

# 日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

## 原 著

- 森 島 正 彦：季候馴化に対する Aldosterone の意義……………403
- 森 川 三 郎：イェウサギの胎仔ヘモグロビンに関する研究……………422
- 品川嘉也・品川泰子・矢原庄司：アルデヒドの固定作用に関する分子論的研究——フォルムアルデヒドの電子状態を中心に……………435
- 菱 田 不 美：細胞内電極法による尿管活動電位の研究 第2報 環境液中の NaCl を choline 或は sucrose で置換した場合のモルモット尿管の活動電位波形の変化について……………439
- 中 村 治 雄：*l*-アスパラギン酸塩の肝コレステロールの生合成に及ぼす作用……………445

## Originals

- MORISHIMA-Masahiko : Role of aldosterone in acclimatization……………403
- MORIKAWA-Saburo : Studies on the fetal hemoglobin of rabbit……………422
- SHINAGAWA-Yoshiya・SHINAGAWA-Yasuko・YAHARA-Shoji : A quantum chemical study on aldehyde fixation——Electronic structure of formaldehyde……………435
- HISHIDA-Fumi : Studies on the action potential in ureter by intracellular ultramicroelectrode method. Reprt II. Change of the configuration of action potential of guinea pig ureter in sodium deficient medium……………439
- NAKAMURA-Haruo : Effect of *l*-aspartate on cholesterol biosynthesis in liver……………445

- 附：昭和38年度生理学論文表題集(1)……………449

日 本 生 理 学 会

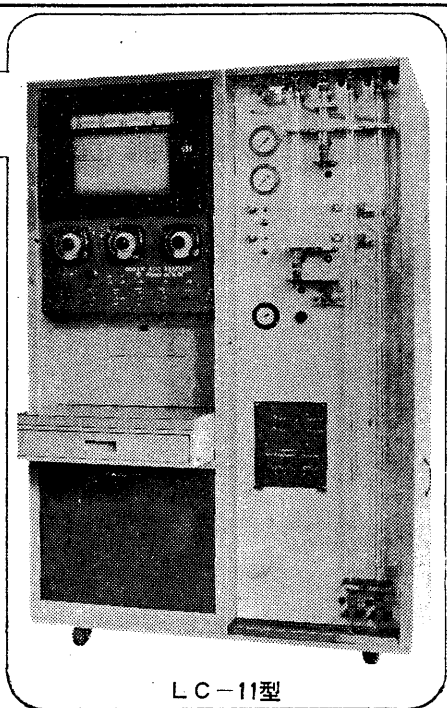
Physiological Society of Japan

■核酸の迅速分析に威力を発揮する

## 柳本核酸自動分析装置

# LC-11型

- 本装置は、イオン交換クロマトグラフ法の原理に基づいて核酸を分離し、その溶離液について紫外外部吸収の連続測定を行なうもので、比色計には複光速光学零位法を使用した紫外外部連続比色計を用いているのできわめて高安定であります。
- ダブルカラム(溶離用および塩濃度補正用)複光速光学零位法に基づく比色計を用いているので、塩濃度変化によるベースラインの変動を補正することができます。
- 複光速光学零位法を用いているので、電源電圧の変動大きい場所でも安定して測定できる。
- フラクションコレクター(特別付属品)を内蔵することにより展開溶出液を分取することができます。



LC-11型

■詳細資料進呈■



株式会社 柳本製作所 柳本商事株式会社 本社 支店 本社 支店 京都市中京区木屋町通三条下ル 東京・大阪・名古屋・福岡・広島・藤沢・札幌

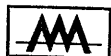
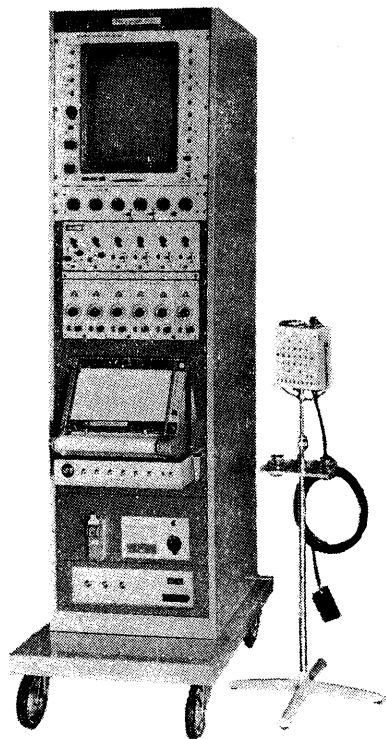
医学に最高水準のエレクトロニクスを

# ポリグラフ

PG-602形

ポリグラフは

脳波、心電図、血圧、心音、呼吸曲線、体温、脈波など多種類の生理現象を6素子まで同時に観測記録する総合的な監視装置です。観測には残光性の16"モニターオシロスコープを用い、記録器には直記式のインク書きオシログラフ、無現像電磁オシログラフなどが組み込まれ、増幅器はプラグイン式で測定対象に応じて種々の組み合わせができます。



三栄測器株式会社

東京都新宿区柏木1-95 TEL(371)7117~8・8114-5

## 季候馴化に対する Aldosterone の意義 613.11:612.45

Role of aldosterone in acclimatization

森 島 正 彦 (MORISHIMA-Masahiko) \*

A) Seasonal variations of the serum salt contents, and of the volumes of body fluid compartments were studied on 5 subjects at basal condition, by making measurements three times in the middle of each season throughout the year. At the same occasion with the same subjects, the daily output of mineral corticoid (Aldosterone) in urine, was determined by paperchromatographic methods.

1) The total serum volume, the extracellular fluid and the total body water, all increase in summer and decrease in winter. The total Na and Cl contents in extracellular fluid also increase in summer and decrease in winter while the K content is almost constant throughout the years.

2) Output of aldosterone in urine increase in summer and decrease in winter, but the output of 17-OHCS in urine presents a seasonal change in the reverse direction.

3) The seasonal changes in salt contents in extracellular fluid seem to be related with changes in salt secretion in urine and aldosterone output.

B) Two young students who had been acclimatized to cold in January, were subjected experimentally to heat acclimatization, entering the hot room of about 30°C and staying there for almost whole day long during 3 weeks.

1) Total serum volume and extracellular fluid increase and total body water and intracellular fluid and Na and Cl contents in extracellular fluid, all increase remarkably at the 2nd or 3rd week but K content did not change.

2) Urinary output of aldosterone increase immediatly after entering in hot room but changes of 17-OHCS and 17-KS output are in the reverse direction to that of aldosterone output.

3) Thus the seasonal variations in volumes of body fluid compartments and their salt contents were reproduced by changing the temperature of living room, and thus the effect of acclimatization on water and salts metabolism and their distribution in body fluid were confirmed. Salt concentration in sweat also decrease in hot room, while urinary output of aldosterone increase in hot room.

4) Aldosterone seem to play an important role in changes of body fluid salt contents in acclimatization.

### I. 緒 言

季節の推移に伴って体温調節機構が変化し、これに伴って体内水分塩分代謝が変化する事は古くより知られており、これに関する研究は数多くなされて居る。

例えば血液水分量については夏期に増加し、冬期に減少する事は黒田<sup>1)</sup>により明かにせられ

た。而してその結果夏期には循環血液量の増加が起る事は Bazett<sup>2)</sup>, 吉村等<sup>3)</sup>により明かにせられている。又教室の古志谷<sup>4)</sup>の研究によれば血液塩分濃度の季節変化は細胞外液中の塩分含量と細胞外液量の季節変化の2つの影響によって現れるものである。

以上いずれにしても、在来の体液水分塩分代謝に関する研究は、血液を中心として行われたのであるが、近時全体液量の測定や細胞外液量の測定法が完成せられ、古志谷はこれらの方法を用いて、身体水分塩分の分布状態が季節的に如何に変化するかを実験し、更に進んで、その

\* 京都府立医科大学第1生理学教室(吉村寿人教授)  
1st Dept. of Physiol., Kyoto Prefectural School  
of Med.

[昭和39年3月23日受付]

季節変動の原因や、生理学的意義等について、検討を加えている。その成績によれば体液量殊に細胞外液量は夏期に増加し冬期に減少している。而して血清水分量の季節変化も、結局はこの細胞外液量の季節変化の影響に外ならぬと云える。この様な細胞外液量の季節変化の原因について、古志谷は血清中の A. D. S. 量を測定し、これが夏期に増加し冬期に減少する事を見出し、これより夏期に於ては脳下垂体後葉から分泌せられる A. D. S. の量が増し、これが腎の尿細管に働いて水の逆吸収を増加して細胞外液量の増加を来すが、冬期はその反対に A. D. S. 濃度の減少により細胞外液量の減少を来すと結論した。

かくの如く夏期に於て血中並びに細胞外液の水分量が増加する事は、発汗準備状態として、すこぶる合理的である事は既に久野の指摘せる所である。

所で血清中の Na, K 濃度は夏期に低く冬は高いのであって、血清水分量と丁度逆の関係を示すのである。この様な夏期に於て Na, K 濃度が低下するのは、一応血液水分量の増加による稀釈の結果と考えられるのである。所がこの場合、詳細に成績を検討してみると、Na と K との濃度の低下率は同一でなく、従って Na/K 比は、季節によって若干の変動を示している。然も細胞外液中の総 Na 量及び総 K 量を計算すると、夏期は総 Na 量は年間平均よりも増加し、総 K 量は減少し冬期は其の反対の変化を示す。即ち血液中の塩分濃度の変化は単に血液水分含有量の変動のみによって惹起せられるのではなく、他に何か塩分濃度乃至は細胞外液中の塩分保有量を支配している要因が考えられるのである。かかる要因として古志谷は副腎皮質ホルモンである Mineral Corticoid の作用が、季節的に変化する結果であろうと推論した。併しこの推論には実験的根拠が欠けている。そこで著者はこの点に着目し、果して Mineral Corticoid が血中イオン濃度の季節変化に影響しているか否か、更にこの様な Mineral Corticoid 作用の季節的变化が、如何なる生理的意義を有するや

について実験的に検討せんとして本研究を行った。

所で近時 Simpson & Tait<sup>5)</sup> らによれば副腎皮質 Mineral Corticoid の中で一番強力な作用を有するものは Aldosterone である事が明かになった。そこで尿中の Aldosterone の定量を行って1日の総排泄量より副腎皮質 Mineral Corticoid 分泌量の変動を推測し、これを被検者について1年を通じて反復測定してその季節変化を知り、一方この被検者の体液水分塩分保有量をも同時に測定して、これと Mineral Corticoid 分泌量との関係を求め、この生理的意義を推論せんとした。又この推論を確めんために、冬期に於て、寒さに馴れた被検者を約3週間高温室に滞在せしめて、暑さに馴化せしめ、其の場合の尿排泄 Aldosterone 量の変化や血液水分塩分濃度及び細胞外液量の変化を追跡して Aldosterone の生理的意義を実験的に確めんとした。

## Ⅱ. 実験方法

以上の如く実験はこれを2大別し、第1の実験を季節変動実験と呼び、第2の夫を馴化実験と呼ぶ事とする。先ず第1の実験としては被検者として教室に勤務する健康男子(26才-32才)5名を選び、四季に亘って身体水分塩分分布状態及び Mineral Corticoid の尿中排泄量を測定し Mineral Corticoid が身体水分塩分代謝に如何なる関係を有するかについて検討した。次に第2の馴化実験については、2名の健康なる本学学生(22才-24才)を2名被検者として選び1月中旬に於て、先ず寒冷時(外気温平均 5.5°C, 室温約 7°C 附近)の対照値を測定しておいて、しかる後に夏の気候(D. T. 30°C, W. T. 24°C 無風)に調整した恒温室内に、被検者を約3週間ここに滞在せしめた。この場合日中8時間だけは、大学での受講の為に外出を許したが、それ以外は高温室内に起居せしめて、高温に馴化せしめた。かくしてこの際の体液水分塩分代謝と Mineral Corticoid の変動とを、日を追って測定したのである。

以下夫々の実験についての実験条件並びに測定項目、及び測定方法を項目別に述べる。

### A) 季節変動実験

#### 1) 実験条件

被検者は毎季、春（4月）、夏（8月）、秋（11月）、冬（2月）に約10日間づつ教室に宿泊せしめ、その期間中には毎日24時間尿を採取せしめ、且つ毎朝 Basal condition で人体用精密台秤（感度 5g）によって体重の測定を行う。而して宿泊第5日目および第10日目に夫々 Basal condition で血液採取を行って、其の塩類濃度を測定し、又細胞外液量、全血量等を測定した。

尚食餌条件は最初の夏期に於ては、一定の食質のものを与えたが、其れ以後はそれ程嚴重に規制する事なく、自由食を食せしめた。併し成る可く毎日同一食質のものをとる様にせしめ、暴飲暴食や特別の食餌をとらぬ様に注意した。

#### 2) 測定項目及び測定方法

血液並びに細胞外液についての測定項目は、全血及び血清比重、血清 Na, K, Cl, 濃度、全血清量、細胞外液量である。

先ず被検者より早朝空腹時に採血し、全血比重を測定後直ちに遠沈して血清を分離する。而してこの血清について、比重並びに Na, K, Cl イオン濃度の測定を行った。血清比重は硫酸銅法、Cl は Schales & Schales<sup>6)</sup> の Brun 氏変法、Na, K は Lange 氏 Flama photometer により行った。

次に血清総量、細胞外液量の測定方法<sup>7)</sup>を述べると、先ず採血してこれを遠沈し対照血清とする。次に 5% NaSCN 注射液（第一製薬）20 cc を徐々に注射し、其の後正確に56分経過してから 1% Congo-red 溶液 10 cc を静注する。而してCongo-red注射後4分目即ちNaSCN注射後1時間目に採血し、その際同時に採尿も行う。かくして得られた血清について NaSCN 及び Congo-red 濃度の測定を行った。而して NaSCN は尿中に排泄せられているから、その濃度をも測定して補正を行うのである。NaSCN の測定は Gregersen に従って、除蛋白血清（1% Trichloro-醋酸）に Crandall-Anderson 試薬を

加えて、ロダン鉄を形成せしめ、この着色度を Beckmann 比色計にて波長 470 m $\mu$  で濃度を求めた。Congo-red も血清を11倍に稀釈し、波長 510 m $\mu$  にて比色定量する。細胞外液量を求めるには注射せるロダン総量を T, 注射後1時間後に尿中に排泄せられるロダン量を u とし、血清中のロダン濃度を P として算出した。

$$\begin{aligned} \text{細胞外液量 (E. C. F)} &= \frac{T-u}{P} \times \frac{0.931}{1.05} \\ &= \frac{T-u}{P} \times 0.886 \end{aligned}$$

但しこの実験に於て、被検者の血清比重の年間平均値を 1.026 とすれば、計算によって血清水分量の年間平均値は 100 cc の血液について、93.073 g となる。従って血清 1 cc 中の水分量は 0.931 g であるから、この値を用いて血清水分中のロダン濃度を計算し、これを P とした。所でロダンは Donnan 平衡に従って若干血清と細胞外液とは、多少濃度を異にする。細胞外液として、その量の最も多いのは組織液であるから、P の値としてはこの組織液中の濃度を用いる事が正しい値に近づくのである。そこでこの P を補正するためには、上記の如くにして求められた血中 NaSCN 濃度 (P) に Donnan 比 1.05 を乗じ、これを以て T-u を除せば、より正しい細胞外液量が得られる。又全循環血清量は Congo-red の注射量を血清中の濃度 P にて除すれば算出出来る。

次に尿についての測定項目をあげると、尿量及び Na, K 及び Cl イオン濃度、並びに夫々の排泄量の算定と副腎皮質ホルモンの定量とである。Na, K 及び Cl イオン濃度測定はいずれも血液の場合と同様である。

副腎皮質ホルモンとしては、さきの Aldosterone の外に Glucocorticoid の代表として、17-OHCS の排泄量を求めた。17-OHCS は Reddy-Jenkins<sup>8)</sup> の方法により比色定量し、Aldosterone の定量については、別に（日本内分泌学雑誌）に詳しく説明する。

### B) 馴化実験

実験の時期は上記の如く、被検者は寒冷に馴

化した1月中旬より約1ヶ月に亘って行った。所で本実験に当っては、この全期間を通じて食餌条件を厳密に規制し、摂取食餌の差による塩分代謝の変化を除去したのである。特に食餌の無機塩摂取量は一定としたのであるが、摂取水分は自由とした。実験の概要を順序立てて述べると、先ず被検者を1週間教室に宿泊せしめて、此の期間を対照期とし、ついで3週間に亘

り D. T.  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  (W. T.  $24^{\circ}\text{C} - 2^{\circ}\text{C}$ ) の恒温室内に宿泊生活せしめて、高温馴化時の体液水分塩分代謝並びに副腎皮質ホルモンの分泌の変動を観察した。尚お被検者は1日の中、午前8時より午後4時迄は、室外に出て作業に従事するが、其れ以外は終始恒温室内に止まらしめる。更に高温馴化を促進せしむるために、毎日1時間ずつ  $45^{\circ}\text{C}$  の湯に下肢を浸して発汗せしめた。而して入室1週目、2週目及び3週目に久野氏法<sup>9)</sup>により胸部皮膚より発汗曲線をとる、更に汗中の Na, Cl, K 濃度をも測定した。

かかる発汗実験は恒温室内入室前に1回と、恒温室内入室中毎週1回と、更に高温馴化実験を完了して退室後、再び寒さに曝露されてから2週間目に1回行ったのである。所で発汗実験に際しては、被検者は高温室 ( $30^{\circ}\text{C}$ ) に入ると直ちに発汗装置をつけて約  $45^{\circ}\text{C}$  の温水中に両足を膝まで浸漬し、胸部よりの発汗量 ( $20\text{cm}^2$ ) の経過を5分毎に測定して型の如く発汗曲線を描くのである。又汗中のイオン濃度を測定する為には川田に従って、10分毎に胸部より図の如き装置により、汗を流動パラフィン下に採取し、その塩類濃度 (Cl, Na, K) を計った。一方発汗実験中の汗は悉くガーゼに吸収し、且つ発汗終了後には蒸溜水にて身体を洗い、可及的に汗を集めて、そのものについて汗の中に分泌せられた Na, K, Cl の総量を測定した。又発汗前後の体重差をもって発汗総量とした。汗中夫々のイオン濃度の測定は血液の場合と同様である。尚血液、尿についての測定項目と測定方法とは前述の第1の実験と同様である。

### Ⅲ. 実験成績

既に実験方法の項に述べた如く、

Table 1. Salt Content in Serum.

	Control	1st week in hot room	2nd week in hot room	3rd week in hot room
Na (mM)	27.6	31.1	34.6	60.2
Cl (mM)	32.1	33.4	33.4	57.1
K (mM)	3.17	4.46	4.81	6.94

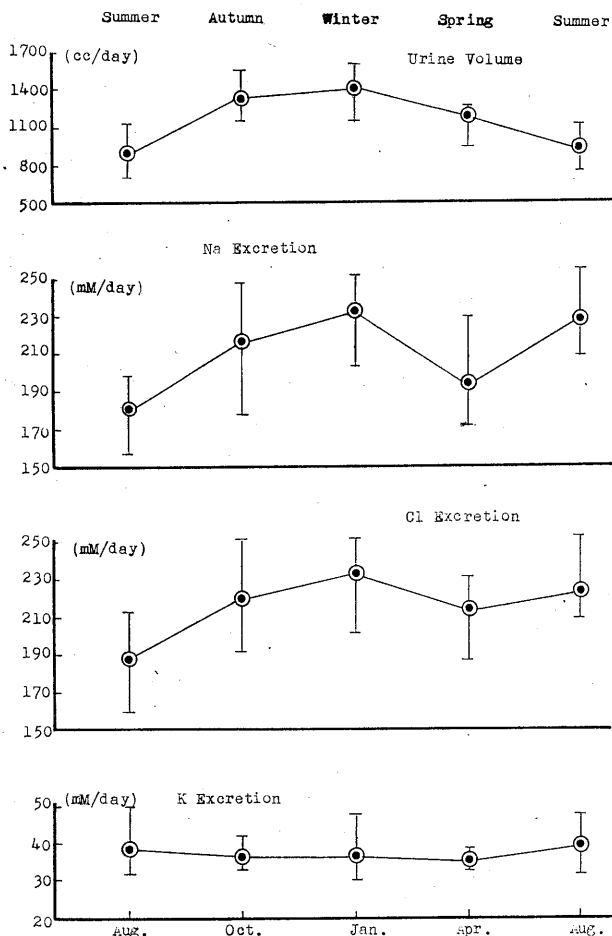


Fig. 1.

Seasonal variation of urine volume and salt outputs in urine.

実験成績はこれを (A) 季節変動実験と、(B) 季節馴化実験の 2 つに分けて述べる事にする。

**A) 季節変動実験**

**1) 尿量及び尿中塩分排泄量の季節変動**

第 1 図に示すのは尿量及び尿中に排泄される Na, K 及び Cl 量の季節変化を示したものであって、横軸には季節を示し、縦軸には尿量並びに Na, K, Cl 夫々の 1 月排泄量を示す。各点は 5 名の平均値を示し縦線は最低及び最高値を示す。先ず尿量についてみるに、夏期に少く冬期に多い。古志谷<sup>4)</sup>によれば、これは夏期に A. D. S. の血中濃度が増して、腎臓に於ける水分逆吸収量を増加する結果である。

次に尿中に排泄せられる塩類量についてみると Na 及び Cl は夏期に於ては 1 日平均 188.4 mEq 及び 175.7 mEq であって最小値を示し、冬期には 1 日平均 Na 235 mEq, Cl 233.9 mEq となって最大値を示す。而して Na 及び Cl について夫々夏と冬の差を求めると Na では 46.6 mEq であって冬期は夏期よりも 24.7% 増加している。一方 Cl も冬の方が夏よりも 58.2 mEq (33.1%) 増加しているのである。

次に K の季節変動をみるに、これは Na 及び Cl とは異り、其の尿中排泄量は年間を通じて、37.5-39.2 mEq であって略々一定であるが、夏期には若干他の季節よりも増加を示す。

以上の如く K の尿中排泄量が四季を通じて略々一定しているに抱らず、Na 及び Cl の尿中排泄量が夏期に著明に低下する事は、恐らく夏期に於ては、発汗に伴って大量の Na 及び Cl が汗中に排泄せられるためと理解せられる。しかしながら汗中への 1 日排泄量を正確に測定する事は、困難なるために尿中への Na 及び Cl 排泄量の夏と冬の差が、すべて汗に排泄せられ

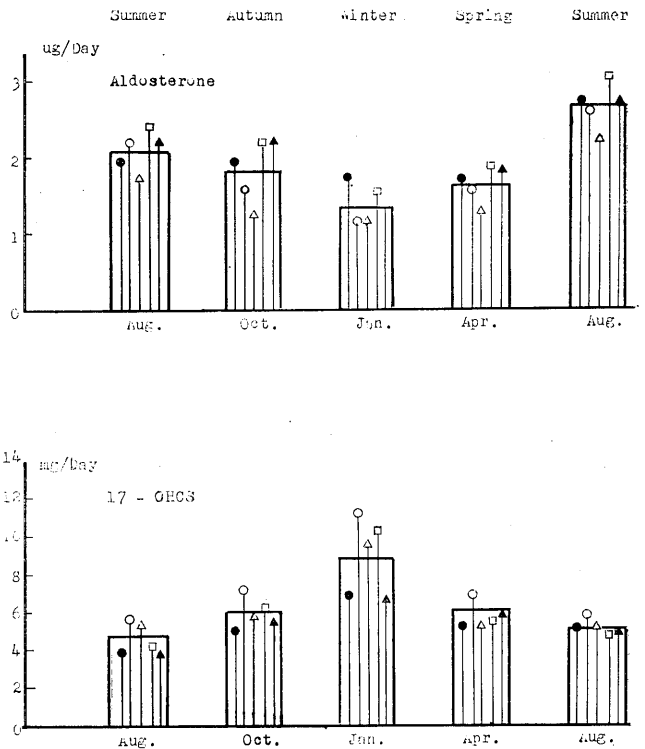


Fig. 2. Seasonal variation of daily output of adrenocortical hormone in urine.

ていると断言出来ないし、又汗への塩分排泄が尿中排泄量に影響する為には先ず血液の塩分濃度に変化が及んで始めて可能の事と理解せられるから、この事は後に於て論ずる事とする。

さて此の季節変動実験は、1958年の夏(第1の夏)から始めて1959年夏(第2の夏)迄行ったのであるが、図にみるごとく第2の夏に於ては、Na 及び Cl 排泄量をみると、第1の夏の夫に比し相当に、その尿中排泄量は高値を示している。其の理由は、第2の夏に於ては摂取食塩量を、第1の夏の夫よりも相当量増加せしめた為に、尿中排泄量も増加したのである。即ち第2の夏の実験に於ては、夫々の被検者にNaClを負荷せしめて、尿中 Na, Cl 排泄量が丁度冬期の夫になる様に調整したのである。

かくの如く夏期に食塩を過剰に負荷したのは後に述べる如く、尿中 Mineral Corticoid が夏期に増加して居り、其の様な Mineral Corticoid

の増加は、単に季節の影響のみではなくて、食餌の食塩摂取量の低下によってもたらされる可能性がある指摘せられているから、其の様な食塩摂取量の影響を除去する目的で、食塩負荷実験を試みた次第である。

## 2) 尿中副腎皮質ホルモンの季節変動

近年尿中に排泄される Mineral Corticoid 特に Aldosterone は Na-Retaining Factor として注目せられ、Simpson & Tait 以来 Johnson (1954), Singer (1953), Venning Bartter (1956) 等多くの人々により研究せられて来た。其の正常人尿中の排泄量についてみると Venning は  $3.2 \mu\text{g}/\text{日}$  (S. D.  $\pm 1.6$ ) と報告し、Laragh &

Stoerk は  $1-4 \mu\text{g}/\text{日}$ , Nehr & Wettstein は  $0.5-12.5 \mu\text{g}/\text{日}$ , Hernando は  $0.5-15 \mu\text{g}/\text{日}$ , Ayres, Garrod, Simpson & Tait は  $4.6-23.5 \mu\text{g}/\text{日}$  と其の報告は夫々の測定方法により開きがある。著者は別報の測定方法により成人男子の尿中1日排泄量の季節変動をみた。又同時に Mineral Corticoid のみならず Glucocorticoid (17-OHCS) についても併せ検討した。

第2図に示すのは Aldosterone 及び 17-OHCS の尿中排泄量の季節変動を示したものである。図は5名の各人の成績(夫々3日間の平均値)を夫々1本の線の高さに示し、これを平均したものを矩形の高さに示してある。ここに見る様に、Aldosterone についてみると夏期は平均  $2.11 \mu\text{g}$  で最大値を示し、冬期は  $1.38 \mu\text{g}$  にて最低値を示している。夏冬各々の間には、推計学的に1%にて有意の差がある。又一方 17-OHCS の尿中排泄量については、冬期は  $8.85 \text{mg}/\text{日}$  にて最大値を示し、夏期には  $4.50 \text{mg}/\text{日}$  にて最低値を示し、Aldosterone の排泄量とは逆の方向の季節変動をしめしている。

Mineral Corticoid である Aldosterone が夏期に増加することは、夏期に於ては後述の如く細胞外液量が増加し、且つ其の Na 保有量が著明に増加する事実と符合して居り、Aldosterone は夏期に於ける Na の体内蓄積に、大きな意義を有するものと考えられる。

又 17-OHCS は冬期に著明に増加する事は、渡辺<sup>10)</sup>も述べて居り、寒冷刺激が 17-OHCS の分泌を促進すると述べて居る。

Aldosterone と 17-OHCS の季節変動が夏冬逆の変化を示すが、これは其の各々の分泌の調節機転が異なる為と考えるが、Aldosterone の夏期に増加する点については、後に詳し

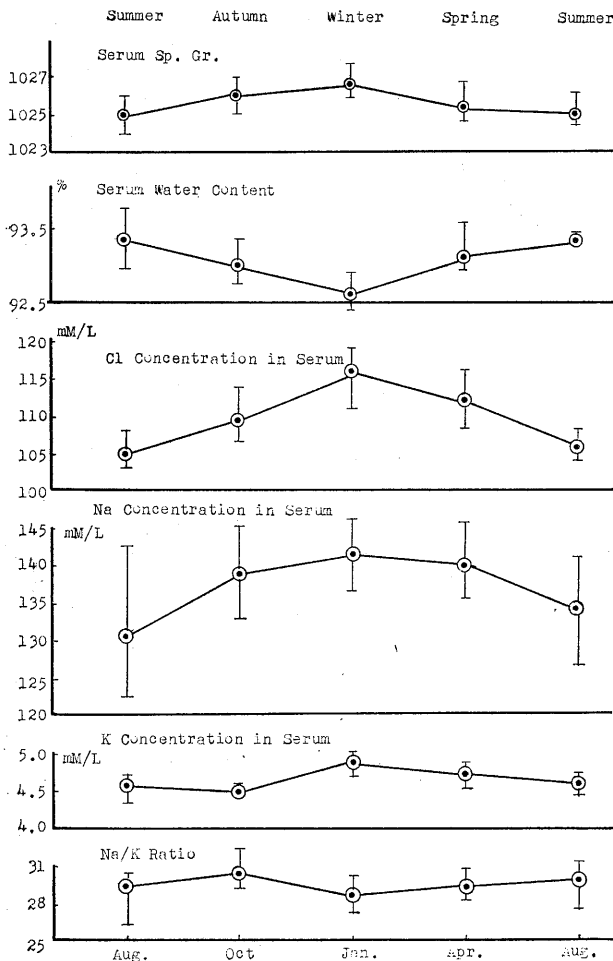


Fig. 3.

