

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

32巻 8号 1970

総 説

長 島 長 節：毛細血管の透過性と局在性血管反応……………507

原 著

倉 橋 昌 司：ラットの酸素消費量と窒素代謝に対するチロキシン連続投与の効果……………521

市 橋 正 光：アナフィラキシー・ショックにおけるキニン生成機作の解析……………525

短 報

IWAI, E. and SAITO, S. : Interhemispheric interaction between two hemispheres of optic tectum in goldfish……………536

MAENO, T. and HASHIMURA, S. : Diphasic end-plate current recorded on the glycerol treated muscle fiber……………538

KATO, S. and TOTUKA, T. : The change in polarity of the T wave by controlling the movement of the heart ……………540

シンポジウム 視覚および視覚行動の神経機序に関するシンポジウム……………542

海外だより 第37回ドイツ生理学会総会 (大地陸男)……………571

班 会 議 総合研究会議のおしらせ (勝木保次)……………573

会 報 昭和45年度常任幹事会議事要録……………575

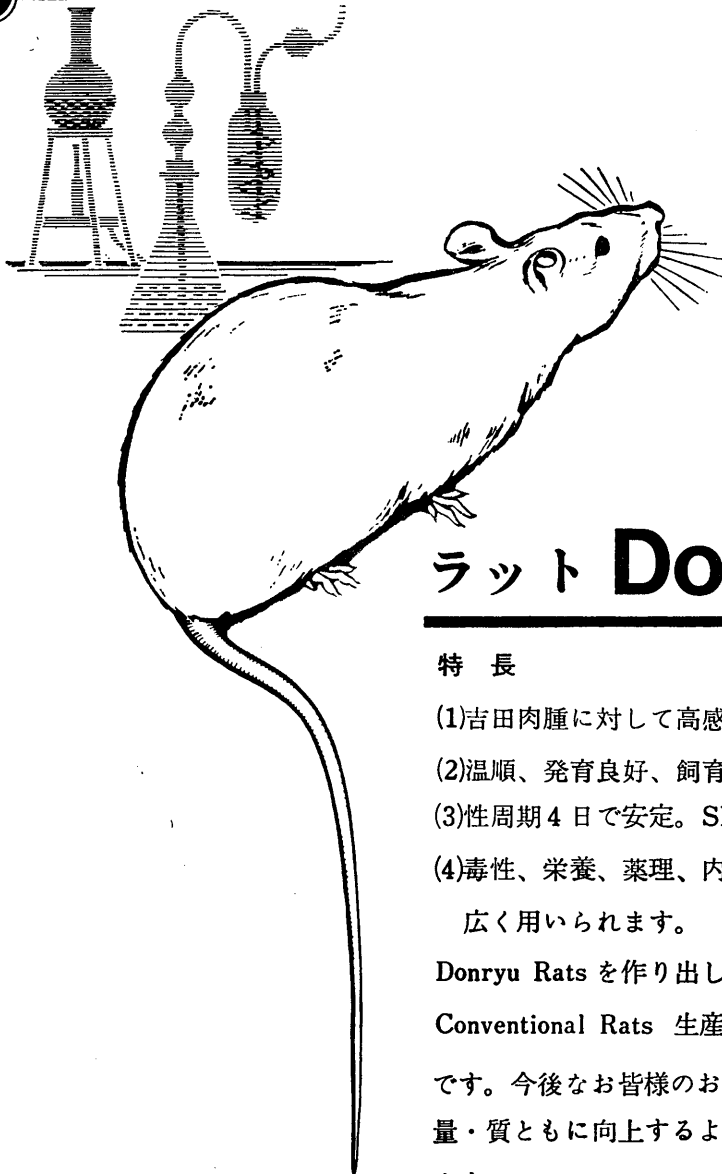
第47回日本生理学会評議員会議事要録……………575

人体基礎生理学研究所設立関係……………579

第25回国際生理科学会議のアナウンスメント……………580

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



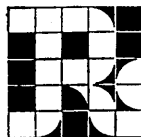
ラット Donryu

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

毛細血管の透過性と局在性血管反応 612.135 : 612.183/4

長 島 長 節 (駒沢大学生理学的心理学教室)

Capillary permeability and local vascular responses. Chosetsu

NAGASHIMA (Department of Physiological Psychology, Komazawa University, Tokyo)

はじめに

Kroghのあますところない克明な観察と精緻な実験のつきかさねによって、もはや毛細血管の生理学については開拓すべき余地は残されていないかにみえる。にもかかわらず、あらためて毛細血管を顕微鏡下にながめる誰もが手のつけようもない混乱におちいる。この間にあって電子顕微鏡が導入され、また一方理論物理学者によってレオロジーが発達してきた。こうして、この二つのもの、生物学と物理学とによって、ひとあたり光学顕微鏡とポゼユの法則が解説者であったこの chaos はあらためて“新しい目”によって見なおされようとしている。そしてこの両者はいまや、実のり多いその端緒についてと云えるであろう。この論文にもられた内容は毛細血管の透過性と局在する血管の反応を対象として、わが国を代表するレオロジスト岡小天教授の物理学的開明を基盤として、新しく毛細血管の生理を追究した。

内容は5項目から成り、I, III とくに III 項では、かなりな程度にほりさげることができたと考えている。II 項では Starling, Landis ついで Pappenheimer とつづく古典正統派の結論ともいうべき透過性理論を紹介した。IV 項では毛細血管に直接関連する細動脈の機能についての著者の結論をのべ、V 項では病態生理の中心課題である蛋白の透過について著者の考察を記述した。文献はできうる限り省略して論議さるべき事柄について代表的なものだけを採用した。この論文が綜説であるよりも、むしろオリジナルの性質がつよく、その理由は、1970年に入って明らかにされた毛細血管の血流理論(III)がいきおい問題の中核をなしたためである。

I. 毛細血管の一般的血流理論. 微小循環系の機能的構成 theoretical considerations of blood flow of capillaries.

1. 毛細血管圧・systemic の循環系から独立した直列抵抗の場

毛細血管圧を直接法で測定した E. M. Landis の所見では細動脈側ではその許容しうる圧が 12~26 cm H₂O であるのに、対応する細静脈側のそれは 4~8 mmHg で比較的せまい範囲である(カエル腸間膜)¹⁾。ヒトで皮膚乳頭の毛細血管の圧は細動脈側で 32.0 mmHg, 中間部(ヘヤピン型の頂点の部分)で 20 mmHg, 細静脈側で 12.1 mmHg の測定値があげられている。すなわち毛細血管では細動脈側から細静脈側にむかって圧の勾配が形成されている。同一の毛細血管でもその圧はきわめて大きく変動することが特徴であって、動脈血圧がほぼ一定に保たれている systemic の循環系における概念は通用しない。集合細静脈 collecting venule, c. v. の圧がせまい範囲に安定していることはきわめて注目すべき点であって細小静脈網は臓器細胞に対してその機能のための安定した場をあたえている。また細動脈平滑筋の固有緊張(B. Folkow)が細静脈のそれに比して大きくまた変動も多様であることを示す。毛細血管の拡張と収縮については次のように考えている。細動脈側の圧が高いとき血流速度は速くしかも細静脈圧はそれに伴って上昇しない。したがって脈圧は大きい。この状態は毛細血管の拡張と考える。しかし細動脈が拡張し流入する動脈血圧が高いときはヒトの皮膚血管で細動脈圧は 60 mmHg にも達する場合同時に細静脈が並行して拡張すると毛細管血圧は上昇しない。動脈性高血圧の場合細動脈は収縮し systemic の圧は上昇する

けれども毛細血管圧は上昇しない。局在的にノルアドレナリンを滴下した場合毛細血管圧は著しく下り脈圧は小さい。これは毛細血管の収縮と考える。Landis は上述のような見解である。このように一般的に毛細血管圧と systemic の動脈血圧との関聯は単純ではない。重要な点は毛細血管圧は systemic の動脈血圧とは独立していることである。D. M. Goméz は腎循環について、輸入血管と細静脈とを直列抵抗とした。そして輸出血管と糸球体における河過および尿細管毛細血管の吸収の過程とは並列抵抗とした。また糸球体毛細血管および尿細管周辺毛細血管の抵抗は無視しうるとした。こうして統計数学的取扱いで処理している。この際機能的に有効な血液量 (V) および表面積 (S) という概念を設定しいくつかの仮定をおいて毛細血管を数量的に取扱う新しい研究方向を示している²⁾。今後この方向の研究の発展が期待される。皮膚毛細血管については手指プレチスモグラフを用いて機能的血流床、微小循環総容量を測定してその分析が可能である³⁾。毛細血管血流床は二つの直列抵抗すなわち前および後毛細血管抵抗のあいだに局在する場である。それによって血流および血圧は調整され原則的に血漿蛋白の膠質滲透圧を中心にして血漿の homeostasis が維持される。

2. 毛細血管の血流理論——Biorheology

毛細血管の血流理論は systemic の循環系とは全くちがった観点からなされる。細動脈までの血流に関する Poiseuille ポゼユの法則以後、今日 rheology の発達にいたるまで久しきに亘って細動脈以下の血流理論はあきらかではなかったことは周知のとおりである。

a. 毛細血管血流の一般的関係式

血液は Casson 式にあてはまる。

$$z > f: \sqrt{z} = (\sqrt{z} - \sqrt{f}) / \sqrt{y}. \quad z < f: \sqrt{z} = 0$$

z : ずり応力, y : ずり速度, f : 降伏値。

岡はこれより次の関係式を導く⁴⁾。

$$Q = \frac{\pi R^4 P}{8 \eta L} \cdot F(\xi) \quad (1)$$

$$F(\xi) = 1 - \frac{16}{7} \xi^{1/2} + \frac{4}{3} \xi - \frac{1}{12} \xi^4 \quad (2)$$

$$\xi = \frac{2 L f}{P R} \quad \xi \leq 1 \quad (3)$$

Q, R, P, L, η , はそれぞれ流量, 半径, 圧, 長さ, 粘性率。この関係式において $\xi=1$ のとき $F(\xi)=0$ 。すなわち血流は停止する。またこのとき $PR=2Lf$ 。血液性状が正常なら f は一定とみなしうる。1 は ξ の極限值であるので $2Lf$ は一定の極限值である。したがって血流が停止するとき圧と半径の積は一定の極限值をとる。(1) 式から流れはポゼユの流れが主体で血流が毛細血管に入ると $F(\xi)$ の修正をうける。すなわち $F(\xi)$ は毛細血管血流におけるポゼユの式の修正項である。

b. 毛細血管における血流の管壁血漿形成による流動性の増加—— δ 効果。すなわち血流の自己調整機序。(III, §1.)

毛細血管圧が下ると血流は停止に近づくと。速度がおちるにつれ軸流は失われ血球はおおまかに云って血管内に一様に分布するであろう。血球群の円柱が形成されるであろう。水は組織から血管内へ移動する。その瞬間、血球群と管壁との間にうすい水の層が形成される筈である。これは血球群が管壁にそうてスリップするきっかけとなる。岡は次の式をあげている。

$$Q = \frac{\pi R^4 P}{8 \eta L} \cdot F(\xi) + \pi R^2 V(R) \quad (4)$$

$V(R)$ はスリップ速度。

$$(4) \text{ 式を変形すると } v = \frac{R^2 P}{8 \eta L} \cdot F(\xi) + V(R)$$

血流がとまるので右辺の第1項は0となり v すなわち血流速度は $V(R)$ すなわちスリップ速度となる。こうして血流が停止したときスリップが重要な流動性増加の要因となる。しかしこの原因は組織から流入した水の層がスリップのひきがねであって一般的には層のあつさを δ とすると、

$$\eta_a(R) = \eta_0 / (1 - \alpha Po (1 - \frac{\delta}{R})^2) \quad (5)$$

$\eta_0, \delta, \eta_a(R), Po$ はそれぞれの血漿粘性率, 層

のあつき plasma zone, 半径 R におけるみかけの粘性率, 圧, α は常数, この式から明らかなように δ が増せば $\eta\alpha(R)$ は減少し流動性は増す.

周知のように管壁の緊張 tension を T , 管壁を介して内外の圧差 transmural pressure を P , 半径を R とすると $T=PR$ (Laplace の法則). 毛細血管に血球が充満しさらに水がながれこむ瞬間には管壁の緊張 T は著しく増す筈である⁵⁾. したがって PR は増加する. (3) 式からこの瞬間, ξ は 1 から遠ざかる. すなわち流動性は増す. いずれの観点から云っても血流が停止する現象はみとめるがそのまま停止してしまうとする Burton の考え方は現象的には認められないし理論的にも納得されない. Burton の理論構成は批判されるべきであろう. むしろ水のうごきは本質的には血漿の homeostasis の保持に役割をもっているがそれは同時に毛細血管の血流維持にも本質的な意義をもつものであって, いわばレオロジー的流れ rheological flow

として自己調整 autoregulation の機序がおこなわれている.

c. "Vasomotion"⁶⁾ とその数量的表現

Landis その他一般に生理学的な立場からは vasomotion という表現に慎重である. Chamber および Zweifach (1944) が提唱したこの現象は血管抵抗の変動である. 字句が示すような, 血流のエネルギー源には何等の意義はない. 生理的にも血流が著しく減退したとき, 病態では急性腎炎でしばしば皮膚毛細血管に観察される. 細動脈の平滑筋あるいは前毛細血管括約筋の収縮・弛緩の現象である. したがってこれらのもつ固有緊張のあらわれのときも, また交感神経の adrenergic または cholinergic の神経線維の activity によるときもあろう. Vasomotion は周期のおそくしかも不安定な血管の収縮・弛緩のくりかえし現象である. もし数量的な表現をもとめるならば (3) 式で P は一定で R の変動だけで ξ は 1 から遠ざかりまた 1 に近接する.

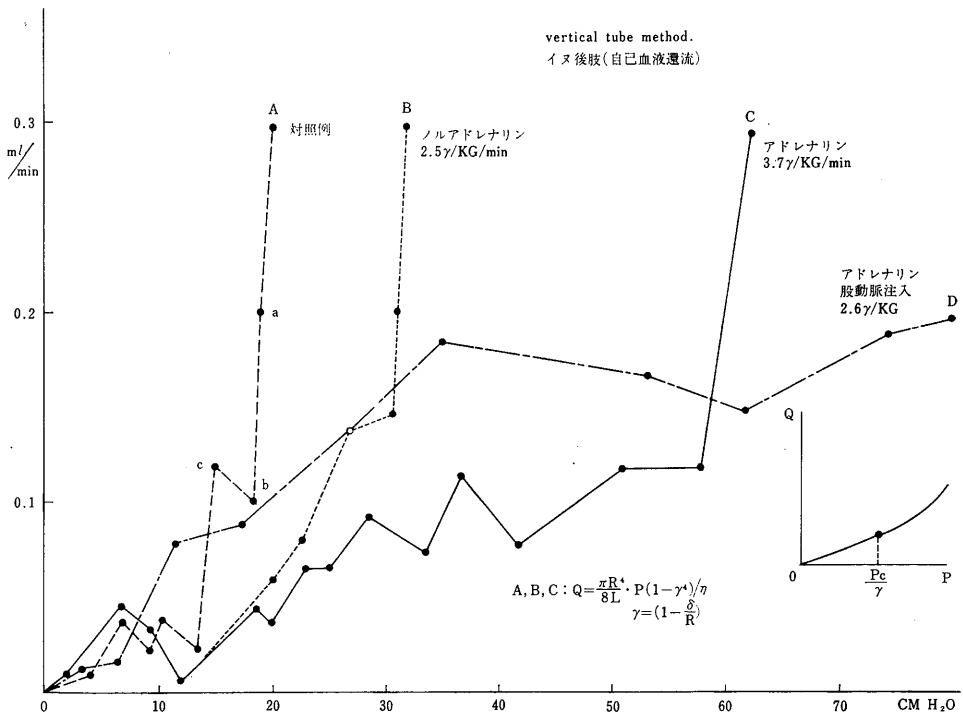


図1. 低圧低流量における圧・流量関係

d. 低圧, 低流量における圧・流量関係 (図 1)

イヌの後肢についての還流実験の結果ではあきらかに原点をとおり⁷⁾. 対照例で, 圧 P はほとんど変わらないで流量 Q は 0.2 ml/min から急速に減少する. 半径 R はこの間, 減少し δ は 1 に近接する (対照例 A の a, b 点). 次いで対照例 A の b 点から c 点にむかって圧の減少がはじまる. ここでは δ 効果がおこる. そして流動性が増す. したがって δ は 1 からの遠ざかりがある管であり, 半径 R は増加する管である. すなわち a, b, c の過程では半径の縮小と半径の増大がある. これは, いわゆる “vasomotion” の現象としてとらえられる管である. B, C すなわちノルアドレナリン, アドレナリンを皮下にあたえた場合, いづれも毛細血管圧を低下させるので Mellander の実験⁸⁾ の示すように水の血管内えのうごきは明確にあるので, δ 効果による流動性の増加は対照例よりも大きいであろう. アドレナリンは vasomotion を誘発し増大させる (Zweifach). 流動性をコントロールする要因は本質的には δ 効果であるので岡はこれを考慮に置いて圧・流量に関して次式をあげている.

$$Q = \frac{\pi R^4}{8L} \cdot P(1-\gamma^4)/\eta \quad \gamma = (1 - \frac{\delta}{R}) \quad (6)$$

この関係式は原点の近くは直線, 次いで圧-convex の曲線である. 対照例, アドレナリン, ノルアドレナリンをあたえた例, すなわち曲線 A, B, C はいづれも圧-convex である. 注目すべき点はアドレナリンを動脈血管内に注入した場合である (D). アドレナリンは直接作用では筋の細動脈を弛緩させる. 細静脈に対しては収縮作用をもつので毛細血管圧は上昇する. 曲線は圧軸に対してむしろ concave である. この曲線は他に比べて明らかに自己調整的すなわち $30 \sim 80 \text{ cm H}_2\text{O}$ に対し流量は 0.2 ml/min に調整されている. 筋血流曲線の特徴を示している. 曲線 C および D の意味する内容はきわめて重要である. 臓器血流の自己調整について, その本質は必ずしも明らかではない. C, D における差異は毛細血管圧降下, 水の血管内移動と

これと全く対称的な毛細血管圧の上昇, 水の血管外移動との二つの本質的傾向の差である. 前者は圧受動的, 後者は圧に独立的な active flow を示す. この場合臓器としての特徴は下肢すなわち皮膚-筋血管系である. すくなくともこの系においては, 組織細胞に直面する圧および流量の範囲では, 自己調整はかならずしも固定的ではなく, 毛細血管圧が重要な役割をもっている.

e. 細静脈と毛細血管圧

刺戟濃度が生理的範囲では前毛細血管抵抗 (γ_A) は後毛細血管抵抗 (γ_V) よりも大きいので毛細血管圧は下降し水は組織から血液へ移動する. P_A, P_C, P_V をそれぞれ細動脈側, 毛細血管, 細静脈側の圧とすると毛細血管え流れこむ量は $P_A - P_C / \gamma_A$, 流れ出る量は $P_C - P_V / \gamma_V$. 毛細血管血流には圧勾配があることと連続の法則から二つの関係は次のようになる.

$$P_C = \frac{\gamma_V P_A + P_V}{\gamma_A + \gamma_V} \quad (7)$$

毛細血管の圧は直接的には細静脈に, 間接的には二つの括約筋の抵抗比に影響される.

Casson 式に出発する, rheology の近来における著しい進歩によって, 毛細血管は全く新しい観点から, 数量的に取扱いうる端緒を与えられ面目を一新したといえよう.

II. 毛細血管の透過性. Pappenheimer の理論

A. 分子篩 molecular sieving

小さい分子が血液・組織間を移動するのは主として拡散によると解されるのが一般的である. リポイド非可溶性の分子は毛細血管の内皮細胞の間のみち channel をとおって, またリポイド可溶性の物質は内皮細胞の原形質に入りこんで急速に拡散する. 分子の大きさに比べて十分に大きい半径の孔 pore をもつうすい膜の場合, 拡散は Fick の法則にしたがう. 一般に生体における膜の孔は大きさが多様であるので当然分子の運動は孔の構造によって妨げられる.

1. 制約拡散 restricted diffusion

孔の構造とそれによる分子の運動の妨げられ

かたについて Pappenheimer は二つの要因を採用している。この要因を設定した理論的うらづけは明らかでない。一つは Ferry の仮設⁹⁾で、分子は孔の入口でおこるであろう条件については制約されないで自由に通過する。Fick の法則から $dn/dt = DA dc/dx$, $n = DA \Delta c / \Delta x$, 孔の面積を A_p , $A_p = n \times \Delta x / D \Delta C$, 溶質に対するみかけの孔の面積を A_s . 制約拡散係数を \bar{D} . $A_s/A_p = \bar{D}/D$. $\bar{D} = DA_s/A_p$. (1) 溶質がかならず適中する孔の面積として $A_s = A_p(1 - a/r)^2$ a, r はそれぞれ分子, 孔の半径, (2) を採用する。もう一つの要因は円筒形の孔のなかで分子と壁との摩擦である。これに関しては Faxén の式¹⁰⁾を撰択する。

$$f/f_0 = 1 - 2.10(a/r) + 2.09(a/r)^3 - 0.95(a/r)^5 \quad (3)$$

f/f_0 は溶質が自由溶液における摩擦と孔での摩擦との比。 (1), (2), (3) を組み合わせて制約拡散の式として

$$A_s/A_p = \bar{D}/D = (1 - a/r)^2 [1 - 2.10(a/r) + 2.09(a/r)^3 - 0.95(a/r)^5].$$

人口膜では実測値とこの式はよく一致する¹¹⁾。制約拡散は血漿蛋白が通過しうる大きさの孔でいちじるしく小さい分子の拡散が制約されることを示している。

2. 動圧 hydrodynamic pressure による水のうごき

孔の半径が 20~30 Å までは拡散による物質の透過量と沝過すなわち動圧による透過量は相半ばしている。50 Å をこえると全く一方的に沝過によって占められる。一般的に膜の両側で静圧の差が 0 でもポゼユの流れであるかぎり滲透圧によっても、動圧の流れが生ずる¹²⁾。一般的云っても毛細血管では沝過 filtration と制約拡散 restricted diffusion とが同時に生じている。

沝過すべき液中の溶質の濃度 C_1 , 沝過された液中の濃度を C_2 とし C_2/C_1 を分子篩の度合いとする。孔が溶質分子より小さければ 0, 大きいときは 1 とする。動圧の流れ Q_f は沝液をうすめるように、制約拡散は溶質をひきとめる

ように作用する。そして瞬間ごとに濃度差の形成が連続する。分子篩の理論式の基本は次に示す¹³⁾。

$$C_2/C_1 = 1 + \frac{D_s}{Q_f} \times \frac{A_w}{\Delta X} / \frac{A_w}{A_s} + \frac{D_s}{Q_f} \times \frac{A_w}{\Delta X}$$

沝過がゆっくりおきれば C_2 は C_1 に近づき急進であれば C_2/C_1 は制約拡散の孔の面積率 A_s/A_w に近づく。

B. 分子篩の実際 (図 2)

分子篩の理論と実測値とは腎の糸球体膜においてきわめてよく一致する¹⁴⁾。

Pappenheimer の理論構成をなしている物理化学的機序は生体においても実際に成立するのである。周知のように輸入血管圧は比較的高く、また電子顕微鏡が近來明らかにしている所見からいって、基底膜を含めて物質透過の孔の半径はかなり大きい。分子篩理論の評価には余りに動圧の流れが大きい。Landis は色素注入の所見から孔の大きさは毛細血管の場所による差異があり細静脈に比較的大きい孔が多く位置しているが、孔の分布の多様性も考慮すべきとする見解のようである。ここに pinocytosis が役割をもつとすれば細胞に親和性のない物質については別に考察の方向がある。

Pappenheimer の理論は Starling, Krogh, Landis とつづく古典正統派の一応の結論である。にもかかわらず依然として透過性は明確さからはほど遠い。この理論によって物理化学的処理の限界は明らかにされた。今後、生物学的要素に対する物理学的アプローチが決定的な結論を与えるであろう。

III. 毛細血管の偏移血流 "divergence and convergence flow" - 毛細血管血流の自己調整 capillary autoregulation

A. 沝過・吸収の一般概念

$$M = K[(P - P_i) - (\pi - \pi_i)]$$

M: 毛細血管の壁の単位面積を介して単位時間にうごく水の量, 正のときは沝過, 負のときは吸収を示す。P: 毛細血管の静圧, P_i : 組織の静圧, π : 血液の膠質滲透圧, π_i : 組織の膠

質滲透圧, k : 滲過係数¹⁵⁾.

E. M. Landis ははじめて実験的に毛細血管の機能が Starling の法則にあてはまることを立証した。この法則の意義は物理化学的に自明なこの原則が生物学的にその当否が問われるのではなく、毛細血管における多くの実験過程においてこの法則の意義が理解されそして実験を説明する点にある。

B. “血管拡張” vasodilation と滲過

毛細血管の収縮あるいは前毛細血管抵抗の増加によって毛細血管圧が低下する場合は水のうごきは吸収過程が優位になる。一般に血管が拡張し血流速度が増加した場合毛細血管圧は上昇する。したがって滲過が優位となる。しかしながら血管拡張は必ずしも毛細血管圧の上昇にはならない。アセチルコリンで血管拡張はおきるが同時に細静脈も比率的に拡張し結果としては毛細血管圧は上昇しない場合が多い。反応性充血のときも毛細血管圧は上昇しない。四肢の交感神経を除去すると発赤 hyperaemia と血流の増加はみられるが、リンパ流は増加しない。このことは Starling の法則に対する唯一の反ばくであった。

C. 毛細血管の透過性と血流理論

毛細血管壁の孔 pore を介して水のうごきは生じつつ血流がある状態が真の意味の毛細血管血流である。岡の理論構成¹⁶⁾と生理学的現象について追究する。円柱形の軸 Z を毛細血管の軸

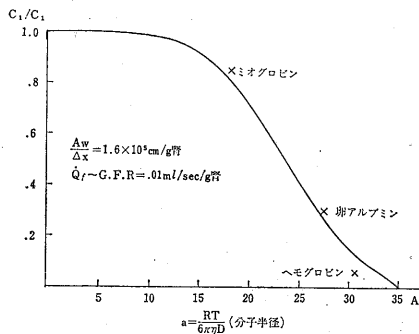


図2. 分子篩の理論式と腎糸球体膜(イヌ)の分子篩作用. 縦軸はクレアチニンクリアランス C_1 に対する各物質のクリアランス C_2 の比. 実線は孔の半径 35 \AA として求めた曲線 (Pappenheimer による).

として円柱座標 (r, ϕ, z) をきめる. 細動脈側の端を $z = 0$. ここでは前一および後毛細血管抵抗は開放されて血流はこれに妨げられないとする. 血液はニュートン流体, 定常流, 軸対称性で R, L, η, P はそれぞれ半径, 長さ, 粘性率, 圧, 血流を Z 方向と r 方向にわけ (図3) 速度は $u, v, \gamma = 0: \frac{\partial u}{\partial r} = 0, v = 0$ (1), $\gamma = R: u = 0, v = k(P - \alpha)$ (2). ここで $\alpha = P_i + \pi - \pi_i$. (2) 式の v は管壁の流れであるから $M = K[(P - P_i) - (\pi - \pi_i)]$ と同一である. 圧は Z 軸にそって勾配がある. $z = 0: \bar{P} = P_a$ (3) $z = L: \bar{P} = P_v$ (4) Navier-Stokes の式と連続の式で解く. 結論は次のようである¹⁵⁾⁻¹⁹⁾.

1. u は $\xi = \Delta\alpha/\Delta p$ で極小となる. ここで $\xi = Z/L, \Delta p = P_a - P_v, \Delta\alpha = P_a - \alpha, \alpha = P_i + \pi - \pi_i$. このことは生理学的に次のように解される.

毛細血管の血流速度は圧が低下するに伴って減少するが細動脈側から細静脈側までの間でいちど最小になり次いで速度は増す.

2. v は $\xi = \Delta\alpha/\Delta p$ でつねに0となる. そして $\xi \leq \Delta\alpha/\Delta p$ にしたがって $v \geq 0$ となる.

1および2から総合して得られる血流理論は毛細血管の血流に関して決定的に重要であってこれによってはじめて毛細血管の多くの現象に明確な理論的基盤が確立される.

a. 血流速度が最小になる時点まで水は毛細血管から組織へ移動する.

b. 血流が最小速度の時点にいたったとき水の組織への移動および組織から血管への移動は停止する.

c. 最小速度の時点をすぎると再び血流は速くなり同時に水の移動方向は逆転して組織から血管内へ移動する.

§1 毛細血管の偏移血流 divergence- and convergence flow

毛細血管の本質的な機能として細動脈側では水が血管壁からそとに流れ出ることと相まって血流の流線はポゼユの流れから管壁に向って大きく偏移する (図3). したがって流速がいちじ

るしく大きくなり限り毛細血管では軸流 Axial Strom 的性質は消失する。白血球は一般に管壁に配列されるが重要なのは赤血球のうごきであって、これは偏移流に乗って中心部から管壁にむかって移動し血流速度の減少するとともにますますこの傾向はつよまる。同時に水は汙過されるので血液の粘性率はますます増加する。血流速度が最小に達したとき、きわめて粘

性の高い赤血球の集団によって毛細血管は充満される。この時点では水の出入りは停止、(v=0) 安定した状態である。次いで毛細血管圧の低下が (2) の $\xi > \Delta\alpha/\Delta p$ の条件をみたすに十分な数値に達する。したがって $v < 0$ で水は組織から血液に流れこむ。そして集団的に毛細血管をうずめている粘性の高い赤血球群と毛細血管壁との間に水の層 δ が形成され流動性はいちじ

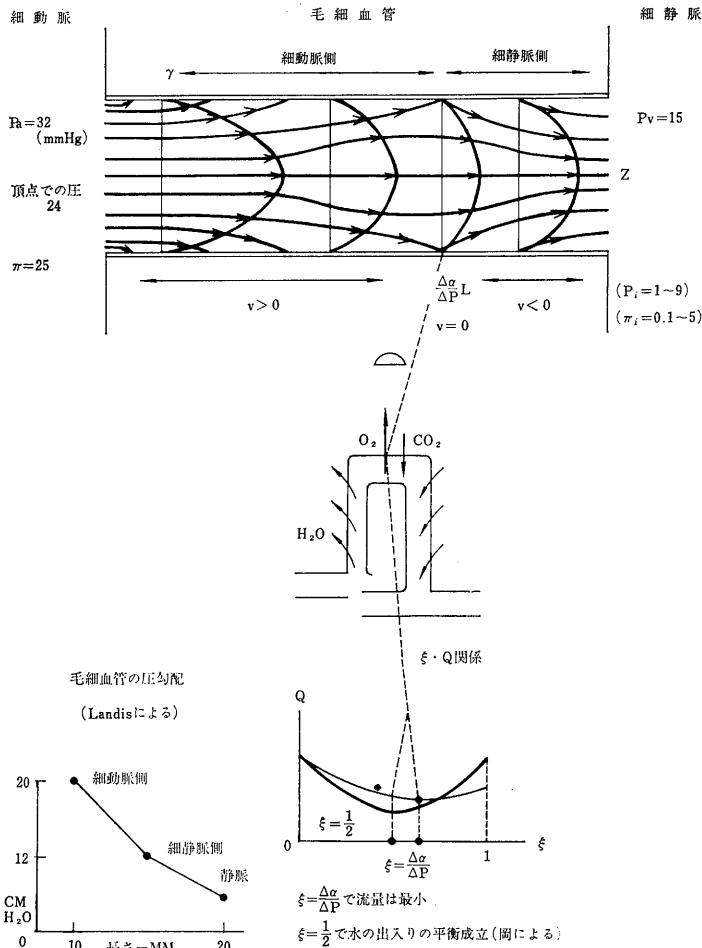


図3. 毛細血管の偏移血流 divergence-and convergence flow. 自己調整 capillary autoregulation ポゼユの流れの主体性を保ちつつ流れは偏移する。 $\frac{\Delta\alpha}{\Delta P} L$ で血流速度は最小。ここで偏移流は停止、 $v=0$, $\xi = \frac{\Delta\alpha}{\Delta P}$ 。血流は $\frac{\Delta\alpha}{\Delta P} L$ までは拡張的 (divergence), ついで収縮的 (convergence) となる。
 $\frac{\Delta\alpha}{\Delta P} L$: $\xi = \frac{\Delta\alpha}{\Delta P}$, $v = 0$; 偏移流停止のところで呼吸ガスは出入りする。赤血環の透過が半月形にみられる。

るしく促進される。血流速度は再び増加し、同時に血流の流線は中心部にむかって偏移する。すなわち毛細血管の血流は $\xi = \Delta\alpha/\Delta p$ の時点までは放散状 divergence に、その時点より細静脈側には収れん状 convergence に流線は偏移してポゼユの流れに復旧する。同時に粘性も正常化する。水のうごきは本質的には血漿量の恒常性 plasma homeostasis にあるが、そしてまた血管外循環 extravascular circulation の形成につながるが、この機序は毛細血管の血流における自己調整の秩序 capillary autoregulation と云うことができる。 δ 効果は自己調整能として理解すべきである。スリップ効果は δ 効果の内容の一部であるとしても生理学的現象の理解をさまたげない。いわゆる vasomotion は生物学的現象として上述の機序とは独立に、あるいは同時に生起するとしてもこの機序の本質 (S_3) には変りはない。

3. 毛細血管の細動脈側では $\xi < \Delta\alpha/\Delta p$, $v > 0$, ついで血流最小時点で $\xi = \Delta\alpha/\Delta p$, $v = 0$. 細静脈側で $\xi > \Delta\alpha/\Delta p$, $v < 0$.

