

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

28巻 1号 1966

原 著

- 吉岡利治：色素法による循環血液量測定についての検討……………1
今野則道：In vitro における下垂体前葉成分の甲状腺 iodotyrosines 放出促進作用……………6
梶江勇・杉野律朗・宮地晴子・新田初雄：蛋白溶解酵素
(Pronase-P) の腸管吸収に関する研究 家兔摘出翻転腸管における
Pronase-P の移行……………18
後藤鹿島・反町貢・柴崎晋・ウエルナーレーベンスタイン：パチ
ニー氏小体の二重神経支配……………27

地方小学会報

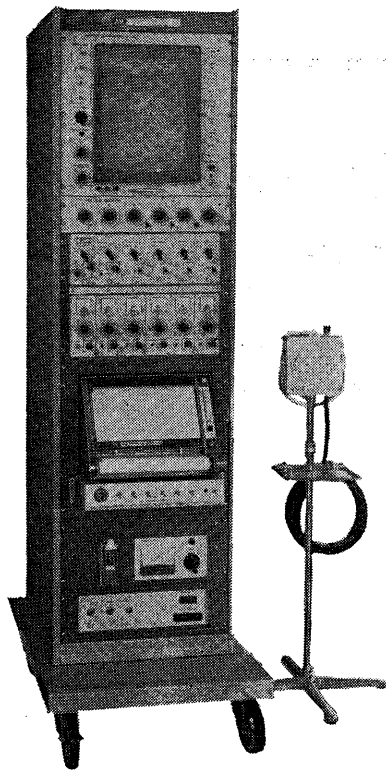
- 北海道医学会秋季大会生理系分科会……………38
第168回生理学東京談話会……………39
第169回生理学東京談話会……………40

短 報

- 〔会報〕 1. 日本学術会議々員当選のお知らせ……………43
2. 生理学将来計画 資料3
生物学第1次5カ年計画案……………43
3. 特別会員林香苗君逝去のお知らせ……………44
〔編集後記〕……………44

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



基礎医学の研究に

最高水準のエレクトロニクスを!

ポリグラフ PG-602形

脳波
心電図
筋電図
血圧
呼吸流速
呼吸流量
気管内圧
精神電流現象
呼吸曲線
指尖脈波
単位細胞電位
心音
酸素飽和度
体温

主要製品

脳波計 脳波分析装置 筋電計 ポリグラフ ベッドモニター ハートスコープ フィジオグラフ 医用テレメータ オシログラフ各種



三栄測器株式会社

東京都新宿区柏木1-89(伊藤ビル) Tel (363)8251代

LABORATORY



ANIMALS

実験動物

CLEA 固型飼料

マウス, ラット

CA-1 マウス, ラット繁殖用

ウサギ, モルモット

CE-2 マウス, ラット飼育用

ハムスター, その他

CR-1 ウサギ, モルモット飼育用

犬用 (ビタワン)

ケージその他器具の御用命に応じます。

北山商店

京都市南区吉祥院西ノ庄向田町43

電話 京都 (37) 6 9 5 3

色素法による循環血液量測定についての検討 612. 13-088

吉 岡 利 治 *

A contribution to the measurement of circulating blood volume by dye method

Toshiharu Yoshioka (*First Department of Physiology, Kyōto Prefectural University of Medicine*)

In an attempt to clarify source of error of the method of blood volume determination, the disappearance rate of T-1824 (made in Japan) and that of the same dye made in U. S. A. were measured and the values estimated by Lawson's one minute method and by Gregersen's 10 minutes method were compared. The results summarized as follows ;

- 1) Disappearance rate was significantly lower with Japanese-dye than that with U. S. A.-dye.
- 2) The blood plasma volume by Lawson's method and by was close to Gregersen's method was close to each other.
- 3) The blood volume estimated by Congo-red method can give the same result with that obtained by T-1824 method (U. S. A. dye) within the scope of experimental error.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 1-5〕

1. 緒 言

血液の体内循環量測定には従来種々の方法が試みられて来た。中でも血液内に一定の色素を注入してそれが循環血液によって稀釈される度合から循環血漿量を求める色素法¹⁾ (Dye Method) が多く実際的に利用されて来た。この方法に用いられる色素は無害であり、容易に血管外に出ないものであり、更に血液中に変質することなく容易に血液と混合するものでなければならない。かかる条件を満足せしめるに近いものとして T-1824 (Evans blue), Congo red, Vital red, Brilliant vital red, Trypan red などが用いられている。この内 T-1824 は循環血液量測定用として我が国をはじめ米国においても一般に市販されている。しかしながら T-1824 は血液や組織内に永く留まり、そのために被検者の顔面皮膚は青色に染り非常な不快感を抱くに至る。また数日の間隔で再々測定を繰返さねばならないような時には血液内に留まる色素が測定の度び毎に累積されることになる。体内に或る程度 T-1824 が蓄積していてもこれに更に T-1824

を注入して循環血液量を測定する反復測定が可能であると云われ、得られた値自身については信頼しうるものであることは Allen²⁾ によって既に実証されている。しかし T-1824 による反復測定によって得た値そのものには可成りの誤差を伴う事は避け得ない。しかもかかる色素の蓄積は全く惨酷な程の外観を呈するに至る。またこのような色素の蓄積は生体にとって果して無害であるか否かはなお不明であるが生理的には異物の蓄積に外ならない。そこで著者は T-1824 のもつ欠点を補うような色素として Congo red の採用を試みた。Congo red の体内貯留は36~48時間後には血漿中にはほとんど認められず、しかも注射後も色素が赤色であるため被検者に不快感を与えないと云う長所をもっている。しかしこのように体内蓄積が比較的短時間に消えるため T-1824 に比較して Congo red の方が disappearance rate が大きい訳である。この点に Congo red 法の問題点がある。そこで著者は T-1824 および Congo red 両色素を用いて同一被検者について循環血漿量を測定し両者の値を比較した。このことについては1953年すでに我が教室の山本³⁾ によって試られたのであるが当時第二次世界大戦後間もない頃であることから試薬も不純のものが多かつ

* 京都府立医科大学第1生理学教室

〔昭和40年8月3日受付〕

た関係上日本製の T-1824 を用いた場合には Congo red 法による値よりも常に高い (約10%近い) 循環血漿量を得るのを常とした。しかし Lawson⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ の提唱せる1分値法の成績とよく一致したのでこの根拠に立って Congo red 法を用いている。しかるに幸にも T-1824 による循環血液量測定10分値法⁴⁾ の提唱者である米国コロンビア大学 Gregersen 教授の御厚意により米国 Warner-Chilcott 製の T-1824 Solution の提供を受ける機会を得たので次のような実験を行なうことにした。①先ず同一被検者について日本製 T-1824 (市販品) と米国製 T-1824 による disappearance rate の比較。② T-1824 による1分値法と10分値法の比較。③ T-1824 法による測定値と Congo red 法による測定成績の比較。

II. 実験方法

1) 先ず日本製 T-1824 と米国製のそれを比較するために、健康な男子大学生6名を被検者とした。しかもこれらの学生は測定の便宜上同一の寄宿舎で生活するものを選んだ。測定前日および前々日には飲酒や夜ふかしなどを禁じ、食事や学習については平常の生活を保つようにせしめた。測定は早朝空腹覚醒時安静仰臥の状態で行なった。注射液は夫々0.5%液5ccを肘静脈に正確に注射した。採血は注射前、注射後10、20、30、45分の計5回行なった。採血時にはその都度少量の heparin 粉末を採血用注射器内に添加して凝固を防止した。また毎回全血液および血漿について硫酸銅法⁵⁾ によって比重を求め、ヘマトクリット (Ht) および血漿蛋白濃度を求めた。Ht は全血漿量から血液量を求めるために用いた。血漿蛋白濃度は血漿中の T-1824 の optical density を補正するために用いた。これは T-1824 が血液中の蛋白質に結合するからであって、補正式は次の如くである。

$$Dt \times P_0 / Pt = Dc^6)$$

Dt は時間 t における色素濃度 (optical density として)。Pt は時間 t における血漿蛋白濃度。P₀ は色素液注射前の血漿蛋白濃度。Dc は補正

された色素濃度 (optical density として)。

かくして補正された optical density を図上に記し、これを extrapolate して0分および60分の値を求めた。そしてこの2つの値より次式により disappearance rate⁶⁾ を求めた。すなわち、

$$D.R. (\%) = \frac{(C_0 - C_{60})}{C_0} \times 100$$

C₀, C₆₀ は夫々0分、60分における optical density である。

2) 次に Lawson は注射後1分の測定値を外挿法で求めこれが正しい値を示すことを色々の実験によって立証した⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ のであるが Gregersen⁴⁾ は注射後10分値をとればよいと主張しているので果してこの両者間にどの程度の差があるかを見るために上記実験値を Lawson にしたがって横軸に採血時間の対数をと、縦軸に optical density をとって、これを1分値に extrapolate し、ここに得られた optical density によって求められる血漿量と Gregersen に従って求めた10分値との比較を行なった。実験は最初米国製の T-1824 solution を注射し、その排泄が終った2週間後に日本製の T-1824 solution を注射して測定した。

3) 次に T-1824 と Congo red による測定の比較については健康な医科学生6名を選んだ。T-1824 の solution は米国製のものを用いた。Congo red は1%溶液を用いた。Congo red の注射量は10ccであり、採血は注射前および注射後4分に行なった。その他被検者に対する生活の規正、T-1824 測定についての処置および計算は前記の通りである。T-1824 と Congo red による測定は先ず最初に Congo red による測定をし、その翌日 T-1824 による測定を行なった。

Optical density の測定には島津製作所製分光々度計を用い、T-1824 は 624 m μ 、Congo red は 500 m μ にてそれぞれの extinction を読みとった。

III. 実験成績および考案

1) 日本製 T-1824 と米国製 T-1824 の比較

先ず同一被検者について日本製および米国製 T-1824 を用いて循環血液量を測定し両者の成績を比較して見ると第1表のようである。第1表に示す disappearance rate とは前項に述べた如く体内で一定時間 (60分) 内に減少して行く率である⁶⁾。表中の成績について両者間の差を見ると例数が少なかったためか推計学的には有意の差を認めるには至らなかったが、日本製の T-1824 solution の方が概して大きく減衰して行く傾向にあると云える。即ち減衰する slope が米国製 T-1824 よりも急であり、従って日本製 T-1824 は体内にてより不安定であった。従ってこの日本製の T-1824 を用いて Gregersen⁴⁾ の提唱した10分値を見た場合には米国製の T-1824 を用いた場合よりもより大きい循環血漿量が得られる訳である。しかし、これを0分値乃至1分値に extrapolate した場合にはその差は非常に小さくなる理である。

2) T-1824 による1分値法と10分値法の比較

現在、循環血液量の測定法には種々あるが、理論的、実証的に絶対正しい値を示す方法は厳密には確立されていないと云える。したがって extrapolate して求めた0分値、或は1分値が正しいかどうかについて種々論じられているが現段階においては一応 Lawson⁹⁾ が示した1分値法を基準として实际的に多く用いられている10分値法による血漿量を検定するのが妥当であると思われる。そこで実験 1) によって得た血漿

中 T-1824 の濃度より10分、1分での循環血漿量を示したのが第2表である。ここで1分値に対する10分値の差を見たところ、何れの場合においても10分値法によって求めた値の方が循環血漿量として多くなっている。これは注射10分後に得られた sample の色素濃度が1分値より低くなっているために当然のことであるが、この両者の差は米国製の T-1824 の場合には和製のそれに比し格段に少くなっている。今これを昭和25年頃に測定した山本³⁾ の成績と比較すると、1分値法で求めた循環血漿量よりも10分値法の値の方が大きく、最高 20.3%、最低 8.5%、平均 16.4% も多くなっている。これに対し、今回の成績では同じ和製の試薬でも1分値と10分値の差は最高 20.4%、最低 3.1%、平均 11.3% であって、若干差は減少している。しかも今回の米国製試薬では1分値と10分値の差は最高 11.6%、最低 0.6%、平均 5.1%、であり、米国製 T-1824 によって求めた循環血漿量は1分

Table 1.
Comparison of disappearance rate between solution of T-1824 made in Japan and of the same dye made in U. S. A.

Subjects	Made in U.S.A. (%)	Made in Japan (%)	Difference (%)
Yo.	0.9	6.0	5.1
Mi.	6.9	22.6	15.7
Tu.	9.2	10.0	0.8
Si.	11.1	11.2	0.1
Ha.	2.0	19.1	17.1
Ku.	11.3	5.4	- 5.9
Mean	6.9	12.4	5.5

Table 2.

Comparison of circulating blood volume estimated by "1 minute method" between the value estimated by "10 minutes method".

Subj.	B. weight kg	Made in U. S. A.				Made in Japan			
		One min. value (α) ml (ml/kg)	10 min. value (β) ml (ml/kg)	Diff-erence ml	$\frac{\beta-\alpha}{\alpha} \times 100$ %	One min. value (α) ml (ml/kg)	10 min. value (β) ml (ml/kg)	Diff-erence ml	$\frac{\beta-\alpha}{\alpha} \times 100$ %
Yo.	53.0	2358 (44.5)	2371 (44.7)	13	0.6	2980 (56.2)	3071 (57.9)	91	3.1
Mi.	62.5	2978 (47.6)	3117 (49.9)	139	4.7	2854 (45.7)	3435 (55.0)	581	20.4
Tu.	51.5	2328 (45.2)	2514 (48.8)	186	8.0	2533 (49.2)	2802 (54.4)	269	10.6
Si.	60.1	2897 (48.2)	3011 (50.1)	114	3.9	2462 (41.0)	2714 (45.2)	252	10.2
Ha.	62.0	2665 (43.0)	2719 (43.9)	54	2.0	2179 (35.1)	2609 (42.1)	430	19.7
Ku.	52.9	2297 (42.4)	2563 (48.4)	266	11.6	2678 (50.6)	2776 (52.5)	98	3.7
Mean	57.0	2587 (45.4)	2716 (47.6)	129	5.1	2614 (45.9)	2901 (50.9)	287	11.3
S.D.		±320	±314			±288	±303		

と10分の値が非常に接近していることが判った。つまり日本の製品は米国製品に比して disappearance rate が速かなために1分値と10分値に大きなひらきが出るのである。その原因は恐らく試薬が不純であるため肝臓での排泄が速かに行なわれるところにあると思われる。

以上のことから血清濃度の安定した米国製 T-1824 solution を使用するならば数回の採血によって得た sample から求めた色素濃度から extrapolate して1分値を求めなくても注射後10分での1回の採血によって求めた値でも可なり1分値に近い値が得られると云える。

3) T-1824 法による測定値と Congo red 法による測定成績の比較

T-1824 による測定で示したように dye solution が体内で安定であればそれによって導き出された生理値もまた安定した結果を示したと云える。しかしながらこの点を被検者の立場より考える時は相当永い期間体内に色素をとどめることになる。動物実験の場合は兎も角として、人体実験の場合においては外観を損ねることが甚だしい。そこで T-1824 にかわって Congo red が利用されないものかと検討して見ることにした。Congo red は極めて早く体内より排泄されて行くので T-1824 よりも体内では

その安定性がおとっている。しかしながら T-1824 によって導き出された生理値に等しい値が得られるならば少なくとも同一条件下においては大いに利用しうると云える。殊に1日毎にこれを使用してその測定回数を増して平均値の精度を高め得る事が本法の長所と云える。

先きの実験によって安定な T-1824 solution を用いる場合には10分値と1分値には約5%の差しかない。従って注射後数回の採血によって得た値から extrapolate して1分値を求める手間をはぶいても10分値法で充分信頼するに足る値が得られることが明らかとなった。そこでこの実験では同じ被検者について T-1824 10分値法と Congo red 4分値法にて全血量を測定して相比較した。第1図は T-1824 と Congo red によって測定した成績の比較である。図中最下段は被検者名であり、Eは T-1824 の成績、Cは Congo red の成績を示し、循環血漿量および血液量夫々について両測定法による成績を比較したものである。循環血漿量を比較すると平均値で Congo red 法の方が 78 cc (2.8%) 多く出ている。さてこの値は平均値における差であってこの見かけ上の差をさらに個々について検討を加えることにする。山本は彼の報告の中で循環血漿量の日々の変動を Congo red 法によって1日おきに測定している。その成績によれば4回の測定で平均値に対し最大最小の差は 8.9% であると述べている。日々の変動がこのように約 9% もあるのであるから今回の実験における Congo red と T-1824 によって得られた両者の差は日差の範囲内である。従ってあえて被検者が嫌がる T-1824 を使用しなくても Congo red によってその目的を十分に達しうることが出来る。のみならず再々の反復測定においても被検者に何等苦痛を与えることなく且つ測定回数の増加によって平均値の精度を高め注射や色素測定などに含まれた誤差を減殺せしめる点が有利であると云えよう。

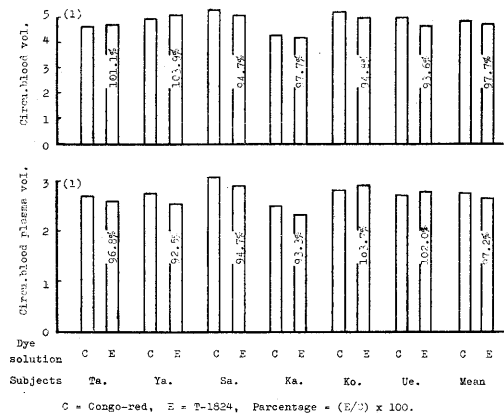


Fig. 1.

Comparison of circulating blood volume estimated by "Congo-red method" between the value estimated by "T-1824 method"

IV. 総括

1) 人体について、循環血液量測定用の日本

製および米国製 T-1824 液を用いその測定値の比較を行なった。

その結果、米国製 T-1824 の1時間当り disappearance rate は平均 6.9%，日本製 T-1824 は 12.4% であって日本製 T-1824 に比べ米国製 T-1824 の方がより安定であった。

2) 同試薬によって循環血漿量を測定し、1分値法と10分値法を比較した成績では両者の差は日本製 T-1824 よりも米国製 T-1824 による値の方が少なかった。即ち日本製 11.3% 米国製 5.1% であった。またこの値は山本³⁾が報告した1分値と10分値の差約16%よりも小さかった。

3) Congo red 法 (4分法) と T-1824 (10分法) による循環血漿量を比較した結果、両方法による循環血漿量の差は日差の範囲内であった。従って T-1824 にかわって Congo red を使用することが出来る。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御校閲を賜った吉村寿人教授に対し深謝すると共に、試薬を提供された米国コロンビア大学 M. I. Gregersen 教授に感謝する。あわせて被検者諸氏に対し謝意を表す。又本実験に協力いただいた平松戊辰、蜂須賀弘久両博士に感謝する。

文 献

1) M. I. Gregersen and R. A. Rawson (1959) Blood

volume. *Physiol. rev.*, **39**, 307

- 2) T. H. Allen and R. E. Semple (1951) Effects of repeated sampling on plasma and cell volumes in dogs as estimated with small and large amounts of T-1824. *Am. J. Physiol.*, **165**, 205
- 3) 山本克起 (1953) 循環血液量測定に関する知見補遺 *日本生理誌* **15**, 449
- 4) M. I. Gregersen (1944) A practical method for the determination of blood volume with the dye T-1824. *J. Lab. Clin. Med.* **29**, 1266
- 5) 吉川春寿 (1948) 硫酸銅法 (東京出版)
- 6) R. P. Noble, M. I. Gregersen, et al. (1946) Blood volume in clinical shock. I. Mixing time and disappearance rate of T-1824 in normal subjects in shock: Determination of plasma volume in man from 10 minute sample. *J. Clin. Invest.*, **25**, 158
- 7) H. C. Lawson, D. T. Overbey, J. C. Moore and O. W. Shadle (1947) Mixing of cells, plasma and dye T-1824 in cardiovascular system of barbitalized dogs. *Am. J. Physiol.* **151**, 282
- 8) D. T. Overbey, J. C. Moore, O. W. Shadle and H. C. Lawson (1947) Rate of disappearance of dye T-1824 from arterial blood. *Am. J. Physiol.* **151**, 290
- 9) H. C. Lawson, O. W. Shadle, J. C. Moore and D. T. Overbey (1947) Measurement of plasma volume as the distribution volume of injected autogenous plasma. *Am. J. Physiol.* **151**, 297
- 10) H. C. Lawson, D. T. Overbey, O. W. Shadle and J. C. Moore (1947) Effect of plasma injection on dye and cell content of arterial blood. *Am. J. Physiol.* **151**, 303

In vitro における下垂体前葉成分の甲状腺 iodotyrosines

放出促進作用 612. 433. 44

今 野 則 道 *

Enhanced release of thyroidal iodotyrosines by anterior
pituitary extracts in vitro

Norimichi Konno (*First Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine*)

The effect of anterior pituitary homogenate on the thyroidal iodine metabolism was studied in vitro.

Results are as follows ;

- 1) When intact thyroid gland lobes of adult rats were incubated with anterior pituitary homogenate (A. P. H.) for 4 hours, a significant decrease of thyroidal¹³¹I content was shown.
- 2) This effect of A. P. H. on thyroidal¹³¹I content was also found in A. P. H. boiled or defatted with petroleum ether, but was eliminated by dialysis of A. P. H.
- 3) Some anterior pituitary hormones such as TSH, ACTH, and GH were shown to be little effective on thyroidal¹³¹I content.
- 4) Centrifugal subcellular fractionation of A. P. H. showed that the supernatant fraction was most potent in causing thyroidal¹³¹I depletion.
- 5) Chromatographic analysis of iodinated compounds in thyroid lobes and incubation medium showed that the A. P. H.-induced thyroidal¹³¹I depletion was not due to depression of thyroidal iodide trapping, but to enhancement of release of iodotyrosines from thyroid lobes into medium.
- 6) Homogenates of tuber cinereum and cerebral cortex decreased the thyroidal¹³¹I content, whereas little change was noted by liver and kidney cortex homogenates.

