

日本

# 生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

33巻 7号 1971

総説

後藤鹿島：機械的刺激的の伝達とその制御——特に Pacini 小体の Lamellae の作用……………381

原著

岡本歌子，松本正子：ウシ血漿フラクシオン I よりのプラスミノーゲンの分離，およびその若干の性質について……………394

短報

KUBO, S., IKEDA, M. and FUJII, T.: Analysis of the vestibulo-vagal response……………403

HAYASHI, H. and HORIUCHI, E.: Effect of divalent mercury ion on the action potential of the heart……………405

NAGAI, T. and TAKAUJI, M.: Biochemical studies on excitation-contraction coupling in muscle……………407

ITO, Y.: Estimation of the number of superposition of renewal processes……………409

学会抄録

第184, 185, 186回生理学東京談話会……………411

第21回日本生理学会中国・四国地方会……………412

書評

生理学教程 (真島英信)……………425

Atlas of the Human Brain (内齒耕二)……………426

会報

第1回日本生理学会会則改正委員会……………426

第1, 2回研究費委員会……………427

人体基礎生理学研究所設立委員会……………428

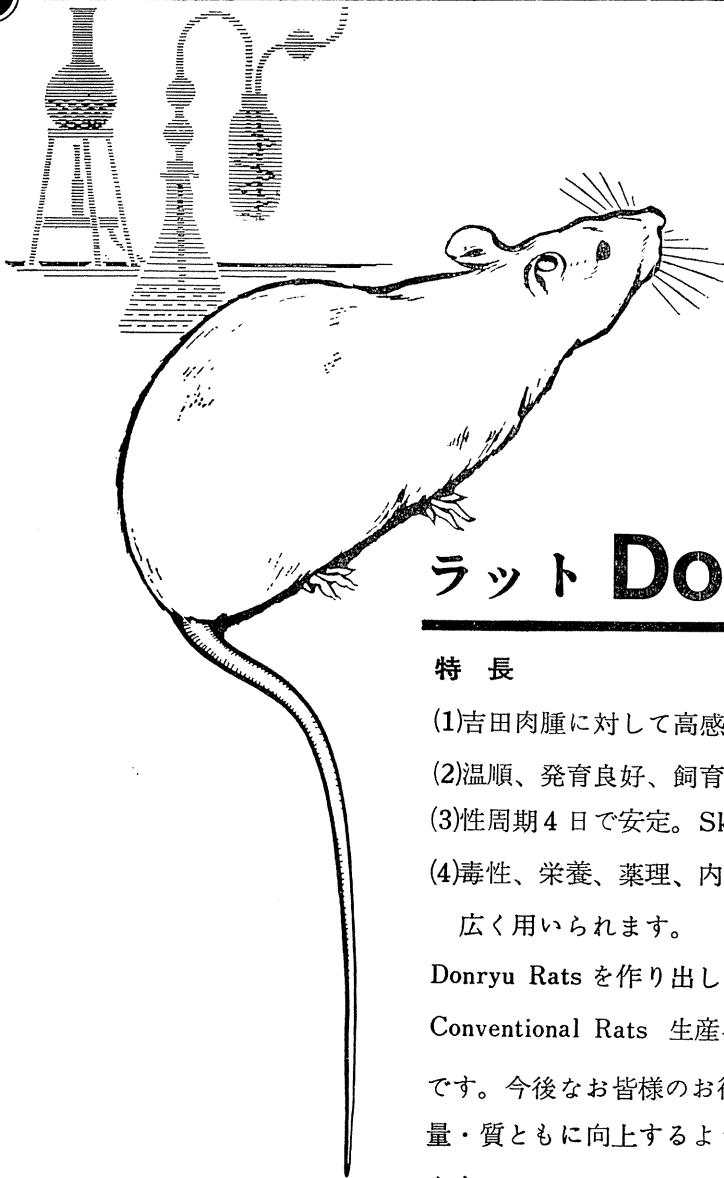
教育委員会……………430

生理学合同班会議……………431

日本生理誌

J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



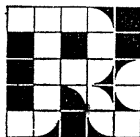
## ラット Donryu

### 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20回日本生理科学連合講演会

日時：昭和46年10月23日（土）P.M. 1:00~5:00

場所：東京医科大学同窓会館ホール

主題：「光と生物」

開会（P.M. 1:00）

- (1) 視物質の中間体について (阪大・理・生物) 吉沢 透 (30分)
- (2) 脊椎動物網膜の光受容機構  
——視細胞電位を中心として—— (慶応大・医・生理) 村上 元彦 (30分)
- (3) 眼点光覚 (岡山大・理・臨海) 吉田 正夫 (30分)

——休 憩——

- (4) 光合成のエネルギー変換の調節と物理的状態変化  
(九州大・理・生物) 西村 光雄 (30分)
- (5) 農業における植物光反応の生理 (理化学研・生物試験室) 橋本 徹 (30分)

閉会の辞に代えて

国際生理科学会議（旧名万国生理学会）に就いて

国際生理科学連合理事  
日本生理科学連合委員長  
加藤 元一

主催：日本学術会議生理科学研究連絡委員会

幹事：大畑 進，登坂 恒夫（東京医科大学生理学教室）

交通：(1) 国電，地下鉄，小田急，京王 新宿駅西口下車，徒歩10分

(2) 都バス：新宿西口乗場 9，10 柏木一丁目下車（東京医大病院前）

連絡先：東京都新宿区西新宿6-7-1 電話：342-6111 内線 395 生理学教室

（来 聴 歓 迎）

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  
水平敏知 編  
松田幸次郎  
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

## 機械的刺激の伝達とその制御——特に Pacini 小体の Lamellae の作用 612.88

後 藤 鹿 島 (群馬大学医学部第一生理学教室)

**Mechanical transmission in a receptor and its control—especially  
on the function of Lamellae** Kashima Goto (*Department of Physiology,  
School of Medicine, Gunma University*)

### I. Mechanoreceptor

すべて感覚の受容器はそれぞれ特有な刺激に応じて求心性の impulse を発生するが、その impulse の発生の第一歩は receptor potential (時に generator potential) の形をとる事は広く知られている。これ等の事実は1950年 Katz<sup>42)</sup>により amphibian で、1953年 Gray & Sato<sup>28)</sup>により mammalian で、さらに引きついで Eyzaguirre & Kuffler<sup>17)</sup>により crustacean によって証明された (図1)。

皮膚感覚の sensitive spot として温、冷、痛および触、圧の感覚が存在するわけであるが触圧の receptor を一般には mechanoreceptor と総称しているものの (厳密には音の受容器もはいるわけであるがこれは聴覚として別におく) 果して触圧の receptor が receptor としての唯一の sensemodality をもつかあるいは submodality のものであるか明確な解答は与えられていない。例えば mechanoreceptor の代表的なものである Pacinian corpuscle においてその機能については圧触<sup>14)27)</sup>、浸透圧<sup>77)</sup>、温度<sup>43)</sup>、痛み<sup>68)</sup>、血圧<sup>84)</sup>、蠕動運動<sup>80)</sup>、湿度<sup>78)</sup>等10種以上の働きが報告されている。サメの Lorenzian ampulla も本来は水圧を感じる receptor として知られていたがこれも温度の変化に非常に敏感に impulse を発生する事がわかった<sup>46)</sup>。

触と圧とは同じ mechanoreceptor として一括されているが厳密には Zotterman<sup>92)</sup>、Adrian<sup>1)</sup>などは次のように区別している。すなわち触は touch and light pressure としてでありこれについて活動電位を捨ってみると急速に

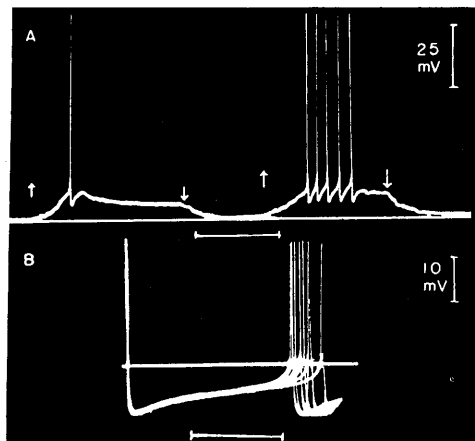


図1. Crayfish の receptor potential (Eyzaguirre & Kuffler, 1955 による).

adaptation を起こしてしまう事が多い。Maruhashi et al.<sup>53)</sup>によればネコの皮膚に分布する線維では直径が 8~10 $\mu$  のもので adaptation が30~60 msec 内に起きるといっている。一方圧の receptor は adaptation は起こるがさらに緩やかな反応が続いているものを pressure receptor として区別している。また圧が強ければ強い程 impulse の数が増して来る特性をもつ。

ヒトの皮膚における場合 mechanoreceptor としては少なくとも三種はあげられる。Pacini 小体、Meissner 小体、Merkel's discs である。その他 free ending, 毛根冠状叢、そして筋紡錘等も考えられる。

### II. Mechanoreceptor の構造とその生体内の働き

#### A. Pacini 小体 (図2)

Pacini 小体は1741年 Vater<sup>86)</sup>によって最初に記載され1835年に Pacini によって研究され

たもので Vater-Pacini の名がある。

小体は図2の示すように玉ねぎの構造をしている。長さが800~1000 $\mu$ 、巾は500~600 $\mu$ である。大きいのは1.0cmあったと Winkelmann (1960)<sup>90</sup>の報告がある。Pacini小体は老年になると退化して小さくなりまた、働きもにぶくなり、数も少なくなる (Cauna & Mannan 1958)<sup>7</sup>。小体は *Lamellae* と称する。層板状構造で外表をおおわれている。中心に inner core と称する部分があり有髄神経の末端である無髄部分となっている。*Lamellae* の間隔は対数目盛の距離になっている。間隙は組織液で充たされている。*Lamellae* は、1枚1枚分離でき、その厚さは1 $\mu$ 以下で上皮細胞の一種である。小体の inner core は albumine が多量に見出

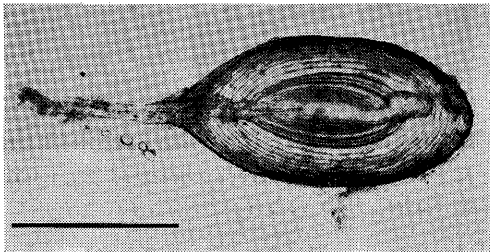


図2. Pacini の小体の顕微鏡写真。Calib. 500  $\mu$

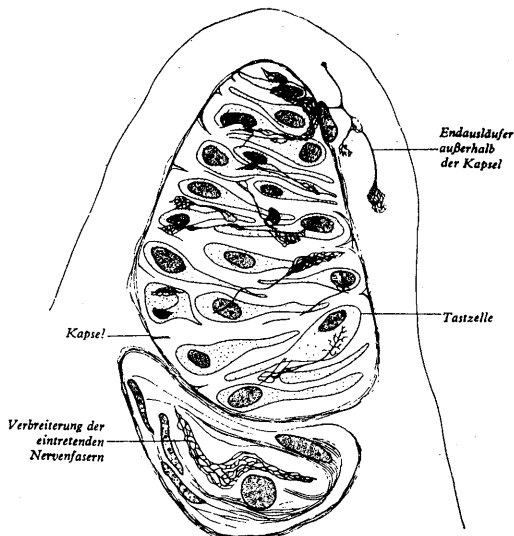


図3. Meissner の小体 (Van de Velde の Hand buch 1927による)

されていてこれは cholinestelase 活性を示す (Beckett, Bourne, & Montagna 1956)<sup>6</sup>。

*Lamellae* は1本の有髄線維の終末であり、perineurium の変形とされている。Quilliam & Sato 等<sup>67</sup>によれば中心の core の部分で *Lamellae* から200~300 $\mu$ 入った部分に第1絞輪があり、第2絞輪は *Lamellae* 外に出ている。Pacini 小体の分布は広く、手指の真皮、皮下組織に散在し、1本の指に100個以上 (Jones 1942)<sup>41</sup>存在する。ヒトの腸間膜には余りないともいわれ、ネコ以外の動物では腸間膜ではまちまちであるという (Robert 1959)<sup>71</sup>。

#### B. Meissner の小体 (図3)

Meissner の小体も同じく皮膚における触覚の receptor として記載され<sup>55</sup>、足掌より手掌に多いとされ、図に示すように円形または卵形をしたものが小葉状の結合組織でつまれている。すなわち神経終末と交互に重なり合った平板状の細胞が円柱状につき重なってできている。神経は2~9本入っているといわ multi-innervation である (Cauna 1956)<sup>8</sup>。神経終末をつむ結合組織は Pacini 小体の *Lamellae* と同様に perineurium の変化したものと思われる。この小体は皮膚の乳頭部に存在し Pacini 小体を圧の受容器とすれば、これは触の受容器の代表的なものとされているが、構造上からすれば Pacini 小体と同じ機能をもつと考えられ Meissner の方が少し finer である。Meissner 小体も年齢とともに大きくなり老年になると萎縮し退化する。数も少なくなる。すなわち老化した Meissner 小体はらせん状となりさらに細い filament に変化する (Cauna 1964)<sup>9</sup>。

#### C. Merkel's disc

第三の皮膚の mechanoreceptor といわれるものに Merkel's disc がある。これは主に真皮深部の神経叢に見られ有髄線維が無髄部に移行しその先端が葉状に大きくなったものである。Meissner 小体の存在する処と同様に存在し1本の神経に支配されている (Cauna 1961)<sup>10</sup>。

Pacini 小体の生体内の働きについての報告

は、1866年 Palledino<sup>65)</sup>に始まる。小体は触覚の増強器官であるといっているのは面白い表現である。同じ頃 Rauber<sup>69)</sup>は筋や関節の近くに存在する小体を muscle power や pain を伝えるものとした。その後血管壁に比較的多く存在することから、血圧の reflex に関係するといわれた。Woollard & Weddell<sup>91)</sup> および Schaumacher (1911)<sup>76)</sup>等は、この事を主張し Gammon & Bronk (1935)<sup>21)</sup> および Cauna & Mannan (1958)<sup>7)</sup> はネコの腸間膜の小体は腸間膜の血管の拡張に関係する詳細の報告を示した。すなわち Pacini 小体は動静脈吻合の間歇的開閉を伝えるのであると図示した。一方 Krause<sup>43)</sup> は温度変化に関係する receptor といった。ネコについていうと特に直腸よりの mesenterium すなわち後腸間膜動脈支配領域に多いのは defecation に関係するのではないかという説もある<sup>22)</sup>。

Pacini 小体の mechanoreceptor として生体内の働きについては上述の如く、それだけでここに記述できぬ程の多量の報告があるが、Meissener の小体あるいは、Merkel's disc に関する機能的な実験報告は殆どみられない。

### Ⅲ. Mechanoreceptor の興奮の発生部位

Mechanoreceptor 特に Pacini 小体から impulse の発生の前段階としての generator potential あるいは receptor potential の詳細なる研究は Alvarez-Buylla & Ramirez DE Arellano(1953)<sup>1)</sup>, Loewenstein<sup>47)</sup>, Altamirano-Orrego (1958)<sup>48)</sup>, Gray & Sato<sup>28)</sup>, Hunt & Takeuchi<sup>38)</sup>, Diamond, Gray & Sato<sup>12)</sup>, Sato & Ozeki<sup>72)</sup>等、数多くの報告があり綜的には佐藤昌康教授の“生体における mechano-electric transducer の機構<sup>73)</sup>”, また“知覚受容器の膜の生理<sup>74)</sup>等”について詳しくのべられているからその方を参照されたい。Gray & Sato の実験では generator potential は三つの相をなし第1相では大きさ立ち上りの速度が刺激の強さによって graded される, procaine 等で消失しない。しかも二つの連続刺激

で summation を起こす。第2相では、最初の相が critical の point に達すると all or none の性質をもって反応する相であり corpuscle 内での伝導要素と呼ばれるものである。第3相では、2相性の要素をもち procaine 等で消失するもの、この相は Ranvier の絞輪への伝導が含まれて来る。これ等の receptor potential の性質に対して Loewenstein, Rathkamp (1958)<sup>49)</sup> の実験は *Lamellae* を全部剥がして inner core のみの部分において mechanical の反応に応ずる事を示し、また無髄部以外の処では全々応じない事を証明した。しかし Hunt-Takeuchi<sup>38)</sup> の実験では、同様に *Lamellae* をはいだ標本について antidromic の刺激に対して無髄部に impulse の伝導する事を証明し orthodromic の刺激に対しても2相性の変化を認め不応期を証明し無髄部で all or none の伝導がなされる事を明らかにした。一般に synapse でも実験されているように generator potential の発電部位と、伝導する impulse は少し離れた部分に出發するといわれている。であるから無髄部で増大した generator potential が第1絞輪で一つの相を作りさらに第2絞輪以下で完全に2相性のものを作って伝導されると考えられていたのが無髄部の伝導も証明されたわけで先の Edward & Ottoson<sup>15)</sup> の generator potential の発生した部分より 500 $\mu$  離れた部分に impulse が発生するという報告と共にあわせて興味深いものとされている。

著者は Pacini 小体における receptor potential の発生は極めて狭い部分で行なわれるものと考えている。その一つの実験として、先端が 10 $\mu$  の針で限局された部分を小体の *Lamellae* の上からと *Lamellae* に孔をあけた場合と *Lamellae* を完全にはがした標本について刺激してみた。A) 先づ同じ強さの機械的刺激を小体の distal, medial, proximal の三つの部分に与えて見ると図4に見るように、差が出て来る。記録は何回もの overlap であるが、刺激の大きさは期間 0.1 msec で 15 volt で駆動して刺激間程は 20 msec である。Distal の部分

では、ふらつきが大きく proximal および medial の部分では少ない。Distal の場合刺激をうけてから反応までの時間が長く medial が最も短い。Proximal はその中間に存在する。その時間差は 0.4~0.6 msec である。最も閾値が低く確実な反応は medial の部分に見られる事がわかる。B) 刺激の強さが異なる場合による差。同一部位において刺激の強さが異なる場合刺激の強さが強くなるにつれて、刺激から反応までの時間は短縮して来る。最初の閾値は medial の場所でも最も低く刺激の強くなるにつれて、反応のばらつきは少なくなり時間も短縮して来る。刺激の最も弱い時と強い時とは 1 msec の差が認められる。この場合刺激の加えられる速度は両者とも変りないようにしてある。Distal の場合は閾値の高い事が著明であり、反応までの時間は medial の場合より長い。この事により medial の場所で強い刺激の

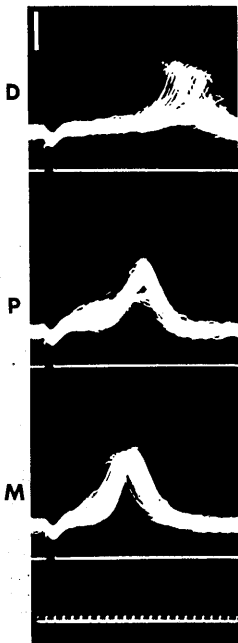


図4. 同じ強さの機械的刺激を Lamellae の上から与えた時、その与えた部位による活動電位の発生状態。D: distal の部位、P: proximal の部位、M: medial の部位。記録は数拾回の overlap、刺激の強さは 0.1 msec の中で 15 volt で drive。時標: 0.1 msec, Calib.: 25  $\mu$ volt,

場合が最も速やかに伝導される事がわかる。しかしどんな強い刺激でも 0.5 msec 以内にはいる事はない。C) Lamellae の厚さによる差。Lamellae を次々と剥がして行って decapsulated された標本にするまでの過程について上と同様な実験を繰り返す。図にはないが Lamellae の外層約 1/3 剥がした時においては全体としては intact の場合と殆ど変化のない状態を示した。Inner capsule まで剥がした時の実験結果で potential は幾分小さくなって来る。Medial の場合に最も閾値が低く反応の起こるまでの時間が短い事には変りないが、medial の刺激の一番強い時の反応までの時間は正常の例より少し延長して来る。Inner capsule もはがして central core のみの場合となると、distal の位置における閾値が極めて上昇し、potential も小さくなり反応するまでの時間が延長して来る。特に medial の場合に著しい。また proximal と medial の差が極めて少なくなる事がわかった。図5は central core のみにした標本においてAから順次 proximal から distal の方向に 100  $\mu$  ずつ移行させて刺激したものである。Bに相当する処が medial に相当する処である。この場合最も絞輪に近い proximal の部分を刺激した時が一番反応の時間が短いことが明らかになっている。D) 刺激部位の深さとの関係。この場合 Lamellae は intact で Lamellae の上から刺激した場合と Lamellae に穴をあけて細い刺激棒の先で inner core を直接刺激した場合を比較した。図6のS列は表在性の場合、I列は深部の場合でAとB、CとDでは刺激の強さがそれぞれ異なる。表在性で刺激の弱い時は反応の時間的おくれは大きくまた各々のばらつきも大きい。強くなるとばらつきは少なくなるがやはり時間的遅れは大きい。これに対して深部の刺激では時間的おくれは小で、また閾値も低く、したがって同じ強さの刺激によるばらつきは少ない。また刺激の強さによる時間的差は極めて少なくなって来ている。要するに同じ inner core の刺激の場合を考えるのに Lamellae のある場合と完全にはがした場合とでは、同一

の刺激に対して差が出ている。 *Lamellae* のある場合の方が時間的おくれは少なく、かつ、また大きな potential を発生しうる。

以上の実験結果より、receptor potential の発電部位は極めて部分的なもので、無髄部の medial から proximal の部分によった限局した処が最も発生し易く、その間刺激の強さにより無髄部位は広がる事も考えられるが一般には無髄部分を伝導してそれが第一絞輪を興奮させると考えるべきであろう。

IV. Mechanoreceptor の energy の転換

Mechanoreceptor がいかにして mechanical の energy を電気 energy に転換するかは

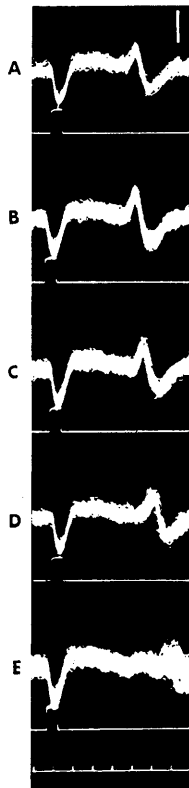


図5. 中心核のみの標本において刺激部位を移動させた場合の反応の時間的關係。A: 第1絞輪に近接する部位。B, C, D, E はAより100  $\mu$  ずつ distal へ移動させた。刺激の強さ: 0.1 msec  $\times$  10 volt で drive。刺激間程: 20 msec。時標: 0.2 msec。Calib.: 25  $\mu$  volt。

general physiology の最大の関心事である。

前述の decapsulated された無髄部では1  $\mu$  以下の微小なる動きに対して、興奮しうるが無髄から一步中枢よりの絞輪部では 10  $\mu$  以上の圧迫(軸径の60~80%が変化をうける動き)にも反応を示さない(Loewenstein 1959)<sup>51)</sup>。無髄部では、どんな変化が起こっているか。 *Lamellae* は mechanical の変動は伝えては来るがそれと無髄部の間にはどんな変化が発生しているのだろうか。 Receptor に対する適刺激は末端の受容器の興奮膜の ion に対する透過性を非特異的に増大させ脱分極を起こすという事が多くの人からいわれている<sup>19)34)35)36)</sup>。膜を境にして外液の Na<sup>+</sup> が中に入ると考える。しかし *Lamellae* は Na<sup>+</sup> に対して diffusion barrier であるから、Diamond, Gray & Inman (1958)<sup>13)</sup> 等は Na-free-Ringer に灌流して1.5分で自発放電は消失し receptor potential は10%まで減少するのを見ている。同じく透過性に関する実験は他にも色々行なわれている<sup>62)75)</sup>。もし膜の透過性の増大が非特異的で Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> その他の ion に対して平等に透過性が増大すると、膜電位は0に近づくこととなり、Washizu (1962)<sup>87)</sup> 等の報告によるザリガニの伸展受容器の神経細

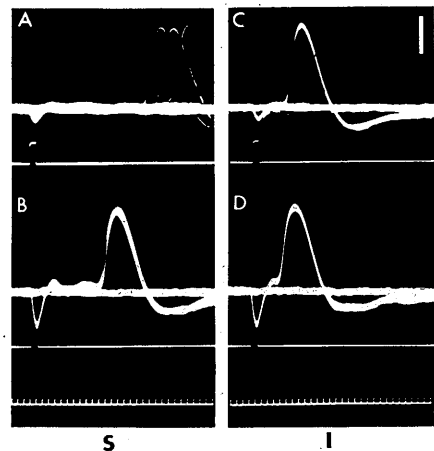


図6. 表在性の刺激と *Lamellae* に孔をあけて深部を直接刺激した場合の比較。S: 表在性の刺激, I: 深部を刺激。A, C は刺激の強さが0.1 msec  $\times$  5 volt。B, D は刺激の強さが0.1 msec  $\times$  13 volt。時標: 0.1 msec。刺激間程: 20 msec。Calib.: 25  $\mu$  volt。

胞で generator potential を測定しながら他の電極から過分極, 脱分極の方向に電流を流し, 前者により generator potential の増大, 後者によって減少を認めた. 結局ザリガニの伸展受容器では, 伸展によって非特異的に透過性が増大し generator potential の発生となつて思われる. 後藤, 反町の報告 (1968)<sup>23)</sup>によれば, 生体内の実験で *A. mesenterica inferior* に直接薬液を注入して支配領域の Pacini 小体の興奮

状態を single-terminal-carpuscle あるいはそれに近い状態で観察した. 使用した20種以上の中枢あるいは末梢神経に興奮的に作用すると思われる, 薬物中図7にみられるように bradykinin ( $\times 10^{-5}$ ), acetylcholine (Ach) ( $\times 10^{-6}$ ), adrenalin-chloride ( $4 \times 10^{-7}$ ), serotonin ( $\times 10^{-5}$ ) を注入後に特有な一過性自発放電がみられた. 特に bradykinin は  $5 \times 10^{-6}$  から  $10^{-5}$  と漸次高濃度にしたがって自発放電の強さが増

強された. これ等一連の薬物は膜の透過性をかえるもので adrenalin は透過性を減少させ, 他の bradykinin, serotonin, acetylcholine (Ach) は透過性を増大させる.

またさらに  $\text{Na}^+$  に対して選択的に増大すると考える Diamond, Gray & Inman の方向もある. いずれにしろ加圧により膜の透過性の変化と考えるのが一致した意見であるが Ilyinsky<sup>40)</sup>の実験によると Pacini 小体も刺激の方向によって generator potential の過分極, 脱分極の形が現われて来る (図8). 短軸方向に刺激すると, 脱分極となり刺激を去った時は過分極となる. これに対して  $90^\circ$  の方向から刺激を与えると, 加えた時は過分極となり去った時は脱分極となる. 丁度楕円の短軸に力を与えた時にこれと直角の方向の部分に強く働いてその部分が伸展される性質をよく表わしている. これによって on-response に対して off-response の説明もうまくつくし, 圧迫されると楕円である関係から力と直角の方向の部分が伸展されてその部分が透過性が増大する. 力が元にもどるとそれと逆の現

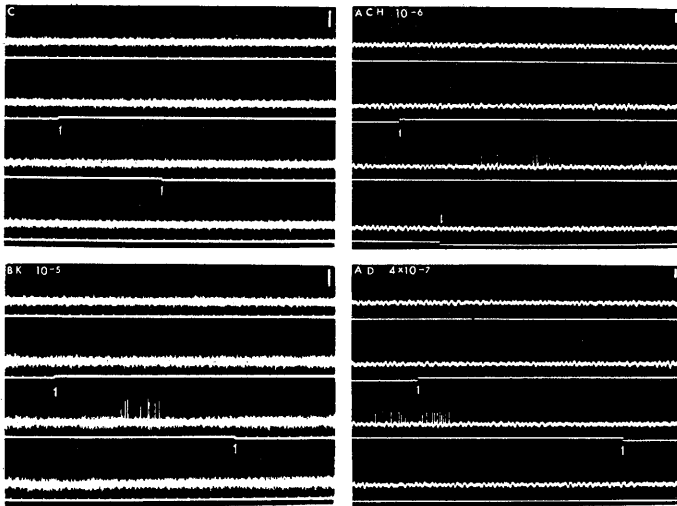


図7. 生体灌流による Pacini 小体の放電, single terminal corpuscle の記録. 刺激薬物は *A. mesenterica inferior* より microinject された. C: Control. BK: Bradykinin. ACh: Acetylcholine. AD: Adrenalin chloride. 矢印は injection の時標.

