

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

32巻 12号 1970

総 説

中西政周：骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明がもたらすもの……………791

原 著

智片芳子：ウイルスの増殖および哺乳動物細胞の DNA 合成におよぼす cornin の影響……………803

市橋正光，森口尊文，美原 恒：Protamine sulphate の線溶活性化機作の解析……………813

短 報

GOTO, M., KIMOTO, Y. and KATO, Y.: A simultaneous measurement of the membrane voltage, current and tension on the bullfrog ventricle under voltage clamp condition ……………822

SATO, T.: An electrode system for chronic recording of direct cortical response ……………824

東京慈恵会医科大学生理学教室史……………826

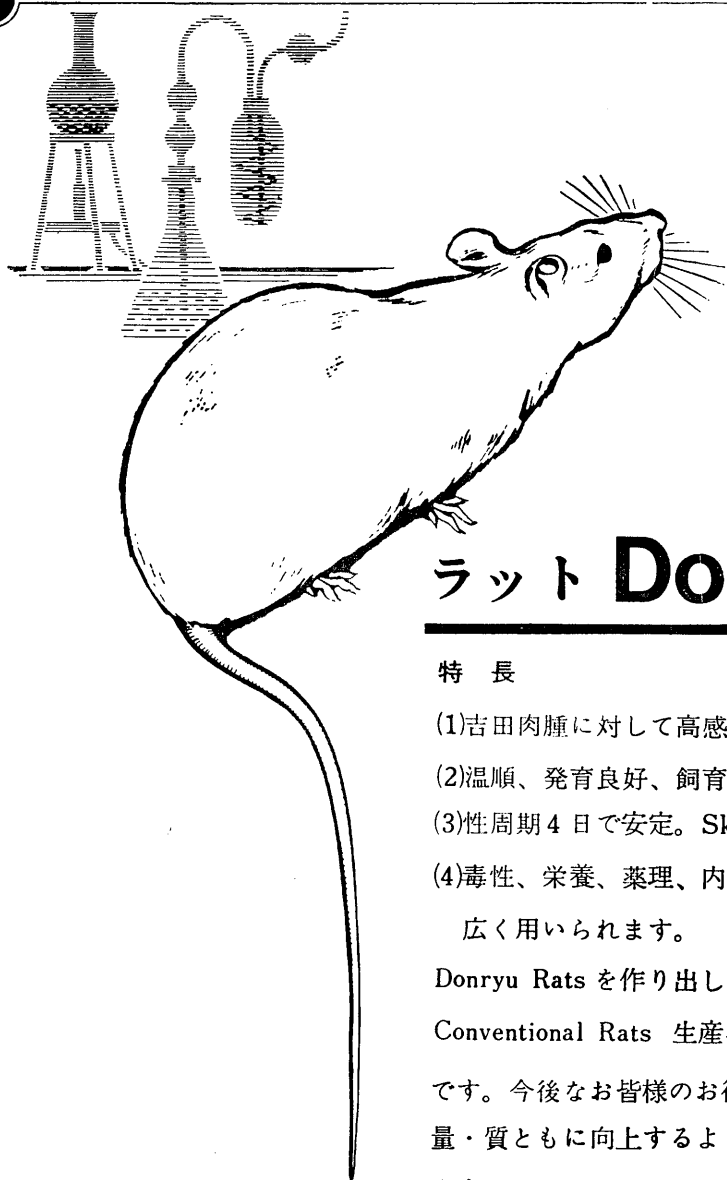
海外だより キェフ（ソ連）とブラハを訪ねて（内菌耕二）……………837

会 報 国際実験動物アジア太平洋会議のご案内……………840

附：日本生理学雑誌第32巻索引

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



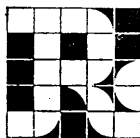
ラット **Donryu**

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

骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明が

もたらすもの 612.741 : 612.89-064

中西政周 (元京城大学および大阪医科大学教授)

The antagonistic autonomic innervation of the skeletal muscles

Masakazu NAKANISHI (Formerly Professor of Keizyo University and Osaka Medical College)

I. はじめに

自律神経系についての今までの知識には曖昧なところが多かったが、骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明を契機として、初めて種々の重要な事柄が解明されるようになったので、これらの事柄について簡略に総説してみようと思う。それにしても先づ骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明を略記しておくことが必要であろう。

II. 骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明

これには解剖的証明と実験的証明の2部分に別けて述べることにしよう。

A. 解剖的証明

骨格筋の自律神経支配についての解剖的研究は、古くオランダの解剖学者 Boeke (1911) が、骨格筋には「終板」の外に無髄神経線維によって作られる Accessorische Endigungen (副神経終端) があると報告したことに始まることは、人のよく知るところである。このことは学界には初耳の大きい研究であるところから、世界の学者は競って追試を試み、甲論乙駁底止するところを知らずと形容されたが、結局 Boeke の「副神経終端」の存在は最終的に確認されるに到らなかった。筆者の恩師 Langley 先生も「骨格筋に入る神経枝中には無髄線維はほんの小數でしかないので、到底これが筋を支配するとは思われない」と懐疑的であった。

ところが後に到って筆者はふとした思い付きから「体性・自律兩種神経線維の区別染色

(Differential Staining)」の方法を見出すことができたことによって、骨格筋支配の自律神経の形態を知ることができた。少しこの辺のいきさつを述べてみたい。1923年といえ随分古い話になるが、筆者が英国 Cambridge 大学で Langley 先生から幾つかのテーマをいただいた中に、一つの解剖的問題があった。それは山羊の頭で「動眼神経から毛様神経節に入る節前線維と、この神経節から出る節後線維との間に大きさの差はないか」、「外眼筋に入る神経枝中の種々な大きさの神経線維の数の割合はどうか」、「毛様神経節から出る節後線維で眼球以外に分布している所はあるか」などであった。方法は神経を1%オスミウム酸液に24時間つけて染めた後に、ほぐし別けて鏡検するのである。この研究中に特に筆者の心を打ったものは、動眼神経中を走る細小有髄神経線維群の中の一部が神経幹から別れて毛様神経節に入るのであるが、それと全く同ぐ形の細小有髄線維が沢山に末梢に向って外眼筋の方へ走り去るのが見られる像である。同じ形の線維でありながら、一方は自律神経であり、他方は体性神経であるというのが、虫が知らずか、どうも腑に落ちない。時恰も Boeke の所見についての論議が盛であったところから、筆者は「ことによると骨格筋支配の自律神経は細小有髄線維であるまいか」との可能性を思うようになった。帰国後筆者はこの可能性を検べんとして先づ染色法について考えた。それはなるべく神経線維を操作を加えずに自然の状態に近い状態で見れば、体性神経と自律神経との間に何か差異が見られるのではなからうかと思ひ、カエルやガマの自律神経交通枝が脊髄神経に合一する部分を切り出して、オス

ミューム酸液につけておく時間を30分間に止めてみた。ところが幸にも狙はたがわず兩種神経線維の間には著明な相異が現われたのである(第1図)。

すなわち体性神経は大きく(6ミクロン以上)且つ暗黒色に染まっている。これに反して自律神経線維は細小で(2.5~4ミクロン)且つ染まりにくくて淡色である。なお特に冷血動物においては自律神経線維は少しく膨張する傾向が見られ、ために髄鞘が薄くなる。この大きさと色調の著しい相違は兩種神経線維の決定的な識別点である。こうしてオスマニウム酸染色の時間を24時間というように長くする伝承を破って、30分間という短時に止めたということだけで、意外にも決定的な兩種神経の「区別染色法」がえられたのである(「中西のオスマニウム酸法」と呼んでおこう)。

そこでこの「区別染色法」を以てガマの後肢筋に入る坐骨神経枝を、それが筋に進入する直前の所で検べてみたところが、多数の自律神経線維が含まれており、その数は体性神経線維数の約半数に及ぶのである。例えば1例において腓腹筋に入る神経枝中には、体性神経線維95本に対して有髄自律神経線維は48本あって、その比は約2:1である。股筋(M. cruralis)に入る神経枝中には前者73本に対して後者は35本、小さい股鞘張筋(M. tensor fasciae latae)に入る神経枝中には前者25本に対して後者12本であって、いずれもその比は約2:1である。ところでかように沢山に筋肉に進入する自律神経は



図1. 黒く大きい線維は体性神経、細小淡色の線維は自律神経。

筋線維に終るであろうことは予想されることである。

それではこれら自律神経線維の「筋線維上の終端」はどんな形のものであろうかというところ、これは有難いことに、今を去ること実に88年も前に解剖学者 Bremer (1882) が、それが自律神経の終端であるとは露知らずに、極めて正確に見ているのである。それで彼の研究を大略紹介しよう。彼は「Löwitの塩化金法」(これは1%塩化金液にて神経を15分間染める方法)によって、カエルの胸撓骨筋(M. sterno-radialis)および三頭股筋(M. triceps femoris)中の諸種の神経線維の走行や終端を検べた。彼は先づ次のように神経線維の種類を区別した、(1)大きくて好く着色した有髄線維で、彼が *Nerven der ersten Ordnung* (1級神経) と命名するもの、(2)細小有髄線維であって「1級神経」より着色しにくく、薄赤かあるいは薄紫に着色せるもので、彼が *Nerven der zweiten Ordnung* (2級神経) と名付けるもの、(3)「2級神経」ではあるが、ただそれが終端近くで髄鞘を失ひ無髄となれるもの、彼が特に *Nerven der dritten Ordnung* (3級神経) と呼ぶものなど3種である。ところで Bremer は此等の細小淡色の「2級神経」が「1級神経」と混在する状況を次のように記述している。すなわち「2級神経の直径は普通に1級神経」のその1/3ないし1/4に過ぎない。

しかし多くは髄鞘が極めて微弱であるので、無髄線維と誤認し易い。此等の線維は薄い層状の鞘に包まれた束になったり、あるいは単独で走行している。そうして強く着色した1級神経と比較すると、淡色の線維として目立っている。1級神経束および2級神経束はしばしばならんで共通の鞘中を走ることもあれば、あるいは別々の鞘中を走ることもある。かような共通の鞘中を走る場合には、これら2種の相違が特に鮮明に現われる」と記している。ところでこの Bremer の所見は筆者が上記の「区別染色法」を以てガマの後肢筋に入る直前の神経枝中で見た体性神経線維と自律神経線維との混合状

況に移して、そのままびったりと当嵌るのである。したがって「1級神経」は体性神経であり、「2級神経」(したがってまた「3級神経」)は自律神経であると言うことができる。思うに Bremer が用いた染色法は1%塩化金液で15分間という短時間だけ神経を染めるのであるから、体性神経と自律神経との染色に対する抵抗度の相違から、ここでも着色度の差から著しい相違が現われたものと言えよう。

次に彼は「2級神経」(したがってまた「3級神経」)の終端についても極めて精確な観察をしている。彼はこの終端について次のように記している。すなわち、(1) 1本の「2級神経」が神経束から別れ出ると、種々の長さの経過を取った後に1本の筋線維に終り、そこで普通の運動神経終端とは異なる独特の形の終端を作るか、あるいは「3級神経」に移行する。(2) 「1級神経」の終端と「2級神経」のそれとの間には形態上に根本的な相違があるが、「2級神経」の終端と「3級神経」のそれとは、ただその大きさに大小の差があるのみで、形の上では同じ特性を示す(後に言及するが、このことは自律神経に収縮強化性のものと、収縮弱化性のものとの2種があることと符号する)。この独特な終端を彼は *Doldenförmige Endigungen* (繖形花状終端) と命名した(第2図)。こうして「自律神経の筋線維上の終端は Bremer の見た繖形花

状終端である」ということになる (Bremer はこの終端の機能的意義については、それは知覚神経の終端であろうと想像したが、これは骨格筋の自律神経支配など夢想だもされなかった当時においては無理もないことである)。

ここで一言指摘しておき度いことは、今まで内臓器官における自律神経の終端はどんな形のものか分らないのであるが、骨格筋においてだけはすでに古くから明らかにされていた訳であって、Bremer の研究は高く評価されるべきであると思う。

それでは以上の“解剖的研究を契機として解明された事柄”はどんなものであろうか。これは「体性・自律兩種神経の区別染色法」の考案によって、自律神経の末梢分布の状況について重要な知見が加えられたことである。

a. 自律神経が“中枢神経系からの発足部位”がいままで信ぜられていたよりも遙かに広汎に亘ることが明らかにされた。

先づ脊髄からの発足部位については在来の通念としては胸部、上腰部、上仙部の前根の中を通過するだけで、頸部、下腰部、下仙部、尾部からは出ていない、すなわち発足部位の間隙をなすというのである。しかし「区別染色法」で検べると小数ではあるが自律神経が出てきている。すなわち自律神経は数の多少はあるが、総ての前根を通過して出ていることが明らかにな

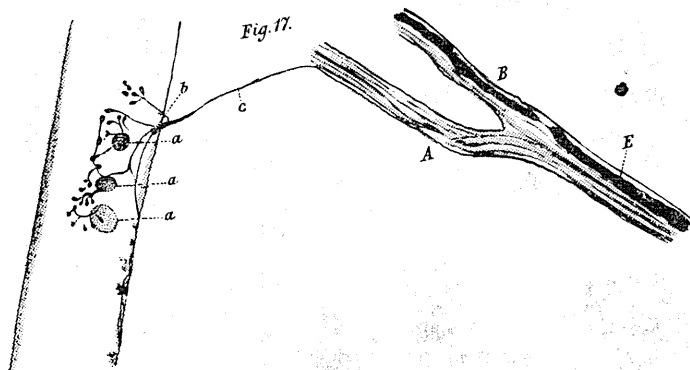


図2. 2級神経が筋線維上を作る「繖形花状終端」A. 2級および3級神経より成る神経束。B. 1級神経。カエルの *M. sterno-radialis* より (Bremer, Arch. f. mikr. Anat. 21, 165, 1882)

る。さらに注意すべきは総ての後根中に自律神経が含まれていることが明らかになった。しかも前根の場合と異なり「間隙」の部分の後根中には前根の小数なものと反対に比較にならぬ程に多数に含まれている。なおこれら後根中の自律神経が遠心性のものか、あるいは求心性のものかを決定するために、後根を脊髄神経節の上方で切って「変性実験」を行なってみるに、遠心性神経（節前線維）の外に求心性自律神経も混在することが明らかになった。

さらに「後根中のこれら節前線維に対する末梢介在神経節の所在」を追及したところ、それは当該脊髄神経節の中にあることが分った。それは二つの方法で知られる、すなわち (1) 後根中の自律神経数を脊髄神経節の上方と下方とで比較すると、下方の部分に遙かに多数の自律神経が含まれていることは、この神経節中で1本の節前線維に多数の節後線維が連結することを示す。(2) ガマの脊髄神経節を「区別染色法」で染めて、ほぐし標本を作ると、1本の自律神経線維が幾本もの分枝を出し、それに小細胞を持つ第2のニューロン（節後線維）が

連結するのが見られる（第3図）。

自律神経の「脳髄からの発足部位」についても今まで信ぜられていたより遙かに広い部分に亘っている。「動眼神経中」には毛様神経節に入るものばかりでなく、さらにその支配下の外眼筋に入る自律神経が多数に出てきている。

「滑車神経」や「外転神経」中にも当該外眼筋を支配する自律神経が沢山に含まれている。ここで注意すべきは外眼筋支配の自律神経には末梢介在神経節が缺如している、すなわち最終ニューロンであることである。

これは「Langleyの法則」すなわち「自律神経の末梢走路は節前線維と節後線維と介在神経節細胞の3要素から成る」という法則の例外をなす。「三叉神経」中にも多数の自律神経が出て来ており、それは総ての分枝中に追及することができる。「顔面神経」は顔筋の主たる体性運動神経であるが、多数の自律神経がその中を出て来ている。これらは顔筋を支配するものと思われる。なお唾液腺支配の自律神経（鼓索神経）も含まれている。「舌咽神経」中には耳下腺に分布するものと、咽頭筋に入る自律神経が含ま

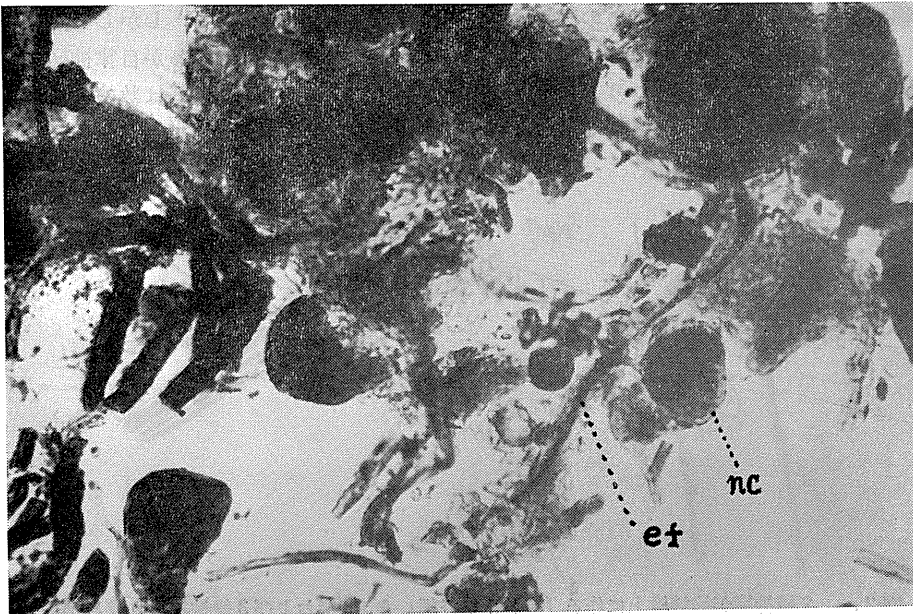


図3. 中西法によって染めたガマの脊髄神経節の「ほぐし標本」中に見る自律神経節前線維 (ef) が幾つかの枝に分れ、その分枝が各々節後線維の細胞 (nc) と結合するのを示す (×400)。

れている。「迷走神経は主として自律神経よりなることは衆知のことである。「副神経」では内枝にも外枝にも自律神経が含まれている。外枝中の筋支配の自律神経には介在神経節が無く、「Langley 法則」の例外をなす。「舌下神経」中にも多数の自律神経が含まれ、それは舌筋を支配するものと見られる。茲でも「Langley 法則」の例外をなしている。かように脳部においても自律神経はすべての脳神経中を出て来ている（I, II 脳神経はむしろ脳髓の突出部と見られている）。こうして自律神経の発足部位は脳神経でも脊髄神経と同じであって、いままで信ぜられていたような限られた部位から出ているのではない。

b. かように自律神経の末梢分布の状況が明らかになると、Langley 先生が自律神経を交感神経と副交感神経の 2 系に分類したことの不当を指摘せざるをえない。今日では自律神経系と言えば「自律神経は交感・副交感の 2 系より成り、その作用は拮抗性である」という考えが金科玉条のようになって、自律神経の研究には前提条件になっているように見えるが、これは正しい行き方でないと思う。

Langley 先生が「交感神経」(Sympathetic N.) と呼んだのは、脊髄の胸部および腰部の前根から出る自律神経の部分である、「副交感神経」(Parasympathetic N.) と呼んだのは上仙部の前根から出るものと幾つかの脳神経中に出るものとを合わせたものである。この 2 部分を区別した理由として 4 点が挙げられている。

1. 「交感神経系は全身を支配するが、副交感神経系はただ身体の 1 部分を支配するに過ぎない」こと。この先生の記述は簡に過ぎて充分にその意を尽さないように思うが、敷衍して言えば、交感神経は「内臓神経」によって内臓諸器を支配すると共に、それによってのみ作られると誤信した「神経節連鎖」(いわゆる「境界索」)から交通枝を通して脊髄神経に進入し、広く皮膚の器官(汗腺、皮脂腺、血管)に分布する。これに反して脳部自律神経は迷走神経などで内臓器官を、また上仙部自律神経は骨盤神経によ

って骨盤器官を支配するだけであるという意味であろうと思う。しかしこんな考は骨格筋の自律神経支配が証明されてみると、不当であると言える、何となれば交感神経は全身の骨格筋や皮膚器官を支配してわいない。胸部や腰部の自律神経は当該脊髄神経の分布する骨格筋や皮膚器官を支配するに過ぎない。仙部自律神経は仙神経が分布する骨格筋や皮膚器官をも支配するのであり、脳部自律神経は顔面筋や顔面皮膚の器官も支配しているのであって、胸腰部自律神経と比べてその支配器官に何の相違も無いのである。

2. 「交感神経の機能的効果は大体において副交感神経のそれと拮抗的である」こと。これは心臓とか消化管筋などについてはいえるであろうが、最大の器官である骨格筋については後述するように、拮抗性神経はどこでも一緒に走っていることが証明されている。

また皮膚の器官(汗腺や血管)を支配する拮抗性自律神経も一緒に走っていることはすでに知られている。したがってこのことも一般的な相違点とは言えないであろう。

3. 「眼に分布する脳部自律神経は明らかに他の脳部自律神経とは異なるように見える」こと。これは虹彩の自律神経支配の形式が当時の通念によれば、全く奇妙なものであったからであろう。

すなわち「虹彩は筋性輪状の瞳孔縮小筋と非筋性放線状の瞳孔拡大筋より成り、動眼神経より来る自律神経は前者の収縮を起こす運動神経であり、脊髄から来るものは後者の収縮を起こす運動神経である」というのである。しかしこんな考え方は、後述するように、何の証拠もない想像からの出鱈目であって、Langley 先生が唯それを盲信したに過ぎないので問題にはならない。

4. 「脳部自律神経の中の延髄部自律神経と仙骨部自律神経とは同じく明らかに 1 個の系を形成して、消化管およびそれと発生上連関している器官を支配しているように見える」こと。この記述の意味は筆者にはよく分らない。脳か

ら出る迷走神経は腹部の消化管の大部分に分布し、骨盤神経は骨盤器官に分布するのを一括して、内臓神経（「交感神経」）の分布と相対せしめて、相違点として見る必要がどこにあるのかわからない。

要するに Langley 先生の挙げた4つの相違点には十分な根拠は無いと思う。この点では自律神経系研究の開拓者の一人である Gaskell が “The autonomic nervous system is one system”（自律神経系は単一の神経系である）と見たことが妥当であると思う。したがって Langley 先生のカテゴリは廃した方が好いと思う。

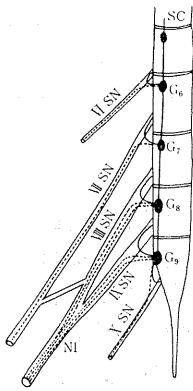


図4. カエルの自律神経節連鎖の下部と、下方の脊髄神経との連結状況を示す図表。SC 脊髄, G 神経節, SN 脊髄神経, NI 坐骨神経, 点線は節後線維, 実線は節前線維を示す(ガンマでは交通枝が極めて短かくて神経節が脊髄神経上に乗っている形をなす)。

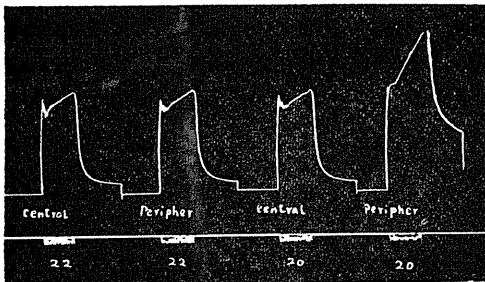


図5. カエルの第8脊髄神経の上方と下方とを同一刺激で刺激して起る腓腹筋の収縮の比較. 自律神経興奮に有効な刺激強度 (RA 20 cm) になると, 交通枝下方の刺激による収縮は突如として強大となる。

B. 実験的証明

骨格筋の自律神経支配についての実験的研究はオランダの生理学者 de Baer (1915) の研究に始まることもよく知られている。彼は同胞の解剖学者 Boeke の骨格筋における Accessorische Endigungen の所見に基づいて、「骨格筋トーンと自律神経との関係」を調べんとした。彼はカエルにおいて坐骨神経に進入して後肢に行く自律神経を除去したところが、その側の後肢筋がトーンを失ってだらりと下ったと報告したので、俄然学界の評判となり、各国の学者が競ってこれを追試したが、結局筋トーンと自律神経との関係は否定的結果に終わった。その後も骨格筋の栄養とか、化学的または物理的過程との関係などまでも調べられたが、遂に肯定的結果はえられなかった。

しかし前述の如く解剖的には明確に自律神経支配の存在が証明されているのであるから、この神経の機能的意義としては、筋トーンのようなものを考えるよりはむしろ他の器官例えば心臓などに見る自律神経の作用を手本として、それと似たものであろうと考えるのが自然であろう。

ところで「自律神経を刺激しても何等の筋短縮を起こさぬ」ことは、すでにトーンとの関係を見る実験で証明されているから、自律神経は「筋の収縮を起こす作用はない」ことは証明済みになっている。したがって自律神経の作用を調べるには、「起こっている収縮にどんな影響を与えるか」ということを見る必要があろう。これには次の二つの実験が決定的にその影響を示している。

