

日本

# 生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

32巻 11号 1970

総 説

川上正澄, 貴邑富久子, 吉田三知, 柳瀬昌弘, 瀬戸勝男: ストレスに対する脳の適応機構の成立.....727

原 著

笠原泰夫, 河村洋二郎, 池田真吾: グアニル酸ソーダおよびイノシン酸ソーダの化学構造と呈味作用に関する神経生理学的研究.....748

藤井崇知: 遊離脳切片を用いての電気的実験法の改良と抑制性アミノ酸効果の検索への応用...756

短 報

ITO, F.: Effects of hypertonic solutions on leaf-like receptor (free-nerve ending) in the frog sartorius muscle .....765

Japanese Journal of Physiology 第20巻1号掲載論文の和文抄録.....767

群馬大学医学部生理学教室史.....774

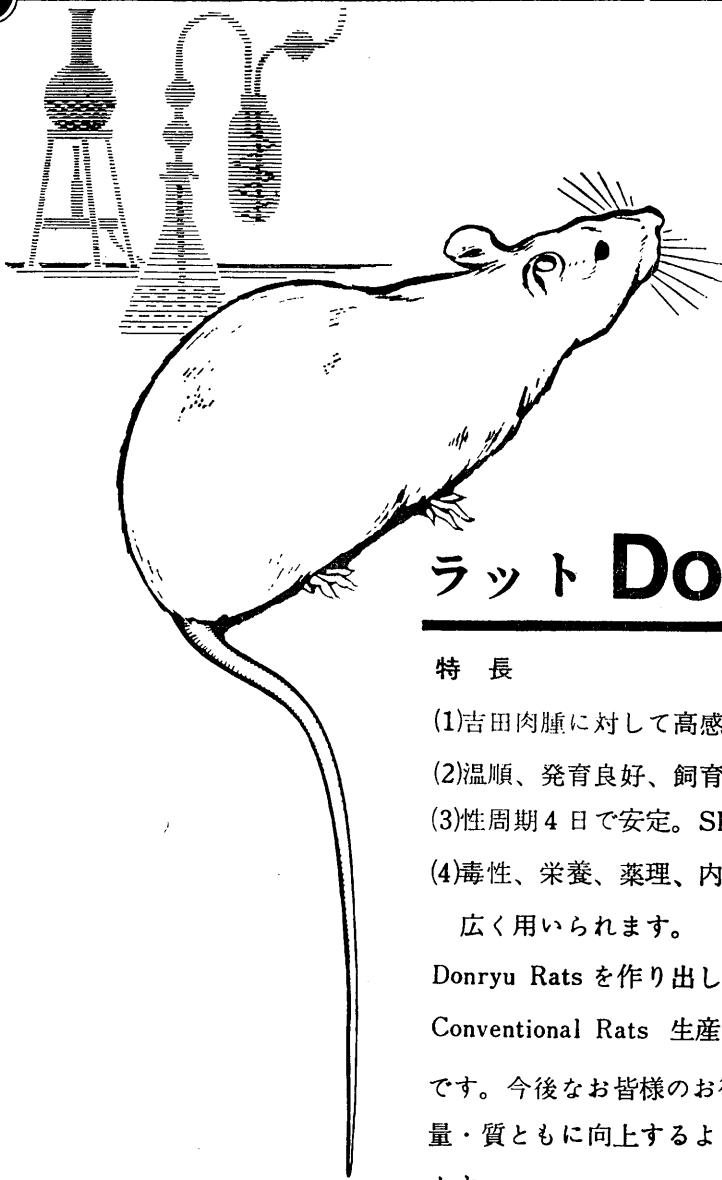
海外だより スウェーデンだより (有働正夫).....783

会 報 日本生理学会 (昭和45年度) 第3回常任幹事会議事要録.....786

昭和46年度科究費審査委員候補者について.....787

日本生理誌  
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



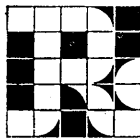
## ラット **Donryu**

### 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

ストレスに対する脳の適応機構の成立 612.014.4 : 612.822 : 612.017

川上正澄, 貴邑富久子, 吉田三知  
柳瀬昌弘, 瀬戸勝男  
(横浜市立大学医学部第二生理学教室)

**Reorganization of the brain mechanisms on the response to the repeated stress** Masazumi KAWAKAMI, Fukuko KIMURA, Kazuchika YOSHIDA, Masahiro YANASE, and Katsuo SETO (*Department of Physiology, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama*)

はじめに

生物は時々刻々変化する環境下で、その刺激が生理的限界内である限り生体諸機能を調整し、その環境に対し生物固有の適応を確立し生存を全うする。これは、生体のもつ各種の最小機能単位の活動量を適応せしめ、その組合せを有機的に改変し場合によっては創造をもして適応形態を整えてゆくことによって可能であり、またこれが最小機能単位の統合体としての生物のもつ基本的特性の一つである。しかしながら適応とはいったい何であろうか？ 歴史的にみるなら、適応機序の重要性を最初に指摘したのは C. Darwin である。彼は外部環境が生体の性質と行動を決定すると定義し、特に外的環境の変化に遭遇した際の種属の存続は適応機構の存在によって最も適切に説明されると述べている。やや遅れて C. Bernard は生物学に血漿、組織間液、細胞外液等から成る内的環境の概念を導入し、個体の生在は“milieu interieur”を一定に保つ能力にかかっていることを主張した。W. B. Cannon<sup>1)</sup> は感情の激動、激しい筋肉作業、酸素欠乏(窒息)、強い寒さの四つを副腎髓質よりの内分泌を増加させる要因として挙げ、生体が非常事態に直面した時にこれに反応して生体を死の危険より守るのに役立つのは副腎髓質であると述べた(emergency theory)。さらに“homeostasis”の定義を展開させ、生理的過程を動的平衡系の中に意義づけて内的環境の不変性を閉鎖系熱力学によって説明した。すなわち、閉鎖系は完全な復元性が特徴で、適応は

一定状態からの変位を起こす力により始まり、次にその変位が生体の内部状態をもとに戻すための反応の起動力となるとした。しかし Rosenblueth<sup>2)</sup> は、生体の恒常的平衡は、熱力学の法則では説明できず、適切なる調節と、適応的な安定を計るような生理的機構の存在によってのみ維持されるという考え方を打ち出した。一方、近年に至り、H. Selye<sup>3)</sup> は、病理学の立場より、出血、寒冷、高温、神経刺激、毒物など様々の有害作因が、生体にそれぞれ特異的な変化をひきおこすが、同時にこれらの刺激の種類に関係なく非特異的な反応をも惹起することに着眼し、これらの反応は生体の防御機構を刺激して適応を獲得させ生き耐えさせることからその過程に現われる諸現象を汎適応症候群(general adaptation syndrome)と呼んだ。そしてこれに、主役を演ずるものが副腎皮質ホルモン特に糖質コルチコイドであるとして、生体防御機序成立を説明し、下垂体-副腎系の重要性を示唆した。一方、1949年に、Fortier & Selye<sup>4)</sup> が下垂体柄切断によってストレスへの反応が抑制されることを見つけ、次いで de Groot & Harris<sup>5)</sup> および Hume & Wittenstein<sup>6)</sup> は、視床下部のある部の破壊あるいは刺激が下垂体-副腎系に特異的な変化をひきおこすことを報告し、また1955年 Saffranらによる corticotropin releasing factor (CRF) の発見と相応して、下垂体前葉の視床下部支配ひいては中枢神経系支配に関する研究が急速に展開された。同時に、適応に関する生理学および病理学の興味は、神経的および内分泌的統合機構の相互関係の解

明、という新しい分野にむけられた。

ここで再び“適応とは何ぞや”の疑問が浮き上る。われわれはこれに対し、一応次の定義を与えることにしたい。生命系は環境と関連してその状態を変化するのが原則であるが、この変化を物質系の平衡保持の現象として客観的にみる場合、一つの器官、臓器についての現象を調整 adjustment, いくつかの臓器、器官間についての現象を調節 regulation といい、この変化が生命系の存続に都合が良いか悪いかの評価をするとき、これを適応と呼んでいる。すなわち、生体は外界環境、身体内部の環境変化を刺激として受けとり、個体保持、種属保存のための外界に対する種々の行動を行ない、身体内部の恒常性を維持するように働いている。この際、それが外的であれ内的であれ、種々の刺激に対する反応としては、第1に交感神経-副腎髄質系による epinephrin 分泌およびこれによる ACTH 分泌、第2に下垂体-副腎系による ACTH 分泌およびこれによるコルチコイド分泌という主要な二つの機構の存在が現在認められている。これら“適応のためのホルモン”の増量は防御反応のために不可欠の要素であり、特にその ACTH 分泌調節には少なくとも二つの協調して働く機構が存在する。一つは環境変動への急激な反応に関与するもの-神経性因子-であり、他の一つは副腎皮質ホルモンの血中濃度変動の緩慢な調節に関与するもの-体液性フィードバック因子-である。すなわち、環境変動の一つとしてストレスに曝露された場合そのストレス刺激は中枢神経系を介して adrenaline, ACTH, corticoids 等の急激な放出を惹起し、一方、血中に増加した ACTH, corticoids は中枢神経系の活動をフィードバック機序によって調節すると考えられる。

最近、Axelrod<sup>7)</sup> は下垂体-副腎皮質系が髄質の adrenaline 合成酵素を調節することを提唱し、副腎皮質と副腎髄質には機能の直接的な関連性がなく、ストレスへの反応における協調も視床下部-下垂体を介することによって行なわれる、という従来からの説に新たに問題を投げかけてい

るが、いずれにせよストレス時の adrenaline の急激な増加は生体の緊急な防御に必須である。これら主軸となる反応の他にストレスへの曝露に伴い分泌される vasopressin, acetylcholine, histamine, serotonin 等は下垂体前葉および副腎皮質を直接に刺激して、ACTH およびコルチコイドを分泌させる働きをもつことが知られており、特に vasopressin を ACTH 放出調節の主役と見なす報告もある (Govazzi ら<sup>8)</sup>, Grindeland & Anderson<sup>9)</sup>, Nalbandov<sup>10)</sup>). さらに、寒冷 (D'Angelo<sup>11)</sup>) や熱傷 (Rennels<sup>12)</sup>, Timmer<sup>13)</sup>) は ACTH の他に TSH の放出をも促すという。

これらの諸反応によって、生体は中枢神経系のみならず末梢各臓器、器官の働きをも円滑にし、広く体液諸成分のバランスをとって生活活動の恒常性の維持をはかっているといえる。したがって、適応獲得とは、とりまなおさず、この神経内分泌の調節機構の調和のとれた活動状態を確立することにあると云ってよいであろう。いいかえると、ストレス曝露に反応して脳は時々刻々活動態度を変え、生体総ての機能をしていつまでも安定した活動を維持できる機序が成立したとき、これを脳がある一つのストレスとなる刺激に適応を獲得したといえよう。

以上の観点から従来の研究を振り返ってみた場合、脳の適応獲得に果たす役割についての報告は殆んど見当らない。そこでここでは、私達の教室で行なってきた研究を中心に、1) 安静状態における脳諸部位の ACTH 分泌調節能、2) ストレス曝露時-特に曝露初期および反復曝露後-の脳諸部位の ACTH 分泌調節能、について総括し、あわせて生体がストレスに対する適応を獲得していく機序解明の一助としたい。なお、従来の ACTH 分泌と脳との関係について、国内外の成績を、系統的に分類し、一括して掲載する (表1)。

#### 1. 安静状態における脳内諸部位の電気刺激の副腎皮質ホルモン生合成および血中 corticosterone 濃度に対する影響

実験動物として14時間の人工照明、温度調節

表 1. 脳と副腎皮質ホルモン分泌についての従来の知見—その系統的分類

その 1

動物	脳部位	刺激又は破壊時の実験条件	効果	効果判定時の実験条件	報告者
ラ ッ テ	視索前野 (刺激)	慢性 (40~50日後)	副腎中のアスコルビン酸減少法によりACTH抑制	慢性 (屍殺)	Snyder, J. and D'Angelo, S.A. (1963) <sup>14</sup>
	視索前野 (刺激)	慢性 (持続発情)	副腎中のアスコルビン酸減少法によりACTH抑制	慢性 (屍殺)	
ウ サ ギ	視床下部漏斗部 (刺激)	慢性 (リモートコントロール刺激)	リンパ球減少法によりACTH促進	慢性 (耳静脈)	de Groot, J. and Harris, W.G. (1950) <sup>5</sup>
	視床上核から中央隆起部 (刺激)	慢性 (リモートコントロール刺激)	リンパ球減少法によりACTH促進	慢性 (耳静脈)	
	灰白隆起後部, 側部, 上部 (刺激)	慢性 (リモートコントロール刺激)	リンパ球減少法によりACTH促進	慢性 (耳静脈)	
	中央隆起部 (刺激)	慢性 (リモートコントロール刺激)	リンパ球減少法によりACTH変化ないかやや促進	慢性 (耳静脈)	
ウ サ ギ	海馬 (刺激)	慢性	副腎corticosterone生合成促進 末梢血中のcorticosterone濃度上昇	慢性 (断頭)	Kawakami, M. et al (1968) <sup>15</sup>
	扁桃核外側, 内側内側基底核 (刺激)	慢性	副腎corticosterone生合成促進 末梢血中のcorticosterone濃度上昇	慢性 (断頭)	
ネ コ	中央隆起部 (刺激)	慢性	好酸球減少法によりACTH促進	慢性	Anand, B.K. and Dua, S. (1955) <sup>16</sup>
ウ サ ギ	視床下部漏斗部 (破壊)	慢性	リンパ球減少法によりACTH抑制	慢性	de Groot, J. and Harris, W.G. (1950) <sup>5</sup>
	灰白隆起部 (破壊)	慢性	リンパ球減少法によりACTH抑制	慢性	
	中央隆起部 (破壊)	慢性	リンパ球減少法によりACTH促進	慢性	
モ ル モ ッ ト	視床下部腹内側核 視床下部背側核 (破壊)	慢性 (1週間目)	尿中17-OHCSの減少	慢性	Benson, B. (1966) <sup>17</sup>
	視床下部後部 (破壊)	慢性	尿中17-OHCSの増加	慢性	
	中央隆起部 (破壊)	慢性	尿中17-OHCSの減少	慢性	
ラ ッ テ	視床下部底部—下垂体動物	慢性 (Cut後1週間目)	午前 5時血中corticosterone増加 午後 7時血中corticosterone減少	慢性 (断頭)	Halász, B. et al (1967) <sup>18</sup>
	視床下部前部—底部—下垂体動物	慢性 (Cut後4週間目)	午前 5時血中corticosterone増加 午後14時血中corticosterone減少	慢性 (断頭)	
	視索前野より前方部の破壊動物	慢性 (Cut後4週間目)	午前 6時血中corticosterone減少 午後 8時血中corticosterone減少	慢性 (断頭)	
		慢性 (Cut後4週間目)	午前 8時血中corticosterone増加 午後 7時血中corticosterone減少	慢性 (断頭)	
ラ ッ テ	hypothalamic island	慢性 (Cut後24時間目)	血中ACTHレベル変化なし	慢性 (屍殺)	Matsuda, K. et al (1963) <sup>19</sup>
	ME island	慢性 (Cut後24時間目)	血中ACTHレベル変化なし	慢性 (屍殺)	
	pituitary island	慢性 (Cut後24時間目)	血中ACTHレベル変化なし	慢性 (屍殺)	
ラ ッ テ	海馬 (破壊)	慢性 (2ヶ月後)	血中corticosteroids増加	慢性 (断頭)	Knigge, K.M. (1961) <sup>20</sup>
	扁桃核 (破壊)	慢性 (2ヶ月後)	血中corticosteroids変化なし	慢性 (断頭)	
ネ コ	扁桃核, 前梨状葉領域後部 (切除)	慢性	副腎束状帯の細胞の大きさの減少と細胞内Lipoid顆粒の増加	慢性 (屍殺)	Azzali, G. et al (1966) <sup>21</sup>
ウ サ ギ	視床下部弓状核 (破壊)	慢性	副腎corticosteroids生合成促進 末梢血中corticosterone濃度上昇	慢性 (断頭)	Kawakami, M. et al (1968) <sup>15</sup>
	脳弓 (破壊)	慢性	副腎corticosteroids生合成抑制 末梢血中corticosterone濃度上昇	慢性 (断頭)	
	分界条 (破壊)	慢性	副腎corticosteroids生合成促進 末梢血中corticosterone濃度上昇	慢性 (断頭)	
イ ヌ	中央隆起部 (破壊)	慢性	副腎肥大	慢性	Ganong, F.W. et al (1961) <sup>22</sup>
ネ コ	中央隆起部 (破壊)	慢性	副腎肥大	慢性	Krieger, D.T. and Wagman, I.H. (1961) <sup>23</sup>
ネ コ	視床下部前内側部 (破壊)	慢性	副腎代償性肥大の抑制	慢性	Bachrach, D. and Kordon, C. (1958) <sup>24</sup>
ラ ッ テ	中央隆起部 (破壊)	慢性	副腎代償性肥大の抑制	慢性	McCann, S.M. et al (1958) <sup>25</sup>
ラ ッ テ	腹内側灰白隆起と視床下部後部 (破壊)	慢性	副腎の細胞核の増加	慢性	Fülöp, T. (1952) <sup>26</sup>

## その2

動物	脳部位	刺激又は破壊時の実験条件	効果	効果判定時の実験条件	報告者
ヒト	乳頭体を含む視床下部後部と前部(破壊)	慢性	副腎萎縮	慢性	Bauer, H.G. (1959) <sup>27)</sup>
ヒト	視床下部脳軟化症	慢性	副腎萎縮	慢性	Fisher, E.R. and Hellstrom, H.R. (1958) <sup>28)</sup>
ヒト	視床下部欠損症	慢性	副腎萎縮	慢性	Janigan, D.T. et al (1962) <sup>29)</sup>
ヒト	視床下部(ザルコイドーゼス)	慢性	副腎萎縮	慢性	Selenkow, H.A. (1959) <sup>30)</sup>
ネコ	中隔, 視索前野, 外側視床下部, 背側被蓋(刺激) 背側脳弓, 視束上核, 中央隆起後部, 室旁核, 中央隆起, 乳頭体, 乳頭体前部, 中心灰白質, 腹側被蓋, 中脳部網様体, 視床下核(刺激)	慢性(2週間後)	副腎静脈血中corticosterone減少	麻酔下(開腹)	Endröczy, E. and Lissak, K. (1963) <sup>31)</sup>
			副腎静脈血中corticosterone増加	麻酔下(開腹)	
ラット	扁桃核(刺激)	慢性(2週間後)	副腎静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進	麻酔下	Endröczy, E. et al (1959) <sup>32)</sup>
ラット	眼窩面(刺激)	慢性(2-3日後)	副腎静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進	麻酔下	Endröczy, E. et al (1958)
イヌとネコ	網様体, 視床下部後部乳頭体(刺激) 扁桃核 梨状葉 海馬	慢性(数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids増加	麻酔下	Endröczy, E. and Lissák, K. (1960)
		慢性(数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids増加	麻酔下	
		慢性(数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids増加	麻酔下	
		慢性(数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids増加	麻酔下	
ネコ	背側被蓋(刺激) 腹側被蓋(刺激) 背側視床下部(刺激) 外側視床下部(刺激) 視床下部前部(刺激) 海馬(刺激) 視索前野(刺激) 外側視床下部十背側視床下部(刺激) 外側視床下部十中脳(刺激) 背側視床下部十中脳(刺激) 外側視床下部十視索前野(刺激)	慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	Slusher, M.A. and Hyde, J.E. (1966) <sup>34)</sup>
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids増加	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids減少	麻酔下	
		慢性(1ヶ月以上)	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりcorticosteroids変化なし	麻酔下	
イヌ	扁桃核内側, 外側核(刺激) 扁桃核中間主核(刺激)	慢性	副腎静脈血中17-OHCS増加	麻酔下(開腹)	小森 義隆 (1968) <sup>35)</sup>
		慢性	副腎静脈血中17-OHCS増加	麻酔下(開腹)	Slusher, M.A. and Porter, J.C. (1954) <sup>36)</sup>
イヌ	視床下部前部(破壊)	慢性	副腎静脈血中17-OHCS増加	麻酔下(開腹)	Goldfien, A. and Ganong, W.F. (1962) <sup>37)</sup>
イヌ	視床下部底部, 視床(刺激)	慢性(3週間後)	副腎静脈血中17-OHCS増加	麻酔下	Suzuki, T. et al (1960) <sup>38)</sup>
イヌ	中央隆起部(破壊)	慢性(6週間後)	副腎静脈血中corticosteroids減少	麻酔下(開腹)	Ganong, W.F. et al (1961) <sup>32)</sup>
ラット	中脳後部(破壊) 間脳後部(破壊)	慢性	副腎静脈血中corticosterone増加 アスコルビン酸減少法によりACTH促進	麻酔下(開腹)	Slusher, M.A. and Critchlow, V. (1959) <sup>39)</sup>
		慢性	副腎静脈血中corticosterone減少 アスコルビン酸減少法によりACTH促進	麻酔下(開腹)	
ラット	hypothalamic island	慢性(21-35日後)	副腎静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進	麻酔下	Halász, B. et al (1965) <sup>40)</sup>
イヌ	海馬(破壊)	慢性(3週間後)	副腎中アスコルビン酸減少法によりACTH抑制	麻酔下(皮膚切開ストレス負荷)	Kim, C. and Kim, C.U. (1961) <sup>41)</sup>

その3

動物	脳部位	刺激又は破壊時の実験条件	効果	効果判定時の実験条件	報告者
イヌ	brain removal	慢性 (24時間後)	副腎静脈血中17-OHCS増加	麻酔下 (開腹)	Egdahl, R.H. (1960) <sup>42)</sup>
	decorticate	慢性 (24時間後)	副腎静脈血中17-OHCS増加	麻酔下 (開腹)	
	midbrain transection	慢性 (24時間後)	副腎静脈血中17-OHCS増加	麻酔下 (開腹)	
ラット	hypothalamic island	慢性 (24時間後)	頸静脈血中corticosterone増加	局所麻酔 (緊縛)	Dunn, J. and Critchlow, V. (1969) <sup>43)</sup>
	basal hypothalamic island	慢性 (24時間後)	頸静脈血中corticosterone変化なし	局所麻酔 (緊縛)	
	pituitary island	慢性 (24時間後)	頸静脈血中corticosterone変化なし	局所麻酔 (緊縛)	
	anterior pituitary island	慢性 (24時間後)	頸静脈血中corticosterone減少	局所麻酔 (緊縛)	
	brain stem transection	慢性 (24時間後)	頸静脈血中corticosterone変化なし	局所麻酔	
イヌとネコ	扁桃核 (破壊)	慢性 (数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids増加	麻酔下	Martini, J. et al (1958) <sup>44)</sup>
	扁桃核旁皮質 (破壊)	慢性 (数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids増加	麻酔下	
ネコ	中隔上部 (破壊)	慢性 (数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids増加	麻酔下	Endröczy, E. and Lissak, K. (1960) <sup>33)</sup>
	中隔下部 (破壊)	慢性 (数ヶ月後)	副腎静脈血中corticosteroids減少	麻酔下	
ラット	網様体切断+扁桃核 (破壊)	慢性 (2週間後)	血中corticosterone増加	麻酔下 (心穿刺)	Knigge, K. M. and ays, M. (1963) <sup>45)</sup>
	網様体切断+海馬 (破壊)	慢性 (2週間後)	血中corticosterone減少	麻酔下 (心穿刺)	
ラット	視床下部前部 (破壊)	慢性 (42~52時間後)	副腎静脈血中corticosterone減少	麻酔下	Porter, J. C. (1963) <sup>46)</sup>
イヌ	中央隆起部 (破壊)	慢性	副腎静脈血中corticosteroids減少	麻酔下	Ganong, W. F. et al (1959, 1961) <sup>47)</sup>
ネコ	視床下部腹内側核 (破壊)	慢性	副腎静脈血中17-OHCS減少	麻酔下	Newman, A. E. et al (1958) <sup>48)</sup>
ラット	視床下部底部, 後部 (破壊)	慢性	副腎静脈血中corticosterone減少	麻酔下 (開腹)	Slusher, M. A. (1958) <sup>49)</sup>
ラット	視床下部後部 (破壊)	慢性	副腎静脈血中corticoids増加	麻酔下	Henkin, R. I. and Knigge, K. M. (1963) <sup>50)</sup>
ラット	視索前野 (刺激)	麻酔下 (エーテル)	副腎中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進	慢性 (屍殺)	Snyder, J. and D'Angelo, S. A. (1963) <sup>14)</sup>
	扁桃核 (刺激)	麻酔下 (エーテル)	副腎中のアスコルビン酸減少法によりACTH抑制	慢性 (屍殺)	
ネコ	視床下部前部 (刺激)	局所麻酔電極挿入後4時間	好酸球減少法によりACTH変化なし	慢性	Porter, R. W. (1953) <sup>51)</sup>
	中央隆起部 (刺激)	局所麻酔電極挿入後4時間	好酸球減少法によりACTH促進	慢性	
	視床下部後部 (刺激)	局所麻酔電極挿入後4時間	好酸球減少法によりACTH促進	慢性	
イヌ	海馬 (刺激)	pain stress負荷時	リンパ球減少法によりACTH抑制	慢性	Endröczy, E. et al (1959) <sup>32)</sup>
アドレナリン負荷時		リンパ球減少法によりACTH抑制	慢性		
ウサギ	海馬 (刺激)	ホルマリン又はヒスタミン負荷時	リンパ球減少法によりACTH促進	慢性	
イヌ	海馬 (刺激)	ヒスタミン又はホルマリン負荷時	リンパ球減少法によりACTH抑制	慢性	
ネコ	前頭葉 (刺激)	麻酔下	リンパ球減少法によりACTH抑制	慢性	Porter, R. W. (1954) <sup>52)</sup>
ウサギ	海馬 (刺激)	エピネフリン及外傷ストレス負荷時	好酸球減少法によりACTH抑制	慢性	Porter, R. W. (1954) <sup>52)</sup>
ウサギ	海馬 (刺激)	緊縛ストレス負荷	副腎中のcorticosteroids合成抑制 末梢血中corticosteroids抑制	慢性 (断頭)	Kawakami, M. et al (1968) <sup>45)</sup>

## その4

動物	脳部位	刺激又は破壊時の実験条件	効果	効果判定時の実験条件	報告者
ラッテ	視床下部底部一下垂体動物	cut後 4週間目 逃避ストレス負荷	副腎中corticosteroneの抑制	慢性(断頭)	Halász, B. et al (1967) <sup>18)</sup>
ラッテ	hypothalamic island M.E. island pituitary island	ether十足骨折ストレス 負荷 ether十足骨折ストレス 負荷	末梢血中ACTHレベル変化なし 末梢血中ACTHレベル変化なし	慢性(屍殺) 慢性(屍殺)	Matsuda, K. et al (1963) <sup>49)</sup>
イヌ	中央隆起(破壊)	緊博ストレス負荷	副腎増大の抑制と代償性肥大の抑制	慢性	Ganong, W. F. and Hume, D. M. (1954) <sup>50)</sup>
イヌ	中央隆起前部(破壊)	エピネフリン, インシュリン, メコリール, 手術侵襲ストレス負荷	好酸球減少法によりACTH抑制	慢性	Hume, D. M. (1952) <sup>54)</sup>
ネコ	中央隆起(破壊)	エピネフリン, 開腹ストレス負荷	好酸球減少法によりACTH抑制	慢性	Laqueur, G. L. et al (1955) <sup>55)</sup>
ネコ	乳頭体又は灰白隆起後部(破壊)	エピネフリン, ホルマリン, ヒスタミン負荷	好酸球減少法によりACTH抑制	慢性	Porter, R. W. (1953) <sup>51)</sup>
ラッテ	中央隆起(破壊)	エーテルによるストレス負荷	代償性肥大の抑制	慢性	De Wied, D. (1961) <sup>56)</sup>
ラッテ	中央隆起(破壊)	エピネフリンによるストレス負荷	好酸球減少法によりACTH抑制	慢性	McCann, S. M. (1953) <sup>57)</sup>
ヒト	視床前核, 背内側核と視床下部後部外側(損傷)	エピネフリンによるストレス負荷	好酸球減少法によりACTH抑制	慢性	Perloff, W. H. et al (1952) <sup>58)</sup>
ラッテ	扁桃核(破壊) 海馬(破壊)	ストレス負荷 ストレス負荷	末梢血中corticosteroids減少 末梢血中corticosteroids減少	慢性(断頭)	Knigge, K. M. (1961) <sup>20)</sup>
ヒト	扁桃核(刺激) 海馬(刺激)	患者 患者	末梢血中17-OHCS増加 末梢血中17-OHCS減少	採血 採血	Mandell, A. J. et al (1963) <sup>59)</sup>
イヌ	帯状回前部(刺激) 帯状回後部(刺激)	手術中(30分前後) 手術中	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進 頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進	麻酔下(固定) 麻酔下(固定)	Ibayashi, H. et al (1963) <sup>60)</sup>
イヌ	眼窩面(刺激)	手術中	副腎静脈血中アスコルビン酸減少法によりACTH促進	麻酔下(固定)	Okinaka, S. et al (1960) <sup>61)</sup>
サル	視床下部, 漏斗部(刺激)	椅子固定	伏在静脈血中17-OHCSの増加	椅子固定, 採血	Mason, J. W. (1958) <sup>62)</sup>
サル	扁桃核(刺激)	椅子固定	伏在静脈血中17-OHCSの増加	椅子固定, 採血	Mason, J. W. (1959) <sup>63)</sup>
サル	海馬(刺激)	椅子固定	伏在静脈血中17-OHCSの減少	椅子固定, 採血	Mason, J. W. (1959) <sup>63)</sup>
ネコ	扁桃核外側核(刺激) 扁桃核内側基底核(刺激) 海馬一歯伏筋膜(刺激) 視索前野(刺激) 対角帯核(刺激)	acute encéphale isolé acute encéphale isolé acute encéphale isolé acute encéphale isolé acute encéphale isolé	副腎静脈血中corticosteroids減少 副腎静脈血中corticosteroids増加 副腎静脈血中corticosteroids増加 副腎静脈血中corticosteroids減少 副腎静脈血中corticosteroids減少	麻酔, 人工呼吸 麻酔, 人工呼吸 麻酔, 人工呼吸 麻酔, 人工呼吸 麻酔, 人工呼吸	Slusher, M. A. and Hyde, E. A. (1961) <sup>64)</sup>
イヌ	前眼窩面又は梨状葉(刺激) 扁桃核外側核と分界条(刺激) 海馬(刺激) 帯状回前部, 後部(刺激) 中脳部網様体(刺激)	モルフィン, プロカイン, エーテル負荷 モルフィン, プロカイン, エーテル負荷 モルフィン, プロカイン, エーテル負荷 モルフィン, プロカイン, エーテル負荷 モルフィン, プロカイン, エーテル負荷	頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進, 副腎静脈血中の17-OHCS増加 頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進, 副腎静脈血中の17-OHCS増加 頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH抑制, 副腎静脈血中の17-OHCS減少 頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進, 副腎静脈血中の17-OHCS増加 頸静脈血中のアスコルビン酸減少法によりACTH促進, 副腎静脈血中の17-OHCS増加	麻酔下 麻酔下 麻酔下 麻酔下 麻酔下	勝木司馬之助 (1965) <sup>65)</sup>
ネコ	海馬(高頻度刺激) 海馬(低頻度刺激)	痛みストレス負荷 痛みストレス負荷	副腎静脈血中corticosteroids増加 副腎静脈血中corticosteroids減少	麻酔下 麻酔下	Endröczy, E. and Lissák, K. (1962) <sup>66)</sup>

その 5

動物	脳部位	刺激又は破壊時の実験条件	効果	効果判定時の実験条件	報告者
ヒト	扁桃核基底外側核 (刺激)	患者	末梢血中corticosteroids増加	採血	Rubin, R. T. et al (1966) <sup>65)</sup>
サル	扁桃核 (刺激) 視床下部 (刺激)	固定 固定	伏在静脈血中17-OHCSの増加 伏在静脈血中17-OHCSの増加	固定, 採血 固定, 採血	McHugh, P. R. (1967) <sup>66)</sup>
ラット	腹内側核 (破壊) 腹内側核 (破壊) 腹内側核 (破壊)	開腹ストレス負荷 寒冷ストレス負荷 副腎摘除	頸静脈血中corticosteroneの減少 頸静脈血中corticosteroneの減少 頸静脈血中corticosteroneの減少	局所麻酔下, 採血 局所麻酔下, 採血 局所麻酔下, 採血	Brodish, A. (1963) <sup>67)</sup>
ネコ	視床下部前部(破壊) 視床下部後部(破壊)	エビネフリン投与後 ホルマリン投与後 ヒスタミン投与後 エビネフリン投与後 ホルマリン投与後 ヒスタミン投与後	好酸球減少法によりACTH促進 好酸球減少法によりACTH促進 好酸球減少法によりACTH促進 好酸球減少法によりACTH抑制 好酸球減少法によりACTH抑制 好酸球減少法によりACTH抑制	麻酔下 麻酔下 麻酔下 麻酔下 麻酔下 麻酔下	Porter, R. W. (1953) <sup>61)</sup>
イヌ	brain removal decorticate midbrain transection	坐骨神経刺激 坐骨神経刺激 坐骨神経刺激	副腎静脈血中17-OHCSの増加 副腎静脈血中17-OHCSのやや増加 副腎静脈血中17-OHCSのやや増加	麻酔下 麻酔下 麻酔下	Egdahl, R. H. (1960) <sup>42)</sup>
ラット	網様体切断+扁桃核 (破壊) 網様体 (破壊) 網様体切断+海馬 (破壊)	エーテルストレス負荷 心穿刺 エーテルストレス負荷 心穿刺 エーテルストレス負荷 心穿刺	血中corticosteroneは変化なし 血中corticosteroneは変化なし 血中corticosteroneは促進	麻酔下 (心穿刺) 麻酔下 (心穿刺) 麻酔下 (心穿刺)	Knigge, K. M. and Hays, M. (1963) <sup>45)</sup>
イヌ	視床下部腹内側核 (破壊)	外科侵襲	副腎静脈血中17-OHCSの減少	麻酔下, 採血	Daily, W. J. R. and Ganong, W. F. (1958) <sup>70)</sup>
ラット	視床下部前部(破壊)	緊縛ストレス負荷	副腎静脈血中corticosterone初期減少	麻酔下, 採血	Porter, J. C. (1963) <sup>46)</sup>
ラット	視床下部腹内側核 (破壊)	寒冷ストレス負荷	頸静脈血中corticosteroneの減少	麻酔下, 採血	D'Angelo, S. A. (1960) <sup>71)</sup>

