

日本

# 生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

44巻

11号

1982

第29回日本生理科学連合シンポジウムのご案内

解説講演

入 沢 宏：循環生理学の視点	613
大 地 陸 男：心筋の興奮性——イオン流——	614
外 山 淳 治：心臓興奮電流の体表面への伝達	615
菅 弘 之：心筋の収縮性——摘出心臓による——	620
篠 山 重 威：生体内左室ディメンジョンの解析：圧負荷肥大心の収縮能	622
野坂昭一郎：心臓制御の神経生理学的基礎	624
二宮石雄：生体の中にあるがままの心調節	626
中山 昭雄：体温調節と発熱	628

原 著

岡本歌子，佐々木邦子，長尾直樹，内木位節子，永松陽子： ラットのエンドトキシン DIC モデルにおける肺組織フィブリン分解活性 (プラスミン性および非プラスミン性)の変動	633
---	-----

第15回東北生理談話会 642

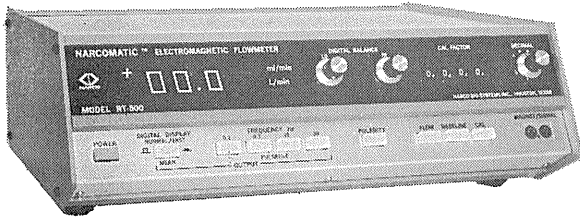
生理学の広場 寸想一話（若林 勲，森 茂美，入沢 宏） 647

会 報 第68回 JJP 編集委員会議事録 648

NASAの技術を導入した未来のフローメーター登場!



# NARCOMATIC 電磁血流計



## RT-500

米国ナルコ・バイオシステムズ社がRT-400に続き開発したナルコマチックRT-500はこれまでの常識を破る革命的な新型の自動血流計で、ナル調整やゲイン調整は必要ありません。オートマチック・ゼロの特徴により、血管上のプローブが動いてもベースラインの変動はなく、正確且つ迅速な血流測定ができます。

※カタログ等の御請求は本社医用電子課へ

### 《特長》

- オートマチック・ゼロによりゼロレベルの変動はありません。
- 流量はデジタル表示で直読できます。
- 操作が簡単ですから臨床用として最適です。
- コンパクトで持ち運びに便利です。
- プローブはすべて較正済みで臨床用から研究用まで豊富に用意されています。

日本総代理店



株式会社 **東海医理科**  
TOKAI IRIKA CO., LTD.

本社 千101 東京都千代田区内神田3-2-12クリハラビル ☎(03)254-0052(代)

札幌(011)752-0176/仙台(0222)75-2514/金沢(0762)23-4648

名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908・9/大阪(06)305-6328

広島(0822)93-2163/愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800



米国A-VOX社製

## 動静脈間の酸素消費量を連続的にモニター A-V酸素アナライザー

本装置は、動脈血液と静脈血液間の光学的濃度差を測定することによって、全血がキュベット中に流れる際の動静脈の酸素差(a-vO<sub>2</sub>)を測定します。

本装置には、波長660nmの光を使用しており、この酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの吸光係数が大きく違います。LED(発光ダイオード)により、フロー・スルーキュベットを照射し、ログリズムック・アンプで直線性のある出力電圧として、デジタルメータにa-vO<sub>2</sub>単位(ml O<sub>2</sub>/100ml blood)で表示します。



日本総代理店



株式会社 **東海医理科**  
TOKAI IRIKA CO., LTD.

本社 千101 東京都千代田区内神田3-2-12クリハラビル ☎(03)254-0052(代)

札幌(011)752-0176/仙台(0222)75-2514/金沢(0762)23-4648

名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908・9/大阪(06)305-6328

広島(0822)93-2163/愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800

## 昭和59年度文部省科学研究費補助金 特定研究に係る研究領域について

特定研究に係る研究領域については、従来は次年度から研究計画を発足させたいとして推薦する課題の有無の紹介を1月下旬に行っていましたが、この度諸般の事情を考慮の上、検討の結果標記の紹介の時期を年内に行う(12月初旬予定)こととなりました。

このことにもなう変更事項の主なことは下記の通りです。

### 記

1. 関係各部における審議：2月部会時
2. 研究費問題委員会への推薦期限：3月31日まで

## 昭和59年度文部省科学研究費補助金に 係る分科・細目等について

分科・細目の新設・改定等については、従来は1月下旬に要望の有無の紹介を行っていましたが、この度諸般の事情を考慮の上、検討の結果標記の紹介の時期を年内に行う(12月初旬予定)こととなりました。

### 記

1. 関係各部における審議：2月部会時
2. 研究費問題委員会への要望期限：3月31日まで

日 本 学 術 会 議  
研 究 費 問 題 委 員 会

# 第29回日本生理科学連合シンポジウム

## プログラム

主催 日本学術会議生理科学研究連絡委員会  
後援 日本生理学会  
日時 昭和57年11月26日(金) 午後2時～午後5時30分  
11月27日(土) 午前9時～午後5時  
場所 九州大学医学部 福岡市東区馬出3-1-1  
11月26日……同窓会館附属小講堂  
11月27日……基礎研究A棟 第一講義室

### 第一日

開会の辞 日本生理科学連合シンポジウム世話人  
生理科学研究連絡委員会委員 大村裕  
挨拶 日本学術会議 塚田裕三

### シンポジウム 「生理学研究の動向」

伊藤正男(東大・医)	高木康敬(九大・医)
入来正躬(山梨医科大)	高木貞敬(群馬大・医)
内齒耕二(生理研)	塚田裕三(慶大・医)
勝木保次(生理研名誉教授)	中川八郎(阪大・蛋白研)
栗山熙(九大・医)	星猛(東大・医)
後藤昌義(九大・医)	本間三郎(千葉大・医)
佐伯欽(慈恵医大)	水上茂樹(九大・医)
渋谷達明(筑波大・生物)	矢内原昇(静岡薬科大・薬)

(五十音順)

## 第 二 日

挨拶 生理科学研究連絡委員会委員長 本 間 三 郎

### シンポジウム 「生体の神経系と体液性の関連調節」

- 1) 自律神経系と免疫「脳と免疫：免疫の中核はどこにあるか？」

辻 公 美 (東海大・医)

- 2) 栄養——運動ニューロンと支配筋間の相互維持作用

久 野 宗 (京大・医)

- 3) 栄養—— $\alpha$  受容体を介する骨格筋 Na-K ポンプの制御

赤 池 紀 生 (九大・医)

- 4) 電位依存性膜電流の調節受容体——自律神経系とシナプス活動

瀬 瀬 教 三 (久留米大・医)

- 5) 高次連合機能——摂動行動下の連合野機能と自律神経系

粟 生 修 司 (生理研)

- 6) 内分泌・自律神経系の相関

山 下 博 (産業医大)

- 7) 神経伝達物質からみた神経解剖学

木 村 宏 (滋賀医大)

- 8) 臓器酵素活性——肝の神経支配——代謝調節におけるその意義——

嶋 津 孝 (愛媛大・医)

- 9) 情動——自律機能とその反射性調節

佐 藤 昭 夫 (都老人研)

閉 会 の 辞 日本学会議会員 (第七部) 井 口 潔

来聴歓迎・入場無料

お問合せは九大医学部第一生理学教室まで

☎ 092(641)1151 内線 3335

## 循環生理学の視点

生理学研究所  
入 沢 宏

生理学の講義においては、一般的に循環生理学は各論として論じられている。講義担当の教官数が限られており、しかも生理学全般にわたって各論をすすめていくには、講義内容を教科書の内容とあわせることはできても、学生に新鮮な学問の印象を植えつけることはむずかしい。講義をした時の経験から、いつも、この点に困難を感じていた。一方、個々の臓器や組織などでの現象を別々に話すことは生理学の伝統的体系であり、時間が許せば生理学全般を勉強して学生に伝えることが必要であろう。

しかし、循環生理学を考えていて、いつもそれが、極めて一般生理学と深いかかわりのある学問であることに気付くのである。各論として循環生理学を講じることは、個々の分野の学問を識別し、記憶する能力を養うには役立つと考えるが、生体の微妙なしくみを理解し、統合して考え、新しい学問を創造する迫力に欠けるといふ現代の学生気質にとっては、生理学各論を別の視点から話しなおすことが必要な時代ではなかろうか。このようなことを考えると、循環生理学は一般生理学の立場から眺めては如何であろうか。

歴史的にみても、生理学の重要な概念の多くは循環生理学の中からうまれている。S. Ringer によるリンゲル液の発見は Hodgkin Huxley の Na 説の基本となっているし、Weber 兄弟の迷走神経作用の発見は一般的に細胞の抑制現象の基礎となり、中枢神経系における抑制現象を考える一つのモデルとして永い間生理学の伝統的概念となった。Marey の不応期の測定、Bodwicz の悉無律の発見は、つづいて刺激生理学という一つの分野をおこし、これが今日の神経生理学の基礎に発展していった。1930年代には

Bayliss と Starling との絶妙な友情によって、共に循環生理学的手法をつかいつつ、前者は一般生理学の、後者は人体生理学の今日的体系をつくり上げた。このような先達の思想の行方を追いながら、循環生理学を一般生理学のモデルとして追求できるように思う。

さらに、生理学の講義を医学部で行う時には、基礎の研究がどのようにして臨床診断の基礎となるかについて物語る必要がある。1936年に J. Young が巨大神経をとり上げたときに誰が、この標本が神経生理の舞台に登場する花形であると思ったろうか。McLean が Howell 教授の学生としてヘパリンの発見をしたとき、誰が後年、臨床医学に必須となる物質としてその重要性を認識したであろうか。生理学の講義が、生物物理学の柱を立てないまま応用にはしりすぎるのはいましめねばならないが、医学部学生の興味はヒトの病態生理にあることも事実である。この点でも循環器病学は臨床の中でも非常に理論的な学問であるから、生理学としても病態との関連を種々なレベルで話題とすることが望ましい。

今回の教育シンポジウムでは、膜レベルの話題から無麻酔動物のレベルまで、循環生理学の最新の進歩を6人の演者をお願いして、展望していただいた。そのおのおのが、循環生理の中で完結しているものの、あるものは一般の興奮性細胞をとおして考えをまとめることができ、あるものは広く神経調節一般論として考えることができる。これらは一般生理そのものであることに気付かぬわけにはゆかない。このような点から、各論生理学をもう一度、見かえしてみる必要を考えた。

順天堂大学医学部第二生理

大地 陸 男

種々の部位の心筋組織にはほぼ共通して、1) Na 電流 ( $I_{Na}$ )、2) 緩徐内向き電流 ( $I_s$ ) または Ca 電流 ( $I_{Ca}$ )、3) 遅延整流作用を示す外向き電流 ( $I_K$  または  $I_x$ ) および 4) 時間非依存性で内向き整流作用を示す外向き電流 ( $I_{KI}$ ) が流れることが膜電位固定の成果として明らかになった。このほかにプルキンエ線維では急速な第1相の再分極時に一過性の K 電流 (Jearly K) が、プルキンエ線維と心室筋では  $[Ca]_i$  が増加すると膜の内面に Ca が作用して Na と K イオンが運ぶ一過性内向き電流 ( $I_{TI}$ ) が流れる。 $I_{TI}$  は中毒量の強心配糖体適用時などにみられ、振動性脱分極を介して不整脈発生の一因となる。この講演では  $I_{Na}$ 、 $I_s$ 、 $I_K$ 、 $I_{KI}$  を心室筋のデータを中心にして説明する。

### 1. $I_{Na}$

Brown, Lee と Powell (1981) はラット心室筋をユラゲナーゼ処理した単一心筋細胞を膜電位固定し Na 電流を得ることに成功した。 $I_{Na}$  の逆転電位は Na 分布から Nernst の式で計算される値と一致した。 $I_{Na}$  は Hodgkin と Huxley の式で記述でき、コンダクタンス ( $g_{Na}$ ) の電位一、時間依存性、単位面積当りの  $\bar{g}_{Na}$  は神経線維のものと同大差ない。心室筋の  $I_{Na}$  の特徴は不活性化からの回復が遅いことである。 $I_{Na}$  に比例するとされる膜活動電位の最大立上り速度は静止電位  $-80mV$  では時定数  $20ms$  で  $-68mV$  では  $100ms$  以上の時定数で回復する。回復が不十分な時点で発生した活動電位は伝導速度が遅く、re-entry の機序で不整脈を発生しうる。

### 2. $I_s$

$I_s$  は  $g_s$  を  $I_s$  のコンダクタンス、 $E_s$  をその逆転電位、 $V$  を膜電位として表わすと、

$$I_s = g_s \cdot (V - E_s) \quad (1)$$

一定の脱分極パルス中の  $I_s$  は  $g_s$  で決る。

H. Reuter の用語に従えば、

$$g_s = \bar{g}_s \cdot d \cdot f \quad (2)$$

ここで  $\bar{g}_s$  はある条件下での最大の  $g_s$  であり、 $d$  は activation (活性化) の、 $f$  は inactivation (不活性化) のパラメータで共に  $0 \sim 1$  の値をとる。 $d$  は脱分極パルスで速やかに増大し、 $f$  は緩やかに減少して、それぞれパルスの  $V$  で決る定常値  $d_\infty$ 、 $f_\infty$  に達する。

モルモット乳頭筋を単一蔗糖隔絶法で膜電位固定して維持電位  $-40mV$  で  $g_{Na}$  を不活性化して脱分極すると  $I_s$  を含む膜電流を得る。 $Co^{2+}$  で  $I_s$  は完全に消失するので  $Co^{2+}$  存在下の電流をもとの電流から差引くと  $Co^{2+}$  感受性の電流、すなわち純粋な  $I_s$  が残る。

$I_s$  のピーク値の電流-電圧関係 ( $I-V$  関係) をみると  $I_s$  は脱分極と共に増大して  $0mV$  で最大値に達し、より大きな脱分極では次第に減少して外挿すると約  $50mV$  で  $I_s$  はゼロになって  $E_s$  に達する。 $E_s$  は  $[Ca]_0$   $0.2 \sim 1.8mV$  の範囲で Ca 電池の Nernst の式にあう変化をするから Ca が  $I_s$  の主な荷電運搬体である。しかし  $E_s$  は  $E_{Ca}$  ( $100mV$  以上) より小さく、Na や K の僅かな  $I_s$  チャンネル透過性を完全には除外できない。

$I_s$  の  $I-V$  関係と  $E_s$  からピークの  $g_s$  を式(1)から求め、ピークの時点で  $d$  は定常値  $d_\infty$  に達し、 $f$  の変化は無視できるとして  $d_\infty - V$  関係が得られる。 $f_\infty - V$  関係は種々の  $V$  から一定レベルに脱分極して得た  $I_s$  の相対値から得る。これらの関係を Brown らが報告した  $I_{Na}$  の活性化 ( $m$ )、不活性化 ( $h$ ) のパラメータの定常状態での電位依存性と比較する。 $d_\infty$ 、 $m_\infty^3$  と脱分極で S 字状に増加し、 $d_\infty$  は  $-30mV$  と  $0mV$  の間で  $m_\infty^3$  は  $-50mV$  と  $-20mV$  の間で変化するから、 $g_s$  の活性化の方が  $20mV$  大きな脱分極を要するといえる。 $f_\infty$  と  $h_\infty$  は脱分極で次第に減少するが  $f_\infty$  が  $-40mV$  と  $-10mV$  の

間で、 $h_{\infty}$  が  $-90\text{mV}$  と  $-40\text{mV}$  の間で変化するから  $g_{\text{Na}}$  の方がはるかに不活性化されやすい。なお  $I_{\text{S}}$  に関する  $d_{\infty}-V$  曲線と  $f_{\infty}-V$  曲線、 $I_{\text{Na}}$  に関する  $m_{\infty}^3-V$  曲線と  $h_{\infty}-V$  曲線は、それぞれ  $-20\text{mV}$  近く、 $-50\text{mV}$  近くで交叉し、その近くの電位では定常的な内向き電流が僅かであるが流れうる。 $I_{\text{Na}}$  の定常的電流はブルキン線維で window current と呼ばれ活動電位の延長をもたらす。

$g_{\text{Na}}$  の不活性化の時定数 ( $\tau_{\text{h}}$ ) は脱分極と共に減少し  $-20\text{mV}$  以上では  $1\text{ms}$  以下である。 $g_{\text{S}}$  は  $g_{\text{Na}}$  より遅く不活性化され、しかも時定数 ( $\tau_{\text{f}}$ ) が  $0\text{mV}$  で  $10\text{ms}$  なのが  $20\text{mV}$  で  $50\text{ms}$  になるように、大きな脱分極で次第に遅くなる。この  $\tau_{\text{S}}$  の電位依存性から心室筋の活動電位は上に凸で正の電位に長く維持されやすい。

$g_{\text{S}}$  と  $g_{\text{Na}}$  を比較すると、 $d$ 、 $f$  に対する  $m$ 、 $h$  の差のほかに、 $\bar{g}_{\text{S}}$  が  $\bar{g}_{\text{Na}}$  の一桁以下しかない大きさの差がある。

$I_{\text{S}}$  振幅は多くの生理活性物質で可変である。アドレナリンやノルアドレナリンはすべての心筋で  $I_{\text{S}}$  振幅を増大する。この増大は  $E_{\text{S}}$ 、 $d$ 、 $f$  の変化を伴わず  $\bar{g}_{\text{S}}$  の増大によるものであって、 $I_{\text{S}}$  チャンネル数の増加で説明される。カテコラミンで生成された C-AMP が潜在的な  $I_{\text{S}}$  チャンネルを燐酸化して、脱分極で利用しうる

$I_{\text{S}}$  チャンネルに変換すると考えられている。ATP、ADP にもレセプターに作用して C-AMP を介した  $I_{\text{S}}$  増強作用がある。アセチルコリン (ACh) は心筋筋で  $I_{\text{S}}$  を抑制し、心室筋でもカテコラミンと増強的拮抗関係をもって、 $\bar{g}_{\text{S}}$  を減少することにより、 $I_{\text{S}}$  を抑制する。アデノシンにも  $I_{\text{S}}$  抑制作用がある。

### 3. $I_{\text{K}}(I_{\text{X}})$

大きな脱分極で徐々に増大し、遅延整流作用を示す。カテコラミンで増大し、心室筋では ACh で抑制される。なお洞房結節、心筋筋では ACh は特有の K チャンネルを開くことによって K 電流を誘発する。

### 4. $I_{\text{K1}}$

時間非依存性で内向き整流作用があり  $I-V$  関係は N 字状となる。静止電位近くで流れやすいので再分極を最終相で促進する。 $[\text{K}]_0$  を高めると  $I_{\text{K1}}$  が増大し活動電位が短縮する。

心室筋の活動電位は  $I_{\text{Na}}$  で急峻に立上り、 $I_{\text{S}}$  でプラトーが形成され、 $I_{\text{S}}$  の減少と  $I_{\text{K}}$  の増大で緩やかに、ついで  $I_{\text{K1}}$  も加わって急速に再分極する。洞房結節の活動電位は  $I_{\text{S}}$  で立上り、その減少と  $I_{\text{K}}$  の増大で再分極する。 $I_{\text{K}}$  の脱活性化による減少と、 $I_{\text{S}}$  の緩やかな増大が歩調取り電位中進行する。

## 心臓興奮電流の体表面への伝達

名古屋大学環境医学研究所呼吸循環部門  
外山淳治

膜電位固定法による心筋の電気興奮の発生機構に関する研究は最近の電気生理学の主要なテーマの 1 つとして精力的に行われているが、心筋興奮の伝播に伴って発生する興奮電流が細胞外にいかにか分布し、それによりいかなる電場が生じるかについての研究は少ない。

本稿では、単一の心筋線維束の興奮伝導により細胞外に生じるエレクトログラムの波形が、

心筋線維の興奮をケーブル方程式で近似させて計算的に得たそれと比較検討し、ついで複雑な構築をした心筋組織の興奮伝播とそれによるエレクトログラムについて考察する。さらに人体胴体表面から心臓の電気興奮を心電図として観察した場合に心臓興奮がいかなる電流源により等価的に表現され、しかも心電図の臨床でいかに応用されているかを解説する。

1. 細胞膜活動電位と心筋組織表層上のエレクトログラムの関係

心筋線維の電気興奮により細胞外に生じるエレクトログラム  $\phi_e(t, z)$  は Green の定理により

$$\phi_e(t, z) = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \int_{S_0} \frac{J_m(t, z)}{r} ds + \frac{1}{4\pi} \int_{S_0} \phi_{S_0}(t, s) \nabla \left( \frac{1}{r} \right) \cdot ds \quad (1)$$