4. $\xi = \Delta\alpha/\Delta p$ で毛細血管の流量 Q は最小。

5. 理論的には $\xi = \Delta\alpha/\Delta p = \frac{1}{2}$, $\alpha = (P_a + P_v)/2$ で水の出入りは平衡する。 $\Delta\alpha/\Delta p < \frac{1}{2}$ で 汙過優位 $\Delta\alpha/\Delta p > \frac{1}{2}$ で吸収優位である。

S_2 水のうごきと呼吸ガス

皮膚乳頭毛細血管のヘヤピン型では両脚の色調から動脈性と静脈性が区別され、頂点の部分で呼吸ガスの交換がおこる (O. Müller) と考えられている。血流最小で、 $v = 0$ の時点では赤血球群は最も粘性率の高い血漿に分散している。とくに $\xi = \Delta\alpha/\Delta p = \frac{1}{2}$ では理論的に最も安定平衡の成立する時点である。血流速度最小の時点は頂点の範囲で移動し、固定的ではない。 O_2 の拡散、およびその前提である解離がどの時点で可能であるかは明らかでない。安定

平衡の成立時点、すなわち一般的に血流最小の時点が O_2 解離および拡散について有効な条件であろう。組織細胞の O_2 -消費と毛細血管との関聯について研究の端緒をなした Krogh-Erlander の式³⁾

$$P_C - P_R = \dot{Q}_{O_2} / \Delta\alpha D \times \left\{ R^2 \ln \left(\frac{R}{r} \right)^2 - (R^2 - r^2) \right\}$$

$P_C, P_R, \dot{Q}_{O_2}, \alpha, D, r$ はそれぞれ毛細血管の酸素圧、拡散のおこる円筒の半径 R における酸素圧、酸素消費量、酸素溶解度、酸素拡散係数、毛細血管半径。ここでは解離に関する項は考えられていない、 O_2 -消費について最も関聯の深い筋血流では血圧の上昇に対して血流量は安定し、(IV) 毛細血管圧は高く維持されて汙過優位である (I, d)。血流最小の時点では常に組織にはほぼ一定量の水の流れが保持されている。筋の収縮・弛緩ではこの条件は更によく維持されるであろう。なお、生理的に頂点の部分から多数の赤血球が組織に透過する。

S_3 ポゼユの流れと毛細血管の血流

細動脈から血流は、前毛細血管抵抗が弛緩しない限りは毛細血管と組織胞を迂回して、組織を貫いて細静脈に直結する細小の血管網に流入する。これは機能的動・静脈吻合 functional AVA (Uvnäs) 形成である。これによって場の温度の homeostasis が成立する。ここではポゼユの流れである。毛細血管に入って流れは変改される。したがって、ここでの流れもポゼユの流れが主体である。

S_4 理論値の例示

Landis は $P_a, P_v, \pi, P_i, \pi_i$ に対して、32, 12, 25, 1~9, 0.1~5 (いずれも単位は mmHg) を与えている、これを岡の式に入れると次のようである。

例 1. $P_a = 32, P_v = 12, P_i = 1, 8, \pi = 25, \pi_i = 3$ とすると $\xi < \frac{1}{2}, v > 0$ 汙過優位。

例 2. $P_a = 22, P_v = 22, P_i = 1, 8, \pi = 25, \pi_i = 3$ とすると $\xi > \frac{1}{2}, v < 0$ 吸収優位、した

がって静脈圧だけが80%上昇しても汜過はおこらない。

例3. $P_a=42$, $P_v=32$, $P_i=14$, $\pi=25$,
 $\pi_i=1$ とすると $\xi < \frac{1}{2}$, $v > 0$ 汜過優位となる。

ヒトで静血うつ血で容易に汜過がおこるがこの場合同時に組織圧, 毛細血管圧の上昇する結果であろうと考えられる。

このⅢ項によって, 毛細血管の血流における自己調整の機序が明確にみとめられる。Kroghが毛細血管の独立性 capillary independency を提唱した見解はあらためて評価される。そして特に次の事柄は重要である。

§. 毛細血管における偏移血流の意義

毛細血管壁には周知のように収縮性細胞はない。ありとしても痕跡的な意味であろう¹⁸⁾¹⁹⁾。

しかしながら, 細動脈側における divergence 血流は実質的には血管拡張であり, convergence 血流は実質的に血管収縮である。この点が明確にされたことは今後の毛細血管の研究に重要な意義をもつであろう。毛細血管にも広い意味で血管の収縮・弛緩機序が存在する。そして phase は細動脈とは逆になるので, 血流は維持される。

Ⅳ. 毛細血管に影響する要因 その1. 細動脈, 細小動・静脈吻合¹⁵⁾

1. 自己調整 autoregulation (A. R.)

体外循環法を用いてイヌの後肢または腎の還流実験による圧・流量関係²⁰⁾では神経支配が保たれた状態で曲線は圧軸に対して concave である。血流は圧が高まるにつれ自己調整的な流れ active flow となる。血流の総量が限定されているので Z 軸の流れも γ 方向の流れも同様に制約される。圧 concave 曲線は股動脈にアドレナリンを注入して得られる。すなわち筋の細動脈が拡張し細静脈が収縮した状態, したがって毛細血管圧は上昇し水は血液から組織へと, いわゆる汜過優位を曲線は示している。しかも γ 方向の流量が圧の変化とは独立して一定に保持されているので, 筋組織細胞を包む水の環境は一定であり, 血管外循環も一定であろう。この傾向

は筋活動時もさらによく維持されるであろう。これは細動脈平滑筋の固有緊張が自働的に内圧の変化に対応して調整されている autoregulation と考えるのが最も妥当な見解であろう。曲線はまた圧受動的, したがって圧-convex の傾向を示し得る。この場合を固有緊張の弛緩として判定することには慎重でなければならない。四肢のように皮膚と筋とから成立する系では (V 項, b), 条件によっては筋細動脈の固有緊張は不変であっても, 皮膚血管は元来, 圧受動的である¹⁷⁾ので, たとえば皮膚血管の拡張など, 皮膚の状態によって曲線の変化がおこる。腎血流の自己調整は比較的安定している。ここでは JGA, macula densa による輸入血管への血流に対する調整細胞の発達が大きい役割をしているとしても, また, 四肢のように二つの系から成立していないが, 腎血流は複雑であって, Goméz の指摘するように直列抵抗だけの場ではなく, その間に並列抵抗を設定しなければならない。一般に A. R. の意義について, 神経支配のない場合 active flow がみとめられることに余りに重点がおかれている。しかし, これらの臓器は交感神経刺激によって血流に著しい変改がおこる¹⁸⁾。この点は重要であって, それにもかかわらず, A. R. が保持される度合に, むしろ生理学的意義をみとめるべきであろう。

2. 反応性充血, reactive hyperaemia (R. H.)¹⁹⁾

筋 (骨格筋) では R. H. は著明であるが, 皮膚では不安定, 腎ではみとめがたいとする見解が一般的である。腎では A. R. は筋に比しても, より安定性を示す。A. R., R. H. とともに基本的には細動脈の固有緊張が役割をもつ。この差異の本質は明らかでないが, 臓器は活動によって血管拡張性物質を派生する場合と収縮性物質を生産する場合とがある。上腕で動脈を阻止すると前腕容積 volume は増加し, 手指のそれは減少する。手指の毛細血管および細静脈網は血流が逆になって, 血液はおそらくは手掌部の静脈容量 venous (reserved) capacity につつまこまれる。あらかじめ微量アトロピンを皮下に与

えておくと減少はおこらない。したがって動脈阻止（このとき操作の関係で静脈うづ血が先行する）の場合、アセチルコリン遊離機序が成立し、細小動・静脈間に吻合が形成されると考えられる。動脈血流を解放すると前腕容積は急速に増加し、急速に復帰する。これは本質的には微量アトロピンで影響されない。急速に復帰したのち、ときとして著しい容積減少がおこる (after drop)。これは微量アトロピンで抑制される。動脈血流を解放すると手指容積は前腕に比してゆるやかに増加し持続する。アトロピンによって本質的に差異はない。また手指周囲の温度を変化させると著しく異なる増加量を示す。すなわち手指血流は、この場合、筋血流の随伴現象であって、active flow ではない。比較的複雑なこれらの現象を理解するには三つの過程を考えなければならない。一つは動脈内圧の減少による細動脈の弛緩、ついで動脈血流の解放による、流入する血液の圧と量に対応して緊張が復帰するという基本的な考え方がある。つぎに二つの過程の一つは R. H. の本質的反応で、組織の酸素不足 hypoxia および中間代謝物質 metabolite による血流増加である。これはアトロピンで影響されない。他の一つは随伴しておこる皮膚血流および筋自体における血流変動で、これはアセチルコリン機序によるものである。これは R. H. の本質的反応ではない。しかし上腕で操作している、現在取扱っているような常識的手法での R. H. のごとき場合、これらの随伴現象を除外することは R. H. 本来の生理学的意味を、かえって無視するに近い。静脈うづ血によって R. H. が生起するとする向きがある。たしかに血管拡張がみられる。しかし、これは微量アトロピンによって容易に抑制される。この血管拡張は本質的 R. H. ではない。大動脈での阻止、あるいは大静脈での阻止のように systemic の血圧調整機序がおこなわれる場合は R. H. の本質的血流も中枢性神経調整によって制約される。

§1 毛細血管の原型的パターン

これを観察しようとする場合、いわゆる

rabbit-ear-chamber 法によって新生血管の観察がある。ヒトでは単純な鉄欠乏による貧血が急速に快復するとき、乳頭毛細血管ではみかけの新生がある、快復の最終期に新生毛細血管は乳頭に安定し、血漿蛋白値は正常の上値に達する。この場合、細動脈側に著明な vasomotion が生起する。血流速度はヘヤピン型の頂点で最小となる。次いで赤血球群は落下状にヘヤピン型の他の脚、すなわち細静脈側に流れる特有な血流を示す。この流れはスリップ状と表現するのにふさわしい。色調はあきらかに静脈性である。貧血快復に伴う多様な変化は生体全体として営む R. H. として理解される。快復のきわめて初期に表在性細小動・静脈間に吻合形成がおこる。ここで皮膚色は著しく発赤し、同時にうづ熱は放散する。この動脈血は肺にかえる。みかけの O_2 -消費の減少がおこる。次いで真の O_2 -消費の増加と systemic の血流の増加がおこる。

心筋で R. H. の機序で真の O_2 -消費の増加が計算される (Gregg)。

肝炎の快復過程で著しい R. H. がみられる。病理学的には清掃作用であろう。

§2 活動しつつある筋の血流

筋の収縮・弛緩に伴う R. H. および毛細血管圧の低下による δ 効果を主体とする A. R. のくりかえしは著しく血流の増大を促す。心筋では活動していない筋に比して血液のとりこみはいちじるしく大きい。

固有緊張 myogenic activity の理念は B. Folkow を中心とする Scandinavia 学派の基調である。云うまでもなく L. E. Bayliss の発想である。平滑筋の化学的機序が明らかにされるまで、この理念の検討は要求されない。A. R. はその生理学的あるいは生物物理学的に明確な説明が要求される。単に曲線の性質だけでは現象であってその本質を示すものではない。

V. 毛細血管に影響する要因 その2. 容量血管の緊張と抵抗血管の弛緩

1. 局在性血管反応 local vascular responses

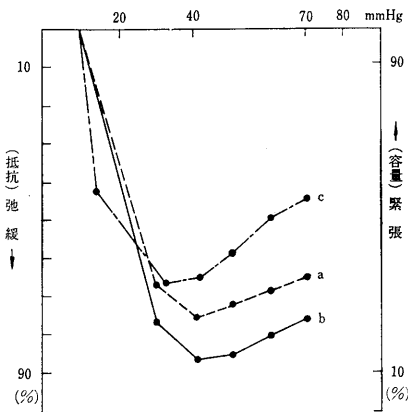
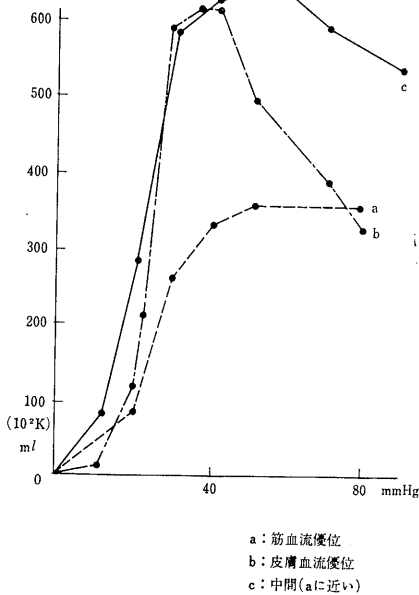
a. プレチスモグラフィ simple plethysmography (pl.) と皮膚毛細血管顕微鏡観察 (cap.)¹⁾

上腕に血圧計マンシエトを置き同側の手指に pl. を装置, その温度を 40, 30, 20°C に保ち, それぞれの場合に反応性充血 (血流阻止 3 分間) を行なう. 結果を整理すると実験対象は二つの型に分けられる. 一つの型では血流阻止で pl. 容積減少, cap. で毛細血管, 細小静脈網 c. v.

に逆流がおきて血液は, おそらく手掌部の静脈容量 venous capacity に移動が観察される. 血流解放で pl. 容積の増加 (reactive hypervolumia) cap. で血流の増加 (reactive hyperaemia). 一つの型では, 阻止で pl. 容積の増加があらわれ, cap. では血流は停止, 解放で pl. 容積は著しく減少, しかも容積脈波 (volume pulse) は著しく振巾が増大している. 解放で pl. 容積は著しく減少 (reactive hypovolumia). cap. でときとして血球群の凝集 (rouloux 形成) がみられる.

b. ヒト上肢 (皮膚-筋血管系) における “圧・流量関係”

上腕で血流を阻止し次いでわずかつつ解放し 5 秒以内に 10 mmHg づつ水銀柱を下げる. それぞれの圧値に対する pl. 容積値を記録する. “流入圧値” と pl. 容積値とから一種の “圧・流量関係” を得る (図 4 上図). この関係から血管抵抗を得るために次のような数値の取扱いをおこなう. 一般に主幹血管がその面積 A_1 から面積 A_2 で n 個の分枝をする. このとき面積として d だけ変化すると仮定すると $dA_1 = nA_2$. $Q_1 = nQ_2$, $Q_1 = V_1\pi Rn_1^2 = nV_2\pi R_2^2$, $V_1/V_2 = nR_2^2/R_1^2$. ここで Q , V_1 , V_2 , R_1 , R_2 は流量, 血流速度, 半径. $d = n\pi R_2^2/\pi R_1^2 \therefore R_1/R_2 = \sqrt{\frac{n}{d}}$.



(●) 微小循環671 生理学大系Ⅲ 血液循環編, 医学書院.

図 4. 皮膚-筋血管系における “圧流量関係” (上図) と血管の弛緩と緊張 (下図). プレチスモグラフの記録はガラス球レコーダーによる (●).

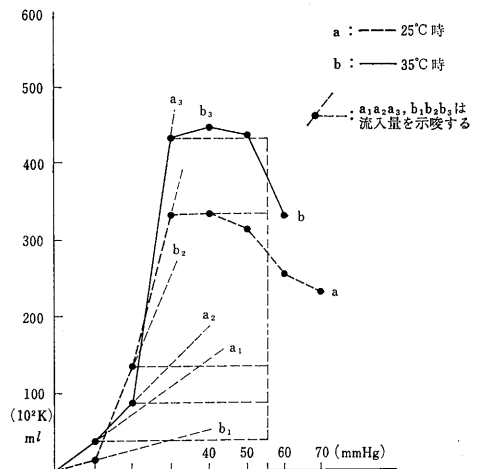


図 4 C. 手指周囲温度の差による “圧・流量関係” の変動.

∴ $V_1/V_2=d(1)$, $Q_1=P_1\pi R_1^4/8\eta=nQ_2=nP_2\pi R_2^4/8\eta$. $P_1/P_2=nR_2^4/R_1^4$. (1) から $R_2^2/R_1^2=d/n$.
 ∴ $P_1/P_2=d^2/n$ (2). P_1, P_2 は圧, η は粘性率.
 ここで取扱っている操作では (2) 式の右辺は一定. ∴ $P_1=CP_2$ (3) この操作ではじめの流入圧

局在性血管反応

表 1

c 抵抗血管の弛緩

I 型	最大弛緩率における流入圧 (mmHg)	弛緩率 (%)	総容量・ 10^2K (ml)	総容量/流入圧20における容量
1	40	90	1394	7.4
2	40	95	2065	17.0
3	40	94	1327	16.0
4	40	77	1084	7.4
5	40	85	1125	4.9
平均	40	88.2	1125	10.5
II 型				
1	40	80	875	6.2
2	40	60	2013	5.0
3	40	53	820	4.9
4	40	55	450	4.1
5	40	76	370	3.0
6	40	87	1047	5.2
7	40	40	1670	4.3
8	40	40	2550	5.5
平均	40	60.8	1226	5.3

II 型は I 型に比して弛緩による血液のとりこみ率は 1/2

表 2.

d 容量血管の緊張

I 型	任意にとった緊張率における流入圧	緊張率 (%)	総容量・ 10^2K (ml)	総容量/弛緩容量
1	70	20	4190	2.6
2	70	20	3240	3.0
3	70	20	3031	2.2
4	70	13	5130	2.4
5	70	19	3642	2.6
平均	70	21	3846	2.6
II 型				
1	70	77	2924	2.3
2	70	70	2182	2.0
3	60	30	3270	1.9
4	70	88	6220	2.4
5	70	12	3220	3.6
6	70	70	1180	2.5
7	70	100	1520	1.8
平均	70	69.5	2931	2.4

表 1, 表 2 における II 型はどれも毛細血管より蛋白の透過とみとめる.

P を a mmHg, 流量 Q を b ml とする. 流量 Q は手指の容積変化量であり圧 P は上腕での数値であるので (3) 式からこれを手指での圧に転換する. これは $C \cdot a$ mmHg である. はじめの抵抗を R_1 , 以下 R_n とする.

$$R_1=C \cdot a_1/b_1, R_2=C \cdot a_2/b_2, \dots$$

$$R_n=C \cdot a_n/b_n.$$

C は比例常数, a mmHg, b ml.

R_1 を基準にして R_n の抵抗比を求めると C は消去される. この値を D とする. $100-D$ はその圧における抵抗血管の弛緩率を示す (図 4 下図). この操作は組織細胞を hypoxia におき静脈うっ血で流入量を測定しているので予備毛細血管は解放した細小動・静脈吻合内の血液もすべて包括するので総容量を得る. また流入時の容積の増加勾配は流入血液量を示す (図 4 C). 結果をまとめると実験対象は三つの型にわけられる.

1. 筋血流優位型 muscle flow dominant type (図 4 上図の a). 圧軸に concave の曲線である. 筋血流は自己調整があり圧一 concave の曲線である.

2. 皮膚血流優位型 skin flow dominant type (図 4 上図の b). 圧軸に convex の傾向の曲である. 皮膚血流は圧受動的で圧一 convex の曲線とされている.

3. 中間型. これは 1 または 2 のいづれかに近接する曲線を示している (図 4 上図の c). 例 a はじんましん, 例 b は赤血球增多症, 例 c は動脈性高血圧, 手指周囲温を $25^\circ C$ から $35^\circ C$ に温め手指血管を拡張させるとさらに皮膚優位型, すなわち圧受動的な型に近づく (図 4 C).

c. 抵抗血管の弛緩 (表 1)

b に記述した方法によって抵抗血管の弛緩をもとめ結果を整理すると実験対象は次の二つの型にわけられる. 流入圧 40 mmHg ですべての例が最大に弛緩する. I 型は弛緩率は 88%, 総容量と初期容量の比が 10.5, II 型すなわち毛細血管より蛋白の透過する例では弛緩率 60%, 総容量と初期容量の比は 5.3, II 型は抵抗血管の弛緩が少ないので I 型に比べて血液のとりこみ率

は $\frac{1}{2}$ である。

d. 容量血管の緊張 (表 2)

操作からあきらかなように容量血管は伸展される。結果を整理すると実験対象は二つの型にわけられる。流入圧として 70 mmHg の場合をみると I 型では“緊張率”は 20%これに対し II 型では 70%の高い数値である。ここでは蛋白の透過がある。総容量/弛緩容量は 2.6 と 2.4 で I, II 型とも同一である。このことは細小静脈網 c. v. は組織細胞の生理的機能の場として同じように有効であることを示す。

2. 毛細血管からの蛋白透過 protein leakage (表 3)

上腕に 60 mmHg で 30 分の静脈うづ血を行ない血漿の濃縮率、静脈血の O₂ 含有量の減少率を測定して結果を整理すると実験対象は二つにわけられる。これが同一の機序で血漿の透過が行なわれるならば II 型の血漿蛋白の濃縮率は 42%を示す筈である。したがって II 型では毛細血管から蛋白は透過する。田中等²⁶⁾はこの考察をすすめて Landis 方式の変法を発表している。

d から明らかなように流入圧 70 mmHg で I 型の緊張増加は 20%前後のひくい値に対し II 型では 3, 5 を除き 90%近い高値である。このように容量血管のいちじるしい緊張増加は生理学的な範囲の反応としては理解し得ない。毛細血管の細静脈側あるいは細静脈に病理組織学的な固定的変化、すなわち血漿蛋白の自由な透過を許容し得る孔の拡大を考えるべきであろう。容量血管系が破壊されているとは、総容量/弛緩総量が I 型と同じ点から、考えられない。血漿蛋白は容量血管から透過する²⁷⁾。Seröse Entzündung (Rössle) の場合、ここにのべたような毛細血管の変化があるであろう (Eppinger), しながら Eppinger は蛋白透過の場所について水のうごきとの区別を明確にしなかったため多くの誤解を生じた。炎症時に細静脈から蛋白透過が生ずる見解 (天野重安) は正しい。

§1 抵抗-および容量血管の緊張

両者ともに著しく緊張の増加することは²⁸⁾糖尿病およびすくなくとも出血性黄 (スピロヘ

表 3. 毛細血管からの蛋白透過

I 型	血漿体積減少率 (%)	血漿蛋白増加率 (%)	酸素含有量減少率 (%)	Landis 方式による水の透過量 ml/100 ml
1	3.4	22	58	9
2	6.8			
3	4.3	8	50	5
4	1.3	11		
5	6.0	13	68	9
6	4.8	12	55	14
平均	4.4	13	58	9
II 型				
1	14	15	30	28
2	17	15	22	20
3	17	23	20	
4	10	15		
5	13	19	23	18
6	16	15	25	24
平均	15	17	24	24

ータ症) においてみられる。前者は基底膜肥厚が考えられ後者は細静脈病変と代償性微小循環不全が考えられる。

§2 抵抗血管の緊張の増加と容量血管の弛緩の増加は血圧動揺性高血圧においてみとめられ、総血液容量の実質的増加と機能的血液量に対する比の著しい増加から有効毛細血管血液量の増加が考えられ Goméz の所見と一致する²⁹⁾。抵抗血管が緊張し容量血管が弛緩することは、いうまでもなく Spastisch-Atonie (Ricker) であって、この病理学的見解は正当に評価される。

おわりに

プレチスモグラフィを著者に教示して下さった戸塚武彦先生が 40 年前にガラス管に水を入れて、水面がレンズの作用をするのだと云われたことは今日の著者には昨日のこのように新しい。

V 項では血漿蛋白が細静脈、あるいは毛細血管の細静脈側から透過することについて間接的ではあるが、決定的な結論が得られた。

III 項では、これまで現象的にはとらえられていた毛細血管における動脈性と静脈性の区分、すなわちその境界と範囲がはじめて理論的にうらづけされたこと、また赤血球群から酸素の解

離と組織への拡散が粘性の高く、したがって流れの緩慢な血漿のなかで生起することは今後の研究に大きい役割をもつであろう。

V項の実験対象に臨床所見が多くあるが、その診断はいつでも坂口康蔵先生および稲田竜吉先生のなされたものである。

おわりにこの論文の発表の機会を与えて下さった真島英信教授をはじめ委員の方々に深い感謝の意を表するものである。

文 献

- 1) Landis, E. M. (1927) The capillary pressure in frog mesentery as determined by micro-injection. *Am. J. Physiol.* **75**, 548-570
- 2) Goméz, D. M. (1965) Functional blood volume and distribution of specific blood flow in the kidney of man. *J. Appl. Physiol.* **20**, 705
- 3) 長島長節 (1969) 微小循環 678, 生理学大系血液循環編 医学書院
- 4) Oka, S. (1966) Theoretical considerations of the flow of blood through capillary. Symposium on Biorheology. 89-102. Interscience publisher.
- 5) 長島長節 (1959) 末梢循環の haemodynamics, symposium G. 脈管生理. 日本生理誌 **21**, 943
- 6) Wiedeman, M. P. (1963) Patterns of the arteriovenous pathways. *Handbook of Physiol. Sec. 2 Vol II* 925-929, *Am. Physiol. Soc.*
- 7) 堀原一, 森本和夫 (1967) 圧・流量曲線 末梢循環とその病態生理 189-194, 東大出版会
- 8) Mellander, S. (1960) Comparative studies on the adrenergic neurohumoral control of resistance and capacitance vessels in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 50 suppl., **176**, 1-86
- 9) Faxén, H. (1922) Der Widerstand gegen Bewegung einer starren Kugel in einer zähen Flüssigkeit, die zwischen zwei parallelen ebenen Wänden eingeschlossen ist. *Ann. Physik*, **68**, 89-119
- 10) Ferry, J. D. (1936) Statistical evaluation of sieve constants in ultrafiltration. *J. Gen. Physiol.*, **20**, 95-104
- 11) Renkin, E. M. (1954) Filtration, diffusion, and molecular sieving through porous cellulose membranes. *J. Gen. Physiol.*, **38**, 225-243
- 12) Ray, P. M. (1960) On the theory of osmotic water movement. *Plant Physiol.*, **35**, 783-795
- 13) Pappenheimer, J. R. (1953) Passage of molecules through capillary walls. *Physiol. Revs.*, **33**, 387-423
- 14) Pappenheimer, J. R. (1955) Über die Permeabilität der Glomerulummembranen in der Niere *Klin. Wochschr.*, **33**, 362-365
- 15) Matsubara, I. and Matsuda, K. (1969) Transcapillary fluid movement in human calf after water drinking. *Jap. Physiol.* **19** (3), 350-359
- 16) Oka, S. and Murata, T. (1970) A theoretical study of flow of blood in a capillary with permeable wall. *Jap. J. Applied Physics.* **9** (4), 345-352
- 17) Krogh, A. (1919) The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol. London.* **52**, 409-415
- 18) 浜清 (1967) 電子顕微鏡所見. 末梢循環とその病態生理. 末梢循環研究会編, **16**, 東大出版会
- 19) 浜清 (1968) 微小循環研究会口演, 毛細血管壁の構造に関する二, 三の知見
- 20) 奥平雅彦 (1968) 微小循環研究会口演. 微小循環の構築
- 21) 長島長節 (1965) 低流量における末梢循環 脈管学 vol. 5 (1), 36
- 22) Green et al (1963) Resistance and capacitance phenomena in terminal vascular beds *Handbook of Physiol. Sec. 2, vol. II* 944 *Am. Physiol. Soc.*
- 23) 長島長節 (1962) 腎血流の autoregulation 脈管学 Vol. 2 (1), 50
- 24) 長島長節 (1964) 人体血管の神経性調整 東大出版会
- 25) 長島長節 (1969) 微小循環 671-672. 生理学大系 III 血液循環編 医学書院
- 26) 田中敏晴, その他 (1967) 末梢循環とその病態生理 東大出版会
- 27) Chosetsu Nagashima (1963) *Acta Patholog. Japan.* **3**, 219-222
- 28) 長島長節 (1969) 微小循環とその病態生理 診断と治療 **57** (7), 1-8
- 29) 長島長節 (1969) 微小循環. 生理学大系 III 血液循環編 678

ラットの酸素消費量と窒素代謝とに対するチロキシン 連続投与の効果 612.444

倉 橋 昌 司 (東京薬科大学生理学教室)

Effect of thyroxine administration on oxygen consumption and nitrogen metabolism in rats. Masashi KURAHASHI (*Department of Physiology, Tokyo College of Pharmacy*)

This investigation was undertaken to clarify the relationships between the effect of thyroid hormones on oxygen consumption and nitrogen metabolism.

In experiment 1, immature rats weighing 120~140 g was injected thyroxine, 100 μ g or 1mg/100 g body wt. for 10 days, in experiment 2, mature rats weighing 250~300 g was injected thyroxine, 100 μ g/100 g body wt. for 10 days, and the changes in weight, oxygen consumption, food nitrogen and urine nitrogen were observed.

In all cases, thyroxine administration followed the increase of oxygen consumption and the decrease of growth rate, and the cease of thyroxine administration followed the decrease of oxygen consumption and the increase of growth rate, but there was time difference between the changes in oxygen consumption and nitrogen metabolism.

In thyroxine administrated rats, oxygen consumption required for protein synthesis was only 2% of whole oxygen consumption, this values could not account for the increase of oxygen consumption.

Those results suggest the possibility that thyroid hormones stimulate the specific protein synthesis related to oxidative process. [J. Physiol. Soc. Japapan (1970) 32, 521-524]

I. 緒 言

生体酸素消費量と蛋白合成に対する甲状腺ホルモンの作用の間に密接な関係があることが指摘されている。Weiss et al.¹⁾は蛋白合成阻害剤 puromycin を用いた実験から、甲状腺ホルモンによる生体酸素消費量の増加はエネルギー要求系としての蛋白合成の亢進の結果であると結論している。しかしながらチロキシン連続投与ラットを20時間の絶食条件におくと、生体酸素消費量は control に比べ高いにもかかわらず肝蛋白へのアミノ酸の取り込み能は control よりもむしろ低くなるという Tata et al.²⁾の報告もある。そこで甲状腺ホルモンの生体酸素消費量に対する作用と蛋白合成に対する作用における関係を明らかにする目的で、チロキシン連続投与時における生体酸素消費と窒素代謝の変化の観察を試みた。

II. 実験材料および方法

実験動物は雄性 wister 系ラットを用いた。実験 1 においては体重 120~140 g の未成熟ラットを、実験 2 においては体重 240~320 g の成熟ラットを用いた。

ラットは動物恒温飼育装置コイトロン EA 型 (小糸工業株式会社) 内で、毎日 9 時から 19 時まで明、19時から翌朝 9 時まで暗の人工照明下、室温 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ において、個別代謝ゲージに入れられ、固型飼料 (オリエンタル酵母株式会社製 MF) と飲水量を自由に与えられた条件のもと飼育された。

チロキシンは実験 1 においては 100 μ g/100 g 体重および 1 mg/100 g 体重を、実験 2 においては 100 μ g/100 g 体重を10日間連続腹腔内注射した。

酸素消費量は自作閉鎖式酸素消費量測定装置を用い、1時間測定した。

食餌窒素は飼料中窒素の分析値と食餌量より

換算した。尿中窒素はセミマイクロキルダール法によった。

III. 実験結果

A. 未成熟ラットに対するチロキシシン投与の効果

1. チロキシシン 1mg/100g 体重の場合

チロキシシン投与により体重増加率の減少，特に一過性の減少を示した例があったが，投与中止により control を上回る急激な増加が見られた。酸素消費量は投与により徐々に増加し，投与10日目には control の約2倍のレベルに達したが，投与中止により，すみやかに減少し，中止後5日目にはほぼ control レベルに戻った。食餌および尿中窒素は投与により一時的な減少を示したが，その後徐々に増加し，投与中止後も高いレベルを保った。また飲水量および

尿量は酸消費量と全く同じパターンを示した。

2. チロキシシン 100 μ g/100g 体重の場合

1mg/100g 体重の場合とほとんど同じような変化を示したが，1mg/100g 体重の場合に比較し，甲状腺中毒症に相当するような体重および食餌量の激減した例は見られなかった。

B. 成熟ラットに対するチロキシシン (100 μ g/100g 体重) 投与の効果

未成熟ラットの場合とほとんど同じような変化を示したが，成熟ラットにおいては未成熟ラットに比較し，体重増加率が低いためにチロキシシン投与により体重の減少が見られた。

IV. 考 察

未成熟ラットと成熟ラットにおいて，チロキシシン連続投与による変化に本質的な差は見られなかった。成長または体重増加に関しては従来

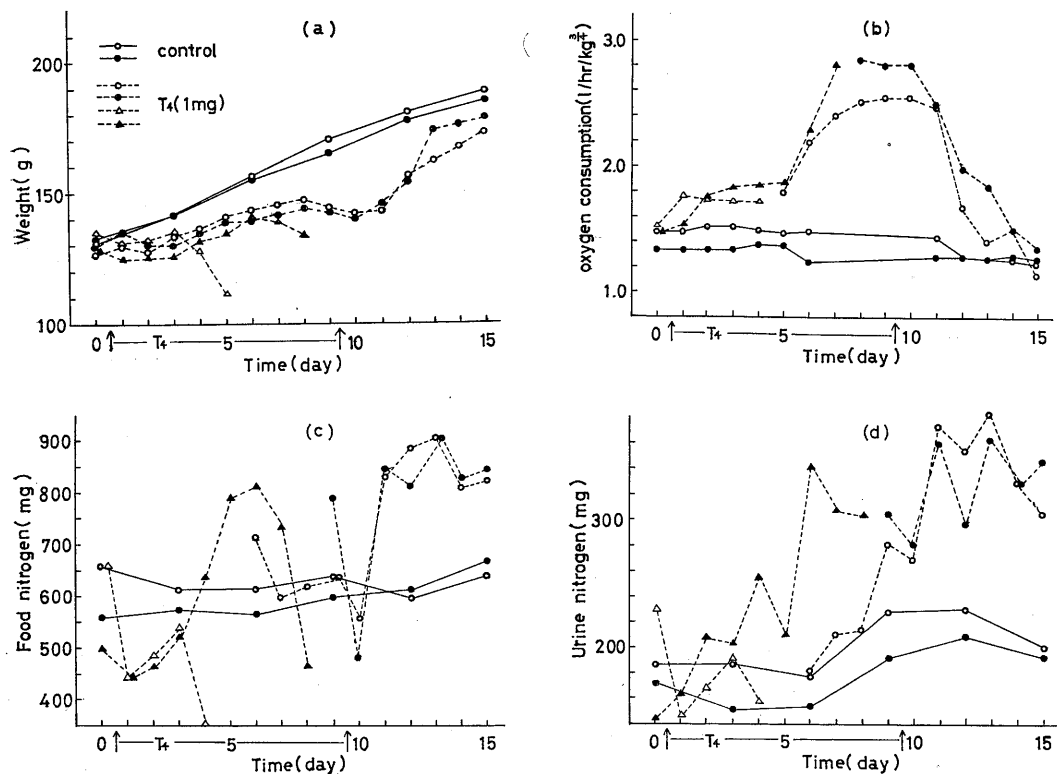


Fig. 1. Effect of thyroxine (1 mg/100 g body wt.) on weight, oxygen consumption, food nitrogen and urine nitrogen in immature rats.