第1実験. これは体性運動神経と節後自律神経とを同時に刺激する実験である。これにはカエルが跳向きの動物であることは、坐骨神経と「自律神経節連鎖」との連結状態が好都合にできているからである(第4図)。断頭したカエルで腓腸筋を支配する第8および第9脊髄神経に入り来る交通枝(Ramus communicans)を中心端で結紮切断して、それが此等の脊髄神経に進入する点が容易に分るようにしておく。なおこ

れら脊髄神経をできるだけ脊椎管に近く切断する。この「神経筋標本」における8, 9の脊髄神経の構造を見るに、後肢筋(腓腹筋)を支配する遠心性神経について言えば、交通枝より上方部(A部と呼んでおく)は体性運動神経のみより成り、下方部(B部としておく)は体性運動神経と交通枝から進入する自律神経節後線維との混合神経であるという関係に在る。そこで後肢に行く血管縮小神経刺激に有効な電気刺激(RA 20 cm, 頻度40)を標準にして、A部とB部を同一刺激で交互に刺激して起こる収縮を比較するに、上記の刺激強度を以てすると、B部の刺激による収縮は遙かに強くなる(第5図)。この実験結果は「骨格筋は収縮を強める強化性自律神経で支配されている」ことを示すものである。

この第1実験では、なお「収縮弱化(抑制)

神経」もあるのではないかと予想されるにも抱わず、決して収縮の弱化が起こらない。

このことは坐骨神経中には血管縮小神経(実は血管自働の強化神経)と血管拡大神経(実は血管運動抑制神経)とが混在するにも抱わず、この混合神経を刺激すると、恒に血管縮小だけが現われる事実と比することができよう。それで筋収縮の弱化神経の存在を知るために、これら拮抗性神経の「区別刺激」(Differential stimulation)の方法が考案された。

第2実験。これは骨格筋支配の拮抗性自律神経の各々を区別刺激する実験である。中枢神経系の健在する盛夏の元気なガマをエーテルで麻酔させた後に、右側の腹壁を充分に開き腹膜後方で第8, 第9脊髄神経を、それが脊椎管から出た所で完全に切断する(切り残すことがあるから注意)、第10脊髄神経も序に切っておく。こ

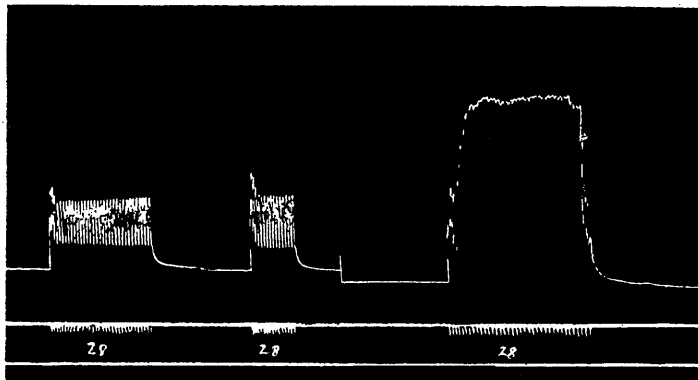


図6. ガマの腓腹筋収縮が情緒性自律神経反射の形式で自然的に刺激された自律神経によって著しく強められることを示す。刺激信号下の数字は運動神経刺激の強度(RA 28 cm)を示す。

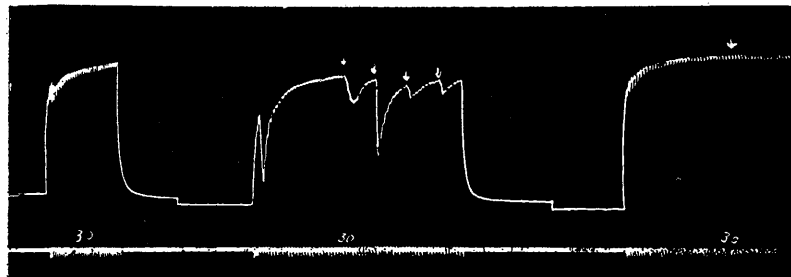


図7. ガマの腓腹筋収縮が情緒性反射の形式で自然的に刺激された自律神経によって抑制(↓)されることを示す。

の手術によって右側後肢筋と中枢神経系との体性神経による連絡は完全に遮断される、そうして両者を連絡しているものは、ただ中枢神経節連鎖（境界索）から第8、第9交通枝を通じて当該脊髄神経に入り、坐骨神経を経て後肢筋に入る自律神経だけである。かように作られた標本を腹位に固定して1時間ぐらい静かに放置すると、動物は麻酔から醒めて恰ももがき始めるかのような状況が見られる。この時に大腿部で坐骨神経を弱い刺激（RA 30 cm）で刺激して、その中の体性運動神経だけを興奮させて腓腹筋の収縮を起こさせて、その収縮に対して「区別刺激」の効果を見るのであるが、この区別刺激の方法は次のような考え方に基いて考案された。すなわち情緒心理学では Kant にしたがって情緒を Sthenische Affekte（強勢性情緒）と Asthenische Affekte（去勢性情緒）の2種類にわけ、前者は例えば忿怒とか興奮のように「筋力の増大」を表情の要素として持つものであり、後者は例えば恐怖とか悲哀のように「筋力の減弱」を伴うものである。これが何に因るかの生理学的機序はわからなかったが、今や骨格筋の収縮強化性自律神経支配が証明されてみると、強勢性情緒では筋の収縮強化性自律神経が作用するのであると見る事ができる。そうするとまた去勢性情緒では収縮弱化性自律神経が作用するものと見る事ができよう。そこで動物に強勢性情緒と去勢性情緒を起こさせることによって区別刺激ができる筈であると考えられる。

そこで上記のように腓腹筋の収縮を起こしてにおいて、次で反対側の坐骨神経を比較的弱く引っ張って知覚刺激（恐らく痛覚）を与えると、動物は実験者が驚くほど強く「プー」と音を出して息を吐き出す、この時同時に筋収縮は著しく増大して律動的攣縮に近いような不完全強直が全く重畳して完全強直の形になる（第6図）。この収縮の強化は唯一の連絡路である自律神経に因ることは明らかである（この際的情緒は恐らく「興奮」であろう）。

次に新らしく作った同様の標本で、去勢性情

緒を起こすと思われる刺激として、試みに手術側の上眼瞼を小型有鉤ピンセットで比較的弱くつまんだところが、動物は急激に頭を反対側に傾けてこの侵害刺激を避ける、この時同時に筋収縮が著明に抑制される（第7図）。

これは収縮抑制性自律神経に因ることは明らかである（この際起こった情緒は「恐怖」であろうと思う）。なお第7図が示す実験例では、その曲線が示すように、腓腹筋が起り始めた瞬間に、なんら直接に身体に刺激を与えないのに、収縮の抑制が起こっている。

これは動物がよほど敏感なものであったので、頭の近くに置いた感応電気機の槌の突然の響きに驚いて（あるいは恐れて）この情緒性自律神経反射が起こったものと思われる。こうして一緒に走る拮抗性自律神経を、動物に強勢性および去勢性情緒を起こすことによって、情緒性自律神経反射の形で生理的に区別刺激することができる。

Ⅲ. 実験的証明がもたらすもの

ところでこの“実験的証明を契機として種々な注意すべき事柄が解明”されるので、此等について大略述べてみよう。

A. “自律神経の末梢作用の仕方が始めて明らかになった”。

今までは『自律神経作用の拮抗性は「興奮」(Excitation) と「抑制」(inhibition) である』と言いつつ慣わされてきた。そうして「興奮」の意味は、運動神経が骨格筋の収縮を起こすように、器官の機能（収縮、分泌）を起す意味であった。それで平滑筋や心筋でも、その活動を強めるのはその収縮を起こすことによると信ぜられた。

また諸種の腺では自律神経が「分泌神経」と呼ばれて、分泌そのものを起すものと信ぜられた。しかし「興奮」が「筋の収縮を起こす」ことを意味したり、「分泌を起こす」ことを意味するとすると、「抑制」の機序の説明ができなくなるであろう。何となれば抑制するという以上は抑制されるものの存在が予想される訳で

あるが、それは何か。静止している消化管筋や血管筋を抑制するとは、どんな機序によるのであるか、説明ができないであろう。殊に奇妙なのは虹彩の拮抗性自律神経支配の形式である。通念によると虹彩の構造は筋性輪状の瞳孔縮小筋と非筋性放線状の瞳孔拡大筋の2部分から成り、そのいづれにも脳や脊髄から来る自律神経が「運動神経」となって終っていて、前者がそれによって収縮すると瞳孔が縮小し、後者が収縮すると瞳孔が拡大する、恰も骨格筋の屈筋と伸筋との関係と同様であるというのである。これでは神経作用が拮抗性なのではなくて、虹彩の構成要素が拮抗性であるに過ぎない。しかしこんなことは誰も見たことのない単なる想像の所産であることは後に詳説するが、全くの出鱈目である。要するに拮抗作用の本当の機序はわからなかったのであるが、それが骨格筋において始めて「単なる機能の強化と弱化（抑制）である」ことが明らかになったのである。

B. “2種神経支配の形式”の存在が骨格筋において始めて明らかになった。

2種神経とは一つは骨格筋の機能（収縮）を起こすのは体性運動神経であって「機能性神経」と呼ぶべきものと、他は機能そのものを起こす作用は無いが、運動神経によって起こされた機能をただ強めたりあるいは弱めたりする作用しかない拮抗性自律神経との、全くその機能的意義を異にする2種の神経で支配されていることである。

ところで茲で直ちに起こる問題は「それでは自律神経支配下の内臓諸器官の神経支配形式はどうか」ということである。今日内臓器官の神経支配についての知識には随分曖昧なものがある。この曖昧さは「骨格筋は体性運動神経で支配され、その他の内臓器官は自律神経で支配される」という考え、いわば「1種神経支配の形式」が盲信的通念となっていることから来ることであると思う。しかし今や自律神経の末梢作用は「器官の機能をただ強めたり弱めたりするだけである」ことが明らかになれば、内臓器官においてもこのことは当然に当嵌まると考

えられる、そうして内臓器官の機能そのものを起こす「機能性神経」が別に在るべきだと考えざるをえない。果せる哉、この支配形式の存在を明示するものがある、それは「消化管筋」である。ここでは自律神経とは関係なく自働的収縮をする、しかもこの自働は管壁中に局在する「アウエルバッハ神経叢」によって起こることはすでに証明済のことである。また消化管筋の「運動神経」だと見られる迷走神経の刺激によって静止消化管筋の収縮が起こるのを見た者はない。したがって消化管筋では「アウエルバッハ神経叢」は「機能性神経」であって筋収縮を起こすものであり、自律神経はただその収縮を強めたりあるいは弱めたりするだけであるという「2種神経支配」の形式が当嵌まるのである（アウエルバッハ神経叢など局所に在る神経要素を自律神経の連続であるなどといったきたのは全くの出鱈目である）。

「心臓」でも同様なことがいえる、すなわち「心臓内神経系」はその自働を起こす「機能性神経」である、促進神経や迷走神経はただ自働を強めたり弱めたりするだけのものであって、「2種神経支配」の形式が当嵌まると見ることができる。この説明を拒否するような証拠は何も無いと思う。「血管」でも自律神経とは関係なく自働の状態に在る。これは血管壁の「筋層中に在る神経叢」が「機能性神経」であって、これによって自働が起こる、自律神経はただ輪状の血管筋の自働性収縮を強める時は血管縮小を、弱める時は血管拡大を起こすと見ることができるから、2種神経支配の形式が当嵌まるのである。その他子宮とか膀胱など平滑筋器官にもこの形式が当嵌まることが説明できる。

「分泌腺」ではどうか、唾液腺（顎下腺）に例を取ると、ここでも自律神経を切断しても少量ながら不断に分泌が起こっている、しかもこの際に舌粘膜を刺激するとさらに大量の分泌がある。この実験結果は「局所反射性分泌」があることを示すもので、それは「自働性分泌」と言うべきものである。この局所性反射に対しては局所にその神経機構が有るに相違ないし、す

で「顎下神経節」を除去するとこの局所性反射分泌が起こらぬことが実験的に見られているから、これの神経要素が自動性分泌を起こす「機能性神経」に属するものであることは明らかである。そして自律神経はこの自動性分泌をただ強めたり弱めたりするものであると見れば、腺でも「2種神経支配」の形式が当嵌まるのである。なお「胃・腸腺」でも分泌は自律神経と無関係に起こるので自動性分泌であり、それを起こす「機能性神経」と見るべきものは粘膜下に在る「マイスネル神経叢」であることは、鏡検によって知られるのである。したがってここでも「2種神経支配」の形式が当嵌まると見てよからう。

虹彩の神経支配についての在来の考え方は全く出鱈目であることは前記の通りである。ここでは次のように説明するのが妥当であると思う。すなわち筋性の瞳孔縮小筋と非筋性の瞳孔拡大筋とは、構造が違うのであるから別種の器官であり、虹彩の本体は大部分を占める放線状の拡大筋と云われる部分であると考えて差支えない。そしてこの部分は睡眠中は休息状態となるから、瞳孔は極度に縮小するが、醒めると瞳孔はある程度に拡がり、且光度が等しい状態でも甚だしくその大きさを变化する、また取り出した眼球においても虹彩が自発的運動をすることが知られている。これらの事実は虹彩(放線状構造)が自動状態に在ることを示すことができよう。

それではこの自動を起こす局所の「機能性神経」が有るかという点、実際に毛様筋の前面に無髄神経線維およびこれと結合する一種の神経細胞から成る神経叢があり、それから神経線維が毛様筋や虹彩に分布するのが見られている。そして自律神経が虹彩の自動を弱めると瞳孔が縮小し、自動を強めると瞳孔が拡大することになり、「2種神経支配」の形式が当嵌まるのである。こうして2種神経支配の形式は総ての器官に当嵌まると見られるから、一般的に器官2種神経支配説(The theory of the dual innervation of bodily organs)が成立すると思

う。この説は、(1)「機能性神経」が有るものと(2)「2種神経支配」の形式が当嵌まるものとC. 骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明は今まで情緒心理学でその解明が困難視されていた「表情の説明」を可能にした。

情緒心理学では情緒の標準(Criterion)となる肉体的変化を表情(Emotional expression)として求めているのであるが、それが今だに分らなかったのである。それでは表情というにはどんな一般的な条件を持った肉体的変化であるべきかと云えば、(1)その肉体的変化は情緒の「恒常な随伴現象」(constant concomitant)でなければならぬこと。例えば悲しい時は必ず涙が出るとか恥かしい時は必ず赤面する(血筋拡大)とかのような、自律神経による肉体的変化(皮質中枢性自律神経反射)が起こるような関係にあることである。情緒に随伴して起こることもあり、起こらないこともあるような不確な変化は、情緒と何等かの関係はあると言えが、情緒の「標準」になるとは見られない。(2)情緒に随伴する肉体的変化が一定の「固定した型」(Stereotyped pattern)を持っているということである。一定の型を持たず、時によって異なる形を取るような肉体的変化も表情にはなりにくい。要するに「表情とは情緒の恒常な随伴現象であって固定した型を持つ肉体的変化である」ということになる。それではいままでも情緒心理学で表情の要素になりうると考えられた肉体的変化は、どんな種類のものであるかという点、

1. 骨格筋に見られる変化

a. 「行動」(behavior)の名で一括されるもので、身振、姿勢、その他の運動(例えば怒ったので殴るとか、恐れたので逃げるようなもの)、顔面表情と云われるもの(例えば笑)、発声などである。これ等は明らかに骨格筋の「機能性神経」である体性運動神経によって起こる反応である。この肉体的変化は目につき易いので「情緒性行動」(emotional behavior)と呼んで、表情と同義語として使っている心理学者さえある有様である。

b. 「筋力の強まりまたは弱まり」。例えば忿

怒とか興奮のような情緒が起こると、骨格筋の収縮力が異常に強められる。これに反して恐怖とか悲哀の情緒が起こると、筋力が異常に弱まり、甚だしい場合には「腰を抜かして」動けなくなる。それで情緒心理学では情緒を「強勢性情緒」と「去勢性情緒」の2種に区別している。このbの変化もまた機能性運動神経によって起こるものと信ぜられていた。

2. 骨格筋以外の諸器官に起こる変化。これらは総て自律神経によって反射的に起こるもので、これらは器官の機能（筋収縮、腺分泌）を強めたりあるいは弱めたりする作用のものである。これらの変化は恒に情緒に随伴して起こるものであるから、「情緒性自律神経反射」と呼ぶことができるものである。

ところでこれらの肉体的変化が、総て上記の「表情の条件」に当嵌まるかという点、そうは行かないところに表情の説明が困難である理由がある。先づ「恒常な随伴現象」という条件を取ってみるに、最も重視されたa「行動」にはこの条件が当嵌まらない。例えば怒ったので殴るといふが、必ずしも殴るわけではない、それはその時の局面 (situation) の状況に依存するので、意志の影響の下にどんなにもなる。したがって「行動」はある局面においては情緒に因って起こることはあるけれども、情緒の標準とはなりえないのである。これに反して同じく骨格筋に見る変化でもb「筋力の異常な増減」は情緒の恒常な随伴現象であるから、表情に属するものである。そうするとここに問題が起こる、それは在来の通念からいえば「行動」も「筋力の増減」も、共に体性運動神経によって起こるもので、したがってその生理的意義は同じものと見られるにも拘わらず、後者は情緒の「恒常な随伴現象」であるのに、前者はそうでないのは、どんなに説明すべきかという困難が起こる。このことがいつまでも「行動」を表情から除外することができないようにするので、結局表情の説明ができないことになるのである。

ところが骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明によって始めてこの困難が克服されるのであ

る、すなわち「筋力の増大または減小」は体性運動神経によるのではなく、それは情緒の起こる時に作用する自律神経による筋収縮の強化または弱化であるということになり、「行動」とは根本的にその生理的意義を異にする骨格筋の「情緒性自律神経反射」であることになる。したがってこれのみが表情の要素になる部分であることになるからである。こうして情緒の「恒常な随伴現象」として表情といえる肉体的変化は、『骨格筋を含めて身体諸器官に起こる「皮質（中枢）性自律神経反射」だけである』ということになる。

それではこの皮質性自律神経反射に、表情の第2条件とせられた「固定せる型」があるかという点、それも有るのである。強勢性情緒の1例として「忿怒」の情緒を取って、その表情を見るに、1) 骨格筋の収縮が強められる（身体運動は激しくなり、呼吸運動も強くなり、発声筋収縮が強められて声が荒々しくなる、顔面筋でも例えば咬筋の収縮が強められて「歯を食いしばる」形となる）。2) 心臓の活動も強められるから血圧が上昇する。3) 血管ではその自働が弱められるので拡大を起こし、顔面が紅潮する。4) 消化管の活動は弱められる。5) 消化腺では分泌が抑制される（例えば唾液腺の分泌が抑制されて口が乾く）。6) 立毛筋の収縮が強められて頭毛が立つ。7) 副腎からのアドレナリン分泌が強められる。8) 虹彩ではその自働が強められるので瞳孔が拡大する。こうして骨格筋、心臓、立毛筋、虹彩、副腎髄質ではその機能の強化を消化管筋、消化腺、血管ではその機能の弱化を起こす「型」を示している。

また去勢性情緒の例として「恐怖」の情緒を取ってその表情を見ると、1) 骨格筋では収縮が弱められる（甚だしい恐怖が起れば「腰を抜かして」動けなくなる、呼吸運動も弱くなるから代償的に頻数となる、発声筋収縮も弱められるから低声となる）。2) 心臓の搏動は強められる。3) 血管の自働性収縮は強められて血管が縮小する（特に顔面の蒼白が目につく）。4) 消化管の運動は弱められる（しかし結腸の下端部

では強められるらしいことは、烈しい恐怖におそわれると排便することから推知される)。5) 消化腺の分泌が弱められる(例えば唾液分泌が抑制されて口が乾く)。6) 立毛筋の収縮が強められて全身の立毛が起る(「身の毛もよだつ」)。7) 汗腺の分泌が強められる(「冷汗」)。8) 虹彩の自働が強められて瞳孔が拡大する。9) 乳腺の分泌が抑制される。10) 泌尿器では機能が強化されるらしく、恐怖が起こると排尿する。かように恐怖の表情は骨格筋、消化管筋、消化腺などでは抑制性自律神経反射が、心臓、血管、立毛筋、汗腺、虹彩、泌尿器では強化性自律神経反射が起こる「型」を示している。

こうして情緒の標準(Criterion)となる肉体的変化、すなわち真の表情は、「一定群の器官に起こる自律神経反射群であって、その中のある器官群では機能の強化性反射であり、他の器官群では機能の抑制性反射であるような型を示している」、したがって表情を「情緒性自律神経型反射」(Emotional autonomic pattern-reflex)と呼ぶことができる。こうして「情緒の標準となる肉体的変化は何か」という情緒心理学における一つの根本問題は、骨格筋の拮抗性自律神経支配の証明によって始めて解かれたのであって、これによって表情に関する研究が始めて正しい軌道に乗るであろうと思うのである。



ウイルスの増殖および哺乳動物細胞の DNA 合成におよぼす
cornin の影響 612.014.1:547.964

智 片 芳 子 (岡山大学医学部第一生理学教室)

The effect of cornin on viral replication and DNA synthesis in mammalian cells. Yoshiko CHIKATA (*Department of Physiology, Okayama University Medical School, Okayama*)

The effect of cornin extracted from bovine cornea and rabbit skeletal muscle on viral replication and on DNA synthesis in cultured mammalian cells was studied. Results are summarized as follows :

1. Cornea-cornin inhibited the replication of herpes simplex viruses in cultured cells. The DNA synthesis of host cells was also inhibited without infection. On the other hand, the intraperitoneal injection of the cornin did not induce antiviral activity in mice.

These data suggested that the inhibition of viral replication was not mediated by production of interferon, but it possibly was an indirect effect of damages which the host cells received.

