

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

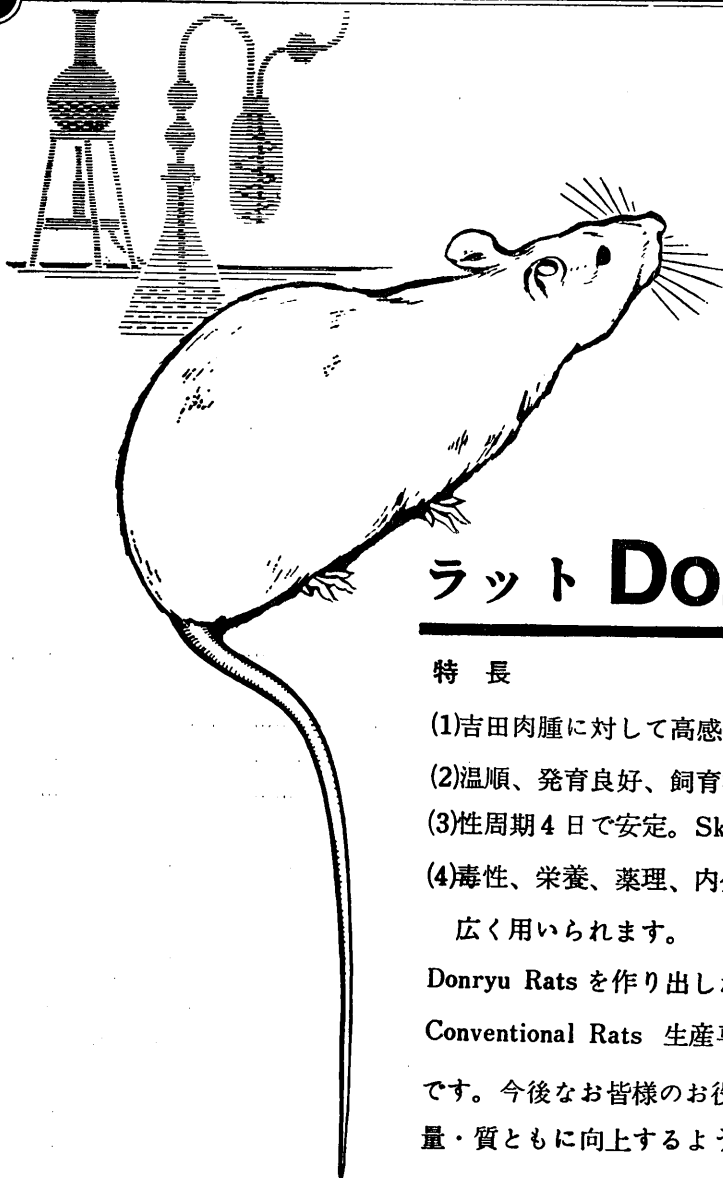
34巻 5号 1972

特集 自律神経中枢の神経生理学

第1章	総論	高木健太郎	257
第2章	自律中枢の研究	黒津敏行	262
第3章	呼吸と循環の中枢	福原武彦	271
第4章	消化管運動の中枢	銭場武彦	289
第5章	食欲中枢	大村裕	296
第6章	雌性動物の生殖中枢	川上正澄, 貴邑富久子, 寺沢瑩	306
第7章	体温調節中枢	中山昭雄	317
第8章	臨床的研究展望		
	I. 自律神経中枢の臨床	宇尾野公義	326
	II. 自律神経と消化性潰瘍	松尾裕	328
	III. 循環器内科における問題	片山宗一	330
	IV. 脈管外科における問題	三島好雄	333
	V. 自律神経中枢と内分泌	山田律爾	334
	VI. 性功能	小林拓郎	336
	VII. 泌尿器科領域における臨床的な問題	今林健一	338

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



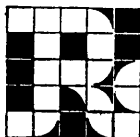
ラット Donryu

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 1 章 総

論

名古屋大学医学部第一生理学教室
高木健太郎

1. 自律神経系生理の発展の歴史

医学の歴史のあけぼのと共に疾病と内臓神経の関係は注目されて来た。現在のように神経幹の中にはそれぞれ解剖的にも生理的にも全く遊離独立した神経線維が無数とあってよいほど走っているとは考えられておらずに、末梢神経が神経叢を作る部分ではお互いに合一しており、神経が動物精気 (animal spirits, Galen) を運搬するものであるとの考えが支配していたから、この合一点を通して動物精気が、からだの一方所から他の箇所へ流れると考え、一方所の疾病はまた他のこれと連絡する部分の疾病をひき起こすと考えたのである。すなわち交感 (sympathy) という概念はこのようにして説明されていた。Vesalius までは現在の迷走神経や交感神経は生理学的にも解剖学的にも一つのもと考えられていたが、Eustachio (1552) により、この二つの神経は解剖学的に別箇のものであることが証明された。

末梢神経は見かけ上は合一しているが、各神経単位はそれぞれ別箇の単位であり、すべての“交感”神経は脳および脊髄から発していることに注目したのは Whytt である。現在の交感神経索は最初“intercostal”神経と考えられていたが、その切断によって (Pourfour de Petit) 同側の目および顔面に障害が起ることがわかり、これが脳に起源するものとの古い考えに終止符が打たれ、Winslow (1732) により“grand sympathique”と名称され、これによってからだの各部が“sympathy”に入るものと考えられた。また彼により迷走神経は“moyen sympathique”と名付けられたのである。

交感神経節群を中枢神経系とは全く独立した神経系と考えた Bichat (1800) は生理現象を“la vie organique”と“la vie animale”とに別けたが、これが現在の内臓 (visceral) および体制 (somatic) 機能という概念の起源になっており、また彼は“交感”神経とからだの代謝機能との関係づけをした最初の人であり、その後 Reil (1807) により“植物神経系” (vegetative nervous system) と

いう言葉がこれに代って用いられるようになったのである。

Remak (1838) の交感神経節細胞から無髄神経線維が出るという発見、Beck (1846) の白色および灰色交通枝の区別と、血管平滑筋に無髄神経線維の神経網が存在するという所見はその後の Claude Bernard (1851)、Brown-Séguard (1852) の血管運動神経の発見の基礎をなしている。Bernard は血管運動神経が頸髄と腰髄膨大部の間の脊髄にその起源を有することを想定し、これがその後の血管運動 (vasomotor)、ついで発汗運動 (sudomotor)、最後に立毛運動 (pilomotor) 線維が胸腰髄にその起始部を有するという現在の概念の起源をなしている。その間、1845年には Weber によって迷走神経の心臓抑制作用、Ludwig (1851) による鼓索神経の唾液分泌機能、Eckhard (1863) による勃起神経中に仙髄からの血管拡張神経の発見があり、これらが Gaskell および Langley の輝かしい自律神経系に関する研究業績の基礎をなしている。

Gaskell (1885) はオスミウム酸染色法により、小有髄神経 (3μ 以下) が胸腰髄の前根に含まれ、これが白色交通枝を経て交感神経索に入ること、同様の大きさの線維が迷走、舌咽、鼓索および仙髄前根に含まれること、したがって三つの別箇の起源、延髄性 (bulbar)、胸腰髄性 (thoracolumbar)、仙髄性 (sacral) のものがあり、後に Gaskell はこれらを一緒にして不随意神経系 (involuntary nervous system) と名付けている。さらにある機能に対する促進と抑制の二つの拮抗系の存在を示唆している。

Langley (1893) はニコチン投与により節前線維と節後線維の分布を正確に作り、1898年脳、胸腰髄、仙髄から出るものをひとまとめにしてこれが中枢神経とは実際上はかなり独立して存在する神経系と考え、“自律” (autonomic) 神経系なる名称を導入するに到った。その後エピネフリンは胸腰髄起源線維の刺激効果に似ており、ピロカルピンその他は脳、仙髄起源線維の刺激効果に似ていることから、1905年、前者に対して副交感性 (para-

sympathetic) という名を与え、前者には交感性 (sympathetic) という名を温存した。

以上のように自律神経系の研究の起源は古く医学疾病の歴史と共にあり、最初は主として解剖学的に研究され分類されていたが、前世紀の終り頃からこれに生理学的研究が加わって現在の分類が完成されている。しかしそれは今でいう末梢性の自律神経系であった。あるいは脊髄性または遠心性自律神経線維の走行とその概略的機能が明らかにされたに過ぎないといつてよい。

2. 自律神経系におけるレベルの概念

体制神経系においては脊髄レベル、中脳レベルあるいは皮質レベルという言葉がよく用いられる。自律神経系においても脊髄および脳幹においてはこの概念はほぼ同様に適用できる。脊髄の自律機能においては反射弓はすべて分節状に存在し、ある種の局所的な総合機能はその分節だけで可能である。しかし脊髄以上になると全身的な調節に適合するような複雑な表現となり分節的機能は蔭をひそめ、いろいろな機能が融合してあらわれて来るようになる。そして延髄においてみられるように総合された機能の“中枢”(center) という形で存在するようになる。延髄における心臓中枢、血管運動中枢、呼吸中枢というのはこの例である。視床下部にも延髄におけるような基本的な機能の統合が存在するが、さらに複雑な神経回路の発達の結果、環境変化、たとえば温冷に対する生体の一般的全身の反応とか、食欲、食物摂取とか、性欲、性行動というような、より統合的な形であらわれて来る。こうなると単にいわゆる自律機能ばかりでなく、体制神経系に属する機能も共に表現されて来ることになり、自律神経中枢または系と体制神経系との分離は不可能になって来る。このことについては後にその例をあげよう。

さらに遠隔受容器の発達と、大脳皮質における体制機能の発達に伴って皮質への自律機能分担が増大し(自律機能の encephalization)、これによって生体のより微妙な調節が可能になって来る。すなわち新古皮質は視床下部、脳幹の自律神経機能に影響を与えるだけでなく、体制神経機能に属する行動という形で影響を与えることになる。自律神経機能の発現に伴う情動(emotion)は生体の生命維持にとって極めて重要であり、これによ

て他種の生物、同種の生物との社会的関連が保たれる。

3. 自律系と体制系との相関

筋運動は体制神経系に属する機能であるが、ある筋の活動の際にはその部の血流増加が要請され、その部への血液の移動はそれよりも重要でない他の部分から行なわれる。このような血液の移動は筋活動の強弱に応じて速やかに行なわれる。この筋血流増大と血液移動は自律神経系によって行なわれる。さらに筋活動に伴う心拍増加、呼吸増大、体温調節もそうである。筋活動に伴うこれら諸種の自律調節は目的の上からも自明のことであり想像されることであり、早くから知られていることであっただけに、その機序についてはかえって長く不明のままであり、今日においても尚その詳細については論議が多い。筋運動は内臓に対しても変化、影響をもたらす。また逆に内臓のある種の変化は逆に筋の緊張に影響を与えることは衆知のことであり、消化活動の場合には皮膚、筋への血液の減少をひきおこす。内部環境(Claude Bernard)の一定保持、homeostasis(Cannon)の概念によると、ある組織の生理的要求は他の組織の要求との間に均衡をとって、恒常性が minor fluctuation に保たれなければならないと解釈はできても、またそれは実験、研究の手がかりは与えてはくれても、それだけで科学的説明にはなりえない。

筋運動のときの静脈血還流の増大は心拍数の増大と末梢血管の収縮により均衡され、血圧の変動が僅少ですむのは大動脈弓反射、頸動脈洞反射など種々の反射機構である程度説明されている。温環境においては皮膚血管の拡張、発汗増加、冷環境においては皮膚血管の収縮、ふるえなどによって調節される。これらの速やかな調節は自律神経系によって行なわれることは明らかであるが、筋運動のときは中脳の一定部位が主として関係し、体温調節には視床下部前部および中脳網様体の一部が関係することが次第に明らかにされている。しかしそれらと末梢をつなぐ求心路、遠心路の詳細については尚不明の点が多い。

冷環境のときには non-shivering thermogenesis があることが確められている。これには甲状腺の関与が確められている。

緊縛された動物の血糖は上昇する。これ以外にも環境変化に対する内分泌的なゆるやかな調節であるが、自律神経系と内分泌の間にも体制神経系との連関と同様な密接な関係があることがわかる。こうしてみると自律神経系を独立して取扱うことが如何に困難であるかがわかって共に、今後の研究がどの方向に向けられねばならぬかが想像される。あまりにも調節系全体に眼を向ければ、その領域は結局生体全体となり、手をつけるべき点を見失なうであろうし、またあまりにも小部分に眼を奪われれば、全体を見失なうことになるであろう。

内部環境の恒常性維持といえれば自明のようであるが、少し深く考えれば何が最終的に内部環境であるかが問題である。暑熱環境にあれば、はげしい発汗が起り、これによって体温はある程度恒常に保たれるが、水分喪失によって血液の濃縮が起る。体温と血液の滲透圧とのどちらが生体にとって重要であるか、それを計算し調節する部は何処にあり、どのような機序によるものであろうか。

また恒常性の設定点をきめる因子は何であろうか。体温が 37°C に一定であることは熱の収支が釣合えば保たれるであろうが、そしてその機序はわかって、何故に 37°C に保持されているのであろうか、何がここに設定したのであろうか。これらは生物が存在したと同様、解くことのできない問題であろうか、あるいは説明できない初めから存在したものとして認めねばならない問題であろうか。自律系と体制系と内分泌系との複雑な連関によってひとりてに決定されているものであろうか。

4. 自律神経系の研究上の困難

体制系ではその求心路、遠心路はほぼ確定され、その模式図が完全とはいえないまでも描かれている。しかし自律系における模式図は末梢の遠心路と僅かな末梢の求心路を除いては描くことができない。しかも明らかであると思われる末梢についても不明の点が多い。電頭の導入によって末梢はかなり明らかになっては来たものの、自律神経末梢、特に交感神経の分節についてさえ尚意見の一致を見ていない。

自律神経の経路の探究は主として生理学的研究に拠っている。それは体制神経系に比して線維の

太さが小さく、シナプスの数が多く、種々の解剖学的手法の使用困難が原因しているのであろう。しかし生理学的手法にもいくたの困難がある。特に自律神経中枢の研究においては著しい。これは自律神経系に限ったことではなく、一般に中枢神経系の研究にもつうずることであるが以下 2, 3 このことについて述べておこう。

いやなものを見ただけでも、またいやな事件に会っただけでも正常人では大きい内臓反応をおこす。たとえば気絶、嘔吐などをおこすことがある。不愉快な刺激が長時間続くと、呼吸、循環、消化、性機能に長期的な変化、たとえば気管支喘息、高血圧、潰瘍、陰萎などが起る。これらを生理的な実験法たとえば脳の一部切除、焼灼、破壊または刺激実験でどこまで simulate しようであろうか。たしかに視床下部のある部分の電気刺激、視床の刺激などで潰瘍の発生がえられている。しかしこのような模倣が成功したとしても、電極が刺激部位に入る前に無数といってよい程の neurone を破壊しており、これによって爾後の刺激効果に変化していないだろうか。

刺激、破壊の効果はまたそのときの脳の活動水準によって大きく左右される。環境温、栄養、麻酔などでかわるのはもちろんである。また示標とすべき効果器官の記録、特に内臓の機能記録は体制神経系の筋収縮などに比べて比較にならぬほど困難である。たとえ末梢神経の活動電位を記録するとしても、その線維が純粋に効果器官の機能状況を反映しているか否かはわからぬことが多い。

大脳皮質の刺激により、呼吸、消化管運動などに変化が起り、これから直ちにそれらの機能にこの部が関係すると推論することは危険である。それは単なる実験的效果に過ぎず、正常では全く関係しないようなものであるかも知れない (Walshe)。

刺激や破壊実験に問題があることは古くから論議されていることであり、その結果から直ちに正常におけるこの部の作用を推論することは危険であることは衆知のことである。これに対して微小電極による微小部位、あるいは単一ニューロンの放電を記録することはより生理的であり、自律神経研究の主流はこの方向に向っているとよい。たしかにこの方面の進歩は著しい。電極にしても、その挿入方法にしても、また微量薬剤投

与による刺激と組合せた電位記録にしても長足の進歩を示し、信頼するに足る業績が次々に発表せられている。微小電極を何本か同時に挿入して、各ニューロン間の連関も明らかになされつつある。どのような線維で、どこをとってその連関が完成されるかは解明できないとしても、脳の各部の生理的相互連関は次第に明らかになるであろう。

しかしながら破壊や刺激実験とちがってこの場合には何等かの方法で、たとえ麻酔を用いなくとも、動物を、特に頭部をしっかりと固定し、不動にしておかなくてはならない。この操作そのものは私どもが主張している皮膚またはその他の部位の圧迫刺激として働き、脳神経機能レベルの大きい変化をもたらすことになる。したがってえられた結果についてはこのことを十分考慮した上で検討されなくてはならない。

このような実験手技上の欠陥はあるにしても破壊によるある機能の消去、刺激によるある機能の誇張、そして単位放電記録によるその部位の活動状況、この三者からえられる成績が同一事実を指向するときその機能はその部位の機能といてよいであろう。この特集号に執筆された各項目の研究はほとんどすべて単位放電の実験であるが、それはすでに消去刺激による実験成績が先人によって行なわれており、その基礎に立ってその部位の活動機序を明らかにしようとしたものである。

5. おわりに

“自律神経中枢”についてということであるが、この特集では延髄、視床下部が主としてとりあげられている。元来“中枢”とは共通あるいは同じような反応を示すような十分な数の単位がある神経レベルに集合しているときに、その集団を“中枢”と呼んでいる。たしかに生理学者にとってこの名称はある程度有用ではあるが、神経機構は極めて複雑であり、このような単純な概念に固執することは適当でない。脊髓レベルにおいても、ある程度の中枢と称せられる部分がある。たとえば血管運動や立毛、発汗、また呼吸運動は脊髓レベルだけで低次の独立機能を示しうるし、その遠心性ニューロンは分節状に配列されている。この“中枢”に向っては内臓性の求心線維や体制の求心線維が入っており、また上位各レベルから

の衝撃が収斂していると考えられる。また最近では寒冷、温熱に対する受容器ニューロンの脊髓における存在さえも主張されている。脊髓動物で果してどの程度の体温調節機能が保たれるかはまだ解明されていないし、またウサギ、イヌで証明されたことが、そのままヒトに適用されるとも考え難い。一般的に生物が高等になるほど——それは遠隔受容器が発達してそれに伴って神経機構が変化した——いろいろな機能が高位神経レベルに移動する（頭端移動法則）といわれているから、ウサギ等に見られる脊髓性温受容器はその残存であり、ヒトではすでに消失しているかも知れない。動物の種類による自律調節機能変化、これも自律神経研究の困難性の一つであろう。

脊髓レベルの上には延髄性の中枢がある。ここは心臓血管、呼吸、嘔吐、嚥下など生命維持に基本的なものと信じられている。がしかし研究が進むにつれて“中枢”といわれる部位は限局されたものではなく、かなり広範囲に跨っており、上位レベルからの独立性がどの程度存在するかも疑問である。中枢というよりはやはり脊髓の自律神経遠心ニューロン・プールのような性格を具えていると考えた方がよいのではないかという一面を有する。特に嘔吐、嚥下中枢などといわれるものにはこの性格が強い。

中脳、視床、視床下部、さらに辺縁系、大脳皮質となると、その間の関連性は極めて複雑となり、解剖学的にはその求心路、遠心路、各レベルとの結合状態、生理学的には中枢内受容器、介在ニューロン、各レベルとの関連、体制神経系、情緒などとの関連は極めて複雑であり、未だ不明の点が多い。知られている線維結合は極めて概略的なものと考えてよいであろう。これらの線維結合、走行路、中枢と呼ばれるニューロン群については参考文献にゆずるとしてここでは述べない。

総論とか概論とかいわれるものは各論の詳細がわかり、その間に一定の共通法則性が確立された後に記載されるべきものである。自律神経については、特に中枢については未だその時期に達していないともいえるのでないかとも考えるが、研究の歴史、研究の困難性などをあげて責をふさぐこととしたい。たとえ困難であろうとも、また如何に小さいことであっても確実な事実の積み上げは必ず大きい成果として残り、やがては全貌がまと

められる日が来ることを信じて疑わない。

参 考 文 献

- 1) Fulton, J. F. (1949) Physiology of the Nervous System. Oxford University Press.
- 2) Gaskell, W. H. (1916) The Involuntary Nervous System. Longmans, Green and Co.
- 3) Ingram, W. R. (1960) Handlook of Physiology, section I.: Neurophysiology, Volume II, Central Autonomic Mechanism, 951-978
- 4) Pick, J. (1970) The Autonomic Nervous System. J. B. Lippincott Company, Philadelphia.



第2章 自律中枢の研究

園田学園女子大学学長
黒津敏行

1. はしがき

筆者の恩師塚口利三郎先生は、ミトコンドリアの研究をわが国に将来した方であり、その研究はミトコンドリアの形態の変化を細胞の機能と結びつけるものであった。

筆者が中枢神経系の研究を思い立ったのは、その複雑な構造の中に、かならずや美しい秩序が秘められているにちがいない—それを見つけたならば、どんなに楽しかろうと考えたからである。

そこで、研究を始めるに当たって、どの分野を対象とするかについて思案の結果、動物実験の成績をヒトと比較するには、自律神経中枢を選ぶのがもっとも便利と考えた。

当時（1933）自律中枢の所在に関する諸学者の説は多岐にわかれて一致していなかったので、筆者は全く白紙の立場で臨んだ。以下記載の都合上、研究の進展の順序を離れて、各項目別に述べることを了とされたい。

2. 自律中枢の位置¹⁰⁾

中枢神経系は元来外胚葉に由来する管から発達したもので、脊髄の部分はそのままの形を終生残しているが、首側部では管壁のある部分は発達肥厚し、ある部分は薄いままで残って脳髄となり、内腔もまたある部分は拡張して脳室となるのである。この管の側壁に最初縦溝が生じ、それから背側が主として情報（知覚）系となり、腹側は命令（運動もしくは分泌）系となる。そしてこの溝に沿った部分が自律系に属する。だからこの溝の最首側端のところに自律神経の最高中枢が存在するであろうことは容易に想像できる。

実にこの部分は間脳における第3脳室底で、視床下部と呼ばれるところである。神経管から間脳が分化する際に特記すべきは側壁の肥厚であって、そのために髄液を容れた内腔は巾の狭い第3脳室となる。そして肥厚した側壁は、ここにできる3本の溝によって視床上部、視床、視床腹部、視床下部にわかれる。

3. 自律中枢の構造（図1参照）

視床下部は、脳底から眺めて、視束交叉から半球状に隆起した乳頭体に至る間に相当し（その中間からは下垂体突出している）、細胞構築上 Grünthal (1929) にしたがって、内方から外方へ向って a, b, c の3種類の細胞区にわけるのが便利である。

すなわち、aは最小型の神経細胞からなる薄層であり、bはその外側の中型細胞からなる部分であるが、ここでは特にいくつもの細胞群が分化して、視束上核、室旁核、視床下部前側核、腹内側核、背内側核、後側核、乳頭前核、乳頭上核、外側乳頭核等にわかれる。

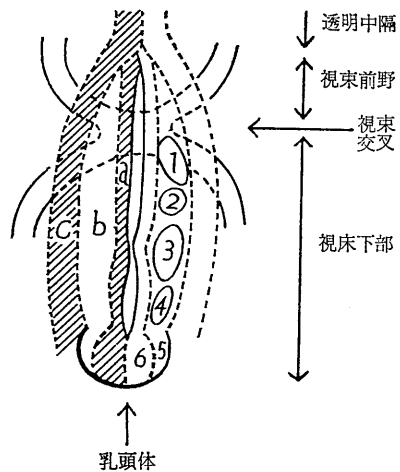


図1. 視床下部水平断面模式図。a: 副交感帯 (P)。b: 交感帯 (S)。c: 副交感帯 (P)。1: 室旁核。2: 前側核。3: 腹内側核。4: 後側核。5: 外側乳頭核。6: 内側核。

c細胞核は大型で、原形質はやや暗く、突起も著明である。これらはアメリカ学派のいわゆる内側前脳束の間に散在しているため、従来あまり重要視されず、単にその bed nucleus と考えられていたが、われわれの実験によって a と同様重視せざるをえなくなった。

以上の外に、細胞群はいくらでもわけられるが、未分化の場合は特に神経細胞の移動や、これ

を支える神経膠の発達のために、かえって複雑な様相を示すことがあるから注意を要する。要は機能に即して構造を分析することが大切で、分析のための分析はむしろ学問の素直な発展を阻害するものと筆者は考える。

4. 中枢の在り方

自律神経の機能といえ、ただちに交感性と副交感性の二つが考えに浮かぶ筈であるが、どういふものかドイツ系の学者は、きわめて少数を除いて現象中心に考え、ことに Müller (1920) がその名著 *Lebensnerven* に Greving による簡明な模式図を掲げたために、それが追従者達に盛んに利用された。すなわち、視束上核＝水代謝中枢、室旁核＝糖代謝中枢、腹内側（隆起）核＝体温調節中枢、視床腹部核（Luys 氏体）＝血管運動、発汗、膀胱の中核といった具合で、これらが興奮するとその支配する機能が高まり、反対の場合は低下するというのである。それは視床下部の諸核（かれはそれ以外の部分をも含めて）が、それぞれ独自の自律機能を代表しているという考え方で、研究範囲のせまい間はそれでもごまかせた。しかし、とらえる現象が多くなるにつれて、この考え方は破綻を来し、結局 Cushing (1932) をして“視床下部に対してあまりにも負担をかけ過ぎる”と叫ばしめるようになった。

個々の核に一つ一つの機能を代表させることが不可能となれば、どうしてももっと大きな区分、すなわち交感性あるいは副交感性の中核を考えねばならない。両者の併存を主張したものに亘・越智 (1928) と Beattie 一派 (1930～36) とがある。しかしその在り方に関しては、両者の考えは全然逆で、前者らが乳頭体が副交感性で、それより前部が交感性であるというのに対して、後者らは前半が副交感性で後半が交感性であるとしている。また1948年にノーベル賞を受けた Hess は始め腹内側が交感性で背外側は副交感性であるといったのに、後になって Beattie 流の説に変わってしまった。そのためであろうか、わが国の学者の中には筆者の説は異説として退けているのがある。

これらに対して Ranson 一派 (1934～36) によると、“視床下部そのものは厳密な意味において副交感性中枢を欠いており”，体温維持，瞳孔散大，蠕動の制止，立毛などのごとき交感性機能は

むしろ外側部に存在し，副交感性機能は視床下部よりもさらに前内方，すなわち内側視束前野，透明中隔，脳梁および膝回にまで求められる (1935) ということである。ところがかれと同じ大学の Clark & Wang (1939) は外側核を刺激して血圧の下降をみている。このようにして、視床下部における自律機能の局在に関する意見は全く混乱していたのである。

筆者は次に述べるような研究方針と方法によって、体温，血糖，白血球，血液凝固，胃粘膜，甲状腺などの変化につき慎重に検討した結果，前記の a 細胞区と c 細胞区は副交感性，b 細胞区は交感性であることを確認し，a 副交感帯，b 交感帯，c 副交感帯と名付けて，1947年の日本医学会総会演説をしたのである。

その後の研究により a 帯は前方に向かって視床前野の脳室周囲層を経て透明中隔に続き，同じく外側視束前野を経て来た c 帯と合する。そして b 帯は内側視束前野で終わっていることがわかった (図 1 参照)。

5. 研究方針と研究方法

従来この方面の研究者は，多くの生理，薬理，病理のほか臨床の学者であって，機能の検査方法はかなり厳密に行なわれても，さて脳髄のどこを刺激もしくは破壊したかという段になると，記載があいまいで，時にはむしろ主観的でさえあった。さきに挙げた諸氏のうちで，ほんとうに解剖学の知識をもって実験に従事したのは Hess, Ranson くらいのものであろう。そしてドイツ系学者は主として線維染色標本により，米英系学者は細胞 (ニッスル) 染色標本によって検索している。

筆者は実験を始めるに当って，“実験とは神の言葉を聞くことである”という考えから，先人の諸説を念頭から払い退け，全く白紙の立場で，現われた成績をあるがままに受け入れていこうとした。それから，穿刺もしくは刺激は，最初の間はところかまわずに行うことにした。神の造りたもうたものを，単に凡人の頭脳で考えてやるよりは，イヌも歩けば棒に当たる式でいく方が，意外な真実に出会う機会が多いと考えたからである。そして針 (電極) の跡を連続切片によって確認しようとしたのである。

それまで穿刺には、ふつう直径1 mm以上の硝子棒が使用されていたが、これでは果して刺激か破壊かわからないので、できるだけ細い(0.1~0.2 mm)白金線を使用した。

また電氣的に刺激するためには、従来 Horsley & Clark (1908)の装置と Hess (1932)の方法とがあったが、どちらもネコ用に作られたもので、しかも前者は精巧ではあるが大掛りで、実験動物の頭蓋に固定するというよりは、実験動物をこれに固定するため、動物に恐怖の念を与え、したがって副交感性の変化を調べるには全く不適當である。

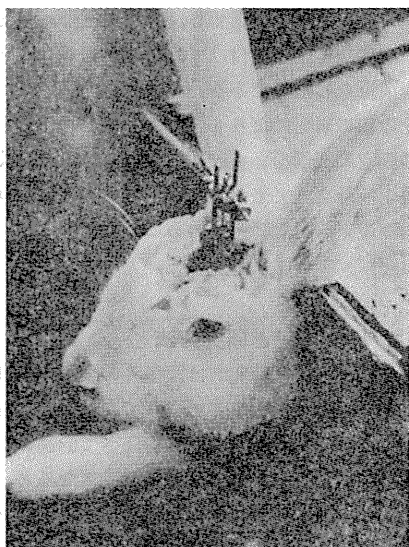


図2. ウサギの頭蓋骨に黒津・清水式電極保持器を固定したところ。

る。また Hessの方法では、刺激部位に応じて種々の長さの電極を選ばねばならないので、筆者は清水(現阪大高次神経活動研究施設教授)とともにできるだけ簡単で、深さも、正中線からの距離も自由に調節できるような小型の電極保持器(図2参照)を考案した。これならば、頭蓋に固定してもほとんど認むべき影響が現われない。電極はなるべく刺激範囲を小さくするために双極を使つた。

なお、実験動物としては、始めの穿刺実験の間はモルモットを使用した。電気刺激にはほとんどウサギを使用した。これは費用と飼育の便宜上からであったが、ウサギを脳の実験に使用したのは筆者が最初で、近年になって加州大学のSawyer

教授も使いだした。

6. われわれの成績

註：26年にわたる教授在職中の実験成績の主要なものについて略記する。記載の便宜上交感をS, 副交感をPとして示す。

1. 怒りと睡り²⁾：偶然の機会からわれわれはこの問題に触れることになった。すなわち、電極が正しくS帯もしくはP帯に入ったかどうかを、顕微鏡標本で確かめる前に簡単に見わかるため、瞳孔反応を調べたところから始まったのである(図3参照)。

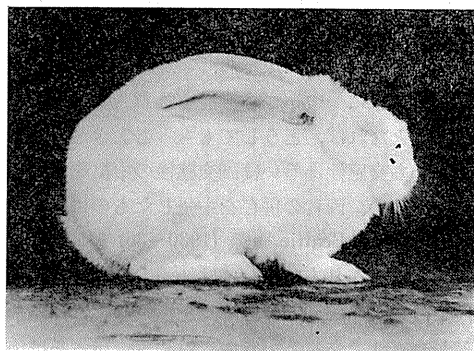
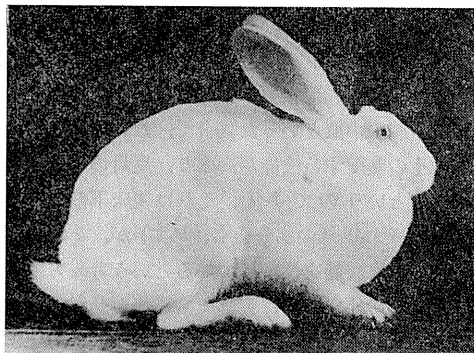


図3. 上：S系の興奮状態。下：P系の興奮状態(上は両側のP帯を破壊、下は両側のS帯を破壊)。

b帯を刺激すると、瞳孔は刺激後5~10秒で極度に(11 mm)散大し、刺激が終わってからもしばらくは継続し、5~10分で漸次もとの大きさにもどる。ところが散大と共に両側の眼球突出が起り、刺激後20秒以内に消失する。すなわち瞳孔散大に比べて眼球突出に急に現われて急に消える。

瞳孔散大は本来眼球に入る光の量を多くするた

めに虹彩が縮小することであるが、また精神の緊張、痛みの場合にもおこり、S神経を興奮させるアドレナリンやP神経を麻痺させるアトロピンを与えてもおこるもので、一般に虹彩にある瞳孔散大筋の収縮によるものといわれるが、これは非常に弱い筋肉であるから、むしろ、虹彩における血管の収縮によっておこる虹彩の貧血による萎縮の影響の方が大きいようである。

次に眼球の突出は、眼球とともに眼筋をも包み、一部は眼瞼に付着している Müller 氏筋²⁰⁾ (平滑)の収縮、血圧、髄液圧の上昇、眼房水の排出障害等による眼圧の上昇によるものであることを明らかにした。

S帯刺激の場合はこれらの眼反応のほか、あの温順しいウサギが毛を逆立て、叫声をあげ、爪を立てて床を掻き呼吸は著しく促進して一見怒ったような興奮状態を示すのである (ネコの場合はほかに、背を丸くして尾を立て、四肢を伸ばし、時にはフーッと息を吹きかけることがある)。その上、耳介は貧血のため冷たくなり、四肢の指の間には、久野教授が交感性発汗とよんだところの汗が水滴となって出るのが認められる

とにかく怒りに限らず、驚きや恐怖のほか種々の精神緊張の場合におこる現象は、いずれもS帯の興奮によるものである。

ところがP帯を弱い電流で刺激すると、上述の状態とは全く逆で、始めの間は刺激中に一時瞳孔が、散大するがただちに縮瞳がおこり、同時に眼圧が低くなる。そして刺激を繰返えすうちに縮瞳だけがおこるようになる。それと同時に眼瞼は閉じ、瞬膜までが現われてくる。しかも眼瞼を閉じたまま時々眼球突出が出没し、呼吸が次第に遅く静かとなり、時には少量の涙液を流すことがある。その時には耳介の血管は中等度に拡張して温かく、全く睡眠状態に入ったように見える。

Pavlov (1924. 27) はイスにおける単一刺激(音)実験から、大脳皮質の局所的制止が一般制止に拡がり、さらにそれが下位の中枢におよんで睡眠がおこると考えたが、皮質のほとんどない鳥や爬虫類、全然持っていない両棲類や魚類でも眠ることからみても、大脳皮質が睡眠に必ずしも必要であるとはいえない。Pavlov すら皮質下の中枢を考えているのである。

脳外科や精神病理の学者の経験によって、大体

第3脳室底の後部から—それに続く—中脳水道の入口付近に睡眠中枢が存在するものとされていたが、電気刺激によって始めて睡眠をおこしたのは Hess (1927~39) で、視床腹核の内側部と視床下部の前部であるといったが、かれは惜しいことには細胞染色によらず、線維染色標本によったため、細胞構築学的にその部位を明確にすることができなかった。われわれの教室で適確に睡眠のおこる場所をつき止めたのは実に1947年の始めであった。なお水道の入口付近は、すでにわれわれの教室でS帯からの下行路のおこる所であることを証明していたのであるから、ここが病的に遮断されると、P帯からの興奮だけが伝達されて睡眠がおこるわけである。事実刀根山病院ではその後S帯を両側破壊して、睡眠状態をひきおこすのに成功した (図3参照)。

2. 体温⁶⁾⁹⁾ : これは筆者が最初に取上げた問題である。それは体温の測定ならば、解剖学者が行なっても、実験方法にやかましい生理学者も文句はいうまいと思ったからである。1で述べたようにS帯刺激によって体表の血管が収縮するため、体温の放散が抑えられ、蓄積されて、刺激後約2時間で約2°C上昇する。これに反し、P帯の刺激では体表の血管が拡散するため、体温が急激に放散され刺激後15分で早くも3°C以上も下降する。もちろん上昇下降の程度は気温の状況によって変化する。なおこの実験に当ってウサギよりも比較的体表面積の大きなモルモットを使用したことも好都合であった。

3. 白血球²²⁾ : S帯刺激後20分で白血球数は2~3倍に増加するが、特に増えるのは若い中好性白血球である。このような状況は伝染病やアンドーシスの場合にもみられる。P帯刺激後は20分で半数まで減少する。特に減少するのはやはり中好性白血球である。

4. 血糖²³⁾ : S帯の刺激で増加、P帯の刺激で減少する。これには肝におけるグリコーゲンの合成と分解、膵島ホルモン分泌、腎における尿細管の再吸収の如何などが関係しているが、ここでは省略する。ただ肝、膵、腎の機能に異状があると、尿に排出されて糖尿がおこることを付加しておく。

5. 血清蛋白¹⁹⁾ : 総蛋白量はS帯の刺激で急激に増加し、P帯の刺激では変化がないかあるいは

下降を示す。電気泳動法¹¹⁾で分析してみると、前の場合にはアルブミンの増加が著しく、グロブリンではガンマーの増加が注目される。このものは血液の凝固を助けるとともに抗体の生産に関係があり、障害から身を守るのに役立つわけである。

血清沃度酸値²⁸⁾は蛋白の中間代謝の指標として意義をもつが、S帯の刺激によって40~90%も増加する。この中間代謝産物が90%も増加するのは、臨床では妊娠中毒症においてみられるのである。ともあれ、この増加する中間代謝産物はエーテルに溶けない物質である。P帯の刺激では蛋白の中間代謝産物が減少する。

なお正常のウサギでも、S帯刺激の後しばらくは(腎における再吸収にかかわらず)蛋白尿をみるのである。

6. 血中脂質⁷⁾: 類脂肪をも含めて、一般にS帯の刺激によっては変化しないか、または減少し、P帯刺激によって増加または変化しない傾向を示す。

7. 消化器系: 唾液¹⁶⁾でも胃液¹⁾でも一般にS帯刺激によって生成され、P帯刺激によって放出されるが、唾液の一部には逆のもの—いわゆる交感性唾液がある。また顎下腺と耳下腺の導管の一部(線条部)では内分泌が行なわれ、S帯の刺激によってホルモン(パロチン)が作られ、さらに時間がたつと放出される。P帯の刺激ではその生成も放出も行なわれない。

消化管²⁷⁾の運動はP帯の刺激で促進され、S帯の刺激では抑制されるが、胃の噴門と幽門ではS帯の刺激で逆に緊張が高まる。

そこでP帯の刺激を強めると胃けいれんがおこり⁹⁾、それを1分間も続けると胃出血がおこる。それは胃壁の筋層を通過して粘膜に至る血管が筋肉のけいれんによって圧迫され、その際動脈は管壁も厚く内圧も高いので、圧迫にたえて血液を送るが、静脈は管壁も薄く内圧も低いので、圧迫に負けて血液が帰えれなくなる。そのために毛細血管が破れて胃腔内にまで出血をみるのである。この場合には上述のように胃液が盛んに放出されるので、粘膜の破れた所は消化され、それが進むと遂に胃壁に穿孔して胃潰瘍にまで発展するのである。なお肝、膵等については略す。

8. 呼吸器系: 呼吸²⁵⁾については1でも触れたが、S帯刺激では吸気に偏り、P帯刺激では呼気に

偏る。したがって強いS帯刺激では肺泡が破れて⁸⁾点状出血がおこりうるし、また肺気腫の状態になることがある。これに対してP帯の刺激では毛細血管の透過性が高まるため、血液が肺泡に浸み出すとともに、白血球も入りこんで肺炎の状態が現われる。脳の手術で時に肺炎のおこるのはこの実験で説明できると思う。

気管支はP帯刺激で細くなり粘液も放出されるので、P帯の興奮が優位にある睡眠時に気管支喘息のおこりやすい理由がわかるであろう。

9. 泌尿器¹⁸⁾²⁰⁾: S帯の刺激で尿の生産が抑えられ膀胱の収縮力も減退する。そしてP帯刺激によってはこれが逆になるが、排出の方は別に膀胱括約筋で調節される。腎の実験で気付いたことであるが、本来の刺激効果の現われるのは極めて短時間で、5分後には逆効果が出現することがわかった。それで、以後の実験では必ず刺激中の組織像をも観察することにした。また膀胱については内容(尿)の量に注意しないと効果が不明瞭になるおそれがある。

10. 生殖器系: 男性²¹⁾においてはP帯の刺激で精子となるべき細胞が増加し、性ホルモンは生成される。そしてS帯の刺激によって精子が成熟し、やがて放出される。性ホルモンも放出されるのである。

ウサギでは交尾によって始めて排卵がおこるが、S帯を刺激して10数時間後には排卵現象¹²⁾がみられる。腹壁に窓を装置して観察すると、卵管が蠕動し、その波が子宮に達すると子宮自体が収縮を始める。これが子宮口に達すると、やがて膣の運動が始まる。

卵巣で卵が成熟するにつれて、これを包んでいる卵胞液は体液によって視床下部に達してS帯を興奮させる(脳波で証明)¹³⁾。その状態が発情現象である。S帯の興奮は全身におよぶが、特に下垂体前葉に作用してホルモンを放出させる。これが卵巣に作用して排卵がおこるのである。このことは前葉細胞に関する実験および摘出した卵巣の一片を前眼房に移植し、房水に浮ぶ卵巣片に排卵をおこさせた実験によって明らかである。

排卵後の卵胞は黄体に変わるが、そのホルモンは視床下部のP帯に作用してこれを興奮させ、それが前とは逆に下垂体に対して、前葉ホルモンは生成させるが放出を止める。したがって、黄体が

活潑に働いている間は排卵はおこらず、また妊娠もしないわけである。なおP帯の興奮が続くということは、エネルギーの補給と蓄積すなわち胎児の発育に好都合である。

11. 妊娠：以上でわかるように、受胎するにはS神経の興奮が必要であるが、受胎後は胎児の発育のためにP帯の興奮が必要である。そこで妊娠初期にS帯を強く刺激²⁹⁾すると、胎盤は壊死に陥り胎児は死亡し、一部は吸収されあるいは流産がおこる(蛋白の項参照)。

また妊娠末期にS帯刺激を行なうと早産がおこる(図4参照)。

そこで、胎児が死亡しない程度のS帯刺激(P帯破壊)を行なってみると、ほとんど100%奇形児²⁹⁾ができる。そしてその影響は特に脳髄に強く現われる。それは脳髄が身体中で一番栄養分を必要とするにもかかわらず、エネルギー発散のために栄養素の分解が行なわれるのみで補給が止まるから、脳髄の発育が大きな障害を受けるわけである。社会的に考えて恐ろしいのは、むしろ奇形になるよりは顕微鏡的に脳細胞の配列の乱れであろう。これはあたかも電子計算機のエレメントの配

列の乱れと同様、正常な働らきが営みえずに精神薄弱児や白痴となるであろうからである。

これとは逆に、P帯を刺激(S帯破壊)した場合には、胎児は大きくはなるが分娩は遅れ、大切な内分泌器官の発達に障害されてヒ弱い子供が生れる。すなわち妊婦に精神上的の不安を与えるのもよくないが、働らせもしないで過保護に陥ちいらせることも避けねばならない。古来わが国では“胎教”ということがいわれてきたが、これは決して迷信ではなく、妊娠の精神を安定させて、規律正しい日常生活を送らせることの大切さを、実験的に示したものと考えてよからう。

妊娠末期になると、黄体が萎縮するのでP帯の興奮も衰え、逆にS帯の興奮が高まって下垂体ホルモンの放出が始まり、特に後葉ホルモンは子宮に作用して陣痛をおこさせる。また前葉ホルモンの方は乳腺²⁹⁾に作用して乳汁の生産を促す。そして乳頭の吸引刺激は反射的にS神経を興奮させて乳頭の勃起をきたし、同時に後葉ホルモンの放出によって乳汁の排出がおこる。このように哺乳時にはS神経が興奮しているから、乳児をつれた母獣は気が荒くなっているのである(1を参

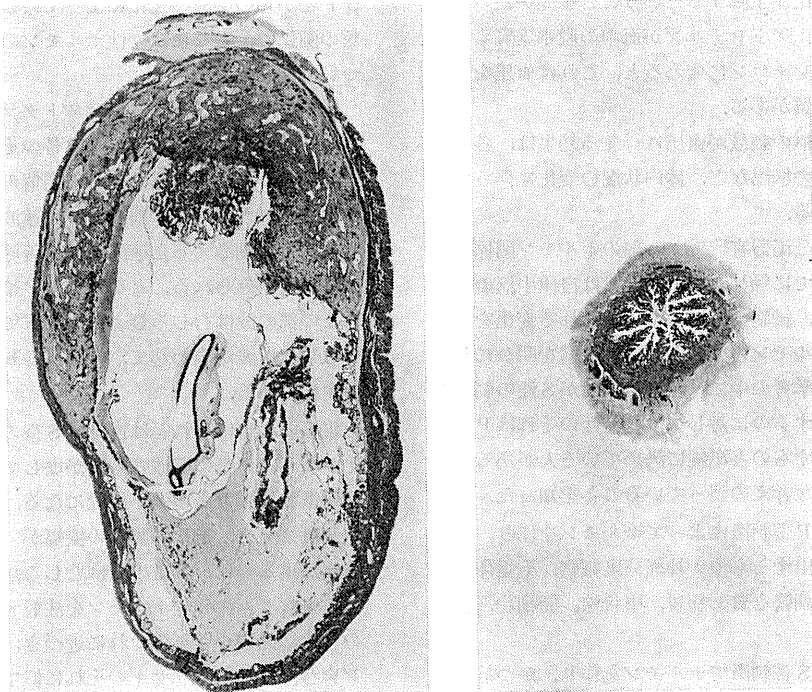


図4. 左：妊娠7日目にS帯破壊後6日目の子宮(胎盤・胎児発育)。右：妊娠7日目にP帯破壊後6日目の子宮(流産)。

照)。

12. 血圧⁹⁾：S帯刺激で上昇するのはもちろんであるが、これを繰返しているときと基準線とともに山も高くなり、それと同時に下降の傾斜が急となり、やがて基準線よりも低くなって旧に復する。これはP系が拮抗的に興奮してくるためと思う。またP刺激では始めはわずかに血圧が下がるが次にやや上昇する。そしてこれを繰返すと下降が著明となり上昇がなくなる。これもS系の拮抗的興奮によるものであろう。いずれにしてもS系の方が興奮しやすく、P系の方は鈍重な感じがする。

ところで、S帯を弱い電流で刺激すると、長い潜時の後に血圧は下降する¹⁴⁾。この反応はアトロピンを与えても消すことができない。しかし、この場合に血糖は上昇し胃の活動は制止されるから、上述の血圧下降は決してP帯の興奮によるものではないことがわかるであろう。そしてP帯刺激による下降の際の潜時は前の場合に比べて1/10以下なのである。この差はおそらく、前の場合になんらかの化学変化が介在したためと思われる。筆者は薬理学の講義で、少量のアドレナリンによっては血圧が下降するという話を聞いたのを思い出した。アドレナリンが血中の脱水素酵素によってアドレナロンに変わると、これは血圧を下降させる性質がある。