Seasonal variation of salts and water contents in serum.

く検討を加える事とする。

3) 血液性状の季節変化

血液性状の季節変化については、既に吉村<sup>3)</sup>、古志谷<sup>4)</sup>が報告しているが、著者も副腎皮質ホルモンとの関係を検討する為に血液性状の季節変化を測定した。

第3図に示すのは、5名の被検者について測定した、血清比重、血清水分量、血清 Na, Cl, K 濃度及び血清 Na/K 比 (夫々3回の平均値)の四季変化を示すものであり、黒線は5例の平均値をしめたものである。以上の成績は吉村、古志谷の成績とよく一致し、血清比重は冬期に高く、夏期に低い、又逆に血清水分量の季節変化は夏期に増加し、冬期に減少して血清比重の季節変化とは逆の変化を示す。此等の季節変化の夏冬の最高値と最低値との平均値の差は推計学的に5%の危険率にて有意である。以上の血清比重及び血清水分量の季節変化は主として水血症によるものであると吉村は説明している。

又血清 Na, Cl 及びK濃度の季節変化についても吉村、古志谷の成績と良く一致しており、冬期に高く、夏期に低い。次に血清 Na/K 比についてみるに四季に大きな変化はなく、推計学的にも有意の差は認められなかった。

循環血清量については、夏期に増加し冬期には減少している。そして夏冬の平均値の差は1%の危険率にて有意である。又血清総量に血清水分濃度を乗じて総血清水分量を算出しても、其の成績は同様であり、此の様な季節変化は体重当りの比率について検討しても同様であって、其の年間平均値は4.3%である。

次に循環血清量に血清塩類濃度を乗じて、循環血清中の Na, Cl, K の総量を計算してみると、各々について大きな変化がなく、又推計学

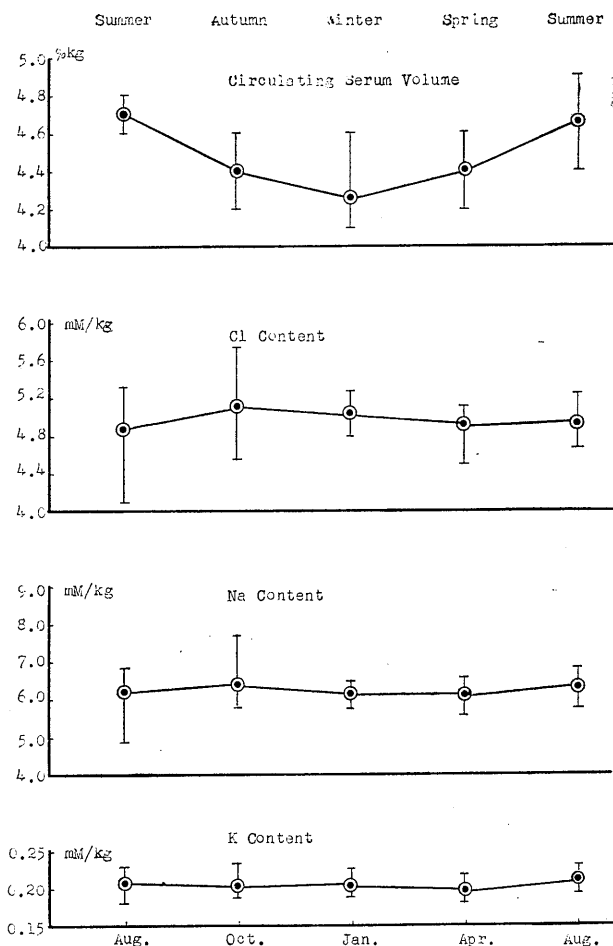


Fig. 4.

Seasonal variation of circulating serum volume and the total contents of salts.

的にも有意の差を認めなかった。これは夏期の血清量の増加と Na, Cl 血清濃度の減少程度が相互に打消し合う為である。

4) 細胞外液量及び細胞外液中塩類保有量の変化

体液量の季節変化については、古志谷<sup>4)</sup>が詳しく報告しているが、著者も細胞外液量についての季節変化を検討した。

第5図は5名の被検者についての細胞外液及び細胞外液中の Na, Cl 及びK保有量の四季の推移を示したものであり、黒線はその平均値を示したものである。細胞外液量については、体重 kg 当りの%値にて示したものである。又塩

類量は体重 kg 当り細胞外液中に保有せられる mM 量である。細胞外液量及び細胞外液中塩分保有量も、共に古志谷の成績によく一致しており、細胞外液は冬期に最低値 (19.3%) に達し、夏期に最高値 (26.8%) を示した。而して最低値と最高値との差は 1% の危険率にて有意である。此の様な季節変動は細胞外液量の絶対値についても同様である。又体重当りの比率について、四季の平均値を求めてみると 24.1% にて古志谷の 22.4% よりも大きい砂原<sup>11)</sup>の 26.6% よりも小さく、両者の中間に位している。

細胞外液中の塩類量については、古志谷の行った方法にならった。即ち細胞外液中塩分保有量 S は次の如くにして計算した。

$$\text{Na, K:S} = 0.95 \times (\text{血清水分中塩分濃度}) \times (\text{細胞外液量})$$

$$\text{Cl:S} = 1.05 \times (\text{血清水分中 Cl 濃度}) \times (\text{細胞外液量})$$

但し 0.95 及び 1.05 の係数は、血液と組織間液の間の Donnan 平衡によるイオン濃度差に対する補正値である。図には塩分保有量 S を其の時の体重にて除し、体重 kg 当りの mM 値にて示した。

Na, K, Cl の体重 kg 当りの保有量は何れも夏期に増加し、冬期に減少している。Na, K, Cl 共に夏冬の差は推計学的に有意の差 (危険率 1%) を認めた。又年間平均値は Na 30.9 mM/kg, Cl は 27.1 mM/kg, 又 K は 1.05 mM/kg であった。此の成績を古志谷の成績と比較するに、Na, Cl の保有量については同一であるが、K については反対である。それは細胞外液量の季節変化が古志谷の成績よりも、一層激しかったために、其の影響が現れて、K 量は冬に少く、夏に多くなっているのである。併し血清中の濃度について云えば、冬は高く夏は減少している。

## B) 季節馴化実験

### 1) 尿量及び尿中塩分排泄量の変化

2名の被検者について、冬期の寒さに馴化した状態より、高温室入室後の尿量及び尿中塩分排泄量の変化を示したのは第6図である。図にみる如く黒白の点は、各被検者別に印を変えて、毎月の24時間排泄量の変化を示した。又縦軸には尿量および Na, K, Cl の24時間排泄量を示し、横軸には実験中の日附を示した。

尿量についてみると、両者共に高温室入室と同時に急激なる減少を示しているが、高温室入室後3週間目には若干尿量が増加する。その原因を考えるに元来冬期に於ては、摂取水分量が減少しているが、高温室入

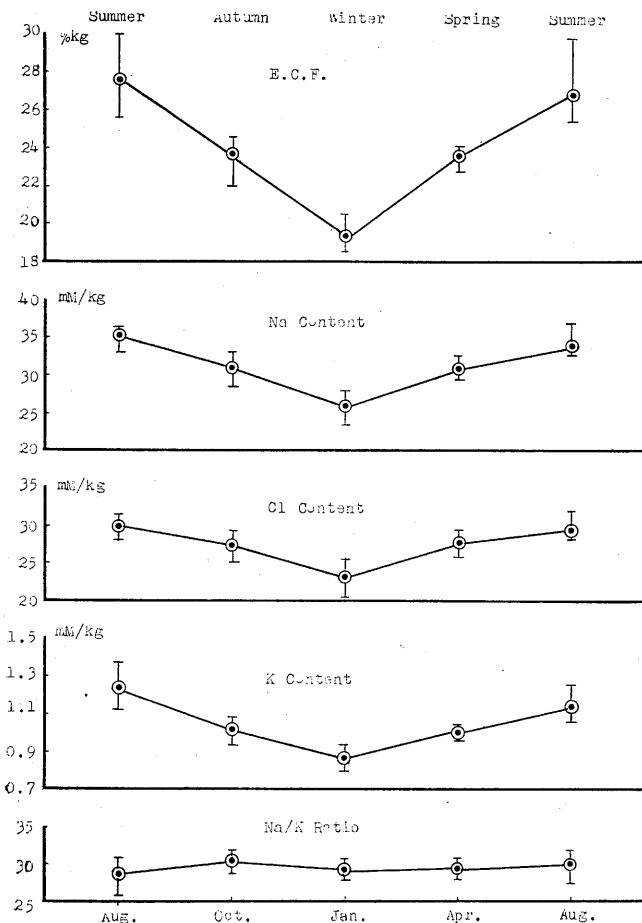


Fig. 5.

Seasonal variation of E. C. F. volume and salt contents in it.

室後は発汗等によって皮膚よりの蒸発が増すために、A. D. S. の増加を来たして、尿量が減少するのである(古志谷)<sup>11)</sup>。然るに入室後、3週-4週間目になると摂取水分量は、入室前の約2倍に増加して来る事は、古志谷の成績に明かである。従ってその為に血液の濃縮もやや回復し、尿量もやや回復せんとするのであろう。併しそれでも入室前に比較すると、かなりの減少を示している。併し古志谷の成績によると、血清 A. D. S. は第3週に於て著明に増加して居り、従って第3週目の尿量の増加は A. D. S. の減少の為とは理解し難く、むしろ血液の濃縮度がこの場合に飲水増加によって減じ、これが腎臓を介して直接に尿量に反映したと見るべきであらう。

次に尿中に排泄せられる塩類量についてみるに、Na, K 及び Cl 共に其の排泄量は、高温室入室後急激な減少を示し、第1週にて Na は 20.8%, K は 5.4%, Cl は 20.1%の減少率を示している。又尿中 Na/K 比については大きな変化はなかった。以上の高温による尿中塩分排泄量の減少は大体季節変動実験の、尿塩分排泄量夏冬の変化と同じ傾向を示したものである。

2) 尿中副腎皮質ホルモンの変化

2名の被検者について、高温室入室前と、転入直後と、転入後1週、2週、3週目に尿中に排泄せられる 17-KS, 17-OHCS 及び Aldosterone の1日量を測定した。

第7図にみる様に黒白の印は2名の各々の3日間の平均値を示し、矩形はこの2名についての平均値を示したものである。

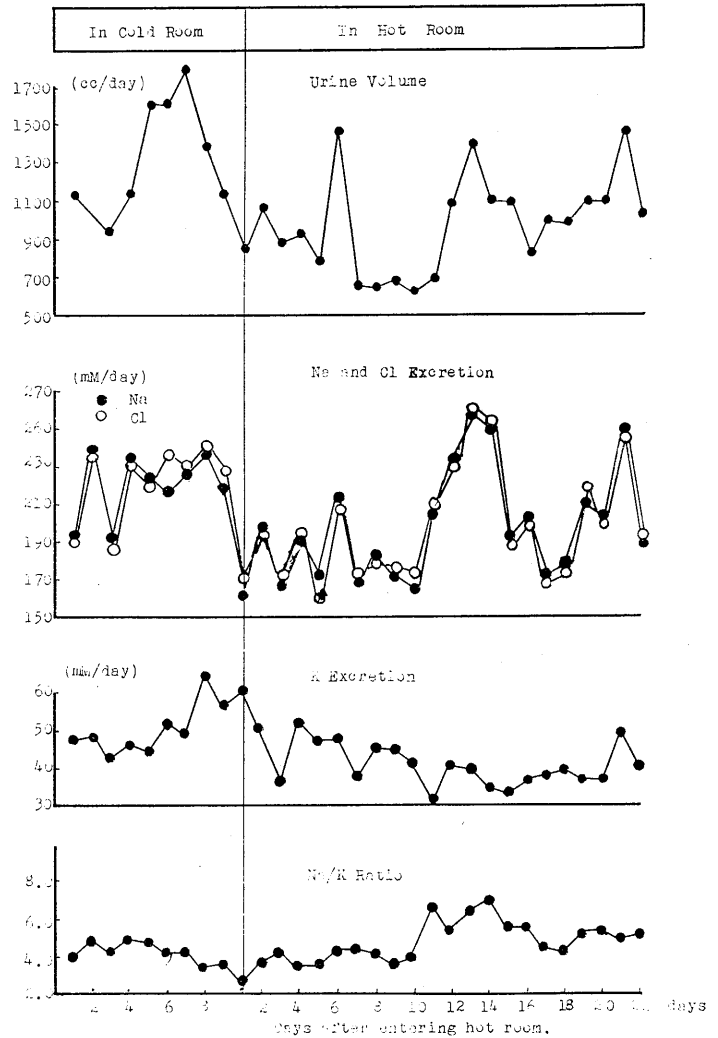


Fig. 6.

Changes of urinary volume and salt contents by heat acclimatization.

17-KS, 17-OHCS は高温室入室と共に急に減少している。これは季節変動実験に於て、夏期馴化に際して見ると同一であり、寒冷刺激により増加していた 17-KS, 17-OHCS の分泌が高温室入室と共に、急激に寒冷刺激が除去された結果、減じたものと考えられる。所で Aldosterone については、高温室入室と同時に増加している事実であるが、第一段の季節変動に於いて夏期にその排泄量が増加して居り、高温室入室と共に Aldosterone の排泄量の増加するのと一致している。ここで注目すべきは、高温室

入室と同時に急激に増加する事実であるが、後に述べる汗中塩類濃度の変化と考え合せて興味ある事実である。

### 3) 血液性状の変化

第8図は2名の被検者について寒さに馴化した状態より、高温生活に入った時の血液性状の変化、及び実験終了後再び寒さに馴化せしめた、実験終了後16日目の血液性状を示したものである。

図にみる如く全血比重、血清比重は高温室に入って2週間も経つと、著明に減少している。又高温室退室後16日目には、いずれも入室前の

値にもどっている。又血清水分量については、高温室入室2週間目には著明に増加するが、退室後16日目には、略々入室前の状態にもどっている。これに反して血清中Na, K及びCl濃度についてみるに、いずれも高温室入室後次第に減少している。齋藤, 高松によれば血清Na, Cl濃度等は高温時に高まると述べたものが多いのであるが、これは発汗の影響であって、著者等は発汗の影響を除く為に、基礎条件下にて、採血して測定したものであるから、高温室内の正常安静時の値と考えてよいであろう。そこで入室第3週目の各々の対照値に対する減少率を求

めてみると、Naは7.0%, Clは6.6%, Kは8.2%にてKは最大の減少をしめしている。そこでNa/K比についてみるに、高温室入室後増加の傾向をみとめるが、大きな変化は認めなかった。

以上の血液性状の変化は、第1段の季節変動実験の冬期より夏期への変化と全く同様であり、この実験の第3週間目の変化率と、季節変動実験の夏期実験の変化率と略々一致している。

次に循環血流量及び血清中塩分総量の変化をみると、第9図の如くである。ここには2名の被検者について各々印を変えて示した。図にみる如く循環血流量は、高温室転入により増加を示している。即ち寒冷馴化時の2名の平均値は、体重の4.45%であるに対し、高温室転入後3週間にて、5.06%と増加し、その増加率は13.3%である。又血清総量に血清水分量を乗じて、循環血清中総水分量を求めたのであるが、これも同様に増加している、即ち3週間目には13.0%

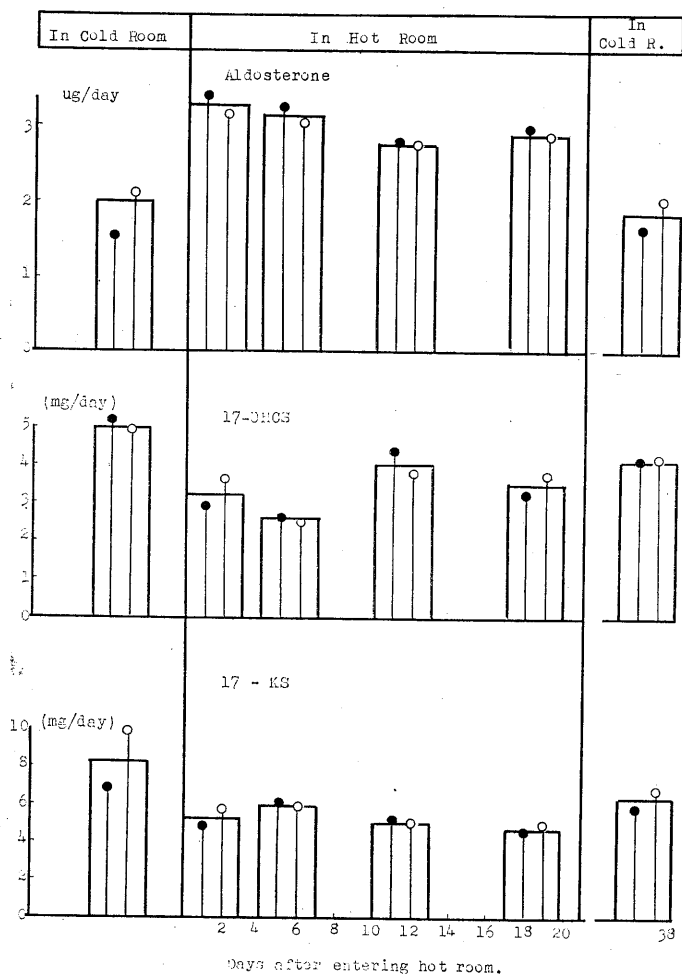


Fig. 7.

Changes in urinary output of adrenocortical hormones by heat acclimatization.

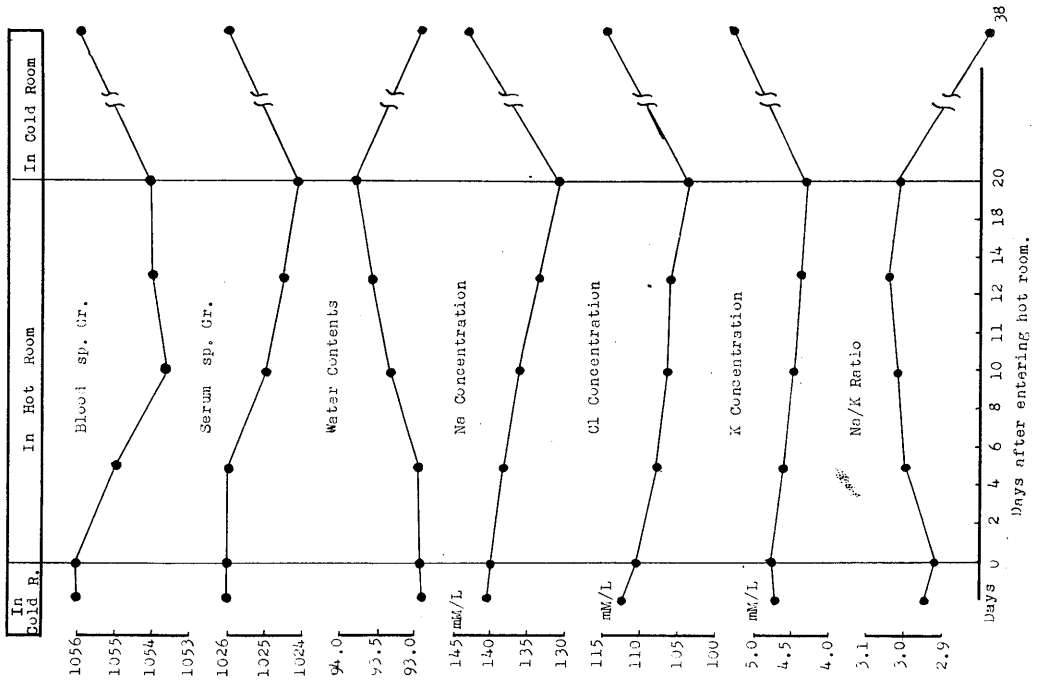


Fig. 8. Effects of long continued heat exposure on blood properties.

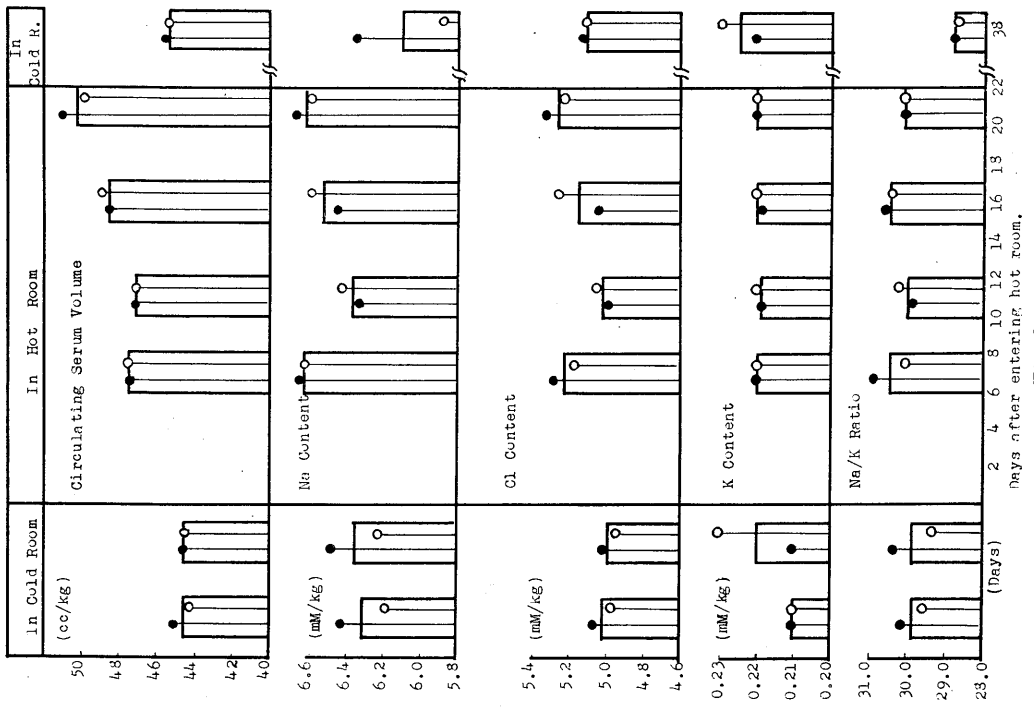


Fig. 9. Changes in serum volume and total salt contents by heat acclimatization.

の増加を示している。

次に循環血清総量に血清塩分濃度を乗じて循環血清中塩分総量について計算してみると、Na, K 及び Cl 共に大きな変化がなく、従って其の Na/K 比にも変化を認めなかった。要するに血清総量は高温室転入により増加するも、血清中の塩類濃度は逆に低下しているから、この両者を乗じて算出する血清中の総塩分量は両者の変化がお互いに打消し合って略々一定値に止る事となる。

以上の成績は季節変動実験と全く同一であった。

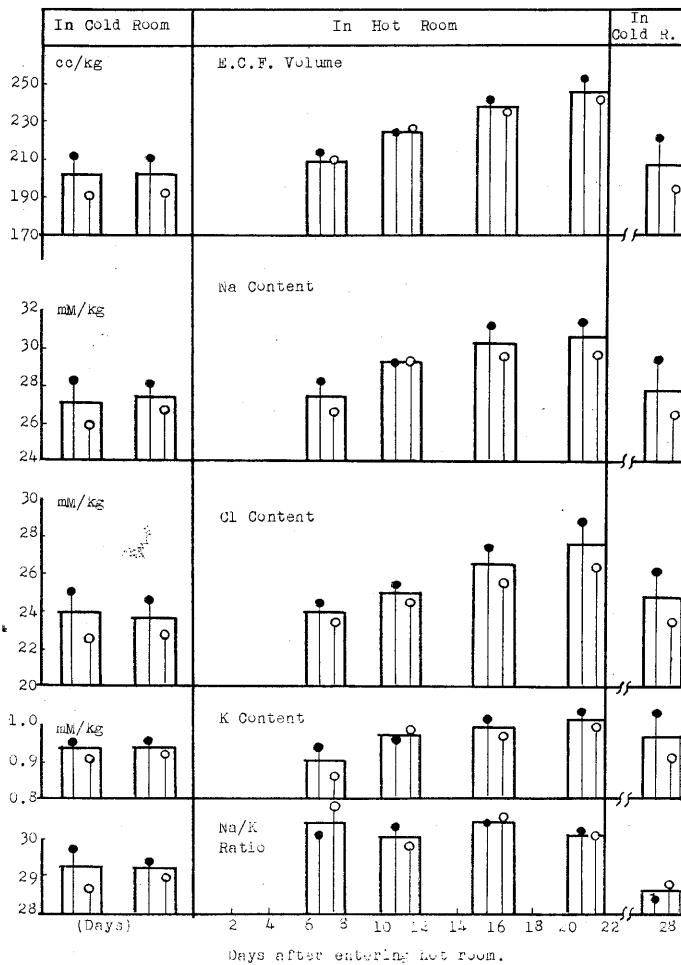


Fig. 10.

Change in extracellular fluid and total salt contents by heat acclimatization.

#### 4) 細胞外液量及び細胞外液中塩分保有量の変化

第10図は細胞外液量及び細胞外液中の塩分保有量の変化を示したものである。細胞外液量については、寒冷時の2名の平均値は、体重 kg 当り 20.22% に対し、高温室入室後は増加を始め、第3週目には体重の 24.64% となる。

又細胞外液中の塩分量 (Na, K, Cl) 季節変動の実験時と同様にして計算して、各被検者別に体重 kg 当りの値に換算し、且つ高温室入室前より入室後への時期的推移をみると図の如くなる。即ち Na, Cl 保有量については、高温

室転入後次第に増加し、高温室転入後3週目には、Na は対照値の 15.5%, Cl は 12.1% の増加をみる。一方 K 保有量については、Na 及び Cl 程の増加を示さず、若干増加の傾向を示すに過ぎぬ。以上の成績は季節変動実験に於ける夏期馴化の成績と全く一致しているが、其の変化の程度は季節変化の場合よりは少い。それは高温馴化が3週間に限られたためであって、もっと期間が長ければ、恐らく夏期の変化を再現し得たであろう。

又細胞外液中塩分の Na/K 比についてみるに、高温室入室後若干増加を示しているが、大きな変化は認められない。

尚以上の高温室転入により、高温馴化をうけて変化した値は、高温室退室後16日目には略々高温室入室前の状態にもどるのをみた。

細胞外液量と同時に高温室入室前と退室前の2回に亘り全身体総水分量を測定した所、寒冷時の2名の体重 kg 当りの平均値は 59.5% であり、高温室にて

3週間馴化した後(退室前)には65.1%となり、入室前に比し9.4%の増加をしめしている。又全身体水分量より細胞外液を引いて求めた細胞内液量については、寒冷時の2名の平均値は39.3%であり、第3週間目には40.5%にて大差はない。

5) 発汗量及び汗中塩分濃度の変化

2名の被検者を冬期の寒冷に馴化した状態より、30°Cの高温室に生活せしめ、入室後毎日1回1時間45°Cの湯に両脚を浸して発汗せしめ、高温馴化を促進せしめた。此の高温馴化に伴って起こる、発汗量及び汗中塩分濃度の変化について述べる。

第11図に示すのは被検者が高温室に入ってからの高温室の室温、被検者の総発汗量の消長を示したものである。室温はA.M. 8.00及びP.M. 8.00に

高温室内にてD.T.及びW.T.を測定し、その2回の測定値の平均値を図に示した。又体重はA.M. 8.00に起床時朝食前に測定したものである。所で体重をみると高温室転入後1週間は著明なる体重減少を来すが、2週間目より次第に上昇して3週間目に至って恒常化する傾向をもっている。1週間目の体重の減少は、急激なる発汗により水分脱出をおこして、体重の減少を来すものである。併しながら第2週目になって、次第に体重の増加を来すのは、高温環境に対する馴化機転が働いて来て水分摂取量が増加し、又身体全水分量特に細胞外液量が増して来る為であろう。それは本実験に際しては、食餌は一定食であるので摂取Caloriの増加はなく、脂肪沈着が増したとは考えられない。

発汗量については、毎日45°Cの湯に足を浸して、発汗を行う前後にて体重を測定せしめ、其の差をもって発汗量とした。図にみる如く発

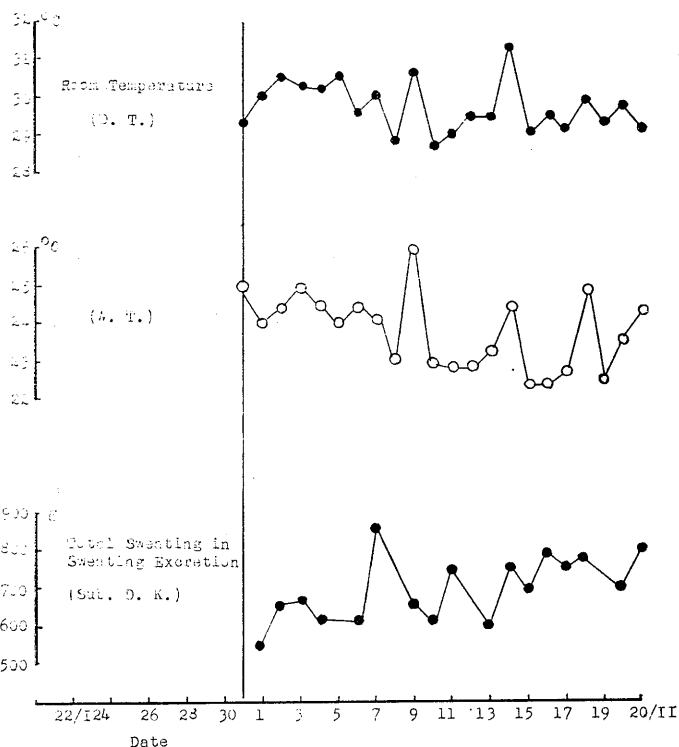


Fig. 11. Temperatures in hot room and changes of rate of sweating by heat acclimatization.