2. In the presence of 0.5 percent cornin extracted from cornea or muscle, the incorporation of ³H-thymidine into DNA fraction was inhibited by 30-50 percent in two cell lines derived from green monkey kidney and rat liver. The inhibitory effect of cornin, however, lasted only for several hours before the proliferation of cells recovered.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 803-812]

細胞の増殖能という問題に関して、Hayflick¹⁶⁾は、或種の正常な哺乳動物細胞には、固有の分裂回数があることを実験的に証明した。しかし、またさらに、正常な組織における細胞数の恒常性や再生現象、培養細胞の接触阻止現象など、正常な細胞が、何らかの機構によって、分裂増殖の調節を受けていることは確からしい。転写過程の調節に関しては、微生物では、すでにいくつかのレプレッサーが単離されて、Jacob等²⁰⁾によって提出された調節機構が一般に存在することを実証している。また、環状ヌクレオチドの cyclic AMP は、肝のグリコーゲン分解の促進²⁵⁾や大腸菌の或種の酵素活性の誘導⁹⁾³²⁾などを行なうことが証明され、近頃では、様々な代謝過程の調節に関与する基本的な物質の一つと考えられるようになった。ホルモンを介して酵素活性の調節を行なう高等動物においても、いくつかのホルモンの作用が、cyclic AMP を媒介として、かなり統一的に理解されようとしている³⁴⁾。しかし一方、細胞分裂の調節の実

体に関しては、ほとんど何もわかっていないといっても過言でない状況にある。数多くの分裂抑制物質や分裂促進物質が、生体から抽出されているが、本態のはっきり解明されたものは未だ無い。Bullough⁵⁾⁶⁾⁷⁾³⁵⁾等は、組織の細胞の増殖に関するホメオスタシスを担っている物質として、組織に特異的で、アドレナリンや副腎皮質ホルモンといっしょに分裂阻止作用を行なう蛋白性の物質 chalone を、表皮その他の組織から抽出した。このように、生体内で分化した機能を持つ組織が、それぞれ固有の物質により特異的に細胞分裂の調節を行なっているという考え方は、他にも Terayama等³¹⁾³⁶⁾の肝臓上清画分の DNA 合成阻害因子などにみられる。一方 Szent-Györgyi 等¹²⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾は、バクテリアから高等動物にいたるまで、広く細胞には分裂抑制物質 (retine) と分裂促進物質 (promine) が存在し、両者のバランスによって増殖の調節が行なわれているという考え方で研究を進め、分裂抑制物質として、methylglyoxal の誘導体を見出している。

〔昭和45年6月20日受付〕

福井等¹⁵⁾によって、最初ネコの角膜から抽出

された cornin も、その後、種々の組織から抽出され⁴³⁾、ウニ卵初期分裂の遅延¹⁸⁾、ラット再生肝の分裂抑制²⁸⁾、Ehrlich 腹水癌細胞の増殖抑制など¹⁴⁾²²⁾³⁰⁾、細胞分裂に対して抑制的な性質を持っていることが明らかになった。いずれの場合にも、DNA 合成の抑制がみられている。Cornin は組織を熱水抽出し、70%から90%のエタノール濃度でえた沈澱分画で、核酸部分と蛋白性部分を含むことがわかっている²⁹⁾。

ところで最近、生体の防禦機構のひとつとして、ウイルスの増殖を抑えるインターフェロンが注目されている。インターフェロンはウイルスの感染が契機となって宿主の細胞に合成されるが、ウイルス以外にも、インターフェロン産生を誘起するいろいろな物質が見出されており、ウイルス性疾患の予防治療という実用的な意味では、インターフェロンよりも、むしろこれらの誘起剤の方に関心が向けられている¹⁷⁾。

これらのことから著者は、ウシ角膜から抽出した cornin に、このようなインターフェロン誘起剤としての性質があるかどうかを調べたところ、誘起効果はみられなかったが、宿主細胞の DNA 合成抑制によりウイルスの増殖が抑えられたことを示唆する結果をえた。さらに cornin の *in vitro* における哺乳動物細胞の DNA 合成におよぼす抑制効果について興味ある結果をえたのでここに報告する。

1. 材料と方法

A. 角膜 cornin および筋肉 cornin の抽出

以前に報告された方法²⁹⁾にしたがって、ウシ角膜、イェウサギ骨格筋から cornin を抽出した。エタノール濃度70%から90%の間に落ちる沈澱の分離には、連続遠心機(久保田製 model KCF-62)を使用し、12,000 rpm で行なった。沈澱は、エタノール、メタノール、アセトン、エーテルの順に洗浄した。収量は、組織 1kg につき、角膜 cornin が約 0.3g、筋肉 cornin が約 3g であった。筋肉 cornin は無機りんを多く含むため¹⁰⁾、透析を行なった後、凍結乾燥したものを実験に供した。使用に際しては、各

cornin の溶液を millipore filter HA (pore size 0.45 μ) で濾過した。

B. 細胞および培養方法

使用した細胞は、ミドリザル腎臓由来の Vero 細胞、ラット肝臓由来の RLN-10 細胞³⁷⁾、ウイルスの titration のためのニワトリ胚の初代培養細胞ならびに L 細胞である。

Vero 細胞はウシ血清を 5% 含む YLE 培地 (YLE・BS 5) で単層静置培養し、0.125% trypsin 含有 EDTA (1:5,000) を用いて継代を行なった。RLN-10 細胞の培地は、lactalbumin を 0.5% 加えた D 塩類溶液にウシ血清 20% を添加した、いわゆる LD・BS 20 で、継代には 0.25% trypsin を用いた。ニワトリ胚の初代培養細胞の培地は、コウシ血清を 10% 含む LE 培地 (LE・CS 10) で、90 mm シャーレに植えこみ、CO₂ 孵卵器で培養した。

細胞の増殖測定には、replicate culture を行ない、核数計算により細胞数を計測した²¹⁾。

C. ヘルペスウイルス感染と感染価の測定

単純性包疹ウイルス (herpes simplex virus) は、国立予防衛生研究所ウイルス・リケッチャ部において鶏卵漿尿膜で継代された HF 株である。Vero 細胞を 4×10^5 /ml 培養びんに植えこみ、48時間後に Hanks'-PBS 塩類溶液で細胞表面を洗い、m. o. i. 0.5 になるように希釈したウイルスを、37°C で 1 時間吸着させた。吸着後 Hanks'-PBS で 3 回洗い 10 ml の維持培地 (YLE・BS 0.2) を加え、24 時間 incubate した。維持培地中には、角膜 cornin を 0.1%、感染系の DNA 合成を測定するため、³H-thymidine (0.5 μ C/ml) を加えた。Cornin による細胞の前処理の影響を調べる場合は、ウイルス吸着の 24 時間前に、cornin を 0.1% 含む培地で細胞を incubate しておいた。感染後 24 時間目に培養液の一部をとり、ドライアイス-アセトンで凍結し、-80°C に保存しておく。同時に、0.02% EDTA を用いて細胞の浮遊液を作り、同様に保存した。

頭部を除いた 9 日目のニワトリ胚を trypsin 処理してえた細胞浮遊液を 10 ml (細胞数 $4 \times$

10⁷)をシャーレに植えこんで、24時間 incubate し、細胞のシートを作った。ヘルペスウイルス感染 Vero 細胞の浮遊液は、5回凍結融解を繰り返して懸濁液をえ、10⁻²から10⁻⁶倍まで5段階に、yolk saline で希釈して細胞のシートに加え、37°C で1時間吸着させた。吸着後、1% Noble agar (Difco) を含む LE・CS 10を加え48時間 incubate し、さらに neutral red 0.0001%を含む agar-LE 培地を重層して24時間後に、ウイルスの増殖によって生じたプラックを数え感染価 (plaque forming unit : PFU) を求めた。感染細胞の培養液も浮遊液に準じて希釈し感染価を求めた。

D. DNA 合成の測定

ウイルス感染 Vero 細胞の場合は、前述のごとく、感染後の維持培地に ³H-thymidine を加え、24時間後に細胞を集めた。ウイルスの感染なく、細胞に対する cornin の影響を調べる場合は、細胞の植えこみ後24時間目に cornin と ³H-thymidine (0.5 μC/ml) を含む培地に交換して、さらに24時間 incubate した後、細胞を集め、凍結融解を繰り返して懸濁液をえた。この懸濁液から Schmidt, Thannhauser の方法³⁸⁾によって DNA 分画を抽出し、最後は 2N NH₄OH 5 ml に溶解させ、放射活性を測定した。測定は Brey⁴⁾のシンチレーター溶液 10 ml に試料 0.5 ml を加え、液体シンチレーションカウンター (Packard, model 3003) を用いて行なった。感染細胞の場合のみは、ガスフローカウンター (Aloka) を使用しており、乾燥試料測定後、1.0 ml の標準 ³H-cytidine 溶液 (4,904 cpm/ml) を加えて再測定し、試料の自己吸収による誤差を補正した。測定に用いた残りの試料は、Burton の方法⁸⁾によって DNA を定量し、³H-thymidine の取りこみを DNA 当りの比活性として求めた。

II. 結 果

A. ウイルスの増殖におよぼす角膜 cornin の影響

0.1%の角膜 cornin の存在下、または前処理

Table 1. Effect of cornea-cornin on replication of herpes viruses in Vero cells

Concentration of cornin (%)	PFU × 10 ⁻³	
	in cells	in medium
0	2080	8.33
0.1	870	9.17
0.1*	855	11.3

* Cells were treated with cornin for 24 hr before infection.

Table 2. Effect of cornea-cornin on the incorporation of ³H-thymidine into Vero cells infected with herpes viruses

Cells	Concentration of cornin (%)	cpm/μgDNA	%
Uninfected	0	5350	100
	0.1	4370	82
	0.1*	4630	87
Infected	0	5140	96
	0.1	3580	67
	0.1*	4800	89

* Cells were treated with cornin for 24 hr before infection.

により、Vero 細胞中でのヘルペスウイルスの増殖がどのような影響を受けるかをみた (Table 1)。感染後24時間目の時点では、培養液中にあらわれる感染価 (PFU) はまだ小さく、有意の差はみとめられなかった。しかし細胞中で増殖しているウイルスの感染価は、cornin による前処理でも、cornin 存在下でも同程度に抑制されていることがわかった。同じ実験において、³H-thymidine の取りこみを測定した結果を Table 2 に示す。ここで注目されるのは、対照として調べた非感染系において、³H-thymidine の取りこみが cornin による前処理の場合も、cornin の存在下でも同程度に抑制されていることである。ヘルペスウイルス感染の際には、細胞では核の DNA が崩壊してヌクレオタイド・プールができ、³H-thymidine の取りこみは減少すると言われている⁴⁵⁾。感染系の DNA 合成におよぼす cornin の影響は、前処理による場合よりも同時存在下の方が大きくなっていることから、両処理法のウイルスにおよぼす影響の間に

Table 3. Antiviral activity in serum of mouse injected with cornin

Serum*	Dilution	Number of plaques**	Inhibition (%)
Control	1 : 10	52	0 (control)
	1 : 40	60	
	1 : 160	57 (56.3)	
8 hr after injection of cornin	1 : 10	24	57***
	1 : 40	80	0
	1 : 160	72	0
24 hr after injection of cornin	1 : 10	65	0
	1 : 40	68	0
	1 : 160	56	0

* Serum was obtained from mouse (dd) 8 hr and 24 hr after intraperitoneal injection of cornea-cornin (50 mg). ** Plaque forming activity of vesicular stomatitis virus in L cells treated with the serum for 20 hr before injection was assayed.

*** Cells were damaged.

Table 4. Effect of cornea-cornin on the incorporation of labeled precursors of DNA, RNA and protein into Vero cells.

Precursor	Concentration of cornin (%)	cpm $\times 10^{-3}$ **	%
^3H -thymidine	0	10.80	100
	0.1	7.68	71
	0.5	5.06	47
	0.1*	8.04	74
	0.5*	—	—
^3H -uridine	0	432	100
	0.1	328	76
	0.5	358	83
	0.1*	389	90
	0.5*	368	85
^{14}C -leucine	0	31.9	100
	0.1	29.5	93
	0.5	31.3	98
	0.1*	41.4	130
	0.5*	30.7	96

* Cells were treated for 24 hr before labeling.

** Incorporation of ^3H -thymidine was calculated in cpm per 1 μg of DNA and those of ^3H -uridine and ^{14}C -leucine were calculated in cpm per total TCA-insoluble fraction of cells in a culture bottle.

は質的な違いがあるのかも知れない。

そこで角膜 cornin 50 mg をマウス腹腔内に投与し、血中にあらわれる抗ウイルス活性を、L 細胞に感染した vesicular stomatitis virus の増殖抑制効果により測定した。感染価の測定法は、ヘルペスウイルスの場合に準じて行なった。しかし、Table 3 に示すごとく、cornin 投与後の血清と無処理の血清の間に差はみとめられなかった。

B. 哺乳動物細胞の DNA 合成におよぼす cornin の影響

Vero 細胞の高分子合成におよぼす角膜 cornin の影響を DNA, RNA, および蛋白合成の各レベルで調べた (Table 4)。藤田¹⁴⁾が筋肉 cornin を用いて Ehrlich 腹水癌細胞でみとめたと同様 DNA 合成が抑えられ、RNA 合成もわずかに抑制されている。しかし蛋白合成はほとんど抑えられていない。

そこで、ラット肝臓由来の RLN-10 細胞を用いて DNA 合成におよぼす cornin の影響を調べた (Table 5)。またウサギ筋肉より抽出した筋肉 cornin について、Vero 細胞、RLN-10 細

Table 5. Incorporation of ^3H -thymidine into cells in the presence of cornea-cornin

Cell	Concentration of cornin (%)	cpm/ μg DNA	%
Vero	0	10807	100
	0.1	7678	71
	0.5	5723	53
RLN-10	0	29253	100
	0.1	22825	78
	0.5	19871	68

Table 6. Incorporation of ^3H -thymidine into cells in the presence of muscle-cornin

Cell	Concentration of cornin (%)	cpm/ μg DNA	%
Vero	0	4085	100
	0.5	1932	47
	1.0	789	19
RLN-10	0	3601	100
	0.5	1871	52
	1.0	62	1.7

胞の DNA 合成に与える影響をみた (Table 6). これらの結果から, cornin の抑制効果は, 0.5% の濃度において, 30%から50%であるといえよう.

このような効果を持つ cornin の存在下にお

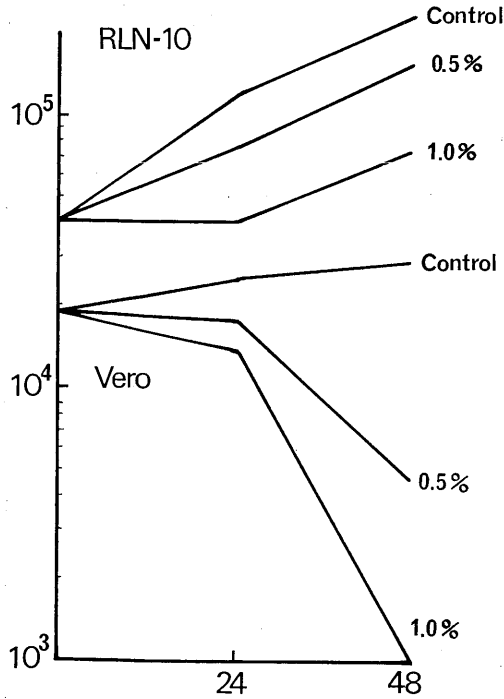


Fig. 1

ける細胞の増殖を核数計算により調べたものが Fig. 1, Fig. 2 である. 細胞の植えこみ数が異なる *in vitro* の細胞で一般的にみとめられる population density の違いによる障害の差があることを考慮しなければならないが, RLN-10 細胞は24時間から48時間にかけて回復し, 再び対照と同じ速度で増殖をはじめた. すなわち, cornin の増殖抑制効果は一過性であることを示唆している. 同じ傾向は, 木本等²²⁾の報告における RLN-10 細胞の増殖におよぼすウシ小腸 cornin の影響にもみられる.

そこで, RLN-10 細胞に cornin を作用させる前に, あらかじめ cornin を含む培地を3時間および6時間, 37°C で incubate しておいた場合の増殖抑制効果を調べた (Fig. 3, Fig. 4). 同時に, RLN-10 細胞が full sheet に増殖している培養びんの中で incubate した cornin を含む培地についても調べた. その結果, 筋肉 cornin は, 3時間の preincubation では活性に変化がみられなかったが, 6時間になると抑制効果をほとんど失った. 角膜 cornin も3時間以上の preincubation で徐々に活性の低下を示すが6時間, さらに9時間の preincubation でもまだ弱い効果がみられるので, 筋肉 cornin よりはやや安定であるといえる.

DNA 合成抑制効果についても, 0.5%の角膜

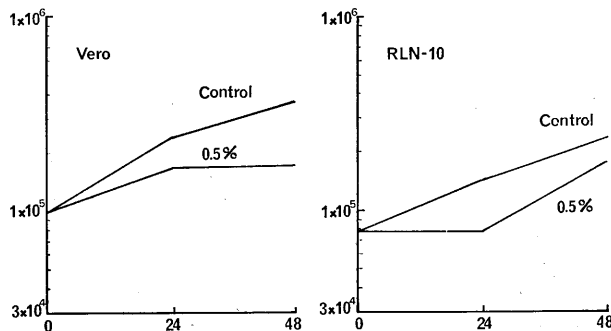


Fig. 2

Fig. 1-Fig. 2. Effect of cornea-cornin (Fig. 1) and muscle-cornin (Fig. 2) on the growth of Vero cells and RLN-10 cells. Vero cells were cultured in YLE medium supplemented with 5% bovine serum (YLE-BS 5) with or without cornin (0.5%, 1.0%) and RLN-10 cells were cultured in LD medium supplemented 20% bovine serum (LD-BS 20) with or without cornin (0.5%, 1.0%). Ordinate: Number of cells per tube. Abscissa: Time in hours.

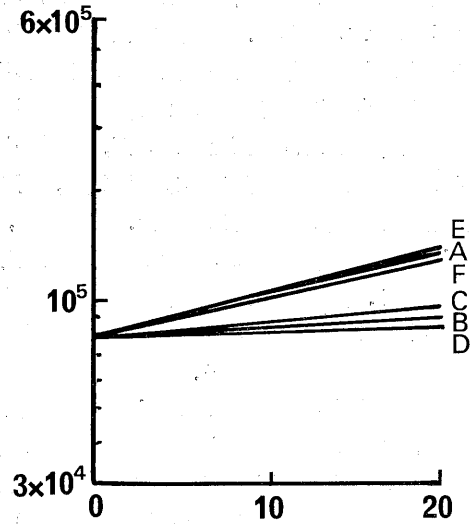


Fig. 3

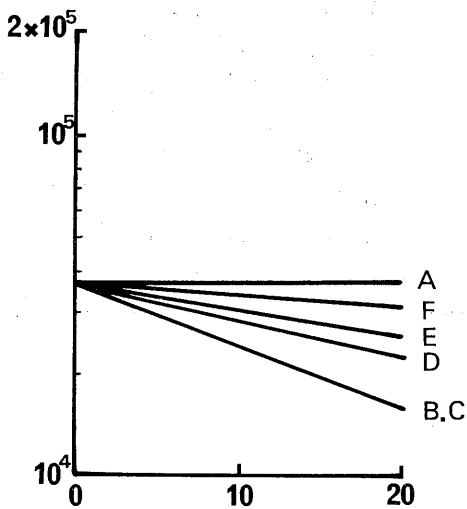


Fig. 4

Fig. 3-Fig. 4. Effect of preincubation on the activity of muscle-cornin (Fig. 3) and cornea-cornin (Fig. 4). RLN-10 cells were cultured in LD·BS 20 (A), in LD·BS 20 with cornin (B), in LD·BS 20 with cornin preincubated at 37°C for 3 hr (C) or 6 hr (E), and in LD·BS 20 with cornin preincubated with growing cells at 37°C for 3 hr (D) or 6 hr (F). Concentration of muscle-cornin was 0.5% and that of cornea-cornin was 1.0%. Ordinate: Number of cells per tube. Abscissa: Time in hours.

cornin の存在下で、RLN-10 細胞への ^3H -thymidine の取りこみを時間を追って測定したが、増殖抑制効果の場合とよく一致する結果がえられた。

また、角膜 cornin の場合、3 時間、6 時間の preincubation の際、細胞とともに incubate した方が活性の低下が大きく、cornin の活性因子が細胞に吸着されたり取りこまれたこと、細胞によって不活化されたことが考えられる。筋肉 cornin の場合は、比較的短時間に活性が失われ、はっきりみることができなかった。

Nisida 等²⁹⁾は、cornin は溶液状態におくと不安定で酸化されやすいことを報告している。そこで、-SH 基の還元剤である dithiothreitol (DTT) で cornin を処理し、増殖抑制効果が強められるかどうかを調べた (Fig. 5)。また、細胞の培養液は血清を含んでおり、RLN-10 細胞の場合はウシ血清が 20% 添加されている。そこで血清中の未知の因子による影響を除くため、無血清培地での cornin の増殖抑制効果を調べた (Fig. 6)。その場合、5 時間の無血清状態では、細胞の ^3H -thymidine 取りこみに変化がみられないことがわかったので、cornin による処理を 5 時間行ない、その後通常の培地に変えて増殖させた。いずれの場合も cornin の効果が強められる結果をえた。

Ⅲ. 考 察

ウイルスや他の微生物以外に、インターフェロン産生を誘起する物質としては、細菌内毒素¹⁹⁾、真菌より抽出される statolon²³⁾ や helenin³⁹⁾、mitogen の phytohemagglutinin⁴⁴⁾、蛋白合成阻害剤の cycloheximide⁴⁶⁾、合成ポリアニオン²⁷⁾ など、種々様々なものがあり、最近では二重鎖 RNA が脚光をあびているが¹¹⁾¹³⁾²⁴⁾、一本鎖 RNA にも抗ウイルス性を持つものがあるといわれている²³⁾。

Cornin についても、その化学的性質や生理活性などから、細胞にインターフェロン産生を誘起して、ウイルスの増殖を抑制する可能性が考えられた。そこでまず、in vitro で Vero 細胞

に角膜 cornin を直接作用させて、ヘルペスウイルスの増殖におよぼす影響を調べた。ヘルペスウイルスは増殖を抑制されたが、同時に、感染に関係なく、宿主細胞の DNA 合成が抑えられることが認められた。さらに、マウスに cornin を投与しても血中の抗ウイルス活性の上昇がみとめられなかったという結果から、角膜 cornin には細胞に対するインターフェロン誘起効果がないことが示された。したがって、cornin による宿主細胞の DNA 合成抑制の何らかの機構が、宿主細胞の核内で増殖する DNA ウイルスであるヘルペスウイルスの増殖を、間接的に抑制したと考えることができる。他の可能性としては、cornin 中にインターフェロンが存在していることも考えられる。粗製のインターフェロンの中には、細胞の増殖を抑えるものがあることも報告された³³⁾が、精製によって、抗ウイルス性と増殖抑制の二つの因子は分離することができた¹⁾²⁶⁾。また、インターフェロンの種特異性ということを考えれば、ウシ角膜から抽出した cornin 中の微量のインターフェロンが、hetero の細胞でのウイルスの増殖をかなりの程度抑えることは期待し難い。本実験の結果からも、*in vitro* でみられた cornin の抗ウイルス効果は、宿主細胞の DNA 合成が抑制されたことによる影響と考える方が適当であろう。

すでに報告された数多くの分裂抑制因子と cornin の分裂抑制効果については、いろいろと比較され検討されている¹⁴⁾²²⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾。

最近、藤田¹⁴⁾は、動物継代した Ehrlich 腹水癌細胞における筋肉 cornin の DNA 合成抑制効果について報告した。著者の実験は、*in vitro* で維持されている二つの株細胞の単層静置培養で、筋肉 cornin および角膜 cornin の影響を、DNA 当りの ³H-thymidine の取りこみにより調べている。また著者の使用した筋肉 cornin は無機りんの影響を除くため透析してあること、作用時間が異なることなどから、その結果は、直接藤田の結果と比較することはできないが、Ehrlich 腹水癌細胞は 0.25% の cornin で約 25% の抑制を受け、Vero, RLN-10 細胞は 0.5% の

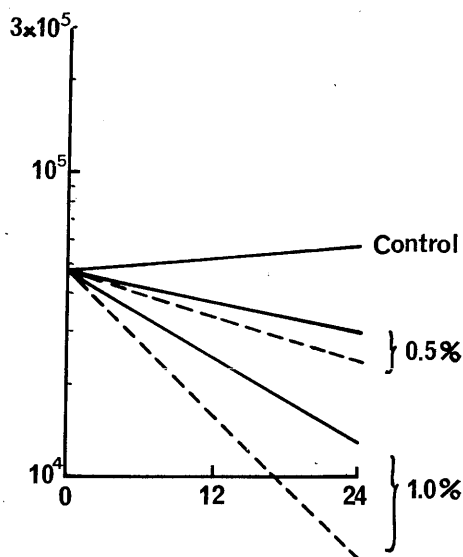


Fig. 5. Effect of DTT-treatment on the activity of muscle-cornin. RLN-10 cells were cultured in LD·BS 20 with or without cornin and (—) DTT-treated cornin (---) (0.5%, 1.0%). DTT-treated cornin was prepared by incubating with DTT (0.01 M) at pH 8.0 for 1 hr and washing off the excess DTT with ethanol. Ordinate : Number of cells per tube. Abscissa : Time in hours.