自律中枢の刺激が血圧に与える効果は、各種内分泌器官の摘出など、体内状況の変化に伴って変わるのである。

13. 内分泌器官¹³⁾¹⁵⁾：一部のホルモン関係についてはすでに触れたが、ここでは自律中枢の影響によって、細胞の微細構造に現われる変化を観察し、各ホルモンの生成と排出の機構を明かにしたい。生理学者の中には、寒冷刺激がS性の刺激として作用するのに対して、温熱性のそれはP性の効果を示すものと単純に決めている人があるが、このような考えの誤っていることを知った。

a. P帯刺激によってホルモンを作り、S帯刺激で放出するもの：神経分泌細胞、下垂体前葉と後葉、副腎皮質と髄質、甲状腺、間細胞、膵島α細胞。

b. S帯刺激でホルモンを作り、かつ放出するもの：唾液腺線条部、上顎洞腺の粘液腺線条部。

c. S帯刺激でホルモンを作り、P帯刺激で放出するもの：胃表上皮、膵島β細胞、消化管粘膜基底顆細胞、上皮小体。

以上簡単に集録したが、生成から排出に至る途中の変化は、器官の種類によって、いろいろな型がある。

14. 自律中枢の刺激効果におよぼす各種ホルモンの影響⁴⁾：この刺激効果が各研究者によって一定しないのは、刺激の強さもさることながら、実験動物の種類、性別、年齢、季節などによって影響されるのはもちろん、ホルモンの影響も忘れてはならない。これを調べるためには、内分泌器の摘出を試みた。

一般的にいうと、甲状腺<下垂体<副腎の順に影響が大きいのであるが、血中ヒスタミン量は、非摘出の場合とは逆に、甲状腺摘出および副腎摘出共に、S帯の刺激で増加し、P帯の刺激で減少した。そして、下垂体摘出では非摘出の場合と変りはなかった。

15. ホルモンの自律中枢におよぼす影響¹⁵⁾：自律中枢の興奮の変化は神経分泌顆粒の蓄積状況(組織標本)でもわかるが、生体では直接S帯およびP帯からの脳波の変化によって観察できる。紙数の関係で、ここには女性ホルモンの影響だけについて述べる。

非妊ウサギのS帯脳波のヒストグラムは山が11~13 c/sのところであり、P帯のそれは7~8 c/sのところにある。しかるに発情の場合は後者には変化はないが、前者の波に速波が著明となり、そこを刺激すると速波は一層著明となり、時には棘波がみられる。ところが、P帯を刺激してもこの部の波はむしろ衰え、かえって刺激されないS帯に速波が現われて、この部の興奮の優位を示すのである。

妊娠の場合はこれとは逆で、S帯の脳波には変化がなく、P帯の脳波の振幅が増しており、S帯を刺激してもP帯の波が活潑になる。そしてP帯を刺激すると、その脳波の振幅が一層増加して速波が出るのに、S帯の波はむしろ衰えてくる。

非妊ウサギに卵胞ホルモンを注射すると、脳波の変化は発情ウサギのそれに近づき、黄体ホルモンを与えると妊娠ウサギのそれに似てくる。

16. 自律中枢の反復弱刺激による内分泌器官の変化¹⁵⁾：きわめて弱い刺激を2~3週間にわたっ

て反復与えた後に内分泌器官の変化を調べてみると、副腎はP帯の刺激では対照(200 mg 前後)に比べて2倍以上に肥大するが、S帯刺激では約半分の重量に萎縮する。この肥大もしくは萎縮は主として皮質の変化によるもので、肥大は(組織学的にみて)主にホルモンの貯溜によるものであり、萎縮はその放出のためである。一部の学者のように、ある器官の肥大を単にその機能の増進とみるのは危険である。

下垂体でもP帯刺激で体積が増大し、中葉部に近く巨大な cyste をみることが多い。甲状腺では副腎ほどの変化はみられなかった。

17. 条件反射: S帯またはP帯を刺激する際に音を条件刺激として与えると、瞳孔反応, 呼吸, 胃運動, その他の自律反応が条件付けられるのである⁴⁾。この事はわれわれの日常生活においても大いに考えねばならない。

さらに、食餌行動¹⁷⁾に対して光を条件刺激として与える場合に、軽くS中枢を興奮させておくと、平常の場合に比べて速やかに条件付けができるのに反して、P中枢を興奮させると、せっかくできあがっていた条件付けも消えてしまう。このことは学習の際には軽くS性興奮の状態にある方が好都合であるということを示している。

7. あとがき

筆者が自律中枢の研究を始めた頃、人々はようやく視床下部に注目し始めていた。しかし、その機能の局在については、個々の核に特殊な機能を考えたり、二元説にしても、SとPの中枢の所在に対する全く逆の主張があった。b帯における核というものは、筆者の考えでは外部との連絡の必要上分化しただけのものである。

筆者のいうS帯の弱い刺激による血圧下降は、そのような場所をS帯と称すること自体が誤りであるとの強い反撃を受けた。おかげで自律中枢に対するホルモンの影響に関する眼が開け、結局“真理には例外はない”という確信をもつに至った。

筆者の方法による研究対象は骨髄と脾臓以外、ほとんどあらゆる各器官組織におよび、S帯ならびにP帯と脳髓の各部、さらに脊髄との連絡路は熱心な後継者によって研究が進められている。また自律中枢の各種酵素に対する影響や組織化学的

あるいは電子顕微鏡的探究も行なわれている。

懷えば36年前に、体温の下降したただ1例の“例外”を取りあげて刺した針の跡は、この広々と果てしない美しい風土につながっていたのである。誠実な同行は次第に増えて、筆者引退の後も、それぞれの道を開拓している。解剖学者が実験を試みるなどとはもってのほかと批難された当時から、まったく夢のように思える。

筆者はここに、かれらのすべてに、またかれらをして研究に没頭せしめたその家族の人々に、および精神をこめて精密な電極保持装置を製作してくれた故水倉老人に深く感謝する。そして筆者の原稿を本誌に掲載の機会を与えられた編集委員各位に感謝の意を表する。

文 献

- 1) 天野辰己(1947)自律中枢の電気刺激による各種腺細胞の微細構造の変化に就て(其1)猫胃底腺. 大阪大学学位論文集(医学部) A-5
- 2) 伴 忠康, 正井秀夫, 堺 章, 黒津敏行(1949)睡眠中枢に関する見解の整理. 脳研究 **3**, 57-85
- 3) 伴 忠康, 正井秀夫, 堺 章, 富士田 慶(1949)視床下部の電気刺激による血圧の変化に就て. 阪大医誌 **1** (3), 69-74
- 4) 伴 忠康, 篠田博之, 高楠 彰, 城 勝哉(1953)視床下部を無条件刺激とする条件反射について. 日本臨床 **16**, 869-885
- 5) 藤田雅彦(1943)家兎間脳の電気刺激による胃出血に就て. 大阪医会誌 **42**, 1157-1171
- 6) 長谷川 等(1935)海狸間脳特に所謂体温調節中枢部位の組織学的研究(其1). 大阪医会誌 **34**, 705-714
- 7) 井上一正(1953)自律中枢の電気刺激による血清脂肪量の変化に就て. 阪大医誌 **6**, 1-8
- 8) 金木進一(1958)自律中枢の電気刺激による肺臓の組織学的変化について(第2編). 阪大医誌 **10**, 1051-1056
- 9) 黒津敏行(1938)温穿刺と冷穿刺. 日本学術協会報告 B, 492-495
- 10) 黒津敏行(1949)自律中枢について. 脳研究 **3**, 39-56
- 11) 黒津敏行(1950)自律中枢. 自然 **5** (11), 1-3
- 12) Kurotsu, T., Kurachi, K. & Ban, T. (1950) Experimental studies on ovulation by the electrical stimulation of the hypothalamus of rabbits. Med. J. Osaka Univ. **2** (1), 1-14
- 13) 黒津敏行(1957)自律中枢とホルモン. 内分泌のつどい **9**, 1-36, 協同医書出版社
- 14) Kurotsu, T., Shinya, G. & Ban, T. (1954) Studies on the influence of the electrical

- stimulation with different frequencies upon the hypothalamus. *Med. J. Osaka Univ.* **5**, 653-700
- 15) 黒津敏行 (1963) 間脳と内分泌. *内分泌学* **1**, 13-24, 朝倉書店
 - 16) 正井秀夫 (1951) 自律中枢の電気刺激による唾液腺細胞微細構造の変化に就て. *阪大医誌* **3** (3), 1-12
 - 17) Matsumoto, J., Kiyono, S. & Ide, T. (1963) Influence of stimulation of the diencephalic autonomic centers upon the alimentary motor conditional reflexes in rabbits. *Med. J. Osaka Univ.* **13** (4), 325-343
 - 18) 三崎要一 (1956) 自律中枢の電気刺激による腎臓の組織学的変化について (その1). *阪大医誌* **8**, 191-194
 - 19) 森本篤海 (1950) 自律中枢と血清蛋白に関する研究 (その1). *阪大医誌* **2**, 39-46
 - 20) 永井正清 (1951) ミュラー氏筋に関する実験的組織学的研究 (その1). *阪大医誌* **3**, 1-8
 - 21) 中村忠雄 (1954) 自律中枢の電気刺激による睪丸の組織学的変化について. *阪大医誌* **6**, 515-526
 - 22) 佐谷 享 (1943) 家兎に於ける脳穿刺の血液像に及ぼす影響に就て. *大阪大学学位論文 佐谷 5-21*
 - 23) 清水信夫 (1941) 血糖穿刺の神経組織学的観察. *大阪医会誌* **40**, 1029-1049
 - 24) 清水清逸 (1956) 自律中枢と泌乳に関する研究. *阪大医誌* **8**, 1051-1061
 - 25) Shinoda, H., Ban, T. & Kurotsu, T. (1958) Respiratory reactions induced by electrical stimulation of the hypothalamus and preoptic area in rabbits. *Med. J. Osaka Univ.* **8**, 851-921
 - 26) Takakusu, A., Hidaka, T., Shinoda, H. & Ban, T. (1962) Experimental studies on the malformation induced by stimulation or destruction of the hypothalamus of pregnant rabbits. *Med. J. Osaka Univ.* **12**, 321-353
 - 27) 武田睦男 (1950) 自律中枢の電気刺激による消化管運動に就て. *阪大医誌* **2** (4), 87-107
 - 28) 田附三男 (1953) b交感帯刺激時の血清沃度酸値の増加について. *阪大医誌* **5**, 465-468
 - 29) Tsutsui, Y., Ban, T. & Kurotsu, T. (1957) Experimental studies on the influence of the hypothalamus upon the pregnancy in rabbits. *Med. J. Osaka Univ.* **8**, 159-194
 - 30) 横山佐智雄 (1959) 家兎の視床下部, 視束前野及び中脳部の電気刺激による膀胱運動の変化について. *阪大医誌11補* **2**, 4995-5005
- [内分泌に関する個々の文献については13) 及び15) を参照されたい.]

第3章 呼吸と循環の中樞

東京大学医学部薬理学教室
福原武彦

1. 呼吸中枢

呼吸中枢の局在および中枢機構の構成は Le Gallois (1812) の研究以降、呼吸生理学における重要な研究課題の一つであった。最近までの研究結果を総括すると呼吸中枢にふくまれる諸機構のうち、中枢の主体をなすと考えられる呼吸周期形成機構は脳幹部網様体に存在し、その最も主要な部分は延髄網様体に局在すると考えられるにいたった (Wang ら, 1964; Wyss, 1964; 福原, 1966, 1969, 1971)。以下にニューロン・レベルにおける研究を中心としてこの結論にいたる経過について論述し、今後の課題の所在を明らかにしてみたい。

1. 呼吸中枢の構成に関するこれまでの諸学説

19世紀の中頃までに行なわれた中枢神経系各部の局所破壊、除去実験により呼吸運動維持のためには神経軸のうち中脳下丘から脊髄第6頸節までの神経構造を必要とし、脊髄機構自身には自発性活動をおこなう能力のないことがたしかめられた。その後、中枢の詳細な局在と構成について数多くの研究がつつけられてきた。その結果、中枢機構が脳幹部網様体に局在しているとする点では意見が一致している。しかし、さらに脳幹内部での中枢機構の正確な局在部位、周期形成の機序ならびにそれと密接に関連づけて想定されてきた中枢内の種々の subcenter (pneumotaxic, apneustic, gasping, inspiratory および expiratory center など) の機能的意義、構成および局在に関する見解は研究者によって著しく異なる。これら多くの実験成績ならびにそれにもとづく各研究者の見解およびそれらに関する論議などについては Wyss (1964) の広汎な総説に詳細に論述されている。

しかし、これら多数の見解はその基本的な考え方の類似点に着目すると次の二つのグループに大別することができる (福原, 1966, 1969, 1971)。

1. 第1のグループの見解

脳幹における生理的な呼吸律動活動形成のためには橋の構造あるいは肺迷走神経と延髄構造が共存し、かつ、それらの相互作用が必要であり、延髄動物で認められる周期性興奮は非生理的活動で

あるとする。

この見解の特徴は Lumsden (1923) によって最初に名づけられた特異な呼吸型の一つである持続的吸息 (apneusis) あるいは最大の吸息位または吸息位を示す呼吸型を呼吸運動の基本型と考え、これらをひきおこす神経機構を呼吸中枢の subcenter として脳幹部に設定する所にある。これらがそれぞれ聴条の高さの持続的吸息 (apneusis)、延髄の吸息 (inspiratory)、呼息 (expiratory) の諸中枢である。そして生理的な呼吸律動活動は持続的吸息中枢 (Lumsden, 1923; Wang ら, 1957) または延髄の吸息中枢 (Pitts, 1946; Wyss, 1954, 1964) の緊張性興奮が橋側端部の呼吸調節中枢 (pneumotaxic center) または延髄の呼息中枢あるいは肺迷走神経からの周期的抑制をうけることによって形成されると考える。Lumsden の脳幹横切面実験以降、多数の除去、局所破壊あるいは刺激実験成績がこの見解の根拠となっている。また脳幹網様体における呼吸性ニューロン分布を検討し、この見解を支持している報告もある (Dirken ら, 1951; Carregal ら, 1970; Bertrand ら, 1971)。

2. 第2のグループの見解

呼吸律動を形成する機構を延髄に設定し、機構内の内因性律動形成過程における橋および肺迷走神経からの入力的一次的関与を否定する。そして、両者から延髄への入力は内因性に形成された周期性興奮を變調するものであるという。

しかし、呼吸運動の基本型にかんし、Hoff ら (1949, 1955) は彼らのいう ataxic type (Lumsden の gasp 型呼吸 (あえぎ) に相当する) を基本型と考え、橋、上位脳および末梢からの影響によって修飾をうけて正常呼吸、持続的吸息、さらに Biot の呼吸、Cheyne-Stokes 型呼吸などの異常呼吸型が発現するという。これにたいして Hukuhara ら (1951, 1959) は正常呼吸型 (eupnea) が呼吸運動の基本型であって、延髄の周期形成機構の活動性低下の段階に応じて持続的吸息などが現われるという。また、延髄呼吸性ニューロン単位発射活動を指標とした実験成績からこの見解を支持する報

告がある (Salmoiraghi ら, 1960; Baumgarten ら, 1960).

以上の二つの見解の相違は動物の種差あるいは実験結果の解釈の違いのみではない。それぞれの意見の根拠とされている脳幹横切断および脳幹部における局所破壊による呼吸型変化、呼吸効果を示す電気刺激部位の分布などの成績自体に著しい違いがある。

これは実験条件 (麻酔深度、換気条件など) によって呼吸中枢を構成する呼吸性ニューロンの活動状態が異っていたためと思われる。たとえば Lumsden 以後の脳幹横切断実験で迷走神経切断ののち、橋の横切断直後に apneusis が必発するとは限らないことが報告されている (Henderson ら, 1930; Nicholson ら, 1942; Pitts, 1942; Meier ら, 1941; Breckenridge ら, 1950; Wang ら, 1957).

2. 呼吸中枢から上位脳への上行性出力の存在とその意義

呼吸中枢はその下行性出力を脊髄の呼吸筋支配運動ニューロン群へおくり、呼吸運動を制御する神経機構であることは明らかである。しかし、最近、呼吸中枢からの出力は同時に上行し、上位脳諸構造の電気的活動に周期性変動をひきおこしていることが明らかにされた (熊谷, 酒井, 1963)。この上行性出力の生理的意義は現在なお明らかではない。しかし、上位脳からの多数の呼吸運動調節性下行路の存在を示す実験事実 (Wang ら, 1964; Wyss, 1964) を考えあわせると、呼吸中枢→上位脳→呼吸中枢という多数のフィードバック・ループの存在が想定される。これらのループは呼吸中枢自身の活動レベル調節、呼吸運動の随意的調節および panting など上位脳の関与する特異な呼吸型の発現 (Hess, 1957) に関係している可

能性がある。

呼吸中枢の上行性出力の存在は、その呼吸運動制御機構としての役割とは別個の生理的意義をもっている可能性を示唆する。すなわち、呼吸中枢は上位脳諸構造の活動レベルの生理的非特異的調節機構と考えられる睡眠—覚醒周期調節に関係している脳幹部諸機構、脳幹網様体賦活系 (Maggoun, 1950; Dell, 1971), Raphé System (Jouvet, 1965) などと密接な機能的連関をもち呼吸中枢が脳活動の非特異的調節機構の一部として高次の脳機能の関与する生体の行動および精神活動の調節に関連をもっている可能性があることを強調しておきたい。

3. 呼吸性ニューロンの活動

微小電極を用いて脳幹網様体を探索すると多種多様の発射パターンをもった網様体ニューロン単位発射活動が導出される (Rossi ら, 1957)。このうち、自発発射の周期が呼吸運動の周期に同期する呼吸性および吸息性ニューロンがみいだされる (Dirken ら, 1951)。なお、現在、呼吸周期の決定には通例横隔神経遠心性発射が用いられる (図 1, c)。呼吸性ニューロンの大部分は各呼吸周期ごとに自発性に発火し 10~190 個のスパイク電位からなる一つの放電群を形成する周期性発射活動を繰返す。放電群が各呼吸周期で占める位相は各ニューロン毎にほぼ一定している。

呼吸性ニューロンは活動位相および活動パターンによって 6 型に区別される。このうち吸息性、呼吸性および 2 種の phase-spanning 型 (Cohen ら, 1956) が大部分であり、他は比較的少数である。すなわち、1) 吸息性 (図 1, b), 2) 呼吸性 (図 1, a): それぞれ吸息相、呼息相に活動相をもつもの、3) phase-spanning 型 (図 4, a), これにはさらに a) 吸息相から呼息相にかけて発射す

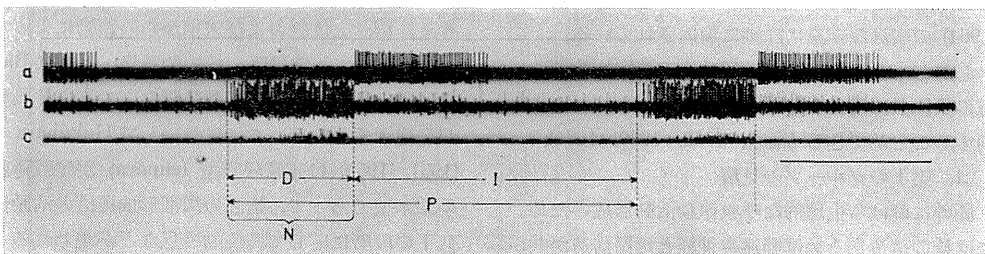


図 1. 呼吸性ニューロン単位発射活動と横隔神経発射との対応。a: 呼吸性, b: 吸息性, c: 横隔神経発射, 無麻酔, 不動化ネコ, 時標 (右下の横線), 1 秒 (福原ら, 1966)。

るもの、および b) 呼息相から吸息相にかけて活動するニューロンの2種がある (Cohen ら, 1956, 1959). このほか、4) 呼吸周期の2周期目ごとに同期する放電 (Baumgarten, 1956), 5) 持続的に不規則な放電を続けていて一定の位相に周期的に頻度上昇を示すもの (Dirken ら, 1951), 6) 2~3分の周期で上述の1), 2), 3) いずれかの放電を示す時期が現われるもの (Baumgarten, 1956) がある. 呼吸性ニューロンの活動相と呼吸周期との対応関係に注目して一応の区分はつけられる. しかし、さらに詳細にみると1)~3) のニューロンのなかにも放電開始および終了時点で遅速がある. また、上記の3)~5)の間には多くの移行型がある. さらに同一の網様体ニューロンで時間経過とともに3)~5)の放電型の間を移行するものがある (Scheibel ら, 1965). また、吸息性および呼息性ニューロンのなかでも発射の恒常性の高いものと低いものが存在する (Hukuhara Jr. 1971). 大多数の吸息性および呼息性ニューロンをのぞきニューロンの放電型の特異性および発射パターンの恒常性には幅があることには注意を要する.

4. 呼吸性ニューロンの局在

ウサギの延髄網様体から呼吸性ニューロン単位発射活動を導出した Dirken ら (1951) の報告以降、いわゆる呼吸中枢が設定されている部位について多くの導出実験がおこなわれてきた (Wang ら, 1964; Wyss, 1964; 福原, 1971). なお、Dirken らに先立って行なわれた Gesell ら (1936) の導出実験成績はその確実性に疑問がのこる.

魚類 (Hukuhara ら, 1956), ネコ (Amoroso ら, 1951他15報告), ラットおよびヒツジ (Amoroso ら, 1951), ウサギ (Archard ら, 1954他2報告), イヌおよびサル (Carregal ら, 1967) の脳幹網様体における呼吸性単位活動導出をこころみた多数の報告によれば延髄外側網様体から多数の発射活動が導出される事実にかんしてはほぼ意見が一致している. しかし、導出範囲、分布様式についてはまちまちである. 相異を要約すると、a) 橋網様体からの導出の可 (Cohen ら, 1956, 1959), 否 (Dirken ら, 1951; Salmoiraghi ら, 1960), b) 延髄内側部網様体からの導出の可 (Haber ら, 1957), 否 (Salmoiraghi ら, 1960), c) 導出領域内で呼息性と吸息性ニューロンが混在 (Amoroso ら, 1951; Hukuhara ら, 1954; Carregal ら,

1967) するかあるいは両群が分離している (Woldring ら, 1951; Baumgarten ら, 1957, 1960) かどうかの諸点である. 麻酔および無麻酔条件下での導出可能領域を比較すると (Hukuhara, Jr. ら, 1966, 1969), 図2に示すように麻酔標本 (A, C) での導出可能領域はほぼ延髄網様体外側部に限局しているが発射活動を行なっている呼息性ニューロン数が減少している. 無麻酔条件下 (B, D) では橋および延髄内側からも導出されている. この導出実験成績から考えると上述、a)~c)の相違点には、i) 実験動物の麻酔とその深度、ii) 微

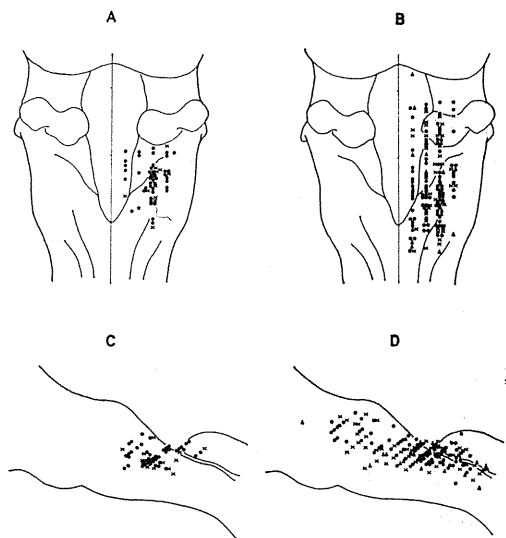


図2. ネコ脳幹における呼吸性単位活動導出範囲. A (脳幹背面図), C (矢状断面図): 麻酔ネコ, B, D: 不動化ネコ. ●(×, △): 吸息性(呼息性あるいは phase-spanning 型) 単位活動1例が導出されたことを示す. 下丘下縁より延髄下端までの網様体の領域が0.5~1.0mm間隔で上下、左右方向に系統的に探索された (Hukuhara, Jr. ら, 1969).

小電極による網様体探索の部位的均等度, iii) スパイク電位の起源確認の正確度 (Brock ら, 1952; Phillips, 1956, 1963; Bishop, 1964), iv) 換気の過不足, v) 迷走神経切断の有無が関係していることが明らかとなった. 結局、呼吸性ニューロンは橋、延髄網様体全域に散在分布し、少数のものが中脳にも存在する. そして自発発射をおこなうニューロンの数は上述の i), iv), v) の条件によって著しく変動すること、また、吸息性、呼息性および「その他」の3種は全領域で混在してい

ることが確認された(図2)。

これまでに呼吸性ニューロンの分布に関連して、粗大刺激電極を用い脳幹網様体における刺激点の分布を検討した実験で、呼息、吸息性刺激点の混在と分離の両様の成績があり、また同一部位の刺激でも刺激頻度に応じて効果が変化する事実が知られている(Liljestrand, 1953; Polzら, 1968)。しかし、刺激点分布とニューロン分布をそのまま関連させることはできない。何となれば上述のとおり呼息、吸息性兩種ニューロンは混在分布し、またそれらの神経連絡は甚だ複雑なものと推定され、しかも、刺激閾値は神経細胞よりも神経線維の方が低いという事実がある(Porter, 1963)。また、刺激のおよぶ範囲も不明確であり、各要素の興奮の空間的、時間的加重の過程も単純ではない。さらに網様体では部位的に近接しているニューロン間の機能の不均一性(Rossiら, 1957)が考慮されねばならないからである。

5. 呼吸性ニューロンの機能的意義

現在の呼吸性ニューロンの同定法から考えて、一般に、あるニューロンが自発活動に呼吸周期を示すという事実のみを根拠にそのニューロンがいわゆる呼吸中枢に所属すると考えることは誤りである。何となれば呼吸周期をもつニューロンは中脳網様体、視床下部(Baustら, 1962)、新皮質感覚運動野(福原, 1966)、小脳皮質(Sears, 1971)、脊髄側角にもみいだされている。したがって脳幹網様体における呼吸性ニューロンの局在がそのまま、いわゆる呼吸中枢機構の部位を決定する根拠にはならないことは明らかである。ニューロンの同定という基本的問題に関してこれまでの研究者の態度は甚だ不明確であったといわざるをえない。呼吸性ニューロンの機能を放電形式、位相と関連づけて説明しようとする試みがあるが(Cohen, 1970; Bertrandら, 1971)、これに加えて機能そのものについて実証が示されねばならない。

これまでの知見から脳幹網様体で呼吸性リズムを示すニューロンをふくむ可能性のある機構として、i) 呼吸律動形成機構、ii) 2次的呼吸性神経機構、iii) 循環中枢、iv) 肺迷走神経求心路の中継部位、v) 末梢性圧(Oberholzer, 1955)および化学受容器からの求心路の中継部位、vi) 呼吸筋からの求心路中継部位らが考えられる(Wyss, 1964)。呼吸性ニューロンがこれら諸機構のいづれ

に所属し、また、それらの機構のなかでニューロンが演じている役割が実験的に明らかにされねばならない。これが現在、呼吸中枢のニューロン構成を明らかにしていく第一段階としてもっとも重要な課題となる。

6. 呼吸周期形成機構の局在

魚類の遊離脳幹で周期的に変化する緩い電位変化が記録され(Adrianら, 1931)、その後、内因性呼吸周期形成機構が脳幹網様体のどの部分に存在するかという問題をめぐって、呼吸性ニューロンの単位発射活動を指標として、魚類(Hukuharaら, 1956)およびネコ(v. Eulerら, 1952; Salmoiraghiら, 1960)における脳幹部遊離または切離実験が重ねられてきた。しかし、これらはいずれも分離範囲の限局性、あるいは特定部位を分離した後に微小電極を用いて導出した網様体ニューロンが、はたして呼吸性であるかどうかの同定が不確実なため不備なものと考えざるをえない。何となれば、脳幹網様体ニューロンのなかには呼吸周期とは一致しないが、周期性群発射活動をおこなうものが存在することが報告されている(Moruzzi, 1956)。ニューロンが呼吸性であるという同定に関する不確実性を除外するためには、延髄の遊離前後をつうじて同一の延髄呼吸性ニューロン活動について律動的発射活動が保たれることを実証しなければならぬ。切離のかわりに筋弛緩薬で不動化した標本での誘導実験(Baumgartenら, 1962)成績は直接的証拠としての価値は全くない。

同一の呼吸性ニューロン活動導出保持下の延髄切離実験(Hukuhara Jr.ら, 1965)成績がある。

不動化ネコで延髄網様体外側部から単一の呼吸性ニューロン(吸息性または呼息性)の単位発射活動を浮遊電極法により導出しておき(図3, 1, a, b)、順次、迷走神経および第9, 11, 12脳神経切断後(図3, 2)、さらに橋—延髄接合部およびC₆-C₇間で横切断を加えた(図3, 3)。このとき同一の呼吸性ニューロン発射活動の放電群持続の延長傾向はあるが、両者は規則的な周期を保ち、いわゆるapneusis型またはgasp型パターンあるいは周期および振幅の不規則なataxic breathingに応ずるパターンには変化せず(呼息性, 5例および吸息性ニューロン, 16例)、また、さらに、4例では延髄—脊髄接合部で横切断を加えても、そのニューロン活動の周期性が保たれる

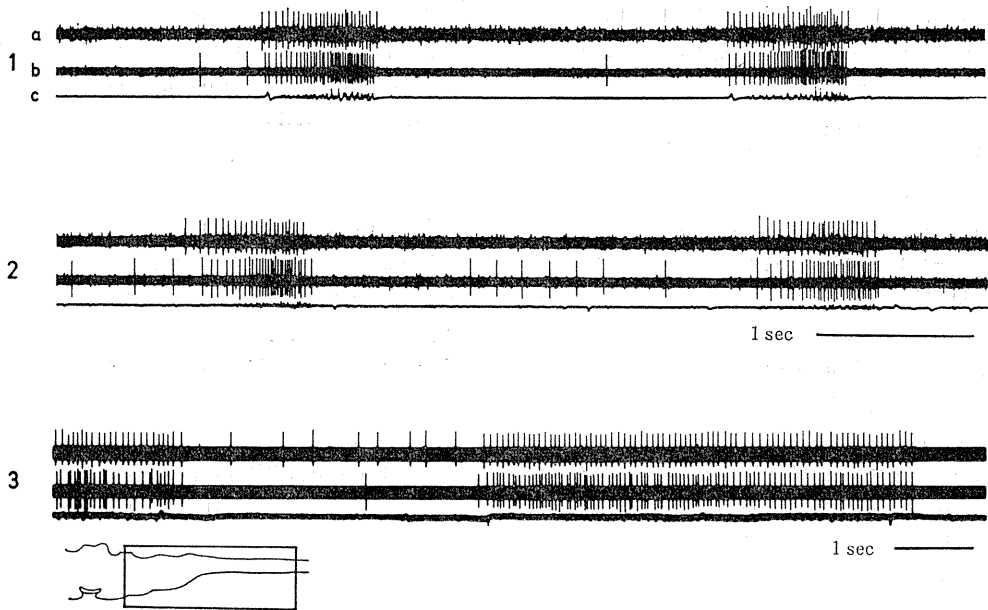


図3. 呼吸性単位活動導出保持下における脳幹の切離実験. a, b: 吸息性単位放電, c: 横隔神経放電. 1: 切離操作前, 2: 迷走神経および頸動脈洞神経切断後, 3: 橋—延髄境界部における脳幹横切断およびC₆-C₇間における脊髄切断後. 不動化ネコ. 1, 2, 3をつうじてa, bはそれぞれ同一の単位活動. 下部の模式図で遊離範囲を示す.(Hukuhara, Jr. ら, 1966).

ことが確認された。

延髄切離後長時間経過した場合、あるいは、標本活性低下がおこると延髄呼吸性ニューロンならびに横隔神経発射活動は、両者とも併行してapneusis型、ついでgasp型パターンに変化し、ついに発射停止にいたる。横切断レベルは橋—延髄接合部で可及的に聴条下縁でおこなっている。したがって、apneustic centerと延髄機構との連絡は遮断されている。しかるに、時間経過とともにapneusis、ついでgasp型パターンが現われる。また、上位構造から延髄への下行性影響は遮断され、ataxic breathing (Hoffら, 1949)を維持する機構による活動のみが認められる筈である。しかるに、事実はニューロン活動、横隔神経発射ともに規則的な周期を保っている(図3, 3)。また、切断前後をつうじて同一のニューロン活動を導出しているから呼吸性ニューロンとしての同定に問題はない。

これらの成績から、ここで切離された構造のみで内因性に呼吸律動が形成されうることは確実である。また、迷走神経ならびに脳神経および脊髄を介する求心性衝撃が律動性活動形成に直接関与

していないこともまた、確実といえる。

7. 橋における律動形成機構の存否

前項の実験成績から延髄に内因性呼吸律動形成機構が存在することは確実であるが、橋にも独自の律動形成機構が存在する可能性がある。上位脳幹刺激が呼吸運動の深さ、リズムの変化をおこすことは確かである。呼吸律動活動が上位脳幹で形成され延髄機構の律動活動はこれに従属するとの仮説を支持する研究者も多い。しかし、われわれはこの問題について以下のニューロンレベルにおける実験をおこない、上位脳幹の律動活動は延髄機構からの上行性影響にもとづく2次的律動活動に外ならないと結論せざるをえない成績をえた。

両側迷走交感神経幹および頸動脈洞神経を切断したネコで延髄外側部および橋網様体からそれぞれ単一呼吸性ニューロン活動を同時に導出し、両誘導電極を浮遊化する。両者の導出を保持したまま橋—延髄接合部に加えた横切断により神経連絡を遮断した場合の両ニューロン活動の変化を検討した。切断前後をつうじて同一の両ニューロン活動を導出しつづけているから呼吸性ニューロンという同定にかんする疑問の余地は全くない。

もし、第1のグループの見解(1. 1)が正しければ、橋ニューロン発射活動は持続し、延髄ニューロン活動が停止するか、あるいは、橋および延髄ニューロンはそれぞれ独自の周期で活動をつづけると予想される。図4に実験の1例を示す。横切断前、両ニューロン活動は同一の周期で律動的活動をつづける(図4, 1)。87実験例のうち両ニューロン活動の導出を保ちつつ横切断に成功した39実験例中1例の例外もなく橋呼吸性ニューロンは非可逆的に発射を停止し、延髄呼吸性ニューロンは切断後も apneusis あるいは gasp 型発射パターンに変化することなく周期性発射をつづけた(図4, 5)。切断後も橋から呼吸周期を示さないニューロン活動が多数導出されることから橋呼吸性ニューロン発射停止が横切断という侵襲による橋構造の活性低下ではなく神経連絡の遮断によるものと考えられる。したがって切断前に橋呼吸性ニューロンにみとめられていた周期性活動は延髄構造からの上行性影響による2次の周期であ

ると結論される。なお、橋吻側部を周囲から切離した後に呼吸性ニューロンの探索を試み、導出しえなかったという成績(Cohen, 1958)は上述の事実から考えると当然の結果である。なお、上位脳脳波にみとめられる呼吸性の周期変動が橋中央の横切断によって消失する事実も、すでに報告されている(Kumagai ら, 1966)。

以上から、橋に独自の律動性活動形成機構が存在するという想定を支持する事実はいずれも前項(6.)の成績とあわせて、呼吸周期形成の一次機構は延髄に存在し橋呼吸性ニューロンは延髄のこの機構との神経連絡が保たれていて始めて周期性活動をおこなうものと考えられる。このようなニューロン発射維持の機序は橋—延髄間に限らず、さらに一般化され、呼吸性ニューロン群のなかの一部のニューロンは他のニューロンから賦活をうけて始めて周期性発射活動をおこなうものと考えられる。すでに6.でのべた事実、無傷動物で窒息により apneusis, apneusis と gasp の混在し

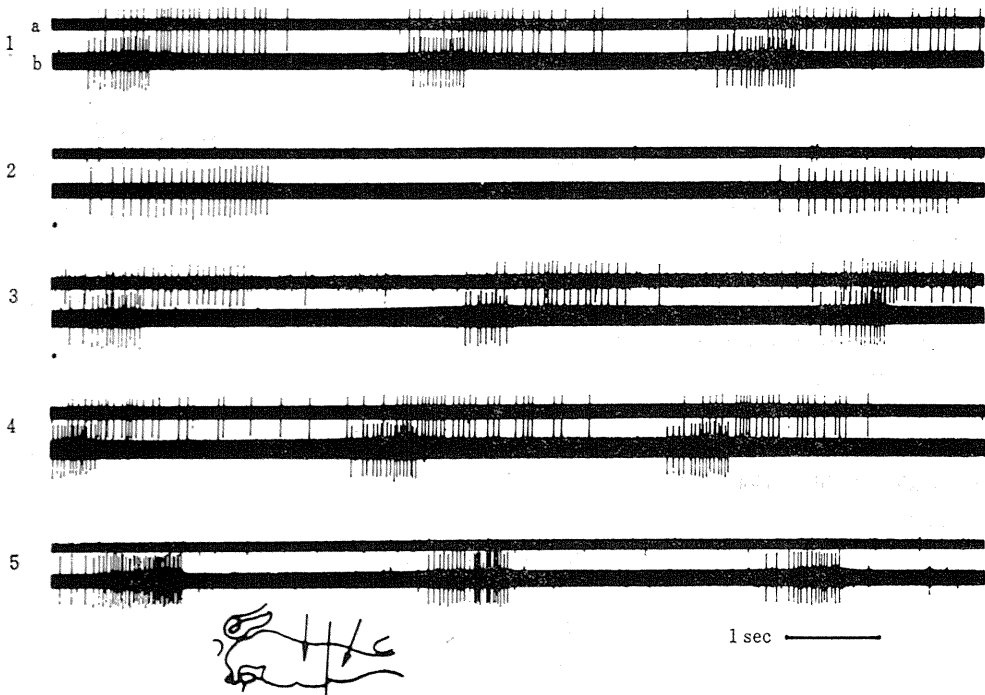


図4. 橋—延髄境界部における脳幹切断による延髄および橋呼吸性単位活動の変化。a: 橋単位活動 (phase-spanning 型), b: 延髄外側部単位活動 (吸息性)。1: 切断前, 2: pentobarbital 2 mg/kg i. v. 適用後60秒(図の左端), 3: 60秒後, 4: 迷走神経および頸動脈洞神経切断後3分, 5: 横切断後。橋ニューロンの活動は停止したが、延髄単位活動は切断前と同様に周期性活動をつづけている。不動化ネコ (Hukuhara, Jr. 1968)。

たパターンついで *gasp* が順次、発現する事実 (福原, 1970; Hukuhara Jr., 1971) を考慮すると *ataxic breathing* およびこれらの特異な呼吸型は呼吸中枢総体の活動レベル低下の経過における過渡現象として発現するものと考えられる。

呼吸性ニューロンの自発発射維持能力に差があり、これにニューロン間の賦活機序が関連しているという事実から、呼吸中枢総体としての出力パターン (*eupneic*, *apneustic*, *gasp* および *apneustic* と *gasp* の混合型) は中枢において自発発射をおこなっているニューロンの総数とそれらの中枢での機能的役割 (11. 参照) に対応して規定されているものと考えられる。

8. 呼吸性ニューロン自発発射活動の恒常性

2例の呼吸性ニューロン活動を同時に導出し、その周期性発射放電群のパラメーター (周期 (図 1, P), 持続 (D), 間隔 (I), スパイク電位数 (N), 平均発射頻度) の経時的変化を比較すると、両者の発射活動の安定度に著しい差がみとめられる場合がある。両活動は同一動物で同時にしかも可及的接近した部位から導出している。したがって両者の安定度の差は循環状態、体液性因子の影響の差によるものではなく、それぞれのニューロンの周期性発射をおこなう機序の差によるものであると考えられる。

橋、延髄網様体から導出される呼吸性ニューロンのうち 1/2 は自発発射周期の安定度の低いものであり、放電型では、「その他」の群 (3. の 3) ~ 6) が最も多い。そのうちの 70% は橋ニューロンであるが、のこりの 30% は延髄に局在する。したがって橋、延髄ニューロン間のみでなく延髄ニューロン相互の間にも前項にのべたニューロン間の賦活機序が関与していて、おそらく安定度の低いニューロンは周期性維持能の大きいニューロンからの賦活によって周期的に発射しているものと思われる。この推定は *pentobarbital* (1 ~ 3 mg/kg) 適用によって安定度の低いニューロンの自発発射が 30 ~ 60 分にわたって可逆的に停止する事実および少量の *pentobarbital* が単シナプス反射路で神経末端に作用する事実 (Løfning ら, 1964) から支持される。

9. 呼吸性ニューロンと脊髄呼吸性機構との関係

すでにのべたとおり、呼吸性ニューロンが現象

的に同一の放電位相、放電パターンを示していても呼吸中枢の機構内における機能が異なる可能性が示されている。このようなニューロンの機能別区分と脊髄呼吸性機構との関係の対応が問題となる。

延髄の電気刺激により横隔膜支配運動ニューロンに EPSP, IPSP が現われること (Gill ら, 1963),

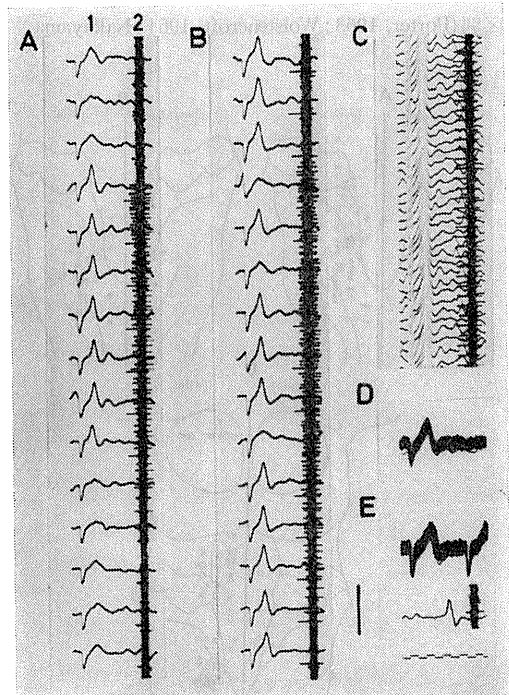


図 5. 延髄呼吸性ニューロンの逆行性刺激応答。1: 刺激と同期せしめた掃引記録時 (時標は図の右下, 1000 Hz)。2: 連続記録, 上から下へ記録された (時標は B 右下部の短い縦棒, 0.1 sec)。A: 刺激電圧 7 V, 0.05 msec の単一刺激を同側脊髄に加えることによって活動相にのみ潜時 0.8 msec で逆方向性応答が現われている。B: 刺激電圧を 9 V に高めると発射休止期にも逆方向性スパイクが誘発される。掃引記録中三つの collision が認められる。C: 刺激頻度 50/sec, D: 100/sec で重ね撮り, E: 300/sec, E の下の記録は自発性スパイク電位 (Hukuhara Jr. ら, 1968)。

胸髄の呼吸性運動ニューロンの膜電位に呼吸周期に一致する周期性動揺 (*central respiratory drive potential*) が認められ、延髄一脊髄境界部の切断によりこれが消失する事実 (Sears, 1964) がある。また、頸髄の電気刺激により延髄の呼吸性および吸気性ニューロンの集合部位 (Baumgarten ら,

1957, 1960) のニューロンのうち約半数のものが逆行性応答を示すという (Baumgarten ら, 1964).

われわれは、橋、延髄網様体全域において系統的探索によって導出した呼吸性ニューロンの頸髄電気刺激応答についてニューロン SD 部からのスパイクの確認 (Brock ら, 1952; Phillips, 1956, 1963), 単一スパイクと compound potential との識別 (Bishop, 1964) および逆向性と順向性応答の区別 (Porter, 1963; Wolstencroft, 1964; Nakayama

報告 (Merrill, 1970) があるが、いづれも誘発スパイクの源, compound potential との識別および逆行性と順行方向性応答の区別が正確でないため我々の成績との対比が不可能なことは惜しまれる。

呼吸性ニューロンは微小電極 (5~10 μ) による頸髄電気刺激に対する応答態度から、逆向性、順行方向性および応答のないものの3種に区別された。吸息性 (図6, A), 呼息性 (B) および「その他」(3.の3~6)(C)のいずれのニューロン群にも以上の3種の応答を示すものが見いだされ、また、同じ応答型を示すものが特定の部位に集合する傾向はみとめられなかった。

下行性に軸索を送るニューロンの総数に対する比率は吸息性、呼息性および「その他」の3群に共通して、ほぼ15%である。吸息性および呼息性ニューロンは延髄外側部に散在しているが、「その他」はさらに橋、延髄内側部にも見いだされた。吸息性および呼息性ニューロン群において順行性応答を示すものの比率もほぼ同程度の比率(それぞれ15%, 19%)であるに比し「その他」の群では実に50%のものが順行性応答を示した。吸息性、呼息性ニューロンに比し「その他」の群の多くのものが頸髄呼吸機構と神経連絡の様式が異なるものが多いことを示す。「その他」の群は、運動系から呼吸系への影響発現に関係する経路、脊髄を經由する種々の呼吸反射(体性知覚性、筋自己受容性、内臓知覚性)反射経路に関係している可能性がある。

また、吸息性および呼息性ニューロン群のなかにもそれぞれ3応答型が見いだされることは、同一の放電位相を示しているも、中樞の機構内における機能に差異のあることを強く示唆する事実と考えられる。

われわれの成績では、中脳、橋、延髄内側部における「その他」の群の15%が下行性軸索を送っているが、これら「その他」の群のニューロンの呼吸周期維持能力は低いことが示されている(8.)。したがって Baumgarten ら (1964) の仮定—下行性軸索をもつものが1次性律動形成過程に直接関与する—とする意見は甚だ疑わしいものとなる。

脳幹部呼吸機構から脊髄への下行路については同側性 (Kahn ら, 1965), 対側性 (Salmoiraghi ら, 1960) および同側ならびに対側性の両者 (Baumgarten ら, 1964) があるとする諸報告があ

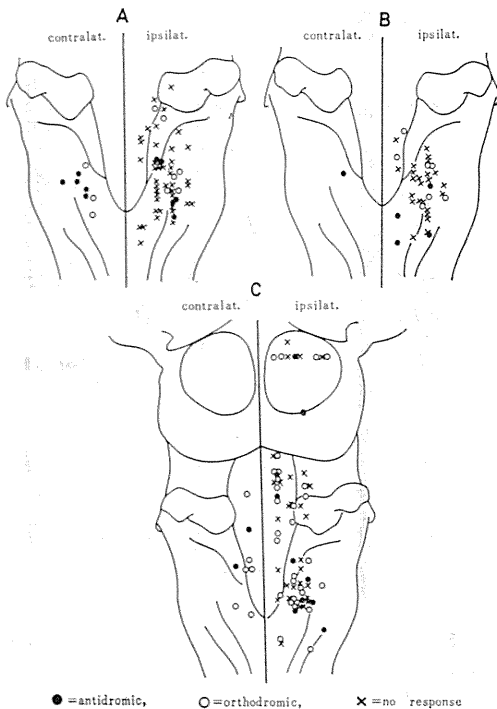


図6. 呼吸性ニューロンの頸髄電気刺激に対する応答型を示す脳幹背側面模式図。A: 吸息性ニューロン, B: 呼息性ニューロン, C: 「その他」の群の分布と応答型を示す。contralat.: 対側刺激に応じたニューロン, ipsilat.: 同側刺激に応じたニューロンの分布 (Hukuhara Jr. ら, 1968).

