

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

45巻

1号

1983

解説講演

Bishop, P. O.: Vision with two eyes 1

総説

斎藤篤志, 菅野富夫: 脳・腸ペプチドとしてのコレシストキニン 19

原著

井沢鉄也, 小清水英司, 駒林隆夫, 坪井 実: ラット副腎丸脂肪組織におけるエピネフリン, ノルエピネフリン, カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用におよぼす Ca^{2+} ならびにカルモデュリン阻害剤の影響 36

第51回日本生理学会北海道地方会 45

会報

第60回日本生理学会大会について 53

日本生理学教室史の刊行を目前にして 54

日本生理学会昭和57年度第2回常任幹事会議事録 55

学会だより Symposium "Modeling and control of breathing" の印象(本田良行) 56

生理学の広場 ハンガリーにおける医学生理学教育(菊地鑑二) 58

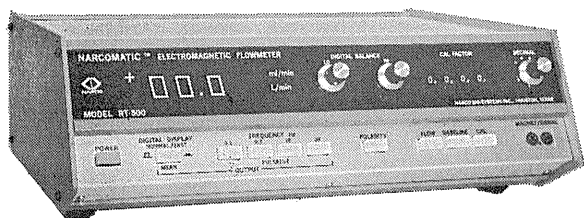
学会事務局より 59

会則および投稿規定

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 〒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



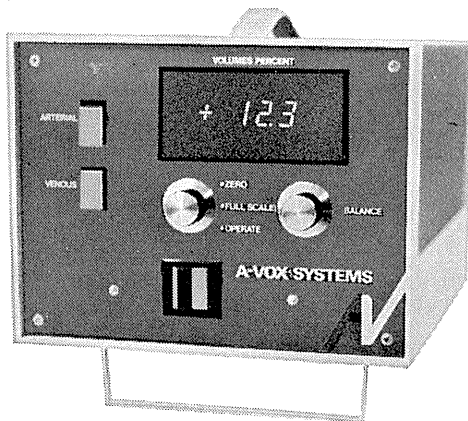
米国A-VOX社製

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-vO₂)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収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、ログリズミック・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-vO₂単位(ml O₂/100ml 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 〒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

Vision with Two Eyes

Bishop, P. O.*

In order to understand the neural mechanisms for binocular single vision and depth discrimination it is necessary to have an appreciation of the psychophysics of binocular vision. Much of what is known today about the psychophysics of binocular vision is based on studies made in the 19th Century by scientists such as Wheatstone, Panum, Helmholtz and Hering. The last 20 years or so have, however, seen a great resurgence of interest in binocular vision and there have been notable advances both in psychophysics and in neurophysiology. I propose to preface my discussion of the neural mechanisms of binocular vision by giving a brief outline of the relevant psychophysics.

There are probably several different kinds of stereopsis with different underlying neural mechanisms. Motion in depth, for example, seems to be discriminated by a mechanism different from that for static position in depth (Cynader and Regan, 1978). Also, as will appear from my remarks later on, each of these different kinds of stereopsis probably have their own distinctive local and global aspects. I have recently reviewed the various aspects of stereoscopic perception (Bishop, 1981a, b) and in this paper I propose to limit my discussion to a consideration of the local stereopsis of static position in depth.

The benefits of binocular vision are not immediately obvious. When we close one eye the world we see appears not to change at all and visual acuity seems unaffected. For all practical purposes it is only in respect to stereopsis or binocular depth perception that vision with two eyes is superior to that with one. Even so, for most of the tasks of everyday life, we can get along very well with only one eye because the data available in monocular vision contain many cues by which depth discriminations can be made. As distinct from the monocular perception of depth, the use of the term stereopsis is restricted to the binocular depth perception made possible by the difference in the retinal images in the two eyes.

Among the many monocular cues to depth are object overlay by which nearer objects hide further objects from view, linear and aerial perspective and motion parallax. However none of these monocular or so-called secondary cues can provide a level of depth discrimination comparable to the exquisite performance of normal stereopsis. To appreciate this we have only to try and thread a needle with one eye closed. The particular advantages conferred by stereopsis continue to improve as the objects concerned are brought closer to the eyes up to a point where the ability to focus begins to fall off. There is maximal benefit, therefore, for close work involving delicate eye-hand coordination. At a working distance of 40 cm a depth difference of as little as 25 μ m can be

* Department of Physiology, John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, A.C.T. Australia

Based on a lecture presented to the 59th Annual Meeting of the Japan Physiological Society, Keio University, March 28-31, 1982.

discriminated under optimal conditions. In general, monocular cues to depth operate to best advantage at distances greater than those for stereopsis so that the two depth mechanisms act to complement one another.

Retinal image disparity

Because the two eyes are horizontally separated they see the world from slightly different vantage points. The two retinal images of the same object are, therefore, slightly different. The invention of the stereoscope by Wheatstone(1838)enabled him to eliminate all monocular cues to depth and to show, for the first time, that the one essential requirement for stereopsis is the difference in the retinal images in the two eyes. Wheatstone's discovery, however, left unresolved the old problem of binocular single vision—how it is that the separate images in the two eyes are combined into a single impression of the world. We see the world with two eyes, but we do not see double. The earliest explanations for binocular single vision involved the concept of corresponding retinal points. Two points, one on each retina, are said to be corresponding if they each have the same visual direction. It was thought that only those objects or features that stimulated corresponding points were to be seen as single, the rest being seen as double. The term horopter was introduced to represent the locus of points seen as single in the binocular visual field. The horopter was generally considered as a line made up of object points whose images by falling on corresponding retinal points had zero disparities. When Wheatstone observed that we somehow fuse disparate retinal images into a single visual impression, it had then to be concluded that we can also see objects singly even when they stimulate non-corresponding retinal points.

Some time after Wheatstone's observations, Panum (1858) made the suggestion that each point on the retina of one eye should be regarded as corresponding not with a point but with a group of points or an area on the retina of the other eye. If this were to be the case, it would explain why we can see disparate retinal images as single though, of course, Panum's suggestion said nothing about the underlying neural mechanisms by which the fusion is achieved. As we shall see, however, the idea of a point on the retina of one eye corresponding to a group of points on the retina of the other eye has a neurophysiological counterpart in the modern concept of receptive field disparity. Panum's concept destroyed the notion of the horopter by which single vision was limited to a line or a surface in space. Nevertheless the term horopter has continued to find a place in the literature up to the present time though, as a concept, it is both variously and vaguely defined, in relation to normal binocular vision.

Panum's fusional area

Fig. 1 summarizes the main features that are experienced in normal binocular vision. While fixating some point or object P, we are not ordinarily aware that most of the things we see can be seen as double. It is only over a very restricted region in space, called Panum's fusional area, that objects are seen as single even though they give rise

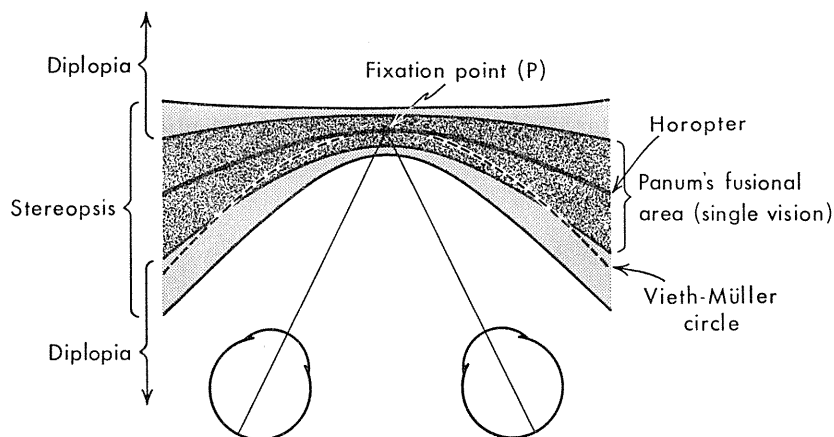


Fig. 1. Diagram showing relative positions of empirical horopter and Vieth-Müller circle, overlapping areas for binocular single vision (Panum's fusional area) and stereopsis, and regions where diplopia begins. The Vieth-Müller circle passes through the fixation point (P) and the nodal points of the two eyes. The circle is a theoretical construct supposed originally to coincide with a horopter line for binocular single vision.

to disparate retinal images. Outside Panum's area, both closer to the eyes and farther away, are regions of double vision. Stereopsis provides only a relative discrimination in depth. In binocular psychophysics the difference in depth between one object point and another is expressed in minutes or seconds of arc according to the difference in the two angles that the line joining the nodal points of the two eyes subtends at those two points. The depth in space or width of Panum's fusional area is generally regarded as being about 15 min arc between the inner and outer limits. At a reading distance of 40 cm this represents a depth in space of only about 12 mm. However, studies on the extent of the fusional area have almost invariably been carried out with stimuli such as thin rods or threads that are probably only minimally effective for fusion. With the wealth of disparity cues that would be available under normal viewing conditions, Panum's fusional area would probably be found to be rather more extensive. The area also rapidly increases in width with eccentricity to the left and right away from the fixation point.

Stereoacuity is maximal in the immediate vicinity of the fixation point and fairly rapidly declines at locations nearer and farther than the fixation point. While a high level of stereoacuity (*fine stereopsis*) is restricted to Panum's fusional area, it is still possible to make coarse depth discriminations (*coarse stereopsis*) in the presence of double vision outside the fusional area (Bishop and Henry, 1971). Even this coarse stereopsis ceases at disparities of up to some 6 or 7 degrees and at still greater disparities objects are only indefinitely localized in depth (Westheimer and Tanzman, 1956).

Random-dot stereograms

In 1960 Julesz made a major advance by introducing random-dot stereograms as a way of studying stereoscopic depth perception (Julesz, 1971). Fig. 2 shows, in principal,

the way random-dot stereograms, or stereotargets as they are commonly called, are produced. The two targets in Fig. 2A are identical. They each consist of the same 100×100 matrix of randomly arranged black and white squares that are commonly referred to as dots. The two smaller targets in Fig. 2B are similarly identical. The arrangement in

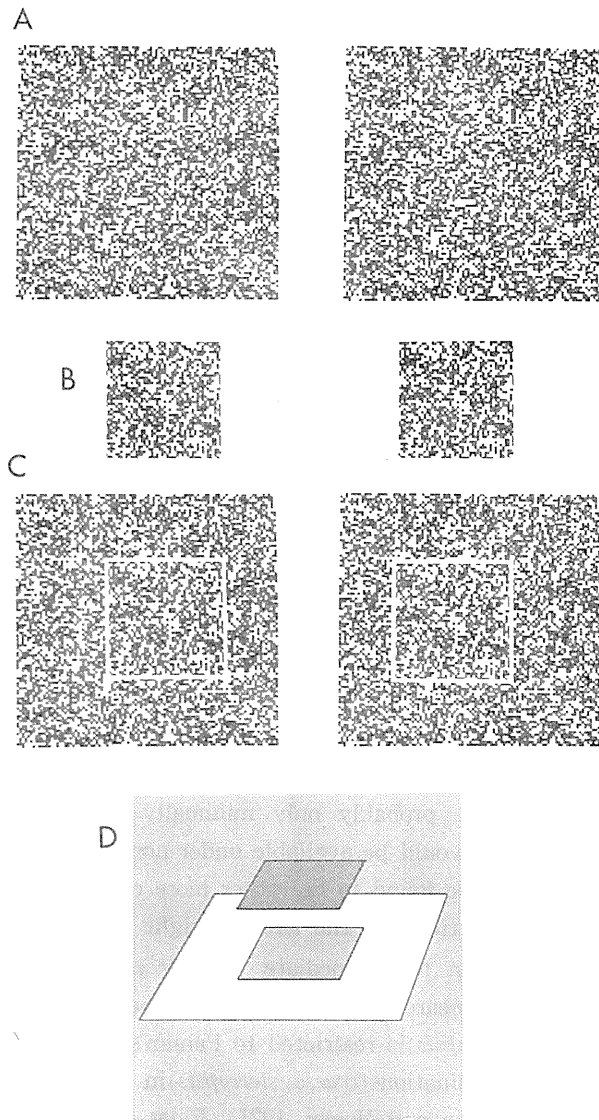


Fig. 2. Principles of construction of random-dot stereotargets. A, B : Pairs of large (A) and small (B) arrays of randomly-arranged black and white squares ("dots"). The members of each pair of arrays are identical. C : Construction of random-dot stereotargets. The small arrays have been respectively located at different positions within the large arrays. Solely for the purpose of revealing their positions, the small arrays have been edged in white. Otherwise they could not be discerned by ordinary inspection. D : Three dimensional appearance to be seen when the stereotargets in C are viewed stereoscopically.

Fig. 2C has been produced by removing appropriately-sized matrix squares at horizontally asymmetrical locations in the larger targets(A) and replacing them with the smaller targets(B). When this is done it is no longer possible, by inspecting each of the larger targets in turn, to discern the presence of a smaller target. Their presence has, however, been indicated in Fig. 2C by edging each of them in white. For studying stereopsis the targets would, of course, be used without the white edging. Without the edging, the small black and white squares or dots in the targets in Fig. 2C would again be randomly arranged much as they are in Fig. 2A and there would be nothing in each of the larger targets to indicate the presence of a separate smaller target. Their presence can, however, still be discerned by correlating the two larger targets. By viewing one target with one eye and the other target with the other eye, the visual system can perform the correlation needed not only to recognize the presence of the smaller targets but also to appreciate that they occupy different positions within the larger targets.

When the two targets in Fig. 2C are viewed stereoscopically they are fused into one, and a single small target square appears to float out in space above a larger background target as shown in Fig. 2D. The brain achieves this three-dimensional appearance by making a dot-by-dot comparison of the images in the two eyes but, since the comparisons are performed in parallel, one whole set of 10,000 comparisons are carried out at the same time in a small fraction of a second. The term *local stereopsis* is used of this dot-by-dot comparison of the locations of the individual dots in the two targets. There is, however, only one comparison set out of which the three dimensional appearance can emerge. The right dot in one stereotarget has to be compared with the right dot in the other target. After a few seconds, or a little longer depending upon the individual observer, the convergence of the eyes will be just right for the correct dot-by-dot comparison to be made. When this occurs the brain can carry out the necessary correlations rapidly enough in parallel for the stereoscopic pattern to emerge. Thereafter, and without any conscious effort, the brain will maintain the correct vergence of the eyes to keep the pattern steadily in conscious awareness. The process by which the brain recognizes the correct comparison set that will enable three dimensional form to appear is called *global stereopsis*.

Observations using random-dot stereograms have many important consequences for an understanding of the neural mechanisms in binocular depth discrimination. Until recently it was widely held that, in binocular vision, each eye or unocular mechanism independently developed a complete perceptual image on its own and that, at some high cognitive level, the brain compared these fully elaborated unocular percepts before using the difference information to add the sense of depth. This idea is clearly false. Stereoscopic depth can be perceived in the absence of any monocular cues to depth or monocular form perception and also without any binocular cues except retinal image disparity. Thus the neural mechanisms for stereoscopic depth must come into play before those responsible for form perception. There is a sequential analysis whereby depth information is extracted first and then these extracted data are used for the recognition of form. Far

from coming into play only at a high cognitive level, the neural mechanisms for stereopsis must start to operate at a fairly early stage in the binocular process.

Most of the psychophysics of binocular vision, as it is at present understood, refers almost entirely to local stereopsis and it has relatively little to say about global stereopsis. Similarly we now have a fairly good understanding of the neural mechanisms likely to be concerned in local stereopsis but we know very little about those responsible for global stereopsis.

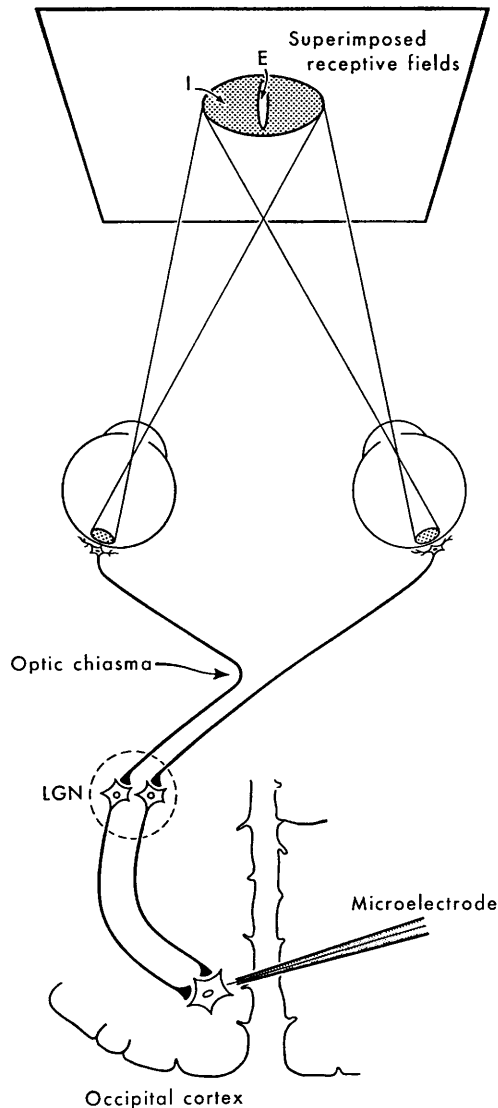


Fig. 3. General experimental arrangement for recording from single cells in cat striate cortex showing two receptive fields of a binocularly activated neuron in register in the plane of a tangent screen. E, central excitatory region; I, inhibitory sidebands; LGN, lateral geniculate nucleus. (Bishop, 1970).

Organization of visual pathway

I propose now to concentrate on the neural mechanisms that are probably responsible for local stereopsis. An understanding of these neural mechanisms requires an appreciation of certain features of the organization of the visual pathway. The partial decussation at the optic chiasm enables the fibre pathways from corresponding, or nearly corresponding, points in the two retinas to come together in the striate cortex. As shown in Fig. 3, the pathways from the two eyes remain relatively independent of one another through the lateral geniculate nucleus and effectively come together for the first time by synapsing on cells in the striate cortex. Most of the striate cells are binocular in the sense that they can be independently driven from both eyes, and Hubel and Wiesel(1959, 1962) were the first to observe that each binocularly-activated neuron has two receptive fields, one for each eye. Recently it has been shown that, even the small minority of striate cells that appear not to be independently driven by both eyes are, nevertheless, virtually all strongly binocularly-influenced(Kato et al. 1981 ; Poggio and Fischer, 1977). The latter observation is important because it confirms the psychophysical deduction that the stereoscopic mechanism comes into play at an early stage in the visual process. There is complete integration of the information from the two eyes immediately the information reaches the level of the striate cortex.

Essential mechanisms for local stereopsis

To provide a satisfactory neural mechanism for local stereopsis the cortical cells concerned should possess at least three essential properties.

1. Each cell should respond to a specific object feature in the external world and the two receptive fields of any given cell should respond to the same object feature.
2. Each cell should respond to its specific object feature when that feature is located at a particular depth in space and be silent at other depths.
3. The preferred depth for each cell should vary from cell to cell over a reasonable range(receptive field disparity).

The two receptive fields of a cortical cell are in approximately corresponding positions in the contralateral hemifield. The two fields have about the same size and spatial arrangement and whatever stimulus is the most effective for one eye—in form and direction and rate of movement—is generally the most effective for the other eye. Just how closely similar the organization of the two receptive fields are has been recently revealed by detailed quantitative studies in our laboratory(Maske, Yamane and Bishop, 1982a). The only significant difference between the two fields concerns their preferred stimulus orientations(Blakemore, Fiorentini and Maffei, 1972 ; Nelson, Kato and Bishop, 1977)and ocular dominance, the latter indicating the degree to which one eye drives the cell more effectively than the other eye(Hubel and Wiesel 1962). For any one cell the preferred stimulus orientation may differ slightly in the two eyes. The magnitude of this difference varies from cell to cell over a range of about $\pm 20^\circ$, a circumstance that operates to make the responses of these cells insensitive to the relatively large orientation disparities that

can occur under natural conditions in the images in the two eyes. In view of the similarities in the receptive field organization and preferred stimulus requirements of the two receptive fields it is, however, surprising that the dominance of one eye can be so markedly different to that of the other. Why this should be so is by no means clear.

The evidence of psychophysics suggests that, in the initial stages of the stereoscopic process, the cues to depth are detected on a mosaic, feature by feature basis. It is the small size of the receptive fields, especially in the centre of gaze, that enables these small local features to be discriminated in the first place, and accurate feature by feature pairing in the two eyes takes place because the two receptive fields of the one cell have the same highly specific stimulus requirements. Each cortical cell responds to those particular parts of the images in the two eyes that belong to the one local feature of the external object. This is brought about not only because the monocular stimulus requirements for each receptive field are the same, but also because the cell will respond maximally only when this monocularly-optimal stimulus is applied at that distance from the eyes where the two receptive fields are in precise register. To appreciate the latter point it will be necessary to consider the phenomenon of receptive field disparity.

Receptive field disparity

Much of the work on the properties of the receptive fields of cortical cells has been carried out on anaesthetized and paralyzed cats. When the extraocular muscles are paralyzed the eyes diverge, and the two receptive fields of a cortical cell, that would otherwise have been in register or close together on the tangent screen, now become horizontally separated from one another. Thus it follows that, when recordings are made from cell after cell in the same cortical region, the receptive fields of these cells, that would normally lie closely on top of one another, form two groups, one of each eye. Suppose, as diagrammed in Fig. 4, we select only those cortical cells whose receptive fields for the right eye have a common visual direction, i. e., with receptive fields that lie accurately on top of one another. Then, if the receptive fields for the two eyes had exactly corresponding positions on the tangent screen, we should find that the receptive fields for the left eye should also have a common visual direction. This is, however, not what is found. The receptive fields for the left eye are not in accurate register but are separated one from the other. In other words they have different visual directions. This is the phenomenon of receptive field disparity (Barlow, Blakemore and Pettigrew, 1967; Nikara, Bishop and Pettigrew, 1968; Joshua and Bishop, 1970). We could, of course, equally well have selected only those cells whose receptive fields for the left eye had a common visual direction. In that case the receptive fields for the right eye would be found to have a scatter similar to the one we have just described. As diagrammed in Fig. 4 the scatter in the receptive fields is only in a horizontal direction but experiments have shown that there is a scatter in both horizontal and vertical directions.

There is now fairly general agreement about the presence, if not the precise magnitude, of the phenomenon of receptive field disparity in area 17 of the cat visual cortex.

