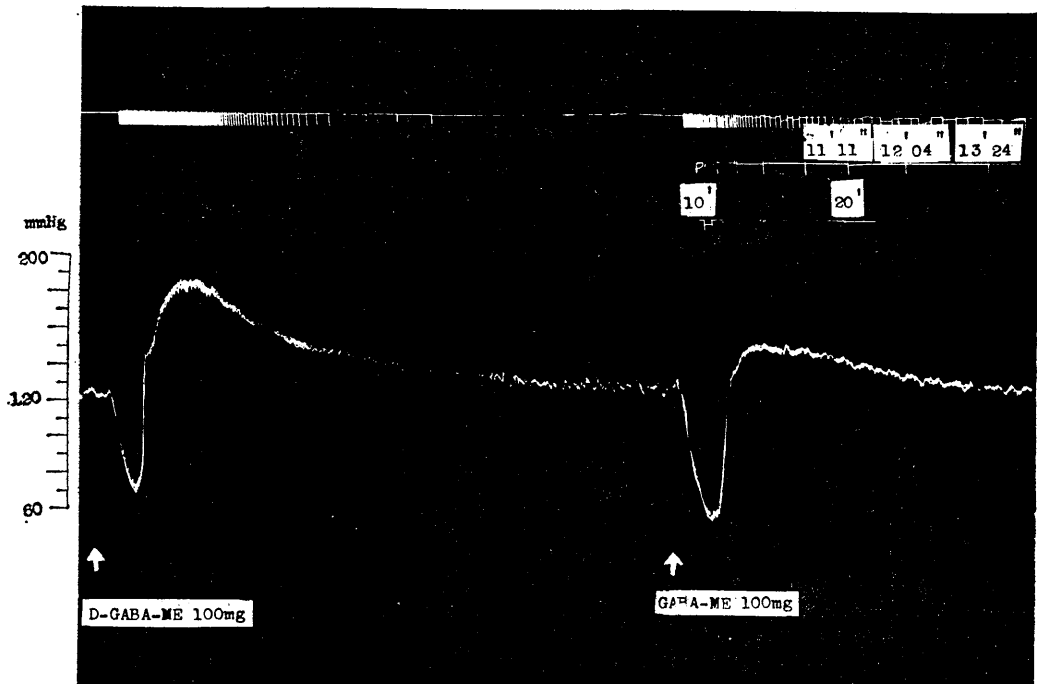


Fig. 3.

Effect of D-GABA-ME (100 mg) and GABA-ME (100 mg) on blood pressure and salivary secretion.

Dog (14 kg) under barbiturate anesthesia.

ME より百倍程度強いことは疑いない様に思われる。

T-GABA-ME と Bethanecol の胃, 唾液分泌に対する作用強度の比較は, 実用的な観点からも興味があった。両者には著しい差はないが, T-GABA-ME の方が, 犬に於ても作用が強い事は疑いない。

第2図, 第3図は, 同一標本に於て, 各物質の血圧と唾液分泌に対する作用を比較した実験成績である。

考 察

Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylesterが Cholinergic action を示すことは既に報告された¹⁾。T-GABA-ME を静注することにより胃, 唾液腺等に対する著明な Cholinergic action が認められ, AChにはこのようなことのないのは前者が血中の Cholinesterase の作用を受け難い事を示すものと解される。

GABA-ME, D-GABA-ME 等を幾分多く投与すると, 血圧上昇作用をしめす機序に就いては, 分析しなかったが, 一種の Nicotine 作用であろう。血圧低下作用は心-血管系に作用して生じ, 血圧上昇はこれらが血中 Cholinesterase の作用を受け難いので, 漸次自律神経節に侵入する結果と解される。

以上の理解が正しいとすれば, GABA の Reversed Carboxyl Compounds も AChの Reversed Carboxyl Compounds 同様 Cholinesterase 作用を受け難いものと考えてよい⁴⁾。

総 括

家兎, 猫, 犬を使用して, GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-methylester, N-Dimethyl-GABA-methylester, N-Trimethyl-GABA-methylester, ACh, Methacholine, Bethanecol, Carnitine等の作用を比較検討した。

1. GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-

methylester, N-Dimethyl-GABA-methylester, N-Trimethyl-GABA-methylester は, 血圧低下, 胃緊張昂進, 唾液分泌促進等の Cholinesterase に 特 異 性 コリン性薬物に共通の作用を示した。併し, ACh には唾液分泌, 胃緊張昂進作用は認められず, Carnitine には血圧低下, 胃緊張昂進, 唾液分泌等の作用を認めなかった。

2. GABA の Esters の コリン様作用は, GABA-Methylester と N-Methyl-GABA-methylester では軽度で, Dimethyl-GABA-methylester ではかなり強く, Trimethyl-GABA-methylester では著明であった。

3. GABA-Methylester, Methyl-GABA-methylester, Dimethyl-GABA-methylester は, 大量投与の場合は, 犬に於て, 血圧に対して, 一過性の Muscarine 様作用を示す外, 経過の長い Nicotine 様作用も示した。

4. Trimethyl-GABA-methylester の血圧低

下作用は犬に於ては ACh の作用に匹敵し, 胃, 唾液腺に対する作用は犬, 猫に於て Bethanecol に優る。

本研究は高橋日出彦助教授の指導の下に行なわれた。本研究中の指導助言に対して深く感謝する。

文 献

- 1) 高橋日出彦・外; N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) の Cholinergic action に就いて (原稿準備中)
- 2) Takahashi, H., et al. (1962) Relationship between the hypotensive activity and chemical structure of γ -aminobutyric acid in the rabbit. *Jap. J. Physiol.* **12**, 97-105
- 3) Takahashi, H., et al.; Effects of derivatives of γ -aminobutyric acid on blood pressure of the cat (In preparation)
- 4) Bass, B. WM., F. W. Schueler, R. M. Featherstone and E. G. Gross (1950) Preliminary studies on the "reversed carboxyl" analogue of acetylcholine. *J. Pharmacol. exper. Therap.* **100**, 465-481

L-アスパラギン酸 K 及び Mg 塩の血中 NH₃, 酸素の消費並に

低圧に及ぼす作用 612.126:612.015.3:616.001.12

Effect of potassium and magnesium salts of l-aspartic acid on blood ammonia levels, oxygen consumption and tolerance time in hypoxia

中 村 治 雄 (NAKAMURA-Haruo)*

This report presents the results of the studies on blood ammonia levels, oxygen consumption and tolerance time in hypoxia. The 10% solution of a 50:50 blend of potassium and magnesium salts of l-aspartic acid (Aspara) was used.

The results were summarized as follows.

- 1) An increase in blood ammonia levels of rabbits after injecting NH₄Cl intravenously was markedly inhibited by the administration of potassium and magnesium aspartates.
- 2) Potassium and magnesium aspartates inhibited an increase in blood ammonia levels in hemorrhagic shock in the rabbit.
- 3) When potassium and magnesium aspartates were administered intraperitoneally in rats, the oxygen consumption was markedly decreased.
- 4) In mouse pre-treated with potassium and magnesium aspartates, the survival time in hypoxia was longer than the untreated controls.

緒 論

Walsche¹⁾ (1953) が肝性昏睡にグルタミン酸を与えると覚醒と共に血中 NH₃ の下降を見る事を報告して以来, アミノ酸の NH₃ に対する作用が注目されるにいたった. 林²⁾ は肝患者及び四塩化炭素中毒家兎に NH₄Cl を与えると血中 NH₃ の処理はグルタミン酸ソーダにより促進されるが強肝剤の馬尿酸ソーダ, パラオキシ安息香酸の場合でも NH₃ は速かに処理され, これにグルタミン酸を併用すると効果の著しい事を証明し, NH₃ の処理には肝機能の充進が重要であるとした. 又 Gullino³⁾, Greenstein⁴⁾, du Ruisseau⁵⁾ は醋酸アンモンに対して Arginine が血中 NH₃ の低下及び血中尿素の増加を認め, 又 Najarian-Harper⁶⁾ は Glycine 投与による血中 NH₃ の上昇は Arginine により抑制される. その他肝性昏睡に対する Arginine の治療が多数報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾ されている. 又 Wolfe¹⁰⁾ は Ornithine cycle の Ornithine, Citrulline も血中 NH₃ の

低下作用があるという. 而してこれらの作用は TCA cycle 及び Ornithine cycle によって NH₃ が処理される為と考えられている.

1959年 Laborit¹¹⁾ が DL-Mg aspartate と DL-K-aspartate の混合液の投与が同様に血中 NH₃ の毒性を著しく軽減させ, 同時に NH₃ の上昇の抑制, 更に血漿 CO₂ への作用, O₂ の消費等について報告し, K, Mg 塩の Aspartic acid が電解質及び代謝の面より抗疲労剤, 肝及心疾患などの臨床面にも応用がなされつつある¹¹⁾¹²⁾¹³⁾. 而して諸外国で用いられている Aspartic acid の製剤は DL型であるが我国のは L型であるのが特徴である.

著者はこの L型の Aspartic acid 塩による血中 NH₃ 値及び酸素の消費次で低圧時の生存時間に対する作用について報告する.