ら, 1964) を行ない、頸髄に軸索を送るニューロンの活動相、放電形式および脳幹における局在について検討をおこなった (Hukuhara Jr. ら, 1968). なお、その後、Baumgarten らの主張する呼吸性ニューロン集合部位近傍のニューロンの脊髄および迷走神経刺激応答について (Bianchi, 1971), また疑核ならびに後疑核の呼吸性ニューロンの脊髄, 第9, 10, 11脳神経刺激応答について

った。われわれのえた逆向性応答を示す吸息性ニューロンの半数は同側性、他は対側性に軸索を送っている (図 6, A) が、呼息性ニューロンの軸索は大部分が同側を少数のものが対側を下行するという結果をえた (B)。

10. 肺迷走神経反射の中樞機序

頻度効果および反射中樞—Hering, Breuer の報告以来、肺拡大による反射効果として吸息抑制、呼息促進が起こるとされてきた。その後、求心衝撃発生モデルとして多数の迷走神経切断中樞端電気刺激実験がかさねられ (Widdicombe, 1964; Wyss, 1954, 1964), 大部分の報告に共通して肺拡大時と同様の効果が現われるとされていた。しかし、Wyss (1939) はウサギで低頻度 (30 Hz 以下) 刺激による吸息促進、高頻度 (120 Hz 以上) では吸息抑制の起こることをみだし、これを頻度効果 (Frequenzeffekt) と名づけた。その後ネコ、イヌ、サル、モルモット、ラット、ハトの各種動物において頻度効果が認められ、また、その発現に麻酔深度が関係することも報告された (Wyss, 1964)。Wyss ら (1950) は刺激による迷走神経の誘発電位が $A\alpha$ および $A\beta$ 線維群の活動によることを確かめ、線維群に発生するインパルスの頻度に応じて吸息の促進あるいは抑制の 2 様の反応が起こり、これが中樞内での過程によること、さらに、脳幹の局所破壊実験により延髄孤束、孤束核およびこれに隣接した網様体に尾側に吸息性、吻側に呼息性反射中樞を設定し、これらと呼吸中樞との相互作用により頻度効果を説明した (Wyss, 1954, 1964)。この Wyss の頻度効果に密接に関連する成績には、古くより Head の奇異現象 (1889) が知られ、また適応刺激 (肺伸展、萎縮) による実験によってもこれを支持する所見がある (Hukuhara ら, 1956; Widdicombe, 1964; Porter, 1970, p. 49)。しかし、他方にはいまだに Wyss の頻度効果の存在を認めず刺激頻度の如何にかかわらず吸息の抑制が起こるとする多数の報告がある (Wang & Ngai, 1964)。刺激による脳幹の呼吸性ニューロン活動変化についても頻度効果を認めるもの (Hukuhara ら, 1956; Hukuhara Jr. ら, 1966; Koepchen, 1971) と否定する報告とがある (Baumgarten ら, 1958; Dirken ら, 1951; Haber ら, 1957; Nesland ら, 1965)。頻度効果の存在を認めるかどうかにより中樞ニューロン機構の

モデルが異なり、反射の中樞機序を問題とする場合に頻度効果の存否は重要な課題となる。

横隔神経発射および延髄呼吸性ニューロン活動において 40~80 Hz の刺激頻度を境にして刺激効果の反転が認められる (Hukuhara Jr. ら, 1966)。頻度効果は少量 (5 mg/kg 以下) の麻酔薬 (pentobarbital) 適用により一旦消失するが 60~90 分後に再び現われる。これまでの頻度効果を否定する成績は深麻酔下においてえられたか、あるいは電気刺激強度の設定が高すぎたために弱刺激による促進効果をみのがしていたものと考えられる。Hering-Breuer 反射の発現に橋と延髄の共存が不可欠であるとする意見 (Kahn & Wang, 1967) があるが、橋—延髄接合部切断後にも同一の延髄の呼吸性ニューロンで頻度効果が認められる。したがって橋の構造なしに延髄レベルのみでも反射効果が発現しうるとは確実である (Hukuhara Jr., 1971)。

この頻度効果の中樞機序に関連する重要な事実がみだされている (Hukuhara Jr., 1971)。迷走神経求心性電気刺激に対して順行方向性スパイク応答を示す呼吸性ニューロンは延髄網様体の系統的探索により導出した 123 例のうちの 17% であり、これらは特定の部位に集合していない。スパイク応答の潜時は 1.7~17.0 msec であり、迷走神経から各々のニューロン毎に長短、種々の求心経路が存在する。さらに重要な事実、これら 17% のニューロンにおいて刺激頻度を漸次、高めていくとき、順向性応答の脱落なしに応じうる最高刺激頻度 (限界頻度) は各ニューロンごとに定まっています。図 7 に示すニューロンでは 40 Hz (Ⅲ列, 中段) までは、自発スパイクと誘発スパイクの collision (衝突) により応答の脱落がおきた場合以外は潜時と peak time のほぼ整一なスパイク応答が認められるが、80 Hz (下段) では、ほとんど応答が現われなくなる。しかも、このとき同時に横隔神経発射では 40 Hz で発射増加 (Ⅱ列中段), 80 Hz では発射減少 (下段) が起こっている。さらに少量の pentobarbital 適用により 20 Hz (Ⅳ列上段) で、すでに応答の脱落、すなわち限界頻度値の低下が起こっていることが確かめられ、これは呼息性、吸息性ニューロン両者で認められた。

頻度効果の発現には迷走神経刺激による促進効

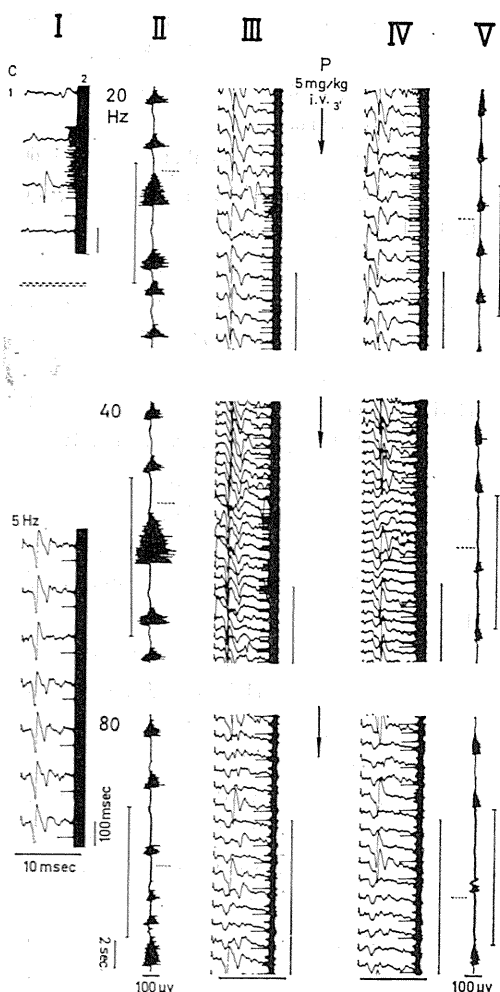


図7. 迷走神経求心性刺激にたいする呼吸性ニューロンの順行方向性スパイク応答 (I, II, III) および横隔神経発射 (II, V) における頻度効果と pentobarbital の影響。無麻酔, 不動化ネコ。I 列の記録1は迷走神経刺激 (1V, 1 msec, 矩形波) と同期掃引した記録。2は上方から下方への連続記録。I 上半部の記録1の第3番目の掃引に自発性スパイクが認められ, 2には自発性発射放電群 (volley) が記録されている。下半部は刺激頻度 5 Hz にたいする応答。記録1で刺激の artefact に続き平均 1.74 msec の潜時でスパイク発射が規則的に現われている。II 列左側に刺激頻度 (20, 40, 80) が示され, これは II ~ V に共通。II, V 列各記録での短い横点線はそれぞれ対応する III, IV 列の記録が撮影された時点を示し, 刺激持続 II では左側, V では右側の縦線で示した。IV, V は pentobarbital 5 mg/kg 静注後10分。III 列で刺激頻度 80 Hz ではスパイク応答が認められなくなり, このとき同時に II では抑制効果が現われている。IV では 20 Hz ですでにスパイク応答の脱落が認められる (福原, 1969)。

果に関係しているニューロンおよびニューロンにいたる求心路を含むシステムの周波数応答能に一定の限界頻度値の存在することが密接に関連していると考えられる。刺激による抑制効果発現の機序はなお明らかではないが, 抑制効果が少量の pentobarbital その他の麻酔薬適用によって減弱しない事実は今後の検索にとって示唆に富む知見である。

11. 呼吸中枢神経機構における呼吸性ニューロン機能系

われわれの実験成績を中心とし, 他の研究者の報告を参考にして, 呼吸中枢のニューロン機構は次のように理解される。呼吸中枢の主体は吸息性, 呼息性および「その他」(3.の3)~6)の3群のニューロンからなる神経網と考えられる。これは脳幹網様体全域にわたって局在する機能系とみなされ, この機能系はさらに機能的意義のことなる次の4つのサブシステム・ニューロン系から構成されると考えられる。一次性ニューロン系以外の各機能系に属するニューロンはそれぞれ特定の部位に集合せず機能的には一つのシステムと考えられるが脳幹網様体の全域に散在しているものと考えられる。

1. 律動性活動維持能の高い一次性ニューロン系 (primary neuron system)

延髄外側部に局在し, 周期性活動の安定度の高い吸息性および呼息性ニューロンのうちの一部のニューロンが周期形成過程において一次的な役割を演ずる primary neuron であり, 相互に機能的連関をもっているものと考えられる (4., 6., 7., 8., 参照) (図8, ①)。

これらが神経節から遊離してもなお自発発射をつづける Aplysia (あめふらし) 腹神経節の R₁₅ 細胞 (Alving, 1968) あるいは自発性放電群発射をおこなうニューロン (Baumgarten ら, 1971) のような内因的自動性をもつ pacemaker cell であるのか, それとも, それ自身で自動性はもたないが, 発振回路内で相対的に興奮閾値の低い starter neuron (Salmoiraghi ら, 1961) であるかは今後の課題である。形成された自発活動を周期的な放電群活動に変換および維持する機序として Salmoiraghi ら (1961) は呼息性および吸息性ニューロンの間の相互作用および self-limiting, self-reexciting mechanism を仮定しているが, いずれ

も実証をとまなわない推測の域を出ないものである。これらの仮定の根拠とされている51の実験標本で呼吸性1例, 吸息性7例で導出したという呼吸性ニューロン細胞内電位の変化はこれら8例のニューロンの機能的同定がおこなわれていないために実証としての価値は低い。また, 呼吸中枢を振動系とみなし5つのサブシステム(呼吸性促進および抑制系, 呼吸-吸息性系)と緊張性入力および肺迷走神経性入力との相互作用を仮定して周期形成を説明する試みもある(Cohen, 1970)。このモデルでのサブシステム設定の根拠はニューロンの活動位相およびパターンとの差のみであり, また, 頻度効果(10. 参照)を考慮せずに肺迷走神経入力の作用方向を仮定している。このモデルは現象を整理するという意義はあるが, ニューロン・レベルにおける生理学的知見を考慮していないためにその価値は低いものといわざるをえない。

呼吸運動の体液性調節機序(Kellog, 1964; Comroe, 1964)との関連およびニューロン自発発射生起の原因として体液性因子とくに CO_2 の作用(Lambertsen, 1963)が重視されてきた。これにはニューロン自身の化学受容性を仮定するもの(Schmidt, 1944; Hoffら, 1955)と, 呼吸性ニューロンとは別個の中枢性化学受容性機構を仮定する意見(Loeschcke, 1971)とがある。延髄腹側面に設定されている機構(Schläflkeら, 1967)実在の当否はその領野決定の実験法の信頼度に疑問ものこり, また, ニューロン機序も未だ明らかではなく, なお今後の検討がまたれる。

2. 一次性ニューロンの活動を修飾する衛星的ニューロン系(satellite neuron system)

呼吸中枢機構内の種々の形の介在ニューロンからなる系である。 R_α 吸息性ニューロンの反回抑制回路を構成すると想定される R_β ニューロン(Baumgartenら, 1958)はこの一種にあたる(図8, ②)。

脳幹網様体ニューロン相互間には形態的, 機能的に神経連絡が存在し呼吸性神経網のなかで広汎な興奮の拡散があることはほぼ確実である(Rossiら, 1957)。すでにのべたように発射活動安定度の低いニューロンはその70%のものが橋に在る。

しかし, 30%が延髄に局在している。これら変動し易い発射を行なうもの同志, または他のニューロン(①, ③, ④)との間に相互に連絡路が存在

し, このループを介して両ニューロン活動の調節がおこる可能性が予想される。呼吸性, 吸息性ニューロンの一部および種々の発射位相(3. の3)~6)をもった呼吸性ニューロンの大部分はこの系にふくめられよう(4., 7., 8. 参照)。Phase-spanning型の機能的意義を呼吸相の切りかえと関連づける想定(Cohenら, 1959; Wyss, 1964; Bertrandら, 1971)もあるが実証はまだ示されていない。

3. 求心性ニューロン系(input neuron system)

神経網にたいする求心性入力を中継するニューロン群である(図8, ③)。すべての発射位相の呼吸性ニューロンのうち特定のニューロンのみが求心性入力の受容に関係していよう。たとえばシナプス性応答を示すニューロンの比率は迷走神経求心刺激では17%(10.), 脊髄刺激では30%(9.), 中

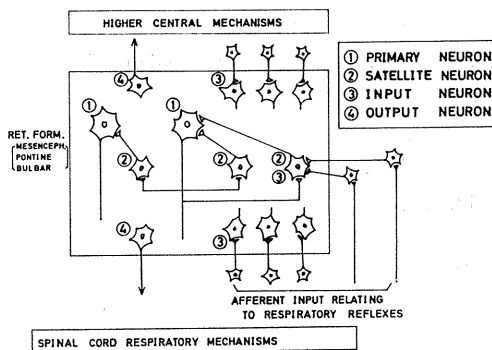


図8. 呼吸中枢におけるニューロンの機能的意義。①, ②, ③, ④の説明本文(Hukuhara Jr., 1971)。

脳刺激では20%(福原ら, 未発表)である。また, 1~3部位からの入力を受容するニューロンも見出されている。

4. 出力性ニューロン系(output neuron system)

神経網からの出力を脊髄呼吸機構および上位脳へ伝えるニューロン群である(図8, ④)。頸髄とそれより下位へ軸索をおくるニューロンは15%(9.), 中脳へは12%のニューロンが軸索をおくる(福原ら, 未発表)。この系にもすべての発射位相のニューロンが含まれる。これまでの呼吸調節機序の制御論的解析では呼吸中枢は一つの「黒い箱」として扱われ, その入, 出力関係のみが論議の対象とされてきたにすぎなかった(Defares, 1964; Milhorn, 1966)。しかし, 以上のように呼吸中枢の神経機構が4種のニューロン機能系からなりた

つと考えると、たとえば神経性呼吸調節の中枢過程は次のように説明される。末梢受容器または上位脳諸構造からの求心性入力はその modality によってそれぞれに対応する求心性ニューロン群に受容される。これらニューロンからの出力は衛星的ニューロンの特定のものを介し、または直接に、1 次性ニューロン系によって形成された内因性周期性興奮活動の変調をひきおこす。修飾過程を経た周期性活動は出力ニューロン系から最終出力として下行性に脊髄の呼吸筋支配運動神経細胞群へ、他方、上行性にも上位脳諸構造へおくりされる。また、脳幹に存在する循環中枢、交感神経中枢、体性運動性神経核および脳幹の睡眠覚醒周期調節に関係している非特異的賦活系の神経機構へもおくりだされるものと考えられる。

また、これまで想定されてきた種々の呼吸中枢を構成する機構：呼吸調節、持続的吸息、呼息、吸息中枢、gasp の中枢、spasmodic respiratory center などの機能はそれぞれ上述のニューロン機能系の活動状態の一動態を示すものと理解することができる。

12. むすび

呼吸運動の維持ならびに調節の中枢性機序にかんする考え方の推移と研究の現況を論述し、今後の問題点を指摘した。さらにニューロン・レベルにおける研究の進展にもなつてきたちづくられつつある呼吸中枢のニューロン構成像の一つを提案した。これは呼吸中枢を一つのニューロン機能系と考え、そのなかでさらに機能別にサブシステムとしての4つのニューロン系を想定するものである。これの特長はニューロンの機能に関する直接的な実験的事実に立脚し、かつそれらの事実の説明力の限界をこえるものでもないところにある。それゆえにその細目にわたる部分は今後の研究の進展をまって追加または補足されねばならない。しかし、これまでに他の研究者が単純に呼吸性ニューロンの活動パターンとの差を主な根拠として組み立てたものに比し、これに加えてニューロンの機能に関する実証にもとづいている点で質的にことなるものであることを強調しておきたい。

II. 循環中枢

1. 脳幹部における循環系神経性調節の中枢機序

脳幹における血管運動ならびに心機能の神経性調節機構の局在部位ならびにその神経機構に関し、脳幹横切断実験、局所破壊実験あるいは電気刺激実験が重ねられてきた。これらの実験成績から下位脳幹—橋下部から延髄の網様体に血管運動調節および心臓促進に関係する神経機構が存在し、迷走神経核は心臓抑制と関連があると考えられている。Alexander (1946) の交感神経活動に対する促進性および抑制性刺激点の脳幹における分布を検討した成績にもとづいて設定された昇圧領野(橋下部と延髄吻側2/3)および降圧領野(延髄尾側1/3)、また、脊髄血管運動中枢、血管運動中枢への求心路を介する調節および上位脳諸構造(視床下部、中脳、辺縁系、大脳皮質)の意義に関する多くの研究成績から脳幹部の血管運動調節機序は次のように総括される。

血管緊張は延髄から橋下部網様体に存在する機構の活動により維持される。この活動が脊髄血管運動中枢に伝えられ血管収縮神経活動変化がおこり血管緊張の変調が統御される。種々の圧受容器からの求心衝撃は降圧領野に伝えられ血管収縮神経活動の低下をおこす。なお、高位中枢(視床下部、皮質)からの下降路の大部分は延髄、橋構造を介するが、一部は下位脳幹の調節機構の緊張性活動には直接関与せず、脊髄の機構を介して各臓器の局所血流の神経性調節に重要な役割を果していると考えられている(Uvnäs, 1960; Oberholzer, 1960; Bard, 1960)。

脊髄動物においても一定の血圧レベルが保たれ、交感神経の自発活動もみとめられる。脊髄側角に在ると推定される脊髄血管運動性ニューロンは脳幹との神経連絡が遮断されても独自に緊張性活動を行ない、種々の求心路からの衝撃に対しても反応して反射性に血管収縮性緊張の調節を行なうものと考えられている(Alexander, 1945)。

延髄の心臓促進神経に関係する機構が Alexander のいう昇圧領野の中に存在すると想定されているが正確な部位はなお不明である。この他、視床腹部(Forel の H₂ 野, periventricular gray) の刺激によって心活動促進が認められるという(Rushmer ら, 1956)。心臓抑制中枢と考えられている迷走神経背側核から心臓への抑制性迷走神経線維が存在するが、背側核以外の部位からの支配も否定できない(Hellner ら, 1961; Calaresu ら, 1965; Gunn

ら, 1968). この背側核の活動が自発性かあるいは反射性であるかは現在なお未決定である。

Salmoiraghi (1962) の報告以降, 脳幹網様体における循環調節のニューロン機構に関する研究が始められた。しかし, これらの研究における心臓機能調節あるいは血管運動に関連をもつニューロンの同定法には問題がある。この論述では心臓機能調節および血管運動調節の中樞機構のニューロン機構に関する現在までの知見を概説し, 今後の問題点を明らかにしてみたい。

2. 血管運動性ニューロンの同定に関する諸問題

これまでの切除, 破壊あるいは刺激実験の成績から設定された中樞部位たとえば昇圧あるいは降圧領野 (Alexander, 1946) から単位活動が導出されるという理由だけでそのニューロンが血管運動調節に関係しているとすることはできない。このためには導出部位のみならず個々のニューロンについて中樞性調節機構との機能的連関が確認されなければならない。ニューロン同定の第一段階として, 現在, 行ないうる方法は本機構総体の活動をとりえ, その変動の時間的経過とニューロン活動の変化との対応を検討する必要がある。これまでに同定の指標として動脈血圧あるいは交感神経

(下心臓神経) 活動が用いられてきた。血圧のレベルおよび変動には中枢性調節以外の因子 (心機能, 各血管床の特異性など) が関与する。したがって, 中枢機構活動変化の直接的指標とはみなしえない。中枢性調節機構の活動は交感神経性血管収縮神経群の活動として総括的に把握される (Uvnäs, 1960)。交感神経のうち腎, 内臓, 脾, 心臓交感および頸部交感神経, 上腸間膜動脈に併行する交感神経, 腰部交感神経索はその線維構成は一樣ではないが, これらの神経の遠心性発射活動は各種の循環動態に反射性変動がおきた場合に原則的には同一方向の反応を示すとされている (Okada ら, 1961; Weidinger, 1961, 1963, 1964)。腎神経 (腹部交感神経腎臓枝) は少数の副交感性感線維をふくむ (Christensen ら, 1951) が, 機能的にはその活動は血管収縮神経の活動を主体とするものとみなされる (Engelhorn, 1957; Shvalev, 1966; Åstrom ら, 1968)。

血管運動調節機構に関する知見の現状では各交感神経の線維構成の均一性を考えると血管運動性ニューロンの同定の指標としては腎神経遠心性発射活動が最適と考えられる。事実, 腎神経発射活動と血圧変動とは必ずしも併行せず, 位相の喰違がある。たとえば腎神経にも血圧第3級動揺性

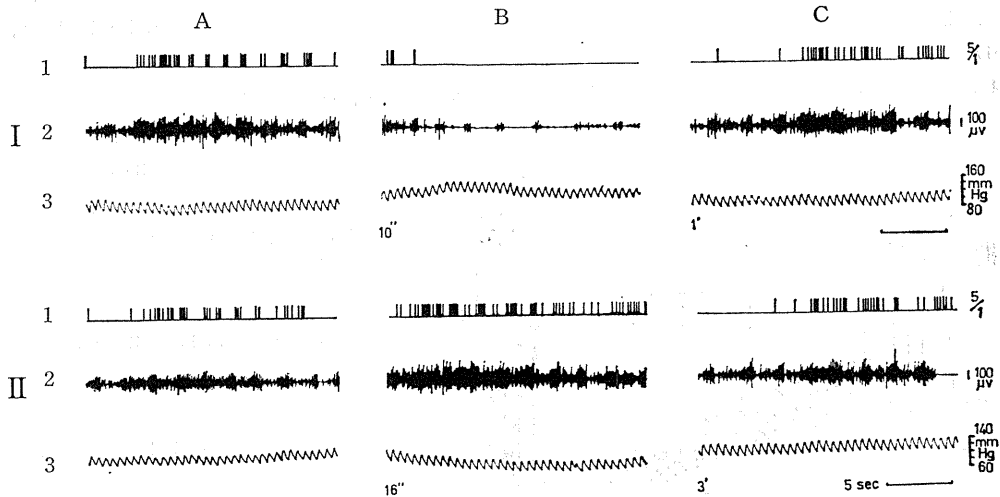


図9. 血管運動性ニューロンの同定—Noradrenaline (I) あるいは ACh (II) 適用時による腎神経発射および同一の網様体ニューロン単位活動変化の対応。1: 延髄単位活動 (パルス1個は5個のスパイク電位を示す), 2: 腎神経発射, 3: 動脈血圧。A: Noradrenaline (I) または ACh (II) 適用前, B: N-Adr (I) または ACh (II) 適用後, C: 回復時 B において血圧上昇 (I) または下降 (II) に対応して腎神経発射の著しい減少あるいは増加とこれにほぼ同期してニューロン単位発射の頻度減少あるいは増加が認められる。不動化ネコ。無傷 (著者ら, 原図)。

周期性変化が現われる (Weidinger ら, 1964) が腎神経の周期の開始時点は常に血圧の周期の開始点より5~10秒先行する。血圧上昇あるいは下降による反射性腎神経活動変化経過 (図9, B), 両側総頸動脈閉塞時の腎神経発射変化経過は明らかに血圧のそれとは異なる。これらの変動経過の相違は血圧変化に關与する諸因子を考慮すれば当然予想される。腎神経活動は血圧に比し中枢活動のより直接的指標ではあるが、しかし、腎神経活動の変動は脳幹部血管運動性ニューロンの活動性変化が、脊髄交感性および交感神経節ニューロンを介する間接的な血管収縮繊維の活動変化であることにはなお留意しておかねばならない。

3. 血管運動性ニューロンの分布

腎神経活動の自発性または反射性変動と対応してスパイク発射頻度変化を示す網様体ニューロンは中枢性血管運動調節機構と直接的あるいは間接的関係にあるニューロンと考えられる。われわれは腎神経発射を指標として延髄、橋、中脳網様体全域について血管運動性ニューロンの同定を行なった (福原ら, 1970)。

筋弛緩薬により不動化、人工呼吸下のネコで動脈血圧、心電図、腎神経遠心性発射、横隔神経遠心性発射および網様体単位活動を同時に導出する。また導出されたスパイク電位がニューロンSD部に由来するものであることを確認した (I, 4.)。腎神経発射変動を任意の時点で起すため

noradrenaline または adrenaline (3~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.) および acetylcholine (0.25~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.) 適用により、原レベルの30~50%の血圧変動をひきおこした。これら薬物のニューロンに対する直接作用の可能性も否定できないが、われわれは同一のニューロンで N-Adr (図9, I, B) Adr, arginine-vasopressin によりいずれも同方向、同程度の発射頻度変化を、また同じニューロンが ACh (図9, II, B), histamine, ATP によって相反性の頻度変化をおこし、さらに dibenamine または dibenzylamine 前処置により adrenaline の血圧作用に反転がおこると頻度変化の方向も逆転することを確かめている (福原, 1966)。したがって少なくとも同定にさいして用いている用量ではこの頻度変化がこれらの薬物の特異作用によるとは考えがたい。

736例の網様体ニューロンのうち5%は、腎神経活動の自発性周期性群発射 (心拍性、呼吸性、3級動揺性変動) に、23%が誘発された腎神経活動変化に同期して頻度変化を示し (図9), 血管運動性ニューロンと同定された。延髄網様体ニューロンで21%, 橋で23%, 中脳では29%の率で見出され、網様体全域に散在性に分布し特定の部位に集合していなかった (図10)。これまでの報告では除脳ネコの延髄、橋において (Salmoiraghi 1962), また、麻酔下のイヌの延髄 (網様体ニューロンの25%) (Koepchen ら, 1967) で血圧変動と併行する変化を示すニューロンが散在して見出され、ネコ中脳でも25%の率で血管運動性ニューロンが見出されている (Baust ら, 1963)。クロラローゼ麻酔下のネコ延髄で昇圧および降圧領野から血管運動性ニューロンが導出されるともいう (Preobrazhenskii, 1966)。しかし、これらの報告では血圧を指標としているから、交感神経発射との対応は不明である。Przybyla ら, (1967) は下心臓神経活動を指標として橋中央で脳幹切断を行なったネコの延髄において同定をおこない、periventricular gray およびそれに近接した網様体背側部に限局性に血管運動性ニューロンを見出したという。しかし、腎神経を指標として、無麻酔下の系統的探索で

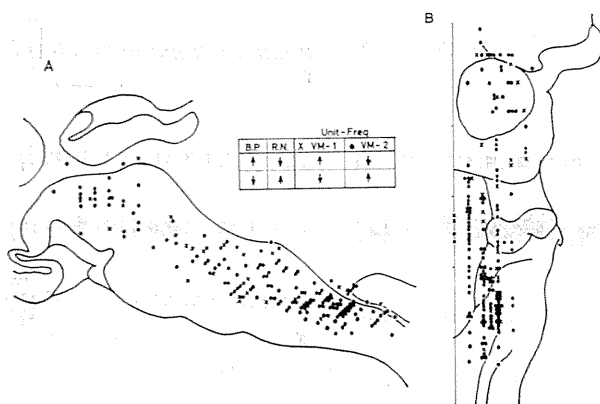


図10. 脳幹における血管運動性ニューロン単位活動導出部位の分布。A: 脳幹矢状断面図, B: 脳幹背面図 (右側半)。●: 血管運動性単位活動第2群 (VM-2)。×: 同第1群 (VM-1) 例1が導出された部位を示す。B. P.: 血圧。R. N.: 腎神経発射 (福原ら, 1970)。

は脳幹網様体全域に散在性に見出される (図10).

4. 血管運動性ニューロンの活動

1. 自発発射パターン

従来の報告では i) 規則的 (図12, I, a, b) あるいは不規則な持続性発射パターン (図9, A, 1), ii) 心拍の周期, iii) 呼吸性周期 (図9, I, A, 1), iv) 血圧3級動揺性周期を示すものがあるという。われわれは以上の外に v) 不規則な群発射パターンを示すものをみている。われわれは169例のうち, i) が53% iii) は36%を占め, ii) iv) v) はごく少く, 169例中それぞれ, 2, 9, 8例をみだし, また ii)~v) の発射活動の周期およびパターンに著明な変動をみとめている (福原ら, 1970).

2. 平均発射頻度

持続性発射の平均発射頻度は, ほぼ5~20/secの範囲にあるとされているが, われわれの成績によれば110例のうち70%が1~20/sec, 25%が21~50/sec, 5%が51~100/secの範囲にあった (福原ら, 1970). この値は従来の報告に比し高い頻度を示すニューロンが多い。これには麻酔深度が関係しているものと思われる。

3. 血管運動性ニューロンの型 (第1群と第2群)

血管運動性ニューロンには腎神経活動増加時に発射頻度低下, 活動減少時に頻度上昇を示す第1群 (図12, a) と同方向の腎神経発射変化に対し第1群と反対方向の頻度変化を示す第2群 (図9, 図12, b) の2型があり混在していた。われわれの成績では脳幹全域において19%が第1群, 81%は第2群であった。中脳, 橋においては延髄に比べて第1群の比率が高い。他の研究者は延髄で第1群20%, 第2群80%という (Salmoiraghi, 1962; Koepchen ら, 1967). 中脳のニューロンでは第1群80%, 第2群20%の比率であったという (Baust ら, 1963). 兩種ニューロンは特定の部位に分離することなく混在している。

5. 延髄における循環反射の中継部位

頸動脈洞および大動脈圧および化学受容器のほかに肺および心臓に存在する受容器 (心房の伸展受容器, 左室の受容器, Bainbridge 効果, 肺化学反射および冠状循環化学反射をおこす末端構造, 肺伸展受容器, 腸間膜圧受容器) から迷走神経を経由する循環反射求心路が知られている (Hey-

mans ら, 1958). これらの受容器を介する反射はいずれも延髄および脊髄の循環調節機構の緊張性活動の変化をひきおこすものと考えられている。延髄における中継部位が中枢自体か, あるいは別個の構造が存在するかは今日なお未解決の問題である。体性求心性神経 (坐骨, 三叉, 上腕神経) 刺激によっても循環反射がひきおこされるがこれらの反射経路の少なくとも一部は延髄を経由するものと信じられているが, その機序の詳細は明らかではない (Uvnäs, 1960; Oberholzer, 1960).

循環反射の求心路あるいは中継部位に関係すると考えられるニューロン機構もまだ充分明らかにされていない。延髄で迷走神経覚核 (Hellner ら, 1961), 孤束核 (Smith ら, 1961; Fussey ら, 1967; Seller ら, 1969) から心搏周期に同期する周期性自発発射パターンあるいは発射頻度変化を示すニューロンが見いだされているがそれらの反射経路における機能的意義は明らかではない。また頸動脈洞神経求心刺激により誘発される単位発射活動が, 孤束核, 延髄網様体にみだされている (Humphrey ら, 1967; Sampson ら, 1968). このほか頸動脈洞神経 (Humphrey, 1967; Crill ら, 1968; Sampson ら, 1968; Seller ら, 1969; Miura ら, 1969), 迷走神経 (Anderson ら, 1956; Hellner ら, 1961; Porter, 1963; Fussey ら, 1967) 求心刺激により孤束核およびその周囲の網様体, 延髄網様体内側部に種々の潜時 (0.7~23 msec) の誘発電位が認められ, また橋網様体 (Miura ら, 1969) でもみだされている。われわれは両側血圧調節神経切断前後で同一の血管運動性ニューロン発射活動を比較したが, 求心性入力により自発発射が維持されていると考えられる例は見出すことができなかった (武田ら, 1969).

6. 血圧第3級動揺の成因

動脈血圧の第3級動揺の機序と関連して血管運動中枢の活動性変化が重要視されている。交感神経活動にも1級, 2級動揺変動とならんで第3級動揺性周期的活動がみとめられる (Weidinger, 1961). 他方, 総頸動脈血流量を人工的に減少せしめた場合に現われる周期の長い血圧動揺は中脳上一下丘間切断により出現しやすくなるという報告 (宮川, 1967) がある。

延髄で血圧の第3級動揺に同期するニューロンが見出され (Salmoiraghi, 1962), われわれも延髄

のみならず、橋、中脳でも腎神経第3級動揺性活動に同期するニューロンを見出している(武田ら, 1969)。橋、延髄下部で12例のこのような第3級動揺性ニューロン活動導出を保持しつつ血圧調節神経切断、橋中央で脳幹横切断を行なうと、半

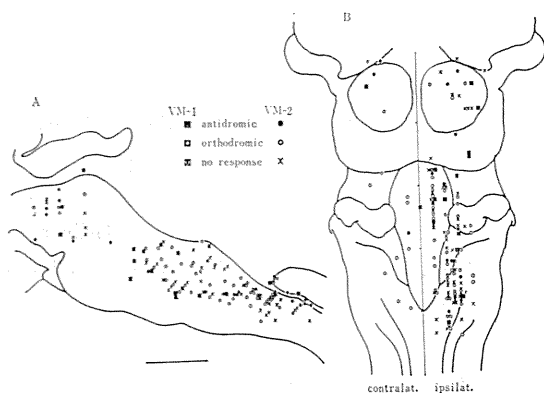


図11. 血管運動性ニューロンの脊髄刺激応答型と局在部位. A: 脳幹矢状断面図, B: 同背面図, antidromic: 逆行性応答, orthodromic: 順行方向性応答を示した血管運動性ニューロン, no response: 応答を示さなかったもの, Bの右側に同側(ipsilat)の脊髄刺激に応じたもの, および無応答のものを, 左側に対側(contralat.)刺激に応答した例を示した. VM-1: 第1群, VM-2: 第2群(著者ら, 1969).

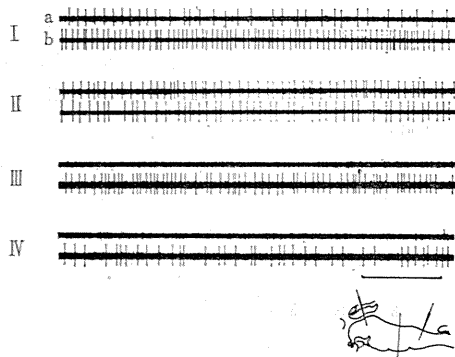


図12. 血管運動性ニューロン発射活動に対する脳幹横切断の影響. a: 延髄ニューロン単位活動(第1群). b: 中脳ニューロン単位活動(第2群). I~IVをつうじてa, bはそれぞれ同一単位活動. I: 無傷時, II: Adr 5 µg/kg 静注後9秒, aは頻度上昇, bは頻度低下を示す. III: 橋中央部横切断によりaは非可逆的に自発発射を停止したがbは自発発射を続ける. IV: Adr 5 µg/kg 静注によりbは頻度低下を示した(16秒後). 不動化ネコ. 時標, 1秒. 右下の模式図は単位活動の誘導部位および脳幹横切断部位を示す(著者ら, 1969).

数例は周期を失って持続性発射に移行し, 他の半数は自発発射を停止し, 腎神経の変動も消失した. しかし, 数時間経過あるいは, ある種の中樞抑制薬を適用すると再びニューロン活動および腎神経発射に切断前と同様の周期性活動が現われた. 人工的血圧変動と異なり, われわれのみとめている腎神経および血管運動性ニューロンの自発性発射の第3級周期的変動は血圧調節神経の関与なしに, 橋中央部以下の構造のみでも発現しうるものと考えられる.

7. 脳幹部血管運動性ニューロンと脊髄血管運動調節機構との関係

昇圧領野から脊髄調節機構へ下行路は脊髄側柱の腹外側, 降圧領野からの下行路は側柱背外側を通過し, 両下行路は延髄内で交叉するが, 脊髄レベルでも部分交叉があるという(Wangら, 1939; Alexander, 1946).

不動化ネコで132例の血管運動性ニューロンの脊髄刺激(C₂~C₄)に対する応答(SDスパイクの同定, 応答型判定基準はI, 9.参照)をみると, 逆行性, 13%, 順行性応答, 44%, 無応答, 43%であった. 逆行性および順行性応答の潜時の平均値はそれぞれ1.5 msec, 6.1 msec, 応答脱落のない最高頻度の平均は逆行性200 Hz, 順行性では100 Hzであった. これら3種のニューロンは中脳, 橋, 延髄に散在している(図11). 第1群および第2群(4., 3)でそれぞれ3種があり, 両群における3応答型の比率もほぼ同様であった. 局在部位による逆行性応答パラメーターの差はない. しかし, 脊髄交感性ニューロンの逆行性応答のパラメーター(F. d, Molinaら, 1965; Hongoら, 1966)とは著しく異なる. 血管運動性ニューロンではスパイク持続, 1.2~2.0 msec, 伝導速度44 m/sec, 脱落なしに応じうる最高頻度, 200 Hzであるに対し脊髄交感性ニューロンでは, それぞれ, 1.8~9.0 msec, 2~6 m/sec, 100 Hzであった. この差異は今後脳幹における自律系のニューロン機構の検索にとって重要な参考となる.

坐骨あるいは上腕神経刺激, 適応刺激(痛み, 温度, 機械刺激)は脳幹を介して交感神経発射に影響する(Uvnäs, 1960). 上述の順行性応答を示すニューロンはこれらの反応に関係している可能性がある.

8. 血管運動性ニューロンの機能的意義

1. 循環中枢の構成

中枢性循環調節機構は(1)内因性に緊張性興奮を形成する機構と、(2)循環反射に関係する機構を含み、(2)はさらに求心性入力の中継機構(Oberholzer, 1955)および脊髄循環調節機構への出力を中継する遠心性機構(Wangら, 1939)からなりたっているものと考えられる(Uvnäs, 1960; Bard, 1960). (1)の機構については二様の意見がある。下位脳幹の両機構、昇圧および降圧領野ともに緊張性活動をおこない、脊髄の血管収縮神経節前ニューロンに対して促進的および抑制的影響をおよぼすとする意見(Alexander, 1946)と、第2の意見は促進性機構のみが緊張性であり、抑制機構は圧受容器からの求心性衝撃により始めて活動すると仮定する(Oberholzer, 1960; Przybylaら, 1967). さきのべた判定基準で同定された血管運動性ニューロンは直接あるいは間接に心機能および血管運動調節機構に関係していると考えられる。したがってその自発性発射活動はこの機構の緊張性活動と関連があると考えられる。調節機構の活動に影響を与える要因には(i)末梢性圧および化学受容器からの求心性衝撃、(ii)上位中枢からの下行性影響、(iii)脊髄を上行する求心性衝撃、(iv)脳幹内に存在する他の諸機能系たとえば呼吸中枢が考えられる。われわれはこれらについて以下の実験を行なった(武田, 福原, 1969).

a. 血圧調節神経切断の血管運動ニューロン発射活動への影響

調節神経切断により71例中1例は一時発射を停止したが他は自発発射を停止することなく70例中半数ではむしろ発射頻度増加、他の半数では変化がなかった。血圧調節神経を介する求心性衝撃は一部のニューロンに対して抑制的影響をおよぼしているものと考えられる。

b. 延髄血管運動性ニューロンの自発発射維持機序

上述のii), iii)の要因の影響を検討してみた。不動化、人工呼吸下のネコの延髄から血管運動性ニューロンを導出し、その導出を保持したまま、順次、血圧調節神経切断、橋中央部で脳幹横切断、C₄-C₅間脊髄横切断、XI, XII脳神経およびC₁-C₅の後根切断を行なった。切離操作中同一のニューロン活動導出を保持しえた5例の全例とも分

離前後をつうじて自発発射は持続した。この場合さきにあげた要因i)~iii)による影響は除外されている。したがって少なくとも一部の延髄の血管運動性ニューロンは分離された下位脳幹構造内のみで自発発射を行なうことは確実である。

c. 中脳および延髄血管運動性ニューロン自発発射維持能の比較

中脳および延髄からそれぞれ血管運動性ニューロン活動の導出を保持したまま血圧調節神経切断、橋中央部で脳幹横切断を行なった(図12). 実験の約半数例(18例)において切断前後をつうじての導出保持に成功した。図12に示すように9実験例では中脳ニューロン発射(b)は持続し、延髄ニューロン(a)は発射を停止した。これは延髄ニューロンの自発発射活動維持に必要な下行性賦活経路が橋中央部で遮断されたためと考えられる。しかし、他の9例の実験例ではこれとは反対に中脳ニューロンの発射停止、延髄ニューロンの発射持続がおこった。この事実から、橋中央を境とする両構造内の血管運動性ニューロンの一部には橋中央部より上位から下位、あるいは下位から上位への賦活によって自発発射を行なうニューロンが存在する。上位あるいは下位構造の間で緊張性活動にかんする優位性の存在を支持する成績はえられなかった。

2. 血管運動性ニューロンの自発発射維持機序の差異

以上の実験成績から脳幹網様体に散在する血管運動性ニューロンはその自発発射維持機序からみて少なくとも4種類に区別され、第1の群は緊張性活動形成の内因性機構に所属し、第2の群は第1の内因性機構に所属するニューロンからの賦活をうけて発現する。第3群は末梢受容器からの駆動によって発射し、おそらく求心性衝撃中継機構に密接な関係にある。第4群は脳幹部より上位中枢からの下行路を介して賦活されるニューロンである。

3. 循環中枢の構成に関する考察

これまで心臓機能および血管運動調節の中核機序としていわゆる循環中枢、心臓抑制、心臓促進、血管運動、血管収縮、血管拡張中枢などの種々の機構が想定されてきた(Uvnäs, 1960). しかし、現在のニューロン・レベルにおける知見からは脳幹網様体の血管運動性ニューロンが関与する

可能性のある諸機構はさきに1でのべた(1), (2)に加えて, (3)呼吸中枢のニューロン機能系(1, 11.)と心機能および血管運動調節機構を連結する機構, (4)中脳に存在すると考えられる視床下部外側からの交感性血管拡張性下行路中継部位(Lindgren, 1955), (5)心機能および血管運動調節に関係した上位構造からの下行路のうち網様体で中継される経路の中継部位が考えられる。視床下部(後部, 腹内側部)からの下行性収縮性線維および視床下部前部, 結節部からの下行路の一部は橋, 延髄網様体に終わるという(Kabatら, 1935)。なお, われわれの同定法では(4), (5)の系に属するものおよび心機能の神経性調節に関係しているニューロンも血管運動性ニューロンとして同定されている可能性を保留しておかねばならない。

さきにのべた血管運動性ニューロンの2型(4., 3)の機能的意義について, その頻度変化と血圧変化の方向が対応することを理由に第1群は血管拡張性, 第2群は血管収縮性ニューロンと仮定されている(Salmoiraghi, 1962; Preobrazhenskii, 1965; Koepchenら, 1967)。しかし両者の分布はAlexanderの昇圧領野あるいは降圧領野とは一致しない。また, 両群ニューロン間に相反性支配が仮定されているが(Salmoiraghi, 1962), これにはなお確実な根拠が欠けている。

9. むすび

血管運動性ニューロンはいわゆる昇圧および降圧領野に分離局在することなく, 中脳, 橋, 延髄網様体に散在性に分布している。しかし延髄外側部には他の領域に比べて多数のニューロンが存在している(図10)。中脳, 橋, 延髄におけるニュー

ロンの分布(3.), 自発発射パターンおよび自発発射維持機序, 脊髄機構との関係(7., 図11)において局在部位による有意の差異はみとめられない。

網様体ニューロン間の広汎なニューロン結合(Rossiら, 1957)を考慮すると, おそらく, 血管運動性ニューロン相互の間にも密接な結合があり, 一つの機能系としてのニューロン網が形成され, これには機能の異なる種々の血管運動性ニューロンが含まれている可能性がある。このニューロン系がいわゆる循環中枢の主要部分と考えられるが, この神経網の機能の解明にはなお今後の検討がまたれる。

参 考 文 献

- I. 呼吸中枢
 - 1) 島山一平(1971)呼吸リズム. 日本生理誌 **33** (1/2), 89-101
 - 2) 福原武彦(1971)呼吸調節. 呼吸と循環 **19** (7), 536-550
 - 3) Wang, S. C. & Ngai, S. H. (1964) General organization of central respiratory mechanisms. In ; Handbook of Physiology, Section 3: Respiration Vol. I, p. 487-505
 - 4) Wyss, O. A. M. (1964) Die nervöse Steuerung der Atmung. Erg. Physiol. **54**, 1-479
- II. 循環中枢
 - 1) Oberholzer, R. J. H. (1960) Circulatory centers in medulla and midbrain. Physiol. Rev. **40** Suppl. No. 4, 179-195
 - 2) 武田龍司, 福原武彦(1969)脳幹部血管運動調節機構の活動とそのニューロン機構. 呼吸と循環 **17** (5), 365-377
 - 3) Uvnäs, B. (1960) Central cardiovascular control. In ; Handbook of Physiology, Section 1: Neurophysiology, Vol. II, p. 1131-1162