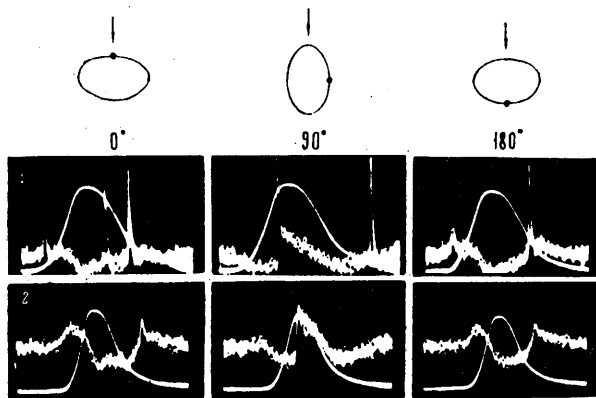


図8. Pacini 小体の刺激の方向性の差による potential 発生の状態. 上段: 刺激方向. 中段: 機械的刺激の波型と伝導する impulse. 下段: 機械的刺激の波型と receptor potential (Ilyinsky, 1965による).

象が起こる。すなわち透過性が増大していたという事は、初の部分に減少した部分ができる。減少した部分ができる事は他の部分（力と直角の方向）では増大しているという。二つの機構が同時に行なわれている処に注目すべきであろう。以上膜の透過性の変化による  $\text{Na}^+$  その他の ion の移動による energy の変化を考えたわけであるが、従来自然現象の generator potential の発生には磁場における機械的変動が考えられたわけで、平易に言えば発電機の原理にそのものを考えればよい。

*Lamellae* は数拾層の層板状構造をなしているがこの間には、他の組織とは大変異った容量をもつものである。これは生体の興奮性膜とは関係なく持続的に容量をもっているものである事が後藤、反町などにより報告された<sup>24)</sup>。すなわち三端子法によって、微小容量を測定すると corpuscle の平均値は 0.833 (比較単位) で他の組織の細胞 (平均 0.670) に比較して大きく、時間的経過を比較すると、骨格筋や心筋の時間的減衰が細胞膜の興奮性と関係をもつに比較して corpuscle は independent である。別の実験で corpuscle を圧迫する事によって容量が変化する事も知られている。無髄神経部のすぐ外層の innercorpuscle も密であるが同じ構造になっていると電子顕微鏡では報ぜられている<sup>66)</sup>。この容量をもつ組織は機械的変動によって常にその電気的 charge をかえうる。外層の層板状構造の容量とそれを含む荷電をその距離によって変動しうる状態にある。すなわち小さい容量の condenser と大きい容量の condenser とが常に variable の状態にあるといえよう。C<sub>1</sub> の容量がその n 倍の C<sub>2</sub> という容量に変わりうる状態にありその間に無髄の部分をはさんでいて、これは電気的等価回路では電気力線の変化する中に 1 本の電導体が存在する形になっている。この電気力線の変化によって興奮が起こるといふ説には反論もある<sup>26)</sup>。この事がもし磁力線の変化する中に、電導体が存在すると真の意味の generator potential に変換するわけである。

## V. Mechanoreceptor の興奮性の制御

元来、末梢神経の感覚受容器には本来の知覚線維の外に他種の神経支配をうけている場合がある。例えば筋紡錘について見れば求心性のもの外に  $\gamma$  線維と名付けられる遠心性の線維があつて、伸張反射の自動調節を行なっている<sup>39) 44)</sup>。また mechanoreceptor とは異なるが聴覚の場合聴覚中枢から蝸牛に至る遠心性抑制線維があつてこれが第一次 neuron の音刺激に対する impulse を抑制すると Fex (1962)<sup>18)</sup> が記載している。これは蝸牛の有毛細胞に達して synapse 結合をしているという (Smith 1961)<sup>83)</sup>。同様な現象はザリガニの伸展受容器の抑制線維にみられる。この抑制線維の神経細胞は中枢の神経節中であつて receptor neuron に対して遠心性に抑制的に支配している。Uchizono<sup>85)</sup> によるとこの伸展受容器の抑制線維の神経支配の電子顕微鏡的構造があきらかになっている。

Pacini 小体の場合従来 1 本の有髄神経支配と知られていたがよくしらべてみると 2 重支配をうけているものがあり、後藤等 1966 年<sup>22)</sup> の実験結果では、図 9 に示すように大きな速い速度の fibre. といま一つの slow に伝導するほそい fibre の potential を 1 個の terminal corpuscle の標本から記録できる。このような標本について本来の求心性の impulse を伝える線維の伝導速度は毎秒 20~36 m でおそい伝導速度のものは毎秒 1 m 以下であった。Orthodromic の刺激と antidromic の刺激による collision の方法を用いて機械的刺激を伝えるものは速い方の線維をとる事が判明し、またおそい方の線維は mechanical の刺激に応ずることが認められない。また antidromic の刺激を細い fibre に与えることによって Pacini 小体の閾値が下降して、その強さに応じて自発放電の起こることも証明された。かくして Pacini 小体は遠心性のいま一つの fine な fibre に支配されてこれによって受容器の興奮性が高まるという結論に到達した。

この現象は一般に感覚受容器の細胞が抑制的

controlをうけるのに反して促進的なcontrolをうける例である。Mechanoreceptorに限らず感覚の受容器は一般に閾値の上昇でcontrolされる場合が多く、特に不応期における第2の刺激は自然と被刺激体の閾値を上昇せしめている。他面、Békésyは皮膚感覚の2点刺激で同時にある間隙をもった2点を刺激して行く、ある1点の側方に抑制効果力があることをのべている(Békésy 1955, 1959<sup>34</sup>)。これは皮膚感覚に限らず、視覚ではMachband<sup>54</sup>)として広く研究されている(Ratliff, Hartline & Miller 1963<sup>70</sup>)。また感覚器では、第一次neuronの上のsynapseの関係で抑制効果を認めている場合が少なくない。痛覚が他の感覚を隠蔽すること(Gutmann & Mayer-Gross 1943<sup>30</sup>), Edward (1957)<sup>16</sup>), Nathan (1961)<sup>59</sup>60)), また歯科領域で白色雑音が歯痛を和らげる手段として用いられている<sup>5</sup>)。その外に中枢性にfeedback機序として考える場合もある<sup>11</sup>)。

閾値の低下についての制御は比較的例が少な

く触角の異常亢進とか痛覚の異常亢進とか名付けられた研究をみる。末梢神経の回復過程の内に閾値の低下した例が報告され(Lanier, Carney & Wilson 1935)<sup>45</sup>), これ等はいずれもどこかの障害後の変化によるとされHarpman (1948)<sup>32</sup>), Harpman & Whitehead (1955)<sup>31</sup>)は化学物質の遊離があるためとし、Lewis & Hess (1933)<sup>52</sup>)等は特にhistamin, atropin, Ach等が閾値を下げる役割を果していると報告している。その他交流刺激、熱等が閾値を下げる要素とされている。Shaw (1933)<sup>79</sup>)は痛覚と交感神経の活動の関係を論じ交感神経は一般に体性感覚を支配しcontrolはこの影響を除くことによって感受性が増大する事をのべている。よく呼ばれる連関痛とは内臓痛に基因するantidromicの皮膚へのimpulseによる皮膚痛覚の亢進と考えられる。

Pacini小体の場合、細いまま1本の線維も副交感神経に属するものと思われこの線維の繰返しの興奮により、小体の閾値の降下が起こるとみなすべきである。

## VI. Pacini小体におけるLamellaeの作用

Pacini小体に限らずMeissner小体の層状構造についてもいえる事であるがLamellaeがいかなる機能をもつものであるか、またいかにしてmechanicalの刺激を神経末端まで伝達するかは1958年のHubbard<sup>37</sup>)の詳細な報告までは余り明らかでなかった。Hubbardは数 $\mu$ secの短い連続flashを用いてPacini小体に圧を加えた時のLamellaeの運動を顕微鏡写真にとった。その結果Lamellaeの間隔は対数目盛の間隔を示し、その運動を内、中、外の3層に互って観察すると、外層に与えられた持続的の刺激は内層においては一過性のものに変る事が明らかになった。すなわち構造の上から力の伝達に主役を演ずるのはLamellaeおよびLamellae間の結締組織およびLamellae間の液体である。前二つは弾力性要素で後者は粘性要素である。Loewenstein<sup>50</sup>)にいわせると、丁度これはdashpotとspringの関係に相当すると

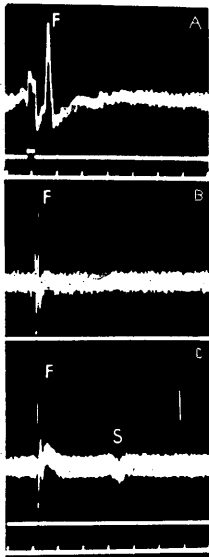


図9. Pacini小体の二重神経支配。Single terminal corpuscleの標本で電気的刺激によって二つのpotentialをうる。F:伝導速度の早い線維のpotential。S:伝導速度のおそい線維のpotential。上段の時標は1 msec, 中, 下段の時標は5 msec。Calib.: 50  $\mu$ volt。

いう。この結果低周波の filter となりまた最高の周波数にも制限ができて来る。したがって持続的な刺激のもとでは弾力のみが存在する。このような力は *Lamellae* をつうじて中心部へ非常に弱い力で伝達する。*Lamellae* の間隙や組織のため大部分は外側に止まりその内のほんの小 fraction のみが中心核に到達する。これに反し dynamic の圧の変化は充分伝達される。例えば  $500\mu$  の直径を有する corpuscle で  $20\mu/\text{msec}$  の変化によって中心核の近くに末端と同様な変化を起こす。 $20\mu$  の圧が 2 msec 以上保たれると中心核での圧の差は急に 0 となる。この一過性の圧の変化が receptor potential と一致するわけである。Corpuscle が圧から解放される時は弾性要素の蓄積された energy は粘性要素の中で消耗されて新しく粘性圧を作るといわれる<sup>50)</sup>。この圧の強さは解放の速度によるものである。前にものべたが圧の方向は与えられた方向に対して  $90^\circ$  回転される。これは楕円のもつ特性であり、無髄神経の末端はこの方向によっても充分興奮しうる。これが off-response の説明となっている。

次の実験は最近報告されたものであるが<sup>25)</sup>、*Lamellae* を完全に除去したものと *Lamellae* の intact のものと mechanical な刺激を拾う範囲について、腸間膜上で判定したものである。図10に示すように corpuscle を中心とした一定範囲 ( $A_1 A_2 A_3, B_1 B_2 B_3, C_1 C_2 C_3$ ) にわたって閾値の大きさしらべてみると *Lamellae* の存在するものは遠隔部位まで刺激を拾うに反して、*Lamellae* の存在しない corpuscle では直接あるいはそれに近い状態でなければ応じないことがわかった(図11, 12)。この外に *Lamellae* が被刺激性方向をもつ事も判明した。長軸に平行な部位からの刺激は比較的有効に作用するがこの軸と直角の方向からの刺激はそれに比較して効率がわるい。

以上の *Lamellae* に関する実験報告から *Lamellae* の作用をまとめてみると、

1. *Lamellae* は全部とり除いても generator potential の発生する事から receptor potential

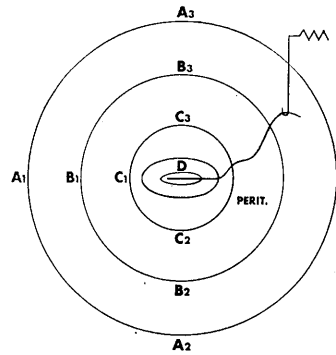


図10. Pacini小体の存在する周囲の腸間膜を刺激した実験の刺激電極の位置. A, B, C, はそれぞれ D を中心として,  $1000, 2000, 3000\mu$  の半径の同心円上の点.  $D_1, D_2, D_3$  は表示されていないが  $C_1, C_2, C_3$  に近い部分の小体の辺縁に相当する. PERIT.: 腸間膜.

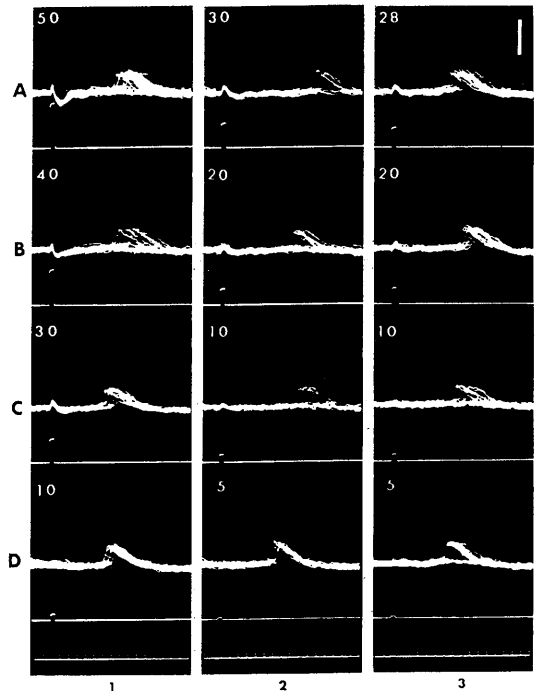


図11. Pacini小体の周囲の腸間膜を刺激した時の閾値とその時の反応状態.  $A_1$  の位置は A と 1 の組合せで示されている, 左上の数字はそれぞれの閾値を示す. 刺激の中: 0.1 msec, 刺激間程: 20 msec. 時標: 0.2 msec. Calib.:  $25\mu\text{volt}$ .

に必須の要素でないと思われるけれど、

2. *Lamellae* のある事により刺激伝達に際し static のものでも dynamic の変化におき

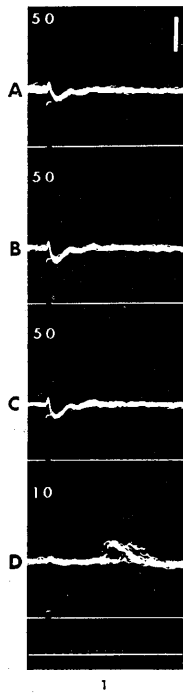


図12. Decapsulated corpuscle の場合で、周囲の腸間膜を刺激した時の閾値とその時間の反応状態  $A_1, B_1, C_1$  の位置では無反応,  $A_2, B_2, C_2$  および  $A_3, B_3, C_3$  もこれに準ずる. 刺激の間: 0.1 msec, 刺激間程: 20 msec, 時標: 0.2 msec, Calib: 25  $\mu$  volt.

かえられて伝えられる。これが adaptation のはやい receptor といわれるゆえである。

3. Off response も粘性圧として刺激となりうる。

4. 圧の加わる方向を  $90^\circ$  変換させるし、

5. 刺激を拾う範囲を10倍以上広くする。

この10倍以上という数字は *Lamellae* が存在する場合、Pacini 小体の長軸の3倍以上の半径をもつ円内において感ずる刺激が *Lamellae* を除去する事によって、中心核を直接刺激しなければ反応しない事実から出ている。

6. 被刺激性に対する方向性をもたせる、長軸と平行の方向には感度がよい。

7. 内部の無髄部を保護して receptor potential の発生を能率よくする。

### Ⅶ. Mechanoreceptor と知覚

最後に Mechanoreceptor の研究の立場を考

えてみよう。一般の感覚器の代表としての mechanoreceptor, 皮膚感覚の知覚としての mechanoreceptor, 神経生理学の一つとしての終末受容器, また疼痛の感覚器の類似物としての mechanoreceptor 等, 色々な観点がある。

A. 従来われわれの大部分の研究は遠く1838年 Johannes Müller<sup>56)</sup> の特殊エネルギーの法則に発しているものである。皮膚感覚については後に Von Frey (1896)<sup>20)</sup> によって開発された特異的な刺激に応ずる特異的な受容器があってそれが特異的な感覚を発生するという立場である。しかし近来この感覚の特殊性は屢々大きな障壁になっている。われわれが日常感ずる感覚の複雑性特に痒感, シビレ感, 感覚過敏, 感覚異常等には説明しがたいものがある。Pacini 小体は mechanical の刺激に対しては閾値が低くて感じ易いが, さればとってこれのみとは限らず, 温度, 痛み, その他の刺激にも応ずるし, 単に実験的に見られるような単一の Pacini 小体が針の先のようなもので触れられる事は極めて稀であって, その間広い範囲に互り温度も圧も痛みも含めた複合の刺激をうける方がより実際のでその時感ずる知覚が触覚かどうかは未だに詳細な実験結果を聞いていない。

B. 感覚神経系のいま一つの見方は二つの系統からその複雑性を解消しようとする試みがある。それは Head (1905)<sup>33)</sup> によって提唱され Mountcastle (1959)<sup>57)</sup> によって強調されるようになったが, 感覚特有な刺激によって特殊な感覚を伝えようとする系統とそのような特殊性を持たないものと二つの系統にわけられる考えである。前者は伝導速度が速やかで後索-毛帯路をとおり, 後者は伝導が遅やかで側索-網様体の経路をとおって, この方は特殊性を持たぬ故に感受性の spectrum の巾が広く数種の刺激に応じ大脳に達するまでにかかなりの修正をうける。

C. さらにこの形式が進んだ現在では一つの外来刺激が与えられると, 単一の receptor が興奮するのではなく一群の receptor が興奮を起こし, 色々な伝導速度あるいは synapse の

組合わせで、時間的空間的關係から立体的 pattern を形成する。この pattern から感覚というものを捕えようとする一派である。この説では刺激の特異性から来る感覚の特異性を認めない。これは Nafe (1927)<sup>61)</sup>に発し、Granit (1955)<sup>29)</sup>, Weddell (1962)<sup>89)</sup>, Sinclair (1955)<sup>81)</sup><sup>82)</sup>等の主張する所である。例えば Weddell (1955)<sup>88)</sup>の実験ではウサギの耳の1本の毛を刺激すると数本の線維に亙って impulse が上昇してそれが空間的に時間的の遅延を伴って、一つの pattern を形成する。この説を Melzack & Wall (1962)<sup>56)</sup>は最近次のように要約して報告している。1) 皮膚の受容器は特殊な刺激を一つの pattern に変換する。2) さらにこれは中枢の前で filter かけられる。3) 中枢の細胞はこの pattern から刺激の特殊性を拾いあげる。すなわち知覚する。4) また pattern 形成の上から2本以上の神経支配が必要である。

文 献

- 1) Alvarez-Buylla, R. & Ramirez DE Arellano, J. (1953) Local responses in Pacinian corpuscles. *Am. J. Physiol.* **172**, 237-244
- 2) Adrian, E. D. (1928) *The Basis of Sensation. The Action of the Sense Organs.* London.
- 3) Békésy, G. Von (1955) Human skin perception of travelling waves similar to those on the cochlea. *J. acoust. Soc. Am.* **27**, 830-841
- 4) Békésy, G. Von (1955) Similarities between hearing and skin sensation. *Psychol. Rev.* **66**, 1-22
- 5) Benjamin, F. B. (1956) Effect of pain on simultaneous perception of non-painful sensory stimulation. *J. appl. Physiol.* **8**, 630-634
- 6) Beckett, T. B., Bourne, G. H. & Montagna, W. (1956) Histology and cytochemistry of human skin. The distribution of cholinesterase in the finger of the embryo and the adult. *J. Physiol.* **134**, 202-206
- 7) Cauna, N. & Mannan, G. (1958) Structure of human digital Pacinian corpuscles and its functional significance. *J. Anat.* **92**, 1-20
- 8) Cauna, N. (1956) Nerve supply and nerve endings in Meissner's corpuscles. *Am. J. Anat.*, **99**, 315-350
- 9) Cauna, N. (1964) The effects of aging on the receptor organs of the human dermis, in *Advances in Biology of Skin. Vol. V*, Aging, ed. Montagna, W., pp. 63-69. New York.
- 10) Cauna, N. (1961) The submicroscopical relationship between the nervous and nonnervous elements of the cutaneous receptor organs and its significance. *Cytology of Nervous Tissue.* pp. 94. London.
- 11) Chernetski, K. E. (1964) Sympathetic enhancement of peripheral sensory input in the frog. *J. Neurophysiol.* **27**, 493-515
- 12) Diamond, J., Gray, J. A. B. & Sato, M. (1956) The site of initiation of impulses in Pacinian corpuscle. *J. Physiol.* **133**, 54-67
- 13) Diamond, Gray & Inman (1958) The relation between receptor potential and the concentration of sodium ions. *J. Physiol.* **142**, 382-394
- 14) Echlin, F. & Fessard, A. (1938) Synchronized impulse discharges from receptors in the deep tissues in response to a vibrating stimulus. *J. Physiol.* **93**, 312-334
- 15) Edward, C. & Ottoson, D. (1958) The site of impulse initiation in a nerve cell of a crustacean stretch receptor. *J. Physiol.* **143**, 138-148
- 16) Edward, W. (1950) Recent research on pain perception. *Psychol. Bull.* **47**, 449-474
- 17) Eyzaguirre, C. & Kuffler, S. W. (1955) Processes of excitation in the dendrites and in the soma of single isolated sensory nerve cells of the lobster and crayfish. *J. gen. Physiol.* **39**, 87-119
- 18) Fex, J. (1962) Auditory activity in centrifugal and centripetal cochlear fibres in cat. *Acta Physiol. Scand.* **55**, Suppl. 189
- 19) Frankenhaeuser, B. (1960) Sodium permeability in toad nerve and squid nerve. *J. Physiol.* **152**, 159-166
- 20) Frey, M. Von (1896) *Untersuchungen über die Sinnes functionen der menschlichen Haut: Druckempfindung und Schmerz.* Abhandl. sächs. Ges. Wiss math-phys. Cl., **23**, 175-266
- 21) Gammon, G. D. & Bronk, D. W. (1935) The discharge of impulses from Pacinian corpuscles in the mesentery and its relation to vascular changes. *Am. J. Physiol.* **114**, 77-84
- 22) Goto, K., Sorimachi, M., Shibasaki, S. & Loewenstein, W. R. (1966) A dual nerve supply of Pacinian corpuscle. *J. Physiol. Soc. Jap.* **28**, 27-37 (in Japanese).
- 23) Goto, K. & Sorimachi, M. (1966) Chemical accelerators on the Pacinian corpuscle. *Kitakanto Med. J.* **16**, 393-407 (in Japanese).
- 24) Goto, K. & Sorimachi, M. (1968) On the electric capacity of Pacinian corpuscle. *Kitakanto Mde. J.* **18**, 53-59 (in Japanese).
- 25) Goto, K., Sorimachi, M. & Suda, H. (1970) On the function of Lamellae. *J. J. Med. Sci.* (in

- press).
- 26) Gray, J. A. B. (1959) Mechanical into electrical energy in certain mechanoreceptor. *Progr. Biophys. Chem.* **9**, 285
  - 27) Gray, J. A. B. & Matthews, P. B. C. (1951) A comparison of the adaptation of the Pacinian corpuscle with the accommodation of its own axon. *J. Physiol.* **114**, 454-464
  - 28) Gray, J. A. B. & Sato, M. (1953) Properties of the receptor potential in Pacinian corpuscles. *J. Physiol.* **122**, 610-636
  - 29) Granit, R. (1955) *Receptors and Sensory Perception*. pp. 369, New Haven.
  - 30) Gutmann, E. & Mayer-Gross, W. (1943) The Psychology of pain. *Lancet*, **1**, 225-227
  - 31) Harpman, J. A. & Whitehead, T. P. (1955) Observation on chemical and neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia, flare and inflammation. *Brain*, **78**, 634-660
  - 32) Harpman, J. A. (1948) Observations on cutaneous hyperalgesia. *Brain*, **71**, 34-47
  - 33) Head, H. (1905) The afferent nervous system from a new aspect. *Brain*, **28**, 99-116
  - 34) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* **116**, 449-472
  - 35) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* **117**, 500-544
  - 36) Hodgkin, A. L. and Keynes, R. D., (1955) The potassium permeability of a giant nerve fibre. *J. Physiol.* **126**, 61-88
  - 37) Hubbard, S. J. (1958) A study of rapid mechanical events in a mechanoreceptor. *J. Physiol.* **141**, 198-218.
  - 38) Hunt, C. C. & Takeuchi, A. (1962) Response of the nerve terminal of the Pacinian corpuscles. *J. Physiol.* **160**, 1-21
  - 39) Hunt, C. C. (1954) Relation of function to diameter in afferent fibre of muscle nerves. *J. Gen. Physiol.* **38**, 117-131
  - 40) Ilyinsky, O. B. (1965) Process of excitation and inhibition in single mechanoreceptor (Pacinian corpuscle). *Nature*, **208**, 351-353
  - 41) Jones, F. W. (1942) *Principles of Anatomy as Seen in the Hand*, 2nd ed. p. p. 418. London.
  - 42) Katz, B. (1950) Depolarization of sensory terminals and the inhibition of impulses in the muscle spindle. *J. Physiol.* **111**, 261-282
  - 43) Krause, W. (1881) Die Nervenendigung innerhalb der terminalen Körperchen. *Arch. mikr. Anat.* **19**, 53-136
  - 44) Kuffler, S. W. & Hunt, C. C. (1950) The mammalian small nerve fibres: A system for efferent nervous regulation of muscle spindle discharge. In "Patterns of organization in the central nervous system". *Proc. Ass. for Res. in Nervous system and mental Dis.* New York.
  - 45) Lanier, L. H., Carney, H. M. & Wilson, W. D. (1935) Cutaneous innervation: An experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat.* **34**, 1-60
  - 46) Loewenstein, R. (1960) Mechanisms of nerve impulse initiation in a pressure receptor (Lorenzian Ampulla). *Nature*, **188**, 1034-1035
  - 47) Loewenstein, W. R. (1958) Generator processes of repetitive activity in a Pacinian corpuscle. *J. Gen. Physiol.* **41**, 825-845
  - 48) Loewenstein, W. R. & Altamirano-Orrego, R. (1958) The refractory state of the generator and propagated potentials in a Pacinian corpuscle. *J. Gen. Physiol.* **41**, 805-824
  - 49) Loewenstein, W. R. & Rathkamp, R. (1958) The sites for mechanoelectric conversion in a Pacinian corpuscle. *J. Gen. Physiol.* **41**, 1245-1265
  - 50) Loewenstein, R. W. & Skalak, R. (1966) Mechanical transmission in a Pacinian corpuscle. An analysis and a theory. *J. Physiol.* **182**, 346-378
  - 51) Loewenstein, R. W. (1959) The generation of electric activity in a nerve ending. *Ann. of New York Acad. of Sci.* **81**, 367-387
  - 52) Lewis, T. & Hess, W. (1933) Pain derived from the skin and the mechanism of its production. *Clin. Sci.* **1**, 39-61.
  - 53) Maruhashi, J., Mizuguchi, K. & Tasaki, I. (1952) Action currents in single afferent nerve fibres elicited by stimulation of the skin of the toad and the cat. *J. Physiol.* **117**, 129-151
  - 54) Mach, E. (1865) Über die Wirkung der räumlich Vertheilung des Lichtreizes auf die Netzhaut, *Akademie der Wissenschaften in Wien, Sitzungsberichte, math. nat. Cl.* **52**, 303-322
  - 55) Meissner, G. (1859) Untersuchungen Über den Tastsinn. *Z. f. rat. Med.*, **7**, 92-119
  - 56) Melzack, R. & Wall, P. D. (1962) On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain*, **85**, 331-356
  - 57) Mountcastle, V. B. & Powell, T. P. S. (1959) Neural mechanism subserving cutaneous sensibility, with special reference to the role of afferent inhibition in sensory perception and discrimination. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **105**, 201-232
  - 58) Müller, J. (1838) *Handbuch der Physiologie des Menschen*, 2nd ed., Coblenz.
  - 59) Nathan, P. W. (1960) Improvement in cutaneous sensibility associated with relief of pain. *J. Neurol.*

