

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

32巻 3号 1970

原著

- 末木 守：イヌ耳下腺唾液の水分塩分分泌に対する神経作用……………141
松山 茂：雄ラット性器におよぼす脳内植え込みステロイドホルモンの影響……………152
半田道胤：電気刺激によるモルモット結腸紐の収縮の力学的性質……………165

短報

- SATO, T.: Quantitative evaluation of the effect of electrical stimulation on sleep……………184

- Japanese Journal of Physiology 19巻5号和文抄録……………186

- 海外だより Symposium on substantia nigra and sensorimotor activities (吉田充男)……………191

- Woods Hole と Grundfest 研究室 (山岸俊一)……………192

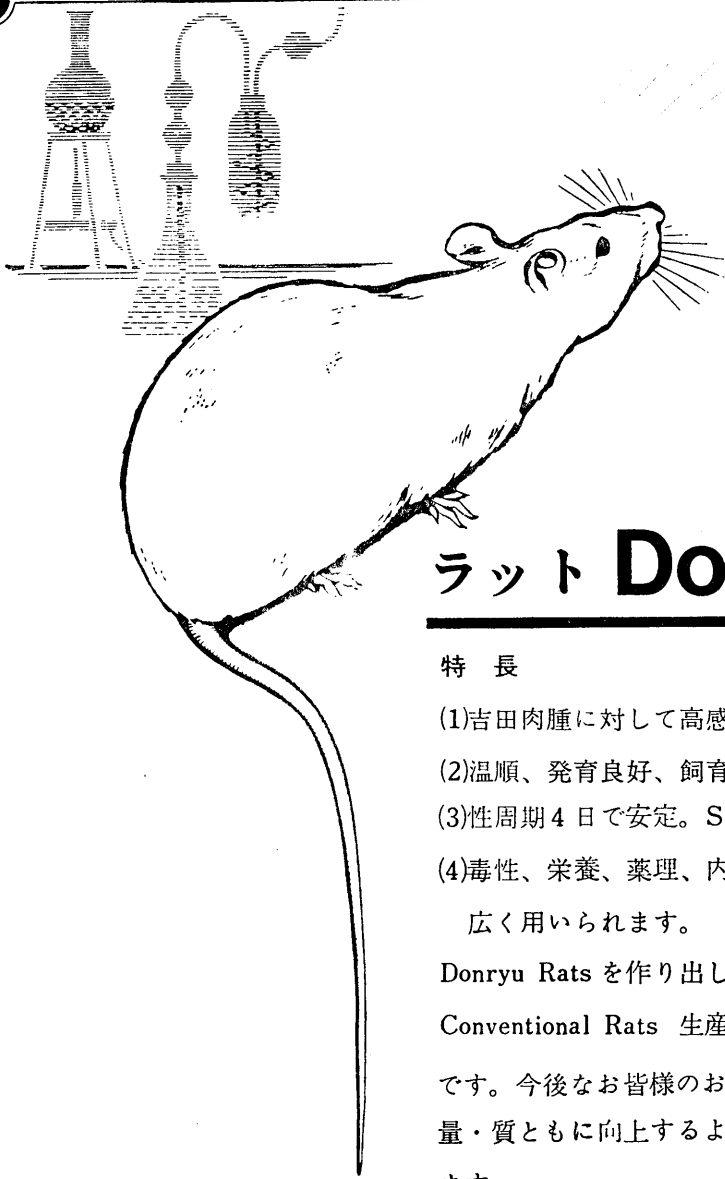
- 神経伝達物質遊出機構のシンポジウム (久野 宗)……………195

- 会報 生理学会教育委員会報告(8) (高橋 應)……………197

- 学術会議第7部会と「基礎医学教育委員会」との懇談会 (藤森聞一)……………198

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



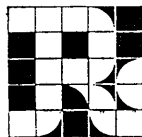
ラット Donryu

特長

- (1)吉田肉腫に対して高感受性を有す。
- (2)温順、発育良好、飼育容易。
- (3)性周期4日で安定。Skin Grafto 高率。
- (4)毒性、栄養、薬理、内分泌その他、
広く用いられます。

Donryu Rats を作り出した日本最大の
Conventional Rats 生産専門メーカー
です。今後なお皆様のお役にたつため
量・質ともに向上するよう努力いたし
ます。

飼育系統——〈Donryu〉〈Wistar〉〈Buffalow〉



日本ラット(株)

埼玉県浦和市根岸608-3
TEL(0488)61-6850・6401

イヌ耳下腺唾液の水分塩分分泌に対する神経作用 612.313.8

末 木 守 (京都府立医科大学第一生理学教室)

Studies on nervous control for water and salt secretion in saliva from parotid gland of the dog Mamoru SUEKI (*Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*)

In an attempt to verify that the salivary composition may be regulated by the nervous control with the parotid gland of the dog as has been proved with the submaxillary gland, a new technique of perfusion of the parotid gland was devised. The parotid gland was isolated perfectly from the body except the nervous conjunctions and was perfused with normal blood independent of the systemic circulation. Then the osmotic concentration in the systemic blood was changed and the effect upon the salivary ionic concentration was examined. From the experiments, it was concluded that the nervous control of salivary composition exists with the parotid gland of the dog, and it was suggested that this nervous control mechanism of salivary concentration may exist, in general, with the salivary gland which has the striated part in the duct. [J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 141-151]

I. 緒 言

従来の研究によって唾液の分泌機構に関しては次のような作業仮説が行なわれている。

すなわち唾液は血液を材料として唾液腺腺底部において Na, Cl イオンが再吸収されて、結局低張性の唾液となって分泌されるのである (Thaysen et al.¹⁾). ところで唾液の分泌を支配する神経としては、副交感神経および交感神経が知られており、この両神経が腺底部の分泌細胞に対して二重支配を行なっていることが知られている。

一方我が教室では顎下腺導管部におけるイオンの再吸収機構にも神経支配が認められる事を報告して来た。このような導管部における神経支配については Lundberg²⁾ のネコの顎下腺を用いた研究が知られている。すなわち彼は副交感神経、および交感神経を電気的に刺激して細胞内電極により分泌電位を記録し、3種類の電位変化のある事を認め、その内 type III の電位変化が導管部細胞に由来するものであると考えた。また Burgen³⁾ の研究によれば、唾液中の各種成分がイヌ耳下腺導管部にて神経支配によって変動すると報告している。さらに Garrett⁴⁾

の最近の組織学的研究によれば、cholinesterase method および電子顕微鏡を用いて、ネコおよびヒト顎下腺導管細胞が神経線維の分布をうけている有力な根拠を示している。

ところでわが教室では血液イオン性状の変化が唾液腺局所に作用して唾液イオン組成に変化をもたらすと共に、一方では顎下腺の灌流実験によって血液の浸透圧変化が、視床下部にある浸透圧調節中枢に作用して、ここから発する神経インパルスによって唾液性状が変化する事を報告している (藤本⁵⁾). すなわち教室の従来の研究によってイヌ顎下腺を正常血で灌流しながら全身血の浸透圧を上昇させると、唾液中への塩分の分泌が増加する事が確かめられている。この場合全身循環血は灌流唾液腺を循環していないのであるから、唾液の塩分分泌の増加は神経作用によるものである。その後このような中枢から唾液腺にインパルスを伝える神経としては、鼓索神経、迷走神経および舌下神経の3神経中に含まれる神経線維がそれにあたる事があきらかになり (三好⁶⁾), かつこれは腺の導管部を支配してその部のイオンの再吸収を抑制するために塩分分泌が増加するのではないかと示唆が与えられている。

われわれはこのような唾液の塩分分泌に関与する3神経を便宜上“salt nerve”と呼んでい

る。

ところで1967年の国際唾液腺シンポジウムで以上のような特異な現象はイヌ顎下腺のみにみられる特異な現象であろうとの反論もみられるに至った (Schneyer & Schneyer⁷⁾。

そこで以上のような現象がイヌ顎下腺に特有なものか、あるいは他の唾液腺にもみられるのかを検討する必要がおこって来た。従来解剖学的な面から完全な灌流実験は非常に困難であるとされていたイヌ耳下腺を対象にして灌流実験ならびに神経切断実験を行ない、唾液のイオン濃度の調節が顎下腺と同様に神経作用を受けている事を証明しようとしたのが本研究である。

II. 実験方法

はじめに実験の進め方について述べると、A) まず耳下腺の灌流法を研究しこの灌流法により生理的な分泌がみられるかどうか、またこれを用いて分泌機構の解明に役立つ研究が可能

であるかという点につき検討した。B) ついで10% NaCl 水溶液を注入することにより全身血の Na, Cl イオン濃度を上昇させた場合に耳下腺唾液のイオン濃度が上昇するかどうかを検討し、C) さらに一侧の耳下腺を灌流し、灌流血液性状を変化させずにおいて、全身血イオン濃度を10% NaCl 水溶液注入により上昇させた場合、対照側および灌流側からの唾液性状がどのように変化するかを検討、D) 上記と同じ実験を10% NaCl 水溶液の代りに50% glucose 溶液を注入することにより、全身血中のイオン濃度は低下するが、浸透圧は上昇するようにした場合、それが正常血で灌流した唾液腺から分泌される唾液性状にいかなる影響をもたらすかの吟味、E) 最後にC) の項で述べたと同じ実験を灌流側耳下腺に分布する神経をことごとく切断して行なった場合には唾液性状はどのようになるかの検討等の5項目について実験を進めた。つぎに実験方法について項をわけて詳細に述べることにする

1. 麻酔方法

まず実験には体重7~15 kg の健康なイヌ約100匹を雌雄の別なく用いた。麻酔ははじめにラボナールを体重kgあたり0.03~0.04 g の割合に大伏在静脈より注入しついで同静脈を切開し点滴セットを用いて0.9% NaCl 水溶液を持続注入して静脈路を確保し三方活栓を利用してラボナールを実験中時々追加し麻酔深度を一定に保つ様に工夫した。これによって5~6時間にわたる実験を支障なく行なうことができた。

2. 手術方法

麻酔後イヌを仰臥位として、一侧耳介周囲を丁寧に剃毛した後、頸部正中切開を行ない顎二腹筋を目標にして解剖を進めるとその内側を太い舌下神経が外頸動脈を横ぎるのがみられる。なお解剖にあたっては Bradley⁸⁾ のイヌの解剖書を参考にした (以下図1参照)。

舌動脈はここで外頸動脈より分岐する。なお灌流時にこの動脈を用いて灌流血を注入するので、あらかじめ剝離しておく。次に顎二

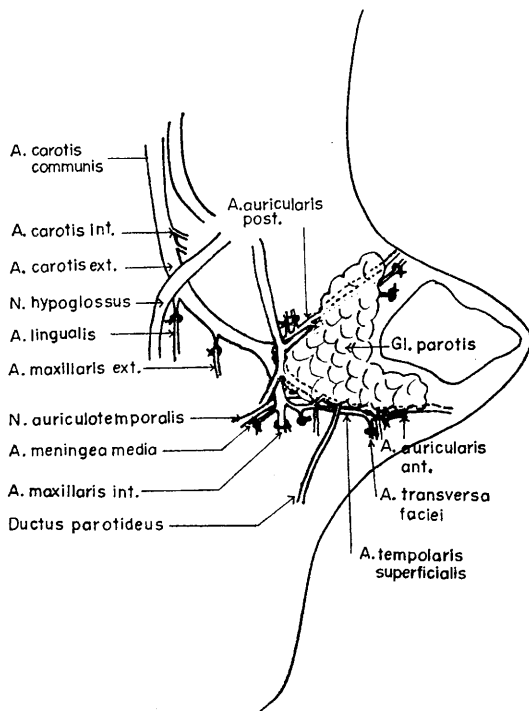


Fig. 1. Schematic representation of the canine parotid gland and its blood vessels.

腹筋をその起始部で切断すると、外頸動脈から大耳介動脈が分岐するのが確認される。さらに末梢側に向い剝離を進めると、内頸静脈が、外頸動脈を覆うようにして交叉しているので同静脈を切断すると耳下腺動脈および浅側頭動脈がみられる。咬筋および顎舌骨筋の間を拡げることにより、内側および外側翼突筋を認めるので、これを下顎骨より剝離すると上記の外頸動脈終枝である、内頸動脈とそれから分岐した中硬膜動脈がみられる。また中硬膜動脈の内側を耳下腺分泌神経の節後線維を含んだ耳介側頭神経が平行して走るのが認められる。

耳下腺は主として耳下腺動脈からの血流によって分泌活動を行なっているのであるが、周辺部はさらに大耳介動脈及び浅側頭動脈からの血流もあるのでこれらの動脈を末梢側で結紮して逆流を防ぐ事が必要である。それ故ここで耳介前縁および後縁に沿い皮膚切開を延長し、大耳介動脈については茎乳突孔動脈、筋枝、外側耳介枝等をまた浅側頭動脈については、咬筋枝、横顔面動脈、側頭枝、前頭枝等をことごとく結紮する。

以上動脈系の処理について詳しく記したがこの処理の成否が灌流実験の成否に直接関係するのである。この様にして耳下腺は舌動脈より注入した血液によってのみ灌流された。麻酔をはじめから動脈系の処理が完了するまでに約3時間を要した。

3. 灌流方法

さて灌流をはじめに際してまず 200~300 ml の自家血を股動脈より採血し、これを灌流用血液として用いた。一方他のイヌより同量の血液をあらかじめ採血しておき、これを灌流実験にもちいる上記のイヌに輸血し、出血によるショックの発生を防いでおいた。これは今迄報告されているように、自家血を用いると、他のイヌの血液を用いて灌流する方法よりも灌流唾液腺からの唾液分泌が良好である事が実証されているからである(吉村ら⁹⁾)。なお採血に際しては血液 100 ml に対し、ヘパリン1000単位を加え血液凝固の防止を行なった。

灌流装置は従来顎下腺灌流にもちいたものを使用し、灌流の血圧は静水圧 130~150 cm に保ち灌流血が腺に流入する時丁度 37°C になるように恒温槽の温度を調節した。また採血した灌流用血液は、目盛つき動脈血容器にとり、流動パラフィンを約 2 cm のあつさに重層し、血中 O₂ および CO₂ 濃度が出来るだけ変化しないようにした。さらに血球成分の沈降を防ぐためにガラス小片を結紮糸につけて容器中にさげ、時々これを上下して攪拌した。

なお灌流実験の成否の判定には、実験終了後に 5% patent blue 水溶液を大伏在静脈より体重 1 kg あたり約 1 ml 注入して全身を循環している血液が灌流した耳下腺に入っていない事を確かめた。

4. 唾液腺刺激方法と唾液採取法

唾液分泌の刺激方法としては、最初 1% pilocarpine を 0.04 ml/kg の割合で、皮下注射して唾液分泌を亢進させた。両側耳下腺導管の開口部よりできるだけ太いポリエチレン管を一定の長さだけ挿入し、他端を流動パラフィンの入った目盛つき小試験管に導き、唾液が外気と接触するのをふせいだ。これは pH や HCO₃ イオン濃度の測定を正確に行なうための注意である。

血液性状を変化させて短時間の実験をくりかえす場合には、pilocarpine の刺激はその効果が長く持続しすぎて不適當であり、分泌神経の電気刺激法または acetylcholine の動脈内注入法を用いた。すなわち電気刺激法では耳下腺分泌神経である、耳介側頭神経を先に述べた如く、できるだけ中枢側まで剝離してそこで切断し白金単極電極を神経にあてて、強直電気刺激を加える。この際生理食塩水でうるおしたガーゼで 2×5 cm の銀板をつつみ、イヌの舌上にて不関電極とした。刺激装置としては日本光電社製 MSE 20型電気刺激装置を用いた。この場合刺激条件としては、周波数 20~50 Hz、矩形波電圧の duration は 3~4 msec として刺激強度を種々に変化させ、異なった流出速度の唾液を採取することとした。刺激電圧は、顎下

腺分泌神経刺激時の1~5Vにくらべてかなり高く、10, 20, 30, 40, 50Vと順次電圧を上げることにより唾液流出速度を上昇させた。

一方 acetylcholine を動脈内に注入し刺激した場合、0.001% 溶液を顔面動脈より種々の速度で注入し異なった流出速度の唾液を採取することとした。

5. 高張液の血管注入法

血液塩分濃度を上昇させるために、10%NaCl水溶液を先に述べた三方活栓より点滴セットを用いてイヌの大伏在静脈を介して全身に注入した。

注入に際しては総量を体重 kg あたり 8 ml とし約10分間に注入し、その後20分間休息して全身循環血液中の塩分濃度が安定するのを待った。

また全身の血液性状の変化を知るために、高張液注入前、注入後、実験終了時とそれぞれ採血し、そのイオン濃度の測定を行なった。その結果10% NaCl 水溶液注入後約1時間は正常血にくらべ血中塩分濃度が上昇した状態で一定値に保つことができることを知った。なお10% NaCl 水溶液の代りに50% glucose 溶液を注入してその血液浸透圧を上昇させる場合は50% glucose 溶液を体重 kg あたり、15 ml を約10分間で注入する事として、同じく血中濃度が安定するのを待った。

6. 血液および唾液性状の測定法

実験に際してはまず被検動物(イヌ)より静脈血を流動パラフィン下に採血しておき、これを対照血液とした。各種溶液を注入して血中イオン濃度を变化させた場合には、先に述べたごとく、適当な時間をおいて採血し、Na, Cl, K, HCO₃, 浸透圧および血糖値等について測定を行なった。なお唾液組成については教室の従来の研究でもあきらかなように主な無機塩は Na, Cl, K, HCO₃ の4イオンであり、これらのイオンについて、その濃度を測定し、唾液の流出速度とそれぞれのイオン濃度との関係を検討した。この場合唾液の浸透圧を測定し、一方 Na, Cl, K, HCO₃ の4イオンを加算してえた浸透

圧との間に大差の認められない事より、耳下腺唾液のイオンの主なるものはこの4イオンであることを確認しておいた。Na, K, イオン濃度測定には、Baird-Atomic 社製の Flame-photometer, Model KY-3 型を、Cl イオン濃度測定には、Buchler-Cotlove の Chloridometer を、HCO₃ イオン濃度測定には Kopf-Natelson 式超微量ガス分析装置を、pH は Astrup 社製の Radiometer をそれぞれ用いて測定した。また浸透圧測定には Fiske の Osmometer を用いた。なお血糖および唾液中の glucose 量の測定は再現性も良く、特異的かつ操作の迅速簡単な O-toluidine 法によった。本法の原理は酢酸酸性下で糖と芳香族第一アミンである O-toluidine とが特異的に縮合反応をおこすことを利用して、波長 640 m μ で比色定量を行なうものである。

III. 実験成績

実験方法の項においてAよりEに至る5段階にわたって実験を進めるように計画したのであるが、その順番にしたがって以下実験成績をのべることにする。

A. 予備実験

まず麻酔したイヌについて pilocarpine 刺激により左右耳下腺についてその流出曲線の左右差をみた。図2にみるように最初高い流出速度がえられるが漸次減少しており、左右差は分泌のはじめのピークの所をのぞくとほとんどない。次に図3は測定成績を整理して流出速度に対する各イオン濃度の関係を示したものである。従来から認められているように Na, Cl, HCO₃ の各イオンは流出速度がたかまるにしたがってその濃度を増しておりまた浸透圧もそれに比例して増加している。しかし右側に示してある血清中のイオン濃度よりはいずれも低くその最高濃度の点においても、低張性を示している。一方Kイオンについてみると、これは流出速度にかかわらずほぼ一定値を示し、血清中のKイオン濃度よりも少し高い傾向にある。(●)印は左側、(○)印は右側耳下腺の唾液性状であるが、各イオン濃度はいずれもほとんど左右差

をみない。

さてここで先に述べた要領により、一側の耳下腺を灌流し、他側の耳下腺を対照にして pilocarpine 刺激により、両側耳下腺からの唾液を採集し、流出速度やイオン濃度に影響があらわれるか否かにつき検討した。図4に示すように灌流側では、非灌流側に比べ若干の流出速度の減少がみられる。同様なことは、教室の従来の顎下腺灌流実験においても認められている。これは灌流側の手術侵襲による影響と、常時一定圧という血流動態の相違によるものと解される。

しかし図5に示した通り両耳下腺からの刺激唾液中のイオン濃度を分泌速度との関係でみると、灌流側と非灌流側とで、著明な差がなく、先に述べた非灌流側耳下腺唾液のイオン濃度の場合(図3)と同じ特徴がみられた。

B. 10% NaCl 水溶液注入実験

図6は10% NaCl 水溶液を注入し全身血の Na, Cl イオン濃度を上昇させた場合の acetylcholine 動脈内注入刺激唾液について、その唾液性状の変化をみたものである。図示のように血清中 Na および Cl イオン濃度の上昇にほ

ぼ比例して唾液中の両イオン濃度の上昇しているのがみられる。

また浸透圧についても同じことがいえる。しかし K イオン濃度については変化がみられなかった。

C. 正常血による一側耳下腺の灌流と全身血

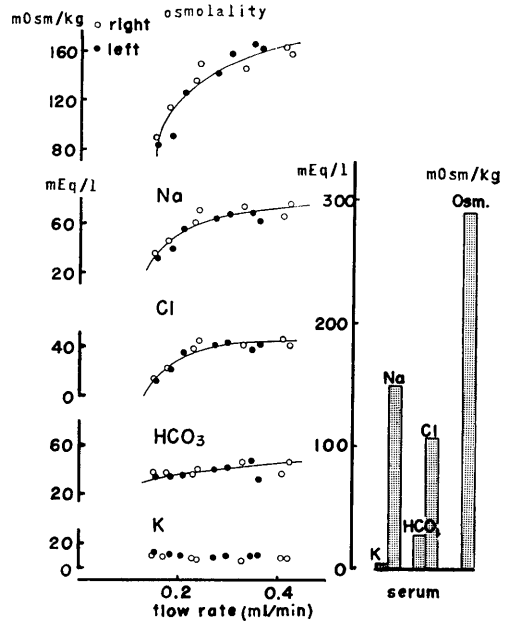


Fig. 3. Ionic concentrations in saliva related with rate of salivary flow (non-perfused).

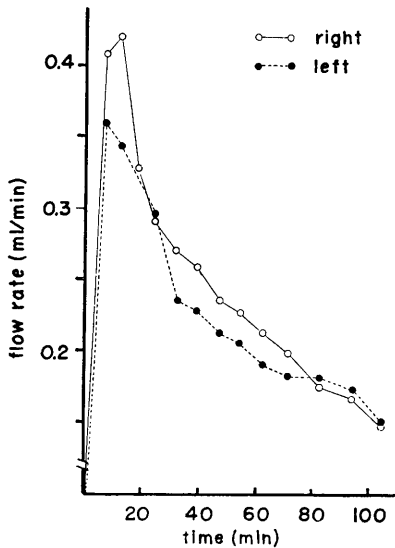


Fig. 2. Comparison of salivary flow rate between right and left parotid glands (non-perfused).

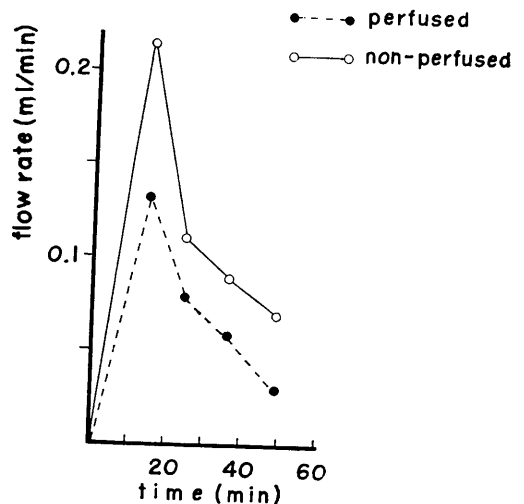


Fig. 4. Comparison of salivary flow rate between perfused and non-perfused parotid glands.

中への10% NaCl 水溶液注入実験

まず一側耳下腺の血管を剝離して灌流の用意をしてこれにあらかじめ採血しておいた自家正常血を用いて灌流しつつで前回と同じく全身に10% NaCl 水溶液を静脈注入し、全身血の浸透圧を上昇させた。血液性状が安定するのを待ってから pilocarpine 刺激で左右の耳下腺から分泌される唾液を集め、その分泌速度とそれぞれのイオン濃度を分析した。なおこの場合あらかじめ pilocarpine 刺激で唾液を採取しておきこれを対照唾液とした。そして pilocarpine 注射の影響が消失した1週間以後に灌流実験を行なった。図7の(●)印で示す通り、正常自家血

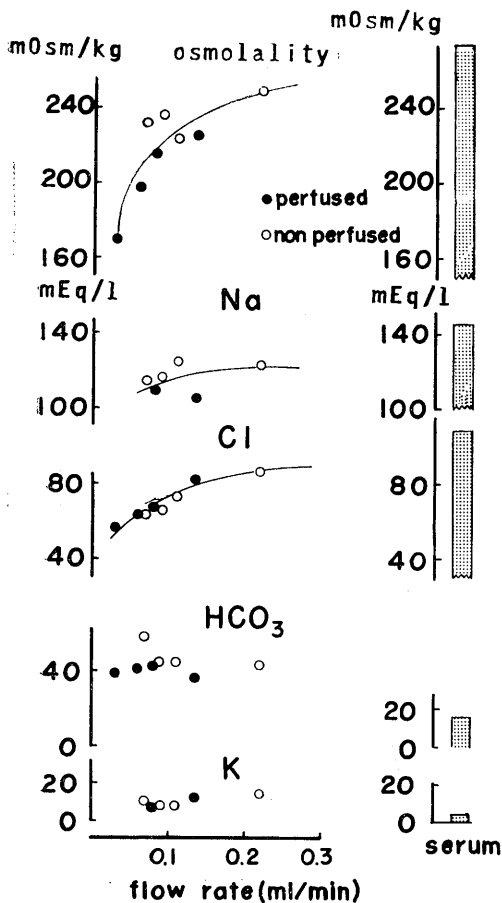


Fig. 5. Comparison of ionic concentrations in saliva between perfused and non-perfused parotid glands.

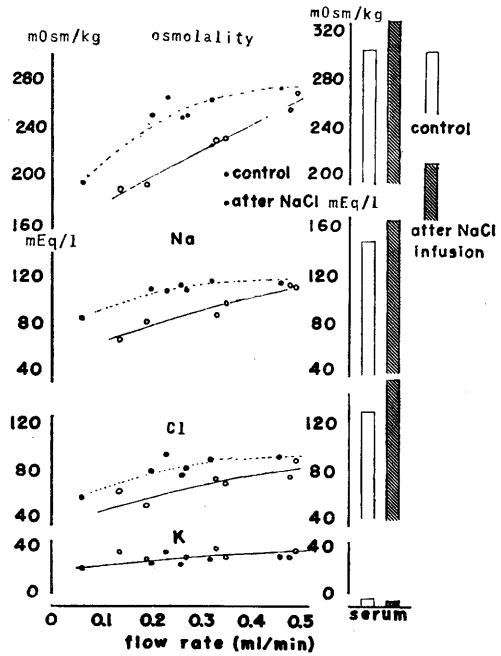


Fig. 6. Effect of intravenous infusion of 10% NaCl solution upon salivary salt excretion (non-perfused parotid glands).

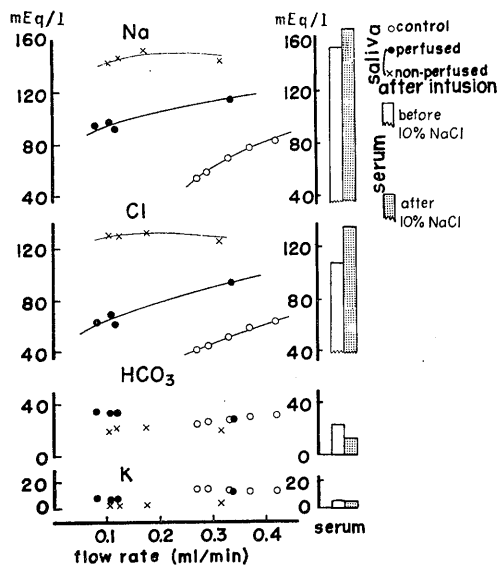


Fig. 7. Effect of intravenous infusion of 10% NaCl solution upon saliva from parotid gland perfused with normal blood.

で灌流した耳下腺からの Na および Cl イオン濃度は (○) 印で示した対照唾液のそれよりも上昇しているのがわかる。なお対照唾液は1週間以上の間隔をおいて刺激した場合、その組成はほとんど変化しないことは別の実験でたしかめておいた。また非灌流側のイオン濃度は図にみるように灌流側のそれよりもさらに高濃度になっている。この事は10% NaCl 水溶液静脈内注入により、高張性となった全身血が腺局所に直接作用すると共にさらに中枢よりの神経を介しての間接作用が加わったために灌流側よりもさらに高いイオン濃度がえられたと考えられる。なお HCO₃, K の両イオンについては対照にくらべ灌流側も非灌流側も著明な変化を認めなかった。

以上の成績によってあきらかなように耳下腺においても顎下腺と同じように脳中枢を流れる血液の Na, Cl イオン濃度が上昇すれば、正常血で灌流実験を行なっている唾液腺から分泌した唾液の Na, Cl イオン濃度の上昇がおこるのである。この事実はすでに顎下腺でもたしかめられている (藤本⁵, 三好⁶)。

D. 50% glucose 水溶液注入実験

次に問題になるのは全身循環血液の Na, Cl イオン濃度の上昇が特異的に唾液 Na, Cl 両イオン濃度を上昇させたのか、あるいはこれが浸

透圧上昇の影響によるものであるかを確かめる必要がある。その為にまず1週間前に1% pilocarpine 刺戟により、対照唾液および血液を採集しておき、灌流実験時には50% glucose 水溶液を体重 kg あたり 15 ml の割合に静脈注入

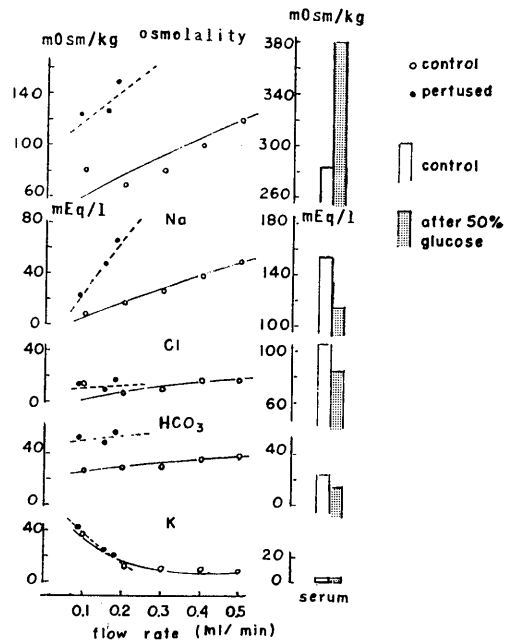


Fig. 8. Effect of intravenous infusion of 50% glucose solution upon saliva from parotid gland perfused with normal blood.