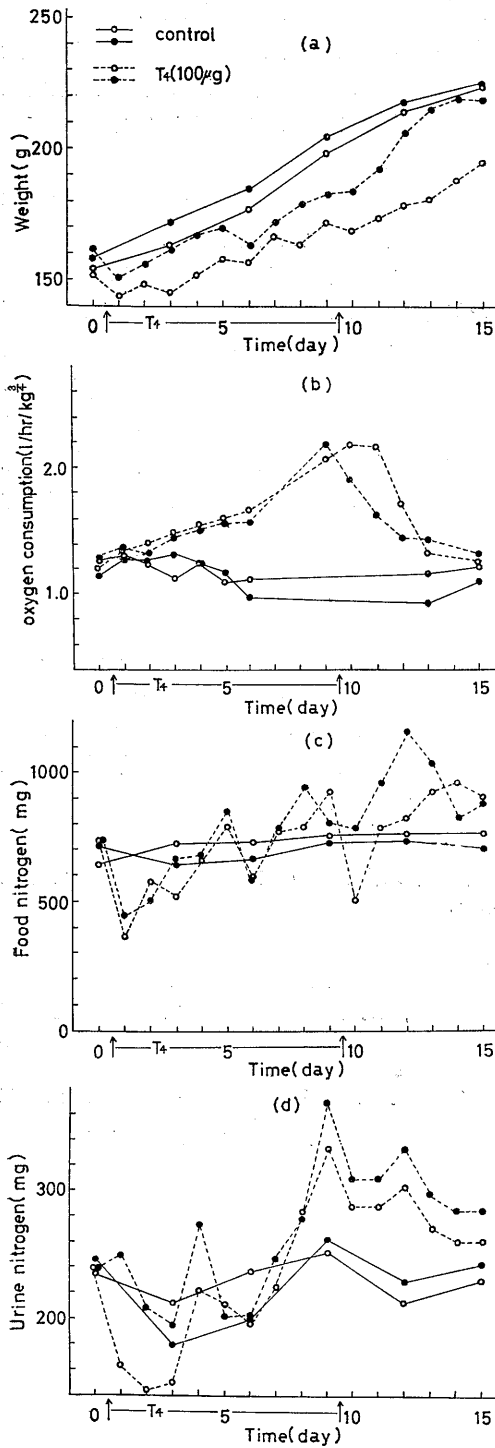


Fig. 2. Effect of thyroxine ($100 \mu\text{g}/100 \text{g}$ body wt.) on weight, oxygen consumption, food nitrogen and urine nitrogen in immature rats.

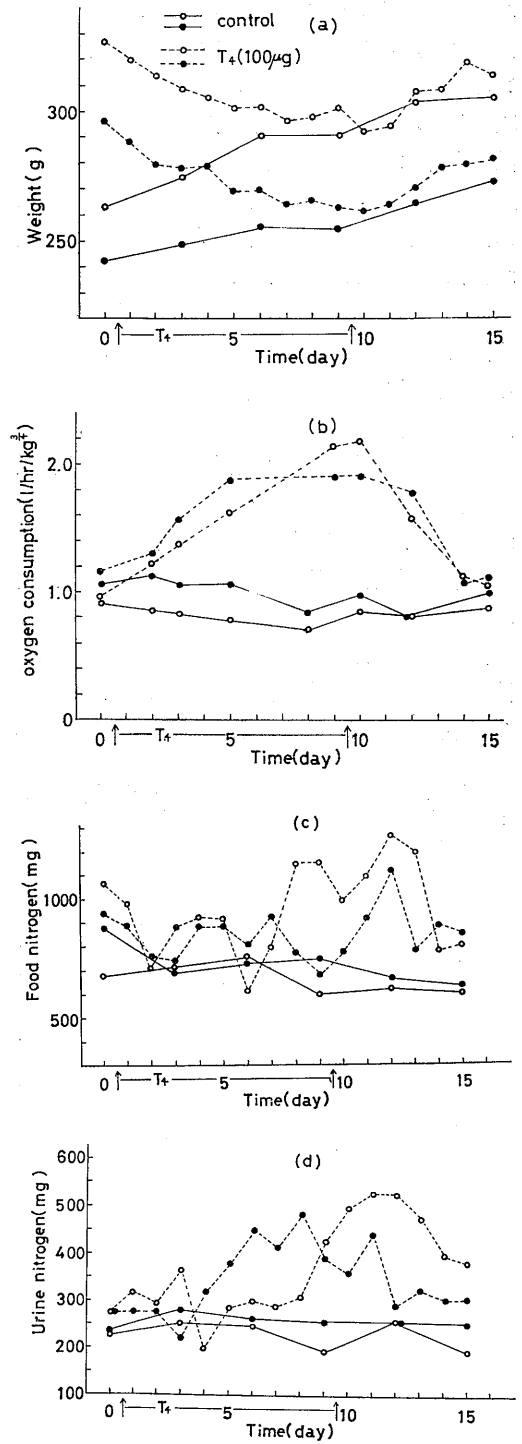


Fig. 3. Effect of thyroxine ($100 \mu\text{g}/100 \text{g}$ body wt.) on weight, oxygen consumption, food nitrogen and urine nitrogen in mature rats.

から言われるように、甲状腺ホルモンの単独の作用より、むしろ甲状腺ホルモンと成長ホルモンとの相互作用の方がより重要であることが示唆された。チロキシン投与中止による体重の急激な上昇は未成熟および成熟の両者に見られ、成長過程における生体の感受性により成長または体重増加に適度な生体内甲状腺ホルモン濃度が存在することが示された。

また甲状腺ホルモンの生体酸素消費量に対する作用における蛋白合成の役割として、エネルギー獲得系としての蛋白代謝の亢進の結果、生体酸素消費量が増加したという可能性と、ミトコンドリアの酸化的リン酸化能を増加する特異蛋白合成による酸素消費の増加の可能性があるが、チロキシン連続投与による酸素消費量変化と窒素代謝変化を比較すると、投与初期、食餌および尿中窒素の一時的な減少の際、すでに酸素消費量の上昇が見られ、投与中止により酸素消費量の急激な減少が見られる際に、食餌および尿中窒素は高いレベルを示し、両者の間には

時間的に一致しない点が見られた。

Table 1 は実際の酸素消費量と摂取アミノ酸量から計算した蛋白合成に必要な酸素消費量を示したものである。摂取アミノ酸がすべて蛋白合成に使われたとしても、ノーマルラットの場合、蛋白合成に必要な酸素消費量は全体の酸素消費量の3%に過ぎない。またチロキシン(100 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重)投与ラットにおいては2%に過ぎない。いわゆる uncoupling, loosed coupling による ATP 生成効率の低下を考えに入れても、チロキシン投与による酸素消費量の増加をエネルギー獲得としての蛋白代謝の亢進だけでは説明できない。生体酸素消費量を増加させる甲状腺ホルモンに特異な蛋白の存在が考えられる。

V. 要 約

チロキシン投与による酸素消費量と窒素代謝の変化の間には時間的なずれが見られた。またチロキシン投与による蛋白合成に必要な酸素消費量の増加では全体の酸素消費量の増加を説明できなかった。

Table 1. Oxygen consumption required protein synthesis in normal and hyperthyroid rat

Amount of heat production(kcal/O ₂ l)(A)	4.82
ATP high-energy bond(kcal/mole)(B)	8.0
Energy efficiency of ATP production(%) (C)	40

	Control	Hyper thyroid
Weight(g)	200	180
Oxygen consumption(ml/hr)	325	550
(l/hr/kg ^{3/4})	1.09	2.00
Amino acid intake(mole/day)(D)	0.053	0.068
Oxygen consumption required protein synthesis (l/hr)		
$= \frac{(B) \times (D) \times 100}{(A) \times (C) \times 24}$ (ml/hr)	9.7	11.8
(l/hr/kg ^{3/4})	0.032	0.043

本論文の要旨は第47回日本生理学会大会にて発表した。

文 献

- 1) Weiss, W. P. & Sokoloff, L. (1963) Reversal of thyroxine-induced hypermetabolism by puromycine. *Science* **140**, 1324-1326
- 2) Tata, J. R. et al. (1963) The action of thyroid hormones at the cell level. *Biochem. J.* **86**, 408-428

アナフィラキシー・ショックにおけるキニン生成 機作の解析 262.017.3

市 橋 正 光 (神戸大学医学部生理学第一講座)

Analysis of the mechanism of kinin-formation in anaphylactic shock Masamitsu ICHIHASHI (*Department of Physiology, Kobe University School of Medicine, Kobe*)

The present experiments were undertaken to investigate the possible role of the kinin-forming system in anaphylactic shock.

It was found that human intact plasma incubated with antigen-antibody precipitates and EDTA at 37°C formed kinin-like substance with a stimulatory effect on rat uterus. The activity was not inhibited by anti-histaminic substance, anti-serotonin compound or atropine. However, there was no measurable activity following the addition of chymotrypsin.

The formation of kinin-like substance with antigen-antibody precipitates was not inhibited by t-AMCHA (a specific antifibrinolytic agent) at final concentrations of 10^{-2} M, but strongly inhibited by Trasylol (a kallikrein inhibitor).

These results suggest that kinin formation by Ag-Ab precipitates is not initiated by plasmin.

When the human intact plasma, heated at 65°C for 15 min to eliminate the Hageman factor, was incubated with Ag-Ab precipitates, no kinin-like substance was produced. However when Ag-Ab precipitates pretreated with human intact plasma for 10 min and washed well with cold saline were added to the heated plasma, kinin-like substance was produced.

These results suggest that Ag-Ab precipitates have a similar effect to glass, inasmuch as they activate the Hageman factor, leading to kinin formation.

Following active anaphylactic shock in guinea pigs, extracts from the lung exhibited high kinin-forming activity, although, in passive anaphylactic shock, this activity was same as that of the control.

These results indicate that in active anaphylactic shock, kinin-like substance produced by tissue factors plays a significant part in the initiation of shock symptoms.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 525-535]

I. 序 論

キニンは毛細血管透過性亢進, 平滑筋収縮, 血管拡張¹⁾等の作用を有する生物学的活性ペプチドであり, 特に炎症やアレルギー反応の化学伝達物質として, 近年病態生理学的な面からの追究が盛んに行なわれている物質である。キニンがアナフィラキシー・ショックの時の化学伝達物質として注目されるに至ったのは, 1950年 Beraldo²⁾により, イヌのアナフィラキシー・ショック時の血液内キニン量が増加することが報告されて以来である。また, 彼はショックの際に同時に血液内に増加するプラスミンがキニンを生成することを示唆して, その後のキニン

生成機序に関する研究に一つの道を拓いた。

1956年には Schachter⁴⁾, 1957年には Lewis et al.⁵⁾が *in vitro* system でプラスミンがキニン様物質を生成することを示し, さらに1965年 Back et al.⁶⁾は純化プラスミノーゲンにウロキナーゼ (UK) を加えて活性化したプラスミンが純化キノノーゲンに作用してキニンを生成することを発表し, 生体内におけるキニン生成, 特にアレルギー反応時のキニン生成にプラスミンが主役を演じることは増々確立された感があった。

しかし一方では, 1967年 Movat⁷⁾は, *in vitro* system で抗原・抗体複合体がキニンを生じること, また, この反応が抗プラスミン物質イブシロンアミノカプロン酸 (EACA) である程度抑制されることを報告している。この成績はア

レルギー反応時の血液内キニン生成が線溶酵素のみならず、他のキニン生成系が存在することを示唆している。

1968年、森口⁸⁾⁹⁾は、Schachter, Lewis, Back等が実験に用いたプラスミン標本に注目し、プラスミノーゼンを活性化する時のストレプトキナーゼ (SK) 量の差によって生成されたプラスミンの性質が異なることから、プラスミンによるキニン生成機序の解析を試み、大量 SK により作られたプラスミンはキニン生成能をもつが、少量 SK または、組織アクチベータにより活性化されたプラスミンはキニン生成能をもたないことを見出した。この報告は、アナフィラキシー・ショックの際に、生体内において、プラスミンによるキニン生成が起きているという今迄の考え方に疑問を投じた。

それでは、アナフィラキシー・ショックの時のキニン生成はどのような機序で行なわれているのかという問題が残る。ショック時のキニン生成には二つの道が考えられる。その一つは、プラスミンによらない、Margolis¹⁰⁾¹¹⁾等により指摘された血液内キニン生成系であり、他の一つは、組織酵素による局所でのキニン生成系である。後者によるキニン生成に関しては、1963年 Brocklehurst¹²⁾¹³⁾、Jonasson¹⁴⁾等の実験がある。すなわち、感作モルモットの肺を抗原液で灌流すると、灌流液中にキニン生成酵素が増加するという報告であり、アナフィラキシー・ショックの時のキニン生成に組織酵素が関与していることを強く示唆している。

著者は、アナフィラキシー・ショック時にまず生体内に生じる抗原・抗体複合体に注目し血液内キニン生成機作の解析を試み、抗原・抗体複合体が接触因子を活性化してキニン生成を行なうことを示唆する結果、また、アナフィラキシー・ショックを起こしたモルモットの肺のキニン生成酵素を抽出して、その活性の高さから、能動感作モルモットでは、組織キニン生成酵素がショック時のキニン生成に関与していることを示唆する実験結果を得たので報告する。

II. 実験材料および方法

A. 実験材料

1. 合成ブラディキニン: Sandoz 社製品, BRS 640 を生理的食塩水で種々の濃度に稀釈して用いた。

2. Chymotrypsin: Sigma 社製の 3 × crystallized and lyophilized chymotrypsin (bovine pancreas), salt-free を生理的食塩水で溶解して使用した。

3. Ethylene-diaminetetra acetic acid (E DTA): 同仁薬化学研究所製の エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム二水塩を生理的食塩水に溶解して使用した。

4. 合成女性ホルモン: 帝国臓器社製ヘキストロール (商品名ヘキスロン) 2.5 mg を 25 ml の生理的食塩水に溶解し、その 0.5 ml をラットの腹腔に注射した。

5. Trans-form amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid (以下 t-AMCHA と略称): 第一製薬より提供された純末を生理的食塩水で目的の濃度に溶解して使用した。

6. Trasylol: ドイツバイエル社製の トラジロール 50,000 K. I. E./5 ml を生理食塩水で稀釈して使用した。

7. Bromolysergic acid diethylamide (BOL): Sandoz 社製の 0.1 mg/ml を生理的食塩水にて稀釈して使用した。

8. Atropine: N. B. Co. 社製の atropine alkaloid を生理的食塩水で目的の濃度に溶解したものを用いた。

9. 塩酸ジフェンヒドラミン: 興和新薬製の塩酸ジフェンヒドラミン純末を生理的食塩水に溶解して使用した。

10. 卵白アルブミン: N. B. Co. 製の albumin egg 5 × crystalline を生理的食塩水に溶解して使用した。

11. 馬血清: 椎橋商店の馬無菌血清を使用した。

12. Phenol red free Hanks 液: NaCl 80.0g, KCl 4.0g, MgSO₄ 7 H₂O 2.0g, Na₂HPO₄・

2 H₂O 0.6 g, KH₂PO₄ 0.6 g, glucose 10.0 g を 800 ml の純水で溶かし、これと CaCl₂ 2 H₂O · 1.4 g を 100 ml の純水で溶かしたものを混合した後、1.4% NaHCO₃ 液にて、pH 7.4 にする。これをラットの子宮によるキニンの bioassay に使用する時には純水にて、10倍に希釈して使用した。

13. ヒト-intact plasma : 健康なヒトの肘静脈より、polyethylene 製の注射筒を使って、3.8% クエン酸ナトリウム 1 容に対し、血液 9 容の割合で採血し、直ちに冷却遠心機にて 3,000 r. p. m. で 10 分間遠心操作を行ない、冷却 polyethylene 製試験管に血漿を得た。

14. 熱処理ヒト-plasma : 上記ヒト-intact plasma を 65°C で 15 分間恒温水槽中で加温し、直ちに冷却して実験に供した。

15. Kininogen 基質 : Jonasson et al.¹⁴⁾ の方法に少しく改良を加えた。すなわち、モルモットの心臓穿刺により、クエン酸ナトリウム 1 容に対し血液 9 容の割合で採血し、冷却遠心器にて分離を行ない、血漿をえた。血漿は直ちに 61°C の恒温水槽中で 60 分間加温後、冷却し、塩酸にて pH 1.7 とし、37°C に 10 分間加温後、直ちに中性にもどし、次いで 0.15 M NaCl-0.02 M Tris, pH 7.4 にて一昼夜透析し、生じた沈澱物を 7,000 r. p. m. で 10 分間遠心分離を行ない、その上清をキニン生成酵素の基質として実験に使用した。なお、基質のみを 37°C に加温しても 60 分間以上キニンの生成はなかった。

B. 実験方法

1. 抗血清 (血漿) の作成 : 体重 2.5~2.8 kg の雄ウサギの耳静脈に、生理的食塩水に溶解した 1.25% 卵白アルブミン 2 ml を、3 日毎に 5 回注射し、最終注射より 4 日目に耳静脈より一部採血し、沈降反応により抗体価を測定した。抗体価 64 倍以上のウサギより、翌日頸動脈カニューレーションによって採血した。採血は冷却したシリコン処理を施したビーカーまたは遠心管で行ない、37°C の恒温水槽中に 15 分間加温後、0~4°C の冷蔵庫に 2 時間放置し、3,000 r. p. m. で 10 分間遠心して血清をえた。また、

ウマ血清に対する抗血清も同様の方法でえた。抗血漿の場合は、3.8% クエン酸ナトリウム 1 容に対し、血液 9 容の割合で採血し、直ちに 3,000 r. p. m. 10 分間冷却遠心を行ない、血漿を得た。

2. 抗原・抗体複合体の作成

最適比よりも抗原過剰条件下で抗原・抗体複合体を作った。すなわち、抗原・抗体混合液を 37°C の恒温水槽中で 30 分間加温後、冷凍遠心機で 3000 r. p. m. 10 分間分離を行ない、沈澱を冷却生理的食塩水 10 ml 中に懸濁し、充分に攪拌後再び、遠心分離を行ない沈澱を得る。この洗滌操作を 3 度行なった後、沈澱を生理的食塩水にて目的の量に懸濁し、抗原・抗体複合体として使用した。

3. ラット子宮によるキニンの生物学的測定法 : 約 150~180 g のウィスター系処女ラットを使用した。実験使用 15~20 時間前に、エーテル麻酔下でヘキストロール 0.05 mg を腹腔に注射した。断首、脱血後、充血した子宮の一角より、約 1 cm の長さを切り取り、その両端を木綿糸で結び、一端を 10 ml の Hanks 液を満たしたガラス槽の底部に固定し、他の端を等張ヘーベルにつなぎ 1.5 g 前後の荷重をかけて懸垂した。ヘーベルを通じて子宮の収縮をキモグラフィオンの煤紙に描記させた。また、ガラス槽内部の Hanks 液は 30°C に保ち、常に気泡を送り込んだ。

測定時には始めに BOL を終末濃度 10⁻⁶M/ml 加え、1 分間放置後、Hanks 液でよく洗い、次いで塩酸ジフェンヒドラミンを終末濃度で 10⁻⁷ g/ml、アトロピンを 10⁻⁷ g/ml 加え、直ちに測定標本を 0.1~0.4 ml 水槽中に滴下してキニン活性を測定した。被検体作用時間は 1 分間とし、作用後は Hanks 液で 4 度洗滌し、次の測定を行なった。

また、被検体測定前後に合成ブラディキニン標準液をガラス槽内に入れ、その時の収縮高と収縮開始迄の時間を測定し、被検体のそれらと比較した。

4. 組織キニン生成酵素抽出液の作成

アナフィラキシー・ショックを起こしたモルモットを、惹起注射後、5分後に断首し、充分に脱血後、開胸して肺を摘出した。摘出肺を冷却した 0.15 M NaCl 溶液で洗滌し、血液をできるかぎり除いた後、その 1.0 g を冷却した 0.25 M 蔗糖 5 ml に、ハサミで小さく切断して加え、Janke and Kunkel 社製の Ultra-Turrax homogenizer で 10 分間磨砕し、直ちに 9,000 r. p. m. にて低温遠心分離し、その沈渣を冷却した 0.15 M NaCl-0.02 M Tris (pH 7.4) 溶液 20 ml に加えて充分に攪拌後、低温室 (2~4°C) に 60 分間放置し抽出を行なった。つづいて、この溶液を 10,000 r. p. m. で低温遠心分離を行ないその上清を HCl にて pH 2.0 とし、37°C の恒温水槽中で 10 分間加温後、NaOH で中性にもどしたものを組織キニン生成酵素抽出液とした。腎臓からも同様の方法で組織キニン生成酵素抽出液を得た。

III. 実験成績

A. 血液内キニン生成 (intrinsic system によるキニン生成)

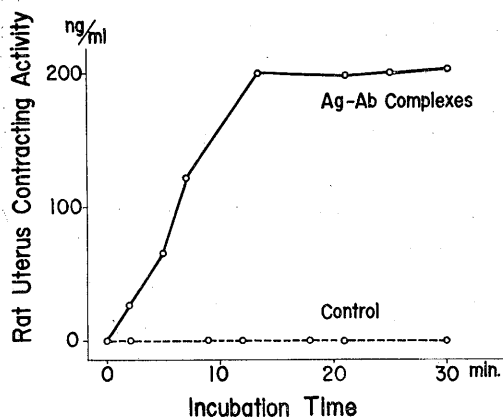


Fig. 1. Kinin formaton in human intact plasma incubated at 37°C with antigen-antibody precipitate. (a) Ag-Ab precipitate: Activity was measured on a mixture of 0.8 ml human intact plasma, 0.1 ml antigen-antibody precipitate suspended in saline, and 0.1 ml of 5×10^{-2} M EDTA solution. (b) Control: Activity was measured on a mixture of 0.8 ml human intact plasma, 0.1 ml saline, and 0.1 ml of 5×10^{-2} M EDTA.

1. 抗原・抗体複合体による試験管内キニン様物質の生成

抗卵白アルブミンウサギ血漿と卵白アルブミンより作成した抗原・抗体複合体を充分に冷却した生理的食塩水 0.2 ml に懸濁し、その 0.1 ml に citrate 採血でえたヒト-intact plasma 0.8 ml を加え、さらに、ヒト-plasma 中に含まれるキニン破壊酵素であるキニナーゼ¹⁵⁾¹⁶⁾を抑制する目的で、50 mM EDTA 0.1 ml を加えよく攪拌した後、その 0.1 ml をとり出し、平滑筋収縮能を測定し、残りの混合液は直ちに 37°C の恒温水槽中で加温し、その後、2, 5, 9, 12, 15, 20, 30分経過後にそれぞれ 0.1 ml をとり出し、子宮収縮性物質の活性を測定した。その結果、Fig. 1 に示すごとく、加温後 2分よりキニン様物質が生成され、12分後には活性は最高に達した。なお、対照として、抗原・抗体複合体のかわりに 1.25% の卵白アルブミン 0.1 ml を加えた場合、または、生理的食塩水を加えた場合には、キニン様物質の生成はなかった。しかし、抗血漿を 0.1 ml 加えた場合には、極わずかなキニン様物質の生成を見た (12分後に 10 ng/ml 以下)。また (Fig. 1 には示していないが)、抗ウマ血清ウサギ血漿とウマ血清より作成した抗原・抗体複合体によるキニン様物質の生成も、やはり、ヒト-intact plasma と incubate 後、数分してキニン様物質を生成した。

2. 子宮収縮性物質の諸性質

a. ラット子宮が吊された bath の中に、抗ヒスタミン物質、塩酸ジフェンヒドラミンを終末濃度で 10^{-6} M/ml 加えたが収縮物質の活性は低下しなかった。

b. 同様に抗セロトニン物質 BOL を終末濃度 10^{-7} M/ml 添加したが子宮収縮物質は影響を受けなかった。

c. 硫酸アトロピンを終末濃度 10^{-6} g/ml 加えたが収縮性物質の活性に影響を与えなかった。

d. 収縮性物質は、100°C 4 分間の加熱では活性を失わなかった。

e. 0.15 M NaCl-0.02 M tris buffer solution (pH 7.4) に対して透析を行なうと、外液に移行した。

f. 収縮性物質に対する chymotrypsin の効果. 収縮物質標本に, chymotrypsin を終末濃度 0.1 mg/ml 添加し, 37°C, 15 分間恒温水槽中に加温後, 子宮収縮能を検索すると, もはや, 活性は失われていた. この結果は, 生成された子宮収縮物質がキニン同様, peptides であることを示している.

3. 抗原・抗体複合体の量的変化のキニン様物質生成に対する影響 (Fig. 2).

10 ml の抗卵白アルブミンウサギ血漿と, 1 ml の 1.25% 卵白アルブミン溶液の反応よりえた抗原・抗体複合体に生理的食塩水を加えて全量を 0.5 ml とした. この懸濁液を実験に使用した.

ヒト-intact plasma 0.7 ml に, 抗原・抗体複合体 0.2 ml, さらに, 50 mM EDTA 0.1 ml を加え, キニン様物質の生成を見た. Fig. 2 の実線に示すごとく, 抗原・抗体複合体の量が 2 倍の時は, キニン様物質も, 速かに, またより多く生成された.

以上の実験から, 抗原・抗体複合体はヒト-intact plasma に作用してキニン様物質を生成することが示されたが, 複合体は, どのような mechanism でキニン様物質を生成するかという疑問が起こる.

ここでまず, 線溶酵素がキニンを生成したか否かを検索する目的で次の実験を行なった.

4. 抗線溶物質 t-AMCHA の効果

ヒト-intact plasma 0.7 ml に抗原・抗体複合体の懸濁液 0.1 ml, さらに 10⁻¹ M AMCHA 0.1 ml, 50mM EDTA 0.1 ml を加え, 実験 1 と同様の方法で子宮収縮性物質生成の有無を検索した. その結果 Fig. 3 に示す如く, AMCHA は収縮性物質生成を抑制する効果はなく, むしろ, 対照群よりも生成量は多かった.

5. 抗カリクレイン, 抗トリプシン物質 Trasylol の効果

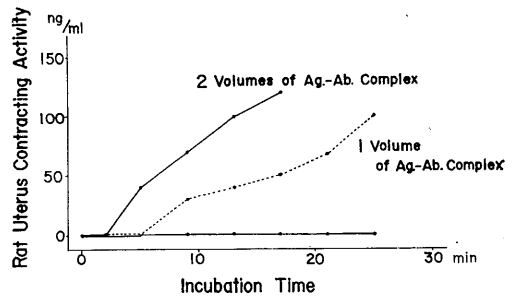


Fig. 2. Kinin formation in human intact plasma incubated with different amounts of the same antigen-antibody precipitate. •—•—• Mixture: 0.7 ml human intact plasma, 0.2 ml antigen-antibody precipitate and 0.1 ml 5 × 10⁻² M EDTA. Mixture: 0.7 ml human intact plasma, 0.1 ml antigen-antibody precipitate, 0.1 ml 5 × 10⁻² M EDTA and 0.1 ml physiological saline.

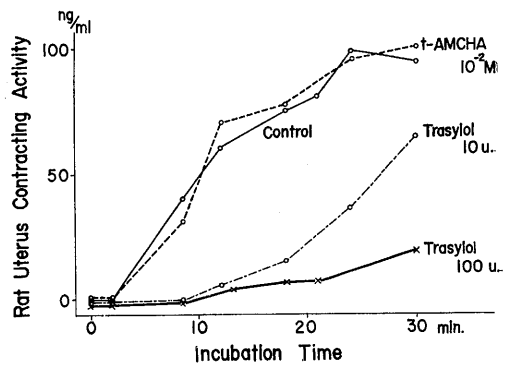


Fig. 3. Inhibitory effect of t-AMCHA and Trasylol on the kinin-forming activity of antigen-antibody precipitate. In these experiments 0.7 ml of human intact plasma was incubated with 0.1 ml 5 × 10⁻² M EDTA, 0.1 ml physiological saline and 0.1 ml of 10⁻² M t-AMCHA or 0.1 ml of Trasylol (final concentration, 10 u or 100 u/ml).

ヒト-intact plasma 0.7 ml に抗原・抗体複合体懸濁液 0.1 ml, 50 mM EDTA 溶液 0.1 ml さらに 100 u/ml または 1000 u/ml Trasylol 0.1 ml を加え, 子宮収縮物質生成に対する影響を追究した. その結果, Fig. 3 に示すごとく, Trasylol の終末濃度 100 u/ml では, 収縮物質生成を強く抑制した.

4, 5 の実験結果より, 抗原・抗体複合体によるキニン様物質生成には, 線溶酵素は関係なく, 血液カリクレインが関与していることが示

唆された。

次に、抗原・抗体複合体により活性化される酵素を追求する目的で次の実験を行なった。

6. 熱処理したヒト-plasma におけるキニン様物質の生成

65°C にて15分間熱処理した plasma 0.8 ml に抗原・抗体複合体懸濁液 0.1 ml, 50 mM EDTA 液 0.1 ml を加え, 37°C の恒温水槽中に加温し, 経時的に 0.1 ml を採り出し, 子宮収縮活性を測定した。その結果 Fig. 4 の破線に示す如く, キニン様物質の生成はみられなかった。

次に, 抗原・抗体複合体 0.2 ml にヒト-intact plasma 1.6 ml, 生理的食塩水 0.2 ml を加え, 37°C 10分間恒温水槽中で加温し, その後 3,000 r. p. m. で10分間低温遠心分離を行ない, 抗原・抗体複合体をとり出し, 5 ml の冷却生理的食塩水にて3度洗滌後, 抗原・抗体複合体懸濁液の全体量が 0.2 ml になるように生理的食塩水を加えた。このように処理した抗原・抗体複合体 0.1 ml に熱処理血漿 0.8 ml, 50 mM EDTA

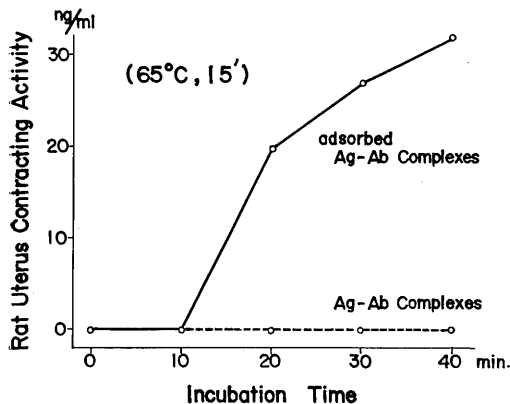


Fig. 4. Kinin formation in heated human plasma incubated with antigen-antibody precipitate or coated (adsorbed) antigen-antibody precipitate. ○—○—○ Mixture: 0.8 ml of human plasma heated at 65°C for 15 min, 0.1 ml antigen-antibody precipitate and 0.1 ml of 5×10^{-2} M EDTA. ○—○—○ Mixture: 0.8 ml of heated human plasma, 0.1 ml of 5×10^{-2} M EDTA and 0.1 ml of antigen-antibody precipitate pretreated with intact human plasma at 37°C for 10 min.