下に固型飼料と水とによって飼育管理した白色ニュージーランド種成熟ウサギ (2.5~3.5 kg) を用い、脳内所定の部位に同心型双極電極を慢性的に植込み3週間以上の回復期間をおいた後に電気刺激を行なってその血中 corticosterone と副腎生合成能におよぼす影響を調べた。電気刺激は 100 Hz, 持続 0.1 ms の一相性矩形波電流で、EEG で発作波誘発閾値以下であることを確かめて 1.5~2.0 V の電圧を定め、5 秒通電、5 秒停止を 1 時間繰返して行なった。刺激時刻は、血中 corticosterone の日内変動を考慮してその変動の少ない17時から18時を選んだ。血中 corticosterone 定量のための血液 5 ml は、ストレスを与えぬようウサギを抱きかかえた状態で心臓穿刺によって採血し、えられた血漿中の corticosterone 量を Zenker & Bernstein<sup>72)</sup>の方法にて測定した。また、副腎皮質の生合成像を検索するために断頭直後に副腎を採取し、そのホモジネートにおける <sup>14</sup>C-1-酢酸の corticoste-

rone および 17-hydroxycorticosterone (17-OH-CS) への取り込み率を測定した<sup>73)74)75)76)</sup>。以上の如く測定された <sup>14</sup>C-1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込み率は、血中 ACTH 量の増減と極めて直接的な関係があり<sup>15)</sup>、下垂体における ACTH 生成、放出の指標となるものと思われる。

1. 辺縁系；背側海馬において海馬角 (CA<sub>1</sub>~CA<sub>4</sub>) および歯状回を刺激した場合、<sup>14</sup>C-1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みは corticosterone 分画では26%、17-OHCS 分画で15%の増加が認められ、血中 corticosterone 量も50~80%上昇した。一方海馬白板から錐体細胞層にかけての刺激は、corticosterone 分画で約10%の <sup>14</sup>C-1-酢酸の取り込み増加を示したが17-OHCS 分画には影響を与えず、血中 corticosterone 量は20~30%の減少を惹起した。したがって海馬は安静状態では、海馬白板より錐体細胞層にかけての部位を除いては、その刺激

によって ACTH 放出に促進効果をおよぼすことがわかった。

扁桃核の内側核および外側核に刺激が与えられた場合、corticosterone および 17-OHCS への  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の取り込みは対照に比べ各々40~50%, 20~25%の増加を示し、血中 corticosterone 濃度も30~40%上昇した。内側および外側基底核は刺激によって副腎生合成能を corticosterone 分画で約60%, 17-OHCS 分画で約20%増加させたが血中 corticosterone を25~57%減少させた。したがって扁桃核は副腎生合成能を指標とした場合には全体として ACTH 放出に関して促進的な役割をもち、明確な部位差は認められない。基底核刺激における生合成能と血中 corticosterone 量への効果の解離現象は、海馬における海馬白板-錐体細胞層領野と同様に、これらの部位の電気刺激が末梢臓器、例えば肝などに何らかの影響をおよぼし<sup>77)</sup>、corticoste-

rone の代謝や変換が促進されたか、あるいは corticosterone の分泌が阻害された結果とも考えられるが、この点についてはさらに検討を加えたい(表2)。

2. その他の大脳辺縁系; 辺縁皮質の前帯状回、内嗅領の刺激は  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の副腎ホモジネートへの取り込みを corticosterone 分画、17-OHCS 分画ともに15~17%減少させた。一方梨状葉皮質は電気刺激によって  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の corticosterone および 17-OHCS への取り込みを各々約40%, 35%促進させ、血中 corticosterone 濃度は32~80%の増加を惹起して ACTH 分泌に対し強い促進効果を示した。中隔核およびその周辺の対坐核、対角帯核、対角帯の刺激では、 $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の corticosterone および 17-OHCS への取り込みが各々30%の著減を示し、血中 corticosterone 濃度も50~70%の減少をみた。以上、中隔核とその周辺の諸核、さらに内

表2. 副腎における  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸のステロイドへのとりこみに対する脳諸部位の電気刺激の影響

刺激部位	安静時*	第1日目緊縛** 負荷中		第7日目緊縛*** 負荷中		反復緊縛後第1日目安静時****			
		分画A	分画B	分画A	分画B	分画A	分画B		
Hippo- campus	Cornu Ammonis	133	117	63	70	94	89	142	130
	Fascia Dentata	119	114	74	81	95	93		
	Alveus-Pyramidal Cell Layer	110	101	59	62	91	89		
Amyg- dala	Medial Nucleus	142	126	113	117	93	92	149	135
	Lateral Nucleus	154	120	105	106	92	90		
	Medial and Lateral Basal Nuclei	159	122	103	108	92	86	140	123
Hypothalamus	Medial Preoptic Area	148	131	112	119	96	96		
	Lateral Preoptic Area	88	87	52	57	150	121		
	Anterior Hypothalamic Area	142	126	60	56	97	96		
	Arcuate Nucleus~Median Eminence	150	130	114	108	151	126	146	126
	Ventro-Medial Hypothalamus	175	138	122	120	92	104		
Hypothalamus	Dorso-Medial Hypothalamus	149	138	65	75				
	Posterior Hypothalamic Area	139	130						
Other forebra- in limbic area	Pyramiform Cortex	139	136						
	Anterior Cingulate Gylus	83	83						
	Entorhinal Cortex	88	85	110	115				
	Septum	71	66	107	114				
	Diagonal Band	74	75						
Nucleus Accumbence	91	90							

分画AおよびBはそれぞれ corticosterone および 17-OHCS よりなり、副腎ホモジネートにおける当ステロイドへの  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸のとりこみを対照群に対する百分率で示す。

\* 非ストレス負荷動物群の測定値を control として刺激後の測定値に対する百分率を示す。

\*\* 第1回緊縛負荷6時間目の測定値を control として刺激後の測定値に対する百分率を示す。

\*\*\* 第7回緊縛負荷6時間目の測定値を control として刺激後の測定値に対する百分率を示す。

\*\*\*\* 反復緊縛負荷後の第1日目の測定値を control として刺激後の測定値に対する百分率を示す。

嗅領, 帯状回などの前脳辺縁系に含まれる広い領野が ACTH 分泌の抑制機能を有することが明らかとなった(表2).

3. 視床下部; 視床下部は, 前部, 中央部, 後部, 底部ともに総ての部位が下垂体-副腎系の活動を促進しうる. すなわち, 視床下部前部の刺激では  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の corticosterone への取り込みが42%, 17-OHCS へのそれが26%と著しく促進され, 血中 corticosterone 濃度も31%の上昇をみた. 視床下部底部の弓状核および正中隆起部は刺激によって corticosterone 分画で50%, 17-OHCS 分画で30%の促進を惹起し, 血中 corticosterone 濃度は38%増加させた. 視床下部諸核のうち最も著明な ACTH 促進効果をおよぼしたのは腹内側核で, 刺激によって  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の取り込みを corticosterone, 17-OHCS 分画で各々75%, 40%促進させた. 血中 corticosterone 濃度にも50~130%の上昇が認められた. 背内側核, 視床下部後部も刺激によって副腎生成能を30~40%増加させた. したがって安静状態での電気刺激によっては, 視床下部諸核は著明な ACTH 放出促進効果を示すことがわかった(表2).

4. 視索前野; 視索前野の電気刺激により, 外側視索前野と内側視索前野とでは ACTH 放出に対して相反する反応が認められた. すなわち, 内側視索前野の刺激によって副腎における  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の corticosterone への取り込みが10~48%, 17-OHCS へのそれは21~31%促進され, 血中 corticosterone 濃度は15~38%上昇した. 一方外側視索前野の刺激は副腎生成能を13%減少させ, 血中 corticosterone 濃度を26%減少させた. よって内側視索前野は ACTH 放出についての促進部位であり, 外側視索前野は抑制部位であることが推測される(表2).

以上, 安静状態における電気刺激の副腎生成能および血中 corticosterone 濃度への影響から ACTH の分泌を促進する部位として海馬, 扁桃核の大部分および梨状葉皮質等の大脳辺縁系諸部位と, 内側視索前野, 視床下部諸核があげられ, また抑制部位として, 前帯状回, 内嗅

領, 中隔野とその周辺の対坐核, Broca の対角帯核等の前脳辺縁系に属する領野と外側視索前野があげられることがわかった.

## II. ストレス曝露初期における脳内諸部位の電気刺激の副腎皮質ホルモン生成能および血中 corticosterone 濃度に対する影響

1. 緊縛固定ストレス曝露の副腎生成能および血中 corticosterone 濃度におよぼす影響

以下の実験の予備実験として, 12時より18時にわたる6時間の背臥位四肢緊縛固定ストレスをウサギに負荷して経時的に採血, 断頭して血中 corticosterone 濃度および副腎生成能の変動を調べた. その結果,  $^{14}\text{C}$ -1-酢酸の副腎皮質ホルモンへのとりこみは, 固定を負荷しない動物群と比較して2時間目には corticosterone 分画で36%, 17-OHCS 分画で24%の増加, 5時間目には各々62%, 38%, 6時間目には52%, 31%の増加を示し, また血中 corticosterone 濃度も5時間目で88%, 6時間目で84%の増加を来たした. よって緊縛固定ストレス負荷は ACTH 放出を経時的に増加させ, 6時間目に至っても分泌を持続させていることがわかった.

2. 緊縛固定ストレス第1回目曝露時における脳内諸部位の電気刺激の副腎生成能および血中 corticosterone 濃度におよぼす影響(表2)

この実験は, 安静時とストレス曝露時での電気刺激の ACTH 放出効果を比較するために行なわれ, 正午に緊縛固定したウサギにおいて緊縛開始後5時間目から6時間目(17時~18時)の1時間に, 安静時におけると同様の刺激を与えてその前後の血中 corticosterone 濃度および刺激終了後に緊縛を解放, 断頭して採取した副腎の corticosteroids 生成能を測定してストレス負荷6時間目のそれと比較した.

a. 辺縁系; 安静時における背側海馬の海馬角(CA<sub>1</sub>-CA<sub>4</sub>)および歯状回の刺激は副腎における corticosteroids の生成を促進させるのに対し, 緊縛固定ストレス負荷時での刺激は, 緊縛開始後6時間目の生成能と比較して corticosterone 分画で約30%, 17-OHCS 分画で約25%の減少を惹起し, 緊縛ストレス負荷によ

る副腎生合成の促進を阻止する効果を示した。海馬白板-錐体細胞層に電極の先端が位置していた場合は特に抑制効果が著明でcorticosterone分画で40~50%, 17-OHCS分画で30~40%の減少を惹起した。血中corticosterone濃度は副腎生合成能の抑制と平行しており、海馬すべての部位の刺激によって10~50%の減少を示した。これらの事実から、背側海馬は安静状態ではACTH放出に関して促進的に働くが、ストレス曝露時においてはその機能は逆転し、ストレス負荷によるACTH放出を抑制することが明らかとなった。一方、扁桃核について緊縛固定下の電気刺激の影響を調べた結果、内側、外側核および内側、外側基底核ともにその刺激によって副腎生合成能に5~15%の弱い促進効果をおよぼし、また血中corticosterone濃度も刺激前後で殆んど変化がないかやや増加の傾向を示した。したがって、緊縛ストレス負荷によってACTH放出が持続的に行なわれている状態では、扁桃核の刺激は、さらにその分泌を増加させる効果を有することがわかり、この事実は、ストレスに曝露された際には、ACTH放出活動に扁桃核が加担していることを暗示させる。

b. 視床下部；視床下部底部を緊縛ストレス曝露下で刺激した結果、ストレスへの反応としてのACTH放出活動をさらに増強させる効果がえられた。すなわち、 $^{14}\text{C}$ -1-酢酸のcorticosteroneへのとり込みを約15%、17-OHCSへのそれを約10%増加させ、血中corticosterone濃度を約20%増加させた。一方、腹内側核においてはその刺激によって、緊縛固定負荷後6時間目の副腎生合成能と比較して、corticosterone分画へは22%、17-OHCS分画へは20%の増加を示し、血中corticosterone濃度においても刺激前に比較し80%の増加が認められた。したがって、弓状核、腹内側核は安静時、ストレス曝露時ともにACTH分泌活動に促進的役割を演じることが示唆される。一方、背内側核、視床下部前部および後部は、安静時の刺激によって促進効果をおよぼしたのに反し、ストレス下で

は、緊縛ストレス負荷6時間目の副腎生合成能と比較してcorticosterone分画で40~50%、17-OHCS分画で25~45%の減少を示し、ストレスによるACTH放出活動を阻止することがわかった。

c. 視索前野；内側視索前野の刺激は、緊縛ストレス6時間目の生合成能と比較して副腎生合成能を約15%増加させ、血中corticosterone濃度もやや増加の傾向が認められた。しかしながら、外側視索前野は緊縛下の刺激によって著しい抑制効果を示し、副腎皮質ホルモンへの $^{14}\text{C}$ -1-酢酸のとりこみをcorticosterone分画で40~60%、17-OHCS分画で40~50%減少させた。刺激後の副腎生合成能は非ストレス負荷対照値よりさらに10~15%低値であり、外側視索前野のもつ著しいACTH抑制機能が示唆される。

### Ⅲ. ストレス反復曝露後における脳内諸部位の電気刺激の副腎皮質ホルモン生合成および血中corticosterone濃度に対する影響

#### 1. 緊縛固定ストレス反復曝露の副腎生合成能および血中corticosterone濃度におよぼす影響

前述した如き緊縛固定ストレスを7日間連続して毎日負荷すると、第1回目には副腎生合成能、血中corticosterone量ともに著増を示すにも拘らず、第7回目の緊縛によっては両者とも殆んど緊縛前後での変化が認められなくなり、逆に約5%程度の減少が認められた。すなわち、緊縛固定という同一のストレスを反復して負荷することにより、生体は最早ACTH放出という機転での反応を惹起しなくなっていることが理解される。さらにストレス負荷時以外の時点での副腎生合成能は正常対照値と比較して約5%の減少を示し、反復ストレス負荷後にはACTHの基礎分泌量の低下をも来していることが暗示される。一方、副腎レベルでのストレス反復負荷の影響を調べると、第7回目緊縛解放直後のACTH (Armour製, Acthar) のin vivo (1 U/1 kg), in vitro (1 U) 投与によって副腎生合成能は250%以上の増加率を示し、これは正常対照値

の140%の増加率に比較して、副腎のACTHに対する著しい感受性の増加を示唆する。またこの事実によっても血中ACTH量の減少が推察される。

2. 緊縛固定ストレス反復曝露後におけるホルマリンストレスの副腎生合成能および血中corticosterone濃度におよぼす影響

緊縛ストレス反復負荷後における他のストレスへの反応性の有無を検討する目的でホルマリンストレスを与え、そのACTH放出におよぼす影響を調べた。ホルマリン(33%, 1ml)の皮下注射は正常対照動物においては注射後4時間に副腎生合成能の160%の増加および血中corticosterone量の150%の増加を惹起し、ACTH放出に対し緊縛刺激と同程度の効果を示した。

緊縛固定ストレス反復負荷動物群において第7回目緊縛開始後2時間目に注射し、4時間後に緊縛解除と同時に採血、断頭してACTH放出への効果を検索した結果、血中corticosterone量は注射前に比較し100%以上の増加を、また副腎生合成能は第7回目緊縛負荷後のそれに比べ約30%の高値を示した。したがって、緊縛ストレス反復負荷後には、何らかの機序で同一ストレスへの反応としてのACTH生成、放出が抑制されていたことは明らかで、一方ホルマリンストレスに対してはその抑制機転が解除されて、新たにストレスへの反応機構が活動を起したと考えられる。

3. 緊縛固定ストレス反復曝露後における脳内諸部位の電気刺激の副腎生合成能および血中corticosterone濃度におよぼす影響(表2)

緊縛固定ストレス反復曝露後に認められる同一ストレスへの反応消失が如何なる機序によるかを検討する目的で以下の実験を行なった。

a. 緊縛固定ストレス第7日目曝露中における電気刺激の影響；第7回目緊縛固定中の最後の1時間(17時~18時)に、正常安静時、第1回目緊縛時と同様の刺激を行ない、その前後の血中corticosterone濃度および刺激終了直後に緊縛解放、断頭して採取した副腎のcorticoids

生合成能を測定して、ストレス第7回目負荷6時間目のそれと比較した。その結果、背側海馬および扁桃核の全ての部位の刺激によって、副腎皮質ホルモンへの<sup>14</sup>C-1-酢酸の取り込みをcorticosterone分画で5~10%、17-OHCS分画で約10%減少させた。すなわち、第7回目の緊縛ストレス6時間目には副腎生合成能が第7回目緊縛前対照値の95%に減少するが、ここに海馬あるいは扁桃核の電気刺激を与えることによりそのACTH放出抑制がさらに増強されることがわかった。また血中corticosterone濃度も刺激前後で平均30~40%の減少を示した。したがってストレスが反復して曝露されると、海馬および扁桃核は一体となってACTH放出の抑制を計っていることが示唆される。

視床下部底部は未だACTH放出能を失っていないことが認められた。すなわち、第7回目緊縛中の刺激によって、副腎生合成能をcorticosterone分画で50%、17-OHCS分画で25%増加させ、血中corticosterone濃度も約20%の上昇を示した。この結果から、ストレス反復曝露によるACTH放出反応抑制は、他の中枢神経領野による視床下部底部抑制機序によることが暗示される。一方、安静時および第1回緊縛曝露時に著明なACTH放出促進効果を示した腹内側核はストレス反復曝露中の刺激では副腎生合成能に著変を与えず、血中corticosterone濃度を40%減少させた。また、視床下部前野もその刺激によって副腎生合成能に著変を与えなかった。内側視索前野の電気刺激は副腎皮質ホルモンへの<sup>14</sup>C-1-酢酸のとり込みに著変を与えず、血中corticosterone濃度を30~40%減少させた。一方外側視索前野は刺激によって副腎皮質ホルモン生合成をcorticosterone分画で50%、17-OHCS分画で20%増加させ、血中corticosterone濃度を約80%上昇させた。外側視索前野のこの著明なACTH放出機能は安静時および第1回負荷時に認められた抑制効果とは全く相反した機能でありストレス反復曝露による中枢神経系のACTH調節機構改変の一端を示すものであろう。その他、梨状葉皮質前野より内側前

脳束にかけての部位が著明な ACTH 放出促進効果を示し、外側視索前野と共に前脳部におけるこれらの領域の機能の特異性が暗示される。

b. 緊縛固定ストレス反復曝露後の安静状態における電気刺激の影響；7回の緊縛固定を曝露した動物において、第8日目に安静状態での電気刺激を同一の条件で行ない、そのACTH放出効果を検索した。その結果、海馬の海馬角および歯状回は刺激によって30~40%の副腎合成能の増加を惹起し、扁桃核の内側、外側基底核も corticosterone 分画で40~50%、17-OHCS 分画で20~35%の著明な促進効果を惹起した。したがって、辺縁系のこれらの領野は、ストレス反復負荷後といえども、緊縛を負荷しない安静時においては正常安静時と全く同様の ACTH 放出機能を有することが明らかとなった。

一方視床下部底部は上記総ての条件下での態度と全く同様に、その刺激によって副腎への<sup>14</sup>C-1-酢酸の取り込みを corticosterone 分画で約35%、17-OHCS 分画で26%増加させ、血中 corticosterone 濃度をも200%以上上昇させた。すなわち、視床下部底部は常に不変にACTH分泌能力を保持していることが認められたわけであり、逆の観点にたてば、反復して負荷されるストレスに対し生体が徐々に反応態度を変えてACTH放出を抑えていくという過程においては重要な役割を果していないことが推測される。他方、辺縁系は、外的環境に対応して刻々その機能を変え、より上位より視床下部のtonicな分泌態度を调制していると解釈される。

#### Ⅳ. ストレス反復曝露による多ニューロン発射活動の変化

上記実験と同様の条件下に飼育管理したウサギに慢性的に多ニューロン発射活動(MUA)記録用電極を植え込み、7日間の緊縛固定ストレスを負荷して、MUAの変化を観察した。

その結果、背側海馬から誘導したMUAは、第1回目の緊縛負荷によって1時間以内に活動上昇が認められ負荷中この高いレベルが持続した。このような変化は、緊縛負荷を反復するこ

とにより次第にみられなくなり、第7回目の緊縛負荷によって負荷前後のMUAに殆んど変化はみられなくなった。扁桃核から誘導したMUAにおいても、海馬と同様の変化が認められ、第1回目の負荷により活動上昇がみられたが、第7回負荷前後ではMUAに殆んど差違がみられなかった。

視床下部においてMUAを記録すると、腹内側核では第1回目の緊縛負荷中、やや上昇の傾向を示すが著変なく、7日目緊縛負荷によって緊縛負荷初期の上昇をみた他、負荷前後において殆んど同一のレベルを示した。この部位はACTHあるいはACHの単独投与によって著明なMUAの低下が観察され、ストレスによって増加するこれらホルモンのフィードバック作用の影響を強く受ける部位だと思われる。弓状核から誘導したMUAにおいても、第1回ストレス負荷によって上昇をみたが、第7回目に至って殆んど不変となった。視床下部前部では、内側視索前野において、第1回目の緊縛負荷では、MUAに殆んど変化をみなかったが、第7日目に至り、この部位のMUAの減少が、緊縛負荷中に観察された。外側視床下部では、第1回目ストレスによるMUAの上昇が第7回目にはみられなくなるのが観察された。

一般に、反復緊縛負荷によって、第1回目に見られたMUAの変化は第7回目には殆んどみられなくなり、ストレス刺激への馴化の傾向が認められたが、第7回目のストレスを与える緊縛負荷中にホルマリンと視床下部弓状核および視床下部前部のMUAは上昇するのが観察され、緊縛ストレス以外の刺激に対する反応性は保持していることが認められた。

#### ま と め

従来、海馬はACTH放出に関して抑制部位であると考えられてきた。しかし私達の実験からは、正常安静時における海馬の電気刺激はACTHの著明な放出効果を示し、第1回緊縛ストレス負荷時のそれは、ストレス負荷によるACTH放出を抑制することが観察され、生体

のおかれた環境によって全く相反する機能を所有するという注目すべき結果をえた。この事実をもとに従来報告されている海馬に関する主な刺激実験を再検討すると、Mason<sup>63</sup>、Potter<sup>52</sup>、勝木ら<sup>65</sup>のそれは明らかにストレス条件下での刺激であり、Slusher<sup>34</sup>らの実験は麻酔下の採血であり、ストレス環境下においては、という条件をつけ加えるならばこれらの結果は、私達の行なった、ストレス負荷によるACTH放出を抑制するという結果に全く一致する。さらに、Endröczy<sup>32</sup><sup>66</sup>らは慢性実験で formalin, histamine の注射によるストレス刺激の影響を海馬の電気刺激が阻止することを示し、これをもって、海馬が ACTH 放出の抑制機能をもつと結論したが、海馬の機能の二元性を想定した上での結論ではない。最近、Slusher<sup>78</sup>は、ストレス負荷時の ACTH 放出に関与する神経機構は、コルチコイド量の日内変動の調節に関与する機構とは異なることを提唱しており、また、生後数日目の新生ラットはストレスに反応しないこと—the stress-nonresponsive (SNR) period—(Aldolph<sup>79</sup>、Eskine<sup>80</sup>、Schapiro<sup>81</sup>、Jailer<sup>82</sup>)、頭部外傷の成人の患者は metopyrone と dexamethasone に反応しないが、細菌毒素によるストレスには反応して尿中ステロイドの増加が認められる (Oppenheimer ら<sup>83</sup>、McCarthy ら<sup>84</sup>) という報告からも、ストレス刺激への反応に関与する神経機構が、正常安静状態におけるステロイド調節機構と全く同一でないことが想像されている。私達の少くとも海馬に関する実験からも、この二つの調節機構の存在が裏書きされ、したがって ACTH 調節機序を論じる場合には、実験条件を十分に考慮して行かないと全く異なる結論に導かれる危険性があると言えよう。さらに、情動刺激 (Sai-Halász<sup>85</sup>) や寒冷曝露、緊縛固定 (Nicoll ら<sup>86</sup>) が gonadotropin 放出を促すという報告と、ストレス曝露時には脳全体の機能の改変が起こっている、という私達の実験結果とを併せ考えると、すべて脳機能を論ずる場合に、実験動物の環境状態を明確にすることが必要であろう。

これらの点を考慮した上で、海馬は安静時においては、副腎コルチコイドの分泌調節 (basal secretion) に促進的影響を与えるが、ストレス曝露という環境の変動期にはストレスへの反応過程における ACTH 追加分泌 (phasic secretion) の調節という面で一つの役割を演じていることが推定される。安静時における basal secretion 調節に対する海馬の関与は、Kawakami ら<sup>15</sup><sup>87</sup>による両側脳弓の破壊は、副腎生合能を減少させ、海馬の EEG activity は ACTH 投与により抑制されるという報告によって支持される。他方、ストレスへの反応時においては、Knigge<sup>20</sup>が海馬の両側を破壊してストレスを負荷しても血中 corticoid の増加を認めたという事実から推して、ACTH 放出という防衛反応には大きな関与をしていないことが想像される。視床下部底部は、上位脳から独立して自動性を持ち、ストレスにも反応して ACTH 放出を促す能力を有する (Halász<sup>18</sup>) 点からストレスへの反応中における視床下部の ACTH 放出活動をより上位より調節すると考えられる。海馬の電気刺激後、海馬の同一部位より視床下部前野への誘発電位は著明な振幅増大を示すこと (Kawakami<sup>88</sup>)、ストレス下の視床下部前部は激激によって海馬と同様に ACTH 放出抑制効果を誘起すること、またさらに緊縛負荷時には海馬の MUA の上昇および発作波誘発閾値の低下 (Kawakami ら<sup>88</sup>) などの事実から、ストレス下では海馬は、視床下部、わけても視床下部前野などの抑制領野を介して、積極的に視床下部による ACTH 過剰分泌の抑制をはかっている可能性が考えられる。

一方、扁桃核は、正常安静時においては著明な ACTH 放出促進効果を示したが、緊縛ストレス下では、緊縛による ACTH 放出活動に著変をえなかった。これは、扁桃核が海馬の如く正常時とストレス反応時にその機能を変化させた、と考えるよりも、ストレス負荷時には、ストレスへの反応としての ACTH 放出促進に、扁桃核の促進効果が重畳したと考える方が妥当であろう。Smulekoff & Ganong<sup>89</sup>はイヌにお

いて扁桃核の両側破壊が緊縛ストレスへの好酸球減少反応を抑制することを示し、Mason<sup>63)</sup>、Knigge<sup>20)</sup>は、サル、ラットにおいて扁桃核の破壊がストレスによる血中 corticoid の増加を遅延させることを認めた。

以上の報告は、ストレスに対する ACTH 放出という機転での反応において、扁桃核が重要な役割を負っていることを示唆しているが、一方、私達は、扁桃核より視床下部への主要連絡路と考えられる分界条の両側性破壊をうけたウサギにおいても緊縛ストレス負荷によって破壊を受けなかった場合と同程度の副腎生合成能の増加と血中 corticosterone 濃度の上昇を見ており (Kawakami, unpublished data) ストレスへの反応において ACTH 放出の主導的役割をもつのは視床下部であって、扁桃核は視床下部の活動を単に同一方向に調整するだけの役目を負っていると考えられる。しかし扁桃核の発作波誘発閾値が緊縛負荷直後に著明に一過性の低下を示し、以後急速に上昇して緊縛固定の5~6時間目に最高になる事実から、ストレス曝露初期における ACTH 放出反応に何らかの型で関与しているとも思われる。

また、上記した如く、海馬ならびに扁桃核は、EEG, multiple unit activity および視床下部への誘発電位を指標とした実験において、ACTH, corticoid に強い感受性を示し (Kawakami ら<sup>87)</sup>), corticosterone の植込みによっても副腎生合成能に影響を与える (Kawakami ら<sup>90)</sup>) 事実から、特に海馬についての安静時とストレス時での機能の差は、ACTH 分泌調節に関与する神経機構の違いのみならず、ACTH, corticoid, vasopressin, adrenalin, TSH などの体液性因子によるフィードバックの影響を受けたためとも解釈される。

要するに、安静時の ACTH 分泌調節においては、海馬および扁桃核は、異なる調節機構によることが ACTH や corticoid への感受性の違いなどから推測されるとは言え、相並んで促進的影響を与えるが、ひとたびストレスに曝露された際にはその機能は全く解離し、扁桃核は

ACTH の急激な放出に加担する一方、海馬はその過剰分泌を視床下部を抑制することで阻止しようと働く。ここに、海馬と扁桃核の、上位調節機構としての微妙な活動のバランスが、生体が刻々変化する環境で生活していく上に如何に重要であるかが窺われる。

その他の辺縁系に関係する領野として、帯状回、内嗅領、中隔核、対坐核、対角帯核などが安静時における ACTH 分泌を抑制することが明らかとなったが、これらの一連の部位は、意識水準や自律系に対する抑制という点から主として研究されてきている。Clemente や Starman<sup>91)</sup>は内側視索前野や Broca の対角帯核を低頻度刺激するとネコが睡眠に陥ることから、Delgado<sup>92)</sup>は中隔の内側や対坐核周辺、眼窩面が下行性の線維連絡を経て中脳部網様体に対して抑制作用をおよぼしている点から、それぞれの脳における意識水準の抑制を提唱している。また、Hernandez-Péon<sup>93)</sup>もコリン作働性物質を脳内に注入すると睡眠が誘発される実験から梨状葉、眼窩面前部、前帯状回、内側視索前野、視床下部後部内側から橋被蓋に至る経路に抑制機構が存在すると指摘している。安静時における ACTH 分泌調節との関係については、Endröcz<sup>31)</sup>が中隔野より Broca の対角帯核にわたる部分の刺激で副腎静脈血中 corticosteroid の減少を認めている。Slusher<sup>64)</sup>は encephale isolé cat において中隔野、対角帯核の刺激が副腎静脈血中 corticoid を著減させることをみているが、この結果はむしろ、ストレス下の機能として解釈すべきであろう。したがって中隔野を中心とする諸核は、安静時およびストレス下ともに抑制機能をもつと思われる。前、後帯状回、眼窩後面、梨状葉野については、Ibayashi<sup>60)</sup>、Okinaka<sup>61)</sup>、Kling<sup>94)</sup>、Seteklein<sup>95)</sup>らの、開腹、開頭を伴うため、ストレス環境下と解釈される刺激実験があり、これらの部位の刺激により副腎静脈血中 17-OHCS および頸静脈血中 ACTH が著増するという。これは、内嗅領についての私達の実験と併せ考えるとストレス曝露時においては、安静時とは機能が相反して促進的傾向

をもつに至ったことを示唆しており、ここでも、ストレスへの反応過程における脳機能の改変が認められ興味のある事実といえよう。

視床下部が下垂体-副腎系の調節に重要な役割を演じることは従来の報告より明らかであるが、一方、この領野が上位の調節機構から独立してどの程度の機能をもつかについて、いくつかの実験がなされている。Halász<sup>40)</sup>18)らは、慢性的に視床下部内側底部を上位脳より離断したラットにおいて、血中 corticosteroid 濃度が正常動物より著明に上昇していることを認め、さらにエーテル吸入と外科的手術施行に対する反応性も残存していることから、視床下部底部自体に、ACTHの基礎分泌ならびに追加分泌の能力があることを報告している。Matsuda ら<sup>19)</sup>、Dunn & Critchlow<sup>43)</sup>は、視床下部を残して前脳除去したラットでは、下垂体-副腎系の機能が亢進していることを急性実験でみているが、この場合は、除脳によるストレスに反応した結果とも考えられる。いずれにしても、視床下部は、全ての線維連絡を断たれた後にも、ACTH分泌を維持できることが明らかである。しかし、一方、ACTH分泌の著増は、線維連絡の切断によって、抑制効果が除去されたことをも示唆している。中枢神経系の諸領野から視床下部への抑制線維の存在については、Porter<sup>52)</sup>、Newman ら<sup>48)</sup>、Slusher & Critchlow<sup>39)</sup>、Endröcz & Lissák<sup>31)</sup>33)、Slusher & Hyde<sup>64)</sup>らが提唱しており、また Egdahl<sup>42)</sup>は、下垂体のみ残して下丘のレベルまでの脳を除去したイヌにおいては副腎静脈血中 17-OHCS が著増することを観察した実験から、ACTH 調節における抑制機序の存在を指摘した。この結果は、さらに Wise ら<sup>96)</sup>、Bartter<sup>97)</sup>らによって支持され、特に大脳皮質が抑制の主役を演じると推測されている。したがって視床下部底部は、これらの抑制因子を含む中枢神経系よりの線維連絡を断たれた後には、逆に賦活化されたレベルで下垂体前葉-副腎系を調節するようになるとの推察がなされている。私達の実験によれば、このような抑制効果をおよぼす領野は、安静時分

泌に対しては、前述の如く前頭辺縁系の大部分、外側視索前野が含まれ、ストレス曝露時においては海馬、外側視索前野、弓状核および腹内側核を除く殆んど全ての視床下部が含まれることが認められた。したがって、視床下部内にも環境変動に即応してその ACTH 調節機能を変化させる部位のあることが判明したが、他方、腹内側核および弓状核はその機能の不変性を明らかにした。とくに腹内側核は、その破壊が寒冷ストレス、外科的侵襲による血中コルチコステロン濃度上昇を遅延させることを Brodish<sup>69)</sup>は報告しており、ストレスへの反応中におけるこの部位の刺激によって弓状核の刺激効果以上に著明な ACTH 放出効果を誘起した結果を併せ考えると、視床下部弓状核の常に tonic な ACTH 放出活動に対して、腹内側核の phasic な活動が暗示される。

第1回目の緊縛ストレス負荷は、6時間目に至っても著しい ACTH 分泌を惹起したが、第7回目には同一のストレスは ACTH 放出に関して影響を与えず、逆に放出を抑制する傾向が認められた。D'Angelo<sup>71)</sup>によれば7週間にわたって寒冷曝露されたモルモットの下垂体には正常値の10倍以上の ACTH 量の存在が認められたという。この事実は、緊縛ストレスの反復曝露後にも下垂体中には ACTH 貯溜が存在することを暗示しているが、一方何らかの機転でその放出が抑制されていたことをも示唆する。ラットに熱傷を負荷すると、血中コルチコステロン濃度は2時間目に最高値に達し、以後漸減して12時間後には正常値以下を示したという結果が Knigge<sup>98)</sup>によって報告されている。この最低値を示した時点での下垂体 ACTH 量は、正常値の2倍であり、副腎も corticosteroid 生成能力を保持していることが認められ、さらにこのストレスの曝露中における ACTH 放出低下は reserpine 投与および視床下部底部周辺の破壊で阻止されることが観察された。他方 Vernikos-Danellis<sup>99)</sup>は ACTH 産生腫瘍の移植を受けたラットにおいて、血中 corticosterone 濃度の著増と、下垂体 ACTH 量の著減にも拘