汗量は、高温室入室後次第に増加している。此の事は次に述べる発汗曲線にも著明に現れている。即ち第12図は久野氏法により求めた発汗曲線である。被検者を高温室に入れた直後にとった発汗曲線を対照曲線と見做し、以後高温馴化が進むにつれて逐次に発汗曲線を求め、馴化との関係を追求めた。図の如く対照期には、浸足後15分にして若干の発汗が現れ、以後漸次上昇して40分にして最高発汗に達している。然るに高温馴化が進むにつれて、発汗量が増加し又最高発汗に達する時間も短く、第3週に於ては15分にして、最高発汗に達している。然し最高発汗量も対照期は、60 mg/5分に対し、高温馴化第3週間にては、120 mg/5分と約2倍に増加している。先にみた発汗量が高温馴化によって漸次に増加するのは、かかる発汗性の変化によるものである。

さて汗中塩分濃度の変化については、毎週1

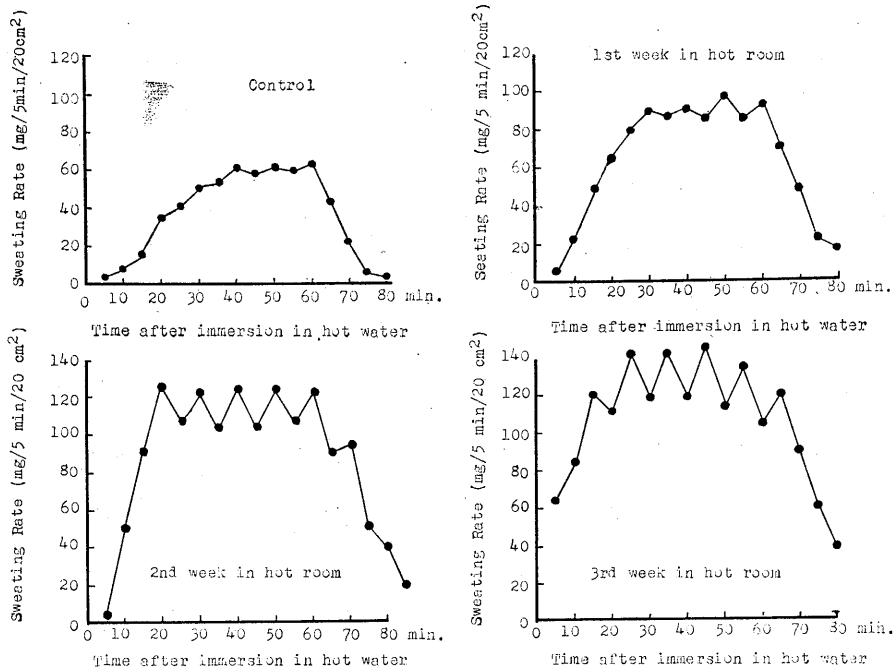


Fig. 12. Changes in sweating rate after entering hot room.

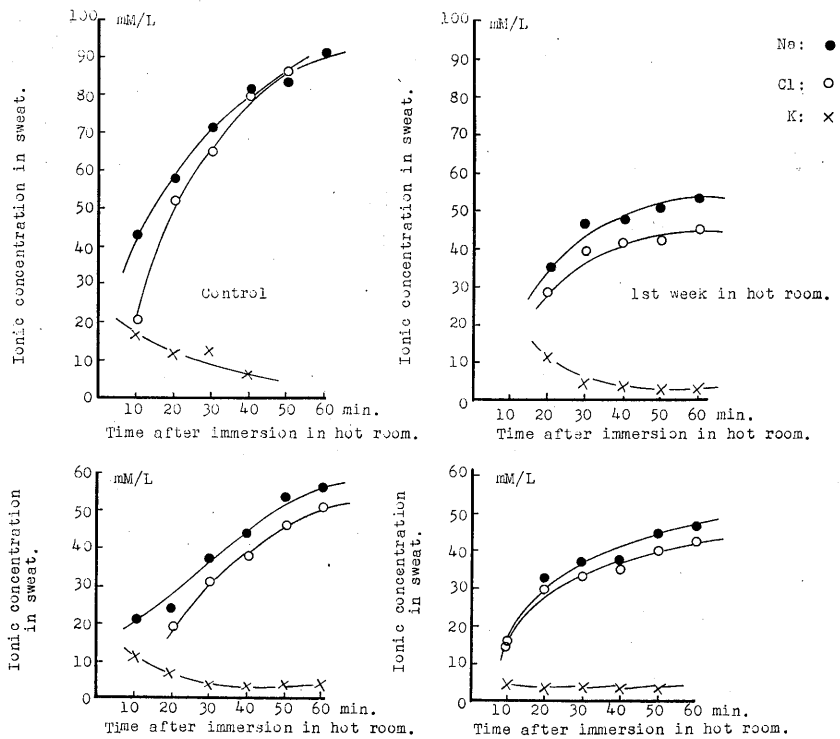


Fig. 13. Changes in salt concentration of sweat by heat acclimatization.

回前述の発汗曲線を求める時に同時に他側の胸部より、川田の作ったガラス受器を用いて浸足後10分毎に汗を流動パラフィン下に採集し、其の汗について Na, K 及び Cl 濃度を測定した。この場合に汗の採集時に若干蒸発して濃縮している事が考えられるが、ここでは此等塩分の絶対値を問題にするのではなく、比較値を比較するのみにて満足する事にした。第13図は汗中塩分濃度の変化を示すものである。但しこの図は2名の被検者の中1例を示すものであり、他の1例も同様な成績を得ている。

先ず対照期について、高温室入室後の発汗経過と汗中塩類濃度の関係については図の如く、Na 及び Cl は発汗速度に比例して其の濃度も上昇している。これに反してK濃度は、発汗速度の上昇と共に濃度は減少の傾向を認める。この事はすでに藤代、川畑、松岡、川田等の成績にもみられる事である。又対照実験に於ける汗の塩類濃度は高温馴化時よりも、Na, K 及び Cl 共に其の濃度は高く、高温馴化に伴って塩分濃度が徐々に低下する傾向を有する。

次に高温室入室後1週目、2週目、3週目の各々の塩類濃度と第13図の発汗曲線とを比較するに、対照期について説明したと同様に発汗速度が上昇するに従って Na 及び Cl は共に其の濃度を増し、Kは減少する。但し発汗量の増加に伴う Na 及び Cl の上昇率は発汗の始った当初は特に少くなっている事が対照時に比して変っている。又発汗実験中に汗中に排泄せられる総塩類を被検者の体を洗って集め、これを測定して見ると、別表中(表1)数値にて示した如く、馴化が進むにつれて総量は増加している。それは汗の塩分濃度が低下しても、発汗量そのものが増す為に塩分総量としては増加するのである。

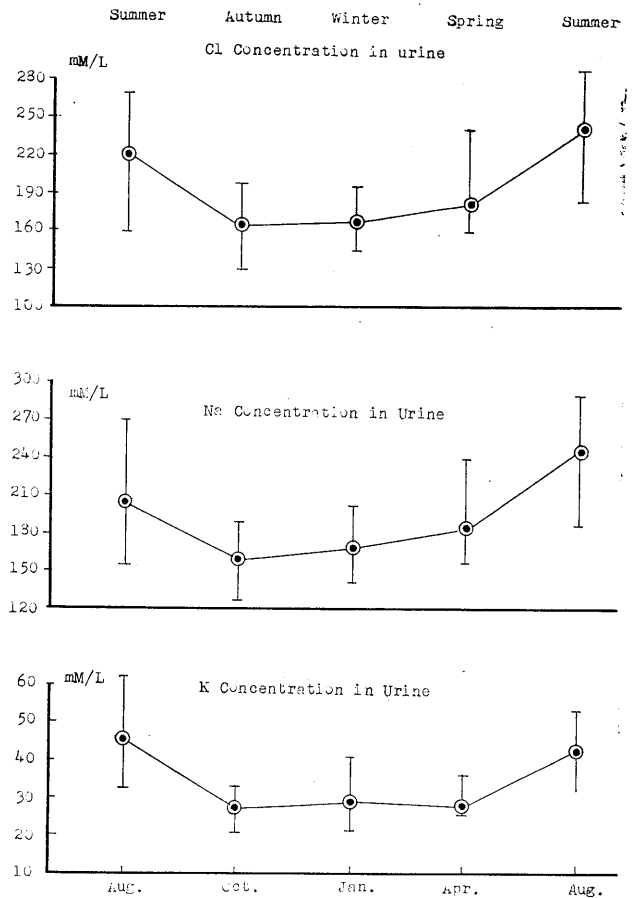


Fig. 14.

Seasonal variation of salts concentration in urioe.

所でここで注意すべき事は、高温室入室1週目に於ては、汗の Na 及び Cl 濃度は非常に低下している事実である。この場合には発汗量にはそれ程著明な増加はないから、汗中排泄総量を求めても、この値は対照値に比して、増加せずむしろ減少の傾向を認めるのである。此の事実は高温室入室直後に尿中 Aldosterone が著明に増加している事実を思い合せて、非常に興味ある事である。

#### IV. 考 察

健康男子5名の被検者にて、四季に亘って身体水分塩分の分布状態及び Mineral Corticoid の尿中1月排泄量を測定した第1の季節変動実験に於て明かにせられた事は、尿量及び尿塩分

排泄量は冬期に増加し、夏期に減少している。ただK排泄量のみ著明な季節変化は認められない。併しながら尿中塩分濃度については、Na, Cl 及びK共に夏期に高く、冬に低い値をしめしている。つまり夏期に濃縮した尿を出している。全血比重、血清比重、血清Na, K及びCl濃度はいずれも冬期に高く、夏期に低い。又循環血清量及び細胞外液量は夏期に高く、冬期に低い値を示している。そこでかかる尿性状、血液性状及び体液量の変化の機転について考えてみる。

夏期に於て尿量が減じ、濃厚な尿が作られるのは既に古志谷が指摘した如く、A. D. S. 作用の増加によるものである。所が尿中塩分排泄量については、Na, Cl 共に夏期に於ては著明に減少している。一方体内特に細胞外液中の Na 及び Cl 量は夏期に増加している。併し血清中の濃度の減少は、血清水分量の増加により稀釈の結果と理解せられる。而して尿中 Na 及び Cl 排泄量の減少は此の血清 Na 及び Cl 濃度の減少によりおこるとは考えられない。なぜなら尿中 Na 及び Cl 濃度を計算すると、第14図の如く夏期に高く、冬に低い。もしもHyponatremiaによるNa, Cl排泄量の減少ならば、当然尿中のNa, Cl濃度の減少を来す筈である。故にこの尿中 Na 及び Cl 排泄量の減少は、腎臓に於ける Na 及び Cl の逆吸収が増加した結果であり、ただ水分の逆吸収の方が、塩分の逆吸収量よりも多い為に濃縮尿を出しているのである。

Kについては尿中排泄量は、四季に殆んど変化がなく、然るに血清濃度は冬期に高く、夏期に低い、又K保有量は逆に冬期に少く、夏期に多い。この結果より判断すれば、元来Kは冬期に於ては体内に増加する傾向があるが、併し冬期の細胞外液量の減少が強い為に、その濃度が上昇し、その影響によってKの排泄が促進せられ、この2つの相反する影響が相殺せられて、排泄量としては年中一定量を保つのであろう。又細胞外液中の保有量が一定値を保つのも、血清K濃度の上昇を細胞外液量の減少の効果が相殺した結果である。

体液水分塩分の季節変動の原因について、古志谷<sup>4)</sup>が A. D. S. を測定し、夏期に血清中 A. D. S. の増加を認め、夏期の尿量の減少及び夏期の細胞外液量及び全身体水分量の増加を説明している。又塩分代謝については特に夏期に於ける体内 Na 量の増加と冬期に於ける減少および、冬期のK保有量の増加傾向を確め、その原因としては Mineral Corticoid の季節変化の影響を考う可きことを指摘した。そこで尿中 Aldosterone の排泄量をもって体内のAldosterone 産生分泌の消長の目安として実験した結果は、第2図の如くであって Aldosterone 量は冬期に減少し、夏期に増加している。一方 17-OHCS は Aldosterone とは逆に冬期に増加し、夏期に減少している。

所で Aldosterone は Na-Retaining Hormone であり、摂取食塩量が増加するとその分泌は減ずると云われている。著者の成績に於いてみられる様に夏期に尿中 Na 及び Cl 排泄量が減少しているが、その一因は夏期には、食餌中 NaCl 含量が少なかった為である。そこで夏期 Aldosterone の増加するのに対して、此の様な食餌の NaCl 含量の影響がないとは云えないと考えて、尿中 Na 排泄量を冬期のレベルになる迄食塩を添加して Aldosterone を測定したのが、第2図の右方にある夏期の成績である。ここにみる様に尿排泄 Na, Cl が、冬期と等しくなる程度に食餌中の NaCl を添加しても Aldosterone 排泄量は、減少しなかった。故に夏期に於ける Aldosterone の増加は、食餌中の NaCl 含量の高低によるものでなく、それとは無関係な季節変化によるものと考えられる。Aldosterone の生理作用から考えて、夏期に於いて体内 Na 量、特に細胞外液中の Na 量が増加し、又腎臓に於ける Na の逆吸収が増加しているのはAldosterone の夏期に於ける増加が大いに影響した結果と判断する事は、合理的な考え方である。即ち古志谷の推論した Aldosterone 作用の季節変化が、ここに実証されたのである。

17-OHCS の冬期に於ける増加は、渡辺等<sup>10)</sup>の云っている様に、寒冷刺激に対する馴化によ

って、副腎皮質ホルモンの過剰分泌が起った結果と考えられる。

以上は水分塩分代謝と、これに関連せるホルモンの季節変動の成績であるが、かかる季節変動が如何にして現われるか、果してそれは気候馴化によるものであるか、又気候の中で普通最も生理作用の強いものは環境気温の影響であるか、果して此等の変化が環境気温に対する馴化によって現れるかどうかを、検定せんとして、次の第2実験を企てたのである。

2名の被検者を冬期に於て、寒冷の気候に馴化した状態より3週間高温室に入れた場合、尿量は減少し、尿中 Na, K, Cl も減少し、又全血比重、血清比重、血清 Na, Cl, K 濃度は何れも減少し、血清水分量の増加を来す。体液量は循環血流量、全身体水分量、細胞外液量はいずれも増加を認める。かかる変化は冬期より夏期への季節変化と全く同じ性質の変化である。従って体内に現れた、体液性状の季節変化は、人体が高温に馴化し、その水分塩分代謝を整えた結果と判断せられる。所で水分代謝量の高温馴化の有様については古志谷<sup>12)</sup>が研究して居り、高温生活による恒常的な温熱刺激により、間脳の血液滲透圧中枢の滲透圧感受性の変化がおこり、これは一方に於ては口渴の感受性を高めて飲水量を増すと共に、他方 A. D. S. の産生も高まり、これによって、体内水分保有傾向の増加が在り、尿量の減少と細胞外液量の増加及び稀釈が起るのである。かくて古志谷はその証拠として、高温馴化時の血清 A. D. S. 量の増加を証明している。発汗性の増加も発汗中枢が高温馴化によって、興奮し易くなる為であろう。

次に塩分代謝の馴化の様子を本実験の成績についてみるに、被検者の摂取食塩量は、実験中は終始一定に保たれていたが、尿中 Na, Cl, K 排泄量は高温室入室と共に急激に減少している。又一方汗の塩類排泄量も汗量が増す結果として増加している。併し汗の塩分濃度は、高温室入室1週間目に既に急激な減少をしめしている。高温室入室1週間目にては、血液中の塩類

濃度には大きな変化がみとめられないにも拘らず、尿中 Na, Cl の排泄量の激減及び汗中 Na, Cl 濃度の著減が現れる事は、Na, Cl の体内保有傾向が先ず増加している事を暗示する。然も此の場合に Aldosterone の1日尿中排泄量についてみると、高温室入室直後に著明に増加している。この事実より腎臓に於ける Na 逆吸収に Aldosterone が関与して、Na の逆吸収量を高めて、尿への Na 排泄の著明な減少を来たしたものと考える。又 Conn<sup>13)15)</sup>によれば Aldosterone は汗の塩分分泌に著明な影響を与えると述べているが、高温室入室直後の汗中 Na, Cl 濃度の減少は Aldosterone により影響されたものではなからうか。

何れによるも、かかる塩分代謝の変化は体液性状にも必然的に影響を及ぼして、細胞外液中の Na, Cl 保有量の増加が現れるものと考えられる。又この場合 K の排泄量も Aldosterone 作用によって増加す可き筈であるが、併し先きにも述べた様に、血中の K 濃度が激減する為にその影響により、尿の K 排泄を減ずる傾向が現れ、この相反する影響が相殺して K 排泄量には、実質的な変化が現れなかったのであろう。

要するに人体は、高温馴化に際しては先ず副腎皮質の Aldosterone 分泌を敏感に変化せしめて塩分代謝を調節して行くのである。而してかかる体液中の Na, Cl 保有量の増加は、尿への Na, Cl 排泄量の減少や、汗の Na, Cl 濃度の減少と相まって、高温時の発汗による Na, Cl 損失の影響を少くするに役立つている。

17-KS と 17-OHCS は高温室入室と共に、Aldosterone とは逆に減少しているのは、季節変動の場合の冬期より夏期への変化と同様であり、高温室入室と共に寒冷刺激が除去された結果である。一般にこれら 17-KS, 17-OHCS は ACTH の支配にありとせられ、Stress によって分泌が増すホルモンであるが、高温室内にてその現象をみる事は、30°C 附近の高温環境も Stress として働かず、冬期にあってはむしろ快適環境である事を暗示する。而らば高温環境の如何なる要因が Aldosterone 分泌の増加の刺激

となるかは、興味ある問題であるが Aldosterone 分泌の支配因子が不明なる今日決定的な事は云えない。ただ併しその要因は、体液量や血液組成でない事は確かである。と云うのはかかる変化が現れる以前に於いて既に Aldosterone 分泌の増加が証明せられるからである。K. Hellmann<sup>14)</sup>等は被検者を 38°C の室に 4 時間滞在せしむる事によって、17-hydrocorticosteroid, Cortisone や Cortisol は減少しているが、Aldosterone は反対に増加している。この成績は著者の成績と全く一致している。従って暑熱の刺激乃至はそれによる発汗等が直ちに Aldosterone 分泌系に働く動機をなすものと思われる。

以上要するに、冬期に於て高温環境に転入して長く生活する事により、体液量やその塩分組成が夏期と同様の変化を来す。かかる変化は高温環境に於ける体温調節機能が現れる為に、水分及び塩分代謝の変化を来たし、これが連日続けられる結果として、かかる水分塩分機構に高温馴化がおこり、其の為に体液保有量や其の塩分組成に変化が現れるのである。而してこれらの代謝機構の馴化の現れる機転としては、古志谷<sup>3)12)</sup>の説く様に体液浸透圧調節中枢や、発汗中枢、内分泌系(下垂体後葉、副腎皮質等)の機能が高温環境下において変化する事がこの馴化現象の発現に重要な役割を果しているものと考えられる。而して此等の体液中の水分塩分保有量の季節変化は、体温調節機能の高温及び低温の馴化に、生理的意義の深い事も既に古志谷の指摘せる通りである。

## V. 総 括

A) 5名の被検者について、1958年夏より1959年夏迄の毎季節に3日間づつ、尿中の Na, K 及び Cl 1日排泄量及び尿中副腎皮質ホルモン(Aldosterone 及び 17-OHCS)の尿中1日排泄量、又基礎条件時の血清塩類(Na, K, Cl)濃度及び全血清量、並びに細胞外液量及び細胞外液中の Na, Cl, K 保有量を測定して塩水分代謝の季節変動をみた。

1) 血液性状としては血清水分量が夏に増加

し、冬に減少する。又血清塩分濃度は Na, K, Cl 何れも夏期に低下し、冬期に増加する。斯かる血液水分の夏期の増加は、細胞外液水分の夏期の増加の影響と理解せられる。

2) 体液量は全血清量、細胞外液量何れも夏期に増加し、冬期に減少する。

3) Na 及び Cl の保有量は夏期に増加し、冬期に減少する。又 K については年間大きな変化がなく、若干夏期に増加する。

4) 尿量は冬期に多く、夏期に少いが尿中 Aldosterone 排泄量は夏期に多く、冬に少い。又一方 17-OHCS は Aldosterone とは逆に冬期に多く、夏期に少い。

5) 尿量や細胞外液量の季節変動は古志谷が A. D. S. の季節変化により説明したが、細胞外液中の Na 保有量の季節変化は、尿中 Aldosterone の分泌の季節変化より考えて、副腎よりの Aldosterone 分泌が夏期に多く、冬期に低下する為であろう。

B) 2名の被検者について、これが低温によく馴化せる1月の厳寒の候を選び、被検者を 30°C の恒温室にて3週間生活せしめ、其の間の被検者を人工的に高温に馴化せしめた場合に、上記と同様にして体液性状や副腎皮質ホルモンの分泌に、如何なる変化が起るかを検討し、上記の季節変化が環境気温への馴化によって起るかどうかを確めんとした。又毎日1時間づつ両足を 45°C の湯に浸して発汗せしめ、発汗性的変化をも見た。

1) 高温室入室と同時に尿量及び Na, K 及び Cl 排泄量は急激に減少する。

2) 血清 Na, Cl 及び K 濃度は高温室転入後漸次に減少し、Na/K 比は増加の傾向を有する。又血清水分量は高温室入室と共に増加する。

3) 血清総量、細胞外液量は高温室入室後増加する。又身体全水分量及び細胞内液量は、高温室入室後3週間目に若干増加する。

4) 細胞外液中の Na 及び Cl 保有量は、高温室入室後2週間にして、著明に増加するが、K 保有量には大きな変化は認められない。

5) 尿中 Aldosterone 排泄量は、高温室入室

直後より急激に増加している。併し 17-KS 及び 17-OHCS の尿中排泄量は、高温室入室と共に減少する。

6) 以上述べた高温室滞在時の体液性状、体液保有量及び水分塩分代謝の変化は、季節変動に際して認められた冬期より夏期への季節変化と同様であり、何れも人体生理機能や塩水分代謝が高温に馴化して現れたものと理解せられる。Aldosterone はこの馴化機転の発現に重要な役割を果すと思われる。

7) 高温室入室と共に発汗量が増加する。又汗中塩分濃度は高温室入室と共に、急激に低下する。これも Conn が云う様に Aldosterone 分泌が高温馴化時に増加する結果であろう。

8) 以上の成績を総合し、体液性状の高温馴化の機序を次の如くに説明した。被検者が先ず高温環境に入ると、体温調節機能がこれに応じて変化する。そして発汗によって水分や塩分が失われて来る。この様な変化が毎日続けられると、これは浸透圧中枢、発汗中枢、A. D. S. の機能及び Aldosterone 分泌の増加等の内分泌系の変化をもたらす、これによって水分塩分代謝が体液に於ける水分塩分保有量を変化して、高

温馴化が完成する。

本研究は文部省科学研究費(吉村寿人教授宛)によったものであり、深甚なる感謝を捧げると共に、終始御懇篤なる御指導と、御校閲の労を賜り、また検体 Aldosterone を寄贈されました恩師吉村寿人教授に対し、深く感謝の意を表します。又種々の御援助を頂いた教室員諸氏に謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 黒田嘉一郎(1948)医学と生物学 **12**, 12
- 2) Bazett, H. C. (1949) *Physiology of Heat Regulation and the Science of Clothing*. Philadelphia (Newburgh より引用)
- 3) 吉村寿人・大原重信・山本克起(1947)日本生理誌 **15**, 47
- 4) 古志谷淳三(1957)日本生理誌 **19**, 10
- 5) Simpson, S. A. et al. (1954) *Experimentia* **10**, 132
- 6) Schales & Schales (1941) *J. Biol. Chem.* **140**, 879
- 7) Crandall, L. A. & M. X. Anderson (1934) *Am. J. Dig. Dis & Nut.* **1**, 126
- 8) Reddy, W. J. ; *Metabolism*. **3**, 6
- 9) 久野 寧(昭19年)人体発汗生理学
- 10) 渡辺敏一(1956)日新医学 **43**, 123
- 11) 砂原(1951)日新医学 **38**, 7
- 12) 古志谷淳三(1957)日本生理誌 **19**, 11
- 13) Conn, J. W. ; *Arch. Int. Med.* **83**, 416
- 14) Hellman, K. et al. (1956) *J. Endocrinology* **14**, 209
- 15) Conn, J. W. (1949) *Advances Intern. Med.* **3**, 373

## イエウサギの胎仔ヘモグロビンに関する研究 612. 111. 1

### Studies on the fetal hemoglobin of rabbit

森 川 三 郎 (MORIKAWA-Saburo) \*

1. Fetal blood of a rabbits exhibits a higher oxygen affinity than the maternal one and the distinction gradually disappears along with the postnatal development. The circumstance is also validated in the hemoglobin solution prepared from the fetal and maternal blood and the difference shows little alteration after the 20 hours dialysis against deionized water in one common vessel.

2. Minor but distinct differences are observed between the fetal and adult oxyhemoglobin in the alkali denaturation behavior and the ultraviolet absorption spectrum and the distinction disappears along with the postnatal growth of the fetuses.

3. Starch gel electrophoresis of both the adult and fetal carboxy-hemoglobin shows single homogeneous zone of the same mobility.

4. p-Chloromercuribenzoate titer per mol of the fetal (25 gestational days) oxyhemoglobin is estimated as 2.2 and the postnatal growth accompanies the gradual increase resulting in the figure of 3 or about in the adult ones.

