

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

33巻 6号 1971

総 説

中山昭雄：脳幹のユニット応答による温度受容機構の研究……………333

原 著

奥寺信男：Chlorpromazine と諸種痙攣物質との間にみられる痙攣に対する相互抑制作用 ……345

森口爽子：t-AMCHA, 同誘導体, 蛋白性抑制物質の抗線維素溶解作用に関する in vitro および in vivo (腹水) における吟味 ……355

短 報

MIYAMURA, M. and HONDA, Y. : Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise ……364

MASHIMA, H. : Load-velocity relations under various contractile forces in the frog skeletal muscle……………366

HAYASHI, H. and HORIUCHI, E. : Effect of cadmium ion on the bullfrog heart ……368

犬戸てる子, 斎藤恭司, 和田義正：超微細電極としての毛細管に溶液を充填する方法……………370

海外だより

書 評

会 報

ニ ュ ー ス

スイス, ベルン大学医学部生理学研究所 (今永一成)……………373

医科生理学展望 (時実利彦)……………375

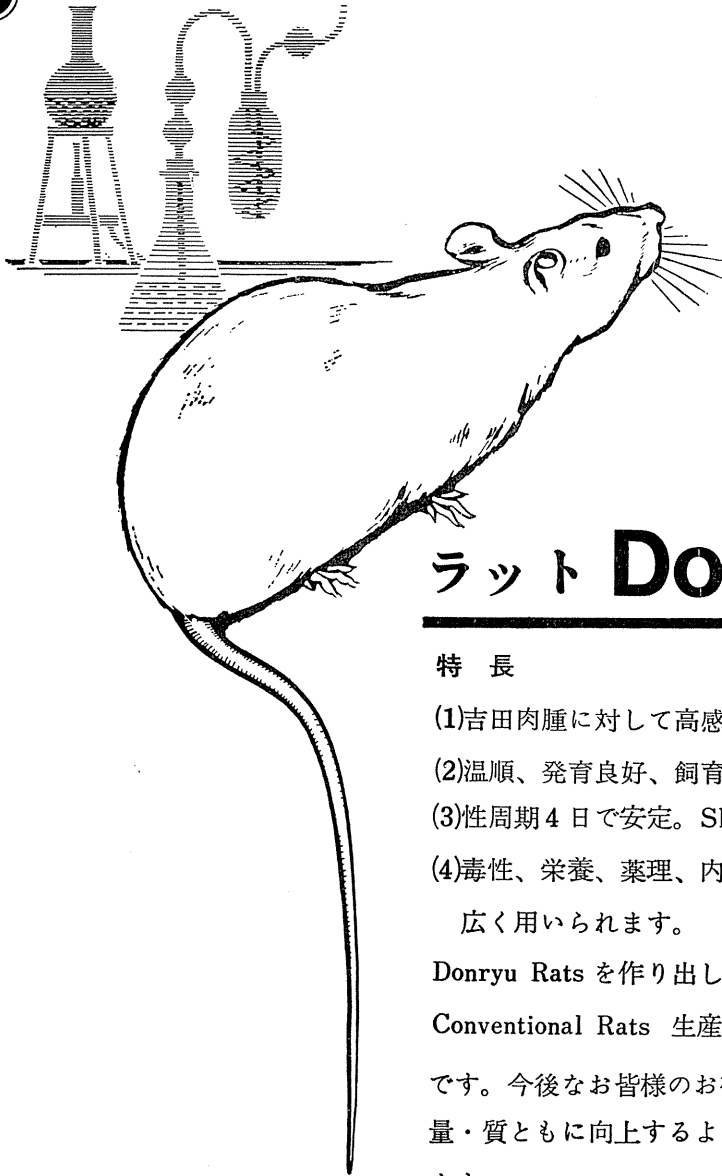
膜は生きて居る (戸塚武彦)……………376

第4回 J. J. P. 編集委員会……………377

生理学教育常任委員会……………377

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



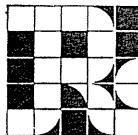
ラット Donryu

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 Graft 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〉〈Buffalo〉



日本ラット(株)

埼玉県浦和市根岸608-3

TEL(0488)61-6850・6401

第49回日本生理学会大会開催の御案内 (第1報)

下記要領により第49回日本生理学会大会を開催いたします。

1. 会期 昭和47年5月5日(金), 6日(土), 7日(日)

- 1) 一般口演 5日, 6日, 7日
- 2) 評議員会 5日
- 3) 総会 6日
- 4) 常任幹事会 4日午後

2. 開催地および会場

〒020 岩手県盛岡市内丸19-1

岩手医科大学 TEL 0196-51-5111

3. 演題, 参加申込み

- 1) 演題申込み締切り: 昭和46年12月10日
- 2) 演題申込み要領: 講座または研究施設1単位につき2題以内とし, 順位をつけて下さい。演題の採否は当番幹事にお任せ下さい。但し, 口演不可能のものも予稿集には掲載の予定です。

4. 宿泊に関して当番幹事に斡旋を希望する方は下記によって下さい。

- 1) 共済組合宿泊施設; 先着300名に限りお世話いたします。
1泊2食付; 1,300~1,800円
申込み締切り; 9月末日
申込み用紙に必要事項を記入の上, 返信用封筒(宛名明記)を添えて, 当番幹事宛お申込み下さい。
- 2) 一般旅館; 下記料金表を参照の上, 返信用封筒(宛名明記)を添えて10月末日までに, 当番幹事にお申込み下さい。お申込みの方には, 日本交通公社が旅館の斡旋をいたします。

宿泊料金表 (1泊2食付, サービス料, 税別)

- | | |
|---|----------|
| A | 4,000円以上 |
| B | 3,500円 |
| C | 3,000円 |
| D | 2,500円 |

尚4日と8日に盛岡発観光コース(八幡平, 小岩井農場, 陸中海岸, 平泉中尊寺方面)の斡旋を計画しています。詳細は第2報を御覧下さい。

5. 大会案内の発行予定

下記期日に大会案内を発行する予定です。

第2報 昭和46年11月中旬

第3報 昭和47年3月上旬

昭和46年6月

当番幹事

岩手医科大学医学部生理学第一講座

生理学第二講座

歯学部口腔生理学講座

三田俊定

八木舎四

高下弘夫

4月新刊

免疫学・アレルギー学実験法

本書は血清学・血液学・細胞学・病理学・生化学等のこの領域における基礎学者に加えて、臨床免疫学・アレルギー学におけるわが国第一線の研究者82名による分担執筆により、最新の知識と方法を集大成した実験手技書である。原理・方法・手技の詳細にわたり実験例をも示し、多くの写真・挿図をも入れて懇切な解説を加えたもので、集大成決定版として必ずや斯界に貢献するであろうと確信する。

東京大学名誉教授
進藤宙二 監修

B5判
890頁
定価13,500円
〒300円

アレルギー学概説

日本アレルギー協会 編
菊判・754頁・6,500円・〒200円

7月新刊

超薄切片法

本書は著者の約20年間の経験に基づき、光学・電子顕微鏡研究室、生物・植物学・実験動物学その他の顕微鏡に実際に関与している全ての研究者・技術者方のために、第三の試料作製法といわれる超薄切片法のテクニックをまとめた技術書である。図や写真を豊富に用い文献も数多く載せ、わかりやすい入門書としてもまた“advanced course”の座右の書としても活用価値の高いものである。

慶応義塾大学助教授
串田 弘 著

A5判
272頁
定価2,300円
〒140円

電子顕微鏡学

京都大学教授 東昇 編
B5判・596頁・定価7,000円・〒200円

好評15版

真島 生理学

順天堂大学教授 真島英信 著
B5判・540頁・定価2,500円・〒200円

ELECTROPHYSIOLOGY AND ULTRASTRUCTURE OF THE HEART

佐野豊美 編
水平敏知 編
松田幸次郎 編
B5判・298頁・定価3,600円・〒170円

視床下部

冲中重雄・小林 隆・時実利彦 編
B5判・668頁・定価7,000円・〒300円

心理学の生物学的基礎

W. R. HESS 著 平井富雄訳
A5判・190頁・定価2,000円・〒140円

脳幹のユニット応答による温度受容機構の研究 612.82 : 612.535

中山 昭 雄 (名古屋大学医学部第一生理学教室)

Studies on thermo-reception: Electrical activities of temperature-sensitive unit in the brainstem Teruo NAKAYAMA (*Department of Physiology, Nagoya University School of Medicine*)

温熱生理学研究の歴史は二つの大きな流れに別けることができる。一つは内的外的温熱ストレスにおける生体の熱出納を明らかにしようとするもので、カロリメーターによって代表される。他の一つは温度反応に関与する生体機構を解明しようとするもので、神経生理学的手法が駆使されている。本論に入る前に簡単にこれらを振り返ってみよう。その詳細については拙著²⁶⁾に譲りたい。

I. 二つの流れ

生体の熱放散を測定する試みは古くラボアジェーに始まると言う。彼の考案したカロリメーターは二重壁の箱の中に動物を入れ、壁の間に氷をつめて、そのとけた水の量をはかるものであった。観察の目的は呼吸が燃焼と同じ化学的過程であることを明らかにするためと思われる。エネルギーの法則は当時はまだ知られていなかった。

その後改良が重ねられた断熱性カロリメーターは、熱力学第一法則が生体にも適用されることを確立するとともに、古典栄養学において中心的役割を果たした。しかし簡便な間接法カロリメーターが普及するにつれて、大がかりで使用維持の困難な断熱性カロリメーターは次第に用いられなくなった。けれども体熱平衡式、

$$M = E \pm R \pm C \pm K \pm W \pm S$$

M: 代謝による熱産生, E: 蒸発による熱放散, R: 輻射熱授受, C: 対流による熱授受, K: 伝導による熱授受, W: 仕事量, S: 体熱量の変化、

において、右辺の各項、なかでもRの値を実測

する試みが Winslow & Herrington²⁹⁾によってなされ、分割カロリメーターが New Haven の John B. Pierce 研究所に作られた。この装置によって限られた条件下ではあるが、熱放散の道がはじめてルート別に測定されるようになった。

一方熱放散を直接にしかも短い反応時で測定しようとする努力はその後も続けられ、ついに勾配層カロリメーター (gradient layer calorimeter) の完成を見た。この装置によれば姿勢変換にともなう放熱量の増減などが容易に記録される。Benzinger¹⁾ はこれを用い、また鼓膜温を測定した成績から、人の対暑反応は脳温によって左右されると結論して論争をまき起した。

生体機能の解析に用いられる神経生理学的な試みには通常四つの方法が用いられる。すなわち切断・破壊・刺激・電氣的記録である。体温調節もその例外ではなく、過去一世紀の間にこの領域で発表された論文は枚挙にいとまがない。

今世紀初頭の脳幹切断実験によって、視床下部に体温調節機構が存在することが確立されたが、Thauer²⁸⁾ は脊椎動物もある程度受容機構を備えて適当な温度反応をひきおこしうることを明らかにしている。

脳幹各部の破壊による体温調節能の障害は近年においても Keller¹⁶⁾ によって長期間観察され寒さに変温的で暑さには反応しうるイヌ、逆に暑さに変温的で寒さに応じうるイヌなどがえられているが、彼は機能と局在を早急に対応づけることを避けている。

刺激は電気刺激と温度刺激が行なわれ、panting, ふるえ, 皮膚血管運動調節のみならず、内分泌変化なども次第に明らかにされた。温度刺激によって放熱・産熱反応をひきおこす

有効部位はともに視床下部前部である。

電気生理的な研究は最も乏しく、わずかに C. von Euler⁷⁾ による遅電位記録があるのみで視床下部温の 0.1°C の変化につき $0.5\sim 1.0$ mV の電位変動が記録されている。

さて最近になって上述の二つの研究法が併用されるようになった。たとえばいろいろな環境温において視床下部を局所的に加温冷却し、温度反応の様相をカロリメーターで定量的に分析するなど、Hammel et al.¹¹⁾はこの実験から、温度反応発現の入力として皮膚温と脳温の効果は代数的に加算されると述べている。

1960年頃と言えば、Benzinger¹⁾が放熱反応発現の主役は視床下部温であり、産熱反応には皮膚温が重要であると発表して論議が沸騰し、また一方では自動制御理論が体温調節にも適用されて、入力としての温度受容器の活動様式を明らかにすることが強く望まれていた。皮膚温受容器の活動は Hensel¹⁵⁾の精力的な研究によってかなり明らかとなっていたが、脳温受容については全く知られるところがなかった。当時筆者は脳幹呼吸ニューロンの放電を記録していたので、Hardy, Hammelらと共同実験を始めるにあたって、体温調節の神経生理的手法で最後に残された視床下部ニューロンの放電記録をとりあげ、局所脳温の影響を見ることにしたのは、当然のなり行きであった。以上がこの研究の発端に至るまでの背景である。

II. 温ユニットの活動様式

A. 実験法²³⁾

初期の実験では脳の局所加温に高周波が用い

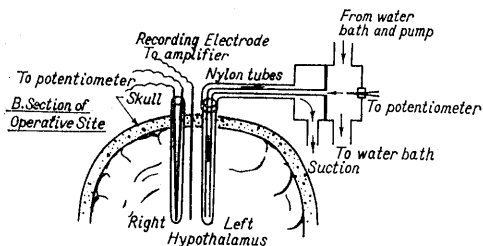


図1. 脳の局所的な温度刺激法²³⁾。水室の一部とパイプを頭蓋に固定し、慢性にも使用できる。

られたが、温度をこまかく調節することや一定に保つことが困難なので、間もなく図1に示すような温冷水の灌流による伝導性の加温冷却が行なわれるようになった。プラスチック製の水室の一部をパイプとともに頭蓋に固定し、慢性無麻酔動物において脳の局所加温冷却を行なうことも容易である。温湯と冷水の供給設備がある所では混合弁の調節によって任意の温度刺激を行なうことができる。

刺激に用いられる熱極 (thermode) の数は $1\sim 6$ 本で温度変化は熱極より 10 mm ほどの拡がりをもつものと推定される。記録電極先端の脳温を測定することは不可能ではないが、極めて困難なので、通常熱極から見て電極と対称になる点で脳温の測定を行なっている。このために生ずる誤差については後述する。

使用される電極は鉄、タングステンなどの金属電極やガラスピペットの微小電極である。放電記録は長時間にわたるので、最近では計算機で処理されることが多い。

B. 温ユニットの特性

温度変化は非特異的の刺激としてすべてのニューロンに多少とも影響をおよぼし、もし温度受容細胞が存在するとしても他の一般細胞の活動と判然と区別できないのではないかと、研究の当初このような危惧の念を抱いたが、局所温がかなり上昇しても放電頻度がほとんど変化しないユニットが視床前野-視床下部領域に多数見出された。しかし脳温 41°C 以上ではこのようなユニットでも増加を示すことが多い。そこで温度刺激の範囲を $34\sim 40^{\circ}\text{C}$ とし、この間において、ごくわずかの温度変化によって著明な放電数変化を示すものを視床下部-視床前野において探索した。

実験はウレタン麻酔のネコで行なわれ、大きなプラスの温度係数をもつユニットが視床前野の正中線近傍に見出された²⁰⁾²³⁾。これらは slowly-adapting でその感度は Q_{10} にして $5\sim 10$ におよび、生体寒暖計として好都合な特徴を備えている。このユニットの存在はその後の研究においても繰返し確認されている。

おそらくは温度の受容器であろうと思われるこれらのユニットは視覚、聴覚、皮膚機械刺激には全く影響されない。脳温をすみやかに変動したばあいにも温度変化に忠実に追随し、後に述べるようなヒステレシスを示さない。図2はそのような記録の1例を示し、これはまた中脳脳温の変動には左右されないものであった。その組織学的分布は、視床下部前部よりむしろ視束前野の正中線近傍に多く見出され、その後この部位の限局性破壊が、放熱反応の強い障害を来すことが確められている。

脳温の上昇に応ずるニューロンのすべてが受容器に典型的と思われる上述の特性を示すものではなく、いろいろな反応を示すものが知られている。

1. 動的応答：矩形波刺激を与えてその応答から系の特性を探るのは工学的にしばしば行なわれる分析手段であり、皮膚温を急激に変化させた場合の受容器の動的反応はよく知られている。皮膚冷受容器の求心放電は急激な冷却によって一過性に放電が増加し、やがて定常状態に達するが、ヒトの全身寒冷曝露時の代謝増加にも同様な overshoot があることから産熱反応の発現には皮膚温が主役を占めると Benzinger²⁾ は主張している。

脳温を急激に変化させることはかなり困難であるが、図3の如き反応が時としてえられる²¹⁾²²⁾。このニューロンは常時20/秒程度の放電をしていたが、脳温が36.2°Cから38.5°C、37.4°Cから39.4°C、38.2°Cから39.6°Cへと上昇する度に放電が一過性に35/秒に増加している。このように脳温の絶対値に比例せず、上昇時のみに一過性の頻度増加を来すものはごく稀にしかえられなかった。

2. 非直線の関係：あるニューロンは広い温度範囲で温度と直線的な関係を持たず、ある限られた温度範囲でのみ温度上昇にしたがって放電が増加または減少する。興味あるのはこの曲線の曲折点がほぼ正常脳温のあたりに見られることである。あたかも正常脳温からの“ずれ”に比例して放電の増加または減少がおこる、

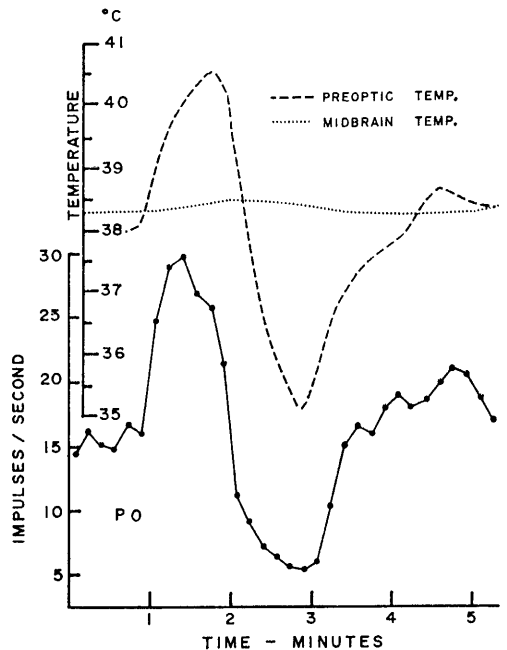


図2. 視束前野温ユニットの応答²⁵⁾。局所脳温の昇降(35~40.5°C)にほぼ比例して放電数が増減する。放電数は10秒間の平均値。

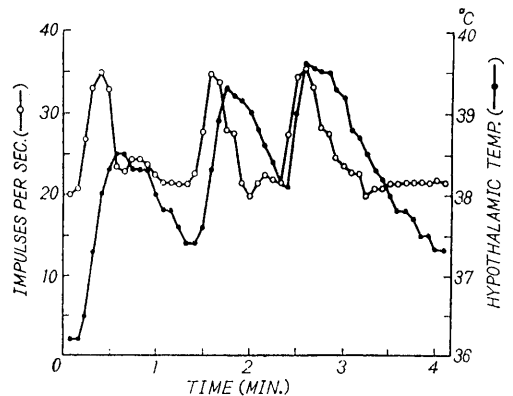


図3. 動的応答²²⁾。脳温上昇時のみに放電頻度の一過性増加が見られる。

3. 冷ユニット：図2に示した温ユニットと対称的に温度の下降によって定常状態で著明な放電増加を来すものは視束前野ではえられなかった。しかし温度上昇の初期に一過性に放電の減少または消失するものはしばしば見出された。たとえば38°Cで10/秒の放電が、30秒間に4°C脳温を上昇させた例で放電は上昇とともに

に5秒間全く消失した²²⁾。温度変化が大きいほどこの初期抑制も強い。温度下降時に一過性の放電増加を来すものも認められた。これらの初期変化のみに着目すれば皮膚冷受容器と相似であるが、定常状態における反応を欠くので、温ユニットと対比する冷ユニットとしては承認し難い。

以上三つの問題のうち、1は残念ながらその後報告を見ないが、2、3は多くの研究者によって次々と解明されて行った。まず非直線性の問題を述べよう。

C. 非直線性応答

Eisenman & Jackson⁵⁾は視床前野ユニットの温度特性を詳細に調べた。脳温を1秒間0.1°Cの割合で8°C変化させXYレコーダーの横軸に温度、縦軸に対数スケールで放電頻度を直接描くようにし、各ユニットの Q_{10} をon lineで求めた。えられた曲線の傾斜はすべてポジティブ、すなわち冷ユニットは観察されなかった。 Q_{10} が1~2のものは中隔から視床前野にかけてひろく分布しているが、感度が低く、温度受容に特に関与しているとは思われない。 $Q_{10} > 2$ のものは視床前野の上部から中隔下部に限られ、体温調節の入力となる脳温の受容器であろう。

ところで $Q_{10} = 1$ のものはバルビタール麻酔によって抑制されやすいが、 $Q_{10} \geq 2$ のものはほとんど影響を受けなかった。さて反応曲線に折れ目を示す非直線性ユニットは、ある温度範囲で温度の下降にともなって放電頻度の増加を来すもの、上昇によって増加するものの二つのタイプが記録されたが、これらは中隔や視床前野より頭側に見出され、またバルビタールによって容易に抑制されることが明らかになった。これらの事実から非直線性を示すものは poly-synaptic に駆動される介在ニューロンであろうと推定された。中隔でえられた非直線性応答の1例を図4に示す。

麻酔薬が視床下部ニューロンにおよぼす効果は Murakami et al.¹⁹⁾によって詳細に検討された。彼等はその効果をニューロンの自然放電への影響と温度感受性の減少に区別して観察し、温ユニットの放電は二つの活動、すなわち非温熱性背景活動と温度に依存する活動から成っていると考えた。そして制御モデルとの相似から次のように想像した。すなわち介在ニューロンには真の温受容器からの促進的入力と、温度に不応のニューロンからの抑制的入力があり、結果として温度に非直線的な反応が介在ニュー