Table 1. Relationship between pH and HCO₃ ion concentration in saliva and serum

control saliva	flow rate (ml/min)	pH	total CO ₂ (mEq/l)	HCO ₃ (mEq/l)	HCO ₃ /total CO ₂ (%)
1	0.08	7.82	59.16	54.79	98.44
2	0.40	7.48	62.15	59.66	95.99
3	0.51	7.90	55.61	54.79	98.44
saliva after 50% glucose infusion					
1	0.06	8.08	74.75	73.98	98.97
2	0.09	7.52	62.17	59.90	96.35
3	0.10	7.80	81.78	80.18	98.04
4	0.13	7.55	79.66	76.93	96.57
5	0.15	8.04	76.80	75.93	98.87
control serum		7.52	25.15	24.23	96.38
serum after 50% glucose infusion		7.40	21.32	20.30	95.22

し、全身の浸透圧をたかめて、一側の耳下腺を正常血液で灌流した。対照実験を本実験より約1週間前に行なったのは前に述べた通り、pilocarpine 刺激ではその強さを調節したり、連続して行なうことが困難なためである。

今その成績をみると、図8のように50% glucose 水溶液注入後は血液の浸透圧は上昇しているにもかかわらず、血中の Na, Cl, HCO₃ の各イオン濃度は減少しているのである。これは50% glucose 水溶液をこの例では150 ml 注入したためにその血液がかなり稀釈されたためと思われる。

一方唾液イオン濃度をみると対照唾液にくらべ、灌流耳下腺唾液の Na および HCO₃ イオンは著明に上昇しており、またそれに比例して浸透圧が上昇しているのがわかる。Cl イオン濃度は対照とほぼ等しかった。Na イオン濃度は上昇したが Cl イオン濃度はほとんど変化せずその代りに HCO₃ イオン濃度がかなり上昇し、この点については注目をひいた。なお上記と同じ要領で灌流実験をした他の例について唾液の pH と総 CO₂ 濃度を測定し HCO₃ イオン濃度との関係をみたのが表1である。50% glucose 水溶液投与実験の際には灌流耳下腺唾液の pH 値は若干上昇するにとどまっているが、総 CO₂ 濃度はいづれも増加しているのがみられる。そして Henderson-Hasselbalch の式より計算して

Table 2. Glucose concentration in saliva and serum after 50% glucose infusion

	flow rate (ml/min)	glucose (mg/dl)	concentration (mEq/l)
1	0.177	3.0	0.17
2	0.393	1.2	0.07
3	0.600	0.4	0.02
4	0.750	2.4	0.13
5	0.933	4.0	0.22
6	0.950	6.2	0.34
7	0.980	1.2	0.07
control serum		71.0	3.94
serum after 50% glucose infusion		1115.0	61.89

求めた HCO₃ イオン濃度はいづれも対照より上昇し、上記のように Cl イオン濃度があまり上昇しなかった分だけ HCO₃ イオン濃度が上昇し、陽イオン全体の上昇度と、陰イオン全体の上昇度とがほぼ同一になっているのである。なお50% glucose 水溶液を注入した場合、正常な耳下腺から分泌される唾液の浸透圧も上昇しているのであるが、その上昇には、唾液中の glucose が関与するかどうか検討した結果が次の第2表である。Glucose を大量に投与した時以外は、唾液中に含まれる glucose の量は痕跡程度といわれている。今50% glucose 水溶液を体重 kg あたり 15 cc 投与した時、唾液中には分泌速度と関係なく 0.4~6.2 mg/dl の glucose が含まれていることがわかった。これを浸透圧の単位で示したのが、その右側の数値である。血清中の glucose 濃度は対照の 71 mg/dl から一挙に 1115 mg/dl に上昇して glucose による浸透圧の上昇は 58 mEq/l と計算された。事実直接測定した浸透圧も 53.3 mEq/l 上昇している。しかし唾液中の glucose 濃度は最高 6.2 mg/dl で 0.34 mEq/l しか浸透圧の上昇に寄与していないことがわかった。

E. 神経切断実験

上記CおよびD項の実験においてすでに述べたように灌流唾液腺を流れる血液イオン組成は等張性正常血である。したがって顎下腺の場合と同じように、全身循環血の浸透圧の上昇が脳中枢、おそらくは間脳視床下部にある、浸透圧調節中枢に作用し、ここからのインパルスが遠心性神経を介して耳下腺に至り、唾液イオン濃度、すなわち陽イオンでは Na, 陰イオンでは Cl あるいは HCO₃ の上昇を来たしたことになると考えられる。

いまこのような神経インパルスにより唾液性状が変化するという考え方が正しいものとすれば、耳下腺に分布する神経線維をことごとく切断すれば、脳中枢からのインパルスを介しての影響はなくなり、唾液性状は上記のような変化をおこさないことになる。次の実験はそれを証明する目的で行なったものである。すなわちま

ず対照として一側耳下腺を灌流できるように剝離した後、正常自家血を採血して耳下腺を灌流しあらかじめ露出しておいた耳介側頭神経の切断端を電気刺激して唾液を採集した。ついで耳下腺に分布していると考えられる迷走神経、舌下神経、交感神経等を耳下腺の周囲でことごとく切断した。そして神経の影響から耳下腺を分離した後、全身に10% NaCl 水溶液を注入し、耳介側頭神経を刺戟した場合の灌流唾液腺より分泌される唾液について分析したのが図9の成績である。図示のように神経の影響を除いた場合、全身循環血が高張性になっても、もはや灌流耳下腺から分泌される唾液のイオン濃度は全く上昇せず、全身に10% NaCl を注入した影響はみられないのである。したがって三好⁶⁾と同じく上記のような神経インパルスによって唾液性状が変化すると考える事ができると思われる。

Ⅳ. 考 案

すでに緒言においてあきらかにしたように、教室の藤本⁵⁾はイヌ顎下腺を用いて全身血の浸透圧の変化が唾液腺に反映する原因としては、唾液腺局所を流れる血液の性状が直接唾液性状に反映するほかに、神経を介する唾液の水分塩分分泌の調節のある事を指摘した。従来の知見によれば、顎下腺に分布する神経線維は副交感神経としての鼓索神経と頸部交感神経のふたつとされている。そこで最初藤本¹⁰⁾は交感神経が唾液のイオン濃度の調節に関与しているものと考え、交感神経の切断実験を試みた。しかし実験の結果交感神経は唾液腺の Na, Cl イオン濃度の昇降には直接関係せず、腺を tonic に支配して Na, Cl イオン分泌を抑制している事が判明した。そこで交感神経以外に唾液のイオン濃度を調節する神経のある事が示唆された。つづいて三好⁶⁾は以上のような神経性の分泌調節に関してさらに詳しく研究し、イヌ顎下腺におけるその作用機転が鼓索神経、迷走神経、舌下神経を介し導管部に作用して、Na, Cl 両イオンの再吸収を変化させるものである事を神経切断

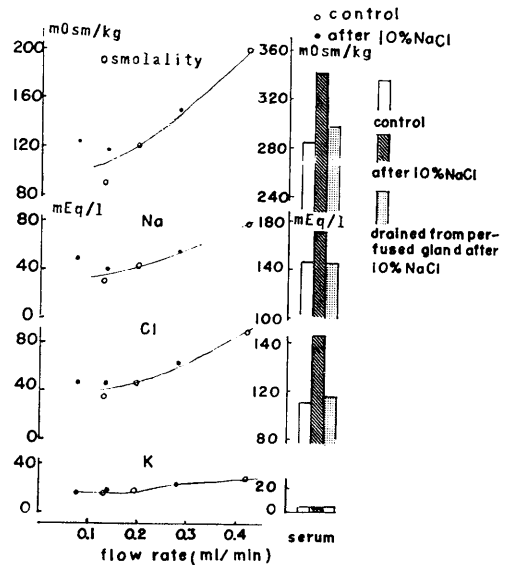


Fig. 9. Effect of intravenous infusion of 10% NaCl solution upon saliva from perfused parotid gland after complete denervation.

実験よりあきらかにした。

一方今井¹¹⁾はこれらの神経線維を鼓索神経による分泌刺激と同時に電氣的に刺激して唾液のイオン濃度が上昇する事を証明した。豊木¹²⁾は唾液腺表面に毛細管を刺入し、その表層の腺底部より出る唾液を集めて、そのイオン濃度が血清中の濃度に近いものである事を証明した。

以上のような教室の諸成績をまとめてみると、唾液の水分塩分分泌機構について次のように推論することが出来る。すなわち腺底部で産生されたほぼ等張性の原唾液は導管部を通る際にその内の Na, Cl イオンの再吸収をうけて低張性の唾液となって分泌されるのである。そして全身血の浸透圧が上昇した場合上記の3神経はこの導管部のイオンの再吸収を抑制するか、あるいは水分の相対的な吸収を促進し結局正常時よりもイオン濃度の高い唾液を分泌するわけである。なお上記の3神経にインパルスを送る脳中枢として視床下部にある浸透圧調節中枢がそれにあたるものと考えている。その根拠としてまず三好⁶⁾の実験にあきらかなように10% NaCl 水溶液の頸動脈内注入によって唾液のイ

オン濃度が上昇する事実をあげることができる。さらに平位¹³⁾によればイヌの第3脳室に少量の10% NaCl 水溶液を注入すると、唾液のNaCl イオン濃度が著明に上昇することがあきらかになっている。これは第3脳室周囲に存在する浸透圧調節中枢が反応したためと考えられる。さらに von Euler¹⁴⁾ や Cross¹⁵⁾ らの研究によれば頸動脈内に10% NaCl 水溶液を注入すると、室旁核、視索前核などの浸透圧調節中枢の存在部位に相当して深部脳液の変化が起こる事を明らかにしている。

以上がイヌ顎下腺を用いての神経性の塩水分分泌調節機構についての教室の作業仮説である。この調節機構の仮説は著者が、イヌ耳下腺を用いて検討した結果を説明するにはなほだ有用でありむしろ著者の実験はこれをうらづけたといえることができる。したがって唾液イオン濃度の調節が神経により支配されている事は単にイヌ顎下腺に特有な現象ではないのである。殊に吉村¹⁶⁾のカイウサギの唾液腺についての研究成績と考えあわせると、このような神経による唾液のイオン濃度調節は一般に条紋部を備えた唾液腺に共通な事実であると思われる。ただし著者の実験では、耳下腺の場合どの神経が中枢よりのインパルスをも耳下腺細胞に伝えるかはあきらかにすることはできなかった。また耳下腺の灌流実験において顎下腺と異なる反応をみせたのは50% glucose の水溶液注入後に唾液中に HCO_3^- イオンの分泌が増し、Cl イオン濃度はそれ程上昇しなかった点である。岩崎¹⁷⁾の実験にも示されているように本来耳下腺唾液中の HCO_3^- イオン濃度は顎下腺唾液のそれと比較して約2倍高く、またpHも耳下腺の方が約0.2~0.4高い。さらに HCO_3^- イオンの産生に関係深い carbonic anhydrase 含有量は耳下腺では、窒素重量あたりになおして、顎下腺より約3倍高い。以上のような耳下腺の特性が血中の浸透圧変化によって唾液性状が変化する際に耳下腺においてはClイオンの代りに HCO_3^- イオンの上昇という形で応答したのであろう。

かつて森¹⁸⁾は唾液中のClイオン濃度と HCO_3^- イオン濃度が常に反比例する事より、導管部におけるClイオンと HCO_3^- イオンの交換機転のある事を示唆したが、いまもしこの考えが正しいとすれば50% glucose 水溶液注入による唾液中へのNa, Clイオン分泌の亢進によってClイオン濃度がある程度以上、上昇した場合には導管部において HCO_3^- イオンと交換されて、 HCO_3^- イオンの分泌が亢進し、Clイオン濃度の上昇はこれに肩替りされたという事ができる。しかしこの点についてはさらに詳しい研究の必要がある。

V. 結 論

1. いままで報告のなかったイヌ耳下腺灌流法を完成し、この方法によって耳下腺唾液の水分、塩分分泌機構について検討した。耳下腺の灌流によって唾液の流出速度は対照とした非灌流側よりも若干低下した。しかし唾液のイオン濃度をその流出速度との関係に直して検討すると、生理的分泌と変わらないことがわかった。

2. 次に10% NaCl 水溶液を注入し全身循環血の浸透圧を上昇させると、分泌される唾液の浸透圧およびNa, Clイオン濃度は上昇した。いま一側の耳下腺を正常血で灌流したイヌについてその全身循環血の浸透圧を同じく10% NaCl 水溶液注入により上昇させた場合、灌流耳下腺から分泌された唾液のNa, Clイオン濃度および浸透圧の上昇がみられた。なお反対側の非灌流耳下腺から分泌された唾液のイオン濃度および浸透圧は、灌流耳下腺唾液のそれよりも上昇していた。しかし灌流耳下腺に至る神経を全て切断して上記と同じ実験をした場合、灌流耳下腺から分泌された唾液の性状は、対照と比べて差がなかった。

3. 一側の耳下腺を正常血で灌流し、その全身循環血の浸透圧を50% glucose 水溶液で上昇させた場合Na, HCO_3^- イオン濃度および、浸透圧の上昇がみられたがClイオン濃度は上昇しなかった。

文 献

- 1) Thaysen, J. H., Thorn, N. A. & Schwartz, I. L. (1954) Excretion of Sodium, Potassium, Chloride and Carbon Dioxide in Human Parotid Saliva. *Am. J. Physiol.*, **178**, 155-159
- 2) Lundberg, A. (1957) Secretory Potentials in the Sublingual Gland of Cat. *Acta Physiol. Scand.*, **40**, 23-34
- 3) Burgen, A. S. V. & Terroux, K. G. (1963) Some Processes Concerned with the Secretion of Sodium, Bromide and Chloride in Saliva. *J. Physiol.* **169**, 663-678
- 4) Garrett, J. R. (1965) Innervation of Salivary Glands (Thesis) London: London University 1-170 (Handb. of Physiol. Sect. 6., Vol. II, 610, *Am. Physiol. Soc.*, Washington D. C. より引用)
- 5) 藤本富次郎 (1962) 唾液腺塩分分泌の神経支配. *日本生理誌* **24** (2), 95-105
- 6) Miyoshi, M. (1963) Studies on Nervous Control of the Salt Composition in Saliva. *Jap. J. Physiol.*, **13** (6), 541-563
- 7) Schneyer, L. H. & Schneyer, C. A. (1967) *Secretory Mechanism of Salivary Glands*. 56-57 Academic Press, New York and London
- 8) Bradley, O. C. (1959) *Topographical Anatomy of the Dog*, Oliver and Boyd, London
- 9) 吉村寿人, 井上太郎, 藤本富次郎, 松本 敏 (1962) イヌ唾液腺灌流法の改良. *日本生理誌* **24** (2), 111-117
- 10) 吉村寿人, 井上太郎, 藤本富次郎 (1962) 唾液分泌とその組成におよぼす交感神経作用の影響. *日本生理誌* **24** (2), 106-110
- 11) Imai, Y., Sueki, M. & Yoshimura, H. (1970) Effect of Perivascular Nerve Stimulation on Ionic Concentration of Dog Submaxillary Saliva. *日本生理誌* **32** (1), 35-36
- 12) 豊木 実 (1962) 唾液腺のイオン分泌におよぼす条紋部の作用. *日本生理誌* **24** (11), 553-568
- 13) 平位喜七郎 (1968) 血液浸透圧に伴う遠心性神経インパルスの変化について. *日本生理誌* **30** (3), 138-148
- 14) von Euler (1953) A Preliminary Note on Slow Hypothalamic "Osmopotentials". *Acta Physiol. Scand.* **29**, 133-136
- 15) Cross, B. A. & Green, J. D. (1959) Activity of Single Neurons in the Hypothalamus: Effect of Osmotic and Other Stimuli. *J. Physiol.* **148**, 554-569
- 16) 吉村寿人, 井上太郎, 宮尾賢爾, 吉村 学 (1969) ウサギ顎下腺の唾液塩分分泌におよぼす神経作用. *医学と生物学* **78** (2), 45-50
- 17) 岩崎隼太 (1957) 唾液腺のアルカリ分泌に対する炭酸脱水酵素の意義 第1報 Carbonic Anhydrase 抑制剤投与時の唾液酸塩基平衡. *日本生理誌* **19** (12), 143-151, 第2報 唾液腺の炭酸脱水酵素含有量とそのアルカリ分泌. *日本生理誌* **19** (12), 1239-1256
- 18) 森 隆之助 (1957) 唾液の分泌とその酸塩基平衡 第1報 唾液腺の種類と唾液の酸塩基平衡. *日本生理誌* **19** (1), 1-15

雄ラット性器におよぼす脳内植え込みステロイドホルモンの影響について 612.616.3 : 612.018

松 山 茂 (横浜市立大学医学部第二生理学教室)

Effects of implanted androgen, estrogen and an androgen-antagonist in the brain on the reproductive organs of male rat Shigeru MATSUYAMA (Department of Physiology, Yokohama City University School of Medicine)

Small quantities of testosterone propionate, diethylstilbestrol and cyproterone acetate (an androgen-antagonist) were implanted into the nucleus arcuatus hypothalami, area preoptica, dorsal hippocampus and nucleus amygdaloideus medialis of Wistar-strain male rats. Animals received implantation at 6 weeks of age and were sacrificed 3 weeks later.

1. Implantation of testosterone propionate in the nucleus arcuatus hypothalami was effective in decrease of testosterone biosynthesis in the testis and in atrophy of some accessory sexual organs. But the testis did not show any atrophy.

2. Implantation of diethylstilbestrol in the nucleus arcuatus hypothalami was most effective for atrophy of all sexual organs. And it resulted in the decrease of body weight and in the increase of weight of the adrenal glands.

3. Implantation of cyproterone acetate in the nucleus arcuatus hypothalami, area preoptica, dorsal hippocampus and nucleus amygdaloideus medialis did not appear to result in weight changes in the sexual organs.

4. Implantation of testosterone propionate and diethylstilbestrol in the area preoptica showed slightly, but in some cases statistically significant increase of the weight of some accessory sexual organs.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 152-164]

I. はじめに

Meyer et al.¹⁾ と Moor & Price²⁾ が性腺ホルモンを大量に投与すると、その動物の性腺が萎縮するという報告を出し、また Hohlweg³⁾ が幼若ラットにエストロジェンの大量をただ1回投与するとあたかも Zondek-Aschheim⁴⁾ 反応と同じように卵巣に卵出血や黄体形成の起る事実を認めて以来、性機能におけるフィードバック機構についての研究が進み、その調節機序についてはほぼ完全な説明がなされている。しかし、これら幾多の研究は主として雌性動物に集中され、雄性動物に関するものは割に少ない。したがって、視床下部による下垂体前葉機能の調節機序が説明されているとはいうものの、雄動物における性腺刺激ホルモン支配あるいはフィードバック調節等に関する詳細な検討はいまだ不十分の感がある。

例えば Lisk⁵⁾ はラットの弓状核あるいは乳頭体にエストロジェンあるいはアンドロジェンを植え込んで性腺の萎縮を見ているが、Davidson と Sawyer⁶⁾ は、イヌで視床下部正中隆起部後部に testosterone propionate を植え込んで精巣および前立腺の萎縮を起こしたと報告している。一方 Kordon と Gorgan⁷⁾ はアヒルを用い腹内側核が雄性ホルモンのフィードバックの中心であろうと推論している。

以上の一連の事実より、雄動物のネガティブフィードバックは、下垂体への最終通路である正中隆起部および下垂体柄へかけての部分、さらにはその近辺の部位が性ホルモンの最も強い感受性と下垂体への強い影響力を持っている事がうかがえるが、ラットの乳頭核および視束交叉上核を破壊しても雄性器には何ら異常を認めなかったという報告⁸⁾ もある。このように近接部位でもその機能に微妙な差があり、またそれぞれの報告者の使用動物の差および使用ステロイドホルモンの差と共に、雄性動物のフィー

ドバック刺激感受部位や作用物質およびその影響についてはまだ不明確な点もある。本実験においてはアンドロジェン、エストロジェンおよび抗アンドロジェン物質 (cyproterone acetate) の極く微量を雄ラット脳内各部位に植え込み、その性器に対する影響を調べ、ネガティブフィードバック、あるいは可能性の考えられるポジティブフィードバックに関して検討を加えたものである。

II. 材料と方法

本研究には、市販ウイスター系雄ラット (主として動物繁殖研究所生産のウイスター・イマミチ・ラット) の6週令、体重約 100 g のものを用いた。使用頭数は総計 147 頭である。これらのラットの脳内諸部位に、ステンレススティールパイプの先端に各種のステロイドホルモンを膠着させたものを留置し、一定期間放置後解剖し、ただちに臓器の秤量を行なった。各臓器は Bouin 氏液で固定し、パラフィン包埋後所定の方法で切片を作成し、必要に応じてヘマトキシリンエオジン染色、アザン染色、その他の染色を施した。また一部の精巣はアンドロジェンの生合成能の検索のため、解剖後秤量して、ただちにホモジネートした。その方法は瀬戸⁹⁾らの方法にしたがった。なおステンレススティールパイプにステロイドホルモンを装着させる方法は次の通りである。直径 0.5 mm の管の先端に所定ステロイドホルモンの極く微量をのせ、その先端をガスバーナーの細い火で注意深く融点まで加熱する。これを数回くり返すと溶けたホルモンは毛管現象によりある程度管内にはいり、さらに管の先端では表面張力により軽く盛り上った形になる。管の外壁に薬品が附着したもの、あるいは管の外径よりもはみ出すような形で盛りつけられた場合には、いずれもその管は使用から除外した。これらのホルモンの脳内留置の方法は De Groot¹⁰⁾ のラット脳地図にしたがい、東大脳研型ラット脳定位固定装置を用いて、所定ホルモンを装着した管を脳内諸部位に定位的に留置し、頭蓋にねじ込んだ木ネ

ジと共に歯科用セメント (Bio-rebase) で固定し、安定した上で余分の管は切断し、さらに歯科用セメントで被った。

解剖後の脳は10%ホルマリンで固定し、20~40 μ の氷結連続切片とし、チオニン染色を施して薬物の存在した位置を確認した。

使用ホルモンは、アンドロジェンは東京化成工業の testosterone propionate (以下 TP と略) エストロジェンは米国 Nutritional Biochemicals 社の diethylstilbesterol (以下 DES と略)、そして androgen-antagonist はドイツ Schering 社の 1,2 α -methylene-6-chloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiene-17 α -ol-3,20-dione-17 α -acetate (=Cyproterone acetate, 以下 CA と略) である。

また sham operation としてコレステロールをそれぞれの部位に植え込んだ。なお TP, および DES は10倍量のコレステロールで稀釈して用いた。

III. 実験結果

A. TP 植え込みによる臓器変化 (実験 I)

TP を脳内諸部位に植え込み、3週後に解剖して臓器を秤量してえた結果は Table 1 に示す通りである。

体重は手術時にほぼ 100 g であったものが、解剖時にはすべて 200 g 前後になっていた。しかしコレステロール植え込み群つまり sham operation 群をも含めて、植え込みラット群は無処置対照群に比較して、いずれも若干の体重減少がみられた。

次に精巣はその重量において各処置群の間にいずれも大差は認められず、また無処置対照群との間にも有意の差は認められなかった。精巣組織所見においても、各処置群間の精子形成像に特に変化は認められず、また間質細胞特に Leydig 細胞の像あるいはその数に異常を認めるものはなかった。

精巣上体も精巣同様各処置群の間に差を認めなかった。

前立腺腹葉は、TP を弓状核に植え込んだ群のみ、他の群に比較してその重量が少なく、同部

位にコレステロールを植え込んだ sham operation に比較しても、有意の差とはいえないが幾分低い値を示した。一方 TP, コレステロールともに、視束前野に植え込んだ群が、他の群に比して前立腺腹葉の重量が、若干大きい値を示した。

次に精嚢は最も顕著な変化を示した。すなわち TP を弓状核に植え込んだ群では、sham operation 群に比較して 1% の有意水準で有意の差を示し、他のすべての処置群に比較して

もその重量はいずれも低い値を示した。組織所見では、この群は対照群に比し腺上皮細胞の発育が悪く、Fig. 9 に示すように、本来円柱上皮であるべき部分もほぼ立方上皮に近い形態を示し、また貯留している精嚢液も少なかった。

一方前立腺同様、TP コレステロールともに、視束前野に植え込んだ群では、精嚢の重量が、他の処置群あるいは無処置対照群に較べてやや大きな値を示したのが注目される。

球尿道腺は、TP を弓状核に植え込んだ群が

Table 1. (Experiment 1): Body weights and organ weights 20 days after following implantation of testosterone propionate and cholesterol in the brain

Site of implant.	Steroid	No. of animals	Age at operat.	Body weight at operat., death		Testis	Epididymis	Ventral prostate	Seminal vesicle	Bulbo ureth. Gl.	Adrenal gland
				g	g						
ARC	T. P.	7	week 6	101±1	203±2	2024±22	422±7	114±4	262±12**	20±1**	40±1
	Cho.	5	6	101±1	195±4	2170±12	479±22	147±7	375±22	25±1	46±2
DHPC	T. P.	6	6	102±1	195±4	2024±63	390±14	136±21	310±36	23±2	48±1
	Cho.	6	6	108±1	206±5	2150±31	437±6	179±16	451±39	30±2	45±1
POA	T. P.	6	6	109±1	192±6	2200±25	475±13	189±9	491±42	29±1	36±1
	Cho.	5	6	109±1	184±2	2050±34	453±10	178±7	523±10	30±1	40±2
AMYG	T. P.	5	6	112±2	192±2	2240±21	467±15	165±9	448±20	32±1	35±1
	Cho.	5	6	120±2	177±5	2010±18	392±18	148±13	330±33	26±2	35±1
Control		5			222±5	2149±21	460±6	161±6	463±6	22±1	43±2

Values are means±S. E.

** Significantly different from sham operations (cholesterol implanted) $P<0.01$

Abbreviations: ARC, nucleus arcuatus hypothalami; DHPC, dorsal hippocampus; POA, area preoptica, AMYG, nucleus amygdaloideus medialis; Cho, Cholesterol

Table 2. (Experiment 2): Body weights and organ weights 20 days after following implantation of diethylstilbestrol and cholesterol into brain

Site of implant.	Steroid	No. of animals	Age at operat.	Body weight at operat., death		Testis	Epididymis	Ductus deferens	Gland of duct. def.	Seminal vesicle	Coagulating gland	Prostate		Bulbo ure. gland	Penis	Adrenal gland
				g	g							ventral	dorsal			
ARC	DES	9	week 6	118±9	158±3**	1625±117**	311±30***	66±6**	14±2***	89±32***	18±4***	54±11***	48±7***	13±2***	139±10***	67±6**
	Cho.	5	6	109±1	186±3	2160±74	496±27	108±2	29±1	437±47	67±5	200±17	119±6	34±2	233±18	45±2
DHPC	DES	6	6	116±3	187±6	2320±228	517±47	110±3	27±3	470±43	53±5	186±9	96±10	33±2	224±6	50±1
	Cho.	5	6	111±3	191±8	2196±58	530±14	113±5	26±1	527±19	61±4	231±29	115±13	36±2	242±4	43±4
POA	DES	8	6	116±2	215±5	2313±31	569±17*	120±3*	32±2	560±61	73±6	220±18	147±9	46±3	263±11	59±1**
	Cho.	6	6	115±1	202±5	2193±75	475±11	105±3	31±2	561±59	60±7	195±8	121±10	38±2	228±5	43±3
AMYG	DES	6	6	120±2	197±4	2293±79	514±22	111±3	30±2	500±28	63±8	186±13	125±8	37±2	224±6	50±1
	Cho.	6	6	113±2	186±3	2256±111	506±28	105±3	29±1	472±40	69±6	173±16	102±6	35±1	235±10	51±5
Control		10			207±5	2330±71	521±15	128±4	27±1	547±59	71±8	203±19	140±11	40±2	243±10	53±2

Values are means±S. E.

* Significantly different from sham operations (Cholesterol implanted) $P<0.05$

** Significantly different from sham operations (Cholesterol implanted) $P<0.01$

*** Significantly different from sham operations (Cholesterol implanted) $P<0.001$

やはり発育が悪く、対照のコレステロール植え込み群に比し、1%有意水準で有意の差を示した。その他の処置群間ではその間に差を認めなかった。

副腎重量には特に異常は認められなかった。

B. DES 植え込みによる臓器変化 (実験Ⅱ)

DES を脳内諸部位に植え込み3週後に解剖してえた体重および諸臓器重量の変化は Table 2 に示す通りである。

まず体重は、弓状核への植え込み群が明白に低く、コレステロール群に比較して、その差は0.1%の有意水準で有意の差を示した。

精巣は弓状核植え込み群のみ発育抑制が認められ、重量において他の処置群の20%減を示した。この群の精巣組織所見は、一応の精子形成過程は存在しているが、その精細管の内径は、正常精巣に比較してやや小さく、したがって精娘細胞および精子細胞の層がうすく、精子形成能は貧弱である。また間質における Leydig 細胞も細胞質の少ない小型の細胞と化し、活発な分泌活動はうかがえない (Fig. 7)。他の部位へ植え込んだ群では、いずれも重量、組織所見ともに著変は認められなかった。

精巣上体重量も弓状核植え込み群のみ低い値を示した。視束前野植え込み群では逆に発育がよいのが目立つ。重量減少を示した精巣上体の組織では、精巣上体管の上皮細胞は一見密であるが、その個々の細胞は正常のものに比較して

やや小さく、したがって管腔の内径はいずれもかなり小さくなっている。また内腔に貯留している精子も正常のものと比較するとかなり少ない。なかには未成熟、あるいは変性細胞を有している管腔もあった (Fig. 8)。

精管も弓状核植え込み群では、その重量が他の群のおよそ50%となっており、1%の有意水準で cholesterol 群との間に有意の差を示した。一方精巣上体同様、視束前野植え込み群では発育がよかった。

次に精囊は変化が最も著しく、弓状核植え込み群の重量は他の群のおよそ1/6であり、あたかも下垂体除去ラットの如き様相を呈した。これらの精囊は腺細胞の萎縮とともに、精囊液の貯留もほとんど見られない (Fig. 9)。凝固腺、前立腺腹葉および背葉ともに精囊とほぼ同一の変化で、これらの値は下垂体除去ラットのそれに近い。以下ペニス、球尿道腺等いずれも弓状核植え込み群のみその重量は低かった。

ところが副腎は、弓状核植え込み群では重量増加を示した。これは正常値に比較しても30~40%の増加である。組織所見によると、この増加は主として皮質、特に束状帯の肥大が目立った (Fig. 10)。

なお DES を扁桃核へ植え込んだ群は、剖検上、胃の膨満、および大量の採飼が顕著であった。

C. CA 植え込みによる臓器変化 (実験Ⅲ)

Table 3. (Experiment 3): Body weights and organ weights 20 days after following implantation of cyproterone acetate and cholesterol into the brain

Site of implant.	Steroid	No. of animals	Age at operat.	Body weight at operat., death		Testis	Epididymis	Ductus deferens	Gland of duct. def.	Seminal vesicle	Coagulating gland	Prostate		Bulbo ure. gland	Penis	Adrenal gland
				g	g							ventral	dorsal			
ARC	C. A.	6	week 6	105±2	179±3 ^g	2171±43 ^{mg}	516±31 ^{mg}	103±6 ^{mg}	27±1 ^{mg}	404±40 ^{mg}	54±7 ^{mg}	178±20 ^{mg}	123±12 ^{mg}	36±1 ^{mg}	224±10 ^{mg}	38±1 ^{mg}
	Cho.	5	6	109±1	186±3	2160±74	496±27	108±2	29±1	437±47	67±5	200±17	119±6	34±2	233±18	45±2
DHPC	C. A.	6	6	130±2	218±3	2188±47	529±12	115±8	27±2	490±57	58±7	219±21	142±9	41±1	226±13	41±1
	Cho.	5	6	111±3	191±8	2196±58	530±14	113±5	26±1	527±19	61±4	231±29	115±13	36±2	242±4	43±4
POA	C. A.	10	6	131±2	235±3	2398±32*	580±21**	119±3	33±2	609±28	76±3	243±14*	170±9*	47±2*	233±10	50±4
	Cho.	6	6	115±1	202±5	2193±75	475±11	105±3	31±2	561±59	60±7	195±8	121±10	38±2	228±5	43±3
AMYG	C. A.	5	6	134±4	222±4**	2356±62	575±32	113±2	32±2	594±33*	65±3	212±6**	154±11**	43±5	288±23	57±2
	Cho.	6	6	113±2	186±3	2256±111	506±28	105±3	29±1	472±40	69±6	173±16	102±6	35±1	235±10	51±5
Control		10			207±5	2330±71	521±15	128±4	27±1	547±59	71±8	203±19	140±11	40±2	243±10	53±2

Values are means±S.E.

* Significantly different from sham operations (Cholesterol implanted) P<0.05

** Significantly different from sham operations (Cholesterol implanted) P<0.01

Androgen antagonist として CA を脳内諸部位に植え込み, 3 週後に解剖してえた体重および諸臓器の重量を Table 3 に示す.

体重は扁桃核植え込み群でコレステロール植え込み群に比し有意の増加を示した他, 差はなかった.

視床前野植え込みにおいて一部副性器の重量増加が見られた. 精巣上体においてはその傾向がより明確となり, コレステロール植え込み群に比し, 1%の有意水準で有意の差を示した. その他の群ではいずれも差がなかった. 精管, 精管腺, 凝固腺およびペニスはいずれも著変を示さなかった. しかし視床前野植え込み群において, 前立腺背葉および腹葉, そして球尿道腺の発育がよく, 扁桃核植え込み群においては精囊, 前立腺背葉および腹葉の発育がよかった.