実 験 方 法

1. 急性 NH₃ 中毒: 家兎を 5% Veronal 1.5 cc/kg 静注麻酔し30分後用いた. Aspartic acid 塩としては田辺製薬の Aspara を使用した. これは l-Aspartic acid K 塩と Mg 塩の等量混合物の 10% 液でその 10 cc 中に l-Aspartic acid

* 北海道大学医学部第1生理学教室
1st Dept. of Physiol., Hokkaido Univ. School of Med.
〔昭和37年12月20日受付〕

844 mg, K⁺ 114 mg, Mg⁺⁺ 42 mgをふくみ pH 7.0-7.2 である。採血には 10000 単位 Heparin 0.5 cc を静注し, Aspara 3 cc/kg 静注後直に 5% NH₄Cl 1 cc/kg 静注し時間的に血中 NH₃ を測定した。又等モルの K-Mg 液を注射後, 及び NH₄Cl のみの3つの実験を行った。NH₃ の定量は Conway 法¹⁴⁾によった。

2. Shock 時の NH₃ : 家兎を前述の如く麻酔し, Heparin 静注後血管カニューレを股動脈に入れ水銀マンオメーターおよび目盛付出血用瓶に連結し, 出血速度は 2.5 cc/分 とし血圧を 40 mmHg と一定とし, 出血前及び出血開始後 60分の2回採血し NH₃ を測定した。Aspara は出血開始直前 3 cc/kg 静注, 対照実験として無処置及び等モルの K-Mg液を静注した。

3. 酸素の消費 : 雄 Rat 200 g 前後のものを用い, 運動せざる様金網籠に入れそれをデシケ

ーターに入れ Watts-Gouley の方法¹⁶⁾により測定し, Aspara 及び等モルの K-Mg 液を腹腔内に 1-10 cc/kg 注射し40分後デシケーターに入れ30分間測定し, これを体重 200 g/5 分の値としてもとめた。

4. 低圧への作用 : 雄マウス 20 g 前後の出来るだけ体重をそろえ, Aspara を腹腔内に注射し, 40分後低圧実験を行った。低圧は約 90 mmHg のデシケーターにマウスを入れ真空ポンプで減圧し 58 mmHg/分 の速度で行い, 10分で 180 mmHg約 35000 フィートとなし死亡の確認はマウスの後肢を伸展した時をもって判定した¹⁷⁾。

実験成績

1. 急性 NH₃ 中毒

第1表, 第1図に見る如く NH₄Cl 投与により血中 NH₃ は急増し5分で極大に達し以後減少して行くが前もって Aspara を投与しておくとも NH₃ の増加を抑制し, K-Mg 液の場合は NH₄Cl の場合と全く同一であるので NH₃ への作用は全く Aspartic acid の作用によると云える。Laborit¹¹⁾, 玉木¹⁸⁾等の成績とよく一致する。

2. Shock 時の NH₃

第2表, 第2図の如く無処置の場合は NH₃ は Shock により80%も増加し, 等モルの K-Mg 液の投与でも65%増加したが Aspara の場合には22%と Shock 前の値より減少を来した。これは Aspartic acid が NH₃ の発生及び発生した NH₃ の低下作用を示す。尚 K-Mg液の投与は無処置のものにくらべ増加はひくかった。Laborit¹⁹⁾の成績とよく一致するが彼等は K-Mg液では行っていないが, Aspartic acid K塩のみ, 及び Aspartic acid K-Mg塩について

Table 1.
Effect on blood ammonia levels after administration of NH₄Cl in rabbits (r/ml).

Group	No. of rabbits	Time after injection (minute)				
		0	5	10	20	30
Aspara + NH ₄ Cl	5	0.85±0.23	2.43±0.3	2.40±0.8	0.90±0.22	0.59±0.17
NH ₄ Cl	5	0.77±0.1	7.88±1.3	4.86±0.64	3.05±0.26	2.18±0.18
K-Mg + NH ₄ Cl	5	0.85±0.29	8.19±1.07	5.20±0.82	3.21±0.28	2.45±0.24

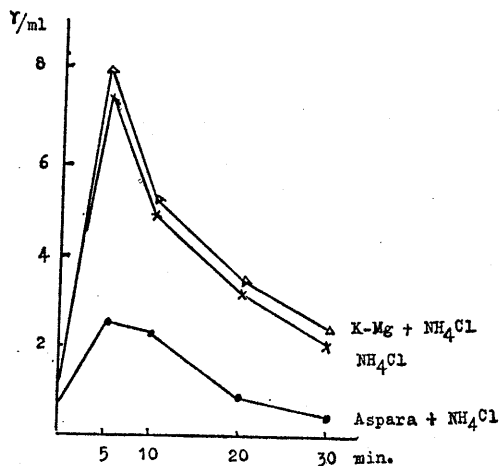


Fig. 1.

Effect on blood ammonia levels after administration of NH₄Cl in rabbits.

行い、Aspartic acid K塩のみよりも Aspartic acid K 及 Mg 塩の混合液の方がより有効であるという。

3. 酸素の消費

第3表、第3図の如く Aspara の投与により著しく酸素の消費は減少を来す。等モルの K-Mg 液の場合とくらべると夫々 Aspartic acid 塩の方が酸素の消費がすくなくなっている。この事は K-Mg 自身による酸素の消費の低下もあるが Aspartic acid のみによる酸素の消費の低下がある事をしめす。尚 Laborit²⁾ の成績では Aspartic acid 塩のK塩と Mg 塩の比 4 : 6 の 1 g/kg では 3.67 cc/体重 200 g/5 分の酸素の消費に対し少量の 0.25 g/kg では変化なしというが著者の成績では 1 cc 即 0.1 g/kg の場合でも酸素の消費の低下がみられた。

4. 低圧への作用

第4表の如くである。前実験に於て酸素の消費が低下するので多分生存時間ものびるのではないかと考えたのであるが 180 mmHg の低圧にするのに10分間の場合には生存時間がのびる事が確められた。尚 180 mmHg にするのに2-3分間で行った場合には早急に死亡するので両者の差はみられなかった。

考 按

NH₃ は主として肝による処理と腎による排泄により行われるが NH₃ の処理に関しては大体次の場合が考えられる。

1. NH₃+Glutamic acid→Glutamine
2. NH₃+α-Ketoglutamic acid→Glutamic acid
3. NH₃+Aspartic acid→Asparagine
4. NH₃+CO→Carbamyl phosphate
5. NH₃+酸基→NH₄Cl (尿)

一般に NH₃ の解毒は第一に Glutamine になる事により行われ、腎に行き尿素生成にあづかる。腎では Glutaminase により Glutamine より NH₃ が遊離するがこれは尿細管内が Acidosis の場合には NH₃ の生成増大し、Alkalosis の場合には減少する。NH₃を遊離しなかったGlutamine は腎次で肝に入り Ornithine cycle に入る。而

Table 2.

Effect on blood ammonia levels in hemorrhagic shock in rabbits (γ/ml).

Group	No. of rabbits	Prehemo-rrhage	Hemorrhagic shock	Percentage variation
Untreated control	5	1.61±0.52	2.90±0.23	+80
K-Mg	5	1.65±0.27	2.73±0.21	+65
Aspara	5	1.94±0.38	1.50±0.21	-22

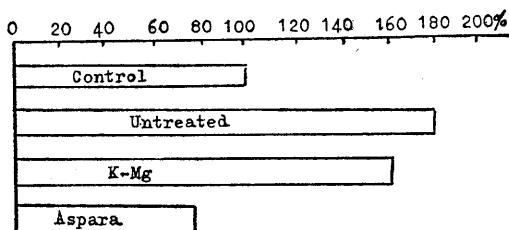


Fig. 2.

Effect on blood ammonia levels in hemorrhagic shock in rabbits.

Table 3.

Effect on oxygen consumption in rats.

Group (No. of rats. 5)	0.2 cc/200 g of B. W. /5minutes	Percentage variation %
Control	25.3±3.6	100
Aspara 10 cc/kg	4.6±1.4	18.5
Aspara 5 cc/kg	8.4±0.7	33
Aspara 1 cc/kg	15.7±2.1	63
K-Mg 10 cc/kg	15.5±1.9	61
K-Mg 1 cc/kg	22.5±1.9	90

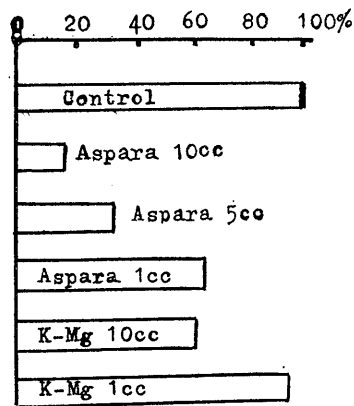


Fig. 3.

Effect on oxygen consumption in rats.

Table 4.

Effect on survival time of mice in hypoxia.

