

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

28巻 3号 1966

原 著

- 青柳和彦：自然呼吸と調節呼吸におけるガス交換機能の比較……………101
近藤義郎：D-アミノ酸酸化酵素の励起状態Ⅰ．蛍光……………108
近藤義郎：D-アミノ酸酸化酵素の励起状態Ⅱ．光化学反応……………114
光辻哲馬：ウサギの実験熱傷に対するプラスミン，抗プラスミンおよびヘパリンの影響……………125

地 方 小 学 会 報

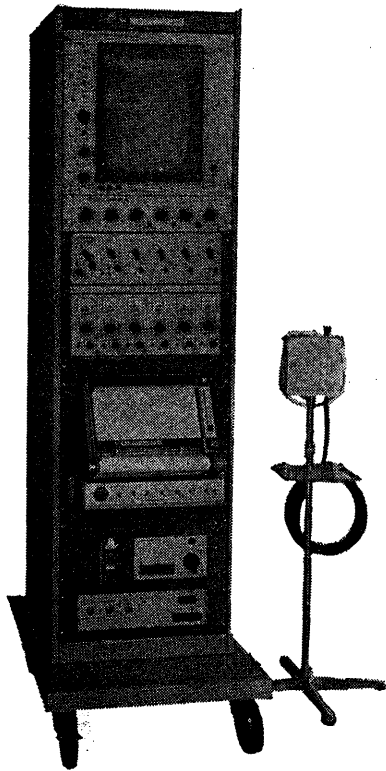
- 第16回西日本生理学会，第17回日本生理学会中国・四国地方会……………133
第11回生理学中部談話会および生物物理シンポジウム……………138

短 報

- 〔提案〕 畠山一平：科学論文にはいかなる単位および単位記号を用いるべきか……………141
〔通信〕 棚高陽吉：科研費配分について……………144
〔会報〕 第11回太平洋学術会議（第8部門）のお知らせ……………145
本川弘一君東北大学学長就任……………146
〔編集後記〕……………146

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	電	波
心	図	図
筋	電	圧
血		速
呼	吸	流
呼	吸	量
気	管	内
精	神	電
呼	吸	現
指	尖	象
単	位	曲
心	電	線
酸	素	波
	飽	電
	和	位
体		音
		度
		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 (ピタワン)

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

自然呼吸と調節呼吸におけるガス交換機能の比較 612. 216 : 612. 221

青 柳 和 彦*

A comparison of alveolar gas-exchange of spontaneous respiration and artificial respiration in dogs

Kazuhiko Aoyagi (Second Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine)

The changes in the alveolar ventilation during artificial respiration (intermittent positive pressure breathing) as compared to spontaneous respiration were studied in 7 dogs under intravenous anesthesia. Artificial ventilation was made with the same tidal volume and respiratory frequency as in spontaneous respiration. The mean intratracheal pressure in artificial ventilation and in spontaneous respiration was 3.5 mmHg and 0, respectively.

1) Artificial respiration produced no significant change of the arterial to alveolar (end-tidal) carbon dioxide tension difference (aAD_{CO_2}) and also no change of the effective dead space, both in the series and parallel dead space.

2) A significant decrease in the arterial oxygen tension occurred. A certain increase in the alveolar-arterial oxygen tension difference ($AaDO_2$), and in the ideal alveolar-arterial oxygen tension difference ($AiaDO_2$) was observed as a result of induction of artificial respiration. A large decrease (13%) in cardiac output was observed in artificial respiration, whereas the effective venous shunt remained practically constant.

From this experimental findings it was concluded, that the oxygen content in the mixed venous blood was decreased largely as a result of the decrease in the cardiac output and the oxygen tension in the arterial blood was decreased.

3) No significant change was found on the uneven alveolar ventilation in relation to pulmonary blood flow during artificial respiration as compared with that in spontaneous respiration.

[J. Physiol. Soc. Japan 28, 101-107]

緒 言

人為的調節呼吸は、筋弛緩剤を併用せる全身麻酔時のみならず、種々の病因による呼吸麻痺の患者に対して行なわれる持続的人工呼吸等、臨床的適用は次第に広範囲におよびつつある。

当論文は、“調節呼吸下の肺胞内ガス交換機能が、自然呼吸と如何に相違するか？”を研究する目的で、調節呼吸時のガス交換機能の主要因子を測定して、自然呼吸時と比較考究した。調節呼吸には、Starling-ポンプを使用した。Starling-ポンプによって吸気時の気管内圧は、大気圧に比して陽圧となり、呼気時のそれは大気圧に等しく、従って、平均気管内圧は、軽度の陽圧であった。陽圧調節呼吸では、心拍出量の低下が明らかにされているが⁵⁾¹²⁾¹⁸⁾、全身麻

酔や、持続人工呼吸に於ては、今なお、間歇陽圧調節呼吸を行なっていることが多く、更に、両呼吸状態におよぼす呼吸量、および呼吸数の変化の影響を除外するために、調節呼吸時の換気量および、呼吸数を自然呼吸時のそれらと、正確に一致させる目的で、Starling-ポンプを使用したのである。

実験方法および計算方法

体重 20 kg ないし 34 kg (平均 27 kg) の 7 頭の成犬を用い、Urethan (250 mg/kg, i. v.) + Chloralose (80 mg/kg, i. v.) で麻酔し、背位に固定した。Heparin (5~10 mg/kg) の注入で、血液凝固を阻止した。

手術的処置：気管切開を施行し、気管カニューレを通して、Starling-ポンプに接続した呼吸側に、Krogh の spirometer を接続し、呼気量および呼吸数を測定し、呼気を集めて、ガス分析を行なった (F_{ECO_2} , F_{EO_2}) (呼吸機能の記号

* 東京医科歯科大学第 2 外科学教室
〔昭和 41 年 1 月 7 日 受付〕

は、米国呼吸生理学会、1950年の規定に準ずる⁸⁾。気管内カテーテルを、水柱圧力計に接続して、気管内圧を測定し、同時に赤外線吸収装置 (URAS, Hartmann und Braun) に接続して、持続的に、肺胞ガス (呼気終末部) の CO_2 含有量 (F_{ACO_2}) を測定して、steady state の一指標とし、また、肺胞ガス採取を行なった (F_{ACO_2} , F_{AO_2} の測定)。

右外頸静脈から、右心室にカテーテルを挿入し、心拍出量の測定のために、室温に放置された Ringer 液を、6ないし 10 ml 注入した。左股動脈から、腹大動脈内に thermistor を挿入し、“寒冷注入法” (thermo-dilution method, Kälte-Injektionsmethode)⁷⁾¹⁰⁾によって、心拍出量を即時、自動的に計測した²¹⁾。なお、自動的に計測された値は、毎実験終了後に計算された積分値によって、コントロールされた。

調節呼吸時に左股静脈から、Succinylcholin 5 mg を注入した。右股動脈で、水銀圧力計によって、動脈血圧を測定し、左股動脈から、採血して CO_2 , O_2 の分圧 (P_{ACO_2} , P_{AO_2}) を測定した。

調節呼吸法：調節呼吸時には、Succinylcholin 5 mg を静脈内に注入した。この量は、10ないし15分間、自然呼吸を阻止するに十分であった。調節呼吸は、Starling-ポンプ (Braun-Melsungen 製) で、間歇陽圧呼吸を行ない、その平均気管内圧は、約 3.5 mmHg であった。自然呼吸の平均気管内圧は、0 mmHg である。吸気は、正常の室内空気であった。調節呼吸時の1回換気量、毎分呼吸数を自然呼吸時と同一とするため、Krogh の spirometer で、1回換気量および毎分呼吸数を持続的に測定して、夫々の平均値を求め、Starling-ポンプで、正確に調節した。

実験経過：麻酔開始後、1時間半から6時間の間に、実験測定が行なわれた。自然呼吸と調節呼吸は、共に3ないし4周期づつ交互に測定された。夫々の、1周期は自然呼吸が正常化した後、または調節呼吸開始5分後から、10ないし15分間であった。1周期間に、心拍出量は3

ないし7回測定し、動脈血、呼気、呼気終末部採取は、各々少なくとも2回づつ実施し、夫々平均値を求めた。測定の開始から終了まで、各周期とも、測定値の一定方向への偏位はなく、十分 steady state の状態と考えられた。血中 CO_2 , O_2 分圧測定には electrode を使用し¹¹⁾ ガスの CO_2 , O_2 含有量分析には、Scholander の分析器を使用した。

計算方法：測定値から、以下の計算方法によって⁸⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、ガス交換機能の主要パラメーターを求めた。

1) ガス中 CO_2 および O_2 分圧：

例えば、吸気の O_2 分圧は

$$P_{\text{IO}_2} = F_{\text{IO}_2} (P_{\text{B}} - P_{\text{H}_2\text{O}})$$

但し、 P_{B} ：大気圧、(mmHg)。

$P_{\text{H}_2\text{O}}$ ：大気中の、その温度における水蒸気圧、(mmHg)。

2) (動脈血-肺胞ガス) CO_2 分圧差：

(arterial blood-alveolar gas P_{CO_2} difference)

$$a\text{AD}_{\text{CO}_2} = (P_{\text{a}} - P_{\text{A}})\text{CO}_2$$

3) (肺胞ガス-動脈血) O_2 分圧差：

(alveolar gas-arterial blood P_{O_2} difference)

$$A_{\text{a}}\text{D}_{\text{O}_2} = (P_{\text{A}} - P_{\text{a}})\text{O}_2$$

4) 理想肺胞ガス¹⁷⁾の O_2 分圧：

(ideal alveolar P_{O_2})

$$P_{\text{AiO}_2} = P_{\text{IO}_2} - \frac{(P_{\text{a}} - P_{\text{I}})\text{CO}_2}{m_{\text{A}}}$$

但し、 m_{A} は、 CO_2 - O_2 -diagram¹⁵⁾¹⁶⁾ の、gas-R-line の勾配を示し、次式で求められる。

$$m_{\text{A}} = \frac{(P_{\text{A}} - P_{\text{I}})\text{CO}_2}{(P_{\text{I}} - P_{\text{A}})\text{O}_2}$$

5) (理想肺胞ガス-動脈血) O_2 分圧差：

(ideal alveolar gas-arterial blood P_{O_2} difference)

$$A_{\text{ia}}\text{D}_{\text{O}_2} = (P_{\text{Ai}} - P_{\text{a}})\text{O}_2$$

6) 解剖死腔：

(series dead space⁹⁾, anatomical dead space)

$$\frac{\dot{V}_{\text{Ds}}}{\dot{V}_{\text{E}}} = \frac{(P_{\text{A}} - P_{\text{E}})\text{CO}_2}{(P_{\text{A}} - P_{\text{I}})\text{CO}_2}$$

7) 肺胞死腔：

(parallel dead space⁹), alveolar dead space)

$$\frac{\dot{V}_{Dp}}{\dot{V}_A} = \frac{(P_a - P_A)_{CO_2}}{(P_a - P_i)_{CO_2}}$$

但し, $\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_{Ds}$

8) 機能的死腔:

(effective dead space, functional dead space)

$$\frac{\dot{V}_{De}}{\dot{V}_E} = \frac{(P_a - P_E)_{CO_2}}{(P_a - P_i)_{CO_2}}$$

9) 機能的静脈血 shunt:

(functional venous shunt/cardiac output)

$$\frac{\dot{Q}_S}{\dot{Q}} = \frac{(C_c - C_a) O_2}{(C_c - C_v) O_2}$$

$C_c O_2$: 肺泡毛細血管の O_2 含有率 (vol %)

即ち正常ガス交換を有する肺領域では, 理想肺胞ガスの O_2 含有率に等しい.

10) O_2 摂取量: (O_2 -uptake/min)

$$\dot{V}_{O_2(STPD)} = \dot{V}_E(STPD) \times (F_{IO_2} \cdot \frac{F_{EN_2}}{F_{IN_2}} - F_{EO_2})$$

11) CO_2 排泄量: (CO_2 -output/min)

$$\dot{V}_{CO_2(STPD)} = \dot{V}_{O_2(STPD)} \cdot R$$

12) 呼吸商: (respiratory exchange ratio)

$$R = \frac{(F_E - F_I)_{CO_2}}{\frac{F_{EN_2}}{F_{IN_2}} \cdot F_{IO_2} - F_{EO_2}}$$

実験成績

自然呼吸における肺胞ガス交換機能の測定および算出値の全実験における平均値は, 表 1 に示す如くである. 陽圧調節呼吸における, ガス交換機能の自然呼吸時との相違は, 各実験毎の平均値として, 表 2 に示した通りである. 調節呼吸時の 1 回換気量および毎分呼吸数は, 自発呼吸時の平均と, ほぼ正確に一致せしめ得た.

Table 1.

Mean values of functions of alveolar ventilation in spontaneous respiration in 7 dogs.

	Symbol	Mean value
Weight of dogs		27 kg
volume of expired gas/min	$\dot{V}_E(BTPS)$	488 ml
respiratory frequency/min	f	11.6
mean intrapulmonary pressure	P_{ip}	0 mmHg
CO_2 tension of inspired gas	P_{iCO_2}	0.5 mmHg
O_2 tension of inspired gas	P_{iO_2}	145.6 mmHg
CO_2 tension of expired gas	P_{eCO_2}	25.0 mmHg
O_2 tension of expired gas	P_{eO_2}	117.1 mmHg
CO_2 tension of alveolar (end-tidal) gas	P_{ACO_2}	35.8 mmHg
O_2 tension of alveolar (end-tidal) gas	P_{AO_2}	105.6 mmHg
O_2 tension of ideal alveolar gas	P_{AiO_2}	98.8 mmHg
CO_2 tension of arterial blood	P_aCO_2	41.2 mmHg
O_2 tension of arterial blood	P_aO_2	81.3 mmHg
CO_2 tension of mixed venous blood	$P_{\bar{v}CO_2}$	48.4 mmHg
O_2 tension of mixed venous blood	$P_{\bar{v}O_2}$	41.1 mmHg
alveolar-arterial CO_2 tension difference	aADCO ₂	5.4 mmHg
alveolar-arterial O_2 tension difference	AaDO ₂	24.3 mmHg
ideal alveolar-arterial O_2 tension difference	AiaDO ₂	17.5 mmHg
alveolar ventilation/min	$\dot{V}_A(BTPS)$	3.72 ℓ
effective dead space	\dot{V}_{De}/\dot{V}_E	0.40
series (anatomical) dead space	\dot{V}_{Ds}/\dot{V}_E	0.31
parallel (alveolar) dead space	\dot{V}_{Dp}/\dot{V}_A	0.13
functional venous shunt	\dot{Q}_S/\dot{Q}	0.08
cardiac output/min	\dot{Q}	3.02 ℓ
CO_2 -output/min	$\dot{V}_{CO_2(STPD)}$	146 ml
O_2 -uptake/min	$\dot{V}_{O_2(STPD)}$	170 ml
respiratory exchange ratio	R	0.84

実験結果から、以下のことが明らかである。

1) 調節呼吸時は、自然呼吸に比して、 P_{ACO_2} 、 P_{aCO_2} および何れの死腔換気量にも、有意の変化を示さず、 AaD_{CO_2} にも有意差はなかった。即ち、 CO_2 交換機能において、調節呼吸は、自然呼吸に比して相違がなかった。

2) 調節呼吸下の P_{AO_2} は、自然呼吸と殆ど差がないにも拘らず、 P_{aO_2} は、有意の低下を示した。従って、 AaD_{O_2} は調節呼吸下で、自然呼吸下に比し、 $+3.1$ mmHg と僅かながら有意の増加を示した。然し、 AaD_{O_2} の主要な成因と考えられる生理的静脈血 shunt の全心拍出量に対する比は、自然呼吸に対して有意差を示さなかった。

3) Starling-ポンプによる間歇陽圧呼吸では平均気管内圧は $+3.5$ mmHg で、自然呼吸の平均気管内圧は0である。平均気管内圧の増加によって、調節呼吸時の心拍出量は、自然呼吸時に比して、約13%の減少を示した。

4) 調節呼吸時、 CO_2 排泄量と、 O_2 摂取量は自然呼吸時に比して、共に軽度に低下した。

考 察

本実験の目的は、軽度の陽圧調節呼吸が、自然呼吸に比して、肺胞ガス交換機能上、相違があるか否かを決定することであった。表2および図1に示す本実験の測定値よりなる CO_2 - O_2 -diagram から明らかなように、大部分のガス交換機能において、調節呼吸と、自然呼吸の間に相違はみられなかった。

特に、 CO_2 の交換においては、死腔換気量に相違なく、肺胞気や動脈血の P_{CO_2} にも、従って、 AaD_{CO_2} にも有意差を認めず、軽度陽圧調節呼吸の CO_2 交換機能は、自然呼吸に、ほぼ等しいことを明らかにした。

両呼吸間の僅少値ながら有意の相違は、肺の O_2 交換機能である。調節呼吸時の1回換気量、毎分呼吸数が、自然呼吸時の平均と等しいのに

Table 2.

The difference of functions of alveolar ventilation between artificial and spontaneous respiration in 7 dogs.

No. of dogs		1	2	3	4	5	6	7	mean		
P_{iP}	(mmHg)	+4.0	+4.1	+2.6	+2.7	+4.6	+3.1	+3.0	+3.5*	(artificial resp.)-(spontaneous resp.)	
$P_{E_{CO_2}}$	(mmHg)	-1.3	0	0	+0.2	-1.0	-0.8	-1.2	-0.6		
$P_{E_{O_2}}$	(mmHg)	+2.0	+0.5	+2.2	+5.8	+1.5	0	+1.0	+1.8		
P_{ACO_2}	(mmHg)	-0.9	-1.7	-1.2	-3.0	+0.6	+0.6	+2.0	-0.5		
P_{AO_2}	(mmHg)	+1.3	+2.6	-0.2	+5.8	+0.2	-3.2	-1.1	+0.6		
P_{AiO_2}	(mmHg)	+0.1	+2.6	-3.0	+5.3	-0.2	-1.3	-5.0	-0.1		
P_{aCO_2}	(mmHg)	0	-2.1	+0.5	-2.8	+0.4	-0.1	+2.4	-0.1		
P_{aO_2}	(mmHg)	-2.7	+0.4	-4.0	-1.0	-0.7	-2.4	-6.4	-2.5*		
aAD_{CO_2}	(mmHg)	+0.9	-0.4	+1.7	+0.2	-0.2	-0.7	+0.4	+0.4		
AaD_{O_2}	(mmHg)	+4.0	+2.0	+3.8	+6.8	+0.9	-0.8	+5.3	+3.1*		
$AiaD_{O_2}$	(mmHg)	+2.8	+2.2	+1.0	+6.2	+0.5	+1.1	+1.4	+2.4*		
\dot{V}_{De}/\dot{V}_E	(%)	+2.9	-2.6	+1.0	-5.2	+3.9	+2.5	+7.4	+0.9		
\dot{V}_{Ds}/\dot{V}_E	(%)	+1.1	-2.5	-3.8	+0.9	+4.3	+5.8	+7.1	+1.9		
\dot{V}_{Dp}/\dot{V}_A	(%)	+2.3	-0.2	+3.9	+1.4	-0.9	-2.0	+2.6	+1.0		
R		-0.01	0	-0.05	+0.06	-0.02	-0.05	-0.04	-0.02		
$V_E(BTSP)$	(%)	-0.1	-0.2	0	-0.2	-0.2	-0.7	-0.7	-0.3		(art. resp.)-(sp. resp.)
f	(%)	0	-1.4	0	0	0	0	0	-0.2		
\dot{Q}_s/\dot{Q}	(%)	+17.2	+13.4	+2.0	+16.5	-8.3	-4.4	+5.6	+6.0		
\dot{Q}	(%)	-14.6	-11.3	-13.2	-4.7	-14.9	-17.5	-17.9	-13.0*		
$\dot{V}_{CO_2}(STPD)$	(%)	-6.4	-1.8	-1.0	-9.4	-8.3	-8.5	-3.2	-5.5*		
$\dot{V}_{O_2}(STPD)$	(%)	-5.6	-0.8	+3.6	-18.4	-2.0	-1.9	-2.2	-4.1		

The data represent mean values of three or four repeated experiments in each dog.

* significant change with $P < 0.05$

拘らず、動脈血 P_{O_2} は、調節呼吸時に低下した。肺胞気 P_{O_2} は、両呼吸、ほぼ等しいので、 $A_aD_{O_2}$ は、自然呼吸に比して増加した。即ち調節呼吸の O_2 交換機能は、自然呼吸に比して低下した。

次に調節呼吸時の $A_aD_{O_2}$ の増大の成因について考究する。

両呼吸共に、肺胞ガスの P_{O_2} は 100 mmHg 以上あり、殆ど差はないので、肺胞壁におけるガス拡散の相違は考えられない⁸⁾¹⁵⁾。

図1の CO_2-O_2 -diagram から明らかな如く、調節呼吸時の $A_aD_{O_2}$ の増大は、主として、 $A_{ia}D_{O_2}$ の増大に由来した。然して、 $A_{ia}D_{O_2}$ の増大を来す最も主要な因子は、機能的静脈血短絡 (functional venous shunt) の増加である。機能的静脈血 shunt とは、解剖的静脈血 shunt と、無気肺ないしは十分空気の交換されていない肺胞を通過する血流の総称である。然るに計算上、機能的静脈血 shunt の心拍出量に対する比は、両呼吸共に有意の差を示さなかった。

機能的静脈血 shunt の計算に於ては、Rahn and Fenn¹⁵⁾ の、犬の血中酸素解離曲線を利用した場合、自然呼吸において、心拍出量の8.4%、調節呼吸において 8.9%であった。一方同様の計算を、Bartels u. Harms²⁾の犬の $pH=7.4$ の血中酸素解離曲線を利用すると、自然呼吸時には、4.3%、調節呼吸時には 4.5%であった。二つの計算値の著しい相違は、 P_{O_2} の80 mmHg から 100 mmHg の領域において、Rahn and Fenn の解離曲線が、Bartels u. Harms のそれに比して、勾配が緩徐なためであると考えられる。何れの計算にせよ、調節呼吸時の静脈血 shunt の、心拍出量に対する比は、自然呼吸時と有意の相違を示さなかった。

此処に注目し値するのは、陽圧調節呼吸時の心拍出量の著しい変化である。調節呼吸下で、 O_2 摂取量の低下は、極めて僅かであるにも拘らず、その心拍出量は、自然呼吸に比して、13%も減少した。心拍出量の減少は、当然、混合静脈血 (肺動脈血) の P_{O_2} の低下と、動

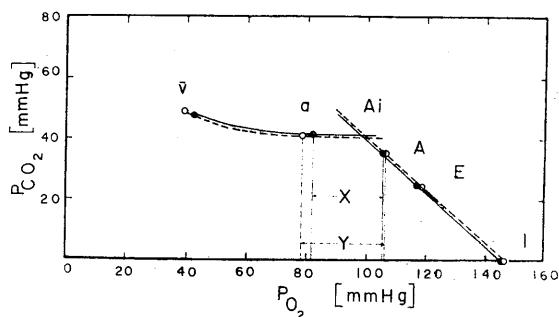


Fig. 1.