#### I. ま え お き

1865年 Körber により初めてヒト胎児の持つヘモグロビン (Hb) が、アルカリに対して成人のそれとは異なる抵抗性を有することが報告<sup>1)</sup>されて以来、両者が種々の点でかなり大きな差違を示すことが次第に明らかになってきた。

まず生化学的な面についていえば、両者の違いはすでにそのアミノ酸組成において判然たるものがあり、アミノ酸配列順序も考慮して両者のいわゆる1次構造を比較してみると、その差違の程度はかなりなものとなる<sup>2)</sup>。他方、生理学的な面についてみると、胎児血液が成人血液に比し、酸素に対してより強い親和性を持つということは古くから周知であり、この事実は、両血液の含有する Hb の差によって理解されてきたのである。実際、両者の差違は全血はもちろん、赤血球浮遊液、さらには、それから調製した溶血液についても明らかにそれを認めることができる。ところがごく近年になって、これら、成人型 Hb と、胎児型 Hb の示す生理学的

特性の差が、Hb 分子そのものの違いに基くというよりはむしろ、それぞれの Hb のおかれている血球内環境の差違によるものであることを示す知見が得られるようになった<sup>3)</sup>。一方、前述のように、成人-胎児両 Hb 間に明白な化学構造上の違いのあることは事実であり、かつ、生下後胎児型 Hb が急速に減少して、やがて成人型 Hb に置き換えられることも周知のことである。

すなわち、胎児期におけるこの特異な Hb の存在は、明らかに胎児の子宮内における生活環境となんらかの意味で結びつくものでなければならない。とすれば、一体、胎児型分子の存在意義はいかなる点にあるのであろうか。従来考えられてきたように、やはり分子のレベルでの環境にたいする生理学的適応 (physiological adaptation) なのであろうか、それとも Allen<sup>4)</sup>らのいう環境にたいする単純な生化学的適応 (biochemical adaptation) に過ぎないのであろうか。

こうした問題点を解明する目的で、研究対象を広く他の動物種にまでひろげ、まず全血について成熟動物-胎児間に酸素平衡機能上の差違があるかどうかの検討に始まり、さらに両血液よ

\* 奈良県立医科大学第2生理学教室  
2nd. Dept. of Physiol., Nara Med. College  
〔昭和39年4月3日受付〕

り得る Hb について機能上、構造上の差違の有無を追求しようと企図した。

今回はまず、実験材料を、手近に得られるイエウサギにとり、その母体 Hb と胎仔 Hb について、下記のような種々の方法を用いて、比較検討をおこなった。

## II. 実験材料

### 1. 全血

妊娠日数の種々異なる妊娠ウサギとその胎仔、および生下後種々の日数をへた新生仔から次のようにして全血を得た。すなわち、妊娠ウサギをエーテル麻酔下に開腹し、その胎仔を摘出（在胎数は各例により区々）し、直ちに断頭、採血した。新生仔は生下後各日数ごとに心臓穿刺により採血した。各採血の都度、母体血をも採取して、比較実験の材料とした。全実験を通じ抗凝固剤としては、二重シュウ酸塩溶液を用いた。なお、ウサギの妊娠持続日数は通常30日とされている。また、一部比較実験の目的で、肘静脈より得た成人血を用いた。

### 2. Hb 溶液の精製

採取したシュウ酸塩添加血は、そのまま全血酸素平衡曲線の作製に用いたほか、型のごとく生理的食塩水で5回洗滌後、2分し、一方には等量の蒸留水と1/4量のトルエンを、他方には、等量の一酸化炭素飽和水と1/4量のトルエンを加え、10分間激しく振盪後、24時間氷室に放置してから、4000 r.p.m.、20分間遠沈して、トルエン、および血球礎質 (stroma) を完全に除去したものを、それぞれ純化オキシ Hb 溶液 (O<sub>2</sub>Hb)、純化一酸化炭素 Hb 溶液 (COHb) として使用した。また、場合によっては、上のようにして得た Hb 溶液を、さらに蒸留水その他しかるべき溶液に対し、一定時間透析してから、実験に供した。ヒト成人 Hb 溶液も上記と同様の操作で精製した。

## III. 実験方法

### 1. アルカリに対する抵抗性

被検試料としては O<sub>2</sub>Hb を用い、アルカリと

して N/10 NaOH を用いたほかは、ほぼ Jonxis らの Kinetic な方法<sup>5)</sup>に準じておこなった。

変性経過は、未変性 O<sub>2</sub>Hb の百分率の対数を、時間に対しプロットして解析した。この場合、ある時刻 T における未変性 O<sub>2</sub>Hb% は下式により与えられる。

$$\frac{E_T - E_E}{E_B - E_E} \times 100$$

ただし、E<sub>B</sub>は時刻 0 における当該反応系 (= O<sub>2</sub>Hb) の吸光度、E<sub>T</sub> は時刻 T におけるその吸光度 (O<sub>2</sub>Hb + アルカリ性ヘマチン-変性グロビン)、E<sub>E</sub> は系内 O<sub>2</sub>Hb が完全に変性し終ったとき (= アルカリ性ヘマチン-変性グロビン) の吸光度である。なお、吸光度の測定はすべて 576 mμ でおこなったが、当該波長では変性の進行に伴ない、吸光度の低下が認められる。

### 2. 紫外部吸収スペクトル

240-310 mμ の範囲で、あるいは point to point に、あるいは自記分光光度計により連続的に、その吸光度を測定描記した。実施にあたっては、各試料の濃度を 275 mμ における吸光度が等しくなるように調整し、各吸収曲線の全体としての形が、相互に比較できるように留意した。

### 3. デンプンゲル電気泳動

ほぼ Smithies の水平泳動手技<sup>6)</sup>に準じておこなったが、電極槽およびゲル作製に用いる緩衝液として、Poulik の不連続系<sup>7)</sup>を用いたほか、比較的高電圧 (10 V/cm) を負荷することにより泳動時間を短縮 (通常 3-4 時間) し、またこの場合ゲル内に発生するジュール熱は、泳動を氷室内 (0°-2°C) でおこなうことにより消去するなど、若干の改変を試みた。なお、ゲル作製に供したデンプンは、すべて日本薬局方バレイシヨデンプンから、原著<sup>6)</sup>の指示に従って調製したものである。Hb 試料としては COHb を用い、これを小濾紙片にしまして、あらかじめゲルに作っておいた slit の割面に挿入した。

泳動終了後、ゲルを 3 mm と 2 mm の 2 枚に切半し、前者は Amido Black 10B または Bromophenol blue<sup>8)</sup> で、後者は教室常用の

Benzidine 法<sup>9)</sup>ないし Owen らの *o*-Dianisidine 法<sup>10)</sup>により染色した。いずれも充分染色，水洗後，写真記録にとり，さらにグリセリン中に一夜浸漬してゲル片を透明化<sup>8)</sup>後，手動式デンストメーター（東洋科学製 I 型）によりデンストメトリーをおこなった。

#### 4. 反応性-SH 基の定量

Boyer の *p*-Chloromercuribenzoate (PCMB) 滴定法<sup>11)</sup>を用いた。実施の要は，一定濃度 ( $10^{-5}$  M 前後) の PCMB (0.1 M phosphate-pH 6.8-7.0 溶液) を種々量の  $O_2Hb$  と反応させ，蛋白-SH と当該試薬間 mercaptide 結合形成による 250  $m\mu$  での吸光度上昇を， $O_2Hb$  量に対しプロットすると，ある  $O_2Hb$  量以上で上記吸光度上昇の停止がみられる。このときの  $O_2Hb$  と試薬とのモル比が，前者の有する反応性-SH 基数を与えることになる。PCMB 濃度は，モル吸光係数  $1.69 \times 10^4$  として 232  $m\mu$  での吸光度測定から，Hb 濃度は，分子量 68,000 としてシアンメトヘモグロビン法によりそれぞれ算出した。

#### 5. 酸素平衡曲線の作製

##### a) 全血の場合

榎の方法<sup>12)</sup>に準じておこなった。トノメーターは容量 90 ml 前後のものを用い，新鮮血 0.5 ml を 37.5°C 恒温槽中で一定炭酸ガス分圧 ( $pCO_2$ )，種々酸素分圧 ( $pO_2$ ) 下にガス-温度平衡させた後，気相ならびに平衡血のガス分析により平衡曲線を作製した。ただ原法においては，血液ガス分析に Roughton および Scholander の微量分析手技<sup>13)</sup> (所要血液量=0.04 ml) を用いたが，今回は，ごく最近 Van Slyke らによって開発された微量検圧装置<sup>14)</sup> (所要血液量=0.1 ml) を作製して使用した。なお気相のガス分析は Haldane ガス分析器によった。この場合，平衡血の%酸素飽和度 ( $y$ ) および平衡時におけるトノメーター内  $pO_2$  またわ  $pCO_2$  は下式によりそれぞれ算出した。

$$y = \frac{(O_2 \text{ 含量}) - (\text{物理的溶存 } O_2)_1}{(O_2 \text{ 結合能}) - (\text{物理的溶存 } O_2)_2} \times 100 \dots (1)$$

$O_2$  含量……ある分圧の  $O_2$  とある温度で平衡

させたときの血液  $O_2$  含量 (Vol%)。

(物理的溶存  $O_2$ )<sub>1</sub>……上記条件で血液中に物理的に溶存する  $O_2$  の量 (Vol%)。

$O_2$  結合能……空気 (室温) と充分平衡させたときの血液  $O_2$  含量 (Vol%)。

(物理的溶存  $O_2$ )<sub>2</sub>……上記条件 (大気圧，室温) 下に当該血中に物理的に溶存する  $O_2$  含量 (Vol%)。

$$\text{平衡 } pO_2 = \frac{\%O_2}{100} (B-W+pp \text{ または } -np)$$

$$\frac{t_e + 273}{t_r + 273} \cdot \frac{V+S-b-s}{V-b} \dots \dots \dots (2)$$

$pO_2$ ……トノメーター中の  $O_2$  分圧 (mmHg)。

% $O_2$ ……Haldane ガス分析器で得たトノメーター中の  $O_2$  の%。

B, W……ガス分析時の大気圧およびその時の室温での飽和水蒸気圧 (mmHg)。

$t_e, t_r$ ……血液ガス平衡に用いた恒温槽の温度および，ガス分析時の室温 (°C)。

V……トノメーターの容量 (各トノメーターについてあらかじめ測定しておく)。

S……分析のため Haldane ガスビュレットにとり入れたトノメーター内の混合ガスの量 (mol)。

b……ガス平衡のためトノメーターに入れた血液の量 (mol)。

s……ガス平衡終了後，トノメーターよりとり出した血液の量 (mol)。

np, pp……トノメーター内混合ガス S mol を Haldane 分析器にとり入れたとき，ガスビュレットの水銀面と水銀溜のそれとの差より算出したトノメーター中の陰圧 (負号) または陽圧 (mmHg)。

通常一つの平衡曲線を作製するのに，6種の異なる酸素分圧について測定した。

##### b) Hb 溶液の場合

セル (光路長 2.5 mm) 付トノメーターを用いて分光測光的におこなう榎の方法<sup>15)</sup>を用いた。ただし，今回測定に用いた Hb 濃度が，原法の場合のそれに比べてやや低い関係上，吸光度測定はすべて 650  $m\mu$  において実施した。当

該波長においては、Hb の酸素化進行に伴ない、吸光度が低下する。操作の概要について述べると、まず、トノメーターのセル部分に注入した O<sub>2</sub>Hb 溶液を、排気-N<sub>2</sub> 通気-温度・ガス平衡の反復により、完全に脱酸素化してその吸光度 (E<sub>r</sub>) を測定する。ついで、注射器により、任意量の室内空気を測次注入し、その都度ガス・温度平衡達成後、その吸光度 (E<sub>s</sub>) を測定する。最後に、トノメーター内を空気でみだし、平衡達成 (100% O<sub>2</sub> 飽和) 後の吸光度 (E<sub>o</sub>) を測定すれば、%酸素飽和度 (y) は、

$$y = \frac{E_r - E_s}{E_r - E_o} \times 100 \dots \dots \dots (3)$$

により算出される。また、各平衡時のトノメーター内酸素分圧 (pO<sub>2</sub>, mmHg) は、下式から計算することができる。

$$pO_2 = \frac{T}{V} \left( \frac{P_o V_o}{T_o} - nR \right) \dots \dots \dots (4)$$

ただし、T, T<sub>o</sub>: 平衡温度および室温 (°K).  
 V, V<sub>o</sub>: トノメーター内気相容積 (ml).  
 および注入空気量 (ml).  
 n; Hb に結合する O<sub>2</sub> モル数.  
 P<sub>o</sub> = 0.21(B-HP): ただし B: 大気圧,  
 H: 相対湿度, P: 室温 T<sub>o</sub> における飽和水蒸気圧.  
 R: 気体定数.

以上、全血、Hb 溶液の場合とも、得た結果を Hill の経験式

$$\frac{y}{100} = \frac{Kp^n}{1 + Kp^n} \dots \dots \dots (5)$$

により解析した。上式において、K, n はそれぞれの定数、p は平衡酸素分圧である。この式から容易に

$$\log \frac{y}{100-y} = n \log p + \log K \dots \dots \dots (5)'$$

が得られるから、log p に対し  $\log \frac{y}{100-y}$  をプロットして得る直線の勾配が、ヘム間相互作用の程度を表現する定数 n を与えることになる。また、y=50 のときの p を、特に p<sub>50</sub> と書けば、

$$K = \frac{1}{(p_{50})^n} \dots \dots \dots (5)''$$

という関係が導かれるから、p<sub>50</sub> をもって Hb の酸素に対する親和性の尺度とした。

以上の諸実験において、分光学的測定は、ほとんど島津光電分光光度計 QR-50 型によったが、紫外部吸収スペクトルの比較に際しては、一部、島津自記光電分光光度計 SV-50 型を使用した。

#### IV. 実験結果

##### 1. 全血酸素平衡曲線について

CO<sub>2</sub> 分圧 40 mmHg, 平衡温度 37.5°C 下に

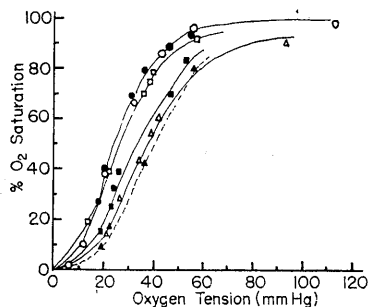


Fig. 1.

Whole blood oxygen dissociation curves in neonatal, infant and adult rabbits under the carbon dioxide pressure 40 mmHg and the equilibrium temperature of 37.5°C.

- ; postnatal, 1 day.
- ; postnatal, 17 days.
- △-△; postnatal, 34 days.
- ; postnatal, 7 days.
- ; postnatal, 24 days.
- ▲-▲; maternal.

Table 1.

Postnatal changes in the oxygen equilibrium characteristics of rabbit blood.  
 Equilibrium CO<sub>2</sub>; 40 mmHg.  
 Equilibrium temperature 37.5°C.

Postnatal days	n in Hill's equation	P <sub>50</sub> *
1	2.9	24
7	2.8	24
17	3.0	27
24	2.8	33
34	2.8	36
Maternal	2.9	39

\* Oxygen tension (mmHg) at which half-saturation of hemoglobin with oxygen occurs.

得た、成熟イエウサギ、生下直後および生下後34日に至る種々日数のその幼兔の新鮮全血酸素平衡曲線を Fig. 1 に示した。また、これら各曲線について得たその酸素親和性の程度 ( $p_{50}$  値) と、そのヘム間相互作用の程度 ( $n$  値) を Table 1 に一括した。

Fig. 1 および Table 1 から明らかなように、新生兔の血液が成熟兔のそれに比し、酸素に対してより強い親和性を持っていること、かつ、生下後の発育に伴なって徐々に成熟動物血の値に近づき、生後1ヶ月前後では、すでにほとんど最初観察された差違が消失していること、などがわかる。一方、各曲線がほぼ相似したS字状を呈すること、そしてまた  $n$  値が一致

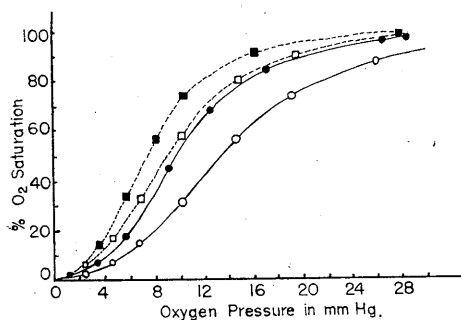


Fig. 2.

Oxygen equilibrium curves of adult and fetal rabbit hemoglobin at two different pHs.

Equilibrium temperature ; 20°C. Medium ; 0.1 M phosphate buffer.

■—■ ; fetal, at pH 7.4

●—● ; maternal, at pH 7.4

□—□ ; fetal, at pH 6.8

○—○ ; maternal, at pH 6.8

“fetal” refers to a pooled hemoglobin sample from 4 littermates of 25 gestational days.

Table 2.

Oxygen equilibrium characteristics of adult and fetal rabbit hemoglobin at two different pHs. Medium ; 0.1 M Phosphate buffer. Temperature ; 20.0°C.

Hemoglobin	pH	$p_{50}$ (mmHg)	$n$
Fetal*	7.4	7.5	2.8
	6.8	9.1	2.8
Maternal	7.4	9.9	2.8
	6.8	13.4	2.8

\* Pooled from 4 littermates of 25 gestational days.

して 2.8-3.0 の値をとること、から明らかなように、ことヘム間相互作用の大きさに関する限り、各血液間にはなんらの違いをみとめなかった。

## 2. ヘモグロビン溶液の酸素平衡曲線について

全血平衡曲線についてみたところから、イエウサギでは胎仔血と成熟動物血間に明らかな差違が存在する。しかしながら、このことは直ちに、両者間に機能上たがいに相異なる Hb の存在することを示すものではないし、まして両者の持つ Hb が、たがいにその構造を異にすることを意味するものではない。この点をいまいし明らかにする目的で、両者から得た Hb 溶液について、その酸素平衡曲線を作製し、比較した。

Fig. 2 および Table 2 に、pH 6.8 ならびに 7.4、0.1 M 磷酸塩存在下、20.0°C において得た結果を示した。Fig. 2 から明らかなように、両 pH の場合とも、胎仔（推定在胎日数25日）由来 Hb の曲線のほうが、成熟動物から得た Hb のそれより左方に位置し、またその形状についていえば、両者いずれにおいても、典型的な S 字状を呈していることがわかる。この結果を定量的に示せば、pH 6.8 での  $p_{50}$  (mmHg) は、胎仔の場合 9.1、母体では 13.4、pH 7.4 では、前者の 7.5 にたいし後者は 9.9 となって (Table 2)、CO<sub>2</sub> 分圧 40 mmHg 下に全血でみられた事実は、異なる 2 pH 下に、Hb 溶液についても明らかにこれを認めることができた。また  $n$  値についてみると、両者いずれの場合についても 2.8 で、ヘム間相互作用の程度に関し、両者間に差違はないというさきの結果を、これもまた確認することができた。

以上これまで述べてきたところから、母体と胎仔が機能上たがいに相異なる Hb を持つらしいことが、相当の確実さで推定できるが、Allen ら<sup>3)</sup> のヒト成人-胎児 Hb についての実験結果に徴して、さらに次の実験をおこなった。

すなわち、溶血-脱礎質によって得た両 Hb 溶液を、さらに同一容器中で脱イオン水に対して 20 時間 (0°C) 透析後、pH 7.4、0.1 M 磷酸塩存

在下, 20°C でその酸素平衡曲線を比較した。

Fig. 3 および Table 3 にしめた結果から明らかなように, 両者の差, すなわち, 胎仔の Hb の酸素親和性が母体の持つ Hb のそれより大であるという関係には, ほとんどなんの変化もみられなかった。また, ヘム間相互作用の程度に関しても, さきに得た結果と同じく, 両者間にはなんらの差違も認められなかった。

以上の諸結果から, 胎仔血-母体血間に酸素親和性に関して差違のあること, かつこの差違は, 両者の有する Hb の差違に基因するものら

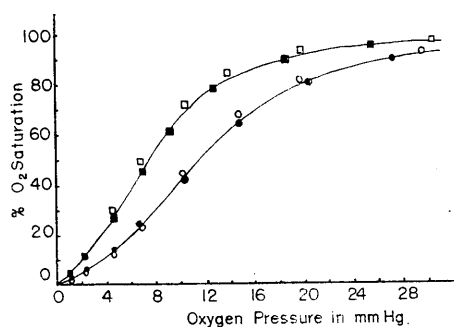


Fig. 3.

Effect of dialysis upon the oxygen equilibrium of adult and fetal rabbit hemoglobin.

Equilibrium temperature ; 20°C. Medium ; 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4).

■-■ ; fetal, undialyzed  
●-● ; maternal, undialyzed  
□-□ ; fetal, dialyzed  
○-○ ; maternal, dialyzed

Fetal and maternal hemoglobins were dialyzed against common deionized water medium (0°C) for 20 hr.

Table 3.

Effect of dialysis of adult and fetal hemoglobin upon their oxygen equilibrium characteristics. Oxygen equilibrium conditions ; 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) and 20.0°C.

Hemoglobin	$p_{50}$ (mmHg)		$n$	
	Before dialysis	After dialysis	Before dialysis	After dialysis
Fetal*	7.5	7.0	2.8	2.8
Adult	11.6	11.2	2.8	2.9

\* Pooled from 4 littermates of 25 gestational days. Dialysis of both the hemoglobins was carried out in one and common vessel containing deionized water (0°C) for 20 hr.

しいことが明らかになった。そこで次に, 両Hb間に化学的ないし物理的・化学な面についても違いがあるかどうか, いいかえると両Hb間に構造上の相違があるか否かについて, 以下種々検討を加えた。

### 3. アルカリに対する抵抗性について

母体および胎仔(在胎日数25日)の0.1 N NaOHによる変性経過をFig. 4に示した。

これからみると, 母体Hbは, その変性経過が1次反応の形式に従うほぼ単一の成分よりなると考えられるのに対し, 胎仔の場合は, その変性経過が極めて母体Hbのそれに類似した主成分以外に, これより速やかに変性する小成分が10-20%程度存在することがわかる。新生仔について生後の日数を追うて同様な観察をおこなってみると, 生後日数の経過とともに, 変性曲線は次第に成熟動物のそれに近づき, 生後35日の1例ではまったく成熟動物のそれに一致した。

### 4. 紫外部吸収スペクトルについて

在胎日数25日の胎仔, およびその母体から得

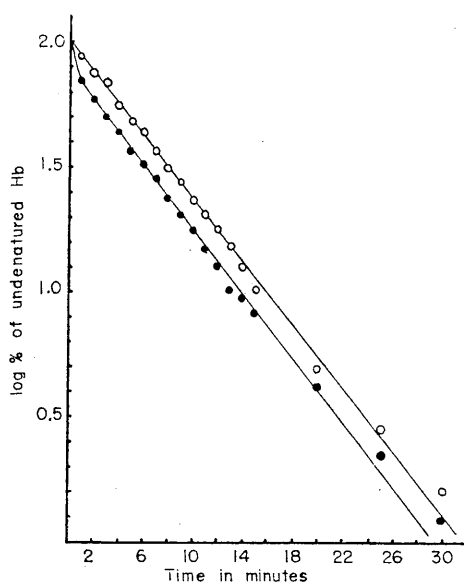


Fig. 4.

Alkaline denaturation curve of fetal and adult rabbit hemoglobin.

○-○ ; maternal ●-● ; fetal (25 gestational days) Medium ; 0.1 N NaOH. Temperature ; 21°C.

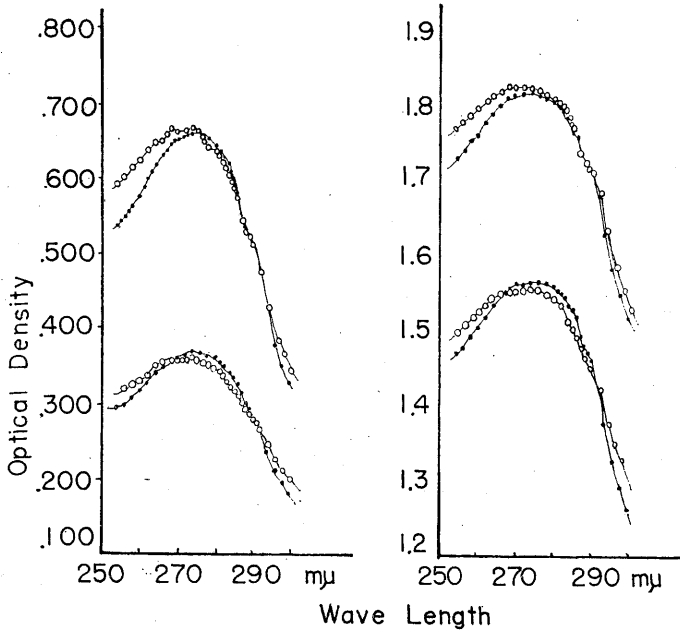


Fig. 5.

The ultraviolet absorption spectrum of adult and fetal rabbit oxyhemoglobin.

●—●; maternal ○—○; fetal (25 gestational days)

Right-hand figure represents the logarithm of extinction versus wave length plot.

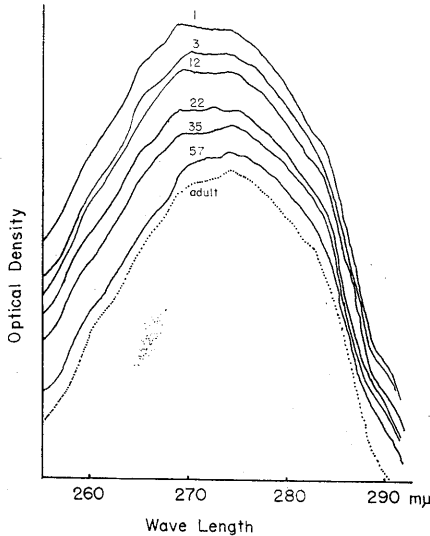


Fig. 6.

Postnatal change in the ultraviolet absorption spectrum of rabbit oxyhemoglobin.

Broken line represents the spectrum of adult rabbit hemoglobin and the figures attached to each curve refer to the postnatal days.

た  $O_2Hb$  の紫外部吸収スペクトルを, Fig. 5 に示した.

相互の全体としての形の比較を容易ならしめるため, 吸光度の対数を波長に対してプロットしたものを同時に示した. これらの図からもわかるように, 290  $m\mu$  付近に, いわゆる tryptophan notch らしい軽度の“肩”が認められるけれども, 両 Hb 間にその形, 位置についてヒトの場合のような差違<sup>16)</sup>はみられなかった.

ただ, 今回の測定波長範囲で, 最大吸収の位置が母体 Hb に比し, 胎仔 Hb で 5  $m\mu$  程度短波長側へ偏移しているのが注目される. さらに, これを生下後日数の経過を追って検討してみると, 生下時 269  $m\mu$  付近にあったピークの位置が, 生長に伴なって次第に長波長側に移り, 生後56日に測定したものは, まったく母体 Hb に一致した.

##### 5. デンプンゲル電気泳動について

Fig. 7 に, ウサギ母体ならびに生後 2, 17, 24日のウサギ COHb の泳動図を示した. 比較のため挿入したヒト成人 Hb (Hb A) で, 主成分 ( $A_1$ ) 以外に小副成分 ( $A_2$ ) が認められたに対し, ウサギでは成長の程度と関係なく, 全例について単一成分しかみられず, かつ, その移動度もたがいには差違を示さなかった. 以上のことは, Benzidine ないし Bromophenol blue で染色した後透明化した泳動片についてのデンストグラムからも結

論され、いずれも易動度を同じくする単一成分の存在を示している (Fig. 8).

なお、Amberlite XE 64 樹脂を用いておこなった扁平キュベット法<sup>17)</sup>によっても、上記泳動の場合と一致する結果が得られた。

### 6. 反応性 SH 基数について

Fig. 9 に PCMB 滴定法<sup>11)</sup>による成熟ウサギ、および推定在胎日数25日の胎仔の反応性-SH 定量例を示した。

PCMB 濃度を一定 ( $1.2 \times 10^{-5}$  M) にして、 $O_2Hb$ 添加量を増してゆくと、後者の反応性SH

と前者との間の mercaptide 形成に伴なって、 $250 m\mu$  における吸光度上昇がみられる。やがて、後者の反応性 SH が前者を消費し終ると、以後  $O_2Hb$  量を増加しても、それ以上の吸光度上昇はみられなくなり、滴定曲線に“折れ”が生ずる。この“折れ”が生ずるとききの  $O_2Hb$  モル濃度で PCMB 濃度 ( $1.2 \times 10^{-5}$  M) を除せば、 $O_2Hb$  1 モルあたりの反応性 SH 数が得られる。図について算出してみると、成熟ウサギでは 3.0、胎仔では 2.2 という値が得られた。同様な実験を、生後日数の異なる新生仔についておこなった結果を Table 4 に一括した。表から明らかなように、新生仔では、上記両者の中間の値を示し、かつ生後日数の経過に伴って成熟ウサギの値に近づき、生後57日のものと

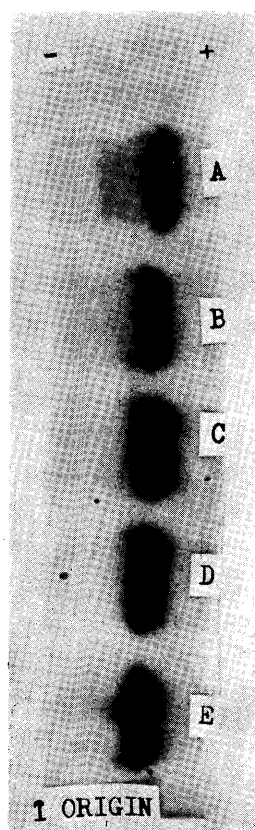


Fig. 7.

Starch gel electrophoresis of fetal, infant and adult rabbit carboxyhemoglobin. Voltage gradient 10 V/cm. Tris-citrate-borate discontinuous buffer system. 0-4°C. 3 hr. Amido black 10B staining. Rabbit COHb. B: maternal, C: postnatal 2 days, D: postnatal 17 days, E: postnatal 24 days. Human adult COHb: A.

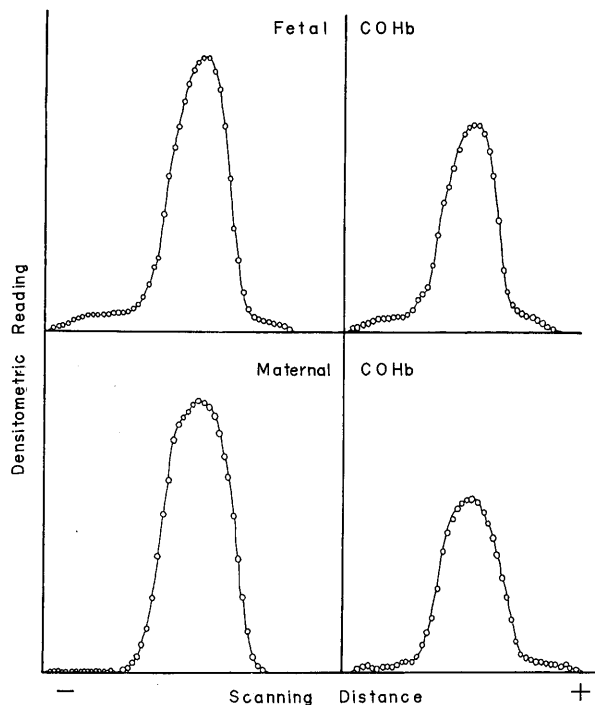


Fig. 8.

Densitometric tracing of glycerol-cleared starch gel electrophoretic strip. Upper; fetal carboxyhemoglobin pooled from 4 littermates of 25 gestational days. Lower; maternal carboxyhemoglobin. Left-hand figures; Benzidine staining. Right-hand figures; Bromophenol blue staining.

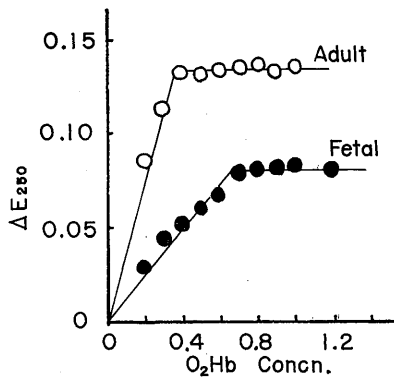


Fig. 9.

*p*-Chloromercuribenzoate titration of dialysed adult and fetal rabbit oxyhemoglobin.

○—○; maternal ●—●; fetal (25 gestational days)  
Ordinate; extinction increment at 250 m $\mu$ .