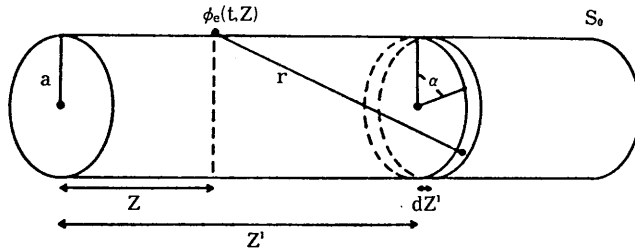
で与えられる。ただし  $J_m$  は心筋線維の表面  $S_0$  からその法線方向を向く電流密度,  $\sigma_e$  は細胞外液の導電率,  $r$  は心筋線維と観測点間の距離

である。ここで、細胞外液の容積が心筋線維に比べ圧倒的に大きい場合には(1)式の第2項を無視することができる。さらに心筋線維を円筒ケーブルと見なせば(第1図A),

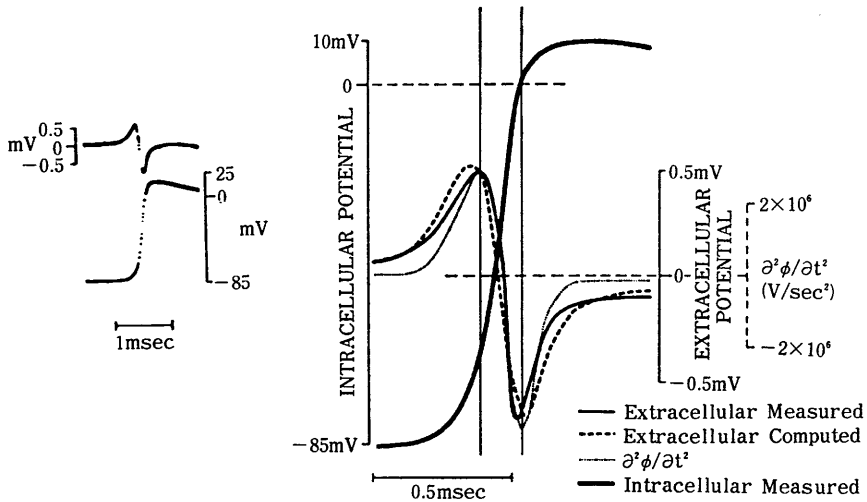
$$J_m(t, z') = \frac{\sigma_i a}{2} \frac{\partial \phi_i(t, z')}{\partial z^2} \quad (2)$$

が得られる。ただし  $\sigma_i$  は細胞内導電率,  $\phi_i(t, z')$  は細胞内電位である。したがって(2)式を(1)式の第1項に代入し、細胞内活動電位が定速度  $\theta$  で伝播するとすれば、心筋線維表面  $z$  でのエレクトログラムは、

**A**



**B**



第1図 細胞内活動電位と心筋線維表面のエレクトログラムとの関係。A：心筋線維を円筒(半径  $a$ ) ケーブルでモデル化し、原点から  $z$  離れた心筋表面から  $z'$  の位置にある興奮電流を観察する。B：左図はイヌの心内膜下を  $130\mu$  の太さを持つ Purkinje 線維束上の細い(直径  $50\mu$ )電極から記録されたエレクトログラムとその近傍から微細電極により記録した細胞内電位の同時記録。右図は両者の拡大波形(実線)、本文中の近似により計算された波形(粗い点線)と細胞内電位の二次微分波形(細かい点線)を示す。(Spachら<sup>1)</sup>の論文を引用)

$$\phi_e(t, z) = \frac{a\sigma_i}{4\theta\sigma_e} \left\{ \frac{\frac{\partial^2 \phi_i}{\partial t^2} / z}{\sqrt{1 + \left\{ \frac{\theta(t'-t)}{a} \right\}^2}} \right\} \quad (3)$$

で与えられる。Spach ら<sup>1)</sup> は、心内膜下を走る一束の Purkinje 線維束でこの近似式の妥当性を確かめている(第1図B)。

ところで心筋組織では、ヒス束や仮腱索などの刺激伝導系の一部を除いて、心筋線維が層状に配列した合胞体を形成している。したがってこれを二次元ないし三次元に配列した格子状のケーブルによりこれを近似する試みがなされているが、合胞体としての心筋組織の電気的結合は等方向性ではない。すなわち、心筋線維の長軸方向では間入板が細胞間には介在するので、心筋細胞の相互間の電気的結合は、短軸方向に比べてより密接である。この場合には、

$$\phi_e(x, y, t) = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \frac{\partial}{\partial x} \left( \bar{\sigma}_{ix} \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( \bar{\sigma}_{iy} \frac{\partial \phi_i}{\partial y} \right) \times (2adxdy) \quad (4)$$

で与えられる<sup>2)</sup>。ただし  $\bar{\sigma}_{ix}$  と  $\bar{\sigma}_{iy}$  はそれぞれ長軸および短軸方向の細胞間結合をも含んだ細胞内の導電率である。この導電率を正確に測定することは不可能であるが、線維の長軸と短軸方向にそれぞれ広い興奮前面を持って心筋組織を興奮が伝導した場合には、その伝導はそれぞれの方向について単一ケーブルの方程式で近似しうるので、

$$\theta \propto \sqrt{\frac{a\sigma_i}{c_m}} \quad (5)$$

が成立する。ただし  $\theta$  は伝導速度、 $a$  は筋線維の半径、 $c_m$  は膜容量である。したがって心筋線維の長軸と短軸方向の伝導速度を実験的に計測して、(5)式から両軸方向の導電率を算出して(4)式にあてはめることにより、等方向性に伝導しない心筋組織のエレクトログラムが近似的に求められる。

心筋線維の興奮により細胞外液に流れ出た興奮電流は容積導体である体内に分布する。心臓

の興奮電流に対して体内の臓器組織は線形抵抗性(linear resistive)な容積導体としての電気特性を持つと考えるとよい。したがって電流源の存在しない体内の電場  $V$  は Poisson の定理にしたがって、

$$\frac{\partial}{\partial x} \left( \sigma_x \frac{\partial \phi}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( \sigma_y \frac{\partial \phi}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left( \sigma_z \frac{\partial \phi}{\partial z} \right) = 0 \quad (6)$$

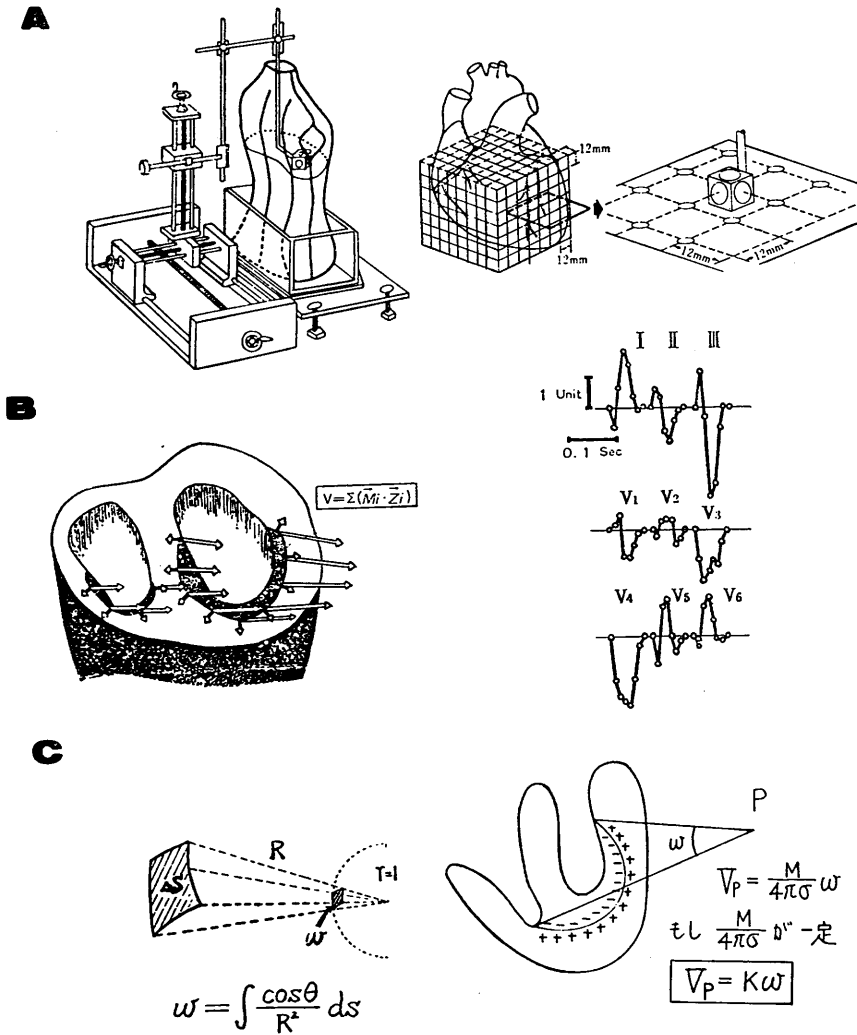
で与えられる<sup>3)</sup> が、胴体が有限な容積導体であることによる制約条件(導体表面上では電流はその境界を越えて存在しないことを数式で表現すれば、境界面上の法線方向の電圧勾配は零で与えられるがこれに加わる)。

体表面上の心電図も理論的には(5)式を解法することにより得られるが、1) 電流源としての心筋線維の電気特性が均一であると仮定しても、その電流源が心臓興奮の伝播に伴って移動する、2) 電流源を囲む容積導体は心腔内血液をも含んで導電率を異にした複雑な形状の臓器組織から構成されている、などがその解法を極めて困難なものとする。

ところで、体表面上からみて心臓の起電力がいかに等価表現できるかについては、心電学の黎明期から議論されている。心電図の父ともいえる Einthoven は、四肢から誘導(I, II, III 誘導)した心電図の波形が右手、左手と左足から成る正三角形の各辺にベクトルとして表現される心起電力を投影することによりほぼ作図可能であることを証明した<sup>4)</sup>。これが Einthoven の正三角形理論である。この理論が成立するためには、1) 心起電力が瞬時毎にその大きさと方向を変える単一定位の電気双極子で等価表現でき、2) 均一無限導体中に正三角形を成して配置した右手、左手と左足(または右足でもよい)の中央に等価双極子が存在する、との仮定が必要である。この大胆な仮定にもかかわらず、Einthoven の正三角形により前額面 QRS 電気軸の方向がおおまかに判るので、現在の臨床心電図の判読に应用されている。Einthoven の正三角形におけるあまりにも大胆な近似に対

して、心起電力を単一定位双極子で等価表現するとしても、それを誘導する問題に関してはその後様々な工夫が行われた。すなわち Burger

ら<sup>9)</sup>は人体胴体を模した水槽を作り、その水槽内で心中心にあたる位置に心起電力に等価な電源としての人工双極子を置き、三直交方向(左



第2図 誘導ベクトルの測定と心電図波形の構成。A：電解質液で満たした人体胴体の模型内で心臓が占める位置に三直交方向を向く人工双極子を置き双極子に単位電流を順次に通電して誘導点に得られた電位の振れを測定して誘導ベクトルを求める。これを心臓が占める空間について一定の間隔で行う。B：心臓における興奮波の前面を瞬時ごとに求め、その前面の微小面積ごとにその前面の法線方向に心起電力モーメント  $\vec{M}_i$  (黒い矢印) を想定し、その場合における誘導ベクトル(白い矢印、この図では伝達係数  $z_i$  で表してある) とのスカラー積を算出する。これを興奮前面のすべてについて加算すれば、心電図QRS波形  $V$  (図右) が得られる。C：人体胴体が無限均一導体であると仮定すれば、誘導ベクトルの算出は簡単となり、誘導点(P)から興奮前面に張る立体角( $\omega$ )に一致する。立体角とは任意の形の面について、その面を微小面積ごとに  $R$  だけ離れた半径1の球面上に投影した場合の面積にあたる。臨床心電図では胸部誘導心電図波形のおおまかな解析によく応用される。

右, 上下, 前後) にそれぞれ単位電流を通流して誘導ベクトルを求める方法を考案した. すなわち心起電力の等価電流源としての人工双極子に三直交方向にそれぞれ単位電流を通流した場合に, 誘導点に得られた電位の振れを3軸の直交成分としたベクトルを誘導ベクトル  $\vec{L}$  と呼べば, これと心起電力に等価な電気双極子の双極子モーメント  $\vec{H}$  と心電図  $V_p$  との間には,

$$V_p = \vec{H} \cdot \vec{L} \quad (7)$$

の関係が成立する. そしてこの誘導ベクトルの概念は, 人体胴体の形状を模した均一有限な容積導体から計測により得られた誘導ベクトルと実際に人体から記録された心電図とから逆に心起電力ベクトルを計算的あるいは抵抗回路網により得る方法論へと発展し, これをブラウン管上にベクトルループとして表示するベクトル心電図として臨床応用されるに至った<sup>6)</sup>.

ヒトの体表面上の心電図 QRS の振れの約85%は単一定位の電気双極子により等価表現が可能であるといわれているが, 残りの15%については単一定位双極子による心起電力の等価表現が主に問題となる. これを解決する試みとしては, 心臓の興奮前面(心筋線維を興奮が進行する際の未興奮部と既興奮部の境界面をいう. この境界面に脱分極に伴う興奮電流の流出口と流入口が相対峙すると考えられる)の微小単位面積毎にその法線方向に電気双極子を想定することにより心起電力を等価表現し, その双極子モーメントと誘導ベクトルのスカラー積をすべての双極子について加算すれば, 心電図  $V$  が

$$V = K \int \vec{L} \cdot \vec{n} ds \quad (8)$$

で与えられる. ただし  $\vec{L}$  は微小興奮前面の位置により決まる誘導ベクトル,  $\vec{n}$  は微小興奮前面の単位ベクトルである. この式で容積導体が均一無限であると仮定すれば,

$$V = \frac{1}{4\pi\sigma_s} \int \frac{M}{r^2} \cos \theta ds \quad (9)$$

が成立する. ただし  $\theta$  は双極子モーメント  $M$  と興奮前面微面積とのなす角度,  $r$  は誘導距離.

ここで立体角  $W$  は,

$$W = \frac{1}{4\pi} \int \frac{1}{r^2} \cos \theta ds$$

で表わされるので, 結局のところ

$$V = KW \quad (10)$$

となり, 結局のところ絶対値さえ問題にしなければ心電図 QRS 波形は誘導点から興奮前面に張る立体角により表わされる<sup>7)</sup>.

QRS に関しては上記により, 方法的には心電図のシミュレーションは可能となり, QRS の成因を知る上で非常に役立っている. しかし臨床における心電図の未来の目的は, 心電図波形から逆に心臓の電気興奮の異常を診断することである. これを, 心電図の成り立ちを知ろうとする順方向問題に対して, 逆方向問題と呼ぶ. この問題を電算機を用いて数値計算により解法する試みは現在精力的に行われているが, その方法論は未だ確立されていない.

心電図における最近のトピックスとしては, 心臓カテーテルや心臓外科の進歩によりヒトの心臓内あるいは心表面心電図が比較的容易に記録できるようになり, 致死的不整脈の発生機序の診断に応用されている. また体表面上の多数(数十~数百)の点から心電図を同時に収録し, これを瞬時毎に体表面に広がる電位分布として地図状に表現する体表面心臓電位図の研究が盛んに行われるようになった. 体表面電位図は従来の心電図やベクトル心電図に比べ心臓電気興奮の位置に関する情報をより直接的に表現するので, 心室内興奮伝導障害のブロック部位や心筋梗塞の部位と拡がりの診断に有用であることが報告<sup>8)9)</sup>されている.

## 文 献

- 1) Spach, MS, Barr, RC, Serwer, GA, Kootsey, JM & Johnson, EA (1972) Extracellular potentials related to intracellular action potentials in the dog Purkinje system. *Circ Res* **30**, 505
- 2) Spach, MS, Miller, WT III, Miller-Jones, E, Warren, RB & Bar, RC (1979) Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle. *Circ Res* **45**, 188

- 3) 岡島光治(1978)心起電力と心電図の関係. 山田和生編. 心臓の興奮と伝導. メディカル出版, p.137
- 4) Einthoven, W, Fahe, G & de Waart, A(1913) Uber die Richtung und die manifeeste Grosse der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und uber Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms. Pflugers Arch ges Physiol **150**, 275
- 5) Burger, HC & van Millan, JB(1946, 1947, 1948) Heart vector and leads. Part I, II, III. Brit Heart J **8**, **9**, **10**, 157, 154, 229
- 6) Frank, E(1956)An accurate, clinically practical system for spacial vectorcardiography. Circulation **13**, 737
- 7) 豊嶋英雄(1962)ベクトル心電図. 現代内科学大系. 中山書店 p.113
- 8) Toyama, J (1981) Experimental appraisal for diagnosis of right bundle branch block using the body surface isopotential maps. Jpn Circ J **45**, 491
- 9) Ohta, T., Toyama, J., Ohsugi, J., Kinoshita, A., Isomura, S., Takatsu, F., Ishikawa, H., Nagaya, T. & Yamada, K. (1981) Correlation between body surface isopotential maps and left ventriculograms in patients with old anterior myocardial infraction. Jap Heart J **22**, 747

## 心筋の収縮性—摘出心臓による—

国立循環器病センター研究所循環動態機能部  
菅 弘 之

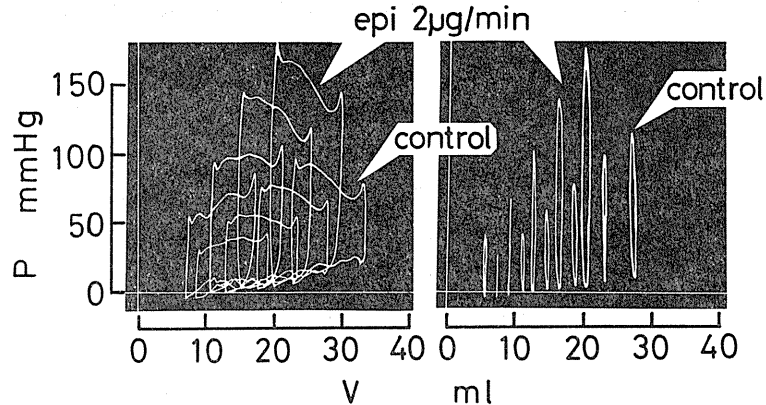
心臓のポンプ機能を理解するためには、心臓全体あるいは左右心それぞれのポンプ特性を流入圧—負荷圧—心拍出量関係で理解することが必要なことはいうまでもないが、さらに、それぞれの心室、心房の圧縮特性を内圧—容積関係で理解し、より細かく心筋の収縮特性を張力—長さ—短縮速度関係で理解することも必要である。

今回はイヌ左心室の内圧—容積関係について解説する。心室の内圧—容積関係は古くは Frank(1895年)によってカエルについて報告され、これがそれ以後教科書的な知見となっている。ところが、Monroe & French(1961年)が初めてイヌの摘出灌流心の左心室で等容性収縮、種々の拍出収縮の内圧—容積関係を報告したが、カエルのそれとは非常に異っているものであった。

そこで筆者は、哺乳動物心臓の代表としてのイヌの左心室の圧縮特性の代表としての内圧—容積関係を詳細に研究し、心臓のポンプ特性を理解する上で、また心筋収縮特性と心臓のポンプ特性とを結びつける上で不可欠な知見を提供してきた。

イヌ左心室の内圧—容積関係は第1図に示される内圧容積図によく表わされる。第1図左は生理的に近い拍出収縮を、右は等容性収縮を示す。両図中、背の低い内圧容積軌跡(control)は、アドレナリン投与前の対照の収縮性のものであり、背の高い内圧容積軌跡(epi  $2\mu\text{g}/\text{min}$ )はアドレナリン  $2\mu\text{g}/\text{分}$  静注投与下で高まった収縮性のもとで得られたものである。それぞれの収縮性のもとでの内圧容積軌跡の収縮期末点は、拍出収縮の場合でも等容性収縮の場合でも右上りの直線上に載ってきて、さらにそれぞれの収縮様式における収縮期末内圧容積関係直線は収縮性が同じなら重なり合う。この収縮期末内圧容積関係直線は対照の収縮性の場合には勾配が緩く、収縮性亢進につれて勾配が急になる。しかしこの直線の容積軸切片は比較的小さい正の値をとり、収縮性によりほとんど変わらない。

このようにして等容性収縮や普通の拍出収縮においては、収縮期開始(あるいは拡張期末)には内圧容積点は拡張期内圧容積関係曲線上にあり、収縮の経過にかかわらず、収縮期末には内圧容積点は、収縮性に一義的に対応する収縮期末内圧容積関係直線に到達することが明らか



第1図 イヌ左心室の内圧容積図. 縦軸:心室内圧, 横軸:心室容積.

にされた.