0.1 ml を加えキニン様物質生成を検索した。Fig. 4 の実線にみられる如く, 加温後20分よりキニン様物質が生成されてきた。この事実から, ヒト-intact plasma 中の抗原・抗体複合体により活性化される因子は, 抗原・抗体複合体に, おそらくはゆるく結合すること, および65°C, 15分間の熱処理で破壊される性質を有することが示された。

B. アナフィラキシー・ショック時における組織キニン生成酵素の変動

1. 能動感作モルモットの場合

卵白アルブミンで能動感作したモルモットに, 最終感作より14日目に, 1.25% 卵白アルブミン0.5 ml を心臓より注入した。惹起注射後数十秒後よりモルモットは立毛, 呼吸促進, さらに呼吸困難の状態から, けいれんを起こし, 数分で呼吸は停止した。このような典型的なアナフィラキシー・ショックを起こしたモルモットを死後, 直ちに開胸, 開腹して肺臓と腎臓を摘出し, それぞれの組織 1g よりキニン様物質生成酵素を抽出した。

モルモット血漿よりえた基質 (キニノーゲン含有) 0.25 ml に, 肺臓, または腎臓よりえたキニン様物質生成酵素標本 2 ml を加え, 37°C の恒温水槽中で加温し, 経時的に 0.4 ml をとり出し, bioassay によりキニン様物質活性を測定した。なお, 測定時には, 抗ヒスタミン剤塩酸ジフェンヒドラミンを終末濃度で 10^{-7} g/ml 抗セロトニン物質 BOL を終末濃度で 10^{-7} g/ml 加えた。その結果, Fig. 5 に示す如く, アナフィラキシー・ショックを起こしたモルモット肺より抽出した標本は, 加温開始より20分後にキニン様物質の生成を示したが, 対照群, すなわち, 未処置モルモットに抗原のみを注射した場合, または, 能動感作モルモットに生理的食塩水を注入した場合には, 加温40分後に少量のキニン様物質の生成を示したにすぎなかった。

一方, アナフィラキシー・ショックを起こしたモルモット群の腎臓のキニン様物質生成酵素抽出液は基質と加温後, 20分後より弱いキニン

生成活性を示したが、対照群では、全くキニン生成はみられなかった。

肺臓、腎臓の組織キニン様物質生成酵素により生じた子宮収縮性物質は、終末濃度 0.1 mg/ml の chymotrypsin と 37°C にて15分間加温するとその平滑筋収縮能を失った。この結果は、収縮性物質がキニン同様の peptides であることを明らかにしている。

2. 受動感作モルモットの場合

抗卵白アルブミンウサギ血漿 1.0 ml をモルモット心臓または腹腔に注入し、24時間後に生理的食塩水に溶解した 1.25%卵白アルブミン 0.5 ml を心臓より注入し、アナフィラキシー・ショックを惹起させ、惹起注射後5分後に呼吸が停止したモルモットの肺臓を摘出し、組織キニン様物質生成酵素抽出液を得た。

この抽出液 0.25 ml に、モルモット血漿より

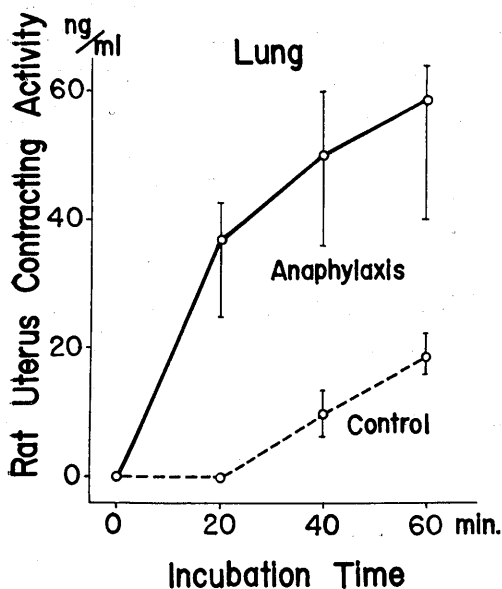


Fig. 5. Kinin-forming activity of guinea-pig lung extracts incubated with kininogen preparation at 37°C. Solid line indicates kinin-forming activity in the case of lung extracts obtained from guinea pigs suffering from active anaphylactic shock. Broken line indicates kinin-forming activity both in the case of lung extracts obtained from sensitized guinea pigs injected with saline only, and in the case of lung extracts obtained from non-sensitized guinea pigs injected with antigen.

えた基質 2 ml を加え 37°C の恒温水槽中に incubate した。加温後、0分、30分、60分後に 0.4ml ずつとり出し、キニン様物質生成を検索した。なお、対照群として、受動感作モルモットに、生理的食塩水 0.5 ml を心臓より注入した場合、また、生理的食塩水 1.0 ml を腹腔に注入し24時間後に 1.25%卵白アルブミン 0.5 ml を心臓に注入した場合は、外見状態はモルモットは全く正常であった。この結果、Fig. 6 の右側に示す如く、アナフィラキシー・ショック群も、対照群とほとんど同じで、加温開始後30分に弱いキニン生成活性を示すのみであった。

IV. 考 察

以上の実験をアナフィラキシー・ショックのモデル実験と考え、その成績より、アナフィラキシー・ショックの際のキニン生成について考察する。

序論でのべた如く、多くの研究者、とくに最

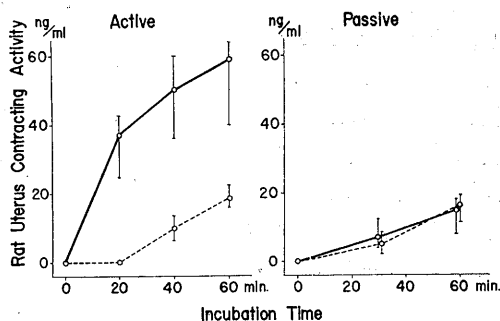


Fig. 6. Kinin-forming activity of lung extracts obtained from guinea pigs suffering from active or passive anaphylactic shock. 0.25 ml of kininogen preparation and 2.0 ml lung extracts were incubated together at 37°C. Left side ○—○—○: Lung extracts of guinea pigs suffering from active anaphylactic shock. ○·····○: Lung extracts of actively sensitized guinea pigs injected with saline only, or of non-sensitized guinea pigs injected with antigen. Right side ○—○—○: Lung extracts of the guinea pigs suffering from passive anaphylactic shock. ○·····○ Lung extracts of passively sensitized guinea pigs injected with saline only, or of non-sensitized guinea pigs injected with antigen.

近では Movat⁷⁾ は, *in vitro system* で抗原・抗体複合体がキニン様作用物質を生じうることを報告しているが, 多くの討議研究されるべき課題が残されていることは明らかである. 著者の実験では, Fig. 1~Fig. 4 に示した諸成績により, *in vitro system* で抗原・抗体複合体をヒト-intact plasma と加温すると plasma 中にラット子宮収縮物質が生成され, この物質は, その諸性質の吟味から, キニン様物質であることを示しえたと考える (以後キニンと呼ぶ). それでは, 抗原・抗体複合体はどのようなメカニズムでキニン生成を行なったのかという問題であり, それはアナフィラキシー・ショックの際のキニン生成機作に関する問題でもあるといえよう. これには二つの可能性が考えられる. その一つは, 血液内におけるキニン生成であり, 他方は, 組織因子の関与したキニン生成である. 第1の血液内キニン生成に関する Movat の知見は次のように要約されよう. モルモットの intact serum と抗原・抗体複合体を加温し, その後 serum のみをモルモットの皮膚に注射すると局所の皮膚の色素透過性が亢進する. しかし, Hageman factor 欠如の血清では, 透過性亢進は起こらない. さらに, EDTA で補体活性を抑制すると透過性も抑制される. また, 血清に種々の抑制物質を加えた実験結果から, 透過性亢進物質は, 抗原・抗体複合体が補体と作用して Hageman factor を活性化した結果生成されたキニンである.

しかしながら彼の実験には一つの疑問点がある. それは, 血清中に含まれる permeability globulin (P. G.) によりキニン以外の透過性亢進物質が生成される可能性が無視されていることである. P. G.¹⁷⁾ は1955年 Mils & Wilhelm の発見以来, 炎症反応を修飾する物質として注目され, 1964年には Kagan¹⁸⁾ がキニン生成に関与する物質の一つであると報告している. しかし, 現段階では, 生化学的レベルの実験成績は無く, P. G. による透過性亢進はキニン作用のみによるという実験報告もない. しかも, 1962年には Mason¹⁹⁾ はキニン生成に関与しない P. G.

があることを報告した. したがって, Movat の実験では, 血清中にキニン以外の毛細血管透過性亢進作用を起こす物質が介在する可能性, また, 生体内でキニン以外の透過性亢進物質が P. G. により生成される可能性を否定しえない. したがって, 彼の実験成績のみから直ちに抗原・抗体複合体により生成された物質がキニンであるとの結論は導きえないものと見做されよう. また, たとえキニンが生成されて, 関与していたとしても, 他の透過性亢進物質による影響を除くことができないために成績のすべてに定量性を欠く結果を生じ, これらの成績から推論を展開することは安全ではない.

著者は上記の点に留意し, キニンに最も特異的に反応すると現在考えられているラット子宮収縮活性を示標とし, セロトニン, アセチルコリン, ヒスタミンの作用抑制物質の介在下に抗原・抗体複合体により生成されるキニンの測定を行なった. この方法は, P. G. により生成されるキニン以外の透過性物質の影響は受けない. したがって著者の実験により, 抗原・抗体複合体により血漿中にキニンが生成されるという推論は, より確実な実験的根拠をえたものといえよう.

さて, ヒト-intact plasma を 65°C にして15分間加温し血漿中の Hageman factor を破壊するという条件下²⁰⁾で行なった著者の実験では抗原・抗体複合体を加えてもキニン生成は起こらなかった. この結果から, 抗原・抗体複合体は Hageman factor に働き, キニン生成反応を作動するという可能性に一つの傍証を加えたものと解される. さらに著者の実験では熱処理血漿にヒト-intact plasma で処理した抗原・抗体複合体を加えるとキニンが生成された. この事実は抗原・抗体複合体が Hageman factor と遠心分離操作では分離しないようなゆるやかな結合を形成していると考えると一応合理的に説明されよう. すなわち, この点で抗原・抗体複合体はガラス²¹⁾と同じ性質を持つと解することもできる. しかし, 一方では, 他の可能性として上記実験で使用した抗原・抗体複合体がキニン生

成に関与する因子, おそらくは Hageman factor, がすでに結合していることもありうるので, 著者は抗血清を 65°C 15分間, または 60°C 30分間²²⁾熱処理後, 抗原・抗体複合体を作成, または, 抗原・抗体複合体作成後に 65°C, 15分間加温して熱処理を施した抗原・抗体複合体をヒト-intact plasma に加えてキニン生成をみると, いずれの場合にもキニン生成がみられた. さらに, 未処理抗原・抗体複合体を 65°C にて15分間熱処理したヒト-plasma に加えてもキニン生成はみられなかったことより, 未処理抗原・抗体複合体は, 著者の実験に影響を与えるほどのキニン生成に関与する因子は結合していないものと一応結論されよう.

次に, 線溶酵素プラスミンが, アナフィラキシー・ショックの際にキニン生成を行なうか否かを論じる. 1950年 Beraldo²⁾ がイヌのアナフィラキシー・ショックの際に血液内キニン量が増加することを報告し, また, Beraldo は, 1946年に Rocha e Silva がアナフィラキシー・ショックの際には血液中に線溶活性が亢進することを発表していたのでその結果と彼の実験成績とから, アナフィラキシー・ショックの際のキニン生成はプラスミンによることを示唆して以来, Schachter, Lewis, Back 等によって in vitro system で, プラスミンによるキニン生成が確認され, 生体内でも, アナフィラキシー・ショックの際にプラスミンがキニン生成を行なうと考えられてきた. しかし, 1968年森口は, 少量 SK, または組織アクチベーターで活性化されたプラスミンは in vitro system でキニンを生成しないことを報告した. そこで著者は抗原・抗体反応時のプラスミンとキニンの関係を明らかにする目的で実験を行なった.

すでに報告された類似の実験では, 最終濃度 10^{-2} M という高濃度の EACA がある程度透過性を示標とするキニン生成を抑制することが指摘されているが, このような高い濃度の EACA では, プラスミン系を特異的に抑制したものと考えることはむしろ困難である. したがって, アナフィラキシー・ショックの際のキ

ニン生成におけるプラスミン関与という問題に対して著者は新しい角度から in vitro の実験をすすめた.

プラスミンの生成を全く抑制した条件下で, すなわち, ヒト-intact plasma に充分量の t-AMCHA を添加してプラスミンの生成を抑制し, 抗原・抗体複合体を加えて加温すると, t-AMCHA を加えていないときとほぼ同量のキニン生成が起こることより, 抗原・抗体複合体によるキニン生成には線溶活性は全く関与していないことが明らかとなった. さらにこの事実からアナフィラキシー・ショックの際の血液内キニン生成は, プラスミンによるのではなく, Hageman factor を介したカリクレイン系によることが強く示唆された.

次に, アナフィラキシー・ショックの際のキニン生成に対する組織因子の関与を考察する.

1962年 Brocklehurst, つづいて 1965年 Jonasson が, 感作モルモットの肺臓を抗原液で灌流すると, 灌流液中にキニン生成酵素がでてくることから, アナフィラキシー・ショックの際には局所において組織のキニン生成酵素が生体内キニン生成に関与していることが示唆された.

著者は, モルモットを卵白アルブミンで能動感作, または, 抗卵白アルブミンウサギ血清で受動感作し, アナフィラキシー・ショックを起こさせ, モルモットのアナフィラキシー・ショックの標的臓器である肺臓と, 腎臓のキニン生成酵素を抽出して, 対照群モルモットのそれぞれの組織のキニン生成酵素活性と比較した. その結果, 能動感作では, 肺臓と腎臓両組織から強いキニン生成酵素を抽出できたが, 受動感作では対照群との間に差異は認められなかった. この事実から, 能動感作モルモットでは, 組織系により生成されたキニンは, その局所で作用を発揮し, アナフィラキシー・ショック症状発現に関与したと考えられる. しかし, 受動感作では組織因子によるキニン生成はほとんど起こらなかったと推察された. さらに, 受動感作と能動感作ではアナフィラキシー・ショック症状は同じであるが, 組織系キニン生成に関しては

生体内で異ったメカニズムが作動していることが示され、この事実から、他にも異った反応が生体内で起きている可能性が示されたといえる。

以上述べて来たことから、アナフィラキシー・ショックの際には、内因系、外因系の二つの系により生成されたキニンが相加的に作用していることが推察されよう。

V. 総 括

1. ヒト-intact plasma に抗原・抗体複合体を加え、さらに EDTA を添加し、キナーゼ活性を抑制し、37°C で、恒温水槽中で加温すると2分後よりキニン様物質が生成された。

2. 抗原・抗体複合体の量が増すと、生成されるキニン様物質も多くなった。

3. キニン様物質生成は、線溶酵素抑制物質 t-AMCHA を終末濃度 10^{-2} M/ml 加えても、抑制されなかった。しかし、カリクレイン抑制物質 Trasylol を終末濃度で 100 u/ml 加えるとキニン生成は強く抑制された。

4. 65°C にて15分間熱処理したヒト-plasma に、抗原・抗体複合体、EDTA を加え、37°C に加温してもキニン様物質の生成はみられなかった。

5. しかし、ヒト-intact plasma と 37°C で反応させた抗原・抗体複合体を、65°C にて熱処理したヒト-plasma に加えると、キニン様物質が生成された。

6. 能動感作モルモットでは、肺臓より強いキニン生成酵素活性をもつ抽出液がえられ、腎臓よりの抽出液も対照群に比較すると、キニン生成活性は強かった。しかし、受動感作モルモットでは、肺臓、腎臓、いずれの抽出液のキニン生成活性も対照群との間に差は認められなかった。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師岡本彰祐教授、ならびに森口講師に深甚なる感謝の意を捧げます。

文 献

- 1) Elliot, D. F., Horton, E. W. & Lewis, G. P. (1960) Actions of pure bradykinin. *J. Physiol.* **153**, 473
- 2) Beraldo, W. T. (1950) Formation of bradykinin in anaphylactic and peptone shock. *Am. J. Physiol.* **163**, 283
- 3) Rocha e Silva, M., Sylvia O. Andrade & Rachel M. Teixeira (1946) Fibrinolysis in peptone and anaphylactic shock in the dog. *Nature*, **157**, 801
- 4) Schachter, M. (1956) A delayed slow contracting effect of serum and plasma due to the release of a substance resembling kallidin and bradykinin. *Brit. J. Pharmacol.* **11**, 111
- 5) Lewis, G. P. & Work, T. (1957) Formation of bradykinin or bradykinin-like substances by the action of plasmin on plasma proteins. *J. Physiol.* **135**, 7 p
- 6) Back, N. and Steger, R. (1965) Activation of bovine bradykininogen by human plasmin. *Life Sciences*, **4**, 153
- 7) Movat, H. Z. (1967) International Symposium on Vaso-Active-Polypeptides: Bradykinin and Related Kinins. 177
- 8) Moriguchi, T. (1968) Analysis of the process of kinin-formation in the intrinsic system. *J. Physiol. Soc. Japan* **30**, 446
- 9) Moriguchi, T. (1968) Analysis of the process of kinin-formation in the intrinsic system. II. The mechanism of kinin-formation by plasmin activated with a large amount of streptokinase. *J. Physiol. Soc. Japan* **30**, 457
- 10) Margolis, J. (1958) Activation of plasma by contact with glass: Evidence for a common reaction which releases plasma kinin and initiates coagulation. *J. Physiol.* **144**, 1
- 11) Margolis, J. (1960) The mode of action of Hageman factor in the release of plasma kinin. *J. Physiol.* **151**, 238
- 12) Brocklehurst, W. E. & Lahiri, S. C. (1962) The production of bradykinin in anaphylaxis. *J. Physiol.* **160**, 15 P
- 13) Brocklehurst, W. E. & Lahiri, S. C. (1963) Formation and destruction of bradykinin during anaphylaxis. *J. Physiol.* **165**, 39 P
- 14) Jonasson, O. & Becker, E. L. (1965) Release of kallikrein from guinea pig lung during anaphylaxis. *J. Exp. Med.* **123**, 509
- 15) Erdös, E. G. & Sloane, E. M. (1962) An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins. *Biochem. Pharmacol.* **11**, 585
- 16) Lewis, G. P. (1960) Active polypeptides derived from plasma proteins. *Physiol. Rev.* **40**, 647

- 17) Miles, A. A. & Wilhelm, D. L. (1955) Enzyme-like globulins from serum reproducing the vascular phenomena of inflammation. I. An activable permeability factor and its inhibitor in guinea-pig serum. *Brit. J. Exp. Path.* **36**, 71
- 18) Kagan, L. J. (1964) Some biochemical and physical properties of the human permeability globulin. *Brit. Exp. Path.* **45**, 604
- 19) Mason, B. and Miles, A. A. (1962) Globulin permeability factors without kininogenase activity. *Nature*, **196**, 587
- 20) Jim, R. T. S. & Goldfein, S. (1957) Hageman trait (Hageman Factor Deficiency). *Am. J. Med.* **23**, 824
- 21) Eisen, V. (1963) Observations on intrinsic kinin-forming factors in human plasma: The effect of acid, acetone, chloroform, heat and euglobulin separation on kinin formation. *J. Physiol.* **166**, 496
- 22) Ratnoff, O. D. & Davie, E. W. (1962) The purification of activated Hageman Factor (Activated Factor XII). *Biochemistry*, **1**, 967



Interhemispheric interaction between two hemispheres of optic tectum in goldfish

Eiichi IWAI and Susumu SAITO *

Department of Physiology, Fukushima Medical College, Fukushima

The optic nerve from each eye in goldfish projects to the contralateral optic tectum with a complete decussation, and there is a well-developed commissure system between the two halves of the optic tectum¹⁾. Our recent behavioral findings²⁾ have suggested that the tectal commissure system, by exchanging a kind of message through it, concerns with the mechanism for achieving unity of visual discrimination performance from processes that are represented independently in each tectal hemisphere. On the other hand, many electrophysiological studies in fish³⁾⁴⁾ have indicated that no response is found in a given tectum following stimulation of the ipsilateral eye or optic nerve, or even direct stimulation of the opposite optic tectum, suggesting that there is a quite poor interhemispheric interaction in fish. Therefore, an electrophysiological indication seems to have offered an opposition to the view inferred from the behavioral and anatomical evidences. The present experiment attempts to reinvestigate the question raised from the negative results in the previous electrophysiological studies.

After initial anesthesia with 5% urethane, each fish was secured to immobilize in a shaped metal holder by intramuscular injection of succinylcholine chloride (0.4 mg/kg). A small amount of water was continuously flowed into the mouth through the course of the experiment. The brain was exposed widely by removing the skull. For recording evoked responses, a monopolar stainless steel needle electrode with a tip diameter of about 50~100 μ was employed. The recording electrode was set in the central part of the tectum, while the indifferent electrode was inserted into the vagal lobe. For electrical stimulation of the

optic disk, a concentric bipolar electrode was used. A rectangular pulse of 0.1 msec in duration with supramaximal stimulus intensity was delivered from the electronic stimulator via an isolating unit.

The first study was to reinvestigate whether or not any evoked potentials to be particularly noted could obtain in a given tectum following an electrical stimulation of the ipsilateral optic disk. As reported in the previous studies, in fact, we also could find no evoked response in the rather superficial parts of the tectum. Whereas, a slow and small positive potential with a longer latency was obtained in the deep tectum, deeper more than about 500 μ below the surface. It should be noted here that this response was no longer found after transection of the tectal commissure system.

On this basis, the next study attempted to investigate the neural mechanism of interaction between the tectal hemispheres. For this purpose, the effect of a conditioning stimulation (CS) of a given optic disk upon evoked responses in the tectum ipsilateral to the CS side which was induced by a test stimulation (TS) of the opposite optic disk was determined. Again, the evoked response configuration recorded in the more superficial areas was not modified by the preceding CS of the ipsilateral optic disk or even of the opposite tectum. Whereas, the evoked response in the deeper tectum was significantly modified. The response pattern obtained in the deeper tectum was different from that in the more superficial portions. The former consisted of at least two dissociable components (unpublished; refer to Fig. 1, left set-A); the first major positive potential was the same in its nature that obtained in the more superficial tectum, although its polarity being reversed⁵⁾⁶⁾, while the following one or two small positive potentials were characteristic of the deep tectum. CS did give a conspicuous effect upon only

* 岩井榮一, 斎藤 進: 福島医科大学第二生理学教室

(Received for publication March 5, 1970)

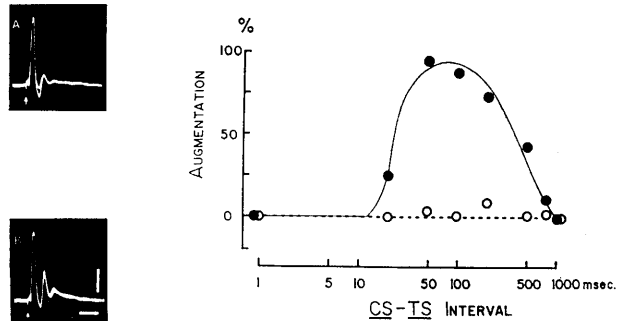


Fig. 1. *Left set*: Effect of a conditioning stimulation (CS) upon evoked response in deep tectum. A: Control response by a test stimulation (TS) alone of optic disk contralateral to recording side. Arrow, for TS. B: Response by a pair of CS-TS method, CS of optic disk ipsilateral to recording side was given 100 msec prior to TS. Arrow, for TS. Recording site, at depth of about 700μ below surface. Positivity, upward. Calibrations, 30 msec and 300μ V. *Right set*: Time course of effect of CS upon evoked response in deep tectum. Ordinate gives augmentation in per cent of potential-amplitude of evoked response by a pair of CS-TS method. Abscissa denotes time-interval in msec between CS and TS. Open and solid circles refer to the first major positive component and the following small positive component in question, respectively. Recording site was at depth of about 700μ below surface.

these small potentials by augmenting the amplitude of the potentials, whereas the first component of the major positive potential was unaffected by CS (Fig. 1, left set-B). Furthermore, as seen in the right set of the figure, CSs delivered during the period ranging from about 50-300 msec prior to TS were illustratively effective. This finding was no longer obtained after transecting the commissure system. Probably, in the tectum of goldfish there are multineural pathways, involving axodendritic synapses, between the cells which refer to the late small component in question and those which receive volleys through the commissure. However, it still appears to be too

early to discuss its physiological significance.

References

- 1) Ariëns Kappers, C. U. et al. (1936) *The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, Including Man*. Vol. II.
- 2) Iwai, E. et al. (1969) Symposium on "Nervous Mechanisms of Vision and Visual Behavior" by Profs. Iwama and Sprague (Chairmen).
- 3) Buser, P. (1949) *Arch. Sci. Physiol.*, **3**, 471
- 4) Schadé, J. P. & Weiler, I. J. (1959) *Exp. Biol.*, **36**, 435
- 5) Buser, P. (1955) *J. Physiol (Paris)*, **47**, 737
- 6) Motokawa, K. et al. (1958) *Tohoku J. Exp. Med.*, **69**, 79

Diphasic end-plate current recorded on the glycerol treated muscle fiber

Takashi MAENO and Saburo HASHIMURA *

Department of Biological Sciences, State University of New York at Albany, Albany, N. Y. 12203, U. S. A. and Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima 892, Japan

A characteristic hump appears in the end-plate potential (EPP) after application of procaine by which the EPP can be divided into two phases²⁾; the initial spike-like potential which decays faster than the normal EPP is followed by a smaller phase of sustained depolarization or plateau. The characteristics of the procaine EPP have been further studied by Maeno⁶⁾. He suggested that the sodium and potassium channels in the end-plate membrane were independent, and that the procaine effect on the EPP was most easily explained by assuming a specific effect on the sodium conductance change caused by the transmitter action. In fact, Gage & Armstrong³⁾ have confirmed the above assumption with voltage-clamp technique.

Recently, Steinbach⁸⁾ investigated effects of lidocaine derivatives on the EPP and found no evidence to support the existence of separate sodium and potassium pathways in the end-plate membrane. With voltage-clamp experiments, furthermore, Kordas⁵⁾ came to the conclusion that ionic pathways in the post-synaptic membrane consisted of single voltage-dependent ionic channels. Apparently, Kordas' view was based on the fact that he was unable to record any appreciable diphasic end-plate current (EPC) in his voltage-clamp experiments. So, his conclusion would be invalidated if a clear diphasic EPC were able to be presented. This paper intends by providing with voltage-clamp experiments on the glycerol treated muscles an evidence for the existence of diphasic EPC to justify the model of the end-plate membrane with the separate ionic path-

ways.

The materials used were nerve-muscle preparations (*M. sartorius*) of the Japanese frog, *Rana nigromaculata*, and the American frog, *R. pipiens*. Immobilizing procedures of the muscle fibers with 400 mM glycerol Ringer were the same to those reported already¹⁾⁴⁾. To avoid implication of the EPC by excitation of the muscle fiber, most of the experiments were conducted on depolarized inexcitable fibers. The fundamental arrangement of amplifiers for the voltage-clamp experiment with micro-electrodes was similar to that already adopted by Takeuchi & Takeuchi⁹⁾.

It has been shown already that the EPC consisted largely of sodium and potassium currents¹⁰⁾. As a result, the EPC recorded at the equilibrium potential for potassium ions (E_K , tentatively assumed to be -90 mV) should consist entirely of sodium current (ΔI_{Na}), and its wave form should reflect that of the increase in sodium conductance during neuromuscular transmission (ΔG_{Na}). Similarly, the EPC obtained at the equilibrium potential for sodium ions (E_{Na} , tentatively assumed to be 30 mV) should be carried solely by potassium current (ΔI_K), and its time course should be equal to that of the potassium conductance change during end-plate activity (ΔG_K).

The control EPC recorded at E_K , or the control ΔI_{Na} , reached its peak in about 0.7 msec and diminished exponentially with a time constant of about 2.3 msec (Fig. 1 A). As already pointed out by Gage & Armstrong³⁾, the time course of control EPC obtained at E_{Na} , that is the control ΔI_K , was relatively fast. The rise time and the time constant of decay of control ΔI_K were about 0.6 and 0.8 msec, respectively (Fig. 1 C). The reversal potential (E_r) of control EPC in glycerol treated fiber was found to be about 0 mV.

* 前野 巍, 橋村三郎: ニューヨーク州立大学
生物科学教室および鹿児島大学医学部第二生理学教室

[Received for publication April 6, 1970]

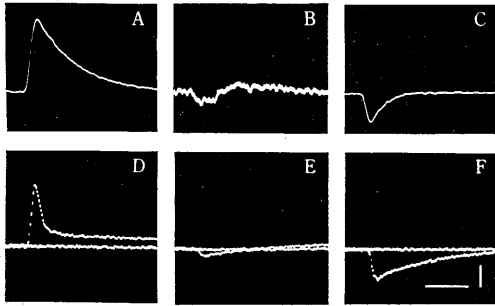


Fig. 1. EPCs recorded on glycerol treated muscles at three different levels of the membrane potential. A-C, control EPCs (*R. pipiens*); D-F, procaine EPCs (*R. nigromaculata*). EPCs were obtained at E_K (-90 mV, A and D), slightly above E_r (B and E), and E_{Na} (30 mV, C and F). Time scale, 2.7 msec for A-C, and 2 msec for D-F. Current calibration, 1.4×10^{-7} A for A and C, 5×10^{-8} A for D-F, and 2.7×10^{-8} A for B. Note on diphasic EPC in B and E.

As shown in Fig. 1 B, a diphasic EPC can be recorded at around E_r . Usually, this diphasic EPC was small in amplitude and was barely distinguishable from noise. Such small diphasic EPC might be attributed to a small contribution of potassium current on the EPC in the glycerol treated preparations. From calculation of $\Delta G_{Na}/\Delta G_K$ ratio, it was suggested that the control ΔG_K in the EPC of the glycerol treated muscle fiber could probably be about 43% of that of the intact muscle.

It has been shown that the wave form of EPC was markedly altered after an addition of procaine in the bathing solution³. As presented in Fig. 1 D, the procaine EPC obtained at E_K , or the procaine ΔI_{Na} , consisted of two phases; the initial fast phase (rise time about 0.5 msec, time constant of decay about 0.4 msec) was followed by the secondary slow phase (maximal amplitude about 12% of the fast phase, time constant of decay about

15 msec). On the other hand, the procaine ΔI_K , that is the procaine EPC recorded at E_{Na} , consisted of single component (Fig. 1 F); the procaine ΔI_K reached the peak in 0.6 msec and decayed exponentially with a time constant of 2.1 msec. The E_r of the procaine EPC was estimated to be about -6 mV. As was the case in control EPC, an apparent diphasic procaine EPC was able to be recorded at around E_r (Fig. 1 E).

Thus, in spite of strong denial by Kordas⁵ diphasic EPCs were obtainable on the glycerol treated muscles. Furthermore, a prolongation of the end-plate conductance change in procaine solution could be confirmed even at reversed membrane potential where no long-lasting procaine EPC was able to be recorded⁷. These facts obviously support the end-plate model with separate and independent sodium and potassium channels first proposed by Maeno⁶.

This research was supported in part by U. S. Public Health Service Grant NB-07681, and by the research grant from the Japanese Ministry of Education.

References

- 1) Eisenberg, R. S. & Gage, P. W. (1967) *Science* **158**, 1700-1701
- 2) Furukawa, T. (1957) *Jap. J. Physiol.* **7**, 199-212
- 3) Gage, P. W. & Armstrong, C. M. (1968) *Nature* **218**, 363-365
- 4) Howell, J. N. & Jenden, D. J. (1967) *Fed. Proc.* **26**, 553
- 5) Kordas, M. (1969) *J. Physiol.* **204**, 493-502
- 6) Maeno, T. (1966) *J. Physiol.* **183**, 592-606
- 7) Maeno, T. (1970) *J. Physiol. Soc. Japan* **32** in press
- 8) Steinbach, A. B. (1968) *J. Gen. Physiol.* **52**, 162-180
- 9) Takeuchi, A. & Takeuchi, N. (1959) *J. Neurophysiol.* **22**, 395-411
- 10) Takeuchi, A. & Takeuchi, N. (1960) *J. Physiol.* **154**, 52-67

The change in polarity of the T wave by controlling the movement of the heart

Susumu KATO and Takehiko TOTUKA*

Department of Physiology, Nippon Medical School, Tokyo

In an electrocardiogram the action potential of the herart muscle produced in the volume conductor is recorded as the potential difference between the two lead electrodes on its surface. Because the electrocardiogram results from depolarization and repolarization cycle in cardiac muscle, the integral of the curve during one cardiac cycle is considered to be zero. The QRS complex can be considered to results from depolarization and T wave, from repolarization. Therefore, the QRS complex and the following T wave have equal area and opposite direction and so the algebraic addition of them must be null, assuming that the curves produced by the action potential of each segment of the heart resemble each other, neglecting the shift of heart. In many cases of the electrocardiogram the QRS complex and the T wave are in the same direction, and the time integral of the curves is not zero, even if in the case that they are in the opposite direction.

