

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

28巻 6号 1966

綜 説

酒井敏夫：興奮・収縮連関について——Caffeineの役割——……………245

原 著

吉井欣吾：Adrenalin および糖刺激性過血糖反応の発現機序からみた交感神経遮断剤とくに benzazoline hydrochloride の作用……………253

川嶋昭司・上田忠男：ラット脳切片の K^+ , Na^+ および水分代謝と発育期との関係……………267

速 報

小林勝利・鈴木美枝子・山崎昌良：カイコの前胸腺刺激ホルモン……………277

中山昭雄：H波の振巾と反射の大きさの関係について……………278

加藤正道：新しい細胞外および細胞内生体染色法について……………280

地方小学会報

第11回生理学中部談話会および生物物理シンポジウム（つづき）……………282

短 報

〔会報〕生理学者を主対象とする「物理学基礎」講習会の開催の主旨……………285

生理学者を主対象とする「物理学基礎」講習会の開催……………285

生理学の進歩（仮題）：第23回国際生理科学会議事記録発行のお知らせ……………286

議事要録中の訂正……………286

庶務幹事 松田幸次郎君外国出張について……………287

〔編集後記〕……………287

附：第17回日本医学会総会（風見鳥ニュース No. 2, 3, 4, 5, 6）

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会

新製品

実験動物飼育管理に理想的な

強力殺菌・消毒・洗浄剤

ハイクレーン10

● 実験動物用ケージに!!

● 動物施設に!!

● 実験器具に!!

特長

- 殺菌力・洗浄力確実
- 安定性が大きく保存性優秀
- 毒性がない
- 使用法簡便
- 繊維類の生地を傷めない
- 経済性が高い

営業品目

動物	SPF・マウス SPF・ラット
飼料	CLEA固型飼料各種
ケージ	CLEAケージ各種
機械	自動ケージ洗滌機、オートクレーブ、自動給水装置、消毒機各種



日本クレア株式会社

東京都目黒区上目黒 6-1256 第2いなりビル Tel(719)7141(代)
大阪市西区江戸堀北通り 2-25 とみたビル Tel(441)1362・1408

綜 説

興奮・収縮連関について 491.36

—Caffeine の役割—

酒井敏夫*

Excitation-contraction coupling

—A role of caffeine—

Toshio Sakai*

I. 緒 言

活動電位の発生 (興奮 excitation) から筋収縮 (contraction) の発現に至る生理学的過程に関しては、すでに 1800 年代頃から Engelmann, Retzius らによって注目されていた。活動電位が起ってから、約 2 msec の latency を経て収縮過程に至る (Spike-activation link), 両者の間に如何なるカラクリが存在するか⁶⁷⁾, この解明が今世紀に入ってからの問題点であると云えよう⁴³⁾。Kuffler (1946)⁴⁰⁾ は、脱分極をひきおこす薬物を用いて、脱分極と筋収縮の関係を調べ、これらの中に密接な関係があることを提示した。活動電位に際しての外溶液中の K イオン濃度の増大は、いわゆる Potassium 拘縮を引きおこし、この発生には一定の $[K]_o$ 濃度閾値がある³⁴⁾³⁵⁾。活動電位発生から筋収縮発現に至る過程で、イオン flux の変動があり、少くとも脱分極が必要条件と考えられる。Kuffler の実験にしても、Sandow⁶⁹⁾ によれば、正常の筋収縮発現と本質的には異ることなく同一機序であると云う。

Sandow⁶⁷⁾ が興奮と収縮の間に“一連の生理学的連鎖反応の存在”の仮説を提案し、この連鎖反応に Excitation-Contraction Coupling (E-C coupling 興奮-収縮連関) なる名称の提示を行

なった前後から、再びこの問題が脚光をあびるようになった。1949年、A. V. Hill³²⁾³³⁾ によって、形質膜からの物質拡散による筋収縮機序の説明が不十分であると云う疑義もあり、近代的技術の上に立つた研究が行なわれねばならない運命にもあった。特に、微小硝子電極法を用いた電気生理学の発展、および電子顕微鏡的研究は、方法論的に機能と構造の関連性³⁷⁾を調べるためには大きな貢献をしつつあると云える。

E-C coupling に関しては、今日まで多くの著者がそれぞれの立場から綜説を行っており、最近 Sandow⁶⁹⁾ により詳細な解説が行なわれた。E-C coupling 研究とは形質膜に生じた電気的変化 (electrical change) が如何に mechanochemical 系である収縮要素 (actomyosin) の変化をよび起すか? の生理学的解明にあると考えられる。しかし、E-C coupling と云えば、最終的には筋収縮が生じた状態までのことで、字義上では不可逆的な現象である。正常の生理学的筋収縮である単縮、強縮、および拘縮は興奮-収縮-弛緩と云う一連の完結した可逆的現象であり、筋収縮過程と共に弛緩機転も含まれて考慮されねばならないであろう。従って、E-C coupling を広義に拡張して Excitation-Contraction-Relaxation coupling とも考えられるし、Contraction-relaxation cycle の解明とも云える¹⁰⁾⁵³⁾。

興奮収縮連関の研究は、上述した如く過去十数年以降から急速に今日の課題にのし上ったわ

* 東京慈恵会医科大学第2生理学教室
Second Department of Physiology, The Jikei
University School of Medicine

けであるが、その研究方法は研究者により異りいろいろな工夫が行なわれてきた。Caffeine が改めて用いられるようになったのも、本課題の探究に一つの方法として取り上げられた結果であった。即ち Axelsson と Thesleff¹⁾ は、高 [K]_o Ringer 液で骨格筋が脱分極を受けた後でも、caffeine により膜電位変化なしに拘縮が起る事実を発見した。彼等以前に、筋生理学の分野で caffeine を用いた研究者は、Riesser (1925), Gasser (1930), Saslow (1937) 等わずかであったが、Axelsson, Thesleff 以来、幾多の報告が陸續として出される様になった。

本稿では、興奮収縮連関の研究に関連して caffeine を使用した報告を概観し、あわせて著者の過去数年にわたって行なって来た実験成績を整理し、その考え方を述べることにする。興奮収縮連関の知識は、近年急速な積み重ねが出来たと云えども、未だ完結したとはいえない。Caffeine 作用に関しても同様であろう。

II. Electromechanical coupling に対する caffeine 役割

冷血動物の骨格筋に細胞外から caffeine を添加した場合、一定濃度 (室温で数 mM/l) 以下では、静止電位変化も、筋収縮の惹起もみられない¹⁾。しかし、活動電位を起させるに足る電気刺激を与えると、caffeine 添加数秒後から単収縮高の増大、即ち階段現象がみられる。これを caffeine の potentiation 効果と云われる⁵⁹⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾。この場合、活動電位の棘高には何ら変化がおこ

らない。Caffeine 濃度を高めてゆくと、添加と同時に筋は拘縮を起す。5 mM 濃度位の場合には、拘縮が生じこの拘縮は可逆性で、しばらくして静止長にもどる。ところが、さらに高濃度 caffeine を使用した場合には、著しい拘縮が生ずるが、この拘縮は不可逆性で、長時間そのままに放置すると rigor に移行して、横紋構造の破壊が起ってしまう⁹⁾。

Caffeine 添加による単収縮にみられる階段現象にしても収縮機転に関しては同一のものであろうが、記載の都合上別の項で取扱うことにする。

a) Caffeine の potentiation 効果について

低濃度 caffeine を外溶液に添加した場合、いわゆる caffeine 拘縮が起りにくい。しかし、caffeine は形質膜の性質を僅かではあるが変えていることは確かであろう。すでに述べた如く、caffeine 添加後しばらくして階段現象があらわれ、potentiation が認められ、単収縮における active state の延長がおこる。この現象は、陰イオンの効果と同様で、E-C coupling の如何なる過程に影響をおよぼしているかが興味の対象となった²⁵⁾。

最近 Sandow 一派は⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾、単収縮高を高める各種の物質 (potentiator) につき研究し、caffeine, NO₃⁻ 等に属するものを type A potentiator, Zn⁺⁺, UO₂⁺⁺ 等を type B potentiator と分類した。

Caffeine の 1 mM 濃度を用い活動電位と単収縮の関係を追求し、彼の云う spike-activation-

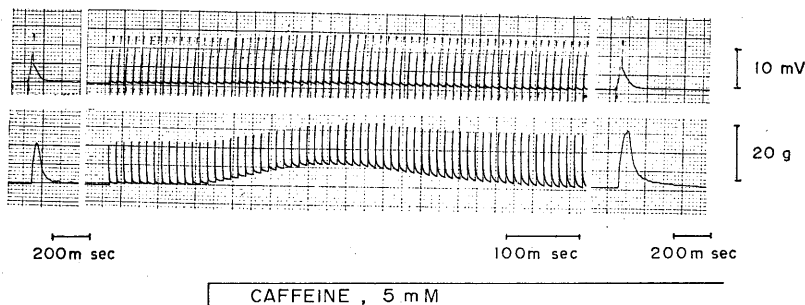


Fig. 1.

The relation between action potential and twitch tension on caffeine contracture. 28°C

link について理論的見解を發表している。

正常筋における活動電位と単収縮発現の間では、活動電位が -50 mV に下った脱分極に入ると収縮が生じ、この脱分極は -20 mV までが収縮に必要な電位変化量である。したがって、活動電位の $-50\sim-20\text{ mV}$ の積分値が単収縮と結合するものであると云う。

それ故、 -50 mV のレベルを mechanical threshold, このレベルでの活動電位の持続時間を Mechanical Effective Period (M. E. P.) とし、また -20 mV のレベルを mechanical saturation とし、それ以上の電位変化は直接筋収縮には影響をおよぼさない。ところが、caffeine, NO_3^- の作用を受けた筋においては、活動電位そのものには変化がないが、単収縮との関係をみると次の如き結論が得られると云う。

- 1) Mechanical threshold の低下、即ち -65 mV で収縮が発現する。
- 2) M. E. P. の延長。
- 3) 張力の立上りの時点が早く、その立上りの速度が増す。
- 4) Active state の延長⁵⁵⁾。

この様に electromechanical な変化が低濃度 caffeine で起る理由は、たとえ外溶液からでも T tubles を通して caffeine が細胞内にとり入れられ細胞内 Ca^{++} の遊離化が増強されたものと解せられる⁴⁾⁶²⁾⁶⁴⁾。

Axelsson, Thesleff は caffeine の作用個所は細胞表面と考えたが、Bianchi, われわれの実験からは細胞内に取り入れられる事は考えられるし、caffeine によって細胞内結合 Ca がイオン化し、T tubles の脱分極から影響を受けた lateral cisterna がその中に含んでいた Ca をさらに遊離するため、筋原線維の収縮が速かに、また増強されるのであろう。

Sandow 等は、E-C coupling における活動電位と potentiation の関係を遊離される Ca 量

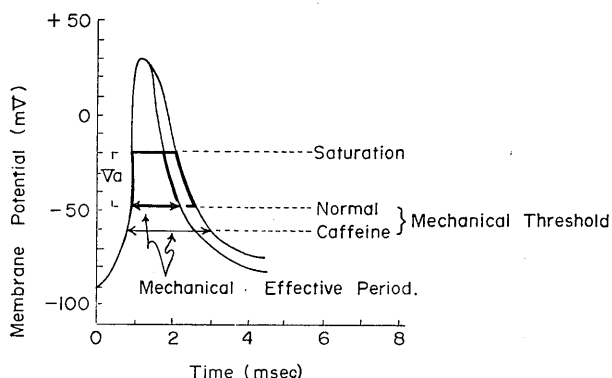


Fig. 2.

An hypothesis of the role of the action potential in E-C coupling. V_a = voltage causing release of activator Ca. (Sandow, A., S. R. Taylor and H. Preisler. 1965)

を考慮し、活動電位の mechanical threshold, mechanical saturation から

$$dC_{Ca}/dt = k V_a \quad (1)$$

$$C_{Ca}(t) = \int_{td}^t k V_a dt \quad (2)$$

なる理論的表現を提示した。

b) Caffeine の拘縮

適当量の低濃度 caffeine (order : mM/1) によって caffeine 拘縮が生ずることは Gasser²²⁾ 以来知られており、caffeine 拘縮に伴う熱発生測定もすでに行なわれていた⁷⁰⁾。しかし、E-C coupling 研究の立場で改めて細かな実験を行なったのは Axelsson, Thesleff 等であるといえる。可逆的な caffeine 拘縮の際には静止電位の変化も、膜抵抗の変化もなしに収縮が起り、また $95\text{ mM K}_2\text{SO}_4$ 処理による脱分極筋でも正常筋と全く同時に、caffeine 拘縮が発生する。特に脱分極筋では、正常筋よりもかえって拘縮度が大きくなる傾向を有している。即ち、膜電位変化 (脱分極) なしに筋収縮が起ることは、spike-activation link (活動電位・収縮結合過程) について不明な点が多いことから、この過程の間にさらに未だわれわれが知らない生理学的 steps が存在する事を示した点で多くの研究者に興味を与えた。

Spike-activation link を遮断すると考えられる条件 (溶液の滲透圧を 2.5~3.0 倍とする。強

縮刺激でいわゆる疲労させ、電気刺激に応じなくする)で caffeine を与えても caffeine 拘縮は充分発生する故、spike-activation link は無くなっていても activation step から contraction への過程は健全で activation step が刺激されるものと考えられた⁸⁾⁴³⁾⁴⁵⁾。形質膜が無くてもハダカの筋原線維が容易に収縮を起すと云う名取⁵²⁾の油中分離の試みとも考え方の上では同一であるといえる。

Caffeine 作用とは別に、微小ピペットで筋細胞内に Ca を注入すると局所収縮が起ることを Heilbrunn²⁹⁾³⁰⁾ 等が実験し、Ca イオンが筋収縮の発現に何らかの役割を演じていることは知られておいた⁷⁾。Hodgkin, Horowicz³⁴⁾³⁵⁾等は、K-拘縮の実験から脱分極、precursor (P) に続いて一過性に生ずる activator (A) が、筋収縮を直接惹起せしめる end product (E) に連結する

と云う一連の連鎖反応仮説 $\left[P \xrightarrow{\alpha} A \xrightarrow{\beta} E, P=1-e^{-\alpha t}, A = \frac{\alpha}{\beta-\alpha} (1-e^{-\alpha t} - 1-e^{-\beta t}), E=1-(P+A) \right]$ を提出

し、陰性荷電を有する Ca complex が役割を演じていると推察した。

Caffeine 拘縮における Ca の役割については Axelsson, Thesleff¹⁾, Frank¹⁹⁾ Matsushima, Fujino, Nagai⁴⁸⁾, Fujino, Fujino²¹⁾, Sakai 等⁹⁾によってその外溶液中の有無が如何なる影響をもたらすかの検討が行なわれた¹⁶⁾¹⁷⁾。少なくとも、caffeine 拘縮の発現には細胞外溶液中の Ca が本質的には関係がないと思われる。最初に試みた Axelsson, Thesleff 等の caffeine を細胞内注射成績は陰性に終わったが、caffeine は T-tubles を通して細胞筋形質に作用し、Caのイオン化を引き起すので、細胞内、特に sarcoplasmic reticulum に結合している Ca さえあれば caffeine-拘縮は起り得るといえる。

Bianchi は同位元素を用いて caffeine 拘縮時の Ca の動きを観察し、細胞内に存在する結合-Ca が容易にイオン化し、拘縮を起すに足る Ca^{++} が遊離することを測定した³⁾⁴⁾⁵⁾。

また caffeine は直接筋原線維に作用しないこ

とも知られたので、Ca の結合-解離に密接な関係を有する⁵⁷⁾。

Sarcoplasmic reticulum に caffeine が作用することは多くの研究者の認めるところとなった³¹⁾。不可逆的 caffeine 拘縮の場合、静止電位は低下する事実がある。これは先ず膜電位変化がない場合と同様 caffeine が直接 sarcoplasmic reticulum に作用して遊離する Ca^{++} の上に、T tubles の脱分極によって遊離する Ca^{++} 量が重畳し、結果的には多量の Ca^{++} が収縮系に作用したためのもので解釈出来る。

Lyotropic anion⁴⁸⁾⁴⁹⁾は、caffeine 拘縮を増大させる作用を有しており、これは陰イオンが T-tubles に作用し triadic junction を一層 caffeine に対し敏感にしているものと考えられる。

III. Sarcoplasmic reticulum に 対する caffeine の作用

Marsh⁴²⁾, Bendall²⁾ 等によって発見されたいわゆる relaxing factor (弛緩物質) は、sarcoplasmic reticulum および tranverse tubular system (T-tubles) そのものに外ならないことが同定されている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾⁵⁰⁾。この sarcoplasmic reticulum は、ATP, Mg の存在下で Ca イオンを集積する性質を有している。他の表現を用いると、actomyosin に結合した Ca を ATP 分解のエネルギーによって積極的に自分自身に引き寄せる機能をもっているともいえる。特に、ここでいう sarcoplasmic reticulum とは、筋原線維を取り囲んでいる lateral cisterna のことで、T-tubles よりも Ca の蓄積、放出を主体的に行なっているといわれる。従って、sarcoplasmic reticulum の作用を時には“Ca Pump”とも云われることがある²⁶⁾²⁷⁾。この Ca 取りこみ作用は、ATPase の活性によることは間違いないが、細い酵素学的研究は未だ将来に残されている感がある⁵⁴⁾。

本課題の E-C coupling が議論される以前に、Hasselbach (1953)²⁸⁾は次の様な実験を行なっている。彼は St. György, Weber 等のグリセリン筋を用いて、先ず ATP, Mg で収縮させ、そ

の後その当時の弛緩物質を加えて弛緩させてから、caffeine を添加した。ところが、caffeine 添加によって、弛緩したグリセリン筋は再び収縮する事実を発見した。勿論、caffeine は、actomyosin 自体に何ら影響を与えることはなかった。Nagai, Makinose, Hasselbach⁵⁰⁾および Nagai, Uchida⁵¹⁾は改めて同様の実験を行ない、Ca イオンの役割がこの現象と密接な関係があることを示した。これを Bianchi³⁾⁵⁾は生化学的に caffeine が細胞内に結合している Ca を遊離することを証明し、恐らく上述の実験は、弛緩物質中の Ca が caffeine によって遊離、actomyosin の収縮をもたらしたのであらうと考えられた。最近、Herz, A. Weber³¹⁾等は caffeine 拘縮の発現機序は、sarcoplasmic reticulum によるものであるとの立場で、reticulum の Ca 取りこみと、caffeine の関係を明らかにした。即ち、十分 sarcoplasmic reticulum が Ca を取りこんだ状態のとき、caffeine を加えると速かに Ca が遊離し、caffeine 濃度 8~10 mM/l では 20~40% の結合が sarcoplasmic reticulum から離れる。逆にいえば、reticulum の Ca 取り込みを caffeine が抑えることになる。また、さらに caffeine に筋原線維 ATPase 活性には関係なくそれ自体では、ATP 分解を促進することはないことを示した。Procaine が caffeine 拘縮を抑制することが知られているが、Weber によれば、caffeine による sarcoplasmic reticulum からの Ca 遊離を procaine が弱めてしまう結果であるという¹⁸⁾⁷¹⁾。

剔出単一筋線維に低濃度 caffeine を作用させると、線維内微小運動が観察出来る。時間の経過と共にこの微小運動は停止するが、横紋構造は破壊され

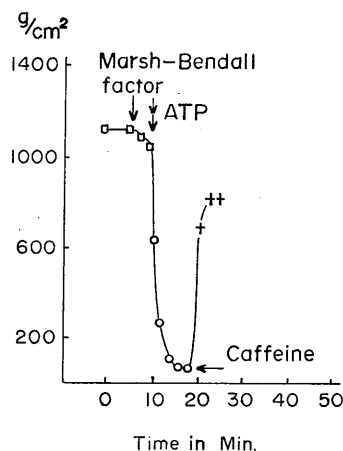


Fig. 3.

The contraction produced by caffeine on the relaxed glycerol muscle (Hasselbach, 1953)

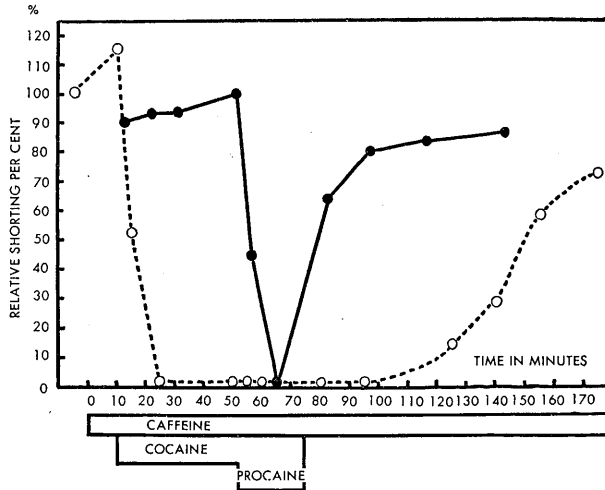


Fig. 4.

The effect of cocaine or procaine upon the mechanical activation and the electrical activity. The experiment was done in the normal Ringer's containing 6 mg per cent d-tubocurarine. The relative shortening per cent was calculated from the contraction height of the tetanus obtained in the normal Ringer's without caffeine. The each drugs were used at the time as represented below the abscissa and the concentration was as follows ; caffeine, 1.4 mM : cocaine, 0.2% : procaine, 0.4%. The solid line shows the mechanical activation which is produced by rapid cooling and the broken line represents the electrical activity by means of the electrical square pulses of 80/sec.