- Neurosurg. Psychiat. **23**, 202-206
- 60) Nathan, P. W. (1958) Ischemic and post-ischemic numbness and paraesthesiae. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **21**, 12-23
- 61) Nafe, J. P. (1927) The psychology of felt experience. Am. J. Psychol. **39**, 367-389
- 62) Nishi, K. (1968) Modification of the mechanical threshold of the Pacinian corpuscle after its perfusion with solution of varying cation content. Jap. J. Physiol. **18**, 216-231
- 63) Pacini, F. (1835) Sopra un particolare genere di piccoli Corpi globulosi scoperti nel corpo umano da Filippo Pacini Aluno interno degli Spedali riuniti di Pistoia.
- 64) Pacini, F. (1840) Nuovi organi scoperti nel corpo umano. Pistoja.
- 65) Palladino, G. (1866) Nuove ricerche sui corpuscoli di Pacini dell' Uomo e del gato. R. C. Accad. Napoli, **5**, 45-47
- 66) Pease, D. C. & Quilliam, T. A. (1957) Electron microscopy of the Pacinian corpuscle. J. biophys. biochem. cytol. **3**, 331-342
- 67) Quilliam, T. A. & Sato, M. (1955) The distribution of myelin on nerve fibres from Pacinian corpuscles. J. Physiol. **129**, 167-176
- 68) Rauber, A. (1867) Untersuchungen über das Vorkommen und die Bedeutung der Vater'schen Körper, München : Verlag V. C. Fritsch.
- 69) Rauber, A. (1865) Vater'sche Körper der Bänder und Periostnerven und ihre Beziehung zum sogenannten Muskelsinne.
- 70) Ratliff, F., Hartline, H. K. & Miller, W. H. (1963) Spatial and temporal aspects of retinal inhibitory interaction. J. of Opt. Soci. of Am. **53**, 110-120
- 71) Robert, W. H. (1959) Lamellated corpuscles (Pacinian) in relation to the larger limb vessels and a comparative study of their distribution in the mesentery. Anat. Rec., **133**, 593-604
- 72) Sato, M. & Ozeki, M. (1963) Response of the non-myelinated nerve terminal in Pacinian corpuscles to mechanical and antidromic stimulation on the effect of procain, choline and cooling. Jap. J. Physiol. **13**, 564-582
- 73) 佐藤昌康 (1962) 生体に於ける mechano-electric transducer の機構. 生物物理 **2**, 32-41
- 74) 佐藤昌康 (1967) 知覚受容器の膜の生理. 医学のあゆみ **63**, 754-760
- 75) Sato, M., Ozeki, M. & Nishi, K. (1968) Changes produced by sodium-free condition in the receptor potential of the non-myelinated nerve terminal in Pacinian corpuscles. Jap. J. Physiol. **18**, 232-237
- 76) Schaumacher, S. V. (1911) Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Lamellenkörperchen. Arch. mikr. Anat. **77**, 157-193
- 77) Schade, H. (1923) Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, VIII+605 pp. (pp.451-453). Dresden u. Leipzig : Theodor Steinkopf.
- 78) Schumacher, S. V. (1908) Über das Glomus coccygeum des Menschen und die Glomeruli Caudales der Säugetiere. Arch. mikr. Anat. **71**, 58-115
- 79) Shaw, R. C. (1933) Sympathetic system and pain phenomena. Arch. Surg. **27**, 1072-1080
- 80) Sheehan, D. (1933) The afferent nerve supply of the mesentery and its significance in the causation of abdominal pain. J. Anat., **67**, 233-249
- 81) Sinclair, D. C. (1955) Cutaneous sensation and the doctrine of specific energy. Brain, **72**, 584-614
- 82) Sinclair, D. C. (1967) Cutaneous Sensation. Oxford Univ. Press, London.
- 83) Smith, C. A. & Sjöstrand, F. S. (1961) Structure of the nerve ending on the external hair cells of the guinea pig cochlea as studied by serial section. J. Ultrastr. Res. **5**, 523
- 84) Thoma, R. (1884) Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. Virchows Arch. **95**, 294-336
- 85) Uchizono, K. (1967) Inhibitory synapses on the stretch receptor neuron of the crayfish. Nature, **24**, 833-834
- 86) Vater, A. (1741) Dissertatio de consensu partium corporis humani. Haller, Disputationum Anatomicarum selectarum, Vol. II, Gottingae, pp.953-972
- 87) Washizu, Y. & Terzuolo, C. A. (1962) Relation between stimulus strength, generator potential and impulse frequency in stretch receptor of crustacea. J. of Neurophysiol. **25**, 56-66
- 88) Weddell, G. & Pallie, W. (1955) Studies on the innervation of skin. II. The number, size and distribution of hairs, hair follicles, and orifices from which the hairs emerge in the rabbit ear. J. Anat. **95**, 483-501
- 89) Weddell, G. & Miller, S. (1962) Cutaneous sensibility. Ann. Rev. Physiol. **24**, 199-222
- 90) Winkelmann, R. K. (1960) Nerve Endings in Normal and Pathologic Skin. pp.195, Springfield. 111
- 91) Wollard, H. H. & Weddell (1935) The composition and distribution of vascular nerves in the extremities. J. Anat. **69**, 165-176
- 92) Zotterman, Y. (1939) Nervous mechanism of touch and pain. Acta psychiat. **14**, 91-97

ウシ血漿フラクション I よりのプラスミノーゲンの分離,  
およびその若干の性質について 612.115.1 : 599.735.5

岡本歌子, 松本正子 (神戸学院大学栄養学部生理学研究室)

**A method for separation of plasminogen from bovine plasma fraction I : with reference to some properties of the plasminogen** Utako OKAMOTO and Masako MATUMOTO (*Laboratory of Physiology, Faculty of Nutrition, Kobe-Gakuin University, Kobe*)

In order to facilitate the studies on fibrinolysis, a method to prepare plasminogen, which is available broadly and easily in laboratories, was devised by the authors. Through this procedure, the fibrinogen free from plasminogen is conveniently obtained as by-product. Improvement was achieved by using as the starting material the bovine plasma Cohn fraction 1 instead of the fraction 111; the latter has been thought to be the best source of plasminogen.

The fraction 1 was treated by BaSO<sub>4</sub>, then the supernatant obtained was further fractionated using Sephadex G-200 gel filtration. The fibrinogen fraction free from UK-sensitive plasminogen, appeared earlier. A plasminogen fraction appeared distinctively later in which no clottable protein was proved. The plasminogen thus prepared indicated the following properties. 1) Adding UK, lysis on fibrin was clearly appeared. 2) Adding SK, no lysis on fibrin was observed, and 3) Adding SK with human plasma proactivator fraction (prepared by the authors), lysis on fibrin was remarkably observed. Further, the profile of the preparation was compared with UK-activated plasmin through gel filtration. The pH dependency of the preparation in thermal denaturation test was examined.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1971) 33, 394-402〕

**key words** : plasmin, fibrinogen, plasminogen-proactivator, Cohn fraction I, separation of plasminogen.

## I. 緒言

ヒト, または動物のプラスミンまたはプラスミノーゲン・アクチベーターを測定する場合, ウシのフィブリンを基質として使用する場合が多い. とくにアクチベーターの測定には, ウシ血漿のフラクション I 中に含まれるウシ・プラスミノーゲンから生成されるプラスミンによるフィブリンの分解を測定して, アクチベーター活性の示標とすることが多い. そのため混在するプラスミノーゲンの多少により, 測定に少なからざる影響が生じうるおそれがある. したがって, もし, (1) プラスミノーゲンを含まないフィブリンノーゲン, および (2) フィブリンノーゲンを含まないプラスミノーゲンがえられれば, プラスミノーゲン量を任意に変化させて, フィブリンまたはフィブリンノーゲンの分解を測定す

ることが可能であり, 種々の利点が予測される.

本論文は, ウシ・フラクション I をゲル濾過し, フィブリンノーゲンとプラスミノーゲンとを分離し, そのプラスミノーゲンの 2, 3 の性質ならびに活性化について行なった研究の報告である.

## II. 材料および方法

### A. 材料

ウシの血漿フラクション I (Cohn) : Armour Lab. (U. S. A.) の bovine fraction 1.

ウロキナーゼ (UK) : 株式会社ミドリ十字より提供された同社研究所精製, 純化ウロキナーゼ (grade 2).

ストレプトキナーゼ (SK) : Lederle Lab. (U. S. A.) の Varidase.

トロンビン : 持田製薬株式会社の局所用トロンビン (ウシ).

ヒトの血漿フラクシオン I (Cohn): 株式会社ミドリ十字のヒトのフラクシオン I.

Sephadex: A. B. Pharmacia (Sweden) の Sephadex G-200.

緩衝液: (a) 0.1 M tris-HCl 緩衝液, 0.2 M NaCl を含む. pH 8.0 (b) 0.18 M 硼砂・硼酸緩衝液, pH 7.75 (11 中に  $H_3BO_3$  11.25 g,  $Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$  4 g, NaCl 2.25 g を含む).

## B. 実験方法

### 1. ゲル透過

Flodin & Killander<sup>7)</sup>の方法に準拠した Takeda<sup>ら</sup><sup>13)</sup>の変法によって行なった.

Sephadex G-200 を充てんした 2 cm × 60 cm のカラム中に試料を上部より通過させ, 上記の tris-HCl 緩衝液で溶出した. 溶出液は fraction collector で 3.0 ml づつ採取した. 溶出は 4°C で行なった.

### 2. 蛋白定量

Lowry<sup>ら</sup><sup>11)</sup>の方法によって, 次のようにして測定した. 0.4 ml の溶出液に 2.0 ml のアルカリ性銅試薬を加え, 10分後に Folin の試薬 0.2 ml を加え, 氷室に一夜放置して十分に発色させ, 750 m $\mu$  のフィルターを使用し, 発色を光電比色計で測定した.

また Beckman 型分光光度計を使用して試料の 280 m $\mu$  の吸光度を測定した.

### 3. 線維素溶解物質 (線溶物質) の測定

非加熱および加熱フィブリン平板を使用した.

#### a. 非加熱フィブリン平板の作製法

Astrup<sup>ら</sup><sup>1)</sup>の方法に準拠して作製した. 内径 9.0 cm の底の平らなペトリーのシャーレ中で, 0.4%ウシのフラクシオン I 液 4.0 ml と 10 u/ml トロンビン液 2.0 ml, 2%  $CaCl_2$  液 0.1 ml とを混合し, 1時間室温で放置後使用した. ウシ・フラクシオン I 中にはプラスミノーゲンが含まれているので, このフィブリン膜はプラスミノーゲン加フィブリンである. ウシ・フラクシオン I は硼砂硼酸緩衝液で溶解し, トロンビン液は生理食塩水で溶解した.

#### b. 加熱フィブリン平板の作製法

Lassen<sup>10)</sup>の方法に準拠した. 非加熱フィブリン平板と同様に内径 9.0 cm のシャーレ中でウシ・フラクシオン I 液 4.0 ml と トロンビン液 2.0 ml とを混合し, 1時間室温に放置した後, 85°C で45分間加温して加熱フィブリン膜を作製した. この加温により, ウシ・フラクシオン I 中に含まれるプラスミノーゲンを失活させることができる.

#### c. プラスミンの測定

加熱フィブリン平板上に, 試料 0.03 ml を滴下して, 37°C で incubate し; 18時間後に溶解面積を測定した. 溶解面積は, 溶解面の縦径 × 横径 (mm<sup>2</sup>) で表現した.

#### d. UK 被活性化線溶因子, プラスミノーゲンの測定

試料中のプラスミノーゲンについては, UK で活性化してプラスミンにし, そのプラスミンの線溶活性を前記のプラスミン測定と同様に加熱フィブリン平板上で測定した. 試料 0.2 ml に 10 u/ml UK (pk 単位) 0.1 ml を加えた混合液の活性を加熱フィブリン平板上で測定した.

#### e. SK 被活性化線溶因子, プロアクチベーターの測定

試料に SK を加え, SK 活性化線溶を非加熱フィブリン平板を用いて測定した. 試料 0.2 ml と 100 u/ml SK 0.1 ml とを混和し, その 0.03 ml を非加熱フィブリン平板上に滴下し, プラスミン測定時と同様に 37°C で18時間 incubate して, フィブリン平板上の線溶を測定した. この試料が, 前記の測定で, プラスミン活性を示さない場合に, 非加熱フィブリン平板の溶解が認められれば, 試料中にプラスミノーゲン・アクチベーターまたはプロアクチベーターが存在すると思われることができる.

またさらに試料が SK を加えることなしに非加熱フィブリン平板を溶解する場合には, アクチベーターが存在することになる. したがってアクチベーターの存在が認められず, SK 付加ではじめて活性が認められれば, この試料中の線溶因子はプラスミノーゲン・プロアクチベーターである.

## f. ウロキナーゼ (UK) の測定

試料を非加熱フィブリン平板上に滴下し, アクチベーターの活性として測定した.

## 4. フィブリノーゲンの定量

a. Gram<sup>8)</sup> の重量法に準拠して定量した.

試料 1 ml に 50 u/ml トロンビン 0.1 ml を加え, 30分間 37°C で保温し, 形成されたフィブリンを水洗し, アルコールおよびエーテルで脱水し, 乾燥重量を秤量した.

b. また微量のフィブリノーゲンの有無を測定する場合には, 試料 1 ml 中にガラスビーズを 100 mg 加え, 前記トロンビン 0.1 ml を付加して, 37°C の恒温槽中で, 30分間振盪し, ガラスビーズに生成するフィブリンをまきつかせ, 遠心分離後, 沈渣に 10% NaOH 0.5 ml を加えて, 30分間沸騰水浴中で加熱し, 蒸留水を加えて 5 ml とし, この溶液中の蛋白量を前記の Lowry ら<sup>11)</sup>の方法で比色定量した.

## III. 実験成績

## A. ウシ・フラクシオン I の線溶作用

ウシ・フラクシオン I にトロンビンを加えて作成したフィブリン塊は, 低単位の UK が含まれていても容易に溶解を起こすが, SK を単独に加えた場合には殆ど溶解しない. したがってウシ・フラクシオン I 中には UK によって活性化される線溶酵素前段階物質 (プラスミノーゲン) が含まれていると考えられる. フラクシオン I 中の線溶因子の分離の実験に先立って, この存在を確認するために, ヒトのフラクシオン I と比較しながら次の実験を行なった.

2 mg/ml のウシおよびヒトのフラクシオン I の生理食塩水溶液 0.2 ml に, 表 1 に示すような種々の濃度の UK または SK の生理食塩水溶液 0.1 ml を加えて加熱フィブリン平板上で線溶を測定した.

表 1 にみられるように, ウシおよびヒトの Cohn のフラクシオン I 中には, UK によって活性化され, 加熱フィブリン平板を溶解する線溶因子, プラスミノーゲンが存在する.

Table 1. Comparison of UK-activated fraction 1 fibrinolysis between bovine and human

UK used	Lysed area on heated plate (mm <sup>2</sup> )	
	Bovine	Human
1 u/ml	72	13
10 u/ml	86	41
100 u/ml	110	64

Reaction mixture : 0.2 ml of 2 mg/ml fraction 1 + 0.1 ml of UK.

Table 2. Comparison of SK-activated fraction 1 fibrinolysis between bovine and human

SK used	Lysed area on heated plate (mm <sup>2</sup> )	
	Bovine	Human
1 u/ml	0	107
10 u/ml	0	72
100 u/ml	0	52
1,000 u/ml	0	27
10,000 u/ml	±	5

Reaction mixture : 0.2 ml of 2 mg/ml fraction 1 + 0.1 ml of SK.

また表 2 に明らかなように, このウシ・プラスミノーゲンは SK によって活性化されない. ヒト・プラスミノーゲンは, 一見 SK によって活性化されるように見えるが, これはプラスミノーゲン以外の線溶因子プロアクチベーターの共存によるものである (後記).

## B. ウシ・フラクシオン I のゲル透過によるプラスミノーゲンの分離

前記の実験において, ウシ・フラクシオン I 中には, フィブリノーゲンのほかにプラスミノーゲンが存在することが認められた.

次にこのプラスミノーゲンをフィブリノーゲンと分離するために次の操作を行なった.

まずウシおよびヒトのフラクシオン I 12 mg を tris-HCl 緩衝液 5 ml に溶解した. この溶液中のプロトロンビンを除去するために Ba 処理を行なった. 溶液 5 ml に対し BaSO<sub>4</sub> 100 mg を加え 37°C で 15分間振盪し, 3,000 r. p. m. で 20分間遠心分離して上清を分離した. この上清をさらに 15分間遠心分離してえた上清を Ba 処理フラクシオン I 液とし, 実験方法の項に記

載した条件でゲル透過した。Fraction collector で採取した液液についてフィブリノーゲン量, UK 活性化線溶作用, SK 活性化線溶作用を測定し, その結果を図 1 に示した。蛋白は Lowry 法<sup>11)</sup>の方法で測定した。

ウシおよびヒトにおいて, フィブリノーゲンの溶出のピークは蛋白のピークに一致している。非加熱フィブリン平板で測定したヒト・フラクシオン I の SK 活性化線溶作用は, 図のように二つのピークを示す (図 1 下)。

一はフィブリノーゲンと同じ位置に溶出される (A 分画), 他はおくれて溶出される分画 (B 分画) 中に存在する。これは血漿ユーグロブリンをゲ

ル透過した場合の filtration pattern と質的に一致する。

UK 活性化線溶作用はどの分画中にも認められなかったが, B 分画を集めて 5 倍に低温濃縮した試料では明らかに認められた。しかし A 分画の濃縮液では認められなかった。

40 mg のヒト・フラクシオン I を使用した場合のゲル透過では, 濃縮を行なわなくても, B 分画には UK 活性化線溶作用が認められた。表 1 にみられたヒト・フラクシオン I の UK 活性化線溶作用は, この分画中の因子によるものであろう。

ウシ・フラクシオン I の場合は, UK 活性化線溶作用は, フィブリノーゲンよりは遅れて溶出される分画中に認められ, フィブリノーゲンとは明らかに分離できる。しかし SK 活性化線溶作用はどの分画にも認められなかった。したがってウシ・フラクシオン I からは UK 活性化線溶前段階物質 (プラスミノーゲン) 分画が, ゲル透過で, 他の線溶因子の混在なしに分離できた (図 1 上)。

また, このようにしてえられたフィブリノーゲンを使用して作製したフィブリン平板では, 10 および 100 u/ml UK を 0.03 ml 滴下しても, 18 時間後に線溶を認めえなかった。

### C. 分離ウシ・プラスミノーゲンの活性化

40 mg のウシ・フラクシオン I から上記の方法で作製したプラスミノーゲン分画について, 種々の濃度の UK または SK による活性化をしらべた。結果は表 3 に示す。

表 3 にみられるように, UK ではプラスミノーゲンは容易に活性化されるが, SK ではほとんど活性化されない。しかし 10,000 u/ml または 50,000 u/ml というような非常に高単位の SK を加えた場合には, わずかに活性化される傾向が認められた。

このプラスミノーゲンにヒト・フラクシオン I 40 mg からえた A 分画を加えて, 比較的低単位の SK を添加した場合の活性化を測定し, 表 4 に示す。

表 4 に示すように, ヒトの A 分画が存在する

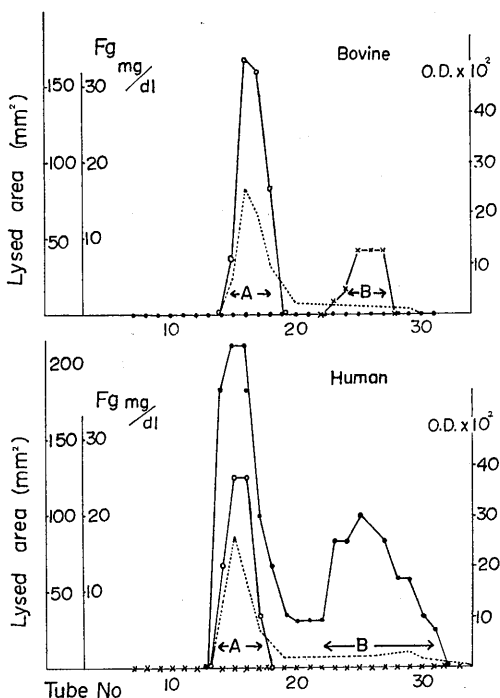


Fig. 1. Chromatography of bovine and human fraction 1 (Cohn) on Sephadex G-200. Each 12 mg of bovine and human fraction 1 was dissolved in 5 ml of tris-buffer and followed by BaSO<sub>4</sub> adsorption. The solutions were applied to columns, 2 cm × 60 cm, at 4°C. 3.0 ml fractions were collected. ...protein measured by Lowry's method (OD). ○—○ fibrinogen (mg/dl), ×—× UK-activated fibrinolysis on heated fibrin plate (mm<sup>2</sup>). •—• SK-activated fibrinolysis on unheated fibrin plate (mm<sup>2</sup>).

場合には, それだけではプラスミノーゲンを活性化しえない SK (10 u/ml~100 u/ml) によっても, プラスミノーゲンのプラスミンへの転換が認められた. もちろん A 分画に SK を加えてもプラスミノーゲンの存在がなければ線溶は認められない. また SK の存在なしにはヒト A 分画はウシのプラスミノーゲンを活性化しない.

この事実は, ヒト A 分画が SK によって活性化され, その活性化物質がさらにプラスミノーゲンを活性化したことを示す. プラスミノーゲンを活性化する生体内因子をプラスミノーゲン・アクチベーターとするなら, SK によって活性化されるその前段階物質はプロアクチベーターと呼ぶことができよう. この実験は, ヒト

A 分画中にプロアクチベーターが存在していたことを示している.

#### D. UK 活性化プラスミンの分離

40 mg のウシ・フラクシオン I を tris-HCl 緩衝液 5 ml に溶解し, 200 u/ml UK を 1 ml 加えて, 37°C で 60 分間 incubate し, 反応液をゲル透過し, プラスミンの elution pattern を画いた. 残存した UK が溶出されても加熱フィブリン平板を使用しているため, UK の活性は測定されない. また同一のカラムで透過した 40 mg/5 ml ウシ・フラクシオン I の溶出液についてプラスミノーゲンを測定し, 対照としてその pattern を図示した.

図 2 A および B に示すように, プラスミンの溶出のピークはプラスミノーゲンのそれにほぼ一致している. またフラクシオン I 液のみのゲル透過では, 280 m $\mu$  の吸光度のピークに一致して clottable protein を検出したが, フラクシオン I + UK の反応液のゲル透過 (A) では, どの分画にも clottable protein は検出できなかった.

また 280 m $\mu$  の吸光度のピークは, フィブリンノーゲンよりも分子容の小さい分画に出現する. これはフィブリンノーゲンが, UK により活性化されて生成されたプラスミンによって, より低分子容のフィブリンノーゲン分解産物 (FDP) に分解されたためであろう.

この FDP は, トロンピン添加によるフラク

Table 3. Activation of bovine plasminogen with UK or SK

Reaction mixture	Lysed area on heated fibrin plate (mm <sup>2</sup> )
Plg 0.2 ml + 1 u/ml UK 0.1 ml	17
Plg 0.2 ml + 10 u/ml UK 0.1 ml	92
Plg 0.2 ml + 100 u/ml UK 0.1 ml	91
Plg 0.2 ml + 1 u/ml SK 0.1 ml	0
Plg 0.2 ml + 10 u/ml SK 0.1 ml	0
Plg 0.2 ml + 100 u/ml SK 0.1 ml	0
Plg 0.2 ml + 1,000 u/ml SK 0.1 ml	0
Plg 0.2 ml + 10,000 u/ml SK 0.1 ml	5
Plg 0.2 ml + 50,000 u/ml SK 0.1 ml	9

Plg : plasminogen

Table 4. Influence of human A-fraction to the SK-activation of bovine plasminogen

Bov. Plg.	Reaction mixture (ml)				Lysed area on heated fibrin plate (mm <sup>2</sup> )
	SK	Human A-fract.	Physiol. saline		
0.1	100 u/ml 0.1	0	0.1	0	
0.1	50 u/ml 0.1	0	0.1	0	
0.1	10 u/ml 0.1	0	0.1	0	
0.1	100 u/ml 0.1	0.1	0	90	
0.1	50 u/ml 0.1	0.1	0	69	
0.1	10 u/ml 0.1	0.1	0	68	
0.1	0	0.1	0.1	0	
0	100 u/ml 0.1	0.1	0.1	0	
0	10 u/ml 0.1	0.1	0.1	0	

Bov. Plg. : bovine plasminogen

ション I の clot 形成を抑制した。したがってこのようにして形成されたプラスミンの作用を clot lysis で測定することは困難である。

次に、フィブリノーゲンまたは FDP による影響を除外するために、プラスミノーゲン分画に、完全にプラスミノーゲンをプラスミンに変換させるには不十分な量の UK を加えて、この混合液をゲル透過し、プラスミンおよび残存プラスミノーゲンの elution pattern を画いた。

図 2 B のようにしてえたウシ・フラクシオン I 40 mg 分のプラスミノーゲン分画, 2 回分を集めて 5 倍に低温濃縮し, この濃縮プラスミノーゲン液に 200 u/ml UK 1 ml を加えて, 37°C 60 分間 incubate し, プラスミノーゲンをプラスミンに活性化した。

図 3 はこの反応液をゲル透過した場合のプラスミンおよび残存プラスミノーゲンの溶出の分布である。

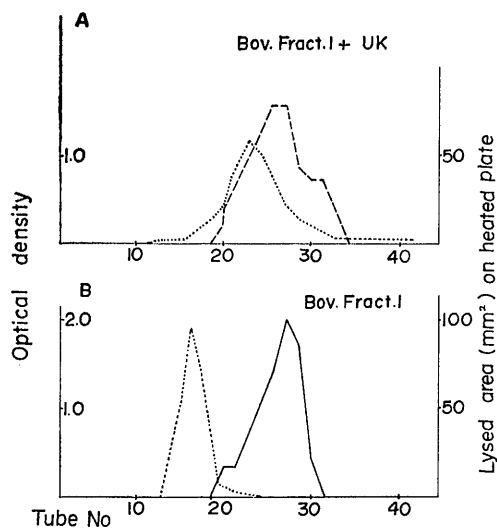


Fig. 2. Chromatography of UK-activated bovine plasmin on Sephadex G-200. A 40 mg of bovine fraction 1 in 6 ml tris-buffer, with 200 u UK was applied to a column, 2 cm  $\times$  60 cm, at 4°C. (A) The same fraction 1 solution without UK was applied to the same column. (B) 3.0 ml fractions were collected. ..... protein, OD in the fraction. ---- fibrinolysis on heated fibrin plate without adding UK ( $\text{mm}^2$ ) (plasmin). — UK-fibrinolysis on heated fibrin plate ( $\text{mm}^2$ ) (plasminogen).