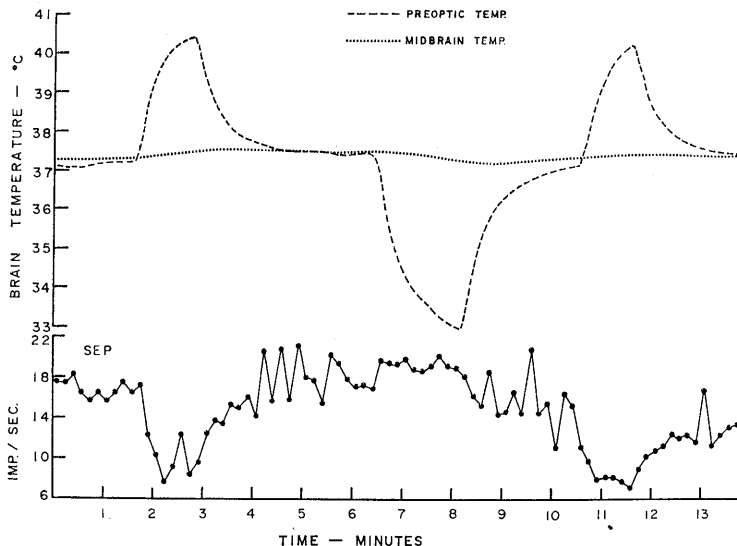


図4. 中隔ユニットの非直線性応答²⁵⁾。局所温が37°Cより上昇するばあいには放電が減少するが、33°Cに低下しても増加は見られない。

ロンからえられるのであると。同じ頃には誰しも同じことを試みるものらしく、視床下部温ユニットの分類は Hellon¹⁴⁾ によっても報告されている。彼が type C と呼んでいるのが非直線性ニューロンで、type D としてその放電頻度変化が温度変化に先行したり遅れたりするものを挙げてある。この C, D 二つのタイプのユニット活動はさらに Cunningham et al.⁴⁾ によって分析された。

先に述べたように記録しているユニットの温度を測定するのは困難なので、熱極から見て記録電極と対称部位で脳温を測るようにしている。多くのばあいこの対称はよく保たれるが、時としてかなりの誤差を生ずることも考えられる。

熱極による加温冷却時の脳内温度変化の様相を、熱極近傍の 9 つの点において熱電対によって同時記録した結果は、二、三の仮定をおいた理論的な計算値と $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 以内でよく一致する。実験終了後熱極と電極と脳温測定点の 3 者の幾何学的な関係を実測し、相互間の距離にもとづいて温度を補正するようにした。すると非直線性を示すユニットのあるものは、実測脳温の代りに補正したニューロン温度に対して放電頻度を目盛ると、直線的な関係を示すことが明らかとなった。周期的な脳温変化に対してヒステレシスを示すニューロンも、補正脳温に正して目盛るとヒステレシスが消失した。つまり非直線性やヒステレシスは実測脳温が記録ニューロンの温度を正確に示していないための人工産物ということになる。しかしいつもそうとは限らない。あるヒステレシスニューロンは補正温度に対してプロットしてもヒステレシスは消失せず、別の形をとるのみであった。しかしながら熱極から 6 mm 離れた点の温度に対しては放電頻度との間に直線的な関係が見出された。この結果は次のように解釈される。熱極から 6 mm 離れたところに真の温度受容器があり、これが記録ニューロンを駆動している。すなわちこのニューロンは脳温受容機構における介在ニューロンであると。

III. 冷ユニットの活動様式

ネコの視束前野では典型的な冷ユニットは見出されなかったが²⁰⁾²³⁾、この部の冷却がふるえを発現することは確実なので、さらにイヌの視束前野が Hardy et al.¹³⁾ によって探索された。彼等によると温度変化に必ずしも 20% は冷却によって放電数が増し、そのうちのあるものは温度変化になめらかに追従したが、他のものは突然に burst を起したり動的応答を示した。イヌには視束前野に冷受容器があり、ネコで見出されないのは種による差であろうと述べている。その後の報告¹⁴⁾によると 27 箇の温度応答ニューロンのうち 21 は温ユニット、6 箇が冷ユニットであった。

Eisenman & Jackson⁵⁾ の成績では冷却によって放電頻度の増加を来すのはすべて非直線性応答を示すものであり、麻酔薬によって容易に抑制され、視束前野以外にも広く存在する。これらの理由から彼は視束前野には真の冷受容器は存在しないと考えている。

熱極による加温・冷却効果は時として熱極から 1 cm にもおよぶ揺らぎを示すことが知られている。脳内冷受容器は視束前野、視床下部以外のどこかに存在し、その興奮が二次的に介在ニューロンを経て多くのニューロンに影響を与えていると想像され、冷受容器の存在部位として筆者は脳幹網様体を推定した。そこで二組の熱極を用意し、一つで視床下部温を他方で中脳温を任意に調節できるように用意した²⁵⁾。

視束前野-中隔領域のユニット 51 箇について調べたところ、局所温の上昇によって放電頻度の直線的増加 ($Q_{10} > 2$) を示し、しかも中脳温によって影響を受けず、おそらく温受容器の活動と思われるものは 5 箇あった。局所温に鋭敏に反応するからというだけでは受容器と見なすことはできない。図 5 の記録は視束前野温、中脳温のいずれか一方を固定し、他方を変化させて、定常状態において実測した視束前野ニューロンの温度特性である。UNIT-1 では局所温 37.7°C 以上では温度上昇によって放電増加を来

すが以下ではほとんど変化しない。この非直線性は介在ニューロンの特徴とされているが、このニューロンが図に示す如く中脳温の低下によって放電増加を来すことは、これが介在ニューロンであることをさらに支持するものであろう。高感度の直線性応答を示すからといってそ

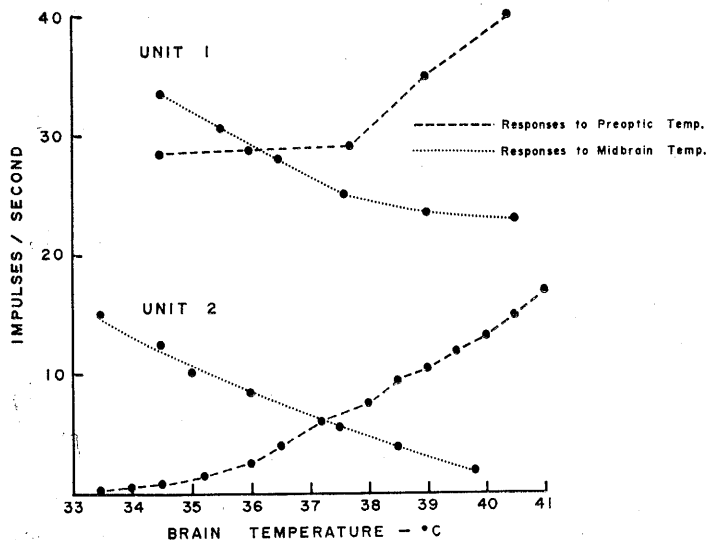


図5. 視束前野ユニットの局所温、中脳温にたいする応答²⁵⁾。一方の温度を一定に保ち、他方の温度を変化させ、定常状態において測定した。UNIT 1は局所温にたいして非直線性応答を示し、中脳温の低下には放電数の増加を示した。UNIT 2は局所温の上昇に高感度で直線的に応じ、温受容器かと思われたが、中脳温によっても修飾されることが見出された。

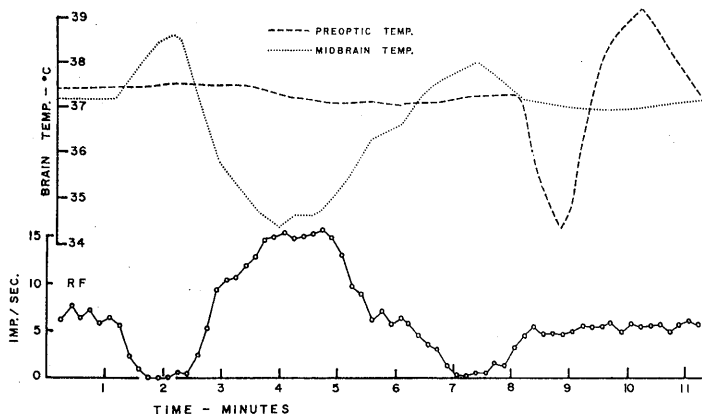


図6. 網様体冷ユニットの活動²⁵⁾。局所温の低下にほぼ比例して放電数の増加を示し、視束前野温や皮膚機械刺激には応じなかった。

れがただちに温度受容器であると結論してはならない。図5 UNIT-2の視束前野ユニットは局所温の上昇、中脳温の低下にもほぼ同じ感度で応じているのである。視束前野ユニットにはこの他にもいろいろの応答を示すものがあり、上の二つの例を含めてそれらがどのような生理的役割を果しているか、あるいは単なる副次的効果に過ぎないのか明らかではない。

中脳網様体ニューロン146箇について同じ方法で調べたが、視束前野温によって影響を受けたものは一つも見出されなかった。局所温低下によって放電増加を示したものは34、このうちの12は皮膚機械刺激によって駆動されることなく、温度応答も高感度直線性であった。これらのユニットは温度を比較的すみやかに変化させればあいても、なめらかに追随し、時間的なおくれ、またはすすみも見られなかった(図6)。組織学的な検索によればその分布は赤核背側の網様体に頭尾側方向に広くひろがっている。延髄以下の部分は試みていないが、おそらく存在するのではなからうか。ここで想起されるのはThauer一門の主張する脊髄温度受容機構である。脳幹と脊髄の形態学的な相似性を考えれば、脊髄にもまた冷ユニットが実在する可能性が大である。

34箇のうち22箇は非直線性応答または低感度応答を示し、そのうち14箇は皮膚機械刺激によって強く駆動された。1例をあげると局所温36.8°Cでは1インパルス/秒の自然放電のユニットが、温度下降に比例して放電

の増加を来し、34°Cでは15/秒そして局所温が低いレベルにとどまれば放電も高頻度を維持し、適応はほとんど認められない。このニューロンは皮膚機械刺激によって駆動される典型的な網様体ユニットであった。

別の25箇所は皮膚刺激には応じたが局所温による影響は認められなかった。なお網様体ニューロンでも146のうち59は試みた限りでは皮膚刺激や音・光刺激に応じなかった。

高感度の負の温度係数を示し、皮膚刺激に応じないものこそ真の冷受容器ではないかと当初考えたが、最近の実験（未発表）の結果では皮膚刺激によって駆動されるニューロン自身が負の温度係数を持っているらしい。

脊髄温度受容

Thauer 一門は長年脊髄に温度受容機構があることを主張している。たしかに脊髄の加温・冷却によって適当な温度調節反応がおこる¹⁷⁾が、受容器そのものの活動はまだ記録されていない。

Guinea pig の頸髄下部から胸髄上部を加温して、延髄の求心路で記録を行い1°Cの上昇につき平均7インパルスの増加が観察されている³²⁾。肩甲骨間にある褐色脂肪組織のnonshivering thermogenesis (NST) によって頸髄の温度がある程度以上に保たれる間はふるえが発現しないが、このNSTとふるえの発現を結びつけているのが上記の求心インパルスであるという。

脊髄と視床下部の間には体温調節に関する神経性の連絡があるらしい。最近Guieu & Hardy¹⁰⁾は脊髄の加温によって影響を受けた視床前野ニューロンの例を報告している。その一つは局所温の上昇によって放電数の減少を示す介在ニューロンであったが、脊髄を加温することによっても抑制された。

Ⅳ. 発熱物質の効果

発熱は体温の調節された上昇であって、産熱が放熱を上まわったための受動的な結果ではなく、体温が高いレベルに設定されたのだという

考えは前世紀以来唱えられている。この設定点の移動がどのようにしてなされるのかという疑問から、発熱物質が温・冷ユニットの活動におよぼす影響を見ようとする試みがなされたのも必然的な発展であろう。相前後して三つの論文が発表された。

Cabanac et al.³⁾によるとチフス混合ワクチン静注後10分で温ユニットの活動が自然放電、温度応答ともに抑制されたが、冷ユニットでは約20分で反対に促進が観察されている。温度に応じないニューロンはワクチンによっても影響を受けない。これらの温・冷ユニットは真の受容器のものではないらしい。というのはEisenman⁶⁾によると自然放電、温度特性ともに減少するのは温介在ニューロン、増加するのは冷介在ニューロンであるという。とにかくこれらの変化は暑熱環境における放熱反応、寒冷における産熱反応の発現とは辻褃の合う納得のゆく変化である。真の温度受容器と思われるユニットでは細菌性発熱物質 Piromen 投与によって温度特性こそ減少するが、38°Cにおける自然放電数は不変であるという。つまり横軸に脳温、縦軸に放電数をプロットすると、直線の傾斜がゆるくなるのではなく、38°Cにおける点を中心として時計方向に少しく回転する。これではセットポイントの移動が説明できないので、彼は何か非温熱性の要因を考慮に入れねばなるまいと考えている。

非温熱性要因と云えば網様体がすぐ想起される。そしてすでに述べたようにここには冷ユニットがある。この冷ユニットの活動はチフスワクチンによっていちじるしく促進される（著者未発表）。

Wit & Wang³¹⁾はサリチル酸の効果を見ている。まず赤外線照射70分によって視床前野ニューロンの放電増加、呼吸数増加を確かめ、これに Piromen 3 µg/kg を投与すると30分後に放電頻度はコントロールの状態にもどり、呼吸数も減少する。そこでサルチル酸ナトリウムを25 mg/kg 頸動脈注によって与えると、30分たって再び放電頻度の増加、呼吸促進を認めた。サ

リチル酸の効果は静注よりも動脈に与えた方が有効であった。これらの知見から彼等はサリチル酸は発熱物質と拮抗的で、その作用部位は中枢性であると結論している。

V. 薬物の効果

Murakami et al.¹⁹⁾は視束前野ニューロンの活動におよぼす麻酔剤、筋弛緩剤の作用を見た。少量の麻酔によって高い自然放電頻度のユニットは抑制されるが、低頻度放電のものはあまり影響を受けない。温ユニットの温度特性は多少減少するが、多量の麻酔を用いればほとんど抑制される。この実験から温ユニットの活動には温度に応ずる活動と、非温熱性の背景活動が含まれることが指摘され、先に述べた非直線性反応の解析へと発展したのである。また軽いウレタン麻酔下のデータが無麻酔時のそれとほとんど変わらないことも明らかとなった。

Gallamine triethiodideは温ユニットの自然放電と温度特性を抑制したが、温度に無関のユニットは影響を受けない。しかし Decamethonium はこれらをすべて抑制すると報告されている。

セロトニンをネコの脳室内に注入すると直腸温が上昇し、エピネフリンでは逆に下降することなどから、Feldberg & Myers⁹⁾は視床下部におけるこれら二つの放出とそのバランスによって正常な体温が保たれるのであるという仮説を提唱した。そこで Cunningham et al.⁴⁾はこれらアミン類が視束前野ユニット活動におよぼす効果を見た。それによるとセロトニンの脳室内注入によってすべてのユニットの放電数は減少するが、静注すると温ユニットの著明な放電増加がおこった。エピネフリンの脳室内投与は一般に温ユニットの活動減少を来した。しかしその成績にはかなりの変動が見られ、また用いられた方法にもやや難があり、結論はいましばらく控えたい。体温調節に関与するニューロン回路網のシナプス伝達物質は今後の研究課題の一つである。

VI. 皮膚温の影響

ネコの舌を加温冷却して、温度受容器からの求心インパルスを視床において記録し、受容器の放電様式がシナプスにおいてあまり修飾を受けないことと伝えられることが知られている¹⁸⁾²⁷⁾。しかし体温調節において重要な役割を演ずる一般体表面の受容器活動については一次ニューロンこそ詳細に調べられているが、二次あるいは三次ニューロンの活動についてはほとんど知られていない。筆者²⁴⁾はかつて脊髄前側索において、皮膚温 34°C で 3/秒の定常放電が 25°C で 12/秒に増加したのを観察した。しかし多くの記録をうることは極めて困難であった。ここではこれらの問題は割愛し、中枢温度ユニットの活動におよぼす皮膚温の効果について述べたい。

Murakami et al.¹⁹⁾は視束前野ニューロンの活動を記録しながらイヌ (encephale isolé) の鼻に温 (冷) スポンジを 1~2 分あてがったり、剃毛した軀幹皮膚を温 (冷) タオルで覆ったりしたが何の変化も認めなかった。

Wit & Wang³⁰⁾は軽くウレタン麻酔したネコを赤外線ランプで加温し、視床下部-視束前野ユニットの活動を長時間にわたって記録した。約 85% は環境温・脳温上昇のいずれにも応じなかった。

あるユニットは環境温が上昇しつつある間一定の放電を保ったが、脳温が上昇しはじめるとともに頻度が増加し、そしてパングがおこった。この頻度増加の程度は脳温上昇に比例し、平均 1°C につき 10 インパルス/秒であった。そして脳温が高温レベルに留る限り高頻度を維持し、環境温を変化させても全く影響を受けなかった。

彼等はまた脳温の上昇によって放電頻度の減少を示した 4 箇のニューロンを記載し、38°C でそれらが消失するのを見ている。そして筆者が初期の実験で冷ユニットを見出さなかったのは脳温を 38°C に保っていたからであろうと述べている。

環境温の上昇に比例して放電数の増加したユニットも記録された。そのうちのあるユニットは環境温上昇によって頻度が2から7/秒に増加し、さらに脳温がはじめの38.1°Cから0.4°C上昇したところで再び増加をはじめ脳温39.1°Cでは14/秒に達した。

これらの知見から彼等は皮膚温の効果と脳温の効果の統合が、視束前野のニューロンでおこるのだと主張している。

一方冷ユニットにおよぼす皮膚温の効果は、動物の毛を刈り、水槽に入れ、一定の流速で任意の温度の水を流して観察された²⁵⁾。このさい体表面冷却によって血液温が変り、それが冷ユニットの活動を左右しないように熱極によって局所脳温を一定に保たねばならぬ。このようにして調べた60の網様体ニューロンのうち皮膚温上昇によって多少とも放電が増加したのはわずか2であったが、下降によって増加したのは35を数えた。その中のあるニューロンは視束前野温、中脳温、40°Cの水温のいずれにも応じないが水温低下によって著明な放電増加を示した。しかもこの増加が皮膚温が低い間持続しているのは注目すべきことである。定常放電を水温に対して目盛ったのが図7で37°C以下で急激に放電数が増加する。37°C以上では全く放電が見られない。これはただ駆動入力がないだけで、その証拠に37.4°Cで自然放電のない状態でも皮膚に機械的刺激を与えると20/秒の相性応答を示した。

一般に水温低下に比例して放電数の増加が見られるが、あるユニットでは水温33°Cまで低下してはじめて放電の出現を見た。これは皮膚機械受容器への温度効果によるものであろうか。

先に網様体ユニットには局所温の低下に必ずしも多いことを述べたが、局所温と皮膚温の効果が1箇のニューロンで観察されることもある。すなわちいずれか一方の温度が低く保たれる限り高頻度の放電が持続した。末梢温と中枢温の低下の効果の統合は脳幹網様体で行なわれるといってもよいのではなからうか。

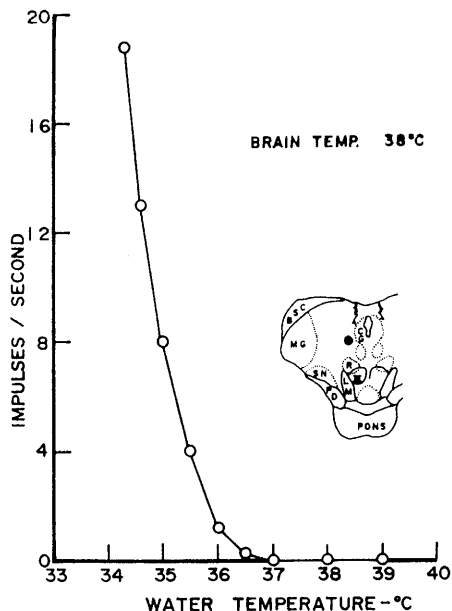


図7. 網様体ユニットの放電と皮膚温²⁵⁾。カイウサギを水槽に入れ、各水温における定常放電を記録した。脳温は38°Cに一定。水温37°C以上で放電は消失したが、皮膚機械刺激に応じて一過性に放電が出現した。

VII. 脳温・皮膚温と脳波

視床下部前部を局所的に加温すると皮質脳波の徐波化が見られる。C. von Euler & Söderberg⁸⁾によればこれは中脳網様賦活系の軽い抑制によるものであるという。さてこの網様体ニューロンは局所温の低下によって放電頻度の増加を来すことが明らかとなった。網様体ニューロンの興奮は皮質を非同期化するものであるから、脳温の低下も同様な結果をもたらすものと予期される。事実網様体を局所冷却するとその通りの低振幅速波が観察された。

一方皮膚を加温すると多くの網様体ユニットの放電は減少または消失し、逆に冷却すると強い放電増加を来す。図8は軽くウレタン麻酔したカイウサギの脳波で、脳温を一定に保ち水温を低下させると温度の低下とともに脳波振幅の減少がほとんど比例しておこった。そして皮膚温を低く保つ限り非同期化も持続した。皮膚

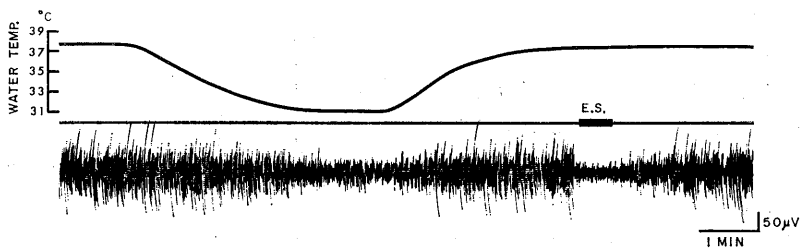


図8. カイウサギ脳波（前頭-後頭誘等）におよぼす皮膚温の影響²⁵⁾。水温低下にほぼ比例して脳波振幅の減少を見る。E. S. は網様賦活系の電気刺激（1 msec, 5 V, 50 Hz）。

に加えられる触などの機械的刺激の効果が一過性なのにくらべ皮膚温の影響は持続的であるから、脳波賦活における皮膚温の重要性を指摘したい。

このような脳波への温度効果が、体温調節にどのような役割を果しているかは今後の検討にまちたい。

VIII. 考察と要約

以上温度刺激時の脳幹ユニットの活動について述べた。温ユニットは視床下部より頭側の視床前野に、冷ユニットは尾側の中脳網様体に密に存在する。そして介在ニューロンのもと思われるユニット活動も数多く記録された。しかしえられた結果の評価には細心の注意を要する。なぜなら生体はすべてが合目的に作られていてその応答がいつも生理的に有用であるとは到底信じられないからである。1箇のユニット活動と生体全体としての反応を早急に結び付けることは危険であるし、またえられたある知見に生理的意義を見出そうとあまりに執着することも、研究の進路を誤ることもなる。私見を述べるのを許して頂きたいが、生体を通信回路網にとえると、回線数が限られかなりの混線を示すものである。1点を出発した情報は必要な回路のみならず、他にもかなり影響をおよぼす。しかも全体として比較的誤りなく情報処理が行なわれるところが生体研究の魅力ある所以であろう。しかしたまたま波及した副次的現象、一筆者はこれを生体混線現象と呼んでいる一、に眼を奪われてはなるまい。生理的意義が認められないから研究の対象とはならぬと云