てしまう⁹⁾。上述した如く、T-tubles を通して caffeine が作用するわけであるから、どうしてこの破壊が起るか sarcoplasmic reticulum との関係から興味ある問題の一つである。

IV. Rapid cooling による低濃度 caffeine 処理筋の収縮機序について

1~2 M/l caffeine で骨格筋 (蛙, 蟻, 亀) を処理し, caffeine が筋線維に滲透した条件下で, 急激冷却を行なうと強縮に等しい張力発生がある。冷却の続く限り (時間的限度があり少くとも5分) 収縮は持続し, 水温の復元と共に急速な弛緩を示す。この収縮は, caffeine 拘縮の場合と同じく膜電位変化がなくても起り, 従って 96 mM K_2SO_4 脱分極筋でも全く同様な結果が得られる⁴¹⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁹⁾。

即ち, 収縮機序の発現には, (1)caffeine 処理によって少なくとも sarcoplasmic reticulum における Ca の結合, 解離が容易になっていること。(2)冷却温度が 10°C 特に 5°C 以下になること, が必要条件である。また, この温度変換によって随意に contraction-relaxation cycle を, 正常筋に対する通電刺激と同様, 起し得る特長がある。

以上の条件が揃えば, 外溶液中の Ca が存在しなくても前項に述べた如く細胞内 Ca があれば本質的に収縮機序には影響がない⁶⁴⁾。

Caffeine 処理筋の筋鞘を剝離した筋原線維でも冷却によって収縮が起り得るので caffeine 拘縮機構と同様, sarcoplasmic reticulum の "Ca pump" に依存することが考えられる⁶⁵⁾。

外溶液中の chloride を lyotropic anion³⁶⁾³⁹⁾ と置換えると, この収縮機序は抑制せられ, その抑制順位は $I^- > NO_3^- > Br^- > Cl^-$ であった⁶³⁾。sarcoplasmic reticulum の Ca 結合能を低下させるものほど, この傾向が著しい。恐らく, T tubles¹⁵⁾ を通じて入ったこれらのイオンが, triadic junction の性質を変え, sarcoplasmic reticulum の Ca 結合能を caffeine の作用と協同して低下せしめ, たとえ急冷却を与えても必

要量の Ca 放出が行なわれず, 収縮が発現しない。

I^- がミトコンドリアの磷酸代謝を抑制するとの報告⁴⁶⁾があるが, Ca 結合, 解離が ATP に依存している成績からみて, 将来 sarcoplasmic reticulum の代謝が注目されてよからう⁴⁷⁾。

この外, cocaine は何らこの収縮機序に影響をもたらさなかったが procaine は抑制的に働き, 上述した如く sarcoplasmic reticulum と Ca との間に密接な関係があることを裏づけた。急冷却それ自体は, 収縮発生の直接的刺激にならないが, active state の延長, および弛緩過程を遅延せしめ, sarcoplasmic reticulum の Ca とりこみを著しく減少させる。

この様なことが, Ca 結合を弱くした sarcoplasmic reticulum に影響し, 急冷却の結果肉漿中の Ca イオンが急増し, 上述の筋原線維収縮をもたらしたと思われる。

最近行なった電顕的研究によると caffeine 処理筋の急冷却によって起された収縮像では, T-tubles は特別変化がないが, lateral cisterna が著しく膨大化している。Ca 放出と関連があるようにも思われた。

V. 結 語

活動電位発生に伴う T tubles の脱分極が如何なる生理学的機序により triadic junction を経て連なる lateral cisterna の Ca 放出を促進するか, また生理学的条件下で, Ca 取りこみを行なっているかの解明がさし迫っての興奮収縮関連の研究といえよう。Caffeine はこの研究に一つの役割をはたしていることが論議された。

文 献

- 1) Axelsson, J. and S. Thesleff (1958) Activation of the contractile mechanism in striated muscle. Acta Physiol. scand. **44**, 55
- 2) Bendall, J. R. (1953) Further observation on a factor (the 'Marsh' factor) effecting relaxation of ATP-shortened muscle-fibre models, and the effect of Ca and Mg ions upon it. J. Physiol. **121**, 232

- 3) Bianchi, C. P. (1961) The effect of caffeine on radiocalcium movement in frog sartorius. *J. gen. Physiol.* **44**, 845
- 4) Bianchi, C. P. (1962) Kinetics of radiocaffeine uptake and release in frog sartorius. *J. Pharmacol.* **138**, 41
- 5) Bianchi, C. P. (1963) Action on calcium movements in frog sartorius muscles by frog producing rigor. *J. cell. comp. Physiol.* **61**, 255
- 6) Brust, M. (1965) Combined effects of nitrate and caffeine on contractions of skeletal muscles. *Amer. J. Physiol.* **208**, 431
- 7) Caldwell, P. C. and G. Walster (1963) Studies on the micro-injection of various substances into crab muscle fibres. *J. Physiol.* **169**, 353
- 8) Caputo, C. (1965) Caffeine contracture in hypertonic solution. Abstract FB 6, Ninth Annual Meeting, Biophysical Society.
- 9) Conway, D. and T. Sakai (1960) Caffeine contracture. *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.* **46**, 897
- 10) Costantin, L., Franzini-Armstrong, C. and R. J. Podolsky (1965) Localization of calcium-accumulating structures in striated muscle fibres. *Science.* **147**, 158
- 11) 江橋節郎 (1963) 弛緩因子と興奮収縮連関 生体の科学 **14**, 279
- 12) Ebashi, S. (1961) The role of 'relaxing factor' in contraction-relaxation cycle of muscle. *Pror. theoret. Phys., suppl.* **17**, 35
- 13) Ebashi, S. and F. Lipman (1962) Adenosine triphosphate-linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle. *J. Cell. Biol.* **14**, 380
- 14) Ebashi, S., M. Otsuka and M. Endo (1962) Calcium binding of the relaxing factor and the link between excitation and contraction. XXII Int. Congr. of Physiol. Science. Leiden.
- 15) Endo, M. (1964) Entry of a dye into the sarcotubular system of muscle. *Nature. Lond.* **202**, 1115
- 16) Etzensperger, J. (1957) Modifications de potentiel d'action de la fibre musculaire striée provoquées par la caféine et la quinine. *C. R. Soc. Biol., Paris.* **151**, 587
- 17) Etzensperger, J. and A. Gascioli (1963) Action de la caféine sur les contractures de dépolarisation produites par la potassium chez la muscle striée de Grenoville. *C. R. Soc. Biol., Paris.* **157**, 1776
- 18) Feinstein, M. B. (1963) Inhibition of caffeine rigor and radiocalcium movements by local anesthetics in frog sartorius muscle. *J. gen. Physiol.* **47**, 151
- 19) Frank, G. B. (1962) Utilization of bound calcium in the action of caffeine and certain multivalent cations on skeletal muscle. *J. Physiol.* **163**, 254
- 20) Franzini-Armstrong, C. and K. R. Porter (1964) Sarcolemmal invaginations constituting the T-system in fish muscle fibres. *J. Cell Biol.* **22**, 675
- 21) Fujino, M. and S. Fujino (1964) Die Beziehung zwischen Caffeine-Kontraktur und Calcium am Frosch Skelettmuskel. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **278**, 478
- 22) Gasser, H. (1930) Contractures of skeletal muscle. *Physiol. Rev.* **10**, 35
- 23) Gergely, J. (1959) The relaxing factor of muscle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **81**, 490
- 24) Girardies, L., Reuben, J. P., P. W. Brandt and H. Grundfest (1963) Evidence for anion-permeable membrane in crayfish muscle fibres and its possible role in excitation-contraction coupling. *J. gen. Physiol.* **47**, 1149
- 25) Gutmann, E. and A. Sandow (1965) Caffeine-induced contracture and potentiation in normal and denervated rat muscle. *Life Sci.* **4**, 1149
- 26) Hasselbach, W. (1964) Relaxation and the sarco-tubular pump. *Fed. Proc.* **23**, 909
- 27) Hasselbach, W. and M. Makinose (1961) Die Calciumpumpe der "Erschaffungsgrana" des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung. *Biochem. Z.* **333**, 518
- 28) Hasselbach, W. (1953) in H. H. Weber. *Biochim. biophys. Acta.* **12**, 150
- 29) Heilbrunn, L. V. (1940) The action of calcium on muscle protoplasm. *Physiol. Zool.* **13**, 88
- 30) Heilbrunn, L. V. and F. J. Wiercinski (1947) The action of various cations on muscle protoplasm. *J. cell. comp. Physiol.* **29**, 15
- 31) Herz, R. and A. Weber (1965) Caffeine inhibition of Ca uptake by muscle reticulum. *Fed. Proc.* **24**, 208
- 32) Hill, A. V. (1949) The abrupt transition from rest to activity in muscle. *Proc. roy. Soc., B.* **136**, 399
- 34) Hodgkin, A. L. and P. Horowicz (1960) The effect of sudden changes in ionic concentration on the membrane potential of single muscle fibres. *J. Physiol.* **153**, 370
- 35) Hodgkin, A. L. and P. Horowicz (1960) The effect of nitrate and other anions on the mechanical response of single muscle fibres. *J. Physiol.* **153**, 404
- 36) Hutter, O. F. and D. Noble (1960) The chloride conductance of frog skeletal muscle. *J. Physiol.* **151**, 89
- 37) Huxley, A. F. and R. E. Taylor (1956) Local activation of striated muscles from the frog and crab. *J. Physiol.* **153**, 17
- 38) Huxley, H. E. (1964) Evidence for continuity

- between the central elements of the triads and extracellular space in frog sartorius muscle. *Nature. Lond.* **202**, 1067
- 39) Kahn, A. J. and A. Sandow (1950) Effects of anions on the mechanical responses of skeletal muscle. *Fed. Proc.* **10**, 71
- 40) Kuffler, W. (1946) The relation of electric potential changes to contracture in skeletal muscle. *J. Neurophysiol.* **9**, 367
- 41) Lorković, H. (1963) Mechanical responses and calcium influx in frog muscles: effects of low temperature and cooling. *Arch. int. Physiol. Biochim.* **71**, 594
- 42) Marsh, B. B. (1952) The effects of ATP on the fibre-volume of a muscle homogenate. *Biochim. biophys. Acta.* **9**, 247
- 43) 真島英信 (1959) 筋収縮の生理学 第15回日本医学総会 **5**, 333
- 44) Mashima, H. and M. Matsumura (1964) The effect of temperature on the mechanical properties and action potential of isolated frog ventricle. *Jap. J. Physiol.* **14**, 422
- 45) 松村幹郎 (1959) カフェイン拘縮の機序 順天堂医学誌 **5**, 265
- 46) Middlebrock, M. and A. St-Györgyi (1955) The action of iodide on oxidative phosphorylation. *Biochim. biophysica Acta.* **18**, 407
- 47) Miyazaki, E., H. Yabu and M. Takahashi (1962) Increasing effect of caffeine on the oxygen consumption of the skeletal muscle. *Jap. J. Physiol.* **12**, 113
- 48) Matsushima, T., M. Fujino and T. Nagai (1962) Effects of anomalous anions on the caffeine contracture. *Jap. J. Physiol.* **12**, 106
- 49) 永井寅男 (1959) 筋収縮の生化学 第15回日本医学総会 **5**, 333
- 50) Nagai, T., M. Makinose and W. Hasselbach (1960) Der physiologische Erschlaffungsfaktor und die Muskelgrana. *Biochim. biophys. Acta.* **43**, 223
- 51) Nagai, T. and K. Uchida (1960) Effect of some contracture-producing agents on glycerol-extracted muscle fiber relaxed with relaxing factor. *Biochim. biophys. Acta.* **44**, 334
- 52) Natori, R. (1954) The property and contraction process of isolated myofibrils. *Jikei med. J.* **1**, 119
- 53) Podolsky, R. J. and L. L. Constantin (1964) Regulation by calcium of the contraction and relaxation of muscle fibres. *Fed. Proc.* **23**, 933
- 54) Portzehl, H. P., P. C. Caldwell and J. C. Rugg (1964) The dependence of contraction and relaxation of muscle fibres from the crab *Maia squinado* on the internal concentration of free calcium ions. *Biochim. biophys. Acta.* **79**, 581
- 55) Ritchie, J. M. (1954) The effect of nitrate on the active state of muscle. *J. Physiol.* **126**, 155
- 56) 酒井敏夫・石田桂三郎(1960) Excitation-Contraction coupling 日本生理誌 **22**, 726
- 57) 酒井敏夫・名取礼二・外(1961) 収縮を惹きおこす過程について 日本生理誌 **23**, 461
- 58) 酒井敏夫 (1963) 骨格筋の興奮性と収縮 産業医学 **5**, 35
- 59) 酒井敏夫 (1963) 興奮収縮連関 生体の科学 **14**, 295
- 60) Sakai, T. (1962) The effect of calcium ion and caffeine upon the activity of the striated muscle to rapid cooling. *Jikei Med. J.* **9**, 9
- 61) Sakai, T. (1963) Action of the local anesthetics on the mechanical response of the caffeinized muscle by rapid cooling. *Jikei Med. J.* **10**, 113
- 62) Sakai, T. (1965) The effects of temperature, caffeine on activation of the contractile mechanism in the striated muscle fibres. *Jikei Med. J.* **12**, 88
- 63) Sakai, T. (1965) The effect of anomalous anions on the contractile mechanism of the caffeinized muscle fibres caused by rapid cooling. *Jikei Med. J.* **12**, 107
- 64) Sakai, T. (1965) The action of the intracellular calcium on the contractile mechanism. *Jikei Med. J.* **12**, 103
- 65) Sakai, T. (1965) The effects of rapid and retarded cooling on the mechanical properties of the caffeinized muscle fibres. *Abstract. XXIII Int. Congr. physiol. Sci.* 348
- 66) Sandow, A. (1952) Excitation-Contraction Coupling in muscular response. *Yale J. Biol. Med.* **25**, 176
- 67) Sandow, A. and M. Brust (1962) Potentiation of muscular contraction by caffeine. *Abstract TF 8, 6th Annual Meeting of the Biophysical Society.*
- 68) Sandow, A., S. R. Taylor. and H. Preiser (1965) Role of the action potential in excitation-contraction coupling. *Fed. Proc.* **24**, 1116
- 69) Sandow, A. (1965) Excitation-Contraction Coupling. *Pharm. Review.* **17**, 267
- 70) Saslow, G. (1937) Oxygen consumption and respiratory quotient of caffeinized frog muscles. *J. Cell. Comp. Physiol.* **10**, 385
- 71) Weber, A. (1965) "Biological Movement". U. S. -Japan Co-operative Science Program. Tokyo.

原 著

Adrenalin および糖刺激性過血糖反応の発現機序からみた
交感神経遮断剤とくに benzazoline hydrochloride

の作用 612, 352, 12-083 : 612, 014, 469

吉 井 欣 吾 *

Effects of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasmic
reaction by the administration of adrenalin and
brain stem cauterization

Kingo Yoshii (*Department of Physiology, Tokyo Dental College*)

In the present study, effects of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasm were investigated by the administration of adrenalin and by the treatment of brain diabetic puncture in the rabbits, and the results were as follow.

1) Administration of benzazoline hydrochloride (5.0 mg/kg or the more) has thoroughly inhibited the hyperglycoplasm due to an accelerated hepatic glycogenolysis by the administration of adrenalin 0.1 mg/kg.

2) This hyperglycoplasm by adrenalin was increased 50 per cent by the adrenalectomy with comparison of the controls, but this was inhibited by the injection of 5.0 mg/kg of benzazoline hydrochloride.

3) The rate of hyperglycoplasm by the administration of 0.1 mg/kg of adrenalin decreased in hypohepatic rabbits than those of normal controls, and this hyperglycoplasm was also ceased by the administration of benzazoline hydrochloride.

4) Hyperglycoplasm by the brain diabetic puncture, corresponding to the result from injection of 0.05 mg/kg of adrenalin, was inhibited by the administration of benzazoline hydrochloride in the ratio of one second, but this was not at all.

5) These hyperglycoplasmic responses were almost ceased when the adrenalectomized rabbits were operated with diabetic puncture after the previous injection of benzazoline hydrochloride.

From these results, it was suggested that the benzazoline hydrochloride could directly block the effector cells of the liver which have usually been controlled by the adrenergic nerve fiber.

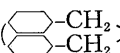
〔J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 253-266〕

緒 論

自律神経とくに交感神経機能を抑制する化学物質として、古くからヨヒンビンやエルゴトキシンなどがあげられてきた。そしてそれらはその作用機序に基づき、一応抗アドレナリン剤 (adrenolytic drug) 或は交感神経麻痺剤 (sympatholytic drug) などと分類されてきた。しかし現在では Dale 学派の見解に従い、神経末端の

接合部で遊離する化学物質 (アドレナリン様物質-アセコールチン) や神経節などの関係を考慮した上、これらをアドレナリン作働遮断剤 (adrenergic blocking drug) として取扱うようになった。

周知のようにアドレナリン作働遮断剤とは、adrenergic fiber, その終末から遊離するアドレナリンそれに該奏効器細胞などの作働を防止する化学物質で、最近では、933 F (diperoxon) : 2-(1-diperidylmethyl) 1, 4 benzodioxon, dia-

benamine  NCH₂CH₂Cl, N, N-

* 東京歯科大学生理学教室
〔昭和41年4月11日受付〕

dibenzyl- β -chloroethylamine) などの新しい合成化合物が相い次いで登場している。

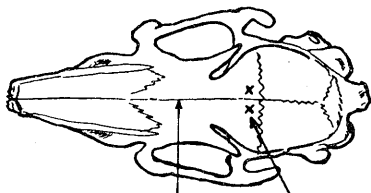
著者がこの報告で取り上げた benzazoline hydrochloride (2-benzyl-4,5-dihydro-imidazol) も、いわゆるイミダリン (imidazoline) 系の合成化合物で、この合成化合物数種の中では血管拡張および血圧降下作用が最も強力である、(Hartmann & Isler⁹⁾) という点で注目され登場した化学物質なのである。

現在、この化学物質は、ベンゾリン (Priscoline) (日新) 或はイミダリン (Imidaline) (山之内)、と呼称され、末梢血管症とくにレイノー氏病や外傷性もしくは反射性血管攣縮その他各種の疾患に臨床的応用が試みられ、良好な結果が得られている。また基礎的な研究も循環器系に関しては、相当広範囲にわたって検討されているが、その他の領域ではあまり活発な検索がなされていない。とくに物質代謝についてはそうである。

清原¹⁹⁾はこの benzazoline hydrochloride の血糖下降作用に注目し、これがアドレナリンの過血糖を頭著に抑制することを認めた。そこで著者はアドレナリンおよび糖刺による過血糖反応を指標として、それらに対してこの化学物質はどんな影響を及ぼすものであるか、そしてその侵襲点はいったいどこにあるか、という問題に興味を持ち、実験を企図した。

実験方法

- 1) 実験動物；実験動物としては体重 2.0 kg



Sagittal plane Inserting position of trephine craniotome
 { 2 mm from purse-string
 { 1 mm from sagittal suture
 { 14 mm under the surface of bone

Fig. 1.

Position of diabetic puncture.

から 2.5 kg のカイウサギを使用した。とくに雌雄の別は問わなかった。実験動物は数日間少くとも 3 日以上一定の飼料で飼育し、とくに実験前数時間は絶食せしめることによって、正常血糖値の安定を図った。

2) 血糖値測定法；血糖値の測定は Somogyi 氏法¹⁵⁾により、また被実験血液は耳翼の静脈から採血した。

3) 糖刺の実験術式；糖刺をなすには、頭頂部の一定部位に予め小孔をもうけておかねばならない。それは実験前日、無菌的におこなった。すなわち、まず動物の頭部を固定した後、頭頂部の皮膚切開をなし、骨膜を剝離した上、矢状縫合と冠状縫合との交叉点を求めた。そしてこの交叉点を中心として冠状縫合より前方へ 2 mm、また矢状縫合より側方へ 1 mm の点に小孔をこしらえた。なおこの小孔は、著者らの慣習として矢状縫合より左側にもうける場合が多かった。とくに理由があるわけではない。その後、この小孔は一応パラフィンで埋められ、頭頂部の皮膚縫合をおこなって、この手術を終える。そして実験に際しては、この小孔より視床下部腹内側核にその先端が到達するように、直径 1 mm の穿刺用ガラス棒を垂直に下降せしめ、10 秒間その位置で放置した後、これを抜き取ることにした。

4) 副腎剔出法；副腎の剔出は福田氏法⁷⁾にならない、両側の副腎を一次的に剔出した。副腎剔出例として実験に供する動物は、すべて手術後 7 日目のものである。

5) 肝機能障害法；肝機能を障害せしめるためには、通常四塩化炭素が用いられている。その投与量は森下²²⁾、宮下²¹⁾および城所²⁰⁾らに従い、0.2 cc/kg を 1 日量として 3 日間連日皮下注射することにした。この報告で肝機能障害例というのは、その翌日つまり 4 日目の動物であることを意味する。

6) 化学物質；Benzazoline hydrochloride (benzylimidazoline hydrochloride) は Imidaline (山之内製薬 KK) を、またアドレナリンは塩酸 Epirenamine (第一製薬 KK) を用いた。

実験結果

I. Adrenalin 過血糖反応と benzazoline hydrochloride

Sturm¹⁶⁾ は、アドレナリンが肝糖原を糖化游動 (glycogenolysis) せしめる機序として、肝臓神経叢および肝臓血管神経による肝細胞の機能的変調をあげた。より具体的には、この場合肝細胞のイオン環境を酸性化し、同時に肝細胞の diastase を活性化して解糖作用を営ませるというのである。しかし現在ではアドレナリンは直接肝細胞に作用して glycogenolysis を起さしめる、という考え方が一般的になってきた。それは、アドレナリン作働性線維およびコリン作働性線維から分泌されるアドレナリンやアセチルコリンは、それらの神経線維に興奮をもたらすものではなく、直接それぞれの奏効器官の細胞の影響を与えるものである、という Chauchard³⁾ や Laborit¹¹⁾ らの見解に信頼が置かれ始めているからである。とにかく、過血糖反応をもたらす際のアドレナリンの侵襲点は、少なくともその主要点は肝細胞そのものであると理解してよいであろう。

そこで、このアドレナリン過血糖反応に対する benzazoline hydrochloride (以下 B. h. と略す) の態度を見究めていけば、該化学物質の侵襲点や作用機序はおのずから明らかにされるものと考えられる。

[A] Benzazoline hydrochloride の投与量と血糖反応

まず B. h. のみによる血糖反応を、その投与量すなわち 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg および 5.0

Table 1. Relation between blood sugar values and administration of benzazoline hydrochloride

inj. rabbits	hours						
	0	1	2	3	4	5	
1.0 mg/kg	No. 50	95.9	92.4	95.0	90.2	90.8	92.8
	No. 51	104.2	85.9	91.3	99.5	93.1	98.5
	No. 52	92.8	89.2	86.2	92.9	100.0	88.2
	M. V.	97.6	89.2	90.8	94.2	94.6	93.2
2.0 mg/kg	No. 53	101.0	89.0	84.2	89.2	89.3	99.8
	No. 54	105.8	88.2	91.0	99.0	97.4	92.5
	No. 55	93.5	91.5	94.2	94.5	103.2	89.7
	M. V.	100.1	89.6	89.8	94.2	96.6	93.6
5.0 mg/kg	No. 56	93.2	85.4	89.1	93.2	91.0	102.8
	No. 57	109.8	93.0	87.0	86.8	99.1	89.9
	No. 58	99.3	87.2	95.7	90.5	92.5	98.3
	M. V.	100.7	88.5	90.6	90.2	94.2	97.0

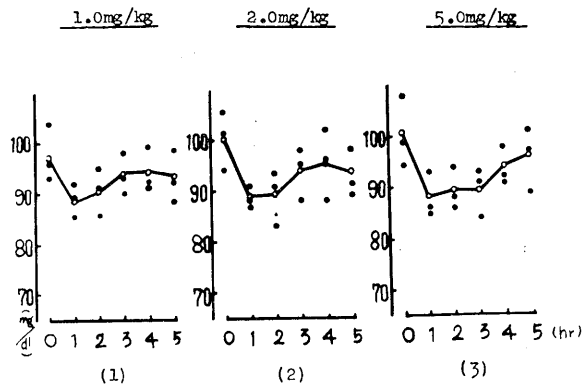


Fig. 2. Relation between blood sugar values and the administration of benzazoline hydrochloride.

mg/kg について調べたところ、第2図のような結果が得られた。

1) 1.0 mg/kg 静注の場合

この場合、血糖は低血糖反応を示し、3例平均の減少率は1時間後約10%であった。またこの低血糖反応は2時間目より明らかに復元しはじめた。

2) 2.0 mg/kg 静注の場合

この場合も低血糖反応がみられ、1ないし2時間後に3例平均では12%を越える減少が認められた。

3) 5.0 mg/kg 静注の場合

この場合の低血糖反応は、その減少率において 2.0 mg/kg 投与時と大差を認めないが、最低値を示すに至る経過時間が著しく遅延する。

すなわち、3 例中 1 例は 1 時間後、もう 1 例は 3 時間後、そして残りの 1 例は 4 時間後にそれが示された。

以上のように B. h. の静注は、明らかに低血糖反応をもたらす。またその投与量を 1.0 mg/kg から 5.0 mg/kg に増加しても、その低血糖反応の減少率に顕著な差は認められない。しかし、投与量の増加に伴って、その低血糖状態が持続するという傾向は十分に伺われた。

[B] Adrenalin の投与量と血糖反応

Table 2.

Hyperglycoplasmic response by the administration of adrenalin

inj	rabbits	hours					
		0	1	2	3	4	5
0.05 mg/kg	No. 59	97.0	141.5	108.2	109.8	100.9	96.9
	No. 60	106.7	150.5	97.8	97.2	99.2	98.8
	No. 61	101.3	125.2	123.8	105.0	105.0	108.2
	M. V.	101.7	139.1	109.9	104.0	101.7	101.3
0.1 mg/kg	No. 62	110.0	203.2	171.0	142.2	90.5	98.0
	No. 63	97.2	193.8	198.4	130.1	118.5	100.2
	No. 64	93.4	218.5	187.8	140.0	101.0	110.5
	M. V.	100.2	205.2	186.4	137.9	103.3	102.9

次にアドレナリンを皮注した場合の過血糖反応を、0.05 mg/kg および 0.1 mg/kg 投与時について検討したところ、第 3 図のような結果が得られた。

1) 0.05 mg/kg 皮注の場合

この場合の過血糖反応は、3 例平均で 40% に及ぶ増加率が示され、以後急激に復元して 3 時間目には完全に旧値に戻った。

2) 0.1 mg/kg 皮注の場合

この場合の過血糖反応においては、平均 100% を越える増加率が 1 時間後にみられた。またその後血糖値は速かに低下して 4 時間後にはほぼ前値に復した。

以上のように、アドレナリンは確実な過血糖反応をもたらす。そしてその増加率だけを比較すると、少なくとも 0.05 mg/kg と 0.1 mg/kg との間にはその投与量に対する比例関係が存在するということがわかった。

[C] Adrenalin 過血糖反応に対する benzazoline hydrochloride の作用

前 2 者の実験によって、B. h. は低血糖反応を、一方アドレナリンは過血糖反応をもたらすことが判明した。そこでこの両者を併用した場合、血糖反応はどう変化するかについて検討した。

この点に関して、既に清原¹⁹⁾ は、アドレナリン過血糖反応が B. h. によって強く抑制されることを認め、それはアドレナリン作働性神経の興奮を阻止するためであると述べている。そこで著者は B. h. の投与量を変え、アドレナリン過血糖反応に対する態度を追究した。

1) 2.0 mg/kg 投与の場合

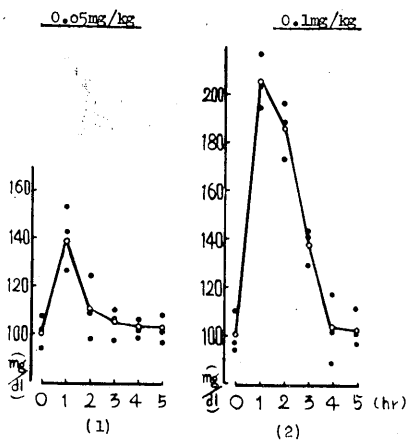


Fig. 3.