CO_2-O_2 -Diagram

In artificial respiration arterial P_{O_2} , mixed venous P_{O_2} are decreased, $A_aD_{O_2}$ and $A_{ia}D_{O_2}$ are increased as compared with these in spontaneous respiration.

I : inspired point, E : expired p., A : alveolar p., a : arterial p., Ai : ideal alveolar p., v : mixed venous p.,

● : spontaneous respiration ($R=0.84$),

○ : artificial respiration ($R=0.82$),

X : alveolar-arterial P_{O_2} -difference ($A_aD_{O_2}$) of spontaneous respiration,

Y : $A_aD_{O_2}$ of artificial respiration.

脈血と混合静脈血の P_{O_2} 差、 $a\bar{v}D_{O_2}$ の上昇を来すことになる。斯くて、自然呼吸下に比して、著しく低値の P_{O_2} を有する調節呼吸下の混合静脈血が前者の混合静脈血と、ほぼ等しい shunt 率を有するならば、調節呼吸下の動脈血の P_{O_2} は自然呼吸下に比して、著しく低下することになる。故に、調節呼吸においては、死腔や shunt 率等からみた肺の不均衡換気は、自然呼吸とほぼ等しいにも拘らず、心拍出量の減少の為に、 $A_aD_{O_2}$ の増大をみると考えられる。

陽圧調節呼吸において、自然呼吸に比して、心拍出量が減少することは、既に幾多の発表がある⁵⁾¹²⁾¹⁸⁾。そのメカニズムについては、平均気管内圧の陽圧化の影響と、調節呼吸時に、吸気相、呼気相の気管内圧が自然呼吸の場合と逆転することの影響がある。犬を用いた Schorer u. Piiper¹⁸⁾ の実験によると、平均気管内圧を +3.5 mmHg としたときの調節呼吸では、平均気管内圧 0 mmHg の調節呼吸に比して、心拍出量は約 9%減少した。

Aoyagi u. Piiper¹⁾ の実験では、平均気管内

圧 0 mmHg の調節呼吸時の心拍出量は、自然呼吸に比して、約 9% 減少となる。更に 5 mg の Succinylcholin の投与は、心拍出量を、約 5% 増加せしめる¹⁾。従って、5 mg Succinylcholin を使用した平均気管内圧 3.5 mmHg の調節呼吸の心拍出量におよぼす影響を計算すると、

(平均気管内圧上昇の影響) + (調節呼吸自体の力学的影響) + (Succinyl. の作用)

$$(-9\%) + (-9\%) + (+5\%) = -13\%$$

となり、今回の実験結果と極めて正確に一致した。

更に、Aoyagi u. Piiper¹⁾は、調節呼吸自体の心拍出量におよぼす力学的影響を分析した。即ち、心拍出量の変化は、右心房および右心室の transmural pressure (右心内圧-胸腔内圧) の変化と強い相関々係にあることを示し、右心の transmural pressure は、気管内圧の変北に左右されることを明らかにしている。陽圧調節呼吸においては、右心房圧や、拡張期右心室内圧の低下を来たすと共に、胸腔内圧の上昇を起し、従って右心の transmural pressure は低下し、これが心拍出量の減少を惹起すると考えられる。

O₂ 摂取量、および CO₂ 排泄量の調節呼吸時における低下は、Succinylcholin による筋弛緩と、自発的呼吸作用の停止により、これに関与する筋運動の脱落に因るものと考えられる。Severinghaus and Stupfel¹⁹⁾は、麻酔下の成犬で、自然呼吸と陽圧調節呼吸下の解剖死腔と肺胞死腔を比較測定して、両者共に有意差を認めなかった。

Bergman⁴⁾は、平均気管内圧 4.1 cmH₂O で、成犬に間歇陽圧呼吸を行ない、A_aDco₂ = 3.9 mmHg, A_aDo₂ = 29 mmHg を見出し、著者の実験値にほぼ等しかった。但し、自然呼吸の場合の測定はなされていなかった。

人体におけるこれらの研究は、より臨床的な意義をもつであろう。最近の主なる論文について、当研究結果と若干の比較考察を試みる。Campbell, Nunn and Peckett⁶⁾は、麻酔下に Starling-ポンプで調節呼吸を行ない、無麻酔下

の自然呼吸に比して、機能的死腔の増加 (約 10%), A_aDo₂ および A_{1a}Do₂ の数 mmHg の増大を見出した。但し、この相違が、呼吸方法の相違に由来するか、麻酔の有無に由来するかの検討は行なわれていなかった。Severinghaus, Stupfel and Bradly²⁰⁾は、麻酔下で調節呼吸を行なった人では、自然呼吸に比して、A_aDco₂ が増加するとしたが、Nunn and Hill¹³⁾は、麻酔下の人間で測定した CO₂ 交換と、機能的死腔およびその解剖、肺胞死腔も、自然呼吸と調節呼吸に相違を見出さなかった。然し、後者の実験に於て、調節呼吸の 1 回換気量は、自然呼吸時の平均約 2 倍であったことは、当然、換気量の著しい相違の影響を考慮せねばならないであろう。Bergman³⁾は、人の無麻酔下の自然呼吸と、麻酔下の自然呼吸および調節呼吸のすべてに於て、呼気の肺内分布に相違を認めなかった。

結 語

Urethan-Chloralose 麻酔下の 7 頭の成犬において、間歇陽圧調節呼吸のガス交換機能が、自然呼吸に比較して、如何に相違するかを追求した。調節呼吸時には、Succinylcholin によって自然呼吸を停止させ、Starling-ポンプによって、1 回換気量および毎分呼吸数を、自然呼吸時の平均と正確に等しくするように調節した。

(動脈血-肺胞ガス) Pco₂ 差、機能的死腔、解剖死腔および肺胞死腔の何れも、調節呼吸と自然呼吸間に有意差は認められなかった。

調節呼吸では、O₂ 交換機能が、自然呼吸より、やや低下した。即ち、動脈血 Po₂ が、調節呼吸で低下し、(肺胞ガス-動脈血) Po₂ 差および (理想肺胞ガス-動脈血) Po₂ 差が、軽度、然し有意に増加した。

この成因は、調節呼吸における、心拍出量の著しい減少 (-13%) に帰すると考えられる。心拍出量減少は、混合静脈中の Po₂ の低下を来たす。機能的静脈血の shunt 率は、自然呼吸時と差異はないので、Po₂ の低い混合静脈血の短絡血を含む動脈血は、当然低値の Po₂ を

含有する。これが、調節呼吸時の、(肺胞内ガス-動脈血) P_{O_2} 差の増大を惹起すると考えられる。

肺における不均等換気は、調節呼吸と自然呼吸の間に有意の変化は見られなかった。

稿を終えるに臨み、直接御指導を賜った、西独逸、Göttingen市のMax-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Physiologische Abteilung, Prof. Dr. W. Schoedel, および Priv. Doz. Dr. J. Piiper に、心からの謝意を表し、実験に協力を惜しまれなかった、G. Kauffeld 夫人, F. May, J. Kunze, M. C. Michoud, U. Stock の諸嬢および H. Willmer 氏に深い感謝を捧げる。

更に、同研究所に、留学の機会と、御鞭撻を賜った恩師、浜口栄祐教授に、衷心から感謝する。

文 献

- 1) Aoyagi, K. u. J. Piiper (1965) Analyse des Kreislaufs bei Spontanatmung und bei künstlicher Beatmung am narkotisierten Hund. Pflügers Arch. ges. Physiol. **284**, 131
- 2) Bartels, H. u. H. Harms (1959) Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren. Pflügers Arch. ges. Physiol. **268**, 334
- 3) Bergman, N. A. (1963) Distribution of inspired gas during anesthesia and artificial ventilation. J. appl. Physiol. **18**, 1085
- 4) Bergman, N. A. (1963) Effect of different pressure breathing patterns on alveolar-arterial gradients in dogs. J. appl. Physiol. **18**, 1049
- 5) Brecher, G. A. & G. Mixter (1953) Effect of respiratory movements on superior cava flow under normal and abnormal conditions. Am. J. Physiol. **172**, 457
- 6) Campbell, E. J. M., J. F. Nunn & B. W. Peckett (1958) A comparison of artificial ventilation and spontaneous respiration with particular reference to ventilation-blood flow relationships. Brit. J. Anesth. **30**, 166
- 7) Cerretelli, P. e J. Piiper (1963) Determinazione della gettata cardiaca col metodo della termodiluzione. J. Arch. Fisiol. **62**, 13
- 8) Comroe, J. H., R. E. Forster, A. B. DuBois, W. A. Briscoe & E. Carlsen (1962) The lung. 330-360 Year Book Medical Publishers Inc., Chicago.
- 9) Falkow, B. & J. R. Pappenheimer (1955) Components of respiratory dead space and their variation with pressure breathing and with bronchoactive drugs. J. appl. Physiol. **8**, 102
- 10) Fegler, G. (1954) Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermo-dilution method. Quart. J. exp. Physiol. **39**, 153
- 11) Gleichmann, U. u. D. W. Lübbers (1960) Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der pCO_2 -Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen Messung von pO_2 , pCO_2 und pH im Blut. Pflügers Arch. ges. Physiol. **271**, 456
- 12) Lenfant, C. & B. Howell (1960) Cardiovascular adjustments in dogs during continuous pressure breathing. J. appl. Physiol. **15**, 425
- 13) Nunn, J. F. & D. W. Hill (1960) Respiratory dead space and arterial to end-tidal CO_2 tension difference in anesthetized man. J. appl. Physiol. **15**, 383
- 14) Piiper, J. u. K. Aoyagi (1965) Auswirkungen der normalen Schwerkraft auf den alveolären Gasaustausch am narkotisierten Hund. Pflügers Arch. ges. Physiol. **286**, 297
- 15) Rahn, H. & W. O. Fenn (1962) A graphical analysis of the respiratory gas exchange. 3-41 The American Physiological Society, Washington, D. C.
- 16) Riley, R. L. & A. Cournand (1951) Analysis of factors affecting partial pressure of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs. J. appl. Physiol. **4**, 77
- 17) Riley, R. L. & A. Cournand (1949) 'Ideal' alveolar air and the analysis of ventilator-perfusion relationships in the lungs. J. appl. Physiol. **1**, 825
- 18) Schorer, R. u. J. Piiper (1963) Herzzeitvolumen, venöse Beimischung und Atemtoträume bei Veränderungen des mittleren intrapulmonalen Druckes am künstlich beatmeten Hund. Pflügers Arch. ges. Physiol. **277**, 404
- 19) Severinghaus, J. W. & M. Stupfel (1957) Alveolar dead space as an index of distribution of blood flow in pulmonary capillaries. J. appl. Physiol. **10**, 335
- 20) Severinghaus, J. W., M. Stupfel & A. F. Bradley (1957) Alveolar dead space and arterial to end-tidal carbon dioxide differences during hypothermia in dog and man. J. appl. Physiol. **10**, 349
- 21) Slama, H. u. J. Piiper (1964) Direktanzeigendes Rechenggerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermoinjektionsmethode. Z. Kreislaufforsch. **53**, 322

D-アミノ酸酸化酵素の励起状態 577. 158

Ⅰ. 螢光
近藤 義郎*

Sur l'état excité de la D-amino acide oxydase

Ⅰ. Fluorescence

Yoshiro Kondo (*Laboratoire de Physiologie Physicochimique, Faculté de Médecine, Université d'Osaka*)

Nous avons étudié l'interaction électronique entre FAD (libre et fixé à D-amino acide oxydase) et quelques substances, en observant le changement de la fluorescence.

Nous avons trouvé que la vitesse de formation du complexe est très grande que celle du changement d'état électronique, et que la constante de dissociation à l'état excité du FAD est toujours plus petite que celle à l'état fondamental.

Adénine, L-tryptophane, théophylline, caféine, hypoxanthine et histidine inhibent statiquement et complètement la fluorescence du FAD libre, en formant le 1:1 complexe.

Acides p-nitro-benzoïque, benzoïque, toluïque, p-amino-benzoïque et pyruvique inhibent statiquement et incomplètement la fluorescence du FAD de l'enzyme, en formant le 1:1 complexe. La puissance d'inhibition de la fluorescence des substances étudiées est en ordre inversé de la densité de π -électrons dans le noyau benzène qui coïncide avec l'ordre de la grandeur des constantes de dissociation. [J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 108-113]

Ⅰ. ま え お き

フラビン酵素の諸性質、殊に酵素-助酵素間相互作用・基質との反応・その阻害剤による反応の阻害等については詳しく知られている。例えば D-アミノ酸酸化酵素についても吸収スペクトル (八木国夫・他 1), 螢光スペクトル (土山雅美 2), 反応の中間段階 (Kubo, H. et al. 3), 反応の阻害と阻害剤の化学物理的性質 (中馬一郎 4) (吉川政江 5) など詳細な報告がある。また基質および阻害剤の一種である安息香酸類について吸収スペクトルが詳細に検討された (Kubo, H. & Shiga, T. 6)。すなわち遊離の Flavine-adénine-dinucleotide (FAD), D-アミノ酸酸化酵素の FAD, および D-アミノ酸酸化酵素-安息香酸複合体の三者の吸収スペクトルを比較すると, FAD の長波長側の吸収帯が順次長波長側に移動し ($450\text{m}\mu \rightarrow 460\text{m}\mu \rightarrow 465\text{m}\mu$: red shift), さらに酵素-安息香酸複合体の場合には $490\text{m}\mu$ 附近に新たな吸

収帯が肩として出現する。さらに安息香酸のような阻害剤だけでなく基質 (D-アラニン) を加えても反応の初期には同様の変化が確認された。従って $490\text{m}\mu$ に新たな吸収帯をもつ複合体は, 酵素作用機作の上で本質的な一要素であることが判る。この現象に対してさきに久保ら (Kubo, H. & Shiga, T. 6) は, カルボン酸類と酵素との間に 1:1 複合体が形成され, その本態は電荷移動複合体に類するものであり, しかもこの際, 電子の供与は安息香酸のベンゼン環部より起ると量子化学的な推論を下した。その後この問題は Massay ら (Massay, V. et al, 7), また八木ら (Yagi, K. 8) によって研究されているが, いずれも実験事実については一致した結果をみるが, 解釈については一致していない。

一般に複合体の性質, 特にその化学反応への関与を論議するに際して, 吸収スペクトルのみから判断することは単純な系では可能でもあろうが酵素系では非常に困難である。このような問題を扱う際には励起状態の知識も必要である。励起一重項状態については螢光の測定, また励起三重項状態については直接的には磷光の

* 大阪大学医学部第1生理学教室 (久保秀雄教授)
[昭和41年2月3日受付]

測定, 電子スピン共鳴の測定, さらに三重項-三重項遷移吸収の測定, 間接的には光化学反応を利用する方法などがある. このうちでここに取り上げる蛍光は, 励起一重項状態より放出される光を測定することにより, 遊離の FAD と複合体を作ったときの FAD が励起一重項状態でどのように変化しているかという情報を得ようとするものである. ただし分子化合物の蛍光については, その定量に関して基本的な困難があり (殊に蛍光スペクトルが大きく変化する場合), また蛍光物質によってはその蛍光に重大な影響をおよぼす因子が多い. 従って酵素の蛍光を取り扱う以前に, フラビンそのものについてその複合体の励起状態に関する知識が必要である.

D-アミノ酸酸化酵素の蛍光については知見に乏しく, 酵素に結合した FAD は遊離の FAD に比較して蛍光が非常に弱いということしか知られていない (土山雅美 2). そこで本報告ではまず FAD についてモデル系を作って, 遊離の場合, 複合体の場合に蛍光がどう変るか, どのように取扱えるかを示し, ついで酵素について上述の吸収スペクトル変化と関連させて基質類似物質が酵素の FAD の蛍光におよぼす影響について定量的な測定を行ない結合機構について考察する.

II. 実験方法および材料

A. 装置

蛍光の測定は Farrand 社製自記蛍光光度計を用いた. 吸収スペクトルの測定には Beckman DK 2 および島津製自記分光光度計を使用した.

B. 材料

FAD, L-Tryptophane は和光純薬製品, 安息香酸・p-アミノ および p-ニトロ安息香酸・トルイル酸・焦性ブドウ酸およびピロリン酸塩は石津製薬製品を使用した. D-アミノ酸酸化酵素 (AO) は久保ら (Kubo, H. et al. 9) の方法に Massay ら (Massay, V. & Palmer, G. 10) のリン酸カルシウムゲル法を加えて豚腎より精

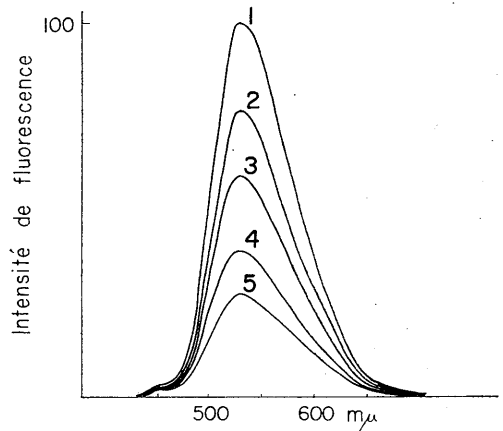


Fig. 1.

Spectre de fluorescence de FAD, l'effet de L-tryptophane.

Condition expérimentale : FAD 1.14×10^{-4} M, L-tryptophane (1) : 0, (2) : 0.8, (3) : 4.2, (4) : 8.3, et (5) : 12.5×10^{-3} M, à 18°C , pH 8.3.

製し, さらに酵素精製中に添加した安息香酸を除去するために基質 D-アラニンを加えた後, Sephadex G-100 カラムを通した. 酵素の純度は教室標準法で 190%であった.

C. 方法

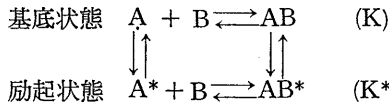
蛍光の測定は光路 1 cm の石英セルを用い, AO の場合は励起光 $460 \text{ m}\mu$, 二次光 $535 \text{ m}\mu$ で測定を行なった. 蛍光スペクトルについては, 光源のエネルギー分布 (波長に対する) や光電管の効率 (波長に対する) についての補正は行なわなかった. FAD 量測定は分光測光法によった. AO の FAD 量は酸化型と還元型の光吸収の差より分子吸光係数を遊離の FAD と等しいものとして計算した. 温度は 18°C または 20°C , 溶媒は 0.1 M, pH 8.3 ピロリン酸緩衝液を用いた.

III. 実験成績

A. モデル系 (FAD-Tryptophane) および数式の誘導

FMN と Tryptophane が複合体を作り吸収スペクトルの red shift が起ることは Isenberg & Szent-Györgyi (Isenberg, I. & Szent-Györgyi, A. 11) により示されている. FAD と L-

Tryptophane との間でも同様の複合体が形成される。彼等の方法 (Isenberg, I. & Szent-Györgyi, A. 11) によってその平衡定数を吸収スペクトル変化から算定すると, $K=2.5 \times 10^{-2}$ M. となる。この際蛍光強度は L-Tryptophane 濃度が増大するにつれて減少する (Fig. 1). ここで起っている現象についてシェーマを書く:



ここで FAD を A, 消光剤を B として両者の 1:1 複合体 AB の形成に伴って蛍光の消光が起るものと仮定する。励起状態では A^* , AB^* なる二種の蛍光を発し得る状態が存在し得る。 AB^* は複合体の励起状態を示す。K および K^* は基底状態および励起状態での解離定数である。ここで (1) 基底状態と励起状態との間の遷移が複合体の形成・解離過程より早い, (2) 励起一重項状態から三重項状態への遷移が無視できるほど小さい, (3) A と AB との光吸収過程 (つまり $A \rightarrow A^*$, $AB \rightarrow AB^*$ の遷移確率) はこの実験条件ではほぼ等しい, の三つを仮定する。 A^* の濃度を a^* , AB^* の濃度を c , B

の濃度を b とし, 励起状態での解離定数を K^* とすると:

$$K^* = \frac{(a^* - c)(b - c)}{c} \quad (1)$$

(b-c) において $b \gg c$ であるから $b - c \approx b$ と省略して

$$c = \frac{(a^*) (b)}{K^* + (b)} \quad (2)$$

他方, B を加えないときの蛍光強度 $F_0 = f(a^*)$, ここで f はモル当りの蛍光強度である。B を加えたときの蛍光強度 F は A^* と AB^* の蛍光の和であるから, $F = f(a^* - c) + f'(c)$, ここで f' は複合体でのモル当り蛍光強度である。これらの式を組合わせて,

$$\frac{F_0}{F_0 - F} = r \cdot K^* \cdot \frac{1}{b} + r \quad (3)$$

ただし $r = f/(f - f')$

式 (3) で F_0 と F は測定値, b は B の添加量であるから, $F_0/(F_0 - F)$ と $1/b$ との間に直線関係が成立すれば両軸の切片から r と K^* が求まり, r より f と f' の比が求められるはずである。Fig. 1 で得た結果をプロットしたのが Fig. 2 で直線性が成立している (Fig. 2).

$$\text{また } K^* \approx 5 \times 10^{-3} \text{ M, } r = \left(1 - \frac{f'}{f}\right)^{-1} \approx 1$$

すなわち $f' = 0$ であることを知る。

他の消光剤についても同様の結果が得られる。Adénosine, Hypoxanthine, Caféine, Théophylline, Histidine についての結果を第 1 表に示す。

ここで K は基底状態における 1:1 複体の解離定数で光吸収スペクトルの変化より求めたもの, K^* は励起状態における解離定数で蛍光より求めたものである。

B. D-アミノ酸酸化酵素複合体

D-アミノ酸酸化酵素の FAD は, もともと遊離の FAD に比して蛍光強度が弱い (土山雅美 2), これに安息香酸類を加えるとさらに蛍光の消光が起る (Fig. 3). またこの際吸収スペクトルには特異な変化が現われる。従って上記モデル系と全く同様の取扱いができるはずで

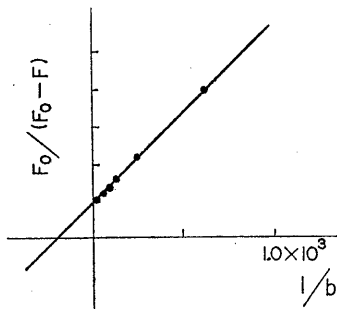


Fig. 2. Relation entre $1/b$ et $F_0/(F_0 - F)$.

Tableau 1.