One of the authors¹⁾ showed the maps of possible propagating patterns of the excitation wave which were obtained from calculation on the basis of the hypothesis that the time lapse in the propagating process of the excitation wave in each segment of the ventricular wall would change when the heart is transformed or rotated during contraction, and suggested that the direction of T wave could be reversed under the transformation. The contraction of heart muscle does not yet occur in the phase of QRS complex, but the transformation of the ventricular wall can not be neglected. The heart moves as a whole in consequence of its contraction, and shifts to a new position in the phase of the T wave from the position in QRS complex. Therefore, the volume conductor effect for the formation of QRS is different from

that for T wave. The present experiment was planned to elucidate this difference.

The isolated heart of the toad was perfused by Ringer's solution through its vein under the constant pressure by means of Mariotte's bottle and the stroke liquid was overflowed from the artery into the receptacle. The receptacle cylinder in which the toad heart was hanged and Ringer's solution was filled, measured 4 cm in diameter and 9 cm in height. The four electrodes were prepared at the point of the apices of the regular tetrahedron inscribed in the inside of the cylinder. The heart was suspended in the middle of this cylinder, and the electrical potential in the vertical axis was led from both midpoints of the superior and inferior pairs of electrodes as shown in Fig. 1. Each connecting resistance was 1.0 M Ω and all electrodes were placed at some distance from the cylinder wall in oder to reduce the bordering effect.

When the heart was suspended vertically in the middle of this electrodes assembly, both the R spike and T wave appeared as upward deflections as shown in Fig. 2 A 1 and 2 B 1. Fig. 2 A 2 ~ 4 show the electrocardiograms when the movement was controlled by loading the weights of 0.2~0.5 g in the increasing order at the apex of the heart, and in Fig. 2 A 5 the load was removed again. Usually the heart stood sideways on account of its buoyancy when the weight was not provided, but it turned some what lengthways on loading. The periodic liftings of weight caused by contraction were observed in these conditions even under the heaviest weight. It is evident that the amplitude of R spike increases with shifting of the heart axis from horizontal to vertical, but it is remarkable that the direction of T wave is reversed and the amplitude of it augments in proportion to the load (Fig. 2 A).

In the cases of Fig. 2 B the heart was hooked by a gaff with a silk thread and stretched

* 加藤 漸, 戸塚武彦: 日本医科大学第一生理学教室

[Receied for publication February 23, 1970]

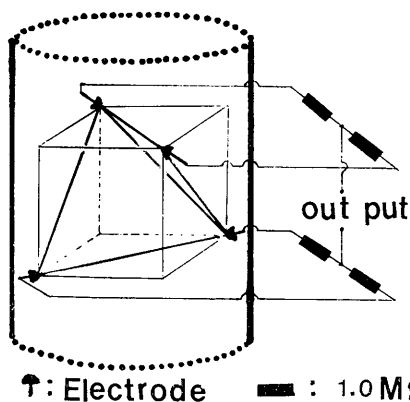


Fig. 1. The four electrodes are put on the apices of the regular tetrahedron inscribed on the inside of a cylinder. The heart examined is suspended in the middle of the tetrahedron. Superior and inferior pairs of electrodes are connected with two $1.0\text{ M}\Omega$ resistors respectively. Output potential is led from both midpoints.

downwards in order to suppress the movement. Fig. 2 B 1 obtained from the free movable heart, and Fig. 2 B 2~4 are from the stretched heart in a stepwise manner. In Fig. 2 B 4 the ventricle and the atrium are pulled so strong that they scarcely shorten. The T wave is observed to decrease in height and then to turn its direction downwards with increasing strength of stretch in spite of the inconsiderable change in the R spike. In Fig. 2 B 5, the small downward T wave is still observed although the stretch is released, probably because the ventricle is not in a good condition in consequence of the injury produced at the gaff on stretching. Therefore, if there is no injury, the T wave would be in the same direction with R spike.

From above results it is concluded that the displacement of the ventricle to the detective electrodes influences the shapes of the QRS complex and the T wave which correspond not only to the depolarisation and repolarization in cardiac muscle but also to its transformation. This conclusion throws some question to the explanation led by Wilson et al.²⁾ that the

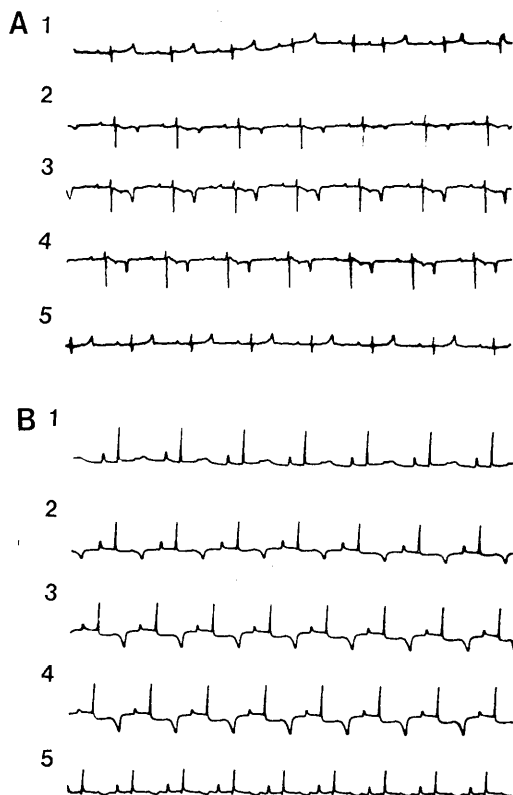


Fig. 2 A. A 1 and A 5, the controls; A 2~A 4, the heart is loaded by the weight of $0.2\sim 0.5\text{ g}$ on the apex in the increasing order. The change in QRS complex may be due to the rotation of the heart axis, but the reversal of T wave can not be explained solely by the change in the axis. B. B 1 and B 5, the controls; B 2~B 4, the heart is stretched lengthways, stronger with increasing number. The direction of the T wave is reversed by the stretch.

direction of T wave depends only on the ventricular gradient.

References

- 1) Totuka, T. (1970) *J. Physiol. Soc Japan* **32**, 1-16
- 2) Wilson, F. N., MacLeod, A. G., Barker, P. S. & Johnstone, F. D. (1934) *Am. Heart J.* **10**, 46

視覚および視覚行動の神経機序に 関するシンポジウム

Symposium on Nervous Mechanisms of Vision and Visual Behavior

Kyoto, November 4-8, 1969

大阪大学医学部高次神経研究施設 岩 間 吉 也

このシンポジウムは、James M. Sprague (Univ. of Pennsylvania) と筆者との共同提案により、視覚と視覚行動の中枢神経機序を主題として、昭和44年11月4日から8日までの4日間、京都国際会館において開催された。参加者はアメリカから Horace B. Barlow (Univ. of California at Berkeley), Irving T. Diamond (Duke Univ.), Robert W. Doty (Univ. of Rochester), John E. Dowling (Johns Hopkins Univ.), R. W. Guillery (Univ. of Wisconsin), David H. Hubel (Harvard Med. Sch.), Raymond D. Lund (Univ. of Washington), James M. Sprague (Univ. of Pennsylvania) の8名、日本から深田芳郎 (NHK放送基礎科学研究所), 伊藤正男 (東京大学), 岩井栄一 (福島医科大学), 岩間吉也 (大阪大学), 前川杏二 (群馬大学), 丸山直滋 (新潟大学), 新見嘉兵衛 (岡山大学), 二唐東朔 (岩手医科大学), 小川哲朗 (東北大学), 鈴木寿夫 (弘前大学), 鈴木 隆 (岩手医科大学), 田崎京二 (東北大学), 渡辺 悟 (岐阜大学) の13名、計21名であった。このほかに、慶応大学富田恒男教授が招待講演を行ない、一般討議の一部に参加した。なお、全関 毅 (岐阜大学) ほか数名の日本人研究者がオブザーバーとして列席した。

このシンポジウムの目的は、視覚の中枢神経機序に関して最近の知見を交換し、相互の交流を深める点にあった。この領域の近年の進展が主に電気生理学的方法によってえられたものである以上、参加者の多数がこの方面の研究者であったことは当然である。電気生理学的研究とともに、視覚行動の研究も本シンポジウムが関心をもつ領域であるが、諸般の事情からこの方面の研究者の参加は少数にとどまらざるをえなかった。参加者の第三のグループとして神経解剖学者があるが、形態学ことに電顕的形態学の最近の知見が提供され、電気生理学や行動学の研究の刺激となることを期待したからである。

電気生理学的研究の論文は16篇が発表された。網膜視細胞の電気反応に関する富田教授の生物物理的な研究を別とすれば、その大部分は神経要素のレベルで感覚現象を記載しようとする試みである。網膜神経節細胞の持続放電の性質に関する研

究 (Barlow), 視神経線維をいくつかの特徴によって分類しそれらの役割を定めようとする研究 (深田, 岩間, 田崎), 閃光の陰蔽効果を視覚領細胞について観察しこれを分析する試み (二唐), 立体的深さ認知に関与する視覚領細胞の同定 (Hubel), 明順応水準の変化に敏感に反応する視覚領細胞についての性質のくわしい記載 (鈴木 隆), 視性運動性眼振における上丘細胞の反応の観察 (丸山), 視覚系の反応性に対する非視覚系活動の影響についての記載 (Doty) などの諸研究は、いずれも類同の志向であるといえよう。これに対して、網膜のアマクリン細胞や水平細胞の機能を明らかにしようとする研究 (Dowling), 視覚領・外側膝状体における細胞内導出法による研究 (伊藤, 渡辺, 前川, 鈴木寿夫), 上丘における視索と皮質上丘路の干渉に関する研究 (小川) は、徹底の度に差はあるにしても、特に視覚情報処理のためのニューロン回路の確定を意図するものごとく見える。

視覚行動に関する研究としては視交または交連線維切断ネコにおける一限性学習 (Sprague) およびキンギョ視葉のパターン弁別行動における役割 (岩井) について報告された。これらの研究と電気生理学的研究との間の間隔は無視しがたいものがあり、これをうめることが視覚の中枢生理が今後解決すべき一つの課題であろうと考えられた。

形態学的な研究としては、4篇の論文が発表された。Guillery と Lund はそれぞれ外側膝状体と上丘のシナプス構造について論じ、新見は外側膝状体と視覚領 (およびその近接皮質) との間の相互投射についてのべた。また、Diamond は系統発生的な立場から学習法その他を用いて試みた視覚領の限定について報告した。いずれも、標準的な基礎資料として他の領域の視覚研究者によって活用されることが期待される研究である。

このシンポジウムに関し、日本学術振興会、National Science Foundation および Fight for Sight, Inc. (特に Barlow と Guillery の旅費に関して) から援助が与えられた。記して感謝の意を表す。また、有国富夫氏が会合の運営を助けてくれたことに対し感謝する。

1. Sensitivity and Spontaneous Activity in the Cat's Retina. H. B. BARLOW

(Dept. of Physiol.-Anat., Univ. of California, Berkeley, California)

Over the last few years Levick, Yoon, and I have been concerned with the quantitative relation between the luminance of the visual stimulus and the nature of the responses passing up the optic nerve fibres. The eye is extremely sensitive, and we have tried to determine the limiting factors under various conditions.

If one looks at these responses as signals superimposed upon noise, one can split the problem into three aspects :

1. The relation between the number of quanta absorbed and the number of impulses resulting the quantum/spike ratio ; this is equivalent to the attenuation of an electronic system.

2. The duration of the response : if a stimulus is very brief the response is longer than the stimulus, but if the stimulus is sustained the response is briefer than the stimulus ; these characteristics are equivalent to the frequency response of an electronic system.

3. The maintained discharge, which constitutes the noise ; the characteristic that limits sensitivity is its irregularity, best measured by the standard deviation of the number of impulses occurring in an interval of time equal to the duration of the response that is to be detected.

Maintained Discharge. In principle this is the simplest of the three factors since the parameters of the stimulus are not involved ; in equilibrium, adaptation level is the only parameter. However equilibrium is only reached slowly and the maintained discharge is changed for a long time by light adaptation ; it is easily affected by drugs, retinal damage, or deterioration of the preparation, and we think it may be unstable even under the best conditions. These difficulties are reflected in the varied reports in the literature, but Levick and I found some consistent results. At very low adaptation levels on-centre units consistently show an increase of the mean rate of the maintained discharge with increase of ad-

aptation level, but over a range at a higher luminance level this relationship is usually reversed. Off-centre units showed a decrease with increase of adaptation level, but this change was less consistent and smaller. There is a rare type of ganglion cell ("luminance unit") that shows large and consistent changes with luminance level, but these have been incompletely studied because of their rarity.

The irregularity (S. D. of pulse number distribution) varies considerably less than the mean rate. Thus the number of extra impulses required for a detectable response changes rather little with adaptation level in most units.

Origin of the maintained discharge. The main question is how early the maintained discharge originates in the sequence of events from quantum absorption to nerve impulse. Our results fit the hypothesis that in darkness it is caused by some source of disturbance operating very much like a uniform light source ("dark light") continuing to illuminate the receptors. At moderate adaptation levels quantum fluctuations of the background light may account for the irregularity.

Quantum/spike ratio. This is the factor that changes most when the level of an adapting light is changed, and also during the course of dark adaptation following intense illumination. The relationship with adaptation level is nearly linear if large, long duration, stimuli are used, and this change underlies Weber's Law. However with small, brief, stimuli the quantum/spike ratio increases much less rapidly than the adaptation level, increasing approximately as the square root of adapting luminance. This probably underlies the constancy of the irregularity of the maintained discharge, and is clearly important in giving the system good performance on high spatial and temporal frequencies in light adaptation.

Lowest quantum/spike ratios and thresholds.

The most sensitive units have a quantum/spike ratio of 10 (i. e. on average 10 quanta at the cornea cause 1 extra impulse). Studies of the variability of the response of less sensitive units also suggest that at least 10% of the incident quanta are effective.

We think these studies show that lateral

inhibition does more than accentuate contours: by providing a second signal analogous to the second input of a differential amplifier it enables the system to maintain a high gain for high spatial frequencies even in the presence of a high ongoing signal. Presumably self-inhibition confers a similar benefit in the time domain.

2. Phyletic Studies of Visual Discrimination. L. T. DIAMOND (*Dept. of Psychology, Duke Univ., Durham, North Carolina*)

We have used the structure-function method to study vision at the *organ* level. Our approach can be contrasted on the one side with the search at the *cellular* level for physiological mechanisms common to all vertebrates, and on the other side by the attempt to define visual capacities required by a *species-specific* ecological niche. The first step in our inquiry was to arrive at some understanding of the structural and functional organization of the visual system in the common ancestor of mammals insofar as this is possible by study of present living species. Once the mammalian prototype was approximated we have attempted to determine divergences and convergences in the various lines of descent. The hedgehog has been selected as an example of a prototypical species, and the squirrel and the tree shrew were chosen as examples of more advanced species because they occupy similar semi-arboreal niches, and as a result they both have considerably elaborated visual systems. In all three species we have tried to define visual cortical areas by architectonic methods, by mapping the retina on the cortex with electrophysiological techniques, and by the organization of thalamic projections. Our long run goal is to establish the functional significance of subdivisions established by anatomical criteria.

In the hedgehog two visual cortical areas were identified by architecture, area 17 or the striate area and an adjacent belt. In addition to the usual cytoarchitectonic characteristics of area 17,

we found the population of myelinated fibers is dense in area 17 and sparse in the belt. This subdivision corresponds precisely with boundaries determined by microelectrode recording experiments, so area 17 can be equated to V I and the belt can be equated to V II. There are also two visual relay nuclei in the thalamus, the lateral geniculate and the pulvinar nuclei; the pattern of the projections from the thalamus to V I and V II can be distinguished, but there is a considerable overlap in the terminations of geniculate and pulvinar fibers. Both visual areas were found to contribute to visual discrimination in the hedgehog, and their contribution can be distinguished.

There are more than two visual areas in both the tree shrew and the squirrel, and these visual areas are intercalated between V II and the auditory cortex. Insofar as these additional areas are similar we can conclude that convergent evolution has taken place—a conclusion with far reaching significance for understanding the evolution of behavior and intelligence. In both more advanced species the correspondence between the boundaries determined by several criteria for subdivision is striking. For example, in the squirrel V III has been identified and has been found to correspond with area 19. The lateral geniculate projections in both the tree shrew and squirrel are confined to V I, so V II and V III must depend, for their topographic organization, on some pathway other than the lateral geniculate. The differences between the cat, on the one hand,

and the tree shrew and squirrel, on the other hand, are apparent since the lateral geniculate has a widespread projection in the cat. Behavioral evidence from the ablation method indicates that the various subdivisions in the tree shrew and squirrel have functional significance. Neither

species is blind as a result of removal of area 17 but both show serious disturbances in perception after such an ablation. Removal of extrastriate visual cortical areas uncovers a number of intriguing behavioral symptoms.

3. Interaction of Visual and Nonvisual Effects in Lateral Geniculate Nucleus and Area Striata in Primates. R. W. DOTY (*Center for Brain Research, Univ. of Rochester, Rochester, New York*)

With normal macaques or squirrel monkeys sitting unanesthetized in total darkness, large and sudden changes can be seen in the electrical excitability of the central visual system.

Electrodes in the optic radiation can monitor the monosynaptic output of the lateral geniculate nucleus (LGN) to single pulses applied to optic tract and distinguish between magno- and parvocellular elements. Conduction in optic tract and radiation is considerably faster for the magno-cellular system, but time to full recovery to respond to a second pulse is longer than for the parvocellular group (12 msec vs. 8 msec). When the animal dozes or is inattentive (or is anesthetized) transmission through the LGN very nearly ceases. Stimulating the optic tract at 30/sec, the postsynaptic response in the radiation can be seen to fluctuate several fold from one pulse to the next. In such variation the magno- and parvocellular systems seem to change in parallel.

Stimulating the optic radiation and recording the series of postsynaptic responses in area striata, it can be seen that cortical and geniculate excitability are inversely related, e. g., when the animal is dozing, transmission through the LGN is "shut off", whereas the response of area striata increases several fold. The response at several cortical loci can vary independently, suggesting the existence of some "scanning" mechanism.

With anesthetized squirrel monkeys control over transmission through the LGN can be effected by trains of 1-6 0.1 msec electrical pulses

applied to the mesencephalic reticular formation. The effect shows considerable variation from one individual to another, probably reflecting different states of the preparations, location of electrodes, etc., but still might also possibly reflect true individual differences. The "typical" effect is presynaptic inhibition from 8 ~30 msec, followed immediately by a powerful facilitation peaking about 80 msec and lasting usually more than 200 msec. The effect is not altered by removal of the eyes or striate cortex. The inhibition is not present in unanesthetized animals. The pathway from the mesencephalon to the LGN seems to be diffuse. The effect can be produced by stimulation of the superior colliculus or other loci, but the threshold is double or more what it is from the reticular formation. The mesencephalic stimulation has no apparent direct effect on excitability of area striata as measured by stimulation of the optic radiation. However, responses can sometimes be evoked in area striata by mesencephalic stimuli. The facilitatory effect on LGN transmission is clearly seen for responses to photic stimuli as well as with stimulation of the optic tract.

The significance of these effects is not clear. They are sufficiently powerful and focussed at the LGN that it seems likely one of the major functions of this nucleus is to provide for these "gating" influences. Analysis of single units in area striata of painlessly immobilized squirrel monkeys, undertaken in this laboratory by John

Bartlett, suggest that a separate population exists there which is rather directly driven by stimuli applied to the mesencephalic reticular formation. Such cells are less likely to respond to various types of visual stimulation than are those of the general population in area striata. However, among those cells which show no direct response to mesencephalic stimulation, about half are nevertheless influenced by the latter in their response to appropriate visual input. The predominant effect is facilitatory so that, for instance, units will fire more spikes to the transit of a moving line if the movement is immediately preceded by six pulses applied to the reticular formation at 300/sec. This creates serious ambiguity in the significance of discharge of these units since the same number of spikes may occur for movement in a "preferred" direction or with a "preferred" color as with a "nonpreferred" direction or color when the presentation is preceded by mesencephalic stimulation.

Hisatoshi Sakakura has demonstrated that a 50 msec "spike" occurs in area striata of macaques or squirrel monkeys 80 msec after movement of the eyes. This is revealed in animals in which

area striata has become hyperexcitable following deafferentation by section of the optic tract on one side, or section of both optic nerves. With intact animals it is very difficult to identify anything corresponding to these "eye movement spikes", although they can be recorded in the LGN. The EEG of the blind area striata in primates is extremely abnormal. For the first few postoperative days the record may be isoelectric for 1 sec or more, punctuated briefly by the "eye movement spikes". After a week or so brief trains of high voltage, slow activity are triggered by these spikes and gradually the isoelectric intervals shorten. They are still present, however, even after six months. The response of area striata to stimulation of the optic radiation is at first depressed, but over a period of about 10 days gradually increases to striking levels of hyperexcitability. It is thus seen that the background activity and tonic level of excitability of area striata is powerfully controlled and maintained both by retinal input and by some system associated with movement of the eyes.

4. Organization of the Vertebrate Retina. J. E. DOWLING (*The Wilmer Ophthalmological Inst., The Johns Hopkins Univ. Sch. of Med., Baltimore, Maryland*)

Recent studies by both light and electron microscopy allow a detailed description of the cellular interconnections in vertebrate retinas¹⁻⁴. In the outer plexiform layer of all species so far studied, receptors synaptically contact bipolar dendrites and horizontal cell processes. In most species studied, horizontal cell synapses onto bipolar dendrites and other horizontal cell processes have been identified. Thus, in the outer plexiform layer, receptors appear to drive both the bipolar and horizontal cells, while the horizontal cells provide a pathway for lateral interaction between distant receptors and bipolar cell dendrites.

In the inner plexiform layer, bipolar terminals

synaptically contact ganglion cell dendrites and amacrine cell processes. Amacrine cell processes make feed back synapses on bipolar cell terminals, feed forward synapses on ganglion cell dendrites, and lateral synapses on other amacrine processes. The frequency of types of synaptic contacts varies between species and can be correlated with ganglion cell complexity³. In those species with relative simple, center-surround, receptive fields (primate, cat, rat) there is a low ratio of amacrine to bipolar synapses, relatively few amacrine-amacrine synapses, and a generally low synaptic density. In those species with more complex ganglion cell receptive fields (frog, pigeon), there is a high ratio of amacrine to

bipolar synapses, abundant amacrine-amacrine synapses and an overall high synaptic density. It appears, therefore, that the amacrine cells play a more important role in retinas showing complex ganglion cell responses and suggests that the amacrine cell is the neuron in the retina most responsible for mediating complex responses

Intracellular recordings from the retinal neurons of the mudpuppy retina support and extend the understanding of retinal organization⁶. The distal neurons in the retina respond to light with slow, sustained, graded potentials. Receptors hyperpolarize in response to direct illumination of the receptor; surround illumination has no effect. Horizontal cells hyperpolarize to illumination over a wide area of the retina; roughly matching their dendritic spread. Bipolars respond by depolarization or hyperpolarization to central illumination. Surround illumination antagonizes the central illumination response of the bipolars. These data suggest that direct receptor-bipolar synapses polarize the bipolar cell in one direction while the horizontal-bipolar synaptic interaction antagonizes this polarization. The horizontal cells have a wider process spread than bipolars and thus center-surround organization is established in the bipolar neuron.

In the inner plexiform layer amacrine cells respond by depolarizing transiently at *on* and *off* of illumination. Ganglion cells of two types are encountered. One type shows center-surround organization and its receptive field resembles that of the bipolar cell. The second type responds transiently to *on* and *off* and its activity resembles the amacrine cell response. The latter type of ganglion cell often shows directional selective responses to moving spots, similar to that shown by complexly-organized ganglion cell units in other species. These data suggest also that the amacrine cell is involved in mediating complex ganglion cell responses such as directional sensitivity.

Gross electrodes placed on either side of the mudpuppy retina record the well known electroretinogram (ERG). Comparison of the ERG waveforms with the intracellular responses show that the leading edge of the a-wave is the receptor response. The b-wave, however, correlates poorly with all the intracellular neuronal responses. Intracellular recordings from the Müller (glial) cells show depolarizations of the Müller cell in response to light flashes that in terms of latency, wave form and intensity-response relations resemble closely the b-wave⁵. The Müller cell responses differ from the b-wave in showing no oscillatory potentials (wavelets) on the leading edge of the response and poor flicker resolution. This suggests the envelope of the b-wave originates in the Müller cells; the fast, transient components of the b wave elsewhere.

References

- 1) Boycott, B. B. & Dowling, J. E. (1969) Organization of the primate retina: light microscopy. *Phil. Trans. Roy. Soc., London, Ser. B* **225**, 109-176
- 2) Dowling, J. E. & Boycott, B. B. (1966) Organization of the primate retina: electron microscopy. *Proc. Roy. Soc., London, Ser. B* **166**, 80-111
- 3) Dowling, J. E. (1968) Synaptic organization of the frog retina: an electron microscopic analysis comparing the retinas of frogs and primates. *Proc. Roy. Soc., London, Ser. B* **170**, 205-227
- 4) Dowling, J. E. & Werblin, F. S. (1969) Organization of retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. I. Synaptic structure. *J. Neurophysiol.* **32**, 315-338.
- 5) Miller, R. F. & Dowling, J. E.: Intracellular response of the Müller (glial) cells of the mudpuppy retina: their relation to the b-wave of the electroretinogram. *J. Neurophysiol.* Submitted for publication.
- 6) Werblin, F. S. & Dowling, J. E. (1969) Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *J. Neurophysiol.* **32**, 339-355

5. Phasic and Tonic Discharges in the Cat Optic Nerve. Y. FUKADA and H. SAITO (*Research Group on Auditory and Visual Information Processing, NHK Broadcasting Science Research Laboratories, Tokyo*)

The most commonly found receptive fields of single optic nerve fibers in the cat have been conventionally divided into either on-center or off-center type. Two single units in the same type of receptive field, however, do not always show the same time course of discharge rate in response to a long-lasting stimulus applied at the center of the receptive field. Some fibers of the on-center type show transient responses with bursts to the onset of a light spot. The rate of discharge quickly falls off with increasing time, and settles to a low discharge rate which is not different from that of the spontaneous discharge. For the other on-fibers, the transient response is followed by a high maintained discharge rate throughout the light stimulation lasting 50 sec. This also holds for off-center fibers in the case of a dark spot.

On the basis of the above-mentioned differences in the time course of the response to the light spot and to the dark spot, on-center and off-center fields have been subdivided into two types, Type I (phasic type) and Type II (tonic type).

1. Type I responds briskly to the abrupt change in the luminance of both a spot and diffuse light, but does not continue to respond to a stationary light stimulus. Type II hardly responds to diffuse light, but continues to respond to stationary spot stimulus. Type II changes its response during repeated presentations of the spot.

2. The conduction velocity of Type I-fibers is faster, on the average, than that of Type II-fibers.

3. The size of the receptive field center of Type II is smaller than Type I, and Type II-field has a stronger tendency to be located centrally in the visual field.

4. Average impulse frequency in Type I

increases, passes through a maximum, and finally falls off, as the flicker frequency increases. On the other hand, the average impulse frequency in Type II remains almost unchanged over a wide range of flicker frequency. In Type I, the highest flicker frequency at which the unit responds to individual flashes faithfully (CCF), has a positive correlation with the conduction velocity. CCF for Type II does not appear to correlate with the conduction velocity. Some Type II-fibers change their responsiveness during flicker stimulation, and often stop firing for several hundred msec. In all Type I-fibers there is a definite relation between CCF and maximum impulse frequency, while in Type II the relation between them is not clear.

In the second part of the present study an analysis was made of the stimulus intensity-response relations for on-center fibers.

1. Intensity-response relations for the "phasic" component (0-500 msec after stimulus onset): The average discharge rate can be controlled by varying the ratio of spot-to-background luminance. If the background luminance is held constant, the discharge rate for Type I increases by about 80 impulses/sec for each log unit increase in spot luminance, while the rate of increase for Type II is about twice that of Type I (about 150 impulses/sec). For both types the level of saturation is about 200 impulses/sec.

2. Intensity-response relations for the "tonic" component (10-20 sec after stimulus onset): For Type I the discharge rate during this period of time is low and irregular, so it is not regarded as a response. For Type II the discharge rate depends upon the spot-to-background luminance ratio, and has a level of saturation of about 60 impulses/sec. Type II-fibers have a very regular maintained discharge.

6. Light and Electron Microscopical Observations on the Laminar Distribution of Axon Terminals in the Lateral Geniculate Nucleus. R. W. GUILLERY

(Anatomy Dept., Univ. of Wisconsin, Madison, Wisconsin)

In electron micrographs of the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat and monkey it is possible to recognize four distinct types of axon terminal. Two types contain round synaptic vesicles (R axons) and two contain irregular and flattened vesicles (F axons). One type of R axon has relatively large terminals which contain sparsely scattered vesicles and pale mitochondria and these degenerate after removal of an eye (RLP axons or optic nerve axons). The second type of R axon has closely packed vesicles in small terminals and contains darker mitochondria (RSD axons). The origin of these is not certainly established but they are probably corticogeniculate axons. The two types of F axon are distinguishable from each other only because at synaptic junctions between two F axons the presynaptic component always has a darker appearance and more closely packed vesicles than the postsynaptic component. The origin of the F axons is not known. They may represent intrageniculate axons.

In the cat the retinogeniculate axons form about 20% of the total synaptic junctions in the nucleus. They end in relation to special grape-like dendritic appendages. These appendages are given off, close to their primary branching points, by dendrites that generally do not cross laminar borders. The RSD axons form about 45% of the total synaptic junctions and end upon finer distal dendritic segments. As can be determined, many of these dendritic segments cross laminar borders freely. The F axons end in relation to all parts of the geniculate cell surface. About 8% of the synaptic junctions in the lateral geniculate nucleus are axoaxonal. At these the postsynaptic com-

ponent is invariably an F axon. Any axon type may form the presynaptic component, although the RLP axons do so most commonly.

It has been found that in both the cat and the monkey the RSD and F axons end throughout the nucleus, with no respect for laminar borders. That is, these axons form synapses within the major laminae and also within the interlaminar zones. The optic nerve axons, in contrast, end within the major laminae only. The retinal afferents, therefore, are organized so that each lamina receives a pure monocular retinogeniculate input. The RSD and F axons, which have a distribution that reaches across laminar borders would be capable of providing a mechanism for binocular interactions.

The laminar distribution of the retinogeniculate fibers that is demonstrated by electron microscopy contradicts earlier light microscopical observations based on the Nauta method, which appeared to show a binocular overlap within the central interlaminar nucleus of the cat. A reinvestigation of the retinogeniculate degeneration with the Nauta method has demonstrated that in the cat two geniculate laminae receive axons from the contralateral eye and two distinct laminae receive from the homolateral eye. The Nauta method provides no clear evidence for any overlap of retinogeniculate projections within the central interlaminar nucleus. A new terminology will be suggested for the laminae in the cat. This recognizes two pairs of geniculate laminae in receipt of retinogeniculate afferents and replaces the classical trilinear interpretation of geniculate structure in the cat.

7. Binocular Interaction in Monkey Visual Cortex. H. D. HUBEL (*Laboratory of Central Nervous Physiol., Dept. of Neurobiology, Harvard Med. Sch., Boston, Massachusetts*)

In the Macaque monkey we have examined receptive fields of 300 cells in area 18, a topographically organized region anterior to the primary visual cortex (area 17). Parallel anatomical studies show that area 18 received ordered projections from 17 on the same side. There is no evidence that area 18 in the monkey receives an input from the lateral geniculate body.

Half of the cells in area 18 respond well to separate stimulation of the two eyes (groups 3, 4, and 5). They have receptive fields in corresponding points in the two retinas, in this respect resembling cells of area 17. No simple cells have been found in area 18. Simultaneous stimulation of the two eyes generally produces some summation, but the relative positioning of the stimuli to the two retinas is not critical.

Other cells in area 18 have properties suggesting an important role in stereoscopic depth perception. These cells in some respects resemble those described in the cat by Barlow, Blakemore and Pettigrew (1967) and by Nikara, Bishop and Pettigrew (1968). The commonest type of binocular depth cell gives no response or very weak responses to stimulation of separate eyes. Simul-

taneous stimulation of the two eyes gives strong responses, but the relative positioning of the stimuli to the two retinas is very critical. Some cells respond best when a line is swept over corresponding points in the two retinas; others respond only when the two stimuli are displaced in a direction perpendicular to the orientation of the receptive fields. For vertically oriented fields the displacement is thus purely horizontal; for oblique fields there is a vertical component. Relative displacements of the two lines along a direction parallel to the field orientation produces only a gradual decline in response, so that for disparate oblique fields an almost optimal response is generally evoked when the displacement is purely horizontal. These cells thus seem to be specialized to respond to stimuli located in front of or behind the plane of binocular fixation.

The relative numbers of stereoscopic depth cells varies in different parts of area 18; in the areas so far explored they are most abundant in the annectant gyrus, corresponding to a region 5~10° from the fovea, just below the horizontal meridian.

8. Neuronal Linkage in Cat Visual Cortex. M. ITO (*Dept. of Physiol., Faculty of Med., Univ. of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo*)

Intracellular recording using electric pulse stimulation was performed on cat cerebral cortex by the NHK group and yielded information about the neuronal connections and synaptic transmission in visual areas. An outline of the experiments follows.