Abscissa; concentration increment of hemoglobin in an arbitrary unit.

Table 4.

Developmental change in *p*-Chloromercuribenzoate (PCMB) titer of dialyzed rabbit oxyhemoglobin.

Age	PCMB titer/mole O <sub>2</sub> Hb
Fetal; 25 gestational days	2.2
Postnatal; 14 days	2.3
Postnatal; 35 days	2.7
Postnatal; 57 days	3.1
Maternal	3.0 3.3

成熟ウサギの値とでは、なんら差違をみとめない。

## V. 考 察

成人と胎児で、それぞれの有する Hb が、アルカリまたは酸による変性態度を異にすることが知られたのは、すでに 1 世紀も昔のことであった<sup>1)</sup>。以来、両者が種々の物理化学的特性において、たがいに相異なることが次第に明らかにされるようになり、さらにごく最近には、両 Hb の蛋白部分の 1 次構造上の差が完全に解明されるにいたった<sup>2)</sup>。

ところで、生体における Hb の役割は、いうまでもなく肺胞から末梢組織へ酸素を運搬、供給することであり、したがって、胎児期におけるこの特異な Hb (Hb F) 存在の意義に関して、その酸素結合機能面での特性が、諸家の注

目をひいたとしても、それは当然のことであった。

胎児血のこうした機能面に着目した最初の研究は、Haselhorst らのそれ<sup>18)</sup>で、胎児血について得た酸素解離 (平衡) 曲線が、母体血についてのその左方に位置すること、すなわち、前者が後者に比し、酸素に対してより強い親和性を有することが、初めてそこで明らかにされた。さらに、その後おこなわれた類似の研究<sup>19) 20) 21)</sup>は、すべて一致してかれらの結果を確認した。

一方、全血における上のような機能上の差違について、Barcroft 一門<sup>22)</sup>や、Leibson ら<sup>23)</sup>の研究結果から、胎児血に成人 Hb (Hb A) とは異なる Hb F の存在することが、その原因らしいと考えられるようになり、このことは、胎児の子宮内環境 (低酸素分圧) に対する分子のレベルでの適応-生理学的適応-であるとして、広く一般に信ぜられるようになった。

ところがその後、臍帯血を全血のままて用いれば、たしかに上述の所見が得られるが、Hb 溶液として検討してみると、かえって母体の場合より低い酸素親和性を示す、という奇異な結果<sup>24)</sup>が Haurowitz により報告された。

さらにごく最近になって、Hb A-Hb F 溶液間にみられる酸素平衡機能の差は、両者を共通の medium に対して透析することにより消失することが見出され<sup>3)</sup>、その上、いわゆる持続性高 Hb F 症患者の 1 例で、その全血が高率に Hb F (69%) を含むにかかわらず、酸素親和性に関しては成人血と等しいという事実が報告される<sup>25)</sup>にいたった。ここに及んで、Hb F の存在意義について上に述べた考え方が、きわめて生物学的に魅力ある考え方であるにかかわらず、少なくともヒトの場合については、必ずしも妥当とはいえないようになった。

このようにして、Hb F の存在意義に関して、その生理機能に合目的な特異性を認めようとする考え方は、今日ようやく否定さつつあり、これに代るものとして、胎児期においては、Hb F が Hb A に比しているいろいろな面より

容易に生合成される, すなわち, Hb F の存在は胎児の子宮内環境に対する生化学的適応である, との説<sup>4)</sup>もおこなわれている現状である。

今回, 比較的手近にあり, かつ取り扱いやすいイエウサギを用いて, 特に以上の点に留意しながら, 胎仔-成熟動物両者の持つ Hb を比較した。

その結果, すでにこの動物について先人も明らかにしているごとく<sup>22)</sup>, そしてまた, ヒトを含めて多くの動物でもそうであるように, 胎仔血は母体血に比し, より高い酸素親和性を有することが確認された (Fig. 1, Table 1). この場合, 酸素平衡は新鮮血について  $\text{CO}_2$  分圧 40 mmHg 下におこない, 平衡血の pH 測定を省略したが, 胎児血 pH は母体血にくらべ, かなり低いというヒトについての所見<sup>26)</sup>が, ウサギについても該当するとすれば, 同一 pH 下での両者の酸素親和性の差は, さらに大きいものと想像することができる。また, 生下後日数経過を追った例では, 徐々に酸素親和性が低下し, 遂には母体血に一致することが確認され, ヒト, ヒツジ, ヤギなどの場合のように, 生後一定期間に親和性がかえって母体のそれよりなお低下するという所見<sup>27)28)29)</sup>はみられなかった。

また Hb 溶液として両者を比較したところでは (Fig. 2, Table 2), pH 7.4, 6.8 いずれの場合についても胎仔の方がより強い酸素親和性を持つことが明らかとなった。なお, pH 7.4 で得たそれぞれの  $p_{50}$  値, 7.5 および 9.9 mmHg は, かって Hall<sup>30)</sup> が同一 pH で, 在胎 23 日の胎仔および成熟ウサギの Hb について得た値 7-9 および 11-12 mmHg とほぼ一致する値であった。また, 両 Hb での  $p_{50}$  値を一見すればわかるように, Bohr 効果の大きさに関しても, 両 Hb 間に明らかな差違のあることが推測されるが, この場合, 酸素平衡に用いた Hb 溶液の実際の pH を測定していないため,  $\Delta \log p_{50} / \Delta \text{pH}$  による両者の Bohr 効果の大きさの定量的比較は差し控えた。以上の諸結果から, 胎仔血のもつ高い酸素親和性が, その Hb の有する特性に基因するものらしいという可能性がかなり濃厚に

なった。この点をさらに解明したのが次の透析実験 (Fig. 3, Table 3) である。この実験の結果から, 透析によって両 Hb とも, その酸素平衡曲線にきわめて軽度ながら左方偏移を生ずるが, 相互の位置関係にはほとんどなんらの変化も起さないことが明らかにされた。したがって, Allen<sup>3)</sup>らが, ヒトについての同様実験で得たのと逆の結果が得られたことになる。このことから, 少なくともイエウサギでは, 胎仔期における特異な Hb の存在が, 胎仔血の高い酸素親和性の主因をなすものである, と結論することができる。なお, ヘム間相互作用の大きさに関しては, 全血であると Hb 溶液であるとを問わず, 母体-胎仔間になんらの差違も見出されなかった。

以上のようにして, 成熟ウサギと胎仔とが, 明らかに機能的に異なる Hb 分子を持つことが確認された。そこで次に, 両者の持つ Hb が, その物理化学的性状において, どのような違いを示すかをいろいろ検討してみた。その結果, アルカリに対する抵抗性, 紫外部吸収スペクトルにおいて, わずかではあるが明らかな違いが認められ, 他方, デンプンゲルを支持体とした電気泳動ではなんらの差違もみられなかった。

まず, アルカリ変性について述べると, 成熟ウサギではアルカリ抵抗に関して単一成分の存在を示したのに対し, 胎仔では前者とほとんど変りない抵抗性を示す主成分 (在胎 25 日のもので 80-90%) 以外に, これより低い抵抗性を持った小成分の存在が認められた (Fig. 4). この場合, 酸素平衡機能における両 Hb 間の大きな差や, 以下述べる諸特性での明らかな差から考えて, 胎仔血に存在する主成分は, 抵抗性が母体のそれとほとんど変りないとはいえ, やはり異なる Hb と考えるのが妥当であろう。また, アルカリ抵抗性の差は, Hb の蛋白部分の差に起因すると一般的に考えられていることから, 両者の蛋白構造上の差はきわめて小さいと予想される。また胎仔にみられる小成分の本体は不明であるが, 生後の発育に伴って次第に消失するのが観察された。

ヒトの場合、成人-胎児 Hb 間に、その紫外外部吸収スペクトルに関して明らかな差のあることが知られている<sup>16)</sup>。今回、イエウサギについて検討したところでは、ヒト<sup>16)</sup>ならびにサル<sup>31)</sup>で注目されるいわゆる tryptophan notch の位置に関しては、胎仔-母体間に相異をみなかった。そのかわり、もっと短波長側での吸収極大の位置が、母体で 275 m $\mu$ 、胎仔では 270 m $\mu$  と 5 m $\mu$  程度偏移している事が注目された (Fig. 5)。そして、この差が生後の発育につれて徐々に消失してゆくことが観察された (Fig. 6)。

一方、この波長領域での蛋白の吸収スペクトルは、蛋白中の tyrosine, tryptophan, phenylalanine など、いわゆる有核アミノ酸の寄与によるものとされている。したがって、上にみられた差違は、両 Hb 中のこれらアミノ酸残基の量的または質的-たとえば、当該アミノ酸残基をとりまく蛋白内部構造に差があるため、その吸光性にも差違を生ずるといった-差違を反映しているものと、一応解釈することができる。

他方、電気泳動法は、種々の蛋白の異同の検

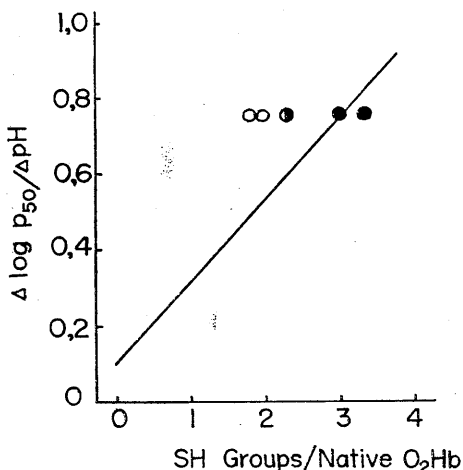


Fig. 10.

Relation between the magnitude of Bohr effect and sulfhydryl reactivity of native rabbit oxyhemoglobin.

The straight line is drawn according to Riggs' data on various mammals.

○; Riggs' data on adult rabbit.

◐; Cecil & Snow's data on adult rabbit.

●; Present results on adult rabbit.

索に近年広く用いられているが、成熟ウサギ Hb についても濾紙または寒天ゲルを担体としたいくつかの研究がある。唯一の例外<sup>32)</sup>を除けば、いずれも単一成分の存在をみとめ、かつその易動度はヒトの Hb A のそれに等しいという<sup>33)34)35)</sup>。今回、その分離能の良さで、近年とみに汎用されるようになったデンプンゲルを担体として、ウサギ母体-胎仔-幼仔 COHb の泳動をおこなったところ、いずれも一致して単一成分しか存在しないこと、易動度に関して相互に差のないこと、かつヒトの Hb A の主成分 A<sub>1</sub> より易動度の小さいこと、など明らかにし得た。この場合、易動度に差のない事から、母体-胎仔両 Hb 間に net charge 及び dimension<sup>6)</sup> について差のないことが結論されるが、もちろんこのことは、両者間に蛋白構造上の差がないことを意味するものではない。

最後に、化学的性状における差をうかがう目的で、PCMB 滴定法<sup>11)</sup>により、それぞれの SH 反応性を比較した。それによれば、母体 Hb ではその 1 分子 (分子量 68,000) について 3 個の反応性 SH があるのに対し、胎仔では 2 個しか存在しないという結果が得られた。この値は、Riggs<sup>36)</sup> が成熟イエウサギ Hb について得た値 1.9 や、同じく Cecil らの得た値 2.3<sup>37)</sup> と異なるが、いわゆる反応性 SH 基の定量に用いられる重金属化合物の反応特異性は、必ずしも厳密なものではなく<sup>36)</sup>、また用いる重金属化合物の違いによって、同一条件の下でも異なる結果の得られることが知られている<sup>38)</sup>。こうした意味あいから、種々の反応性 SH 基定量法で得られる値は、厳密には反応性 SH 基の数を示すものとはいえず、今回の場合についていえば、得られた値は当該条件下における PCMB titratable group の数をしめす、と考えるのがむしろ穏当であろう。

なお、最近 Riggs はいろいろな動物について、いわゆる反応性 SH 基数と Bohr 効果の大きさとの間に一定の直線関係が成立するとして、そこから比較生理学的にきわめて示唆に富む憶測を公けにした<sup>36)</sup>。その際、ウサギ (成熟)

についての値は、他の多くの動物についてあてはまる直線関係から明白に偏異すると述べている。今回、成熟動物 Hb について得られた PCMB titrable group 数と Riggs の得た  $\Delta \log p_{50}/\Delta \text{pH}$  値 ( $-0.75$ ) とを用いて、この点を再検討してみると、他の動物について得られた一般的関係に良く合致し (Fig. 10)、ほとんどみるべき偏異はなかった。また、この直線関係を用いて、胎仔 Hb (PCMB titrable group 数=2.2) の  $\Delta \log p_{50}/\Delta \text{pH}$  を予想してみると、概略  $-0.58$  程度の値になると考えられる。

以上述べてきたところから、少なくともイエウサギでは、胎仔血と成熟動物間にみられる酸素親和性の差は、それぞれの有するたがいに蛋白構造を異にする Hb に基因するものらしいことが結論できよう。

最近、Muller の明らかにしたところによれば、成熟イエウサギとその胎仔の Hb 間にみられる構造上の違いは、ヒトの場合とは異なっており、ごく僅少なものであろうという<sup>39)</sup>。一方、その酸素親和性においては、今回明らかにしたように、イエウサギの場合のほうがさらに明瞭で著明な差違を示す。したがって、Hb を構成する多数のアミノ酸は、その酸素平衡機能を規定する上で決して等価なものではなく、ある特定の部位が、他の部位にくらべて、より大きな重要性をもつことが当然考えられる。

また、ヒトの場合、胎児血の酸素平衡機能は、主としてその Hb の赤血球内環境 (電解質組成, pH その他) により定まり<sup>3)</sup>、他方ウサギでは、Hb そのものの機能特性が、最も重要な規定因子らしいことから、胎仔期における血液酸素平衡機能の環境に対する適応の様式は、比較生理学、比較生化学的見地からみて、決して単一単純なものではないことが予想される。

## VI. ま と め

イエウサギ胎仔の持つヘモグロビン (Hb) が成熟動物のそれと異なるか否かを明らかにするため、以下の如く種々検討を加えた。

1) 全血酸素平衡曲線において、胎仔血は母

体血に比し、より強い酸素親和性をしめした。生下後の発育に伴って酸素親和性は次第に減じ、34日後では母体血に一致した。

2) 胎仔血より得た Hb 溶液は、pH 6.8, 7.4 いずれにおいても、母体血のそれに比較して、より強い酸素親和性を示した。両 Hb を同一容器内で脱イオン水 (0°C) に対し20時間透析しても、この関係にはほとんど変化がなかった。

3) 全血であると溶液であるとを問わず、上の全例において、ヘム間相互作用の程度にはまったく差違を認めなかった。

4) アルカリ変性、紫外部吸収スペクトルにおいて、両 Hb は軽度ながら明らかな違いを示し、かつこの差は生下後の発育につれて次第に消失した。

5) デンプンゲル電気泳動では、両 Hb は共に単一のゾーンを示し、かつその移動度も同一であった。

6) *p*-Chloromercuribenzoate titer は、胎仔 Hb で 2.2 で、生下後の発育に伴って次第に増加し、母体 Hb では 3.0-3.3 であった。

7) 以上のことから、イエウサギ胎仔は、機能的にも構造的にも母体のそれとは異なる Hb を持つことを推論した。

終りに御指導御校閲をいただいた中馬一郎教授および榎泰義助教授に深謝致します。

本論文の要旨は、昭和37年2月25日、日本生理学会第26回近畿生理学談話会において発表した。

## 文 献

- 1) Von Körber, E. (1866) Inaug. Diss., Dorpat.
- 2) Schroeder, W. A., J. R. Shelton, J. B. Shelton and J. Cormick (1962) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. **48**, 284
- 3) Allen, D. W., J. Wyman, Jr. and C. A. Smith (1953) J. Biol. Chem. **203**, 81
- 4) Allen, D. W., J. H. Jandl (1960) J. Clin. Invest. **39**, 1107
- 5) Jonxis, J. H. P. and H. K. A. Visser (1956) Am. J. Dis. Child **92**, 588
- 6) Smithies, O. (1955) Biochem. J. **61**, 629
- 7) Poulik, M. D. (1955) Nature **180**, 1477
- 8) Gratzler, W. B. and G. H. Beaven (1960) Clin.

- Chim. Acta **5**, 557
- 9) 榎 泰義・富田 晋・森川三郎 (1963) 科学 **33**, 316
  - 10) Owen, J. A., H. J. Silberman and C. Got (1958) Nature **182**, 1377
  - 11) Boyer, P. D. (1954) J. Am. Chem. Soc. **76**, 4331
  - 12) 榎 泰義 (1959) 日本生理誌 **21**, 1013
  - 13) Roughton, F. J. W. and P. F. Scholander (1943) J. Biol. Chem. **148**, 541
  - 14) Van Slyke, D. D. and J. Plazin (1961) Micromanometric Analyses, Williams & Wilkins, Baltimore
  - 15) 榎 泰義 (1959) 奈医誌 **10**, 345
  - 16) Beaven, G. H., H. Hoch and E. R. Holiday (1951) Biochem. J. **49**, 374
  - 17) Huisman, T. H. J. and H. K. Prins (1955) J. Lab. Clin. Med. **46**, 255
  - 18) Haselhorst, G. and K. Stromberger (1930) Z. Geburtsh. **98**, 49
  - 19) Litarczek, C., H. Sloboziano, H. Aubert and J. Cosmulesco (1930) Compt. rend. Soc. Biol. **104**, 710
  - 20) Eastman, N. J., E. M. K. Gelling and A. M. De Lawder (1933) Bull. Johns Hopkins Hosp. **53**, 246
  - 21) Darling, R. C., C. A. Smith, E. Asmussen and F. M. Cohen (1941) J. Clin. Invest. **20**, 739
  - 22) Barcroft, J. (1946) Researchs on Prenatal Life. Blackwell Scientific Publ., Oxford.
  - 23) Leibson, R. G., I. Likhnitzky and M. G. Sax (1936) J. Physiol. **87**, 97
  - 24) Haurowitz, F. (1935) Z. Physiol. Chem., **232**, 125
  - 25) Schrufer, J. J. P., C. J. Heller, F. C. Battaglia and A. E. Hellegers (1962) Nature **196**, 550
  - 26) Kaiser, I. H. (1953) Science **118**, 29
  - 27) Beer, K., E. Doll und J. Wenner (1958) Pflüg. Arch. ges. Physiol. **265**, 526
  - 28) Morse, M. and D. E. Cassels (1950) J. Clinicl. Invest. **8**, 1091
  - 29) Bartels, H., P. Hilpert and K. Riegel (1960) Pflüg. Arch. ges. Physiol. **271**, 169
  - 30) Hall, F. G. (1934) J. Physiol. **82**, 33
  - 31) Senn, N. N., K. C. Das and B. K. Aikat (1960) Nature **186**, 977
  - 32) Fine, J. M., J. Uriel and J. Faure (1956) Bull. Soc. Clim. Biol. **38**, 649
  - 33) Cabannes, R. and C. Serain (1955) Compt. rend. Soc. Biol. **140**, 1193
  - 34) Giri, K. V. and N. C. Pillai (1956) Nature **178**, 1057
  - 35) Saha, A., R. Dutta and J. Ghosh (1957) Science **125**, 447
  - 36) Riggs, A. (1960) J. Gen. Physiol. **43**, 737
  - 37) Cecil, R. and N. S. Snow ; Cited by W. B. Gratzer et al. (1960) Biol. Rev. **35**, 459
  - 38) Murayama, M. (1957) J. Biol. Cheme. **228**, 231
  - 39) Muller, C. J. (1961) Molecular Evolution, Van Gorcum, Assen.

## アルデヒドの固定作用に関する分子論的研究 612.014.2-083

### — フォルムアルデヒドの電子状態を中心に —

A quantum chemical study on aldehyde fixation  
— Electronic structure of formaldehyde

品川 嘉也・品川 泰子・矢原 庄司  
(SHINAGAWA-Yoshiya・SHINAGAWA-Yasuko・YAHARA-Shoji)\*

The action of aldehyde on biopolymers as the fixatives was discussed in the light of their electronic structure of  $\pi$ -electrons. The quantum chemical calculation was carried out by means of LCAO SCF method. The calculation demonstrated that the formaldehyde molecule could exist in the resonance structure of ( $\text{H}_2\text{C} :: \ddot{\text{O}} : \rightleftharpoons \text{H}_2\text{C} :: \text{O} :$ ), and its fixative action is due to the cross-linking of biopolymers.

電顕的組織化学の発展に伴って電子顕微鏡像から得られる情報は細胞内部の空間的配置に関するものだけでなく、酵素や物質の局在、化学反応等についても得られるようになって来た。こうした情報は細胞の存在様式の分子レベルでの解明に役立ち、生理学領域での諸研究と密接な関係をもつと考えられるのであるが、こうした“形態学”の知識が充分活用されていない面も多いように思われる。これは理由のないことではなく、形態学的研究はすべて何らかの方法で固定された細胞に関するものであり、固定の化学的本質が明らかにされぬ限り、分子レベルでの生理学との間に深いギャップが横たわっているとも云える。

この問題について、吾々は形態学領域の人々との討論に際して質問をくり返して来たが、それはむしろ生理学の人の手で解決して頂きたい、と答えられるのが常であった。吾々は固定作用の解明が本来、生理学上の問題であるとは考えないが、構造と機能の統一的理解はひろく生物学全般の目標の一つであり、元来境界領域に属すると考えられる本問題についても、誰かが解決に当らねばならないと思われる。さらに

電顕的組織化学の諸方法は多くはアルデヒドによる前固定を含み、ふるくから用いられて来たオスミウム固定とは違った局面を提出する。一方、アルデヒドの電子構造についてはWheland<sup>1)</sup>の共鳴理論に基く研究、Mulliken<sup>2)</sup>の吸収スペクトルに関する研究があるのみで何れも定性的な議論にとどまり、反応指標について定量的計算を行った例は、吾々の調査した限りでは見当らなかった(文献3参照)。

吾々はカテコールアミンの電子状態<sup>4)</sup>を計算するに当って、C-O結合の量子化学的性質を検討する機会を持ったので、上記の諸事情を考え合わせてアルデヒド基についても量子化学的計算を進めることにした。

### 1. LCAO SCF 法

アルデヒド基に関する計算がこれ迄見当らないのであるから、計算方法は最も簡単でかつパラメーターなどに任意性の残らないものでなければならない。詳細な計算の出発点となるのは云うまでもなく linear combination of atomic orbital (LCAO) の方法であるが、本稿の場合にはヘテロ原子に関するパラメーターが確立していないので、つじつまのあった場 (SCF) の方法を加味する事にした。単純 LCAO 法と比較するため、試行波動函数として、単純 LCAO 法の波動函数を用いて結合次数を計算した。得

\* 京都大学医学部第2生理学教室(井上章教授)  
2nd Dep. of Physiol., Faculty of Med. Kyoto Univ.

[昭和39年4月23日受付]

られた結合次数から、後に述べる結合距離・結合次数の関係を利用して結合距離を求め、Mullikenの表<sup>5)</sup>で対応する重なり積分の大きさ  $S$  を引き

$$S/S_0 = \beta/\beta_0 = \rho \dots \dots \dots (1)$$

の関係を用いて新しい共鳴積分  $\beta$  を求めた。ただし  $S_0$ ,  $\beta_0$  はそれぞれベンゼンの重なり積分と共鳴積分である。新しく得られた  $\beta$  (常に  $\beta_0$  を単位として表現するので、 $\beta_0$  との比  $\rho$  だけで充分である) を用いて変分法による永年方程式を作り、これを解いてふたたび結合次数を計算し、同様の手続きをくり返して更に新しい共鳴積分を求め、前回の計算と同じ結果が得られるまで試行を続けた。なお試行波動函数に用いたパラメーターは吾々がこれまで用いて来た値<sup>6)</sup>と同じであり、共役炭化水素のヘテロ誘導体については妥当と認められている。

C-O結合の結合距離・結合次数関係については確定した方法がなく、研究者によって異なる値が用いられている。Wheland<sup>1)</sup>が結合半径から求めた値がよく利用されるようであるが、結合次数に関して強い任意性があり、厳格な理論には不向きである。吾々は次のような方法で正確な結合距離・結合次数関係を求めた。まず実験的に結合距離の知られているCO化合物数種を選び、単純LCAO法で結合次数を計算して結合距離に対してプロットしたグラフを作り、次

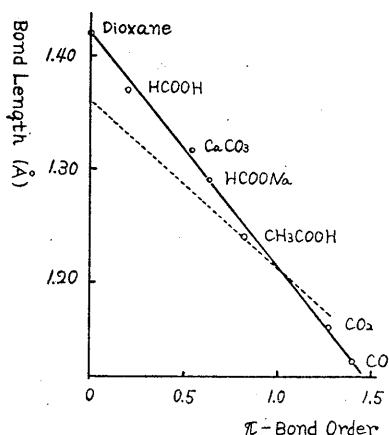


Fig. 1.

Bond length- $\pi$  bond order relation of C-O bond.

にこの曲線を利用して前記のつじつまの合った場 (SCF) の方法により計算を行ない、新たに得られた結合次数をプロットして曲線を引き直し、新しい曲線を利用して SCF 法の計算を改良した。こうして、得られた電子状態は分子そのものについても、又各化合物間の比較についても、二重の意味でつじつまの合った場の方法となっている。

得られた結果を Fig. 1 に示す。結果の精度は  $0.02 \text{ \AA}$  以内でこれは実験誤差の大きささとはほぼ一致している。Wheland<sup>1)</sup>の値を点線でしめす、かなりの相違のあることが判る。

## II. フォルムアルデヒドの電子構造

分子軌道法で計算を行う場合、分子の骨格をどのように想定するかには多少の任意性が残るが、SCF 法によって実測値と一致した結果が得られる場合には、 $\sigma$  電子を含めて一義的に決定されるのが常である。Fig. 1 に示した分子も総てそのような例である。しかるにフォルムアルデヒドでは、Fig. 2 に示すように骨格を  $sp$  型とした場合 (a) と  $sp^2$  型とおいた場合 (b) では全く異なる結果に到達し、何れも実測値と一致しない。実測の結合距離<sup>6)</sup>,  $1.21 \pm 0.01 \text{ \AA}$  はまさに両者の平均値 (c) によって表わされる。

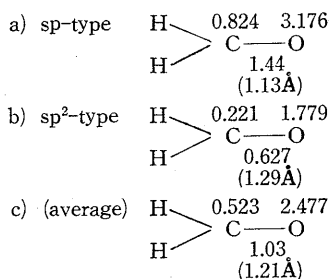
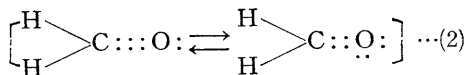


Fig. 2.

The electronic structure of formaldehyde,  $\pi$  electron density and bond order.