溶出液 0.2 ml に tris-HCl 緩衝液 0.1 ml を加えて, 加熱フィブリン平板上でプラスミン活性をしらべた。また溶出液 0.2 ml に 10 u/ml UK を 0.1 ml 加え, 残存プラスミノーゲンを活性化させ, プラスミン+残存プラスミノーゲンの活性をしらべて図示した。

図に示されるように, 両者共大体同じ分子容の位置に溶出されるが, プラスミンはプラスミノーゲンよりもわずかに分子容の小さい位置にずれてピークが出現し, プラスミノーゲン-UK complex ができていると思われるような成績はえられなかった。

また 200 u/ml UK を単独にゲル透過して, UK の溶出される位置を, 非加熱フィブリン平板上の線溶から検出した。非加熱フィブリン平板中に含まれるウシのプラスミノーゲンに対する活性化作用が出現する試料中には UK が溶出されてきているものと考えられる。この実験ではプラスミノーゲン活性化作用は, tube No 23~30 の試料中に認められた。

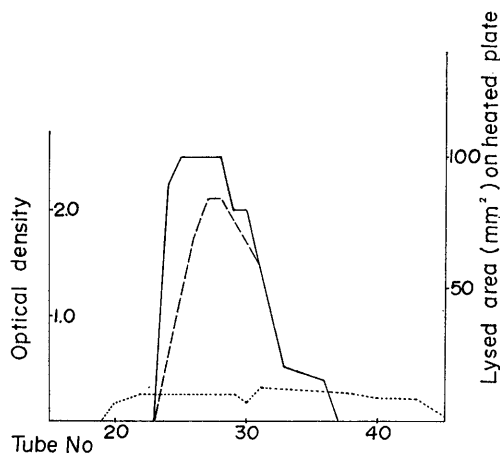


Fig. 3. Sephadex chromatography of UK-activated bovine plasmin and remained plasminogen. Plasminogen fraction obtained from 80 mg of bovine fraction 1 was incubated with 200 u UK at 37°C for 60 min. The aliquot was applied to the column in the same condition as Fig. 2. .... protein, OD in the fraction. ---- fibrinolysis on heated fibrin plate without adding UK ( $\text{mm}^2$ ) (plasmin). — fibrinolysis on heated fibrin plate with UK ( $\text{mm}^2$ ) (plasmin+remained plasminogen).

これはプラスミノーゲンおよびプラスミンが溶出されてくる位置に重なる。しがたって、プラスミノーゲンに UK を過剰に加えてプラスミンを作製した場合、プラスミンを UK から分離することは、この方法では不可能である。

#### E. ウシ・プラスミノーゲンの性質

40 mg ウシ・フラクシオン I よりえたプラスミノーゲン液を、pH 8.0 の tris-HCl 緩衝液中で、37°C, 60°C, 80°C および 85°C で、30分または60分間加熱し、それぞれの試料 0.2 ml に 10 u/ml UK 0.1 ml を加え、加熱フィブリン平板上で線溶を測定した。結果は表 5 に示す。

pH 8.0 では、プラスミノーゲンは 85°C 30分、80°C 60分の加熱で作用を全く失なう。次に上記のウシ・プラスミノーゲン液を原液の 2 倍程度に濃縮し、種々の pH における耐性をしらべた。

プラスミノーゲン液を N/10 グリシン-HCl 緩衝液と 1 N HCl, 1 N NaOH とで表 6 に示すような pH にし、60°C 30分、60°C 60分の加熱後、pH を 7.4 に補正し、加熱フィブリン平板で、前記の実験と同じく UK を加えて、線溶を測定した。結果は表 6 に示すが、pH 7~9 において耐性をもっとも強かった。

また、表 7 に示すような pH にした試料を 37°C で放置し、日をおいて作用の低下をしらべた。測定時の pH は 7.4 に補正してある。この実験でもプラスミノーゲンの作用は弱アルカリ性の環境においてもっともよく残存することが認められた。

#### IV. 考 察

プラスミンによる線溶を測定する場合にカゼイン, TAME その他の合成基質によるプロテアーゼ作用またはエステラーゼ作用を測定して線溶作用を推定するよりは、自然基質であるフィブリンを使用して直接に作用を測定することが望ましいことは疑いのないところである。しかしフィブリンを作製するのに使用するフィブリンノーゲンは、既述されている方法で純化してもなお多かれ少なかれプラスミノーゲンを含ん

Table 5. UK-activated fibrinolysis of plasminogen solution after heating. Plasminogen separated from bovine fraction 1 was heated at pH 8.0

	Lysed area on heated fibrin plate (mm <sup>2</sup> )
Standing in ice cold water (control)	93
Heating at 37°C for 30 min.	94
Heating at 60°C for 30 min.	72
Heating at 80°C for 30 min.	±
Heating at 85°C for 30 min.	0
Heating at 37°C for 60 min.	72
Heating at 60°C for 60 min.	58
Heating at 80°C for 60 min.	0

Table 6. Stability of bovine plasminogen at various pH at 60°C. Fibrinolysis was measured on the heated fibrin plate at pH 7.4 after incubating the bovine plasminogen at various pH at 60°C. Lysed area on the plate was shown in mm<sup>2</sup>

pH	1	3	7	8	9	10	12
Control (in ice cold water)	40	45	72	80	82	71	0
60°C 30 min.	9	25	72	72	62	38	0
60°C 60 min.	0	0	56	56	42	0	0

Table 7. Stability of bovine plasminogen at various pH at 37°C. The bovine plasminogen was incubated at various pH at 37°C. After the incubation fibrinolysis was measured on heated fibrin plate, and lysed area was shown in mm<sup>2</sup>

pH	7.0	4.0	6.5	8.0	9.0	11
Incubation time						
2 hours	33	25	27	54	57	0
1 day	25	25	30	42	57	0
3 days	0	22	22	33	29	0
6 days	0	16	16	30	25	0
10 days	0	±	±	46	30	0
22 days	0	±	±	25	16	0

でいる。したがって、アクチベーターが共存する場合には、加熱フィブリン平板を使用しない限り、プラスミンのみの活性を測定することは不可能である。しかも加熱フィブリン平板は、非加熱フィブリン平板とは、感度が異なる。

この理由のために、プラスミノーゲンを含ま

ないフィブリノーゲンをえようとする努力が払われてきた。Blombäck & Blombäck<sup>3)</sup>, Kekwick ら<sup>6)</sup>はフィブリノーゲンとプラスミノーゲンの溶解度の差を利用し, Celander & Guest<sup>4)</sup>は Ca ゲルによる反復吸着を利用し, また Mosesson<sup>12)</sup> は I-リジンおよび EACA の存在下におこるフィブリノーゲンとプラスミノーゲンの溶解性の差を利用して両者を分離しようとした。しかしいずれの方法も収量がわるく, また同じ方法でフィブリノーゲンとプラスミノーゲンを同時にうることは困難であった。Berg ら<sup>2)</sup>は Blombäck 法によって作製したヒトのフィブリノーゲンを Sephadex でゲル濾過して, フィブリノーゲンとプラスミノーゲンを分離したと報告した。しかし彼らは UK による活性化のみを測定しているので, ヒトのフィブリノーゲンと共沈するプロアクチベーターについては考慮を払っていない。ヒトのフィブリノーゲンおよびプラスミノーゲンを精製する場合, プロアクチベーターを除外することは困難であると思われる。

本報告の実験では, 著者らは, まずプロアクチベーターをほとんど含まないウシのフラクション I を使用して, フィブリノーゲンを含むフラクションとプラスミノーゲンを含むフラクションとを分離することを試みた。Sephadex G-200 のカラムを使用して, プロトロンビン除去操作を行なったウシ・フラクション I 液とヒト・フラクション I 液とのゲル濾過の pattern を図示した。

ウシ・フラクション I ではプロアクチベーターの存在は認められなかったが, ヒト・フラクション I ではプロアクチベーターが著明に認められ, プラスミノーゲンの存在は, ウシ・フラクション I からの成績に比べて微量であるように見えた。しかしこれはフラクション I の作製上の操作および純化の程度の差を考慮すべきであり, この成績を直接血漿自身の差であるとするのは早計である。しかし本実験によって, ウシ・フラクション I からフィブリノーゲンを含まないプラスミノーゲンをうることができるこ

とが示された。

このプラスミノーゲンは pH 8.0 において 85°C 30分, 80°C 60分で完全に活性を失った。これは Lassen<sup>10)</sup> の成績と一致する。またこのプラスミノーゲンは UK およびプロアクチベーターより SK 活性化によって作製されたアクチベーターによって活性化されてプラスミンになる。しかし単独の SK によっては活性化されないことが示された。

ウシ・プラスミノーゲンを UK で活性化して作製したプラスミンはゲル濾過の分子篩では, ほとんど似た分子容の溶出液中に認められる。不十分量の UK でプラスミノーゲンを活性化した場合には, プラスミンのフラクション中に, さらに UK で活性化されるプラスミノーゲンが共存している。

ウシ・プラスミノーゲンが UK で活性化される際に, Chan ら<sup>5)6)</sup> のいう altered plasminogen が生じるかどうか, という疑問は, 今後に残される。電気泳動パタンのみから酵素の行動を云々する場合には, 時として誤りを生じる。活性測定によるチェックが常に必要である。プラスミノーゲンの UK 活性化の様式については, 組織アクチベーターまたは血液アクチベーターによる活性化と共に, 今後追求をすすめていく予定である。

このように実験室で容易に入手できるウシ・フラクション I からプラスミノーゲンを含まないフィブリノーゲンと, フィブリノーゲンを含まないプラスミノーゲンを分離した後, プラスミノーゲンを適宜増減して線溶の測定を行なうことは, プラスミンおよびアクチベーターの作用を比較測定する上に資するところ大であろう。著者らは, 今後の研究において, これらのプラスミノーゲンおよびフィブリノーゲンを使用して実験をすすめていきたいと考えている。

## V. 総 括

1. ウシおよびヒトの血漿フラクション I (Cohn) を BaSO<sub>4</sub> 処理して, Sephadex G-200 のカラムでゲル濾過し, UK 被活性化線溶因子

とフィブリノーゲンを分離した。UK 被活性化線溶物質は, 両者のフラクシオンI中に認められたが, ヒトにおいてよりも, ウシの場合に存在が著明であった。ヒトの場合には, UK 被活性化線溶物質のほかに, SK によって活性化され, プラスミノゲンの存在下にフィブリンを分解する線溶因子(プロアクチベーター)の存在が認められた。

2. 分離されたウシ・プラスミノゲンは, 微量の UK によって活性化されるが, SK によってはほとんど活性化されない。しかしヒトのプロアクチベーターを, 微量の SK と共に加えれば明らかな線溶が認められた。

3. ウシ・フラクシオンIとUKとを混合して incubate し, Sephadex ゲル濾過の pattern を画いた。えられたプラスミンの溶出 pattern はプラスミノゲンのそれにほとんど一致した。

4. ウシの濃縮プラスミノゲン・フラクシオンに, 完全活性化には不十分な量の UK を加えてゲル濾過し, プラスミンおよび残存プラスミノゲンの pattern を画いた。この実験でもプラスミンおよびプラスミノゲンの溶出位置は, ほぼ一致したが, UK 活性化プラスミンのピークはプラスミノゲンよりもわずかながらおくらせて出現した。

5. 以上のようにしてえられたウシ・プラスミノゲンは, pH 8.0 での加温では, 85°C 30分, 80°C 60分で作用を完全に失なった。

pH に対する耐性は, 60°C 30分, および60°C 60分の加温に際しては, pH 7~9において, もっとも強い耐性を示した。

また, 37°C での保存では, pH 8.0において, もっとも長時間の保存に耐えた。

本論文の要旨は昭和44年10月, 第11回日本臨床血液学会総会において報告した。

本論文の刊行にあたって有益な御討論をいただい

た岡本彰祐教授(神戸大学医学部, 生理学第一講座)に深甚な謝意を表する。

## 文 献

- 1) Astrup, T. & Müllertz, S. (1952) The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem. Biophys.* **40**, 346-351
- 2) Berg, W. & Bengtson, K. K. (1963) Separation of human fibrinogen and plasminogen by means of gelfiltration. *Thromb. Diath. Hemorr.* **9**, 151-154
- 3) Blombäck, B. & Blombäck, M. (1956) Purification of bovine and human fibrinogen. *Acta. Chem. Scand.* **10**, 147
- 4) Celander, D. R. & Guest, M. M. (1960) The biochemistry and physiology of urokinase. *Am. J. Cardiol.* **6**, 409-419
- 5) Chan, J. Y. S. & Mertz, E. T. (1966) Studies on plasminogen V. Purification of bovine and human plasminogens by Sephadex chromatography. *Canad. J. Biochem.* **44**, 475-484
- 6) Chan, J. Y. S. & Mertz, E. T. (1966) Studies on plasminogen VI. Activation products of bovine and human plasminogen. *Canad. J. Biochem.* **44**, 487-494
- 7) Flodin, P. & Killander, J. (1962) Fractionation of human serum proteins by gelfiltration. *Biochem. Biophys. Acta.* **63**, 403-410
- 8) Gram, H. C. (1921) A new method for the determination of the fibrin percentage in blood and plasma. *J. Biol. Chem.* **49**, 279-295
- 9) Kekwick, R. A., Mackay, M. E., Nance, M. H. & Record, B. R. (1955) Purification of human fibrinogen. *Biochem. J.* **60**, 671-683
- 10) Lassen, M. (1952) Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. *Acta. Physiol. Scand.* **27**, 371-376
- 11) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275
- 12) Mosesson, M. W. (1962) Preparation of human fibrinogen free of plasminogen. *Biochem. Biophys. Acta.* **57**, 204-213
- 13) Takada, A., Takada, Y. & Okamoto, U. (1964) Fractionation of plasminogen activator and proactivator in tissue and blood by gelfiltration. *Keio. J. Med.* **13**, 187-197

## Analysis of the vestibulo-vagal response

Satoshi KUBO, Masakazu IKEDA and Takanori FUJII \*

*Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto*

The vestibular system is known to have effects on the autonomic activities. Spiegel and Démétríades<sup>5)</sup> demonstrated that stimulation of the labyrinth organ resulted in the fall of the blood pressure. Failure to cause this response after destruction of the medial vestibular nucleus (N. v. m.) led them to assume that this autonomic response was relayed at the N. v. m. In the present report an analytical study was made on the electrical response of the cervical vagus caused by stimulation applied to the ipsilateral N. v. m. (vestibulo-vagal response). Cats, with the brain stem sectioned at precollicular level and the cerebellum removed were used. The animal was immobilized and maintained on artificial respiration. A monopolar stimulating electrode of chlorated silver ball was applied to the midportion of the N. v. m. at the floor of the IV ventricle, according to the atlas<sup>3)</sup> of the cat's brain stem. The response of the ipsilateral cervical vagus was recorded at the point about 4 cm off its outlet from the skull with on a pair of wire electrodes.

Fig. 1 illustrates the sites of single shock stimulation and the corresponding responses. The vestibulo-vagal response consists of the early and the late components. The record A' is the response evoked by stimulation to the rostral point (A). The early component in this response is single peaked with its peak time of  $2.0 \pm 0.2$  msec. This single peaked early component with this peak time will be termed as the initial spike (IS). The late component termed as the late activity (LA) has a latency of  $5.1 \pm 0.8$  msec, and a duration of about 6.5 msec. The record B' is the response to the mid-point (B) stimulation, in which the IS be-

comes larger as compared to the record A'. As the caudal point (C) is stimulated with the same strength, the early component becomes double-peaked, and the latency of the LA tends to be somewhat shortened. The second peak of the early component in C' corresponds to the IS of the response A' and B', while the first peak has the shorter peak time (about 0.9 msec). When the stronger stimulus is applied to the mid-point (B), the early component of the response becomes double peaked comparable to that observed in the response C'. By the difference in peak time of responses recorded at two points, 12.5 mm apart from each other, along the vagus nerve, the conduction velocities of vagal fibers are calculated as 38 m/sec for the first peak, and 26 m/sec for the second peak. By comparing the latencies of the first peak, the fastest conduction velocity for this component is measured as 48 m/sec. The fast conducting fibers in the vagal nerve are somato-motor fibers (recurrent laryngeal nerve) emerged from the nucleus ambiguus (N. a.) and afferents to the nucleus fasciculus solitarius (N. f. s.). The conduction velocity of the laryngeal nerve is reported as 30~70 m/sec by Porter<sup>3)</sup> or 83~100 m/sec by Rudomin<sup>4)</sup>. On the other hand, afferents to the N. f. s. have the conduction velocity of less than 50 m/sec<sup>3)4)</sup>. Referring to these reports, it seems likely that both peaks of the early component represent the excitation due to antidromic stimulation, by current spread, of the N. f. s. or its fibers.

The further analysis is made on the response B' which consists of the IS and the LA. The IS is the stable response. The LA is unstable, its latency, amplitude and shape being apt to be modified in relation to the phase of respiratory activities. The LA disappears totally after 10 repetitive shocks in 50 Hz frequency applied to the

\* 久保 哲, 池田正一, 藤井崇知: 京都府立医科大学第二生理学教室

[Received for publication February 3, 1971]

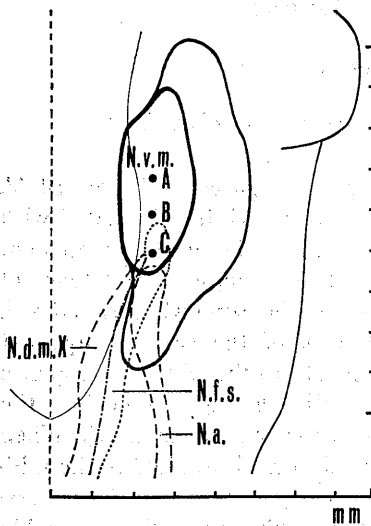


Fig. 1

Fig. 1. Sites of stimulation and corresponding responses. A, B and C: Sites of stimulation. A', B' and C': Corresponding vestibulo-vagal responses recorded from the ipsilateral cervical vagus. C'': Fast-sweep record of double-peak early component. Stimulus of the same intensity was used for all responses. IS: Initial spike, LA: Late activity, N. v. m.: Medial vestibular nucleus, N. a.: Nucleus ambiguus, N. f. s.: Nucleus fasciculus solitarius, N. d. m. X: Dorsal vagal nucleus. Time calibrations: 5 msec for A', B' and C'; 1 msec for C''. Voltage calibration: 0.1 mV for all.

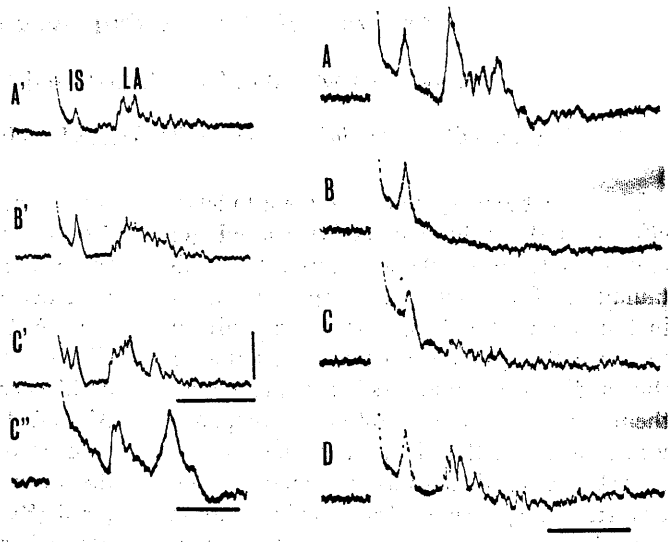


Fig. 2

Fig. 2. Effects of repetitive stimulation and Nembutal. A: Control record of the vestibulo-vagal response. B: Effect of repetitive stimulation (50 Hz), the response to the 10th stimulus. C: Effect of Nembutal (10 mg/kg, i. v.), 5 minutes after administration. D: Recovery from Nembutal effect, 30 minutes after administration. Time calibration: 5 msec.

N. v. m. (Fig. 2 B). The IS follows unmodified to the repetitive pulses of frequencies up to 200 Hz. As higher frequency pulses are applied, the amplitude of the IS begins to decline. Following administration of Nembutal (10 to 20 mg/kg, i. v.), the amplitude of the LA declines to practically nil in 5 to 10 minutes, while that of the IS decreases only slightly (Fig. 2 C). It is assumed on the basis of these observations that the IS consists of antidromic response of vagal afferent fibers, and the LA is a trans-synaptic response.

Akert & Gernandt<sup>1)</sup> recorded the activity of the cervical vagus in response to stimulation of the ipsilateral vestibular nerve. Their record does not contain the response corresponding to the IS of our record. Their "initial response" appears to correspond to the LA of our record. The decerebration

procedure may be responsible for the disaccordance in latencies of the "initial response" and the LA. The LA has the long latency and wide duration range. This complex response seems to be mainly composed of excitations of fibers with conduction velocity in the order of several to less than 20 m/sec. The conduction velocity of such range may be attributed to the autonomic efferent fibers.

#### References

- 1) Akert, K. & Gernandt, B. E. (1962) *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 904-914
- 2) Grantlyne, A. A. (1967) In: Valdman, A. V. *Pharmacology and Physiology of the Reticular Formation*, Elsevier, Amsterdam, 128-147
- 3) Porter, R. (1963) *J. Physiol.* **168**, 717-735
- 4) Rudomin, P. (1968) *Exp. Brain Res.* **6**, 156-170
- 5) Spiegel, E. A. & Démétrides, Th. D. (1924) *Pflüger Arch.* **205**, 328-337

**key words**: vestibulo-vagal response, medial vestibular nucleus, brain stem, autonomic system, conduction velocity.

## Effect of divalent mercury ion on the action potential of the heart

Hideo HAYASHI and Etsuko HORIUCHI \*

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

It has previously been observed that cadmium ion brought about marked decrease in the contractility of frog heart, while its action potential was only very slightly modified<sup>2)</sup>. The present communication is to demonstrate the opposite effect of divalent mercury ion which belongs to the same group (2 b) as  $\text{Cd}^{++}$  in the periodic table of the elements; i. e., marked decrease in the amplitude of the action potential without change in the contractility of atrial fibers.

The experimental method is the same as previously described<sup>2)</sup>. Fig. 1-A represents the control action potential and contraction curve of an atrial fiber. When 0.013 mM of  $\text{Hg}^{++}$ , the same concentration as  $\text{Cd}^{++}$  that reduced the contractility to half, was applied to the preparation at the time indicated by the arrow, the amplitude of the action potential decreased exponentially (time constant: 80 seconds) and finally attained a steady minimum value within three minutes (Fig. 1-B). Fig. 1-C shows the action potential and contraction curve in the steady state three minutes after the application of  $\text{Hg}^{++}$  (0.013 mM). Although the amplitude of the action potential decreased to less than half (42 per cent) of the control, no change in the contractility was observed in the experiment. The action of  $\text{Hg}^{++}$  on the membrane of an atrial fiber is a reversible process, because when the preparation was returned to the normal solution after  $\text{Hg}^{++}$ -Ringer's solution the size and shape of the action potential was restored completely to normal.

Sodium thiosulphate has empirically been

employed for the treatment of inorganic mercury intoxication even though the mechanism of its action was not known<sup>1)</sup>. In order to examine whether sodium thiosulphate antagonizes the  $\text{Hg}^{++}$  effect on the action potential, a small amount of sodium thiosulphate was introduced to the  $\text{Hg}^{++}$  (0.013 mM)-Ringer's solution in the preparation chamber to give a final concentration of 0.026 mM (twice the previously applied  $\text{Hg}^{++}$  in molarity). The atrial action potential gradually increased (Fig. 1-D) and finally reached a steady state three minutes after the addition of sodium thiosulphate (Fig. 1-E). It is noteworthy that size and shape of the action potential were completely restored to the control levels by sodium thiosulphate. No change in the contractility was again observed throughout the experiment as demonstrated in Fig. 1-D, E. The mechanism of the counteraction between sodium thiosulphate and  $\text{Hg}^{++}$  might be quite different from that between  $\text{Ca}^{++}$  and  $\text{Cd}^{++}$ ; i. e., the latter group of ions competitively react for sites on the membrane<sup>2)</sup>, but sodium thiosulphate might bind chemically with  $\text{Hg}^{++}$  and thus reduce the probability of a reaction of  $\text{Hg}^{++}$  on the membrane. The  $\text{Hg}^{++}$  (0.013 mM) effect on the action potential is counteracted by neither  $\text{Ca}^{++}$  nor  $\text{Na}^+$ .  $\text{Hg}^{++}$  might directly act on the protein of the plasma membrane by reacting with sulphhydryl groups and so bring about a change in the conformation of the membrane. This in turn would change the ionic permeability of the membrane. This assumption is indirectly supported by the observation that  $\text{Hg}^{++}$  increases the resting conductance across the atrial wall to almost three times the control. The mechanism of  $\text{Hg}^{++}$  action on the plasma membrane is to be analysed in

\* 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]

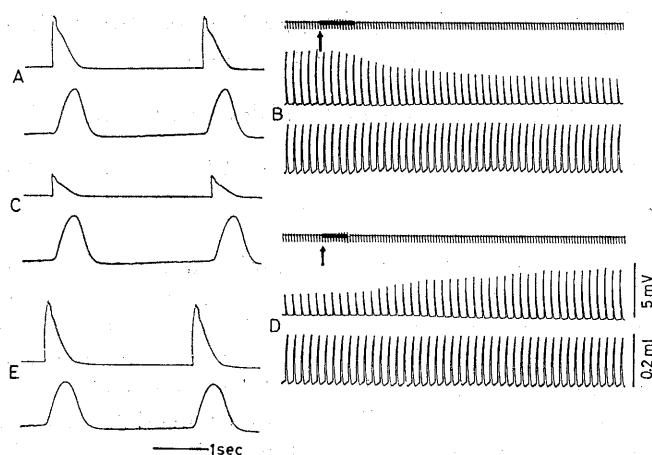


Fig. 1. Effect of  $\text{Hg}^{++}$  on bullfrog heart. Upper traces, Action potentials recorded by a suction electrode. Lower traces, Contraction curves. A, Control. B, Application of  $\text{Hg}^{++}$  (0.013 mM). The arrow indicates the beginning of perfusing of the  $\text{Hg}^{++}$ -Ringer's solution. C, Three minutes after application of  $\text{Hg}^{++}$ . D, Addition of sodium thiosulphate to the solution in Fig. 1-C (0.026 mM final concentration). The arrow represents the time of addition of sodium thiosulphate. E, Three minutes after addition of sodium thiosulphate to the  $\text{Hg}^{++}$ -Ringer's solution. Note marked decrease in the amplitude of an action potential by  $\text{Hg}^{++}$  and complete recovery on addition of sodium thiosulphate.

more detail with the ultra-fine micro-electrode technique.

The authors wish to express their appreciation to Dr. I. Takahashi for his encouragement during this work.

#### References

- 1) Goodman, L. S. & Gilman, A. (1955) The pharmacological basis of therapeutics, 2nd Ed., MacMillan Company, U. S. A., 831
- 2) Hayashi, H. & Horiuchi, E. (1971) Effect of cadmium ion on the bullfrog heart. *J. Physiol. Soc. Japan*, **33**, 368-369

**key words** : everted sinus-atrium preparation, action potential amplitude, divalent mercury ion, counteraction, sodium thiosulphate.