D. 視床下部弓状核への TP 植え込みによる精巣アンドロジェン生合成能の変化 (実験Ⅳ)

実験Ⅰとまったく同じ条件で TP を弓状核に植え込み, 主として精巣のアンドロジェン生合成能を比較してみた結果を Table 4 で示す. 精巣重量は対照群に比し若干低い値を示すが有意の差ではない. しかし精巣における acetate-1-¹⁴C の testosterone へのとりこみ量, つまりアンドロジェン生合成能をみるとその能力はおよそ半減している.

E. 同一臓器におよぼす植え込み部位あるいは植え込みステロイドによる影響の差

体重および主な臓器に対する植え込み部位あ

るいは植え込みステロイドによる差を示したのが Fig. 1~Fig. 6 である.

体重では DES を弓状核に植え込んだ群が低いのが目立つ. 精巣も同様 DES を弓状核に植え込んだ群のみがかなり低い. 精巣上体は DES を弓状核に, および TP を背側海馬に植え込んだ群が低い値を示した.

精囊の発育は DES を弓状核に植え込んだ群が極端に抑えられ, 次いで TP を弓状核に植え込んだ群, 次に TP を背側海馬に植え込んだ群となる.

前立腺腹葉は, DES を弓状核に植え込んだ群が極度にその重量が抑えられ, 次に TP を弓状核に植え込んだ群, その次が TP を背側海馬に植え込んだ群という順で低い値を示す. 副腎は DES を弓状核に植え込んだ群がとび抜けて大きな値を示した.

Ⅳ. 考 察

性ホルモンのネガティブフィードバックという概念の提唱がなされて以来¹⁾²⁾, この方面における研究は急速に進み, 初期に性ホルモンと下垂体の間で説明された関係も, 現在では性ホルモンは性中枢にも働き, 下垂体ホルモンの分泌はそれによって調節されていると説明されている.

視床下部破壊による性器の退行萎縮¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾ という明白な事実は性中枢が視床下部に存在している事を如実に示して

Table 4. (Experiment 4): Organ weights and acetate-1-C¹⁴ incorporated into testosterone 20 days after following implantation of testosterone propionate into the ARC

	No. of animals	Age at death week	Body wt. at death g	Testis mg	Epididymis mg	Ventral prostate mg	Seminal vesicle mg	Acetate-1-C ¹⁴ incorporated testosterone dpm/testis	Into protein-N-/hr(%)
T. P. in ARC	6	9	186±2.0*	1877±42.3	390±7.8*	127±7.1	287±15.4**	304±9.2***	(53.9±1.6)
Control	5	9	222±4.6	2149±21.3	460±6.0	161±6.3	463±5.8	563±9.2	(100±0.9)

Values are means±S. E.

* Significantly different from control P<0.05

** Significantly different from control P<0.01

*** Significantly different from control P<0.001

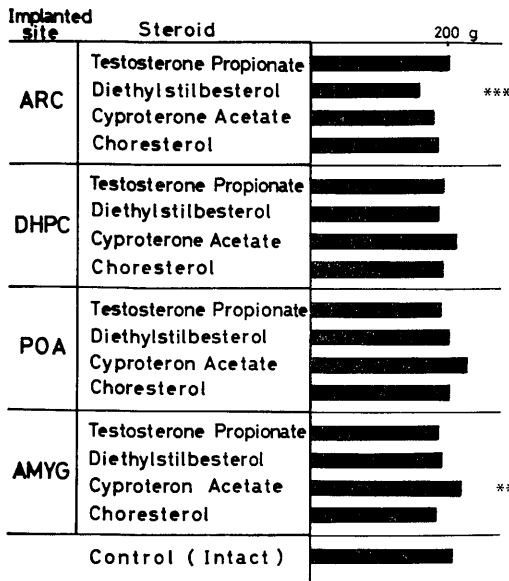


Fig. 1. Body weight 20 days after following implantation of steroids into the brain of male rat.

- * Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.05$
- ** Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.01$
- *** Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.001$

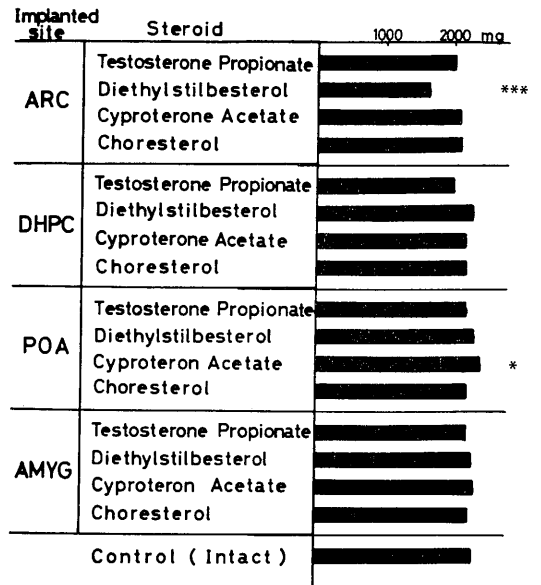


Fig. 2. Testis weight 20 days after following implantation of steroids into the brain of male rat.

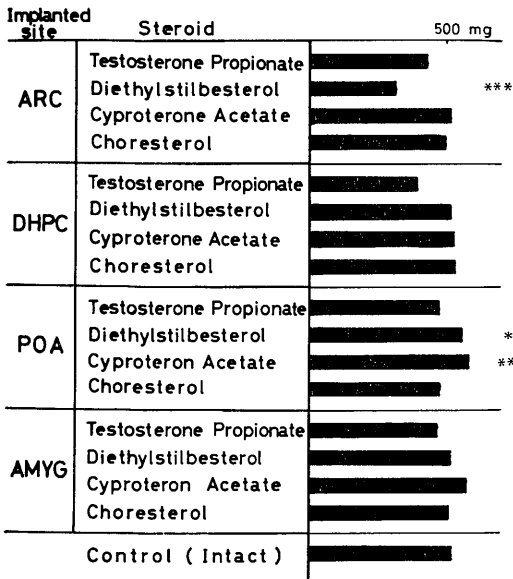


Fig. 3. Epididymis weight 20 days after following implantation of steroids into the brain of male rat.

- * Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.05$
- ** Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.01$
- *** Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.001$

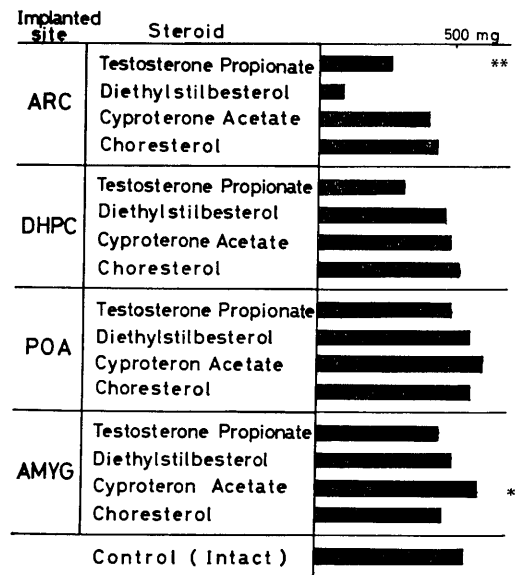


Fig. 4. Seminal vesicle weight 20 days after following implantation of steroids into the brain of male rat.

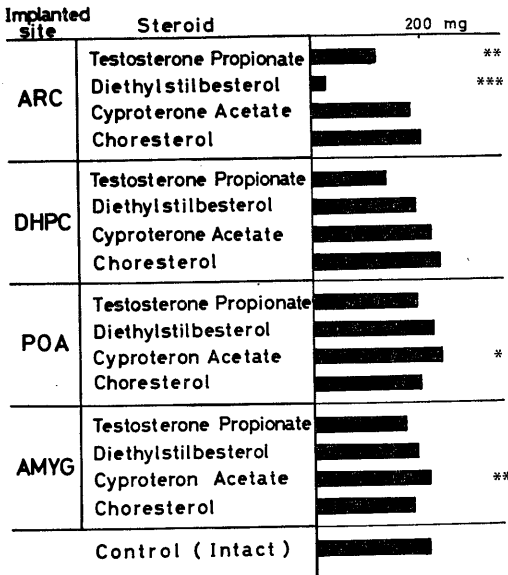


Fig. 5. Ventral prostate weight 20 days after following implantation of steroids into the brain of male rat.

- * Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.05$
- ** Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.01$
- *** Significantly different from cholesterol implanted $P < 0.001$

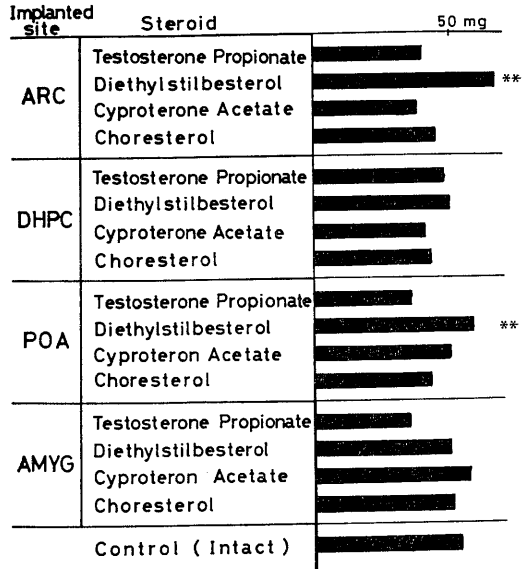


Fig. 6. Weight of adrenal glands 20 days after following implantation of steroids into the brain of male rat.

いるが、古来より知られている大脳辺縁系と性機能とのつながりも、フィードバックに関連して徐々に解明されてきている²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾。

今回の実験では大脳辺縁系をも含めて、脳内諸部位にいくつかのステロイドホルモンを植え込みその影響をみた訳であるが、まずテストステロンについてみると、Lisk⁵⁾ のように、弓状核に植え込んだ場合のみ、雄ラットの一部分性器の発育が抑えられていた。とくに本実験においては精囊と球尿道腺の発育が抑えられていたが、この場合精囊の重量および形態にはそれほど大きな変化を認めない。しかし実験Ⅳで示したように精囊の androgen 生合成能を見ると、その機能は明らかに減少し、無処置対照と比較するとその能力は半減している。これは通常の形態的検索では、まだ何ら異常を見せていない精囊間質の Leydig 細胞が、すでにその機能の衰退をはじめている事を意味する。さらにさか上ると、ゴナドトロピン、なかんずく

ICSH (LH) の分泌が抑えられていたからにはほかならない。したがって、さらに長期にわたり観察すれば副性器の衰退はもとより、精囊の形態異常も発現したものと考えられる。

つまり大きな意味でのフィードバック系列の中で、雄ラットにおける androgen によるネガティブフィードバックは、視床下部弓状核が特に感受性が高く、視床前野、あるいは辺縁系の扁桃核はほぼ関係なしとみてよいようである。なお表中 (Table 1) から削除してあるが、弓状核からはずれて、視床下部腹内側核、あるいは背内側核、さらに弓状核を突き抜けて下垂体内に TP が留置された数例の場合、弓状核植え込み群のような影響を示さず、ほぼ正常値を示したことから、弓状核が androgen のネガティブフィードバックの中心であろう事がうかがえる。

ただ辺縁系の背側海馬に植え込んだ例中、2例のみ、かなり副性器の発育の悪いものがあっ

た。したがってその感受性については、その作用部位とともにさらに詳細な検討が必要である。

次にエストロジェンは先駆者³²⁾が指摘したように、弓状核に植え込むと生殖器が高度の萎縮を示す。なかでもアンドロジェンに依存度の高い副性器である精囊、前立腺等を見ると、あたかも下垂体除去ラットの如き様相を呈した。しかし精巣は3週間の経過では、まだそれ程の変化を示さず、重量の減少、および実質中の精細管内径の縮小等が見られるものの、まだ精子形成能は有しており、精巣上体管中には生産された精子が貯留されていた。これらのことより、精囊前立腺等が下垂体除去と同程度の変化を見せる性腺刺激ホルモンおよびアンドロジェンの分泌低下においても、精巣はかなりの抵抗性を示し、相当に進んだ退行変性を示すには、さらに時日を要するものと思われる。これらの事実は、一般的にいわれている「エストロジェンは性中枢に働きFSH-RF分泌を抑制し、FSH放出を制御する」という事のみにとどまらず、ICSHすなわちLHの分泌も抑制する事を如実に示している。特に雄動物の場合、その生殖器の発育および精子形成はほとんどLHに依存していると考えられる³³⁾³⁴⁾ので、エストロジェン植え込みによる副性器の退行は、LH分泌の極度な抑制効果と考えられる。Palka³⁵⁾らのいう視床下部底部 (median eminence) へのエストロジェン植え込みによる血中LH量の増加とはまったく逆の効果であるが、本実験はDESを3週間も弓状核に留置してあり、実験条件がことなるので、Palkaらの説を否定するものではない。

一方これら性器が萎縮あるいは退行変性を見せた中で、副腎が肥大の傾向を見せたのは興味に値する。正常ラット、あるいは sham operation ラットの値 40~50 mg をはるかに上廻り、67 mg は重量でも約 30~40% の増加であり、あきらかに異常を示す。もっとも同程度量のDESを下垂体内に直接挿入して、3週間放置すると³⁶⁾下垂体とともにやはり副腎も肥大を

示す。したがって弓状核植え込みによるDESが、浸透あるいはその他の方法によって下垂体に直接作用したことも考えられる。このことは、放射活性エストロジェンを視床下部底部に植え込んだところ、4~5日後には下垂体で放射活性を認めたというPalka³⁵⁾らの所見を裏づけるかもしれない。しかし下垂体に直接DESを留置した場合は、下垂体重量の増加および副腎重量の増加は認められるが、生殖器等には何ら異常を認めない。

視床下部-下垂体-副腎系において、エストロジェンがいかなる影響力を持つかについてはさらに詳細な検討が必要であろう。

次に androgen-antagonist としての CA の脳内留置効果であるが、アンドロジェンとは逆の、あるいはアンドロジェンに拮抗する効果が期待される物質であるにもかかわらず、視床下部弓状核植え込みにおいては、精囊、前立腺の発育抑制が見られたが、その効果は有意でなく、精巣では重量、形態ともに何ら異常を認めていない。

これらの結果はCA植え込みにより体重および一部副性器の重量増加をみたというBloch³⁷⁾らの説を肯定しない。もっともBlochらの植え込み部位は正中隆起部 (median-eminence region) であるが、本実験における弓状核植え込み例も多くは正中隆起部にほぼ接しており、植え込み部位は弓状核であってもCAの作用は正中隆起部にも十分に影響を与えていることが考えられる。さらに本実験においてTP、DESともに弓状核でゴナドトロピンの分泌をよく抑えていると考えられるので、もし弓状核においてもCAがアンドロジェンの働きを完全に抑制するならば、Bloch³⁷⁾らがいうように精巣および副性器の発育促進が見られてもよいわけである。

加うるにBerswordt-WallrobeとNeumann³⁸⁾は雄ラットにCAを皮下注射して、血中のICSHが増加したと報告している。しかし本実験によるCAの脳内植え込みにおいては、特に弓状核植え込みでは、そのような徴候はまった

く見られなかった。これは通常生体内においてアドロジェン作用の抑制を示すCAが、視床下部弓状核に植え込まれても、本実験に使用されたような微量では、アンドロジェン作用の抑制を行なうまでにおよばず、したがって弓状核は、CAに対して何ら特殊な反応または影響を示さないという事である。しかし、その他の部位が同じように微量のCAに対して何ら特殊な反応を示さないわけではない。

例えばTable 3中で、CAを視束前野および扁桃核へ植え込んだ場合に体重あるいは一部臓器に重量の増加が見られる。しかし、これらはたまたま処置前および3週後の解剖時の体重が対照群を上廻るためかも知れない。したがってこの実験の限りでは、これらの一部臓器重量増加は、CAを視束前野あるいは扁桃核に植え込んだためとはいえない。

しかしTPあるいはDESを視束前野に植え込むと、一般に一部副性器重量の増加傾向が見られ、そのうちある場合には有意の増加を示す。雌動物においてLH分泌の増減に視束前野が重要な役割を演じている³⁹⁾こととともにこれは興味ある事実であり、弓状核にTP、あるいはDES物質を植え込んだ場合に見せるネガティブフィードバックに反して、視束前野の場合にはポジティブフィードバックの可能性が十分にうかがわれる。

なお本実験において、植え込まれたホルモンの量および吸収された量が問題になるが、ステンレスパイプに装着されたホルモンの量は約50 μ g前後で(したがって、およそ10倍量に希釈されているTP、およびDESの場合は約5 μ g前後となる)、その多くは管内にはいっており、表面すなわち神経細胞に接する部分の量はごくわずかである。また解剖後においてもステンレスパイプの先端の所見は植え込み前とほとんど変わらない。したがって溶出したホルモン量は極めて微量と判断できる。

植え込み技術の手法上吸収されたホルモン量の計測は非常に困難を極めほとんど不可能に近いが、極く微量とはいえホルモンにより吸収量

に差があることも考えられるので、その吸収量の計測方法は検討しなければならないと考える。

V. 結 論

6週令のウイスターイマミチラットの雄を用いて、微量のTP、DES、CAおよびコレステロールを視床下部弓状核、視束前野、辺縁系背側海馬、および辺縁系扁桃核に植え込み、3週後に解剖して生殖器への影響を調べた。その結果、

1. TPに対して最も感受性の高かったのは視床部弓状核であった。この場合精巣の重量および形態にはほとんど異常を認めないにもかかわらず、精巣におけるacetate-1-¹⁴Cよりテストステロンへの¹⁴Cのとり込み量、つまりアンドロジェンの生合成能は対照群のおよそ54%にまで落ちていた。したがってアンドロジェンへの依存度の高い精囊、あるいは前立腺等の発育はかなり抑えられていた。

2. DESの場合も視床下部弓状核への植え込みが最も影響が強く、精巣はもとより、ほとんどの副性器は萎縮を示した。特に精巣上体、精管腺、精囊、凝固腺、前立腺腹葉および背葉、球尿道腺、ペニスの萎縮あるいは退行が著しかった。

3. DESの視床下部弓状核植え込みにより、体重の減少も著しかったが、一方では逆に副腎重量の増加も著明であった。副腎重量の増加は主として束状帯の肥大による。

4. 抗アンドロジェン物質であるCAを、雄ラットの視床部弓状核、視束前野、辺縁系背側海馬および扁桃核に植え込んだ場合、その生殖器にはとくに著しい変化は認められなかった。

5. TP、DESともに視束前野に植え込んだ場合、精管腺、精囊、前立腺腹葉および背葉、そして球尿道腺がいずれも若干の重量増加の傾向を示した。これはこの部位が性ステロイドによるポジティブフィードバックに関与している可能性を示唆する。

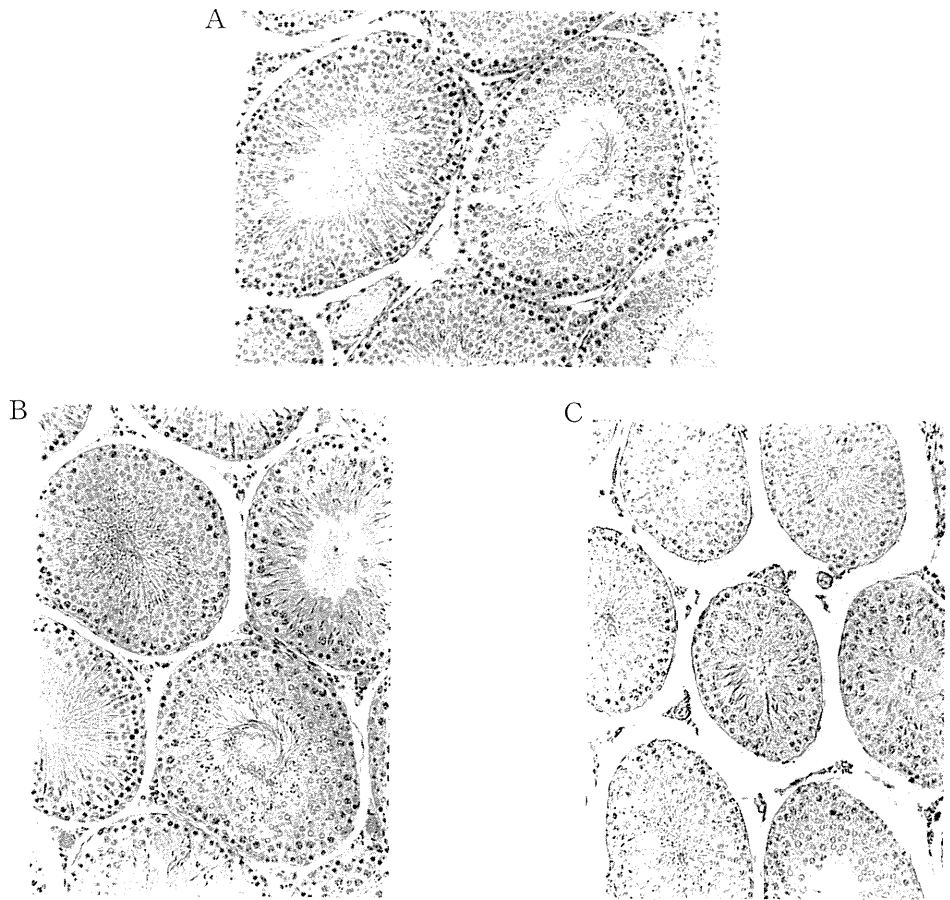


Fig. 7. A) The testis of an intact control rat. $\times 120$. B) The testis of a rat implanted testosterone propionate into the nucleus arcuatus hypothalami. $\times 120$. C) The testis of a rat implanted diethylstilbestrol into the nucleus arcuatus hypothalami. Note the reduction of diameter of seminiferous tubules and Leydig cells, but the spermatogenesis are shown. $\times 120$.

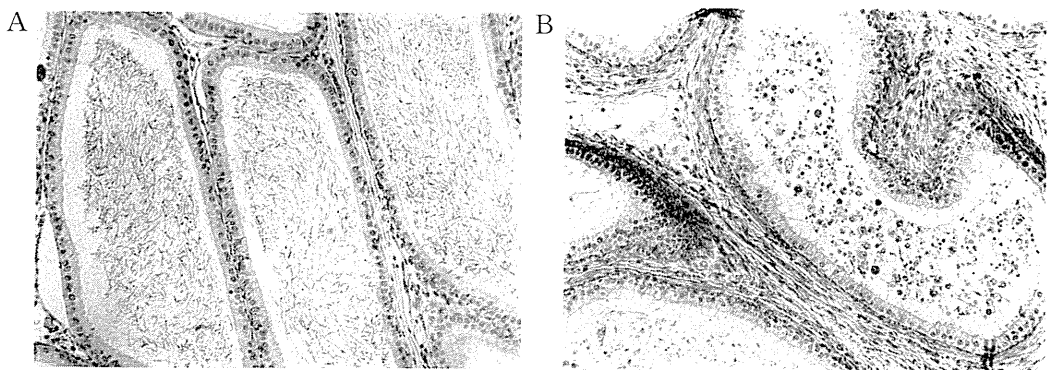


Fig. 8. A) The cauda epididymis of an intact control rat. $\times 120$. B) The cauda epididymis of a rat implanted diethylstilbestrol into the nucleus arcuatus hypothalami. The immature sperm cells and the degenerated cells are seen in the lumen. $\times 120$.

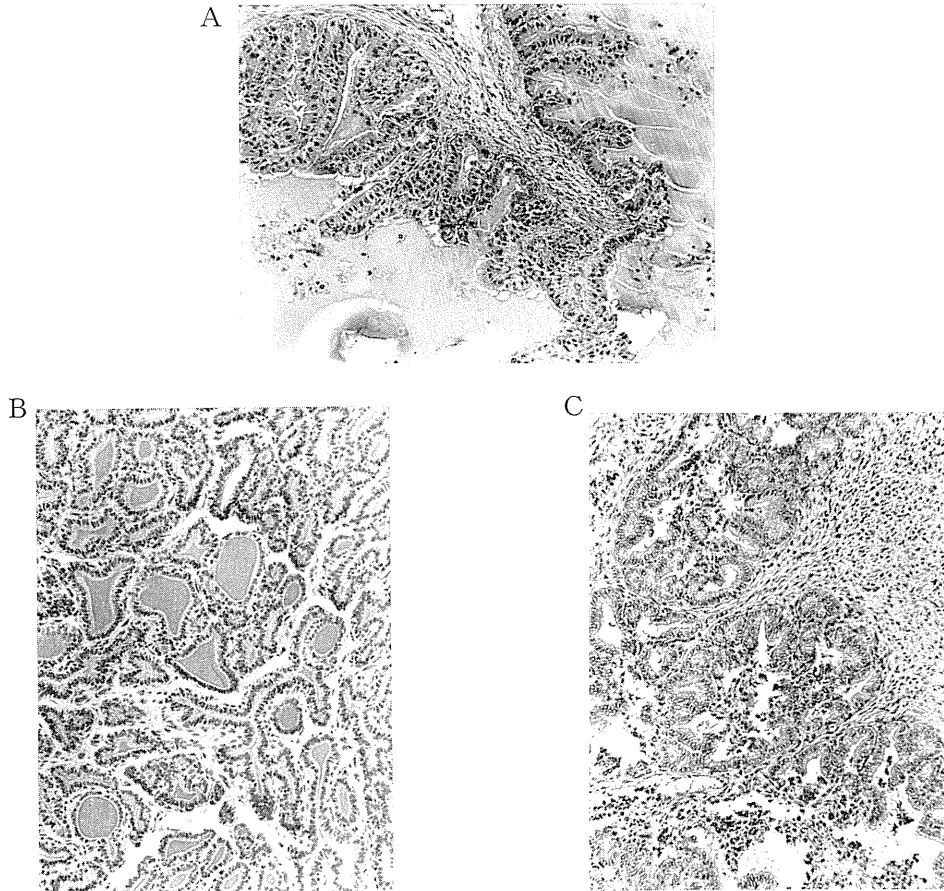


Fig. 9. A) The seminal vesicle of an intact control rat. $\times 120$. B) The seminal vesicle of a rat implanted testosterone propionate into the nucleus arcuatus hypothalami. $\times 120$. C) The seminal vesicle of a rat implanted diethylstilbestrol into the nucleus arcuatus hypothalami. There is no fluid in the lumen. $\times 120$.

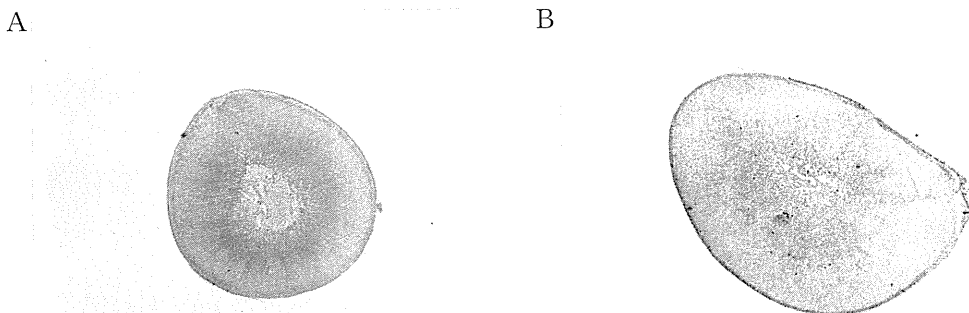


Fig. 10. A) The adrenal gland of an intact control. $\times 40$. B) The adrenal gland of a rat implanted diethylstilbestrol into the nucleus arcuatus hypothalami. Note the hypertrophy of the zonafasciculata. $\times 40$.

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導を頂き、かつ御校閲を賜った川上正澄教授ならびに瀬戸勝男助教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また本研究に対し、御指導御協力を頂いた第二生理学教室員の皆様、および農林省家畜衛生試験場研究第3部保健衛生研究室の皆様にご心から感謝いたします。

なお cyproterone acetate は、ドイツ、シェーリング社の提供によるものです。ここにしるして謝意を表します。

文 献

- 1) Meyer, R. K., Leonard, S. L., Hisaw, F. L. & Martin, S. J. (1932) The influence of oestrin on the gonad-stimulating complex of the anterior pituitary of castrated male and female rats. *Endocrinology* **16**, 655-665
- 2) Moore, C. R. & Price, D. (1932) Gonad hormone functions and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Am. J. Anat.* **50**, 13-71
- 3) Hohlweg, W. & Junkmann, K. (1932) Die Hormonalnervöse regulierung der funktion des hypophysenvorlappens. *Klin. Wochschr.* **11**, 321-323
- 4) Zondek, B. & Aschheim, S. (1927) Hypophysenvorderlappen und ovarium. *Archiv. für Gynäk.* **130**, 1-45
- 5) Lisk, R. D. (1962) Testosterone-sensitive centers in the hypothalamus of the rat. *Acta Endocr.* **41**, 195-204
- 6) Davidson, J. M. & Sawyer, C. H. (1961) Evidence for an hypothalamic focus of inhibition of gonadotropic by androgen in the male. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **107**, 4-7
- 7) Kordon, C. & Gogan, F. (1964) Localisation par une technique de microimplantation de structures hypothalamiques responsable du feed-back par la testostéron chez le canard. *Compt. Rend. Soc. Biol.* **158**, 1795-1798
- 8) Ruedi, B. A. (1969) A quantitative study of spermatogenesis in rats bearing hypothalamic lesions of mammillary and suprachiasmatic nuclei. *Acta Endocr.* **60**, 276-280
- 9) 瀬戸勝男, 関口道子, 牛越郁夫, 梅津元昌 (1964) 精巣スライスにおける低級脂肪酸の代謝に対する下垂体の影響. *日本畜産学会 東北部支部会報* **14**, 39
- 10) De Groot, J. (1967) The rat forebrain in streptococcal coordinates. *N. V. Noord-Hollandsche Uitgevers Maatschappij, Amsterdam* 1-40
- 11) Camus, J. & Roussy, G. (1920) Experimental researchs on the pituitary body. *Diabetes insipidus, glycosuria and those dystrophies considered as hypophysial in origin.* *Endocrinology* **4**, 507-522
- 12) Bailey, P. & Bremer, F. (1921) Experimental diabetes insipidus. *Arch. Internal Med.* **28**, 773-803
- 13) Biggart, J. H. & Alexander, G. L. (1939) Experimental diabetes insipidus. *J. Pathol. Bacteriol.* **48**, 405-425
- 14) Hetherington, A. W. & Ranson, S. W. (1940) Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Record* **78**, 149-172
- 15) Dey, F. L. (1941) Changes in ovaries and uteri in guineapigs with hypothalamic lesions. *Am. J. Anat.* **69**, 61-87
- 16) Mess, B. (1952) Influence of hypothalamic injury on spermatogenesis in albino rats. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* **2**, 275-285 [Martini, L. & Ganong, W. F. (1966) *Neuroendocrinology* **1**, 565-611, Acad. Press, New York より引用]
- 17) Bogdanove, E. M. & Halmi, N. S. (1953) Effects of hypothalamic lesions and subsequent propylthiouracil treatment on pituitary structure and function in the rat. *Endocrinology* **53**, 274-292
- 18) McCann, S. M. (1953) Effect of hypothalamic lesions on the adrenal cortical response to stress in the rat. *Am. J. Physiol.* **175**, 13-15
- 19) Bogdanove, E. M., Spirtos, B. N. & Halmi, N. S. (1955) Further observations on pituitary structure and function in rats bearing hypothalamic lesions. *Endocrinology* **57**, 302-315
- 20) Ganong, W. F., Fredrickson, D. S. & Hume, D. M. (1955) The effect of hypothalamic lesions on thyroid function in the dog. *Endocrinology* **57**, 355-362
- 21) Bogdanove, E. M. (1957) Selectivity of the effects of hypothalamic lesions on pituitary trophic hormone secretion in the rat. *Endocrinology* **60**, 689-697
- 22) Hume, D. M. (1958) Hypothalamic localization for the control of various endocrine secretions. p. 231-248 In "Reticular Formation of the Brain" Ed. by Jasper, J. J. Little Brown, Boston, Massachusetts
- 23) Davidson, J. M. & Ganong, M. F. (1960) The effect of hypothalamic lesions on the testes and prostate of male dogs. *Endocrinology* **57**, 355-362
- 24) Halasz, B., Pupp, L. & Uhlarik, S. (1963) Changes in the pituitary-target gland system following electrolytic lesions of median eminence and hypophyseal stalk in male rats. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* **12**, 23-31 [Martini, L. & Ganong, W. F. (1966) *Neuroendocrinology* **1**, 565-611 Academic Press, New York より引用]

- 25) Koikegami, H., Yamada, T. & Usui, K. (1954) Stimulation amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex with special reference to its effects on uterine movements and ovulation. *Folia Psychat. Neurol. Jap.* **8**, 7-31
- 26) Riss, W., Burnstein, S. D. & Johnson, R. W. (1963) Hippocampal or pyriform lobe damage in infancy and endocrine development in the rat. *Am. J. Physiol.* **204**, 861-866
- 27) Bar-Sela, M. E. (1964) Sexual development in male rats bearing amygdaloid and hypothalamic lesions. *Anat. Rec.* **148**, 359
- 28) Kling, A. (1964) Effects of rhinencephalic lesions on endocrine and somatic development in the rat. *Am. J. Physiol.* **206**, 1395-1440
- 29) Bar-Sela, M. E. (1965) Effects of puberty-inducing neural lesions on post pubertal reproductive functions. *Anat. Rec.* **151**, 321
- 30) Bar-Sela, M. E. & Critchlow, V. (1966) Delayed puberty following electrical stimulation of amygdala in female rats. *Am. J. Physiol.* **211**, 1103-1107
- 31) Kawakami, M., Seto, K., Terasawa, E. & Yoshida, K. (1967) Mechanisms in the limbic system controlling reproductive functions of the ovary with special reference to the positive feedback of progesterin to the hippocampus. *Progress in Brain Res.* **27**, 69-102
- 32) Lisk, R. D. (1960) Estrogen-sensitive centers in the hypothalamus of the rat. *J. Exp. Zool.* **145**, 197-207
- 33) Berswordt-Wallrabe, R. von, Steinbeck, H. & Neumann, F. (1968) Effect of FSH on the testicular structure of rats. *Endokrinologie* **53**, 35-42
- 34) 小笠 晃, 横木勇逸 (1969) 造精機能におよぼす PMSG と Cyproterone acetate の併用投与の影響. 日本畜産学会第57回大会 昭和44年度講演要旨 p. 48-49
- 35) Palka, Y. S., Ramirez, V. D. & Sawyer, C. H. (1966) Distribution and biological effects of tritiated estradiol implanted in the hypothalamo-hypophysial region of female rats. *Endocrinology* **78**, 487-499
- 36) Matsuyama, S. ; Unpublish data
- 37) Bloch, G. J. & Davidson, J. M. (1967) Antian-drogen implanted in brain stimulates male reproductive system. *Science* **155**, 593-595
- 38) Berswordt-Wallrabe, R. von, & Neumann, F. (1968) Influence of a testosterone antagonist (cyproterone) on pituitary and serum ICSH content in juvenile male rats. *Neuroendocrinology* **3**, 332-336
- 39) Ganong, W. F. & Kragt, C. L. (1969) Role of the nervous system in reproductive processes. p. 155-185 In "Reproduction in Domestic Animals" Ed. by Cole, H. H. & Cupps, P. T. Academic Press, New York

電気刺激によるモルモット結腸紐の収縮 の力学的性質 612.731.1:612.014.424

半 田 道 胤 (順天堂大学医学部生理学第二講座)

Mechanical properties of the contraction produced by electrical stimulation in the guinea pig taenia coli Michitsugu HANDA (*Department of Physiology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo*)

Applying the optimal AC field stimulation to obtain a maximum contraction, the mechanical properties and the effect of external ion concentration were investigated in the guinea-pig's taenia coli at 36°C.