Hyperglycoplasmic response by the administration of adrenalin.

合

前実験で認めたように、アドレナリンの 0.1 mg/kg 投与では 100% を越える過血糖反応がみいだされる。このアドレナリン 0.1 mg/kg 注射時とともに、B. h. 2.0 mg/kg を静注したところ第 4-(1) 図のような結果が得られた。すなわち、3 例中 2 例は 15 ないし 20% 程度のごく軽度の血糖増加反応を 1 時間目にみせ、次で 3 ないし 4 時間では一過性かつ軽度の低血糖反応を起さしめた。他の 1 例は前値が比較的高かったためか、その血糖増加の程度は極めて僅かで、むしろ 2 時間目以後の血糖減少の状態が目される程度であった。いずれにしても B. h. 2.0 mg/kg の投与はアドレナリン 0.1 mg/kg 注射時の過血糖反応を著しく抑制することが伺われた。

2) 5.0 mg/kg 投与の場合

この場合の血糖反応は、第 4-(2) 図から明らかであるように、いわゆる過血糖反応と呼び得る実験例が見当たらない。つまりアドレナリン過血糖反応は B. h. 5.0 mg/kg 投与時にはほとんど完全に阻止されるのである。

3) 10.0 mg/kg 投与の場合

この場合の血糖反応をみると、3 例中 2 例はほとんど平らな直線であり、他の 1 例も 3 時間目にごく僅かな血糖増加を一過性に示すだけである。

以上の如く、B. h. はアドレナリン過血糖に対して顕著な抑制作用を有し、その 2.0 mg/kg では著明な抑制を、そして 5.0 mg/kg 以上の投与量では完全に近い阻止作用をみせるのである。

Table 3.
Effect of benzazoline hydrochloride on the hyperglycoplasmic reaction by the adrenalin

hours		0	1	2	3	4	5	
inj. rabbits	B-h. 2.0 mg/kg	No. 65	98.6	116.9	93.4	85.2	90.0	93.4
		No. 66	99.4	119.2	104.7	88.8	95.8	92.5
		No. 67	109.5	113.0	108.2	103.7	84.5	88.6
		M. V.	102.5	116.4	102.1	92.6	90.1	91.5
B-h. 5.0 mg/kg	N.o 68	107.8	112.5	108.5	107.0	98.5	104.5	
	No. 69	103.0	98.4	111.0	103.5	101.0	98.8	
	No. 70	101.5	104.0	99.2	97.2	108.9	92.5	
	M. V.	104.1	104.9	106.1	101.2	102.8	98.6	
B-h. 10.0 mg/kg	No. 71	101.5	101.0	104.5	110.4	100.8	102.0	
	No. 72	108.9	107.5	99.0	93.0	107.0	98.4	
	No. 73	96.8	99.5	95.4	102.2	93.4	102.5	
	M. V.	102.6	102.3	99.6	101.9	100.4	100.9	

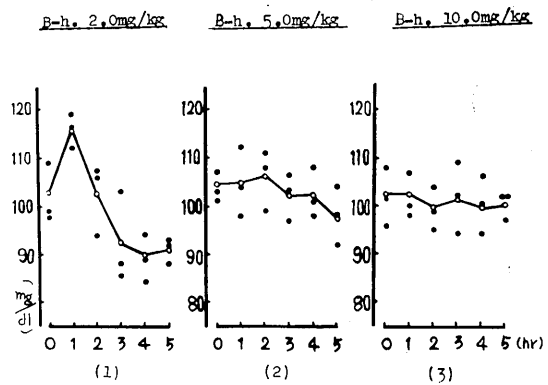


Fig. 4.

Effect of benzazoline hydrochloride on the hyperglycoplasmic reaction by adrenalin.

[D] 副腎剝出例及び副腎剝出例に benzazoline hydrochloride を処置した場合の adrenalin 過血糖反応

現在、アドレナリン過血糖反応は、投与されたこのアドレナリンが直接肝細胞に働いていわゆる glycogenolysis を促すために起るものと解釈されている。もしそうだとすると、このアドレナリン過血糖反応は副腎髓質アドレナリンの分泌とは全く無関係に発現する筈である。この様な観点から副腎剝出例におけるアドレナリン過血糖反応の変化を追究してみた。

1) 副腎剔出例における adrenalin 過血糖反応

アドレナリン 0.1 mg/kg 注射時の血糖増加率 (1 時間値) は実験 [B] で知られたように、大よ 100% であった。そこで副腎剔出後約 1 週間を経過した動物を対象としてアドレナリン過血糖反応を求めてみると第 5-(1) 図のようであった。この副腎剔出例でのアドレナリン過血糖反応は、対照としての反応より顕著に増強を示し、1 ないし 2 時間目に平均 150% 前後の血糖増加を招来した。つまり対照の過血糖反応より、この場合の過血糖反応は 50% ばかり昂まっ

ているのである。

副腎剔出動物においてアドレナリン過血糖反応がむしろ増強するという事は、副腎脱落によって副腎機能とくにアドレナリンに対処する生理的機構があるいは退行したためであるのかも知れないと考えられる。

2) 副腎剔出例に benzazoline hydrochloride を処置した場合の adrenalin 過血糖反応

副腎剔出例でのアドレナリン過血糖反応は、対照例におけるアドレナリン過血糖反応よりも約 50% 昂まることを認めた。そこでこの増強されるべき筈のアドレナリン過血糖反応が B. h. の処置によってどのように変化するか検討した結果、第 5 図-(2) のようであった。なお副腎剔出動物に処置した B. h. の投与量は、アドレナリン過血糖反応の発現を阻止し得る最少量 5.0 mg/kg である。

第 5-(2) 図から明らかであるように、この場合のアドレナリン過血糖反応の発現は 3 例とも完全に阻止された。つまり副腎剔出例でみられる極めて高度のアドレナリン過血糖反応も、B. h. を処置することによって見事に阻止されるのである。またこの場合の血糖値は経時的に漸減する一方で、少くとも著者がおこなった測定時間の範囲内では、復元の傾向はうかがわれなかった。

このことは、B. h. の低血糖作用に対して、副腎髄質アドレナリンの分泌が拮抗性に働き、通常副腎髄質アドレナリンは、B. h. による低血糖反応を復元せしめる上で役立っていることを教えている。

[E] 肝臓障害例および肝臓障害例に benzazoline hydrochloride

Table 4.

Effect of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasmic reaction by the administration of adrenalin in adrenalectomized rabbits

		hours						
inj. rabbits		0	1	2	3	4	5	6
0.1mg/kg Adr. to adr. ectomy	No. 74	90.5	225.5	258.0	219.0	173.5	92.0	
	No. 75	74.5	260.8	205.8	185.3	143.8	125.6	
	No. 76	79.2	270.0	288.5	140.5	83.0	92.0	
	M. V.	81.4	252.1	250.8	178.3	133.4	107.4	
		Benz-hydr. 5.0 mg/kg ↓ Adr. 0.1 mg/kg						
Adr. 0.1 mg/kg to adr. ect. B-h.	No. 77	89.4	75.0	68.0	59.6	79.8	57.8	42.5
	No. 78	79.5	68.4	81.5	68.9	58.5	78.5	60.2
	No. 79	89.4	68.9	59.8	80.4	54.2	50.1	82.4
	M. V.	84.3	70.9	69.8	69.6	64.1	62.1	61.7

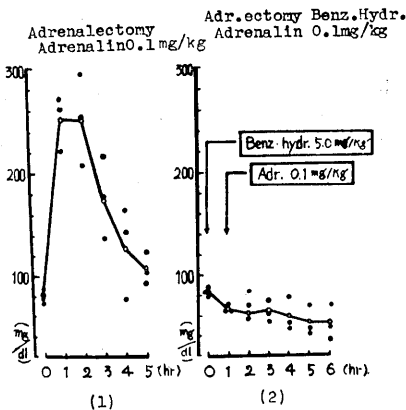


Fig. 5.

Effect of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasmic reaction by the administration of adrenalin in the adrenalectomized rabbits.

ride を処置した場合の adrenalin 過血糖反応

アドレナリン過血糖反応が、アドレナリンの肝細胞に対する直接的な作用によってもたらされるという考え方を確めるため、この実験をおこなった。

1) 肝臓障害例における adrenalin 過血糖反応

肝臓を剔出した上で実験をおこなうことは、ほとんど不可能である。そこで化学的に肝臓機能を障害せしめることにした。むろんこの場合には、完全な肝臓機能の脱落を期待するわけにはいかないが、先人たちの業績によってもある程度それが障害されることは確かであるといえよう。

さて、肝臓障害例でのアドレナリン過血糖反応をみると、それは対照としての過血糖反応とはかなり趣を異にすることが容易にうかがわれる。その血糖の増加率は平均60%前後で、しかも2ないし3時間にピークをみるのである。このように、肝臓障害時にはアドレナリン過血糖反応は、その発現が遅延するばかりでなく、またその反応の強度も大約1/2近くにまで低下する。もちろんこれは、アドレナリンが直接作用する肝細胞が機能的に障害されたことによるものであろう。しかしこの例で、たとえ60%ばかりではあるにせよアドレナリン過血糖反応が発現したということは、なおかつ健全な肝細胞がかなり残生していることを十分うかがわしめる。

2) 肝臓障害例に benzazolin hydrochloride を処置した場合の adrenalin 過血糖反応

前実験で、この肝臓障害例ではなおかつ健全な肝臓機能がある程度残されていることを知っ

Table 5.

Effects of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasmic reaction by the administration of adrenalin in the hypohepatic rabbits

inj. rabbits		hours							
		-1	0	1	2	3	4	5	
Adrenalin to hypohep.	No. 90		79.8	148.2	152.2	136.0	148.8	118.2	
	No. 91		63.2	153.5	174.5	158.5	162.0	110.5	
	No. 92		68.5	140.0	165.4	189.2	125.1	97.0	
	M. V.		70.4	147.2	167.6	161.2	145.3	108.5	
Benz-hydr. 5.0 mg/kg Adr. 0.1 mg/kg									
Adr. B-h. to hypohep.	No. 93	71.2	68.0	81.5	76.5	76.8	83.0	79.4	
	No. 94	75.0	74.8	74.8	84.2	71.3	68.2	69.5	
	No. 95	77.8	71.5	71.3	75.5	78.5	79.8	72.0	
	M. V.	74.6	71.4	76.6	78.7	75.5	77.0	73.6	

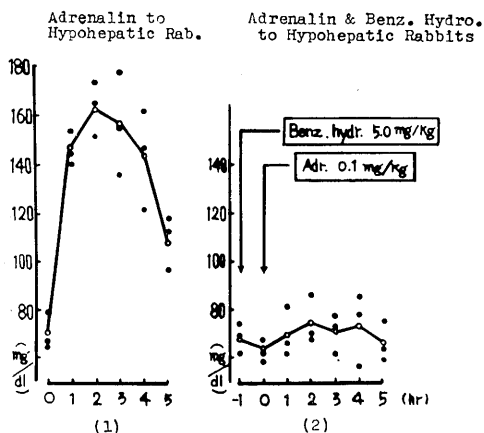


Fig. 6.

Effects of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasmic reaction by the administration of adrenalin in the hypohepatic rabbits.

た。そしてもし肝臓の障害程度を、アドレナリンによる過血糖反応の程度から判断することが許されるならば、それは大約1/2程度であるということが出来よう。

ところで、この肝臓障害例に B. h. を処置した上、アドレナリン過血糖反応を求めてみると第 6-(2) 図のようであった。すなわち、3例中2例はほとんど反応らしきものをみせず、1例のみ僅かな血糖増加を招いた。

この結果を実験 [D] の副腎剔出の場合と比較すると、B. h. のアドレナリン過血糖反応抑制

効果は、むしろ後者においてより適確にみられる。

II. 糖刺による過血糖反応と benzazoline hydrochloride

肝細胞に直接作用して過血糖反応を発現せしめるアドレナリンの作用を、この B. h. は阻止することを知った。それは、B. h. の侵襲点のひとつが、過血糖反応を起さしめる肝細胞そのものであることをうかがわしめた。

ところで、糖刺による過血糖反応が主として脳中枢から肝臓に達する神経性機序を介して発現することは、ほとんど疑いのないところである。しかしそれは神経性機序だけを介するのではないと思われる。

Claude Benard²⁾ は、糖刺激性糖尿の発現に際して主役を演ずるのは、中枢から肝臓への内臓交感神経であることを指摘した。それに対して Freund, u. Marchand⁸⁾ らは、副腎別出動物での糖刺は過血糖をひき起さしめるけれども糖尿

は認められないということから、神経性機序の他に副腎髓質を介する間接的な機序もまた存在することを述べている。

いずれにしても糖刺による過血糖反応は、肝糖原の糖化游動によるものであって、これをもたらす生理学的な機序としては肝臓への直接的な神経性機序と、まず副腎髓質アドレナリンを分泌せしめることによって肝臓に作用するという間接的な機序とが考えられるのである。

ここではこの糖刺激性過血糖反応に対して、B. h. がどんな態度を示すかについて検討した。

[A] 糖刺による過血糖反応とそれに対する benzazoline hydrochloride の作用

いま糖刺による過血糖反応には、二つの機序があるらしいということについて述べた。この点を考慮に入れ、いわゆる糖刺激性過血糖に対して、B. h. がどんな態度を示すかについて検討をおこなった。

1) 糖刺による過血糖反応

実験方法に記載した要領で糖刺をおこない、過血糖反応を追究した結果第7図のようであった。すなわち、実験例の4例とも大差ない消長を示し1/2時間後に平均40%ばかりの増加率をみせた後、漸次復元するという傾向が認められた。この血糖増加率は実験 [1] で行なったアドレナリン過血糖反応と比較すると、おおよそ 0.05 mg/kg 注射時のそれとほぼ等しいということが出来よう。

それはともかく、この糖刺激性過血糖反応がはたして B. h. によって阻止されるか否かを次に検討した。

2) 糖刺と benzazoline hydrochloride 注射を同時に行なった場合

まず糖刺と B. h. 注射を同時に行なって血糖反応を追究した

Table 6. Hyperglycoplasmic reaction by the treatment of diabetic puncture

rabbits		hours							
		0	1/2	1	2	3	4	5	
diabetic puncture	No. 96	103.8	148.0	139.5	121.2	96.0	96.5	93.3	
	No. 97	101.2	149.2	143.1	118.5	108.5	100.0	100.2	
	No. 98	108.5	143.6	138.0	104.2	103.0	102.5	96.7	
	No. 99	96.5	139.5	141.8	125.0	102.5	93.1	103.0	
	M. V.	102.5	145.1	140.6	117.2	102.4	98.0	98.3	

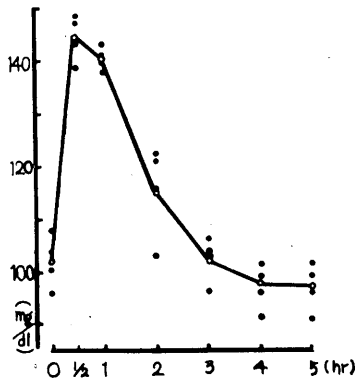


Fig. 7.

Hyperglycoplasmic reaction by the treatment of diabetic puncture.

ところ第 8-(1) 図のような結果を得た。すなわちこの場合の過血糖反応は、1/2 時間後大よ 20%の増加を、また 1 時間後には平均 18%前後の増加率を示した。

むろん、この場合の B. h. の投与量は、アドレナリン 0.1mg/kg 注射時の過血糖反応の発現を阻止し得る量つまり 5.0 mg/kg である。そして先記述べたように、糖刺激性過血糖反応の程度はアドレナリン 0.05 mg/kg 注射時にほぼ等しいことを考慮に入れると、この場合の過血糖反応抑制効果は比較的少いといふことができよう。いかえれば B. h. の過血糖反応抑制作用は、アドレナリン注射時には顕著に認められるものの、糖刺によるそれにはさほど著明な影響を及ぼさない、ということである。

3) Benzazoline hydrochloride を処置した後、糖刺をおこなった場合

前実験では、B. h. の糖刺過血糖に対する抑制作用は余り顕著ではなかった。その一つの理由として、B. h. がその作用を発揮する前に糖刺をおこなったという時期的な問題があるのではないかと考えられた。

そこで、1 時間後に糖刺をおこなって、第 8-(2)図のような結果を得た。この場合 B. h. の注射によって血糖値はおおよそ 90 mg/dl 前後にまで減少するが、糖刺によって前実験と同様に 110 ないし 125 mg/dl の範囲の血糖増加を起す。このように、B. h. の注射時期の如何にかかわらず、糖刺激性過血糖は 20%前後の増加率をみせるのである。

要するに、0.1 mg/kg のアドレナリン過血糖

Table 7.

Effect of benzazoline hydrochloride on the hyperglycoplasmic reaction by the diabetic puncture

hours	-1	0	1	2	3	4	5
rabbits							
Benz-hydr. + diabetestic puncture							
No. 100		96.5	125.5	113.5	97.5	101.5	98.5
No. 101		103.5	118.0	109.8	99.2	96.2	103.8
No. 102		92.4	121.3	107.4	106.4	108.0	101.3
M. V.		97.6	121.6	110.2	101.0	101.9	101.2
Benz-hydr. + diabetestic puncture							
No. 103		107.2	91.5	109.8	111.0	107.0	102.3
No. 104		97.4	88.2	99.4	97.5	102.2	108.2
No. 105		100.5	86.8	103.0	103.2	110.5	98.0
M. V.		101.7	88.8	104.0	103.9	106.5	101.4

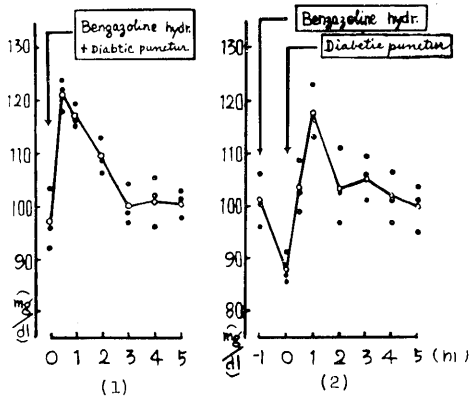


Fig. 8.

Effect of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasmic reaction by the diabetic puncture.

反応を阻止し得る B. h. の投与量 (5.0 mg/kg) では、アドレナリン 0.05 mg/kg 注射時にほぼ匹敵する。糖刺激性過血糖反応を大よ半減せしめる効果しかもたらさないのである。Hermann¹⁰⁾らは、交感神経を電気刺激した場合およびアドレナリンを注射した場合にみられる血管収縮反応に対する B. h. の抑制効果は、明らかに後者において著明であり、前後ではそれほど顕著ではないことを指摘しているが、それと全く同様なことが糖刺およびアドレナリン注射時の過血糖反応についてもいえることである。

〔B〕副腎剔出例および副腎剔出例に benzazoline hydrochloride を処置した場合の糖刺激性血糖反応

B. h. は糖刺激性過血糖に対して、アドレナリン過血糖に対するほど抑制作用が顕著でないことを知った。また既述したように、糖刺激性過血糖反応には副腎髄質を介する機序も考えられるので、この副腎髄質機能と B. h. との関係を知るべく、次の実験をおこなった。

1) 副腎剔出例における benzazoline hydrochloride の血糖作用

実験〔1〕では、最初に B. h. の血糖作用を調

べ、これが一過性の低血糖作用を発揮することについて述べた。この点を考慮し、副腎剔出例での該作用を比較検討してみた。その結果は第9-(1)図のようで、この場合の低血糖作用は甚だ顕著であった。著者がおこなった測定時間は5時間までであるが、少なくともこの測定時間の範囲内では血糖値の復元傾向がみられず、5時間以後にはおおよそ 40 mg/dl 前後にまで低下した。

このことは、B. h. が副腎髄質アドレナリンともよく拮抗する因子であることを物語っており、通常生体内では副腎髄質アドレナリンの分泌を抑制する作用を有するのではないかということ想像せしめる。

2) 副腎剔出例における糖刺激性血糖反応

健康体での糖刺激性過血糖反応については前述した。ここでは、この糖刺激性過血糖反応が副腎剔出時にどのような変化をみせるかについて検討した。その結果第9-(2)図のようで、この場合は1/2時間後に 120 mg/dl、前値に対する約40%の増加率がみられた。この増加率は対照としての糖刺激性血糖反応の増加率とほぼ同程度であるが、しかし1時間目には完全に前値に復元する。つまり副腎剔出例での糖刺反応は1/2時間後に発現し、1時間後では消失する全く一過性の過血糖である。このことは、糖刺によって急速な血糖上昇が中枢から肝臓への神経性機序によってもたらされたものであることを意味しており、またそれに続く漸減性の過血糖状態は副腎とくに髄質機能によるものであることを物語っている。

このように糖刺激性過血糖反応

Table 8.

Effects of benzazoline hydrochloride and diabetic puncture on the adrenalectomized rabbits

hours rabbits		0						
		0	1/2	1	2	3	4	5
Diab. punc. Adre. ecto.	No. 106	91.5		61.8	70.3	45.3	38.0	38.5
	No. 107	79.8		59.5	57.2	58.9	49.2	31.8
	No. 108	87.2		75.2	55.0	54.5	37.8	50.0
	M. V.	86.1		65.5	60.8	52.9	41.3	40.1
Benz. hydr. Adre. ecto.	No. 109	86.4	124.0	85.4	90.5	84.2	76.5	74.3
	No. 110	82.2	125.5	82.0	83.8	78.9	85.2	85.8
	No. 111	88.0	119.4	79.4	88.5	87.5	81.0	90.5
	M. V.	85.5	122.9	82.3	87.6	83.5	80.9	83.5

Benzazoline hydrochloride to adrenalectomized rabbits

Diabestic puncture to adrenalectomized rabbits.

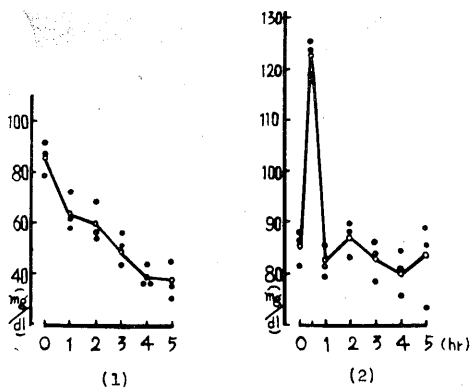


Fig. 9.

Effect of benzazoline hydrochloride and diabetic puncture on the adrenalectomized rabbits.

は、最初直接的な神経性機序を介し、次で副腎髄質を介する間接的な機序によって成立するものであることが伺われる。

3) 副腎剔出例に benzazoline hydrochloride を処置した場合の糖刺激性血糖反応

副腎剔出例に B. h. を投与した場合の著しい低血糖反応の発現、それに副腎剔出における糖刺激性過血糖反応の発現については、それぞれ実験をおこなった。ここでは、副腎剔出例に B. h. を処置し、その条件下で糖刺激性血糖反応がどのように変化するかを追究した。

その結果は第10図のようであった。副腎剔出例に B. h. を注射すると、1時間後60ないし70 mg/dl の血糖値となる。ここで糖刺を行なうと70ないし80 mg/dl の僅微な血糖増加がみられる。これは実験Ⅱ[A]の結果、つまり B. h. 処置後の糖刺激性過血糖反応を対照とすると、かなり低い増加率である。ということは B. h. は糖刺激性過血糖反応の神経機序に対しても、或る程度抑制効果があることを示している。

考 察

非経口的に投与されたアドレナリンは直接肝臓に作用し、肝細胞に生化学的な変化を起さしめることによって glycogenolysis つまり肝糖原の糖化遊動を促すという考え¹⁾⁵⁾⁶⁾¹⁷⁾方が支配的となりつつある。確かに、自律神経機能とくに該神経終末と奏効器細胞との機能的連繫に関

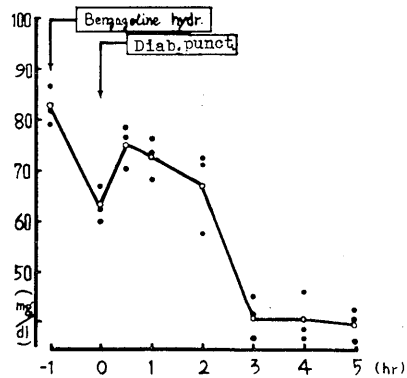


Fig. 10.