らず、ストレスに対する ACTH 放出反応が認められたことを報告しており、加えて、副腎摘除に先立って腫瘍植え込みを行なうと、副腎摘除 4 週後に現われる下垂体中 ACTH 増加と血中 ACTH 増加が阻止されることを見出した。この結果より内因性 corticoid は ACTH の基礎分泌の調節には関与する可能性はあるにしても、ストレスによる ACTH 産生放出抑制の能力はないとして、ACTH 自身が下垂体 ACTH の産生放出を抑制するという auto-feedback 機構 (Hodges & Vernikos<sup>100</sup>) の存在を支持した。さらに Brodish<sup>101</sup>) は、副腎摘除によるストレスを曝露された動物においても、ストレス曝露中に ACTH 放出抑制現象が認められることを報告しており、これらの結果は生体が長時間ストレスに曝露された場合に認められる ACTH 放出の低下が体液性因子とくに ACTH の中枢神経系への抑制効果によることを示唆している。しかしながら一方、本実験の結果は、ストレスへの反応態度が変化する原因として他の因子の関与をも除外できないことを暗示している。すなわち、第 7 日目緊縛負荷中における脳諸部位の ACTH 調節機能と、7 日間反復緊縛負荷して 8 日目の安静時におけるそれとが全く相反している事実が認められたからであり、これを単に体液性因子による feedback の結果と結論することはできないであろう。少なくとも ACTH 放出という面での反応を惹起しなくなった緊縛固定という刺激が、生体に負荷されるか、否かで中枢神経系の活動態度が全く変化する、という現象の説明は、やはりストレス刺激に主なる起因を求めべきと思われる。緊縛固定ストレスは Fortier ら<sup>102)103)104)</sup>の分類にしたがえば、neurogenic の範疇に入り、また emotional stress とも言われている。私達の実験の場合、ウサギは背臥位に四肢を堅く縛られて固定された。したがって、拘禁による情動刺激はもとより、痛み刺激、深部感覚、および平衡感覚の変化など、種々の impulse が脳に送り込まれたと考えてよいであろう。これらの刺激が反復して生体にもたらされた場合、末梢感覚受容器自

身の順応に加えて中枢神経系における順応の成立が当然考えられるが、しかしながら、本実験の結果から、生体は刺激に対する単なる順応を獲得したのではなく、逆に刺激への感受性を変化させて、積極的な防衛機構を成立させていることが推察される。反復緊縛 7 日目の ACTH 放出反応消失は、生体がストレス刺激に馴化したためではなく、また、前述した如く体液性因子の feedback による影響をうけたためでもなく、むしろストレス刺激を駆動力として、積極的に生体防衛機構を活動させた結果と言えよう。一方 7 日間緊縛を負荷して、8 日目における非ストレス負荷時での電気刺激が、ストレス曝露の経験がないウサギにおけると同様の効果をおよぼした事実は、防衛機構活動の駆動力となるべきストレス刺激が与えられなかったためと解釈される。前述した如く、ストレスへの反応中に放出された ACTH や corticoid の feedback によって中枢神経系が ACTH 放出機能に変化を来たしたという推測のみによっては、7 日目の緊縛負荷中と、8 日目の安静時との中枢神経系の ACTH 調節機能の差を説明できない。もし体液性因子によると仮定するならば、それは 1 日の差によって変りうるような不安定なものではなく、より持続的な変化であると考えられる。さらに、以上の如く緊縛固定による“刺激”が脳機能の活動態度に影響を与えるという仮説から、この機序に関与する因子として、上行性刺激伝達路、とくに網様体の働きが重要性をもつと想像される。中脳部網様体は、促進部位と抑制部位とに局在するという報告<sup>105)106)107)</sup>があり、この二者の活動のバランスが辺縁系や視床下部の機能を決定すると仮定した場合、まず中脳部網様体が反復される緊縛固定刺激によって活動態度を変え、刺激を調整し、その結果海馬および扁桃核の活動態度を変え、よってこれら辺縁系は視床下部-下垂体系の ACTH 放出の抑制を計るとの推測が成立する。あるいは網様体からの直接の抑制も関与しているのであろう。いずれにせよ、ストレス反復曝露に対する生体側の防衛機転は、積極的な

ACTH 調節機構の改変によって活動し、この機序で重要な役割を果すのは辺縁系であることが示唆される。しかし一方、正常安静時あるいはストレス曝露初期に著明な抑制機能を有していた外側視索前野周辺の領野が著しい促進部位に変化しているのが認められており、抑制系におけるこの部位の意義についてはさらに検討が必要と思われる。以上の観点から、ストレス反復負荷後における中枢神経系の ACTH 調節機構の改変は、すなわち“適応”を示すものではないにせよ、適応獲得への一過程であるとは考えられる。

他方、第7回緊縛ストレス負荷中あるいは8日目の非ストレス負荷時のホルマリンストレスへの反応からは、下垂体貯溜 ACTH の存在を断定できないが、Vernikos-Danellis<sup>99)</sup>は偽副腎摘除術後4時間目には下垂体貯溜 ACTH 量は著減しているが、この時に第2回目の同様のストレスを与えると ACTH 放出が誘起され、下垂体貯溜 ACTH 量は2倍に増加していることを認め、ストレス後に下垂体が ACTH を放出する能力は、2回目のストレスが負荷される前の下垂体中濃度には関係なく“新”ACTH を生成する能力にかかっていると提唱しており、したがって、緊縛固定ストレスに対しては積極的な防衛機構を確立させ ACTH 抑制を計っているが、異なるストレスに対して反応する能力は保持していることが示唆される。さらにこの結果によっても、中枢神経系が確立するストレス防衛機構には、刺激に対する特異性のあることが暗示される。すなわち、反復して加わる緊縛固定刺激に対しては、中枢神経系は感受性を変えて ACTH の過剰分泌を抑制し、防衛を計るが、異なる刺激によってはその抑制機構は賦活されず、ACTH 放出を惹起することがわかる。これは multiple unit activity の変動からも説明されうる。辺縁系や視床下部底部の multiple unit activity は、第1回緊縛固定負荷時には著明な変化を示すにも拘らず、第7回目には緊縛による変化は消失している。しかしホルマリンストレスを同時に負荷する事により、視床下部

底部は第1回目緊縛負荷時と同様に著明な上昇を示し、この結果は、新たな刺激に対する反応性の存在を裏付けられると思われる。

以上、生体がストレスに曝露されると、中枢神経系は安静時に所有していた ACTH 調節機能を変化させ、全く新しい防衛機構を組み立てることが明らかとなった。すなわち、ストレス曝露初期には、扁桃核-視床下部系(弓状核、腹内側核、内側視索前野)は、ACTH 放出活動に関与し、海馬-視床下部系(視床下部前野、背内側核、外側視索前野)は、ACTH の過剰分泌を抑えるように働くと思われる。しかしながら、この初期の危急の段階において主役を演じるのは視床下部であって、辺縁系は単に上位より調整するにすぎないと推察される。一方、ストレスが反復して負荷された場合には、海馬および扁桃核は一体となって視床下部底部を抑制し ACTH 放出を阻止すると考えられる。この際、視床下部底部および外側視索前野周辺を除く視床下部諸核は、ACTH 調節機能を喪失しており、したがって、反復するストレスへの防衛機構確立には、辺縁系の働きが大きな意味をもってくることが強く暗示される。辺縁系がより上位より下垂体-副腎系を調節して ACTH 放出抑制に関与する一方、副腎は ACTH への感受性を増加させて血中 corticoid 量の維持を計っていると推察される。以上の如き、中枢神経系ならびに末梢臓器の協調活動が、とりもなおさず、生体の“適応”獲得への一過程を構成すると考えられる。

本研究は文部省科学研究費、文部省特定研究脳障害、横浜市脳障害研究費によって行なわれた。

## 文 献

- 1) Cannon, W. B. (1929) Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. An account of recent researches into the function of emotional excitement. Appleton-Century, New York and London.
- 2) Rosenblueth, A. (1963) A critique of homeostasis. Perspective in Biology, Ed. by Cori, C. F., Foglia, V. G., Leloir, L. F. and Ochoa, S., Elsevier, Amsterdam. 323
- 3) Selye, H. (1946) The general adaptation syndrome

- and disease of adaptation. *J. Clin. Endocrin.* **6**, 117-230
- 4) Fortier, C. & Selye, H. (1949) Adrenocorticotrophic effect of stress after severance of the hypothalamo-hypophyseal pathways. *Am. J. Physiol.* **159**, 433-439
  - 5) de Groot, J. & Harris, G. W. (1950) Hypothalamic control of the anterior pituitary gland and blood lymphocytes. *J. Physiol. (London)*, **111**, 335-346
  - 6) Hume, D. M. & Wittenstein, G. J. (1950) The relationship of the hypothalamus to pituitary-adrenal function. *Proc. 1st Clin. ACTH Conf.*, McGraw-Hill (Blakiston), New York, 134-138
  - 7) Axelrod, J. (1966) Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines. *Pharmacol. Rev.* **18**, 95-113
  - 8) Ganazzi, G., Mangili, G., Martini, L. & Motta, M. (1964) Role of vasopressin in ACTH release. *Major Problems in Neuroendocrinology*, Ed. by Bajusz, E. and Jasmin, G. Karger, Basel and Williams & Wilkins, Baltimore, 196
  - 9) Grindeland, R. E. & Anderson, E. (1963) Synthetic vasopressin and ACTH release. *Fed. Proc.* **22**, 386
  - 10) Nalbandov, A. V. (1963) *Advances in Neuroendocrinology*. Univ. of Illinois Press, Urbana.
  - 11) D'Angelo, S. A. (1963) Central nervous regulation of the secretion and release of thyroid stimulating hormone. *Advances in Neuroendocrinology*, Ed. by Nalbandov, A. V., Univ. of Illinois Press, Urbana. 158-210
  - 12) Rennels, E. G. (1964) Electron microscopic alterations in the rat hypophysis after scalding. *Am. J. Anat.* **114**, 71-91
  - 13) Timmer, R. F. (1960) Bioassay of anterior pituitary hormones of the rat after severe stress. *Texas Rept. Biol. Med.* **18**, 309-317
  - 14) Snyder, J. & D'Angelo, S. A. (1963) Hypothalamic stimulation and ascorbic acid content of endocrine glands of the albino rat. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **112**, 1-4
  - 15) Kawakami, M., Seto, K., Terasawa, E., Yoshida, K., Miyamoto, T., Sekiguchi, M. & Hattori, Y. (1968) Influence of electrical stimulation and lesion in limbic structure upon biosynthesis of adrenocorticoid in the rabbit. *Neuroendocrinology*, **3**, 337-348
  - 16) Anand, B. K. & Dua, S. (1955) Hypothalamic involvement in the pituitary-adrenocortical response. *J. Physiol. (London)*, **127**, 153-156
  - 17) Benson, B. (1966) Urinary 17-hydroxycorticosteroid excretion in guinea-pig with hypothalamic lesions. *Acta. Endocrinol.* **53**, 369-381
  - 18) Halász, B., Slusher, M. A. & Gorski, R. A. (1967) Adrenocorticotrophic hormone secretion in rats after partial or total deafferentation of the medial basal hypothalamus. *Neuroendocrinology* **2**, 43-55
  - 19) Matsuda, K., Kendall, J. W., Jr., Duyck, C. & Greer, M. A. (1963) Neural control of ACTH secretion: Effect of acute decerebration in the rat. *Endocrinology* **72**, 845-852
  - 20) Knigge, K. M. (1961) Adrenocortical response to stress in rats with lesions in hippocampus and amygdala. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **108**, 18-21
  - 21) Azzali, P. G., Machi, G., Carreras, M., Rosa, V. D. & Lechi, A. (1966) Rhinencéphale et fonction neuroendocrine: aspects structuraux de l'hypothalamus neurosécrétoire et du complexe endocrine après lésions rhinencéphaliques. *Acta. Anat.* **64**, 10-47
  - 22) Ganong, W. F., Nolan, A. M., Dowdy, A. & Luetsher, J. A. (1961) The effect of hypothalamic lesions on adrenal secretion of cortisol, corticosterone, 11-desoxycortisol and aldosterone. *Endocrinology* **68**, 169-171
  - 23) Krieger, D. T. & Wagman, I. H. (1961) Hypothalamic lesions and adrenal function in the cat. *Acta Endocrinol.* **38**, 88-98
  - 24) Bachrach, D. & Kordon, C. (1958) Suppression de l'hypertrophie surrénalienne compensatrice à la de lésions hypothalamiques le rat. *Compt. Rend.* **247**, 2462-2464
  - 25) McCann, S. M., Fruit, A. & Fulford, B. D. (1958) Studies on the loci of action of cortical hormones in inhibiting the release of adrenocorticotrophin. *Endocrinology* **63**, 29-42
  - 26) Fülöp, T. (1952) Veränderungen der Kergrosse in der Nebennierenrinde nach Hypothalamusläsionen. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* **1**, 41-49
  - 27) Baner, H. G. (1959) Endocrine and metabolic conditions related to pathology of the hypothalamus: a review. *J. Nervous Mental Disease.* **128**, 323-338
  - 28) Fisher, E. R. & Hellstrom, H. R. (1958) Pathologic findings in a case of panhypopituitarism and diabetes insipidus. *Arch. Pathol.* **66**, 282-292
  - 29) Janigan, D. T., Smith, O. D. & Nichols, J. (1962) Observation on the central nervous system, pituitary and adrenal in two cases of microcephaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **22**, 683-687
  - 30) Selenkow, H. A., Tyler, H. R., Matson, D. D. & Nelson, D. H. (1959) Hypopituitarism due to

- hypothalamic sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* **238**, 456-463
- 31) Endrőczi, E., Lissák, K., Bohus, B. & Kovacs, S. (1959) The inhibitory influence of archicortical structures on pituitary-adrenal function. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **24**, 67-77
  - 32) Endrőczi, E., Lissák, K., Bohus, B. & Kovács, S. (1959) The inhibitory influence of archicortical structures on pituitary-adrenal function. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **16**, 17-22
  - 33) Endrőczi, E. & Lissák, K. (1960) The role of the mesencephalon, diencephalon and archicortex in the activation and inhibition of the pituitary-adrenocortical system. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **17**, 39-55
  - 34) Slusher, M. A. & Hyde, J. E. (1966) Effect of diencephalic and midbrain stimulation on ACTH levels in unrestrained cats. *Am. J. Physiol.* **210**, 103-106
  - 35) 小森義隆 (1968) 副腎皮質及び髄質分泌の相関について *日本内分泌誌* **44**, 617-625
  - 36) Silber, R. H. & Porter, C. C. (1954) The determination of 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. Chem.* **210**, 923-932
  - 37) Goldfien, A. & Ganong, W. F. (1962) Adrenal medullary and adrenal cortical response to stimulation of diencephalon. *Am. J. Physiol.* **202**, 205-211
  - 38) Suzuki, T., Romanoff, E. B., Koella, W. P. & Levy, C. K. (1960) Effect of diencephalic stimuli on 17-hydroxycorticosteroid secretion in unanesthetized dog. *Am. J. Physiol.* **198**, 1312-1314
  - 39) Slusher, M. A. & Critchlow, V. (1959) Effect of midbrain lesions on ovulation and adrenal response to stress in female rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* **101**, 497-499
  - 40) Halász, B., Pupp, L. & Uhlarik, S. (1962) Hypophysiotrophic area in the hypothalamus. *J. Endocrinol.* **25**, 147-154
  - 41) Kim, C. & Kim, C. U. (1961) Effect of partial hippocampal resection on stress mechanism in rats. *Am. J. Physiol.* **201**, 337-340
  - 42) Egdahl, R. H. (1960) The effect of brain removal, decortication and midbrain transection on adrenal cortical function in dogs. *Acta Endocrinol.* **35**, Suppl. **51**, 49-50
  - 43) Dunn, J. & Critchlow, V. (1969) Feedback suppression of non-stress pituitary-adrenal function in rats with forebrain removed. *Neuroendocrinology* **4**, 296-308
  - 44) Martini, J., Endroczi, E. & Bata, G. (1958) Effect of the removal of amygdalic nuclei on the secretion of adrenal cortical hormones. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **14**, 131-134
  - 45) Knigge, K. M. & Hays, M. (1963) Evidence of inhibitive role of hippocampus in neural regulation of ACTH release. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **114**, 67-69
  - 46) Porter, J. C. (1963) Secretion of corticosterone in rats with anterior hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.* **204**, 715-718
  - 47) Ganong, W. F., Lieberman, A. H., Daily, W. J. R., Yuen, V. S., Mulrow, P. J., Luetscher, J. A. & Bailey, R. E. (1959) Aldosterone secretion in dogs with hypothalamic lesions. *Endocrinology* **65**, 18-28
  - 48) Newman, A. E., Redgate, E. S. & Farrell, G. L. (1958) The effect of diencephalic mesencephalic lesions on aldosterone and hydrocortisone secretion. *Endocrinology* **57**, 184-192
  - 49) Slusher, M. A. (1958) Dissociation of adrenal ascorbic acid and corticosterone responses to stress in rats with hypothalamic lesions. *Endocrinology* **63**, 412-419
  - 50) Henkin, R. I. & Knigge, K. M. (1963) Effect of sound on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Am. J. Physiol.* **204**, 710-714
  - 51) Porter, R. W. (1953) Hypothalamic involvement in the pituitary-adrenal cortical response to stress stimuli. *Am. J. Physiol.* **172**, 515-519
  - 52) Porter, R. W. (1954) The central nervous system and stress-induced eosinopenia. *Recent Progr. Hormone Res.* **10**, 1-27
  - 53) Ganong, W. F. & Hume, D. M. (1954) Absence of stress-induced and compensatory adrenal hypertrophy in dogs with hypothalamic lesions. *Endocrinology* **55**, 474-483
  - 54) Hume, D. M. (1952) The relationship of the hypothalamus to the pituitary secretion of ACTH. *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.* **4**, 87-102
  - 55) Laqueur, G. L., McCann, S. M., Schreiner, L. H., Rosemberg, E., Rioch, D. McK. & Anderson, E. (1955) Alteration of adrenal cortical and ovarian activity following hypothalamic lesions. *Endocrinology* **57**, 44-54
  - 56) De Wied, D. (1961) Effect of hypothalamic lesions and hypophysectomy on corticoid production in vitro and on adrenal weight in rats. *Acta Endocrinol.* **37**, 279-287
  - 57) McCann, S. M. (1953) Effect of hypothalamic lesions on the adrenal cortical response to stress in the rat. *Am. J. Physiol.* **175**, 13-20
  - 58) Perloff, W. H., Levy, L. M. & Despopoulos, A. (1952) The eosinophil response to stress of patients with surgically produced thalamic and hypothalamic lesions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **12**, 36-41

- 59) Mandell, A. J., Chapman, L. F., Rand, R. W. & Walter, R. D. (1963) Plasma corticosteroids: Changes in concentration after stimulation of hippocampus and amygdala. *Science* **139**, 1212
- 60) Ibayashi, H., Uchikawa, T., Motohashi, K., Fujita, T., Yoshida, S., Ohsawa, N., Murakawa, S., Nakamura, M. & Okinaka, S. (1963) Effect of electrical stimulation of the limbic system on pituitary adrenal function: Anterior and posterior cingular gyrus. *Endocrinology* **73**, 816-818
- 61) Okinaka, S., Ibayashi, H., Motohashi, K., Fujita, T., Yoshida, S. & Ohsawa, N. (1960) Effect of electrical stimulation of the limbic system on pituitary-adrenocortical function: posterior orbital surface. *Endocrinology* **67**, 319-324
- 62) Mason, J. W. (1958) Plasma 17-hydroxycorticosteroid response to hypothalamic stimulation in the conscious rhesus monkey. *Endocrinology* **63**, 403-411
- 63) Mason, J. W. (1959) Plasma 17-hydroxycorticosteroid levels during electrical stimulation of the amygdaloid complex in conscious monkeys. *Am. J. Physiol.* **196**, 44-48
- 64) Slusher, M. A. & Hyde, J. E. (1961) Effect of limbic stimulation on release of corticosteroids into the adrenal venous effluent of the cat. *Endocrinology* **69**, 1080-1084
- 65) 勝木司馬之助 (1965) 下垂体副腎皮質系, 下垂体甲状腺系の中樞調節. 内分泌の中樞調節. 勝木司馬之助編, 医学書院, 297-316
- 66) Endröczy, E. & Lissák, K. (1962) Interrelations between paleocortical activity and pituitary-adrenocortical function. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **21**, 257-263
- 67) Rubin, R. T., Mandell, A. J. & Randall, P. H. (1966) Corticosteroid responses to limbic stimulation in man: localization of stimulus stress. *Science* **153**, 767-768
- 68) McHugh, P. R. & Smith, G. P. (1967) Plasma 17-OHCS response to amygdaloid stimulation with and without after discharges. *Am. J. Physiol.* **212**, 619-622
- 69) Brodish, A. (1969) Effect of hypothalamic lesions on the time course of corticosterone secretion. *Neuroendocrinology* **5**, 33-47
- 70) Daily, W. J. R. & Ganong, W. F. (1958) The effect of ventral hypothalamus lesions on sodium and potassium metabolism in the dog. *Endocrinology* **62**, 442-454
- 71) D'Angelo, S. A. (1960) Hypothalamus and endocrine function in persistent estrous rats at low environmental temperature. *Am. J. Physiol.* **199**, 701-706
- 72) Zenker, N. & Bernstein, D. E. (1958) The estimation of small amount of corticosterone in rat plasma. *J. Biol. Chem.* **231**, 695-701
- 73) Hamès, W. J. (1962) Studies on the biosynthesis of adrenal cortex hormones. *Recent Progr. Hormone Res.* **7**, 225-305
- 74) Nishikaze, O. (1966) The separation and estimation of adrenal cortical hormone and its metabolites. *Thin layer chromatography*, Ed. by Hara, S., Tanaka, O. and Tokiya, S. Tokyo. 37-44
- 75) Martis, I. (1962) Gas-liquid chromatography of adrenal cortical steroid hormones. *J. Lipid Res.* **3**, 126-127
- 76) Roberts, S., Seto, K. & Hanking, B. H. (1962) Regulation of cerebral metabolism of amino acids. *J. Neurochem.* **8**, 493-501
- 77) Medamar, B. P. (1960) Ciba Foundation Symposium on Cellular Aspects of Immunity. Churchill, J. & A. London.
- 78) Slusher, M. A. (1964) Effects of chronic hypothalamic lesions on diurnal and stress corticosteroid levels. *Am. J. Physiol.* **206**, 1161-1164
- 79) Aldolph, E. F. (1957) Ontogeny of physiological regulation in the rat. *Quart. Rev. Biol.* **32**, 89-137
- 80) Eskine, I. A. (1957) Rôle du système nerveux dans la régulation des fonctions de l'hypophyse et de la cortico-surrénale. *Ann. Endocrinol. (Paris)* **18**, 343-353
- 81) Schapiro, S. (1960) Adrenocortical response of newborn rats to stress and vasopressin. *Federation Proc.* **19**, 154
- 82) Jailer, J. W. (1950) The maturation of the pituitary-adrenal axis in the new-born rat. *Endocrinology* **46**, 420-425
- 83) Oppenheimer, J. H., Fisher, L. V. & Jailer, J. W. (1961) Disturbance of the pituitary-adrenal interrelationship in disease of the central nervous system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **21**, 1023-1036
- 84) McCarthy, C. F., Wills, M. R., Keane, P. M., Gough, K. R. & Read, A. E. (1964) The Su-4885 (methopyrapone) response after head injury. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **24**, 121-124
- 85) Sai-Halász, A. (1960) The gonadal effect of anxiety and of adrenomedullar hormones. *Acta. Endocrinol.* **35**, Suppl. **51**, 31-32
- 86) Nicoll, C. S., Talwalker, P. K. & Meites, J. (1960) Initiation of lactation in rats by nonspecific stresses. *Am. J. Physiol.* **198**, 1103-1106
- 87) Kawakami, M., Koshino, T. & Hattori, Y. (1966) Changes in the EEG of the hypothalamus and limbic system after administration of ACTH, Su-4885 and ACH in rabbits with special reference to neurohumoral feedback regulation

- of pituitary-adrenal system. *Jap. J. Physiol.* **16**, 551-569
- 88) 川上正澄, 石田孜郎, 柳瀬昌弘, 毛利元彦, 坂西晴三 (1969) 辺縁系とストレス. *精神身体医学* **9**, 283-294
- 89) Mangili, G., Motta, M. & Martini, L. (1961) Control of adrenocorticotrophic hormone secretion. *Neuroendocrinology*, Ed. by Martini, L. and Ganong, W. F. Academic Press. New York, London, **1**, 297-370
- 90) Kawakami, M., Seto, K. & Yoshida, K. (1968) Influence of corticosterone implantation in limbic structure upon biosynthesis of adrenocortical steroid. *Neuroendocrinology* **3**, 349-354
- 91) Starman, M. B. & Clemente, C. D. (1962) Fore-brain inhibiting mechanisms; cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Exp. Neurol.* **6**, 91-102
- 92) Dergado, J. M. R. (1964) Free behavior and brain stimulation. *Int. Rev. Neurobiol.* **6**, 349-449
- 93) Hernandez-Péon, R. (1965) Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. *Progress in Brain Research*. Ed. by Tokizane, T. & Schade, J. P., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, **18**, 96-117
- 94) Kling, A. (1964) Effects of rhiencephalic lesions on endocrine and somatic development in the rat. *Am. J. Physiol.* **206**, 1395-1400
- 95) Setekleiv, J., Skang, O. & Kaada, B. R. (1961) Increase of plasma 17-hydroxycorticosteroids by cerebral cortical and amygdaloid stimulation in the cat. *J. Endocrinol.* **22**, 119-127
- 96) Wise, B. L., van Brunt, E. E. & Ganong, W. F. (1963) Effect of removal of various parts of the brain on ACTH secretion in dogs. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **112**, 792-795
- 97) Bartter, F. C., Barbour, B. H., Carr, A. A., Delea, C. S. & Slater, J. D. H. (1964) Control of adrenocortical steroid secretion dependent upon and independent of pituitary and kidneys. *Can. Med. Assoc. J.* **90**, 240-242
- 98) Knigge, K. M., Penrod, C. H. & Schindler, W. J. (1959) In vitro and in vivo adrenal corticosteroid secretion following stress. *Am. J. Physiol.* **196**, 579-582
- 99) Vernikos-Danellis, J. (1963) Effect of acute stress on the pituitary gland: changes in blood and pituitary ACTH concentrations. *Endocrinology* **72**, 574-581
- 100) Hodges, J. R. & Vernikos, J. (1959) Circulating corticotrophin in normal and adrenalectomized rats after stress. *Acta Endocrinol* **30**, 188-196
- 101) Brodish, A. & Long, C. N. H. (1962) ACTH-releasing hypothalamic neurohumor in peripheral blood. *Endocrinology* **71**, 298-306
- 102) Fortier, C., Harris, G. W. & McDonald, I. R. (1957) The effect of pituitary stalk section on the adrenocortical response to stress in the rabbit. *J. Physiol. (London)* **136**, 344-363
- 103) Fortier, C. (1951) Dual control of adrenocorticotrophin release. *Endocrinology* **49**, 782-788
- 104) Fortier, C. (1952) Studies on the control of ACTH release by means of hypophyseal transplants. *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.* **4**, 124-138
- 105) Magoun, H. W. (1963) *The Waking Brain*. Ed. by Magoun, H. W. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois.
- 106) Dell, P., Bonuallet, M. & Hugelin, A. (1961) Mechanisms of reticular deactivation. *The Nature of Sleep*. Ed. by Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, M., Churchill Ltd., London, 86-107
- 107) Moruzzi, G. (1960) Synchronizing influence of the brain stem and the inhibitory mechanisms underlying the production of sleep by sensory stimulation. *EEG Clin. Neurophysiol. Suppl.* **13**, 231-257

## グアニル酸ソーダおよびイノシン酸ソーダの化学構造と呈味作用に

関する神経生理学的研究 612.398.145 : 612.819.7 : 612.86/877

笠原 泰夫\*, 河村 洋二郎\*, 池田 真吾\*\*  
(\*大阪大学歯学部口腔生理学教室, \*\*味の素株式会社中央研究所)

**Neurophysiological analysis of relations between taste effectiveness and chemical structures of 5'-ribonucleotides** Yasuo KASAHARA\*, Yojiro KAWAMURA\* and Singo IKEDA\*\* (\*Department of Oral Physiology, Dental School, Osaka University and \*\*Central Research Laboratories, Ajinomoto Company Inc.)

Synthesized 5'-GMP and 5'-IMP derivatives were used to evaluate the relationship between chemical formulae and taste nerve responses of sodium 5'-guanylate (GMP) or sodium 5'-inosinate (IMP) in the rats. A possible structural basis for taste effectiveness of 5'-GMP and 5'-IMP were discussed.

Enhancing effects of GMP on taste nerve responses to MSG and to NaCl were disappeared by ethylation of one hydrogen on the phosphoryl group at 5' position.

When phosphoryl group of GMP was replaced by sulfuryl group, the neural response to this chemical was diminished below 50% of that of original GMP, and blend of this chemical with MSG showed slight enhancement of taste of MSG. GMP became tasteless and vanished its taste-enhancing effect by methylation of position 8 in the purine. When the phosphoryl group in IMP was replaced by sulfuryl group, it became tasteless and taste-enhancing effect was disappeared.

These results indicate that the most important ion group in the 5'-GMP and 5'-IMP is -H ion of position 8 in the purine. Furthermore, phosphoryl group also plays a valuable role for the taste effectiveness of GMP and IMP, and the presence of double negative charge in the phosphoryl group of GMP and IMP are important for taste-enhancing effect.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 748-755]

### I. 結 言

グルタミン酸ソーダ、イノシン酸ソーダ、グアニル酸ソーダなどは化学調味料として広く用いられており、アミノ酸や核酸関連物質の呈味作用についての研究は多い<sup>1)-10)</sup>。これらの研究は主としてアミノ酸や核酸関連物質について、その呈味効果の強さや呈味の質 (quality) の判定もしくは他の味覚におよぼす影響などに関連するものであって、これらアミノ酸や核酸関連物質の化学構造と呈味作用との間にある生理学的機序については不明の点が多い。

本研究はグアニル酸ソーダおよびイノシン酸ソーダについて、その化学構造より考え呈味作用に直接関係すると考えられる特定の分子団を他の分子で置換したもの、あるいは不活化させ

たものを合成し、これら新しく合成した化合物を舌に与えた場合ラットの鼓索神経に生じる反応を指標として、グアニル酸ソーダおよびイノシン酸ソーダの化学構造と呈味作用の関係を生物学的立場より分析し考察を加えたものである。

### II. 実験方法

実験には雌雄成熟ラット (Wister 系 150~220 g) 30匹を用いた。動物は Nembutal 50 mg/kg 腹腔内投与により麻酔しガラス製気管カニューレを挿入した後、通法<sup>11)</sup>にしたがい鼓索神経を露出し、神経幹をつつむ結合組織を十分剝離した。鼓索神経の活動の記録には白金電極 (直径 100  $\mu$ ) を用い、C-R 結合 5 段増巾器、積分装置 (0.5秒) を介しペン書きオシログラフ上に反応量の積分曲線として記録した。一部の実験では鼓索神経を機能的単一線維にまで分離

し、この単一線維の活動は上記白金電極、C-R 結合 5 段階巾器、オシロスコープを介し連続撮影装置により記録した。

味覚神経反応の大きさを求める場合、反応の最初の 1 秒間のインパルス量を測定する Gordon et al.<sup>12)</sup> の方法 (phasic phase の反応量を用いる) や、反応が十分 steady phase に到達したあとの積分反応の高さ (例えば舌に溶液をかけて 10 秒後) をもって反応量とする Sato et al.<sup>3)4)</sup> の方法があり、それぞれ利点があるが普遍的決定的な方法となっていない。本実験ではこれらの点を考慮し phasic phase も steady phase も含め比較的長い時間に発生した反応の総インパルス量を測定する目的で、記録した積分曲線について反応後 10 秒間の基線と積分曲線で囲まれる図形の面積を測定しこれを反応量とした。

試験液はグアニル酸ソーダの系統として、i) Disodium 5'-guanylate (GMP), ii) GMP の 5' の位置の C につく (図 1 参照) リン酸基の -OH の一方を ethyl 化した ethyl sodium guanosine 5'-phosphate (GMP-Et), iii) GMP の 8 の位置の C につく -H 基を methyl 化し不活化した sodium hydrogen 8-methyl 5'-guanylate sesquihydrate (Mt-GMP) および iv) GMP の 5' の位置の C につくリン酸基を硫酸基で置換した sodium guanosine 5'-sulfate (GMS) の 4 種類、またイノシン酸ソーダの系統としては、i) Disodium 5'-inosinate (IMP) および ii) IMP の 5' の位置の C につくリン酸基を硫酸基で置換した sodium inosine 5'-sulfate の 2 種類、合計 6 種類を用いた。また sodium chloride (NaCl) および L-monosodium glutamate (MSG) も使用した。

上記各種試験液の濃度はすべて 0.2% とし、MSG または NaCl との混合溶液を作成する場

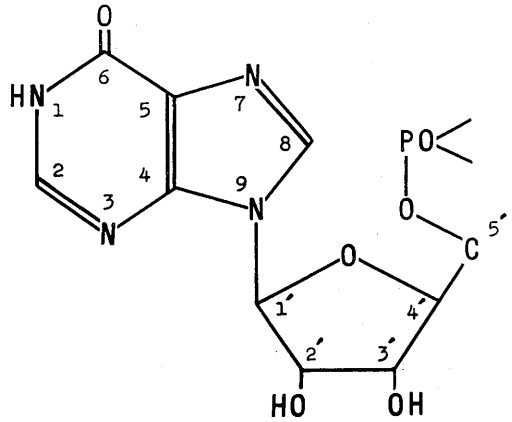


Fig. 1. Principal formula of 5'-ribonucleotide derivative.