うのではない。この点についてはほとんど生理的役割のない単シナプス反射の研究が現代神経生理学の基礎になっているのを想起すべきであろう。ただ筆者の場合は目的が体温調節の中核機構を少しずつ解きほぐすことにあるので、自戒の意味でこのような反省を自らに加えていくに過ぎない。

そこで個々の知見について適当な評価を与えるには他の方法によってえられた体温調節領域の多くの事実と比較検討をしなければならぬ。しかし残念ながらここに述べた成績と他の多くの既知の事実との間には埋めるべきあまりにも深い断層があつて、にわかには結論を下し難い。

しかしながら、生体全体の反応とユニット応答の間にもいくつかの共通点を見出すことができる。Benzinger²⁾ はカロリメーターによる観察から放熱反応には脳温が、産熱反応には皮膚温が重要であると主張しているが、ユニット記録の結果、温受容器は視床前野に多く見出され、一方網様体ユニットは皮膚温低下によって強く駆動されることが明らかとなった。そしてまた体表面に分布する冷受容器は温受容器よりもはるかに多いことが従来から知られている。

体温の調節反応が温熱以外の要因によっても発動することはよく知られているところで、これが古くから唱えられているセットポイント説と一緒にあって、非温熱性ユニット活動と、温度によって変化するユニット活動の交点がセットポイントとなるのだと具体味を帯びて提唱されるようになった¹²⁾。脳幹ユニットの温度反応はすでに述べたように多岐にわたり、そのある

ものは上記の説の裏付けとして役立つかもしれない。そしてこのような入力への考えはまた工学的制御モデルにも好都合で、今のところ線系モデルに限られているがいろいろな回路が提唱されている。

しかしあまりモデルに捉われることなく、目下のところでは調節の中核機序を次の如く考えるのが妥当ではなからうか。

脳温は視床前野温度受容器によって検出され、皮膚温は主として冷受容器によりそして他の入力とともに網様体活動を修飾する。これら二つは丁度四肢の伸筋反射・屈筋反射のように拮抗関係にあり、脳温上昇に伴う温受容器の興奮は放熱反応を、皮膚温低下または一般に網様体活動の促進は産熱反応を来すと。

文 献

- 1) Benzinger, T. H. (1960) The sensory receptor organ and quantitative mechanism of human temperature control in warm environment. *Fed. Proc.* **19**, 32-41
- 2) Benzinger, T. H. (1969) Heat regulation: Homeostasis of central temperature in man. *Physiol. Rev.* **49**, 671-759
- 3) Cabanac, M., Stolwijk, J. A. J. & Hardy, J. D. (1968) Effect of temperature and pyrogens on single-unit activity in the rabbit's brain stem. *J. Appl. Physiol.* **24**, 645-652
- 4) Cunningham, D. J., Stolwijk, J. A. J., Murakami, N. & Hardy, J. D. (1967) Responses of neurons in the preoptic area to temperature, serotonin, and epinephrine. *Am. J. Physiol.* **213**, 1570-1581
- 5) Eisenman, J. S. & Jackson, D. C. (1967) Thermal response patterns of septal and preoptic neurons in cats. *Experimental Neurology* **19**, 33-45
- 6) Eisenman, J. S. (1969) Pyrogen-induced changes in the thermosensitivity of septal and preoptic neurons. *Am. J. Physiol.* **216**, 330-334
- 7) Euler, C. von (1950) Slow temperature potentials in the hypothalamus. *J. cell. comp. Physiol.* **36**, 333-350
- 8) Euler, C. von & Söderberg, U. (1957) The influence of hypothalamic thermoceptive structures on the electroencephalogram and gamma motor activity. *EEG clin. Neurophysiol.* **9**, 391-408
- 9) Feldberg, W. & Myers, R. D. (1964) Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles, A new concept of temperature regulation. *J. Physiol.* **173**, 226-237
- 10) Guieu, J. D. & Hardy, J. D. (1969) Changes in single unit activity in the preoptic region due to temperature changes of the spinal cord. *The Physiologist* **12**, 242
- 11) Hammel, H. T., Jackson, D. C., Stolwijk, J. A. J., Hardy, J. D. & Strømmme, S. B. (1963) Temperature regulation by hypothalamic proportional control with an adjustable set point. *J. Appl. Physiol.* **18**, 1146-1154
- 12) Hammel, H. T. (1968) Regulation of internal body temperature. *Physiol. Rev.* **30**, 641-710
- 13) Hardy, J. D., Hellon, R. F. & Sutherland, K. (1964) Temperature-sensitive neurones in the dog's hypothalamus. *J. Physiol.* **175**, 242-253
- 14) Hellon, R. F. (1967) Thermal stimulation of hypothalamic neurones in unanaesthetized rabbits. *J. Physiol.* **193**, 381-395
- 15) Hensel, H. (1952) Physiologie der Thermoreception. *Ergebn. Physiol.* **47**, 166-368
- 16) Keller, A. D. (1963) Temperature regulation disturbances in dogs following hypothalamic ablations. In: Hardy, J. D. Ed. *Temperature: Its measurement and control in science and industry*, 3, Part 3, Reinhold, New York, 571-584
- 17) Kosaka, M., Simon, E., Thauer, R. & Walther, O. E. (1969) Effect of thermal stimulation of spinal cord on respiratory and cortical activity. *Am. J. Physiol.* **217**, 858-864
- 18) Landgren, S. (1960) Thalamic neurones responding to cooling of the cat's tongue. *Acta physiol. scand.* **48**, 255-267
- 19) Murakami, N., Stolwijk, J. A. J. & Hardy, J. D. (1967) Responses of preoptic neurons to anesthetics and peripheral stimulation. *Am. J. Physiol.* **213**, 1015-1024
- 20) Nakayama, T., Eisenman, J. S. & Hardy, J. D. (1961) Single unit activity of anterior hypothalamus during local heating. *Science*, **134**, 560-561
- 21) Nakayama, T. & Hardy, J. D. (1962) Responses of heat sensitive neurones in the anterior hypothalamus of cats. In: Intern. Congr. Physiol. 22nd, Leiden, Abstr. 486
- 22) 中山昭雄 (1963) 局所加温冷却時の視床前野ユニット放電. *生体の科学* **14**, 106-108
- 23) Nakayama, T., Hammel, H. T., Hardy, J. D. & Eisenman, J. S. (1963) Thermal stimulation of electrical activity of single units of the preoptic region. *Am. J. Physiol.* **204**, 1122-1126
- 24) Nakayama, T. (1966) Synopsis of neurophysiological studies of thermoregulation: on integration of thermal afferents. *Fed. Proc.* **25**, 1286-1287
- 25) Nakayama, T. & Hardy, J. D. (1969) Unit

- responses in the rabbit's brain stem to changes in brain and cutaneous temperature. *J. Appl. Physiol.* **27**, 848-857
- 26) 中山昭雄 (1970) 体温とその調節. 中外医学社, 東京, 1-252
- 27) Poulos, D. & Benjamin, R. M. (1968) Response of thalamic neurons to thermal stimulation of the tongue. *J. Neurophysiol.* **31**, 28-43
- 28) Thauer, R. (1964) Der nervöse Mechanismus der chemischen Temperaturregulation des Warmblüters. *Naturwissenschaften*, **51**, 73-80
- 29) Winslow, C. -E. A. & Herrington, L. P. (1949) *Temperature and Human Life*. Princeton Univ. Press, Princeton, 1-272
- 30) Wit, A. & Wang, S. C. (1968) Temperature-sensitive neurons in preoptic/anterior hypothalamic region: effects of increasing ambient temperature. *Am. J. Physiol.* **215**, 1151-1159
- 31) Wit, A. & Wang, S. C. (1968) Temperature-sensitive neurons in preoptic/anterior hypothalamic region: actions of pyrogen and acetylsalicylate. *Am. J. Physiol.* **215**, 1160-1169
- 32) Wünnenberg, W. & Brück, K. (1968) Single unit activity evoked by thermal stimulation of the cervical spinal cord in the guinea-pig. *Nature*, **218**, 1268-1269



Chlorpromazine と諸種痙攣物質との間にみられる痙攣に 対する相互抑制作用 612.741.1 : 612.014.469

奥 寺 信 男 (神奈川県立大学生理学教室)

Mutual inhibitory effect between chlorpromazine and several convulsants on convulsion Nobuo OKUDERA (*Department of Physiology, Kanagawa Dental College, Yokosuka*)

Lethal dose of chlorpromazine for the dog was 38.5 ± 8.5 mg per dog by intra-cisternal administration. Convulsion was evoked in about half of cases given chlorpromazine intracisternally, and in almost all cases given intravenously. This convulsion was inhibited by simultaneous administration of gamma-amino-beta-hydroxybutyric acid (GABOB), gamma-amino-beta-sulfonylbutyric acid (S-GABA), or gamma-amino-beta-phenylbutyric acid (P-GABA). At the same time the toxicity of chlorpromazine was reduced and its lethal dose was largely increased by simultaneous administration of the anticonvulsive dose of S-GABA. Thus, the mutual inhibition was observed between chlorpromazine and a small dose of S-GABA. Reversely, the convulsions caused by several convulsants, such as metrazol, sodium glutamate, S-GABA, P-GABA, N-methylaspartic acid, were inhibited by intracisternal administration of chlorpromazine. The convulsion evoked by methionine sulfoximine was also inhibited by intravenously administered chlorpromazine, whereas only temporarily by intracisternal administration. Furthermore, the toxicity of chlorpromazine was reduced and its lethal dose was largely increased by methionine sulfoximine. It was concluded that the mutual inhibition also exists between chlorpromazine and these convulsants.

[J. Physiol. Soc. Japan (1971) 33, 345-354]

key words : lethal dose of chlorpromazine, several convulsants, mutual inhibition

I. 緒 言

Chlorpromazine (Cp) は1950年にフランスで合成され、その化学構造は promethazine によく似ており、はじめその抗ヒスタミン作用が期待されたが、その作用は余り強くなく、Laborit により他の麻酔薬と併用して冬眠麻酔に用いられた⁴⁾。その後トランクライザーとして開発され、その代表的薬物として現在でも臨床上広く用いられている。また生理学的、薬理学的にも多くの実験的研究がなされているが、その中枢神経系に対する作用の本質は、いまだ一元的に理解されていない。かくの如く、この物質は明らかに中枢神経系に作用するものであるが、脳髄に対する直接作用の研究は全く試みられていないので、著者はこの物質を髄液内に投与してその毒性を検討した。

Cp をイヌの髄液内あるいは静脈内に比較的

大量投与すると痙攣を起こすことがある。この痙攣を抑制するために諸種抗痙攣物質を Cp と同時に与え、その際 Cp の致死量がどのように変るかを検討した。さらに一般に痙攣物質といわれるものは大量与えると痙攣を起こすが少量では痙攣を抑制する性質があるので、Cp もこのような性質を有するのではないかと考えて、イヌに諸種痙攣物質を与えて予め痙攣をおこし、その痙攣に対する Cp の抑制作用を検討した。

II. 実験方法

実験動物は雑種成犬を用いた。

投与する薬剤はすべて水溶液とし、pH を補正した。イヌは無麻酔で固定台に四肢および頭部を固定し、一定量を小脳延髄槽に注射針を挿入して髄液内に注入した。必要に応じて静脈内注入を行なった。

イヌの体重は大部分 10 kg 前後であったので脳髄重量は比較的一定とみなすことができる。

また髄液内に注入した物質が直接神経細胞に作用して痙攣をおこしたり、あるいは起っている痙攣をとめたりするとすれば、投与薬剤を体重当りに換算することは無意味であると考えられるので、すべて投与全量で示した。

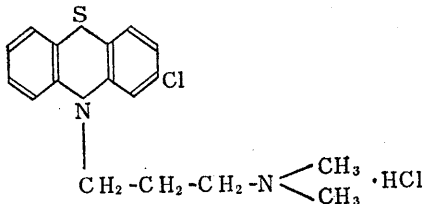
致死量の測定は薬剤を少量ずつ分割投与し、一定量注射後約10分間観察して死に至らなければさらに追加注入し、その操作を繰り返して死ぬまで観察し、投与した薬剤の総量をもって致死量とした。全経過はほぼ2～3時間に亘っている。

中枢神経に対する作用としては全身痙攣を示標とし、間代性痙攣(KK)および交代性痙攣(LK)を肉眼的に観察して、その持続時間を記載した。

実験に用いた化学物質は、すべて中枢神経に直接作用する物質で、髄液内投与により痙攣をおこす物質(興奮)と、おこっている痙攣をとめる物質(抑制)である。大部分市販のものを用いた。

1. Chlorpromazine

(Cp) 構造式 中枢作用



2. γ -amino- β -hydroxybutyric acid

$\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$
(GABOB) 抑制

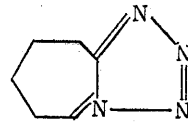
3. γ -amino- β -sulfonylbutyric acid

$\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{SO}_3\text{H}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$
(S-GABA) 少量抑制 大量興奮
(科研化学)

4. γ -amino- β -phenylbutyric acid

$\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$
(P-GABA) 少量抑制 大量興奮
(エーザイ)

5. Metrazol



興奮

6. Sodium glutamate

$\text{NaOOC} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ 興奮

7. N-methylaspartic acid

$\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NHCH}_3) \cdot \text{COOH}$ 興奮
(NMA)

8. Methionine sulfoximine

$\text{CH}_3 \cdot \overset{\text{O}}{\underset{\text{NH}}{\text{S}}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ 興奮
(MS)

III. 実験成績

A. Chlorpromazine の致死量

1. 静脈内投与による致死量

Cp を静脈内に分割投与し、死に至るまで観察した結果を表1に示す。その大部分にKKおよびLKが観察された。

2. 髄液内投与による致死量

Cp を髄液内に約10分間隔で分割投与し、イヌが死に至るまで観察し、その総計を致死量とした。表2にその結果を示す。

B. 抗痙攣物質の Cp 致死量に対する影響

Cp を静脈内あるいは髄液内に投与することにより前者では大部分に、後者ではその約半数に痙攣が見られた。そこで抗痙攣作用を有する物質が Cp による痙攣をも抑制することができるかどうかを検討するため、Cp と同時に抗痙攣物質を髄液内に投与した。その際、痙攣はおこらず、すなわち用いた抗痙攣物質は Cp による痙攣を抑制し、同時に Cp の致死量以上を与えても、イヌは死に至らなかったため、これら抗痙攣物質に Cp の毒性を緩和する作用があるのではないかと考えて、最初に抗痙攣物質と Cp を同時投与し、ひきつづいて、一定の時間間隔をおいて Cp を追加投与し、Cp の致死量を求めた。

1. γ -amino- β -hydroxybutyric acid (GABOB) 液内に投与したばあい、その致死量は分割投与でも大量投与でも平均 800~900 mg/dog であつた。この量は Cp 致死量の約20倍に相当す
- GABOBは毒性の弱い物質で、この物質を髓

Table 1. Lethal doses of chlorpromazine for the dog by intravenous administration

No.	Body weight (kg)	Lethal dose (mg)	Lethal dose /kg BW	Given dose (mg), per injection	Motor phenomenon
1	7	720	103	10	KK at 210 mg given
2	5	300	60	50	none
3	7	300	43	50	none
4	8	800	100	50	KK, LK at 350 mg
5	9	1,400	156	50	KK, LK at 450 mg
6	15	1,500	100	50	KK, LK at 400 mg
7	7.5	800	107	100	LK at 300 mg, KK at 500 mg
8	7.6	800	105	100	LK at 400 mg, KK at 500 mg
9	6.5	400	62	200	KK, LK at 400 mg
10	8	800	100	200	KK at 800 mg
11	10	1,400	140	200	LK at 600 mg, KK at 800 mg

Table 2. Lethal dose of chlorpromazine for the dog by intracisternal administration

No.	Body weight (kg)	Lethal dose (mg)	Given dose, (mg) per injection	Motor phenomenon
1	8	30	5	none
2	10	35	5	KK at 25 mg given
3	10	25	5	none
4	10	55	5	none
5	10	40	5	none
6	12	40	5	KK on face at 20 mg
7	12	30	5	none
8	12	45	5	none
9	9	40	10	KK, LK at 40 mg
10	10	30	10	none
11	10	50	10	KK at 30 mg
12	6.5	40	20	KK, LK at 20 mg
13	9	40	20	KK at 40 mg
Mean \pm S. D.		38.5 \pm 8.5		

Table 3. Lethal dose of chlorpromazine by simultaneous administration of GABOB (Cp 1: GABOB 10)

No.	Body weight (kg)	Lethal dose of Cp (mg)	Given dose of GABOB	Motor phenomenon
1	7	24	240	none
2	8	30	300	none
3	8	49	490	none
4	8	32	320	none
5	13	72	720	none
Mean \pm S. D.		41.4 \pm 19.5		

る。そこで Cp と GABOB を 1 対 10 の割合にと
 かけた液をイヌの髄液内に分割投与して動物が
 死に至るまでの量を求めると、その量は Cp の
 致死量と考えることができる (表 3)。このばあ
 い Cp の致死量は個体差が大で結論づけること
 が困難であるが、表 2 の対照と比較して殆んど
 差は認められなかった。しかしいづれの例でも
 痙攣は観察されず、GABOB による Cp 痙攣の
 抑制作用は明らかに認められた。

2. γ -amino- β -sulfonylbutyric acid (S-GABA)

Table 4. Lethal dose of Cp by simultaneous
 administration of S-GABA (mg)

S-GABA No.	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
1	440	240	240	310
2	320	240	200	270
3	320	360	240	300
4	240	320	360	280
Mean \pm S. D.	330 \pm 82	290 \pm 60	260 \pm 69	290 \pm 18
Body weight (kg)	8~10	9~10	7~10	6.5~7.5

Table 5. Lethal dose of Cp by simultaneous
 administration of P-GABA (mg)

P-GABA No.	10 mg	20 mg	40 mg
1	50	40	60
2	40	40	50
3	40	60	60
4	50	40	50
Mean \pm S. D. (mg)	45 \pm 5.8	45 \pm 10.0	55 \pm 5.8
Body weight (kg)	7.0~7.8	6.5~7.0	7.5~8.0

Table 6. Effects of chlorpromazine to the clonic
 convulsion caused by electroshock applied to cran-
 ium with 60 V for 5 sec

No.	Body weight (kg)	Administered Cp (mg)	KK duration after Cp administration (sec)
1	6.0	20	5
2	6.5	20	7
3	6.5	20	10
4	7.0	20	10

S-GABA の少量を髄液内に投与することによ
 り GABOB に比較してさらに強い痙攣抑制
 作用が認められている¹²⁾。そこで S-GABA の
 痙攣抑制量、すなわち 5 mg, 10 mg, 20 mg,
 40 mg と、Cp 40 mg を第 1 回注射として同時
 に与え、その後ほぼ 10 分おきに Cp を分割投
 与してその致死量を観察した。表 4 に示すよう
 に Cp を S-GABA と同時に与えたばあい単
 独投与に比して遙に大量与えなければ動物は死に
 至らなかった。しかも S-GABA の量は 5 mg
 で有効であり、いづれの例も Cp による痙攣は
 認められなかった。

3. γ -amino- β -phenylbutyric acid (P- GABA)

P-GABA も S-GABA と同様に少量で痙攣
 を抑制する物質であることが知られている¹²⁾。
 この物質の 10, 20, 40 mg を Cp 40 mg と同
 時に髄液内に投与し、その後ほぼ 10 分おきに
 Cp を 10 mg ずつ追加投与してその致死量を観
 察した。P-GABA を同時に与えた場合、全例
 において痙攣は認められなかったが、Cp の致
 死量に対しては表 5 に示すように P-GABA
 40 mg を同時に与えた場合のみやや毒性の減
 弱を示したが、P-GABA 10 mg, 20 mg では
 効果は認められなかった。

C. Chlorpromazine の抗痙攣作用

一般に抗痙攣物質といわれるものの中に少量
 では痙攣を抑制するが、大量投与すると却つて
 痙攣をおこす物質がある。Cp の致死量に近い
 量を与えることによってしばしば痙攣が見られ
 るので、この物質を少量投与することにより痙
 攣が抑制されるのではないかと考えて、いろい
 ろの方法で痙攣を起こさせ、痙攣発生直後に
 Cp を髄液内に投与して、起こっている痙攣の
 持続時間を観察した。

先づ予備実験として、頭部通電による痙攣に
 対する Cp の影響を観察した。交流電源の電圧
 を 60 V におとし、左右の側頭骨上に針状電極
 をおき、5 秒間通電すると 30~60 秒位続く KK
 が見られる¹³⁾。そこでこのようにして KK をお
 こさせて後直ちに Cp 20 mg を髄液内に注入し

た。表6に見られるように Cp を注入して5～10秒後に KK は停止した。

そこで種々の化学的刺激により痙攣を予めおこし、その痙攣に対する Cp の抗痙攣作用を検討した。

1. Metrazol

Metrazol を髄液内に注入すると全身に KK をおこす (表7)。痙攣が現われるまでの潜伏時間は量が少い程長く、その持続時間は量が増すにしたがって長くなっている。そこで予め metrazol 200 mg をイヌの髄液内に注入し、全身の KK がおこったとき、直ちに Cp 20 mg を髄液内に注入した。このばあい痙攣持続時間は表8に示すように27～35秒と対照の metrazol 100 mg 投与に相当するもので、痙攣の抑制が認められた。

2. グルタミン酸ソーダ

グルタミン酸ソーダも皮質投与により、また髄液内投与により痙攣をおこす物質である⁵⁾。髄液内投与により1分から11分続く痙攣が見られた¹⁾。そこで予め痙攣をおこさせる充分量のグルタミン酸ソーダを髄液内に与え痙攣がおこると同時に Cp 20 mg を髄液内に与えた (表9)。Cp 投与により明らかにグルタミン酸ソーダ痙攣は抑制された。

3. S-GABA

S-GABA は上述の如く少量与えると痙攣を抑制する物質であるが大量与えると却って痙攣をおこす物質であることが知られている¹¹⁾。その痙攣閾値は分割投与により200～300 mg、持続時間は60秒前後である。そこで S-GABA を 200 mg づつ10分間隔で2回、合計400 mg を髄液内に注入し痙攣がおこったところで Cp 30 mg を髄液内に注入した。表10に見られるように痙攣の持続時間は Cp により明らかに短縮している。

4. P-GABA

大量の P-GABA を髄液内に与えた場合、痙攣をおこすことと、起こさないことがあり、起こった痙攣も S-GABA に比較し持続時間が短かく22～30秒であった¹¹⁾。そこで P-GABA を与