These results indicate that in the anterior pituitary there might be some substances other than TSH which stimulate the hydrolysis of thyroglobulin and release of iodotyrosines from thyroid gland into medium.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 6-17〕

結 言

In vitro で甲状腺刺激ホルモン (TSH) を作用させた場合の、甲状腺ヨード代謝の変化について、数多くの報告がある。しかし、これらの報告には、かなりのくいちがいがあり、一定の知見が得られていない。まず、甲状腺ヨード摂取についてみると、TSH はヨード摂取を促進するという報告がいくつかあるが^{1)~5)}、一方、変化がないか⁶⁾⁷⁾、あるいは抑制的に働く⁸⁾⁹⁾、とする結果も報告されている。またヨードおよびその代謝物の放出についても、同様に様々の報告がある。Bakke²⁾ は、TSH が in vitro でのヨード化合物の放出を抑えると報告しているの

に対し、Powell³⁾ および Poffenbarger¹⁰⁾ はヨードの放出を促進すると言っている。これらの報告のくいちがいの原因については、不明な点も多く複雑である。

最近、Posner⁹⁾ らは、下垂体前葉に、甲状腺機能抑制物質が存在すると報告した。彼らによると、下垂体前葉中には、甲状腺ヨード摂取を抑える物質があり、この物質が TSH 製品に混在しているために、TSH の in vitro での効果が一定しないとしている。我々はこの報告に興味をいただき追試を行なった。その結果 Posner らの報告にあるように、下垂体前葉中には、in vitro で見かけ上の甲状腺ヨード摂取を抑制する物質が存在することを確認したが、この物質は TSH, ACTH, GH とは異なる物質で、しかもその作用機序は、甲状腺ヨード摂取能に直接作用するものではなく、甲状腺からのヨードアミ

* 北海道大学医学部第1生理学教室(伊藤真次教授)
北海道大学医学部第1内科学教室(山田豊治教授)
〔昭和40年11月12日受付〕

ノ酸の放出を促進することにより、そのため甲状腺 ^{131}I 含量の低下をもたらすことを明らかにした。

実験材料および実験方法

実験動物として、体重 120–200 g の Wistar 系ラットを用いた。甲状腺は雌雄の区別なく実験に供したが、他の臓器はすべて雌ラットのものを使用した。ラットは当教室で繁殖したもので、室温 $20\pm 1^\circ\text{C}$ で飼育し、飼料は北海道大学理学部動物学教室で調整した固形飼料を用いた。この飼料のヨード含有量は約 200 $\mu\text{g}\%$ であった。

甲状腺ヨード摂取能測定方法；

ラットを断頭屠殺した後、甲状腺を露出し、峡部にて左右に分け、各葉をできるだけ傷をつけぬように摘出し、周囲の脂肪および結合織を注意して取り除いた。次に氷冷 Krebs-Ringer phosphate buffer (KRP) に浸して血液その他の附着物を洗い流し、濾紙でぬぐい、重量を測定した。殆んどすべての場合、この様にして摘出した甲状腺の左右重量は、ほぼ等しくなるが、1 mg 以上の差のあったものは実験から除外した。以上の操作によって摘出した甲状腺葉は、incubation 開始まで氷冷 KRP 中に保存した。incubation は metabolic shaker (96 cycle/min.) を用い、 37°C で空気中で行なった。incubation medium は下記の成分から成る modified Krebs-Ringer phosphate buffer pH=7.4 を主体とした。

- 0.154 M NaCl ; 100 parts,
- 0.154 M KCl ; 4 parts,
- 0.11 M CaCl_2 ; 1 part,
- 0.154 M MgSO_4 ; 1 part,
- 0.1 M Sodium phosphate buffer pH=7.4 ; 10.6 parts.

すなわち、KRP+carrier free $^{131}\text{I}^-$ 0.5 μc ($4\sim 8\times 10^{-9}$ M)=1.8 ml に、実験群には試験液 0.2 ml、対照群にはその溶解液 0.2 ml を加えて合計 2.0 ml とした。Incubation が終了した後、甲状腺をとり出し、KRP 中で約 10 秒間洗滌し、

周囲に附着している $^{131}\text{I}^-$ を除き、濾紙でぬぐった後、その放射能を Well type scintillation counter (東芝製) で測定した。甲状腺ヨード摂取能または甲状腺 ^{131}I 含量は、始めに flask に加えた radioactivity に対する、甲状腺内の radioactivity を % であらわした。

また、摂取された $^{131}\text{I}^-$ の有機化を防ぐ実験には、1-methyl-2-mercaptoimidazole (M. M. I.) (Mercazole 中外製薬) 20 μg を上記の medium に加えた。

下垂体前葉およびその他の甲状腺以外の臓器は、甲状腺を摘出した後とり出し、周囲の組織、被膜をとり除いてから、KRP 中で血液その他の附着物を洗い、KRP または生理的食塩水を 5.5 mg 新鮮重量/0.2 ml の割合で加え、glass homogenizer で 3 分間 homogenize して、その 0.2 ml を使用した。

下垂体前葉ホルモンは次の製品を使用した。TSH ; U. S. P. Thyrotropin Reference Standard (74 mU/mg) Thytropar (Armour Pharmaceutical Company, 10 U. S. P. Unit/vial)

いずれも使用直前に KRP で溶解した。ACTH ; Corticotropin (International Working Standard, 1962)

溶解液としては、Lipscomb¹¹⁾ による塩酸々性ゼラチン液を使用した。

成長ホルモン (GH) ; Nutritional Biochem. Corp. (0.5 U. S. P. Unit/mg)

甲状腺および incubation medium 中の $^{131}\text{I}^-$ 化合物の検出方法；一定時間 incubation を行なった後、甲状腺をとり出し、4 個の甲状腺を KRP (pH は NaOH で 8.4 に調整)+M. M. I. 1.0 mg=1 ml 中で homogenize し、これに trypsin (Merck) 1×10^4 unit を加え、 37°C 、48 時間加水分解し、その上清 40 λ を東洋濾紙 No. 50 にスポットし、ペーパークロマトグラフィーを行なった。一方 medium は 1 ml について、その radioactivity を測定した後、n-BuOH+0.1N HCl (9:1) = 1 ml と共に 2 分間はげしく振盪し、遠沈後、BuOH 層をとり出し、同じ操作を更に 2 回くり返した。このようにして得た

n-BuOHは、その radioactivity を測定した後、35°C 水浴中で空気流で蒸発し、これを再び 0.1 ml BuOH に溶解して、その20 λ をクロマトグラフィに使用した。クロマトグラフィ展開溶媒は、n-BuOH:酢酸:水 (78:10:12) を用い、下降法で行なった。クロマトグラムは paper chromatogram scanner (Aloka) で scanning を行ない、その各分画の面積を測定して分布をしらべた。

甲状腺蛋白結合 ^{131}I (PB ^{131}I) の測定は、甲状腺を16%三塩化酢酸液 (TCA) 1 ml 中で homogenize し、遠沈の後その沈澱中の radioactivity を測定した。

透析には、visking seamless cellulose tubing

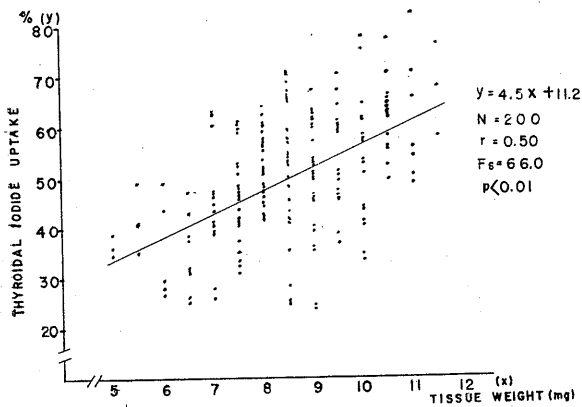


Fig. 1.

Relationship between tissue weight and ^{131}I uptake by thyroid lobe. Thyroid lobe was incubated in 2 ml of KRP buffer with 0.5 μC of $^{131}\text{I}^-$ for 4 hours.

を用いた。KRP 中で homogenize した下垂体前葉ホモジェネートを、KRP 中で 5°C、20時間、攪拌しながら透析した。この際、ageing についての対照群をおいた。

細胞内成分の分離は、Kamat¹²⁾らの方法に従って次の如く行なった。下垂体前葉組織に、0.25 M sucrose を 5.5 mg/0.2 ml の割合に加え、homogenize し、そのホモジェネートを700 \times gで10分間遠沈し、核、細胞残渣を分離した。次にこの上清を 20,000 \times g で10分間遠沈し、mitochondria および粗大顆粒を分離した。更にこの上清を、100,000 \times g で1時間遠沈し、microsome を分離した。各操作によって得た沈澱物は、再び 0.25 M sucrose に suspend しその 0.2 ml を incubation flask に加えて、甲状腺ヨード摂取能に対する効果をしらべた。

甲状腺摘出は外科的に行ない、摘出後20日目に実験に供した。

実験結果

予備実験

Fig. 1 は、後述の実験において、同じ条件下で4時間 incubate した対照群の甲状腺について、そのヨード摂取能と組織重量との関係をあらわしたものである。この図に示した通り、両者の間には推計学的に有意な正の相関関係がある。しかし同一重量でも甲状腺

Table 1.

Comparison of ^{131}I uptake by thyroid halves incubated separately. Thyroid lobe was incubated in 2 ml of KRP buffer with 0.5 μC of $^{131}\text{I}^-$ for 4 hours. C. L. stands for confidence limit.

Body weight (g)	Thyroid lobe of one side		Thyroid lobe of counter side		Uptake difference vs former
	Tissue weight (mg)	Uptake (%)	Tissue weight (mg)	Uptake (%)	
1) 170	9.5	50.5	9.5	47.3	-3.2
2) 150	8.2	57.3	8.2	50.6	-6.7
3) 140	8.0	44.3	8.0	42.7	-1.6
4) 140	8.0	48.0	8.0	53.1	+5.1
5) 190	8.0	57.2	8.0	56.2	-1.0
6) 140	8.2	57.2	8.2	62.7	+5.5
mean \pm S. E.	8.3 \pm 0.2	52.4 \pm 2.3	8.3 \pm 0.2	52.1 \pm 2.6	-0.3 \pm 1.9
					C. L. ($p < 0.05$) +4.7 \geq m \geq -5.3

のヨード摂取能は、各動物によって極めて大きな動揺を示すことがわかる。Lamberg⁴, De-Groot¹³ がヒツジの甲状腺切片について報告した様に、同じ飼育条件下の動物でも、甲状腺の活動性には大きな個体差があるといわれ、このことが図に示した動揺の最大の原因であると考えられる。また、Nataf¹⁴, Mack¹⁵によると、ラット甲状腺の in vitro でのヨード摂取能は損傷の有無によってちがうというから、組織摘出の巧否もこの動揺の原因の一つになっているかも知れない。いずれにしても、異った動物間においてそのヨード摂取能を比較することは、誤った結論を導く危険性があると考えられる。

Table 1 は、1匹の動物の左右の甲状腺葉を別々に同じ条件下で incubate した場合、どの程度の差異があるかをみたものである。この表に示す様に、各動物の左右の甲状腺葉におけるヨード摂取能の差は極めて小さく、推計学的に処理を行なうと殆んど差がないことがわかる。これらの結果から、我々は同一動物の一侧甲状腺葉を対照とし、他側を実験群に用いて、その差を推計学的に Student's t-Test で処理を行ない実験をすすめることにした。

1) 下垂体前葉ホモジェネートの甲状腺 ¹³¹I 含量に対する影響 ; (Fig. 2)

甲状腺ヨード摂取能の時間的経過をみると、Fig. 2 に示す如く、対照群では時間と共に上昇した。これに対し、下垂体前葉ホモジェネート(以下 A. P. H.) を加えると、incubation 1 時間目では、対照群との間に全く差がないが、以後時間を経過するに従って、対照群にくらべ甲状腺 ¹³¹I 含量の上昇が少くなり、4 時間目には対照群ヨード摂取能 $57.8 \pm 1.7\%$ (mean \pm SE) に対

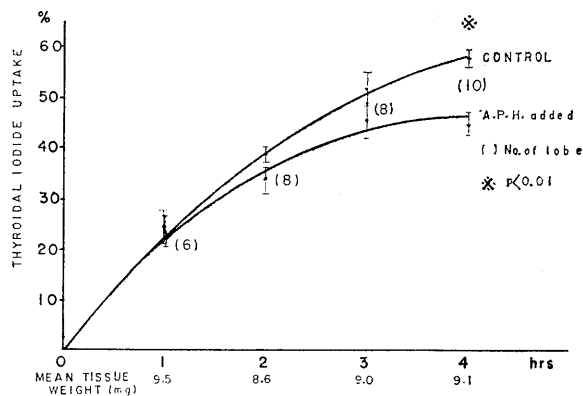


Fig. 2.

Time course of ¹³¹I uptake by thyroid lobe. Incubation was performed at 37°C under shaking in the air. Incubation medium was 2 ml of KRP buffer with 0.5 μ c of ¹³¹I⁻ and either A. P. H. or no A. P. H.

Table 2.

Effect of some anterior pituitary hormones on the ¹³¹I uptake by thyroid gland in vitro. Whole thyroid lobe was incubated in 2 ml of KRP buffer with 0.5 μ c of ¹³¹I⁻ and one of the anterior pituitary hormones. Means with SE are shown.

Materials added	No. of thyroid lobe	Control		Experimental		Uptake difference vs control	p vs control
		Tissue weight (mg)	Uptake (%)	Tissue weight (mg)	Uptake (%)		
A. P. H.	10	9.1 \pm 0.2	57.8 \pm 1.7	9.1 \pm 0.2	44.8 \pm 2.1	-12.7 \pm 1.5	p < 0.001
TSH (USPR)							
10 mU	9	6.9 \pm 0.2	38.8 \pm 3.1	6.9 \pm 0.2	41.0 \pm 2.9	+0.3 \pm 2.2	NS
100 mU	12	7.5 \pm 0.3	44.6 \pm 2.7	7.5 \pm 0.3	46.0 \pm 1.7	+1.3 \pm 2.3	NS
400 mU	4	9.5 \pm 0.5	55.1 \pm 4.5	9.5 \pm 0.5	54.7 \pm 3.3	-0.4 \pm 3.5	NS
TSH (Armour)							
400 mU	4	8.7 \pm 0.4	55.6 \pm 3.3	8.7 \pm 0.4	56.3 \pm 2.9	+0.4 \pm 4.1	NS
ACTH							
10 mU	4	6.4 \pm 0.4	42.8 \pm 6.8	6.4 \pm 0.4	44.1 \pm 5.0	+1.3 \pm 4.8	NS
100 mU	5	6.4 \pm 0.8	36.5 \pm 4.6	6.4 \pm 0.8	35.4 \pm 2.7	-0.9 \pm 4.3	NS
1000 mU	5	8.1 \pm 0.4	41.6 \pm 2.7	8.1 \pm 0.4	39.7 \pm 3.2	-2.1 \pm 5.2	NS
GH							
500 γ	8	10.0 \pm 0.2	61.4 \pm 3.7	10.0 \pm 0.2	57.0 \pm 2.5	-3.5 \pm 2.2	NS

し、 $44.8 \pm 1.2\%$ となり、明らかに低値を示した。この時間的経過の観察結果に基づいて、以下の諸実験の incubation は、とくにことわらない限り 4 時間行なった。

2) 下垂体前葉ホルモンの甲状腺 ^{131}I 含量に対する影響 ; (Table 2)

2, 3 の下垂体前葉ホルモン, 即ち TSH, ACTH, GH について, 甲状腺組織の ^{131}I 摂取に対する影響をみた。Table 2 に示す様に, これらいずれのホルモンも何ら影響をおよぼさないことを知った。とくに TSH に関しては U. S. P. Reference Standard, Armour 製品共に無効で Botkin⁸⁾, Posner⁹⁾ が示した結果は確認

できなかった。

3) 2, 3 の処理を施した下垂体前葉ホモジェネートの甲状腺 ^{131}I 含量に対する影響 ; (Table 3)

上の実験で, A. P. H による甲状腺組織 ^{131}I 含量の低下は, TSH, ACTH および GH によるものではないことがわかったが, TSH の影響を更に確かめるために, 甲状腺摘出 20 日後のラット前葉ホモジェネートについて実験を行なった。このホモジェネートには正常ラットのものにくらべてはるかに大量の TSH が含まれるものと推測せられる。しかしその成績は正常ラットの場合と全く同じであった (Table 3)。つ

Table 3

Effect of A. P. H. treated in several ways on the thyroidal ^{131}I content. Means with SE are shown.

*A. P. H. was shaken vigorously with petroleum ether for 2 min. The mixture was then centrifuged and the petroleum layer was discarded.

**A. P. H. was dialysed against KRP buffer for 20 hr. in a refrigerator. After dialysis, an aliquot of A. P. H. was added to incubation vessels.

***A. P. H. was left in a refrigerator for 20 hours.

****Total thyroidectomy was performed surgically, and 20 days later the anterior pituitary was used.

Materials added	No. of thyroid lobe	Control		Experimental		Uptake difference vs control	P vs control
		Tissue weight (mg)	Uptake (%)	Tissue weight (mg)	Uptake (%)		
A. P. H. boiled	9	9.4 ± 0.1	55.8 ± 2.9	9.4 ± 0.1	43.5 ± 3.5	-12.3 ± 1.4	$p < 0.001$
A. P. H. defatted with P. E.*	6	8.9 ± 0.4	54.4 ± 6.7	8.9 ± 0.4	36.1 ± 4.3	-18.3 ± 2.9	$p < 0.001$
A. P. H. dialyzed**	9	8.4 ± 0.4	55.0 ± 1.9	8.4 ± 0.4	52.5 ± 3.1	-2.5 ± 2.3	NS
A. P. H.***	9	8.7 ± 0.3	57.6 ± 2.1	8.7 ± 0.3	41.8 ± 3.2	-15.8 ± 2.5	$p < 0.001$
A. P. H. from thyroidectomized rat****	8	8.0 ± 0.7	41.2 ± 3.5	8.0 ± 0.7	28.8 ± 4.0	-12.5 ± 3.8	$p < 0.02$

Table 4.

Effect of intracellular fractions of anterior pituitary tissue on the ^{131}I uptake by thyroid gland in vitro. Means with SE are shown.

Subcellular fractions added	Protein content of added solution (μg)	No. of thyroid lobe	Control		Experimental		Uptake difference vs control	p vs control
			Tissue weight (mg)	Uptake (%)	Tissue weight (mg)	Uptake (%)		
Nuclear fraction	520	5	8.5 ± 0.2	58.0 ± 2.6	8.5 ± 0.2	50.5 ± 2.0	-7.5 ± 0.9	$p < 0.01$
Mitochondria (20,000 xg)	206	6	9.6 ± 0.5	50.9 ± 4.0	9.6 ± 0.5	47.6 ± 2.7	-3.3 ± 2.0	NS
Microsome (100,000 xg)	52	5	9.9 ± 0.4	51.4 ± 2.3	9.9 ± 0.4	45.8 ± 4.1	-5.6 ± 2.0	$p < 0.05$
Supernatant (100,000 xg)	248	6	10.6 ± 0.3	53.3 ± 3.1	10.6 ± 0.3	35.5 ± 4.2	-17.8 ± 2.8	$p < 0.01$

ぎに、前葉ホモジネート中の有効成分の性状を知る目的で、2, 3の操作を加えてその影響を試験した。Table 3 に示す様に、100°C, 5分間加熱した A. P. H. でも甲状腺 ¹³¹I 含量低下作用は消失しなかった。また石油エーテルで脱脂を行なっても、なおこの効果は認められた。これに対し、透析を行なった A. P. H. では、この効果が完全に消失した。

4) 甲状腺 ¹³¹I 含量低下作用成分の前葉細胞における局在;(Table 4)

つぎに、下垂体前葉の甲状腺 ¹³¹I 含量低下作用が、下垂体前葉細胞内のいかなる部分に存在するかをしらべた。その成績は Table 4 に示す様に主として可溶性分画 (100,000×g 上清) に存在することがわかった。また、microsome 分画にも若干効果が認められた。

5) 臓器特異性の有無;(Table 5)

Table 5 に示す如く、甲状腺 ¹³¹I 含量低下作

用をもつ臓器は、下垂体前葉に限られたものでなく、大脳皮質、灰白隆起の抽出物にも同様の作用のあることがわかった。これに対し、肝、腎皮質抽出物は無効であった。すなわち、有効物質は下垂体前葉に特異的に存在するものではないが、脳組織に比較的限局するものとみなされる。また、bovine albumin (800 μg) についてしらべたが、全く無効であった。この bovine albumin を incubate すると、A. P. H. を incubate した場合と同じ程度のアミノ酸が medium 中に遊離してくることがわかった。すなわち、incubation 後、5% TCA 液可溶層 0.3 ml について、folin phenol reagent による吸光度をみると、bovine albumin は 0.040, A. P. H. は 0.052 であった。

6) 1-methyl-2-mercaptoimidazole (M. M. I.) 添加の影響;(Table 6)

A. P. H. によって甲状腺 ¹³¹I 含量が低下する

Table 5.

Effect of several tissue homogenates on the ¹³¹I uptake by thyroid gland in vitro. Means with SE are shown.