このような単純な特性の限界は、内圧が175-200mmHg 以上では収縮期末内圧容積関係直線が徐々に飽和して上に凸の曲線になってくこと、拡張期末容積が大きくなり一回拍出量が増すと、収縮期末内圧容積点が必ずしも収縮期末内圧容積関係直線まで到達しなくなるなどである。

このような限界を著しく越えない限り、この収縮期末内圧容積関係直線の負荷独立性とその収縮性依存性は心室の圧縮特性からさらに心臓のポンプ特性を理解するのに役立つ。その具体例を講演では概説したが今回は紙面の制約上割愛した。これ以上の詳細は次の論文を参照されたい。

- 1) Suga, Sagawa, & Shoukas (1973) Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* **32**, 314-322
- 2) Suga & Sagawa (1974) Instantaneous pressure-

volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* **35**, 117-126

- 3) Suga, Sagawa, & Kostiuik (1976) Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, *Emax. Cardiovasc Res* **10**, 582-592
- 4) Suga & Yamakoshi (1977) Effects of stroke volume and velocity of ejection on end-systolic pressure of canine left ventricle: end-systolic volume clamping. *Circ Res* **40**, 445-450
- 5) Suga, Kitabatake, & Sagawa (1979) End-systolic pressure determines stroke volume from fixed end-diastolic volume in isolated canine left ventricle under constant contractile state. *Circ Res* **44**, 238-249
- 6) Suga, Sagawa, & Demer (1980) Determinants of instantaneous pressure in canine left ventricle. Time and volume specification. *Circ Res* **46**, 256-263
- 7) Suga (1979) Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* **236**, H498-H505
- 8) Sagawa (1978) The ventricular pressure-volume diagram revisited. *Circ Res* **43**, 677-687

## 生体内左室ディメンジョンの解析：圧負荷肥大心の収縮能

京都大学医学部第三内科

篠山重威

心室の大きさと形態は心機能を決定する重要な因子である。たとえば、心臓の1回拍出量は拡張終期容積に比例するし、左室腔の大きさ、形態、壁厚は心筋内に発生する張力を決定し、心筋収縮の速度や程度に影響を与える。動物実験でこのような左室のディメンジョンを生体内で正確に測定する方法として超音波クリスタル対を局所心筋に固定し、音の伝達速度を距離に換算する方法が開発され最近広く用いられるようになった。今回はこの超音波ディメンジョンゲージを用いてイヌの左室の挙動を意識下に検討した実験を紹介し、慢性の圧負荷に対する左室の適応について考察してみようと思う。

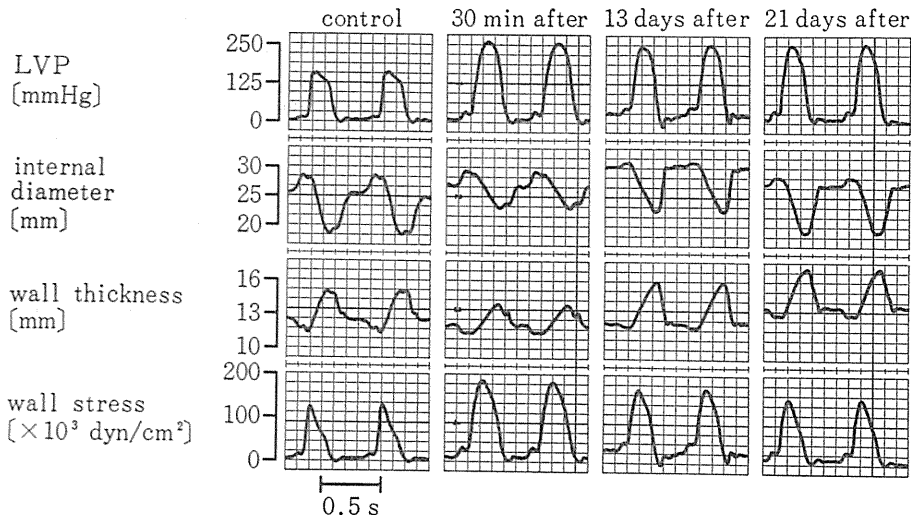
### 1. 方法

直径5mmの圧電振動子の対を左室の前壁と後壁の内膜面に固定し内径を測定し、同時に直径2mmのクリスタル対を左室自由壁をはさみ込むように装着し壁厚の計測にあてた。一方の

クリスタルを $0.2\mu\text{sec}$ , 200Vのパルスで刺激してそこで発生する音波が他方のクリスタルで受信されるまでの時間がクリスタル対の分離に比例することに基いて2点間の距離の変化を解析するものである。さらに、マイクロトランスデューサーを心尖部より左室腔に固定して左室圧の測定を行った。これらのトランスデューサーのワイヤーはすべてイヌの背中に固定した。1~2週後、イヌが上記の手術操作から完全に回復した後で、意識下に実験を行った。

### 2. 正常心の収縮

まず無麻酔でイヌを床に寝かせ、安静時の記録を行った(第1図)。正常の心収縮では左房の収縮に伴って左心腔は拡大し、壁厚は薄くなる。等容性収縮期には左室の形態の変化は少ない。大動脈内へ血液の駆出に伴って左室壁は内方に向って短縮する。壁厚は駆出の終りに最大となる。等容性弛緩期に左室の内径は急速に増



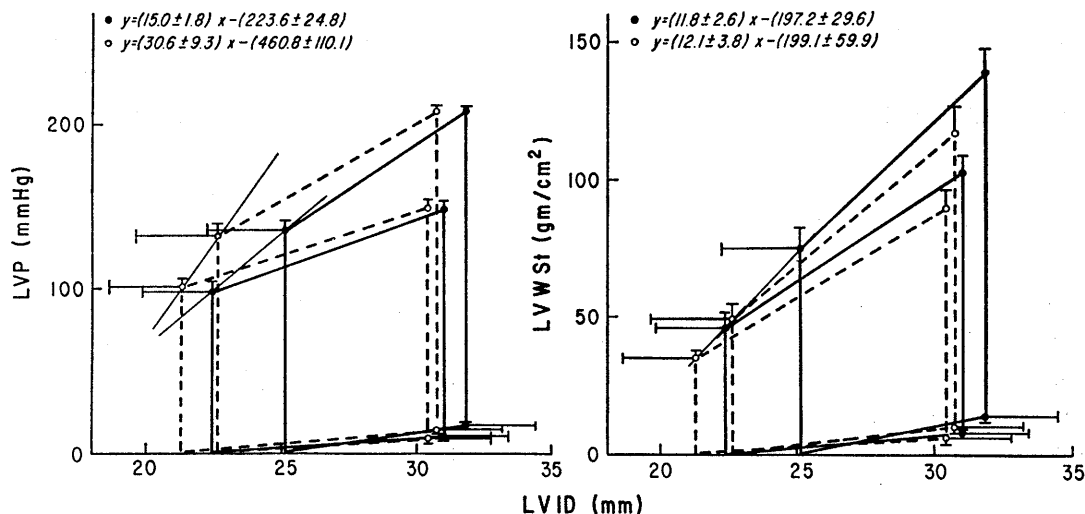
第1図 イヌの大動脈を狭窄して左室に慢性の圧負荷を加え、それに伴う左室内径と壁厚の変化を超音波ディメンジョンゲージで測定した。記録は対照、狭窄後30分、13日目、21日目に得られたもので、上より左室圧、左室内径、壁厚および Laplace の関係よりアナログ計算で求めた壁応力の波型を示す。(Am. J. Cardiol.<sup>11)</sup>より)

大し、拡張中期の緩速流入期へと続く。左室の流入は拡張期の終りに心房収縮によって再度加速される。駆出期には、左室内径は拡張終期径より31%の収縮率を示すが長軸方向の収縮率は10%で、血液の駆出は内腔が短径方向により狭小となることによって行われるのが認められた。拡張終期から収縮期に至る間に壁厚が増大する割合も32%で、収縮期の壁厚の増大は内方へ向かう力として内径の短縮と等しく血液の駆出に参与すると解釈される<sup>1)</sup>。

### 3. 慢性左負荷に対する反応

安静時の記録に続いて大動脈起始部のカフを膨ませ左室に圧負荷を加えた。急性の圧負荷によって、左室収縮期圧はコントロール値より平均58%上昇した。その結果、計算された壁応力は55%増加、内径収縮率は24%、平均収縮速度は39%減少した。狭窄後9日目には、左室拡張終期径および拡張終期圧ともにさらに増加し左室内径の拡張が認められたが、収縮率と平均収縮速度はコントロール値の-12%と-20%と改善がみられた。このとき、左室壁厚はすでに増加を示しており、短軸上に想定される左室壁心

筋の横断面積(CSA)は10%増加し、壁応力は低下して正常の37%増であった。約18日目の測定では拡張終期径は正常値に帰り、収縮率はコントロールと変わりなく、平均収縮速度も狭窄前の値の-7%で有意の差を認めなかった。ここにおいて求心性の肥大は明らかで、CSAはさらに増加して正常値の15%増を示し、最大壁応力はコントロール値の22%増まで減少した(第1図)。ここでカフを開放して圧負荷を解除した後、24時間目の測定で壁応力、収縮率、平均収縮速度、最大圧発生速度などにコントロール値と有意な差異を認めなかった<sup>2)</sup>。このように左室は慢性の圧上昇に対して初期には内腔の拡張で反応し、同時に著明な壁応力の上昇をきたす。その際、左室の収縮特性には低下がみられ、その原因として一つに内膜の虚血による inotropic state の低下が挙げられるが、主に Frank-Starling のメカニズムによる代償が不十分であるためと考えられ<sup>2)</sup>、このように後負荷の増加に対して正常の駆出機能を維持できない状態を“後負荷不釣り合 (after-load mismatch)”と表現した<sup>3)</sup>。その後数週間で、左室壁の肥厚が進行



第2図 大動脈起始部のカフを膨ませ、左室圧が上昇する間に得られたいくつかのループを重ねて求めた収縮期末圧-内径(左)と応力-内径関係(右)。実線は正常対照、点線は肥大発生後のデータで5匹の動物の平均値を示す。2回の測定で安静時と圧負荷時の左室最大収縮期圧は一致させてある。肥大心では収縮期末圧-内径関係は正常心の左に偏位するのに対し、応力-内径関係には差を認めない。(Am. J. Physiol.<sup>4)</sup>より)

し、負荷に対する適応が完成した時点では応力は正常値に近づき、駆出特性もコントロールに復した(第1図)。心筋肥大が達成された時点で圧負荷を解除し、しばらく時間をおいて再度初回と同様に大動脈を狭窄し、圧が上昇する間に得られた応力-内径ループをいくつか重ねて、収縮終期の両者の関係から活動性長さ-張力関係を近似したところ、コントロールと肥大発生後で差を認めなかった<sup>4)</sup>(第2図)。

したがって、この実験から次の2つの結論を得ることができる。第一に健常心において、心肥大それ自体は左室の inotropic state を低下させるものではない。実際にカフ開放後は統計的には有意な変化ではなかったが、正常以下の後負荷の下で心機能の正常以上の亢進が認められた。第2に正常の左室は持続的に維持された圧負荷に対して求心性の肥大で反応し、十分に

代償された時点ではこの代償に前負荷の変化は関与しない。すなわち、初期の after load mismatch は壁厚の増大のみで矯正されるのである。

- 1) Sasayama, S., Franklin, D., Ross, J. Jr., Kemper, W.S. & McKown, D.(1976) Dynamic change in left ventricular wall thickness and their use in analyzing cardiac function in the conscious dog. *Am J Cardiol* **38**, 870-879
- 2) Sasayama, S., Ross, J. Jr., Franklin, D., Bloor, C.M., Bishop, S. & Dillely, R.B (1976) Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* **38**, 172-178
- 3) Ross, J. Jr., Franklin, D. & Sasayama, S.(1976) Preload, afterload, and the role of afterload mismatch in the descending limb of cardiac function. *Europ J Cardiol* **4**, 77-86
- 4) Sasayama, S., Franklin, D. & Ross, J. Jr.(1977) Hyperfunction with normal inotropic state of the hypertrophied left ventricle. *Am J Physiol* **232**, H418-H425m

## 心 臓 制 御 の 神 經 生 理 学 的 基 礎

三重大学医学部第一生理

野 坂 昭 一 郎

心臓機能の神経性制御に関する知見を要約すると次のようになる。

### 1. 心臓自律神経支配の末梢機構

洞房結節、房室結節およびヒス・プルキンエ線維、心房に対し、交感神経と迷走神経は、それぞれ陽性および陰性の変時、変伝導および変力作用をおよぼす。心室に対し交感神経は陽性変力作用を示すが、迷走神経も軽度ではあるが陰性変力作用をおよぼすことは確実である。冠動脈に対しては、交感神経は、弱い $\beta$ 拡張作用と中等度の $\alpha$ 収縮作用を、迷走神経は、弱いながら確実な冠血管拡張作用をもっている。

### 2. 接合部前調節

心臓交感神経の終末において、伝達物質(ノルアドレナリン; NE)の放出に関し、prejunctionalなフィードバック調節が行なわれる。すなわち、放出されたNEは、神経終末の $\alpha_2$ 受

容器を介してNEの放出を抑制する。逆に、NEは、同部の $\beta_2$ 受容器を介してNEの放出を促進する。さらに、交感神経と迷走神経は、その神経終末部において相互干渉作用をおよぼしあう。よく知られているのは、後者による前者終末部からのNE放出の抑制作用であるが、逆の機構の存在も示唆されている。

### 3. 神経節レベルでの調節

心臓機能は、神経節のレベルで、すでに一部、反射的に調節される。すなわち、decentralizeした星状神経節の節細胞は、心臓からの求心性入力に应答し、EPSP、スパイクを発生する。

### 4. 心臓交感神経節前細胞の分布

星状神経節に注入したHRPによる標識実験の結果などから、この細胞は、T<sub>1</sub>~L上部にかけての中間外側細胞柱(IMLC)に存在する。し

かし、一部は、中心管背側部、それとIMLCとの中間帯、さらには、側索の中にも散在してみられる。このような分布は、後述する迷走神経心臓抑制細胞のそれとよく似ている。

### 5. 迷走神経心臓枝起始細胞の分布

迷走神経心臓抑制性節前細胞は、HRP法、電気生理学的方法によって、疑核周辺、背側運動核とそれらの中間帯に分布することが明らかになった。さらに、この分布部位に応じて、機能の分化がみられる (Geis & Wurster)。すなわち、疑核群は変時作用を、背側核群は変力作用をもつという。

### 6. 脳幹における 'cardiomotor' neurons の同定

従来、“心血管ニューロン”として研究されてきたものは、その同定が、圧受容器活動との関連にもとづくものであったため、cardiomotor, vasomotor とはいきれないものを含む可能性があった (例、圧受容器の影響をうけるADH分泌細胞、呼吸ニューロンの一部)。また、圧受容器の影響をうけないものは、心臓血管運動に関係するものでも除外される欠点があった。これに反し、Gebberらにより完成された交感神経遠心枝放電との相関にもとづく同定法は、現時点における最良のものと考えられる。彼らは、下心臓神経の活動と強い相関を示すスパイク活動をもつ細胞を脳幹において見出し、これらを、さらに、ECGのR波と相関するSR群、EEGと相関するSE群、それらと相関しないS群に分類した。さらに、各群において、そのスパイク活動のあとに下心臓神経活動の増加を伴うe群と、減弱を伴うi群があり、このe、i群の各ニューロンは、記録電極を用いての微小電気刺激に対して、下心臓神経に、上

述と同じパターンの応答を惹起することから、それぞれ、心臓神経活動の促進および抑制機構に關与するもので可能性が指摘された。上記のニューロン群は、延髄網様体に混在し、散在性に分布する。なお、SR群には、圧受容器の投射をうけるが、cardiomotor といえないニューロンが含まれる可能性がある。このため、Gebberらは、主な動脈圧受容器を除神経した動物を用いて、下心臓神経活動と相関する脳幹ニューロンの記録をこころみ、成功した。このようにして同定されたものは、非常に高い確率で、cardiomotor neurons といえるものであり、やはり、心臓促進性のものと心臓抑制性のものがあり、一部に、EEGとの相関を示す、つまり前脳からの投射を示唆するものが含まれている。

### 7. 延髄と視床下部

心臓血管系調節に關し、延髄は、視床下部と明らかに異なった関与をする。前者の特徴は、心臓血管系への緊張性衝撃の大部分がこの部に由来すること、圧受容器反射、坐骨神経昇圧反射などの主要な循環反射がこの部で統合されていること、交感神経に固有な2~6 cpsのリズム形成機構がこの部に存在すること、などである。緊張性衝撃の源として、最近、外側網様核小細胞部、A<sub>5</sub>野などが注目されている。

### 8. 視床下部の役割

視床下部降圧野は、延髄の古典的な降圧野および心臓抑制中枢と、その役割を分担しあうような神経回路網を形成している。一方、視床下部防衛野は、延髄の迷走神経性心臓抑制機構を抑制する。なお、延髄における交感神経經由の圧受容器反射をも抑制するという説がある。また、この抑制はシナプス前抑制であるという説があるが、いずれの説にも反論がある。

## 生体の中にあるがままの心調節

国立循環器病センター研究所心臓生理部  
二宮石雄

生体内にあるがままの心調節機構を理解するには、まずわれわれの心臓が日常生活時、各種の行動と関連して、どのように活動しているかを記録し、心機能の変動が外乱によって発生したのか、それとも調節の結果としておこってきたものかを区別する必要がある。

一般に、心機能の調節は 1) 神経性、2) ホルモンおよび 3) 内因性 (例えば Frank-Starling 法則) の 3 つの基本的な機構によって行われている。そこで、次の問題はこれら 3 つの機構のうちで、日常生活時の心調節に最も関与する機構は何かについて説明する必要がある。そのためには、心臓神経活動や血中ホルモンを正確に記録・分析することが不可欠であったが、技術の開発が極めて困難で上記の問題は残されたままであった。しかし、最近、著者らは心臓神経活動を自由行動下の動物で記録できる技術を開発し、これを利用して 24 時間以上の連続記録に成功した<sup>1)2)3)</sup>。

心機能の指標は多くあるが、ポンプ作用という点からみると心拍数と一回拍出量が重要な指標となる。もちろん、心臓移植患者や完全に除神経した心臓を有する動物では、一回拍出量の調節によって心臓ポンプ作用は変動しているが、健康な生理的条件下にある人および動物では心拍数の調節が前者よりもより関与してくる。これは、自由行動下のヒトや動物では自律神経系による心拍数の調節が重要であることを示唆している。そこで、ここでは、心臓交感神経による心拍数の調節について著者らのデータをもとに検討してみたい。

### 1. 実験方法

1) 瞬時心拍数 (H.R) の計測は、健康人およびネコからテレメータによって記録した心電図の R 波を検出し、R-R 間隔の逆数として拍動毎に 24 時間にわたり連続的に求めた。

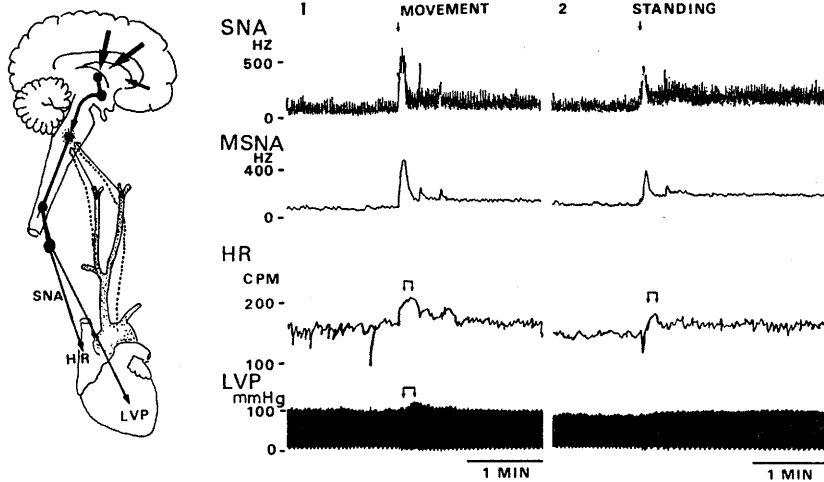
2) 心臓交感神経活動 (SNA) はネコの左下心臓神経にあらかじめ埋込んだコラーゲン電極から、テレメータによって麻酔の影響が完全に消失する術後 48 時間経過した時期で記録した。

3) 全例において筋電図を同時記録し、動物活動の指標とすると同時に交感神経活動への混入を識別するために利用した。

### 2. 結果および考察

1) 日常生活時の瞬時心拍数の変動性：通常、健康人および動物の瞬時心拍数の変動性は短時間内 (1 分～5 分) では極めて小さく、相対変動係数 (標準偏差/平均値/100) は 2% 前後と小さい。これは、ペースメーカー細胞の興奮周期や興奮伝導時間を変化させる諸因子、例えば心筋細胞外液の無機イオン濃度や温度が一定であると同時に自律神経活動も大体一定であることを示唆している。しかし、長時間のデータについて相対変動係数を求めると時間の延長とともに変動係数は増加してくる。例えば健康人の 24 時間での相対変動係数は 20% 前後の高値を示した。ネコで 15～20%、ウサギで 15%、ラットで 13% 前後であった。さらに、瞬時心拍数のヒストグラムは 2 峰性および 3 峰性を示す例が多く、単峰性の正規分布に近いものは少ない。これら著明な変動はアトロピン、 $\beta$  ブロッカーの投与により激減した。以上は、日常生活時、自律神経系と心拍数の変動は極めて密接な関係にあることを示す。