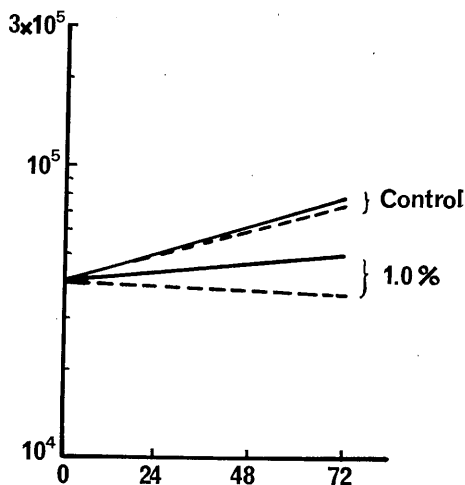


Fig. 6. Effect of serum on the activity of muscle-cornin. RLN-10 cells were cultured in LD·BS 20 (—) or serum free LD (---), with or without cornin (1.0%), for the first 5 hr and culture media were replaced by LD·BS 20. Ordinate : Number of cells per tube. Abscissa : Time in hours.

cornin で30%から50%の抑制を受けている。DNA 合成抑制効果に関しては、筋肉 cornin と角膜 cornin で、Vero 細胞と RLN-10 細胞で、効果の差はほとんどないようである。しかし、培養に移して約 150 日のラット肝臓由来の上皮性細胞に対しては、筋肉 cornin は 0.5%濃度で 80%以上の抑制効果を示す結果をえている¹⁰⁾。これは、木本等²²⁾が、悪性度が異ると考えられる 3 種の肝細胞に対する cornin の抑制効果が異り、より悪性の細胞ほど抑制を受け難くなると報告しているのと同様に、細胞の培養令と cornin に対する感受性の関係を示唆しているものかも知れない。

Cornin の増殖抑制効果は、かなり不安定で、数時間のうちに活性が低下してゆくことがわかった。これは、長時間の処理によって影響をみる場合の結果に、ばらつきを生ずる一つの原因と考えられよう。

Cornin の活性が低下し、細胞が増殖を回復する原因について、まず、cornin の側から考えると、1) 培養液中で 37°C に保たれることにより活性部分に変化した。2) 血清中に cornin を不活化する因子、または cornin と拮抗する因子が存在している。3) 細胞の代謝により不活化された、などが考えられる。DTT 処理により cornin の増殖抑制効果がやや高められたことから、cornin の細胞に対する活性には、-SH 基の存在が何らかの役割りを演じているのではないかと思われる。また、培地から血清を除くことによっても、抑制効果を上げたので、今後は、作用時間、血清濃度などの面で、より大きな抑制効果がえられるようにすることができよう。種々の酵素によって処理することにより、cornin の活性に必須の部位を求めようという研究は、まだ予備実験の段階にあるが、角膜 cornin の DNA 合成抑制効果が、trypsin 処理、RNase 処理によって、ともに失われる傾向がみられ、抑制作用には、蛋白部分と核酸部分の両方が関与していることが示唆されている¹⁰⁾。

次に細胞の側から考えてみると、cornin の増

殖抑制効果は、Vero と RLN-10 の二つの細胞の間で、少し違いがみられ、RLN-10 細胞が 24 時間以内に回復を示すのに対して、Vero 細胞は回復し難い。これは、細胞により cornin の増殖抑制効果に対する感受性に差のあることを示しており、DNA 合成抑制などの障害から立ち直るための代謝活性の差があらわれたものではないであろうか。また、細胞が cornin の作用を受ける時期の問題として、cornin に対する感受性が、増殖サイクル上の非常に限られた時点にある場合と、そうでない場合が考えられる。前者の場合であるとすれば、cornin の作用が、分裂を完全に抑えたり、死滅させるほどのものであっても、短時間のうちに失活するならば、作用を受けなかった細胞は増殖をつづけてゆくことができる。このような可能性については、cornin の増殖抑制効果が、DNA 合成抑制とどのような関係にあるか、また、RNA 合成や、ウニ卵において形態学的に観察された紡錘体形成の抑制⁴²⁾との関係はどうかなどととも、同調培養された細胞で調べる必要がある。

また、これらの実験に用いた cornin は、組織の熱水抽出液のうち、一定のアルコール濃度で沈澱する分画であり、決して均一なものではないので、この分画の真の DNA 合成抑制因子、あるいは増殖抑制因子について、今後、さらに精製しながら追求してゆかなければならない。

IV. 要 約

1. 組織より抽出される細胞分裂抑制物質 cornin のウイルス増殖におよぼす影響を調べた結果、角膜より抽出した cornin は、in vitro でヘルペスウイルスの増殖を抑制するが、マウスにインターフェロン産生を誘起する効果はなかった。

2. Cornin は細胞の DNA 合成を抑制する効果を持っており、細胞の核内で増殖する DNA ウイルスであるヘルペスウイルスは、間接的に増殖を抑制されたと考えられる。

3. In vitro で哺乳動物細胞の DNA 合成におよぼす cornin の抑制効果は、0.5%濃度で、24時間 ^3H -thymidine の取りこみを測った場合、30%から50%であった。この抑制効果は、数時間で徐々に失われてゆき、細胞の増殖は回復してくるが、細胞によって、回復の程度に差がみられた。これらの原因について検討した。

稿を終るに臨み、御指導を賜った、西田 勇教授、村上哲英講師、ならびに国立予防衛生研究所ウイルス・リケッチャ部の西村千昭博士に深く感謝の意を表します。

本研究の一部は千代田生命健康開発事業団の社会厚生事業助成金による。

文 献

- 1) Baron, S., Merigan, T. C. & McKerlie, M. L. (1966) Effect of crude and purified interferons on the growth of uninfected cells in culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **121**, 50-52
- 2) Baron, S., Bogomolova, N. N., Billiau, A., Levy, H. B., Buckler, C. E., Stern, R. & Naylor, R. (1969) Induction of interferon by preparation of synthetic single-stranded RNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **58**, 67-74
- 3) Billiau, A. & Schonke, E. (1970) Induction of interferon mechanism by natural RNA. *Life Sci. Part II* **9**, 69-78
- 4) Bray, G. A. (1960) A simple efficient liquid scintillator for counting aqueous solutions in a liquid scintillation counter. *Anal. Biochem.* **1**, 279-285
- 5) Bullough, W. S. & Laurence, E. B. (1964) Mitotic control by internal secretion; The role of chalone-adrenalin complex. *Exptl. Cell Res.* **33**, 176-194
- 6) Bullough, W. S. & Laurence, E. B. (1968) Control of mitosis in rabbit Vx2 epidermal tumors by means of the epidermal chalone. *Europ. J. Cancer* **4**, 587-594
- 7) Bullough, W. S. & Laurence, E. B. (1968) Control of mitosis in mouse and hamster melanomata by means of the melanotic chalone. *Europ. J. Cancer* **4**, 607-615
- 8) Burton, K. (1956) A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid. *Biochem. J.* **62**, 315-323
- 9) Chambers, D. A. & Zubay, G. (1969) The stimulatory effect of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate on DNA-directed synthesis of β -galactosidase in a cell free system. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **63**, 118-122
- 10) Chikata, Y.: Unpublished data
- 11) Colby, C. & Duesberg, P. H. (1969) Double-stranded RNA in vaccinia virus infected cells. *Nature* **222**, 940-944
- 12) Együd, L. G. & Szent-Györgyi, A. (1966) Cell division, SH, ketoaldehydes, and cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **55**, 388-393
- 13) Field, A. K., Tytell, A. A., Lampson, G. P. & Hilleman, M. R. (1968) Inducers of interferon and host resistance, II. Multistranded synthetic polynucleotide complexes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **58**, 1004-1010
- 14) 藤田 興 (1969) 腫瘍細胞の核酸合成におよぼす筋肉 cornin の影響. *日本生理誌* **31**, 543-552
- 15) 福井正男 (1958) 角膜から抽出される縮腫物質 CORNIN について. *米子医誌* **9**, 673-681
- 16) Hayflick, L. (1965) The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exptl. Cell Res.* **37**, 614-636
- 17) Hilleman, M. R. (1968) Interferon induction and utilization. *J. Cell. Physiol.* **71**, 43-59
- 18) 日野道夫 (1962) CORNIN の細胞分裂におよぼす影響. *岡山医誌* **74**, 729-740
- 19) Ho, M. (1964) Interferon-like viral inhibitor in rabbits after intravenous administration of endotoxin. *Science*, **146**, 1472-1474
- 20) Jacob, F. & Monod, J. (1961) Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* **3**, 318-356
- 21) Katsuta, H., Takaoka, T., Oishi, Y., Baba, T. & Chang, K. C. (1954) Cultivation of fibroblasts from chick embryo heart in the symplified replicate tissue culture. *Japan. J. Exp. Med.* **24**, 125-139
- 22) 木本克彦, 藤田 興, 小林芳治, 高橋誠一郎, 藤井義信, 山田俊典, 智片芳子, 大月 恒, 村上哲英, 西田 勇 (1968) 生物学的活性 polypeptide "CORNIN" の細胞分裂におよぼす影響 (IV). *岡山医誌* **80**, 1211-1222
- 23) Kleischmidt, W. J. & Murphy, E. B. (1967) Interferon production with statolon in the intact animal. *Bacterial. Rev.* **31**, 132-137
- 24) Lampson, G. P., Tytell, A. A., Field, A. K., Nemes, M. M. & Hilleman, M. R. (1968) Inducers of interferon and host resistance, I. Double-stranded RNA from extracts of *Penicillium funiculosum*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **58**, 782-789
- 25) Levine, R. A. (1965) Effect of glycogenolytic agents on phosphorylase activity of perfused rat liver. *Am. J. Physiol.* **208**, 317-323
- 26) Levy, H. B. & Merigan, T. C. (1966) Interferon and uninfected cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **121**, 53-55
- 27) Merigan, T. C. & Finkelstein, M. S. (1968)

- Interferon-stimulating and in vitro antiviral effects of various synthetic anionic polymers. *Virology* **35**, 363-374
- 28) 西田 勇, 村上哲英, 藤 芳子, 原田英樹 (1965) 生物学的活性 Polypeptide "CORNIN" の細胞分裂に及ぼす影響. 細胞化学シンポジウム **15**, 225-231
- 29) Nisida, I. & Murakami, T. H. (1965) Antimitotic action of cornin as a biologically active polypeptide. I. Biochemical properties of cornin. *Acta Med. Okayama*, **19**, 1-9
- 30) Ohya, T. (1967) Studies on the effect of tissue substance "cornin" on transplantable malignant tumor in mice. *Acta Med. Okayama* **21**, 227-250
- 31) Otsuka, H. & Terayama, H. (1966) Inhibition of DNA synthesis in ascites hepatoma cells by normal liver extract. *Biochem. Biophys. acta* **190**, 73-87
- 32) Perlman, R. & Pastan, I. (1968) Cyclic 3', 5'-AMP: Stimulation of β -galactosidase and tryptophanase induction in *E. coli*. *Biochim. Biophys. Res. Comm.* **30**, 656-664
- 33) Paucker, K., Cantell, K. & Henle, W. (1962) Quantitative studies on viral interference in suspended L cells, III. Effect of interfering viruses and interferon on the growth rate of cells. *Virology* **17**, 324-334
- 34) Robison, G. A., Butcher, R. W. & Sutherland, E. W. (1968) Cyclic AMP. *Ann. Rev. Biochem.* **37**, 149-174
- 35) Rytömaa, T. & Kiviniemi, K. (1968) Control of DNA duplication in rat chloroleukaemia by means of the granulocytic chalone. *Europ. J. Cancer* **4**, 595-606
- 36) Sasada, M. & Terayama, H. (1969) The nature of inhibitors of DNA synthesis in rat-liver hepatoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* **190**, 73-87
- 37) Sato, J., Namba, M., Usui, K. & Nagano, D. (1968) Carcinogenesis in tissue culture, III. Spontaneous malignant transformation of rat liver cells in long-term culture. *Japan. J. Exp. Med.* **38**, 105-118
- 38) Schmidt, G. & Thannhauser, S. J. (1945) A method for the determination of desoxyribonucleic acid, ribonucleic acid and phosphoprotein in animal tissues. *J. Biol. Chem.* **161**, 83-89
- 39) Shope, R. E. (1953) An antiviral substance from penicillium funiculosum, I. Effect upon infection in mice with swine influenza virus and Columbia SK encephalomyelitis virus. *J. Exp. Med.* **97**, 601-625
- 40) Szent-Györgyi, A., Hegyeli, A. & McLaughlin, J. A. (1963) Growth and cellular constituents. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **49**, 878-879
- 41) Szent-Györgyi, A., Együd, L. G. & McLaughlin, J. A. (1967) Ketoaldehydes and cell division. *Science* **155**, 539-541
- 42) 高橋誠一郎 (1969) 筋肉コルニンの細胞分裂抑制作用について一位相差顕微鏡映画撮影法による観察. *岡山医誌* **81**, 59-70
- 43) 得本博允 (1962) 角膜から抽出される縮腫物質 cornin について. *岡山医誌* **74**, 679-683
- 44) Wheelock, E. F. (1965) Interferon-like viral-inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin. *Science* **149**, 310-311
- 45) Wildy, P., Smith, C., Newton, A. A. & Dendy, P. (1961) Quantitative cytological studies on HeLa cells infected with herpes virus. *Virology* **15**, 486-500
- 46) Youngner, J. S., Stinebring, W. R. & Taube, S. E. (1965) Influence of inhibitors of protein synthesis on interferon formation in mice. *Virology* **27**, 541-550

Protamine sulphate の線溶活性化機作の解析 612.128

市橋正光, 森口尊文, 美原恒
(神戸大学医学部第一生理学教室)

Analysis of the activation mechanism of fibrinolysis by protamine sulphate. Masamitsu ICHIHASHI, Takafumi MORIGUCHI, and Hisashi MIHARA
(Department of Physiology, Kobe University School of Medicine)

In the present experiments, we investigated the effect of protamine sulphate on the fibrinolytic activity. The results obtained were as follows: Protamine sulphate itself was unable to lyse either standard or heated fibrin plates; neither did it accelerate the action of plasmin or plasminogen activator. The fibrinolytic activity of human plasma euglobulin was slightly accelerated by the presence of protamine sulphate. The fibrinolytic activity of mixtures of human euglobulin and streptokinase was enhanced in the presence of protamine sulphate. The fibrinolytic activity of dry human plasma euglobulin incubated with streptokinase in the presence of protamine sulphate was found to be higher than that of dry human euglobulin and streptokinase incubated before the addition of protamine sulphate.

The fibrinolytic activity of dog intact plasma euglobulin was enhanced by the presence of protamine sulphate, the maximum being at a final protamine sulphate concentration of 0.2 mg/ml. The fibrinolytic activity of human intact plasma euglobulin in the presence of protamine sulphate was higher than that of dry human plasma euglobulin in the presence of protamine sulphate.

The results suggest that protamine sulphate may not only enhance the fibrinolytic activity induced by contact activation but also that induced by proactivator activator (streptokinase).

(J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 813-821)

I. 序 論

プロタミン硫酸に抗凝固作用があることが1929年 Waldschmidt-Leitz¹⁾等により初めて報告された。その後、幾多の研究者により、プロタミン硫酸が血漿中のフィブリノーゲンを沈澱させる²⁾こと、フィブリノーゲン分解作用を有する²⁾こと、ヘパリン中和作用を有すること³⁾さらに、1952年には、von Kaulla により線溶活性がある⁴⁾ことが報告された。

一方、近年人工心肺を使った心臓手術時にヘパリン中和の目的でプロタミン硫酸が使用されるが、中和後に重篤な出血が起きることがしばしば報告されている。その出血の原因として、

1) 中和後、血中にヘパリンが再出現する⁵⁾⁶⁾、2) 血小板、フィブリノーゲン、その他の凝固因子の減少⁵⁾⁸⁾⁹⁾、3) 線維素溶解酵素の活性亢進等¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾が報告され、論議されている現

状である。特に線溶活性亢進は線維素原溶解、血小板減少等の原因ともなりうる可能性もあり、最近特に注目されてきている。

本論文では、プロタミン硫酸の線溶系への影響を *in vitro* で検索し、プロタミン硫酸が接触系を介する線溶活性化を増強させ、且つ proactivator を軽度ながら活性化する作用を有するという結果を報告し、合わせて open-heart surgery において、プロタミン硫酸投与後に起こる出血に対して、線溶の面からの考察を試みた。

II. 実験方法

A. 実験材料

1. Streptokinase (SK): Lederle 社製の varidase を生理的食塩水にて溶解したものを使用した。

2. Urokinase (UK): ミドリ十字社製の urokinase を生理的食塩水に溶解して実験に使用した。

3. フィブリノーゲン: Armour 社製の bovine fibrinogen (Cohn's Fraction 1) を borate saline buffer (pH 7.8) に溶解して使用した。

4. トロンビン: 持田製薬の bovine thrombin を生理的食塩水にて 20単位/ml になるように溶解したものを使用した。

5. プロタミン硫酸: NBC 製の protamine sulphate (salmine) を生理的食塩水にて種々の濃度に溶解して使用した。

6. 組織アクチベーター: 生理的食塩水で充分に灌流したウサギ腎臓髄質に、その重量の 20 倍の 0.15 M KCl - 0.02 M tris (pH 7.4) 溶液 (2~4°C) を加え、Janke and Kunkel 社製の ultra turrax homogenizer で 10 秒間磨砕、低温室 (2~4°C) に 60 分間放置後 9000 r. p. m. にて 10 分間低温遠心分離を行なった。この上清 1 容に 20 容の純水を加えて稀釈し、よく攪拌しながら 1% 酢酸を徐々に滴下し、pH 5.2 にした。これを氷室内に 30 分間放置後 3,000 r. p. m. にて 10 分間低温遠心分離を行ない、えられた沈渣を最初に用いた組織重量の 5 倍容の borate saline buffer に溶解し、組織アクチベーター抽出液として使用した。

7. 緩衝液: Borate saline buffer は Norman の記載した方法によって作成し、フィブリノーゲンを溶解させる時に使用した。

8. 乾燥ヒト血漿: 武田製薬の乾燥ヒト血漿 75 mg を純水 1 ml の割合に溶解したものを使用した。

9. Intact dog plasma: フィラリヤ陰性のイヌの前肢静脈より、ポリエチレン製注射筒にて、50 mM の di sodium-EDTA、または、3.8% sodium citrate 1 容に対し、血液 9 容の割合で採血し直ちに、5,000 r. p. m. で低温遠心分離 (2~4°C) を 10 分間行ない、血漿をえ、冷却したポリエチレン製の容器に保存した。このようにしてえた血漿を intact plasma と呼ぶ。

10. Intact human plasma (intact ヒト血漿): 前記と同じ方法にて、ヒト血漿より作製した。

11. ユーグロブリン作製法: 血漿にその 20

容の氷冷した純水を加えて稀釈し、よく攪拌しながら 1% 酢酸を徐々に滴下し、pH 5.2 にした。これを氷室内に 30 分間放置後、3000 r. p. m. にて 10 分間低温遠心分離を行ない、えられた沈渣に最初の血漿と同量の borate saline buffer (pH 7.8) を加え、完全溶解したものを使用した。

B. 測定方法

線溶活性の測定は、標準フィブリン平板法および、加熱フィブリン平板法によった。フィブリン平板は、Astrup & Müllertz²²⁾ の記載せる方法を改良した大柴²³⁾ の方法にしたがった。加熱フィブリン平板は、Lassen²⁴⁾ の方法にしたがい、標準フィブリン平板を 85°C にて 30 分間加熱して、フィブリン基質に含まれているプラスミノーゲンを熱破壊したものを使用した。これらのフィブリン平板上に被検液 0.03 ml を滴下し、37°C で 18 時間放置後、フィブリン平板上の溶解面積を測定し、この面積を線溶活性値として表現した。面積の測定は、完全溶解せる場合は、溶解面の長径×短径 (mm²) で表現し、不完全溶解の場合は長径および短径を、それぞれ 2 で除し、その積を溶解面積とした。

III. 実験成績

A. 線溶系因子に対するプロタミン硫酸の影響

1. Protamine sulphate によるフィブリン溶解作用について

生理的食塩水 0.4 ml に、protamine sulphate 溶解液 100, 10, 1.0, 0.1, 0.01 mg/ml (ただし、100 mg/ml は懸濁液) のそれぞれを 0.1 ml 加え、全量を 0.5 ml としその 0.03 ml を標準および加熱フィブリン平板に滴下し、線溶活性を測定した。その結果、いずれの標本においても、標準および加熱平板の溶解は認められず、protamine sulphate には、少なくとも直接フィブリンを溶解する作用は無く、また、プラスミノーゲン活性化作用も無いことが明らかとなった。

2. プラスミンによるフィブリン溶解作用に対する protamine sulphate の影響

ヒト血漿より作成した euglobulin 0.3 ml に、5 u/ml SK 0.1 ml を加え、37°C 恒温水槽中で 5 分間加温後種々の濃度の protamine sulphate 0.1 ml を加えて後それぞれの標本の 0.03 ml の線溶活性を標準フィブリン平板にて検索した。その結果 Fig. 1 に示すごとく、protamine sulphate は、プラスミンのフィブリン溶解作用に対して、その作用を増強させる効果は認められず、終末濃度が 20 mg/ml では、強い抑制効果がみられた。

3. プラスミノゲン・アクチベーターに対する protamine sulphate の効果

プラスミノゲン・アクチベーターとして UK を使用した。UK 2.0 u/ml, 0.2 u/ml のそれぞれ 0.2 ml に種々の濃度の protamine sulphate 溶液 0.1 ml を加え、さらに生理的食塩水 0.2 ml を加えて、全量を 0.5 ml とし、それらの混合液について標準フィブリン平板上の溶解面積を測定した。その結果、Fig. 2 に示すごとく、UK の終末濃度 1 u/ml による標準フィブリン平板の溶解作用に対し、protamine sulphate は、終末濃度 20 mg/ml ではかなりの抑制効果を示したが、UK の作用を増強させる効果は認められなかった。

4. 組織アクチベーターによるプラスミノゲン活性化に対する protamine sulphate の影響

ウサギ腎臓髄質から 0.15 M KCl 溶液にて抽出した、いわゆる遊離型組織アクチベーター³⁾ 0.4 ml に種々の濃度の protamine sulphate 溶液 0.1 ml を添加し、その混合液の線溶活性をフィブリン平板にて検索した。

その結果 Fig. 3 に示す如く組織アクチベーターのフィブリン溶解作用に対し、protamine sulphate は、その溶解作用を増強する効果はなく、protamine sulphate の終末濃度が 20 mg/ml では強い抑制作用を示した。

5. ヒト euglobulin 分画の線溶活性に対する protamine sulphate の効果

つぎに、proactivator を含む乾燥ヒト血漿から作成した euglobulin 分画 0.3 ml に、種々の

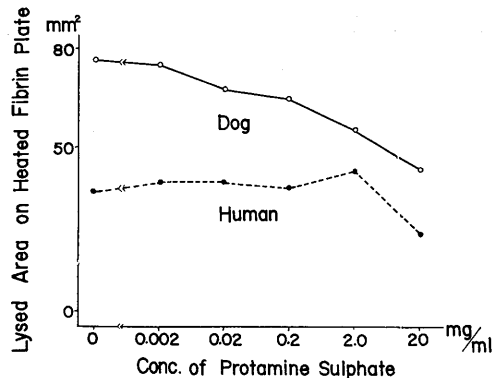


Fig. 1. Effect of protamine sulphate on plasmin. Broken line indicates the fibrinolytic activity of mixtures of 0.3 ml human euglobulin fraction pretreated with 0.1 ml of 1 u/ml SK, with 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate. Solid line indicates the fibrinolytic activity of mixtures of 0.3 ml of dog euglobulin pretreated with 0.1 ml of UK (5 u/ml) with 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate. Ordinate indicates fibrinolytic activity as estimated by the heated fibrin plate method. Abscissa indicates final concentrations of protamine sulphate.

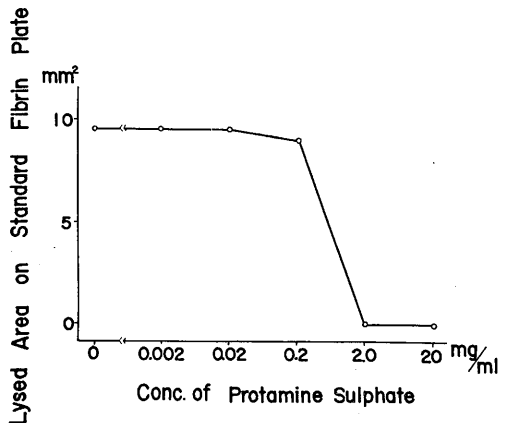


Fig. 2. Effect of protamine sulphate on urokinase-induced fibrinolysis. The fibrinolytic activity of mixtures of 0.2 ml of UK solution with 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate and 0.2 ml of physiological saline was measured. The final concentration of UK was 0.4 u/ml. Ordinate indicates fibrinolytic activity as estimated by the standard fibrin plate method. Abscissa as in Fig. 1.

濃度の protamine sulphate 溶液 0.1 ml を添加し、さらに 0.1 ml の生理的食塩水を加えて全量 0.5 ml とし、それぞれの標本の 0.03 ml の

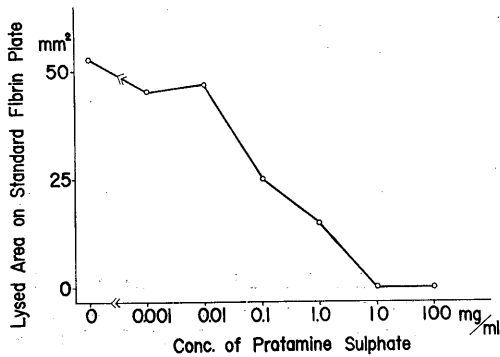


Fig. 3. Effect of protamine sulphate on tissue activator fibrinolytic activity. The fibrinolytic activity of 0.4 ml tissue extract samples prepared from rabbit kidney medulla with 0.15 M KCl~0.02 M tris buffer solution, and mixed with 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate, was measured. Ordinate and abscissa as in Fig. 2.

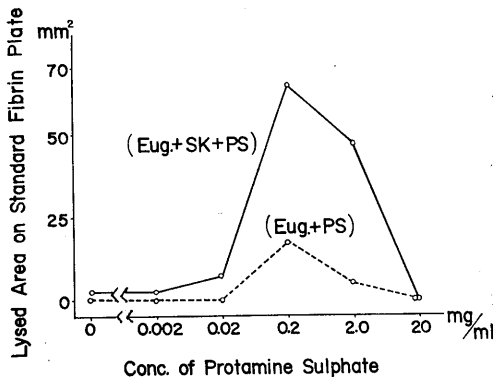


Fig. 4. Effect of protamine sulphate on the fibrinolytic activity of human euglobulin in the presence and absence of SK. Broken line indicates the fibrinolytic activity of mixtures of 0.3 ml euglobulin fraction obtained from dry human plasma, 0.1 ml of saline and 0.1 ml various solutions of protamine sulphate. The mixtures were incubated at 37°C for 5 min. Solid line indicates the fibrinolytic activity of mixtures of 0.3 ml the euglobulin fraction, 0.1 ml of SK (1.0 u/ml), and 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate, after incubation at 37°C for 5 min. Ordinate and abscissa as in Fig. 2.