Materials added	No. of thyroid lobe	Control		Experimental		Uptake difference vs control	P vs control
		Tissue weight (mg)	Uptake (%)	Tissue weight (mg)	Uptake (%)		
Bovine albumin (800 γ)	5	9.3±0.7	62.8±5.5	9.3±0.7	63.1±2.6	+0.3±3.9	NS
Liver homogenate	9	8.5±0.3	43.4±3.7	8.5±0.3	37.2±3.2	-6.2±3.6	NS
Kidney cortex homogenate	4	11.0±0.1	48.4±4.8	11.0±0.1	46.0±5.4	-2.4±1.5	NS
Tuber cinereum	8	7.8±0.4	44.0±2.3	7.8±0.4	36.5±1.7	-7.5±2.6	p<0.05
Cerebral cortex	9	9.2±0.1	40.4±3.1	9.2±0.1	31.3±2.3	-9.0±2.7	p<0.02

Table 6.

Effect of TSH and A. P. H. on in vitro uptake of radioiodide by thyroid gland in the presence of M. M. I. Means with SE are shown. Whole thyroid gland of rat was incubated in flasks containing 2 ml of KRP buffer with 20 μg M. M. I., 0.5 μc of ¹³¹I⁻, and either TSH or A. P. H.

Materials added	No. of thyroid lobe	Control		Experimental		Uptake difference vs control	P vs control
		Tissue weight (mg)	Uptake (%)	Tissue weight (mg)	Uptake (%)		
A. P. H.	12	8.1±0.3	14.6±1.7	8.1±0.3	11.2±1.4	-3.3±1.1	p<0.02
TSH	10 mU	8.0±0.3	9.7±1.2	8.0±0.3	7.4±0.8	-2.3±0.6	p<0.01
	100 mU	9.8±0.5	10.8±1.5	8.4±0.5	7.0±0.9	-3.8±1.6	p<0.05
	400 mU	8.9±0.3	18.2±2.9	9.1±0.3	11.1±1.6	-7.1±1.4	p<0.01
A. P. H. boiled	6	9.3±0.6	8.0±1.4	9.3±0.6	6.8±1.1	-1.2±1.0	NS

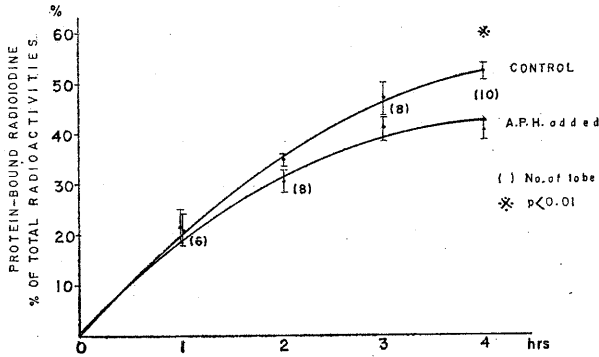


Fig. 3.

Time course of the formation of thyroidal protein-bound iodine. Tissues used here were the same as those shown in Fig. 2. Vertical lines through symbols represent \pm SE.

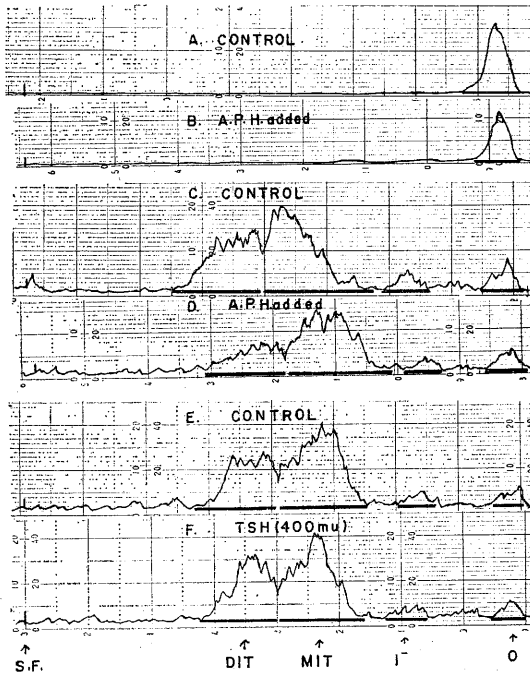


Fig. 4.

An example of radioactive scan of chromatographic strips of thyroid homogenate or hydrolysate.

A, B; Thyroid homogenate was applied to paper chromatographic strips.

C-F; Following digestion, an aliquot of each thyroid hydrolysate was used for chromatographic separation.

O; origin,

I⁻; iodide,

MIT; monoiodotyrosine,

DIT; diiodotyrosine,

S. F.; solvent front.

のは、甲状腺による $^{131}\text{I}^-$ のとり込みが抑制せられるためかも知れない。あるいは、A. P. H. 中に含まれる $^{127}\text{I}^-$ によって甲状腺にとり込まれた ^{131}I の比活性が低下したためかも知れない。もしそうであれば、M. M. I. を incubation medium に加えて $^{131}\text{I}^-$ の有機化を抑制した場合、A. P. H. の甲状腺 ^{131}I 含量低下作用が一層顕著になるのではないかと予想せられる。実験の結果は Table 6 に示すごとく、この場合、A. P. H. によって甲状腺 ^{131}I 含量が低下するが、その程度は強くない。しかもこの条件では、Halmi¹⁶⁾の報告にあると同様、TSH によって ^{131}I 含量に明らかな低下が認められた。一方 100°C 、5 分間加熱した A. P. H. には効果がなかった。すなわちこの実験条件での A. P. H. の効果は、それに含まれる TSH によるものと推測される。そして前項に示された A. P. H. の甲状腺 ^{131}I 含量低下作用が $^{131}\text{I}^-$ のとり込みの抑制、あるいは ^{131}I の比活性の低下による可能性が少いといわなければならない。

7) 甲状腺蛋白結合 ^{131}I に対する A. P. H. の影響

Fig. 3 は Fig. 2 の実験に用いた甲状腺葉について、その PB ^{131}I をしらべた結果である。この図に示す様に、PB ^{131}I の時間的経過は、Fig. 2 の場合と同様であった。また 4 時間 incubate した甲状腺のホモジェネートをクロマトグラフィーで分析すると、Fig. 4 (A, B) に示す様に、すべてが原点にとどまっている。従って A. P. H. による甲状腺 ^{131}I 含量の低下は PB ^{131}I の低下であることは明らかである。

8) 甲状腺 PB ^{131}I のクロマトグラフィーによる分析; (Table 7, Fig. 4)

つぎに、甲状腺 PB ^{131}I を trypsin

で加水分解して、甲状腺ヨード化合物の変化を
しらべた。Table 7 に示す様に、A. P. H. を加
えることにより、甲状腺 ^{131}I 含量は対照群の73
%に低下したが、この減少は monoiodotyrosine
(MIT) および diiodotyrosine (DIT) 等いわゆる
iodotyrosines の低下によることがわかった。こ
の場合 $^{131}\text{I}^-$ 分画には推計学的に有意な差はな
かった。一方 TSH (400 mU) では iodotyrosines
に全く変化が認められなかった。以上の結果か
ら、A. P. H. による甲状腺 ^{131}I 含量の低下は、
甲状腺 iodotyrosines の減少によるものであり、
Table 6 の結果を考え合わせると、ヨードポン
プには変化がなかったものと思われる。

9) Medium中の $^{131}\text{I}^-$ 化合物の分析;

(Table 8)

甲状腺 iodotyrosines が減少する原因として
は、 I^- と tyrosine の結合の障碍、iodotyrosines
の medium 中への放出、更に稀釈による見か
け上のもなど、いくつか考えられる。この
いずれかを決定するために、medium 中の ^{131}I
化合物の分析を行なった。Table 8 は、甲状腺
を $^{131}\text{I}^-$ と共に4時間incubateした時のmedium
中に残っている ^{131}I -化合物の中で、酸性ブタ
ノール抽出性の ^{131}I について分析したものであ
る。この表は、始めに incubation flask に加え
た $0.5 \mu\text{c } ^{131}\text{I}^-$ を100として、これに対する各
成分の量を%であらわしたものである。A.P.H.
を加えた群では、対照群にくらべ、n-BuOH抽

Table 7.

Chromatographic distribution of radioiodine in thyroid gland. Means with SE are shown. Following digestion, an aliquot of each thyroid homogenate was applied to paper chromatographic strips and subjected to descending chromatography in a butanol-acetic acid-water system.

	No. of thyroid lobe	No. of experiment	Average body weight (g)	Average tissue weight (mg)	%control uptake	Chromatographic distribution			
						Origin	I^-	MIT	DIT
Control	20	5	150	8.4	100	9.3±0.6	7.1±0.5	54.6±1.9	29.0±1.6
A. P. H.				8.4	73.2±3.3	6.8±0.3	6.3±0.4	43.1±3.8	17.0±3.3
						p<0.01	NS	p<0.05	p<0.01
Control	16	4	163	9.2	100	8.8±1.0	6.5±0.7	54.1±1.9	30.6±1.6
TSH				9.2	94.9±1.4	8.3±0.4	5.4±0.3	52.0±1.0	29.2±0.9
						NS	NS	NS	NS

Table 8.

Distribution of radioiodine in n-butanol extractable compounds of incubation medium. Means with SE are shown.

	No. of thyroid lobe	Average body weight (g)	Average tissue weight (mg)	Thyroidal iodide uptake (%)	Medium (% of total)			Chromatographic distribution of n-BuOH extract	
					% of total	n-BuOH extractable	n-BuOH nonextractable	MIT+DIT (%)	T_3+T_4 (%)
Control	8	183	8.5	55.7±2.9	44.3±2.9	14.0±0.9	30.3±2.3	11.5	88.5
A. P. H.			8.5	42.8±3.1	57.2±3.1	20.6±1.1	36.3±2.5	39.9	60.1
				p<0.01	p<0.01	p<0.01	NS		
Control	4	169	9.5	55.1±4.5	44.9±4.5	12.7±1.0	32.2±3.5	11.0	89.0
TSH (USPR) 400 mU			9.5	54.7±3.4	45.3±3.4	12.6±1.1	32.7±2.3	12.0	88.0
				NS	NS	NS	NS		
Control	4	156	8.6	55.6±3.3	43.4±3.3	13.4±0.6	30.0±2.8	9.0	91.0
TSH (Armour) 400 mU			8.6	56.3±2.9	43.7±2.9	13.3±1.0	30.4±2.0	12.0	88.0
				NS	NS	NS	NS		

出性 ^{131}I が明らかに増加しており、クロマトグラフィーによる分析で iodotyrosines が増加していることがわかった。Table 7 および 8 の成績を合わせて図示すると、Fig. 5 の如くなる。この図に示す様に、A. P. H. を加えた群の medium 中の n-BuOH 抽出性 ^{131}I の増加は、iodotyrosines の増加に一致しており、iodothyronines には全く変化がなかった。一方 TSH (400 mU) では、medium 中の成分に何ら変化がないことがわかった。Medium 中の iodotyrosines および iodothyronines は、いずれも甲状腺で合成されたものと考えられることから、この 2 種類の化合物と、甲状腺 ^{131}I 含量を加えた%は、甲状腺に一度とり込まれた ^{131}I であるとみなされる。この値は、対照群では $70.0 \pm 2.2\%$ 、A. P. H. を加えた群では $63.4 \pm 2.5\%$ (N=8) であって、この差は推計学的に有意ではない。

以上の結果から、A. P. H. による甲状腺 ^{131}I 含量の低下は、甲状腺 iodotyrosines の減少によるものであり、この減少は、iodotyrosines の medium への放出の結果であると解される。

考 察

以上の結果から、Posner⁹⁾ の報告した下垂体

前葉の甲状腺機能抑制作用は、実は見かけ上のもので、iodotyrosines の medium 中への放出によるものと考えられる。Botkin⁸⁾, Posner⁹⁾, Eskelson¹⁸⁾らは TSH 自体に甲状腺 ^{131}I 含量を低下させる作用があると報告しているが、我々はこの効果を追証できなかった。成熟した正常動物に TSH を外因性に与えた場合、投与後 3~4 時間迄の甲状腺 ^{131}I 含量に全く変化がないとする報告がいくつかある。動物をラットに限っても、Nataf¹⁴⁾, Shimoda¹⁹⁾は in vitro でこのことを示しており、また、Rosenfeld²⁰⁾は in vivo で同様の報告をしている。中でも Rosenfeld は、同時に $50\sim 250 \mu\text{g } ^{127}\text{I}^-$ を与えると TSH は uptake を亢進させると報告しており、Mack¹⁵⁾も in vitro で $10^{-6}\text{M } ^{127}\text{I}^-$ が存在すると TSH によって uptake が上昇すると言っている。我々は TSH による uptake の亢進を認めなかったが、この場合に実験に用いた medium 中の iodide 濃度は、tracer dose ($4\sim 8 \times 10^{-9}\text{M}$) のみで極めて低く、この様な低濃度では TSH による uptake の亢進が認められないことは、Rosenfeld らによっても報告されている。更に、加熱処理した下垂体前葉ホモジェネートでも甲状腺 ^{131}I 含量の低下をおこすこと、透析によってこの効果が消失すること (Table 3) から見ると、下垂体前葉の甲状腺 ^{131}I 含量低下作用は、TSH によるものでないことは明らかである。

A. P. H. を 1-methyl-2-mercaptoimidazole を含む medium 中で甲状腺に作用させた結果は、Table 6 に示した通りである。M. M. I. は甲状腺 I^- の有機化を阻害する薬剤として知られているが、Iino²¹⁾によると、medium 中の M. M. I. 濃度 $5 \mu\text{g/ml}$ で iodide の有機化は完全に抑えられるとしている。我々はこの報告に基づいて $10 \mu\text{g/ml}$ M. M. I. を使用した。TSH

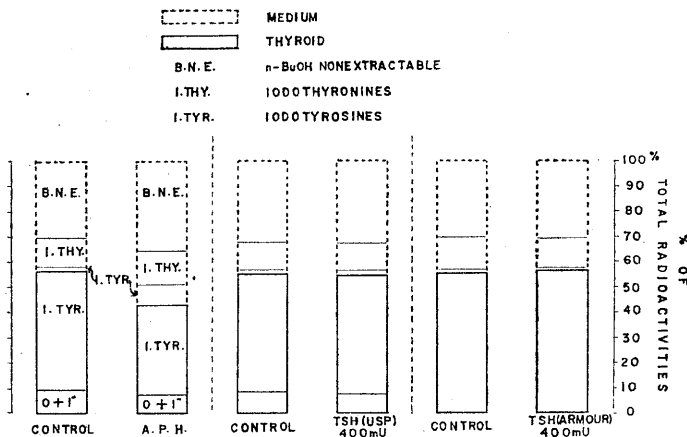


Fig. 5.

Per cent distribution of total radioiodine in the various iodinated compounds in incubation vessels. Each value was calculated from the figures shown in Tables 7 and 8.

が T/M を低下させることは Halmi ら¹⁶⁾ によって報告されており、我々もこの結果を確認した。また A. P. H. でも同様に甲状腺 ¹³¹I 含量は低下した。一方加熱処理した A. P. H. ではこの効果が消失したのであるから、この場合にみられた A. P. H. の甲状腺 ¹³¹I 含量低下作用は、A. P. H. に含まれる TSH によるものとみなされる。これに対し、M. M. I. を加えない medium 中では、加熱処理した A. P. H. でも、無処置のものと同程度に甲状腺 ¹³¹I 含量低下作用が認められ、また TSH は全く無効であった (Table 2, 3)。更に A. P. H. の効果は、incubation 初期では認められなかった (Fig. 2)。これらの結果を総合して考えると、A. P. H. による甲状腺 ¹³¹I 含量の低下は、ヨードポンプの低下によるものではなく、その他の機序に基づくものであると考えられる。

Eskelson¹⁸⁾が指摘した様に、甲状腺 ¹³¹I 含量は in vivo, in vitro を問わず、とり込みと放出のバランスを反映している。Table 7, Fig. 4 に示した様に、A. P. H. による甲状腺 ¹³¹I 含量の低下は、iodotyrosines の減少によることがわかった。甲状腺 iodotyrosines の減少は、iodide と tyrosine の結合の障碍、iodotyrosines の放出の亢進、更に tyrosine による稀釈のための見かけ上の変化などによると考えられる²³⁾。甲状腺は in vitro で tyrosine をとり込むことが報告されているから²⁴⁾、この tyrosine が甲状腺の中で ¹²⁷I⁻ と結合し、その稀釈のため ¹³¹I-iodotyrosines が低下する可能性も考えられる。しかし、bovine albumin を加えた場合に、A. P. H. と同じ程度のアミノ酸 (おそらくは tyrosine) が存在しているにもかかわらず、甲状腺 ¹³¹I 含量には何ら変化がなかったのであるから (Table 5)、tyrosine による稀釈が主要な原因であるとはみなしがたい。

Incubation medium 中の成分を分析した結果で、A. P. H. 群では medium 中の iodotyrosines が明らかに増加していることがわかった。Medium 中には、対照群、A. P. H., TSH を加えた群すべてにおいて iodotyrosines が認められ、

その%は各群で殆んど差がなかった (Table 8)。とくに TSH を加えた場合も何ら変化がなく、この結果は Natai¹⁴⁾, Rosenfeld²⁰⁾²²⁾の報告に一致している。また、対照群、TSH を加えた群のいずれにおいても iodotyrosines が若干認められたが、この%も TSH によって全く変らなかった。これらの結果から、A. P. H. は iodotyrosines の放出を促進するとみなされ、しかもこの効果は TSH の作用ではないと考えられる。更に Fig. 5 に示した様に、甲状腺 ¹³¹I 含量と medium 中の n-BuOH 抽出性 ¹³¹I を加えると、A. P. H. 群と対照群の間でその%値に差がなかったのであるから、A. P. H. による iodotyrosines 放出促進が甲状腺 iodotyrosines の減少の原因であることは明らかである。

甲状腺ヨード化合物が甲状腺外に放出されるためには、甲状腺蛋白との結合が切れる必要があるといわれる²²⁾。Thyroglobulin は甲状腺以外に存在する蛋白分解酵素によって加水分解されるが、その他に極端な pH の変化、高濃度の尿素によっても変性をうけることが知られている¹⁷⁾。下垂体前葉中に proteinase, peptidase が存在することは、Adams ら²⁵⁾によって報告されている。彼らによると、ヘモグロビンを基質とした場合、下垂体前葉組織の proteolytic activity は、pH=3.8 および 8.3 に optimum を有し、とくに pH=8.3 に至適 pH を有する活性は phosphate を加えることによって消失するという。我々の実験では incubation medium に phosphate が存在し、また A. P. H. の効果が加熱によっても消失せず、透析性であることなどからみると、有効因子が proteinase であるとは考えられない。一方甲状腺内にも proteinase が存在することが古くから知られている。Weiss²⁶⁾によるとウシの甲状腺内には、pH=4.0 に optimum を有する proteinase があり、アスコルビン酸、チスチンなどの還元剤がこの活性をたかめるという。また最近 Pastan ら²⁷⁾は、ラット甲状腺内に生理的 pH でも 50% 活性を有する thyroglobulin proteinase を見出し、この proteinase によって生じる水解産物は、free

odoamino acid であるとしている。この報告を考慮に入れると、我々の得た結果は、下垂体前葉中に Pastan らの thyroglobulin proteinase 活性をたかめる物質が存在するためかも知れない。この物質が何であるかは、今後の研究に待たなければならない。ただ、耐熱性であり、我々の用いた cellulose 膜 (孔径 24 Å) を通して拡散可能で、石油エーテルに溶解しないという点は確認された。

Botkin⁸⁾, Eskelson¹⁸⁾らが示した TSH による甲状腺 ¹³¹I 含量の低下は、いずれも Park Davis 社製, Scherring 社製の TSH を使用した結果であり、これらの製品は USP Reference Standard にくらべて精製度が低いとされているから、我々が今回示した物質が、これらの製品に混在しているため、実験結果に相異があったのかも知れない。

Posner⁹⁾ は thyroxine を1週間投与したラット甲状腺においても、A. P. H. による ¹³¹I 含量低下作用が認められたとしている。我々は甲状腺摘出後20日目のラット下垂体を、正常ラットの甲状腺に作用させて、やはり甲状腺 ¹³¹I 含量が正常の場合と同じ程度に減少することを認めた (Table 5)。従って甲状腺および下垂体機能の変化に伴って、この物質の活性が変動するかどうかは明らかでなく、またこの物質の生理的意義についても今後に残された課題である。

要 約

Posnerらが報告した下垂体前葉の甲状腺機能抑制作用について、追試を行ない次の結果を得た。

1) 下垂体前葉ホモジェネートを甲状腺と共に incubate すると、明らかに甲状腺 ¹³¹I 含量の低下を認めた。

2) この甲状腺 ¹³¹I 含量の低下は、甲状腺ヨード摂取能の低下によるものではなく、甲状腺 iodotyrosines の medium 中への放出の結果であった。

3) この下垂体前葉成分の作用は、主として前葉細胞内の可溶性分画に存在した。

4) この物質は、耐熱性、透析性であり、石油エーテルには溶解しないことがわかった。

5) この物質は下垂体前葉に限られたものではなく、大脳皮質、灰白隆起にも存在したが、肝、腎皮質には存在しなかった。

6) 甲状腺摘出ラットの下垂体前葉にも、正常の場合と同じ程度の甲状腺 ¹³¹I 含量低下作用が認められた。

終りに臨み、御指導御校閲を賜りました恩師伊藤真次教授に対し、深甚なる謝意を表します。

(本研究は文部省科学研究費によって行なわれた。伊藤真次)

