

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

28巻 2号 1966

原 著

- 福田博之：小腸運動の交感神経支配，その Cholinergic な機構について…………… 45
- 岩間勝広：小林邦久・早川近一・加賀慎一郎・林泰三・
高杉紀雄・中村好一：Methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate
chloride の皮膚浸透性とコリンエステラーゼ抵抗性について…………… 53
- 高田由美子：In vitro 及び in vivo における線溶抑制物質の抑制効果の差異…………… 59
- 高田明和：線維素溶解現象における plasminogen proactivator の意義とそのカゼイン
分解，エステル分解への影響…………… 65

地方小学会報

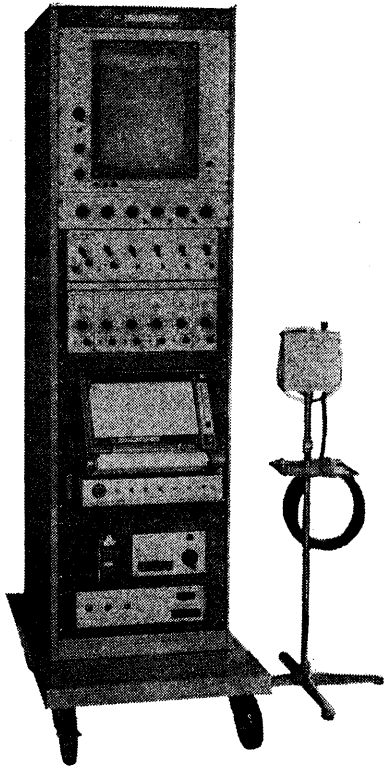
- 第16回西日本生理学会，第17回日本生理学会四国・中国地方会…………… 74

短 報

- 〔速報〕品川嘉也・岡本純子：Purine 利尿剤の電子構造…………… 90
- 〔報告〕高橋 恵・林 秀生：移動用生理学実験供覧装置試作の経験…………… 91
- 〔書評〕高橋 恵：Technical Progress in Neurological Diagnostics, Olof Gilland編，
Elsevier 社 (1965)…………… 93
- 真島英信：Nobel Lectures Including Presentation Speeches and Laureates'
Biographies: Physiology or Medicine 1922-1941, Nobel Foundation 編，
Elsevier 社 (1965)…………… 93
- 〔会報〕日本生理学会常任幹事会議事要録…………… 94
- 〔編集後記〕…………… 100
- 〔附〕正誤表 (27巻11号，1965) …………… 100

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

マウス, ラット

ウサギ, モルモット

ハムスター, その他

CLEA固型飼料

CA-1 マウス, ラット繁殖用

CE-2 マウス, ラット飼育用

CR-1 ウサギ, モルモット飼育用

犬用 (ビタワン)

ケージ其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

小腸運動の交感神経支配, その Cholinergic な

機構について 612. 338

福田博之*

Mechanism underlying the augmentation of the intestinal motility
produced by the stimulation of the splanchnic nerve

Hiroyuki Fukuda (*Second Department of Physiology, Okayama University Medical School*)

1) The mechanism underlying the augmentative effect of the stimulation of the major splanchnic nerve on the intestinal motility was investigated.

2) The following experimental results were obtained: the dog was pretreated with reserpine by subcutaneous injection for successive 2 days. a) The stimulation of the major splanchnic nerve always produced an excitatory effect on the intestinal motility. This effect was abolished by the administration of atropine. b) The effect similar to that described in (a) was obtained by stimulation of ventral roots of 7th to 10th thoracic nerve, while no effect was produced by the stimulation of dorsal roots of 6th to 10th thoracic nerve. c) After the application of nicotine to the celiac and superior mesenteric ganglia, no response was produced by the stimulation of the splanchnic nerve. On the other hand the stimulation of the mesenteric nerve produced an augmentation of the motility. d) This response was not abolished after degenerative sections of the vagus nerves whereas it was abolished after administration of hexamethonium. The additional degenerative section of sympathetic nerves coming from the 7th thoracic through 6th lumbar segments did not change the response described above.

3) From these results it may be concluded that the fibers which produced the augmentative effect mentioned above, come from the ventral roots of the thoracic segments of the spinal cord, run through the splanchnic nerves and connect in the celiac and superior mesenteric ganglia synaptically with the neurones whose axons arrive in the intestinal wall to synaptically connect with cholinergic intrinsic neurones.

4) In the animal which had not been treated with reserpine, but whose vagi had been severed, the mesenteric nerve stimulation generally produced an inhibitory effect. This response was not affected by intravenous injection of hexamethonium. This fact suggests that no intrinsic neuron is involved in the inhibitory effect mentioned above.

[J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 45-52]

緒 言

哺乳類の小腸の運動は大内臓神経刺激により一般に抑制される。しかし、麻酔などの条件により高進効果の現われることが知られている(福原ほか¹³⁾1954)。また Kuré et al.¹⁵⁾(1931)は大内臓神経刺激により小腸運動は抑制されるが、腹腔および上腸間膜神経節に nicotine を塗布したあとでは高進することを観察して、胸神経後根から出て脊髄神経節で neurone を交

代し、大内臓神経を経て上記神経節で neurone を交代することなく小腸に至るいわゆる脊髄副交感神経の効果が顕現するためであると考えた。しかし、Hukuhara⁹⁾(1939)は上記神経節に nicotine を適用しても、抑制効果は消失するが高進効果は得られなかつたので Kuré の説を否定している。さらに川崎¹⁴⁾(1939)は胸神経後根の切断末梢端の刺激は無効果であるという。しかるにその後、Semba et al.²⁰⁾(1957)および van Harn⁸⁾(1963)は Hukuhara (1935)と類似の実験を行なって大内臓神経刺激の効果が高進にかわることを報告している。

このように、大内臓神経刺激の小腸運動に対

* 岡山大学医学部第2生理学教室

〔昭和40年11月11日受付〕

する効果は実験条件によって異なり, その不一致の原因は解明されていないように思われる。著者は reserpine で処理された動物では常に大内臓神経刺激が高進効果を示すことを確認したので, これを手がかりとして腸の自律神経支配の問題, 特に交感神経の小腸運動高進の機構の解明を試みた。

実験方法

実験には体重 7~17 kg の 29頭のイヌが用いられたが, この内 5頭はあらかじめ迷走神経を 1頭は迷走神経および交感神経節前線維を切断変性させた後に用いられた。それには, まず人工呼吸下に第 9 肋間を切開して開胸し, 両側の迷走神経を横隔膜直口側で 2重に結紮して切断した後, 肋間を閉じ正常呼吸に戻した。両側の大および小内臓神経を Hukuhara¹⁰⁾(1936)の方法で腹膜外において露出し, 二重に結紮して切断するとともに両側の腰部交感神経 (L₁~L₆) をすべて交感神経幹神経節の直末梢側で切断し

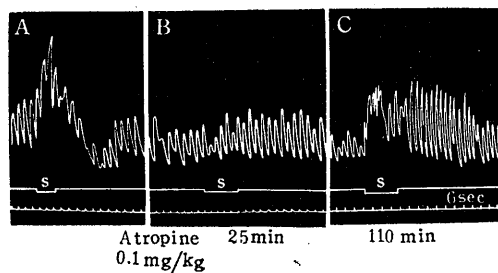


Fig. 1.

Effects of stimulation of the major splanchnic nerve upon the jejunal movements before and after the administration of atropine.

Reserpine had been injected subcutaneously in doses of 1 mg/kg and 1.2 mg/kg on successive two days, respectively. Tracings from above downwards show the jejunal movements, signal marking the stimulation and time in 6 seconds. Parameters of the stimulus: 8 volts, 50 shocks/sec and 5 msec duration. A: The splanchnic stimulation produced a remarkable excitatory effect. B: No effect was produced by the splanchnic stimulation 25 minutes after i. v. administration of 0.1 mg/kg atropine. C: The effect of the stimulation appeared again 110 minutes after atropine.

た。上述の手術後 21日~51日経過した後実験が行なわれた。

動物には, あらかじめ reserpine が投与された。その方法は次のようである。まず, reserpine による消化管粘膜からの出血および下痢を抑止する目的で atropine (1~2 mg/kg) を皮下注射した (Blakman et al.²⁾ 1959)。Atropine の投与から 20分経過した後, 第 1 回目の reserpine を 1~1.5 mg/kg 皮下注射し, これから 24時間経過した後, 第 2 回目の reserpine を 1~1.5 mg/kg 投与し, さらに 24~30時間経過した後に実験を行なった。なお, この注射期間中は栄養および水分の補給の目的で 1日 1回 500 ml の Ringer 液に glucose を加えて点滴静注をおこなった。

実験にさいしては 8~15 mg/kg の pentobarbital sodium を静脈内に注射して動物を麻酔し, 人工呼吸を行ないながら, まず大内臓神経を腹膜外で, 腸間膜動脈神経を腸間膜動脈の基部で, それぞれ分離切断して, その切断末梢端に深部電極を装着した。ついで Treitz の靱帯から 10~20 cm 肛門側の空腸に balloon を挿入し, これを厚ゴム管で加圧ビンに連結し, 10~20 cmH₂O の圧をかけ, balloon の容積変動をタンブールを用いて塗煤紙上に描記した。

実験には atropine sulfate (Merck), reserpine (Ciba), hexamethonium bromide (山之内製薬), nicotine bitartrate (片山化学) および physostigmine sulfate (Merck) が用いられた。

実験結果

1. 交感神経の小腸運動高進機構

A. 大内臓神経刺激の効果

イヌを reserpine で処理した後においては, 大内臓神経刺激は常に小腸運動の高進をひきおこした。すなわち 6~10 sec 潜時のうち, 空腸の緊張が著明にたかまり, これに重畳する律動収縮の振幅も多くの場合増大した (Fig. 1. A)。このような高進効果は, 刺激電圧を 5V, パルス幅を 5 msec に固定した場合には 2~200 shocks/sec の範囲の頻度の刺激で観察された。しかし, その至適頻数は 20 shocks/sec であった, この

高進効果は atropine を 0.1 mg/kg 静脈内注射したあとでは全く消失した (Fig. 1. B). Atropine 適用後 2 時間程度経過すると再び高進効果が得られた (Fig. 1. C).

この実験により, 大内臓神経の腸運動高進効果は acetylcholine の放出によるものと考えられる。

B. 胸神経前および後根の刺激効果

前述の高進効果が Kuré et al.¹⁵⁾(1931) および Semba et al.²⁰⁾(1957) の報告している脊髄後根を通る腸運動高進神経によるものであるかどうか検討するために, 胸神経前および後根の刺激実験をおこなった。あらかじめ reserpine で処理したイヌの第 6~10 胸神経を椎弓切除をおこなって脊髄硬膜外で露出切断し, その末梢端を刺激した。第 6~10 胸神経後根の刺激は川崎¹⁴⁾(1939) の実験と同様に空腸および十二指腸の運動には全く影響しなかった (Fig. 2. A, C).

他方, 第 7~10 胸神経前根の刺激により, Fig. 2. B, C に示したように小腸の緊張はたか

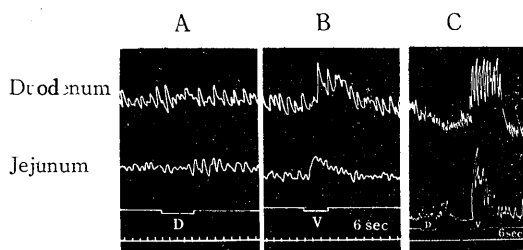


Fig. 2.

Effects of stimulation of spinal roots upon the intestinal movements.

Reserpine had been injected subcutaneously in dosis of 1 mg/kg on successive two days, respectively. Tracings from above downwards show movements of duodenum, those of jejunum, signal marking the stimulation and time in 6 seconds. Parameters of stimulus 5 volts, 10 shocks/sec and 5 msec duration. The stimulation of the dorsal root (D) of 7 th thoracic nerve produced no effect. B: The stimulation of the ventral root (V) produced an excitatory effect. C: The effects of stimulation of the dorsal (D) and ventral (V) roots of 10 th thoracic nerve were similar to those observed in A and B.

まり, 運動の振巾は増大した。この高進効果は第 7 よりも第 8, 第 8 よりも第 9 とだんだん大きくなり第 10 胸神経の刺激において最も著明に観察された。

この結果は小腸運動の高進をひきおこす神経は胸神経後根ではなく前根に由来することを示すものである。

C. Nicotine を腹腔および上腸間膜神経節に適用した後における大内臓神経の刺激効果

前述の小腸運動の高進を引き起す神経が胸神経前根を通ることが明らかとなった。よって, この神経が腹腔あるいは上腸間膜神経節で neurone を交代するものかどうか明らかにするために次の実験を行なった。Reserpine で処理されたイヌの腹腔および上腸間膜神経節に 2% nicotine-Tyrode液を塗布すると 10~15 sec の潜時の後, 空腸の運動が著明に高進した (Fig. 3. B). この高進した状態は多くの場合 30~90 sec 程度続き, その後すみやかに適用前の状態にかえった。この時期には大内臓神経を刺激しても

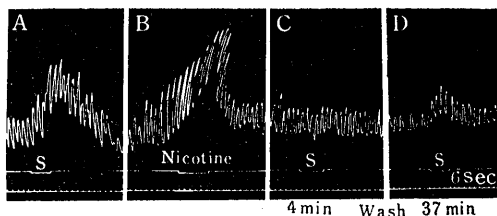


Fig. 3.

Effects of stimulation of the major splanchnic nerve upon the jejunal movements before and after the application of nicotine to the celiac and superior mesenteric ganglia.

Reserpine had been injected subcutaneously in dosis of 1 mg/kg on successive 2 days, respectively. Explanations of tracing are the same as in fig. 1. Parameters of the stimulus: 5 volts, 20 shocks/sec and 5 msec duration. A: The stimulation of the major splanchnic nerve produced an excitatory effect. B: The application of 2% nicotine-Tyrode solution to the celiac and superior mesenteric ganglia produced a transitory excitation. C: Four minutes after administration of nicotine, the stimulation of the major splanchnic nerve resulted in no response. D: Thirty-seven minutes after washing the ganglia the stimulating effect of splanchnic nerve reappeared. Further explanations in the text.

何らの効果も認められなかった (Fig. 3. C). 神経節に適用した nicotine を Tyrode 液で十分に洗った後, 30分程度経過すると弱いけれども大

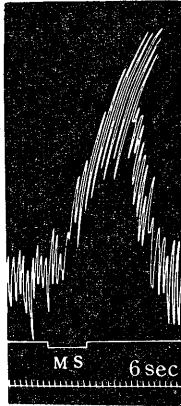


Fig. 4.

Effects of stimulation of the mesenteric nerve upon the jejunal movements.

Both vagi and sympathetic preganglionic fibers had been cut 30 days before the experiment. Reserpine had been injected subcutaneously in doses of 1 mg/kg on successive 2 days, respectively. Explanations of tracings are the same as in fig. 1. Parameters of the stimulus: 10 volts, 20 shocks/sec and 2 msec duration. Further explanations in the text.

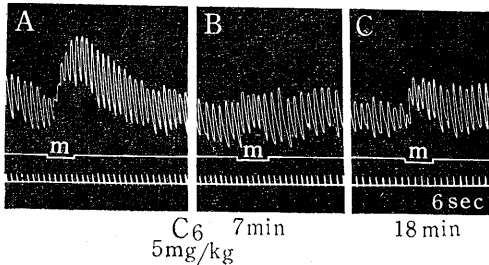


Fig. 5.

Effects of stimulation of the mesenteric nerve upon the jejunal movements.

Both vagi had been cut 58 days before the experiment. Reserpine had been injected subcutaneously in doses of 1 mg/kg on successive 2 days, respectively. Explanations of tracings are the same as in fig. 1. Parameters of the stimulus: 8 volts, 50 shocks/sec and 5 msec duration. A: The stimulation of mesenteric nerve produced an excitatory effect. B: Seven minutes after i. v. administration of 5 mg/kg hexamethonium the excitatory effect was almost abolished. C: Eighteen minutes after the administration of the drug the excitatory effect reappeared.

内臓神経刺激によって高進効果が再び現われてくる (Fig. 3. D).

これらの結果は前述の高進神経が上記の神経節で neurone を交代することを示唆するものである。

D. 迷走および交感神経変性後における腸間膜動脈神経刺激の効果

前述の実験結果は, 大内臓神経中の高進神経が腹腔あるいは上腸間膜神経節で neurone を交代することを示唆する. この推定をさらに確かめるために次の実験を行なった. まずあらかじめ迷走神経ならびに交感神経節前神経を切断し, 変性させた後に, 前述と同様に動物を reserpine で処理した. この動物の大内臓神経刺激は全く無効であるが腸間膜動脈神経を刺激すると 10~25 sec の潜時のうち空腸運動が著明に高進した (Fig. 4). この高進効果は刺激中止後も約 30 sec 間持続した. このような高進効果は刺激電圧を 8 V, パルス幅を 5 msec に固定した場合に, 大内臓神経刺激の場合と同様に 2~200 shocks/sec の範囲の刺激頻度で観察され, その至適頻度は 20 shocks/sec であった.

この実験に用いられた動物の腸間膜動脈神経中には前脊椎神経節中にその細胞体を持つ神経のみが残っているはずである. よって, この実験結果は大内臓神経中の高進神経がこれらの神経節で neurone を交代していることを示すものである.

E. 腸間膜動脈神経刺激に対する hexamethonium の影響

これまで一般に交感神経はその末端が腸筋に直接終つていると考えられていた. しかし, 腸壁内には腸運動高進 neurone が存在することが知られている (Hukuhara et al.¹¹⁾ 1958) ので前述の高進神経がこの neurone を介して, その効果を発現しているかも知れない. この点を検討するために次の実験を行なった. まず, 腸間膜動脈神経中に含まれる迷走神経の影響を除外するために迷走神経を切断変性させた. このイヌを reserpine で処理し, 腸間膜動脈神経を刺激すると, 空腸の運動は 6~15 sec の潜時の

後高進した (Fig. 5. A). この効果を確認した後 hexamethonium (5 mg/kg) を動脈内注射し, 再び刺激しても, もはや高進効果は得られなかった (Fig. 5. B). Hexamethonium の投与後20分程度経過すると再び高進効果が観察された (Fig. 5. C).

この結果は大内臓神経中の高進神経が腸壁内で neurone を交代していることを示唆する.

Ⅱ. 交感神経の小腸運動抑制機構

この実験はすべて reserpine で処理されないイヌを用いておこなわれた.

A. 腸間膜動脈神経刺激の小腸運動抑制効果に対する hexamethonium の影響

大内臓神経刺激により, イヌの小腸運動は通常抑制される. この効果は著者の実験においてもすべての例で観察された. この抑制作用は前脊椎神経節中に細胞体を持つ交感神経節後神経によりもたらされるものでありこの神経は腸壁内では neurone を交代しないという考えが通説となっている. しかし, 最近輸精管では交感神経がその壁で neurone を交代することが示された (Sjöstrand²¹1962, Bentley¹¹1962, Ohlin & Stromblad¹⁹ 1963). そして, また腸壁内には腸運動抑制 neurone が存在することが知られている (Hukuhara et al. 1958¹¹, 1960¹²). これらの事実からすると大内臓神経中の抑制神経が壁内の抑制 neurone と synapse 結合している可能性が考えられる. この点を明らかにするために次の実験を行なった. あらかじめ迷走神経を切断変性させた動物を用い, 実験にさいしてはさらに atropine を静脈内注射することによって前半の実験で確認した交感神経性の高進神経の影響を除外した. その後腸間膜動脈神経を刺激すると空腸の緊張は低下し, 律動収縮は一時停止した. 刺激を中止して, 50~60 sec 経過すると運動はもとにもどった (Fig. 6). この抑制効果は神経接合部の遮断に十分な量の hexamethonium (5 mg/kg) を静脈内注射してもなら影響されなかった (Fig. 6). この結果から交感神経の腸運動抑制神経は迷走神経中のそれ (Langley¹⁶ 1922, McSwiney & Robson¹⁷ 1929,

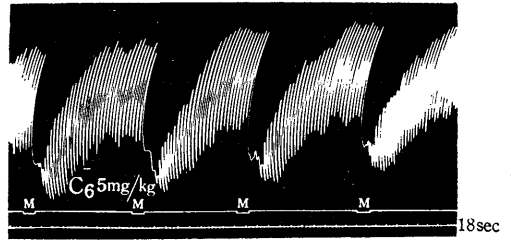


Fig. 6.

Effects of stimulation of the mesenteric nerve before and after the intravenous administration of hexamethonium.

Both vagi had been cut 46 days before the experiments. The animal was not treated by reserpine. Atropine and morphine in dosis of 0.2 mg/kg and 0.2 mg/kg were intravenously injected about 30 minutes before the nerve stimulation, respectively. Explanations of tracings are the same as in fig.1. Parameters of stimulus : 8 volts, 20 shocks/sec and 5 msec duration. The stimulation of the mesenteric nerve produced an inhibitory effect which was not influenced in any way by i. v. administration of 5 mg/kg hexamethonium.

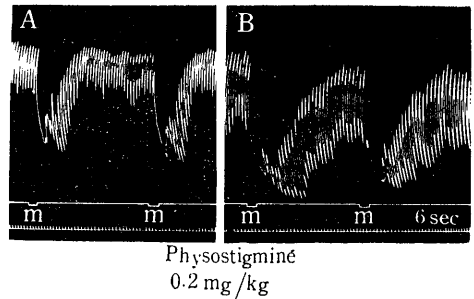


Fig. 7.

Effects of stimulation of the mesenteric nerve upon the jejunal movements before and after the intravenous administration of physostigmine.

Both vagi had been cut 32 days before the experiment. Atropine and morphine were intravenously injected about 10 minutes before the nerve stimulation in dosis of 0.2 mg/kg and 0.1 mg/kg, respectively. Explanations of tracings are the same as in fig.1. Parameters of the stimulus : 9 volts, 50 shocks/sec and 5 msec duration. A : The stimulation of the mesenteric nerve produced an inhibitory effect. B : Three minutes after i. v. administration of 0.2 mg/kg physostigmine the inhibitory effect was much more increased than that observed before the administration of the drug.

Greeff et al.⁷⁾ 1962, Nakayama¹⁸⁾ 1965) と異り腸壁内では neurone を交代しないものと考えられる。

B. 腸間膜動脈神経刺激の小腸運動抑制効果に対する physostigmine の影響

多くの平滑筋臓器で choline esterase の阻害剤の適用後、交感神経刺激の adrenergic な効果が助長される事実が知られている (Burn & Rand⁴⁾ 1960).

次の実験は腸でもこの現象が起きることを示している。前実験と同じ理由で、迷走神経を変性させ、さらに atropine を適用したイヌに physostigmine を静脈内注射すると空腸の緊張は少しく低下し、律動収縮の振幅が増大した (Fig. 7. A, B). この時期に腸間膜動脈神経を刺激すると、physostigmine 適用前の刺激効果 (Fig. 7. A) に比べて緊張の低下は著るしく刺激中止後の回復も長びく (Fig. 7. B). このさい hexamethonium を静脈内注射すると回復が早められた。

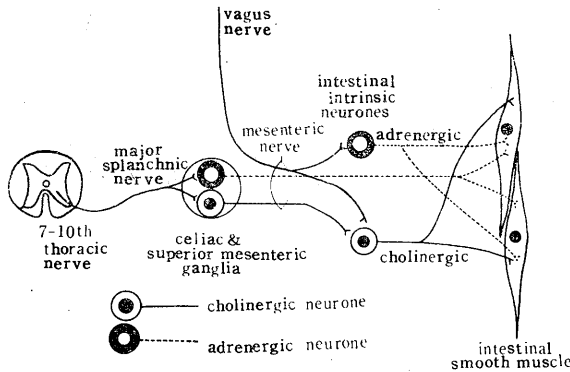


Fig. 8.

Schema for explanations of the function of the extrinsic and intrinsic nervous elements related with the intestinal motility.

Sympathetic preganglionic fibers come from the ventral roots of 7 th to 10 th thoracic nerves, and synaptically connect with cholinergic as well as adrenergic neurones contained in the celiac or superior mesenteric ganglia. The axons of the adrenergic neurones innervate directly intestinal smooth muscles, whereas those of the cholinergic neurones arrive in the intestinal wall to synaptically connect with cholinergic intrinsic neurones.