Constante de Dissociation (M) entre FAD et quencheur

Quencheur	K	K^*
Adénosine	5.0×10^{-2}	5.6×10^{-3}
Théophyllin	4.0×10^{-2}	6.7×10^{-3}
L-Tryptophane	2.5×10^{-2}	5.0×10^{-3}
Caféine	3.3×10^{-2}	1.3×10^{-2}
Hypoxanthine	2.0×10^{-2}	1.0×10^{-2}
Histidine	1.0×10^{-1}	5.0×10^{-2}

ある。ただこの系ではモデル系と異なり消光は完全消光ではなく不完全消光であり、複合体自身が若干の蛍光を残していることが注目される。一連の実験の結果を第2表に示す。安息香酸類以外に焦性ブドウ酸も同様な消光作用をもっている。基質については実験に成功しなかった。

IV. 考 察

まずモデル系について考えてみる。先に三つの仮定を置いてシエーマより式 (3) を誘導し、実験結果が式 (3) に適合することをみた。三つの仮定のうちで三重項状態への遷移を無視したこと、A と AB との光吸収過程が等しいとしたこと、この二つは首肯できる。しかし第1の仮定、すなわち遷移の過程 ($A \rightleftharpoons A^*$, $AB \rightleftharpoons AB^*$) と平衡の過程 ($A+B \rightleftharpoons AB$, $A^*+B \rightleftharpoons AB^*$) とを比較して後者が速いとしたことについては確証がない。ところが第1表にみるとおり K と K* とを比較すると常に $K > K^*$ となっている。もし平衡の過程が遷移の過程より十分遅ければ $K=K^*$ でなければならない。従って $K > K^*$ である限りは平衡の過程が十分速やかであって、光によって励起された分子はその励起状態の寿命の間に、新たな励起状態における複合体形成の平衡過程を成立させるといえる。

また $K > K^*$ であるから、励起状態での複合体形成の結合力が基底状態のそれより常に強いということを示している。これらのことはプロトンの結合解離についてすでに知られている (Förster, Th. 12) (Weller, A. 13)。すなわち色素についてその pK を測定すると、一般に基底状態の pK 値は励起状態の pK* 値より低い。プロトンに比してはるかに大きな分子との間で、このように速い平衡関係が成立するのは興味深い。ただここで K と K* との比率を比較すると、それが消光剤によって大きく変化していることが判る。結合が強いものほど K と K* との差異が大きくなっている。ただしいま一つ K* について注意すべきことは、遷移の過程と

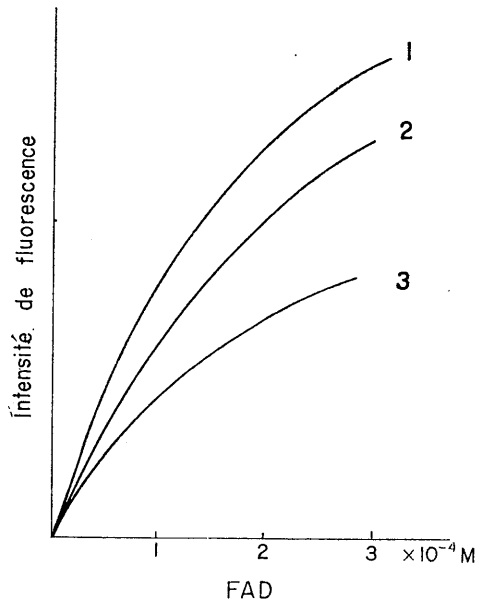


Fig. 3.

Relation de l'intensité de fluorescence et la concentration.

- (1) : FAD, (2) : D-amino acid oxydase,
- (3) : complexe de D-amino acid oxydase et acide benzoïque.

Tableau 2.

Constante de Dissociation (M) entre Acides et FAD fixé à la D-amino acid oxydase, Grandeur de Quenching.

acide	r	f'/f (%)	K*
<chem>-OOC-C6H4-NH2</chem>	1.1	9	1.5×10^{-5}
<chem>-OOC-C6H3(-CH3)-NH2</chem>	1.2	17	4.0×10^{-6}
<chem>-OOC-C6H3(-H)-NH2</chem>	1.3	22	4.0×10^{-7}
<chem>-OOC-C6H3(-NO2)-NH2</chem>	1.5	33	5.0×10^{-7}
<chem>-OOC-CO-CH3</chem>	2.0	50	8.0×10^{-4}

平衡の過程との速さが未知であるから、この二つの過程の速さ次第によっては K* は実は見掛けの値であって、ある一定の割合で K を含んでいることも考えねばならない。

以上の現象および吸収スペクトルの変化を説明するのに最も都合のよい概念は電荷移動複合体説 (Mulliken, R. S. 14) (Mulliken, R. S. 15) (McGlynn, S. P. 16) であろう。この場合励起状態において dative structure の寄与が増大するから $K > K^*$ を説明しやすい。ただし電荷移

動複合体の場合は電子供与体（この場合は消光剤）のイオン化ポテンシャル (I_D) の大なるほど結合は強いはずである。しかるに Pullman ら (Pullman, B. & Pullman, A. 17) の分子軌道法による最高被占準位の値を適用すると、FAD-消光剤複合体の場合はいま理論に合わない。Isenberg ら (Isenberg, I. & Szent-Györgyi, A. 18) によると FMN-プリン体の場合はうまく適合するとされている。そうすると FAD の分子中の Adénine 核が Isoalloxazine 核に対してそもそも相互作用を起しているということが理論値と実験結果の適合しない理由と考えられる。つまり Adénine 核と Isoalloxazine 核とがもともと複合体をつくっているところに、さらに加えた消光剤が複合体を形成するのか、あるいは Adénine 環と競合する形で消光剤が Adénine 環を押しつけて複合体を作るのか、このような複雑な過程を考える必要があるように思われる。

酵素の場合は Adénine 環は一応結合部位が異なるものとされている (八木国夫 19) から、問題となるのは酵素の基質（というより消光剤）の特異性である。安息香酸類は酵素反応に際して基質に対し拮抗阻害 (中馬一郎 4) (吉川政江 5) を行ない、また酵素蛋白の熱変性に対する安定化剤 (Kubo, H. et al. 9) として働くところから、安息香酸類が酵素蛋白との間に非常に特異的な相互作用を営むことは疑いのない事実であるが、その相互作用の本態についてはよく判っていない。

先に久保ら (Kubo, H. & Shiga, T. 6) は吸収スペクトルの変化より推定して、酵素と安息香酸との間に電荷移動複合体が形成され、その際安息香酸類の COO^- 基は副次的な役割を果たすのみで、ベンゼン環部の電子密度がむしろ結合力に対して重要な因子であると結論した。蛍光の測定からみても結合力の順位は上記の久保らの成績と一致しており、モデル系と同じく $K > K^*$ が認められる。従って K^* に関する限り蛍光による結果は久保らの電荷移動説を支持するものといえる。

ここで興味あることは f と f' の比、すなわち酵素そのものと複合体を作ったときの蛍光収率の比に差のあることである。先のモデル系では複合体形成により完全消光が起ったが、酵素の FAD の場合安息香酸類によっては完全な消光は起らず、複合体も僅かな蛍光をもっている。しかも消光の度合は物質によって異なり、かつ結合力が強いほど消光が弱い。このような現象は他に例がないが、おそらく分子振動と結びつく現象ではないかと考えられる。一般に蛍光強度は温度上昇に伴って減少するが、それは分子振動との関係があることが知られている。そこで複合体の場合、消光は電荷移動の機構で起るとしても、その程度（消光の強さ）は複合体形成に伴う分子振動の抑制の強さに支配されると考えると、結合力の強いほど消光度が弱くなることが説明できる。

いま一つの可能性は酵素と安息香酸との結合によって、酵素蛋白と FAD との結合の強さが増変するという考え方である。もしそうなら安息香酸が酵素蛋白に結合して消光が起っている FAD を、さらにより強く消光させるように働くような機構を考えなければならない。ただしこの機構で K^* の大きいほど消光が強くなることを説明するためには、やはり振動状態の変化を想定しなければならない。

焦性ブドウ酸で安息香酸と同様の結果を得たことは、同様の説明が可能である。ただこの場合はベンゼン環のかわりに $>\text{C}=\text{O}$ が働いているものと思われる。基質については実験が不成功に終わったが、吸収スペクトルの方に安息香酸や焦性ブドウ酸と同様の変化が現われている以上は、蛍光でも同様の変化があるものと想像される。

V. 結 論

モデル系 (FAD-消光剤) および D-アミノ酸酸化酵素-安息香酸複合体について FAD の蛍光の消光を定量的に観測した。

モデル系については ; (A) Adénosine, Tryptophane, Théophylline, Caféine, Hypoxanthine,

および Histidine は FAD の螢光を完全に消光する。(B) この際吸収スペクトルの変化が起るからこの消光は静的消光で、1:1 複合体形成によるものである。(C) 基底状態における複合体の解離定数(K) は励起状態におけるそれ(K^*)より大きい、つまり励起状態では結合力が強くなっている。(D) K^* の値は上記の順に大きくなっている。

D-アミノ酸酸化酵素については:(A) p-ニトロ安息香酸, 安息香酸, p-メチル安息香酸, p-アミノ安息香酸および焦性ブドウ酸は酵素に結合してすでに消光をうけている FAD の螢光をさらに消光する。(B) 消光機構はやはり 1:1 複合体形成に伴う静的消光である。(C) $K > K^*$ であり K^* の値は上記の順に大きい、また消光の程度に差があり K^* の大きいものほど消光は強い。(D) 複合体形成の結合力には COO^- 基よりもベンゼン環の π 電子密度がより重要な因子である。(E) 消光の程度の差については振動状態を考慮に入れると説明できる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜った恩師久保秀雄教授に深く感謝し、また種

々御協力を頂いた志賀健博士に謝意を表します。

文 献

- 1) 八木国夫・他 (1960) 酵素化学シンポジウム **14**, 87
- 2) 土山雅美 (1959) 阪大医誌 **11**, 4311
- 3) Kubo, H., H. Watari et T. Shiga (1959) Bull. Soc. Chim. Biol., **41**, 981
- 4) 中馬一郎 (1957) 奈良医誌 **8**, 285
- 5) 吉川政江 (1958) 阪大医誌 **10**, 605
- 6) Kubo, H., et T. Shiga (1962) Bull. Soc. Chim. Biol., **44**, 657
- 7) Massey, V. et al. (1965) Biochemistry, **4**, 1161
- 8) Yagi, K. (1965) Adv. in Enzymol., **27**, 1
- 9) Kubo, H. et al. (1960) Bull. Soc. Chim. Biol., **42**, 569
- 10) Massey, V. et G. Palmer (1960) Biochem. J., **74**, 40
- 11) Isenberg, I. et A. Szent-Györgyi (1959) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **45**, 1229
- 13) Weller, A. (1952) Z. Elektrochem., **56**, 662
- 14) Mulliken, R. S. (1952) J. Am. Chem. Soc., **74**, 811
- 15) Mulliken, R. S. (1952) J. Phys. Chem., **56**, 801
- 16) McGlynn, S. P. (1958) Chem. Rev., **58**, 1113
- 17) Pullman, B. et A. Pullman (1963) "Quantum Biochemistry", p. 518, Interscience, N. Y.
- 18) Isenberg, I. et A. Szent-Györgyi (1957) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **45**, 519
- 19) 八木国夫 (1962) ビタミン **25**, 1

D-アミノ酸酸化酵素の励起状態 577. 158

II. 光化学反応

近藤 義郎*

Sur l'état excité de la D-amino acide oxydase

II. Réaction photochimique

Yoshiro Kondo (*Laboratoire de Physiologie Physicochimique, Faculté, de Médecine, Université d'Osaka*)

A propos d'obtenir l'information sur l'état triplet de FAD libre et fixé à D-amino acide oxydase, nous avons étudié la photoréduction du bleu de méthylène (Mb) dans le système substrat-FAD-Mb, et trouvé que le FAD comporte comme un photosensibilisateur oxydo-réductif.

Pour que les substrats sont actifs comme un donneur d'électrons à la photoréduction du FAD libre, ils doivent avoir une certaine structure électronique spéciale.

Pour FAD fixé à l'enzyme, de plus, les substrats doivent être combiné d'abord par la protéine.

L'acide pyruvique est actif comme un donneur d'électrons pour FAD libre et il peut être combiné par l'enzyme, donc il réagit très facilement avec l'état excité de FAD fixé.

La réduction de Mb par FADH₂ libre est plus vite que celle par FADH₂ fixé à l'enzyme. [J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 114-124]

I. ま え お き

フラビン類の光化学反応は1930年代に Kuhn ら (Kuhn, R. & Wagner-Jauregg, Th. 1) (Karrer, P. et al. 2) (Theorell, H. 3) (Karrer, P. et al. 4) によって詳細に研究された。すなわち Riboflavine を照射すると還元と分解が同時に起り、最後には Lumichrome と Lumiflavine に変化してしまう。また通常、色素類の光化学的還元の際には電子供与体、例えばアスコルビン酸などが必要であるが、フラビン類では電子供与体を必ずしも必要としない点に特徴がある。ここで、フラビンの光化学的還元の際に供与体となるものがフラビン自身であるのか (Holmström, B. & Oster G. 5) (Oster, G. et al. 6), または水 (溶媒) (Nickerson, W. J. & Strauss, G. 7) (Strauss, G. & Nickerson, W. J. 8) であるのか現在論争されている。さらにこの種の光化学反応に三重項状態が関与することが予想されており、すでに燐光の

観測 (Dhéré, C. & Castelli, V. 9) (Szent-Györgyi, A. 10) にひきつづき電子スピン共鳴法により三重項状態の存在が証明された (Shiga, T. & Piette, L. H. 11) (Shiga, T. & Piette, L. H. 12).

光化学反応の研究は酵素反応機作の研究と一見無縁のようにみえるが、フラビン類の場合は光化学的還元が起るから光は一種の還元剤とみなすことができる。また光によって励起された状態と酵素反応の場合の励起状態との異同については議論があるとしても、光励起状態の分子の挙動・反応性をしらべることは酵素反応の謎をとく一助ともなるであろう。特にフラビンが酵素蛋白と結合したときの反応性については知見が乏しい。例えば Vernon (Vernon, P. 13) は、D-アミノ酸酸化酵素に照射を加えるとこれが酸化還元型の増感剤となって Cytochrome c を還元することを認めている。また久保ら (Kubo, H. et al. 14) は D-アミノ酸酸化酵素とメチレン青 (Mb) 混液に照射を加えて Mb 還元を認めたが、この際焦性ブドウ酸を加えると Mb 還元が著しく促進されることを示した。

本報告では Flavin - adénine - dinucléotide

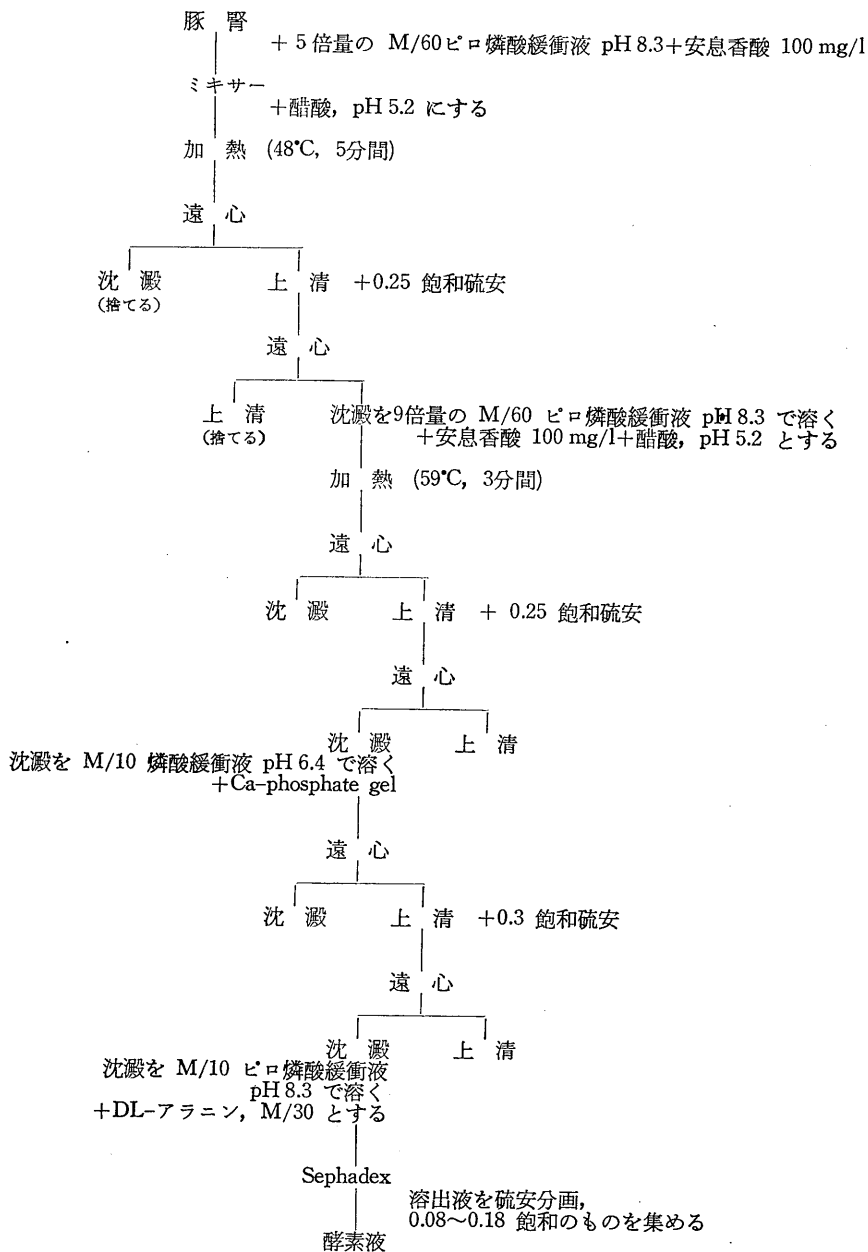
* 大阪大学医学部第1生理学教室 (久保秀雄教授)

[昭和41年2月3日受付]

(FAD) と D-アミノ酸酸化酵素 (FAD-蛋白複合体) (D-aminoacide : Oxygen oxidoreductase (deaminating) 1. 4. 3. 3, AO と略する) について光化学的 Mb 還元反応を追って、遊離および蛋白と結合したときの FAD の励起状態を比

較することを試みた。方針としては、まずモデル的な反応系についての予備実験より反応形式を推定し、それに基づいて反応速度式を導き、実測値と比較して反応形式の妥当性をうらづけ、ついでその意味について考察することにし

Tableau 1.
D-アミノ酸々化酵素精製法



た。また電子供与体として種々の低分子物質を与え、励起状態においても酵素の基質特異性が保たれることを明らかにした。

II. 実験材料および方法

A. 材料

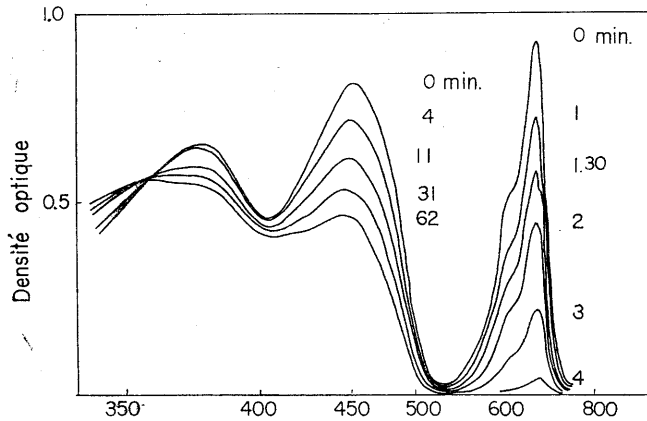


Fig. 1.

Photoréduction de Mb et de FAD.

Condition expérimentale : FAD (1.9×10^{-4} M) 1.0 ml, Mb (5×10^{-4} M) 0.1 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.4 ml
Température : 27°C

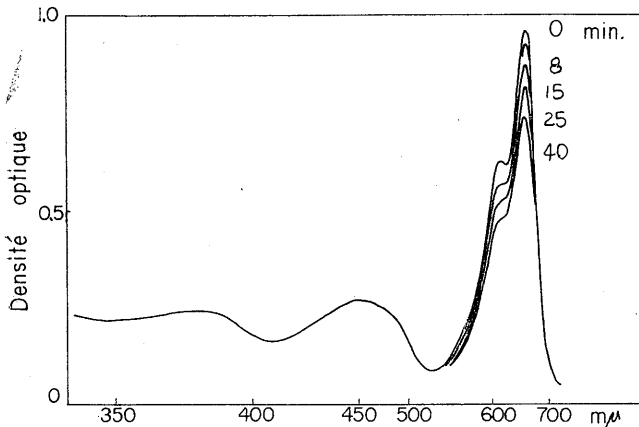


Fig. 2.

Photoréduction de Mb et de AO

Condition expérimentale : AO (équivalente à 6×10^{-5} M de FAD) 1.0 ml Mb (5×10^{-4} M) 0.1 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.4 ml
Température : 27°C

FAD は和光純薬製のものを用い純度は85%以上である。濃度は $\epsilon_{450 \text{ m}\mu} = 1.14 \times 10^4$ として分光測光法によって測定した。

メチレン青はメルク社製品、安息香酸類は石津製薬製品、焦性ブドウ酸はメルク社製品をそれぞれ使用した。

D-アミノ酸酸化酵素は教室の方法 (Kubo, H. et al. 15) (Kubo, H. et al. 16) に磷酸カルシウムゲル法 (Massay, V. & Palmer, G. 17) を併用し改良された方法によって豚腎より抽出し結晶化したものを用いた。純度は 190%である。精製法のあらましを第1表にまとめておく。

B. 装置

自記分光光度計は島津製 IV 50A, 光電比色計は島津製 SO₅₀ を使用した。光源は Hanovia 社製クセノン灯 (150 W), またはタングステン灯 (750 W) を東芝色ガラスフィルター BV₄₆₀ と併用した。光強度の測定には東芝7号照度計を用いた。

C. 方法

キューベット付き Thunberg 管に反応液 (FAD または D-アミノ酸酸化酵素と Mb) を入れ、真空ポンプで排気の後、光照射を与え Mb および FAD の還元を時間を追って測定した。酵素液の蛋白濃度が高いので排気に際してごく少量のオクチル・アルコールを加え発泡をできる限り防いだ。光照射は 22°C または 27°C において行ない、光源と試料との距離を一定にした。例えばクセノン灯にフィルターを併用したときの照度は 600 Lux であった。なおフィル

ター透過光は FAD の 450 m μ 吸収帯にほぼ相当している。

III. 結 果

A. 反応形式の推定

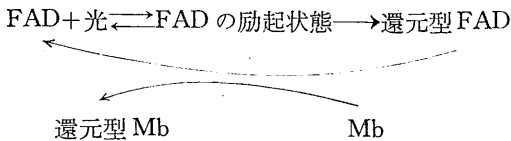
FAD-Mb 系に光照射したときは第 1 図のように Mb・FAD ともに還元されるが Mb 還元の方が FAD 還元より早く起っている。

AO-Mb 系に光照射したときは第 2 図に示すとおり、初期には AO の FAD の還元が起らず Mb のみが速やかに還元される。

Mb に光照射を与えても光還元は起らないから、上の場合 FAD または AO の FAD が光増感剤として働いていることが判る。

FAD および AO に光照射を加えると、それぞれ第 3・第 4 図のようになる。ともに還元が起っている。特に第 4 図で 480~600 m μ , 350~400 m μ のあたりに新たに吸収帯が出現している。これらの本態については後に検討することとして、ここでは少なくとも FAD の光還元が起っていることを指摘するに止めておく。

以上四つの実験例より次のようなシエマが推定される。



すなわち、FAD は Mb 還元の増感剤であり、しかも増感剤自身が酸化還元する型の反応であろう。また FAD の励起状態として一重項状態と三重項状態とを考えなければならない。三重

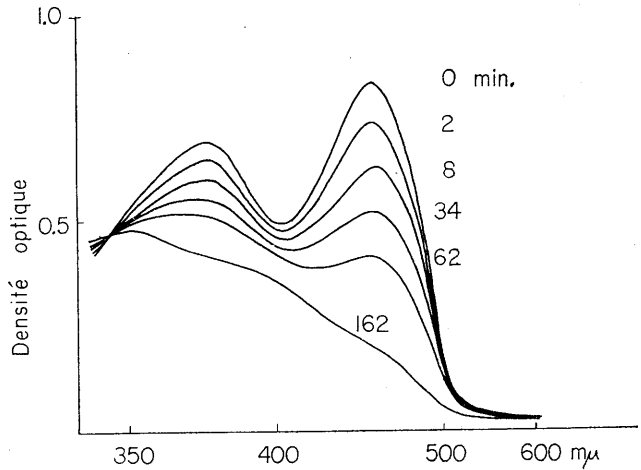


Fig. 3.