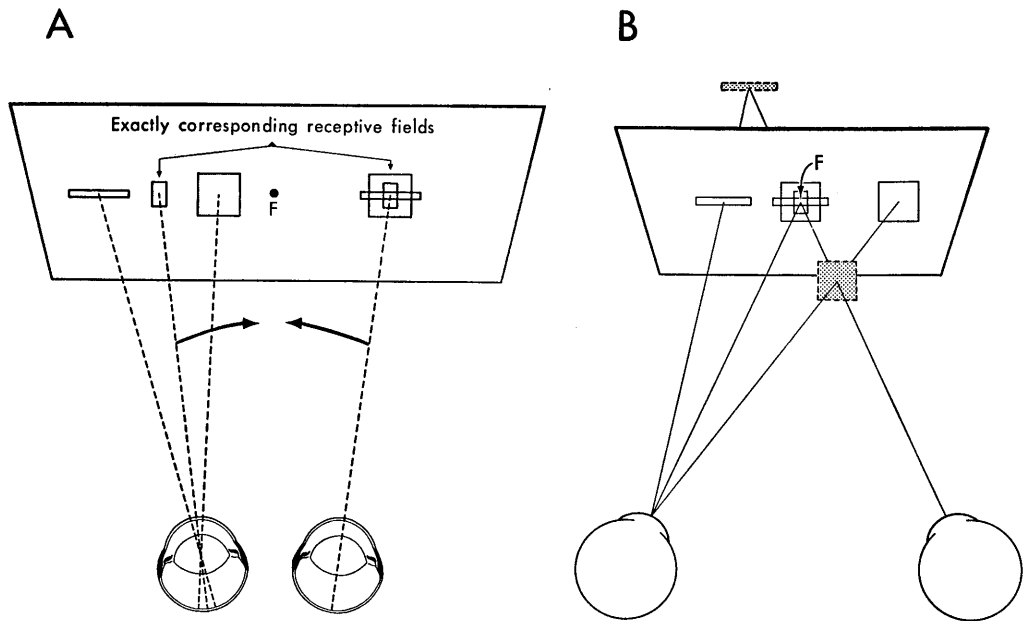


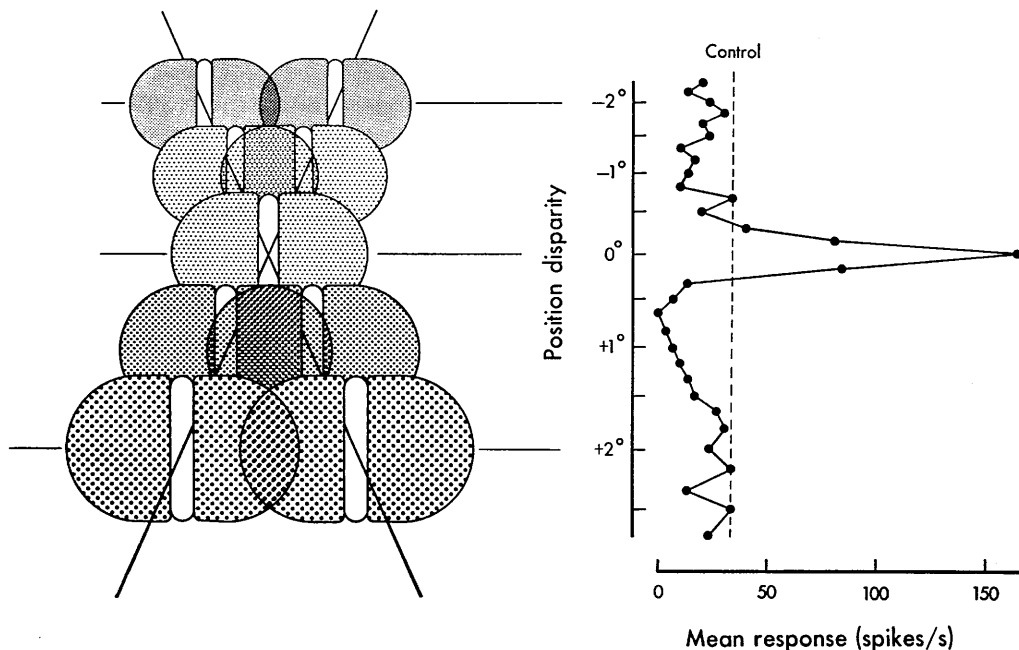
Fig. 4. A : Diagram to illustrate the concept of receptive field disparity. The eyes are diverged under the influence of anaesthesia and paralysis. The three receptive fields for the right eye have a common visual direction, those for the left eye are scattered (receptive field disparity). B : The visual axes are converged on the fixation point (F) and each of the three pairs of receptive fields are in register at different depths with respect to the plane of the tangent screen. (Modified from Bishop, 1973).

In our early studies we found that, near the centre of gaze, the scatter of the disparities is radially symmetrical with a standard deviation of 0.5° . A disparity scatter with a standard deviation of 0.5° was also found by von der Heydt, Adorjani, Hännny and Baumgartner (1978). Again in area 17 Clarke and Whitteridge (1977) found that the horizontal receptive field disparity scatter of cells that were selectively tuned to horizontal retinal image disparities had a standard deviation of 0.65° , and recently a similar study in our laboratory (Maske, Yamane and Bishop, 1982b) found the standard deviation to be only slightly less than 0.5° (cf. however Ferster, 1981). Thus Panum's suggestion that each point on the retina of one eye should be regarded as corresponding not with a point but with a group of points or an area on the retina of the other eye is clearly analogous to the phenomenon of receptive field disparity whereby cortical cells having receptive fields with a common visual direction in one eye have their fellow receptive fields in the other eye scattered over a small region on the tangent screen.

The receptive fields of cortical cells are conventionally represented as rectangles, and in Fig. 4 the forms of the rectangles have been made sufficiently different so that the fields belonging to individual cortical cells can be readily recognized as pairs. Let us suppose that one pair of receptive fields, indicated in Fig. 4 as being exactly corresponding, have as their visual directions the respective visual axes of the two eyes. Let us further suppose that the extraocular muscles are no longer paralyzed and that the eyes

have converged on the fixation point F in the plane of the tangent screen. When this is so the visual axes of the two eyes will cross at the fixation point and the pair of exactly corresponding receptive fields will be in precise register at that point. The other two receptive field pairs will however not be in register in the plane of the tangent screen but rather at those depths in space where their respective visual directions intersect. One pair will be in register in front of the tangent screen and the other behind. It is therefore a necessary consequence of the phenomenon of receptive field disparity that the various receptive field pairs will be in register at different depths in space though the range in depth over which the various fields are in register will be quite narrow depending upon the spread of the receptive field disparities. It is the spread of the receptive field disparities that determines the width of Panum's fusional area.

So far we have seen that some at least of the cells in the striate cortex fulfill two of the three requirements for a depth discrimination mechanism. We must now return to the



A Binocular receptive fields

B Binocular response

Fig. 5. A: Diagrammatic representation of the two receptive fields of a simple cell to show the nature of the interaction of the two fields at different depths in space when the cell's preferred stimulus orientation is vertical. At one depth, corresponding to the position disparity of 0° in B, the receptive fields are in register and the cell's response is greatly facilitated. At other depths, nearer and farther, the receptive fields mutually inhibit one another and the cell is silent. B: Binocular responses recorded from a simple cell to an optimally-oriented moving light bar plotted against various position disparities of the cell's two receptive fields similar to those diagrammatically illustrated in A. (Yamane, Maske and Bishop, 1982).

remaining requirement that we put to one side while we considered the phenomenon of receptive field disparity. The remaining requirement is to the effect that each cell should respond maximally to its specific object feature only when the feature is located at that distance from the eyes where the two receptive fields are in precise register. At other depths the cell should be silent or nearly so.

For our present purposes the receptive field of a simple cell can be regarded as consisting of a single elongated centrally-located excitatory region flanked on either side by rather more extensive inhibitory sidebands. In Fig. 5A the central excitatory region is represented as a clear region and the inhibitory sidebands are dotted. A more detailed consideration of the organization of the receptive fields of simple cells is beyond the scope of this talk. As a brief indication of the complexities of that organization, however, it can be stated that the central excitatory region may consist of between two and four sequentially arranged subregions each of which responds to an optimally-oriented stationary flashing light bar either at light on or at light off (Kulikowski, Bishop and Kato, 1981; Camarda, Peterhans and Bishop, 1982).

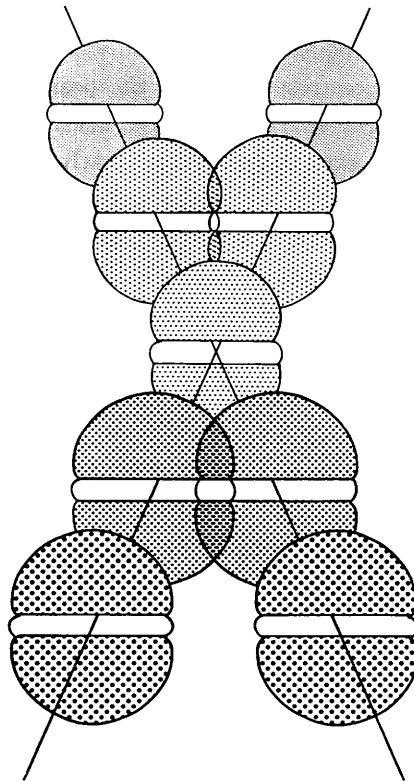
In Fig. 5A the two receptive fields of a binocularly-activated simple cell have been diagrammatically represented as being located at different depths along their respective visual directions. At one depth, corresponding to the position disparity of 0° in Fig. 5B, the two visual directions intersect and the receptive fields are in accurate register at that location. The two superimposed excitatory regions greatly facilitate one another as shown by the responses in Fig. 5B that were actually recorded from a simple cell under these conditions. At depths nearer and farther away than this location the excitatory region of one receptive field lies in the inhibitory sideband of its fellow receptive field, mutual inhibition occurs and the cell is silent (Bishop, Henry and Smith, 1971). Still nearer and farther away the two receptive fields become spatially separated from one another allowing each to be stimulated independently of its fellow and thereby leading to the possibility of double vision.

Binocular single vision is a necessary consequence of the fact that when they are in register, both receptive fields will respond to the same stimulus feature at one and the same locus in space. Under these circumstances the question of double vision does not arise. If the visual feature is situated either closer to or farther away from the animal than the depth at which the receptive field pair are in register double vision is prevented by the marked mutual inhibition that occurs between the two fields under these circumstances.

Importance of hypercomplex I cells

It has always to be borne in mind that the horizontal separation of the eyes leads to horizontal retinal image disparities and that it is only these disparities that are used in binocular depth discrimination. Viewed binocularly vertical lines and edges give rise to horizontal retinal image disparities along their whole length whereas it is only at their ends that horizontal lines and edges can have horizontal disparities. Even though a

simple cell may have a preferred stimulus orientation that is horizontal, end-of-line disparities arising from horizontal lines and edges are very poor binocular stimuli for such cells. Furthermore the spatial organization of simple cell receptive fields is particularly suited to discriminate the horizontal disparities of vertical lines and edges whereas this is not the case with the horizontal disparities of horizontal lines and edges. It was for this reason that the central excitatory regions of the receptive fields in Fig. 5A have been drawn as elongated in a vertical direction and the inhibitory sidebands as located horizontally on either side, giving the cell a vertical preferred stimulus orientation. Organized in this way, the receptive fields mutually inhibit one another as they become horizontally separated at depths in space away from the optimal. When the receptive fields are organized to give the cell a horizontal preferred stimulus orientation, as diagrammed in Fig. 6, horizontal separation of the receptive fields no longer leads to mutual inhibition and the cell will continue to fire provided the stimulating line or edge is made long enough to invade one or both central excitatory regions. An important



Binocular receptive fields

Fig. 6. Diagrammatic representation of the two receptive fields of a simple cell to show the nature of the interaction of the two fields at different depths in space when the cell's preferred stimulus orientation is horizontal. At no depth does mutual inhibition of the two fields occur.

recent observation in this regard is that binocular facilitation is stimulus orientation dependent (Yamane, Maske and Bishop, 1982). Cells with a horizontal preferred stimulus orientation show little if any binocular facilitation even under optimal stimulus conditions. This is in sharp contrast to cells with a vertical preferred orientation where marked binocular facilitation is the general rule.

The recent recognition (Kato, Bishop and Orban, 1978) that about half the stimulus orientation sensitive cells in the cat striate cortex have hypercomplex properties introduces an important new element. Simple cells are effective for horizontal disparity discrimination only if their preferred stimulus orientation is vertical or not too far away from the vertical. By contrast hypercomplex I cells do not suffer this limitation. Hypercomplex I cells can be regarded as a subclass of simple cells. They have the same properties as simple cells except that they are end-stopped. That is, they respond vigorously to short line and edge stimuli but not if the lines or edges are lengthened. In this respect they can be regarded as spot detectors. Hypercomplex I cells have inhibitory areas round the whole of the small central excitatory region. We have now demonstrated that this receptive field organization enables these cells to be sensitive to position disparities not only at right angles to their preferred stimulus orientation, as is the case with ordinary simple cells, but also along the line of the preferred orientation (Maske, Yamane and Bishop, 1982b). Hence hypercomplex I cells can make horizontal disparity discriminations relatively independently of the preferred orientation of the cells.

Binocular depth discrimination in macaque monkey

Working on the striate and prestriate cortex of the awake performing rhesus monkey, Poggio and Fischer (1977) have now revealed neural mechanisms for binocular depth discrimination in the monkey similar to those that have been found in the cat visual cortex. Poggio and Fischer's observations are of particular importance because the quality of the visual performance in the macaque monkey is virtually identical to that of man. About three quarters of the cells they examined in cortical areas 17 and 18 were depth sensitive and, on the basis of the depth sensitivity profiles of the various cells, they recognized

Table 1. Depth sensitive cells in macaque cortical areas 17 and 18*

Numbers of cells studied (N=142) :

Area 17.....78

Area 18.....64

Depth sensitive cells in areas 17 and 18 (N=119)

	No. of cells	Percentage
Tuned excitatory neurons	66	55
Tuned inhibitory neurons	14	12
Near neurons	11	9
Far neurons	22	19
Unclassified	6	5
Total	119	100

(*from Poggio and Fischer, 1977)

four types of neurons. Table 1 shows the number of cells they studied in the two visual areas and the relative encounter frequencies of the four types of depth sensitive cells. The properties and relative frequencies of the various cell types were much the same in the two visual areas.

Fine and coarse stereopsis in monkey

I have already referred to the concepts of fine and coarse stereopsis. The idea that there are two distinct types of local stereoscopic mechanisms has much support from clinical ophthalmology, psychophysics and neurophysiology (Bishop and Henry, 1971; Bishop, 1980). Fine stereopsis is concerned with high visual acuity and high stereoacuity. It involves very local features of the two retinal images and operates over a relatively narrow range of spatial disparities. In man the range is probably only about 0.5° or very little more. By contrast coarse stereopsis is a much less specific process that can operate on retinal images quite dissimilar in form, luminance and contrast, and with retinal image disparities as large as 7° to 10° .

The properties of *tuned excitatory cells* clearly fit them to operate as part of a fine stereoscopic mechanism. In the manner of simple cells in the cat visual cortex, tuned excitatory cells in the monkey display binocular facilitation at a particular depth in space and binocular suppression nearer and farther over sidebands that can extend to more than one degree of disparity in both directions (Fig. 7). In some cells the sharpness

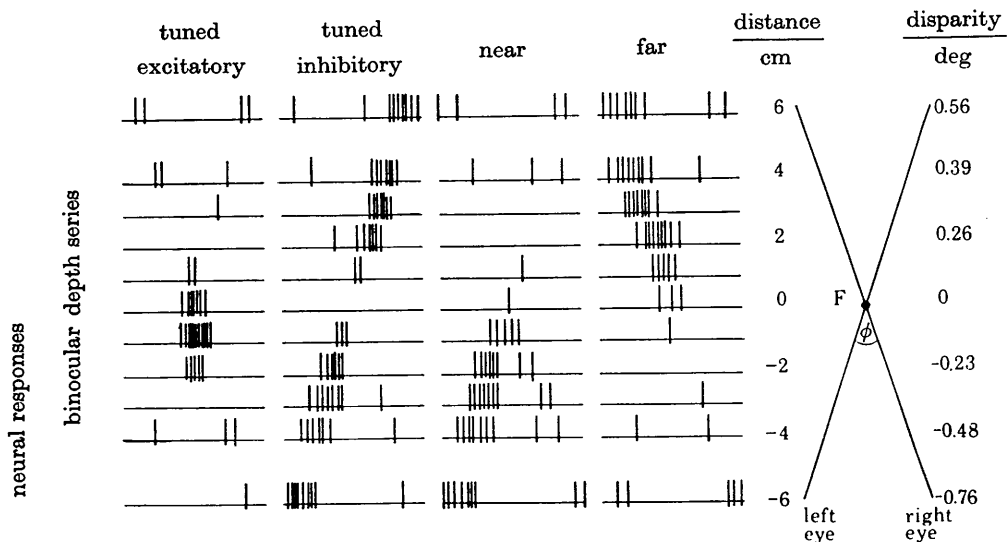


Fig. 7. Summary diagram illustrating the responses to a moving bar stimulus by the four types of depth sensitive neurons found in cortical areas 17 and 18 of the rhesus monkey. Stimulus distances with respect to the fixation point (F), and corresponding horizontal retinal image disparities are shown on the right. The visual axes of the two eyes are also shown converging on the fixation point located 38 cm from the animal's eyes. ϕ is the angle of convergence and the interpupillary distance was 2.7 cm (Fischer and Poggio, 1979).

of the position disparity tuning was found to be less than 3 minutes of arc, which was the limit of the accuracy of Poggio and Fischer's method.

Tuned inhibitory neurons responded in a manner opposite to that of the tuned excitatory neurons. Their responses were suppressed by stimuli at or close to the plane of fixation (Fig. 7). Cells of a similar kind have also been described in the cat visual cortex (Joshua and Bishop, 1970; Kato, Bishop and Orban, 1981; Yamane, Maske and Bishop, 1982). What, if any, role these cells play in binocular depth discrimination is by no means clear. It has been suggested that they are concerned only in monocular vision and that their activity is suppressed during binocular vision (Poggio and Fischer, 1977). To have two parallel systems, one for monocular vision and the other for binocular vision would, however, seem to be particularly inefficient, especially as most of the visual processing in the two systems would presumably be the same. It would appear to be much more efficient to add depth information to a process that was common to both monocular and binocular vision.

For the tuned cells to act as part of a fine stereoscopic mechanism it is, however, also necessary that the preferred depth for each cell should vary somewhat from cell to cell over a relatively narrow range. In our discussions so far I have considered the range of preferred depths in terms of the concept of receptive field disparity on the assumption that the preferred depth for each cell coincides with the depth at which the two receptive fields are in register. While this is probably always the case, a more direct method of determining this depth is to ask each cell to indicate by its firing the particular depth at which it responds to the stimulus in a characteristic way, either by firing maximally (tuned excitatory cells) or ceasing to fire altogether (tuned inhibitory cells). These are just the observations Poggio and Fischer (1977) made in their study.

The spread of the depths preferred by different cells in the monkey visual cortex, corresponding to different crossed and uncrossed disparities (Fig. 8), provides a distribution

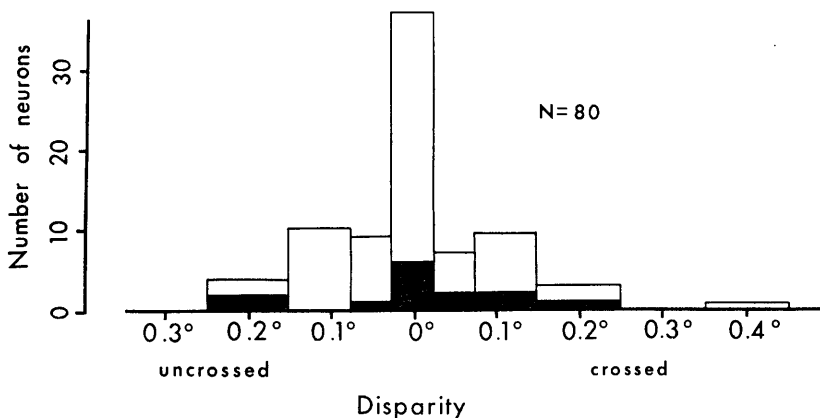


Fig. 8. Distribution of preferred position disparities of tuned excitatory (open areas) and tuned inhibitory (filled areas) cells in monkey cortical areas 17 and 18 (Poggio and Fischer, 1977).

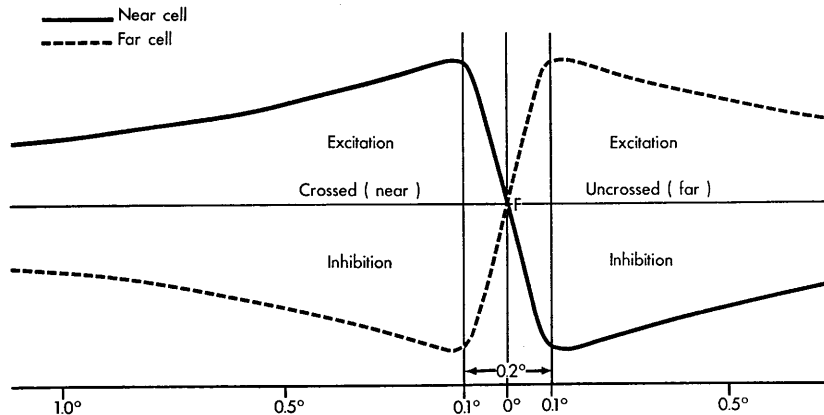


Fig. 9. Diagrammatic representation of the properties of near and far cells in the macaque visual cortex. Near cells are activated over a wide range of depths by stimuli in front of, and suppressed by stimuli behind the fixation point(F). The far cells have a reciprocal depth sensitivity. Both cell types switch from maximal excitation to maximal inhibition within 0.1° to either side of the fixation point.

for the monkey equivalent to the spread of receptive field disparities that I have described in the cat. As might be expected from the quality of the stereoacuity in the two animals, the distribution of the preferred depths in the monkey has a standard deviation ($\pm 0.1^\circ$) that is about five times less than the standard deviation of the scatter of the receptive field disparities in the cat ($\pm 0.5^\circ$).