論 議

Reserpine で処理したイヌの大内臓神経を刺激すると空腸の運動は高進した。これは van Harn⁸⁾(1963) がネコで得た結果とよく一致する。また、この高進効果は atropine を適用した後には現われない。上記の結果から大内臓神経中に高進神経が存在することは確かであり、それは cholinergic なものであることが推定される。この神経の経路については、まず後根刺激は全く無効果であり前根刺激によって腸運動が高進するという事実から、この神経は前根を通して大内臓神経に入ると考えられる。後根の刺激が無効果であることは川崎¹⁴⁾ (1939) の実験結果とよく一致し、Semba et al.²⁰⁾ (1957) の実験と矛盾する。後者の実験では後根の刺激時にその刺激電流が滑走して前根を刺激したのではないかという疑がある。

つぎに nicotine を腹腔および上腸間膜神経節に適用することによって synapse を麻痺するともはや大内臓神経刺激の腸運動高進効果は得られない。この結果は、この高進神経がこれらの神経刺激で neurone を交代していることを示すものである。この事実からの当然の帰結であるが、reserpine で処理しない動物で前述の神経節を nicotine で麻痺すれば Hukuhara⁹⁾ (1935) の実験で示されたように大内臓神経の刺激は全く無効果になるはずである。Hukuhara⁹⁾ (1935) と類似の実験で Semba et al.²⁰⁾ (1957) および van Harn⁸⁾ (1963) が高進効果を得たのは神経節の遮断が不完全であったためと解せざるを得ない。この高進神経が前述の神経節で neurone を交代していることは実験 (I-D) によってさらに確かめられた。すなわち、イヌでまず迷走神経および腹部内臓を支配するすべての交感神経の節前神経をあらかじめ切断変性させる。これによって腸間膜動脈神経中には腹腔および上腸間膜神経節中に細胞体を持つ神経だけが残るはずである。このイヌを reserpine で処理して、腸間膜動脈神経を刺激すると腸運

動は著明に高進した。この事実は上記神経節中に腸運動高進神経の節後神経の細胞体が存在することを示すものである。さらに実験(I-E)において、迷走神経を変性させたイヌを reserpine で処理し、腸間膜動脈神経を刺激すると腸運動は高進し、この高進効果は hexamethonium により遮断されることを示した。この結果は大内臓神経中の高進神経が腸壁内で neurone を交代していることを示すものである。

上述の実験ならびに論議によって交感神経中の腸運動高進機構に関与する神経は前根に発して大内臓神経中に入り、前脊髄神経節で neurone を交代し、その節後神経は腸間膜動脈神経を経て腸壁に達し、壁内の cholinergic neurone と synapse 結合するものと推論される。この結果は、大内臓神経の高進機構がその抑制機構とは全く別に存在することを示すものである。よって、これら2つの機構が同一の神経線維に内包されているという Burn & Rand⁴⁾ (1961) の主張は腸では当を得ないものと考えられる。

Gillespie & Mackena⁶⁾ (1961) および Boyd et al.³⁾ (1962) は reserpine で処理あるいは交感神経遮断剤を用いたモルモットの結腸神経を刺激し、結腸運動の高進効果を得て、これを結腸神経中に混入した副交感神経の作用が顕現したためであると考えた。本実験では、大内臓神経刺激の高進効果が迷走神経を変性したイヌでも同様に得られた。この結果はこの高進効果が Gillespie³⁾⁵⁾⁶⁾ 等の考える機構によるものではないことを示している。

小腸壁内には腸運動抑制 neurone が存在するから (Hukuhara et al.¹¹⁾ 1958), 輸精管で最近知られたように (Sjöstrand²¹⁾ 1962, Bentley¹⁾ 1962) 交感神経がこの抑制 neurone と synapse 結合しているのではないかと疑われる。しかし、実験(II-A)で述べたように、あらかじめ迷走神経を切断変性させ、さらに atropine を静脈内注射して、前述の高進神経の影響を除いた動物の腸間膜動脈神経刺激の抑制効果が hexamethonium の適用によって影響されないから、交感神経に由来する抑制神経は腸壁内の

抑制 neurone とは無関係であり、直接腸筋に達しその運動を抑制するものと考えられる。だが、前記の抑制効果は physostigmine の適用によって助長されるという事実は、前述の高進神経などから放出される acetylcholine が蓄積すると、抑制 neurone の活動が助長されることを示唆している。Fig. 8 に以上の結果ならびに考察を模式的に示した。

要 約

1) Reserpine で処理したイヌで得られる大内臓神経刺激による小腸運動の高進の機構が研究された。

2) Reserpine で処理したイヌの大内臓神経刺激により得られる小腸運動の高進は atropine の静脈内注射により消失した。

3) これと同様な高進効果が第7～第10胸神経前根の刺激により得られた。しかし、第6～第10胸神経前根の刺激は無効果であった。

4) 大内臓神経刺激の高進効果は nicotine を腹腔ならびに腸間膜神経節に適用すると消失した。

5) 迷走および交感神経節前線維を切断変性したイヌを reserpine で処理し、腸間膜動脈神経を刺激すると腸運動は高進した。

6) 迷走神経を変性したイヌを reserpine で処理し、腸間膜動脈神経を刺激すると腸運動は高進し、この効果は hexamethonium を静脈内注射すると消失した。

7) 以上の結果から、大内臓神経刺激による腸運動高進効果は胸神経前根から出て、腹腔あるいは上腸間膜神経節で neurone を交代し、さらに腸壁内の cholinergic な神経細胞に synapse 結合している神経により、もたらされるものと考えられる。

8) 迷走神経を切断変性し、reserpine で処理しないで腸間膜動脈神経を刺激すると腸運動は抑制され、この効果は hexamethonium の適用によって影響されない。この結果から交感神経は腸壁内の抑制 neurone には synapse 結合しないと推論される。

終りに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師福原武教授に衷心より謝意を表します。あわせて, 中山沃助教授ならびに教室員諸氏の御援助に深謝いたします。

文 献

- 1) Bentley, G. A. (1962) Studies on sympathetic mechanism isolated intestinal and vas deferens preparation. *Brit. J. Pharmacol.* **19**, 85
- 2) Blackman, G. J., D. S. Campion and F. Fastier (1959) Mechanism of action of reserpine in producing gastric haemorrhage and erosion in the mouse. *Brit. J. Pharmacol.* **14**, 112
- 3) Boyd, G., J. S. Gillespie and B. R. Mackenna (1962) Origin of the cholinergic response of the rabbit intestine to stimulation of its extrinsic sympathetic nerves after exposure to sympathetic blocking agents. *Brit. J. Pharmacol.* **19**, 258
- 4) Burn, J. H. and M. J. Rand (1960) Sympathetic postganglionic cholinergic fibres. *Brit. J. Pharmacol.* **15**, 56
- 5) Gillespie, J. S. and B. R. Mackenna (1960) The inhibitory action of nicotine on the rabbit colon. *J. Physiol.* **152**, 191
- 6) Gillespie, J. S. and B. R. Mackenna (1961) The inhibitory action of the sympathetic nerves on the smooth muscle of the rabbit gut, its reversal by reserpine and restoration by catechol amine and by dopa. *J. Physiol.* **156**, 17
- 7) Greeff, K., H. Kasperat and W. Osswald (1962) Paradoxe Wirkungen der elektrischen Vagusreizung am isolierten Magen- und Herzvorhofpräparat des Meerschweinchens sowie deren Beeinflussung durch Ganglien blocker, Sympathicolytica, Reserpine und Cocain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol.* **243**, 528
- 8) van Harn, G. H. (1963) Responses of muscle of cat small intestine to autonomic nerve stimulation. *Am. J. Physiol.* **204**, 352
- 9) Hukuhara, T. (1935) Is the small intestine innervated by the so-called spinal parasympathetic nervous system? *Quart. J. exp. Physiol.* **24**, 37
- 10) Hukuhara, T. (1936) Ein neues Verfahren der extraperitonealen Bloss der Nn. splanchnici beim Kaninchen. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **238**, 135
- 11) Hukuhara, T., M. Yamagami and S. Nakayama (1958) On the intestinal intrinsic reflexes. *Jap. J. Physiol.* **8**, 9
- 12) Hukuhara, T., S. Nakayama and R. Namba (1960) Locality of receptors concerned with the intestino-intestinal extrinsic and intestinal intrinsic reflexes. *Jap. J. Physiol.* **10**, 414
- 13) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 大内臓神経刺激の腸管運動に及ぼす影響 *日本生理誌* **16**, 368
- 14) 川崎元一 (1939) 脊髄後根刺激の小腸に対する影響 *日本生理誌* **4**, 18
- 15) Kuré, K., K. Ichico and K. Ishikawa (1932) On the spinal parasympathetic system in relation to the digestive tract. *Quart. J. exp. Physiol.* **21**, 1
- 16) Langley, J. N. (1922) Connections of the enteric nerve cells. *J. Physiol.* **56**, 39 P
- 17) McSwiney, B. A. and J. M. Robson (1929) The response of smooth muscle to stimulation of the vagus nerve. *J. Physiol.* **98**, 124
- 18) Nakayama, S. (1965) Effects of stimulation of the vagus nerve on the movements of the small intestine. *Jap. J. Physiol.* **15**, 243
- 19) Ohlin, P. and B. C. R. Stromblad (1963) Observations on the isolated vas deferens. *Brit. J. Pharmacol.* **20**, 299
- 20) Semba, T. and T. Hirooka (1957) Motor response of the stomach and small intestine caused by stimulation of peripheral end of the splanchnic nerve, thoracic sympathetic trunk and spinal roots. *Jap. J. Physiol.* **7**, 64
- 21) Sjöstrand, N. O. (1962) Inhibition by ganglionic blocking agents of the motor response of the isolated guinea-pig vas deferens to hypogastric nerve stimulation. *Acta Physiol. Scand.* **54**, 306

Methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride の皮膚浸透性

とコリンエステラーゼ抵抗性について 612. 014. 462. 1 : 612. 014. 469

岩間 勝広*・小林 邦久*・早川 近一*

加賀 慎一郎**・林 泰三**

高杉 紀雄**・中村 好一**

The permeability through the skin and refractoriness to destruction by cholinesterase of methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride (M. T. B.)

Katsuhiro Iwama, Kunihisa Kobayashi, Kinichi Hayakawa (*Department of Physiology, Tokyo Medical College*), Shinichiro Kaga, Taizo Hayashi, Norio Takasugi, Koichi Nakamura (*Product Formulation Research Laboratory, Daiichi Seiyaku Co. Ltd.*)

The permeability through the skin and the refractoriness to destruction by cholinesterase of methyl-N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride (M. T. B.), a new derivative of GABA, were investigated.

The permeability through the skin was estimated by the acute toxicity of M. T. B. which was applied to the skin or by the decrease of skin-applied M. T. B. which was determined by chemical methods.

The refractoriness to destruction by cholinesterase was estimated by the eserine-potential of cholinergic action on rat's stomach muscle or acute toxicity.

The authors have come to the conclusion that M. T. B. is a cholinergic drug which is skin-permeable and refractory to destruction by cholinesterase.

[J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 53-58]

脳灰白質内に発見された γ -aminobutyric acid の誘導体の研究は生理学的にも薬理的にも興味深い問題であるが、その一つである methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride (M. T. B. と略称) のコリン作働性に就いては多くの研究¹⁾²⁾³⁾⁴⁾が発表されており、実際に臨床的治療薬として使用されるようになった。一方、M. T. B. の外用による発毛促進作用に就いても高橋等⁵⁾によって研究され、臨床家の興味を引きつつある。

著者等は M. T. B. の皮膚浸透性とコリンエステラーゼ抵抗性について研究し、M. T. B. の臨床的応用と薬理的作用の理解に役立てようとしてこの研究を行なった。

実験方法

* 東京医科大学生理学教室

** 第一製薬製剤研究所

〔昭和40年11月27日受付〕

皮膚浸透性に就いてはマウス、ラット、家兔、ヒトを使用した。

1. マウス、ラットに於ては皮下注射による急性毒性と皮膚塗布による急性毒性を比較した。マウス、ラットの脱毛にはエバクリーム(東京田辺)を使用し、前者では 1 cm²、後者では 2 cm²の皮膚面に M. T. B. 水溶液を塗布した。

2. 家兔：体重約 2.3 kg の家兔の背面の毛を電気バリカン (0.4 mm の刃) で丁寧に刈る。2.5×2.5 cm のガーゼを 16 枚重ねたものにより、M. T. B. 溶液 1 ml をしませたものを背にはりつけ、その上に 5×5 cm のポリエチレンフィルムをかぶせ、絆創膏で密封固定する。一定時間毎にこのガーゼをはがし、精製水でよく洗い出し、それを適当に稀釈して、残存する M. T. B. 量を測定する。0 時間の値は 30 秒はりつけた時の値とし、その値を基準にし 1 時間後と 3 時間後の値を比較し、減少量をもつて吸収量とし

た。

3. ヒト：野上、花野⁶⁾の方法に準じ、1% M.T.B. ローション 1 ml を内径約 1.5 cm のポリエチレンキャップに入れ、健康な成年男子の前腕にはりつけ、一定時間毎にはがし、精製水でよく洗い出す。その液を適当に希釈して残存する M.T.B. 量を測定し、その減少量をもって吸収量とする。減少量は家兎の場合と同様 30秒後の値を基準として求める。

M.T.B. の定量にはヨード法⁷⁾と堀岡の色素法⁸⁾を改良した方法(未発表)を用いた。

ヨード法：内容約 50 ml の共栓付遠心管に検体 5 ml (M.T.B. として 0.5~5 μ g/ml), M/2 酢酸緩衝液 pH 5.0 を 0.5 ml, M/10 ヨウ化カリウム液 0.25 ml, 0.5% ヨウ素二塩化エチレン溶液 10 ml を以上の順序で加え、5分間振盪した後、遠心分離する。水層を除去して二塩化エチレン層の 390 m μ の吸光度を試料の代りに精製水を用いて同様に操作した二塩化エチレン層を対照として測定して、M.T.B. の濃度を求める。

この定量法では、分解産物が M.T.B. の約 20%の発色をするので、必要に応じてクロマトグラフィーによる分離操作を併用した。

色素法：内容約 50 ml の共栓付遠心管に二塩化エチレン 20 ml, Palitsch 硼酸-硼砂緩衝液 pH 7.7, 2 ml, 0.1% ブロムチモールブルー溶液 1 ml, 検体 1 ml (M.T.B. として 10~60 μ g/ml) を正確にとり、振盪器中で 10分間振盪後、遠心分離する。上層を除去した後、別の遠心管に溶媒層 10 ml をとり、N/10 水酸化ナトリウム液 10 ml を加え、2分間振盪後、遠心分離。水層に移行した色素液を精製水を対照として、波長 617 m μ での吸光度を測定し、その値から M.T.B. の濃度を求める。この定量法では分解産物による発色はごくわずかで無視できる。

M.T.B. のコリンエステラーゼ抵抗性は、(1) ラット胃 fundus の縦走筋標本を Vane⁹⁾ の方法で作製し、これに対する M.T.B. 収縮作用に対するエゼリン増強の有無、(2) マウスの皮下

注射による M.T.B. の急性毒性のエゼリンによる変化の有無により検討した。

実験成績

1. マウスに対する M.T.B. の急性毒性
マウス各群 10匹に対し、M.T.B. 6.25 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10.0 mg/kg, 12.0 mg/kg を皮下注射し、24時間以内の死亡数を求めた。この成績から Litchfield and Wilcoxon の方法¹⁰⁾によって LD₅₀ を計算すると LD₅₀ = 8.42 mg/kg (10.10~7.02 mg/kg) であった。

一方、各群 5匹のマウスに 195, 196, 197, 199, 210 mg/kg の M.T.B. を皮膚塗布して、急性毒性を求めると、LD₅₀ = 197.2 mg/kg (199.2~195.2 mg/kg) であった。

マウスに於ける皮下注射による LD₅₀ と皮膚塗布による LD₅₀ の比は約 23.4 であった。

2. ラットに対する M.T.B. の急性毒性
ラット各群 10匹に対して 10 mg/kg, 14 mg/kg, 18 mg/kg, 22 mg/kg を皮下注射して、皮下注射による急性毒性を求めると、LD₅₀ = 16.3 mg/kg (19.6~13.6 mg/kg) であった。また、皮膚塗布による急性毒性は 8000, 8500, 9000, 9500 mg/kg の適用によって、LD₅₀ = 8420 mg/kg (8756.8~8096.1 mg/kg) であることが判明した。

したがって、ラットの場合の皮下注射の急性毒性と皮膚塗布による急性毒性の比は約 516 倍である。

マウスとラットに於ける M.T.B. の皮膚塗布による毒性と皮下注射による毒性の比は 23.4 と 516 と云う具合に大差が認められた。

この差は皮膚よりの吸収の差と M.T.B. の漸次的吸収に対する両動物種の感受性の差によると考えられる。マウス、ラットに於ける経口投与による毒性を求めると LD₅₀ は 125 mg/kg と 478 mg/kg であって、この場合にも腸管よりの吸収の差と漸次的吸収に対する両動物の感受性の差が問題となる。腸管よりの吸収の差について、著者等は特別に実験はしなかったので、十分な知識をもち合せていない。併しなが

ら、経口投与による毒性の差を全て感受性の差と見做しても、皮膚塗布と皮下注射の毒性の差はあまりに大きく、両動物の皮膚吸収の間かなりの相違の存在することがうかがうことが出来る。

3. 家兎に於ける M. T. B. の経皮吸収

家兎を使用して M. T. B. の経皮吸収に対して影響を与える因子に就いて検討した。

a) pH の影響

M. T. B. を 1% の割合に Sørensen の緩衝液 (pH 4.5: クエン酸ナトリウム-塩酸, pH 6.5: 燐酸塩, pH 8.5: 硼酸ナトリウム-塩酸) にとかし, M. T. B. の経皮吸収に対する pH の影響を検討した。各実験に家兎 3~4 匹を使用して得た値の平均値は表 1 の如くであった。

b) 濃度の影響

pH の調整は行なわず, M. T. B. の濃度を変え, M. T. B. の吸収に対する濃度の影響を検討した。各濃度毎 3~4 匹の家兎を使用して得られた吸収率の平均値は表 2 に示した。

c) 溶媒添加の影響

添加した溶媒は Jacobs 等が種々の薬品の吸収を促進すると報告しているジメチルスルホキサイド¹¹⁾, プロピレングリコール, エタノールであった。M. T. B. の濃度は 1% を使用, pH の調整は行なわなかった。各実験毎に 3~4 匹の家兎を使用し, その平均値をとった。結果は表 3 に示した。

いずれの場合にも, 10% 程度の添加では吸収に影響を与えなかった。エタノールの場合には濃度を増すにつれて吸収も増加する傾向が認められた。

4. ヒトに於ける経皮吸収

M. T. B. 1g, プロピレングリコール 5g を 50% エタノールに溶解し, 全量で 100 ml とした 1% M. T. B. ローションを使用し, 人の経皮吸収を検討した。各実験 3~5 例の人を使用して得られた M. T. B. の経皮吸収の平均値を表 4 に示した。

5. マウスに於ける M. T. B. の急性毒性に対するエゼリンの影響

Table 1.

Influence of pH on the permeability of M. T. B. through the rabbit's skin

Time of application	(Diminished amount/ the initial amount) $\times 100$			
	Distilled water	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.5
1 hr.	3.2	3.1	2.5	4.0
3 hrs.	7.3	6.7	5.3	9.7

Table 2.

Influence of the concentration of M. T. B. on the permeability through the rabbit's skin

Time of application	(Diminished amount/ the initial amount) $\times 100$		
	0.1%	1%	10% conc
1 hr.	4.3	3.2	1.2
3 hrs.	5.8	7.3	2.6

Table 3.

Influence of the addition of solvents on the permeability of M. T. B. through the rabbit's skin

Time of application	(Diminished amount/ the initial amount) $\times 100$					
	Control	10% DMSO	10% PPG	10% EtOH	50% EtOH	80% EtOH
1 hr.	3.2	3.0	2.7	2.6	5.1	7.8
3 hrs.	7.3	4.4	7.1	4.6	12.2	25.0

control...water, DMSO...dimethylsulfoxide, PPG...propylene glycol, EtOH...ethylalcohol.

Table 4.

The permeability of 1% M. T. B. lotion through the human skin

Time of application	(Diminished amount/ the initial amount) $\times 100$
1 hr.	5.4
3 hrs.	15.3

Table 5.

Influence of physostigmin on the acute subcutaneous toxicity of M. T. B. in mice

Dose of M. T. B. mg. per kg.	Mortality (%)	
	M. T. B. Alone	Addition of physostigmin (150 μ g/kg)
6.25	0	0
7.50	30	40
10.00	80	90
12.00	100	—

a) 14~18g のマウス各群 10 匹に対して, M. T. B. 6.25, 7.5, 10.0 mg/kg を単独に皮下注射した場合とエゼリン (150 μ g/kg) を添加し

Table 6.

Influence of physostigmine on the stimulating action of various cholinergic drugs in the excised rat stomach muscle

Compounds	Augmentation of contracture after the addition of physostigmin ($5 \cdot 10^{-7}$ mole/l)
Acetylcholine	7.5 times
Acetyl- β -methylcholine	2.3
Bethanecol	2.3
M. T. B.	1.4

た場合との毒性を比較した (表5)。エゼリンの影響は極めて軽微で、有意差は認められなかった (Fisher直接確率計算法によった)。

6. ラットの胃壁筋に対する M. T. B. の収縮作用におよぼすエゼリンの影響

ラットの剔出胃縦走筋を 37°C の酸素を常に飽和している Tyrode 液に懸垂し、浴液中にアセチルコリン (10^{-7} mole/l), β -メチルアセチルコリン (10^{-7} mole/l), ベサネコール (10^{-6} mole/l) および M. T. B. (10^{-6} mole/l) を添加し、等張性収縮をキモグラフィオンに描きさせ、各物質単独の収縮高とエゼリン ($5 \cdot 10^{-7}$ mole/l) 添加後の収縮高との比を求めた。

尚、この濃度のエゼリン単独の作用では極めて軽度の収縮しか生じなかった。エゼリン附加の影響は全試薬に就いて、同一標本に於て行なわれた。表6は3例の実験成績の平均値を示したもので、アセチルコリンの場合にはエゼリン附加によって著明な増強が認められるが、M. T. B. では殆どエゼリンによる影響は認められなかった。 β -メチルアセチルコリン、ベサネコールではある程度の増強が認められた。

考 察

M. T. B. の皮膚浸透性を検討するに当り、大別して二つの方法を試みた。1つはマウス、ラットに行なった皮下注射と皮膚塗布による急性毒性を比較する方法であった。この方法では皮膚塗布により皮内に残存する M. T. B. の量は無視され、皮膚血管に入る量のみが問題となる。また、塗布した M. T. B. 溶液の乾燥で脱落する部分については考慮されていないと云う

大きな欠点があった。併し、この簡単な方法によってもマウスに比し、ラットの皮膚吸収が遙かに劣る事は明らかであった。

第2の方法は家兎および人に行なったものであるが、この方法では上述の難点を克服している点ですぐれている。この方法では角質層や毛に附着して残っているものも吸収量に入ることになるが、0時間の値として30秒適用した時の値をとっているため、これもほぼ無視しうるものと考えられる。尚、30秒後では吸収や操作上の損失は殆ど認められなかった。尚後の方法の場合には、M. T. B. の残存量をヨード法で測定して、その減少量を吸収量としたが、サリチル酸を使用して、この方法で求めた吸収量と尿中排泄量の測定から求めた吸収量が一致する事が報告されている¹²⁾。また、M. T. B. の場合はヨード法と色素法で定量した値は大差なく、実験条件下での分解は軽微と思われる。

M. T. B. の経皮吸収に影響を与える因子中、pHの影響は殆ど認められず、わずかに pH 8.5 で吸収率が増加した。M. T. B. は使用した pH 領域では全て解離型として存在しているため、吸収率に大差がないものと考えうる¹³⁾。pH 8.5 の影響は皮膚側の変化に帰さるべき性質のものと考えられる。

濃度の影響については、10%もの高濃度では吸収の絶対量が多いが、吸収率としては低下する傾向が認められた。これは M. T. B. に限らず、一般に認められる現象らしい¹⁴⁾。

ヒトに於ける1% M. T. B. ローションの経皮吸収の結果は家兎に於ける1% M. T. B. 50% エタノール溶液のそれとよく一致した。

マウスに於けるアセチルコリン等の皮下注射による毒性はエゼリン等のコリンエステラーゼ阻害剤によって極めて著明に増強されるが、カルバミノイルコリン等の毒性は影響をうけず、これはコリンエステラーゼにfestなためとされた¹⁵⁾。M. T. B. も後者の範疇に属す事が証明された。

また、アセチルコリン静注による唾液分泌作用はネオスチグミン $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ の添加で著

明に増強されるが, reversed carboxyl analogue は全く影響をうけない事が報告されている¹⁶⁾. Reversed carboxyl 化合物である M. T. B. のラット胃壁筋に対する作用がエゼリンにより増強されないと云う成績は一般に reversed carboxyl 化合物がコリンエステラーゼに fest であると云う見解を支持するものと思われる.

尚, 本文中浸透性と吸収を同意語として使用したが, 前者は物質の側から現象を見る立場, 後者は組織の側から見る立場を示す以外に差はないと云う見解に従ったためである.

総 括

マウス, ラット, 家兎, ヒトを使用して methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride (M. T. B.) の皮膚浸透性とコリンエステラーゼに対する抵抗性を検討し, 下記の成績を得た.

1. マウスとラットに於ける皮膚塗布による毒性の LD₅₀ と皮下注射による LD₅₀ の比は 23.4 と 516 であった. この比の間に認められる大差は, M. T. B. の皮膚浸透性の相違によってのみ説明される.

2. 家兎を使用して M. T. B. の皮膚吸収に影響を与える因子について検討し, 次の成績を得た.

a) pH の変化は影響を与えない.

b) M. T. B. の濃度を増すと吸収量は増加するが, 吸収率は減少する.

c) 溶媒の添加による影響は10%程度では一般に認められなかった. 併し, 50%以上のエタノールの添加により吸収増加が認められた.

3. ヒトを使用して1% M. T. B. ローションの皮膚吸収を測定し, 家兎とほぼ同様の値を得た. 即ち3時間で15.3%の吸収率であった.

4. マウスを使用し, M. T. B. 単独の皮下注射による毒性とエゼリン添加の場合の毒性を比較すると, エゼリン添加による毒性の増加は極めて軽度であった.

5. ラットの胃縦走筋剔出標本に対するアセチルコリン, β -メチルアセチルコリン, ベサネコールおよび M. T. B. の刺激作用のエゼ

リン添加による増強を比較した. アセチルコリンの作用はエゼリン添加により著明に増大し, β -メチルアセチルコリン, ベサネコールの作用はある程度増大するが, M. T. B. の作用は極めて軽度の増加しか示さなかつた.

6. M. T. B. は皮膚より吸収可能な, コリンエステラーゼに抵抗性を有するコリン作働性物質であると結論した.

筆をおくに当り, 本研究の御指導と御高閲に対し, 東京医科大学生理学教室高橋助教授に深謝するものである.

文 献

- 1) Takahashi, H., C. Koshino and O. Ikeda (1962) Relationship between the hypotensive activity and chemical structure of γ -aminobutyric acid in the rabbit. Jap. J. Physiol. **12**, 97
- 2) 高橋日出彦・江原貞博・臼田貞夫・小林春雄 (1962) N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) の cholinergic action について 日新医学 **49**, 677
- 3) 白石武昌・臼田貞夫・江原貞博 (1963) N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester (Ptosin) の血圧, 呼吸, 胃運動性, 唾液分泌に対する作用について 日本生理誌 **25**, 146
- 4) 白石武昌・大堀哲男・小林邦久・早川近一 (1965) N-Trimethyl- γ -aminobutyryl-methylester の腸管に対する作用 最新医学 **20**, 211
- 5) 高橋日出彦・大堀哲夫・小林邦久・早川近一・白石武昌 Methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride の人体皮膚器管, 特に毛嚢に対する作用に就いて (未発表)
- 6) Nogami, H. & M. Hanano (1958) Studies on percutaneous absorption II effect of the incorporated substance. Chem. Pharm. Bull. **6**, 249
- 7) Hayashi, M., T. Unemoto and K. Miyaki (1962) Improvement on the colorimetric determination of choline with iodine. Chem. Pharm. Bull. **10**, 533
- 8) 堀岡正義 (1957) スルフォフタレイン系色素による有機塩基製剤の比色定量 薬学雑誌 **77**, 200
- 9) Vane, J. R. (1957) A sensitive method for the assay of 5-hydroxy-tryptamine. Brit. J. Pharmacol. **12**, 344
- 10) Litchfield, J. T. and F. Wilcoxon (1946) A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. pharmacol. Exptl. Therap. **96**, 99
- 11) Block, L. H. (1964) Dimethylsulfoxide-medicinal and pharmaceutical aspects. Drug and cosmetic industry **95**, 342
- 12) Nogami, H., J. Hasegawa and M. Hanano (1956)

- Studies on ointments. I. a new simplified determination method for percutaneous absorption of ointments. *Chem. Pharm. Bull.* **4**, 347
- 13) Levine, R. R. and E. W. Pelikan (1964) Mechanisms of drug absorption and excretion passage of drugs out of and into the gastrointestinal tract. *Annual Review of Pharmacology.* **4**, 69
- 14) Shelly, W. B. and F. M. Melton (1949) Factors accelerating the penetration of histamine through normal intact human skin. *J. Invest. Dermatol.* **13**, 16
- 15) Molitor, H. (1936) A comparative study of the effects of five choline compounds used in therapeutics. Acetylcholine chloride, acetyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methyl choline chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride. *J. pharmacol. Exptl. Therap.* **58**, 337
- 16) Bass, W. M. B., F. W. Schueler, R. M. Featherstone and E. G. Gross (1950) Preliminary studies on the "reversed carboxyl" analogue of acetylcholine. *J. pharmacol. Exptl. Therap.* **100**, 465

In vitro および in vivo における線溶抑制物質の 抑制効果の差異 612.111.45-064

高田 由美子*

The different inhibitory action induced by antifibrinolytic
substances between in vitro and in vivo

Yumiko Takada (*Department of Physiology, School of Medicine,
Keio University, Tokyo, Japan*)

In 1964 the authors reported a new method of determination of EACA and AMCHA by column chromatography and by using this method the time course of the concentration of EACA or AMCHA in the blood was studied.

In this paper the small amounts of EACA or AMCHA which was used clinically was administered to rabbits and the relationship between the antifibrinolytic activity and the concentration of EACA or AMCHA was studied. And also the different antifibrinolytic action of EACA and AMCHA between in vitro and in vivo was investigated.

When 10 mg/kg of AMCHA or 30 mg/kg of EACA was administered intravenously to rabbits, the concentration of AMCHA or EACA in the plasma and the antifibrinolytic activity of the plasma increased soon after administration of AMCHA or EACA and then decreased gradually. At six hours after administration of AMCHA the concentration could not be determined, although the plasma had antifibrinolytic activity.

Antifibrinolytic activity of AMCHA in vivo was stronger than that in vitro, when the same concentration of AMCHA existed in the serum.

AMCHA was distributed into the liver, the kidney and the lung.

After intravenous administration of AMCHA, the amounts of both plasminogen and proactivator in the serum or one of them decreased.

The reason of the different antifibrinolytic activity between in vivo and in vitro was discussed.