Group	No. of mouse.	Survival time(second)
Untreated control	10	610±3.2
Aspara 5 cc/kg	10	660±35.8
Aspara 10 cc/kg	10	684±17.1

して第4図に示す如く Aspartic acid は2ヶ所で TCA cycle と関係がある。Aspartic acid が Transaminase の作用により Oxalacetic acid となり又 α -Ketoglutaric acid となってTCA cycle に入るのと Ornithine cycle に於て Citrulline + Aspartic acid \rightarrow Arginosuccinic acid \rightarrow Arginine + Fumaric acid となって TCA cycle につらなる。従って十分な Aspartic acid がなければ Ornithine cycle 及び TCA cycle はまわらない事になる。Laborit¹²⁾ によると Aspartic acid 塩の投与は血中 NH₃ 及 CO₂ の低下を来し同時に血中尿素の増加を来すという事から CO₂ + NH₃ \rightarrow Carbamylphosphate が Ornithine cycle に入って尿素となる事を示す。従って急性 NH₃ 中毒の場合には1-5までの夫々が行われると思われる。

Cowley²⁰⁾, Nelson²¹⁾ は Shock の場合の NH₃ の増加をみとめ、Shock 時には一般的に酸素の不足により Acidosis にかたむき、物質代謝は低下し、肝は NH₃ を処理出来なくなる。教室の植田²²⁾ は Rat 肝切片の酸素の消費は 1/20 M の Aspartic acid を加える事により酸素の消費がまし、Krebs の Cycle が盛んになることを示している。又 Sahasrabudhe²³⁾ は Rat の発癌物質の Butter yellow をあたえ Hepatom をおこさせると肝内の Aspartic acid が著しく減少する事をみとめ Aspartic acid の解毒性に作用している事を示す。又 Levinsky²⁴⁾ は in vitro で Rat の筋肉で陽イオンのアミノ酸は細胞内の K⁺ 濃度を著しく減少させるが陰イオンのアミノ酸の Aspartic acid は K⁺ の濃度には変化をあたえない。又 Hall²⁵⁾ も人に陽イオンのアミノ酸をの

ませると尿中 CO₂, K⁺ の排泄が増加するが、陰イオンのアミノ酸の Aspartic acid にはその様な変化はないとし、陽イオンのアミノ酸は細胞内Kといれかわると云う。これ等のことは Aspartic acid により細胞内の K⁺ 濃度の減少を来さない事即ち細胞の興奮性の低下を来さない来を示すものである。

酸素の消費に関し K-Mg の投与でも低下を事すがこれは恐らく電解質の細胞に対する抑制作用、又は吉村²⁶⁾によると MgCl₂ 投与でも血中尿素が増加し Ornithine cycle が盛んになると云うので組織の CO₂ が低下し O₂ の消費の低下がおこるのではなからうか。K-Mg の投与による酸素消費の低下は Aspara 1 cc/kg の場合の K-Mg では低下がなく Aspara の場合のみ低下が見られ、また Aspara の投与が 5 cc, 10 cc の場合には K-Mg にくらべて Aspara の方が低下が大きいので Aspartic acid 自身に酸素消費の低下作用があるといえる。Nieper²⁷⁾ は Aspartic acid 塩は血中のピルビン酸及乳酸を低下させ且つその比を正常化し、これは Aerobic glycolysis に作用し酸素の節約にあづかるという。従ってこれは Aspartic acid は Glycogen 生成アミノ酸で且抗ケト原性である。Glycogen は Anaerobic glycolysis によって生じたピルビン酸を通して乳酸を生ずるが Glycogen が酸素の供給をうけて分解する時は Anaerobic glycolysis により生じたピルビン酸は乳酸に還元される事なく直ちに TCA cycle により分解される。この事に役立つのである。

更に Weber²⁸⁾, Selye²⁹⁾ 等は心臓の無酸素に対する抵抗性の増加を報告し、又 Laborit¹³⁾ は 10% CO₂ と 90% O₂ を吸入させ Aspartic acid 塩の投与は血中 CO₂ の低下、呼気 CO₂ の減少、血中尿素の増加をみとめ、更に中村³⁰⁾ も酸塩基平衡の研究により Aspara の血液 CO₂ に対する作用は Pco₂ mmHg の減少が主であると、更に中村³¹⁾ は Rat に Aspara をのませると尿中に CO₂ が増加する事より CO₂ は大部分は呼吸により調節されるが、その一部は Carbamylphosphate となり、尿素となり、更に一部は

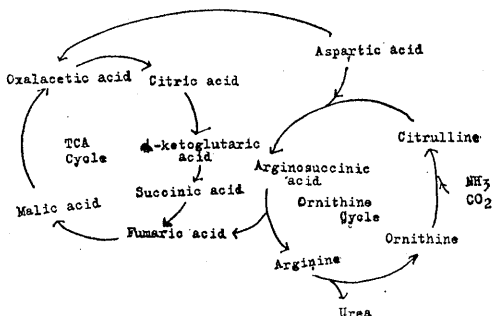
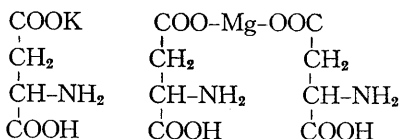


Fig. 4. TCA cycle & ornithine cycle.

尿中にCO₂が排泄されると思われる。このCO₂の低下作用と体温の低下作用¹³⁾、催眠作用¹³⁾、酸素消費の低下、酸素の節約等の作用によって低圧時に生存時間がのびるのではないかと考えられる。

さて Aspartic acid K 及 Mg 塩は次の如くで、



α-COOH の解離は P_{Ka2}=9.82 で、アルカリ性でないで起らないので一価の再生電解質とみなし得る。今 Aspartic acid を HROH とすると、

$$\text{HROH} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{ROH}^- \quad \therefore K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{ROH}^-]}{[\text{HROH}]}$$

$$\text{HROH} \leftrightarrow \text{OH}^- + \text{HR}^+ \quad \therefore K_b = \frac{[\text{OH}^-][\text{HR}^+]}{[\text{HROH}]}$$

K_a は酸、K_b は塩基としての解離恒数で P_{Ka}=3.63, P_{Kb}=11.82, 等電点 p_HI=2.9 である。

酸解離度 α, 塩基解離度 α_b の比と [H⁺] との関係は、

$$[\text{H}^+] = \sqrt{\frac{K_a K_w}{K_b} \frac{[\text{RH}^+]}{[\text{ROH}^-]}} = \sqrt{\frac{K_a K_w}{K_b} \frac{\alpha_b}{\alpha}}$$

となりこの関係は第5図の如くで Aspara の pH の 7.0-7.2 では β-COOH のみが 100% 解離し α-NH₂, α-COOH は全く解離していない。従って生体内に於ては Aspartic acid 塩は 100% 陰イオンの Aspartic acid と陽イオンの電解質

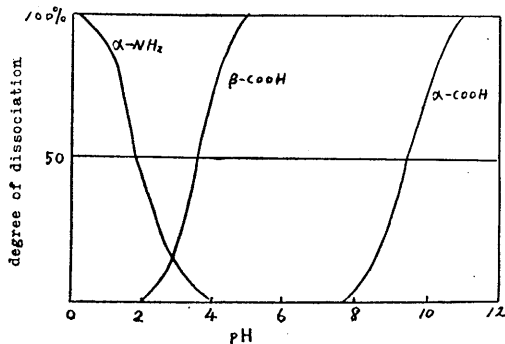


Fig. 5. Dissociation curve of aspartic acid.

とに解離している事になる。これが生体内に投与された時にどんな状態で分布するかは不明であるが、これには滲透圧, Donnan の膜平衡, Active transport等の問題が関与し今後の重要な問題点である。更に Aspartic acid のK塩と Mg 塩とがキレート化合物であるかどうかにも更に一段と重要な点である。

結 論

Aspartic acid K 及 Mg 塩を投与するに次の結果を得た。

1. 急性 NH₃ 中毒時の血中 NH₃ の上昇及び Shock 時の血液 NH₃ の上昇の防止及び予防をなした。
2. 酸素の消費の低下を来した。
3. 低圧に於ける生存時間の延長を来した。

稿を終るにあたり、試供品を提供された田辺製薬株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Walsche, J. M. (1953) Lancet **1**, 1075
- 2) 林・藤原(1960)山口医学 **9**, 99
- 3) Gullino, P., Winitz, M., Cornfield, J. Otey, M. C., & Greenstein, J. P. (1956); Arch. Biochem. & Biophysic., **64**, 319
- 4) Greenstein, J. P., Winitz, M., Gullino, P., Birnbaum, S. M. & Otey, M. C. (1956) *ibid* **64**, 342
- 5) Du Ruisseau, I. P., Greenstein, J. P., Winitz, M. & Birnbaum, S. (1956) *ibid*, **64**, 355
- 6) Najarian, J. S. & Harper, H. A. (1956) Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **92**, 560
- 7) Manning, R. T. & Dep, M. (1958) New England J. Med., **258**, 55
- 8) Mc Dermott, W. V., Henneman, D. H. & Laumont, C. (1957) J. Clin. Invest. **36**, 913
- 9) Reynolds, T. B., Redeker, A. G. & Davis, P. (1958) Am. J. Med., **25**, 359
- 10) Wolfe, S. J., Fast, B. B., Storamont, J. M. & Davidson, C. S. (1958) J. Lab. & Clin. Med. **51**, 672
- 11) Weber, B., Laborit, H., Jouany, J. M., Regnier, M., Broussolle, B., Zawadowsky, G., Bonzanni, C., Niaussat, P. & Baron, C. (1959) Anesthesie, Analgesie, Reanimation, **16**, 420
- 12) Laborit, H., Weber, B., Jouany, J., Niaussat, P.