線溶活性を測定した。その結果 Fig. 4 の破線に示すごとく protamine sulphate の終末濃度が 0.1 mg/ml のところで、わずかに euglobulin 分画の線溶系を活性化した。

6. SK 作用に対する protamine sulphate の効果

つぎに、ヒト euglobulin 分画に含まれる pro-activator を活性化する目的で streptokinase を加え、さらにこの系に、protamine sulphate を加えて、線溶活性を追究した。すなわち、0.3 ml の euglobulin 分画に、1 u/ml SK 0.1 ml を加え、さらに、種々の濃度の protamine sulphate 0.1 ml を加え、これらの混合液を 37°C の恒温水槽中で 5 分間加温後、それぞれの線溶活性を測定した。Fig. 4 の実線で示すごとく、protamine sulphate の終末濃度 0.2 mg/ml で、かなり強い線溶活性がみられた。この高い線溶活性は、実線の左端にみられる SK のみによる euglobulin の線溶活性化効果に、Fig. 4 の破線の protamine sulphate 濃度が 0.2 mg/ml のところに示された線溶活性すなわち、protamine sulphate のみの最大の線溶活性化効果を単に、加算した値よりもはるかに大きい。すなわち、このことから、protamine sulphate には SK の線溶活性化作用を増強する効果があることが示唆された。

そこで、さらにこの点を明らかにする目的でつぎの実験を行なった。

ヒト euglobulin 分画 0.3 ml に 1.0 u/ml の SK を 0.1 ml、さらに、種々の濃度の protamine sulphate を 0.1 ml 加え、37°C の恒温水槽中にて 5 分間加温後、その線溶活性を測定した。すなわち、SK が euglobulin に反応する場における protamine sulphate が存在していた系についての検索をおこなった。その結果、Fig. 5 に実線で示されているごとく protamine sulphate の終末濃度 0.2 mg/ml のところに peak をもつ強い線溶活性を示した。

つぎに 0.3 ml のヒト euglobulin に 1.0 u/ml SK 0.1 ml を加え、37°C にて 5 分間恒温水槽中で加温後種々の濃度の protamine sulphate 0.1

ml を加えて、それぞれの標本の線溶活性を測定した。すなわち、この場合は、SK が反応する際に protamine sulphate が存在していなかった。その結果、Fig. 5 の破線で示すごとく、実線よりも低い線溶活性を示した。この事実は、SK の proactivator 活性化過程に対して、protamine sulphate がその作用を増強する効果を有していると理解される。

7. イヌ intact plasma から作成した euglobulin 分画に対する protamine sulphate の効果

ヒト血漿に比較して、SK 反応性が弱いイヌ intact plasma から作成した euglobulin 分画 0.3 ml に、0.1 ml の生理的食塩水、さらに種々の濃度の protamine sulphate 0.1 ml を加えて、それぞれの標本の線溶活性を測定した。その結果 Fig. 6 に示すごとく、protamine sulphate の濃度 0.2 mg/ml において最も強くイヌ euglobulin の線溶活性を増大させた。このことから、protamine sulphate が SK 反応性の強いヒ

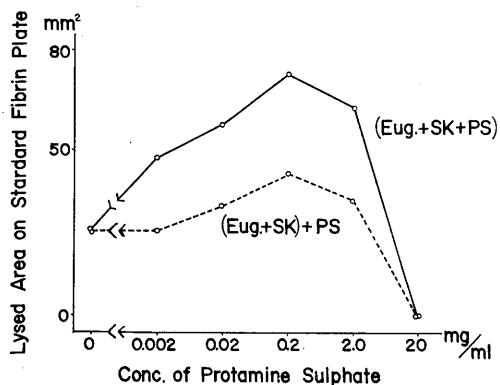


Fig. 5. Fibrinolytic activity of mixtures of human euglobulin fraction, streptokinase and protamine sulphate. Broken line indicates the fibrinolytic activity of dry human plasma euglobulin incubated with streptokinase, the protamine sulphate being added after incubation. Solid line indicates the fibrinolytic activity of dry human plasma euglobulin incubated with streptokinase and protamine sulphate. The quantities used in each estimation were 0.3 ml human euglobulin, 0.1 ml of SK (1.0 u/ml), and 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate. Ordinate and abscissa as in Fig. 2.

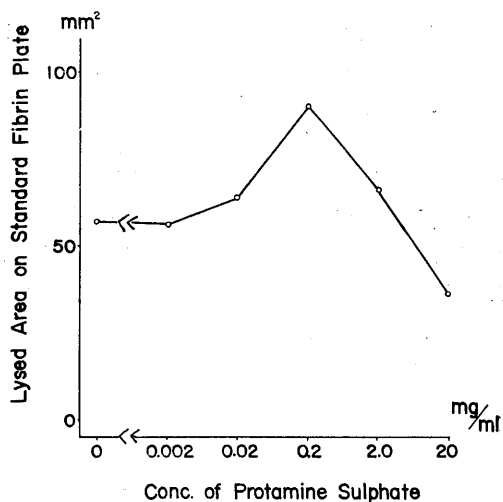


Fig. 6. Effect of protamine sulphate on dog euglobulin fibrinolytic activity. The fibrinolytic activity of mixtures of 0.3 ml euglobulin obtained from intact dog plasma, 0.1 ml of physiological saline and 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate was measured, after incubation at 37°C for 5 min. Ordinate and abscissa as in Fig. 2.

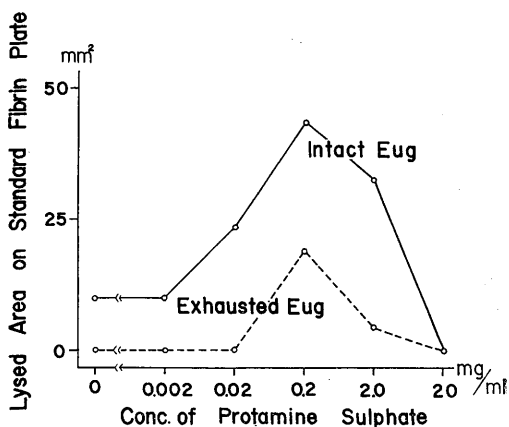


Fig. 7. Effect of protamine sulphate on fibrinolytic activity of human plasma euglobulin obtained from intact and dry human plasma. Broken line indicates the fibrinolytic activity of 0.4 ml of dry human plasma euglobulin mixed with 0.1 ml of various solutions of protamine sulphate. Solid line indicates the fibrinolytic activity of 0.4 ml of intact human plasma euglobulin mixed with 0.1 ml of various solution of protamine sulphate. Ordinate and abscissa as in Fig. 2.

ト plasma と, SK 反応性が弱いイヌ plasma のいづれから作成した euglobulin の線溶活性をも増強させるという結果がえられた。

8. 乾燥ヒト血漿, intact ヒト血漿のそれぞれからえた euglobulin 分画の線溶活性に対する protamine sulphate の効果の比較

ヒト intact plasma から作成した euglobulin 分画 0.4 ml に種々の濃度の protamine sulphate 0.1 ml, これらの混合溶液の線溶活性を測定した (Fig. 7 の実線). 一方, 接触系はほとんど消費されていると考えられる乾燥ヒト血漿から作成した euglobulin 0.4 ml に, 種々の濃度の protamine sulphate 0.1 ml を加え, それぞれの線溶活性を測定した. その結果 Fig. 7 の破線にみるごとく, protamine sulphate の終末濃度 0.2 mg/ml で軽度の活性化作用がみられた. すなわち, protamine sulphate は, intact plasma から作成した euglobulin 分画に対してより強い線溶活性増大効果を有していると理解された。

IV. 考 察

最近, 臨床外科領域で, 人工心肺を使用した後, 術後出血を予防ないし, 軽減するために heparin 作用を中和する目的で protamine sulphate が投与されている. しかし, protamine sulphate による中和後に, かえって異常出血をみるのが1958年 von Kaulla⁴⁾により報告されている. しかもこの際に血液線溶活性が亢進していることがいくつかの研究グループにより明らかにされている⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾.

一方, protamine sulphate に線維素原溶解作用があることが1942年 Mylonにより報告され, 10年後に von Kaullaにより protamine sulphate は線溶活性を有することが報告された. しかし, 1960年には E. S. Olesen が, protamine sulphate をモルモット血清や, モルモット血清から作成した euglobulin 分画に加えても, 線溶活性化が起こらないと報告した.

そこで, 上記二つの一見矛盾した protamine sulphate の線溶系に対する効果を解明するため

に, まず, 種々の濃度の protamine sulphate の標本を加熱フィブリン平板, 標準フィブリン平板に滴下して, 18時間, 37°C の恒温槽にて加温したが, フィブリン塊の溶解は全く認められなかった. この結果から, protamine sulphate はフィブリン溶解作用, さらに plasminogen activator 作用も有しないことが明らかとなった. そこで次に, proactivator をも含んだ系として, ヒト plasma から作成した euglobulin 分画に protamine sulphate を加えて線溶活性を検索した結果, Fig. 4 の破線に示すごとく, 非常に弱い線溶活性化作用を有することが明らかとなった. この結果は protamine sulphate が proactivator を活性化する可能性を示唆している. しかしながら, protamine sulphate が, このような弱い作用のみしか有しないならば, open-heart surgery 時に出現する程の線溶活性亢進を伴った出血が起こることは理解し難い. そこでつぎに, 線溶活性化物質として知られている urokinase, streptokinase, 組織アクチペーター等の線溶活性化に対して, protamine sulphate はどのような作用を有するかを追究した. Fig. 2, Fig. 3 から明らかな如く, protamine sulphate は, UK, 組織アクチペーターの plasminogen 活性化に対して, 終末濃度が 1 mg/ml 以上で強い抑制効果を認めたのみであった. しかし, Fig. 5 から SK が proactivator を活性化する場に protamine sulphate が共存すると, protamine sulphate は SK の作用を増強させることが示唆された. そこでさらにこの点を明らかにする目的で, SK がヒト euglobulin 分画と反応する際, protamine sulphate が存在する場合と, SK とヒト euglobulin の反応が終わった後に protamine sulphate を加えた場合の線溶活性を比較した. その結果, Fig. 5 に示すごとく protamine sulphate は, SK と euglobulin の反応の場, すなわち, proactivator が SK により活性化される場に共存すると, その線溶活性化作用を増強させた. すなわち, この結果から, protamine sulphate は SK の proactivator 活性化をさらに増強させると理解された.

さらに Fig. 4, 5 の結果から、極少量の SK と ヒト-euglobulin のみではほとんど線溶活性はなく、また protamine sulphate と ヒト euglobulin による線溶活性も非常に弱い。しかし、ヒト-euglobulin に SK と protamine sulphate の両物質を加えた場合に、protamine sulphate の終末濃度が 0.1 mg/ml の所でかなり強い線溶活性を認めた。しかもその作用は単なる SK と protamine sulphate の作用の算術的加算以上の強さを示した。このことからある濃度で protamine sulphate が SK の作用を強めていることが示唆された。

以上の結果から、E. S. Olesen¹⁴⁾ がモルモット血清を使った時に protamine sulphate には線溶活性化作用を認めなかったという報告は以下の如く理解されよう。すなわち、モルモット血清は、SK 反応性が非常に弱く、また intact plasma を使っていないと考えられることから、接触系による線溶活性化に対しても protamine sulphate の効果はほとんどなかったと推察される。一方、von Kaulla はヒト-plasma を使った結果である。すなわち、proactivator を含んだ系に対する protamine sulphate の効果を検索したのであり、したがって、両者の実験報告は矛盾しない。

つぎに、SK 反応性が非常に弱いイヌ-intact plasma から作成した euglobulin 分画に protamine sulphate を加えると、Fig. 6 に示した如く、euglobulin の線溶活性を増大させた。そこで、この場合の protamine sulphate の線溶活性化機作を明らかにする目的で、ヒト-intact plasma から作成した euglobulin と接触系因子がほとんど消費されたと思われる乾燥ヒト血漿から作成した euglobulin の線溶活性に対する protamine sulphate の効果を比較した。その結果、Fig. 7 に示すごとく、protamine sulphate は intact plasma から作成した euglobulin 活性に対して乾燥血漿より作成した euglobulin の線溶活性に対する以上に強い増大効果を示した。この結果は、intact plasma から作成した euglobulin 分画には active な contact factors

がより多く存在することを考え合せると、protamine sulphate が現象的には contact 系活性化に共転する線溶作用¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾を増大させると考えるとうまく説明ができる。

ここで、陰性荷電をもつ heparin が接触-線溶系共転反応を阻害するという Funahara et al.¹⁹⁾ 等の報告、また前報で報告した如く、陰性荷電物質 dextran sulphate が終末濃度 0.1 mg/ml で contact 系による線溶活性化を増強させた²⁰⁾こと等から、接触系始動に伴う線溶系活性化は、heparin, dextran sulphate, protamine sulphate 等の荷電高分子の作用によって、かなり影響されるものと推察される。

さて、以上のような線溶系への影響をもつ protamine sulphate が臨床的に heparin 中和の際にどの程度線溶亢進を伴う出血に関与しているかを考察してみよう。人工心肺を使うと、シリコン処置をほどこした器具でも、ある程度接触系因子が活性化される。また、器機の改良により短時間ではほとんど接触系の活性化は防ぐことができても、手術侵襲による線溶活性化が見られる。この現象は、橋本²¹⁾により線溶活性準備状態と説明されている。すなわち、手術中患者血液からの euglobulin の線溶活性は亢進していると報告し、その原因として contact-fibrinolysis coupling system が作動して線溶活性を現わしていると説明している。さて open-heart surgery において、protamine sulphate 投与前では、血液中の heparin が活性化接触因子による線溶系始動を抑制している。この条件下に投与された protamine sulphate により heparin が中和されると、heparin による抑制が除去されて、接触系因子による線溶活性化が始動すると考えられる。さらにこの際、実験結果から明らかごとく、protamine sulphate は接触系因子の線溶活性化作用を増大させて、より強い線溶活性が起こると理解される。また、protamine sulphate は、proactivator 活性化に対しても、その作用を増大させる。ここで、接触系による線溶活性化は、proactivator を介するという高田の報告を考え合わせると興味深い。

以上のことから, protamine sulphate による heparin 中和後にみられる線溶亢進は, 他の出血を惹起させる要因, すなわち, 血小板, フィブリノーゲン, その他の凝固因子の減少, 抗トロンビン物質の出現等と重なって, あるいは線溶亢進がこれらの要因の原因ともなって, ある時に重篤な出血に発展するものと推察され, この可能性は今後追究すべき問題であると考えられる。

V. 結 論

1. Protamine sulphate はフィブリン塊を溶解しなかった。
2. Protamine sulphate は plasminogen activator 作用を有しなかった。
3. Protamine sulphate は plasminogen activator (urokinase, 組織アクチベーター) の作用を増強させる効果はなく終末濃度 2 mg/ml 以上では, plasminogen activator 作用を抑制した。
4. Protamine sulphate は plasmin の作用を増強させる効果は認められなかった。
5. Protamine sulphate は, ヒト血漿から作成したユーグロブリン分画の線溶活性を軽度ながら増大させた。
6. Protamine sulphate は終末濃度0.1mg/ml でSK の線溶活性を増大させた。
7. Protamine sulphate はイヌ血漿から作成したユーグロブリンの線溶活性を増大させた。
8. 乾燥ヒト血漿から作成したユーグロブリンの線溶活性に対するより, intact ヒト血漿から作成したユーグロブリンの線溶活性に対して, protamine sulphate はその作用を増大させた。

終りに, 示唆, 討論, 校閲をいただいた岡本彰祐教授に心から感謝致します。

文 献

1) Waldschmidt-Leitz, E., Stadler, P., & Steigenvaldt, F. (1929) Über Blutgerinnung. Hemmung and Beschleunigung. Z. Physiol. Chem. **183**, 39

- 2) Mylon, E., Winternitz, M. C. & de Sütö-Nagy, G. J. (1942) The determination of fibrinogen with protamine. J. Biol. Chem. **143**, 21
- 3) Chargaff, E. & Oleson, K. B. (1937) Studies on the chemistry of blood coagulation. V. Studies of the action of heparin and other anticoagulants. The influence of protamine on the anticoagulant effect in vivo. J. Biol. Chem. **122**, 153
- 4) von Kaulla, K. N. (1952) Die klinische Bedeutung der Fibrinogen und ihre Beziehung zu den Antikoagulation. Verhandl. deutsch. Gesellsch. f. irm. Med. **58**, 340
- 5) Bloom, A. L. (1961) Changes in blood after using an extracorporeal circulation. Brit. M. J. **2**, 16
- 6) Dodrill, F. D., Marshall, N., Nyboer, J., Hughes, C. H., Derbyshire, A. J. & Stearns, A. B. (1957) The use of heart-lung apparatus in human cardiac surgery. J. Thorac. Surg. **33**, 60
- 7) Thies, H. A. (1960) Behaviour of the antithrombin time after extracorporeal circulation of blood. Thromb. et Diath. Haemorrh. **4**, 400
- 8) Osborn, J. J. et al. (1955) Cause and prevention of haemorrhage following extracorporeal circulation. Surg. Forum. **6**, 98
- 9) Schmidt, P. J., Peden, J. C., Brecher, G. & Barauowsky, A. (1961) Thrombocytopenia and bleeding tendency after extracorporeal circulation. New England J. Med. **265**, 1181
- 10) Gans, H., Lillehei, C. W. & Krivit, W. (1961) Problems in hemostasis during open-heart surgery. I. On the release of plasminogen activator. Ann. Surg. **154**, 915
- 11) von Kaulla, K. N. & Swan, H. (1958) Clotting deviations in man during cardiac bypass: fibrinolysis and circulating anticoagulant. J. Throacic Surg. **36**, 519
- 12) Sharp, A. A. & Eggleton, M. J. (1963) Haematology and the extracorporeal circulation. J. Clin. Path. **16**, 551
- 13) Nillson, I. M. & Swedberg, J. (1959) Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using a Bubblic-Oxygenator. Acta Chir. Scand. **117**, 47
- 14) Olesen, E. S. (1960) Fibrinolytic activity induced in guinea-pig serum by protamine and quaternary ammonium bases. Acta Pharmacol. et toxicol. **17**, 191
- 15) Niewiarowsky, S. & Prou-Wartelle, O. (1965) Role du facteur contact (facteur hageman) dans la fibrinolyse. Thrombos, Diathes. Haemorrh. Stuttg. **3**, 593
- 16) Iatridis, S. G. & Ferguson, J. H. (1961) Effect of surface and Hageman factor on the endogeneous or spontaneous activation of the fibrinolytic

- system. *Thrombos. Diathes. Haemorrh (Stuttg.)* **5**, 411
- 17) Murakami, G. & Ongi, N. (1965) Contact factor and plasmin system. *Medical Digest* **82-L**, 4
- 18) Takada, A., Takada, Y. & Okamoto, U. (1966) Activation of plasminogen proactivator by Hageman factor. *Acta Haem. Jap.* **156**
- 19) Funahara, Y., Nakamura, S. & Okamoto, S. (1968) Factors controlling coupling in contact-fibrinolysis. *Kobe J. Med. Sci.* **14**, 281
- 20) Mihara, H., Ichihashi, M. & Okamoto, S. (1970) デキストラン硫酸による血液線溶発現の機作. 日本生理誌 **32**, 25
- 21) 橋本 健 (1969) 手術時の循環血線溶活性の変動. 一とくに測定法の吟味と活性変動の意義について. *臨床血液* **10**, 610
- 22) Astrup, T. & Müllertz, S. (1952) The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biophys.* **40**, 346
- 23) 大柴 進, 岡本歌子 (1966) 線溶現象の基礎と臨床一測定法— 389 医学書院
- 24) Lassen, M. (1952) Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. *Acta, Physiol. Scand.* **27**, 371



A simultaneous measurement of the membrane voltage, current and tension on the bullfrog ventricle under voltage clamp condition

Masayosi GOTO, Yosiko KIMOTO and Yuki KATO *

Department of Physiology, School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Most quantitative information relating membrane voltage to contractile force in myocardium was obtained on mammalian ventricles when the membrane potential was controlled accurately by the voltage clamp technique 1)2)3)4). No corresponding study, however, has so far been done on the myocardium of cold-blooded animals in which distinct differences in excitation-contraction coupling system are known. The present authors have examined a simultaneous measurement of the membrane voltage, current and tension on the bullfrog ventricle under voltage clamp condition successfully but with some limitations.

A thin strip of the ventricular trabeculae (about 0.7×4 mm) was isolated from the bullfrog heart and mounted in a perfusion bath at room temperature. Fig. 1 shows a schematic diagram of the bath and experimental circuit. The bath consisted of five Lucite compartments (1, 2, 3, 4 and 5) which were separated by four rubber membranes. The preparation was pulled through tightly fitting holes in the rubber membranes. The large terminal compartments (1 and 5) were filled with 200 mM KCl solution to produce complete depolarization⁵⁾. The intermediate compartments (2 and 4) were continuously perfused with isotonic glycerol solution, and the central compartment (3), with normal or test solution. The advantage for using glycerol solution instead of sucrose was that the diffusion rate of glycerol was fast to minimize stray currents but it was slow to penetrate the muscle membrane⁶⁾.

The membrane potential was measured as a potential difference between the compartments 3 and 5 (E_2 and E_3). The potential after amplification to about ten times with a high

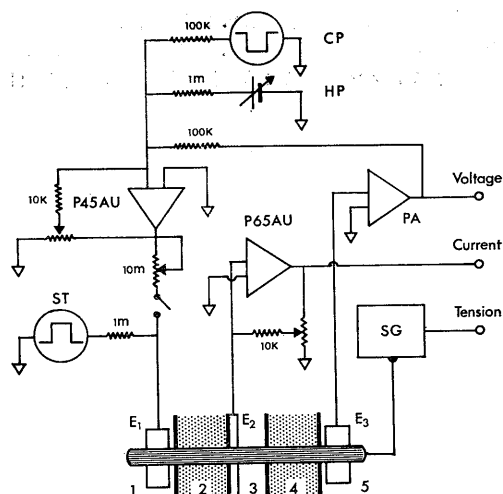


Fig. 1. Schematic illustration of the experimental circuit. The chamber consists of five compartments (1, 2, 3, 4 and 5). Thick vertical lines show rubber membranes and white rectangles, Ag-AgCl plate electrodes (E_1 , E_2 and E_3). Further explanations are in text.

input impedance preamplifier (Nihon Kohden, MZ-3 B) was compared with desired potential of clamp pulse (CP) and holding voltage (HP) by adding the three voltages at the summing point of a high gain, inverting operational amplifier (Philbrick, P45AU). The output of this amplifier was connected to the compartment 1 (E_1), through a safety resistance and switch. When the switch was closed and resistance was shorted, the circuit was in voltage clamp condition.

The central compartment (3) was kept at nearly earth potential by the aid of an operational amplifier (Philbrick, P65AU), which was used for current measurement. The tension on the muscle was measured by a strain gauge (Nihon Kohden, SB-1 T) attached to one end of the preparation in the compartment 5, while a central portion of the muscle was fixed at a

* 後藤昌義, 木元良子, 加藤由紀: 九州大学医学部第二生理学教室

[Received for publication September 21, 1970]

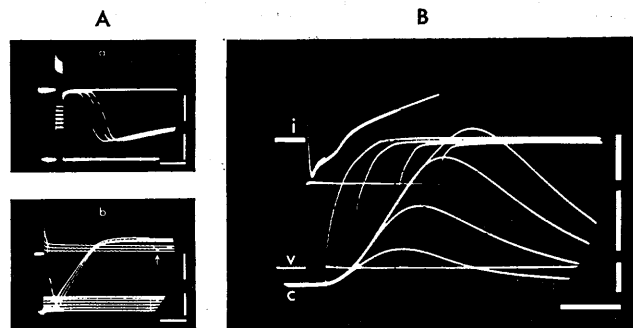


Fig. 2. A) Superimposed records of the current (upper trace) and voltage (lower trace) at threshold levels under voltage clamp conditions. a ; Examination with short pulses, and b ; with long pulses. An arrow denotes a of repetitive response. B) Simultaneous records of the voltage (v), current (i) and tension (c) when pulse duration was prolonged. Vertical bars are calibrations of $10 \mu\text{A}$ and 30 mV for A, and $10 \mu\text{A}$, 30 mV and 0.02 g for B. Horizontal bars, calibrations of time, 40 msec for a, 100 msec for b and 400 msec for B. Holding potentials were -70 mV for A and -80 mV for B.

hole in the plate electrode E_2 . The membrane potential, current and tension thus obtained were displayed on a triad-beam oscilloscope (Nihon Kohden, VC-7).