2) 日常生活時の心臓交感神経活動：心拍変動には迷走および交感両神経が関与していると考えられるが、ここでは後者について述べる。第 1 図に示す如く、動物が安定状態にあるとき、例えば体動前の安静時や横位を保持しているとき交感神経活動は極めて一定の値を示している。しかし、状態が変化した場合、例えば体動や横位から立位に姿勢変換すると交感神経活



第1図 ネコの心臓交感神経活動(SNA), 平均神経活動(MSNA), 瞬時心拍数(H.R)および左心室内圧(LVP)の同期記録の2例を示す。自発的体動(MOVEMENT)や横位から立位へ(STANDING)の姿勢変換時一過性の著明なSNAの増加が認められ, 数秒おくれてH.RおよびLVPの増加を認めた。

動は一過性の著明な過剰反応を伴って増加し, 次の定状値へと移行した。この過剰反応は瞬時心拍数の過剰応答に約2~7秒間先行する例が大多数であった。さらに交感神経活動の増加が筋電増加に数100ミリ秒先行する例も多数認められた。このような心臓神経活動の一過性増加や定常状態における緊張性交感神経活動の増減は, 行動などに伴った血行動態の変化に基づく心臓および動脈圧受容器を介した反射性のものではなく, 高位中枢神経に由来した直接性のもと考えられる。その理由は, 第1図に示す如く, 左心室収縮期圧も心臓交感神経活動と正相関をもって変動した例が大多数で認められたためである。

### 3. 結論

24時間内にみられる心拍数変動の大部分は体

動, 姿勢変換, 運動, 食事など各種行動と同時に, あるいは先行しておこる高位中枢に由来する交感神経活動の変化と密接な関係がある。

### 文 献

- 1) Yonezawa, Y., Ninomiya, I. & Nishiura, N. (1979) A multichannel telemetry system for recording cardiovascular neural signals. *Am. J. Physiol.* **236**, H513-H518
- 2) Ninomiya, I., Nishiura, N. & Yonezawa, Y. (1980) A multichannel biotelemetry system for cardiac nerve activity, electro cardiogram and pressure measurements. In: *Biotelemetry V*, ed by Matsumoto, G & Kimmich, H. P., p257-260, Proc. 5th. International Symposium on Biotelemetry, Sapporo and Kyoto.
- 3) Ninomiya, I., Nishiura, N. & Shirahata, M. (1981) Neural control of heartrate and left ventricular pressure in conscious cats. *J. Physiol. Soc. Japan* **44**, 483

## 体 温 調 節 と 発 熱

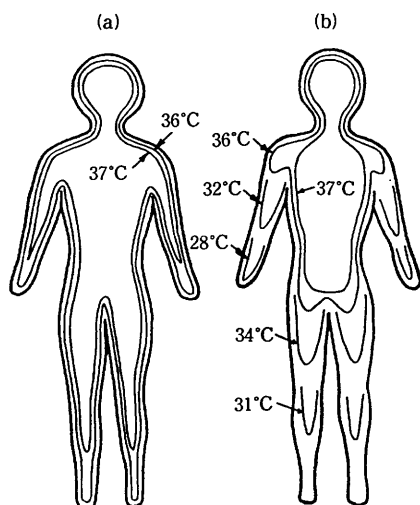
大阪大学医学部生理学教室

中 山 昭 雄

### 1. 熱平衡

(1) 爬虫類, 両棲類のみならず魚類においても体温調節行動が認められ, 自然環境におけるその体温変動は比較的狭い範囲内に保たれている. poikilothermic と homeothermic, あるいは cold blooded と warm blooded という用語の代わりに, 主として外部から得る熱を加減するタイプと, 内部で発生する熱の放散を調節するタイプに分類し, 前者を ectotherm, 熱源が太陽のときは heliotherm, 後者を endotherm と呼ぶ.

(2) 体温がほぼ一定に保たれるのは深部 (core), 具体的には頭蓋腔, 胸腔, 腹腔である. ある種の動物では気道で冷却された静脈血が還流する静脈洞内を頸動脈が分枝して通過する (頸動脈網, carotid rete) ため, 脳へ向う血液が冷却され, 激しい運動時に体幹深部の温度がかなり上昇しても脳温はほぼ正常に保たれる.



第1図 一番内側の等温線で囲まれた部分を core, 外側を shell と考える. 冷環境において四肢の大部分は shell となる. (Aschoff)

(a)温環境 (b)冷環境

体の表層 (shell) の温度は環境温によって受動的に, 調節反応によって積極的に変動する. core の温度として鼓膜温, 食道温, 直腸温などが測定されるが, それぞれに特徴がある. shell の温度は通常体表面数ヶ所の皮膚温に係数を乗じて算出する平均皮膚温で示される. 平均体温は core の温度と shell の温度にそれぞれ適当な係数を掛けて算出するが, 暑熱環境では前者の, 寒冷環境では後者の係数が大となる (第1図).

(3) 深部体温は1日周期で変動する. その変動幅は口腔温で 0.7~1.3°C である. Zeitgeber をすべて取除いた環境においてもこの変動は認められるから体内時計の作用によるものと考えられる. 自由走行周期は24時間より少し長い人が多い. 女性の性周期に伴う基礎体温動はプロゲステロンの分泌によるものであろう.

(4) 生体と環境の熱平衡は次式で示される.  

$$S = M \pm E - (\pm W) \pm R \pm C \pm K$$
 単位はワット  
 $S$ : 体熱量の変化,  $S$ =平均体温の変化×体重×比熱(0.83),  $M$ : 代謝量,  $E$ : 蒸発,  $W$ : +は外になす仕事,  $R$ : 放射,  $C$ : 対流,  $K$ : 伝導.

(5)  $M$ は呼吸ガス分析による間接測定, あるいは放散熱量の直接測定による. 後者のカロリメータは改良が加えられ, 測定室の壁に熱電対を直列につないだ勾配層熱量計 gradient layer calorimeter が用いられるようになった. 反応潜時が数秒で, 衣服の脱着や姿勢変化に伴う熱放散量の変化にも追従できる. 小型のカロリメータは使用容易であるが, 人体用となると複雑な補助装置が必要となり極めて高価でわが国にはまだ設置されていない.

(6) 熱放散を伝導, 対流, 放射, 蒸発の個々について測定するのを分割熱量測定法 partial calorimetry という. 日常生活では伝導による熱放散は無視しうる程度である. 蒸発は

体重減少から推算できるが、対流と放射による dry の熱放散を自然環境で実測することは極めて困難である。人体表面の対流熱伝達率は座位で  $2.7 \text{ kcal} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{C}^{-1}$  である。

## 2. 温度の受容

(1) 皮膚には温・冷2種類の温度受容器がある。冷受容器は表皮基底層にまで突出しているが、電顕によって自由神経終末であることが確かめられている。従来の教科書に記載されているような特殊構造を示さない。温受容器は冷受容器より数が少なく、より深層に存在し、これも自由神経終末であるといわれている。受容器におけるエネルギー転換機構については諸説あるが、いずれも決定的ではない。

(2) 視束前野・前視床下部 (POAH) を局所加温・冷却すると適切な体温調節反応が発現する。爬虫類においても行動性反応が見られる。

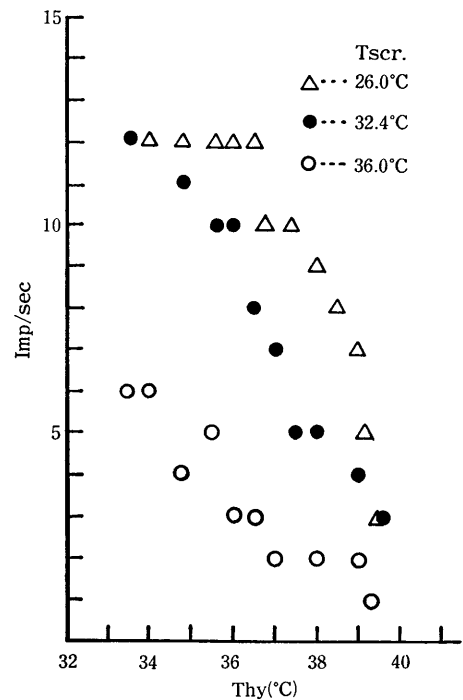
(3) POAH には脳温のわずかな変動に鋭敏に反応して放電頻度の増減を示すニューロンがある。その定常反応の感度は  $Q_{10}$  値にして5以上のものもあり、順応はほとんど認められない。温感受性ニューロンと冷感受性ニューロンが混在し、前交連と視束交叉の間の正中線に近い部位に密集している。温ニューロンの数が冷ニューロンよりも多い。

(4) 温度感受性ニューロンの活動は POAH の培養組織、または切片標本においても *in vivo* と同様に記録されるから、ニューロン自身にそのような特性が備えられている。しかしその形態的、生化学的特徴はまだ不明である。

(5) 温度感受性ニューロンの特性曲線にはいろいろなタイプが認められるが、真の受容器のものか、それから信号を受ける介在ニューロンかを定めることは難しい。温度感受性ニューロンの多くは末梢からの温度信号によって、その特性曲線が変化する(第2図)。

(6) 局所温度に反応するニューロンは中脳、延髄、脊髄にも認められる。中脳の温度刺激は体温調節反応をおこさないが、延髄・脊髄の加温・冷却刺激は有効な調節反応を生ずる。

(7) POAH には皮膚、脊髄、延髄などから温



第2図 視束前野の冷感受性ニューロンの特性におよぼすラット陰囊温 ( $T_{scr}$ ) の影響。末梢温によって特性線の傾斜、形が異なることを示す。

度の求心信号が到達する。皮膚からの信号はすでに脊髄においてかなりの修飾を受けている。体温調節系は単一のループではなく、階層的な構造を持っている。

(8) 神経系の各部位が調節系の中で持つ重みは動物種による差異があり、またどの反応を示標とするかについて異なる。一般に小動物の行動性調節では皮膚温入力が内部温より強い。大動物の自律性調節では内部温の重みが大となる。

(9) POAH の活動は末梢のみならず、辺縁系や大脳皮質からも影響を受ける。たとえば外側前頭前野からは POAH の温ニューロンを促進、冷ニューロンを抑制する入力が出てくる。

## 3. 調節系の動作

(1) 視束前野では温度の受容が行われ、視床下部の主として後部で温度情報の統合処理が行われるものと理解されている。視床下部前部が

熱放散中枢、後部を熱産生中枢という従来の表現は古典的破壊実験にもとづくものであるが、現在は用いられない。

(2) 温感受性ニューロンの興奮が熱放散反応をもたらすことは、このニューロンが特異的に破壊されたキャプサイシン脱感作ラットでは高温環境において唾液塗布などの熱放散反応が発現しないことも明らかである。

(3) 冷感受性ニューロンの興奮が熱産生反応をひきおこすものと信じられているが、これに関する神経回路についての知見は極めて乏しい。

(4) 熱放散系と熱産生系がおのおのの独立に作動しているのか、あるいは両者の間に拮抗的な関係があるのか不明である。

(5) 皮膚血管収縮による調節は温ニューロン活動の減少か冷ニューロンの促進のいずれによってもおこりうると考えられるが、ラットの尾血管を示標とすると、温ニューロン活動の減少が原因である。

(6) ラット尾血管は5, 7-dihydroxytryptamineを側脳室に注入してセロトニン作動性ニューロンを破壊すると、拡張したままで収縮反応をおこさない。

(7) 薬物や生理活性物質を側脳室や POAH に微量注入する実験が数多く行われ、体温の上昇または下降が報告されている。しかし、これらの物質が調節系のどの部位に作用したのか、どの調節反応が促進または抑制されたのか不明のことが多い。体温は数多くの調節反応の総合の結果であるから、これらの成績の解釈には慎重を要する。

(8) 温熱刺激は体温調節系以外にも影響をおよぼす。暑熱環境において多量の水分が汗として失われれば、脱水によって飲水機構が駆動することは勿論であるが、温熱入力 POAH の温度感受性ニューロンによって直ちに視床下部摂食中枢、満腹中枢へ伝えられることを示す実験的証拠がある。これはやがておこる体内環境の変化に備えて、あらかじめ準備態勢をととのえる feed forward control とも見なされ、視床

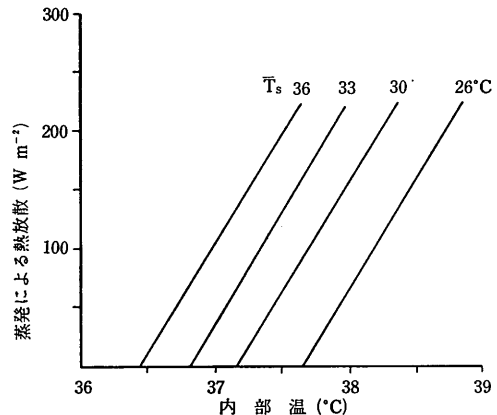
下部刺激がパターンとしての反応を誘発することの基礎をなすものと解される。

(9) 自動制御の立場から体温調節系は温度受容器—中枢—効果器からなる負の帰還回路としてとり扱われる。入力と出力の関数関係が実験式で示される。たとえばアカゲザルの代謝 ( $M$ )、直腸温 ( $T_{re}$ ) 平均、皮膚温 ( $\bar{T}_{sk}$ ) の間には、

$$M=37.8(T_{re}-38.1)(\bar{T}_{sk}-33.5)+51w/m^2$$

という式が得られている。

(10) 上式では直腸温と皮膚温の関係が相乗的になっている。すなわち特性曲線の傾斜の変化、つまり感度の変化として示されているが、相加的すなわち特性回線の閾値の変化として示す式もある(第3図)。



第3図 発汗特性線 (Nadel)

発汗開始の閾値内部温は、平均皮膚温 ( $\bar{T}_s$ ) が高いほど低いことを示す。特性線の傾斜は同じで、平行移動していることに注目。

(11) POAH の温度が変動しても体温調節反応の発現を見ないことがある。そこでセットポイント温度 ( $T_{set}$ ) を考え、

$$\text{反応量}=\alpha(T_{hv}-T_{set})$$

$T_{set}$  の変動のために反応がおこり、結果として体温が昇降する。人体が強力な体温調節能力を持っているにもかかわらず、 $0.5^\circ\text{C}$ 以上の体温日周変動を示すのは、体内時計が  $T_{set}$  を変化させるためと説明される。体内時計の所在部位は視交叉上核といわれるが、ラットの体温に関する

る限り、この核を破壊してもリズムは消失しない。

(12) 体温調節行動は魚類にも認められる。動物進化のごく早い段階で備えられたものである。自然環境における行動の観察の他、オペラント行動による定量的な研究も行われている。

(13) 行動性調節と自律性調節のいずれか一方が妨げられると、他方の調節が強く発現する。両者の関係は相補的であるが、共有する神経回路の詳細は今後の研究課題である。

#### 4. 発熱

(1) 外因性発熱物質の代表的なものはグラム陰性桿菌の莢膜に含まれる内毒素 endotoxin で、分子量約30万のリポ多糖類 (LPS) である。

(2) LPS の作用によって骨髄由来の食細胞や組織細胞において分子量約1.5万の内因性発熱物質 endogenous pyrogen, EP が形成される。白血球性パイロジェン LP とも呼ばれる。LP の形成には新たな蛋白の合成を伴う。

(3) 感染性疾患以外の発熱、たとえばホジキン病などでは腫瘍細胞で EP が自然に産生される。リンパ球はそれ自身では EP を形成しないが、リンフォカインをつくり、これが食細胞に作用して EP をつくる。

(4) LPS による発熱の潜時は長く、反復投与すると発熱効果は減弱する。LP は熱に弱く、

潜時が短く、反復して発熱させることができる。

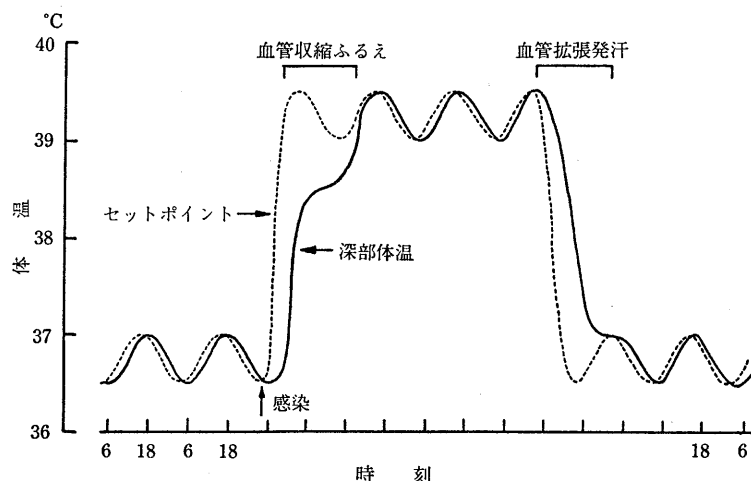
(5) LP を微量注入して発熱をおこさせる有効部位は POAH である。LP が直接ニューロンの膜に作用するかどうかわからない。EP 投与による発熱もまた蛋白合成阻害剤によって抑制されるという。

(6) アラキドン酸の誘導体であるプロスタグランディン  $E_1$  ( $PGE_1$ ) は POAH に生理的に存在する物質で、その  $10^{-9}g$  の微量を POAH に投与すると、極めて短い潜時で体温が上昇するので、発熱に至る一連の過程の最終産物と主張されているが、反論も多い。アスピリンは  $PGE_1$  の合成を阻害する。

(7) 5-HT やノルアドレナリンを脳室に注入すると体温が変動するが、その作用には動物種による差異があり、現在では体温調節回路の伝達物質というよりは修飾物質と見なされている。

(8) 感染による体温上昇期には悪寒戦慄を伴う。これは POAH の温感受性ニューロンの抑制、冷ニューロンの促進効果と解される。皮膚温を一定に保っても寒冷感覚は消失しない。

(9) 高体温の持続期に運動を負荷すると、高い体温レベルで調節が行われるだけの違いで、調節反応は正常時と同様に発現する。



第4図 発熱の経過とセットポイント。

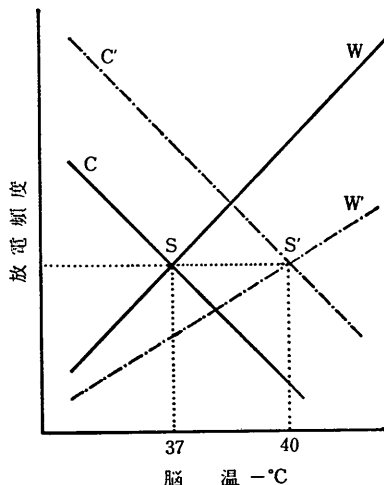
(10) 発熱では体温調節中枢の機能は保たれている。これに対し、受動的な高体温、すなわち日射病などでは体温調節能力が失われている。前者に解熱剤は有効であるが、後者には全身冷却が有効な治療法となる。

(11) いわゆる冷血動物でも発熱する。感染動物は高温室内の滞在時間を長くして、その体温を通常より2~3℃高く保つ行動性発熱をおこす。

(12) 感染動物(キンギョなど)にアスピリンを与えて体温上昇を抑制すると死亡率が著しく高くなる。発熱は動物進化の古い時期に具備された有効な防禦反応と解される。

### 5. セットポイント

(1) 発熱はしばしば恒温槽の設定温度を37℃から40℃へダイヤルを廻すことに例えられる。つまり体温のセットポイントが発熱物質の作用によって高温側へ移動すると説明される。セットポイントの生理的実体は明らかではないが、一つの作業仮説として第5図に示すように、脳の温・冷ニューロンの動作特性線の交点がセットポイントを与えると考えると、発熱時の諸現象を比較的よく説明できる。



第5図 セットポイントに関する作業仮説。  
W: 温ニューロンの特性。  
C: 冷ニューロンの特性。  
S: セットポイント。  
W', C', S' はそれぞれ発熱時のもの。

(2) 実際の体温と調節目標になるセットポイントが一致していないときには、セットポイント温度に近づけるような温度刺激を快適と感じる。すなわちセットポイントが体温より高いときにはより高温を快と感じ、低いときには冷刺激を心地よいと感じる。

(3) この観点から人体のセットポイントを推測することができる。それによると体温の日周変動も、婦人の基礎体温の変動もセットポイントの移動に体温が追従した結果である。

(4) 運動時の体温上昇は運動強度に比例し、5~25℃の環境温には左右されない。運動中のセットポイントは不変であると主張されている。体温の上昇は調節が不十分なためではなく、運動そのものに伴って体温調節とは無関係に皮膚血管緊張が高まるためではないかと筆者は考えている。

(5) 徐波睡眠時には体温調節系の感度は幾分低下する。逆説睡眠時には発汗はおこらない。

### 6. 温度適応

(1) 気候因子の一つ、たとえば温度に人工的に順化することを *acclimation*、自然気候への順化を *acclimatization*、適応能力が次の世代に伝えられるものを *adaptation* という。

(2) 実験的研究は短期の *acclimation* に限られている。動物では寒冷曝露にともなう褐色脂肪組織の増大が顕著であるが、人体が寒冷に適応しうるという確証は少ない。毎日1時間の暑熱曝露によってヒトの発汗能力や耐性はすみやかに増大する。

(3) 長期の温度順化にともない体温調節系の閾値、感度、温熱行動の変化がおり、効果器では非ふるえ熱産生 (*nonshivering thermogenesis*, NST)、末梢血流、発汗、呼吸などの機能が増大し、そして遂には形態的な適応へと至るのであるが、その過程は今後の大きな研究課題として残されている。

### 参考文献

- 1) 中山昭雄(編)(1981)温熱生理学 pp. 638, 理工学社
- 2) Hensel, H.(1981)Thermoreception and Temperature Regulation, pp. 321, Academic Press

## ラットのエンドトキシン DIC モデルにおける肺組織フィブリン 分解活性 (プラスミン性および非プラスミン性) の変動

岡本歌子・佐々木邦子・長尾直樹

内木位節子・永松陽子

(神戸学院大学, 栄養学部, 生理学研究室)

**Variation in Non-Plasmin Fibrinolysis Activity of the Rat Lung in Endotoxin Induced DIC.** Utako OKAMOTO, Kuniko SASAKI, Naoki NAGAO, Iyoko NAIKI, and Yoko NAGAMATSU (*Department of Physiology, Faculty of Nutrition, Kobe-Gakuin University, Kobe*)

Non-plasmin fibrinolysis enzyme was extracted from the lung and spleen of conventional rats (Thrombos. Haemostas., 1979), although the enzyme was not found in germfree rats, suggesting the possibility that the enzyme may participate in the defence mechanism of the body.