Near and far cells could operate as part of a coarse stereoscopic mechanism. Both cell types have markedly asymmetrical response profiles to either side of the plane of the fixation point (Fig. 9). *Near cells* are binocularly excited by stimuli in front of the fixation point and suppressed by stimuli behind. *Far cells* have the opposite kind of response profile: excited behind the fixation point and suppressed in front. Unlike the tuned excitatory and tuned inhibitory neurons, for any given near or far cell its binocular excitatory response, as well as the binocular inhibitory action, extend over a wide range of depth in space. For many of the cells, Poggio and Fischer (1977) were unable to determine the full extent of this range because of limitations in their apparatus. For each cell, however, the switch from excitation to suppression takes place within a disparity of about 0.1° to either side of the frontal plane through the fixation point, even though, still farther to either side, the respective binocular excitatory and inhibitory actions continue to be separately effective over a very much wider range (Fig. 9).

Poggio and Fischer (1977) have suggested that the near and far cells could provide qualitative depth estimates in the presence of double vision. In addition they propose that these cells could also be used for the binocular servocontrol of vergence eye movements. The far neurons might activate the convergence system and the near neurons the divergence system in a reciprocal way; at the fixation distance the cortical cells for the two systems are balanced and eye vergence remains stationary. The long range of binocular interaction displayed by the near and far cells could explain why depth

judgments can be made and vergence eye movements initiated by stimuli with disparities of 5° to 10°, grossly exceeding the width of Panum's fusional area. It also explains how the different kinds of stereoanomalies and disorders of vergence eye movements might come about.

Cells have been observed in the cat visual cortex that have properties that could make them the feline counterparts of the near and far cells in the monkey (Ferster, 1981; Kato, Bishop and Orban, 1981; Yamane, Maske and Bishop, 1982). In coming to a decision whether the cat neurons qualify as near and far cells, there is the difficulty of relating the behaviourally determined fixation point to the data in the anaesthetized and paralyzed cat concerning the depths at which the sharp transitions occur from excitation to inhibition and vice versa. This difficulty is part of the general problem of relating behavioural observations to data obtained in the anaesthetized and paralyzed animal (Nelson, Kato and Bishop, 1977).

I began this talk by drawing your attention to the resurgence of interest in binocular vision over the past 20 years. Over this period there has been an explosive growth in our understanding of the mechanisms involved in stereopsis. But the outline I have given you can serve only as an introduction to the burgeoning literature in this field. These new developments have, however, not only given us a much better grasp of the stereoscopic process but have also contributed directly to a deeper understanding of the nature of the perceptual processes involved in pattern recognition.

Acknowledgments

My sincere thanks are due to Professor M. Murakami, Department of Physiology, Keio University School of Medicine and to the Japan Society for the Promotion of Science for inviting me to visit Japan. I am deeply grateful to the many friends and colleagues in Japan who made my stay in their country such a happy and memorable one. My thanks are also due to Miss Jan Livingstone for secretarial assistance and to Mrs Suzanne Gay for help in preparing Figures for this paper.

References

- 1) Barlow, H. B., Blakemore, C. & Pettigrew, J. D. The neural mechanisms of binocular depth discrimination. *J. Physiol. London* **193** : 327-342, 1967
- 2) Bishop, P. O. Seeing with two eyes. *Aust. J. Sci.* **32** : 383-391, 1970
- 3) Bishop, P. O. Neurophysiology of binocular single vision and stereopsis. In : *Handbook of Sensory Physiology. Central Processing of Visual Information*, edited by R. Jung. Berlin : Springer-Verlag, 1973, Vol. VII, pt. 3A, p. 255-304
- 4) Bishop, P. O. Binocular vision. In : *Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application* (7th ed.), edited by R. A. Moses. St Louis, MO : Mosby, 1981a, pp. 575-649
- 5) Bishop, P. O. Neural mechanisms for binocular depth discrimination. In : *Advances in Physiological Sciences. Sensory Functions*, edited by E. Grastyan and P. Molnar. Oxford : Pergamon, 1981b, Vol. **16**, p. 441-449
- 6) Bishop, P. O. & Henry, G. H. Spatial vision. *Ann. Rev. Psychol.* **22** : 119-160, 1971
- 7) Bishop, P. O., Henry, G. H. & Smith, C. J. Binocular interaction fields of single units in the cat striate cortex. *J. Physiol. London*, **216** : 39-68, 1971
- 8) Blakemore, C., Fiorentini, A. & Maffei, L. A second neural mechanism of binocular depth

- discrimination. *J. Physiol. London* **226** : 725-740, 1972
- 9) Camarada, R. M., Peterhans, E. & Bishop, P. O. Spatial organization of subregions in receptive fields of simple cells in cat striate cortex as revealed by stationary flashing bars and moving edges, 1982(in preparation).
 - 10) Clarke, P. G. H. & Whitteridge, D. A comparison of stereoscopic mechanisms in cortical visual areas V1 and V2 of the cat. *J. Physiol. London* **272** : 92-93P, 1977
 - 11) Cynader, M. & Reagan, D. Neurons in cat parastriate cortex sensitive to the direction of motion in three-dimensional space. *J. Physiol. London* **274** : 549-569, 1978
 - 12) Ferster, D. A comparison of binocular depth mechanisms in areas 17 and 18 of the cat visual cortex. *J. Physiol. London*, **311** : 623-655, 1981
 - 13) Fischer, B. and Poggio, G. F. Depth sensitivity of binocular cortical neurons of behaving monkeys. *Proc. R. Soc. Lond. B.* **204** : 409-414, 1979
 - 14) Helmholtz, H. von. *Handbuch der physiologischen Optik*, Leipzig : Voss, 1867 ; third German edition, 1909-1911.(Southall, J. P. C., translator : *Treatise on physiological optics*, New York : Columbia University Press, 1925 ; reprinted New York : Dover Publications, Inc., 1962).
 - 15) Hering, E. Der Raumsinn und die Bewegungen der Augen. In : *Handbuch der Physiologie*, edited by L. Hermann. Leipzig : Vogel, 1879, Vol. 3/1, p.343-601.(Radde, C. A., translator : *Spatial sense and movements of the eye*, Baltimore : American Academy of Optometry, 1942).
 - 16) Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol. London* **148** : 574-591, 1959
 - 17) Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol. London*, **160** : 106-154, 1962
 - 18) Joshua, D. E. & Bishop, P. O. Binocular single vision and depth discrimination. Receptive field disparities for central and peripheral vision and binocular interaction on peripheral single units in cat striate cortex. *Exp. Brain Res.* **10** : 389-416, 1970
 - 19) Julesz, B. Binocular depth perception of computer-generated patterns. *Bell System Tech. J.* **39** : 1125-1162, 1960
 - 20) Julesz, B. Foundations of cyclopean perception. Chicago : University of Chicago, 1971
 - 21) Kato, H., Bishop, P. O. & Orban, G. A. Hypercomplex and simple/complex cell classifications in cat striate cortex. *J. Neurophysiol.* **41** : 1071-1095, 1978
 - 22) Kato, H., Bishop, P. O. & Orban, G. A. Binocular interaction on monocularly-discharged lateral geniculate and striate neurons in the cat. *J. Neurophysiol.* **46** : 932-951, 1981
 - 23) Kulikowski, J. J., Bishop, P. O. & Kato, H. Spatial arrangements of responses by cells in the cat visual cortex to light and dark bars and edges. *Exp. Brain Res.* **44** : 371-385, 1981
 - 24) Maske, R., Yamane, S. & Bishop, P. O. Simple and B-cells in cat striate cortex. II. Complementarity of responses to moving light and dark bars, 1982a(in preparation).
 - 25) Maske, R., Yamane, S. and Bishop, P. O. Hypercomplex cells in cat striate cortex : binocular interaction and depth discrimination, 1982b(in preparation).
 - 26) Nelson, J. I., Kato, H. and Bishop, P. O. Discrimination of orientation and position disparities by binocularly activated neurons in cat striate cortex. *J. Neurophysiol.* **40** : 260-283, 1977
 - 27) Nikara, T., Bishop, P. O. & Pettigrew, J. D. Analysis of retinal correspondence by studying receptive fields of binocular single units in cat striate cortex. *Exp. Brain Res.* **6** : 353-372, 1968
 - 28) Panum, P. L. Physiologische Untersuchungen uber das Sehen mit zweiaugen. Kiel, Schwering, 1858
 - 29) Poggio, G. F. & Fischer, B. Binocular interaction and depth sensitivity in striate and prestriate cortex of behaving rhesus monkeys. *J. Neurophysiol.* **40** : 1392-1405, 1977
 - 30) von der Heydt, R., Adorjani, C., Hänni, P. & Baumgartner, G. Disparity sensitivity and receptive field incongruity of units in the cat striate cortex. *Exp. Brain Res.* **31** : 523-545, 1978
 - 31) Westheimer, G. & Tanzman, I. J. Qualitative depth localization with diplopic images. *J. Opt. Soc. Am.* **46** : 116-117, 1956
 - 32) Wheatstone, C. Contributions to the physiology of vision. I. On some remarkable, and hitherto unobserved, phenomena of binocular vision. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **128** : 371-394, 1838
 - 33) Yamane, S., Maske, R. & Bishop, P. O. Binocular responses of cat striate cells to moving light and dark bars, 1982(in preparation).

脳・腸ペプチドとしてのコレシストキニン

斎藤 篤志・菅野 富夫*

(帯広畜産大学家畜生理学講座・北海道大学獣医学部獣医生理学講座*)

Cholecystokinin as a Brain-gut Peptide. Atsushi SAITO and Tomio KANNO*

(Department of Veterinary Physiology, Obihiro University, Obihiro, 080 and *Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Sapporo, 060)

I はじめに

コレシストキニン・パンクレオザイミン (cholecystokinin-pancreozymin; CCK-PZ) は、20種ほどの胃腸ホルモンの中でも最も早期に発見されたホルモンである⁷⁰⁾⁷¹⁾。胆のう収縮作用を示す腸粘膜抽出物にたいしてコレシストキニンという名前が与えられ、膵消化酵素放出作用を示す腸粘膜抽出物にたいしてパンクレオザイミンという名前が与えられ、やがて両者は同一ペプチドであることがわかって CCK-PZ あるいは CCK と呼ばれるようになった。このペプチドを抗原として特異抗体が作られ、上部腸管粘膜以外の CCK 様ペプチドの探索が続けられた。予想を超えて、CCK 様ペプチドが哺乳動物の大脳皮質に含まれていることがわかり、しかも腸粘膜よりも高濃度に含まれていることが明らかにされるにおよんで、胃腸ホルモンという枠を離れ脳・腸ペプチドの一つとしての CCK に研究者の興味が集中してきている。この総説では、中枢神経に存在することが証明されている代表的な消化管ペプチドホルモンである CCK についてその発見、中枢神経内局在、合成と放出、分解、さらに中枢への直接投与あるいは末梢性に投与された CCK の中枢作用および CCK の病態などについて述べ、中枢に存在する消化管ホルモン研究の現時点における動向にも若干ふれる。

II CCK 様ペプチドの脳内局在

Vanderhaeghenら(1975)は大脳にガストリン様の免疫活性物質が存在することを見出し¹¹⁴⁾、

Dockray (1976) は、Vanderhaeghen の見出した物質は代表的な消化管ホルモンである cholecystokinin (CCK) であることを明らかにした¹⁷⁾。しかし、CCK の例のようにペプチドが消化管と脳の両方に存在すること (dual distribution) に関しての最も古い報告は、Von Euler と Gaddum (1931) による Substance P の発見によるものである¹¹⁶⁾。Substance P は、その後 Chang ら(1971)によって、11個のアミノ酸からなる undecapeptide であることが明らかにされている¹²⁾。また、中枢と消化器系の両方に存在するペプチドは脳-腸ペプチド (brain-gut peptide) ともいわれている。この brain-gut peptide の dual distribution は、その発見の経緯から次の3つに分類することができる。

①最初に腸管や膵などの消化器系で発見され、後に中枢神経系で発見されたもの。②、はじめ中枢神経系で発見され、次いで消化器系で発見されたもの。③、中枢と消化器系で同時に発見されたもの。表1にそれぞれに属するペプチド、アミノ酸数、分子量をあげた。

Ivy と Oldberg(1928)は、胆嚢収縮作用をもつ物質を十二指腸粘膜より抽出し、cholecystokinin と名づけた⁴⁶⁾。彼らとはまったく別の経緯で Harper と Raper(1943)は、膵消化酵素放出刺激作用をもつ物質をブタ十二指腸粘膜より抽出し、これに pancreozymin と名づけた³³⁾。しかし、Jorpes と Mutt は、ブタの腸管粘膜より抽出された物質が、CCK と PZ の両方の作用を持っていたことから、両物質はおそらく同一の物質であろうと推論し、この物質が、cholecystokinin-pancreozymin とよばれるように

表1 中枢神経に存在する脳-腸管ペプチド (brain-gut peptide) の分類

	peptide	number of amino acid	molecular weight
最初に腸管や膵などの消化器系で発見され、次いで脳・中枢神経系でみつけられたもの	cholecystokinin-33	33	3919
	" -8	8	1143
	vasoactive intestinal polypeptide	28	3381
	motilin	22	2699
	glucagon	29	3485
	gastrin (G-34)	34	3884(ブタ)
	" (G-17)	17	2194(ブタ)
	pancreatic polypeptide	36	4240(ニワトリ)
	bombesin	14	1620
	gastrin releasing peptide	27	2805
	insulin	51	5734
	secretin	27	3055
はじめに中枢神経系で発見され、次で消化器系でみつけられたもの	somatostatin	14	1638
	Met-enkephalin	5	575
	Leu-enkephalin	5	555
	α -endorphin	16	1765
	β -endorphin	31	3465
	γ -endorphin	17	1859
	neurotensin	13	1673
中枢と消化器系で同時に発見されたもの	substance P	11	1347

表中に記載されている peptide のうち、正確にその物質と同定されずにラジオイムノアッセイで測定された immuno reactive な peptide については、本来の peptide のアミノ酸数と分子量を記した。

なった⁴⁷⁾。ペプチド化学の進歩にともない CCK は C 端より 7 番目の tyrosin に SO₃H 基をもち、C 端がアミド化された 33 個のアミノ酸残基よりなるポリペプチドであることが Mutt と Jorpes により明らかにされた⁷⁰⁾⁷¹⁾。最近では、図 1 に示すように、CCK (CCK₃₃) の外に腸および脳から、CCK₃₃ の N 端にさらに 6 個のアミノ酸がついた CCK derivative (CCK₃₉) や C 端より 12 個 (CCK₁₂)、8 個 (CCK₈)、4 個 (CCK₄) のアミノ酸からなるいくつかの異ったアミノ酸数の CCK が抽出されている。Docray (1976) は、脳内 CCK の 70% は CCK₈ であると報告しているが¹⁶⁾、脳内 CCK の active form がどの CCK であるのか現在のところ不明である。大分子形の CCK が prohormone 様の前駆物質であり、これが脳内に大量存在する CCK-converting enzymes

により小分子量の CCK になるという可能性もある¹⁸⁾⁶⁰⁾⁸⁶⁾。しかし、CCK-converting enzymes は、本来 CCK の degradating enzymes であるとする、小分子形の CCK は、CCK₃₃ といった大分子形のものが分解していく過程に生じたものであるとも考えられる。さらに最近では、上述の酵素以外に小分子量 CCK (CCK₈ や CCK₄ など) を分解する酵素が存在するという報告もある¹⁶⁾。

脳内 CCK の同定あるいは脳内含量の測定は、脳組織抽出液およびそれらのカラムクロマト分画の標識免疫測定法 (radioimmunoassay) により、CCK 含有細胞体、線維、神経終末の同定は、免疫組織化学によって行っているが、それらに使用する CCK 抗体の特性を十分に吟味する必要があり、CCK の場合は、C 端 5 個のアミノ酸

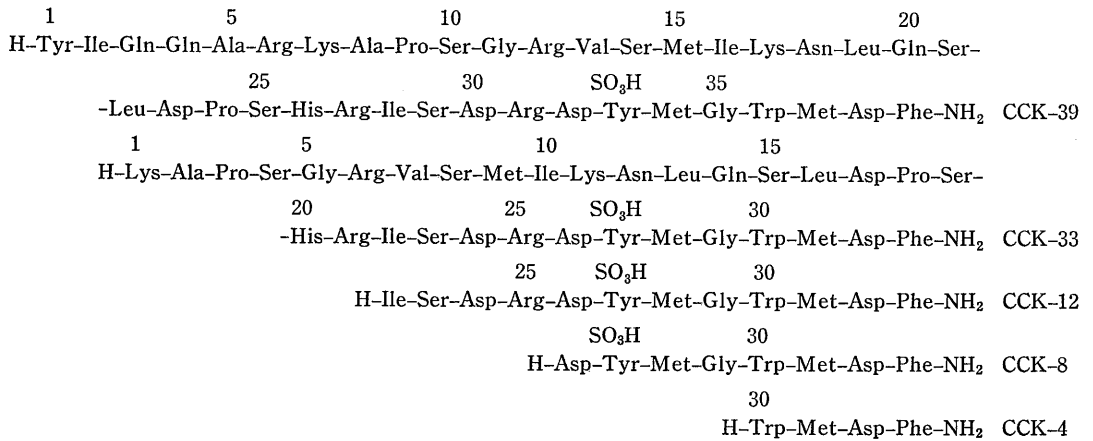


図1 CCK-39, CCK-33, CCK-12, CCK-8, CCK-4 のアミノ酸構成

残基が gastrin とまったく同じであることから、使用した抗体によっては CCK/gastrin 様免疫活性と記されている場合もある。

1975年 Vanderhaegen らは、ガストリン抗血清を用いて、ガストリン様免疫活性物質が、ヒト、イヌ、ハト、マス、カエルの脳に存在することを明らかにしたが¹¹⁴⁾、翌1976年には、Dockray は、Vanderhaeghen らのいう脳内活性は、免疫化学的にもクロマトグラフ分画上も gastrin ではなく、CCK のC端 fragment でありその大部分が CCK₈ であると報告している¹⁷⁾。この Dockray の所見は Mueller ら⁶⁹⁾と Rehfeld⁸⁴⁾ によって確認された。また中枢神経系に CCK 様免疫活性のあることが多くの哺乳動物から昆虫類、ヒドラにいたるまで報告されている。哺乳動物の脳における CCK の分布を調べた多くの報告に共通しているのは大脳皮質、嗅球、基底核、尾状核、視床下部と海馬に高濃度存在し、小脳、延髄には非常に少ないことである⁵⁾⁶⁾⁷⁾²⁶⁾³⁰⁾⁵⁶⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾⁹⁷⁾¹¹¹⁾。表2に Larsson と Rehfeld(1979)⁵⁶⁾によって測定されたモルモット脳各部の CCK 含量を示す。最近では脳の特定の核あるいはごく狭い部分だけに含まれる CCK に標識免疫測定法(RIA)が適用されており、Barden らのラットによる報告では、前頭葉極(Polus frontalis)と扁桃皮質核(N. amygdaloideus corticalis)に多いという⁴⁾。Beinfeld

表2 中枢神経各部および十二指腸・空腸の CCK 含有量の比較 (Larsson と Rehfeld, 1979の成績による)

部 位	CCK 濃度 (CCK-8 として) pmol/g wet weight
終 脳	
frontal cortex	214± 38
parietal cortex	145± 15
temporal cortex	280± 76
occipital cortex	76± 6
olfactory lobe	231±104
Hippocampus	55± 6
caudate nucleus putamen	167± 35
間 脳	
Thalamus	45± 12
Hypothalamus	74± 10
後 脳	
Cerebellum	1.2±0.3
Pons	113± 34
髄 脳	
Medulla oblongata(rostral)	25± 10
Medulla oblongata(caudal)	27± 7
消化管	
Duodenum	201± 43
Jejunum	244± 71

と Palkovits は、ラット視床下部では腹内側核(ventromedial nucleus), 背内側核(dorso-medial nucleus), 室周核(periventricular nucleus), 弓状核(arcuate nucleus), 正中隆起(median eminence), 乳頭体(mamillary body)の順で 2ng CCK/mg タンパク以上含まれてお

り、辺縁系 (limbic system) では、内側扁桃核 (medial amygdaloid nucleus), 外側扁桃核 (lateral amygdaloid nucleus), 外側中隔核 (lateral septal nucleus), 海馬 CA3 層 (Hippocampus CA3), 扁桃中心核 (central amygdaloid nucleus), 嗅結節 (olfactory tubercle), 対角束核 (Nucleus tractus diagonalis), 扁桃基底核 (basal amygdaloid nucleus), 分界条床核 (Nucleus of the bed of the stria terminalis) の順で 4ng/mg タンパク以上の高濃度の CCK が含まれていると報告している⁷⁾。

さらに免疫組織化学の手法により, CCK 免疫活性を示すニューロンの脳内における局在も明らかにされてきており, その結果も RIA による CCK の分布とよく一致している³⁰⁾³²⁾³⁸⁾⁴²⁾⁵⁶⁾⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾¹¹⁰⁾¹¹¹⁾¹¹²⁾¹¹³⁾。

大部分の新皮質の主にⅡ層とⅢ層には多くの双極性あるいは多極性の CCK 免疫活性陽性神経細胞体が存在し, その突起を上行性にⅠ層に, 下行性には, もっと深い部分にのびしている²⁰⁾⁸⁸⁾。また太いビーズ状の CCK 陽性線維が脳梁 (Corpus callosum) 内にみられ, 他側の大脳半球への連絡をうかがわせる²⁰⁾⁸⁸⁾。前交連 (anterior commissura) 中にも CCK 陽性線維がみられるのは, 嗅覚に関連した種々の神経核の連絡に関与していることを示しているのかもしれない¹¹³⁾。さらに CCK 陽性細胞は, 中脳吻側直線核 (Nucleus linearis rostralis), 背側縫線核の尾部 (caudal part of the nucleus raphe dorsalis), Sylvius 水道 (aque duct of Sylvius) 近傍に局存する細胞群¹¹¹⁾, Dahlström と Fuxe の A8, A9, A10 の領域にもみられる¹¹¹⁾。A8, A9, A10 の領域には多くのドーパミン含有細胞があることから, CCK 含有ニューロンとドーパミン含有ニューロンとの関連に興味をもたれる。Hökfelt らは外側下部に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を注入して中脳のドーパミンニューロン (mesencephalic dopaminergic neurons) を破壊すると側座核 (Nucleus accumbens) 嗅結節 (Tuberculum olfactorium), 分界条床核 (bed nucleus of stria terminalis) の大部分の CCK