## Biochemical studies on excitation-contraction coupling in muscle

Torao NAGAI and Masa TAKAUJI \*

*Department of Physiology, Sapporo Medical College, Sapporo, Japan*

It has been well known that sarcoplasmic reticulum in muscle gives a step in "excitation-contraction (E-C) coupling" in muscle. We mainly studied on the biochemical properties of the reticulum to clarify the mechanism of the coupling.

Sarcoplasmic reticulum was prepared from rabbit and frog skeletal muscle as microsomal fraction (microsomes). ATPase activity, and calcium uptake and release were measured according to our procedure described previously<sup>4</sup>). The influx and efflux of calcium in anterior byssal retractor muscle (ABRM) of *Mytilus* at rest and during potassium contracture were determined by use of <sup>45</sup>Ca.

Previously, we had studied on the nature of microsomes prepared from white muscle. The similar investigation was tried on microsomes of rabbit red muscle<sup>4)10</sup>). The more characteristic results are as follows. In the absence of Ca<sup>++</sup>, the Mg<sup>++</sup>-activated ATPase of the microsomes (basic ATPase) was markedly high. This high ATPase was not affected by 0.5 mM EGTA and 20~200  $\mu$ M Ca<sup>++</sup>. On the other hand, the microsomes were able to accumulate Ca<sup>++</sup>. It is interesting that the Ca<sup>++</sup> uptake of red microsomes is not accompanied by activation of ATPase. These results indicate that there is a qualitative difference between microsomes from red and white muscles microsomes.

Comparing the amount of Ca<sup>++</sup> uptake of frog microsomes with that of rabbit microsomes, no difference was observed; at 20  $\mu$ M Ca<sup>++</sup>, the values were 0.15  $\mu$ moles Ca/mg of protein. However, the amount of Ca<sup>++</sup> release from frog microsomes by

addition of 10 mM caffeine was larger than that in the case of rabbit. The calculated amounts of released Ca<sup>++</sup> for 1 g of frog and rabbit muscle were 0.052~0.1  $\mu$ moles and 0.05  $\mu$ moles, respectively. In agreement with the result of A. Weber<sup>8)9</sup>), this is corresponding to the fact that caffeine contracture causes markedly in frog and not in rabbit living muscle<sup>5)6</sup>).

It has been suggested that the site of caffeine action exists on the sarcoplasmic reticulum<sup>1</sup>) and that the calcium releasing action of caffeine on the reticulum is potentiated by cooling<sup>3</sup>). We examined, in detail, the effect of temperature on the Ca<sup>++</sup> release induced by caffeine in low concentrations, using frog microsomes<sup>7</sup>). On the microsomes which had accumulated calcium at 20°C, about 20 and 50  $\mu$ moles Ca/mg of protein were released by cooling from 20°C to 10° and 0°C, respectively. Cooling the microsomes from 20° to 10°C in the presence of 1 mM caffeine, only a slight further increase in the amount of Ca<sup>++</sup> release was produced over the sum of the calcium released by the addition of 1 mM caffeine and that done by the cooling. The additive effect of 2 mM caffeine and cooling from 20° to 0°C for releasing calcium was not different from the effect of cooling alone. On the temperature dependence of the ATPase activity of frog myofibrils, the maximal activity at 10°C was only about 40% of that observed at 20°C and almost null activity at 0°C. It is difficult to explain Sakai's rapid cooling effect on caffeinized frog muscle fiber, from the results obtained on the isolated sarcoplasmic reticulum and myofibrils.

To comparatively study the mechanism of E-C coupling, influx and efflux of Ca<sup>++</sup> in *Mytilus* ABRM, in which sarcoplasmic reticulum is poorly developed, were exa-

\* 永井寅男, 高氏 昌: 札幌医科大学生理学第一講座

[Received for publication March 22, 1971]

mined at rest and during potassium contracture<sup>2</sup>). The  $\text{Ca}^{++}$  influx and efflux markedly increased during the contracture, about 6 and 9 times higher than that of the resting state, respectively. The potassium contracture in ABRM was phasic and abolished in  $\text{Ca}^{++}$ -free medium. Manganese ions inhibited the contracture. The action potential was not affected by tetrodotoxin. These results suggest that the initiation of contraction in the ABRM may be associated with  $\text{Ca}^{++}$  entry from the extra cellular space.

#### References

- 1) Caldwell, P. C. & Walster, G. (1963) Studies on the micro-injection of various substances into crab muscle fibers. *J. Physiol.*, **169**, 353-372
- 2) Hagiwara, E. & Nagai, T. (1970)  $^{45}\text{Ca}$  movements at rest and during potassium contracture in *Mytilus* ABRM. *Jap. J. Physiol.*, **20**, 72-83
- 3) Sakai, T. (1965) The effects of temperature and caffeine on activation of the contractile mechanism in the striated muscle fibres. *Jikei. Med. J.*, **12**, 88-102
- 4) Takauji, M., Yamamoto, T. & Nagai, T. (1967) On the relaxing factor system in rabbit red muscle. *Jap. J. Physiol.*, **17**, 111-121
- 5) Taniguchi, M. (1969) Caffeine-induced calcium release from relaxing factor in skeletal muscle. I. Studies on frog muscle. *Sapporo Med. J. (Japanese)*, **35**, 215-226
- 6) Taniguchi, M. (1969) Caffeine-induced calcium release from relaxing factor in skeletal muscle. II. Studies on rabbit muscle. *Sapporo Med. J. (Japanese)*, **35**, 227-234
- 7) Taniguchi, M. & Nagai, T. (1970) Effect of temperature on caffeine-induced calcium release from isolated reticulum in frog skeletal muscle. *Jap. J. Physiol.*, **20**, 61-71
- 8) Weber, A. & Herz, R. (1968) The relationship between caffeine contracture of intact muscle and the effect of caffeine on reticulum. *J. Gen. Physiol.*, **52**, 750-759
- 9) Weber, A. (1968) The mechanism of the action of caffeine on sarcoplasmic reticulum. *J. Gen. Physiol.*, **52**, 760-772
- 10) Yamamoto, T., Takauji, M. & Nagai, T. (1970) Some properties of relaxing factor systems and calcium sensitivity of myofibrils in rabbit red muscle. *Jap. J. Physiol.*, **20**, 52-60

**key words** : sarcoplasmic reticulum (microsomes), ATPase activity, calcium uptake, calcium releasing action of caffeine and cooling, influx and efflux of calcium.

## Estimation of the number of superposition of renewal processes

Yoshifusa ITO \*

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

We have established a method<sup>1)</sup> to estimate the number of independent renewal processes, all with the same probability density function, by observation of a new process (superposed process) formed by superposing them under the condition that the first renewal in each process takes place at the same time  $t=0$ . Although we have described the method in the form valid for continuous probability distributions, another formulation of the method valid for discrete distributions is convenient for a practical application because experimental data are usually arranged in a histogram with a quantumized time axis or a set of points on a continuous time axis. To get the latter formulation, a simple replacement of  $\int$  with  $\sum$ , which is often available in treatment of probability distribution, is unavailable for our purposes. In the previous report<sup>1)</sup> we confused the expressions of some formulae for continuous distributions with those for discrete distributions, but the previously obtained results of calculations were correct because our fault was restricted only to the stage of description of the report.

Our method, with revised expression, valid for continuous distributions is summarized as follows. We have

$$(1) P^*(t) = F^*(t) / \int_t^\infty F^*(t) dt^2,$$

where  $F^*(t)$  and  $P^*(t)$  are the probability density of the first interval of the superposed process and its conditional probability density respectively. The assumptions that all processes which form the superposed process have the same probability density and the number of superposition is  $n$  lead to

$$(2) P(t) = \frac{1}{n} P^*(t),$$

where  $P(t)$  is a conditional probability density of each process. Let  $F(t)$  be the probability density of the first interval in the process. Then we have

$$(3) F(t) = P(t) \exp(-\int_0^t P(t) dt).$$

Finally, denoting by  $f(n)$  the average frequency of renewals for a sufficiently long time in the superposed process, we have

$$(4) f(n) = n / \int_0^\infty t P(t) \exp(-\int_0^t P(t) dt) dt \\ = n / \int_0^\infty \exp(-\int_0^t P(t) dt) dt.$$

Comparing  $f(n)$  with the frequency calculated from experimental data, we can decide, if  $F^*(t)$  is given, the number of superposition  $n$  except the case that the probability density  $F^*(t)$  is exponential.

In the case that  $F^*(t)$  is exponential, it is impossible to decide  $n$  and the impossibility is essential. In fact we have the following theorem which can be easily proved.

**Theorem.**—The following three assertions are equivalent.

- a) It is impossible to decide  $n$  by the method.
- b) There is no method to decide  $n$  by observation of the superposed process.
- c)  $F^*(t)$  is exponential.

The fact that a) implies b) means that our method of the estimation is the most powerful one.

Letting  $F_i^*$  ( $i = 1, 2, \dots, N$ ;  $N$  finite or infinite) be a normalized histogram of experimental data and putting  $P_0 = 0$  for convenience, we can reduce the formulae (1), (2), (3) and (4) to (1'), (2'), (3') and (4') respectively,

$$(1') P_i^* = F_i^* / \sum_{i=1}^N F_i^*,$$

\* 伊藤嘉房：名古屋大学医学部生理学第二講座

[Received for publication December 14, 1970]

$$(2') P_i = 1 - (1 - P_i^*)^{\frac{1}{n}}$$

$$(3') F_i = P_i \prod_{j=0}^{i-1} (1 - P_j)$$

and

$$(4') f_\delta(n) = n/\delta \sum_{i=1}^N P_i \prod_{j=0}^{i-1} (1 - P_j) \\ = n/\delta \sum_{i=1}^N \prod_{j=0}^{i-1} (1 - P_j),$$

where  $\delta$  is the length of a time quantum. Note that the formula (3), for example, is reduced to  $F_i = P_i \prod_{j=0}^{i-1} \exp(-P_j)$  by the simple replacement mentioned above. By this method experimental data which is expressed as a histogram can be treated.

Even if  $\{F_i^*\}$  is a geometrical sequence we can decide  $n$  by this method. The geometrical distribution is usually regarded as an approximation of exponential distribution and most probability theories for geometrical distribution are often homologous to those for exponential one. Therefore the essential difference between two distributions in our treatment should be noticed. Only in the limiting case the homology is materialized. When  $\{F_i^*\}$  is a geometrical sequence we have

$$P_i^* = P^* \quad \text{for all } i,$$

$$\text{and } P^* \leq f_\delta(n) < (1 - P^*)^{-1},$$

where  $P^*$  is a constant. Therefore  $f_\delta(n)$  is nearly equal to the constant  $P^*$ , if the constant is sufficiently small. In this case it is impossible to decide  $n$ .

Note that, defining  $f_\delta(n) = \lim_{\delta \rightarrow 0} f_\delta(n)$  and

putting  $t_0 = 0$  for convenience, we have

$$(4'') f_\delta(n) = n/\delta \sum_{i=1}^N (t_i - t_{i-1}) \prod_{j=0}^{i-1} (1 - P_j) \\ = n/\delta \sum_{i=1}^N (t_i - t_{i-1}) \prod_{j=0}^{i-1} (1 - P_j),$$

where  $\{t_i\}$  ( $i \geq 1$ ) is a set of the first intervals and should be arranged in a non-decreasing sequence. By the formulae (1'), (2'), (3') and (4''), experimental data  $\{(t_i, n_i)\}$  ( $n_i$ ; the number of the superposed processes in which the first interval is  $t_i$ ), which should be regarded as a histogram for  $\delta = 0$ , can be treated. The data  $\{(t_i, n_i)\}$  has another expression  $\{(t'_i, 1)\}$ , because  $\{t_i\}$  need not be a strictly increasing sequence. The latter expression is equivalent to a set of points on time axis. The fact that both expressions of the data, the histogram for  $\delta = 0$  and the set of points, lead us to the same result should be noticed.

The histogram or the set of the first intervals and the average frequency calculated from experimental data are necessary for the estimation of  $n$ . The necessity of the latter requires long recordings of the superposed process. A method to decide  $n$  from the histogram or the set of the first intervals and the average of the second intervals will be presented.

### References

- 1) Ito, Y., Mita, K. & Ito, F. (1970) J. Physiol. Soc. Japan **32**, 286-287
- 2) Cox, D. R. (1962) Renewal theory, Wiley, New York, p. 142

**key words** : superposition of renewal processes.

## 第184回生理学東京談話会

日時：昭和44年9月27日

場所：千代田区神田駿河台 日本大学病院講堂

幹事：円谷 豊

### 1. 電気味覚刺激と脳波の関連

石川友衛，加世田正和（日大，医，第一生理）

10  $\mu$ A 位の微小電流を舌に陽極をあてて通電すると，表面積の大きい陰極を置いた部位の如何にかかわらず特有の味覚を感じる。ヒトにこの味覚刺激を繰り返して与え，そのときの通電電流の閾値を求める電気味覚検査法がある。

この方法では自覚的応答を指標としている点に難がある。よって他覚的応答の指標を求めようとして実験を行なった。

方法は味覚の閾値より 10~30  $\mu$ A 位大きい電流を用い，持続時間を 300 ms 以上にし，刺激間隔を 5 秒以上にした。一側の鼓索神経支配領域のみに反復刺激を与えた。鼓索神経刺激で頭皮上から脳波上に変化のあらわれた外耳道孔より後方 3 cm，上方 5 cm 位の側頭部を中心として検索し，脳波上の変化を加算平均機を用いて測定した。加算回数は 8~16 回位にした。

その結果刺激に対応して 150~180 ms 位おくれた所に 15  $\mu$ V の陽性の波形がえられた。刺激回数増加は測定時間の延長のため，舌の乾燥を来たし，自覚的な味感覚の変化がおり，脳波上では刺激回数が 16 回以上のものでは却って小さくなっていくことがわかった。また対側よりは同側の方により大きい応答がえられた。舌表面を 2% キシロカインで麻酔すると，15% 蔗糖液に対して味覚が消失し，その間，脳波上に変化は観測されなかったが，甘味が回復してくると，脳波上の変化も再現したことについて報告した。

以上のことから観測された誘発脳波を，電気味覚刺激により生じたものと推定し，電気味覚検査の他覚的指標に役立つものと考えた。

### 2. 単シナプスからみた振動刺激応答野の促進と抑制

本間三郎，小林英夫，渡部士郎（千葉大，医，第一生理）

筋の振動刺激によって，運動ニューロンは単シナプス性に応答する。これまでの実験では，振動

を起こすために直角波が用いられ，これによって振動の強さが瞬間的に与えられ，また断たれた。

この過渡期にある振動の制御には強力なフィードバック系が働かねばならないが，一方ではこの時期の不定の振動をさけるため，振動を起こす直角波の上昇期と下降期を電氣的に変調する方法がとられた。本研究では cadmium sulphide photoconductive cell (CdS) を用い正弦波を増幅する回路のなかにこれを入れた。CdS に光が当たっているときブリッジ抵抗は平衡になっており，正弦波出力は零である。記録装置を連動して，ランプが消えるとゆっくり CdS の抵抗が増す。正弦波の出力が振動器に与えられることになる。

かかる振幅変調の振動が筋に与えられる。前根の切断中枢端より運動ニューロンの発射を記録する。振動数や振幅が増しても，運動ニューロン発射は飽和し，一定頻度の発射しか示さない。これを preferred frequency (PF) とよんでいる。下腿三頭筋支配の運動ニューロンでは 10 c/s 以下である。この PF を発生するに必要な最小の振幅を各振動数について求める。両者の関係すなわち振幅-振動数 ( $I-f$ ) 関係から運動ニューロンの応答野が求められる。応答野は 100 c/s 附近で最小の振幅を示し，振動数がこれより増してもまた減っても PF を発生せしめる振幅は増す。この振動数を最適頻度 optimal frequency とよんでいる。この運動ニューロンに促進効果がおよんだとき，すなわち共同筋の伸展下で， $I-f$  曲線は下降し，応答野は広くなり，最適頻度は高頻度へと移行する。拮抗筋からの抑制により，これと逆方向を示し，応答野が狭小となって反応がある振動数に示はられる傾向となってくる。

### 3. モルモット蝸牛での抑制

村田計一，小野田法彦，水谷哲郎，谷口郁雄（東京医歯大，難聴研，生理）

Flaxedil のもとに人工呼吸を行ない，骨胞を開いて，田崎の方法にならぬ scala vestibuli および，scala timpani に各々電極を挿入し cochlear

microphonics (CM) および、活動電位 (AP) を分離誘導した。直径 15 mm のコンデンサー・マイクロフォンを長さ 10 mm の管を介して、外耳道に接続し振動板に 100 マイクロ秒の矩形波、および、200~10,000 Hz (80 dB SPL 以下) の交流電圧を加えて刺激した。

クリック刺激後、純音刺激中、または、その直後に与えたクリック刺激の CM の振幅、時間経過は条件刺激を与えない対照と比較して全く変わらないが、AP ( $N_1$ ) の振幅は減少する。この振幅の減少は、条件刺激の強度が強い程大きく、また、条件刺激を断った直後最大で、指数関数的に小さくなり、数十~数百ミリ秒後正常の大きさに回復する。これに対し純音持続中に与えたクリックの  $N_1$  の振幅は、その持続中一定の大きさに減少し、時間的な加重が見られない。その減少の割合は、純音強度の対数に比例する。この  $N_1$  の抑制は純音およびクリックの強度、および、時間関係により複雑に変わり、2音間の相互抑制により coding の際パターン認識のために情報を整理するのに役立っていると考えられる。

正円窓で誘導される CM の振幅を一定に保って純音の周波数を変えた場合、1 kHz 以下の低音では  $N_1$  の抑制は弱く、1 kHz より高音側で次第に抑制が強くなり 5~6 kHz で最も強く、より高音側では再び弱くなる。すなわち周波数の増加と共に受容器の刺激回数が増加し、したがって側方への抑制も強くなるが、10 kHz に近い高音では、基底膜上で興奮部位が減少し抑制が減少すると考えられる。

#### 4. ザリガニ筋の収縮とカフェイン

松村幹郎 (順天堂大, 医, 第二生理)

ザリガニの胸部骨格筋より単一筋線維をえて、興奮収縮連関におけるカフェインの作用を検討し

た。

細胞内電極より一定の強さの外向き電流を流す時、脱分極によって遅れて起こる膜抵抗の減少があるが、内向き電流によって過分極されても、遅れて始まる膜抵抗の減少が認められる。1~2 mM カフェインは、静止時の膜抵抗の値、脱分極や過分極時の膜抵抗変化の時間的経過などに影響を与えない。また、外液の一部または全部を  $\text{SrCl}_2$  で置換すると活動電位が発生するが、カフェインは spike 閾電位、overshoot の大きさに影響を与えない。

膜電位が約  $-50 \text{ mV}$  に脱分極されると収縮が始まり、脱分極がさらに大きくなると収縮は増大される。1.2 mM カフェインは収縮閾電位を  $7 \text{ mV more negative}$  にするばかりでなく、膜電位-張力関係を示す曲線の勾配を急峻にする。すなわち、活動電位を発生するための Sr 透過性に関与する膜と、収縮を起こすための Ca を遊離する部位とは、カフェインに対する感受性が異なると結論できる。

外部電極により線維の全長にわたって刺激する時、張力は刺激の強さや刺激時間により増減するが、無負荷時の短縮速度は影響される程度が少ない。したがって負荷-短縮速度関係は、刺激条件の変化により短縮速度軸よりも負荷軸に沿って増減する。カフェインを含む液中においても同様で張力が 1.5 倍に増大される時、無負荷の短縮速度は僅かに増すに過ぎない。

3~4 mM の濃度で起こるカフェイン拘縮は過分極電流の通電によって弛緩しない。拘縮張力はその経過中に不規則な増減を伴うが、適当な温度とカフェインの濃度のもとでは、張力変動が顕著となり、収縮弛緩が約 1 分の周期をもって長くり返される。

## 第21回日本生理学会中国・四国地方会

日 時: 昭和44年11月1日 (土)

場 所: 岡山市駅前町 三好会館

当 番: 福原 武

### 1. イヌの小腸の律動収縮の頻数勾配と自律神経との関係

福原 武, 祢屋俊昭 (岡山大, 医, 第二生理)

生体内および摘出小腸の収縮頻数が十二指腸から回腸に向って減少して行くことは Alvarez (1914) 以来よく知られている事実であるが、腸壁

内神経要素と収縮頻数の勾配との関係については、組織学的に細胞数が多い部分ほど頻数が高いという研究 (Maslennikova, 1962) があるが、生理学的に取り扱ったものはない。そこで腸内腔を一定の圧力で灌流し粘膜内反射を起こしたときに、収縮頻数および勾配がどのようになるかを検討した。Chloralose 麻酔後除脳したイヌを用いて、他の小腸から切断分離した上部空腸および下部回腸それぞれを 0.9% NaCl を用いて 10~12 cmH<sub>2</sub>O の圧で灌流しそのさいえられる律動収縮の機械曲線から、収縮頻数を測定した。

個体によって異なるけれども、収縮頻数は上部空腸で 12.6~17.3/min, 下部回腸で 8.3~13.5/min であり、同一個体では常に上部空腸の方が下部回腸よりも高頻度で収縮した。両部位の収縮頻数は迷走神経切断の前後では変らなかつたが、procaine の腸腔内投与あるいは C<sub>6</sub> の静注の後には明らかに減少した。また morphine を投与した後に tetrodotoxin を投与して神経要素を遮断すると、やはり両部位の収縮頻数は減少した。しかし上述のいずれの処理の後にも、なお両部位の間の頻数勾配は明らかに存在した。

上述の結果より、小腸にみられる頻数勾配には神経要素、主に壁内神経要素も関与するかも知れないが、それ以上に小腸筋自体に部位によって acetylcholine に対する反応性の差異があつて、これが大きな要因となっているのではないかと考えられる。

## 2. Purkinje 線維における Ethanol の効果

山田明夫 (山口大, 医, 第二生理)

私達の教室において低体温時に生ずる心室細動には alcohol 投与が有効であるという結論をイヌの実験でえております。そこで私達はこの genesis をさらにくわしく知る為、まず fibrillation の機作とこれに対する ethanol の作用機構について電気生理学的に解明する事を考えました。最初低温暴露のみによって Purkinje fiber に細動を起さす事を試みましたが、極めて困難な為、aconitine  $1 \times 10^{-6}$  g/ml の投与により、予め細動を起させた Purkinje fiber に対して ethanol の作用を観察し、その結果 ethanol の影響を認めましたので、その作用機構をさらに詳しく知る為、きわめて近接して 2 本の電極を挿入し、その一方より細胞

内に current を流し、他方の電極によって細胞電位を記録する方法をとりました。この方法により活動電位にともなう膜抵抗および閾値の変化を見ました。また一方 risetime, slow depolarization, plateau の変化等も併せて測定しました。その結果 slow depolarization, risetime には ethanol の影響がない事が明らかになりました。興奮の閾値は ethanol 投与後確かに高くなっています。Plateau は 30°C で ethanol 投与後短くなっています。また抵抗の変化でも ethanol 投与後 plateau において著明に抵抗が減少しています。それらを考え合せますと, risetime, slow depolarization に変化がないという事は立上りにおいてイオンの選択的透過性に変化がないと考える。また ethanol を加えた時 control よりも rest, plateau で著るしく抵抗が下るのは、Gk の増加よりもむしろ Na<sup>+</sup> の slow inactivation が早くになっている事の方が説明がつきやすく、また Na ポンプの活動が強まるのではないかも知れませんが、いずれにしても早く Ek に近づく Na の slow inactivation の状態が早くなり、途中刺激を加えても fire しにくくなりこういう事から ethanol が fibrillation に有効であると考えます。

## 3. 実験腫瘍 MH 134 の細胞間連絡 I. 電頭による形態的所見

菅野義信, 松井洋一郎, 浅野美代子, 渡辺 清 (広島大, 歯, 口腔生理)

肝細胞由来の実験腫瘍 MH 134 を C3H/He を純系マウスの腹腔内に移植すると 10 日前後でがん性腹膜炎の形で腫瘍死する。一方皮下移植では、6 日前後で腫瘍は最大の大きさに達し、その後は壊死に陥る傾向を示し、最終的にはリンパ節転移によって 50 日前後で死亡する。最大に達した、すなわち完成した皮下腫瘍は一樣の未分化円形がん細胞の集まりではなく、肉眼的にもがん細胞実質性の A 部、壊死の多い N 部、がん細胞が膜様の膠原線維の間に埋没した C 部の三つに区分できる。A 部のみならず C 部も移植が可能であるが、増殖の仕方等に関する生物学的性質は相違する。移植部位により転移が著しく異なる点に注目し、皮下移植後の時間経過に伴う細胞と細胞の接触状態の変化を中心に電子顕微鏡で調べた。

腹水中の細胞は島形成がなく細胞膜表面には

microvilli があり、1個1個遊離して存在する。核の近傍には網目状の滑面小胞体が特徴的に局在する。他の腹水肝がん細胞と同様に、核は大きくやや不規則で、細胞質内には遊離した ribosomes が非常に多く、mitochondria には少数不規則の cristae がみられる。

皮下腫瘍では初期にはA部で細胞接触部に一時的に著しく多数の microvilli が出現する。細胞が漸次増殖するにつれ、細胞間の空間や細胞間隙も狭隘となり、さらに増殖が進み細胞が密集するにつれ接触部の microvilli は消失し細胞と細胞の単位膜が平行に並んだ密接な接触がみられるようになる。漸次接触面も広く長くなり上皮様の接合となる。皮下移植して6日前後からA部にも部分的に壊死に陥る細胞が出現してくる。変性のはじまると細胞内に空胞や lysosomes が増加し、細胞の接合部はゆるんで間隙がみられるようになる。一方C部は膜様に発達し、A部と比べて常に細胞間隙が広くしかもその部分には膠原線維が充満している。隣接する細胞でも上皮様の密接な接触部は殆どみられない。

#### 4. 実験腫瘍 MH 134 の細胞間連絡 II. 微小電極による電気生理的所見

菅野義信, 松井洋一郎, 浅野美代子, 渡辺 清 (広島大, 歯, 口腔生理)

MH 134 皮下腫瘍形成の経日変化に伴う細胞膜電位, 細胞膜抵抗, 結合比に注目し, 細胞相互間連絡を電気生理学的方法で測定した。

腹水がん細胞の静止膜電位は  $-31.30 \pm 1.16$  mV であるが, 皮下移植後1日目では  $-13.71 \pm 1.24$  mV と一旦低下し, 腫瘍の完成する7日目のA部は  $-25.85 \pm 2.07$  mV となる。一方C部は  $-20.40 \pm 1.16$  mV とA部より低く, 16日以後A, C部はほぼ  $-26.0$  mV に一致する。実効膜抵抗は腹水がん細胞では  $7.87 \pm 0.36$  M $\Omega$  であるが, 皮下移植後A, C部を区別しうる3日目ではそれぞれ  $5.32 \pm 0.38$  M $\Omega$ ,  $24.48 \pm 3.44$  M $\Omega$  と明らかにC部が高く, 7日目でもそれぞれ  $12.78 \pm 0.69$  M $\Omega$ ,  $23.58 \pm 1.17$  M $\Omega$  である。光学顕微鏡下では MH 134 ががん細胞はほぼ球形であり, 直径より細胞表面積を算定し, 単位面積当りの膜抵抗を求めると, 腹水がん細胞では  $73.9$   $\Omega$ cm<sup>2</sup>, 7日目腫瘍A, C部はそれぞれ  $73.6$   $\Omega$ cm<sup>2</sup>,  $140.8$   $\Omega$ cm<sup>2</sup> とC部が大であ