Photoréduction de FAD

Condition expérimentale : FAD (1.9×10^{-4} M) 1.0 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.5 ml
Température : 27°C

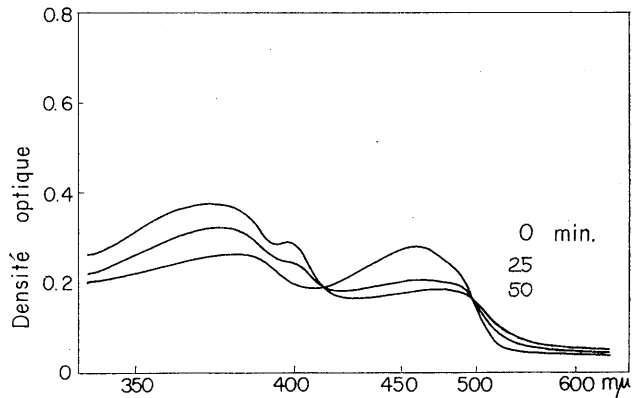


Fig. 4.

Photoréduction de AO

Condition expérimentale : AO (équivalente à 6×10^{-5} M de FAD) 1.0 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.5 ml
Température : 27°C

項状態の分子が反応に関与していることは Riboflavine についてすでに動力学的に示されている (Holmström, B. & Oster, G. 5) (Oster, G. et al. 6). さらに FAD の三重項状態の存在については電子スピン共鳴法により直接証明がある (Shiga, T. & Piette, L. H., 11) (Shiga, T. & Piette, L. H. 12).

次に、FAD-Mb 系および AO-Mb 系に焦性

ブドウ酸を加えると Mb の還元は促進され焦性ブドウ酸の減少が起っている (Fig. 5, Fig. 6). 焦性ブドウ酸の酸化的分解が起っているものと推定される. つまり焦性ブドウ酸は FAD の光還元の際の電子供与体であると考えられる.

以上のことから焦性ブドウ酸を加えた系では

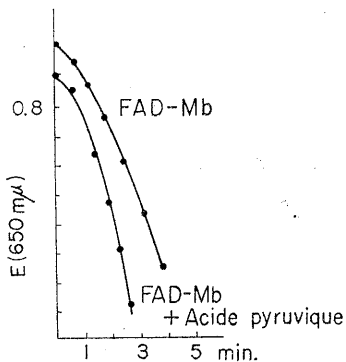


Fig. 5.

Course de photoréduction de la système de FAD-Mb (a) et de la système de FAD-Mb-acide pyruvique (b)

Condition expérimentale : (a) FAD (1.9×10^{-4} M) 1.0 ml, Mb (5×10^{-4} M) 0.1 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.4 ml, (b) FAD (1.9×10^{-4} M) 1.0 ml, Mb (5×10^{-4} M) 0.1 ml, acide pyruvique (10^{-1} M) 0.2 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.2 ml
Température : 27°C

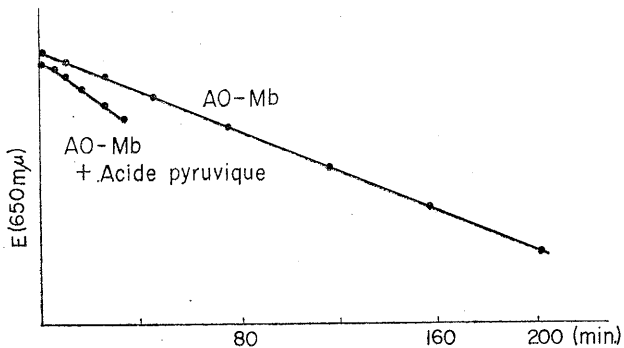
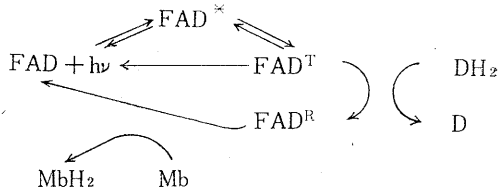


Fig. 6.

Course de photoréduction de la système AO-Mb (a) et de la système AO-Mb-acide pyruvique (b)

Condition expérimentale : (a) AO (équivalente à 6×10^{-5} M de FAD) 1.0 ml, Mb (5×10^{-4} M) 0.1 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.4 ml, (b) AO (équivalente à 6×10^{-5} M de FAD) 1.0 ml, Mb (5×10^{-4} M) 0.1 ml, acide pyruvique (10^{-1} M) 0.2 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.2 ml
Température : 27°C

次のようなシエーマが考えられる.



ここで $h\nu$ は光照射を意味する. $FAD^* \cdot FAD^T$ は、それぞれ FAD の励起一重項および三重項状態、 FAD^R は還元型 FAD である. DH_2 は焦性ブドウ酸、 D はその酸化生成物であるが、その本態は不明である. FAD^R についてはセミキノンであるか、完全還元型であるか、またその両方が関与するのか重大な問題点であるが、詳細な議論は次項にゆずり、このシエーマの範囲では還元型 FAD であって Mb に電子または水素を与え得るものとしておく. D についても本態不明であり FAD^R と複合体を形成している可能性もあれば、単に溶液中に酸化生成物が遊離してさらに分解がすすむ可能性もある. ただ本報告は FAD^T の反応性について遊離の場合と蛋白に結合した場合の差異について問題の焦点を置いているのでこれ以上の議論は省略する.

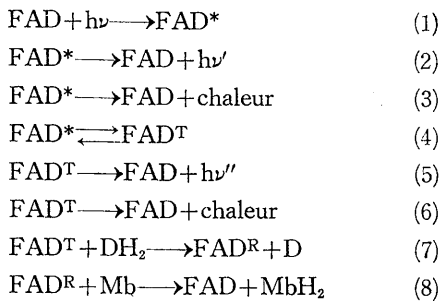
焦性ブドウ酸の代りに L-Tryptophane を加えても同種の反応が認められ、さらに光照射後に α -ケト酸の存在が証明された. 従ってこの場合は Tryptophane \rightarrow α -Keto acid なる酸化反応が FAD の光還元と共に起っていることが判る.

電子供与体 (DH_2) を加えた

くても光還元が起るということについては諸家の意見は一致しているが、DH₂に相当するものがフラビン自身であるのか水であるのか決定的な実験はまだなされていないのが現状である。またAOについてはFAD・水および蛋白自身が電子供与体となっている可能性もあり、非常に問題は複雑であるが、いまここでは一応これらを念頭においた上でDH₂と表現しておく。

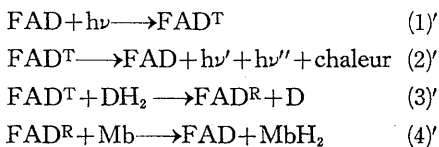
B. 反応速度式

上記のシェーマを書き改めると：



反応(1)は基底状態から励起一重項状態への励起過程、反応(2)は励起一重項状態から基底状態への蛍光過程、反応(3)は同じ状態から基底状態への無輻射遷移過程、反応(4)は intersystem crossing と呼ばれるものでスピン反転を伴ない励起一重項状態より励起三重項状態への遷移である。もし逆反応が大きいときには delayed fluorescence の原因となる。反応(5)は燐光過程、反応(6)は励起三重項状態からの無輻射遷移過程で共に励起三重項状態から基底状態へ戻る過程である。反応(7)は光化学的酸化還元過程で励起三重項分子と電子供与体との間で反応が起る。最後の反応(8)は単純な酸化還元過程である。

ここで反応(1)~(6)は律速段階ではあり得ない。また実験的に観測できる反応が(7)、(8)だけしかないから、以上の諸反応を次のように簡略化して取扱ってみる：



またFADの全量 $[\text{FAD}]_0 = [\text{FAD}] + [\text{FAD}^T] + [\text{FAD}^R]$ である。簡略化された反応式(1)'~(4)'に基づいて反応速度式を書くと：

$$\frac{d[\text{F}]}{dt} = -qI[\text{F}] + k_2'[\text{F}^T] + k_4'[\text{F}^R][\text{Mb}] \quad (5)$$

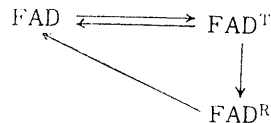
$$\frac{d[\text{F}^T]}{dt} = qI[\text{F}] - k_2'[\text{F}^T] + k_3'[\text{F}^T][\text{DH}_2] \quad (6)'$$

$$-\frac{d[\text{Mb}]}{dt} = k_4'[\text{F}^R][\text{Mb}] \quad (7)'$$

ここで $k_2' \cdot k_3' \cdot k_4'$ はそれぞれ式(2)'(3)'(4)'における反応速度定数、Iは光の強度、qは励起一重項・三重項状態の量子収率の変化・quenchingの程度の変化・また intersystem crossing の変化等についてのパラメーターである。

第1・2図の実験例でみたように反応の初期には[FAD]の変化はみられないか、またはごく僅かであるから $[\text{FAD}] \cdot [\text{FAD}^T]$ について定常濃度が存在することが判る。従って $\frac{d[\text{F}]}{dt} = 0$,

$$\frac{d[\text{F}^T]}{dt} = 0 \text{ と仮定できる。すなわち、}$$



このサイクルが定常状態で進行し、その間にDH₂の酸化、Mbの還元が起っているものとする。このとき式(7)'は：

$$-\frac{d[\text{Mb}]}{dt} = \frac{k_4'[\text{FAD}]_0[\text{Mb}]}{1 + \alpha[\text{Mb}]} \quad (9)$$

ただし

$$\frac{1}{\alpha} = 1 + \frac{qIk_4' + k_2'k_4' + k_3'k_4'[\text{DH}_2]}{qIk_3'[\text{DH}_2]} \quad (10)$$

となる。(9)はまた

$$\begin{aligned} \ln \cdot \frac{[\text{Mb}]}{[\text{Mb}]_0} - \alpha \{ [\text{Mb}]_0 - [\text{Mb}] \} \\ = -k_4'[\text{FAD}]\alpha \quad (11) \end{aligned}$$

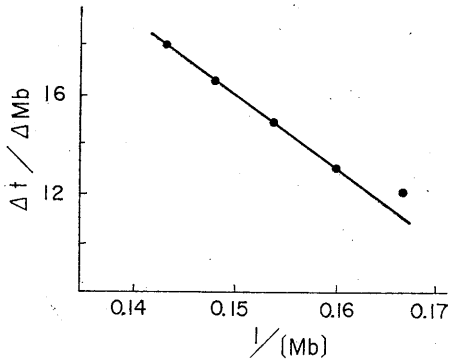


Fig. 7.
Δt/ΔMb vs 1/[Mb]

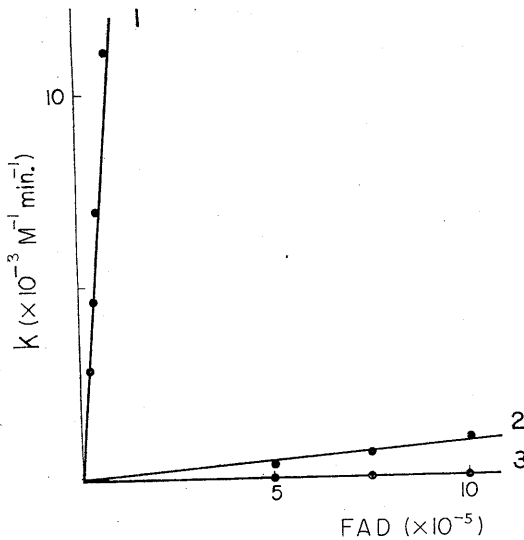


Fig. 8.

Vitesse de la photoréduction de la FAD et de l'AO
Condition expérimentale : même de celles de la Fig. 3 et 4
(1) FAD, (2) AO et (3) AO+acide benzoïque

と書き換え得る。

C. 反応速度式の検定

式 (9) から $\frac{\Delta t}{\Delta[Mb]}$ と $\frac{1}{[Mb]}$ とのプロットが直線的であることが予測される。第 7 図にそのプロットを示す。反応の初期にはこの直線関係が満足されており、式 (9) の関係が成立している。従って簡略化されたシェーマに基づく反応速度式は反応初期には適合している。

D. 還元型 FAD による Mb 還元速度

式 (11) で、もし $\alpha=0$ とおけるなら反応は $[Mb]$ について一次反応となり、その速度定数は $k_4' [FAD]_0$ となるはずである。 $\alpha=0$ に近い実験条件としては I の大なること、 $[DH_2]$ の大なることが必要であり、また $k_1' \cdot k_3'$ が大で k_4' が小であることが望ましい。これらの条件がほぼ満たされているならば Mb 還元反応の初速度は $k_4' [FAD]_0$ で表わされるはずである。

実測値より反応初期の Mb 還元をプロットし初速度 $k (=k_4' [FAD]_0)$ を求めた結果、 k_4' は遊離 FAD で $1600 \text{ mole}^{-1} \text{ min}^{-1}$ 、AO に結合した FAD で $12 \text{ mole}^{-1} \text{ min}^{-1}$ であった (Fig. 8)。酵素の FAD^R は遊離の FAD^R に比して Mb との間の電子移動反応速度が

Tableau 2.
Capacité de donneur d'électron à photoréduction.

Substrat	FAD		D-amino acide oxydase	
	Capacité de la formation de complexe	Capacité de donneur d'électron	Capacité de la formation de complexe	Capacité de donneur d'électron
L-tryptophan	(+)	(+)	(-)	(-)
acide pyruvique	(-)	(+)	(+)	(+)
acide benzoïque	(-)	(-)	(+)	(+)
glucose	(-)	(±)	(-)	(±)
éthanol	(-)	(±)	(-)	(±)

(+) : donneur d'électron à la photoréaction,
(-) : non-donneur d'électron à la photoréaction,
(±) : incertaine.

2桁ほど小さい。

E. 電子供与体

はじめに述べたように、フラビン類が光化学的に一般の色素と異なるところは、電子供与体を特に系外から加えなくてもフラビンの光化学的還元が起るということである。このことは系外より基質を加え、それが電子供与体としての能力を持っているかどうかということとの判定に幾分の不確定さを与える。

ここで一つの興味あることは、FADと複合体を形成するような低分子物質、AOの酵素作用に対して拮抗的阻害を行ない、かつ吸収スペクトルに変化を与えるような低分子物質を加えたとき、これら基質が電子供与体となるかどうかということである。前者の例として L-Tryptophane、後者の例として安息香酸と焦性ブドウ酸（これは実は酵素反応の被酸化生成物であるが）を取上げた。また対照としてFADまたはAOと相互作用を起さないブドウ糖とエタノールを取上げた。定性的判定な結果を第2表に示す。

焦性ブドウ酸を電子供与体とする場合について照射を加え、FADまたはAOの還元と焦性ブドウ酸の減少を測定してみた。この系には Mb は添加していない。結果を第9・10図に示す。いずれも反応初期についての測定である。焦性ブドウ酸-FAD系ではFAD還元と焦性ブドウ酸の減少は平行している。しかし焦性ブドウ酸-AO系では平行していない。AOを含む系については実験手技上の問題があり測定誤差をある程度見込まなければならぬ。また定量的にいえば、フラビン還元量2~3に対して焦性ブドウ酸の酸化量1の割合で反応が起っている。

IV. 考 察

フラビンの光化学反応についてはすでに知られ

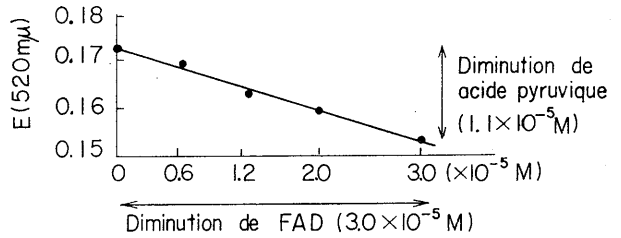


Fig. 9.

Relation entre la photoréduction de FAD et la diminution de l'acide pyruvique.

Condition expérimentale : FAD (1.5×10^{-4} M) 1.5 ml, acide pyruvique (10^{-3} M) 0.3 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.2 ml
Température : 22°C

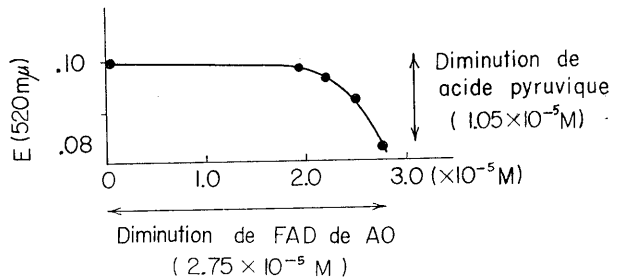


Fig. 10.

Relation entre photoréduction d'AO et la diminution de l'acide pyruvique.

Condition expérimentale : AO (équivalente à 1.0×10^{-4} M de FAD) 1.0 ml, acide pyruvique (10^{-3} M) 0.3 ml. Tampon pyrophosphate (0.1 M, pH 8.3) 1.7 ml
Température : 22°C

ているとおり (Holmström, B. & Oster, G. 5) (Oster, G. 6) フラビンの三重項状態が大きな役割を演じている。前項にみたとおり FADの励起分子が電子供与体・焦性ブドウ酸などを酸化しFAD自身は還元過程をたどるということ、すなわち反応(1)~(8)、または簡略化して反応(1)'~(4)'のように反応がすすむということは速度論的に証明できた。ここではFADが蛋白と結合した場合と遊離FADの場合とを比較して、如何なる差が認められ、どう解釈できるかということの問題としてみたい。

フラビン類の三重項状態についてはすでに志賀および Piette (Shiga, T. & Piette, L. H. 11) (Shiga, T. & Piette, L. H. 12) により電

電子スピン共鳴法を用いて詳しく研究されている。いまここでの論議に関する知見を抽出すると：77° K において FAD の三重項状態の半減寿命は 0.1 秒程度であるが、AO の FAD では寿命がやや短い、ただし三重項状態の収率は遊離 FAD より多い：Flavin-mono-nucléotide と Tryptophane とが 1:1 複合体を作ると三重項状態は quench されてしまう、しかし焦性ブドウ酸は影響を与えない、従って溶液状態では遊離 FAD の三重項分子と焦性ブドウ酸との間の反応は、衝突による動的機構によって起るものとしてよい。

従って前項では低分子物質を電子供与体として取扱い速度論的にこれを支持する結果を得たが、これ以外の可能性を吟味しておくことも無駄ではないと考える。例えば FMN と L-Tryptophane との間で複合体が形成されることは知られているが (Szent-Györgyi, A. & Isenberg, I. 18) (Szent-Györgyi, A. et al. 19), FAD と L-Tryptophane との間でも同種の複合体が形成され、吸収スペクトルが変化し蛍光の消光が起る (近藤義郎 20)。また Riboflavine-Tryptophane 混合液では光化学反応の作用スペクトルから判断して、複合体の方が Riboflavine そのものよりも光化学的に活性が強いといわれている (平野康一 21)。すなわち $FAD + DH_2 \rightleftharpoons FAD-DH_2$ なる平衡状態で光照射したとき、 FAD^T より $(FAD-DH_2)^T$ の方が反応性に富むという考え方である。もし同じことが酵素に結合した FAD についてもいえるならば、焦性ブドウ酸・安息香酸類は AO と複合体を形成し、吸収スペクトルの変化 (Kubo, H. & Shiga, T. 22)・蛍光の消光 (八木国夫・他 23) が起るから、この場合 AO-安息香酸、または AO-焦性ブドウ酸の方が、AO そのものより光化学的に活性が強いかもしれない。ところが、AO-焦性ブドウ酸はさておき、AO-安息香酸は光化学的に不活性である。従って AO と低分子物質 (それは AO と結合し得る) の複合体が活性で、この複合体が複合体のまま第二の低分子物質を光酸化するというラシエーマは、

この系については成立しない。焦性ブドウ酸についても AO と焦性ブドウ酸との複合体が、別の焦性ブドウ酸を光酸化するのではなくて、AO の FAD そのものが光化学的に活性であり、それが酵素に結合した焦性ブドウ酸を光酸化するものである。

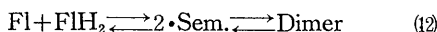
以上の議論の一つの傍証は L-Tryptophane についての実験で示されている。すなわち、L-Tryptophane は FAD によって光酸化されるが AO によっては光酸化されない。従って AO の光化学的活性に関する限りは、加えた基質が酵素に結合していることが光酸化を受けるための必要条件であることが判る。ただし安息香酸の例で明らかのように酵素との結合能は十分な条件ではない。安息香酸は AO と結合するが光酸化は受けないからである。そうすると加えた低分子物質の側に一つの条件が課せられることになる。すなわち AO に対して電子供与体となるためには、遊離の FAD によって光酸化を蒙るような特定の電子状態の分子でなければならない。

第 2 表の結果は以上の二つの必要条件という考え方でよく理解できる。L-Tryptophane・焦性ブドウ酸は FAD^T と反応して光酸化を受けるような電子状態をもっているが、安息香酸はそうではない。AO の FAD^T と反応するためには酵素と結合できなければならない (しかもおそらくは酵素反応の基質と拮抗的な結合)。したがって焦性ブドウ酸は AO によって光酸化を受けるが、L-Tryptophane は酵素と結合できないので AO によっては光酸化されない。また安息香酸は酵素と結合し得るが元来 FAD^T とは反応しないため AO によっても光酸化されない。

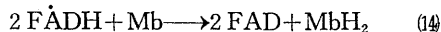
次の問題点は FAD の還元機構に関し特にセミキノンが還元過程でどのような意味をもっているかということである。久保ら (Kubo, H. et al. 14) は電子供与体なしの系で、FAD と AO の光化学的セミキノン形成能を、電子スピン共鳴法を用いて比較した。その要点は、水を電子供与体と仮定して：



なる反応に基づく反応速度式が、少なくとも反応初期にはあてはまる。ただしフラビンの三重項状態より発する燐光は 600 m μ あたりのものであると報告されて居り (Dhéré, C. & Castelli, V. 9) (Szent-Györgyi, A. 10), このエネルギーでは水の分解はむづかしい。従つてこの説をとる限りは、水と FAD または FAD^T との間に何等かの相互作用を想定し、水分子の結合エネルギーが変化していることを仮定しなければならない。Oster と Strauss との間の論戦もこの水分解の可能性に関するものであり、客観的にみて双方にとって決定的な実験はまだ出されていないといえる。ともかくもこの反応を電子スピン共鳴法を用いて観測すると、フラビンのセミキノン (F $\dot{\text{A}}\text{DH}$) が形成されている (Kubo, H. et al. 14). Michaelis の古典的な理論に従えば、フラビンを還元するとき次のような平衡関係が成立する (Michaelis, L. 24).