Cats were anaesthetized by Nembutal. Optic chiasm, lateral geniculate body, optic radiation, cerebral cortex, superior colliculus were stimulated by applying brief current pulses through needle electrodes. Microelectrodes were filled with 3 M

KCl, 2M NaCl or 3M K citrate solution. For the purpose of staining the recording site, the solution was saturated with Fast Green FCF.

The destination of axons projecting from cortical neurones was determined by observing their antidromic invasion from various structures (Toyama, Matsunami and Ono, 1969). Three groups of cortical cells were thus identified; 1) association efferent cells which send axons only to the neighbouring cortex on the ipsilateral side; 2) commissural efferent cells, projecting to

the contralateral visual cortex through the corpus callosum ; 3) corticofugal efferent cells passing axons down to the lateral geniculate body and even to the superior colliculus. The first two types dominated in layer III and the third in layer V. Axonal conduction velocity was about 13 m/sec for all of these three types of efferent axons.

Stimulation of the lateral geniculate body evoked in cortical neurones excitatory postsynaptic potentials (EPSPs) with brief latencies. In the cortical areas 17 and 18 (Toyama and Matsunami, 1968), the average latency was 1.31 msec. Similar EPSPs with a shorter latency of 0.94 msec were evoked by stimulating the optic radiation. The latency-distance relationship for these EPSPs indicates that excitatory impulses from the lateral geniculate body are conducted up to the visual areas 17 and 18 with a velocity of about 20 m/sec and produce EPSPs in cortical neurones with a monosynaptic delay. Since this excitatory pathway was also excited by stimulating the optic chiasm with a delay of 1 msec (secondary to the lateral geniculate body synapsing), it should be formed of specific visual afferent fibers, which according to Globus and Scheibel (1967) make synaptic contact with cortical cells in both areas 17 and 18.

Stimulation of the lateral geniculate body also evoked EPSPs in cells of the area 19 and its lateral zone, though with longer latencies than in areas 17 and 18 (Ohno, Kiyohara and Simpson, 1970). Analysis of the latency-distance relationship indicated that there are excitatory fibers-travelling up to area 19 and its lateral zone at a velocity lower than 10 m/sec.

Monosynaptic EPSPs were also induced in

visual cortical neurones by stimulating the corpus callosum and the contralateral visual cortex (Toyama, Tokashiki and Matsunami, 1969). A chronic experiment indicated that their pathway is formed of the commissural efferent axons originating from the contralateral visual cortex, but not of the recurrent collaterals of the transcallosal fibers from the ipsilateral side.

The monosynaptic EPSPs in visual cortical neurones were followed by inhibitory postsynaptic potentials (IPSPs) which usually had a duration of more than 100 msec. Because the IPSPs were always delayed by about 1 msec from the EPSPs, the former should be relayed by interneurones located within the visual cortex. By double shock test, it was shown that the inhibitory relay neurones are equipped with inhibitory synapses on themselves. It was also shown that both commissural and specific visual afferents inhibit cortical neurones by utilizing the same inhibitory neurones.

References

- 1) Toyama, K. & Matsunami, K. (1968) Synaptic action of specific visual impulses upon cat's parastriate cortex. *Brain Res.* **10**, 473-476
- 2) Toyama, K., Matsunami, K. & Ohno, T. (1969) Antidromic identification of association, commissural and corticofugal efferent cells in cat visual cortex. *Brain Res.* **14**, 513-517
- 3) Toyama, K., Tokashiki, S. & Matsunami, K. (1969) Synaptic action of commissural impulses upon association efferent cells in cat visual cortex. *Brain Res.* **14**, 518-520
- 4) Ohno, T., Kiyohara, T. & Simpson, J. I. (1970) Postsynaptic potentials evoked in cells of area 19 and its lateral zone during stimulation of the visual pathway in cat. *Brain Res.* **20**, 453-456

9. Some Behavioral and Electrophysiological Studies on the Mechanism of Visual Discrimination Learning in Goldfish. E. IWAI, S. SAITO and S. TSUKAHARA (*Dept. of Physiol., Fukushima Med. Coll., Fukushima*)

Experiment 1.

It has been demonstrated by many investiga-

tors that goldfish can learn various types of visual tasks. However, the mechanism of visual

learning in goldfish has not been clarified yet. Even the question of what part of the brain is involved in visual learning still remains to be filled in. In order to investigate this problem, retention of a yellow vs. red color discrimination was tested in goldfish that had one of four different types of lesions. The testing was performed in the individual tank, 29.0 × 24.5 × 11.5 cm. A yellow rectangle, 1.5 × 12.5 cm, was the positive cue, and response to it by tapping with the mouth was rewarded with small worms; a red rectangle of the same size was the negative cue. These cues were presented simultaneously 8.5 cm apart for 10 trials a day until the fish attained the criterion of 45 correct responses in 50 trials. After surgery, Ss were retested until the same criterion was reestablished. Relative to the unoperated control group, none of the groups with unilateral eye enucleation, olfactory lobe damage, or removals of the olfactory bulb and epithelium showed significant impairment. By contrast, unilateral damage to the tectum produced marked impairment. From these results, it may be concluded that the tectum is involved in the visual learning mechanism.

Experiment 2.

The goldfish does not have binocular vision; each eye serves a different visual field, and the optic nerve for each projects to the contralateral tectum with complete decussation. The second experiment investigated the effects of unilateral tectal damage on visual learning with a single eye. After fish subjected to unilateral enucleation of the eye had learned postoperatively, unilateral tectal damage was given. In this study, tectal damage contralateral to the enucleated side did not produce visual impairment, whereas fish with ipsilateral tectal damage could not relearn within up to 400 retraining trials. Thus, when the tectum does not receive visual information from the eye, that tectum is no longer involved in visual learning, thereby indicating that the input from each eye is integrated or organized mainly in the contralateral tectum.

Experiment 3.

The third and fourth experiments attempted to investigate the mechanism for achieving unity of visual performance from processes that are represented independently in each tectal hemisphere. Many electrophysiological studies have reported that no response is found in a given tectum following stimulation of the ipsilateral eye, although anatomically there is a commissure system between the two tectal hemispheres. In fact, we also could not find evoked responses in the superficial parts of the ipsilateral tectum, but a slow and small positive response with longer latency was obtained in the deeper area under waking conditions. This response disappeared after transection of the tectal commissure system. Further, evoked responses recorded in the deeper area of a given tectum following electrical test stimulation of the contralateral optic disk were subjected to the influence of conditioning stimulation of the ipsilateral disk or the opposite tectum: Among elements of the evoked response pattern, only a late and small positive potential, which is characteristic of the deep area, was noticeably enhanced, whereas the other elements, even in other parts of the tectum, were unaffected. This finding indicates that there is a significant interhemispheric interaction between the cells and their processes in the deeper laminar structures where visual learning mechanisms may be located.

Experiment 4.

On the above basis, the third behavioral study investigated the effect of transecting the tectal commissure system on visual discrimination performance. Fish subjected to transection of the commissure system showed marked retardation in postoperative initial training. However, the commissure section in trained fish produced a relatively little deficit. By contrast, the commissure section in fish with a unilateral eye enucleation and/or with unilateral tectal damage did not result in impairment. From this evidence, it may be concluded that the tectal commissure system

plays a significant role in achieving unity of visual discrimination performance by exchanging a kind of message between the two tectal hemispheres, and it is particularly involved with forming a new visual performance.

Experiment 5.

It was found in the first study that none of the fish with olfactory lobe damage showed visual discrimination impairment, at least when the discriminanda were presented simultaneously, i. e., "go-left, go-right" testing. In the fifth experiment, fish with olfactory lobe removal were tested in a "go, no-go" situation. In this study, the results were inconsistent, with some operated fish exhibiting no impairment relative to the unoperated controls, and others showing marked impairment. However, analysis for extent and locus of the olfactory lobe lesions revealed that only the fish which had bilateral damage extending into the most posterior portion of the olfactory lobe had significant impairment, whereas the fish in which the posterior portion remained intact were unaffected. Now, considering the characteristics of the testing procedure employed here, i. e., "go, no-go" testing, it may be inferred that the posterior portion of the olfactory lobe serves an inhibitory function for visual performance, but that it has no role in visual learning, *per se*. Damage to this area may conceivably result in disinhibition, with the fish responding to both the positive and negative cues.

Experiment 6.

In order to substantiate an inference from the behavioral study, the sixth experiment was performed to determine the effect of ablation or electrical stimulation of the olfactory lobe upon an evoked response in the optic tectum induced by stimulation of the contralateral optic disk.

Bilateral ablation of the posterior portion of the olfactory lobe augmented the amplitude of the visual evoked response, whereas, conversely, electrical stimulation of the posteroventral portion of the ipsilateral olfactory lobe, i. e., the deeper area within the lobe, significantly suppressed the visual response. Stimulation of the superficial parts of the posterior olfactory lobe, however, was ineffective. Furthermore, neither removal nor stimulation of the anterior portion of the olfactory lobe affected the visual response. From these results, it appears that the posteroventral portion of the olfactory lobe, and not the entire posterior half, is involved in an inhibitory mechanism which may regulate visual function in the tectum.

Conclusion.

The optic tectum in goldfish is a region where visual information is received and then integrated and translated into an appropriate message for visual learning, this message probably being sent from here to the effector system. Within the tectum, the cells in the rather superficial layers may serve visual sensory functions, while the cells and their processes in the deeper laminar structures are probably involved in visual learning. Each tectal hemisphere may deal almost independently with incoming information from the contralateral eye in the above ways, the unity of visual discrimination performance resulting from the exchange of some messages between the deeper areas in the tectal hemispheres across the commissure system. The posteroventral portion of the olfactory lobe may contribute to discrimination performance by regulating tectal functions through an inhibitory mechanism.

10. Conduction Velocity of Optic Nerve Fibers and Receptive Field of Lateral Geniculate Cells in the Rat. K. IWAMA and I. SUMITOMO (*Institute of Higher Nervous Activity, Osaka Univ. Med. Sch., Kita-Ku, Osaka*)

1. Conduction velocity of optic nerve fibers

Suppose that a given postsynaptic cell of the

lateral geniculate body (LGB) is fired by electrical stimulation of the optic nerve at the optic chiasm (tract stimulation) and the exit from the eyeball (nerve stimulation) with latencies of T_t and T_n respectively. The conduction velocity of optic nerve impulses to activate this LGB cell is given as $D/(T_n - T_t)$, where D means the distance between the two stimulating sites (the length of the optic nerve in the anatomical sense).

Applying this method of velocity measurement to many principal (P) and internuncial (I) cells of the rat LGB, we found that the optic nerve consists of three distinct fiber groups of different conduction velocities (t_0 , t_1 and t_2). Their average velocities are 19.2, 11.9 and 5.2 m/sec. I cells are found to receive innervation by the t_2 group only.

After making some reasonable assumptions one can derive the theoretical formula which relates T_t and T_n . It is

$$T_t = \frac{D_2 T_n}{D_1 + D_2} + \frac{D_1 T_s}{D_1 + D_2}$$

where D_1 denotes the length of the optic nerve, D_2 the length of the optic tract and T_s the synaptic delay time. In this formula the time required for excitation of optic nerve fibers to electrical stimulation was neglected, because it may be as small as 0.1 msec. Applying this formula to pairs of T_t and T_n obtained from many P cells, the value of T_s was estimated to be 0.73 msec. This value is of the right order of magnitude as the synaptic delay time for P cells, because this type of the LGB cell is innervated by optic nerve fibers monosynaptically.

The value of T_s determined with I cells was nearly the same as found with P cells. This means that I cells are connected to optic nerve fibers monosynaptically as is the case with P cells. Therefore, if I cells were inhibitory cells acting upon P cells, the inhibition mediated thereby should be the feed-forward type.

II. Receptive fields of LGB cells

Now that the value of the synaptic delay time has been determined as stated above, we are in a position to calculate the conduction velocity of optic nerve fibers innervating each LGB cell on the basis of the response latency to tract stimulation. The conduction velocity so determined for a given LGB cell will be referred to as "the peripheral conduction velocity" of that cell. In a number of P cells whose peripheral conduction velocities were determined, studies were made on the characteristics of their receptive fields.

It was found that most of the P cell receptive fields had a usual type of center-surround organization, although the total extent of the receptive field was difficult to determine. The center of the receptive field was more than 3° in diameter. Some receptive fields had centers as large as 20° in diameter. Usually the receptive fields with small centers were found in the central retina, whereas those in the periphery had various center sizes. There were found not infrequently movement-sensitive units, although their preferred directions of movement were difficult to determine.

P cells studied in this experiment were found to have their receptive fields within the retinal region extending from 10 to 60° and their peripheral conduction velocities ranged from 2 to 16 m/sec (t_1 and t_2 groups). The units having their receptive fields in the peripheral retina had a wide range of peripheral conduction velocities, whereas the units representing the central retina had relatively slow conduction velocities. It seemed likely that the central retina within 30° was innervated by the t_2 group fibers.

Most of the movement-sensitive units were found representing the central retina and their peripheral conduction velocities belonged to the t_2 group.

11. Structural Organization of the Superior Colliculus and Dorsal Lateral Geniculate Body of the Rat. R. D. LUND (*Dept. of Biological Structure, Univ. of Washington, Seattle, Washington*)

Physiological and behavioral studies have indicated differences in the patterns of response to visual stimuli in the superior colliculus and the dorsal division of the lateral geniculate body. These differences may be due in part to a separate distribution to each region of axons of retinal ganglion cells with different physiological characteristics. It is also possible that the differences may result from dissimilar patterns of neuronal and synaptic organization in each area.

This study investigates the structural organization of those layers of the superior colliculus in which optic fibers terminate (the "optic" layers) and compares it with that of the dorsal lateral geniculate body. Attention is restricted largely to work on the rat.

The cells of the "optic" layers of the superior colliculus are varied in type, falling into the general classes of (a) horizontal cells, (b) two varieties of stellate cell, (c) cells with vertical dendrites and (d) marginal cells with a cell body at the surface and a basal dendritic field.

By contrast, a single cell type predominates in the geniculate. This has a pear-shaped cell body with 4 or 5 major dendrites leaving it.

Under the electron microscope, a dense pattern of synapses is formed in the superficial layers of the superior colliculus by terminals containing either round synaptic vesicles (RV terminals) or flattened synaptic vesicles (FV terminals). The synaptic patterns are not isolated into particular groups by glial processes. Synapses with large dendrites and cell somata are formed mainly although not exclusively by FV terminals, while those on spines and small dendrites are more often formed by RV terminals. Serial synapses with RV (or less frequently, FV) terminals presynaptic to FV terminals are common near the surface of the colliculus, becoming infrequent in the stratum griseum superficiale. Some of the

FV terminals in these serial synaptic patterns are regions within dendritic trunks or dilatations of dendritic trunks, some of which can be traced to the cell bodies of the marginal cells.

The striking feature of the normal synaptic patterns in the geniculate is the isolation of groups of terminals by astrocytic processes into synaptic "islands". Such "islands" contain several large RV terminals, some smaller FV terminals, which are often postsynaptic to the RV terminals, and dendrites or their dilatations which are postsynaptic to both. Some of the synapses of the geniculate are not in these islands, these being RV or FV terminals on dendrites or FV terminals on cell bodies. Dendrodendritic synapses, while present, are extremely uncommon.

After eye removal, about 80% of the RV terminals close to the stratum zonale of the colliculus degenerate, the number of degenerating terminals becoming less deeper. The terminals are mostly small, contacting two or more profiles, one of which may be an FV terminal and the others, dendritic spines or small dendrites. In addition, a few contacts are found on large dendrites of at least the marginal and perpendicular dendrite cells. In the geniculate, after eye removal, the large RV terminals of the synaptic islands degenerate as do smaller terminals on dendrites outside the islands.

Lesions of the visual cortex produce sparse degeneration in the colliculus of RV terminals, mostly in the region adjacent to the stratum opticum. Contacts are made largely with small dendrites and spines. This differs from the cat, where the corticotectal pathway from the visual area is more extensive in distribution and where some of these terminals contact FV endings.

Early degenerating endings in the geniculate following cortical lesions in rats appear quite similar to corticotectal terminals. They mainly

contact dendrites and are never involved in synaptic complexes. This again contrasts with published reports for cat where corticogeniculate terminals have been described postsynaptic to other terminals. In rat, longer survivals following cortical lesions cause degeneration of the dendritic component of the synaptic island, in a manner which could be mistaken for terminal degeneration.

In summary, there are marked differences between the colliculus and dorsal geniculate in terms of cell types and synaptic grouping. While optic

terminals are involved in serial synaptic patterns in both regions, there is a marked difference in the size of the terminals, and the finding that the second synapse of the series is often dendritic in the colliculus but axonal in the geniculate is likely to be of functional significance. There is a similar pattern of terminals revealed in the two regions by cortical lesions. The differences in the corticotectal pathway in rat and cat may be important in explaining the different effects of cortical lesions on the physiology of the colliculus in these two animals.

12. Analysis of Synaptic Potentials in Lateral Geniculate Neurons of the Cat — Intracellular Study. K. MAEKAWA and A. ROSINA (*Behavior Research Institute, University of Gunma Med. Sch., Maebashi, and Max-Planck Institut für Psychiatrie, München*)

The optic nerve fibers make synaptic contact with dendrites of relay cells in lateral geniculate body (LGN) in a characteristic form called "glomerulus"⁴) or "encapsulated synaptic zone"²). It has also been shown that LGN contains Golgi type II neurones which are innervated by not only optic nerve fibers but also axon collaterals of LGN cells and participate in part in the glomerulus^{2a) 2b) 4}). The present work deals with synaptic events in LGN neurones during electric stimulation of optic nerve (ON) and also under light stimulation of the retina.

Cats were used under Nembutal anaesthesia. They were immobilized with Flaxedil and artificially ventilated. Glass microelectrodes were filled with 2 M K-citrate and those with electric resistance of 10~30 M Ω were selected. The optic nerve was exposed by eye enucleation and mounted on a bipolar wire electrode. The intact eye was illuminated by diffuse light of 80~100 msec duration.

Out of about 200 neurones sampled from LGN, 30 cells were selected for the present study. Because of their stable impalement, they were presumed to be geniculocortical relay neurones having a relatively large size. Electric

stimulation of ON evoked in these cells the excitatory postsynaptic potentials (EPSPs) with latencies of 1.5~4.0 msec. Since ON-LGN distance is about 30 mm, and the conduction velocity of the fastest optic fibers is 40 m/sec¹), the conduction time from ON to LGN would be at least 0.8 msec. Consequently, ON-evoked EPSPs, at least those with relatively short latencies, would be caused monosynaptically by impulses of ON fibers.

One of the characteristic features of ON-evoked EPSPs is the relatively large size of the unitary EPSPs that compose the maximal EPSPs. The unitary EPSPs were revealed by their all-or-none behavior when the intensity of ON stimulation varied gradually. Their sizes were distributed with two modes, at 2 mV and at its doubled size (4 mV). Small EPSPs, like ON-evoked unitary EPSPs, were frequently observed in LGN neurones innervated by intact eye. The frequency of occurrence of the EPSP noise, as, they may be called, increase during and immediately after illumination of the retina. Their peak sizes have two modes at 2 and 4 mV, just as ON-evoked unitary EPSPs. It is feasible that the EPSP noise evoked by illumination is induced by

impulses of ON fibers.

The shape index defined by Rall et al.³⁾, as the ratio of the peak time versus half width, was measured on the EPSP noise. For those EPSPs obtained during 200 msec immediately after illumination, the plotted points fall within a restricted area in the shape index graph, apparently corresponding to the middle compartment of the dendritic expansion in Rall's model³⁾. This would agree with the location of the glomerulus on the dendrites of LGN neurons histologically demonstrated⁴⁾. In contrast, plotted points were scattered for the EPSPs recorded at more than 500 msec after illumination.

ON-evoked EPSPs were usually followed by long-lasting inhibitory postsynaptic potentials (IPSPs). The latency difference between the EPSP was 0.7~0.9 msec in one group of cells and 1.5~1.8 msec in the other. It is likely that there is a disynaptic feed-forward inhibition from ON fibers to LGN neurons via an inhibitory neurone as well as a trisynaptic inhibition that may be exerted through recurrent pathway, i. e.,

ON fiber — LGN cell — inhibitory neurone — LGN cell again. The Golgi type II neurones in LGN could be inhibitory neurones in these pathways, as suggested on histological ground⁴⁾.

References

- 1) Bishop, P. O., Jeremy, D. & Lance, J. W. (1953) The optic nerve. Properties of a central tract. *J. Physiol.* **121**, 415-432
- 2a) Guillery, R. W. (1969) The organization of synaptic interconnections in the laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Z. Zellforsch.* **96**, 1-38
- 2b) Guillery, R. W. (1969) A quantitative study of synaptic interconnections in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Z. Zellforsch.* **96**, 39-49
- 3) Rall, W., Burke, R. E., Smith, T. G., Nelson, P. G. & Frank, K. (1967) Dendritic location of synapses and possible mechanisms for the monosynaptic EPSP in motoneurons. *J. Neurophysiol.* **30**, 1169-1193
- 4) Szentagothai, J., Hamori, J. & Tömböl, T. (1966) Degeneration and electron microscope analysis of the synaptic glomeruli in the lateral geniculate body. *Exp. Brain Res.* **2**, 284-301

13. A Study on the Neuronal Mechanism of Optokinetic Nystagmus. N.

MARUYAMA (*Brain Research Institute, Niigata Univ., Niigata*)

It is generally accepted that optokinetic nystagmus is a physiological reflex which helps the animal to recognize moving objects. In order to establish a theory of the reflex arc, ablation studies have been performed by many investigators and different opinions are expressed as to the reflex arc.

In the present study, we had two objectives. One was to determine the reflex arc and the other to clarify the mechanism of the conversion of sensory impulses into motor ones within the reflex arc.

All experiments were performed in adult rabbits. The method described by R. Jung was used to elicit the optokinetic nystagmus: bright stripes were projected to the inside of a cylindrical screen and the projected stripes were

rotated. Glass micropipettes filled with 3 M KCl were used for the recording of unitary activity. The electronystagmogram was displayed by one of two beams of a dual beam oscilloscope and the unitary activities by the other.

1. Unitary activity of the optic nerve during elicitation of optokinetic nystagmus.

In most cases, the eye movement during slow phase of optokinetic nystagmus showed a damped oscillation, although the eye pointed nearly to a moving stripe. Most of the units of the optic nerve did not show any change in discharge even when the nystagmus was elicited. This may be because the amplitude of the damped oscillation was so small that the image of the stripe on the retina would be on or near the fovea during the slow phase. The units, whose receptive field was

near the fovea, showed an increase in discharge when the eye was in a certain position relative to the stripe, i. e., when the stripe image was on the receptive field of the unit. During the slow phase which showed a damped oscillation, therefore, the optic nerve would send a signal which informed the brain of any error of the eye movement in tracing a moving stripe.

2. Unitary responses of the optic nerve to a shifting stripe.

Observations of the unitary discharge during the quick phase caused us to deduce that a foveo-fugal shifting of the stripe image on the retina was an effective stimulation to the unit derived from the region near the fovea, but that a foveo-petal shifting would be ineffective for the unit. In order to confirm this deduction, the unitary responses to a shifting stripe were examined in animals with eyes fixed. In this experiment two units were identified as those derived from the region near the fovea. One of them responded to the foveo-fugal shifting of the stripe image, but not to the foveo-petal shifting. The other responded to the shifting of the stripe toward either direction. Of the remaining units, one derived from a peripheral part of the retina responded to foveo-petal shifting of the stripe image, but not to foveo-fugal shifting. This unit may be concerned with the formation of the quick phase, because entrance of a stripe to the vision field, which causes the quick phase, is always performed by foveo-petal shifting.

3. Unitary activities of the superior colliculus during elicitation of optokinetic nystagmus.

Of 119 units recorded from the superior colliculus, 42 showed some changes in discharge corresponding with the nystagmus phase regardless of small change in the nystagmus course. These units were classified into 5 types according to their discharge patterns. The remaining

units did not show any change in discharge even when nystagmus was elicited. Most of the superior colliculus units, regardless of the unit type, responded to an electric shock of the optic nerve with one or a few spikes. The units whose discharge changed during nystagmus consisted of short-latency units (less than 9 msec) and long-latency units (more than 9 msec). On the other hand the units whose discharge did not change during nystagmus were short-latency units with one exception. It has been suggested by other investigators that the short-latency units receive direct inputs from the optic nerve and the long-latency units receive inputs from the optic nerve via the visual cortex. Therefore, not only the direct pathway from the optic nerve but also the pathway via the visual cortex would be concerned with optokinetic nystagmus.

4. Unitary activities of the oculomotor nucleus during elicitation of optokinetic nystagmus.

Of 35 units recorded from the oculomotor nucleus, 11 were thought to have been recorded from α motoneurons by comparing their discharge patterns with the electromyogram recorded from the ocular muscles. One unit's discharge pattern suggested that it must have been recorded from a γ motoneuron. For 8 units, the most likely assumption would be that the responses were recorded from proprioceptive neurons. The spontaneous discharges of the 20 units mentioned above were fairly regular, but those of the remaining 15 units were very irregular. In 10 of the 15 units, the discharge pattern of each unit during optokinetic nystagmus resembled closely that of either one of the superior colliculus units. This suggests that there was a direct projection from the superior colliculus to the oculomotor nucleus and these 10 units were recorded from the projection fibers.

**14. Experimental-Anatomical Studies on the Corticogeniculate and Genu-
cilocortical Connections in the Cat.** K. NIIMI (*In collaboration with James M.
Sprague*) (*Dept. of Anat., Okayama Univ. Med. Sch., Okayama*)

The present studies are composed of two parts. The first part deals with a study of the geniculocortical projection using the method of retrograde cell degeneration, while the second is concerned with the corticogeniculate projection as revealed by the Nauta-Gygax silver method.

Geniculocortical projections. Although the ventral nucleus of the lateral geniculate body projects no fibers to the cortex, the dorsal nucleus sends fibers not only to the architecturally defined striate area but also to the remainder of the lateral and posterolateral gyri, most of the suprasylvian gyri and part of the ectosylvian gyri. The striate area receives fibers mostly from the medial two-thirds of the dorsal nucleus and partly from the lateral one-third. However, it receives only a few fibers from the medial interlaminar nucleus. The geniculostriate projection is organized in the rostrocaudal and probably in the mediolateral direction. The paraperistriate area is connected mainly with the medial and central interlaminar nucleus, particularly the former, and partly with the dorsomedial parts of the main laminae of the dorsal nucleus. Most of the ventrolateral part of the dorsal nucleus except for the lateralmost portion has major projections to the anterior, middle and posterior suprasylvian gyri. There exists a rostrocaudal organization in the geniculoparasylvian projection. The lateralmost portion of the dorsal nucleus projects largely to the anterior, middle and posterior ectosylvian gyri, though it has a few projections to the suprasylvian gyri. A rostrocaudal organization is suggested also in the geniculoeptosylvian projection. The medial interlaminar nucleus and probably the dorsomedial parts of the main laminae of the dorsal nucleus appear to send a few crossed fibers to the striate, paraperistriate and suprasylvian cortices on the opposite side.

Corticogeniculate projections. Fibers from the striate area are distributed to the dorsal nucleus of the lateral geniculate body in a topically organized manner. The medial part of the lateral gyrus and the posterolateral gyrus project to the medial parts of laminae A and A₁ and of the central interlaminar nucleus. The suprasplenial gyrus sends fibers to the dorsomedial halves of laminae A and A₁ and of the central interlaminar nucleus, except their medialmost parts. The splenial gyrus gives off fibers to the ventrolateral parts of laminae A and A₁ and of the central interlaminar nucleus. These data indicate that there is a mediolateral organization in the projection of the striate area to the dorsal nucleus. The most ventrolateral part of the dorsal nucleus of the lateral geniculate body receives no fibers from the striate area. Only occasional degenerated fibers are seen in lamina B after lesions of the striate area. The projection of the striate area to the dorsal nucleus is organized also in the rostrocaudal direction. The anterior, middle and posterior parts of the striate area project to the corresponding portion of the dorsal nucleus. The parastriate area sends fibers to the dorsolateral and middle part of medial interlaminar nucleus and to the medial extremities of laminae A and A₁ and of the central interlaminar nucleus. There exists a topical organization in the projection of the parastriate area to the dorsal nucleus in the rostrocaudal dimension. The peristriate area projects to the major part of the medial interlaminar nucleus, except for its medial periphery and ventral extremity. A topical organization of the projection of the peristriate area to the dorsal nucleus appears to exist in the rostrocaudal direction. The ventral nucleus of the lateral geniculate body receives fibers from the striate area. Fibers from the anterior part of the striate area are very few in number, while those from the posterior of the

area are more abundant. The parastriate area projects no fibers to the ventral nucleus. The peristriate area in the lateral gyrus sends no fibers to the ventral nucleus, while that in the suprasylvian and posterolateral gyri gives off

abundant fibers.

From the foregoing it may be said that the striate and paraperistriate areas have reciprocal connections with the dorsal nucleus of the lateral geniculate body in a topical manner.

15. Some Particular Responses of Single Units in the Cat's Striate Cortex to Light Stimulation. T. NIKARA (*Dept. of Physiol., Iwate Med. Univ., Morioka*)

It has been confirmed by many investigators since Hubel and Wiesel's report in 1959 that a single cell in the striate area of the cortex has characteristic responses to a moving slit stimulus. The purpose of the present experiment was to study how the discharges of single cortical cells relates to intensity discrimination, light adaptation and masking due to a strong flash light.

Twenty adult cats weighing about 3 kg were provided in this experiment. Procedures for preparing the animal, including anaesthetization and operation, has been described elsewhere (Nikara et al., *Exp. Brain Res.* 1968). Cats' eyes were stimulated by a slit light and/or a diffuse flash light which was projected onto the back of the translucent tangent screen, placed at 1 meter from the eye. Action spikes were obtained from a single cell in area 17 of the cortex with a glass-coated tungsten microelectrode and post-stimulus histograms were recorded with an 800 channel universal static computer (Toshiba Electric Co.) for analysis of the data.

Only cortical units which showed distinct responses with a preferred orientation to the moving slit light were used in this experiment and the characteristics of these responses were analyzed by means of the following three modes of light stimulation. (1) : Putting on and off a stationary slit light which was placed in the center of the receptive field and in parallel with the axis of the receptive field (preferred orientation). This was named stationary slit stimulus. (2) : Shining of a xenon flash light which covered a larger area than the receptive field (this was named flash stimulus). (3) : The combined stimuli

which consisted of the slit light (1) and the flash light (2). In this case, the slit light was continuously presented and the flash stimulus was superimposed on the former.

It was confirmed that as reported by many investigators the moving stimulus is most adequate for activating the cortical units in comparison to the other kinds of stimulation, and also that on and off stimuli of the stationary slit light cause responses in all of the cortical units, but the responses to the stationary stimulus are less vigorous than those to the moving stimulus. However, any notable responses to the diffuse flash light alone were not detected in these units except for a few cases. Although, in the cases of the stationary slit stimuli, the cortical units could be classified into three kinds of on-, on-off- and off-type, it could not be decided whether or not each of three types of the units has a specific directional sensitivity (unidirectional or bidirectional) to the moving slit stimulus.

The particular responses to the combined stimuli were found in all of the on-off type and in about half of the on-type, but never in any unit of the off-type. The responses were clearly observed within about 600 msec after the flash stimulus was given. The latency of the responses shortened markedly with increase in intensity of the background illumination, while the frequency of the responses decreased (light adaptation effect). The latency of responses seemed to correspond to the duration of temporary invisibility of the slit light caused by the superimposition of the diffuse flash light (masking effect). Therefore, the reaction times of human subjects for perception

of reappearance of the slit light were measured under the same experimental conditions as in case of the cat. The reaction times obtained from three human subjects were between 440 and 1,000 msec.

The binocular interactions as for facilitation,

summation and occlusion were also studied for the units responding to the above-stated combined stimuli. It was concluded that the binocular units show similar interactions in both cases of the moving slit stimulus and the stationary one.

16. Functional Properties of Corticotectal Fibers in the Cat. T. OGAWA (*Dept. of Physiol., Sch. of Med., Tohoku Univ., Sendai*)

Histological investigations have established that the superior colliculus receives corticotectal fibers from the visual cortex and the adjacent areas.

Cortical control over the activities of neurons in the superior colliculus has been studied by several authors. Jassik-Gerschenfeld et al. (1966) showed that responses evoked in the superior colliculus of the cat by either electrical stimulation of the optic tract or photic stimulation were influenced by activities of the visual cortex. More recently Wickelgren and Sterling (1968), on the basis of the studies on unitary discharge of collicular neurons, maintained that response characteristic of collicular neurons were largely contingent upon the activity of visual cortical neurons.

The present study was undertaken to demonstrate the existence of corticotectal fibers by the electrophysiological method and then to analyze the action of these fibers upon neuronal activities in the superior colliculus.

Method

Chloralose anesthetized cats were used. Stimulating bipolar electrodes were placed in the optic tract, the primary visual cortex and the adjacent cortical areas ipsilateral to the superior colliculus explored. Visual stimuli of various features were displayed on the tangent screen standing 1 m from the animal.

Unitary discharges were recorded from the optic radiation and the superior colliculus with tungsten microelectrodes. On some occasions the superior colliculus was also electrically stimulated

by bipolar electrodes.

Experiments were performed under complete immobilization of animals by intravenous injection of gallamine triethiodide.