る。以後膜抵抗は減少し, 15日以後ではA, C部とも  $50$   $\Omega$ cm<sup>2</sup> 前後となる。このことはA, C部の細胞膜の基本的性質の一つが異なると考えられる。細胞相互間連絡の程度を示す微小結合比を CAT 型電子計算機に加算平均法を利用して測定した。腹水がん細胞の結合比は零に等しいが, 皮下移植後細胞相互の接触に伴ない3日目のA部の結合比は  $0.0004 \sim 0.0025$  の範囲であり, かつ電氣的に細胞相互間連絡のあるものは全測定例中10%であった。腫瘍形成に伴ない接合比も増大し, 7日目A部では  $0.0044 \pm 0.0006$ , 以後の経日変化はない。しかし細胞相互間連絡のあるものは7日, 9日, 11日目ではそれぞれ90%, 89%, 67%と低下してくる。一方7日目C部の結合比は  $0.0012 \pm 0.00014$  とA部より低く, 細胞相互間連絡は全例中の25%にあるに過ぎない。

上記の結果は皮下腫瘍細胞相互の接触に関する電子顕微鏡による所見とほぼ対応し, かつ皮下腫瘍各部の細胞膜の電氣的諸性質はがん発育と関連あるものと考えられる。

#### 5. Achilles 腱反射と腱叩打力との関係について

藤井一元 (広島大, 医, 第二生理)

新たに考案した腱叩打力測定用打腱槌を用い, Achilles 腱叩打力および叩打部位の差が, Achilles 腱反射の各測定値におよぼす影響について追及し以下の結論をえた。

1. Achilles 腱叩打の強さと Achilles 腱反射との関係についてみると, 腱叩打力の強弱にかかわらず, 反射時, 収縮期, 弛緩期の測定値には有意の変化を認めなかった。しかし, 収縮高(足底の変位高)は, 叩打力が  $400$  g から  $1057$  g の間では種々強さを変えてもその値に有意の差は認められないが,  $400$  g 未満の刺激では著しく減少した。したがって, Achilles 腱反射の測定には  $400$  g 以上の強さで腱を叩打する必要がある。

2. 腱叩打力は一定であっても, 予め定めた叩打部位(Achilles腱上の種々の部位を叩打し最も大きい反応を示す部位)を外れた場合, 反射時, 収縮期および弛緩期には有意の差は認められないが, 収縮高は著しく減少する。したがって, Achilles 腱反射の測定にあたっては, 腱叩打毎にその部位を確かめる必要がある。

## 6. 反応時測定と頭皮上大脳運動電位

及川俊彦, 藤谷嘉子 (鳥取大, 医, 第二生理)

知覚刺激が与えられてから一定の運動反応が起こるまでの時間, すなわち反応時にはばらつきが生ずる。このばらつきが起こる場所の検索と大脳皮質運動領野部に生ずる電気的変化の記録を行なった。

知覚刺激には光, またはクリックを用い, 手指でマイクロ・スイッチを押すまでに運動領野部に起こる電気的変化を, 頭蓋上頭頂中心部から手指の対側方 7 cm, 前方 2 cm の部に脳波用針電極を刺し, 耳朶に対する単極誘導により 50 回の平均加算法で記録した。この加算のための時間軸掃引は知覚刺激時のパルス, または運動反応時のパルスによって行ない, 磁気記録テープにより順行性に, または逆行性に再生した。

1. 表面筋電図および運動反応を指標とした反応時測定では, 両者の間に分散の差は推計学的に認められないことが多い。

2. 運動反応の起こる 5, 60 msec 前に運動領野部に 10  $\mu$ V 以下の数々の陽性波が見られるが, 逆行性に再生した方がより明瞭である。また運動反応とほぼ時点を同じくして数十  $\mu$ V の陰性波が生じ, 数百 msec 持続, 数十  $\mu$ V の陽性変動が続く。運動反応生起前の陽性波のパターンが順向性, 逆行性いずれの検出でも一定しないことは, 反応時のばらつきが特殊知覚領野から連合領野を経, 運動領野にいたるシナプス伝達時間のばらつきを示すと考えられる。

3. 運動反応の起こる手指と同側の運動領野部には運動反応前の陽性波は検出されぬが, 運動反応に伴う陰性波と続く陽性変動は対側と同振幅で証明され, 陽性変動は後頭部にも生じ, 全皮質に起こるものと思われ, 知覚性誘発電位を抑制する効果を持つ。

4. 随意運動時も 2 と同様の電位が生ずる。

## 7. L細胞の DNA 合成におよぼすウシ肝臓 cornin の影響について

大月 恒 (岡山大, 医, 第一生理)

L細胞の suspension culture を用い, 対数増殖期の細胞の DNA 合成におよぼすウシの肝臓からえた cornin の影響を調べた。

<sup>3</sup>H-thymidine (25 Ci/mM) を suspension 中に

0.25  $\mu$ C/ml になるように加えた後 1 時間毎に suspension 5 ml (10<sup>5</sup> cells/ml) をとりガラスフィルターの上に吸引濾過により細胞を集め, フィルター上で PBS (phosphate buffered saline) 洗滌 5% PCA (0°C) による酸可溶性分画の抽出, 80% および absolute ethanol での洗滌を行ない, 赤外線ランプで乾燥後液体シンチレーション, スペクトロメーター (Pacherd, 3,000 シリーズ) で DNA に組み込まれたアイソトープの量を測定した。アイソトープ添加後合成された DNA 量は直接的な増加を示す。ウシ肝臓コルニン (BLC) をアイソトープ添加 2 時間前に加えておくと, BLC 濃度が 0.1% 以上であれば, 明らかな DNA 合成の阻害が見られた。DNA 合成を阻害する BLC の最終有効濃度は 0.01~0.1% の間にあり, BLC 濃度が 0.1, 0.25, 0.5% では各々対照に比べて 10%, 50%, 99% の阻害が見られ, 明らかな dose response を示した。10%, 50% の阻害を示した場合にも, アイソトープ添加後 5 時間目までは, DNA 合成量は時間とともにほぼ直線的な増加を示した。

BLC の 0.25% PBS 溶液を 100°C 10 分熱処理後 DNA 合成阻害効果を調べた結果, BLC は抽出後も熱処理によってはその活性を減じないことを確かめた。

## 8. 角膜・筋肉より抽出される cornin のウイルスおよび哺乳動物細胞の増殖におよぼす影響について

智片芳子 (岡山大, 医, 第一生理)

1. ウシ角膜 cornin が細胞の interferon 産生を誘起する作用を持つかどうかをみるため, Herpes simplex-Vero 細胞系で, 細胞の cornin による前処理および存在下での virus 感染価の変化, <sup>3</sup>H-TdR の取り込みを調べた。その結果 cornin 前処理および存在下での virus 感染価 (PFU) の低下が認められた。しかし, その低下の程度には差がなく, また <sup>3</sup>H-TdR の取り込みは virus 感染によって, やや抑えられ, cornin 存在下ではさらに抑制されるが, 非感染細胞でも前処理と同時処理で同程度の抑制があることから, 感染価の低下は, 細胞の DNA 合成の抑制による間接的なもので, interferon のようなものの産生はないと思われる。

2. ウシ角膜 cornin およびカイウサギ筋肉 cornin の vero 細胞におよぼす影響をみると、DNA 合成が最も強く抑制され、次いで軽度の RNA 合成抑制がみられた。しかし蛋白合成はほとんど影響を受けない。また両 cornin は vero 細胞およびラット肝細胞の増殖を抑制した。

3. カイウサギ筋肉 cornin の細胞増殖抑制効果はウシ血清20%を含む培地中で 37°C 6時間の incubation で失われる。また、その効果は -S-S-結合の還元試薬 DTT (dithiothreitol) によって増強されるため cornin の活性はある程度 -SH に依存していることが考えられる。

### 9. L 株細胞の呼吸におよぼす磷酸化反応阻害物質の影響

岡 芳包, 宮本博司, 山口久雄, 黒田孝雄, 米津武之助, 増家稔夫 (徳島大, 医, 第一生理)

私達は細胞周期における高エネルギー磷酸結合の役割を解明するための研究を続けている。そのための基礎実験として、先に Warburg 検圧計による細胞呼吸測定、特に DNP (2, 4-dinitrophenol) の影響について報告した。測定用の medium に使用した YLH 培地は重碳酸塩を含み、実験中に pH の上昇をきたしたため、今回は酸素電極法を応用して、生理的条件を保ちながら実験を行なった。72~96時間培養の指数増殖期にある L 株細胞を10%仔ウシ血清を含む YLH 培地に浮遊させたが、この方法による呼吸測定に好適な細胞密度を決定するための実験を試みた。2.78 × 10<sup>6</sup> 個/ml の細胞浮遊液を順次倍数稀釈して測定したところ、4倍稀釈のものまでが測定可能であり、1細胞当りの Q<sub>O<sub>2</sub></sub> は同一であった。なお、正常な細胞の Q<sub>O<sub>2</sub></sub> は (5.37 ± 0.55) × 10<sup>-6</sup> μl/cell/hr であった。DNP は 5 × 10<sup>-3</sup> M 以上の濃度で Q<sub>O<sub>2</sub></sub> を増大させ、5 × 10<sup>-3</sup> M で最大値を示したが、10<sup>-3</sup> M 以上では再び減少する傾向がみられた。硫酸ナトリウムは Q<sub>O<sub>2</sub></sub> の増大を生ぜず、むしろ 5 × 10<sup>-5</sup> M 以上の濃度では、軽度の呼吸阻害を生じ、また、オリゴマイシンは呼吸阻害をひきおこした。殊に 0.5 μg/ml 以上の濃度で約70%の呼吸阻害を示すことがわかった。このことから、少なくとも約70%の呼吸は mitochondria dependent であろうと推定された。次に、これら阻害物質の高濃度、1時間処理中の Q<sub>O<sub>2</sub></sub> の時間的

変動をみた。10<sup>-3</sup> M DNP では最初 Q<sub>O<sub>2</sub></sub> 値の上昇をみた後、しだいに低下をきたし、1時間で約60%になった。10<sup>-3</sup> M 硫酸ナトリウムでは約20分後急に Q<sub>O<sub>2</sub></sub> は50%以下に低下した。1 μg/ml オリゴマイシンでは最初から50%以下に低下したまま、ほぼ一定の Q<sub>O<sub>2</sub></sub> を維持することがわかった。オリゴマイシンの呼吸阻害は、DNP によって回復することが確かめられた。

### 10. 膀胱支配自律神経活動に対する頸動脈洞および頸動脈体刺激の効果

岡田博匡, 清水泰治 (鳥取大, 医, 第二生理)

Schweitzer (1934) は頸動脈洞の刺激によって膀胱の弛緩が惹起されることを報告した。他方、頸動脈体刺激による膀胱反応については報告がみられない。

われわれは、ネンブタール麻酔イヌ、無麻酔・除脳イヌを用いて、膀胱の等容積性内圧曲線とともに骨盤神経、下腹神経の遠心性衝撃を描記し、これら自律神経活動と膀胱収縮との関係および頸動脈洞、頸動脈体刺激の反射効果を追求した。頸動脈体の刺激には、両側頸動脈洞を給血イヌの血液で一定圧で灌流し、給血イヌに N<sub>2</sub> を吸入させた。

その結果の概要はつぎのようである。

1. 膀胱収縮時の骨盤神経発射は周期的に発生する持続約 150~200 msec の volleys よりなる。収縮の最盛期には持続的な衝撃発射が認められる。膀胱内圧の上昇は神経発射より約 1.5秒後に始まる。他方、下腹神経の遠心性衝撃においては、膀胱収縮に一致した変動は一般に認められない。ただ 1例において膀胱収縮時にその活動増加が認められた。

2. 頸動脈洞の灌流圧上昇 (100~110 mmHg 以上) によって骨盤神経の遠心性衝撃および膀胱収縮は抑制される。刺激を持続すると、抑制からの逸脱がおこる。刺激停止時には骨盤神経発射は急激に刺激前の状態より、高度になりこれに伴って強い膀胱収縮がおこる。下腹神経の遠心性衝撃も洞内圧上昇によって抑制される。また nor-adrenaline の静注によっても両神経活動、膀胱収縮の抑制が惹起される。

3. 頸動脈体刺激によって骨盤神経の遠心性衝撃および膀胱収縮は抑制される。この抑制効果は

非除脳動物では刺激停止後も数分間持続するが、除脳動物では前者よりも早期に回復する。頸動脈体刺激時に同時におこる過呼吸を、Flaxedil 非動化によって除去した状態でも、この反射性抑制は認められる。

#### 11. 日本生理学会々則，生理学教育委員会々則について

山田 守 (鳥取大，医，生理)

#### 12. 内肛門括約筋におよぼす粘膜内反射の影響 渡辺克仁 (岡山大，医，第二生理)

肛門括約部は静止状態では緊張性に収縮しており、糞塊が体外に排出されるためには肛門括約部の弛緩は不可欠のものである。

著者は肛門括約部の弛緩の機序について研究を行なっているが、まず肛門括約部の運動に内反射が関係することを認めたので報告する。

実験には第9～10胸椎の高さで、脊髄を露出、横断し、それよりも尾側の脊髄を直径 2mm の針金で破壊したイヌを用いた。肛門より 10cm 口側の下部大腸内腔および肛門括約部(肛門管)にゴム球を挿入し、ゴム球-水圧力計法で両部位の運動を塗煤紙上に描記しながら、各ゴム球の中間位で大腸粘膜に次に述べるような刺激を加えた。

a) ゴム球による伸展刺激，b) 綿球による摩擦，c) 粘膜の電氣的刺激，d) ニンニク溶液の適用。

前述の刺激によって下部大腸の運動が亢進し、肛門括約部の運動が抑制されることを認めた。この効果は tetrodotoxin および hexamethonium の適用によって消失した。

脊髄破壊により、外肛門括約筋は不動化されているのであるから、肛門括約部の抑制効果は内肛門括約筋によるものと考えることができる。また tetrodotoxin および hexamethonium によって抑制効果が消失したことから、この抑制は壁内神経叢を中枢とする粘膜内反射によるものであると考えられる。

#### 13. 不動化ストレスの睡眠に対する影響

松本淳治，森田雄介 (徳島大，医，第二生理)

動物に不動化ストレスを加えた場合には、逆説睡眠が抑えられることから、“断夢”方法の一つ

としてこの方法が用いられている。われわれはこのことについて再検討を行なった。

雄カイウサギをネンブタール麻醉下に手術をして、大脳皮質、海馬脳波、眼球運動、筋電図を慢性記録できるようにした。

自由条件下においてもカイウサギの逆説睡眠時には筋電図の消失が明らかでなく、とくに固定条件下では認められないので、皮質脳波の脱同期化、眼球運動の発現、海馬脳波の  $\theta$  リズム増大 (8c/s)、呼吸の不規則化をもって逆説睡眠と判定した。

筒状固定箱にカイウサギを1昼夜固定して睡眠パターンを検べたところ、逆説睡眠は認められず、なかには3昼夜にわたっても認められないものがあつた。同時に徐波睡眠も著明に抑えられた。

ところが固定したカイウサギの鼻さき約 10cm の所におおむね1時間置きに 10cc のエチルエーテルを置いて吸入させたところ、徐波睡眠の増加とともに逆説睡眠の発現が認められた。また、最初の4時間無処置固定、つぎにエーテル吸入を行なったところ、その後に逆説睡眠の発現が認められ、この際には徐波睡眠も増加していた。

つぎに5日間毎日4時間固定を行なった後に無処置固定を1昼夜行なったところ逆説睡眠は発現した。

以上の成績は、不動化ストレスの逆説睡眠抑制は直接的効果ではなく、徐波睡眠を40% (総徐波睡眠時間/実験時間) 以上に増加させる手段を用いた場合には、固定条件下においても逆説睡眠は発現することを示している。なお、板状固定台において四肢を緊縛した条件について現在、検討を進めている。

#### 14. 温度刺激による無髄神経の興奮機転について

山田 守，笠木 健，池田礼子 (鳥取大，医，第一生理)

かつて山田らは Ranvier's node に対する温度変化の影響をしらべ、冷却により活動電位の duration の  $Q_{10}$  が2倍に増加することを証明し、 $-2^{\circ}\text{C}$  になると cold block を起こし、amplitude も温度低下と共に漸次減少していくのを観測している。Hodgkin & Katz は giant axon で温度

変化時に温度上昇により活動電位の voltage が低下し、約 40°C で block を起こすことを証明している。また山田らはイヌ、ネコの膝関節を冷却、加温して peak の増加をみ、組織学的検索の結果、特殊な神経終末は存在しないことを確認している。一方 Hensel & Zotterman は冷却により神経に興奮が起こることを、ネコの舌神経を用いて証明している。これら一連の結果はいわゆる神経興奮の機転からは説明できない。すなわち冷却により spike が増加するのはなぜかが疑問になり、この点についてザリガニ giant axon を用いた神経線維のある部分を局所的に冷却し、その電位変化を誘導記録した。

冷却と共に amplitude が減少し duration が増加してき、10°C 近くまで冷却すると活動電位に二つの peak ができてきた。また電気抵抗、電気容量測定の結果、容量には著明な変化はみられなかったが、抵抗の増加が認められた。

以上の結果から活動電位の二つの peak は神経線維の局所的な不完全な cold block によって起こり、冷却部には current が流れにくいので、刺激点から伝導してきた impulse と冷却部の後に続く神経線維の興奮の二つの impulse ができる為起こった現象と考えることができる。

### 15. 末梢静脈圧測定装置の試作

山田 守, 笠木 健, 池田礼子 (鳥取大, 医, 第一生理)

門脈圧抗進症の診断のために、開腹を行なわないで直腸粘膜毛細管圧によって門脈圧を測定する装置を試作してみた。

血管を圧迫してゆき血流が遮断された瞬間には圧迫圧力と内部の血圧とが平衡して等しくなっているはずである。ゆえにこの血流遮断時に何らかの方法で圧力を測定すれば血圧測定可能となる。まず血流遮断時を検出する装置であるが、光源-フォトセルを腸鉗子の先端に相対して取り付け、この間で血管あるいは粘膜をはさみ圧迫する。圧迫するときの血流変化を透過光量変化に変換し、さらに電圧変化に変換する。この電圧変化を増幅しながら2回微分すると、圧迫開始時と血流がまったく遮断された瞬間とに符号逆の二つのパルスができる。後者のパルスを単安定マルチバイブレーターに入れてその出力のパルスを後述の積分形

デジタル電圧計の電圧測定指令のトリガーとして入れる。

つぎに圧力測定は腸鉗子のわん曲した腕にストレーンゲージを縦方向にはりつけ、先端の圧迫により腕がたわんでひずみを生じることから、抵抗変化を電圧変化に変換する前置増幅器を介してデジタル電圧計の入力にして圧力を測定する。デジタル電圧計を使用した理由は測定開始指令がトリガーとして入ったときのみストレーンゲージからの入力を測定し、値がしばらく保持できるというためである。

ストレーンゲージのひずみと圧迫圧力との関係を測定してみて両者が比例関係になっていることがわかったので、この装置の動作状態を観測するため、血管の代用として赤インクをゴムのうに入れたものを圧迫した。この結果ほぼ期待どおりに動作することがわかった。動物を使った実験およびまだ残っている改良点については後日稿を改めて報告する。

### 16. 神経筋接合部におよぼす Li<sup>+</sup> の作用

岡田勝喜 (鳥取大, 医, 第一生理)

神経線維や筋に対しては Li<sup>+</sup> が Na<sup>+</sup> の代用になることは古くから報告されている。神経筋接合部に対する Li<sup>+</sup> の作用についての報告は多くはないが、周囲液の Na<sup>+</sup> を Li<sup>+</sup> に変えることにより微小終板電位の頻度が激増すること、終板電位の振幅が僅かに減少することがわかっている (Onodera et al. 1966, Kelly 1968)。また長時間の Li<sup>+</sup> の作用によって終板電位の振幅は漸減してついに消失し、アセチルコリン電位もほぼ同様な経過を示すことが報告されている (Ozeki ら, 1967)。

この実験では Li<sup>+</sup> による微小終板電位の頻度の増加と Ca<sup>++</sup> 濃度との関係およびその頻度の増大と終板電位の振幅の消長との関係をカエルの縫工筋を用いて観測した。

正常の Ca<sup>++</sup> 濃度の Li-Ringer 氏液中では微小終板電位の頻度は時間とともに増すが、その増加率は時間とともに大になる。Li-Ringer 氏液中の Ca<sup>++</sup> 濃度を変えて観測すると (0.18 mM~3.6 mM), Ca<sup>++</sup> 濃度の増大とともにその増加率は減少する。

終板電位の振幅は Li<sup>+</sup> によって初め短時間のうちに少し減少するが後次第に増してくる。この増

大した振幅は数十分後急速に (30秒位以内) 消失する。そのとき微小終板電位を見ると頻度が元の数十ないし数百倍になっている。またその終板電位が急速に消失するまでの時間は  $\text{Ca}^{++}$  濃度と密接に関連することがわかった。しかし終板電位が  $\text{Li}^+$  によって時間とともに漸減消失する経過を示す例もあるが、その終板の微小終板電位の頻度は長時間の  $\text{Li}^+$  の作用にもかかわらずあまり増加していないので、前記  $\text{Li}^+$  による終板電位の増大は微小終板電位の頻度の激増と密接に関連しているものと思われる。

### 17. カエルの皮膚電位と $\text{Na}$ イオン

川端五郎, 近藤 隆 (山口大, 医, 第二生理)

1. いわゆるカエルの皮電位 (skin potential) は、皮膚細胞の内側の細胞膜面での酵素活性にもとづく  $\text{Na}$  イオン ( $\text{Na}^+$ ) の能動輸送により発生すると考えられている。実験仮設によれば、外側に面した細胞膜での  $\text{Na}^+$  輸送は受動的であり、 $\text{K}^+$  に対しては不透性であるといわれる。この受動輸送について検討するため、摘出した皮膚の外面に接する液の  $\text{Na}^+$ 、ときに  $\text{K}^+$  の濃度をかえて皮電位の変化を測定し、さらに細胞内に微小電極の刺入を試みて、外側液の  $\text{Na}^+$  濃度に応ずる外

側面細胞膜での電位を推定した。

2. 内面に接する液を 1 mM にモノヨード酢酸を含む Ringer 液とし、外面でのそれを 110 mM の塩化コリンにすると、皮電位は漸減するが、数時間ないし十数時間は消失しない、このとき外面に接する液の  $\text{Na}^+$  濃度を  $\text{Cl}$  イオン濃度を不変として等張性を保ちながら変化せしめると、測定される皮電位から塩化コリンのときに残存していた電位を差し引いたものは、 $\text{Na}^+$  濃度の対数と直線的に比例する。 $\text{K}^+$  濃度を变化させた場合は、これに応ずる電位差の変動は認められない。

3. 内側面細胞膜での  $\text{Na}^+$  能動輸送により皮電位が発生し、かつ外側面での  $\text{Na}^+$  受動輸送に全く障害がない (free diffusible) とすれば、外面の液を基準とする細胞内電位は皮電位と等しい筈である。実験では、微小電極の細胞内への刺入が成功しているか否かは検討の余地もあるが、外側液の  $\text{Na}^+$  濃度がある値以下ならば細胞内電位は皮電位とほぼ等しいと思われた。ただしこの濃度は一定値でなく、実験的に規制できない条件によっても変動すると思われ、かつ当該濃度よりも大なる範囲では、細胞内電位は皮電位よりも小さく、両者の差と  $\text{Na}^+$  濃度との間には前項と同様の関連が認められた。

## 第 185 回 生理学東京談話会

日 時：昭和44年11月15日 午後2時より

場 所：慶応大学医学部本館講堂

当 番：富田恒男, 塚田裕三

今回は日米科学協力視覚シンポジウム (於京都 11月3日~11月7日) のため来日中の米国生理学者3名を招いて講演会を開催した。演題とその要旨を次に掲載する。

### Lecture 1. Intracellular recording in mudpuppy retina

John E. Dowling (*Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University, Baltimore*)

Intracellular recording in the mudpuppy retina shows that the distal neurons (receptors, bipolars, and horizontals) respond to light with slow, graded, mostly hyperpolarizing potentials. The proximal retinal neurons (amacrines and gan-

glions) exhibit classical, all-or-none impulses. Receptors respond autonomously; surround illumination has no effect. Horizontal cells respond over a wide retinal area, corresponding to the spread of their processes. Bipolars show center-surround receptive field organization; annular illumination antagonizes the effect of central illumination. We suggest that the center bipolar response is mediated by direct receptor-bipolar interaction; the antagonistic surround by receptor-horizontal-bipolar interaction. Amacrine cells respond transiently to illumination anywhere in their receptive field. Two types of ganglion cells are found; one that follows closely the bipolar res-

ponse, the other resembles the amacrine response.

Comparison of the ERG wave forms with the intracellular retinal response shows that the a-wave originates mainly in receptors. The b-wave, however, correlates poorly with all the intracellular neuronal recordings. Intracellular recordings from the Müller (glial) cells show slow depolarization of the Müller cell in response to light that closely resembles the b-wave. The Müller cell responses differ from the b-wave in showing no oscillatory potentials (wavelets) on the leading edge of the response and poor flicker resolution. This suggests the envelope of the b-wave originates in the Müller cells; the fast, transient components of the b-wave elsewhere.

### Lecture 2. Neural organization of monkey visual cortex

David H. Hubel (*Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston*)

The classical visual pathway in higher mammals, from retina to primary visual cortex (area 17), is a relatively direct one. Retinal ganglion cells project to geniculate cells, which in turn project to the primary visual cortical area. Over the past 10 years Dr. Torsten Wiesel and I have studied responses of single units in this pathway, to stimulation of the retina with patterned light. The monkey is anesthetized, and placed on a table with head held firmly, with eyes open looking at a white screen 1.5 meters away. On the screen lights are projected in various patterns, stationary or moving, white or colored. To record from single cells we insert a small wire micro-electrode into the brain and when it comes close to a single nerve cell, one begins to see impulse deflections on the oscilloscope, and hear them as clicks over the loudspeaker. Many nerve cells fire spontaneously, as you will see, so that it is not difficult to tell when the electrode is properly placed.

Lately we have begun to use a videotape machine, to record the stimuli on the screen and the sound of the cells firing. Examples of these

recordings from the following types of cells are demonstrated by videotape.

Lateral geniculate body	“on center cell”
	“off center cell”
Visual cortex	simple cell, 2 examples
	complex cell, 4 examples
	hypercomplex cell

A scheme is suggested for the types of connections that might subserve each transition from one stage to the next.

### Lecture 3. Unilateral memory trace established in monkey by electrical stimulation of visual cortex

Robert W. Doty (*Center for Brain Research, University of Rochester, Rochester*)

If monkey is trained to press a lever when area 17 on one side is stimulated, it responds immediately when stimulated any place in area 17 of the other side. However, if the forebrain commissures (anterior commissure and corpus callosum) are cut before training, there is no response when the right area striata is stimulated after training to stimulation of the left area striata, and vice versa. If splenium of corpus callosum is intact and anterior commissure is cut before training, there is no response from stimulation of the “untrained” hemisphere after the splenium is cut. Thus, the memory trace remains in the hemisphere to which stimulation is applied during training, and is normally “read out” via the splenium when the “untrained” hemisphere is stimulated. If the splenium is cut and the anterior commissure is intact during training, subsequent cutting of the anterior commissure does not affect the ability of the “untrained” hemisphere to mediate the response. Thus via anterior commissure the memory trace can be laid down in the other hemisphere. (This work was done in collaboration with Nubio Negrão.)