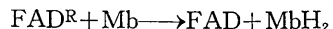


ここで Fl は酸化型, FlH₂ は完全還元型, また Sem. はセミキノンである。ところが最近 Gibson ら (Gibson, Q. H. et al. 25) は stopped flow の実験から速度論的に取扱つて, Fl と FlH₂ との間の Dimer 形成の速度がセミキノン形成速度より速い, セミキノンは Dimer を介してできると提唱した。また Swinehart (Swinehart, J. H. 26) は Temperature Jump 法で同じことを確めたという。もしそうなら光化学的還元の際しても反応速度からいえば, まず FADH₂ が作られ, ついでこれと FAD との Dimer を介して F $\dot{\text{A}}\text{DH}$ ができることになる。遊離 FAD の場合は何れのメカニズムをたどってもこれら分子種間の反応速度は非常に速いので, 最終的な平衡状態での濃度のみを考慮すればよい。特に中性溶液で還元していったとき平衡状態での F $\dot{\text{A}}\text{DH}$ 濃度は非常に小さい。従つて FAD^R から Mb への電子授受には次の二通りが考えられるが:



このうち式 (13) の反応が主であろうと想像される。ただし反応 (14) の速度定数が反応 (13) のそれに比して非常に速ければ, ある程度反応 (14) も関与し得るのであろう。

AO の FAD の場合には事情はもっと複雑になる。(i) AO は 1 分子当り 2 個の FAD をもち FAD 間の距離, 相互作用等現在のところ不明である。また 2 個の FAD 間に電子授受が起り得るか起り得ないかによって事情が変わってくる。(ii) 酵素と結合した FAD については光還元したとき平衡状態でセミキノン濃度が遊離 FAD の場合に比して非常に高い。このことに, 蛋白との結合に起因する FAD の酸化還元電位の変化も考慮に入れると, 上記の反応 (14) が大きな意味をもってくることも考えられる。(iii) AO では FAD^T の収率・寿命が遊離の場合に比較して大きく変化している。(iv) AO では FAD は蛋白と結合しているから, 溶液内の自由運動は遊離の FAD に比較して非常に束縛されている。(v) AO の FAD と焦性ブドウ酸とは 1:1 複合体を形成する (Kubo, H. & Shiga, T. 22) が, 光化学反応の後に焦性ブドウ酸の光酸化生成物が AO と結合したまま残っているか, または光酸化生成物が解離しても直ちに焦性ブドウ酸がその代りに結合し, FAD^R 型の AO と複合体を作っているかもしれない。例えば前項で明らかなように, AO では:



の反応速度が遊離の FAD の場合に比して非常に遅いが, その原因は主として (iv)・(v) によるものと考えられる。つまり立体障害により FAD^R と Mb とが接触し難いことと分子運動が束縛されていることが k_4' の大きな差異を説明する因子であらう。いま一つの例を挙げると, 久保ら (Kubo, H. et al. 14) の電子スピン共鳴法による光化学的セミキノン形成能は, AO の方が遊離の FAD より大きい, この原因は主として (iii) が還元力増強の方に働き (iv) がセミキノン消失の減少方向に働き, さらに先に述べた電子供与体 (水の状態変化, または蛋白自体が電子供与体となっている可能性すらあ

る)の被酸化性の増加などが考えられる。光化学反応を指標として実験をすすめる限り、以上の錯雑な諸因子を分離できないから、できれば電子スピン共鳴法による三重項状態の直接測定といったような実験をさらに押し進める必要がある。

V. 結 論

遊離の FAD と D-アミノ酸酸化酵素の FAD について、その光化学的性質を比較して次のような結論を得た。

- A. FAD の三重項状態に対して電子供与体となるためには一定の電子構造が要求される。
- B. AO の FAD の三重項状態に対して電子供与体となるためには A の条件をみたし、かつ酵素の基質結合基と結合しなければならない。
- C. 還元された FAD と Mb との反応は遊離の FAD では AO の FAD より速い。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜った恩師久保秀雄教授に深く感謝し、また種々御協力を頂いた志賀健博士に謝意を表します。

文 献

- 1) Kuhn, R. et Th. Wagner-Jauregg (1933) Ber., **66**, 1577
- 2) Karrer, P. et al. (1934) Helv. Chim. Acta., **17**, 1010
- 3) Theorell, H. (1935) Biochem. Z., **279**, 186
- 4) Karrer, P. et al. (1935) Helv. Chim. Acta., **18**, 266
- 5) Holmström, B. et G. Oster (1961) J. Am. Chem. Soc., **83**, 1867
- 6) Oster, G. et al. (1962) Experimentia, **18**, 249
- 7) Nickerson, W. J. et G. Strauss (1960) J. Am. Chem. Soc., **82**, 5007
- 8) Strauss, G. et W. J. Nickerson (1961) J. Am. Chem. Soc., **83**, 3187
- 9) Dhéré, C. et V. Castelli (1938) Compt. Rend., **206**, 2003
- 10) Szent-Györgyi, A. (1957) "Bioenergetics", Academic Press, N. Y.
- 11) Shiga, T. et L. H. Piette (1964) Photochem. Photobiol., **3**, 213
- 12) Shiga, T. et L. H. Piette (1965) Photochem. Photobiol., **4**, 769
- 13) Vernon, P. (1959) Biochim. Biophys. Acta., **36**, 177
- 14) Kubo, H. et al. (1963) Bull. Soc. Chim. Biol., **45**, 219
- 15) Kubo, H. et al. (1958) Bull. Soc. Chim. Biol., **40**, 431
- 16) Kubo, H. et al. (1960) Bull. Soc. Chim. Biol., **42**, 569
- 17) Massey, V. et G. Palmer (1960) Biochem. J., **74**, 40
- 18) Szent-Györgyi, A. et I. Isenberg (1960) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **46**, 1334
- 19) Szent-Györgyi, A. et al. (1961) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **47**, 1089
- 20) 近藤義郎 (1966) 日本生理誌 **28**, 108
- 21) 平野康一 (1963) 生物物理 **3**, 109
- 22) Kubo, H. et T. Shiga, (1962) Bull. Soc. Chim. Biol., **44**, 657
- 23) 八木国夫・他 (1960) 酵素化学シンポジウム **14**, 87
- 24) Michaelis, L. (1954) in "Enzyme" Vol. II., Academic Press, N. Y.
- 25) Gibson, Q. H. et al. (1962) Biochem. J., **85**, 369
- 26) Swinehart, J. H. (1965) J. Am. Chem. Soc., **87**, 904

ウザギの実験熱傷に対するプラスミン, 抗プラスミン
およびヘパリンの影響 612. 115 : 616. 1 : 599. 75

光 辻 哲 馬 *

Influence of activation and inhibition of plasmin and heparinization
upon the experimental burn in rabbits

Tetsuma Mitsutsuji (*Department of Physiology, Kobe University of
Medicine*)

The purpose of this paper is to know the influence of the disturbed fibrinolysis or heparinization upon the experimental burn in the rabbit. Local response of the skin caused by the application of the hot water bag was studied in relation to the temperature of the hot water applied and the duration of the heat application. The adequate temperature and duration of heat application for producing the typical and local edema without necrosis were determined (Table 1). Hemoglobin content of the burned skin was remarkably increased when the plasmin system in the circulatory blood was activated (Table 5). The intravenous administration of epsilon amino caproic acid before the plasmin system activation suppressed this increase in hemoglobin content of the local skin (Table 6). Similar suppressing effect was also obtained by the heparinization (Table 7). It was concluded that the plasmin activation of the circulatory blood enhanced the local bleeding in the burned skin. It was noteworthy that the heparinization had little disturbance on the experimental burn.

〔J. Physiol. Sci. Japan (1966) 28, 125-132〕

I. 序 論

この研究は循環血液のプラスミンの活性化が皮膚の熱傷に与える影響をしらべようとしたものである。循環血液のプラスミンの活性化は血液凝固を障碍するもので、著者は循環血液のヘパリン化が熱傷局所におよぼす影響についても観察を行なった。

文献的には Tagnon¹⁾らの研究が屢々引用されているが、この研究は重篤な熱傷ショックの患者に於て、屢々循環血液のプラスミンが活性化されることを報告したものであり、血液のプラスミン活性化が熱傷局所におよぼす影響についてはふれられていない。また、他の実験熱傷の研究に於ても²⁾、この報告の主題とする問題については何らの知見が得られないまま今日に至っている。

しかし乍ら、数年前篠野および河野は³⁾、抗プラスミン物質 aminomethyl-cyclohexane-

carboxylic acid の投与が、患者の熱傷局所からの滲出を明らかに抑制するという一症例を観察している。この知見は著者がこの実験を計画した理由の1つであった。

尚、従来の実験熱傷は高温によるものが大部分であったが、本研究ではウザギの脱毛した皮膚に1分半~3分、75°Cの加温を行なうという方法をとった。

このようにして、局所に軽度の浮腫をつくったが、循環血液のプラスミン活性化は局所に明らかな皮下出血を惹起した。しかし、ヘパリン投与では、このような出血傾向はみられなかった。この一連の成績は、循環血液の凝固系・線溶系の異常が夫々別の反応を惹起することを示し、いわゆるプラスミン出血の機作について示唆するものがあると考えたのでここに報告する。

II. 実験方法並びにその吟味

A. 実験材料

1. 実験動物 体重 3kg 前後の成熟した健康なウザギを用いた。腹位に固定し、5%

* 神戸大学医学部生理学第1講座
〔昭和41年1月6日受付〕

pentobarbital sodium (Nembutal Na, Abbot Co. Ltd.) を約 2 ml 静注して麻酔した。背部、腰部の毛を刈取り、エパクレーム・ソフト（東京田辺製薬）を塗布して脱毛した。実験熱傷はこの皮膚面を用いた。

2. ヒト血清 日本ブラッドバンク製の乾燥ヒト血漿を再溶解し、これに 4% CaCl_2 溶液を 1/10 容加え、 37°C に 30 分間保温して線維素を充分生成させた後に、3000 r. p. m. で 10 分間遠心沈澱した上清を用いた。

3. Streptokinase (SK) Varidase, Lederle Lat. を用い、streptokinase が 10000 u/ml の割合になるように、生理的食塩水を加えて溶解した。

4. Epsilon-amino-n-caproic acid (EACA). 第一製薬提供の純品を用いた。

5. Trypan-blaue E. Merk AG. Dermstadt の製品 Trypan-blau pro injektion を 0.1% になるように生理的食塩水に溶解した。

6. Heparin 武田薬品の heparin natrium 溶液（注射用）1000 u/ml のものを使用した。

B. 加熱の方法

1. 加熱装置

a. $40 \times 40 \times 30$ cm の大きさの恒温水槽に、更に大洋科学製の thermo-unit を装置して二重に温度調節を行なった。

b. Thermo-unit から射出する温水を内径 8.0 mm の vinyl tube で加熱瓶へ導き、更にやや太目の vinyl tube を通じて恒温水槽へ還るようにした。

c. 加熱瓶は上方内径約 5 cm, 下方内径約 3 cm, 長さ約 15 cm のガラス円筒である。その上部を閉じるゴム栓には導水管、水銀温度計を挿入した。温度計の水銀溜は下方のゴム膜の上約 5 mm の所に位置させた。

d. 10番のゴム栓に直径 3 cm の穴をあけ、デンタルゴムを接着剤ではりつけ、ゴム膜面が外方になるようにして、ガラス円筒の下部に差し込んだ。この部を皮膚と接触させるのであるが、接触部分の大きさは直径約 3 cm である。

2. 加熱方法

a. 加熱瓶をムッヘで持ち、支持棒でユニバーサルスタンドにとりつけ、加熱瓶は自由に動かすことが出来、従ってゴム膜面の方向も自由に変えることが出来るようにした。

b. 加熱する時には、ウサギの皮膚面と加熱瓶のゴム膜面とが平行するように加熱瓶を位置してから静かに下し、皮膚とゴム膜面を密着させる。

c. ゴム膜面を直接ウサギの皮膚に接触させると皮膚面を傷つけるのでガーゼ1枚を介して接触させた。

d. ゴム膜面、ガーゼ、皮膚面のいずれも乾燥した状態でなければならない。水分を含んだ部分は、低い温度でも強い熱傷が起り、壊死になり易くなる。

e. 特に注意して実験時の室内の温度は $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ に保つようにした。また、湿度は 70~90% に調節した。

3. 加熱部位

ウサギの背部の脱毛皮膚面を加熱した。骨盤より上方で、肋骨より下方の間で、脊椎の両側夫々 5 cm 巾の部分である。加熱する場所の内部に骨があると、加熱瓶で圧迫して壊死を生じ易く、また、脊椎より遠くはなれた腹部に近い部分では、内部の筋肉層が薄く熱による内臓への影響が大きいと予想されたので筋肉層の厚い上記の場所を選んだ。

C. 加熱の条件

1. 加熱温度 加熱による皮膚の血管のある種の障害を可視的に観察するためには、加熱局所に浮腫が出現することが望ましい。しかし、加熱時間が延長すると、皮膚に壊死を生ずる。そこで著者は、Table 1 の如く、夫々の加熱温度の時、加熱した時間の変化が皮膚におよぼす影響の差はどのようなものであるかを、加熱局所の浮腫と壊死の出現を示標として求めてみた。加熱時間は操作の都合上、1分以上3分以内に終了し得るものとした。その加熱時間内に、加熱局所に壊死が起らず、充分に浮腫を生ずる温度としては、 75°C が最適の加熱温度で

あることが判った。

2. 加熱時間 ウサギの皮膚に行なうと同一の加熱条件でサーミスターを加熱し、ペンライターで温度変化を記録して調べてみると、30秒以内に所定の位置に達したペンは、時間が経過しても一定の高さを保ち、その位置を変えることはなかった。そこで加熱時間は1分30秒、2分、2分30秒、3分の4者とした。

D. ウサギの血液の線溶系を活性化する方法
イヌの循環血液の線溶系を活性化する方法についてはすでに Okamoto, S. et al.⁴⁾ の報告がある。即ち、ヒト血清と SK を適当な割合で静注することにより十分に活性化し得ると報告されている。著者はウサギの血漿を用いて、in vitro で、ウサギの線溶系を活性化するために必要なヒト血清と SK の割合を求め、Table 2

Table 1.

Local response of skin caused by the application of the hot water bag in relations to temperature of the hot water and the duration of heat application : Three rabbits were used and temperature applied on the three different places of each animal was 80°C, 75°C and 70°C respectively. Duration of heating was ranged from 1 minute to 5 minutes. Grades of local responses of skin were simply expressed as "edema", "light edema" and "necrosis", respectively. Thus the adequate temperature and duration of heat application for producing the typical edema without necrosis were decided for the following experiments.

Temperature of the applied water	Duration of heat application	Experimental animal No.								
		1'00"	1'30"	2'00"	2'30"	3'00"	3'30"	4'00"	4'30"	5'00"
80°C	No. 1	edema	necrosis							
	No. 2	edema	necrosis							
	No. 3	edema	necrosis							
75°C	No. 1		light edema	edema		necrosis and edema				
	No. 2		light edema	edema		necrosis and edema				
	No. 3		light edema	edema		necrosis and edema				
70°C	No. 1			light edema	edema	necrosis and edema				
	No. 2			light edema	edema	necrosis and edema				
	No. 3			light edema	edema	necrosis and edema				

Table 2.

Various units of SK were added to 0.5 ml of rabbit plasma in the presence of 0.05 ml of human serum, then clot was formed by adding thrombin and the time required for the complete lysis was determined by the incubation at 37°C. As the source of human serum, three samples, A, B and C, were used. Results indicated that SK of 50 units was most adequate to obtain the maximum activation.

Samples of human serum	Units of SK added	200	100	50	25	12.5
A		4'00"	1'00"	1'00"	1'00"	2'30"
B		4'00"	2'15"	2'00"	2'15"	3'00"
C		4'30"	2'30"	2'00"	2'15"	2'30"

に示した。即ち 0.05 ml のヒト血清に対し約 50 units の SK の添加が最も強く線溶系を活性化するという結果を得た。

この績成を *in vivo* にそのまま適用すると、ヒト血清を 5 ml/kg, SK を 5000~10000 u/kg の割合でウサギに静注すると、ウサギの循環血液の線溶系はもっともよく活性化されると期待された。

ヒト血清と SK を静注した群、EACA を前投与して同様に線溶系を活性化した群、および heparin を静注した群について、ウサギにそれぞれ処置する前後の循環血液を採血し、その血液を 37°C の恒温水槽に入れた時、一旦凝固した血液の再溶解する時間を測定した。結果は Table 3 にみられるように、ヒト血清・SK 群では 4~18分で溶解しており、EACA を前投与してから線溶系を活性化した群では 3時間以内の観察では溶解していない。Heparin 群では血液は初めから凝固しない。

このことから、上記の諸条件でヒト血清と SK を静注すれば、ウサギの血液の線溶系は充分活性化され、EACA はそれを抑制することが判った。

E. 皮膚の hemoglobin 量の測定法

後述する加熱局所の出血斑は、表皮から皮下にかけておきた出血によるものである。この局所の出血量は、皮膚の hemoglobin 量を定量することによって比較することが出来る。そこで加熱した局所を中心として、皮膚を皮下組織をも含めて一辺 4 cm (16 cm²) の広さの正方形に切り取り、そこに含まれた hemoglobin 量を測定した。ウサギの皮膚は、筋肉層と皮下組織の間が粗になっているので、皮下組織を含めた皮膚は切り取り易い。切り取った皮膚を乳鉢の中へ入れ、純水 10 ml を加えた後剪刀で細切し、砂を加えて乳棒を用いて十分にすりつぶした。この操作で hemoglobin は充分に抽出される(再度の抽出では殆んど hemoglobin を得ない)。この抽出液を、溶血を完全に起させるため、-20°C で凍結した後室温に放置して溶解し、3,000 r. p. m. 10分間遠心沈澱した。この時、hemoglobin は殆んど上清中に移っている。沈渣には、hemoglobin は測定出来るだけ残っていない。この上清 2 ml を Drabkin's solution 3 ml に混合し、30分間室温に放置した後、Baush & Lomb の光電比色計 (Type 340) を用いて、波

Table 3.

Natural clot lysis time of the blood samples in the three groups of rabbits: The first group underwent the plasmin activation; the second, the plasmin activation procedure with EACA; and the third, the heparinization of the blood.

Procedure taken	No. of experiments	Clot lysis time of rabbit's blood at 37°C	
		control blood	blood samples after experiments
Plasmin activation	1	∞	4'
	2	∞	7'
	3	∞	18'
Plasmin inhibition with EACE	1	∞	∞
	2	∞	∞
	3	∞	∞
Heparinization	1	∞	0
	2	∞	0
	3	∞	0

長 540 m μ で % transmittance を測定した⁵⁾。
この測定値を Baush & Lomb 比色計専用の換算表によって hemoglobin 量を求めた。一方、加熱していない皮膚の同一面積のものを切り取り、そこに含まれる hemoglobin 量を同様の方法で測定し対照とした。

Ⅲ. 実験結果

A. 加熱局所の発赤、浮腫、色素透過性と hemoglobin 量

加熱局所の皮膚は、加熱直後充血状態を呈し発赤が出現する。この発赤は、境界不鮮明であり、時間の経過と共に徐々に消退していく。加熱後5~10分経過すると浮腫が出現しはじめる。加熱時間が長い程浮腫が早く出現する傾向にある。

浮腫は加熱局所の中心と思われる部分から先に出現する。また、時間の経過と共に徐々に増大する。加熱後約15分経過すると明らかに周囲の皮膚より盛上っているのが判るようになる。30分後には、加熱部分とほぼ一致した大きさになる。其の後、更にその広さと高さを増して、60分後には加熱部分より広くなる場合もみられる。

加熱後、0.1% Trypanblau 溶液を 2 ml/kg 静注すると加熱局所は青く染り、60分後で一番強い青さを示した。また、加熱局所以外の皮膚は青染しなかった。

加熱して60分後に、加熱局所を中心として、4×4 cm の広さで皮膚を切り取り hemoglobin 量を測定した。その結果は Table 4 に示した。

即ち、加熱時間の延長した場合でも hemoglobin 量は増加していない。加熱しない正常の同じ大きさの皮膚の hemoglobin 量と比較しても増加しているとは考えられない。加熱時間の延長も、また、加熱後60分という時間が経過した状態でも、加熱局所の出血を観察出来なかつた。

B. 循環血液の線溶系を活性化した時に加熱局所にみられる出血

ウサギを加熱した5分後に、ヒト血清を5ml/

Table 4.

Variation of hemoglobin content of the local skin (4 cm × 4 cm) which received the burning of various duration. Figures indicate the total amount of hemoglobin extracted from the skin.

		(gm)			
Duration of burning		1'30"	2'00"	2'30"	3'00"
No. of experimental animals	1	0.0028	0.0024	0.0032	0.0028
	2	0.0045	0.0045	0.0045	0.0045
	3	0.0043	0.0059	0.0088	0.0054
	4	0.0025	0.0070	0.0057	0.0061
	5	0.0022	0.0022	0.0030	0.0024
average		0.0033	0.0044	0.0050	0.0042
mean error		0.00048	0.00094	0.00106	0.00072

Table 5.

Remarkable increase in the hemoglobin content of the locally burned skin (4 cm × 4 cm) was observed when the plasmin system in the circulatory blood was activated by intravenous administration of SK and human serum.

		(gm)			
Duration of burning		1'30"	2'00"	2'30"	3'00"
No. of experimental animals	1	0.0093	0.0130	0.0149	0.0176
	2	0.0077	0.0078	0.0081	0.0092
	3	0.0102	0.0144	0.0190	0.0220
	4	0.0072	0.0220	0.0186	0.0202
	5	0.0032	0.0062	0.0082	0.0210
average		0.0075	0.0127	0.0138	0.0181
mean error		0.00121	0.00279	0.00239	0.00240

kg 静注し、更に5分後 SK を 1,000 u/kg 静注して循環血液の線溶系を活性化すると、加熱局所には時間の経過と共に著明な出血斑が出現した。

SK 投与後60分経った時に加熱部分を中心として、4×4 cm の皮膚を切り取り、すでに述べた方法で hemoglobin 量を測定した。その値は Table 5 に示した。

実験A. の hemoglobin 量と比較すると、著しい増加を示している。また、これは正常な皮

膚の hemoglobin 量より多い。加熱時間を延長するとそれに平行して hemoglobin が増加することを示している。加熱時間の延長は、局所の血管の加熱による障害をより一層増悪し、血液線溶系の活性化による影響をより強く受けることを示している。

C. EACA を先に静注し、次でヒト血清と SK を静注した時加熱局所にみられる変化

加熱後5分経過したウサギに5% EACA

Table 6.

Suppressing effect of EACA on the increase in hemoglobin content of the local skin (4cm×4cm) after the activation of plasmin system in the circulatory blood. EACA was administered intravenously before the activation.