と tyrosin hydroxylase (TH) 陽性線維が消失し, さらに脳室内にコルヒチンを注入し axoplasmic transport を抑制されたラットの脳について調べた結果では, A9 と A10 の細胞群に, CCK と TH 陽性細胞の存在することを報告している³⁸⁾³⁹⁾。また Vanderhaegen は 6-OHDA を黒質 (Substantia nigra) 内に注入すると黒質内の CCK 免疫活性の消失することをみており¹¹⁰⁾, CCK とドーパミンが同一のニューロン内に共存することを示唆する報告もある。

太い CCK 陽性線維が内側前脳束 (medial fore brain bundle) を走っており, 細い線維が側座核 (Nucleus accumbens), 尾状核一被殻 (Nucleus caudate putamen), 外側中隔核 (Nucleus septum lateralis) 分界条床核にあることから CCK ニューロンの吻側への走行が示唆されている³⁸⁾³⁹⁾¹¹¹⁾¹¹⁷⁾。また, ラットの片側の内側前脳束を電氣的に破壊すると, 破壊された側の腹側被蓋 (ventral tegmental area) に CCK₈ が蓄積し, 同側の辺縁系の CCK 濃度が低下する実験結果から Williams らは腹側被蓋領域から, CCK が辺縁系に関連する前脳に運ばれると示唆している¹¹⁷⁾。Emson らは, Huntington's 病患者の黒質の CCK を RIA で測定し有意に減少していたことから, 線条体 (尾状核と被殻) に CCK 免疫活性ニューロンの細胞体が存在することを示唆したが²²⁾, コルヒチンを線条体に直接注入した Vanderhaegen らの結果によると線状体にはそのような細胞群をみつけることができず, むしろ内側視索前核 (Nucleus preoptic medialis), 外側中隔核, 視床下部腹内側核, 分界条床核に多くの CCK 免疫活性の細胞がみられたことを報告している¹¹³⁾。しかし, 線状体に存在する CCK 陽性線維の起源については, より詳細な研究が必要である。

視床下部では, 旁室核 (Nucleus paraventricular) や視索上核 (Nucleus supraopticus) に多くの CCK 免疫活性細胞が存在し⁵⁸⁾¹¹¹⁾, CCK 免疫活性線維は下垂体神経葉にもみられ¹¹¹⁾, オキントシンと CCK の共存が予想された。最近, Beinfeld は, ラットを用い, 両側の旁室核を破

壊すると下垂体神経葉の CCK 含量が半分以下になること、バゾプレシンやオキソトシンの生理的分泌刺激後には神経葉の CCK 含量が著明に減少することをみている⁵⁾。Vanderhaeghen らは、CCK とオキソトシンの二重染色法によりオキソトシンと CCK が同一のニューロンに存在することを明らかにしており¹¹²⁾ 視床下部—下垂体系にも CCK が関与しているらしい。また、下垂体からのホルモン分泌は、CCK の直接、間接的な影響をうけることを、Vijayan ら (1979)¹¹⁵⁾、Morley ら (1979)⁶⁸⁾、Porter と Sander (1981)⁸³⁾ は示唆している。

脊髄においても後根の第ⅠとⅡ層に CCK 免疫活性線維がみられている⁵⁶⁾⁵⁸⁾¹¹¹⁾。この部位が、Substance P の局存部位と同じであることから、CCK と痛覚の関連性は興味のあるところである。最近 Schultzberg らが、カプサイシン処理した新生ラットの脊髄中の Substance P と CCK を RIA で測定した結果によると、後根の Substance P は著明に減少するが、CCK₈ には変化がみられなかった。しかし Substance P と CCK の両抗血清を用いた免疫組織化学による観察では、カプサイシン処理により両方の免疫活性反応が減少することを明らかにしている⁹⁸⁾。また、脊髄ではないが、Substance P と

CCK が同一のニューロン内に存在するという報告もある¹⁰⁰⁾。中脳水道周囲灰白質(periaqueductal mesencephalic central gray)には Substance P と CCK の両方の抗血清に反応する細胞群のあることが、免疫組織化学的に確かめられている。

中枢神経系に含まれている CCK 含量が種々の状態で変化することは、前述の Huntington's 病の他にも次のような報告がある。Straus と Yalow は、2~5日絶食した C₃H 系マウスと4日間絶食した LAF₁ マウスの大脳皮質の CCK は対照群の 1/4~1/2 に減少していたことを、Noyer らはラットの脳内 CCK は生れた直後では少いが、次第に増加し生後25日前後で成熟したラットのレベルに達すると報告している¹⁰⁶⁾。

表3に脳内 CCK 含有細胞および線維の分布を Vanderhaeghen¹¹³⁾ らの報告を参考にしてまとめた。

Ⅲ CCK のニューロン内分布と脳内合成

Pinget らは、ラット大脳皮質をホモジナイズし、細胞下分画試験を行ない、各分画に含まれる CCK 免疫活性を RIA で測定したところ、粗ホモジネートの約40%が Synaptosomes 分画に検出されたと報告している⁸⁰⁾。Emson らも、ラッ

表3 ラット中枢神経系における CCK 免疫活性を示す細胞体と線維の分布

	神 経 細 胞 体	神 経 線 維
新 皮 質 (Neocortex)	外顆粒層—第Ⅱ層 (Lamina granularis externa) 外錐体細胞層—第Ⅲ層 (Lamina pyramidalis externa) 帯 状 核 (Claustrum) 前 頭 葉 極 (Frontal poles)	外顆粒層—第Ⅱ層 (Lamina granularis externa) 外錐体細胞層—第Ⅲ層 (Lamina pyramidalis externa) 帯 状 核 (Claustrum)
中 間 皮 質 (Mesocortex)	帯 状 回 (Cingulate gyrus)	
旧 皮 質 (Paleocortex)	梨状前野 (Prepyriform) 扁桃周囲野 (Periamygdaloid) 内 嗅 野 (Entorhinal)	梨状前野 (Prepyriform) 扁桃周囲野 (Periamygdaloid) 内 嗅 野 (Entorhinal)

	神 經 細 胞 体	神 經 線 維
中 脳 (Mesencephalon)	吻側直線核 (N. linearis rostralis) 水道周囲灰白質 (periaqueductal gray) 腹側被蓋 (Ventral tegmental area—A 10) 黒質緻密帯 (Substantia nigra pars compacta—A 9) 外側黒質 (Substantia nigra pars lateralis—A 8)	吻側直線核 (N. linearis rostralis) 水道周囲灰白質 (Periaqueductal gray) 腹側被蓋 (Ventral tegmental area—A 10) 脚間核 (N. interpeduncularis) 上 丘 (Superior colliculus)
後 脳 (Metencephalon)	背側縫線核の尾部 (N. raphe dorsalis pars cudalis) 外側旁腕核 (N. parabrachialis dorsalis)	背側縫線核 (N. raphe dorsalis) 大 縫 線 核 (N. raphe magnus) 外側背絨帯核 (N. dorsalis lemniscus lateralis) 外側腹絨帯核 (N. ventralis lemniscus lateralis) 銹 斑 (Locus coeruleus)
延 髄 (Medulla oblongata)	延髄網様核 (N. reticularis medullae) 薄束核 (N. gracilis)	孤束核 (N. tractus solitarius) 交 連 核 (N. commissuralis) 下オリーブ複合体 (Inferior olivay complex)
脊 髄 (Spinal cord)		後角のⅠ, Ⅱ層 (Lamina I and II of the posterior horn) 灰白交連 (Grey commissure) 前 角 (Anterior horn)
白 質 路 (White tracts)		脳 梁 (Corpus callosum) 室旁視床路 (Paraventricular hypothalamic tract) 対 角 束 (Tractus diagonalis) 中隔線状体視床下部路 (Tractua septostriothalamicus) 内側前脳束 (Medial forebrain bundle) 視床分界条 (Stria terminalis) 延髄外側部の網様体 (Reticular foremation of the medulla lateral part) 前 交 連 (Anterior commissure)

N.=nucleus

トの脳皮質と視床下部について細胞下分画試験を行なった結果、CCKは、神経終末を含む crude particulate 分画にみられることを報告している²¹⁾。脳内における CCK の合成については、Goltermann らは、脳皮質で CCK が合成されていることを次のような実験で明らかにしている。ラットの大槽内に、³⁵S-メチオニン を注入して、15分から10時間にわたり、脳皮質の熱湯あるいは 0.5M 酢酸抽出物をクロマトグラフで分画し、CCK 分子への ³⁵S-メチオニンの組込みを調べた。³⁵S-メチオニンは、注入30分後には、CCK₃₃、CCK₈ の分画部位に出現するのを明らかにし、比較的短時間で脳内で合成されることを報告している²⁹⁾。

IV 脳 CCK の放出

Emson らは、ラット脳皮質の細片を表面灌流し、流出液中の CCK を RIA で測定した。脱分極性の刺激として 44mMKCl を含む灌流液で灌流すると著明な CCK の放出増加がみられたが、灌流液中に Ca⁺⁺ が含まれていない時は高 K⁺ 液で刺激しても CCK の放出増加のみられないことを報告している²¹⁾。これは、脳皮質に含まれている CCK の放出も、神経伝達物質、ホルモン、消化酵素などの分泌顆粒の放出と同様に、外液 Ca 依存性の放出であることを明らかにしたものである。

V 脳内における CCK の分解

脳内 CCK の大部分は、アミノ酸残基が8あるいは4の CCK₈ と CCK₄ といった低分子形のものであり、それらは高分子形の CCK を前駆体あるいは prohormone から酵素 (converting enzyme) により分離されてきたという報告がある。現在そのような酵素としてトリプシンとは若干性質を異にし¹⁰⁵⁾、アルギニン(Arg)-イソロイシン(Ile)、Arg-バリン(Val)や Arg-ロイシン(Leu)結合を切り、分子量がγグロブリンより大きいものと、Arg-アスパラギン酸(Asp)の結合を切る2種の加水分解酵素がみつけれられている⁶⁰⁾⁹⁰⁾。しかし、CCK₈ は、CCK₃₃ 以上の

生物活性をもつといわれているし、CCK₄ も腺外分泌腺では基本的に CCK₃₃ や CCK₈ と同じ作用をもっている⁹⁵⁾。膵内分泌腺からのインシュリンの放出には、CCK₄ の方が、CCK₈ よりも強い作用を示すことが知られているので⁸⁸⁾、もし CCK が神経系において神経伝達物質あるいは神経調節因子であるなら、CCK の分解に関し、上述の2種の加水分解酵素は、その役割をはたしていないと考えられる。最近、Deschodt-Lanckman と Bui は、精製したラット脳のシナプス膜標品と CCK₈ または CCK₄ を 37℃ で孵置し、孵置液中のトリプトファンを測定して、CCK₄ は CCK₈ より早く分解されること、また CCK₇、CCK₉ では脱硫形の方が早く分解されること、さらに、このシナプス膜を Triton X-100 で加溶性にし DEAE セルロースのクロマトグラフィーにより大小5つのピークに分画されることを明らかにして、シナプス膜に結合している酵素が CCK₈ や CCK₄ を分解することを明らかにしている¹⁶⁾。

VI 中枢神経系における CCK 受容体

Saito らは膵遊離腺房標本からのアミラーゼ放出に対し、¹²⁵I を標識していない CCK₃₃ とまったく同等の生理活性をもつ ¹²⁵I-BH-CCK とラットおよびマウスの脳各部の粗製膜標品を 24℃ で孵置し、CCK 受容体が中枢神経系に存在することを明らかにした。CCK 受容体の脳内分布は、脳皮質、嗅球、尾状核、海馬、視床下部に多く、それは、脳内 CCK 含有に関する多くの報告にある CCK の分布と一致していた⁹¹⁾⁹²⁾。CCK 受容体が脳内に存在することは Hays らによっても報告されている³⁴⁾。また、Saito らは、42時間絶食マウスの脳内 CCK 受容体を調べた結果では、嗅球と視床下部の受容体数が増加するが、その結合の親和性(Kd値)には変化しないこと⁹³⁾、またゴールドチオグルコースを腹腔内に投与し、視床下部内腹側部を破壊して肥満させたマウスの脳では、脳皮質、視床下部、嗅球の CCK 受容体数が増加するが、Kd値には変化がみられなかったことを報告し⁹⁴⁾、脳

内 CCK と摂食あるいは肥満との関連性を示唆している。Hays らは、ラット脳内 CCK 受容体の生後変化に関する実験で、生後徐々に受容体数が増加し、生後12日目に最高値になり、その後減少して26日目には、成熟ラットのレベルになるが、このような、受容体数変化時でも Kd 値は、ほとんど変化しなかったと報告している³⁶⁾。またカイニン酸(Kainic acid)を尾状核に注入するとその部位の CCK 受容体が、対照群の23%に低下すること³⁷⁾、Huntington 病患者の大脳基底核と大脳皮質の CCK 受容体数は、正常人のそれよりも少なく、さらに CCK 結合の Kd 値が高くなることなどは³⁵⁾、線条体の CCK が運動機能の調節に関与していることを示唆している。以上のように種々の状態で脳 CCK 受容体数および CCK 結合における Kd 値の変化、あるいは部位的相違がみられることは、今後脳内 CCK の役割を知る上の一助となるかもしれない。

VII CCK の中枢作用

CCK の中枢作用に関する研究の大部分は、大量の CCK の脳室内投与、あるいは末梢的に血管あるいは腹腔内への大量投与による実験にもとづいているが、現在次のような中枢作用が報告されている。

1. 鎮痛・鎮静効果ならびに自発運動抑制
2. 体温に対する作用
3. 高血糖作用
4. 摂食行動に対する作用
5. 脳内モノアミン系に対する作用
6. 下垂体からのホルモン分泌に対する作用
7. 中枢神経活動に対する直接作用
8. 中枢神経系細胞内代謝系に対する作用

VII-1 鎮痛・鎮静効果ならびに自発運動抑制作用

マウスに CCK₈(50~1000 μ g/kg 体重)を皮下投与すると約1時間持続する鎮痛と疼痛刺激に対する反応抑制がみられ、その効果はナロキソン(naloxone)で拮抗される¹²⁰⁾。さらに Jurna と Zetler は、ラットの水道周囲灰白質(per-

aqueducal grey), 尾状核(caudate nucleus), 内腹側視床(ventromedial thalamus)あるいは腰椎脊髄腔内に 10~40ng/ラットの CCK₈, または CCK₈と構造の類似しているセルレインを投与すると、温熱に対する tail-flie 反応の抑制が2時間にもわたってみられたが、鎮静効果は脳内に投与された時のみ観察されたと報告している⁴⁸⁾。CCK による無痛作用の発現は、CCK 受容体の分布や脳内 CCK 免疫活性の分布からみて CCK の直接作用であるかもしれないし、あるいは CCK が opioid peptides のようなものを介し間接的に作用している可能性もありその機序は不明である。この他、中枢抑制作用としては、マウスに CCK₈を大量皮下投与すると、鎮痛、カタレプシー、眼瞼下垂、自発運動の減少がみられる⁴⁴⁾⁽¹¹⁹⁾⁽¹²⁰⁾。また、CCK の投与量依存性で、ナロキサンで抑制されずに、hexobarbital による睡眠時間を延長させ、この効果は diazepam よりも強力である¹¹⁹⁾。さらにマウスへの皮下投与で strychnine, pentetrazol, bicuculline や picrotoxin などの痙攣剤による作用発現を遅延させる¹¹⁹⁾。amphetamine と類似的作用をもつ methylphenidate により引き起こされるステレオタイプの行動を CCK₈がおさえることから、CCK がドーパミン作動性機構に対し拮抗的に作用することが示唆されている¹²¹⁾。Itoh と Katsuura は、側脳室内に CCK を投与すると L-DOPA の腹腔内投与により引き起こされる諸症状をおさえることを報告している⁴⁴⁾。

VII-2 体温に対する作用

ボンベシン(bombesin)¹¹⁾⁽⁵¹⁾、 β -エンドルフィン(β -endorphin)⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁶¹⁾⁽¹⁰⁹⁾ニューロテンシン(neurotensin)⁸⁾⁽⁹⁾を脳室内に投与すると体温の下降を、TRH を投与すると体温上昇が観察されると報告されている。CCK もまた体温低下を起こす作用がある。Morley らは、ラットの側脳室内に 25ng あるいは 250ng/5 μ l を投与すると体温は 1.08 $^{\circ}$ C も低下し、その低下は、CCK 投与後15~60分間も有意であり、120分でもとの体温に回復することをみている⁶⁷⁾。Katsuura

と Itoh は、100ng の TRH の脳室内投与で、CCK による体温下降の持続がおさえられることを報告している⁵⁰⁾。しかし、CCK の投与量や、使用動物の状態、実験条件などを厳密にするなど、さらに確証される必要がある。

VII-3 高血糖作用

ウレタン麻酔下のラットの脳室内に CCK₈ (2.5~250ng) を投与すると、投与量依存性に血糖値が上昇する⁶⁶⁾。CCK による血糖上昇は、副腎除去ラットではみられないことから、ACTH-副腎皮質系あるいは、脳内での交感神経の outflow の刺激によるものと推論されている⁵⁷⁾。視床下部の腹内側核(ventromedial nucleus)の満腹中枢には、グルコースによって放電活動を上昇させるニューロン群があり、外側視床下部野(lateral hypothalamic area)にある摂食中枢には、グルコースによって放電活動を抑制させられるニューロン群があるので¹⁾¹⁴⁾⁷⁵⁾、次の項目で述べる CCK による食欲低下作用は、CCK による血糖上昇の二次作用である可能性もある。

VII-4 摂食行動に対する作用

1973年 Gibbs らが、ラットに末梢性に CCK を投与すると、摂食行動が抑制されると報告して以来²⁸⁾、類似の報告が多くの動物種(ヒト⁵³⁾¹⁰²⁾¹⁰⁸⁾、サル²³⁾²⁷⁾、ウサギ⁴¹⁾、ラット²⁾⁷²⁾⁸⁹⁾、マウス⁶⁵⁾⁷⁸⁾¹⁰⁷⁾、ヒツジ³¹⁾、ブタ³⁾、家禽⁹⁶⁾、肥満のヒト⁸¹⁾、遺伝的肥満のラット⁶³⁾⁶⁴⁾、遺伝的肥満のマウス⁶⁵⁾⁷⁸⁾¹⁰⁷⁾、視床下部腹内側核破壊による肥満ラット⁵⁵⁾)について報告されている。CCK を中枢性に投与しても同様の効果のあることは、ラット¹⁰⁴⁾、ヒツジ¹³⁾¹⁴⁾、ブタ⁷⁹⁾で報告されている。また中枢の CCK を中和してやるために、CCK 抗血清をヒツジの脳脊髄腔に2時間にわたって持続的に注入すると、食物摂取量が100%も増加するとも報告されている¹⁵⁾。しかし、ラットに CCK を中枢性に投与した実験では、摂食量の減少をおこさなかったという報告もあるが¹³⁾⁵⁹⁾⁷³⁾、Myers と McCaleb は、ノルエピネフリンにより引き起こされる摂食行動を、CCK の腹腔内投与と同様に、CCK の中枢性

投与によってもおさえられると報告している⁷²⁾。なぜこのような CCK の投与法により反応に種特異性があるのか不明である。また末梢性に投与された CCK が、どのような機序で摂食行動の抑制を起こすのかも不明である。末梢性に投与された CCK が中枢神経系に移行して効果を発現するには、CCK が blood-brain barrier を通過しなければならない。末梢血中の CCK 濃度が高まり、その一部が、もし blood-brain barrier を通過できるなら、摂食に関連のある視床下部には CCK 受容体が存在することから⁹²⁾、CCK は中枢性に作用している可能性もあるし、また脳内への CCK 投与が血糖値を上昇させること⁵⁷⁾、および視床下部へのグルコース投与が摂食行動をおさえることから¹⁰⁾⁷⁷⁾、脳内に入った CCK が血糖値を上昇させ、二次的にこの血糖上昇が視床下部に作用している可能性もある。しかし、CCK が blood-brain barrier をとおることができないとすると末梢神経の CCK 受容体が¹¹⁸⁾、血中 CCK 濃度の上昇を感知し、求心性にその情報中枢に伝えられるのかもしれない¹⁰³⁾。Smith らは、ラットを用い、横隔膜直下で両側の迷走神経を切断するか、迷走神経胃枝を切断すると CCK の末梢性投与による摂食量低下作用を著明におさえることを観察している¹⁰¹⁾。いずれにしても CCK の摂食行動に対する作用がみられるとしても、その生理学的機序には不明の点が多い。

VII-5 脳内モノアミン系に対する作用

Fekete らは、CCK₈ をラットの脳室内に投与し、脳内各部位のノルエピネフリン、ドーパミンおよび 5-HT 含量を調べた結果、視床下部、中脳、扁桃、中隔のノルエピネフリンとドーパミン含量は、CCK 投与量依存性が増加し、線条体の含有量が低下するが、5-HT については、視床下部、中脳、扁桃と線条体での含量が減少することを報告している²⁵⁾。さらに Fekete らは、最近、CCK とガストリンの両方を認識する抗血清(No. 4562)を脳室内に投与し、内因性 CCK を中和してやると、視床下部、中脳、扁桃、中隔のドーパミンとノルエピネフリン含量は減少

し、線条体で増加することを観察し、異なった脳の部位において、異なったモノアミンのレベルに対して、CCKが生理的に調節していることを示唆する報告をしている²⁴⁾。Kovácsらは、線条体細片への³H-ドーパミンの取り込みに対し、CCK₈はなんら効果をもたないが、CCK₈(50 μ M)は³H-ドーパミンを取り込んだ線条体からの著明な³H-ドーパミン放出を引き起こし、その放出は、56mMK⁺による放出刺激よりも強いものであったことを報告している⁵²⁾。