The present study was made in an attempt to determine the behavior of non-plasmin fibrinolysis enzyme of the lung tissue in the DIC model of conventional rats induced by a single injection of bacterial endotoxin. The plasminogen-activator activity of the lung tissue, and the fibrinogen level, platelet count, urea nitrogen and plasminogen-activator activity in the blood were also measured.

Examination of the lung tissue in the DIC rats indicated a remarkable increase in non-plasmin fibrinolysis activity and a disappearance of plasminogen-activator activity. Inhibitor studies using t-AMCHA and DFP demonstrated that the increased non-plasmin fibrinolysis activity was not derived from activated plasmin, but from serine protease. The disappearance of plasminogen-activator activity in the lung and increase of plasminogen-activator activity in the blood suggested a release of the activator from the lung into the blood due to the endotoxin injection.

**key words:** non-plasmin fibrinolysis, plasminogen-activator, DIC, lung protease, endotoxin.

### I. 序

普通環境で飼育したラットでは、肺および脾の高濃度塩類による抽出液中に、中性でフィブリンを分解する非プラスミン性プロテアーゼ活性が認められる<sup>17)20)</sup>。この活性は無菌ラットでは認められない。しかし、無菌ラットに無菌的に一定の創傷をつくれればひきつづき無菌環境で飼育していても、この活性は出現してくる<sup>20)</sup>。この活性が生体において生理的、病理的なフィブリンノーゲンまたはフィブリンの代謝と無縁であるとは考えにくいので、その生物学的意義を追求する目的で本研究を企画した。

本実験では、動物に投与することにより血管

内血液凝固亢進を起こすことが知られているグラム陰性菌の菌体内毒素<sup>11)24)25)</sup>をラットに投与し、肺組織におけるフィブリン分解活性とプラスミノーゲン・アクチベーター活性の変動を経時的に追求し、同時に血中の凝固線溶活性を測定し、その意義を研究しようとした。

### II. 材料および方法

#### A. 材料

動物は体重 200g 前後の JCL : Wistar ラット(♀)を使用した。

フィブリンノーゲン(Fg)は、ウシ・フィブリンノーゲン(Povite)、トロンビン(Th)は局所用ウシ・トロンビン(持田)、ウロキナーゼ(UK)はウロナーゼ(ミドリ十字)を使用した。ヒト・プラスミノーゲン(H·Plg)は、山本、岡本の方法<sup>26)</sup>

により作製した。プラスミン(H・PI)は前記のPlgに十分量のUKを加えて作製した。フィブリン(F)またはFg分解産物(FDP)測定に使用したブドウ球菌は、山田兼雄教授(聖マリアンナ医大)より供与された *Staphylococcus aureus*, Newman D<sub>2</sub>C 株の乾燥粉末である。エンドトキシン(Et)は大腸菌多糖類(Lipopolysaccharide W, *E. coli* 0127 : B8, Difco Lab.)を使用した。麻酔薬にはペントバルビタール(ネプタール N, Abbott)を使用した。酵素阻害物質としては、t-aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid(t-AMCHA, 第一製薬株式会社製粉末), および diisopropylphosphorofluoridate(DFP, Sigma)を使用した。

## B. 方法

1) ラットは実験前24時間絶食させ、ペントバルビタール 10mg/ml 溶液を1匹当たり 1.0ml 腹腔内に投与して麻酔した。Et は 1.0, 10.0mg/kg 体重になるように、1.0 および 10.0mg/ml 液を尾静脈より注射した。

2) 血小板数の測定は、皮膚穿刺血で、Brecher-Cronkite 法<sup>9)</sup>により算出した。赤血球用メランジュールを使用し、血液を1%蔘酸アンモニウムで200倍に希釈し、赤血球を破壊した後、位相差顕微鏡下に計測した。

3) 血漿は、総腸骨動脈より採取した血液に3.8%クエン酸ソーダを1/10量加えて、3000rpm, 15分間遠心分離して作製した。

4) 血漿 Fg 量は Quick<sup>10)</sup>にしたがいクロジソン法で測定した。

5) 血漿尿素窒素(BUN)は、尿素モノテスト(Boehringer Mannheim)を使ってウレアーゼ法<sup>9)</sup>で測定した。

6) Fg または F の分解産物(FDP)は、Hawinger et al<sup>10)</sup>のブドウ球菌凝集試験法(SCT)の中沢らの改良法<sup>10)</sup>で次のようにして測定した。クエン酸血漿に Th(終濃度 1u/ml), t-AMCHA(終濃度 10<sup>-4</sup>M)を加え、ガラス粉末を加えて37℃で15分間保温し、形成されたFをとり除き、さらに同様の操作をくり返して残存Fgを除去して血清を作製した。ブドウ球菌液

は、乾燥菌末を 10mg/ml になるように、ウソ・アルブミンを 0.01%含む 0.05M トリス緩衝液(pH 7.4)に浮遊して使用した。被検血清を倍数希釈し、希釈試料 0.1ml と菌浮遊液 0.05ml とを混合し、30分間室温に放置し、菌の凝集を認める限界希釈濃度を定めた。改良 SCT 法で存在を判定できる Fg の限界濃度は 0.1mg/dl であった。この Fg の限界濃度を基準として、血清中の FDP の濃度を計算した。

7) 血液の線溶活性は、希釈血液クロット溶解時間、およびユーグロブリン(Eug)がF平板で示す溶解面積から測定した。希釈血液クロット溶解時間(DBCLT)は、Gallimore et al<sup>7)</sup>にしたがって 1.7ml のクエン酸ナトリウム・酢酸緩衝液(pH 7.4), 0.2ml 被検新鮮血液, 0.1ml の 50u/ml Th 液を氷冷水槽中の試験管内で混和し、直ちに37℃の恒温槽に移し、Thを加えてから形成されたクロットが完全に消失するまでの時間を測定し、その時間を DBCLT 値とした。

8) F 平板は、Astrup and Müllertz<sup>11)</sup>に準拠した岡本らの方法<sup>10)</sup>により、Plg 含有 F 平板および Plg 除去 F 平板を作製した。Plg 除去 F 平板には、Lysine-Sepharose カラムを通過させて Plg を除去した Fg を使用した。

9) Eug 液は、Gallimore et al<sup>7)</sup>により、20倍に希釈したクエン酸血漿を pH5.7 にし、遠心分離して得られた沈澱を元の血漿量のクエン酸ナトリウム・酢酸緩衝液(pH7.4)に溶解して作製した。

10) 肺抽出液は、出血死させたラットより直ちに剔出した肺を、十分に磨碎し、約10倍量の生理食塩水を加えて攪拌し、20,000g, 20分間遠心分離し、その沈澱を秤量して10倍量の 2 M ロダンカリ(KSCN)を加えて20℃で2時間抽出し、さらに 20,000g で40分間遠心分離し、得られた上清を肺抽出液として使用した。

11) 肺抽出液中のF分解活性は、Plg 除去 F 平板上に滴下した 0.03ml の試料が、37℃, 20時間後に示す溶解面積で測定した。さらに F 分解活性は PI 単位(カゼイン単位, CU)-溶解面積の標準直線より暫定的に PI の単位(CU)に換算

して表現した。

12) 肺プラスミノゲン・アクチベーター (Plg-Act)液は, Astrup and Sterndorff<sup>2)</sup>の方法で作製した. 肺抽出液を純水で8倍に希釈し, 1N HCl で pH を 1.0 に下げ, 30分間室温に放置後, 3,000rpm で15分間遠心分離し, その沈澱を 2M KSCN に再び溶解した. Plg-Act 活性は, Plg 含有 F 平板に滴下した 0.03ml の試料が, 37℃で20時間後に示す F の溶解面積を測定し, UK の国際単位(IU)-溶解面積の標準直線から IU に換算して表現した.

### III. 実験成績

#### 1. Et 投与と血小板数および血液 Fg 値

Et 投与により惹起される血液凝固系の変動は, 動物の種により, また使用する Et の質により非常に異なる. したがって, はじめに, JCL : Wister ラットで, ここで使用する Et が, 静脈単独投与で Fg 値および血小板数の変化をおこす量を定める必要があった. この予備実験において, ラットを使用した場合, 注射後 5時間の判定で, 著明な Fg 値低下, 血小板数減少を起す Et 量は 1.0mg/kg で十分であるこ

とを知った. したがって以下の実験では, 主として 1mg/kg を使用し, 少数の例で 10mg/kg の静脈内投与を行なった.

図 1 は, 9匹のラットに 1mg/kg, 1匹のラットに 10mg/kg Et を投与した場合の血小板の時間的変動を示す成績である. 1mg/kg, 10mg/kg 共に, 血小板数は投与後15分ですでに著明な減少を示し, やがて徐々に回復し, 20時間後には元の値に復した.

図 2 は, 9匹ずつ9群のラットに 1mg/kg Et を投与し, また3匹ずつ4群のラットに 10mg/kg Et を投与し, 図中に示した時間にそれぞれ全採血して測定した Fg 値を示している. 対照は無処置ラット18例である. Fg 値は Et 投与後著明な減少を示すが, その出現は血小板数の減少よりかなり遅れ, 1mg/kg, 10mg/kg 投与例共3時間から7時間の間でもっとも著明であった.

1mg/kg Et 投与後5時間の血液で, BUN を測定したが, その値 ( $M \pm SD$ ) は対照  $16 \pm 5$ mg/dl ( $n=8$ ) に対し,  $43 \pm 8$ mg/dl ( $n=9$ ) であり, 著明な上昇を示していた.

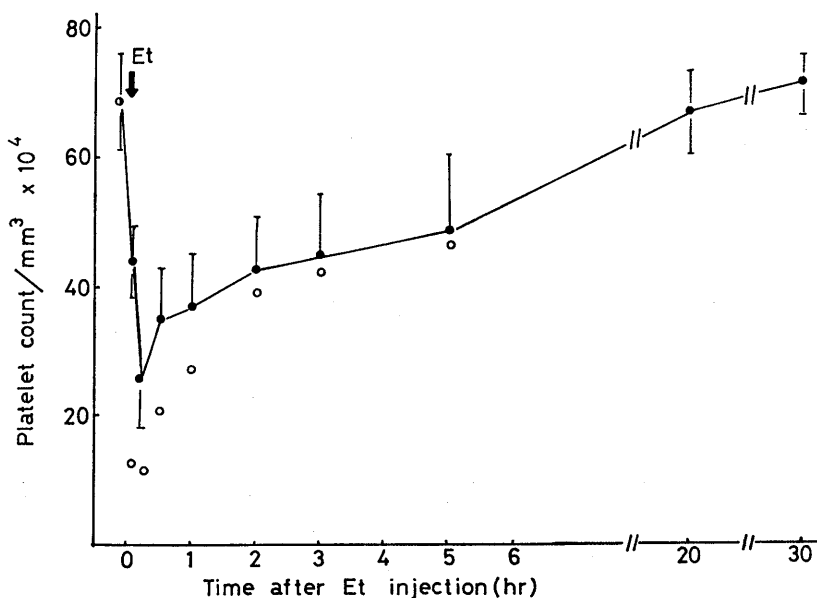


Fig. 1. Variation in platelet count after i. v. injection of endotoxin to rats. Mean  $\pm$  SD. Endotoxin(Et) : ●, no injection(n=10) ; ●, 1mg/kg(n=9) ; ○, 10mg/kg(n=1)

2. Et 投与と血液線溶系

1mg/kg Et を3匹ずつ5群のラットに投与し、図3に示すような時間に採血し、血液線溶

系の変動を測定する目的で DBCLT, Eug のF 溶解活性および FDP 値を測定した。無処置ラット5匹を対照とした。

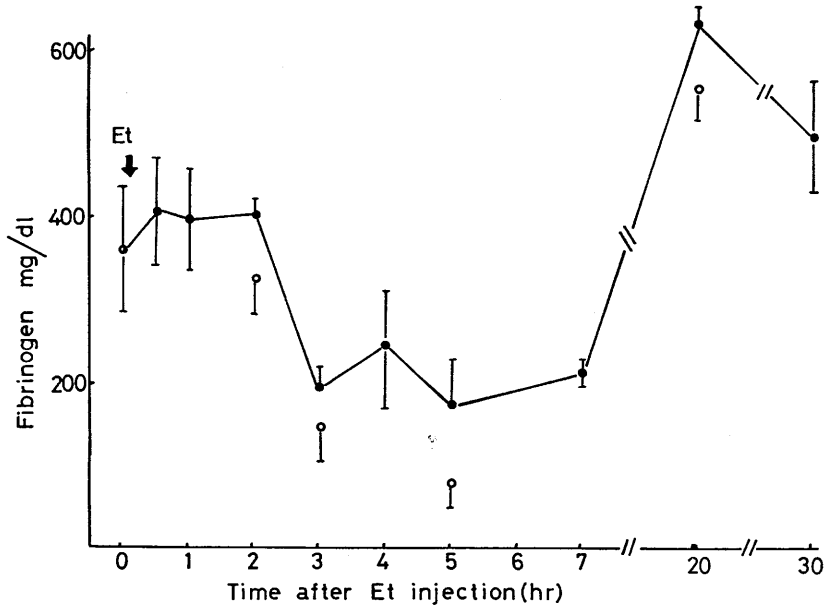


Fig. 2. Variation in plasma fibrinogen level after i. v. injection of endotoxin to rats. Mean±SD. Endotoxin(Et):○, no injection (n=18); ●, 1mg/kg (n=9); ○, 10mg/kg (n=3).

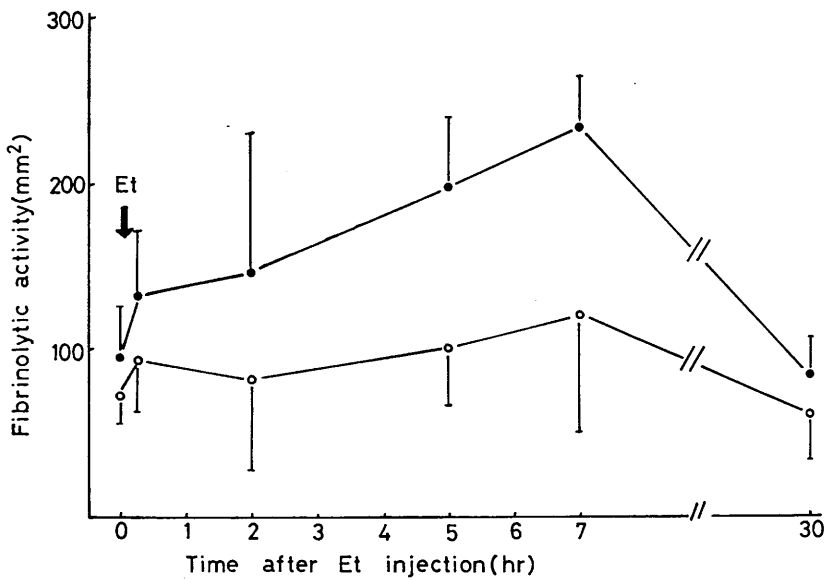


Fig. 3. Variation in fibrinolytic activities of euglobulin measured on plasminogen-containing plates and plasminogen-free plates after i. v. injection of endotoxin. Mean±SD. Control : no injection (n=5); Endotoxin(Et)1mg/kg (n=3) : ●, plasminogen-containing plates ; ○, plasminogen-free plates.

1) DBCLT

Et 投与後 2 時間および 5 時間で採血した血液の DBCLT を測定した。対照例はいずれも 300 分以上であったが, Et 投与例では 2 時間群で 50~192 分, 5 時間群で 40~124 分と著明な短縮を示した。

2) Eug の F 平板溶解

上記の血液の血漿 Eug を作製し, Plg 除去および Plg 含有 F 平板でそれぞれの F 分解を測定した。結果は図 3 に示すとおりである。

Plg 除去 F 平板の溶解面積の増大に比較して, Plg 含有 F 平板では 2 時間から 7 時間で溶解面積の増大がはげしく, Et 投与による血液内 Plg-Act の増加を示した。

3) FDP

上記の血液で同時に測定した FDP 値は, 無処置例, 投与後 2 時間, 5 時間の血清で変化なく, 常に 6.4mg/dl 以下を保ち, 血液中での PI 活性化の痕跡は証明されなかった。

3. Et 投与と肺 F 分解系——肺抽出液中の F 分解活性および Plg-Act 活性——

ラット 81 匹を 9 群にわけ, Et 1mg/kg を尾静脈より投与し, 種々の時間々隔で出血死させ, 実験方法で記載したようにして, 2M KSCN 抽出液を作製し, F 分解活性を Plg 除去 F 平板で測定した。またこの抽出液より Plg-Act 液を作製し, その活性を Plg 含有 F 平板で測定した。また 18 匹のラットには 10mg/kg Et を静注し, 同様の測定を行った。対照は 18 例である。

1) F 分解活性

図 4 に示すように, Plg 除去 F 平板で測定した抽出液の F 分解活性は, Et 投与後, 30 分, 1 時間と上昇し, その上昇は約 5 時間持続し, 7 時間頃より徐々に低下していくことが示されている。この活性は Plg の存在しない F 平板で測定されるもので, Plg-Act によるものではない。またあらかじめ  $10^{-3}$  および  $10^{-2}M$  になるように t-AMCHA を含有させた Plg 除去 F 平板上でも活性は等しく, Et により上昇したこ

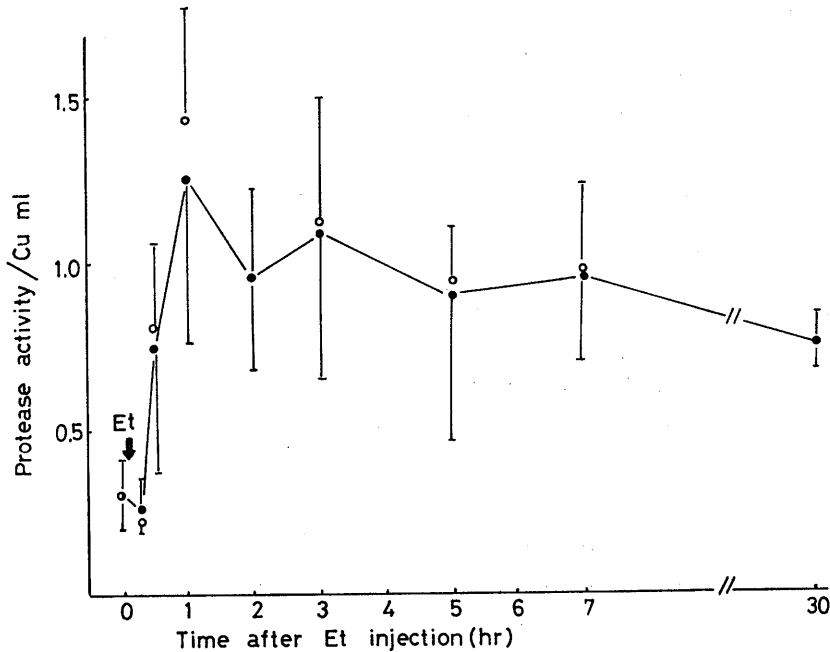


Fig. 4. Variation in protease activity in lung extracts after i. v. injection of endotoxin. Mean±SD. Endotoxin(Et) : ○, no injection(n=18); ●, 1mg/kg(n=9); ○, 10mg/kg (n=3),

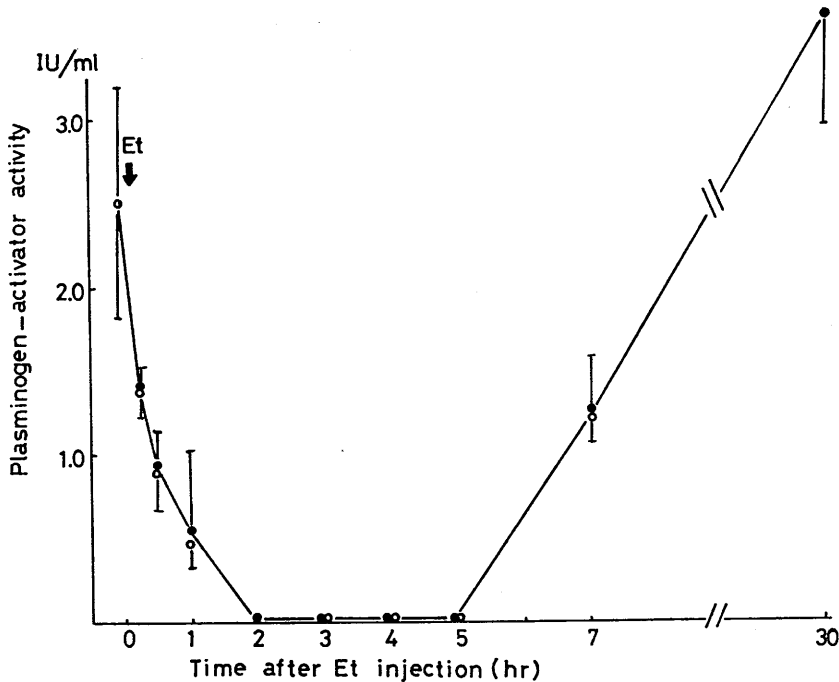


Fig. 5. Variation in plasminogen-activator activity in lung extracts after i. v. injection of endotoxin. Mean  $\pm$  SD. Endotoxin (Et): ○, no injection (n=18); ●, 1mg/kg (n=9); ○, 10mg/kg (n=3).