第4章 消化管運動の中樞

広島大学医学部第二生理学教室
 銭場 武彦

消化管運動の神経調節については、次の三つの段階がある。

1) 消化管壁の内在神経が関与し、主として Auerbach 神経叢を中枢としておこなわれる内在神経性調節。2) 延髄および脊髄が中枢となつて、交感・副交感両神経を介しておこなわれる外来神経性の調節。3) 延髄および脊髄に影響をおよぼすところの高位脳幹および大脳によって演ぜられる調節である¹²⁾。

1. Auerbach 神経叢

1. 外来神経をすべて切断したのちでも、消化管の運動や緊張は一応維持されている。消化管は、他の自律神経支配下の諸器官に較べて自律性が強いといえることができる。これは消化管平滑筋の特性であるが、これが局所的な反射運動の調節は、内在神経の存在によるものである。縦走筋・輪走筋間の peristaltic reflex, 粘膜内反射, 筋内反射などに、その具体的な例をみることができる。

2. 内在神経に興奮系と抑制系があることは、一般に承認されているところであるが、興奮系には choline 作働性線維のほか、atropine 耐性のものであるといわれている。抑制系には adrenaline 作働性のもつと、非 adrenaline 作働性のもつとがある。これらの神経による平滑筋の支配様式やこの伝達物質をめぐって、いろいろな意見がでてきているが、内在神経による消化管運動の促進および抑制の機序は、まだ完全に説明できない。

3. Auerbach 神経叢そのものの電気生理学的性質を追及したものは、これまで殆んどない。横山¹⁵⁾は、ウサギのこの神経叢に直視下に電極を挿入して、その諸性質を追及している。刺激電極と誘導電極との位置を変えることによってえられた spike から、興奮がいくつかの網目構造の経路を迂回して伝達されることを示した。また Auerbach 神経叢の切断実験から、Auerbach 神経叢内では、外来神経由来のものも、内在神経由来のものも、3~5 mm 長で neuron を交代することを明

らかにしている。さらに、この神経叢内の神経節から活動電位を誘導することに成功し、この自発放電と縦走筋の律動的活動が並行することを認めている。こうして Auerbach 神経叢の電気生理学的性質が解明される端緒が開かれた。

4. Auerbach 神経叢には、外来神経が接続して、消化管の運動の抑制あるいは促進をおこす。しかし、この接続の機序はまだはっきりしていない。古典的には、交感神経の節後線維は、そのまま消化管壁に終り、副交感神経は消化管壁内で neuron を換え、その節後線維が筋に分布するといわれていたが、外来神経が Auerbach 神経叢内の促進あるいは抑制 neuron とそれぞれ synapse をもつ可能性が多い。

5. 内在神経の機能の研究に役立つ疾患として重視されるものに、特発性食道拡張症と巨大結腸症とがある。先天的あるいは後天的に内在神経が変性し、欠如するために、興奮の伝達が中断される。近来、実験的に動物に本症を作りだすことができるようになった。長時間の Ringer 氏液灌流、石炭酸の注入、貧血法、迷走神経の切断、延髄の迷走神経背側核の破壊、視床下部腹内側核の破壊などである。筋そのものの機能を損うことなく、内在神経細胞を破壊するものである。このようにして、この方面の研究は飛躍的に進展しようとしている。

2. 腹腔神経節および下腸間膜神経節

中枢神経系が関与していない反射として注目される例がある。すなわち、腹腔神経節や下腸間膜神経節を中枢として、反射が成立する場合で、Kuntz & Saccomanno は両側の交感神経幹を摘出して、脊髄と下腸間膜神経節との間の連絡を絶ち、またこの神経節の腹腔神経節への枝を切断したのち、遠位大腸壁の伸展によって、近位大腸運動の抑制を認めた。脊髄からでる節前線維が切断されたのちは、その末梢の神経節を介して反射が成立した報告は、ほとんどなく、この Kuntz らの成績を疑うものも多い。しかし、銭場はイヌの空

腸から胃への抑制反射が、迷走・内臓両神経の切断、さらに腹部交感神経幹を全て摘出したのちにも、成立することを認め、腹腔・上腸間膜神経節を摘出するか、あるいは、これらの神経節に nicotine を塗布したのちには、この反射が消失した事実を認めた。さらに1971年ミュンヘンで開かれた国際生理学会において、ソ連の Bulygin ら¹¹⁾ は下腹神経の求心的刺激により、下腸間膜神経節で一度 synapse を作って、求心性にも、遠心性にも活動電位がみとめられるという報告をしており、これら神経節が反射中枢となりうる可能性は充分ありうると思われる¹²⁾。

3. 脊髄

1. 消化管運動に関する抑制反射および促進

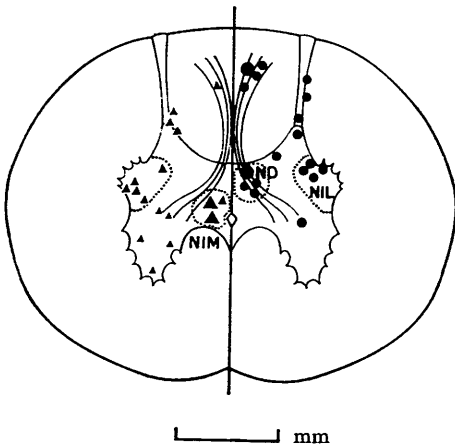


図1. 胸髄における胃運動の抑制点および促進点の分布(錢場ら¹⁴⁾). ND: dorsal nuclei. NIL: intermedio-lateral nuclei. NIM: intermedio-medial nuclei. ▲は抑制, ●は促進, 大は3例小は1例を示す。

反射は、迷走神経および頸・胸髄間を切断した脊髄動物でも認められ、脊髄を破壊するとなくなる。また、内臓神経や骨盤神経を両側とも切断すると反射は消失するから、これらは脊髄内で反射弓をつくっていることは間違いない。しかし、求心性線維と遠心性線維が、脊髄内でどのような synaptic connection をつくっているかは、まだわかっていないが、これらの反射弓は脊髄節にしたがって経過されることは明らかである。

2. 脊髄からでる消化管運動を支配する外来神

経は、大・小・下の内臓神経と骨盤神経である。内臓神経は本来、消化管の抑制神経であることは、一般に承認されるところであるが、近来、内臓神経に含まれる促進線維についての研究があり、論議をよんだ。しかし、多くの腸反射(抑制反射および促進反射)の反射経路を追及する過程において、内臓神経を遠心路とする促進反射の存在は、ほとんど確定している¹²⁾。

3. 錢場ら¹⁴⁾、ならびに大屋⁹⁾は isolate されたイヌの胸髄および腰髄について、背面から細い電極を挿入して刺激実験をおこない、胃あるいは大腸運動の抑制反応のみならず、また明らかに促進反応をも認めておる。抑制反応が前根を経過するのに対して、促進反応は後根を介して内臓神経に入ることを明らかにし、胸髄および腰髄における抑制点および促進点の分布図を示した。

図1は胸髄における胃運動の抑制点および促進点の分布で、抑制点は胸髄の灰白質の腹側部に集り、intermedio-lateral nuclei の腹側部、intermedio-medial nuclei が最も抑制反応に関連があった。一方、胃運動の促進点としては、灰白質の背側部および後索に集り、dorsal nuclei, intermedio-lateral nuclei の背側部、後柱、後根でえられた。抑制点と促進点との分布は明確に区分された。同様にして、腰髄の刺激によって、下内臓神経支配で下部大腸運動の抑制と促進がえられ、抑制反応は前根を介してえられ、促進反応は後根を介してえられた。これらの腰髄内の分布は、胸髄の分布図とほとんど異ならない。すなわち、抑制点は前柱の腹側部および中間質の腹側部の諸核にみとめられ、促進点は後柱および中間質の背側部の諸核に集中してみとめられた。

4. 藤井(一)および藤井(由)^{9,14)}は、予め両側迷走神経切断、頸・胸髄間および胸・腰髄間を離断して、胸髄と胃・小腸との連絡は内臓神経のみとしたイヌで、胸髄の上記抑制点あるいは促進点に誘導電極を挿入して、この部の自発放電が胃の蠕動運動に応じて増減されることを記録した。また、抑制点からの放電は、小腸・胃抑制反射によって増加することを認めた(図2)。

蠕動運動に応じて、脊髄の中樞から自発放電が記録できたこと、腸反射によって、これが影響を受けることを明らかにしたのは、藤井らが最初である。

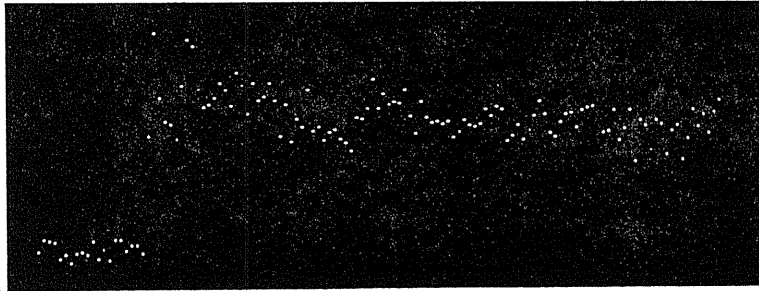
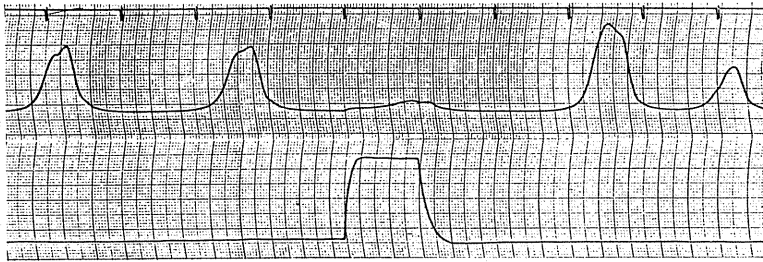


図2. Intermedio medial nuclei (抑制部位) の放電が、小腸・胃抑制反射の際増加される (藤井(一)・藤井(由)³⁾). 上図: 上から時間10秒, 胃運動曲線, 小腸加圧. 下図: 抑制部位の放電の時間ヒストグラム (アドレスは0.5秒).

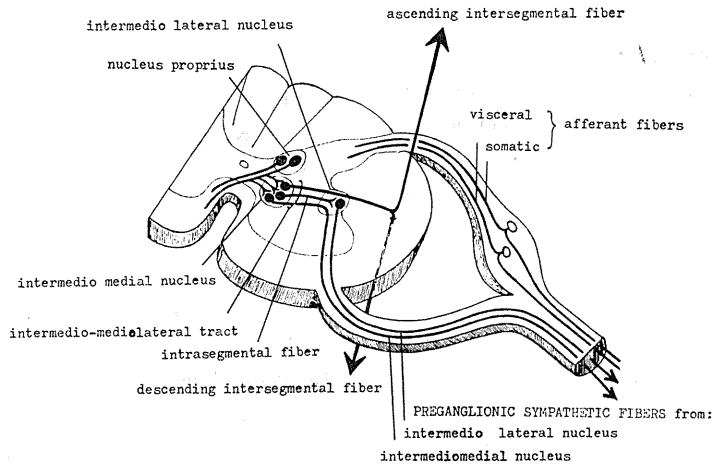


図3. 脊髄の intermedio lateral nuclei および intermedio medial nuclei からの交感神経節前線維の経路 (Pick¹⁰⁾).

5. 仙髄に起原する骨盤神経は、下部大腸運動の促進作用を示す。迷走神経に胃運動の抑制線維が含まれるように、骨盤神経が大腸運動の抑制線維を含むという証明はない。骨盤神経は、胃・大腸反射、小腸・大腸反射、知覚神経・大腸反射などの促進反応の遠心路となる。また、膀胱・大腸促進反射においては、骨盤神経は促進の遠心路と

なると同時に求心路ともなった。イヌの仙髄第1・2・3の後根の求心性刺激は、常に下部大腸の収縮を惹起するが、このさい、後根から仙髄に入った興奮は、同側の同節の前根を介して大腸運動の促進を起す。また同側の異節の前根を介しても大腸運動は促進する。すなわち、一側の骨盤神経の切断後にも、膀胱・大腸促進反射は成りた

つ。また、後根の求心性刺激により、対側の前根を介し、これも同節性にも異節性にも大腸運動の促進がおこる¹¹⁾。これら後根から前根への接続は *inferior intermedio lateral nuclei* であるといわれる。これは骨盤神経の節前線維の起始核と考えられているが、さきに胸髄・腰髄でみとめたように、これに接続するまでの灰白質内の経過は複雑なものがある。この核は胸・腰髄の *superior intermedio lateral nuclei* の連続である。

6. ここで Pick¹⁰⁾ の示した脊髄内における交感神経核 (抑制経路) の分布を掲げると図3のようである。

さらに脊髄内の促進経過については、*dorsal nuclei* などから *intermedio lateral nuclei* を経て後根に入る経路が、この図に書き加えられることになる。

脊髄の刺激実験において、抑制効果も促進効果も、白質の刺激ではほとんど反応がおこらないということは注目すべきであろう。このことは、脊髄では自律神経は、灰白質内で比較的短い連鎖をつくって、経過していることを示していると思われる。

7. 胸髄と上位の頸髄・延髄との接続については、一般に交感神経性のものは *ventrolateral column* で、副交感神経性のものは、*dorsolateral column* であるといわれる。また呉・沖中⁶⁾ は副交感性のものは交感性のものの正中寄りを経過するという。

4. 延髄

1. 腰髄・胸髄の刺激でみとめられた消化管運動の促進効果は、さらに上位の頸髄の刺激でも、内臓神経を介しておこる。この事實は、これらの促進効果は、おそらく延髄に起原をもつであろうことを予想させる。

予め、頸部で両側迷走神経を切断しておいて、内臓神経は無傷のまま、延髄の迷走神経背側核を刺激すると、胃運動の促進効果がえられる。この促進効果は両側内臓神経を切断するとなくなる。これを、本来の迷走神経性の胃運動促進と区別して、内臓神経性胃促進と名づけるが、その胃促進の内容においては、両者の間に何ら相違がない。内臓神経性胃促進は、延髄の背面では、左右灰白翼の中央を結ぶレベルより尾側の刺激でえら

れ、灰白翼、および後正中溝と後中間溝との間の槌子に刺激点は分布し、明らかに以下脊髄に連続することを示した。刺激点を延髄背面に投射すると図4に▲印で示すようである。迷走神経性胃運動促進点 (脊髄イヌで求めた) を延髄背面に投射すると、図4で●印で示すように、その尾側の限界は筆尖のレベルで、これより吻側の刺激で胃運動促進はおこり、第四脳室底、灰白翼および槌子の部にあった¹³⁾。

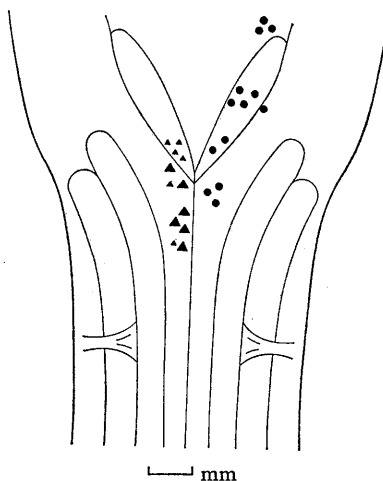


図4. 延髄背面に投射した胃運動促進点 (銭場¹³⁾). ▲: 内臓神経性胃運動促進点. ●: 迷走神経性胃運動促進点 (大は3例, 小は1例を示す).

このようにして、内臓神経性胃運動促進も、迷走神経性胃運動促進も、何れも起原は迷走神経背側核にあることは明らかである。

2. 迷走神経背側核 (背内側核) については、Kosaka & Yagita (1905) のイヌについての変性実験以来、最近では Nishi (1962) のマウスについての成績まで、数多くの研究があり、これが胃運動促進線維の起始核を含むことは疑をいれない。しかし、この核が純粹に副交感性のものばかりではなく、この核に交感性の要素も含まれるという研究も多い。鎮目は頸部交感神経節の切除により、迷走神経背側核に変性をきたすといい、Hustenはこの部に脊髄からの交感神経細胞群が連続するといひ、生理学的にも Brugsch らは迷走神経背側核の刺激で、血糖の上昇をきたし、Laughtonは、この領域の刺激で、胃運動の抑制をみとめている。銭場¹³⁾は迷走神経背内側核の刺激で、胃運

動の促進反応をみとめると同時に、胃運動の抑制反応も灰白翼の各レベルについてえている。しかも、促進点と抑制点の分布は互に入りまわって混在して、とくに限局した領域に両者を区分してうることはできなかった(図5)。

3. 胃運動に影響をもつものは、この核ばかりではない。広く延髓の灰白質および網様体について、胃運動の促進点(迷走神経性)と抑制点(内臓神経性)を求めてみると、促進点および抑制点は広汎な部位でえられる。しかも、両者はたがいに混在している。とくにその頻度の多いものをまとめてみると表1のようで、これらは迷走神経背内側核および背外側核、孤束・孤束核、網様体背側部などである。

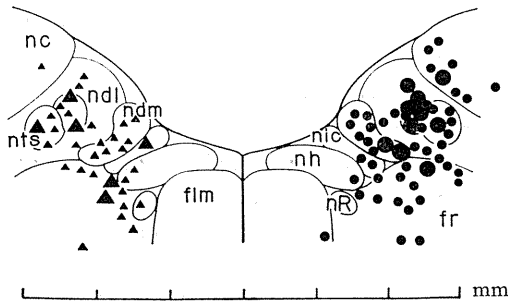


図5. 延髓灰白質および網様体背側部における胃運動抑制点および抑制点(錢場¹³⁾). (灰白翼中央のレベル) ▲内臓神経性胃運動抑制点。●迷走神経性胃運動促進点(大は3例, 小は1例を示す)。film: 内側縦束。fr: 網様体。nc: 楔状核。ndl: 迷走神経背外側核。ndm: 迷走神経背内側核。nh: 舌下神経核。nic: 介在核。nR: Roller氏核。nts: 孤束核。

使用した電極は20~25 μ の単極であるが、単に刺激点が集中したことによって、これを胃運動の中核と見做すことは早計であるが、少なくとも、これら無差別に延髓の全背面を刺激してえられた刺激点が、とくに多く集中した前記の部位は、何らかの形で迷走神経の起始核あるいは内臓神経に接続をもつ部位であるということではできる。このようにして、錢場は迷走神経背内側核・背外側核、孤束・孤束核、網様体背側部の一円を一括して、消化管運動の調節中枢と想定している。これが真に調節中枢であることを証明するためには、多くの追及が必要であるが、藤井(-)および藤井(由)⁴⁾は、イヌのこの「中枢」の抑制点あるいは促進点より、それぞれの胃の蠕動運動に相当して

自発放電を記録しており、また迷走・迷走神経反射において、胃運動抑制時に抑制点の放電は増加し、促進部位の放電は減少するのを認めている。さらに尾状核の刺激や、あるいは腸反射の影響によって、これらの自発放電が影響をうけることを認めておる。

また、最近、Harding & Leek⁵⁾はヒツジの胃について、迷走神経背側核からの放電を記録し、ようやく延髓の中核について、電気生理学的な検索が行なわれようとしている。

4. 迷走神経は胃運動の促進神経であるが、延髓の種々の部位の刺激は、迷走神経を介して胃運動の抑制をきたす場合がしばしばある。これらの部位はほとんど表1に掲げられた部位に含まれ

表1. 延髓灰白質および網様体背側部における迷走神経性胃運動促進点および内臓神経性胃運動抑制点の分布(錢場¹⁰⁾。

	迷走神経背内側核	迷走神経背外側核	孤束核	網様体	介在核	舌下神経核
促進点	29	17	23	12	30	7
抑制点	11	6	29	33	31	7

る¹³⁾。かくて延髓は、一方には迷走神経を介して、他方には脊髄・内臓神経を介して、それぞれが消化管に対して運動の促進と抑制の直接的支配をもっている。

5. 高位脳幹および大脳皮質

1. 高位脳幹がどの程度、消化管運動に関係があるか? これに答えることは、必ずしも容易ではない。高位脳幹を除去した場合、どれだけ消化管活動が影響されるであろうか? 延髓動物においても、ほとんど正常な消化管活動をみる事ができる。しかし、これは高位脳幹の正常時の役割を無視してもよいことにはならない。高位脳幹の電氣的刺激を試みる場合は、消化管運動に明瞭な変化を生ずるが、この刺激部位は、そのまま正常時に消化管活動に関与しているということもできない。このような刺激実験によれば、橋・中脳・視床下部のいつれにおいても、特定の消化管運動の促進部位あるいは抑制部位というものはみとめ難い。ことに視床下部は、古典的には自律神経の最高中枢とみなされ、その前部および後部に、そ

れぞれ副交感神経および交感神経の中樞があるといわれていた。しかし、Hare & Geohegan⁶⁾が視床下部刺激による自律反応が、刺激条件によって逆転する。すなわち、交感神経性反応を示したものが、刺激の頻度・強度などの条件を変えると、同じ部位の刺激が副交感性的反応に転ずることを指摘して以来、視床下部に自律中枢の局在があるという従来の考え方は、大いに影響をうけたのである。

2. またわずかに 0.5 mm 電極の位置を移動することによっても、その反応を促進から抑制に変更しうるのであって、図 6 に示すように、視床下部前側核・外側核・腹内側核・背内側核・旁室核などでは、胃運動の抑制および促進の両反応点を、しかも、混在して見出すことができる¹³⁾。

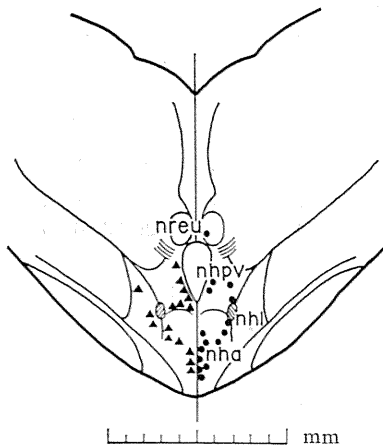


図 6. 視床下部における胃抑制点および促進点の分布(錢場¹³⁾). (視束交叉領域) ▲ 抑制点。● 促進点。nha: 視床下部前側核。nhl: 視床下部外側核。nhpv: 視床下部旁室核。nreu: 結合核。

こうして、特定の抑制部位あるいは促進部位を視床下部に定めることは困難であった。

3. 同様のことは、中脳あるいは橋においてもいわれることであって、特定の領域を決定することはできない。しかし、ここでは網様体のほかに、前庭脊髄路などの錐体外路系が消化器運動に大きい影響をおよぼす。また小脳も消化管運動に対して影響をもつ。

4. 一方、大脳皮質が消化管運動と関連することについては、Eliasson²⁾が review している。迷走神経が眼窩回や扁桃核に投射し、内臓神経は

体性知覚領に投射するといわれ、これらの部位の電気的刺激は、胃運動を促進または抑制させる。また島と sylvian 帯の刺激も胃運動に影響をもつ。Hesser & Perret⁷⁾によれば、十字溝、膝回、眼窩回の刺激は常に胃運動に対しては抑制であり、脊髄動物にするとはじめて促進に転ずるといふ。そして皮質および高位脳幹刺激による抑制系、促進系の経路を模図に示しているが、内臓神経に含まれる促進系、迷走神経に含まれる抑制系を考慮していない。

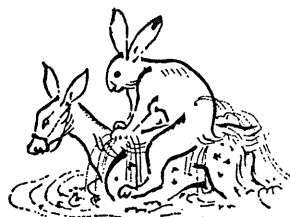
5. しかし、視床下部なり大脳皮質だけが、単独に働いているのではない。個々の刺激は消化管への影響のみならず、常に呼吸・血圧・血糖・瞳孔・分泌・発汗・立毛などの変化を惹きおこし、また情動行動を形づくり、これらは複雑にからみ合って、再び消化管運動に影響してくるし、逆に消化管の活動の状況が皮質および脳幹の活動に反映してゆく。胃に伸展刺激を加えると、皮質の刺激効果が変わってくる例がある²⁾。

結局、大脳皮質・大脳辺縁系・視床下部・視床・脳幹網様体などは、延髄の消化管運動の調節中枢とを結ぶ回路をつくり、feedback 系を形成するものであって、それらの個々については、神経回路の一構成要素として、その活動を理解すべきであろう。この回路については、部分的には明らかになったものもあるが、大部分は将来の探究を待つ状態にある。

文 献

- 1) Bulygin, I. A., Kaljunov, V. N. & Lemesh, R. G. (1971) Visceral afferent pathways synaptically relayed in the inferior mesenteric ganglion of the cat. Proc. of Int. Union Physiol. Sci. (Munich) 9, 90
- 2) Eliasson, S. G. (1960) Central control of digestive function. Handbook of Physiology, Sec. 1, Neurophysiology 2, 1163-1171 (Amer. Physiol. Soc., Washington)
- 3) 藤井一元, 藤井由宇子(1970) 脊髄における胃運動中枢の電位変化. 第22回日本生理学会・中, 四国地方会(米子)
- 4) 藤井一元, 藤井由宇子(1970) 延髄における胃運動中枢からの誘発電位. 日本平滑筋誌 6, 216
- 5) Harding, R. & Leek, B. F. (1971) The localization of gastric motor units in the medulla of sheep. J. Physiol. 214, 39-40 P
- 6) Hare, K. & Geohegan, W. (1941) Influence

- of frequency of stimulus upon response to hypothalamic stimulation. *J. Neurophysiol.* **4**, 266-273
- 7) Hesser, F. H. & Perret, G. E. (1960) Studies on gastric motility in the cat. Cerebral and infracerebral influence in control, vagotomy and cervical cord preparations. *Gastroenterology*, **38**, 231-246
- 8) 呉 建, 沖中重雄 (1956) 自律神経系総論. 6版 12-15, 355-393, (金原出版, 東京)
- 9) 大屋 悟 (1969) 腰髄の大腸運動支配について. *日平滑筋誌* **5**, 100-107
- 10) Pick, J. (1970) The autonomic nervous system. 61-72 (J. B. Lippincott Co. Philadelphia)
- 11) 銭場武彦, 三島久人, 伊達辰之進, 平岡 達 (1955) 骨盤神経の脊髄内反射経路について. *広島医学* **8** (原著号3), 942-943
- 12) 銭場武彦 (1969) 生体の制禦機構, 消化管運動の神経調節. *医学のあゆみ* **71**, 572-577
- 13) 銭場武彦 (1966) 胃運動の中枢. *日平滑筋誌* **2**, 67-84
- 14) Semba, T., Fujii, K. & Fujii, Y. (1970) The responses of gastric motility and their location by stimulating the thoracic cord of the dog. *Hiroshima J. Med. Sci.* **19**, 73-85
- 15) 横山正松 (1970) 小腸 Auerbach 神経叢の機能と縦走筋活動. *日本平滑筋誌* **6**, 228



第 5 章 食 欲 中 枢

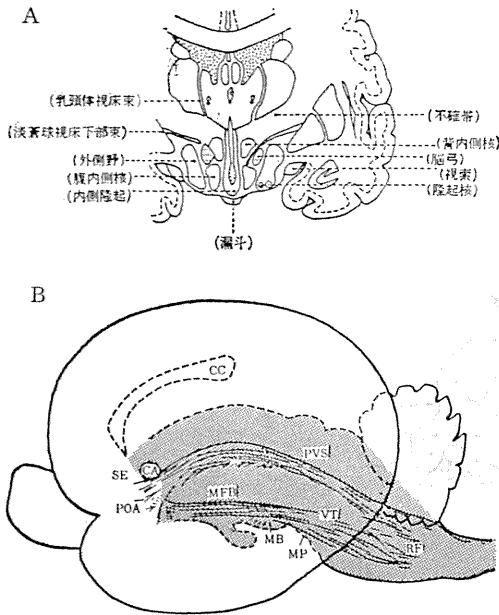
金沢大学医学部生理学教室
大 村 裕

動物はその生命維持のため必要なエネルギーを摂食によってえている。すなわちエネルギー需要は空腹感つまり食欲という情動を発生させて摂食行動を誘起させる。そして十分なエネルギー供給がえられると、飽満感が形成されて摂食行動が停止する。このエネルギーの消費と供給のバランスは実に正確に調節されている。この調節が視床下部の摂食中枢と飽満中枢で行なわれているのである(図1)。食欲に関するいわばプラスとマイナスのこれら両中枢は、電気生理学的にニューロン活動をインパルスでしらべると相互に拮抗的に作用

しあっていることが判明している。

この両中枢は、単一ニューロン活動でしらべてみると扁桃核や中隔などの辺縁系や、錐体外路系の淡蒼球からの促進や抑制のシナプスの入力を受けて調節されている(Oomura ら, 1967)。また口腔附近から中脳網様体をとおって上昇してくる感覚性のインパルスによる入力や、胃壁の伸展状態を知らせる伸展受容器からのインパルスや肝臓のグルコース濃度を感知する化学受容器からのインパルス(Nijjima 1969)などがどちらも迷走神経を介して送りこまれる入力によって両中枢の機能は調節されている。またたとえば扁桃核の内側や外側主核を刺激すると、動物は餌を摂ることを停止する。外側主核刺激は一般的に飽満中枢のニューロン活動を上昇し摂食中枢ニューロンのそれを抑制している。後者のニューロンに細胞内電極を入れてしらべると、1発刺激後、約10msの促進性後シナプス電位とそれにつづく約100msの抑制性後シナプス電位が発生する。抑制電位だけのニューロンもある。扁桃核と視床下部を連絡する1経路である分界条を破壊すると抑制電位は消えるから、抑制は分界条を、促進は扁桃核視床下部直接経路を介してくることがわかる(Oomura ら, 1970)。

ところで両中枢のニューロンの活動自身はなにによってドライブされるかという、血液中の化学成分の濃度変化に応ずるニューロンがこれら両中枢内にあり、これらが空腹時と飽満時の血液成分変化を感知する。つまり化学情報を取りこんだ受容ニューロンは自分を head として構成している神経回路網を活動させることによって特有の行動を発動させることになる。この種の内在性の物質に応ずる化学受容ニューロンは視床下部に特有のもので、大脳皮質などのそれと異なる点である。つまり視床下部は体液性情報をそこで取り込み、また辺縁系や内臓からの情報なども受入れて、それらを整理して送り出すという意味で情報の符号化と解説を同時に行なっているわけである。間脳が外界からの体知覚性の情報を出先き器管の受容器から受け入れてそこで整理して、大脳



(A: Hause & Pansky, 1960), (B: de Groot, 1966)
図1. A: 視床下部前額面(丁度腹内側核のレベル)。B: 内側前脳束(MFB)と室周線維束(PVS)の中脳への経路(縦断面)。MFBは視床下部外側を通り腹内側被蓋野(VT, Tsai野)をとおり網様体(RF)にいたりちらばる。PVSは視床下部のより内側をとおり、背側縦束となって中心灰白質をとおり、三叉神経核や迷走神経核にいたる。中脳網様体のレベルで、MFBとPVSは密接なシナプス結合をおこしている。SE: 中隔, MB: 乳頭体, MP: 乳頭体脚, POA: 視索前野, CA: 前交連, CC: 脳梁。

や末梢に送り出すという主として解釈をしていることと比べてより複雑な情報処理といわなければならぬ。

1. 食欲と飽満両中枢の存在

Frölich 症候群という肥満と性器発育不全を主徴とする疾患が視床下部の破壊からくることは知られていたが、1940年 Hetherington と Ranson がラットの視床下部の腹内側核 (VMH) を電流をつうじて破壊することによって、実際に肥満の起こることを示した。Brobeck らはこれが摂食量増大によることを確定した。この場合、1回の摂食時間が非常に延長し、したがって摂食量が正常の1.5~3倍と多量となるのであって回数が増加するのではないから、飽満感の欠除が原因であることがわかる。一方1951年 Anand と Brobeck はラットで VMH のある部位の1.5mm 外側にある外側野 (LH) を両側性に電流で破壊すると無食無飲になり、胃チューブで栄養補給しなければならないことをみだした。この場合エグノッグなど口の中に無理に入れると飲込むが通常は拒否してしまう。食欲はない。VMHからの抑制がつよいためである。これらの実験から VMH が飽満中枢、LH が摂食中枢と呼ばれるゆえんである。破壊と同様の症状は、VMH だけ吸引したり、コカインやペントバルビタール注入で局所麻酔をすると飽満ラットでも摂食を起こしうが空腹ラットには無効である。LH でも、VMH とまったく逆のことが同様の薬物でおこる。

視床より背方を除去した視床ラットは、体重も正常であり摂食反射も充分あるが、自発的には餌を摂らない。この場合前方は前交連より前を、側方は内包より外側を取除いている。この動物は非常に運動過剰で廻転車の廻転も6,545回/毎日と正常の5倍である。これは正常動物の断食時の活動上昇に匹敵する。この活動上昇が食欲亢進によることは胃チューブで餌を与えると、それから2時間は廻転数が極端に減少し睡眠することから明らかである。視床ネコでもラットに似た食欲性の行動変化が起こる。次に内包外側の淡蒼球や尾状核を残した場合、これら線条体系の残る程度が大なるほど、自発摂食行動がうまく行なわれ、活動亢進も非常に減少してくる。つまり尾状核から淡蒼球を介しての錐体外路系が LH に遠心性インパルス

を送りこんでいるわけである。またこれらの部位のあることは、中脳網様体からの上行性の求心性インパルス (いわゆる Mogoun の上行性賦活系) の視床下部への入力があることを意味している。これら遠心と求心の両入力 LH に到達することは、餌の状況や位置の認知および舌や口の目的のある運動をうまく行なわせて摂食行動の完遂に重要な因子となる。つまり LH 破壊による無食は、食欲欠除とともに摂食運動の障害も含まれていることがわかる。事実 LH 破壊で無食無飲と同時に強直性の運動障害もきたす場合がある。これらと同様のことが、淡蒼球の破壊やコカイン麻酔、あるいは淡蒼球-尾状核に線維を送っている黒質の破壊でも起こる。6-Hydroxydopamine はノルアドレナリンやドーパミン含有神経終末を破壊する薬物であるが、これをラット LH や黒質に直接入れることによって上と同様の症状が発生する。すなわち LH 内の、黒質淡蒼球-尾状核からくるドーパミン含有線維が障害されたためである (Ungerstedt, 1971)。したがって LH 以外の破壊による無食は、食欲があってもその実行ができないための場合が多い。われわれの単一ニューロン記録実験でも、淡蒼球内側部の連続電気刺激は LH のニューロン活動を促進するが、VMH のそれにはたいしては抑制する。しかし淡蒼球外側部の刺激では両中枢ニューロンに対する関係が逆にあらわれている (Oomura ら, 1967)。

摂食および飽満中枢を電気刺激すると、破壊とは逆に VMH の場合は摂食停止が、LH の場合は満腹状態でも摂食誘起が起こる。またカルデアゾールやストリキニンなどの刺激剤を局所に注入しても同様で、たとえば VMH に注入すると空腹ラットでも摂食を抑える。ラットでみると、LH 刺激は、食欲という動機が発生して摂食行動に移行していることが多くの研究者によって証拠だてられている。たとえばレバー A と B がありそれらを押しれば餌がえられるように A と B 別々に訓練させる。LH 刺激によって刺激中は A か B のレバーを押して餌をとる。しかし刺激中 A を押しては餌が出ず、B で出るように切換えると、ラットもすぐ A を押すのをやめ B を押すようになる (Coons ら, 1965)。このことから視床下部刺激による行動は、ステレオタイプ——プログラムに書かれた行動——ではなく高度なものであることがわかる。

VMH が飽満中枢であることは他の高等動物でも認められている。摂食中枢に関しては LH が一般に認められているが、サルでは刺激有効部位は LH のすこし前方の不確帯附近である。

破壊の場合両側性に行なわないと効果がないが刺激の場合は一側性でよい。これは両側に神経の連絡があるためである。VMH ニューロンの軸索はその少し前方の視索上交叉をとって対側の VMH に連絡している。1 発刺激によっては対側 VMH にスパイク反応を起こしえないが、刺激パルス数を 2~3 発と増加すれば反応インパルス数も増加し、しかも潜時が減少してくる。一方 LH は、内側前脳束によって連絡しているらしいが、乳頭体背方で両視床下部を連絡している乳頭体上

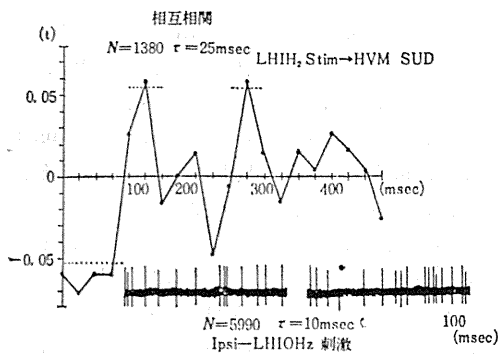


図 2. LH ニューロンの VMH 刺激効果. そう入記録は自発放電 (左) と 1 Hz 刺激 (右, 0.1 msec 持続, 黒丸で示す) を 34.5 秒間反復. この例について, 刺激パルスと放電パルスとの相互相関 ($\tau = 25$ msec で計算) を示す, 点線は有意水準, 75 msec 以上抑制が起こり, 125 と 275 msec に抑制後の反発があらわれている (大村ら, 1967).

交叉をそれがとおっているからである。そして一側 LH の刺激による対側 LH の応答の潜時は約 40 ms である。

VMH および LH から被蓋をとおり延髄の三叉神経運動核や自律神経運動核への下行経路は、室周線維束 (背側縦束) と内側前脳束である (図 1 B)。室周線維束は視床下部の VMH を含めての内側部のニューロンからの有髄線維からなり、多くのシナプスを作りながら背側縦束となって中脳の灰白質をとって下降している。内側前脳束は無髄および細い有髄線維で嗅結節附近から発しシナプスを作りながら視索前野と外側野を経て Tsai の腹側被蓋野や脚間核に行き中脳網様体に散ってい

る。この附近はまた前述の淡蒼球遠心系が通過している。LH に発生した興奮は内側前脳束および背側縦束を経て被蓋や延髄に達し摂食行動を起こすことになる。実際迷走神経背側核や Tsai 附近を含む赤核腹外側部の電気刺激は摂食行動を起こす。またこれらの部位の破壊は無食をきたす。この場合 LH や淡蒼球からの遠心性線維や網様体の線維の破壊とともに、黒質から淡蒼球への求心性や網様核などの求心系インパルスの上行路も破壊される。ゆえに、摂食運動を実行するのに重要な知覚系の協調が失われるわけだと食欲はあっても行動ができないことになる。一方背側縦束の通過する中心灰白質の刺激では摂食に無関係であるが、破壊によって過食が生じたりする。これは背側縦束の遠心性および求心性線維を破壊するから、VMH 線維の障害とともに胃壁伸展受容器から VMH や LH へ流入するインパルスの欠除が起こるからであろう。以上のことから摂食行動は遠心系求心系インパルスの総行的統合によって完遂されるということが出来る。

2. 摂食中枢と飽満中枢の電氣的活動

麻酔下のネコで LH と VMH に刺激電極を入れたのち、微小電極を両者に入れて同時に両者の単一ニューロン活動を記録してみる。いま LH を短い矩形波電流で 50 Hz で約 2 秒刺激すると、VMH ニューロン活動は抑制され数秒間後に徐々に回復してくる。LH 自身の活動は約 2 倍にも増加しやはり数秒間持続している。LH を 1 Hz で刺激して、VMH ニューロンの活動をみても図 2 に示すように刺激後 75 ms 抑制されている。しかしその後 125 と 275 ms にかえて抑制後反発が起こっている。ほぼ同様のことは逆に VMH 刺激で LH ニューロンにもみられる。このような両中枢の相反性は、両者の単一ニューロンの自発放電を同時に記録して、相互相関を計算すると負の相関がえられることからわかる (Oomura ら, 1967)。

食欲から摂食という動機に基づく行動の場合、動物が自由に動ける状態でニューロン活動を探索することも大切である。ネコ頭部に微小電極挿入用ピストンを取付け自由行動下で VMH や LH の単一ニューロン活動を記録してみると、一般的にみて両者の相反性がえられる (Oomura ら, 1969 a)。すなわち徐波睡眠期 (NREMP) には LH ニ

ニューロンは 2~6 Hz と低頻度であるが、覚醒、警戒、餌をさがす、摂食などで 6~20 Hz と著明な放電頻度上昇が起こる。この増加は行動の移行期が一番著明である。LH は中脳網様体からの上行性賦活系からの入力を受けており、網様体が LH まで延長していると考えられるから、その活動は意識水準と平行的関係にあることになる。速波深睡眠期 (REMP) では 20~30 Hz と警戒時のように増加している。

VMH ニューロンでは、NREMPで 1~12 Hzの放電頻度が、上記の各行動状態で著明な減少をきたしたり放電停止をきたす。REMP では LH とは逆に、警戒時と同様のように減少をきたしている。

LH 内の検索したニューロン中約 64% が上記のような摂食行動に関係ある反応をするが、残りの 10% は逆に反応し、26% は反応しない。VMH ニューロンでは約 70% が摂食行動に関係し、20% が逆に反応し、10% が無反応である。警戒や摂食で、LH では活動が上昇し、VMH では減少をきたすものを個有ニューロン、他を非個有ニューロンとよぶ。3 で述べるように VMH や LH 内のグルコース感受性ニューロンは摂食行動に関与すると考えられるがそのみだされる割合は個有ニューロンのそれと比しずっと少ない。

飽満状態では、LH および VMH ニューロンとも空腹時のような著明な放電活動の変化はみられない。このことは LH ニューロンが脳幹網様体と異なり食欲を発動させる中枢と考えられるゆえんである。この LH ニューロンの無反応性は飽満時の血中グルコース濃度の上昇による抑制 (3 参照) や、胃膨満などのため VMH 活動の上昇による抑制など諸種要因が重複しているためであろう。

VMH と LH の相反性を説明できる形態学的背景はいまのところみだせない。Golgi-Cox 法や破壊による変性線維の追突でしらべても、VMH の外側よりと LH の内側よりのニューロンからの突起が脳弓背側付近で接触しているだけで、それぞれの中心部にまではいりこんでいない (小林, 1970)。たしかに VMH と LH 間を細いワイヤーで切ると過食が起こることは脳弓周囲での両者の接触が重大なことを意味している。しかし VMH の前端あるいは後端で切断してもそれぞれ過食が起こるから、VMH からの線維は 1 で述べたように前方へはもちろん後方にも走っているわけであ

る。同じようなことが、LH の前方を VMH の前線のレベルでまた後方をその後線のレベルで切断しても無食と無飲が生ずることからもいえる。したがって相反性が VMH と LH のニューロン同志でなく多シナプスをへた末梢の脳幹や延髄のレベルで行われている可能性がつよい。今後研究しなければならない点である。

3. 大脳の関与

現在まで大脳皮質と摂食飽満両中枢間の線維連絡が明らかでなく、生理学的実験も多くない。皮質にストリキニンを塗布してストリキニンスパイクを発生させそれが視床下部へ下降していることが前にみられているぐらいで、大脳皮質からの食欲調節機構については不明の点が多い。ただ一般的に協役に作用しているだろうと考えられる。たとえばラットで大脳皮質に KCl を含んだろ紙をおいて拡張性抑制を起こさせると、その間ラットは餌を摂らないが、それがなくなるとかえって摂食は亢進することがみられている。このとき LH 単一ニューロン活動の経過をみても最初の抑制と抑制後の促進である (Huston と Bureš, 1970)。将来の研究が待たれる分野である。

4. 食欲および飽満感の形成要因

LH と VMH の活動により食欲と飽満感がそれぞれ起こるが、その活動自身はなにによって起こされるのであろう。ラットは 1 日に大体一定量のカロリーの餌を一定回数でとる。そして 1 回にとる量を減少させると次に摂る時間が短縮するし餌のカロリーを増加すると摂食量が減少する。逆にカオリンで薄めると反対になる。また胃にチューブで餌を入れると、そのカロリー分だけ口からとる量が減少するが、水を入れたのでは全然減少しない。またインシュリンで誘起した摂食は LH にグルコースを入れることで抑制される (Booth, 1968)。飽満ラットの血液を 2cc ずつ空腹ラットの血液と交換し全体で 26 cc 交換すると後者の摂食量は抑制される。飽満後時間がたつほど抑制効果はすくなく 5 時間後では逆に摂食を促進させる (Davis ら, 1971)。その他多数の類似の実験は、内在性の化学物質が摂食や飽満の引金であることを示している。これには両者の個々のニューロンレベルで種々の物質について検索する必要があ

る。これに関し1950年代後半から、血中の内在性物質の消長を考察してグルコース、脂肪酸、アミノ酸、熱量など多くのものが候補者としてあげられている。

1. グルコース

アドレナリン (Ad) を皮下注射して過血糖を起こすと摂食が抑制されるが、インシュリンで低血糖にすると促進される。金硫化グルコース注射ではマウスの場合 VMH が比較的ひどく障害され肥満症がおこるがその他の硫化化合物や Na-硫化グルコースでは起こらない。このことは、VMH にグルコース受容ニューロンがありグルコースが特異的に附着したか取込まれている金が障害を起こしたことを示唆するわけである。

金硫化グルコースによる VMH 破壊は、ブドウ糖受容膜を保護することから防止できることが種々の実験から示されている。たとえばグルコース類似物で細胞のグルコース利用を抑制する 3-O-methyl-グルコース (3 OMG) や 2-deoxy-D-グルコース (2 DG) がある。たとえば 2DG は細胞膜を通過し 2-DG-6-PO₄ となりグルコース-6-PO₄ と phosphohexose-isomerase に対し競合する。これをあらかじめ注射すると金硫化グルコースによる障害が比較的小さえられる。また実験糖尿病マウスでは血糖値が正常の2.5倍であるが、VMH への金沈着量は正常マウスに比べ約1/10になる。したがってインシュリンを投与して過血糖をおさえるか、インシュリンを直接 VMH に注入すると、金硫化グルコースの障害作用が VMH に現われてくる。糖尿病血清中にはインシュリン不足のため遊離脂肪酸が多くこれは β-リポ蛋白として存在するが、これを直接正常ラットに注入してやると、金硫化グルコースによる障害は防止できる (Debons ら, 1969)。脂肪組織の抽出液でも防止できる (Baile ら, 1971)、遊離脂肪酸そのものではだめである。これらの実験は、グルコース受容ニューロンのグルコース受容膜に単にグルコースが結合するというだけでなく、インシュリンがそこからグルコースの細胞内取り込みを促進するとか、あるいはリポ蛋白等がグルコース受容膜をカバーするとか、を示しているようでもある。また¹⁴C-グルコースを胃に注入した実験でその放射性が LH よりもずっとおこれて VMH で減少していくことは、VMH ニューロン自身のグルコース代