1. The initial length was determined in the completely relaxed muscle by 10^{-7} g/ml adrenaline under the resting tension of 1 g.
2. Optimal conditions of stimulation were 50 c/sec (1000 c/sec for the atropinized or tetrodotoxinized preparation), 5 V/cm and 5 sec. Required interval between each stimulation was 4 min.
3. The force-velocity relation obeyed Hill's equation, and the dynamic constant a/P_0 was 0.17, b/L_0 was 0.050/sec and the maximum velocity was 3.0 mm/sec/cm L_0 .
4. Elongation of the series elastic component at the maximum tension was about 10% of the muscle length.
5. The stimulation was necessary to last for 1 sec to obtain the full active state which was attained after 3 sec from the start of stimulation. For longer stimulation the active state was depressed quickly by about 20% in 6 sec.
6. In the low Ca or low Na solution P_0 , maximum velocity and the intensity and duration of the active state were decreased, but a/P_0 was increased.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 165-183]

1. はじめに

平滑筋の収縮に伴う力学的性状の変化に関する研究は、骨格筋や心筋のそれに比べてはるかに少ない。その最も大きな原因として次の2点が挙げられる。第1は筋の静止長の決定が困難なことである。多くの平滑筋は自発収縮をするので、これを静止状態に保持することができない。また筋の収縮モデルとして一般に行なわれている粘弾性モデルにおいても骨格筋や心筋は弾性要素と粘性要素を組み合わせればよいのに対して、平滑筋ではさらに塑性要素を考慮に入れなければならないことが Winton¹⁾ (1930) 以来指摘されている。平滑筋の両端を自由にして放置すればその長さが時間と共に減少してしまうことはよく知られた事実である。筋の収縮力は静止長の関数であるから長さが決まらなければ

ば量的測定は困難となる。第2の原因として刺激条件の決定が困難なことである。単一電気刺激で単収縮をさせうる骨格筋や心筋と異なり、平滑筋の多くは単一刺激では微小な収縮しかみられない。腸管平滑筋細胞の膜の興奮現象については近年 Bülbüling²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ や Kuriyama たち⁶⁾⁷⁾ などによって明らかにされつつあるが興奮収縮連関については未知の点が多い。さらに腸管の支配神経とその伝達物質の性状に関しては、従来知られていた交感神経-アドレナリン、迷走神経-アセチルコリンのほかに筋内神経線維に対しては第3の未知の伝達物質を考えなければならないことが Burnstock たち⁸⁾⁹⁾ によって指摘されるに至っている。したがって電気刺激の場合はそれが神経刺激になっているか直接筋細胞刺激になっているかの分離は困難である。さればとって高濃度カリウムやアセチルコリンなどの薬物による刺激の場合は、濃度や拡散速度などの条件が複雑で各筋細胞の収縮に

時間差を生ずることは避けられない。

本論文においてはモルモットの摘出結腸紐標本を用い、上に述べた二つの困難な点についてとくに注意を払って収縮の力学的性質を追求した。すなわち交流電場刺激の効果を検討して最適の強度、周波数、刺激時間などを決定し、それを用いて負荷短縮速度関係、直列弾性要素の負荷伸展曲線、急速解放法による活動状態曲線などを測定し、力学的性質の全体を明らかにして骨格筋や心筋のそれと比較した。さらに外液のイオン環境の変化がそれらに及ぼす影響についても調べた。ただし張力長さ関係については吉田¹⁰⁾、および Mashima & Yosida¹¹⁾ による詳細な報告があるので重複を避けた。

II. 方 法

1. 実験材料

定温 (26°C)、定湿 (55%) で1週間以上飼育した体重約 400 g の健康な雄のモルモットを、飽和エーテルで急速に吸入麻酔を行ない直ちに開腹する。盲腸上の結腸紐に蠕動のないときを選び、20 mm 間隔の目印を置きこれを生体長とする。目印のところを細い絹糸で縛り、切離してとり出す。標本の断面は 0.8×1.3 mm のほぼ半楕円形をなし、断面積は約 0.008 cm²、重量は初期筋長 1 cm あたり 5.6 mg であった (65

例の平均)。

2. 液槽と恒温装置

内径 30 mm、容量 50 ml の円柱形ガラス製の液槽を Fig. 1 に示すごとく恒温槽内に垂直に固定し、サーミスタ温度調節器 (芝浦電子製、TYPE-120) を使い、液槽内の Krebs 液を 36°C に保った。Krebs 液中には結腸筋標本を垂直に吊し、たえず 95% O₂+5% CO₂ を通気した。槽内の液を交換するためには標本が空中に露出されないように吸引装置を用いて急速に行なった。筋標本の上端はナイロン糸でてこ (Fig. 1, L) に結び、下端は支持装置に固定した。この支持装置は微動装置で上下できるようになっており標本の長さを自由に調節できる。

3. 短縮 (等張力性収縮) の記録

固定用ネジ (Fig. 1, S₂) をはずして、てこを等張力性でことし、その動きを煤紙に記録した。煤紙は通常 8.5 mm/sec の速度で移動させた。てこは支点の左右が等質量で筋に対して負荷とならないようになっている。てこの腕の長さは 5 cm 対 15 cm で拡大率は 3 倍である。負荷は支点より 1 cm のところにかけて慣性の影響を少なくした。平滑筋は負荷をかけておくとその塑性により次第に伸びてしまうので、通常は固定用ネジ (Fig. 1, S₁) を用いて初期筋長を一定に保ち実験を行なった。すなわち後負荷法 (after load method) を原則として採用した。

4. 張力 (等尺性収縮) の記録

張力を記録するには筋の上端に連結されたてこを固定用ネジ (Fig. 1, S₂) で固定しておき、下端を結んだ支持装置を等尺性でこに固定した。等尺性でこは弾性板の表裏にストレインゲージ (新興通信工業社製 NE-108型, Fig. 1, G) をはりつけたものである。ストレインゲージを含むブリッジ回路の出力をブリッジ用増幅器 (日本光電製 MP-3 A) および主増幅器 (日本光電製 ADH-2) を通してインク書オシログラフ (日本光電製 WI-130 M) で記録した。張力発生経過は非常にゆっくりとしているので記録装置の固有振動数は約 45 c/sec であるが十分良好な記録がえられた。

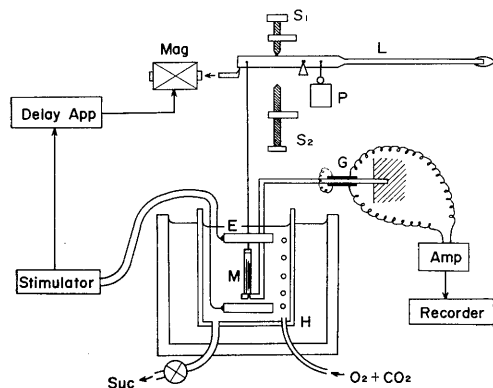


Fig. 1, The diagram of experimental apparatus. Amp, amplifier; Delay App, delay apparatus; E, electrode; G, strain gauge; H, thermo-regulated bath (36°C); L, lever; M, muscle; Mag, magnet; P, load; S₁, S₂, stopper; Suc, suction.

5. 電気刺激

厚さ 0.3 mm, 幅 5 mm の Ag-AgCl 電極を直径 15 mm の環状にして電極とした. この電極 2 個を液槽内にて筋をさしはさむように 50 mm 離してとりつけ, その間に電流を流すことにより, 筋標本全体にその長軸に平行な縦方向電流が流れるようにした. すなわち L 型電場刺激 (longitudinal field stimulation) である. 比較のために, 幅 10 mm, 長さ 50 mm の板状電極を 10 mm の間隔で筋をはさむように置き, 標本の長軸に直角に電流を流す T 型電場刺激 (transverse field stimulation) も試みたが結果に差はなかった.

通常は 50 c/sec 交流をスライダック (東芝電気社製 TYPE-110-A) で変圧して使用した. しかし刺激の周波数を変える実験では, 低周波発振器 (日本光電製 OLIS, 0.1~1000 c/sec) を強出力増幅器 (日本光電製 MSE-CA, 30 Watt) に接続して用いた. 刺激時間はモータータイマー (立石電機製) によって 0.3~30 sec の間の任意の時間に設定された. 刺激の間隔はストップウォッチを用い, 通常 4 分の時間をおいたが, 必要に応じて 20~60 分おいたこともあった.

6. 急速解放法 (quick release method)

Fig. 1 に示されるように筋標本の下端を等尺性にてこに, 上端を等張力性にてこにつないでおく. 電磁石 (Fig. 1, Mag) にて動く留金を用いて等張力性レバーの動きを押さえておき, 等尺性にして収縮を開始する. 刺激開始から一定時間後に電磁石により留金を引いて急速解放を行なう. 急速解放の直後は急速な直列弾性要素の短縮を示し, それ以後は与えられた負荷のもとに等張力性に収縮する. 急速解放の時点は遅延装置により調節された. この操作により直列弾性要素の負荷と伸展との関係および収縮が十分になった後の負荷と短縮速度との関係が求められる. また, 活動状態 (active state) の下行相を求めるときは Ritchie¹²⁾¹³⁾ の方法を用いた. すなわち負荷はかけず固定用ネジ (Fig. 1, S₂) を用い, 急速解放後わずかな長さだけ短縮したところまでこが S₂ によって止められ, 以後は

再び等尺性収縮となるようにする. 解放のとき張力は一旦速かにゼロに低下するが等尺性収縮になると再発生する. このような再発生張力曲線の頂点はその時点における活動状態と一致するから, 急速解放の時点を種々変えることによってえられる張力曲線群の頂点を結ぶことにより活動状態の下行相が求められる.

7. 外液

外液には Krebs 液を少し変えたものを用いた. その組成は NaCl 137.8 mM, KCl 4.8 mM, CaCl₂ 2.5 mM, NaHCO₃ 6.0 mM, MgSO₄ 1.2 mM, ブドウ糖 10.2 mM である. 95% O₂+5% CO₂ を十分通じ, 36°C に保った. pH は 7.0 から 7.2 の間にあった. 外液のイオン濃度を変化させるときは, 加減されるイオンと同じモル数だけ Na イオンまたは蔗糖を加減することにより浸透圧が変わらないようにした. 薬剤を添加するときは, 所定の濃度のものを Krebs 液に溶解し, 36°C に保温しておき, 急速に液槽の Krebs 液を除去してこの液と交換した. モルモット結腸紐は自発収縮が盛んなのでとくに各刺激の 30 秒前に 10⁻⁷ g/ml アドレナリンを急速に添加して自発収縮を止め, 弛緩を完全に静止状態の力学条件が常に一定となるようにした. 収縮の終了後は直ちに新しい Krebs 液と交換してアドレナリンを洗い去るようにした.

III. 結 果

A. 基準初期長の決定

標本摘出前に開腹状態で結腸の運動を観察すると, 数分の間隔で (固体差が大きい) ゆっくりと肛門側に蠕動が伝播して行く. 盲腸では結腸紐がよく発達しており, 内容物が多く柔らかなのでその動きがよく観察できる. このような蠕動のないときを見はからって結腸紐の上に 20 mm 間隔の目印をつけ, 摘出後液槽中でこの目印の間隔が再びもとの 20 mm となるように張って固定するのである. この 20 mm という値は任意のもので, 盲腸の充満度によって変わりうるものであるが一定の飼育条件の下では盲腸は常に充満されており, 最大張力を示す筋

長はほぼ 20 mm で個体差は非常に少ないことが分った。標本を 36°C Krebs 液中に 20 mm の生体長に固定しておくで自発収縮を繰返えすので、弛緩時あるいは静止時の張力、または筋長を決めることが困難である。自発収縮を繰返えしつつある筋について、種々の長さで電気刺激により等張力性収縮をさせると、刺激前の長さ、すなわち初期長の大きいとき最大短縮速度が大きい。しかし強さおよび持続時間が十分大ならば最大短縮時の筋長および最大短縮に至るまでの時間(収縮時間)は、初期長のいかにかわらず一定であった (Fig. 2)。

そこで長さの条件を一定にするために、O₂ を十分に通じた 36°C の Krebs 液中に 10⁻⁷g/ml アドレナリンを急速に加えると、30秒以内に自発収縮は止り筋は完全弛緩状態となる。この状態で 1g の負荷をかけたときの長さをもって基準の初期長とした。この長さは生体長にほぼ等しい。等尺性収縮についても常に以上の操作で基準の長さを決め、その長さで筋の両端を固定するようにした。



Fig. 2. Shortening curves obtained by the AC stimulation (5 V/cm, 50 c/sec, 5 sec) at different muscle lengths during spontaneous contraction. Lower trace indicates the period of stimulation.

B. 電気刺激の最適条件の決定

従来平滑筋を収縮させるには電気刺激や薬物刺激が行なわれているが、量的測定には電気刺激が有利なことはいままでもない。電気刺激を用いる場合、たとえば蔗糖間隙法や細胞内電極法による場合は、標本の局所に比較的小さな電流を通ずれば刺激となり収縮と膜電位とを同時に記録できるという利点はあるけれども、これらの方法では収縮もまた局所的となり標本全体の発生する最大収縮をうることができない。したがって最大収縮をうるためには大出力の刺激装置による標本全体の電場刺激が最もよいと考えられる。この方法によって平滑筋の収縮性を検討した研究は Csapo & Goodall¹⁴⁾, Spere-lakis¹⁵⁾, 吉田¹⁰⁾, Mashima & Yoshida¹¹⁾, など数例にすぎない。ここでは標本中に含まれる神経線維の影響を考慮しつつL型交流電場刺激によって最大収縮をうるための最適刺激条件を求めた。

1. 刺激の間隔

刺激の強さが 6 V/cm より弱く、持続時間が 5 秒以下のときは、すべての実験において、各刺激の間に 3 分以上の休止をおけば、自発的収縮の大きさ頻度などはアドレナリン添加前の状態にもどり、数時間にわたって刺激を繰返しても収縮の大きさは変らなかった。そこで通常は 4 分の刺激間隔をおくことにした。6 V/cm より強い刺激、あるいは 5 秒より長い刺激を行なったときは、自発収縮の大きさが刺激前の状態にもどるまでかなり長い時間 (10~60分) を要した。

2. 刺激の持続時間

負荷が十分小さい等張力性収縮において、刺激の強さを 3 V/cm とすると、10秒以上の刺激をしても、短縮速度は刺激開始後約 3 秒のところで最大に達し以後は減少していく。刺激時間を 1 秒にしても、やはり刺激開始後約 3 秒で短縮速度は最大になる。また負荷や刺激の強さをいろいろ変えても、短縮速度が最大になるのは、結局刺激開始後 4 秒以内のところであった。すなわち最大短縮速度をうるためには刺激

時間は少なくとも4秒は必要であることがわかる。等尺性収縮においては刺激強度を5 V/cm とすると、刺激時間をいくら長くしても張力は6秒以内に最大となり、以後は減少してしまう。最大張力をうるには刺激時間として5秒で十分である。ゆえに刺激時間は通常5秒とした。

3. 刺激の強さと短縮速度

等張力性条件において、最小収縮を起こすのに必要な刺激の閾値は約0.5 V/cm である。負荷を2g とし刺激の強さを増していくと最大短縮速度は次第に大きくなるが2~3 V/cm のところに極大がある。6 V/cm 附近ではやや減少して極小値をとり、それ以上の強さでは再び増大していく (Fig. 3, A)。しかし6 V/cm 以上の刺激を用いるとその後は回復が困難となり、以後の刺激による短縮速度は著しく小さい。あまりに強い電流は筋細胞を障害すると考えられる。次に負荷を増加させていくと、5g のとき弱刺激域における最大短縮速度は約3 V/cm のときえられる。さらに8g のときは3~4 V/cm の強さで最大速度がえられる (Fig. 4)。以上の結果から、最大短縮速度を測定する実験には、筋に対する障害が少なく、種々の負荷についてほぼ最大速度のえられる強さのうちで最も弱い3 V/cm を用いることにした。

ここで外液の NaCl を KCl で置換して K⁺ 濃度を高めてみると、6 V/cm 以下の弱刺激で短縮速度を著明に減少した。しかし、6 V/cm 以上の強刺激による短縮速度は、K⁺ 濃度30 mM まではほとんど変化しなかった (Fig. 3)。K⁺ 濃度が30 mM 以上の場合、標本に含まれ

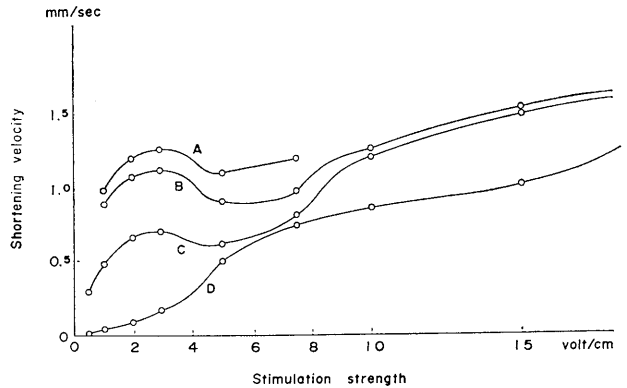


Fig. 3. Effect of K⁺ concentration on the relation between stimulation strength and shortening velocity. Stimulation frequency, 50 c/sec; duration, 5 sec; Load, 2 g; A, in normal Krebs' solution; B, in 15 mM K⁺; C, in 30 mM K⁺; D, in 60 mM K⁺.

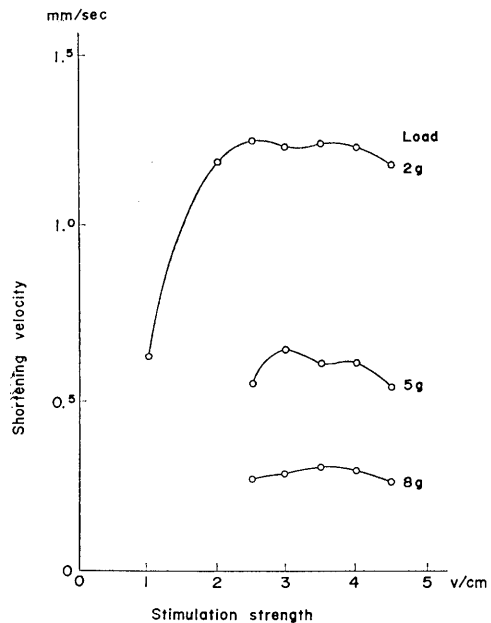


Fig. 4. Relation of stimulation strength and shortening velocity under various loads. Stimulation, 50 c/sec, 5 sec.

る神経線維およびその末端は当然脱分極によって興奮性を失っていると考えられるから、6 V/cm 以上の刺激による収縮は刺激電流が直接筋細胞を刺激したための収縮であると考えられる。また平滑筋細胞は30 mM 程度の K⁺ 存在下においても支障なく電流刺激によって収縮し

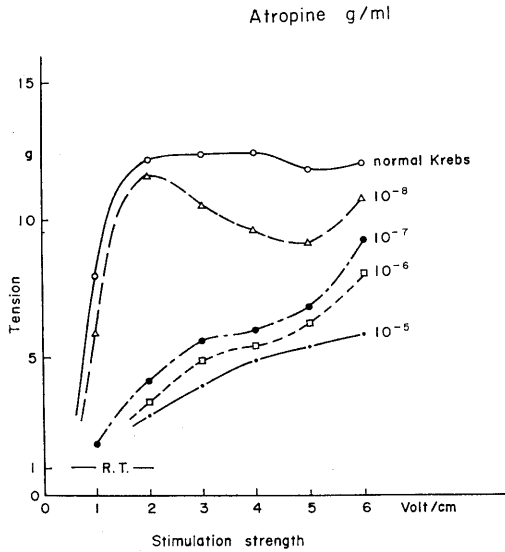


Fig. 5 Effect of atropine on the relation between stimulation strength and tension. Stimulation, 50 c/sec, 5 sec; R. T., resting tension level; Numbers beside the curves represent the concentrations of atropine (g/ml).

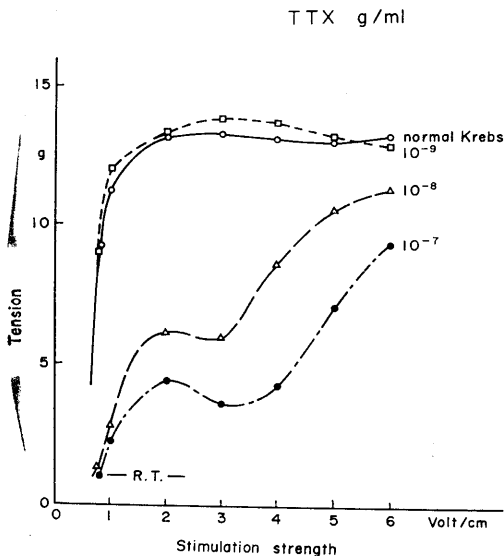


Fig. 6. Effect of tetrodotoxin (TTX) on the relation between stimulation strength and tension. Stimulation, 50 c/sec, 5 sec; R. T., resting tension level; Numbers beside the curves represent the concentrations of tetrodotoxin (g/ml).

うることがわかる。これに対して 6 V/cm 以下の刺激による収縮は脱分極によって著明に減少するのであるから、直接刺激の効果ではなく大部分は神経刺激による間接効果に依存する収縮であると考えられる。

4. 刺激の強さと張力

等尺性条件においては刺激の強さを増していくと張力は 2 V/cm までは急速に増加し、2~8 V/cm ではほぼ変わらず、8 V/cm 以上では刺激の強さを増すにつれて張力もわずかながら増加する。しかし 6 V/cm 以上の刺激を加えると短縮速度の場合と同様張力も回復が悪くなってしまふ。以上の結果より、張力測定の際には通常刺激の強さを 5 V/cm とした。

ここでコリン作働性神経末端の興奮伝達をブロックする目的で、外液に 10^{-7} g/ml アトロピンを添加してみる。この操作により 6 V/cm 以下の弱い刺激による張力は著明に減少した (Fig. 5)。同じ効果は 10^{-7} g/ml テトロドトキシンを加えて神経線維の興奮を抑制した標本についてもみられた (Fig. 6)。以上の結果から 6 V/cm 以下の弱刺激は、主として神経線維を興奮させていることがわかる。これら薬物の作用下においても 6 V/cm 以上の刺激は最大張力にほとんど等しい張力を発生せしめるが、6 V/cm 以下の場合には最大張力の 20~40% に過ぎない。すなわち 6 V/cm 以下の弱刺激においては 20~40% の張力が直接刺激による効果であり、他の 60~80% は神経刺激効果とみなされる。またアトロピンやテトロドトキシンは神経要素の興奮を減弱せしめるが平滑筋自体の収縮性にはほとんど影響を与えないことがわかる。

5. 刺激の周波数と張力

刺激の強さを 5 V/cm、持続時間を 5 秒に固定し、周波数を変化させて張力の周波数特性を求めた。

a. Krebs 液中

3 c/sec 以下では不完全強縮となり曲線は動揺を示す。5~10 c/sec の間では Fig. 7, A に示されるように、張力は周波数と共に急速に増加した。10 c/sec 以上では周波数増加と共に張力

もわずかずつ増加し 200~300 c/sec で最大値をとる。そのあと1000 c/sec までは周波数の増加と共に張力はわずかずつ減少し、1000 c/sec 以上では急速に減少した。いま Fig. 7, A に示される関係を以て張力発生の周波数特性の基準曲線と考える。刺激の強さを 3 V/cm に減ざると、約 60 c/sec 附近で張力の周波数特性曲線は最高となり、60 c/sec 以上の周波数域では基準曲線よりかなり低い値となる (Fig. 7, B)。刺激の強さをさらに減少させて 1.8 V/cm にすると高周波域における張力減少傾向はさらに強くなり、100 c/sec 以上の刺激に対する張力は著るしく減少していく (Fig. 7, C)。

b. 高 K⁺ 液中

外液の NaCl を KCl で置換することによって外液の K⁺ 濃度を増加させ張力の周波数特性曲線を求めた。K⁺ 濃度が 10 mM 以下のときは基準曲線と大差がなかった。20 mM のときには 200 c/sec 以下で発生張力が減少 (50 c/sec で約15%減) したが、200 c/sec 以上では基準曲線とほぼ一致した。30 mM のときは低い周波数での張力はかえって増加し 10 c/sec で最大張力がえられるようになる。この最大値は基準曲線における最大張力より約10%大きい (Fig. 8)。しかし 200 c/sec 以上では基準曲線とほぼ一致した。もっとも、K⁺ 濃度が 30 mM の場合、拘縮が生じて静止張力が著るしく増大しているため、刺激によって発生する活動張力のみを考えれば、Krebs 液中の場合に比べ著るしく小さい。K⁺ 濃度を 50 mM あるいは 100 mM に増加させると、K 拘縮による張力はかえって次第に減少した。周波数特性曲線については、低い周波数のところでは 30 mM K⁺ 中の曲線とほぼ同様であるが、100 c/sec より高い

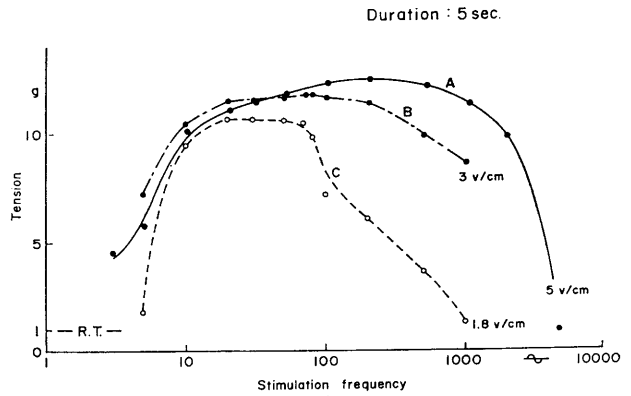


Fig. 7. Relation between tension and stimulation frequency on a logarithmic scale. Stimulation duration, 5 sec; strength, A : 5 V/cm, B : 3 V/cm, C : 1.8 V/cm; R. T., resting tension level.

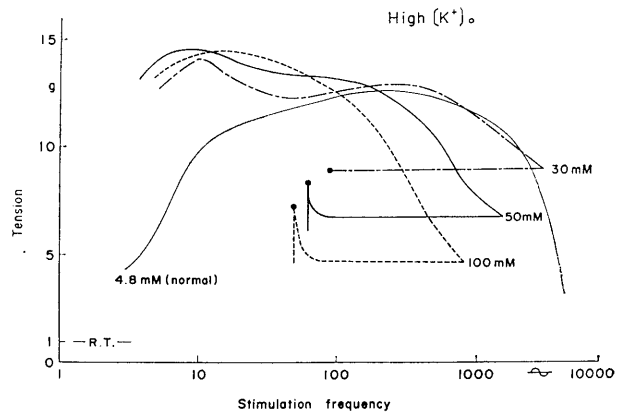


Fig. 8. Effect of high concentration of potassium on the relation between stimulation frequency and tension. Filled circles show the maximum tension and horizontal lines show the sustained tension by a contracture. Stimulation, 5 V/cm, 5 sec; R. T., resting tension level.

周波数のところで発生張力は著るしく減少した (Fig. 8)。

c. アトロピンの効果

外液中に 10⁻⁷ g/ml アトロピンを加えると、Fig. 9, B に示されているように周波数特性曲線は 1000 c/sec 以下の周波数域で強く抑制され、1000 c/sec 附近ではじめて基準曲線に近くなった。ここでアトロピン添加と同時に K⁺ を 30 mM に増加すると、Fig. 9, B にみられたような張力減少は消失し発生張力は基準曲線に近

くなった (Fig. 9, C).

d. テトロドトキシンの効果

外液中に 10^{-7} g/ml テトロドトキシンを加えた場合, その効果はアトロピンの場合と同様であった. すなわち, 1000 c/sec 以下の低周波域で発生張力は小さく, 1000 c/sec で最大張力となる. 同時に K^+ 濃度を 30 mM にするとこの張力減少は回復した (Fig. 10).

アトロピンまたはテトロドトキシンは神経を

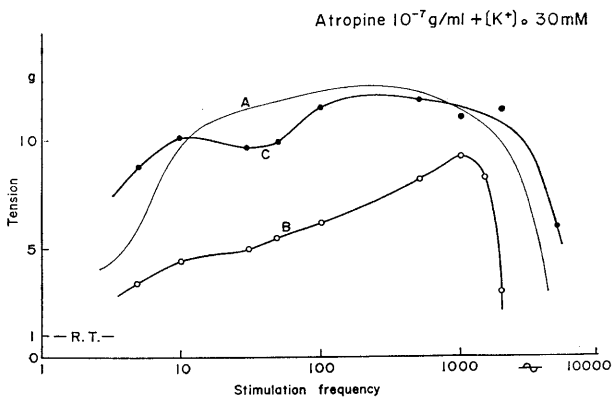


Fig. 9. Effect of atropine on the relation between stimulation frequency and tension. A, in normal Krebs' solution; B, in 10^{-7} g/ml atropine; C, in 10^{-7} g/ml atropine and 30 mM K^+ ; Stimulation, 5 V/cm, 5 sec; R. T., resting tension level.