- & Baron, C. (1958) *Press. Med.*, **66** (93), 2125
- 13) Laborit, H., Weber, B., Niauxsat, P., Jouany, J. M., Gouit, G., Zawadowski, J. & Baron, C. (1958) *Anesthesie, Analgesie, Reanimation*, **15**, 480
- 14) Conway, E. J. (1950) *Microdiffusion analysis & volumetric error*. Cresby Lockwood & Son LTD. London
- 15) Wiggers, C. J. (1950) *Physiology of Schock*, p. 138, Commonwealth fund, New York
- 16) Watts, D. T. & Gouley, D. R. H. (1953) *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **84**, 585
- 17) Fregly, M. J. (1954) *Am. J. Physiol.*, **176**, 267
- 18) 玉木・林・甲和(1961) *薬学研究* **33**, 511
- 19) Laborit, H., Ohrenovitch, L., Leguey, P. & Jouany, J. M. (1958) *C. R. Soc. Biol.*, **152**, 942
- 20) Cowley, R. A., Demetriades, A., Mousberger, A. R., Attar, S., Esmond, W. G. & Bessman, S. (1960) *Surg. Forum*, **11**, 110
- 21) Nelson, R. M. & Seligson, D. (1953) *Surgery*, **34**, 1
- 22) 植田(1963) *北海道医誌発表予定* (昭38, 1月)
- 23) Sahasrabudhe, M. B., Apte, B. K., Aboobaker, V. S. & Jayaraman, R. (1962) *Bioch. & Biophys. Research. Comm.* **7**, 173
- 24) Levinsky, N. G., Tyson, I., Miller, R. B. & Relamn, A. S. (1962) *J. Clin. Invest.*, **41**, 480
- 25) Hall, P. W. & Gabuzda, G. J. (1961) *I. Clin. Invest.*, **40**, 1046
- 26) 吉村・奥村・西川・湯浅・箭田・杉本(1958) *日本生理誌* **20**, 988
- 27) Nieper, H. A. & Blumberger, K. (1961) *Airtzt. Forsch.*, **10**, 1/125-1/130
- 28) Weber, B., Laborit, H., Jouany, J. M., Niauxsat, P. & Baron, C. (1958) *C. R. Soc. Biol.*, **152**, 431
- 29) Selye, H. & Renaud, S. (1958) *Press. Med.*, **6**, 99
- 30) 中村(1962) *日血会誌* **25**, 359
- 31) 中村(1962) 第5回日本腎臓学会総会 発表 東京

交感神経刺激によるネコの肢蹠の電位変動に

関する研究 612.89:612.014.424:612.743

Studies on galvanic skin response elicited by stimulation
of sympathetic nerve fibres in cats

横 田 敏 勝 (YOKOTA-Toshikatsu)*

Attempt was made, in the present experiment, to investigate peripheral mechanisms of the galvanic skin response (GSR) by observing GSRs in the hind limb pad, either the L₁ ventral root or the sciatic nerve being stimulated.

Experiments were carried out on 35 cats.

1) Chronaxies of preganglionic fibres (L₁ ventral root) and of postganglionic fibres (sciatic nerve) were 0.35 msec and 1.3-1.4 msec respectively.

2) The frequency-response curve obtained by stimulation of presynaptic fibres increased in height with increase in frequency of stimulation until at last it reached maximum height at 15/sec frequency and decreased gradually by stimulation of higher frequencies than 15/sec.

3) In the case of postganglionic fibres, the maximum height of the frequency-response curve was reached at as low as 2-3/sec frequency and continued the same height by higher frequencies of stimulation. However, when a small fasciculus of sciatic nerve fibres was stimulated, the height increased even by stimulation of higher frequencies above 3/sec.

4) Simultaneous recordings of GSRs and impedance changes of the same skin area revealed that they appeared in parallel, although there was significant difference in the pattern between them, i. e., in the time course of amplitude.

末梢交感神経線維の刺激によってネコの肢蹠にあらわれる活動電位あるいは皮膚電気抵抗の変化は、Wang (1957)¹⁶⁾によって galvanic skin response と名付けられ、主として汗腺の活動によって惹起されるものと考えられている。このような galvanic skin response を指標とする汗腺分泌神経の刺激実験は Lloyd⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾によって取り上げられ、皮膚の impedance の変化から汗の分泌および再吸収の実態を窺おうという試みがなされた。

私共は、これまで皮膚電気反射 (galvanic skin reflex, GSR) の末梢および中枢機序について研究を行ってきたが、ネコを対象として、その肢蹠の電位変動から中枢の刺激効果をみようとする場合、末梢交感神経 neurone の response range

や、neuroeffector transmission の実態が常に考慮されなければならないわけである。このような観点から、主としてネコの肢蹠の電位変動を指標として、末梢交感神経の刺激効果を吟味し、節前、節後線維の chronaxy および、Rosenbluth¹⁴⁾、Folkow⁴⁾が他の効果について求めたような frequency response curve を求め、また、impedance の変化を指標とした Lloyd⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾の成績と比較した。

実 験 方 法

実験は除脳猫35頭を対象として無麻酔下に行った。galvanic skin response は、大多数の例では、後肢蹠より電位法によって導出したが、一部の例では第1図に示すようなWheatstone bridgeによって活動電位と、impedance の変化を同一部位から同時記録した。この場合の正弦波の周波数は 300 c/s または 600 c/s で、low pass filter の切断周波数を 105 c/s として電位変動のみを

* 北海道大学医学部第2生理学教室
2nd Dept. of Physiol., Hokkaido Univ. School of
Med. Sapporo

[昭和37年12月20日受付]

一つの channel で増巾したが, Wheatstone bridge および low pass filter による活動電位の波形の歪みは, Wheatstone bridge を介した場合と,

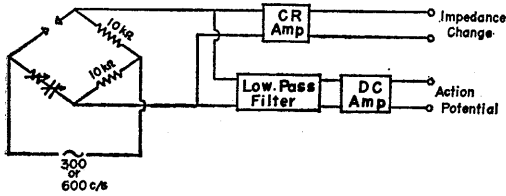


Fig. 1.

Simultaneous recording method of action potential and impedance change from the same place.

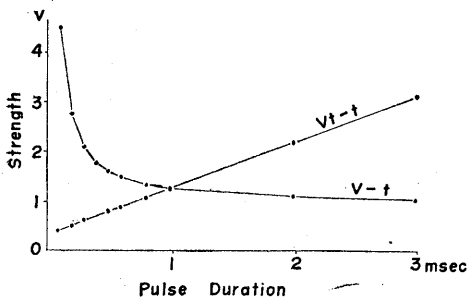


Fig. 2.

Intensity-duration curve obtained by stimulation of a spinal ventral root. The result fulfils the Wyss' equation and the chronaxy is 0.35 msec.

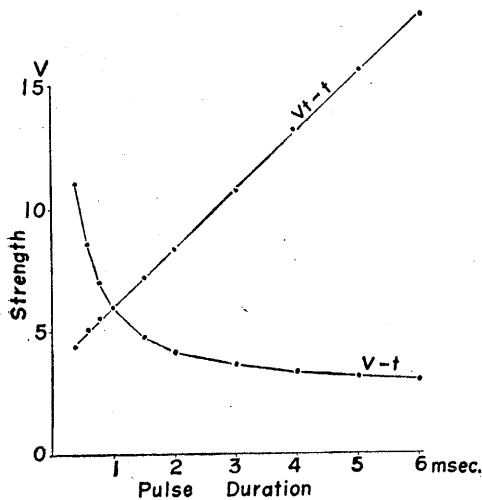


Fig. 3.

Intensity-duration curve obtained by stimulation of the sciatic nerve. The result fulfils the Wyss' equation and the chronaxy is 1.3 msec.

直接増巾器に加えた場合の波形の比較によって無視しうることを確めた. 導出電極は, アマルガム化した亜鉛板で, これを飽和硫酸亜鉛-kaolin paste によって皮膚に装着した. 関電極装着部位としては後肢蹠を選んだが, 不関電極は, 下腿に装着した. 多くの例では関電極, 不関電極ともに $2 \times 2 \text{ cm}^2$ のものを使用した, impedance の変化をも記録しようとする場合には, 不関電極の大きさを $2.5 \times 8 \text{ cm}^2$ として, その部の impedance を小さくするようにした.

galvanic skin response は, 切断した脊髄前根 L_1 の末梢端, 切断した坐骨神経の末梢端に電気刺激を加えて惹起した. 刺激装置は, 日本光電工業製 MES 20型電子管刺激装置を用いた.

実験成績

1. 単一矩形波刺激による反応

節前線維の選択的刺激の目的をもって, 脊髄前根 L_1 を, また節後線維の選択的刺激の目的をもって切断した坐骨神経の末梢端をそれぞれ刺激し, 単一矩形波刺激に対する反応を検した. これらの部位に single shock を与えると, 肢蹠からは陰性单相性の電位変動が現れたが, その振巾は刺激電圧および pulse 巾の増加とともに増大した. 一定振巾の活動電位を発生させるのに必要な閾値を指標として強さ期間曲線を求めたところ, 第2図, 第3図のような成績がえられた. 実験は脊髄前根刺激4例, 坐骨神経刺激6例について行ったが, いずれの例でも強さ期間曲線は直角双曲線となり, $vt-t$ 関係もほぼ直線となって Wyss の実験式を満足した. これらの成績に基づいて chronaxy を求めたところ, 各例ともよく一致し脊髄前根すなわち節後線維は4例で 1.3 msec, 2例で 1.4 msec であった.

2. 反復刺激に対する反応の波形

矩形波の巾を 1 msec とし, single shock によって最大の振巾を示す電圧の 1.5 倍の電圧をとって, 反復刺激を加え, 刺激頻度の影響を調べた. 脊髄前根, 坐骨神経のいずれの部位においても刺激頻度を漸次高めてゆくと, Richter and

Whelan¹³⁾, Patton¹²⁾ によって明らかにされたように、個々の刺激にたいする反応波形は重畳し、2-3/sec の頻度で融合した平滑な強縮曲線となり、次いで、強縮曲線の振巾が増加するのが認められた。

このような強縮曲線の潜時は刺激頻度と無関係に一定であったが、頂点時は、刺激頻度の増加とともに減少して、一定値に収斂するのが認められた。このような成績は、Lloyd (1960) によって示された impedance 変化の時間的経過と相異なるわけで、第5図はこのような関係を示している。すなわち、同一部位の galvanic skin response を活動電位と impedance の変化として同時記録し、刺激時間との関係をみると、活動電位の場合には、刺激時間が2秒の場合と、20秒の場合の最大振巾および頂点時の間に相異がみられないが、impedance の変化は刺激時間の増加とともに増大するので、最大振巾、頂点時のいずれも刺激時間の長い方で大きな値を示し、起ち上りから測った頂点時は、刺激時間とほぼ一致するのがみられた。

3. frequency response curve

A. 脊髄前根 (L₁) 刺激による frequency response curve

脊髄前根における frequency response curve を求めるため4

例について、supramaximalの刺激すなわちpulse巾は1 msec、電圧は single shock により最大振巾を示す電圧の1.5倍として、種々の頻度の10秒間刺激による反応の振巾を測定した。その

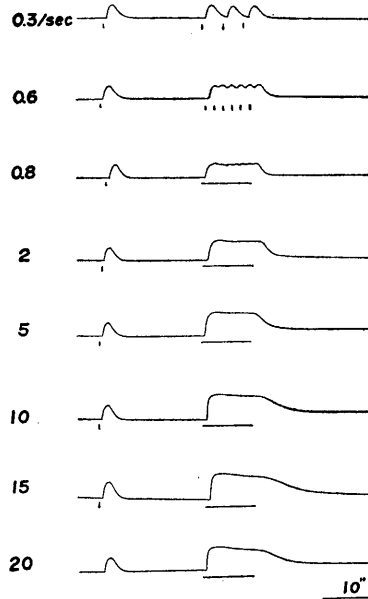


Fig. 4.