Blood sugar reaction by the diabetic puncture in adrenalectomized rabbits administrating of benzazoline hydrochloride.

Table 9.

Blood sugar reaction by the diabetic puncture in adrenalectomized rabbits administrating of benzazoline hydrochloride

条件 rabbits	hours							
	-1	0	1/2	1	2	3	4	5
No. 112	79.8	62.2	77.5	69.5	72.8	47.4	50.2	46.3
No. 113	86.8	68.1	70.2	74.2	58.5	37.5	39.2	43.0
No. 114	81.9	60.0	79.8	76.8	74.5	43.2	38.7	37.2
M. V.	82.8	63.4	75.8	73.5	68.6	42.7	42.7	42.5

↑ Diabetic puncture
 ↑ Benz-hydr.

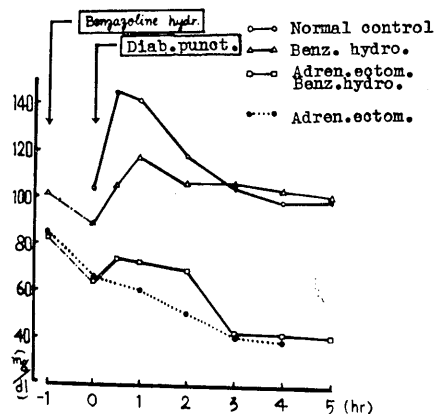


Fig. 11.

A summary of the diabetic puncture experiments.

する最新の知見は、アドレナリンが直接細胞に作用するという見解を裏書きするものである。とくに Chauchard³⁾や Laborit¹¹⁾によると、たとえばアドレナリンの自律神経刺激効果は、従来考えられてきたようにアドレナリンによって交感神経の興奮がもたらされた結果ではなく、直接該神経の奏効器細胞に影響が与えられたためであると述べている。また Embden⁴⁾が、アドレナリンは直接筋線維膜に作用して葡萄糖に対する透過性を高めると報告していることも、これと関連して大いに興味を持たれる問題である。とにかくアドレナリン過血糖反応は、アドレナリンが直接肝細胞を刺激して glycogenolysis を促した結果であると理解してよいであろう。

ところでこのアドレナリン過血糖反応は副腎剝出例において、むしろ50%ばかりの増強を示す。この意外な事実は、副腎剝出によってアドレナリン感受性が昂進したためか、あるいはアドレナリンに対処する機構が自然に衰微したためであろうと考えられる。もっとも、副腎剝出例に B. h. を投与すると、対照における該化学物質の低血糖反応よりも更に一層低血糖反応が強調される点から判断すると、アドレナリン感受性の昂進よりはアドレナリン対処機構の衰微という考えの方が妥当であるように思われる。

いま述べた副腎剝出例での異常なアドレナリン過血糖反応は、B. h. によって完全に阻止される。ここに用いた B. h. の量は、0.1 mg/kg のアドレナリン過血糖反応を阻止する最少量 5.0 mg/kg であるが、それより遙かに強大な過血糖反応の発現がこの場合には完全に阻止されたのである。このことは副腎剝出によって B. h. の作用が一層増強したことを意味している。さらに想像を逞しくすれば、B. h. は副腎髄質アドレナリンによって抑制されるところの拮抗因子なのである。

肝臓の機能障害を起さしめた場合のアドレナリン過血糖反応は、対照よりもかなり弱められている。血糖増加反応が glycogenolysis によ

って直接導かれる限り、それは当然なことといえよう。またこの場合の過血糖反応も B. h. によって阻止されるのである。

このようにアドレナリンは直接肝細胞に働き glycogenolysis を引き起して過血糖反応をもたらすものと考えられるし、またこの見解を正しいとする限りにおいて、B. h. はアドレナリンが作用する肝細胞そのものを侵襲すると理解される。

B. h. が生体内の各臓器組織に対して、直接強力な作用を及ぼすという資料は多い。しかしこの化学物質と肝細胞との関係についての報告は全く見当たらないので、ここでは循環系に関するものをいくつか取り上げてみたい。

Schnetz & Fluch¹⁴⁾は Löwen-Trendelenburg 氏下肢灌流標本を用いて、アドレナリンによる末梢血管収縮作用が B. h. によって阻止されることを知り、その抗アドレナリン性に注目した。また Meyer¹³⁾らはこの B. h. による末梢血管拡張作用がアトロピンで抑制されないところから、それは抗交感神経作用を有するものと解した。その他 B. h. が血管壁に直接作用し、これを拡張せしめる事実については、Hartmann¹⁸⁾ & Isler⁹⁾, Meier & Muller¹²⁾ および Wertzmann らの報告があり、この点については疑を入れぬところである。

ここで考慮すべきは、アドレナリンの末梢作用が B. h. によって阻止されるという点である。その理由として B. h. はアドレナリンを化学的にそして機能的に破壊するという場合、あるいはその組織細胞に対する親和性がアドレナリンよりも遙かに強力である場合の二通りの場合が挙げられよう。しかし、アドレナリンと B. h. とが化学的に反応し合い、両者の作用が相殺されてしまうと解すべき直接もしくは間接的資料は、いまのところ得られていない。それゆえ B. h. の作用は、adrenergic fiber 支配下の奏効器細胞に対する特異的な親和性に求めた方がよいと思われる。またこのような理解の仕方は、ただ循環系器官だけに限られるものではなく、おそらく肝細胞についても適合されるものと思

惟されるのである。

ここで糖刺による過血糖反応とそれに対する B. h. の作用に、眼を転じてみよう。

現在、糖刺時の過血糖反応は二つの機序を介して発現するものと考えられている。すなわち、一つは脳中枢から肝臓に対する支配神経つまり内臓交感神経を介するいわゆる神経性機序であり、もう一つは脳中枢からまず副腎髄質に衝撃が送られ髄質アドレナリンの分泌が促されて、これが肝臓に作用するといういわゆる体液性の機序である。著者の試みた実験によると、糖刺激性過血糖反応における 1/2 時間後の急速な血糖上昇はいわゆる神経性機序によるものと解せられる。それは副腎剔出例での糖刺反応から、そのように判断することができる。そしてそれに続く漸減性の過血糖状態には、副腎髄質を介する体液性機序の介入があると考えられた。

さて B. h. を前処置しておく、糖刺反応のピークは 1 時間後にみられ、しかもその増加率は健常 (対照) 例に比して大約 1/2 となる。この場合の反応はいわば立ち上りの鈍いそして弱い反応である。立ち上りが鈍いということは、糖刺反応の最初の血糖上昇をもたらすいわゆる神経性機序が、B. h. によってある程度阻害されていることを物語っている。この考え方はさらに、糖刺と B. h. 注射とを同時におこなった場合には、比較的軽度ながら 1/2 時間後にピークを有する過血糖反応の発現が認められるという事実によっても裏書きされよう。

また副腎剔出例に B. h. を前処置した場合には糖刺反応はさらに小さくなる。糖刺過血糖反応には副腎髄質アドレナリンの介入する機序も存在することを考えれば、それは至極当然な現象である。しかし副腎剔出例での糖刺反応のように、一過性かつ急峻な過血糖反応はみられない。どちらかという、この場合の反応は弱くそして持続する血糖増加である。要するに糖刺激性過血糖反応は、B. h. によって完全に阻止されることはないが、とにかく抑制される。そしてこの過血糖反応の反応型の変化から、それは最

初の神経性機序に対しても阻害的な効果を及ぼすことが伺われた。なお、この B. h. の糖刺激性過血糖反応の抑制作用は、ちょうどアドレナリン過血糖反応についてもそうであったように、副腎剔出という条件下で一層顕著に発揮されるのであった。

以上のように、アドレナリンおよび糖刺激性過血糖反応に関する実験結果によると、B. h. は肝臓における adrenergic fiber の支配下の奏効器細胞に直接作用してその機能を抑制せしめるものと考えられる。しかし、糖刺激性過血糖がこの化学物質によって完全に阻止されない理由は明らかでない。既に Hermann¹⁰⁾ をはじめ若干の先人たちは、アドレナリンによる血管収縮反応は該化学物質によって遮断されるけれども、交感神経刺激時の血管収縮遮断作用はそれほど著明でないと述べているが、それとおそらく同じ理由によって、糖刺激性過血糖反応を阻止し得ないのであろう。

要 結

著者はカイウサギを用い、アドレナリンおよび糖刺激性過血糖反応に及ぼす benzazoline hydrochloride の影響を追究して、次に要約する結論を得た。

1) 直接肝臓に作用して glycogenolysis を促すというアドレナリン (0.1 mg/kg) 過血糖反応は、benzazoline hydrochloride (5.0 mg/kg 以上の投与量) によって完全に阻止された。

2) 副腎剔出例におけるアドレナリン (0.1 mg/kg) 過血糖反応は対照より大約 50% 増強したが、それは benzazoline hydrochloride (5.0 mg/kg) によって完全に阻止された。

3) 肝機能障害例におけるアドレナリン (0.1 mg/kg) 過血糖反応は対照より明らかに減弱した。またこの過血糖反応は benzazoline hydrochloride によってほぼ完全に近く阻止された。

4) アドレナリン (0.05 mg/kg) 注射時にほぼ匹敵する糖刺激性過血糖反応は、benzazoline hydrochloride によって大約 1/2 に抑制されたが、阻止されることはなかった。

5) 副腎剔出例に benzazoline hydrochloride を処置して、糖刺をおこなった場合、過血糖反応はほとんど認められなくなった。

6) アドレナリン過血糖反応に関する実験から、benzazoline hydrochloride は肝臓における adrenergic fiber 支配下の奏効器細胞を直接侵襲するものと考えられた。

稿を終るにあたり、御校閲を賜った弘前大学医学部生理学教室、中村勉および尾崎俊行両教授に感謝いたします。また、技術的御指導賜りました元東京歯科大学生理学教授伊藤秀三郎博士ならびに元助教森下敬一博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Axelrod, J. (1959) *Physiol. Rev.* **39**, 751
- 2) Claude, Benard (1857) *Leçons Sur la Physiol. et la Path. du Syst. nerveux*, 1
- 3) Chauchard, P. 山口与市訳；「植物神経と生体反応」白水社より引用
- 4) Embden, M., 山本清著；「臨床生理学」中山書店 p. 103 より引用
- 5) Euis, S. (1956) *Pharmacol. Rev.* **8**, 485
- 6) Griffith, F. R. Jr. (1951) *Physiol. Rev.* **31**, 151
- 7) Fukuda, T. (1952) *Jap. J. Physiol.* **2**, 208
- 8) Freund, u, Marchand (1914) *Arch. Exp. Path.* **76**, 324
- 9) Hartmann, M. & H. Isler (1939) *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, **192**, 141
- 10) Hermann, H., Sourdan, F. & V. Bonnet (1941) *Comt. rend. Soc. de Biol.*, **135**, 1653
- 11) Laborit, H. 山口与市訳；「侵襲に対する生体反応とショック」最新医学社より引用
- 12) Meier, R. & R. Muller (1939) *Schweiz. Med. Wschr.*, **69**, 1271
- 13) Meyer, R. & R. T. Meyer (1941) *Schweiz. Med. Wschr.*, **71**, 1206
- 14) Schnetz, H. & M. Fluch (1942) *Zsch. f. Klin. Med.*, **140**, 593
- 15) Somogyi, M. (1945) *J. Biol. Chem.*, **160**, 69
- 16) Sturm, E. (1953) *Lehrb. d. Spez. Path. u. Physiol.* (Jena) 331
- 17) Von Euler, U. S. (1954) *Pharmacol. Rev.* **6**, 15
- 18) Wertzmann, G. (1941) *Munch. Med. Wschr.*, **88**, 99
- 19) 清原忠夫 (1952) *日新医学* **39**, 215
- 20) 城所 進 (1958) *歯科学報* **58**, (12) 附録号 1
- 21) 宮下 勉 (1956) *日本生理誌* **18**, 646
- 22) 森下敬一 (1955) *新薬と臨床* **4**, 801

ラット脳切片の K^+ , Na^+ および水分代謝と
発育期との関係 612. 822 : 612. 015 : 612. 66

川 嶋 昭 司・上 田 忠 男*

Potassium, sodium and water metabolism in brain cortex
slices during maturation of the rat

Shoshi Kawashima and Tadao Ueda (*First Department of Physiology,
Nara Medical College*)

A study has been made of the Na^+ , K^+ and water concentrations in brain cortex slices of rats in various ages, during incubation in KRP medium at 37.5°C under various conditions. Na^+ , K^+ and swelling changed with age, in the experiments using glucose with metabolic inhibitors (KCN, malonate) or nitrogen and no glucose. However, the remarkable effects of both iodoacetate and NaF on them did not change with age. Furthermore the striking difference between infant and adult rats were occurred in the K^+ release and the swelling by ouabain. From these results, it was concluded that the energy supporting the high K^+ and low Na^+ concentrations and preventing the swelling of the brain cortex slices in infant rats is mainly given from the glycolytic system and partially from the aerobic respiratory system. And it was presumed that the cell membrane of brain in infant rats has a different permeability for K^+ from that of adult.

[J. Physiol. Soc. Japan (1966) 28, 267-276]

ま え お き

ここ約十数年来、細胞外液と細胞内液間の K^+ , Na^+ 等の濃度差の維持は赤血球を除き、好気性呼吸に依存しているということは、よく知られた事実となった。例えば、Krebs, Eggleston & Terner¹⁾ は呼吸阻害剤が脳切片から大量の K^+ の消失をおこさせることを報告し、また Whittam & Davies²⁾ は腎切片をもちいて、同様な結果を観察している。その後 Whittam³⁾ は新生ラットや家兎からえた腎切片においては組織中の高 K^+ 濃度維持は呼吸系阻害剤や anoxia によっては減少せず、ただ解糖系阻害剤によってのみ影響をうける点から、これら新生動物の組織(腎、肝)内の高 K^+ 濃度の維持は解糖系のエネルギーに依存していると結論した。しかし、天竺ネズミでは生直後であっても成熟動物のそれに等しいことを見出した。そして、これらの事実は動物の anoxia に対する抵抗性とよく一致するという興味ある事実を発表した。

ところが、Whittam³⁾ は使用した新生動物の

脳は切片を作成するに余りにも小さく困難であるとの理由の下実験を行っていないが、著者は、方法の項で述べるように、この困難を克服し、脳についても実験を行ない、成動物のそれと比較検討した。そして、幼ラットの脳切片においても、高 K^+ 濃度維持に関するエネルギーの殆んど大部分は解糖系に依存していることを証明すると共に、更に進んで、糖質代謝阻害剤に対する態度だけでなく、イオンの能動輸送に直接抑制的に作用すると考えられている Ouabain⁴⁾⁵⁾ を用いて実験を行ない、発育期を異にすると、この Ouabain に対する感受性にも劇的な差異のあることを見出した。そして単に、解糖系や呼吸系に年令差があるばかりでなく、膜そのものの透過性にも年令差があるのではないかという推論がえられたのでここに報告する。

方法と材料

動物は Wister 系ラットの生直後のものから成熟したものまで用い、発育期を追って実験を進めた。動物を断頭後、直ちに脳を摘出し、血液を除去し、低温下に Stadie-Riggs Slicer で切片を作成したが、この際本器本来の刃の代りにフェザー安全剃刃を縦に半切したものを用い

* 奈良県立医科大学第1生理学教室
〔昭和41年5月13日受付〕

た。この点は幼ラットの脳切片を作ることを容易にした。切片 (0.3~0.4 mm) は氷で冷却したシャーレの上に置き、全切片が切り終るまで貯蔵した。ついで、約 50 mg 秤量し、予じめガス (O_2 , N_2) を通じ、 $37.5^\circ C$ に温めた 10 ml の Krebs-Ringer phosphate buffered solution (KRP) 中 (50 ml 容量の三角コルベン使用) に入れ、1 分間約 80 回の速度で振盪した。所定の時間 incubate した後、再秤量し、初期重量と比較し

て、先ず膨化度を調べた。ガスは市販のものを使用した。なお、KRP の組成は次のようである。 Na^+ : 150 mEq/l, K^+ : 5.26 mEq/l, Ca^{++} : 5.64 mEq/l, Mg^{++} : 2.63 mEq/l, Cl^- : 140.9 mEq/l, SO_4^{++} : 1.315 mmol/l, P: 10 mmol/l, pH: 7.2. 薬剤に Na-塩を使用した場合は、 Na^+ 濃度を一定にするため NaCl 濃度を変えて調節した。 NaF の場合は沈澱をさける目的で、 $CaCl_2$ を KRP から除去した。

水分と無機イオンの測定：湿重量を測定後、組織をアルミ箔上にのせ、 $105^\circ C$ で一夜乾燥した後、再秤量し、水分量を測った。ついで、0.1 N- HNO_3 で抽出を行ない、最終 500 倍に稀釈して、炎光光度法で、 K^+ , Na^+ を測定した。なお、特に断らない限り、 K^+ , Na^+ 濃度は初期新鮮組織重量当り mEq/kg で表した。

結 果

脳切片中の K^+ , Na^+ および水分量の変化と発育期との関係

1. 電解質：脳皮質切片を好気性条件下、塩類溶液中で incubate した場合、その K^+ 濃度は incubation medium にブドウ糖を添加するか否かにより著明な差があることは Turner, Eggleston & Krebs⁶⁾ あるいは Dixon⁷⁾ 等により成動物で先に証明されているところである。著者らは、この変化をラットの年齢差によりどう変るかを先ず観察した。Fig. 1 と Table 1 に示すように、添加したブドウ糖による依存度は動物が幼弱である程少いことが分る。ブドウ糖を添加しなくても、幼ラットの脳切片からの K^+ の放出は殆ん

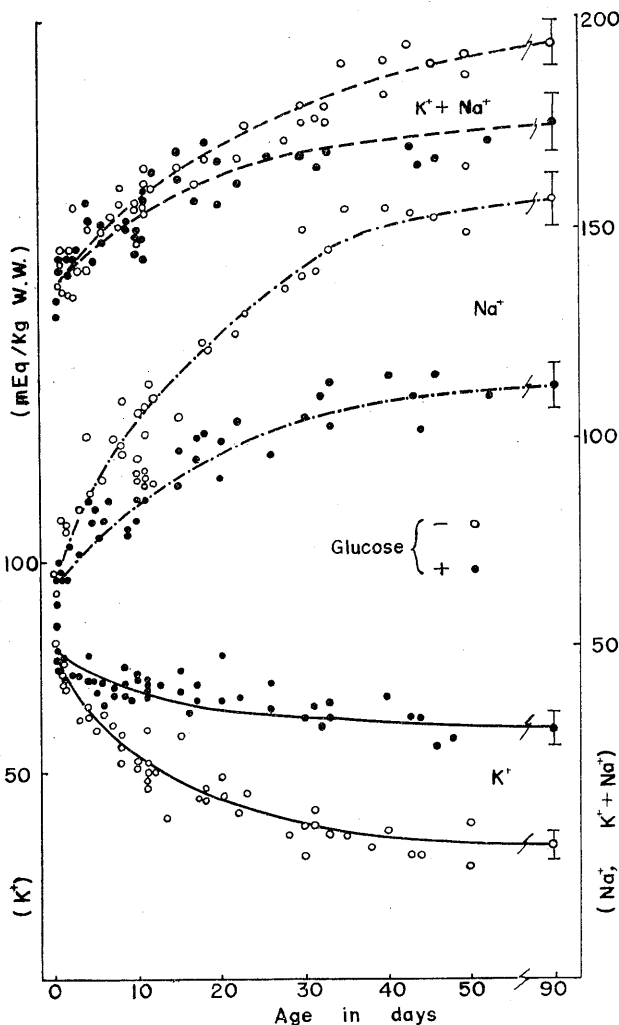


Fig. 1.

Comparison between K^+ , Na^+ and $K^+ + Na^+$ concentrations in brain cortex slices incubated in Krebs-Ringer phosphate medium with and without glucose (10 mM), in oxygen at $37.5^\circ C$ for 60 min., during maturation of rats.

ど認められず、生後1日以内の脳切片であれば、60分間のincubation後においても初期値(正常値: 83 mEq/kg)の90%が、未だ残存し、それがためブドウ糖の作用する余地が少く、数%の回復をみただけであった。これに対し、動物が成長するにつれブドウ糖の否添加により K^+ の放出は多くなり、成ラット(生後90日以上)であれば、初期値(101 mEq/kg W. W.)の32%に減少したが、これにブドウ糖を添加すれば60%まで回復した。しかし、幼動物のそれには到底およびなかつた。またこの K^+ の態度は生後大略30日頃から成ラット並みになるのが認められた。

次いで、 Na^+ 濃度をみると、Fig. 1 から解るように、 K^+ 濃度とはほぼ反対の態度をとり増加したが K^+ の減少(絶対値)よりも Na^+ の増加はブドウ糖の否添加の場合、特に著明であった。

これは切片の膨化による Na-space の増加のためであろうと考えられる。また、 $K^+ + Na^+$ の総和についても大体同じことがいえるが、この場合生後20日までのラットにおいてはブドウ糖の有無にかかわらずほぼ同じで、以後成熟する程、差が認められる。これも膨化と関係があると考えられる (Fig. 1, 2)。

水分量の変化: これには先ず、上述実験の場合における組織切片の膨化度を検べた (Fig. 2)。膨化に関しても、一般的に言えることは、ブドウ糖の有無により著明な差が認められることである⁸⁾。しかし、Fig. 2 にみられるように、生後8、9日までは、ブドウ糖の有無にかかわらず、KRP 中で1時間の incubation 後においても膨化は殆んど認められない。けれども、ブドウ糖がないと生後8、9日目を境として膨化は増大

Table 1.

Changes in cation concentrations in brain cortex slices incubated in Krebs-Ringer phosphate-buffered medium during maturation. Experimental conditions; incubation time: 60 min., temperature: 37.5°C, gas phase: oxygen, glucose: 10 mM.

Days after birth	< 1	10~11	30~35	90<(adult)	
Initial (normal)	83.3±3.7	84±4.9	93.7±4.8	100.7±3.8	
Incubation	{with glucose	77.3±4.5	71±1.8	64±2.5	60±3.5
	{without glucose	74.2±4.4	51.3±4.4	36±4	32.4±3

The values are given in mEq/kg wet wt. in initiation.
±Standard errors.

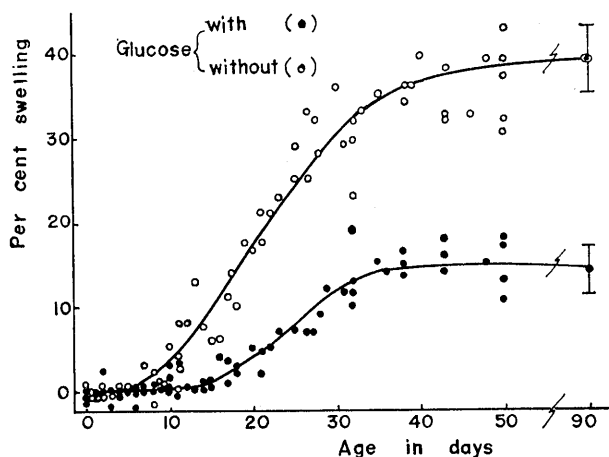


Fig. 2.

Per cent swelling of brain cortex slices after incubation for 1 hr. in Krebs-Ringer phosphate medium with and without glucose (10 mM) in oxygen at 37.5°C, during postnatal development.