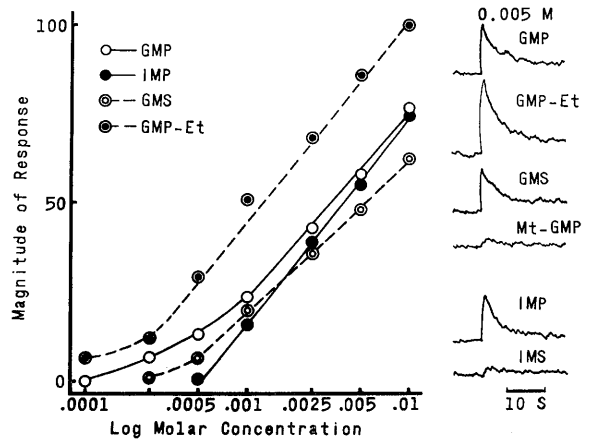


Fig. 2. Graph showing relations between response magnitude of the chorda tympani and the concentration of test solutions. Ordinates: relative magnitude of response for the ten seconds. Abscissae: log. molar concentration of solutions. Mt-GMP and IMS do not induce any responses in the chorda tympani. Living responses to the test solutions are showed in the right side. GMP: Disodium 5'-guanylate GMP-Et: Ethyl sodium guanosine 5'-phosphate Mt-GMP: Sodium hydrogen 8-methyl 5'-guanylate sesquihydrate GMS: Sodium guanosine 5'-sulfate IMP: Disodium 5'-inosinate IMS: Sodium inosine 5'-sulfate.

合は、0.1% MSG 若くは 0.1% NaCl の中に 0.1% の割合で GMP, IMP またはこれらの誘導体の 1 種類が含有されるように調製し見かけの濃度が 0.2% となるようにした。尚、濃度-反応量の関係を調べる場合は各試験液とも 0.0001 M

0.00025 M, 0.0005 M, 0.001 M, 0.0025 M, 0.005 M, 0.01 M, の7段階, 等モル濃度で比較した。

試験液および洗滌液の温度はすべて 20°~30° C の間に保った。

### III. 実験結果

GMP, IMP, GMP-Et, Mt-GMP, GMS および IMS の6種の試験液についてその呈味作用を調べた所, GMP, IMP, GMP-Et および GMS の4種に対し鼓索神経から応答が記録できた。

濃度-反応量曲線は図2に示すごとくで, 反応の大きさの順序は  $GMP-Et > GMP \geq IMP > GMS$  であり, 0.005 M GMP の反応の大きさを100とすると  $GMP-Et : GMP : IMP : GMS = 149 : 100 : 95 : 82$  であった。IMS, Mt-GMP の2種類はほとんど鼓索神経に反応を生じさせなかった。また神経に応答を生じさせる閾値は呈味作用の大きいものほど低くなる傾向にあり, GMP-Et は 0.0001 M 以下, GMP で 0.0001 M, GMS で 0.00025 M であった。しかし IMP

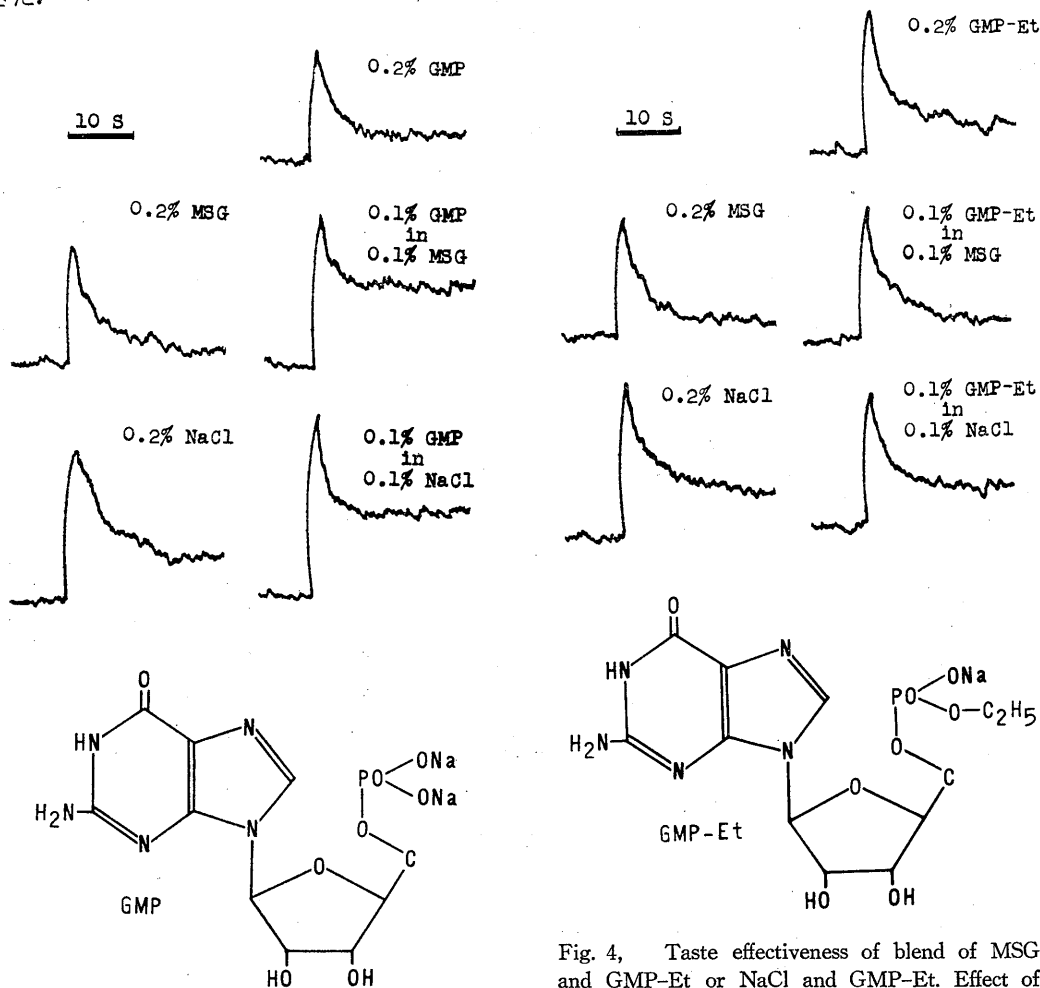


Fig. 3. Effect of mixture of MSG or NaCl on taste effectiveness of GMP. Taste-enhancing response is induced by blend of GMP with MSG and by blend of GMP with NaCl.

Fig. 4. Taste effectiveness of blend of MSG and GMP-Et or NaCl and GMP-Et. Effect of GMP on taste-enhancement of MSG or NaCl is disappeared by ethylation of one hydrogen on phosphoryl group of GMP's position 5', while the taste response become larger than GMP itself.

については閾値が 0.0005 M と高く 2 の位置の C に  $-NH_2$  がついただけで構造的にはきわめて類似している GMP に比べて 5 倍も閾値が高かった。

GMP と MSG を混合した場合著明な相乗効果が鼓索神経の応答に生じる。図 3 に示すごとく 0.2% MSG の反応量を 100 とした場合 0.2% GMP は 93 であるのに両者の等量混合物 0.1% GMP in 0.1% MSG は 163 となり相乗効果は著明であった。この相乗効果は GMP と NaCl を混合した場合にも認められ 0.2% NaCl の反応量を 100 とした場合 0.2% GMP は 56 で両者の等量混合物 0.1% GMP in 0.1% NaCl は 120 と

なった。しかしこの相乗効果は GMP と MSG を混合した場合の方が GMP と NaCl を混合した場合よりも著明かつ強力であった。

このような GMP の MSG もしくは NaCl に対する相乗効果は GMP のリン酸基につく  $-OH$  の一方を ethyl 化することにより消失した。

すなわち GMP-Et は呈味作用は等モルの GMP より強いことをすでにのべたが (図 2), MSG と混合した場合は図 4 に示すごとく 0.2% MSG の反応を 100 とすれば 0.2% GMP-Et は 135 で両者の等量混合物 0.1% GMP-Et in 0.1% MSG は 107 となり相乗効果は完全に消失した。また NaCl と混合した場合 0.2% NaCl の反

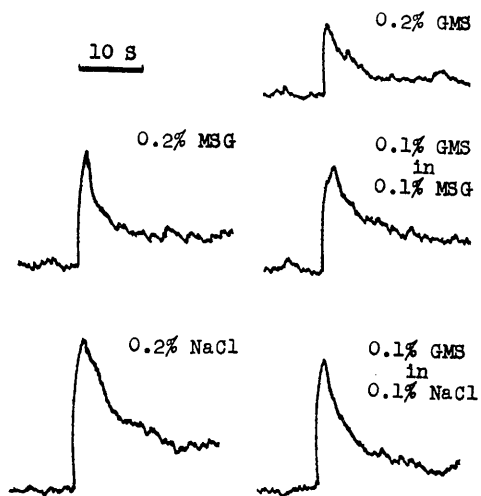


Fig. 5. Effect of mixture of MSG or NaCl on taste effectiveness of GMS. When the phosphoryl group of GMP is replaced by sulfuryl group, the neural response is reduced below 50% of that of GMP.

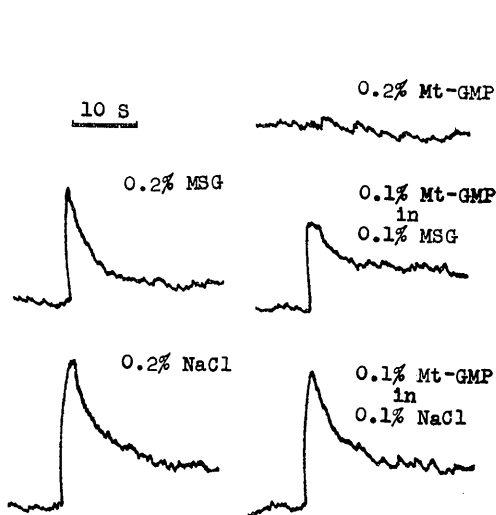
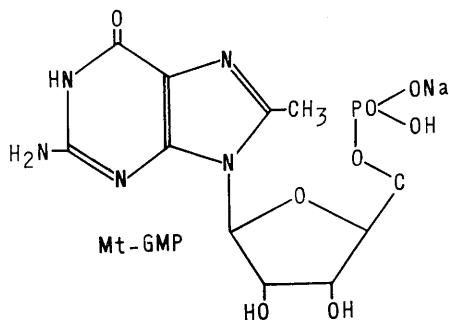
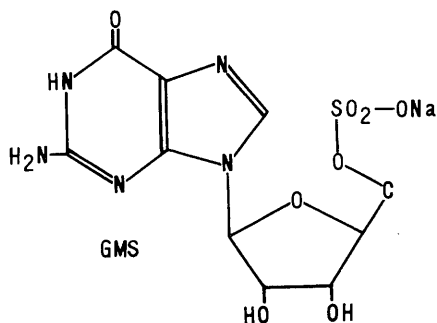


Fig. 6. Taste effectiveness of mixture of MSG or NaCl and Mt-GMP. GMP becomes tasteless and taste enhancing effect is disappeared by methylation of the position 8 in purine.



応量を100とすると0.2% GMP-Et は73で両者の等量混合物0.1% GMP-Et in 0.1% NaCl は76となり相乗効果はまったくみとめられなくなった。

次にGMPのリン酸基を硫酸基で置換したGMSでは呈味作用はGMPよりも減少し、MSGもしくはNaClとの相乗作用も著明にはみとめられなくなった(図5)。すなわち、0.2% MSGの反応量を100とすると0.2% GMSは63で、両者の等量混合物0.1% GMS in 0.1% MSGは113となり、また0.2% NaClの反応量を100とすると0.2% GMSは37で両者の等

量混合物0.1% GMS in 0.1% NaClは73であり、MSGとの相乗作用は完全には消失せず多少みとめられた。

GMPの8の位置のCにつく-H基をmethyl化したMt-GMPは呈味作用、相乗作用とも完全に認められなくなった。図6に示すごとく0.2% MSGの反応量を100とすると0.2% Mt-GMPは0で、両者の等量混合物0.1% Mt-GMP in 0.1% MSGは103となりまた0.2% NaClの反応量を100とすると0.2% Mt-GMPは0で両者の等量混合物0.1% Mt-GMP in 0.1% NaClは84であった。

IMPについてもGMPと同様MSGと混合した場合著明な相乗効果が認められる(図7)。

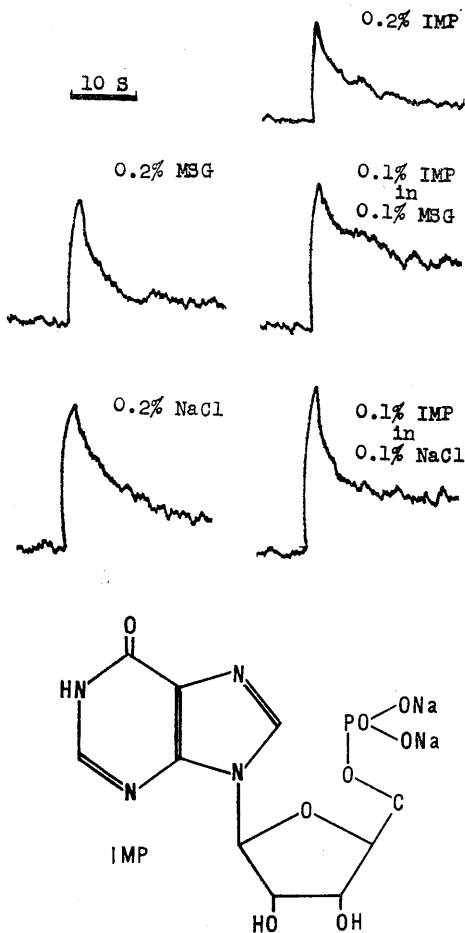


Fig. 7. Effect of mixture of MSG or NaCl on taste effectiveness of IMP. Taste-enhancing response is observed clearly as well as the case of GMP.

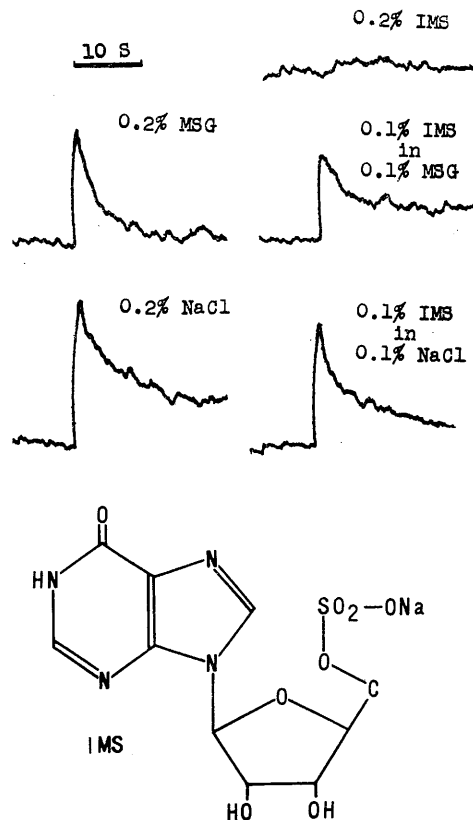


Fig. 8. Effect of mixture of MSG or NaCl on taste effectiveness of IMS. When the phosphoryl group of IMP is replaced by sulfuryl group, it becomes tasteless and taste-enhancing effect is vanished.

0.2% MSG の反応量を 100 とすると 0.2% IMP は 88 で両者の等量混合物 0.1% IMP in 0.1% MSG は 181 となりきわめて著明な相乗効果が認められた。この相乗効果は NaCl との混合の場合にも認められた。すなわち 0.2% NaCl の反応量を 100 とすると 0.2% IMP は 53 で、両者の等量混合物 0.1% IMP in 0.1% NaCl は 115 となり MSG との場合ほど著明ではないが相乗効果がみとめられた。

このような IMP の MSG もしくは NaCl にたいする相乗作用は IMP のリン酸基を硫酸基で置換することにより、呈味作用も含めて消失した。図 8 に示すごとく 0.2% MSG の反応の強さを 100 とした場合 0.2% IMS の反応量は 0 で両者の等量混合物 0.1% IMS in 0.1% MSG は 98 となった。また、0.2% NaCl の反応量を 100 とすると 0.2% IMS は 0 で両者の等量混合物 0.1% IMS in 0.1% NaCl は 70 であった。これは GMP のリン酸基を硫酸基で置換した GMS の場合とは大きな相違点である。

本実験で用いた 6 種の試薬のうちその基本となる GMP および IMP については、味覚生理学的にみて両者の間に性質の違いがあるのではないかと考えられる結果をえたので、呈味力の質的差異の有無を鼓索神経の機能的単一線維を用いて調べた。GMP に応答する線維の多くは IMP に応答しその反応のしかたも類似していたが、図 9 に示した塩線維の例では IMP のみに応答し GMP には反応を示さなかった。またこの例とは逆に GMP のみに応答し、IMP には無反応の例もあった。

ゆえに GMP と IMP とでは反応を生じさせる鼓索神経中の線維には差異があり、このことは両者の呈味力に多少の質的な差の存在することを推定させる。

#### IV. 考 察

本実験結果から GMP の呈味作用にはプリン

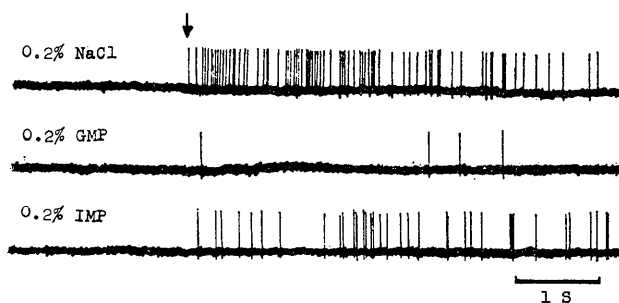


Fig. 9. A single salt fiber in the chorda tympani which responds to only IMP. There are another many types of single fibers, and some of them respond to both GMP and IMP, and some of them respond only to GMP.

核の 8 の位置の炭素に水素原子のついていることが呈味に不可欠の要件であることおよび 5' の位置の炭素につくリン酸基がこれと共に重要な働きをしていることが明白になった。

また GMP を MSG もしくは NaCl と混合した場合の呈味増強作用にはリン酸基につく二つの水酸基が大きな役割をはたしていることも明らかにになった。

さらに IMP については、GMP の場合とは多少ことになって 5' の位置につくリン酸基がおさえられると呈味作用、呈味相乗作用とも完全におさえられることから、リン酸基の役割は GMP の場合よりも大きいと考えられる。

GMP と IMP は化学構造的にはよく類似しており、プリン核の 2 の位置にアミノ基がつけば GMP、水素原子がつけば IMP である。しかし構造的にはよく類似しているにもかかわらず呈味性などの生理作用は異なる点が多いようである。すなわち呈味の閾値がことなり<sup>7)</sup>、また呈味に質的差異の存在する可能性も官能検査<sup>13)</sup>などにより示唆されている。本実験結果より、i) IMP は GMP の 5 倍程度閾値濃度が高い、ii) GMP と IMP では呈味などに関与している基の関与のしかたに weight の差がある、iii) GMP と IMP では応答する単一神経線維は必ずしも同じではない、以上三つの事実がえられたが、この事実は GMP と IMP の間に呈味性に関し差異の存在する可能性を示すものと云えよう。

佐藤<sup>14)</sup>によれば、GMP と IMP に対する鼓索神経線維の応答のプロファイルはよく類似しており、またインパルス類間の相関係数を調べた結果は両者の間にも有意の高い相関があるという。しかしこの事実は GMP と IMP とがまったく同じ味であると云うことを意味しているのではないと解釈できるし、GMP と IMP の味の間に微妙な差が存在すると云うことに矛盾するものではない。

IMP, GMP など Nucleotide の構造はプリン核の 8 の位置の炭素につく水素原子とリボース核につくリン酸基とが構造的に接近していることが推察でき<sup>15)-17)</sup>、これが呈味と深い関係を有するのではないかと考えられる。事実上記水素原子やリン酸基を他の分子で置換すると呈味作用はヒトの官能検査では消失することが確認されている。これらの理由から本実験ではプリン核の 8 の位置の水素原子とリン酸基を中心にした置換化合物を合成しこれを用いて実験を行った。

GMP-Et, Mt-GMP の二つはヒトにたいしては味覚効果も味覚相乗効果も認められなかったが、ラットにたいしては、本実験で示した如く GMP-Et は GMP そのものより強い反応を鼓索神経に誘発した。これは日地<sup>18)</sup>の報告にもあるように Nucleotide の呈味作用機序には種属差があり、ラットとヒトではその呈味作用機作が多少異なるものと考えられる。さらに GMS, IMS はヒトの官能検査ではわずかに苦味を感じる程度であったが、ラットにたいしては GMS は鼓索神経に反応を生じさせまた MSG との相乗作用もわずかに認められた。これもラットとヒトでは呈味作用機序がことなるためであると考えられる。

GMP もしくは IMP と MSG あるいは NaCl との混合による呈味増強作用は佐藤<sup>3)5)</sup>および足立<sup>2)6)10)</sup>により認められており Nucleotide と NaCl との増強効果は MSG と Nucleotide との混合の場合よりも弱いとされているが、この増強効果は本実験結果より MSG の場合も NaCl の場合も作用の消長は平行していることがわか

った。ゆえに Nucleotide の MSG や NaCl との呈味増強効果は同じ機序により生じ、リン酸基につく二つの水酸基の役割が重要であろうと考えられる。また MSG, NaCl の両方に共通しているナトリウムイオンも GMP, IMP にたいする呈味増強効果に何らかの影響を与えているのではないかと推察した。

## V. 総 括

グアニル酸ソーダ (GMP) およびイノシン酸ソーダ (IMP) について呈味作用と深い関係を有すると考えられる基を他の原子や分子で置換した化合物を用い、これら化合物がラット鼓索神経に生じさせる神経反応を指標に GMP および IMP の構造と呈味作用の関係を分析した。

1. GMP のリン酸基につく一方の水酸基をエチル化した ethyl sodium guanosine 5'-phosphate は GMP より大きな神経反応を生じさせたが、本来 GMP がもつグルタミン酸ソーダ (MSG) との相乗作用は消失した。

2. GMP のリン酸基を硫酸基で置換した sodium guanosine 5'-sulfate では神経反応は GMP に比べ半減し、MSG との相乗作用も著明ではなくなった。

3. GMP のプリン核の 8 の位置につく水素原子をメチル化した sodium hydrogen 8-methyl 5'-guanylate sesquihydrate では神経反応および相乗作用ともに完全に消失した。

4. IMP のリン酸基を硫酸基で置換した sodium inosine 5'-sulfate は GMP の場合とはことなり神経反応、相乗作用とも消失した。

5. GMP と IMP では応答する単一神経線維はかならずしも同じではなかった。

以上の結果から GMP, IMP の呈味作用、呈味相乗作用はプリン核の 8 の位置に水素原子がついていることが呈味性発現に不可欠な要件でこれに加えて呈味にはリン酸基がまた呈味相乗作用にはリン酸基につく二つの水酸基がそれぞれ関係していることが明らかになった。さらに GMP と IMP では呈味作用機序には多少の差異の存在する可能性をしめした。

## 文 献

- 1) 足立 明 (1962) 化学調味料の味覚作用に関する神経生理学的研究. 日本生理誌 **24**, 607-613
- 2) 足立 明 (1964) 化学調味料添加の味覚効果に関する神経生理学的研究. 日本生理誌 **26**, 347-355
- 3) Sato, M. & Akaïke, N. (1965) 5'-Ribonucleotides as gustatory stimuli in rats. Electrophysiological studies. Jap. J. Physiol. **15**, 53-70
- 4) Sato, M. & Yamashita, S. (1965) 5'-Ribonucleotides as gustatory stimuli in rats. Effects of temperature. Jap. J. Physiol. **15**, 570-580
- 5) 佐藤昌康, 赤池紀生, 山下 智 (1965) 核酸関連物質の呈味作用に関する電気生理学的研究 (グルタミン酸ソーダとの相乗作用並びに温度効果について). 発酵と代謝 **11**, 53-61
- 6) 河村洋二郎, 足立 明 (1965) 化学調味料に対する反応を利用した Taste Receptor Unit の解析. 日本生理誌 **27**, 279-284
- 7) 足立 明, 河村洋二郎, 小原正美, 池田真吾 (1966) グアニル酸ソーダの味覚作用に関する神経生理学的研究. 発酵と代謝 **12**, 63-67
- 8) 佐藤昌康, 山下 智, 小川 尚 (1966) 核酸関連物質の呈味作用に関する電気生理学的研究 (単一ユニット放電の分析). 発酵と代謝 **13**, 62-69
- 9) Adachi, A., Funakoshi, M. & Kawamura, Y. (1967) Neurophysiological studies on taste effectiveness of chemical taste enhancers. Olfaction and Taste, **Vol. II**, 411-413, Pergamon Press, Oxford and New York.
- 10) 足立 明, 岡本純一, 浜田 徹, 河村洋二郎 (1967) Sodium 5'-inosinate に各種アミノ酸を混合した場合の味覚効果. 日本生理誌 **29**, 65-71
- 11) Kawamura, Y., Okamoto, J. & Funakoshi, M. (1968) A role of oral afferents in aversion to taste solutions. Physiol. & Behav. **3**, 537-542
- 12) Gordon, G., Kitchell, R., Ström, L. & Zotterman, Y. (1959) The response pattern of taste fibers in the chorda tympani of the monkey. Acta Physiol. Scand. **46**, 119-132
- 13) 山口静子, 吉川知子, 池田真吾, 二宮恒彦 (1968) グルタミン酸ナトリウムと 5'-グアニル酸ナトリウムの呈味の相乗効果. 農化 **42**, 378-381
- 14) 佐藤昌康 (1969) 呈味成分の感覚生理. ニューフードインダストリー **11**, 23-30
- 15) Nagashima, N. & Iitaka, Y. (1968) The crystal structures of barium inosine-5'-phosphate and disodium inosine-5'-phosphate. Acta Cryst. **B 24**, 1136-1138
- 16) Tsuboi, M., Kainosho, M. & Nakamura, A. (1968) Proton-phosphorus spin coupling and conformation of nucleotides. in Recent Developments of Magnetic Resonance in Biological System. ed. by Fujiwara, S. and Piette, L. H., Hirokawa Publishing Co., Japan
- 17) Murayama, W., Nagashima, N. & Shimizu, Y. (1969) The crystal and molecular structure of guanosine-5'-phosphate trihydrate. Acta Cryst. **B 25**, 435-452
- 18) 日地康武, 佐藤昌康 (1967) ラット味受容器に対する 5'-AMP とグルタミン酸ソーダの相乗作用. 日本生理誌 **29**, 602-603

遊離脳切片を用いての電気的実験法の改良と抑制性  
アミノ酸効果の検索への応用 612.825-083 : 612.014.421

藤 井 崇 知 (京都府立医科大学第二生理学教室)

**Improved method for maintaining electrical activities in the sliced brain tissue *in vitro* and its application for the study of actions of inhibitory aminoacids.** Takanori FUJII (*Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*)

Gas-blow and medium-flow method was devised in order to record stably electrical activities from sliced brain tissues for a long time. This method not only enables to stabilize the short-circuiting of stimulating current and responses by perfusing the medium around the slice at a constant flow rate, but also makes easy the exchange of media containing different constituents.

Using this method prepiriform (olfactory tubercle) response of guinea pig to the lateral olfactory tract (LOT) stimulation was studied. The tubercle response is serially composed of the initial spike (IS), negative potential (N) and positive potential (P). The IS means the arrival of impulses of LOT axons to the recording site. The N potential probably indicates the reflection of EPSP evoked on the apical dendrite of the superficial pyramidal cell, while the P potential probably means IPSP caused on soma and trunks of the apical dendrite of pyramidal cell.

Glycine,  $\beta$ -alanine and GABA had no effect on IS and N potential at concentrations less than  $5 \times 10^{-3}$  M. The P potential decreased in amplitude at  $10^{-6} \sim 10^{-5}$  M of these drugs and such an effect of GABA was solely blocked by strychnine suggesting that GABA might be the transmitter in the inhibitory synapse in the olfactory tubercle.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 756-764]

I. 緒 論

脳の物質代謝に関する研究を行なうために McIlwain<sup>12)</sup> 等により遊離脳切片を用うる方法が開発された(山本, 黒川<sup>20)</sup>). この方法はさらに大脳皮質切片での電気活動の研究に進展し, 微小電極によって, 細胞内導出も行なわれるようになった(Li & McIlwain<sup>11)</sup>).

また, 遊離脳切片実験法には, 媒液中のイオン組成を任意に変えたり, 薬物を加えて, 生理学的研究の出来る利点がある. この特徴を利用して Hillman & McIlwain<sup>9)</sup> は Krebs-Ringer 溶液中の  $K^+$  濃度と膜電位との関係や細胞の脱分極の  $Na^+$  への依存性などを報告している. その後, Gibson & McIlwain<sup>8)</sup> は, 遊離脳切片実験法を改良して, それまでより安定した静止膜電位をえている. また Yamamoto & McIl-

wain<sup>19)</sup> はモルモットの外側嗅索皮質に埋没している点に着目し, この切片より誘発電位を記録し, その主要な構成要素は外側嗅索電位とシナプス後電位であることを明らかにした. また, モルモット嗅皮質切片から単位放電の記録されることも報告されている(Richards & Sercombe<sup>16)</sup>).

従来の脳切片実験装置では, 電位の記録時に媒液の液面をナイロン網の高さと等しくし, 時々標本を Krebs-Ringer 溶液に浸して代謝の停滞を防いでいるが, この方法では脳切片周囲の媒液量が一定せず, したがって皮質表面から安定した振幅の電位をうる事が難しい.

今回 Krebs-Ringer 溶液で脳切片を灌流し, その灌流量を一定にすることにより長時間安定な記録のできる「ガス噴出媒液灌流法」(Fuji et al.<sup>7)</sup>) を考案したので報告する.

次にこの方法を用いて, モルモット嗅皮質切片からえられる誘発電位のある成分が抑制性シ

ナプス後電位の反映と考えられるので、中枢における抑制性シナプス拮抗剤として作用するストリキニン (Curtis<sup>4</sup>) と、中枢の抑制性シナプ

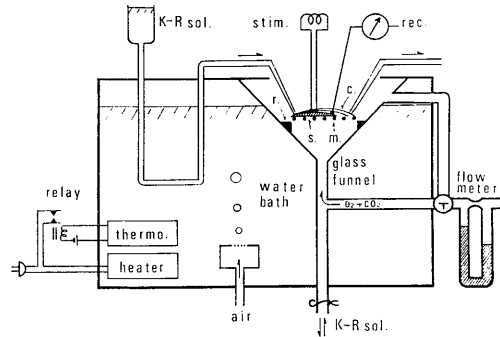


Fig. 1. Schematic drawing of the experimental setup. Brain slice (s) of the guinea-pig olfactory cortex is placed on a nylon mesh (m) in the middle of a glass funnel. The warmed Krebs-Ringer solution (K-R sol.) flows past the slice. 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> gas mixture is blown up through the funnel stem. Water in the bath is kept at 37°C and is stirred by air bubbling. c: loose and thin bundle of cotton filaments, r: mesh supporter, thermo: thermostat.

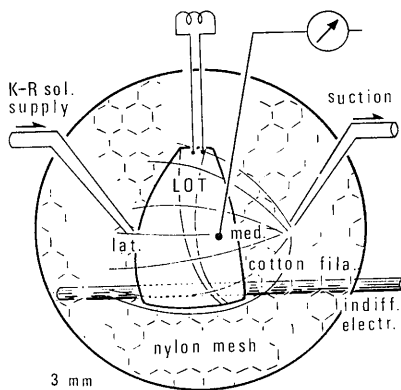


Fig. 2. Arrangement of perfusion pipettes and electrodes. The K-R solution is supplied to the lateral side (lat.) of the slice through a polyethylene tube and is drained away with the sucking pipette set on the medial side (med.) of the slice. Then the K-R solution flows along cotton filaments covering the slice. A bipolar stimulating electrode is placed near the rostral end of the lateral olfactory tract (LOT), while recording one on the olfactory tubercle. Indifferent silver electrode was set under the nylon mesh so as to contact the caudal end of the slice.