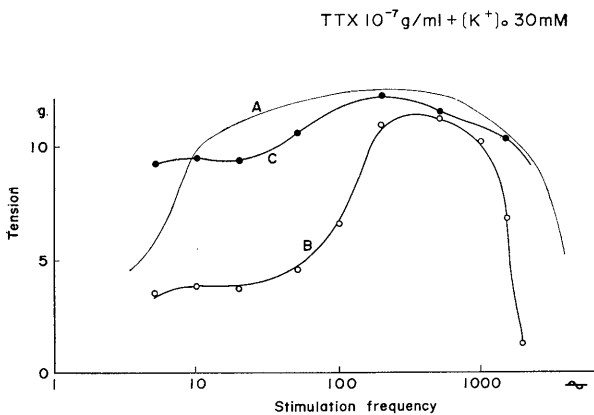


Fig. 10. Effect of tetrodotoxin (TTX) on the relation between stimulation frequency and tension. A, in normal Krebs' solution; B, in 10^{-7} g/ml TTX; C, in 10^{-7} g/ml TTX and 30 mM K^+ ; Stimulation, 5 V/cm, 5 sec; R. T., resting tension level.

介しての刺激効果を除去すると考えられるから, これら実験結果からも低周波域の張力発生は主として神経を介する間接刺激の効果であることがわかる. K^+ 濃度を増すと以上の薬物の効果が消失する理由はよくわからないが, おそらく脱分極によって筋細胞膜の Ca 透過性が増大し, 効果の少なかった低周波域での直接刺激の効果が増強されるためと思われる.

以上 2~5 の結果を総合して考えると, 交流刺激の最適条件としては, 強さ 5 V/cm, 周波数 50 c/sec, (神経伝達をブロックした標本については 1000 c/sec), 持続時間 5 秒であり, 刺激間隔は 4 分であるといえる.

C. 負荷短縮速度関係 force-velocity relation

Hill¹⁶⁾ (1938) によれば骨格筋 (カエル縫工筋) においては負荷 P のもとに等張力性短縮をするときの短縮速度を V とすれば

$$(P+a)V=b(P_0-P)$$

が成り立つという. ここに P_0 は最大収縮張力, a は熱常数すなわち短縮 1 cm あたりの発熱量, b はエネルギー遊離速度に関する常数である. Csapo & Goodall¹⁴⁾ はウサギの子宮筋で, Åberg & Axelsson¹⁷⁾ はモルモット結腸紐でいずれも上の関係が成立することを報告している. しかし Åberg たちの場合は高 K^+ 液による刺激を用いているので拡散時間などを考慮せねばならず最大短縮速度の測定には問題がある. ここでは電気刺激によって負荷と短縮速度との関係を求め, それから a, b, P_0 などの常数を決定して他の筋のそれらと比較した.

a. Krebs 液中

負荷 P と最大短縮速度 V との関係を図 11 に示す. $(P_0-P)/V$ と P との関係は Fig. 12 に示すように

ほぼ直線となる。ゆえにPとVとは直角双曲線の関係にあるといえる。この例では最小自乗法により、 $(P_0 - P)/V = 1.88P + 5.2$ となる。この直線と縦軸および横軸との交点から常数、 $a = 2.72 \text{ g}$, $b/L_0 = 0.05 \text{ /sec}$, $P_0 = 13 \text{ g}$ より $a/P_0 = 0.21$, $b/L_0 = 0.05 \text{ /sec}$ などがえられる。負荷がゼロのときの初期筋長 1 cm あたりの最大短縮速度 V_{\max} は縦軸との交点から計算により 2.54 mm/sec がえられる。以上の操作により、10例について求めた各常数の値は Table 1 に示す通りである。平均値として、 $P_0 = 12 \text{ g}$, $a/P_0 = 0.17$, $b/L_0 = 0.050 \text{ /sec}$, および V_{\max}

$= 3.01 \text{ mm/sec}$ がえられた。

b. 外液の Ca^{++} または Na^+ 濃度の影響

Fig. 13 は外液の Ca^{++} 濃度を $0.25 \sim 2.5 \text{ mM}$ の範囲で変化させたときの負荷短縮速度関係を示す。最大張力 P_0 および最大短縮速度 V_{\max} とも、 Ca^{++} 濃度の減少に伴って減少した。このとき a/P_0 は Ca^{++} 濃度の減少に伴い増加していくことがわかる (Table 2)。刺激の強さを筋直接刺激と思われる 8 V/cm にしても同様であった。また Ca^{++} 濃度を 12.5 mM まで増加させた場合は P_0 や V_{\max} , a/P_0 などの常数はほとんど変化しなかった。以上の結果から、

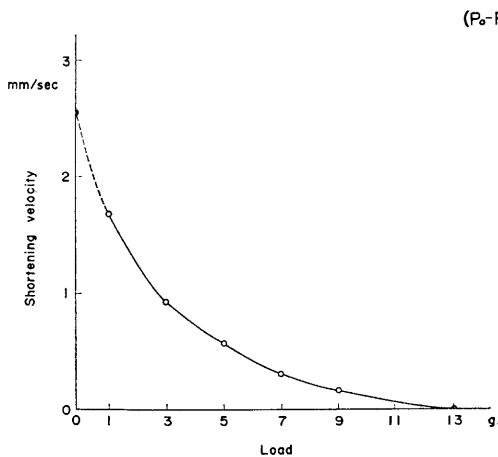


Fig. 11. Force-velocity relation. Stimulation, 50 c/sec, 3 V/cm, 5 sec; velocity under zero load (filled circle) was calculated by the extrapolation of the straight line in Fig. 12.

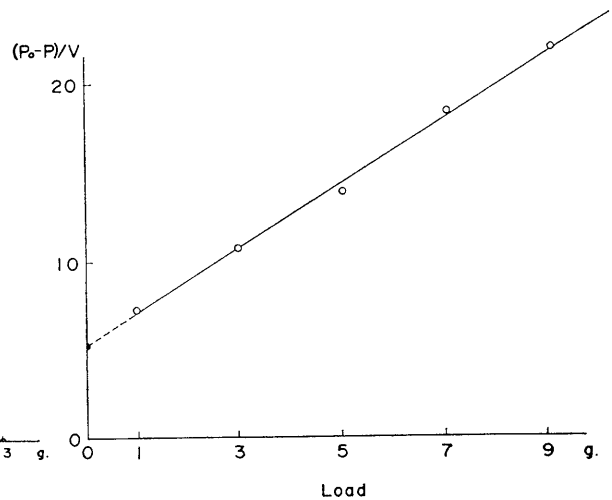


Fig. 12. Relation between $(P_0 - P)/V$ and P . Fig. 11 and 12 were obtained on the same preparation.

Table 1. The dynamic constants of the guinea pig taenia coli

Number of preparation	$P_0(\text{g})$	a/P_0	$b/L_0(\text{/sec})$	$V_{\max}(\text{mm/sec})$
1	12.	0.14	0.049	3.49
2	10.	0.11	0.038	3.35
3	11.	0.12	0.036	3.07
4	10.	0.14	0.039	2.80
5	11.	0.12	0.033	2.86
6	18.	0.10	0.033	3.36
7	9.5	0.21	0.067	3.24
8	11.	0.27	0.078	2.91
9	13.	0.21	0.053	2.54
10	16.1	0.25	0.068	2.74
Mean	12.	0.17	0.050	3.01

外液中に Ca^{++} の存在によって収縮性が増大することが明らかであるが、2.5 mM 以上存在してもそれ以上の増大はないといえる。

外液の NaCl を蔗糖で置換し Na^+ 濃度を減

小させた場合は、 Na^+ 濃度が 1/2 以下になると P_0 および V_{\max} は著しく減少したが、 a/P_0 はむしろ増大の傾向を示した (Table 3). P_0 および V_{\max} の減少は Na^+ 欠乏による神経の興奮性減弱によると考えられるが、 a/P_0 の増大傾向から収縮効率の低下が予想され、収縮性にも何らかの変化が生ずると考えられる。

c. 急速解放後の負荷短縮速度関係

等尺性収縮中に急速解放を行ない一定負荷の等張性条件にて短縮を許すと、まず直列弾性要素 (SEC) の速い短縮があり、次いで収縮要素 (CC) の負荷短縮速度関係による短縮が続く (Fig. 14). 後者の速度を測定するのである。いろいろの時点で解放を行なってみると、最大短縮速度は刺激開始後 3 秒で解放したときにえられたので、解放時点を 3 秒に固定して負荷と短縮速度との関係を求めてみると、その関係は Hill の式に従った。各常数は、 $a/P_0=0.171$, $b/L_0=0.052/\text{sec}$, $V_{\max}=3.05 \text{ mm/sec}$ などであった。これらの値は前項で急速解放を行わず単純な等張力性収縮について求めた値とほとんど等しい。すなわち、刺激開始後 3 秒のところでは筋は完全な活動状態に達しているといえる。

D. 直列弾性要素の負荷と伸びとの関係

等尺性収縮の最大張力発生時にいろいろの負荷の等張力性条件にて急速解放を行ない、解放直後の速い直列弾性要素による短縮量と、そのときの負荷との関係を求めた。負荷が 0.2 g のときの 1 例を Fig. 14 に示す。またこのようにしてえられた直列弾性要素の負荷と伸びとの関係を Fig. 15 に示す。Fig. 15, A がアド

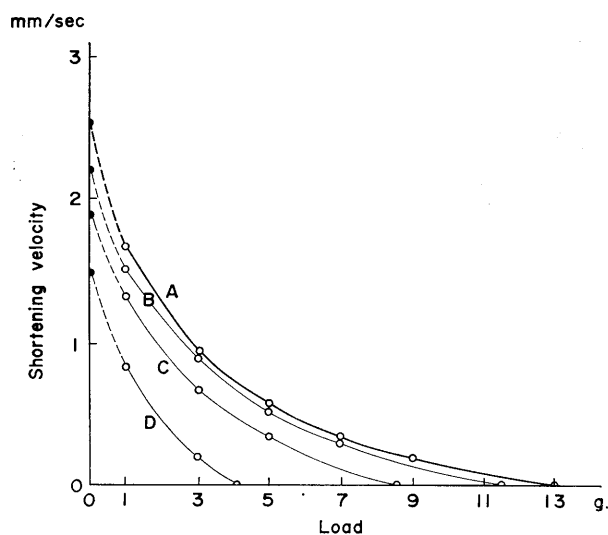


Fig. 13. Effect of Ca^{++} concentration on the force-velocity relation. Ca^{++} concentration, A : 2.5 mM, B : 1.0 mM, C : 0.5 mM, D : 0.25 mM.

Table 2. The dynamic constants of guinea pig taenia coli in the solutions containing various Ca^{++} concentrations

$\text{Ca}^{++}(\text{mM})$	$V_{\max}(\text{mm/sec})(\%)$	$P_0(\text{g})(\%)$	a/P_0
2.5	2.54(100.)	13.0(100.)	0.21
2.0	2.23(88.4)	12.0(96.2)	0.27
1.0	2.22(87.2)	11.5(88.5)	0.30
0.5	1.89(74.5)	8.5(65.4)	0.43
0.25	1.48(58.3)	4.1(31.5)	0.67
2.5	2.54	13.0	0.21
9.0	2.36(92.9)	12.8(98.5)	0.28
12.5	2.30(90.6)	12.6(96.9)	0.28

Table 3. The dynamic constants of guinea pig taenia coli in the Na^+ deficient solution

$\text{Na}(\text{mM})$	$V_{\max}(\text{mm/sec})(\%)$	$P_0(\text{g})(\%)$	a/P_0
137.8	2.44(100.)	11.7(100.)	0.34
103.4(3/4)	2.29(93.9)	11.0(94.0)	0.33
68.9(1/2)	1.71(70.2)	8.2(70.1)	0.47
34.5(1/4)	not calculated	1.2(10.3)	not c.

レナリン添加による最大弛緩時に 1g の負荷をかけた筋長を初期長としたときのものである。この場合 1g より小さい負荷については初期長が変わってしまうので、最大弛緩時に 0.1g の負荷をかけることによってえられる長さを初期長として測定したものが Fig. 15, B である。モルモット結腸筋標本では最大張力を発生しているときの直列弾性要素の伸びは初期筋長の約 10% である。

E. 活動状態 active state

Ritchie¹²⁾ (1954) の急速解放法を用いて活動状態曲線の下行相を求めた。モルモット結腸筋標本については、等尺性収縮の張力が最大に達したとき急速解放を行ない、この張力を刺激前の静止張力ゼロレベルまでもどすのに必要な最小解放量は初期長の約 10% であった。この長さは引張られた直列弾性要素が解放によって静止時の長さにもどるための長さにはかならない。そこで解放量は常に初期筋長の 10% に設定した。刺激後種々の時点で急速解放を行ない、再発生する張力の極大を示す点を結ぶことにより活動状態の下行相の経過を求めるのである。

1. Krebs 液中

Krebs 液中で刺激条件が 50 c/sec, 5 V/cm で刺激時間を 0.3 秒から 10 秒まで種々変えたときの活動状態の下行相の経過を Fig. 16 に示す。下行状態の下行相が最大張力 P_0 の 1/2 に下行するまでのそれぞれの時間と刺激時間との関係は Fig. 17 のごとくである。もし活動状態が骨格筋のように刺激後急速に最大値に達し、以後はプラトー相を維持する性質のものならば、刺

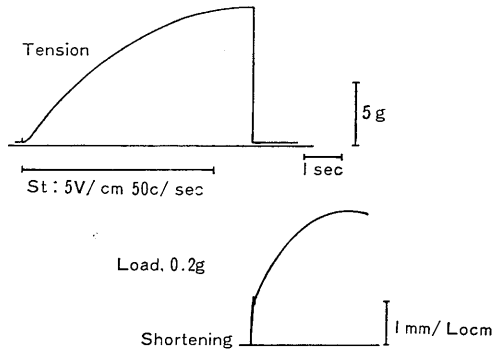


Fig. 14. Simultaneous records of tension (upper trace) and shortening (lower trace) in the quick release experiment. When the muscle is released at the peak of isometric tension, tension curve falls down to zero and shortening curve shows quick shortening of SEC followed by slow contraction of CC. Load, 0.2 g; Stimulation, 50 c/sec, 5 V/cm, 5 sec.

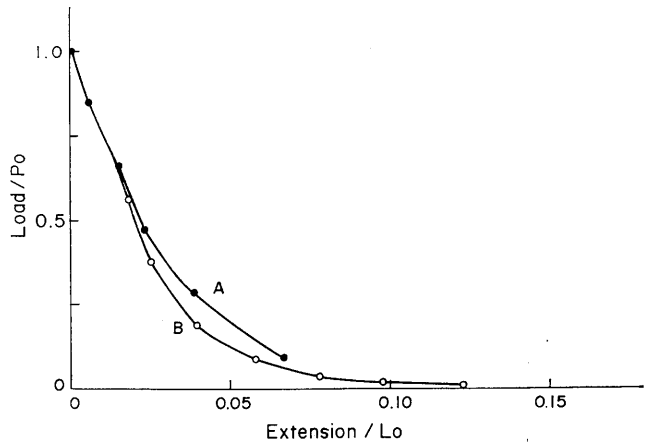


Fig. 15. Load-extension of the series elastic component. A, at the initial length bearing 1 g load; B, at the initial length bearing 0.1 g load.

激時間を延長するにつれて活動状態もそれと同じ時間だけ延長されるはずである。ところが刺激時間が 1 秒以下のときは、刺激時間の延長より活動状態の延長の方が大きい。すなわち、活動状態が最大値に達するためには少なくとも 1 秒以上の長い刺激を要するといえる。刺激時間が 1 秒から 4 秒の間では期待された通り刺激時間の延長と等しい時間だけ活動状態も延長した。すなわちこの活動状態はプラトー相になっているといえる。ここで刺激時間が 3 秒の場合

の活動状態曲線は刺激終了後さらに約2秒間最大状態を維持した後下行している。下行相の半減時間は約1秒である。いま1秒刺激の場合を考えると、刺激終了後2秒間は活動状態が持続された結果（すなわち2秒後に）最大活動状態に達するのであるから、推定される活動状態の上行相は Fig. 16, AS (点線) のようなものであると考えられる。刺激時間が1秒より長いときは3秒以後の活動状態は最大値を維持するプラトー相となる。

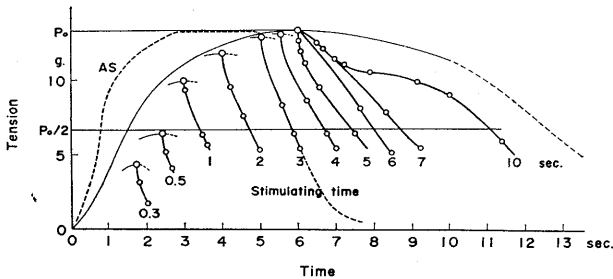


Fig. 16. The falling phases of the active states determined by the isometric quick release method. Stimulating time was varied from 0.3 to 10 sec. Stimulation, 50 c/sec, 5 V/cm; the dotted curve is the estimated active states curve in 3 sec stimulation.

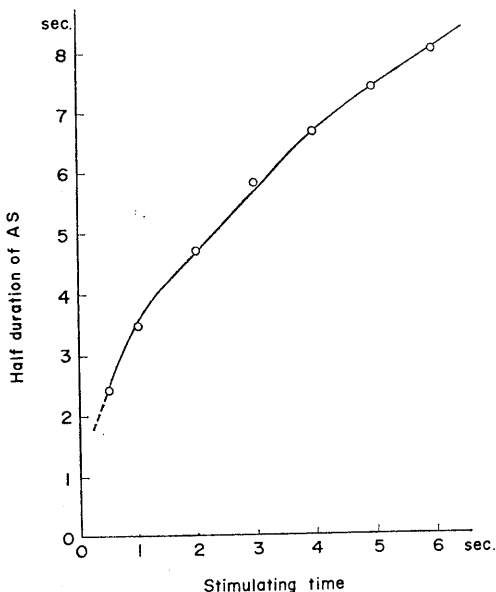


Fig. 17. The half duration of the active state plotted against stimulating time.

4秒以上の刺激では、刺激時間の延長より活動状態の延長の方が少なかった。すなわち4秒以上刺激を続けていると何らかの収縮抑制作用が生じてくるように見える。

事実刺激を長く続けていても張力曲線は刺激後約6秒で最大値となり、以後は次第に減少してしまう。そこで刺激時間が10秒のときの活動状態をみると (Fig. 16, 曲線10), 刺激開始後6秒のところから 0.5~1 秒の間に最大値から約20%急速に下行する。その後は刺激の終了までゆっくりとした減少はあるがほぼプラトー相を維持している。そして刺激終了後は急速に減衰する。丁度刺激開始後6秒のあたりで何らかの刺激に伴う収縮抑制作用が持続的に作用し始めると考えられる。

2. アトロピンの効果

外液に 10^{-7} g/ml アトロピンを加えると、張力曲線は立ち上り速度も、発生張力も減少するが、Krebs液中のように刺激開始後6秒のところでは張力が減少しはじめるということではなく、刺激を続けていけば15秒位まで張力は次第に増大していく。それ以上長い刺激のときに初めて減少して行く。このアトロピン存在下で15秒刺激によってえられる最大張力は、アトロピンなしの液中での刺激開始後15秒における張力にほぼ等しい (Fig. 18)。このことは 50 c/sec で15秒間連続刺激することにより、神経刺激の効果はほとんど抑制されてしまうことを意味している。アトロピン存在下における活動状態は持続時間が短かく、下行相の経過が急峻である。また刺激時間が1秒から8秒の間では刺激時間の延長と活動状態の延長は等しかった。刺激時間が8秒以上のときは、刺激時間の延長よりも活動状態の延長がやや小さくなるが、いずれにしても、Fig. 16

に見られたような収縮抑制作用は見られなかった。すなわち Krebs 液中で 4 秒以上の刺激時間の際観察された収縮抑制作用は神経を介するものである。また神経の作用のないときは活動状態の下行相は著しく急峻であるといえる。

3. イオン環境の影響

a. Ca^{++}

外液の $CaCl_2$ を $NaCl$ で置換して Ca^{++} 濃度を減少させると、活動状態の大きさは減少し、持続時間も減少した (Fig. 19). Ca^{++} 濃度を増加させたときは活動状態には大きな変化がないが持続時間がわずかに延長する。 Ca^{++} を 15 mM まで増加すると、活動状態の大きさはかえって減少し下行相は遅くなった (Fig. 20).

b. Na^+

$NaCl$ を蔗糖で置換して Na^+ 濃度を減少させると、活動状態の大きさは小さくなったが、持続時間には著変がない (Fig. 21). このとき同時に Ca^{++} を増加させてみたが、活動状態の大ききの減少を防ぐことはできなかった。 Na^+ 濃度が 1/4 以下になると活動状態の大ききは、Krebs 液にアトロピンを加えたときのそれよりはるかに小さくなる。すなわち Na^+ 減少の影響は単に神経線維のみならず、筋の興奮性をも減少せしめると考えざるをえない。

c. K^+

$NaCl$ を KCl で置換し K^+ 濃度を増加させると、10~20 mM で活動状態の大ききは減少し、下行速度は増加した。 (Fig. 22, 曲線10, 20). このとき同時に Ca^{++} を増加させると活動状態の減少は起こらなかった。たとえば K^+ 濃度が 20 mM の

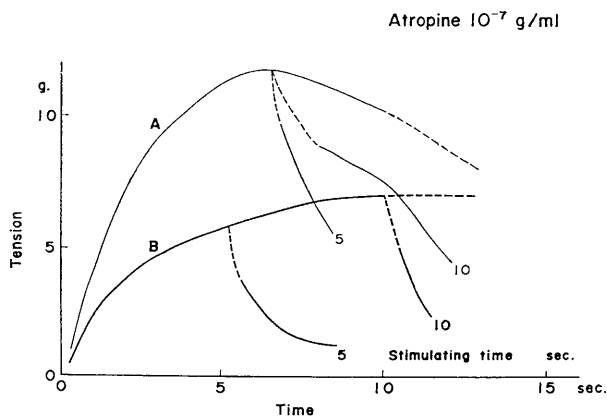


Fig. 18. Effect of atropine on the falling phase of the active state. A, control in normal Krebs' solution; B, in 10^{-7} g/ml atropine. Curve 5 and 10 are the active state curves generated by stimulating time of 5 and 10 sec, respectively.

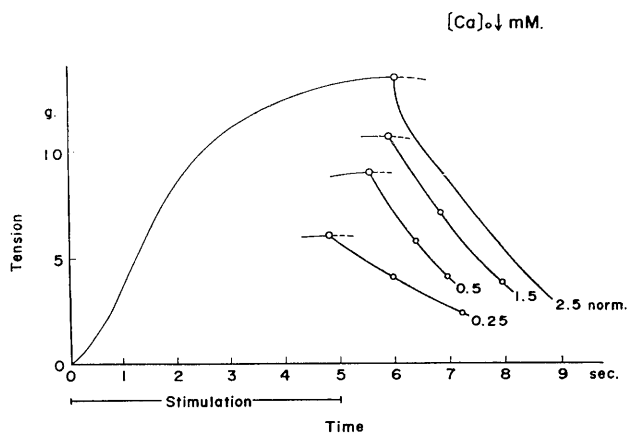


Fig. 19. Effect of low concentration of calcium on the falling phase of the active state. Stimulation, 50 c/sec, 5 V/cm, 5 sec; Numbers 0.25, 0.5, 1.5 and 2.5 indicate the Ca^{++} concentration (mM).

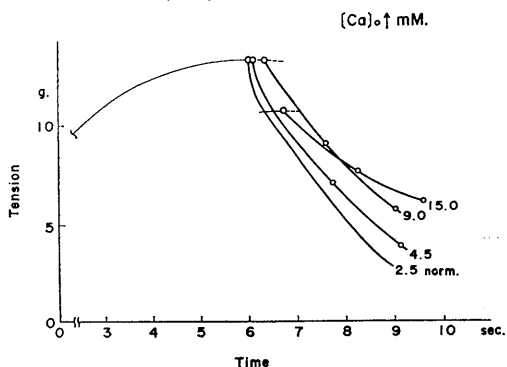


Fig. 20. Effect of high concentration of calcium on the falling phase of the active state. Stimulation, 50 c/sec, 5 V/cm, 5 sec; Numbers 2.5, 4.5, 9.0 and 15.0 indicate the Ca^{++} concentration (mM).

とき同時に Ca^{++} を 11.5 mM とすれば活動状態はほぼ Krebs 液中の場合と等しい経過をとる (Fig. 22, 曲線 20+11.5)。この現象は、 K^+ 濃度の増加によって筋細胞膜が脱分極すると、収縮能力は低下するけれども、一方 Ca^{++} 透過性増進によって Ca 利用が高まり収縮能力を高める作用も同時に働くためであろうと考えられる。

IV. 考 察

1. 電気刺激の条件について

本研究においてはすべて電気刺激の直前に最小必要量の 10^{-7} g/ml アドレナリンを外液に加

えることにより、十分に弛緩させてから刺激したが、交流電場刺激による収縮の大きさはアドレナリンの存在には関係がなかった。自発収縮の弛緩期に刺激してえられる収縮と比べて、最大に短縮したときの筋長とそれに達するまでの時間は同じであった。すなわちアドレナリン添加による収縮性の変化は考える必要がない。標本は負荷によりその長さが変化するが、アドレナリンによる完全弛緩のとき、1gの負荷をかけるとほぼ生体長に等しい長さとなる。等張力性収縮のときにはこの初期長に固定して負荷のみを変える後負荷法をとった。Mashima & Yoshida¹¹⁾によれば結腸筋は生体長の100~125%の筋長において最大の力を発生するという。さらに最適の長さ附近では長さの変化による発生張力の変化はほとんどないから、生体長附近で実験を行えば長さの違いによる張力の差はほとんど無視できる。

吉田¹⁰⁾, Csapo¹⁴⁾, Sperelakis¹⁵⁾たちは電場刺激の強さを次第に増してゆくと、発生張力は次第に増すがある強さ以上ではかえって減少し、さらに強くすると再び増大しはじめることを報告している。本研究においては短縮速度についても同様の2峰型曲線 (Fig. 3) がえられることがわかった。

刺激の周波数に対する張力の関係が、交流電場刺激において、200 c/sec 附近で最大値をとるということは、Sperelakis¹⁵⁾のネコ回腸輪状筋標本の場合と同じであるが、ネコの場合200 c/secの最大値の前後の変化の割合はモルモット結腸筋よりも急速で、150 c/sec までに急速に増加し、300 c/sec 以上では急速に減少していく。また外液の K イオン濃度を高くとしたとき、モルモット結腸筋の場合は K 拘縮張力を差引いた活動張力について考えると、Sperelakisの K^+ -Tyrode 液中での実験結果とほとんど同じになる。

アトロピンは神経末端と筋との興奮伝達を阻害し、テトロドトキシンは神経の興奮性を抑制する薬物であるが、両者は平滑筋の収縮性を抑制しないことがわかった。電場刺激による収縮

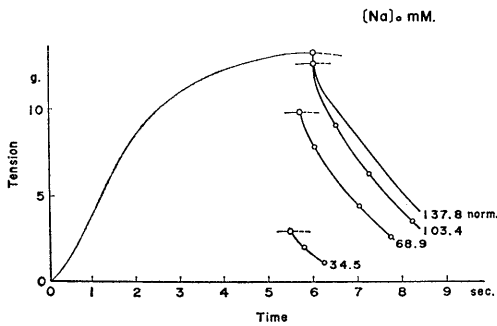


Fig. 21. Effect of Na^+ concentration on the falling phase of the active state. Stimulation, 50 c/sec, 5 V/cm, 5 sec; Numbers 34.5, 68.9, 103.4 and 137.8 indicate the Na^+ concentration (mM).

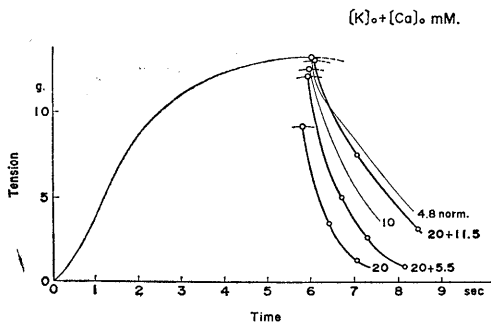


Fig. 22. Antagonistic effect between K^+ and Ca^{++} on the falling phase of the active state. Stimulation, 50 c/sec, 5 V/cm, 5 sec; Numbers 4.8, 10 and 20 indicate K^+ concentration (mM), and 20+5.5 and 20+11.5 indicate K^+ + Ca^{++} concentration (mM).