Table 7. Clonic convulsion caused by intracisternal metrazol administration

No.	Metrazol (mg)	Latency (sec)	Duration (sec)	Convulsion
1	100	505	30	KK
2	100	215	33	KK
3	200	28	52	KK
4	300	16	125	KK
5	300	13	117	KK

Table 8. Effects of chlorpromazine on the convulsion caused by intracisternal metrazol administration

No.	Body weight (kg)	Metrazol (mg)	Cp (mg)	KK duration after Cp administration (sec)
1	6	200	20	35
2	6	200	20	27
3	7	200	20	35
4	8	200	20	27

Table 9. Effects of chlorpromazine on the convulsion caused by intracisternal sodium glutamate administration

No.	Body weight (kg)	Sodium glutamate (mg)	Cp (mg)	KK duration after Cp administration (sec)
1	6	100	20	3
2	8.5	200	20	8
3	14	200	20	7
4	8	300	20	5

Table 10. Effects of chlorpromazine on the convulsion caused by intracisternal S-GABA administration

No.	Body weight (kg)	S-GABA (mg)	Cp (mg)	KK duration after Cp administration (sec)
1	10.0	400	30	15
2	10.5	400	30	6
3	11.5	400	30	10

え、KK をおこしたものに直ちに Cp 30mg を髄液内に投与し、その痙攣の停止するまでの時間を観察した。結果を表11に示す。P-GABA 痙攣は S-GABA ほど著明ではないが、Cp 投与により抑制される傾向がある。

5. N-methylaspartic acid (NMA)

NMA による痙攣は GABOB および homo-

carnosine によって抑制されないことから、特殊な系の痙攣を発動する物質であると考えられている⁹⁾。この物質による痙攣は僅かに S-GABA, P-GABA によって抑制されることは認められたが、それ以外の通常の抑制剤で抑制することは極めて困難である。そこでこの物質を与えておこした痙攣が Cp により抑制することができるかどうかを検するため同様の実験を行なった(表12)。すなわち 14.7 mg の NMA をイヌに与えると約1時間の潜時の後に痙攣がおこった。その直後 Cp 20 mg を髄液内に与えると 3~9 秒で KK が抑制された。NMA 単独を髄液内に注入したばあいの痙攣は1分以上続き、また反復しておこるばあいもある¹²⁾。

6. Methionine sulfoximine (MS)

Table 11. Effects of chlorpromazine on the convulsion caused by intracisternal P-GABA administration

No.	Body weight (kg)	P-GABA (mg)	Cp (mg)	KK duration after Cp administration (sec)
1	9.0	200	30	7
2	10.5	220	30	10
3	9.0	240	30	23

Table 12. Effects of chlorpromazine on the convulsion caused by intracisternal NMA administration

No.	Body weight (kg)	NMA (mg)	Cp (mg)	KK duration after Cp administration (sec)
1	8.5	14.7	20	9
2	8.5	14.7	20	5
3	9	14.7	20	3
4	10	14.7	20	3

Table 13. Effects of chlorpromazine (i. v.) on the convulsion caused by intracisternal MS administration

No.	Body weight (mg)	MS (mg)	Latency for convulsion (hrs)	min)	Cp (mg) i. v.	Duration of convulsion after Cp administration
1	6.5	0.5	14	32	50	KK 12 sec LK 12 sec
2	6.5	0.5	20	50	50	KK 7. sec LK 12 min
3	7.0	0.5	17	35	100	KK 5 sec
4	7.0	0.5	11	19	100	KK 8 sec
5	7.5	0.5	9	30	100	KK 6 sec

MS は Mellanby によって発見され^{7,8)}、この物質をイヌに与えると、皮下、静脈および髄液内投与いづれによっても痙攣をおこす¹⁰⁾。他の痙攣物質と異り、その潜時がきわめて長く、10~20時間におよび、イヌが生きている間一定の時間間隔をおいて痙攣発作をおこす物質である。しかも MS で起こした痙攣は現在までのところいかなる抑制物質を用いても抑制することができない¹⁵⁾。

そこで、まづ MS の痙攣閾量である 0.5 mg をイヌの髄液内に注入し、痙攣のおこるのを待ち、起こったところで Cp を静脈内に投与した。表13に示すように Cp は MS による痙攣を短時間で抑制する。KK 停止後 LK の残ることもあるが KK の再発は見られなかった。

MS の量を増し Cp を髄液内に投与した例では、予め MS 3.6 mg を髄液内に与え痙攣が起こった時点で Cp を 20 mg 与えた場合痙攣の抑制は全然見られなかった。そこで Cp の量を増し 30 mg を髄液内に投与した。この場合痙攣は 10~30秒でとまり、一応抑制されたように見えるが、その後繰返しおこり、Cp の髄液内投与では静注時に見られたような痙攣に対する抑制は認められなかった。MS の痙攣閾量すなわち 0.5 mg を与えておこした痙攣に対しても、Cp 30 mg 髄液内投与によってはその痙攣は抑制されなかった(表14)。

さらにこの痙攣物質が Cp の致死量に対して如何なる影響を与えるかを検するために約10分間隔で Cp 30mg づつ髄液内に追加投与し死に至るまで観察した。表に見られるようにその量は 210~360 mg と Cp 単独投与に比してその致死量は遙かに増大し、毒性の減弱が見られた。

Table 14. Effects of chlorpromazine on the convulsion caused by intracisternal MS administration and its lethal doses

No.	Body weight (kg)	MS (mg)	Latency for convulsion (hrs)	Latency for convulsion (min)	First Cp dose (mg)	Lethal dose of Cp (mg)
1	6.5	0.5	8	42	30	270
2	7	3.6	2	0	30	210
3	8	3.6	3	0	30	270
4	8	3.6	3	0	30	300
5	11	3.6	4	25	30	260
6	12	3.6	3	0	30	330

Table 15. Lethal doses of chlorpromazine by simultaneous administration of various anticonvulsants

	Given dose of anti-convulsants (mg)	LD of Cp (mg)	Cases of KK / Total cases
Cp		38.5 ± 8.5	6/13
Cp+GABOB	240~720	41.4 ± 19.5	0/5
Cp+S-GABA	5	330 ± 82*	
	10	290 ± 60*	
	20	260 ± 69*	0/16*
	40	290 ± 18*	
Cp+P-GABA	10	45 ± 5.8	
	20	45 ± 10.0	0/12*
	40	55 ± 5.8*	

* P < 1 %

IV. 考 察

Cp はトランキライザーとして臨床上広く用いられている。この物質を単独で 8~12 kg のイヌの髄液内に投与すると、その致死量は 38.5 ± 8.5mg であることが観察された。その際痙攣を伴うことがあるが痙攣量と致死量の関係は明らかでない。しかも Cp による死は痙攣によるものでないことは、痙攣を伴わない場合の致死量が必ずしも大きくないことから明らかである。

この痙攣が抗痙攣物質で抑制されるかどうかを観察するために GABOB, S-GABA, P-GABA の痙攣抑制量と Cp を同時に与える実験を試みた。それらの成績を総括して表15に示す。これらの物質と Cp 単独致死量を同時にイヌの髄液内に与えて観察するといづれのばあいも痙攣はおこらず、これらの物質が Cp 痙攣を抑制することは明らかである。さらに S-GABA と Cp を同時に与えた実験において本来

Cp 致死量を与えているので、致死量を求めた実験より類推して少なくともその半数は死ぬはずであるのに、全然その徴候が認められなかった。そこで Cp をさらに追加して与え、どれだけの Cp に耐えうるかを観察した。5~40 mg の S-GABA を同時に与えることにより、Cp の致死量は著明に増大した。しかしながら実験に用いた他の痙攣抑制物質ではこの作用は認められず、P-GABA 40 mg で僅かに致死量の増大が認められた。このばあいのイヌの死は同時に与えた P-GABA の毒性の相乗作用に由来すると考えられないのは、表11の大量投与の成績に示される通りである¹⁴⁾。以上の成績から少量の S-GABA は Cp 痙攣の抑制物質であると同時に、Cp による毒性を減弱せしめる保護物質であるといえることができる。

次に Cp はかくの如く痙攣をおこす物質であるので、一般の痙攣物質の有する性質、すなわち、大量で興奮、少量で抑制という働きがあるのではないかと考え、予め他の痙攣物質を与え

て痙攣をおこし、そのとき直ちに Cp を与え、その痙攣の持続時間を観察した。結果を表16に総括する。

Cp にはこのように明らかに痙攣を抑制する作用が認められた。特に S-GABA は少量では Cp の痙攣を抑制し、Cp の毒性を減弱せしめる作用があるが、この物質を大量に与えたときにおこる痙攣に対しては、Cp が抑制的に働いている。同じ傾向が P-GABA にも認められるが、これは S-GABA に比して遙かに弱い。MS のような潜時の長い特殊な痙攣物質に対しては、静脈より与えた Cp は MS による痙攣を完全に抑制するのに、Cp を髄液内に投与した場合には Cp の抑制作用はごく一時的で、一応は抑制されるがまた繰返し KK をおこす。この両者の違いが何に由来するかは明らかでないが、この場合にも MS と Cp の関係は MS 痙攣を Cp が一時的に抑制すると同時に Cp の毒性を MS が減弱せしめ Cp の致死量は著しく増大している。

上述の如く Cp はいろいろの化学的刺激により起こされた痙攣をその解剖学的経路には関係なく殆んどすべて抑制している。この抑制作用は Cp の静穏作用の一環とも考えられるが特に MS のようなきわめて強力な痙攣物質に対しても一応の痙攣抑制作用があり、その MS はまた Cp の毒性を著しく減弱している。同様のことが Cp による痙攣に対する抗痙攣物質の作用にもみられ、Cp によっておこる痙攣は GABOB、

S-GABA, P-GABA のような抗痙攣物質によって抑制され、また S-GABA は Cp の毒性を著しく減弱している。さらに Cp は大量の S-GABA, P-GABA 投与による痙攣に対しても抑制作用を有している。すなわち、これら拮抗物質間に相互抑制作用が認められた。

Cp をヒトまたは動物に与えるといろいろの作用が見られる⁴⁾¹⁶⁾。中枢性作用としては、行動の静穏化、自発運動の抑制、脳幹網様体賦活系の抑制、脳波の変化としては同期化、徐波化の傾向などが見られる。また apomorphine により起こした嘔吐を抑制する。末梢神経系における作用は抗アドレナリン作用、抗コリン作用などを呈し、さらに中毒作用として血圧下降、パーキンソン症候群などが見られる。

Cp の代表的な作用であるその静穏作用が、何に由来するかは、あるいわ中枢における伝達物質の遮断といわれ、また脳幹網様体賦活系の抑制ともいわれるが、中枢における化学伝達物質が明らかでない現状において、すべてをその遮断効果に帰することはできないし網様体賦活系の抑制とするにも矛盾した成績もあり、この系を抑制しない量でも静穏作用が見られている。また apomorphine 作用の遮断は chemoreceptor trigger area を抑制するという成績もあり³⁾、現状における中枢神経作用の理解状況では、Cp は脳の多くの場所に作用していると考えた方がよいかも知れない。

Cp と同時にまたは前後して与えた種々の薬物との間にはいろいろの拮抗作用が見られている。末梢自律系の遮断効果、apomorphine の嘔吐に対する拮抗作用などもそれであり、また 5% hexobarbital (Evipan) 投与による脳波の変化は予め Cp を持続的に投与することにより明らかに減弱している²⁾。Lasagna, McCann⁶⁾ によれば amphetamine によるマウスの LD₅₀ は単独飼育で 110 mg/kg であるが、3匹を一つの容器で飼育すると 15 mg/kg と致死効果が非常に増大する。これに対して Cp を与えると、3匹同時飼育のマウスでも単独マウスと同じく 110 mg/kg と amphetamine に対する

Table 16. Effects of chlorpromazine on the duration of convulsion caused by various convulsants

Convulsant	KK duration with single threshold dose	Cp (mg)	KK duration after Cp administration (sec)
Electroshock	30~60 sec	20	5~10
Metrazol	ca 60 sec	20	27~35
Sodium glutamate	>60 sec	20	3~8
S-GABA	ca 60 sec	30	6~15
P-GABA	22~30 sec	30	7~23
NMA	>60 sec	20	3~9
MS	>10 hrs	30	10~30, but temporarily

LD₅₀は増大している。PhenobarbitalでもCpと同様の効果があるが、この場合にはその麻酔量が必要なのにに対し、Cpは無意識状態を生じない量で有効であった。このようにCpはamphetamineに対し拮抗作用を有するが、これが単純な拮抗作用でないことは単独マウスに対するLD₅₀は変わらないことで分る。

著者の観察した成績はこのような環境条件を含んだ個体に対する影響ではない。致死量増大の原因はあくまで投与した薬物相互の関係に求めなければならない。そこで以上の成績から、中枢神経内に解剖学的意味ではなく、微細構造上あるいは生化学的なる痙攣発動部位を仮定し、Cpはこの部位に対する親和性が大きく、やがて死に至ると考える。実験に用いたような相拮抗する二つの物質が同時に存在するとき互に競合をおこし、その部位への両物質の親和性を減弱せしめ、Cpは痙攣を抑制し、またCp痙攣は抑制されてCp致死量は増大すると考えることができる。

V. 結 論

1. イヌの髄液内に投与したCpの致死量は38.5±8.5 mgであった。

2. Cpを髄液内または静脈内に投与すると痙攣のおこることがあり、この痙攣はS-GABA, P-GABA, GABOBの痙攣抑制量をCpと同時に与えることにより抑制された。

3. 少量のS-GABAとCpを同時に与えることにより、Cpの致死量は著しく増大した。

4. Metrazol, グルタミン酸ソーダ, S-GABA, P-GABA, NMA, MS などによりおこした痙攣をCpは抑制する。

5. MS痙攣はCpにより一時的に抑制されるが、同時にCpの毒性はMSの存在により著しく減弱し、致死量は増大した。

6. MS痙攣に対するCp, ならびにCp痙攣に対する少量のS-GABAは痙攣抑制作用を示すと同時にCpの毒性を減弱せしめる相互抑制作用を呈し、また、S-GABA, P-GABA痙攣に対してCpは抑制作用を示すので、この意

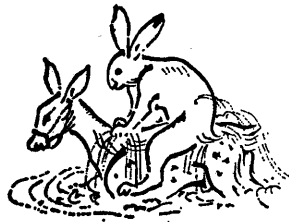
味でも相互抑制作用を示しているといえる。

稿を終るに際し、終始熱心なる御指導、御鞭撻を賜りました元慶応大学名誉教授、神奈川歯科大学教授、故林巖博士に対し哀心より感謝申し上げると共に、御指導賜りました神奈川歯科大学助教授、関園子博士に対し深甚なる感謝の意を表します。また研究成品を提供して下さいった科研化学株式会社、エーザイ株式会社および小野薬品工業株式会社に対し謝意を表します。

文 献

- 1) 青島 建(1965)グルタミン酸ナトリウム痙攣とグルタミン酸痙攣との比較. 条件反射 57集, 11-18
- 2) Bente, D. & Itil, T. (1954) Zur Wirkung der Phenothiazinkörper Megaphen aur des menschliche Hirnstrombild. *Arzneim. Forschung* 4, 418-423
- 3) Glaviano, V. V. & Wang, S. C. (1954) Dual Mechanism of the Antiemetic Action of Chlorpromazine. *Fed. Proc.* 13, 358
- 4) Goth, A. (1961) *Medical pharmacology. Principle and concept.* pp 194 Mosby.
- 5) Hayashi, T. (1952) A physiological study of epileptic seizures following cortical stimulation in animals and its application to human clinics. *Jap. J. Physiol.* 3, 46-64
- 6) Lasagna, L. & McCann, W. (1957) Effect of tranquilizing drugs on amphetamine toxicity in aggregated mice. *Science* 125, 1241-1242
- 7) Mellanby, E. (1946) Diet and canine hysteria. Experimental production by treated flour (Preliminary report). *British Med. J. No.* 4484, 885-887
- 8) Mellanby, E. (1947) Further observations on the production of canine hysteria by flour treated with nitrogen trichloride (Agene Process) *British Med. J. No.* 4520, 288-289
- 9) 長岡二郎(1967)犬脳脊髄液(C.S.F.)投与 N-methylaspartic acidの痙攣発動部位について. 条件反射 83集 1-5
- 10) 大口雅人, 近藤義正(1960)Methionine sulfoximine及びその類誘導体の中枢運動系に対する作用について. 慶応医学 37, 967-970
- 11) 奥寺信男, 平 光男, 大沢 昭, 小島賢一, 荒井久雄, 佐藤 裕(1968)高濃度S-GABAおよびP-GABA犬脳投与による痙攣について. 条件反射 90集, 11-16
- 12) 斎藤宣基(1967)抗痙攣物質としてのγアミノβハイドロオキシ酪酸(S-G, γアミノβスルフォニール酪酸(S-GABA)およびγアミノβフェニール酪酸(P-GABA)の比較研究. 条件反射 77集, 1-9

- 13) 斎藤宣基, 長岡二郎, 平 光男, 大沢 昭, 小島賢一(1967) 犬脳髓運動系に対するエレクトロショック (ELS) 電流と化学的刺激との干渉について. 条件反射 82集, 1-5
- 14) 斎藤宣基, 長岡二郎 (1967) 犬の C. S. F. 投与による P-GABA 塩酸塩の致死量. 条件反射, 82集, 17-18
- 15) 平 光男, 佐藤 裕, 荒井久雄, 奥寺信男 (1968) Methionine sulfoximine 痙攣に対する諸種抑制剤の効果. 条件反射 92集, 1-4
- 16) Wikler, A. (1957) 熊谷洋訳, 精神薬理学-精神医学と薬理学の関係について. pp 206 岩波書店, 東京



t-AMCHA, 同誘導體, 蛋白性抑制物質の抗線維素溶解作用に 関する *in vitro* および, *in vivo* (腹水) における吟味 612.12

森 口 爽 子 (神戸大学医学部第一生理学教室)

Comparative studies on the antifibrinolytic effect (*in vitro* and *in vivo*) of t-AMCHA, phenyl-t-AMCHA, trasylol Sōko MORIGUCHI (*Department of Physiology, Kobe University School of Medicine*)

The purpose of this study was to compare basically the anti-fibrinolytic effect of t-AMCHA (trans form of amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid), phenyl-t-AMCHA (phenyl derivative of t-AMCHA) and trasylol in minding the evaluation of their clinical availability. From this reason, antifibrinolytic activities, *in vitro* and *in vivo*, of those agents were examined using the various test systems. Besides, antithrombin tests were made because phenyl-t-AMCHA was found to show strong antithrombin activity. Actually, the antithrombin activity of phenyl-t-AMCHA disturbed the comparative studies in the test system, prepared from fibrinogen with the addition of thrombin, so that the concentrated solution of phenyl-t-AMCHA was not able to be tested on its antifibrinolytic activity. The experimental condition was much limited but it was indicated that, at a concentration of the same dilution, antifibrinolytic activity was still demonstrated in t-AMCHA, but hardly in phenyl-t-AMCHA either technically or principally. Action of trasylol was dominant in its antiplasmin activity as reported.

A new technique was devised for the *in vivo* test, aiming to simulate the natural fibrin-removing reaction *in vivo* (the use of SK or UK was avoided); mice with the ascites retention caused by the Ehrlich tumor inoculation received thrombin injection intraperitoneally, which resulted in the local fibrin formation followed by the fibrin disappearance due to the activation of plasmin within a few hours. To those mice, t-AMCHA and trasylol were intraperitoneally administered with thrombin and the fate of the fibrin was followed up. It was proved that t-AMCHA was effective in arresting the disappearance of the fibrin formed, but trasylol was far less effective, suggesting the difference in the nature of the action between those two inhibitors. Finally, the perspective of those three inhibitors was in brief discussed.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1971) 33, 355-363〕

key words: plasminogen inhibitor, fibrinogen, antithrombin activity, t-AMCHA, trasylol.