		(gm)			
Duration of burning		1'30"	2'00"	2'30"	3'00"
No. of experimental animals	1	0.0029	0.0055	0.0080	0.0114
	2	0.0054	0.0039	0.0040	0.0044
	3	0.0045	0.0041	0.0065	0.0075
	4	0.0031	0.0020	0.0035	0.0041
	5	0.0041	0.0053	0.0053	0.0047
average		0.0040	0.0042	0.0055	0.0064
mean error		0.00047	0.00062	0.00082	0.00138

Table 7.

Hemoglobin content of the locally burned skin (4cm×4cm) in those rabbits to which heparin was administrated intravenously after the burning produced. No remarkable increase in hemoglobin content of the skin was observed after heparinization.

		(gm)			
Duration of burning		1'30"	2'00"	2'30"	3'00"
No. of experimental animals	1	0.0041	0.0031	0.0045	0.0046
	2	0.0050	0.0027	0.0026	0.0028
	3	0.0013	0.0017	0.0024	0.0016
	4	0.0016	0.0010	0.0014	0.0016
	5	0.0017	0.0013	0.0014	0.0016
average		0.0027	0.0020	0.0025	0.0025
mean error		0.00076	0.00040	0.00055	0.00056

溶液を2ml/kg 静注し、その5分後にヒト血清、更にその5分後に SK を静注した。本実験の加熱局所では線溶系を活性化した時にみられたような加熱局所の出血斑は出現しなかった。また、出現したように見えてもその度合はるかに弱かった。

SK 投与後60分経った時に切取った加熱局所を中心とした4×4cmの皮膚の hemoglobin 量は Table 6 に示した。

Hemoglobin 量は、実験A. の正常の hemoglobin 量と大差はない。また、加熱時間の延長による局所の皮膚の hemoglobin 量増加も大きな差は認められなかった。このことから、EACA の静注は線溶系の活性化による加熱局所への出血傾向の増大を十分に抑制することが出来るものと考えられる。

D. Heparin を静注した時にみられる加熱局所の変化

ウサギの皮膚を加熱した5分後に heparin を1000 u/kg の割合で静注して循環血液の凝固障害を起した。Heparin 静注後採血した血液は37°Cに長時間保っても凝固がみられなかった。加熱局所は heparin 静注後長時間経過しても出血斑は出現せず、実験A. の対照群にみられるものと同一の経過をたどった。

Heparin を静注してから60分後に切取った、加熱局所を中心とした4×4cmの皮膚の hemoglobin 量は Table 7 に示した。

Hemoglobin 量は実験Aにみられるものと比較しても少く、正常皮膚の hemoglobin 量よりも少ない。

IV. 考 按

加熱局所は、実験A. に於て観察されたように、加熱直後の発赤、発赤の消退と平行して出現する浮腫の著明な増大以外に大きな変化はなかった。更に、加熱時間の延長は加熱局所の表皮の一部に壊死を作るだけであり、それ以外にみるべき変化はなかった。このことから、加熱だけでは加熱局所の血管の透過性を増大し、局所的な浮腫を呈するが、局所的な出血傾向の増

大はみられないといえる。

実験B.の結果から、加熱後の循環血液の線溶系の活性化は加熱局所の強い出血を来し、明らかに循環血液の線溶系の活性化が傷害された脈管系の損傷の度合を高め、更に破壊するものであると考えられる (Table 5).

EACAの投与によって循環血液の線溶系の活性化を抑制すると、実験C.において観察された如く、加熱局所の出血が抑制されることから、加熱局所にみられる出血は加熱によつて傷害された血管が更に循環血液の線溶系の活性化によつて損傷されて起るものであると認められた (Table 6).

では、この出血傾向の増大を惹起する線溶系の作用は循環血液の凝固障害をもたらすことによるものであるとも考えられるが、heparinを静注した実験D.の結果では、加熱局所は何ら出血傾向の増大を示していない。このことは、加熱局所の血管の傷害と循環血液の凝固障害とが合併しても出血傾向の増大は起らないことを示す (Table 7).

そこで、この加熱局所の出血は、血管の受けた傷害の程度が透過性の増大を来すよりも更に進んだ傷害であり、それに凝固障害が加ることにより出血傾向の増大が起るものと考えられる。

この線溶系による血管傷害は、この酵素系の直接的な作用によるものかまたは分解産物によるものかは不明である。

また一般的に言って、線溶系活性化は局所血管の傷害の程度を増悪することによって出血を発現されるものと言える。

要するに、循環血液の線溶系の活性化は、凝固障害を来すのみでなく、脈管系にも障病的に作用する。また、局所の血管に与えられた傷害は、上記の線溶系の作用を俟つて、出血に転じる。単なる凝固障害を来す heparin の投与と線溶系活性化との相違がここに見出された。

なお、この一連の現象の一層の詳細は目下検討中であり、別の機会に発表される予定である。

V. 総 括

ウサギの剃毛皮膚の熱傷実験に於て、循環血液の線溶系の活性化、EACAの投与および heparin 投与が熱傷局所の皮膚の出血におよぼす影響を検討した。

1. 比較的低い温度で、1分30秒から3分にわたって行なつた加熱では浮腫を呈するのみであつた。

2. 加熱時間を1分30秒から3分へ長くしても、また加熱後長く放置しても、加熱局所は浮腫を形成する以外にみるべき変化を示さなかつた。

3. 加熱した後、循環血液の線溶系を活性化すると、加熱局所は強い出血斑となり、加熱局所の hemoglobin 量は正常皮膚の1.5倍から4倍にまで増加していた。明らかな出血傾向の増大を示した。

4. 加熱後線溶系を活性化する前に EACA を投与して線溶系の活性化を抑制した時は、出血斑はみられないか、または非常に弱い程度にしか出現しなかつた。この時の加熱局所の hemoglobin 量は正常皮膚の hemoglobin 量と大差はなかつた。

5. Heparin の静注は血液の凝固障害を充分に起し得るが、加熱局所の hemoglobin 量は正常皮膚のそれよりもむしろ低かつた。

6. 加熱局所にみられる出血傾向の増大は、加熱による血管の傷害部位が、血液の線溶系の活性化によつて、より一層強く傷害の程度を増したためと考えられる。線溶系活性化と heparin 投与との明確な差異が認められた。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師岡本彰祐教授並に渡部英史博士の御親切な御指導に対し深く感謝の意を表します。また、色々と御鞭撻賜りました済生会兵庫県病院院長成田敬太郎博士に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Tagnon, H. J., Levenson, S. M. and F. H. L. Taylor (1946) The occurrence of fibrinolysis in

- shock, with observation on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *A. J. Med. Sci.* **211**, 88-96
- 2) Sevitt, S. (1957) *Burns. Pathology and Therapeutic applications.* Butterworth & Co., London.
- 3) 私信
- 4) Okamoto, S., Nakajima, T., Okamoto, U., Watanabe, H., Iguchi, Y., Igawa, T., Chien, C. C. and Hayashi, T. (1959) A suppressing effect of E-amino-n-caproic acid on the bleeding of dogs, produced with the activation of plasmin in the circulatory blood. *Keio J. of Med.* **8**, 211
- 5) Crosby, W. H., Munn, J. I. and Furth, F. W. (1954) Standardizing a method for clinical hemoglobinometry. *U. S. Armed Forces Medical Journal.* **5**, 693

地方小学会報

第16回西日本生理学会・第17回日本生理学会中国・四国地方会（つづき）

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

39. 交流通電による心室筋の持続性収縮

河田 溥・浜崎文太郎・後藤昌義（九州大第2生理）

心筋の興奮収縮連関については既にいくつかの報告があるが、未だその本態が明らかにされたとはいえない。我々は食用ガエルの摘出心室筋標本に交流電場刺激を与え、その際見られる持続性収縮の発生機序について、興奮収縮連関の立場からの考察を加えた。

幅 3 mm・長さ 10 mm の心室筋標本を毎分20回の頻度で drive しなが、1~15 V/cm・5秒間の交流 (60 c) 通電を行ない、isometric に張力を記録すると、2つの component からなる持続性収縮が起こる。最初の速かな component は twitch と同様の機序によって生ずると考えられるが、第2の plateau を伴う緩かな部分は電圧と共に増大し、一定の飽和レベルに達する。我々は第2の component について、これにおよぼす各種イオン・自律神経毒の影響を観察した。

外液の Na^+ はこの持続性収縮を強く抑制し、 Ca^{++} は反対に増強する。 Na^+ -free 液中では twitch が完全に消失しているにもかかわらず、交流通電により正常 Ringer 中の数倍におよぶ持続性収縮の発現を見た。この反応は外液の Ca^{++} を除くと完全に抑制される。横軸に $[\text{Ca}^{++}]_o/[\text{Na}^+]_o^2$ ・縦軸に張力をとって Ca^{++} と Na^+ の antagonism の関係を調べてみると、twitch と交流による持続性収縮とで全く異なる経過をとることが分った。すなわち、前者がカーブを描くのに対し、後者はほぼ直線的になった。Lüttgau らは膜の表面に Ca^{++} と Na^+ とが compete する receptor R を考えたが、交流通電の作用点はこれと異なる場所ではないかと推定される。また Ringer 液に 20mM MgCl_2 を加えて膜の機能を障害すると、twitch は速かに消失するにもかかわらず、交流通電により大きな収縮が得られた。次に noradrenaline (10^{-6}) は twitch を増強するにもかかわらず、持続性収縮を却って抑制した。逆に acetylcholine (10^{-6}) は twitch を抑制し、持続性収縮を増強した。

以上の諸結果から、交流通電により、膜を介さずに直接筋収縮要素を activate することが可能ではないかと考える。

40. Electroshock の心臓作用の本態

原 寛・坂本親弘・後藤昌義（九州大第2生理）

Electroshock 効果の本体を基礎的に解明するため、両棲類心筋の洞、房、室各部位また灌流保生の全心臓について交流通電を行ない、電圧、通電時間、その他諸要素の pace-maker また収縮張力への影響を調べ、さらにこれら通電効果へおよぼす自律神経毒および温度の作用を追求した。

その結果、両棲類心筋における electroshock の inotropic, chromotropic effect は、直接作用 (I. E.) と間接作用 (A. E.) に区別でき、後者は更に後抑制効果 (A. I.) と後増強効果 (A. A.) に区別できることが明らかになった。このうち、直接効果は通電々圧と通電の持続によって異なるが、通電々圧の増大または通電時間の延長とともに律動的収縮張力の減少、リズムの促進が強くなり、10 V/cm 以上では持続性収縮が出現する。

通電の後効果は洞リズムと洞収縮張力の両面に出現し、電圧を上げると最初の抑制効果が強くなりそれに続いて増強作用があらわれてくる。またこの増強作用は通電々圧の強さ、通電時間により三相性となる。後抑制効果は acetylcholine によってその作用が増強され、atropine によって消失する。また後増強作用は adrenaline の β 遮断剤である D.C.I や reserpine によって消失する。通電中の温度上昇による二次的影響は少なく、むしろこの場合の間接効果と反対の結果となり、圧倒的に優勢な別の要素の役割が大きいことも明らかにした。

以上のことから電撃による心臓作用の大部分は組織中の自律神経刺激による acetylcholine と adrenaline 分泌によって説明できるといえる。

41. 橋の刺激による一般血圧の変動について

銭場武彦・藤井一元・木村進匡・大屋 悟 (広島大第2生理)

麻醉犬および無麻醉犬計77匹を用い、第四脳室底背面から径 25 μ の単極電導子を挿入して橋各部の電氣的刺激を行なった。一般血圧に30mmHg以上の変化を示したものについては、連続組織標本を作製しこれを検鏡して刺激部位を決定した。

(1) 血圧上昇時に脈搏数が増加したもの、減少したもの、変化しなかったもの等があった。脈搏数減少例中には、上昇の初めから徐脈を伴うものと、血圧が最高値近くまで上昇して徐脈を生ずるものがあり、いずれの徐脈も両側迷走神経切断または atropine 静注で消失した。(2) 血圧下降時に脈搏数が増加したもの、減少したもの、変化しなかったもの等があった。徐脈を伴う血圧下降反応は、両側迷走神経切断または atropine 静注で消失したが、脈搏数が増加したものおよび変化しなかった血圧降下反応はこれにより何ら影響を受けなかった。(3) 前庭神経内側核、外側核、下核および前庭脊髄路、上、下小脳脚、赤核脊髄路、内側縦束、視蓋脊髄路等の錐体外路系、網様体背側部、内側部および外側部、三叉神経上知覚核、三叉神経脊髄路(核)、迷走神経背側核、中心灰白質、縫線核、また、運動核である三叉神経運動核、顔面神経核および膝、外転神経核などには血圧上昇、下降の両反応点が混在した。これらの部位を刺激条件 (1~5 V, 10~100 c/s) を変えて刺激しても反応の逆転は認められなかった。また麻醉の有無が刺激効果の逆転を来す例も認められなかった。

42. ネズミの胃の運動について

福原 武・禰屋俊昭 (岡山大第2生理)

胃蠕動生起部位についてはこれまで多くの報告があるが、その結果はまちまちである。その一因は開腹下で胃全体、特に噴門付近を観察することが困難であったためと思われる。ネズミを用いると胃運動をほとんど損うことなく噴門のみならず食道までも開腹下に容易に観察できる。著者らはラッテの生体内胃および剔出胃について蠕動運動の生起部位とその性質を胃各部位の剔出条片の自動能と関連させて探求し、若干の知見を得たので報告する。

1) 生体内胃では胃蠕動は噴門の直尾側で胃の

縦軸に直角の横断帯に律動的(週期約10秒)に生起する。特徴的なのは、この部位(pacemaker部位)の筋がほとんど同時に収縮して浅いくびれを生ずることであり、このくびれは尾側へごく緩徐な速度(約1mm/sec)をもって伝播し、胃幽門部に到り急に深くなり、幽門に到達して終る。

2) 胃の各部位から作った胃全層条片の運動を描記してみると、胃底部条片、pacemaker部位条片はもっとも早いリズムで規則正しく収縮をくり返し、幽門に近い条片ほどリズムが緩徐であり、また不規則である。

3) Physostigmine を適用すると、上部条片の緊張は著明に上昇するが、多くの場合その収縮頻度および振幅はほとんど不変である。しかるに幽門条片では緊張はわずかに上昇するにすぎないが、収縮の頻数と振幅は非常に著明に増大する。

4) 上述の現象は胃の上半部が内容貯蔵所としてのみならず胃蠕動の律動性を恒常に保つ役割を、他方胃幽門部および幽門が内容排出の役割を演ずることを示している。

43. 腸運動抑制壁内神経細胞の伝達物質について

福田博之 (岡山大第2生理)

腸には縦走筋層の一点が刺激されたとき刺激された点の両側の腸の運動が抑制される筋内反射、および粘膜の一点が刺激された場合その口側の腸運動が高進され、尾側の運動が抑制される粘膜内反射の2つの局所反射の存在が知られている。これらの局所反射の抑制効果、および迷走神経が刺激された場合、条件により得られる抑制効果が腸壁内に存在する腸運動抑制 neurone によってもたらされるものであることもまた知られている。そして、この抑制 neurone は adrenaline 作動性であると想像されているが、未だ確かな証明はされていないように思われる。この点を明らかにする目的で前述の反射および迷走神経刺激の抑制効果が reserpine で処理したイヌではどのように変わるかを検討し次の結果を得た。

1) 筋および粘膜内反射の腸運動抑制効果は reserpine で処理した後には消失または減弱した。

2) Reserpine 処理停止後52時間程度経過すると粘膜内反射の抑制効果は処理する前よりも増強した。

3) Atropine および morphine の適用後、迷走神経を刺激すると腸の運動は多くの場合抑制される。この抑制効果は reserpine で処理した動物では見られなかった。

以上の結果から腸壁内には adrenaline 作動性の neurone が存在し、筋内反射、粘膜内反射および迷走神経刺激の抑制効果は、この neurone によって発現されているものと推論される。

44. 子宮-胃腸反射について

藤 巖 (岡山大第2生理)

1) 非妊雌イヌの脊髓を第1~3胸髄の高さで横断後、一側または両側の子宮角内腔を Tyrode 液の注入により 80~200 mmHg の圧力で急速に伸展すると、胃、十二指腸、近側結腸では常に緊張が低下し、律動収縮の振幅が小さくなるか、あるいは消失した。しかし遠側結腸では抑制あるいは亢進の二様の効果が認められ、時にはいずれとも判定しにくい例が認められた。

2) 子宮角伸展によって発生する求心性衝撃の大部分は子宮神経叢を通り、ついであるものは骨盤神経に、あるものは下腹神経、腰下部交感神経を経て交感神経幹に入り、少部分は卵巣神経叢を経て交感神経幹に入る。

3) 後根切断、交感神経幹の切除実験によれば、骨盤神経を経由する求心性衝撃は仙髄に入り、その他の衝撃は第12胸節から第3腰節にいたる高さにある後根を経て脊髄に入る。

4) 上述の反射の遠心抑制衝撃は小腸、大腸の抑制神経すなわち大小内臓神経を経由して十二指腸へ、および下腹神経を介して結腸へ送られる。また遠心亢進衝撃は骨盤神経を経由する。

45. 延髄の刺激による大腸運動の変化について

銭場武彦・藤井一元・木村進匡・大屋 悟 (広島大第2生理)

延髄と大腸との関連については、余り追求されておらず、わずかに Lim, Wang & Ranson, 深谷, 銭場らの報告があるにすぎない。そこで延髄の電氣的刺激が大腸運動におよぼす影響について追求した。実験にはネブタール麻酔犬および無麻酔徐脳犬を使用した。下部大腸の運動はゴム嚢タンブール法で描記した。延髄を直視下に 25~50 μ の単極電導子を挿入して刺戟した。

1) 数秒の潜伏期の後、下部大腸運動促進が認められたあと抑制を伴って回復した。

2) 下部大腸運動促進の遠心路は骨盤神経が主であるが一方下腹神経を経由する促進も認められた。

3) また下部大腸の抑制が認められたが、これを下腹神経を遠心路とした。

4) 下部大腸運動促進点99点を得た。これを組織学的に追求した所、網様体、背側核、孤束および孤束核に多く、その他舌下神経核、内側縦束、薄束核等にも認められた。

5) 下部大腸運動抑制点25点を得た。これを組織学的に追求した所、網様体、孤束に多く集合しその他背側核にも認められた。

46. 胸腺と免疫

河田真雄 (鹿児島大第1生理)

胸腺は最近に至り、免疫担当の基本的臓器としての作用が各方面よりの追求の結果明らかになりつつある。同時に自己成分に対する自己免疫が胸腺異常と関連して問題となっており、中でも重症筋無力症はその代表的なものと考えられ、抗筋抗体、胸腺異常、筋におけるリンパ漏、他の自己免疫疾患との合併が認められている。

胸腺抽出物投与イヌについて、以上の観点から2, 3検討を試みた。

自己免疫疾患に関連する変化の発現率からみると。

- 1) 重症筋無力症様症状 16/21
- 2) 貧血 5/21 うち溶血性 2, 非溶血性 3
- 3) 出血性傾向 (消化管出血) 4/21
- 4) 精子形成障害 5/5 (組織像より)
- 5) 高 γ -globulinemia (25%以上) 4/11
- 6) 肝、腎その他組織でのリンパ漏 7/10
- 7) 骨格筋、心筋の変性萎縮 5/10

等の変化がみられ、寄生虫等を考慮しても尚高率の発現と考えられる。しかし胸腺自体の変化(2次小節、芽中心)はほとんどない。

血中抗体は螢光色素入手難のため、agar-gel diffusion 法により、沈降抗体を検した。

抽出物投与イヌ3例中2例に比較的鮮明な抗筋抗体を認めたが、この抗体は非常に不安定で、保存、処理のわずかな作用により発現しなくなる。また発現し難かった1例はむしろ著明な ptosis を

示したイヌで、症状発現と抗体との関係はあまりないようであり、また対照の1例において、抗体が証明された。

抗胸腺抗体は抽出物投与イヌにのみ証明された。

この抗筋抗体は、筋抽出物の1/2飽和硫酸沈澱分画に強く反応した。

また通常の胸腺抽出物投与イヌ、および Freund の adjuvant に浮遊した胸腺抽出物投与イヌで皮内反応を検討したが、現在迄いずれも陰性であった。

47. 睾丸間質細胞刺激ホルモン遊離因子

山下一邦 (長崎大第1生理)

イヌの視床下部特に正中隆起部の抽出液は睾丸ホルモンの分泌を増加せしめる能力があることを既に報告したが、この正中隆起部抽出液は熱処理(100°C, 10分間)を施しても、睾丸刺激効果を失わなかった。また、下垂体摘出動物に熱処理を施した正中隆起部抽出液を与えたが、この際睾丸ホルモンの分泌増加は全くみられなかった。これらの成績より、視床下部抽出液の睾丸ホルモン分泌増加作用は、抽出液に含まれている特殊の物質が下垂体内の睾丸間質細胞刺激ホルモンの内因性遊離を惹起せしめた結果と考えられる。さらに、正中隆起部抽出液をペプシンまたはトリプシンで処置した際、ペプシン処理の抽出液は若干の睾丸刺激効果を示したが、トリプシン処理のものでは全くその効果がみとめられなかった。このことより、イヌの下垂体睾丸間質細胞刺激ホルモンの遊離を促す正中隆起部抽出液中の特殊の物質はポリペプチドではないかと考えられる。また、ウシの視床下部抽出液を熱処理し、Sephadex G-25で膠質透折を行なったが、その透過液は著明な睾丸ホルモン分泌増加作用があった。

48. インシュリンの胃液分泌におよぼす影響

松岡陽子・柴田昌昭・小中和一・田中育郎 (熊本大第1生理)

インシュリンは胃の分泌を誘起するが、胃液性状に関してはヒスタミンのそれと異なり、酸度は同程度か或いはやや低い、ペプシンと粘液とに富んでいるとされている。その機序はインシュリン注射後の低血糖に起因するとされているが、イ

ンシュリン注射は、低血糖以外に、体内に諸変化をもたらす。

そこで演者らは、少量(0.2 U/kg)或いは大量(1.0 U/kg)のインシュリンを経静脈的に与えた場合の胃液分泌について、以下の実験を行なって見た。

ガラス製またはステンレス製の胃カニューレを備えた犬(体重6.5~12.0 kg)を使用し、これにインシュリン0.2 U/kgを投与した場合、従来の報告にある如く1相性の胃液分泌を認め、分泌量平均22.5 ml、遊離塩酸110 mEq/l、総酸度131.5 mEq/lであった。しかしながら、5倍量の1.0 U/kg投与では、注射後45分および2時間で、それぞれ平均20.5 mlおよび12 mlの2つのpeakを有する分泌曲線を得た。前者のpeakは遊離塩酸110 mEq/l、総酸度135 mEq/lで、後者のpeakも108 mEq/lの遊離塩酸、130 mEq/lの総酸度を示していた。血糖値は注射後15分で最低値40~50 mg/dlを示し、以後次第に増し、3時間で注射前に戻った。このことより第2の胃液分泌は、血糖以外の因子の関与も考えられる。一方インシュリン注射後の血中カテコールアミン量を測定したが、アドレナリン量は注射後1時間30分、すなわち胃液分泌の最も低下した所で、注射前に比べて明らかに増加を示していた。ノルアドレナリン量は増加を示すか、或いは不変であった。経時的に血中カテコールアミン量を測定していないので、断定的に論ずることは出来ないが、インシュリン大量投与の胃液分泌に関して、その第2相は低血糖以外の因子も関与しているのではないかと考えられる。