に対するこれらの薬物の効果を総合して、神経線維の刺激閾値は筋細胞のそれに比して低いこと、したがって弱い刺激や低い周波数での刺激は神経を興奮せしめるが直接筋細胞を興奮せしめえない、しかし強い刺激では直接筋細胞に作用して収縮させると考えられた。また、高い周波数の刺激において刺激の強さを弱めていくと張力が小さくなっている事実も、神経の電氣的閾値が筋のそれよりも低いためと考えれば容易に説明される。Mashima & Washio¹⁸⁾によると骨格筋の膜は刺激が 200 c/sec 以上では繰返してスパイク電位を発生することができず、膜全体が脱分極してしまうという。平滑筋についても高い周波数の刺激に対してはスパイクは発生せず脱分極が拡がってK拘縮と似た形の収縮がおこるのであろう。もちろん神経についても同様のことはあると思われるが、伝播性スパイ

クが発生しないときは筋への伝達は行なわれにくいと考えられる。

Ambache ら¹⁹⁾ はモルモット回腸縦走筋において、0.2 msec, 50 pulse/sec の刺激でアトロピンに抵抗性のある強縮がおこると報告している。しかし著者のモルモット結腸筋についての結果は、刺激の強さと張力、または刺激の周波数と張力との関係はたしかにアトロピンによって変化したが、テトロドトキシンによる変化も全く同じであった。したがって結腸筋にコリン作働性でない興奮性神経線維がそれほど多く含まれているとは考え難い。

アトロピンなどで間接刺激効果が押えられ、低周波刺激による張力が減少しているとき、外液の K⁺ 濃度を高めるとこの張力減少が回復する。理由はよくわからないが、おそらく脱分極によって筋細胞膜の Ca 透過性が増大し、効果

Table 4. The dynamic constants of various muscles

Muscle	Temp. (°C)	a/P ₀	b/L ₀ (/sec)	V _{max} (mm/sec)	Author
guinea pig taenia coli	36.	0.17	0.050	3.0	
frog m. sartorius	0.	0.25	0.33	13.3	16)
albino rat {m. tibialis {m. soleus	38.	0.36	2.25	57. }	20)
	38.	0.21	0.40	20. }	
frog m. ventricle	8.	0.71	0.152	2.1	21)
cat m. ventricle	23.	0.60	0.78	16.5	22)
white rabbit m. uteri {estrogen dominated {progesteron domin.	37.5	0.59	0.073	17.2{	14, 23)
	37.5	0.23	0.073	— }	
mytilus edulis {pedal retractor m. {anterior byssus retractor m.	14.	0.14	0.094	— }	24, 25)
	14.	0.2	0.01	— }	
helix pharynx retractor m.	14.	0.3	0.045	— }	
locusts flight m.	11.	0.171	1.5	—	26)
human (intact) upper arm m.	body temp.	0.20~0.48	—	—	27)

Table 5. Comparison of the dynamic constants between skeletal, cardiac and smooth muscles

Muscle	Temp. (°C)	a/P ₀	P ₀ (g/cm ²)	a (g/cm ²)	b/L ₀ (/sec)	V _{max} (mm/sec)	Author
taenia coli (guinea pig)	36.	0.17	1,489.7	253.	0.05	3.0	
	0.	0.25	1,596	399.	0.33	13.3	16)
sartorius (frog)	22.		2,888	722.			28)
	(36.)				4.38	161.3	
ventricle (cat)	23.	0.60	352.	210.	0.78	16.5	22)
	(36.)				1.98	40.6	

の少なかった低周波直接刺激の効果が増大するためであろう。

2. 負荷と短縮速度関係について

今回のモルモットの結腸筋標本についても Hill¹⁶⁾ のいう直角双曲線関係があてはまることが確かめられたが、従来報告されている各種の筋における常数とモルモット結腸筋の場合とを比較してみると Table 4 のようになる。

Hill¹⁶⁾ によればカエルの縫工筋では $a/P_0 = 0.25$ でこの値は骨格筋の種類、短縮速度、温度などが変化しても変わらないという。今回のモルモット結腸筋では $a/P_0 = 0.17$ でカエルの縫工筋の68%である。すなわち結腸筋の短縮熱は骨格筋よりも小さいと考えられる。

次に Table 5 に示すように、モルモット結腸筋、カエル縫工筋、ネコ心室筋について、それぞれの最大張力 P_0 を筋標本の断面積で除し、 a/P_0 を乗ずると、単位断面積あたりの短縮熱としての $a(g/cm^2)$ がえられる。三者を比較すると、熱損失は大きくても最大張力が大きく短縮速度の大きい骨格筋に比べて、結腸筋は収縮に際して遊離されるエネルギーのうち熱損失となる分が極く少なく、大部分は力学エネルギーに転換されるといえる。心室筋の場合は単収縮であるから完全強縮時のような熱損失のみの状態は考えられず、したがって熱損失は結腸筋よりもまたずっと小さいのであろう。

次にエネルギー遊離速度常数としての b/L_0 について、カエルの縫工筋では $0^\circ C$ で $b/L_0 = 0.33$ と報告されている (Hill¹⁶⁾ 1938)。これを Hill の報告による $Q_{10} = 2.05$ を用いて $36^\circ C$ に換算

すると 4.38 となり、モルモット結腸筋の約90倍になる。諸家の報告から $Q_{10} = 2.05$ を用いて b/L_0 を $36^\circ C$ の場合に換算したものを Table 6 に示す (子宮筋¹⁴⁾²³⁾ の場合は報告による $Q_{10} = 1.4$ 。また最大短縮速度 V_{max} を $Q_{10} = 2.0$ で $36^\circ C$ の場合に換算したものを同じ Table 6 に示す。エネルギーの遊離速度が大きい筋は当然収縮速度も大きいことが明らかである。

Urakawa & Holland²⁹⁾ は Ca^{45} のとり込みを測定して、結腸筋のK拘縮に外液の Ca イオンは必須であり、Kにより脱分極された膜は Ca イオン透過性が高進していると述べている。Bilbing⁴⁾⁵⁾, Kuriyama⁷⁾ は外液の高 Ca や低 Na 条件で、結腸筋の膜電位は増加され、低 Ca の条件では減少すると述べている。本研究では外液の Na イオンを減少させたり、 Ca イオンを減少させたりすると最大短縮速度 V_{max} および最大張力 P_0 はともに減少した。 Na 減少は膜に対する過分極により興奮性を低下せしめるため収縮も小さくなるのであろう。 Ca 減少の効果は膜に対しては脱分極効果で、外液中の Ca イオンは透過しやすくなるが、絶対濃度が小さくなるため結局利用される Ca イオンが減少するのであろう。逆に Ca 濃度を増加させる場合は、外液中の濃度は高くなるけれども過分極効果によってやはり透過し利用される Ca^{++} はあまり変化しないかむしろ減少するのであろう。

3. 直列弾性要素について

モルモット結腸筋の直列弾性要素の伸びは最大張力に対して筋長の約10%であることがわか

Table 6. Comparison of the calculated b/L_0 and V_{max} (at $36^\circ C$) of the various muscles

Muscle	b/L_0 (/sec) ($Q_{10} = 2.05$)	V_{max} (mm/sec) ($Q_{10} = 2.0$)	Author
guinea pig taenia coli	0.050	3.0	
frog m. sartorius	4.38 ($\times 87.6$)	161.3 ($\times 53.8$)	16)
albino rat {m. tibialis m. soleus	1.949 ($\times 39.0$)	49.6 ($\times 16.5$)	20)
	0.347 ($\times 6.9$)	17.4 ($\times 5.8$)	
frog m. ventricle	1.135 ($\times 22.7$)	14.9 ($\times 5.0$)	21)
cat m. ventricle	1.983 ($\times 39.7$)	40.6 ($\times 13.5$)	22)
white rabbit estrogen dominated m. uteri	0.069 ($\times 1.4$)	15.5 ($\times 5.2$)	14, 23)

った。Gasser & Hill³⁰⁾は骨格筋については筋長の約10~15%であろうとした。その後 Hill³¹⁾は3~4%であるとしている。今回の実験における直列弾性要素の負荷と伸びの関係はもちろん Hook の法則には従わず、直列弾性要素の弾性が非線型であることを示している。しかし負荷が P_0 の 1/10 より大きい場合と、1/10より小さい場合とでは伸びの大きさ、すなわちコンプライアンスが全く違うようにみえる。すなわちあたかもコンプライアンスの違う2つの弾性要素が直列に組合わされているようである。負荷の重い方のやや直線的な部分を延長して外挿するとコンプライアンスの小さい弾性要素の伸展は筋長のほぼ5%である。つまり2つの弾性要素の伸びはほぼ等しい。

4. 活動状態について

Ritchie¹²⁾¹³⁾の急速解放法により求められる活動状態の下行過程はモルモット結腸筋では Fig. 16 に示される。活動状態の下行相は張力曲線の弛緩相より速やかである。Hill³²⁾によると骨格筋の活動状態は刺激後直ちに最大状態となり、一定時間持続した後減少していくという。Mashima³³⁾³⁴⁾はカエルの半腱様筋で連続パルスを用いて活動状態を求め、活動状態が最大値の1/2になるまでの持続時間について、第1刺激の活動状態が第2刺激によって延長される時間は刺激の間隔よりはるかに長いことを観察し、活動状態は単一刺激では最大値に達していないことを指摘した。著者の実験においても活動状態が最大値を維持するようになっているときは刺激時間の延長と活動状態の持続時間の延長と等しくならなければならないから、結腸筋の場合活動状態が最大に達するには1秒以上の刺激が必要で、刺激開始後3秒を要することが結論される。また活動状態は刺激終了後さらに2秒間最大値を維持してから下行していく。以上の事実をまとめて3秒刺激のときの活動状態の全経過を Fig. 16, AS (点線)のごとく推定した。

刺激時間が4秒以上になると刺激時間の延長より活動状態の延長の方がかえって少なく

る。刺激時間が6秒以上のときの活動状態の下行の過程も最大張力のところより0.5秒から1秒の間にその約20%減少し、その後はプラトーのようになり刺激の終了まで張力の減少に平行して少しずつ減少し、刺激の終了後は急速に下行していく。この20%の減少はアトロピンの存在下では消失するから何らかの神経を介しての抑制効果のためと思われる。もしこの20%減少が、コリン作働性神経を経由する間接効果のためとするならば、Kuriyama たち⁷⁾のいう、スパイク電位につづくゆっくりとした抑制的脱分極の加重した結果かもしれない。

V. 要 約

モルモットの摘出した結腸紐標本について 36°C Krebs 液中における基準初期長とL型交流電場刺激の最適条件を決め、その刺激を用いて負荷と短縮速度関係、直列弾性要素の負荷と伸びの関係、急速解放法による活動状態曲線などを求めた。さらに種々の薬物やイオンの環境の変化によるそれら力学的性質の変化を調べた。

1. 外液に 10^{-7} g/ml アドレナリンを急速に添加した後の完全弛緩状態で1gの負荷をかけたときの筋長を基準初期長とした。これは生体長にはほぼ等しく、断面積は約 0.008 cm^2 、重量は筋長1cmあたり5.6mgであった。

2. 神経末端を含む標本全体については交流電場刺激の最適条件は、周波数は50 c/sec、強さは5V/cm (短縮速度測定のみときは3V/cm)、持続時間は5秒であり、間隔は4分(3分以上)である。ただしアトロピンやテトロドトキシンで神経の興奮性を失わせた標本については周波数は1000 c/sec のとき最大収縮がえられた。

3. 短縮速度は刺激開始後3秒で最大に達し、負荷と短縮速度は直角双曲線関係にあり、力学常数は36°C のとき $a/P_0=0.17$, $b/L_0=0.05/\text{sec}$ であり、負荷ゼロのときの最大短縮速度は初期筋長1cmあたり3.0 mm/sec となる。これらの常数の値は刺激開始後3秒で等尺性収縮を急速解放した直後の負荷と短縮速度関

係からえられたものも同様であった。

4. 直列弾性要素の負荷と伸びとの関係は負荷の大きいところではほぼ直線的であるが全体としては非直線的で、最大の伸びは初期筋長の約10%であった。

5. 活動状態が最大になるのには1秒以上の刺激を必要とし、刺激開始後3秒で最大値に達する。また刺激終了後約2秒間最大値を持続してから下行していく。

6. 刺激の持続時間が6秒以上になると刺激中にもかかわらず活動状態は急速に約20%減少した。アトロピンの作用下では活動状態の持続時間は減少し、下行の経過は急峻となる。しかし刺激中の活動状態の減少はみられなくなった。

7. 外液のCa濃度を減少させると P_o および V_{max} は減少し a/P_o は増大した。また活動状態の大きさも持続時間も減少した。またCa濃度を増加させると P_o , V_{max} , a/P_o および活動状態に著変はなかった。

8. 外液のNa濃度を減少させると P_o および V_{max} は減少し a/P_o は増大した。また活動状態の大きさは小さくなったが持続時間には著変がなかった。このとき同時にCa濃度を増加させても活動状態の大きさの減少を防ぐことはできなかった。

9. 外液の K^+ 濃度を増すと活動状態が減少しその下行速度は増加するが、同時にCa濃度を増加させればこれらの変化はおこらなかった。

10. 種々の力学常数、直列弾性要素の伸び、活動状態の経過などにつき従来えられている骨格筋、心筋、平滑筋のそれらと比較検討した。またこれらの収縮性を代表する諸要因に対して外液のイオン環境が与える影響を論じた。

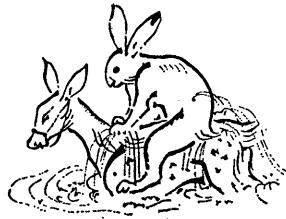
稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲をいただいた恩師真島英信教授に深く感謝の意を表します。

文 献

1) Winton, F. R. (1930) Tonus in mammalian uns-

- triated muscle. *J. Physiol.* **69**, 393-410
- 2) Bülbbring, E. (1954) Membrane potentials of smooth muscle fibers of the guinea pig. *J. Physiol.* **125**, 302-315
- 3) Bülbbring, E. (1955) Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. *J. Physiol.* **128**, 200-221
- 4) Bülbbring, E. (1962) Electrical activity in intestinal smooth muscle. *Physiol. Rev.* **42**, 160-178
- 5) Bülbbring, E., Burnstock, G. & Holman, M. E. (1958) Excitation and conduction in the smooth muscle of the isolated taenia coli of the guinea pig. *J. Physiol.* **142**, 420-437
- 6) Kuriyama, H., Osa, T. & Toita, N. (1967) Electro-physiological study of the intestinal smooth muscle of the guinea pig. *J. Physiol.* **191**, 239-255
- 7) Kuriyama, H., Osa, T. & Toita, N. (1967) Nervous factors influencing the membrane activity of intestinal smooth muscle. *J. Physiol.* **191**, 257-270
- 8) Burnstock, G., Campbell, G., Bennett, M. & Holman, M. E. (1963) Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. *Nature* **200**, 581-582
- 9) Burnstock, G., Campbell, G. & Rand, M. J. (1966) The inhibitory innervation of the taenia of the guinea pig caecum. *J. Physiol.* **182**, 504-526
- 10) 吉田敏郎(1963)モルモット結腸紐の収縮性及び弛緩過程について *日本生理誌* **25**, 121-132
- 11) Mashima, H. & Yoshida, T. (1965) Effect of length on the development of tension in guinea pig's taenia coli. *Jap. J. Physiol.* **15**, 463-477
- 12) Ritchie, J. M. (1954) The duration of the plateau of full activity in frog muscle. *J. Physiol.* **124**, 605-612
- 13) Ritchie, J. M. (1954) The effect of nitrate on the active state of muscle. *J. Physiol.* **126**, 155-168
- 14) Csapo, A. & Goodall, M. (1954) Excitability, length tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status. *J. Physiol.* **126**, 384-395
- 15) Sperelakis, N. (1962) Contraction of depolarized smooth muscle by electric fields. *Amer. J. Physiol.* **202**, 731-741
- 16) Hill, A. V. (1938) The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc. Roy. Soc. B* **126**, 136-195
- 17) Åberg, A. K. G. & Axelsson, J. (1965) Some mechanical aspects of an intestinal smooth muscle. *Acta physiol. scand.* **64**, 15-27
- 18) Mashima, H. & Washio, H. (1968) The changes in membrane potential produced by alternating current or repetitive square pulses in the frog skeletal muscle fibres. *Jap. J. Physiol.* **18**, 403-416

- 19) Ambache, N. & Freeman, M. A. (1968) Atropine resistant longitudinal muscle spasmus due to excitation of non cholinergic neurons in Auerbach's plexus. *J. Physiol.* **199**, 705-727
- 20) Wells, J. B. (1965) Comparison of mechanical properties between slow and fast mammalian muscle. *J. Physiol.* **178**, 252-269
- 21) Mashima, H. & Matsumura, M. (1964) The effect of temperature on the mechanical properties and action potential of isolated frog ventricle. *Jap. J. Physiol.* **14**, 422-438
- 22) Sonnenblick, E. H. (1962) Force-velocity relations in mammalian heart muscle. *Amer. J. Physiol.* **202**, 931-939
- 23) Csapo, A. I. (1962) Smooth muscle as a contractile unit. *Physiol. Rev.* **42**, 7-33
- 24) Abbott, B. C. & Lowy, J. (1958) Contraction in molluscan smooth muscle. *J. Physiol.* **141**, 385-397
- 25) Abbott, B. C. & Lowy, J. (1958) Mechanical properties of helix and mytilus muscle. *J. Physiol.* **141**, 398-407
- 26) Buchthal, F., Weis-Fogh, T. & Rosenbalck, P. (1957) Twitch contraction of isolated flight muscle of locusts. *Acta physiol. scand.* **39**, 246-276
- 27) Wilkie, D. R. (1950) The relation between force and velocity in human muscle. *J. Physiol.* **110**, 249-280
- 28) Fenn, W. O. & Marsh, B. S. (1935) Muscular force at different speeds of shortening. *J. Physiol.* **85**, 277-297
- 29) Urakawa, N. & Holland, W. C. (1964) Ca^{45} uptake and tissue calcium in K-induced phasic and tonic contraction in taenia coli. *Amer. J. Physiol.* **207**, 873-876
- 30) Gasser, H. S. & Hill, A. V. (1924) The dynamics of muscular contraction. *Proc. Roy. Soc.* **B 96**, 398-437
- 31) Hill, A. V. (1951) The effect of series compliance on the tension developed in a muscle twitch. *Proc. Roy. Soc.* **B 138**, 325-329
- 32) Hill, A. V. (1949) The abrupt transition from rest to activity in muscle. *Proc. Roy. Soc.* **B 136**, 399-420
- 33) Mashima, H. (1967) On the active state developed by repetitive stimuli in the frog skeletal muscle. *J. Physiol. Soc. Japan* **29**, 708-709
- 34) Mashima, H. (1968) The active state of frog skeletal muscle determined by the isotonic quick release method under no load. *J. Physiol. Soc. Japan* **30**, 413-414



Quantitative evaluation of the effect of electrical stimulation on sleep : Failure in producing sleep following stimulation of the raphé nuclei

Toyohiko SATOH *

Laboratory of Experimental Medicine, Faculty of Medicine, University of Lyon, Lyon, France

In a number of researches which have been made under a project to induce behavioral sleep by stimulation of the brain, the latency of the onset of sleep induced was fairly long^{1) 2)3)}. As the cat which has been mainly employed for sleep studies possesses a marked tendency to falling a sleep⁴⁾, the probability is high to encounter the chance occurrence of an episode of *spontaneous* sleep in time with the stimulation. The longer the latency necessary for the induction of sleep, the higher is the possibility of misinterpretation of the results.

Now it appears that the only one reliable way to estimate properly in stimulation experiment the sleep-producing power of a nervous structure is to compare the amount of sleep in a given stimulation period with that of control period. This method makes it also possible to compare quantitatively the sleep-producing power of different structures.

On the basis of several lines of evidence which converges to point to a possible intervention of the raphé nuclei in the lower brain stem through 5-hydroxytryptamine (5-HT) on the production of sleep⁵⁾⁶⁾⁷⁾, the present experiment was undertaken to evaluate quantitatively the effect of electrical stimulation of the raphé nuclei on behavioral sleep of the cat.

As the action of 5-HT in the brain has a quite large inertia⁸⁾⁹⁾, long-term stimulation experiment was performed on 7 free-moving cats under the schedule as follows (Table 1) : The experiment was done between 10:00 and 19:00. The food was given regularly at 9:00 and 19:00. The experimental session was

composed of a stimulation period of 30 min and a control one of 60 min. This session was repeated without interruption 6 times a day on 4 successive days. On the 1st and the 3rd days the experiment was started with the stimulation period and followed by the control, while on the 2nd and the 4th days it was commenced with the control period and the stimulation ensued, thus eliminating influences of the diurnal rhythm of the animal, of the feeding time and of the disturbing noise changing in its frequency of occurrence in association with the daily activity cycle of the laboratory.

An electrode assembly composed of 4 or 7 insect pins with bared tip of 400 μ was implanted chronically in different nuclei of the raphé system; the exposed obex was used as a reference point for the stereotaxic insertion and the sites of the electrode tip were verified histologically after the experiment. The stimulation parameters were 1~200/sec, 0.1~50 msec of an intensity just below a visible twitch response of the facial muscles. The amount of different sleep phases was assessed from EEG, electro-oculogram, nuchal EMG and the behavior of the animal.

None of 32 points in the raphé stimulated gave rise to a significant change in the total amount of sleep during either stimulation or earlier half of the control or later half of the latter.

Presumable causes for the present failure in producing sleep might be that (1) the raphé neurons stimulated were too small in number as supported by the fact that the amount of insomnia produced by the destruction of the raphé structure is in parallel to the extent of the lesion⁵⁾, (2) the reticular activating system was co-stimulated by the spread of current

* 佐藤豊彦 : (Present address) Dept. of Physiol. School of Dent., Aichi-Gakuin Univ., Nagoya, 愛知学院大学歯学部生理学教室

[Received for publication January 12, 1970]

Table 1. Experimental schedule for quantitative evaluation of the effect of electrical stimulation of the raphé nuclei on sleep. S ; stimulation period. C ; control period without stimulation. Experiments were performed between 10 : 00 and 19 : 00 on 4 consecutive days. The total amounts of sleep during stimulation periods and earlier and later halves of control periods were measured respectively

	10:00		11:30		13:00		14:30		16:00		17:30		19:00	
Exp. days	1st	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	
	2nd	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	
	3rd	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	
	4th	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	

offsetting the sleep-producing influence of the raphé neurons, or (3) the electrical stimulation could not realize physiological functioning of the 5-HT-containing cells, because the effect of the direct electrical stimulation of the neurosecretory cells is still debated and the positive evidence is only from the experiment on rats⁸⁾⁹⁾.

References

- 1) Hess, W. R. (1944) *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **2**, 305
- 2) Serman, M. B. & Clemente, C. D. (1962) *Exptl. Neurol.* **6**, 103
- 3) Hernández-Peón, R. & Ibarra, G. C. (1963) *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* **24**, 188
- 4) Delorme, F., Vimont, P. & Jouvét, D. (1964) *C. R. Soc. Biol.* **158**, 2128
- 5) Jouvét, M. & Renault, J. (1966) *C. R. Soc. Biol.* **160**, 1461
- 6) Jouvét, M., Bobillier, P., Pujol, J. F. & Renault, J. (1966) *C. R. Soc. Biol.* **160**, 2343
- 7) Delorme, F., Froment, J. L. & Jouvét, M. (1966) *C. R. Soc. Biol.* **160**, 2347
- 8) Sheard, M. H. & Aghajanian, G. K. (1967) *Nature* **216**, 495
- 9) Aghajanian, G. K., Rosecrans, J. A. & Sheard, M. H. (1967) *Science* **156**, 402

Vol. 19, No. 5 (1969)

1. The electroretinogram of the sodium glutamate treated albino rat: Its characteristics and comparison with those of the untreated rat, 547-568.

S. BUCKSER (Southern College of Optometry, 1246 Union Avenue, Memphis Tennessee 38104)

2. Reversible plateau v. s. spike action potential and amphibian cardiac muscle fiber, 569-598.

両棲類心室筋の可逆的プラトー、スパイク活動電位波形について

H. OHSHIMA (大島 久: 東京理科大, 理, 物理; 東京医歯大, 心研, 生理)

Amphiuma, Necturus, および Triturus の心室筋を材料として, その活動電位波形が組織片の大きさに依存することを, 諸条件下において観察した. それはすでに発表したように (J. Gen. Physiol. 46: 1029, 1963), plateau-shaped action potential は, おもに大きな組織片より記録された. NaCl, CaCl₂, MgCl₂, glucose および (NH₄)₂Ac などの高張溶液を外液に加えることによって, 組織片を小さく分割すると同等の結果が活動電位波形に見られた. すなわち plateau-shape から spike-shape への変換が見られた. 一方脱 Ca 剤である EDTA, Na₂C₂O₄ および (NH₄)₂C₂O₄ などでは大きな組織片で plateau-shape から spike-shape への変換が, 小さく分割した筋片からは spike-shape から plateau-shape の波形の変換が見られた. このような種々な高張溶液を外液に加えることによって静止膜抵抗は増加した. しかし, その増加は加える溶液の種類および濃度によって異なったが, 高濃度であるほど相対値は増加した. 吾々の抵抗測定法から考えて, これら膜抵抗の相対値は, ある大きさと広さをもった塊の値であろうと考えられる. 高張溶液を加えることは薬物の毒作用によって, 細胞膜に傷害をつくる, すなわち細胞自体が傷害されたと考えられる. そして組織片の傷害の程度または膜の傷害される広さは加える溶液の濃度に依存するもので, この状態は機械的に組織

片を分割するのと同様な効果を組織に与えるものと考えられる. 心筋活動電位波形は plateau-shape であるが, 諸条件によって幾つかの波形に分画することができる. 大別して spike-shape と plateau-shape である. 今回の実験結果から興奮波形の長い持続時間は, 短い持続時間をもつ種々な sub-spike electrotonic potential そして spike potential の個々に分離した放電が, 時間および細胞周辺の空間状態で融合されたもので, 組織分割や高張溶液によって記録される色々な棘波形は sub-spike や spike potential の不連続な放電によるものであろう. そして, この不連続放電は膜興奮の同時的広さ, 興奮細胞の同時的数の増減によって, その波形が大きく変化されるものと考えられる.

3. Electrical and mechanical responses of coronary artery smooth muscle to catecholamines, 599-608.

カテコールアミンに対する冠状動脈平滑筋の電気的および機械的反応

H. MEKATA and H. NIU (目片文夫, 丹生治夫: 山口大第一生理)

イヌを撲殺後, 直ちに心臓を取り出し, 心臓より左下降冠状動脈を分離し, ring strip をつくり, 微小電極および strain gauge transducer を用いて細胞内電位および等尺性収縮を記録した. 太い動脈 (外径 2.0~4.0 mm) からの標本は adrenaline, noradrenaline (10⁻⁸ g/ml~10⁻⁵ g/ml) により, 収縮, 弛緩, 初期収縮後期弛緩というように, 色々な反応を示す. Isoprenaline (10⁻⁸ g/ml~10⁻⁵ g/ml) によっては常に弛緩が生ずる. この冠状血管の catecholamine による収縮は α -adrenergic blockade により抑制され, 弛緩は β -adrenergic blockade により抑制される. 細い冠状動脈 (外径 0.9~1.5 mm) からの標本は adrenaline, noradrenaline, isoprenaline (10⁻⁸ g/ml~10⁻⁵ g/ml) によって常に弛緩をひきおこす. この弛緩は β -adrenergic blockade で抑制される.

細い冠状動脈 (外径 0.9~1.5 mm) の平滑筋細胞内電位は 47±SE 10 mV であり, 安定した膜電位がえられた. Adrenaline (10⁻⁷ g/ml, 10⁻⁵ g/ml) の投与により弛緩が生ずるが, その時, 膜電位に

は、ほとんど明白な変化がみとめられない (2 mV 以下)。これは血管平滑筋における、収縮、弛緩機構と膜電位の分離を意味している。しかし、ここで問題となるのは、我々が記録した電位は、真に細胞内電位であるか否かということであるが、外液の K^+ 濃度を増加させると、相当の脱分極が記録されることから、本実験で記録した電位は真に細胞内電位であると考えられる。 K_2SO_4 により、ほぼ完全に脱分極したと思われる細い動脈からの標本が adrenaline (10^{-5} g/ml) により弛緩することは収縮、弛緩機構と膜電位が分離しているという考えを支持していると思われる。

4. The study on the activity of the hypothalamus and the limbic system under extreme cold, 609-631.

寒冷曝露時の視床下部および辺縁系の活動に関する研究

M. KAWAKAMI, H. NEGORO, M. YANASE and M. MOHRI (川上正澄, 根来英雄, 柳瀬昌弘, 毛利元彦: 横浜市大第二生理)

カイウサギを用いて、体温調節における神経系と内分泌系の相互作用の役割を明らかにすべく、脳波記録、刺激実験によって寒冷環境下での脳活動を検索した。実験は、カイウサギに慢性電極を植え込み、動物が無拘束の状態で行なった。零下 $20^{\circ}C$ の寒冷環境下に12時間曝露した場合、いわゆる交感帯に属する部位 (内側視床前野, 視床下部腹内側核, 視床下部後部) は、主として脳波上活動水準の上昇がみられ、海馬, 扁桃核内側核群, 中隔外側部, 中心灰白質などの辺縁系の諸部位にも脳波上活動水準の上昇がみられた。このような寒冷曝露を7日ないし10日間反復すると、上記諸部位にみられた変化は、次第に程度を減じ、5ないし10日目には殆んど変化がみられなくなった。生後14ないし40日の幼若ウサギの上記環境下での脳波記録の結果、扁桃核が、発達の早期において体温調節に主要な役割を果しており、後には、海馬が代ってこの役割を果すようになることを示唆する結果をえた。

脳波上変化のみられた諸部位の体温調節に関する意義を諸部位の電気刺激によって検索した。その結果、すべての部位の刺激により直腸温は上昇するが、部位により刺激中に上昇 (immediate

effect) がみられるものと刺激後遅れて上昇 (delayed effect) がみられるものとあり、主として交感帯に属する部位は前者であり、副交感帯および辺縁系の部位は後者であった。Immediate effect は神経性あるいはエピネフリンによる調節を受け、delayed effect は副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモンなどの調節を受けるものと推察される。

寒冷長期曝露の際に意味をもつと思われる delayed effect は副腎摘除ウサギでは消失したが甲状腺摘除ウサギにはなお残存していた。辺縁系刺激による直腸温上昇は、辺縁系-視床下部-下垂体系の共通路である視床下部弓状核および周辺部の破壊によって認められなくなり、この系が delayed effect の発現に重要な役割を果しているものと推察される。

5. Action of calcium on electrical and mechanical activities of the cultured chick embryonic heart, 632-640.

S. OZAKI (尾崎幸男: 塩野義研究所)

培養細胞は鶏胚心筋に比べて純粋な心筋細胞群であり、その上あらゆる Neuro-hormon が無効であることから推論されているように神経支配の欠けたより単純化した実験材料である。近年これら培養細胞に関する生理、薬理学的研究が多数報告されている。

今回鶏胚心筋を培養し、その電氣的、機械的活動が細胞外 Ca^{++} でどのように変化するかを観察し、あわせて鶏胚心筋と比較して培養細胞の特徴を検討してみた。

細胞外 Ca^{++} の減少で培養細胞の活動電位の時間経過は著明に延長した。すなわち $1/2 Ca^{++}$ ($=1.65$ mM), $1/10 Ca^{++}$ ($=0.33$ mM) でそれぞれ正常値 ($Ca^{++} = 3.3$ mM) の35%と80%増大した。他方、鶏胚心筋の場合には $1/2 Ca^{++}$ で5%, $1/10 Ca^{++}$ でさえも7%延長するにすぎない。つまり活動電位に関しては鶏胚心筋よりも培養細胞が細胞外 Ca^{++} の濃度の変化に対して敏感であるといえる。

培養細胞と鶏胚心筋の両者の機械的活動は細胞外 Ca^{++} の減少でその amplitude が低下した。しかし、その変化の度合は活動電位とは逆に培養細胞よりも鶏胚心筋が大であった。

また強心配糖体の代表的薬物である g-stro-

phanthin は細胞外 Ca^{++} 濃度減少による機械的活動の低下を回復させる働きがあるが、この作用は培養細胞により著明に発現した。

以上の結果から培養細胞は鶏胚心筋に比べてより純粋な細胞群であることで、興奮過程に関する両者の差は説明できるが収縮過程の差については両者間の contraction system の density, E-C coupling, metabolism などの factor が考えられ目下検討中である。

6. Functional properties of tandem muscle spindles in comparison with those of single muscle spindles in the frog, 641-651.