[J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 59-64]

序 論

本研究の目的は、新しい強力な抗線溶物質を用いて、生体内における線溶系の動態の特徴を研究しようとしたものであって、in vitro における抗線溶物質の効果からは予測できない in vivo の成績を得たので、ここにその成績を報告し、若干の討論をつけ加えようとするものである。

1953年、岡本ら¹⁾により ϵ -aminocaproic acid (EACA) が線維素溶解現象に対し強い抑制作用をもつことが報告されて以来、線維素溶解における EACA の作用部位が注目され、EACA は plasmin および plasminogen activator に対して抑制作用をもつといわれてきた²⁾³⁾。また、

1962年、岡本ら⁴⁾により、EACA よりさらに強力な抗線溶作用をもつ aminomethyl cyclohexane carboxylic acid (AMCHA) が発表され、その作用部位も EACA と同様であると考えられている⁴⁾。

一方、著者ら⁵⁾は、1964年に EACA および AMCHA の定量法を発表し、大量投与時の血中におけるこれら薬物の時間的変動について述べた。この方法の応用により従来不可能であった微量の EACA および AMCHA の定量が可能となったので、本研究では小量投与時のこれら物質の時間的変動、ならびに血中の EACA、または AMCHA 量と抗線溶作用との関係を追究し、興味ある結果を得た。また、この結果から EACA および AMCHA の作用部位が今まで考えられていたより生理学的な機作をふくむものであることが示唆されるので、ここに報告する。

* 慶応義塾大学医学部生理学教室

〔昭和41年1月11日受付〕

実験材料および方法

実験材料

動物は 3 kg 前後の雄のウサギを用い、注射および採血は耳血管より行なった。

ϵ -aminocaproic acid および aminomethyl cyclohexane carboxylic acid は第一製薬株式会社より提供された。

イオン交換樹脂は California corporation for biochemical research 製の Amberlite IR-120 (Hamilton[®]) の処置による fraction C, 即ち particle diameter が $40 \pm 7 \mu$ のもの) を用いた。

溶出液としては pH 4.26, 0.38 N sodium citrate buffer (NaOH 31.2 g, クエン酸 53.2 g, 濃塩酸 30.7 ml に蒸留水を加えて 2 l としたもの) を使用した。

pH 5.5, 4 N sodium acetate buffer は sodium acetate trihydrate 109 g を温水 80 ml にとかし、冷却後氷酢酸 20 ml を加えてから、全量 200 ml になるまで蒸留水を加えた。

Ninhydrin solution は、500 mg の ninhydrin を methylcellosolve に溶解して 10 ml とした。

KCN-methylcellosolve solution は 0.01 M KCN solution の 2 ml を methylcellosolve に溶解して 100 ml とした。

Fibrinogen は Armour Laboratory の牛の fraction I, thrombin は持田製薬株式会社の局所用トロンビン, streptokinase は Lederle Lab. A. C. C. の Varidase を使用した。

Clot lysis test に使用した buffer は pH 7.4, 1/15 M の phosphate saline buffer ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 18.9 g と KH_2PO_4 3.6 g を 2 l の水にとかし、pH を 7.4 にあわせ、18 g の NaCl を加えたもの) であった。

実験方法

1) 血液および組織からの試料の調整

血液および組織の除蛋白および除蛋白剤の除去には Tallan ら⁷⁾ の方法を用いた。試料に 10 倍量の氷冷ピクリン酸を加え、直ちに 0°C で

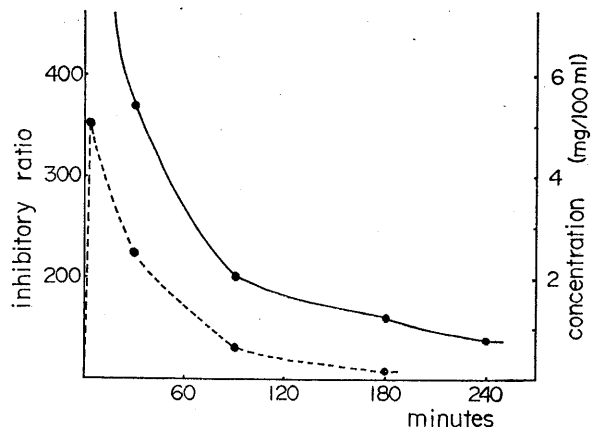


Fig. 1.

Plasma concentration of AMCHA and antifibrinolytic activity in the plasma after intravenous administration of 10 mg/kg AMCHA to a rabbit.

Ordinate indicates the plasma concentration of AMCHA (mg/100 ml) and the inhibitory ratio in the plasma. Abscissa indicates minutes after administration of AMCHA. Solid line shows the plasma concentration of AMCHA and dotted line shows the inhibitory ratio.

3,000回転, 20分遠心沈澱して除蛋白した。ピクリン酸除去のためには 2×3 cm の Dowex 2-X8 の column で、除蛋白した上清を溶出し、溶出液を rotary evaporator を用い、40°C 以下で濃縮した。約 2 ml まで濃縮し、pH を 2.0 にあわせたものを column chromatography の試料とした。

2) column の操作

0.9 × 15 cm (AMCHA の場合), または 0.9 × 30 cm (EACA の場合) の Amberlite IR-120 の column に試料を加え、圧力を加えずに吸いこませた。ついで 0.5 ml の sodium citrate buffer で管壁を 2 度洗い、各々圧力をかけずに吸いこませ、圧力 25 cmHg 前後、流出速度は 20 ml/hour, 温度は 30°C の恒温で、pH 4.26, 0.38 N の sodium citrate buffer を用いて溶出した⁸⁾。

3) 比色法

方法は Yemm and Cocking の発色法によった⁹⁾。溶出液 1 ml に sodium acetate buffer (pH 5.5, 4 N) 0.5 ml を加え、これに 0.2 ml ninhydrin solution を加えた。この混液に 1 ml の KCN-methylcellosolve solution を加えて混

合し、100°C の熱湯中で15分加温、直ちに冷水に5分間入れた。この液に50%アルコール液4mlを加えて混合、比色計で570m μ の光に対する吸光度を比色した。EACAおよびAMCHAの濃度が吸光度に比例することは前の論文で述べた⁵⁾。

4). 血液の抗線溶作用の測定¹⁰⁾

氷水中で検体0.1mlにpH7.4, 1/15 M phosphate saline buffer 0.4mlと10,000 U/ml streptokinase 0.1mlを加え、5分間放置後、100 U/ml thrombin 0.05mlと0.33% fibrinogen液0.3mlをすばやく加え、混和し、25°Cの温水中にうつつ、fibrin塊が完全に溶解するまでの時間を測定した。抗線溶作用は線溶抑制物質投与後の検体の溶解時間と投与前検体の溶解時間の比に100をかけたものを阻止率 (inhibitory ratio) としてあらわした。

実験結果

[実験 I] 血漿中の AMCHA または EACA の時間的変動と抗線溶作用

3 kg のウサギに耳静脈より AMCHA 10 mg/kg を投与し、時間をおって採血し、その血漿内の濃度と抗線溶作用をしらべた。結果は第1図に示す。

実線は AMCHA の濃度、点線は投与前の血漿の線維素溶解時間を100とした時の抗線溶作用を示している。これによれば AMCHA の量も抗線溶作用も時間とともに減少していく。6時間後の血漿は抗線溶作用はあるが、AMCHA は微量のため測定不能であった。

次に 3 kg のウサギに 30 mg/kg の EACA を静脈内投与した結果を第2図に示すが、AMCHA と同様に、血漿内 EACA 量も抗線溶作用も時間とともに減少している。

[実験 II] In vitro および in vivo における抗線溶作用の差異

実験 I で 10 mg/kg の AMCHA 投与後 6 時間の血漿がなお抗線溶作用をもつことを示した。この時のこの血漿中の AMCHA 量は、試

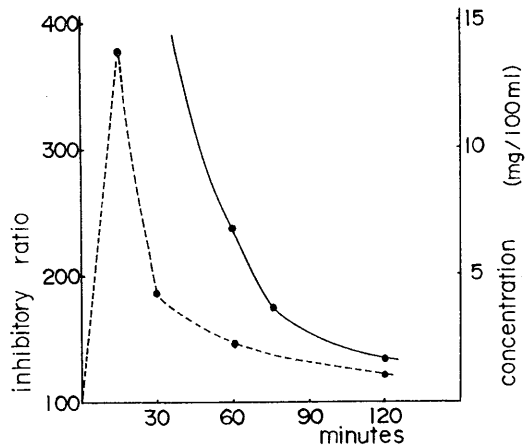


Fig. 2.

Plasma concentration of EACA and antifibrinolytic activity in the plasma after intravenous administration of 30 mg/kg EACA to a rabbit.

Solid line shows the plasma concentration of EACA (mg/100 ml) and dotted line shows the inhibitory ratio in the plasma.

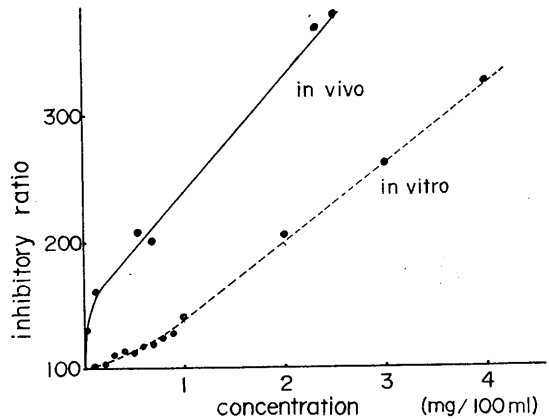


Fig. 3.

Different antifibrinolytic activity of AMCHA between in vivo and in vitro.

Ordinate indicates the inhibitory ratio in the serum. Abscissa indicates the serum concentration of AMCHA (mg/100 ml). Solid line shows the results in vivo. Dotted line shows the results in vitro.

験管内抑制実験から推測すれば、なお約 1 mg/100 ml plasma ある筈である。それにもかかわらず実際には測定不能であった。著者らの測定法では、0.2~0.3 mg/100 ml plasma までの AMCHA は測定可能であることから、この血

漿中の AMCHA 量は 0.2 mg/100 ml plasma 以下であることになる。以上の事実から AMCHA は生体内での抑制が試験管内での抑制よりも強いということが予想される。この点を明らかにするために次の実験を行なった。

試験管内実験としては、ウサギの血清に種々の濃度の AMCHA を加え、線維素溶解時間を測定した。生体実験としては、ウサギに AMCHA 10 mg/kg を投与したのち適当な時間に採血し、血清内の AMCHA 量と線維素溶解時間を測定した。第 3 図にその結果を示す。

この成績によれば、in vivo の点の方が、常に in vitro の点よりも上にある。すなわち、同じ濃度の AMCHA では生体内の方が強い抑制作用をあらわす。EACA を使用した実験においても同様の結果を得た。

このような in vitro および in vivo における抗線溶物質の作用の差異がいかなる機作によっておこるかを知るために次の実験を行なった。

【実験Ⅲ】AMCHA の組織への分布

3 kg のウサギに 1 g の AMCHA を静注して、30 分後、および 2 時間後に脱血死させて臓器をとり、0.9% NaCl でよく洗った後、組織を乳鉢ですりつぶし、前述のように組織の 10 倍量のピクリン酸を加えて除蛋白後、ピクリン酸を除去し、濃縮してから 2×15 cm の Amberlite

IR-120 の column を用いて AMCHA を分離、測定した。

	肝	腎	肺
30 分後	1.670	1.820	0.240 (mg/g)
2 時間後	0.729	0.691	0.136

AMCHA は投与後急速に組織へとりかこまれ、また急速に減少していく様子がみられた。

【実験Ⅳ】AMCHA 投与後の血中プラスミン系の変動

ウサギに 10 mg/kg の割合で AMCHA を静注し、逐時的に採血し、血清中のプラスミン系の変動を追究した。プラスミン系の測定に対する血清中の AMCHA の影響を除去するために、血清は euglobulin 分層にして実験を行なった。すなわち血清を蒸留水で 20 倍に稀釈後、pH を 5.2 にあわせ、3,000 回転、10 分間遠心沈澱し、得られた沈澱を蒸留水で洗ったのち、さらに、3,000 回転、10 分間、遠心沈澱した。その沈澱を phosphate saline buffer にとかして検体を得、この検体の線維素溶解能を前述の方法で測定した。その結果を第 4 図に示す。

AMCHA 投与後にはこの場合においても線維素溶解時間が延長していることが認められた。なお、この方法で血清中の AMCHA がとり除かれていることを確かめるために、血清に 100, 50, 25 mg/100 ml serum の AMCHA を加え、同様の操作をして線維素溶解時間を測定したところ、何れも対照の血清と同じ溶解時間を示した。

この事実は、動物に投与された AMCHA が単に血中プラスミン系を抑制するのみならず、プラスミン系因子の変動に関与していることを示す。この実験系が inhibitor の大部分を除いてある euglobulin の SK 活性化法を使用していることから、この変動は proactivator または、plasminogen の減少であると推定される。実験Ⅲで示したように投与された AMCHA が容易に組織内に移行する事実を考え合せると proactivator または plasminogen の生産または放出の抑制が考えられる。この点に関しては後に考察する。

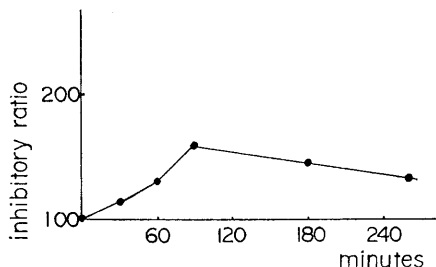


Fig. 4.

Antifibrinolytic activity of euglobulin fraction after intravenous administration of 10 mg/kg AMCHA to a rabbit.

Ordinate indicates the inhibitory ratio. Abscissa indicates minutes after administration of AMCHA.

考 察

著者らは1964年 EACA または AMCHA を大量投与し、これらの血中濃度の変化を測定し、投与後、時間とともに減少していくことを発表した⁵⁾。しかし、その時は投与量が多過ぎたために、抗線溶作用が強すぎ、血漿内の AMCHA 量と抗線溶作用との関係を求めることが出来なかった。本論文では少量の EACA および AMCHA を投与した場合のこれら抗線溶物質の血中濃度と抗線溶作用との関係について報告した。

なお本稿でいう抗線溶作用とは、実験方法の項に述べたように SK-inducing fibrinolysis に対する拮抗作用をみたものである。したがって von Kaulla¹¹⁾の用語を採用すれば overall anti-fibrinolytic activity を追究したことになる。各因子に対する特異的拮抗作用については、別に研究が進行中である¹²⁾。

AMCHA, EACA の投与後、時間とともに血中の AMCHA, EACA 量は減少、また、抗線溶作用も血中濃度と平行して減少していくことが明らかになった。

また、前述のように、測定上、生体内で 0.2 mg/100 ml serum 以下の AMCHA しか存在しない場合にも、抗線溶作用は約 1 mg/100 ml serum に相当することから、AMCHA は生体内での作用が試験管内作用より強いことが予想された。

そこで実験Ⅱにおいて、in vitro と in vivo での抗線溶作用の差異を調べたが、やはり生体内での抑制作用の方が明らかに強かった。すなわち、血清の中に同じ量の AMCHA が存在する時、in vivo に与えてあつた場合の方が in vitro で加えた場合より強い抗線溶作用を示した。

この抗線溶作用の差異の原因を知るために、AMCHA の組織内分布、血中プラスミン系の変動を調べた。実験ⅠおよびⅡで AMCHA も EACA も同様の作用を示したこと、また EACA の吸収、分布、排泄については McNicol ら¹³⁾

の研究があるので、以下の実験は AMCHA だけで行なった。

AMCHA 投与後、30分と2時間の肝、腎、肺の AMCHA 量を測定した。30分後と比較して、2時間後の方が AMCHA の量が少ないが、これは尿へ排泄されたためと思われる。本論文では排泄の点についてはふれなかったが、人に AMCHA 1g を静注した場合、投与後6時間で80%、12時間で90%が尿中へ排泄されることが明らかになっている¹⁴⁾。EACA についても、McNicol ら¹³⁾によれば、肝、腎、肺、筋肉その他広く全身に分布し、やはり尿へ排泄される。AMCHA の分布も肝、腎、肺以外にもっと広く全身に分布していることが想像される。

実験Ⅲで、AMCHA が組織内へ分布するということが証明されたが、in vitro と in vivo での抗線溶作用の差異についての直接的証明とはならないので、実験Ⅳを行なった。

AMCHA が生体内投与の場合の方が効力が強いのは AMCHA 投与により血中の fibrinolytic component が減少し、そのために試験管内実験よりも少量の AMCHA でよい、または、AMCHA 投与により血中の inhibitor が増加して AMCHA の効果を高めているためとの2つの考え方があがるが、まず fibrinolytic component の変動について調べた。

AMCHA 投与後の euglobulin fraction では線維素溶解時間が延長していた。このことは euglobulin fraction 中の fibrinolytic component、すなわち、proactivator または plasminogen が減少していることを示している。Proactivator が減少するのか、plasminogen が減少するのか、あるいは両者の減少なのかは、目下研究中であるが、AMCHA 投与により proactivator が減少するという仮定を裏付けるものに山田ら¹⁵⁾の研究がある。山田らによれば、紫斑病の患者に AMCHA を投与したところ proactivator の急激な減少が起った。

AMCHA の投与によって血中の fibrinolytic component が減少することは明らかになった。では、AMCHA がどこに作用して減少を起す

のかという課題が残る。この点については、AMCHA が何らかの形で組織に作用していると考えざるを得ない。組織の中で fibrinolytic component の生成が抑えられているか、または組織から血中へ fibrinolytic component の放出が抑制されているということが推論されるが、まだ明確ではない。

なお、in vitro と in vivo での差異についての第2の考え方、即ち、AMCHA 投与のために inhibitor が増加したかもしれないという点については本稿ではふれなかったが、なお検討の余地はあろう。

以上により、AMCHA は生体内では試験管内のように fibrinolytic component を抑制するだけではなく、組織に働くことにより、より強い抑制作用をあらわすことが考えられる。

総 括

1) AMCHA、または EACA をウサギに静注して、その時間的変動と抗線溶作用との関係を調べた。AMCHA も EACA も投与後、時間と共に減少し、血中の抗線溶作用も時間と共に減少した。

2) AMCHA も EACA も、生体内での方が試験管内よりも、血中の同一濃度で明らかに強い抗線溶作用を示した。

3) AMCHA は肝、腎、肺にとりこまれた。

4) AMCHA 投与により血中の proactivator, plasminogen の一方、または両者が減少した。

5) 上記の成績について種々討論された。

稿を終るにあたり、林名誉教授、岡本講師、神戸大学岡本教授の御指導、御校閲、ならびに富田教授、塚田教授の御鞭撻に感謝します。

文 献

1) Mitsubishi Kasei Kogyo Co. Ltd., Refer to British Patent 1957, No. 770, 693 filed in 1953.

- Okamoto, S., Nagasawa, F. et al., Refer to United States Patent 1960, No. 2,939,817 filed in 1953.
- 2) Alkjaersig, N., Fletscher, A. P. and Sherry, S. (1959) EACA : an inhibitory of plasminogen activation. *J. Biol. Chem.*, **234**, 832
 - 3) Ablondi, F. B., Hagen, J. J., Phillips, M. and DeRenzo, E. C (1959) Inhibition of plasmin, trypsin and the SK activated fibrinolytic system by EACA. *Arch. Biochem. Biophys.*, **82**, 153
 - 4) Okamoto, S. and Okamoto, U. (1962) Aminomethyl cyclohexane carboxylic acid, AMCHA, a new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J. Med.*, **11**, 105
 - 5) Takada, Y., Takada, A. and Okamoto, U. (1964) A new method of determination of epsilon aminocaproic acid and aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Keio J. Med.*, **13**, 115
 - 6) Hamilton, P. B. (1958) Ion exchange chromatography of amino acids. Effect of resin particle size on column performance. *Anal. Chem.*, **30**, 914
 - 7) Tallan, H. H., Moore, S. and Stein, W. H. (1954) Studies on the free amino acids and related compounds in the tissue of the cat. *J. Biol. Chem.*, **211**, 927
 - 8) Moore, S., Spackman, D. H. and Stein, W. H. (1958) Chromatography of amino acids on sulfonated polystyrene resins. *Anal. Chem.*, **30**, 1185
 - 9) Yemm, E. W. and Cocking, E. C. (1955) The determination of aminoacids with ninhydrin. *The Analyst*, **80**, 209
 - 10) 岡本歌子・井口 豊・横井弥毅男(1960)人血清の whole plasmin 値の測定法と測定値の動揺範囲. *綜合医学* **17**, 665
 - 11) von Kaulla, K. N. (1963) Chemistry of thrombolysis : Human fibrinolytic enzymes. 73
 - 12) 岡本歌子・高田明和・高田由美子(1965) t-AMCHA の plasmin 系抑制の機序. 第7回日本臨床血液学会総会 東京
 - 13) McNicol, G. P., Fletscher, A. P., Alkjaersig, N. and Sherry, S. (1962) The absorption, distribution and excretion of EACA following oral or intravenous administration to man. *J. Lab. & Clin. Med.*, **59**, 15
 - 14) 岡本歌子・他 ; (未発表)
 - 15) 山田兼雄・水口とよ子・山本一哉(1965)小児期における紫斑病の線溶能の検討. 第7回日本臨床血液学会総会 東京

線維素溶解現象における Plasminogen proactivator の
意義とそのカゼイン分解, エステル分解へ
の影響 612. 118. 221. 3 : 612. 12

高 田 明 和 *

Influence of proactivators of plasminogen on caseinolysis,
TAME esterolysis and fibrinolysis

Akikazu Takada (*Department of Physiology, School of Medicine,
Keio University, Tokyo, Japan*)

There were found two kinds of proactivators, A and B, in the human plasma. The former has a larger molecular weight and the latter has a smaller molecular weight. These proactivators have high activity to fibrinolysis.

In this paper, the author dealt with the influence of these proactivators on caseinolysis and TAME esterolysis, and the relationship between the concentration of proactivators and their fibrinolytic activities.

Activator, produced from proactivator in sol. A by SK, has no caseinolytic or TAME esterolytic activity, that is, activator does not digest casein nor TAME.

The increasing amounts of proactivator A have no influence on caseinolysis nor TAME esterolysis, which are produced in the presence of plasminogen and SK.

The action of inhibitor is the stronger, the more concentrated. It has little influence on SK-activated fibrinolysis when diluted.

Fibrinolytic activity is in proportion to the amounts of proactivator present in some range of the concentration. [J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 65-73]

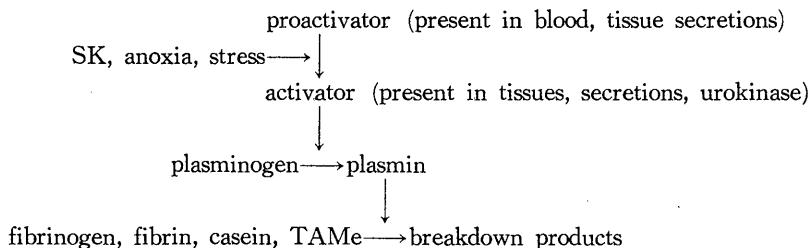
本論文において、著者はヒト血漿にstreptokinase (SK) を加えた場合の反応を proactivator を中心として分析した。

即ち線溶系の活性化物質として urokinase, tissue activators, SK 等が知られているが¹⁾、これらの作用機転としては、SK が proactivator を activator とする働きをもち、urokinase, tissue activators は plasminogen を plasmin にすると考えられている。これは Müllertz ら²⁾³⁾

の次のような仕事に基づくものである。

即ち bovine plasminogen は SK によりほとんど活性化されないが、極少量の human euglobulin を加えると強く活性化される。これは human euglobulin の中に存在する proactivator が SK により activator となり、この activator が bovine plasminogen を plasmin にすると説明された。

従って線溶系の scheme としては¹⁾



このようなものが考えられている。

一方生化学的手法の急速な進歩により、Cohly ら⁴⁾ および Robbins ら⁵⁾⁶⁾ のように plasminogen

* 慶応義塾大学医学部生理学教室
〔昭和41年1月11日受付〕

の純化に新しい技術を応用しようという動きが起って来た。種々な方法により純化された plasminogen は分子量 $89,000 \pm 1,500$ をもつが、これは SK により plasmin に convert され、casein 等を分解する。このような純化された plasminogen の preparation が proactivator を含んでいるとは考えにくい。したがって plasminogen 自体が SK に反応して plasmin になるのではないかという考え方が当然起って来る。

著者らは sephadex gel filtration と fibrin plate 法, clot lysis 法を用いて、正常人血漿には plasminogen free の proactivator が存在することを確かめた⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。この論文では casein 分解, ester 分解における proactivator の役割, proactivator, inhibitor の濃度と線溶活性との関係を述べる。

試料と方法

試料

人血漿は日本製薬株式会社のヒト乾燥血漿を使用した。

Fibrinogen は Armour Laboratory の Cohn の fraction 1, thrombin は持田製薬株式会社の局所用トロンビン(牛)を使用した。

SK は Lederle Laboratory の Varidase を使用した。

Casein は Hammarsten の casein を, TAME (tosylarginine methylester) はミノファージェン製薬株式会社の製品を使用した。

Sephadex は A. B. Pharmacia の Sephadex G-200 を使用した。

Buffer については各測定法の部に記載する。

実験方法

Sephadex gel filtration

Flodin ら¹⁴⁾の方法を一部変更して用いた。即ち Sephadex G-200 を蒸留水の中に入れて一昼夜放置して swelling させ、これを口紙を敷いた Büchner のロートに移す。次いでこれを 1/10 N HCl, 蒸留水(中性になる迄), 再び 1/10 N NaOH, 蒸留水(中性になる迄)で洗い、最後に Tris buffer (1/10 M Tris-HCl,

pH 8.0) で飽和する。

内径 2 cm, 高さ 80 cm のカラム管に洗滌済みの gel を詰め、氷室に立てる。カラムの dimension は 2×60 cm である。これに乾燥血漿等の sample を通し、各 4.5 ml を automatic fraction collector で集め以後の実験に用いた。

Fibrinolysis 測定¹¹⁾¹²⁾

各 effluent 0.9 ml に 500 unit/ml (0.9% NaCl にとかす) SK 0.1 ml を加え、37°C で10分間 incubate した。この activated solution 0.2 ml に 0.4 ml の 1/15 M phosphate saline buffer (pH 7.4) と 0.33% fibrinogen 液 (0.9% NaCl にとかす) 0.3 ml を加えて混和し、これを 0.05 ml の 100 unit/ml thrombin を加えることにより凝固させ、すばやく 37°C の恒温槽に入れ、clot の完全溶解迄の時間を分で測った。

この時間(分)の逆数で proactivator activity を表現した。

Fibrin plate 法は Lassen¹⁵⁾の加熱平板法を用いた。この溶解面積は被検液中に存在する plasmin 量に比例して大となる。

Caseinolysis 測定¹⁶⁾

Hammarsten の casein を Norman¹⁶⁾の方法によって純化した。この 4.0 g を約 70 ml の borate saline buffer (pH 7.4) に強く攪拌しながら溶解し、次いで 0.25 ml N-NaOH/g casein を加えて casein をナトリウム塩とする。この液を約30分 stirrer で攪拌し、1 N-NaOH で pH 7.4 に adjust する。次いで borate saline buffer を加え容量を完全に 100 ml にする。1 ml の 4% casein solution に effluent, または effluent の mixture 0.1 ml を加え、これに 10,000 unit/ml SK の 0.1 ml を加えて 37°C で 30分間 incubate する。30分後に 10% trichloroacetic acid solution の 3 ml を加えて反応を止め、4°C で一夜放置、翌日 3000 rpm 10分遠沈して上清を modified Folin's method¹⁷⁾ でふくまれる tyrosine equivalent の濃度を測定した。

Tyrosine equivalent 測定

0.6 ml の sample に 2 ml のアルカリ銅試薬を加え、10分後に Folin の試薬 0.2 ml を加え

る。この混合液を室温に30分間放置し、750 m μ における吸光度を光電比色計で測定した。

同時に tyrosine 溶液の標準液を作り、これから検量曲線を作成し、sample に含まれる tyrosine equivalent を計算した。

TAME esterolysis 測定¹⁸⁾

1 ml の TAME, 2.5 ml Tris buffer (0.1 M pH 9.0) と 0.5 ml SK (10,000 unit/ml) または control として 0.5 ml 蒸留水を混和し、37°C で5分間 incubate する。1 ml の effluent またはその mixture を2本の試験管(一方は SK を含み、他は水を含む、その他には TAME, Tris buffer が入っている)に加え、1 ml をすぐにその混合液からとり出し、1 ml の formaldehyde (37% formaldehyde, pH 8.0 に adjust してある) に加え反応を停止させる。残りの混合液は45分間 37°C で incubate し、その後 1 ml をとり出して、同様に 1 ml の formaldehyde に加える。

これらの sample は 0.2 ml の 0.01% phenol red のもとで 0.02 N NaOH で定量し、水を含む sample により消費された alkali 分を SK を用いたものの alkali 分から差し引く。この差を45分間放出された酸の micromole として表わした。

蛋白測定¹⁷⁾

各 effluent 中の蛋白量の測定は modified Folin's method によった

結 果

1) Proactivator の分離

第1図は 50 mg の乾燥血漿を 1 ml Tris buffer に溶かし、これを gel filtration したものである。Effluent の各 fraction の蛋白含量, lysis time の逆数, heated plate 上の lysis

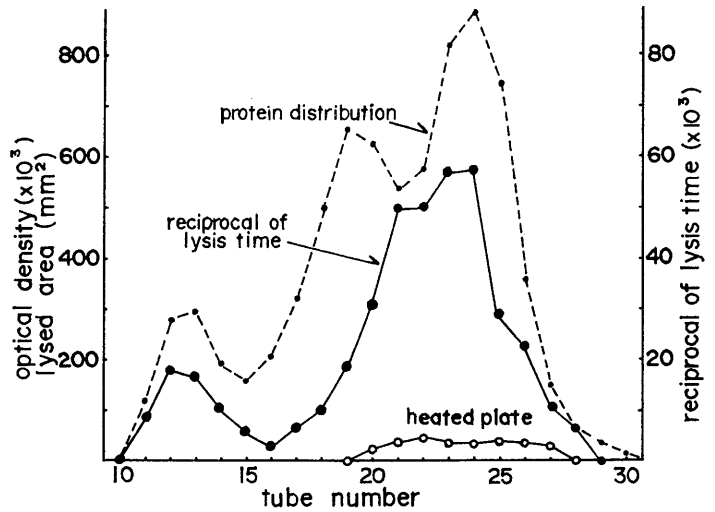


Fig. 1.