ス伝達物質といわれているグリシン,  $\gamma$ -アミノ酪酸 (以下 GABA), および  $\beta$ -アラニン (Curtis et al.<sup>3</sup>), Obata et al.<sup>14</sup>) の嗅皮質切片誘発電位に対する作用およびストリキニンとこれらアミノ酸との拮抗作用の有無を調べたので報告する。

## II. 実験方法

### 脳切片の作製と厚さ

動物は70匹の成熟モルモット (400~450 g) を使用した。嗅脳より外側嗅索を含む嗅皮質切片をつくる技術は (McIlwain & Rodnight<sup>13</sup>), および Yamamoto & McIlwain<sup>19</sup>) の方法に準じて行ない、厚さ約 600  $\mu$  の脳切片をつくった。脳切片の厚さの測定は次のようにして行なった。まず嗅皮質より厚さ約 3 mm の脳切片を切出し、3日間ホルマリン固定後、脱水しパラフィン包埋する直前の段階で脳皮質の厚さを測定して縮小率約30%の値をえた。ついで記録の終わった脳切片を固定、包埋、染色した後顕微鏡下に厚さを測定し、上記の縮小率より切片の厚さを求めた。

### 脳切片の維持

全装置の模式図を Fig. 1 に示す。脳切片はガラス漏斗の中間位に張られたナイロン網の上に置かれる。まずあらかじめ Krebs-Ringer 重炭酸緩衝液 (pH 7.4) (NaCl 120mM, KCl 4.8 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2mM, CaCl<sub>2</sub> 2.7mM, NaHCO<sub>3</sub> 25.5mM, ブドウ糖10mM, 黒川<sup>10</sup>, 以下 K-R 液と略す) をナイロン網の高さよりいくぶん高く入れておき、液面上に脳切片の切面を下に向けて中央部に浮ばせる。ついで K-R 液をガラス漏斗の下部より排液したのち、脳切片に向けて95% O<sub>2</sub> と 5% CO<sub>2</sub> の混合ガスを漏斗脚の下部より送風する。次に脳切片上に K-R 液を灌流させる。このためには Fig. 2 のごとく綿線維 (直径: 12 $\mu$ ) を脳切片の外側嗅索の走行とほぼ直角方向に、切片全体を均一に覆う (約20本/mm<sup>2</sup>) ように置く。灌流液は恒温槽を通して暖めた後、細いポリエチレン管の先端 (外径 0.3 mm) から 0.5 ml/min の流

出速度で脳切片に与えられる。K-R 液は切片の上面では綿線維に沿って、一部は下面を流れて反対側に到る。この綿線維上に内径約 0.5 mm の微小ピペットを置き、これに水流ポンプを連結して K-R 液を吸引する。以上の操作により、脳切片周囲を灌流する溶液量は一定に保たれる。その結果、刺激電流、および記録される電位の灌流液による短絡はほぼ一定となる。なお灌流量が前記の約 0.5 ml/min より多いと、灌流速度が一定せず、えられる電位の大きさは不安定になりがちである。また灌流流量が 0.5 ml/min より少ないと、脳切片は酸素不足となって電気活動の一部は記録されなくなる。

95% O<sub>2</sub> と 5% CO<sub>2</sub> の混合ガス送風量と脳切片から得られる最大成分の陰性電位の大きさとの関係について調べてみると、送風量が 30~100 ml/min の範囲内では、電位の大きさは直線的に増加し、100 ml/min で最高値に達する (Fujii et al.<sup>7)</sup>). したがって、混合ガスの送風量は余裕を持たせて 150 ml/min とし実験を行なった。灌流溶液には前もって酸素の飽和操作は行なわれていない。電気活動の記録は、切片をナイロン網に固定後、45分間 K-R 液の灌流と混合ガスの送風を行なって電気活動が十分安定してから始めた。

#### 刺激と記録

刺激電極は銀線電極で外側嗅索の吻側端に置き、双極的に刺激を行なった。誘発される電位の記録部位は嗅結節で、その位置は刺激電極より約 5 mm 尾側に、外側嗅索より約 1.5~2 mm 内側に寄った所である。皮質表面からの記録には単極の銀球電極を、また深部記録にはガラス毛細管電極 (先端外径 10 μ) を用いた。不関電極は太い銀線で Fig. 2 に示すごとく、ナイロン網の裏面に、脳切片の尾側端に接して置かれた。刺激は持続 0.01 msec の矩形波電流で、極大下刺激 (12 volt) を使用した。実験中刺激は、0.5 Hz で反復して与え、必要に応じて電気活動を記録した。増幅器の時定数は 0.3 秒とした脳切片をナイロン網に置いて後、45分から 6 時間迄の間で、15分~30 分おきに 10 回反復刺激

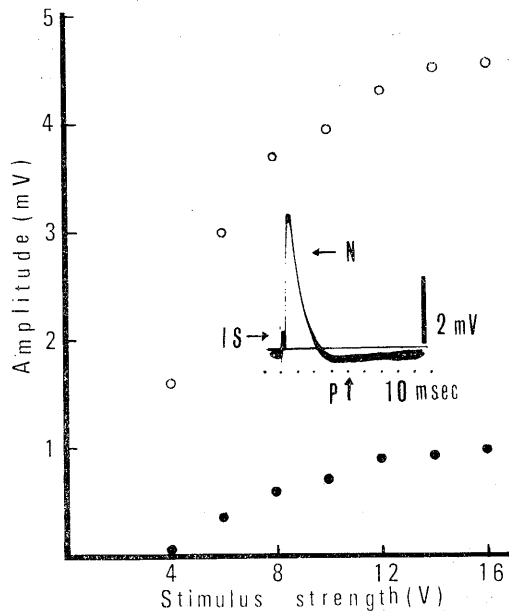


Fig. 3. Relationship between stimulus strength and the olfactory tubercle response (ordinate). LOT stimulation produces an evoked response on the tubercle consisting of the initial spike (IS, •), the negative potential (N, ○) and the positive potential (P). Insert is a response evoked with submaximal strength. Positivity is downward.

(0.5 Hz) を行なってえられた電気活動の平均値は ± 4% 以内であった。

#### 薬物の投与

グリシン、β-アラニンおよび GABA 等のアミノ酸溶液 (以下被検液) を 10<sup>-7</sup>~10<sup>-2</sup> M の濃度範囲で K-R 液に溶解し、通常の灌流液と全く同じ方法で与えた。貯溜槽は被検液の数だけ準備した。電気活動の対照値は K-R 液で灌流した場合の値を用いた。被検液の効果は、灌流開始後、1分~1分20秒たつて電気活動が安定した大きくなってから、これを記録して調べた。ストリキニンとの拮抗作用を調べる場合には、被検液と同濃度のストリキニンを 3分間前もって灌流させておき、ついで被検液を 1分~1分20秒間灌流させてから記録した。

### III. 結 果

嗅皮質切片の外側嗅索に順行性に弱い単発刺

激を与え、嗅結節より記録すると、棘電位 (IS), および陰性電位 (N 電位) がえられる (Fig. 3 の挿入図). 刺激の強さと両電位の大きさの関係をみると, IS, N 両電位は約 4 volt で出現し約 8 volt の強さまでは両電位共振幅を急速に増大し, それ以上の強さでは振幅はゆっくり増加し, IS は 12 volt, N 電位は 14 volt で極大値に達する (Fig. 3). 刺激が極大値に近づくと N 電位の後に陽性電位 (P 電位) が現われてくる.

したがって, 嗅皮質切片の内側嗅結節からえられる電気活動は 3 種の電位よりなることになる. すなわち, IS, N 電位および P 電位である. IS は潜時約 (0.2 msec), 持続 (約 1 msec) 共に短い陽陰性の電位である. この電位は酸素欠乏に対して強く, 脳切片の作製条件の悪い時でもかならず記録される. また潜時から計算すると伝導速度は約 8 m/sec で, 外側嗅索線維の活動電位つまりシナプス前活動と考えられる. N 電位は潜時が 1~2 msec, 持続約 20 msec で, 3 種の電位のうちで主峰を形成し, 振幅は数百  $\mu$ V~数 mV で常に他の成分より大きい, 多くの例では 1 mV 前後であった. P 電位は潜時約 20 msec, 持続 150~300 msec におよぶ経過の長い, 低振幅の電位である. また酸素欠乏に対して, P 電位は N 電位より敏感である. 特に酸素の脳切片への到達が不十分と思われる時, P 電位は記録されないことが多い. 皮質表面でえられた IS, N, P 電位の起源や性質を明らかにするため, 微小電極を用いて 5 例の切片で深部記録を試みた.

深さと電位の振幅との関係の 1 例を Fig. 4 に示す. IS は皮質の表面より 100  $\mu$  の深さで振幅が最大で, それより深くなるにつれて振幅は減少し, 400  $\mu$  では記録できなくなる. 一般に N 電位は皮質の表面で最大振幅を示し, 400  $\mu$  までわずかに振幅を減少する. 400  $\mu$  より深くなると振幅は急速に減少し, 約 600  $\mu$  で振幅は零になる. 引き続き記録電極を進めると, 極性が逆転して記録される例もあった. P 電位は低い振幅であり顕著ではないが, 約 400  $\mu$  の深さで最大振幅を示す. それより深くなると振幅

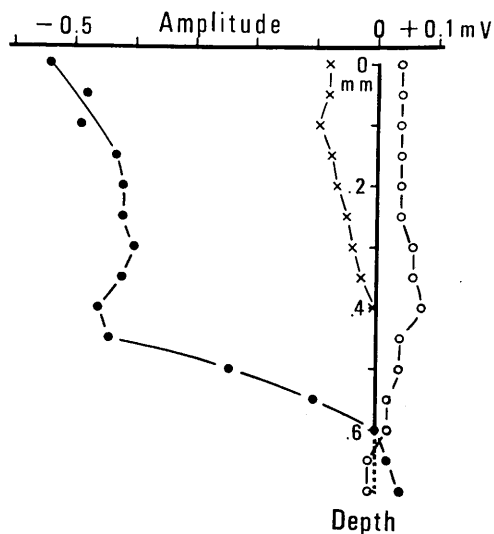


Fig. 4. An example of the laminar analysis of the olfactory tubercle response. The IS ( $\times$ ) shows the maximal amplitude at the depth of 100  $\mu$  and disappears at 400  $\mu$ . The N potential ( $\bullet$ ) is nearly constant in amplitude down to the depth of 400  $\mu$ , then decreases steeply as recorded from the deeper layers and reverses in phase at 600  $\mu$ . The P potential ( $\circ$ ) shows the maximal amplitude at the depth of 400  $\mu$ .

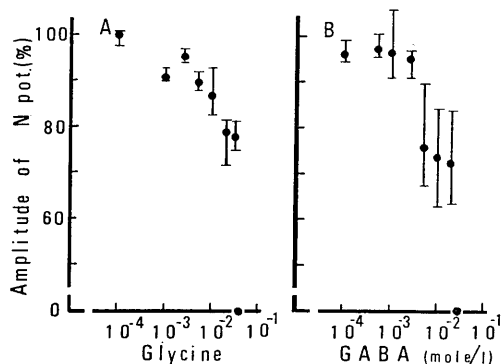


Fig. 5. Effects of glycine and GABA on N potential. The N potential is decreased in amplitude by the perfusion of the medium containing glycine (A) and GABA (B) at concentrations more than  $10^{-3}$  mole/l. Black circles represent averages of the amplitude in five samples at each concentration, while vertical bars show deviation ranges in sample potentials.

は再び小さくなり、極性が逆転する例と消失した例があった。脳切片によって振幅・深さ関係

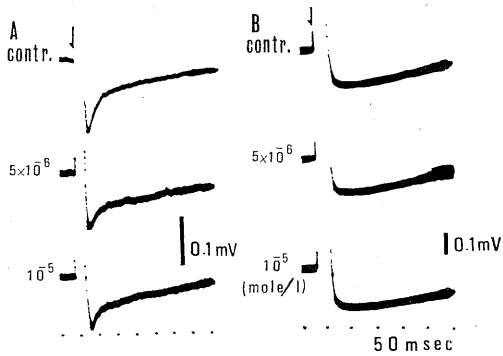


Fig. 6. Suppression of the P potential by GABA and antagonistic action of strychnine. The P potential is decreased in amplitude by perfusing with  $5 \times 10^{-6}$  M and  $10^{-5}$  M GABA solution (A). Decrease of P potential by GABA did not appear when perfused previously with strychnine solution of the same concentrations as those of GABA (B). A and B were obtained from different experiments respectively. P potential was not affected by sole application of strychnine at concentrations less than  $10^{-4}$  M. Arrows show the moments of stimulation. contr.: control. Positivity is downward.

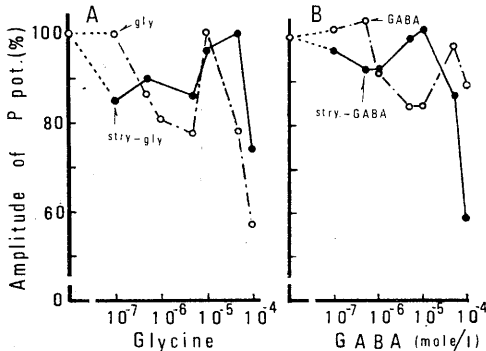


Fig. 7. Effects on P potential of various concentrations of glycine and GABA, with and without preceding application of strychnine. The P potential is decreased in amplitude to about 80% at  $10^{-6}$ – $5 \times 10^{-5}$  M of glycine. The effect diminished at the concentration of  $10^{-5}$  M but reappeared more markedly at higher concentrations. Previous perfusion with strychnine failed to block the glycine effect, while the decrease of the P potential by GABA was blocked with strychnine, except where the concentration of GABA was extremely high.

に差があったが、N電位の振幅が零となる深さより約  $150 \sim 200 \mu$  浅い皮質層にP電位の最大振幅を示す部位がある。

次にこれら3種の構成電位に対するアミノ酸の効果を検討した。IS電位に対してはグリシン、 $\beta$ -アラニン、およびGABAは $10^{-7} \sim 10^{-2}$  Mの濃度範囲でいずれも全く影響を与えなかったが、N、P両電位に対しては濃度により種々の程度の振幅減少効果をもたらした。まずN電位に対する $10^{-7} \sim 10^{-4}$  Mのグリシン、 $\beta$ -アラニンおよびGABAの影響について述べる。グリシンの場合 $10^{-7} \sim 10^{-4}$  MではN電位の振幅に変化なく、 $10^{-3} \sim 5 \times 10^{-3}$  Mでは振幅は対照に比較して約90%に減少し、 $10^{-2}$  Mでは約85%に減少した。振幅が減少して80%にもなると、その後K-R液で灌流しても、N電位の振幅は回復し難い。適用濃度が $4 \times 10^{-2}$  MではN電位は急速に減少し数秒のうちに消失する。この場合K-R液で灌流してもN電位は全く回復しなかった (Fig. 5A)。 $\beta$ -アラニンのN電位に対する影響は各濃度につきグリシンの場合とほぼ同様であった。GABAの場合には、 $10^{-7} \sim 10^{-5}$  MではN電位に影響がなく、 $10^{-4} \sim 2.5 \times 10^{-3}$  Mの範囲では、N電位の振幅は90%内外に減少した。また、GABAの場合は $5 \times 10^{-3} \sim 2 \times 10^{-2}$  Mでは各切片による振幅の減少率の変動幅はグリシンに比べて大きかった。 $3 \times 10^{-2}$  MではN電位は数秒のうちに消失し、K-R液で灌流しても全く回復しなかった (Fig. 5B)。つまりこれらのアミノ酸はいずれも濃度の増大と共にN電位を強く減少させたことになる。

次にP電位に対する種々の濃度のアミノ酸溶液の影響を調べた。グリシンの場合、 $10^{-6}$  Mでは振幅が約80%に減少した。さらに高濃度では減少度も増大するが奇妙なことに $10^{-5}$  Mでは減少は認められなかった (Fig. 7A)。しかしさらに濃度が高くなるにつれてP電位の振幅は再び減少し始め、 $10^{-4}$  Mでは60%に、 $10^{-3}$  Mでは約半分に減少し、図には示されていないがさらに高い濃度ではP電位は全く消失し、K-R液で灌流しても回復しなかった。 $\beta$ -アラニンで

もグリシンとほぼ同じ結果が現われた。

GABA では  $10^{-7}$ ~ $5 \times 10^{-7}$  M 濃度の範囲では、P 電位の振幅は変わらなかったが、 $5 \times 10^{-6}$ ~ $10^{-5}$  M では振幅は対照と比較して約85%に減少した (Fig. 6 A)。 $5 \times 10^{-5}$  M では一旦振幅の減少効果はみられなくなったが、 $10^{-4}$  M では再び減少し (Fig. 7 B)、図には示されていないが  $10^{-3}$  M では P 電位の振幅は35%に減少し、これより高い濃度では P 電位は消失し回復しなかった。つまりこれらの被検アミノ酸は N 電位に影響をおよぼす濃度より相当に低い濃度でも P 電位の振幅を強く減少させ、この減少度が激しいと P 電位は回復しなかった。

次に P 電位に対するこれら 3 種のアミノ酸の影響に対してストリキニンが拮抗作用をもつか否かを検討した。まずストリキニン単独の P 電位に対する影響をみると、濃度が  $10^{-7}$ ~ $10^{-4}$  M では P 電位の振幅は対照と全く変わらず、 $5 \times 10^{-4}$  M では振幅は60%に、 $10^{-3}$  M では20%に減少し、 $5 \times 10^{-3}$  M では完全に消失した。あらかじめ  $5 \times 10^{-7}$ ~ $5 \times 10^{-6}$  M のストリキニン溶液で灌流した後、同濃度のグリシン溶液で灌流すると、グリシンによる減少作用は対照と同様に認められた (Fig. 7 A)。 $\beta$ -アラニンの場合もグリシンと同じ結果であった。GABA の場合、 $5 \times 10^{-6}$ ~ $10^{-5}$  M のストリキニンであらかじめ灌流しておくと、同濃度の GABA 溶液で灌流しても、GABA 単独による振幅の減少作用は消失した (Fig. 6 B, Fig. 7 B)。つまりストリキニンで上述の効果が拮抗されるのは GABA だけであった。

#### IV. 考 察

脳切片から電気現象をうるための従来の実験装置では K-R 液の液面をナイロン網の高さと等しくして電位の導出を行ってきた。しかしこの方法では標本の液浸・浮上をくり返すごとに液面の高さを一定に保つことが難しく、したがって脳切片を取りまく K-R 液の量も一定にならないので、刺激電流や電気活動が K-R 液を通じて短絡する程度が変化して、記録される

電位の振幅に不均一性を生じる。今回のガス噴出媒液灌流法では切片を取りまく灌流液量を少量にかつ一定に保つことで、上記の短絡の程度を一定にでき、また灌流液の組成を変え、薬物の入った被検液で灌流しながら電気活動の変化を観察することもできる利点がある。

脳切片を *in vitro* で実験するさい、酸素および媒質の組織内拡散を考慮すると切片の厚さは  $350 \mu$  以下でなければならないといわれている (黒川<sup>20</sup>)。Richards & Sercombe<sup>16</sup>) はモルモット嗅皮質切片の実験で、 $420 \mu$  の厚さの脳切片を使用したと報告している。本実験に使用した脳切片の厚さは約  $600 \mu$  であった。Field<sup>6</sup>) は、一気圧の酸素下で、最大  $600 \mu$  の厚さのネズミ脳切片で組織呼吸が可能であると報告している。本実験装置では従来の切片実験法と異なり、95%  $O_2$  と 5%  $CO_2$  の混合ガスを灌流 K-R 液層でおおわれた脳切片にふきつけた。したがって、酸素および媒質は切片の上下面より薄い K-R 液層に溶けて、さらに切片内部に十分に拡散すると思われる。事実この操作により脳切片を切り出してから、6時間にわたって皮質表面から安定に N 電位が記録され (Fuji et al.<sup>7</sup>)、かつ切片の皮質内部からも誘発電位はあまり振幅が変わらずに記録された (Fig. 4 参照)。外側嗅索の刺激によって嗅結節から記録される反応は継時的に IS, N 電位, P 電位の 3 成分からなり、それぞれ特有の性格をもっていることから各成分の起源について考察する。IS についてはこれまで外側嗅索線維の活動電位であるとされている。ネコやモルモットの嗅皮質の最外層は外側嗅索と分子層からなり、後者には主にそのすぐ下層の浅層の錐体細胞体から出ている尖頂樹状突起が入りこんでいて、分子層の厚さは約  $400 \mu$  といわれている (Stevens<sup>18</sup>)。外側嗅索線維は分子層全体に分布しているが、その分布密度は分子層の上から 1/3 の深さのところによく、これらは分子層において錐体細胞の尖頂樹状突起とシナプス結合している。また浅層の錐体細胞体や樹状突起基部およびその下の深層の多形細胞層には外側嗅索のシナプス終末は

認められない。したがって、分子層における外側嗅索線維の分布密度と本実験で IS が皮質表面から  $100\mu$  の深さで最大振幅を示し、それより深いと次第に小さくなり、 $400\mu$  以下では記録されないこととよく対応している。

IS に続く N および P 電位は IS に比較して酸素欠乏に弱く、脳切片作製条件の悪い場合には記録されないのは勿論であるが、切片作製直後では外側嗅索刺激により IS しかえられない。N, P 電位は標本作製後45分間にわたって酸素の吹き付けと K-R 液の灌流を行なって、はじめて安定に記録されるようになる。このことから、N, P 電位はシナプス後活動を示すものと思われる。

一般に皮質表面からえられる誘発電位の主要な構成要素はシナプス後電位 (PSP<sub>s</sub>) が皮質表面へ投影したものであると考えられ (Eccles<sup>5</sup>)、その後この考えは広く認められている (Purpura<sup>15</sup>)。また Biedenbach & Stevens<sup>1)2)</sup> は外側嗅索の刺激に際してネコ嗅脳皮質の錐体細胞および多形細胞からえられる PSP<sub>s</sub> と、電場電位として記録される誘発電位は、互いに時間関係は一致し、また刺激の強さを増すとともに振幅が増加すると報告している。Yamamoto & Kurokawa<sup>21</sup> は N 電位 (N 電位を陰性波、P 電位を陽性波と記載している) を EPSP, Richards & Sercombe<sup>16</sup>) は P 電位を IPSP と報告している。したがって本実験でえられた N 電位は EPSP を、P 電位は IPSP を反映するものと考えて妥当であろう。

Biedenbach & Stevens<sup>1)2)</sup> はさらに外側嗅索線維と錐体細胞樹状突起のシナプスは興奮性シナプスであることを細胞内記録により明らかにし、また錐体細胞は軸索側枝を深層の多形細胞に送り、多形細胞の軸索のあるものは、錐体細胞の樹状突起の近位で抑制性シナプス結合をもっていると報告している。

本実験では N 電位の振幅が深さ約  $400\mu$  まであまり減少せずに記録されたが、これは N 電位が深さ約  $150\mu$  で最大で、それをこえる深さでは次第に減少し  $400\mu$  ではほとんど認められな

いという Richards & Sercombe<sup>16</sup>) の報告とかなり異なる。この相違の原因は恐らく脳切片内部への酸素の供給が十分であったか否か、つまり標本の維持の良否に基づくものと考えられる。したがって本来樹状突起上の興奮性シナプスの分布密度は樹状突起全長を通じてほぼ一定とみなして良からう。

一方、P 電位の振幅が深さ約  $400\mu$  で最大であることは、抑制性シナプスがこの深さに多いことを示唆するものであり、これは多形細胞の軸索を介して錐体細胞の尖頂樹状突起基部に生じたものであろう。

N 電位、P 電位共に切片の厚さ  $600\mu$  をこえると極性が逆転して記録される場合があるが、このことは電極先端が切片下部の損傷部位、もしくは切片下部に付着した K-R 液層に入ったことに関係があると思われるが、今のところそれ以上の考察はできない。

これまで外側嗅索刺激による嗅脳からの反応のうち、主要成分である N 電位については Yamamoto & McIlwain<sup>19</sup>), Richards & Sercombe<sup>16</sup>) 等によりくわしく報告されているのに対し、P 電位については反復刺激後に認められること、または陰性の誘発電位に続いて持続の長い低振幅の陽性電位がえられることなどが報告されている。しかしさらに深く定量的に取扱われていない。脳切片での誘発電位の波形や P 電位の現われ方の相違は、記録場所にも依存するが、その外に酸素の供給量の多寡が影響していることは事実で、酸素量を減少させると最初に P 電位は消失した。また本実験で記録された P 電位の波型に二つの型のもが認められた (Fig. 6 参照)。一つは P 電位が急緩の二段階的な時間経過を示す型で、他は最初から緩徐な時間経過をとる型である。しかし現在この 2 型の P 電位の成因を十分説明することはできない。

哺乳動物の中樞神経系にはグリシン、 $\beta$ -アラニンおよび GABA が存在し (Shaw & Heine<sup>17</sup>), これらの中のあるものは抑制性伝達物質であると報告されている (Curtis et al.<sup>3</sup>)。このことからこれらの物質が嗅脳においても抑制性伝達物

質もしくはその関連物質であることが予想されるので、本実験をすすめた。P電位をIPSPの反映と考えると、 $10^{-6}$ ~ $10^{-5}$  M濃度の範囲でP電位の振幅が減少するのは、被検アミノ酸が抑制性シナプスに持続的に、かつ伝達物質と同様に働き、静止膜電位を過分極側に傾けたため、外側嗅索の順行性刺激によって生ずるIPSPが減少したことを示すものと思われる。 $10^{-7}$ ~ $10^{-6}$  Mの濃度範囲でP電位に影響がみられないのはシナプス後細胞の静止膜電位にほとんど影響を与えなかったのであろう。つまりP電位の振幅が低下するのは、これら被検アミノ酸が非特異的に抑制性シナプスに対して伝達物質と同様の作用を引起し、さらに $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$  Mをこえる高濃度でP電位が消失するのは、この伝達物質の働余地がなくなったか、後述するようにシナプス後膜に変性が起こったか、あるいはこの両方が考えられる。しかし効果が十分期待されるある濃度（グリシンについては $10^{-5}$  M、GABAでは $5 \times 10^{-5}$  M）で一旦減少効果が認められなくなることについては今のところ説明できない。

一方抑制性伝達物質の拮抗剤であるストリキニンはIPSPの発生を抑えるから、本実験のP電位を消失せしめるはずである。事実 $5 \times 10^{-4}$ でP電位の振幅は約半減し、 $5 \times 10^{-3}$  M以上ではP電位は全く消失した。もっと低濃度の $10^{-7}$ ~ $10^{-4}$  MでP電位の振幅を減少させなかったのは、この濃度では抑制性伝達物質の作用を十分遮断することができなかった為であろう。またP電位に影響をおよぼさない濃度のストリキニンをあらかじめ投与してから、これらのアミノ酸を加えた場合、もしアミノ酸のみによるP電位の抑制が現われなくなるならば（つまり両者間に拮抗作用があるならば）、そのアミノ酸がP電位（IPSP）を引起す伝達物質であることになるであろう。まずGABAについてみると $10^{-6}$ ~ $10^{-5}$  Mのストリキニン前処置によってGABAのP電位抑制効果は打消された。しかしグリシンとストリキニン、 $\beta$ -アラニンとストリキニンではこの拮抗作用は現われなかつ

た。このことはモルモット嗅皮質では抑性シナプスの伝達物質がGABAであることを示唆する。

GABAの濃度を $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$  MにするとP電位の減少も甚だしいが、この時にはストリキニンの拮抗作用は現われず、P電位は減少したままとなる。この場合K-R液で灌流してもP電位は回復しないから、高濃度のGABAはシナプス後膜を不可逆的に変性させてしまったのであろう。

N電位をEPSPの反映とすると、N電位はシナプス後細胞の過分極により増大するか、または後膜抵抗の減少によって減少することが考えられるが、 $10^{-3}$ ~ $5 \times 10^{-3}$  Mの比較的高濃度のアミノ酸によってもほとんど変化がなかった。さらに高濃度の $10^{-2}$  Mのアミノ酸溶液で灌流すると、N電位の振幅が対照の80%程度に減少した。これは膜電位の過分極の程度が小さくN電位にほとんど影響を与えないのに比べ、抑制性シナプス後膜の電気抵抗減少による短絡効果が大きく影響したものである。

## V. 要 約

1. モルモット嗅皮質遊離切片を使って長時間安定な電気活動をうる「ガス噴出媒液灌流法」を考案した。その特徴は脳切片周囲の灌流液量を一定に保つことで電位の短絡の程度を一定化できる。また様々の組成の灌流液を素早く交換し電気活動の変化を観察することが容易である。

2. 嗅皮質切片の外嗅索を電気刺激し、嗅結節で記録すると、3種の電位：棘電位（IS）、振幅の大きな陰性電位（N電位）、および低振幅で持続の長い陽性電位（P電位）がえられる。

3. 深部記録によってこれらの構成要素の層解析をすると、ISは $100 \mu$ で最大振幅を示し、 $400 \mu$ で消失する。N電位は皮質表面で最大で $400 \mu$ まではあまり変わらず、さらに深くなると急に振幅を減じ、 $600 \mu$ で消失する。P電位は $400 \mu$ で最大振幅を示す。

4.  $10^{-7}$ ~ $10^{-2}$  Mのグリシン、 $\beta$ -アラニンおよび $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）のN電位に対する

影響を調べた。  $5 \times 10^{-3}$  M より低濃度では、いずれのアミノ酸によっても N 電位は変化しなかったが、  $5 \times 10^{-3} \sim 2 \times 10^{-2}$  M では対照に比べて約 80% に減少した。  $3 \times 10^{-2} \sim 4 \times 10^{-2}$  M では N 電位は消失した。

5. P 電位は  $10^{-6} \sim 10^{-5}$  M のグリシン、 $\beta$ -アラニンおよび GABA によって減少したが、同濃度のストリキニンで拮抗されたのは GABA による減少のみであった。

6. 以上の結果と組織学的検索から、IS は外側嗅索線維の活動電位、N 電位は主として錐体細胞の樹状突起に生じた EPSP、P 電位は多形細胞を介して錐体細胞に生じた IPSP を表わすものと思われる。またモルモット嗅皮質において上述の IPSP を引起こすシナプス伝達物質は GABA である可能性が考えられる。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った岩瀬教授、ならびに御校閲を賜った内田助教授に厚く御礼申し上げます。またいろいろ御助言下さった教室員の皆様に心から感謝いたします。また本論文の要旨は第15回中部・第40回近畿合同生理学談話会(三重)、第47回日本生理学会総会(東京)において発表した。

#### 文 献

- Biedenbach, M. A. & Stevens, C. F. (1969) Electrical activity in cat olfactory cortex produced by synchronous orthodromic volleys. *J. Neurophysiol.* **32**, 193-203
- Biedenbach, M. A. & Stevens, C. F. (1969) Synaptic organization of cat olfactory cortex as revealed by intracellular recording. *J. Neurophysiol.* **32**; 204-214
- Curtis, D. R., Hösl, L. & Johnston, G. A. R. (1967) The inhibition of spinal neuron by glycine. *Nature (Lond.)* **215**, 1502-1503
- Curtis, D. R. (1963) The pharmacology of central and peripheral inhibition. *Pharmacol. Rev.* **15**, 333-364
- Eccles, J. C. (1951) Interpretation of action potential evoked in the cerebral cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **3**, 449-464
- Field, J. (1948) Respiration of tissue slices. *Meth. Med. Res.* **1**, 289-307
- Fujii, T., Kubo, S. & Iwase, Y. (1970) Gas-blow and mediumflow method for stable recording of electrical activities in the sliced mammalian cerebral tissue *in vitro*. *J. Physiol. Soc. Japan* **32**, 333-334
- Gibson, I. M. & McIlwain, H. (1965) Continuous recording of changes in membrane potential in mammalian cerebral tissues *in vitro*, recovery after depolarization by added substances. *J. Physiol.* **176**, 261-283
- Hillman, H. H. & McIlwain, H. (1961) Membrane potentials in mammalian cerebral tissues *in vitro*. *J. Physiol.* **157**, 263-278
- 黒川正則 (1964) 脳切片を用いる実験法. *脳と神経* **16**, 70-74
- Li, C. L. & McIlwain, H. (1957) Maintenance of resting membrane potentials in slices of mammalian cerebral cortex and other tissues *in vitro*. *J. Physiol.* **139**, 178-190
- McIlwain, H. (1951) Metabolic response *in vitro* to electrical stimulation of sections of mammalian brain. *Biochem. J.* **49**, 382-393
- McIlwain, H. & Rodnight, R. (1962) Preparing neural tissues for metabolic study *in vitro*. In *Practical Neurochemistry*, 1st Ed., Chap. 6., Churchill, London 109-118
- Obata, K., Ito, M., Ochi, R. & Sato, N. (1967) Pharmacological properties of the postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of  $\gamma$ -aminobutyric acid on Deiters neurones. *Exp. Brain Res.* **4**, 43-57
- Purpura, D. P. (1959) Nature of electrocortical potentials and synaptic organizations in cerebral and cerebellar cortex. *Intern. Rev. Neurobiol.* **1**, 47-163
- Richards, D. C. & Sercombe, R. (1968) Electrical activity observed in guinea-pig olfactory cortex maintained *in vitro*. *J. Physiol.* **197**, 667-683
- Shaw, R. K. & Heine, J. D. (1965) Ninhydrin positive substances present in different areas of normal rat brain. *J. Neurochem.* **12**, 151-155
- Stevens, C. F. (1969) Structure of cat frontal olfactory cortex. *J. Neurophysiol.* **32**, 184-192
- Yamamoto, C. & McIlwain, H. (1966) Electrical activities in thin sections from the mammalian brain maintained in chemically defined media *in vitro*. *J. Neurochem.* **13**, 1333-1343
- 山本長三郎, 黒川正則 (1970) 脳細胞と物質の動き V. *科学* **40**, 157-166
- Yamamoto, C. & Kurokawa, M. (1970) Synaptic potentials recorded in brain slices and their modification by changes in the level of tissue ATP. *Exp. Brain Res.* **10**, 159-170

## Effects of hypertonic solutions on leaf-like receptor (free-nerve endings) in the frog sartorius muscle

Fumio ITO \*

*Department of Physiology, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University, Nagoya*

A single afferent nerve fiber from a leaf-like receptor was isolated along its intramuscular course in the sartorius muscle of frogs (*Rana nigromaculata*) under a binocular microscope. The receptor was identified on the basis of its discharge pattern during passive stretch and contraction of the muscle<sup>3)</sup> and also of the conduction velocity of the afferent impulses<sup>2)</sup>. The paraffin gap method for recording potentials at the nerve terminal was essentially the same as described previously<sup>4)</sup>. Fig. 1 A shows a simultaneous recording of the response in a leaf-like receptor and of the tension development during stretch of 2 mm at a velocity of 7 mm/sec from a length extended by 2 mm from the *in situ* length of the muscle in a normal Ringer solution. In all records negativity at the side of the sensory nerve terminal relative to the proximal end of the nerve was displayed on CRO as an upward deflection. The tension of the muscle was detected by a mechanoelectric transducer (RCA 5734). Hypertonic solutions were prepared by adding 115, 230, and 345 mM of electrolytes (NaCl or Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) into a normal Ringer solution, or by dissolving 460, 920, and 1840 mM of sucrose in distilled water. They were denoted as 2 X R, 3 X R, and 4 X R hypertonic solutions, respectively.

No spontaneous discharges were observed in all of the receptors studied, but a few spikes appeared superimposed on a small depolarization during an adequate stretch of the muscle. For a period from 30 sec to 5 minutes after the receptor was immersed in 2 X R hypertonic Ringer solution with electrolytes, intermittent burst discharges of about 28 impulses/sec in frequency occurred spontaneously (Fig. 1 B), and higher frequency discharge was observed during muscle stretch. For approximately 10

minutes after cessation of the burst discharges, a train of discharges occurred without any significant depolarization during the dynamic phase of the muscle stretch (Fig. 1 C). The number of discharges decreased in parallel with the duration during which the muscle was immersed in the hypertonic solution, and all responses disappeared 15 minutes after the immersion. When the receptor was immersed in 3 X R or 4 X R hypertonic Ringer solutions, the intermittent burst discharges appeared at shorter latencies and were maintained for shorter periods.

The depolarization of the sensory terminal was observed distinctly during muscle stretch in a normal Ringer solution with tetrodotoxin of 10<sup>-6</sup> g/ml (Fig. 1 D). In 2 X R and 3 X R hypertonic Ringer solutions with tetrodotoxin the amplitude of the depolarization decreased in spite of an increase in the tension development during the same amount of muscle stretch as in the case mentioned above (Fig. 1 E and F). No depolarization during muscle stretch was observed in 4 X R hypertonic Ringer solution. Different kinds of hypertonic Ringer solutions containing NaCl or Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> did not yield different effects on the responses of the receptor. A distinct depolarization of the sensory terminal during muscle stretch could be observed in an isotonic sucrose solution with tetrodotoxin (Fig. 1 G). However, the hypertonic sucrose solution resulted in a decrease in the amplitude of the depolarization (Fig. 1 H and I).