VII-6 下垂体からのホルモン分泌に対する作用

卵巣を剔除されたラットの脳室内に、4ng, 40ngあるいは500ngのCCKを注入すると、全ての投与量で成長ホルモン(growth hormone)と40ng CCKによりプロラクチンの血中濃度は上昇するが、黄体形成ホルモン(LH)とサイロトロピン(TSH)の血中濃度が低下する¹¹⁵⁾。また、血管内にCCK₈を投与するとプロラクチンの血中濃度のみが上昇する¹¹⁵⁾。オスラットの下垂体前葉とCCK₈とを孵置しても下垂体ホルモンの放出がみられなかったことから、Vijayanらは、CCKは、視床下部で作用していることを示唆している¹¹⁵⁾。しかし、Morleyらは、下垂体腫瘍から分離された培養細胞GH₃に10⁻⁸MのCCK₈を作用させると対照群に比べ有意な成長ホルモンの分泌がみられたことを報告している⁶⁸⁾。CCKあるいはセルレイン(カエルの皮膚から抽出され、構造的にも作用の上からもCCK₈によく似ているペプチド)の腹腔内投与により血中コルチコステロイドが上昇することから下垂体-副腎皮質系に対するCCKの作用も示唆された⁴⁵⁾⁸³⁾。下垂体剔除ラットでは作用がみられないことから副腎皮質に直接作用しているのではなく、脳室内にCCKを投与しても血中コルチコステロイド濃度は変化しない。また摘出下垂体にセルレインを作用させてもACTHの放出はみられない。迷走神経切断ラットに、CCKを腹腔内に投与しても血中コルチコステロイドの濃度には変化がみられないことから、CCKは末梢性に作用し、迷走神経求心

路を介して中枢に情報を伝え、血中ACTHの上昇ついでコルチコステロイドの上昇が起きることが、Itohらによって示唆されている⁴⁵⁾。また、Porterらは、CCKによるコルチコステロイド分泌は、視床下部またはそれより上位のレベルでのCCKの作用によるという可能性を示唆している⁸³⁾。

VII-7 中枢神経活動に対する直接作用

Ishibashiらは、直接微量の薬物を極局所的に投与できる多連微小電極法を用い、大脳皮質、視床、外側視床下部、腹内側視床下部の単一ニューロンの放電活動に対するCCK₈の効果をみている。大脳皮質では106個のニューロンにCCK₈を電気泳動的に作用させたところ19個のニューロンが放電活動を上昇させ、3個のニューロンが抑制された。外側視床下部では112個のニューロン中1個だけが、腹内側視床下部では、73個中3個だけに放電活動の上昇がみられたのみで、ほとんどのニューロンでは、まったく反応を示さず、視床では、63個中5個のニューロンの放電活動上昇がみられたことを報告している⁴³⁾。PhillisとKirkpatrickも、64個の大脳皮質ニューロン中18個に放電活動上昇をみている⁸²⁾。このようなことから大村と清水は、CCKによる摂食行動の修飾は、大脳皮質を介している可能性も否定できないと述べている⁷⁶⁾。DoddとKellyおよびKellyとDoddは海馬の細片を用いた実験で、海馬のCA₁部にあるpyramidal neuroneの表面に加圧によりCCKを投与し、pyramidal neuroneの細胞内電位を測定している。CCK₄とCCK₈は、活動電位の発生頻度の増加と膜抵抗の低下をとともなう脱分極の生じることを報告している¹⁹⁾⁵⁴⁾。Skirbollらは、ラット脳黒質緻密帯(Substantia nigra zona compacta)と腹側被蓋野(ventral tegmental area)のドーパミン含有ニューロンから放電活動を測定した結果、それらのニューロンの60~80%は、CCKの電気泳動的局所投与により放電頻度の上昇することをみている⁹⁹⁾。

VII-8 中枢神経系に対するCCKの新しい作用——中枢神経細胞内代謝系に対する作用——

最近, Kanno と Saito は, 走査型分光光度計 (Scanning Organ Spectrophotometer) を用いて細胞内酸化の磷酸化における重要な酵素であるチトクローム $a(a_3)$, b と $c+c_1$ の酸化還元状態に対する CCK_8 の効果をウシガエル灌流脳の大脳半球で調べている。アラビノース (300mM) を30秒間作用させて blood-brain barrier を開いておいて CCK_8 (0.1~30nM) を含む灌流液で灌流するとウシガエル大脳半球のチトクローム $a(a_3)$, b , $c+c_1$ は, 完全還元位 (100%還元) の20~30%相当の還元を示し, この時大脳半球の酸素消費量の増加, および大脳半球内 ATP 含有量も対照に比較し80%も増加することを観察している⁴⁹⁾。これらの実験事実は, 両生類であるウシガエルより得られたものであり, 哺乳動物についても確かめられなければならないが, 灌流脳の血管内に入れられた CCK が中枢神経に直接効果を発現させることを示したものである。通常 CCK が blood-brain barrier を通って脳内に移行しにくいとしても, blood-brain barrier が開かれている時は, 血中 CCK が脳内に入りやすくなることは想像できる。最近ラットの blood-brain barrier を介する物質の移動には日内リズムがあり午前4時頃が一番物質を通過させやすいという報告が出されている⁶²⁾。また, 一般に夜行性動物であるラットの摂食行動は, 明方に高まるといわれているので, 十二指腸内に入った食塊や消化産物により血中 CCK 濃度が高まる時間帯が, blood-brain barrier の物質通過の最大となる時間帯と一致するということは, 示唆に富む事実である。

VIII お わ り に

CCK の中枢作用は複雑で, その機序は混沌としており, いくつかの矛盾と推測の上に立って論じられている。 CCK が中枢において, 生理学的にどのような位置づけをされるかは, 今後の研究にまたれるところであろう。しかし, CCK が中枢神経系に存在すること, CCK がニューロン内で合成され, シナプス顆粒に含まれていること, CCK 含有ニューロンへの脱分極性

刺激で, 外液 Ca 依存性に放出されること, さらに種々の中枢作用のあることも明らかにされてきているし, また低分子形 CCK を分解する酵素も発見されたことなど, CCK が中枢神経系において, 神経伝達物質あるいは調節因子としての位置が次第に確実になっている。

また, 末梢血中の消化管ホルモンである CCK が, 種々の中枢効果を発現することが事実なら末梢と中枢を結ぶ新しい連絡系を腸・脳軸 (gut-brain axis) と表現することもできよう。

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. *Amer. J. Physiol.* **207**, 1146-1154
- 2) Anika, S. M., Houpt, T. R. & Houpt, K. A. (1977) Satiety elicited by cholecystokinin in intact and vagotomized rats. *Physiol. Behav.* **19**, 761-766
- 3) Anika, S. M., Houpt, T. R. & Houpt, K. A. (1981) Cholecystokinin and satiety in pig. *Amer. J. Physiol.* **240**, R310-R318
- 4) Barden, N., Mérand, Y., Rouleau, D. Moore, S., Dockray, G. J. & Dupont, A. (1981) Regional distributions of somatostatin and cholecystokinin-like immunoreactivities in rat and bovine brain. *Peptides* **2**, 299-302
- 5) Beinfeld, M. C., Meyer, D. K. & Brownstein, M. J. (1980) Cholecystokinin octapeptide in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system. *Nature* **288**, 376-378
- 6) Beinfeld, M. C., Meyer, D. K., Eskay, R. L., Jensen, R. T. & Brownstein, M. J. (1981) The distribution of cholecystokinin immunoreactivity in the central nervous system of the rat as determined by radioimmunoassay. *Brain Res.* **212**, 51-57
- 7) Beinfeld, M. C. & Palkovits, M. (1981) Distribution of cholecystokinin (CCK) in the hypothalamus and limbic system. *Neuropeptides* **2**, 123-129
- 8) Bissette, G., Nemeroff, C. B., Loosen, P. T., Prange, A. J., Jr. & Lipton, M. A. (1976) Hypothermia and intolerance to cold induced by intracisternal administration of the hypothalamic peptide neurotensin. *Nature* **262**, 607-609
- 9) Bloom, F., Segal, D., Ling, N. & Guillemin, R. (1976) Endorphins: Profound behavioral

- effects in rat suggest new etiological factors in mental illness. *Science* **194**, 630-632
- 10) Booth, D. A. (1968) Effect of intrahypothalamic glucose injection on eating and drinking elicited by insulin. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **65**, 13-16
 - 11) Brown, M. R., Rivier, J. & Vale, W. (1977) Bombesin: Potent effects on thermoregulation in the rat. *Science* **196**, 998-1000
 - 12) Chang, M. M., Leeman, S. E. & Niall, H. D. (1971) Amino acid sequence of substance P. *Nature, New Biol.* **232**, 86-87
 - 13) Della-Fera, M. A. & Baile, C. A. (1979) Cholecystokinin octapeptide: continuous picomole injections into the cerebral ventricles of sheep suppress feeding. *Science* **206**, 471-473
 - 14) Della-Fera, M. A. & Baile, C. A. (1980) CCK-octapeptide injected in CSF decreases meal size and daily food-intake in sheep. *Peptides* **1**, 51-54
 - 15) Della-Fera, M. A., Baile, C. A., Schneider, B. S. & Grinker, J. A. (1981) Cholecystokinin antibody injected in cerebral ventricles stimulates feeding in sheep. *Science* **212**, 678-689
 - 16) Deschodt-Lanckman, M. & Bui, N. D. (1981) Cholecystokinin octa- and tetrapeptide degradation by synaptic membranes. I. Evidence for competition with enkephalins for in vitro common degradation pathways. *Peptides* **2**, suppl. 2, 113-118
 - 17) Dockray, G. J. (1976) Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain. *Nature* **264**, 564-570
 - 18) Dockray, G. J. & Gregory, R. A. (1980) Relations between neuropeptides and gut hormones. *Proc. R. Soc. Lond. B* **210**, 151-164
 - 19) Dodd, J. & Kelly, J. S. (1981) The actions of cholecystokinin and related peptides on pyramidal neurones of the mammalian hippocampus. *Brain Res.* **205**, 337-350
 - 20) Emson, P. C., Hunt, S. P., Rehfeld, J. F., Golterman, N. & Fahrenkrug, J. (1980) Cholecystokinin and vasoactive intestinal polypeptide in the mammalian CNS: Distribution and possible physiological roles. In Costa, E. and Trabucchi, M. (eds) *Neural Peptides and Neural Communication*, Raven Press, New York, pp. 63-74
 - 21) Emson, P. C., Lee, C. M. & Rehfeld, J. F. (1980) Cholecystokinin octapeptide: vesicular localization calcium dependent release from rat brain in vitro. *Life Sci.* **26**, 2157-2163
 - 22) Emson, P. C., Rehfeld, J. F., Langevin H. & Rossor, M. (1980) Reduction in cholecystokinin-like immunoreactivity in the basal ganglia in Huntington's disease. *Brain Res.* **198**, 497-500
 - 23) Falasco, J. D., Smith, G. P. & Gibbs, J. (1979) Cholecystokinin suppresses sham feeding in the rhesus monkey. *Physiol. Behav.* **23**, 887-890
 - 24) Fekete, M., Kádár, T. & Telegdy, G. (1981) Effect of cholecystokinin antiserum on the brain monoamine content in rats. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **57**, 177-183
 - 25) Fekete, M., Kadar, T., Penke, B., Kovacs, K. & Telegdy, G. (1981) Influence of cholecystokinin octapeptide sulfate ester on brain monoamine metabolism in rats. *J. Neur. Transm.* **50**, 81-88
 - 26) Geola, F. L., Hershman, J. M., Warwick, R., Reeve, J. R., Walsh, J. H. & Tourtellotte, W. W. (1981) Regional distribution of cholecystokinin-like immunoreactivity in the human brain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **53**, 270-275
 - 27) Gibbs, J., Falasco, J. D. & McHugh, P. R. (1976) Cholecystokinin-decreased food intake in rhesus monkeys. *Amer. J. Physiol.* **230**, 15-18
 - 28) Gibbs, J., Young, R. C. & Smith, G. P. (1973) Cholecystokinin decreases food intake on rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **84**, 488-495
 - 29) Golterman, N. R., Rehfeld, J. F. & Roigaard-Petersen, H. (1980) In vivo biosynthesis of cholecystokinin in rat cerebral cortex. *J. Biol. Chem.* **255**, 6181-6185
 - 30) Greenwood, R. S., Godar, S. E., Reaves, T. A., Jr. & Hayward, J. H. (1981) Cholecystokinin in hippocampal pathway. *J. Comp. Neurol.* **203**, 335-350
 - 31) Grovum, W. L. (1981) Factors affecting the voluntary intake of food by sheep. 3. The effect of intravenous infusions of gastrin, cholecystokinin and secretin on motility of the reticulo-rumen and intake. *Br. J. Nutr.* **45**, 183-201
 - 32) Handelsmann, G. E., Meyer, D. K., Reinfeld, M. C. & Oertel, W. H. (1981) CCK-containing terminals in the hippocampus are derived intrinsic neurons: an immunohistochemical and radioimmunological study. *Brain Res.* **224**, 180-184
 - 33) Harper, A. A. & Raper, H. S. (1943) Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. *J. Physiol. (Lond.)* **102**, 115-125
 - 34) Hays, S. E., Beinfeld, M. C., Jensen, R. T.,

- Goodwin, F. K. & Paul, S. M. (1980) Demonstration of a putative receptor site for Cholecystokinin in rat brain. *Neuropeptides* **1**, 53-62
- 35) Hays, S. E., Goodwin, F. K. & Paul, S. M. (1981) Cholecystokinin receptors are decreased in basal ganglia and cerebral cortex of Huntington's disease. *Brain Res.* **225**, 452-456
- 36) Hays, S. E., Houston, S. H., Beinfeld, M. C. & Paul, S. M. (1981) Postnatal ontogeny of cholecystokinin receptors in rat brain. *Brain Res.* **213**, 237-241
- 37) Hays, S. E., Meyer, D. K. & Paul, S. M. (1981) Localization of cholecystokinin receptors on neuronal elements on rat caudate nucleus. *Brain Res.* **219**, 208-213
- 38) Hökfelt, T., Rehfeld, J. F., Skirboll, L., Iversen, B., Goldstein, M. & Markey, K. (1980) Evidence for coexistence of dopamine and CCK in mesolimbic neurones. *Nature* **285**, 476-478
- 39) Hökfelt, T., Skirboll, L., Rehfeld, J. F., Goldstein, M., Markey, K. & Dann, O. (1980) A subpopulation of mesencephalic dopamine neurones projecting to limbic areas contains a cholecystokinin-like peptide: evidence from immunohistochemistry combined with retrograde tracing. *Neuroscience* **5**, 2093-2124
- 40) Holaday, J. W., Loh, H. H. & Li, C. H. (1978) Unique behavioral effects of β -endorphin and their relationship to thermoregulation and hypothalamic function. *Life Sci.* **22**, 1525-1536
- 41) Haupt, T. R., Anika, S. M. & Wolff, N. C. (1978) Satiety effects of cholecystokinin and caerulein in rabbits. *Amer. J. Physiol.* **235**, R23-R28
- 42) Innis, R. B., Corres, F. M. A., Uhl, G. R., Schneider, B. & Snyder, S. H. (1979) Cholecystokinin octapeptide-like immunoreactivity: histochemical localization in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**, 521-525
- 43) Ishibashi, S., Oomura, Y., Okajima, T. & Shibata, S. (1979) Cholecystokinin, motilin and secretin effects on the central nervous system. *Physiol. Behav.* **23**, 401-403
- 44) Itoh, S. & Katsuura, G. (1981) Suppressive action of cholecystokinin octapeptide on behavioral effects of L-DOPA in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **75**, 313-316
- 45) Itoh, S., Katsuura, G., Hirota, R. & Odaguchi, K. (1980) Effect of caerulein on plasma corticosterone concentration in the rat. *Life Sci.* **27**, 2205-2210
- 46) Ivy, A. C. & Oldberg, E. (1928) A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *Amer. J. Physiol.* **86**, 599-613
- 47) Jorpes, E. & Mutt, V. (1966) Cholecystokinin and pancreozymin one single hormone? *Acta Physiol. Scand.* **66**, 196-202
- 48) Jurna, I. & Zetler, G. (1981) Antinociceptive effect of centrally administered caerulein and cholecystokinin octapeptide (CCK-8). *Eur. J. Pharmacol.* **73**, 323-331
- 49) Kanno, T. & Saito, A. (1982) Direct effect of CCK-8 stimulating respiratory chain in bullfrog brain. *Biomed. Res.* **3**, 313-318
- 50) Katsuura, G., Hirota, R. & Itoh, S. (1981) Cholecystokinin-induced hypothermia in the rat. *Experientia* **37**, 60
- 51) Kavaliers, M. & Hawkins, M. F. (1981) Bombesin alters behavioral thermoregulation in fish. *Life Sci.* **28**, 1361-1364
- 52) Kovács, G. L., Szabo, G., Penke, B. & Telegdy, G. (1981) Effects of cholecystokinin octapeptide on striatal dopamine metabolism and on apomorphine-induced stereotyped cage-climbing in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **69**, 313-319
- 53) Kissileff, H. R., Pi-Sunyer, F. X., Thornton, J. & Smith, G. P. (1981) Cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) decreases food intake in man. *Amer. J. Clin. Nutr.* **34**, 154-160
- 54) Kelly, J. S. & Dodd, J. (1981) Cholecystokinin and gastrin as transmitters in the mammalian central nervous system. In Martin, J. B., Reichlin, S. and Blick, K. L. (eds) *Neurosecretion and Brain Peptides*, Raven Press, New York, pp. 133-144
- 55) Kulkosky, P. L., Breckenridge, C., Krinsky, R. & Woods, S. C. (1976) Satiety elicited by the C-terminal octapeptide of cholecystokinin-pancreozymin on normal and VMH-lesioned rat. *Behav. Biol.* **18**, 227-234
- 56) Larsson, L. -I. & Rehfeld, J. F. (1979) Localization and molecular heterogeneity of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system. *Brain Res.* **165**, 201-218
- 57) Levine, A. S. & Morley, J. E. (1981) Cholecystokinin-octapeptide suppresses stress-induced eating by inducing hyperglycemia. *Regulatory Peptides* **2**, 353-357
- 58) Loren, I., Alumets, J., Hakanson, R. & Sundler, F. (1979) Distribution of gastrin and CCK-like peptides in the rat brain. *Histochem.* **56**, 249-257
- 59) Maddison, S. (1977) Intraperitoneal and intracranial cholecystokinin depress operant responding for food. *Physiol. Behav.* **19**, 819-824

- 60) Malesci, A., Straus, E. & Yalow, R. (1980) Cholecystokinin-converting enzymes in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 597-599
- 61) Martin, G. E. & Bacino, C. B. (1979) Action of intracerebrally injected β -endorphin on the rat's core temperature. *Eur. J. Pharmacol.* **59**, 227-236
- 62) Mato, M., Ookawara, S., Tootama, K. & Ishizaki, T. (1981) Chronobiological studies on the blood-brain barrier. *Experientia* **37**, 1013-1015
- 63) McLaughlin, C. L. & Baile, C. A. (1980) Feeding and drinking behavior responses to the adult Zucker obese rats to cholecystokinin. *Physiol. Behav.* **25**, 535-543
- 64) McLaughlin, C. L. and Baile, C. A. (1980) Decreased sensitivity of Zucker obese rats to the putative satiety agent cholecystokinin. *Physiol. Behav.* **25**, 543-548
- 65) McLaughlin, C. L. & Baile, C. A. (1981) Obese mice and the satiety effects of cholecystokinin, bombesin and pancreatic polypeptide. *Physiol. Behav.* **26**, 433-437
- 66) Morley, J. E. & Levine, A. S. (1980) Intraventricular cholecystokinin-octapeptide produces hyperglycemia in rats. *Life Sci.* **28**, 2187-2190
- 67) Morley, J. E., Levine, A. S. & Lindblad, S. (1981) Intraventricular cholecystokinin-octapeptide produces hypothermia in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **74**, 249-251
- 68) Morley, J. E., Melmed, S., Briggs, J., Carlson, H. E., Hershman, J. M., Solomon, T. E., Lamers, C. & Damassa, D. A. (1979) Cholecystokinin octapeptide releases growth hormone from the pituitary in vitro. *Life Sci.* **25**, 1201-1206
- 69) Muller, J. E., Straus, E. & Yalow, R. S. (1977) Cholecystokinin and its COOH-terminal octapeptide in the big brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 3035-3037
- 70) Mutt, V. & Jorpes, E. (1968) Structure of porcine cholecystokinin pancreozymin. 1. Cleavage with thrombin and with trypsin. *Eur. J. Biochem.* **6**, 156-162
- 71) Mutt, V. & Jorpes, E. (1971) Hormonal polypeptides of the upper intestine. *Biochem. J.* **125**, 57-58
- 72) Myers, R. D. & McCaleb, M. L. (1981) Peripheral and intrahypothalamic cholecystokinin act on the noradrenergic "feeding circuit" in the rat's diencephalon. *Neuroscience* **6**, 645-655
- 73) Nemeroff, C. B., Osbahr, A. J., II, Bisette, G., Jahnke, G., Lipton, M. A. & Prange, A. J., Jr. (1978) Cholecystokinin inhibits tail pinch eating in rats. *Science* **200**, 793-794
- 74) Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, H. & Wayner, M. J. (1969) Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* **222**, 282-248
- 75) Oomura, Y., Ooyama, H., Sugimori, M., Nakamura, T. & Yamada, Y. (1974) Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurone in the rat lateral hypothalamus. *Nature* **247**, 284-286
- 76) 大村 裕・清水宣明 (1981) 摂食行動と脳ペプチド. *代謝* **18**, 1235-1245
- 77) Panksepp, J. & Nance, D. M. (1972) Insulin, glucose and hypothalamic regulation of feeding. *Physiol. Behav.* **9**, 447-452
- 78) Parrott, R. F. & Batt, A. L. (1980) The feeding response of obese (genotype, ob ob) and their wild-type littermates to cholecystokinin (pancreozymin). *Physiol. Behav.* **24**, 751-753
- 79) Parrott, R. F. & Baldwin, B. A. (1981) Operant feeding and drinking in pigs following intracerebroventricular injection of synthetic cholecystokinin octapeptide. *Physiol. Behav.* **26**, 419-422
- 80) Pinget, M., Straus, E. & Yalow, R. (1978) Localization of cholecystokinin-like immunoreactivity in isolated nerve terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**, 6324-6326
- 81) Pi-Sunyer, F. X., Kissileff, H. R., Thornton, J. & Smith, G. P. (1981) Cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) decreases food intake in obese men. *Clin. Res.* **29**, A631
- 82) Phillis, J. W. & Kirkpatrick, J. R. (1980) The actions of motilin, luteinizing hormone releasing hormone, cholecystokinin, somatostatin, vasoactive intestinal peptide, and other peptides on rat cerebral cortical neurons. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **58**, 612-623
- 83) Porter, J. R. & Sander, L. D. (1981) The effect of cholecystokinin octapeptide on pituitary-adrenal hormone secretion. *Regulatory Peptides* **2**, 245-252
- 84) Rehfeld, J. F. (1978) Immunochemical studies on cholecystokinin. II. Distribution and molecular heterogeneity in the central nervous system and small intestine of man and hog. *J. Biol. Chem.* **253**, 4022-4030
- 85) Rehfeld, J. F. (1980) Cholecystokinin. *Trend in Neuroscience* March, 1980 65-67
- 86) Rehfeld, J. F. (1981) Four basic characteristics of the gastrin-cholecystokinin system. *Amer. J. Physiol.* **240**, G255-G266
- 87) Rehfeld, J. F., Goltermann, N. R., Larsson, L. -I., Emson, P. M. & Lee, C. H. (1979) Gastrin and cholecystokinin in central and