1. 序 論

1953年合成の抗線溶物質として、岡本ら¹²⁾による EACA (epsilon amino-n-caproic acid) の発見, 続いて, その誘導體であるさらに強力な t-AMCHA (trans form of amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid)¹⁹⁾が開発され, これらの臨床応用も進み, もはや抗線溶物質の開発の問題は, 終止符をうたれたようにみえた。

最近, 藤井らによって t-AMCHA のエステル類が, 血漿に大量の streptokinase (以下 SK と略す) を加えることによって生じてくる

caseinolysis および TAME esterolysis (tosyl-arginine-methyl ester esterolysis) を抑制すると報告し⁷⁾, t-AMCHA とは違った一面を持つ抗線溶物質の開発が企図された。一方, 牛の唾液腺や肺より取り出された trasylol⁹⁾¹⁰⁾は, kallikrein, plasmin 等, 種々の proteinase を抑制することが報告され¹⁾⁴⁾⁵⁾, 血漿の種々の proteinase の意義がそれぞれ再吟味される機運にある。特に大量の SK によって活性化してくる caseinolysis, TAME esterolysis 等を示す proteinase に関しては, その生理的ならびに病態生理的意義は明らかでない。いいかえれば, それが病原的因子であるのか, 現実の疾患との因果関係を持ちうるものであるのかが, 殆んど解明されていない現状にある。したがっ

て、本研究においては、上記三物質が共通に有効であり、しかも、疾患との因果関係が比較的明らかである線維素溶解酵素の抑制効果を基礎的に比較検討することを目的とした。しかし、この種の研究は、結果的には臨床的应用に関連していく可能性を注目し、特に次の諸点に留意を払った。すなわち、前記 t-AMCHA エステルに、1) antithrombin 作用があるか否か、2) fibrinolysis に対する抑制効果は、plasminogen の activation 過程にあるのか、plasmin そのものを抑制するのか、3) urokinase (以下 UK と略す)、SK の量的差によって活性化した plasmin の性質が違ふといわれているが¹⁴⁾²¹⁾、どのような抑制効果を持つのか、の3点に関し、in vitro 実験により、t-AMCHA と比較検討した。さらに、4) 新しい方法により in vivo 実験による比較検討を企画した。SK, UK を動物に注入するという、きわめて人為的な方法で線溶活性をうるのではなく、SK または UK という生体にとっての異物に依存しない次の方法を選んだ。実験系としては、担癌マウスを選び、その腹腔に thrombin を注入することによって生じてくる線溶活性、すなわち生体が潜在能力として有している線溶能を、その生体自身が活性化条件下で、これらの抑制物質がどのような作用を示すかを検討したのである。

以上の実験によりえられた知見のうちで、特に注目されたことは、in vitro の成績と in vivo のそれがいかなる相違を示すかが明らかにされたことであろう。これらの研究を通じて、いわゆる antiproteinase 研究に、さらに深く考慮すべき諸点があることが示唆された。特に臨床的応用の意図を内包する研究における問題の複雑さの一面が示されたものと言えよう。

II. 実験方法

A. 実験材料

1. 実験動物：体重 20~28 g の雌の ICR マウスを使用した。
2. Trans-4-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid (t-AMCHA)：第一製薬株式

会社より提供された純末を、生理的食塩水で、種々の濃度に溶解して使用した。

3. Phenyl-trans-4-aminomethyl cyclohexane carboxylate HCl (phenyl t-AMCHA)：第一製薬株式会社より提供された純末を、生理的食塩水で種々の濃度に溶解して使用した。

4. Trasylol：Bayer 社より提供されたものを、生理的食塩水で、種々の濃度に稀釈して使用した。

5. Fibrinogen：Armour Laboratory の牛の Cohn's fraction I を、borate saline buffer (pH 7.4 または pH 7.8) に溶解して使用した。

6. Thrombin：持田製薬株式会社の牛トロロンビンを、borate saline buffer (pH 7.4 または pH 7.8) に溶解して使用した。

7. Streptokinase (SK)：Lederle Lab. A. C. C. の Varidase を、生理的食塩水で、種々の濃度に溶解して使用した。

8. Urokinase (UK)：ミドリ十字社製の粉末を、生理的食塩水で、種々の濃度に溶解して使用した。

9. Buffer：Borate saline buffer pH 7.4：Palitzsch²³⁾の記載せる方法にて作製した。

Borate saline buffer pH 7.8：Norman¹⁵⁾の記載せる方法にて作製して使用した。

10. Euglobulin fraction：Norman¹⁵⁾の記載せる方法を参考にした。ミドリ十字社製の乾燥人血漿よりえた血清を、純水で20倍に稀釈し、よく攪拌しながら1%酢酸を徐々に滴下し pH 5.2 とした。これを氷室に30分間放置した後低温遠心分離操作を行ない、えられた沈渣に、最初の血清の半量の生理的食塩水を加え、同時に重炭酸ソーダを添加して、pH 7.4 に調整し、沈渣を完全溶解させて使用した。

B. 測定方法

1. Thrombelastograph (TEG) による測定²⁾

Fibrinogen 8.4 mg/ml, thrombin 2.5 u/ml に、種々の濃度の抗線溶物質を加えて TEG を測定し、抗線溶物質の thrombin に対する影響

を検討した。

2. In vitro における抗線溶作用の測定

a. Standard plate 法 : Astrup and Müllertz³⁾ の記載せる方法にしたがった。予め、種々の濃度の t-AMCHA, phenyl t-AMCHA および trasylol を fibrinogen solution (borate saline buffer pH 7.8 で溶解した) と一緒に plate に混入しておき, thrombin を加えて standard plate を作製し, 最終濃度が, t-AMCHA および phenyl t-AMCHA では 10^{-6} ~ 10^{-2} M, trasylol では 0.1~100u/ml になるようにした plate 上に, 種々の濃度の urokinase を 0.03 ml 滴下し, 37°C で18時間放置後, 溶解面積を測定し, 長径×短径(mm²) で表わした。

b. Heated plate 法 : Lassen¹¹⁾ の方法にしたがった。前記と同様に抑制物質を含んだ standard plate を作製し, これを 85°C で30分間加熱して, 基質に混在している plasminogen 等を加熱破壊した plate を作製した。この heated plate に euglobulin+SK または, euglobulin+UK を 0.03 ml 滴下して, 前記と同様に測定を行なった。

c. Clot lysis 法 : 岡本ら¹⁸⁾ の記載せる方法にしたがった。氷水中で euglobulin solution 0.1 ml に種々の濃度の SK 0.1 ml, 抑制物質 0.1 ml, borate saline buffer pH 7.4 0.3 ml, 0.33% fibrinogen solution (borate saline buffer pH 7.4 で溶解した) 0.3 ml, 50 u/ml の thrombin 0.1 ml を加えて混和し, これを 37°C の温水中にうつし, fibrin 塊が完全に溶解する時間を測定した。

3. In vivo における抗線溶作用の測定

船原ら⁸⁾ による Ehrlich 腹水癌接種マウスの腹水中の線溶能に対する抗線溶物質の抑制効果を検討した。すなわち 200 万個の Ehrlich 癌細胞を接種して10日目のマウス群より, 腹水が約 10 ml 貯溜しているもののみを選び出し, 腹腔内に抑制物質 1 ml を注射して後, 200 u/ml の thrombin 0.5 ml を腹腔内に注射し, 一定時間後にエーテル麻酔で屠殺後, 開腹して

fibrin 塊を取り出し, 乾燥させて後, 秤量した。Control は抑制物質の代わりに saline を注射したものである。それぞれの秤量値は, 3匹から6匹のマウスの平均値であるが, 平均値より ± 100 mg 以上ずれるものは, 平均値の算出より除き, このような値をえた実験例では, いずれも5匹以上の実験より平均値を算出した。

III. 実験結果

A. TEG による抗線溶物質の thrombin に対する影響

まず最初に TEG で一定量の fibrinogen および thrombin によってえられる r (reaction time), k (clotting speed), ma (maximum amplitude) を一定にする目的で次の実験を行なった。一定量の thrombin 2.5u/ml を用いて, fibrinogen 量を 6.3 mg/ml より 9 mg/ml に変化させると, r および k には変化なく, ma が fibrinogen の濃度の増加と共に増加した。Fibrinogen 量が 8.4 mg/ml で本実験に充分な ma 25 mm をうることができたので, 次に, fibrinogen 量を 8.4 mg/ml と一定にしておいて thrombin 量を変化させると, thrombin が 0.38 u/ml のような低い濃度では, Fig. 1 の如く ma が小さく, r, k も延長しているが, thrombin の濃度の増加と共に ma の増加と r および k の短縮が認められ, 1.5 u/ml では充分な凝固像が見られた。さらに thrombin を 1.5 u/ml 以上に増加したが, もはや ma, r, k とも変化なく, この量の fibrinogen を凝固させるには, thrombin は, 1.5 u/ml で充分であることがわかった。それゆえ, 便宜上, 最終濃度で thrombin は 2.5 u/ml, fibrinogen は 8.4 mg/ml に決めて次の実験を行なった。

抗線溶物質の thrombin に対する影響を調べるために, 種々の濃度の抗線溶物質を加えて測定した。Fig. 2 の control は 8.4 mg/ml の fibrinogen に, 2.5 u/ml の thrombin を加え, 抑制物質の代わりに生理的食塩水を加えた。

まず phenyl t-AMCHA を 10^{-3} M になるように加えたものでは, control に比べて r, k は

著明に延長し、*ma* も著しく減少している。同じ 10^{-3} M の t-AMCHA, 100 u/ml の trasylol では control と同じになっている。このことよりこの濃度では、t-AMCHA, trasylol には antithrombin 作用がなくて、phenyl t-AMCHA には、著明な antithrombin 作用があることが明らかになった。

次に、 10^{-4} M の phenyl t-AMCHA では、*ma* は control とほぼ同じになるが、*r*, *k* はまだ延長している。したがって、この濃度では、後述する heated plate 法, clot lysis 法, および in vivo における実験は不可能だった。しかし、測定の性質上、standard plate 法では、測定は、可能であったが、その fibrin 塊は他の plate に比べて強く白濁していた。

10^{-5} M の phenyl t-AMCHA では、*r*, *k* はいまだ少し延長しているが、control とほぼ同じになっている。したがって phenyl t-AMCHA に関しては、主として 10^{-5} M 以下の濃度で測定した。

B. Standard plate 法による抗線溶物質の抑制効果

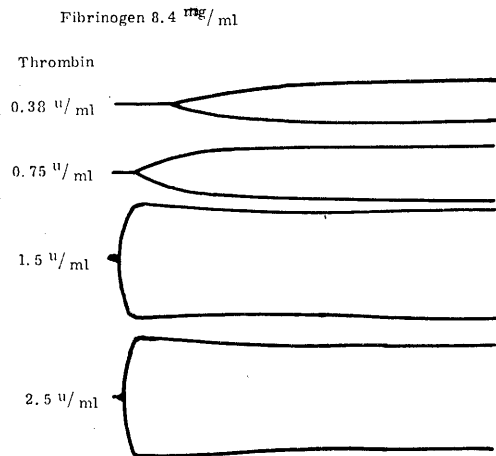


Fig. 1. Relation of the thrombin concentration to the thrombelastographic curves. The final concentration of the bovine fibrinogen used was 8.4 mg/ml. The concentration of the thrombin varied from 0.38 u/ml to 2.5 u/ml. The system contained 2.5 u/ml thrombin showed *r* 1.5 mm and *k* 1.5 mm and *ma* 25 mm, which was used as the control system in the experiments shown in Fig. 2.

主に、plasminogen activation 過程における各抑制物質の効果を検討する為、次の実験を行なった。各濃度の抑制物質の混在した standard fibrin plate 上に、urokinase を滴下し、その溶解面積を比較検討した。

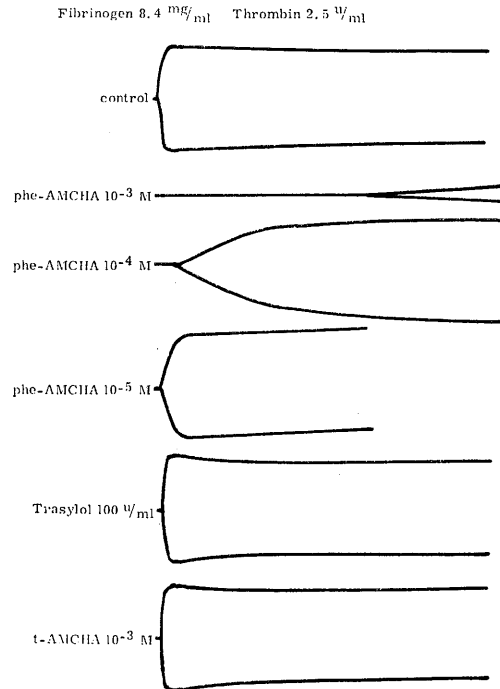


Fig. 2. Effect of the inhibitors on thrombelastographic curves. The final concentration of fibrinogen and thrombin : 8.4 mg/ml and 2.5 u/ml respectively.

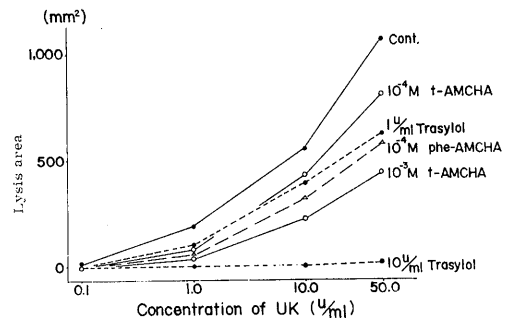


Fig. 3. Lysis area of standard plates with inhibitors. Urokinase was used for fibrinolysis : Each value shown represents an average of results obtained by the lysis tests repeated 4 times using 2 different plates,

本実験系は、fibrin が分解する迄に、二つの過程、すなわち、urokinase が standard plate 中に存在する plasminogen を活性化する過程と、活性化された plasmin が fibrin を分解する過程がある。それゆえ、この系に存在する抑制物質はこの二過程に対する抑制効果を検討したことになる。

しかし、次に述べる heated plate 法は、plasmin が fibrin を分解する過程のみを見ることが出来るゆえ、本実験との比較により plasminogen activation 過程の抑制があるかどうかを推定できる。

Fig. 3 は、standard plate 上に urokinase を滴下したものであるが、 $10^{-3}M$ の t-AMCHA、1 u/ml の trasytol および $10^{-4}M$ の phenyl t-AMCHA が、見かけ上、同程度の抑制効果を示した。

C. Heated plate 法による抗線溶作用

前実験と同様、各抑制物質を heated fibrin plate に予め混入し、Fig. 4 は euglobulin +UK, Fig. 5 は euglobulin +SK を作用させた時のグラフである。Phenyl t-AMCHA を予め加えた fibrin 平板は、加熱に際して変性破壊され、測定は不可能であった。Trasytol は、heated plate 法でも、前記の standard plate 法による時と同様の抑制効果を示しているが、t-AMCHA は UK および SK の濃度が増加すると、standard plate による場合と比較して、抑制効果が図のように低下している。この事実より、本実験系が、plasmin の抑制過程のみを知る性質を持っていることより、t-AMCHA は plasmin そのものの抑制にはわずかししか関与しないで、主として plasminogen の activation process に強い抑制効果を示し、trasytol は plasmin そのものに対して、強い抑制作用を示すことが再確認された。

D. Clot lysis 法による抗線溶作用

前記実験の plate 法は、酵素活性の定量という点で種々問題がある。それゆえ、より定量的な方法である clot lysis 法により、各抑制物質の効果を検討したのが Fig. 6 である、この

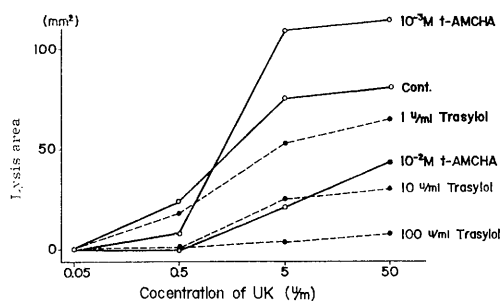


Fig. 4. Lysis area of heated plates with inhibitors. Urokinase and euglobulin fraction of human serum was used for fibrinolysis : Each value shown represents an average of results obtained by the lysis tests repeated 4 times using 2 different plates.

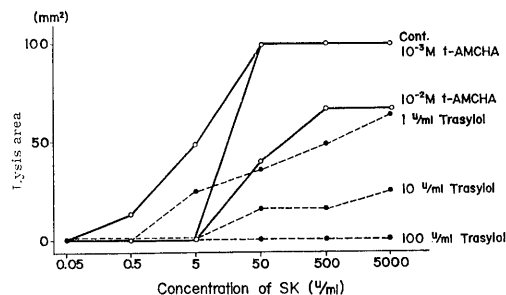


Fig. 5. Lysis area of heated plates with inhibitors. Streptokinase and euglobulin fraction of human serum was used for fibrinolysis : Each value shown represents an average of results obtained by the lysis tests repeated 4 times using 2 different plates.

結果は、standard plate の結果にほぼ一致し、活性をほぼ半減させる濃度は、t-AMCHA $10^{-4}M$, trasytol 10 u/ml, phenyl t-AMCHA は、fibrin 塊の変性を前提として、 $10^{-5}M$ で見かけ上活性半減の効果があった。

E. In vivo における抗線溶作用

Fig. 7 の横軸は、thrombin を担癌マウスの腹腔内に注入してから時間を示し、縦軸は thrombin により凝固した fibrin 塊を取り出し乾燥した重量を示す。Control すなわち thrombin と、inhibitor の代りに saline を注入した場合、乾燥 fibrin 量は、時間の経過と共に図の如く減少した。100 u/ml の trasytol および $10^{-3}M$ の t-AMCHA を投与した群で

は, thrombin 注射後 180 分経過しても, 乾燥 fibrin 量は元のままで減少しなかった. 50u/ml trasyolol および 10^{-4} M の t-AMCHA を投与した群では, thrombin 注射後 180 分において, ほぼ同じ乾燥 fibrin 量の減少を示した. 10 u/ml trasyolol 群は, 180 分で control と大差なく, また phenyl t-AMCHA は, fibrin 塊形成を阻害する為, 正確な抑制効果を知ることができなかった. このグラフより trasyolol は in vivo では, in vitro に比較して, 抗線溶効果は著しく減少し, t-AMCHA は in vivo でも, in vitro と同様, 強い抗線溶効果を示した.

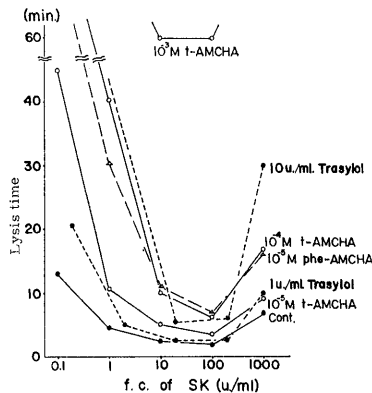


Fig. 6. Clot lysis time with inhibitors. Clot lysis was caused by streptokinase activated euglobulin fraction of human serum.

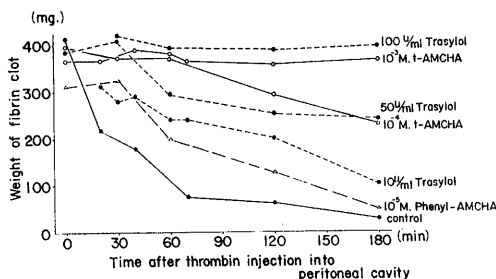


Fig. 7. In vivo effect of inhibitors on ascites tumor-induced fibrinolysis. The final concentration of antifibrinolytic agents are shown in this Fig. Thrombin solution was injected into peritoneal cavity of mice bearing Ehrlich ascites tumor; its final concentration in the ascites was adjusted to be 10 u/ml. Each clot from ascitic plasma of the 4~6 mice slaughtered at a certain interval was weighed after desiccation. Each value represents the mean for 4~6 mice.

IV. 考 按

著者は, t-AMCHA, phenyl-t-AMCHA および trasyolol を, in vitro, in vivo の種々の実験系で比較検討した. えられた成績は, 用いる線溶物質により, または, 実験系あるいは判定方法により, その抑制効果が異ってくるという事実を示した. t-AMCHA において, 用いた線溶系の活性を見かけ上半減するに要する濃度は, standard plate 法 10^{-3} M, heated plate 法 10^{-2} M, clot lysis 法 10^{-4} M であり in vivo の腹腔内実験では, 10^{-4} M と計算された. t-AMCHA は, plasmin 活性を測定する heated plate 法でその効果が減っていることより, plasmin そのものを抑制する作用は弱く, 多くの報告があるように⁶⁾¹³⁾²⁰⁾²²⁾, その特徴は plasminogen の activation process の抑制にあることは明らかである. Trasyolol は, 前記と同様の実験系で, 活性の半減に要する濃度は, standard plate 法 1 u/ml, heated plate 法 1~10 u/ml, clot lysis 法 10 u/ml であり, in vivo の腹腔内実験系では 50 u/ml と計算された. 1) activation process を含む standard plate 法, plasmin そのものの活性を測定する heated plate 法の何れにも同程度の抑制効果を示すこと, および, 2) activation process を強く示していると考えられる clot lysis 法で, 効果が減じているという事実は, trasyolol が activation process よりも, plasmin そのものを抑制する特徴を持つと考えると, 一応合理的に説明される. Phenyl-t-AMCHA は, antithrombin 作用が強く, その作用がなくなる濃度では, 抗線溶効果は殆んど示さなかった. このことは, 医学的応用という立場より, すなわち, 止血を主たる目標とした薬剤においては, 凝固と線溶が同時に異常に促進するという特殊な疾患を除いては, 薬物としての将来性に基礎的な疑問を禁じえない. 凝固と線溶が同時に異常に促進する疾患に対しては, ヘパリンと t-AMCHA 型の特異的抗線溶物質の併用がすすめられている. この際, 抗凝固

剤, 抗線溶剤の投与は, 時間的にも, 両者の使用量においても, 症状により, 適切な考慮が一般に要請されている. これらの事実を考えると, 一定の antithrombin 作用と antiplasmin 作用を不可分にもつ一薬剤の適応は, 極めて限定されたものとなろう. むしろこの種の誘導体の将来性は, 他の病原的因子となりうる酵素に対する高度に特異的な抑制作用をもつ物質の発見ではなかろうかという見解を著者は支持する.

次に, *in vivo* の腹水系を用いた実験成績について討論する. 序論において, Ehrlich 腹水癌接種マウスの腹腔を用い, これに thrombin を注射するという実験系を採用した意義については触れた. この系が, 一見きわめて特殊な実験系であることは否定しえないが, 腹腔などの体腔内における線維素代謝の調節の機作は, 生理学的にも, 臨床医学上からも見逃しえない重要な問題であることは明らかである. 本研究が, 上記の腹水内線維素代謝を注目した理由は, 本現象が一般的な体腔内線維素代謝の機構を反映するものと見なす観点に立脚したからである.

t-AMCHA は, *in vivo* 系においても, *in vitro* 系とその抑制効果に殆んど差違を認められなかった. これに反し, trasylyl は, 腹水系ではその抑制作用は著しく減じている (t-AMCHA および trasylyl の投与は, 何れも腹腔内注射であるので, 両者の差違を分子量などの差違に単純に解することはできない). この事実は多くの臨床経験によく一致しているが, 本研究によってはじめて実験的に且数量的に明確にされたものといえよう.

したがって, その理由について, 最近の文献, および本実験の結果より考察をすすめる必要がある. 血中で fibrin 塊が形成される際, Sherry ら²⁴⁾は, plasminogen が fibrin に吸着されると述べ, Ogston ら¹⁶⁾¹⁷⁾は, 形成されたフィブリン塊内に plasminogen が, 拡散によって侵入すると報告した. いずれにしろ, fibrin 塊が分解するのは, この fibrin 塊の中に入っ

ている plasminogen が, 外部より入ってきた activator によって活性化された fibrin 塊内の plasmin によるものであると一応考えられる. 一方, antiplasmin が大量に含まれている循環血中においては, plasmin が活性化され, 循環血の線溶がかなり速やかに fibrin 塊を溶解するほどに亢進することは極めてまれである. また, たとえ plasminogen が plasmin に活性化したとしても, 局所血流の plasmin が高濃度になり, それが fibrin 塊を分解する可能性は考えにくい. すなわち一般的に考えられることは, fibrin 塊内部で plasminogen-plasmin 転換が起るといふ機作である. このような機構で fibrin 塊の分解が起る際, これを阻止する物質として, plasmin inhibitor (trasylyl), activator inhibitor (t-AMCHA) のいずれがより効果的だろうか. Fibrin 塊の分解の機構より, activator により活性化される fibrin 塊中の plasminogen と fibrin の相互的距離が非常に接近しているとすれば, 高分子の plasmin inhibitor が拡散によりこの反応に介入することは困難になり, その作用が著しく減じる可能性がある. これに反し, activator inhibitor は, activator がフィブリン塊内の plasminogen を活性化する前に inhibit する為, その抑制は容易に行なわれると推定することもできよう. このように考察するならば, 本研究で, trasylyl が *in vitro* と *in vivo* の成績に大きな差を生じたのに対し, t-AMCHA が殆んど同じ抑制効果を示した現象に, 一応の説明を試みることもできよう.