尚, 講演2の video tape による実験供覧に関し Sony 技術部の協力をえたことに感謝する。

## 第186回生理学東京談話会

日時：昭和45年1月31日（土）午後1時～5時

場所：順天堂大学医学部5号講堂

当番：真島英信，竹内 昭

## 1. Voltage clamp 法による陽極開放刺激に関する研究（1）電気化学的興奮模型において

北村奉正，菊地幸江，林 映利（群馬大，医，第一生理）

陽極開放刺激の機序を明らかにするために鉄-硝酸系の電気化学的興奮模型を用いて単一 pulse または series of pulses によって過分極性電圧の clamp を施し，電流経過を記録すると同時に核表面の観察を行ない次の結果をえた。

1. Clamp 電圧を zero に戻したのち内向き電流 (action current) が現われるのは，ある範囲の電圧および期間だけでその範囲の外では現われない。

2. Clamp 電圧がある大きさ以上のときは clamp 中に内向き電流の経過に peak が現われ，その時点で核は興奮状態となる。Series of pulses を用いれば clamp 中に発現する電流の経過を知ることができる。これにより実電流（外部から適用した電圧によって drive される電流）の peak と一致して外向き電流の著しい減少が現われ，この時点付近で clamp を zero に戻せば内向き電流が現われる。

3. 浸液を攪拌せずに clamp を繰返すと clamp 中の電流は次第に小さくなり clamp を zero に戻したときに現われる内向き電流の終る時間は早まる。しかし液を攪拌している場合は clamp 中の電流は大となり clamp を zero に戻したとき現われる内向き電流は長く続く。

以上の事実より clamp 中止後に内向き電流が現われるか否かは clamp 中の電流経過に peak が現われるか否かに関係するものである。この peak の時点において核は興奮状態になり内向き電流の発現があり，このため外向き電流の著しい減少が起るものと看做される。これは要するに過分極性電流によっても興奮が現われ通電中はその電流による別の作用により通常の興奮の形をとることが押えられているが，電圧を zero に戻せば条件により通常の興奮の形をとるようになり，これが電流を開放するときに現われる興奮であると結論される。

## 2. Bridge の一辺の voltage を clamp する方法

松本政雄，北村奉正，菊地幸江（群馬大，医，第一生理）

Voltage clamp とは衆知のように電極間に介在する電気的要素の変化にもかかわらず電極間の電圧を任意の期間，任意の値に保つ方法である。この方法を Wheatstone's bridge の一辺に適用するようにしたのが本方法である。その目的とするところは被検体の性質により電圧 clamp 中に流れる電流のうち値が変わらない部分に比較して変化部分が小さいときに，主として変化部分だけを拡大して観察しやすくすることにある。2個の定電圧装置を組合わせて bridge に連結し定電圧装置の一つに導入した直角電撃によって規定される一定期間の電圧のみが bridge に導かれるようにし，この電撃の期間中 bridge の一辺に挿入された被検体の抵抗その他の値が変化してもこれにかかる電圧が一定の値に保たれるように電圧検知端子を適當の位置に置く。このようにして電橋に流れた電流の変化により，被検体を流れた電流の変化を知ることができるようにしたものである。Bridge の balance 点またはその附近の状態においては電橋に流れる電流は被検体を流れる電流のうち変化しない部分をほとんど含まないようにすることができる。本法の検査として被検体が抵抗のみの場合，電気容量を含む場合または被検体内に分極電圧が発現する場合などについて一定電圧で clamp し合理的な電流経過がえられることを確かめ，さらにガマの坐骨神経に対して voltage clamp 実験を行ない，従来観察することが困難であったと思われる点について微細な電流経過の記録がえられることが明らかとなった。しかし，これらの実験成績については別の機会に報告する予定である。

## 3. カエル縫工筋線維表面膜における遅延整流とその不活性化

竹田公久，大村 裕（金沢大，医，第二生理）  
ウシガエル縫工筋線維をグリセロール処理する

と T-system が選択的に破壊され、残っている表面膜だけの性質を分離して調べることが可能となる。このような標本では脱分極性電流で収縮がおこらないので大きな脱分極値まで電流電圧関係を安定に測定できる。

本実験ではグリセロール Ringer 液から pH 7 で  $10^{-6}$  g/ml テトロドトキシンを含む正常 Ringer 液にもどしてから 45 分ないし 125 分後の 9 本の線維について調べた。静止電位はみな  $-70$  mV 以上であった。

1 秒間の外向電流で脱分極させると 9 本の線維の平均値で  $-50$  mV の膜電位までは表面膜の電流電圧関係は直線を示したが、脱分極がそれ以上になると遅延整流がみられた。この遅延コンダクタンス上昇は大きな脱分極では通電開始後線維によって 40 ないし 150 msec で極大値に達し、その後はいだいに減少した。これらの結果から表面膜で遅延整流がおこることおよび表面膜でおこる遅延整流はそれ自身脱分極が長びくと不活性化されることが結論される。

外向電流による脱分極が平均値で膜電位  $-29$  mV をこえると、遅延整流の極大時および通電開始 1 秒後の電流電圧関係はそれぞれ傾斜の異なった直線を示した。この結果はこのように脱分極したとき膜コンダクタンスは膜電位によらない一定値となり時間だけの函数となることを示す。これらの傾斜から計算すると膜コンダクタンスは遅延整流によりその極大時には平均値で静止時の 12.3 倍に増加したが通電開始後 1 秒たつと遅延整流の不活性化により静止時の 6.5 倍にまで減少した。この実験条件では遅延整流の不活性化にともなって表面膜の膜コンダクタンスが静止時より小になること、つまり脱分極したとき異常整流がみられることはなかった。

#### 4. ザリガニ神経細胞体における hyperpolarizing inactivation と activation

林 秀生 (日本医大, 第二生理)

ザリガニ (*Procambarus clarkii*) のニューロン(頭部神経節中の内側巨大神経細胞体, または腹部神経節中の運動神経細胞体) には, lobster 筋細胞に見られたような hyperpolarizing response が観察される。すなわち正常ザリガニ液 (KCl 5.4 mM) 中で, 神経細胞体の膜電位は, 内向き定電流通流

に際して, 過分極の方向に変化し, 初めに大きな peak を示し, それにつづいて膜電位の絶体値は減少して一定値 (plateau) を保つ。Peak の最大値は静止電位 ( $-70$  mV) からさらに  $200\sim 250$  mV 過分極に達する。この際 slope conductance は  $1/5$  にも減少する。Plateau は静止電位からさらに  $75\sim 120$  mV 過分極した値をとり, 通常は, 内向き電流増加に伴なって plateau の絶体値は減少する。通流後, 膜電位は  $15\sim 20$  mV ほど静止電位より脱分極する。

電位固定法 (voltage clamp) の結果, 1) 低電圧ステップ ( $<60$  mV) では inactivation (膜抵抗増大) と electromotive force (emf) の過分極方向への移動 (最大  $-20$  mV) を示す。2) さらに高電圧ステップでは inactivation は短時間で (約 20 msec 以内) 以後電流は著明に増大する (抵抗減少—activation)。Activation の時期には emf は静止電位より脱分極方向に移動 (最大約 30 mV) する。

3) 緩徐なたち上り (1 V/sec) の鋸歯状波による conditioning voltage clamp は膜の inactivation の過程を増強する。逆に早いたち上りの鋸歯状波は activation の過程を増強する。この膜の状態変化は少なくとも 100 msec 後まで持続する。

外液  $K^+$  の増加は静止電位の脱分極にもかかわらず plateau 相 (activation の時期) の instantaneous conductance と emf の絶体値には著変がなかった。外液 Cl 変化についても同様である。pH の増加 (7.4→9.8) または Tetrodotoxin ( $4 \times 10^{-7}$  g/ml) により activation は減弱し, after depolarization も減少した。外液 Na 減少により activation に著変はなかったが after depolarization は減少した。

以上より hyperpolarizing response には少なくとも 2 種の time variant な conductance 変化と 2 方向性の emf の変化とが関与することが明らかになった。イオン機構はまだ完全には解明に至っていない。

#### 5. 人体基礎生理学研究施設準備状況報告

村田計一 (東京医歯大, 難聴研, 生理)

#### 6. 魚類側線器における化学受容について

橋本 享 (東京医歯大, 医用器材研), 勝木 保次, 小野田法彦 (東京医歯大, 医, 第一生理)

側線器は広く水棲動物に備わっている感覚器官で、水流の変化に敏感な機械受容器として知られていたが、われわれは側線神経に支配される受容器の中に、体外環境の塩類濃度の変化に応答を示すものがあることを見出した。これは体液のイオン組成調節の点からも、皮膚表面全体に分布する味覚という観点からも興味深い現象である。

実験材料としては、軟骨魚のサメ、硬骨魚は広塩性のボラ、テラピア、海産のウツボ、淡水産はコイを用いた。

サメには、pit organ と呼ばれる側線神経に支配される free neuromast が、皮膚表面に広く分布しこれが  $K^+$  をはじめとする陽イオンに敏感に反応することを観察した。この受容器の感受性は、 $Ca^{++}$  などの 2 価の陽イオンにより抑えられる。神経膜のイオン透過性を変化させ、神経伝導を遮断することで知られているテトロドトキシンは、この受容器に対して効果をもち、 $Na^+$  のみでなく、あらゆる 1 価の陽イオンの刺激効果を抑えてしまう。Pit organ は、電子顕微鏡の観察によると、cupula の有無を別とすれば、有毛細胞を備え、canal neuromast と全く同じ構造をもち、機械受容器としての性質を持っている。 $K^+$  の存在する環境の下においては、そのイオン濃度に比例して機械刺激に対する感度が上昇する。これは高等動物内耳有毛細胞のモデルとして、興味深い現象である。

ボラについても全く同様の現象が観察された。

ナマズには、体表面に多数の味蕾に似た受容器と pit organ が分布し、塩類および味物質に対する応答様式が著しく分化している。カエルの味覚神経の応答と対比して考えると、これらの応答を皮膚表面の味覚と呼ぶこともできる。

体表面の化学受容器、いわゆる味覚受容器、体内の化学受容器が、相補い合い、統合的に働いて、homeostasis を維持し、餌をうまく捕えることができるのであろう。

## 7. ネコの頸動脈洞神経発射にかんする 2, 3 の知見

本間三郎, 道場信孝, 斎藤俊弘, 小川聖二郎 (千葉大, 医, 第一生理)

頸動脈洞神経の脳幹中枢への投射については、近年微小電極法による研究が進み、次第に明確に

されてきている。従来、洞神経インパルスの求心性パターンの多様性は Landgren や Paintal によって示唆されているが、われわれも、これまでネコのその発射パターンから機能的分類を試みている。今回はかような求心性パターンの多様性と中枢への投射について 2, 3 の知見をのべる。すでに報告したごとく、血圧受容性発射は人工的静水加圧による洞内圧の変化にたいする反応様式から 3 型に分類した。I 型は高い洞内圧にたいしても順応しにくく、II・III 型は順応しやすい。また、I 型は後興奮性抑制が著しい。他方、洞内圧勾配と発射間隔の変化率を示す定数の関係は I・III 型で著しく、特に低い洞内圧の範囲で顕著である。すなわち、圧勾配が増すにつれて発射間隔の変化率は著しくなる。III 型では圧勾配の低いところではほとんど  $\alpha$  は変わらず、圧勾配の増しに比して  $\alpha$  の大きさはあまり変らない。自発発射トリガー法による単一神経線維の伝導速度の測定 (渡部 1969) から、そのヒストグラムをみると、2 峰性を示したが、II・III 型は I 型に比して速い速度の線維が多くなる傾向を示した。これは形態学的所見と一致している。化学受容性発射についても適刺激にたいする反応から 3 型に分類したが、それらからは伝導速度に差をみなかった。

頸動脈洞神経は nucleus tractus solitarii のニューロンに終わっているとされているが最近、Miura と Reis (1969) は paramedian reticular nucleus に頸動脈洞神経は単シナプス性に終わっていると述べている。演者の一人 (本間) は、Miura と Reis と共に細胞内記録によって、paramedian reticular nucleus のニューロンの膜電位変化を記録した。これによると頸動脈洞神経は、これに EPSP を発生し、単シナプス性に連絡していることを示した。これの伝導速度は 39~67 m/sec であるから血圧受容性のうち伝導速度の速い II・III 型に相当していると考えられる。

## 8. 筋紡錘反応の順応に影響する要因

伊藤文雄 (愛知学院大, 歯, 生理)

筋紡錘をはじめパチニー小体などの力学受容器では機械的刺激が撓曲または支持組織を介して神経末端部を刺激する間にそれらの組織の粘弾性によって大きく変形され、それが力学受容の順応における大きな要素になっている。一方発動器電位

が神経の電氣的興奮部にインパルスを誘発する場合にも順応が起こる。

今回はカエル筋紡錘について順応に対するこれら以外の要因について報告する。

低張溶液中で筋紡錘の発動器電位は static および dynamic component 共に増大し、高張溶液中では反対に低減する。またその求心性インパルス放電頻度も低張溶液中で static および dynamic index 共に高まるが、高張溶液中では低下する。イオン強度変化による筋線維の収縮エレメントの変化を考慮しても、少なくとも筋紡錘受容膜が低張溶液中で膨大し、高張溶液中で萎縮する為に順応が大きく影響されることが判った。

次に筋紡錘神経終末を陰極にして直流通電すると自発性放電頻度は高まるが、陽性通電すると低下する。通電部位を神経末端から遠ざけるにつれてこの効果は低下し、一層大量の通電を要する。筋紡錘の capsule のすぐ外で軸索を坐滅し、それより中枢側の軸索部を電流刺激すると極く速い順応の放電しか起さない。脊髄後根部の電気刺激でも順応は極めて速いことがわかっている。したがって筋紡錘からの遅い順応の放電は capsule 内の軸索分枝部か、それより末端部に原因していると考えられる。また先きに筋紡錘を強く伸長した時、発動器電位も大きく且つ軸索の中枢部にまで拡がって伝播性インパルスの発生部位が速く中枢側に移動する可能性を示した。通電実験の結果から斯様に中枢寄りの軸索部で発生したインパルスは速く順応するであろうことが推察でき、実際にも観察されている。

#### 9. ネコの睡眠中の前庭神経核の活動状態

佐藤豊彦 (愛知学院大, 歯, 生理)

前庭神経核の内側核および下行路核では、逆説睡眠 (PS) 中に見られる急速な眼球運動の群発 (REM) に一致して単位放電の群発が見られる。

また、この内側および下行路両核の選択的両側性破壊は、PS 中に見られる REM のみならず、筋揺蕩や外側膝状体と赤核に起こる群発性放電を消失させる。この実験の目的は、第 8 脳神経の電気刺激に対する内側縦束の誘発電位を記録することにより、前庭神経核の活動状態が覚醒睡眠の各相の推移と共にどう変るかを見ようとするものである。

ネコの第 8 脳神経の頭蓋内硬膜外部に刺激電極を、中脳の内側縦束に記録電極を慢性に留置し、単シナプス反射を無拘束無麻酔状態で 1~2 秒間隔で記録した。

この誘発電位の振巾が著しい変化を示すのは、動物が外界に注意を集中した時と、PS 中に著しい REM の群発が起った場合とに限られ、いずれの場合も振巾は小さくなった。徐波睡眠中での出没と誘発電位の振巾との間には相関は認められなかった。

前庭器官刺激により誘発される眼球振盪は PS 中のみならず徐波睡眠中にも抑制されるとの報告が多いが、本実験によれば、REM 時と注意集中時以外には誘発電位の振巾に著しい変化が見られなかったので、上記眼球振盪抑制は前庭器官からの入力減少によるものではないと云えよう。

内側縦束誘発電位の抑制機序であるが、REM 時および注意集中時には前庭神経核の内側および下行路核において単位放電が増加するとの報告より、シナプス後抑制は考えられない。したがって前庭器官以外からの入力増加による occlusion またはシナプス前抑制が考えられるが、いずれかは未決定である。

## 〔書評〕

市岡正道, 井上昌次郎共訳

## カイデル：生理学教程

(A 5版, 720頁, 朝倉書店, 昭和46年; 上巻, 377頁, 3,000円; 下巻 343頁, 2,800円)

順天堂大学医学部第二生理学教室

真島英信

本書は西ドイツ、エルランゲン大学の W. D. Keidel 教授を中心とする14名の生理学者によって分担執筆された、Kurzfassstes Lehrbuch der Physiologie 第2版の訳書である。

本書の原本については、その第1版が出版された1967年に、日本生化学雑誌の依頼で、すでに一度書評を書いた覚えがある。またその後生理学用語委員会の席上でも、術語のドイツ名がわからないときには繰返し引用させて頂いて、非常に新しい便利な本であることは委員達も皆認めるところであった。その僅か2年後にもう第2版が出版され、しかも今回市岡正道教授たちによって、早くも完全な邦訳が出版される運びに至ったことは、生理学者はもちろん、医学生、歯学生などにとっても大きな福音となるものであろう。

従来ドイツ医学書というと、生理学の場合たとえば Landois-Rosemann などに代表されるように、内容体裁とも重厚ではあるが、晦渋というか廻りくどいものが多かったのであるが、カイデル教授の教科書はどちらかというとな英米的な構成で大変読み易い。また市岡、井上両氏の訳も見事で、まるで日本語で書き下ろされたようにさえ読める。また本書の従来の教科書と著しく異なった印象を与える部分は、第1章の生理学の原理に関する記述、第2章の生物学的調節の原理に関する記述、第13章の労働生理学、第16章の情報処理に関する記述などであろうと思われるが、これらもドイツ書によくある抽象難解な哲学論ではなく、実用的な理論の展開がなされている。

医学生向きの教科書としては、小教科書と詳細なハンドブックような教科書とがあるが、本書の

ようにその中間にあたるものが実は一番要求されていて、これが僅か2年でもう第2版を重ねるに至った原因であったと著者も述べているが、もちろんそのような事情は見逃せないにしても、やはり何と云っても第1版を出版するときに著者たちが目指した目的が十分に達成されていたればこそ、学生達にそのように熱狂的に受け入れられたのであろう。その目的というのは、第一に生理学という学問はとうてい暗記できる学問ではなく、理解されねばならない学問である。とすれば広汎な生理学を学ぶことは非常に時間のかかるものである。したがって一方において簡潔な教科書でなければならぬ。しかし反面読めば知識がえられるというだけでなく、理解が深められるほどの厚さの書物でなければならぬ。この矛盾した事情を何とか切り開く努力がなされたことである。そのためには1名の著者によることを避け、14名の著者による分担執筆という形をとった。この形は逆に各分担者間の不統一や重複、脱落を生じ易い危険を有しているのであるが、カイデル教授は各分担者の記述を統一することに非常な努力を払った由である。第二に従来の総論、各論式の書き方でなく、生体全体としての統一や調節、情報処理などの原理を述べることに頁数を多く割き、新しいフィードバックや過渡応答、リズム形成などの概念を生理学教科書に導入した点が挙げられるであろう。

このような特徴を有する教科書であるから、日本の医学生にとっても必ずや新鮮な好著として喜ばれるに違いない。

D. H. Ford, J. P. Schadé 著

## Atlas of the Human Brain

(Elsevier B5版, 1966)

東京大学医学部生理学教室

内 菌 耕 二

電子工学や情報科学がどのように発達しようとも、結局それは人間1500グラム内外の重量しかない脳によって作り出されているに過ぎない。今や人工衛星は地球の周りを飛びかい、人は船に乗って月旅行をして帰って来る時代に入ろうとしている。しかしこれとても、しょせん1500グラムの頭脳のなせる業にすぎない。

Ford 教授と Schadé 教授共著になるこの人脳頭譜はこのような時代的背景から見ると一見、時代ばなれのした。あまりにもオーソドックスの仕事のように見えるかも知れない。

人脳を詳しく見ることは特定の人にしか機会がない。動物脳と人脳は一見して、どこに基本的な差があるのだろうかと思わせる程、極めて似ている。殆んど素人目には見わけのつかない程の類似した内部構造をもった二つの脳細胞の何が一方を

宇宙の支配者にし、他方をジャングルの王たるに止めておくのだろうか。

人脳に関する研究は人類がその知脳をかたむけても、百年やそこらでは中々その神秘を解き明すことはできないであろう。

いつの時代にも、形態学と機能学は相たずさえて進むべきものと思われる。脳解剖の専門家にはこの本は物足りないかも知れない。しかし、一般の医学研究者や生物学研究者にとって本書はまことに手頃な伴侶である。人脳の神秘を伺い知るはかな道への入門として、脳のマクロの形態学をおさめることは、もっとも基本的な条件である。

大脳、小脳から延髄にいたるマクロの解剖学書として形態学者は勿論、その他の分野の研究者にとっても十分に役立つ著書である。

## 〔会 報〕

## 第1回日本生理学会会則改正委員会議事録

日 時：昭和46年6月26日 午後2時～6時

会 場：日本生理学会会議室

出 席：田崎京二、本間三郎、伊藤正男、高橋 憲、名取礼二、高木健太郎、井上 章、西田 勇、問田直幹

欠 席：望月政司

## 1. 委員長選出について

内菌耕二会計幹事司会のもとに、委員の投票により、委員長は本間三郎が選ばれ、決定した。

## 2. 会則検討委員会報告について

昭和46年設立の会則検討委員会の報告のうち“現行の日本生理学会会則に不備の点があり……”の不備の点を検討委員であった井上、高橋、名取

各委員により説明された。日本生理学会の創立の精神を尊重し、改正を行なうことで委員の意見が一致した。

## 3. 会則改正について

本間委員長が準備した会則改正案について、条項の趣旨を討議した。

## 第1回研究費委員会議事録

日時：昭和46年6月6日（日）午前9時～11時

場所：学生会館分館

出席者：岩間（阪大）、佐藤（熊大）、島津（東大）、高木（群大）、  
田崎（東北大）、名取（慈大）、亘（京府大）、後藤（九大）

議事

1. 委員長より、委員会設置の経過、委員委嘱の経緯が述べられ、委員1名の欠員については現在充足するように検討中である旨が述べられた。
2. 本委員会が当面する各種の問題点について

意見の交換がなされた。

3. 昭和46年度科研費（一般研究、総合研究、試験研究、奨励研究）申請数と申請課題の分類の報告が委員長よりなされた。

## 第2回研究費委員会議事録

日時：昭和46年7月3日（土）午前10時～午後1時

場所：日本生理学会会議室

出席者：佐藤（熊大）、高木（群大）、名取（慈大）、亘（京府大）、  
後藤（九大）

議事

1. 文部省科学研究費審査委員候補者の選定方法の改善についてはかられ、以下の案が了承された。

イ. 第一段審査委員候補者の選定については、補充すべき委員数の4倍の候補者を評議員の中から常任幹事会で選出し、この候補者について各評議員に投票を依頼する。学術会議には得票数の順に必要な数の候補者を推せんすることとする。

ロ. 第二段審査委員候補者としては、第一段審査委員経験者を常任幹事会でリストアップし、このリストを評議員に送って投票を依頼、得点順に2名を学術会議に推せんすることとする。

ハ. 上記方法は47年度審査委員の選出には間

にあわないので、48年度より実施する。

ニ. 上記試案を成文化し、草案を各委員に配布、意見聴取の後、委員会の案として秋の常任幹事会に提出する。

2. 科研費生理学の細目中の環境生理学の内に栄養生理学を含めて欲しいという日本栄養・食糧学会会長からの要望書について審議され、このような科研費専門別部門表の修正には、生理学会としては異存がない旨の表明を適宜行なうことが望ましいと考えられるので、このことを庶務幹事に報告すると共に、その経過を欠の常任幹事会に報告することとした。

3. 昭和46年度科学研究費の配分結果（生理学会関係）について名取委員より報告があった（表）。

昭和46年度生理学関係科研費配分状況（新規申請分）

### 研究費区分別

		申請数	採択数	採択率 (%)	採択1題あたり申請額	採択1題あたり配分額	充足率 (%)
総合	A	9 (11)	5 (6)	55.6 (54.6)	3,609千円 (3,673)	2,680千円 (2,617)	74.3 (71.3)
	B	3 (4)	1	33.3 (25.0)	1,200	1,000	83.3
一般	A	10	2	20.0	13,688	10,800	78.9
	B	40	13	32.5	5,274	3,824	72.5
	C	81	12	14.8	1,871	1,200	64.1

	D	48	6	12.5	639	350	54.8
試	験	28	7	25.0	1,883	937	49.8
獎	励	90	24	26.7	532	220	41.4
	計	309	70	22.7			
		(312)	(71)	(22.8)			
昭	和45年度	313	59	18.9			
昭	和44年度	305	45	14.7			

(括弧内は生理学部門と他部門にまたがって申請されたものを加算した数字)

生理学細目別

		生理学一般			筋 神 経			環 境 生 理		
		申請数	採択数	採択率	申請数	採択数	採択率	申請数	採択数	採択率
総 合	A	2 (3)	1 (2)	50.0 (66.6)	6 (7)	3	50.0 (42.9)	1	1	100
	B	2 (3)	1	50 (33.3)	1	0	0	0	0	0
一 般	A	4	1	25.0	5	1	20.0	1	0	0
	B	12	4	33.3	21	7	33.3	7	2	28.5
	C	26	5	19.2	35	4	11.4	20	3	15.0
	D	13	1	7.7	25	3	12.0	10	2	20.0
試 験		14	4	28.6	9	2	22.2	5	1	20.0
獎 励		25	8	32.0	42	12	28.6	23	4	17.4
	計	98 (100)	25 (26)	25.5 (26.0)	144 (145)	32	22.2 (22.1)	67	13	19.4
昭	和45年度	109	21	19.3	151	28	18.5	53	10	18.9
昭	和44年度	97	12	12.4	150	28	18.7	58	5	8.6

注：採択率は%

(研究費委員会調査)

人体基礎生理学研究所設立

第20回実行委員会，第27回業務専門委員会議事録

日 時：昭和46年2月14日 10時～16時30分

場 所：東京医科歯科大学医学部 5階ゼミナール室

出席者：内藪，勝木各実行委員

磯本，岩崎，緒方，鈴木，品川，高垣，竹宮，秩父，塚原，橋本，前野，村田，山岸，亘，竹中各業務専門委員

司会 竹中委員

議事

I. 報 告

勝木委員より昭和46年1月以降の対外交渉の活動状況の報告がなされた。

II. 協議事項

昭和46年度の人体基礎生理学研究所設立案の概説書の骨子の討論がなされ，第一プロジェクトとして第8回人体基礎生理学研究所設立準備委員会の議事にもとづいて感覚情報を主体として下記のプロジェクトで発足することにした。

生体情報研究部：感覚中枢機構

感 覚 制 御

情 報 伝 達

情 報 処 理

情 報 記 憶

生体システム研究部：生 体 工 学

感 覚 行 動 系

シ ス テ ム 理 論

特 殊 環 境 下 の 感 覚

自 律 性 調 節

器 官 細 胞 研 究 部：感 覚 受 容 膜

物 質 輸 送

感覚細胞発生分化  
分子生理研究部：感 覚 物 質  
超 微 小 形 態

分 子 下 生 理  
物質エネルギー代謝

## 人 体 基 礎 生 理 学 研 究 所 設 立 第28回業務専門委員会議事録

日 時：昭和46年4月2日 午後6時～9時  
場 所：東京大学医学部 第二生理集会室  
出席者：磯本, 岩崎, 岡田, 菅野(富), 菅野(義), 品川, 角,  
高垣, 竹宮, 秩父, 塚原, 前野, 亘各業務専門委員  
司会 岩崎委員