Potential changes in the paw produced by repetitive stimulation of a spinal ventral root.

With increase in frequency of stimulation, potential changes gradually fuse together until at last they become an even tetanus curve at 2/sec frequency. With further increase in frequency, the potential increases in amplitude and reaches its maximum value at 15/sec frequency. With higher frequencies of stimulation above 15/sec, the amplitude decreases gradually.



Fig. 5.

Simultaneous recording of action potential and impedance change by repetitive stimulation.

Two responses are shown: the left one was produced by stimulation for 2 seconds duration, the right one was elicited by stimulation for 20 seconds duration.

It is noteworthy that amplitude as well as peak time are almost same in these responses in the case of action potential (lower sweep), whereas they increase with increase in duration of stimulation in the case of impedance (upper sweep).

Alternating current of 300 c/s was used for the measurement of impedance.

成績の1例を第6図に示したが、活動電位の振巾は、頻度の増加とともに次第に増加し、15/secの頻度で最大効果がえられたが、それ以上になると却って減少するのが認められた。単一刺

激による振巾と、15/sec による振巾の比は 1:1.8-3.9であった。

B. 坐骨神経刺激による frequency response curve

節後線維のみを含む坐骨神経の中枢端に、脊髓前根の場合と同様な supramaximal の刺激を10秒間加え、活動電位の振巾と刺激頻度の関係を6例について調べた。その成績の1例を第6

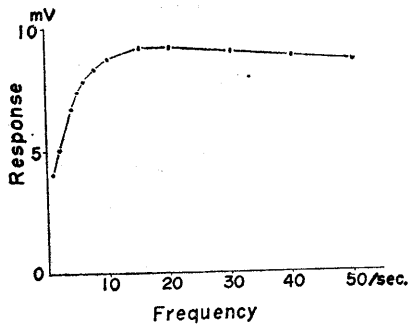


Fig. 6.

Frequency response curve of ventral root of the spinal cord.

With increase in frequency of repetitive stimulation, GSR increases in amplitude up to 15/sec frequency of stimulation, whereas it decreases gradually with higher frequencies of stimulation.

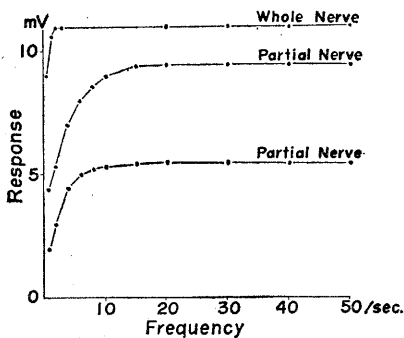


Fig. 7.

Frequency response curve of the sciatic nerve.

In the case of the whole nerve stimulation, the highest amplitude of GSR was obtained with stimulation of 3/sec frequency.

When a part of the nerve was stimulated, the maximum amplitude was reached with higher frequency of stimulation (15/sec).

It is also noteworthy that no decrease of amplitude was observed with higher frequencies of stimulation above 15/sec in either case.

図に示したが、この場合、坐骨神経全体の刺激によっては、個々の刺激に対する反応が融合する 2-3/sec でほぼ最大の振巾に到達し、それ以上頻度を高めても、もはや振巾に変化がみられなかった。次に坐骨神経を数本の束に分離し、個々の束を刺激して、有効な線維群を定め、有効線維群を刺激部位から末梢端へ 7 cm 以上剥離し、それらを剥離した長さだけ順次切断して、全体の交感神経性分泌神経の刺激と、部分的な刺激の成績の違いをみようとした。その結果、有効線維群を部分的に切除した場合には、反復刺激による反応の振巾が、刺激頻度の増加とともに漸次増大して一定値に収斂するのが認められた。すなわち、この場合の特長は、2-3/sec 以上でもなお振巾の増加がみられ、また 15/sec 以上となってもさらに振巾は増大し、脊髓前根の場合のように高頻度における振巾低下がみられなかったことである。なお、この実験においては、切除神経の残余部分が刺激されるおそれがあるので、実験終了後、刺激された神経を約 7 mm 末梢側で強く結紮し、その後刺激を加えても、もはや反応が現れないことを確めるようにした。

C. impedance の変化を指標とする frequency response curve

5例について、脊髓前根 L_2 を刺激して impedance の変化を指標とする frequency response curve を求めたところ、活動電位の場合と同様、15/sec までは頻度の増加とともに振巾は増大しそれ以上では却って振巾が低下した。しかし、この場合 single shock に対する反応の振巾と、15/sec における反応の振巾の比は10倍以上となり、活動電位の場合より大きいことが見出された。

坐骨神経についても impedance の変化についての frequency response curve を求めたが、single shock に対する反応の強縮刺激に対する反応の大きさの比が著しく大きいという点を除けば、活動電位の場合と、本質的相違がみられなかった。

考 按

1. 交感神経線維の **chronaxy**

今次の実験においては、Patton¹²⁾、村上¹¹⁾の分泌神経の分布に関する成績をもとに節前線維のみを含む脊髄前根 L₁ と、節後神経線維のみを含む坐骨神経について、galvanic skin responseの遠心性線維の **chronaxy** を求めたわけである。その成績として、節前線維では 0.35 msec 節後線維では 1.3-1.4 msec という値がえられたが、前者は有髄の B 線維、後者は無髄の C 線維である事を思えば納得できる値のように思われる。しかし、いずれにしても両者には著しい差があるわけで、Lapique⁷⁾ の **isochronism theory** が当然のことながら成り立たなかった。

2) **frequency response curve** からみた **neuro-effector transmission**

坐骨神経すなわち、節後神経刺激の成績は、刺激頻度の増加とともに、振巾が増加することを示したが、この場合、刺激頻度の増加に伴う反応の減少がみられなかったので、節前線維における **Wedensky inhibition** は除外して考えることにすると、このような成績を規定するものとしては、個々の効果器細胞における反応の重量 (**summation**) と、**neuro-effector transmission** によって規定される効果器細胞の関与数の増加が挙げられる。

全坐骨神経刺激の場合には、個々の刺激による反応の融合する 2-3/sec の頻度でほとんど最大振巾に達し、それ以上頻度を増してももはや振巾の増加がみられなかった。この場合は、おそらく、効果器細胞全体が活動したと考えられるので、このような成績は個々の細胞における活動電位の重量の実体を示すものとみてよいだろう。尚、**impedance** の変化については **Lloyd**¹⁰⁾ の実験があるが、その成績でも 2/sec の頻度で最大効果時の振巾の 90% 以上の反応が常に得られており、今次の実験においても、2-3% で活動電位と同様、ほとんど最大効果が発現した。

次に、坐骨神経を部分切除し、部分的刺激を加えた場合には、2-3/sec 以上でもさらに反応

が増大したが、これは、個々の細胞における重量のみでは説明できない。反応に関与する細胞の数が増加したとみるべきであろう。元来、自律神経支配下の臓器の細胞には、筋線維におけるような **end plate** がなく、神経刺激によって反応に関与する細胞の数は、神経終末から遊離される **chemical transmitter** の量によって左右されるものとされている。従って、興奮した神経線維の数と、個々の線維の興奮頻度が、反応に関与する細胞の数を規定するわけであるが、今次の実験においては、**supramaximal** の刺激電圧を用いたので、個々の線維の興奮頻度の影響のみが関与し、頻度が増加すると単位時間に放出される **transmitter** の量が増加して、反応に関与する細胞の数が増加したものと思われる。

3) **frequency response curve** からみた神経節における **synaptic transmission**

脊髄前根刺激による **frequency response curve** の特長は 15/sec でほぼ最大の反応がえられ、それより頻度を高めると反応が却って減少するという事である。これは、節後線維の場合と明らかに相違するわけで、これを規定するものとしては、節前線維における **Wedensky inhibition** 及び **synaptic transmission** の両者が考えられる。節前線維については、節後線維よりも **chronaxy** が短いことからみて、節後線維においてみられなかった **Wedensky inhibition** を考える必要がないように思われ、また、刺激電流による **anodal block** については通電方向に充分吟味を加えたので一応除外できる。このように考えると、**synaptic transmission** が高頻度において障害されると考えることが許されるのではなかろうか。もっとも、**R. M. Eccles**²⁾ が兔の交感神経節の単一 **neurone** の放電を記録した成績によると、20/sec までの節前線維刺激では、刺激頻度の増加とともに放電頻度が増加するが、35/sec 以上になると却って減少するのをみており、上記の可能性を裏付けるものと思われる。