- peripheral neurons. *Fed. Proc.* **38**, 2325-2329
- 88) Rehfeld, J. F., Larsson, L. -I., Goltermann, N. R., Schwartz, T. W., Holst, J. J., Jensen, S. L. & Morley, J. S. (1980) Neural regulation of pancreatic hormone secretion by C-terminal tetrapeptide of CCK. *Nature* **284**, 33-38
 - 89) Rernstein, I. L., Lotter, E. C. & Zimmerman, J. C. (1976) Cholecystokinin-induced satiety in wealing rats. *Physiol. Behav.* **17**, 541-543
 - 90) Ryder, S. W., Straus, E. & Yalow, R. S. (1980) Further chracterization of brain cholecystokinin-converting enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 3669-3671
 - 91) Saito, A., Goldfine, I. D. & Williams, J. A. (1981) Characterization of receptors for cholecystokinin and related peptides in mice cerebral cortex. *J. Neurochem.* **37**, 483-490
 - 92) Saito, A., Sankaran, H., Goldfine, I. D. & Williams, J. A. (1980) Cholecystokinin receptors in the brain : characterization and distribution. *Science* **208**, 1155-1156
 - 93) Saito, A., Williams, J. A. & Goldfine, I. D. (1981) Alterations in brain cholecystokinin receptors after fasting. *Nature* **289**, 599-600
 - 94) Saito, A., Williams, J. A., Waxler, S. H. & Goldfine, I. D. (1982) Alterations of brain CCK receptors in mice made obese with goldthio-glucose. *J. Neurochem.* **39**, 525-529
 - 95) Sankaran, H., Bailey, A. & Williams, J. A. (1981) CCK₄ contains the full hormonal information of cholecystokinin in isolated pancreatic acini. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **103**, 1356-1362
 - 96) Savory, C. J. & Gentle, M. J. (1980) Intravenous injections of cholecystokinin and caerulein suppress food intake in domestic fowls. *Experientia* **36**, 1191-1192
 - 97) Schneider, B. S., Monahan, J. M. & Hirsch, J. (1979) Brain cholecystokinin and nutritional status in rats and mice. *J. Clin. Invest.* **64**, 1348-1356
 - 98) Schultzberg, M., Dockray, G. J. & Williams, R. G. (1982) Capsaicin depletes CCK-like immunoreactivity detected by immunohistochemistry but not that measured by radio-immunoassay in rat dorsal spinal cord. *Brain Res.* **235**, 198-204
 - 99) Skirboll, L., Grace, A. A., Hommer, D. W., Rehfeld, J., Goldstein, M., Hökfelt, T. & Bunney, B. S. (1981) Peptide-monoamine coexistence : studies of the actions of cholecystokinin-like peptide on the electrical activity of midbrain dopamine neurons. *Neuroscience* **6**, 2111-2124
 - 100) Skirboll, L., Hökfelt, T., Rehfeld, J., Cuello, A. C. & Dockray, C. (1982) Coexistence of substance P- and cholecystokinin-like immunoreactivity inneurona of the mesencephalic periaqueductal central gray. *Neurosci. letters* **28**, 35-39
 - 101) Smith, G. P., Jerome, C., Cushin, B. J., Etermo, R. & Simansky, K. J. (1981) Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science* **213**, 1036-1037
 - 102) Stacher, G., Bauer, H. & Steinringer, H. (1979) Cholecystokinin decreases appetite and activation evoked by stimuli arising from the preparation of a meal in man. *Physiol. Behav.* **23**, 235-331
 - 103) Stein, L. J. & Woods, S. C. (1981) Cholecystokinin and bombesin act independently to decrease food intake in the rat. *Peptides* **2**, 431-436
 - 104) Stern, J. J., Cudillo, C. A. & Kruper, J. (1976) Ventromedial hypothalamus and short-term feeding suppression by caerulein in male rat. *J. Comp. Physiol.* **90**, 484-490
 - 105) Straus, E., Malesci, A. & Yalow R. S. (1978) Characterization of a nontrypsin cholecystokinin converting enzyme in mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**, 5711-5714
 - 106) Straus, E. & Yalow, R. S. (1980) Brain cholecystokinin in fasted and fed mice. *Life Sci.* **26**, 969-970
 - 107) Strohmayer, A. J. & Smith, G. P. (1981) Cholecystokinin inhibits food-intake in genetically-obese (C57BL-6J-ob) mice. *Peptides* **2**, 39-43
 - 108) Sturdevant, R. A. & Goetz, H. (1976) Cholecystokinin both stimulates and inhibits human food intake. *Nature* **261**, 713-715
 - 109) Tseng, L. -F., Loh, H. H. & Li, C. H. (1977) Human β -endorphin. Development of tolerance and behavioral activity in rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **74**, 390-396
 - 110) Vanderhaeghen, J. J. (1981) Gastrins and cholecystokinin in central nervous system and hypophysis. In Dumont, J. E. and Nunez, J. (eds) *Hormones and Cell Regulation*, Elsevier, Amsterdam, pp. 149-168
 - 111) Vanderhaeghen, J. J., Lotstra, F., De Mey, J. & Gilles, C. (1980) Immunohistochemical localization of cholecystokinin- and gastrin-like peptides in the brain and hypophysis of the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 1190-1194
 - 112) Vanderhaeghen, J. J., Lotstra, F., Vandesande, F. & Dierickx, K. (1981) Coexistence of chole-

- cystokinin and oxytocin-neurophysin in some magnocellular hypothalamo-hypophyseal neurones. *Cell Tiss. Res.* **221**, 227-232
- 113) Vanderhaeghen, J. J., Lotstra, F., Vierendeels, G., Gilles, C., Deschepper, C. & Verbanck, P. (1981)Cholecystokinin in the central nervous system and neurohypophysis. *Peptides* 2, supp. 2, 81-88
- 114) Vanderhaeghen, J. J., Signeau, J. C. & Gepts, W.(1975)New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies. *Nature* **257**, 604-605
- 115) Vijayan, E., Samson, W. K. & McCann, S. M.(1979) In vivo and in vitro effects of cholecystokinin on gonadotropin, prolactin, growth hormone and thyrotropin release in the rat. *Brain Res.* **175**, 295-302
- 116) Von Euler, U. S. & Gaddum, J. H.(1931)An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.(Lond.)* **72**, 74-87
- 117) Williams, R. G., Gayton, R. J., Zhu, W. -Y. & Dockray, G. J. (1981) Changes in brain cholecystokinin octapeptide following lesions of the medial forebrain bundle. *Brain Res.* **213**, 227-230
- 118) Zarbin, M. A., Wamsley, J. K., Innis, R. B. & Kuhar, M. J.(1981)Cholecystokinin receptors presence and axonal flow in the vagus nerve. *Life Sci.* **29**, 697-705
- 119) Zetler, G.(1980a)Effects of cholecystokinin-like peptides on rearing activity and hexobarbital-induced sleep. *Eur. J. Pharmacol.* **66**, 137-139
- 120) Zetler, G.(1980b)Analgesia and ptosis caused by caerulein and cholecystokinin octapeptide (CCK-8). *Neuropharmacol.* **19**, 415-422
- 121) Zetler, G.(1981)Central depressant effects of caerulein and cholecystokinin octapeptide (CCK-8)differ from those of diazepam and haloperidol. *Neuropharmacol.* **20**, 277-283

ラット副睾丸脂肪組織におけるエピネフリン、ノルエピネフリン、
カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用に及ぼす Ca^{2+}
ならびにカルモデュリン阻害剤の影響

井 沢 鉄 也・小清水英司・駒 林 隆 夫*・坪 井 実*
(東京薬科大学体育学教室・第二薬理学教室*)

Effects of Ca^{2+} and calmodulin inhibitors on lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH in rat epididymal adipose tissue. Tetsuya IZAWA, Eiji KOSHIMIZU, Takao KOMABAYASHI* and Minoru TSUBOI* (*Department of Physical Education, Department of Pharmacology, Tokyo College of Pharmacy**)

The effects of Ca^{2+} and calmodulin inhibitors on lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH in rat epididymal adipose tissue were investigated.

1. Omission of Ca^{2+} from the incubation medium slightly depressed lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine and ACTH. Lipolysis induced by caffeine was significantly depressed.

2. Lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH was strongly depressed when Ca^{2+} -deficient tissue was incubated in Ca^{2+} -free Ringer solution.

3. In Ca^{2+} -deficient tissue, the addition of 0.75mM Ca^{2+} apparently restored lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine and ACTH, whereas that by caffeine was restored to only approximately 89%.

4. The addition of La^{3+} markedly inhibited lipolysis induced by each agonist.

5. The Ca^{2+} antagonists such as verapamil and diltiazem dose-dependently inhibited lipolysis induced by each agonist.

6. The specific calmodulin inhibitors such as chlorpromazine, trifluoperazine and W-7 markedly inhibited lipolysis induced by each agonist.

These results strongly support the possible key role that the redistribution and influx of Ca^{2+} may play in lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH, and further suggest that calmodulin may affect lipolysis.

key words: epididymal adipose tissue, epinephrine-induced lipolysis, norepinephrine-induced lipolysis, caffeine-induced lipolysis, ACTH-induced lipolysis, movements of Ca^{2+} , calmodulin inhibitors.

I. 結 言

脂肪細胞において、 β -作用をもつカテコールアミン類はアデニル酸シクラーゼを賦活し、ホルモン感受性リパーゼ活性を高め脂肪動員を促進させる。その際に cyclic AMP (以下 cAMP と略す) が極めて普遍的な 2nd messenger として働くことが知られている(Fain)⁶⁾。しかしながら Lopez et al.²²⁾ が ACTH による脂肪動員過程に細胞外カルシウムが関係することを指摘して以来、カルシウムは cAMP とともに脂

肪動員過程において cAMP と同様に messenger としての機能をもつ可能性が数多く報告されてきた(Efendić et al.⁵⁾, Kissebah et al.¹⁶⁾, Schimmel²⁹⁾, Siddle & Hales³¹⁾。この可能性を示す実験として、Kissebah et al.¹⁶⁾ や Siddle & Hales³¹⁾ の報告は局所麻酔剤による脂肪動員の抑制作用は Ca^{2+} の動きを阻害することによって発現するのではないかと述べている。また Schimmel³⁰⁾ は、これはただ単に Ca^{2+} の取り込み作用だけではなく Ca^{2+} の細胞内再分布が重要な役割を持つことを示唆している。

以上のようなことから、脂肪動員過程は、cAMP の他に Ca^{2+} の動きによっても修飾を受

けているものと考えられる。しかし、現在のところこれを明確に説明するには至っていない。

また Kakiuchi et al.¹³⁾, Cheung³⁾らにより見出されたカルモデュリンは種々の生理現象に広く関与している可能性が考えられる。例えば、赤血球の Ca^{2+} ポンプ機構(Haaker & Racker¹⁰⁾, Larsen & Vincenzi²¹⁾ や平滑筋収縮(Dabrowska et al.⁴⁾), 膵臓でのインスリン分泌(Sugden et al.³⁴⁾, Valverde et al.³⁵⁾, Yaga et al.³⁸⁾ などである。このようにカルモデュリンが Ca^{2+} 受容蛋白として重要な役割をもつことが報告されている。また、最近脂肪細胞においてもカルモデュリンの存在が Landt & McDonald¹⁹⁾により確認された。さらに、Pershad-singh et al.²⁵⁾ は形質膜の Ca^{2+} 輸送機序がカルモデュリンにより賦活されることを報告している。以上のようにカルモデュリンも Ca^{2+} と同様に脂肪動員過程で何らかの役割を果たすものと推察される。

本研究は脂肪動員過程における Ca^{2+} およびカルモデュリンの役割をそれぞれの阻害薬を用いて検討し、脂肪動員過程を明らかにする目的で行なったものである。

II. 実験方法

実験材料には Wistar 系ダイコクネズミ(雄性 200~250 g)の副睾丸脂肪組織を用いた。リンゲル液は Krebs リン酸緩衝液(1/2の Ca^{2+} を含む)にウシ血清アルブミン(fraction V, 和光純薬K.K.)を2%の割合に溶解させ、pH7.4に調整したものを用いた。実験は18時間絶食を施した後に行なった。組織は断頭放血後すばやく摘出し、末端部の小片(70~90mg)を3mlのリンゲル液が入っている反応フラスコ内に浮遊させ、空気相、37.5℃の恒温条件下で120分間 incubation を行なった。その後、一部の濾液がグリセロールの定量に用いられた。

なお、 Ca^{2+} free リンゲル液は正常リンゲル液より CaCl_2 を除去したものを用いた。組織を脱 Ca^{2+} 処理する場合は Ca^{2+} の代わりにEGTAを2mMになるように調整したリンゲル液(pH

7.4) 中に、酸素飽和下にて1時間浸すという方法を用いた。また Ca^{2+} や La^{3+} 添加実験には、リン酸緩衝液の代わりに Tris-HCl 緩衝液を用いた。

グリセロールの定量は Korn 法¹⁸⁾ならびに酵素法⁷⁾を併用して行なった。

使用した薬剤はエピネフリン(第一製薬K.K.), ノルエピネフリン(三共K.K.), カフェイン(和光純薬K.K.), ACTH(第一製薬K.K.), ベラパミル(エーザイ), デルチアゼム(田辺製薬K.K.), クロルプロマジン(塩野義製薬K.K.), トリフルオペラジン(吉富製薬K.K.), W-7(理科研K.K.)であった。

III. 実験結果

予備実験において各種薬物の脂肪動員作用は $5.5\mu\text{M}$ エピネフリン, $5.5\mu\text{M}$ ノルエピネフリン, 3mM カフェインおよび $0.5\mu\text{M}$ ACTH で著明な動員作用が確認された。その結果、以後の実験においては各種薬物の濃度はすべて上記の濃度を用いた。

A. リンゲル液中の Ca^{2+} 除去および組織の脱 Ca^{2+} 処理の影響

Table 1 は正常リンゲル液より CaCl_2 を除去した Ca^{2+} free リンゲル液に正常組織や脱 Ca^{2+} 処理組織を浮遊させ、これにエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH を添加した時の脂肪動員作用を示したものである。正常組織を用いてのエピネフリン、ノルエピネフリンおよび ACTH の脂肪動員作用は外液 Ca^{2+} の除去により減弱した。一方、カフェインでは正常リンゲル液の場合と比較して著明に低下した。また、あらかじめ脱 Ca^{2+} 処理された組織を Ca^{2+} free リンゲル液に入れ、エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH を添加した実験ではいずれの場合も脂肪動員作用が著明に低下した。

B. 脱 Ca^{2+} 処理組織に対する Ca^{2+} 添加の影響

Fig. 1 は脱 Ca^{2+} 処理された組織を Ca^{2+} free リンゲル液に入れ、これに Ca^{2+} を添加した時

Table 1. Effect of Ca^{2+} on lipolysis stimulated by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH.

Conditions		Glycerol release ($\mu\text{moles}/100 \text{ mg/hr}$)
Control	Normal Ringer+Normal tissue	0.092 ± 0.013
5.5 μM Epinephrine	Normal Ringer+Normal tissue	0.332 ± 0.01
	Ca^{2+} -free Ringer+Normal tissue	0.315 ± 0.007
	Ca^{2+} -free Ringer+ Ca^{2+} -deficient tissue	$0.249 \pm 0.016^*$
5.5 μM Norepinephrine	Normal Ringer+Normal tissue	0.316 ± 0.016
	Ca^{2+} -free Ringer+Normal tissue	0.295 ± 0.004
	Ca^{2+} -free Ringer+ Ca^{2+} -deficient tissue	$0.183 \pm 0.006^*$
3 mM Caffeine	Normal Ringer+Normal tissue	0.283 ± 0.018
	Ca^{2+} -free Ringer+Normal tissue	$0.205 \pm 0.025^*$
	Ca^{2+} -free Ringer+ Ca^{2+} -deficient tissue	$0.181 \pm 0.007^*$
0.5 μM ACTH	Normal Ringer+Normal tissue	0.302 ± 0.037
	Ca^{2+} -free Ringer+Normal tissue	0.290 ± 0.039
	Ca^{2+} -free Ringer+ Ca^{2+} -deficient tissue	$0.154 \pm 0.013^*$

Adipose tissue sections (approx. 70~90 mg) were incubated in 3 ml Krebs-Ringer phosphate buffer containing 2 % bovine serum albumine for two hours at 37.5°C. Ca^{2+} -deficient tissue was prepared in the medium containing 2 mM EGTA (final concentration) for one hour. Each value represents the mean $\pm$ S. E. * $p < 0.05$ compared with the corresponding value with normal Ringer.

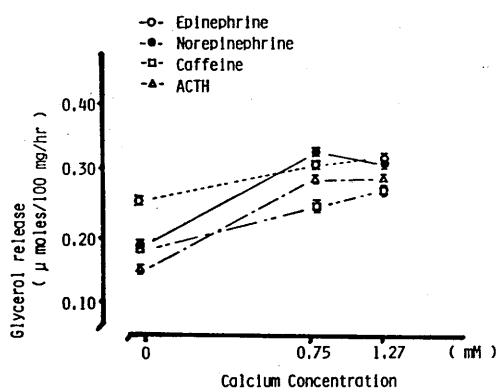


Fig. 1. Effects of Ca^{2+} on lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH in the Ca^{2+} -deficient tissue. The phosphate buffer was substituted for Tris-HCl buffer. The other experimental conditions were the same as in Table 1. Each point represents the mean $\pm$ S. E.

のエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH による脂肪動員作用の変化を示したものである。エピネフリン、ノルエピネフリンおよび ACTH の脂肪動員作用は 0.75

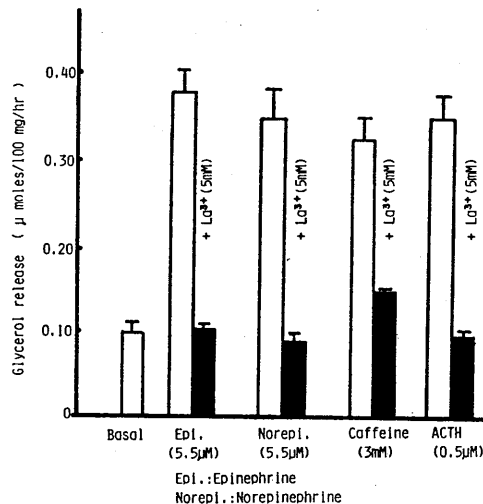


Fig. 2. Effect of La^{3+} on lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH. The experimental conditions were the same as in Fig. 1 except the Ca^{2+} -deficient tissue.

mM の Ca^{2+} 添加で正常組織における脂肪動員レベルまでは回復した。一方、カフェインでは他の薬物の場合より悪く約 89% の回復率であ

った。

C. エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用におよぼす La^{3+} の影響

Fig. 2 はエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用におよぼす 5 mM La^{3+} 添加の影響を示したもので

ある。その結果、いずれの場合も脂肪動員作用は著明に抑制された。

D. エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用におよぼすベラパミルおよびディルチアゼムの影響

Fig. 3 はエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用にお

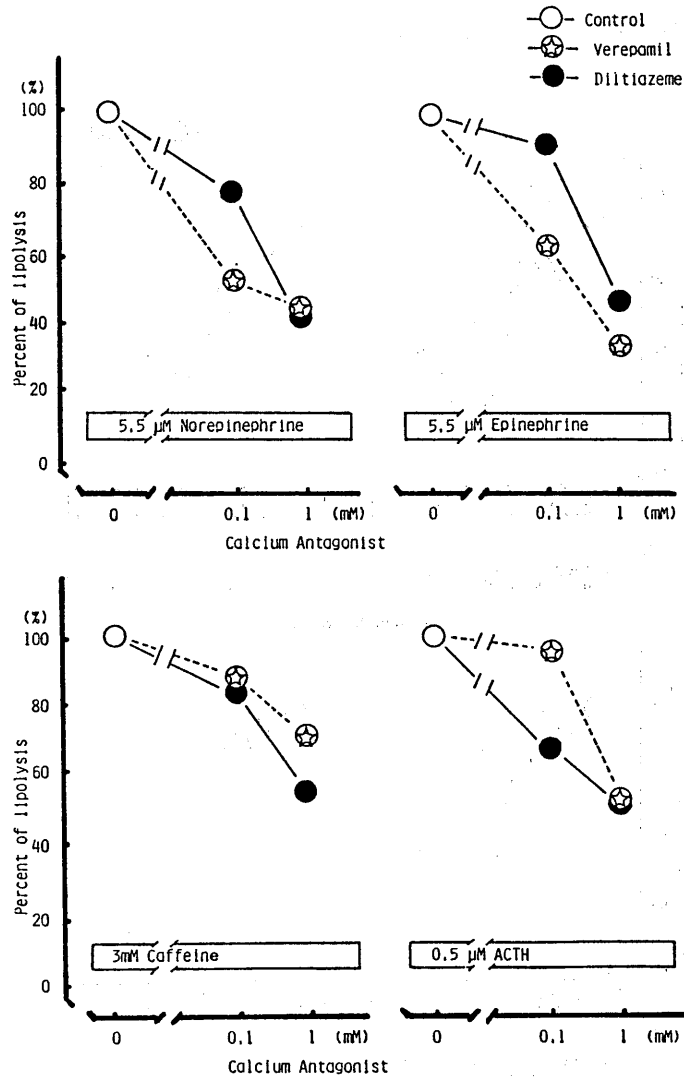


Fig. 3. Effects of verapamil and diltiazeme on lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH. Adipose tissue sections (approx. 70~90mg) were incubated in 3 ml Krebs-Ringer phosphate buffer containing 2 % bovine serum albumine for two hours at 37.5°C. The maximal lipolysis by each agonist alone in control solution was taken as 100%.