議事

協議事項

1. 4月以降の運動方針  
1971年度概説書を関係方面に配布し、設立運動を強化、具体化することにした。

2. 昭和46年5月9日の準備委員会において、人体基礎生理学研究所設立準備委員長を決定してもらうことにした。
3. 新たに発足する仮運営委員会の内規を討論した。

## 第 9 回人体基礎生理学研究所設立準備委員会議事録

日 時：昭和46年5月9日(日) 午後1時～5時  
場 所：東京医科歯科大学医学部 6階大ゼミナール室  
出席者：内藪耕二, 大沢文夫, 勝木保次, 高橋 憲, 中馬一郎, 中尾 健, 藤森聞一, 真島英信各準備委員  
委任状18通  
司会 内藪耕二委員, 勝木保次委員

議事

1. 人体基礎生理学研究所設立準備委員会委員長に勝木保次委員が選出された。
2. 人体基礎生理学研究所設立準備委員会仮運営委員に下記の25名が決定した。
  - i. 所長予定者 勝木保次
  - ii. 生理学会より選出された委員 内藪耕二, 名取礼二, 高木健太郎, 吉村寿人
  - iii. 生理科学研連より選出された委員 朝比奈一男, 北 博正, 佐藤昌康, 中尾 健
  - iv. 関連学会より推薦された候補者より選出された委員 瀝美和彦, 岸本卯一郎, 酒井文徳, 中尾 真
  - v. 準備委員会より選出された委員 井上章, 大村 裕, 菅野義信, 高垣玄吉郎, 竹内 昭, 田崎京二, 塚原伸晃, 間田直幹, 時実利彦, 藤森聞一, 八木欽治, 亘 弘

3. 仮運営委員会について下記の通り定めた。
  - a. 人体基礎生理学研究所設立準備委員会のもとに仮運営委員会を置く。
  - b. 仮運営委員会は次の業務を遂行し、それを準備委員会の議をへて決定する。
    - i. 研究所発足時の所内人事の選考
    - ii. 研究所発足時のプロジェクトの選択
    - iii. 研究所発足時の予算案の作成
  - c. 仮運営委員の任期は2年で重任を妨げない。
  - d. 欠員が生じた場合には準備委員会は直ちにこれを補充する。補充された委員の任期は、前任者の残任期間とする。
  - e. 仮運営委員会は、運営委員会発足と同時に解散する。
4. 人体基礎生理学研究所設立準備委員会事務局担当に八木欽治, 岩崎静子が選ばれた。また、これの補佐として竹中敏文が暫時あたることとなった。

5. 初回の仮運営委員会は、昭和46年6月6日に開催することに決定した。

6. 仮運営委員会の内規につき討議し、次回に持越しとなった。

7. 人体基礎生理学研究所設立準備委員会事務専門委員の改組の件が承認された。

傍聴者 岩崎, 緒方, 菅野(義), 品川, 高垣, 竹中, 村田, 八木, 山岸, 亘各業務専門委員

## 人体基礎生理学研究所設立準備委員会 第21回実行委員会, 第29回業務専門委員会議事録

日時: 昭和46年5月8日(土) 午後2時~6時

場所: 東京医科歯科大学医学部 5階ゼミナール室

出席者: 朝比奈, 井上, 内蘭, 勝木, 名取, 藤森各実行委員  
磯本, 岩崎, 岡田, 緒方, 菅野(義), 品川, 鈴木,  
竹中, 秩父, 橋本, 本田, 村田, 八木, 山岸, 亘各  
業務専門委員

### 議事

1. 仮運営委員委員会の業務について「仮運営委員会の議をへて、準備委員会が決定する」という案が討議された。

#### 2. 事務局交代について

事務局担当が昭和46年5月9日より竹中委員から、八木(横浜市大, 一生), 岩崎(東医大, 一生), 竹中(東医歯大, 二生)の3委員にかわった。

3. 今後の新しい局面に対応するために業務専門委員会の改組を準備委員会へ申込むことが決定された。

#### 4. 昭和46年度の計画

第1回仮運営委員会を緊急に開くこと。所長予定者の対外活動を重点項目とすることとなった。

5. 所長予定者の対外活動について討議された。

## 教育委員会議事録

日時: 昭和46年4月2日 午前10時

場所: 学生会館

出席: 高橋, 本間, 畠山, 伊藤, 亘, 望月, 横山, 宮川,  
岩間, 山田, 佐藤, 橋村各委員

### 議事報告

#### 1. アンケートの結果

生理学教育に関するアンケート第1部(6月5日発送), 生理学第三講座推進に関するアンケート(10月9日付), 生理学教育に関するアンケート追補(11月25日付)の回答がまとめられ, 日本生理学雑誌に掲載するため編集委員会に送られていること, 雑誌掲載は回答のまとめに過ぎないことが説明された。内容については省略された。

#### 2. 科研費申請の報告

昭和45年度は不採用に終り, 本年度もそのおそれが大きいとの注意があったが申請の必要ありとの考えで再度総合Bに申請していることが報告された。

#### 3. 医学教育関係会議の状況

基礎医学会教育委員会, 日本医学教育学会, 全国医学部長病院長会議の「医学教育のあり方」委員会等の状況について報告された。

#### 4. その他

1) Free Quarter(基礎配属)教育について(伊藤委員)資料によって説明され, 岩間委員(阪大)から追加報告がなされて, その教育的意義の大きいことが理解された。

また, 山岸委員(東北)の手紙が紹介されたが, これは生理学3講座および薬理学合同による学生実習計画に関するものであった。

2) 大学院修士課程について(伊藤委員)東大医学部における検討の状況が報告された。

## 協議

## 1. 昭和45年度委員会活動状況の反省

昭和45年4月以降7回の委員会（うち6回常任委員会）が開かれ、主として生理学教育のあり方、改善に関するアンケート調査に終始し、基礎医学会教育委員会、日本医学教育学会との関連による医学教育ことに基礎医学教育改善のための活動が少なかったことが反省された。

また、生理学ないし医学教育への教育工学的手法の導入に関する研究が全体的に進められなかった点が反省された。

## 2. 昭和46年度企画

前項の反省に立って次のように計画することになった。

1) 基礎医学教育の改善に関する活動を基礎医学教育委員会および日本医学教育学会との関連強化によって進める（高橋）。

2) 生理学教育ないし医学教育への教育工学的手法の導入に関する活動を活発化する（畠山委員）。

畠山委員から教育機器調査アンケートに関する説明が資料について行なわれ、意見の交換があった。

3) 学生実習用実験動物の確保に関する活動をはじめ（菊池委員）。

4) 以上ことに2)を中心に、今秋を期してシンポジウムまたはワークショップを開く。

## 3. 生理学総会への総会決議提案

1) アンケートの結果から下記の趣旨の総会決議を提案し、字句の取扱いについては委員会に一任していただくことが適当であるとの意見に一致した。

## 記

日本生理学会は、大学医学部における生理学教育ことにその実習教育を強化するために、現在の講座教育職定員に講師1～2、助手1～2を加えて合計を7名とするか、または第三講座の新設を強く希望する。

## 提案理由 省略

これは対して「または」とう決議の説得力の弱さおよび教育領域の拡大に対する考えに重点をおくべきである等について意見が述べられた。

2) 前期報告4, 2)に関連し、この際大学院制度改革に関する教育委員会案実現への一步を進めるべきであり、修士課程実現の障碍となっている医学の大学院基準の一部改正を要望したいとの意向があり、総会決議によってこれを支持するのが適当であるとの意見に一致した。

その取扱いは、1)の場合と同様とし、「日本生理学会は、大学院制度を検討した結果、生理系大学院に修士課程をおくことが必要であると認め、これが実現を図っていただきたい」との案文を考えた。

4. その他 なし。

## 生理学合同班会議のお知らせ

鶴見女子大学歯学部

勝 木 保 次

昨年12月に試験的に行ない大変好評を得ました生理学合同班会議を、本年も一般に公開して下記の要領で開催いたします。

会期：昭和46年11月18日(木)、19日(金)、20日(土)

会場：東京 虎の門 国立教育会館

参加研究班研究課題及び代表者：

「皮膚・深部・化学感覚など研究の遅れた感覚領域の神経生理学的研究」 群馬大学 高木貞敬

「吸収・分泌における能動輸送の細胞機序」

東北大学 星 猛

「細胞内および細胞間情報伝達の機序に関する

分子生理学的研究」 順天堂大学 竹内 昭  
「視覚および視覚行動の中樞神経機序」

大阪大学 岩間吉也

「視覚の生体内情報処理」

名古屋大学 御手洗玄洋

「統一体としての循環系の解析」

横浜市立大学 畠山一平

「生体内外の環境変化に関する神経性情報伝達機構」

新潟大学 新島 旭

「日本人の体力づくりの環境生理学的研究」

徳島大学 白井伊三郎

「神経内分泌調節機構の統合的研究」

横浜市立大学 八木欽治

追って詳細をお知らせしたいと思っております。

[ニュース]

第3回(昭和46年度)内藤記念科学振興賞受賞候補者の募集

上記の件につき次のような推薦要領の書類が学会宛に來ました、受賞候補者は学会の推薦となっていますので、候補者の推薦を希望の方は昭和46年10月15日までは日本生理学会へ書類をお送り下さい。

1. テーマおよび候補者

(1) 人類の健康に関する自然科学の基礎的研究, なかんずく, 健康の増進, 疾病の治療と予防に寄与する独創的テーマに取り組んで顕著な功績を挙げた研究者。

(2) 受賞候補者は, 単独であっても, または協同研究者を含めてもよい。

2. ほう賞の金額 昭和46年度の内藤記念科学振興賞(ほう賞)は1件とし, 正賞(賞品)ならびに副賞(200万円)を贈呈する。

3. 選考の方法 下記委員からなる選考委員会を設けて選考し, 評議員会の承認を求め, 理事会で決定する。

選考委員(敬称略) 江橋節郎, 影山圭三, 管孝男, 須田正己, 高木博司, 高木康敬, 田村学造, 成田耕造, 伴 義雄, 平田義正, 藤井 隆, 藤巻正生, 真島英信, 水野伝一, 高木高明, 山村雄一

4. 受賞者決定の報告 昭和47年2月中旬に推

薦学会の代表者あて報告する。

5. ほう賞の贈呈 ほう賞決定者にたいしては, 昭和47年3月に内藤記念科学振興賞を贈呈する予定。

6. ほう賞の使途 ほう賞金の使途にたいしては何等の条件をつけない。

7. 本賞の英文名 The Naito Research Prize for 1971とする。

8. 候補者の申込み

(1) 候補者の氏名, 生年月日, 所属機関名, 役職, 所属機関所在地, 電話, 自宅, 電話(協同研究者のある場合にはその氏名, 生年月日, 所属機関, 所在地, 役職)。

(2) 研究テーマの題名

(3) このテーマに関する研究者の実績(発表論文のリストを記して下さい。そのうちの代表的論文のコピーを別に1部ずつ添付して下さい)。

(4) この研究テーマにたいする当財団以外からの受賞または助成の有無(受領時期, 金額など)。

(5) 主たる研究者の略歴

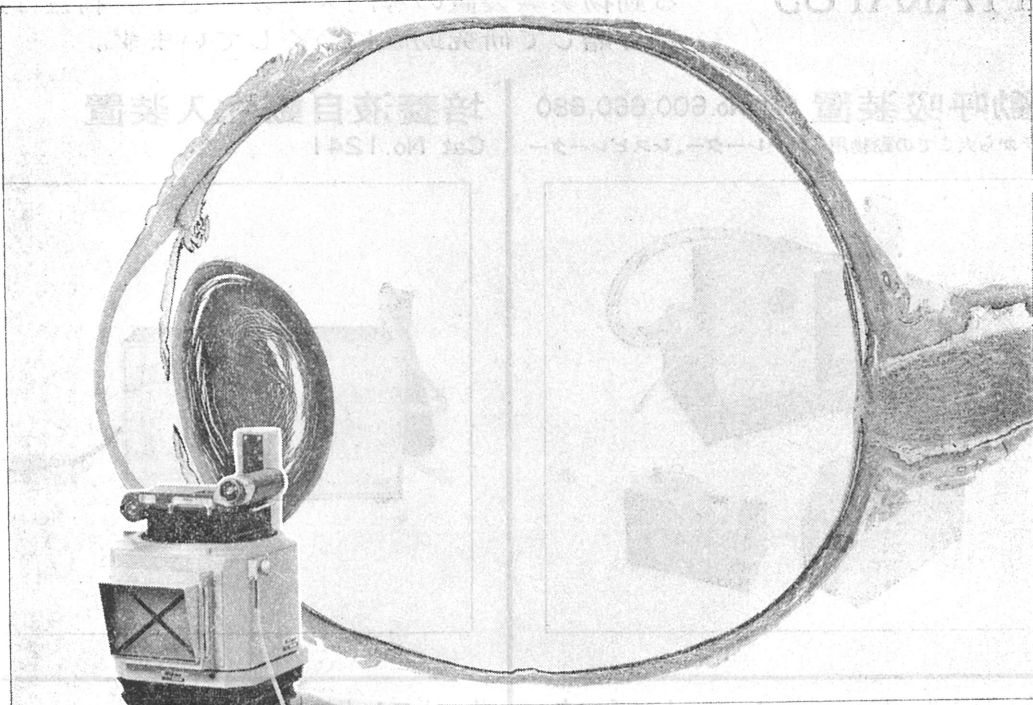
財団法人 内藤記念科学振興財団  
東京都文京区小石川4-6-10  
電話 (03) 813-1151 (内線498)

編集委員

真島英信(幹事)	市岡正道	菊地 録二
高垣玄吉郎	戸塚武彦	鳥居 鎮夫
畠山一平	望月政司(北海道)	星 猛(東北)
新島 旭(関東)	東 健彦(中国)	品川嘉也(近畿)
入 沢 宏(中・西国)	栗山 熙(九州)	

人類の未来を開く **Nikon** は幸福産業です

## 大型マクロ写真装置の最高峰=マルチフォト



低倍率でも高倍率でも、類のないシャープさで広視野の拡大撮影を可能にしたマルチフォトはニコンが技術を結集して開発した世界最高級機です。撮影光学系、照明系（透過、反射）機械の精密技術が完全に協力しあって生まれる性能の確かさが、高度な研究を正確に能率よく成果へ導きます。一般産業から医学、金属学、地質学、鉱物学…豊富なアクセサリによるマルチフォトの多様性が広範な分野で発揮されます。詳しいカタログをご請求下さい。

# Nikon MULTI-PHOT

### Nikon 顕微鏡特約店

(株)いわしや森田器械店	札幌市北8条西5の1	TEL 011(741)1848・3231
株式会社 三啓	東京都文京区湯島3-20-12(ツナシマビル)	TEL 03(834)7331
株式会社 小沢製作所	名古屋市中区錦3-9-22	TEL 052(951)5331
株式会社 コーガク	大阪市北区梅田7-3(梅田ビル5階)	TEL 06(345)6031・2256
株式会社 猪原商会	広島市国泰寺町2-3-3	TEL 0822(41)2703
株式会社 大熊商会	福岡市大学前1丁目	TEL 092(65)4831

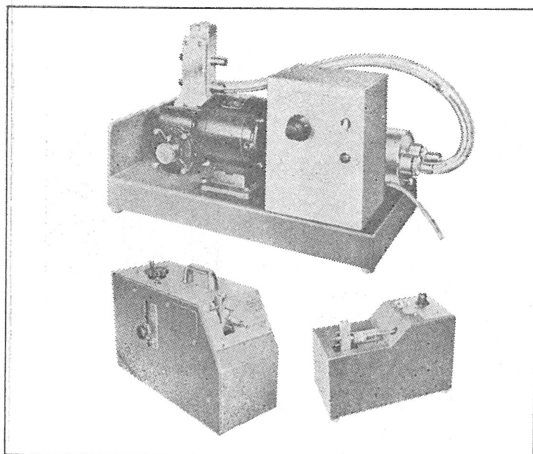
**Nikon** 日本光学工業株式会社 機器営業部=100東京都千代田区丸の内1-2-1 東京海上ビルTEL(214)3861 大阪営業所=542大阪市南区安堂寺橋通2-26 大阪写真会館TEL(262)3271 ●カタログ送呈/誌名と品名をご明記ください。

# HARVARD APPARATUS

米国ハーバード大学、生理学、薬理学教室と共同で開発し製造している。世界で一番信頼されている動物実験装置の専門メーカーです。利益は財団に寄贈して研究助成につくしています。

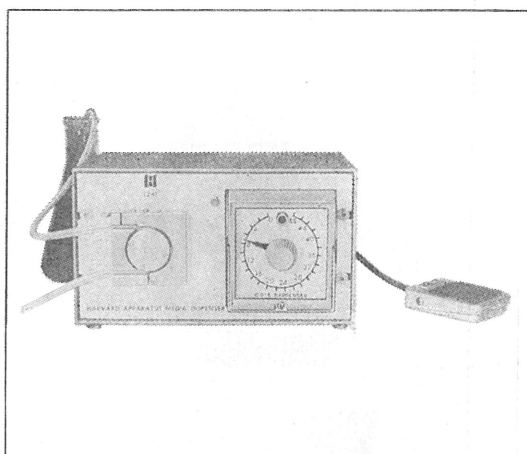
## 自動呼吸装置 Cat No. 600, 660, 680

ラットから犬までの動物用ベンチレーター、レスピレーター



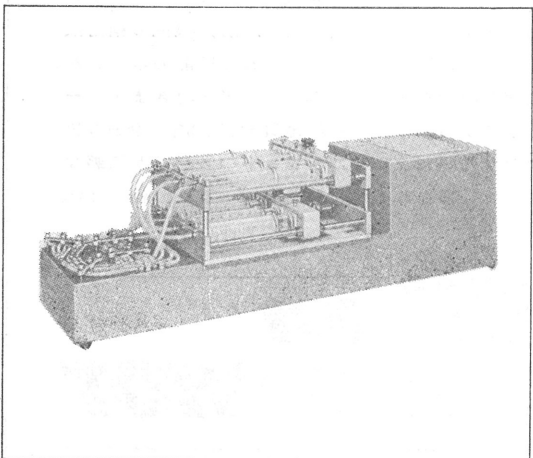
## 培養液自動注入装置

Cat No. 1241



## 4チャンネル コンテナス オートマチックポンプ Cat No. 964 954

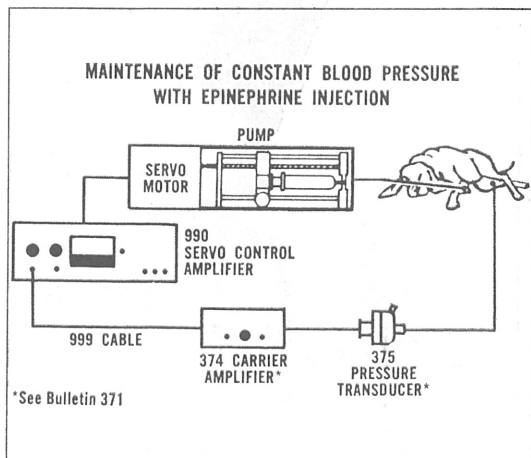
バクテリアプロセス及抗体研究用と最適



## サーボコントロール方式

## 液体注入装置 Cat No. 990 SYSTEM

血圧、筋動、脈、PHをフィードバックさせて



日本総代理店

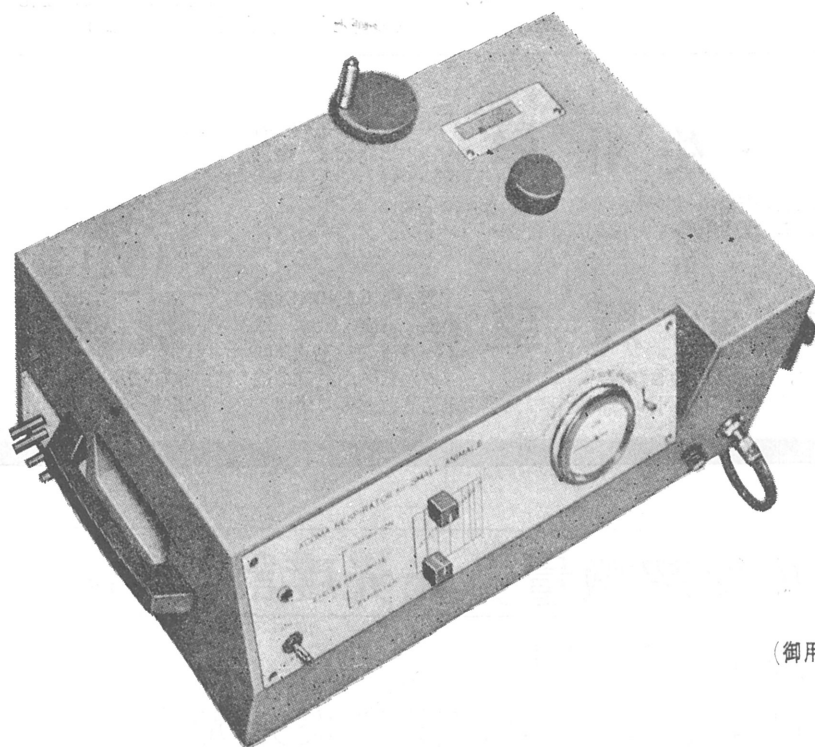
株式会社 **セントラル** 科学貿易

本社 〒103  
東京都中央区日本橋茅場町1-18共同ビル  
TEL 03 (668) 0077-8  
大阪営業所 〒550  
大阪市西区靱本町2-107 新興産ビル  
TEL 06 (541) 7283-4

1971年5月1日付けで当社が日本国内総代理店となりました。  
製品のサプライ及服务は御連絡下さい。詳細、総合カタログ、プライスリストは御請求下さい。

## 小動物よりうさぎ、猫までのレスピレーター完成 アコマ AR100

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



大きさ 520×330×210<sup>cm</sup>

重量 22<sup>kg</sup>

(御用命は全国有名医理化器機店へ)

### レスピレーター (アコマA R100) 特長

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

注 犬用は別にAR. 300 (20~300cc) を御使用下さい

**ACOMA**

**アコマ医科工業株式会社**

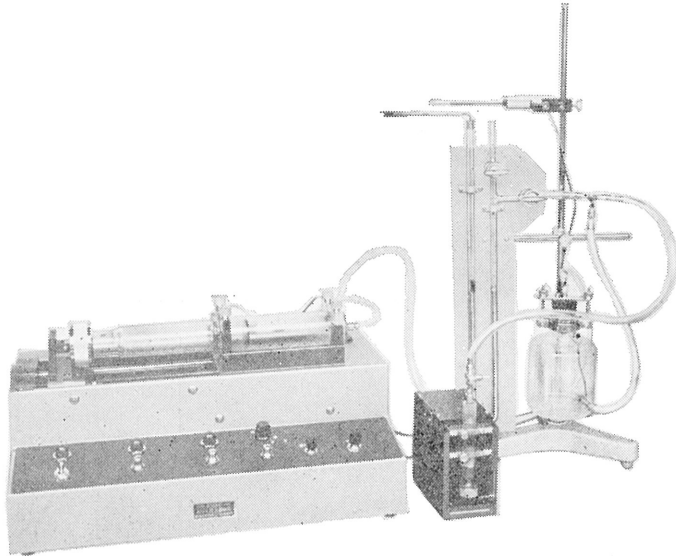
東京都文京区本郷2-14-14 TEL03(811) 4151



HAFFNER法

# 鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導



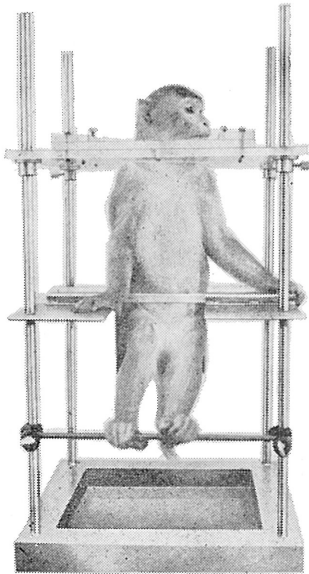
本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

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

## モンキーチェヤ

実験動物中央研究所

医学研究所 御指導



● 本装置チェヤに依るモンキーの体重は3 kg ~ 6 kg 迄使用可能です。

● 汚物を取出す引出しが下部後方に付いています。

● ステンレス製 上部はアクリル盤

### 特別附属品

● チェヤ固定盤 600×600×21mm (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

(3) 生体電気現象の誘導

(2) 採血及採尿

(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. 7 (1971)

**Review**

GOTO, K. : Mechanical transmission in a receptor and its control—especially on the function of *Lamellae*.....381

**Original**

OKAMOTO, U. and MATSUMOTO, M. : A method for separation of plasminogen from bovine plasma fraction I : with reference to some properties of the plasminogen .....394

**Short communications**

KUBO, S., IKEDA, M. and FUJII, T. : Ananysis of the vestibulo-vagal response.....403

HAYASHI, H. and HORIUCHI, E. : Effect of divalent mercury ion on the action potential of the heart .....405

NAGAI, T. and TAKAUJI, M. : Biochemical studies on excitation-contraction coupling in muscle.....407

ITO, Y. : Estimation of the number of superposition of renewal processes.....409

昭和四十六年六月二十日印刷

編集兼  
 発行人

真島英信  
東京都文京区本郷三丁目二八番一三  
 日本生理学会

印刷所

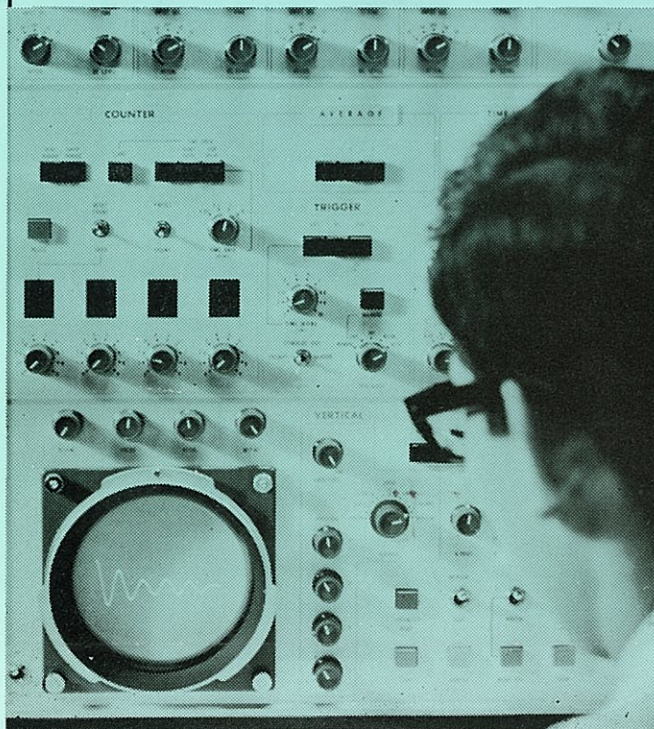
三浦経夫  
山形県鶴岡市山王町一四の二四  
 鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会  
東京都文京区本郷三丁目二八番一三  
 東京文庫

電話  
 振替  
 価東京  
 参八五  
 百四三  
 四〇〇

生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ



ア タ ッ ク  
**ATAC**

 **NIHON KOHDEN**

データ処理用電子計算機  
 ATAC-501-20

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

\*カタログ、使用例集お送りし  
 ます。

**日本光電工業株式会社**

東京都新宿区西落合1-31-4 千161  
 ☎ 03 (953) 1181 大代表