し、30日目をすぎると最高値を示し、成ラットになってもその値(40%)は変らなかつた。これに反し、ブドウ糖が添加されると、15日目までは全く膨化は認められず、同じく30日目より最高値を得るに至るが、ただ15%にとどまつた。

以上、切片中のカチオン濃度の変化や膨化は神経細胞の増殖、樹状突起、軸索等の成長と密な関係を有すると推定される。それはいわゆる McIlwain⁹⁾の脳の発育過程の分類とかなりよく一致した成績 (Fig. 1, 2) がえられていることから判る。更にこれに関連して、固形成分の変化を発育期を追って検べた (Fig. 3)。

ここにおいても、生後10日目、30日目位を境として著明な変化が認められる、また incubation により多少固形成分の減少を認めるが、それに

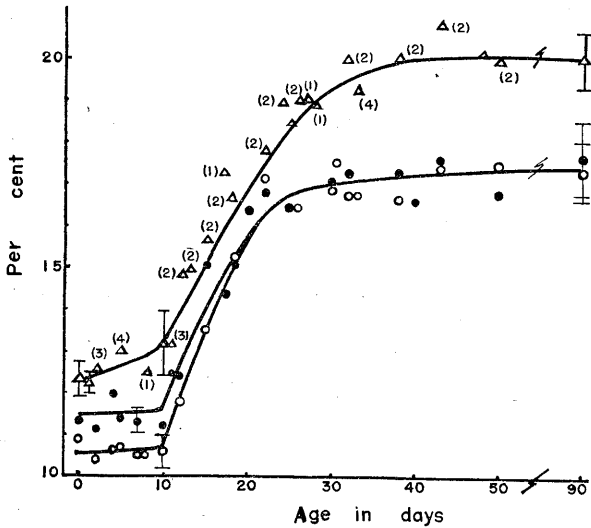


Fig. 3.

Dry matter contents in brain cortex slices before and after incubation during maturation of rats. The slices were incubated in Krebs-Ringer phosphate medium with and without glucose (10 mM) in oxygen, at 37.5, for 1 hr. Points with vertical bars represent average with standard error for seven or more determinations. The other each point represents average of experiments in parenthesis for the examples before incubation, and averages of one to four experiments, after incubation.

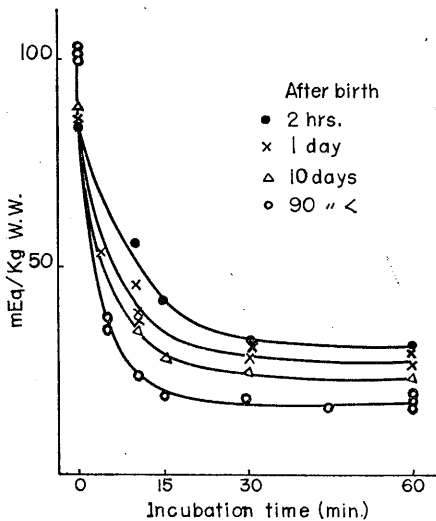


Fig. 4.

K^+ release from brain cortex slices in different ages and time course incubated in Krebs-Ringer phosphate medium containing 10 mM glucose in nitrogen, at 37.5°C.

おいても生後との関係は大体同じであった。以上の成績からすると、生後10日までの脳切片とそれ以後のものは、区別して取扱えると考えられる。この点はまた、膜の Na に対する選択透過性がⅢ期以後(10日以後)に表れるということ¹⁰⁾、あるいは、生れたばかりのラットは純 N_2 中で50分間生存できるが、11日以後は3~4分しか生きのびることができないということ¹⁰⁾からも、上述の取扱いは妥当性があるといえる。それ故、以後の実験においては幼ラットとして主に生後6~10日目のものを使用した。

Anoxia の影響

Fig. 4 は気槽を N_2 に置換して、好気性呼吸を全く停止させた状態で incubate した実験成績である。図から分るように、この場合も、成ラットと幼ラットとの間には著明な差が認められる。例えば、成ラットの脳切片中の正常の K^+ 濃度 (Fig. 4 初期値) は 102 mEq/kg であるが、 N_2 下においては、5分後に 35mEq/kg に低下し、15分後にはすでにほぼ最高の減少を示し、60分後も変化せず、初期の20%以下になった。しかし、生直後(2時間)のラットのそれらはそれぞれ、83, 41, 31 mEq/kg であり、60分間の incubation 後においても未だ37%残存し、残存率からすると成ラットの約2倍であった。しかし、この生直後の値といえども Whittam³⁾ が腎でえた値(1時間の incubation 後も90%残存)にははるかにおよばなかった。

ところで、この差異は何に原因するのであろうか、この論文の成績 (Fig. 3) から、新生ラット脳切片中の K^+ 濃度維持は腎のそれとは異り

解糖系に依存せず、成ラット組織と同様、好気性呼吸に依存していると考えねばならぬのだろうか、この問題を解決するため、KCN, マロン酸, ヨード酢酸, および弗化ソーダ等の阻害剤による影響を検べた。

KCN の影響

嫌気性条件の一つとして、KCN を用いた。濃度は Whit-tam³⁾ の腎における成績と比較するため、彼が用いた 1mM を選んだ。Table 2 に示すように成動物においては、30分間の incubation により、K⁺ 値は46%の減少、Na⁺ は50%の増加、しかも、実験の3例とも K⁺+Na⁺ 値は増加していることが判る。これにほぼ対比して、膨化もおこっている。しかし、幼ラット(7~8日)では K⁺ の減少はわずか16%であり、Na⁺ の増加は10%にとどまった。K⁺+Na⁺ 和は KCN の有無にかかわらず 160 mEq/kg 前後で、これは初期値 (Fig. 1) にもほぼ等しいものである。また、膨化も殆んどみられず、1mM の KCN の影響は成、幼ラットにより大差のあることが判った。

マロン酸の影響

次に、Krebs-回路を阻害するマロン酸の影響を検べた。Fig. 5 に示すように、10mM のマロン酸により、成ラット脳切片の K⁺ は平均 61.5 mEq/kg (対照) から 44.5 mEq/kg に低下 (減少率 27%), Na⁺ は 113 mEq/kg から 135mEq/kg に増加している。そしてマロン酸の濃度増加により、即ち、30mM

Table 2.

Effects of KCN and isoacetate on cation contents and per cent swelling in brain cortex slices incubated in Krebs-Ringer phosphate medium containing 10 mM glucose, in oxygen at 37.5°C, for 30 min.

Rat	Drugs (1 mM)	Cation concentrations (mEq/kg wet wt.)			Swelling %
		K ⁺	Na ⁺	K ⁺ +Na ⁺	
Adult	(-)	62.7±3.3 (12)	113±7.3 (6)	174.3±7.6 (6)	14.5±2.6 (6)
	(KCN)	34.6 (3)	163 (3)	197 (3)	40.6 (3)
	(IAA)	17 (3)	171 (3)	188 (3)	29 (3)
Infant	(-)	70.4±2.9 (7)	89.2±4.9 (7)	159±5.1 (7)	1.0±1.9 (7)
	(KCN)	58 (3)	102 (3)	160 (3)	3.6 (3)
	(IAA)	24.5 (3)	148 (3)	172.5 (3)	5.5 (3)

Averages±standard error (for six or more determinations).

Number of determinations in parenthesis.

IAA : iodoacetate, Infant : 7~10 dats old.

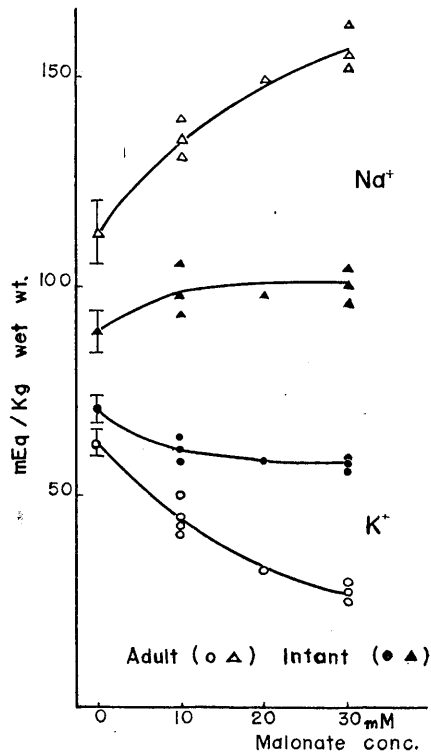


Fig. 5.

Different effects of malonate on K⁺ and Na⁺ concentrations in brain cortex slices of infant and of adult rats after incubated in Krebs-Ringer-phosphate medium with 10 mM glucose, for 30min., in oxygen, at 37.5°C.

により K^+ は 27 mEq/kg (減少率55%) となり, Na^+ は逆に上昇した. しかし, 幼ラットのそれは, 30 mM マロン酸により, K^+ はただ19%減少, Na^+ は9%の増加をみただけで, しかも, 10mM マロン酸が, 幼ラットにおいては最大作用濃度であった.

ヨード酢酸の影響

次いで, 解糖系の阻害剤である, ヨード酢酸 (IAA) の作用を検べた. 成ラットの脳切片中の K^+ 濃度は 1 mM IAA により73%の減少 (対照と比較して) を, Na^+ は 60%の増加を示し

た (Table 2). しかし, 膨化は, N_2 , KCN やマロン酸による K^+ 濃度の減少度からする膨化度に比較して強くはならなかった.

上述の KCN やマロン酸による影響とはこととなり, 幼ラットを用いた実験においても, IAA による影響は成ラットの場合と同じく強く表れた. すなわち, 1 mM IAA により幼ラット脳切片中の K^+ 濃度は30分間の incubation により 67%減少, Na^+ は56%の増加をきたした. この成績は, IAAによる影響に年齢差がないということを示しているものである.

NaFの影響

IAAと平行して, 同じく解糖系の阻害剤である NaF の作用を検べた. Table 3 にみられるように, NaF は IAA と同様, 成幼両動物に対する影響には差がなく, 両者の脳切片中の電解質濃度に対著明に作用した. すなわち, 成ラットの脳切片中の K^+ 濃度は 5, 10 mM NaF により, それぞれ 50, 80% 減少し, Na^+ 濃度は40, 70%増加した. また, 幼ラットにおいてもまた, K^+ のそれは, それぞれ, 40, 70%であり, Na^+ のそれは, 35, 55%であった. しかし, この NaF の場合は IAA の場合に比較して, 膨化度が高く, 特に幼ラットにおいて顕著であった.

以上の成績から, 成幼両ラットの脳切片中の高 K^+ 濃度, 低 Na^+ 濃度の維持は解糖系阻害剤により強く影響をうけるが, 好気性呼吸のみを阻害する薬剤によっては, 成ラットのそれは強く, 幼ラットのそれは弱いか, 殆んど影響を受けないと言える. この点は Whittam³⁾が幼ラットの腎切片でえた成績とほぼ

Table 3.

Effects of NaF on K^+ , Na^+ content and per cent swelling in brain slices incubated in Krebs-Ringer phosphate medium (Ca^{++} free), containing 10 mM glucose in oxygen, at 37.5°, for 30 min.

All values are average of determinations.

Infant rats are 7~9 days old.

Rat	NaF (mM)	Cation concentrations (mEq/kg. wet wt.)			Swelling (%)	No. of determin.
		K^+	Na^+	$K^+ + Na^+$		
Adult	0	62.5	120	182	16	4
	5	32	170	200	30	2
	10	13.4	203	216	49.5	4
Infant	0	57.3	119	176	7	3
	5	34	160	195	24	2
	10	16.6	185	202	45.7	3

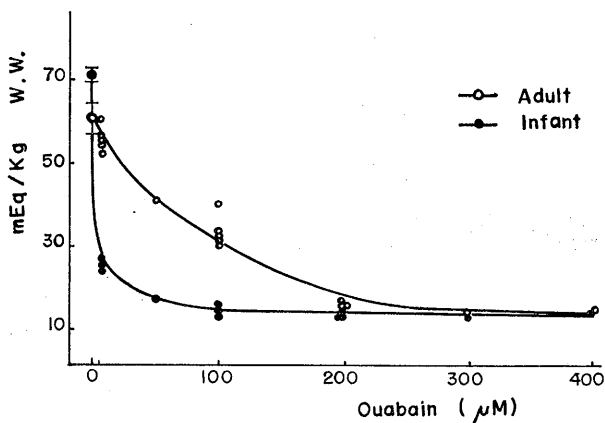


Fig. 6.

Different effects of ouabain on fall in K^+ concentrations of brain cortex slices of infant and adult rats, after incubation for 1 hr. in Krebs-Ringer phosphate medium containing 10 mM glucose, in oxygen, at 37.5°C.

同様で、幼動物の脳におけるカチオンの能動輸送に必要なエネルギーの大部分は解糖系に依存し、一部は好気性呼吸に依存していると考えられることができる。

ところで、これら能動輸送の機序は何かということは、現在この方面の研究の中心テーマの一つであるが、成幼ラットにより、その能動輸送に必要なエネルギー源が、別であれば、その機序も別の方法で行なわれている可能性が考えられること、あるいはその代謝回転速度に差があるかも知れないということ、すなわち、質的あるいは量的差異が存在するかも知れないという予想がたつ。そこで K^+ の能動輸送を抑制し⁴⁾、特に K^+ の influx を阻し⁵⁾、 $Na-K-ATPase$ を阻害する¹¹⁾といわれる

Ouabain が、脳切片中の K^+ 濃度にどう影響し、それが、動物の年齢差により差が現われるかどうかを検討した。

Ouabain による影響

Fig. 5, 6 は1時間の incubation 後の脳皮質切片中の K^+ 濃度に対する Ouabain の影響につき、動物の年齢差によりどう変わるかを調べた成績である。先ず、生後7~9日目のラットと成ラットを用い、Ouabain の濃度を変えて行なった実験が Fig. 6 である。これをみると、10 μM Ouabain により、幼ラット脳切片中の K^+ 濃度は1/3に減少したが、成ラットのそれは1/10の減少にとどまった。100 μM により前者は20%に減少し、後者は50%の減少にとどまった。しかも前者は100 μM が最高作用濃度であったが、成ラットでは200 μM 以上になりはじめて最高作用濃度となった。すなわち、動物の成・幼により、その組織中の K^+ 濃度に対する Ouabain の作用が劇的に異なることが解った。そこで、次ぎに一定濃度 (10 μM) の Ouabain を用い、動物の発育期を通じどのように、その効果が変るかを調べた (Fig. 7)。生直後であれば、

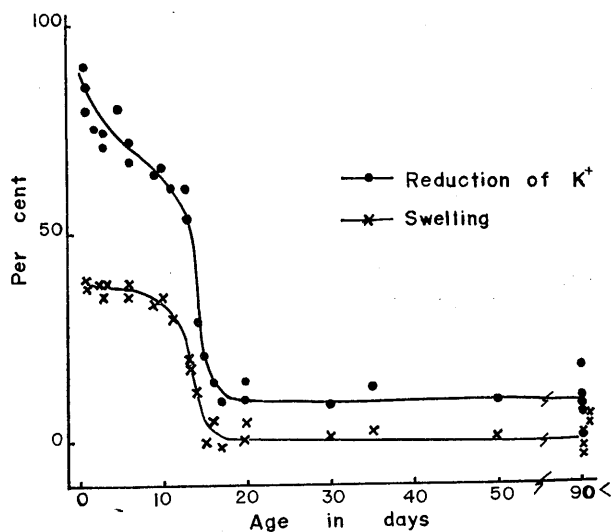


Fig. 7.

Reduction of K^+ contents and swelling in per cent of brain cortex slices after incubation for 1 hr. in Krebs-Ringer phosphate medium with 10 mM glucose by 10 μM ouabain, in oxygen, at 37.5°, during maturation of rats.

殆ど K^+ は組織外に流出し、1例においては約10%が存在するだけで、絶対値をとると7 mEq/kg W. W. となり、medium 中の5 mEq/l を考慮するならば、測定誤差範囲内で完全に阻害されていると考えることができる。それ以後日がたつとこの影響は少くなるが、比較的徐々である。しかし、生後11, 12日目以後に到り急激に減少し、14日目で30%以下になった。そして17日目にいたって10%という成ラットなみになることが判った。この成績は本論文中にみられる最も劇的にして顕著な、年齢による差異である。また、膨化もこの K^+ 濃度の減少に比例して、すなわち、 K^+ に対する Ouabain の影響に比例して強く起っていることが図から解った。

考 察

以上、成績につき総括論議する。好気条件下、脳切片を KRP 中で incubate した場合、ブドウ糖の有無にかかわらず、組織中からの K^+ 放出、 Na^+ の増加は動物の年齢により著明に異なるものである。すなわち、1時間の incubation により、生後1日以内の幼ラットの脳切片で

は、その K^+ 濃度は殆んど減少せず、90%残存しているが、10~11日目のそれであれば、60%に、30日以上から成ラットになると30%の残存が認められただけである、しかし、もし medium 中にブドウ糖が加えられると幼ラットのそれは勿論のこと、成ラットのそれは60%まで回復した。

これらの事実は成ラットの脳切片中の高 K^+ , 低 Na^+ (Fig. 1) 濃度の維持および切片の膨化抑制という一連の機構は好気条件下におけるブドウ糖の代謝によるエネルギーに依存していることを示すものである。これらの点については、すでに, Turner et al.⁶⁾, Elliott⁸⁾ 等により証明されているところであるが、著者はラットが幼弱である程、添加ブドウ糖に対する依存度が少く、生直後の脳であれば殆んど依存していないことを証明した (Fig. 1)。これは幼ラット組織中には多くのエネルギー生産物質が存在するか、ブドウ糖の代謝系にかわる別の代謝系が関与しているか、幼ラット脳切片はエネルギー消費が少いかどちらかであろう。グリコーゲン、ブドウ糖、ATPというこの実験に直接関係のある物質の初期値は成幼ラットの間にはさ程大差はなく、断頭後の時間的変化にはかなりの差が認められるが、数分以内に両者共最高の変化を来たすという¹²⁾。この点、切片を用いる多くの研究は断頭後数分より始められるのであるから問題にならぬといえるが、いずれにしても、解糖系が大きく問題になる¹²⁾。

そこで、anoxiaの下における実験であるが、Fig. 4 から判るように、新生ラットと成ラットを比較すると、60分間の incubation 後においても、 K^+ の減少率にかなりの開きがある。しかし Whittam³⁾が腎切片でえた成績程著明でなく、幼ラット脳においては腎の如く酸素を不必要とし、解糖系にのみ依存しているというわけ

にはゆかない様にみえる。しかし、KCN やマロン酸を用いた実験においては、成幼両ラット間の差は anoxia の下における実験よりも著明であった。しかもこの成績は生直後の動物を用いたのではなく、生後7~10日目のラット脳を用いた実験である点も考慮に入れると、好気性呼吸系エネルギーに対する依存度が非常に少ないとは考えられる。そして、IAA と NaF による阻害は成幼両者においてほぼ同程度であった点から、一応幼ラット脳切片中の高 K^+ , 低 Na^+ 濃度の維持は解糖系のエネルギーに依存していると結論することができる。しかし anoxia の下における実験とのギャップはどう考えればよいのだろうか、それは一部好気性呼吸に、大部分は解糖系に依存していると考えればよいで

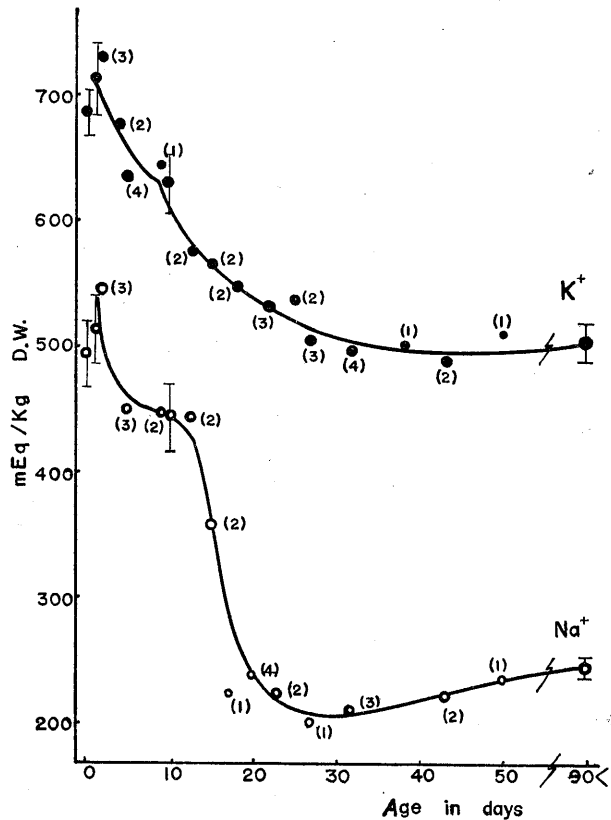


Fig. 8.

Changes in K^+ and Na^+ concentrations in mEq per kg dry weight of rat brain cortex during maturation. Vertical bars represent standard error (for six or more determinations). Number of determinations in parenthesis.

275頁右上22~23行の間に追加の文

あろう、という anoxia の下で行われる実験は好気的なのであろう。高エネルギーに進むために

になると、この ATP が不充分となる結果、 N_2 条件下では新生ラット脳とはいえかなり強く阻害が表れたものであろうと推察できる。そして、しかも幼ラットにおいては、高度の代謝系の未発達、機能の未発達により、高エネルギー物質が、それらの面にはさ程必要でなく、カチオンの能動輸送の面に消費されている部分が多いのであろうと考えられる。例えば、各種酵素活性が10日目を境として増量し、神経細胞の増殖、樹状突起、軸索等の形態上の発育⁹⁾¹⁰⁾と非常な関連を有し、 Na^+ 対す選択的透過性が10日目以後に現れるということは上述の考えを支持するものであろう。

つぎに、細胞中から K^+ の放出を促進させる Ouabain⁴⁾ を用いた成績についてであるが、脳切片中の K^+ 濃度は幼ラット程著明な影響をうけている (Fig. 6, 7)。ところが、この Ouabain はどこに作用しているのであろうか、現在、これはカチオンの能動輸送に直接作用すると考えられていて⁴⁾⁵⁾脳切片を用いた実験としては Whitam¹³⁾ および Yoshida et al.¹⁴⁾ の報告がある。Skou¹¹⁾ は彼のいう Na^+-K^+ ATPase に作用する結果であるとしている。然らば、上述の様な考えから、Ouabain による作用が、動物の年齢により差があることをどう解釈すべきであろうか、これには更に多くの実証を必要とするであろうが、Ouabain が作用するに当り組織に固くくつき、その作用は非可逆的であるという¹⁵⁾¹⁶⁾ことは、組織中の固形物や蛋白濃度、ATPase 濃度 (活性⁹⁾) と逆比例すると考えられるのである。いずれも生後の日数と Ouabain の作用強度との間には、それ程著明な対比は認められないのである。例えば高エネルギー磷酸の濃度変動 (湿重量あたり) についてはいちぢるしい変

鎌倉は、カチオン透過とエネルギーとの関係についての当教室多数の業績¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾ から、anoxia の一次作用はカチオン、特に Na^+ の能動輸送に向けられるとの作業仮説を提出したが、anoxia 耐性大なる幼ラットについての前記成績はこれを支持するものである。

令的差異の表れは代されるが¹⁰⁾Samson¹⁷⁾ Na^+-K^+ stimulated-in による阻害に差は十数%で、それは生り、成ラットでは0

らしても、著者のえた Ouabain による成績は、単に現在知られている膜と ATPase の関係からだけでは説明できないように思う。もし成ラット組織でこれを認めるとしても、幼ラットにおける高 K^+ 濃度維持の機序はただ、解糖系からエネルギーをえているためとバク然と考えるだけではだめで、幼ラット組織においては膜の透過性にも新たな考えを導入しなければならぬように思われる。

ところが、この Ouabain による影響と年齢の関係 (Fig. 7, 8) に一番よく対比しているのは、フォスフォリラーゼとフォスフォグルコムターゼの年齢的增加⁹⁾であり、次ぎに Fig. 8 に示されて新鮮脳皮質の乾燥重量当りの K^+ 濃度ではなく、 Na^+ 濃度の減少であるが、これらの点につき目下研究中である。

最後に、動物を断頭することによりおこる高度の酸素不足は、組織中の物質変化の強力な原因となり、これが、幼動物と成動物で異なる¹²⁾ことは問題となるが、これについても更に検討を加えたいが、しかし一般に切片を用いる実験においては避けたい宿命がこの点に宿されている。

総括

Krebs-Ringer phosphate medium (KRP) 中で、 $37.5^{\circ}C$ の下に incubate した、発育期を異にするラット脳皮質切片中の K^+ 、 Na^+ および水分の代謝を研究し、種々の条件の下、次の成績をえた。

1. A : 好気条件の下、KRP 中で60分間 incubate すると動物の生後の日数 (年齢) により K^+ の放出に著明な差異があった。生直後の皮質切片であればブドウ糖の有無により、殆んど変わらずしかも流出がない (約10%)、しかし成ラットのそれはブドウ糖が加えられないと約70%