よぼすベラパミルおよびディルチアゼムの影響を示したものである。脂肪動員作用はいずれの場合もベラパミルおよびディルチアゼムの添加濃度にはば依存した形で抑制された。

E. エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用におよぼすクロルプロマジン、トリフルオペラジンおよび W-7 の影響

Fig. 4 はエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用にお

よぼすクロルプロマジン、トリフルオペラジンおよび W-7 の影響を示したものである。エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用は 0.1mM および 1mM のクロルプロマジン添加により著明に抑制された。同様に、0.1mM および 1mM のトリフルオペラジン添加では濃度依存的にそれぞれの脂肪動員作用を抑制した。一方、W-7 を添加した場合、9 μM においてエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用はわず

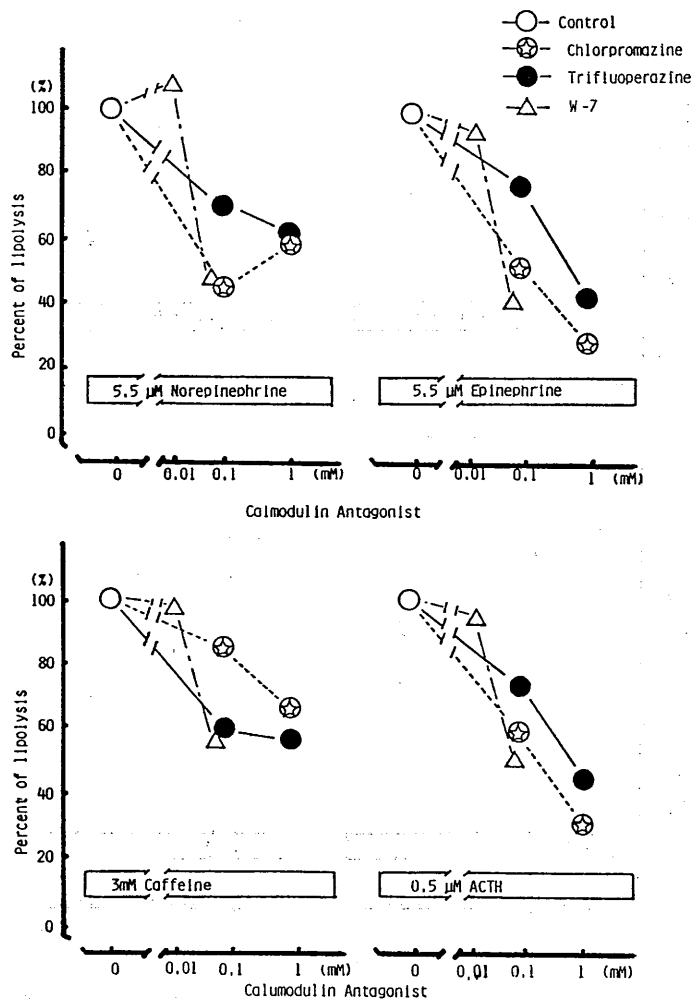


Fig. 4. Effects of chlorpromazine, trifluoperazine and W-7 on lipolysis induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH. The experimental conditions were the same as in Fig. 3. The maximal lipolysis by each agonist alone in control solution was taken as 100%.

かに抑制されたが、ノルエピネフリンではノルエピネフリン単独の場合とほとんど変わらなかった。しかしながら、W-7の添加濃度を $90\mu\text{M}$ と10倍に増加すると、いずれの脂肪動員作用も著明に抑制された。

IV. 考 察

骨格筋や平滑筋の収縮過程および副腎髄質や脾臓の刺激分泌連関過程においても、 Ca^{2+} が重要な役割を果たしている。本実験においてもリンゲル液から Ca^{2+} を除去するとエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよびACTHの脂肪動員作用が低下すること、ならびに脂肪組織を脱 Ca^{2+} 処理すると脂肪動員作用が著明に低下すること(Table 1)。また Ca^{2+} の添加によって脱 Ca^{2+} 処理組織の脂肪動員作用がほぼ回復したこと(Fig. 1)は、前述した組織と同様に脂肪動員過程において Ca^{2+} が重要な役割を持つことを示唆している。

Keryer & Rossignol¹⁵⁾はラット耳下腺において、カルバコールによる Ca^{2+} uptakeの増加が 1mM La^{3+} の追添加によって抑制されることを報告している。また、足立¹⁾は血管平滑筋のノルエピネフリンによる収縮やK拘縮において、 Ca^{2+} のfluxが La^{3+} の追添加により著明に抑制されることを報告している。さらに、Pershad-singh & McDonald²⁷⁾はラット脂肪細胞の形質膜において、 $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - \text{ATPase}$ の活性が La^{3+} により完全に抑制されることを報告している。われわれの実験結果(Fig. 2)においてもエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよびACTHの脂肪動員作用は 5mM La^{3+} の追添加によって著明に抑制された。この La^{3+} の抑制作用は、形質膜の Ca^{2+} channel 阻害や $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - \text{ATPase}$ の活性阻害に関連をもつものと著者らは考えている。

Kissebah et al.¹⁶⁾やSiddle & Hales³¹⁾らは局所麻酔剤により脂肪動員が抑制されたことを観察し、この抑制は局所麻酔剤によって Ca^{2+} の膜輸送が阻害されたためであると考えている。また、Schimmel³⁰⁾は脂肪動員剤による

Ca^{2+} の細胞内再分布が局所麻酔剤や Mn^{2+} 、 Co^{2+} によって阻害され、その結果脂肪動員が抑制されることから、脂肪動員過程において Ca^{2+} の細胞内再分布が重要な要素となることを示唆している。ベラパミルは $\text{Ca}^{2+} - \text{Na}^{+}$ channelを抑制して Ca^{2+} の取り込みを阻害する(Singh et al.³²⁾)。さらに、Nayler & Szetto²⁴⁾はベラパミルが形質膜に局在する Ca^{2+} 結合部位に対する Ca^{2+} の結合を抑制することや、細胞内での Ca^{2+} の動きを阻害することを示唆している。また、Arquerous & Daniels²⁾はウシ副腎においてアセチルコリンや Ba^{2+} 、 Ca^{2+} により惹起されたカテコールアミンの分泌に対し、ベラパミルと局所麻酔剤のテトラカインは同一sitesで抑制することを示唆している。もう一方の Ca^{2+} 阻害剤であるディルチアゼムはベラパミルと同様な作用機序を持つものと考えられている。本実験において、エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよびACTHの脂肪動員作用はベラパミルおよびディルチアゼムの添加により著明に抑制されることが認められた(Fig. 3)。このベラパミルやディルチアゼムによる脂肪動員の抑制は、 Ca^{2+} の取り込みが抑制(Arquerous & Daniels²⁾, Malaisse et al.²³⁾, Nayler & Szetto²⁴⁾, Singh et al.³²⁾)された結果、細胞内 Ca^{2+} の再分布が影響を受けたものと考えられる。

クロルプロマジンやトリフルオペラジン、W-7はカルモデュリンを特異的に阻害することが知られている(Hidaka et al.¹¹⁾, Kanamori et al.¹⁴⁾, Weiss & Levin³⁶⁾)。このカルモデュリンは骨格筋の受容蛋白であるトロポニンと生理作用において異なるが、種々の組織で Ca^{2+} の受容蛋白として多くの機能を備えている。脂肪組織ではSolomon et al.³³⁾やPershad-singh et al.²⁵⁾によってその存在が示されている。カルモデュリンは形質膜や小胞体中存在する $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - \text{ATPase}$ の活性を修飾する重要な役割を持つと考えられている(Godfraind⁸⁾, Gopinath & Vincenzi⁹⁾, Jarrett & Penniston¹²⁾, Pershad-singh et al.²⁵⁾, Wolff & Brostrom³⁷⁾)。

この $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - \text{ATPase}$ は Ca^{2+} 排出ポンプと密接に関連 (Gopinath & Vincenzi⁹⁾, Pershadsingh & McDonald²⁷⁾) し、脂肪細胞の形質膜にも存在することが示されている (Pershadsingh & McDonald²⁷⁾)。脂肪細胞において、インスリンは形質膜に存在する $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - \text{ATPase}$ を直接抑制し Ca^{2+} 排出ポンプの作働を阻害する結果、ホルモン感受性リパーゼの不活性化を導くということが Pershadsingh & McDonald²⁶⁾ により示唆されている。一方、クロロプロマジンや W-7 は赤血球膜 (Kobayashi et al.¹⁷⁾) やニワトリ砂囊アクトミオシン (Hidaka et al.¹¹⁾) の $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - \text{ATPase}$ を抑制することが示されている。したがって、本実験においてクロロプロマジンや W-7 およびトリフルオペラジンにより脂肪動員が抑制されたことは、 $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - \text{ATPase}$ を修飾するカルモデュリンが阻害されたことに起因し、ホルモン効果発現に必要な cytosol Ca^{2+} 濃度の変化 (Rasmussen²⁸⁾) が影響を受けたためかも知れない。さらに、Landt & McDonald²⁰⁾ が報告しているように脂肪細胞の小胞体において、脂肪動員過程で重要な位置を占める蛋白キナーゼの活性化にカルモデュリンが関連することが示唆されていることから、蛋白キナーゼを修飾するカルモデュリンが阻害された結果、脂肪動員が抑制された可能性も考えられる。

以上のことより、脂肪動員過程において Ca^{2+} の influx および再分布やカルモデュリンの作用が重要な役割をもつものと考えられる。

V. 要 約

ラット脂肪組織片を用いてエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用における Ca^{2+} やカルモデュリンの役割について検討したところ、次の結果をえた。

1. エピネフリン、ノルエピネフリンおよび ACTH による脂肪動員作用は外液 Ca^{2+} の除去により減弱した。また、カフェインによる脂肪動員作用は外液 Ca^{2+} の除去により著明に低下

した。組織を脱 Ca^{2+} 処理し、 Ca^{2+} free リンゲル液ではいずれの場合も脂肪動員は著明に低下した。

2. 脱 Ca^{2+} 処理した組織を Ca^{2+} free リンゲル液に浮遊させ 0.75mM Ca^{2+} を添加すると、エピネフリンやノルエピネフリン、ACTH の脂肪動員作用はほぼ回復した。一方、カフェインによる脂肪動員作用は約89%の回復率であった。

3. 5mM La^{3+} 添加によりエピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用は著明に抑制された。

4. エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH の脂肪動員作用はベラパミルやディルチアゼムの添加濃度に依存して抑制された。

5. エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH による脂肪動員作用は 0.1mM および 1mM のクロロプロマジンやトリフルオペラジンの添加により著明に抑制された。また、90 μ M W-7 の添加ではいずれの脂肪動員作用も著明に抑制された。

6. 以上の結果より、エピネフリン、ノルエピネフリン、カフェインおよび ACTH による脂肪動員作用に Ca^{2+} の influx および再分布やカルモデュリンの働きが重要な役割をもつことが推察された。

文 献

- 1) 足立孝雄(1972)血管平滑筋の Noradrenalin 収縮とK拘縮およびCa動態に対する La^{3+} と Mn^{2+} の効果. 札幌医誌 141, 123-139
- 2) Arqueros, L. & Daniels, A. J. (1978) Analysis of the inhibitory effect of verapamil on adrenal medullary secretion. Life Sci. 23, 2415-2422
- 3) Cheung, W. Y. (1970) Cyclic 3', 5'-nucleotide phosphodiesterase: Demonstration of an activator. Biochem. Biophys. Res. Commun. 38, 533-538
- 4) Dabrowska, R., Sherry, J. M. F., Aromatorio, D. K. & Hartshorne, D. J. (1978) Modulator protein as a component of the myosin light chain kinase from chicken gizzard. Biochemistry 17, 253-258

- 5) Efendić, S., Alm, B. & Löw, H.(1970)Effects of Ca^{++} on lipolysis in human omental adipose tissue in vitro. *Horm. Metab. Res.* **2**, 287-291
- 6) Fain, J. N.(1973)Biochemical aspects of drug and hormone action on adipose tissue. *Pharm. Rev.* **25**, 67-118
- 7) Garland, P. B. & Randle, P. J.(1962)A rapid enzymatic assay for glycerol. *Nature*, **196**, 987-988
- 8) Godfraind, T.(1981)Mechanisms of action of calcium entry blockers. *Fedn. Proc.* **40**, 2866-2871
- 9) Gopinath, R. M. & Vincenzi, F. F. (1977) Phosphodiesterase protein activator mimics red blood cell cytoplasmic activator of $(\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+})-\text{ATPase}$. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **77**, 1203-1209
- 10) Haaker, H. & Racker, E.(1979)Purification and reconstitution of the $\text{Ca}^{2+}-\text{ATPase}$ from plasma membranes of pig erythrocytes. *J. Biol. Chem.* **254**, 6598-6602
- 11) Hidaka, H., Naka, M. & Yamaki, T.(1979) Effects of novel specific myosin light chain kinase inhibitors on Ca^{2+} -activated $\text{Mg}^{2+}-\text{ATPase}$ of chicken gizzard actomyosin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **90**, 694-699
- 12) Jarret, H. W. & Penniston, J. T.(1978)Purification of the Ca^{2+} -stimulated ATPase activator from human erythrocytes. *J. Biol. Chem.* **253**, 4676-4682
- 13) Kakiuchi, S., Yamazaki, R. & Nakajima, H. (1970)Properties of a heat stable phosphodiesterase activating factor isolated from brain extract : Studies on cyclic 3', 5'-monophosphate phosphodiesterase. *Proc. Jpn. Acad.* **46**, 587-592
- 14) Kanamori, M., Naka, M., Asano, M. & Hidaka, H.(1981)Effects of N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide and other calmodulin antagonists(calmodulin interacting agents) on calcium-induced contraction of rabbit aortic strips. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **217**, 494-499
- 15) Keryer, G. & Rossignol, B.(1978)Lanthanum as a tool to study the role of phosphatidylinositol in the calcium transport in rat parotid glands upon cholinergic stimulation. *Europ. J. Biochem.* **85**, 77-83
- 16) Kissebah, A. H., Tulloch, B. R., Vydellingum, N., Hope-Gill, H., Clarke, P. & Fraser, T. R. (1974)The role of calcium in insulin action. II. Effects of insulin and procaine hydrochloride on lipolysis. *Horm. Metab. Res.* **6**, 3857-364
- 17) Kobayashi, R., Tawata, M. & Hidaka, H.(1979) Ca^{2+} regulated modulator protein interacting agents : Inhibition of $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATPase}$ of human erythrocyte ghost. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **88**, 1037-1045
- 18) Korn, E. D.(1955)Clearing factor, a heparin activated lipoprotein lipase. 1. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart. *J. Biol. Chem.* **215**, 1-13
- 19) Landt, M. & McDonald, J. M. (1979) Rat adipocyte cyclic AMP phosphodiesterase : Modulation by calcium dependent regulatory protein. *Fedn. Proc.* **38**, 478 suppl.
- 20) Landt, M. & McDonald, J. M.(1980)Calmodulin-activated protein kinase activity of adipocyte microsomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **93**, 881-888
- 21) Larsen, F. L. & Vincenzi, F. F.(1979)Calcium transport across the plasma membrane : Stimulation by calmodulin. *Science* **204**, 306-309
- 22) Lopez, E., White, J. E. & Engel, F. L.(1959) Contrasting requirements for the lipolytic action of corticotropin and epinephrine on adipose tissue in vitro. *J. Biol. Chem.* **234**, 2254-2258
- 23) Malaisse, W. J., Herchuelz, A., Levy, J. & Sener, A.(1977)Calcium antagonists and islet function-111(The possible site of action of verapamil. *Biochemical Pharmacology* **26**, 735-740
- 24) Nayler, W. G. & Szeto, J.(1972) Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization, and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* **6**, 120-128
- 25) Pershadsingh, H. A., Landt, M. & McDonald, J. M.(1980)Calmodulin-sensitive ATP-dependent Ca^{2+} transport across adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* **255**, 8983-8986
- 26) Pershadsingh, H. A. & McDonald, J. M.(1979) Direct addition of insulin inhibits a high affinity $\text{Ca}^{2+}-\text{ATPase}$ in isolated adipocyte plasma membranes. *Nature* **281**, 495-497
- 27) Pershadsingh, H. A. & McDonald, J. M.(1980) A high affinity calcium-stimulated magnesium-dependent adenosine triphosphatase in rat adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* **255**, 4087-4093
- 28) Rasmussen, H.(1970)Cell communication, calcium ion, and cyclic adenosine monophosphate. *Science*, **170**, 404-412
- 29) Schimmel, R. J.(1976)The role of calcium ion in epinephrine activation of lipolysis. *Horm. Metab. Res.* **8**, 195-201
- 30) Schimmel, R. J.(1978)Calcium antagonists and lipolysis in isolated rat epididymal adipocytes : Effects of tetracaine, manganese, cobal-

- tous and lanthanum ions and D600. *Horm. Metab. Res.* **10**, 128-134
- 31) Siddle, K. & Hales, C. N.(1974)The action of local anesthetics on lipolysis and on adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate content in isolated rat fat cells. *Biochem. J.* **142**, 345-351
 - 32) Singh, B. N., Ellrodt, G. & Peter, C. T.(1978) Verapamil : a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* **15**, 169-197
 - 33) Solomon, S. S., Silberberg, M. & Palazzolo, M.(1979) Measurement of protein activator levels in experimental diabetic rat adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **86**, 379-386
 - 34) Sugden, M. C., Christie, M. R. & Ashcroft, S. J. H.(1979)Presence and possible role of calcium-dependent regulator(calmodulin)in rat islets of Langerhans. *FEBS Letters* **105**, 95-100
 - 35) Valverde, I., Vandermeers, A., Anjaneyulu, R. & Malaisse, W. J.(1979)Calmodulin activation of adenylyate cyclase in pancreatic islets. *Science* **206**, 225-227
 - 36) Weiss, E. & Levin, R. M.(1978)Mechanism for selectively inhibiting the activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase and adenylyate cyclase by antipsychotic agents. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* **9**, 285-303
 - 37) Wolff, D. J. & Brostrom, C. O.(1979)Properties and functions of calcium dependent regulator protein. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* **11**, 27-88
 - 38) Yaga, K., Matsutani, A., Inoue, Y., Kobayashi, K. & Kaneko, T.(1981)Inhibition of glucagon and insulin release from the isolated perfused rat pancreas by calmodulin inhibitors. *Biomedical Res.* **2**, 418-423

第51回日本生理学会北海道地方会

日 時：昭和57年9月25日(土) 9:00~17:30
 会 場：北海道大学応用電気研究所講堂
 当番幹事：北海道大学応用電気研究所 神谷 瞭

1. パルスレーザーを用いた生体物質の蛍光寿命および偏光解消の測定

荒磯恒久, 小山富康, 新居 孝, 進藤善雄*(北大, 応電研, 生理・電子計測開発施設*)

蛍光寿命および偏光解消現象を測定することにより, 物質の微視的存在様態, 動的挙動, 粘性などに関する知見を得ることができる。これらの測定は近年赤血球膜に適用され, その微視的粘度が報告されている¹⁾が, 定常光励起法を用いているため間接的測定となっている。また測定上多くの制約があり他の生体物質への応用は困難である。本研究においてはナノ秒パルスレーザーを励起光として用い, コンピューターによって制御される光子計数法による生体物質の蛍光偏光特性の直接測定法を検討した。DPH(1, 6-diphenyl-1, 3, 5-hexatriene)をプローブとして赤血球膜の性質を揺動運動モデル²⁾により検討した結果, 微視的粘性は0.8~1poise(23℃)で定常法による値の1/5となり, さらに定常法では得ることのできないDPHの膜内での揺動運動の最大角度を約30度と見積ることができた。現在生理的条件により近い状態での測定法を検討している。

1) Aloni, B. *et al.*(1974) *Biochim. Biophys. Acta* **348**, 438-441

2) Kinoshita, K. *et al.*(1977) *Biophys. J.* **20**, 289-305

2. 組織蛍光スペクトル測定法の開発と応用

垣内美弘, 進藤善雄, 新居 孝, 小山富康, 中島進*(北大, 応電研, 生理・旭川医大, 第一外科*)

生体組織や血液は一般に不透明な物質であるため, 能率の良い透過光方式の蛍光分光光度計が使用できない。そこで反射光による蛍光分光法を検討し, 臓器や組織の蛍光スペクトルを *in vitro*, *in situ* のどちらでも測定できる装置を試作した。励起光源として窒素パルスレーザー(波長337nm, 閃光時間/ns)を用いた。レーザー光は dichromatic mirror で反射して, 0.2mm のスポットに集光され試料表面を励起する。試料の発する蛍光は集光され mirror を透過して monochromator に入り, 350~800nm の範囲でそのスペクトルが記録

できるようになっている。

ウサギ, ハムスターおよびカエルの臓器(心, 肺, 肝, 腎など)の急性アシドーシス, 低酸素および虚血時にみられる蛍光スペクトルの変化を調べた。代謝の変化や病的変性がスペクトル変化に鋭く反映されている。また probe としてポルフィリン誘導体を静注し, 各臓器やガン組織のポルフィリン取込み量を比較することができた。

3. 温度変化のカエル蹼微小血流におよぼす影響

新田順子, 菊池佑二*, 新居 孝*, 垣内美弘*, 小山富康*(静修短大・北大, 応電研, 生理*)

血球または血球群の顕微鏡拡大像が一定区間を通過するに要する時間を測ると流速が測定される。本研究では一定区間の設定に格子を用いた。格子は一定区間の透明部分と不透明部分とが交互に平行に並んでいるので血球像が周期的に見え隠れする。顕微鏡と光電子増倍管との間に格子を設置すると, 光電子増倍管の出力信号は増減する。この増減の周期を測れば流速が決定される。この装置の一つの応用例としてカエル蹼微小血管内の血流速度を測定し, 心拍性に変動している様子と温度の影響とを測定することができた。サンプルホルダーのトレイ内に埋め込んだパイプに恒温水を循環させることにより, 試験体の全身を任意の温度に保った。試験体とトレイの間にサーモスタを挿入し体温測定を行ったが, 体温が所定の温度に達してから5分後に測定を行った。温度範囲10~40℃においては心拍数は明瞭に温度とともに増加した。微小血管内の血流速度は温度上昇とともに増加するものと, 意外なことに殆ど増加しない例とがあった。