謝過程が大切な要素であることを示しているのかも知れない。

グルコース受容ニューロンが VMH だけでなく LH にもあるという間接的な証拠が最近上がってきた。たとえば1967年 Epstein と Teitelbaum は、VMH 破壊ラットに無効果を期待してインシュリンを注射したところ多食が起こったが、一方 LH 破壊後回復したラットでは多食を期待して注射したが起こらなかった。彼等は VMH のグルコース受容ニューロンを否定したが、LH にそれがあり、しかも後述のようにグルコースで抑制されると考えれば十分説明ができる。前述のインシュリン誘起による摂食が5%グルコース 1ul を LH に注入することで抑制され睡眠が起こったりすること (Booth, 1968)、2DG を血中に 300 mg/kg 入れたり、直接 12 ug LH に注入すると摂食が起こる。しかし 2DG 効果は LH 破壊ラットでは起こらないが VMH 破壊ラットでは摂食が増強される。これらのことは LH のグルコース受容ニューロンの存在を示すものである。VMH への 2DG 投与は摂食に無効果である。これらのことはラット、サル、ブタなどでも確められている。インシュリンや 2DG 投与の摂食量増大は食欲という動機に基づいていることは、レバーを押して餌を摂るように訓練したラットで、レバー押し回数が増加すること、グルコース注入や血糖値をあげるグルカゴンでは減少することから明らかである。

LH の連続電気刺激や 2DG による化学刺激、あるいは 2DG の全身投与で、摂食誘起と同時に胃酸分泌が迷走神経を介して起こる (Colin-Jones と Himsforth, 1970, 白石, 1970)。この場合同時に血糖値が上昇するが、これは LH をコカインで麻酔したり、副腎髄質の除神経で消失する。新島は最近実際に副腎にはいる内臓神経から遠心性のインパルス記録しながら頸動脈から20%グルコース液を入れるとインパルス頻度は低下し、逆に 2DG では上昇することをみている。また臍臓に行く迷走神経の遠心性インパルスは上とは逆の放電様式を示している。このように LH が活動した場合、副交感性および交感性両方の効果がでてくるが、これは脳弓周囲が交感性と副交感性の分流するところだからである。ゆえに刺激電極の位置によって、LH 刺激で血糖値の低下が、VMH の刺激で上昇のくる場合があることは1966年 Shimazu ら

によってみられている。

2DG による血糖値の上昇があるにもかかわらず、摂食が起こることは一応矛盾しているが、グルコース受容ニューロンのグルコース利用度が低下していること、あるいはグルコース受容膜におけるグルコースに対する閾値を考えれば説明がつくことではなかろうか。人工的過血糖やグルコースの直接 VMH 注入が摂食に無効果である実験も多く報告されており、この場合動脈間のグルコース濃度差、 $\Delta(A-V)$ が重要であると前から説明されてきていた (Van Itallie と Hashim, 1960)。すなわち $\Delta(A-V)$ が小であれば細胞のグルコース利用度が低いわけで、VMH のグルコース受容ニューロンの閾値に達しないことを意味するであろう。たとえば糖尿病患者は高血糖でしかも過食の場合が多いが、 $\Delta(A-V)$ は小である。この場合順応による受容膜の閾値上昇も考えなければならぬであろう。ヒトで50%グルコースを60cc 静注して過血糖を起こしても脳のグルコース取込みや利用は増加しないが、インシュリンを24 IU 与えてはじめて取込みが亢進することがみられている。

2. グルコース受容ニューロンの特性

1964年にわれわれは10%グルコース液をネコ頸動脈に注入したり静注することによって、VMH には放電頻度が上昇し、LH では逆に減少するニューロンがあることをみいだした。Anand ら (1964) はインシュリンを注射したら、一過性の血糖上昇について持続的血糖値減少がくるが、VMH ニューロンも一時的頻度上昇につづいてその持続的下降がくることをみている。LH では逆である。これらの場合 $\Delta(A-V)$ の大なるとき VMH 放電は高く、低いときは逆に LH のそれが高くなることを彼らは示している。これらグルコース受容ニューロンは、後視床下野の外側や不確帯にもみいだされている。

これらの実験では VMH と LH の相反性のためどちらがさきに変化を起こしたのか明確でない。どうしても直接単一ニューロンにグルコースを微小投与してみる必要がある (Oomura ら, 1969c)。ガラス多連微小電極の1本にグルコース溶液 (0.4 M グルコース + 0.4 mM NaCl) をつめて、正あるいは負電流を流すと、正であれば Na が電極先端から水を伴ってでるので、グルコースもでる、い

わゆる電気浸透圧的放出である。あらかじめ与えた電流量と¹⁴C-グルコースの放出量との関係をしらべると、約 5×10^{-12} M/l/1 μ coul である。図3下の記録では VMH ニューロンがグルコース投与で、約3秒の潜時をもって放電頻度の上昇をきたしている。図上左は別のニューロンでの反応状

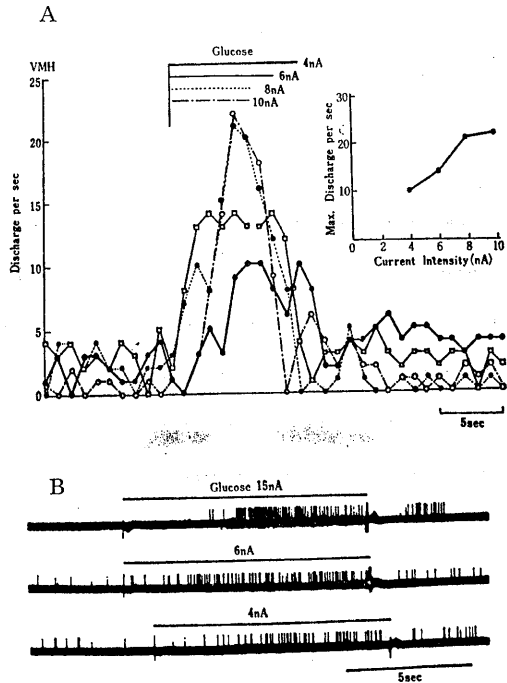


図3. A: 電気浸透圧的なグルコース投与 (上の横棒の長さ) による、VMH ニューロン放電頻度の増加。縦軸は1秒ごとの放電頻度。横軸は時間。右上方挿入: この例について与えた電流量と最大放電頻度との関係。8 nA 以上では飽和している。B: グルコース投与による別のニューロンでの記録。グルコース投与の濃度は電極を通過するときの電流だけが計測されるので nA で示している。グルコース投与時間は水平線に示す。グルコース効果は比較的長い潜時のあとに起こることに注意。15, 6, 4 nA の順に投与。6 および 4 nA で潜時の短くなっているのは、くりかえし投与のため、グルコースの効果のがこっているからである (大村ら, 1969c)。

態を示している。右挿入図はこのニューロンのグルコース放出電流と、それによる放電頻度との関係をプロットしたもので、8 nA までは量-反応関係は直線的である。最少有効電流量からニューロン膜表面のグルコース濃度を計算すると 2 mM/l となる (大村ら, 1969b)。この量はラットの血糖値

3.6 mM/l に近いから、生理的に考えられるグルコース濃度に応じて反応したことがわかる。これらグルコース受容ニューロンがグルコースにだけ応じて浸透圧変化に応じたのではないことは、多連微小電極の別のピペットから電気泳動的に Na や Cl を投与しても、放電が変化しないことからわかる。検索した VMH ニューロン中約40%がグルコース感受性であり、しかも Na 等による浸透圧変化には無反応である。

LH では図 4A に示すようにグルコースで放電

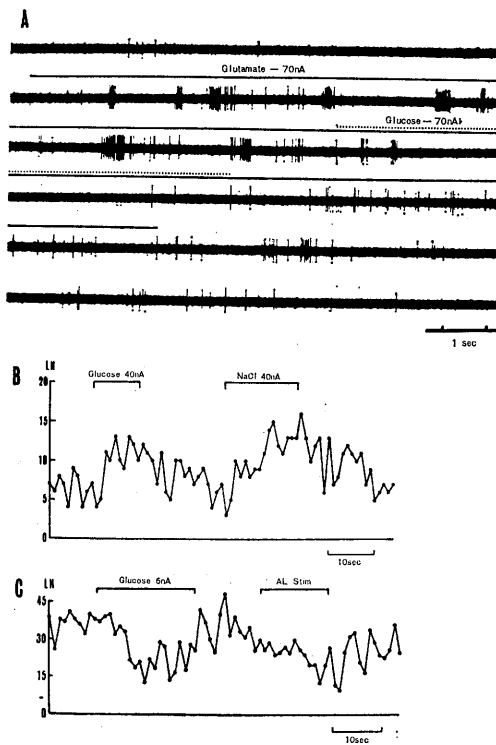


図 4. グルコース感受性 LH ニューロン (A, B) と浸透圧感受性ニューロン (C)。A: 記録は左から右に上から下へ、連続自发放電の頻度が低いためグルタミン電極から非特異的促進作用をもつグルタミン酸を -70 nA で投与 (実線) して活動を上昇させている。この間にグルコースを -70 nA で投与し抑制効果があらわれている。B: 別のニューロン、浸透圧感受性ニューロン、グルコースおよび Na に対して頻度を上昇させている。C: 別のニューロン、グルコース電極に $+6\text{ nA}$ でグルコース投与、放電頻度は減少。このニューロンは扁桃核外側主核の刺激 (AL Stim, 毎秒 1 回で 13 秒間刺激) により抑制されている (大村ら, 未発表)。

頻度の減少をきたすものが検索した 64 ニューロン中約 23% あるが浸透圧刺激には応じない。LH のグルコース感受性ニューロンは扁桃核外側主核の連続刺激で図 4C に示すように抑制される。一方図 B に示すようにグルコースで頻度が上昇するニューロンが約 30% ある。これらは図右に示すように浸透圧刺激にも応じるからグルコースに応じたのではなく浸透圧受容体の性質をもつニューロンである。おそらく飲水に關与するものである。

最近マウスの VMH ニューロンの組織培養が行なわれ、グルコース投与で反応するグルコース受容ニューロンの存在がアメリカで確認された。こ

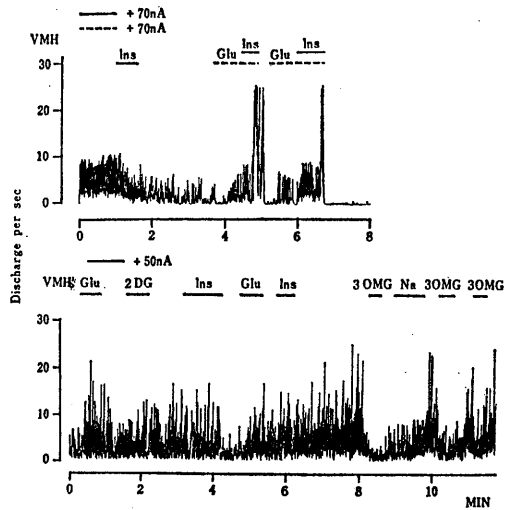


図 5. VMH グルコース感受性ニューロン上: インシュリン (Ins $+70\text{ nA}$) 投与によりニューロン活動は抑制される。つぎにグルコース (Glu $+70\text{ nA}$) 投与で活動上昇が起こっている。このとき Ins ($+70\text{ nA}$) を同時に作用させるとこんどはかえって活動の増強が起こる。Glu と Ins 投与を同時に中止するとニューロン活動は非常に低下する。同様のことはもう一度繰返して起こっている。下: Glu, 2-deoxy-D-グルコース (2DG) および 3-O-methyl-D-グルコース (3OMG) の作用。すべて 50 nA で投与、Glu で活動上昇は 2DG でわずかに抑制されている。つぎに Ins で活動抑制がくがるが、Glu で回復している。Glu 投与後短時間に Ins をふたたび作用させたため両者による活動上昇が起こっている。この活動上昇は 3OMG で抑制される。3-OMG は繰返し投与で同様の抑制効果をもっている。Na は無効果なので浸透圧作用は除外できる。A と B は別のニューロン (大村ら, 1971)。

のようなグルコース受容ニューロンは大脳や視床にはみだされない (Oomura ら, 1969 c).

3. グルコース受容ニューロンのインシュリン応答

図5上に示すように VMH グルコース受容ニューロンにインシュリンを直接投与してみると, 約数秒後放電頻度は1/2に低下している. ところがこれにグルコースを作用させて活動は上昇するが, 同時にインシュリンを作用させると著明な活動上昇が起ってくる. 両者の投与を同時に中止すると, 10数秒後放電は非常に低下するが, もう一度両者を作用させると同様の活動上昇がみられる. 別のニューロンで図下の中央に示すように, グルコースについてインシュリンを投与しても同様の上昇が起っている. このニューロンに 2DG を投与して, 作用はみられないが 3OMG では3回とも活動が抑制されている. この実験で検索したニューロン57個中グルコース感受性ニューロンは約50%あったがその大部分がインシュリンや 3OMG で弱く抑制されるようである. しかしインシュリンとグルコースを同時に作用させた12ニューロンは全例とも著明な活動上昇がくる.

さて LH のグルコース感受性ニューロンについてはどうであろうか.

図6Aに示すように, グルコース投与で数秒後に放電頻度の低下するグルコース感受性 LH ニュ

ロンにインシュリンを投与してみると, 10数秒後に放電頻度は上昇し, 投与後も10数秒間は上昇したままである. 別のグルコース感受性ニューロンで, 図6Bに示すようにインシュリン投与量(インシュリン電極に与えた電流強度で示す)に比例して放電頻度は上昇している. ¹²⁵I-インシュリンをつめた電極からインシュリン放出量と与えた電気量の関係を見ると比例関係にあり, 約 $0.05 \mu\text{IU}/\mu \text{ coul}$ である. この場合の閾値電気量は $5 \text{ nA} \cdot 20 \text{ sec} = 0.1 \mu \text{ coul}$ で放出されたインシュリン量は約 5 nIU となる. これから, グルコース感受性 LH ニューロンはインシュリンにたいし特異的に応ずる受容膜をもっているのではないかと考えられる. さて別のグルコース感受性ニューロンで 3OMG を作用させると, 数秒後に放電頻度が上昇し促進効果があらわれる. インシュリンとグルコースあるいは 3OMG との相互作用をみるとインシュリンで上昇している活動がグルコースを同時に投与すると, 相互に拮抗しあって低下し, グルコースだけ投与中止するとともに回復している. つぎに 3OMG をインシュリンと同時に作用させると両者の相乗作用でかえって増加している.

この種の実験で検索した LH ニューロン42個中グルコース感受性ニューロンは約40%ありその90%がインシュリンや 3OMG で活動上昇をきたし

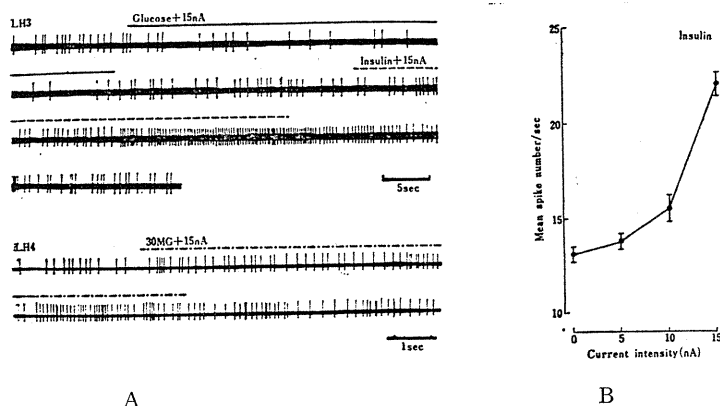


図6. グルコース感受性 LH ニューロンに対するインシュリン効果. A: 自発放電頻度がグルコース投与(実線)で抑制される. つぎにインシュリン投与(鎖線)で頻度上昇をきたしている. B: 別のニューロン. インシュリン投与量(この場合, インシュリン電極に与えた電流量, 横軸)に対する反応(縦軸). 電流強度増加とともに放電頻度も上昇している【(大村ら, 1971, b).

ている。インシュリンとグルコースの相互作用をみると全例ともインシュリンの効果は抑制されている。

さて、一般にニューロン膜にたいするグルコース取り込みにたいするインシュリン効果については、脳切片では無効例が多く報告されていた。しかし比較的ニューロン膜の障害のすくない脊髄や小脳の切片を用いるとグルコース取り込みをインシュリンが促進することがみられて、正常膜構造がインシュリン有効性に重要な条件であることが判明している (Rafaelsen, 1958, 1961)。ニューロン膜にたいするインシュリン効果の電気生理学的実験がないので骨格筋膜についてのそれを見ると、Na と K の能動輸送を促進して細胞内の Na を追出し、K を増加させる作用をもつから、結果的には膜電位が過分極をきたすことになる (Creese と Jenden, 1968)。グルコース受容 VMH ニューロンにおけるインシュリンの抑制作用はこの過分極で説明できる。またインシュリンがグルコース受容膜にたいしグルコースの結合や取り込みを促進すると仮定すると、両者の同時投与による著明な活動上昇も説明できる。摂食後すぐに餌に由来する血糖値上昇およびそれにともなって起こってくるインシュリン増加 (Steffens, 1969) は、この VMH ニューロンを活動させて飽満感を形成した LH を抑制することが充分考えられる。さて LH のグルコース感受性ニューロンはインシュリンに対する特異的受容膜をもちインシュリンに対し、直線的な量-反応関係をもつ。一方、グルコースにたいして活動が低下するがこれは過分極がくるためであろう。この場合は、ニューロン膜にグルコースが結合することではなく取り込まれ、グルコースの代謝エネルギーを利用しての Na-K の能動輸送の活性化とくに細胞内 Na の追出しの促進が起こるのではないかと考えられる。したがってグルコース類似物では代謝されないで、Na 追出しが停止し脱分極がくるので放電頻度上昇がくるのではなかろうか。これらのことから食欲発生には LH グルコース感受性ニューロン膜に到着し利用されるグルコース濃度の減少とインシュリン濃度の増加という 2 要因があれば説明可能である。たとえばグルコース類似物の静注によって過血糖にもかかわらず摂食が起こる。これは LH グルコース感受性ニューロン膜周囲のグルコース類似物

濃度がグルコースよりも質量作用的に高ければ、活動上昇が起こるのであろう。このときインシュリン受容膜がどのように関与するか現在の段階ではわからない。またインシュリン注射による食欲亢進は単なる血糖低下ではなくインシュリン受容膜をもつ LH グルコース感受性ニューロンの積極的参加が重要であると考えられる。

ここで考えなければならないのは、空腹時摂食行動に移行する直前の血糖値とインシュリン濃度は、その前とほぼ同様であることである (Steffens, 1969)。したがってこれらだけの因果関係では食欲発生を説明することは困難である。

4. グルコース、インシュリン、遊離脂肪酸の因果関係

ここで血中の遊離脂肪酸や他の代謝物を重視しこれらを検知する受容ニューロンを VMH に想定しそれが食欲を調節し動物の一定の体重を保持させるという考えを出した Kennedy 説 (1966) を考えてみる必要がある。

すでに述べたように摂食直後グルコースおよびインシュリンの増加とともに遊離脂肪酸は低下するが、前二者の低下とともに増加してくる。脂肪細胞中の不活性リパーゼが活性リパーゼになると、脂肪は脂肪酸とグリセロールに分解し血中に出てくる (lipolysis)。血中では遊離脂肪酸は血清アルブミンと結合し β -リポ蛋白として循環しエネルギー源となって筋肉、肝その他の部位で酸化される。さて、遊離脂肪酸が脂肪に再合成 (lipogenesis) されるときはアルブミンをはなして細胞内にはいり細胞内の α -グリセロールリン酸と結合して脂肪となる。脂肪細胞はグリセロールをリン酸化できないから、 α -グリセロールリン酸はどうしてもグルコースの分解にたよらなければならない。したがってグルコースの取り込みが lipogenesis を左右することになる。グルコースはインシュリンがないと脂肪細胞膜を通過できない。したがって最終的にはインシュリンが lipogenesis の鍵をにぎっていることになる。さて空腹時には下垂体前葉から成長ホルモンが分泌され、これがまた遊離脂肪酸を血中に遊出させる。これは脂肪細胞膜のグルコース利用を抑制することによるといわれている。このことから摂食後血糖値とインシュリン濃度が上昇すれば lipogenesis が起こり、摂食後時間がたつと lipolysis が起こることになりグルコ

ースと遊離脂肪酸は密接に関連し合うことになる。グルコース感受性ニューロンは遊離脂肪酸やその他の代謝産物にも応ずる複合受容器としての性質をもつのではないかと考えられる。食欲に関してニューロンの化学受容機構の解明がまたれるゆえんである。

文 献

- 1) Anand, B. K., Chhina, G. S., Sharma, K. N., Dua, S. & Singh, B. (1964) Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose. *Am. J. Physiol.*, **207**, 1146
- 2) Baile, C. A., McLaughlin, C. L., Zinn, W. & Mayer, J. (1971) Exercise, lactate, hormones and gold thioglucose lesion of the hypothalamus of diabetic mice. *Am. J. Physiol.*, **221**, 150
- 3) Booth, D. A. (1968) Effects of intrahypothalamic glucose injection on eating and drinking elicited by insulin. *J. comp Physiol. Psychol.*, **65**, 13
- 4) Colin-Jones, D. G. & Himsforth, R. L. (1970) The location of the chemoreceptor controlling gastric acid secretion during hypoglycaemia. *J. Physiol.*, **206**, 397
- 5) Coons, E. E., Levak, M. & Miller, N. E. (1965) Lateral hypothalamus: learning of food-seeking response motivated by electrical stimulation. *Science*, **150**, 1320
- 6) Creese, R. & Jenden, D. J. (1968) Sodium fluxes in diaphragm muscle and the effects of insulin and serum protein. *J. Physiol.*, **197**, 255
- 7) Davis, J. D., Campbell, C. S., Gallagher, R. J. & Zurakov, M. A. (1971) Disappearance of a humoral satiety factor during food deprivation. *J. comp. Physiol. Psychol.*, **75**, 476
- 8) Debons, A. F., Krinsky, I., From, A. & Cloutire, R. J. (1969) Rapid effects of insulin on the hypothalamic satiety center. *Am. J. Physiol.*, **217**, 1114
- 9) Epstein, A. N. & Teitelbaum, P. (1967) Specific loss of the hypoglycemic control of feeding in recovered lateral rats. *Am. J. Physiol.*, **213**, 1159
- 10) Huston, J. H. & Bures, J. (1970) Drinking and eating elicited by cortical spreading depression. *Science*, **169**, 702
- 11) Kennedy, G. C. (1966) Food intake, energy-balance and growth. *Brit. Med. Bull.*, **22**, 216
- 12) 小林宜泰 (1970) ネコ視床下部腹内側核の細胞構築ならびに、それと視床下部外側野との解剖学的連絡について。 *十全医会誌*, **78**, 587
- 13) Nijijima, A. (1969) Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **157**, 690
- 14) 大村 裕 (1972) 食欲, 中枢神経系における感覚情報処理。第18回日本医学会総会学術講演集
- 15) Oomura, Y., Ooyama, H., Yamamoto, T., Naka, F., Kobayashi, N. & Ono, T. (1967) Neuronal mechanism of feeding. *Progress in Brain Research*. vol. **27**, 1
- 16) 大村 裕, 大山 浩, 小野武年, 神本正憲, 米田邦雄 (1969 b) 中枢ニューロンの薬理学的性質研究法。 *医学のあゆみ* **70**, 314
- 17) Oomura, Y., Ooyama, H., Naka, F., Yamamoto, T., Ono, T. & Kobayashi, N. (1969 a) Some stochastic patterns of single unit discharges in the cat hypothalamus under chronic conditions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **157**, 666
- 18) Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, H. & Wayner, M. J. (1969 c) Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature*, **222**, 282
- 19) Oomura, Y., Ono, T. & Ooyama, H. (1970) Inhibitory mechanism of the amygdala on the lateral hypothalamic area in rats. *Nature*, **228**, 1108
- 20) Razaelsen, O. J. (1958) Action of insulin on isolated rat spinal cord. *Lancet*, 941
- 21) Razaelsen, O. J. (1961) Action of insulin on glucose uptake of rat brain slices and isolated rat cerebellum. *J. Neurochem.*, **7**, 45
- 22) Shimazu, T., Fukuda, A. & Ban, T. (1966) Reciprocal influences of the ventromedial and lateral hypothalamus nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature*, **210**, 1178
- 23) 白石武昌 (1970) Glucose-sensing cell (gastric type) に関する研究。 *日本生理誌* **32**, 203
- 24) Steffens, A. B. (1969) Blood glucose and FFA levels in relation to the meal pattern in the normal rat and ventromedial hypothalamic lesioned rat. *Physiol. Behav.*, **4**, 215
- 25) Ungerstedt, U. (1971) Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand.*, suppl., **367**, 95
- 26) Van Itallie, T. B. & Hashim, S. A. (1960) Biochemical concomitants of hunger and satiety in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **8**, 587

第6章 雌性動物の生殖中枢

横浜市立大学医学部第二生理学教室

川上 正澄, 貴邑富久子, 寺沢 瑩

はじめに

雌性哺乳動物の生殖過程は生殖器の周期的変化および交尾の許容に特徴づけられる。成熟雌性動物の性周期発現は、下垂体前葉と卵巣からのリズムミクなホルモンの分泌によるが、これらの周期性活動は主として脳、とくに視床下部とこれに関与する諸部位によって駆動されている。一方、内分泌機能統合機関としての視床下部は Szentágothai (1964) も指摘しているように、同一のニューロンでも全く異なる機能回路の一部を形成しうる可能性もあって、いわゆる生殖中枢という便宜上の表現は適当でなく、むしろ脳の限定された領域が鍵を握るという意味で“調節機構”という言葉を用いることが望ましい。そこで、ここでは一応性腺刺激ホルモン分泌調節機序と性行動発動機序に分け、前者の分泌調節機序についての最近の知見と私達の実験結果とを併せて述べてみようと思う。

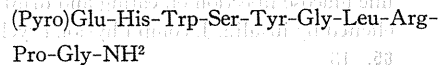
1. 性腺刺激ホルモン分泌調節機序

最近、下垂体の性腺刺激活動は二元的な神経調節を受けていることが想定されている。第1段階の調節は、いわゆる視床下部の“hypophysiotropic area” (Flerkó 1953) 内に位置する“hypophysiotropic mechanism”によるもので、FSH と LH の生成を促し、それらの放出を基礎レベルに調節する。この領域は少なくともラットでは prolactin 分泌の抑制機能を併せもっている。しかもこの系自身では多量の FSH, LH の一過性の放出促進や抑制の機能はないと考えられている。この持続的分泌(基礎分泌)調節機序の上にさらに第2の段階の“分泌調節を行なう機序”があって主に視索前野、視床下部前野、背側部、および大脳辺縁系が関与していると考えられている。

1. Hypophysiotropic area

上述したごとく、hypophysiotropic という言葉は、下垂体前葉の正常な形態と機能を維持する上に必須であるという意味で Flerkó¹⁾によって提唱された。事実、この部位に植込まれた下垂体前

葉はその形態と機能を維持でき、しかもこの領野を上位脳から完全に切り離しても、下垂体からの分泌を維持でき、卵巣を始めとする標的器官の萎縮は起らないことが知られている²⁴⁾。この領野には、弓状核、前室旁核の腹側部、視交叉後部の内側部などが含まれ、この中のそれぞれ特定のニューロンによって分泌されると推測されている産生物質は、現在放出因子(releasing factor)と呼称されている。それらのうち LH 放出因子と思われるものの構造式は1971年6月 Schalley, 有村, 松岡らによって決定された。それはデカペプチドであって、



とされ、彼等は LH 放出ホルモン(LH-RH)と呼んでいる。

この領野の中で扇の要のような位置を占めているのが視床下部正中隆起部および灰白隆起部である。この部位の破壊により連続非発情状態と共に性腺と種々の副性器の萎縮が起ることは、モルモット、ウサギ、ラット、ネコ、イヌなどにおいて認められている。Taleisnik & McCann (1961)によれば、この破壊はラットの下垂体 LH 量を正常の15%に減少させると言う。したがって正中隆起部と灰白隆起部周辺組織の破壊は、下垂体茎切断や前葉の異所移植によって生じる変化と同様に、ほとんど完全に FSH および LH の生成放出を阻止するといえる。さらに、この生成放出抑制は視床下部からの放出因子の欠如によることも明らかにされている。

一方、成熟した動物のこの部位の電気刺激は排卵ホルモン(ここでは主として LH をさす)放出、ひいては排卵を誘起することが多くの実験で明らかにされており、さらにこの際、LH と共に FSH の放出が増加することも最近 radioimmuno assay 法で確認されている。さらに、著者ら¹⁵⁾の実験によれば、思春期前のラットにおいても、この部位の刺激は LH の生成、放出を増加せしめた。さらに幼若時 androgen 処理によって連続発

情状態に陥ったラットにおいても、この部位の刺激で排卵を誘起しえた²⁵⁾。しかし、これら視床下部正中隆起部と灰白隆起部を含めて **hypophysiotropic area** それ自身の働きのみでは正常周期を維持できないことが明らかにされており、排卵に必要な LH 放出の引金を引く神経機序は、これらの部位を密接な関係をもつ外部の神経活動であると考えられている。

2. 間脳における **hypophysiotropic area** 以外の領域

a. 視索前野と視交叉上核 (この部位をまとめて前部視床下部という)

視索前野や視交叉上核が正常な内分泌機能を維持する上で必須であることは、これらの部位の破壊によって下垂体-性腺系に著しい変化をもたらされることから明らかである。すなわち、卵巣における正常な間質細胞、成熟卵胞 (estrogen 生成卵胞) の存続と黄体の欠如、膣垢の連続角質化、下垂体の肥大、ときに内臓腺の嚢胞性増殖を伴う子宮肥大などが特徴的変化である。これら種々の変化は内分泌の面からみれば、**estrogen** が血中に持続的に分泌されるため誘起されたものである。いい換えれば、この部分の機能の喪失は、持続的な **FSH** の生成と放出を誘起し、同時に排卵を誘起したり、黄体化をもたらすには至らない程度に少量の **LH** の持続的生成放出を誘起していることを示唆している。**LH** の生成と放出に対する前部視床下部破壊の効果は、二つの点から灰白隆起のそれと異っている。すなわち、上述したごとく、灰白隆起部破壊後には、下垂体 **LH** 量は正常の15%となり、卵巣を除去しても増加しないが、連続発情をもたらす前部視床下部の破壊後は、下垂体 **LH** 量は正常の33%で卵巣除去により **LH** 量の増加と放出が促進される。したがって、前部視床下部破壊動物の下垂体は **LH** を生成する能力を保持し、また一定の環境下、たとえば卵巣除去などによって正常動物のごとく **LH** を放出しうる。**FSH** の生成、放出に関しても同様の結論が報告されている。

排卵誘発に必要な **LH** 放出を促す神経系の働きの一つは、おそらく、視索前野ならびに視交叉上核に位置すると思われている。この想定は、(i) これらの領域の破壊は膣垢の連続角質化を惹起する、(ii) これらの領域から **hypophysiotropic area** への

神経連絡を断つと連続発情が起きるという事実に基いている。**Markee** ら (1952) は、周期性排卵動物であるラットでは発情前期の午後2時から4時の間 (**critical period**) に、脳の一部からの情報が下垂体前葉へ体液性に伝達され、その結果 **LH** 放出が起ることを見出した。次いで (i) 5日周期ラットの非発情第3日の一定時刻に一定量の **progesterone** を投与すると排卵が24時間早発すること、さらにこの効果も **dibenzamine** や **atropine** で阻止されること、(ii) 先の発情前期の **critical period** 直前に **nembutal** 麻酔を施すと排卵が24時間遅延することを見出した。これらの重要な事実から、**LH** 放出神経機序に24時間の周期性の存在すること、また排卵の誘起は、性ホルモンによる体液性環境の変化による **LH** 放出作働神経系の賦活化と、卵巣とくに卵胞と間質細胞における排卵ホルモンに対する感受性の変化などが、車の車輪のように働くことによって行われることが理解できる。

このような **LH** 放出パターンに周期性変化を賦与する機序が視索前野から視交叉上核に局在しているのは確かなようである。すなわち、**critical period** に **LH** 放出に関与する神経活動を麻酔剤で阻止したラットでも、これらの領域の電気あるいは電気化学刺激は排卵を誘発する。しかも、発情前期のみならず非発情第2日にも排卵を誘起しえ、これもまた午後2時から4時の時間帯に最も効果的であった (**Kawakami & Terasawa**¹²⁾)。さらに、この時間帯に上記部位を刺激すると全周期を通じて下垂体および血中 **LH** 量は増加するから¹⁶⁾、内側視索前野を基軸とする排卵ホルモン放出の神経機構には明らかに24時間毎の活動リズムが存在する。また、脳局所の電気的変化の面からみて、著者ら¹⁹⁾は **critical period** を含む午後1時から5時までの時間帯に性周期の各時期を通じて毎日、視床下部底部は勿論のこと内側視索前野、視交叉上核、およびこれらに密接な連絡をもつ中隔野、境界条床核などの多ニューロンの発射活動の間歇的かつ急激な増加を認めたが、これは特に発情前期に著明であった。また一般に視床下部単一ニューロンの発射頻度は大脳新皮質や中脳網様体のそれに比べて極めて低く、ラット、ウサギ、ネコなどでは通常 **1 Hz** 以下のものが多い。しかしその発射頻度を経時的に追究すると頻度 **10 Hz** 程度まで

大きく変動するニューロンが認められた。殊にラットの中に *critical period* にはほぼ一致して数回のピークをもつ発射活動を示すものが斎藤、佐久間によって見出されている (図1参照)。しかし、中隔野や対坐核、分界条床核、扁桃核等の刺激もまた排卵を誘発するのに有効であり、また海馬を含めて上記部位の電気刺激が内側視索前野の電気活動に影響し易いことを考えるならば、排卵ホルモン放出に対する周期性調節の機序は、内側視索前野より上位脳に求めることもできる (大脳辺縁系の項参照)。したがって、内側視索前野は他の部位から刺激をうけて LH の生成と放出に促進的影響をおよぼしていることが考えられるが、Halász の実験からも理解できるように、この部分は自動能をも有し、LH 放出にあづかっているものと思われる。Barracough & Gorski (1961) は、連続発情ラットの無排卵は、*estrogen* が持続的にこの部位に対してフィードバック効果をおよぼし、その結果、下垂体における排卵誘起に十分な量の LH の貯蔵を妨げることに基くという推測を下している。彼らによれば、幼若時 *androgen* 処置連続発情ラットの下垂体 LH 量は、正常発情前期の 1/3 で *progesterone* を投与して連続的な *estrogen* の作用を阻止すると下垂体 LH 量は 75% 増加し、この際弓状核腹内側部や灰白隆起部領域の電気刺激で排卵が誘起されるという (フィードバックの項参照)。したがって *androgen* 処置連続発情ラットと、前部視床下部破壊ラットの間には下垂体 LH 量に有意な差はなく、これらの動物では生成された

LH は下垂体に貯溜する時間が正常なものに比べて著しく短かく、LH は非常に早い速度で放出されていることになる。連続発情ラットの下垂体 LH 量の低下が、*estrogen* フィードバックによるという上記の考え方は *estrogen* のフィードバックを阻止した場合には、黄体化に十分な量の LH が放出されうること示した Flerkó & Bárdos (1961) の実験結果と一致する。

b. 視床下部前野

視床下部前野と背側の視交叉上野は、排卵ホルモン、とくに FSH の放出抑制に関与すると考えられている。すなわち、この領域の破壊によってイタチの *breeding season* やラットの思春期が早発するという。

c. 視床-視床下部境界域

視床-視床下部境界域の破壊が連続非発情と卵巣の高度の黄体化をもたらすという事実から、*prolactin* 抑制因子を分泌する“*hypophysiotropic*”細胞の活動は、視床と視床下部の境界域に存在する上位の神経機構によって支配されているという考えもある。しかし Everett & Quinn⁹⁾ は視床下部前野、腹内側核、前部乳頭体などの特定ニューロンの相互の機能的結びつきにその鍵を握る機序があると考えており、著者もその推測に近い結果を電気現象の面からえている。たとえば、脱落膜腫形成初期には、視床下部弓状核や海馬の電気活動に著しい低下が見られるが、とくに弓状核の活動低下は内分泌学的に重要な意味をもつものである。一方、前部視床下部および視床下部脊内側核

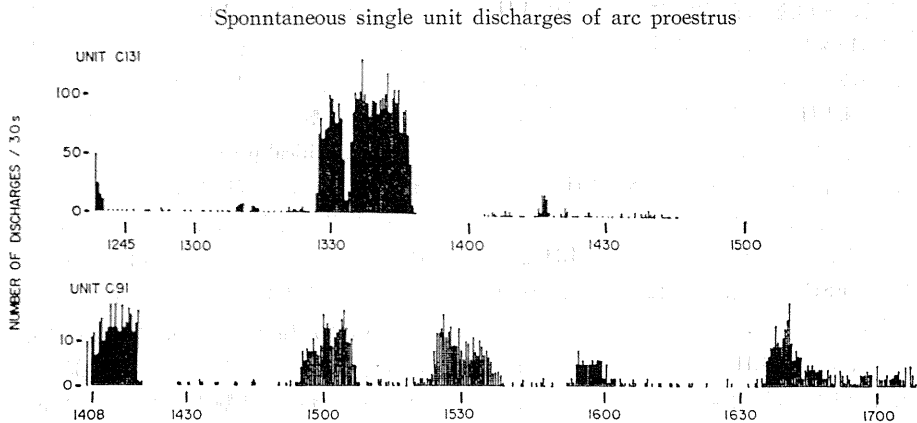


図1. 発情前期“*critical period*”前後における視床下部弓状核ニューロンの単一発射活動を示す。共に周期的群発が見られ、特に上の例では *critical period* 直前におよそ20分にわたる群発がみられる。実験は4日周期ラット、レウタン麻酔の覚醒後に行なった。

では著明な上昇が、また視床下部腹内側核、扁桃核などではわずかな上昇がみられた¹¹⁾。

3. 性腺刺激ホルモン分泌調節に関与する間脳以外の中枢神経系

a. 大脳辺縁系

扁桃核の電気刺激が排卵が誘起することがあることを小池上ら¹⁹⁾がウサギで見付けて以来、この系と内分泌活動との関係が注目され、ネコ、ラット、マウス、サルなどについても同様の現象が報告されている。前述の如く、著者らはラットの扁桃核内側核群の刺激が排卵を誘発し、さらに血中 LH および FSH の増加をもたらす結果をえている。思春期前のラットにおいても、この部位の刺激は、下垂体および血中の FSH を増加させ、また下垂体 LH 量も増加させることを見ている¹⁵⁾。したがって、扁桃核の内側核群が下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌に促進的役割を演じていることは疑いない。一方、外側核群は性腺刺激ホルモンの放出を抑制する回路と密に連続していると考えられている (Conrey & de Groot 1964, Eleftheriou ら²⁰⁾) によれば、ハツカネズミの扁桃核の破壊は FSH の下垂体貯溜ならびに放出を促進し、また LH 放出をも増加させるという。また、破壊による prolactin 分泌の増加も認められている (Mena & Beyer²¹⁾)。Lawton & Sawyer (1970) は卵巣摘除ラットの LH 放出増加が扁桃核の皮質部の破壊によって促進された事実から、この部位が LH 分泌に対して抑制的に働いていることを唱えている。加えて、幼若ラットの扁桃核や境界条の破壊 (Elwers & Critchlow 1960, 1961)、梨子状葉の破壊 (Riss et al. 1963) は思春期発来を早めるが、扁桃核の刺激は思春期を遅延させるという (Bar-Sela & Critchlow 1966)。これらの事実は、ラットの扁桃核、ことに外側核群に性腺刺激ホルモン分泌に対する持続的な抑制作用のあることを示唆している。しかも、思春期以前には、この抑制的働きが促進作用よりも優位を占めていることが推測される。

異常内外環境の扁桃核を介して性腺系におよぼす影響について、連続照明または生殖後 androgen で処置してえた連続発情動物のあいだに著しい差が観察されている。すなわち、Everett ら (1957) は、連続照明下でえた連続発情ラットの扁桃核や中隔野の刺激で排卵が誘発されると報告している

のに対し、寺沢²⁵⁾は androgen による連続発情ラットの内側視索前野、Broca の対角帯核、弓状核、正中隆起部、中隔野の電気化学刺激が排卵を誘発するも、扁桃核刺激は無効であることを観察している。この差は、脳が幼若時、androgen に曝されたか否かによって生じるものと推察され、排卵ホルモン放出に対する雌雄差をも考え併せると興味あるところである。たとえば、雄ラットでは扁桃核内側核を電氣的、電気化学的に刺激しても血中 LH は増加せず、さらに同腹の雌ラットの卵巣を移植した去勢雄ラットの扁桃核を刺激しても、排卵も黄体化も起らない (Taleisink 一派 1969, Arai¹⁾) という。

海馬の電氣的ならびに化学的物質による刺激がラット、ネコ、サルにおいて強い grooming や陰茎の勃起をおこし、行動面で種属保存に関係することは広く知られている。一方、性機能への影響については海馬の破壊は思春期発来を遅くし (Riss et al. 1963), androgen 投与による思春期早発も阻止する (Zarrow et al. 1969) とい、Altman & Das (1965) は、幼若ラットに ³H-testosterone を投与すると特異的に海馬に取り込まれることを見ている。最近、急性実験条件下で Velasco & Taleisnik²⁷⁾ は、海馬の電気化学刺激によって、また著者ら¹⁵⁾ は電気刺激によって、自然排卵が抑制され、扁桃核、視索前野刺激による排卵が阻止されることを観察しているが、この方面の研究は非常に少なく、以下に私共の教室での実験結果を簡単に述べてみよう。

数年前に著者らは、estrogen 前処置ウサギにおいて背側海馬 (alveus~cornu ammonis) の電気刺激が卵巣における ¹⁴C-1-acetate の progesterone や estrogen への取り込みを増加させ、また、背側海馬より視床下部への一つの神経路と考えられる背側脳弓の両側破壊でこの取り込みが低下することを観察した。さらに、ラットにおいても、背側脳弓の破壊は、膻垢の周期性変化を乱し、間歇的な角質化を含む非発情の状態を誘起し、光照明による連続角質化をも中断させ、さらに腹側海馬の電気刺激が膻垢の連続角質化を誘起させることを見出した (貴邑、川上¹⁷⁾、図 2 参照)。この際、海馬は与えられた刺激をあたかも記憶しているかのように、その刺激効果を視床下部-下垂体-性腺系におよぼしていることは興味あることである。

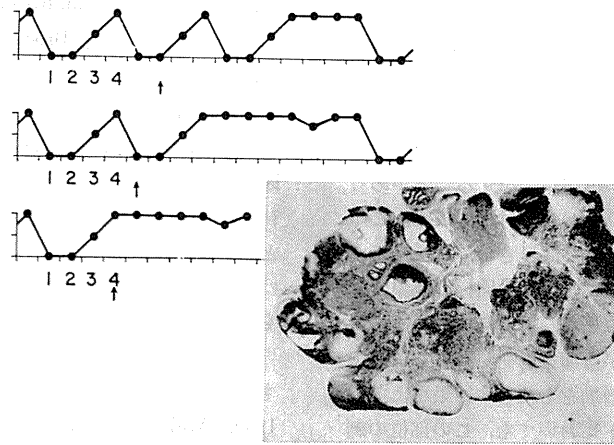


図2. 背側海馬電気刺激による膾性周期の変化, 縦軸の基線は非発情, 中点は発情前期, 頂点は発情期の膾垢像であることを示す. 横軸の1, 2, 3, 4は各々, 非発情第1日, 非発情第2日, 発情前期, 発情期を表し, 矢印は刺激日を示す. 右下は腹側海馬の電気刺激によって, 膾垢の連続角質化がもたらされた代表的な例を示す. 卵巣は多数の成熟卵胞と黄体を含む.

たとえば, 図2の性周期に伴う膾垢像のパターンからも, また視床下部から記録された電気現象の面からも, 刺激効果の長く残留し, 反復性をもつ傾向がうかがえる. したがって, 海馬が下垂体の性腺刺激ホルモン放出におよぼす影響を知るために, 最近 radioimmunoassay 法によってラット海馬の電気刺激の効果を検索した(図3参照). その結果動物が安静な状態にある時の刺激では, 全周期を通じて血中 LH の基礎レベルに影響を与えず, また発情前期の critical period 直前の刺激によっても LH の放出に影響が認められなかった. 血中 FSH 量は非発情第2日に最高値を示すが, 海馬の刺激によって減少し, また最低値を示す発情期には刺激によって増加した. 一方急性実験において内側視索前野を刺激すると, 全周期をつうじて LH を放出し得るが, 海馬刺激を同時に与えると, 血中 LH 増加の抑制効果が全周期において認められた. すなわち, 海馬はこのような急性実験の環境下では性ステロイドを中心とする内分泌環境に関係なく, 下垂体よりの性腺刺激ホルモン放出を阻止する効果をおよぼすことが明らかとなった. さらに電気現象の面からは, 海馬に発作波誘発閾値以下の強さの電気刺激(矩形波 100 Hz, 0.1 msec, 30 sec on and off)を30秒ないし30分間与えると, 発情前期に明瞭に視床下部弓状核内側部の単一ニューロンならびに多ニューロン発射活

動を抑えるが, 慢性実験ではその刺激条件下ではほとんど影響を与えないという結果をえている. 以上から, 内部ホルモン環境の変動による海馬から弓状核を結ぶ神経回路の機能の易変性が明らかとなった. この事実はまた, 辺縁系や視床下部の一部分の機能を解明するためにはできるかぎり慢性実験によるべきことを示しているであろう.

一方, 著者らの研究によれば, 思春期前のラットにおいては, 海馬刺激は下垂体の LH も FSH も増加させるにかかわらず, 血中には FSH のみを放出させることが判った. しかも, 内側視索前野, 弓状核の刺激では FSH の放出は短時間で終り, 刺激後30分ですでにコントロールレベルに戻っているにかかわらず海馬刺激では刺激後30分経過しても依然として高いレベルを示した. また, 幼若ラットの卵巣における estrogen の生成が, 海馬ならびに弓状核の刺激によってのみ増加することを観察している. 以上の結果から, 幼若時においても, また, 成熟後も, 海馬はとくに FSH 調節に関与しており, 思春期発来準備に主役を演じていることが示唆される.