文 献

- 1) Hart, K. T., D. Druet & R. E. Mack (1959) Quantitative in vitro response of thyroid tissue to thyrotropic hormone. *Endocrinology* **64**, 857
- 2) Bakke, J. L. & N. Lawrence (1956) The effect of thyroid stimulating hormone upon the iodide collecting mechanism of thyroid tissue slices. *Endocrinology* **58**, 531
- 3) Powell, R. C., M. A. Rahman & W. P. Deiss (1964) Studies on the stimulation of thyroidal inorganic ¹²⁷Iodide release in vitro by thyrotropin. *Endocrinology* **74**, 395
- 4) Lamberg, B. A., J. Matovinovic & J. B. Stanbury (1958) The in vitro formation of iodinated compounds by thyroid slices and homogenate preparations. *Acta Endocr.* **29**, 33
- 5) Kondo, Y. (1961) Iodine metabolism in pig thyroid slices and effect of thyrotropic hormone. *J. Biochem.* **50**, 135
- 6) 永田 格 (1960) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) に関する臨床的並びに実験的研究 *日本内分泌誌* **35**, 1267
- 7) Oppenheimer, J. H., J. R. Tata & R. W. Ranson (1956) Morphologic and functional studies of thyroid tissue cultures. *Exptl. Cell Res.* **11**, 368
- 8) Botkin, A. L., C. D. Eskelson, H. E. Firschein & H. Jensen (1954) In vitro studies of the intact thyroid gland. *J. Clin. Endocr. & Metab.* **14**, 1219
- 9) Posner, I. & E. Pimentel (1964) Evidence for a thyroid-inhibiting factor of adenohypophysial origin. *Amer. J. Physiol.* **206**, 1145
- 10) Poffenbarger, P. L., R. C. Powell & W. P. Deiss (1963) In vitro thyrotropin-induced proteolysis in the thyroid gland. *J. Clin. Invest.* **42**, 239
- 11) Lipscomb, H. S. & D. H. Nelson (1962) A sensitive biologic assay for ACTH. *Endocrinology*

- 71**, 13
- 12) Kamat, V. B., D. F. H. Wallach, J. F. Crigler & A. J. Ladman (1960) The intracellular localization of hormonal activity in transplantable thyrotropin secreting pituitary tumors in mice. *J. Biophys. Biochem.* **7**, 219
 - 13) DeGroot, L. D. & A. M. Davis (1961) The early phase of thyroid hormone formation: studies in tissue slices. *Endocrinology* **69**, 683
 - 14) Nataf, B. M. & I. L. Chaikoff (1964) Effect of injected thyrotropic hormone on the in vitro uptake and metabolism of ¹³¹I by thyroid gland of fetal and newborn rats. *Endocrinology* **75**, 547
 - 15) Mack, R. E. & R. Niccolini (1965) The response of whole and sliced rat thyroid lobes to TSH. Program of 47 th Meeting Endocrine Soc. America. Abstr. 175
 - 16) Halmi, N. S., D. K. Granner, D. J. Doughman, B. H. Peters & G. Müller (1960) Biphasic effect of TSH on thyroidal iodide collection in rats. *Endocrinology* **67**, 70
 - 17) Robbins, J. & J. E. Rall (1960) Proteins associated with thyroid hormones. *Physiol. Rev.* **40**, 415
 - 18) Eskelson, C. D., H. E. Firschein & H. Jensen (1955) Effect of thyrotropin administration on the in vitro uptake and conversion of ¹³¹I and release of organic-bound ¹³¹I by the isolated thyroid gland. *Endocrinology* **57**, 168
 - 19) Shimoda, S. & J. W. Kendall (1965) Stimulation of iodothyronine synthesis by acute administration of TSH. Program of 47 th Meeting Endocr. Soc. America. Abstr. 57
 - 20) Rosenfeld, P. S. & I. N. Rosenberg (1964) Early effects of thyrotropin upon thyroid uptake and release of iodine. Program of 46 th Meeting Endocrine Soc. America. Abstr. 233
 - 21) Iino, S. (1961) Comparison of the effect of various goitrogens on the biosynthesis of thyroid hormones in vitro. *Acta Endocr.* **36**, 212
 - 22) Rosenberg, I. N. & C. H. Bastomsky (1965) The thyroid. *Ann. Rev. Physiol.* **27**, 71
 - 23) DeGroot, L. J. (1965) Current views on formation of thyroid hormones. *New England J. Medicine* **272**, 243
 - 24) Raghupathy, E., W. Tong & I. L. Chaikoff (1963) Amino acid C¹⁴ Incorporation into protein by thyroid gland slices: effects of thyrotropic hormone injections and of hypophysectomy. *Endocrinology* **72**, 620
 - 25) Adams, E. & E. L. Smith (1951) Proteolytic activity of pituitary extracts. *J. Biol. Chem.* **191**, 651
 - 26) Weiss, B. (1953) Peptidase and proteinase activity of beef thyroid tissue. *J. Biol. Chem.* **205**, 193
 - 27) Pastan, I. & S. Almquist (1965) Hydrolysis of thyroglobulin at physiological pH catalyzed by rat thyroid particles. Program of 47 th Meeting Endocrine Soc. America. Abstr. 64

蛋白溶解酵素 (Pronase-P) の腸管吸収に関する

研究 612. 015. 1 : 612. 33 : 612. 36.

家兎摘出翻転腸管における Pronase-P の移行

梶 江 勇・杉 野 律 朗・宮 地 晴 子・新 田 初 雄*

Studies on absorption of proteolytic enzymes (Pronase-P) in the intestine
On transference of Pronase-P in everted sacs of intestine of the rabbit

Isamu Sugie, Ritsuro Sugino, Seiko Miyachi and Hatsuo Nitta
(First Department of Physiology, Nagoya City University Medical School)

Recently, many drugs containing proteolytic enzyme have been employed orally in the clinical fields revealing dramatic antiinflammatory effect. However, proteolytic enzymes have high molecular protein themselves. The problem is whether or not the drugs are absorbed in the intestine. Therefore, we examined the everted sacs of intestine of the rabbit as to the possibility of absorption of proteolytic enzyme, and moreover mechanism of the absorption was traced by ouabain and cyanate. To measure proteolytic activity, the fibrin plate method by Astrup was used. When proteolytic enzymes were administered, the proteolytic activity other than fibrinolytic activity originated in the sacs itself should be measured, because proteolytic (fibrinolytic) activity was found not only in body fluids such as blood, saliva, urine etc., but also in most organs and tissues.

The results obtained are as follows :

1) Proteolytic activity of Pronase-P was measured on a heated fibrin plate added to epsilon amino caproic acid. Linear relation was revealed between proteolytic activity and lysis area on the plate. Lysis occurred by γ -unit of Pronase-P, and therefore the fibrin plate method might be most adequate for calibration of Pronase-P.

2) Transference of proteolytic activity from mucosal site to serosal site was paralleled to the concentration of Pronase-P.

3) Pronase-P was transferred markedly than other proteolytic enzymes (trypsin or α -chymotrypsin) and transference of the latter was enhanced by pre-incubation of Pronase-P.

4) Transference of Pronase-P in the intestine treated with ouabain which disturbs active transport of inorganic ions showed no effect, while it was interfered by potassium cyanate which disturbs tissue respiration.

[J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 18-26]

酵素化学の著しい進歩に伴ない、近年臨床上蛋白溶解酵素に抗炎症作用、抗浮腫作用のあることが確認され、然かもその効果の顕著なることに注目されて、数多くの蛋白溶解酵素製剤が市販されている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

これらの製剤は既に耳鼻科、整形外科を初めとして広く治療に用いられており、慢性副鼻腔炎では40~70%の著効⁵⁾、外傷後の強度な浮腫の軽減⁶⁾、呼吸器疾患における呼吸機能の改善⁷⁾の報告がみられる。

このように蛋白溶解酵素製剤の治療効果は認

められているが、その作用機序についての基礎的研究は少い。即ち経口投与によるこれら製剤の腸管吸収の有無、投与酵素と生体内蛋白溶解酵素との関係或は投与酵素の体内作用機序等未だ充分に解明されていない。従来の生理学的概念からすれば、蛋白質は腸管内でアミノ酸にまで分解され、これが吸収されて後再び体蛋白に合成されるものと考えられている。従ってこの概念からはそれ自身高分子蛋白である蛋白溶解酵素が経口投与により腸管内でそのままの形で吸収されるということは理解し難い。それ故臨床上的治療効果については投与製剤が生体内酵素系に影響をおよぼし、その結果効力を発揮するのであろうとか、或はこの製剤が腸管内で分

* 名古屋市立大学医学部第1生理学教室
(昭和40年11月15日受付)

解されて活性部位のみが低分子蛋白として吸収され、それが効果を示すのではなからうかと推測されている程度である。他方蛋白質自身が腸管内で吸収されるという報告もみられる。即ち Anderson & Schloss⁸⁾ は幼児においてミルクや卵蛋白が吸収される事を報告しており、その後この事は沈降反応、補体結合反応等の免疫学的方法によって実証されている⁹⁾¹⁰⁾。又 Grusky, et al.¹¹⁾ は小児の下痢症で蛋白質の腸管吸収を証明している。これらの報告は蛋白質自身即ち蛋白溶解酵素が吸収される可能性を示しているものである。市販の蛋白溶解酵素のうち trypsin, α -chymotrypsin、および bromelain 等については若干の腸管吸収実験が試みられ、これらの酵素に放射性色素または蛍光標識を施し吸収実験を行なっている。Martin, et al.¹²⁾ は I^{131} でラベルした trypsin を rat に、Miller, et al.¹³⁾ は人について夫々調査し何れも放射性物質の血中移行を確認しており、 α -chymotrypsin についても亦同様な報告がある¹⁴⁾。また Smyth, et al.¹⁵⁾ は bromelain について放射性標識法による血中移行物が bromelain そのものであることを電気泳動法で証明している。然し蛋白溶解酵素標識物質の血中移行が認められているにも拘らず、経口投与後における血中蛋白溶解酵素の活性上昇については、実験成績が区々で必ずしも意見の一致をみない。この論議の一要素として投与酵素と体内蛋白酵素との関連が明確にされていないことが挙げられ、Innerfield, et al.¹⁶⁾ は凝血系因子の検索から投与蛋白溶解酵素は plasmin 系を介してその作用を発揮することを主張していることから、plasmin との判別測定を行なうことが必要と考えられる。

このように蛋白溶解酵素の腸管内吸収について実験する場合には特に蛋白溶解能の調査判定が必要で、それには、(1) 蛋白溶解能の吸収の有無、(2) 吸収された蛋白溶解能が投与酵素によるものか、または生体内蛋白溶解酵素特に plasmin の作用によるものかの判別検討、更に(3) 吸収された投与酵素の血中における存在様式等について十分に吟味しなければならないこ

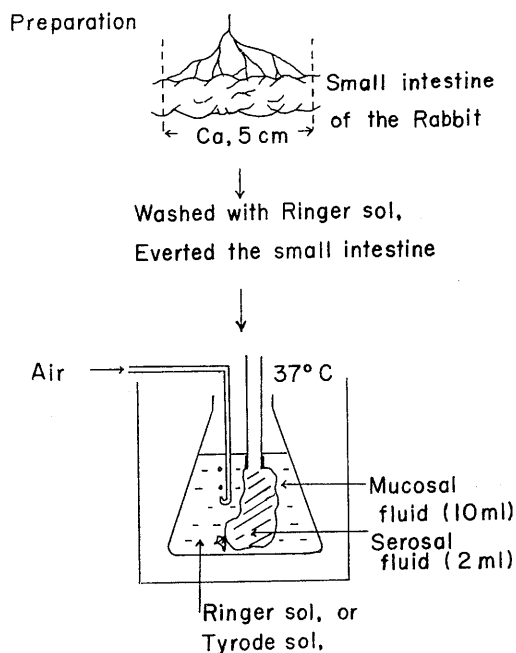


Fig. 1. Preparation and experimental set up.

とは言うまでもない。然るにこれらのことについてはこれ迄あまり明白にされていないので、著者等は家兎の摘出小腸を用い、先ず上記(1)、(2)の問題を解明するために、投与蛋白溶解酵素として Pronase-P を用いて実験を行なった。

著者等が特に Pronase-P を用いた理由は既報の如く¹⁷⁾ Pronase-P は *Streptomyces griseus* 菌より産生される物質で、その蛋白溶解能は他の蛋白溶解酵素に比べ極めて強力且つ広範な基質特異性を有する酵素であり、然かも生体内 plasminogen を活性化することなく、また抗 plasmin 剤である epsilon amino caproic acid (ϵ -ACA) によってなら影響されないことも明らかにされているからである。従って本実験では fibrin plate method¹⁸⁾¹⁹⁾ により plasmin 系物質の測定と ϵ -ACA を加えた fibrin heated plate を用いて plasmin 系を除去した Pronase-P の線溶能を測定した。尚これらの実験に当っては実験方法に述べる如く、家兎摘出翻転腸管における plasmin および Pronase-P の mucosal

site より serosal site への移行の有無を検索すると共に、Pronase-P の腸管移行に際し active transport を阻害する ouabain および組織呼吸を抑制する KCN の影響をも調査検討した。

実験方法

体重 3 kg 前後の健常家兎を撲殺し直ちに開腹して小腸を摘出する。この摘出小腸を長さ約 5 cm に切り内容物を Ringer 液でよく洗滌する。次いで Fig. 1 に示す如く腸管を翻転してその一端を二重結紮し、他端を内径 5~7 mm のポリエチレン管に連結する。このように処置した腸管を三角コルペン (内容 25 ml) 内に封入する。尚コルペンには送気用のポリエチレン管が装置してある。摘出腸管は翻転されているから外液に接する側が mucosal site で、内液に接する側が serosal site に相当する。腸管栄養液は温血用 Ringer 液または Tyrode 液を用い、外液の容量は約 10 ml, 内液のそれは約 2

ml として 37°C の恒温槽内で実験を行なった²⁰⁾²¹⁾。

使用した蛋白溶解酵素は Pronase-P (科研化学) が主で、他に trypsin (持田製薬) および α -chymotrypsin (持田製薬) も用いた。

蛋白溶解能の測定は fibrin plate method²²⁾ によって行なった。

Fibrinogen は bovine fibrinogen (Armour Co.) を、緩衝液は 1/15 M・Phosphate buffer に 1% NaCl を加えた溶液 (pH 7.4) を用いた。Thrombin (持田製薬) は 50 U/ml の割に生食液に溶解した。

Standard fibrin plate は 0.1% の濃度のものを用い、heated fibrin plate は 0.2% standard fibrin plate を 85°C, 30分加熱して作成した。Pronase-P の検出には 0.2% fibrin 溶液 8 ml に 40 mg の ϵ -ACA を加えて平板作成後、85°C, 30分加熱したものを用いた。

溶解能の測定は検体 0.02 ml を夫々各平板 (standard plate, heated plate および ϵ -ACA 加 heated plate) 上に静置し、37°C, 18時間 incubate した後、平板の溶解面積を短径×長径 (mm²) で表わし判定した。

実験成績

[] Pronase-P の fibrin plate method による測定

Pronase-P の 1 mg/ml Ringer 溶液を 1/2¹⁰ まで順次倍数稀釈し、各濃度の蛋白溶解能を 0.1% standard fibrin plate, 0.2% heated fibrin plate および ϵ -ACA 加 0.2% heated fibrin plate で判定し、Pronase-P 濃度と平板溶解面積 (溶解能) を両対数グラフにして Fig. 2 に示した。図示した如く Pronase-P 濃度と線溶解能との間には正の相関々係が認められた。このことから Pronase-P の蛋白溶解能の測定基質として fibrin を使用することは妥当であり且つその溶解面積から Pronase-P の濃度を判定しうることが確認できた。また heated plate および ϵ -ACA 加 heated plate 上の溶解面積には殆んど差異は認められなかった。このこと

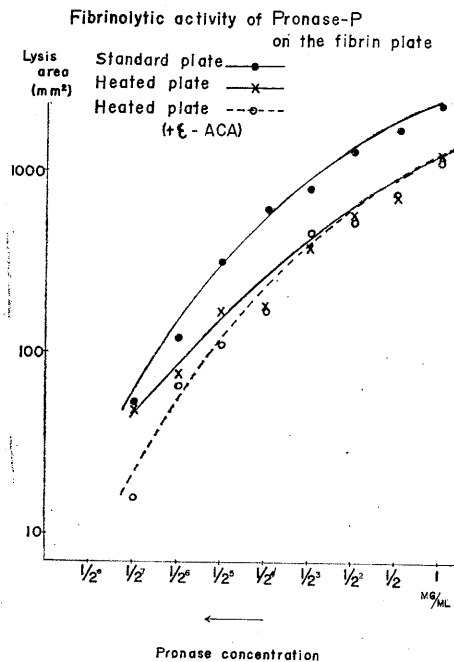


Fig. 2.

Fibrinolytic activity of Pronase-P on the fibrin standard heated plate and heated plate added to ϵ -ACA.

から Pronase-P の線溶能は ϵ -ACA の影響を受けないことが判明した。即ちこの方法によれば生体内に広く存在する plasmin 系物質 (plasmin, activator 等) の影響を除去した Pronase-P のみの濃度を測定することができる。更に ϵ -ACA 加 heated plate に対する Pronase-P の感受性は平板上の検体量が 0.02 ml であることおよび $1 \text{ mg/ml} \times 1/2^7$ の低濃度でも線溶能を示すことから μg 単位以下の微量についても測定しうることが確かめられた。上記の結果から Pronase-P の測定には ϵ -ACA 加 heated fibrin plate を用いることは適切であるとの確証が得られた。

〔Ⅱ〕 Pronase-P の摘出翻腸管における移行
 実験方法に述べた如く摘出腸管の外液 (mucosal fluid) に夫々 0.5 mg/ml, 0.25 mg/ml および 0.1 mg/ml の濃度に Pronase-P を加えて 37°C で incubate し、4 時間に亘り 30 分毎に mucosal および serosal fluid を 1 回約 0.1 ml 宛

採取して、各検体の線溶能を ϵ -ACA 加 heated fibrin plate で測定した。

Fig. 3 は 0.5 mg/ml の Pronase-P について行なった実験成績を示したものであるが、serosal fluid の線溶能即ち Pronase-P の線溶能は 1 時間後より出現し且つ経時的に増加することが明らかに認められた。然し 4 時間後においても serosal fluid の線溶能が mucosal fluid の線溶能を越えることはなかった。

Fig. 4 は 0.25 mg/ml の Pronase-P について行なった成績で、0.5 mg/ml の Pronase-P と略々同様に serosal fluid の線溶能は 1 時間後より 4 時間に亘り、経時的に増加した。

Fig. 5 は 0.1 mg/ml の Pronase-P についての実験成績で、serosal fluid の線溶能の出現は少々おそく 1 時間半後よりみられたが、その後は経時的に増加した。

以上の実験成績から Pronase-P の mucosal site より serosal site への移行並びにこの移行

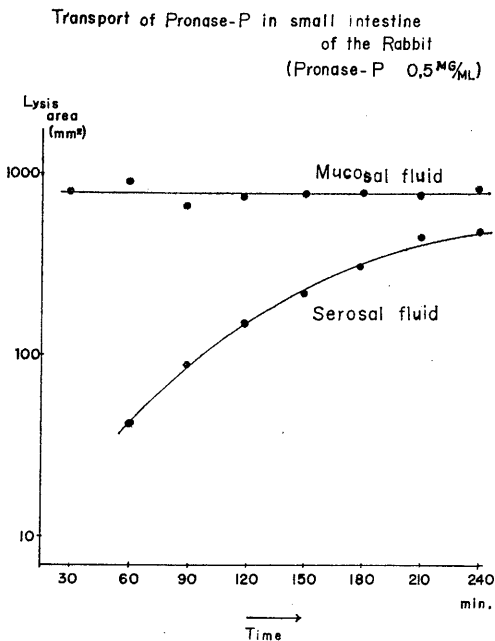


Fig. 3.

Transport of Pronase-P which added to mucosal fluid in concentration of 0.5 mg/ml Pronase-P was measured on the heated fibrin plate added to ϵ -ACA.

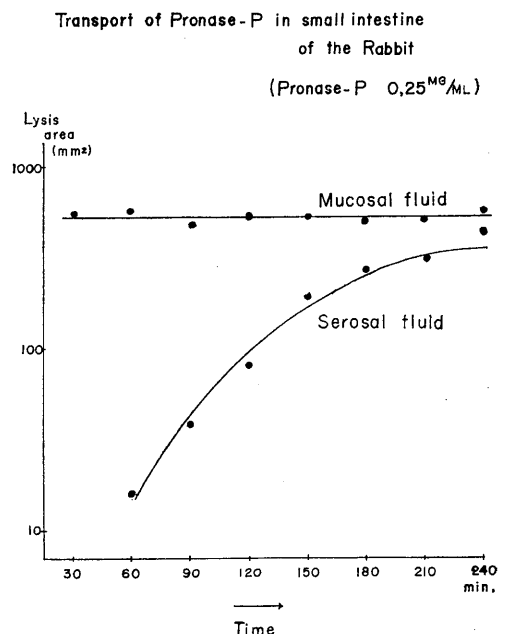


Fig. 4.

Transport of Pronase-P which added to mucosal fluid in concentration of 0.25 mg/ml Pronase-P was measured on the heated fibrin plate added to ϵ -ACA.