Elution pattern of 50 mg dried human plasma through Sephadex G-200, 2 \times 60 cm

Eluant : Tris-HCl (pH 8.0), each 5 ml taken.

Ordinate indicates (1) optical density representing protein concentration, (2) reciprocal of lysis time, (3) lysed area on heated plate, which means the presence of plasmin.

area を plot したものが図示してある。

蛋白の peak は Flodin¹⁴⁾ の述べているように前から macroglobulin, fibrinogen, lipoprotein の山, γ -globulin の山, albumin の山と3つにわかれる。そして最初の山に一致して heated plate に lysis がないが, standard plate に lysis のある fraction が得られる。Heated plate には plasminogen が含まれていないので, heated plate に lysis を見ないことは (effluent+SK) により plasmin が出来て来ない, 即ち effluent 中に plasminogen のないことを示す。しかし standard plate に lysis のあることは (effluent+SK) が standard plate 中の plasminogen を plasmin にした, 即ち effluent 中に SK により plasminogen を plasmin にする因子, proactivator のあることを意味する。もちろん SK のみでも effluent のみでも lysis は見られない。第1図では standard plate 上の lysis area の代りに clot lysis の際の pattern を示してあるが全く同じである。

一方第2, 第3の山の間, 即ち β -globulin の

部分に一致して heated plate にも lysis のある peak が得られる。上記した如く、この部分で (SK+effluent) により plasmin が生成された、即ち effluent 中に plasminogen があることを示す。著者らはこの第1の peak に存在する proactivator を proactivator A と名付け、第2の peak に存在する proactivator を proactivator B と名付けた¹¹⁾¹²⁾。この proactivator の pattern は plasma を稀釈して pH 5.2 で等電沈澱して落した際の euglobulin でも同様であった。

2) 各 fraction の casein 分解, ester 分解作用

一方 SK の存在下に caseinolytic, esterolytic action を示す fraction を見るために、500 mg の乾燥血漿を溶かした溶液を Sephadex G-200 を通し、得られた各 fraction の caseinolytic, esterolytic activity を示したものが第2図である。

Fraction No. 30 を中心に両 activity ともに

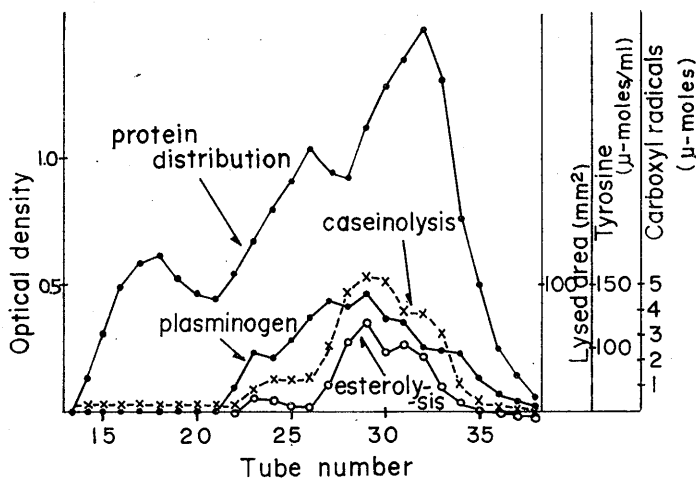


Fig. 2.

Elution pattern of 500 mg dried human plasma through Sephadex gel, 2 × 60 cm

Ordinate indicates (1) optical density representing protein concentration, (2) lysed area on heated plate, (3) liberated tyrosine equivalents (in case of caseinolysis), (4) liberated carboxy radicals (in case of TAME esterolysis) of each fraction respectively.

The pattern plotting the lysed area of each fraction is tentatively named plasminogen, as it is considered to represent the amounts of plasminogen which are present in each fraction.

一つの peak を示している。これは heated plate 上で調べた plasminogen の peak と一致する。

また fraction No. 15~20には fibrinolysis に著明な作用をもつ proactivator が存在するが、この部分には casein 分解, ester 分解の作用は見られなかった。即ち、SK によりいわゆる proactivator A より作られた activator にはこれらの作用はないと考えられる。

3) Casein 分解と線溶活性の elution pattern における差異

第2図は plasminogen の部分を elution pattern で図示したものであったが、第3図には clot lysis で調べた線溶活性 (これが主として存在する proactivator によることは討論のべる) と casein 分解の関係が示してある。

Casein 分解は plasminogen の peak に一致するので plasminogen より SK で活性化された plasmin によると考えられる (これについても後に詳述する)。従って第3図は proactivator の pattern と plasminogen または plasmin の pattern を示すものと考えられる。

この proactivator の pattern は第1図の如く peak が2つないこと、また plasminogen の部分に一致して inhibitor を示すこと、従って第1図の pattern から推測される程、第2の peak が高くないこと等の特徴を有する。

Proactivator の濃度と線溶活性との関係を、plasma全体を分画した effluent を用いた場合と、inhibitor を除去してある euglobulin を分画した effluent を用いた場合とで比較すれば、第3図に示される pattern を説明出来ると考えられる。従ってまず plasminogen を含まず線溶活性を示す fraction No. 11~17迄を集め、これを proactivator

A のみを含むとして Sol. A と名付けた。

また casein 分解の peak 附近の fraction No. 22~28迄を plasminogen を最も多く含む (勿論 proactivator B も含む) として Sol. B と名付け、これらを種々の濃度で稀釈して、その線溶活性をしらべた。

第1表は Sol. A, Sol. B の稀釈法と各濃度における lysis time を示してものである。

Sol. A の場合は原液が最も lysis time が早く、稀釈するに従って次第に遅くなってゆくが、Sol. B の場合はむしろ2倍稀釈、5倍稀釈の方が原液より反応が早い。これは inhibitor が Sol. B の中に存在し、濃度が低い際は作用をほ

とんど示さないが、濃度が高くなると急速に作用をあらわして来るためではないか、と考え、euglobulin の effluent について Sol. B を作り同様の検索を行なったが、今度は Sol. A の場合と同じく濃度が高いもの程、活性が強い。この様に inhibitor の作用は濃度が高い時に非常に強くあらわれて来ると考えれば、第3図の pattern がよく説明出来ると思われる。

4) Casein 分解におよぼす proactivator A の影響

序論において述べた如く純化した plasminogen が SK により plasmin となり、これが casein を分解するという事は、casein 分解に

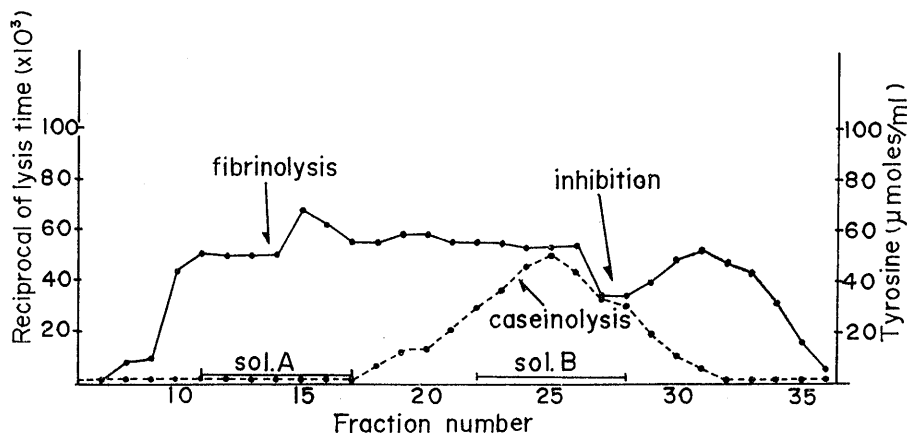


Fig. 3.

Elution pattern of 500 mg dried human plasma through Sephadex gel, 2×60 cm. Solid line shows a curve representing reciprocal of lysis time. Dotted line shows caseinolytic activity of each fraction measured by tyrosine equivalents liberated. Effluent of fraction No. 11~17 were collected in one tube and called Sol. A, as it was considered to contain proactivator A (This portion showed no caseinolytic activity.). Effluent of fraction No. 22~28 were collected as well and called Sol. B, as it contained proactivator B.

Table 1.

The column of Sol. A or Sol. B shows the volume (ml) of Sol. A or Sol. B.

conc. of Sol. A		conc. of Sol. B				conc. of eug.							
sol. A	buffer	lysis time		Sol. B	buffer	lysis time		Sol. B	buffer	lysis time			
0.5	0	19'	18'	19'	0.5	0	22'	27'	27'	0.5	0	10'	10'
0.25	0.25	20'	20'	20'	0.25	0.25	18'	19'	24'	0.25	0.25	15'	15'
0.1	0.4	36'	29'	32'	0.1	0.4	20'	24'	20'	0.1	0.4	18'	18'
10×													
0.5	0	56'	50'	64'	0.5	0	26'	34'	35'	0.5	0	43'	50'
0.25	0.25	150'	206'	230'	0.25	0.25	45'	50'	51'	0.25	0.25	130'	150'
0.1	0.4	(-)	(-)	(-)	0.10	0.4	(-)	(-)	(-)	0.1	0.4	(-)	(-)

における proactivator の役割を再検討させる。

Sol. A (第4図ではその内容を分かり易く Pro. A として表してある) を proactivator 源として用い, Sol. B (図では Pro. B) を plasminogen 源として用いて, 一定量の plasminogen に第4図に示すような種々の濃度の proactivator

A を加えた時の casein 分解の量をしらべた。第4図に示す如く casein 分解は加えた proactivator の量によってほとんど影響を受けない。すなわち casein 分解は proactivator の存在には無関係である。

5) Ester分解における proactivator Aの影響

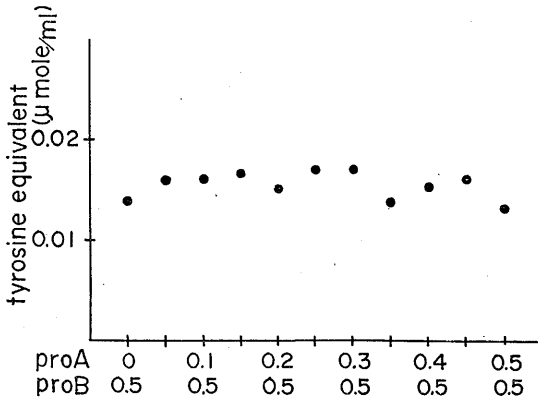


Fig. 4.

The influence of the amounts of proactivator A on caseinolysis.

Abscissa indicates the volume of Sol. A and Sol. B in ml. The term, Pro. A and Pro. B, is used instead of Sol. A and Sol. B in order to show the composition of the solution clearly.

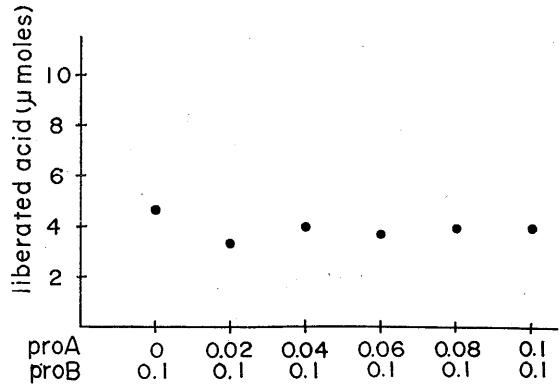


Fig. 5.

The influence of the amounts of proactivator A on TAME esterolysis.

Abscissa indicates the volume (ml) of Sol. A and Sol. B as in Fig. 4.

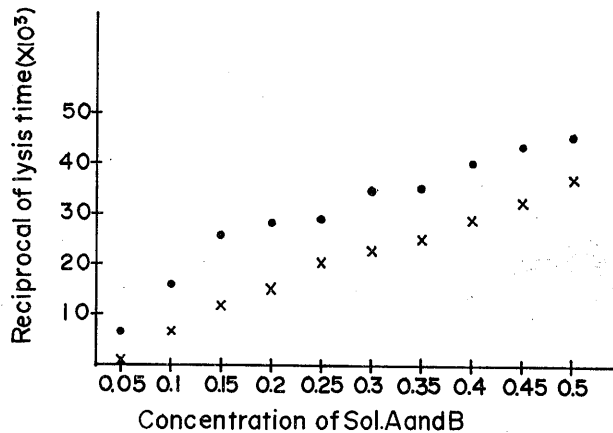


Fig. 6.

The fibrinolytic activity of the Sol. A and Sol. B.

× × shows the volume (ml) of Sol. A, • • shows the volume (ml) of Sol. B

The final volume was made constant by adding an appropriate volume of the buffer.

Sol. A and Sol. B used in this experiment are five times as diluted Sol. A and Sol. B as obtained from the effluent of 500 mg dried human plasma.

Ester 分解における proactivator の役割をしらべた。第 5 図に示すような割合に Sol. A を一定量の Sol. B に加え ester 分解を測定した。

第 5 図は ester 分解においても proactivator は casein 分解の場合と同じくほとんど作用を与えていないことを示している。

6) Clot lysis に対する proactivator A, B の影響

著者らは他の論文において proactivator 活性を proactivator の elution pattern の面積をもって示す、という方法を発表している¹³⁾²¹⁾²²⁾。

例えば第 1 図の lysis time の逆数の curve の面積をもってこの plasma 中に含まれる proactivator を示すものとしている。

しかしこれには inhibitor, plasminogen 等の作用も考えねばならないし、まず lysis time の逆数が存在する proactivator 量に比例するかどうかしらねばならない。

第 1 表に示した如く、Sol. B は原液では inhibitor の影響をうけるので、5 倍稀釈液を使用した。5 倍稀釈の Sol. A および Sol. B を第 6 図のような濃度で反応系に加え、線溶活性をしらべた。

第 6 図に示す如く、proactivator A, B 液は共に濃度に比例した線溶活性をもつ。またこの第 6 図は第 4、第 5 図の場合と違って proactivator A の存在が fibrinolysis に著明に作用することを示している。Proactivator A 液は proactivator のみを含むが、proactivator B 液には他に plasminogen, inhibitor 等が含まれるので、これらの作用については討論において詳述する。

討 論

Plasminogen の純化には DEAE-cellulose や Sephadex を用いた Cohly and Shulman⁴⁾ のものや、これに超遠心, immunoelectrophoresis を用い、純化された plasminogen のアミノ酸組成の研究にまで進んだ Robbins ら⁵⁾⁶⁾ の仕事がある。しかし proactivator の分離の報告は全くない、血液全体を用いて proactivator を推論した

報告は 2, 3 あるが、これらも確定的なものではない³⁾²³⁾。一方 plasminogen が直接 SK により casein を分解するという所見と、proactivator の存在とはどのように共存させるであろうか。

問題の第 1 は反応系における SK の量である。即ち第 2, 第 3 図の casein 分解は final に sample 1 ml に対して SK 1,000 units を用いてある。SK 500 units 以下ではほとんど反応があらわれない。一方線溶活性は final に 10 units の SK で充分発現する。即ち proactivator は非常に少量の SK で活性化されると云うことである。問題の第 2 は casein 分解には proactivator は必要ないらしいということである。Casein 分解で plasmin 活性を見る限りにおいて proactivator はあってもなくてもよいのであろう。従って Cohly や Robbins らの立場では proactivator を捉えることが出来なかつたといえる。

Proactivator は線溶に特殊なものであると考えられる。著者はこれらのことを考慮して次のような反応機転を考えている。即ち casein 分解では大量の SK が直接 plasminogen を plasmin にする、また線溶系では少量の SK が proactivator を activator とし、この activator が plasminogen を plasmin にする。実際に兔の血漿中の plasminogen は SK によりほとんど活性化されないが、大量の SK (sample 1ml に対し 10,000 units SK を 1 ml) を加えて incubate しこれを fibrin plate におくと fibrinolysis を見る。このことは plasminogen 自体は SK に反応し難いが、全く反応しないわけではないことを示す。

いずれにせよ clot lysis では fibrin net work がばらばらになることが反応の終点であるのに対し、casein 分解では peptide bond が切れて、tyrosine radical が free になるのが終点であるというかなり根本的な差もある。

一方 activator に対しては Markus and Werkheiser¹⁹⁾ は SK が proactivator と complex を作り activator 1 となり、SK が plasminogen または plasmin と complex を作り activator

Ⅱとなると云っている。また DeRenzoら²⁰⁾は SK が plasminogen と complex を作り両者の分子量の和に相当する分子量をもつ complex を作り、これが activator の作用をもつとしている。著者の仕事はこれらの考え方の正否を決めるものではない。即ち上記の説は正しいかもしれないが、とにかく人血漿中には proactivator があり、これが線溶に関係しているということを述べたものである。

次に proactivator の定量の問題であるが、著者らは兎の血漿の plasminogen が SK のみを加えたり SK に human euglobulin を加えても clot lysis test ではほとんど活性を示さず、これに proactivator または proactivator 様物質が共存した時のみ、強い線溶活性を示すことを発表した¹²⁾。このことは基質に充分の plasminogen の存在する時には、線溶活性は sample 中の proactivator の量により、plasminogen のみではあまり強い作用をもたないことを示している。一方 inhibitor の作用は濃度の低い状態では強くないことが本論文において示された故に、sample の濃度があまり高くない時には、この sample の示す線溶活性は存在する proactivator の量に比例すると考えてよい。

このことは Sephadex の effluent の示す lysis time の逆数を plot した curve の面積によって proactivator activity を表現するという方法の妥当性を示すものと考えられる²¹⁾²²⁾。

Inhibitor の濃度と作用の関係の指摘はすでに古い。MacFarlane は彼の線溶の定量法に稀釈法を用いているが²⁴⁾、その説明として plasmin-antiplasmin complex が稀釈により離れ、plasma が非常に fibrinolytic に sensitive な状態になるとしている。しかしこれではなお plasma 中に inhibitor が存在しているという難点を克服出来ない。著者の仕事は inhibitor は稀釈により急速にその作用を減ずるとして、古典的な線溶測定法に説明を与えたものと考えている。

結 論

1) 人血漿中から plasminogen を含まない

proactivator A と、Sephadex gel filtration で plasminogen と同じ場所に peak をもつ proactivator B とを分離出来た。

2) Proactivator A から SK により作られた activator は、casein, TAME, plasminogen free fibrin をともに分解しない。

3) Sephadex gel filtration (G-200) の pattern では casein, TAME 分解の peak は一つしかなく、heated plate における lysis でしらべた plasminogen の peak と一致する。

4) Casein, TAME 分解には proactivator A はほとんど影響を与えない。

5) 人血漿中の inhibitor は濃度が増すと急速にその作用を強めるが、濃度が低い状態ではほとんど作用を示さない。

6) Clot lysis でしらべた線溶活性は、ある濃度内においては、存在する proactivator の量により決まり、plasminogen, inhibitor は濃度の低い範囲ではほとんど影響しない。

林名誉教授、岡本講師、神戸大学岡本教授の御指導、御校閲、並びに富田教授、塚田教授の御鞭撻を感謝します。

文 献

- 1) Biggs, R. and MacFarlane, R. G. (1962) Human blood coagulation, 118
- 2) Müllertz, S. (1955) Formation and properties of the activator of plasminogen and of human and bovine plasmin. *Biochem. J.*, **61**, 424
- 3) Müllertz, S. and Lassen, M. (1953) An activator system in blood indispensable for formation of plasmin by streptokinase. *Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y.*, **82**, 264
- 4) Cohly, M. A. and Schulman, S. (1963) Column chromatography of human plasminogen on diethylaminoethyl cellulose. *Biochim. Biophys. Acta*, **73**, 293
- 5) Robbins, K. C. and Summaria, L. (1963) Purification of human plasminogen and plasmin by gel filtration on Sephadex and chromatography on Diethylaminomethyl-Sephadex. *J. Biol. Chem.*, **238**, 952
- 6) Robbins, K. C., Summaria, L., Elwyn, D. and Barlow, G. H. (1965) Further studies on the purification and characterization of human plasminogen and plasmin. *J. Biol. Chem.*, **240**, 541

- 7) 高田明和・高田由美子・岡本歌子 (1965) Gel filtration による人間と家兎の血液線溶系の差異 日本臨床 **23** (9号), 1871
- 8) 高田明和・高田由美子・岡本歌子 (1965) 人及び家兎の血液線溶系の差異 日本血液学誌 **28** (4号), 530
- 9) 高田由美子・高田明和・岡本歌子・山田兼雄・土屋裕 (1965) 人線溶系の分画とその発生学的的一面 日本血液学誌 **28** (第4号), 529
- 10) 岡本歌子・高田明和・高田由美子 (1965) 血漿ゲル濾過 (Sephadex) によって分離された新しい線維素分解因子 日本生理誌 **27** (2号), 104
- 11) Takada, A., Takada, Y. and Okamoto, U. (1964) Fractionation of plasminogen activator and proactivator in tissue and blood by gel filtration. Keio J. Med., **13**, 187
- 12) Takada, A., Takada, Y. and Okamoto, U. (1965) Gel filtration of fibrinolytic components of blood plasma in man and rabbit. Keio J. Med., **14**, 37
- 13) Takada, A., Takada, Y. and Okamoto, U. (1965) Postnatal development of proactivator activities in fibrinolytic system of human plasma. Symposium on fibrinolysis, Sept. 1965, Tokyo
- 14) Flodin, P. and Killander, J. (1962) Fractionation of human serum proteins by gel filtration. Biochim. Biophys. Acta, **63**, 403
- 15) Lassen, M. (1952) Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. Acta Physiol. Scand., **27**, 371
- 16) Norman, P. S. (1957) Studies on the plasmin system. J. Exp. Med., **106**, 423
- 17) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., **193**, 265
- 18) Troll, W. and Sherry, S. (1955) The activation of human plasminogen by streptokinase. J. Biol. Chem., **213**, 881
- 19) Markus, G. and Werkheiser, W. C. (1964) The interaction of streptokinase with plasminogen. J. Biol. Chem., **239**, 2637
- 20) DeRenzo, E. C., Barg, W., Boggiano, E. Englert, M. E. and Davies, M. C., (1963) Interaction of streptokinase and plasminogen. Biochem. Biophys. Res. Commun., **12**, 105
- 21) Yamamoto, K., Takada, A. and Yamada, K. (1965) Fibrinolytic enzyme system in infantile eczema. Keio J. Med., **14**, 107
- 22) Takada, Y., Takada, A., Okamoto, U. and Yamada, K. (1965) The interesting variation of plasminogen proactivator in an early infant. Keio J. Med., **14**, 157
- 23) Müllertz, S. (1956) Mechanism of activation and effect of plasmin in blood. Acta Physiol. Scand., **38**, 130
- 24) Künzer, W. and Markel, A. (1964) Der Proaktivator des fibrinolytischen Systems im Nabelvenen- und Säuglingsblut. Ann. paediat., **202**, 278
- 25) MacFarlane, R. G. and Pilling, J. (1946) Observation on fibrinolysis. The Lancet ii, 562

第16回西日本生理学会・第17回日本生理学会中国・四国地方会

日時 昭和41年1月26・27日

場所と当番 鳥取大学医学部生理学教室 山田 守・及川俊彦

1. 気流刺激による歯痛発現機序

今井 悟・秋山富三郎・山田 守 (鳥取大第1生理)

歯牙疾患に罹患した患者で、治療処置の際隣窩の消毒、乾燥の目的で気流の温度を体温に近い温風で行なっても、その気流で劇的な痛みを生ずる。この発現機序を明らかにする為、実験動物の歯牙に種々の深さの窩洞を形成し、気流を窩洞に与え、その効果を歯槽神経歯髄枝に生じる活動電位を目標として実験を行なった。その結果窩洞底が象牙境界部にある時がよく刺激に対応して興奮を起し、窩底が象牙質中間部位の時が興奮を生じ難かった。また窩洞を湿润させた後気流をあてると著しく興奮が発現するのを見た。気流を繰り返して与えると、その応答時間は延長し、再び湿润させると応答時間の短くなる事が明らかとなった。以上の事実、および Brannström の実験から、著者らは気流送風による痛覚は Tomes 線維の水分の蒸発による細胞体内容の移動がその一因と推論出来るが、すべての場合の説明の困難なことから、造歯細胞およびその突起である Tomes 線維が感覚末端器として働くものと考えられる。

2. 大脳皮質神経細胞スパイク放電に対する麻酔剤の影響

及川俊彦・藤谷嘉子・上田育子 (鳥取大第2生理)

猫の大脳皮質視覚領に2本の微小電極を刺入し、同時に得られた2つの皮質神経細胞自発性スパイク放電系列に対する麻酔剤の影響を調べた。

Ether 麻酔下で猫の lateral gyrus 付近を露出し Flaxedil で非動化し人工呼吸を行ない、傷口、圧迫部位には xylocaine を充分塗布し、ether の影響が全く消失するまで約2時間以上待った。皮質上投影距離 0.5 mm 以内に先端 1μ 以下のガラス電極を別々に刺入し、大腿動脈から血圧も連続記録した。用いた麻酔剤は barbiturate と ether である。Hexobarbital sodium あるいは pentobarbital sodium を 2~10 mg/kg 静注すると、スパ

イク放電頻度が注射直後に一過性の増加を示す場合とほとんど変化しない場合があつたが、大量の注射ではすべてスパイク放電の消失を来した。これに反し、ether を 2.5% あるいは 5% Ringer 溶液として 4~8 cc 注射すると、スパイク放電頻度は変化しないこともあつたが、減少の傾向を示すことが多かった。次いでスパイク間隔のヒストグラムをみると、barbiturate, ether いずれの場合も注射前と後で分布の型に本質的な相違はなかつた。また2つのスパイク放電系列につき系列相互相関係数を調べたが、barbiturate の注射前後では有意の差はみられなかつた。しかし、大量注射では無相関に近づく傾向が認められた。

結論として、軽い麻酔で barbiturate 静注によっては大脳皮質神経細胞スパイク放電の一過性促進が認められるが、これに反し ether では放電頻度減少の変化が見られたことに注目したい。

3. 終板受容膜のアセチルコリン感受性に及ぼす Ca^{++} の影響

岡田勝喜 (鳥取大第1生理)・頼嶺教三 (久留米大第2生理)

終板電位に及ぼす Ca^{++} の影響は誠に著明である。 Ca^{++} の作用機序として神経筋接合部の神経終末におけるアセチルコリンの output 増大と言う報告があるが、直接的な証明は未だ充分とは言えない。また神経終末からのアセチルコリン遊離に直接作用するものが、 Ca^{++} か Na^{+} かはつきりしていない。

本実験ではアセチルコリンやカルバコールを iontophoretic に終板受容膜に作用させて発生する電位(アセチルコリン電位、カルバコール電位)を観測して、終板受容膜の感受性が周囲液の Ca^{++} 濃度の変化でどのように変わるかを調べた。アセチルコリン電位を、先ず正常 Ringer 液 (Ca^{++} 濃度: 1.8 mM) 中で観測し、次に灌流によって周囲液を低カルシウム Ringer 液にした時の電位変化を観測し、更に周囲液を正常 Ringer 液にもどして、ほぼ最初の電位に戻る事を確かめた。