(c) a. 中脳部網様体

LH 放出調節の神経機構に中脳部網様体も関与している可能性は十分に考えられる. たとえば, 脳幹の網様体賦活系は形態的にも機能的にも視床下部とは密接な関係があり, さらに, 視床下部

より大脳皮質帯状回を経て海馬に至る線維連絡が、海馬による視床下部の性腺刺激ホルモン放出調節機序に影響を与えることも最近明らかにされてきている。しかもまた、教室の柳瀬によると、発情期に膣-子宮頸部刺激によって偽妊娠を誘起した場合の中脳部網様体腹内側部の電気活動の変化は、膣-子宮頸部刺激直後より約30分間上昇を示した後、漸次下降した。これに対し、偽妊娠を誘起しえなかったものでは、膣-子宮頸部刺激直後の電気活動の増強の程度および持続時間は著しく小さかった。したがって間脳-下垂体系が性ホルモン分泌機能調節にあずかる作動系を形成してはいるが、辺縁系や中脳部網様体も視床下部を介して調節的な影響をおよぼしていることが判る。

2. 性腺刺激ホルモン分泌における神経体液性フィードバック機構

種々の末梢感覚器よりの神経性信号が、性腺刺激ホルモンの放出に影響を与えることは明らかである。その他に性腺刺激ホルモン活動を調節する主要な因子として血中の性ホルモンがある。この調節機序として、近年に至るまで、Moor & Price (1932) の唱えた、標的内分泌腺から放出されるホルモンの下垂体前葉への直接作用のみが考えられていたが、1932年に Hohlweg & Junkmann⁹⁾ によって、末梢血中のホルモンレベルの高低は脳を介して刺激ホルモンの調節を行う、という仮説が提起され、以来血中性ホルモンレベルによる下垂体ホルモンの調節は、その大部分が中枢神経系の種々の部位に存在する“sex steroid sensitive area”の神経要素を介する feedback 作用によって行われることが明らかになってきた。性ステロイドが性腺刺激ホルモン分泌調節に効果をおよぼす部位として、主として三つのレベルが考えられる。第1のレベルとして下垂体前葉があげられ、より強く働く第2のレベルとして視床下部があり、ことに feedback 調節機序の中心をなす視床下部弓状核-灰白隆起部がある。この第2のレベルに対しさらに修飾的作用をおよぼす部位として、第3のレベルの辺縁系と中脳部網様体賦活系があげられる。

歴史的にみるならば、1937年に Hertz & Meyer⁹⁾ によって生理的量の estrogen 投与が正常ラットの gonadotropin 分泌を抑制することが報告

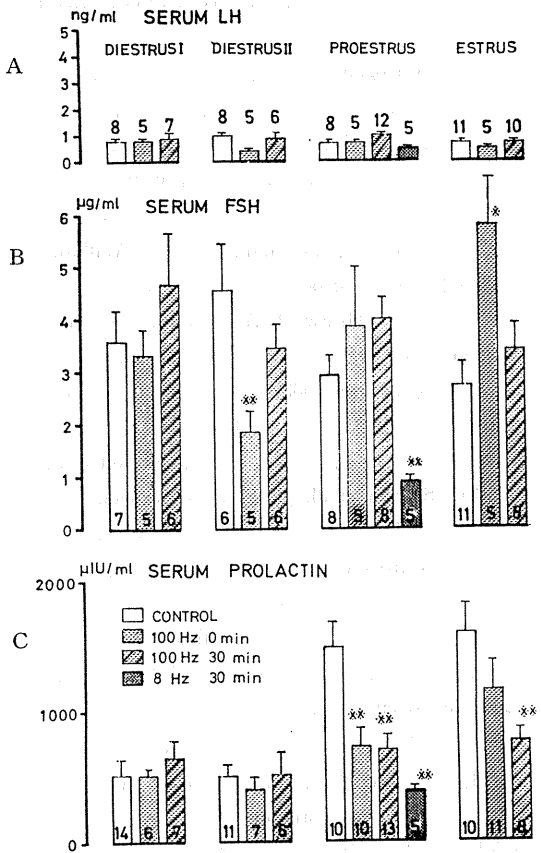


図3. 背側海馬電気刺激の血中 LH (A), FSH (B), Prolactin (C) におよぼす効果を示す。血中 LH の基礎レベルは海馬刺激によって変化をうけず、FSH は非発情第2日に減少、発情期に増加する。Prolactin は発情前期と発情期の刺激で抑制される。本実験は慢性的処置によって行われた。

された。近年になって、この estrogen による性腺刺激ホルモン抑制作用は、卵巣摘除による下垂体、血中 LH レベルの上昇が、estrogen 投与によって抑えられることで確認され、また幼若雌ラットでも同様の事実が観察された。一方、ラットをはじめとする自然排卵動物において、少量の estrogen 投与が下垂体からの LH 分泌を促すことが数多く報告されてきた。さらに、estrogen 処置が妊娠ラットにも排卵を起さしめたり、適当な時刻に estrogen を投与すると排卵を早めうることも確められた。ウサギのような反射性排卵動物では、少量の estrogen 投与は自然排卵を誘起しないが、銅塩に対する反応性を高めて排卵を誘起する。なお、estrogen のこのような性腺刺激ホルモ

ン刺激作用については, Markee, Everett, Sawyer らによって繰返し確認されてきている。上述したとおり, estrogen は性腺刺激ホルモン分泌に対し 2 面性をもち, 同量のホルモンが同一部位に投与されても動物の内部環境条件によって促進的または抑制的効果をおよぼす。しかし, estrogen がどの部位に作用をおよぼすのかは未だ十分に明らかにされていない。Pencharz (1940) や Williams (1940) に始まる estrogen の下垂体への直接作用説は, その後の Hisaw (1947), Bradburg (1947), Greep (1950) らの実験で支持されており, 近年に至り, Bogdanove (1963) の下垂体前葉への estrogen 植込み実験の結果からさらにこの説の正当性が強調されている。しかし一方で, Everett et al. (1949), Sawyer et al. (1949) らが estrogen による排卵が神経性に惹起されることを明らかにしたことで, estrogen は下垂体と視床下部とどちらに主として働くのであろうかという疑問がもたれたが, 最近では性ホルモンの feedback 部位として視床下部が下垂体前葉よりも重要視されている。以下 estrogen の脳における作用部位に関してえられた知見を整理して述べてみよう。

1. *Hypophysiotropic area* について (i) 弓状核や正中隆起部への estrogen の植込みは性周期の消失と子宮萎縮を惹起する。このような動物の卵巣は成熟卵胞をもたず, 間質組織も萎縮している。(ii) ウサギの後部正中隆起部から結節部にかけての estrogen の植込みは, 交尾による排卵を阻止し, 卵巣や精巣の萎縮を誘起する。他方, 下垂体前葉や, 乳頭体, その他の部位への植込みはこのような効果を示さない。(iii) estrogen の単独投与によって血中の LH は消失するが, 単独では効果のない程少量の estrogen 投与も少量の progesterone を追加することによって同様の LH 抑制効果が生ずる。しかも, このように処置した動物でも, 視床下部正中隆起部粗エキスを注射することにより, 10分以内に血中 LH の再出現がみられることから, estrogen はおそらく視床下部の LH 放出因子存在部位に働いて, その分泌を抑制するものと思われる。(iv) 視床下部の腹側部へ卵巣片や estrogen を植込むと, 卵巣摘出したラットやウサギの下垂体に去勢細胞の出現が抑制されるが, 視床下部の他の部位への植込みではこの抑制効果が見られない。去勢細胞というのは卵巣や

睪丸の摘除後に下垂体にあらわれる特有な細胞で, その出現は下垂体の性腺刺激ホルモン産生, 分泌機能の亢進を意味する。さらに, 後部正中隆起部に estrogen を植込むと下垂体の LH 量は減少し (去勢ウサギの血中 LH 増加も阻止), 一方 prolactin 含有量は著増することが知られている。

2. 前部視床下部について

これらの領域には, H^3 -estradiol が蓄積され, estradiol receptors が存在しているともいわれている。最近, 子宮において estradiol と特に強く結合する物質と類似の, あるいは等しい特殊蛋白質がこの領域に存在していて, receptors または estrophils と呼ぶべきものが estrogen 効果を受けとめるともいわれている。(i) 前部視床下部に卵巣小片を自家移植した場合, そこから分泌される estrogen により FSH, LH 分泌が抑制される。下垂体前葉や, 肝臓内への移殖ではこの効果は認められない。さらに, ラットの前部視床下部への微量 estrogen 注入は皮下注射に比し 125 倍の FSH や LH 抑制効果がある。ただし, 内側視索前野に接する一部分に短時間 estrogen 結晶を作用させた場合には, FSH の分泌が増加し, 幼若ラットの膣開口時期を促進させる。いかえると微量の estrogen が一過性にこの部分に働いた場合には, いわゆる positive-feedback 的に作用するものと推測される (Davidson 1968)。(ii) 卵巣摘出後の FSH, LH の分泌増加に対する estrogen の抑制効果は, 前部視床下部破壊によって消失する。(iii) 前部視床下部を破壊した成熟ラットに testosterone を投与しても, 脾移殖卵巣に変化を起さないが, 前部視床下部を破壊しない正常ラットでは変化が認められる。(iv) 血中性ステロイドの増減につれて, 前部視床下部の神経細胞核の大きさが変る。(v) 血中性ステロイドの増減が, 前部視床下部 (特に内側視索前野) から弓状核に対する興奮性の変動に深い関係のあることが認められた。正常性周期 (4 日周期) ラットの各時期において内側視索前野を刺激したときの弓状核ニューロンの単一発火活動をみると, いずれの時期にも刺激中発射活動の増加が認められた。しかし弓状核ニューロン発射の増加を導く内側視索前野の刺激閾値は周期によって異っており, 発情前期に最も低く, 非発情第 1 日目に最も高い変化を示した。一方卵巣摘除ラットではその閾値は極めて高いが,

estrogen 処置によって経時的に低下し, estrogen 2日投与ラットでは発情前期と同一レベルまで低下する. この事実から正常性周期における周期的な閾値の変化には血中 estrogen 濃度の増減が影響するものと考えられる. (vi) 血中 estrogen 優位な状態下では陰刺激によって視床下部のニューロン発射活動は著しく促進され, 内側視索前野でも軽度増強される.

Progesterone の性腺刺激ホルモン分泌におよぼす効果は, estrogen の場合と同様に投与される量と時期, またその時の卵巣の状態によって二元的である. Progesterone の促進作用について最初に記述したのは Everett⁵⁾ で, 彼は自発性連続発情ラットに連続的あるいは間隔的な progesterone 処置をすることで, 性周期を回復させ, 排卵を誘発させることに成功した. さらに Zeilmaker (1967) は5日周期ラットの非発情期第3日早朝の投与は排卵を1日早めるが, 非発情期第3日午後の投与では排卵ホルモン分泌を促進せず逆に自然排卵を抑制することを明かにした. この二元的な働き方については, progesterone 投与後の時間によって脳の刺激閾値が二相性の変化を示すこと, progesterone 投与時刻による視床下部多ニューロン発射活動の反応のちがいがなど, 著者ら¹⁴⁾ や Terasawa & Sawyer²⁶⁾ らによって, 電気活動の面からも証明された(表1参照). また卵巣摘除ラットにおいて, progesterone を午前10時あるいは午後6時に注射して, 扁桃核と海馬の多ニューロン発射活動の反応を調べたところ, 午前中の注射では扁桃核はほとんど変化を示さず, 海馬もわずかにその活動レベルの上昇を示したにすぎないが, 午後の場合には両者ともに短時間のうちに活動レベルが上昇して, 変化が半日以上持続した. ここでも投与時刻による二元的な反応が認められたわけである. さらに重要なことは estrogen 投与においても時刻による反応のちがいが認められ, 午前中の投与で扁桃核, 海馬ともに3時間半頃から活動が低下したが, 午後投与すると1時間以内に上昇し, 8時間以上持続した.

なお, progesterone の排卵促進作用はどのレベルで行われるのかについて種々の実験が行われて来ている. この促進効果は dibenamine や atropin の投与によって消失することから, 脳を介して行われていることは容易に推測できる. しかも, 脳

における作用レベルは (i) 視床下部正中隆起部に progesterone を植込むと排卵は促進する (Dörner & Döcke²⁾) が, 前部視床下部や視索前野に植込んでも排卵は誘起できない (Kobayashi & Miyake¹⁸⁾). (ii) 前部視床下部破壊による連続発情ラットでも progesterone 投与によって排卵することがある (Greer 1953, Alloiteau 1954) などの事実から視索上核や内側視索前野が progesterone の第1次作用

表1. 性ホルモン投与時間差による脳局所の電気活動の変化 (川上, 伊吹, 真中未発表)

A) Estrogen (25~50 µg, s. c.) 投与			
Time of INJ.	1000	1200	1800
Region			
ARC	↑	↑	↑
MPO	↓	→	↑

B) Progesterone (5~10 mg) 投与			
Time of INJ.	1000	—	1800
Region			
ARC	↑		↑
MPO	↓		↑

C) Estrogen (5 µg)-Progesterone (1 mg) 投与			
Region	1st. EST.	2nd EST.	P ROG.
ARC	→	↑	↑
MPO	↑	↑	↑

D) Testosterone propionate (3~5 mg) 投与			
Time of INJ.	0100	0900	200
Region			
ARC	—	→	↓
MPO		↑	—

↑: 脳活動レベル上昇, ↓: 脳活動レベルの下降, →変化なし, ARC: 視床下部弓状核, MPO: 内側視索前野, AMYG: 扁桃核, HPC: 海馬.

部位であるとする Barraclough (1964) の考え方は困難である. しかも, estrogen の取り込みが内側視索前野で著しい (Kato¹⁰⁾) ことや, 電気生理的現象からみても内側視索前野は脳諸部位の興奮レベルの変動に伴い容易に活動レベルを変えることが明らかにされており, したがって, progesterone は脳諸部位に同時的に作用し, その興奮活動を変え, それらからのインパルスが中継部位としての

内側視索前野の独自の興奮性の変動を規正し、排卵誘起に關与するものと推測される。

多量の progesterone 投与による排卵抑制効果については Rothchild (1965), Schally et al.²³⁾ らは視床下部を介するといひ、Zeilmaker & Moll (1967) は大量の progesterone 投与後でも正中隆起部の電気刺激で排卵を誘起した事実から正中隆起部以外の脳部位を介するとしている。Progesterone の下垂体への影響が脳を介するという根拠は電気生理学的にもウサギやラットについて報告されており、また著者らもそれを強く支持する結果をえている。しかし、norethindrone や progesterone の投与は正中隆起部粗エキス投与による排卵を阻止し、しかも卵巣の LH 投与に対する反応性は消失しない点から卵巣への直接作用ではないにしても下垂体への直接作用によって LH 放出の抑制が行われると考えている人達もいる (Redmond 1968, Dörner & Döcke²⁾)。Progesterone の投与量、投与時刻による下垂体ホルモン放出への効果のちがいが、基礎に存在する estrogen のレベルが問題視されている。すなわち、estrogen レベルの低い非発情期早期には progesterone は排卵ホルモンの一過性放出を遅延させ、高レベルにある非発情期後期や発情前期にはその放出を促進させる。反射性排卵動物の代表的な動物であるウサギにおいては一定の estrogen レベルのもとに生理的量の progesterone は投与後初期には脳幹賦活系や視床下部、辺縁系の一部の興奮閾値をやや低め、次いで高レベルにあげる。これは progesterone に estrogen の作用を賦活する働きがあると考えられる (Kawakami & Sawyer 1959)。ただし、排卵誘起の機序に両ホルモンの濃度比が重要であるとする Hisaw の説と同様に、Döcke & Dörner (1968) の実験結果から、両ホルモンの濃度比つまり estrogen と progesterone の比率が LH 放出因子に対する下垂体細胞の感受性に影響を与えるという実験結果や、卵巣摘出ラットは、LH 放出因子に対する反応性を減弱しているが、estrogen と progesterone の処置によって LH を容易に放出しうる (Schally et al.²³⁾, McCann²⁰⁾) という事実もあり、estrogen, progesterone いずれがより重要な LH 放出因子に対する働きをもつかは一概に決められないと思われる。

近年に至って、short feedback 機序の存在が明

らかにされた。これは internal feedback と呼ばれ、前葉ホルモン自身が視床下部に存在するそのホルモンの放出因子に対し調節作用をあらわすことである。1972年に、Sawyer & Kawakami は交尾後の雌ウサギに認められる EEG after-reaction が交尾によって放出され性腺刺激ホルモンによることを明らかにし、間接的にこの調節機序の存在を証明した。ついで1960年 Halász & Szentágothai が前葉組織を第Ⅲ脳室の漏斗窩に植込み、副腎機能の著しい低下を認め、Motta ら²²⁾ が ACTH の internal feedback を唱えた。また、David (1965, 1966) や Corbin (1966) は正中隆起部への LH 植込みが、正常、卵巣摘除雌ラットならびに雄ラットの下垂体 LH 量を減少させうることを認め、LH もその分泌に対し負の feedback 効果をもつことを明らかにした。Corbin (1967) や Frascini (1968) らは FSH についても同様の機序の存在を証明している。また、Ojeda & Ramirez (1969) によれば LH と FSH の internal feedback 機構が思春期のラットにも存在するという。その後、この feedback 調節に關与する脳の働き方については視床下部の単一ニューロン発射や多ニューロン発射活動への性腺刺激ホルモンの影響から電気生理的方法によってラットやネコにおいて確かめられている。Szentágh (1962, 1964) は上記の LH, FSH の外に PMS や HCG を投与すると、その feedback 作用によって下垂体中の性腺刺激ホルモン量が減少するという事を見付けている。

最後に、上述した視床下部ほどには明らかにされていないが、辺縁系の feedback 調節について簡述してみる。教室の実験結果によると動物の種によって若干の差異はあるが、ウサギでは扁桃核内側および外側基底核や内側核は estrogen 植込みによって卵巣の estrogen 生合成と分泌ともに抑制されるが、progesterone 植込みによってほとんど変化がみられなかった。ラットにおいても estrogen 植込みによって発情行動は強化される。また、この部位の内側部分は選択的に強く [¹⁴C] estradiol と結合することが Strumpf (1969), McEwen (1970) らによって明らかにされている。一方 LH, HCG や FSH などの投与は辺縁系諸部位に EEG after-reaction を起こす事実 (Kawakami & Sawyer 1959) から辺縁系が性ホルモン

や性腺刺激ホルモンに対し感受性をもつことが推測されたがその後、扁桃核にLHを植込むと下垂体のLH量は変化しないが、血中LH放出に対してはnegative feedback的に作用することがわかった (Corbin 1966).

他方、海馬については性ホルモン植込み部位によって性腺刺激ホルモン放出に著しい差異が生ずる。たとえば fascia dentata は estrogen に対し positive feedback 的に働き、cornu ammonis から alveus 層にかけては progesterone に対し positive feedback の作用を有することが著者らの実験から証明されている。また標識 progesterone 取り込みが海馬では著明であるという (Pfaff 1968).

むすび

以上、雌動物とくにラットの性腺刺激ホルモン分泌調節機序の一端を述べた。神経生理の面からは性ホルモンの周期性分泌活動発現機序は興味ある課題であり、内分泌学の面からは視床下部のゴナドトロピン放出に関与する諸部位には数時間リズム、24時間リズム、4日以上にわたる長時間リズムの3種類の神経活動があることがわかっている。しかも、それらのリズムは LH-RH, FSH-RH, 性腺刺激ホルモン、性ホルモンそれぞれの ultra short feedback, short feedback および long feedback 作用をうけて活動が規制されているという概念が強調されて来ている。さらに最近に至り辺縁系とくに海馬、扁桃核、中隔などが性ホルモンに対し感受性を持ち、視床下部を介する性腺刺激ホルモンの分泌調節に重要な働きをもつことが推測されるに至った。

さらに TSH や LH 等の放出ホルモンの化学構造の同定も成功されるに至り、化学的な面からは神経内分泌の基礎研究が発展しつつあるが、電気現象に基づく生理機能の面からの辺縁系の調節機序の追究には大きな障壁がある事を強調したい。すなわち、急性実験の手法をもって調節機序の正常な動態を知ることにはできないと常識的にも考えられるが、加うるに、ストレス下と正常安静状態下とでは海馬の性ホルモン、副腎皮質ホルモン分泌調節機序を異にするという著者らの実験事実からも充分頷ける。したがって、今後神経系と内分泌系との協働活動についての研究は慢性実験の手

法をもって行うべきであり、またいままでの基礎的研究成績についてもその実験条件に応じ新しく整理し知識の統合を計ることが望まれる。

文 献

- 1) Arai, Y. (1971) Effect of electrical stimulation of the amygdala on induction of ovulation in different types of persistent estrous rats and castrated male rats with an ovarian transplant. *Endocrinol. Jap.* 211-214
- 2) Dörner, G. & Döcke, F. (1967) The influence of intrahypothalamic and intrahypophyseal implantation of estrogen or progesterone on gonadotropin release. *Endocrinol. Exp.* 2, 65-71
- 3) Eleftheriou, B. E. & Pattison, M. L. (1967) Effect of amygdaloid lesions on the hypothalamic follicle-stimulating hormone-releasing factor in the female deermouse. *J. Endocrinol.* 39, 613-614
- 4) Eleftheriou, B. E. & Zolovick, A. J. (1967) Effect of amygdaloid lesions on plasma and pituitary levels of luteinizing hormone. *J. Reprod. Fertility*, 14, 33-37
- 5) Everett, J. W. (1940) Restoration of ovulatory cycles and corpus luteum formation in persistent-estrous rats by progesterone. *Endocrinology*, 27, 681-686
- 6) Everett, J. W. & Quinn, D. L. (1966) Differential hypothalamic mechanisms inciting ovulation and pseudopregnancy in the rats. *Endocrinology*, 78, 141-150
- 7) Flerkó, B. (1954) Zur hypothalamischen Steuerung der gonadotropen Funktion der Hypophyse. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* 4, 475-492
- 8) Hertz, R. & Meyer, R. K. (1937) The effect of testosterone, testosterone propionate and dehydroandrosterone on the secretion of the gonadotropic complex as evidenced in parabiotic rats. *Endocrinology*, 21, 756-761
- 9) Hohlweg, W. & Junkmann, K. (1932) Die hormonal-norvöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wochschr.* 11, 321-323
- 10) Kato, J. (1971) Studies on hypothalamic estradiol receptor. *Excerpta Medica*, No. 2346, 108-109
- 11) Kawakami, M. & Ibuki, T. (1972) MUA changes in the brain correlative with induction and maintenance of pseudopregnancy in rats. *Neuroendocrinology*, 9, 2-19
- 12) Kawakami, M. & Terasawa, E. (1970) Effect

- of electrical stimulation of the brain on ovulation during estrous cycle in the rats. *Endocrinol. Jap.* **17**, 7-13
- 13) Kawakami, M., Terasawa, E. & Ibuki, T. (1970) Changes in multiple unit activity of the brain during the estrous cycle. *Neuroendocrinology*, **6**, 30-48
 - 14) Kawakami, M., Terasawa, E., Ibuki, T. & Manaka, M. (1971) Effect of sex hormones and ovulation-blocking steroids and drugs on electrical activity of the rat brain. In Sawyer and Gorski *Brain and Hormones* (University of California Press, Los Angeles, in press).
 - 15) Kawakami, M., Terasawa, E., Kimura, F. & Kubo, K. (1971) Correlated changes in gonadotropin release and electrical activity of the hypothalamus induced by electrical stimulation of the hippocampus in immature and mature rats. In Ford *Progress in Brain Res* (Karger, Basel/New York, in press).
 - 16) Kawakami, M., Terasawa, E., Seto, K. & Wakabayashi, K. (1971) Effect of electrical stimulation of the medial preoptic area on the hypothalamic multiple unit activity in relation to LH release. *Endocrinol. Jap.* **18**, 13-21
 - 17) 貴邑富久子, 川上正澄 (1968) ラット海馬の性周期におよぼす影響. *日本内分泌誌* **43**, 1095
 - 18) Kobayashi, F. & Miyake, T. (1971) Acute effect of hypothalamic deafferentation on progesterone-induced ovulating hormone release in the rats. *Endocrinol. Jap.* **18**, 395-401
 - 19) Koikegami, H., Yamada, T. & Usui, K. (1954) Stimulation of amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex with reference to its effects on uterine movements and ovulation. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* **8**, 7-31
 - 20) McCann, S. M. (1962) A hypothalamic luteinizing-hormone-releasing factor. *Am. J. Physiol.* **202**, 395-400
 - 21) Mena, F. & Beyer, C. (1963) Effect of high spinal section on established lactation in the rabbits. *Am. J. Physiol.* **205**, 313-316
 - 22) Motta, M., Mangili, G. & Martini, L. (1965) A 'short' feedback loop in the control of ACTH secretion. *Endocrinology*, **77**, 392-395
 - 23) Schally, A., Carter, W. H., Saito, M., Arimura, A. & Bowers, C. Y. (1968) Studies on the sites of action of oral contraceptive steroids. I. Effect of antifertility steroids on plasma LH levels and on the response to luteinizing hormone-releasing factor in rats. *J. Clin. Endocrinol.* **28**, 1747-1755
 - 24) Szentágothai, J., Flerkó, B., Mess, B. & Halász, B. (1962) "Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary" *Hung. Acad. Sci., Budapest.*
 - 25) 寺沢 肇 (1971) 排卵の中枢機序に関する研究 (I). 連続発情ラットにおける排卵ホルモン放出時の脳活動に関する研究. *日本内分泌誌* **46**, 1081-1096
 - 26) Terasawa, E. & Sawyer, C. H. (1970) Diurnal variation in the effects of progesterone on multiple unit activity in the rat hypothalamus. *Exptl. Neurol.* **27**, 359-374
 - 27) Velasco, M. E. & Taleisnik, S. (1969) Effect of hippocampal stimulation on the release of gonadotropin. *Endocrinology*, **85**, 1154-1159

第7章 体温調節中枢

名古屋大学医学部第一生理学教室
中山 昭 雄

1. 中枢とは

この特集の主題は「自律神経中枢」となっている。たしかに発汗や皮膚血管運動は自律神経の支配下にあるけれども、暑さや寒さに対する反応はそればかりではない。Shivering (ふるえ) やパントイングは骨格筋の収縮によるものであるから、自律的な機能ではあるが自律神経によるものではない。ましてや対暑反応を単純な副交感神経反応と見なしてはならない。いわゆる体温調節中枢なるものは自律神経中枢の一部ではなく、自律神経系を含む大きな一つの調節機構である。

従来は体温調節を狭義に解して、調節反応として皮膚血管運動、発汗、ふるえなどの生理的反応のみを取扱い、中枢すなわち視床下部としたのであるが、最近では行動性調節を含めて考えるようになった。行動性調節は体温調節能を持たない動物においても認められるもので、複雑ではあるがこれを高等な機能というのは当たらない。実験箱を二つに仕切り、一方を高温、他方を低温にし、この中である種のトカゲの脳を加熱すると、トカゲは低温室に入り、冷却すると高温室に移動する。魚類が至適温度の水域を求めると行動による調節である。恒温動物でも同じことが観察される。サルの脳温を上昇させると冷風用のスイッチを押し、下降させると温風用のスイッチを押す。その程度は脳温の変位に比例するという⁴⁾。日本ザルは熱帯性動物とされているが、その発汗能力は極めて貧しく、とても多量の温熱負荷を処理できる程のものではない。彼等はおそらく何らかの行動性調節によっているに違いない。

ヒトの場合は暑ければ衣服を脱ぎ、日蔭を求め、水浴し、寒ければ衣服を重ね、風を避け、火を求める。これらすべて行動性調節であり、その発現は

視床下部のみでは不可能であり、当然より上位の脳の関与を必要とする。とすれば大脳皮質も体温調節中枢の一部をなしていることになる。体温調節中枢を云々するまえに、まず体温調節がどのようにして行われるかを述べるのが順序であろう。図1は医学生理解のために Burton (1953) が描いたものである。

調節の第一歩は温度の検出である。皮膚には温受容器と冷受容器が分布しているが、その組織学的構造は明らかではなく、自由神経終末であるといわれている。冷受容器の数がはるかに多い。これら受容器の活動は Hensel (1952) の一次求心

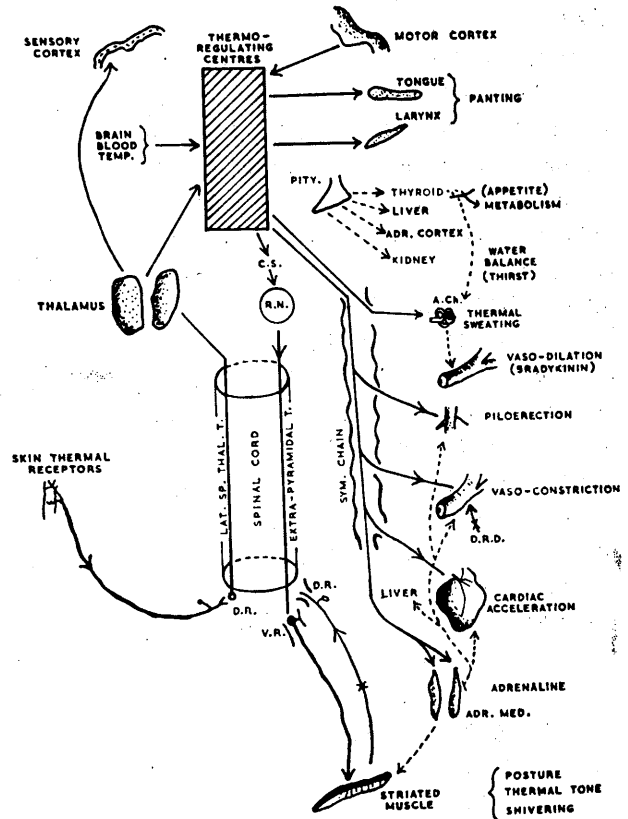


図1. 体温調節の模式図 (Burton, 1953). 中枢は暗箱となっている。末梢からの温度情報は必ずしも視床を経由しない。

線維の放電記録によってかなり明らかとなったが、脊髄内上行路やさらに上位における知見は極めて乏しい。筋にも温度受容器があるといわれているが、まだ確証はない。脳には脳温受容器が存在する。温受容器、すなわち局所温の上昇に応じて放電頻度の増加を来すニューロンは視床下部前部から視束前野に分布し、局所温の低下によって放電の増加を示す冷受容器は中脳網様体に多く見出される。脳幹以外にも温度受容機構があると主張されている。これについては後で触れたい。

温度受容器において温度変化がどのようにして放電頻度変化を生ずるかという transducer としての機構は興味あるところであるが、研究材料として適当なものが見当らないので、ほとんどかわっていない。脳の受容器についても、ある温度変化によって温・冷両受容器の一方では放電増加、他方では減少という機能的な事実のみがわかっていて、形態的、生化学的な両者の差異については何も知られていない。

さてこれら末梢および脳の温度情報が集められ、統合処理が行われるのは視床下部のようだ。それは主として切断実験の結果にもとづいている。Ranson ら (1940) の破壊実験から視床下部前部には放熱中枢が、後部には産熱中枢があるという説が唱えられ、今日でもなほ教科書にしばしば引用されている。しかし視床下部の加温・冷却実験の結果によると、放熱・産熱反応ともに視床下部前部の刺激によっておこり、後部の温度刺激はあまり有効ではない。ユニット放電の記録によって、温受容器は視床下部前部から視束前野に多く密集していることが明らかとなった。

であるから視床下部前部は放熱中枢ではなく、むしろ脳温受容器の存在部位である。その情報が末梢の皮膚受容器からの情報とともに統合処理されるのは、だから視床下部後部ではなかろうかということになる。しかし後部でそのような機能が行われているという積極的な証拠は、いまのところまだえられていない。

中枢というものを情報が最終的に整理統合され、判断されて、しかるべき命令が発する司令室と定義すると、これを刺激すれば、いかなる反応が出現すべきか筆者にはわからない。またこのように定義してそれを視床下部後部に限局してしまうと、もはや中枢について書き記すことがな

い。しかしながら温度情報の統合処理は視床下部のみではなく、いろいろな部位で行われているに違いない。視床下部はその中の主な key station であろう。中枢という語は厳密な定義によることなく慣用されるが、それを狭義に解釈しないで、ここでは体温調節に関与する脳内機構として広義に受取りたい。

さてこの中枢から末梢奏効器に向って遠心性の命令が発する。温熱的中間環境においては、熱収支のバランスは皮膚血流の微妙な調節によって保たれるが、環境温がある限度を越えると発汗やふるえがはじまる。どのようにしてこの限度が検出されるのかわからない。生体の温度受容器がある温度を境として活動のパターンが急に変化するということは知られていないから、調節入力としての温度情報はただ定量的に変化するだけである。とすればそれが中枢であるレベルに達したとき、発汗とか、ふるえとかいう第2の防衛機転が発動するわけであるが、皮膚血管運動との閾値の差がどのような仕組みでなされているのか全く不明である。

ヒトの手掌で発汗を連続的に記録し、一方反射光電プレチスモグラフで指の血流を観察すると、発汗の増加と血管収縮は多くの場合同期しておこるが、必ずしも一致しない。皮膚血管は adrenergic の支配であり、汗腺の腺細胞は cholinergic、腺の平滑筋上皮はおそらく adrenergic な神経支配を受けていると思われるが、この三者の神経支配の機能的形態的差異は明らかではない。

ある種の動物では non-shivering thermogenesis が認められるが、ヒトでははっきりしない。ふるえは特有なりリズムを持った随意筋の収縮であるが、このリズムは脊髄前角の α , γ ニューロンと筋の伸展受容器からなる帰還回路で形成されるものらしい。ふるえのリズムに一致した下降性インパルスは上位の脳ではえられていない。

内的外的温熱ストレスに対する生体の反応はこれらの他に甲状腺、副腎等の内分泌的变化、体液の移動、肝、腎、心臓への影響など、ほとんど全身的な反応であり、さらに刺激が長期に持続すると、いろいろな温・冷適応現象が生じ、食物の摂取、性活動にも影響がおよぶ。

一般にある系の特性、あるいは動作様式は系の入力と出力の関係からある程度推察することが可

能である。体温調節においても、生体にいろいろな温熱刺激を与え、その結果生じた反応から中枢の特性をうかがうことが行われた。末梢は中枢をスクリーン上に拡大投影したものともしえるから、この種の研究は一見間接的に思われるかもしれないが、今後も続けられるべきであり、またそれによって中枢そのものの研究において解決されるべき問題が明らかとなる。

しかし一方いつまでも中枢を暗箱のままにしておくことはできない。脳の切断・破壊・刺激という研究方法は体温調節中枢の研究にも用いられ、多くの成果があげられたが、それぞれの方法に一長一短があり、なかなか決定的な結論がえられな

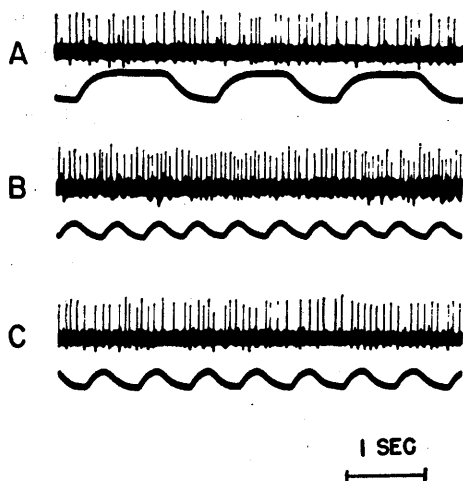


図2. 局所加温時の視床前野ユニット放電と呼吸曲線(ネコ)。A: 対照, 脳温 38°C。B: 加温中, 脳温 40°C。C: 加温中止後20秒。

い。その成果については文献 2) を参照して頂きたい。教科書では Mountcastle ed: Medical Physiology に Bard が要領よく記載している。

編者から要望のあった単一ユニット放電による研究については、すでに本誌にやや詳しく発表¹³⁾したが、温度情報の統合処理に関してはまだ研究が端緒についたばかりであるというのが現状である。ここではその神経性調節をめぐる諸問題をいろいろな観点から、ごく最近発表された論文を中心に解説したい。体温調節全般に関する討論は文献 1) に詳しい。

2. 脳温受容器の分布

脳の一部を加温すると皮膚血管の拡張やパンテ

ィングがおこることは古くから知られていた。初期の観察は麻酔動物についてなされたので、その温度も生理的な範囲を越えるものであったが、それでも視床下部が最も有効な刺激部位であることが明らかとなった。

実験方法が改良され、無麻酔の動物で行われるようになり、視床前野-視床下部前部が加温・冷却に最も鋭敏であり、視床下部後部は局所の温度変化に応じないことが明らかにされた。そこで視床下部後部が産熱中枢であるという考えは次第にうすれ、脳温の受容は視床下部前部、情報の統合処理は後部でという考えが生れて来た。

微小電極を視床前野に挿入すると、局所温の上

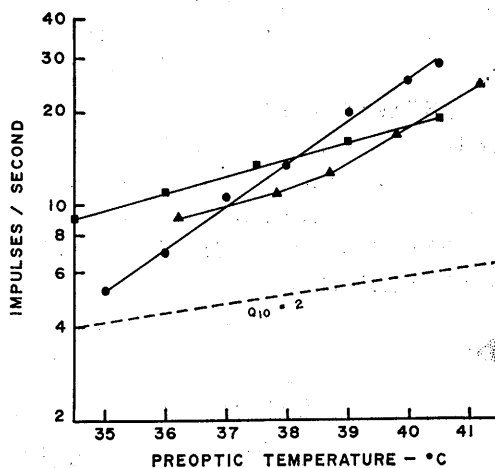


図3. 視床前野温ユニットの定常状態における温度特性。

昇に比例して著明な放電頻度の増加を示す温ユニットがえられる(図2)。それは脳温を一定に保つ限り一定の放電頻度を持続する。記録される部位は視床交叉の上、前交連の下の領域で、正中線より0.5 mm 以内(ネコ)に多く見出された。視床下部前部ではこの他にもいろいろな温度特性を示すユニットがあり、現在のところ次のように分類されている。すなわち真の温受容器は $Q_{10} > 2$ の感度を持ち、視床前野に多く存在し、パイロジェンによって抑制され、温度特性曲線が直線的である(図3)。これに対し、その分布が中隔から視床下部後部に拡がり、 $Q_{10} \leq 2$ 、しばしば温度特性曲線に折れ目を生じ、バルビタールによって抑制を受けやすいものは介在ニューロンである。

脳温低下にもなって放電の増加を示す冷ユ

ットは視床下部前部および後部にも存在するが、上の基準からして、すべて介在ニューロンであるようだ。筆者は中脳網様体を冷却してそこに負の温度特性のいちじるしく高いニューロンを数多く見出した¹²⁾。それは中脳網様体にかかなり広く分布している。図4に示したニューロンはすべて試みた限りでは皮膚に与えた機械的刺激に応じないものであるが、他の多くは触刺激などにも応ずるものであった。その後、網様体ニューロンの麻酔薬に対する反応を調べたところ、適当量の麻酔では、自然放電は消失するが温度特性は抑制されていないことが見出された。であるから、いろいろな感覚刺激に応ずる典型的な網様体ニューロン自身が、局所温に対してこのような負の温度特性を持っているのではないかと考えられるようになった。

最近 Edinger ら⁸⁾は従来の成績を合せて表1を発表している。中隔と視床下部後部には温受容器の数は少ない。温介在ニューロンは中隔に多く、冷介在ニューロンは視床下部後部に多い。中隔を電気刺激するとふるえが抑制されるという報告があるが、体温調節における中隔の意義はまだ不明

である

いまのところ、温受容器は視床前野に、冷受容器は中脳網様体に密に存在し、視床下部後部において情報の統合が行われると筆者は考えている。今後この統合の機構の解析が研究の対象となるであろう。しかし介在ニューロンのレベルにおいて刺激とユニットの応答を対応づけることは視覚や聴覚におけるほどには容易ではなく、かなりの困難が予想される。

3. 脊髄における温度受容

視床下部のすぐ尾側で脳幹を切断したウサギは、術後2週間でかなりの体温調節能を示す。椎管にポリエチレンのカテーテルを挿入し、温水や冷水を流すと、バンティングやふるえがおこる。この際視床下部の温度は変化していないので、脊髄には温度の受容機構があるに違いないと Thauer 一門によって長年主張されている。もっともバンティングの発現には視床下部の統合を必要とするらしい。

脊髄内の温度受容器そのものの活動はまだ記録されていないが、上行性線維における放電がえら

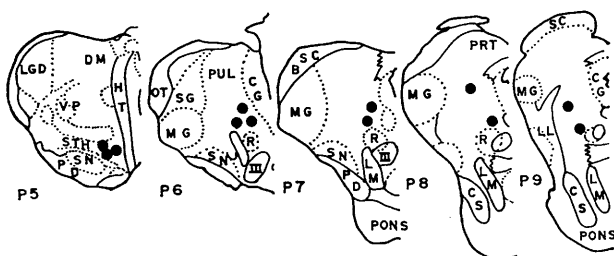


図4. 中脳網様体における冷ユニットの分布 (ウサギ).

表1. 視床前野とその近傍で記録されたニューロンの温度特性による分類⁸⁾.

	Preoptic Area		Septum		Posterior Hypothalamus	
	No. found	%	No. found	%	No. found	%
$Q_{10} = 1$	38	43.2	28	30.1	47	47.0
$Q_{10} = 2$	14	15.9	26	28.0	17	17.0
Thermodetectors	19	21.6	8	8.6	7	7.0
Warm interneurons	7	7.9	21	22.6	11	11.0
Cool interneurons	10	11.4	10	10.7	16	16.0
Warm-cool units	0	0	0	0	2	2.0
Total	88	100.0	93	100.0	100	100.0

れている。頸髄下部胸髄上部を局所加温し、橋のレベルで記録すると、脊髄温の上昇にともなって放電頻度の増加が認められる。一方脊髄温の下降によって放電頻度の増加する線維放電が前側索において最近記録された¹⁶⁾。

これらの上行性インパルスは視床下部のユニット活動にどのような影響をおよぼすのであろうか。Guieu & Hardy¹⁰⁾によると、視床前野のあるニューロンは局所温の上昇にも、脊髄温の上昇にも放電の増加を示したが、その反応様式はすべて非線系、つまり介在ニューロンであった。彼等はまたユニット放電と、耳介皮膚温、呼吸数との間に明らかな平行関係があることを観察し、さらに視床前野ニューロンの放電が直腸温と相関を示すことなどから、視床前野において各種の温度情報が統合されると述べている。

4. 中枢化学伝達物質³⁾

視床下部にアミン類が多量に含まれていることは以前から知られていた。Feldberg & Myers (1963) はネコの側脳室、視床下部前部にノルアドレナリンを微量注入したところ体温が低下し、5-HT の注入によって上昇した。同じような反応がイヌヤサルにおいても見られたので、彼等は正常な体温は視床下部におけるこれら二つのアミンの比率によって決まるとの仮説を提唱した。そして発熱物質の作用は過剰の 5-HT が視床下部において放出されるからであると説明した。

その後このアミンの作用を他の動物で試みたところ、ウサギとヒツジでは逆にノルアドレナリンによって体温の上昇が、5-HT によって下降が観察された。さらにまたアミン類の効果は実験室の室温によってもかなり異なることが明らかにされた。

ノルアドレナリンと 5-HT が視床下部における化学伝達物質であるという確実な証拠はまだえられていない。これらのアミンは血管作用をもっているから、視床下部の血管に作用して局所の血流の増加、または減少を来し、その結果視床下部の温度が低下し、末梢血管の収縮、代謝の促進といった反応がおこる可能性も考慮に入れなければならないまい。

アミンを含むニューロンは視床下部のかなり広い部分に分布している、そしてこの視床下部の生

理的役割は体温調節のみではない。アミンの作用が体温調節のみに関係するとは思えないが、この点実験的な検討が望まれる。

しかしながらアミンが脳の温度受容器に作用するという信ずべき知見もえられている。5 連微小電極でラットの視床下部の温ユニットの放電を記録しながら、電流によって微量の 5-HT を作用させると放電が増加した。ノルアドレナリンでは冷ユニットの放電増加、温ユニットの放電減少が見られた。しかしネコではこれとは逆にノルアドレナリンは温ユニットに促進的、冷ユニットに抑制的であり、5-HT は冷ユニットに促進的であった⁵⁾。筆者ら(未発表)がウサギの視床前野において試みた結果では、ノルアドレナリンは冷ユニットに促進的、5-HT は温ユニットに促進的に作用した。

最近になって Feldberg⁹⁾ はまた新しい説を提唱した。無麻酔のウサギで側脳室から小脳延髄槽への灌流を行い、灌流液を 0.9% の食塩水とすると体温が 2°C も上昇することを観察した。この灌流液に Ca を加えるとこのような上昇はおこらない。Na による発熱効果と calcium brake のバランスのもとに、つまり視床下部前部における Na と Ca イオンの比によって体温のセットポイントが決まると述べている。ついで Myers¹¹⁾ はネコの視床下部後部に二重壁の concentric push-pull canula を挿入して限局性の灌流を行い、灌流液が Ca を欠き Na を正常量かそれ以上に含む場合にはふるえがおこり、産熱量の増加、皮膚血管の収縮、立毛反射をともなって体温が上昇するのを観察した。灌流液に Na が無く、Ca を正常量がそれ以上に含む場合には逆に体温の下降を記録した。その際血管拡張、唾液流出、呼吸数減少などが見られたという。灌流部位が後部から 1 mm 以上ずれると反応様式が異なる。また灌流液の Na と Ca の量をともに 2 倍にしても体温は変化しないから、視床下部後部における Na と Ca イオンの比が重要であると結論した。

アミン説とイオン説はどう結びつくのであろうか。Myers⁹⁾ によるとそれは図 5 の如くである。すなわち視床下部前部は aminergic で、サルでは 5-HT 感性ニューロンは冷ニューロンであり、NE 感性ニューロンは温ニューロンである。そしてここでは thermostat 的な働きがなされるとい

う。一方視床下部後部は ionic な機構で体温のセットポイントが定まると考え、この部におけるシナプス伝達物質として Ach をあげている。彼によると体温が 37°C 前後に保たれているのはこのイオンの平衡が保たれているからであるという。

イオン説はなかなか面白いが、視床下部後部の機能は体温の調節のみではない。細胞外液のイオンの変化はすべてのニューロン活動に多大の影響をおよぼす筈であり、事実外側視床下部を Na で灌流すると摂食反応がおこることを彼も述べている。生理的な条件下で果してこのような外液のイオン変化が視床下部後部に局限して生じているのであろうか。

5. 発熱物質と下熱剤

1. パイロジェン

Pyrogen と総称される物質を Atkins³⁾ は次のように分類している。

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{exogenous pyrogen} \left\{ \begin{array}{l} \text{endotoxin} \\ \text{bacterial pyrogen} \end{array} \right. \\ \text{endogenous pyrogen} \cdots \cdots \text{leucocyte pyrogen} \end{array} \right.$$

Endotoxin はグラム陰性菌の細胞壁に由来するもので、高分子の lipopolysaccharides である。

グラム陰性菌や mycobacteria なども発熱性を示すが、それらはタンパクでおそらく抗原抗体反応によるものと思われる。そして他の微生物の発熱物質も含めて bacterial pyrogen と総称する。

以上二つを合わせて exogenous pyrogen と

し、これに対して生体の組織に由来するものを endogenous pyrogen とする。その多くは顆粒白血球に由来し、leucocyte pyrogen とも呼ばれる。その化学構造はまだ明らかにされていない。

白血球パイロジェンをごく微量視床前野に注入すると発熱がおこる。最近 Rosendorff ら¹⁵⁾ は中脳網様体に微量注入しても発熱することを報告している。中脳網様体には多くの冷ユニットが存在することはすでに述べた。さて発熱の潜時は視床前野注入時が最も短い、それでも約3分も要する。この部位に塩化カリウムを注入すると1分以内に体温の上昇を見るので、白血球パイロジェンが視床前野において何かの物質を放出させるためのおくれではないかと考えられ、先に述べたアミンの関与が問題となった。そこでレゼルピンを脳室内投与して、視床下部のモノアミン貯蔵を空にしてからパイロジェンを静注したところ発熱がおこった。パイロジェンの作用はモノアミンを介するものではないらしい。しかしサルでは5-HTを視床前野に注入すると発熱し、それは endotoxin 注入による発熱と極めてよく似ているという。

イオン説によれば発熱は次のように説明される。人工脳脊髄液で灌流中に白血球パイロジェンを静注すると発熱するが、灌流液の Ca イオンを 5 mM にするか、灌流液が等張蔗糖液であると発熱がおこらない。パイロジェンによる発熱は calcium brake がなくなったために生じた sodium fever であるという。

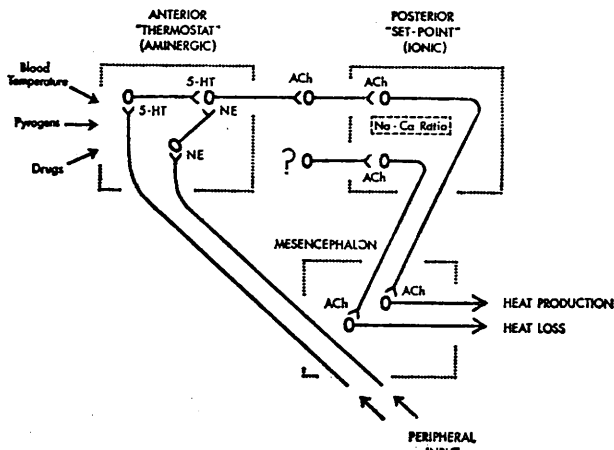


図5. 正常および発熱時の視床下部液性機構に関する Myers の仮説³⁾。

脳室にパイロジェンを注入すると視床下部後部の Ca レベルは注入後30～90分にわたって低下する。Myers³⁾によればパイロジェンは視床下部前部と後部に dual action をおよぼすと主張している。

パイロジェンが脳の温度受容器に直接作用するか、あるいは他の物質を介するかわからないが、とにかくその活動は明らかに影響を受ける。すなわち視床前野の温ニューロンの放電頻度は減少し、冷ニューロンのそれは増加する。発熱時の産熱の増加、放熱の減少を説明するのに好都合な変化である。

筆者も中脳網様体の温冷ニューロン

がチフスワクチンの静注によって同じような変化を示すことを見ている (図 6).