F. ITOH (伊藤文雄: 愛知学院大歯生理)

カエルの半腱様筋の腹側頭には compound および tandem 型の筋紡錘が主として含まれているが、背側頭には single 型の筋紡錘のみであることが前に報告された (Ito, Nagai). 本報告ではこれらの各型の筋紡錘の機能的特徴を分析し、複合筋紡錘の存在意義を考えようと試みた。筋を Ringer 氏液中で一定速度 (1~10 mm/sec) で 2 mm だけ伸長し、そのインパルス頻度を dynamic と static index に分けて観測した。

1本の求心性線維で2ケの筋紡錘受容部を支配しているものの自発性放電頻度は生体内の筋長において 1.1~4.7 impulses/sec であった。その static index は伸長速度に関係なく、その感受性は平均 12.0 impulses/sec/mm であった。また dynamic index は筋の初期長および伸長速度の増大により著明に大となった。一方 tandem 型筋紡錘のうち1ケの受容部のみを支配している求心性線維の反応は前者より低く、自発放電頻度が 0.7~3.2 impulses/sec, 平均 static sensitivity は 10.2 impulses/sec/mm であった。Single 型では一層反応が低く、自発放電は 0.1~0.65 impulses/sec, 平均 static sensitivity は 5.1 impulses/sec/mm であった。Dynamic index も single 型では最低であった。これらの結果から複合型筋紡錘の高感度は錘内筋線維の数が多いこと、および感覚神経末端の無髄神経線維数の多いこと等に原因していると考えられる。要するに tandem 型または compound 型筋紡錘は筋長の微かの変化に敏感に反応するように役立てられているものと推察された。

7. Effects of metabolic inhibitors on taste responses in the chorda tympani nerve of rats, 652-662.

H. OGAWA (小川 尚: 熊本大第二生理)

ラットの鼓索神経を用いて味応答におよぼす各種代謝阻害剤の影響を調べた。代謝阻害剤として、0.1~0.5 ミリモル青酸ソーダ、ソジウムアザイドおよび 2, 4-ジニトロフェノールを、味溶液として、0.1 モル塩化ナトリウムと 0.5 モル蔗糖を用いた。

ジニトロフェノールのみが味応答を抑制し、他は抑制を生じなかった。しかしジニトロフェノールも水酸化ナトリウムで中和するとその抑制作用は消失し、またこれと同じ抑制作用は塩酸でも見出された。したがって、ジニトロフェノールの作用は味溶液の pH を減少せしめることによると考えられる。以上のことから、味応答はこれらの代謝阻害剤で影響を受けないと考えられる。

本実験の結果に基づき、味覚受容初期過程における酵素説について論及した。

8. Effect of sodium desoxycholate on the cellular potential of the sinoatrial node of the rabbit heart, 663-669.

T. F. HUANG (Dept. of Physiol., College of Medicine, National Univ., Taipei, Taiwan, Republic of China)

9. Effects of pH on taste responses in the chorda tympani nerve of rats, 670-681.

H. OGAWA (小川 尚: 熊本大第二生理)

ラット鼓索神経を用いて、種々濃度の塩化ナトリウム、塩化カリウム、蔗糖およびキニーネに対する味応答の pH 依存性をそれぞれの至適温度で調べた。

塩化ナトリウムに対する応答は、30°C の場合、0.1 モル以下のとき pH を 4.0 以下に減少すると応答は単調に減少するが、0.3 モル以上では pH に独立であった。10°C の場合は 30°C の場合よりも pH 減少に伴う塩化ナトリウムの応答の減少は顕著であった。塩化カリウムに対する応答の pH 依存性は塩化ナトリウムの場合と対照的で 0.01 モル、0.3 モルおよび 1 モルの塩化カリウムの応答は pH が 4.0 以下に減少するに伴って減

少し、0.03モルおよび0.1モルの場合は逆に応答は増加した。蔗糖に対する応答は殆んどpHの変化に無関係であったが、pH 4.0以下でやや減少するのがみられた。キナーネの場合は味溶液のpHを4.5から3.0に変化せしめると、単調に増加した。

以上の結果を用いて、Beidlerの味方程式からMichaelis定数を求め、そのpH依存性を調べた。その結果、塩化ナトリウムに対する応答の減少はその受容器のイオン化に帰せられ、キナーネ応答の増大はキナーネとその受容器複合体のイオン化によると考えられる。

10. Mechanism of anti-shock effect of glucocorticoid in hemorrhagic shock in rabbit, 682-690.

T. FUKUDA and Y.-I. FUKUDA (福田篤郎, 福田康一郎: 千葉大第二生理)

副腎摘除動物が各種 shock に対する抵抗性が著しく減弱するも、一般に glucocorticoid を補給すれば、それが改善されうことは周知の事実である。その機序に関して、副腎摘除イヌの出血性 shock では、出血性低血圧時に肝に histamine 形成能が誘発され、histamine 性肝・門脈うっ血の出現が抵抗性減弱の主役をなし、glucocorticoid 投与は histamine 形成能を阻止することによって抵抗性増大を来すことを報告した (Fukuda, T. & Uzawa, H.: J. Physiol. Soc. Japan. 30: 837, 1968)。しかしこのような肝の histamine 性反応はイヌにのみ見られる特異的反応であり、ここに他種動物についての検討が必要となり、副腎摘除ウサギについて検討した。総頸動脈より reservoir 中に脱血し、平均動脈圧を 40 mmHg に維持させる際の脱血量の消長をみるに、最大脱血量は正常ウサギにくらべて少なく、又脱血量の減少(自家輸血)開始は正常ウサギに比べて著しく早く、約2時間の経過で血圧の 40 mmHg 維持不可能となり、呼吸停止次いで心停止で死亡する。正常ウサギでは数時間にわたって上記血圧維持が可能である。自家輸血開始に伴ない脈圧の減少が見られることが特色であり、剖検所見および中心静脈圧の軽度上昇より急性右心室不全が抵抗性減弱の主体と考えられる。

副腎摘除ウサギにみる上記の弱点は cortisone

の生理的投与で完全に改善され、正常ウサギと同様になる。Epinephrine, norepinephrine の持続注入は一過性の効果しか示さず、また DCA 投与も無効である。Cortisone 投与例では血糖が出血経過で著しく高まるも、それは内臓神経切断で抑制されるが、抵抗性増加は不変であり、cortisone 効果は血糖上昇作用そのものによるのではない。

Glucocorticoid 欠損時に招来される急性右心室不全は出血性低血圧時に右心室内圧の上昇を見ることにより肺血管抵抗の増大によるものであり、cortisone 投与例ではこれが見られないことから、shock 器官としての肺動脈の収縮が主役を演ずることを知った。

11. Storage and metabolism of serotonin in brown adipos tissue, 691-700.

褐色脂肪組織におけるセロトニンの貯蔵と代謝
A. KUROSHIMA, K. DOI, K. YOSHIMURA and S. ITOH (黒島晟汎, 土居勝彦, 吉村啓一, 伊藤真次: 北大第一生理)

褐色脂肪組織のセロトニン含量とその代謝ならびにモノアミン酸化酵素活性に対する寒冷曝露の影響について実験を行なった。

ラットを 0°C の寒冷にさらすと、その初期に肩胛間褐色脂肪組織の重量が減少するが、セロトニンの絶対量には有意の変化がなかった。5°C に2週間曝露すると褐色脂肪組織に著明な肥大があり、それにとまってセロトニン含量が増加した。Norepinephrine は褐色脂肪組織の neurohumoral mediator とみなされているが、これをラットに注射してもセロトニン含量には変化がみられなかった。新生ラットの褐色脂肪組織は高度活動状態にあるが、そのセロトニン濃度は成長動物の値の60%にすぎなかった。20°C および 5°C の環境温で l-tryptophan を投与しても褐色脂肪組織のセロトニン含量に有意の上昇をみなかったが、このとき脳のセロトニンは約2倍に増加した。また常温飼育および寒冷曝露ラットで外頸静脈血と Sulzer 静脈血のセロトニン含量を測り、両群間に有意の差がないことを知った。一方褐色脂肪組織のモノアミン酸化酵素活性は寒冷曝露で高まり、5°C 2週間の曝露によって組織全体の活性が2.6倍になった。

つぎにマウスを用い、放射性 5-hydroxytrypto-

phan を投与し, セロトニンおよび 5-hydroxy-indole-3-acetic acid への代謝をしらべた. 実験の結果褐色脂肪組織におけるセロトニンおよびその代謝物の分布は寒冷曝露によって影響されないことを知った. In vitro で褐色脂肪組織による放射性 5-hydroxytryptophan の代謝に対する

norepinephrine 添加の影響をみた成績でも大きい変化がなかった.

これらの実験結果から, 褐色脂肪組織に大量にふくまれているセロトニンの生理的意義に関して若干の考察を加えた.



[海外だより]

Symposium on substantia nigra and sensorimotor activities に参加して

Rockefeller University, New York

吉田 充 男*

私は、1967年9月より、ニューヨーク市ロックフェラー大学で、V. ウイルソン教授と、背髄下行路の運動細胞におよぼす研究をしております。1969年9月に、ここニューヨークで行なわれた国際神経学会で、パーキンソン氏病のL-DOPAによる治療が大きな話題となりましたが、それに関連してか、basal ganglia に関する研究活動が方々で盛んです。1969年12月2日、マンハッタンより車で30分程のところにあるニューアークで、“黒質”に関するシンポジウムが、D. Purpura の司会で行なわれましたので、その要約を、論文の抄録を中心として、簡単に記したいと思います。

M. B. Carpenter: 淡蒼球より視床、中脳被蓋に向う線維は、淡蒼球の medial segment より、又視床腹部核 (subthalamic N.) への線維は、lateral segment より生ずる。レンズ係蹄および, leticular fasciculus の線維は、medial segment の特定の部分より生ずるが、共に視床に投射している。黒質の遠心路は、主として同側の視床核 (VA, VL) に投射している。少数の線維は、淡蒼球の medial segment に至っているが、視床腹部核へは行っていない。視床腹部核の線維は同側淡蒼球の medial segment に至り、少数の線維が、dorsal supraoptic decussation を介して、対側の medial segment に投射している。

F. A. Mettler: 黒質の compact part を形成する大きな細胞群は、その一次線維を同側の淡蒼球に送っている。また同側の尾状核、被殻にもわずかな線維を送っているが、これは主として reticulata より生ずるが、それのみではない。黒質破壊後に、視床 VL でみられる変性が、黒質遠心路によるものである事がたしかであるとするならば、これ等は、一次投射要素と云うよりも、むしろレンズ核に行く線維の collateral である事が予

想される。

以上の2つの論文に対する主な討論で、R. Hassler が、パーキンソン氏病の17例の病理所見より、視床 VL 破壊後にも、黒質に逆行性変性の生じない事より、黒質-視床の投射に疑問を投じた。

I. J. Bak: ラットで、電顕、生化学測定などを行ない、黒質内のシナプス結合について述べた。黒質内には、axo-somatic と、axo-dendritic シナプスの両方があり、前者には、elongated と、encircled の vesicles を特徴とするものがみられる。さらに、synaptic vesicles の形態学的な性質より、次の三つのシナプスを分ける事ができる。第1は、直径平均 500 Å の round synaptic vesicles のみを有するもの、第2は、1000 Å の大きな granulated vesicles が、小さな vesicles と混在するもの、第3は、桑の実型の granules を有するもの等である。MAO-inhibitor や、L-DOPA 投与で、第2のタイプの bouton は大きさを増し granulated vesicles の密度を増すことより、黒質内には dopaminergic な神経終末があると考えられる。また、autoradiography により serotonin でラベルした神経終末は、1000 Å の直径の granulated vesicles を含む bouton を有しているのがしばしばみられる。結論として、黒質内には、GABA, Ach, serotonin, dopamin 等を有するシナプスがみられる。また striatum を破壊して4日目の動物で、黒質内でみられる変性は、第1および第2のタイプの bouton でみられる。

O. D. Hornykiewicz: メラニンおよびドーパミン (DA) は黒質の compact layer にある細胞の中にみられる。DA は多くの組織でノルアドレナリンの precursor であるが、脳では、ノルアドレナリンの少ない striatum (putamen + caudate nucleus) で最も高濃度にみられる。DA は、黒質では細胞体に含まれるが、striatum では、細い神経終末に含まれている。他方、reserpin, chlor-

* 東京大学医学部神経内科

promazine 等を動物に投与すると striatum および黒質で DA が減るが、投与中止後の DA 濃度の回復をみると、黒質が先きで striatum がそれに続く事から、黒質が striatal DA の代謝および分泌に対して、重要な役割をしている事がいえる。

T. L. Frigyesi: 尾状核電気刺激による主な効果は、淡蒼球ニューロンでは抑制 (IPSP) で、黒質ニューロンでは興奮 (EPSP) である。黒質の細胞は視床に投射するので、尾状核より誘発された黒質ニューロンの EPSP による興奮は、視床に伝達することができよう。事実マンガンを用いて pallidectomy を行ない、また、6-OH dopamine を同様に投与して、nigrectomy を行なうと、尾状核刺激で誘発された視床の活動は、前者で変わらないが、後者では消失した。これによって尾状核の視床におよぼす影響は、黒質が中継機能として働らくためとみられる。

R. Hassler: 黒質の後方 2/3 を電気刺激する事により、脊髓前根で記録される γ -線維の活動は増加するが、黒質の遠心性線維の出口である黒質の後方を切断すると、この活動が停止し、その代り、 α -線維の活動が増加する。また、レセルピン等の投与により、黒質の活動を低下せしめると γ -の活動はゼロとなり、代りに、 α -の活動が増

加する。これに、L-DOPA または MAO-inhibitor を投与する事により、 α -活動の抑制と、 γ -活動の復活がみられる。以上の事より、黒質の機能は、 γ -運動細胞の賦活と、 α -運動細胞の抑制であると想定し、これよりパーキンソン氏病の機序を推察した。病理学上の所見については上記したので省略する。

以上が、演者の論文の概要です。神経生理の方での Frigyesi の論文の大半は D. Purpura 等との共同によるもので、技術的に困難な基底核の小さな細胞から細胞内誘導を行なった点評価されますが、基底核のシナプス機序の解明は今後に残されていると思われまます。これに対する討論で、R. G. Grossman が黒質ニューロンの細胞外誘導で、視床刺激による逆行性発火と、正行性発火のきれいな記録を出していました。Andén, Fuze 等によって行なわれた蛍光法による黒質-線状体の線維結合 (monoamine neuron) については広く知られていますが、光学顕微鏡的には必ずしも確立したものではないようでしたが、最近ニューヨークで行なわれた Nauta の講演では、黒質破壊後、非常に小さな dust-like な bouton が同側線状体にみられる事を確認したとの事でした。

(1969年12月27日記)

Woods Hole と Grundfest 研究室

Dept. of Neurology, Columbia Univ.,
New York

山 岸 俊 一*

1. 引越し

毎年6月がやって来ると Columbia 大の Grundfest 研究室では Woods Hole 行きの準備が始まります。Assistant Prof. の Katz が総指揮をとりながら梱包です。エレクトロニクス装置は車つきのラックのまま移動、各自の機械は5立方フィート程のボール箱にどんどん詰めこみ、おまけに各家庭からは自転車、乳母車、釣竿なども運びこまれてあれよあれよという間に大きなコンテナトラックに満載されます。このトラックは6時間かかって Massachusetts 州 Cape Cod 半島の南端にある Woods Hole の MBL (Marine Biological

Laboratory) に到着します。Woods Hole へは大い Professor の Grundfest, Associate Prof. の Reuben それから Katz と三役が先に来ていて、かれこれ14~15人の研究者分の荷物をほどこいて配置しておいてくれます。つまりエライ方ほど良く働らき、われわれは数日をあちこち旅行しながら悠々と到着、という段取りです。これら荷物は再び9月中頃に New York へ戻るわけですが、この年に2度の研究民族大移動を苦もなくやってのける機動力にはカブトを脱ぎました。アメリカ大陸を仕事を追って所狭しと精力的に移住して歩く伝統的なアメリカ人気質の一端を見せつけられた思いです。

* 現所属：東北大学医学部第一生理

2. Woods Hole の研究環境

1888年に民間の一研究所として創設されて以来約80年の歴史をもつ MBL での研究生活には、日本の大学では且つて味わえなかったような魅力があふれています。仕事は楽しくもまた辛いわけですが研究環境、生活環境ともに実に整っています。大西洋岸を洗う海流のおかげで夏でも殆んど汗をかかずに過せます。その気にさえなれば、海水浴、釣り、ボート、テニス、ゴルフ、野球と何でもすぐにできます。相棒や家族と一緒に悠々と生活を楽しみながら、同時に夏の盛りを実験に打ちこむことができます。MBL は大げさにいうと研究者のパラダイスと表現してよいかも知れません。さて、MBL の建物は Lillie と Whittman の名がつく2つの研究 building, 大学院実習用の建物、食堂と宿舎から成っていますが、夏にはここを目指して殆んど全米各地、そしてヨーロッパ、南米、日本からはるばる研究者がやってきて400名近い研究者で120室ぐらいいはある研究室が埋まってしまう。さらに150名の大学院実習生と家族および作業員を含めて1600人程の研究村が忽然と出現することになります。動物の Supply Department は直属の船 Captain Bill 号を駆って近海から海産動物を捕獲し、イカ、サメ、ロブスター、エイ、カブトガニ、ヒトデ、ウニ等が定期的に供給し、さらに海産らしからぬ、カエルでもザリガニでも注文に応じて供給してくれます。また、Chemicals や Glasswares や道具機械類の Departments も毎日開店していて普通に実験室で入用なものはすぐ手に入ります。機械工作、ガラス工作、electronics、電顕室、暗室もそろっています。一番圧巻なのは24時間オープンな図書館で午後5時に係員が皆帰ってしまったあとでも5つの出入口は出入り自由で室内には一晩中灯りがついています。毎月の雑誌は、3800種が届くのだそうです。日本語の「日本生理誌」や「生化学」「水産学雑誌」なども大きな顔で書架に並んでいます。ここに寄贈された別冊もすべて索引カードが作られ、ABC順に書庫の棚に並んでいます。こうなってくると研究環境は、このちっぽけな半島の一角の方がニューヨークのど真中にある Columbia 大学よりよほどましだといわざるをえません。欠点といえば、研究者が多勢来るので、実験室と宿舎が狭ますぎること位でしょう。

3. 1969年夏の研究テーマ

Grundfest 研究室の面々の入る部屋は Lillie の 317 号室、3階の海に面した大部屋です。隣りには草野さん (Indiana 大)、向い側には Eccles (Buffalo), Brown グループ (MIT), Cohen (Yale) やらが陣取っており、一階下には田崎さん (NIH) や橋橋さん (Duke) がいます。われわれの 317 号室には1969年夏には16人の人達が入りました。この人数ではさすがに窮屈ですが雰囲気は和やかで実験の調子が良いと Reuben のあたりから奇声が聞こえてきます。何しろ彼等はユーモラスにからかいかうのが大好きです。ある日、私が届いたカエルを箱から飼育槽に移していたらパクリをやられたので「カエルに噛まれたぞー」とどなったら、Grundfest 先生すかさず「何でそいつを噛み返さないんだ！」と来ました。さて研究室のグループは大きく分ける筋グループ、神経筋接合部グループ、発電細胞グループ、神経グループの四つです。たてまえとしては各人がセットアップして単独で実験をし、意気投合したり興味の焦点が重なると2~3人で共同で実験をするという仕組みです。四つのうちでは筋グループが1番大きくて Reuben, 形態学者の Brandt, それに Katz が組んで、ザリガニ足筋の単一線維で transverse tubule に焦点をおき、ここは Cl 選択透過性をもつというこれまでの仕事をもとに、diad の部分の Ca 貯蔵とその遊離が収縮に結びつく story をものにしようとお細胞内 pH を変えたり Ca を注入したり、あの手この手をつかっています。Chiarandini は同じ材料で、専ら Ca 貯蔵と caffeine の働きの関係を仔細に追求しています。Sorensen は動物学者だけにカエル、トカゲ、ザリガニ、カニと何でも扱って tubular system の機能を知ろうと陰イオンをかえ、グリセロールに浸し、黙々と仕事をします。秋山さん (医歯大) は独自の立場でカエル筋で K 濃度に依存する能動輸送の問題を膜電位の面から追求しています。また堀さん (阪大) は68年まで、Mealworm 筋で、興味ある陽、陰両イオン透過の膜の性質をしらべていました。次に神経、筋標本グループは Morgades, April の二人の女性がロブスター足の標本について IPSP に対する薬物効果を手がけていますが、まだこれからという段階で、この前に元木沢さん (群大) がやった IPSP への anions 効果のきれいな仕事

(JGP 1969)には及びません。第3の発電細胞の仕事はこの研究室のお家芸ともいべきもので5年前に中村さんがやった仕事(JGP 1965)をついで Ruiz が電気ウナギの細胞で温度効果・神経作用などに取組んでいます。Morlock・Janiszewski組は電気エイの尻尾からきれいな白色の発電細胞組織をとり出して clamp による興奮性解析に工夫をこらしています。第4の神経グループは、化学者の Mrs. Sorensen がロブスター神経線維内のアミノ酸の分析、林さん(日本医大)はお得意のザリガニ神経細胞を clamp して hyperpolarizing response のイオン機構を手がけました。私はイカの灌流巨大神経をやはり clamp しながら簡単な内外液の組合わせがもたらす電流とコンダクタンス変化や膜への酵素作用を解析してきました。これら研究陣の装置の整備は Katz, Benamy の技術陣が引きうけてくれますので、いつも円滑に仕事を進めることができました。この夏は New York に Orentlicker, Berman の二人が残って仕事をし、秘書の Florant, 技術者, 技能員の Dagavarian, Francis, Leverage, Margaret おばさんが後方部隊で資材供給や連絡にあたってくれました。Woods Hole シーズンが終ると、秋には林, 山岸が日本に帰り川合(群大), 鈴木(東大)両氏があらたに加わりました。この Grundfest 研究室の動向を一口でひっくりめると、“おもしろい興奮膜の発見とそのイオン機構解析”ということになりそうです。

4. MBL のセミナーと研究の動向

MBL の研究環境を語るにあたって、講演、講義、セミナーなど数多くの集まりのすばらしさをいい落すことはできません。Eccles や Wald, それに Cole, H. E. Huxley, Bullock, Tasaki, DeRobertis らの話を居ながらにして次々と聞けるわけです。さらには仕事を発表する General Meeting や General Physiologist Meeting もあります。こうした中でとりわけ私にとって印象深かったのは Membrane Physiology のセミナーでした。ここには Cole, Sjödin, Mullins, Fitzfugh Adelman, Narahashi, Grundfest, Tasaki, Hille などこの国で興奮膜を扱う気鋭の人達が出揃った感がありました。こうして、私は Woods Hole の環境の中にとっぷりと浸りながら生体膜の研究動向について感じとったいくつかを挙げてみましょう。一つは、光学的技術による膜の研究が次第に

クローズアップされてきたことです。Cohen のグループはイカ神経膜で光散乱や birefringence 効果をいろいろな条件下で試みています。細胞内で Ca^{++} と結合すると蛍光を発する aquolin も話題の一つです。Tasaki, 渡辺, Carney の NIH グループは蛍光色素を指標に、膜興奮に伴う分子過程の手懸りをつかもうと迫力ある仕事を続けています。一方、筋線維の方では Huxley や若い April らは X線解析の精度を上げて actin-myosin 相互作用のダイナミックスを分子的に描こうとしています。第2のトピックスは Mueller らが人工膜で興奮膜モデルを作ったのを手懸りにこの方面での研究がすすみ、生体膜とも共通する膜透過性変化を amphotericin B や cyclic AMP など環状化合物の作用などを通じて探ろうとしています。私も Finkelstein 研の若い Holz と一緒に、イカでそれらの作用を試みてみました。第3には膜興奮に伴って膜内外のスペースにイオンが蓄積する溶液現象に着目して、Frankenhäuser の仕事に続き、Adelman, Tasaki, Cohen らがそれぞれ独自にその問題を解析しようという試みがあります。

こうした実際の研究動向と並んで興奮膜の理論的認識の争点は、やはり膜面は均一とみてよいか、各イオン毎の channel をもつモザイク型の膜とみるか、ということです。前者はむしろ Tasaki グループの立場です。彼の考えの核心は現にある物理化学の理論、すなわち固定電荷をもつ均一な膜系にあてはまるフラックスの理論を基礎として、resting state から active state への“phase transition”および膜をはさんでの陽イオン間の“interdiffusion”の概念を導入することで殆んど膜現象を理解することができる、という点にあります。したがって各々の state について一つの EMF、一つの膜抵抗(またはコンダクタンス)、登場するイオンの net flux としての電流から成るオームの法則として了解できるとするからわざわざ channel を一杯仮定する必要がなくなってしまいます。これに対し“phase transition”には考えの上でも実験的にも反対、という Cole をはじめ、殆んどアメリカ人研究者は Hodgkin-Huxley 型のイオン選択性 channel をもつ膜を心に描いているので、今後もこの問題は興奮膜の分子的構成の生化学的ないし物理的仕事を待ちつつ、認識論の次元での論争として続いて行くと思います。

[シンポジウム紹介]

神経伝達物質の遊出機構に関するシンポジウム

Department of Physiology, University
of Utah Medical Center

久 野 宗

昨年8月、イタリーのコモ湖の近くで、神経伝達物質の遊出機構に関するシンポジウムが行なわれました。この学会は、NATO (北大西洋条約機構) がスポンサーとなり、R. Couteaux および B. Katz が企画したもので、各国から、約75人が集まり、2週間にわたり、約30の paper について討論されました。学会の表題は、アセチルコリン (ACh) の遊出に関する生理学的、生化学的、組織学的機構となっていました。実際には、adrenergic および中枢シナプス伝達も対象に含まれました。学会は、午前の部は9時から12時まで、午後は、2時半から6時までで、毎日平均三つの講演を中心として討論されましたので、質疑の時間も個人的な時間も充分にあり、学会の終り頃までには意義のある問題は、殆んど出尽くされた感じでした。

1日目は、H. Van der Loos, J. Taxi, R. Couteaux の3人が、中枢、自律神経節、神経筋接合部の形態について話し、次いで2日目に B. Katz, R. Rahamimoff および筆者が、神経筋伝達、中枢シナプスの量子伝達仮説を紹介し、3日目は、J. Hubbard, P. Gage が、神経筋伝達ならびにイカの巨大シナプス伝達に関する結果を補充しました。4日目は G. Pilar, L. Tauc が神経節シナプス伝達について、K. Krnjevic が中枢の ACh シナプスについて、J. Mambriani が、神経終端活動電位と ACh 遊出の関係について話しました。第1週の最終日は、F. Mac Intosh が神経節の ACh metabolism を話し、次いで、D. Esplin が中枢伝達物質の消失経過を、M. Randic が小脳における ACh の遊出について発表しました。第2週は、伝達物質の生化学および組織化学を中心とし、1日目は、M. Israel, L. Potter が、電気なまずおよび神経筋接合部における ACh の貯蔵、遊出について報告し、次の日にはこれらの問題が synaptosomes のレベルにおいて、F. Fonnum および R.

Marchbanks に依って扱われました。3日目は、中枢の ACh-esterase について、P. Lewis が神経筋接合部の ACh-esterase について、M. Salpeter が話し、続いて K. Akert が中枢のシナプス vesicle の分類を試みました。4日目は M. Pécot が、神経筋伝達の薬理を話し、それに続いて、P. Marchisio, G. Filogamo が cholinergic system を発生学的見地から考察を加え、最終日は、参加者全員で、このシンポジウムでとりあげられた個々の問題を総括的に討論致しました。

この学会の一つの大きなテーマでありながら結局結論が出なかったのは、量子伝達仮説で扱っている transmitter packet が電子顕微鏡で見られる synaptic vesicle と同一と見なしてよいか、どうかという問題でした。Hubbard が運動神経終端の vesicle の size distribution と自発性 miniature end-plate potentials (m. e. p. s.) の amplitude distribution が標準偏差において良く一致し、しかも神経反復刺激後、あるいは、HC-3 の投与後、vesicle の size が小さくなると同時に m. e. p. s. の大きさも減少する事を報告しましたが、これらの変化の他に ACh depletion に際して、ミトコンドリアにも変化が現われ、ACh の形成にミトコンドリアが関与しているのではないかと示唆していました。中枢シナプスでは、Akert が freeze-etching 法で、美しい三次元の電子顕微鏡写真を見せ、vesicle が神経末端部に出入すると思われるような像を示して、vesicle の細胞外形成の可能性を指適しました。この方法では、固定剤による artifact がありませんので、freeze-etching で、内菌教授のいわれる spherical と elongated の vesicle が尚みられるのは興味深く思いました。しかし、生化学的には、運動神経末端はコリンの uptake は行なえるが ACh の uptake は殆んど行なわないという結果がありますので、vesicle の細胞外形成の可能性は少ない

ように思えました。一つの方法は m. e. p. を発生するのに必要な ACh の量と, vesicle に含まれている ACh の量がほぼ一致するかどうかという計算ですが, これも, 一応矛盾はしないという程度以上の答は出ませんでした。Vesicle に transmitter が含まれているという点では, 皆, 意見が一致しましたが, 問題は, これが transmitter の貯蔵単位であるか, 遊出単位であるかという事で, 生化学的に可成りの量の neuroplasmic ACh が見られていますので, 神経衝激によって遊出するのは vesicle でなく, この neuroplasmic ACh ではないかという疑問が出されました。Katz 自身も, 若し写真機のシャッターのような遊出機構を考えれば, 量子伝達仮説は必ずしも vesicle の遊出を必要としないし, neuroplasmic ACh が遊出 ACh である可能性もあると認めましたが, 若し neuroplasmic ACh が遊出されるならば, 細胞内に入るエゼリンと細胞内に入らないネオスチグミンの作用が異って現われる筈であるのにそれが見られないのは説明できない事を付加しました。筆者はシャッター機構の存在の可能性は非常に少ないという意見で, 若し neuroplasmic ACh が遊出されるならば当然, 神経末端に膜抵抗の低下か過分極が伴われる筈だが, イカの巨大シナプスでも鳥の毛様神経節でもそのような変化は認められない事を述べましたが, 結局, 結論としては, vesicle 遊出が最も妥当な機構であるが, 現在, 決定的な証明は無いという事で学会は終わりました。

もともと, このシンポジウムは, サマースクールの一つとして行なわれましたので参加者の約15人は各国の研究を始めたばかりの若い人で, この人達にとっては内容が少し専門的過ぎた様子でしたが, 終始活発な討論があり, 毎日2・3人の人が discussant として短かい報告を加えました。

例えば, A. Mallart は, 神経筋接合部の extrinsic ACh receptor が end-plate とは異った平衡電位を持っている事をカエルで示し, もしこのような receptor が中枢神経細胞にも存在していれば, iontophoretic injecton に基づいている中枢シナプス伝達物質の結果に疑問がある事を指摘しました。テーマにもよりますが異った分野の人が集まり一つの機構について討論するのは真に興味深く, 特に生理の人達だけの集まりでは一寸考えつかない可能性をそれなりの証明を添えて他の分野の人から提供して貰えたのは非常に有益でした。他の分野の人に自分の実験結果をできるだけ単純化して説明し, その結果から少なくともこれだけの事はいえるという事を理解して貰う事は, 仲々難しい事ですが, これも両者の練習と努力によって可成り解決できるように思えました。この練習の為に, 他の分野の教室に出かけて, セミナーをする機会を増やすのも有意義と思います。筆者の学生時代には, 聴衆が理解できないのは聴衆の無知によるという風潮がありましたが, この現象は聴衆を理解していない演者の無知による可能性も多分にあるようです。講演者に課せられた仕事は, 如何にして演者の知識を披瀝するかという事ではなく, 如何にして演者の論拠を聴衆に理解して貰うかという努力にあるかと思います。演者の限られた知識と興味が, 聴衆のそれと一致する事は寧ろ稀な事でしょうし, これは学生に対する講義についても当てはまる事と思います。

次第に各分野に共通のテーマを見つけて分野間の会合を持つのも, 今の行きづまった神経生理に一つの道を開くきっかけを作るのに役立つのではないかというのが, この学会からえた筆者の感想でした。(昭和45年2月)

〔会報〕

生理学会教育委員会報告(8)
第7回常任委員会議事録

生理学会教育委員会委員長 高 橋 恵

日 時 昭和44年12月6日(土)午後2～4時
場 所 東京大学医学部第一生理学教室
出 席 高橋, 本間, 市岡, 畠山, 伊藤各常任
委員および亘委員, 事務: 野口, 高田

1. 第6回常任委員会議事録を一部修正して確認した。

2. 医学大学院制度の改革意見の検討

前回常任委員会における検討を根拠とした高橋の第2次意見を検討した。

A. 検討 次の点について意見が述べられた。

(1) 2. の項について

1) 基礎医学系を現在の分類によらず, 形態, 機能, 総合, 基礎という形にしたのは良い(基礎は現在の進学課程における基礎教育科目-高橋)。

2) 臨床医学系に, 内科, 外科とのおくのはその意味で不徹底である。診断, 治療および総合という形が適当であろう。

3) 4つの系を横につなぐ総合研究を強めるために, 流動研究室の名称を変え, もう少し強力にする方が良い(総合系としては-高橋)。

4) 医学部門各教室, 研究室に1～2年間の短期研究者のための施設, 設備をおくことが適当である。これは例えば医療職員が, 医学部門で研究する便宜および, 他大学院学生の研究希望に応じるため等である。

(2) 3. の項について

5) 3. -(4), 大学院課程定員については, 各講座とも修士課程2名, 博士課程3名(毎年1名宛)を基準とする。

(3) 全般的に

6) 医学部門の臨床医学系および医療部門の各科の分け方, その職員数等については1例として理解すべきものであると考える。

7) 医療部門(病院)とそこにおける臨

床教育課程は大学外におくという方法の方がより適切ではないか(本意見は現状から移行しうることを一つの要件として考えられて居り, その意味でこの意見はとらなかった。現在では, 医療のレベルダウンを防ぐ意味でも附属病院の形が必要と考えられる-高橋)。

(4) 4. 医療部門について

8) 医療部門の職員 教育職員でないの特例法による自主性の確保が困難となるし, また実際に大学における教育を分担するのであるから, 教授, 助教授, 講師待遇の「待遇」はのぞかなければならない。

(5) 臨床教育について

9) 外国の MD は医学士であるから, それと同様にあつかうためには, MD は臨床医学課程修了者に与えるのが適当である。

ただし, 医学部卒業者を医学士とすると同じ名前を使用することが困難であり, 臨床医学修士とでもすべきか。いっそ医師が良いか。

(6) 再び全般について

10) Paramedical の事項に関する研究部門をおく必要があるのではないか。例えば, 広い意味の Medical Technology (それは医学部門における特殊系(系の横断的協力を必要とする系)の利用によって実現できると思う Paramedical な教育施設についてまでは医学に含めないのが適当-高橋)。

11) 制度の改革は必要最小限にとどめれば良く, その運営の改革によって処理できるものであると考えられる(その通りと思う。制度は急所をはずさず, しかもその内部で自由に行なうることが必要, 要は改革の主旨が徹底されること