周囲液中の Ca^{++} を減少させると、アセチルコリン電位は増大し、0.18 mM Ca Ringer 液中では正常の150%位になった。カルパコール電位についてもほぼ同様な成績を得た。すなわち低カルシウム Ringer 液中では終板受容膜のアセチルコリン感受性が増すが、 Ca^{++} 濃度の減少とともに、その感受性の増大は急激になる。

0.18 mM 以下の Ca^{++} 濃度ではその感受性は恐らく正常の数十倍になると思われるので、アセチルコリンの spontaneous release によって筋線維の興奮が誘起せられる可能性がある。

この実験から終板受容膜におけるアセチルコリン感受性の変化の本質をアセチルコリンと Ca との competition として考察した。

4. イヌの心臓迷走神経の遠心性衝撃に対する酸素欠乏の効果

岡田博匡・西川睦彦（鳥取大第2生理）

麻酔イヌの迷走神経心臓枝よりの遠心性衝撃を誘導し、これに対する酸素欠乏の効果が研究された。なお、横隔神経の遠心性衝撃および大腿動脈圧が同時に描記された。

1. 自発性呼吸下では低酸素ガス ($5\% \text{O}_2 + \text{N}_2$) の吸入によって8例において迷走神経活動の抑制、7例において促進が惹起された。抑制効果は同時におこる呼吸周期の短縮の著明な場合に出現する傾向を示した。上述の抑制効果は両側迷走神経の切断によって軽度で減弱される。さらに、両側頸動脈洞神経切断後には、その効果は逆転し、軽度の亢進効果が惹起されるようになる。

2. 自発性呼吸下で促進効果を示す例では、Flaxedil で動物を非動化し、調節呼吸によって hypoxia 時の過呼吸を除去すると、さらに hypoxia による亢進効果は著明になる。他方、自発性呼吸下で抑制効果を示す例では、調節呼吸によって hypoxia の効果は逆転し、亢進効果が惹起される様になる。しかし hypoxia の開始初期に横隔神経の活動増加に伴って迷走神経の一過性抑制が先行する場合がある。

3. 調節呼吸下での hypoxia による迷走神経活動の増加の程度は両側迷走神経切断、頸動脈洞を除神経、頸動脈体の除神経によって漸次減弱される。これらの処置後も軽度の亢進効果がなお存在する。

4. これらの結果より hypoxia 時の心臓迷走神経活動の変化をきたす因子として次のものが考えられる。a) 活動亢進因子として hypoxia による頸動脈体反射、hypoxia 時の血圧上昇を介しての頸動脈洞反射、心臓抑制中枢に対する hypoxia の直接使用、b) 活動抑制因子として hypoxia 時の hyperventilation による心臓抑制中枢への二次的な抑制作用（血液 Pco_2 低下、肺伸展反射の増加）、吸気中枢の活動亢進による同中枢より心臓抑制中枢への抑制作用の増加。

5. 子宮癌組織呼吸に対する制癌剤の効果

西村茂人・宮菌政治・徳満 豊（鹿児島大第1生理）

臨床的に使用されている制癌剤について、組織呼吸の立場から Warburg 旧法によって、その効果を検討してみた。癌組織の実験をはじめめるための基礎実験として、正常家兎の子宮を用いて実験を行なった。

Nitrogen-mustard 系として endoxan は 5 mg/dl, 50 mg/dl では酸素消費量で対照とほとんど差異を示さないが、500 mg/dl で僅少の抑制を示す。

Nitrogen-mustard の生体変化中にあらわれる活性中間体の一種である ethylenimine 系に属する thio-TEPA は、0.01 mg/dl で極くわずかに酸素消費の増加する傾向を示すが、0.1 mg/dl, 1.0 mg/dl では対照と差異を認めない。

代謝拮抗剤としての 8-azaguanine は 1.75 mg/dl, 17.5 mg/dl, 175 mg/dl 共に対照とほとんど差異を認めない。

抗腫瘍性抗生物質としての mitomycin C は、0.1 mg/dl, 1.0 mg/dl, 10 mg/dl の各濃度で対照例とほとんど差異を示さない。

Co-protoporphyrin は 1.25 mg/dl, 12.5 mg/dl では対照とほとんど差異を示さないが、125 mg/dl でわずかに抑制の傾向がうかがわれる。

男性ホルモンとしての testarmon は 0.25 mg/dl, 2.5 mg/dl で極くわずかに酸素消費の増加の傾向がみられるが、25 mg/dl ではわずかに低下の傾向を示す。

以上のものは $[\text{H}^+]$ の変化量、乳酸の産生量についても同様な傾向がみられ、高濃度になると $[\text{H}^+]$ の変化量、乳酸の産生量も減少する傾向が

うかがわれる。

Glucose の消費量は、各実験例共はつきりとした傾向を示さないが、このことは子宮組織内の glycogen の分解による glucose の産生、又は組織への実験中に呼吸に関係のない吸着などのためと考えられる。

6. 細胞周期におよぼす DNP (2, 4-Dinitrophenol) の影響

岡 芳包・宮本博司・山口久雄・毛利三郎・宮川貞男 (徳島大第1生理)

酸化的磷酸化反応の uncoupler として知られている DNP が L 株細胞の細胞周期に及ぼす阻害効果について検討した。まず、L 株細胞の酸素吸収に対する DNP の影響をみると、 10^{-3} M に至るまで著明な促進効果を示し、それ以上の濃度では、その効果の減少乃至阻害効果のあらわれることがわかった。なお、5% 仔牛血清を含む YLH 培地 (pH 7.4) では約 8.1×10^{-6} μ l/hour/cell の Q_{O_2} が得られた。上記実験により uncoupler として作用することの認められた 10^{-5} 乃至 $1/3 \times 10^{-3}$ M DNP は、mitotic index の減少を生じ、この傾向はその濃度範囲内で濃度の上昇に伴って強くなった。又濃度を $1/3 \times 10^{-4}$ M に固定した場合には、作用時間の増加と共に mitotic index の減少する傾向がみられた。これらの事実から、DNP は細胞周期における M 期 (有糸核分裂期) よりも休止期 (間期) を一層著しく阻害することが推察された。そこで、dipping method によるオートラジオグラフ法にもとづいて、細胞周期に対する DNP の影響を検討してみた。すなわち 3 H-thymidine で 10 分間の pulse labeling を行なうと、 10^{-5} M と $1/3 \times 10^{-4}$ M 及び $1/2 \times 10^{-4}$ M DNP 溶液中で各浸漬時間において出現する percent labeled mitoses を測定したところ、 10^{-5} M では対照群に比し差異がみられなかったが、前記のより高い濃度の作用群では、細胞周期の延長がみられた。S 期の延長は認められないか、又は比較的軽度であつたが、 G_2 期はかなり延長された。 G_1 期については、まだ定量的な値が得られないけれども、mitotic index の減少等を考慮すると、かなり延長されるものと推定された。今後、pulse inhibition にもとづく実験結果を照合して、細胞周期の各時期に対する阻害度を正確に

決定しなければならない。

7. 食質と基礎代謝の關係の季節別觀察

佐々木 隆・谷口正信・保元 勲 (熊本大体質医研生理)

日本人の基礎代謝の年間変動の幅は欧米の成績に比し著しく大きく、しかもこれは冬季の上昇よりもむしろ夏季の大きな下降によることを明らかにした。そこでこの原因の究明を志してその後の 15 年間に同様な觀察を繰り返した結果、年間変動の幅は年とともに減少の傾向にあることを知った。他面被験者の摂取食糧を検討してみると、総摂取熱量には変りはないが、エネルギー源としての糖質の比重が年とともに軽くなって脂肪がこれにとって代っている。この 2 つの現象相互の関連は米国に滞在中の日本人についての觀察では一層顕著にあらわれた。

この關係が単に現象的なもので原因は他にあるのか、あるいは何か必然的な因果關係が存在しているのかを検討するために、3 名の被験者に総熱量は一定に保ちつつその 3 養素の比率を変えた基準食、高蛋白食、高糖質食ならびに高脂質食を与えて、これらの試験食が代謝に及ぼす影響を四季にわたり觀察することにした。現在春、夏、秋の 3 季の実験を終了したところである。

高蛋白食では基礎代謝は上昇するはずであるが、この実験に用いた程度の高蛋白食 (蛋白量約 2 g/kg 体重) では影響はなかった。

高脂質食、高糖質食ならびにその中間に位する基準食を一連のものとして検討すると、春季および秋季では糖質と脂質の摂取の割合が基礎代謝に影響を及ぼしているとは思われなかった。しかし夏季では脂質の割合が増すと夏季の代謝低下を阻止する方向に働き、糖質が増すと全員例外なく著しい低下を示した。この傾向は女性の方が顕著である。この結果春から秋にかけての半年間の代謝変動の幅は基準食では 10% にとどまるのに対して高糖質食では 18% に及ぶことを明らかにした。

以上の成績は基礎代謝の年間変動の幅に摂取食糧の組成が関与していることを実験的に証明するものである。

8. 角膜及び筋肉 Cornin の化学的組成について

西田 勇・村上哲英・藤 芳子 (岡山大第1生理)

牛の角膜及び兎の筋肉から熱水抽出とアルコール分画によって得られ、細胞分裂に抑制作用をもつ cornin は、ポーラログラフィー、種々の定性反応、吸収曲線からヌクレオチドを含むポリペプチドであることが推定された。この cornin は DEAE セルローズカラムで3つの fraction に分かれるが、塩酸加水分解してペーパークロマトグラフィーにより調べたところ、現在までに、角膜からのものは Fr. I が11種、Fr. II, III が14種のアミノ酸をもっており、筋肉からのものは、Fr. I, III が6種、Fr. II が glycine と未知の ninhydrin 陽性のスポット1つを示すことがわかった。また、分画前の cornin を用いて KOH 分解により RNA 部分のヌクレオチドを調べて次の様な結果を得た。角膜 cornin は A,G,C,U の4種のヌクレオチドをもち、大体 RNA-type の塩基組成を示す他、PCA 可溶性分画にくる低分子のポリリボヌクレオチドもかなり含んでいる。筋肉 cornin は A,G の他に inosinic acid を多量に含み U,C のピリミジンヌクレオチドがみられない。また、ほとんど PCA 可溶性のモノヌクレオチドであるらしい。その他に、まだ確かに同定されていないが ADP, ATP を含んでいるようである。

これらの結果からわかるように角膜 cornin と筋肉 cornin は化学的性質のかなり異なったものであるが、共に細胞分裂に対して抑制的に働くことは、amino acid かヌクレオチドかあるいはもっと複雑な構造かも知れないが、両者の共通な一部分が作用の活性中心ではないかとも思われる。いずれにしても、今後、更に精製を進めながら各々の分画についてくわしい構造を調べなければならぬ。

9. ウニ卵及び再生肝の酸溶性画分に及ぼす Cornin の影響

西田 勇・村上哲英・越宗猪一郎 (岡山大第1生理)

家兎の骨格筋から抽出した cornin のウニ卵およびラット再生肝の酸溶性画分に取り込まれる³²P におよぼす影響を、Dowex 1 基酸型カラムクロマトグラフィーにより調べた。ウニ卵はアカ

ウニを用い、未受精時に 10^{-5} g/ml の cornin で処理し、未受精卵、4細胞期および、blastula 期に一定時間 ³²P をラベルさせ、酸溶性画分を抽出し、260 m μ の吸収と 2 π ガスフロー測定機で分析した。ラットは 2/3 肝切除し、再生肝を作り、cornin および ³²P をそれぞれ一定の時に投与し、酸溶性画分を抽出し分析した。この結果、筋 cornin はウニ卵および再生肝酸溶性画分への ³²P の取込みを強く抑制し、ウニ卵の4細胞期および blastula 期ではほとんど完全に阻止していることが判明した。

この取込みの抑制が細胞分裂抑制の1つの原因ではないかと考えられる。

10. 各種臓器から抽出した Cornin 画分の生物学的活性について

西田 勇・村上哲英・寺坂俊明 (岡山大第1生理)

生体内に細胞分裂調節物質が存在するのではないか、との予想の基に、家兎内臓(心、肺、肝、消化管、胎盤……胎盤のみ人)を分離し、消化管では筋層と粘膜層とに分け、アルコール画分によって抽出精製した。

ウニ受精卵の受精前10分前から、コルニンを用いさせ、その分裂の遅延効果を観察したが、いずれも筋コルニンよりも効果弱く、又筋層と粘膜層との差もみられなかった。

コルニンの一分画は核蛋白である。蛋白呈色反応の一部、例えばキサントプロテイン等は陰性であり、糖反応ではアルデヒドが陰性フルクトースが陽性、リボースが陽性、デスオキシリボースは陰性である。

紫外吸収曲線は 240 m μ あたりで極小、260m μ あたりで極大を示し、核酸に類似する。臓器差はない(胎盤は特異的)。

ポーラログラフィーにより、いずれもシステインを含む蛋白波の二重波を示すが、再生肝のみは特異的で、リジン、リッチ、ヒストンに似る。すなわち、臓器コルニンはヒストンと異なる。

ろ紙電気泳動法では Tris-buffer, pH 8.0 にて陽極に移動し、すべてほぼ類似の泳動像を示す。

以上臓器別にウニ受精卵の初期細胞分裂に対して有効差は認められなかったが、1, 2の実験でコルニン作用例が分裂を促進した例が有り、角

膜,筋コルニンよりも最終有効濃度が濃い点から,分裂抑制物質と分裂促進物質が共に含まれているのではないかと予想した。

11. ウニ卵初期分裂に及ぼす Cornin の影響 —16 mm ciné による観察

西田 勇・村上哲英・高橋誠一郎 (岡山大第1生理)

バフンウニを用いて,第1,第2分裂におよぼす筋肉 cornin の影響を 16 mm ciné で観察した.正常海中での分裂に比べ, 10^{-4} g/ml, 10^{-6} g/ml の cornin 溶液中では,共に分裂の著しい遅延が認められる.その原因として,分裂装置の出現の遅れと共に,diaster になる時期が非常に遅れており,更に,分裂溝の陥入が多く時間を要している.又,異常分裂が高い頻度で現われることも観察された.

10^{-4} g/ml の濃度においては受精膜の隆起も不完全で, 10^{-6} g/ml となると正常な隆起はするが分裂前期頃からいくつかの皺が出来てくる.また cornin は精子の運動には何等の影響もおよぼしていない.

Corninによる分裂の遅延が生ずる原因に関しては未だ未解決な点が多いが,形態学的には一応の原因をつかむことが出来た.

12. Cornin の抗腫瘍性とその in vivo 投与の安全性について

西田 勇・村上哲英・原田英樹 (岡山大第1生理)

生活組織から抽出された細胞分裂抑制作用を有するポリペプチド cornin をマウスの腫瘍に投与して,有効な抗腫瘍作用を認めた.

C_3H 系マウスの乳房腫瘍細胞 560 万個を, ZB 系マウスに皮下接種し,1週間後,腫瘍が長径 1 cm 内外の大きさに発育してより, cornin 30mg を2日間隔で4回腹腔内投与した.実験群の平均値は 1.82 g, 対照群は 2.70 g,であった.これは推計学的処理により 5%以内の危険率で, cornin の抗腫瘍性を成立さす.

同じく,190万個接種後10日より cornin 10mg, を11日間連続投与したものでは,平均値で,雄は実験群 0.88 g, 対照群 2.02 g, 雌では実験群 1.70 g, 対照群 2.76 g, であり,実験群中には

腫瘍の消失を認めたものもあり, 1%以内の危険率で cornin の抗腫瘍性が成立した.

上記実験中,動物が痙攣発作,チアノーゼを呈し死亡することがあった.その原因としては cornin の生理学的作用の1つである血圧降下作用,または免疫反応による anaphylactic shock が考えられた. Alum 処理 cornin 約 55 mg, で感作した家兎血清と羊タンニン処理 cornin 吸着血球との凝集反応では対照 (cornin 非吸着血球) に比し極く少差の陽性を認めるだけで, cornin は免疫抗体産生力は弱いと思われた.また cornin を 30 mg, 10 mg, 1 mg を週3回,1か月間ハツカネズミに腹腔内投与したものでは,対照に比し体重の減少はみられなかった.なお,30 mg, 10 mg 投与例では,投与後1時的に自発動消失,うずくまり,眼裂閉鎖などの症状が30~60分つづくが,これは塩酸エピレナミン 0.5 μ g, 皮下投与によって症状の軽減,経過時間の短縮を計ることができた.したがって,これらの症状は cornin の血圧降下作用により起るものと考えられ,これを除けば, cornin は in vivo の実験に応用して,毒性のない安全な物質だと思われる.

13. 各種アミノ酸の大脳皮質組織呼吸に及ぼす影響

西村茂人・横山陽二・徳満 豊 (鹿児島大第1生理)

蛋白質は生命の保持に欠くことの出来ない物質であり,生体内に摂取されると,蛋白分解酵素により amino-acid に分解される.分解された amino-acid は吸収されて,細胞の構成単位となり,必要に応じて糖類に変化し,energy 源となる.

著者らの教室では,これらの amino-acid について,組織呼吸に対する影響を系統的に研究しているので,今回は特に大脳皮質組織呼吸に対する各種 amino-acid の影響を検討した.実験材料は白色成熟家兎の大脳皮質の slice を用い,組織浮游液は磷酸塩緩衝液に,各種の amino-acid を加えたものを用いた.

酸素消費は Warburg 旧法により,実験中に発生する乳酸は Backer-Summerson 氏法により測定した.

まず, mono-amino-mono-carbonic acid として

glycine 及び alanine を用い、濃度は 1.0, 5.0, 10.0 mM と対照の 4 濃度としたが、酸素消費は対照例とほとんど差異をみとめなかった。又、浮游液の水素イオン濃度の変化、乳酸の発存量も差異をみとめなかった。次に dimethyl 基を有する leucine, valine について実験した。この場合大脳皮質の酸素消費を抑制する傾向のあることが伺われた。Mono-amino-dicarbonic acid である aspartic acid, glutamic acid では酸素消費の増加がみられたが、乳酸の発生は対照例とほとんど差異がなかった。このことは glutamic acid と aspartic acid は、GOT-shunt により、TCA-cycle に入りうること意味するものと思う。特に glutamic acid の酸素消費は対照例よりもはなはだしく増加した。また、他の組織の場合も比較検討したのであるが、いずれも、aspartic acid, glutamic acid で酸素消費の増加がみられ、ただ、網膜では呼吸基質として glucose を含む場合に抑制的な傾向のあることがみられた。

14. 周期閃光刺激の強さと人の脳波反応について

北島陽夫・佐藤謙助・三村圭一・越智伸弥 (長崎大第 2 生理)

健康成人の両眼または片眼に、毎秒 8~12 回の周期閃光刺激を、7 段階に強さを変えて与え、頭頂部から後頭部の脳波反応を検討した。被験者はうす暗いシールドルーム内に、くつろいだ状態で座位または仰臥位をとらせた。8 要素脳波計 (三栄測器) またはポリグラフ (日本光電) で脳波と刺激シグナルのペン書と同時に、3 要素または 8 要素データレコーダー (城山電子) に多重磁気記録した。この磁気記録とパルス信号多用途相関計 (UCA-26, Sony) またはデータ処理用電子計算機 (ATAC-401, 日本光電) により閃光平均誘発反応 (刺激と脳波の相互相関図) を求めた。その周波数スペクトルは、パラメトロンデジタル電子計算機 (MI-B, 日本電電公社) による 201 項調和解析で求めた。

反応の振幅は、頭頂後頭部>後頭部>頭頂部の順で、刺激強度の影響も同順であった。波形は、刺激周波数の正弦波様で、刺激が強まるとこれに新たな反応が加わる傾向が認められた。頂潜時は最初の陰性波 (20~30 msec) は、刺激強度の変化

であまり影響がなかったが、その後の成分ではかなり動揺した。振幅は刺激が強まると増加し、ある範囲では両者の対数は直線関係を示した。反応の周波数スペクトルでは、刺激周波数および高調周波数の峰の高さが変化した。これを全体としてみると、単眼刺激では刺激強度の対数と峰の高さは比例的であったが、両眼刺激ではやや複雑であった。さらに、両眼刺激ではほとんど常に減却的効果が認められた。

15. 猫の ERG と脳の集合電位反応に対する周期閃光刺激の強さの影響について

田川安浩・佐藤謙助・三村圭一・広田典祥・石野徹 (長崎大第 2 生理)

Flaxedil 非働化猫の atropine 散瞳眼に、種々の強さの毎秒 1.0~2.0 回の周期閃光刺激を、単眼と両眼に与え、ERG や、脳の平均集合電位反応を、パルス信号多用途相関計 (UCA-26, ソニー) または、データ処理用電子計算機 (ATAC-401 日本光電) で求めた。さらに、アナログ型磁気相関計 (CCA-22, ソニー) により自己相関図を求め、その周波数スペクトルを、パラメトロン・デジタル電子計算機 (MI-B 日本電電公社) による 201 項調和解析で求め、全体の反応量も観察した。

大脳視領の空間-時間反応パターンでは、刺激が強くなると、反応は大きくなるだけでなく、複雑になり、二次領にまで波及し、さらに、陰性の反応が優勢な場所と、陽性の反応が優勢な場所が明確に現われた。両眼の相互作用による減却的や促進的効果と、刺激強度との関係は、網膜から皮質に近づくほど複雑になった。最初の陽性 (10~40 ms) と陰性 (15~55 ms) の早期成分では、刺激が強くなるにつれて、頂潜時は短縮し、振幅は増大し、刺激の強さの対数とは直線に近い曲線関係にあったが、次の約 120 ms までは、頂潜時のみがほぼこの関係を示し、それ以後の遅い反応成分では、両者とも、この関係はみられなかった。反応全域にわたる周波数スペクトルによる全体の反応量では、反応の振幅と刺激の強さの両方を対数で表わすと直線関係となった。そして、この関係は、ERG の方が皮質の反応よりも広い刺激範囲で認められた。また、大脳視領では、一次領と二次領に差が認められた。このように、大脳視領の

各部位や、網膜から大脳視領までの視覚系の各部位において、反応態度に違いがみられた。

16. 自動車運転の脳波並びに心拍に及ぼす影響について

末永一男・後藤賢二・末永英文 (久留米大第1生理)

車の運転という作業はむしろ肉体活動というより精神活動が主体をなすと言ってもよい。行動の面から運転を支配する神経中枢としての状態如何に関係するのである。

神経中枢の状態を観察するには種々の方法があり、我々はその一つとして心拍変化を記録する事により運転による身体疲労の一つの指標となりうる事は先きに我々の教室の鳥越によって発表した。そこで我々は更に神経中枢の活動を直接見る脳波記録に力を注ぎ、今回一応安定した記録観察が出来たものである。実験コースである久留米一指宿間約 320 km で EEG, EKG, 眼球運動等を約10時間連続記録し、その変化を見た。被検者はバスの運転手で事故者 (3回以上) 15名と無事故者15名である。

心拍の低下にともない、脳波パターンを10秒毎にその周波数を測定し全コースのグラフを作成したところ、 α 波出現率の増加の傾向にあることが認められ、しかも10サイクルを中心として、11, 12, ならびに9サイクルの側波の出現も見られる例があった。尚振幅についても増大することも記録し得た。

この場合被検者の身体状態は、本人の訴えによる記録とは厳密な意味において心拍変化、ならびに α 波出現とは関係ない様に思われた。

17. シロネズミ錐体路刺激による逆行性皮質誘発電位

太田雅博・間田直幹 (九州大第1生理)

シロネズミの延髄錐体を極間距離 0.5 mm のガラス管被覆した双鋼線電極で刺激し、大脳皮質の表面及び深部からの誘発電位を、ガラス毛細管被覆した銀電極で誘導し、ブラウン管オシロスコープ上で写真撮影して記録した。

刺激部位は実験終了後、組織学的に確認した。

Peak latency が 2.13 ± 0.36 msec の鋭い陽性波と、peak latency が 3.39 ± 0.21 msec の小さな陽

性波に続いて比較的緩かな陰性波と、更に続いて不安定な陽性波が得られた。最大反応部での電位の平均値は第一陽性波が $257 \mu V$ 、第二陽性波は $20 \mu V$ であった。

最大反応部位は、両耳を結ぶ線を中心にして frontal に 6.0 mm、正中線より lateral に 3.0 mm の点にあった。

Frontal distribution をみると、最大反応部より前方へは次第に電位を減少しながらも広い範囲にわたり、前頭極まで反応が見られたが、後方へは急速に電位を減じ、後頭極ではほとんど反応が見られなかった。

Lateral distribution では、正中線より 2.0 mm の部は 3.0 mm の部より僅かに電位を減じ、1.0 mm および 4.0 mm の部は共に 3.0 mm の部の約 1/2 の電位であった。

この電位分布は組織学的錐体細胞の分布とよく一致したが、刺激実験によって運動領とされている部よりもやや後方にずれていた。

記録電極を皮質の深部へ刺入したら、第一陽性波は表面から約 2.0 mm の深さで、第二陽性波は約 1.5 mm の深さで電位が逆転して、共に陰性波となった。

以上のことから第一陽性波は axon の伝導速度の速い深層の錐体細胞の antidromic spike から成り、第二陽性波は伝導速度の遅い浅層の錐体細胞の antidromic spike から成ると考えられる。

以上の結果をもとに、シロネズミにおける錐体路の意義について考察した。

18. 猫視床下部の発生熱放散径路

立花俊郎・野田安孝 (久留米大第1生理)

慢性電極植込猫の視床下部温度の変化は、睡眠時と覚醒時とは少なくとも 0.4 度の差が認められる。又覚醒反応に伴って同様に明瞭な温度上昇が認められこれと同様のことは中脳網様体刺激による覚醒反応の時にも認められる。この様な覚醒反応による温度上昇がいかなる mechanism により発生するものかを検索する目的で、温度測定用 thermistor (直径 0.2 mm) を極間 1 mm の双極電極の極間に装着し、この電極を慢性的に猫後部視床下部に植込み、双極電極を用いて 1000 cps (D. 0.1 msec), 100 cps (D. 1 msec) の短型波電流を直接極間組織に流しそのさい発生するジュール

熱による組織加温の状態を thermistor で連続的に測定してみた。1000 cps 7.5 V 通電では軽度の温度上昇が認められ 15 V 通電では 0.1 度前後の上昇が起こった。通電は生理的的刺激閾値よりはるかに低いものであると考えられ、脳波パターンにも何ら変化を示さないことから物理的なジュール熱を観察しているものと思われる。

これに反し 100 cps 通電では 7.5 V でも 15 V でも著明な温度上昇が起こり脳波パターンは覚醒波パターンに変わり、ジュール熱にこの場合は脳活動による代謝熱が加わったものと考えられる。

しかし覚醒に伴い脳局所血流も同時に変化するものであり、血流による局所組織温変化も当然発生すると想定されるので、覚醒猫で頸部結紮 (10 秒間) を行ない血流を停止させ血流による影響をのぞいて見たが、非常に軽度の温度上昇しか認められなかった。従って正常状態にある猫の後部視床下部での温度変化は主として代謝発生熱によって左右されているものと解される。

19. 家兎身体冷却時の中脳網様体ならびに新皮質活動の関連

水上 誠・石原 章 (熊本大獣医研生理)

この研究は対寒産熱の大きさを左右するものの中脳網様体で起こられるということに関連する一翼実験である。

まず無麻酔の成熟雄性家兎を室温 20°C で固定し左側坐骨神経に 10 volt, 持続時間 3 msec の単一矩形波電気刺激をあたえた場合の誘発電位を身体冷却各段階にわたって中脳網様体ならびに新皮質頭頂領で検した。冷却前に比して新皮質では誘発電位の波形が wave-like から spike-like にかわり、その頂は直腸温 34°C ないし 33°C 段階で最も著明となり、30°C 段階以下では漸次平低化する。中脳網様体のそれも新皮質と同軌の消長を示す。

同様の実験を体重 1 kg あたり 1 g のウレタンを背部筋肉内に注射した成熟雄性家兎で検すると大略無麻酔の場合と同軌の消長を呈する。さらに同様の実験を 5% ネプタール 2 ml を大腿筋肉内に注射した成熟雄性家兎について検すると注射後に於て注射前と同様に誘発電位が認められ、か