Fig. 2 A illustrates a few records on threshold determination with short (10 msec) and long (1000 msec) clamp pulses. The short voltage pulses appeared rectangular enough for our experimental purpose, showing a time constant of the rise and fall of less than 0.5 msec . Corresponding current records show capacitive and stray currents together with all-or-none appearance of active inward current when clamp voltage exceeded a critical level. The peak inward current was a few ten μA and the time to the peak was $20\sim 30 \text{ msec}$. With longer clamp pulses similar characteristics were also observed at threshold levels, although the active inward current was more or less affected by long continuing depolarization.

Fig. 2 B shows simultaneous recordings of the voltage, current and tension when the pulse duration was lengthened from 0.1 sec to 1 sec . The holding potential (-80 mV) and pulse voltage (50 mV) were kept constant throughout. As seen in the figure the tension as well as the time to peak tension increased markedly with pulse duration. When tetrodotoxin (10^{-6} g/ml) was applied, fast inward current diminished remaining slow one behind as expected, however, the tension development was not markedly affected.

The experimental limitations were as follows. The width of each glycerol gap was 1 mm and that of the central compartment was 0.3 mm which was the smallest value that could be used for stable tension recording. This value was almost the same as the space constant, 0.37 mm of the frog ventricle⁷⁾, and produced a considerable error in voltage determination. However, when the strip within the gap was treated as an open circuited short cable⁸⁾, the maximum error produced was estimated to be 13% . Another limitation was on the tension recording. The tension obtained was not isometric but rather isotonic, since relatively long muscle segments in the compartment 4 and 5 were present in series. Further improvement are necessary to conquer these limitations.

References

- 1) Morad, M. & Trautwein, W. (1968) *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **299**, 66-82
- 2) Fozzard, H. A. & Hellam, D. C. (1968) *Nature, Lond.* **218**, 588-589
- 3) McGuigan, J. A. S. (1968) *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, **26**, CR 362-363
- 4) Beeler, G. W. & Reuter, H. (1970) *J. Physiol.* **207**, 211-229
- 5) Lüttgau, H. C. & Niedergerke, R. (1958) *J. Physiol.* **143**, 486-505
- 6) Caputo, C. (1968) *J. gen. Physiol.* **52**, 793-809
- 7) Van der Kloot, W. G. & Dane, B. (1964) *Science*, **146**, 74-75
- 8) Brown, H. F. & Noble, S. J. (1969) *J. Physiol.* **204**, 717-736

An electrode system for chronic recording of direct cortical response

Toyohiko SATOH *

Department of Physiology, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University,
Nagoya, 464

The recording of the direct cortical response is a very useful means for the study of the cerebral cortex, as it enables us to observe the activities of the superficial layer and those of the deeper structures not only simultaneously, but also separately¹⁾. There is increasing need for the study of the activity of the cerebral cortex in the animal in unanesthetized, freely behaving state. In order to record the direct cortical response in free-moving animals, it is indispensable to keep over a long period of time the tip of the electrodes in a stable contact with the surface of the cortex without causing any damage to the latter. A conventional cotton-wick electrode cannot be used in this case, because the position of the electrode may change from time to time. On the other hand, direct application of thin wires to the exposed cortex would cause damage to the tissue. The present report is concerned with a simple method for construction of a suitable electrode system for stimulation of and for recording from the surface of the cerebral cortex in freely moving animals.

Methods

Several lubricated steel wires of a diameter of about 0.3 or 0.4 mm were embedded parallel to each other in a mass of dental acryl. It must be sure that they are completely separated each other by the resin. After hardening of the resin, the wires were drawn out to leave perforations in the block of resin. The block was faceted by a grinder to give appropriate shape and size. The base of the block was filed concave to match with the convex surface of the cortex to be studied. AgCl-coated silver wires of 200 μ in diameter were inserted into the perforations in the block to reach a level close to, but not protruding from the basal

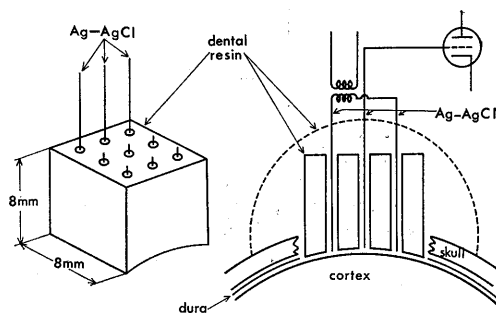


Fig. 1. Schematic representation of the electrode system. Left; a block of dental acryl with 9 perforations into which Ag-AgCl electrodes are inserted. Right; cross-sectional view of the electrode system which was fixed to the skull in close contact with the cortical surface.

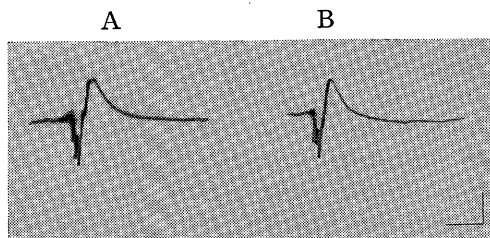


Fig. 2. Direct cortical responses recorded from the posterior lateral gyrus of the cat in acute and chronic conditions with the use of the electrode system shown in Fig. 1. A; response obtained during operation under pentobarbital anesthesia upon stimulation with a rectangular pulse of 0.01 msec in duration and of 30 V in intensity. B; 2 weeks later in the same animal as in A under unanesthetized unrestrained condition. Stimulation parameters; 0.01 msec, 45 V. Calibration; 500 μ V, 20 msec.

surface, and cemented to the dorsal surface of the block. After trepanation and removal of the dura, the electrode system, *i. e.* the block holding Ag-AgCl wires in the perforations, was softly touched to the exposed cortex and fixed to the skull with resin (Fig. 1). The

* 佐藤豊彦: 愛知学院大学歯学部生理学教室

[Received for publication October 9, 1970]

other end of the silver wires was soldered to a small socket through which they could be connected to stimulator and amplifier. Finally, the electrode system and the socket were covered again with dental acryl.

Comments

This electrode system was mounted on 8 cats and found to be durable on an average for as long as 2 weeks as revealed by stable response configurations during the period (Fig. 2). Histological examination after the experiment showed no sign of cortical damage. The advantages of this electrode system are the following: 1) As the cortical surface is free from injury, stable cortical responses can be reliably

obtained in behaving animals for a long period. 2) The cerebrospinal fluid filling the perforations by capillary action increases the efficient surface of the electrode resulting in a considerable reduction of the resistance. 3) Pairs of stimulating and recording electrodes can be chosen at will among many implanted within a small area.

Reference

- 1) Sugaya, E., Goldring, S. & O'Leary, J. L. (1964) Intracellular potentials associated with direct cortical response and seizure discharge in cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 661-669



東京慈恵会医科大学生理学教室史

沿 革

明治14年(1881)に当時の海軍病院長であった高木兼寛が、松山棟庵らとともに民間医師の技術指導を目的として成医会なるゼミナールを、毎週水曜日に開いたのが端緒となり、同年5月1日に医学教育機関として、成医会講習所を、当時の京橋区鎗屋町に設けた。これが東京慈恵会医科大学の発祥になる。

成医会講習所は、明治15年(1882)芝山内にあった天神谷の海軍医務局学舎に移り、同年高木兼寛によって設立された有志東京病院を臨床実習の場に利用した。開設当時の広告に、成医会において来る5月1日より講習所を開き、医学諸科を講述し、医学の進歩および開業免状試験を受けんとする医師の便益を図らんとすると書かれている。

学期は夏期(4月~8月)と冬期(9月~翌年3月)の2期に分かれ、期末に試験がおこなわれ、夏期末試験の科目の中に生理学が含まれていた。

講習所が開設されてから、明治20年(1887)頃までの教員は、海軍医務局学舎の教官が主としてこれに当たっていたようで、生理学担当者としては、松山誠二(生理学の教科書を出版している)、鶴田鹿吉、島田完吾、鈴木重道の名が記されている。誰がどんな講義をしたのかは詳かでない。

当時高木所長は、文明開化の今日、社会の上流に位する者が英語を解しないのは、恥辱である、世界語である英語を知らなければ、世界の知識に通じえないと主張し、当時、独逸学派が主流であったにもかかわらず、医生に英語の学習を強く奨励していた。慈恵医大に英国風の教育の流れがあったのは、高木兼寛が海軍より派遣されて明治8年(1875)より明治13年(1880)まで、LondonのSaint Thomas病院医学校で研修をおこなったことによるところが多いと思われる。

成医会講習所は医学校通則による認可が必要となったのを機会に、明治22年(1889)成医学校に改め、明治23年1月(1890)認可された。この頃から生理学は、岡文造が担当した。明治20年1月(1887)に皇后陛下の御配慮の下に私立の慈善救済機関であった有志共立東京病院が東京慈恵医院となり、有栖川宮熾仁親王妃薫子殿下が幹事長になられたのを機会として成医学校の専用の校舎を東京慈恵医院の構内に設け、独立の学校として形態を整えた。

明治24年9月(1891)に成医学校は東京慈恵医院医学校と改名された。この学校の修業年限は4年であり、生理学は、当時東京帝国大学衛生学教室の助手、坪井次郎が担当し、九州帝国大学医学部教員宮入慶之助が臨時出講していた。

明治36年3月(1903)専門学校令、公私立専門学校規定が公布されたため、同年5月東京慈恵会医院医学専門学校の設置を申請し、6月に認可された。これを機会に教員の拡充がおこなわれ、生理学にも専任教員をおくことになった。専任教員として、当時東京帝国大学生理学教室助手であった生沼曹六(Oinuma Sōroku)が、はじめは講師として迎えられ、明治39年(1906)に教授になった。

なお、明治40年8月(1907)東京慈恵医院が社団法人東京慈恵会医院に変更されたので、明治41年5月(1908)に校名を私立東京慈恵会医院医学専門学校と改名した。

医学専門学校時代(生沼教授)

生沼教授は、就任早々その当時講習所としての整備の域を脱せず、極めて不完全であった実験や実習の設備の充実を第一の仕事として企画し、生理学教室としての形を逐次整えていった。生沼教授は明治41年9月(1908)から、3年間ヨーロッパに研究出張した。この間講義は東京帝国大学生理学教授永井潜が出講した。

生沼教授は、Würzburg大学でFrey, Leipzig大学でHerring, Bonn大学でVerworn, Cam-

bridge 大学で Langley の各教授の下で研究生生活を送った。帰朝後の生沼教授の研究面にも、また指導の上にも、それぞれの先達の影響が見受けられる。

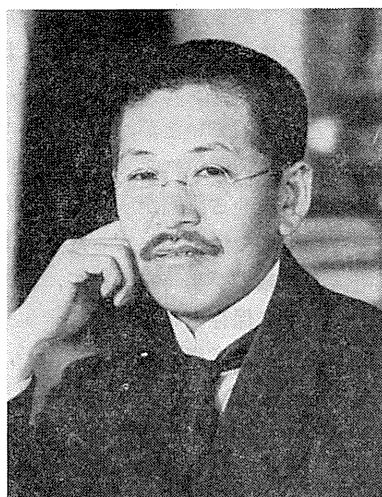
生沼教授時代の教室員としては、その後医化学講座を担当した永山武美、薬理学の講座を担当した石川雄三郎、脈管学研究室をつくり、後に広島大学生理学講座を担当した西丸和義、および兄玉周一（慈大外科）、林直敬（慈大内科）の各教授などがあげられる。

生沼教授は、着任当時脊髄神経根の興奮についての研究を発表していたが、欧州留学中には、上記課題の外に、血管拡張神経に関する研究（明治40年、1907）を発表した。

後年、西丸和義が下肢に至る血管神経の実験をしたこと（大正11年、(1922)成医誌）は生沼教授の研究に端を発するともみられるが、脈管の研究が西丸教授の終生の研究題目になったことを考えると意義深いものを感じる。

また、生沼教授帰朝後の指導研究の中に脳下垂体に関するものがあるが、この領域は、後年石川雄三郎教授によって、慈恵医大の薬理学教室の中心課題として展開された。

生沼教授は、大正11年4月(1922)、岡山医科大学へ転任されるまでに、前述したように、生理学教室の研究用装置、学生実習用器具、図書などを整備し、はじめは講義中心で、研究の場としては粗末であったものを、研究の場として、十分活動しうる態勢にまで高めた。後任者の浦本政三郎教授は、京都帝国大学から、慈大に赴任して生理学用の機械がまことに整備されているのに驚いたと書き残している。生沼教授は、学生の教科書として Huxley および Bainbridge などの著書を用いたが、生理実習のために実習書を纏めた。九大の石原誠教授の著書とともに、日本における実習書のはじめになる。当時学生として生沼教授の教をうけた内山孝一（後に日大教授）によれば、生沼教授は生理学の講義とともに毎回必ず教示実験をされたので、これが学生に深い感銘を与え、また実習には必ず出て学生の指導に当り、教示実験の準



生沼曹六教授

備は前夜に教室員によって行なわれていたとのことである。

医科大学単講座時代（浦本教授）

大正7年12月(1918)に新たに大学令が発布され、同8年(1919)に大学規定が公布された。これを契機として東京慈恵会医院医学専門学校を財団法人東京慈恵会医科大学とする計画が進められ、大正10年10月(1921)認可された。大正11年(1922)、生沼教授が岡山医科大学の招聘を受けて同大学の生理学教授に転出されたので、生沼時代に終止符がうたれた。

大正11年4月に京都帝国大学生理学教室から浦本政三郎(Uramoto Seizaburo)が生沼教授の後任として着任した。丁度新学位令による研究科制度が認可されたときであり、浦本教授着任の前年秋に大学組織における生理学教室が出発したことになる。また、医科大学の認可にともない従来生理学教室に所属していた医化学部門が独立し、永山武美教授が医化学講座を担当し、それまで生沼教授が兼任していた薬理学の教室がつくられ、石川雄三郎教授がこれを担当した。

浦本教授が着任した当初に助手として入室したのは、大正12年(1923)の新卒業生であった内山孝一、杉本良一、久松春吉で、浦本教授の教室づくりの手足になった。浦本教授が着任し

たときは、30才であり、若い情熱が大いなる前進へとかりたて生沼教授によって整備された実験器具、図書などのより充実に意を用い、外国へも機械など発注していたが、大正12年9月1日(1923)の関東大震災によって、慈恵医大の校舎もろともあらゆる設備が灰燼に帰した。輸入設置したばかりで燃えてしまったCambridge型の弦電流計の残骸が当時を偲んで、その後長い間浦本教授室に保存されていた。

震災後、大学は鋭意復旧につとめたが、実験をはじめのまでには、多少間があった。この時期に浦本教授は内山、杉本両助手とともに理科学研究所の飯盛里安博士の研究室に身を寄せた。その後、浦本教授は生物化学に関する書を纏めたが、これにはこの時期の勉強が刺激になったようである(生物化学, 昭和2年, 1927年, 南江堂)。また教室員への影響も無視できない。内山が理化学研究所の飯盛里安博士が創作した沃化銀感光電池によるヘモグロビンの新しい定量法を発表したのもその一例である(昭和3年, 1928)。また、後年杉本が生理学教室にありながら、むしろ生化学面へ興味をもったのは若い日に刻まれた研究体験によっていると思われる。

大正13年3月(1924)にバラックながら仮校舎がつくられ、その後昭和7年(1932)まで



浦本政三郎教授

は、この建物中で教室生活が強いられた。その間、教室員や、研究生も増したので、浦本教授の私邸に設けられた浦本生物科学研究所も教室の研究用に使用された。

浦本教授はバラック時代にも学生実習を重視し、そのための設備にはとくに意を用い、大正15年(1926)には生理学実習(南江堂)を著わした。

昭和8年(1933年)に基礎医学校舎(鉄骨、鉄筋コンクリート、現在のもの)が落成し、生理学教室には、25室と二つの実習室が割り当てられた。各研究室には、交流電源とともに、100 voltの直流電源が配置され、実験台は震動よけのコンクリート製であるなど、当時としては、かなり整備された研究室であった。昭和9年(1934)日本医学会総会において、浦本教授が当番幹事になり、第13回日本生理学会総会が慈恵医大で開催された。

昭和8年(1933)から、13年間ぐらいは、教室はある意味で無事な歩みを続けたが、昭和16年(1941)から次第に戦時下の重圧を避け難く、教室員も相次いで応召し、また昭和20年4月(1945)からは、苛烈な空襲により、実験どころではなくなった。学部1、2年の疎開にともなって、浦本教授が学部1年を担当して群馬県鬼石町の分校長となり、生理学教室の機械や、図書を疎開先に送った。

慈恵医大の基礎教室は、戦災を免れたが、終戦後の混乱から疎開した機械、図書も一部紛失、破損し、復帰後の教室整備には、相当の日時を要した。また、慈恵医大の附属病院が戦災を受けたため、病室が不足し、基礎教室の一部を病室に当て、生理学教室も実験室などを病院で使用したため、不自由な研究態勢を強いられた。

さらに、浦本教授の戦時中の専門以外の著書が教職適格審査で取り上げられ、教職不適格者とされ、昭和22年(1947)教授職を退かざるをえなくなったため、教室の流れは大きな障害に遭遇した。しかし、昭和26年10月(1951)講和条約成立によって教職追放が解除され、名誉教

授の称号が贈られた。

浦本教授時代の教室員は、内山、杉本、久松、一年おくれて鈴木拓三らについて、昭和2年(1927)に安田敬一郎が入室した。その後、バラック時代には石母田文彦、飯泉仡夫、佐藤市四郎、望月清が、昭和7年(1932)には室川正彦、飯野富雄がそれぞれ入室した。この間、内山は講師(大正14年, 1925)を経て昭和5年(1930)に助教授となり、昭和8年(1933)東京帝国大学生理学教室に移った。杉本は、内山助教授が転出した後任として助教授となった。また、室川は昭和11年(1936)講師となり、昭和13年(1938)労働科学研究所に転出した。

基礎教室が新築されてからは、清水茂也、名取礼二、大村正、山本清、川上正義、佐藤勉、杉浦司郎らが助手となり、戦後には小川新吉、松下文一、伊藤錠夫、佐久間正人、酒井敏夫が入室した。

昭和13年(1938)研究生として入室した黒田林三郎が講師となり、昭和14年(1939)黒田講師が退職し、名取、大村両助手が講師になった。昭和20年(1945)杉本助教授が教授となり、名取講師が助教授となった。また、薬理学出身の鈴木祐亮が非常勤の講師となり、昭和21年(1946)山本助手が講師になった。

関東大震災後、浦本教授は生物物理関係の実験を手はじめに、漸次刺激生理学方面へ研究を進めたが、慶応義塾大学加藤元一教授による不滅衰伝導学説が京都帝国大学石川日出鶴丸教授との論争をひきおこすにおよんで、その後10年間ある意味では主流的研究がこれに関連する実験に向けられた。京大生理学出身の浦本教授としては、もし、それぞれが根拠とする実験において実験条件その他に何らかの相違があるために生じた意見の不一致であるなら、師弟の論争という形は是非緩和したいと考えたからである。

はじめに、杉本良一、安田敬一郎をそれぞれ慶応大学と京都帝大の生理学教室に派遣し、実験の術式を習い、それを参考にして石川、加藤両教授の論争に対してある意味での批判実験を試みた。それによって京都と慶応の両教室の実

験方法が異なることがあきらかになり、実験結果に対する考えが一致しない理由が示された。当時、内山講師が浦本教授の実験計画を助け、学会発表の準備にも力を注いだようであるが、実験を進める間に、問題点が新たに生じ、その後数多くの実験をおこなうようになった。

また、坐骨神経、腓腹筋、縫工筋を材料とする実験とともに心筋の実験もおこなわれるようになり、心筋の実験は主として内山助教授が分担した。

バラック時代において興奮伝導を主題にした実験を重ねている間に、他方では実験結果が、自ら別箇の問題の芽を育て、新校舎での研究に移る頃から少しずつ、末梢神経の刺激生理学的研究から離れて、筋収縮時にみられる化学過程、特異性筋隆起の研究など次第に筋生理学の道へ進むようになり、昭和12年(1937)頃から筋収縮機構研究が教室の主体的研究になってきた。

バラック時代に一つの纏めとして、内山助教授が昭和7年(1932)心臓生理学概論(総合科学出版協会)を著わした。この本は10年間、浦本教授の指導を受けたことを感謝して同教授に献げられている。後年日本大学医学部における内山教授の研究の主課題が必臓の電気生理学にあったことの基盤がこの時代につくられている。

浦本教授は、学生時代中距離走の選手であったほか、剣道その他万能選手であったので、自らスポーツへの関心も高かった。昭和のはじめに、運動時のエネルギー代謝の研究が日本に紹介されたことなどが契機になって時事新報社が後援して、河本禎介教授が会長、東竜太郎教授が幹事になって、スポーツ医事研究会ができた。この集りのメンバーには、杉本講師も入っていた。

このような関係で昭和8年(1933)頃から杉本らが中心になって各種運動のガス代謝の測定がはじまった。後年、第二生理学教室が独立したとき、杉本教授の指導研究の主流がエネルギー代謝、糖代謝、塩類代謝など代謝過程を対

象にしていたのは、この時代の実験に源がある。

また、浦本教授が京都帝大に在籍していた頃、Pavlovの弟子 Borderev が京都帝大生理学教室に立寄ったのが刺激となって、条件反射に関心をもち、慈恵医大基礎教室が建設されたとき、条件反射実験用の防音室をつくり、昭和8年(1933年)頃から、八十島外衛(研究生)その他とともに条件反射の実験をはじめた。条件反射の研究は終戦近くまで継続された。

上述したように、神経筋の興奮伝導に関する実験はその後方向を転換して筋の収縮過程の実験に向ったが、そのはじめは、昭和10年(1935)頃に全か無かの法則に関連しておこなった収縮時の横紋像の変化の観察である。大川徳重(研究生)らの収縮時の横紋像の変化の高速顕微鏡撮影は各筋肉節の収縮が、単収縮時にも全か無か反応を示すかどうかの検討におかれたが、実験が進むにつれて、むしろ収縮時の横紋像の変化そのものから、収縮機構を窺う方向に傾いた。

また、筋収縮の化学過程も、はじめは刺激生理学的研究の裏付けの意味をもったが、叶山常吉(研究生)らの乳酸測定から黒田林三郎らの燐原質の定量に進む間に、収縮時の化学変化そのものの追究に移った。昭和12年(1937)頃からは名取礼二らによる筋の力学機構や種々の短縮様式とその発現機序などの研究が主体になった。

昭和12年(1937)の日華事変を境にして、国民体力問題が次第に研究の場へ滲透してきた。昭和16年(1941)に文部省学術研究会議に体力に関する研究班が設けられ、浦本教授がその班長になった。ついで、疲労研究班がつくられ、この班長も浦本教授が委嘱された。この事情が必然的に教室の研究面へも影響をおよぼし、体力、疲労に関する研究部分を産み出した。体力、疲労に関する研究は教室内の基礎実験を除いて大部分は、調査研究的な性格をもったため、出張研究も盛んであった。

浦本教授自身も体力の各種指標の計測のため

に国内各地に出張した。また体力研究班は、いくつかの委員会に分かれたが、たとえば最小限項目による体力判定法が東京帝国大学内科佐々教授が委員長になって、立案された(体力医学、学術研究会議体力研究班編、南条書店、1950)。他方疲労に関しては、膝蓋腱反射閾測定器(慈大式)をつくり、現場応用を直接目標とした2、3の方法を考案し、工場その他に出張し実際応用を試みた。また研究班として、当時国内で用いられた各種の疲労判定法を編集し、共同実験もおこなわれた(疲労判定法、学術研究会議疲労研究班編、創元社、1948)。

他方戦時中の研究として朝日新聞航空部の依頼で、中央航空研究所の低圧室でおこなった実験が契機となり、航空生理学に関する一連の実験がおこなわれた。教室での実験は、高空耐性の問題が中心になった。この実験は終戦とともに中止されたが、昭和31年(1956)日本航空医学心理学会が結成され、杉本教授が学会事務局を引き受けたことにより、慈恵医大でも、研究が再開され、宇宙医学研究室がつくられ佐伯助教授(現教授)がその担当者となった。

さらに、戦時中の課題として、浦本教授は栄養と体力問題を取り上げ、とくに低栄養状態の身体発育について動物実験を終戦時まで続けた。

また、小泉親彦らとともに、日本生活科学会の創設を企画し、人文自然各分野の指導的研究者による総合学会を開催した。しかし、この学会は終戦とともに消滅した。

終戦後、日本学術研究会議が改組され、体力、疲労の研究班も解散された。これらの研究班と労働衛生の研究班の班員が中心となって、体力に関係ある研究をしていた人々に呼びかけ、体力医学会を組織することが計画され、浦本政三郎(体力研究班、疲労研究班長)、石川知福(労働衛生研究班長)、名取礼二(これらの研究班の幹事)が世話人になって、昭和24年(1949)に、日本体力医学会が発会した。日本の体力医学会創設の経緯から、その後、第一生理学教室の研究の流れの一部を体力に関する研究が占めるよ