が Pronase-P の濃度および作用時間に平行することが明らかに認められた。

〔Ⅲ〕 Trypsin および α -chymotrypsin の腸管移行の有無並びにそれに対する Pronase-P の影響

400 U/ml, 1000 U/ml, 2000 U/ml 濃度の trypsin 並びに 250 U/ml, 500 U/ml, 1000 U/

ml 濃度の α -chymotrypsin の夫々について摘出腸管における移行の有無を調査した。その成績は Table 1 に示す如く2時間半の観察では 1000 U/ml α -chymotrypsin の1例に僅かに ϵ -ACA 加 heated plate 上に線溶能がみられたのみで、残り全例では trypsin および α -chymotrypsin の線溶能即ち移行は全く認められ

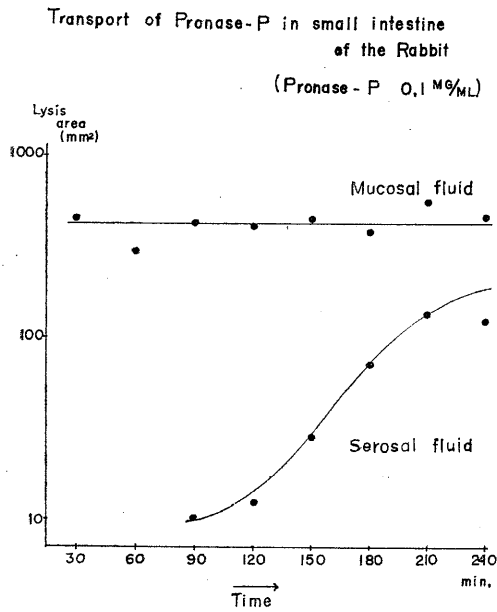


Fig. 5.

Transport of Pronase-P which added to mucosal fluid in concentration of 0.1 mg/ml Pronase-P was measured on the heated fibrin plate added to ϵ -ACA.

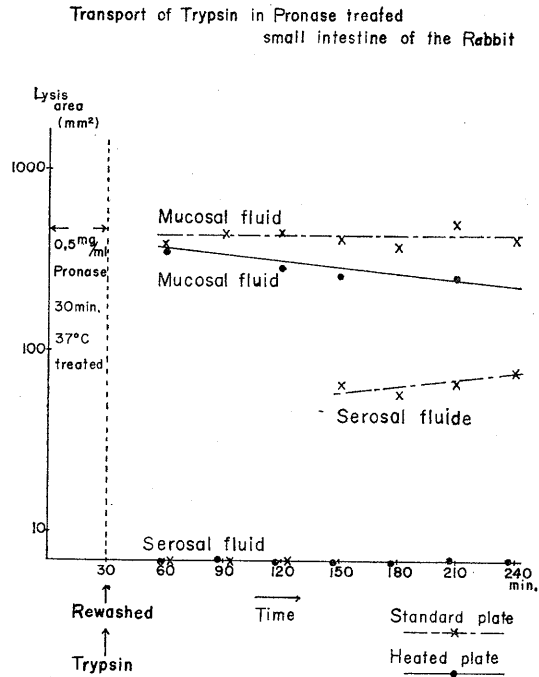


Fig. 6.

Transport of Trypsin which added to mucosal fluid in concentration of 500 U/ml Trypsin was measured on the standard and ϵ -ACA fibrin plate in Pronase-P treated preparation.

Table 1. Transport of protease in small intestine of the Rabbit

(fibrinolytic activity on heated plate added to ϵ -ACA)

Protease Unit	Trypsin						α -Chymotrypsin					
	400 U/ml		1000 U/ml		2000 U/ml		250 U/ml		500 U/ml		1000 U/ml	
incubation time (min)	serosal fluid	mucosal fluid	serosal fluid	mucosal fluid	serosal fluid	mucosal fluid	serosal fluid	mucosal fluid	serosal fluid	mucosal fluid	serosal fluid	mucosal fluid
30	—	234	—	180	—	304	—	483	—	450	—	726
60	—	336	—	132	—	266	—	289	—	550	—	792
90	—	260	—	169	—	256	—	684	—	342	—	576
120	—	234	—	81	±	255	—	360	—	168	—	357
150	—	196	—	70	—	100	—	594	—	208	25	—

なかった。

このように蛋白溶解酵素の中でも Pronase-P の移行のみが特に顕著であり, trypsin および α -chymotrypsin では殆んど移行が認められなかったことは, Pronase-P が腸管移行に対し特異性を有することを示唆するものと推測される。

更に trypsin または α -chymotrypsin の腸管移行に対する Pronase-P の影響の有無を検討す

るために次の実験を行なった。即ち 0.5 mg/ml Pronase-P 溶液で 30 分間処理した摘出腸管に 500 U/ml trypsin 溶液を加え, standard plate および ϵ -ACA 加 heated plate を用いて trypsin の線溶能(即ち移行)を測定した。その成績は Fig. 6 に示す如く, serosal fluid の standard plate 上の線溶能は 2 時間後より認められたが, ϵ -ACA 加 heated plate 上では 3 時間半

Transport of Trypsin in Pronase treated small intestine of the Rabbit

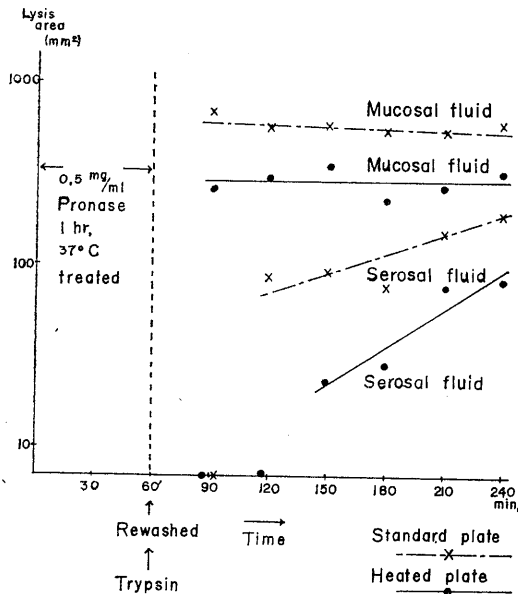


Fig. 7.

Transport of trypsin which added to mucosal fluid in concentration of 500 U/ml trypsin was measured on the standard and ϵ -ACA fibrin plate in Pronase-P treated preparation.

Effect of Ouabain on transport of Pronase in small intestine of the Rabbit

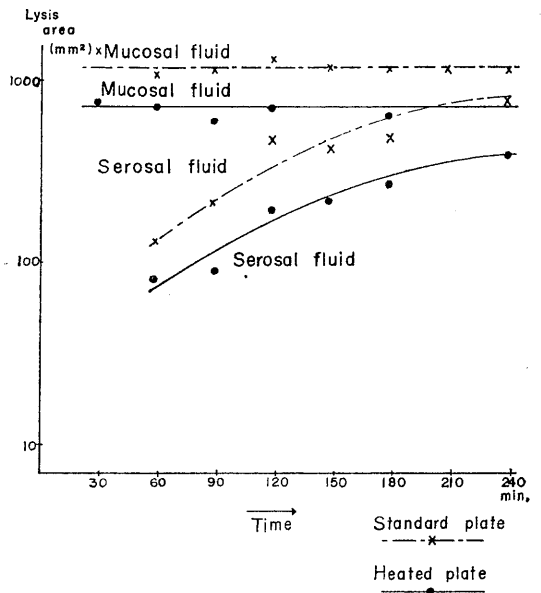


Fig. 8.

Effect of ouabain on the transport of Pronase-P in the everted sacs of small intestine of the rabbit.

Table 2. Effect of KCN on transport of protease in small intestine of the Rabbit

Protease	Protease concent	KCN treated period (min)	KCN concent. (%)	(fibrinolytic activity after 1 hr incubation)			
				standard plate		heated plate	
				mucosa	serosa	mucosa	serosa
α -Chymotrypsin	250 U/ml	5	10	770	—	375	±
Trypsin	0.25 mg/ml	5	10	598	±	395	—
Pronase	0.5 mg/ml	10	10	1332	±	725	±
Pronase	0.25 mg/ml	10	5	1406	±	864	±
Pronase	0.25 mg/ml	10	5	1360	±	1000	—
Pronase	0.25 mg/ml	30	1	1680	143	800	—
Pronase	0.25 mg/ml	30	0.5	1368	±	930	—

を経過しても全く認められなかった。然し 0.5 mg/ml Pronase-P 溶液で 1 時間処理した摘出腸管では, trypsin (500 U/ml) の移行は Fig. 7 に示す如く, standard plate 上で 1 時間後より, ϵ -ACA 加 heated plate 上では 1 時間半後より認められた。

上述の成績から trypsin または α -chymotrypsin の摘出腸管における移行に対し, Pronase-P がどのような影響をおよぼすものかについては更に精細な検索を必要とすることは云うまでもないが, standard fibrin plate 上で活性を示す物質の働きが認められたことから, 少なくとも腸管移行に関し plasmin 系の関与を否定することはできないと思う。

[IV] Pronase-P の摘出腸管におよぼす薬物の影響

Pronase-P が摘出腸管を移行する際の機序を更に検討するために薬物処理による摘出腸管について実験を行なった。

a) Ouabain の影響²³⁾

無機イオンの腸管吸収に対し active transport を抑制するといわれている ouabain の 0.75 mg/ml Ringer 溶液で摘出腸管を 10 分間処理し, 0.5 mg/ml Pronase-P の腸管移行を検索した。Fig. 8 はその成績で standard plate および ϵ -ACA 加 heated plate の線溶能 (移行) に共に 1 時間後から認められ且つ線溶能は経時的に増加したが, ouabain で処理しなかった対照例 (Fig. 2) に比べ特に有意な差異は認められなかった。このことは ouabain が Pronase-P の腸管移行に対しなんらの影響もおよぼさなかったことを意味する。

b) KCN の影響

0.5%, 1%, 5%, 10% の KCN Ringer 溶液で 10~30 分間処理した摘出腸管について, 0.5 mg/ml および 0.25 mg/ml の Pronase-P の腸管移行の有無を調査した。その結果は Table 2 にみられる如く, 1% KCN Ringer 溶液 30 分間処理で 0.25 mg/ml Pronase-P の 1 例に腸管移行が認められたのみで (standard plate), 残り全例は何れも standard plate 上において

も heated plate 上においても serosal fluid の線溶能即ち腸管移行は認められなかった。

更に trypsin および α -chymotrypsin についても同様の実験を行なったが, 両平板上とも serosal fluid の線溶能は認められなかった。

また Pronase-P と KCN 自身との関係を検討するために, in vitro で ϵ -ACA 加 heated plate を用いて線溶能を測定したが, KCN 自身が Pronase-P の活性を低下させる成績は全然得られなかった。然し上述 b) の実験から明らか如く, in vitro では KCN による腸管細胞の呼吸機能の抑制または停止が大きな役割を演じており, 従って Pronase-P の腸管移行は腸管細胞の活動性と密接な関連のあることが充分窺える。

考 按

従来蛋白体の腸管内吸収はこれがアミノ酸にまで分解されて吸収され, 後再び体蛋白に合成されるのが通説とされているが, 蛋白体自身が腸管内で吸収されるという報告もみられる。また一般的とは云えないが乳幼児におけるミルクや卵蛋白の吸収或は成人のアレルギー症における異種蛋白の腸内吸収も実証されている。このように蛋白体の腸内吸収機序は複雑でその解明も亦不充分である。

一方臨床領域においてはそれ自身高分子蛋白である蛋白溶解酵素の経口投与により, 抗炎症, 抗浮腫作用等極めて顕著な治療効果が認められている事実からも蛋白体自身の腸内吸収を否定することはできない。従来 2, 3 の蛋白溶解酵素についての腸内吸収実験の報告があり, 何れも酵素に放射性または蛍光物質等を標識し, 標識物質の血中内移行を確認しているが, 経口投与後の血中蛋白溶解酵素の活性上昇 (溶解能) についての成績は区々で, その見解も一致していない。この点を解明するには投与酵素と体内蛋白酵素の関係を明確にすることが必要であり, そのためには蛋白溶解能の精細な検索と充分な検討をしなければならない。最近村地²⁴⁾は測定方法について吟味しているが, しかし

血中蛋白溶解能の検索に当っては特に生体内に広範に存在する plasmin²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾との判別測定をしなければ、厳密に投与酵素の蛋白溶解能を測定したものは云い難い。著者等はこの判別測定のため fibrin plate method を用い投与蛋白分解酵素として Pronase-P を選んだ。それはこの酵素が plasmin 系物質を活性化することなく且 ϵ -ACA (抗 plasmin 剤) に影響されないからである。

本実験では上記諸点に充分考慮を払い、(1)経口投与された蛋白溶解酵素が腸内吸収されるものか否か、(2)検出された蛋白溶解能が投与酵素によるものか或は生体内に存在する蛋白分解酵素特に plasmin の作用によるものかの判別、(3)蛋白溶解能の測定の検討に重点をおいて調査を行なった。

本実験の結果から Pronase-P の検出には ϵ -ACA 加 heated plate を用うれば、 γ 単位以下の微量まで測定可能であり且つその濃度と線溶能との間に平行関係が認められた。従ってこの方法は極めて適切な測定法であるとの確証が得られた (実験 I)。

この方法を用いて家兔摘出翻転腸管における Pronase-P の移行の有無を検索した結果は実験 [II] に述べた如く、mucosal site より serosal site への移行がみられるとともにこの移行は Pronase-P の濃度および作用時間に正の相関々係を有することが確認された。然し serosal site の線溶能が mucosal site のそれを越すことはなかったので active transport についての解明はできなかった。

投与蛋白溶解酵素の腸管移行については吸収機転によるものか或は拡散現象によるものかの問題があるが、これに関しては実験 [II] および [III] の結果から、高分子の投与酵素がこれ程短時間に腸管壁を通して拡散することは考えられない。また蛋白溶解酵素なるが故に腸管壁を侵襲して拡散を容易にするのではないかと考えられるが、実験 [III] において Pronase-P はともかく trypsin や α -chymotrypsin の腸管移行が殆んどみられないことから否定できる。こ

のように Pronase-P は腸管移行に対し特異的性質を有することが推察され、更にこのことは Pronase-P の腸管処理によって移行不能であった trypsin や α -chymotrypsin の移行を容易にすることからも充分窺知される。更に興味あることはこの実験 [III] で Pronase-P 処理による投与酵素の腸管移行に plasmin 系物質 (activator を含む) が密接な関係を有するのではなからうかと推察されたことである。然しこの Pronase-P の特異性が広範な基質特異性によるものか或は Pronase-P に含有される特殊物質によるものかについては今後の研究に俟たねばならない。

実験 [IV] は Pronase-P の腸管移行の機序を検討するために行なったもので、無機イオンの active transport を抑制するといわれる ouabain で処理した腸管では Pronase-P の移行になんらの影響はみられなかったが、組織呼吸を阻害する KCN の処理では Pronase-P の移行は全く認められなかった。これらの結果から Pronase-P の腸管移行は ouabain によって影響を受ける active transport の機構には関与しないが、KCN による組織呼吸—細胞機能には密接な関連の存することが明らかとなり、Pronase-P の腸管移行は単なる物理的現象ではなくまた蛋白溶解能によるものでもなく、腸管の機能 (吸収機能) に密接に関与しているものと推察される。

摘 要

1) Pronase-P は ϵ -ACA 加 heated fibrin plate により γ 単位以下の微量まで検出することができ且つその濃度と線溶能とは正の相関々係を示した。このことから Pronase-P の測定には fibrin plate method によるのが適切妥当であること、並びに Pronase-P は ϵ -ACA の影響をうけないことから plasmin との判別測定ができることを確認した。

2) Pronase-P は家兔摘出翻転小腸の mucosal site より serosal site への移行を示し、且つこの移行は Pronase-P の濃度および作用時間に平行した。

3) Trypsin および α -chymotrypsin は Pronase-P と同様な実験条件下でも腸管移行は殆んど認められなかったが、Pronase-P 処理により trypsin の移行は容易となった。

4) Pronase-P の腸管移行は ouabain 処理によっては影響されないが、KCN 処理によって強く影響され移行は全く認められなくなった。即ち無機イオンの active transport の機構には関与しないが、腸管細胞の機能と密接な関連のあることが推察された。

文 献

- 1) National Formulary, 20 th ed. (1961) American Pharmaceutical Association. Washington D. C.
- 2) 最近の新薬 14~15集(1963~1964)薬事日報社 東京
- 3) 伊藤文雄・高橋洋一(1965)代謝 **2**, 221-226
- 4) Innerfield, L., et al. (1953) Enzyme in clinical medicine. MacGraw-Hill Book Co. N. Y.
- 5) Empynase 文献集・耳鼻咽喉科編(1965)科研化学 東京
- 6) Niwa, S., R. Sugino and H. Nitta (1964) Experimental studies on antiinflammatory effect of Pronase-P. Nagoya Med. J. **10**, 147-155
- 7) Empynase 文献集・外科編(1965)科研化学 東京
- 8) Anderson, A. F. and O. M. Schloss (1923) Allergy to cow's milk in infants with nutritional disorders. Amer. J. Dis. Child. **26**, 451-474
- 9) Dubois, R. O., O. M. Schloss and A. F. Anderson (1925) The development of cutaneous hypersensitivity following intestinal absorption of antigenic proteins. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **23**, 176-179
- 10) Anderson, A. F., O. M. Schloss and C. Myers (1925) The intestinal absorption of antigenic proteins by normal infants. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. **23**, 180-192
- 11) Grusky, F. L. and R. E. Cook (1955) The gastrointestinal absorption of unaltered protein in normal infants and in infants recovering from diarrhea. Pediatrics. **16**, 763-769
- 12) Martin, G. J., R. L. Bogner and A. Edelman (1957) Further in vivo observations with radioactive trypsin. Am. J. Pharmacy. **129**, 386-392
- 13) Miller, J. M., R. F. Williard and A. A. Polachek (1960) An investigation of trypsin I¹³¹ in patients. Exp. Med. Surg. **18**, 352-370
- 14) Avakian, S. (1961) Chymotrypsin and trypsin. New England Med. J. **264**, 764-765
- 15) Smyth, R. D., R. M. Brennan and G. J. Martin (1961) The systemic absorption of an orally administered proteolytic enzyme, Bromelain. Amer. J. Pharmacy. **133**, 294
- 16) Innerfield, L. and T. Wernicko (1961) Plasma and urinary antithrombin activity after proteolytic enzymes given orally. Clin. Res. **9**, 162
- 17) 円羽滋郎・等(1965) Empynase (Pronase-P) の炎症作用について 名市大医誌 **15**, 683-689
- 18) 佐藤 智(1964) 線維素溶解現象とは 中外医学社 東京
- 19) 梶江 勇・等(1965) 線維素溶解現象の生理的動態に関する研究 自律神経剤投与による線溶現象の動態について 名市大医誌 **15**, 650-656
- 20) Wilson, T. H. and G. Wiseman (1954) The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface. J. Physiol. **123**, 116-125
- 21) Wiseman, G. (1956) Active transport of amino acids by sacs of everted small intestine of the golden hamster. J. Physiol. **133**, 626-630
- 22) Astrup, T. and S. Müllertz (1952) The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. and Biophys. **40**, 346
- 23) Glynn, I. M. (1964) The action of cardiac glycosides on ion movements. Pharmacol. Rev. **16**, 381-407
- 24) 村地 孝(1965) 抗炎症剤として使用されるタンパク分解酵素の活性測定法とその結果の解釈 名市大医誌 **16**, 553-563
- 25) 杉野律朗(1965) 線維素溶解現象の生理的動態に関する研究：犬の諸臓器における線溶系の活性及び抑制物質について 名市大医誌 **16**, 535-546
- 26) 梶江 勇等(1965) 線維素溶解現象の生理的動態に関する研究：人及び犬の血漿の線溶物質の Sephadex による検索 名市大医誌 **16**, 587-954
- 27) 梶江 勇・等(1966) 線維素溶解現象の生理的動態に関する研究：人の血液滲出液中の線溶物質について 名市大医誌 **17**, (掲載予定)

パチニー氏小体の二重神経支配 612. 88

後藤鹿島*・反町貢*・柴崎晋**・

ウエルナー レーベンスティン***

A dual nerve supply of Pacinian corpuscle

Kashima Goto, Mitsugu Sorimachi (*First Department of Physiology, Gunma University School of Medicine*), Shin Shibazaki (*First Department of Anatomy, Gunma University School of Medicine*), Werner Loewenstein (*Department of Physiology, College of Physicians and Surgeons Columbia University*)

Pacinian corpuscles of the cat's mesentery have a dual innervation. Besides a myelinated large nerve fibre, a fine fibre enters the corpuscle. The fine fibre is traced with histological and electrophysiological means as an independent element in the mesenteric nerves, in the stalk of the corpuscle and within the proximal segment inside the corpuscle. The large fibre is the well-known mechano-receptor axon of the sense organ. It conducts impulses elicited by mechanical stimulation at 35 m/sec. The fine fibre conducts at 0.7 m/sec. It does not respond to mechanical or thermal stimuli including those within the painful ranges of strength. Some experiments in which stimulation of the fine fibre resulted in an increase in sensitivity of the large fibre may suggest the possibility that the fine exert an efferent control over the mechanosensitivity of the large fibre. [J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 27-37]

1. 緒 言

Pacini 氏の小体¹⁾は mechanoreceptor として広く知られているが、精密な働きには明らかでない点が多々ある。多くの人には単に触覚の receptor と言²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、または深部知覚特に血圧の受容器とも言う⁷⁾⁸⁾⁹⁾、温冷感覚をもつかさどると言¹⁰⁾¹¹⁾、mechanoreceptor であることを否定する説もある¹⁰⁾¹¹⁾。

一般に体表面に広く分散して存在するが、実際に明かに肉眼視出来るのは猫属の腸間膜内で、くっきりと他の組織と区別出来る。

他の動物の組織では脂肪細胞等におおわれたりして見にくい状態にある。それならばなぜ猫の腸間膜にのみ多く存在したそこではどんな働きをしているのかが問題となるが、この点は全く明かでない。特に直腸よりの部分に多く存在するから、何か defecation に関係をもつかとも思われるが、それも個々の猫によって数が

異なるので、defecation に必須の organ とも見られない。

一方 Pacini 氏小体の組織学的検索は古くから行なわれ遠く1846年に Pappenheim¹²⁾ に始まり、Dogiel¹³⁾、Michailow¹⁴⁾、Van de Velde¹⁵⁾、Botezat¹⁶⁾、および Boeke¹⁷⁾ と数多くの人¹⁸⁾にうけつがれ、最近では Quilliam & Sato¹⁸⁾、Peace & Quilliam¹⁹⁾、Goto & Loewenstein²⁰⁾ の報告がみられる。

神経支配に関しては染色の方法、光学顕微鏡、電子顕微鏡の発達に伴って種々変遷して来たが、現在では Quilliam & Sato¹⁸⁾ の報告する如く1本の myelinated fibre によって支配され、第1の Ranvier の絞輪が小体の proximal part にあり、第2の絞輪が入口の処に存在する。第1絞輪より末梢端は、Schwann氏細胞がなく多くの mitochondria が見られて末端はふくれて二つに分かれていると言う。

さて、著者はこの1本の有髄神経で支配されている terminal corpuscle を使用して実験していた時に、一般の action potential とはかけはなれてゆっくりした、しかも小さな、判定のしにくい potential の出る事に気がつき、1本の

* 群馬大学医学部第1生理学教室

** 群馬大学医学部第1解剖学教室

*** コロンビア大学生理学教室

〔昭和40年11月18日受付〕

有髄神経に支配されている事に疑をもったのであるが、それがこの報告の発端である。

即ち, single sweep では明瞭ではないが, axon の部分を repetitive に刺激して, Braun 管面上に superimpose するとき, かすかにその存在が認められる程度のものである。

早い速度の potential に気を取られていると, 見落しがちで, しかも小体の全部の case において出現するとは限らないので, はじめのうちは半信半疑であった。

しかし, 実験を繰返すうちに画然と1本の終末小体の preparation で急緩2種の potential が認められるに至り, 伝導速度の異なる2本の fibre が1つの corpuscle に入っていないかならぬという結論に達し, この2本目の fibre の生理的機能を検討し, 合せて組織学的に, また電子顕微鏡的に事実を把握した。

II. 実験方法

Pacinian corpuscle は猫の mesenterium から分離して用いた。即ち, 体重 1.5 kg~3.0 kg の猫 174 例について行なったのであるが, 先ず猫の腹腔内に Nembutal (sodium 5-ethyl-5 barbiturate) を 35 mg/kg 注入し, 時に ether を用いて麻酔し, 開腹後直腸寄りの腸間膜を $4 \times 5 \times 1$ cm の透明な lucite の板の上に固定し, 周囲を切って剔出する。これを 5% $\text{CO}_2 + 95\%$ O_2 の

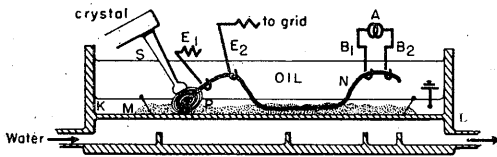


Fig. 1.