これは分子軌道法の常識からすればかなり奇妙なことである。これは端的に云えばフォルムアルデヒドの基底状態が



のような共鳴構造で表わされることを意味する。ただし有機電子論での共鳴と違って、O原子は常に負、C原子は常に正の形式荷電をもっていることに注意しよう。分子軌道法においてこのような問題が起こるのは励起状態での配置間相互作用であって、基底状態が分離することは極めて稀である。この意味でフォルムアルデヒドは全く奇妙な電子構造を持つと云わねばならない。アルデヒド類の生体物質に対する作用もこの“奇妙さ”に立脚して考察されねばならないように思われる。

アセトアルデヒドのCO結合の長さは1.22 Åと報告されている<sup>9)</sup>、これはフォルムアルデヒドのそれとLCAO SCF法の計算誤差の範囲、0.02 Å、内で一致している。そこで上記の結論はアセトアルデヒドに対しても、あるいはアルデヒド基一般についても可成の程度あてはまると考えられる。

### Ⅲ. 物性定数の計算

1) 結合距離：前述のようにsp型とsp<sup>2</sup>型の平均構造で表わされ、実測値とよく一致している。

2) 双極子能率：CO結合能率については尚多くの問題があるが、本稿の計算方法によりほぼ正確に算出し得る様であり、σ結合の分極は無視できる。双極子能率は $\mu=4.80\Sigma qr$  (Debye)により計算した。但しqは形式荷電、rは結合距離である。

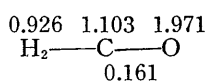
フォルムアルデヒドではsp型 $\mu=1.0$  D, sp<sup>2</sup>型 $\mu=4.5$  D, 平均型では $\mu=2.77$  Dが得られる、これにCH結合能率 $-0.4$  Dを加えると平均型で2.37 Dとなる、これは実測値<sup>3)</sup> 2.27 Dに極めて近い値と云える。

アセトアルデヒドではCH<sub>3</sub>基の超共役能率約0.4 DがCH結合能率を打ち消すので $\mu=2.77$  Dとなる。これも実測値(文献3による) 2.72 Dとよく一致している。

3) イオン化ポテンシャル：最高被占準位の高さをkとして $I=\alpha+k\beta$ で算出される。ただしクーロン積分 $\alpha$ を $-7.06$  eV, 共鳴積分

$\beta$ を $-2.49$  eVとおいた。フォルムアルデヒドについてsp型で $I=13.2$  eV, sp<sup>2</sup>型 $12.7$  eVが得られるが何れも実測値<sup>3)</sup> 10.83 eVに較べて高すぎる。これはCO結合が安定であって励起され難いためと考えられる。実測のイオン化ポテンシャルには水素原子の電子に関係した値と思われる。

そこで水素原子軌道1S-1S型 $\pi$ 軌道とみなしてMulliken<sup>10)</sup>らのパラメーターを用いて計算した、分子図を下に示す。本法では $I=10.34$  eVが得られ、上記実測値とほぼ一致し上の推論をうらづける。



ただしこの構造は結合次数が小さく、基底状態への寄与はむしろ小さいと考えられる。

### Ⅳ. フォルムアルデヒドの反応性

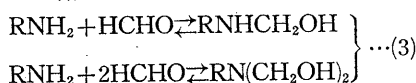
フォルムアルデヒドの化学反応性はFig. 2の分子図をもとにして議論される。すなわち、i) 基底状態が共鳴構造をもつのでCO結合は安定であり、ii) 極限構造が反応性に寄与し(sp<sup>2</sup>型の自由原子価 $F=4.732-3.627=1.105$ となり、これは極めて高い値と考えられる) 附加反応を行い易い、iii) CH結合はイオン化され易く、水素原子は置換され易い、iv) 酸素原子の電子密度が高いのでOH基に変わり易い。

フォルムアルデヒドは水溶液(ホルマリン)中では水和してメチレングリコールCH<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>として存在する。この反応は上記ii), iv)によって容易に理解される。また容易に重合してpolyoxymethylene (POM)を作るが、これも一種の附加結合反応であり、極限構造の自由原子価の高いことで説明される。

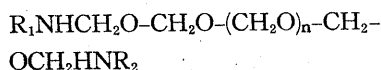
フォルムアルデヒドがアミノ酸のアミノ基と結合してメチロール誘導体を形成することはふるくから知られて居り<sup>11)</sup>、フォルモル滴定に利用されている。これも附加反応として上述の例と同じように理解することができる。

## V. アルデヒドの固定作用

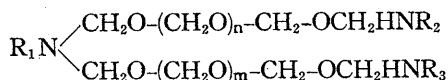
フォルムアルデヒドの生体物質に対する固定作用に関しては数多くの議論が重ねられているが(例えば Baker<sup>12)</sup>をみよ), その化学的本質は全く未知と云える。電子状態の理論によってこの問題が一挙に解決するとは考えられないが, 分子論的考察よりその作用機序を推定すれば, 可能な作用機構として次のような反応が考えられる: i) まず蛋白質中のアミノ基にフォルムアルデヒドが附加して



によってメチロール誘導体ができ, これに更にフォルムアルデヒドが附加して POM 型の直鎖を作り, 他の部分又は分子のアミノ基との間に



または



のような橋かけ cross-linking を作る。これが固定の本質であり, 固定とは生体高分子の cross-linking であると考えるのである。

アミノ基のような限られた場所のみ結合するので, アミノ基を主たる官能基としない場合なら生体物質の機能を余り阻害しないで分子量のみを増加させ得る。これが電頭的組織化学に好んで用いられる理由と考えられ, 逆に又固定力が弱いという欠点にもなっている。(3) 式の反応はアミノ基が解離しているときには不可能であるから, アルカリ液中の方が有利であり, ホルマリン固定液としてアルカリ性のものが好まれる理由が解る。最近フォルムアルデヒドに代って, アクロレイン, グルタルアルデヒドなどのアルデヒド化合物が固定に使用されることが多くなって来た<sup>13)</sup>。アクロレインは重合性が強く, グルタルアルデヒドはアルデヒド基 2 個を有し, cross-linking によって分子量の大きい物質を形成する点で, より強力な固定剤と

考えられる。

## VI. 結 語

フォルムアルデヒドの量子化学的計算を行い, 電子状態と固定作用の関係を論じた,

1. CO 結合の結合距離・結合次数関係を LCAO SCF 法により算出した。

2. この関係を用いて formaldehyde の電子状態を LCAO SCF 法で計算した。結果は他の CO 化合物と異なり, 極めて特異的である。

3. Formaldehyde の基底状態は共鳴構造  $[\text{H}_2\text{C}::\ddot{\text{O}}::\text{H}_2\text{C}::\text{O}:]$  で表わされる。

4. この構造に立脚してアルデヒドの反応性と固定作用を論じ, その固定作用は生体高分子の cross-linking として理解され得ることを示した。

御指導賜っている恩師井上章教授, ならびに計算を御援助下さった都立大物理学教室大木新平博士に深謝いたします。本研究は藤原記念財団奨励金による研究の一部として行った。

## 文 献

- Wheland, G. R. (1944) "The theory of resonance", Wiley, N. Y.
- Mulliken, R. S. (1935) J. Chem. Phys. **3**, 564  
McMurry, H. L. & R. S. Mulliken (1940) Proc. Natl. Acad. Sci. **26**, 312
- Coulson, C. A. (1953) "Valence" Oxford Univ. Press
- (未発表)
- Mulliken, R. S., C. A. Rieke, D. Orloff & H. Orloff (1949) J. Chem. Phys. **17**, 210
- Inouye, A. & Y. Shinagawa (1962) Bull. Chem. Soc. Japan **35**, 701
- Inouye, A., Y. Shinagawa & Y. Takaiishi (1963) Arch. int. Pharmacodyn. **144**, 319
- Stevenson, D. P., J. E. Lu Valle & V. Schomaker (1939) J. Am. Chem. Soc. **61**, 2508
- Stevenson, D. P., H. D. Burnham & V. Schomaker (1939) J. Am. Chem. Soc. **61**, 2922
- Mulliken, R. S., N. Muller & L. W. Pickett (1954) J. Am. Chem. Soc. **76**, 4770, (1953) J. Chem. Phys. **21**, 1400
- Levy, M. (1933) J. Biol. Chem. **99**, 767
- Baker, J. R. (1958) "Biological Microtechnique" Methuen, London
- Sabatini, D. D., K. Bensch & R. J. Barnett (1963) J. Cell Biol. **17**, 19

細胞内電極法による尿管活動電位の研究 612. 733:612. 014. 469

第2報 環境液中の NaCl を choline 或は sucrose で置換した

場合のモルモット尿管の活動電位波形の変化について

Studies on the action potential in ureter by intracellular ultramicroelectrode method.

Report II. Change of the configuration of action potential of guinea pig ureter in sodium deficient medium

菱 田 不 美 (HISHIDA-Fumi) \*

The transmembrane action potential of the ureter of guinea pig was led by ultramicroelectrode and recorded by cathode-ray oscillograph. It is the well known characteristics of the action potential of guinea pig that it consists of slow potential and repetitive spike potentials, the latter overlap on the initial part of the former.

In the Na<sup>+</sup> deficient medium, the action potential changes its configuration in exceeding degree. NaCl in Krebs solution was substituted by choline chloride or by sucrose. In the choline-Krebs solution, the component of slow potential was lowered remarkably. The component of repetitive spike potential diminished its frequency, prolonged the single spike duration and strengthened its amplitude. Similar phenomenon were also seen in the sucrose-Krebs solution.

The action of TEA-Krebs solution on the action potential of guinea pig ureter did not coincide in these points. Contrary to choline or sucrose, the action potential of the ureter diminished its repetitive spike potential component, and only the slow potential component remained in TEA-Krebs solution.

If 100% of NaCl in Krebs solution was substituted by choline or sucrose, the action potential diminished its slow potential, and the spike potentials diminished their frequency and of strengthened their amplitude.

Often only one and single spike potential appeared soon after perfusion of 100% choline or sucrose-Krebs solution.

In this way, it was elucidated that the effect of Na<sup>+</sup> deficient medium for the configuration of action potential of guinea pig ureter differed with each other according to the chemicals which were used as the substitute of NaCl.

い と ぐ ち

著者<sup>1)</sup>はさきに Krebs 溶液中の NaCl (0.78%) を等張の tetraethyl-ammonium-bromide (TEA) の溶液で種々の割合に置換し、この溶液内におけるモルモット尿管の action potential の変化を追求したのである。

すでに Bozler<sup>2)</sup>が表面電極によって発見し、また入沢<sup>3)</sup>及び著者が細胞内電極で確かめたよ

うに、モルモットの尿管では slow potential に数回-十数回反復する spike 様 potential の加重した形の action potential が出現する。著者はこの波形が TEA-Krebs 溶液中では変形し、spike 様反復放電が消失して slow potential のみが残る、カエル心室筋の action potential を想像せしめるような波形に移行することを報じた。

これは TEA-Krebs 溶液が単に Na<sup>+</sup> 欠乏の代用液という以外に TEA イオンの特殊な作用が加わることを暗示するもので、この結果だけで Na<sup>+</sup> 欠乏の純粋な影響を検出することは困難である。そこで著者は前の研究に引き続い

\* 昭和大学医学部第1生理学教室 (井上清恒教授)  
1st Dept. of Physiol., School of Med., Showa Univ.

[昭和39年5月12日受付]

て、Krebs 溶液中の NaCl を choline または sucrose で置換して、モルモット尿管の action potential がこの代用液中でどのように変化するかを追求した。ここにいささかの結果が得られたので報告したいと思う。

### 実験方法

実験の方法ならびに材料は著者の前報告中に記載した通りであるから再録をさける。NaCl と置き代えるために choline 及び sucrose を使用したが、Krebs 溶液中の NaCl の 0.78% に等張な液は choline では 0.13 mol, sucrose では 0.23 mol であった。これらの溶液に KCl, CaCl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, MgCl<sub>2</sub> の等張液を必要量だけ加え更に glucose を追加して、Na<sup>+</sup> 欠乏の Krebs 溶液を作成した。本文中に記載される 50% の choline-Krebs 溶液或は 70% の sucrose-Krebs 溶液などというのは、NaCl の半

分を choline 或は 70% を sucrose で置換した代用液の意味である。その他の数値を用いた場合も上記に準ずる。

### 実験結果

#### 1) Choline-Krebs 溶液中の波形

著者はまず正常 Krebs 溶液中での action potential の波形を細胞内電極によって誘導し、次に種々な割合に Krebs 溶液中の NaCl を置換したもので同様な方法でこれを誘導し記録した。作用時間が長くなると次第に波形に変化を生ずることもあるのでこれを経時的に追求した。

30% choline-Krebs 溶液中の波形：第 1 図に示すのは 30% choline-Krebs 溶液中の波形である。1) は正常 Krebs 溶液中の波形を対照用に記録したもので、membrane potential は -52 mV, action potential は典型的なモルモット尿

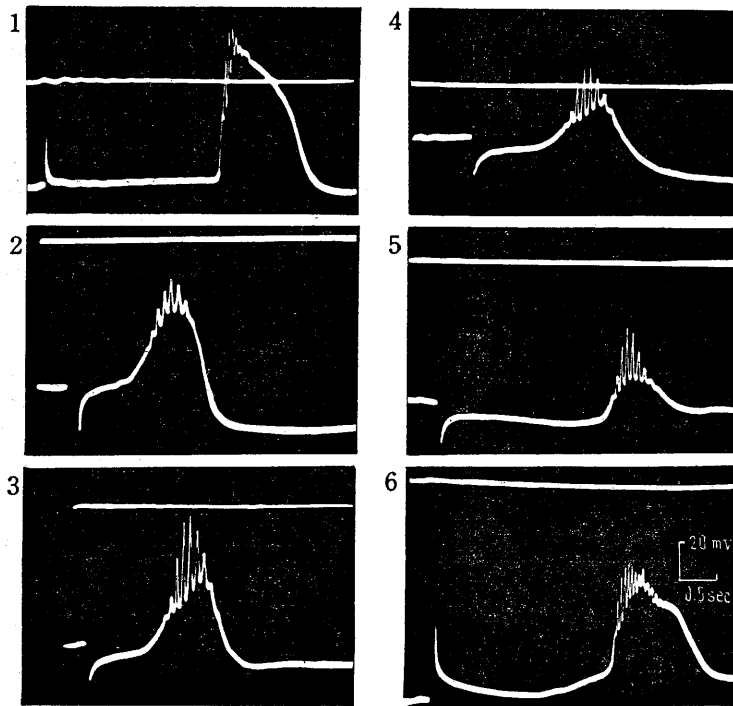


Fig. 1.

Configurations of the action potential in 30% choline-Krebs solution.

1) normal configuration, 2) configuration after 25 min. soaking, 3) after 45 min., 4) after 50 min., 5) after 140 min., 6) recover of the configuration after 20 min. washing off in normal Krebs solution.

管の波形を呈し、カエル心室筋の活動電位波形と類似する slow potential の上に7回くらいの spike 様 potential が加重している。Over shoot もかなり著しい。2) は30% choline-Krebs 溶液中に浸して25分後の波形である。Slow potential がかなり低下し、個々の spike potential の持続時間がいささか延長する。3) は45分後で spike potential が高まり slow potential は低下したままである。4) は50分後、5) は140分後である。Slow potential は次第に低下し、spike potential はその強度を維持している。6) は5)の撮影後正常 Krebs 溶液中で20分間洗滌して波形が不完全ながら正常に回復したことを示している。

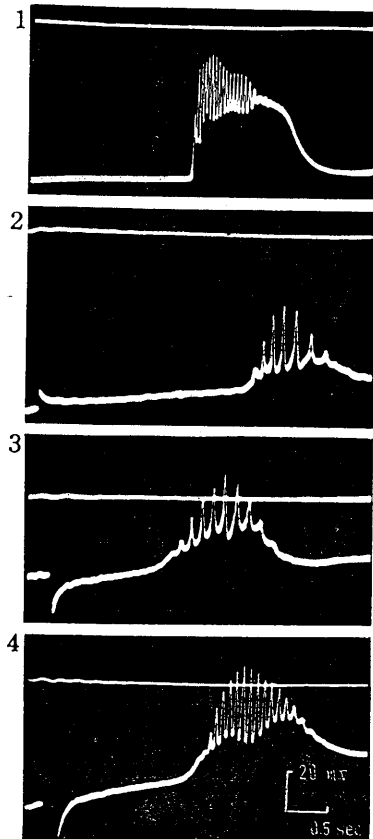


Fig. 2.

Configurations of the action potential in 50% choline-Krebs solution.

1) normal configuration, 2) configuration after 30 min. soaking, 3) after 70 min., 4) Recover of the configuration by washing off in normal Krebs solution for 35 min.

30% choline-Krebs 溶液中のモルモット尿管の細胞の action potential は slow potential の低下と、spike potential の振幅の増大と持続時間の延長が著明な特質と言える。しかし長時間を経ても slow potential は完全に消失するには至らない。

50% choline-Krebs 溶液中の波形:次に NaCl の量を半減した50%の choline-Krebs 溶液を用いて実験を行った。第2図はその1例である。

1) は対照で正常の action potential の波形をしめした。Spike potential の数は約17で slow potential もかなりよく出現していて、典型的な形を示している。2) は50%の choline-Krebs 溶液に浸してから30分後の波形で slow potential の成分は著しく減少し、spike potential は本例では7回の反復を示すにすぎず、また第1図の

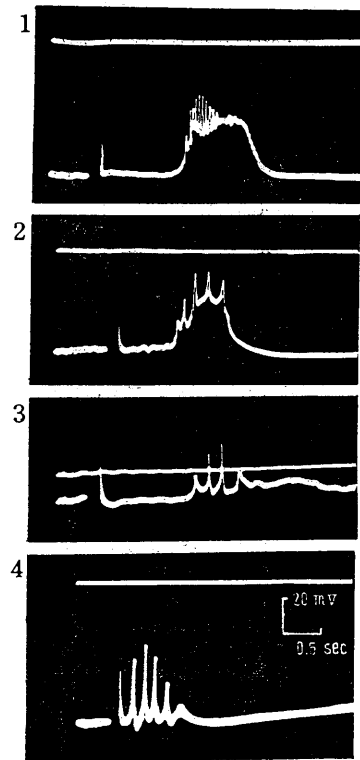


Fig. 3.

Configurations of the action potential in 70% choline-Krebs solution.

1) normal configuration, 2) configuration after 15 min. soaking, 3) after 35 min., 4) after 70 min.

場合と同じく個々の spike potential の持続時間は延長している。3) は70分後の波形で2) の場合と大差はない。そこで正常の Krebs 溶液に帰して35分後に波形を検してみた。これが4) である。spike の数も増加し、slow potential もかなり回復して正常に近づいている。

#### 70% choline-Krebs 溶液中の変化

次に NaCl を更に減じた 70% choline-Krebs 溶液中の action potential の変化を記載する。第3図はこの1例で1) は正常 Krebs 溶液中

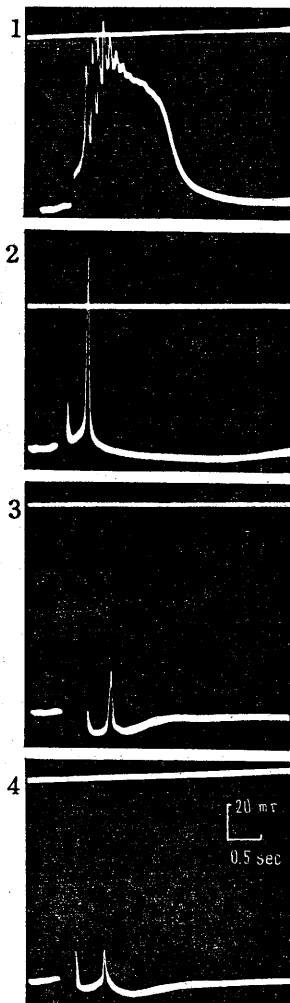


Fig. 4.

Configurations of the action potential in 100% choline-Krebs solution.

1) normal configuration, 2) configuration after 15 min. soaking, 3) after 30 min., 4) after 40 min.

での波形である。典型的な action potential でゆるやかな slow potential に12回くらいの spike potential が反復加重している。これに 70% choline-Krebs 溶液を作用させると15分後には2) のような波形が得られる。Slow potential はそのままあまり低下しないが、spike potential は著減して5回となっている。3) は35分後で slow potential はほとんど消失し、spike potential のみが5回反復しているにすぎない。4) は70分後の波形である。ほとんど slow potential の成分はなく spike が前と同じく5回繰返している。これ以後次第に spike の強さを減じ、ついに興奮性が失われた。この場合も正常 Krebs 溶液で洗滌したがついに回復しなかった。本例でも slow potential の消失、spike potential の数の減少、持続時間の延長、振巾の増大が見られた。

#### 100% choline-Krebs 溶液中の変化

最後に著者は完全に Krebs 溶液中の NaCl を choline と置きかえた液中での action potential の変化を追求した。その1例が第4図に示されている。1) は対照の波形である。2) は15分後に得られた波形で slow potential の成分は全く消失し spike potential に相当するものが1個だけ刺激に応じて出現した。3) は30分後、4) は40分後の波形である。時間の経過に伴って単一の spike 様電位は次第に低下してついに興奮性が失われた。

100% choline-Krebs 溶液内では slow potential は急速に消失し、spike potential のみとなり、ときには1回、ときには数回くらい出現するに至る。このような単一の spike potential は自発的にもこのような溶液内でしばしば発生した。誘発された場合も自発的な場合も単一 spike potential は初めはすこぶる振幅が大きいのが次第に低下する。

以上の結果から choline-Krebs 溶液中の action potential の波形変化を要約すれば、slow potential の成分は減少し、正常の action potential に加重する spike potential の数は減少し、個々の spike potential の持続時間は長くなり、かつ振

幅の増大が起る。ただし振幅の増大は choline が稀薄な場合 (NaCl がなお多量に存する場合) はあとまで持続するが, choline の濃度が増すと作用の初期だけ振幅の増大が起り, その後はかえって減少する。100% の choline-Krebs 溶液中では slow potential は完全に消失し, 刺激に応じて単一の spike potential が1回だけ出現するようになる。

**2) Sucrose-Krebs溶液中の波形**

Krebs 溶液中の NaCl を sucrose で置きかえることも出来る。この場合はモルモット尿管の action potential の波形がどのように変るか, choline の場合と異なるか否かは興味ある問題である。

第5図にしめすのは 100% sucrose-Krebs 溶液中に尿管を浸した場合である。1) は正常 Krebs 溶液中の波形である。これを 100% sucrose-Krebs 溶液に浸すと, 2) は45分後, 刺激によって誘起された波形で振幅が増大し, 持続時間が延長した小数の spike potential が slow potential に加重した形となっている。3) は80分後, 4) は90分後, 5) は120分後の波形である。次第にslow potential が減少し, spike potential の数が減少することも choline-Krebs 溶液の場合と同様であるが, slow potential の低下は choline の場合ほど著しくはなくずっと後まで出現することも多かった。5) は正常 Krebs 溶液で洗滌して比較的 normal 状態に戻ったときの波形である。要するに sucrose-Krebs 溶液中の波形の変化は choline-Krebs 溶液中での変化と本質的な差異はない。

**3) 自発的興奮の波形**

前項にも少し触れたように 100% の sucrose-Krebs 溶液を作用させた場合には, 作用の直後

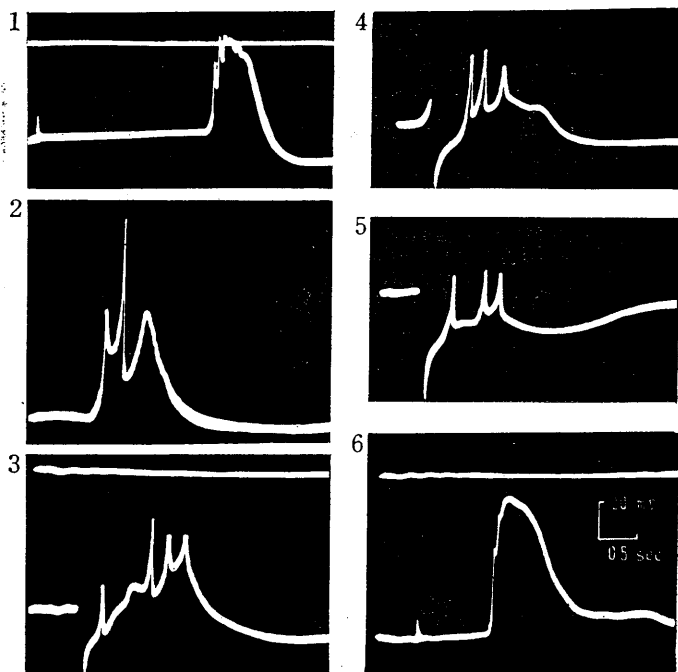


Fig. 5. Configurations of the action potential in 100% sucrose-Krebs solution. 1) normal configuration, 2) configuration after 45 min. soaking, 3) after 80 min., 4) after 90 min., 5) after 120 min., 6) recovery to normal by washing off in normal Krebs solution for 30 min.

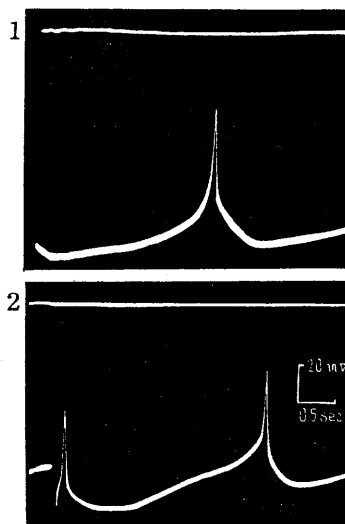


Fig. 6. Spontaneous action potentials evoked in Na<sup>+</sup> deficient medium. 1) 15 min. after soaking in 100% sucrose Krebs solution, 2) 30 min. after soaking in 100% choline-Krebs solution.

に起こる自発的興奮は特異な波形を呈することが多く、このような状態では刺激によって誘起される action potential も同様な波形を呈するのである。これは spike 様 potential がその持続時間を著しく延長した形と言えよう。第6図の 1) に示すのは 100% sucrose-Krebs 溶液を作用させて15分後の自発性 action potential の波形である。同様な波形は100% choline-Krebs 溶液の作用直後にもしばしば見られた。これが第6図の 2) に示されている。2) では第一の action potential は、刺激によって誘発されたもので、次に自発性の action potential が現われている。波形は 1) とよく似ている。自発的な spike potential の出現に当っては図に見られるように generator potential とも見られるゆるやかな電位変動が先行することが多かった。このような波形は正常 Krebs 溶液中で見られる spike potential の単独出現の場合と現象的にはさぶる類似しているが、尿管活動電位の発生機構が解明されない今日、両者が同一のものであるか否かを決定することは不可能である。

### む す び

Krebs 溶液中の NaCl を等張の choline-chloride 或は sucrose で置換した、いわゆる choline-Krebs 溶液や sucrose-Krebs 溶液中にモルモット尿管を浸して、細胞内電極を挿入して隔膜活動電位を記録すると、次第に slow potential の成分が減少してこれに加重する spike potential 様の反復放電はその反復数が減少して、単一の spike potential は持続時間が延長し振幅を増大したもののみが残り、これも次第に振幅が小さくなる。正常 Krebs 溶液中に帰すと正常 action

potential の波形に帰るものが多かった。前報で述べた TEA-Krebs 溶液中では spike 様 potential のみが消失して slow potential のみが残るとの著しい対比を示している。

なお NaCl を急速に除去すると代置したものが choline であっても、sucrose であっても自発性興奮が起こり、その波形は spike potential の持続時間が延長したもので、これに generator potential 様の電位変動が付ずいすることが多かった。このような現象は TEA-Krebs 溶液作用の場合にも見られた。

さて問題は、共通の NaCl の欠乏環境にたいして置換物質が TEA であるか choline (又は sucrose) であるかによって、このような異なる影響が出現するのは何故であるか。これは単に NaCl の欠乏という共通の事態を越えて、TEA 或は choline (又は sucrose) の特異な作用が加わることは推定に難くないところであるし、更に陰イオンの配分が変ることも計算に入れなければならない。またこれらの問題は更に進んで平滑筋の興奮にも、Hodgkinらの sodium theory がそのまま適用出来るか否かの問題の解決に何らかの示唆を与えるものであるから著者は更にその他の陽イオンの影響についても研究を進めている。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師井上清恒教授に心から感謝致します。

### 文 献

- 1) 井上清恒・菱田不美 (1963) 昭和医会誌 **23**, 25-38
- 2) Bozler, E. (1942) Am. J. Physiol. **136**, 553-560
- 3) Irisawa, H. and M. Kobayashi (1962) Proc. Japan. Acadmy, **38**, 171-175

ℓ-アスパラギン酸塩の肝コレステロールの生合成に及ぼす作用 612.397.4

Effect of l-aspartate on cholesterol biosynthesis in liver

中 村 治 雄 (NAKAMURA-Haruo) \*

Male mice were intraperitoneally with 5  $\mu$ c, 0.12  $\mu$ c respectively of acetate-1- $^{14}$ C and dl-mevalonic acid-2- $^{14}$ C. The biosynthesis in liver was checked at 1 hour or 3 hour after injection and the following results were obtained.

1. When aspartic acid salt, a 50 : 50 blend of K-aspartate and Mg-aspartate (Aspara), is injected at dose of 500 mg/kg once a day for 7 days, the incorporation of acetate into cholesterol and fatty acid decreased, and that into protein increased, while the incorporation of mevalonic acid into cholesterol, fatty acid and protein showed no changes.

2. When 300 mg/kg of aspartic acid salt or K-Mg salt of equal mol are administered once a day for 7 days, the incorporation of acetate into cholesterol, fatty acid and protein showed a similar trend to that of aspartic acid salt.

3. In mice injected subcutaneously with CCl<sub>4</sub> at a dose of 1 ml/kg, the incorporation of acetate into cholesterol was inhibited, that into fatty acid increased, that into total lipid and protein showed no changes, while in mice treated with CCl<sub>4</sub> and injected simultaneously with aspartic acid salt at a dose of 300 mg/kg once a day for 3 days, the incorporation of acetate into total lipid, cholesterol and protein as compared with CCl<sub>4</sub> alone, increased and that into fatty acid showed no change. The incorporation of mevalonic acid into cholesterol showed no change in CCl<sub>4</sub>+aspartic acid salt and CCl<sub>4</sub> treated animal.

4. From the above data, aspartic acid salt exerts its effect on some reaction between acetate and mevalonic acid and inhibits the biosynthesis of cholesterol. Likewise, in the presence of CCl<sub>4</sub> administration, CCl<sub>4</sub> exerts on some reaction between acetate and mevalonic acid and inhibits the cholesterol biosynthesis. Aspartic acid salt exerted its effect in such a way as to remove this inhibition.

I. 緒 論

Schindel<sup>1)</sup>, 小林<sup>2)</sup>らはアスパラギン酸を静注すると胆汁酸の増加する事を報告し、松岡<sup>3)</sup>も同様の事をまとめ、同時に肝脂肪量の減少、グリコゲンの増加、色素排泄の亢進を報告している。中村<sup>4)</sup>はアスパラギン酸塩は飢餓家兔の高コレステロール血症に対し抑制的に作用し、又、肝ホモチネートにアスパラギン酸塩を加えると酢酸- $^{14}$ C, メバロン酸- $^{14}$ Cからコレステロール、脂肪酸、蛋白へのとりこみが濃度と共に増加するという<sup>5)</sup>。而して in vitro と in vivo の成績とは必ずしも一致しないので今回は in vivo に於ける作用をみ、併せて CCl<sub>4</sub> 投与動物

への作用をも観察したものである。

II. 実験方法

体重 20 g 前後の雄マウスを用い、アスパラギン酸塩としてはℓ-アスパラギン酸K塩とℓ-アスパラギン酸Mg塩の等量混合液(アスパラ、田辺製薬)を用いた。実験第1はアスパラギン酸塩を 500 mg/kg 1日1回、7日間皮下に注射し、対照には生理的食塩水を注射し、8日目に放射性物質を投与した。実験第2はアスパラギン酸塩を 300 mg/kg 1日1回、7日間皮下に注射し、又それと等モルの K-Mg 液を1日1回、7日間皮下に注射し、8日目に夫々放射性物質を投与した。実験第3は CCl<sub>4</sub> 1.0 ml/kg を皮下に注射し、又それと同時にアスパラギン酸塩を 300 mg/kg 1日1回、3日間注射し、CCl<sub>4</sub> 投与後72時間目に放射性物質を投与した。放射性物質は酢酸-1- $^{14}$ C (第1化学), DL-メバ

\* 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39年5月13日受付]

ロン酸-2-<sup>14</sup>C (Isotopes specialties comp.) を夫々体重 20 g あたり 5 μc, 0.122 μc を腹腔内に注射し, 実験第1と第3は1時間後又実験第2は3時間後に肝を摘出した. 前報<sup>6)</sup> の如く.