つ直腸温が 20°C に下降するまで出現した。

これを対寒反応の産熱の消長から眺めると、無麻酔の場合は誘発電位と同軌の消長を呈した。ウレタン麻酔の場合は無麻酔例に比し震えは抑制されておったが、なお全身にわたって出現するのが認められた。ネプタール麻酔の場合はウレタンよりさらに震えの抑制が著しかったが、なお震えの発現は認められた。エーテル、クロロホルムによる深麻酔下においては震えは現われなくなる。

20. ダイコクネズミの睡眠周期

三好美千代・西庄武彦・斎藤 貴・貞広哲郎・松本淳治 (徳島大第 1 生理)

ダイコクネズミの逆説睡眠を研究するに当たって、まずその正常睡眠周期を確かめる目的をもって、ネプタール麻酔下に手術をして大脳皮質脳波、眼球運動、筋電図、心電図を慢性的に記録できるようにした。

とくに逆説睡眠に着目して防音防電室内において 24 時間記録を行なった 6 匹 7 例の成績によると

1. 逆説睡眠の様相は脳波において大脳皮質前頭部が脱同期様、後頭部が θ 波様に分れる以外はネコの場合と同じであった。

2. 全逆説睡眠時間の全記録時間に対する値が最も安定しており、その%の平均値は 7.0 ± 0.34 であった。

3. 24 時間における逆説睡眠の平均回数は 63, 持続時間は 1 分台のものが多く、最長は 4 分 25 秒であった。

4. 6 時, 18 時を境にして昼夜に分けると徐波睡眠, 逆説睡眠ともに昼間の方が多い。最も活動的な時期は午前 4 ~ 7 時の間であった。

現在、ダイコクネズミを踏み車に入れて 4 時間の強制運動をさせ、その逆説睡眠に対する影響を見ているが、1 例において運動終了 30 分後にとつぜん昏睡様となり、脳波の扁平化、筋電図の消失が見られ、約 30 分後に紡錘波が出現し、しだいに回復する例が認められた。

21. 後根電位の解析

八木和一・森 陽子・橋村三郎 (鹿児島大第 2 生理)

食用ガエルの摘出脊髄を灌流して後根電位の性質を研究した。主に脊髄を中心管の前方あるいは

後方を切断し、その切断前後の後根電位を目印にしておおざっぱにその径路を調べた。中心管の前方または後方を完全に切断した場合に切断後の後根電位は少し減少するがかなりの程度に発現し、また中心管の前方あるいは後方を切断した場合を比較しても大きい差はない。後根電位の刺激からピークまでの時間は、少し中心管の後部を残す方が短いようである。

さらに脊髄のⅩ番目の前根あるいは後根のレベルで小部分(約3mm)を中心管の前方あるいは後方に残し、他の部分は完全に左右切り離してその後根電位を調べてみると、小さくはなっているが出ることはかなり出ている。とくにⅩ番目の根の部分は完全に左右切断されているにかかわらず反対側のⅩ番目の前根後根を刺激してⅩ番目で記録すると後根電位がかなりの程度に出る。

このことから反対側の前根あるいは後根を刺激した時の後根電位の発現にあずかる径路は中心管の前および後方を通り縦軸方向にも diffuse に存在している。前根刺激による後根電位も後根刺激による後根電位も質的には変化がないから共通の interneuron 群を介して連絡されていると考えられる。従ってカエルの脊髄内では後根電位に関与する径路は同側、反対側さらに上下の前根、後根を結合する非常に diffuse な径路をもち、spinal cord 内で予期以上の重要な調節機構を有しているのではないかと思われる。

22. 筋張力と単一 NMU 放電頻度との関係

永木譲治(熊本大中央検査)・村上千之(熊本大第1外科)

骨格筋の張力は、活動に参加する NMU の数と、その放電頻度によって規定される事は周知のところであるが、この実験では、人の上腕二頭筋に一定の条件のもとに負荷を加えた場合、その筋を構成している NMU の放電頻度がどの程度の変化を示すかという事と、その変化が正常人の場合と神経疾患の場合とにおいていかに異なるかという事を調べた。

その結果、腕関節部に 0~2.0 kg の負荷を加え、それを上腕二頭筋の収縮によって肘関節を直角に支えた場合、放電頻度は平均毎秒約 8 回から 16 回に増加を示した。これに対し、Parkinsonismus の場合は、何れの負荷においても毎秒 8 回程度の

放電を示し、負荷の増加による頻度の上昇を全く認めなかった。また motor neurone disease や進行性筋萎縮症のように筋萎縮のある場合には、正常例より高い頻度で放電が見られたが、筋力減退の高度なほど著明な頻度上昇が見られた。

更に、一連の放電系列について平均放電間隔($\bar{\tau}$)と標準偏差(S)とを算出し、 $\bar{\tau}$ -S 曲線を作成して検討した結果、Parkinsonismus では $\bar{\tau}$ -S 点の右偏を、上記の筋萎縮症の場合には左偏を認めた。この結果から motor neurone disease の場合には α -運動神経細胞と共に γ -細胞の変性萎縮のある事を、進行性筋萎縮症の場合には横紋筋線維と共に錘内線維の萎縮のある事をも推測した。

23. D-, L-グルタミン酸ソーダ, L-アスパラギン酸ソーダのラット味受容器に対する作用

日地康武(熊本大第2生理)

ラットの味受容器に対する作用をみる為に、7種の Na 塩で正常ラットの舌を刺激し電気生理学的方法を用いて研究すると共に、同種塩のラットの嗜好撰択行動試験をもあわせてその解釈に努めた。特に上記二方法を用いてアミノ酸塩の味受容器に対する作用の量的差異およびアミノ酸塩異性体の作用の差異を明らかにしようとした。嗜好撰択行動試験においては、naiveな48匹の♀ラットを用い0.001 M より0.3 M の範囲にわたり ascending と descending series にわけ液摂取量を測定し、各塩毎6例平均の試験液摂取量と水との比を求めた。電気生理学的実験においては正常♀ラット12匹を用い、0.1 M NaCl の鼓索神経応答値100に対する他の0.001 M から0.3 M または1 M に至る6種の塩に対する応答の1秒後および10秒後の値を測定した。i) 嗜好撰択行動試験。摂取量は濃度と共に増大するが、最大液摂取量は6種の塩が共に0.1 M にあったが saccharine sodium は0.01 M の低濃度であった。Descending では ascending series より液摂取量は全般に減少し、殊に NaNO₃ および D-MSG では0.001 M と0.01~0.3 M の濃度で拒否を示した。Ascending series における最大嗜好量の順位は L-MSA > L-MSG \rightleftharpoons NaCl > saccharine sodium > NaNO₃ \rightleftharpoons Na acetate であった。ii) 電気生理学的実験。7種の塩に対し全鼓索神経より記録された味応答は0.003 M より現われ濃度と共に増大する、0.1 M

における順位は10秒後の値において $\text{NaCl} > \text{saccharine sodium} > \text{NaNO}_3 > \text{Na acetate} > \text{L-MSA} > \text{L-MSG} > \text{D-MSG}$ であった。

結論として、i) 7種のNa塩で正常ラットの舌を刺激した場合の鼓索神経応答は塩の種類すなわち陰イオンの差により大きさに差がみられた。

ii) 嗜好撰択行動が必ずしも電気生理学的結果と一致しない事は、味の情報が応答の大きさ以外の要素にもよる事を示すものであると共に、中枢性要因が嗜好行動に関係していることを示す。

24. ハエ糖受容器と pH

白石昭雄・森田弘道 (九州大生物)

ハエ糖受容器は今まで報告されたどの味覚器とも異なって刺激液のpH変化に対して量的に再現性のある反応を示す。この性質を利用して3種の糖に対するpH効果を調べた。蔗糖についてはpH 2-5 附近と12附近にpKの値を有する解離基が受容器膜上に存在する事を示した。今回はアルカリ側についての結果を報告する。pHが12より大きくなると糖刺激なしで反応が生じる。この時のpH-反応曲線は非常に急峻なS字状曲線となっている。アルカリ溶液に塩例えばNaClを加えると蔗糖の反応曲線、糖無しで反応が起こるS字状曲線共に中性側へ移動する。その程度はNaClの濃度を0.4MにするとpHの値で11まで移動しそれ以上塩濃度を増しても移動は起こらない。この原因に対する1つの可能性は、移動が起こる前の状態は糖receptor site中の果糖側の性質、移動後はブドウ糖側の性質を示していること、従って塩の抑制効果は果糖側にきいているのだからと言うことである。このことは単糖類のpH-反応曲線からも理解出来る。ブドウ糖はpH 10から抑制が始まりpH 11で完全に抑制されるのに対して果糖は蔗糖に近いpH-反応曲線を示す。次に食塩を加えてすべてのpH域でイオン強度を0.1にすると、ブドウ糖の反応が完全に抑制される点は塩を加えない場合と良く一致しているのに対して蔗糖と果糖の場合は共に中性側へ移動し反応曲線は塩を加えない場合のブドウ糖の曲線に近づいている。これらの諸現象を解析する手段としてpHを一定にした場合の濃度効果をBeidlerプロットによって調べた。その結果反応の最大値は中性領域より小さくなっているのに対して刺激分子-

receptor site間の結合力は逆に大きくなっていることがわかった。

塩基性側でみられるこれらの諸現象は糖受容器の興奮の機作を理解するために重要な手がかりを与えるものと思われる。

25. ラット糖受容器の反応

立田栄光 (九州大生物)

ラットの鼓索神経から種々の味物質に対する反応をintegratorを通して増幅記録し、その反応濃度曲線より、用いた物質によるreceptor siteの興奮機構を解析した。グリシン、L-アラニン、L-セリン等の反応濃度曲線は蔗糖刺激による反応の反応濃度曲線と異なり、濃度の増加とともにS字状増加曲線を示した。このことは、これら α -アミノ酸は数分子が一つのreceptor siteの興奮に関与していることを示唆する。また、D-グルコース、D-フラクトース等の単糖の反応は刺激濃度の増加とともに複雑な二段階の増加を示した。しかし、これらの物質は混合溶液で与えられると相互に干渉し合って顕著な相乗効果を示したり、また争奪的抑制を示し、これらが同一のreceptor siteと結合する事を示唆した。単糖の反応と α -アミノ酸の反応は多分子結合の第一次反応における刺激物質分子とreceptor siteとの親和力の違いによるものと考えられる。

26. 魚類赤筋の神経筋接合部の性質

日高 徹・間田直幹 (九州大第1生理)

魚類フナの胸鰭筋は赤筋のみからなり、第1および第2脊髄神経に支配されている。この筋細胞膜の性質および神経筋興奮伝達の性質を調べた。

この筋の膜電位は $-70 \sim -75 \text{ mV}$ で、外液のイオン濃度の変化によって変化する。 $[\text{K}^+]_o$ の10 mM以上の濃度範囲では膜電位は濃度の対数に対して直線関係を示し、 $[\text{K}^+]_o$ の10倍の変化で約45 mV変化する。 $[\text{Ca}^{++}]_o$ を増すと膜は過分極する。

膜の実効抵抗および時定数はそれぞれ $300 \text{ k}\Omega \sim 1 \text{ M}\Omega$ 、 $9 \sim 26 \text{ msec}$ である。

細胞内記録による微小終板電位(m.e.p.p.)の大きさおよび頻度の分布曲線はskew curveを示すことからこの筋は神経の多重支配を受けていることを示す。m.e.p.p.および神経刺激によって

記録される終板電位 (e. p. p.) は prostigmine (10^{-6} g/ml) で増大延長し, d-tubocurarine (6×10^{-6} g/ml) で消失することから伝達物質は Ach と思われる. e. p. p. は神経刺激に応じて graded で, ごく稀に spike を発生することがあるが, 多くは刺激強度を上げて 5~20 mV の e. p. p. のみ記録される. この筋では e. p. p. が上昇時相においてある高さで達すると収縮を発生する. また, $[K^+]_o$ の増加によって膜が 10~15 mV 脱分極すると収縮が発生する. その時の脱分極の大きさは, e. p. p. によって収縮が発生した時の脱分極の大きさとほぼ一致する.

e. p. p. の平衡電位は -25~-35 mV である. 静止時の膜の諸特性および平衡電位から活動時の膜の等価回路を, m. e. p. p. の発生が 1 個の Ach 量子から生ずると仮定し, 計算すると e. p. p. の発生には約 95 個の量子が発射されることになる.

$[Ca^{++}]_o$ の増加は m. e. p. p. の大きさを増大し, $[Mg^{++}]_o$ は頻度を減少させる. Ca^{++} の効果は膜の実効抵抗を増加させることから説明でき, Mg^{++} は神経末端からの量子の放出を抑えたと思われる.

以上の結果からフナ赤筋にはカエル白筋とも赤筋とも異なる点があることを示し, いわば両者の中間的性質を持つと考えられる. つまり神経筋興奮伝達の様式はカエルの赤筋のタイプを示し, 膜の諸特性はむしろ白筋に近い.

27. 魚類赤筋における神経筋興奮伝達に及ぼすカテコールアミンの影響

間田直幹・日高 徹 (九州大第 1 生理)

フナ胸鱭赤筋の神経筋接合部における興奮伝達物質は acetylcholine と考えられる. この神経筋接合部から記録される微小終板電位 (m. e. p. p.) および終板電位 (e. p. p.) に対する adrenaline および noradrenaline の効果を調べた.

Noradrenaline (10^{-7} g/ml) によって m. e. p. p. の頻度の著しい増大がみられる. しかしその大きさおよび時間経過は変化しない. また e. p. p. はその大きさおよび時間経過が増大する. Noradrenaline によって増強した m. e. p. p. および e. p. p. は d-tubocurarine によって完全に消失する. Noradrenaline で m. e. p. p. の頻度を増大させておいてこれに prostigmine を作用させると,

noradrenaline によって増加した m. e. p. p. は大きさが, 時間経過とも増大し, また神経末端からの伝達物質の放出を抑制する Mg^{++} によって抑えられる. このことは作用させた noradrenaline が直接 m. e. p. p. を発生させるのではなく, 神経末端に作用して Ach の放出を促進したものと考えられる.

一方, adrenaline (10^{-7} g/ml) によって m. e. p. p. の大きさが増大し時間経過も延長するがその頻度はほとんど変化しない. また e. p. p. はその大きさが増大する.

これらの物質が作用している間, e. p. p. の変化と同時に膜電位の変化を記録したところ, adrenaline の作用時には約 10 mV 過分極しているが noradrenaline の場合には全く変化を示さない.

以上の結果から noradrenaline は神経末端からの伝達物質の放出を促進し, adrenaline は筋膜の性質を変えて伝達物質に対する感受性を変えるものと思われる.

28. Mechano-electrical coupling 原形質流動と活動電位の相関

緒方道彦 (九州大体育生理)・岸本卯一郎 (大阪大生理)

細胞内原形質の機械的運動が, 活動電位により調節をうける現象は, 筋肉の興奮-収縮連関が知られているが, シヤジクモ (*Chara Australis*) の節間細胞の原形質流動 (protoplasmic flow, PF) が活動電位の発生とともに停止することも顕著な現象である.

顕微鏡下に PF を観察しながら, 電位変化を同時記録する高速度顕微鏡映画法 (1,000~1,500 コマ/秒) により, シヤジクモにおける mechano-electrical coupling の時間経過を詳細に観察すると, 安静時に約 76 μ /sec の PF は, 持続 2 msec の矩形波刺激により, 通常 50 msec 付近でほとんど完全に停止する. しかし, PF-速度の変化はさらに早く 8~10 msec に始まることがわかった. これはほぼ活動電位の peak time に相当するが, 厳密な相関はないように考えられる.

さらに, PF 停止の初期にはむしろ原形質中に浮ぶ顆粒——(この動きを指標として速度を測る)——そのものはむしろ引きもどされる様な現象がみとめられた. 活動電位発生にともなう原形質内

の影響の本態は、ゾルーゲル反応などとして考えられているが、尚不明の点が多い。

蛙骨格筋の高速度映画法による解析においても、筋節の収縮発生に先立って粘弾性の変化がみられることとも対応していると考えられるので尚検討を進めたい。

29. 高 Na 低 K 筋の電気的特性

山田和広・米村健一 (熊本大第2生理)

蛙縫工筋を低 K Ringer 液に低温で1~7日間浸すことにより、筋は細胞内 K を失い、その代りに細胞内 Na を増す。これら筋線維の静止電位は、細胞内 K 濃度の対数に比例して減少し、逆転電位は、細胞内 Na 濃度のますとともに減少する。この高 Na 低 K 筋線維の膜抵抗その他の電気的定数を測定し、細胞内 K および Na 濃度の変化により、これら諸定数がどのような変化を示すかを、対照の正常筋のそれと比較した。筋線維膜の電気的定数は、筋線維に矩形波通電を行ない、距離のことなる四点における電気緊張電位を記録することによって測定した。

10^{-7} g/ml のテトロドトキシンを用いることにより、対照新鮮筋では、外向き電流によって起こされる電気緊張電位が delayed rectification を示すのがみられるが、低 K 筋では delayed rectification がみられなくなる。

活動電位をおこさせる脱分極値 (critical depolarization) は、細胞内 Na 濃度が増すとともに増大した。

Effective resistance (Re) は、細胞内 K 濃度が減少するとともに、先ず正常値のほぼ2倍に増大し、次いで減少して、さらに細胞内 K がへると正常値よりも減少した。膜の長さ常数 (λ) は、細胞内 K 濃度の変化によりあまり変化を示さなかった。Re および λ の値から筋線維の単位長さあたりの膜抵抗 (γm) および筋形質の単位長さあたりの抵抗 (γi) を計算により得ることができるが、 γm , γi 共に Re と同じような変化を示した。このような筋に加えた操作によって、筋線維の径に変化が生じていないとすると、 γm , γi の変化は直接、膜の単位面積あたりの抵抗 Rm および、筋形質の単位体積あたりの抵抗 Ri の変化に結びつく。

一方膜の時定数 (τm) を測定すると、 τm は γm

と同じような変化を示すので、膜の容量が、このような筋に加えた操作によって変わらないと考えると、 τm の変化は、Rm が実際に γm の変化に対応して変化していることを示している。

しかし、このように細胞内 K および Na 濃度を変化させた筋における、 γm , γi の変化は、実際に、細胞内 K および Na 濃度の変化により Rm, Ri が変化している可能性以外に、上記操作によりおこった筋線維直径、表面積変化によるものであるとの考えも否定できない。

30. トノサマ蛙縫工筋の Na, K, Cl イオン含有量に対する局所麻酔薬の効果

細美照明 (九州大第1生理)

トノサマ蛙縫工筋の一方を正常 Ringer 液に浸し、他方を 0.1% cocain, 0.1% procain, 0.05% xylocain, 0.05% citanest を含有する Ringer 液に浸して2時間または4時間後における両筋を 0.02 N HNO₃ で処理した。

その抽出液の一部から炎光光度法によって Na イオン、K イオン濃度を測定し、残部の抽出液には Somogyi の除蛋白操作を施した後、その上澄について AgNO₃ の滴下による電位滴定法で Cl イオン濃度を測定した。その結果によると、Na イオンに関しては対照筋の濃度が麻酔薬処理筋のそれよりも必ず大きく、Cl イオンに関しては対照筋の濃度が麻酔薬処理筋のそれよりも常に小さい。しかし、K イオンに関しては両筋間の濃度の大小関係は不定であった。この事実から、cocain, procain, xylocain, citanest 等の局所麻酔薬は骨格筋細胞内の Na イオン濃度を減少させ、Cl イオン濃度を増加させるように作用する事がわかった。しかし、この事を局所麻酔薬の麻酔作用機序の解明に役立てることが出来るかどうか、今後引き続き充分な検討を必要とするだろう。

31. モルモット尿管平滑筋の電気的性質

長 琢朗・栗山 照 (九州大第1生理)

モルモット尿管の膜電位は 50~60 mV で、自発放電を有する細胞よりやや高い値を示す。正常状態では自発放電はみられないが、刺激によってくり返し放電と持続的脱分極 (プラトー相) がみられる。Overshoot potential は 15 mV にも達する場合がある。細胞外刺激によって誘発された活

動電位に及ぼす細胞内通電 (Wheatstone bridge 法による) の効果を観察した。活動電位の大きさおよびその最大立上り速度は過分極により増大し、脱分極により減少する。最大立上り速度とスパイクの大きさとの関係はほぼ S 字状を示す。

細胞内通電によっても活動電位を発生するが、多くの場合 graded response であり、まれにくり返し放電を発生する。このようなくり返し放電は結腸紐平滑筋ではみられない。

細胞内通電によって得られた膜の実効抵抗は 15~23 M Ω , 時定数は 2~3 msec であった。細胞外刺激 (1 sec) を組織に与えて得られた膜の時定数は 180~300 msec で、space constant (λ) は 2.3 mm であった。細胞外刺激によって発生させた活動電位をめやすとして刺激強度-期間関係から得られた chronaxie は 20~40 msec である。興奮の伝導速度は in vivo length で 6.3 cm/sec, 120% に伸展した筋では 3.5 cm/sec であった。

以上の実験値を Fatt & Ginsborg が甲殻類の筋膜に用いた式に挿入して計算すると ($R_i = 250 \Omega \text{cm}$) $R_m = 530 \Omega \text{cm}^2$, $C_m = 5 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, $\lambda = 170 \mu$ であった。この値は結腸紐の場合と同じである。この計算から得られた λ は非常に小さい。しかし細胞外通電によって得られた λ はこの値の 15 倍以上であり、細胞間になんらかの電気的連絡があると思われる。事実、興奮伝導速度および chronaxie をこの組織が cable theory に従うとしてそれぞれ行なった計算 $V = S\lambda/\tau$, および $I = \frac{V}{R_m} \cdot \frac{1}{\text{erf} \sqrt{\frac{t}{\tau}}}$

から得られた値は伝導速度 4~6 cm/sec, chronaxie 44~66 msec であって実測値とはほぼ一致した。そこでこの筋でも結腸紐と同様に機能的な unit が組織内に存在するのではないかと考えられる。

32. 尿管の活動電位を構成する要素

栗山 照・長 琢朗・山本毅征 (九州大第 1 生理)

モルモットの尿管平滑筋の活動電位はスパイク群とプラトー相からなっており、プラトー相によってスパイク群発生は modify される。くり返し刺激によってスパイク群はその数を減少し、プラトー相の期間は短くなる。さらに速いくり返し刺激を行なうと小脱分極 (small depolarization) の

み現われる。この small depolarization はくり返し刺激で促進および加重を示し、ついにはスパイクを発生する。

相対不応期はスパイクの発生をめやすとして測定すると 2~3 sec であるが、完全なスパイク群およびプラトー相を発生させるには 30 sec 以上必要である。

スパイクとプラトー相との関係は心筋のそれと一見類似しており、プラトーはくり返し刺激や excess Ca^{++} で短縮する。また Ba の存在下および hyperosmotic solution で容易にスパイクとプラトー相が分離し、なお細胞内通電の効果が両者で異なるので、スパイクとプラトー相は同一細胞内で発生するがその発生機序は異なるものと思われる。Tetrodotoxin ($10^{-6} \sim 10^{-7}$ g/ml) では両要素とも影響されない。

Krebs 液に蔗糖を加えて 2~2.5 倍の高張液で尿管を灌流すると、膜は 5~10 mV 過分極する。しかし膜の抵抗、容量はほとんど変化しない。しばしば自発放電がみられ多くの場合プラトー相はみられない。高張液で 2 時間以上灌流すると弱い細胞外刺激 (1 sec) によって発生する活動電位にはスパイクに続いて after-hyperpolarization がみられ、small depolarization もプラトー相も発生しない。強い刺激によってはくり返し放電がみられる。5 msec の単発の脱分極通電でスパイクが発生することはまれであるが、small depolarization が発生する。その持続期間は 150~200 msec で、大きさは標本のおかれた条件によって異なり、1 mV 以下から 10 mV に達する。くり返し刺激により促進および加重がみられ、ついにはスパイクを発生する。活動電位の経過中この small depolarization の発生は小さく、推定される膜の抵抗の変化とはほぼ平行する。自発放電のみられる標本にこのようなくり返し刺激を加えるとスパイク放電の頻度が増加する。細胞外からの過分極通電では上述の逆の効果が現われる。このような電位変化は atropine, curare, α -blocker および β -blocker で影響を受けないので筋原性のもと思われる。このような現象は Krebs 液中でもみられるが、in vivo でどのような役割をしているかは判らない。

33. ネズミ非妊子宮筋の自発収縮における

Ca⁺⁺ 及びホルモンの相互作用

岡村節夫・藤本勝喜・谷国勝美 (山口大第2生理)

切り出したネズミ非妊子宮筋について、等張性自発収縮の強さに対する、外液の Ca⁺⁺ 欠乏、oxytocin の作用および性ホルモン支配、の三者の間の相互作用について調べた。

A) 無 Ca⁺⁺-Ringer 液中で自発収縮の消失する大多数の例では、次のような結果が得られた。

1) Progesterone 支配下の子宮筋は、Ringer 液の Ca⁺⁺ 濃度が 0.5 mM 以下では自発収縮をしなかった。一方 estrogen 支配下では、0.5 mM でも強い自発収縮を示し、0.25 mM 以下では収縮しなかった (対照の Ca⁺⁺ 濃度は 2.2 mM)。

2) 自発収縮に対する oxytocin (1.0 mV/ml) の作用は、収縮の強さ (収縮高または収縮曲線下の面積で表わす) を増大するが、この場合も性ホルモン支配の影響を受ける。すなわち progesterone 支配下の子宮筋は、外液の Ca⁺⁺ 濃度が 0 mM では収縮を惹起せず、0.5 mM でも弱い収縮を示すにすぎなかった。一方 estrogen 支配下では、oxytocin によって 0 mM-Ca⁺⁺-Ringer 中でも弱い収縮を示し、0.25 mM では強力に収縮し、0.5 mM では対照あるいはそれ以上の強い収縮を示した。

3) 以上の結果は、従来から言われている oxytocin の作用機構の考えを裏づけるが、特に無 Ca⁺⁺-Ringer 液中での oxytocin の効果は、子宮筋細胞の膜 Ca⁺⁺ を弱く結合させるという estrogen の作用と関係づけて考えなければならないであろう。

B) 無 Ca⁺⁺ 液中でも長時間にわたって自発収縮を持続する少数例では、種々の点で前記とは異なった結果が得られた。すなわちある程度の Ca⁺⁺ 濃度 (0.05~0.25 mM) にするとかえって収縮や tonus が消失し、再び無 Ca⁺⁺ 液中に置きかえると自発収縮を回復した。また無 Ca⁺⁺ 液中での自発収縮が数十分後に自然に消失したもので、A) では収縮を起こさないような低濃度の Ca⁺⁺ 液中でも強く収縮した。しかしその濃度以上になるとかえって収縮高や tonus が低下した。

34. 家兎血管の成長にともなう機械特性の変化 藤井 宏 (九州大第1生理)

最近、血管の機械的諸特性に関する研究は高血圧その他の循環障害の重要性に関連して急速の進歩をとげつつあるが、幼若血管に関する研究は、若干組織学的なものがあるのみで生理学的なものは見受けられない。そこで成長にともなう血管の機械的諸特性の変化を明らかにするために、動歪計および万能引張圧縮試験機を用いて生後から成熟家兎に至る腹大動脈および下空静脈の longitudinal strip について、交流刺激、noradrenaline, acetylcholine の効果を測定し、張力筋長関係、electrical stimulation response, noradrenaline response を比較検討した。

実験動物は体重約 300 g の生後20日の幼若家兎より体重 3.0 kg の成熟家兎 73 匹、標本は動脈 106 本、静脈 67 本を使用した。

1. 腹大動脈の交流刺激誘発活動張力は、直接刺激効果である fast response とそれに続く間接刺激効果である slow response の 2 つの component より成る。さらに slow response は幼若家兎および初期長の短いものでは弛緩を示し、成長および伸展された初期長により収縮へと変化した。

2. 腹大動脈の noradrenaline response (10⁻⁶g/ml) は生後約 1 カ月半までの幼若家兎では弛緩したのち収縮するという二相性反応を示し、成熟家兎では収縮のみの単相性反応となった。いずれの反応も imidaline (10⁻⁴g/ml) でともに抑制された。これらの所見から受容体の性質は成長とともに変化することが推測される。