The above results seem to be in a line with those on spindle receptor reported previously<sup>5)</sup>. The decrease in the amplitude of depolarization potential at the sensory terminal in hypertonic solution may be explained by a shrinkage of the terminal axon as Ottoson has proposed<sup>6)</sup>, but the appearance of spontaneous discharges in the solution is difficult to be explained by the shrinkage. There are studies<sup>1)7)</sup> that the hyperpolarization of axon membrane may be

\* 伊藤文雄：愛知学院大学歯学部生理学教室

[Received for publication June 19, 1970]

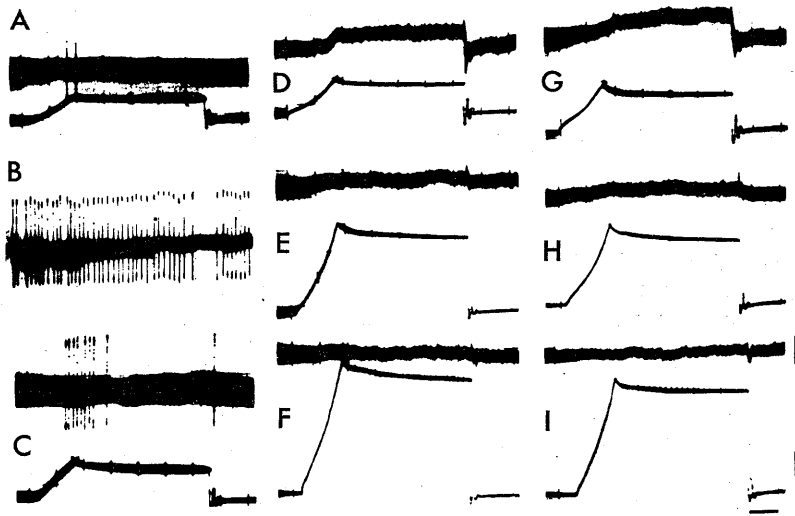


Fig. 1. Simultaneous records of responses of leaf-like receptors (upper traces) and of tension developments of the muscle (lower traces) during stretching by 2 mm at 7 mm/sec from +2 mm initial length. A-C, D-F, and G-I show responses of individual leaf-like receptors respectively. A, D, and G show the normal response in individual receptors during muscle stretch in normal Ringer solution, in Ringer with tetrodotoxin of  $10^{-6}$  g/ml and in an isotonic sucrose solution with tetrodotoxin of  $10^{-6}$  g/ml, respectively. B, intermittent discharges appeared for a period from 30 sec to 5 min. after application of 2 X R hypertonic Ringer solution loaded with NaCl; C, a burst discharges during the dynamic phase of muscle stretch at 10 min. after application of the solution. In C, note the absence of a significant depolarization in the upper trace during the dynamic phase of the muscle stretch. E, a response during muscle stretch in 2 X R hypertonic Ringer solution loaded with NaCl; F, in the 4 X R. Responses of a leaf-like receptor during muscle stretch in 3 X R sucrose solution (H) and in 4 X R Ringer solution with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (I). Calibrations for potential, tension and time; 0.2 mV, 1 g, and 0.2 sec, respectively.

caused by an increase of the intracellular ionic concentrations in hypertonic solutions. This assumption can not be also adopted to explain the decrease of amplitude of the depolarization potential or the appearance of spontaneous discharges in hypertonic solution. A possibility is considered that the hypertonic solutions with electrolytes or nonelectrolytes may give rise to an increase in ionic concentrations in an interspace which is found between the terminal axon and the Schwann cell surrounding it, thereby the membrane being depolarized to cause intermittent discharges and to decrease the amplitude of depolarization potential. The other possibility still remains that the depolari-

zation may be originated at somewhere other than the axon, namely it may be an artifact.

This work was supported by a research grant from the Ministry of Education of Japan (87018).

#### References

- 1) Frankenhaeuser, B. & Moore, L. E. (1963) *J. Physiol.*, **163**, 438-444
- 2) Ito, F., Toyama, K. & Ito, R. (1964) *Jap. J. Physiol.*, **14**, 12-33
- 3) Ito, F. (1968) *Jap. J. Physiol.*, **18**, 590-600
- 4) Ito, F. (1969) *Jap. J. Physiol.*, **19**, 373-391
- 5) Ito, F. (1970) *Jap. J. Physiol.*, **20**, 394-407
- 6) Ottoson, D. (1965) *Acta Physiol. Scand.*, **64**, 93-105
- 7) Tomita, T. (1966) *J. Physiol.*, **183**, 450-468

## Japanese Journal of Physiology 掲載論文の和文抄録

## Vol. 20, No. 1 (1970)

## 1. Neurophysiologic properties of the supratrigeminal nucleus, 1-11.

上三叉神経核の機能

M. TAKATA and Y. KAWAMURA (高田

充, 河村洋二郎: 阪大, 齒, 口腔生理)

Lorente de Nó (1922), Torvik (1956) が三叉神経運動核の背側部に小さな細胞集団 (Supratrigeminal Nucleus) があることを報告し, この細胞集団は介在神経細胞の集団であろうと推察した。

本実験は除脳, 除小脳ネコを用い Supratrigeminal Nucleus の細胞の動きを分析したものである。局所加圧の方法を用いて, 咬筋ならびに側頭筋の筋紡錘を変形させ, 上記介在神経細胞の反応様式を調べた。58の細胞につき, 咬筋筋紡錘の変形のみ反応したもの1個, 側頭筋筋紡錘の変形のみ反応したもの1個, 両者に反応したもの56個の3種類に分類できた。これら各細胞をそれぞれ M-cell, T-cell, M•T-cell と命名した。これら細胞はすべて自発性放電をしており, 筋紡錘の変形で最大 500 spikes/s の高頻度放電を示した。咬筋加圧, 側頭筋加圧を同時に行なうと M•T-cell は両反応の加重が生じる。また M•T-cell では咬筋加圧に対する反応と側頭筋加圧に対する反応の比が (活動係数  $A_k$ ) 1 のものが多く,  $A_k = 1$  の細胞を中心にこの細胞集団が正規分布を示すことが明確になった。これら三種類の細胞はすべて拮抗筋の筋紡錘よりのインパルスによって抑制は生じない。さらにこれら細胞が筋紡錘よりの情報を受けとることをより明確にするため succinylcholine (Sch) の影響を調べた。Sch により細胞の活動は一時停止し, ついで著名な放電の増加が誘発された。

以上の事実より, Supratrigeminal Nucleus には筋特異性の介在神経細胞が存在し, これら細胞は顎反射の調節に重要な働きをしていることが推察される。

## 2. Circadian rhythm in plasma inorganic phosphorus and sulfur of the rat: also in susceptibility to strychnine, 12-29.

ラット血漿中の無機Pおよび無機Sの日内リズムおよびストリキニン感受性の日内リズム

TIEN-HU TSAI, LAWRENCE E. SCHEVING and JOHN E. PAULY (Dept. of Anat. Louisiana State Univ. Med. Center and The Univ. of Arkansas Med. Center)

成熟ラット (Sprague-Dawley 種) を人工照明下 (明: 06.00~18.00時; 暗: 18.00~06.00時) に4週間飼育した後, 1時間ごと24回にかけて心穿刺を行ない, その血漿につき無機Sおよび無機Pを測定した。その結果無機Sおよび無機Pのいずれにもほぼ互に同期した日内リズムを認め, 山はいずれも 13.00~16.00 の間に, 谷は無機Pでは 03.00 と 06.00 の間, 無機Sは 22.00 頃に認められた。

同様な測定を絶食ラット, 眼球摘出による盲目ラットおよび24時間持続照明下に飼育したラットについて行なった。

絶食ラットでは無機Pのリズムはなお認められた。一方盲目ラットの血中無機Pおよび無機Sのレベルは, 正常ラットのそれに比し有意の低下を示すとともに日内リズムの変動巾は減少し, リズムが不規則になるが, なお日内リズムは認められる。

24時間持続照明下では無機Sのリズムは殆んど平坦化する。一方無機Pの日内リズムは消失しないが型は全く変化した。

一方致死量に近い量の薬物を与えた場合, 生体の反応は時間によりかなり変化することが認められた。すなわち体重当り等量の strychnine を15匹よりなるサブグループに4時間間隔で投与した所, 15.00には35%の死亡率であったのに対し, 21.00には85%の死亡率を示した。また同様なリズムが, ラットのバルビタール剤投与下における心穿刺による死亡率にも認められた。

## 3. A study of the membrane constants in the dog myocardium, 30-41.

イヌ心筋の膜定数

Y. SAKAMOTO and M. GOTO (坂本康二, 後藤昌義: 九大, 医, 第二生理)

心筋線維はその構造および機能より刺激伝導系の筋線維 (特殊筋線維) と作業筋 (固有筋) に分類さ

れる。しかしそれらの電気的膜特性の相違はまだ十分に明らかにされていない。そこでわれわれは上山、松田らの隔絶法を用いてイヌ心筋の各部の膜定数を測定し、それらの比較検討を試みた。

通電によって起された電気緊張電位は何れの部においても exponential decay を示し、これより計算された長さ定数は心房筋 1.24 mm; プルキンエ線維 1.25 mm; 乳頭筋 1.18 mm であった。電気緊張電位の時間経過を距離に対してプロットすると cable theory より期待される直線を示し、この直線の勾配よりえられた膜の時定数は心房筋 14.6 msec, プルキンエ線維 15.0 msec, 乳頭筋 3.2 msec であった。以上の結果よりこれらの筋線維束はケーブル様の性質をもつことがわかる。田崎、萩原らの方法により、活動電位の foot の立上り速度を測定すると exponential rise を示し、その時定数は心房筋 0.68 msec; プルキンエ線維 0.11 msec; 乳頭筋 0.88 msec であった。心房筋、プルキンエ線維、乳頭筋の半径をそれぞれ  $6\mu$ ,  $15\mu$  ( $60\mu$ ),  $8\mu$  と仮定して膜容量と膜抵抗を計算すると、それぞれ  $2.61\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ,  $5593\Omega\text{cm}^2$ ;  $1.68\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ,  $8927\Omega\text{cm}^2$  ( $6.75\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ,  $2220\Omega\text{cm}^2$ );  $0.60\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ,  $5333\Omega\text{cm}^2$  なる値をえた。このように心房筋、乳頭筋においては細胞内通電によるものとほぼ近い値を示したが、プルキンエ線維ではかなりの相違がみられた。例えば半径を  $15\mu$  (single cell) とすると膜容量は  $1.68\mu\text{F}/\text{cm}^2$  で良い一致を示すが、膜抵抗は従来報告されている値よりかなり大きい値をとる。しかし機能的な半径として  $60\mu$  をとれば膜抵抗は  $2220\Omega\text{cm}^2$  となりよく一致するようになる。

これらの結果を理解するには、プルキンエ線維が機能的に fuse していると仮定する以外にないようである。乳頭筋の膜容量が著しく小さい値を示すことについてはなお検討中である。

#### 4. Multiple firing of frog's ventricle in response to a single stimulus in Ringer's solution with excess calcium, 42-51.

過剰 Ca 作用下のカエル心室にみる単一刺激に対する反復興奮

Y. FUKUDA (福田康一郎: 千葉大, 医, 第二生理)

摘出カエル心における過剰 Ca 作用下の心室の

持続的収縮状態は反復興奮を伴い、A. V. block が招来されればこれは停止する。房は正常に拍動しているので、この現象が房よりの興奮伝達に対する心室の反復興奮によるものと推測し、ガマの心室標本に直接単一電気刺激を与えて検討した。

1. Ringer 液中の Ca 濃度を正常の4倍迄増すと収縮力増加をみるが、4倍を越えると収縮力は低下し、表面誘導心電図上の興奮が小さく、持続も短くなり、刺激に対する反応が局所化する傾向を示す。さらに Ca 濃度を増すと (6~8倍), 単一刺激に対して反復興奮を来すようになり、やがて持続の長い反復興奮と持続的収縮状態が招来される。反復興奮の頻度は始め 500 c/min 以上であるが次第に減少し 200 c/min 前後になると突然停止し、心室も拡張に向う。この直後に単一刺激を与えても反応は局所的のものにとどまり、くり返して単一刺激を与えるとやがて、局所的興奮に連続して反復興奮が出現し、心室全体の持続的収縮状態が再現される。

2. 低温 ( $15^{\circ}\text{C}$  以下), 高 K (正常 Ringer 液の 2.5倍), および epinephrine ( $10^{-6}\text{g}/\text{ml}$ ) 添加時には、上記の高 Ca による反応の局所化が抑制され、反復興奮は出現しない。また procaine ( $5 \times 10^{-5}\text{g}/\text{ml}$ ), tetrodotoxin ( $5 \times 10^{-10}\text{g}/\text{ml}$ ) 添加時には逆に高 Ca 作用下での刺激に対する反応の局所化が促進されても、興奮伝搬が完全に block され、やはり著明な反復興奮は出現しない。

したがって高 Ca 作用下にみる単一刺激に対する反復興奮は、高 Ca により興奮伝搬がある程度 block されながらも、興奮が室全体に伝搬しうる余地を残す場合にのみ出現し、粗動の範ちゅうに入るものと考えられる。

3. 著明な反復興奮出現時には心室筋 Ca 含量の増加をみるが、これは反復興奮の結果生じたものであり、持続的収縮の原因と思われる。尚、外液 Na を低下せしめた場合には、興奮なしにも心室筋 Ca 含量の増加を認める。

#### 5. Some properties of relaxing factor system and calcium sensitivity of myofibrils in rabbit red muscle, 52-60.

カイウサギ赤筋における弛緩因子系の諸性質ならびに筋原線維の Ca-感受性について

T. YAMAMOTO, M. TAKAUJI and T. NAGAI

(山本哲三, 高氏 昌, 永井寅男: 札幌医大, 第一生理)

ウサギの赤筋から分離した弛緩因子系の性質ならびに筋原線維の Ca 感受性を検討し, 次の成績をえた。

1. 混合筋の筋原線維の ATPase 活性は, 赤筋から分離された microsomes 分割ならびに effective eluate によりそれぞれ約60%および40%阻害された。これらの弛緩活性は caffeine により濃度に依存して除去された。

2. 赤筋の homogenates から分離された上清は 10 vol% で混合筋の筋原線維の ATPase 活性を約15%阻害した。

3. 5 mM azide は, 赤筋の microsomes 分割により calcium uptake ならびに混合筋筋原線維の ATPase 活性に対する赤筋 mitochondria 分割の阻害作用に与えなかった。

4. 7.9 から 5.2 までの pCa 範囲に亘って, 赤筋および白筋の筋原線維の ATPase 活性は, pCa の減少と共に増加し, 5.5 の pCa で最大に達した。赤筋筋原線維のこの最大の ATPase 活性は, 白筋の筋原線維のその約 1/4 であった。6.5 以下の pCa の白筋筋原線維の ATPase 活性の賦活は, 赤筋の筋原線維に比べてはるかに著明であった。

5. 赤筋の筋原線維の ATPase 活性の EGTA による阻害は, 白筋筋原線維のそれより少なかった。すなわち50%の阻害に要する EGTA は赤筋筋原線維では 30  $\mu$ M, 白筋のそれでは 10  $\mu$ M であった。5 mM の azide の存在下でも, 赤筋筋原線維への EGTA のこの阻害作用は約15%増加したにすぎない。

6. 赤筋と白筋の筋原線維の calcium 含量には差がなかった。

以上の成績に基づいて, 赤筋の弛緩機構を論じた。

#### 6. Effect of temperature on caffeine-induced calcium release from isolated reticulum in frog skeletal muscle, 61-71.

Caffeine によるカエル筋 reticulum の Ca 遊離に対する温度効果について

M. TANIGUCHI and T. NAGAI (谷口元也, 永井寅男: 札幌医大, 第一生理)

カエルの骨格筋から分離した sarcoplasmic reticulum の Ca uptake および caffeine による Ca 遊離に対する温度の影響について検討し, 次の成績をえた。

1. Ca uptake の速度および量は両者共に温度に依存する。Ca uptake の活性化エネルギーは約 3,600 cal/mole であった。20°C で reticulum に結合した Ca の一部は冷却により可逆的に遊離された。すなわち, 10および0°C への冷却によりそれぞれ約20および 50  $\mu$  moles Ca/mg protein の Ca が遊離された。

2. 10 mM caffeine は 20 および 10°C の Ca uptake を抑制し, この caffeine の抑制作用は10°C でやや著明であった。しかし 0°C では, 10 mM caffeine による抑制は認められなかった。

3. 20°C では, およそ 20~25  $\mu$  moles Ca/mg protein の Ca が 1~2 mM caffeine の添加により reticulum から遊離された。この 1 mM caffeine による Ca 遊離は, 20から 10°C への冷却によりやや増強された。一方, 20から 0°C へ冷却する場合 2 mM caffeine を加えても, これを加えない場合と同様であった。

4. 0°C で reticulum に結合した Ca は, 10 mM caffeine の添加によりほとんど遊離されなかった。

5. 筋原線維の ATPase 活性ならびにその Ca 感受性は温度に依存した。すなわち, 10 および 0°C における最大活性は, 20°C のそれぞれ約40および 6% にすぎなかった。また half-maximal ATPase 活性をうるに要する添加 Ca<sup>++</sup> 濃度は, 20°C で約 35  $\mu$ M, 10°C では約 100  $\mu$ M であった。

以上の成績を rapid cooling による caffeine 処理筋の収縮機序と関連づけて論じた。

#### 7. <sup>45</sup>Ca movements at rest and during potassium induced contracture in mytilus: ABRM, 72-83.

イガイ前収足筋の K 拘縮時および静止時における <sup>45</sup>Ca の動向

E. HAGIWARA and T. NAGAI (萩原英一, 永井寅男: 札幌医大, 第一生理)

イガイ (*Mytilus coruscus* Gould) の前収足筋 (Anterior byssal retractor m.) の K 拘縮は一過性で外液 Ca の存在に依拠し<sup>1)2)</sup>, Mn で抑制される。

事が知られている<sup>3)</sup>。また活動電位が tetrodotoxin ( $10^{-4}$  g/ml) で影響を受けない<sup>4)</sup>事などから ABRM の興奮が Ca-spike 的でありその張力が他の温血動物の一部平滑筋で考えられているのと類似した機構により惹起される可能性が考えられる。この可能性を検討する為に  $^{45}\text{Ca}$  を用いて、ABRM の静止時および K 拘縮時における  $^{45}\text{Ca}$  の efflux および influx を測定し以下の結果をえた。

1. ABRM の Ca space は 0.34 ml/g である。また細胞内 exchangeable Ca は 0.906  $\mu\text{M/g}$  であった。

2. 静止時の influx は 0.0282  $\text{uuM/cm}^2\cdot\text{sec}$  で 320 mM K- 海水による拘縮時の influx は 0.2584  $\text{uuM/cm}^2\cdot\text{sec}$  (76  $\mu\text{M/kg}\cdot\text{min}$ ) である。拘縮時に influx は約 9 倍に増加する。

3. K- 拘縮時の efflux は 0.1623  $\text{uuM/cm}^2\cdot\text{sec}$  で静止時の約 6 倍である。

4. 以上の結果を Niedergerke (1963)<sup>5)</sup> のモデルに適用して計算すると 320 mM K- 海水添加後 1 秒以内に ABRM の細胞内 free-Ca は約 2  $\mu\text{M}$  に達する。

以上の成績と他の ABRM における生理学的知見に基いて Mytilus ABRM の一過性収縮の activation が外液 Ca の entry による可能性を論じた。

#### 文 献

- 1) Rüegg, J. C., Straub, R. W. & Twarog, B. M. (1963) Proc. Roy. Soc. B, **158**, 156-176
- 2) Leenders, H. G. (1967) J. Physiol. **192**, 681-693
- 3) Hagiwara, E. : unpublished data.
- 4) Twarog, B. M. (1967) J. Physiol. **192**, 857-868
- 5) Niedergerke, R. (1963) J. Physiol. **167**, 515-550

#### 8. The oxytocin release and the compound action potential evoked by electrical stimulation on the isolated neurohypophysis of the rat, 84-96.

ラットの下垂体基部電気刺激によるオキシトシンと電気的活動

A. ISHIDA (石田絢子: 順天堂大, 体育, 生理)

とり出されたラットの下垂体後葉を隔絶法を用いて電気的反复刺激を行ない, その際分泌される

オキシトシンの量を, モルモットの乳汁射出圧測定による生物検定により測定する. 同時に微小電極を用いて視床下部-下垂体系神経分泌線維群の複合活動電位の記録を行なった. 結果は以下のようである.

1. オキシトシン分泌に対する最適刺激頻度は約 20 Hz で, これより低または高頻度刺激では分泌量は減少する. 分泌に対する最適刺激頻度による反復パルス刺激の効果は, 高 K 液による脱分極刺激よりも有効である.

2. 単一パルス刺激による複合活動電位は 2 峰性にえられ, 第 1 の峰を構成する神経線維群の伝導速度は  $1.64 \pm 0.26$  m/sec で, 第 2 のものは  $0.69 \pm 0.17$  m/sec であった.

3. 最適刺激頻度 (10~20 Hz) により 5 分間反復パルス刺激を持続すると, オキシトシン分泌量は静止時の数倍以上に増加する. 而し刺激中複合活動電位の大きさは, 刺激開始後 1 分以内に約 20% 以下に減少し, 刺激持続中は回復しない. 但し刺激停止後は 1 分以内に回復を示し, 約 10 分後には 100% の回復を示す. これに反して低頻度 (5 Hz) で 5 分間刺激する場合は, 分泌量はそれ程増加しないが, 活動電位の減少も著明でなく, 5 分後にも尚 80% の活動電位が認められる.

これらの結果から神経分泌系における分泌に対する電気的活動の役割が考察された. 一般に下垂体後葉はホルモンの貯蔵, 分泌の場所で, 上位核から下行する無髓神経線維を伝導してくる神経衝撃によって, この部位の分泌は調節されていると推定されている. 而しその機序は解明されていない. 神経衝撃が末端に到着してこの部位が脱分極されると,  $\text{Ca}^{++}$  の細胞内流入があり, このことが分泌機構を始動すると推定されているが, 上述の結果からも直接分泌機構を連結するのは脱分極で, 神経衝撃は脱分極を導く手段であるように解釈される.

#### 9. Effects of divalent cations on the spontaneous transmitter release at the amphibian neuromuscular junction in the presence of ethanol, 97-111.

エタノール Ringer 氏液中で冷血動物の神経筋接合部における自発性伝達物質の放出におよぼす 2 価陽イオンの効果

K. OKADA (岡田勝喜:鳥取大, 医, 第一生理)

神経筋接合部で見られる微小終板電位 (m. e. p. p.) の頻度は神経終末の膜の性状により決定される<sup>1)</sup>. 冷血動物の m. e. p. p. の頻度は ethanol によって著しく増大するが, この現象は神経終末の  $Ca^{++}$  に対する透過性が ethanol によって増大することによるものと考えられる<sup>2)3)</sup>.

この実験では「トノサマガエル」と「ヒキガエル」の縫工筋を用い, ethanol-Ringer 氏液中の  $Ca^{++}$  濃度を変えたり,  $Mg^{++}$  を加えたりしたときの m. e. p. p. の頻度の変化を観測した. その結果は正常 Ringer 氏液中の温血動物における m. e. p. p. の頻度と  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  の濃度変化との関係とほぼ同様であった<sup>4)5)</sup>. すなわち正常 Ringer 氏液中では m. e. p. p. の頻度に無効であった  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  の濃度変化は, 2~3% ethanol が存在すれば有効となり,  $Ca^{++}$  濃度が増せばその頻度は増し ( $Ca^{++}$  濃度を 1.8 mM から 5.4 mM に上げると頻度は対照の約 2.5 倍になる),  $Mg^{++}$  は  $Ca^{++}$  に対して拮抗的に働く. しかも  $Ca^{++}$  の一定濃度で増加した m. e. p. p. の頻度はそれと等しい濃度の  $Mg^{++}$  を加えると元のレベルにもどった. これは  $Ca^{++}$  と  $Mg^{++}$  とが 1:1 で拮抗することを示すようである.

神経筋接合部の伝達に  $Sr^{++}$  は  $Ca^{++}$  と同様に作用するといわれているが<sup>6)</sup>, ethanol-Ringer 氏液中で  $Sr^{++}$  が m. e. p. p. の頻度におよぼす効果は  $Ca^{++}$  とほぼ同様であり,  $Sr^{++}$  も  $Mg^{++}$  と 1:1 で拮抗するようである.

$Ba^{++}$  は  $Ca^{++}$  と少し異り ethanol の濃度が低いときは (約 3% まで), m. e. p. p. の頻度に対して無効であるが, それ以上の濃度では有効となる. 4% ethanol-Ringer 氏液に 0.9 mM  $Ba^{++}$  を加えると, m. e. p. p. の頻度は対照の約 7 倍に増大し, また拮抗する  $Mg^{++}$  の濃度は  $Ba^{++}$  濃度の 4~8 倍を必要としたので, m. e. p. p. の頻度に対して  $Ba^{++}$  は  $Ca^{++}$  の数倍の効力があるように考えられる.

#### 文 献

- 1) Katz, B. (1962) Proc. Roy. Soc. B, **155**, 455
- 2) Okada, K. (1967) Jap. J. Physiol. **17**, 245
- 3) Gage, P. W. (1965) J. Pharmacol. Exp. Ther. **150**, 236
- 4) Hubbard, J. I. (1961) J. Physiol. **159**, 507
- 5) Okada, K. (1967) Experientia, **23**, 363

6) Miledi, R. (1966) Nature, **212**, 1233

#### 10. Vascular responses to catecholamine on the sinus node artery of the dog, 112-117.

イヌ洞結節動脈のカテコルアミンに対する反応  
S. CHIBA and K. HASHIMOTO (千葉茂俊, 橋本虎六:東北大, 医, 薬理)

体重 10~14 kg の雑種成犬 14 頭を使用した. ペントバルビタール 30 mg/kg 静脈麻酔し, 人工呼吸下に右第 4 助間を開胸した. 心のう膜切開後に右冠状動脈の分枝である後右房動脈 (いわゆる洞房結節動脈) を露出し, ここに直径 0.5 mm 前後の先細のポリエチレンカニューレを挿入する. このカニューレを通して股動脈から誘導した自己へパリン血で定圧灌流を行なった. カニューレの手前にゴム管を接続し, ここから容量 0.01 ml のマイクロシリンジを使用して薬液を注入した. 以上の条件下にカテコルアミン類の洞房結節動脈に対する反応を血液量の変化として観察し, また  $\alpha$ - および  $\beta$ - アドレナリン遮断剤の効果を見た. 実験開始時の血流量は  $2.30 \pm 0.32$  ml/min (mean  $\pm$  S. E) であった.

#### 結果

1. カテコルアミン類としてはドパミン (0.1~1  $\mu$ g), ノルエピネフリン (0.1~1  $\mu$ g), エピネフリン (0.1~1  $\mu$ g) およびイソプロテレノール (0.01~0.1  $\mu$ g) の 4 種を使用した.
2. 4 種のカテコルアミン類のうちドパミン, ノルエピネフリンおよびエピネフリンは血管拡張反応のみを示す場合, 血管収縮反応のみを示す場合および収縮に続く拡張反応の見られる場合があった. 一方イソプロテレノールの反応は常に拡張反応のみである.
3. カテコルアミンの収縮反応は  $\alpha$ - アドレナリン遮断剤であるフェントラミンおよびダイベンジリンで遮断される. また拡張反応は  $\beta$ - アドレナリン遮断剤のプロプラノロールで抑制される.

4. これらの事から, この洞房結節動脈には  $\alpha$ - と  $\beta$ - アドレナリン受容器の存在が結論される. この洞房結節動脈と他の心筋動脈との相違を discuss した.

### 11. Assessment of aerobic capacity with special reference to sex age of junior and senior highschool students in Japan, 118-129.

有気性能力——とくに中学生, 高校生の有気性能力について

A. NAKAGAWA and T. ISHIKAWA (中川旭子, 石河利寛: 東大, 医, 保健学科, 生理)

12才から17才にわたる中学生, 高校生男子30人, 女子26人の有気性能力を測定し, さらにこれと関係あるパラメーターの有用性を検討した. 被検者が思春期にあたり, したがって発育差によって有気性能力に差を生じるおそれがあるので, 文部省統計による性年令別身長, 体重の平均値 $\pm 1$ シグマ以内の者を被検者とした. 負荷は自転車エルゴメーターを用いて漸増法によって与え, 詳細は体力テスト標準化国際委員会の方法にしたがった. 心拍数は胸部誘導心電図より測定し, 呼吸数は採気マスクの出口にとりつけたサーミスタより誘導した. 採気はダグラスバック法により, 労研式ガス分析機を用いて分析した.

測定成績を要約すれば下表のようになった.

なお体重当り最大酸素摂取量と相関がみられたのは maximal performance, maximal oxygen pulse, 体重当り maximal oxygen pulse であるが, これらは最大酸素摂取量の代用として用いるにはあまり実用的といえない.

間接法による最大酸素摂取量の予測値, PWC 170, ステップテスト指数 (文部省の方法による) は体重当り最大酸素摂取量と相関がみられなかった. 著者が採用した2分間で負荷を漸増する方法はステディスタートが成立しないので, 直接法の測定にはよいが, 間接法による最大酸素摂取量の測定や PWC 170 の測定には向かないものと思わ

れる.

### 12. Active transport of sodium and potassium in Na-loaded skeletal muscles of potassium-deficient rats, 130-144.

K 欠乏ラットの Na 蓄積筋における能動輸送  
N. AKAIKE and Y. KOWA (赤池紀生, 甲和良夫: 田辺製薬, 臨床薬理)

K 欠乏ラットの摘出 Na 蓄積筋, SOL (ひらめ筋) と EDL (長跡伸筋) が回復液 (10 mM-K Krebs 液) の温度変化および代謝阻害剤添加によっていかなる影響をうけるか検討した. その指標は主に電解質移動においた.

1. K 欠乏ラットの Na 蓄積筋を 30°C の回復液に2時間浸すと, 細胞内への K 吸収と細胞外への Na 排出がみられる. この回復期 0~30分間に排出される Na の rate constant は SOL で 2.19 hr<sup>-1</sup>, EDL で 2.15 hr<sup>-1</sup> である. 一方 K 吸収も EDL よりも SOL において著しい. なおえられた値は冷血動物筋のそれよりも大であるが, その相違の一部は使用された外液温度差にもよると考えられる.

2. 回復液に浸漬された Na 蓄積筋 EDL の Na 排出は外液の温度が 11°C 以下の時完全に抑制される. しかし K 吸収は 11°C で軽度の抑制をうけるにすぎない. この事は Na 蓄積筋での Na-K 交換のメカニズムが単なる 1:1 の比で生じていない事を暗示する.

3. 代謝阻害剤の Ouabain (0.001 mM), IAA (0.2 mM), FDNB (0.03 mM) は回復液中の Na 蓄積筋 SOL の Na 排出と K 吸収を著明に抑制する.