のF分解活性はPIによるものではない。また、DFPを終濃度 $10^{-2}M$ になるように抽出液に加えた場合には活性はまったく消失し、この上昇した活性は非PI性セリン・プロテアーゼによるものであることが示された。

#### 2) Plg-Act 活性

図5は、前記のF分解活性を測定した抽出液からPlg-Act液を作製し、Plg含有F平板でF分解作用を測定したものである。このAct液はPlgを除去したF平板ではF分解を示さず、前記の非PI性プロテアーゼを含まなかった。

図5に示すように、この肺組織抽出液のPlg-Act活性は、1mgまたは10mg/kg Et投与後には速やかに減少を示し、2時間から5時間ではまったくF分解活性が消失し、その後は徐々に活性が現われ、30時間では元に復していた。

#### IV. 考 察

適量の細菌内毒素、トロンビンなどの投与<sup>5)</sup>、火傷<sup>22)4)</sup>、外傷<sup>22)</sup>などが動物の網内系(RES)に、フィブリン沈澱をおこすこと、またこのフィブリンの除去は、RESの遮断によって阻害されることが多くの研究によって明らかにされている。しかし肺におけるフィブリン除去は、RES遮断によっても抑制されず、RES細胞による細胞内消化よりもむしろプラスミン系の活性化による局所線溶によるのではないかとする考え方<sup>4)21)</sup>もあり、肺におけるフィブリン除去機構はまだ明らかであるとは言えない。

著者ら<sup>17)</sup>は、すでにラット肺の高濃度塩類抽出液中の非プラスミン性セリン・プロテアーゼの存在およびその性質について報告している。

エンドトキシンは、ラットへの投与では、妊娠時以外にはDIC症状を起しにくく<sup>15)23)27)</sup>、DICまたは全身性シュワルツマン反応を起すた

めには、エンドトキシンの反覆注射<sup>15)</sup>、または大量の食塩水の灌流<sup>11,24)</sup>が必要とされていた。しかし本実験の結果では、ここで使用したエンドトキシンでは、1mg/kg 体重の単独静脈内投与でも、著明なフィブリノーゲン量の低下および血小板数の減少、また血漿尿素窒素の上昇などが示され、大量の生理食塩水の同時投与がなくとも血管内血液の凝固促進の症状が認められた。また一方、DBCLT およびユーグロブリンによるフィブリン分解活性の測定は、線溶系の活性亢進が凝固亢進に伴って起っていることを示した。DBCLT の短縮はフィブリノーゲンの減少によっても生じるが、ユーグロブリンの成績はこれがフィブリノーゲンの減少のみではなく、線溶系、とくにプラスミノゲン・アクチベーター活性上昇によることを示唆している。しかしブドウ球菌凝集試験法によって測定した FDP は、エンドトキシン投与後 2 時間、6 時間でも対照群と同じく 6.4mg/dl 以下であり、エンドトキシン投与後もプラスミンの作用した痕跡を証明することができなかった。ちなみにこの方法で測定した FDP 値は、ヒトでは 2~4mg/dl であり、無処置のウサギでは 4mg/dl 以下であり、ラットの 6.4mg/dl という値は高値とは言い難い。

また FDP の上昇は認められないが、血中プラスミノゲン・アクチベーター活性の亢進時には、肺および腸にしばしば斑状の出血が認められた。このような現象は、FDP 上昇を伴うような全身性線溶はあらわれないが、アクチベーター放出による局所性線溶が起ったことを示唆している。

肺のフィブリン分解活性は、組織プラスミノゲン・アクチベーターと同様、組織構造と密接に関連したタンパクによるものと考えられる。本来ラット肺抽出液中のフィブリン分解活性は、抗プラスミン物質により阻害されないが DFP により阻害を受ける非プラスミン性セリン・プロテアーゼであるが<sup>17)</sup>、エンドトキシン投与後に上昇するフィブリン分解活性もプラスミンによるものではなく、肺組織性、非プラス

ミン性セリン・プロテアーゼによるものである。

このプロテアーゼはフィブリンに選択性が高いが、弱いながらもカゼイン、ヘモグロビンなどのタンパクをも分解するので、エンドトキシン投与後のプラスミノゲン・アクチベーターの減少および消失は、この酵素によるプラスミノゲン・アクチベーター不活化のためではないかという疑問があった。しかしこの酵素は試験管内実験でプラスミノゲン・アクチベーターの活性低下をおこさなかった。したがって、エンドトキシンによる肺組織プラスミノゲン・アクチベーター活性の低下は、肺プロテアーゼによるアクチベーターの不活化ではなく、プラスミノゲン・アクチベーターの血中への放出であると考えられよう。事実、肺組織のプラスミノゲン・アクチベーター活性の低下時には循環血中のアクチベーター活性の上昇が認められ、この考え方を支持している。

プラスミノゲン・アクチベーターの肺からの放出については、Klöckling et al<sup>18)</sup>の灌流肺を使った研究がある。この血液内プラスミノゲン・アクチベーターの上昇は、もちろん肺からの放出のみによるとは考えられないが、肺がその一役を荷っていることは明らかであろう。Kitaguchi et al.<sup>19)</sup>、Hijikata et al<sup>12)</sup>は、イヌの後肢灌流において、セリン・プロテアーゼがその放出をうながすことを記載している。このセリン・プロテアーゼの役割を、本論文に記載した肺フィブリン分解酵素が果さないものであろうか。興味ある今後の課題である。

エンドトキシン投与による血小板数の初期のはげしい減少はフィブリノーゲンの減少とは平行せず、また比較的早く回復に向うので、凝固への関与よりはむしろ可逆的な粘着、凝集によるものであることを思わせる。

またヘパリン前投与によりフィブリン形成を抑制してある動物でエンドトキシンを投与する実験を行ったが、肺のフィブリン分解活性の変動に対する抑制はあまり著明ではなく、エンドトキシンによる前記の諸変化が単に血管内フィ

ブリン形成をひき金にするものであるとは単純に断じえない。しかし実験的 DIC において、肺よりプラスミノゲン・アクチベーターの放出がおこり、肺組織内でフィブリン分解活性が上昇することは、肺の血管内を流れるフィブリン微粒子またはフィブリン-モノマーの分解に寄与する生体防御機構の一つであると考えられる。また肺におけるフィブリン除去機構は、実験的 DIC に際しての非プラスミン性フィブリン分解酵素の上昇などの成績から、Bagge et al.<sup>4)</sup>、Saldeen<sup>21)</sup>などが考えるような純粹なプラスミン系のみ作用であるとは考えにくい。肺フィブリン分解酵素の由来細胞はまだ不明であるが、顆粒球、肺胞マクロファージなど、RES の関与を軽視することはできないであろう。

## V. 総 括

1. エンドトキシンのラットへの単独注射で、DIC モデル(血漿フィブリンノーゲン減少、血小板減少、血漿尿素窒素の上昇、線溶系の亢進)を作製した。

2. この DIC モデルラットの肺においては、組織フィブリン分解活性が著明に上昇し、また組織プラスミノゲン・アクチベーター活性は減少または消失を示した。

3. 上昇した肺のフィブリン分解活性は、阻害物質に対する反応から、プラスミンとは異なるセリン・プロテアーゼによるものであることが示された。また肺組織プラスミノゲン・アクチベーターの消失は、プラスミノゲン・アクチベーターの血中放出によるものと推論された。

4. DIC モデルにおけるフィブリン分解系のこのような変動は、一種の生体防御機構であると考察された。

## 文 献

- 1) Astrup, T. & Müllertz, S.(1952)The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. Biophys. **40**, 346-351.
- 2) Astrup, T. & Sterndorff, I.(1956)The plasminogen activator in animal tissue. Acta. Physiol. Scand. **36**, 250-255.

- 3) Brecher, G. & Cronkite, E. P.(1950)Morphology and enumeration of human blood platelets. J. Appl. Physiol. **3**, 365-377.
- 4) Bagge, L., Busch, C., Rammer, L. & Saldeen, T. (1973)Delayed fibrin elimination from the lung of burned rats with endogeneous inhibition on the fibrinolytic system. Thromb. Res. **2**, 365-376.
- 5) Busch, C., Rammer, L. & Saldeen, T.(1973) Quantitation of fibrin deposition and elimination in organs of rats injected with labelled fibrinogen and albumin. Thrombos. Diathes. Haemorrh. **29**, 94-107.
- 6) Busch, C. & Rammer, L.(1973)Quantitation of fibrin deposition and elimination in organs of rats injected with labelled fibrinogen by isolation of the labelled fibrin from water soluble tracer. Thrombos. Diathes. Haemorrh. **29**, 108-114.
- 7) Gallimore, M. J., Tyler, H. M. & Shaw, J. T. B. (1971)The measurement of fibrinolysis in the rat. Thrombos. Diathes. Haemorrh. **26**, 295-310.
- 8) Gurewick, V., Lipinski, B. & Wetmore, R.(1975) Inhibition of intravascular fibrin deposition by dipyridamole in experimental animals. Blood **45**, 569-575.
- 9) Gutmann, I. & Bergmeyer, H. U.(1974)Urea. Method of Enzymatic Analysis, 2nd English ed. Verlag Chemie Weinheim and Academic Press. New York and London pp, 1791-1801.
- 10) Hawinger, J., Niewiarowski, S. Gurewick, V. & Thomas, D. P.(1970)Measurement of fibrinogen and fibrin degradation product in serum by staphylococcal clumping test. J. Lab. Clin. Med. **75**, 93-108.
- 11) Heyes, H., Hilgard, P. & Theiss, W.(1975)Induction of disseminated intravascular coagulation by endotoxin and saline loading in rats. I. The influence on fibrinogen turnover and plasma parameters. Thromb. Res. **7**, 37-46.
- 12) Hijikata, A., Hirata, M. & Kitaguchi, H.(1980) Effect of proteases on plasminogen activator release from isolated perfused dog leg. Thromb. Res. **20**, 521-531.
- 13) Kitaguchi, H., Hijikata, A. & Hirata, M.(1979) Effect of thrombin on plasminogen activator release from isolated perfused dog leg. Thromb. Res. **16**, 407-420.
- 14) Klöcking, H. P., Jablonowski, Ch. & Markwardt, F.(1981)Studies on the release of plasminogen activator from the isolated rat lung by serine proteinases. Thromb. Res. **23**, 375-379.
- 15) Kunz, F., Constantini, R., Semenitz, E., Mikuz, G., Schmalzl, F. & Holzknacht, F.(1977)The production of disseminated intravascular coagulation(DIC)by spaced injection of endo-

- toxin in nonpregnant, normolipaemic rats. *Thromb. Res.* **12**, 119-130.
- 16) 中沢真平, 目黒 崇, 山田喜三郎, 山田兼雄(1968) Staphylococcal clumping test(SCT)の検討およびその臨床的価値. *臨床血液* **13**, 363-369
- 17) Okamoto, U., Yamamoto, J., Nagamatsu, Y. & Horie, N.(1979)Fibrinolytic activity of lung and spleen extracts observed in conventional but not germ-free rats. *Thrombos. Haemostas.* **42**, 726-733
- 18) 岡本歌子, 永松陽子, 松本正子, 山本順一郎(1974) 人乳における plasminogen 活性化系の研究 I. 人乳中の plasminogen・activator および proactivator の分離と分子量. *日血会誌* **37**, 121-131
- 19) Quick, A. J.(1957)Quantitative estimation of fibrinogen. *Hemorrhagic disease, Lea and Febiger, Philadelphia*, 436-439
- 20) 榊原文作, 岡本歌子, 池田雅充, 山本順一郎, 細谷徳治, 堀江 登, 数益邦子, 永松陽子, 東 隆夫, 宇野 裕(1976)無菌動物における創傷治癒の研究(第2報). *無菌生物* **6**, 36-39
- 21) Saldeen, T.(1969)The disappearance of fibrin from the pulmonary vessels in experimental fat embolism. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* **22**, 360-371
- 22) Schildt, B. E.(1970)Function of the RES after thermal and mechanical trauma in mice. *Acta Clin. Scand.* **136**, 359-364
- 23) Schoendorf, H. T., Rosenberg, M. & Beller, F. K.(1971)Endotoxin induced disseminated intravascular coagulation in nonpregnant rats. *Am. J. Path.* **65**, 51-58
- 24) Theiss, W. & Beller, F. K.(1973)The effect of saline loading on endotoxin induced disseminated intravascular coagulation. *J. Lab. Clin. Med.* **81**, 431-442
- 25) Theiss, W., Hilgard, P. & Heyes, H.(1975)Induction of disseminated intravascular coagulation by endotoxin and saline loading in rats. II. Fibrin deposition and removal. *Thromb. Res.* **7**, 47-58
- 26) 山本順一郎, 岡本歌子(1976)ヒト血液からの plasminogen の分離およびヒトフィブリン寒天平板を使用したその測定値について. *血液と脈管* **7**, 727-734
- 27) Wong, T. C.(1962)A study on the generalized Shwartzman reaction in pregnant rats induced by bacterial endotoxin. *Am. J. Obst. and Gynec.* **15**, 786-797

## 第15回東北生理談話会

日 時：昭和57年7月16日(金), 17日(土)  
 会 場：岩手医科大学  
 当番幹事：八木 舎 四

### 1. ウシガエル交感神経節でのシナプス伝達に対する S-S 結合還元剤の効果

佐々木和彦, W. K. Riker\* (岩手医大, 医, 第一生理・オレゴン大, 薬理\*)

S-S 結合作用薬の dithiothreitol (DTT), SH 基作用薬の dithiobisnitrobenzoic acid (DTNB) と N-ethylmaleimide (NEM) の, シナプス伝達に対する効果を調べた. 細胞外記録での Postganglionic Compound Action Potential (CAP) の振幅は, 10 mM DTT で不可逆的にコントロールの41%に減じた. しかし, この振幅減少後, 1 mM DTNB を作用させるとすみやかにコントロールまで回復した. なお DTNB 単独では, CAP 振幅には何ら効果がなかった. DTT 処理後の神経節を 0.2 mM NEM につけた後は DTNB による CAP 振幅の回復は起らなかった.

同様のことを節後細胞内記録で試した. すなわち節前線維刺激に対する eppsp の振幅は DTT により, 閾値電位以下にまで減少し, その結果, シナプス伝達ブロックが生じた. また, DTNB は, DTT で減少した eppsp の振幅を完全に回復させた. なお, これらの試薬は, 節後細胞の静止膜電位, 静止膜抵抗には何ら変化をおよぼさなかった.

以上の所見より, DTT はニコチンレセプターのもつ S-S 結合を切り離し, その活性を失わせてシナプス伝達を遮断し, また, DTNB は切れた S-S 結合を修復する結果, レセプター活性を回復させることがカエルの交感神経節細胞でも起ることが確認された.

### 2. 表面灌流唾液腺組織切片における $\beta$ -アドレナリン受容体刺激による Na-K ポンプ活性化, およびアミラーゼ分泌との関連性

加藤和雄, 金子健也, 鈴木裕一, 西山明德\* (山形大, 医, 第二生理・東北大, 医, 第一生理\*)

ラットの顎下腺と耳下腺の腺房細胞では, ACh,  $\alpha$ -アドレナリンおよび substance P 受容体刺激と同様に,  $\beta$ -受容体刺激でも, Na-K ポンプを活性化する. しかし, 交感神経を直接刺激した際に,  $\beta$ -受容体を介したポンプの活性化が起るか否か, また, その機序や

アミラーゼ分泌におよぼす影響は不明である. 本実験の目的は, 腺組織の  $K^+$  net flux とアミラーゼ放出を定量することにより, これらの問題点を検討することである.

アトロピンおよびフェントラミン存在下で唾液腺切片のフィールド電気刺激, および db-cAMP (3 mM) あるいは isobutyl methyl xanthine (1 mM) の投与により, 無K液や ouabain 投与下で遮断される  $K^+$  の net flux の変化 ( $K^+$ -uptake) が認められた. しかし, ポンプを遮断しても,  $\beta$ -受容体刺激時のアミラーゼ放出に変化はなかった.

以上の結果から, ①  $\beta$ -受容体刺激による Na-K ポンプの活性化は, 交感神経興奮による  $\beta$ -受容体刺激でも再現されること. ② おそらく, その細胞内伝達物質は cyclicAMP であること. ③ Na-K ポンプの活性化は, アミラーゼ放出機序に直接は関与しないことが示唆された.

### 3. ウサギ大腸におけるイオン輸送に対する自律神経作動薬 (ACh) の効果

石田 一, 鈴木裕一 (山形大, 医, 第二生理)

大腸粘膜細胞における血液側から管腔側への Cl 能動輸送が, 大腸から電解質液の分泌を引き起こすと考えられるようになってきている. 今回, われわれはこの Cl 能動輸送に関し自律神経がどのように調節しているかを ACh の効果について調べてみた.

実験方法：切り出したウサギ下行結腸を Ussing type chamber に取りつけ, 経上皮電位 ( $V_{ms}$ ) をカロメル電極で測定した. また二相性の定電流パルスを経上皮的に流して, 経上皮コンダクタンス ( $G_t$ ) を求めた. 短絡電流 ( $I_{sc}$ ) は得られた  $V_{ms}$  と  $G_t$  の値より計算で求めた.