3. Length-resting tension curve は腹大動脈、下空静脈ともに生後20日の幼若家兎がもっとも高い弾性率を示し、成長とともに減少した。応力緩和においても elastin の関与する末期にて幼若家兎ほど下降が著しい傾向がみられた。これらの所見は elastin 量の消長で説明できる。

4. Hysteresis loop は成長にともなってその面積が増加した。一方交流刺激 (20 V/cm, 5 秒)、noradrenaline (10⁻⁶g/ml) および acetylcholine (10⁻⁶g/ml) によって発生する活動張力は成長とともに増大した。これらの所見は筋の発達と平行する。

35. マウス心室筋の興奮性と温度について

松田鵬輔 (鹿児島大第2生理)

切り出したマウス心室筋に対する温度の影響を

みるとき、観察するときのみ単発の細胞外刺激をする場合と実験の間中連続的に刺激しながら観る場合とでは Rp, Ap などにかなり差異がみられる。この2方法のうち刺激をやるものは1, 2, 3, 5, 7, 10 cps と周期を変えて温度を下げてゆくとときに生ずる現象の相違を観察した。Rp, Ap に現われる相違は刺激しないと 31°C 附近から減少し 25°C で常温の50%にもなる。Ap も 20°C 以下では overshoot がなくなる。低頻度の刺激をやると (1, 2, 3 cps), Rp はほぼ一様の経過でわずかに低下し、10°C 前後で常温のはほぼ70%で、Ap もみられる。高頻度 (5, 7, 10 cps) ではこれに比べ Rp は変りないが Ap が 20°C 前後で急激に消失し刺激に応じなくなる。スパイクの形の経過では、rise time, 70% 値, 50% 値は刺激せぬものでは 28°C 前後でこれまで徐々に延長してきたものが再び短縮し、その後はまた急激に延長を示した。10% 値は 30°C 前後まで延長してゆき、その後徐々に短縮していった。刺激を行なうものは rise time 70% 値, 50% 値は 25°C 前後でわずかに前者と同様の变化があり、その他は著変なかった。10% 値は 25~22°C 附近で前者と同様の变化があったが延長度がより大の値を示した。刺激閾値を比べると刺激せぬものでは 30°C 前後から、するものより大となり、温度の降下につれ両者とも次第に大きな量を必要とした。みかけの興奮伝導速度はむしろ刺激せぬものが高い値を示しながら、ともに低下していった。

これらの結果より、刺激しないものとするものとは温度を下げてゆくとときに差異の生ずることは明らかである。

36. 高 Na⁺ の心筋活動電位に及ぼす影響

瀬山一正・入沢 宏 (広島大第1生理)

Na⁺ の低濃度領域では、心筋活動電位の立ち上がり相や振幅は、外液の Na⁺ イオン濃度に比例する事が解っていた。しかしながら高 Na⁺ 濃度の領域では必然的に浸透圧の増加を来すため従来 Na⁺ を増やす実験は少なかった。軟骨魚は体液の浸透圧が海水とほぼ等しいが、Na⁺ 濃度は海水の約半分しか含まれず残余は尿素に依って占められている。浸透圧の観点から見れば尿素が全体の 38.6% を維持している事になる。これを利用して、体液中の尿素を取り除き Na⁺ を増やす事に

より等張性を維持したまま高 Na⁺ の効果を調べられるのではないかと考え、心筋を使って実験を行なうと共に心筋の細胞内イオン濃度並びに尿素の細胞内外の濃度差についても測定した。心筋活動電位の立ち上がり相と外液 Na⁺ 濃度との相関関係は低 Na⁺ 領域と同様に認められた。正常値の2倍の Na⁺ 溶液においても飽和に達する事はなかった。Ringer 液中の立ち上がり相の速さは平均 9.5 V/sec で他の心筋に比較し著しく小さかった。これは細胞内 Na⁺ の多い事による E_{Na} の減少が原因と考えられた。振幅, half duration 等もいづれも外液 Na⁺ 濃度と相関関係を保って増大した。細胞内尿素の存否およびその量について検討した所、心房には 8.2 mg/g. w. w, 心室には 8.6 mg/g. w. w の尿素を含んでいる事が解った。実験中の尖端電位の推移と尿素遊出による相対的細胞内 K⁺ 増加による膜電位の変化がないものと考えらるならば、overshoot は正常 Na⁺ 溶液より高い Na⁺ 濃度の範囲では E_{Na} の変化と極めて良く一致した。しかしながら正常 Na⁺ 溶液以下においては、E_{Na} の変化と喰違いを生じた。これは高 Na⁺ 濃度の範囲においては Na⁺ に対する E. M. F. の引きつけが強いために理論通りの変化をするのであるが、Na⁺ の稀薄な範囲では、E. M. F. が小さいので引きつけが弱く他のイオンが overshoot に影響している可能性がある。

37. Aconitine 誘発心筋細胞におよぼす各種イオンの影響

今永一成・川内康二 (九州大第2生理)

我々は過去数年来、aconitine誘発による心筋細胞を、微小電極法により細胞内電位の変化から追究し、その発生活消褪の機転の解明を試みてきた。今回は Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ などの重要なイオンを、摘出家兎 Purkinje 線維について観察した結果を報告する。

すなわち [K⁺]_o の増大は膜の脱分極による Na-carrier-inactivation をもたらし、放電頻度の減少、局所blockの発生を招来する。[K⁺]_o の減少は初期に膜の過分極と放電頻度減少をもたらしがのち、徐々に pace maker を促進し粗動に移行せしめ、最後に急激な脱分極と cathodal block をもたらし。[Na⁺]_o の減少は細胞抑制要素と考えられているが、膜の過分極と高頻度放電の抑制を

もたらし、間歇的な放電頻度減少と conduction block を招来する。これは一方には pace maker の抑制と、他方には threshold の上昇に起因すると思われる。Na-carrier-system を撰択的に抑制する tetrodotoxin も $[Na^+]_o$ の減少の場合と同様の細動抑制効果を示した。 $[Ca^{++}]_o$ の増大は膜を安定化し細動抑制効果を示したが、threshold 上昇のためか、間歇的な block を出現せしめた。 $[Ca^{++}]_o$ の減少は一般に細動促進的に作用するが、EDTA で Ca^{++} を除去すると、膜の脱分極細動の促進がまず出現し、ついで次第に plateau の延長これともなう一過性の細動抑制的な要素の増強がみられる。しかしのちに reversed type fibrillation ともいうべき逆向きの大小不同の電位が不規則に出現し、最後は膜電位が完全脱分極に近いレベルに固定されついには静止してしまうという現象をみた。

以上の結果から、(1) $[K^+]_o$ の減少、 $[Ca^{++}]_o$ の減少は促進的、(2) $[K^+]_o$ の増大は pace maker 抑制という面からみれば抑制的、(3) $[Na^+]_o$ の減少、tetrodotoxin、 $[Ca^{++}]_o$ の増大は抑制的效果をもつことが判明した。しかしいずれのイオンも単独では、間歇的な block が生じ理想的な抗細動効果を示さないといえる。

38. 心筋 Purkinje 線維に対する tyramine の効果

丹生治夫・柴田二郎・目片文夫 (山口大第1生理)

一般に tyramine は noradrenaline を神経末端より放出することにより、間接的に sympathomimetic effect を示すといわれているが、本実験においては、イヌ心室 Purkinje 線維に対する tyramine の電気生理学的影響をしらべてみた。

Purkinje 線維の周囲を灌流している medium

中に tyramine を加え微小電極法により、心筋細胞の活動電位の変化をみた。

Tyramine (1×10^{-5} g/ml) 投与後 maximum diastolic potential (E_{max}) および活動電位の overshoot は増大し、3~7分で最大の値を示す。10分以後は減少していく。活動電位の phase 1 から phase 2 に移行する際に生じる notch の level も overshoot の変化と同様な変化を示す。diastolic potential の slope および spike の frequency は tyramine 投与後、増大し、10分目で最大に達し、以後、低下せずにその level を持続する。Maximum rate of fall は5分目で最大になり、以後は減少する。

次に noradrenaline (5×10^{-6} g/ml) の効果を同様な方法で観察した。その結果は tyramine の効果とほぼ一致するが、 E_{max} , amplitude, notch の level が投与後5分目に最大に達し、以後その level を保つ点において、tyramine の効果と異なっている。この差異は available noradrenaline の大部分が tyramine より release された結果生じたものであると考えられる。つぎに最初の tyramine 投与後、40分間 normal Tyrode solution 中に保った後、再び tyramine を与えると1回目の投与にみられた効果をほとんど示さない。この事実もまた、tyramine が noradrenaline を release することにより、間接的に効果を示すという考えにより説明される。

以上の結果は既知の薬理学的に得られた実験事実を良く説明しうる。

なお、 E_{max} が tyramine の投与によって10分以後 control の値より小さくなるのは、control の状態で常にある一定量の noradrenaline が release しており、これが膜電位の維持に関与しているものと考えれば説明できよう。

(以下次号掲載予定)

短 報

〔速報〕

Purine 利尿剤の電子構造

Electronic structure of the purine diuretics

品川 嘉也・岡本 純子

Yoshiya Shinagawa・Junko Okamoto

京都大学医学部生理学第2講座

Department of Physiology, Kyoto University
School of Medicine
$$=N-C \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array} -N=$$
 の構造式をもつ purine 誘導体

が利尿作用をもつことはよく知られて居り、腎實質に作用してその機能を亢進するといわれている。Purine 化合物の化学構造を利尿作用の関係については高瀬¹⁾の仮説がある、すなわち carbonyl 基および methyl 基の導入によって利尿作用が強くなる。しかし異性体間の作用の強弱については明確な説明が与えられていない。

Carbonyl 基の導入によって C 原子位置の正電荷は増加する。吾々は purine 誘導体のうち電子状態の知られているものについて N—C—N 構造の C 原子位置の正電荷を換算々出し、分子中での最大値と、利尿作用の強さとの間にかなりよい相関があることを認めた (Table 1 参照) ので報告する。電子状態の計算値は Pullman ら²⁾によった。利尿作用の強さは高瀬¹⁾の綜説の記載に従った。ただし lactam-lactim 互変異性については、C 原子位置正電荷の最も大きい構造を採った。

Purine 誘導体以外にも $=N-C \begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array} -N=$ 構造を

Table 1.

Relationship between the diuretic action and the positive charge on carbon atom of purine derivatives and related compounds.

Compound	Formal charge on C-atom in N—C—N	Diuretic action
Purine	+0.105	—
Hypoxanthine	+0.172	±
8-Hydroxypurine	+0.217	±
Xanthine	+0.230	+
Uric acid	+0.228	++
Urea	+0.644	+
Triaminotriazine	+0.195	+++

有する化合物で利尿作用を持つものが知られている³⁾。それらは塩類利尿剤に分類されることが多いが、構造的には purine 系化合物に近いものもあるので作用点の異同が問題となる。吾々はそれらのうちから、代表的な化合物 urea と triaminotriazine について Hückel MO 法により電子状態を計算し、N—C—N 構造の C 電子位置正電荷を算出した。その値を Table 1 下欄にかかげた。

Urea は triaminotriazine に較べて利尿作用は弱いにもかかわらず、大きな正電荷を有し、purine 誘導体にみられるような相関は存在しない。これらの化合物は purine 誘導体とは違った電子状態特性を有し、作用機序も異なるものと思われるので、他の化合物について計算を行なっている。

文 献

- 1) 高瀬豊吉 (1952) 化学構造と薬理作用 共立
- 2) Pullman, B. and A. Pullman (1963) Quantum Biochemistry, Interscience, New York
- 3) Lipshitz, W. L. and Z. Hadidian (1944) J. Pharmacol. **81**, 84

〔報告〕

移動用生理学実験供覧装置試作の経験

高橋 恵・林 秀生 (日本医大第2生理)

1. まえがき

現在の私立大学は、全体的にも部分的にも、大方は国立大学の形式を追い、定められた枠内で、研究教育を行なうという消極策をとっているかに思われる。生理学について見れば、国立大学なみに、2講座として徐々に充実されて来てはいるが、実は辛じて義務を果しているのが現状であって、このままでは、積極的な研究、教育は困難であり、国立大学との格差は開くばかりである。

例えば、医学における電子装置の必要に応じて、国立大学の一部では既にその講座が新設され、恐らく近い将来、全国的にひろげられるであろうと思われるけれども、その設置がない限り、生理学教室はその便宜を受けるところか、その機能の一部を負担しなければならない立場におかれている。

しかも、「おおむね穏健、無難であるが、学習の気概にやや乏しい」と云われる学生の学習意欲をいい方向に盛り上げなければならない。

これらはやがて組織的に改善されるであろうけれども、その日をただ待つわけには行かない。講義や実習について、多少とも工夫する所がなくてはならない。

そういった気持で、私達は数年来学生実習に研究室、研究設備を当て、実習内容の改善につとめて来たが、最近さらに、移動用生理学実験供覧(示説)装置を試作、試用して、ある程度の成果を得た。

2. 試作装置の解説

本装置は、講義の際講堂に移動して実験示説を行ない、実習の際は実習室に移して実習に供し、それらがない時は、補助装置として実験研究に活用するものである。それ故、設計方針は次のようにした。

(1) いわゆる電気生理学だけでなく、機械的現象その他生理学各分野の実験が一通り出来ること。

(2) 移動可能であること。

(3) 堅固で、移動による機械の故障がないこと。これは、主使用者である学生の理解、使用に

便宜なよう、なるべく単純な機器を用い、その配置、パネル面の整備を改善することにも通じた。

(4) 生体実験における要求を満たす最低限の規格を採用し、価格を軽減すること。

(3)、(4)には、医用電子教育の一端を担う立場から、基本装置の組合せを第一義とし、その変化と応用とによって、広範な医学の要求に対応し得ることを明らかにしようとの意図も含まれた。

そこで、本装置には次のような機器を組入れた。

- a. 陰極線オシロ(1現象), 2現象切替スイッチ, 音監視装置 (auditory monitor & bleator).
- b. 2現象前置増幅器, 電源, 配電盤.

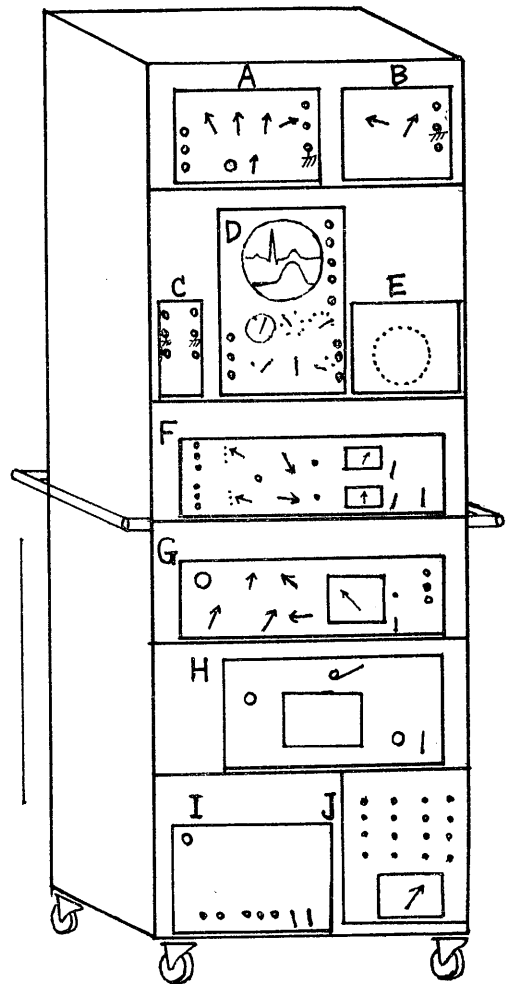


Fig. 1.

試作装置外観図。長さの較正は 50 cm

- c. 2現象直流増幅器.
- d. 2現象ペン書オッシロ.
- e. Strain gauge box, 搬送波増幅器.
- f. 電子管刺激装置, 単掃引発生スイッチ.
- g. 附属品 (シールドシート, スタンド, クランプ, 心電図・筋電図・脳波用電極, 呼吸用トランスジェネラータ, 機械的変位検出用トランスジェネラータ, 神経活動電位誘導用電極, 湿室, 隔絶箱, マイクロフォン, スピーカ, 抵抗箱, 容量箱, カメラ, カメラ用スタンド).

これらは可能なかぎり設計, 試作した.

主機械の配置は第1図の通りであるが, その2-3について簡単に解説する.

A. 電子管刺激装置・発振周波数は切替不連続 (0.2, 0.5, 1……50, 100, 200 cps) とし, 別に押しボタンによる単発パルスを生ぜさせる. パルス幅は 0.1~5 msec 連続可変, 出力は 0~30 V 連続可変. パルストランスによる isolator 附属. 単発パルス発生スイッチは, 音を顧慮してはねかえりナイフスイッチ使用.

B. 音監視装置. 入力 CRO の偏向板からとり, 切替スイッチにより, auditory monitor, bleator いずれにも.

C. 2現象生体増幅器用切替電子スイッチ.

D. 陰極線オッシロ (CRO). 価格の点から 130 mm 簡易 1 現象シンクロスコープを購入した.

内臓主増幅器は平衡入力で, 総合特性は DC-150 kc, 10 mV/cm である.

前置増幅器. 周波数特性は, 低域は DC 又は時定数 2'', 0.2'', 0.02'', 高域特性は ∞ , 1 kc 500, 200, 100, 50, 30 cps の低域濾波器を設けた. 総合利得は 46 db, noise level 5 μ V.

E. 音監視用スピーカ. 低域特性改善のため密閉箱使用. これは C 線維スパイク, 心音雑音の監

視に必要. Bleator では, CRO 面上 5 mm の変化が聞き分けられるようにした.

F. 2現象用直流増幅器. 2段, ペン書オッシロと結合して, 最高感度では 100 mV フルスケール. 周波数特性は, 増幅器のみで DC-5 kc が -3 db 以内. ペン書オッシロと結合して DC-60 cps 10%以内.

G. 搬送波増幅器.

H. ペン書オッシログラフ.

I. 前置増幅器用電源.

J. 前置増幅器用配電盤. 一つ一つの電流を読みとれるように工夫した.

ブロックダイアグラムは第2図の通りである.

3. 実験例

単細胞レベルから全生体に至る種々の実験を行ない, 予期のおおりの結果を得たけれども, これについては省略する.

4. 成果

早急に過ぎるようであるが, 2~3について述べる.

(1) 講義・実習の出席率が良くなり, 試験成績, 実習成果発表内容が向上した. 殊に実習について著しい. これには, 実習内容を単細胞レベルから全生体に至る各段階について適当に按配したこと, 実習を研究室にて, 研究装置を用いて行わせたこととの関連がある.

(2) 最近1年間2~3名の学生が相次いで卒業後の生理学研究志望を申し出た. すべて日常教室に出入し, 機器の試作, 調整等に協力していた学生で, 私達の気持が反映したものと考えられ, 生理学振興の上から, また医学教育改善の上から示唆に富む結果と思われる.

本研究費の一部は1965年度研修福祉会助成金による予定である.

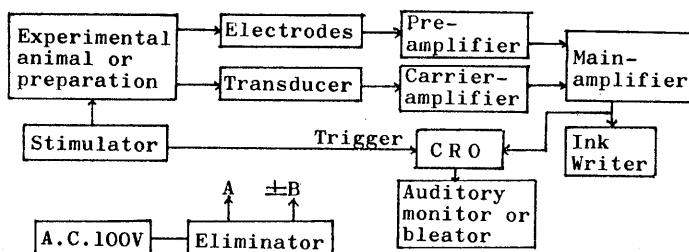


Fig. 2
実験装置系統図

〔書評〕

Technical Progress in Neurological Diagnostics Olof Gilland 編, Elsevier 社 (1965)
B 5 版, 377頁 (¥5,400)

臨床生理学への関心が学会においてもようやく高まり、例えば生理学研究長期計画の1コマとして、臨床生理学講座の開設が提案されている(吉村教授)ことは喜ばしい。私はむしろ病態生理学を前面に出し、その中に臨床生理を含める姿が適切ではないかと思うけれども、これまで生理学が医学から余りにも離れていたことを考えると、この際医用の生理学講座が要求されたことは、従来の生理学にとっても一つの前進を約束されるものと思われる。医学にとって有難いことは言うまでもない。これを志す研究者には、決してこと欠くことはあるまいと思う。

ところで、医用生理学では、何をどう研究すべきかが、最も大きな問題ではあるまいか。少くとも、従来の生理学から移行する場合は必ずそこにつき当ることとなる。当分の間は具体的な研究とともに、方法論の追求を二つながら行なわなければなるまいと思われるが、そのような立場から見ると、本書は格好の参考書であり、その双方の為に極めて有意義なものであると思われる。

すなわち、本書は、Echo-encephalography, Iotope encephalography, CSF-pressure analysis, Protein analysis, Chemistry and cytology, Electroencephalography, Electromyography, Nerve conduction investigation, Biopsy examination, Cerebral circulation investigation, Various diagnostic investigations 等に分れているが、clinical examinationを中心に、新しい technic によって clinical に大事な事実が如何に開発され、役立っているかを明かにしているもので、正に clinical neurophysiology の本なのである。しかも各項目について、何でも少し宛というような内容ではなく、例えば、Electroencephalography の項では、EEG による Blood-brain barrier alternation detection と、megimide に対する EEG response の問題だけをとりあげているという風である。

また先にあげた内容抜書からも明かな通り、ここには、protein もあれば cytology もあって、biophysics だけに終始していない。これは然し、

physiology の問題としては大事なことであり、殊に、clinical neurophysiology では欠くことの出来ない部分と思われる。

この書物は、各科専門領域の人達の協力を要請するもので、おのずから——最近しきりに問題にされている——基礎臨床間また基礎相互間の協力を呼び掛けるものであると云うことも出来よう。具体的な問題に対する解答となればこれは当然なことであって、臨床生理学研究討論資料に推薦する意味もそこにあるのである。

(日本医大第2生理 高橋 恵)

Nobel Lectures Including Presentation Speeches and Laureates' Biographies : Physiology or Medicine 1922-1941

Nobel Foundation 編, Elsevier, Amsterdam (1965) B 5 版, 546頁 (¥9,600)

本書は1922年から1941年までのノーベル医学生理学賞受賞者達の記念講演とそれに先立つ紹介および授賞者の略伝とを収めたものである。ノーベル賞受賞者の記念講演は毎年12月ストックホルムにおける授賞式の席で行なわれるが、その公式記録はそれぞれの講演の行なわれた国語で刊行されるしきりになっている。したがってそれらを通読することは大変困難なことになるのである。ところで医学生理学の分野におけるノーベル賞授賞者達の輝やかな業績はそのままこの学問分野における金字塔として、直ちにその進歩の歴史を物語るものであるから、いろいろな国語の記念講演を現在科学の分野で最も一般的な国語である英語に翻訳して年代順に並べた本書によって、読者は単に授賞者達の業績を知ることが出来るばかりでなく、1920年からの20年間における生理学および医学の進歩そのものを読みとることができるだろう。

ノーベル医学生理学賞は1922年は Hill と Meyerhof の筋の熱発生に関する発見に、1923年は Banting と Macleod のインシュリンの発見に、1924年は Einthoven の心電図の機序に関する研究に、1926年は Fibiger の spiroptera carcinoma の発見に、1927年は Wagner-Jauregg のマラリヤ療法の発見に、1928年は Nicolle のチフスに関する研究に、1929年は Eijkman と Hopkins の抗神経炎ビタミンおよび生長促進ビタミンの発見に、

1930年は Landsteiner の血液型の発見に、1931年は Warburg の呼吸酵素の研究に、1932年は Sherrington と Adrian のニューロンの機能の研究に、1933年は Morgan の染色体の研究に、1934年は Whipple, Minot および Murphy の貧血に対する肝臓療法の発見に、1935年は Spemann の発生学における organizer の発見に、1936年は Dale と Loewi の化学伝達の発見に、1937年は Szent-Györgyi のビタミンCに関する研究に、1938年は Heymans の呼吸調節に関する研究に、1939年は Domagk のプロントジルの発見に与えられている。1925年、1940年、1941年は該当者なしである。このように見てくると今世紀初頭における生理学または医学上の重要な発見または研究はことごとく網羅されているといっても過言ではなく、その講演に示された研究の内容は20年以上を経た今日なおわれわれ研究に従事するものに大きな示唆と教訓とを含んでいる。自然科学は先人の業績の上に積み上げられて進歩発展していくものであり、過去の業績はその時点における最尖端を表すけれどもやがて古くなってしまふものであるともいわれるが、真に偉大な業績は、自然科学においても、何時までも個性に輝く真実として古くならないものであることがよく分る。ノーベル賞授賞者の業績はまさに偉大な業績である。

このような偉大な学者達の家系とか学問に志した動機とか、その生れた国における学問の伝統とか、要するに偉大な業績を産み出すに至る過程について知りたいと思うのは当然の勢であるが、本書の略伝はそれを伝えるのには余りに簡略に過ぎ、そういう要望には応えていない。本書の中心はあくまで授賞講演の記録にある。永年の研究をわずかに十数頁にまとめるのであるから、もちろん著者の意に満たないものには違いないが、ある著者は歴史的な考察と自分の仕事の意味づけだけを述べるに留め、またある著者は自分の仕事をできるだけ詳細に説明するというような個性の違いが表れていて興味深い。前者の最たる例は Nicolle 博士であり、後者の最たるものは Domagk 博士であろう。いずれにしても生理学および医学の分野における人類の努力とその成果のエッセンスを知ろうとする者にとってまことに便利な書ということができよう。

(順天堂大学医学部第2生理 真島英信)

附記

上記〔書評〕の図書はいずれも生理学会事務所
に保管してあります。会員のご利用をお待ちして
おります。

〔会報〕

日本生理学会常任幹事会議事要録

日 時：昭和41年1月8日(土)午後5時～9
時(昭和40年度第2回)

会 場：学士会館本郷分館

出席者：(17名)

北海道地区；藤森聞一君、関東地区(東京を除く)；鈴木正夫君・高木貞敬君、東京地区；内齒耕二君・勝木保次君・時実利彦君・富世恒男君・松田幸次郎君・若林 勲君、中部地区；伊藤 龍君・竹中繁雄君、近畿地区；井上 章君・吉村寿人君・中国・四国地区；西田 勇君、九州地区；緒方維弘君の各常任幹事・宮川 清君(当番幹事)・加藤元一君(日本生理科学連合委員長)

欠席者：(9名)

永井寅男君・三田俊定君・本川弘一君・高木健太郎君・鎌倉勝夫君・吉井直三郎君・福原 武君・

問田直幹君・和合卯太郎君(当番幹事)

議 長：松田庶務幹事

1. 第23回国際生理科学会議の件(加藤元一委員長)

第23回国際生理科学会議の最終報告(会計)が、専任事務担当者の都合で遅れているが、幸にも収支相償い得た事を述べ、先般の同組織委員会において一応生理科学会議としては公議記録を特にこれ以上編集しないことになったが、其後改めて内齒日本生理学雑誌編集委員長より、日本生理学会が中心となって、日本語の記録誌を編集するとの企画案をきいた。有意義な企てと思うので、これに可能な範囲で協力したいと述べた。

2. 庶務報告(松田幹事)

日本生理学会会員数、評議員、常任幹事、特別会員、日本生理学雑誌購読者数及び生理学雑誌との交換並びに寄贈等の現状は別項の通りで、前回の常任幹事会当時に比較して相当増加している事

を報告、また特別会員浦本政三郎君、林 香苗君が長逝をせられたことと、それを哀悼して本会より弔電と生花を捧げた旨報告した。

一般の学術会議々員選挙に当り本会では朝比奈一男君、吉村寿人君を推薦したところ朝比奈君はめでたく当選されたこと、しかし吉村君は残念ながら落選されたことを報告した。次に、事務の野口秋水君昨年4月急病で入院加療中のところ、幸に治療効果がよく昨年末退院、自宅療養の運びになった。そのうち主治医の許可があれば漸次事務に復帰してもらおう予定であると報告、了承を得た。

吉村寿人君より、学術会議々員選挙立候補に際し寄せられた日本生理学会のご推挙の労を謝すると挨拶があった。

3. 会計報告 (内箇幹事)

日本生理学会昭和40年度決算報告並びに昭和41年度予算を別項の通り報告、一同これを了承した。

4. 常任幹事改選の件 (松田幹事)