Arrangement for stimulation and recording. P. Pacinian corpuscle; N, its nerve supply dissected free near its point of entry into the corpuscle for recording in mineral oil with fine platinum electrodes E_1 and E_2 , and more centrally for electrical stimulation with electrodes B_1 and B_2 . M, mesentery; K, Krebs' solution; S, stylus of piezo-electric crystal for mechanical stimulation. L, lucite box with constant temperature water jacket. Electrodes and crystal are manipulated under a stereo-microscope.

ガスを10分間通じた Krebs' solution の中に浸し, 双眼顕微鏡下で dissect する。

Preparationとしては脂肪組織の少ないもので, しかも1つの corpuscle に至る軸索の首が長いものを用い, 太い軸索から急に数本或いはそれ以上に分かれたものや, 首の短い corpuscle は用いないこととした。Corpuscle はその先端の部分を除いて, 周囲全部とそれに入る軸索が数 mm 分離された。またずっと中枢部へよって電氣的刺激を与えるための電極の部分が 5 mm の長さに亘って腸間膜から分離された。即ち第1図に示す如く, 記録電極は corpuscle のすぐそばに置き, そこから 15~30 mm はなれた部分に電氣的刺激のための電極を設置した。

機械的刺激を与えるために, piezocrystal に径 1 mm, 長さ 15 mm のガラス棒を固定させ, その先端を約 50μ の細さにして corpuscle の上にあてる。この piezoelectric crystal は stimulator の直角電撃に応じて fine な部分までよく follow 出来るもので, rising phase は 0.5~0.7 msec で少くとも 1 msec の order では完全に追従出来る状態にあり, その mechanical な photograph

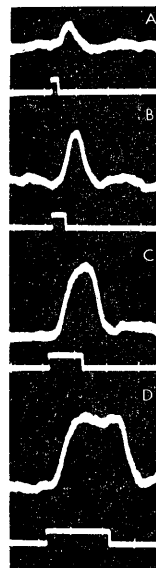


Fig. 2.

Photoelectric records of displacement of the stimulating stylus. Stimulus width 0.2, 0.5, 1.0 and 2 msec. Stimulus strength: 5 volt.

は第2図の如くであった。

この際、振巾の大きさは0~80 μ の範囲である。

強い mechanical の刺激、即ち痛みを発生すると思われる刺激をするには、speaker の moving coil の運動を利用した。その振動の最大の amplitude は3000 μ までであった。

Mesenterium および corpuscle 全体は少量の Krebs' solution に浸されており、その上を厚い mineral-oil の層でおおってある。

また此の全体の preparation は 28°C に保たれた water jacket によって保温の安全を期した。実験温度は一般に 28°C が用いられたが、実験によっては 36°C のものがあった。

電極は直径 30 μ の白金線を用いた。刺激装置は Tektronix 160-series で、502 Dual-beam Brauntube oscilloscope および日本光電製のこれと同型のものを主に用いた。

伝導速度は刺激電極と2対の記録電極を用い2つの potential の時間的ずれから、潜伏時を除去した方法で計算し、合せて潜伏時間も測定したが、一般には1つの刺激電極、即ち陰極直下から最も近い記録電極の間を距離として計算した。

種々の化学的薬物を corpuscle に注入する時は内径 300 μ の vinyl 製のカニューレを用い、これを顕微鏡下で A. mesenterica inferior の 1 branch に挿入し、カニューレには前もって 0.9% NaCl 液中に 3.8% のクエン酸ソーダ溶液を少量混じた液を満しておいた。

電子顕微鏡の試料の作製に当っては、電気刺激によって緩速2つの potential の発生した terminal corpuscle を双眼顕微鏡下で完全に腸間膜より分離し、数 mm の長さの軸索を附着したまま直ちに Caulfield 氏液²¹⁾に投入し、0°C にて約90分間固定し、エタノール系列にて脱水後 Luft²²⁾の方法に従って Epon に包埋し、Leitz 社製の ultramicrotome により超薄切片を作製し、水酸化鉛と醋酸ウランで2重染色を施し、JEMI 型電子顕微鏡にて直接倍率 580~4400 にて撮影を行ない、写真的に所要の倍率に

引伸して観察した。

光学的組織検査に当っては、6~10 μ の section に切られて Bodian の silver protargol 法²³⁾と生のまま methylen-blue で染める方法と、また全く染色しないでそのまま写真をとる方法を用いた。

決定的な写真は電子顕微鏡像に依存した。

Ⅲ. 実験成績

終末の1箇の小体とこれに入る1本の神経を mesenterium から dissect した preparation について antidromically に電気刺激を行なうと、第3図Aに見るような大きさが 150 μ V で伝導速度が毎秒 35 m の action potential (F) が記録できる。

しかし、Braun 管の掃引速度を 1/5 にして superimpose させると、同図Bにみられる小さな potential (S) が現われる。

これが問題の2本目の fibre の potential である。

もう1つの例を示そう。同様に dissect した標本で、刺激の巾が 0.25 msec、強さが原電圧で 3 V のとき最初に得られた potential (F) は、

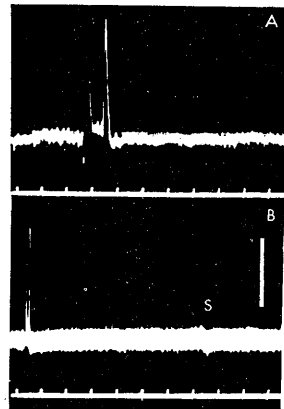


Fig. 3.

Quick and slow potentials elicited by a single shock on a well-known axon of the terminal corpuscle.

A : quick potential (F), B : slow potential (S).

Upper time scale 1 msec

Lower time scale 5 msec

Cal. : 100 μ V

毎秒 22.5 m の伝導速度をもち 120 μ V の大きさのものであった (第 4 図 A)。

刺激の強さをそのままにして、掃引速度をゆっくりにしたものが B 図で、未だ slow な small

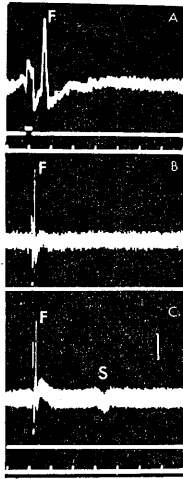


Fig. 4.

Dual innervation of corpuscle. A, B: electrical stimulation of threshold strength of the nerve supply of a Pacinian corpuscle elicits a fast impulse (F); and C in addition a slow potential (S) when the strength is increased three times. Lower beam signals stimulus. Conduction distance 15 mm. Time scale: upper (A) 1 msec, lower (B, C) 5 msec, calibration: 50 μ V

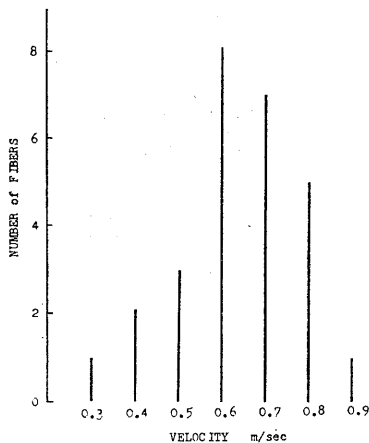


Fig. 5.

Conduction velocity spectrum of small fibres. Conduction velocity is plotted against numbers of small fibres of different Pacinian corpuscles. The mean velocity of the 27 fibres is 0.65 m/sec. with a standard deviation of ± 0.14 .

potential は現れない。

刺激の強さを 3 倍にして初めて slow な potential (S) を記録出来た。(5 回 superimpose した record). この small potential は更に強い刺激を数分間繰返す事によって割合簡単に消失してしまうことが多く、また反応閾値も変化することが多い。

またこの slow の potential は、著者の行なった実験では、猫 174 例中 47 例においてみられた。実験に供された corpuscle は猫の腸間膜中の全部ではなく、軸索が単独で、15~30 mm の長さをもつ terminal corpuscle のみであるから、軸索の短い、或は樹枝状に分岐しているものも検索すれば slow の potential はもっと高頻度に現われる可能性がある。また発見できても反復刺激の間に消失してしまったものも少なかった。

伝導速度の測定できた 27 例について、その速度を graph にして見ると第 5 図のようになる。すなわち最低が 0.3 m/sec, 最高 0.9 m/sec である。温度は 28°C で測定された。

しかし、実際の体温は 38°C 前後であるから生体内ではもう少し早いと思われるし、また刺激を繰返した後と、初めて刺激を与えた場合とでは大きな差がある。更に preparation の剔出後の時間経過などによっても差が生ずる。0.3m などは刺激を相当時間反復した後に測定された値である。

以上の如く、確かに伝導速度の遅い細い線維から発生する action potential は記録できたが、果してこれが mechanical な刺激に反応するか否か、また mechanical な刺激に反応しなくとも、少なくとも corpuscle への何等かの刺激に応じて求心的 impulse を伝導するか否かが問題である。

まず、mechanical の刺激で、特に振巾の大きいもの即ち、speaker の voice coil を応用した振動で刺激してみたが、痛みを発生すると思われるほどの強い刺激を与えた場合にも、この遅い potential は全く現われなかった。

さらに、この corpuscle を含む一帯を灌流す

る A. mesenterica inferior の一枝から, acetylcholine, KCl, NaSCN, tetraethylammonium, GABA, CaCl₂, BaCl₂, MgCl₂ 等の薬物を注入してみたが, 伝導速度の遅い potential は得られなかった. なお, この際一部の薬物からは伝導速度の速やかなものは惹起された³¹⁾.

Mechanical の刺激による求心性 impulse と電氣的に刺激した場合の遠心性衝激とが明らかに同一 fibre を通るか否かを決定するために, 次の実験を行なった.

即ち第 6 図のように, S 点で電氣的刺激を与えた後に, Q に mechanical の刺激を与えると, この間程を充分とれば R に於ける記録は第 7 図 A のように, 最初に電気刺激による potential (q), 次いで mechanical の刺激による逆向の

potential (m) の 2 つが記録できる.

しかし, この 2 つの刺激間程を巧く調節して, S に発生した波が R をこえたところ, 即ち Q と R との間で, Q からの波とぶつかり合う様にすれば, 記録は第 7 図 C の如く q 波のみとなる. 更に間程を変えて, Q の方が先に刺激され, S がその後刺激されるようにすると, 今度は同図 F の如く逆向の potential (m) が先行して, 上向の potential (q) がつづいて得られるが, それはその刺激間程がつまるにつれて D のようになる. すなわち R と S との間で m 波と q 波とがぶつかり合って生じた m 波のみの記録である.

すなわち, Q と S とに発生する m 波 q 波は同一線維のものである.

次に, 第 8 図に示す如く掃引時間をゆっくりにし, また S における刺激の強さを 3 倍として, S から速波と遅波とが発生する様な条件に設置し, Q で発生させた求心性の波 (m) と, S から発生した slow の potential (s) とがぶつかり合うか否かを見る. 第 8 図の E, D に見る如く, 如何に時間間程を調節しても, slow の

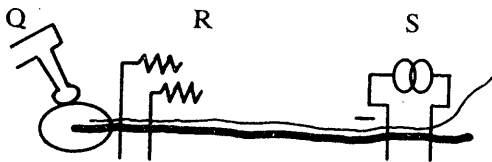


Fig. 6.

Diagram of stimulating (Q, S) and recording (R) electrodes.

Q : mechanical stimulus, S : electrical stimulus.

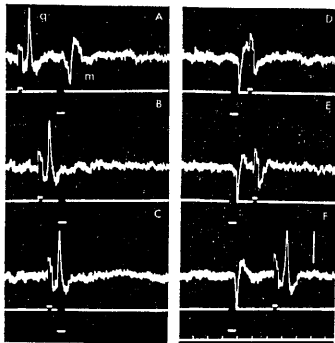


Fig. 7.

An experiment in which the antidromic impulse elicited by electrical stimulus of threshold strength is collided with another impulse evoked by mechanical stimulus. The delay between antidromic and orthodromic stimulus is reversed from A to F. Upward deflection (q) : antidromic impulse. Downward deflection (m) : orthodromic impulse. Time scale : 1 msec., Cal., : 50 μ V.

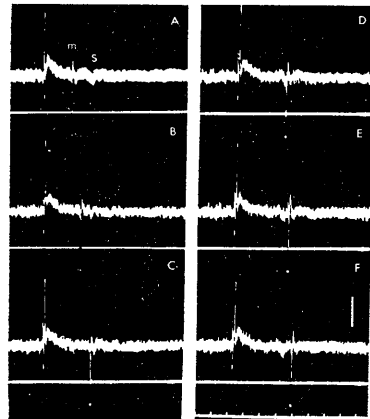


Fig. 8.

An experiment in which the antidromic slow impulse elicited by electrical stimulus of superthreshold strength is not collided with the impulse evoked by mechanical stimulation. Downward deflection (m) : orthodromic impulse. Small deflection (s) : antidromic slow impulse. Time scale : 5 msec., Cal., : 50 μ V.

potential と Q から発生した求心性の波 (m) とは互に消失し合わない。これによって m 波と S から発生した slow の potential (s) とは違った道を通っている事が明かとなった。

それではこの細い線維が corpuscle に対して、如何なる生理学的機能をもつかが問題である。

その1つの試みとして slow potential が発生する様な強い電氣的刺激を, antidromically に繰返し行なうと corpuscle に如何なる変化がみられるかを観察した。第9図B, Cに見られる如く, 繰返された弱い antidromic 刺激に対して, corpuscle は何らの反応を示さない。ただ antidromically に伝導する impulse が記録出来るだけである。ところが, 刺激が強くなるに従って, D, E にみられる如く, slow の potential (s)

が発生する様な強さの繰返しの刺激に対しては, corpuscle はその各々の刺激に対して2度, 3度と反応するのである。

元来 corpuscle を剔出した場合, 何等かの原因で corpuscle から spontaneously に discharge する例が少なくないが, この様な例においては, 刺激の強さが強くなるに従って, spontaneous discharge が更に増すことが判った。

これは特に, slow の potential が発生する閾値近くなって, 著明に増すものである。

しかし, この実験で疑われる事は, 伝導速度の速い神経も併せて antidromically に刺激している事で, この点を考慮するために両種の fibre の閾値の異なることを利用し, 陽極電気緊張を, corpuscle 側刺激電極に近く発生させて, 太い fibre の閾値を上昇させ, 或は伝導を遮断した状態において, antidromic の電氣的刺激を与えて見たが, 同様な結果が得られた。

Corpuscle の神経の入る部分を幾分切り込んで記録電極を central core の近く, 即ち第1絞輪の近くに set すると generator potential が得られる。

この様な方法で, 2つの引きつづいた mechanical の刺激を corpuscle に与えると, corpuscle は第1の刺激には完全に応じて, generator potential から伝導する action potential を発生するが, 第1, 第2の刺激間程が 1 msec 或はその内外であると, 第2の刺激に対しては, 時には fire することもあるが, 大抵の場合は generator potential に止まる。この様な条件にある時 antidromically に repetitive の刺激 (frequency 10/sec) を或る一定時間 (第10図の場合では10秒間) 与えた後に, mechanical の2発刺激を与えて見ると, 第2の刺激に対して fire する頻度が増す結果が得られた。即ち第10図Aでは, mechanical の2つの刺激が引きつづき与えられ, Bでは antidromically に弱い刺激を繰返し与えつつ, Aと同じ刺激を与えたのであるが, Bではまだ第2の mechanical の反応に変化はない。しかし antidromic の刺激の強さが増すにつれ, 第2の mechanical 刺激に

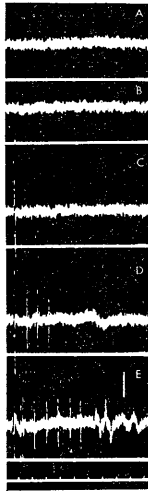


Fig. 9.

Increased spontaneous discharges of the corpuscle evoked by repeated antidromic stimulus.

A : Control. Scarcely spontaneous discharge appears in background.

B : Antidromic subthreshold stimulus is given.

C : Antidromic threshold stimulus is given. Only an antidromic impulse is shown.

D : The strength of stimulus is increased until the slow potential appears.

E : Numerous spontaneous discharges following a test shock are elicited after the single strong stimulus is repeated.

Time scale : 10 msec., Cal. : 50 μ V

対する反応は増大し、fire する頻度が増して来る (第10図C, D).

光学的組織検査にあたっては、前述のとおり 6~10 μ の section に切って、Bodian の silver protargol染色法と、生のまま methylen-blue で染める方法と、また全く染色をしないで写真をとった。

電氣的刺激で2つの action potential が得られた標本を光学顕微鏡で観た結果は、第11図の如くである。

これは無染色の生のものを直接撮影したもので、Bは軸索で corpuscle の近く、即ち電極の1つがあたっていた部分であり、Aは軸索の corpuscle に入る部分である。Bにおいて myelinated の太い fibre は明らかにみられるが、その左側に添って細いものがみられる。これは周囲の組織とまじって判別しにくい。またAの部分でも太い軸索は明らかにみられるが、それに

添ったものは判別しにくい。

このように光学顕微鏡では7例の標本について、Bodian の染色も行なって見たが、仲々確実に云い切れる標本は得られなかった。

次に電子顕微鏡の所見は第12図、第13図の

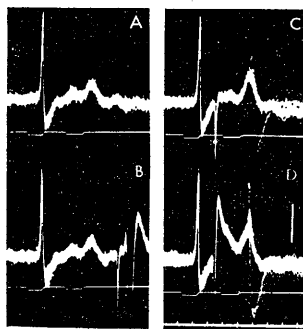


Fig. 10.

Firing of the second response caused by the double mechanical stimulation after repetitive attack of antidromic slow impulse.

A : Two successive mechanical stimuli are applied. The second stimulus causes only a generator potential which does not fire in this stage.

B : An antidromic electrical stimulus of threshold strength is added. The large downward deflection is antidromic impulse.

C : Abolition of the antidromic quick impulse which collides with first mechanical response. In this stage the enhancement of the generator potential and some firing are shown.

D : The strength of electrical stimulus is more increased, and the firing rate is also increased.

Time scale : 1 msec., Cal. : 50 μ V

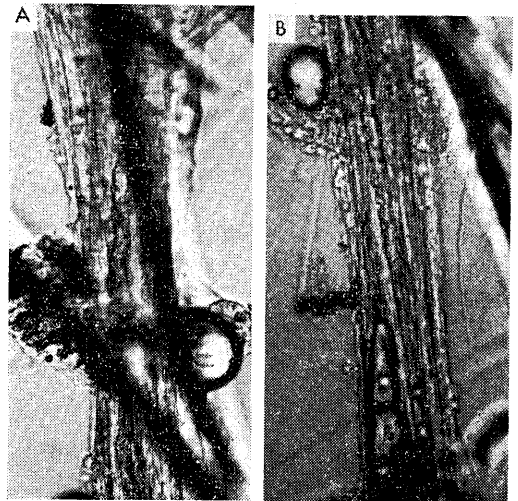


Fig. 11.