実験結果：ACh は  $V_{ms}$ ,  $G_t$ ,  $I_{sc}$  共に一過性に上昇させた. 低濃度 ACh ( $<10^{-4}M$ ) の作用は Atropine ( $1.4 \times 10^{-6}M$ ) で抑制されることから muscarinic 作用を介するものと考えられる. また Cl 能動輸送を抑制する Furosemide で ACh の効果は抑制されることから, ACh は Cl 分泌機構を刺激すると考えられる. 一方, 高濃度 ACh ( $>10^{-4}M$ ) の作用は Atropine

や Furosemide で抑制されにくく、この点に関しては今後の問題点である。

#### 4. モルモット輸精管平滑筋細胞におけるノルアドレナリンの作用

泉井 亮 (東北大, 医, 応用生理)

double sucrose gap 法を用いて、モルモット輸精管平滑筋細胞の電氣的脱分極刺激に対する収縮反応が、ノルアドレナリン (NA) 存在下で増大する機序について検討した。NA ( $5 \times 10^{-6}$  g/ml) 投与により、細胞膜は数 mV 脱分極し、刺激に対してより速い立ち上がりを持つ活動電位の発生と収縮の増大を認めるが、通電によって膜電位を control level に戻すと、反応の増大は消失する。さらに、低 Na-Krebs 液中では、NA による脱分極あるいは収縮の増大はみられない。したがって NA が  $\text{Na}^+$  の膜透過性を高めて脱分極を生じ、この脱分極が存在することで刺激に対する Ca-influx が増大することが考えられる。一方、人為的な膜の分極下での刺激に対する収縮反応では、活動電位の形、大きさに変化がなくても、脱分極の存在により収縮の増大がみられ、脱分極が興奮-収縮連関機構に作用する可能性を示す。そこで、細胞内 Ca store からの脱分極依存性 Ca-遊離機構が本平滑筋細胞に存在することを Ca-free, 0.5 mM EGTA-Krebs 液下で確かめ、増大する Ca 遊離と脱分極の関係について考察を加えた。

#### 5. メラニン形成細胞の生理的性状

丸山武夫 (東北大, 医, 応用生理)

Melanocyte はその生理的特性を MSH, ACTH などの polypeptide によって調節されている。これら polypeptide の melanocyte の作用機序、とくに melanosome 合成から分泌にいたる細胞機序においては、いまだ不明な点が多い。melanocyte のこれら生理的性状を明らかにしてゆくために Harding-Passay melanocyte を用いて、培養メラニン形成細胞株を樹立して、その生理的性状を観察した。

Harding-Passay melanocyte 腫瘍組織を無菌的に切除し、ディスペーゼで処理して単一細胞とし、培養をおこなった。細胞は分裂増殖してコロニーを形成する。培養1週間後、ガラス微小管法によって選択的にメラニン形成細胞のみを培養皿から剥離し、他の培養皿に移し培養する。細胞は分裂増殖する。このメラニン形成細胞系を同種マウス皮下に移植すると腫瘍を形

成した。この腫瘍組織を無菌的に切除し、ディスペーゼ処理して単一細胞とし、培養をおこなった。細胞は分裂増殖する。このうち単一細胞のみをガラス微小管法によって他の培養皿に移し培養する。この細胞は継代培養をくりかえしてもメラニン形成能を失わず分裂増殖する。5代継代培養細胞株の subculture 3日後における静止膜電位は  $-35$  mV から  $-58$  mV, input resistance は  $45\text{M}\Omega$  から  $380\text{M}\Omega$  の値を示した。

#### 6. オートラジオグラフィによる胃および十二指腸迷走神経求心性線維の走行と終末

佐藤 実, 吉崎克明, 古谷野速雄 (秋田大, 医, 第二生理)

腹部迷走神経には機械受容および化学受容線維の存在が電気生理学的手法で知られているが、組織レベルでのその存在部位は明確でなく推測の域を出ていない。それで軸索流を利用してのオートラジオグラフィで求心性線維の走行、その終末の分布を知り、受容器について推論した。

ウサギ左側迷走神経を節状神経節の中枢側で切断後、神経節に  $^3\text{H}$ -ロイシンを注入すると標識蛋白が細胞体で作られ、求心性線維内を末梢側へ運搬される。約10日後、胃十二指腸を摘出し、固定、包埋、オートラジオグラフィ処理後、主に光顕、一部電顕で観察した。求心性線維は漿膜層下に径  $30\mu$  の束として多数分布し、ここから分枝して筋層へ入る。その大部分は無髄線維であり、筋層間神経叢や粘膜下神経叢内をニューロンに近接 ( $1\sim 2\mu$ ) して走行している。さらに、求心性線維は粘膜筋板を横切って粘膜層内に入り、固有組織内を通過して上皮細胞直下まで伸びている。以上から、求心性線維終末は、筋層では筋肉からの機械的情報を、粘膜層では粘膜上皮細胞層からの機械的ならびに化学的情報を中枢へ伝えていると考えられる。壁内神経叢内に存在する求心性線維は、単に叢内を走行しているか、または叢内ニューロンから何らかの情報を伝えているかは不明である。

#### 7. 頸動脈洞神経圧受容線維活動の温度による影響と耳介表面温度

吉崎克明, 佐藤 実, 古谷野速雄 (秋田大, 医, 第二生理)

ウサギ頸動脈洞および小体を化学受容線維活動を抑制するため十分に酸素を飽和した生理学的人工液で加圧灌流した。頸動脈洞神経圧受容線維の中には圧一定

の条件で灌流液温度の上昇と共に神経活動の増加するものがある。その温度係数は洞内圧 120 mmHg で  $Q_{10}$  にして 2.0~3.0 にまでおよぶ。この温度感受性の高い圧受容線維の温度効果がどのような反射を惹起するかを耳介表面温度を指標として検討した。

洞内圧を 60~120 mmHg の範囲で一定に保ち灌流液の温度を 36℃ 付近から 43℃ 付近まで上昇すると、それに応じて同側性に耳介表面温度が上昇する結果を得た。その温度上昇幅は各個体によって差はあるが、0.2~1.0℃ であった。しかし洞内圧 60~120 mmHg の範囲では、圧の違いによる耳介表面温度の変化は認められなかった。この頸動脈洞付近の温度上昇に伴う耳介表面温度の上昇は温度感受性の高い圧受容線維の神経活動の増加による反射であると思われる。頸動脈に流れている血液は核温度を示していると考えられ、核温度の上昇すなわち血液温度が上昇すると体熱放散作用が働くと考えられる。ウサギでは耳介が体熱放散の役割の一部を担っていると考えられることから、頸動脈洞神経中の温度感受性の高い圧受容線維は体熱放散の一助を担っていると推測される。

#### 8. 陸棲化に伴うイモリ嗅粘膜の変化

飯島正治, 斎藤 勇\* (東北歯大, 生理・病理\*)

両生類有尾目のイモリ (*Cynops pyrrhogaster pyrrhogaster*) は、陸棲化に伴い嗅粘膜の形態が変化すると同時に、匂い応答性も変化し気相の刺激に応答ようになる。今回 H・E 染色・トルイジンブルー染色標本による光顕、および走査型電子顕微鏡 (日立 S-450 型) でこの形態変化を観察した。イモリ嗅粘膜は呼吸上皮と嗅上皮が互に条をなしており、また枝分れが見られる。血管の走行は呼吸上皮の条の走行と一致しているが、血流の方向は複雑である。嗅上皮は上層に明らかな細胞質を持ちまた細長い核を持つ支持細胞層と、中層より下層にかけて小型の球型の核を持つ嗅細胞層が見られ、これらは核の分布状態や結合組織などにより呼吸上皮とは明確に区別される。この嗅上皮と呼吸上皮の面積比は陸棲化に伴い大きく変化し、水中ではほぼ 1 : 1 であったものが、陸上移行後 7 日目で 4 : 1 と嗅上皮の面積が増大した。走査電顕の観察で、呼吸上皮との移行部で呼吸上皮側に嗅細胞のノブが見つかること、また光顕で呼吸上皮細胞群の下部に広がった嗅上皮細胞群が見つかったことなどから、水中では機能していない (表面に突起を出さない) 嗅細胞が、陸棲化に伴い上層の呼吸上皮を押し下げ面積が

増大するものと考えられる。

#### 9. 若年型慢性骨髄性白血病 (J-CML) 患児における赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) の特性

寺沢 崇, 松田幸子, 葛西四朗, 伊藤俊晴\* (東北歯大, 生理・福島医大, 小児科\*)

若年型慢性骨髄性白血病 (J-CML) にみられる胎児期類似造血の本態を解明する目的で、骨髄血の赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) の培養を行ない、BFU-E コロニー中の  $G_{\gamma}$ ,  $A_{\gamma}$  グロビン鎖の生合成比率を分析し、本症における BFU-E レベルでの解析を試みた。患児は 1 歳 5 ヶ月, 男児。肝, 脾腫およびリンパ節腫大を主訴とし、福島県医大, 小児科へ入院した。臨床所見および検査所見より J-CML と診断した。骨髄血 BFU-E の培養はメチルセルロース法により、Sheep Epo (1.0 v/ml) と有核細胞  $1 \times 10^5$  を混ぜ 14 日間培養した。個々の burst 中のグロビン分析は培養 12 日目に  $^{14}C$  アミノ酸を培養皿に  $2 \mu Ci/dish$  となるように添加し、さらに 2 日間培養しその期間内に合成されてくるグロビンを標識した。グロビン鎖の分離は等電点電気泳動法により行ない、Fluorography により分析し Densitometric tracing により定量した。個々の burst のグロビン鎖の分析では、すべての burst は  $\gamma$ ,  $\beta$  鎖を含んでおり、その生合成比率は burst 間で異なっていた。62 個の burst の分析の結果、 $\gamma$  鎖生合成率は  $0.86 \pm 0.06$  で、 $G_{\gamma}$  鎖生合成率は  $0.69 \pm 0.06$  であった。また、burst 間における  $\gamma$  鎖および  $G_{\gamma}$  鎖は正規型分析を示すことが確認された。以上のことから J-CML にみられる胎児期類似造血は F-cell clone によるのではなく hemoglobin switching の完了していない異常造血幹細胞に由来することが示唆された。

#### 10. 閃光または音刺激により眼瞼から導出される電位変動の徐波成分と眼球運動との関連性

星名裕子, 尾崎俊行, 二唐東朔\* (弘前大, 医, 第一生理・弘前大, 医短大\*)

閃光または音刺激によりヒト, ウサギの眼瞼上皮皮膚面から導出される電位変動の平均加算反応には、眼輪筋反射の効果器である眼輪筋の興奮に由来する筋電図 (EMG) 性成分, 網膜電図 (ERG) 性成分のほかには頂点潜時約 200 msec の徐波成分が出現する。今回、私共はこの徐波成分の起源を解明するために、眼球電位図 (EOG) などの平均加算反応と同時に記録して、特に眼球運動との関連性の面からポリグラフ的に検討し

た。まず、ヒトにおける閃光誘発眼陰電位変動の徐波成分は EOG とよく対応して出現し、片眼の遮蔽下に遮蔽側の ERG 性成分は消失したが残存した。この成分は stage 2 の睡眠状態や片側眼球摘出者では消失した。なお、音刺激による誘発眼陰電位変動の徐波成分もこれらの条件下に閃光刺激の場合と同様に消失した。他方、ウサギにおける閃光誘発眼陰電位変動ではネンブタール麻酔下に ERG 性成分は出現したが、それに続く徐波成分は消失した。次に、片側眼球摘出ウサギの摘出側眼陰電位変動ではその ERG 性成分、EOG 性成分は消失したが、上述の徐波成分は出現した。なお、この成分はいわゆる視覚誘発電位の陽性徐波成分とよく対応して出現した。以上の結果に、誘発眼陰電位変動の徐波成分の起源の面から考察を加える。

### 11. サル前頭前野ニューロンの視覚反応特性

東 正夫, 鈴木寿夫 (弘前大, 医, 第二生理)

前頭前野ニューロンの視覚的性質を調べる目的で実験を行なった。サルを訓練し、小さな光スポットを注視させた。注視時にもうひとつの光刺激を視野上に呈示し、前頭前野で単一ニューロン活動を記録した。前頭眼野および下背外側野に、この光刺激呈示時に発火頻度を増すニューロンがあった。これらは、反対側視野上に受容野を持っていた。受容野内には反応傾配があり、最も強く反応する部位は受容野中心でなくそこから視野中心部にずれたところにあった。受容野の大きさは円形でその直径  $3^\circ$  というものから視野半側をおおものまでであった。ニューロンは、動く光刺激よりも静止光によく反応した。光の明るい時も弱い時もほぼ同様の反応を示した。スリット光のかたむきに対する反応特異性は見られなかった。光刺激に対する反応の強さは視覚性サッケード、注視行動によって影響された。受容野の小さいニューロンは小さな光刺激によく反応し、大きな光刺激には反応しなかった。以上の結果を、動物の視覚性注意と関連させて考察した。

### 12. ネコ皮質視覚野のグリア細胞の性質と形態

小島寿志, 加藤宏司\*, 小川哲朗 (秋田大, 医, 第一生理・山形大, 医, 第二生理\*)

ネンブタール麻酔したネコの大脳皮質視覚野の薄切切片標本から細胞内記録を行なうと、次の5つの点でニューロンと異なる細胞があり、グリア細胞と推定されている。(1) 細胞刺入に際して損傷発火がない。(2) 深い膜電位をもつ。(3) EPSP, IPSP および活動電位を認

めない。(4) 白質の反復電気刺激 (20-160 Hz) に対しゆっくりした脱分極をおこす。(5) 低い膜入力抵抗をもつ。

これらの細胞について膜電位、膜入力抵抗、膜時定数を測定し、ニューロンのそれと比較した。膜電位は  $-76$  mV ( $n=32$ ) [ニューロンでは  $-58$  mV ( $n=15$ )], 入力抵抗は  $3.0$  M $\Omega$  ( $n=21$ ) [42.1 M $\Omega$  ( $n=14$ )], 時定数は  $5.5$  msec ( $n=13$ ) [9.0 msec ( $n=14$ )] であった。反復刺激に対しては、ニューロンが EPSP やスパイク発火で応答するのにに対し、ゆっくりした脱分極のみられ、その振幅は刺激の頻度、強さ、持続時間に依存して増加した。

電気生理学的にグリアの基準を満たす細胞について procion yellow (7例) および HRP (6例) で単一細胞内染色を行なったところ、直径  $20$   $\mu$ m $\sim$  $60$   $\mu$ m の境界のはっきりしない球状塊として観察された。この塊の中には線維状の突起が多数認められた。一部の細胞では astrocyte に特徴的な end foot が認められた。

以上の結果から、これらのニューロンと異なる細胞は astrocyte と結論された。

### 13. ネコ上丘ニューロンの後外側核への投射

滝森 徹, 高橋弥穂, 小川哲朗 (秋田大, 医, 第一生理)

後外側核中間部 (LPi) は上丘からの投射を受け、19野および Clare Bishop area へ投射する膝状体外視覚経路の中継核であることが解剖学的に知られている。われわれはこれまで上丘から LPi への投射について電気生理学的に研究を行ってきたが、今回は LPi へ投射する上丘ニューロンへ接続する視神経線維の種類について電気生理学的に検討した。

クロラロース麻酔したネコの後外側核中間部、視神経交叉および視索へ双極電極を装着し、これら部位の電気刺激に対する上丘ニューロンの反応をタングステン電極で細胞外記録した。上丘ニューロンへ接続する視神経線維の伝導速度は視神経交叉に対する反応の潜伏時と視索刺激のそれの差と両刺激部位の距離から算定した。LPi の刺激に対して逆向性に反応するか否かのテストを行ない、逆向性に反応するもの27個について研究を行なった。これらのニューロンはすべて上丘浅層にあった。27個ニューロン中約50%のものはW型網膜神経節細胞から入力を受けるもので残り50%のものはY細胞からのものであった。Y細胞から入力を受ける上丘ニューロンの大部分のものは視神経および視索

の電気刺激に対して潜時3~5 msecで反応したので、Y細胞から皮質18野を経由する間接的Y入力の場合と、網膜からの直接的入力为上丘内で多シナプス性に接続する場合の2つの接続様式が考えられたが、このいずれかは目下検討中である。

#### 14. ハト Visual Wulst ニューロンの形態と受容野の性質

高橋弥穂 (秋田大, 医, 第一生理)

ハト Visual Wulst の Hyperstriatum Accessorium (HA) および Intercalatus Hyperstriatum Accessorium (IHA) に存在するニューロンの細胞内記録を行なうと共に Horseradish Peroxidase (HRP) による細胞内染色も行ない、Wulst ニューロンの受容野の性質と形態について調べた。その結果、1) Wulst の表面からの深さによって受容野の大きさに違いが認められた。IHA では8~20°, HA の深層では10~40°, HA の浅層では25~60°であり、Wulst の表面に近づくにつれて大きくなる傾向がみられた。2) 受容野は Concentric, Uniform, Directional-Selective に大別されたが、光にはっきり反応しないニューロンの割合が、IHA で9%, HA の深層で18%, HA の浅層で25%と Wulst の表面に近づくほど増大した。3) 染色されたニューロンの細胞体の大きさは、IHA では15~20  $\mu\text{m}$ , HA では15~30  $\mu\text{m}$  であった。特に Wulst の表面下300  $\mu\text{m}$  以内の領域では30~30  $\mu\text{m}$  の細胞体を持つ大型のニューロンが同定された。これらの大型ニューロンのうち60%は ON-OFF のスポット光に対して反応し、受容野の大きさはすべて45°以上であった。また残りの40%については、受容野を決定することができなかった。以上の結果は、網膜からの視覚情報は Wulst では主として、IHA の比較的小型のニューロンに送られ、次にこれらのニューロンを介して HA の大型のニューロンに送られることを示唆するものである。

#### 15. 光受容器電位に対する Na-Fluorescein の影響

鈴木 均, 田崎京二 (東北大, 医, 第二生理)

Na-Fluorescein (F) 静脈内注入後の ERG は、血液-網膜柵が壊れている人では、注入前に比べてその振幅が著しく増強される(玉井ら, 1979)。この効果の機序を調べる目的で、カエル剥離網膜を使い、網膜内の神経要素に微小電極を刺入し、Fを含む液で灌流した。

灌流開始後、30秒以内に ERG の b 波の振幅が増し始め数分して最大に達する。その後この最大応答は持続する。この効果は F 濃度が血液中の濃度(約  $10^{-1}$  g/l) よりも低い場合は濃度依存的に増す。濃度を  $10^0$  g/l にすると b 波の振幅はまず増大するがその後は逆に小さくなり約10分後に消失する。一方、a 波の振幅は増大したまま一定の値を保つ。この間、光受容細胞(桿体)は脱分極し、受容器電位の振幅は増大したままその値を保った。しかし、水平細胞は、F 灌流の直後に一過性に脱分極すると共に大きな S 電位を示した後、強く過分極し S 電位は消失した。双極細胞、アマクリン細胞の応答も同様に消失した。神経筋標本に F を作用させると興奮の伝達は遮断されるが、このとき神経および筋そのものは刺激に対して正常に反応した。以上のことから、(1) F は直接に光受容細胞に作用して応答性を増す。この結果 b 波の振幅も増す。(2) F の濃度を血液中の濃度の数倍にして作用させると網膜内のシナプス伝達が阻害される、ことが明らかになった。

#### 16. ウサギ上丘の深層ニューロンにおける視覚および口腔感覚情報の相互作用

刈田啓四郎, 田端孝義 (東北大, 歯, 生理)

上丘の深層ニューロンは、視覚の情報以外に、聴覚、筋固有受容感覚や体性感覚など各種情報が投射していることが知られている。今回、三叉神経支配の領域である口腔内体性感覚の上丘への投射機構、とくに、視覚情報との相互作用について検索した。その結果、上丘の深層、主として Stratum profundum 付近に集中して、歯の機械的刺激に反応するニューロンが見出された。さらに、視交叉電気刺激(視覚刺激)と対側切歯の機械的刺激(歯根膜刺激)との間で次のような相互作用が見出された。すなわち、視覚刺激を条件刺激とした歯根膜刺激の応答は、44ユニット中15ユニットに抑制が見られた。一方、逆に歯根膜刺激を条件刺激とした視交叉刺激の応答では、34ユニット中2ユニットにのみ抑制が見られた。ただし、興奮性の作用は見出されなかった。これらの事実は、口腔内体性感覚情報も上丘に投射していること、それが視覚情報との間で相互作用のあることを示している。上丘が生体の視覚誘導行動の中核であることから、口腔内体性感覚も、その行動と何らかのかかわり合いのある可能性を示唆している。

## 〔生理学の広場〕

## 寸 想 一 話

生理学会論文表題集お送り下さいまして誠にありがとうございます。さらに老生に何か感想を書くようとの仰せを蒙り恐縮しています。多数の優秀な研究者がこのように競って成績を挙げておられる偉観に接します。さら何の申すことがありましょか。が、せっかくのお誘いにつき二、三の思いつきを申し上げます。

(1)日本生理学会発足以来の研究の動向を何とか把握して見たい。それには研究項目を一定の規準の下にコード化し(コードの重複を厭わないこととし)分類する。但し長期にわたることなく5年おきくらいにして行えば可能ではないか。第一回以後の学会の表題は一、二を除いて小生の手もとに保存してありますが、

とても老生の力ではできません。

(2)学会より時々選挙用紙が御送付になり研究費分配に関する予選でしょうか? 委員の投票を求められます。何々の分野に何名という御下命ですが、この分野および分野委員数というもの何となくギョチない感じ。ひとつにはこの分野三つの柱はこれでよいのかということ、第二には各分野委員数が適当であるのかという反省です。学会の指導部におられる方々は文部省のこの方面のお役人にも示唆を与える見識を示して頂きたいと思うのは老生の勝手ないい分でしょうか。失礼いたしました。(若林 勲)

## 生理学論文表題集(1981)を手にとって思うこと

九月に入りますと北海道とくに旭川地方は朝夕めっきりと冷えこみ、それとともに冬・春そして夏と多くの人手をかけた豊かに実った農作物の穫り入れが始まります。この表題集には日本全国の研究者そして研究室が多大の努力と情熱を傾けた研究成果がとりまとめられてあり、その豊かさに迫力のある重さを感じます。そしてどのページを開いても英文論文のタイトルが並び、生理学の各分野における研究が国際社会の中でそれぞれに大きな位置を占めていることがうかがわれます。このような表題集のとりまとめを企画された編集委員会の諸先生に深く感謝申し上げます。

次にこのような表題集をどのようにしたら有効に活用できるか私の印象をまとめてみます。私の研究分野の一つは「姿勢と歩行の統御」です。もし巻末に姿勢・歩行などキーワードの索引があったとしますと、直ちに日本国内における同じ分野の研究情勢を把握で

きます。Journal of Neurophysiology を例にとりますと、1979年に第1巻から40巻までの論文の author and subject indexes が発刊され、研究主題に関する研究成果の把握が極めて容易になりました。Subject indexes だけでもまとめられていると、私共の表題集に対する親しみがより深まると考えられ、結果的にはより頻りに表題集が利用されるものと考えられます。

いずれにしても、発刊された生理学表題集を利用するのは私共日本生理学会員の責任であると思います。私は視野を大きく広げるとい意味で、とくに大学院生そして若手の研究者に時間をかけ表題集を一読するように勧めたいと考えています。ともすれば諸外国の研究成果にばかり眼を向けやすい私共にとって、この表題集はもう少し深くわが国の研究動態を知るための貴重な資料になるものと思います。(森 茂美)

## 日本生理学会大会号(英文)に対する一つの考え方

先日、酒井委員長から、毎年の生理学会抄録を J. J. P. に掲載してはという意見がある旨伝えられましたので、早速 J. J. P. の委員会でおはかりしましたところ、会員業績の優先を確保することにもなるし、会員が一々外国に送るよりも外国に早く分布するのはないか。今のままでは会員の努力がおい感とする

という意見に一致しました。しかし細部に亘って英文校閲、印刷費、印刷所との関係、発送等の具体案については、生理学会、日生誌発行所、学会誌刊行センターで十分に話し合わねばなりません。会員の皆様は学会抄録を J. J. P. に掲載することについて、いかにお考えでしょうか。

この機会に J. J. P. の編集について、御多用の所を査読にあたられた多くの会員の方々にお礼を申し上げますとともに、J. J. P. の育成には日本の指導的生理学者が自分の専門誌として、自信にあふれた議論を展

開していただくようお願いしたいと存じます。よい論文を一篇でも多く J. J. P. に集めることができれば必ずや創刊者、久野 寧先生の初志をつらぬけるのではないのでしょうか。  
(入沢 宏)

[会 報]

第 68 回 JJP 編集委員会議事録

日 時：昭和57年5月29日(土) 1:00p.m.~3:30p.m.