49. ヒスタミンの副腎皮質ホルモン分泌促進機構

谷川博美 (長崎大第1生理)

ヒスタミンが副腎静脈血中の17-OHCS分泌を促進させることは、前に無麻酔犬を用いた実験で鈴木らが報告したが、今回はネブタール麻酔犬を用いて実験した。先ず麻酔の影響を見るために25 mg/kg B.W.のネブタール(ペントバルビタール)を静注し、ヒスタミン0.1または0.2 mg/kg B.W.の投与前後に経時的に左副腎静脈血を採取し、その17-OHCS分泌量をNelson-Samuels法により測定した。その結果、ヒスタミン0.1ま

たは 0.2 mg/kg B.W. 投与後の分泌量は共に20分に最高値 (1.41 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ および 1.47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) を示し、投与前値 (0.18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) に比較し著明な分泌増加が見られ、無麻酔例とほとんど同様の分泌曲線を示し、ネブタールがヒスタミンの副腎静脈血 17-OHCS 分泌促進作用を抑制しないことが分った。次に副腎皮質ホルモン分泌機構に内臓神経の関与を主張する説があるので、あらかじめ内臓神経を切断し、同様の実験を行なったところヒスタミン投与量 0.2 mg/kg B.W. 例では、ほとんどのイヌが呼吸麻痺で死亡し、生存例は2例のみであった。この例でも更に 0.1 mg/kg B.W. 投与例でも分泌曲線はネブタール麻酔のみのグループと同様で内臓神経切断による 17-OHCS 分泌への影響は見られなかった。続いて下垂体摘出後24時間のイヌを用い、同様の実験を行なったが、下垂体非摘出犬に比べて極めて低い 17-OHCS 分泌がヒスタミン投与前後を通じて見られた。実験終了後に ACTH 2 I.U./kg B.W. を投与したが、極端な副腎静脈血 17-OHCS 分泌低下を認めたので、新たに下垂体摘出後4時間に実験を開始したところ、ヒスタミン 0.1 mg/kg B.W. 投与直後に、前例と比べてわずかではあるが分泌増加を示したが、有意の差があるとは断定出来なかった。この例では ACTH に対する反応力はかなり維持されていた。今回の実験から推論出来ることは、ヒスタミンの副腎皮質ホルモン分泌促進効果への精神的な因子および内臓神経の関与、更に副腎皮質へのヒスタミンの直接作用については否定的であること、換言すれば、下垂体 ACTH がほとんどその主役を演じていると云うことである。

50. 代謝性アチドージスの副腎髓質ホルモン分泌促進効果およびその機序について

東 良三 (長崎大第1生理)

アチドージスにおける副腎髓質ホルモン分泌増加は窒息、炭酸ガス吸入、出血性ショック等で起こる低酸素血症、高炭酸ガス血症、循環血液量の減少等の分泌促進要素と共に合併する部分的な要素としてしか観察されていない。

私共はネブタール麻酔犬に、1-N 塩酸を溶血を起こさない様に 0.5 ml/kg/min の速度で注入して代謝性アチドージスを起こし、アチドージス

そのもののカテコールアミン分泌におよぼす影響を調べた。副腎静脈血カテコールアミンは佐武等の方法で採血し、T.H.I. 法で分離定量した。同時に動脈血を採血して pH および血漿炭酸ガス量を測定した。先ず5例の犬で予備実験を行ない、本実験それ自体で髓質ホルモン分泌増加や代謝性アチドージスが起こらない事を確かめた。ついで9例の動物で、塩酸を点滴しながら代謝性アチドージスの進行と髓質ホルモン分泌の関係を調べたところ、pH の低下につれて分泌が増加し pH 6.60 以上では主にアドレナリンの分泌が、pH 6.60 以下ではアドレナリンおよびノルアドレナリン共に著明に増加するのが判った。この様な代謝性アチドージスにおける分泌増加がいかなる機序によって起こるかを、同様に酸を注入しながら一側の内臓神経を切断した7例の動物の両側副腎静脈血を同時に採血して調べた。内臓神経非切断側の分泌は前の一側採血の時の分泌増加と同じ傾向を示した。内臓神経切断側の分泌は pH 6.80 以上では全く増加せず、pH 6.80 と pH 6.60 との間ではやや増加し、pH 6.60 以下では非切断側とほとんど同程度に増加した。以上の事から、酸注入によって起こった代謝性のアチドージスでも副腎髓質ホルモンの分泌増加が起こり得ることは明らかである。またその分泌機序はおよそ pH 6.60 以上では中樞性のもので、pH 6.60 以下では主に末梢性のものである事が判ったので文献的考察を試みながら報告した。

51. ウサギの副腎摘出前後における血中カテコールアミン濃度について

田中育郎・小中和一・柴田昌昭 (熊本大第1生理)

体内に存在するカテコールアミンに関する研究が開始されてから、すでに久しく、近年、臨床面においても、単に薬物として使用されるのみならず、諸種疾患との関係が重要視されてきている。

しかしながら、体内のカテコールアミン量を測定する場合、副腎髓質以外の部位特に血液では、微量であること、類似物質の混在や測定法の不備なために、得られた結果に、多少疑問の点もあるが、エチレンジアミン法を用いて、ウサギの循環血液中に存在するアドレナリン・ノルアドレナリン量を、無処置、一側副腎摘出後、両側副腎摘出

後の3種類に分け、その量を比較し、次の如き成績を得た。

まず、無処置ウサギ延べ27例の血漿中アドレナリン・ノルアドレナリン量の平均値は、それぞれ $9.87 \mu\text{g/l}$ ・ $0.12 \mu\text{g/l}$ であった。次に、一側副腎摘出後の血中量を見ると、9例中2例にアドレナリン量の増加、また、2例に軽度の減少を認めたほかは、大した変化を認めなかった。他側の副腎その他の組織から代償性に分泌が増加していると思われる。アドレナリン量が増加した2例については、死亡直前という生体のストレス現象が起因したと考えられる。また、両側副腎摘出後の血中量を見ると、アドレナリン量が、24~44%に減少して、その後次第に増加し、約4カ月で、無処置時と同水準にまで回復した。血中ノルアドレナリン量は、本来が零か零に近いので、一側および両側の副腎摘出後も変化を見出し得なかった。副腎は皮質髄質ともに完全に除去したので、副腎髄質組織の再生は考えられないから、他にカテコールアミンを分泌するところの代償性の組織機能が徐々に発現して、4カ月を経過すると、ほぼ完

成するものと想像される。

52. 蛙の舌における化学受容器の分散と空間性 又吉達雄・中原 敏・野代平治・瀬尾愛三郎 (九州歯大生理)

蛙の舌咽神経を材料として次の様な実験を行なった。

舌骨の近くで、舌咽神経を切断し、舌中の分枝1本と神経幹を出来るだけ末端まで分離した。

分枝は末端で切断し、記録電極を置いた。また他方の神経幹の細い部分にも記録電極を置いて、神経末端部の舌粘膜を水刺激するときには、両記録電極よりインパルスが発生するのを認める。この両記録は良く相似している。

次に分枝の末端を切断せず、分枝と受容器との連絡を残したまま、両神経の支配領域の舌粘膜を同時刺激すると、両方の記録電極より記録されたインパルスには相似した部分と可成り違った部分とが存在するのが認められる。分枝の末端と記録電極との間で切断すると両方の記録は相似したものとなる。

第11回生理学中部談話会および生物物理シンポジウム

日時 昭和41年1月22日(土) 9時より

所と当番 岐阜県蚕糸会館 竹中繁雄・田村喜弘

I. 一般講演

1. 生長期の異なる細胞の放射線感受性

田村喜弘・松岡三良(岐阜大第2生理)

一般に急速に分裂する細胞は放射線感受性が高いことが知られている。しかし同じ細胞でも放射線感受性はその indicator によって異なると思われる。また被照射細胞の一含有成分或はその機能の損傷の程度が高いこと即ち高感受性であることは必ずしもその被照射細胞の死亡率が高いことに結びつかない。例へばユーグレナ細胞で調べた結果では log. phase の細胞の in vivo RNA はガンマー線照射に対してかなり不安定であり放射線感受性が高いことが認められるが、その被照射細胞の死亡率は必ずしも高くない。一方 stationary phase の細胞では log. phase の細胞とは逆の結果が観察された。

2. 人混合唾液中の線溶物質および Lysozyme 活性と齲歯発生との関連について

佐藤重孝・森本清治・杉野律朗・佐藤孝道・楢

江 勇・猪飼公郎・新田初雄(名古屋市立大第1生理)

人唾液の生理作用並びに無機成分の解明については多数の報告がみられるが、唾液中の酵素作用に関する研究は少ない。諸酵素のうち近年特に注目されている線維素溶解酵素は線維素並びに蛋白質を基質として、生体内に広く前駆物質として存在し、lysozyme はムコ多糖類を基質として溶菌作用を有することが知られているので、今回我々はこれらの酵素が口腔内の蛋白成分や mucin の動態に関与するか否かを調査し、更に齲歯数との関連性の有無を検討する目的で、年令4~60才の界女200余名について無刺戟自然分泌混合唾液を採取し、上記酵素の活性を測定し次の結果を得た。尚線溶物質の測定には Astrup 等の標準および加熱フィブリン平板法を用い、lysozyme 活性は micrococcus lysodeikticus 菌に対する溶菌作用を光電比色計を用いて測定した。

1) 人混合唾液中に proactivator, plasminogen の存在することおよびこれらは人血漿中のものと

略々同様であることを確認した。

2) 人唾液中の線溶物質および lysozyme には個体差が著しく、性別には女性に稍々高い傾向がみられたが有意差はなかった。年齢別には幼年者と高齢者に線溶能の高い傾向を、lysozyme 活性は壮年者に高い傾向を認めた。

3) 齲歯数の多い者には線溶能の低い傾向を、齲歯数の少ない者には lysozyme 活性の高い傾向を認めた。

4) Lysozyme 活性の特に低い者では明らかに proactivator が少なく且つ plasminogen も低値であった。即ち lysozyme 活性・線溶能とも著明に低値を示す者には齲歯数の多い傾向を認めた。このことは上記酵素活性と齲歯発生との間に密接な関係のあることを示唆するものと考えられる。

3. 蛙脳特に視葉における誘発電位について

武内義哲 (名大第2生理)

先に演者は蛙の中脳視葉における表面電位につき検討し、2, 3の知見を得たが、同様の方法を用いて引き続き蛙脳、主に視葉における誘発電位について検討を加えたので報告する。刺激は左眼全摘出の上、暗順応した右眼に通常、単発光刺激(持続時間 10 μ sec)を適用したが、場合により閃光刺激をも使用した。

単発光刺激に対する視葉の反応は対側では先ず陽性波が現われ、次いで潜時が約 53 μ msec の第1の陰性波 (N_1)、続いて約 70 μ msec の潜時をもつ第2の陰性波 (N_2) が出現した。これに対し同側では異った波形を示し最初に N_1 の潜時に近い非常に小さな陰性波、次いで N_2 の潜時に大凡一致してやや大きな陰性波が出現したが、同側の誘発電位の大きさは対側の数分の1であった。

視葉以外に間脳および大脳表面からも誘導を試みたが、これらの部位においても視葉の誘発電位に類似した波形が観察された。

光の強さに対する対側視葉の反応は強さが弱い時は先ず陽性波が現われ、強さが増大するに従い N_2 , N_1 の順に波形が出現した。

0.1% ストリキニーネ溶液を濾紙に浸して表面に適用したが、これに対する対側視葉の反応は最初 N_2 が抑制され次いで増大し、時間の経過と共に減少したが、陽性波 N_1 は殆んど影響をうけなかった。

閃光刺激を与えた場合 N_2 は既に 3-4 c/s で、一方 N_1 は 5-6 c/s で follow することが出来なかったが、陽性波はその波形に殆んど変化を示さなかった。

視葉における off-response は対側では陽性-陰性波に後電位が続いたが、同側では潜時がやや遅れて最初に小さな陰性波のみが観察された。この場合も単発刺激に対する反応と同様、同側の誘発電位は対側に比べて非常に小さかった。

以上の結果から光刺激に対する誘発電位には複雑な要素が存在することが考えられるが、 N_1 , N_2 について考察を加えるとこれらは夫々異った中枢過程に由来する成分と推察され、 N_2 は N_1 に比し閾値の低い、或は不安定な要素と思われる。

4. ネコ視床下部摂食および飽満中枢の機能的関連について

大村 裕・大山 浩・山本鉄郎・中文彦・小野武年・小林宣泰 (金沢大第2生理)

エーテル麻酔下のネコで視床下部の外側野(LH)および腹内側核(VM)に微小電極を挿入し自発性単位放電(SUD)を記録した。

(1)浅麻酔ではVMのSUDの放電頻度は高く Gauss 分布であり放電間隔分布はガンマー2型(Γ_2)であったが、LHのSUDは低くてそれぞれ Poisson 分布と指数型を示した。深麻酔ではこのパターンは逆転した。(2)同一中枢内での2種類のSUDは同一パターンを示した。(3)各SUDの定常性を確認した後、①VM-LHの長い τ による相互相関は負となった。②短い τ による自己相関は間隔分布の指数型のもは $t=0$ を除いて0である。 Γ_2 のものは数10 msecの間、負となりこれはニューロンの postexcitatory hyperpolarization によると考えられる。③同一中枢内での2種類のSUD間には正の相関係数しか得られなかった。(4)LHのSUDの数は同側および反対側のLHおよびVMの刺激でそれぞれ増加あるいは減少をきたした。一方VMのSUDの場合も同様の関係があった。このようにVMとLH間の相互支配的な関係はさらに辺縁系や中脳網様体からの活動によって複雑に調整されている。

5. イソアワモチ巨大ニューロンのグルタミン酸による過分極について

大村 裕・大山 浩・沢田正史 (金沢大第2生理)

ーグルタミン酸がイソアワモチ食道環神経節の特定のニューロンに過分極を発生させることが発見された。また同時に膜抵抗の低下がみられるのでその基礎的機構はある種のイオンの透過性の増大にあると推測される。外部 K および Cl イオン濃度を変えた実験から Cl イオンの透過性の増大はなく、K イオンの透過性の増大のあることを明らかにした。外部 Cl イオンを除いても過分極側に变化する自発性シナプス電位が観察されるが、グルタミン酸による過分極はこのシナプス電位とその基礎的機構を同一にするものと考えられ、グルタミン酸が抑制性のシナプス伝達物質と考えられる。一方、このニューロンに外部 Cl イオンを除いた場合、脱分極側に变化する抑制性自発シナプス電位がみられた。これは上とは別の Cl イオンの透過性の増大をきたすシナプスがあるからである。この場合の伝達物質はグルタミン酸ではなく、別のものであり多分 Ach によるものである。

6. 体温調節の機序に関する 2, 3 の考察

中山昭雄 (名大第1生理)

視床前野には局所加温によって放電頻度の著明な変化を来すニューロンがある。一方脊髄、視床における第2次第3次ニューロンの活動を記録したところ、定常状態において、脊髄では冷刺激に応ずるものが得られた。視床特殊株では88ケのユニットについて体表受容野に温度刺激を加えたが、生理的範囲内の刺激ではただ1ケのニューロンが冷刺激に応じたのみであった。網様体では90ケのニューロンのうち16ケが皮膚温度刺激に応じ、あるものは皮膚温を 25°C から 33°C に上昇させた場合には放電頻度が減少し、33°Cから39°Cに上昇の場合には逆に減少を示した。

放熱反応の反応量は必ずしも温度刺激のみに比例せず、他の非温熱性因子によって修飾を受ける。半側発汗の作用機序、皮膚刺激による視床下部誘発電位等から体温調節の中樞機構に若干の考察を加えたい。

7. 呼吸運動と Tapping Motion との相互関係

平野清孫・勝田 穰 (三重第2生理)

呼吸運動と打点動作との時間的な相互関係の比較検討のためには、前膊筋電図(皮膚表面誘導法)と呼吸描画曲線とを、脳波計にて同時記録して考察した。呼吸運動は、呼吸に伴い鼻孔より出入りする空気の温度変化を検知する日本光電製呼吸pickupを用い誘導した。この pickup は、呼吸気の流速が温度変化検出に關係するため、呼息・吸息何れの場合にも、その phase の末期に、呼息或は吸息がなお行なわれているに拘らず、温度指示曲線は既に僅かながら逆の方向に反転することを念頭に置いて考察を進めた。等速移動紙上に連続打点を行なうときは、打点基線は、吸息時に上昇、呼息時に下降の傾向があるのを認めた。即ち、打点軌跡には呼吸性動揺が関与するのを知る。呼吸の様々な位相のときに打点開始の合図を与え、打点運動開始迄の潜時を筋電図を指標に検してみると、吸息が緩徐に始められ、次いで急速に吸気が行なわれている間では 313 ± 73 msec、肺胞内に外気が相当量流入し、吸気流速が緩徐になるときから呼気が始まる迄は 267 ± 70 msec、それ以後次の吸気が始まる迄は 283 ± 60 msec、の平均値となった(但し、呼息終了後次の吸息が始まる迄の呼吸休止期について更に精検の要を感じている)。これらの数値は、分間呼吸数によって若干の異いを認める。筋電図の spikes groups の数と打点回数とは良く一致するが、第1回目の打点動作に対応する spikes の大きさによって、打点記録には、濃い打点の跡、薄い打点の跡、或は脱落等様々な所見がえられる。潜時が長い時期の方が打点の脱落出現頻度が高いように思われる。任意速度での打点 pitch は、吸息期と呼息期とは夫々 3.5 ± 0.4 回/sec、 3.6 ± 0.4 回/sec を示し、呼息期は吸息期よりも常に pitch が速い。逆に、打点動作は呼吸曲線に呼吸の位相に応じて一定傾向の変化をおこす。半ば反射的な打点の如き軽劣作でも呼吸運動との間に、明確な相互関係があることを認め得た。

(以下次号掲載予定)

短 報

[提案]

科学論文にはいかなる単位および単位記号を用いるべきか

島山一平 (横浜市大第1生理)

今回本誌の新しい投稿規定を制定するに当たって単位記号をいかに取り扱うべきかが問題となった。いうまでもなく単位記号は広い意味の言葉であり文字であるから、科学論文に使用されるものは国際語としての性格を持っていることが望ましい。それはほとんどすべての数学記号と同様に世界中の誰しもが間違いなくその意味を理解し互いに意志が通じ合える性質のものであるべきである。

しかしこの当然ともいえる国際語の制定流通ということが合理性とえい智を誇る人類社会において未だに行なわれていないのはどうしたわけであろうか。この明らかな人類文化の欠陥を除こうとした努力の歴史を顧みる時、むしろほとんど完全な国際性を持つ数学記号の存在は驚くべきことといわざるを得ない。数学の歴史をひもといて見ると、この学問がこの国際性を得るに至った道も決して坦々としたものでなかったことが分るが、何といても客観性と厳密さを重んずる科学的精神がこの結果を生む母体となったといつてよからう。

客観性と厳密さという点では単位記号とて数学記号に劣るところはないが、現在のところ前者が後者程の国際性を持ち得ていないのはどういうわけであろうか。その理由の一つには記号以前の問題がある。単位は名前を持ちそれは余りにも言語的である。その結果一般言語と同じく社会の保守性、人間の惰性等々に根ざす困難を乗り切ることができぬままに現状に至っている。現代日本語の改革の動きとその実現に至る経過を見るとこのいかに当然なことの実行がいかにむずかしいかが分るであろう。

単位は日常生活に不可欠であるような実用性を持っていると同時にその内容の正しい理解には専門的な高度の知識を必要とする。慣用の単位が不便で不正確だと分っているながらも合理的なものに踏み切れぬ理由の一つはたしかにこの点にある。

一般大衆にこの種の智的努力を強いることは現状としては無理であろう。しかしこの点を克服することこそ科学者の立場ではあるまいか。

このように度量衡の単位方式をどのようにし、単位の表示をいかにするかということは広く政治経済社会にわたる重大問題である。当然その研究検討の歴史はふるく、しばしば政治的な問題とからみ合せて来たが、現在では多くの国で国法上の諸規定が行なわれており、また幾つかの国際機関により種々の国際的なとりきめや勧告が行なわれている。

度量衡に関する最も権威ある国際機関は国際度量衡総会 (Conférence Générale des Poids et Mesures) である。これに関し色々な委員会があり今まで述べたような単位およびその記号の国際的とりきめの他、単位の基準、測定法等を扱っている。ここで問題としている単位および単位記号について、この総会は国際単位系 (Système International d'Unités) を決定した。

その内容は現在のところ次表の通りである。

備考欄に示した同じ意味の記号を用いてもさしつかえないが、特別の理由のない限り簡単な方を用いることが望ましい。

現在のところ、そしておそらくは将来もこの総会程国際的権威のある度量衡に関する機関はないであろうし、今までの単位の歴史と社会の習慣を考へる時色々不徹底なところがあるにしても今のところこれ以上合理的ですっきりした単位系は考えられない。またこの機関は特定の主義主張を持った党派的なものではなく、各国の代表者が客観的に冷静に話し合う場であり、そこでの決定は少しおおげさな言い方をすると国際法的な力を持っている。最後の点は別としても、科学的合理性という点からも国際性という点からも、今後科学論文に用いられる単位はこの単位系にもとづき、その記号もこの表に示されているものを用いるべきであると私は考へる。従って本誌の投稿規定においてもこの方針を貫くべきであるという私見を持っていたのであるが、編集委員会で合議の結果、しばらくこの単位系の現状を一般に知らせることに時を費やし、適当な時期が来てから投稿規定の中に入れようということになった。一見不徹底に