4. ACh (8  $\mu$ g/ml) は Na 排出と K 吸収を軽度促進し, tubocurarine (3  $\mu$ g/ml) や succinyl-

表 測定値の一覧

性 別	男 子			女 子		
	12~13	14~15	16~17	12~13	14~15	16~17
測 定 数	10	10	10	10	10	6
身 長 (cm)	149.6 $\pm$ 5.6	160.5 $\pm$ 4.0	166.2 $\pm$ 1.3	150.0 $\pm$ 2.0	154.3 $\pm$ 1.5	154.8 $\pm$ 0.6
体 重 (kg)	39.6 $\pm$ 3.7	50.0 $\pm$ 4.4	56.8 $\pm$ 1.5	41.3 $\pm$ 3.1	47.6 $\pm$ 2.1	51.0 $\pm$ 2.0
最大酸素摂取量 (l/分)	1.62 $\pm$ 0.24	2.09 $\pm$ 0.29	2.41 $\pm$ 0.32	1.44 $\pm$ 0.15	1.39 $\pm$ 0.12	1.37 $\pm$ 0.15
最大酸素摂取量 (ml/分/kg)	40.7 $\pm$ 3.9	42.0 $\pm$ 6.7	37.7 $\pm$ 5.6	34.9 $\pm$ 3.6	28.9 $\pm$ 2.6	26.7 $\pm$ 3.3

choline (2  $\mu\text{g/ml}$ ) はそれ等を抑制する。しかし tetrodotoxin (0.08  $\mu\text{g/ml}$ ) は全く影響を与えない。

5. FDNB は電解質に影響を与えない濃度 0.005 mM で活動電位の大きさを減少させ、その持続時間を延長させる。

### 13. Cholinergic mechanism for intestinal hypermotility causes by arterial occlusion, 145-153.

動脈閉鎖により起こる腸管運動亢進のコリン作用性機構

M. YAMAMOTO, N. TAIRA and K. HASHIMOTO (山本蒔子, 平 則夫, 橋本虎六: 東北大, 医, 薬理)

上腸間膜動脈閉鎖時に起こる腸管運動の変化を第一頸髄, 両側迷走神経切断の無麻酔脊髄イスを用いて観察した。上腸間膜動脈は両側大腿動脈から導いた自己ヘパリン血で, 全身血圧とほぼ等しい 50~60 mmHg で定圧灌流し, 動脈閉鎖時には血液は大腿静脈へ戻した。回腸末端近くに水を満

たした薄壁のゴム球を挿入し, 腸管運動を内圧の変化として捉えた。

上腸間膜動脈を3分間閉鎖すると, 1) 腸管運動亢進は最も多く, 32例中23例で起こった。一方かえって腸管運動が減少したものは32例中わずかに2例であった。2) この最も多く見られた腸管運動亢進は, tetrodotoxin, atropine で完全に消失し, pentobarbital で著明に減少し, physostigmine で増強した。3) しかし両側迷走神経切断, および hexamethonium によってはほとんど影響を受けなかった。

これらの結果から, 動脈閉鎖時の酸素欠乏あるいは炭酸ガス増加によって, 腸管筋層内のコリン作用性節後ニューロンの興奮が起こり, その結果遊離された acetylcholine により腸管運動亢進が起こったものと結論される。ただし少数ではあるが, 血流遮断時に腸管運動の減少が起こっていることは, アドレナリン性または非アドレナリン性等の抑制ニューロンの関与も否定できない。

## 群馬大学医学部生理学教室史

### 1. 前橋医専生理学教室時代 (1943~1948)

昭和18年(1943)5月, 前橋医専創立と同時に奥保男教授が東大福田教授の許から着任, 次いで高島巖助教授が来られ学生の講義に当られた。前橋医専は大東亜戦争に伴って多くの医師が必要となりその要請に応じて設立されたのであるが同様の事情のもとにできた医専のうちでは最初のものであった。当時の事情は研究に必要なものは勿論のこと, 学生実習用の機器具等も入手困難で教室の整備等は殆んど進行しなかった。奥教授は, 約1ケ年後思想関係で留置され, 高島助教授も亦病気のため不在となった。

斯様な事情のため昭和20年(1945)10月, 松本政雄教授が東京医学歯学専門学校(現東京医科歯科大学)より着任した。奥保男教授は終戦後帰任され生理学の講義の一部を受け持たれたが, やがて代議士に立候補したりして政党関係の仕事に忙しい様子であった。その後公衆衛生学の担任と変わったがやがて退職された。病氣療養中であった高島助教授も亡くなられた。

この時代の研究室は木造建の二階に僅か二室が研究室兼教授室として当てられていたのみであった。また教室には教授の外に一人の雇(佐藤秀)がいたが, 彼が医専に入学し, その後に更って来た者(小久保)も退職, 一時は教授唯一人になった。

併し昭和21年秋(1946)松本教授の同級生(医学歯学専門学校に於て)の江藤喬, 山形寿郎の二人が研究室に来ることになり, 江藤助手, 山形雇ということになった(席の関係で), これらの人達の助力をえて研究室の建設が初められた。その第一は県内の所々にある軍使用の機械器具類で研究室に於て役立つようなものを集めることが主であった。それらの中に軍使用の通信機, 真空管, ブラウン管等もあり, 後に至るまで相当有効に役立った。斯様な事情のもとで研究らしいものは生物電気研究に必要な万能増巾器の試作であった。これはラジオ周波数を被増巾電圧で変調し, 最終段階で整流し被増



松本政雄教授

巾電圧のみを取り出す方式のものである(日本生理誌12:1950)。尚当時実習用として東京医科歯科大学生理学教室から種々の器械を借用させていただいたことは感謝しなければならない。昭和22年(1947)秋, 教室は木造平屋の新築された建物に移ることができ, 幾分教室の形ができた。この建物は終戦直後のもので, パラック的ではあるが, 一教室としてそんなに狭いものでなく以後約20年間(1947~1966)使用された。

尚この頃は食糧や住宅が極度に不足していた時であったので教室員は月曜に食糧を背負って東京からやって来て週末に帰りその間教室に寝泊りしていた。

### 2. 前橋医大生理学教室時代 (1948~1950)

この時代の教室員としては松本政雄教授, 江藤喬助教授, 根岸喜久夫講師, 石田絢子(現順天堂大学助教授), 沢野正晴, 後藤鹿島助手, 外に雇2名, 入室した研究生, 木村一雄, 真中はるゑ, 川田深太郎, 佐藤進一, 正田豊作, 町田都平等の諸君でようやく大学らしい状態となってきた。昭和23年(1948)に前橋医専は前橋医科大学(旧制)に昇格し, 助教授, 講師, 助手等の定員も大学並になり学生の授業および研

究方面にも幾分の進展をみた。

この間に筋、神経等の変形電位（日本生理誌 12：1950）、単一筋線維の短縮状況（日本生理誌 12：1950）、Veratrin の作用機序（日本生理誌 13：1951）、子宮運動に関する研究（北関東医学 4：1953）等があり、未だ研究機械器具等は非常に不備であったにもかかわらず熱心に行なわれた。

### 3. 群馬大学医学部生理学教室時代（1950～1954）

旧制前橋医科大学と群馬師範、桐生工専が一緒になり群馬大学が創立され、前橋医科大学は群馬大学医学部となった。

教室員：松本政雄教授、江藤喬助教授退職後に佐藤昌康助教授（東大若林研究室より転任、着任早々渡英、渡英中に熊本大学教授に転出）、根岸喜久夫講師、退職後、石田絢子講師、後藤鹿島、富沢隆、木暮敬、武藤和雄、秋山勲の5名の助手および外に雇2名。研究生、専攻生として入室したものには斎藤定雄、早川勇、善如寺秀、角田智恵子、田中喜信、真下泰司、小林順次、小林英一郎、城山浩、田島和穂、新井今朝雄、能勢玲作、野町俊弥の諸君があった。

この時代の初期に於ては研究主題は以前から続いた神経、筋等に関するものが主であったが、鉄線を硝酸に浸した神経模型に関するものが始められた、そしてこの時代の後期に至っては教室の研究課題は殆んど興奮に関するもののみとなった。これらの期間において偶然パチンコの玉を硝酸に浸す機会から周期性興奮模型の好型（Gunma J. of Med. Sci., 3：1954）が発見されまた銀線と鉄線を併用する松本の神経模型（Gunma J. of Med. Sci., 4：1955）、あるいは秋山の興奮伝導模型（Gunma J. of Med. Sci., 4：1955）、核の膜面に生ずる Active patch を青い斑点として観察する方法（興奮伝導の諸問題, 1959）等種々の事柄が発見された。また興奮模型に関する16ミリカラーの映画1600フィートのフィルムもできた。その他興奮伝導および伝達に関する模型実験、Facilitation および Inhibition の現象を示す模型（Gunma J. of

Med. Sci., 4：1955）、動作電位の発現機序に関する研究、膜の変化と Impedance の変化の関係（北関東医学 5：1955）、等刺激生理学上の重要問題が、興奮模型を用いて行なう研究分野では、殆んど解明されるに至った。

### 4. 群馬大学医学部第一、第二生理学教室時代（1954～1957）

教室員、松本政雄教授、後藤鹿島講師、秋山勲、木暮敬、武藤和雄助手、外に雇2名。

高木貞敬教授（米国留学）、平尾武久助教授（東大で研究続行）、小林直哉、富沢隆、善如寺秀助手、外に雇1名。専攻生として入学したものの久保田裕一、岩谷忠夫、高橋文典、佐藤秀、唐木田良成、石原英雄、福田学、柿沼俊助、小泉宏和の諸君。

群馬大学に大学院医学研究科が設置されるに伴って生理学は2講座になり、第二講座の主任として高木貞敬教授が決まったわけであるが米国留学に出発したため松本教授が両教室の主任を兼ることとなった。第二生理学教室の研究室としては、それまで大学本部の事務室に使用されていた場所で、本部の建物が新築されたのでそのあとの一部を改造して使用することになった。

第一生理学講座の研究課題は電気化学的興奮模型に関するものがすべてであった。専攻生も相当数多くいたのでそれぞれの研究課題として地ならしの課題もあってこの方面における本質的な進展は少なく、むしろ従来の研究を一層確実にするような結果が多かった。第二生理学講座の助教授として平尾武久氏が着任したが東大における研究の後始末のため留守のことが多く新たな研究を始めるに至らなかった。

### 5. 群馬大学第一生理学教室（1957～1967）

第二生理学教室の主任高木教授が米国から帰任されてから実質的に第一講座、第二講座が別となった。したがって第二生理学教室はこの頃から始まり別になることとなる。

この時代は旧学位制度が残っていた時代と新制度一本になってからの時代と2期に分けることができる。旧制度の終り頃においては学位取

得のための入室者が非常に多く(どこの教室もそうであったかも知れないが)いたが、併し新制度になってからは入室する専攻生等は非常に少なくなり、教室全体としてはゆっくりと本来の研究に向うことができるようになった。

#### 第一生理学教室の前期

教室員、松本政雄教授、後藤鹿島講師、助手秋山勲、木暮敬、武藤和雄、佐藤秀、善如寺秀、森川襄治、専攻生として入室したもの、岸康一、石田宗夫、三瓶司、若林秀一、木本弥太郎。

研究課題はすべて以前から引き続いて行なわれた電気化学的興奮模型に関するもので多岐に亘ったが一応の結末に近ずいた状態になった。昭和34年(1959)夏、後藤講師は米国留学に出発した。

#### 第一生理学教室の後期

教室員、松本政雄教授、後藤鹿島講師(後に助教授)、助手、秋山勲、森川襄治、渡辺禎二、関道子、伴真也、北村奉正、菊地幸江。専攻生として入室したもの、浅川守胤、田中順、反町貢、中里邦夫、白田小夜子、林映利、田部井トキ。

すでに述べた如く、この期になってからは、専攻生として入室するものは極少数でこれらの指導ということが殆んど必要なく本来の研究にゆっくり従事することができるようになり、興奮模型における電気容量を誘導 Coil を併用して電気振動を発生させる方法により測定し、また別に周波数変調器の発振素子の一部にこの模型を入れてそれによって発振される周波数から電気容量を測定する方法等によって正確な電気容量を測ることが可能になった(Gunma J. of Med. Sci., 13:1964)。その後さらに短期間の直角電撃または一連の直角電撃を Wheatstone bridge に適用し、神経線維、筋線維等の真の抵抗、および分極容量を独立に測定できる方法

が考案されこれ等に関する実験が行なわれた(Gunma J. of Med. Sci., 11:1962)。

さらにまた、筋線維等の等価回路の決定方法として抵抗、電気容量等の値をそれぞれ独立に定め、全体の等価回路を正確に求める方法が研究され、この方法によって興奮模型、骨格筋線維等のそれらを測定した(Gunma J. of Med. Sci., 13:1964)。続いて Voltage clamp 法を興奮模型に適用しそれに対する反応が明らかになされ、且 Voltage clamp そのものが如何なる性質のものであるか、実際膜電位そのものを固定しうるか否か等が検討された。その結果 Voltage clamp は一定区間の電位の固定は可能であっても膜電位を固定することは不可能であることが明らかにされた(日本生理誌 29:1967)。

これらの研究と共に運動生理学の方面における研究として複雑反応時測定による敏捷性検査方法およびそれによる検査成績から一般成人男女の敏捷性に関する知見がえられた(体育学研究 9:1966)。

尚敏捷性とは対象的性質である微調整を要する運動(Skill movement)に対する適性検査の一方法も進められている。

一方1963年後藤講師は米国から帰り Pacinian corpuscle に入り込んでいる大、小の神経線維の性質について研究を進め細い方の神経線維の生理学的役割について研究を進めた。

秋山は数年前より学習に関連した動物の行動について研究を始め本学に新設された行動医学研究施設の平尾教授の研究に参加している。

1966年夏医学部本館、5階建のコンクリートの新館の一部が完成したので教室はこれに移ることになり相当の日時を費し教室の移転を終り1967年春頃から新館での研究活動が始められるに至った。

(松本政雄記す)

## 群馬大学医学部第二生理学教室

## 発 足

1954年(昭和29),群馬大学医学部に大学院を設置するにあたって生理学の第二講座を開設する必要が生じ,昭和29年8月20日当時の医学部長青木平八教授と第一生理の松本政雄教授とが東大の生理学教室に高木を訪問された。その日は高木が氷川丸で米国へ出発する前日に当り,台風により出帆が1日遅れたためやっと直接お逢いできたような状況であった。その席で第二生理の教授としての御招きをお受けし,翌日2年間の在外研究のためシカゴ市イリノイ大学神経精神科学研究所の R. W. Gerard 博士の研究室へ向った。高木の教授就任の辞令が発令されたのは同年9月16日であった。

高木の在外研究中は,第一生理の松本政雄教授の下で平尾武久助教授が講義を行ない,高木の帰国を待った。またその間の助手は富沢隆(1954年9月16日~1957年3月31日),小林直哉(同じ期間)であり,用務員は今井令子であった。昭和32年(1957)3月5日高木はアメリカ合衆国より欧州を經由して帰国し直ちに着任した。

## 建設期

昭和29年(1954)教室に予定された建物は群大医学部正門を入れて最初の建物(旧本館の木造建築)にあり,主玄関の向って左側(事務室の反対側)の部分の約54坪であった。教授室には僅かに応接用セット一組と教授用の机と椅子があるだけで,実験室として用意された教室はがらんとして腰をかけようにも椅子はなく,器械を置くにも机がないという有様であった。しかしそれは研究費をできる限りプールして私の帰国時に備えようという松本教授と教授会の御考えによるものであり,実際に昭和32年度分(1957)として当時としては多額の予算を頂いた。

まず雑巾,箒,鉛筆などから始めて高価な実験器械類に到るまであらゆる種類の物品の購入が行なわれた。また火災と湿気を防ぐためプロ



高木 貞 敬 授 教

ックにより実験室を屋内に作ることにし,まず第一室を,また年度末に第二室を,さらに翌年第三室を作った。しかし当時は文部省の予算(講座研究費)も少なく(教室配付額は約50万円),第一年度(昭和32年度)は実験を開始するまでに到らなかった。

助教授平尾武久は高木と殆んど入れ代りに昭和32年(1957)8月31日,イタリアに向けて出発した。彼はピサ大学の Moruzzi 教授の研究室で2年間,次いでオレゴン大学で Brookhart 教授の下で1年間研究を行なった。東野庄司は東北大学通信工学科卒で群大工学部畔上教授の紹介によって同年5月16日より助手となりまず研究器械の組立と研究に当った。渋谷達明は東京教育大学理学部動物学科の大学院課程を卒業と同時に昭和33年(1958)3月16日助手として赴任した。東野,渋谷両助手はこれ以後10年余に亘り高木の両腕として大いに研究を進展させた。

昭和33年(1958)となり,漸く実験を開始する段階となったが,高木が帰国後の研究テーマとして考えていたのは「嗅覚および嗅神経系の生理学」であった。当時の日本の国力と講座研究費の額から考えて,小さい教室内で研究テ

マを分散することの不利を思い、群大第二生理学教室ではこのテーマに主力をおくことにして研究室としての旗をかかげた。この方針は今日まで一貫して続けている。

昭和41年(1966)7月、基礎医学の5階建新館が完成し第二生理学教室は第一生理とならび4階の100坪弱のスペースへ引越した。その際図書室と工作室とを共通使用することに決め、両教室の中間に各1室を提供し合った。昭和43年(1968)夏、実習室棟も完成し、同じ4階に実習室をえた。

### 「研究史」(1) EOG の研究

嗅上皮の電気的応答に関しては昭和12年(1937)、当時台北帝大の教授であった細谷雄二が吉田甫と共にイヌにおいて研究し独文で発表したのが世界で最初の論文である(Jap. J. Med. Sci. III, Biophysics, 5, 22-23)。17年後(1956年)スウェーデンの Ottoson はカエルで詳細に研究して、これを Electro-Olfactogram (略して EOG) と名付けた。高木はこれを追試し、まず匂刺激の停止と共に再び応答が現われることを見出した(Off-応答)。すなわち EOG に On 型と Off 型とを分類した(Takagi & Shibuya, Nature, 1959; Jap. J. Physiol. 1960 a, b, c)。EOG を嗅球の誘起脳波と同時記録した点が Ottoson の研究と相違する点で、これによって嗅球の Off-induced wave が嗅上皮の Off-EOG より先に現われることが分り、EOG が generator potential であるという Ottoson 説に疑問を抱くに到った(Takagi, Shibuya, Higashino & Arai, Jap. J. Physiol. 1960 d)。

麻酔薬であるエーテルとクロロフォルムはまた特有の匂をもっているため、これらを嗅上皮に吹きかけた所、電気的陽性の On 型 EOG と著明な陰性の Off-EOG とが見出された(Takagi ら1960 d)。そこでエチルエーテルの同族系列の匂をあたえて陽性 EOG を探求すると共にアルコールやアセテートの同族系列の匂をも吹きかけて分子構造と EOG の出方とを比較研究した(Higashino, Takagi & Yajima, Jap. J. Physiol., 1961)。

最近122種類の匂についてテストした結果、その中の17種の匂によって陽性 EOG が生ずることが明らかになった(Takagi, Aoki, Iino & Yajima, Olfaction & Taste III, 1969)。

ガマの嗅上皮に匂を吹きかける時、冬期に限って極めて美事な電位振動が EOG に乗って現われ、種々の興味ある性質を示した(Takagi & Shibuya, Nature, 1960 e; Jap. J. Physiol., 1960 c, f, 1961)。これは Ottoson (1956) がカエルについて見出したものであるが、その出現が極めて稀であるため研究を放棄したものであった。また渋谷(Jap. J. Physiol., 1960)はサカナの嗅上皮に匂液をあたえてカエルと類似の EOG を記録し、電気的陽性の Off 型 EOG を見出した。

陸棲の動物は空気の匂を感じ、水棲のサカナは水の匂を感じる。そこでイモリを用い、この動物が陸棲の時と水棲のときとで気体、液体の匂に対していかに応答するかを研究した(Shibuya & Takagi, Gunma J. Med. Sci. 1962; J. gen. Physiol., 1963)。これは気体の匂の受容機序と水中の匂の受容機序との異同を明らかにする研究の先き駆けとなるものである。

嗅上皮は嗅細胞、支持細胞、基底細胞およびバウマン氏腺から成っている。EOG がどの細胞で発生するかを明らかにするため、まず嗅神経を切断し嗅細胞に逆行変性を起こさせた。その結果、陰性 EOG は嗅細胞数の減少に比例して大きさを減じ、最後に完全に消失した(Takagi & Yajima, J. gen. Physiol., 1964, 1965)。したがって陰性 EOG の起源は嗅細胞の活動にあると結論した。また陽性 EOG の少なくとも大部分は支持細胞の分泌によるものであることを最近電子顕微鏡を用いて確かめた(Okano & Takagi, 未発表)。

EOG の性質をさらに調べるため、エレクトロトランスによる EOG の変化を追求した。一般の匂によって生ずる電気的陰性の EOG はプラスの電流により増大、マイナスの電流により減少し、一般の興奮性膜と類似の性質を示したが、エーテル、クロロフォルムなどによって生ずる陽性 EOG は全く逆の変化を示し、陰性抵

抗の性質をもつことが分った (Higashino & Takagi, 1964).

次に剔出した嗅上皮のイオン環境を変えて EOG のイオン機序を追求した. そして陽性 EOG は,  $\text{Cl}^-$  の細胞内への移動と恐らく一部は  $\text{K}^+$  の細胞外への移動によって生ずることを証明した. また陰イオンの中  $\text{F}^-$ ,  $\text{Br}^-$  および  $\text{HCO}_3^-$  のみが  $\text{Cl}^-$  の代用となること, 陰イオンは水分子のつかない裸の状態では半径  $1.95 \text{ \AA}$  以下のものは興奮性膜を通過し, それ以上のものは通過しないことを明らかにした (Takagi & Wyse, 1965, Takagi, Wyse & Yajima, J. gen. Physiol. 1966). これは脊髄の抑制シナプスで Ito らがえた結果と全く異っている. また陰性 EOG は  $\text{Na}^+$  の細胞内移動と一部は  $\text{K}^+$  の細胞外移動とによって起こることが証明され, この場合は  $\text{Na}^+$  の代用イオンは見出されなかった (Takagi, Wyse, Kitamura & Ito, J. gen. Physiol., 1968; Takagi, Kitamura, Imai & Takeuchi, J. gen. Physiol., 1969; Takagi, Olfaction and Taste III, 1969).

上記の一連の研究から高木らが1960年以来抱いて来た“EOGs は Generator potentials であるか?” (Takagi, 1967) という疑問の解答をまとめ, 1968年 Olfaction and Taste に関する第3回国際シンポジウム (ロックフェラー大学) において“EOG Problems”と題して発表した. その後の研究をも加えた現在の結論は“EOG は嗅細胞に由来する陰性の Generator potential と陽性の抑制電位および支持細胞に由来する陽性の分泌電位の3種の電位の総和である,”ということである.

嗅上皮に微小電極を刺入すると単一細胞の発射が記録される. Takagi & Omura (1960, 1963) は食用カエルの嗅細胞の応答を種々の型に分類したが, Aoki & Takagi (Proc. Japan Acad. 1968) は富田の方法によって嗅細胞の細胞内記録を試み, 約  $10 \text{ mV}$  の遅い電位 (Generator potential) にのっかった約  $20 \text{ mV}$  のスパイク電位を捉えることに成功した. また青木はより容易な細胞外記録法により種々の匂に対する応

答を分類し嗅細胞の情報処理の機序を研究した (未発表).

## (2) 嗅球脳波の研究

高木が嗅神経系の研究を志したのはイリノイ大学で嗅球脳波と嗅球内単一細胞活動電位との関係を研究したことによる. まず嗅球の脳波に GABOB を作用したときの脳波の変化を研究し (Takagi & Shibuya, EEG J. 1959), またその周波数分析を行なった (日本生理学会総会発表, 1958年). 次に嗅球の細胞の情報処理を見出す目的で微小電極を刺入し7種の応答型を分類した (Shibuya, Ai & Takagi, Proc. Japan Acad., 1962).

竹内 (1968) は東野講師の指導の下で嗅球細胞の応答を4種の樟脳臭と4種の薄荷臭の8種の匂, またブチルアルコール4異性体とこれと等分子量のエチルエーテルの5種の匂についてそれぞれ統計的に分析し, 匂の類似性を嗅球細胞の応答の立場から論じ, 人の嗅覚と比較した (Higashino, Takeuchi & Amooore, Olfaction & Taste III, 1969).

嗅球に対する高位中枢の支配活動についても Ottoson (1959) はカエルで研究したが, われわれは他の感覚刺激によってラットでも抑制活動を認めたので, さらにそれをカエルで研究した (Harada & Takagi, 1961 b). また間脳の種々の部分に電気刺激を加えて嗅球脳波の促進と抑制を証明した (Takagi, Jap. J. Physiol., 1962). 後年ウサギを用い, 嗅上皮の電気刺激による誘起脳波が扁桃核刺激によって長い抑制効果をうけることを見出し, その中枢経路を調べた (Fujita, Oikawa, Ihara & Takagi, Jap. J. Physiol., 1964).

伊藤勝広 (1968) は渋谷助教授の指導の下でモルモットの嗅神経細枝の活動とを比較し三叉神経が, 従来いわれたように, 酢酸など刺激性の匂だけでなく広く, 一般の匂にも応ずることを証明した.

## (3) 嗅覚行動の研究

まずラットを用い忌避剤ナラマイシン (Cyclo-heximide) の効果を分析した. ラットがナ

ラマイシンの味を極端に嫌うことを知り、ラットが普通の水とナラマイシン水とを識別するのは嗅覚によることを証明した (Omura & Takagi, 1961). この習性を利用して現在正常の水とナラマイシン添加水とにそれぞれ異った匂をつけて識別させ、次にその匂濃度を希釈し、また嗅覚中枢経路を傷害して、匂の識別閾値と中枢経路とを追求している。またイヌの嗅覚閾値を古典的唾液条件反射法によって追求し、ヒトの嗅覚の100万倍鋭敏であることを証明した (貝瀬, 1969).

この他東野助手の希望により超音波の神経終板電位に対する作用 (Higashino, 1959), および脳脊髄神経とに対する作用 (Takagi, Higashino, Shibuya & Osawa, 1960) を極く短期間研究した。[現在の研究] 末梢神経系の研究を一応終了したので、嗅覚中枢の所在とその働きを研究している。

#### 教室員の異動

平尾武久助教授 (1954年10月16日付発令) は群馬大学医学部に行動医学研究施設が新設されたので、昭和40年 (1965) 7月16日付その教授に昇任した。渋谷達明は昭和33年 (1958) 3月16日助手となり、昭和36年 (1961) よりフロリダ大学へ留学、途中一度帰国したが合計3年間 Dr. Beidler の研究室に留まり幾多の成果をあげた。彼は昭和40年 (1965) 10月1日付講師、昭和42年 (1967) 4月1日付助教授となり、同年5月1日東京教育大学 (母校) へ転動した。東野庄司は昭和32年 (1957) 5月16日助手となり昭和38年 (1963) 10月コロンビア大学へ留学、昭和40年 (1965) 8月帰国して研究をつけ1966年4月1日医学部講師、1967年9月1日講師となったが、1968年5月1日再び同じ Dr. Loewenstein の研究室へと渡り翌年4月30日群大を辞任した。小村京子は (北大動物学科卒)

昭和34年 (1959) 12月1日助手となり1961年4月1日東邦大学へ講師として招かれた。藍尚礼は昭和36年4月1日助手となり、1963年4月1日母校の東京教育大学へ転任となった。島至 (東大心理卒) は昭和38年 (1963) 4月1日助手となり、1964年10月20日群大教育学部へ講師として招かれた。青木清 (北大動物学出身) は昭和41年 (1966) 4月1日より助手となり、1969年6月1日付九大理学部動物学教室へ転出した。現在、菅原清 (北大動物学出身) は昭和43年 (1968) 4月1日より助手、元木沢文昭 (北大医学部出身) は昭和44年 (1969) 7月1日より講師、また大島清 (東大医学部卒) は1969年7月1日より助手である。法政大学教授千葉康則は昭和38年 (1963) 以来現在まで非常勤講師として生理学の講義の一部を担当している。

大学院学生として伊藤勝広 (群大医学部出身、1964年4月入学、1968年3月卒業)、竹内秀夫 (同上)、貝瀬宏 (1966年4月入学1970年3月卒業)、他科の大学院学生、研究生で第二生理で研究を行なったものは原田紀 (耳鼻科、1959年-1961年)、藤田秀樹 (精神科1962-1964年)、牧野総太郎 (耳鼻科1968-1970年)、梅沢久男 (耳鼻科1968-1970年) である。その他論文中で認められる Arai は多摩川園高校、Oikawa は高知大学よりそれぞれ研究のため短期間出張した人々であり Ihara, Kitamura, Imai は研究を手伝った医学部学生である。また Yajima, Iino は研究を手伝った第二生理の技術員である。

#### 研究費

嗅覚生理学研究室の建設および維持は文部省講座研究費、科学研究費の他ロックフェラー財団、ワックスマン財団、米国防空軍および内藤財団からの研究費により行なわれたことを明らかにし厚く感謝する次第である。

(高木貞敬記す)

附記 (第一生理): 前橋医専時代の奥保男教授が東大にいたころのことは私も多少は知っている。いわゆる思想問題が現在のように取扱われていなかった

時代に研究を何のものにもとられることなく深めて行くことと国家、社会、世界に広くつながる問題の何らかの解決を意図することの両面を同時にすること

とはとてもできることではない。奥教授が歩いた道がそのことをよく物語っているように思う。

松本政雄教授は坂本嶋嶺教授のもとで若いころから坂本さんの丹念な指導を受けて来られた。そして松本さんは坂本さんの愛弟子として終始精密な研究を続行した。

私は松本さんの考案した心臓の周期興奮模型をもらったことがある。この心臓模型は鋼鉄球に軟鉄小球をつけたものである。これを硝酸液につけておいて軟鉄小球にガルバニーのピンセットで一度だけ刺激を与えると一定のリズムで軟鉄小球の方から鋼鉄球へとリズムをもって化学変化が伝わるのが目でみることができる。このとき軟鉄小球も鋼鉄球もよくみがかれていることが必要である。大変に興味深い興奮模型と思っている。

松本さんの立場から私の行なってきたカエルやカメの心臓のペースメーカーと伝導系についての電気生理学的研究についても教示を受けたこともある。

松本さんの興奮化学模型は古くはヘルマン、殊に

リリーの模型に負うところのもので、わがくにでは橋田邦彦、東竜太郎、山極一三の行なった一連の研究報告がある。松本さんは山極さんの新らしく作ったいろいろの模型による研究と理論的な考えをさらに深く広く掘り下げて一応の結論にまで到達した。生きた神経、筋、心筋などについても研究したのであるが、大部分の研究を興奮化学模型について永い年月に亘って研究し、生きた細胞の機能の主要な興奮膜について切り込んできたひとすじの道の歩みに私は深い敬意を表わさずにはいられなかった。これが私の心境である。誰が何といおうが、千万人といえどもわれ行かんという心意気が、一見おとなしい松本さんのどこに潜んでいるのであろうか。一度心にともされた幽玄ともいうべきともしび、そうだ、私は生物発光は哲学的な碧緑の光というが、松本さんの碧緑な光をずっとみつめているとそれは生理学であるとともに哲学的でもあるような感じがするのは、恐らく私の偏見でもあろうか。

(内山孝一記す、1970. 5. 29)

附記(第二生理)：故細谷雄二教授が今から30数年前に嗅上皮の電気生理学的研究をしたことが世界ではじめてのことであった。嗅覚についての研究は感覚生理学のうちで特に立ちおけていることは周知のとおりである。高木貞敬教授は夙にそのことに着眼し、群馬大学に赴任してから現在まで終始嗅覚の生理研究に打ち込んで重要な知見をえたことは喜びに堪えないところである。

群馬大学も他の大学と同様に何も無いところから出発して今日に至っている。乏しい人容、設備、機械という悪条件を克服して国際的観点からみて研究

に新天地を創造するものは、結局は学究者の着想と新しい方法による精進努力の積み重ね以外にはない。

嗅覚は多種多様な化学的物質によって起るからその電気生理学的研究は化学と離れることのできないものであろう。その化学的受容体にも多くの種類があるであろう。興味の多いことであろう。人の実生活の上にも大きな意味をもっている嗅覚の生理について益々研究を深められ、わたくしどもを啓発してもらいたい。

(以上、内山孝一記す、1970年7月)

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry should be supported by a valid receipt or invoice. This ensures transparency and allows for easy verification of the data.

Furthermore, it is crucial to review these records regularly to identify any discrepancies or errors. This proactive approach helps in maintaining the integrity of the financial information and prevents small mistakes from escalating into larger issues.

In addition, the document highlights the need for clear communication between all parties involved. Regular updates and reports should be provided to ensure that everyone is on the same page and aware of the current status of the project or business.



The second section of the document focuses on the implementation of these practices. It provides a step-by-step guide on how to set up a record-keeping system. This includes identifying the key areas that require attention and establishing a consistent routine for data collection and reporting.

It also discusses the importance of training staff members on the correct procedures. Ensuring that everyone understands their role in the process is essential for the success of the system. Regular training sessions and clear instructions can help in achieving this goal.

Finally, the document stresses the need for flexibility. As the business or project evolves, the record-keeping system should be adaptable to new requirements and challenges. Regular reviews and adjustments are necessary to keep the system relevant and effective.

In conclusion, maintaining accurate records is a fundamental aspect of any successful business or project. By following the guidelines outlined in this document, you can ensure that your data is reliable, transparent, and easy to manage.