Results

Part I.

Fiber units were recorded in the optic radiation. The units which responded to electrical stimulation of the ipsilateral optic tract with latencies longer than 3.0 msec were identified as corticofugal fibers on the basis of findings that spikes produced by cortical stimulation did not collide with spontaneously occurring spikes and that the receptive fields of these units were quite different from those of geniculate neurons and rather similar to those of visual cortical neurons. Some of these units were also demonstrated to be activated antidromically by stimulation of the ipsilateral superior colliculus. Thus the geniculocortico-tectal route was demonstrated.

Part II. Stimulation of the optic tract and the appropriate regions of the cerebral cortex generated in the superior colliculus a similar sequence of potential waves in both cases. These potential waves changed their polarity at the depth of about 0.5 mm from the collicular surface as a recording electrode was lowered through the colliculus. This depth corresponds to the stratum griseum superficiale.

When the visual cortex and the adjacent regions were widely ablated, the pattern of potential waves evoked by stimulation of the optic tract was slightly altered especially in the later phase of the waves. This indicates that the

geniculo-cortico-tectal pathway is involved for the generation of potential waves by stimulation of the optic tract to some degree.

On the evoked potential waves were superimposed small wavelets of high frequency which sometimes grew into well-isolated spikes. These wavelets and the burst of spikes were readily abolished by administration of a small dose of sodium pentobarbital. The burst discharges evoked by stimulation of either the optic tract or the cortex usually consisted of several spikes, changing in the number of spikes and in the latency for the first spike in the burst as a function of the intensity of a stimulus. These results suggest that repetitive discharges of interneurons would be involved for the generation of the evoked potentials in the superior colliculus.

The recovery curves of neuronal responsiveness were constructed by the two-shock technique. Conditioning and test stimuli were applied to either the optic tract or the cortex, so that four different combinations of conditioning and test

stimuli were conducted. When a conditioning stimulus was applied to area 18, the positive potential wave evoked by a test stimulus delivered to the optic tract was depressed for an initial period of about 50 msec, followed by a facilitatory phase lasting for about 200 msec. Following the facilitatory phase a slight depressive phase appeared which gradually recovered at about 500 msec. Similar trends of recovery curves were observed in all cases, although the degree and the duration of the depressive and facilitatory phases varied from case to case.

Unitary discharges of a collicular neuron which was fired by stimulation of either the optic tract or the cortex were observed to be suppressed for about 50 msec or so by a conditioning stimulus applied to either the optic tract or the cortex.

On the basis of these findings the nature of interaction between corticotectal and opticotectal fibers in the superior colliculus will be discussed.

17. Role of the Midbrain in Visually Guided Behavior and in Discrimination.

J. M. SPRAGUE (*Dept. of Anat., Sch. of Med., Univ. of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania*)

The present report is a part of a comprehensive study of the neural basis of visually guided behavior in the cat, an animal chosen because of the extensive knowledge of the anatomical and physiological organization of the visual system of that species. We have been especially interested in the role of the midbrain, and in the interaction between the midbrain and the thalamo-cortical parts of the visual system in the mediation of this behavior. Animals with optic chiasm and various commissures split mid-sagittally have been utilized to separate the input from each eye to the corresponding side of the brain. Following this step, lesions have been placed on one side of the brain in the pretectum-superior colliculus, in various cytoarchitectural areas of the cortex, or in both. Such preparations allow monocular

testing (using opaque masks or occluders to cover one eye) in various types of intensity and form discriminations. Thus performance of each animal can be compared using the eye feeding into neural mechanisms of the unlesioned side and the eye which is deprived of known parts of the visual system of its brain-half. Both experiment and control are contained within each animal.

Each cat was studied neurologically, pre- and post-operatively for eye movements, pupillary responses, visual following and localization, visual placing, and visual fields in a perimetry test. The intensity (light-dark) and form discriminations were carried out in a two-choice test-box in which the animal was required to push open the door with the positive stimulus and to avoid the locked door with negative stimulus. The

position of the stimuli was randomized; correct choice was rewarded with food, and in some cases low intensity shock was administered for incorrect choice. Pattern stimuli were equated for area and brightness. Thirty to forty trials were run daily, and criterion performance was 90% correct responses on two successive days.

Cats with split chiasm, but otherwise normal, have bitemporal field deficits measured in a perimetry test using moving stimuli: each eye has an intact, contralateral visual field of 30° from point of fixation in the midline at 0°. Within this field visual following is chiefly seen to objects moving away from fixation, i. e. 0→30°. These characteristics are not altered by splitting the forebrain commissures. Unilateral removal of striate cortex (area 17) does not alter the size of the crossed visual field, but there is some preference of response to the ipsilateral field. Unilateral ablation of superior colliculus results in initial hemianopia (i. e. loss of responses to moving objects) in the contralateral field, plus ipsiversive circling tendencies and reduction of contralateral eye movements. All of these deficits show compensation with recovery of responses to the contralateral field but with an enduring preference to the ipsilateral side. If the tectal lesion includes the pretectum as well as the colliculus, the initial symptoms are similar but recovery is less in that the eventual size of the contralateral visual field is limited to about 15°, despite the intactness of the thalamocortical visual system. If the

ipsilateral striate cortex is subsequently removed, contralateral hemianopia once more supervenes followed again by recovery of the 15° field. Although cats with such lesions in pretectum-colliculus alone or combined with striate lesions show good perimetric responses to moving objects, responses to these visual fields are abnormal in tests of pattern discrimination.

Split-brain cats with unilateral removal of the superior colliculus (plus the usual involvement of the posterior pole of the pretectum) show prolonged learning in form discriminations ($\Delta\nabla$, 0+), when tested using the eye on the side of lesion.

If, in addition, the pretectum is largely or totally destroyed with the colliculus, the performance of the animal using the eye on the lesioned side is further disturbed, and learning of some patterns becomes impossible.

It is important to point out that; 1. These marked deficits in form discrimination are found in cats with lesions limited to the midbrain. 2. Additional removal of the striate cortex (area 17) does *not* worsen the animal's performance in these tests. 3. Performance in an intensity (light-dark) discrimination shows no decrement after lesions 1 and 2.

In summary, these results indicate participation of the pretectum and superior colliculus in the organization of visually guided responses to moving stimuli and in the ability to discriminate static patterned stimuli.

18. Organization of Lateral Geniculate Neurons in Binocular Inhibition. H.

SUZUKI (*Dept. of Physiol., Hiroasaki Univ. Faculty of Med., Hiroasaki*)

In previous experiments¹⁾ we found that binocular inhibition is definitely present in the principal cells of the lateral geniculate nucleus (LGN). Although this inhibition considerably prevailed in the LGN, the question arose as to whether it is distributed in whole population of LGN or only in a portion of the cell population.

The principal cells of LGN are generally classified into two types in terms of anatomical connection with the optic nerve fibers. The first type is the cell on which the optic nerve fibers coming from the retina of the opposite side make excitatory synapses (contralateral geniculate cell; CGC) and the second is the one connecting with

homolateral or uncrossed optic nerve fibers (homolateral geniculate cell; HGC). The purpose of the present experiments is to investigate how the binocular inhibition is distributed in these two types of the geniculate cells.

Experiments were performed on cats with chloralose-urethane anesthesia. The geniculate cells were recorded with KCl-filled micropipette and stainless steel microelectrodes. They were inserted stereotaxically from the dorsal surface of the brain. Electrical stimulation of the optic nerve was made at the optic disc of the opened eyeball with concentric electrodes. After each experiment, the site of recording was examined in histological sections.

The relay cell of the geniculate nucleus was found to respond with an action spike when a single stimulus was applied to one optic nerve, either on the ipsilateral or the contralateral side. In about a half of the geniculate cells obtained, this action spike generation was suppressed by a preceding stimulus to the other optic nerve (binocular inhibition). In the other half, however, the spike generation was not suppressed by the conditioning volley so that changes in action potential configuration or in latency for spike generation did not occur. Therefore, geniculate cells can be classified into two types in terms of binocular inhibition; that is, binocularly in-

hibited cell and the non-binocularly inhibited cell.

In further investigations it was revealed that the binocularly inhibited cells were commonly found in HGC than in CGC. Sixty one of 80 HGCs (76%) were binocularly inhibited, while only 13 of 70 CGCs (18%) were inhibited. With intracellular recording from the geniculate cells we also obtained results comparable with that found by the extracellular recording.

The fact that a strong binocular inhibitory circuit is present in HGC can be interpreted as follows: The HGC seems to develop phylogenetically with the advancement of binocular vision. In the lower vertebrate having separate visual fields of two eyes (panoramic vision), all the optic nerve fibers completely cross in the optic chiasma and go to the visual center of the opposite side, so that homolateral cells in this case should be absent. The HGC seems to be present only in animals in which visual fields of the two eyes overlap (binocular vision). Since binocular inhibition prevails in HGC, the inhibition would play some role in binocular vision.

Reference

- 1) Suzuki, H. & Kato, E. (1969) Binocular interaction at cat's lateral geniculate body. *J. Neurophysiol.* **29**, 909-920

19. Effects of Light Adaptation upon Single Unit Activity in Nonstriate Area (18) of the Cat. T. A. SUZUKI (*Dept. of Physiol., Iwate Med. Univ., Morioka*)

It is well known that the visually evoked responses, recorded by a gross electrode on the lateral gyrus (Area 18) of the dark adapted cat, consist of a primary response and a secondary complex. In light adaptation, however, a series of spike-like discharges have been observed between primary and secondary complexes. Amplitudes of these spikes, which were called by the author the light adapted discharges (LAD), vary systematically with increment in the level of light adaptation or with reticular activation.

The aim of this paper is to investigate the effects of light adaptation upon the single unit activity in the non-striate area (18) and to evaluate some of the genetic mechanisms of the LAD.

Thirty seven adult cats weighing about 3 kg were used. Procedures for preparing the animal, including anesthesia, operation method, immobilization, mapping of the recording site (F₁ to F₄ and L₃ to L₅ in H-C coordinate) and optical systems for stimulation and light adaptation have all been described elsewhere (Suzuki et al.: Vision

Res. 7, 415-426). A Davies' closed chamber was fixed on the skull and extracellular recordings were made with a tungsten microelectrode which was advanced by a differential screw drive (Jernburg et al.). Action potentials were amplified with a conventional amplifier through a cathode follower input stage and were displayed on the CRO.

As described by many investigators, in the visual area I (Area 17) and III (Area 19), most of cortical cells were entirely insensitive to turning on and off diffuse illumination and only a few cells were sensitive to a strong flash light. However, a majority of the cells situated within a small particularly circumscribed part of Area 18, were nicely responsive to the diffuse flash of 10 μ sec in duration and even to turning on and off diffuse illumination (60° in visual angle). These cells were mostly confined to the occipital area defined by Otsuka and Hassler. The units activated by a strong flash in dark adaptation, responded usually with an initial burst and long lasting after discharges. They were either depressed or facilitated when the eyes were exposed to the adapting light. According to the two different reactions to the adapting light, the total samples of 173 cells were classified into the following three types; 1) excitatory, 2) inhibitory and 3) neutral unit.

1. Excitatory unit (E-type); these units were characterized by the facilitation of the initial burst with light adaptation. Sixty eight of all 173 cells examined belonged to this type and most of these units showed the off-response to diffuse light, although there were a few exceptional on- and on-off units.

2. Inhibitory unit (I-type); units in this category were characterized by the depression of the initial burst with light adaptation. Fifty six cells belonged to this category and most of these

units showed on-response.

3. Neutral unit (N-type); forty nine units examined had spontaneous background activity which did not respond clearly to the turning on-off of diffuse stimulation, and in general their responses were not modified reliably by light adaptation.

When the intensity of the stimulus light was varied within an extensive range from 10^0 to 10^{-6} in the dark adapted state, the initial burst and after-discharges decreased with decrease in the stimulus intensity. The latencies of the initial discharges were also prolonged. This finding was observed consistently in both E- and I-type of the cells.

In the E-type of units, when the level of light adaptation were raised, the initial burst produced by the test flashes of a fixed intensity, increased in number of discharges and the latencies of the initial burst shortened significantly. This diminution of the latency was in parallel to the staggered shift of the crest time due to the varying light adaptation in the LAD. These findings as to the E-type were in contrast to the characteristics of the I-type cells which were maintained in the depressed state of the initial discharges with increment of light adaptation.

The effects of reticular activation were also explored in the three types of units. The responses of the E-type to the diffuse light were facilitated by electrical stimulation of mesencephalic reticular formation, whereas that of the I-type were depressed. But no significant reticular effects were observed in the N-type.

Therefore, it is likely that the activities of some cortical cells restricted within Area 18, especially the E-type of units, may relate to the electrogenesis of the epicortically recorded potentials such as the LAD previously reported by the author.

20. Three Fiber Groups in the Frog Optic Nerve. K. TASAKI (*Dept. of Physiol.,*

Tohoku Univ. Sch. of Med., Sendai)

The optic nerve of the frog (*Rana catesbiana*) contains nearly 10,000 myelinated fibers and about 20 times more unmyelinated fibers. By stimulating the optic nerve antidromically at the optic chiasma and recording action potentials at the optic disc of the opened eye, the three distinct fiber groups of different conduction velocities can be identified; the A-, B- and C-groups. Their average conduction velocities are 3.3, 1.4 and 0.24 m/sec within the optic nerve bundle. The intraretinal conduction velocities of the A- and B-fibers are 1.0 and 0.59 m/sec respectively, but that of the C-fibers is found to be the same as in the optic nerve. Decrease in conduction velocity of the A- and B-fibers in the retina is apparently due to loss of the myelin sheath at the lamina cribrosa. Thus it is reasonable that the A- and B-groups are myelinated and the C-group consists of unmyelinated fibers in the optic nerve.

The purpose of the present work is to search for the functional significance of these fiber groups in the frog optic nerve. The spike discharges were recorded from single optic nerve fiber at the optic disc of the opened eye. For each single unit, conduction velocity, spontaneous discharge, response pattern to diffuse illumination, organization of the receptive field and response to colored lights were studied.

1. The A-fiber

Most units show high frequency spontaneous discharge in both dark and light. The mean firing frequency increases as the level of adapting light raised. To diffuse light they respond with burst of spike, at "on" or "off", or at "on" and "off". The "on-off" type is most frequent. This class of fibers responds well to any kind of stimulus. Their response to diffuse light and also the organization of the receptive field are fixed and stereotyped. Their receptive field is easiest to find out, and its organization is easily

mapped. The receptive field is circular or oval in shape and its size ranges from 0.7° to 20°. But the smallest size would be much smaller than 0.7°, since only minute displacement of a test spot of 0.7°, the smallest obtainable in this study, failed to elicit spike discharge. There was no correlation between the conduction velocity and size of the receptive field. Directionally selective units were found only in this group.

The peaking wavelength in the spectral response curves were all found at the region of shorter wavelengths distributing in the range between 440 and 540 m μ .

2. The B-fiber

Many units of this group discharge spontaneously, but firing rate is not influenced by adapting light except at "on" and "off" of light. The discharge pattern is more irregular and the mean frequency is much slower than that of the A-unit. Similarly to the A-units the B-units respond well to diffuse light with fewer spikes and longer latency. However, a spot of various size and shape which scans the whole visual field and a white or black object which moves with various speed in all directions fail to evoke spike discharge. Thus it is impossible to map the receptive field. For example, at one moment illumination of a certain point in the retina seems to elicit some spike discharge, but succeeding lights thrown on the same point do not evoke any response. Only in a few cases the receptive field could be mapped and their size was found to be several degrees.

Although the maximum sensitivity to colored light of the A-unit was found in the region of shorter wavelengths, the B-units respond maximally to lights of longer wavelengths between 500 and 650 m μ .

The most characteristic feature of the B-units is that they acquire responsiveness to light when the same stimulus is applied repetitively. For

instnace, some units which do not respond at all to flickering light of higher than 0.3 Hz, gradually begin to respond faithfully to individual light pulses if 0.3 Hz flickering light is used for a long period. Once the unit acquires the responsiveness to light of this frequency, then it becomes able to respond to much higher flickering lights which had been ineffective. However, this acquired responsiveness is again lost if the stimulus is discontinued and the eye is subjected to dark adaptation for a while. Thus it seems reasonable to suggest that the B-units, the B-system, operate only under the influence of activity of the A-system, so that more complex visual information, both temporally and spatially, could

be transmitted into the brain.

3. The C-fiber

Spontaneous discharges are seen in most of the units. To diffuse illumination, they respond with gradually increasing or decreasing spike frequency following the onset or cessation of light. One of the characteristic features of the C-fiber is that the response type of some units changes as the time elapses from "on" to "off" or vice versa. Mapping the receptive field is again unsuccessful except for a few units, of which receptive field is several degrees in size. Response to colored lights is most sensitive for 500 to 520 $m\mu$.

21. Electrical Activity of Vertebrate Photoreceptors. T. TOMITA (*Dept. of Physiol., Keio Univ. Sch. of Med., Shinjuku-ku, Tokyo*)

It has been established by several investigators that the response to light of the vertebrate photoreceptors is one of hyperpolarization. This was found to apply to both rods and cones from studies on single photoreceptors in the carp, mudpuppy, gecko, and frog by means of intracellular micropipette electrodes. The result in the carp, by scanning the spectrum, revealed three definite groupings of cones in terms of their maximally sensitive wavelengths, which are in close agreement with the absorption maxima of the pigments in single goldfish cones measured by Marks with a microspectrophotometer.

Light induces in the photoreceptor outer segment membrane an increase in resistance, or a decrease in permeability, which is approximately proportional to the amplitude of the hyperpolarizing response. This implies a continuous flow of current in the dark with its sink at the outer segments of receptors and source at the inner segments and more proximal regions. This accounts for the electric field around the receptors, which in the dark is known to be such as to make the distal ends of receptors negative relative to their proximal ends. Upon

illumination, the "dark" current is decreased due to decrease in permeability of the outer segment membrane, resulting in a shift of the potential at the distal ends of receptors in the positive direction. This again accounts for the unusual sign of the vertebrate photoreceptor potential, which is opposite to any receptor potential studied so far including the invertebrate photoreceptor potential. From effects upon the vertebrate photoreceptor response of changing the membrane potential by extrinsic current, the possibility is discussed that the vertebrate photoreceptors are self-facilitated in the dark and defacilitated by light, or that the response of the vertebrate photoreceptors to light is "inhibitory" in nature.

The mass receptor potential is isolated from ERG components by 10 mM sodium aspartate in Ringer solution. Except at very low concentrations, the amplitude of the receptor potential thus isolated in the frog retina varies in direct linear proportion to the logarithm of the external sodium concentration, and in inverse linear proportion to the logarithm of the external potassium concentration. The receptor potential can be

generated by light even after the metabolic pump mechanism has been suppressed by ouabain, providing that a sodium concentration gradient is maintained. It is concluded that the primary action of light in generating the receptor potential is one of decreasing the permeability of

the photoreceptor membrane to sodium. The metabolic pump is important only in maintaining the normal sodium concentration gradient. A model in the outer segment is proposed to explain the ionic mechanism.

22. Inhibition and Disinhibition in the Visual Cortex of the Cat. S. WATA-

NABE (*Dept. of Physiol., Gifu Univ. Sch. of Med., Gifu*)

The thalamic afferents, both in the specific and non-specific projection systems, are extensively controlling the neuronal activities in the cerebral cortex. It was found in our previous investigations that the synaptic noise in the neurons of the motor cortex was largely attributed to the nerve impulses from the thalamic afferents, and the interval distributions of the spontaneous postsynaptic potentials (psp's) in the neurons of the visual cortex were similar in various ways to those of the thalamic nerve impulses. On the other hand, the synaptic noise was hardly seen when it was recorded from the chronically isolated cortex slabs (the suprasylvian gyrus of the cat anesthetized with Nembutal). These findings suggested that the synaptic noise depended on the afferent nerve impulses, but not on the true miniature psp's. However, when the animals were immobilized with Flaxedil or the depth of the Nembutal anesthesia decreased, a considerable number of the spontaneous psp's were recorded from the slabs with a Poisson interval distribution. This may reveal the characteristics of the miniature psp's.

Direct electrical stimulation to the surface of the cortex slab invariably elicited a long lasting hyperpolarization of the impaled neurons, which was occasionally accompanied with a preceding antidromic spike. During almost the whole period of these hyperpolarizations, spontaneous spike discharges were not observed in most cases. This hyperpolarization showed a latency of shorter than 1 msec and a duration of 200 msec modal value with a range from 60 msec to a maximum

of 400 msec depending on the stimulus intensities. The potential was decreased progressively until it finally disappeared by an intracellular anodal current injection with the bridge balance method modified from Araki and Otani's. However, the inversion of the polarity to the depolarizing direction could not be achieved because of the electrode polarization. On the other hand, the superimposed hyperpolarization was augmented during depolarization of the membrane. These results obtained from the isolated cortex slabs indicated that this long lasting hyperpolarization might consist of an inhibitory postsynaptic potential (ipsp) originating from the intracortical recurrent collaterals. Such an ipsp is found generally in various brain structures and also one of the characteristics of the cortical neurons.

In the second series of experiments, the animals were immobilized with Flaxedil. A long lasting cortical ipsp was evoked by a test shock applied to the ipsilateral lateral geniculate body (GL), while an afferent volley was induced by a conditioning shock applied to the contralateral GL or the formatio reticularis of thalamus. With the conditioning volley, a slow depolarization of the visual cortical neurons, having the latency of 10 to 30 msec and the duration of about 100 msec, was observed. During this depolarization, the impaled neuron was in a facilitatory state, and the test shock was sometimes ineffective in evoking the ipsp. After the depolarization, however, an ipsp was consistently evoked by the test shock. The inversion of the polarity of the slow depolarization could not be achieved by an intra-

cellular anodal current injection, because such large current was required to do so that the electrode was polarized. Since the inhibitory and excitatory interaction in the visual neurons is much complicated by receiving impulses not only from the specific visual pathway but also from the subcortical nuclei, it may well be that this slow depolarization originates from the recurrent

facilitation as found in spinal motoneurons. The validity of the disinhibition hypothesis may also be evaluated by the present results. There could exist intracortical circuits of the interneurons through which the tonic background activities produce the slow depolarization as well as the long lasting ipsp of the impaled neuron.





[海外だより]

第 37 回 ド イ ツ 生 理 学 会 総 会

東京大学医学部第二生理学教室 大 地 陸 男

第37回ドイツ生理学会は1970年4月10, 11日の両日 Nürnberg 近郊の Erlangen で開催された。当番は Erlangen 大第一生理の W. D. Keidel である。総会は1年に春, 秋2度あり, 今回は春の会である。プログラムは専ら口演発表よりなり, 口演時間10分, 討論5分で討論は活発である。今回の総演題数は124で昨年春, 秋が190近くであったのに比すると少ない。生理学者2, 300名, 会員数500名余りには多いともいえようか。発表テーマでは興奮膜, 筋, 中枢神経系等は日本に比しやや少ない。これに対し心臓, 循環, 腎だけで全体の1/3と, 植物系生理は大分多い。他国, ベルギー, ユーゴ, ルーマニア等, からの発表も昨秋みられた。日本人研究者は7~8名おり発表に討論に盛んに参加していた。

興奮膜では voltage clamp 法を使った研究が主である。J. Dudel はザリガニ筋の膜電位をこの方法でかえ脱分極による収縮とそれに引続く再分極による弛緩をみた。再分極を過分極にすると弛緩は促進される。表面膜の電位は再分極のレベルで mechanical threshold 以下だから, 過分極は transverse tubulus に残った脱分極を打消して効いたとみる。Cl を propionate, nitrate で置換すると弛緩は各々遅くまたは早くなり, この部の膜は Cl 透過性が高いと思われる。B. Frederich, W. Trautwein はカタツムリの巨大ニューロンを用い, 微小電極2本刺入による通常の clamp と平行して, 通流, 導出電極の二部分からなる細胞外電極をあて局所の clamp を行なった。脱分極による内向流に続く外向流につき解析した。外向流は遅滞整流を示し, その kinetics は Hodgkin, Huxley の式で記述される。主として K 電流である。脱分極持続により減少するが逆転電位の変化は少ないから, 不活性化によるとする。H. Meves らは以前よりこのニューロンについて報告している。外向流については前のグループと略一致し, 不活性化の時定数は1.1秒である。Veratridine 存在下では内向流の時間経過は遅く, 数10秒の脱分

極後も内向きの tail current を見る。Na を Tris で置換すると遅い内向流, tail current 共に消失するので veratridine 液中での遅い内向流は Na によると思われる。TTX 5×10^{-6} g/ml はこれを抑制しない。ランビエの絞輪については今回は B. Bromm らの Valinomycin が leakage current を増加させるという発表があった。H. Schmidt らはカエル腹直筋で slow fibre を同定した。終板電位のみで, 静止電位は浅く, 過分極後に脱分極しても活動電位を発生させえない等, 明かな差が twitch fibre との間にある。この fibre は筋の腹側にのみある。

J. C. Rüegg らはカエルのグリセリン筋を ATP 液中で伸展して active tension をえた。M. Maki-nose らは sarcoplasmic reticulum 膜蛋白が Ca の能動輸送中 acetyl phosphate より phosphoryl group をうけとることを示し, ATP donor の場合と比較した。L. de Meis は microsome の Ca uptake が K, Na, Li により抑制されることを ATP 濃度の低い条件下にみた。

運動系について, H. D. Henatsch らは下腿三頭筋を伸展してえた length-active tension diagram が精神安定剤投与により変化するのを示した。Diazepam では発生張力は減少し, imipramin (低濃度), methamphetamin では増加する。Diagramm の曲線は平行移動または勾配が変る。除脳ネコでの実験である。K. Takano は同様の手技による筋伸展での反射張力につき述べた。伸展間の間隔をかえると2回目の伸展による張力は1回目の伸展の tonic 要素と同じ経過で変る。筋の伸展は伸展反射の input となるのみでなく tonic 要素を介し feed forward 的に次の伸展に影響するとした。

中枢神経系には種々のテーマが含まれる。R. F. Schmidt, E. Weller は交感神経反射が A 線維のみでなく C 線維の刺激でも誘発しうることを示した。1発刺激の反復または1回の train 刺激による。A. Sato, R. F. Schmidt は交感神経反射に

segmental, supraspinal の2要素があることを明かにした。L₁, L₂ の Rami comm. albi で記録し L₁ から S₁ までの後根または末梢神経を種々のレベルで刺激する。L₁, L₂ segment の求心性線維が刺激されたときは短潜時、長潜時の二山からなる反射をうる。他の segment へ入る神経の刺激では遅い要素のみである。早い要素は除脳して残るから脊髄に反射中枢をもつ。W. Jänig, M. Zimmermann は C 線維の選択的刺激で C による PAD (C-PAD) 発生を示す後根電位 (C-DRP) をえた。DRP の電気緊張の減衰の長さ定数は C-DRP も A-DRP も等しい。微小電極で A-PAD を記録したシナプス前の線維からは C-PAD も記録される。一方 C 線維末端の興奮性は C, A 各々の刺激によって増加する。以上から C 刺激は A 刺激と同じく A, C 両方の線維にシナプス前抑制に与る PAD を生ずる。H. Caspers らは感覚運動野刺激で腰部運動ニューロンより潜時 2~3 ミリ秒の早いもの、遅いもの 2 種の EPSP を記録した。膜電位シフトに対する大きさの変化の差からシナプス部位は異なる。Pentetrazol は EPSP の大きさを増す。F. J. Rubia らは小脳皮質前葉より登上線維による誘発電位を記録した。下オリブ核尾部刺激によるものは superficial radial nerve 刺激によるものと干渉するが splanchnic nerve 刺激のものとはしない。別の発表ではこれら神経を刺激しプルキンエ細胞ユニット放電とその近傍の誘発電位を記録した。反復放電で示される登上線維の興奮と同時に誘発電位の第 2 の positivity が出現する。登上線維反応後プルキンエ細胞の自発放電は抑制されるが抑制性介在ニューロンによろう。体性、内臓性神経刺激の誘発電位の差は登上線維関与の差らしい。E. Betz らによると 70~80% CO₂, 30~20% O₂ 中呼吸により数分で呼吸性アチドーシスが生ずる。EEG は振幅が減少するが短時間では可逆的にもとにもどる。1 時間のアチドーシスでは組織学的に細胞体、シナプス前末端、軸索小丘に変化がないにかかわらずシナプス後膜を含む樹状突起は膨張する。これが電氣的興奮性減少と関係していよう。H. Hirsch らは切断したイヌの頭の灌流標本を用い Ischemia の影響をみた。1 時間の Ischemia 後でも局所的に strychnin を投与した視覚領野で自

発放電、光刺激による誘発電位をうる。生化学的にもエネルギーはある。P. Sobotka らによれば瞳孔は Ischemia により直ちに散大し 20~45 分の Ischemia 後数分でもとにかえる。一方 EEG の回復には 2 時間以上を要する。この差を臨床的に意味があろうとした。K. A. Hossman, K. Sato はネコ摘出脳の灌流標本で EEG は Ischemia により 10 秒で消失するが 30 分の Ischemia 後も 45 分で回復するのをみた。

W. Berger らは温血動物の心筋にも冷血動物と同じく電氣的にも電頭でも nexus が存在するのを示した。E. Rumberger らはモルモット心筋に条件頻度刺激後に間隔をかえテスト刺激を与え収縮をみた。収縮は条件刺激後 0.2 秒の時定数でます。高頻度刺激で収縮は著しく増すが上記の時定数は不変である。M. Kohlhardt, R. Kaufmann は Ba や strophanthol により心筋線維に自働性を惹起した。Ca 増加により洞結節では頻度が減少する人工の自働性の頻度は増す。R. Kaufmann らは Mechano-elektrische Rückkoppelung 機械的現象の電氣的現象への連関につき前回に続き発表した。張力記録を等張性から等尺性に切換えると活動電位の下降が早くなり、収縮は negative Treppe が続く。筋の短縮速度と関係しており、逆に短縮速度を大にすると活動電位の持続は長くなり positiv Treppe が続く。収縮系の現象が膜の現象に反映したと思われるが、細胞内の Ca の移動が TTS-膜内外の電気化学的勾配を変化させ、これが膜電位に影響したと考える。A. Fleckenstein を中心とするグループは心筋の興奮収縮連関での Ca の作用を拮抗的に抑制する Isoptin, Iprovetraril, Compound D 600 につき数回にわたり発表している。Isoproterenol により心筋の収縮は増すがその結果 ATP は減少しネクロゼになる筋線維中の Ca 濃度は増す。Isoptin を Isoproterenol と同時に与えるとこれらすべての変化は起こらない。別に、組織培養したニワトリ心筋細胞の収縮が Isoptin により抑制されその間、活動電位には変化がないことがフィルムで示された。

会場は 2 ヶ所であったし以上で全体の 1/5 にふれたに過ぎない。正確なところは Pflügers Archiv の抄録を参照して戴きたいと思う。

[班会議だより]

総合研究班会議のおしらせ

東京医科歯科大学医学部生理学教室 勝 木 保 次

文部省科学総合および特定研究として、今年もいくつか生理学に関連のある研究班が組織され、各班毎に活発な研究活動が行なわれております。こういう研究班では年1回以上各班毎に研究連絡という意味での研究会が開かれることになっていきます。今年の春の生理学会の折に開かれた“将来計画シンポジウム”において総会における研究発表のあり方が討論された際に、この班会議(研究会)を幾つか、ほぼ同じ時期に、生理学会員に公開で開いてみたらどうかという事になりました。そのことによって、春の総会の折には時間制限、演題制限のために聞く事のできなかった問題につ

いても、もう少しつっ込んだ話を聞かせてもらった議論したりできるのではないかと思われるからです。これが春の総会とどういう関係のものになるかという事はまだ先の事としても、今年は試みに班のうちの何人かの代表者の方と相談して下記のように班会議を一緒にするよう、私がお世話をいたす事となりました。皆さんの御参加を期待しております。

時 昭和45年12月5日～7日

場所 虎の門教育会館6階会議室

日	時間	場所	研究班名	代表者
12月5日(土)	9.00-18.00	中会議室 第1会議室	神経細胞の分泌機構とその調節機序の研究 神経内分泌機構の調節の統合的研究 神経性アナログ情報処理機構	内菌 耕二 八木 欽治 佐藤 謙助
12月6日(日)	9.00-17.00	大会議室	吸収分泌における能動輸送の細胞機序	星 猛
		中会議室	視覚の生体内情報処理	御手洗玄洋
12月7日(月)	9.00-18.00	大会議室	神経系における encoding および decoding の機構	大村 裕
		中会議室	皮膚、深部、化学感覚など研究のおくれた感覚領域の神経生理学的研究	高木 貞敬

[会報]

昭和45年度常任幹事会議事要録

日 時：昭和45年3月31日(火) 午後3時～8時

会 場：東京都港区 高輪プリンスホテル

出席者(敬称略)：藤森聞一、三田俊定、鈴木泰三、高木貞敬、本間三郎、内菌耕二、勝木保次、高橋 憲、時実利彦、富田恒男、名取礼二、真島英信、松田幸次郎、高木健太郎、宮川 清、井上 章、岩間吉也、吉井直三郎、吉村寿人、西田 勇、山田 守、佐藤昌康、間田直幹(以上常任幹事)、井上清恒、市河三太、武重千冬(以上当番幹事)、内山孝一(生理学史編集委員会委員長)。