4) 中枢機能の示標としての電位法 **GSR**

Wang¹⁶⁾ や私共によって、猫の肢蹠の電位変

動を指標として、中枢刺激によるGSRの抑制、促進を窺おうとする試みがなされている。この場合、Wang は主として末梢知覚神経刺激によるGSRの振巾変動を指標としているが、私共は、この他に、脳刺激による皮膚の電位変動をもとり挙げ、両者の変動から抑制、促進をみている。このような実験においては、関与するneuroneの数が多くても、また、個々のneuroneの活動頻度が高くても、ともに皮膚の電位変動の増大を来すことを期待しているわけである。しかし、ヒトを対象とする場合には、2相性あるいは多相性の活動電位波形がえられるので、振巾が興奮準位の指標となりえないことが、見出されており (Gildmeister⁶⁾, 藤森⁵⁾, 高木, 中山¹⁵⁾, 横田, 高橋, 近藤, 藤森¹⁷⁾), このような期待が許されないわけである。

このようなことから、ネコの場合に果してどうであるかが問題となるわけであるが、末梢交感神経の刺激の強さを高めると反応の振巾が増加することから、神経線維の興奮に関与する数が多い程電位変動が増加することが窺われる。次に、個々の神経線維の興奮頻度との関係については、神経節における synaptic transmission の円滑に行われる 15/sec 以下では刺激頻度の増加とともに反応の振巾が増加するので、それ以下の興奮頻度では、neurone の活動と電圧変動の間に平行関係があるものと思われる。ただ、交感神経の response range が 20/sec 以上に達するものとするれば、このような平行関係が認められない事になり、はなはだ具合が悪い。しかし、単一節前線維の放電を調べた Bronk¹⁾ の成績からみて、このような高頻度まで response range があるものとは考え難く、Folkow⁴⁾ のように生理的変動範囲を 7/sec 以下と考えると、皮膚の電位変動から、交感神経 neurone の活動を窺おうとする行き方が、合理的とみられる。

総括

猫の脊髄前根 L₁, および坐骨神経に電気刺激を加えて、後肢蹠に現われる電気変動を吟味し、GSR の遠心路の性質および末梢効果器に

おける発現機序を窺おうと試みた。

実験は猫35頭を対象として行った。

1. 一定振巾の電位変動を示標として、節前線維 (脊髄前根 L₁) および、節後線維 (坐骨神経) の chronaxy を求めたところ、前者で 0.35 msec, 後者で 1.3-1.4 msec という値がえられた。

2. 脊髄前根の電気刺激による frequency response curve を求めたところ、刺激頻度の増加とともに振巾が増加して、15/sec でほぼ最大の反応がえられ、それ以上頻度を高めると、却って反応の振巾が減少した。

3. 坐骨神経の末梢端を刺激すると、坐骨神経全体の刺激の場合には、個々の刺激による反応が融合する 2-3/sec でほぼ最大の効果がえられ、それ以上頻度を高めても振巾に変動がなかった。坐骨神経を数本の神経束に分ち、有効な神経を含む神経群を順次切除し、坐骨神経に部分刺激を加えた場合には、2-3/sec 以上になっても振巾は増加し、15/sec 以上になっても振巾の減少がみられなかった。

4) 同一部位から活動電位と impedance の変化を同時記録し、両者を比較すると、強縮曲線の時間的経過、とくに頂点時に差がみられ、また、刺激持続時間と、反応の振巾の関係にも差異がみとめられた。しかし、両者の frequency response curve については、single shock に対する反応と強縮刺激に対する反応の振巾を比べたとき、強縮刺激時の振巾増加が impedance の変化において著しいという点を除けば、本質的相違がみられなかった。

擲筆に当り、御指導御校閲を賜った藤森聞一教授ならびに、終始実験に協力された加藤正道、佐藤昭夫両氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Bronk, D. W., Ferguson, L. K., Margaria, R. and Solandt, D. Y. (1936) The activity of the cardiac sympathetic centers. *Am. J. Physiol.* **117**, 237
- 2) Eccles, R. M. (1955) Intracellular potentials recorded from a mammalian sympathetic gan-

- gion. *J. Physiol.* **130**, 572
- 3) Euler, U. S. (1959) Autonomic neuroeffector transmission. *Field and Magoun's Hand Book of Physiol. Neurophysiol.* **1**, 215
 - 4) Folkow, B. (1952) Impulse frequency in sympathetic, vasomotor fibers correlated to the release and elimination of the transmitter. *Acta Physiol. scand.* **25**, 49
 - 5) Fujimori, B. (1956) Studies on the galvanic skin response using the current-and potential method. *Jap. J. Physiol.* **5**, 394
 - 6) Gildemeister, M. (1928) Elektrizitätserzeugung der Haut und der Drüsen. *Bethe's Handbuch Normal. Pathol. Physiol.* **8/2**, 766
 - 7) Lapique, L. (1926) L'excitabilité en fonction du temps. *Pans*
 - 8) Loyd, D. P. (1959) Secretion and reabsorption in sweat glands. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **45**, 405
 - 9) Lloyd, D. P. (1959) Average Behaviour of sweat glands as indicated by impedance change. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **45**, 410
 - 10) Lloyd, D. P. (1960) Electrical impedance changes of the Cat's foot pad in relation to sweat secretion and reabsorption. *J. gen. Physiol.* **43**, 713
 - 11) 村上忠司 (1957) 皮膚電気反射による chlorpromazine の作用機序に関する研究 脳と神経
 - 12) Patton, H. D. (1948) Secretory innervation of the cat's footpad. *J. Neurophysiol.* **11**, 217
 - 13) Richter, C. P, and Whelan, F. (1943) Sweat gland responses to sympathetic stimulation studied by the galvanic skin response. *J. Neurophysiol.* **6**, 191
 - 14) Rosenbluth, A. (1950) The transmission of nerve impulses at neuroeffector junctions and peripheral synapses. New York ; Technol. Press
 - 15) Takagi, K. and Nakayama, T. (1959) Peripheral effector mechanism of galvanic skin reflex. *Jap. J. Physiol.* **9**, 1
 - 16) Wang, G. H. (1958) The galvanic skin reflex. *Am. J. Physiol. Med.* **36**, 295
 - 17) Yokota, T., Takahashi, T., Kondo, M. and Fujimori, B. (1959) Studies on the diphasic wave form of the galvanic skin reflex. *EEG Clin. Neurophysiol.* **11**, 687

地方小学会報

第13回西日本生理学会

第14回日本生理学会中国・四国地方会

時 昭和37年9月28日

所と当番 山口市巖島 山口県自治会館 川端五郎

1. 緒方維弘・佐々木 隆 (熊本大・体質研・生理・衛生)

体温日間変動の成因について

人間の体温日間変動の成因についての当研究室における成績を総括的に報告する。

1) 体温の日間変動は内耳機能が pacemaker となって、早期における上昇を呈現させるもののようである。すなわち「船よい」、ストレプトマイシン投与による「めまい」、その他内耳器官に異常刺激が与えられると、体熱産生が著しく抑制せられ、通常の日間変動の経過はいちじるしく攪乱せられる。しかしかかる場合も早期における上昇開始のみはたとえ痕跡的にもせよ残存するのが常である。

2) これに比すれば、生活日課中における環境気温、筋作業、食事などは、体温日間経過に対する修飾の役割を演ずるに過ぎないものと考えられる。

3) かかる体温の日間変動は根づよく取得された身体の inner rhythm によるものと考えられるが、このリズムを破壊するには、少なくとも10年以上の昼夜てん倒生活をを含む不規則日課の継続を要するものようである。

4) 従来からその成因としてあげられておった milieu theory あるいは cosmic theory は、地下420 m の個所でもなお正規の経過を保つ点よりして否定できる。

5) このような根づよいリズム性も、これを変移させるには一定範囲の好適時条件が存在するようであって、1日につき20-25分の短縮がそれにあたるような印象を受ける。

2. 村上 恵・片山次郎 (熊本大・体質研・生理・衛生)

対暑体温調節における扁桃核破壊の影響

対暑体温調節反応は、1) 末梢よりの温暑感覚による反射と、2) 視床下部を直接に熱力学的に刺激した場合とに生起されるものであるが、就中、

前者の場合の求心性インパルス賦活機構は、寒冷の場合と趣を異にしておることを明らかにした。

そこで温暑に対する求心性賦活機構として、辺縁系の関与を想像し、まず扁桃核電気刺激実験を行った。Völsch の分類による T, M 核を刺激すると体温は上昇するが、T' 核を刺激すると逆に下降する。このことは T' 核は体温の下降機転に関与しておることをものがたる。また暑熱曝露時には脳電図的には著変は認められなかったが、逆に寒冷曝露時には海馬の脳電図には活動の亢進が認められるのに対して、扁桃核ではほとんど変化が認められない。扁桃核を破壊して高暑にウサギを曝した場合の脳温、直腸温、皮膚温および呼吸数の関係を検討したら、破壊後は身体高温曝露初期の調節反応が消失し、深部体温が一定度に上昇した後において、はじめて急激に発現してくることを知った。このことは扁桃核が温暑感覚反射性の対暑体温調節に関与しておることを示すものと考ええる。

3. 中山 沃 (岡山第2生理)

迷走神経中の小腸運動抑制線維について

ウレタンおよびモルヒネで麻酔したイヌの迷走神経を胸腔内で、その切断末梢端を刺激すると、一般的に刺激の強さが弱い時には小腸の運動は亢進するのみである。しかるに刺激が強い時には刺激の直後のみ亢進し、ついで抑制され、刺激を中止すると反跳的に一時収縮は増大し、ついで次第に刺激前の運動状態に戻る。