うになった。

浦本教授の仕事としてはさらに、日本生理学評論および試道集の編集があげられる。

昭和9年6月(1934)から、東大生理学教室の若手研究者が推進力になって生理関係の自由な言論誌である生理学餘外集を内山孝一が編集した。餘外集の名付け親は橋田教授であって、巻頭言は毎号執筆され独特な雰囲気があった。

昭和11年(1936)に日本生理学雑誌第1巻が刊行されたことや、餘外集が約3年経ったことなどから橋田教授の命名によって新しく試道集が刊行されるようになった。浦本教授は試道集になってからの編集を引き受けたが、試道集編集が日本の Physiological review をつくる方向へと導き、昭和16年(1941)日本生理学評論の発刊となり、浦本教授がその編集責任者になった。これらはしかし、戦争状態が深刻になるにしたがい廃刊のやむなきに至り、日本生理学評論は第3巻をもって中絶された。

浦本教授指導の研究業績は、東京慈恵会医科大学生理学教室論文集第1巻(昭和7年, 1932)第2巻(昭和7年, 1932)第3巻(昭和9年, 1934)第4巻(昭和15年, 1940)、以上克誠堂、第5巻、第6巻(昭和44年, 1969)(目次のみ原著は日本生理学雑誌に掲載されている)は一条書店に集録してある。

医科大学2講座時代第一生理学教室 (名取教授)

慈恵医大の生理学教室は、浦本教授在職中は、単講座の性格であったが、昭和24年(1949)名取礼二(Natori Reiji)が浦本教授の後任になってから、2教室に分かれた。

昭和20年(1945)杉本助教授が教授になり、一応第二生理学教室が誕生した。当時慈恵医大は解剖学を除いて他の基礎医学の学科は単講座であったが、生理学と病理学に2名の教授をおくことになった。

しかし、当時主任制度にすべきとの意見があり、病理学が単教室2教授の体制を採用したことも関連して、生理学教室も判然と浦本教室、杉本教室の名称を用いなかった。この経緯が運



名取礼二教授

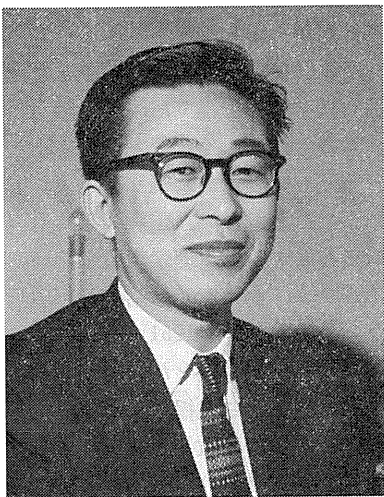
営上は独立した2教室であったのかかわらず、その後相当の期間慈恵医大生理学教室杉本研究室、名取研究室の名称を用いさせた。しかし、公式には大学院制度に応じた名称にするため、名取研究室を第一生理学教室、杉本研究室を第二生理学教室と呼称していた。

昭和24年5月(1949)に実質的に2教室になったとき、それまで名取研究室に所属していた教職員の中から助手小川新吉が杉本研究室に移り、講師山本清、助手佐藤勉、松下文一、伊藤鋌夫、酒井敏夫、増田允が名取研究室に残った。山本は同年助教授となり、臨床生理学部門を担当したが、昭和27年(1952)群馬大学内分泌研究所の教授となり転出した。また、酒井は横浜国立大学講師を経て、昭和34年(1959)同大学の教授となり、慈恵医大第一生理学教室の講師を兼任していたが、昭和39年(1964)杉本教授の逝去にともない、昭和40年4月(1965)後任教授として第二生理学教室を担当した。増田允(Masuda Makoto)は昭和23年(1948)助手となり、昭和26年(1951)講師に、ついで昭和29年(1954)助教授となり、昭和40年第一生理学教室に所属する教授となった。慈恵医大には一教室に定員外の教授をおきうる制度が昭和30年(1955)につくられた。また伊藤鋌夫は講師となり、昭和37年(1962)東京女子体育大学

教授となった。

2 教室にわかれた後に教室員として第一生理学教室に入室したものは、五十島長太郎、小野三嗣、井上雄文、石田桂三郎、大和真、尾谷良行、坪田修三、馬詰良樹などであるが、五十島長太郎は講師を経て、昭和41年（1966）助教授に、また小野三嗣は講師を経て、学芸大学助教授となり、昭和42年（1967）横浜国立大学へ教授として転出し、さらに昭和45年（1970）学芸大学教授となった。大和真は、昭和44年日本体育大学助教授になり、坪田修三は昭和45年（1970）講師になった。

名取は、生理学教室入室以来続けてきた筋に関する実験を自身の研究課題とした。浦本教授時代には、生命は全体としての現われであるという信条に強い刺激を受け、骨格筋の生理学的研究においては分割しうる最終の単位的標本は単一筋線維であり、それをさらに構成部分に分割すれば生命現象としての筋収縮の本態は見失われるとの考えから、単一筋線維を材料として、できるだけ多方面の観察方法を用いて実験することに努力していた。しかし、実験を進めている間に次第に骨格筋の研究においては筋線維を生理的な実験の標本として、分割しうる最終のものとする限り、収縮の機構を理解する上で越え難い壁に突き当たるという見解をいただくよ



増田 允 教授

うになった。

そこで、生命に対する基本的な考え方を一応横において、筋から抽出したタンパク線維の短縮反応などを調べ出したが、これもそのままでは生きているときの収縮と直結できないと考え、さらに歩を進めて、まず、生きているときの性質をできるだけ維持させながら筋線維を筋原線維や筋線維鞘などに分割し、さらにそれに処理を加えて段階的に抽出した物質、たとえばタンパク線維まで分析的にしらべることができれば、たとえ筋収縮が生命を示す一つの現象であるにしても分析した知見を組立てて筋収縮の機構は理解しうるであろうと考えた。その第一段階として、生理学的性質を維持している状態のまま筋原線維をわけることを試みたが、昭和24年（1949）に筋線維のまわりの組織液を筋線維の表面が乾かぬ程度に取り除き、油（流動パラフィン等）の中で、筋線維鞘を剥離すると、生筋の性質をそのまま維持している筋原線維を分離しうるということがわかり、上記の考え方を進める道が見出された。その後は分離筋原線維束（筋原線維と筋小胞体の系）を用いて収縮機序をしらべ、また興奮収縮連関における内部膜の生理学的役割をより直接的に追究する実験をおこなってきた。

また、上記の実験との関連において筋線維標本を用いて caffeine その他による筋線維内の反復伝搬収縮や、筋線維を短時間内に乾燥したのち、蒸留水に浸したときにみられる筋の収縮などについても実験をおこなった。五十島は従来行なわれている方法を改良し、ほぼ無傷の条件を満足する単一筋線維の分離をはじめ、それを材料に筋収縮機構についての実験を進めた。

教室の筋生理学以外の研究としては、戦時中の疲労研究に関連して、名取が反応時を一定時間間隔で繰り返し測り、その度数分布曲線を求める方法を考案し、精神疲労の判定に用いたのを出発点として、中枢過程、とくに運動系の一面を探る方法として一連の実験をおこなった。（名取礼二、反応時分析法による大脳機能の研究、慈恵医大誌70, 1951）。はじめの頃は、佐

藤, 松下が応用面を分担し, ついで酒井, 増田が基礎面を分担した. その後運動系の分析法として, 増田が一応の取り纏めを試みた.

また, 上述のように昭和24年(1949)日本体力医学会が結成され, 学会事務を第一生理が担当したことから, その後継続して体力医学とくに運動生理学の研究がおこなわれた. 反応時を利用する実験も一部はこの面に向けられたが, 骨格筋の研究に関連して筋力とその調節についての研究が主流になった. 増田助教授が教授になってから, 同教授が運動生理学の部門を担当し, 運動時の血圧変化の記録法の開発その他循環系の研究をおこなうようになった. 筋力を中心とした実験は小野講師が主として分担した.

山本助教授が在職中は臨床生理学の領域を担当し, 臨床生理学の著書を纏め, それとの関連から, 動物膜の透過性について一連の実験を進めた(山本清, 臨床症状を中心とする臨床生理学第1部, 第2部 昭和30年, 1955, 中山書店). この研究部門は山本助教授が群馬大学内分研究所教授に転出した後は中断され, 臨床生理学の講義も第二生理学教室が担当するようになった.

骨格筋に関する研究は名取が筋生理学(昭和26年, 1951, 丸善)の中に昭和25年までのものを取り纏め, その後の研究は骨格筋以外のものも含めて第一生理学教室論文集と目録(昭和44年, 1969, 一条書店)に集録してある.

(以上名取礼二記す)

第二生理学教室(杉本教授)

昭和20年5月(1945)杉本良一助教授(Sugimoto Ryoichi)が教授となり, 終戦前に解剖学教室から2室を借りて, 浦本教授の下から独立し, 阿部三亥(後に教育大学教授), 吉岡耕衛, 戸栗栄三(慈恵大学内科助教授)など数人の研究生とともに研究をおこなったのが第二生理学教室のはじめになる.

昭和24年(1949)に名取助教授が浦本教授の後任になってから, 生理学教室の2講座制が明確化され, 浦本教室時代の研究室を二分し, 主として1階の研究室を杉本研究室が, 2階の研



杉本良一教授

究室を名取研究室が使用することになった.

また, 学生の講義実習に関しては, 植物性官能の生理学を第二生理学教室が担当し, また, 専門課程高学年を対象とする臨床生理学の講義は昭和29年(1954)より第二生理学教室が担当した. 昭和24年(1949)に小川新吉が助手となり, それまで研究生として杉本生理に在室した阿部正和が昭和24年(1949)講師となった. 小川は昭和25年(1950)講師となり, ついで東京教育大学体育学部に移り, 同年助教授を経て, 昭和29年(1954)同学体育学部スポーツ研究施設教授となったが, 杉本教授在職中第二生理学教室の非常勤講師として, 実験の一部を分担した. その後井川幸雄, 坪井実, 森田忠治が助手として入室しさらに中野昭一, 杉浦耀子が助手となった.

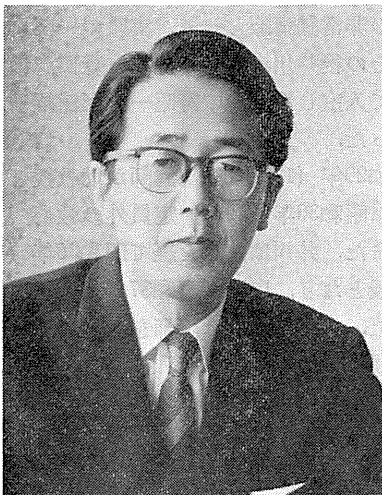
昭和29年(1954)阿部講師が助教授となり, さらに昭和36年(1961)定員外の教授となった. また, 井川は講師を経て昭和36年(1961)助教授となり, 中野が昭和37年(1962)講師になった. その間坪井は講師を経て東京都立大学助教授となり, さらに昭和41年(1966)東京薬科大学教授となった. また, 上村安郎, 近新五郎は研究科学生を経て, 杉本教授在職中, 非常勤講師としてそれぞれ専攻の部面の研究を分担した.

阿部教授は昭和39年（1964）慈恵大学内科に転属し、第4内科学教室を創設した。

杉本教授が教室を主宰した初期の研究課題は疾病者のエネルギー代謝、運動時の塩類代謝、体温、反射、尿を用いた疲労判定法など応用生理部門が主体になっていた。課題には変遷があったが、代謝過程の研究に中心をおく傾向は杉本教授在職中継続された。その後糖代謝とくに種々の身体条件下の血中乳酸、ピルビン酸の研究をはじめ、また昭和25年（1950）頃から、阿部、近らが分担してタンパクの電気泳動装置による研究がはじめられた。また小川、坪井らが杉本教授長年の研究部門である運動生理学の面、とくにエネルギー代謝の研究を分担した。

昭和28年（1953）には教室内に研究グループとして、体力、エネルギー代謝班（小川、坪井ら）、糖代謝班（阿部、井川、中野ら）、蛋白研究班（近ら）の3班をつくり、例えば電気泳動技術に関しては、杉本研究室編、電気泳動技術を出版した。昭和29年（1954）からは、阿部助教授が糖代謝、血漿蛋白の生理の面の実験指導を分担し、膵臓のグルカゴンの生理作用などについて実験を進めた。

昭和31年（1956）に当時、慈恵大学学長であった寺田正中が会長となって、航空医学心理学会が発足してから、杉本教室に同学会の事務室



酒井敏夫教授

がおかれ、これを契機として航空医学心理学研究室が慈恵大学につくられ、生化学の久志本常孝助教授とともに、公衆衛生学教室の佐伯助教授が、同研究室所属となった。久志本助教授はしばらくして、慈恵大学医学進学課程の教授となり、杉本教授が事務管理を担当した。佐伯助教授は低酸素性減圧の代謝生理や酸素中毒の研究をおこなったが、昭和42年（1967）研究単位（Research Unit）として、宇宙医学研究室が設立されると共に、昭和43年10月（1968）教授になった。

杉本教授指導の研究業績は東京慈恵医科大学教授室論文集杉本生理学教室 第1巻（昭和26年，1951），第2巻（昭和26年，1951），第3巻（昭和27年，1952），第4巻（昭和36年，1961）に取り纏められている。

第二生理学教室（酒井教授）

昭和39年8月（1964）杉本教授が逝去し、昭和40年4月（1965）横浜国立大学教授、慈恵大学第一生理学教室講師であった酒井敏夫（Sakai Toshio）が、第二生理学教室の教授になった。教室員は井川助教授、中野講師、杉浦助手らであり、さらに佐藤恒久が助手になり、大学院学生に藤井和明が入学した。

当時第一生理学教室の研究室の一部が、1階にあり、また第二生理学教室のそれが2階に残っていたので、研究連絡の便のため、第二生理学教室は1階に集中した。また、それまで大部分の研究室は一室ずつ独立していたが、研究室間にドアを設け、研究者間の連絡を便にした。

昭和41年（1966）に杉浦助手はアメリカのUCLAで臓器移植の研究に参加するため助手を辞し、慈恵大学整形外科大学院卒業の米本恭三が転入室した。

昭和42年（1967）に井川助教授は慈恵大学中央検査室主任となり、中野講師が助教授になった。酒井は、就任後それまで教授、助教授が主体になっておこなった専門課程第1学年の学生のseminarには、教室全員が参加して個人指導の形をとり、また特定の項目については、その部を専門とする他大学の教授に特別出講を依頼

するなど、教育の体制に変革をおこなった。

酒井教授は第一生理学教室時代に骨格筋の研究をおこなっていたので、第二生理学教室を担当後も、自己の課題としては、筋の収縮機構に関する研究に中心をおいた。酒井が留学した Rockefeller 研究所では、主任研究員が交代すると、研究室の研究は新しい研究者の考えに変更されるようであったが、酒井は、研究態勢をより能率的なものへと変更することを意図したが、第二生理学教室創設以来の研究の流れそのものは維持し、井川、中野らに代謝関係の研究を継続させ、それぞれに研究の展開を図らせた。

酒井は昭和30年(1955)頃から、水拘縮の研究を手はじめに、拘縮の機構を主体に研究を進め、乾燥筋実験に関連して、急速減圧をおこなった際に拘縮が生じることを見出し、これが急速減温によることを示した。さらに caffeine が筋線維内に反復伝搬性収縮を生じさせることが知られたので、Rockefeller 研究留学時期に興奮収縮連関の一つの実験として、caffeine 作用と急速減温とを結びつけた。すなわち、それ自体では収縮反応を生じさせない稀薄な caffeine を作用させた筋を室温から急に減温すると、強い拘縮が生じ、室温に戻すと直ちに弛緩することを見出し、rapid cooling contraction (RCC) と名付けた。

帰国後 caffeine 以外の薬物の中に類同の効果を示すものがあることを示したが、第二生理学教室を担当してから、一方では薬物を用いなくても減温だけで生じる僅かな収縮を分析し、また caffeine 等の収縮増強効果の機序を窺い、減温収縮時の電顕像なども実験系列に加え、筋小胞体の Ca pumping 作用についての実験結果の一部は、昭和41年(1966)日本医学会総会シンポジウムにおいて、筋収縮から弛緩への機構として発表された。なお、caffeine 作用時の減温収縮については、その後 Bern 大学の Lüttgau、Oetliker ならびに米国の Dr. A. Weber 等によって追証された。これらの研究に関連して、東京でおこなわれた国際生理学会議(1965)

を機会に、酒井は、名取教授、東大江橋教授、順天堂大真島教授等と協力して興奮-収縮連関の国際シンポジウムを組織した。

減温収縮の研究は、その後も続けられ、大学院学生藤井和明は主として電顕学的手段で筋小胞体の形態的变化を、整形外科教室から第二生理学教室に移った米本恭三助手は分離筋小胞体の ATPase 活性、Ca-uptake 能を追求する段階に発展した。この研究に昭和44年4月(1969)から専攻生として西島博明が参加するようになった。分離筋小胞体の研究に平行して佐藤助手および昭和42年6月(1967)に専攻生として入室した酒井良介は、骨格筋形質膜の再検討を開始し、その生化学的組織と各種酵素の局在を把握する方向に進んだ。藤井は短期間ではあったが、昭和41年8月(1966) Muscle Disease Inst. に出張し、研究成果の討論を行なって来た。続いて、昭和43年8月(1968)酒井、米本は、第24回国際生理学会議(1968)に出席し、特に酒井は会議終了後、Muscle Disease Inst. の Dr. Sandow 研究室に滞留し、T-tubules 破壊筋でも減温収縮が起こり、収縮-弛緩に lateral sacs の役割がより重要なことを確認した。

杉本教授時代の研究の継続として、井川助教授らは、運動時の糖代謝、脂肪代謝のほかに血清諸酵素の活性の研究を分担した。血清蛋白分画に関する研究は中央検査室に対する基礎研究を対象として意識的に行なわれ、臨床医学への貢献が企図されている。井川助教授が中央検査室転出後は、昭和42年6月(1967)専攻生として入室した原田邦彦が昭和43年12月(1968)から岩垣丞恒が第一生理学教室より上述の研究グループに参加、この面の研究は継続された。また中野講師は、insuline の腸管通過に関し、装置に改良工夫をほどこし、助教授就任後もこの面の研究を続けた。この研究は、杉本教授時代における糖代謝の研究から発展したものであるが、企図するところは将来、膜の能動輸送を病態生理学の立場から追求しようとしたものである。このようにして、臨床生理学の講義は、山本清教授群馬大学転出後、第二生理学教室に受

け継がれ現在中野が分担している。

(以上酒井敏夫記す)

昭和45年4月現在の教室員は、第一生理学教室；教授 名取礼二，教授 増田 允，助教授

五十島長太郎，非常勤講師 小野三嗣，講師 坪田修三，助手 馬詰良樹，第二生理学教室；教授 酒井敏夫，助教授 中野昭一，助手 佐藤恒久，助手 米本恭三，助手 吉岡利忠である。

附記：慈恵医大が創立当時からイギリスの医学を範としたことは注目してよい点であろう。明治維新後のわが国はドイツの医学を範とした。慈恵医大の創立者である高木兼寛は鹿児島医学校においてイギリスの W. Willis (1837~94) に学び、さらにイギリスに留学したことによってイギリスの医学の長所を認めたからである。

私どもが学んだ大正7年ころ (1918) にも2名のイギリス人によって英会話を学び、予科でも英文の text として歴史の本とか化学実習書なども英文のものを用いた。生理学の text として名取教授が挙げた外に Howell の本などからも講義の材料が採られた。生沼先生がドイツで学んだとともにイギリスにおいて Cambridge 大学においてはじめ Langley に後には Barcroft などにも接触したためであったと思われる。臨床では Osler の内科の本などが text に用いられた。すなわちドイツ医学に長所を認めていた時代にイギリス医学の長所を認めていたことが慈恵医大における医学教育と研究の特色が認められる。

すなわち創立の明治14年 (1881) から大正10年 (1921) に至る約40年間は専らイギリス医学に範をとり1921年以後1945年までの約25年間はドイツとイギリス医学の両方から学び、1945年以後はアメリカの医学を採り入れた。私も Rockefeller 研究所の Fellow になるように薦められたが慈恵医大の卒業生がその Fellow になったものが多いのは高木兼寛の長男喜寛が日本の委員の一人になっていた関係によるところが多い。

今は他の国殊にアメリカ，ドイツ，イギリス等に留学する者が他の大学におけると同様に多く見られ

る。それらの長所を学んでわがくにの生理学者が世界一流の学者に肩をならべるような研究を開拓する人が現われてきた。こうして明治維新 (1868) 以後も100年の年月を経て来てはじめて海外に学んだ学恩にむくゆるようになったと思う。

W. Willis は鹿児島に移る前にはいまの東京大学にあって医学の教育と診療に努めていたのであったが、前述のようにドイツ医学を範とするというわがくにの方針のため退かなければならなくなった。これを知り心配した西郷南州が明治2年 (1869) に Willis を鹿児島医学校に移るよう配慮し医学の教育と診療に当ってもらった。かくして Willis は西南戦争の起った明治10年 (1877) までイギリス流の教育と診療を行なったのであった。ここに南州の深い志を知ることができ、南州の奥深い心情に私は打たれる。

なお生沼教授によってはじめられた慈恵の生理は大正11年 (1922) まで部屋数こそ少いものであったが研究用機械は充実しており、まだ生化学と充分わかれていなかったので、生理学実験室と生理化学実験室より前者に生沼教授兼研究室があった。実験を重視されたことがわかるであろう。動物舎、小さなレントゲン室と生理学実習室が別に設けられていた。

このようなところで私どもは学んだのであるが、それは50年の昔になるけれども昨日のように鮮明な印象をもっている。他の場所ですでに記したからここでは述べることを略すけれど杉本良一と私は生沼曹六先生によって生理学の道を歩む一生の大事が決定的ことを感謝している。

(以上、内山孝一記す、1970年7月)

〔海外だより〕

キエフ(ソ連)とプラハを訪ねて

東京大学医学部生理学教室 内 菌 耕 二

去る5月20日から6月5日迄約2週間にわたりソ連とチェコの生理学研究所を訪れる機会がありました。新緑のソ連やチェコの空は青くすがすがしい旅行ができました。これらの国では公害とか過密とか過粗の問題は存在せず、国民は一応生活に満足しているように見うけられました。

キエフはウクライナ共和国の首府として世界的にも有名で、ソ連内ではモスクワ、レニングラードに次ぐ第3の都市と見うけられました。キエフのコスチューク教授から国際シンポジウムを開きたいから是非参加して欲しいという懇願を約1年近く前から受けておりました。Prof. Kostyukはソ連では最も著名な神経生理学者で、英文のmicrophysiologyに関する専門の著書のあることは御承知の方も多いでしょう。エックルス教授のケンペラ時代の弟子の一人ですから神経生理学者の中ではよく知られ、日本人にも多くの知人をもっている人です。40代も始めの年輩と見受けられる若さですが、ソ連の神経生理学界の推進者の一人としてもっとも重要な責任を負って仕事をしていたようでした。計画されたシンポジウムはInterneuronal Transmission in the Autonomic Nervous Systemという題名で、国外からの参加者としては、米国のアルバートアインシュタイン大学のProf. Ryall, カナダのProf. Polosa, 米国のDr. Erulkar, スイスのProf. Dunant, ユーゴのDr. Savic, 米国のロヨラ大学のProf. Nishi, 日本からの私といった所で、総勢50~60人の参加者の大部分はソ連の生理学者でした。したがって国際集会としては大掛りなものではなく、こじんまりとしたものだったといえそうです。後で聞きましたが、国外からの参加者が少なすぎるといって参加を断った人もあったとのことでした。しかし参加した外国人にとってはこの国の珍しいこともあって十分に満足を与えていたようでした。久留米大のProf. Koketsuも招待されていたけれども、多忙のため参加できないとの連絡があったと主催者から後で聞きました。

自律神経系の電気生理学は体性神経系のそれに比して未だ十分に開花しているように思われません。微小電極による解析も試みられていますが必ずしも十分に成功しているように見受けられませんが、しかし神経節細胞を対象とした研究に見るべきものが多く、Koketsu, Nishiの業績は世界的なものになっていることは御承知の通りです。

ソ連の生理学はOrber, Vikov等の業績からも伺えるように、植物性機能に関するものの方が有名です。バプロフの条件反射学にしても植物性機能を取扱っているといえそうです。今度のシンポジウムもこの伝統に乗っているように考えられましょう。シンポジウムが終ってキエフ郊外1時間位の田舎の古風なレストランで民族色豊かなパーティがもよおされましたが、そこでウォッカで景気づけられた参加者の唱和したものは“自律神経万才”でした。ソ連では自律神経に関する電気生理学の研究が盛んなようで、キエフ、レニングラード、ミンスク等の生理学者薬理学者によって沢山の業績が報告されていました。これらの発表は露英の同時通訳でしたが、必ずしも十分に成功しているとは申せないようでした。