欠席者：宮崎英策、伊藤 龍

議 長：井上清恒(当番幹事)

I. 報告

1. 庶務報告：時実庶務幹事から別記資料についての説明および林藤特別会員に対する弔意、科学研究費検討準備委員会の設置、科研費審査委員の推薦、Hodgkin教授の講演会などの報告があった。

2. 会計報告：内菌会計幹事から昭和44年度決算（別記）の説明報告があり、承認された。

3. 日本生理学雑誌編集報告および昭和45年度企画について：真島編集幹事より編集報告（別記）および編集内規についての説明があり承認された。次いでアンケートに基く今後の編集方針として総説を多くする件、特集号を発行する件につき説明があり、本年度は「生物リズム」の特集号が発行の運びとなりつつあり、これは一般にも市販したいのでその協力方要望があった。

4. J. J. P. 編集・会計報告：久野編集委員長病欠のため、編集を代行しておられる吉村幹事から1969年度決算、1970年度予算（別記）および編集発行の状況につき説明があり、承認された。

5. 生理科学連合報告：加藤委員長欠席のため勝木幹事から昨年度の日本生理科学連合講演会の報告と1971年に開催の国際生理科学会議の予告があった。

6. 日本生理学史編集報告：内山委員長から編集現況についての報告があった。

7. 人体基礎生理学研究所設立準備委員会報告：勝木幹事から、a) 勝木幹事が研究所所長候補に選挙により指名された旨、b) 本研究所設立の趣意書を簡明要約する作業が行なわれた旨、c) 総会会期中一般の意見を聞く会を催す旨、等の報告があった。

8. 生理学用語委員会報告：時実委員長から約3000語の集録、編集が終り、すでにその出版方を医学書院へ依頼し、約4ヵ月後には出版される予定である旨報告があった。

9. 文部省科学研究費審査委員会に関する報告：内菌幹事から、a) 研究費の種類による採択難易（特に総合研究Bは申請が少く採択され易い）、b) 採択率に関する現状について、c) 生理学関係の審査員が9名に増員などの報告があった。

10. 科研費の検討委員会設置の準備委員会報告および45年度の計画案：佐藤委員長から、a)

本準備委員会発足までの経過報告、b) 総会において一般会員に実状を知らせ、また意見を聞く討議を行う。c) 今後の活動方針として審査委員選出方式、審査方式を検討して行きたい旨報告があった。

11. 生理学教育委員会報告：高橋委員長から、12回委員会を開催、活動を行っているが殊に内規を作成しまた常任委員を8名に増員した旨報告があった。今後生理学教育のあり方殊に生理学の大学院の教育について検討を行い、かつその方針が述べられた。

12. 会則検討委員会報告：時実委員長からアンケートの回収状況および今後の活動について報告があった。

13. 昭和46年度の日本医学会総会、第48回日本生理学会総会に関する報告、日本医学会評議員会報告：勝木第3分科会長から、a) 医学会総会の方針に基づいて分科会の開催にあたる。b) 第48回日本生理学会総会としては勝木、市岡、村田3教授が当番幹事として開催する旨報告があった。また日本医学会総会の生理学関係のシンポジウムの演題・演者・座長等は医学総会の決定に基づいて行われる旨報告があった。

内菌幹事から日本医学会評議委員会の報告があった。

II. 議事

1. 昭和45年度予算および学会々費値上げの件：内菌会計幹事から、日本生理学雑誌の印刷代の値上げ、学会事務所の使用料などにより、従来2,000円の学会会費を3,000円に値上げしないと、昭和45年度の予算が組めないとの説明があり、討議の結果、昭和45年度会費から3,000円にすることを決定し、これに基づいて、内菌会計幹事から提出された予算案（別記）が承認された。

2. J. J. P. の編集・出版・発行の件：J. J. P. 編集準備委員会の松田委員長から、答申書「J. J. P. 編集の今後のあり方について」（日本生理誌32巻2号）の説明があり、いろいろ討議した結果この答申書が承認された。そしてなるべく早く編集事務が開始できるよう暫定的な編集委員会を常任理事会の責任で構成することを決定した。

3. 昭和47年度第49回日本生理学会総会の当番幹事の件：本常任幹事会で岩手医科大学三田俊定教授から当番幹事を引受けてもよいとの申し出

があったので三田教授にお願いすることを決定した。

4. 新評議員の推薦および特別会員の推薦の件：時実委員より名取委員、富田委員で選考した結果を発表これを承認した（別記24名）。特別会員として次の2名の方を推薦する旨提案があり、これを承認した。

和合卯太郎君 棚橋 陽吉君

5. 生理学教授候補者推薦委員会の件：今後

の本委員会の構成および方針につき討議が行われたが、新会則ができるまで、現委員で現状通り行うことで承認された。

6. 日本生理学会事務所の移転の件：時実庶務幹事から従来東京大学医学部生理学教室内にあった事務室を移転する必要が生じた事情の説明があり、次いで手頃な移転場所を見つけたので移転してはとの提案があり、承認された。以上

第47回日本生理学会評議員会議事要録

日 時：昭和45年4月1日 午後3時45分～6時

会 場：昭和大学上条講堂

出席者：約280名

議 長：井上清恒

常任幹事会で審議された事項が報告、討議され承認された。報告および議決事項は次のとおりであった。

I. 報 告

1. 庶務報告（時実庶務幹事）別記。
2. 会計報告（内藪会計幹事）別記。
3. 日本生理学雑誌編集報告（真島幹事）別記。
4. J. J. P. の会計、編集報告（吉村幹事）別記。
5. 日本生理科学連合報告（勝木幹事）。
6. 日本生理史編集報告（内山委員長）。
7. 人体基礎生理学研究施設設立準備委員会報告（勝木幹事）。
8. 生理学用語集委員会報告（時実幹事）。
9. 文部省科学研究費審議委員会に関する報告（内藪幹事）。
10. 科研費の検討委員会設置の準備委員会報告および45年度の計画案（佐藤幹事）。
11. 生理学教育委員会報告および45年度の計画案（高橋幹事）。
12. 会則検討委員会報告（時実幹事）。
13. 昭和46年度の日本医学会総会および第48回日本生理学会総会に関する報告（勝木幹事）。

II. 議 事

1. 昭和45年度予算および会費の値上の件（内藪会計幹事）。
2. J. J. P. の編集・出版・発行の件（松田準備委員長）。
3. 昭和47年度第49回日本生理学会総会の開催地、当番幹事の件（当番幹事）。
4. 新評議員および特別会員推薦の件（時実委員）。
5. 日本生理学会事務局の移転の件（時実庶務幹事）。

日本生理学会庶務報告

（昭和44年12月末現在）

会 員 数	1,886名
学校・図書館・研究所等購読	130部
外国からの購読および書店取次	43部
寄贈および交換等	42部
合 計	2,101

役員：評議員572名、内、常任幹事25名
特別会員（16名）東龍太郎、内山孝一、勝 義孝、加藤元一、久野 寧、小玉作治、幸塚嘉一、黒津敏行、佐藤 熙、鈴木正夫、瀬尾愛三郎、戸塚武彦、中西政周、西丸和義、福田邦三、箕島高（逝去 林 巖）

日本生理学雑誌第31巻(44年度)編集報告

第31巻1号～12号(12回発行) 毎号印刷部数 2,250部	(第30巻1～12号)	
第31巻の総頁数	776頁	
(内訳)	1,030頁	
原 著 (27編)	275頁 約36 %	467頁 (44編)
総 説 (2編)	21頁 2.5%	41頁 (4編)
速 報 (25編)	50頁 6.5%	76頁 (38編)
生理学教室史 (1編)	13頁 1.5%	62頁 (6編)
抄録(総会・地方会)	232頁 30 %	231頁
会報・短報	89頁 11 %	68頁
業績表題集・総目次	81頁 10.5%	76頁
広告頁	15頁 2 %	9頁

日本生理学会昭和44年度決算報告

(自昭和44年1月1日)

(至昭和44年12月31日)

収 入

前年度より繰越高	219,932
昭和44年度収入	5,534,565
(内 訳)	
44年度予算	44年度決算(増減)
会 費	3,700,000 3,418,463 + (1,553名納入率 82%)
購 読 料	340,000 351,276 - (154部納入率 89%)
論 文 掲 載 料	950,000 1,040,240 - (原著27編, 速報25編, 歴史1編)
広 告 掲 載 料	200,000 200,080 - (30巻9号～31巻8号) 12号分
会 誌 分 冊 売	10,000 412 + (生理誌バックナンバー)
預 金 利 子	20,000 11,194 + (銀行預金利子)
基礎医学会教育委員 会分担金	0 125,000 + (当番学会が支払った費用を加盟学会 が分担)
日本医師会奨励金	80,000 80,000 0 (43年度分)
そ の 他 収 入	0 7,900 - (物理講習会の残金, その他)
J. J. P. よりの返金	300,000 300,000 0 (43年度に貸出)
計	5,600,000 5,534,565 +
合 計	5,754,497

支 出

昭和44年支出	5,470,979
(内 訳)	
44年度予算	44年度決算(増減)
会 誌 印 刷 代	2,700,000 2,463,475 + (30巻10号～31巻8号) 11号分
通 信 お よ び 送 料	450,000 526,240 - (同上会誌送料その)
会 誌 編 集 費	200,000 189,264 + (編集会議8回, 編集委員会2回および 日本生理学雑誌校正料)
(内 訳)	(会議費 44,264)
(校正費 145,000)	
原 稿 料	50,000 19,000 + (総説2編)
人 件 費	1,000,000 1,040,900 - (2名)

会議費	50,000	87,785	-	(常任幹事会2回)
交通費	300,000	428,720	-	(常任幹事会2回, 各種委員会, 総会へ出張・その他)
委員会費	250,000	250,456	-	(交通費を含まず)
(内訳)	(用語委員会 22,330)			
	(教育委員会 175,203)			
	(J. J. P. 準備委員会 42,801)			
	(会則検討委員会 10,122)			
備品費	20,000	0	+	
事務用印刷費	150,000	247,190	-	(会誌発送用封筒, 会員カード・カード発送用封筒・その他)
事務用雑費	60,000	65,130	-	
事務室使用料	40,000	24,274	+	
職員健康保険費	30,000	28,545	+	
予備費	300,000	0	0	
J. J. P. へ貸出	0	100,000	-	(44年度)
計	5,600,000	5,470,979	+	
昭和45年度へ繰越高				283,518
合計				5,754,497
次年度へ繰越の未払 (印刷代31巻9, 10号)				376,368

日本生理学会昭和45年度予算

(自昭和45年1月1日
至昭和45年12月31日)

収入	
昭和44年度より繰越高	283,518
昭和45年度収入	6,870,000
(内訳)	
会費	4,800,000 (納入率約86%)
購送料	460,000 (" 約89%)
論文掲載料	1,200,000
広告掲載料	200,000
会誌分冊売	10,000
預金利子	20,000
日本医師会奨励会	80,000
J. J. P. よりの返金	100,000
合計	7,153,518

支出

昭和45年度支出	6,870,000
(内訳)	
会誌印刷代	2,900,000 (31巻9号~32巻9号)
通信および発送費	450,000 (同上発送料その他)
編集および校正費	200,000 (校正料15万円, 編集会議5万円)

原稿料	200,000 (生物リズム, 総説)
人件費	1,100,000 (2名)
会議費	70,000 (常任理事会2回)
交通費	300,000 (常任理事会その他)
委員会費	250,000 (交通費を含まず)
備品費	150,000
事務用印刷費	200,000
雑費	80,000
事務室使用料	540,000 (事務室移転費を含む)
講演会(涉外)費	100,000
健康保険費	30,000
予備費	200,000
事務室契約保証金	100,000
昭和46年度へ繰越高	283,518
合計	7,153,518

The Japanese Journal of Physiology

1969年度収支決算

(1969. 4月~1970. 3月)

(Vol. 19 No. 2~Vol. 20 No. 1)

収入

1) 文部省助成金	330,000
2) 会費	

	Vol. 19迄	Vol. 20	
a) 日本生理学会々員	1,071,168	384,670	1,455,838
b) 国内機関	348,000	144,000	492,000
c) 海外会員	92,517	217,745	310,262
3) 海外販売	2,164,727	571,994	2,736,721
4) バックナンバー			259,441
5) 前年度繰越金			284,819
6) 借入金 前年度繰越金			453,000
合計			6,322,051

支 出		
1) 出版費 (年6回, 1回 Vol. 19 No. 3迄 880部 Vol. 19 No. 4~Vol. 20 No. 1 950部)		3,306,788
2) 校正費		96,770
3) 編集費		250,000
4) 雑誌送料		159,345
5) 通信費		187,938
6) 人件費		285,000
7) 謝礼費		548,000
8) 消耗品費		37,970
9) 備品費		0
10) 集会費		0
11) 旅費		15,000
12) 雑費		39,690
13) 借入金返済		353,000
合計		5,279,501
次年度繰越金		1,042,550

1970年度予算

(Vol. 20 No. 2~Vol. 21 No. 1)

収 入		
1) 文部省助成金		330,000
2) 会費		2,300,000
3) 海外販売		2,700,000
4) バックナンバー売上		20,000
5) 前年度繰越金		1,042,550
合計		6,392,550

支 出

1) 出版費 (年6回, 1回200部)	3,600,000
2) 校正費	100,000
3) 編集費	250,000
4) 雑誌送料	160,000
5) 通信費	180,000
6) 謝礼費	350,000
7) 人件費	480,000
8) 消耗費	40,000
9) 備品費	0
10) 集会費	0
11) 旅費	90,000
12) 雑費	40,000
13) 借入金返済	100,000
14) 久野先生御見舞金	1,000,000
合計	6,390,000
次年度繰越金	2,550

備 考

	件数	会費収入率 (%)
1) 日本生理学会々員	336	89.7
2) 国内機関	63	23.8
3) 海外会員	41	98.0
4) 海外販売	396	99.0
5) 寄贈交換	33	—
合計	919	

日本生理学会新評議員候補者

(五十音順) (1970年度) 24名

氏名	所 属・現 職
会沢 勝夫	東京医大, 生理, 助手
猪又 八郎	東北大, 医, 応用生理, 助手
刈田啓史郎	東北大, 医, 生理, 助手
木下 修三	東京医大, 生理, 助手
熊田 衛	東大, 医, 生理, 助手
小坂 光男	名大, 医, 生理, 講師
斎藤 英郎	横浜市大, 医, 生理, 副手 神奈川県立衛生短大, 助教授
鈴木 宏哉	東京教育大, 教育学部, 生理, 助手
砂野 哲	札幌医大, 生理, 講師
高階日出男	名古屋市大, 医, 生理, 講師
高橋国太郎	東大, 医, 脳研生理, 助手

辰濃 治郎	千葉大, 医, 生理, 講師	堀 哲郎	名大, 医, 生理, 助手
坪川 孝志	日本大, 医, 外科, 講師	松原 一郎	東大, 医, 生理, 助手
寺 沢 瑩	横浜市大, 医, 生理, 講師	村 上 元	日本大, 歯, 生理, 講師
道場 信孝	千葉大, 医, 生理, 講師	目片 文夫	山口大, 医, 生理, 助手
中原 敏	九州歯大, 生理, 助教授	森本 武利	京都府医大, 生理, 講師
中村 嘉男	東大, 医, 脳研生理, 助手	山田 和広	順天堂大, 医, 生理, 講師
日地 康武	銀杏学園短大(熊本), 生理, 講師		

人体基礎生理学研究所設立第17回業務専門委員会

日 時：昭和45年2月14日 午後3時～15日正午まで

場 所：大学セミナーハウス 講堂

出席者：勝木実行委員, 山岸, 秩父, 岩崎, 石田, 高垣, 竹宮, 八木, 橋本, 鈴木, 角, 本田, 北里, 亘, 磯本, 岡田, 緒方, 竹中, 村田 各業務専門委員

議事

司会 2月14日 午後 高垣委員
同夜 北里委員
2月15日 午前 竹中委員

I. 報告

渉外活動につき下記の報告が行なわれた。

1. 第168回日本生理学会東京談話会(1月31日 於順天堂大学)において, 研究所設立準備状況を会員に報告した(報告者 村田委員)。

2. 研究所設立に関する座談会(2月2日 於湯島会館)を行なった。その概略は「医学のあゆみ」近刊号に掲載の予定(司会 松田委員 出席者 朝比奈, 内籩, 勝木, 磯本, 八木各委員)。

3. 学術会議長期計画委員会共同利用研究所ワーキング・グループの会合(2月12日)に勝木委員が出席, その討論の概略が報告された。

II. 協議事項

1. 研究所設立案(第二次案)に対する各方面よりの批判を整理, 検討した結果, 同案の一部を書き改めることとなり, その方針を討議した。この方針にそって, 修正素案を作成し, これを次回業務専門委員会, および実行委員会において再び討議することとなった。

2. 今後の広報活動について

研究所設立運動に対する各界の認識を高めるため生理学会を初め, 関連学会に本会の活動状況を, 毎回報告することとした。

また, 学会諸新聞雑誌を介する研究所設立の趣旨の徹底を図る方法について討議した。

3. 次回予定

業務専門委員会 3月14, 15日
実行委員会 3月15日

人体基礎生理学研究所設立第14回実行・業務専門委員会

日 時：昭和45年4月26日 午前10時～午後1時

場 所：東京医科歯科大学 医学部大ゼミナール室

出席者：井上, 内籩, 勝木, 真島, 吉村, 各実行委員, 石田, 岩崎, 河田, 高垣, 秩父, 塚原, 橋本, 八木, 山岸, 亘, 竹中, 村田 各業務専門委員

議事 司会 内籩委員

I. 渉外報告

学術会議長期計画委員会付置生物科学将来計画

小委員会(松尾委員会)の呼びかけで, 生物系3研究所の総合, あるいは連合の案をねる W. G. ができることになった。

II. 協議事項

1. 人体基礎生理研, 基礎生物研, 生物物理研の3研究所の統合に原則的に賛成する。

この際, われわれの研究所設立の基本理念を可

能なかぎり生かすことが必要である。

2. 生物科学総合化 W. G. に, 生理研の代表として, 勝木, 塚原, 亘, 事務局より1名の計4名をおくる。

第25回国際生理科学会議のアナウンスメント

日本生理学会事務局

1971年7月25日～31日, ドイツミュンヘン市において開催の第25回国際生理科学会議のアナウンスメントが学会に来ましたので出席希望の方は日本生理学会事務局へ(送料の55円切手を添付)お申込み下さい。お送り致します。

編集委員

真島英信(幹事)	市岡正道	菊地鎌二
高垣玄吉郎	戸塚武彦	鳥居鎮夫
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)	

正誤表 32巻2号

頁	行	誤	正
94	右下12	伝導体速度	伝導速度
96	左上8	成分は	成分は

《最新刊》

好評発売中

●生体メカニズム追求の方向を示唆!

生体の制御機構

医学のあゆみ編 B5判 365p/ ¥2,500 千90

本書は、医学・生物学・工学などの広分野にまたがる生体機能の調節・制御機構に関する研究を、現在までに到達している点から総括してみようと試みています。はじめに、工学面と医・生物学面のそれぞれにおける生体制御理論の要約を紹介し、次に主としてヒトを含む高等哺乳動物の個々の生体機能を、統合的に調節・制御という観点から述べています。また、可能な限りそれぞれの制御機構の異常に関するテーマをつけ加え、万全を期しています。

生体制御の面から生体機能を見つめることは、個々の分析的研究を、統合された視点とのつながりにおいて再評価するきっかけを作り、さらに新しい問題を提起する可能性にもつながります。しかもその研究は、臨床科学においても、診断・治療法に寄与する面が期待されています。

*昨年11月弊社発行の「医学のあゆみ特集号“生体の制御機構”」(第71巻・第9号)がご好評をいただきましたが、本書はこれを中心に未収録の分野を加え、全分野を網羅したものです。

●簡明な世界的定本!

血液酸-塩基平衡

H.W.Davenport著 北原 伶訳 A5判 136p/ ¥1,300 千70

血液酸-塩基平衡の重要性は、新しい医学をめざしているすべての医師に注目されています。呼吸循環、輸液の問題あるいはその他の生体機能についても、体液の酸-塩基平衡を抜きにして論ずることはできません。

本書は、的確にヴィジュアルライズされた図表と例題をもって、一見複雑に見える酸-塩基平衡の現象を一つずつ簡潔に説明し、しかも段階的に理解が進むように編集されています。また最近の進歩もとりこんで厳密な記述がなされています。欧米では学生・医師にもっとも愛読されているものの一つであり、1947年に本書の原版が発行されて以来、この方面の学問の普及に果たした役割は計り知れません。この問題を学び始める人にとって最良の入門書になるとともに、医学生、研究者、臨床家にもくりかえし読まれるべき好著です。

【図書目録進呈】

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) / 振替東京13816

〈最新刊〉

好評発売中

● 細胞研究の知見を網羅！

細胞化学

— 表面膜の特異性 —

B. D. デービス ほか編 東大教授 積田 亨 監訳 A5判 320p/¥4,000 円90

米国生理学会主催のシンポジウムをまとめたもので、広領域にわたり細胞膜研究に携わってきた人達による細胞表面研究のユニークな13論文を収載。

近年生体の基本的な機構が、分子レベルで解明され、著しい進歩をとげつつあり、本シンポジウムでも、分子レベルでの細胞研究の高度な問題が豊富にとりあげられています。

生理学・生化学専攻の研究者・学生をはじめ、ウィルス学・細菌学・免疫学・発生学から癌研究の領域まで、広範囲に活用される好著です。

■内容■ 第1部 細菌の細胞壁と細胞膜 細菌の細胞壁—深層の構造と機能 サルモネラO-抗原とリポ多糖体の生合成 菌表面の特異性に対するピリーの寄与と接合感染遺伝の一元的仮説 細菌の膜 細菌の脂質 第2部 動物細胞膜 動物細胞膜の分離 動物細胞原形質膜の分離 腫瘍抗原組織培養における正常細胞と悪性細胞の行動 細胞表面と特異的細胞凝集 細胞の表面物質 第3部 分子の相補性 抗体の特異性と化学構造 血液型物質

● 薬物療法の正確な情報と指針！

臨床薬理学入門

千葉大医学部第一内科 関 隆 著 A5判 426p/¥3,500 円90

「臨床薬理学」とは何か、諸々の概念規定がなされているが、本書は“薬物による診断学・薬物による治療学・薬物による中毒学”より成り立っているとの考えに基づいて執筆されています。総論では、いま世論をにぎわしている“薬効検定の問題と安全性、副作用”といったものを、各論では、“薬による治療は、内科医にとって、外科医のメスに匹敵するものである”といった立場から、薬理作用、副作用など実際の処方例をあげ、日常診療をいかにすべきか述べています。

薬による治療は、現代医療の中核をなしており、その正確な情報は、第一線の臨床医にとって欠くことのできないものです。また本書は、医学を志し、ベッドサイドに初めてたつ若き医師にとって必読の書です。

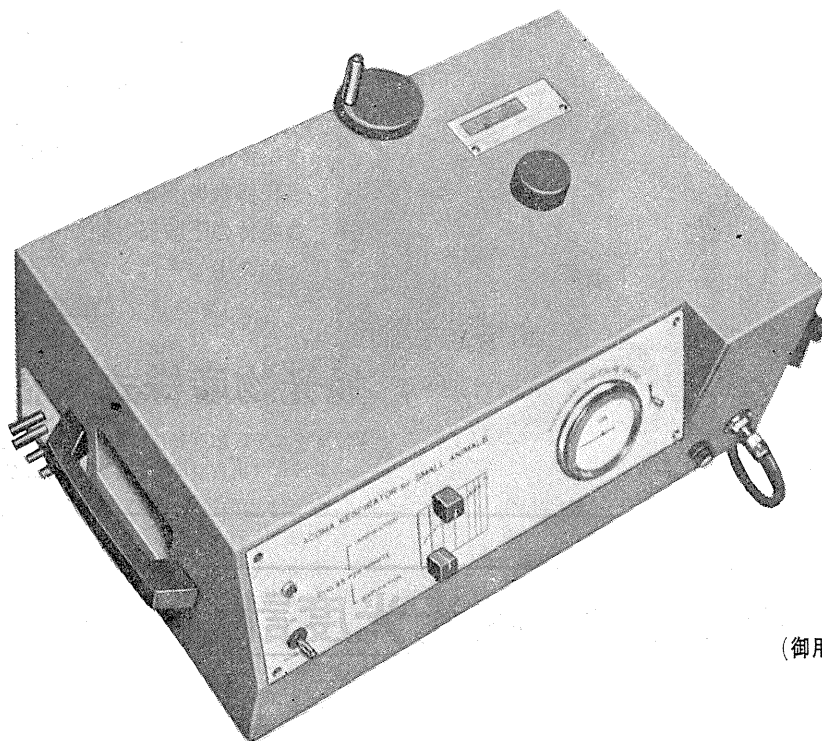
【図書目録進呈】

医歯薬出版株式会社 東京都文京区本駒込1丁目7番10号 113

振替 東京13816・電話 東京(03) 944-3131 (大代表)

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^{mm}

重量 22^{kg}

(御用命は全国有名医理化器機店へ)

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膈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

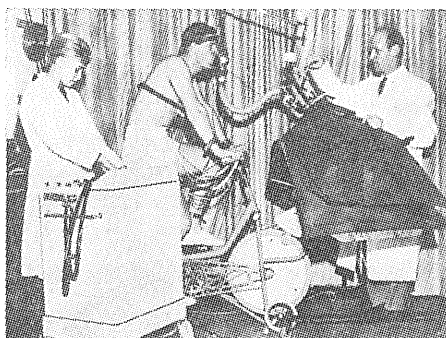
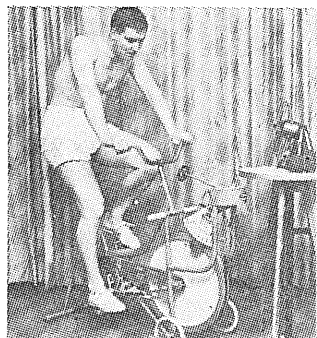
アコマ医科工業株式会社

東京都文京区本郷2-14-14 TEL03(811) 4151

スエーデンモナーク社

エルゴメーター (自転車式運動負荷装置)

世界的運動負荷装置メーカーで、その優秀性は世界的に高く評価されており我国においても体育学・生理学・栄養学・心肺機能検査・リハビリテーション等で多く採用されております。



- 仕事量 0 ~ 2100kgm /min
 - 単一仕事量 約50KPM
 - 回転数 0 ~ 100RPM
 - 生体中の運動中に於ける脈搏数の測定
 - 生体の下肢筋、腹筋の増強のトレーニング
- (カタログ文献進呈)

- 肺換気量の測定に！
- 酸素消費量の測定に！
- 生体の運動中におけるECGの測定に！

代理店発売元 **旭光物産株式会社**

本社東京都千代田区神田司町2の2の11
TEL 東京 (03) 251 - 6167

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

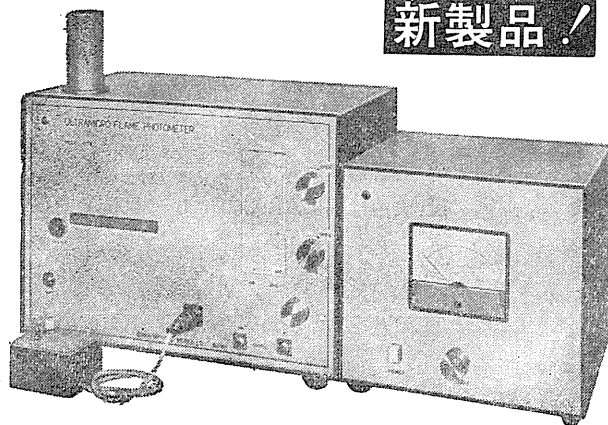
$$\begin{cases} \text{Na } 1\text{mEq}/\ell \times 10^{-9}\ell \\ \text{K } 1\text{mEq}/\ell \times 10^{-6}\ell \end{cases}$$

2. 稀釈操作不要

3. Na, K 同時測定

4. 再現性±2%以内

新製品!



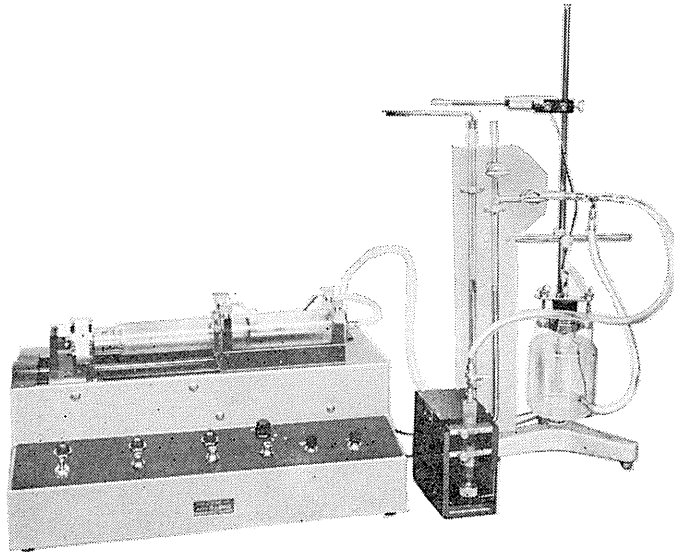
エルマ光学株式会社

東京都千代田区神田鍛冶町2-4
TEL (256) 0911 (代)

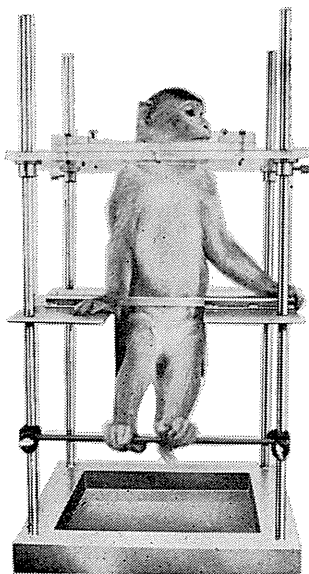
HAFFNER法

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。



モンキーチェア

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導

- 本装置チェアに依るモンキーの体重は3kg～6kg迄使用可能です。
- 汚物を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

- チェア固定盤 600×600×21mm (木製)

特別附属品

- 移動用固定盤 600×600×21mm キャスター4ヶ付 別途附属注文に応じます。

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. 8 (1970)

Review

Chosetsu NAGASHIMA : Capillary permeability and local vascular responses.....507

Originals

Masashi KURAHASHI : Effect of thyroxine administration on oxygen consumption
 and nitrogen metabolism in rats521

Masamitsu ICHIHASHI : Analysis of the mechanism of kinin-formation in anaphylactic
 shock.....525

Short communications

Eiichi IWAI and Susumu SAITO : Interhemispheric interaction between two
 hemispheres of optic tectum in goldfish.....536

Takeshi MAENO and Saburo HASHIMURA : Diphasic end-plate current recorded
 on the glycerol treated muscle fiber.....538

Susumu KATO and Takehiko TOTUKA : The change in polarity of the T wave
 by controlling the movement of the heart.....540

昭和四十五年七月二十日印刷

編集兼
 発行人

真島英信

印刷者
 印刷所

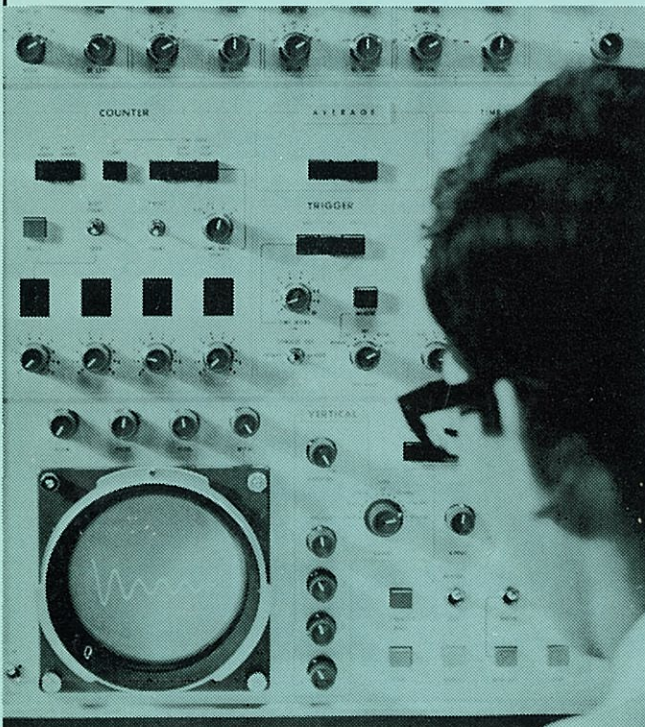
山形県鶴岡市山王町一四の二四
 平田貞
 鶴岡印刷株式会社

発行所

東京都文京区本駒込二二八八一二
 郵便番号二二三三
 日本生理学会

振替東京六四三〇
 価 参 百 円

生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ



ア タ ッ ク
ATAC

 **NIHON KOHDEN**

データ処理用電子計算機
 ATAC-501-20

医学の研究に、臨床にぜひ
 1台——
 使いやすく、プログラムの
 種類が豊富です。

*カタログ、使用例集お送りし
 ます。

日本光電工業株式会社

東京都新宿区西落合1-31-4 〒161
 ☎ 03 (953) 1181 大代表