2. ステロイド

ある種のステロイドには発熱作用がある。5β hydrogen と 3α-hydroxyl をもったステロイドは発熱性を示すが、5α ステロイドは無効である。そしてステロイドによる発熱はヒトのみで見られ、他の動物では発熱がおこらないという特異性がある。ヒトの白血球に発熱性のあるステロイドを作用させると、内因性パイロジェンが放出されることが確かめられている。ところでコルチゾンには発熱抑制があることが以前から知られているが、喰菌刺激時における白血球からの内因性パイロジェンの放出は、エストロゲンやコルチゾールによって抑制されることが明らかとなった。原因不明の周期性発熱を示す患者にエストロゲンを投与したところ、発熱がおこらず、他の症状も消失したという報告がある。

プロゲステロンは体内で pregnane-diol となるが、これは発熱性ステロイドである。そこで女子の排卵期における体温変化が、エストロゲンとプロゲステロンのバランスの変化に由るものではないかという説が出されている。しかしもしこの説が正しいとするならば、発熱性ステロイドに応じない動物では排卵にともなう体温変動もない筈である。性周期にともなう体温変動にはステロイド以外の因子も関与しているものと思われる。

3. サリチル酸塩

サリチル酸塩は18世紀末以来、今日においても下熱剤として広く用いられているが、その下熱作用についてはほとんどわかっていない。発熱の機構からして、下熱剤の作用部位には図 7 の①~④の点が考えられる³⁷⁾。

①の白血球からのパイロジェンの放出はサリチル酸塩によってある程度押えられることが確かめられている。しかしヒトに白血球パイロジェンを連続投与して一定の発熱をおこさせ、これにサリチル酸塩を与えると下熱するから、サリチル酸塩の

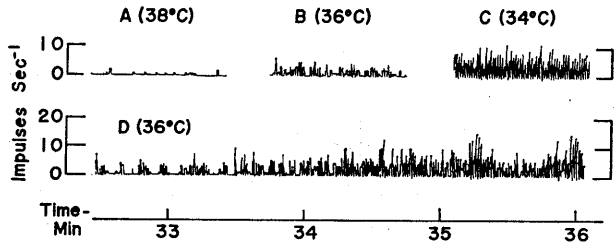


図 6. 中脳網様体の冷ニューロンにおよぼすパイロジェン (チフスワクチン) の効果. A, B, C は対照で, 正常時脳温を 38°C, 36°C, 34°C にした場合を示す. D はパイロジェン静注後 33~36 分の記録.

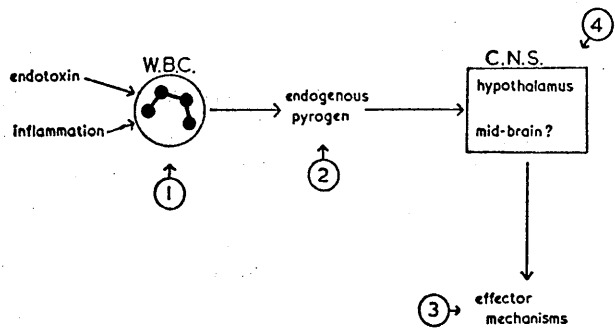


図 7. パイロジェンによる発熱機構と、下熱作用が理論上発現される点を示す³⁾.

作用は①のみではない。

②の循環血中のパイロジェンを不活化するという働きは確かめられていないし、視床下部冷却による体温上昇に対してサリチル酸塩の静注は無効であるから、③の可能性も薄い。

④の中樞への直接作用を見るために、ウサギに白血球パイロジェンを投与して一定の発熱を維持し、脳の各部にサリチル酸塩を微量注入した。下熱効果を示したのは視床前野と中脳のみであった。中脳はパイロジェンの微量注入によって発熱をおこす部位であり、また筆者によって冷受容器の存在が示されたところである。

サリチル酸塩の作用機序はまだよくわからない。パイロジェンの視床前野への侵入を妨げるためではなく、また従来から知られている生化学的作用 (uncoupling oxidative phosphorylation) によるものでもない。とにかくパイロジェンの作用に拮抗し、パイロジェンによって抑制された温ニューロンの放電を回復させることが知られている。

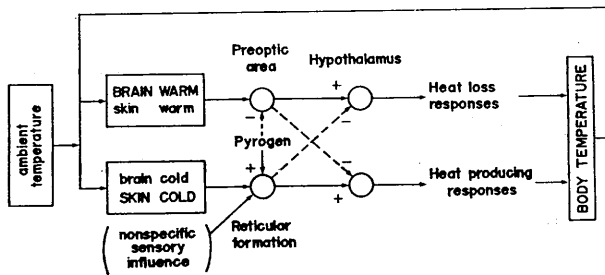


図 8. 筆者が考えている体温の調節機構。

6. 調節の機構

以上体温調節に関する視床下部の諸問題について述べたが、調節の機構はこれからの問題である。ただ入力と出力の関係についてはかなりの知見がえられているので、計算機による simulation がしばしば行われている。しかしこの方面からの寄与にはいままでのところ見るべきものがない。

入力として皮膚温と脳温のいずれが重要かという問題は、長らく論争の末であったが、勾配層カロリメーターによる実験から Benzinger⁶⁾ は対暑反応において主役を演ずるのは脳温であると結論した。寒さに対する反応の発現には皮膚受容器から情報が強力に作用するという。皮膚加温冷却が視床下部前部の活動に多少とも影響をおよぼすが、より顕著な効果は中脳網様体においてみられる。すでに述べたように、網様体ニューロンは局所の温度の低下のみならず、皮膚温の低下、その他皮膚に与えた機械的刺激等によって駆動される。そしてこの領域にパイロジェンを微量注入すると発熱がおこるし、サリチル酸塩の局所投与で下熱効果が見られる。網様体の温ニューロンは数が極めて少なく、ウサギでは 5-HT で抑制され、パイロジェンによっても抑制される。冷ニューロンは 5-HT とパイロジェンによって促進される (筆者 未発表)。

これらの事実から筆者は中脳網様体が体温調節系において重要な役割を果しているのではないかと考えるようになった (図 8)。網様体を調節系に含めると、従來說明困難であった非温熱性要因による現象が容易に理解できる。たとえば歯痛のため発汗の閾値がいちじるしく高くなった例が報告されている。おそらく網様体の駆動過多によるものであろう。起床時、体温が上昇しつつあるのに放熱が減少することも網様体の活動レベルの上昇

した結果と解される。発熱時の悪感戦慄は皮膚温下降によるものもあろうが、パイロジェンの網様体ユニットの刺激効果によるものではなかろうか。体温調節における視床前野の重要なそして決定的な役割は疑いの余地がないが、それは温度受容におけるものであり、調節の最終的な段階においては、網様体からの入力が、出力にかなりの修飾的な影響をおよぼすものと思われる。

る。

直接的な証明には乏しいが、温度情報の最終的な統合処理は視床下部後部においてなされると考えられる。よく発汗中枢とかふるえの中核などという言葉が用いられるが、動物実験においても限局した電気刺激によってバンティングあるいはふるえを生ずる脳の特定位位というものは、少なくとも遠心側においては見出されていない。温熱入力に応じて血管運動性調節、ふるえ、発汗等の指令が次々と発せられる中枢機構はまことに興味ある研究対象である。

体温調節機構は全体として図 8 のような帰還系をなしている。その調節方式は一般の工学モデルとは異なり、reference activity を必要としない¹⁴⁾。

体温調節は他の機能、すなわち摂食飲水行動、性行動、睡眠なども密接なかかわりをもっている。それら相互の関連性を明らかにすることは、やがて個体としての生体の理解につながるであろう。

文 献

最近刊行された成書は

- 1) Hardy, J. D., Gagge, A. P. & Stolwijk, J. A. J. Ed. (1970) *Physiological and Behavioral Temperature Regulation*. Charles C. Thomas, Springfield, Ill.
- 2) 中山昭雄 (1970) 体温とその調節. 中外医学社 東京
- 3) Wolstenholme, G. E. W. & Birch, J. Ed. (1971) *Pyrogens and Fever*. Churchill Livingstone, Edinburgh and London.

以下は本文中に引用した最近の文献である。体温調節中枢全般に関する文献は 6) の総説に詳しく記載されている。

- 4) Adair, E. R., Casby, J. U. & Stolwijk, J. A. J. (1970) *Behavioral temperature regulation*

- in the squirrel monkey: Changes induced by shifts in hypothalamic temperature. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **72**, 17-27
- 5) Beckman, A. L. & Eisenman, J. S. (1970) Responsiveness of temperature-sensitive hypothalamic neurons to microelectrophoretically applied amines in rats and cats. *Federation Proc.* **29**, 1548
- 6) Benzinger, T. H. (1969) Heat regulation: homeostasis of central temperature in man. *Physiol. Rev.* **49**, 671-759
- 7) Cranston, W. I., Luff, R. H., Rawlins, M. D. & Rosendorff, C. (1970) The effects of salicylates on temperature regulation in the rabbit. *J. Physiol.* **208**, 251-259
- 8) Edinger, H. M. & Eisenman, J. S. (1970) Thermosensitive neurons in tuberal and posterior hypothalamus of cats. *Am. J. Physiol.* **219**, 1098-1103
- 9) Feldberg, W. & Saxena, P. N. (1970) Mechanism of action of pyrogen. *J. Physiol.* **211**, 245-261
- 10) Guieu, J. D. & Hardy, J. D. (1970) Effects of heating and cooling of the spinal cord on preoptic unit activity. *J. Appl. Physiol.* **29**, 675-683
- 11) Myers, R. D. & Veale, W. L. (1970) Body temperature: Possible ionic mechanism in the hypothalamus controlling the set point. *Science*, **170**, 95-97
- 12) Nakayama, T. & Hardy, J. D. (1969) Unit responses in the rabbit's brain stem to changes in brain and cutaneous temperature. *J. Appl. Physiol.* **27**, 848-857
- 13) 中山昭雄 (1971) 脳幹のユニット応答による温度受容機構の研究. *日本生理誌* **33**, 333-344
- 14) 中山昭雄 (1971) 体温調節におけるセットポイントの概念. *臨床生理* **6**
- 15) Rosendorff, C. & Mooney, J. (1971) Central nervous system sites of action of a purified leucocyte pyrogen. *Am. J. Physiol.* **220**, 597-603
- 16) Simon, E. & Iriki, M. (1970) Ascending neurons of the cord activated by cold. *Experientia*, **26**, 620-622



第 8 章 臨床的研究展望

I. 自律神経中枢の臨床

東京大学医学部神経内科学教室
宇尾野 公 義

はじめに

近年神経生理学は、形態学とくに電子顕微鏡学、生化学、組織化学、免疫学、薬理学などの進歩およびこれの導入によって、生体の生理機構のみならず、疾患の本態究明の手段として大きく発展しつつある。

本特集では臨床的研究の展望と題して各臓器系統と自律中枢について各専門家が記述される。

本項は自律中枢とくに間脳視床下部、辺縁系、基底核、その他脳幹自律神経中枢などを含む領域の代表的な自律神経疾患、あるいは最近のトピックスなどを中心に述べる。テーマとして間脳性てんかん、自律中枢と血中電解質異常、Lipodystrophy, パーキンソニズムと DOPA 代謝, Shy-Drager 症候群のみに限定した。

1. 間脳性てんかん

自律神経症状を主とし、痙攣や意識消失を来さない発作で自律神経発作症、内臓発作症あるいは腹部てんかんと称し、古くから注目されていた。Gibbs ら⁴⁾は間脳てんかんの概念で脳波学的に 6~14 c/s 陽性棘波を特異所見として認め、下田¹³⁾は間脳性てんかん症状としてさらに広範囲の自律神経内分泌症状、睡眠、異常行動、皮膚症状などにもおよぼし、脳波学的に発作性両側同期性徐波群、6~14 c/s 陽性棘波の 2 種をその特長としている。田辺ら¹⁶⁾は嘔吐発作を主とした autonomic seizure の 2 成人例を報告し、この例は発作的に症状発来すること、その内容は常同的で間歇期は全く無症状であり、治療に相当抵抗するものは安定剤や抗痙攣剤などが有効であり、前述の異常脳波を示すこと、他に器質的疾患がないことから間脳脳幹中枢障害としている。

2. 自律中枢と血中電解質異常

持続性高 Na 血症を示す場合には、その殆んどが中枢神経系に何らかの病変を有するがその発現機序は明確に説明されていない。Welt ら²⁰⁾は高 Na 血症の出現機序の一つとして Na の目標設定値 (setting point) の上昇なる概念を提唱し、正常における Na レベル調節機序がそのままより高いレベルへ移動した病態を想定し、これに本態性または無症候性高 Na 血症としている。中尾ら⁸⁾は持続性高 Na 血症 2 例の経験から、いずれも多飲多尿症状は不明で、水制限試験時血中 ADH 測定値、低 Na 液投与に抗する高 Na 血症の持続と尿量の増加、1 例で pitressin 投与による改善の経過からみて尿崩症と診断した。さらに剖検で 1 例は下垂体後葉慢性炎症性変化を、1 例は下垂体前葉嫌色素細胞腫および視床下部圧迫があり、多尿多飲が著明でない中枢神経疾患における高 Na 血症の成因には潜在性尿崩症が重要であるとしている。

3. Lipodystrophy

古典的な病像は下半身の肥胖、上半身の皮下脂肪組織の萎縮であるが、その後上半身の肥胖、一側性の肥胖、部分的脂肪組織の萎縮などの異型例が多数報告され、Semior ら¹¹⁾は partial lipodystrophy なる概念を提唱し、いわゆる lipoatrophic diabetes などの total lipodystrophy と対比した。Steinberg ら¹⁴⁾は lipodystrophy の原因として脂肪細胞の支配神経を介して lipolysis が増進されるためと論説している。高橋ら¹⁵⁾は本症で皮下脂肪減少、発汗低下、皮膚血流減少、adrenaline 過敏性生検所見、空腹時血中 NEFA 上昇、IRI 低値などの成績から全身性脂質代謝障害を背景とした局所性自律神経性の皮下脂肪調節障害 (とくに交感神経性) を重視している。なお partial lipodystrophy 3 例の代謝研究として Piscatelli ら⁹⁾もほ

ほぼ同様な意見をのべている。

4. パーキンソニズムと DOPA 代謝

脳内アミン代謝研究の進展に伴い、パーキンソニズムの主病変部位である線状体を主とする錐体外路系の DOPA-dopamine 代謝が注目され、本症では該部の DOPA, dopamine, 合成酵素 DOPA decarboxylase, 分解酵素 monoamine oxidase, catechol-O-methyltransferase, 代謝物 homovanillic acid などの著明な低下～消失が証明されるにおよび、本症の治療に前駆物質である DOPA を投与する試みが Barbeau¹⁾ 以来多くの学者によりなされ、その著効が認められている (Cotzias²⁾, Yahr^ら²⁾, Godwin-Austen⁵⁾, McDowell⁷⁾, 宇尾野^ら¹⁸⁾。

諸家の報告によると L-DOPA は無動、筋強剛に特に有効で、振戦には約半数に改善を示し、副作用として悪心、嘔吐、低血圧、特殊な不随意運動がみられる。而し従来の anticholinergic agents に比し著明な改善を示すものが多い。

5. Shy-Drager 症候群

Shy & Drager¹²⁾ は起立性低血圧、失禁、陰萎、パーキンソン症状、外眼筋麻痺、筋萎縮、虹彩萎縮を伴う疾患をとりあげ、Fichefet³⁾ はこの剖検例で脳幹の色素細胞核に Lewy 型封入体を多数見出し、その他交感神経節にもみられパーキンソン氏症との関連を重視した。Vanderhaeghan^ら¹⁹⁾ の 2 例でも青斑核、黒質、星状神経節、迷走神経背側核、舌下神経核などにヒアリン構造の Lewy 封入体を多数認めている。また Johnson⁶⁾ も起立性低血圧症例で脊髄の intermediolateral column および迷走神経背側核、橋に変性、封入体、脱髄性変化を、Roessmann¹⁰⁾, Thapedi^ら¹⁷⁾ もほぼ同様な変化を報告している。つまり Shy-Drager 症候群が主として自律神経中枢を主体に病変を有しパーキンソン病その他変性疾患との関連において注目されている。

文 献

- 1) Barbeau, A., Muarhy, G. F. & Soarkes, T. L. (1961) Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science*, **133**, 1706-1707
- 2) Cotzias, G. C. & Van Woert, M. H. (1967) Aromatic amino acid and modification of parkinsonism. *New Eng. J. Med.* **276**, 374-379
- 3) Fichefet, J. P., Sternon, J. E., Franken, L. et al. (1965) Etude anatomo-clinique d'un cas d'hypotension orthostatique "idiopathique": *Acta Cerdiol*, **20**, 332-348
- 4) Gibbs, E. L. & Gibbs, F. A. (1951) Electroencephalographic evidence of thalamic and hypothalamic epilepsy. *Neurol.* **1**, 136-144
- 5) Godwin-Austen, R. B., Tomlinson, E. B. & Freas, C. C. (1969) Effects of L-DOPA in parkinson's disease. *Lancet*, **6**, 165-168
- 6) Johnson, R. H. Lee, G de J. Oppenheimer, D. R. et al. (1966) Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration. *Quart. J. Med.* **35**, 276-292
- 7) McDowell, L. J. E. & Swift, T. (1970) Treatment of parkinson's syndrome with L-dihydroxyphenylalanine (levodopa). *Ann. Int. Med.* **72**, 29-35
- 8) 中尾喜久, 斎藤寿一, 吉田 尚, 菊池方利, 倉持衛夫, 宇尾野公義, 森田豊彦, 高梨利一郎 (1969) 高ナトリウム血症を呈した 2 症例. *日内会誌* **58**, 219-224
- 9) Piscatelli, R. L., Veineg, W. V. R. & Havel, R. J. (1970) Partial lipodystrophy, Metabolic studies in three patients. *Ann. Int. Med.* **73**, 963-970
- 10) Roessmann, U., Noort, S. v. d. & McFarland, D. E. (1971) Idiopathic orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* **24**, 503-510
- 11) Senior, B. & Gellis, S. S. (1964) The Syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy. *Pediatrics*, **33**, 593-612
- 12) Shy, G. M. & Drager, G. A. (1960) A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* **2**, 511-527
- 13) 下田又季雄 (1957, 1960) 間脳視床下部発作症の臨床. *最新医学* **12**, 2538-2549. 自律神経性てんかんの臨床学的ならびに脳波学的研究. *最新医学* **15**, 2537-2548
- 14) Steinberg, T. & Guip, G. (1967) Lipodystrophy. A variant of lipodystrophic diabetes. *Diabetes*, **16**, 715-721
- 15) 高橋 功, 渡辺晴雄, 高宮将子, 金子二郎, 宇尾野公義 (1971) 非定型的 Lipodystrophia progressiva の一症例. *自律神経* **8**, 224-231
- 16) 田辺 等, 林 正紀, 金沢一郎, 佐藤茂秋, 藤井 潤, 鬼頭昭三, 室 隆雄, 稲垣 直, 宇尾野公義, 中尾喜久 (1971) 嘔吐発作を主とした autonomic seizure と思われる 2 症例一類似 5 症例との比較検討一. *自律神経* **6**, 35-

- 47
- 17) Thapedi, I. M., Ashenhurst, E. M. & Rozdilsky, B. (1971) Shy-Drager Syndrome. Report of an autopsied case. *Neurol.* **21**, 26-32
- 18) 宇尾野公義, 田辺 等, 矢野雄三, 中尾喜久 (1970) Parkinsonism に対する L-DOPA 療法—臨床効果, 副作用, 尿中 catecholamine 代謝物を中心に—. *脳と神経* **22**, 1091-1101
- 19) Vanderhaeghan, J. J., Pèrier, O. & Sternon, J. E. (1970) Pathological findings in idio-

- pathic orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* **22**, 207-214
- 20) Welt, L. G., Seldin, D. W., Nelsen, W. P. et al. (1962) Role of the central nervous system in metabolism of electrolytes and water. *Arch. Int. Med.* **90**, 335-378
- 21) Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Barrett, R. E. & Hoehn, M. M. (1969) Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol.* **21**, 343-345

II. 自律神経と消化性潰瘍

東京大学医学部第三内科学教室

松 尾 裕

消化性潰瘍の成因と自律神経との関連から消化性潰瘍の治療を考えた場合, 副交感神経刺激状態による胃液分泌の亢進と胃運動亢進が消化性潰瘍の原因となっているという解釈のもとに, 副交感神経遮断剤を用いるのが常識となっている。しかし, 果たして消化性潰瘍は副交感神経興奮のみによって発生するのか? また消化性潰瘍が副交感神経興奮のみによって発生するとすれば何故にストレスないし精神的刺激が副交感神経のみを伝達するのか? これらの問題に対して著者のこれまでの研究成績と文献的考察を加えて論じてみたい。

1. 文献的考察^{2) 4) 5)}

歴史的には最初に消化性潰瘍と自律神経の両者のつながりを指摘したのは病理学者の Rokitansky (1841) である。彼は視床下部腫瘍患者に出現した食道胃穿孔例について, 両者の関係を結びつけ, 消化管の潰瘍は迷走神経の刺激による胃液の分泌亢進によって発生するものであり消化性潰瘍は“脳の疾患である”という言葉を残している。

しかしその後 Virchow (1852) の局所循環説, いわゆる局所の血管硬塞説によって Rokitansky の神経説は影をひそめてしまった。それでも Hoffmann (1863) や Benek (1903) により, 神経系統と消化性潰瘍に関する報告がなされており, とくに Benek は中枢神経障害の場合に出現する

胃の出血性エロジオンを *Stigmata ventriculi* と命名している。また Rössle (1912) は出血性髄膜炎のさいの胃潰瘍症例を報告するとともに, 胃, 十二指腸潰瘍について“第2疾患説”を提唱した。すなわち胃以外の器官における病巣 (*erste krankheit*) からの刺激が迷走神経緊張状態 (*Vagotonie*) を招来し, これにより胃粘膜筋板の反射

表1. 消化性潰瘍と自律神経

人名	年代	報 告
Rokitansky	1861	視床下部腫瘍患者における食道胃穿孔例, 迷走神経の機能異常と胃液酸度の亢進
Virchow	1853	局所循環障害説
Hoffmann	1863	Rokitansky の神経説支持
Benek	1903	<i>Stigmata ventriculi</i>
Rössle	1912	第2疾患説—迷走神経緊張状態
Bergmann	1913	自律神経失調説
Cushing	1931	視床下部副交感神経中枢—副交感神経刺激
Penner & Bernheim	1939	} 交感神経性循環障害—血管攣縮
Boles & Riggs	1940	
French	1952	潰瘍型—副交感神経刺激 出血型—交感神経刺激
Spencer	1959	脳腫瘍 274 例についての胃病変
沖中・松尾	1960	脳卒中 69 例についての胃病変 (松尾 1968)

性攣縮が起り、粘膜血管が圧迫されて、エロジオンが発生する。このエロジオンは一方幽門筋の緊張ならびに幽門輪の閉塞によって貯留した胃液の化学作用をうけ、またエロジオン底部に露出した神経末端への刺激が悪循環をつくって、迷走神経緊張状態を増悪させるため、このエロジオンは慢性潰瘍に進行すると説明している。この興味ある説に対し、Hart (1918) は遠隔疾患と胃、十二指腸潰瘍との関係について検討したところ、潰瘍の17%が脳疾患と併存しており、これは他の“erste krankheit”を代表とする心疾患、結核あるいは胆嚢症よりも高率であり、“erste krankheit”としての脳疾患を強調した。

Rössle に次いで神経異常説として有名なのは Bergmann (1913) の自律神経失調説である。Bergmann は、潰瘍患者の全身性自律神経失調候および胃分泌の亢進および胃壁筋痙攣という胃の自律神経機能異常と、Westphal の薬物による動物実験成績から、自律神経系全体の失調を想定した。これは潰瘍の発生に全身性因子、とくに自律神経因子が関与することを強調した重要な論文となっている。

しかし、Bergmann あるいは Rössle や Rokitansky にしても中枢神経障害はすべて迷走神経興奮により胃の運動および分泌亢進を起し、血流の障害は迷走神経刺激による胃運動亢進によると説明している。

また Cushing (1931) は Rokitansky 以来の文献を集め、自己の症例と薬理学的な実験から“peptic ulcer and interbrain”という論文を報告しているが、彼はここでも視床下部に副交感神経中枢が存在し、その副交感神経中枢刺激による迷走神経の機能的亢進が、胃酸分泌と胃の運動および緊張の亢進をもたらす。そのため胃の筋肉および胃終末血管の攣縮が起り、局所性貧血あるいは出血性硬塞がつくれ、その部位の粘膜は、胃酸の消化作用をうけて潰瘍が発生すると説明した。

その後、脳と胃の関連に関する多くの剖検例が報告されているがその中で注目されるのは Penner & Bernheim (1939) および Boles & Riggs (1940) らが neurogenic ulcer の発生には副交感神経刺激のみではなく、交感神経性循環障害による胃局所の血管攣縮が重要であると強調している。この

論文は Rokitansky から Cushing にいたる一連の副交感神経刺激説とは見解を異にしている。さらに French (1952) は自己の臨床例から消化性潰瘍を潰瘍型と出血型とにわけ、さらに動物実験から視床下部前部破壊の場合には交感神経興奮により出血型が起り、視床下部後部破壊の場合には副交感神経興奮によって潰瘍型が発生すると報告した。この French らの論文は消化性潰瘍の成因機序について、潰瘍性機序と出血性機序とを別個にとりあげ、自律神経は前者に対して副交感神経刺激が関与し、後者に対しては交感神経が関与するとのべている。

すなわち、消化性潰瘍発生の重要な因子と考えられる血管攣縮をすべて副交感神経興奮による胃運動および胃壁の緊張亢進による2次的変化のみによって説明せずに、中枢の刺激は副交感神経のみでなく交感神経刺激により直接血管攣縮が起こると説明している。

2. 実験成績¹⁾

われわれは、ストレス等による中枢神経を介する刺激は、迷走神経のみを伝達するのではなく、同時に交感神経も伝達して血管攣縮を起すという現象を解明するため、自律神経の高位皮質中枢である前頭葉眼窩面後部刺激実験を行なったが、その結果胃の運動亢進の出現と同時に血流が停止する現象を認めた。そしてこの現象は内臓神経切断に前頭葉眼窩面後部刺激を行った場合には胃の運動亢進のみが出現し、血流の変化は出現しない。したがって局所における胃運動亢進によって、二次的に胃血管が収縮するのではないということが証明される。すなわち前頭葉眼窩面後部刺激は迷走神経と内臓神経を別々にとおって、前者は胃運動亢進、後者は血管攣縮を起させると説明することができる。また bethanechol chloride により胃の運動を強く起こさせた場合でも、局所の胃動脈血流はほとんど低下せず、かえって増加する現象を認めた。この成績によっても胃血流量と胃運動とは別個に働くものであり、胃運動により二次的に胃血管が攣縮するという先人の報告は誤りである。

また末梢神経刺激実験として、直接に内臓神経を刺激した場合、血圧の上昇と同時に胃局所の血流が停止し、胃の運動が低下し、かえって胃が括

張する現象を認め、その場合胃局所動脈周囲の神経を全部剥離すると、この現象は出現しない。一方迷走神経刺激による胃運動ではほとんど血流に対して影響がおよばない。

以上のような実験成績からも中枢病変の刺激というものをすべて迷走神経刺激で説明したことは誤りであり、やはり Boles や French がいつたように交感神経を介して胃血管に影響をおよぼす経路の存在も認めるべきである。

したがって消化性潰瘍の発生機序については、迷走神経刺激とは別個に、交感神経刺激によるいわゆる機能的な血管攣縮というものがか同時に中枢

刺激により出現し、一方迷走神経刺激による胃運動および胃液分泌亢進が加わって消化性潰瘍が成立するのであろうと説明することができる。

文 献

- 1) Dragstedt, L. R. (1966) Rev. Int. Hepat. **16**, 615
- 2) 松尾 裕 (1966) 視床下部-基礎と臨床 (沖中, 小林, 時実), 文光堂
- 3) 松尾 裕 (1970) 診療 **23**, 825
- 4) 大井 実 (1957) 胃潰瘍症, 南江堂
- 5) Shay, H. & Sun, D. C. H. (1963) Gastroenterology. Vol. 1 ed Bochus, H. L., W. B. Saunders Co.

Ⅲ. 循環器内科における問題

東京大学医学部第二内科学教室

片 山 宗 一

精神的ストレスが一過性に血圧を上昇せしめることから明らかなように、心・血管系は自律神経中枢からの神経支配を受け、神経性および体液性にコントロールされている。この中枢神経系における循環調節機構については別に述べてあるため³⁾⁵⁾、詳細は略すが、延髄に血管運動中枢(交感神経トーンスに対する促進ならびに抑制機構)および迷走神経核が存在し、これに対し、促進あるいは抑制機序が橋、中脳、視床下部、視床正中部、あるいは辺縁系、大脳皮質に存在し、multi-level control が営まれている。また末梢圧受容器および循環に関与する延髄化学受容器⁶⁾も中枢性循環調節機序に関与する。

脳障害に伴う自律神経中枢の機能異常が循環系におよぼす影響については種々論ぜられているが、動物実験の場合と異なり、臨床例では障害部位が自律神経中枢に限局せず、また明らかでないことも多く、自律神経中枢の神経生理という立場から症状を解明するには多くの困難がある。ここでは次の5つのトピックスについて展望を試みるが、血管運動反射など末梢循環に関係した知見については紙面の都合で省略する。

1. 中枢性高血圧

脳幹および上位中枢の障害にさいし、延髄の血管運動中枢の異常興奮に基づくと思われる高血圧をみることがある⁵⁾。

臨床的に自律神経中枢の局在との関係を明らかにしうる例としては橋出血のさいの高血圧、間脳に focus を有する自律神経発作にみられる一過性血圧上昇などがあり、また延髄のポリオにおいても高頻度に高血圧を認め、剖検所見との対比により centromedial reticular formation のニューロン障害に基づくものと推定されている。しかし、脳腫瘍、脳出血、脳外傷などの脳障害にみられる血圧上昇のほとんどは頭蓋内圧亢進によって生じた延髄の乏血、頭蓋内圧受容器の存在などの機序が原因と考えられており、障害部位にあたる自律神経中枢の機能異常とは無関係のことが多い。また、てんかん大発作はしばしば血圧上昇を伴うが、これも呼吸停止、筋収縮などの末梢要因によるものとされている。このような事実からもわかるように循環中枢の神経生理学的研究がもたらした多くの知識が、臨床的に十分生かされえない所に臨床的研究の難しさがある。近年、本態性高血圧の一次的原因を自律神経中枢障害に結びつけようとする努力が多くの研究者によってなされているが、もし両者に関連があるとすれば冒頭に述べ

た交感神経トーン調節系の選択的障害、いわば系統変性を証明、ないし実験的に惹起することができない限り、この問題の解決は困難であろう。

2. 特発性起立性低血圧

脳腫瘍、脳血管障害などの患者に起立性低血圧を認めることがあり、またいわゆる特発性起立性低血圧の症例の一部にパーキンソン症候群、脊髄・小脳変性などの合併がみられることから、自律神経中枢の異常に基づく起立性調節障害の存在が考えられていたが、障害部位に関する系統的な研究は行なわれていなかった。1960年 Shy および Drager による起立性低血圧その他の自律神経症状に錐体外路系の運動障害を伴ったいわゆる orthostatic hypotension syndrome of Shy-Drager の症例報告が契機となって、類似症例の剖検例の検討により脊髄側角（中間質外側部）の細胞変性に基づく交感神経節前線維の機能脱落が本症の起立性低血圧の原因であることが明らかにされた。延髄より上位の中枢障害による起立性調節障害については未だ確認されていない。

3. 中枢性心機能障害

心臓に対する自律神経中枢のコントロールは刺

激生成ならびに伝導系、心筋興奮性に対し広くおよんでおり、また、カテコールアミンなどの体液性因子も関与し、種々の脳障害にさいし、不整脈、心電図異常がみられることは古くから実験的、臨床的に知られている。日常臨床上しばしば問題となるのは脳血管障害の症例に ST, T の心筋硬塞様の変化、あるいはまれには異常 Q波が出現し、心筋硬塞の合併との鑑別に迫られる場合である。脳血管障害にはこの他 QT 延長、期外収縮、房室ブロックなどの不整脈もみられる。脳手術のさいにも同様の心電図変化が報告され、脳底部動脈瘤の手術では高率に不整脈がみられ、また、視床下部に近い craniopharyngioma をはじめとする下垂体附近の腫瘍、側頭葉あるいは前頭葉腫瘍などに ST, T 異常を認めることが多い。

図 1 は左側頭葉から脳幹におよぶ神経膠腫の腫瘍剔出後に出現した中枢性の心電図変化を示したもので、QT 延長を伴う巨大陰性 T 波が I, II, III, aVF, V₂₋₆ にみられる。

4. 夜間睡眠時の循環障害

自律神経中枢機能は睡眠の神経性機序と関連を有し、Snyder らによると、心拍数は睡眠深度の増加に伴って漸減し、収縮期血圧は初期に強く

F. I. ♀ 59 yrs

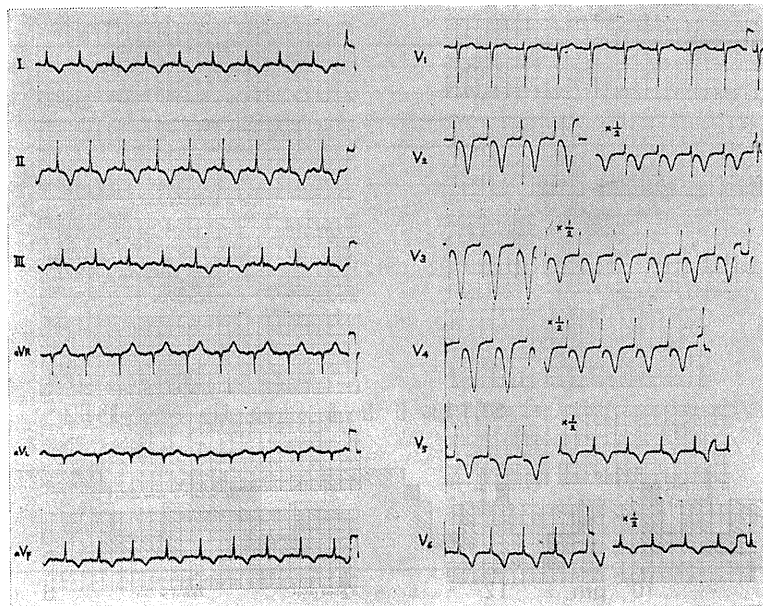


図 1.

下降し、のちに漸増する。このような tonic な変動にさらに phasic な変化が加わるが、後者の要因としてはパラ睡眠期あるいはこれにつづく覚醒

期における心拍増加、血圧上昇が主で、睡眠周期に応じ一夜に3~5回周期的にみられる。さらに体動あるいは周期性呼吸に伴う交感神経トーンの変動によっても phasic な変化がみられる。

このような自律神経トーンの変動は冠硬化症において当然狭心発作の引き金となることが予想され、昔から夜間狭心症との関係が知られており、また安静狭心症の1型である Prinzmetal の variant form of angina pectoris (異型狭心症) では明け方に発作がおきやすいことが特徴とされている。村尾ら⁴⁾は9例の安静狭心症11回の終夜記録の中で、狭心症に関係ある ST, T 変化のエピソードを42回認めたが、覚醒期を除外すると ST, T 変化はオーソ睡眠期に生ずることはまれで、大多数 (85%) は自律神経トーンの変動の多いパラ睡眠期 (とくに後半) にみられることを示した (図2)。

図3は異型狭心症の1例における夜間睡眠中の発作と睡眠相との関連、ならびにポリグラフ記録を示したものである。

また夜間睡眠に伴う自律神経中枢機能の変動は、刺激生成・伝導系、心筋興奮性に影響をおよぼし、不整脈を生ぜしめ、あるいはその発現様式を変化せしめることは想像に難くないが、この分

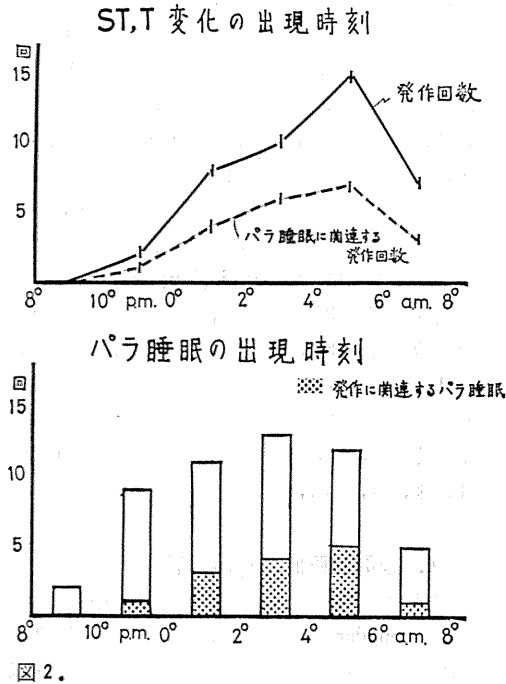


図2.

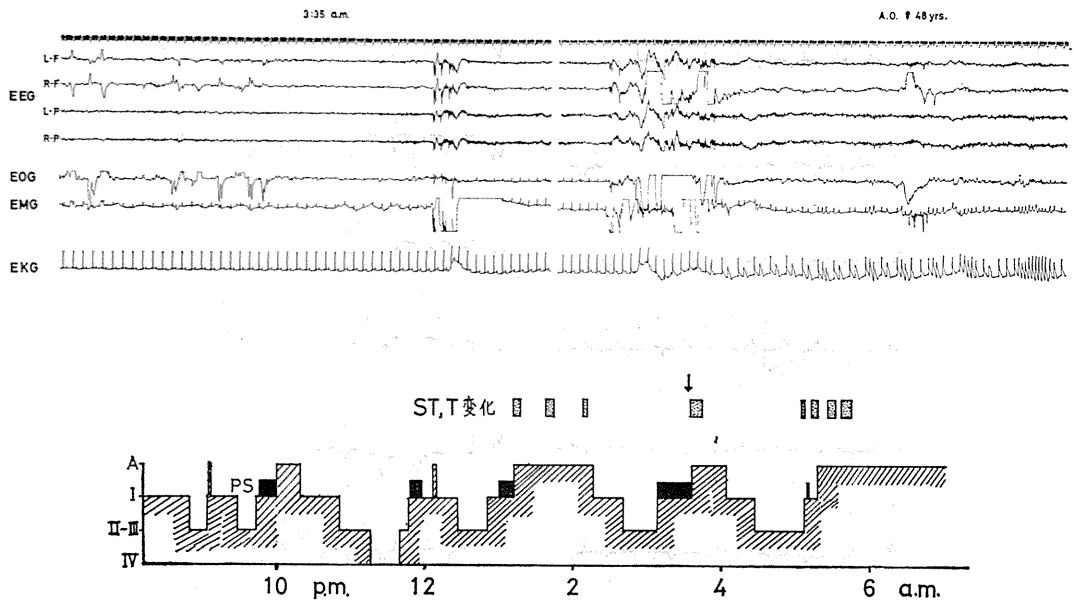


図3.