あろう、というのは N_2 による実験は完全な anoxia の下で行なわれたものであるが、薬剤による実験は好気条件下というところに問題があるのであろう。すなわち、呼吸系から生産される高エネルギー物質(ATP)が、解糖系がスムーズに進むためには必要であり、完全な anoxia になると、この解糖系代謝の前半の進行に必要な ATP が不十分となる結果、 N_2 条件下では新生ラット脳とはいえかなり強く阻害が表れたものであろうと推察できる。そして、しかも幼ラットにおいては、高度の代謝系の未発達、機能の未発達により、高エネルギー物質が、それらの面にはさ程必要でなく、カチオンの能動輸送の面に消費されている部分が多いのであろうと考えられる。例えば、各種酵素活性が10日目を境として増量し、神経細胞の増殖、樹状突起、軸索等の形態上の発育⁹⁾¹⁰⁾と非常な関連を有し、 Na^+ に対する選択的透過性が10日目以後に現れるということは上述の考えを支持するものであろう。

つぎに、細胞中から K^+ の放出を促進させる Ouabain⁴⁾ を用いた成績についてであるが、脳切片中の K^+ 濃度は幼ラット程著明な影響をうけている (Fig. 6, 7)。ところが、この Ouabain はどこに作用しているのであろうか、現在、これはカチオンの能動輸送に直接作用すると考えられていて⁴⁾⁵⁾脳切片を用いた実験としては Whitam¹³⁾ および Yoshida et al.¹⁴⁾ の報告がある。Skou¹¹⁾ は彼のいう Na^+-K^+ ATPase に作用する結果であるとしている。然らば、上述の様な考えから、Ouabain による作用が、動物の年齢により差があることをどう解釈すべきであろうか、これには更に多くの実証を必要とするであろうが、Ouabain が作用するに当り組織に固くくつき、その作用は非可逆的であるという¹⁵⁾ ことは、組織中の固形物や蛋白濃度、ATPase 濃度(活性)⁹⁾ と逆比例すると考えられるのである。いずれも生後の日数と Ouabain の作用強度との間には、それ程著明な対比は認められないのである。例えば高エネルギー磷酸の濃度変動(湿重量あたり)についてはいちぢるしい変

化は認められず、むしろ年令的差異の表れは代謝回転の変化であると推定されるが^{10) Samson¹⁷⁾} によるとラット脳からえた Na^+-K^+ stimulated-ATPase は年令差で Ouabain による阻害に差はあるが、生後21日目が最高十数%で、それは生後1日目のものの2倍であり、成ラットでは0であったという、この点からしても、著者のえた Ouabain による成績は、単に現在知られている膜と ATPase の関係からだけでは説明できないように思う。もし成ラット組織でこれを認めるとしても、幼ラットにおける高 K^+ 濃度維持の機序はただ、解糖系からエネルギーをえているためとバク然と考えるだけではだめで、幼ラット組織においては膜の透過性にも新たな考えを導入しなければならぬように思われる。

ところが、この Ouabain による影響と年令の関係 (Fig. 7, 8) に一番よく対比しているのは、フォスホリラーゼとフォスフォグルコムターゼの年令的增加⁹⁾ であり、次に Fig. 8 に示されて新鮮脳皮質の乾燥重量当りの K^+ 濃度ではなく、 Na^+ 濃度の減少であるが、これらの点につき目下研究中である。

最後に、動物を断頭することによりおこる高度の酸素不足は、組織中の物質変化の強力な原因となり、これが、幼動物と成動物で異なる¹²⁾ ことは問題となるが、これについても更に検討を加えたいが、しかし一般に切片を用いる実験においては避けたい宿命がこの点に宿されている。

総 括

Krebs-Ringer phosphate medium (KRP) 中で、 $37.5^{\circ}C$ の下に incubate した、発育期を異にするラット脳皮質切片中の K^+ , Na^+ および水分の代謝を研究し、種々の条件の下、次の成績をえた。

1. A: 好気条件下、KRP 中で60分間 incubate すると動物の生後の日数(年令)により K^+ の放出に著明な差異があった。生直後の皮質切片であればブドウ糖の有無により、殆んど変らずしかも流出がない(約10%)、しかし成ラットのそれはブドウ糖が加えられないと約70%

流出し、ブドウ糖場合 Na^+ はほぼ、やや絶対値にお
B: 上記条
 K^+ や Na^+ の
りした変化が認
日目までは膨化
にとどまったが
膨化がおこり最
も30~35日の間

以上の変化はおおよそ固形成分の年令的增加に比例しておこった。

2. 嫌気条件 (N_2) 下の実験

N_2 の下、ブドウ糖-KRP 中で、時間経過を追って検討したが、年令差による変化が著明であった。しかし、全く酸素のないこの条件の下では、たとえ生直後といえども初期値に近い高 K^+ 濃度は期待できなかった。

3. 呼吸阻害剤による実験

A: 1 mM KCN を用いて、成幼ラットを比較したが、30分間の incubation により、 K^+ 放出は幼ラットで16%、成ラットで46%と大差が認められた。逆に Na^+ の流入もほぼ同値で、膨化度においても著明な差が認められた。

B: 次にマロン酸による影響を検べた。30 mM マロン酸により K^+ 放出は、成幼ラットでそれぞれ、55%、19%、 Na^+ の流入はそれぞれ、40%、9%で、著明な差があった。

4. 解糖系阻害剤を用いた実験

A: 1 mM のヨード酢酸 (IAA) により、成幼ラットの脳皮質切片中の K^+ 濃度は (30分間 incubation)、それぞれ73%、67%減少し、 Na^+ 濃度は60%、56%増加した。膨化には差があった。

B: NaF (10 mM) の場合もほぼ IAA と同様で、幼ラットと成ラットの間には顕著な差が認められなかった。IAA とことなるのは膨化度に幼、成で差がないことであった。

5. 次にカチオンの能動輸送に直接作用するといわれる Ouabain につき実験を行なった。10 μM Ouabain を添加した KRP (ブドウ糖) 中で60分間 incubate すると幼ラット (7~8日)

276頁右文献欄に下の 18)~23) を追加

- 18) Kamakura, K. (1965) Presented at XXIII International Congress of Physiological Sciences
- 19) 鎌倉勝夫 (1966) 医学のあゆみ **57**, 667-674
- 20) 鎌倉勝夫 (1966) 医学のあゆみ **57**, 783-789
- 21) 中馬一郎・辻井 主・鶴山浩之祐・原 芳子 (1955) 奈良医学誌 **6**, 67-72
- 22) Kawashima, S. and K. Kamakura (1966) Jap. J. Physiol. (in press)
- 23) 鎌倉勝夫 (1965) Symp. on Chem. Physiol. and Pathol. **II**-10, 180-183

関係

参照 (72 mEq/kg W. 成ラットのそれは 100 μM Ouabain に) であった。そこで、年令との間の関係) で (3例の平均85%) の増加と共に徐々により更に急に劇的に 18日目には10%とな) ットまでつづいた。

6. 以上の成績から、幼ラットと成ラット脳皮質切片のカチオン輸送に対する差異につき論じた。

結 論

幼ラット脳皮質切片の高 K^+ 、低 Na^+ の維持に関するエネルギーの大部分はその解糖系に依存し、一部分は好気性呼吸系に依存している。更に幼ラットの K^+ に対する膜透過性は成ラットのそれとはことなるものがあると推論できる。

文 献

- 1) Krebs, H. A., L. V. Eggleston and C. Terner (1951) Biochem. J. **48**, 530-537
- 2) Whittam, R. and R. E. Davies (1953) Biochem. J. **55**, 880-888
- 3) Whittam, R. (1960) J. Physiol. **153**, 358-369
- 4) Schatzmann, H. J. (1953) Helv. Physiol. Pharmacol. Acta. **11**, 346-354
- 5) Glynn, I. M. (1957) J. Physiol., **136**, 148
- 6) Terner, C., L. V. Eggleston and H. A. Krebs (1950) Biochem. J. **47**, 139-149
- 7) Dixon, K. C. (1949) Biochem. J., **44**, 187-194
- 8) Elliott, K. A. C. (1946) Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **63**, 234-236
- 9) McIlwain, H. (1957) 中枢神経系の生化学 (邦訳: 台弘, 黒川正則, 金芳堂 東京 P163)
- 10) 黒川正則 (1966) 脳と神経系 (現代の生物学 6) 伊勢村寿三他11名編 岩波書店 東京 P201
- 11) Skou, J. C. (1962) Biochem. Biophys. Acta, **58**, 314-325
- 12) Lowry, O. H., J. V. Passonneau, F. X. Hasselberger and D. W. Schulz (1964) J. biol. Chem. **239**, 18-30
- 13) Whittam, R. (1961) Biochem. J., **82**, 205-212
- 14) Yoshida, H., K. Kaniike and H. Fujisawa (1962) Jap. J. Pharmacol., **12**, 146-155
- 15) Caviezel, R. and W. Wilbrandt (1958) Helv. Physiol. Acta, **16**, 12
- 16) Caldwell, P. C. and R. D. Keynes (1959) J. Physiol. **148**, 8
- 17) Samson, F. E., H. C. Dick and W. M. Balrour (1964) Life Sci., **3**, 511-515

流出し、ブドウ糖により40%に減少した。この場合 Na^+ はほぼ、 K^+ と反対の態度を示したが、やや絶対値において上廻る傾向があった。

B: 上記条件下の膨化度をしらべたが、 K^+ や Na^+ の場合よりも年令差によりはっきりした変化が認められた。ブドウ糖があると15日目までは膨化を認めず、最高(成ラット)15%にとどまったが、ブドウ糖がないと10日目より膨化がおこり最高40%に達した。いずれの場合も30~35日の間で成ラット並みになった。

以上の変化はおおよそ固形成分の年令的增加に比例しておこった。

2. 嫌気条件 (N_2) 下の実験

N_2 の下、ブドウ糖-KRP 中で、時間経過を追って検討したが、年令差による変化が著明であった。しかし、全く酸素のないこの条件下では、たとえ生直後といえども初期値に近い高 K^+ 濃度は期待できなかつた。

3. 呼吸阻害剤による実験

A: 1 mM KCN を用いて、成幼ラットを比較したが、30分間の incubation により、 K^+ 放出は幼ラットで16%、成ラットで46%と大差が認められた。逆に Na^+ の流入もほぼ同値で、膨化度においても著明な差が認められた。

B: 次にマロン酸による影響を検べた。30 mMマロン酸により K^+ 放出は、成幼ラットでそれぞれ、55%、19%、 Na^+ の流入はそれぞれ、40%、9%で、著明な差があった。

4. 解糖系阻害剤を用いた実験

A: 1 mM のヨード酢酸 (IAA) により、成幼ラットの脳皮質切片中の K^+ 濃度は (30分間 incubation), それぞれ73%、67%減少し、 Na^+ 濃度は60%、56%増加した。膨化には差があった。

B: NaF (10 mM) の場合もほぼ IAA と同様で、幼ラットと成ラットの間には顕著な差が認められなかつた。IAAとことなるのは膨化度に幼、成で差がないことであつた。

5. 次にカチオンの能動輸送に直接作用するといわれる Ouabain につき実験を行なつた。10 μM Ouabain を添加した KRP (ブドウ糖) 中で60分間 incubate すると幼ラット (7~8日)

脳皮質切片中の K^+ 濃は対照 (72 mEq/kg W. W.) の1/3に減少するが、成ラットのそれは1/10の減少にとどまった。100 μM Ouabain により幼80% (最高) 成50%であつた。そこで、10 μM (一定濃度) をもちい、年令との間の関係をしらべた。生直後が最高で (3例の平均85%) であつたが、その後、年令の増加と共に徐々にその影響は少くなり12日目より更に急に劇的に減少し、14日目には40%、18日目には10%となつた。そして、その値は成ラットまでつづいた。

6. 以上の成績から、幼ラットと成ラット脳皮質切片のカチオン輸送に対する差異につき論じた。

結 論

幼ラット脳皮質切片の高 K^+ 、低 Na^+ の維持に關するエネルギーの大部分はその解糖系に依存し、一部分は好気性呼吸系に依存している。更に幼ラットの K^+ に対する膜透過性は成ラットのそれとはことなるものがあると推論できる。

文 献

- 1) Krebs, H. A., L. V. Eggleston and C. Terner (1951) *Biochem. J.* **48**, 530-537
- 2) Whittam, R. and R. E. Davies (1953) *Biochem. J.* **55**, 880-888
- 3) Whittam, R. (1960) *J. Physiol.* **153**, 358-369
- 4) Schatzmann, H. J. (1953) *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.* **11**, 346-354
- 5) Glynn, I. M. (1957) *J. Physiol.*, **136**, 148
- 6) Terner, C., L. V. Eggleston and H. A. Krebs (1950) *Biochem. J.* **47**, 139-149
- 7) Dixon, K. C. (1949) *Biochem. J.*, **44**, 187-194
- 8) Elliott, K. A. C. (1946) *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **63**, 234-236
- 9) McIlwain, H. (1957) 中枢神経系の生化学 (邦訳: 台弘, 黒川正則), 金芳堂 東京 P163
- 10) 黒川正則 (1966) 脳と神経系 (現代の生物学 6) 伊勢村寿三他11名編 岩波書店 東京 P201
- 11) Skou, J. C. (1962) *Biochem. Biophys. Acta*, **58**, 314-325
- 12) Lowry, O. H., J. V. Passonneau, F. X. Hasselberger and D. W. Schulz (1964) *J. biol. Chem.* **239**, 18-30
- 13) Whittam, R. (1961) *Biochem. J.*, **82**, 205-212
- 14) Yoshida, H., K. Kaniike and H. Fujisawa (1962) *Jap. J. Pharmacol.*, **12**, 146-155
- 15) Caviezel, R. and W. Wilbrandt (1958) *Helv. Physiol. Acta*, **16**, 12
- 16) Caldwell, P. C. and R. D. Keynes (1959) *J. Physiol.* **148**, 8
- 17) Samson, F. E., H. C. Dick and W. M. Balrour (1964) *Life Sci.*, **3**, 511-515

 速 報

カイコの前胸腺刺激ホルモン 612. 438 : 595.
787

Prothoracotropic hormones in an insect, *Bombyx mori*

小林 勝利・鈴木美枝子・山崎 昌良

Masatoshi Kobayashi, Mieko Suzuki, Masayoshi Yamazaki

農林省蚕糸試験場

Sericultural Experiment Station (Sanshi Shiken-jo) Suginami-ku, Tokyo

〔昭和41年4月27日受付〕

鱗翅目昆虫の変態は前胸腺から分泌される前胸腺ホルモン(変態ホルモンまたはエクディゾン)によって誘導されるが、前胸腺におけるこのホルモンの造成・分泌はさらに脳の神経分泌細胞から分泌される前胸腺刺激ホルモン(脳ホルモン)によって支配される。

従来、この脳ホルモンの化学については何も知られていなかったが、筆者らによりはじめて脳ホルモン活性物質がカイコの脳から抽出された(小林・桐村, 1958)。その後向流分配法で脳ホルモン粗抽出物を分画し、脳ホルモン活性物質が脂溶性区分と水溶性区分とにあることを見出した。まず脂質区分についてその純化を進めてこれを結晶化し(小林ら, 1962)、引続いてその化学的性質を調べ、22万個の脳から単離された2mgの脳ホルモン結晶は、その融点、ガスクロマトグラムの保持時間、IR-スペクトラム、UV-スペクトラムおよび逆相ペーパークロマトグラムのRfなど、その特性がコレステロールに一致した。そこで、脳ホルモン結晶および市販品から純化したコレステロールの生理活性をカイコの除脳人工休眠蛹(永続蛹)を用いて調べ、いずれも0.02 μ gで脳ホルモン活性を示すことを明らかにし、昆虫にステロイドホルモンが存在することをはじめ提唱した(小林ら, 1962)。

他方、市川・石崎(1961)は水溶性区分に脳ホルモン活性物質の存在することを認め、これが蛋白質物質であると報告したが(市川・石崎, 1963)、いまだ詳細な検討が行なわれていない。

本研究者はこの点を解明するために研究を進め若干の知見を得たので、以下にその概要を述べ

る。

まずカイコの蛹から脳単一器官を集めて脳のアセトン粉末を造り、0.1M 磷酸緩衝液で抽出し、遠沈後上澄液をとり、凍結乾燥で濃縮後脱イオン水で透折し、再び凍結乾燥を行なった。その結果蛋白量として60 μ gでカイコの永続蛹に対して脳ホルモン活性を示す粗抽出物を得た。

ついで、この脳ホルモン粗抽出物の硫酸塩折に対する行動、蛋白分解酵素による失活、pH、熱処理などの影響を検討し、これに蛋白性物質が含まれることを明らかにした。

そこで、上述の粗抽出物を用いて蛋白性脳ホルモンの単離に有用な方法を見出すため、ゲル濾過、またはDEAE-, CM-セルロースのイオン交換クロマトグラフィーを行なった。

ゲル濾過:粗抽出物100mgへ0.05M 磷酸緩衝液(pH 6.9)を加え、セファデックスG-50, G-75, G-100, またはG-200を用いてゲル濾過を行なった。この実験で、脳ホルモン活性物質はG-50では素通りであるが、G-100ではかなり遅れることが知られた。

DEAE-セルロースカラムクロマトグラフィー:粗抽出物150mgへ0.01M 磷酸緩衝液(pH 7.5)を加え、DEAE-セルロースカラムを通したが、脳ホルモン活性物質はこれに吸着されなかった。

CM-セルロースカラムクロマトグラフィー:粗抽出物150mgへ0.01M 磷酸緩衝液(pH 6.0)を加え、CM-セルロースカラムを通し、pHを7.5に上げながら抽出し、pH 7.5に達してからさらに1M 食塩水を加えて抽出し、最後に0.5N 苛性ソーダで抽出を試みたところ、得られた幾つかの区分の中で、第V区分に高い脳ホルモン活性が示された。

以上の実験で、ゲル濾過法はグループセパレーションに有用であるが、物質の単離にはCM-セルロースカラムが優れており、両者の組合せによって有効な単離法を見出した。

なお、CM-セルロースカラムで得られた第V区分を凍結乾燥し、その1 μ gを永続蛹に注射したところ、検定昆虫はすべて3週間を経て羽化したが、無注射または蒸留水注射の対照区では羽化する個体が得られなかった。

H波の振巾と反射の大きさの関係について

612. 833. 7 : 612. 743

The amplitude of H wave and the magnitude of reflex

中山 昭雄

Teruo Nakayama

名古屋大学医学部第1生理学教室

Department of Physiology, Nagoya University School of Medicine

〔昭和41年5月4日受付〕

骨格筋線維が、ある一定の条件で発する活動電位と機械的反応の大きさは一定であるから、筋線維が多数集まっても、表面誘導による活動電位の

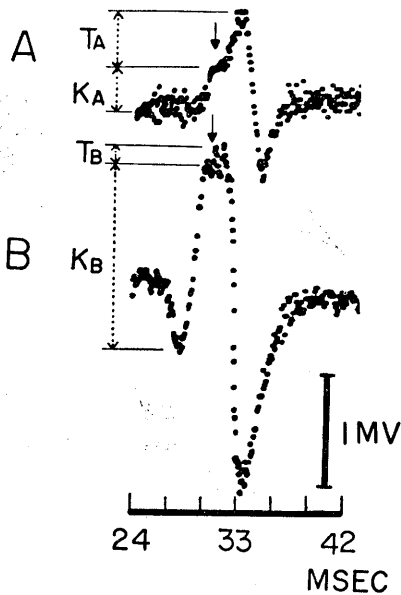


Fig. 1.

H waves of the human gastrocnemius during passive (A) and active (B) extension of the ankle.

Arrows indicate the humps which appear 3.5 msec later than the onset of the action potential. Note that $T_A > T_B$, $K_A < K_B$. Single sweep record is enough and better to see the difference of A and B. In this record, however, 20 responses were added by an averaging computer, simply to show that the change of the wave form was not due to possible instability of the response. The computer was triggered 24 msec after stimulation.

大きさと反応の間には、ある程度の比例関係が認められる筈である。しかるに実際にはこの両者がむしろ逆比例することがしばしばおこる。

人の脛骨神経に経皮的に電気刺激 (30~50 V, 持続 0.5~1 msec の矩形波) を与えると、単シナプス性に腓腹筋が反射性収縮をおこし、その際表面電極によって筋の活動電位 (H波) が記録される。さて吸息時に腱反射が亢進することは古くから知られており、また右側臥位では右半身において腱反射が促進するが、これらの状態においてH波を記録すると、その振巾が明らかに減少するのを認めた。減少は40%にもおよぶことがある。よくH波の振巾は変動しやすいと言われるが、呼吸の位相に注意を払わないで記録を行なうことも一つの原因であろう。

人の腓腹筋のH波を些細に見ると、誘導電極の位置により波形は変化するが、電位変化の始まりより3~4 msec おくれたところに、小さな hump がある (図参照)。吸息あるいは側臥によって反射が亢進している場合には、活動電位の底より hump までの振巾 (図の K_A に相当) は、対照 K_B にくらべていちじるしく減少し、逆に hump より頂点までは大きくなっている ($T_A > T_B$)。しかし前者の減少の方が、後者の増大より大である ($|K_A - K_B| > |T_A - T_B|$) ために、全体として活動電位の振巾は対照、すなわち腱反射が抑制されている時のH波にくらべて、小さくなることを知った。逆に呼息期、あるいは左側臥位で反射が抑制されている時には、底より hump までが大きく、hump より頂点までは小さいが、前者の増大が後者の減少より大であるために、全体としてH波の振巾は大となるのである。すなわち機械的反射量はT (図の T_A, B ……なる大きさ) にほぼ比例している。

吸息や側臥によって一般に kinetic な動きが抑制され、tonic な緊張が増加すると言われている。右側臥位では右側の肺の換気量が増大するが、その際右外肋間筋の放電を針電極で記録すると、明らかに tonic と思われる小振巾の放電の頻度が高まり、呼息期においても認められる程になる。逆に左側臥位をとると、この放電は消失し、代って kinetic と思われる大振巾の放電が吸息期に少数現われるのみで右肺換気量は小となる。

これらの事実から次のように考えた。

(1) H波は二つの因子, すなわちkineticとtonicのユニットの活動の和である。

(2) 機械的な反応, あるいは臨牀的に腱反射の促進・抑制と言われる量は, 主として tonic な筋線維の活動に比例している。

(3) Kinetic と tonic の NMU は協調して働くものであろうが, 両者の間には機能的な差異があり, 上位から拮抗的な影響を受けている。

上述の推論が正しければ, 足関節を受動的に背屈しておけば, いわゆる反射は促進され tonic な活動も大となるが, H波の振巾は小さく, 随意的に腓腹筋に強く力を入れた状態では, 反射は小さいが, kinetic な活動が促進されてH波の振巾は大となる筈である。ためしてみると事実その通りであった。

さらに針電極と表面電極を同時に用いてH波を

記録すると, 針電極によるユニットの反射性放電には, 潜時が表面電位記録と同じものと, それより3~4 msec おくれ, hump に一致して出現するものが見出された。

筋の張力と活動電位の振巾が比例しない例は, いままでにもいくつか知られている。そのうちのあるものは EC, CM 結合の変化によるものであろうが, 張力が減少しているにも拘らず, 表面電極による筋電図の振巾が増大するのは, tonic な活動の低下, kinetic な活動の一時的増加のためではなかろうか。

このほかいくつかの実験と観察を行なったが今日までのところ上述の推論に反するような結果は得ていない。その詳細は別に報告する予定であるから文献は省略した。

新しい細胞外および細胞内生体染色法について
612. 014. 1 : 578. 685

On new methods for extra- and intracellular marking

加藤正道
Masamichi Kato

北海道大学医学部第2生理学教室
Second Department of Physiology, Hokkaido
University School of Medicine, Sapporo
〔昭和41年5月18日受付〕

中枢神経組織内の単一要素から微小電極法によりその活動を記録しようとする場合、一般に電極尖端の局在を決定することが望ましく、また時にはそれが成績判定に決定的な役割を演ずる場合がある。このような局在決定の試みは内外の多くの研究者によりなされているが¹⁾²⁾³⁾⁶⁾、いずれの方法もその実施に難点が多く、一般的に広く使用されるにいたっていないものと思われる。ところが、私はたまたま留学中のロックフェラー大学の Victor J. Wilson 博士の研究室で、R. C. Thomas 博士を中心にして開発された新しい細胞外および細胞内生体染色法について実際経験する機会をもったので、すでに一応発表⁴⁾⁵⁾はされているが、求めに応じてここに簡単に紹介したいと思う。