[海外だより]

スウェーデンだより

## エーテボリ神経生理学教室と第5回 International Meeting of Neurobiologists

大阪大学基礎工学部生物工学科 有働正夫

白樺の林に囲まれた小高い丘に立つエーテボリ大学神経生理学教室(主任A・ルンドバーグ教授)で過した2年間は私にとって非常に大きな体験であった。スウェーデンの一般社会から受けた印象は、「日本にはない長所を多く有し、その反面、日本のよい点の多くを欠いている点で日本とは対照的」ということであり、その意味でも論じたいことが少なくないが、語学(スウェーデン語)の制約、紙面の都合等で、今回は編集委員の御指示の中、筆者が現在実感として語る事項——研究室の状況を中心にして報告したい。

### 1. 教室の構成と教室員の日常

教授1, 助教授1, 講師3, 助手1~2が通常の研究スタッフで、その他に外国人研究者が常時2~5人滞滞している。この外に研究補助スタッフとして、実験アシスタント4, 同見習1~2, 組織標本製作係1, 写真技師1, 電機技師5, 実験器械技師1, 教授秘書1となっている。実験室アシスタントは未婚の女性か家庭の主婦であるが、その養成学校はかなり競争があり、能力も非常にすぐれている。ネコの麻酔, 気管静脈カニューレの挿入, 末梢神経の分離, 微小電極の製作, 論文の図表作製, タイプ等は全面的に信用でき、詳細な点は経験のある研究者でも教えられる程である。電機技師は、電機装置の殆んど全て(オッシロスコープを含む)を自作し、構造を熟知しているので、実験前の整備, 実験中のトラブルは彼等に相談するのが最も能率的な解決法である。チーフのE・Eideは往々論文に名を連ねている。実験中、深夜に起ったトラブルでも、電話で彼らの来援を求めることが可能であり、筆者もそれをえて窮地を脱したことがあった。総じてスタッフの通勤距離が自動車で20分以内のところであり、実験室との往来が自由なのは日本では羨しい限りのadvantageであった。以上の補助スタッフのうち、permanentの契約者は極少数で大部分は

短期間(1~2年位)で契約を更新することになっているが、その待遇は実験アシスタント13万円/月で、極めて恵まれているといわざるをえない。

### 2. 実験室および共同研究施設

中枢神経系の実験室が4ユニットあり、これを上記のスタッフが分担利用している。この中の一つにCATが備えられ、さらにデータレコーダーを近い将来接続することになっている。特筆すべきこととして、主要実験動物であるネコは近郊の専用のファームから供給されており、教室の動物舎に移されて一定期間後実験に供される迄、終始好条件に置かれている。このファームは商業ベースでネコ1匹5000~7000円という値であるが教室の予算はこれを賄うるわけである。ともかく日本で使っていた「ノラネコ」とは大差があり、どのネコも脊髄の周囲にソフトな脂肪が発達していた。

### 3. 研究費

以上諸事に亘る研究費は年間150万クローネ(約1億円)で1/3が人件費, 1/3が実験器具, 材料費, 1/3が図書, 論文作製等のpaper workに使われているとのことである。

### 4. 医学教育制度——生理学者の養成

最も特徴的なのは、医学部教育の過程で、原則としては生理学に興味をもった時以降、何時からでも研究室に入り、研究者としての道を進むことができることである。生理学教室は通常の講義と実習を全学生に与えた後、希望者に対し高度の実習を準備し、さらに希望する者には、研究者と共同実験に参加することも可能である。このように生理学に深く携わるようになった学生については、適当な時期に生理学以外の基礎医学科目、さらに臨床各科も適当な間隔をおいて履習するように配慮される。実際には基礎医学課程終了後(22~23才)に生理学専攻志望者としてスタートする例

が多い。当然臨床科目の履習の時期が一般の学生よりも遅れるが、生理学教室に出入りしている間に、研究者としての適性、学生自身の興味の動向などを判断して、将来臨床に進む余地を残し乍ら、生理学の研究を進めている場合が多いようである。一般学生に対する実習の具体的な内容としては、神経線維の伝導速度、神経筋標本の作成と筋張力の測定、皮膚感覚受容野の観察の実習、脊髓反射(ラッテ)、微小終板電位の示説等で、時間数は約3時間週2回6週間、昨年は80名の学生全員がこれを終了した後、6名がさらに高度の実習を希望したので、ラッテを自ら手術して脊髓反射を記録する実習と、EPSP、IPSP、レンショウ抑制、脊髓上行性径路、脳幹の脊髓反射制御、緊張性伸展反射、小脳に関するセミナーを行なった。ラッテの脊髓反射は初めて導入されたもので、小動物の末梢神経、脊髓根の分離はかなり困難であったが、学生達はよく努力して数匹目には教室が案出した固定装置にマウントし見事に単シナプス反射を記録した。教室の全研究者は毎週1回、学生の1 group (2~3人) に対し深夜迄指導に当った。セミナーでは最新の論文が題材とされ、教室の各スタッフが紹介し、筆者も教授の要請で小脳遠心系の話させられたが、少なくとも2名の学生の理解は相当なものであった。この2名はさらに継続して教室に出入りする希望であると聞いている。従来の例からみると、共同実験に参加するに至った学生は2~3年の間にshort communicationを専門紙に発表し、教室に出入りし始めてから6~7年の間に数冊のfull paperを刊行して学位審査を受ける(年齢は28~30才位)。その頃には上記の事情で臨床各科も終了しているのが普通である。したがって生理学研究を開始する時期が日本より2~3年早く、学位取得時の年齢は日本と似ているが、その時点での研究実績はおそらく日本の平均よりは高いであろう。学位審査は非常に厳格で、例えば筆者の共同研究者S. Grillnerの場合、学説の上で真向うから対立しているオックスフォードのP. B. C. Matthewsが主査となり、論文の詳細について聴衆の前で質疑応答をするというものであった。このように医学生のコースの中で生理学研究に従事している人達(Amanuens)の生活を見ると、半年間生理学の実験、次の半年間臨床科の履習という形で生理学実験の期

間に臨床科目の試験があつたりでかなり多忙である。しかしすでに述べたように、協力するスタッフが豊富で実験準備、技術の修得が容易であり、経済的にも国からの奨学金のほか、生理学実験や一般学生の指導に携わる期間は大学職員(Assistent, 日本の助手に相当)として給与を受けることも可能であり、日本の学生や大学院学生よりは、はるかに恵まれていると言わねばならない。

##### 5. 雑感(私見)

この教室の特徴は全スタッフが中枢神経専門であることで、日本の講座より一まわり多い研究スタッフと豊富な補助スタッフから成立しているということである。中枢神経系の研究にはグループディスカッションが必須であり、日本の講座の定員が少ないことが議論されているが、その意味では、この教室程度の規模(あるいはもう少し小さい位)が適当なモデルになるかもしれないと思われる。但し補助スタッフについては、資質の高い人を豊富に揃えられることには学問に対する社会の伝統的な評価、大学の社会的地位および労働市場が流動的である為、temporaryな契約で有能な人を集められること等が反映しており、日本とは風土が多少異なるのでそのまま導入するのは無理かもしれない。その反面、これだけの規模の教室の運営の殆んど全分野に教授が深く関与しており、したがって教授が極めて多忙なのは見ても気の毒になる程である。講座の構成をみても講師に比して教授の数が少なく、スウェーデン全体で研究所が8つしかない為、教授選考の際の競争は非常に激しいが、それだけのエリートである教授に雑用が多すぎるのはスウェーデンの講座制の弊害かもしれないと感じられる。それにしてもルンドバーグ教授が当地に移って10年に満たないことを考えると、その組織力、それを可能にする社会の長所を認識しなければならない。

##### 6. 第5回 International Meeting of Neurobiologists

1969年9月15日から3日間 excitatory synaptic mechanisms という主題の下、ノルウェーのオスロに近いサンデフィヨルドで開かれたこの会は参加者、演題共に広汎な領域にわたり、個人の力では内容の報告は容易ではありません。詳細はまもなく本部から出版される議事録を参照していただくことにして、ここではその概要だけを報告する

ことにしたい。

第1日は *presynaptic terminals and the postsynaptic receptor* と題し、まず Szentágothai (ブタベスト) がシナプス領域の形態学的同定について、一般に認められている vesicle の集積, hexagonal presynaptic surface, シナプス後膜肥厚, subsynaptic element (ミトコンドリア, cisterna 等) の条件と、その例外として視床の神経分泌系その他にみられるシナプス構造 (synapses “a distance”, desmoid 等) を紹介、これを引継いだ Akert (チューリヒ) は沃化亜鉛法により vesicle を他のシナプス構造と区別して観察できることおよびアルデハイド固定または未固定の標本に freeze-etching 法を用いるとシナプス前膜の内側の膜にグリッド様の構造がみられ、それが vesicle と関係が深いと考えられると発表した。Whittaker (ロンドン) はシナプス前膜と vesicle の各々について生化学組成を比較し、シナプス前部の一部分は伝達物質 (アセチルコリン) を含むにも拘らず vesicle とは脂質・酵素・蛋白質分画が異なるので、vesicle のすべてがシナプス前部で microendocytosis によって作られるという仮説は完全ではないとのべた。これに対し、Eccles 等からその差異は伝達物質の動員の機構を考えると説明できるので、vesicle 仮説を直ちに否定する根拠にはならないという討論があった。Kuffler (ボストン) はカエルの心房中隔の神経節細胞を生標本で鏡検しシナプスプートンと思われる部位に微量のアセチルコリンを微小電極から電気泳動的に与えて著明な興奮性シナプス後電位を記録した。Krnjević (モントリオール) は中枢神経系の多くのシナプスの興奮伝達物質はグルタメイトでその作用は通常膜伝導度の増加を伴い、陽イオン透過性を上げると考えられる。一方、アセチルコリンの作用はより緩徐で特に持続的であり、膜伝導度の増加を伴わず、おそらく electrogenic pump の働きで脱分極をひきおこすと考えられると述べた。Thesleff (ルンド、スウェーデン) は活動電位発生部とアセチルコリン感受性部位とが相互に転換しうるという推論を除神経後の骨格筋の状況、両者のイオンチャネルの反応速度およびウラニルイオンに対する反応から導いた。Changeax (パリ) は電気ウナギの electroplax のアセチルコリン感受性とその拮抗剤を用いた薬理学的研究を報告した。

第2日は「シナプス後ニューロン」と題し、Mugnaini (オスロ) の小脳を初めとする中枢神経系各所の種々のシナプスの構造の特徴と発生学的考察および Rall (ベテスダ, USA) の樹状突起シナプスの数学的解析の基本的な説明の後、Jack (オックスフォード) が Rall の計算は記録部から一定の距離の点に短い時間経過の電流が生じた場合のみに限って利用できるもので、脊髄運動ニューロンにおける Ia 群シナプスの分布の自験例については樹状突起のどの部位にいくつのシナプスがあるかという情報を与えることはできないとのべた。Eccles (バフファロ, USA) は Ia 群求心線維を電気刺激し、小脳プルキンエ細胞の発火を持続的に記録することにより小脳皮質への入力の様式を解析しようとする試みを紹介、Larson 等 (ルンド、スウェーデン) の Ia 群、皮膚神経から生ずる小脳皮質の field potential を分析する方法と対照を示した。この日、J. Diamond (ロンドン) がサカナの脊髄運動ニューロンの樹状突起にみられる脳幹から由来する抑制性シナプスの自験例を中心に活発に討論し、興味を集めた。

第3日は「神経径路における信号伝達」と題し、Stein (エドモントン、カナダ) が正弦波入力に対する神経細胞の反応は定常的な入力レベルの下では正弦波の一定時点でしかインパルスを生じないが、シナプス雑音に加わると正弦波周期のどの時点でもインパルス発生の確率が均等になり、ニューロンは広い範囲の振動的信号を伝達することが可能になると述べた。Poppele (ミネソタ, USA) は筋紡錘を工学的に考察し、一次紡錘と二次紡錘では出力の入力に対する位相関係が異なると発表した。Mountcastle (バルチモア, USA) は得意のユニット記録で体性入力を詳細に解析した。P. B. C. Matthews (オックスフォード) は緊張性伸展反射において筋を生理的最大限度に伸展した上で正弦波による筋の振動刺激を加えるとさらに張力が加わることから、Ia 群線維だけでなく II 群線維も運動ニューロンに興奮性作用を有し、それが伸展の際に表れる張力に大きな役割を果すと結論した。これに対し Lundberg (エーテボリ) は伸展に際しては Ia 群の一部の線維だけが興奮し正弦波で残りの Ia 群線維の興奮が加わると考えられ、II 群線維はむしろ抑制性でそれに関する神経径路がすでに解明されていると討論した。この後 Lund-

berg が Ia 群抑制性介在ニューロンに接続する脊髄下降性径路の実在とその機能的意義について発表し、さらに C. von Euler (ストックホルム) と

Sears (ロンドン) が呼吸筋における筋紡錘の遠心性制御について報告した。

## [会 報]

### 日本生理学会 (昭和45年度) 第3回常任幹事会議事要録

日 時：昭和45年10月24日 (土) 13時30分～19時

会 場：文部省共済組合本郷会館

出席者 (敬称略)：藤森聞一，高木貞敬，本間三郎，内菌耕二，勝木保次，高橋 憲，富田恒男，名取礼二，真島英信，宮川 清，井上 章，吉井直三郎，吉村寿人，山田 守，佐藤昌康，市岡正道，村田計一 (当番幹事)，加藤元一 (生理科学連合委員長)

欠席者：宮崎英策，鈴木泰三，三田俊定，時実利彦，松田幸次郎，伊藤 龍，高木健太郎，岩間吉也，西田勇，間田直幹

議 長：内菌耕二

#### 報告および議事

1. 庶務・会計に関する報告：時実庶務幹事病欠席のため、内菌会計幹事より、庶務および会計の現状の中間報告があった。

2. 日本生理学雑誌編集に関する報告：真島編集幹事より、生理学雑誌第32巻の発行状態の報告があり、

1) 日本生理学会大会での研究発表を海外にも紹介するため、英文の表題集および今回は一部分であったが、英文の講演抄録を32巻7号に掲載し、英文表題集は、別刷を作り、J. J. P. の外国人の購講者に配布した。これは J. J. P. にて大会の講演抄録を掲載するまでの処置である。

2) 従来日本生理学会総会または大会と称していたが、会則には大会を開催とあるので、今後、大会と統一してはの意見があり、これを了承した。

3) 特集号「生物リズム」は、11月中旬に原稿を印刷所へ廻す予定であるとの報告があった。

3. 第25回 (ミュンヘン) 国際生理科学会議に関する報告：加藤委員長より、ミュンヘンの事務局との種々連絡の経過につき報告があった。

4. 第48回日本生理学会大会、第18回日本医学会総会 (第3分科) に関する件：勝木幹事 (第3分科会長) より、企画等の報告があった (生理学雑誌第32巻6号および当番校から配布の案内書参

照して下さい)。

次に、大会への出題について、基礎・臨床または研究室 (教室) の研究員の多少に係わらず一律に1教室2題に制限されているが、そのために若い研究者の研究発表がなかなか困難な状態であるので、その点を考慮されるよう要望された。

これに対し、年1回の大会の会期を現在の3日間を (明年度第48回は日本医学会の関係のため、会期は2日間) 5日間にしてはの案、春秋 (年2回) 開催する案が出されたが、この問題については次回の幹事会でさらに検討することにした。

5. 人体基礎生理学研究所設立準備委員会に関する報告：勝木委員長より、経過および現状の報告があった (生理学雑誌32巻4号・6号会報欄参照)。

6. 生理学用語集に関する報告：時実委員長に代って、真島幹事より、用語集の見本刷の一部を配布し、組版の体裁および印刷の進行状態につき報告があった。

7. 生理学教育委員会に関する件：高橋委員長より、集計中の先般の生理学教育に関する、アンケートについて報告、また、続いて今回生理学第3講座の設置に関するアンケートにつき、回答を集めつつあるが、回答の一部の報告があり、アンケートの集計の結果は、次回の幹事会に報告することを了承した。

8. J. J. P. に関する報告：吉村 J. J. P. 編集委員長より、先般常任幹事会にて選任の下記の委員および委員長を報告、これを承認した。

専門分野	委員
中枢神経	藤森 聞一
筋生理	名取 礼二
感覚生理	勝木 保次
心臓生理	松田幸次郎
一般	井上 章
環境適応	吉村 寿人

次に第1回 J. J. P. 編集委員会 (10月17日) の新委員による第1回会合において行なわれた、東大出版会との契約書の交換および J. J. P. の新投稿規定などについて報告され、これを承認した。

9. 科研費に関する問題についての答申案の件：佐藤委員長より、答申案につき説明があり (生理学雑誌第32巻10号掲載参照)、来る評議員会および、総会に提案することを議決した。次に塚田裕三君に代った高木貞敬君、入沢宏君に代って田崎京二君が委員となった。これを了承した。

10. 科研費審査委員の (46年度よりの生理学会からの委員) 半数交代の委員候補者推薦の件：前

回の候補者推せんと同様に、下記の了解事項にしたがって常任幹事会にて選挙を行なうことと議決した。

1) 科研費審査委員候補者の資格は国立・公立・私立大学の教授、助教授、講師、助手の身分を問わないが、重任は好ましくない。

2) 学長や長期外国滞在者は適当でない。

3) 候補者の投票は、在京常任幹事の立会で開票し、得票数上位の者から該当数を推薦する。

なお、吉村幹事 (栄養食糧学会会長) より、科研費審査委員会の環境生理学部門に体力医学の分野が含まれているが、同部門に栄養食糧分野をも含めてもらえぬかの申出があったが、生理学会としては、常任幹事会で、さらに検討することにした。

11. 第25回国際生理科学会議へ、国費による派遣 (2名) 候補者の推薦の件：先に申出のあった5名につき、投票により下記の順位を決定し、これを日本学術会議へ推薦することにした。

1. 勝木 保次
2. 藤森 聞一
3. 内籾 耕二
4. 佐藤 昌康
5. 富田 恒男

## 昭和46年度科研費審査委員候補者について

日本生理学会庶務幹事 時 実 利 彦

昭和46年度科研費審査委員候補者の推薦依頼が、昭和45年11月11日付けで (推薦締切12月5日) 日本学術会議よりありましたので常任幹事で投票の結果、得票順に下記の方々を候補者として推薦致しましたのでお知らせ致します。

### 第一段審査委員

神経筋肉生理学 生理学一般 環境生理学

真島 英信 中馬 一郎 伊藤 真次

伊藤 正男 東 健彦 朝比奈一男

古河 太郎

田崎 京二

### 第二段審査委員

名取 礼二

真島 英信

上記候補者の内から半数が各細目の審査委員に委嘱される予定。

なお審査委員の任期は2年ですので、下記の委員は45年度に引き続いて46年度も審査にあたられる予定です。

神経筋肉生理学 吉井直三郎

生理学一般 宮川 清

高橋 憲

環境生理学 猪飼 道夫

高木健太郎

## 日本学術会議第9期会員選挙についてのお知らせ

日本学術会議中央選挙管理会より

日本学術会議第9期会員選挙は、昭和46年11月に行なわれます。

会員を選挙し、会員に選挙されるためには、日本学術会議の有権者名簿に登録されなければなりません。

この選挙について、次のことに留意してください。

1. 前回(第8期)の選挙の際有権者であった者については、選挙管理会に保管してある登録用カードにより、資格審査を行ないます。

この審査で認定された者は、そのまま有権者名簿に登録されますから、あらためて登録用カードを提出する必要はありませんが、選挙管理会から登録用カードを提出するよう通知のあった者は、あらためて登録用カードを提出してください。

2. 前回の選挙の有権者以外の者で、有権者名簿に登録を求めようとする者は、登録用カードを提出してください。

3. 登録用カードは、いつでも提出することができますが、第9期選挙のための登録用カードの受付は、昭和46年3月31日で締切りますから、その日までに選挙管理会に到着するように提出してください。

4. 登録用カード用紙は、選挙管理会に請求すれば無料で送付します。

5. 今回(第9期)の選挙期日(投票の締切日)は、昭和46年11月25日です。

6. 有権者は氏名、住所(住居表示の変更を含む)勤務地等のいずれかに異動があったときは「有権者異動届」を提出してください。これを怠ると有権者の権利を行使できないことがあります。

7. 選挙説明書のご請求および諸届けの様式等は下記へお願い致します。

〒106 東京都港区六本木7丁目22—23

日本学術会議中央選挙管理会

電話 (03) 403-6291番

### お知らせ

The 9th International Congress of Gerontology will be held during the period of July 2-7, 1972 at the Palaces of Culture "Ukraine" and "Oktyabrsky" in Kiev, the capital of the Ukrainian Soviet Socialist Republic, USSR.

The main topics of the scientific program for the 9th Congress are :

1. Essence of Aging (Modern Conceptions).
2. Role of Regulatory and Adaptive Processes in the Mechanism of Aging.
3. Clinico-Physiological and Psychological Characteristics of Human Aging and Peculiarities of Diseases in the Aged.
4. Mode of Life and Aging.

### 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)	栗山熙(九州)	



## 第18回日本医学総会について

会 頭 沖 中 重 雄

第18回日本医学総会総会は、昭和46年4月5、6、7日の3日間、12年ぶりに東京で開催されることになりました。

私は、牛場副会頭、中尾準備委員長とともに準備委員会、プログラム委員会を基本に、日本医師会、日本医学会およびその分科会をはじめ各方面の御支援を得て、名古屋総会終了後、昭和42年4月以来準備を進めてまいりました。

すでに百数十回にわたって会合を重ね、最近ようやく構想を整備し、今や、来春の総会まであと約半年を残すのみとなりました。

今総会をひきうけるにあたり、私は、過去の歴史を顧み、その精神をうけいれるとともに、各方面の意見をできるだけ吸収することにつとめ、特に、この数年間、変動する社会、医界の実態を直視し、この総会のおかれている現実の環境を率直に認識するとともに、謙虚な反省を加えながら総会運営の基本方針をたてました。

この総会を機会に、高度に進歩した医学の各専門領域の知識を総合し、これを将来の日本の医学の発展と医療の向上に貢献し、これが社会の人々の福祉に結びつくことを念願いたしております。

このため、総会の主たる内容となる学術集会は、ここ4年間の医学各領域に亘る進歩の現況を明確に浮きぼりにすることに努めました。

また、医界の各方面、すなわち、医学の先端を開拓していく医学者にも、実地臨床に日々専念する医師にとっても、講演、展示等の内容が現実の臨床に、将来への医学の進歩にも役立ち理解されやすいようにプログラムを編成しました。

講演の表現に関しましても、演者、司会者の方々に対し、「聴く人、視る人のため」にわかりやすく講演するという姿勢を特に徹底し、協力をお願いいたしました。

これら学術講演等全体の背景となる総会の姿勢として「医学の進歩と医の倫理」の精神を高く掲げ、医聖ヒポクラテスの像をシンボルマークにとりあげました。

現代の社会におかれている医師全体の心構え、反省としていきたいと祈念する次第であります。

私は、日頃から、医師の目的は一つであること、医師は一致して医学、医療環境の改善に努力し、これを社会に要請し、よい医をもって社会に貢献すべきであると考えております。

今総会も、その一つの機会ともなればと念願しております。

私は、一人でも多くの医師の方々に参加していただきたいという考えから、実び医家のとくに多忙な月はじめを避けるとともに、全期間をなるべく短いものにするよう意を用いました。

また、総会の運営につきましても、今総会は、参加者の会費を主たる基盤として自主的に運営する方針をたて、簡素をむねとし、内容の豊かなものにしたいと考えております。

戦後、東京で、日本医学会総会が開催されましたのは、昭和26年、田宮会頭による第13回、昭和34年、内村会頭による第15回の2回であり、今回は、12年目の東京開催ということになります。

私達一同、以上のような姿勢と構想をもって懸命に準備を進めておりますので、どうかできるだけ多くの方々が参加され、各方面の御理解と御協力を得て、この総会を有意義なものにしたいと存じますとともに、所期の目的が達せられ、学会の成果が充分にあがるよう念願する次第であります。

# 第18回日本医学会総会 会員募集 (第1次公告)

期 間	昭和46年4月5, 6, 7日(4月3, 4日は分科会, ただし44分科会)		
開 催 地	東京都		
総会内容	学術集会 特別講演	25題(外国人6題)	
	” (臨床医学の進歩)	21題	
	シンポジウム	56題	
	” (臨床医学の進歩)	16題	
	公開講演	4題	
	その他	学術展示, 医療器械展示, 医薬品展示, 医書展示, 日本におけるヒポクラテス展, 医学映画映写など	
日 程	4月5日	開会式および開会特別講演(午前), 学術集会(午後)	
	6日	学術集会(午前, 午後)	
	7日	学術集会( ” )	閉会式(夕刻)

学術展示, その他展示会などの催物は4月3日から4月7日まで。  
学術映画映写は総会会期中。

## 入会申込方法

△会費 4,000円

△第18回日本医学会総会誌 頒布価格 6,000円(昭和46年12月発行予定)。なお、従来発行していた学術講演集は発行しません。したがって総会の講演全文記録は総会誌が原著になります。

△申込期間 昭和45年11月1日から昭和46年2月末日まで  
総会開催時に多数の方の申込受付は業務の混乱が予想されますので、できるだけ期間内にお申し込み願います。

△会費の払込み 所定の総会振替口座用紙または総会銀行送金用紙(日本医師会雑誌または日医ニュース添付)に所定事項を記入の上、お払い込みください。ご送金が総会事務局に入金しますと折返し事務局より会員証および資料等の引換券をお送りいたします。

△総会振替用紙 [郵便用(赤色), 銀行用(青色)] は各大学医学部事務室, 都道府県医師会にお送りしてありますが, 総会事務局宛にご請求下さればお送りいたします。

昭和45年10月

第18回日本医学会総会 会 頭 沖 中 重 雄  
副 会 頭 牛 場 大 蔵  
準備委員長 中 尾 喜 久

連絡場所 第18回日本医学会総会事務局

〒101 東京都千代田区神田駿河台2-5 日本医師会館内

電話 東京(03) 291-2121 代表

東京(03) 291-3491 直通

動物実験に理想的な非動性が得られる

非脱分極性筋弛緩剤

## 2%ガラミン注射液“テイサン”

(1 ml中20 mgのガラミントリエチオダイドを含有)

### 〔特長〕

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

〔包装〕 20ml (400mg)バイアル

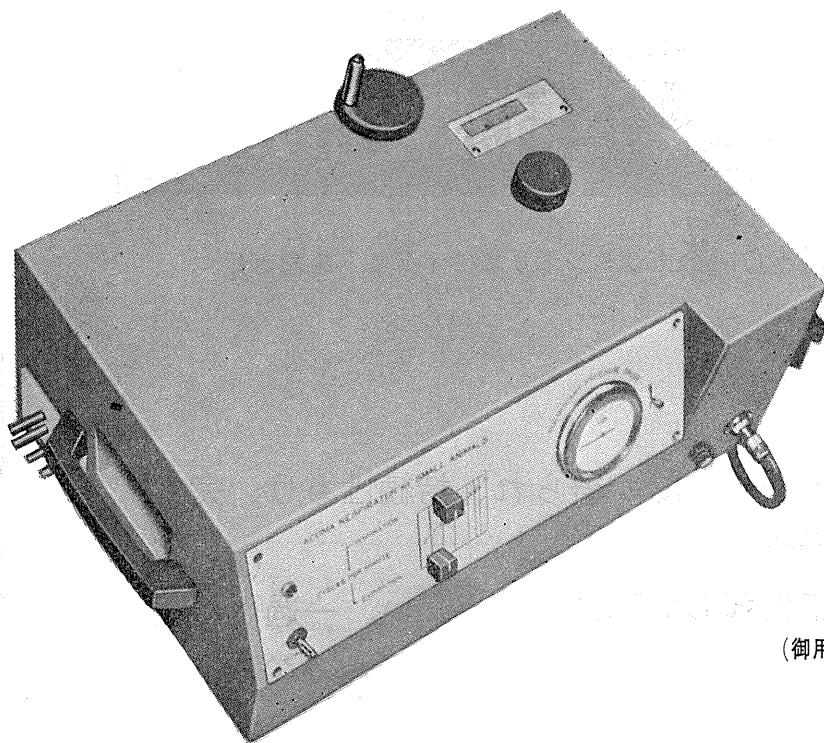
5ml (100mg)10管

販売  
長瀬産業株式会社

製造  
帝国化学産業株式会社  
大阪市西区北堀江上通1-10(大阪中央ビル)

## 小動物よりうさぎ、猫までのレスピレーター完成 **アコマ AR100**

血圧計、麻酔器のメーカーとして広く御愛用を願って居りますアコマが数年前より研究致して居りました、小動物用レスピレーター(A R100) 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<sup>cm</sup>

重量 22<sup>kg</sup>

(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A R100) 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腔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

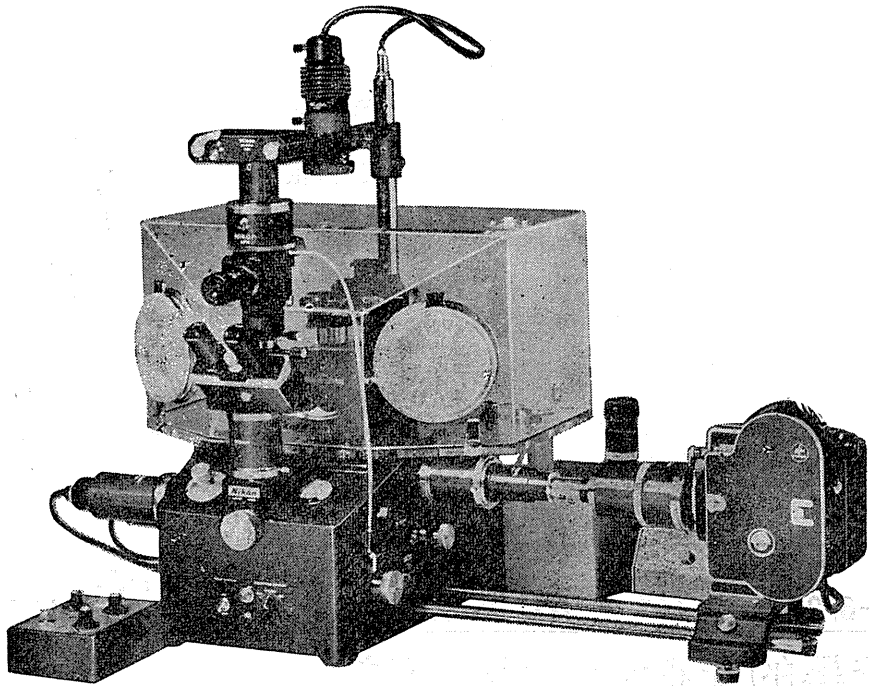
**ACOMA**

**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

# Nikon

## 倒立顕微鏡のよさを集大成しました



世界中の医学・生物学界からその完成が待たれていた、倒立顕微鏡の決定機です。従来の各種顕微鏡で開発し、磨いてきたニコン独自の技術を集大成…これまでの顕微鏡では不十分だった組織培養の観察などに、驚異的な機能を発揮します。

- 操作が簡単、安定性のあるボックス型
- 独自の光学系によるシャープな像
- 目の位置より低い合理的なステージ
- 鏡基前面の使いやすい微動ハンドル
- 付属の装置によりデータの挿入が可能
- 組織培養用の長焦点位相差装置付き
- 透過照明と反射照明の同時観察が可能

〈定価〉 セット A ¥1,695,000 / B ¥1,552,800 / C ¥847,200  
D ¥748,900 / E ¥700,000

## 倒立顕微鏡MD型

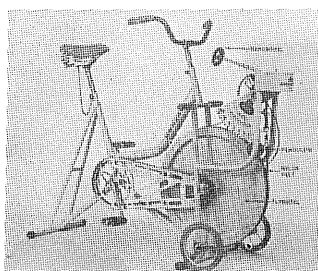
# “運動負荷装置の決定版”

“世界の規格”  
モナーク

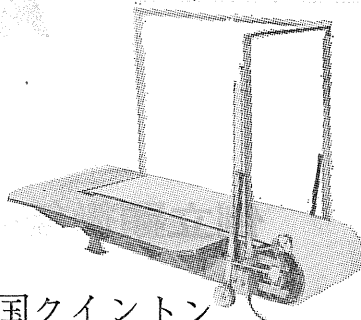
## エルゴメーター

精度、耐久力共に抜群です

- Åstrand, Döbeln 両博士の指導による製作
- 負荷エネルギーをKPMで求め生体変化の測定
- モノグラムによりO<sub>2</sub>消費量/分が簡単に直読
- トレーニング用にも威力を発揮します。



本邦使用台数約60台



米国クイントン

## トレッドミル

世界唯一の専門メーカー

大小各種あり

振動がない

なめらかな歩行面

音が少ない

日本国代理店

旭光物産株式会社

型録進呈 東京都千代田区神田司町2の2の11  
TEL東京03(251)6167  
医学器械部

## 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

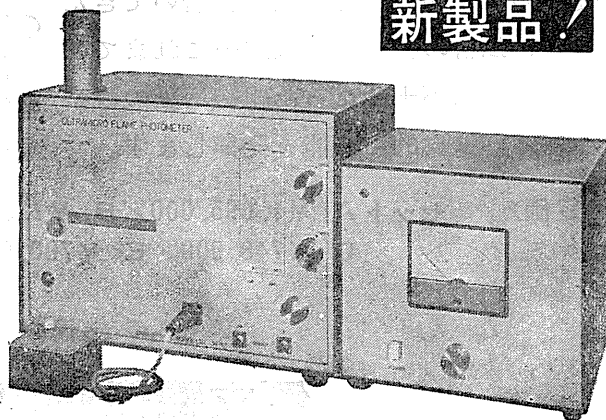
$$\begin{cases} \text{Na } 1\text{mEq}/\text{l} \times 10^{-3}\text{l} \\ \text{K } 1\text{mEq}/\text{l} \times 10^{-3}\text{l} \end{cases}$$

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

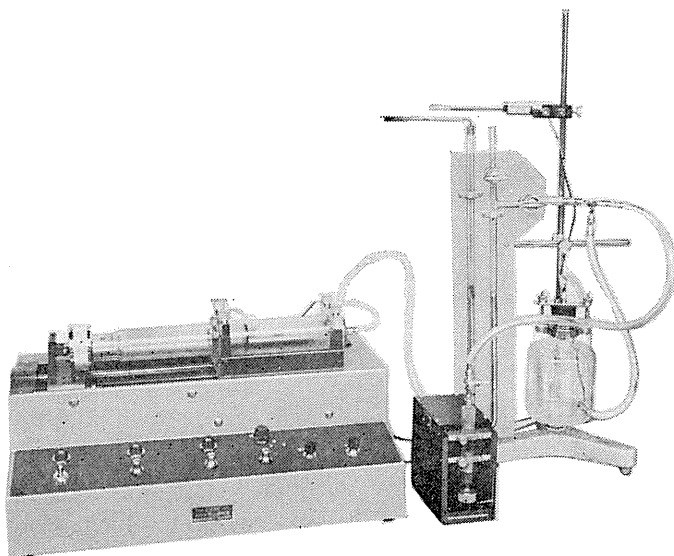
東京都千代田区神田鍛冶町2-4

TEL (256) 0911 (代)

HAFFNER法

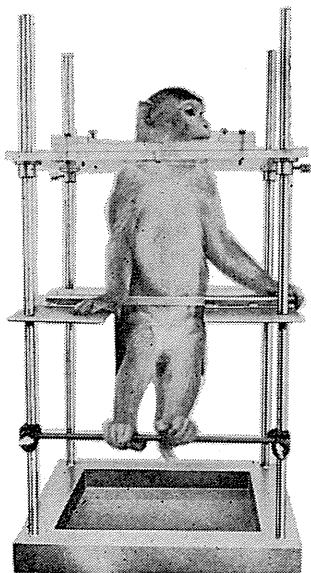
# 鎮痛効果測定装置

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3 kg ~ 6 kg迄使用可能です。
- 汚物を取り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. 11 (1970)

**Review**

Masazumi KAWAKAMI, Fukuko KIMURA, Kazuchika YOSHIDA, Masahiro YANASE  
 and Katsuo SETO : Reorganization of the brain mechanisms on the  
 respons to the repeated stress .....727

**Originals**

Yasuo KASAHARA, Yojiro KAWAMURA and Singo IKEDA : Neurophysiological  
 analysis of relation between taste effectiveness and chemical structures  
 of 5'-ribonucleotides .....748

Takanori FUGII : Improved method for maintaining electrical activities in the sliced  
 brain tissue *in vitro* and its application for the study of action of in-  
 hibitory aminoacids .....756

**Short communication**

Fumio ITO : Effects of hypertonic solution on leaf-like receptor (free-nerve ending)  
 in the frg sartorius muscle.....765

昭和四十五年 十月二十日印刷

編集  
 行人兼

真  
 島  
 英  
 信  
東京都文京区本駒込二丁目二番二  
 号 日本生理学会

印刷者  
 印刷所

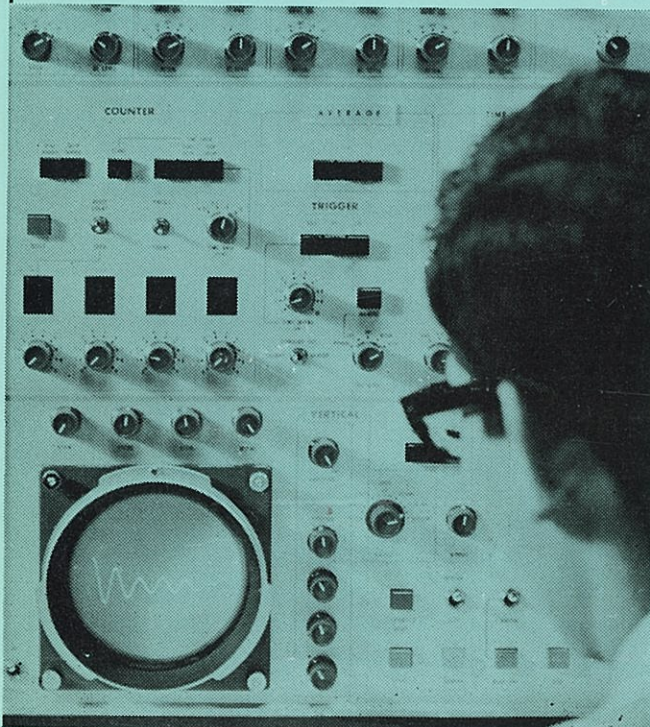
平  
 田  
 鶴岡印刷株式会社  
山形県鶴岡市山王町一四の二四

発行所

日  
 本  
 生  
 理  
 学  
 会  
東京都文京区本駒込二丁目二番二  
 号 郵便番号一三三

振替東京六六四三〇  
 価 参百五拾円

# 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