野の研究は未だ緒についたばかりである。

5. 中枢性肺水腫

脳手術後、脳外傷、脳出血、延髄のポリオなどの臨床例では時に中枢性と思われる肺水腫がみられ、また実験的に脳圧亢進、*veratrine*あるいは線維素・*thrombin* 混合物の大槽内注入、両側迷走神経核、視束前野の破壊あるいは *aconitine*, *veratrine* の微量注入などを行なうことにより肺水腫を惹起せしめることができる。中枢性肺水腫は “*edemagenic*” center の刺激により、心拍出量、末梢血管抵抗の増大、徐脈、血液の肺循環への shift が生じ、これらの組合せによって肺静脈圧が上昇して出現するものと考えられ、*dibenzylamine* 投与あるいは頸髄切断により阻止されるが、*atropine* によっては影響されない。なお、視束前野による肺水

腫惹起の機序は下位に存在する “*edemagenic*” center の活動に対する *release phenomena* と考えられている。

参考文献

紙面の都合で概略を述べるに止めたが、詳細は下記文献を参照されたい。

- 1) Dickinson, C. J. (1965) *Neurogenic Hypertension*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 2) 片山宗一, 上田英雄, 他 (1969) 循環に關与する延髄化学受容器. 日本生理誌 31, 451
- 3) 片山宗一 (1970) 高血圧, 生体の制御機構. p 124, 医歯薬出版
- 4) 村尾 覚, 春見建一, 片山宗一, 他 (1971) 夜間狭心症の發生様式. 日本医事新報 2472, 3
- 5) 上田英雄, 片山宗一 (1968) 血圧の中枢支配. 呼吸と循環 16, 113

IV. 脈管外科における問題

東京大学医学部第一外科学教室

三 島 好 雄

本態性高血圧に対して血圧下降、下部腸管運動の促進、下肢の血流改善などを目的として自律神経の切除手術が行なわれたこともあるが、今日では有力な諸種の降圧剤がつくられるようになったので殆ど行なわれない。また慢性便秘、巨大結腸症などに対して下腸間膜動脈神経叢や下腹動脈神経叢の切除が試みられたが、効果が不定であって一般的でなく、現在では四肢の血行障害、ことに阻血 (*ischemia*) に対する対症療法として胸部あるいは腰部交感神経節切除のみがしばしば行なわれている¹⁾。すなわち、四肢動脈の交感神経性収縮を除去する目的で、*Raynaud* 病, *sympathetic reflex dystrophy* などの機能性疾患や *Buerger* 病, 閉塞性動脈硬化症などの閉塞性疾患に上胸部 (*Th₂~Th₄*) あるいは腰部 (*L₂~L₄*) 交感神経節切除が行なわれているが、実際には前者では適応例が少なく、主に後者が手術の対象となる。わが国における四肢動脈の慢性閉塞では欧米のそれに比して再建の適応が少なく、次善の策として本法を行なうことが多い。慢性動脈閉塞に対しては閉塞部附近の血管収縮を去り、側副血行の血管緊張を

解除することが目的で、閉塞性動脈硬化症に比して血管収縮の要素のつよい *Buerger* 病で効果がすぐれているように思われる。また本法は皮膚血行を増大させるものであって、四肢の阻血性疼痛や栄養障害・潰瘍などには有効であるが、筋血行増大作用は少ないので、間歇性跛行はこの手術のよい適応とはならない。以前、交感神経線維の遮断を目的として動脈周囲交感神経切除が行なわれたが、四肢血管に向交感神経は動脈に沿って末梢に分布するのではなく、脊髄神経とともに走って、動脈の周囲を節状に支配しているので、この手術は意味が少ないとされ、今日では殆ど行なわれていない。

2肢以上に阻血のあるものに対してこの手術を1肢のみに行なうと、その肢のみに血管拡張がおこるので手術を行なわなかった側の肢血行が悪化することがあり、貸借現象 (*Borrowing-Lending phenomenon*) とよばれている。また閉塞部附近に側副血行となりうる小動脈がみられない症例にこの手術を行なうと、末梢方では血管拡張をおこすが、閉塞部の流入動脈の血流が増加しえないの

で阻血症状が却って増悪する。急性動脈閉塞や急性炎症を伴う場合には、この手術によって阻血症状が増悪するので禁忌とされている。

上肢に対しては上胸部交感神経節切除が行なわれ、旁脊柱進入法や前胸壁進入法を用いる人もいるが、今日では腋窩進入法が一般的である。側臥位で腋窩部に皮切をおき、第4肋間腔で胸腔を開き、胸腔内より第2～4胸部交感神経節を切除する。

表1. 交感神経節切除の遠隔成績

	Buerger 病	閉塞性動脈硬化症
手術例	181 (16)	37
調査例	141 (15)	10
経過		
良	114 (13)	5
要壊死部切除	15 (1)	2
要高位切断	12 (1)	3

(東大第一外科 1969)

下肢に対しては腰部交感神経節切除を行なう。側臥位または背臥位で腹膜外を腸腰筋前面を経て脊柱側面に達し、閉塞が大腿動脈より中枢におよぶものでは腰部第1～4交感神経節を、膝窩動脈以下のものでは腰部第2～4交感神経節を切除する。両側の腰部第1交感神経節を切除すると射精障害がおこるので注意を要する。

遠隔成績では70%前後に自発性脱疽の治癒あるいは安静時疼痛の軽快をみるとされており、一般に上肢に対する効果は下肢のそれに比してやや劣るとされている。因みに教室の症例における遠隔成績は表1のとおりである。

文 献

- 1) Allen, E. V., Barker, N. W. & Hines, E. A. Jr. (1962) Peripheral vascular diseases, 3rd Ed. Surgical procedures on the sympathetic nervous system for peripheral vascular disease (Chap. 30), Saunders, Philadelphia, 805-818

V. 自律神経中枢と内分泌

東京大学医学部第一内科学教室
山田 律 爾

臨床の立場から自律神経系と内分泌系の関係を考えるとき、両系は別々に生体を統御しているのではない。すなわち、神経系と内分泌系の統合という立場に立つ必要がある。内分泌機能検査にせよ、内分泌疾患の治療にせよ、この立場から考え出され使用されている。個体は統一された存在であり、統一は一つの調節系（神経内分泌系）によって保たれている。

1. 中枢神経系と内分泌系の連絡

中枢神経内の統合中枢から体液性（神経分泌）により下垂体（支配腺）に指令が伝えられ、下垂体から分泌されたホルモンは標的内分泌腺（甲状腺、副腎皮質、性腺など）からホルモンを分泌させる。これらホルモンは標的臓器にゆきそこで作用する。支配腺ならびに標的内分泌腺から分泌されたホルモンは統合中枢に feedback として作用し、ホルモンレベルを設定し、標的臓器からの神

経性ならびに体液性の feedback が支配腺や統合中枢に制肘を加える（図1）。

統合中枢としては、網様体（非特異的感覚路）、海馬、扁桃核および視床下部は大脳辺縁系-中脳回路を形成している。中枢から内分泌腺への指令

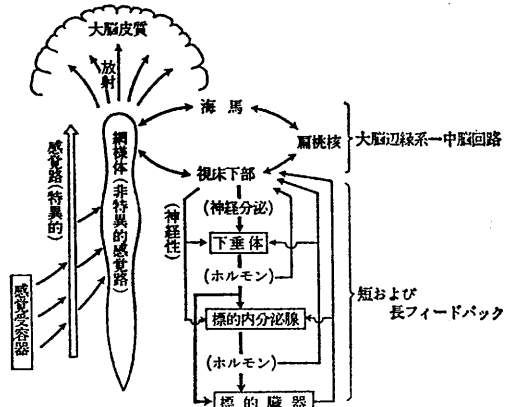


図1. 中枢神経系と内分泌系との関係。

は本来のニューロンとしての指令方式では不適合である。ニューロンのインパルスはもともと非常に早い反応で作用時間が短いものであるが、ホルモンの作用はゆっくりした反応で作用時間が長いものである。すなわち、ニューロンの作用とホルモンの作用をつなぐには特殊な装置が必要となる。それは、神経細胞としてニューロンのインパルスを受け、内分泌細胞としてホルモンを分泌する神経分泌細胞である。視床下部は神経分泌細胞によって下垂体を支配している。

統合中枢は体液性支配だけでなく神経性（ニューロン）にも一部の内分泌腺を支配している。

2. 中枢神経と副腎髄質との関係

副腎髄質は交感神経の節前線維をうけ、アセチルコリンによりアドレナリン（一部ノルアドレナリン）を分泌する。血糖の低下はアドレナリンの分泌を強く促進するが、この統合中枢は中脳より下部の脊髄に存在するらしい。

低血圧、種々のストレスも副腎髄質からアドレナリンとノルアドレナリンを分泌させ、ストレスが強いとアドレナリンの分泌の割合がノルアドレナリンよりも多くなり、副腎髄質内含量の比率に似た割合となる。この内分泌も内臓神経を切断すると起らないので、副腎髄質の直接刺激によるものではない。

3. 中枢神経と膵との関係

膵のβ細胞は高血糖に直接反応してインスリンを分泌する。下垂体からインスリン分泌に関係するホルモンが分泌されるとの考えもあるが否定する向が多い。β細胞は右迷走神経の支配を受けていて、沖中内科の業績で明らかなごとく、その刺激はインスリンの分泌をおこす。迷走神経と糖尿病の関係は明らかではないが、迷走神経刺激によるインスリン分泌は血糖値の如何にかかわらず起るので、機能的低血糖の一因になるかも知れない。また、アドレナリンはインスリン分泌を抑制し、交感神経のβ受容器刺激剤は分泌亢進をおこすので、インスリン分泌に交感神経系の関与を考える向もある。

4. 中枢神経と下垂体との関係

下垂体後葉は視床下部で作られたバソプレシン

(抗利尿ホルモン)とオキシトチンを貯蔵し分泌する(これらのホルモンを作るのは神経分泌細胞である)。

下垂体前葉は視床下部の神経分泌細胞で作られ、下垂体門脈によって血行を介して運ばれた種々のホルモン放出因子や抑制因子によって、下垂体ホルモンの分泌を行っている。

- i) CRF : corticotropin releasing factor ACTH の分泌
- ii) TRF : thyrotropin releasing factor TSH の分泌
- iii) GHRF : growth hormone releasing factor GH の分泌
- iv) LHRF : luteinizing hormone releasing factor LH の分泌
- v) FSHRF : follicle stimulating hormone releasing factor FSH の分泌
- vi) PIF : prolactin inhibiting factor prolactin 分泌抑制

以上の他に、MSH (melanocyte stimulating hormone) の分泌を左右する因子も発見されている。

これら調節因子は極く大雑把にみて、第3脳室底の正中隆起附近に、前からTSH, ACTH, FSHとLHに関係する因子の順に含まれている(性腺に関係する領域はTSHの前方にも存在している)。

ACTHの分泌については海馬-脳弓系は抑制的に、扁桃核は促進的に作用している。しかし、統合中枢とこれら下垂体ホルモン放出因子との関係は明らかでないことも多い。脳内カテコラミン、セロトニン、アセチルコリンなどと下垂体機能との相関も多くの研究があるが十分解明されたとはいえない。

以上のごとく、自律神経系と内分泌系を一体として考えるようになってきたが、TRF, LHRFとFSHRFのように下垂体ホルモン分泌因子の発見とその合成の成功により、視床下部と下垂体の関係がようやく明らかにされてきたところで、視床下部と他の神経中枢との関係は今後に期待する点が多く残されている。付言すると、ホルモン自体の中枢神経系におよぼす作用についても漸次明らかにされてきている。広範囲で現在急速に研究開発の進んでいるところだけにこの短い文章でま

とめるのはむずかしいので、終わりに主要な参考書をあげ、責任の一端を果したい。

主要参考書

- 1) DeWied & Weijnen, J. A. W. M. (1970) Progress in Brain Research Vol 32, Pituitary, Adrenal and the Brain. Elsevier Co., Amsterdam/London/New York.
- 2) Ford, D. H. (1971) Influence of Hormones on the Nervous System, S. Karger, Basel/München/London/New York/Sydney.
- 3) Kappers, J. A. (1969) J. of Neuro-Visceral Relations (Supp. IX), Neurohormones and

Neurohumors, Springer-Verlag, Wien/New York.

- 4) Meites, J. H. (1970) Hypotrophic Hormones of the Hypothalamus: Assay and Chemistry, The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
- 5) Martini, L., Motta, M. & Fraschini, F. (1970) The Hypothalamus, Academic Press, New York/London.
- 6) Stear, E. B. & Kadish, A. H. (1969) Hormonal Control System, American Elsevier Co., New York.
- 7) 山田律爾(1968) 神経内分泌と臨床. 中外医学双書, 東京

VI. 性 機 能

東京大学医学部産婦人科学教室

小林 拓 郎

1. 臨床的研究を promote する性機能生理解明の現況

今日、われわれ臨床家が、女性における月経周期の異常をはじめとし、その他数多くのホルモン異常症の診断や治療を行なうに際しては、性機能生理の動的な面を充分理解するとともに、間脳・下垂体・性腺系なる機能環のどこに障害があるかを分析し究明する必要がある。さらに実際のホルモン投与にあたっては、単に薬剤の末梢における標的臓器に対する刺激的あるいは補足的な効果を期待するだけでなく、間脳・下垂体系に対する逆作用、いかえれば性ステロイドの自律神経中枢(性中枢)に対する作用の本態をも充分把握して、ホルモン剤をより正しく、より合理的に投与することが肝要である。このような臨床面における診断ならびに治療上の必要性からも、性機能生理の究明は強く望まれるところであり、事実動物実験を中心とした基礎的研究は、ここ約20年間に飛躍的な進歩を遂げ、視床下部性中枢を中心とした性機能環の調節機序も、2, 3の点を除いてはその全貌が明らかにされつつあるといっても過言ではない。とくに、視床下部の特定神経核で産生され、下垂体門脈を流れて前葉に達し、前葉からのゴナドトロピン分泌を調節するFSHおよびLH-Releasing Factorの分離精製、構造決定、さらに

合成が米国 Tulane 大学の Schally たち⁴⁾により最近遂に成功し、多くの学者の努力が注がれてきたこの方面の研究にもひとつの終止符がうたれた。もちろんこれら新しい視床下部ホルモンの臨床応用は今後の問題であるが、しかしその本態からみて、無排卵症の治療をはじめとし、排卵の人間のコントロールに今後新しい途が大きく開かれるであろうことは間違いないであろう。

2. ヒトにおいて外的および内的環境が性機能に与える影響とその成立機序に関する知見

生活環境の変化や精神的ストレスが月経周期に種々の影響を与えることは臨床的に恒に経験するところである。いわゆる戦時無月経をはじめ、就職、受験、入学、集団生活、抱禁あるいは外科手術の際など種々の環境変化やストレスにより高率に月経異常の発生が認められている。これら月経異常は、それらの環境変化ないしストレスが卵胞期に加はれば直ちにその周期に、しかし排卵期や黄体期であれば次周期に影響が出現する。この月経異常の出現するパターンは、エストロゲンの大量持続投与時に類似し、排卵抑制に引き続く消退出血の結果、月経周期は短縮するかないし無排卵性周期になる。またたとえ排卵が存在しても遅延

する結果稀発月経となる。このことは環境変化ないしストレスが視床下部自律中枢（性中枢）に作用して排卵の中枢機構になんらか抑制的影響を与えることが推定されるが、事実これら患者の尿中 17-OHCS および 17-KS 値は高値を、尿中ゴナドトロピンは低値を示す成績が報告されている²⁾。さらにまた副腎皮質に作用し、特異的に 11 β -hydroxylation を阻止して血中 cortisol を減少させ、その negative feedback の結果、視床下部性中枢の CRF の産生ないし分泌を促進、ひいては下垂体前葉からの ACTH 分泌を促進させる SU 4885 を去勢婦人に投与すると、17-OHCS 排泄は著明に亢進するのに対し、去勢婦人に認められる高ゴナドトロピン排泄は著明に抑制される¹⁾。この事実が自律中枢あるいは前葉いずれのレベルにおける変化に起因するのかは今日なを確実な証明はないが、上述の環境性無月経の成立機序との関連を示唆するものとして甚だ興味深い。

3. 自律神経剤精神安定剤による排卵誘発法

環境性無月経の発症機序についての臨床内分泌学的知見をもとにした最近のひとつの考え方について述べた。

すなわち心理的なストレスは情動反応として自律中枢を介し、身体的なあるいは内分泌的な変化をも惹起する。卵巣機能のひとつのあらわれである月経周期には自律神経系の律動がみられ、一方月経周期異常患者の多くに、いわゆる自律神経機能の失調状態が認められている。このような臨床観察をもとにして、従来ややもすればホルモン療法に偏りやすい月経周期異常患者に自律神経剤・精神安定剤を投与して排卵を誘発しようという試みが行なわれている。すなわち Mechoyl test により分類した月経周期異常のパターンは約75%に自律神経機能失調が認められており、これらに自律神経剤、精神安定剤を投与して約20%に排卵誘発が成功している³⁾。この排卵誘発現象は、間脳性の刺激が抑制された結果、ストレスによる過敏状態が除去され、安定した正常の生理的排卵機構が修復されたものと推定される。今後ホルモン療法との併用が期待されるところである。

4. 性ステロイドの negative feed-

back に期待する抗エストロゲン剤による排卵誘発法

性ステロイドの急減ないし欠落による feedback すなわち negative feedback の最も典型的なのは去勢である。去勢により前葉が反射的に機能亢進をおこし、いわゆる去勢前葉となることは古くから認められている事実であり、臨床的には閉経後のゴナドトロピンの長期にわたる尿中への大量の排泄が認められる。さて月経周期の自動性がエストロゲンならびにプロゲステロンの性上位部に対する逆調節によって成立することは種々の基礎的実験により推定されており、とくにエストロゲンの feedback が LH の一時的大量放出すなわち排卵誘起に大きな役割を演じていることが示唆されている。このエストロゲンの中枢作用を一時的に遮断し、前葉からの LH 放出を促進させ排卵を誘起させようという試み、いわば薬理的去勢ともいべき排卵誘発法が、種々の抗エストロゲン剤によって行なわれており、Clomid, Sexorid のごとき非ステロイドの化学物質である一連の排卵誘発剤が臨床的に脚光を浴びつつある¹⁾。その作用機序からみて、FSH 分泌はほぼ正常に近い第1度無月経あるいは無排卵性月経に対してのみしか有効ではないが、いずれにしても性機能生理の解明によってもたらされた、性ステロイドの feedback をたくみに臨床応用した新しい治療法の開発であり、無排卵すなわち不妊婦人の妊娠成立にもたらした功績は、大きく評価されるべきものである。

5. むすび

性機能の調節機構における自律中枢の役割は極めて大きい。特に間脳・下垂体系を中心としたいわゆる性上位部の果す重要性は、種々の臨床像から推定されてはきたが、しかしその詳細なメカニズムの解明はどうしてもラット、カイウサギ、ときにサルを用いた実験動物的研究が主体であり、それによってえられた成績から種々の性機能異常症の病態生理が類推されていたのが現状であった。最近漸く、その発症の本態にもとづいた新しい治療法が開発されたところであり、むしろ今後の数年間が、FSH-RF, LH-RF の臨床応用も含めた、画期的な新しい臨床分野の開かれる時期と考える。

文 献

- 1) 小林拓郎(1968)間脳・下垂体・性腺系の動的考察. 第20回産婦総会招請講演要旨.
- 2) 松本清一(1962)月経異常に関する研究. 第14回産婦総会宿題報告要旨.
- 3) 岡村 靖(1968)内分泌異常の心身医学的研究. 第20回産婦総会宿題報告要旨.

- 3) Schally, A. V., Arimura, A., Baba, Y., Nair, R. H. G., Matsuo, H., Redding, T. W., Debeljuk, L. & White, W. F. (1971) Purification and properties of the LH and FSH-RH from porcine hypothalami. The endocrine society, 53 meeting, San Francisco, A-70.

VII. 泌尿器科領域における臨床的な問題

東北大学医学部泌尿器科学教室

今 林 健 一

泌尿・性器機能の大半は自律神経支配下にあるにも拘らず、その神経生理学的な問題に関しては古典的な概念があるのみで、臨床的な問題となると意外な程に不明の点が多い。今回は最近までにえられた私共の成績を中心に主として排尿運動と自律神経との関係を考えてみたい。

従来膀胱は上部腰髄から出る下腹神経と仙髄から出る骨盤神経によって支配され、前者は交感神経として膀胱拡張を、また後者は副交感神経として膀胱収縮を司るとされていた。ところが最近私共は下腹神経内には下部腰髄から発して交感神経幹を経て膀胱に達し、特に膀胱頸部の緊張と収縮を司る線維の存在を確認した。一方骨盤神経内にも下部腰髄・交感神経幹・仙部灰白交通枝・骨盤神経・膀胱と走る線維のあることを福山¹⁾が報告した。

さらに私共は下部腰髄・腰神経腹側枝・腰仙神経叢・骨盤神経・膀胱という新しい経路があることを確認し、下部腰髄・骨盤神経系なる概念を提唱した²⁾。同様に尿道機能を支配する陰部神経に関しても、従来仙髄がその脊髄起源であるとする説に対して私共は下部腰髄も腰神経腹側枝を介して陰部神経内に線維を送ることを確認している³⁾。

このように私共は下部尿路機能を支配する脊髄分節は腰・仙髄全域であるという説を提唱しているが、これら下位脊髄・末梢神経系に対する高位中枢の支配については従来殆んど明らかにされてはいない。Barringtonを中心とした古典的な研究は排尿に関する中枢が大脳皮質、中脳および小脳に局在することを示しているが、最近 Ruch &

Tang は特に中脳について排尿に関するかなり複雑な機能のあることを明らかにした。しかし臨床的には高位中枢障害による排尿異常としては McLellan の提唱した無抑制膀胱という概念しか見られない⁴⁾。

最近私共は臨床例に膀胱内圧曲線検査を施行する際に、種々の条件づけを行なうとかなり正確に高位中枢障害による排尿異常を鑑別診断しうることを見出した。この検査は経尿道的に溶液を膀胱内に点滴注入しながら膀胱充滿に伴う尿意と膀胱内圧を記録するのが原法であるが、私共は改良法としてまず常法による内圧測定を行なった後で最大膀胱容量に近い内容を入れたまま等容量性に膀胱内圧を記録する等容量性膀胱内圧曲線検査という方法を考案した。この状態で内圧を記録すると私共のいう膀胱基礎圧波(膀胱の生理的な状態を知る資料となる)や外的挿入刺激に対する反応性(脊髄反射系の検査)となるを知ることができるが、同時にこのような状態のまま腹圧をかけることなく呼吸を停止または過呼吸の状態にさせると、膀胱内圧の緩急なかつ明らかな上昇または下降を見ることがある。

このような呼吸制御による膀胱内圧の変動を私共は“呼吸効果”と呼んでいるが、この反応が陽性にでる場合少くとも85%以上に脳波所見で異常を認めることがわかった。またこのような症例では脳波上大脳皮質の異常がある場合も多いが、これが無くとも必ず中心脳性の異常を認めるという特長が見られる。

一方、常法による膀胱内圧曲線を記録した後、Nitrazepam を0.2 mg/kg 投与し、再び同じ方法

で記録を行なうと、薬物投与前後で明らかに膀胱内圧曲線の特長が大きく変化する症例がある。このような場合にも約85%に脳波上の異常所見が見出されるが、この場合には前者と異なり大脳皮質の異常が多く見られる。これらの臨床的な事実が直ちに排尿に関する高位中枢の機能を分析するのに有用だとは思えないが、臨床的にいわゆる脳膀胱と呼ばれる高位中枢異常による排尿障害の鑑別診断に用いる検査法であろうと考えている。

このようにして見出したいいわゆる脳膀胱症例の臨床像は無抑制膀胱の形だけでなく、全く反対の抑制膀胱（尿意はあっても排尿動作ができないもの）、頻尿、夜尿、尿失禁（無抑制排尿でなく横溢性尿失禁の形）などかなり多彩である。またこれらの症例に対する治療法は高位中枢異常の原因によってそれぞれ異なるのは当然である。

しかしここで特記したいのは脳波上いわゆる6 and 14 positive spikeの認められる症例についてである。すでに下田¹⁰⁾によって指摘されている如く、この形の脳波異常と排尿障害との間にはかなり密接な関係があり、かつこのような症例は詳細に検索すると意外に多いようである。その症状は排尿困難、尿閉から頻尿、夜尿、尿失禁とかなり広く、年齢分布も幼児よりかなりの高令者にまでわたっている。一般にこのような症例にはdiphenylhydantoinやbarbiturateが有効であるが、私共は膀胱内圧曲線および脳波記録により鑑別診断し、上記の抗けいれん剤が極めて有効であった肉眼的血尿の4例を経験している。

一方前述の条件づけ膀胱内圧曲線検査により、男子性機能障害、すなわち勃起障害および射精障害を分析すると、それらの一部にはいわゆる高位

中枢異常による抑制膀胱が併存することがわかる。また下部腰神経系の障害による内尿道口閉鎖不全に基く逆行性射精もかなり存在するようである。これら男子性機能と自律神経系との関連については殆んど不明であるといっても過言ではない。教室の木村⁴⁾⁵⁾は最近射精に関する末梢神経系の関与を観察している。将来排尿機構の解明と共に、この分野の研究の発展が望まれる。

文 献

- 1) 福山右門(1969)骨盤内臓神経の線維分析. 自律神経 **6**, 1-2
- 2) 福山右門(1968)自律神経のなかの知覚性神経線維. Tokyo Tanabe Quarterly, **6**, 2-17
- 3) 今林健一(1971)神経因性膀胱に関する実験的研究, 第17報 成犬における下部腰髄の膀胱支配に関する新知見. 日泌尿会誌 **62**, 541-559
- 4) 木村行雄(1970)射精の研究, 第1報 射精と末梢支配神経について——後部尿道圧曲線を中心として. 日泌尿会誌 **61**, 284-295
- 5) 木村行雄, 宮田宏洋, 安達国昭(1971)射精と末梢神経について. 自律神経 **8**, 83-90
- 6) McLellan, F. C. (1939) The Neurogenic Bladder. Charles C. Thomas, Springfield, Ill.
- 7) Ruch, T. C. & Tang, P. C. (1967) The higher control of the bladder. In Boyarsky, S. Neurogenic Bladder, The Williams & Wilkins, Baltimore, 34-45
- 8) 宍戸仙太郎(1970)尿路・性器の神経支配. 日泌尿会誌 **61**, 846-859
- 9) 鈴木麒一, 今林健一(1971)成犬における腰髄の骨盤臓器支配に関する新知見. 自律神経 **8**, 91-96
- 10) 下田又季雄(1965)脳幹調節中枢障害の臨床と脳波. 自律神経 **2** (2), 14-34

〔編集後記〕

本年度の特集の主題としてアンケート調査の結果「生物リズム」の次に希望度が高かったという理由で「自律神経活動の中核機序」をとりあげるようになった。この主題がなぜ希望が高いかを考えてみると、いろいろな理由があるだろうが、神経生理学的研究の業績についての情報が要求されているのではないかと思はれる。おおざっぱに見てこの領域の研究は解剖学的知見と共に進歩して来たといえるが、中枢神経系の刺激と破壊という古典的な方法による成果は一応えられたとみてよいだろう。その後中枢神経系の機能状態の示標としてその電氣的活動の記録が勢力的に行はれて来たが、当然ニューロン・レベルの解析も試みられていくつもの新知見が発表されている。そこでニューロン・レベルでの解析がどの程度進んでいるかを整理してみることが生理学会会員から期待されていることであろうと想像したわけである。この線に沿って編集するとなると主として電気生

理学的な方法によってえられた知見を解説して頂くことになる。しかしこの方面の研究は対象の構造や性状の特殊性のために結果がはっきりしないことが多く、したがって解説できる項目もかたよってしまい全体的な把握を困難にする危険が多分にある。その辺の事情は総論で解説して頂くことにして、実際に単一活動の解析をやっておられる方々にそれぞれの専門領域の解説をお願いしようということになった。この場合高木健太郎教授の御助言にしたがって項目を機能別にして読者の興味をそそるように配慮した。このために適当な項目ができないためこの特集に参加して頂くのを断念せざるをえなかった方々ができてしまったのが残念であった。また自律神経系は臨床医学と密接な関係があるので、長年この方面の研究に従事されておられる臨床の方々から神経生理学への問題提起という意味で参加して頂いた。さらに自律中枢の研究では我が国のパイオニアである黒津敏行元阪大教授の総説を利用させて頂けたことはこの特集号にとって幸運であった。(鳥居鎮夫)

— 編集委員 —

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

週刊 **医学のあゆみ**

特集

第82巻・第5号

医学・生物学領域における 物理的計測法

週刊「医学のあゆみ」は、時々刻々進展していく世界の医学を国内外にわたり幅広く的確にとらえ、速報する学術週刊誌である。

1部 ¥150 年28/半年 ¥3,900
年728/1年 ¥7,020 年1,456

現在は生理学の研究手法において一大変革期であるといわれている。それは、測定機器などの改良開発にともない、計測理論および技術が著しく進歩したことが大きな理由といえよう。

そこで、本特集号では、医学・生物学分野のみならず、理・工学分野での第一線でご活躍中の研究者によって、最近の計測法の進歩の総まとめを試みている。今後の計測法を理解する上での格好の書である。

● B5 136P / ¥750 年32

■ 内容

特集によせて	品川 嘉也 (京大・医・生理)・他
原子吸収	池田 重良 (阪大・理・化学)
炎光分光分析(マイクロ方式)	星 猛 (東北大・医・生理)
顕微分光	藤田 哲也 (京府医大・病理)
ファイバーオプティクスの利用 (ガラスロッド・カメラ、心カテ)	柴田 和雄 (理化学研究所)
螢燐光(螢燐光寿命の解説を含む)	志賀 健 (阪大・医・生理)
光散乱	鈴木 範人 (阪大・工・応用物理)・他
レーザーマイクロプローブ	今井 雄介 (京府医大・生理)・他
マイクロ分析	岡野 寛 (日立中研)
質量分析	入江 寛 (京大・薬・薬品製造)
核磁気共鳴	赤坂 一之 (京大・理・化学)
電子スピン共鳴	山野 俊雄 (阪大・医・生化学)・他
画像処理	三宅 洋一 (京都工芸繊維大・写真工学)
高速波長走査分光法	南 茂夫 (阪大・応用物理)
測定装置としての電算機	品川 嘉也 (京大・医・生理)
データ処理(I) - 中型計算機を用いて	万木 良平 (航空自衛隊・医学実験隊)
データ処理(II) - 大容量計算機を用いて	品川 泰子 (京大・医・生理)
データ処理(III) - 端末装置を使って	坂口 瑛 (京大・工)
データ処理(IV) - データ処理のためのプログラム - BMD -	三宅 一郎 (京大・人文科学研究所)

物理学的実験手法 — 測定・変換・歪補正 —

木村雄吉 (東大名誉教授) 監修
本橋 均 著

● B5 212P / ¥2,500 年140

本書は、多彩な物理学的実験手法を述べて委細を尽くし、しかも著者の深い経験に裏打ちされた批判的姿勢に貫かれている。とくに、多岐にわたる実験手法の羅列にとどまらずに、簡潔な部類分けを与え、さらに、各類の物理学的諸量の間の相互変換を強調することによって立体的な組織化を試みている。医学・生物学における実験手引き書としてユニークな位置を占める好著。

生理学用研究装置

米国NARCO BIO-SYSTEMS社

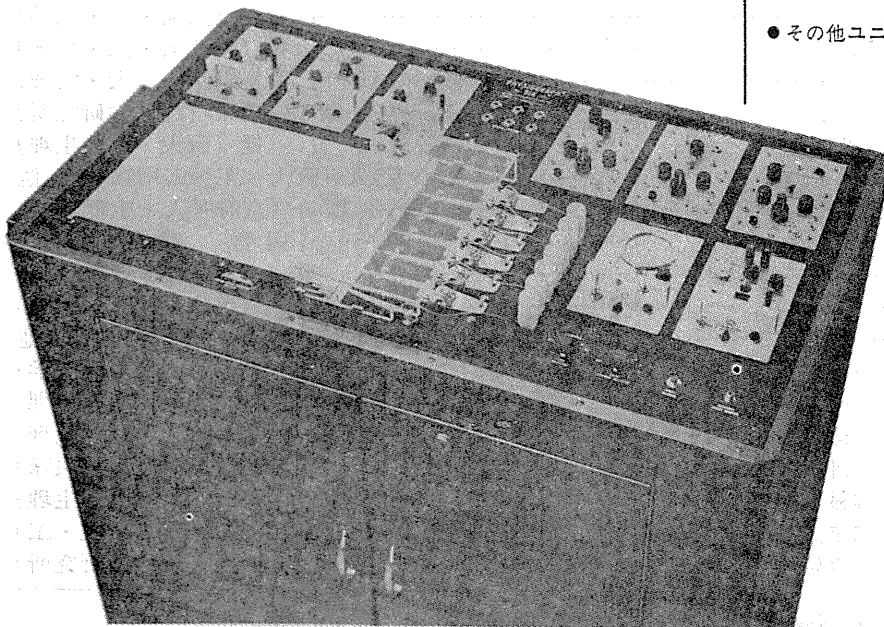
米国NARCO社(旧名E & M Instrument Co.)は、メーカーとして、広く各大学はもとより各研究所において利用されています。本装置類は各機種、ユニットシステムで構成されていますので、研究の必要に応じて選択していただけます。尚、レコーダー、各ユニット、アクセサリを非常に豊富に用意してございますので総合カタログを御請求下さい。

主要品目

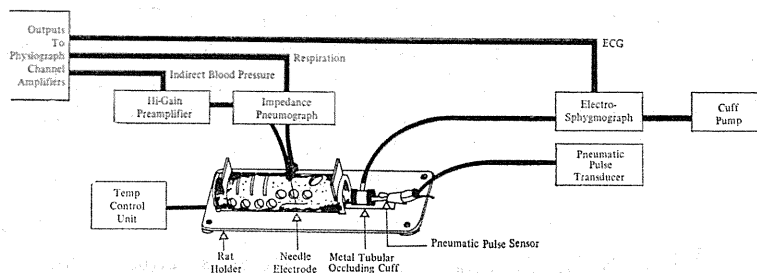
- スモールアニマルスタディユニット
(諸動物の直接的、間接的自動血圧測定器、ECG測定、呼吸測定、体温測定、心拍測定を同時記録)
- 電磁式血流計
- バイオタコメーター (ECG、心拍数測定に)
- 滴数計
- 電撃刺激装置
- 等張性トランジューサー
- 等尺性トランジューサー
- テレメトリー装置
- 自動呼吸装置
- その他ユニット、及アクセサリ関係

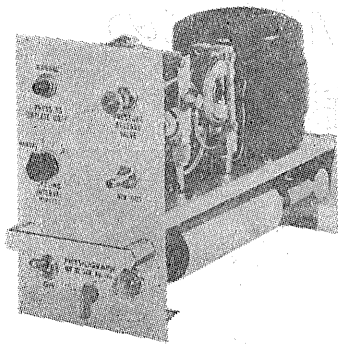
■ 6チャンネルレコーダー (キャビネット型)

(他に4チャンネル、プロジェクター式レコーダー等があります)



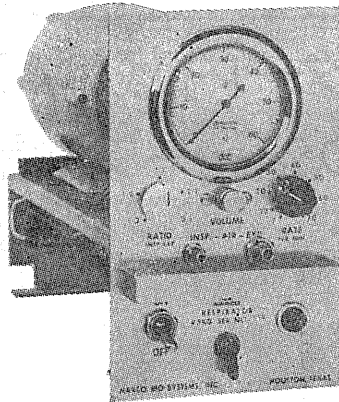
■ スモールアニマルスタディユニットシステム





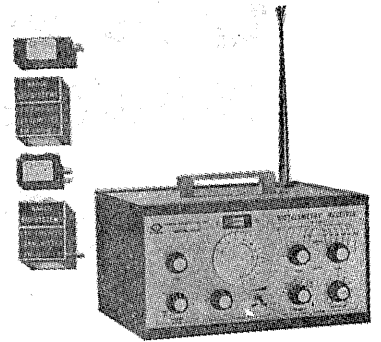
■自動カフポンプ装置
(100mmHg~300mmHg)

- サイクリングタイム：30秒、60秒、120秒~



■自動呼吸装置
(V5KG型)

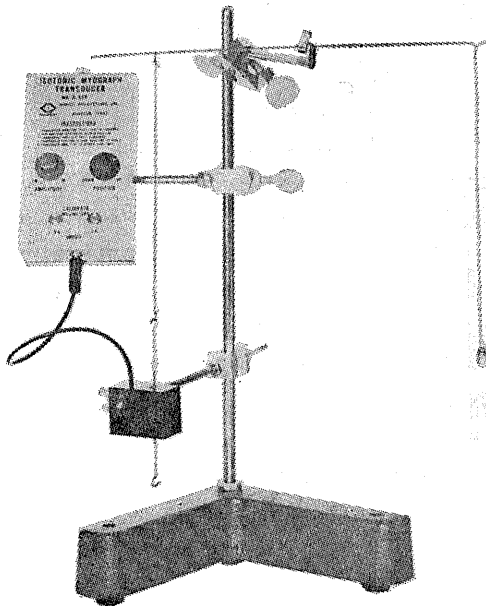
- 呼吸相比 (1 : 3 - 3 : 1)
- 呼吸回数 (7~70回)
- 換気量 45cm³/sec~500cm³/sec



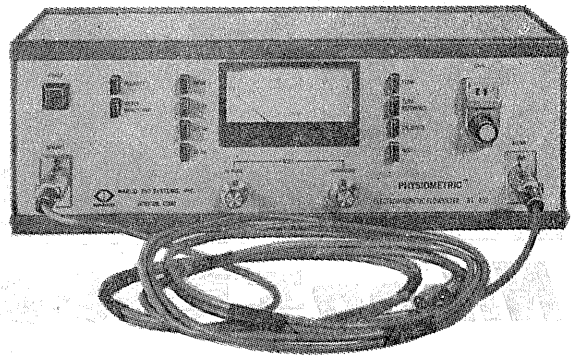
■テレメトリー装置
(FM-1100-7型)

- トランスミッター：重量5.5g, 8g, 18g, 23g
(バッテリーを含む)
- ECG, EMG, EEG, Audio, GSR, Respiration に//

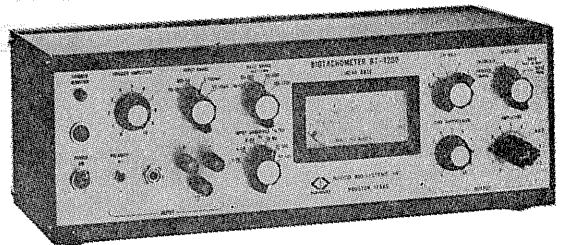
■等尺性トランジューサー



■電磁式血流計



■バイオタコメーター (BT-1200型)



カタログご希望の方はご一報下さい。

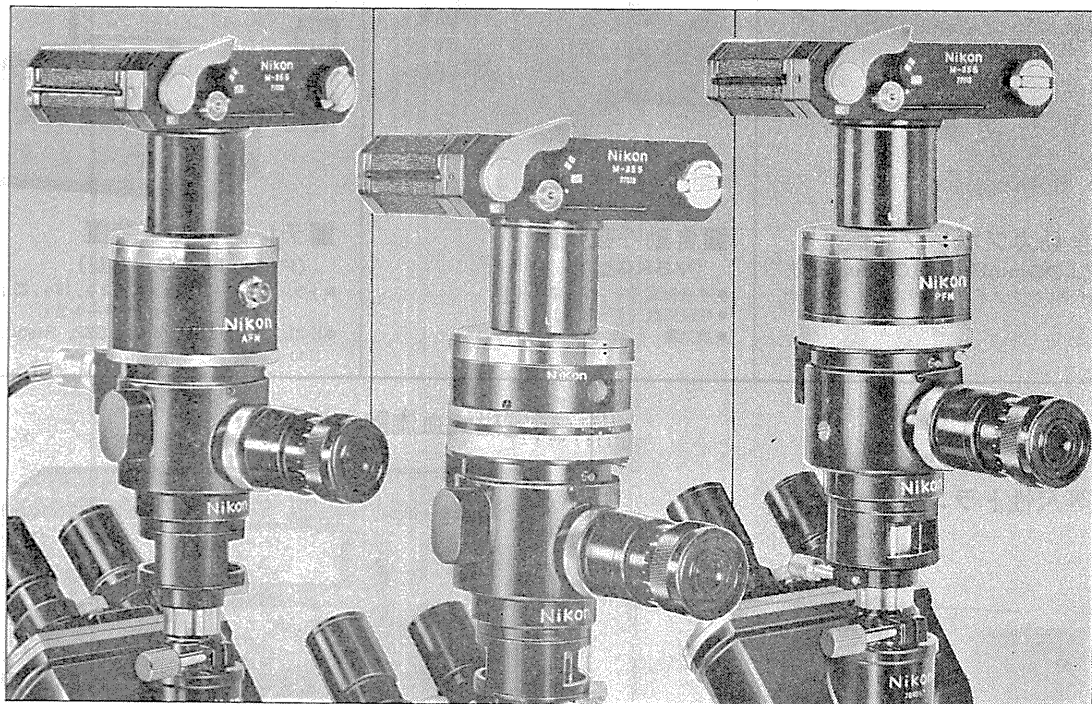
日本総代理店

室町機械株式会社

本社 東京都中央区日本橋室町4-3 〒103 ☎(03) 241-7191(代表)
 ☎(03) 241-2444(直通)
 出張所 大阪市北区牛丸町55(東洋ビル新館) 〒530 ☎(06) 372-1459(代表)
 名古屋市中区栄王山通り3-16(新今池ビル) 〒464 ☎(052) 741-5079(代表)
 広島市中町10-7(松島ビル) 〒730 ☎(0822) 48-1641(代表)

人類の未来を開く **Nikon** は幸福産業です。

電子シャッター内蔵のAFMをはじめ 検鏡成果のシャープな記録班。



Nikon 写真撮影装置

AFM
EFM
PFM

極微小な構造を正確かつ鮮明にキャッチするニコン顕微鏡装置。トランジスタ回路により電子シャッターが自動的に露出時間を決定する画期的な装置AFMをはじめ、CdS露出計内蔵のEFM、スタンダードタイプのPFMと型式は3種類。しかも35ミリサイズをはじめロール・ポラロイドホルダーなどのアクセサリも完備しています。目的と用途に応じて最適の写真装置をお選びください。

Nikon 顕微鏡特約店

(株)いわずや森田器械店	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)	TEL 06(345)6031・2256
株式会社 猪原商会	広島市国泰寺町2-3-31	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 本社=100 東京都千代田区丸の内3-2-3(富士ビル) TEL(03)214-5311(大代表)

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(06)262-3271 ●カタログ送呈/ 誌名と品名をご明記 カメラはニコン ●メガネもニコン

6-66

新製品御案内

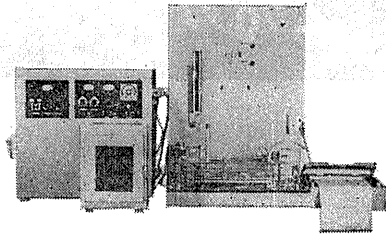
腺分泌液の自動測定装置が開発されました!

体液流量測定装置 SS-NS-1型

唾液腺・膵臓・肝臓より分泌される分泌液の量並に流速等は、動物実験などで通常水平マイクロビューレット法が用いられております。本装置ではその原理を用いて新しい検出方法を採用することによって、完全に自動化することに成功いたしました。同時にデータが自記されますので非常に研究に役立つものと確信いたします。しかも超微量の0.0003^{cc}の分解能力を有しますので、分泌量の少ない唾液の測定も十分に可能であります。又、現在、唾液腺と膵臓とは、関連があると云われておりますが、この2現象を同時に測定する機種を用いることにより、究明することが容易であります。実例でピロカルピンの投与により、分泌量の増加することが確認されております。

〔装置仕様〕

- ◎測定能力 最小0.0003^{cc}~最大御希望に応じます。
- ◎測定温度 37^{°C}±1^{°C}以内
- ◎測定温度範囲 10^{°C}~50^{°C}
- ◎測定精度 1~5%以内
- ◎流速範囲 0.075^{cc}/10秒以下より、御希望に応じます。より流速の速い装置の製作もできます。
- ◎装置の大きさ 巾800×高さ700×奥行400
重量 約40Kg



仕様書・文献進呈

科学研究用機器



研究・設計・製作

株式会社 柴山科学器械製作所

東京都豊島区南大塚3丁目11番8号 電話 東京(03)987-4151(代)

スエーデン

モナーク

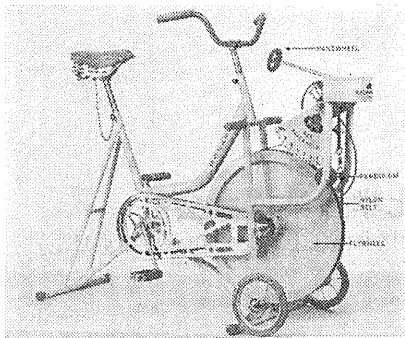
エルゴメーター

“新製品”

小児用(4才~12才)

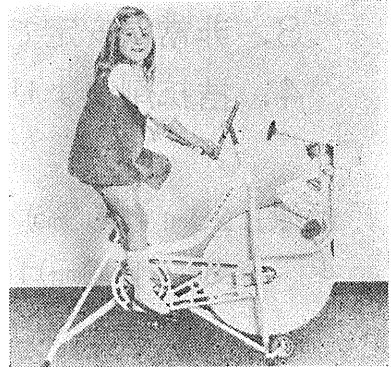
“精度、耐久力共に抜群です
納入実績が証明します”

- Åstrand, Döbeln 両博士の指導製作
- 負荷エネルギーをK P Mで求め生体変化の測定
- トレーニング用にも威力を発揮
- 運動量(レンジ)0~2100 K P M / min
- 回転速度による負荷変がない



東京都立工業技術
センター検定品

(トレッドミル
ガス分析装置
酸素消費量計)



日本総代理店

旭光物産株式会社

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

動物実験に理想的な非動性を得られる

非脱分極性筋弛緩剤

2%ガラミン注射液“テイサン”

(1 ml中20 mgのガラミントリエチオダイドを含有)

〔特長〕

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

〔包装〕 20ml (400mg)バイアル
5ml (100mg)10管

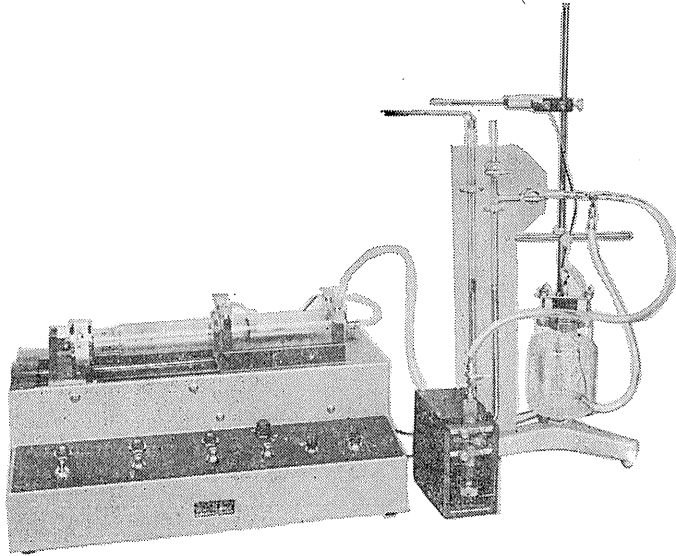
販売
長瀬産業株式会社

製造
帝国化学産業株式会社
大阪市西区北堀江上通1-10(大阪中央ビル)

HAFFNER法

鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導

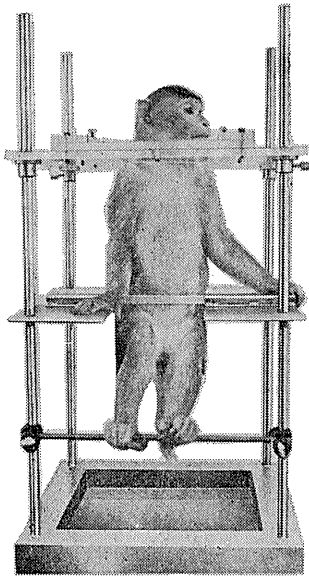


本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

尾部に加わる圧力はモーターにより加圧されマン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3kg～6kg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
- (2) 採血及採尿
- (3) 生体電気現象の誘導
- (4) 其の他無麻酔下で処置を加へる場合

KANO

株式会社 野上器械店

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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 34, No. 5 (1972)

Reviews

Neurophysiological and clinical aspects of autonomic "centers"

Introduction.....	TAKAGI, K....	257
Studies of autonomic centers by electrical stimulation of hypothalamus.....	KUROTU, T....	262
Respiratory and circulatory centers.....	FUKUHARA, T....	271
Nervous control of intestine movement	SENBA, T....	289
Neurophysiology of appetite	OOMURA, Y....	296
Central regulation of gonadotropin in femal animal	KAWAKAMI, M., KIMURA, F. & TERAZAWA, E....	306
Central regulation of body temperature	NAKAYAMA, A....	317
Clinical aspects of autonomic centers		
I. Clinical pictures caused by hypothalamic disfunction.....	UONO, M....	326
II. Peptic ulcers.....	MATUO, Y....	328
III. Circulatory disorder.....	KATAYAMA, S....	330
IV. Vascular surgery and autonomic disorder.....	MISHIMA, Y....	333
V. Endocrinological disorder	YAMADA, R....	334
VI. Sex function.....	KOBAYASHI, T....	336
VII. Clinical and neurophysiological studies of micturition	IMABAYASHI, K....	338

昭和四十七年四月二十日印刷

編集
集人兼

東京都文京区本駒込二二八(一)二
 東洋文庫(新館三階)
 生理学会
 眞島英信

印刷所
別者

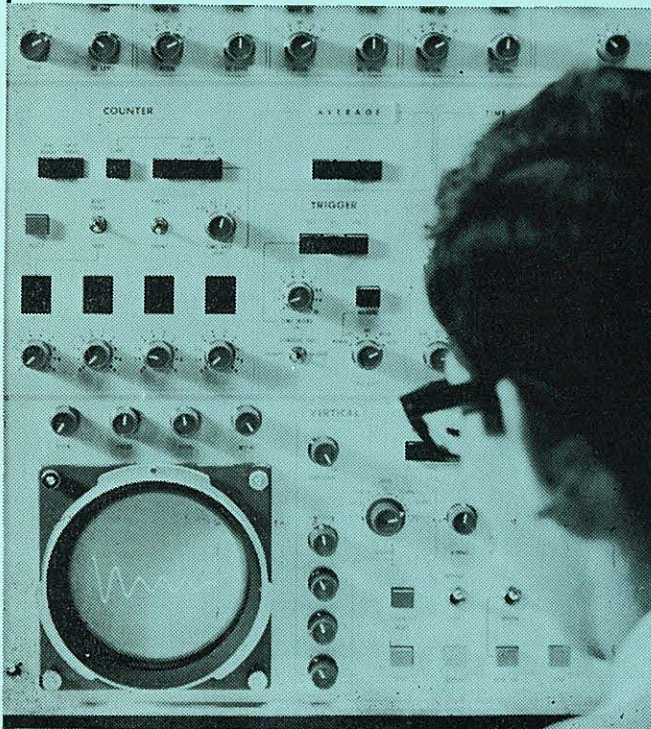
山形県鶴岡市山王町一四の二四
 三浦経
 鶴岡印刷株式会社

発行所

〒一三三
 東京都文京区本駒込二二八(一)二
 東洋文庫
 日本生理学会

定振電
 替話
 価九
 五八
 五六一
 二八
 三四
 円〇〇

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 〒161
 ☎ 03 (953) 1181 大代表