V. 総 括

1. Thrombelastograph を用い, thrombin による fibrinogen-fibrin conversion を示標として検討すると, 最終濃度 10^{-3} M の phenyl-t-AMCHA は r および k の延長, ma の縮少を伴う明らかな抑制作用を示した. しかし, 10^{-3} M の t-AMCHA あるいは, 100 u/ml の trasylyl (それぞれ明らかな antifibrinolysis 作用を示す濃度) は, 何れも thrombelastograph

曲線に何らの影響を与えなかった。

2. 上記3物質を予め加えた plasminogen-rich-fibrin 平板 (標準平板) に対する UK の線溶作用を示標とする時、略50%抑制を来す濃度は、phenyl-t-AMCHA は 10^{-4} M, t-AMCHA は 10^{-3} M, trasylol は 1 u/ml であった。しかし phenyl-t-AMCHA の場合、fibrin 平板は白濁し、fibrin の変性を思わせた。

3. Plasminogen-poor-fibrin 平板 (加熱平板) に対する各種濃度の UK を加えた plasma euglobulin 溶液の線溶活性を示標とする実験を行なった。

Phenyl-t-AMCHA を予め加えた fibrin 平板は、加熱に際して変性、破壊され、測定は不可能であった。t-AMCHA および trasylol にはこの現象はなく、略50%抑制を来す濃度は 10^{-2} M t-AMCHA, 10 u/ml trasylol であった。

4. 次に前項の UK の代りに SK を使用し、予め作製した線溶酵素を plasminogen-poor-fibrin 平板に作用させ、略50%の抑制を示す濃度は、t-AMCHA は UK の場合と同じく 10^{-2} M を要したが、trasylol は 1 u/ml で充分であった。Phenyl-t-AMCHA は前記の理由により測定不可能であった。

5. 種々の濃度のSKと一定量のヒト plasma euglobulin を含む系による fibrin-clot-lysis time 測定法を用いた場合、活性を略半減させる濃度は、t-AMCHA で 10^{-4} M, trasylol では、10u/ml であった。Phenyl-t-AMCHA では、fibrin 塊の変性を前提として、 10^{-5} M で見かけ上活性半減の効果があつた。

6. Ehrlich 癌細胞を腹腔内にうえた10日後のマウスの腹腔内に thrombin を注射した場合に生じる腹腔内 fibrin 塊溶解を示標とし、前記種々の濃度の3物質を同じく腹腔内に注射し、生じた fibrin 塊の溶解活性を残存 fibrin 塊の重量測定により追跡した。 10^{-3} M t-AMCHA および、100 u/ml trasylol は180分にわたり fibrin 塊消失を完全に抑制した。同じく180分でみると、 10^{-4} M t-AMCHA の抑制は、50

u/ml trasylol に相当した。Phenyl t-AMCHA は、fibrin 塊形成を阻害するため正確な抑制効果を知ることは不可能であつた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った岡本彰祐教授に深甚なる謝意を捧げると共に、森口尊文講師の助力を深謝し、あわせて教室員各位のご協力を心より感謝いたします。

文 献

- 1) Ambrus, C. M., Ambrus, J. L., Lassman, H. B. & Mink, I. B. (1968) Studies on the mechanism of action of inhibitors of the fibrinolysin system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **146**, 430
- 2) Astrup, T. & Egeblad, K. (1965) Thrombelastographic patterns produced by fibrinolytic agents incorporated in fibrin. *Am. J. Physiol.* **209**, 84-94
- 3) Astrup, T. & Müllertz, S. (1951) The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem.* **40**, 346-351
- 4) Beck, E., Schmutzler, R. & Duckert, F. (1963) Inhibition of fibrinolysis and fibrinogenolysis in man: comparison of E-amino-caproic acid and Kallikrein inhibitor. *Thromb. Diath. Haemorrh. (Stuttg.)* **10**, 106
- 5) Berghoff, A. & Glatzel, H. (1963) Über die Hemmung des fibrinolytischen Potentials durch Trasylol. *Med. Klin.* **58**, 476
- 6) Dubber, A. H. C., McNicol, G. P. & Douglas, A. S. (1965) Amino-methyl cyclohexane carboxylic acid (AMCHA), a new synthetic fibrinolytic inhibitor. *Brit. J. Haematol.* **11**, 237
- 7) 藤井節郎: 私信
- 8) 船原芳範, 美原 恒, 中村寿美雄, 金城清勝, 岡本彰祐 (1968) Thrombin による細胞 Plasminogen activator 特に結合型 tissue activator の放出とその回転. *日本血液学誌* **31**, 175-176
- 9) Krant, H., Frey, E. K. & Werle, E. (1930) Über die Inaktivierung des Kallikreins. *Zschr. Physiol. Chemie.* **192**, 1
- 10) Kunitz, M. & Northrop, J. H. (1936) Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a compound. *J. Gen. Physiol.* **19**, 991
- 11) Lassen, M. (1952) Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. *Acta Physiol. Scand.* **27**, 371-376
- 12) Mitsubishi Kasei Kogyo Co., Ltd. (1957) Refer to British Patent. No. 770, 693, filed in 1953. Okamoto, S., Nagasawa, F. et al. (1960) Refer to United States Patent. No. 2939, 817, filed in 1953
- 13) Mihara, H. (1963) Action of the new anti-fibrinolytic substance on the streptokinase-

- activated pteases (plasmins). *Kobe J. Med. Sci.* **9**, 169
- 14) 森口尊文(1968)血液内キニン生成機作の分析. I 報. ストレプトキナーゼ(streptokinase)によるキニン生成の条件. II 報. 大量ストレプトキナーゼによるキニン生成機作の分析. *日本生理誌* **30**, 446-463
- 15) Norman, P. S. (1957) Studies on the plasmin system. *J. Exp. Med.* **106**, 423
- 16) Ogston, D., Ogston, C. M. & Fullerton, H. W. (1966) The plasminogen content of thrombi. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **15**, 220-230
- 17) Ogston, C. M., Ogston, D. & Fullerton, H. W. (1968) Observations on the lysis of artificial thrombi by urokinase. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **19**, 107-116
- 18) Okamoto, U., Iguchi, Y. & Yokoi, M. (1960) A method for determining the whole plasmin activity in human serum. *Sogo-Igaku* **17**, 665-669
- 19) Okamoto, S. & Okamoto, U. (1962) Aminomethyl cyclohexane carboxylic acid, AMCHA, a new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J. Med.* **11**, 105
- 20) Okamoto, S., Sato, S., Takada, Y. & Okamoto, U. (1964) An active stereoisomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (Antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J. Med.* **13**, 177
- 21) Oshiba, S., Hata, S., Fukumoto, R. & Moriguchi, T. (1965) Inhibition by bile on esterolytic activity produced with streptokinase in blood plasma. XXIII. *Int. Cong. of Physiol. Sci.*, abst. paper 208
- 22) Oshiba, S. & Okamoto, S. (1962) Influence of AMCHA on the activity of fibrinolysin (Plasmin). *Keio J. Med.* **11**, 117-125
- 23) Palitzsch, S. (1915) Über die Anwendung von Borax-und Borsäurelösungen bei der Colorimetrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration des Meerwasser. *Biochem. Z.* **70**, 333-343
- 24) Sherry, S., Fletcher, A. & Alkjaersig, N. (1959) Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. *Physiol. Rev.* **39**, 343-382



Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise

Miharu MIYAMURA and Yoshiyuki HONDA *

*Department of Physiology, School of Medicine, Kanazawa University,
Kanazawa*

Maximum oxygen intake is generally considered to be the best indicator of aerobic work capacity in man which in turn is determined by the capacity of the cardio-respiratory systems to adjust to allow the maximum delivery of oxygen to the tissues. To obtain this oxygen intake, two methods are commonly employed: One is the measurement by means of maximal treadmill exercise, and the other is by bicycle ergometer exercise. However, some investigators have reported that the maximum oxygen intake measured by the former shows higher value than that by the latter. Therefore, we compared the maximum oxygen intake between at maximal treadmill and bicycle exercise, and the difference was analyzed in terms of circulatory dynamic factors as well as of oxygen-transport capacity in the circulating blood.

Exercise was carried out on a motor driven treadmill and on a mechanically braked bicycle ergometer. Optimum speed for treadmill or intensity for ergometer was decided so that the subjects became exhausted during 4~8 minute work. Treadmill test was conducted with constant slope of 8.6% in both "constant loading" (Tc) and "stepwise incremental loading" (Ti) technique. Bicycle ergometer test was performed by MONARK type ergometer. The pedaling rate was kept constant at 60 revolution/min by the use of a metronome in both "constant loading" (Ec), and "stepwise incremental loading" (Ei) technique.

Oxygen intake was determined by the Douglas bag technique: Expired gas was collected every minute by a vinyl bag until

exhaustion. Pulmonary ventilation was measured by a wet gasmeter, and gas analysis was dublicately performed by the Scholander micro-gas analyzer. Cardiac output was determined by the CO₂ method devised by Jernerus et al.⁷⁾ and Klausen⁸⁾. Heart rate and respiratory frequency were read from the polygraphic recordings. Healthy 17 male university students were served as subjebct. Successive experiment for each subject was conducted on separate day, usually one week apart.

Table 1 summarized the average values and standard deviation for pulmonary ventilation (\dot{V}_E), respiratory frequency (f), maximum oxygen intake (\dot{V}_{O_2} max.), cardiac output (\dot{Q}_t), heart rate (HR), stroke volume (SV), and arterio-venous oxygen difference (A-VO₂D) in four different loading exercises. \dot{V}_{O_2} max. varies according to various types of muscular activities as stated by Åstrand¹⁾. In the present experiment, the \dot{V}_{O_2} max. in treadmill exercise is higher than that in the bicycle exercise (Table 1), and the difference was highly significant (Table 2). These results are similar with the results reported by the previous investigators³⁾⁴⁾⁶⁾.

Since \dot{V}_{O_2} max. is proved to be highly correlated with cardiac output by the previous studie⁹⁾, cardiac output is considered to be one of the important factor in oxygen transport capacity. In this study, the average values of cardiac output on maximal treadmill exercise were higher than on bicycle ergometer exercise: Either in incremental loading or in constant loading. These differences were statistically significant (Table 2). The lower cardiac output on maximal ergometer exercise was considered to be due to the decreased peripheral blood flow hindered by excessive mechanical straining for muscle groups in the lower

* 宮村実晴, 本田良行: 金沢大学医学部生理学教室

[Received for publication December 24, 1970]

Table 1. Mean values and standard deviation for pulmonary ventilation, respiratory frequency, maximum oxygen intake, cardiac output, heart rate, stroke volume, and arterio-venous oxygen difference on maximal treadmill and bicycle exercise with incremental loading and constant loading

	\dot{V}_E	f	\dot{V}_{O_2} max.	\dot{Q}_t	HR	SV	A- $\dot{V}O_2D$
T_i	136	55.0	3.95	24.6	192	128	161
	± 14.7	± 6.1	± 0.40	± 2.0	± 7.0	± 11.0	± 8.0
T_c	136	53.6	3.89	24.5	188	130	158
	± 20.9	± 6.9	± 0.48	± 2.3	± 8.0	± 12.9	± 8.8
E_i	124	53.7	3.37	23.2	179	130	145
	± 12.5	± 6.9	± 0.31	± 1.9	± 6.6	± 11.9	± 7.4
E_c	145	60.0	3.58	23.6	183	129	152
	± 20.9	± 4.7	± 0.44	± 2.0	± 8.3	± 11.4	± 9.8

Table 2. Statistical examinations for interindividual differences

	\dot{V}_{O_2} max.	\dot{Q}_t	HR	SV	A- $\dot{V}O_2D$
T_i & E_i	***	***	***	...	***
T_i & E_c	***	*	***	...	***
T_i & T_c	***
T_c & E_c	***	*	*	...	*
T_c & E_i	***	***	***	...	***
E_i & E_c	**	...	*	...	**

*** = $p < 0.01$, ** = $p < 0.02$, * = $p < 0.05$,

... = not significant

extremity²⁾. Hermansen et al.⁵⁾ previously reported similar results. Furthermore, they reported that A- $\dot{V}O_2D$ was same during maximal treadmill and bicycle exercise. However, the statistical difference in A- $\dot{V}O_2D$ between maximal treadmill and bicycle ergometer exercise was found in our study (Table 2). It may well be that there exists difference in amount of active muscle mass between both exercises. More amount of active muscle mass may be required during maximal treadmill running than in maximal bicycle exercise. Thus, the lower \dot{V}_{O_2} max. of the present study during ergometer exercise is suggested to be accounted for both less \dot{Q}_t and A- $\dot{V}O_2D$ than treadmill exercise.

key words : maximum oxygen intake, maximum cardiac output, treadmill and bicycle exercise.

References

- 1) Åstrand, P. O. (1967) Aerobic work capacity during maximal performance under various conditions. *Circul. Res.* **20**(3), 202-210
- 2) Barcroft, H. & Dornhorst, A. C. (1949) The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. *J. Physiol.* **109**, 402-411
- 3) Chase, G. A., Grave, C. & Rowell, L. B. (1966) Independence of changes in functional and performance capacities attending prolonged bed rest. *Aerospace Med.* **37**, 1232-1238
- 4) Hermansen, L. & Saltin, B. (1969) Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise. *J. Appl. Physiol.* **26**, 31-37
- 5) Hermansen, L., Ekblom, B. & Saltin, B. (1970) Cardiac output during submaximal and maximal treadmill and bicycle exercise. *J. Appl. Physiol.* **29**(1), 82-86
- 6) Ikai, M., Shindo, M. & Miyamura, M. (1970) Aerobic work capacity of Japanese people. *Res. J. Physical Edu.* **14**(3), 137-142
- 7) Jernerus, R., Lundin, C. & Thomson, D. (1963) Cardiac output in healthy subjects determined with a CO_2 rebreathing method. *Acta. Physiol. Scand.* **59**, 390-399
- 8) Klausen, K. (1965) Comparison of CO_2 rebreathing and acethylene methods for cardiac output. *J. Appl. Physiol.* **20**, 763-766
- 9) Miyamura, M. (1966) A study on endurance with respect to cardiac output (in Japanese). *Res. J. Physical Edu.* **11**(2), 69-76

Load-velocity relations under various contractile forces in the frog skeletal muscle

Hidenobu MASHIMA *

*Department of Physiology, School of Medicine, Juntendo University, Hongo,
Tokyo*

The load-velocity relation of the isotonic contraction was originally investigated by introduced the Hill⁴). He equation :

$$(P+a)(v+b)=b(P_o+a) \dots\dots\dots(1)$$

$$\text{or } P_o-P=(P_o+a)\frac{v}{v+b} \dots\dots\dots(2)$$

where P is load, v is shortening velocity, P_o is maximum tension, a is heat constant, and b is rate constant of energy liberation.

On the other hand, Mashima and Tsuchiya⁵) showed a possibility to maintain the contractile force of the skeletal muscle at a certain steady level below P_o by applying high-frequency alternating current (a. c.) at a certain intensity in potassium-rich solution. The purpose of the present study is to determine the load-velocity relations under various levels of contractile force and to generalize the Eq (1) as it holds in any contractions occurring under contractile force below P_o .

The preparation used was a small bundle dissected from the semitendinosus muscle of the frog, *Rana nigromaculata*. The bundle was made under binocular microscope until the diameter became 500~800 μ . This preparation was mounted horizontally in the Ringer bath (7 x 3 x 1.5 cm) between a pair of platinum foil electrodes and stimulated transversely with a. c. or square pulses through a high-output stimulator. The pelvic tendon was penetrated by a stainless steel needle at the tip of an isometric lever with RCA 5734, and the tibial tendon was connected in the same way to a rectangular isotonic lever. The movement of the lever was picked up photoelectrically. Thus, the tension and displacement of the muscle were displayed

simultaneously on a cathod-ray oscilloscope. The temperature of Ringer's solution was maintained at 10°C by a thermoelectric heat exchanger.

The experiments were performed at the muscle length of L_o , at which the muscle exerts the maximum tension, P_o . At first, the muscle was isometrically tetanized by square pulses (width 1 msec, frequency 200 Hz) until the tension reached to P_o , and then a quick release was made under a certain load, P , by means of an electromagnetic relay attached to the isotonic lever. The shortening velocity was measured from a linear part of the shortening curve after the release. Determining the velocities at various loads under the same initial length of L_o , the load-velocity curve was obtained as shown in Fig. 1, a. Then, 10 mM KCl was added into Ringer's solution and the muscle was stimulated by a. c. (300Hz). Repeating the same procedures as described above at various field intensities, a set of load-velocity curves (Fig. 1, b-f) were obtained. In each curve the value on the abscissa at $v=0$ represents the isometric tension before the quick release, that is the contractile force, F , of the curve.

In Fig. 2, the difference between contractile force and load, *i. e.* $F-P$, at a certain velocity is plotted against F . It is remarkable that the relation is exactly linear at every shortening velocity. Suppose that the contractile force is dissipated through a viscouslike force as though there were an internal load, when thick and thin myofilaments slide each other, as pointed out by Bahler *et al.*¹⁾, then the above result indicates that this kind of viscous force, F_v , is not only a function of sliding velocity, but also a linear function of contractile force, F . When $F=P_o$, $F_v (=P_o-P)$ is given

* 真島英信：順天堂大学医学部生理学第二講座

[Received for publication January 29, 1971]

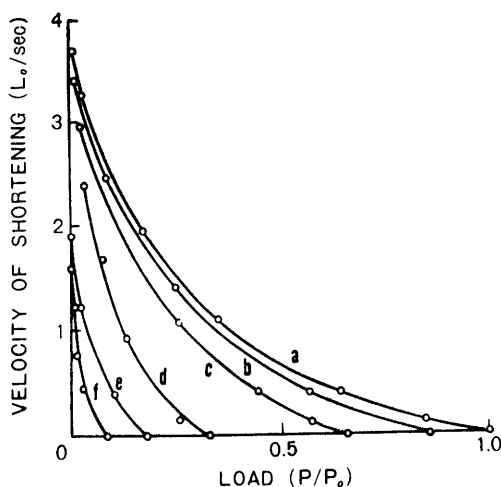


Fig. 1. Load-velocity curves obtained under various contractile forces. Bundle preparation from frog semitendinosus muscle; length, L_o ; 10°C ; contractile forces: a, $1.0 P_o$; b, $0.85 P_o$; c, $0.65 P_o$; d, $0.32 P_o$; e, $0.18 P_o$; f, $0.09 P_o$. (see text)

by Eq (2), but when $F \leq P_o$, we obtain

$$F_v(v, F) = F - P = \frac{F}{P_o}(P_o + a) \frac{v}{v + b} \dots (3)$$

The generalized force (load)-velocity relation then becomes

$$(P + A)(v + B) = B(F + A) \dots (4)$$

where $A = (F/P_o)a$, and $B = b$. The Eqs (3) and (4) are applicable to any contractions occurring under the partially activated state, such as the early beginning of a twitch, as well as under the full active state where $F = P_o$. Furthermore, it is deduced that the heat constant 'A' is increased linearly with an increase in the contractile force, and the final value of it at $F = P_o$ becomes Hill's constant 'a' whereas constant 'B' does not alter with the contractile force.

According to Bahler *et al.*²⁾, the shortening velocity is not only a function of load and length, but also of an additional variable related to the time elapse from onset of stimulation. Of course, there is a definite relation between contractile force and length as determined by Gordon *et al.*³⁾, but most tension-length relations are significant only

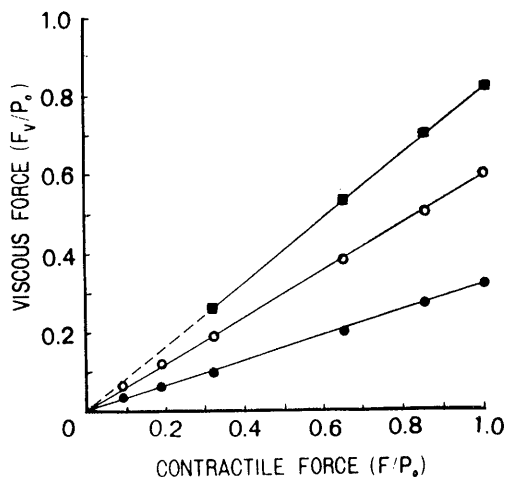


Fig. 2. Relation between viscous force, F_v , and contractile force during isotonic contraction. Obtained from Fig. 1. Each line represents the relation at a velocity: black circle, $0.4 L_o/\text{sec}$; white circle, $1.0 L_o/\text{sec}$; black square, $2.0 L_o/\text{sec}$.

in the fully activated muscle. It is apparent from above results that the contractile force itself is much more essential for the development of viscous force during isotonic contraction than the length of the muscle, although both of them are related to the number of active cross-bridges. The relation between viscous and contractile forces may interpret the course of the active state during the time elapse from onset of stimulation, where the muscle is only partially activated.

References

- 1) Bahler, A. S., Fales, J. T. & Zierler, K. L. (1967) *J. Gen. Physiol.* **50**, 2239-2253
- 2) Bahler, A. S., Fales, J. T. & Zierler, K. L. (1968) *J. Gen. Physiol.* **51**, 369-384
- 3) Gordon, A. M., Huxley, A. F. & Julian, F. J. (1966) *J. Physiol.* **184**, 170-192
- 4) Hill, A. V. (1938) *Proc. Roy. Soc.* **B 126**, 136-195
- 5) Mashima, H. & Tsuchiya, H. (1968) *Jap. J. Physiol.* **18**, 417-431

key words : active state, contractile force, force-velocity, isotonic contraction,

Effect of cadmium ion on the bullfrog heart

Hideo HAYASHI and Etsuko HORIUCHI *

Department of Physiology, Nippon Medical School, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo

The experiments reported here were made to investigate the effect of cadmium ion on the mechanical activity of the atrial fibers in the bullfrog. The antagonistic action of calcium ion on the cadmium effect was also studied quantitatively.