単位の種類	呼称	記号	備考
I. 基本単位			
長さ	メートル	m	
質量	キログラム	kg	
時間	秒	s	
電流の強さ	アンペア	A	
熱力学的温度	ケルビン度	°K	
光度	カンデラ	cd	
II. 補助単位			
平面角	ラジアン	rad	
立体角	ステラジアン	sr	
III. 組立単位			
面積	平方メートル	m ²	
体積	立方メートル	m ³	
周波数	ヘルツ	Hz	1/s
密度	キログラム毎立方メートル	kg/m ³	
速さ	メートル毎秒	m/s	
角速度	ラジアン毎秒	rad/s	
加速度	メートル毎秒毎秒	m/s ²	
角加速度	ラジアン毎秒毎秒	rad/s ²	
力	ニュートン	N	= kg・m/s ²
圧力	ニュートン毎平方メートル	N/m ²	
粘度	ニュートン秒毎平方メートル	N・s/m ²	
動粘度	平方メートル毎秒	m ² /s	
仕事・エネルギー・熱量	ジュール	J	= N・m
工率	ワット	W	= J/s
電荷	クーロン	C	= A・s
電圧・電位差・起電力	ボルト	V	= W/A
電界の強さ	ボルト毎メートル	V/m	
電気抵抗	オーム	Ω	= V/A
電気容量	ファラド	F	= A・s/V
磁束	ウェーバー	Wb	= V・s
インダクタンス	ヘンリー	H	= V・s/A
磁束密度	テスラ	T	= Wb/m ²
磁界の強さ	アンペア毎メートル	A/m	
起磁力	アンペア	A	
光束	ルーメン	lm	= cd・sr
輝度	カンデラ毎平方メートル	cd/m ²	
照度	ルクス	lx	= lm/m ²
IV. 倍数および分数 (10の何乗かを示す記号)			
10 ¹²	テラ	T	原語 tera
10 ⁹	ギガ	G	原語 giga
10 ⁶	メガ	M	
10 ³	キロ	k	
10 ²	ヘクト	h	
10	デカ	da	
10 ⁻¹	デシ	d	
10 ⁻²	センチ	c	
10 ⁻³	ミリ	m	
10 ⁻⁶	マイクロ	μ	
10 ⁻⁹	ナノ	n	
10 ⁻¹²	ピコ	p	
10 ⁻¹⁵	フェムト	f	}* * 1960年に純粋および応用 物理国際連合で採択された のが始まりで1964年の総会 で決定、原語はそれぞれ femto および atto
10 ⁻¹⁸	アット	a	

見えるかも知れないが先に述べたように一般言語の合理化と同じく一朝一夕に統一合理化はできぬのが単位の持つ宿命であって現状やむを得ないであろう。

そこでこの国際単位系を現実使用するために色々と具体的な解説を行なうことが必要となるが、度量衡に関する問題は一つの学問分野を作る程豊富な内容を持っており、その十分な理解がないと全く誤まりのない筋の通った使い方はできぬであろう。私はその点全く門外漢であり解説の資格がないので専門的な点や疑問の点は成書(押田1, 大山2)を参考にさせていただくことにして、さし当り問題になるであろう若干の点について記すにとどめる。

単位記号の国際的取りきめの中でもかくもぜひ守っていただきたいことは記号を斜体(イタリック)では書かないで立体(ローマン体)で書くべきことである。ただしマイクロ μ は例外であり量記号(重力加速度, 光速等物理定数や量)は狭い意味の単位記号ではないことから斜体であらわす。従って加速度を g であらわす時は $1g, 2g$ と記す。 $1g, 2g$ は質量を意味する。

理想的には国際単位系に準拠できるものはこれに従う。たとえば長さの単位としてよく使われているミリマイクロ $m\mu$ はナノメートル nm に変えることが望ましいというより変えるべきである。そもそも μ を長さの単位にすることは混乱こそ招いても何の利益とてない。まさか m がミリメートル mm と同じであるという表現を是認する人はいないであろう。 $10^{-6}m$ は μm であらわすべきであり、事実欧米ではこの表現が一般化されつつある。

国際単位系として歴史的背景を考慮しているため多少不徹底なところがある。質量の基本単位が kg というのはいかにも妙である。事実1964年の第12回国際度量衡総会でこの点が問題となったが、現状はそのままになっている。この単位系も将来色々改変されて完備したものに近づいて行くであろう。

不徹底といえばキログラム原器から出発した体積の単位リットル l も不可解な単位である。これには今まで $1.000027 dm^3, 1.000028 dm^3, 1 dm^3$ というような3通りの定義が行なわれた。最近の総会では最後のものの定義を採用したが、それま

では第2の定義が認められていた。その点一応すっきりしたものの新旧の定義が入り乱れ、たとえ新しい定義のリットルを新リットル ln と記しても絶えず不安を伴うので、総会では精度を要する時にはこれを使わぬように、すなわち dm^3 を用いるように勧告している。当然この勧告は採用すべきである。たとえば ml とせず cm^3 とするのである。

国際単位系にないものでも国際的決議が行なわれたもの、ことにこの総会で決定したものはそれに従うべきであろう。たとえば放射能の単位キューリーの代りに毎秒 s^{-1} を使うことが望ましい。 $1 Ci = 3.7 \times 10^{10} s^{-1}$ であるから Ci は至って中途半端な単位であるが、たとえ過度的経過としてこれを用いるにしてもよく使われている記号 C の代りに総会の示した Ci を用いるべきであると考ええる。

このような方針に従うことによって単位系とその記号表示が現状として最善のものになることを疑う人は少ないと思うが、現実これを徹底するということになる之余りにも強固な慣習という障壁があり、場合によっては革命でも起こす程の勇氣と決断が要るのである。たとえば血圧など生理的現象における圧力は水銀柱ミリメートル $mmHg$ や水柱センチメートル cmH_2O であらわすのが通例となっているが、これはもともと正確な概念に拠ったものではない。一体どういう温度条件下でいかなる重力の下に定義されるものなのであろうか。日本の計量法では $1 mmHg = 135.951 N/m^2$ と規定しているが、国際法定計量機関(Organisation Internationale de Métrologie Légale)の示すところによると $1 mmHg = 133.3224 N/m^2$ である。しかもこの機関は1962年開催の第6回会議で血圧の単位に $mmHg$ を用いることは望ましくなくミリバール $mbar$ ($1 mbar = 100 N/m^2$) を用いるよう決議し、日本でも工業技術院がこの勧告を関係方面に流しているが(3)、血圧を研究主題にしている専門家の中でもこのことを知らぬ人がいるのではなかろうか。ちなみにバールの記号 bar は1948年に総会が決定したものであるがこれが普及せず b がよく使われていることは最近の総会で問題となった。

この例を見ても分るように単位記号の合理化の難関はその学問的内容よりも習慣である。これを

打破してサイクル (c/s あるいは cps) の代りにヘルツ (Hz) を用い、ダインの代りにニュートンを、オングストロームの代りにナノメートルやピコメートルを、単位の基準にして測定し表現したいものである。

最後に若干補遺的な事項を記して置く、温度の単位ケルビン度 °K は度 (摂氏度 °C) と共に温度そのものをあらわす。温度差をあらわす時は deg を用いることが望ましい。数値を記す時しばしば千単位に、ヤ・を付けるがこれは小数点と混同するおそれがある (国によって小数点が、だったり・だったりする) ので小数点以外にはこれ等を付けてはならないと総会では決議している。けたをあらわしたい時は分ち書きにする。たとえば 10^3

を 1 000 のようにあらわす。

実際科学論文に使わねばならぬ単位は千差万別で到底国際単位系の尽くすところではないが、その精神を生かしてより便利により快適に互いに無駄なく間違いなく意志を通じ合い正確な量の把握をしたいものである。

文 献

- 1) 押田勇雄 (1965) 単位の事典。ラティス、東京
- 2) 大山 勲 (1965) 計量標準とメートル条約。計測と制御 9, 579-589
- 3) 工業技術院計量研究所 血圧を測定する装置に附属する圧力計に関する暫定国際勧告 第 6 回国際法定計量会議 (1962年 6月) 国際勧告 6

【通信】

科研費配分について

棚橋陽吉 (西南女子短大)

生理学研究長期計画に関し、私学よりの要望を拝見しました。

私も私学に籍を置いており、国立時代と雲泥の差があることに大きな不満を感じている一人です。私のような老兵としての研究をやっている者に於て然りですから、はりきって研究に没頭している若い方々にとっては実に憾みでしょう。従って要望には全幅賛成致します。

同じ大学の名を冠していても短大となると教えることだけが役目のように考えられて、研究など問題にしていけないのが現状だと思います。然し研究なしの人間が正しく教えることが出来るでしょうか。このような考えで私は西南女学院短大や九州歯科大学 (公立) で研究尊重を常にといており、私自身ムチンの研究に没頭している次第です。かつて勝木教授に会った折、私学に於て研究をやるものの研究費不足を訴え、助力を頼んだことがあります。とに角研究が出来るだけの費用、贅沢は言えないにしても国立の施設を使わせてもらってやる程度でも、尚手もとに施設があればもっと研究が進むであろうと日々考えております。西南女子短大では研究費名義で1万5千円、特別研究費を申請しても全額3万円程度です。九州歯大

でも教室の研究費は5、6年前までは (1年間) 10万円位で、この頃入学の寄附のわけまえが加って1年間25万円位です。

このような実情では何も出来ません。短大では設備に100万円を要求しても異う世界のものとしか考えられないのです。こうした時実際真面目に研究するものにとっては研究費はどこに流れているのだらうと思わざるを得ません。従って私学も国立なみに考えていただきたい。たとえ短大でも同じように取扱って施設に関して研究費を出してもらいたいと思います。

私のこの願の下に文部省の各個研究を申請しましたら、幸い2年間合計19万円をいただくことが出来ました。九大の第1生理に籍があり、間田教授の理解のもとに研究室を持っておりますので西南短大の研究費を使い文部省の各個研究費と併せて、現在の研究が進行しているのであります。この費用がなければいくら研究をしたくても動きがつかないのです。

私学の要望として次の点を加えていただければ幸いです。

1. 研究を実質的にやっているところに、研究費を重点的に廻してほしいのです (文部省が随分研究費を無駄に出している例を知っています。ただ国立の大学というだけで)。

2. 科学研究費の審査にあたってもっとたち入った調べをしてほしい。学会発表などをよく調べ

て。

3. 短大も研究面では4年制大学と同じように考えて、研究をさかんに行なっているかどうかを調べて、研究をやっている方面には施設費用や研究費を出してもらいたい。

以上

最後に私学の研究が盛んに行なわれることによって(形式的ではない)日本の科学ものびると思うのです。順天堂の小川鼎三教授は三高時代からの友人で小川君あたりに一骨折ってもらっては如何でしょうか。

[会報]

第11回太平洋学術会議(第8部門)のお知らせ
このたび日本学術会議第7部長樋口一成氏より昭和41年2月1日付にて表記の件について下の如く連絡がありましたのでお知らせ致します。

記

太平洋学術会議は太平洋地域に関する自然科学および社会を対象とする国際学会で外国人学者の参加だけでも1500人に達すると予想される大きな学会です。

会議は3週間にわたり開催されますが、第1週は symposium であり、その演題および講演は既に組織委員会において決定しております。第2週は divisional meeting で、ここでの研究発表者は目下募集中でありますので、ご希望の向は早目にお申込み下さい(後記参照)。第3週は見学旅行(congress tour)および special symposium にあてられております。

第1週の symposium の題および convener (かっこ内)は下記の通りです。

Symposium No. 6. フィラリア症(佐々学),
No. 38. 節足動物媒介ウイルス病(北岡正見),
No. 39. コレラ(牛場大蔵), No. 40. 熱帯性皮膚病,
No. 42. 食物中毒(有本邦太郎), No. 43. 寄生蠕虫症(横川宗雄), No. 44. 殺虫剤抵抗性(吉川秀男), No. 45. 遺伝血液型(古畑種基), No. 46. 薬用植物(柴田承二), 有害有毒動物(沢井芳男)。

Congress symposium 空気および水の汚染

Special symposium つつがむし病(伊藤辰二)
新潟にて開催。

第2週の divisional meeting は次の如き5部門に分けて行なわれます。(かっこ内は organizer)。

No. 1. Nutrition (有本邦太郎)

No. 2. Public health (吉岡 博人)

No. 3. Communicable diseases (北岡 正見)

No. 4. Pharmaceutical and toxicological problems (柴田 承二)

No. 5. Family planning (村松 稔)

感染症の中にはマラリア、結核、レブラ、各種細菌、スピロケータ、真菌、寄生虫、リケツチア、ウイルス、媒介動物を含みます。

Divisional meeting に論文を発表したい方(contributor という)は、目下募集中でありますので、下記の必要書類をそろえて、東京都品川区上大崎長者丸、国立予防衛生研究所、ウイルスリケツチア部、奥野剛まで至急お申込み下さい。

1. 氏名、職名、郵便宛先(以上英文、日本語併記)2通

2. 演題と抄録。タイプ用紙ダブルスペース1枚(英文)2通

正式の申込用紙は以上を受付けた上で改めて各申込み者に発送されます。Contributor の人数には制限がありますので、提出された論文の取捨選択は第8部門組織委員会におまかせ下さい。

第3週は、congress tour で北海道、東北、中部、近畿、中国、四国、九州の各班に分れて見学旅行が行なわれます。

その他 specialized tour として、第2週の午後、東京都内の研究施設の見学、week end tour として、第1週の土曜と翌日の日曜日にかけて東京近郊の見学も行なわれます。

会議の開閉会式、symposium、divisional meeting、tour 等に参加を希望する人は、上記奥野剛宛予め申込んで下さい。論文の発表を行わず、会議を傍聴するだけの場合(auditor)もこの登録は必要ですから念のため申添えます。

本川弘一君東北大学学長就任

常任幹事本川弘一君（東北大第2生理）は先般東北大学学長に就任せられました。一層のご健闘をお祈りします。

〔編集後記〕

先月号の短報欄97頁に生理学会会員の年次変化がグラフとして示されています。昭和19年にはわずか142名に過ぎなかったものが昭和41年の現在では1626名におよんでいます。この間まさしく風雪20余年といたいところですが、生理学研究体制の危機が叫ばれながらもともかくも着実に会員が増加して来た事実はまことに同慶の至りです。実は編集部としても最近までこのようにめざましい会員増があるとは思っていなかったため、雑誌の必要印刷部数を過少に見積ってしまいました。その結果昨年の始めの方の号に不足を生じ新会員の方に御迷惑をかけるに至りました。そこで今回新たに第27巻1～7号の写真製版による複製増刷を行ないました。今のところまだ余裕がありますので、先に申し込まれて手に入らなかった方も、新たに入手されたい方もどうか御連絡下さい。複製とはいっても仕上りはまことに鮮明で原版との区別はほとんどつきません。

本誌の体裁に未だ色々問題が残っておりますが、今後諸氏の御意見を反映して改良して行く予定です。さし当り速報欄を充実すべく短報欄と切り離しました。本誌の主体は勿論原著にあるのですが、速報も学問の発展に役立つところが少なくある意味では最も活気にあふれた新しい研究の新しいふんい気を伝えるものといえましょう。

現在における学術論文の増加には、はなはだしものがあります。有名国際雑誌の投稿数は増加に増加を重ね、掲載の制限を行なうのでなければ内容を増す他ありません。巻数、号数、1号あたりの頁数をふやしたり、活字を小さくしたり、雑誌のサイズを大きくしたり、2段組みにしたり等々色々工夫が行なわれていることは御存知の通りです。勢い購読料の高騰という結果を生じます。そのため大変困っているのが少ない予算をやりくりする大学や研究機関の図書館です。さなきだに

学術雑誌の種が増加して行くのでこれに応じなければならぬはずですが、今のところ現状維持さえ困難なところが多いのです。筆者の調べたところによると日本全国の医学図書館における購入学術雑誌の種類はこの数年間むしろ減少の道をたどっております。欧米諸国の research library のめざましい発展ぶりと比べて心寒い思いがします。

しかし一面、この急激な研究論文の増加が果して学問の本質的發展を意味するかどうかという点になると相当の疑問があります。P. Weiss がかつて Science 紙上 (No. 3415, 1960) に記していたところですが、“……not every observation is worth,……and not every publication is worth preserving for eternity, except in sample specimens as in Noah's Ark” であります。学術雑誌が一流であるということはどの程度 Noah の箱舟に価する研究が発表されているということにありましよう。若干の人々は本誌のような日本語論文誌には国際性がないので余り価値のある研究論文は載っていないのだといえます。しかし日本語に国際性の少ない現実と論文の価値論を結びつけることはできません。われわれ約1億の日本語を最もよく解する者のためには勿論のこと、日本で生まれ日本で育った人間がともかくも真に伸び伸びと、舌足らずでもなく、堂々と自己の意見を述べるのが最大の学問的価値を持つことがあるからこそ本誌のような日本語誌の存在があると考えねばなりません。英米人に読ませたければ英語を、ドイツ人に読ませたければドイツ語で書いてもよいでしょう。しかし相手に誤解を与えるような片言や、外国語のためあえて繊細微妙な考え方や事実を割愛したり変形したりすることとの比較を行なって見たいのです。そもそも国際語とは何ででしょうか。長い将来を考える時、今こそ勢力を占めている英語、そして独語、仏語等々の歴史と運命を論じた Burney の論著等を思い出します。

(島山一平)

脳の生理学

東大教授・医学博士

時実利彦編

A5判・480頁
定価 3000円
.....
<最新刊発売中>

近年、医学・生物学の分野で、脳の機能についての関心がとみに高まっている。本書は第一線の権威者13氏が協力、生理学的、解剖学的、生化学的のあらゆる立場から、脳に関する新しい研究を網羅しわかりやすく解説したもの。医学関連領域の基礎ならびに臨床研究者、大学学生、インターンの好指標。〔内容〕中枢神経系の構造・ニューロンの働き・反射・脳幹の機能の概観・感覚の機序・運動の機序・自律系の機序・統合の機序・条件反射・脳生化学。

酵素ハンドブック

大阪大学学長・理学博士

赤堀四郎監修

A5判・804頁
定価 3500円
.....
<4月下旬刊>

本書は現在既知のすべての酵素を網羅、それぞれの反応、測定法、所在、精製法、性質などの要点を収録し、検索に便利なように名称(系統名、常用名、別名)国際生化学連合酵素委員会の分類・順序によって配列、編集。酵素研究者はもちろん、各方面の研究者、大学学生座右の書。付録として、国際生化学連合酵素委員会の提案に基づく次の項目を掲げた(①酵素分類命名法②提案の要約③酵素分類と番号④酵素の単位⑤酵素動力学の記号)

脂質の生化学

北大教授 今井 陽 札幌医科大 教授・医博 坂上利夫著 [4月中旬刊]
各領域にわたって生現象の秘密とその異常化発現の本態を解明しようと努めている研究者・学生の為の好入門書
〔内容〕脂質の分類と組織からの分離・脂質の分子形態と機能・血漿リポタンパク・脂肪の消化、吸収・生体内の脂肪の代謝他。 ★A5判 304頁 価 1800円

ウイルス学

京大教授 東 昇 京大教授 中垣 正幸 編 (好評 発売中)
各種実験装置の研究目的に応じた選択と使いわけ、そのための実験計画のたてかた、実験材料の前処理の検討、実際の操作法と注意事項、個々の装置の原理・構造、記録されたデータのよみかたをくわしく解説し、実際にすぐ役立つようわかりやすく解説した特望のハンドブック
★A5判 688頁 価 3800円

医学実験装置ハンドブック

京大教授 東 昇 東北大教授 石田名香雄 編 (好評 発売中)
現在、日本で一番切実に要求されている正確な技術の上に立つ診断処置とウイルス学における基本的概念の正しい把握に役立つ成書である。全体を総論、技術編、各論にわけ、実例中心にわかりやすく解説し、図版多数をとり入れて理解しやすくした。★B5判 860頁 価 8500円

デファレス スネッドン 医学・生物学のための数学
宮脇 一男・他3氏 訳 価 2500円

臨床酵素学
赤堀四郎・沖中重雄 監修 価 5500円

血液化学
吉川・脇坂・黒田・中尾 編 価 4800円

免疫化学
山村雄一・石坂公成 編 価 4800円

内分泌学 [全II巻]
三宅 儀・山本 清 編 各巻価 8500円

腫瘍生化学
久留 勝・三浦義彰 編 価 4300円

新細胞学
妹尾左知丸・高木康敬 編 価 4000円

人体寄生虫ハンドブック
松林久吉 編 価 3300円

制御理論と生体
グローティンズ 宮脇一男・高橋 隆 訳 価 1200円

ウォーリー 反応機構 有機化学と生化学の反応機構
三井・佐々木・専田 訳 価 1800円

一図書目録進呈一

東京都新宿区
東五軒町55
振替口座 東京 8673

朝倉書店

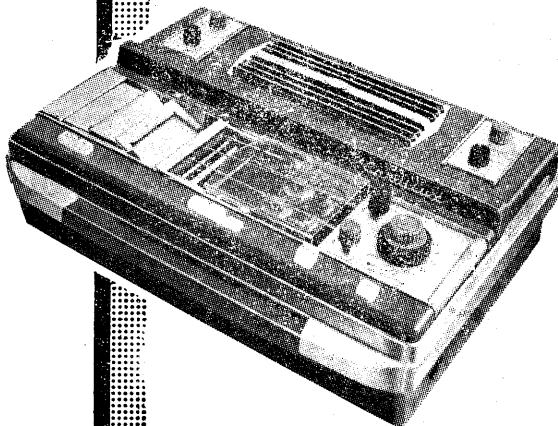


豊富な経験から生 れた最新の心電計

二要素同時記録式 心電計RS-200A型

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タ装置/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インアンプ用入力端子の装備



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/宇部/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

各科領域における

健保適用

37.10.1より



医薬は萬有

耐性

ブドウ球菌感染症に

内服用・注射用・新合成ペニシリン

スタフシリン-V

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

内服用 (錠剤・カプセル)・筋注用

製造発売元 萬有製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2-7

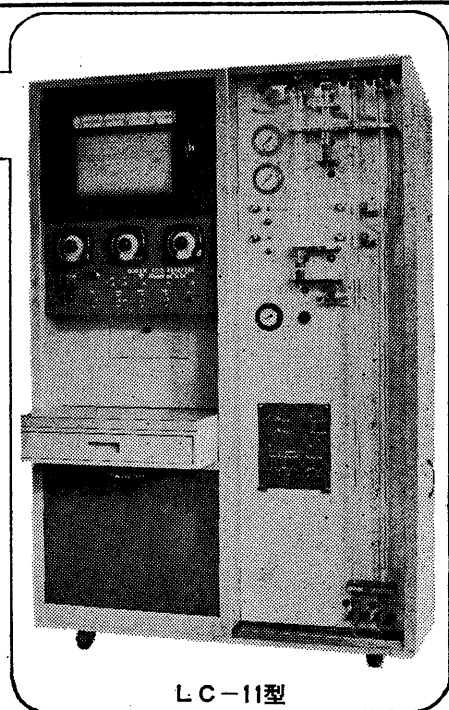
■核酸の迅速分析に威力を発揮する

柳本核酸自動分析装置

LC-11型

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

■詳細資料進呈■



LC-11型



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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 28, No. 3 (1966)

Originals

Kazuhiko Aoyagi : A comparison of alveolar gas-exchange of spontaneous respiration and artificial respiration in dogs.....101

Yoshiro Kondo : Sur l'état excité de la D-amino acide oxydase. I. Fluorescence108

Yoshiro Kondo : Sur l'état excité de la D-amino acide oxydase. II. Réaction photochimique114

Tetsuma Mitsutsuji : Influence of activation and inhibition of plasmin and heparinization upon the experimental burn in rabbits.....125

編集兼
発行人

戸塚武彦
 東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内

印刷者

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
 定価百五拾円

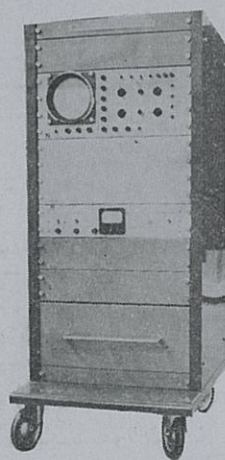
専門メーカーが誇る医用電子装置 ＊

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

データ処理用電子計算機

ATAC-401型

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



日本光電工業株式会社

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