本年は常任幹事改選期に当る。それに関して、本年よりその年の総会迄の期間に選挙を行い、総会の時行なわれる常任幹事会には新旧両常任幹事出席のもとで引継ぎの運びとすることが既に了承されていることを報告、確認された。次いで改選のための各地区の選挙管理委員は次の諸君に決定した。

北海道地区：宮崎英策君

東北地区：和田正男君

関東地区：高木貞敬君

東京地区：松田幸次郎君

中部地区：(高木健太郎幹事の帰国後決定)

近畿地区：井上 章君

中国・四国地区：西田 勇君

九州地区：緒方維弘君

5. 日本生理学雑誌第27巻 (40年度) 編集報告 (内箇幹事)

第27巻の編集は別項の如くであるが、会員数が例年度に比し著しく増加したため雑誌不足で困っており、予算が許せば写真製本をして新会員に配布する予定、と報告了承された。尚12月の編集委員会でもようやく決定した日本生理学雑誌投稿規定を配布、当分この線でご協力を希望する旨述べた。これに対して、時実、若林両幹事及び他より、先に生理学会として生理学用語を決定発表している、投稿規定にはこの用語の使用をもち込む

べきではなかったか、又用語もその後変りつつあるので改訂のための委員会も設けられなければならない、との希望意見があった。

次に第23回国際生理科学会議特集号の編集が出来る希望が持たれるに至る迄の経過を報告し、これを日本生理誌の特集号とするか、又は適当な出版社に委託して発行するかについては更に検討したい、と述べ了承された。

6. 第43回日本生理学会総会の件 (宮川当番幹事)

5月25日の開会式は文理学部の大講堂で行ない、一般講演の会場はそれぞれ400名、200名、200名収容の三講堂を使用する予定である。演題数は272題、学会参加申込者数は797名で、学会予稿集は印刷の準備中である、と報告した。

尚、先の第2報でお知らせした日程に次の変更が行なわれた。

評議員会は5月25日昼食時

記念写真及び会員総会は5月26日昼食時

懇親会は5月27日一般講演終了後

7. 生理学将来計画の件 (勝木幹事・吉村幹事)

勝木幹事より別項“生理学将来計画東京地区の案 (中間報告; 1966年1月)”について補足的説明があり、次いで吉村幹事よりは別項“臨床生理学講座設置案 (近畿地区案; 1965年9月)”についての説明があり、生理学会としてはこれらの線に沿ってそれぞれ学術会議、各学長、文部省等に働きかけるべきであるとの意見に一致した。

時実幹事は、脳研究部門においては、講座増設案のみ提出した旨報告した。

竹中幹事より中部地区会員として、生理学将来計画の現況を承り度く1月22日中央より岐阜大に適当な講師を本会将来計画委員会より招聘したい旨要請あり、勝木幹事がこれに応ずることになった。

8. 日本生理学会当番幹事及び大会運営に関する提案 (竹中幹事)

総会の運営は当番幹事に一任の形で従来行なわれて来たが、当番幹事と若い人々との考え方の相違から総会の運営に困難を生ずる場合もあり得ると考えられるので、学会内に例えば総会運営調査会とでも言うようなものを作って、毎回の総会の運営計画を検討しては如何か、と提案した。これに関し討議の結果、従来通り当番幹事に運営の一

切を任せ、会員の希望を当番幹事が生かす様にして実施するのがよい、との意見が有力であった。

9. 学会事務職員給与基準及び定年の件 (松田幹事・内菌幹事)

昭和40年度支出内訳からも明かなように、学会の収入に対して人件費の割合が、外の2, 3の学会に比較して大きいので、ゆくゆくは合理的な給与基準を定め、又一方には定年制を実施するようになりたいと発言、一応の立案を了承された。給与は公務員に準ずるのがよいかどうかは検討しなければならぬが、定年については65才位がよからうという意見が出た。

10. 第45回生理学学会総会 (昭和43年度) は、熊本大学の緒方幹事より、緒方、佐藤、田中三教授がこれを引受ける用意のある旨の発言があった。この件は次回幹事会で決定することとなった。

日本生理学雑誌庶務報告

(昭40年12月現在)

会員数	1,697名
学校図書館・研究所等の購読	116部
外国の購読者及び書店取次 寄贈・交換その他 (外国26部)	106部
計	1,919

役員 評議員 461名 内 常任幹事23名
特別会員 (10名) 東竜太郎君・板垣政参君・加藤元一君・久野 寧君・久保盛徳君、小玉作治君・坂本嶋嶺君・暉峻義等君・中西政周君・山極一三君

日本生理学雑誌第27卷(40年度)編集報告

第27卷1号~12号 (12回発行) 毎号印刷部数	1,900部
第27卷の総頁数	718頁
(内訳) 綜 説 (2編)	15頁
原 著 (36編)	336頁
抄 録	169頁
速 報 (3編)	6頁
見聞記, 班研究便り (9編)	14頁
会報及び提案	49頁
業績目録	32頁
総目次	20頁
広 告	77頁

日本生理学学会昭和40年決算報告

(自昭和40年1月1日
至昭和40年12月31日)

収 入	
収入合計	5,294,320
昭和39年繰越高	2,621,401
(内訳) (1) 貸付信託預金 (7.37%)	500,000
(2) 金銭信託預金 (7.07%)	1,233,900
(3) 銀行定期預金 (5.5%)	200,000
4) 銀行当座預金	210,872
5) 振替貯金	475,335
6) 現金	1,294
昭和40年収入	2,672,919
(内訳) 1) 40年個人会費	1,439,600
2) 40年団体会費	146,000
3) 論文掲載料 (36編)	602,480
4) 広告掲載料 (26巻8号~ 27巻8号)	311,760
5) 日本医師会奨励金	20,000
6) 会誌分冊売	14,100
7) 信託預金利息	116,884
8) 定期預金利息	8,940
9) 当座預金利息	1,234
支 出	
昭和40年支出合計	2,885,556
(内訳) 1) 日本生理学雑誌印刷費 (26巻11号~27巻10号)	1,365,182
2) 同製版代	84,434
3) 幹事会及編集会議費	48,547
4) 人件費 (健康保険料を含む)	982,907
5) 原稿料 (綜説)	18,200
6) 交通費	72,100
7) 通信費 (国内・国外郵便料 電話料・帯封・別刷送料)	88,006
8) 総会プログラム印刷代	28,930
9) 生理学振興委員会	58,810
10) 光熱費及び室料	15,735
11) 供花・弔電	13,460
12) 謝礼及び見舞金	52,000
13) 事務用費 (封筒・便箋 帯封・プリント印刷代)	54,255
14) 返金	3,000
昭和41年へ繰越高	2,408,754

(内訳)	(1) 信託預金	500,000
	(2) 金銭信託	1,350,784
	(3) 定期預金元利	208,940
	4) 振替貯金	241,444
	5) 現金及び銀行預金	107,586
合計		5,294,320
印刷費内訳 1)		
	26巻11, 12号	178,062
	27巻1号	92,682
	2号(学会号)	250,776
	3号	95,306
	4, 5号	205,654
	6号	112,497
	7号	109,982
	8号	99,550
	9号	96,852
	10号	123,821
小計		1,365,182
人件費内訳 4)		
	給料及び賞与(健保を含む)	726,803
	校正給料及び賞与	122,804
	臨時人件費	36,000
	臨時人件費	48,000
	アルバイト費(帯封刷)	15,500
	アルバイト費(手伝い)	33,800
小計		982,907

(自昭和41年1月1日)
(至昭和41年12月31日)

収 入

昭和40年より繰越高	2,408,744
昭和41年收入	3,150,000
(内訳) 個人会費	1,800,000
団体会費	300,000
広告掲載料	300,000
論文掲載料	600,000
定期預金利息	150,000
合計	5,558,744

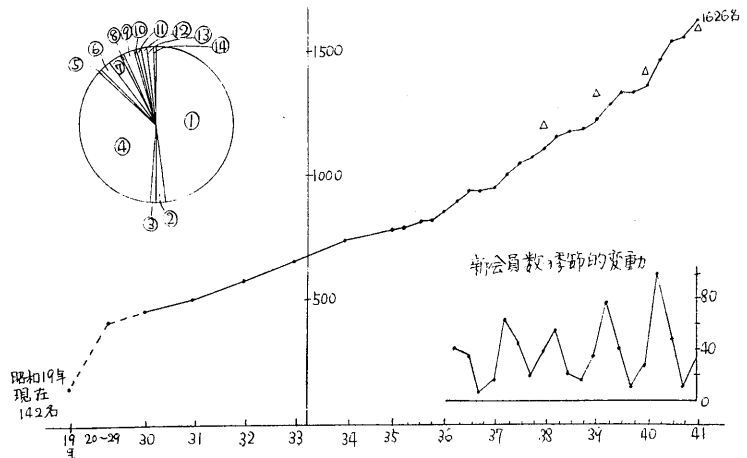
支 出

昭和41年度支出	2,930,000
(内訳) 出版費	1,500,000
会合費	50,000
人件費	920,000
原稿料	50,000
交通費	80,000
通信費	100,000
生理学振興委員会	60,000
光熱費・室料	20,000
事務用費	50,000
予備費	100,000
昭和42年度へ繰越	2,628,744
合計	5,558,744

日本生理学会昭和41年度予算

昭和40年度決算支出グラフ

- ① 日本生理学雑誌印刷費 (Vol. 26 No. 11~ Vol. 27 No. 10)
- ② 同製版代
- ③ 幹事会及び編集会議費
- ④ 人件費
- ⑤ 原稿料(綜説)
- ⑥ 交通費
- ⑦ 通信費(国内・国外郵便料・電話料・帯封・別刷送料)
- ⑧ 総会プログラム印刷代
- ⑨ 生理学振興委員会
- ⑩ 光熱費及室料
- ⑪ 供花・弔電
- ⑫ 謝礼及見舞金
- ⑬ 事務用費(封筒・便箋・帯封・プリント印刷代)
- ⑭ その他(返金)



生理学将来計画東京地区の案 (中間報告)

1966年1月

生理学将来計画東京地区会は、学術会議長期計画が具体化されてゆく雛勢に対応しながら、昨年6月以来8回にわたる会合を重ねて来ました。

現在、生理将来委が属している生物科学将来計画委員会 (長期研究計画調査委員会に附置) では、生物科学分野の第1年次計画として、生物研究所設置 (21部門) 案、微生物株センター、パイオトロン、生物科学教育センター設置案が検討されております。

生理学関係では、生理学研究所 (10部門) 案が第2年次に、また生理将来委が計画を担当する生物科学計算センターが第4年次に予定されております。講座は18講座増設案が認められています。

東京地区委員会は以上の5ヶ年計画案を討議して来た結果の要約は次の通りです。

I. 研究所案について

- 名称の案、細胞生理学研究所
- 研究所は宿舍をはじめ、アイソトープ室、電気室、化学室、計算機室等の設備が必要であり、共同利用の原則が守られるようなものであること、これらの点は今後詳しく検討する。

○ 臨海実験所を含む研究所が望ましい。
(油壺の可能性など渡辺昭教授に打診してもらうことを依頼)

○ 近畿地区より提案の臨床生理講座はむしろ大学 (病院のある) に増設する方がよいであろう。

II. 講座案について

○ 講座は第3講座増設ということになるが、この講座の内容は1つの方向として、分子生理ないし、細胞生理、もう1つの方向として病態生理・応用生理的なものが志向されているが、これは各大学が実情に応じて撰択をすればよい。

○ 医学部長会に対し、生理学会より第3講座設置の勧告を試みてはどうか。

III. 私立大学における将来計画の問題

○ これまで学術会議の長期計画では検討が不充分だった。

○ 生理学将来計画の中には、私立大学の生理学研究計画の問題も充分検討して盛り込んでゆかねばならない。東京地区では、とくに、このお世話役を高橋恵教授に依頼することになった。

生理学将来計画委員会東京地区会

臨床生理学講座設置案

1965年9月 近畿地区案

設立の意義

今日医学全体の進歩のためには、基礎医学、臨床医学の共同態勢の必要性が最も強く要求される時期である。しかるに、現状におけるこの方面の施策は甚だ貧弱と云わねばならない。ただ現在の一般的傾向として臨床家の要望によって各大学、病院には中央臨床検査科が設置され、その各所に形態学分野として病理部が、又機能的分野として生化学部及び場所によっては生理学部が重点的に配備せられ、その共同態勢の一環を反映しているに留まっている。一方広く基礎、臨床を問わず、その研究を見るに、その機能的研究は生理学的研究がその土台であることは言を俟たないであろう。今後これに即して、医学教育のみならず、特に医学進歩の原動力である医学研究の面では、基礎医学の中でも生理学の発達に最も重点がおかれてしかるべきものである。特に生理科学振興の面では、それを臨床検査料の一部としての段階にとどめるべきものではない。かかる基礎医学と臨床医学の境界領域にこそ、確固たる地盤をもった講座を新設する価値がある。又、これによって、今日まで日本では余り果されず、しかも今後最も重視される栄養生理、環境生理、体育生理などの応用生理学もこの講座新設後には大いに発展の余地を与えるものであろう。

吾国の生理学の現状をみるに、神経、筋などの動物性官能に関する生理研究はかなりの進歩を示しているのに対し、循環、消化、吸収、中間代謝、排泄、内分泌などの代謝面の研究は欧米のレベルに比べて甚だ貧弱である。健全な生理学の発達のためには将来この種の偏りはどうしても是正されねばならない。

これらの意味によって臨床生理学講座を設立し、予算、場所、定員の裏付けのもとに研究者を確保し、日本における新しい分野を開拓し、遅れた分野を是正して、基礎医学振興のみならず、臨床医家より要望せられている臨床医学の生理学的基礎付けに役立たしめるべきである。

<研究及び教育体制>

臨床生理学教室は臨床病態生理、基礎生理、応用生理等の研究と教育の場であるから、この方面に志す研究者もしくは臨床家から構成する。研究

者ないし教員は必ずしも医学者ないし医学部出身者のみでなく、広く他学部出身の専門家の協力を求める。

教育要員は新設講座と共に少くとも9名を確保し、技術員その他によって、都合15名を標準とする。そして研究者、技術員、大学院学生に研究の場を与える。

研究体制：臨床生理学は根幹の生理学のみならず、広く臨床医学の生理学的研究、又近縁の生化学、薬理学、生物物理学等と共に機能的分野に研究体制をしく。しかし乍ら、勿論医学は形態と機能の全体であるから、形態学方面に対しても、連携体制を充分綿密にする。従って関連方面との人的交流、共同計画研究の一端を負うことも可能である。

標準人員構成 (15名)

教授	1
助教授	2
講師	1
助手	5
技術員	5
事務員	1

<費用>

1) 講座新設を全国46医科大学において実施し、以後5年間にわたる所要額の概算は次の如くである。但し、以下には人件費をふくまない。
建物新営費

建築 (新設)	10万円×300坪×46講座	13.8億円
旧地拡充	10万円×150坪×46講座	6.9億円
講座新設費		
	3,000万円×46講座	13.8億円
研究費 (研究, 維持更新費) *		
	300万円×46講座×5年	6.9億円
学生経費		
大学院生	30万円×5人×46講座×5年	3.5億円
学生実習費	20万円×46講座×5年	0.5億円
		45.5億円

* 印 大学における経常的運営費
(1講座当り万円)
創設後5年にわたる費用

年次	1	2	3	4	5	合計
研究費	150	195	240	285	330	1200 (万円)
維持運営費	50	55	60	65	70	300 (万円)
合計	200	250	300	350	400	1500 (万円)

日本学士院会員候補者推薦について

昭和41年1月18日付官報に日本学士院会員 (医学関係者) 候補者推薦 (1名) に関する告知がありましたので、常任幹事にはかり、幹事最多数の支持に基づいて、本会特別会員加藤元一君を日本生理学会より推薦致しました。ここにお知らせ致します。

[予報]

生理学者を主対象とする
物理学基礎講習会開催予告
開催時 昭和41年7月25日 (月) ~30日 (土)
会場 岐阜市、岐阜大学医学部講堂
世話人 大阪大学教授久保秀雄、岐阜大学教授竹中繁雄
講習題目 (1) 量子としての光, (2) 核物理, (3) 生物物理, (4) 有機構造化学, (5) 生物物理化学, (6) 量子力学に應用する数学 (以上午前の部)——主として物理学者, 化学者を講師に依頼す——(7) 講

演、討論又はセミナー (以上午後の部)
——生理学者を主とする自由な会合とす——

後援者 学会に依頼の予定
申込方法 講習会参加の御申込については適宜本誌にて告知の予定、又本年5月の日本生理学会総会期に松本市総会会場にて揭示の予定。
詳細について御連絡御希望者は前以て岐阜大学医学部第一生理学教室内講習会世話人あてに御希望申込みの上、御姓名を登録せられたし。

〔編集後記〕

例年より寒い冬かと思っているうちに、例年より早い春の訪れようです。万事テンポの早くなっていく世の中なのに、本誌の編集ばかりはなかなか1号分の遅れがとりもどせずにあります。原稿が少いこと、印刷所が遠いこと、野口さんが休んでおられるので事務が渋滞しがちなこと、その他いろいろ挙げれば理由はあるのですが、やはり最大原因はわれわれ編集委員の無能にあることを反省しています。よい原稿が沢山集りさえすれば、他の理由は問題にならないのですから。

ところでよい原稿、すなわち会員の方が読みたい原稿とはどんなものでしょうか。これを適確に捕えるのが編集委員会の仕事なのですが、従来のように原著論文のみを待っているという行き方では Jap. J. Physiol. の方に国際的な論文が掲載される現状ではなかなか満足な編集はできません。そこで綜説をお願いするという試みがもう何年も前から続けられています。しかしこれもお願いしてもなかなか原稿が頂けない状態です。

そこで綜説と原著は本誌の支柱ですが、そのほかに短報、会報その他の欄の充実が痛感されています。とくに最近では生理学も狭い枠内に閉じこもっていらなくなりつつあり、関連諸科学を合せた生理科学会議においても生理学者の立場はますます重くなってきています。従来の生理学は医学部において基礎医学として育ってきましたが、最近では理学部においても生物物理学的研究が盛んで、生理学の立場は甚だ微妙なものになってきま

した。学術会議においても生物科学長期計画に関する小委員会が設けられ、第4部、第7部の区別なく、総合的な将来計画が樹立されようとしています。一方においては従来よりも一層臨床医学に密接した応用生理学または臨床生理学こそ医学部の生理学に相応しいと考える人も多くなり、講座増設の提案も活発です。本号の会報からもその辺の激しい動きの一端がうかがわれます。生理学の進歩に関する言論の場として本誌の会報欄が常に最も権威があり指導的なものであるよう努力したいと考えております。

余談になりますが、学術会議とは別に総理府直轄の科学技術会議があります。国家的規模で推進されなければならない科学技術を選択する機関ですが、基礎科学については学術会議の答申を重んじ、主として応用科学について審議する機関になるようです。私はたまたま勝木教授と共に専門委員として出席する機会がありましたが、応用科学がそれだけで発展するものではなく、その推進母体としての基礎科学の寄与がなければ真の進歩はあり得ないこと、したがってたとい応用研究であってもその研究組織には必ず基礎科学者が関与しなければならないことを強調しました。また従来応用研究といえばほとんど理工系に限られていましたが、医学全般にわたって課題を提供し、全課題100のうち医学32、農学29、理工学39の比率にまで漕ぎつけました。生物学にとっても医学にとっても基礎となる生理学にも今何らかの方向づけが要求されているようです。(真島英信)

正誤表 27巻11号, (1965)

頁	行	誤	正
551	左 20	Clemmys japouica	Clemmys japonica
551	右 10	histidine 1,000	histidine 4
	右 15	1 W-NaOH	1 N-NaOH
553	左 14	開始時収縮力	開始時の収縮力
554	左 5	の中上後10分	の中止後10分
555	Table 4	Timeinm in utes	Time in minutes
555	Fig. 7	RINGER 0 MIN. 5. 10. 5	RINGER 0 MIN. 5. 10. 15
559	右 1	C ₃ H ₄ O ₃ +50	C ₃ H ₄ O ₃ +5 O
559	右 29	Co-His 液の	Co-His 液を

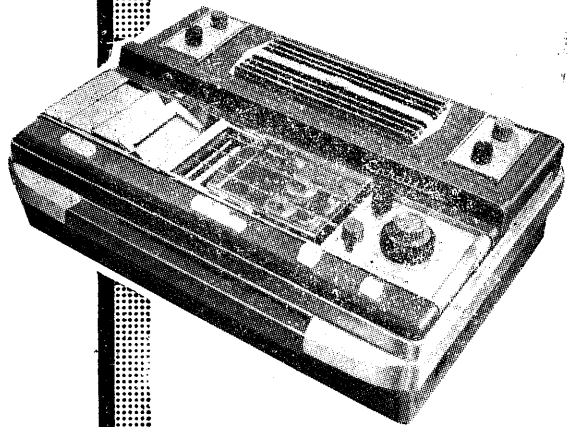


心電図に心音・脈波・血圧・呼吸波などを併記して総合診断を行うことが新しい心電計の在り方になりました。本器はこの目的に副うよう凡ゆる便宜を考慮して製作された二要素同時記録式心電計の最新型であります。／

優れた電気的特性 / 極性切換装置による交流障害の防除 / 連続長時間使用に耐えるファンモータ / 研究実験に便利な記録紙残量指示機構 / 使い易く能率的な複式誘導選択装置と自動インスト装置 / 長時間監視用にブラウン管出力端子の装備 / 心電図以外の生体電気現象の記録に必要なプリアンプ及びメモリアンプ用入力端子の装備

豊富な経験から生
れた最新的心電計

二要素同時記録式
心電計RS-200A型



福田エレクトロ株式会社

東京都文京区本郷 2-35-8

電話 (814) 1211 (大代表)

札幌 / 旭川 / 釧路 / 函館 / 弘前 / 秋田 / 盛岡 / 仙台 / 山形 / 福島 / 立川 / 埼玉 / 神奈川 / 金沢 / 静岡 / 名古屋 / 京都 / 大阪 / 神戸 / 岡山 / 米子 / 広島 / 宇都 / 高松 / 徳島 / 松山 / 高知 / 福岡 / 佐賀 / 長崎 / 熊本 / 宮崎 / 鹿児島 / 久留米 / ニューヨーク / ハンブルグ / 台中

牧草栽培から固型飼料まで一貫した作業で作製される

船橋農場の

モルモット・ウサギ用
マウス・ラット用
サル用 イヌ用
ヤギ・ヒツジ用

固型飼料



船橋農場牧草栽培地

新鮮な自家農場製ルーサン(アルファルファ)牧草粉末を主原料としておりますので、香りもよく、動物の嗜好に適し栄養も豊富ですなにとぞ御試用の程をお願い申し上げます。

包装価格

ポリエチレン防湿袋入

10kg. 1250円

20kg. 2500円

(地方発送は送料) 実費加算

御一報次第

試供品送呈

株式会社 船橋農場

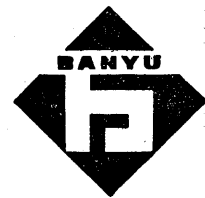
本社工場 千葉県船橋市上山町2-465 TEL市川 0473(3)4161-5

京都営業所 京都市東山区山科御陵町戸 46-6 TEL 京都(58)3000

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

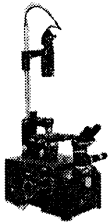
STAPHICILLIN-V (メチルフェニルイソキサゾリルペニシリンナトリウム)

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

Nikonの侍たち

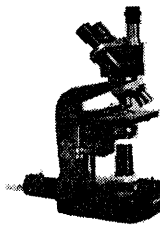
世界最高の
倒立万能顕微鏡！



倒立顕微鏡M型

■ニコンが世界ではじめて完成した本格的なしかも広範囲の研究用顕微鏡です。独創的設計による高性能・多能性・耐久性は従来の概念を根底からくつがえす画期的なもので医学・生物学全般にわたり、特に組織培養に適合しており、また金属用としては本格的な金属顕微鏡として最高度の機能を有しております。尚、生物用・金属用いづれも専用付属品を備え、さらにS型用付属品の他各種付属品によって、驚異的な機能を発揮いたします。

ニコンの代表選手！



顕微鏡S型・S-Ke型

■ニコン顕微鏡の代表選手としてすぐれた性能を発揮いたします。分解力抜群のレンズ系と小ネジ一本にまで精密技術の粋を駆使したメカニズムを有します。用途別に使い分けのできる豊富なアクセサリも大きな特色です。顕微鏡写真・映画撮影装置・金属・干渉位相差装置・プロジェクションスクリーン・投影装置などのため、52種の対物・接眼レンズと32種の付属品をもち、万能のための条件をそろえております。

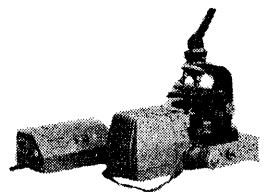
医学界・産業界・科学教育
の目となって！



実体顕微鏡

■ニコン実体顕微鏡は、本来の解剖顕微鏡としては勿論、医学全般・生物学・産業界・科学教育の分野で広く使われその機能を十分に発揮しています。スタンダードなSM型その他に、その普及型としてSM5型、変倍をズーム式にしたSMZ型の3機種が揃っております。ご用途に合わせてお選び下さい。

ニコンの最新鋭機！



蛍光顕微鏡装置

■蛍光および位相差の同時検鏡が可能です。
■強烈な紫外線光源(200W 東芝製超高压水銀灯・オスラムHBO200Wと全く同じ)と高性能の光学系(F:1.4の高性能コレクターレンズおよびNA1.4の高開口数コンデンサー)によって明るい蛍光像が得られます。
■高倍率から低倍率までターレット切替えで容易に暗視野蛍光観察ができます。
■組込み式光源装置のため、いつでも同じ明るさが得られます。
■豊富なフィルター群はすべての蛍光観察に適しています。

販売代理店

(株)いかしや 森田器械店	札幌市北八条西5の1	TEL (71)3231~2・4649
株式会社 三啓	東京都文京区本郷2の17-7	TEL (813)5501~5
株式会社 小沢製作所	名古屋市中区東袋町2の2	TEL (951)5331
大阪光学機械株式会社	大阪市北区梅田7の3(梅田ビル5階)	TEL (312)6031
猪原商会	広島市国泰寺町2丁目3番31号	TEL (41)2703・7737
大熊商会	福岡市馬出大学前1の1108	TEL (65)4831(代)

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 28, No. 2 (1966)

Originals

Hiroyuki Fukuda : Mechanism underlying the augmentation of the intestinal motility produced by the stimulation of the splanchnic nerve.....45

Katsuhiko Iwama, Kunihisa Kobayashi, Kinichi Hayakawa, Shinichiro Kaga, Taizo Hayashi, Norio Takasugi, Koichi Nakamura : The permeability through the skin and refractoriness to destruction by cholinesterase of methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride (M. T. B.)53

Yumiko Takada : The different inhibitory action induced by antifibrinolytic substances between in vitro and in vivo59

Akikazu Takada : Influence of proactivators of plasminogen on caseinolysis, TAME esterolysis and fibrinolysis.....65

編集
兼
行人

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
 戸塚 武彦

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

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
 日本生理学会

振替東京八六四三〇
 郵便百五拾円

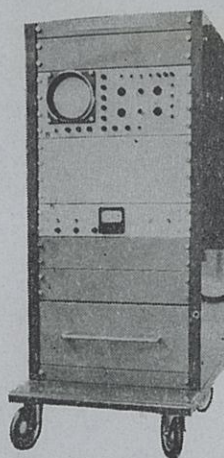
専門メーカーが誇る医用電子装置 米

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 仙台営業所 東京営業所 名古屋営業所	札幌市豊平三条3-12 美好ビル(81) 5706 仙台市二日町1 新産業ビル(25) 1395 東京都新宿区角筈2-84 スタンダードビル(342) 0231-8 名古屋市千種区覚王山通り7-1 田代ビル(751) 7176-9	大阪営業所 広島営業所 福岡営業所 出張所	大阪市北区南森町11 第1ビル(351) 2531-7 広島市中町9番3-301 新川場ビル(21) 2506 福岡市浜小路26 浜小路ビル(29) 7931-4 弘前/新潟/金沢/岡山/熊本/鹿児島
-----------------------------------	--	--------------------------------	---