The everted sinus-atrium preparation devised by the authors was used in the experiments. The characteristic feature of the preparation is that simultaneous recording of the electrical (analogous in shape to the membrane action potential) and mechanical activity can be carried out in nearly the same conditions as in situ. The action potential was recorded by a suction electrode (200 μ tip diameter) attached to the atrial muscle layer, and the contraction curve was obtained through the transformation of the cardiac output to the change in pressure inside the cannula in the preparation. The amplitude of this contraction curve is considered to be directly proportional to the shortening of a single bundle of atrial fibers. The control action potential and contraction curve in normal Ringer's solution (NaCl : 111 mM, KCl : 2 mM, CaCl₂ : 1 mM, glucose : 10 mM, tris buffer : 10 mM) are shown in Fig. 1-A. Remarkable decrease in the contractility was brought about after 3 minutes' application of CdCl₂ (4×10^{-5} mM) with no appreciable change in the shape of the action potential (Fig. 1-B). The average concentration of cadmium which reduced the contractility of the atrial fibers to half was 1.3×10^{-2} mM. This cadmium effect was completely reversible except after long application of cadmium at high concentration (> 1 mM). The average concentration of cadmium which made the

contractility of ventricular fibers to half was approximately one tenth (1.3×10^{-3} mM) of that in atrial fibers. This suggests that there may be an ontogenetic and phylogenetic gradient in sensitivity to cadmium which in turn may partly explain the previous contradictory results of the cadmium effect in the heart of various animals²⁾⁴⁾.

Ca⁺⁺ counteracted the effect of Cd⁺⁺ on the contractility of the heart and recovered completely the decreased contractility to the control levels. The molarity ratio of the added Ca⁺⁺ to the previously applied Cd⁺⁺ was 30~120. This result might suggest that Cd⁺⁺ has a much higher affinity for the membrane of the sarcoplasmic reticulum than Ca⁺⁺. Fig. 2 illustrates the competitive relation between Cd⁺⁺ and Ca⁺⁺. The abscissa is the reciprocal of Ca⁺⁺ concentration (mM). The contraction used for the ordinate is defined as the standardized contraction ; the ratio of the contraction in

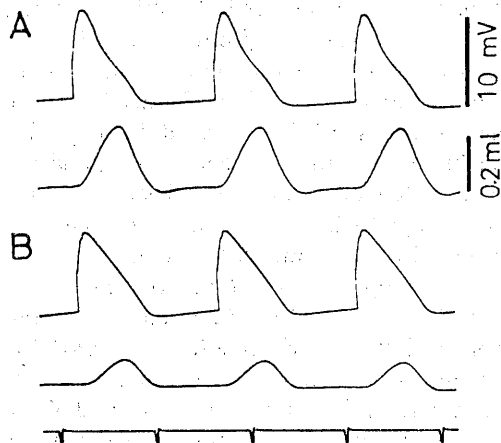


Fig. 1. Action potential (upper trace) and contraction curve (lower trace) of an atrial fiber. A, Control. B, After CdCl₂ (4×10^{-5} mM). Note marked decrease in contractility (42 per cent). Time is indicated in 1 second intervals.

* 林 秀生, 堀内 暎子: 日本医科大学第二生理学教室

[Received for publication March 9, 1971]

the modified solution to that in the normal solution. All four lines obtained by a least squares method converge to a point on the ordinate (0, 0.9). This typical pattern corresponds to competitive inhibition in enzyme kinetics³). A similar analytical method was employed to demonstrate the competitive relation between Ca^{++} and Co^{++} on the surface plasma membrane of a barnacle fiber¹). Assuming that the contractility is directly proportional to the amount of Ca^{++} released from the membrane of the sarcoplasmic reticulum, and thus to the Ca^{++} density of the membrane, the present results suggest that Cd^{++} competitively modifies the Ca^{++} density at the membrane of the sarcoplasmic reticulum, but exerts little effect on the surface plasma membrane of an atrial fiber.

Our thanks are due to Dr. I. Takahashi for his encouragement during these experiments.

References

- 1) Hagiwara, S. & Takahashi, K. (1967) Surface density of calcium ions and calcium spikes in the barnacle muscle fiber membrane. *J. gen. Physiol.*, **50**, 583-601
- 2) Kleinfeld, M. & Stein, E. (1968) Action of divalent cations on membrane potentials and contractility in rat atrium. *Am. J. Physiol.*, **215**, 593-599
- 3) Mahler, H. R. & Cordes, E. H. (1966) Enzyme kinetics, *Biological chemistry*, Harper & Row,

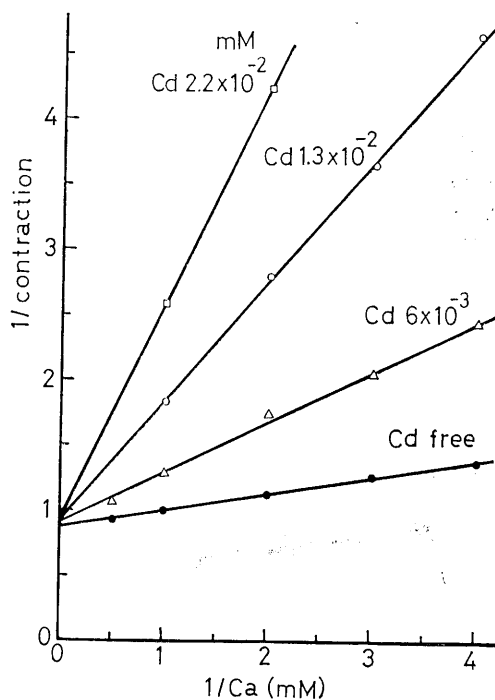


Fig. 2. Antagonism between cadmium and calcium ions on the contractility of an atrial fiber. The ordinate, $1/\text{contraction}$, is the reciprocal of the ratio of the contractility in the modified Ringer's solution and that in the normal solution.

New York, 219-277

- 4) Takahashi, H., Murai, T. & Sasaki, T. (1958) Plateau formation and sulphhydryl groups in the plasma membrane. *Nature*, **182**, 1675-1677

key words : everted sinus-atrium preparation, contractility, cadmium, competitive inhibition, calcium.

超微細電極としての毛細管に溶液を充填する方法

穴戸てる子, 齋藤恭司, 和田義正
(東京医科大学物理学教室)

A method for filling microelectrodes with electrolyte solution

Teruko SHISHIDO, Kyoji SAITO and Yosimasa WADA (*Department of Physics,
Tokyo Medical College*)

超微細電極用の硝子毛細管に, KClその他の電解質溶液を充填する方法は, 多くの研究者によっていろいろ報告されているが, 概観して次の2種類に大別することができると思う。

一つは, 注射器などによって溶液に圧力を加えて強制注入する方式で, もう一つは, 常温または煮沸状態で溶液の自然流入を待つ方式である。いずれにしても, 内径 1μ 以下の極めて細い毛細管先端 (tip) 部分に, 気泡を作らずに液を入れることに困難があり, 先端部にできた気泡は除去が實際上ほとんど不可能で, その毛細管は廃棄されることになる。このため, 前者では, 特別に製作したピペット¹⁾, または電解研磨した注射針²⁾を注入に用いたり, 毛細管内面にさらに細い硝子線を融着³⁾して, 溶液の流動を促すような方法がとられるが, 毛細管を1本1本処理するので, 本数が多くなると, 相当の労力と時間がかかり処理中の毛細管破損も少なくないと思われる。

また, 後者は, 毛細管を何本かまとめて処理できる点で, 1本当りの処理時間はそれだけ短くなるが, 自然流入は必然的に長時間を必要とし, これをできるだけ短縮するために細いピペットによる管内空気の吸出しを一方で行なった⁵⁾, 煮沸が長時間にわたると, 特に先端部の硝子の変質を招き易いので, 減圧のもとで煮沸する¹⁾ことも考えられている。煮沸液も, 電解質溶液そのものを使う⁴⁾こともあり, アルコール煮沸後, 常温で蒸留水, 溶液の順に置換⁶⁾したり, 蒸留水で煮沸し溶液で置換する⁷⁾方法も報告されている。

要するに問題点は, 毛細管先端部に気泡を作らないように溶液を入れることにあり, できるだけ労力と時間をかけずに目的を達成する信頼性のある (気泡残存, 折損等の失敗の少い) 方法が望まれるわけであるが, この点に関して, 筆者らは, 内面に吸着されている空気分子層が, それがなくても細いために流動抵抗の大きい先端部の溶液移動を阻害するだけでなく, この空気分子層が気泡形成の誘因にもなっているのではないかと考え, 簡単な工夫でこの吸着空気層を除去することを試み, その結果, 労力と時間の大きな節約が期待できることが判った。

それは, 硝子管をプラーにかけて引く際に, 硝子管のヒーターに当る部分に, 予め水滴を入れておく。ヒーターに電流を通すと, まずこの水滴が急激に蒸発し, 管中の空気を追出して, 硝子管はほぼ水蒸気で充満される。次の瞬間, この部分が赤熱されて, プラーが働き毛細管ができるが, 冷却する毛細管の内面に吸着されるのはほとんど水蒸気だけであるから, その結果, 内面に空気ではなく水蒸気分子の吸着されている先端部は, 次にくる煮沸充填の時間を著しく短縮するばかりでなく, 気泡形成のおそれも非常に少くなる。

次に筆者らが試みた充填方法を, 少し詳細に, 手順を追って述べる。

電極用硝子毛細管素材は, 従来と同様に, 外径約1mmのPyrex管を, 濃硫酸の重クロム酸カリ飽和溶液, 蒸留水の順序で洗浄して用いた。

この素材をプラーにセットするにあたり, 管の中央附近に図1(a)のように長さ約1mmまたはそれ以下の水滴Wを入れ, この水滴を含む

部分が、図1 (b) のようにヒーターHに当るように固定する。ヒーターに電流が流れると、まずこの水滴が蒸発し、次の瞬間にこの管部分が赤熱されてプラーが働き、毛細管ができる。この時蒸発した水蒸気は、管内に前からあった空気をほとんど放逐してそれにとって代っている。図は横型プラーの場合であるが、長さ1 mm程度の水滴は、管を鉛直にしても流下することはないので、縦型プラーでも、全く同様に処理ができる。

プラーで毛細管に引いた直後、すばやく1/5注射針(長さ5 cm位のもの)を用いて、毛細管の軸(stem)部から肩(shoulder)部まで、0.3 M KCl 溶液を注入し、沸騰している0.3 M KCl 溶液中に先端を下向きにして沈め、約10分間煮沸した後、約10分間放置冷却する。この場合注入は1本1本行なわねばならないが、抵抗の小さい肩部までの注入であるから、極めて容易で、1本あたりの所用時間は十数秒に過ぎない。また煮沸は適当なholderを利用することによって、十数本あるいは二十数本をまとめて一度に処理することができる。

筆者らは、最初の注入から、煮沸、次に述べる注入置換最後の電気抵抗測定まで、装置に毛細管を一度固定したら、それを途中で取外すことなく連続的に一貫して処理を行なうことのできるアクリル製のholderを考案して使用しているが、処理が非常に容易になっただけでなく、操作中の不慮の毛細管破損も激減した。

上の操作によって、先端部まで気泡なしに0.3 M KCl 溶液で満たされた毛細管を、9割以上の成功率で作ることができた。この際、古河、後藤¹⁾が行なったように、水流ポンプなどの簡単な減圧装置を併用することによって、煮沸時間を半減して同じ好成績をおさめることができる。

0.3 M KCl 溶液を満した毛細管がえられたら、次に1/5注射針を使って、軸部から肩部までの溶液を、3 M KCl 溶液で置換する。この

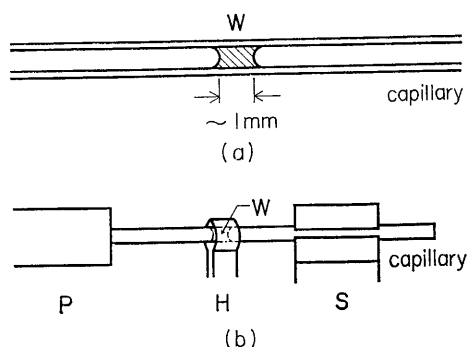


Fig. 1. (a) A waterdroplet W placed within a stock capillary. (b) A capillary set on a puller. P: puller, H: heater, S: capillary clamp.

場合の注入も、前の場合と同様に、大して労力も時間もかからない。

このまま放置しておけば、時のたつにつれて、拡散によって、先端部まで漸近的に一樣な濃度になるが電気抵抗の時間的変化によって、この様子を調べたところ、約30分後には変化がほとんど終熄し、液の均一化がほぼ完了したことが認められた。

この方法で作製した電極を、東京医科大学生理学教室で実際に試用していただいた結果、実用上何ら問題はなく、十分使用できることが判った。

稿を終るに当たり、本方法の考察に関して、若林教授を始めとする、東京医科大学生理学教室の方々に、いろいろと御援助、御助言をいただいたことを、深く感謝致します。

文 献

- 1) 古河太郎, 後藤 徹(1956)生体の科学 7, 302
- 2) 星 猛(1957)生体の科学 8, 175
- 3) 加藤 漸(1967)日本生理誌 29, 664
- 4) Ling & Gerard (1949) J. Cellular Comp. Physiol. 34, 383
- 5) Nastuk, W. L. (1953) J. Cellular Comp. Physiol. 42, 249
- 6) Tasaki, I., Polly, E. H. & Orrego, F. (1954) J. Neurophysiol. 17, 454
- 7) Trautwein, W. u. Zink, K. (1952) Pflüger Arch. f. g. ges. Physiol. 256, 68

key words : micropipette, filling, microelectrode, potential (in tissue), recording.



[海外だより]

スイス、ベルン大学医学部生理学研究所

九州大学医学部生理学教室

今 永 一 成

13世紀頃の建物の間に、晴れた日には、アイガー・メンヒ・ユングフラウというその偉客を誇る美しいアルプスの連山が一望に眺められる美しい静かな古都。ベルンはそんな佇まいにある大学都市である。1969年～1971年の2年間、ベルン大学医学部生理学研究所に助手として在籍したこの折に、この研究所の現況の一部ではあるが御紹介してみたい。

歴史 この研究所の起りは、1834年に遡り、当時は生理学ばかりではなく医化学薬理学などが合体したいわゆる生理化学の研究所であったようである。1884年～1892年にかけて改善され、1894年その名を *Hallerianum* と名付けられ生理学研究所として新たに発足したのである。Direktor は Hugo Kronecker, Prof. Leon Ascher, Prof. Alexander von Muralt と代り、そして現在は Prof. Silvio Weidmann がその任にあたっている。1895年に H. Kronecker を Präsident として第3回国際生理学会がここで開催された。Prof. L. Ascher 時代には、日本から多くの医学研究者が訪れ、Ascher 教授の指導のもとに研究に従事した記録がある。Prof. A. von Muralt は、もともと物理学の出身であるが、1936年～1968年の長きにわたって Direktor を勤め、神経生理、呼吸生理の分野で数多の業績を残した。神経線維の活動電流の発生に有機の極性分子の存在が役を果しているという見解を提唱したのも彼である。その後を受け継いだ Prof. S. Weidmann は、心臓筋肉の電気生理学の創始者であり、世界的学者であることは、改めて云うまでもあるまい。彼は Bern 大学を出た後、Upsala 大学の T. Teorell 教授のもとで生物膜の電気生理学における基礎理論の研究に従事し、その後 Cambridge, State University of New York に渡り、心筋の電気生理に没頭し、数々の実験から Hodgkin のイオン説をみごとに心筋細胞興奮過程の分析に導入し、心筋電気生理学の基礎を確立した。再び Bern に帰っても次々に優

れた業績をあげている。世界から研究に討論に訪れる学者が後を断たないのも彼がその方面の権威者であることを物語るものであろう。筆者など Wedmann の著書、論文を、まるで辞書のように読んでいる若輩であるが、幸運にも彼の直接の指導の許で研究ができたことは、実に感謝に耐えない。

人員構成 現在この研究所の Stab は、Direktor 1人, Dozenten 2人, Lektor 1人, Oberassistent 1人, Assistenten 5人, 客員教授 1人 (入沢 宏教授) から成っている。その他 Techniker として Elektroniker 1人 (実験に必要な電気的機械の製作と調整), Mechaniker 1人 (実験器具の製作), Hauswrt-Mechaniker 1人 (機械類の製作と調達), Angestellter 1人 (実験動物の管理), Zimmermann 1人, それに Laborantinnen 2人, Sekretärinnen 3人がいる。面白いことに Stab の 7割は外国籍を持った人であり、ポーランド、スコットランド、チェコスロヴァキア、日本からの面々である。昨年あたりはアメリカ、ドイツからも来ていた。3～4ヶ月間の短期滞在者から2～3年間の長期滞在者までいろいろで、流動は誠に激しい。そのためか、研究所では、ドイツ語ばかりかフランス語、英語も自由に使われている。実に国際色豊かな研究所である。

研究内容 この研究所では、Prof. Weidmann が心筋の電気生理の大家であるためか、中に骨格筋の収縮蛋白の研究をしている人もいるが、殆んどの人が心筋の電気生理に取り組んでいる。各人それぞれ専用の実験室と実験設備を持っていて、勝手にいってよい位、それぞれ独自のアイデアで研究を進めている。このような System であるので、この研究所を訪れる人は、相当の学者から、まだかけ出しの学者まで、とにかく電気生理に一応の経験を持った人が集まってくる。そうゆう人達にとっては、好都合であるが、逆に電気生理に始めて接するという人には不向きと思われる。

Techniker 達は、専門学校を卒業した有資格者であり、報酬もよく、年功によってどんどん上っていく。彼等は自信と誇りをもって仕事に従事している。われわれが実験に必要な器具の設計図をもっていくと、自分達の経験からいろいろ暗示してくれたのは有難かった。

学会 われわれが関与するスイス国内の学会は、年2回あり、スイス生理薬理学会と U.S.G. E. B. (Union Schweizerischer Gesellschaft für Experimentelle Biologie) とである。前者には生理薬理に属する人達が、後者には、生物を対象としている人達全てが集まる。

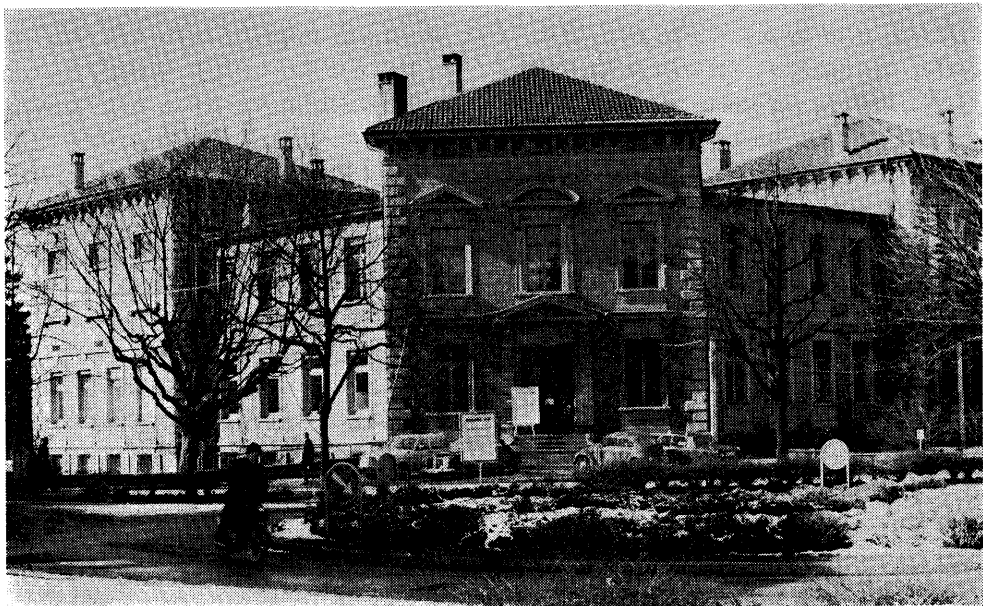
学会で面白いのは言葉である。ドイツ語、フランス語、英語が自由に使われる。ヨーロッパのほぼ中心に位置する国なので、当然といえば当然であるが、それにしても3~4ヶ国語を自由に操ることができるというのは実に羨望に耐えない。

学会では、教授が必ず話するわけではなく、各人の意志にまかされている。個人の研究はあくまで個人の研究として尊重されているのである。そのかわり、研究発表に関する全責任は発表者自身にあることは当然であろう。学会につきものは実験の Demonstration である。学会は当番校の大学内で行なわれるので、Demonstration には極めて好都合である。当番校の Stab が主にこれを

することになっているが、希望があれば他大学の人も可能である。Demonstration の前に各人の Einleitung があり、Demonstration の後に Diskussion がある。この Demonstration が、学会における重要な一つのプログラムであることは誠に興味深いことであった。また発表と討論を同時間とっており、討論を重じている。学会を本来の姿である討論の場と考えていることが、学会を高度なものにしている所以ではなからうか。

学生教育 医学部の学生が、ここでも毎年増加している傾向がある。現在医学部では、一学年約200人の学生がいる。この他歯学部と獣医学部から生理の講義実習を受けにくる者約100人。したがって、この生理学研究所で毎年約300人の学生の講義実習の面倒をみているというわけである。

大学に入学した学生は、まず1年目に、Physik, Chemie, Botanik, Zoologie を修得せねばならない。ここに試験があり、合格した学生が2年目からの医学部専門学課の講義実習を受けることができる。次の1年半(3 Semester)に Physiologie, Biochemie, Anatomie, Histologie, Embryologie の講義実習を修める。ここまでは、医学部、歯学部、獣医学部共通で、そのあと各学部に分かれていく(歯学部獣医学部の学生にしてみれば、この点が不満のようである)。ここでまた試験があり、



バールン大学医学部生理学研究所 (1971年2月撮影)

合格した学生のみが次の学年へ進級できる。医学部の場合、修業年数は6年半(13 Semester)であるが、この間、進級試験が4回行なわれ、卒業時には最初の80%位の学生数になるという。高等学校(Gymnasium)からAbiturで入学した学生は、大学入学後に、厳しい試練を受けなければならない。

講義は教授が担当する。時に他大学の教授が専門分野の講義をしたりする。時間割で面白いことは、例えば生理学で心臓循環系が主題とされている時、解剖組織胎生学、医化学において大体心臓血管血液などについての講義がされる。学生達は、その3~4週間のうちに心臓循環系に関して総合的に知識をうることができる。これら一連の講義が終る毎に、Colloquiumと称し、生理解剖組織医化学の教授達が一堂に会し、学生の質問に回答したり質問したりする自由討義の時間がある。生理学の講義時間を他の科目と比べると、医化学：生理学：解剖組織胎生学 = 1 : 1.2 : 1.5 である。

生理学において実習は2年生の後半から始まり2 Semester(1年間)。300人の学生が5~6人づつの小 Gruppenに分れて、決められた日に決められた Aufgabeを実習していく。各 Aufgabeは実習後の簡単な討論時間を含めて2時間で終わられるような内容であるが、2 Semesterに約40の Aufgabenを消化せねばならない。各 Aufgabenに1人づつついた担当教官は、実験方法の解説から討論まで指導する。1週に12時間、(2 Semesterに28週)を、教官達は、学生実習のために費す。この担当教官には、大体において、研究所の Lektor 以下がなるのであるが、研究所の Stab は7人であるので、これではどうしようもなく、不