上述のような抑制効果が認められた腸管の内腔に0.4% コカイン液を注入し、数分後再び同様の強さで刺激すると全く効果は逆転し、刺激中亢進効果のみが認められ、刺激を中止すると次第に刺激前の状態に戻る。ついで内腔を Ringer 液で満たしておくと約1時間後には再び抑制効果が認められるようになる。あまり長い時間コカイン液を適用しておくと亢進効果も消失する。これはコカインが粘膜を浸透し腸壁内神経細胞あるいはシナプス

に作用し、初めに抑制細胞に次に亢進細胞に麻痺作用を及ぼすものと考えられる。この様なコカイン濃度においては腸筋内の交感神経の節後繊維は麻痺されないことは他の腸間膜神経刺激実験で確かめられている。

この様な逆転現象は自律神経節遮断剤であるニコチン、ツボクラリンを静脈注射した後も同様に認められ、これらの薬物も抑制細胞の方に強く作用すると考えられる。しかし hexamethonium bromide を静脈内に注射した場合にもこの様な逆転現象が認められることもあるが、一般的に両効果を分離することは難しい。

上述の実験事実から腸壁内神経叢中に2種類すなわち、抑制性細胞と亢進性細胞があり迷走神経はこれらの細胞とシナプスを作っていると推量される。

4. 福原 武・小谷 覚・佐藤 源 (岡山大第2生理)

正常、支配神経欠除および壁内神経細胞欠除腸痙における運動の比較研究

正常空腸片、支配神経切断空腸片および完全貧血法によってその壁内神経細胞を破壊した空腸片を、それぞれ Thirty 腸痙として具えているイヌについて、それぞれの腸片の運動を1つには水マノメーターを介して Marey の描記器によって、また1つには種々の等容積状態として Transducer によって記録し、その結果を比較検討した。

その結果は次の如く要約される。

1) 神経細胞欠除腸片では、一般に運動亢進期と衰退期が3-7分の周期をもって交代出現する。支配神経欠除腸片では、この運動変動の周期が1.5-2分に短縮し、律動収縮の振幅が増大する。この変動は正常腸片では、その度合がさらに小さくなり、時には殆んど認められないほど軽いこともある。

2) 等容積状態においてみとめられる弛緩期圧は、容積の増加と共に、正常腸片では初め極めて徐々に、後にはやや急激に上昇する。これに対して神経細胞欠除腸片では、初めから急激な上昇を示し、前者にみられる如き至適容積値を認めることが出来ない。支配神経欠除腸片ではこれら両者の中間の経過を示す。

3) 等容積状態においてみとめられる発生張力

は、容積の増加と共に、正常腸片では初め急激に増強し、しばらくは比較的安定した値を維持した後、徐々に減弱する。神経細胞欠除腸片では、初めは次第に増強するが、間もなく減弱してしまう。支配神経欠除腸片では、これら両者の中間の経過を示す。

4) これらの結果から、腸片はその支配神経要素を失うほど、弛緩期圧は高く、発生張力は小さくなるものと考えられる。

5. 大村 裕・前野 鏡・沓岐又三郎・国吉 真 (鹿児島大生理)・木村勝美 (九州電力病院)

摂食中枢の電気的活動

エーテル麻酔下のネコで、視床下部の腹内側核 (VM) およびそれと同一レベルでの外側野 (LH) から自発単位放電 (UD) を McNichol の白金ガラス電極あるいは Ling と Gerard 型毛細管電極で記録し分析を行った。破壊あるいは刺激実験では VM および LH はそれぞれ摂食抑制および促進中枢として考えられているところである。

1) VM および LH からの UD を同時に記録し、a) 各 UD の放電間隔のヒストグラムを作ると、VM では指数型分布を示したが、LH では示さなかった。b) 1秒間の単位放電数のヒストグラムは、VM ではポアソン型分布を示したが、LH では示さなかった。c) VM と LH でそれぞれの UD の自己相関をとると、どちらにおいても意義のある自己相関は示さなかった。d) VM と LH 間の UD の相互相関をとると、数秒間隔で高い相関を示した。以上のことから次のように考えることが出来るであろう。VM は全然不規則な活動を行っている。しかし、LH はもともと規則的な放電を行っているのが、VM の不規則性のために、その規則性が乱され両者間に相互相関で示すような関連性を示すのであろう。

2) VM の電気的刺激により、LH の UD はその頻度を下げる。つまり活動の抑制を示した。逆に LH の刺激により VM の活動は抑制された。

3) 扁桃核はその破壊実験から、摂食行動に関係していることが分っている。この核の電気的刺激により、VM の活動は促進され、LH のそれは抑制された。

4) 10% のブドウ糖 0.3 cc を頸動脈から注入すると、VM の UD は頻度を上昇し、LH のそれ

は下った。蒸留水の同量の注入により、これらとは全く逆の反応が得られた。これらのことはVMのニューロンはブドウ糖の受容器としての機能をもつものであるという考えを支持するものである。

6. 銭場武彦・藤井一元 (広島大第2生理)

延髄及び脊髄に於ける血管運動神経中枢に関する研究

ネブタール麻酔犬を用いて、延髄及び脊髄を直視下に種々電氣的刺激を加えた。

一般血圧に 30 mmHg 以上の変化を来した例に就いては、その刺激部位を組織学的に検索した。

血圧上昇時、心搏増加を伴うものと減少を伴うものとを区別し、また血圧下降時、著明な心搏減少を伴う場合とそうでない場合とを区別することが出来る。

血圧上昇点は、延髄では多く孤束及びその周辺に集中し、頸胸髄では前柱或いは側柱の前柱寄りの灰白質に認められ、血圧下降点は多く灰白翼核に集中し、これは脊髄に延長し頸胸髄では後柱或いは側柱の後柱寄りの灰白質に集中するのが認められた。

7. 北島和夫・本多夏生 (長崎大第2生理)

脳波活動に対する閃光刺激の強さの影響について

周期閃光刺激に対する脳波活動の報告は多いが、刺激の強さとの関係については殆んどない。それで色々な強さの閃光刺激に対する脳波活動を求めた。被験者は健康成年男子で安静時に頭頂後頭部脳波で α 波の優勢なものを選び閉眼或は開眼とし仰臥位或は寛いだ坐位をとらせた。閃光刺激の強さは光源と被験者の両眼との距離を変える方法およびそれを一定距離にして光源に種々の直径の円形 filter を装着する方法とにより三段階或は七段階に変えた。刺激頻度は α 波帯域の周波数とし65-90秒間与えた。記録は刺激開始後30秒即ち定常的脳波活動と刺激を35秒或は50秒間ペン書き及び磁気記録した。そして磁気相関計 (Sony, CCA-22 或は UCA-26) により脳波の自己相関図或は刺激と脳波との相互相関図を求め、それらの周波数スペクトルを小林の重調解析或は瞬時スペクトル分析器 (Sony) により求めた。その結果 1)

刺激を与えると脳波の視察では安静時 α 波の抑制の代りに速波及び刺激周波数の波が認められたが刺激の強さとの関係を詳細に知ることはできなかった。2) 自己相関図をみると弱刺激では乱れた不規則なパタンの中に刺激周波数の波が認められたが刺激の強さを増すとこの波だけが振幅も増して現われた。3) 自己相関図で刺激の強さが著しく強くなるとかえって波は乱れ刺激周波数は不明瞭となった。刺激と脳波との相互相関図では適当な強さまでは刺激周波数の波が大きくなったが強刺激では高調波が認められる例もあった。4) 相関図の周波数スペクトルでは或る限界までは刺激の相対的な強さの対数に比例して刺激周波数の峯が高くなった。その限界外の強さではかえって低くなった。刺激頻度の倍の周波数の峯が著明に現われることもあった。

8. 寺本成美・尾崎俊行・三村珪一 (長崎大第2生理)

大脳感覚領並に視床に於ける促進的、抑制的「活動性」について

脳波によって脳の興奮性をおしはかる場合例えば覚醒反応などは大脳皮質の興奮をしめすにしても、その生理学的意義は必ずしも明らかでない。既に我々は粗大電極により脳から導出される電位の周波数応答が導出部位の脳の「活動性」を示す事を明らかにした。興奮性の低下と上昇とがそれぞれ興奮活動の促進と抑制とを示すならば、脳波のデータ処理によって決まる「活動性」の同じ変化から導出部脳活動の促進と抑制を決めることができる筈である。従って脳波のデータ処理によって大脳の各部、その他の活動単位が決定出来るであろう。

実験は Flaxedil による無麻酔非動物猫を用い 3-11 c/s の周期的閃光単独刺激 (右眼) と 3-11 c/s 閃光並びに 12 V, 5-10 ms 持続の矩形波電撃 (右足蹠皮膚) の複合刺激をおこない、大脳体知覚領 (posterior sigmoid gyrus), 視覚領 (lateral gyrus), 視床の特殊核 (lateral geniculate body) 及び非特殊核 (centre median), の「活動性」(周波数応答) を比較検討した。

posterior sigmoid gyrus に於ては閃光と皮膚の複合刺激によって 6-7 c/s より低い刺激周波数に対する応答は著しく増大したが高い刺激周波数で

は減少を示した。lateral gyrus に於ては posterior sigmoid gyrus の様には明らかでないが複合刺激による同様の促進、抑制を認めた。l. centre median と r. lateral geniculate body では高い刺激周波数では複合刺激により抑制を示したが低い周波数では明らかな傾向を示さなかった。即ち 1) 閃光刺激による駆動反応が皮膚刺激によって大脳皮質脳波では著明に促進されたが、視床特殊核、非特殊核ではよく見られなかったのは大脳皮質に於ける収斂による促進的活動と思われる。2) これに反し上の駆動反応の皮膚刺激による抑制が皮質のみならず視床のレベルで明らかに認められた。従って大脳皮質の活動の抑制は視床のレベルでの抑制に伴い間接的に誘発されると思われる。