1. 細胞外染色法

溶液の製法は、暖めた 2M の塩化ナトリウム液に fast green FCF を飽和させ、室温にまで冷した後これを濾過する。この溶液を電極尖端 1~2 μ のガラス微小電極に充たし、記録および染色電極として使用する。抵抗は 2~8 M Ω のものを用いた。なおこの電極は室温に保存して、作製後約10日間は安定して良好な状態にあるが、2週間以上経過したものは使用しない方が安全である。このような電極を用いて私どもは Renshaw 細胞、Deiters 核細胞から細胞外に電位を記録したが、色素の入っていない通常の電極を用いた場合と何ら変わらない電位を長時間観察することができた。

このように神経細胞の活動を観察記録した後、電極側を通常負につないで 6~12 μ A の電流を 5~10 分通電する。負に荷電している色素はそれによって電極尖端から流出する。なおこの場合電極によっては電流を一樣に通さない場合があるの

で、常に電流計のふれに注意する必要がある。このような生体染色は 1 本の電極で数時間にわたり数個の染色をすることも可能である。

実験終了後、その部の中枢神経組織片を切りだし、ホルマリン固定、アルコール脱水、パラフィン包埋と通常の方法で連続切片を作るか、あるいはホルマリン固定後氷結連続切片を作り、これを染色前に解剖用双眼顕微鏡でみていくと容易に染色点を発見できる。こうして染色点のある切片を通常 thionin 法により染色すると fast green FCF の濃い緑色の染色点 (通常径 30~50 μ) を発見できる。なお、この染色した点の発見は前記の電流を通じた場合にはほとんど 100% 可能である。このような場合のカラー写真も発表されている⁷⁾。

2. 細胞内染色法

細胞内電極に充たす溶液としては酢酸カリの 1M 溶液を用いる。この溶液は IPSP の逆転をきたさないことが知られており、また記録電極としてもすぐれている。16種の色素についてテストした結果 fast green FCF と methyl blue の2種のみが信頼できる成績を残したが、とくに methyl blue によってより良い成績を得た。Fast green FCF あるいは methyl blue を 1M 酢酸カリ液に飽和させた液をガラス毛细管に充たし、電極抵抗 5~15 M Ω のものを用いた。

この細胞内染色法は今まで脊髄運動細胞について試みられたが、通常電位を確認した後、電極を負につないで 2~3 μ A の電流を 3分通電した場合にもっとも良い結果が得られた。2 μ A 以下の通電では組織学的に染色した細胞の発見が困難な場合があり、また 3 μ A 以上通電すると色素が細胞外に洩れてしまうことがしばしば観察された。ただし 1/2 μ A 位の少ない電流を通じた場合でも通電後間もなく組織を固定すれば、染色細胞は容易に発見できる。なおこの細胞内染色の場合には、染色後中枢神経組織片を固定するまでの時間が重要な因子となり、染色後 4~5 時間以内で 10%ホルマリン液にて固定すれば良い結果が得られる。この10%ホルマリン液に1夜浸しておき、翌日厚さ 100 μ の氷結連続切片を作り、その後の操作は細胞外染色の場合と同様に行なう。こうして染色された細胞は樹状突起まできれいに染められ、あたかも Golgi 染色をみるようである。

文 献

- 1) Galifret, Y. and Szabo, T. (1960) Locating capillary microelectrode tips within nervous tissue. *Nature*, **188**, 1033
- 2) 御手洗 玄洋 (1963) グリヤの機能. *生体の科学* **14**, 36
- 3) Oikawa, T., Ogawa, T. and Motokawa, K. (1959) Origin of so-called cone action potential. *J. Neurophysiol.*, **22**, 102
- 4) Thomas, R. C. and Wilson, V. J. (1965) Precise localization of Renshaw cells with a new marking technique. *Nature*, **206**, 211
- 5) Thomas, R. C. and Wilson, V. J. (1966) Marking single neurons by staining with intracellular recording microelectrodes. *Science*, **151**, 1538
- 6) Tomita, T., Murakami, M., Sato, Y., and Hashimoto, Y. (1959) Further study on the origin of the so-called cone action potential (S-potential). Its histological determination. *Jap. J. Physiol.*, **9**, 63
- 7) Wilson, V. J., Kato, M., Thomas, R. C. and Peterson, B. W. (1966) Excitation of lateral vestibular neurons by peripheral afferent fibers. *J. Neurophysiol.*, **29**, 5月号

地方小学会報

第11回生理学中部談話会および生物物理シンポジウム (つづき)

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

8. 運動後に招来される血圧陰性相に関する研究

中田健次郎・村上長雄 (三重大第1生理)

Herxheimer 等は, 短距離疾走より, 中長距離疾走後に著しい血圧陰性相の出現を報告しているが, 我々の実験ではこれは必ずしも疾走距離に関係せず, むしろ疾走に要する努力性如何が大なる要因となるのではないかとこの知見を得ている. 運動努力が著しくなる時, Ad 分泌も著しくなる事は想像しうる所であるが, 一方 Ad をヒトまたは動物に静注した際, 努力性運動で招来される身体諸機能の消長と類似した消長を来す事も検証されている. そこで努力走後の血圧陰性相発現の本態を究明する為に以下の実験を行なった. (1)家兎に Ad を静注した際, ある dosis までは dosis の増大にともない, 血圧上昇度も陰性相の深さもともに大となるが, その後は上昇持続時間および陰性相持続時間の延長で置き換えられる. (2)家兎で両側迷走神経切断後, Ad の昇圧効果は抑制され, 陰性相の深さも浅くなるが, 昇圧効果と陰性相発現の深さは intact の場合と類似した傾向を得た. (3) 5-H. T. 静注は家兎で血圧下降を招来するが, Ad 陰性相初期にこれを適用すると上昇効果を示した. 次に各種 dosis での Ad 陰性相で, 同一 dosis の Ach を適用した際, Ad の dosis 増大につれて, Ach の血圧下降度も下降持続時間もともに低減した. (4) Ad 陰性相は buffer nerves 切断で軽減乃至は消滅するが, 迷走神経切断ではその影響は軽微であった. (5) Ad 静注後家兎耳細血管は暫時収縮するが, その後陰性相と平行して拡張した. そして, この影響は buffer nerves 切断で消滅した.

以上の実験より, 血圧陰性相の深さには一定の限界があるだろうという事およびその深さは前駆する血圧上昇度に左右される可能性がある事が推測される. そして, その発現には baroreceptor が関与し, 血圧下降は心臓の抑制または疲労に基づくと考えより (むしろ心臓は促進されている可能性もある), 血管運動神経の抑制に基づく末梢血

管の拡張にその因を求めるべきではないかと考えられる. なお非常に長い陰性相発現には別の機転が考慮される.

9. 延髄循環中枢の温度と周期性血圧第三級動揺の周期

宮川 清・竹内 亨・牛山喜久 (信州大第2生理)

いわゆる側圧負荷実験によって体血圧に振動が起こる場合にはつぎのような feedback circuit が成立している. 脳血流→延髄→循環系→体血圧→脳血流. 今までわれわれの得た実験結果からすると, この血圧振動の周期決定因子は延髄にあるように推論される.

この考えを実証するために延髄の循環中枢の温度を種々に変えてみて, 側圧負荷実験によって生ずる血圧振動の周期との関係を明らかにした. この際, 循環中枢の温度変化は第4脳室底を種々の温度の Ringer 液で灌流することによって起こさせ, 同時に先端約 1 cm をガラスのまま露出させ time lag を 0.5 sec 程にしたサーミスターを延髄中央で第4脳室底より約 5 mm 挿入し循環中枢温度を測定した.

延髄の温度を高めると, 周期性血圧第三級動揺の振巾は概して縮小する傾向がある. これに対して周期は温度上昇が過度にならない限り, 振巾縮小例は勿論, 不変例においても短縮する傾向が明らかに認められる. これらの結果は, さきにわれわれが発表した低 O₂ 負荷による周期, 振巾の変化と類似している.

この他に, 温度変化が延髄循環中枢の反応性に大きい影響を与えることを実証するため, 脳へ間歇的に血流を送って体血圧に血圧波を起こさせ, 延髄温度との関連性を調べた. この結果延髄温度の上昇, 下降に伴って, 血圧波の波高はそれぞれ増大, 縮小することが判明した. また体血圧も延髄温度に正比例して増減している.

以上より周期性血圧第三級動揺の周期は延髄循環中枢により左右されていることが明らかとなっ

た。延髄温度上昇に伴う振巾の縮小傾向は動揺水準の上昇傾向からして、延髄循環中枢からの tonic な impulse によって末梢血管の持続的収縮が起こるためと考えられる。

10. ネコの食道内圧

宇治一登・宮川 清 (信州大第2生理)

さきに宮川はヒトの嚥下時の上部消化管の内圧変化は、咽頭から食道上部までは、他の消化管部位にみられないような規則性、再現性をもっていること、横紋筋部と平滑筋部では蠕動に相違があり、伝播性の内圧変化が不連続であることなどを指摘した。またネコでは食道上部括約筋部までは、ヒトの場合とほぼ同様であるが、食道部では open tipped method によって内圧が記録されにくいことを示した。

これらの点を解明するため、実験には主として balloon を使用した。まずネコの食道の筋構成を明らかにするため paper method によりその筋量を測定した結果、内筋層では食道下部約 1/3 部で徐々に、外筋層では下部約 1/4 部で急速に横紋筋から平滑筋に移行することがわかった。つぎに balloon method と open tipped method (o. t. m) とを併用して内圧記録を行ない以下の結果をえた。1) 嚥下運動により、必ず咽頭壁は収縮を起こすが、食道横紋筋部に置いた balloon によっては蠕動波が必ずしも検出されない。しかし1回の咽頭への注水による嚥下誘発刺激によって2回、3回と嚥下運動が起こる場合には、balloon によって蠕動波が検出される頻度が増加する。2) 平滑筋部に置いた balloon の上下 1~3 cm に o. t. m の管の先端を置いた場合、balloon に圧が記録されても、必ずしも o. t. m では圧は記録されない。3) 食道内圧は普通 o. t. m では記録されにくいだが、記録された内圧波形は横紋、平滑筋部では明らかな相違を示し、組織的相違とよく一致する。4) 平滑筋部では balloon によって周期約20秒の持続性自発生波が記録される。移行部でも記録されるが、持続性に乏しく、横紋筋部では全く記録されない。5) この自発生波は嚥下や balloon の食道

粘膜刺激により催起され、また嚥下により種々の抑制を受ける。以上の結果から、ネコの食道は嚥下時でも watertight に閉じない場合が多く、食道横紋筋部、平滑筋部の機能的な相違は、組織的な相違と一致するものと思われる。

II. 生物物理シンポジウム

1. 三重項状態

久保秀雄 (阪大第1生理)

2. D-アミノ酸酸化酵素の三重項状態

志賀 健 (阪大第1生理)

D-アミノ酸酸化酵素系におけるフラビン-酵素蛋白質間相互作用の分子論的機作を知るため、測定手段の一つとしてフラビンの三重項状態を電子スピン共鳴法により研究した。

1) フラビン分子の三重項状態は、1560 Gauss の位置に $\Delta m = \pm 2$ 遷移吸収をもつ。

2) 遊離フラビンの三重項状態の半減期は、0.1 秒程度であるが、酵素に結合したフラビンでは 0.07 秒になっている (77°K)。

3) フラビンが二量体を形成すると三重項状態の完全消失が起こる。

4) フラビンの三重項状態は、トリプトファン、ヨードの存在下で消失するが、酵素に結合したときには増加する。

以上の結果と吸収・蛍光についての知見を総合すると、次のような想定が可能である。フラビンが酵素に結合したとき、スピン反転が起こり易くなっている。その可能な機構の一つとして電荷移動複合体が考えられる。

3. 招待講演

化学結合と量子力学

右衛門佐重雄 (名大理学部)

4. Biophysical section (仮称) を設けることについて

竹中繁雄 (岐阜大第1生理)

短 報

[会報]

生理学者を主対象とする「物理学基礎」講習会 開催の主旨

竹中繁雄 (岐阜大生理)

本年夏7月末岐阜で「物理学基礎」講習会を開催し、生理学者、医学者に量子力学の研究の機会を提供できることになりました。

今日までのわが国の大学医学部には量子力学の講座を欠いています。量子力学は発達してすでに40年たちました。その間にあらゆる実験科学は争ってこれを研究し、いずれもこれが恩恵を称道しています。たとえば構造化学では、多くの分子についていろいろの測定を行ない、その結果を量子力学をもとにして理論的に体系づけることができます。

われわれの生理学は、抽象的に定義すれば、「生活現象は何であるか (sein)、また何であるべきか

(sollen)を研究する学」であります。具体的に定義すれば、「生理学は生物と物質を比較して研究する学」であります。従って生物を研究する生物学と共に物質を研究する物理学の深い知識が生理学に必要なことは申すまでもありません。量子力学は物理学の基礎をなすものです。例えばアセチルコリンやアドレナリン、かかる生活現象に重要な物質の分子構造と、その作用とても量子力学の助けなしには充分理解できないのであります。そこでわれら同志相計って短期間の講習を行ない、量子力学とその応用成果をその研究の第一線で活躍の諸大家から学ばんと計画しました。

この講習会の開催の目的は、医学部出身の生理学者と理化学出身の生物物理学者とを量子力学という同一の基底 (base) に立たせ、両者がハンディキャップなしに、これからスタートして、相伴って生理学の発展に貢献せしめる所にあります。

生理学者を主対象とする「物理学基礎」講習会の開催

開催期間：昭和41年7月25日(月)～30日(土)

会 場：岐阜大学医学部講堂

世 話 人：大阪大学 久保秀雄教授、岐阜大学 竹中繁雄教授(主)

内 容：午前主に招待講演、午後主に生理学者の講演、討論、またはセミナー(時間表参照)。招待講演者：名大物理 坂田昌一教授、京大基研 牧二郎教授、名大物理 右衛門佐重雄教授、名大化学 田中二郎教授、阪大・医 久保秀雄教授、岐阜大・医 竹中繁雄教授

申 込 法：一名につき会費¥1500および講習テキスト代 ¥700(送料共)、合計¥2200を下記口座に御払込み下さい。

振替口座番号 名古屋 22133 (この加入者名は「岐阜大学医学部生理学第一講座」です)。他の確実な方法によってもよろしい。

申込期限：5月15日までの第1期限、5月末日までの第2期限およびそれ以後の3種。受付人数の制限なし。

ティータイム：御申込順に番号を附し、ティータイムへの御出席を人数制限することがあります。これはティータイムが懇談を目的とするために止むを得ないのです。故に大至急入会御申込下さるのがよろしい。

ティータイムへの出席は会員に平等であり、講習会の大特長の一つです。その他、5月26日松本市総会々場にて掲示御連絡済み。

生理学者を主対象とする「物理学基礎」講習会準備係り

「物理学基礎」講習会時間割

7月	曜	8:30	10:00	12:00	12:30	15:00	17:00	17:30
25日	月	開会 (竹中)	(久保)	(坂田) 量子力学 (1)光の量子性, 波動性, 場の量子化	ティ ー タ イ ム		(竹中) 準備	○
26日	火	(久保) 生体 共鳴	(1)(2)	(牧) 素粒子 (1)相対論的電気 力学 中間子新粒子	ティ ー タ イ ム	昼	(右衛門佐) 化学結合	(1)
27日	水		(2)		ティ ー タ イ ム		+	
28日	木	(竹中) 量子力学に応 用する数学	(1)(2)	(田中) 有機構造化学	ティ ー タ イ ム	休	生理学研究方 法に関するシ ンポジウム	(1)
29日	金		(2)	+	ティ ー タ イ ム			
30日	土	(竹中)	○		ティ ー タ イ ム			○

注意：(1)小テーマは多少変更することあり。(2)ティータイムの出席は入会申込
受付順として、人数制限することあり。○印のテーマは考慮中。

生理科学の進歩 (仮題)：第23回国際生理科学会 議記録発行のお知らせ

今般、日本生理科学連合とその組織各学会のご協力をいただき、生理学会を中心に、第23回国際生理科学会議、および関連シンポジウムの総括的解説記録を集め「生理科学の進歩」(仮題)として編集発行する目的で、下記計画に基づきご執筆を依頼しました所、すでに90%以上の方々から原稿をいただきましたので、9月1日を期して発行する予定であります。何卒予約ご購読下さるようお願いいたします。

発行計画

- 1) 体裁；Abstracts of Papers に準ずる。総頁数約220頁
- 2) 内容；
 - a) 写真版教葉
 - b) 前文 (名誉会長、会長、副会長)
 - c) 招待講演、シンポジウム解説 (副座長)

映画および示説解説 (担当役員)

一般講演解説 (副座長)

d) 関連シンポジウム解説 (主催者)

e) 感想、批評その他 (指名依頼者約25名)

3) 部数；約1500部 (希望部数+贈呈部数+a)

4) 印刷、発行費用；約70万円 (編集費を含まず)

5) 希望会員頒価；

予約申込者 400円
事後申込者 700円

6) 編集委員会；

生理学会、内菌 (委員長)、真島、高垣、高橋、他の組織8学会各1名

7) 発行者、発行形式；日本生理学会、日本生理学会雑誌の特集号とする

8) 発行予定期日；昭和41年9月1日

日本生理学雑誌編集委員会

議事要録中の訂正

昭和41年1月8日開催の常任幹事会に関して、日本生理学雑誌28巻2号95頁掲載の日本生理学会常任幹事会議事要録中第8項の議題およびその内容につき下の通りに訂正します。

削除訂正箇所は「8) 日本生理学会」以下「と

提案した」に至る8行におよびます (即ち95頁右欄にて下から9行目より下から2行目まで)。

(訂正文) 8) 「大会運営制度調査委員会」に関する提案 (竹中幹事)

大会の運営は当番幹事に一任の形で行なわれているが、時として当番幹事自身も過去の前例の記

録を参考にしたい場合を生じる。故に「大会運営制度調査委員会」を設け、近々数年間にわたり、大会における会員の業績発表のあり方、大会に所

要の日数、費用その他を調査し、記録として常任幹事会に報告せしめることがよくはないか、と提案した。

庶務幹事 松田幸次郎君外国出張について

庶務幹事松田幸次郎君は New York State University の visiting professor として同大学生理学

教室 (主任 C. McBrooks 教授) に出張いたし、本年10月帰国の予定です。留守中の会務は事務局にて従来通り処理いたしております。

【編集後記】

本誌の体質改善を志して早くも3年を経過いたしました。30年に近い歳月を本誌の編集に捧げてこられた戸塚先生の豊富な御経験に助けられて、内容外観ともに多少の改善はなしとげられつつあると編集に当る私どもは、いささかなぐさめられつつある次第です。投稿規定の改定や生理学用語の問題など重要な課題が山積しております。さきとその一部として単位の問題を畠山教授に整理していただきましたが、これ一つをとつても中々の難物だと痛感したわけでありました。日本語のみだれという背景のもとに、生理学用語の方もいささかみだれているように感じられます。この問題の解決に学会がいよいよ乗出すことになり、先に松本市で開かれた生理学会に際し、用語委員会が発足いたすことになりました。東大脳研時実教授が委員長に選ばれたことをおしらせしておきたいと思ひます。近く委員が選出され、委員会も構成されることと期待されます。一方、日本医学会においても医学全体の用語の再検討にとり組む態勢をととのえつつあるようであることを慶びたいと思ひます。

次にお伝え致したいことは、かねて計画中の“生理科学の進歩”——第23回国際生理科学連合記

録——の出版計画が進行中であるということでもあります。この計画は約一年前に行なわれた学会の全貌をのこす所なく読者にお伝えしようというものであります。国内、国外から予想以上の協力が得られたことを喜びたいと思ひます。Chairman の Sir Lindar Brown を始め、次回の組織委員長 Dr. Fenn, 次々回委員長 Dr. Schaefer 等の外 Hodgkin, Tasaki 等、数多くの寄稿を得たことは望外の喜びであります。国内にも100名以上の御関係の方々の寄稿が得られました。出版の予定は今秋であります。

国際学会を機に行なわれた各種の公式、非公式の会合の記録もなるべく漏らすことなく集録しようとしております。

大会の雑踏の中で、その極く一部にしか参加出来なかつた方々も、本書によつて全貌を展望できることになると思ひます。

組織委員長の加藤元一先生の有形無形の御援助を受けていることをとくにお知らせいたしたいと思ひます。

最後に、会員の消息欄を設けて、例えば新任、転任、教室員の海外研究出張、其他移動等をお知らせすることになりました。何かと連絡に役立つことと思ひますので、生理学会事務局宛ご一報ご協力下さるようお願いいたします。(内菌耕二記)



第17回 日本医学会総会

風見鳥ニュース No.2

第17回 日本医学会総会 会員募集 (第1次公告)

期 間 昭和42年4月1・2・3日 (うち3月30・31日、4月4・5日は分科会)

開催地 名古屋市

総会内容 学術集会 総会講演 (日本人 57題 外国人 15題)

シンポジウム (80題)

その他 学術展示、医療機械・医薬品展示、図書展示、公開展示
医学映画映写など

日 程 4月1日 開会式 (午前) 学術集会 (午後)

2日 学術集会

3日 学術集会 閉会式

学術展示会、その他の展示会などの催物は3月30日から4月5日まで

入会方法 所定の振替口座用紙 (第17回日本医学会総会入会申込書) にご記入のうえ
総会事務局宛お申し込みください。会費振り込みと同時におり返し会員証
及び資料引換券をお送りいたします。

▲会費 会員 2,000円 家族会員 500円

▲第17回日本医学会総会誌 定価 1,500円 (昭和42年12月発行予定)入
会申込書の所定の箇所にご記入の上お申し込み下さい。

▲振替口座用紙 日本医師会発行「日医ニュース」添付 (教室、医局にも備
えてありますが総会事務局宛所要枚数をご請求くださってもけっこうで
す。)

▲申込期日 昭和41年4月1日から

昭和41年12月31日までに申し込まれた方には昭和42年2月中にプログラ
ムを送ります。総会開催時の申し込みは業務の混乱が予想されますの
でできるだけ昭和41年12月31日までにお申し込みください。

行 事 レクリエーション、観光・見学などの内容については決定次第「風見鳥ニ
ュース」でお知らせします。宿舎、観光・見学は日本交通公社に申し込ん
でいただく予定です。

昭和41年3月

第17回日本医学会総会 会 頭 故 勝 沼 精 蔵

副 会 頭 神 田 善 吾

萩 野 柳 太郎

準備委員長 橋 本 義 雄

連絡場所 第17回日本医学会総会事務局

名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部内 電話(741)2111(大代表)・4086(直通)



第17回日本医学会総会のメッセージ

— 分化と総合をめざして —

“医学の祭典”といわれる日本医学会総会も、17回目を迎えて、明年昭和42年の春、名古屋で開催されることになりました。

いうまでもなく、この総会は、日本の医学領域における最高の学術集会であって、現在及び将来にわたる医学研究の真価を世界及び社会に問う国際的規模のものであります。

したがって、国の内外から多数の権威者が参加することはもちろん、そこで討議される諸問題はいずれも今日的なものであり、しかも、よりすぐれて未来につながる新しい研究拠点を示すものであると期待されております。

特に刻下の急務ともいべきガン、脳血管障害、心疾患、代謝異常、精薄身障、交通災害、公害、非行少年、未熟児などのテーマは、大方の興味を一層かきたてるものであり、また本総会の特色であると信じます。

なお、故勝沼精蔵会頭の遺志にそって、この総会の意義、成果を単に学界のみのものとせず広く強く一般大衆に公開、PR、提供する講演、展示、映画などの多数のプランが用意されていることも、また光彩をそえるものと思います。

目下、事務局では各委員会において、この総会の円滑かつ盛大な開催準備に忙殺されておりますが、その各段階で決定されるプランについては準備委員会発行の“風見鳥ニュース”で次々にお知らせするをいたし、要は、本総会に対する会員をはじめ皆さま方の絶大なるご協力ご鞭撻こそ、中心的命題であると存じます。