足の分には、実施修練中(インターンの制度はなく卒業試験前にこれを終える)の者が Helfer(Helferin)として来ている。彼等には、当然報酬が与えられている。

4~5の Aufgabenが終る毎に、5~6 Gruppen づつまとめて、Besprechungの時にもう一度教授との討論が行なわれる。この Besprechung までに、学生達には、彼等の実習した Aufgabenに関連した約20位の問題が課せられているのも面白い。

生理学における講義時間は、Colloquiumを含めて148時間、また実習時間は、Besprechungを含めて108時間、したがって生理に関しては延べ256時間(九大医学部の場合258時間)となる。

このように実習時間が全体の42%を占めていること、また実習試験が非常に厳しいことは、実習をかなり重視していることを物語るものであろう。

レクレーション 一般に、研究者への報酬がかなりよいこともあってか、彼等は、悠々と研究生生活を送っている。有給休暇を年に4週間(日曜祭日を除く)とれるので、夏休みとなると、教授から秘書まで2~3週間の休みをとってどこかに出掛けてしまう。山小屋でのんびり生活するとか、外国に出掛けるとか、自由潤達に余暇を楽しむことは、中ば常識化されている。家族を大切にするというか、家族と共に人生を楽しむといった観念に徹しているようである。

また教官達と学生達が、山に登ったりして3~4日間生活を共にする行事(?)があるが、これが教官達と学生達との親近感の芽生に重要な役割を果たしているのではなからうかとも考えてみたりした。

[書評]

松田幸次郎, 市岡正道, 八木欽治共訳
William F. Ganong 著

医 科 生 理 学 展 望

(改訂新版, B5版, 559頁, 3,800円, 丸善, 昭和46年)

京都大学霊長類研究所

時 実 利 彦

教科書がその代表といえるが、一つの学問の分野の全貌を、簡明に紹介するのはなかなかむつか

しいことである。各領域における最新の知識が、均等にもられた内容でなければならないからであ

る。日本でも、外国でも、すぐれた教科書がたくさん出版されているが、それぞれ特長はあるが、短所も目につかないではない。教科書として使う場合には、短所は教師によって補完することができるが、その書物だけに頼っている場合には、そうはゆかない。

現在、生理学的知識は医学の分野はもちろん、関連する諸領域で欠かすことのできないものになっている。それだけに、そのような知識を供給する書物が強く要請されているわけである。私は、この要請にこたえるものの一つとしてこの書物をあげたい。

項目の排例も当を得ているし、その内容も、著者の序文にもあるように、臨床医学の例もたくさん引用してあるし、臨床医学者にも理解していただけのような配慮がなされている。

この書物のいちばんの特長は、学問の進歩にあ

わせて、2年毎に内容が改訂されていることである。そしてまた、その訳もその改訂にそってなされたもので、2年前の第3版につづく第4版の改訂版の訳である。全体のページ数はほとんど変わっていないが、図は約10%が更新され、そのうえ、各ページに多少の手がいられてあるという。そのように、内容はきわめて新しいものまでとりいられてある。

第3版の訳と同じように、非常に読みやすく訳されており、訳註も親切に加えられている。2年目に内容が変えられて翻訳出版されるご苦労はさぞ大変だったことと思う。訳者の方と出版社に敬意を払いたい。

そのようなわけであるので3版の訳をお持ちの方も、是非この改訂されたものに目を通していただくようおすすめしたい。

膜 は 生 き て 居 る

日本医科大学名誉教授

戸 塚 武 彦

生命の単位は細胞であるがそれは外圍と細胞膜を以て境されて居る。最近の電子顕微鏡はさらにその中に mitochondria, endoplasmic reticulum, Golgi body, ribosome, microsome, chromatophore その他の organelle, そして諸種受容細胞の微細構造, 神経鞘なども含めて多くは lipid double layer から成る膜が確認される。その他の heterogeneous boundary; micelle, coacervate, liquid crystal, emulsion などにもその境にはしばしば第三の相があり、中には lipid monolayer もある。それら広い意味での膜が生命現象の基本を成して居るが、それはその境して居る両相の間の物質の透過性、撰択的、一方向き、能動輸送、それらの結果両相間の電氣的な場、さらにその構造物に吸着した DNA, RNA 等を媒介とした化学的変化などである。しかもその条件は時間的にも変化するのである。そんな意味で次に挙げるいくつかの書籍を紹介するのも無意味ではあるまいと思う。

1. Introduction to the Study of Biological Membrane. Cereijido, M. and C. A. Rotunno (Gordon and Breach Science Publishers, New

York, London, Paris) 1970

著者らは Buenos Aires 大学の助教授と講師であるが、カエル皮膚の Na 透過などの仕事を発表して居る。私の先師橋田先生の最初の仕事の一つがカエル皮膚の静止電位に就てであるので眼に止まった仕事であるが、50年の時間の経過は上述のような意味の大きな進歩を見せて居る。

この本は生物膜の科学の入門と題してあるように甚だわかり易く、一応問題となる事には触れて居る。興味深く有益に読んだ。

2. Physical Principles of Biological Membranes. Snell, F., J. Wolken, G. J. Iverson and J. Lam (Gordon and Breach Science Publishers, New York, London, Paris) 1970

この本は1968年12月に Miami 大学の Center of the Theoretical Study で行われた Physical Properties of the Biological Membrane の conference の記録である。項目は19の話題であり田崎一二博士の神経興奮に伴う光学的変化などは、実は私は初めて聞いた話で驚いた。その他それぞれの専門の多彩の発表で、活発な discussion も為されて居

る未だ全部を読了して居ないが、一読を勧める価値がある。

3. Membrane and Ion Transport Vol 1., E. Bittar (Wiley-Interscience, London New York Sydney Toronto) 1970

この本は Volume 1 であるから全部を見た上で批評した方が良いかも知れない。編者は Wisconsin 大学生理学教授で、この巻は13人の協力による11項目である。大きく分ければ I. Membrane Biogenesis, Structure and Behavior, II Theoretical

Aspects of Transport Phenomena, III Mechanisms of Active Transport Across Biological Membranes で予告によると Vol. II では、I. Ion Movement in Symmetrical Cell, II. Ion Movement in Sub-cellular organelles, Vol. III では、I. Ion Movement in Asymmetrical Cells, II. Cell Water, III. Regulation of Ion Transport, IV. The Cell Surface である。

相当に読みごたへのある著書となるようである。

[会 報]

第4回 J. J. P. 編集委員会議事録

日 時：昭和46年4月2日 午前11.00～午後1.30

会 場：東京大学出版会会議室

出席者：吉村寿人，井上 章，勝木保次，藤森聞一，名取礼二

陪 席：内藤耕二 出版会（山田，野溝）

1. 前回議事録の確認について
議事録案を原案どおり確認した。

2. 原稿審査について

1) Vol. 21, No. 1 掲載論文についての報告があり確認した。

2) 原稿審査状について報告ならびに説明があり、No. 2 掲載予定論文（掲載可）6編について確認した他

(イ) Vol. 20 予定論文より引継いだもの3編について報告があつた。

(ロ) カラー写真は実費を著者負担とすることを確認した。また、その旨投稿規定に入れることにする。

(ハ) J. J. P. として文献の省略法など abbreviation を決めたらどうかということが提案され、日誌を参考にして考慮することにした。

(ニ) 坂本論文は図の説明を加えること、山

崎論文はレフェリーの意見が対立しているので第三のレフェリーをおいて慎重に考慮すること、が確認された。

3) 松田編集委員の外国出張中の補充について後藤昌義氏という提案があつたが、松田氏の帰国予定を調べて再度考えることとした。

3. その他

1) 日本生理学会への決算ならび予算報告について吉村委員より報告があり、来年度からは、決算報告を形をかえて行なうことにし、出版会より状況の報告をさせることにした。

2) 繰越金はそのまま学会で保管することにする。

3) Vol. 21, No. 1 の分については、後日出版会との間で精算する。(Vol. 21 の購読料の1/6 (ただし20%の営業費を除く) を出版会は生理学会に戻し、No. 1 の製作費編集費は学会で支払う。)

生理学教育常任委員会議事録

日 時：昭和46年5月6日

場 所：日本生理学会会議室

出 席：(敬称略) 高橋 憲，本間三郎，市岡正道，畠山一平

議事

1. 前回委員会の議事録が確認された。

2. 去る4月24日開催された基礎医学会教育委員会の状況が本間委員から報告され、各学会教育

委員会の活動状況が知らされた(別掲).

3. 4月4日生理学会総会決議の取扱いについて協議決定し、その処理を庶務幹事に一任することになった.

とになった.

4. 生理学(医学)教育用機器の調査について鳥山委員の説明があり、その内容を検討した.

[ニュース]

第6回(昭和46年度)山路自然科学奨学賞候補者 推薦要項が来ております

内容は

1. 候補者の対象: 理学, 工学, 農学, 医学の分野において, 学術上の研究業績が特に優秀で, 年令50才未満のもの.
2. 山路自然科学奨学費: 本賞: 賞牌・副賞: 100万円(7件以内の予定)
3. 候補者推薦件数: 1件
4. 推薦方法: 貴学(協会)に関する分野で貴学(協会)会長としてか, または貴学(協会)会長個人の資

格において候補者を御選考御推薦いただきます。所定の推薦用紙に必要事項を記載し, 本財団あて御送付願います(所定の推薦用紙については, 財団法人山路ふみ子自然科学振興財団, 〒102, 東京都千代田区三番町5, 電話 03-261-0397番にお問合わせください).

5. 推薦締切期日: 昭和46年8月31日

応募希望者は学会事務所にお申込みください.

1972年度米国 NIH 特別研究員計画募集について

生理科学研連委員

勝 木 保 次

本年度 NIH 研究員募集要項が発表になりました。希望される方は各大学長, 研究所長または機関長の推薦が必要ですので, 募集要項を参照の上9月30日(木)までに日本学会会議事務局に書類を提出してください。

資格は大学院博士課程を修了したもので, 米国の科学者と共同できる人。

募集内容は

1. 推薦人員 4名以内
2. 妻子同伴 希望により可能
3. 旅 費 本人に対し往復旅費

4. 滞在費 博士取得後1年以内年6000ドル
1年以上2年まで 6500ドル
2年を越える場合 7000ドル
5. 研究期間 1年 ただし1年以内の延長が認められる
6. 年齢制限 日本側委員会は35才以下の人を優先させる

尚この他の要項については各機関の事務局に御連絡ください。

期日がせまっていますので至急準備される必要があります。

東京大学理学部物理学教室公募

下記により公募を行ないます。適任者の推薦, または希望者の応募をお願いします。

1. 公募教官 助教授または講師1名
2. 専門分野 生物物理(生物的, とくに脳および発生関係を希望します)

なお, この職は江橋教授(併任)と共同で, 当

物理教室内の一研究室単位を構成します。

3. 提出書類 1. 履歴書, 2. 研究歴, 3. 業績リスト(別刷添付), 4. 今後の研究計画または推薦書
4. 提出締切 46年10月16日(土)

5. 連絡先 東京都文京区本郷7-3-1
 東京大学理学部物理学教室
 主任 西島和彦

(封筒の表に「生物物理公募」と明記してください)

FENN International Congresses of Physiology 1889-1968

上記の書籍を FENN 博士より学会事務所で預っていますが、ご希望の方は部数が少ないためま
 えもってのがきかまたは電話で申込み下さい。代
 金は現品と引換えでお送り願います。

定 価 500円

送 料 140円

申込先

〒113

東京都文京区本駒込2丁目28-21

東洋文庫内

日本生理学会

電話 03-945-2840

振替 東京 86430

編 集 委 員

真島英信(幹事)	市岡正道	菊地鎌二
高垣玄吉郎	戸塚武彦	鳥居鎮夫
島山一平	望月政司(北海道)	星 猛(東北)
新島旭(関東)	東建彦(中部)	品川嘉也(近畿)
入沢宏(中・四国)	栗山 漣(九州)	

信州大学教授 上田五雨
信州大学講師 別府芳雄 共著

現代医療社

東京都千代田区神田錦町1-21
振替口座 東京 24642

入門生物物理学

¥ 800 円80

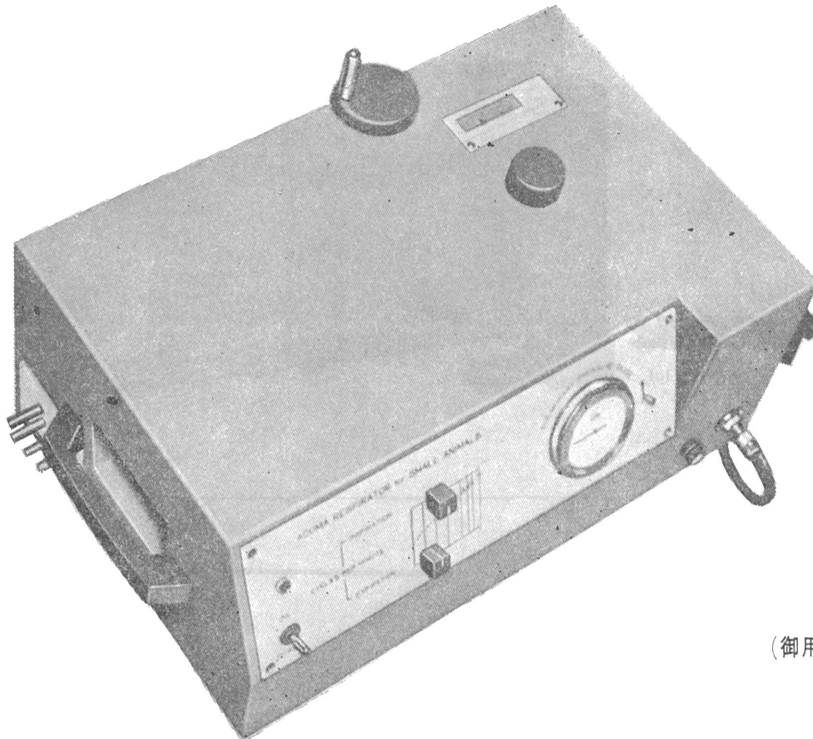
……総論には拡散、浸透圧、Donnanの膜平衡といったところが、ごく簡単に説明されている。情報理論や生体情報の処理についてもものべてあり、各項の終りに練習問題がついている。……

各論の方は脳波、視力、聴覚、シナプスの興奮と抑制、筋電図、心室勾配、局所血流量、高所順応などの数理的取扱い法が述べられている。魅力的な項目が一杯ならべられている。(本間三郎教授評より)

本書は医学者によってはじめて書かれた医学研究者のための生物物理学書である。

小動物よりうさぎ、猫までのレスピレーター完成 アコマ AR100

血圧計、麻酔器のメーカーとして広く御愛用を願って居りますアコマが数年前より研究致して居りました、小動物用レスピレーター(A R100) を完成致しました。従来の製品と一変し其の機能が高く評価されて居ります。貴院の研究室に是非一台御備え下さい



大きさ 520×330×210^{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 R100) 特長

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

注 犬用は別にAR. 300 (20~300cc) を御使用下さい

ACOMA

アコマ医科工業株式会社

東京都文京区本郷2-14-14 TEL03(811) 4151

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

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

2. 稀釈操作不要

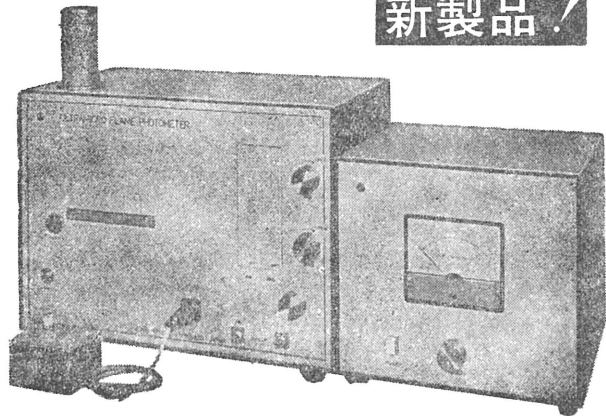
3. Na, K 同時測定

4. 再現性 $\pm 2\%$ 以内

エルマ光学株式会社

本社 東京都千代田区神田鍛冶町2-4 〒.101
電話 (03)256-0911(代表)

大阪サービスセンター
大阪市北区旅籠町7-1 柏尾ビル内 〒.530
電話 (06)364-7981



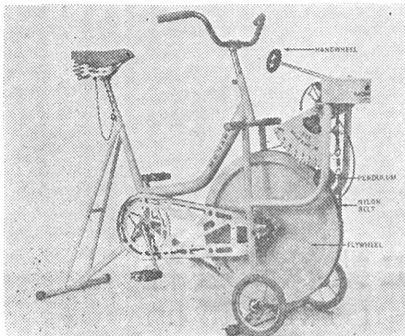
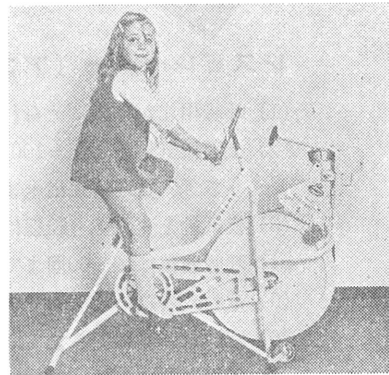
スエーデン モナーク エルゴメーター

“新製品”

小児用(4才~12才)

“精度、耐久力共に抜群です
納入実績が証明します”

- Åstrand, Döbeln 両博士の指導製作
- 負荷エネルギーをKPMで求め生体変化の測定
- トレーニング用にも威力を発揮



(トレッドミル
ガス分析装置
酸素消費量計)

日本総代理店

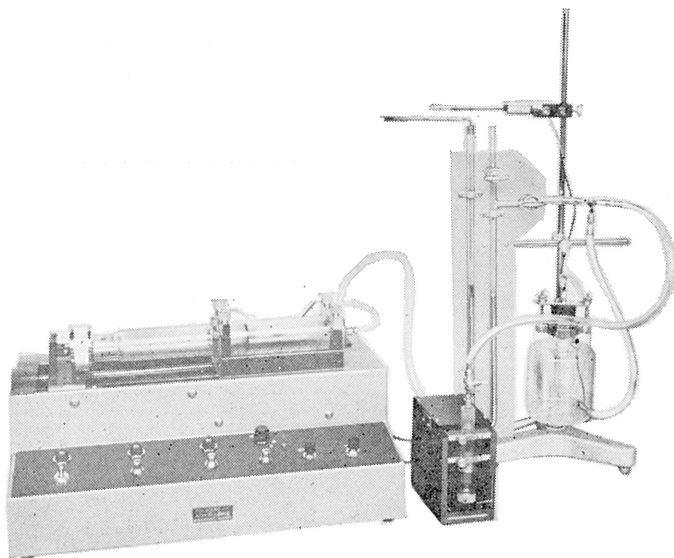
旭光物産株式会社

東京都千代田区神田司町2の2の11
電話 東京(251) 6167. 医学器械部

HAFFNER法

鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導

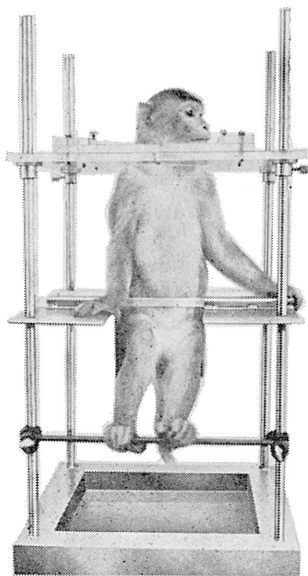


本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

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

モンキーチェヤ

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導



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

特別附属品

- チェヤ固定盤 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) 其の他無麻酔下で処置を加へる場合

KANO 株式会社 野上器械店

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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 33, No. 6 (1971)

Review

Teruo NAKAYAMA : Studies on thermo-reception : Electrical activities of temperature-sensitive unit in the brainstem333

Originals

Nobuo OKUDERA : Mutual inhibitory effect between chlorpromazine and several convulsants on convulsion345

Sōko MORIGUCHI : Comparative studies on the antifibrinolytic effect (in vitro and in vivo) of t-AMCHA, phenyl-t-AMCHA, trasylol355

Short communications

Miharu MIYAMURA and Yoshiyuki HONDA : Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise364

Hidenobu MASHIMA : Load-velocity relations under various contractile forces in the frog skeletal muscle366

Hideo HAYASHI and Etsuko HORIUCHI : Effect of cadomium ion on the bullfrog heart368

Teruko SHISHIDO, Kyoji SAITO and Yoshimasa WADA : A method for filling microelectrodes with electrolyte solution370

昭和四十六年五月二十日印刷

編集兼
 発行人

真島英信

東京都文京区本駒込二丁目一八番一三
 日本生理学会

印刷者
 印刷所

山形県鶴岡市山王町一四の二四

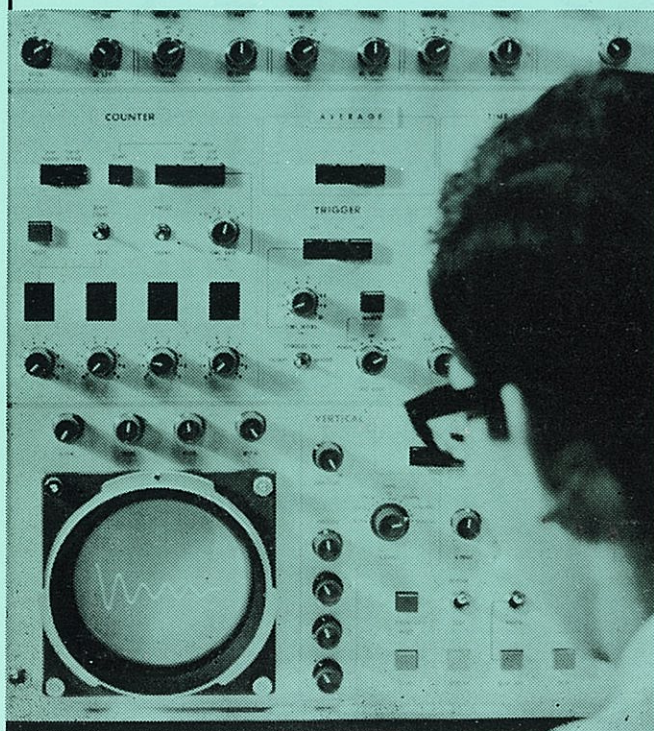
三浦経夫
 鶴岡印刷株式会社

発行所

〒一三三
 東京都文京区本駒込二丁目一八番一三
 日本生理学会

定振替
 電話
 東京九
 価八五
 参八五
 百四一
 三二八
 円〇〇

生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ



ア タ ッ ク
ATAC



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