と考えられる(高橋)。

B. 基礎医学会教育委員会への高橋提案

以上のとおり検討された後、この第2次案に本日の意見を加えて「基礎医学会教育委員会」に提示することが諒解された。

C. 生理学会教育委員会の改革意見

別に生理学会教育委員会の意見をまとめるために、上と同じ内容について全教育委員の意見を求めることとなった。

3. 生理学における教育工学的手法導入の問題点

(1) 畠山委員から次記のメモが配布され、その説明がなされた。

(2) その調査ないし研究開発の方法として文部省科研費総合研究(B)、および同じく特定研究「科学教育」が利用されるべきことが提案され、前者については高橋委員が、後者については畠山委員が、至急準備して実現されるように取計らうことになった。

畠山メモ

生理学における教育工学的手法導入の問題点

畠山 一平

I. Teaching Machine を主体とするプログラム教育

1. これは教育哲学をも含む教育全般にわたる根本問題であるから、その是非を問うことから出発しなければならない。

2. 生理学教育だけでなく医学教育全般にわたって検討すべきである。ことに臨床教育に適していると思われる。

3. 実習のように個人指導的要素の多いものに有意義(例:キーボードによる実験過程の個人指導)。

II. 教育用具の検討

1. 生理学の教育内容をつかまねばならない。

2. とくに実習機器の改善開発は緊急の問題。

3. 新教育機器の開発(例:Neurocyberneticsの示説および自習機械)。

III. さし当たり実行可能と思われること

1. 生理学教育関係者の構想、希望その他を訊き委員会としての考えをまとめる資料とする。

2. 具体的な当面使用中の実習機器を学生向き、安価、必要な性能を持つなどの点から検討し、少なくとも現状として実現可能で最上のはなにかを明らかにする。

3. この問題だけの専門研究グループを作り、一定の期限で具体策を提出してもらう。

(1969. 12. 6)

日本学術会議第7部会の「連絡調査小委員会」「基礎医学振興小委員会」と「基礎医学会教育委員会」との懇談会要旨

藤 森 聞 一

日 時 1969年7月20日(日) 15:00~17:00
会 場 名鉄グランドホテル
出席者 第7部会員:樋口(第7部長),伊藤(第7部副部長),懸田(第7部幹事),牛場(連絡調査小委委員長),橋本(医療制度小委委員長),山形(専門医制度小委委員

長),高原(医学教育小委委員長),藤森(基礎医学振興小委委員長),堀井,北村,松永,中塚,佐藤(昌),田中,三好,脇坂,和佐野,渡辺,中村(計19名)
基礎医学会教育委員会:飯島(委員

長, 病理, 広島大学長), 森 (副委員長, 病理, 東京医歯大), 高橋 (副委員長, 生理, 日本医大), 新島 (解剖, 東京医歯大), 田所 (薬理, 群大), 岡島 (法医, 東京医歯大) (計 6名)

挨拶

○飯島:「基礎教委」は昨年5月「基礎医学会教育懇談会」として発足したが, 10の基礎医学会にそれぞれ教育委員会が組織されたこと, その他の理由もあって, 昨年10月「基礎教委」と名称を変更した。その事業として,

1. 昨年度は10基礎医学会代表者連名による基礎医学学生実験実習設備費の増額の申請を文部省にするとともに, 国立大学医学部長会議にも臨床医学のそれを含めた形で協力を依頼した。

2. 全国の大学医学部(医科大学)基礎医学講座担当教授にアンケートを求めて, 各基礎医学会ごとに学生教育の実態を調査し, それを根拠として, 文部省の「医学部学生実験実習設備標準」に準拠しながら, それに多少の修正を加えて, 本年度国立大学医学部長から「臨床および基礎医学学生実験実習設備費」の概算要求をしてもらうように依頼した。

これは, 応急処置としてなされたものであり, 今後は基礎医学教育のあり方について基本的な検討を加えて, 改革案を作成するつもりである。

教育改革案は方々で練られているようであるが, その実現に長期間を要すると改革の熱意が失われるおそれがあり, それらの案をなるべく速やかに調整, 統合して予算, 人員増などについては文部省との交渉も一本化して強力にその実現をはからなければならぬものと考えている。

学術会議は研究のみでなく, 医学教育の改革にも強い関心があるようであるが, どのような方向で何をしようとしているのか伺いたい。

また「日本医学教育学会」の創立準備が進められているようであるが, その趣旨や活動方針についても伺いたい。

○藤森:ただいま飯島委員長からお話があったような経過で昨年「基礎教委」組織の世話役をいたし, 本年4月飯島委員長にバトンタッチしたいきさつと, 学術会議全体としても医学教育問題を重要視するようになり, 第7部会に重責が負わさ

れてきたが, 本来学術会議との緊密な連携, 協力をえてはじめて充分な機能を発揮できるべきものであることを考え, 今日懇談会開催の世話係の一役をつとめさせていただいた。

今日は「基礎教委」の代表者その他の方々に遠路わざわざ参加していただき, 他方第7部会側としては第7部長であり, また「大学設置審議会医学専門委員長」でもある樋口部長ほか, 第7部関係役員, その他会員が多数参加して下さったので, この懇談会開催の意義は充分期待できるように思われる。

○樋口:基礎医学振興は従来から第7部会にとっても重要なテーマであったが, 一向に進まなかった理由は, 活動のための組織がなかったためと考えられる。「基礎教委」はその意味で重要な組織であり, 今日懇談会を機会に, 今後学会との連携が強力に進められるように願いたい。

懇談事項の概略

以上の挨拶が終り, 自己紹介の後, 飯島「基礎教委」委員長と藤森基礎医学振興小委員長が進行係的な役割をはたして, 隔意なき懇談が行なわれた。

(以下 B:「基礎教委」委員, S:学術会議会員)

1. 「基礎教委」の活動と臨床医学教育の関連

S₁:基礎と臨床医学教育の関連が問題になっている時期に, 基礎医学会だけの教育委員会が設立され活動している理由をおききたい。

B:さしあたり手のつなげそうな基礎医学会が合同して検討をはじめたということで臨床医学会と協力したいということは当初から論じられたことである。実際的には臨床医学会にも同様な合同委員会が組織されて結ばれるいき方が望ましい。

S₂:最近の進歩した診療においては, 基礎医学の参加が必須であり, 基礎と臨床を分けることがむしろおかしい。

2. 文部教官の定員削減問題

B:医学教育については教育要員の増員が要望されているのに, 現実には政府において削減策が講じられ, その対象はほぼ助手と考えられている。

基礎医学においては昨年の実態調査の結果、全般として助手の定員不足が判明したので、この点、痛し、痒しであるが、他方若手研究者からは助手軽視という批判もなされている。さらに今後増員が病院中心に行なわれ、結果として基礎教育が臨床側に振り替えられるようになっても困る。

3. 「学生実験実習設備標準」について

B₁: 文部省の「学生実験実習設備標準」は、文部省の標準として権威づけられているが、内容がかなりずさんであり、問題点が多い。その好例は生理学の場合であってこれがため生理学会は他学会に呼びかけてその修正方を提案したわけである。その標準作成を担当された樋口大学設置医学歯学専門委員長の御意見をおききたい。

○樋口: なるべく各科から1名宛の主任教授が含まれて構成された。文部大臣の諮問機関である大学設置医学歯学専門委員会が、早急に求められて答申したものであるから、「設備標準」に疑義がもたれたことは無理もないことであり、必要に応じて改められて差支えないものと解される。

B₂: 今年度国立大学医学部から申請された概算要求は、一応その「設備標準」を考慮しながら、当面緊急に必要なものを出したのであって、「基礎教委」としても今後充分検討した上で提出したいと思っているので、樋口委員長としてもこの点を御理解願ひ、さらに今回の概算要求は「設備標準」にしたがって現在すでに設備されていなければならない程度のものであるから、その速やかな実現についても御尽力を願いたい。

樋口: 委員長としてその職にある限り努力するつもりである。

4. 教育改革実施の効果的な方策

B₁: アメリカ、西ドイツなどでは教育職員数が学生数の約3倍であり、この対比関係が一学年の学生数100名前後の場合に最も効果的であるとされている。このような基礎的検討を含め、西ドイツにおける医学教育制度の改革は大統領の諮問機関においてなされたはずであり、わが国における医学教育制度の改革についても、人員や予算を伴うことであるから、同様な措置がとられることが望ましい。

B₂: 改革を実現するには、諸方面で別々に検討された試案をまとめることも必要であり、学術会議はそのような場合まとめ役をつとめるとともに、学術会議はその実現を政府に直接勧告する権限をもっている。しかし現実には文部省は勧告されたものをしかるべき諮問機関の審議答申を経て実施にうつすことになるであろうから、「医学教育審議会」のようなものの設置が効果的であり、学術会議としてもその方向に向っての努力が望ましい。

B₃: 学術会議の勧告が必ずしも実現されない事實はきわめて重要視されなければならない。

註: これらの提案をめぐって論議がなされたが、翌7月21日名鉄グランドホテルで開かれた学術会議第7部会において、この合同懇談会の経過の報告に関連して、これらの問題がかなりの時間にわたって熱心に論議された。

その結果“医学教育問題については現在いくつかの検討・審議機関があるが、それらの相互連絡、意見の調整などは学術会議第7部会がその衝に当り、なお、教育制度の改革、諸要望の実現を期する効果的な方策としては、文部省に働きかけ「医学教育審議会」のごときものを設置してもらうのがよい”という大かたの意見の一致をみた。

5. 医学教育学会について

牛場: 「医学教育学会」(仮称)の設立の趣旨については、学会として資料集めやその整理、検討など研究面の仕事をしない、直接行政面への関与はさげたい。

註: 44年8月30日 その発会式がもたれ、牛場慶大医学部長が会長に選ばれた。

6. その他

医学進学課程、大学院医学研究科の問題とか、学術会議の体質、選挙法などについても意見の交換が行なわれ、総括的にこのような懇談会をもつ意義のあることが確認された。

追記: この懇談会の報告は、高橋「基礎教委」副委員長の詳しい記録を参考として要旨を収録し、さらに直接関係深い数名の方々に目を通してもらったものである。(44年12月1日)

日本生理学雑誌投稿規定

本会の会員は誰でも本誌に投稿することができますが、下記の規定にしたがって下さい。原稿の採否は編集会議で決定します。

I. 原 著

A. A4版 (21×29 cm) の400字詰原稿用紙を用いて書き、別にコピーを1部つけます。

長さに制限はありません。しかし刷り上り2頁までの費用は学会負担ですがそれ以上は著者負担となります。また図版代や特別の費用を要するものは著者負担となります。

B. 表紙 (原稿第1枚目) の上半には表題、欄外見出し、著者名、所属およびその所在地、国際十進分類 (UDC, 日本語版: 国際十進分類法, 日本ドクメンテーション協会, 1967参照) などを書き、下半には原稿の枚数、図表の数、別刷請求部数、編集者への希望などを書きこみます。

C. 英文の摘要 (表題, 著者名, 所属および200語以内の抄録からなる) をダブルスペースでタイプしてつけます。これは2部 (1部はコピー) 必要です。

D. 本文とくにローマ字などではできるだけ読み易く書き、イタリック指定をしたいところはアンダーラインをしてその下にイタリックと書きます。動物名などは原則として片かなを用います。単位および単位記号はなるべく国際単位系 (本誌28巻, 141頁, 1967参照) によって下さい。

E. 図表の説明は Fig. 1, Table 1 など英文で書きます。本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定しておきます。

F. 項目分けは I, II, ……さらに A, B, ……さらに 1, 2, ……さらに a, b, ……というように分けて下さい。

G. 文献表の作り方

1. 本文中に引用文献の著者名を書きこみ、その右肩に番号をつけます。3人以上連名の場合は“たち”または“*et al.*”を用います。

例1: 高木たち³⁾によれば……………

例2: Hodgkin & Huxley¹⁾によれば……………

2. 末尾文献表は著者名のABC順に整理し、本文中の番号と照合します。著者名は *et al.* と略さず全員を掲げます。

3. 雑誌は著者名 (西暦年数) 表題。雑誌名巻, 頁 (始-終) の順に記します。

例1: 藤本 守, 宮尾賢爾 (1969) 電磁流量計の応用による腎血行調節機転の研究. 日本生理誌 31, 65-75

例2: Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. & Katz, B. (1952) Measurements of current voltage relations in the membrane of giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116, 424-448

4. 単行本は著者または編者名 (西暦年数) 書名, 版数, 章名, 発行所, その所在地, 引用頁の順に記します。論文集などの場合は雑誌に準じますが雑誌名のところに上記単行本の項が入ります。

例1: Conway, E. J. (1957) Microdiffusion analysis and volumetric error, 1st Ed., Carbon monoxide, Cresby Lockwood, London, 326-330

例2: Scher, A. M. (1965) Electrical correlates of the cardiac cycle. In: Ruch, T. C. & Patton, H. D. Physiology and Biophysics, 19th Ed., Chap. 30, Saunders, Philadelphia, 365-599

5. 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献およびその引用頁を明らかにし, “より引用”と明記します。

6. 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従がい, 決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧 (1969, 日本医学図書館協会編, 学術書出版会) または *Index Medicus* によって下さい。これらにないものについては国際標準化機構のとり決め ISO R4 (ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省大学学術局編, 東京電機大学出版局, 39-42頁参照) にしたがって下さい。

II. 総説または解説

A. 長さに制限はありませんが400字詰原稿用紙40枚以内を希望します。専門外の人にもわかるように注意して下さい。

B. 図表の数は原稿4枚に1個以内です。

C. 原著の規定B~Gに準じます。ただしコピーおよび英文摘要をつける必要はありません。その代り表紙の表題, 著者名, 所属などは英文もつ

けて下さい。

Ⅲ. 短 報

速報や研究方法，教育法などの原稿は大略原著規定に準じます。

A. 和文短報

1. 刷り上り 2 頁以内とします。400 字詰原稿用紙約 8 枚です。

2. 図表は 2 個以内です。

3. 表紙をつけ，表題，著者名，所属を和文と英文と両方記入します。

B. 英文短報

1. 刷り上り 2 頁以内とします。ダブルスペースでタイプ用紙約 4 枚です。コピーを 1 部つけて下さい。

2. 図表は 2 個以内です。

3. 表紙をつけ，表題は英文で，著者名，所属は和文と英文と両方記入します（原著の規定 B 参照）。

4. 文献表はスペースの関係で表題名を省略することができます（原著の規定 G 参照）。

5. 和文要旨をつけて下さい。

Ⅳ. 抄録または講演要旨

A. 原則としてその集会の幹事の定める規定にしたがって下さい。

B. 抄録は通常，表題，著者名，所属，本文を含めて 400 字詰原稿用紙 2 枚以内（図表は不可）です。

C. 講演要旨は通常 400 字詰原稿用紙 10 枚以内，図表 4 個以内です。

Ⅴ. その他

集会などの内容紹介，海外だより，ニュース，討論，意見，書評，随筆など生理学または生理学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎します。すべて図表，写真などを含めて 400 字詰原稿用紙 10 枚以内にまとめて下さい。（1970，2 月）

編 集 委 員

真 島 英 信 (幹 事)	市 岡 正 道	伊 藤 正 男
菊 地 鎌 二	高 橋 憲	戸 塚 武 彦
畠 山 一 平	望 月 政 司 (北海道)	星 猛 (東 北)
新 島 旭 (関 東)	東 健 彦 (中 部)	品 川 嘉 也 (近 畿)
入 沢 宏 (中・四国)	栗 山 照 (九 州)	

新発売

動物実験に理想的な非動性を得られる

非脱分極性筋弛緩剤

2%ガラミン注射液“テイサン”

(1 ml中20mgのガラミントリエチオダイドを含有)

〔特長〕

1. 理想的な筋弛緩が得られ、持続性あり、完全に可逆性。
2. 循環系に対して副作用が少ない、一過性に脈搏数の増加と血圧の軽度上昇をみるのみ。
3. 非常に安定で経年変化が少い。
4. 拮抗剤により拮抗される。

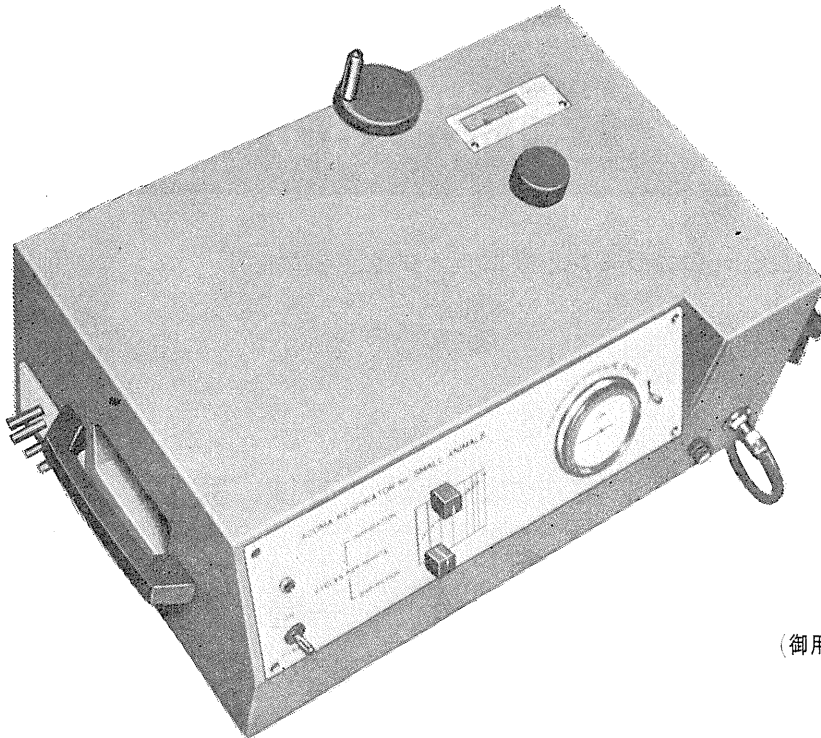
〔包装〕 20ml (400mg)バイアル
5ml (100mg)10管

販売
長瀬産業株式会社

製造
帝国化学産業株式会社
大阪市西区北堀江上通1-10(大阪中央ビル)

小動物よりうさぎ、猫までのレスピレーター完成 アコマ AR100

血圧計、麻酔器のメーカーとして広く御愛用を願って居りますアコマが数年前より研究致して居りました、小動物用レスピレーター(AR100) を完成致しました。従来の製品と一変し其の機能が高く評価されて居ります。貴院の研究室に是非一台御備え下さい



大きさ 520×330×210^{cm}

重量 22^{kg}

(御用命は全国有名医理化器械店へ)

レスピレーター (アコマAR100) 特長

- (1) 呼吸相比が自由にえられる (1 : 3 - 3 : 1)
- (2) 1回換気量が10cc - 100ccと広いので小動物よりうさぎ、猫迄使用出来ます。
- (3) 換気量を変えても腔腫は全く変わりません。
- (4) 呼吸回数は10~60回まで連続可変です。
- (5) 電動式のため経済的です。AC100v 35w
- (6) 麻酔器に連動できます。

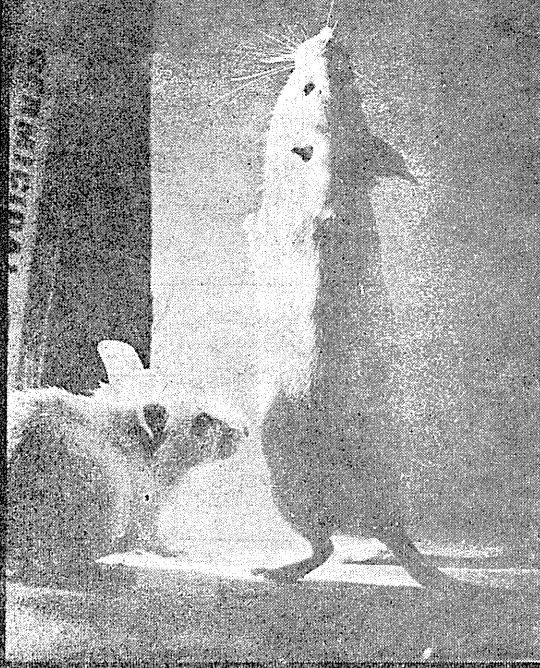
注 犬用は別にAR. 300 (20~300cc) を御使用下さい

ACOMA

アコマ医科工業株式会社

東京都文京区本郷2-14-14 TEL03(811) 4151

実験動物に良い飼料を一CLEA固型飼料



■クレアだけが提供出来る

マウス ICR-JCL

ラット SD-JCL

■いつでも安心して使える

CLEA固型飼料

■最も理想的に設計された使い易い

CLEAケージ各種

マウス、ラット、ウサギ、モルモット、犬、猿、猫用

■性能の優秀さを誇る

自動ケージ洗滌機、オートクレーブ、消毒機

自動給水装置

■クレアのスタッフが応えていたします

施設設計、飼育管理、器具等のご相談に応じます



日本クレア株式会社

本社 東京都目黒区青葉台2の20-14 TEL.719-7141
大阪営業所 大阪市西区京町堀2の61(藤原ビル)TEL.(441)1362・1408

図書目録進呈・乞誌名明記

●文献1,200, 最新の知見を結集

最新刊

皮膚感覚

D.シンクレアー 著 東医歯大歯学部教授 市岡正道 訳

1,200余の文献を基として、生理学・解剖学・組織学・心理学をたて糸に、その歴史的展開・研究方法・感覚器と感覚系の形態と構成・感覚自体・皮膚感覚の知見の現状と将来の展望をよこ糸として、ヒトの皮膚感覚に関する現時点における知見を簡潔に述べたものである。皮膚感覚の確認されている点、未解決の点を明快に示しながら手際よくまとめあげ、さらに各項目ごとに要約し、できるだけ多数の用語や事項についても訳注を付している。

□内容□ 全般的な背景 主要な学説 VON FREYの説 HEVRY HEADの説 "ボタン"説 研究方法 解剖学的方法 生理学的方法 精神物理学的方法 数学的方法 神経装置 神経終末 解剖学 生化学 生理学 要約 一次感覚ニューロン 末梢神経の解剖学 興奮と伝導 刺激特異性と線維直径との関係 実験的神経ブロック 変性と再性 神経支配のボタン 中枢にみられる終末 要約 中枢伝導路 伝導路系 網様体 要約 感覚末梢神経装置に対応する感覚の性質 終末器 要約 中枢神経装置に対応する感覚の性質 伝導路系統 網様体と視床 大脳皮質 要約 内親と感覚の性質 内親による分類 感覚の性質を弁別するための基礎 要約 刺激と感覚 閾(しきい) 感覚点 矛盾感覚 感覚の強さ 要約 空間因子 感覚の局在 2点弁別 連関感覚 幻影肢現象 要約 時間因子 反応時間 第2の痛感 感覚の持続 要約 全般的な展望 現在の学説と将来の研究 特異性説の見解 二元説の見解 ボタン説の見解 研究の将来像 要約

A 5判 396p/¥4,000 千90

水と電解質

一細胞外液の化学的構成 その生理および病理一

J.L.ギャンブル 著 東大田坂内科 高橋忠雄 ほか訳
水分代謝の問題点をとりあげて平易に記述したもの。ことに随所に使った模式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つ。原書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。

第7版 B 5判 168p/¥1,300 千90

環境生理学

東大教授 大島正光 著

光・振動などが人体に及ぼす影響を及ぼすかについて、豊富なデータを集めそれを種々な環境条件を設計するための資料に使えるようまとめられている。

B 5判 194p/¥1,600 千90

医歯薬出版株式会社

東京都文京区本駒込1-7-10
電話東京(03)944-3131(大代)/板橋東京13816

トッパンのリプリント

生物学

Alexopoulos:	Introductory Mycology, 2/e.....	¥2,080
Barnes:	Invertebrate Zoology, 2/e.....	¥1,900
Cheng:	The Biology of Animal Parasites....	¥2,410
Esau:	Plant Anatomy, 2/e.....	¥2,610
Giese:	Cell Physiology, 3/e.....	¥1,980
Levitt:	Introduction to Plant Physiology....	¥1,360
Srb:	General Genetics, 2/e.....	¥1,260
Turner:	General Endocrinology, 4/e.....	¥1,620

生化学

Conn:	Outlines of Biochemistry, 2/e.....	¥2,280
Harrow:	Textbook of Biochemistry, 9/e....	¥1,620

基礎医学

Arey:	Developmental Anatomy, 7/e.....	¥1,800
Burrows:	Textbook of Microbiology, 19/e....	¥2,980
Carpenter:	Immunology and Serology, 2/e.....	¥1,360
Kent:	Comparative Anatomy of the Vertebrates, 2/e.....	¥1,470
Prosser:	Comparative Animal Physiology, 2/e.	¥2,480
Romer:	Shorter Version of the Vertebrate Body, 3/e.....	¥1,150
Tuttle:	Textbook of Physiology, 16/e.....	¥2,020

内容カタログ御請求下さい

READINGS from SCIENTIFIC AMERICAN

アメリカの科学雑誌“SCIENTIFIC AMERICAN”に掲載された論文を、集録編集したユニークなテキストです。

Calvin:	Bio-Organic Chemistry.....	¥1,980
D.Kennedy:	From Cell to Organism.....	¥1,780
D.Kennedy:	The Living Cell.....	¥1,980
Hardin:	39 Steps to Biology.....	¥1,980
Haynes:	The Molecular Basis of Life.....	¥1,980
Wessells:	Vertebrate Adaptations.....	¥2,180

尚“Scientific American”の Offprints (一部100円) も同様に御利用下さい。

輸入洋書の御案内

弊社では此度、生物化学分野の洋書の輸入販売を始めました。生化学・分子生物学・生理学・解剖学・細胞・組織学・薬学・神経学・微生物学等の各洋書を在庫しております。カタログ御請求下さい。

株式会社トッパン 〒110 東京都台東区台東1丁目5
Tel. 833-8111 振替(東京)20635

E-672A エルマ超微量炎光光度計 UF-1型

驚異的な微量のNaとKを

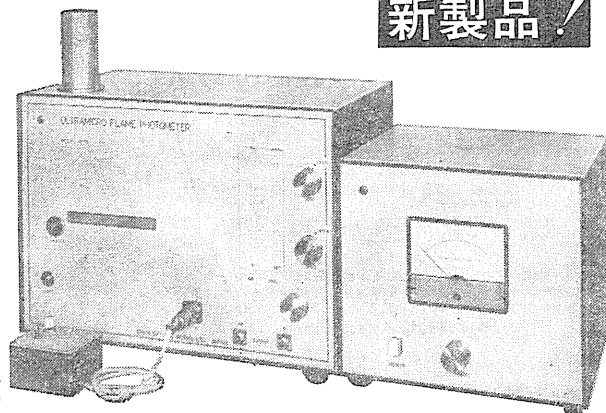
定量するエルマ超微量炎光光度計

本器は東大生理学部の御指導のもとに完成されたものです

本器の特長

1. 超微量の測定
 - $\left\{ \begin{array}{l} \text{Na } 1\text{mEq}/\ell \times 10^{-9}\ell \\ \text{K } 1\text{mEq}/\ell \times 10^{-8}\ell \end{array} \right.$
2. 稀釈操作不要
3. Na, K 同時測定
4. 再現性 $\pm 2\%$ 以内

新製品!



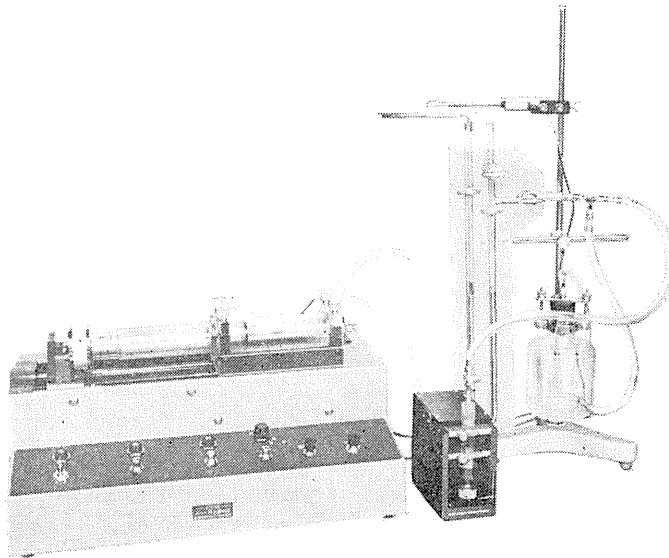
エルマ光学株式会社

東京都千代田区神田鍛冶町2-4
TEL (256) 0911 (代)

HAFFNER法

鎮痛効果測定装置

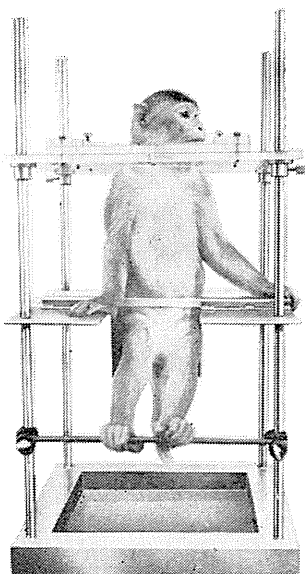
実中研 医学研究所 御指導



本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。
尾部に加わる圧力はモーターにより加圧されマンメーターにより記録されますので常に一定の加圧速度が得られ、かつ反応閾値を記録紙上で求めることが出来ます。

モンキーチェヤ

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導



- 本装置チェヤに依るモンキーの体重は3 kg ~ 6 kg迄使用可能です。
- 汚物を取出す引出しが下部後方に付いています。
- ステンレス製 上部はアクリル盤

特別附属品

- チェヤ固定盤 600×600×21^m (木製)

特別附属品

- 移動用固定盤 600×600×21^m キャスター4ヶ付 別途附属註文に応じます。

使用目的

- (1) 薬物の投与
- (2) 採血及採尿
- (3) 生体電気現象の誘導
- (4) 其の他無麻酔下で処置を加へる場合

KANO 株式会社 野上器械店

郵便番号113 東京都文京区本郷3丁目44~6 TEL(03)813-4811(代)

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 32. No. 3 (1970)

Originars

Mamoru SUEKI : Studies on nervous control for water and salt secretion in saliva
 from parotid gland of the dog141

Shigeru MATSUYAMA : Effects of implanted androgen, estrogen and an androgen-
 antagonist in the brain on the reproductive organs of male rat.....152

Michitsugu HANDA : Mechanical properties of the contraction produced by
 electrical stimulation in the guinea pig taenia coli165

Short communication

Toyohiko SATOH : Quantitative evaluation of the effect of electrical stimulation
 on sleep : Failure in producing sleep following stimulation of
 the raphé nuclei.....184

昭和四十五年二月二十日印刷

編集兼
 発行人

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内
 真島英信

印刷者
 印刷所

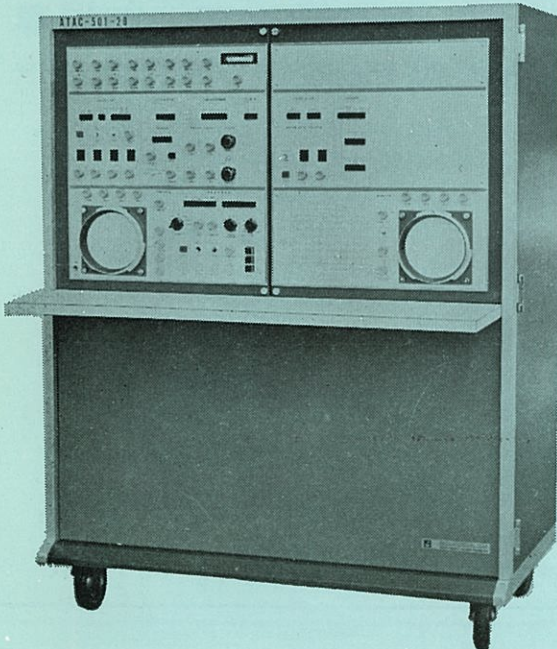
山形県鶴岡市山王町一四の二四
 平田 貢
 鶴岡印刷株式会社

発行所

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内
 郵便番号 一〇一三
 日本生理学会

定価
 振替東京八六四三〇
 価 参百五拾円

光電 医学のあらゆる分野に活躍する



**データ処理用電子計算機
 ATAC-501-20型**

主なプログラム

- 加算平均
- 自己・相互相関
- 時間ヒストグラム
- 移送平均
- 振幅ヒストグラム
- データ移送
- メモスコープ
- 微積分
- プログラムプッシュボタン切換式
- On-line方式
- 出力アナログデジタル両方式



日本光電工業株式会社
 東京都新宿区西落合1-31-4 (953) 1181大代