日本医学研究の分化と総合をめざす第17回日本医学会総会に、より多くの方から参加していただくことを望んでやみません。

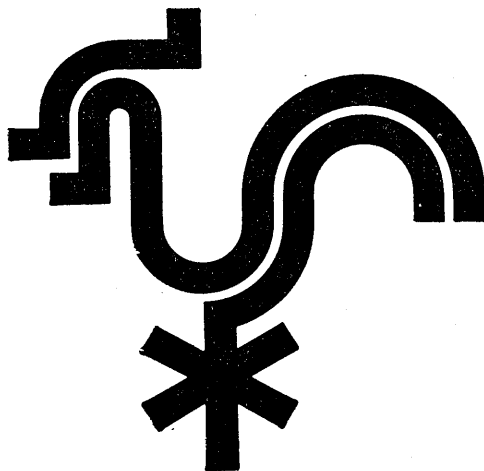
昭和41年3月

第17回日本医学会総会

会 頭	故 勝 沼 精 蔵
副 会 頭	神 田 善 吾
”	萩 野 鉤 太 郎
準備委員長	橋 本 義 雄

■ 第17回日本医学会総会シンボルパターンが決定

第17回日本医学会総会を型の上で象徴するシンボルパターンが、このほど正式に下記の風見鳥に決定しました。ここに皆さま方にご報告申しあげると共に、以後のご愛重を切にお願い申しあげる次第であります。



風見鳥の意義

次々と細分化され緻密になる学問と、その分化する学問を高い次元で総合する姿勢、これは学問のあり方であり、前進する理想の型でもあります。細別され深められていく医学の各領域を大きな立場でみつめる総合的な目が、この第17回日本医学会総会を機に改めて重大な意義を帯びて浮びあがるのであります。この「分化と総合」こそ、第17回日本医学会総会の底を流れる一貫した考え方であり、17回のみならず全医学会総会、ひいては医学 そのものをも方向づけるものであります。その、これからの医学会総会、これからの医学を方向づける、という意味を造型的に表現するものとして風見鳥を採り、これを第17回日本医学会総会のシンボルパターンと決定いたしました。

風見鳥から派生するもの

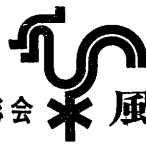
風見鳥は、確かに医学会総会と医学の行くべき道、方向といったものを指し示す、というところから発想されたものではありませんが、それのみに留まるものではありません。風見鳥は本来鶏であります。その鶏、特に雄鶏は、古くは夜の悪魔を追い払うシンボルと考えられ、今日でも「夜明け」、「これから」といったイメージを持っております。また鶏は金の鯨とともにたやすく名古屋を色こく意識の上へのぼらせるばかりでなく、さらにはその親しきで一般大衆の好印象を獲得するにも役立つのであります。このように根底には医学会総会を流れる一貫した考えを明確に把握し、さらには望ましい多種多様の印象や意識を醸し与えるに力ある風見鳥は第17回日本医学会総会を成功裡に導くために、トキの声を高らかに響かせるのであります。

昭和41年4月

第17回日本医学会総会 準備委員会

連絡場所

第17回日本医学会総会事務局
名古屋市昭和区鶴舞町名古屋大学医学部内 電話 (741) 2111 (大代表) (741) 4806 (直通)



学術集会演題決まる

プログラム委員会によって検討されておりました第17回日本医学会総会の学術集会の演題と演者ならびにシンポジウムの主題と司会者が、所定の段階を経て正式に下記のごとく決定いたしました。より多くのご参加で聴講賜わりますことをお願いかたがたご報告申し上げます。

■総会講演

演題	演者	演題	演者
1. “らい”の電子顕微鏡的研究	京大教授 西占 貢	32. 抗生物質研究の歴史と将来	東大教授 梅沢 浜夫
2. 生体内情報伝達機構	東医大教授 勝木 保次	33. 鉤虫の感染様式に関する研究	千大教授 柳沢 利喜雄
3. 皮膚圧反射	名大教授 高木 健太郎	34. 人類の細胞遺伝学	北大教授 牧野 佐二郎
4. 酵業反応のメカニズム	名大教授 八木 国夫	35. 電解質代謝	東大教授 吉利 和
5. 真菌の感染機序	東大教授 岩田 和夫	36. ヒスタミンの遊離とその機構について	岡大教授 山崎 英正
6. 網内系最近の諸問題	東北大名教授 赤崎 兼義 認知ガンセンタ-研究 所 長	37.メラニン形成の諸問題	名大教授 加納 魁一郎
7. 白血病	名大教授 日比野 進	38. 糖尿病とビタミン	名大教授 山田 弘三
8. 肺癌の放射線治療	京府大教授 金田 弘	39. 臨床検査機械の最近の進歩	東大助教授 樫田 良精
9. 女性々器癌の診断と治療	岡大教授 橋本 清	40. 超音波による診断	阪大名教授 吉田 常雄 国立大 阪 病 院 長
10. 癌の免疫	北大名教授 武田 勝男	41. 日本における麻酔の進歩	東大教授 山村 秀夫
11. 小児悪性腫瘍	東大教授 高津 忠夫	42. 小児外科	日大教授 若林 修
12. 口腔腫瘍	慶知学院大教授 増田 種男	43. 大動脈の外科	東大教授 木本 誠二
13. 高血圧の診断と治療	東大教授 上田 英雄	44. 角膜移植	阪大教授 水川 孝
14. 肺循環障害	日大教授 宮本 忍	45. 全身と眼(眼精疲労を中心として)	名市大学長 萩野 柳太郎
15. 門脈圧亢進症	東北大名教授 今 永 一 認知ガンセンタ-研究 所 長	46. 伝音障害治療における諸問題	名大教授 後藤 修二
16. 心臓外科の適応及び手術遠隔成績	東女医大教授 榊原 仟	47. 日本における犯罪者の医学的研究と対策	元東大教授 吉益 脩夫
17. 末梢血管疾患	名大教授 橋本 義雄	48. 日本人の寿命と遺伝	久留米大教授 安部 弘毅
18. 心不全の治療	久留米大教授 木村 登	49. 日本における産業発展に伴う産業医学上の諸問題	労研 調 査 所 長 山口 正義
19. 脳外科の現状	京大名教授 荒木 千里	50. 都市化に伴う衛生害虫の変遷と疾病の媒介	国立予 防 衛 生 所 朝比奈正二郎
20. 日本人の脳卒中	九大教授 勝木 司馬之助	51. 近親婚の遺伝的影響	京大名教授 駒井 卓
21. 精神身体医学の現況	九大教授 池見 酉次郎	52. 脳卒中の臨床	慶大教授 相沢 豊三
22. 脳浮腫	新大教授 植木 幸明	53. 骨系統疾患	九大教授 天児 民和
23. 精神分裂病研究の現況	東大教授 秋元 波留夫	54. 人間工学	東大教授 大島 正光
24. 隣 障 害	名大教授 青山 進午	55. 特発性食道拡張症の成因とその臨床像について	千大教授 佐藤 博
25. 内分泌の調節機構	前京大教授 三宅 儀	56. 肝臓病理の問題点	東大教授 三宅 仁
26. 治療効果評価のための方法論(結核症を中心として)	東京疫学所長 砂原 茂一	57. 癌の疫学	東北大教授 瀬木 三雄
27. 肺気腫	東北大教授 中村 隆	以上のほかに外人講演15題を予定	
28. 新しい血液型の知識	信大教授 野田 金次郎		
29. 尿路結石	阪大教授 楠 隆光		
30. 小児期における感染に対する生体の非特異性防禦機構	前京大教授 永井 秀夫		
31. 感染症の発病機序と免疫	慶大教授 牛場 大藏		

■シンポジウム

主 題	司 会 者	主 題	司 会 者
1. 電子顕微鏡による組織化学	阪大教授 清水 信夫	2. 生体の微細構造と機能との関連	名大教授 山田 和麻呂

主 題	司 会 者
3. 気候と生体	京 府 大 教 授 吉 村 寿 人
4. 筋の興奮と収縮機構	慈 大 教 授 名 取 礼 二
5. 酵素の医薬的応用	阪 大 教 授 山 村 雄 一
6. 微生物の構造と機能	鳥 大 教 授 高 木 篤
7. “日本脳炎”ウイルス学、疫学と臨床	千 大 教 授 川 喜 田 愛 郎
8. ウイルス粒子と増殖	京 大 教 授 東 昇
9. ウイルスの潜伏感染に関する諸問題	名 大 教 授 松 本 利 貞
10. 免疫化学	阪 大 教 授 天 野 恒 久
11. 自己免疫並びに自己免疫疾患	東 大 教 授 進 藤 宙 二
12. 免疫血液学	東 大 教 授 中 尾 喜 久
13. 膠原病の発症機構	東 医 大 教 授 大 高 裕 一
14. 癌の集団検診	東 北 大 名 譽 教 授 黒 川 利 雄 ガン研究所病院長
15. 癌化学療法の問題点	東 大 名 譽 教 授 吉 田 富 三 ガン研究所病院長
16. 悪性腫瘍の細胞診	東 大 教 授 太 田 邦 夫
17. 早期胃癌	西 大 教 授 佐 藤 八 郎
18. 担癌生体の諸問題	阪 大 名 譽 教 授 久 留 勝 がんセンター病院長
19. 発 癌	千 大 教 授 滝 沢 延 次 郎
20. 動脈硬化症の成因と治療	金 大 教 授 村 上 元 孝
21. 心不全の成因	東 大 教 授 小 林 太 刀 夫
22. 高血圧の成因	京 大 名 譽 教 授 前 川 孫 二 郎
23. 冠 不 全	日 医 大 教 授 木 村 栄 一
24. 弁膜症治療の問題点	札 大 教 授 和 田 寿 郎
25. 心筋興奮性（細動をめぐって）	東 大 教 授 松 田 幸 次 郎
26. 血行動態の諸問題	A B C O 西 丸 和 義 脈管学研究所病院長
27. 痛みの基礎と臨床	京 大 教 授 木 村 忠 司
28. 固縮と痙縮の発現機序と治療	北 大 教 授 藤 森 間 一
29. ミオパチーとその遺伝	東 虎 大 名 譽 教 授 冲 中 重 雄 の門病院院長
30. 脳性麻痺	整 肢 療 護 課 長 小 池 文 英
31. 睡 眠	東 大 教 授 時 実 利 彦
32. 脳と作用アミノ酸	名 市 大 教 授 久 田 四 郎
33. 神経化学	慶 大 教 授 塚 田 裕 三
34. 精神薄弱の成因と対策	名 市 大 教 授 岸 本 鎌 一
35. 慢性胃炎	名 市 大 教 授 岸 川 基 明
36. 肝 硬 変	慈 大 教 授 高 橋 忠 雄
37. 慢性肝炎	岡 大 教 授 小 坂 淳 夫
38. 腸管吸収	京 府 大 教 授 増 田 正 典
39. 難治性胃潰瘍	東 北 大 教 授 山 形 敏 一
40. 副腎皮質ホルモンの臨床	阪 大 教 授 西 川 光 夫
41. 糖尿病の成因と臨床	虎 の 門 病 院 葛 谷 信 貞
42. 下垂体ホルモン分泌因子	東 大 教 授 小 林 隆
43. 非定型抗酸菌症（細菌学、疫学と臨床）	名 大 教 授 岡 田 博

主 題	司 会 者
44. 呼吸機能障害	慶 大 教 授 笹 本 浩
45. 出血性素因の基礎と臨床	京 大 教 授 脇 坂 行 一
46. 腎 不 全	日 大 教 授 大 島 研 三
47. 予防接種の検討	公 衆 衛 生 院 次 長 染 谷 四 郎
48. 感染と炎症（常在微生物の役割を中心に）	名 大 教 授 宮 川 正 澄
49. グラム陰性桿菌感染症	名 市 大 教 授 柴 田 清 人
50. リハビリテーション	東 大 教 授 大 島 良 雄
51. 先天異常の成因	名 大 教 授 村 上 氏 広
52. 遺伝生化学	阪 大 教 授 吉 川 秀 男
53. 微生物の遺伝	群 大 教 授 三 橋 進
54. 老年者における代謝	東 大 教 授 吉 川 春 寿
55. 小児の蛋白栄養	名 大 教 授 古 武 弥 人
56. 脂質代謝とその異常	神 大 教 授 辻 昇 三
57. プラスミン及び抗プラスミン	神 大 教 授 岡 本 彰 祐
58. 先天性代謝異常	京 大 教 授 早 石 修
59. ビタミン療法の問題点	東 北 大 教 授 荒 川 雅 男
60. 医学的情報処理に対するエレクトロニクスの応用	東 医 大 教 授 若 林 勲
61. アイソトープの診断的応用	九 大 教 授 入 江 英 雄
62. 酵素学的診断法	前 東 大 教 授 島 蘭 順 雄
63. 脈管造影	阪 大 教 授 立 入 弘 弘
64. 診療における患者被曝の軽減	名 大 教 授 高 橋 信 次
65. 臓器組織移植	京 府 大 名 譽 教 授 河 村 謙 二
66. 形成手術における最近の進歩	東 京 大 講 義 師 院 大 森 清 一 病院長
67. 変形性関節症	但 大 教 授 藤 本 憲 司
68. 農薬中毒	東 園 大 教 授 上 田 喜 一
69. 交通災害の諸問題	名 大 教 授 古 田 莞 爾
70. 性腺及び胎盤の内分泌	名 大 教 授 石 塚 直 隆
71. 「めまい」の病態と治療	京 大 教 授 森 本 正 紀
72. 大気汚染と呼吸器疾患	公 衆 衛 生 院 副 長 斎 藤 潔
73. 環境条件の許容度の問題	大 阪 市 大 教 授 堀 内 一 弥
74. Iatrogenic Disorders	東 大 名 譽 教 授 美 甘 義 夫 関東中央病院院長
75. 小児の心身発達に関する追跡研究	前 名 大 教 授 中 江 亮 一
76. 老化の機構	名 大 教 授 田 内 久
77. 輸血における諸問題	阪 大 教 授 島 田 信 勝
78. 新生児脳の特異性とその障害	名 市 大 教 授 小 川 次 郎
79. 胸腺の構造と機能	広 大 教 授 飯 島 宗 一
80. 健康の医学（主として実験疫学の立場から）	東 大 教 授 勝 沼 晴 雄

▶ 朝倉書店の新刊医学書 ◀

放射線治療学

宮川 正
山下 久雄 監修
梅垣 洋一郎

B5判・484頁
定価 5000円

悪性腫瘍に対する関心が高まるとともに基礎的研究，診断，治療にたずさわる医学者がふえる一方，放射線治療装置の最近の進歩はとくにめざましい。本書は，この状況に応じて放射線治療医およびこれを志す人たちならびに放射線科医以外の医家達に対して放射線治療を理解してもらうために放射線治療の最新の知見を網羅し，体系だてて解説している。〔内容〕総論・悪性腫瘍(癌)・非癌性疾患・〈付〉装置(含測定器)

<最新刊発売中>

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

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。

<最新刊発売中>

酵素ハンドブック

阪大薬学長 赤堀 四郎 監修 (最新刊発売中)

現在知られているすべての酵素を網羅し，国際生化学連合の酵素命名法により分類，反応・測定法・所在・精製法・性質等を各酵素ごとに解説し，主要文献を付記したわが国第一線研究者90余氏の労作。★定価 3500円

細胞 —その動的構造—

ポリカール原著/各大学教授 今井昌雄 訳 (6月下旬刊)

主として電子顕微鏡による細胞の超微細構造の総説である。フランス組織学会の重鎮であり，偏光顕微鏡，位相差顕微鏡，X線回折などいろいろの方法を試み，電子顕微鏡分野の第一線において活躍している著者が，肺，血液などにわたって多年の研究を詳述。★定価 1000円

生化学の構造式

金沢大学教授 片桐正之 著 (6月下旬刊)

生化学に関係があると思われる構造式延べ約1800個を生化学の体系にそって配置したもので，誰でも容易に利用できるように配慮された待望の生化学構造式集である。〔内容〕アミノ酸，たんぱく質の化学・酵素・アミノ酸代謝・糖類の化学・糖の代謝・生体酸化他 ★定価 1200円

医学薬学 実験装置ハンドブック

東昇・中垣 正幸 編 価 3800円

デファレス スネットン 医学・生物学のための数学

宮脇 一男・他3氏 訳 価 2500円

ウ イ ル ス 学

東昇・石田名香雄 編 価 8500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

実 験 腫 瘍 学

宮川・佐藤・螺良 編 価 8000円 (8月刊)

人体寄生虫ハンドブック

松林 久吉 編 価 3300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

医歯薬出版の優秀翻訳医書選

-Functional Behavior
of the Microcirculation-

微細循環の構造と機能

B.W. ツヴァイバツハ 著
医博 田多井吉之介 訳

構造と機能の間の緊密な相互依存を強調した微細循環の動態を簡明に解説し、この循環系の部分に関する臨床的・病理学的な取扱いについての好指針を与える。

A5判 160p/¥1,800 円120 (38.7.20.発行)

- Chemistry of
Erythrocytes -

赤血球の化学 —その臨床面—

H.ペーレント 編
東大教授 中尾喜久
ほか訳

赤血球研究の分野で、臨床的立場から利用できると思われる限りの知見をまとめたもの。この方面の貴重な文献として研究者・臨床家必携の書。

A5判 220p/¥950 円90 (33.10.25.発行)

水と電解質

細胞外液の化学的構成 その生理および病理

- Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid -

J.L. ギャンブル 著 東大田坂内科 高橋忠雄 ほか訳

最近関心が高まってきた水と電解質の問題点をひろくとりあげて極めて平易に解く。ことに随所に駆使した模型図はすこぶる的確で、豊富な内容を単的に把握するに大いに役立っている。原著は研究者必読の入門書として、世界中で歓迎されている名著である。

□おもな内容□ 諸単位について 正常の化学的構成 pHの調節 浸透圧調節 腎機能による調節 細胞外液量の調節 脱水症の成立機転 アチドーシスおよびアルカローシスの成立機転 非経口的輸液療法 歴史 文献

B5判 168p/¥1,300 円120 (39.10.1.増刷6版)

-A Textbook of
General Physiology-

基礎生理学

H.ダフソン 著
東医大教授 若林 敷 訳

生理学に隣接科学を考慮して上・下2冊にまとめ、その全ぼうを余すところなく解明する。生体の構造、エネルギーの転機、水および溶質、興奮組織の性質、筋収縮の機序、光とその作用など、基礎面から深く掘り下げた内容は、初学者はもとより、研究者・臨床家待望の指標である。

上巻 B5判 434p/¥2,800 円120 (30.11.30.発行)

下巻 B5判 334p/¥2,000 円120 (33.2.1.発行)

-Cellular Changes
with Age-

年齢と細胞の変化

W.アンドリュウ 著
医歯大教授 落合京一郎 訳

老人学の基礎の一つは、年齢の進むにつれて発現する細胞変化の形態学的研究だが、本書はこの問題に関して、著者の従来業績をまとめたもの。

A5判 70p/¥400 円70 (28.9.15.発行)

東京都文京区 振替口座
本駒込1-7-10 医歯薬出版株式会社 東京13816

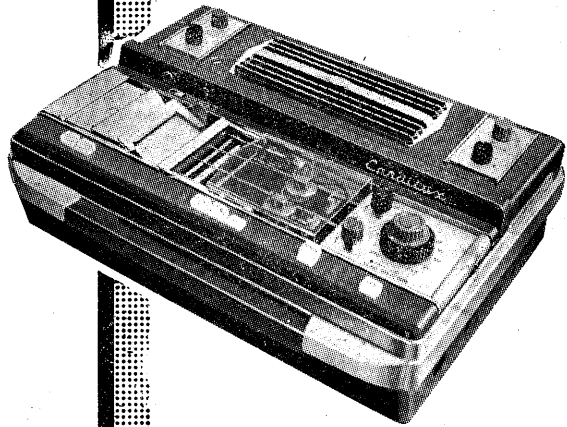


心電図に心音・脈波・血圧・呼吸波などを併記して総合診断を行うことが新しい心電計の在り方になりました。本器はこの目的に副うよう凡ゆる便宜を考慮して製作された二要素同時記録式心電計の最新型であります。

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

豊富な経験から生 れた最新的心電計

二要素同時記録式 心電計RS-200A型



福田エレクトロ株式会社

東京都文京区本郷 2-35-8

電話 (814) 1211 (大代表)

札幌/旭川/釧路/函館/弘前/秋田/盛岡/仙台/山形/福島/立川/埼玉/神奈川/金沢/静岡/名古屋/京都/大阪/神戸/岡山/米子/広島/宇部/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

生命現象の物理面

A5判 350頁 図版図表200 ¥2,000

生体を組立てている高分子物質とその働き

- 1. 生体高分子
岡小天・斎藤信彦
- 2. 生体膜
山本三三三
- 3. 生体内の水
押田勇雄・伊藤礼吉
- 4. 筋肉の物理
名取礼二
- 5. 刺激と興奮
名取礼二
- 6. 高分子電解質
大沢文夫・池上明

量子物理学・量子化学は生体现象をどう説明するか

- 1. 生物発光
磯本昭夫
- 2. 光子数でみた視覚の絶対閾値
山本純恭
- 3. 生体酸化還元
山野俊雄
- 4. フラビン酵素における電子移動
久保秀雄

生体の流動平衡と機序の物理

- 1. 細胞化学における電動能
久保秀雄
- 2. 生体開放系と流動平衡
杉田元宣
- 3. 物質代謝
島尾和男
- 4. 生体の制御機能と人工内臓
石井威望

東京都新宿区若葉1-19

宇野書店

TEL (351) 5961 (353) 4307
振替 東京 51816

各科領域における

耐性

ブドウ球菌感染症に

健保適用

37.10.1より



医薬は萬有

内服用・注射用・新合成ペニシリン

スタフシリン-V

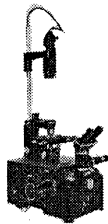
STAPHICILLIN-V (メチルフェニルイソキサゾリルペニシリンナトリウム)

内服用(錠剤・カプセル)・筋注用

製造発売元 萬有製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2-7

Nikonの侍たち

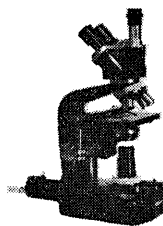
世界最高の
倒立万能顕微鏡！



倒立顕微鏡M型

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

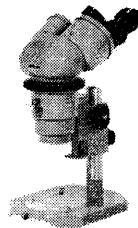
ニコンの代表選手！



顕微鏡S型・S-Ke型

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

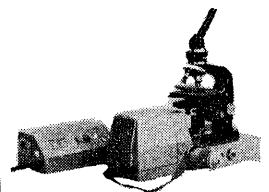
医学界・産業界・科学教育
の目となって！



実体顕微鏡

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

ニコンの最新鋭機！



蛍光顕微鏡装置

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

販売代理店

(株)いわしや 森田器械店
株式会社 三 啓
株式会社 小沢製作所
大阪光学機械株式会社
猪原 商 会
大 熊 商 会

札幌市北八条西5の1 TEL (71) 3231-2・4649
東京都文京区本郷2の17-7 TEL (813) 5501-5
名古屋市東区東袋町2の2 TEL (951) 5331
大阪市北区梅田7の3(梅田ビル5階) TEL (312) 6031
広島市国泰寺町2丁目3番31号 TEL (41) 2703-7737
福岡市馬出大学前1の1108 TEL (65) 4831(代)

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 28, No. 6 (1966)

Review

Toshio Sakai : Excitation-contraction coupling —A role of caffeine—.....245

Originals

Kingo Yoshii : Effect of benzazoline hydrochloride on hyperglycoplasmic reaction by the
 administration of adrenaline and brain stem cauterization253

Shoshi Kawashima and Tadao Ueda : Potassium, sodium and water metabolism in brain
 cortex slices during maturation of the rat267

編集兼
 発行人

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 戸塚 武彦
 東京大学医学部生理学教室内

印刷者
 印刷所

山形県鶴岡市馬場町甲三
 中村作右衛門
 鶴岡印刷株式会社

発行所

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 日本生理学会
 東京大学医学部生理学教室内

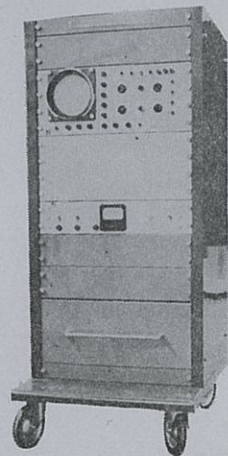
定価
 振替東京八六四三〇
 百五拾円

専門メーカーが誇る医用電子装置 米

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

データ処理用電子計算機 ATAC-402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 広島営業所 広島市中町9番3-302新川橋ビル(21)2506
 仙台営業所 仙台市二日町1番地 新産業ビル301号(25)1395 福岡営業所 福岡市古門戸町4-22 浜小路ビル(29)7931-4
 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, 3674 出張所 弘前・福島・新潟・前橋・千葉・横浜・松本・金沢
 名古屋営業所 名古屋市中村区末屋町2 名古屋瑞玉ビル(563)0841代表
 大阪営業所 大阪市北区南森町1-1 第一ビル(351)2531-7
 岡山・長崎・熊本・鹿児島・徳島