肝はアセトン-エタノール (1:1) で脂質を抽

出し, 15% KOH 液で鹼化後, チグトニンを加えコレステロールチグトニッドとなし, アセトン-エタノール, アセトン-エーテル (1:1), エーテルであらい, 脂肪酸はコレステロールチグトニッド除去の残渣に 5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加え石油エーテルで抽出し, 蛋白は脱脂後, ギ酸にとかした. コレステロールは Zak 法<sup>7)</sup>, 脂肪酸は Stern-Shapiro 法<sup>8)</sup>, 蛋白は Biuret 法<sup>9)</sup>, 総脂質は重量法で測定し, 放射能は gas flow counter で測定した. 尚実験動物の例数は各実験とも 8 例づつ用い, 標準誤差を算出した.

III. 実験成績

第1, 第2図の如くアスパラギン酸塩の投与は酢酸よりのとりこみは総脂質に於て変化ないが, コレステロール, 脂肪酸へのとりこみは低下し蛋白へのとりこみは増加した. 而しメバロン酸からのとりこみにはいずれの場合も変化がなかった. 従ってコレステロールの生合成については酢酸からメバロン酸間の段階に作用して生合成を低下さすという事が出来る.

第3図の如くアスパラギン酸塩と等モルの K-Mg 塩の投与に於ても前記同様で酢酸からのとりこみはコレステロール, 脂肪酸に於て低下, 蛋白に於て増加した.

CCl<sub>4</sub> 投与の場合は第4図の如く対照の正常動物とくらべると酢酸よりのとりこみはコレステロールでは低下, 脂肪酸では増加したが, 総脂質, 蛋白には変化なかった. 而し CCl<sub>4</sub>+アスパラギン酸塩に於ては CCl<sub>4</sub> 投与のみにくらべて総脂質, コレステロール, 蛋白へのとりこみは増加したが, 脂肪酸へのとりこみには変化なかった. メバロン酸からのコレステロールへのとりこみは第5図の如く変化なかった. 従ってコレステロールの生合成に於て

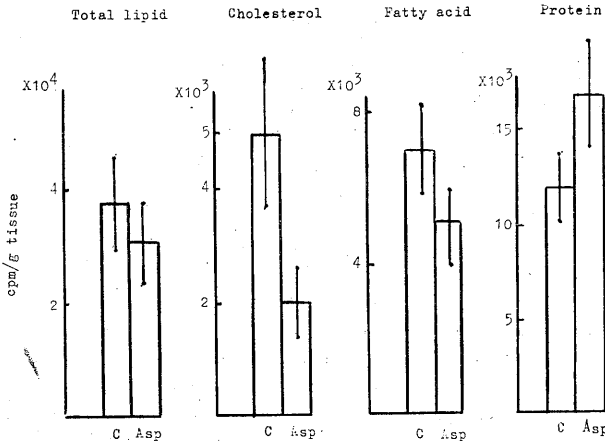


Fig. 1. Incorporation from acetate-<sup>14</sup>C.

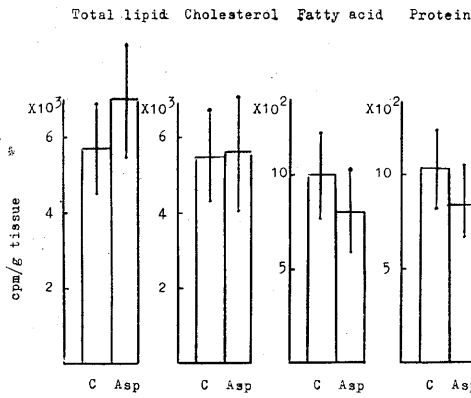


Fig. 2. Incorporation from mevalonic acid-2-<sup>14</sup>C.

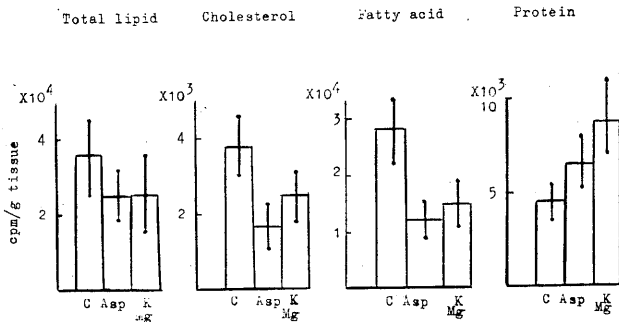


Fig. 3. Incorporation from acetate-1-<sup>14</sup>C.

は  $\text{CCl}_4$  投与は酢酸からメバロン酸にいたる段階に作用して生合成を低下させるが、これにアスパラギン酸塩を併用すると酢酸からメバロン酸間に作用して生合成を増加さす。

IV. 考 按

アスパラギン酸塩は酢酸からメバロン酸にいたるところに作用してコレステロールの生合成を低下さすので、生合成は  $\text{Acetyl Co A} \rightarrow \text{acetoacetyl-Co A} \rightarrow \beta\text{-hydroxy-}\beta\text{-methylglutaryl}$

$\text{Co A} \rightarrow \text{mevalonic acid} \rightarrow \text{Squalene} \dots \rightarrow \text{cholesterol}$  と進行するのでアスパラギン酸塩はメバロン酸即ち  $\text{C}_6$  形成以前に作用する。アスパラギン酸は TCA サイクル、尿素サイクルを増強<sup>10)</sup>するといわれ、*in vitro* に於て肝の酸素の消費<sup>11)</sup>が増加する事などから考えて他の代謝系に  $^{14}\text{C}$  が移行するのではないかと思える。本実験成績は前報<sup>4)</sup>の *in vitro* の成績と反対である。又 *in vitro* の場合と反対に正常動物にアスパラギン酸塩を投与すると酸素の消費が低下する事<sup>12)</sup>などより *in vivo* に於ては他の代謝系の作用を強く受ける為ではないか考えられる。等モルの K-Mg 塩に於てもコレステロールの生合成の低下がみられるがアスパラギン酸塩にくらべると低下度はすくない。従ってアスパラギン酸と K-Mg 塩の両者の作用によってより強く作用するといえる。

而して  $\text{CCl}_4$  投与の場合も酢酸からメバロン酸間に作用してコレステロールの生合成を低下させるが、前述のアスパラギン酸塩による低下とは本質的にことなる。 $\text{CCl}_4$  は強い脂質親和性を有し、脂肝を生じ<sup>13)</sup>、細胞内酵素活性に強い阻害作用をあたえる<sup>14)15)</sup>がアスパラギン酸にはこの様な作用はない。従って上述の生合成の道程の酵素系などに障害を生じ脂肝となり生合成が低下するものと思える。而してこの場合アスパラギン酸塩を併用する事によって酢酸から

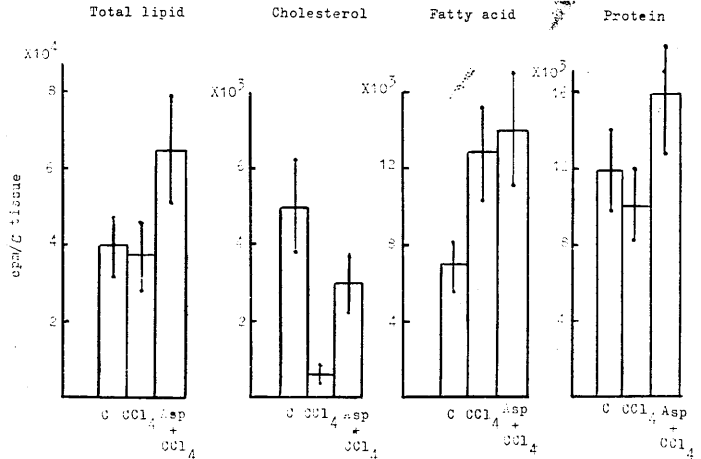


Fig. 4. Incorporation from acetate- $^{14}\text{C}$ .

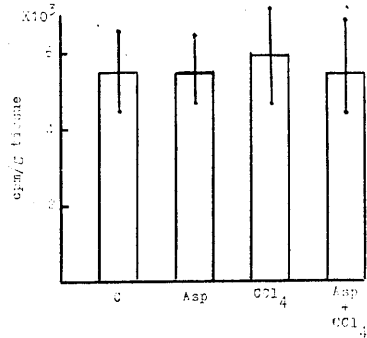


Fig. 5. Cholesterol biosynthesis from mevalonic acid- $^{14}\text{C}$ .

メバロン酸間のブロックがのぞかれてコレステロールの生合成が増加する事はこの酢酸メバロン酸間の代謝系に改善的に作用する事をうらづける。Salvatore ら<sup>16)</sup>は  $\text{CCl}_4$  投与ラットに於てアスパラギン酸の投与は肝脂質の増加に抑制的に働くがこれは損傷された肝で生成するアンモニア、他の異化窒素化合物が尿素サイクルの促進作用によって除去されるとした。

脂肪酸のとりこみについては酢酸からはアスパラギン酸塩により低下するので、総脂質、蛋白へのとりこみには変化なく、コレステロールへのとりこみは低下するので他の代謝系に移行すると思われる。而して  $\text{CCl}_4$  投与では酢酸から脂肪酸へのとりこみは増加するがこれは  $\text{CCl}_4$  の中毒時の脂肝の脂肪酸が末梢の脂肪組織に由来する<sup>17)18)</sup>といわれているのでこの脂肪

酸の動員と関係あるかも知れない。

蛋白へのとりこみは酢酸からはアスパラギン酸塩の投与により増加する事は蛋白合成が高まっている事を示すが、 $\text{CCl}_4$  投与では低下の傾向を示すがこれにアスパラギン酸塩の併用が、著しく蛋白合成を高める。これは  $\text{CCl}_4$  による障害が除去された事を示すものである。

## V. 総 括

雄マウスにコレステロールの前駆物なる酢酸-1- $^{14}\text{C}$ 、メバロン酸-2- $^{14}\text{C}$  を腹腔内に注射し、肝に於けるとりこみに及ぼすアスパラギン酸塩の作用をみるに次の結果を得た。

1. アスパラギン酸塩を 500 mg/kg 7日間投与すると酢酸からコレステロール、脂肪酸へのとりこみは低下、蛋白へのとりこみは増加したが、メバロン酸からのとりこみはいづれの場合も変化はなかった。

2. アスパラギン酸塩 300 mg/kg と等モルの K-Mg 塩を7日間投与すると酢酸からのとりこみはアスパラギン酸塩の場合と同様であった。

3.  $\text{CCl}_4$  1.0 ml/kg 投与すると酢酸よりのとりこみはコレステロールでは低下、脂肪酸では増加、総脂質、蛋白には変化なかった。而しアスパラギン酸塩 300 mg/kg 併用すると  $\text{CCl}_4$  投与にくらべて総脂質、コレステロール、蛋白へのとりこみは増加したが、脂肪酸へのとりこみには変化なかった。メバロン酸からコレステロールへのとりこみにはいづれの場合も変化なかった。

4. コレステロールの生合成に関してはアスパラギン酸塩の投与は酢酸からメバロン酸間に作用して生合成を低下させ、 $\text{CCl}_4$  投与は酢酸からメバロン酸間に作用して生合成を低下させるが、これにアスパラギン酸塩の併用は  $\text{CCl}_4$  による酢酸メバロン酸間のブロックを除去する様に作用した。

## 文 献

- 1) Schindel, L. (1932) Arch. Exp. Path. & Pharm. **168**, 38
- 2) 小林喜久雄(1934) 実験消化器病学 **9**, 785
- 3) 松岡義秋(1935) 実験消化器病学 **10**, 997
- 4) 中村治雄(1963) 生物物理化学 **9**, 143
- 5) 中村治雄(1963) 肝臓 **4**, 190
- 6) 中村治雄(1962) 北海道医誌 **37**, 259
- 7) Zak, B. (1957) Am. J. Clin. Path. **27**, 583
- 8) Stern, I., and Shapiro, B. (1953) J. Clin. Path. **6**, 158
- 9) Weichselbaum, T. E. (1964) Am. J. Clin. Path. **16**, 40
- 10) Laborit, H., Weber, B., Niauxsat, P., Jouany, J. M., Guiot, G., Zawadowski, J. and Baròn, C. (1958) Anesthesie, Analgesie, Reanimation **15**, 480
- 11) 植田勇貴男(1962) 北海道医誌 **37**, 637
- 12) 中村治雄(1963) 日本生理誌 **25**, 151
- 13) Dianzani, M. u (1957) Biochem. et Biophys. Acta **24**, 564
- 14) Christie, G. S. and Judah, J. D. (1954) Proc. Royal Soc. B. **142**, 241
- 15) 樋谷俊郎(1959) 阪大医誌 **11**, 1127
- 16) Salvatore, F., Scoppa, P. and Cazzolino, D. (1959) Clinica Chemica Acta **4**, 728
- 17) Maling, H. M. and Horning, M. G. (1960) Fed. Proc. **19**, 229
- 18) Feigelson, E. B. and Pfatt, W. W. (1961) J. Clin. Invest. **40**, 2171

## 昭和38年度生理学論文表題集(1)

(日本生理学雑誌に掲載の分を含む)

## 北海道大学医学部第1生理学教室

- 1) 坂井友吉(1963.1)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**, 39-47
- 2) 伊藤真次・西村喜夫(1963.2)高温環境に於ける副腎皮質機能の減退 日本生理誌 **25**, 69
- 3) 坂井友吉・高橋裕哉(1963.2)下垂体・性腺・松果体の機能的関係 日本生理誌 **25**, 70
- 4) 伊藤真次(1963.2)神経性下垂体の研究 日本生理誌 **25**, 99-100
- 5) 坂井友吉(1963.3)暗黒環境飼育ネズミの生殖器官 日本生理誌 **25**, 133-139
- 6) 坂井友吉(1963.3)暗黒環境飼育ネズミの下垂体辜丸および松果体 日本生理誌 **25**, 140-145
- 7) 中村治雄(1963.3) L-アスパラギン酸K及び Mg 塩の血中NH<sub>3</sub>, 酸素の消費並に低圧に及ぼす作用 日本生理誌 **25**, 151-156
- 8) Itoh, S., Nishimura, Y. (1963.4) Influence of chronic heat exposure on the adrenocortical secretion. *Jap. J. Physiol.* **13**, 182-186
- 9) 黒島晨汎・有村 章・伊藤真次(1963.6)軽度のstressによるラット甲状腺機能の亢進について 日本内分泌誌 **39**, 269-270
- 10) 金沢 徹・伊藤真次(1963.6)副腎のCatecholamine分泌に対する Vasopressin の影響 日本内分泌誌 **39**, 300
- 11) 山口豊治・有村 章・伊藤真次(1963.6)人血清による Vasopressin の活性低下 日本内分泌誌 **39**, 301
- 12) 有村 章(1963.6)血中 Vasopressin 測定の見直し 日本内分泌誌 **39**, 301-302
- 13) 有村 章・沢野真二・堀内淑彦・鳥居敏雄(1963.6)人における Oxytocin の利尿作用, Oxytocin 欠乏症を疑わせる一症例 日本内分泌誌 **39**, 302
- 14) 金沢 徹(1963.7)副腎のCatecholamine分泌に対する Vasopressin の影響 日本内分泌誌 **39**, 332
- 15) Kanazawa, T., Itoh, S., Arimura, A. (1963.8) Effect of vasopressin on the release of catecholamine from the adrenal gland of rat. *Jap. J. Physiol.* **13**, 341-350
- 16) 伊藤真次(1963.8)下垂体後葉の機能(内分泌学I) 朝倉書店 101-105
- 17) 伊藤真次(1963.8)下垂体後葉ホルモン(内分泌学I) 朝倉書店 106-113
- 18) 伊藤真次(1963.8)下垂体前葉の機能(内分泌学I) 朝倉書店 139-198
- 19) Arimura, A., Kuroshima, A., Takahashi, H., Itoh, S. (1963.10) Influence of the posterior pituitary hormone on the thyroidal iodide pump and <sup>131</sup>I uptake. *Jap. J. Physiol.* **13**, 500-507
- 20) 伊藤真次(1963.10)抗利尿ホルモンの分泌 ホルモ

ンと臨床 **11**, 941-943

## 北海道大学医学部第2生理学教室

- 1) Takamura, H., Tsuru, M. & Kato, M. (1962) Analysis of effects pyramidal stimulation upon spinal motor reflexes and gamma system. *Neurologia, Medico-chirurgica* **4**, 158-159
- 2) 藤森聞一(1963.4) Succinylcholine による骨格筋の線維性収縮の発現機序と薬物の中樞作用について 第16回日本医学会総会学術講演集 I: 684-686
- 3) Shimamura, M. & Livingston, R. B. (1963.4) Longitudinal conduction systems serving spinal and brain-stem coordination. *J. Neurophysiol.* **26**, 258-272
- 4) 加藤正道(1963.9)痙縮の神経機序に関する研究 第22回日本脳神経外科学会総会抄録集
- 5) 松島少二・島村宗夫・加藤正道・森 茂美・藤森聞一(1963.10)脊髄半截慢性ネコにおける脊髄固有反射と脊髄・延髄・脊髄反射 第16回筋電図学会総会抄録集 20-21
- 6) Shimamura, M. (1963.11) Longitudinal coordination between spinal and cranial reflex systems. *Exp. Neur.*, **8**, 505-521
- 7) 島村宗夫(1963.12) Spino-bulbo-spinal reflexe について 日本生理誌 **25**, 603-604
- 8) 島村宗夫(1963.12)延髄網様体を反射中枢とする運動反射. 脊髄・延髄・脊髄反射について 脳と神経 **15**, 1165-1172
- 9) 横田敏勝(1962.6)主としてネコの肢蹠の電位変動を通じてみた交感神経系の中樞機構について 生体の科学 **13**, 272-283
- 10) Fujimori, B. & Yokota, T. (1963.4) Central and peripheral mechanisms of galvanic skin reflex. *Acta Neurovegetativa* **24**, 242-249
- 11) 藤森聞一・佐藤昭夫(1963.4)汗腺運動および血管運動神経線維の末梢性調節作用とその脊髄反射の性質 臨床神経学 **3**, 298
- 12) Yokota, T., Sato, A. & Fujimori, B. (1963.2) Inhibition of sympathetic activity by stimulation of limbic system. *Jap. J. Physiol.* **13**, 138-144
- 13) Yokota, T., Sato, A. & Fujimori, B. (1963.2) Analysis of inhibitory influence of bulbar reticular formation upon sudomotor activity. *Jap. J. Physiol.*, **13**, 145-154
- 14) Yokota, T. & Fujimori, B. (1963.6) Mechanism of reversal of vasomotor reflexes produced by stimulation of the sciatic nerve. *Tohoku J. Exper. Med.*, **78**, 381-389
- 15) 横田敏勝(1963.3)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 日本生理誌 **25**, 157-163

- 16) 藤森聞一・元木沢文昭(1963.4)脳波分析の応用の現状 脳と神経 **15**, 349-356
- 17) 元木沢文昭(1963.5)ヒトの脳波における  $\alpha$ -blockingの周波数分析法による研究 精神々経学誌 **65**, 433-440
- 18) 元木沢文昭(1963.5)ネコの脳波における覚醒反応の周波数分析と大脳皮質の緩徐な電位変動 精神々経学誌 **65**, 440-450
- 19) 元木沢文昭(1963.10)覚醒反応とDC電位 第12回日本脳波学会抄録集 **5**
- 20) 元木沢文昭・加藤正道・藤森聞一(1963.10)筋からの求心性インパルスの脳波に対する覚醒作用について 第12回日本脳波学会抄録集 **332**

#### 北海道大学獣医学部生理学教室

- 1) 亀山泰久(1962.8)諸種疾病に際し血中に発現する酵母の醗酵作用を促進する物質に関する研究 北海道医誌 **37**, 519-526
- 2) 本間慶蔵・細谷精一(1963.4)中枢神経系の K・Na 日本生理誌 **25**, 76
- 3) Matsumoto, H. (1963.6) Study on the slow rhythm found in the pulse and respiration intervals of rabbits. II. On the changes of the slow rhythm induced by some experimental treatments. Jap. J. vet. Res., **11**, 27-49

#### 北海道大学応用電気研究所

- 1) 望月政司(1963.1)白金型血流計の試作 医用電子と生体工学
- 2) 望月政司・小山富康(1963.8)カテーテルの先端にとりつけられる白金電極形血流計 電子科学 1963年度8月号 **25**
- 3) 望月政司(1963.9)CO<sub>2</sub>代謝組織(赤血球とCO<sub>2</sub>代謝)呼吸と循環 **11**, (9号)
- 4) 上村芳太郎(1963.12)不均等肺胞換気検査へのBodyplethysmographの応用 そのⅢ呼吸器疾患々々者での気流量とBox庄のリサーチ図形について 北海道大学応用電気研究所彙報 **15**, (4号)

#### 北海道大学理学部動物生理学講座

- 1)\* 玉重三男(1962.12)紫外・可視および赤外線万能テレビジョン顕微鏡試作紹介 動物学雑誌 **71**, 381
- 2) 玉重三男(1963.3)電子工学技術による細胞生理学 文部省研究報告集録(機関研究) **15**, 170-172
- 3) 玉重三男(1963.6)オオヤドカリのstretch receptors 日本生理誌 **25**, 309
- 4) 山口恒夫・奥村 浩(1963.6)麻酔剤の筋興奮時におよぼす影響 日本生理誌 **25**, 309-310
- 5) Yamaguchi, T. & Okumura, H. (1963.9) Effects of anaesthetics on the electrical properties of the cell membrane of the frog muscle fibre. Annot. Zool. Japon. **36**, 109-117
- 6) Watanabe, Y. (1963.9) Interaction between synaptic responses to separate stimulation in an abdominal ganglion of the crayfish. Annot. Zool. Japon. **36**,

118-125

- 7) 青木 清(1964.2)アメリカザリガニ歩脚の神経支配について 動物学雑誌 **73**; 1-6
- 8) 山下雄平(1964.2)変形及び電流刺激下に於けるゾウリムシの原形質流動 動物学雑誌 **73**, 16-21
- 9) Murayama, K. (1963.12) Inhibitory effect on the mechanical responses of the cheliped muscle of the crayfish. J. Fac. Sci., Hokkaido Univ. Zoology **15** (No. 2)
- 10) Okumura, H. (1963.12) Response to light in *Paramecium*. J. Fac. Sci., Hokkaido Univ. Zoology **15** (No. 2)
- 11) Miyamoto, Y. (1963.12) Effects of changes in extracellular calcium concentration induced by potassium or caffeine on the electrical and mechanical responses of an isolated single muscle fibre. J. Eac. Sci., Hokkaido Univ. Zoology **15** (No. 2)
- 12) 玉重三男(1963.12)テレビジョン顕微鏡による16mm映画 日本生理誌 **25**, 604

\* 印は前年度脱落分

#### 札幌医科大学生理学教室

- 1) 永井寅男・宮崎英策・高橋正樹・藪 英世(1963.2) Urea 処理筋の酸素消費に対する電気刺激の影響 日本生理誌 **25**, 49
- 2) 山口俊夫・鈴木啓司・斎藤 弘・菊入 剛(1963.2) 横紋筋痙縮に及ぼすアニオン効果 日本生理誌 **25**, 50
- 3) 永井寅男(1963.2) 筋肉の弛緩因子系と弛緩機構 日本生理誌 **25**, 104-105
- 4) 藪 英世(1963.2) 脱 Ca 筋の酸素消費に対するcaffeineの影響 札幌医誌 **23**, 92-98
- 5) Abe, H., Takauji, T., Tacahashi, H. u. Nagai, T. (1963.4) Über das Erschlaffungs-faktorsystem der Herzmuskulatur. Biochim. Biophys. Acta **71**, 7-14
- 6) 本田 修(1963.6)脳切片のカリウム効果に対するイオンの影響 札幌医誌 **23**, 335-344
- 7) Matsumura, M. & Nagai, T. (1963.6) Dynamic visco-elastic properties of glycerolextracted muscle fibers. Jap. J. Physiol. **13**, 246-259
- 8) 高橋 宏・高階日出男・加須屋実(1963.7)筋弛緩因子系の作用に対する KCl 及び ATP 濃度の影響 札幌医誌 **24**, 8-10
- 9) 中原 孝(1963.7)筋弛緩因子系に対するSH試薬及び表面活性剤の影響 札幌医誌 **24**, 1-7
- 10) Nakahara, T., Takahashi, H. & Nagai, T. (1963.8) Mechanism of action of sulfhydryl reagents on a relaxing factor system of the skeletal muscle. Jap. J. Physiol. **13**, 366-373
- 11) Takauji, M., Abe, H. & Nagai, T. (1963.8) Activity of effective eluate for relaxation of muscle models and removal of calcium by microsomes. Jap. J. Physiol. **13**, 431-439

- 12) Takauji, M. & Nagai, T. (1963. 9) Is adenosine-3', 5'-phosphate identical with the relaxing substance? Biochim, Biophys. Res. Comm. **13**, 54-57
- 13) Hori, S. H. & Takahashi, M. (1963. 10) An electron microscopic study of adenosine triphosphate splitting enzyme in rat skeletal muscle by means of the section freeze substitution technique. Cytologia **28**, 331-341
- 14) 永井寅男・高橋 宏 (1963. 11) 心筋化学よりみた心機能 診療 **16**, 59-65
- 15) 永井寅男・藤野和宏 (1963. 12) 筋の興奮収縮関連生体の科学 **14**, 269-278
- 16) Kasuya, M. & Takashina, H. (1963. 12) The role of oxalate in the relaxing factor system in skeletal muscle. Jap. J. Physiol. **13**, 606-616

#### 弘前大学医学部第1生理学教室

- 1) 大庭健吾・金上幸夫・小西重夫・三上 一・佐藤忠・山本喜義 (1963. 1) 家兎血液と諸種血圧下降剤との血圧下降力比較 弘前医学 **14**, 408-414
- 2) 大庭健吾・山本喜義・藤原克三・丸谷文明 (1963. 1) 異種血液注射による白血球数変動 弘前医学 **14**, 415-422
- 3) 黄 栄堂 (1963. 1) アドレナリンによる血圧変動に就て (第1報) 弘前医学 **14**, 423-445
- 4) 黄 栄堂 (1963. 1) アドレナリンによる血圧変動に就て (第2報) 弘前大学 **14**, 446-458
- 5) 大庭健吾・山本喜義・藤原克三・佐藤 照 (1963. 2) 異種血液注射によつて起る血圧下降と白血球数変動 日本生理誌 **25**, 64-65
- 6) 金上幸夫 (1963. 3) 一過性血圧下降の際の白血球数変動について 弘前医学 **14**, 642-653
- 7) 大庭健吾・山本喜義・藤原克三・丸屋文明 (1963. 3) 家兎血液静脈内注射によるエック瘦犬の白血球数変動 弘前医学 **14**, 654-656
- 8) 大庭健吾・山本喜義・藤原克三・丸屋文明 (1963. 10) 異種血液注射による血圧下降 (犬に兎血を注射した場合のエック瘦の影響) 弘前医学 **15**, 354-355
- 9) 山本喜義 (1963. 10) ショック時に於ける血圧下降の吟味 弘前医学 **15**, 411-420
- 10) 山本喜義 (1963. 10) 犬の血液及び大脳皮質の抽出液による兎の血圧下降とその安定性 弘前医学 **15**, 421-422
- 11) 山本喜義 (1963. 10) 白血球造血機能に対する血液及び脳抽出液の作用 弘前医学 **15**, 423-432

#### 弘前大学医学部第2生理学教室

- 1) 中上克彦 (1963. 3) 囊食道の活動電位について (第1報) 自発性及び刺激による活動電位 弘前医学 **14**, 535-540
- 2) 村松栄幸・菊池一郎 (1963. 3) 囊口蓋線毛上皮の静止電位の研究 (第6報) アルカリ金属塩水溶液の影響 弘前医学 **14**, 541-547
- 3) 築瀬久光 (1963. 3) 骨格筋の静止電位の研究 (第3報) 蛙筋の静止電位に及ぼす陽イオン活性剤の影響