Microscopic photographs showing longitudinal section of the axon of the corpuscle innervated by dual fibres.

A : near corpuscle.

B : more central portion.



Fig. 12.

Electronmicroscopic cross section through cervical portion of the corpuscle innervated by the well-known myelinated fibre. Calibration : 1 μ .

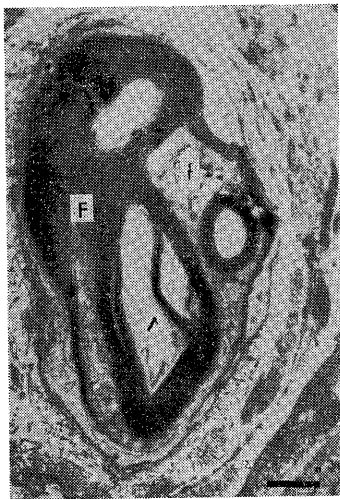


Fig. 13.

Electronmicroscopic cross section through cervical portion of the corpuscle innervated by a dual nerve supply.

F : large fibre.

f : fine fibre. Arrow shows Schmidt-Lantermann incisures. Calibration : 1 μ .

写真にみられる。いずれも1本の有髄線維が Pacini 氏小体に入る部分を光顕的に確め、神経の横断面について観察したものである。第12図は、1本の有髄線維のみ見られるもので、太さは約 8μ で myelin sheath は厚さ約 0.7μ で、axon内部には多数の糸粒体や、神経原線維がみられる。周囲には少数の毛細管の外に、種々の広さの間隙を隔てて、fibrocytes が層板状に配列しており、間隙は多くの collagenous fibres により満たされている。Fibrocytes は有核部を除いて極めて薄く、薄膜状となり、糸粒体等の collagencelles は主に有核部の周囲に見られるが、薄膜部にも糸粒体は屢々みられる。第13図の方は電気生理学的刺激実験で、2つの potential の得られた preparation について同様な部分で観察されたものである。この写真では中央部に2本の有髄神経 (F, f) が認められ、その太さにはかなりの相異があり、伝導速度に相当する差がうらづけられる。太いものは直径約 5μ 、細いものは約 1μ である。太い線維の上方と下方は Schmidt-Lantermann 氏切痕と考えられ

(矢印)、周囲をかこむ myelin sheath の内側にやや狭い myelin sheath があり、両者に連絡がみられる。2本の神経線維は外側をとりまく Schwann 氏細胞につつまれて存在し、Schwann 氏細胞の細胞質内には少数の糸粒体が見られ、その外周はうすい basementmembrane をへだてて、結合組織に面し多数の collagenous fibre が認められる。特に Schwann 氏細胞内につつまれて、大小2つの有髄線維が存在することが貴重で、光学顕微鏡および染色技術では明らかにし得ない事実である。

IV. 考 案

実験成績の示す如く corpuscle は二重の神経支配を受けている。即ち、種類の異なる二種の神経から支配されているわけである。この生理的意義について少し考えて見たい。元来末梢神経の感覚受容器には、本来の知覚線維の外に他種の神経支配のある場合が多い。例えば、筋紡錘体を見ても $A\alpha$, $A\gamma$ の二重神経支配を受けて、各々が違った働きをしている²⁴⁾。眼では光の感じ方の程度を虹彩による瞳孔調節と網膜の細胞の種類によって感度をかえているが、動物によっては網膜の細胞自身二重支配を受けて異なった感じ方をしている²⁵⁾。此の様に刺激の感じ方を調節する意味で一つを受容器が、二重の神経支配を受けながら互に control し合つて働く case が考えられる。Pacini 氏小体の場合単に振動に対する機械的の反応を示すだけではなく、ある時には、敏感になって微弱な刺激に対しても反応し得る。或は閾値が上昇して鈍感になる様な現象が現われてもよいわけである。特に皮膚の感覚と自律神経系の興奮状態とは密接な関係があることは日常経験する処である。

即ち、著者の見出した fine の fibre が自律神経系統の遠心性線維であると仮定すれば、この自律神経線維の興奮による遠心性 impulse の到来により Pacinian corpuscle が繰返し反応を示し今まで fire し得なかつたような刺激に対しても repetitive の excitation を起すこともありうるわけである。

Loewenstein²⁶⁾ は1956年に蛙の皮膚を使用し支配の交感神経を繰返し刺激すると皮膚の触覚の receptor が repetitive の discharge を行なう事実を指摘し、また、閾値の下降を証明している。

Loewenstein は次いでこれが Adrenalin like substanceの分離によるものと論じている。

その後 Pacinian corpuscle についても antidromic の刺激において同様な現象が見られているが²⁷⁾、これ等の報告は単に同一の神経の antidromic の刺激によるものと考えられていた。

しかし、これ等の現象は1本の線維より他のもう1本の線維の刺激による結果と考えた方が蛙の皮膚の実験も含め考え合せるとより妥当性があると見なければならぬ。

昔から、Pacinian corpuscle の働きについては種々論じられた。

1866年に Palladino²⁸⁾ がこの小体は触感覚の増強器官であると報告したのが始まりで tactile function の代表的なものとして来ている。

同じ頃 Rauber²⁹⁾ は muscle や joint の近くに存在する小体を muscle power や pain を伝えるものとの卓見を示した。

その後血管壁に存在することから blood pressure の reflex に関係すると云われた。

Krause³⁰⁾ は温度の変化に関係する receptor とも云った。これは余り認められない。

Blood pressure との関係をもって研究されている業績は割合多く、特に Woollard & Weddell⁹⁾ はそれを強く主張し、Gammon & Bronk³²⁾ は猫の mesenterium の corpuscle は mesenterial vessel の distension に特に関係ありと云う。

これらの事実を合せ考えると、mesenterium に於ける corpuscle は末梢血管の交感副交感の二重神経支配の様な工合になっていることは多分に考えられる。

繰返し云うことになるが、求心性の感覚線維の外に遠心性の経路が同一の corpuscle にあって、これ等が共同して触覚受容器としての完全

な働きをしていると思われる。

更に想像を逞しくすれば、猫において corpuscle が特に直腸寄りの mesenterium に集中して存在することから、defecation の反射に一役買っているのではないかとと思われる(前述の如く各猫によって数には変動がある)。Defecation に交感、副交感神経が関与していることは疑いのない事実である。

次に伝導速度と神経線維の種類の問題であるが、この新たに発見された fibre は伝導速度から考えれば C fibre に属している。元来 C fibre と云うのは無髄のものとしてされているが、この電子顕微鏡図では明らかに有髄である。

また、C fibre の一般的性質として閾値は他の線維に比して高く閾値の variation にとんでいる³³⁾。この点は従来の C fibre とよく一致している。太さから想像出来る伝導速度の範囲は1 m 前後である故この点もよく実験 data と一致する³⁴⁾。

選択的に C fibre のみを刺激することも考えられた。即ち、閾値の差から anodal block 或は cathodal depression を加えることによって太い fibre の伝導のみを遮断して C fibre の興奮伝導だけを計った実験も行なったが、加える電流の強さを決定するのに時間を取ると、C fibre の閾値が変化してしまうことが屢々あった。

第3に corpuscle に与えた mechanical の刺激と antidromic の刺激による collision method の実験はキレイに出来た。これによって確かに antidromic の刺激による伝導路にもう1つ別の経路のあることが判った。

また、mechanical の刺激によっては、この small fibre には如何なる反応も発しないことは明らかであった。初めこの small の fibre も同じく求心性の線維で特に Pacinian corpuscle を強く刺激した場合、即ち、痛みを生ずると思われる程の強さで反応するのではないかと考え強い振幅の刺激を voice coil を用いて再三繰返し行なったが、1例として small potential を発見した例はなかった。その他化学的刺激を直接或いは血管を経て与える実験を現在行ないつつあ

るが、1~2の薬物でこの small potential らしきものを生ずる例もあったが未だ明らかではない。Quick の potential は屢々化学物質の刺激によっても発生する。

最後に電子顕微鏡像で一言付け加えて置きたいことは、従来伝導速度が1 m/sec 前後の線維は C fibre と考え無髄と思われたが意外に厚い髄鞘をもち、また太い線維と同じ Schwann 氏鞘の中に含まれて走っていたことである。このことは光学顕微鏡或いは従来染色による preparation ではどうしても1本に見える。また細いものが確認出来ても確実に2本と云える場合が少ないと考えられる。解剖学的に見ても同一 Schwann 氏鞘の中に髄の2本の線維のあることは興味深い。

V. 総 括

1) Pacini 氏小体は二重神経支配をうけている。1本は従来考えられた有髄の太い線維であるが、いま1つは非常に細い線維で伝導速度が1 m/sec 以下のものである(副線維)。

2) 副線維はあくまで遠心性を有するものの如くで、如何なる求心性の機械的、或いはその他の物理的刺激にも応じ得なかった。

3) 副線維が遠心性に繰返し刺激されることにより Pacini 氏小体の興奮性は高まった。

4) 電子顕微鏡の示す所見によれば太い方は従来考えられたものと変りないが副線維は同じく有髄で直径は1 μ 前後であり、2本共有の Schwann 氏鞘の中に含まれている。

文 献

- 1) Pacini, F. (1840) Nuovi organi scoperti nel Corpomano, 60 pp+3 plates. Pistoja: Tipografia Cino. (from J. Anat. **92**, 1-20)
- 2) Loewenstein, W. R. and R. Rathkamp (1958) The sites for mechanoelectric conversion in a Pacinian Corpuscle. J. Gen. Physiol. **41**, 1245-1265
- 3) Adrian, E. D. & K. Umrath (1929) The impulse discharge from the Pacinian Corpuscles. J. Physiol. **68**, 139-154
- 4) Cauna, N. (1954) Nature and function of the papillary ridges of the digital skin. Anat. Rec. **119**, 449-468
- 5) Grant, R. (1955) Receptor and sensory perception. Yale Univ. Press. New Haven.
- 6) Wedell, G., Palmer, E. & W. Pallie (1955) Nerve endings in mammalian skin. Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc. **30**, 159-195
- 7) Hirsch, L. (1926) Über den feineren Bau der Nerven der grossen Extremitätengefässe. Ein Beitrag zur Frage der periarteriellen Sympathektomie. Arch. Klin. Chir. **139**, 225-239
- 8) Schumacher, S. V. (1911) Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Lamellenkörperchen. Arch. mikr. Anat. **77**, 157-193
- 9) Woollard, H. H. & G. Weddell (1935) The composition and distribution of vascular nerves in the extremities. J. Anat. Lond., **69**, 165-176
- 10) Ramström, M. (1908) Anatomische und experimentelle Untersuchungen über die lamellosen Nervenendkörperchen in Peritoneum parietale des Menschen. Anat. Hefte, **36**, 309-368
- 11) Zotterman, Y. (1953) Special Senses: thermal receptors. Ann. Rev. Physiol. **15**, 307-372
- 12) Pappenheim, M. (1846) Nouvelles recherches concernant le mode de terminasion des nerfs dans les corpuscles de Pacini. C. R. Acad. Sci., Paris, **23**, 768-771
- 13) Dogiel, A. S. (1905) Der fibrilläre. Bau der Nervenendapparate in der Haut des Menschen und der Säugetiere und die Neuronentheorie. Anat. Anz. **27**, 97-120
- 14) Michailow, S. (1908) Die Struktur der typischen Vater-Pacinischen Körperchen und ihre physiologische Bedeutung. Folia neuro-biol., Lpz., **2**, 603-624
- 15) Van de Velde, E. (1909) Die fibrillare Struktur der Nervenenden. Int. Mschr. Anat. Physiol. **26**, 225-298
- 16) Botezat, E. (1912) Die Apparate des Gefühlssines der nackten und behaarten Säugetierhaut, mit Berücksichtigung des Menschen. Anat. Anz. **42**, 193-250, 273-318
- 17) Boeke, J. (1926) Die Beziehungen der Nervenfasern zu den Bindegewebelementen und Tastzellen. Das Netzwerk der motorischen und sensibeln Nervenendigungen, seine morphologische und physiologische Bedeutung, Entwicklung und Regeneration. Z. mikr-anal. Forsch. **4**, 448-509
- 18) Quilliam, T. A. & M. Sato (1955) The distribution of myelin on nerve fibres from Pacinian corpuscles. J. Physiol. **129**, 167-176
- 19) Peace, D. C. & T. A. Quilliam (1957) Electron microscopy of the Pacinian corpuscle. J. Biophysic. and Biochem., Cytol., **3**, 331-341
- 20) Goto, K. & W. R. Loewenstein (1961) An accessory small nerve fibre in a mechano receptor. Biol.

- Bull. **121**, 391
- 21) Caulfield, J. B. (1957) Effects of varying the vehicle of $O_s O_4$ in tissue fixation. *J. B. B. C.* **3**, 827-830
 - 22) Luft, J. H. (1961) Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. B. B. C.* **9**, 409-414
 - 23) Bodian, D. (1936) A new method for staining fibre and nerve endings in mounted paraffin section. *Acta Anat.* **65**, 89-97
 - 24) Kuffler, S. W. and C. C. Hunt (1950) The mammalian small nerve fibres: A system for efferent nervous regulation of muscle spindle discharge. In "Patterns of organization in the central nervous system". *Proc. Ass. for Res. in Nervus and Mental Dis.*, New York.
 - 25) Kuffler, S. W. and C. Eyzaguirre (1955) Synaptic inhibition in an isolated nerve cell. *J. Gen. Physiol.* **39**, 155-184
 - 26) Loewenstein, W. R. (1956) Modulation of cutaneous mechanoreceptors by sympathetic stimulation. *J. Physiol.* **132**, 40-60
 - 27) Loewenstein, W. R. (1958) Facilitation by previous activity in a Pacinian corpuscle. *J. Gen. Physiol.* **41**, 847-856
 - 28) Palladino, G. (1866) Nuove ricerche sui corpuscoli di Pacini dell'Uomo e del gato. *R. C. Accad. Napoli*, **5**, 45-47
 - 29) Rauber, A. (1865) Vater'sche Körper der Bänder und Periostnerven und ihre Beziehung zum sogenannten Muskelsinne, 40 pp+3 plat Inaug.-Dissert., Neustadt a. H.: Verlag v. A. H. Gotschick-Witter's Buchhandlung.
 - 30) Krause, W. (1881) Die Nervenendigung innerhalb der terminalen Körperchen. *Arch. mikr. Anat.* **19**, 53-136
 - 31) Goto, K. and Sorimachi, M. (1965) The responses to many kinds of chemical agents on the mechanoreceptor. *Kitakanto Medical Journal* in press.
 - 32) Gammon, G. D. & D. W. Bronk (1935) The discharge of impulses from pacinian corpuscles in the mesentery and its relation to vascular changes. *Amer. J. Physiol.* **114**, 77-84
 - 33) McLeod, J. G. (1958) The representation of the splanchnic afferent Pathways in the thalamus of the Cat. *J. Physiol.* **140**, 462-478
 - 34) Downman, C. B. B. & M. H. Evans (1957) The distribution of splanchnic afferents in the spinal cord of cat. *J. Physiol.* **137**, 66-79

地方小学会報

北海道医学会秋季大会生理系分科会

日時 昭和40年9月26日

所と当番 札幌医科大学 望月政司

1. 片桐康雄・佐藤俊英 (北大理動物)

ザリガニ複眼の光刺激による中枢神経の応答様式

ザリガニ複眼を光刺激して、脳神経節 (supraoesophageal ganglion) 経由の視覚性インパルスを食道抱接神経 (circum-oesophageal connective) より分離した単一神経線維あるいは細い神経束より記録、分析した。その結果より次の結論が得られた。1) Medial giant fibre (直径約200 μ) は複眼光刺激に対して応答しない。2) Lateral giant fibre (直径約150 μ) は持続的光刺激に対し on-off 応答を示した。しかし、その応答は繰返し刺激に対して最初の刺激に対し出現するだけで適応しやすい。3) 等頻度の自発性放電をする神経線維 (直径約50 μ) は光刺激に対して次の三種の応答を示した。(a) 自発性活動が全く変化しないもの。(b) 自発性活動が抑制され放電頻度の低下するもの。(c) 弱い興奮が起るもの。この様な応答様式の相違は脳神経節中のシナプスの性質に基づくもので視神経節との統合関係が存在するものと考えられる。4) 直径約 20 μ 以下の細い神経線維が光刺激に対して顕著な持続的応答を示すことが解明された。

2. 青木 清 (北大理動物)

ザリガニの歩脚の感覚経路における中枢機構

ザリガニの歩脚に振動刺激を与え、感覚神経束より中枢 (胸部第Ⅱ神経節) を介しての運動神経に至る反射、感覚神経束から中枢を通して脳神経節側の縦連合の片側、また感覚神経束から中枢を介して腹部神経節側の縦連合の片側に至る反射放電をみた。C・R発振器と、拡声機を改造し振動子とし、刺激に用いた。

1) 感受器→感覚神経→中枢→運動神経における反射機構を調べた。感覚神経と運動神経からの反応は低い周波数の振動波においては両者に時間的ずれはあるが 1:1 の反応がみられた。50~60 cps の振動波においては運動神経に抑制がみられた。70 cps 以上になると反応は感覚神経における同じような反射放電がみられた。運動神経に反

射放電がみられるまでの潜伏時間は約 50 msec である。

2) 感受器→中枢→脳神経側の縦連合部の反応は、各刺激の周波数に対して反射放電がみられた。50~60 cps の振動波では縦連合部からのインパルスはほぼ振動波に対して 1:1 の対応で反応した。

3) 感受器→中枢→腹部神経節側の縦連合部における反射は、振動波が50~60 cps の時抑制が生じた。振動波が70 cps 以上また約30 cps 以下であると反射放電は感覚神経からの記録した反応と同じような反応をした。

以上抑制とか、感覚神経→中枢→運動神経における時間を計算してみると約 50 msec になることより中枢内に長いシナプス遅滞が存在し、多くのシナプスがこの反射に関与していると考えられる。

3. 鈴木教世 (北大理動物)

カエル口蓋神経に含まれる線毛運動神経と感覚神経について

トノサマガエルの顔面神経の一分枝である口蓋神経には口蓋上皮の線毛運動を支配する線維と味覚及び機械的感覚に関与する線維が混在していることを電気生理学的に確かめた。

1) 線毛運動神経は特定の感受器を刺激しなくとも自発性インパルスが観察される。口蓋神経の同側の舌面を機械的に刺激すると、この遠心性インパルスの頻度は増加し、反対側を刺激するとそれが減少する。即ち舌に分布する感覚神経である舌咽神経とこの神経は延髄を介して反射弓を形成し、口蓋上皮の線毛運動を支配していると考えられる。

2) 口蓋上皮に各種味溶液及び機械的の刺激を与えそのときに得られる求心性インパルスを記録すると、代表的四種の味質 (0.5 M NaCl, 0.01 M 醋酸, 0.5 M 蔗糖, 0.01 M 塩化キニン液温23~24°C) について夫々反応が見られるが、蒸留水については明らかな反応がない様である。四種の味質溶液中 0.01 M 塩化キニンに対して最も強い反応が観

察される。又機械的の刺激に対しても反応がある。

3) 口蓋神経を出来るだけ小分けにし単一の味覚神経を分離しその線維の各溶液に対する反応について、口蓋神経に含まれる味覚神経を五つの型に分類することが出来た(右表)。味覚神経中Iのタイプが最も多いことが判った。

線維型	Na Cl (0.5 M)	醋酸 (0.1 M)	蔗糖 (0.5 M)	塩化キニン (0.01 M)
I	+	+	-	+
II	+	-	-	+
III	+	-	+	+
IV	-	-	+	-
V	-	+	-	+

+ 反応, - 無反応

第168回生理学東京談話会

日時 昭和40年10月30日(土) 午後1時30分より

場所と当番 東邦大学医学部二階講義室 朝比奈一男・平野修助

1. 雪吹周秀・小西喜久治(日本医大第1生理)・川崎了二(新潟大第2生理)

有髄神経線維の細胞内電位 特に電極刺入時の、その変化

有髄線維スパイクを微小電極に由て安定に記録するための方法については、さきに報告した(166回生理学東京談話会, 40. 4. 24. 於慈恵医大)。今回は問題を少しさかのぼって、有髄線維では細胞内電極の適用がなぜ困難であるか、を調べる目的を以て、電極刺入直後の静止膜電位の経過を追求することにした。そのために、刺入直前にフィルムを廻転しておいて電位変動を連続的に記録するのである。結果として、電極を他の細胞なみの速さで刺入すると、多くの場合軸索を貫通してしまうこと、微動シュラオベを用いて慎重、緩徐に刺入すれば、膜電位を長く安定に記録し得ることが判った。もう一つ興味あることに、軸索の静止電位が発現する直前に必ず Präpotential が先行する。このものの性質を調べてみると、単なる物理的アーチファクトとしては解し難い規則性があるので、目下の所髄鞘膜の静止電位のあらわれと考えている。

2. 長坂昌人(東大吉利内科)

Na 調節機構への一試論

ヒトに食塩負荷を行ない、吉村(1952), Leaf(1949)らは尿中排泄がゆっくりと対数曲線状に増加し、負荷中止後再び排泄がゆっくりもとのレベルに戻ることに、即ち体内に食塩が貯蔵されるように思われることを見た。長坂(1958, 1959)は短期の観察により、体液容量とGFRとで決まる時定数のオーダーで、生体は単容量系と見なし得ることを見た。

今回両者を総合する事を試みた。体内の食塩が

欠乏して尿中排泄がゼロとなるレベルを規準とした。近位尿細管の再吸収はマイクロバンクチオアの成績を借り一定量とした。貯蔵が負荷量に比例するように見える事から、貯蔵に仮想容量と仮想濃度を与え、血中濃度との差によってコンパートメント間の移動が行なわれるようにしつらえた。従って貯蔵分の仮想濃度によって遠位尿細管の再吸収の抑制がコントロールされることが可能になる。アルドステロンの役割はgamma膀胱のデータを参考とした。