しかし主催者も、通訳のドクターも真剣そのものでした。演壇の脇につくられた小さな密閉された部屋の中に、同時通訳の電気器具が一杯つまこまれ、interpreterはその中で汗にまみれて一語一語追っかけておりました。ソ連では英語は未だ十分に学術語として根を下していないように思われます。

このシンポジウムの陰の主演を演じたのは後でわかりましたがProf. Skokでした。40才になっただけならいかに若手教授のホープとかで、自律神経節ニューロンに微小電極を自由自在に刺入して、めざましい業績をあげているようでした。これも最近わかったことですが、Prof. Skokは今年になってロシア語でThe Physiology of Autonomic Gangliaを出版しております。ロシア語が読めないのが残念です。しかし幸にして近く英語版

を出版する計画を彼が持っているようです。Prof. Skok はソ連のエリートコースを歩いた人らしくピオニールから外国留学も長く英語はまことに流暢でした。話は前後しますが、このシンポジウムの主催者は The Bogomoletz Institute of Physiology, Ukrainian Akademy of Sciences の前記 Prof. Kostyuk と Skok の二教授でした。このシンポジウムの始まる前日迄、IBRO による研修会がソ連の若手学者を対象に約3週間に亘って行なわれており、私もその最終日にはそれに連りました。米国の Pappas 教授、Purpura 教授、アルゼンチンの Gerschenfeld 教授、等が講師として参加しており、私も最終の記念写真撮影には強引に最前列に引きずりこまれてしまいました。キエフの Bogomoletz 生理学研究所は、この国ではバプロフについて有名だという Bogomoletz 教授の名にちなんで名づけられたもので、生理学を中心に生化学、形態学の部門が設けられています。生理学研究所のあるべき姿の一つのサンプルとも見られましょう。生理学が中心となっても、形態学部門や生化学部門にも教授以下のしっかりした研究スタッフがそろっております。建物全体が広義の生理学研究所のためにつくられておりますから、日本の生理学教室の研究体制の10倍近いスケールではないかと思われまふ。強力な若い研究所長の統率の下に、人事、予算、等の運営が行なわれているらしく、すべてが見事な統御のもとに行なわれているのはお国柄を表しているのでしょう。百家争鳴の我が国と思ひ合せて、感慨なきをえませんでした。

1966年にモスクーを始めて訪れた時に比べ人々の服装も格段の進歩を示しており、街にはミニが氾濫しておりました。大きな道路に少い自動車、交叉点は地下道となっていますので、交通渋滞や交通事故は起りそうに見えませぬ。必要なだけの自動車が必要なだけの人に分配されているのでしょうから、日本始め欧米に見られるような公害問題は起りようがないようです。

ソ連の電気生理学は未だ必ずしも十分に開花しているとはいいい難いようで、キエフのアカデミーの研究所をのぞいては見るべきものは少いのではないかと推察されました。

若手研究者はまじめで真剣に研究に取り組んでいるようでした。研究補助者も熱心で、国外からの

お客さん方に対して何かと気を配っている風でした。私は運悪く飛行機に積んだ荷物がモスクーを素通りしてパリまで運ばれてしまい、着たきりすずめの生活を1週間程余儀なくされましたが、この間における彼等の私に対する手助けには頭の下るものがありました。キエフの飛行場、モスクーの飛行場さてはパリのオルリー飛行場と、国内、国際電話を通してくまなく探し、とうとうパリへ送られてしまっていた荷物を、チャンと私のホテル迄とどけてくれたには感謝の外はありませんでした。

キエフは先般日本にも参りました映画“ヨーロッパの解放”の主戦場となった所で、街は完膚なき迄に破壊された所ですが、今日では見違えるような素晴らしい近代都市に生れ代り、ドニエプル河（土地の人はニパーと呼んでいます）のほとりに偉容をほこっています。このスケートは世界的に有名で、劇場や運動設備の壮大さは GNP 世界第2と空威張りしている日本の到底およぶ所ではないようでした。

ソ連旅行では多くの人が不平を述べるようですが、郷に入っては郷にしたがえの教えを守っている限り、この国の旅行もまた楽しというのが私の印象です。米国流の生活態度を彼地に求めるのは無理と思います。支配階級の官僚化するのはいかなる政治形態でも止むをえないことと観念すれば、この国の土地の人々の人情、風俗、心理等、すべて私共の胸にもひびくものを持っていると思います。

キエフでのシンポジウムを終えた翌朝早くモスクーのシェレメチェボ国際空港へ約1時間で飛び、ここでチェコの国営の CSA 機に乗りかえることになりました。プラハへの出発時刻までに数時間の待合せ時間がありましたので、日本人の知人に電話して飛行場に来てもらい、自動車でも赤の広場とモスクー大学を見物いたしました。先にも書きましたように、ソ連の雪融け現象は顕著で、街々のたたずまい、女性の服装等にいちじるしい西歐化が認められました。赤の広場を歩いていると銀座やニューヨークを歩いているのと違わないようなはなやいだ気分になります。モスクー大学の豪壮さは世界にならぶものない見事なものです。今回はあの高い建物の中にエレベーターでズルズルと案内してもらい、化学の研究室の一

部をのぞくチャンスに恵まれました。部屋一杯に日本製の研究機器がならべられているのにはおどろかされてました。キャンパスは美しく、林檎の白い花が咲き始めていたことが印象に残ります。モスクー発がおそく、プラハに着いた時は真夜中近くになっておりました。かねてチェコのプルキンエ協会からの招待状が参っており、私のお世話をして下さる Prof. Votava とは年余に亘る文通がありましたので、は初対面とはいえ意志の粗通に何の手間・暇はかかりませんでした。御承知のとおりプルキンエはチェコの生んだ最大の生理学者で、プルキンエ協会というのは日本の医学会に当るようでした。プルキンエ協会の傘下に、生理や薬理、内科、外科等の各学会が組織されているようでした。昨年がプルキンエ 100 年祭で盛大な式典がもよおされたようでした。私は丁度それから 1 年たった 101 年目に招かれたことになります。

Votava 教授は Charles 大学の薬理学の教授で、最近では神経薬理の研究者として欧米で著名の研究者です。かねて日本にも興味をもち、今では片言の日本語をこなす程の熱心さです。

私はプルキンエにちなんで、小脳プルキンエ細胞のシナプス構築という話をいたしました。途中でプルキンエの名前をいれる必要のある時は決して英米流に Purkinje (パーキンジュ) とは発音せず、昔習ったとおりの Purkyne (プルキンエ) を使い、"Your pronunciation is perfect" とお賞めにあづかりました。チェコの人々はプルキンエというきわめて nationalistic な passionate な生理学者を非常に大事にしているようです。プルキンエはそれ迄独乙語で行なわれていたチェコの医学教育に始めて母国語を用い、母国語で教科書を書いた人として知られ、この国の民族的ほこりを代表しているようでした。チェコ第一のチャールズ大学は 600~700 年前 Karlova 大帝によってつくられたヨーロッパ最古の大学として有名です。

この国の政情はきわめて不安定で、私が滞在しておりました 6 月の初旬も、また一段の不安定さを感じられました。モスクーからチェコに入りますと、肩のこりがすーっとなくなるといわれておりますが、チェコの自由化はわれわれが直接膚で感じるほどあらわになっております。それだけにソ連側からの締めつけはきびしく、私の出発の前日にはとうとうトルコ大使に転

出させられていたドブチュク元大統領が急遽招還されるという事態がおこり、不吉なものを感じさせられましたが、御承知のようにドブチュクは後で馘首されてしまいました。

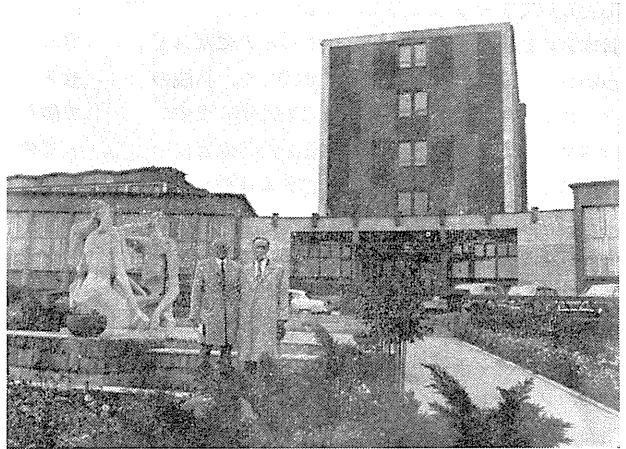
この国の人々は何事にもがまん強く、難局を忍耐でぐり抜ける知恵をもっているといわれています。ヒットラーに占領された 5 年間もじっとカンシンのまたくぐりで堪え抜きました。表立った造反をしなかったために街は破壊をまぬかれています。1968 年夏のソ連軍侵入の時も、大きな危機をうまく切りぬけています。街の破壊は軽微でした。焼身自殺でソ連軍に抗議したチャールズ大学の哲学科の学生であった Jan 君の銅像は VLTA-VA 河の畔りに立っています。私はプラハ出発の早朝人通りの殆んどない時刻にカメラを携えてこの銅像を見て参りました。誰がいつ捧げるのか新しい生花がそなえられていました。

ソ連では医学は他の科学とは異なった社会的取扱いを受けているようで Akademy of Medicine は Akademy of Sciences から独立しているように思われます。チェコでも事情は大同小異ではないかと思われま。社会主義国家で羨しいと思うことは、Akademy of Medicine や Akademy of Sciences が強大な権力をもち、人事、予算等は一応政府から独立した形であたえられていることです。チェコのような小さな国にも、Akademy の傘下にある研究所が 200 以上もあるらしく、また数少ない大学と Akademy の研究所との間の人事の交流もスムーズに行なわれているとのことでした。大学教授が本務で Akademy の研究所員を兼ねている人もあれば、この反対のケースも少なくないようです。

ただチェコでは現下の政情からして研究者に対して十分な自由があたえられていないように見えることは気の毒でした。Votava 教授は真実は自由によってもたらされるといっておりましたが、真実という言葉はロシア語でもチェコ語でもプラウダということを知った時は、一寸妙な気分がいたしました。

チェコのアカデミーの生理学研究所(写真)を見学いたしました。10 講座位の研究室が大きな建物の中にうまくまとめられており、形態学、生化学等の隣接科学が程よいポジションを占めて共存し、相補的な作用をしているのは羨しいことで

した。ここではいわゆる講座制の壁と
いったようなものは存在しえないよう
に思われました。Charles 大学の生理
学教室は教育に主力をそそぎ、アカデ
ミーの研究所は研究に主力をそそぐこ
とを本務としているらしく、外国から
の研究者の多くは研究所を志向してい
るようでした。我国の若い学徒 Dr.
Matsuraはこの研究所の Prof. Bures
のもとで spreading depression の研究
に精進しておりました。印度から来て
いたもう一人の若い PhD は鳥類のホル
モンの研究に専念しておりました。



プラハの生理学研究所玄関にて Votava 教授と筆者

〔会 報〕

国際実験動物アジア太平洋会議のご案内

1971年9月20日(月)～9月25日(土)

於 東京プリンスホテル及名鉄犬山ホテル

主催：国際実験動物アジア太平洋会議組織委員会

後援：国際実験動物委員会 (ICLA)

日本学術会議 日本実験動物研究会

この会議は、1971年9月20日から9月22日まで
東京プリンスホテルで行なわれ、その後、愛知県
犬山市の名鉄犬山ホテルに会場を移し1971年9月
25日にその幕を閉じます。

会員資格

A) 正会員：実験動物関係の仕事に従事、あ
るいは関心のある人

B) 社交会員：正会員の家族で、社交行事に
出席したい人

参加費

<正 会 員> <社交会員>

1971年3月31日まで ￥10,800 ￥5,400

1971年4月1日以降 ￥14,400 ￥7,200

会議参加申込みおよび学術プログラム参加申込
み締切は1971年3月31日です。

お申込み希望の方は、下記事務局まで、サーキ
ュラーおよび申込用紙をご請求下さい。

東京都目黒区青葉台2-17-2 〒153

財団法人 実験動物中央研究所内

国際実験動物アジア太平洋会議事務局

事務局長 田嶋 嘉雄

(電話：03-463-6716)

編 集 委 員

真島英信(幹事)	市岡正道	菊地録二
高垣玄吉郎	戸塚武彦	鳥居鎮夫
畠山一平	望月政司(北海道)	星 猛(東北)
新島旭(関東)	東健彦(中部)	品川嘉也(近畿)
入沢宏(中・四国)	栗山照(九州)	

変貌する現代社会の中の“健康”を考える

講座/健康の生理学〈全10巻〉

①健康への序説	大島正光(発売中)	⑥加 齢	吉川政巳(続刊)
②作 業	森岡三生(続刊)	⑦レクリエーション	渡辺俊男(発売中)
③時 間	佐伯 聡(続刊)	⑧休 養	朝比奈一男(続刊)
④社 会	西川 演八(続刊)	⑨適 応	緒方維弘(続刊)
⑤情 報	田崎京二(続刊)	⑩性 杉	靖三郎(続刊)

現代文明の進展はとどまるところを知らません。現代社会がますますインダストリアライズされることにより、いわゆる公害をはじめとする社会環境の悪化など、人間を疎外する現象が顕著になりつつあります。

そこで、病気あるいは病人といったとらえ方でなく、人間個体の“健康とは何か”といったダイレクトな問いかけに答える必要にせまられています。それも「病気でない状態を健康という」といった消極的な答えでなく――。

本講座は、このような立場にたつて、現代社会に密着した身近な問題をとりあげ、“健康とは何か”、“健康な生活をするにはどうあるべきか”をベースに、人体の生理を浮きぼりにし、人間の社会的適応を追求しようと試みたものです。

●第2回配本 好評発売中!／

講座/健康の生理学 7 レクリエーション

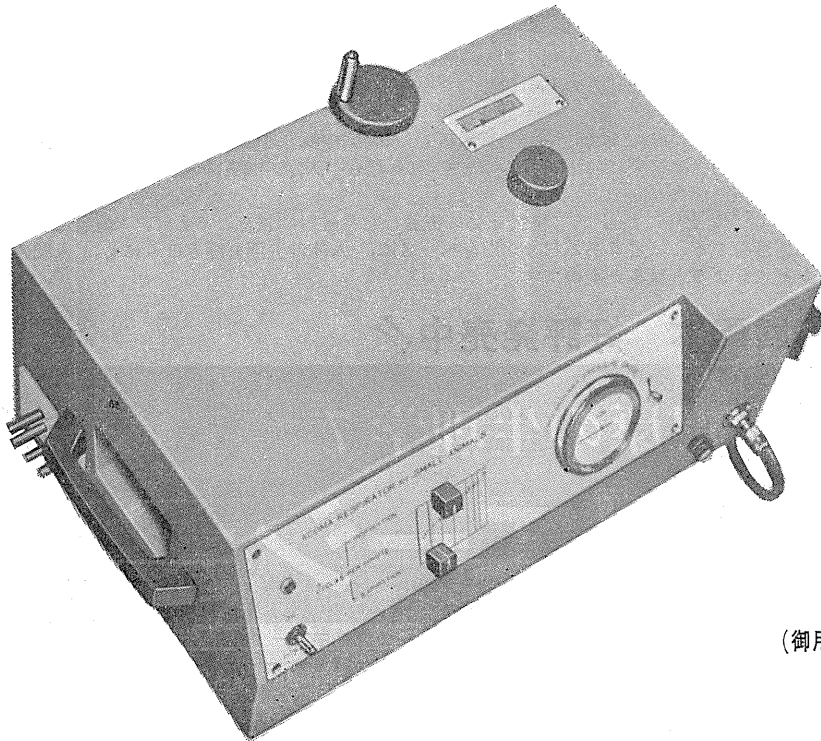
横浜国立大学教授 渡辺俊男 著 A5 210p/¥1,800 千70

レクリエーションは、現代の膨大な社会機構の中で窒息している人間を蘇生させ、人間のもっている貴重な能力を発掘する積極的な活動でなければなりません。本書は、レクリエーションについて述べた一般の書物とは異り、個々のレクリエーション活動の方法を説明するものではなく、生理学的アプローチ(大脳皮質の働き、神経組織と作用、筋肉運動など)からレクリエーションの有効性を幅広く述べています。

■内容■ レクリエーションと人類の姿 時間的空間 人間と動物 先行する脳の働き 原始時代の生活時間 生活時間の改変 余暇時間と自由時間 職場とレクリエーション レクリエーションの生理学的基礎 健康とレクリエーション 生きている仕組 開発されるべき大脳の任務 大脳皮質の構造と機能 前頭葉の休日 レクリエーションにおける探求反射と試行錯誤 本能の所在と力 中枢神経系の賦活機構とレクリエーション 模倣行動と連帯行動 脊髄の微知ほか 遊びから始まるレクリエーション 心の空白を満すもの 目的を失った勤勉さ 人間性から別離した筋の働き 欲望の生理学 遊びと好奇心 遊びからの文化 皮質の自由を求めるレクリエーションほか レクリエーションの意味づけ 必要なレクリエーション意識 レクリエーションの解釈 レクリエーションの内面要素 レクリエーションとレジャー 追いつめられる心の働き レクリエーション枠ほか 生活の多元的变化 生活の中の時間配分 生活内容の変化 余暇時間の変化 現代の疲労 レクリエーション活動 レクリエーションと休息 レクリエーションと身体運動 姿勢と歩行 レクリエーション活動の種類 婦人・青少年とレクリエーション 主婦の余暇時間と余暇行動 女子と単調作業 青少年とレクリエーション 自然とレクリエーション 生活の中のリズム 1日の中のリズム 四季のリズム 迫りくる公害 自然への復帰 水への復帰

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 R 100) を完成致しました。従来の製品と一変し其の機能が高く評価されて居ります。貴院の研究室に是非一台御備え下さい



大きさ 520×330×210^{cm}

重量 22^{kg}

(御用命は全国有名医理化器機店へ)

レスピレーター (アコマ A R 100) 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

“運動負荷装置の決定版”

“世界の規格”

モナーク

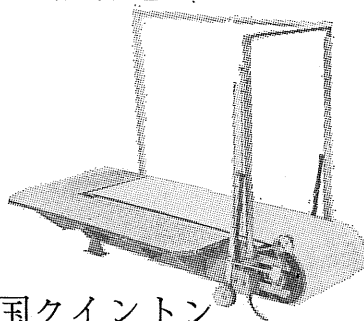
エルゴメーター

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O₂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。

“新製品”

小児用(幼, 小, 中学)もあります。



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

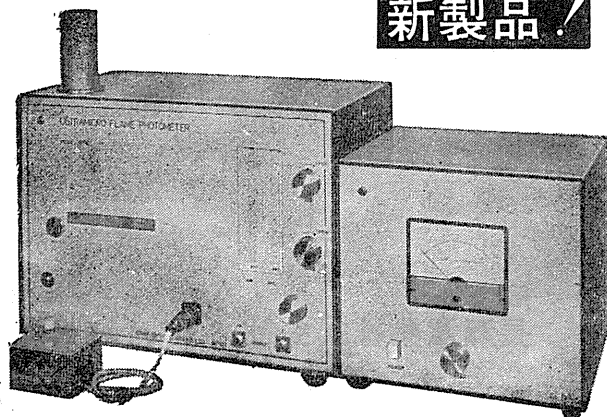
$$\begin{cases} \text{Na } 1\text{mEq} / \text{L} \times 10^{-3} \\ \text{K } 1\text{mEq} / \text{L} \times 10^{-3} \end{cases}$$

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)

動物実験に理想的な非動性を得られる

非脱分極性筋弛緩剤

2%ガラミン注射液“テイサン”

(1 ml中20mgのガラミントリエチオダイドを含有)

〔特長〕

1. 理想的な筋弛緩が得られ、持続性あり、完全に可逆性。
2. 循環系に対して副作用が少ない、一過性に脈博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

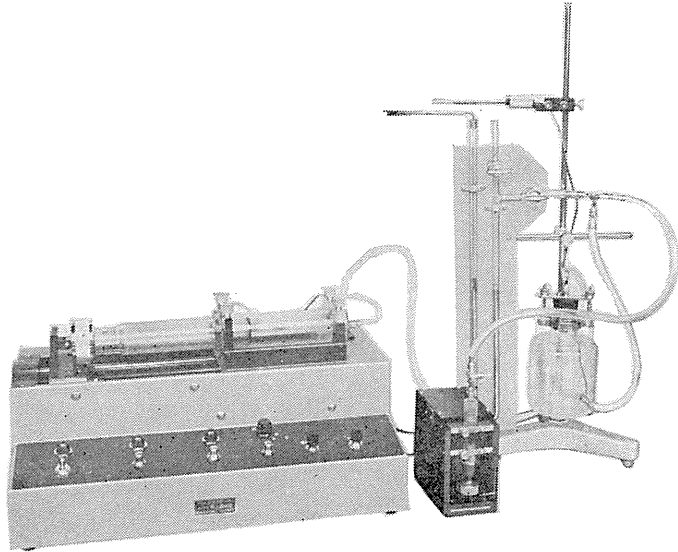
販売
長瀬産業株式会社

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)

HAFFNER法

鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導

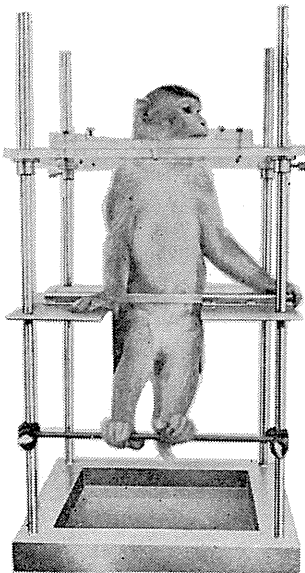


本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

尾部に加わる圧力はモーターにより加圧されマンノメーターにより記録されますので常に一定の加圧速度が得られ、かつ反応閾値を記録紙上で求めることが出来ます。

モンキーチェヤ

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導



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

特別附属品

- チェヤ固定盤 600×600×21mm (木製)

特別附属品

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

使用目的

- (1) 薬物の投与
- (2) 採血及採尿
- (3) 生体電気現象の誘導
- (4) そ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. 12 (1970)

Review

Masakazu NAKANISHI : The antagonistic autonomic innervation of the skeletal muscles791

Originals

Yoshiko CHIKATA : The effect of cornin on viral replication and DNA synthesis in mammalian cells803

Masamitsu ICHIHASHI, Takafumi MORIGUCHI and Hisashi MIHARA : Analysis of the activation mechanism of fibrinolysis by protamine sulphate.....813

Short communications

GOTO, M., KIMOTO, Y. and KATO, Y. : A simultaneous measurement of the membrane voltage, current and tension on the bullfrog ventricle under voltage clamp condition822

SATO, T. : An electrode system for chronic recording of direct cortical response824

昭和四十五年十一月二十日印刷

発行人

眞島英信

印刷所

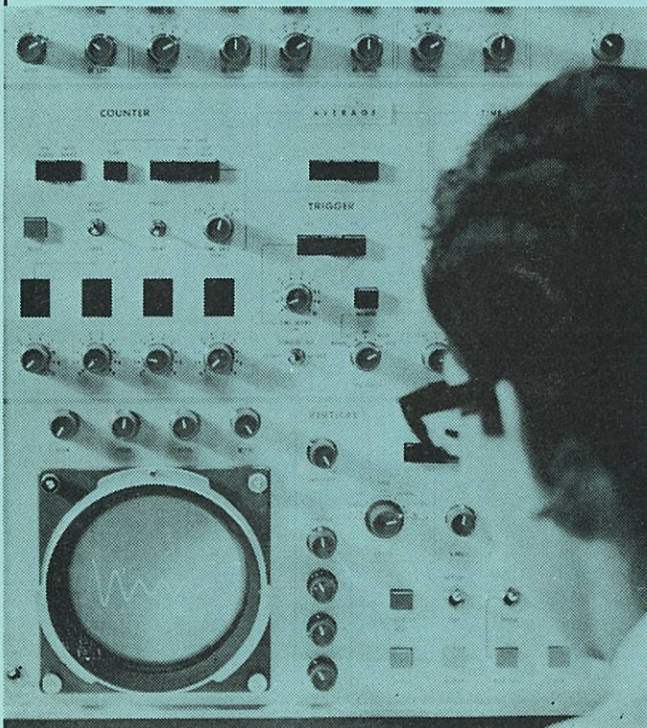
平田眞

発行所

日本生理学会

振替東京八六四三〇
 価 百 円

生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ



ア タ ッ ク
ATAC

NIHON KOHDEN

データ処理用電子計算機
 ATAC-501-20

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

*カタログ、使用例集お送りし
 ます。

日本光電工業株式会社

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