場 所：日本生理学会会議室

出席者：入沢委員長、中山、星、本田、渡辺各委員

1. 前回議事録について

原案どおり承認された。

2. 論文審査

各委員より審査状況の報告ならびに説明があり、第32巻4号掲載論文中12編を確認した。

3. その他

◦キーワード方式による Subject Index の体裁について渡辺委員の提出した原案をもとに、次回最終決定をすることになった。

◦advisory board について

早急な結論はしばらく控え、しばらく検討を重ねていくことで合意した。

日本生理学教室史購入申込みのお願い

日本生理学教室史上巻の上梓作業は予定通り進捗し、初校も終わろうとする段階に至っています。日生証44巻10号(申込みカードあり)にも御案内しましたが、なお多くの会員皆様よりの購入申込みをお願い申し上げます。

日 本 生 理 学 会  
生理学教室史編集委員会

評議員候補者の推薦について

本会評議員のご推薦は多年本会々員である方で、候補者の略歴、現職歴、研究歴(満5年以上、現在生理学の研究をしている方)研究業績目録と本会評議員1名の推薦を付けて昭和58年2月20日までに1982年度生理学論文表題集の原稿とは別便にて、評議員候補者推薦と明記の上、学会事務所宛お送り下さい。

なお、メ切後のご推薦は、次年度回しとなりますのでご諒承下さい。

(学会事務局より)

## 日本生理学会会費納入のお願い

昭和57年度会費 6,000 円 未納の方は44巻10号に振替用紙を添付してございますので、お払い込み下さいますようお願いいたします。尚、本会の年度は1月から12月となっております。住所変更、入会、退会のお申し出はお早目をお願いいたします。ご不審の点がございましたら学会事務局にお問い合わせ下さい。なお J. J. P. の会費は日本学会事務センターの扱いで本会とは窓口が異なりますので御留意下さい。

### 日本生理学会

〒113 東京都文京区本郷 3-30-10 布施ビル

電話 (03) 815-1624

振替口座東京 3-86430

## 予 告

日生誌に掲載されてきた論文表題集は、昭和57年度(1982)も前年と同様に本誌から独立した体裁で刊行されます。詳細は追ってお知らせします。

日生誌編集委員会

日本生理学会評議員 塩野義研究所主任研究員 尾崎幸男君  
は、昭和57年8月28日ご逝去されました。ここに謹んで哀悼の  
意を表します。

## 〔編集後記〕

日生誌第44巻11号は、解説講演2題、原著論文1篇、地方学会抄録と生理学の広場などからなり、会員相互の情報と意見の交換の場としての本誌の役割りの一面が定着してきたように感じます。生理学の広場に寄せられました若林、森、入沢先生の貴重なご提案に対して会員皆様から多数のご意見の寄せられることを期待しております。

この編集後記をしたためています部屋の外は、今抜けるような秋の空の下です。しかし、正直いって私は毎年この時期が大変憂鬱で、爽快な秋空を愛でる気持ちになれません。9月末から11月にかけてほとんど隔週ぐらいの割合いで私どもの研究（環境生理学）に関連のある学会の総会が開かれること、文部省科研費申請を筆頭に各種の申請書類のメ切りがこの時期であるこ

と、特別講義などでご来校いただく先生方の日程がとかく秋以降にずれ込むことなどで、一種の精神過労状態になるのがその原因であろうと思います。そんな時は教室の若い諸君の一寸した未熟なマナーなどについて大声が出たりしますので、秋は教室員にとっても憂鬱の季節のようです。

そんな後でいつも思いますのは、この時期全国各地で独立して開催される近縁学会を、米国の Federation Meeting のように秋の一回、世話役を持ち廻りにして連合総会のような形で開催できないものだろうかということ。展示も特別講演なども共通の場で行われ、さすが合理主義の国といたく感心した駆け出しのころを思い出します。伝統は重く変わらず、しかし歴史は絶えず動くものとか、生理学会に直接関係のないことまで筆が滑りました。お許し下さい。

(永坂鉄夫)

## — 編 集 委 員 —

酒井敏夫(幹事)	馬詰良樹	上山章光
田中励作	中村嘉男	平野修助
菅野富夫(北海道)	中浜博(東北)	新島旭(関東)
永坂鉄夫(中部)	品川嘉也(近畿)	村上憲(中・四国)
堀哲郎(九州)		

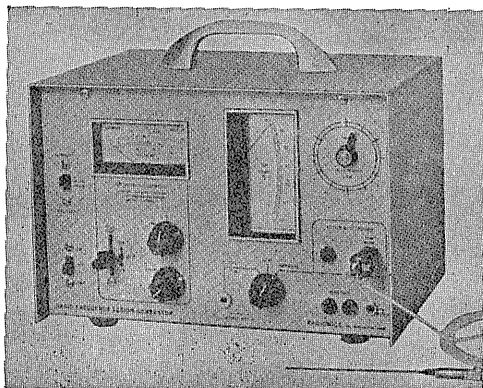
0.7mmのリージョンから脳浮腫までを  
均一なサイズ、すばらしい再現性をもって作成する!

RADIONICS社

動物用

高周波

RF リージョン ジェネレータ



主な特徴

- Lesion Generator による損傷は、小動物の脳組織の損傷に適しており、また手技が極めて簡単です。
- いかなる損傷条件(損傷温度、損傷時間)でも生体組織に出血をひきおこすことはありません。
- 熱センサーによって損傷組織の温度を正確にコントロールすることができ、再現性、均一性に優れた損傷巣を作製することができます。
- 50℃以上の損傷条件では、損傷温度が高ければ高いほど、また損傷時間が長ければ長いほど大きな損傷巣を作製することができます。
- 外部の刺激装置と本体を接続することにより、同一電極から電気刺激を与えることもできます。

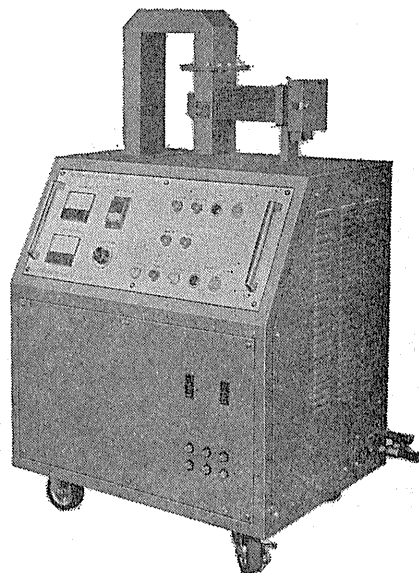
実験動物脳内酵素不活性化装置

東芝マイクロウェーブ  
アプリケーション  
アプリーケータ

TMW-6402A型

実験動物の脳内物質の測定に先立ち、測定物質に関連する諸酵素を不活性化する方法として凍結法があります。しかしながら凍結法では生体内酵素を不活性化させるまでかなりの時間を必要とし、この間に測定物質が変化するおそれがあります。

最近この解決方法としてマイクロウェーブの瞬時照射により諸酵素を不活性化する方法が用いられるようになりました。とくに照射後は凍結法で行われる低温処理の必要もなく室温にて処理ができ、安定した測定値が得られます。アセチルコリン、サイクリックAMP、サイクリックGMP、GABA、DOPA、5-HTP、セロトニン、カテコールアミンとその代謝産物、エンドルフィンなどの正確な測定の前処理装置として薬理学、生化学、生理学、内科学など広い分野にご活用いただけます。



主な特長

1. 均一な照射が得られ、更に従来組織破壊の見られた視床下部もきれいに残ります。
2. アプリケータ内のラットの脳波を記録することができます。
3. サイズの異なる実験動物を使用する場合、ホルダーを交換するだけで済むので手間がかかりません。
4. マイクロ波エネルギーは0~5,000Wまで連続可変、照射時間は0.1~9.9秒まで0.1秒単位で設定できます。
5. 電源部・アプリケーション部・出力部が1つにまとまっているので設置に要するスペースが少なくて済みます。

日本総代理店

室町機械株式会社

〒103 東京都中央区日本橋室町4-3(大辻ビル)  
電話 (03)241-2444(代表)

# 最大20チャンネルの高速処理 卓越したグラフック機能。



- 多チャンネルリアルタイム処理
- 12インチの大形ブラウン管を彩用
- フロッピーディスク(8インチ)搭載
- BASIC言語でプログラム作成可能
- 実装メモリ容量512KByte
- サーマルプリンタを標準付属

## シグナルプロセッサ

# NEW 7T17

シグナルプロセッサ7Tシリーズの最高機種として7T17を新開発しました。最大20chの生体データを高速処理できるため、能率的な多チャンネル解析をおこなえます。

明日の健康と福祉を守る

**AAA San-ei 三栄測器**

東京都新宿区大久保1-12-1 〒160 ☎03(209)0811(代)

## 2点間の電位差を ダイレクトに捉える

ME-3241は2つの独立したプリアンプを備えた差動型の微小電極用増幅器です。各プリアンプから直接の出力で異なる2点の同時観測もできるなど、豊富な機能が注目されています。

- 操作しやすい小型化プローブ  
微細な操作のしやすい小型化プローブを採用
- 刺激通電をしながら観測可能  
チャンネル別に外部装置を使った通電が可能
- 電極抵抗値をテントル直読  
ブリッジのバランスで電極抵抗が読み取れます
- 差動増幅器をビルトイン  
2つの電極の電位差が1台の装置で検出可能



# 差動型微小電極用増幅器

## ME-3241

株式会社  
**エム・イー・コマーシャル**

本社 〒166 東京都杉並区和田3-54-11 ☎(03)317-1451(代)  
大阪営業所☎(06)380-2601 名古屋営業所☎(052)451-3255 広島営業所☎(0822)92-3581 福岡営業所☎(092)863-2757

重要学術誌の発行前目次速報

# CURRENT CONTENTS

カレントコンテンツは“Winner of the Information Industry Association Hall of Fame Award”を受賞し、研究者の方々に、自分の研究テーマに関する論文が、学術誌に掲載される前に的確に把握する手段として広く利用されております。つまり、本誌は研究者が専門及び関連分野の進展に追隨していくことを可能にした包括的サービス誌と言えるでしょう。まさに、カレントコンテンツは効果的・経済的な文献検索、論文選択、情報収集の迅速性といった諸問題に対する一つの解答であります。

## ■特徴及び価格

1. 毎号50～300ページ A 5版
2. 毎号巻末に著者の住所録が掲載され、リプリントの請求が可能。またリプリントの在庫がない場合は、発行元に依頼すれば約2週間で入手可能(有料)。
3. スピードに重点をおいており、すべて航空貨物便で到着し、米国で発行後7～12日でお届けできます。
4. 英文誌以外のものについては英訳付。
5. 週刊。各誌とも ¥102,600/年

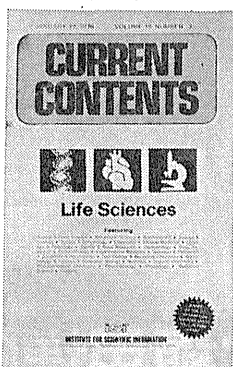
### Life Sciences 対象誌数 1,100以上

栄養 行動科学 生化学 植物 臨床医学  
細胞学 菌学 内分泌学 昆虫 実験医学  
一般生物 遺伝 老人病 長寿学 血液 免疫  
微生物 分子生物 神経科学 有機化学 生理  
病理 小児科 薬化学 薬学 製薬 放射科学  
外科 獣医 動物 他

### Agriculture, Biology & Environmental Sciences

対象誌数 1030以上

食品科学 農業化学 農業工学 農薬 植物  
生態 昆虫 森林 細菌 海洋生物 分類学  
動物 水利工学 園芸 酪農 鳥類学 漁業  
農耕 他



その他：

- Physical, Chemical & Earth Sciences
- Clinical Practice
- Engineering, Technology & Applied Sciences
- Social & Behavioral Sciences
- Arts & Humanitiesの分野も揃っています。

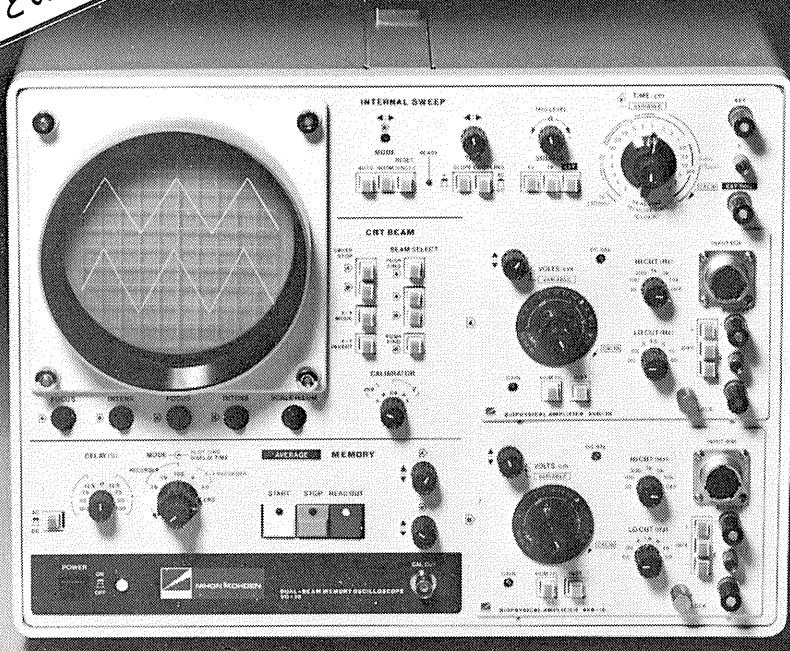
- ご注文は最寄りの洋書取扱店又は、弊社にて承ります。
- 1983年「円」価格は版元の都合によって、変更されることがあります。
- カタログ資料ご希望の方はご一報下さればお送り致します。
- ご希望により各誌の対象誌をお送りします。

日本指定代理店  
SCIENTIFIC INFORMATION SERVICES  
**USACO**

### 株式会社ユー・エス・エシアテックカンパニー

■本 社 ☎105 東京都港区新橋1丁目13番12号 建ビル ☎東 京(03)502-6471(代表)  
■大 阪 ☎530 大阪府北区堂島1丁目2番2号 日昭ビル ☎大 阪(06)344-6624(代表)  
■名古屋 ☎461 名古屋市東区榎木町3丁目63番地 ☎名古屋(052)931-2601(代表)  
■京 浜 ☎300 土浦市富士崎1丁目7番21号 和光ビル ☎土 浦(0298)23-1773(代表)

パソコンとの接続も可能!



# アベレージ・ヒスト… 拡張性を秘めたVC-10。

## 〔2-4現象 メモリオシロスコープ VC-10〕

- VC-9の使いやすさをそのままにメモリオシロにグレードアップしたVC-10
- 2チャンネルメモリを内蔵、アベレージャヒストグラムユニットの追加が可能
- それに加え、これらの出力をパソコンへ接続するためのインターフェイスを内蔵等、大きな拡張性を秘めています。

### 〈オプション〉

#### ■アベレージャ (DAT-1100)

チャンネル：2チャンネル

A/D変換：8ビット

メモリ：16ビット×1024ワード×2ch

出力：CRT用、直記式レコーダ用、XYレコーダ用、パソコン用（インターフェイス内蔵）

#### ■ヒストグラムユニット (DAB-1100)

チャンネル：1チャンネル

処理プログラム：INTERVAL

DWELL TIME

LATENCY

PULSE COUNT

PULSE HEIGHT

SEQUENTIAL及び  
NON SEQUENTIAL

スライサ：ウインド型スライサ内蔵

出力：アベレージャに同じ

エレクトロニクスで病魔に挑戦する



日本光電

〒161 東京都新宿区西落合1-31-4

☎03(953)1181

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 44, No. 11 (1982)

**Original**

OKAMOTO, U., SASAKI, K., NAGAO, N., NAIKI, I. and NAGAMATSU, Y.:

Variation in non-plasmin fibrinolysis activity of the rat lung  
in endotoxin induced DIC .....633

昭和五十七年十月二十日印刷

編集兼  
発行人

酒井敏夫

東京都文京区湯島三丁目一〇番地  
日本生理学会

印刷所

三浦経夫  
鶴岡印刷株式会社

山形県鶴岡市山王町一四一三四

発行所

日本生理学会

東京都文京区湯島三丁目一〇番地

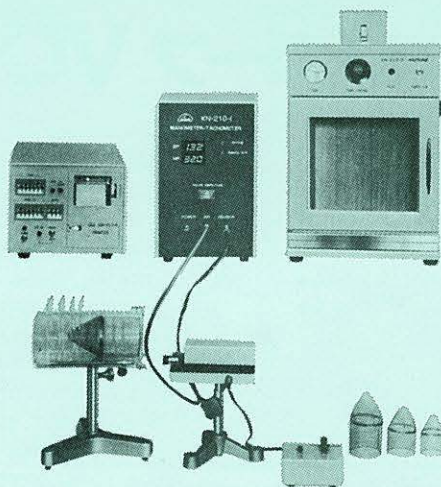
定振電  
替替東  
価京一  
七五一  
八六一  
百四三  
円〇四

# ラット尾動脈圧・脈拍測定装置 KN-210

非観血的にラットの尾動脈圧を測定するデジタル血压計です。

**NEW** RAT TAIL MANOMETER-TACHOMETER SYSTEM

- 加圧時測定方式
- 再現性抜群
- ワンタッチ測定



構成 \_\_\_\_\_

- KN-210-1 血压計・脈拍計  
(センサー、コントローラー付)
- KN-210-2 ラット固定器
- KN-210-3 予熱箱
- KN-210-4 プリンター

理化学器械・基礎医学器械・実験動物飼育機械器具・薬学研究器械・医科器械一般



株式会社 夏目製作所

〒113 東京都文京区湯島2丁目18番6号  
電話 03 (813) 3 2 5 1 (代表)