未だこの模型には問題点が多い。GFRの増大が食塩負荷の時しばしば認められているが、今回組込まれていない。又容量負荷(生理食塩水)と濃度負荷(高度食塩水)のレスポンスが等しいという観察は説明出来ない。

3. 池上晴夫(航空医学実験隊)

2, 3の低酸素実験の結果について 急性低酸素症の脳波と意識レベルとの関係について

急性低酸素負荷が大脳機能におよぼす影響をみるために、脳波を中心にして臨床的な面から行なった実験結果について報告する。

急性酸素欠乏状態における脳波の最大の特徴は、徐波の出現と振巾の増大であるが、徐波出現前に軽度の覚醒型を示す場合が多い。周波数分析を行なった結果は、ハイポキシアによってすべての周波数帯域のエネルギーレベルが増強され、特に α および θ 帯域の増強が顕著であり、次いで δ_1 および β_1 の順となる。

5%の炭酸ガスを混合した低酸素ガス吸入では徐波化は阻止される。また低酸素吸入に強勢的過呼吸を加味すると徐波化はより顕著になる。しかし周波数分析の結果は、ハイポキシア時と過呼吸時とは同一でなく、後者の場合には特に徐波成

分が選択的に増強する。

低酸素による脳波所見と意識レベルの関係を求めるため、低酸素負荷中に暗算をさせながら脳波を記録して両者の関係を求めると、個人差が大で一定の関係を求め難いが、大体において、4 cps 以下の波が数秒間連続して現われる頃から計算時間が延長し、1~2 cps 以下の波が連続して現われる時には、すべての被験者は計算能力を喪失した。

4. 佐伯 助 (慈恵医大宇宙医学研)

高酸素環境下の生体諸機能

5. 朝比奈一男 (東邦大第1生理)

高地の生理 特に Mexico を中心に

6. 蔵本 築 (東大中尾内科)

Mexico City における運動選手の負荷心電図

1968年 Olympic 開催地である Mexico 市 (標高 2240 m) において運動負荷心電図検査を行なった。対象は Mexico において一定の training²⁾ を行なった水泳選手 8 名 (15~26 才) である。

〔方法〕 出発前対照として東京で 1 回, Mexico 到着翌日より 3~4 日おきに 6 回検査を行なった。心電図は先ず安静時通常 12 誘導心電図をとり、膝屈伸を 1 分間 60 回行なった直後、2 分後、5 分後に I, II, III, V₁, V₄, V₆ を記録した。

〔成績〕

1) 心拍数: 安静時心拍数は東京で平均 56 であり Mexico 滞在中徐々に増加して第 16 日に 61 とな

った。運動負荷直後の心拍数は東京の 109 より第 2 日に 123 と増加し次第に減少して第 16 日は 117 であった。一方運動後 2 分及び 5 分の値は対照と殆んど変化なく 2 分の値は稍低目であった。尚運動後 2 分前後に著明な徐脈を 2 例に認め、期外収縮は 4 例 (心室性 3, 上室性 1) に認めた。

2) P_I 波高: 東京での運動前、直後、2 分、5 分後の波高は夫々 1.21, 1.76, 1.50, 1.32 mm であり Mexico での変化も同傾向を示した。安静時 P 波は第 8 日より増高し第 16 日には 1.68 となり 2 例に肺性 P を認めた。運動直後の P は第 2 日に 2.23 と最高で、第 16 日には 2.0 と漸減した。

3) P 平均電気軸が 30° 以上右偏したものの 3 例、左偏したものの 1 例、不変 4 例で P 波高の増大と共に右房負荷を示した。尚 QRS 軸は全例不変であった。

4) ST_{jV₅}: 低下は東京では運動後に 2 例であったが第 2 日は 5 例に低下を認め、第 12 日より 1 例と軽快した。ST の水平又は下降性低下を示した例はなかった。

5) T_I 波高は運動直後に最低となり、2 分後に稍高くなるが 5 分後に再び低下した。T 波は第 2 日に全体的に低下し 8 日前後に一時回復したが以後再び低下した。

6) V₁ における R 増高及び右脚ブロックは 1 例も見られなかった。

7. 小川新吉 (東京教育大スポーツ研)

Mexico における呼吸ガス機能の変化について

第 169 回生理学東京談話会

日時 昭和 40 年 11 月 27 日 (土) 午後 1 時 30 分より

場所と当番】東京大学教育学部地階 053 教室 猪飼道夫

1. 宮村実晴 (東大教育学部体育生理)

運動時の心拍出量

本研究はトレッドミル運動を負荷した場合の心拍出量をアセチレン法を用いて測定し、運動時の心拍出量の変動を明らかにし、さらにそれが持久性能力といかなる関係にあるかを知らうとした。

被検者は健康な成人男子 (23~34 才) の 8 名である。安静時においては、被検者は椅座位にてマウスピースをくわえ、2.1 l の混合ガス (アセチレン濃度は 10%) を再呼吸する。サンプルガスは再呼吸を開始後の 5 回目と 7 回目 (15 秒と 21 秒) の呼気時に採集した。トレッドミル運動 (スピード:

180 m/min, 傾斜: 8.6%) の測定は、走行中にサンプルを採ることが困難であるため、規定の運動直後に再呼吸させ、その 3 回目と 6 回目 (6 秒と 12 秒) の呼気時に採集した。サンプルガスの分析には Haldane ガス分析器を改良したものを使用した。Grollman 原著記載の CO₂ 吸収剤では少量の C₂H₂ を吸収されるため、飽和 NaOH 溶液を用いた。得られた分析値を Grollman および Fick の式に代入し、心拍出量を算出した。

健康な成人男子 8 名の安静時毎分拍出量の平均は、3.80 l/min (S.D.=0.56 l/min) であった。運動時の毎分拍出量は各被検者とも 2~3 分の運動後に

ピークとなり、all-out時(トレッドミルのスピードについていけなくなった時)においても多くの場合、毎分拍出量はほぼ同程度の水準であった。

心拍数、体重当りの毎分拍出量および1回拍出量と持久走時間の関係をみると、体重当りの毎分拍出量および1回拍出量の大きい者ほど持久走時間の長いことがわかった。Holmgren (1960) は、1回拍出量と作業能力(physical working capacity)の間には密接な関係があると報告しているように、本研究の結果においても毎分拍出量および1回拍出量が持久性能力と密接な関係にあることが明らかになった。

文 献

猪飼道夫・金子公有・宮村実晴(1965.10)心拍出量からみた全身持久性 第19回日本体力医学会 34

2. 入内島十郎(東大医用電子研)

運動と血流

Kolin らによる交流式電磁流量計の開発により、慢性的に埋め込んだ流量計ヘッドを用いて、無麻酔の動物において心拍出量及び局所血流を連続的に記録することが可能となった。

この方法によりイヌの股動脈血流を測定すると、後肢の運動の際、顕著な血流の増加が見られたが、実際に後肢運動が起らなくても、動物が運動を予期したと思われるとき、たとえば実験者の接近の際、股動脈血流が一時的に20%程度増加することが観察された。この反応はアトロピンの静脈注射後は見られないので、骨格筋を支配する交感神経血管拡張線維の興奮により起るものと考えられる。この反応のとき、上腸間膜動脈及び腎動脈の血流は減少するので、交感神経拡張線維の興奮と共に、交感神経収縮線維も興奮することが分る。

ヒト又は動物が運動を予期したとき、運動開始に先立って心拍数の増加、呼吸の促進等が起ることはよく知られているが、上記のイヌの血管反応はこの運動予期反応の一部をなすもので、血流配分を変更し、骨格筋に血流を集める機能をもつものと考えられる。

3. 島山一平(横浜市大生理)

Electrocapacitography ——特に胸部及び腹部の血液量変化について

島山は1957年に Electrocapacitography (ECPG) と称する一種の容積及び変位測定法を考案し、それを人体の器官及び部分の容積変動の探究に応用した例を発表した。この方法は体に固定装着された一対の極板間の等価電気容量変化を高感度の装置で検出記録するものであり、類似の dielectrography や impedance plethysmography 等とくらべ体の空間的移動の影響が少なくまた比較的狭い部分の変化を局限して記録できる点ですぐれている。ここではこの方法を軀幹に適用した結果について報告する。

極板として比較的大きなもの、たとえば15×15 cm の正方形板を用いて胸部および腹部の中央のECPGを記録すると最高点をほぼ収縮期起始部とする下向き(等価容量の下る方向)の曲線を得る。両曲線を構成する小波にはおよその対応が見られるが腹部の方が胸部よりやや遅れる傾向を持つ。

胸部に縦に長い極板を装置してほぼ心臓の右側と左側をおおって得たECPG波形はかなり異なり右側は大極板により得たECPG波形に類似していたが左側のものはいちじるしい副波によって構成されていた。

横に長い極板(縦5×横15 cm)を用い肩から大腿部近くまでの間の全軀幹を8部分に分けてそれぞれのECPGを記録したところ部位によるいちじるしい波形の変化が見られた。曲線は最下部を除いてほぼ収縮期起始部に最大点を持って下向きの形を持っていた。この曲線が血液量変化を示すと考えるとこれは動脈脈波、静脈脈波及び心臓その他血液の豊富な器官の空間移動が原因となってそれぞれの波形が作られているとみなされる。こう仮定すると容積の最小点はまず季肋部から始まり上下に移行し、最大点は心臓部から始まって肩及び下部に移行することとなる。

4. 増田 允(慈恵医大第1生理)

運動中の心臓容積変化について

人間の運動中の心臓容積変化についてのこれまでの検討では必ずしも決定的な結論を得ていない。これに関し Rushmer, R. F. が、犬のtreadmill runningにおいて、心機能に関する多数の因子を精細に検討した結果では、心容積は運動中縮小するとの結論に達する。しかし Rushmer の研究において、負荷強度の小さいこと(80 m/min) およ

び人間の場合と異なり、運動開始にあたって、stroke volume が殆んど変化しないことに疑問がのこる。

この点に関し、人間の all-out exercise 時の心容積変化を、cinefluorography により検討した。被検者はスポーツ心臓を有する中、長距離のオリンピック候補選手2名、対照として一般健康青年男子をわずらわした。運動には試作自転車エルゴメーターを用いた。エルゴメーターに高抵抗をかけ、各被検者に最大全力廻転を行なわせると、未鍛練者で1分、鍛練者ではほぼ3分で all-out に達した。Motion analyzer でフィルムを1コマずつ計測したが、特に全横径 (T_2)、面積 (A) に着目した。

鍛練者では A, T_2 とも運動開始後約40秒で最大値、すなわち安静時よりAで20%、 T_2 で10%の増加を示した。以後面積とも最大値より2%の

減少を示し、これは all-out まで殆んど変化はない。拍動巾 (BS) は、A, T_2 の最大値を示す時点で40%以上の減少を示し、以後漸次増大、all-out では約27%程度の減少となった。

未鍛練者では、運動中 A, T_2 とも安静時より約5%の増加、BS は約40%ほど増加を示した。なお全般的に diastolic phase より systolic phase に変化がはげしかった。

All-outでの心拍数は、鍛練者で170～、未鍛練者では150であった。

以上の事実から鍛練者では、運動開始後 blood reserveを増し、心筋の収縮性を増し、心拍数を増しても stroke volume を落さぬこと、また未鍛練者では blood reserve の capacity が小さく、拍動中で cardiac output をおぎなう機構の存在することを推定した。

短 報

[会報]

学会議々員当選のお知らせ

過般の学会議々員選挙に当り、本学会推薦の

候補者、朝比奈一男君が当選されました。この嘉信を告知し、会員諸君の御声援を感謝致します。

(庶務幹事)

生理学将来計画 資料 3

生理学将来計画委員会

生物科学第1次5カ年計画案*

二国二郎 (生物科学将来計画小委員会委員長)

1. 計画案作成の経過

日本学会議、長期研究調査委員会のわが国科学将来計画の樹立の提唱に応じて、先ず生物科学研究連絡委員会が1964年3月生物科学将来計画小委員会(委員長林孝三)を作り、主として動物学および植物学を中心とした将来計画案を作成した。その頃から動植物以外の生物科学の諸領域でも各学会あるいは研究連絡委員会が中心となって、それぞれの長期計画案が作られ長期委員会に提出された。

ついでそれらの各計画案につき、お互に話し合うことの必要性がそれぞれの立案者に認められ、その結果1965年1月長期研究計画調査委員会に生物科学将来計画小委員会(委員長二国二郎)が設置され、理学はもちろん、農学、医学、薬学を含む広義の生物科学に関する諸将来計画案を検討、調節、作案することになった。

この小委員会は1965年1月から9月までに11回の小委員会と30回に近い幹事会、ワーキンググループの会合を開いて討論した結果、これまでに詳細な将来計画と第1次5カ年計画を提出した。生物学、生態学、生物環境調節、遺伝学、微生物学、育種学、生化学(理、医学)、生物物理学、古生物学、人類学、生理学、放射線影響、脳研究の13分野につき第1次5カ年計画案を作成した。またこの案の詳細な立案基礎を資料として提出した。

2. 計画案の骨子

(1) 経常的研究費

生物科学はもっとも古くから発達した科学であるにも拘わらず、比較的工業的要求が少なかった

為か、他の学問分野にくらべて大学教官の定員が不当に少ない。しかるに最近の科学の急速な進歩に伴い、生命の神秘を探ろうとする各分野の研究者は急激に増加し、生物科学の関与する学問領域は甚しく拡大するに至った。

よって大学の教育と研究の基盤を急速に他の分野並みに拡充、整備することが最大の急務である。

とくに大学の科目(学科目)を整備して大学院教育に参与させる。また生物物理学、放射線影響などの新しい分野は各方面の人材を集めて、世界的発展に應ずる。

(2) 計画的研究費

(i) 生物科学各分野間の研究計画の樹立、調整、検討などを行なう為、恒常的な生物科学研究教育センターを作る。(あるいは生物科学研究会議)。

(ii) 急速に発展して行く生物科学の中に生ずる新しい研究課題を敏速に研究、発展、解決するために各分野に中核的の研究所をもうけ、しかもその約1/3は流動的な研究部門とする。

(iii) 主として生物科学に共通して必要なセンターをもうける。

(iv) 計画的研究を遂行するための研究費を要求する。

(3) 科学基金

研究中に突発的に生ずる新しいアイデアを急速に発展させる為などに、科学者が可成自由に使用得る科学研究基金を要求する。

(4) 科学全体に必要なであるが、とくに生物科学で管理、運営することが適当と考えられるセンターを設置する。

以上に述べた緊急な要求をみたすため、最初の5カ年間に生物科学の諸分野を次のように整備拡充する。

(1) 経常的研究費

(i) 大学における講座、科目、大学附置研究

脚注 * 詳細については同時に提出する「生物科学将来計画」を参照されたい

所、実験所の増加、整備。

専 門	現 在			5年後における増加分		
	講座	科目	部門	講座	科目	部門
生物科学	278	254	212	157	36	48

(ロ) 国立研究機関については、(イ)に遺伝研究所放射線医学研究所を含めただけで、その他については今後の検討にまつ。

これに要する費用5カ年間 596.4億円(1年平均 118.9億円)(経常費は含むが人件費は含まない——以下同様)

(2) 計画研究費

(イ) 生物科学研究教育センターの設置 初年度設立

(ロ) 中核的研究所の新設

i) 生物研究所 21部門 初年度設立
(初年度4月)

ii) 育種学研究所 10部門 2年度設立

iii) 生理学研究所 10部門 2年度設立

iv) 古生物学総合研究所 10部門
3年度設立

v) 生物環境調節研究所 10部門
3年度設立

vi) 生物物理学研究所 10部門
4年度設立

(ウ) 生物科学共通サービスセンター

i) 微生物株センター 初年度設立

ii) バイオトロン 初年度設立

iii) ジーンバンク(遺伝子保存センター)
2年度設立

iv) 農業生物系統保存センター
2年度設立

v) 純系動物供給センター 2年度設立

(ニ) 計画研究費

以上5年総計 191.3億円(1年平均 38.3億円)

(3) 弾力的、流動的研究費

i) 研究班あるいは研究室単位で行なう比較的大規模のもの

1件 1,500万円 年間約90件

ii) 個人単位で行なう比較的小規模のもの

1件 200万円 年間約450件

以上5年総計 108.6億円(1年平均 21.7億円)

(4) 全研究分野にわたる共通施設

i) 有機化合物供給センター 初年度設置

ii) 野外研究地域センター(4カ所)
2,3年度設置

iii) 生物科学計算センター 4年度設置

以上5年総計 12.9億円(1年平均 2.6億円)

(5) 研究会議旅費 1.3億円

以上5項目の5年総計 908.7億円(1年平均 181.7億円)

附

生理学関係計画案

上記生物科学第1次5カ年計画案の中に含まれている生理学関係の計画内容は次の通りである。

・講座増設18(現在数46)

新設1講座当り建築費 3,000万円

創設費 2,000万円

・現在講座150坪拡充 1,500万円

・経常費および設備更新費 年間 650万円

・大学院学生経費 1人当り 30万円

・公私立大学研究単位補助金 講座当り
200万円

・生理学研究所設立

部門数10 流動部門数3 建築費 3億円

特別会員、林 香苗君は昭和40年12月2日心臓病のため徳島県立病院
で逝去されました。謹んで哀悼の意を表します。

〔編集後記〕

余白が少ないので要点だけ書かせて頂きます。

原稿の図版は一度写真にとり、キャビネに伸ばして焼き付けて、見て頂けませんでしょうか。そうすると鮮明度、図の縦横の関係、図中文字の大

きさ、●や○印の大きさが適当であるか否かがお分かりになると思います。その上で原図をお送りくださると、きれいになるのですが、校正を初校のみ試験的に著者をお願いすることにしました。指定した日迄に、原稿に手を入れることなく御返送ください。御協力頂ければ幸甚です。(市河三太)

各科領域における

健保適用

37.10.1より



医薬は萬有

耐性

ブドウ球菌感染症に

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

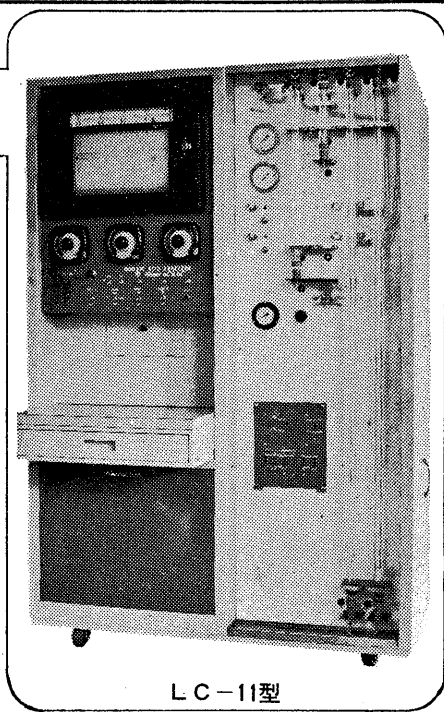
製造発売元 萬有製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2-7

■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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 28. No. 1 (1966)

Originals

Toshiharu Yoshioka : A contribution to the mesurment of circulating blood volume by dye method1

Norimichi Konno : Enhanced release of thyroidal iodotyrosines by anterior pituitary extracts in vitro6

Isamu Sugie, Ritsuro Sugino, Seiko Miyachi and Hatsuo Nitta : Studies on absorption of proteolytic enzymes (Pronase-P) in the intestine : On transference of Pronase-P in everted sacs of intestine of the rabbit18

Kashima Goto, Mitsugu Sorimachi, Shin Shibazaki, Werner Loewenstein : A dual nerve supply of Pacinian corpuscle27

編集兼
 発行人

戸塚武彦
東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内

印刷者
 印刷所

山形県鶴岡市馬場町甲三
 中村作右衛門
 鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会
東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内

定価
 八拾四圓
振替東京八六四三〇
 郵便百五拾

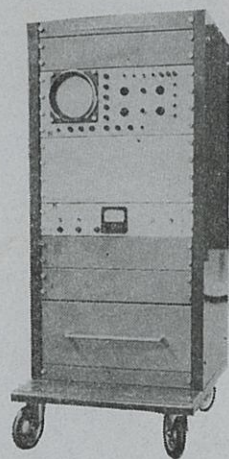
専門メーカーが誇る医用電子装置 米

当社は医用電子機器総合メーカーとしてエレクトロニクスを用いた各種診断装置を製作販売しております。
 医用電子機器のことならなんでも当社にお問い合わせください。

データ処理用電子計算機

ATAC-401型

- デジタル型ON-LINE処理方式
- 4現象の平均値化解析
- アナログデジタル両出力方式
- 諸アクセサリーの完備
- 入力アダプタ
- リセット装置
- プリセット・カウンタ
- 振幅一時間変換装置
- トリガパルス発生器
- パルスディスクリミネータ
- 振幅ディスクリミネータ
- 付属装置用ケース



日本光電工業株式会社

札幌営業所	札幌市豊平三条3-12 美好ビル(81) 5706	大阪営業所	大阪市北区南森町1-1 第1ビル(351) 2531-7
仙台営業所	仙台市二日町1 新産業ビル(25) 1395	広島営業所	広島市中町9番3-301 新川場ビル(21) 2506
東京営業所	東京都新宿区角筈2-84 スタンダードビル(342) 0231-8	福岡営業所	福岡市浜小路2-6 浜小路ビル(29) 7931-4
名古屋営業所	名古屋市中区栄王山通り7-1 田代ビル(751) 7176-9	出張所	弘前 / 新潟 / 金沢 / 岡山 / 熊本 / 鹿児島