9. 田中育郎・古沢末義・島田良幸・東原恭雄(熊本大第1生理)

軸索反射性発汗に対する観察

アセチルコリンの如きニコチン様作用を有する薬物を皮内に注射すると、軸索反射性発汗を起すことが、Coon & Rothman により発見され、和田教授一門によりその分析が行われて来た。この反射の受容部は、自律神経節細胞・副腎髄質細胞・終板・化学受容器などに似た性質を持つてはいるが、必ずしも同じではない。田中等は、コリンエステルの中で、ニコチン様作用を有するものの代表であるところの、ベンゾイルコリンは、軸索反射性発汗を起さないのみならず、却ってこれを抑制することを認め、ノルニコチンも同様であることを観察した。従って、ニコチン様作用を有するものすべてが、軸索反射性発汗を催起することに対して、刺激作用を有することは疑わしく、刺激作用を全然欠くか、乃至は刺激作用を持っているにしても、麻痺作用に覆われて観察し得ないものが、すなわち、麻痺作用のみを有するものが、確かに存在すると思われる。

一方、和田教授らの研究による、高張食塩水によって催起される軸索反射性発汗に対しては、ツボクラリンは明瞭な抑制作用を有するに拘わらず、同じく終板部遮断剤に分類されている、サクシニルコリン、それよりも更に強力といわれるヘキサメチレンビスカルバミノイルコリンの、両者は、全然抑制効果を持たないことを確めた。従って、サクシニルコリンやヘキサメチレンビスカル

バミノイルコリンの、遮断作用の機序は、ツボクラリンのそれとは、別種のものである。

10. 末永一男・後藤賢二・副田博之・山下良禧(久留米大生理)・稲永和豊(久留米大精神神経)

交通疲労に関する研究 (VIII)

“長時間自動車運転時における眼瞼の MT について”

自動車運転が視覚に背う面が多いこと、及び心理的要因によって眼瞼の MT が鋭敏に反応すること等から、自動車運転時における疲労測定の一示標とするため、長時間運転による眼瞼の MT が、如何なる変化を示すかを観察した。

測定は拇指球の場合と同じ加速度型の PU を眼瞼に置き、その出力を脳波用増巾器で拡大し、6-13 cps を 1 cps 毎に周波数分析して、10秒間の積分値を記録計測した。

眼瞼の MT は、自動車運転により一般に増加した後、減少する傾向にある。

出現率は、6-7 cps 及び 11-13 cps 附近の周波数上昇し 7-11 cps 附近では低下する傾向が認められる。

光刺激で眼瞼の MT は増大するが、長時間自動車を運転した後では、光刺激による影響は少なくなる。低い周波数で著しい。

11. 永谷 忠(山口医大眼科)・久野 宗(山口医大生理)

視神経切断時の ERG 回復曲線について

2つの尖光刺激を種々な間隔で行うと、前の刺激(条件刺激)との時間間隔で、後の刺激で起される ERG は其の振幅、波形に影響を受ける。吾々は便宜上後の刺激による ERG 振幅の経過曲線を回復曲線と称している。

実験動物に猫を使用して以下述べる実験を行った。1) 一側の視神経を眼窩内で切断して、切断側と健康側の b-波回復曲線を比較し、これに対するネムブータル投与の影響を調べた。2) 両側視神経健康な猫で対眼の条件刺激が他眼の ERG に与える影響。3) 前及後の両刺激強度を各々変えて、刺激強度と b-波回復曲線の関係を調べた。

実験結果

1) b-波回復曲線には initial subnormal および late supernormal の時期が観察される。

2) 視神経切断側は健側に比較して late supernormal の程度が少いか又は欠除する。

3) ネムブタールの投与は健側，視神経切断側共に late supernormal の発現を遅延させ且其の程度を減少させる。

4) 両側視神経共に切断しない場合対側の条件刺戟の他側への影響は見られない。

5) 後の刺戟強度を変えた場合，刺戟が強ければ強いだけ late supernormal の発現は早いが全回復行程に要する時間は刺戟強度にかかわらず等しい。

6) 前の刺戟(条件)の強度を変えた場合，其の強度が弱い程 initial subnormal も late supernormal も短く其の程度も少い。

以上の結果で b-波回復曲線の性質を明かにし，視神経切断，或はネムブタール投与のこれに及ぼす影響より，ERG は Retinal level で視神経中の遠心性線維より介在ノイロンを介して影響を受けると考えられる事を推論した。

本報の詳細は A. M. A. arch. Ophthal. に掲載予定である。

12. 及川俊彦(鳥取大第2生理)

魚類視覚中枢の電気活動

硬骨魚では，網膜から出た視神経線維は左右全交叉して外側膝状体を経ずに対側の中脳被蓋即ち視覚の最高中枢である視葉に入っている。flaxedil で非動化された鯉の視神経に電気刺激を与え，対側の視葉で得られる集合電位の誘発電位と単一放電のスパイク電位との空間的な又時間的対応関係を追求した。

径 1μ 以下のタングステン電極を視葉に刺し，自発放電を示すか又は光刺激に反応する単一要素が得られたら，単一電撃を与えその閾値や同時に得られる集合電位成分との関係を見る。集合電位は深さによって位相の反転する成分を持つが，表層では数ケの速成分ののっている陽性電位に続いて約 10 msec 持続の二峯を示す陰性遅電位から成る。視神経活動電位との同時誘導により，閾値の低い表層陽性電位群は伝導速度の早い大群視神経線維に，第一第二の陰性遅電位は夫々中群小群線維によって誘発されることを知る。従ってスパイク電位を重畳する集合電位を見てそのスパイク電位を示す神経要素が大中小三群のどれに支配されているか判別できる。

この様に 1) スパイク電位が集合電位の経過中にあらわれるもの他 2) 集合電位終了の後に出来るもの 3) 自発性放電で電撃で抑制されたり 4) 電撃に応じないものなどがあるが，1) のもので更に二発刺激，反復刺激に対する態度等から，そのスパイクが前及び後シナプス要素の何れに対応するかを分類する。

結果として 1) 大群による前シナプス・スパイクは集合電位の第一陽性速電位に時間的に対応し，より浅層に 2) 中群によるものは第二陽性速電位に対応し，より深層に検出された。3) 第三陽性電位の時期には小群による前シナプス・スパイクと大群による後シナプス・スパイクが出る。

4) 中・小群による後シナプス・スパイクは陰性遅電位の下降期に相当して中層，深層に見られた。

(以下次号に掲載の予定)

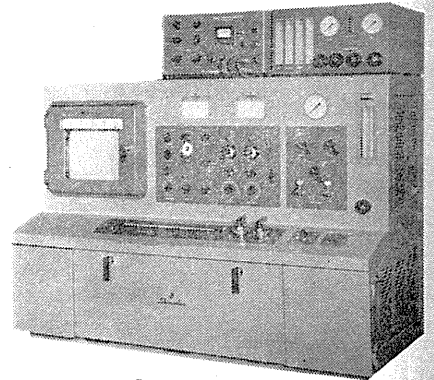
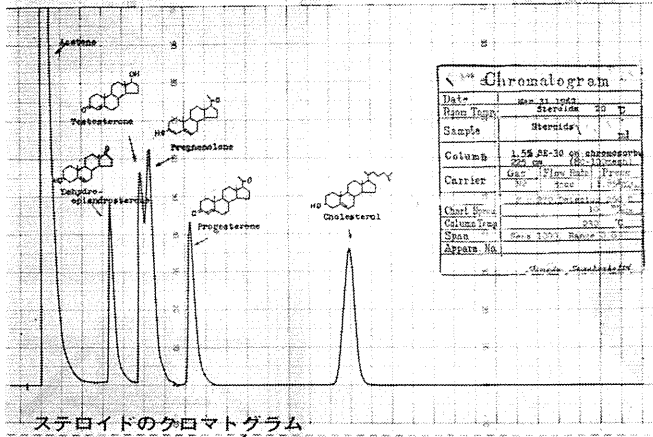
* ガスクロマトグラフの医学，薬学への画期的な応用！



島津超高感度ガスクロマトグラフ GC-1B・H形のみが
なし得るステロイド，アルカロイド，アミノ酸，脂肪酸のじん速分析

ステロイド，アルカロイド，アミノ酸，脂肪酸，糖類，胆汁酸，ビタミン，アルコール類，メチルコランズレン，フェノチアジン系薬品，バルビツール系薬品などをエステル化せず，そのまま
で簡単じん速に分析できる / 試料量 10^{-6} g オーダ，分析時間 1時間以内 / 代謝機構の研究，
臨床医学・内科診断への応用，生化学の研究，薬学・鑑識科学への活用

GC-1B・H形 GC-1B形に超高感度水素炎
イオン化ディテクタHFD-1形を装着したもの



島津製作所

本社 京都市中京区河原町二条南 京都23-6161 支社 東京・支店 大阪 福岡 名古屋 広島 札幌

各科領域における

健保適用
37.10.1より

耐性
ブドウ球菌感染症に



医薬は萬有

内服用・注射用・新合成ペニシリン

スタフシリン-V

STAPHICILLIN-V (メチルフェニルイソキサゾリルペニシリンナトリウム)
内服用 (錠剤・カプセル)・筋注用

製造発売元 萬有製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2-7