- 響 (1) 弘前医学 **14**, 548-554
- 4) 張間国風 (1963. 3) 囊胃粘膜のコリンエステラーゼ活性値について 弘前医学 **14**, 555-559
- 5) 矢吹 壮・張間国風・三尾修一 (1963. 3) 囊小腸のコリンエステラーゼ活性値について 弘前医学 **14**, 560-566
- 6) 矢吹 壮 (1963. 3) 囊大腸のコリンエステラーゼ活性値について 弘前医学 **14**, 567-570
- 7) 張間国風・矢吹 壮・三尾修一 (1963. 8) 囊肝臓のコリンエステラーゼ活性値について 弘前医学 **15**, 15-19
- 8) 蔡 仁義 (1963. 8) 健康台湾人の血液のコリンエステラーゼ活性値について 弘前医学 **15**, 20-24
- 9) 西村勝弥 (1963. 8) 終板電位に及ぼす界面活性剤の影響 弘前医学 **15**, 25-35
- 10) 蔡 仁義 (1963. 12) 台湾産蛙の心臓アセチルコリンエステラーゼ (第1報) 季節的変動について 弘前医学 **15**, 597-605
- 11) 蔡 仁義 (1963. 12) 台湾産蛙の心臓アセチルコリンエステラーゼ (第2報) 心搏動数との関係について 弘前医学 **15**, 606-610
- 12) 張間国風・中村 勉 (1963. 4) 線毛上皮の静止電位の研究 (第7報) 種々なる麻酔剤の影響 日本生理誌 **25**, 90

#### 岩手医科大学生理学第1講座

- 1) 三田俊定・二唐東朔・猪股孝四郎・島崎吉夫 (1963. 2) 刺激光の輝度変化と人眼の律動小波の変動 日本生理誌 **25**, (2号), 76
- 2) 三田俊定・二唐東朔・猪股孝四郎・島崎吉夫 (1963. 3) 明暗順応による眼球電位の変動 岩手医誌 **14**, (6号), 243-251
- 3) 三田俊定 (1963. 4) 眼球の静止電位 岩手医誌 **15**, (1号), 12-18
- 4) 鈴木隆 (1963. 1) デジタルコンピューターの医学的応用 (生物電気現象の観察の有力な武器として) 岩手医誌 **14**, (4号), 170
- 5) 鈴木 隆・三田俊定 (1963. 2) 外側膝状体に対する電気刺激が視路並びに網膜の興奮性に及ぼす効果 日本生理誌 **25**, (2号), 77
- 6) T. A. Suzuki, J. H. Jacobson and G. Stephens (1963) The Electroretinogram Obtained by Computer Techniques in Color-Deficient Humans., A. M. A. Arch. Ophthalmology, **69**, 424-437
- 7) 二唐東朔・島崎吉夫 (1963. 10) 簡便な人眼 ERG用新電極 岩手医誌 **15**, (4号), 167-169

#### 岩手医科大学第2生理学教室

- 1) 八木舎四・勾坂勝之助・高橋昌子 (1963. 3) イス白血球の酸可溶性ヌクレオチッド分画におけるADP-リボース及びATP-リボースの同定 岩手医誌 **15**, 224
- 2) 八木舎四・小島一夫・持木 太 (1963. 4) 市販銅エナメル線による酸素電極の生体への適用限界について 日本生理誌 **25**, 65

- 3) 高橋昌子(1963. 4) 犬心臓の酸可溶性有機燐酸の部位による差異 岩手医誌 **15**, 29
- 4) 八木舎四(1963. 9) 心臓及び白血球の酸素の使い方 生化学 **35**, 904
- 5) 八木舎四・高橋昌子(1963. 10) 腹水白血球と末梢白血球との関係 第16回東北血液学同好会一般講演集 P7
- 6) 八木舎四・小島一夫・持木 太・田中登志夫(1963.11) 冠循環に対する酸素電極の応答 岩手医誌 **15**, 235
- 7) 八木舎四・小島一夫・持木 太・田中登志夫(1963.12) 脳に対する酸素電極の応答 岩手医誌 **15**, 242
- 8) 八木舎四・小島一夫・持木 太・田中登志夫(1963.12) 酸素電極としての銅エナメル線電極 岩手医誌 **15**, 19
- 9) 山口光也(1963. 9) 病的関節液の比重及び粘度について(第1報) 日本整形外科学誌 **37**, 879

#### 東北大学医学部第1生理学教室

- 1) 高橋義一・和田正男・青木 健(1963. 4) 犬の足の eccrine 腺の反応性並びに Cholinesterase の組織化学的観察 日本生理誌 **25**, 68
- 2) 和田正男(1963. 4) 無麻酔犬における副腎静脈血採集法(佐武法)について 日本生理誌 **25**, 116-117
- 3) 和田正男(1963. 11) 文化勲章受章者久野寧博士その人と研究業績 医学のあゆみ **47**, 372
- 4) Hayashi, H. & T. Nakagawa(1963. 12) Functional activity of the sweat glands of the albino rat. J. Invest. Dermatol. **41**, 365

#### 東北大学医学部第2生理学教室

- 1) Tetsuro Ogawa(1963. 1) Midbrain Reticular Influences upon single Neurons in Lateral Geniculate Nucleus. Science, **139** (No. 3552), 343-344
- 2) Kyoji Tasaki, Toshihiko Oikawa, and Allen C. Norton(1963) The Dual Nature of the Octopus Electroretinogram. Vision Res., **3** (Nos. 1/2), 61-73
- 3) 本川弘一(1963. 3) 脳波の電気発生について 脳と神経 **15** (No. 3), 5
- 4) Kyoji Tasaki, Allen C. Norton, and Yoshiro Fukada(1963. 6) Regional and Directional Differences in the Lateral Spread of Retinal Potentials in the Octopus. Nature **198** (No. 4886), 1206-1208
- 5) Kyoji Tasaki, Allen C. Norton, Yoshiro Fukada, and Koiti Motokawa(1963. 6) Further Studies on the Dual Nature of the Octopus ERG. Tohoku J. Exper. Med. **80** (No. 1), 75-88
- 6) 本川弘一(1963. 7) (わが師わが友) 誤解の中の橋田邦彦先生 自然 **18** (No. 7), 36-38
- 7) Hisao Suzuki, and Yasuo Tukahara(1963. 8) Recurrent Inhibition of the Betz Cell. Jap. J. Physiol., **13** (No. 4), 386-398
- 8) Koiti Motokawa(1963. 8) Mechanisms for the Transfer of Information along the Visual Pathway.

- International Review of Neurobiology. (Academic Press. New York and London.) **5**, 121-184
- 9) 本川弘一(1963. 9) 感覚総論(2) NHK 技研月報 9月号 439-443
  - 10) 本川弘一(1963. 10) 日本における脳の研究 科学 **33** (No. 10)
  - 11) 本川弘一(1963. 11) 感覚総論(3) NHK 技研月報 11月号 576-582
  - 12) 本本弘一(1963. 12) 人間科学としての脳生理学 理想(No. 367) 14-19
  - 13) Hisao Suzuki and Yasuo Tukahara(1963. 12) A Heated Thermistor Method for Measuring Local Blood Flow in the Brain. Tohoku J. Exper. Med. **81** (No. 3)
  - 14) 本川弘一(1963. 12) 網膜と視覚の物理 図説科学大系(平凡社)
  - 15) 本川弘一(1963. 4) 1962年学会回顧(生理学) 生物物理 **2** (No. 4), 271-274

#### 東北大学医学部応用生理学教室

- 1) Suzuki, T., Nishiyama, A. & Inomata, H. (1963. 3) Effect of tetraethylammonium ion on the electrical activity of smooth muscle cell. Nature **197**, 908-909
- 2) Nishiyama, A. & Kao, C. Y. (1963. 4) Coupled sodium-potassium movements and membrane potentials in uterine smooth muscle. Fed. proc., **22** (No. 2)
- 3) 鈴木泰三・西山明德・猪又八郎・長沢純一郎(1963.2) 平滑筋細胞の興奮及び収縮について 日本生理誌 **25**, 51
- 4) 鈴木泰三・西山明德(1963. 4) 平滑筋の興奮及び収縮と電解質 最新医学 **18**, 911-912

#### 福島県立医科大学第1生理学教室

- 1) Yokoyama, S., Nitta, Y. (1962. 10) Influence de l'énervation, de l'inanition, de l'empêchement de passage et de la transplantation sur la teneur en acétylcholine des couches musculaires du tractus digestif chez le Chien. C. r. s. Soc. Biol. CLVII, 430
- 2) Yokoyama, S. (1962. 10) L'activite de la cholinesterase des couches musculaires du tractus digestif chez le Chien. L'influence de la vagotomie. C. r. s. Soc. Biol. CLVII, 434

#### 群馬大学医学部第1生理学教室

- 1)\* Kashima Goto, Don W. Esplin (1960) Effects of thiocyanate ion on spinal cord synaptic transmission. The Pharmacologist Vol. 1, 2
- 2)\* Kashima Goto, Werner R. Loewenstein (1961) An accessory small nerve in a mechanoreceptor. Biol. Bull. **121**, 391
- 3)\* Kashima Goto, Don W. Esplin (1961) Excitatory effects of thiocyanate on spinal cord. J. of Pharma. and Exp. Therap. **133**, 129

4)\* Kashima Goto, Werner R. Loewenstein, C. Noback (1962) C fibre innervation of mechano-receptor. *Separatum Experimentia* **18**, 460

5) 松本政雄・渡辺禎二・浅川守胤(1963. 2)電気化学的興奮性膜の電気容量 日本生理誌 **25**, 59

\* 印は前年度脱落分

#### 群馬大学医学部第2生理学教室

1) 高木貞敬・藍 尚礼(1963)電気刺激による嗅粘膜の活動電位 日本生理誌 **25**, 54

2) Sadayuki F. Takagi, & Kiyoko Omura (1963) Responses of the olfactory receptor cells to odours. *Proc. Jap. Acad.* **39**, 253-255

3) Tatsuaki Shibuya & S. Shibuya (1963) Olfactory epithelium: Unitary responses in the tortoise. *Science* **140**, 495-496

4) 藤田秀樹・平尾武久(1963. 9)海馬脳波を変動させる因子 脳波学会

5) Tatsuaki Shibuya, & S. F. Takagi (1963) Electrical response and growth of olfactory cilia of the olfactory epithelium of the newt in water and on land. *J. gen. Physiol.* **47**, 71-82

6) Naohiro Ai & S. F. Takagi (1963) The effects of ether and chloroform on the olfactory epithelium. *Jap. J. Physiol.* **13**, 454-465

7) Shoji Higashino (1963) Analysis of biological excitable membrane by means of voltage-current-time characteristics. *Gunma J. Med. Sci.* **12**, 145-185

8) Itaru Shima, & E. Fikova (1963) Remote effects of striatal spreading depression in pigeon brain. *Jap. J. Physiol.* **13**, 630-640

9)\* 高木貞敬・藍 尚礼(1962) 嗅粘膜の振動電位について 北関東医学誌 **13**, 59

10)\* 高木貞敬・藍 尚礼(1962) 電気刺激により誘起される嗅粘膜の遅電位 日本動物学誌 **72**, 376

11)\* 高木貞敬・及川郁子(1962) 嗅粘膜の slow potential に対するイオンの影響 日本動物学誌 **72**, 376

12)\* 東野庄司(1962) Bionics の紹介(副題: neuron の電子的 model と頭脳の電子 model としての学習機械を中心として) 生体の科学 **13**, 189-203

\* 印は前年度脱落分

#### 群馬大学附置内分泌研究所第1研究部(生理学)

1) 渡植貞一郎・鈴木光雄・山本 清(1963. 3) Effect of thyrotropic hormone on thyroxine uptake by abdominal muscle of mouse. *Endocrinology* **72**, 345-353

2) 山本 清・石川一郎(1963. 4) 甲状腺ホルモン脱ヨウ素酵素の諸性質について 日本生理誌 **25**, 70

3) 山本 清(1963. 8) 甲状腺ホルモン 内分泌学(山本, 三宅編) **1**, 389-433

4) 鈴木光雄(1963. 8) 甲状腺の機能 内分泌学(山本, 三宅編) **1**, 351-388

#### 群馬大学医学部医化学教室

1) M. Nakano, S. Tsuchiya, T. S. Danowski (1963. 2) 3 : 5Diodo-L-tyrosine- $\alpha$ -Ketoglutarate transamination by rat kidney mitochondria. *Endocrinology*, **72**, 296-304

2) 甲斐睦興(1963. 4) 脳脂質の代謝と機能 最新医学 **18**, 874-882

3) 中野 稔・上杉四郎(土屋四郎)・清水正二郎(1963. 5) 甲状腺ホルモンの酵素的脱アミノ 第15回酵素化学シンポジウム講演集 183-185

4) 林 浩平(1963. 6) 脳のイノシトールリン脂質代謝に関する研究 第5回脂質生化学研究会発表於仙台

5) 狩野忠雄(1963. 6) 牛脳より得た二種のフォスファチデン酸及びその他の磷脂質の脂肪酸構成について 第5回脂質生化学研究会発表於仙台

6) S. Yamazoe, et al. (1963. 6) Effects of poisons of *Penicillium islandicum* sopp on the metabolism in stolated liver from animals (I) *Gunma J. Med. Sci.* **12**, 73-83

7) M. Nakano et al. (1963. 8) Deamination of L-thyroxine by oxidase and transaminase of rat kidney mitochondria. *Endocrinology*, **73**, 237-243

8) 清水正二郎(1963. 9) 陰イオン交換樹脂によるラット甲状腺のヨウ素化合物の分離について 北関東医学 **13**, 290-296

9) 林 浩平・中村 勇・甲斐睦興・山添三郎(1963. 10) 脳イノシトールリン脂質代謝とイオン輸送の關係 神経化学 **2**, 93-95

10) 中野 稔・上杉四郎(1963. 10) 甲状腺ホルモンのトランスアミナーゼ 第36回日本生化学会総会発表

11) 林 浩平・中村 勇・甲斐睦興・山添三郎(1963. 10) イノシタイトのカルムによる分離 第36回日本生化学会総会発表 **35**, 546

12) 中野 稔(1963. 11) 甲状腺ホルモンの脱アミノに関する酵素 第10回北関東医学会総会特別講演

13) 浅見 裕・安西信行・村上優子・中野 稔(1963. 11) Thyroid hormone transaminase と tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase. 第10回北関東医学会総会発表

14) M. Kai, T. Joshita, M. Saga (1963. 11) Fatty acid composition of lecithin from beef brain and egg yolk. *J. Biochem.* 403-411

15) S. Yamazoe, K. Hayashi, T. Kanoh (1963. 12) Studies on brain phospholipids, with special reference to phosphatidic acid. *Biochemical Problems of Lipids*, Elsevier, Amsterdam.

16) S. Yamazoe, T. Kanoh, I. Nakamura (1963. 12) Effects of poisons of *penicillium islandicum* sopp on the metabolism in isolated liver from animals (II) *Gunma J. Med. Sci.* **12**, 265-268

#### 新潟大学医学部第1生理学教室

1) 新島 旭(1963. 1) 腸間膜神経末梢部に於ける伝導

速度について 日本生理誌 **25**, 58

- 2) Eyzaguirre, C. & Koyano, H. (1963. 4) Chemo-receptor frequency changes elicited by electrical stimulation of the carotid body in vitro. *Fed. Proc.* **22**, 222

### 新潟大学医学部第2生理学教室

- 1) 高橋久仁男・小林庄一(1963. 2) ひきがえるの呼吸運動と呼吸反射 日本生理誌 **25**, 82  
 2) 関川 徹(1963. 7) 体表皮膚ことに顔面の風刺激によつておこるウサギの呼吸反射ならびに嚥下反射 新潟医学会誌 **77**, 383-391  
 3) Keeiji Abe (1963. 8) Changes in the pulmonary temperature by mechanical and thermal stimulations on the body surface in rabbits. *Acta Medica et Biologica* **11**, 87-97  
 4) 島田久八郎(1963. 10) 肺からの求心性衝撃について 新潟医学会誌 **77**, 552

### 新潟大学医学部脳研究所

- 1)\* Sawa, M. (1962) Epileptoid psychosis: A group of atypical endogenous psychoses. *Folia Psychiat. et Neurol. Jap.* **16**, 320-329  
 2) Sawa, M., Maruyama, N., Kaji, S. (1963) Intracellular potential during electrically induced seizures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **15**, 209-220  
 3) Sawa, M., Delgado, J. M. R. (1963) Amygdala unitary activity in the unrestrained cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **15**, 637-650  
 4) Maruyama, N., Watanabe, A., Kawasaki, T., Koizumi, J., Higuchi, T., Morimoto, M. (1963) Some observations on the neuronal mechanism of opto-kinetic nystagmus. *Oto-Laryngologia, Supplementum* **179**, 7-17  
 5) Kaji, S. (1963) Correlation between intracellular Potential of cortical neuron and cortical surface potential in cat. *Proc. XI. Ann. Meet. Jap. EEG Soc.* 1-3  
 6) 沢 政一(1963) 無麻酔無拘束猫扁桃核の単一電気活動 精神誌 **65**, 144  
 7) 丸山直滋・川崎 匡・小泉純一郎・樋口 卓・加藤 功(1963) 音刺激に対する猫の小脳ニューロンの反応について *Audiology*, **6**, 75  
 8) 梶 鎮夫・薄木幹司・中村久吾・内藤明彦・沢 政一(1963) 尾状核の機能(微小電極法による研究) 第12回日本脳波学会総会抄録 113  
 9) 薄木幹司・中村久吾・内藤明彦・梶 鎮夫・沢 政一(1963) 大脳皮質運動野表面刺激による皮質ニューロンの細胞内電位反応 第12回日本脳波学会総会抄録 115

\* 印は前年度脱落分

### 千葉大学医学部第1生理学教室

- 1)\* S. Homma & Y. Seki (1961-1962) Muscle

spindles of the monkey. *Primates* **3**, 80

- 2) 鈴木正夫・加濃正明(1963. 2) 長時間電気通流による膜抵抗の変化 日本生理誌 **25**, 60  
 3) 石川行一(1963. 6) 脊髄後根強化の錐体路系活動に及ぼす影響 日本生理誌 **25**, 299-305  
 4) 鈴木正夫・鈴木次郎(1963. 6) Die dritte wirkung der Durchströmung als Grundlage der modernen Elektrotherapie und der gegenwärtige Stand der Elektrotherapie in Japan. *Elektromedizin* **8**, 66-71  
 5) 本間三郎・渡辺士郎(1963. 7) 導出電極について 医用電子と生体工学 **1**, 220-226  
 6) 本間三郎・斎藤十六・三浦光彦(1963. 7) 血圧受容神経反射の特性に関する二、三の観察 *Clinical Report* **4**, 10-13  
 7) S. Homma (1963. 8) Phasic stretch of muscle and afferent impulse transmission in tonic and phasic motoneurons. *Jap. J. Physiol.* **13**, 351-365  
 8) 辰濃治郎・佐藤甫夫・荒川直人・浜村直子・若菜坦・渡部士郎(1963. 10) 加算電位法による分裂病患者の閃光刺激に対する反応 第21回日本脳波学会総会抄録集 132  
 9) 小林竜男・本間三郎・石川稔生・道場信孝・貞永嘉久(1963. 10) Tetrodotoxin 作用下における錘外、錘内筋の収縮 第16回日本筋電図学会総会抄録集 15-16  
 10) 本間三郎・山中 力(1963. 10) 人体の筋に対する高頻度振動効果 第16回日本筋電図学会総会抄録集 19

\* 印は前年度脱落分

### 千葉大学医学部第2生理学教室

- 1) 福田篤郎(1963) On the Mechanism of Endotoxin Intoxication in Rabbits. *Jap. J. Physiol.* **13**, 155  
 2) 福田篤郎・小山武一(1963) Species Differences in the Derangement of Mineral Metabolism After Adrenalectomy. *Jap. J. Physiol.* **13**, 187  
 3) 福田篤郎(1963) Seasonal Variations in Endotoxin Susceptibility of Rabbits. *Jap. J. Physiol.* **13**, 240  
 4) 福田篤郎・小山武一(1963) Mechanism of Thyroid-Creatinuria in Relation to Adrenal Cortex. *Jap. J. Physiol.* **13**, 479  
 5) 福田篤郎・秋山節子(1963) Mechanisms of Endotoxin Tolerance in Relation to Carbohydrate Metabolism. *Jap. J. Physiol.* **13**, 486  
 6) 福田篤郎・小山武一(1963) Prevention of Liver Glycogen depletion in endotoxin intoxication by ascorbic acid. *Nature* **200**, 1327  
 7) 福田篤郎(1963) 内毒素ショックについて 化学療法 No. 34 (4月), 8-12  
 8) 福田篤郎(1963) Survey of Hemiplegic Patients Due to Cerebral Apoplexia in Rural District of Japan. *Asian Med. J.* **6**, 7

RS-102A - B型

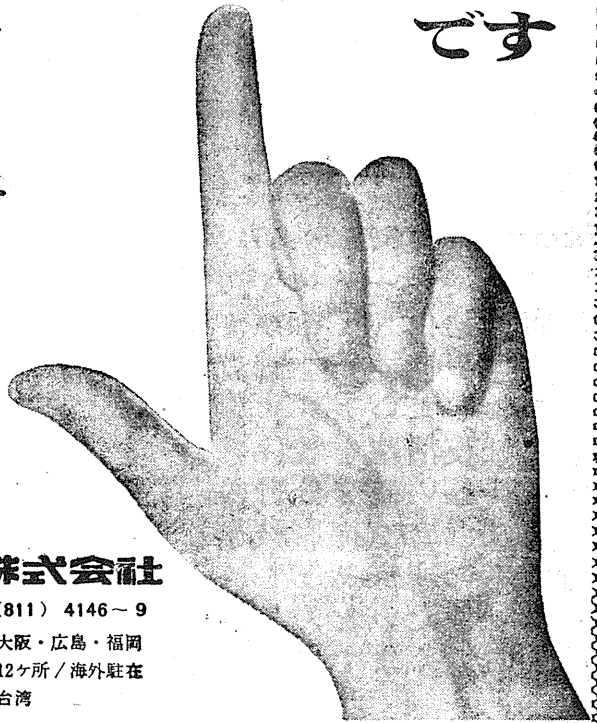


医用電子の総合技術が生んだ  
優れた性能……

卓越した電気的諸特性が信頼性の高い波形を描記いたします / 専門的な器機的知識や複雑な操作のいらぬ自動連動機構 / 樹脂と金属とを特殊合成し防錆耐薬の新材質採用 / 洗練されたデザイン診療室に調和する色彩 / 長期保証つき

オールプッシュボタン方式・極性切換装置つき・セレクターとインストの自動連動機構・感度切換装置つき・自動的ペーパーリム・電気的変速機構・記録紙残量表示装置つき・ブラウン管出力端子つき・その他諸機構に創意工夫が数多く採用され操作能率の著しい向上が本器により達成せられました。

これが  
ニュー  
カルジオライト  
です

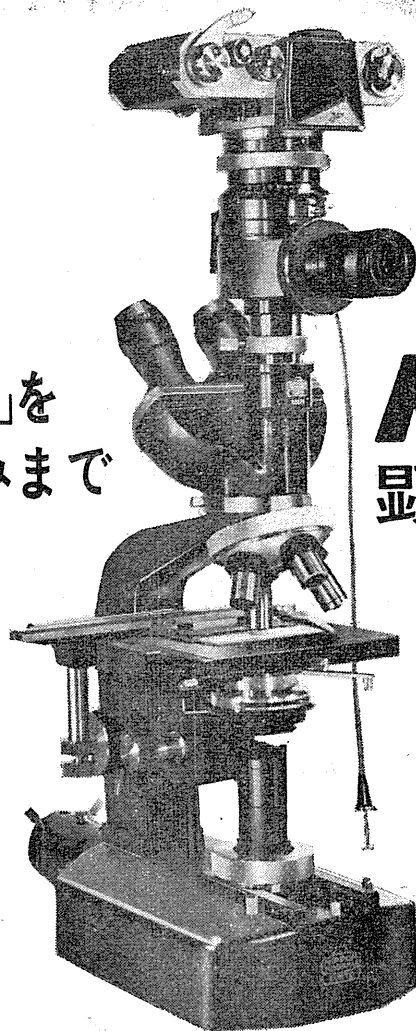


## 福田エレクトロ株式会社

東京都文京区弓町2の34 / TEL (811) 4146-9

支店所在地 / 札幌・仙台・東京・名古屋・大阪・広島・福岡  
高松 / 営業所・全国13ヶ所 / 出張所・全国12ヶ所 / 海外駐在所・HAMBURG・NEW YORK・台湾

「ミクロの世界」を  
国内のすみずみまで



**Nikon**  
顕微鏡

**Nikon** の顕微鏡を国内のすみずみまでサービスする販売代理店を強化しております。「ミクロの世界」を研究する人々のよりよいアシスタントとして日夜活躍を続けております。新しい研究分野の開発、検鏡方法、写真撮影技術などを研究者の皆様とともに取組んでまいりたいとおもいます。どうぞお近くまでご一報下さい。

販売代理店

株式会社  
いわしや **森田器械店**

札幌市北八条西5の1  
TEL (71) 3231~2-4649

株式会社  
**三 啓**

東京都文京区元町1の6  
TEL (813) 5501~5

株式会社  
**小沢製作所**

名古屋市中区東袋町2の2  
TEL (95) 5331

**大阪光学機械株式会社**

大阪市北区梅田7の3(梅田ビル5階)  
TEL (312) 6031

**猪原商会**

広島市国泰寺町65の1  
TEL (4) 2703・7737

**大熊商会**

福岡市馬出大学前1の1108  
TEL (65) 0553・1089

製造元

**日本光学工業株式会社**

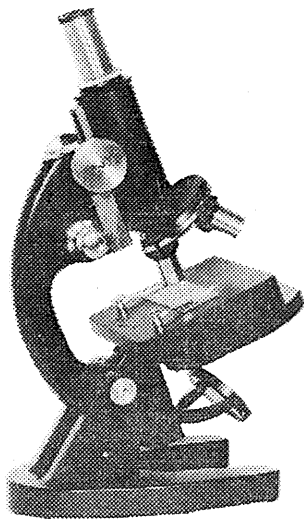
世界に進出する島津顕微鏡

\*手軽に位相差検鏡ができる

# 島津簡易位相差顕微鏡 SKP形



Shimadzu



SKP形

- 対物レンズの倍率とターレットの倍率を合わせるだけで位相差検鏡ができます。またターレットは十分な機械的スペースをとっていますので破損の恐れはありません。
- 環状絞りを充分大きく取ってありますので、人工光線を併用しなくても位相差検鏡ができます。
- ターレットを0に合わせると環状絞りが光軸からはずれて普通顕微鏡になります。
- ターレットを40×に合わせて低倍率の対物レンズで検鏡すると環状絞りの作用で暗視野照明になります。
- フェズプレートにはいちばん利用度の高いPositive Medium Contrast を使用しています。

微 動	接眼レンズ	対物レンズ	拡大力	価 格
横 杆 式 2mm作動	H8×H15×	PM10×、PM20× PM40×	80×~600×	¥33,000

〈カタログ進呈〉

科学器械事業部 京都市中京区西ノ京桑原町18 京都81-1111  
本 社 京 都・支 社 東 京・支 店 大 阪・福 岡・名 古 屋・広 島・札 幌

## 島津製作所

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

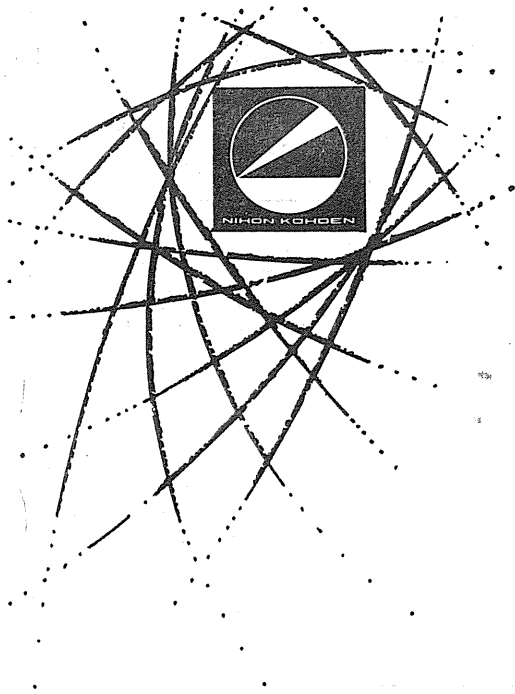
# スタフシリン-V

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

昭和三十九年七月二十日印刷



- \*脳波計
- \*電気・光・音刺激装置
- \*筋電計
- \*心電計
- \*微細電極用増幅器
- \*多用途監視記録装置
- \*多用途2素子記録装置
- \*磁気記録再生装置
- \*C A T (電子計算機)
- \*誘発反応計算機
- \*ブラウン管オシロスコープ
- \*直記式オシログラフ
- \*学習・実験用諸装置

編集兼  
発行人

戸塚武彦  
東京都文京区本富士町  
東京大学医学部生理学教室内

印刷者

鶴岡印刷株式会社  
山形県鶴岡市鳥場町甲三  
中村作右衛門

発行所

日本生理学会  
東京都文京区本富士町  
東京大学医学部生理学教室内

振替東京八六四三〇  
定価百五拾円

専門メーカーが誇る医用電子機器



日本光電工業株式会社

東京営業所 東京都新宿区角筈2-84 スタンドビル TEL (371)8241~5,4864  
 仙台営業所 仙台市東3番丁70 山一会館 TEL (25) 1 3 9 5  
 大阪営業所 大阪市北区南森町1-1 第一ビル TEL (351)2531~7  
 福岡営業所 福岡市浜小路 浜小路ビル TEL (3) 7931~4  
 名古屋営業所 名古屋市千種区覚王山通り7-1 田代ビル TEL (75) 7 0 6 8  
 札幌営業所 札幌市豊平三条3-1-2 美好ビル TEL (81) 5 7 0 6