4. ウサギ *Tenuissimus Muscle* における骨格筋微小循環の観察

柴田政広, 神谷 瞭(北大, 応電研)

従来, 顕微鏡下での骨格筋微小循環観察にはラット僧帽筋や拳擧筋がよく用いられてきたが, 近年, ネコやウサギの下腿筋膜張筋(*M. Tenuissimus*)を用いる場合も多く報告されている。*Tenuissimus* 筋は, 厚さが0.1~0.4mm, 副3~9mmの薄い短冊状の白色骨格

筋で、透過光下での微小循環系の顕微鏡観察に極めて適している。今回、筆者らは顕微鏡 TV システムを利用し、ウサギ *Tenuissimus* 筋における毛細血管の赤血球流速の計測を行い、1) 筋周囲の酸素分圧変化の効果、2) 骨格筋電気刺激による筋収縮の影響、3) 頸動脈洞神経刺激による圧受容器反射の効果などを観察した。観察に際しては、ウサギの下半身を37℃の生食で満たした温浴槽に入れ、*Tenuissimus* 筋は一對の動脈を残し、他の筋から遊離して筋固定用チャンバに固定する。筋固定用チャンバ内は任意の酸素分圧に調整した37℃、Tyrode液(pH7.3~7.4)で灌流できるようにした。今回使用した顕微鏡 TV システムでのモニタ上の拡大倍率は最大1500倍で、赤血球流速計測にはVTRのコマ送りを利用しモニタ画面上で行った結果、前述の1)、2)、3)に対する赤血球流速変化が良好に観察された。

5. 肺毛細リンパの流動

小山富康, 菊池佑二, 垣内美弘, 新居 孝, 堀本和志*, 新田順子** (北大, 応電研, 生理・国立札幌病院*, 静修短大**)

肺毛細リンパ管は肺毛細血管床には見出し難く、肺表の肺間隔壁上を走る細動脈近くの結締組織上に見出されることが多い。顕微鏡の焦点を毛細血管床よりも僅かに浅くしたとき鮮明な拡大像が得られる。管壁は極めて薄くコントラストが悪い。含有される微小粒子の特異な前後動によって初めて認識されることが多い。前後を弁で仕切られた単位リンパ管は長さ100 μ m程である。この管内の部位によってはかなり強い収縮、拡張を示し、径は7 μ mから15 μ mまで変化し、その都度弁は開閉する。含有される径7ないし11 μ mの球形の微粒子は2ないし3秒程の周期を以って単位リンパ管内を数回前後に動いた後、中枢側の弁をのりこえて、より中枢側の単位リンパへと移動する。この周期内では0.5ないし1.0秒間の静止期をおいて高速に前方へ、ついで後方へと逆戻りする。瞬間時速は0.5mm/secにも達した。カエルをネブタール麻酔すると拍動流は消え、微粒子は静止付着する。

6. 耳下腺アミラーゼ放出機構

吉村啓一, 根津恵理子, 米山敏枝 (北大, 歯, 生理)
ノルエピネフリン (NE) の耳下腺アミラーゼ分泌効果とcyclicAMP系(cAMP系)の活性化効果の間には用量反応関係で約10倍の濃度差がある。すなわち

cAMP系をほとんど活性化しない濃度のNEが最大のアミラーゼ分泌を起す。この両者の解離は β -遮断剤またはisobutyl-methyl-xanthine(IMX)の存在下で一層顕著になった。したがってアミラーゼ分泌にcAMP系が関与するとしてもcAMP系はアミラーゼ分泌の直接の伝達体でない。 α -agonistとコリン作働薬のアミラーゼ分泌効果は外液の Ca^{++} に依存しcAMP系は関与しない。またこれらの最大効果はIsoproterenol(Ip)の効果より小さく、 α -agonistとコリン作働薬の間に相加性はない。一方IpやIMXの効果の外液 Ca^{++} 依存度はわずかであった。dibutyryl-cAMP(D-cAMP)と α -agonistsのアミラーゼ分泌効果は相乗的であったがD-cAMPとメタコリンまたはIpとの効果は相加的であった。同様な成績はforskolinで内因性にcAMPを増したときにもみられた。以上の結果はカテコールアミンとくにその α -効果は未知因子の形成を介してアミラーゼ分泌を調節している可能性を示唆する。したがってアミラーゼ分泌の調節には Ca^{++} とcAMP以外に第3の因子が関与し、この因子はcAMPと協調して細胞内器官に働き細胞内遊離 Ca^{++} 濃度を高め効果を発現している可能性がある。

7. 耳下腺唾液の分泌量とpH, Na^+ , K^+ , Cl^- などの関係

猪股孝四郎, 玉川恭子, 中村治雄*, 倉橋昌司* (東園大, 歯, 生理・口腔生理*)

舌背を3%の酒石酸溶液で刺激すると、耳下腺からの唾液分泌量は急激に増加した。それと共にpHも高い数値を示した。その後、唾液の分泌量は時間と共に減少し、また、pHも低い数値を示すようになったが、唾液の分泌量の変化とpHの変化とは必ずしも平行しなかった。今回は H^+ イオンのみならず、 Na^+ イオン、 K^+ イオン、 Cl^- イオンなどについても唾液分泌量の変化とどのような関係があるかを検索した。今回は Na^+ イオン、 K^+ イオン、 Cl^- イオンなどについては連続的には記録することができないので、不連続的な表現しか得られなかった。一般に、唾液の分泌量が多くなると Na^+ イオン、 Cl^- イオンの量は多くなるが、 H^+ イオンは減少し、 K^+ イオンもやや減少する傾向が見られた。しかしながら、成書などにみられるような関係は K^+ イオンと Cl^- イオンについてはみられたが、 Na^+ イオン、 H^+ イオンについてはみられなかった。すなわち、唾液の分泌量が多くても必ずしもこれらのイオンが多くなるとはかぎらなかった。

8. ストレプトゾトシン糖尿病による耳下腺アミラーゼ分泌サイクル変化

倉橋昌司, 本多佐保, 中村治雄, 猪股孝四郎*(東園大, 歯, 口腔生理・生理*)

交感神経刺激による耳下腺アミラーゼの放出および合成過程のインシュリン依存性を明らかにする目的で, ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおける交感神経刺激薬イソプロテレノール投与前後の血糖値, 耳下腺重量, 耳下腺アミラーゼ活性および蛋白量の経時的变化を検討した。イソプロテレノール投与後, ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいて著明な血糖値の上昇が見られ, イソプロテレノール投与後に正常ラットでは見られるインシュリン分泌がおこらないことが示唆された。このようなインシュリン不足, インシュリン分泌能の低下したストレプトゾトシン糖尿病ラットでは, イソプロテレノール投与後のアミラーゼ活性および蛋白量の減少, すなわち分泌蛋白の放出, またその後のアミラーゼ活性および蛋白量の回復, すなわち分泌蛋白の再合成のいずれの過程の応答も正常ラットに比較して小さかった。さらにストレプトゾトシン糖尿病ラットでは, 耳下腺分泌蛋白の再合成に伴う耳下腺重量の回復の程度も低かった。以上の結果は, 交感神経刺激によるアミラーゼ放出および合成過程においてインシュリンの存在が必要であることを示唆する。

9. Cholecystokinin(CCK)のN端残基による膵外分泌細胞内代謝の調節

松本武久, 斎藤篤志, 菅野富夫(北大, 獣医, 生理)

Cholecystokinin(CCK)が膵腺房細胞に作用して, 消化酵素放出を促進することは周知の事実である。また, その活性はCCK-33よりもCCK-8の方が高く, 最近では, 膵腺房細胞でCCK独自の作用を現わすのはCCK-8であると考えられている。しかし, その刺激-放出連関とエネルギー供給機構との関連は, 依然として解明されていない。今回, われわれはラット膵摘出灌流標本にCCK-33, CCK-8, そしてCCKのN端ペプチドであるCCK(13~27)をおのおの作用させて, 膵組織中のATP含有量, チトクローム系諸酵素の還元レベル, 酸素消費量を測定した。高濃度のCCK-8刺激後にATP含有量は著明に減少し, その減少程度はAChに相応していた。またCCK-33刺激後にはATP含有量に大きな変化は見られず, CCK-8刺激に比べ, チトクローム系諸酵素を大きく還元方向に動かし, しかしCCK(13~27)刺激では何れの測定にお

いても著明な変化は見られなかった。以上の結果から次のような推論を導くことができる。CCK-33の膵外分泌刺激活性は主として, そのC端ペプチドにあるが, N端ペプチド部分は膵腺房細胞内ミトコンドリアに作用し, 酸化的リン酸化を促進する。

10. TRH脳室内投与による麻酔下ラットの膵液分泌の増大

加藤裕子, 斎藤篤志, 菅野富夫(北大, 獣医, 生理)

Thyrotropin Releasing Hormone(TRH)は, 視床下部の放出ホルモンの一種であるが, 最近胃腸管, 膵に存在することが明らかにされ, Brain Gut Peptideの一つとして注目されている。そこで今回, ラットの脳室内にTRHを投与してみたところ(1.6 μ l/100g体重), 用量依存性に(0.509~509pmoles/100g体重)膵液流量および酵素蛋白質分泌の増大がみられ, 5~10分後に放出反応が最大に達した後, 低濃度投与群ではほぼ20分前値に戻ったが, 高濃度投与群では60分たっても前値の3~4倍の放出があった。TRHの静脈内投与は膵液の分泌を引き起こさない。横隔膜下で両側の迷走神経を切断すると, このTRHの効果はほとんど完全に抑制される事から次のような機構が推定される。

①中枢に投与されたTRHが全身循環に入って, 末梢性に作用したのではない。

②脳室内投与されたTRHが中枢神経細胞を興奮させ, 興奮は迷走神経の遠心性神経線維を介して膵臓に達し, 膵外分泌反応促進を引き起こす。

11. Gastrin Releasing Peptide(GRP)による膵消化酵素放出に伴うチトクローム諸酵素の変化

渋谷 泉, 菅野富夫(北大, 獣医, 生理)

GRPはブタの胃粘膜から抽出されたペプチドであるが, ラット摘出膵灌流標本に作用させると著明な膵消化酵素の放出をひき起こす。今回, われわれは 3×10^{-11} M, 10^{-10} M および 3×10^{-10} M のGRPを10分間, ラット膵灌流標本に作用させたときの蛋白放出量を測定し, 同時に細胞内チトクローム諸酵素の酸化還元レベルを立石ライフサイエンス社製のScanning Organ Spectrometerを用いて光学的に測定した。膵消化酵素蛋白の放出は用量依存性に増加した。チトクローム諸酵素の酸化還元レベルは, GRP刺激の直後20秒付近からチトクロームa(a₃), b, c+c₁ともにすみやかに還元方向へ変化した。GRPの濃度とそれによってひき起こされたチトクローム還元の変化との間には著

明な用量-反応関係が認められ、その関係は蛋白放出反応における用量-反応関係に類似していた。またこのとき脾の酸素消費量も著明に増加していた。これらの事実から、GRP も脾臓房細胞のミトコンドリアの電子伝達系が産生するエネルギーを使って放出をひきおこすという基本機構においては CCK-PZ およびアセチルコリンと同一であると考えられる。

12. 虚血による心筋の不可逆的損傷原因について

市原和夫, 安孫子保 (旭川医大, 薬理)

心臓を虚血にすると種々の代謝変化が心筋細胞内で起こる: ATP およびクレアチン磷酸低下, 乳酸増加, 脂肪酸代謝中間体蓄積などである。虚血時間が短い場合は再灌流によって心機能は回復するが、虚血時間が長くなるにしたがって心機能の回復は困難になり、ついには死に至る。この状態を心臓は虚血によって不可逆的損傷を受けたという。この原因には生化学的観点から、心筋 ATP の枯渇と脂肪酸代謝中間体 (特に long chain fatty acyl CoA と long chain fatty acyl carnitine) の蓄積の二つが考えられ現在意見のわかれところである。私達は灌流ラット拍動心臓を用いて虚血心筋の不可逆的損傷と代謝変化の関係を調べた。虚血後の再灌流による心機能の回復程度は、再灌流開始直前的心筋 ATP, クレアチン磷酸, 乳酸含量と有意に相関したが、脂肪酸代謝中間体の蓄積量とは相関しなかった。すなわち、虚血時に蓄積してくる脂肪酸代謝中間体が心筋の不可逆的損傷を起こすのではなく、ATP 減少がその主因であることが推察された。

13. 副腎皮質ホルモン概日リズムの生後発現-振動体機能の発現時期と胎内同調-

本間研一, 本間さと, 広重 力 (北大, 医, 第一生理)

眼球摘出仔ラットに発現する血中コルチコステロンリズムの位相解析から、リズムを支配している機能は出生前に発現すると考えられる。そこで妊娠ラットのリズム位相の変化が盲目仔ラットのリズム位相に与える影響を検討して、胎児ラットにおける振動体機能の発現時期を推定した。実験方法: 明暗条件が逆転している LD と DL の 2 つの飼育室で完全に同調している雌ラットを妊娠させ、受精日を妊娠第 1 日とした。LD, DL とともにそれぞれ 3 群のラットを用意し、1 群は妊娠期間中同一照明条件下におき (A 群), 他の 2 群は妊娠 10 日 (B 群) と妊娠 17 日 (C 群) に明暗の逆転をおこ

なった。出生後仔ラット的眼球を直ちに摘出し、LD および DL に同調した 2 匹の母ラットによる 12 時間ごとの交代飼育をおこなった。生後 3 週で離乳し、4 週, 6 週に連続採血法によって血中コルチコステロンリズムを測定した。実験結果および結論: 生後 4 週における盲目仔ラットのコルチコステロンリズムは、B 群では逆転したが C 群では逆転しなかった。したがって、胎児振動体の機能は遅くとも妊娠後期には発現し、出生直前には母親のリズムから独立していると考えられる。

14. 視床下部基底部全周切断のホルモン分泌におよぼす影響

本間さと, 本間研一, 広重 力 (北大, 医, 第一生理)

血漿コルチコステロン (B) 値の概日リズムおよび制限給餌における給餌前ピークの発現に必要な中枢神経機構を解明する目的で、ラット視床下部内側基底部 (MBH) と他の神経系との線維連絡を Halasz Knife を用いて切断し各機能の変化を観察した。実験方法: 明暗条件下で飼育した成熟雄ラットを用い、視床下部視交叉上核 (SCN) を含み腹内側核 (VMH) を含まない前方カットと、SCN と VMH を含む後方カットを行った。各ラットで自発行動は 1 週間以上連続測定し、また自由摂食、制限摂食下の B 値を 4 時間ごと 24 時間にわたり測定した。ラットの脳は組織学的に神経切断の位置および障害の程度を調べ、Complete Cut が確認された例のみを考察の対象とした。実験結果および結論: 自由摂食時の B 値の 24 時間パターンは連続低値を示す群、突発性分泌が主体の群および概日リズムが保たれている群にわけられる。連続低値群は給餌制限によるホルモンピークも出現せず CRF 産生ニューロンが障害されたと思われる。他 2 群は SCN と CRF 産生部位間の神経連絡が切断されたか否かによるものであろう。給餌制限による食事前ホルモンピークは、前方カットではみられ、後方カットではみられなかったことから、MBH 以外からの VMH への input がホルモンピーク発現に必要なと考えられる。

15. ラット副腎髄質アドレナリン細胞の核小体の大きさにおける日内変動および松果体除去・対照手術の影響-部位差の検討

加地 隆, T. K. Banerji*, W. B. Quay* (旭川医大, 第二解剖・テキサス大, 解剖*)

53日齢雄性 Holtzman ラットで、副腎髄質の旁皮質域と中心域について、アドレナリン(A)細胞の核小体の直径における日内変動の有無と松果体除去(PX)・対照手術(SPX)による影響、およびそれらにおける部位差の有無を検索した。24時間明暗周期(LD 12:12)下で飼育した正常群・SPX群・PX群の動物を術後14日の日内8時点で殺した(5匹/時点/群)。GA-OsO₄で固定した副腎髄質の厚さ1μmの切片について核小体径を接眼移動測微計により光顕的に計測した。A細胞の核小体径は、正常群では一般に旁皮質域で中心域よりわずかに大きい有意差を示さず、暗期の中～後期で最大(両域の平均値±SD:1.28±0.05μm)、明期の中期で最小(1.17±0.05μm)となる日内変動を示す(P<0.001)。SPX群では部位差を示さず、有意の日内変動も示さない(日内平均値:1.18±0.05μm)。PX群では正常群と比較して、また両域で若干異なるが、暗期の中期で最大(1.26±0.08μm)、明期の中～後期で最小(1.15±0.07μm)となる日内変動を示す(P<0.005)。実験処置による値の変化は一般に暗期において、また旁皮質域においてより著明である。

16. ノルアドレナリンによる隣ホルモン分泌の変化の温度馴化による修飾

葉原芳昭, 黒島晨汎, 大野都美恵*(旭川医大, 第一生理・北教大, 栄養生理*)

われわれはこれまで代謝性温度馴化に隣ホルモンのグルカゴン(G), インシュリン(I)が関与していることを示す一連の実験を報告してきた。寒冷馴化にみられる非ふるえ熱産生(NST)の促進は交感神経のノルアドレナリン(NA)によって調節されているが、GもNSTを促進する(Doi & Kuroshima, 1982)。さらにIもNSTの場である褐色脂肪組織(BAT)の機能促進に関与している(黒島, 葉原, 1982)。本研究ではNAがGとIの分泌におよぼす効果を検討することによって、温度馴化によるこれら調節因子の相関的意義を明らかにしようとした。NA(2μg/min, 30分注入)によって温暖飼育対照群ラット血中のGレベルにもIレベルにも変化が認められなかったが、寒冷馴化群では腹大動脈血中Gが有意に上昇し、門脈血中Gも上昇する傾向を示した。Iレベルに変化はなかった。暑熱馴化群でもGの上昇がみられたが、直腸温の上昇度および血中エネルギー基質の動態を考え合わせると寒冷馴化群でNAによるGの分泌もまたGによる代謝性熱産生反応も上昇しており、NAと相補的に作用して馴化の

成立、維持に関与していると考えられる。

17. 非カテコールアミン性非ふるえ熱産生一特に甲状腺ホルモンの意義—

土居勝彦, 黒島晨汎(旭川医大, 第一生理)

代謝性温度馴化、とくに寒冷馴化にカテコールアミン以外のホルモン性因子の関与していることが示されている。われわれは寒冷および暑熱馴化の成立にグルカゴンが関与していることを報告してきた。本実験では寒冷馴化時に血中レベルの上昇していることが知られているトリヨードサイロニン(T₃)に対する反応性を温暖対照ラット(WC), 寒冷馴化ラット(CA), 暑熱馴化ラット(HA)を用いて酸素消費量、褐色脂肪組織(BAT)および腹腔内温度を測定して検討し、T₃の温度馴化における意義を明らかにしようとした。50μg, 100μg/100g, s.c.)投与によって用量依存性の熱産生の増大がみられた。T₃100μgによる上昇はCAで促進し、HAでは抑制された。BAT、体温ともにCAではWCよりも有意に上昇した。またT₃(5-100μg/100g)の投与は3時間まで熱産生を有意に上昇させなかった。これらの結果は甲状腺ホルモンが非ふるえ熱産生の調節に関与していることを示唆する。

18. Fentanylを用いたNeurolept anesthesia中のHead's paradoxical reflex

安川昌子, 白瀬真理, 安川健一(市立釧路総合病院, 麻酔)

肺を拡張すると、Breuer-Hering inflation reflexとは逆に、吸気の増強がおこることを、Headは1889年に観察した。ヒトでは麻薬によってこの反射が引き出されるのを、麻酔科医は知っているが、よく調べられていないとNunn¹⁾は述べている。

われわれは、予定手術患者に気管内挿管後、自発呼吸をのこし時々バグを加圧して、口元の流速、換気量、気道内圧を測定した。短時間作用の麻薬フェンタニルを用いたneurolept anesthesiaの4例全例で、バグの加圧により吸気の増強がみられた。合成鎮痛薬のブトルファノールでは、加圧により吸気が誘発されたが、増強はみられず、笑気麻酔では呼吸数が多く、観察不能であった。

通常成人ではみられないこの反射が、麻薬使用時に出現する機序として、迷走神経の部分遮断、フェンタニルによるrigidityとの関連から、肋間筋、横隔膜の筋紡錘の可能性についてふれた。²⁾

1) Nunn, J. F.: Reflex control of breathing, Applied Respiratory Physiology, London, Butterworths, 1977, p54

19. 麻酔ネコの自発性膀胱収縮について

宮田昌伸, 森 茂美*(旭川医大, 泌尿器科・第二生理*)

排尿の神経機構の解明のためには膀胱の神経性調節機構の解析が重要である。われわれはネブタール麻酔下のネコを用いて膀胱の自発性収縮の解析を試みた。自発性膀胱収縮は後部尿道より膀胱内に挿入したカテーテルを圧トランスデューサーに接続し、膀胱内圧を導出記録することにより解析した。腹圧の呼吸性変動による膀胱内圧への影響は腹壁を十字に切開することにより除外した。一側骨盤神経膀胱枝の遠心性発射を膀胱内圧と同時に記録した。カテーテル途中の三方活栓より膀胱内に37℃の生食を注入し膀胱内容量を変化させ自発性収縮と神経発射の変化を解析した。膀胱内容量が5~10mlの時10~20cm-H₂Oの振幅を持つ単峰性の圧変化が10~20秒の間隔で規則的に観察された。膀胱内容量を増加させると振幅の大きな複数のpeakを持つ多峰性の圧変化が20~40秒の間隔で出現した。複数のpeak間の間隔はほぼ10秒以内であった。さらに膀胱内容量を増加させると再び単峰性変化が10~20秒の間隔で規則的に出現した。単峰性圧変化波形の間隔を変化させて加算した波形は実際の多峰性圧変化波形とよく一致した。骨盤神経膀胱枝の遠心性発射は膀胱内圧が単峰性および多峰性に増加する時に一致して増加した。

20. 筋緊張レベルセット時における脊髓の運動細胞の興奮性変化

坂本尚志, 森 茂美, 熱田裕司*(旭川医大, 第二生理・整形外科*)

中脳ネコは反射直立姿勢を維持する。この状態で橋中心被蓋野背側部(DTF)に刺激を加えると、後肢筋緊張レベルは減弱し直立姿勢を維持できなくなる。刺激停止後もその状態はセットされ長時間持続する。今回はDTF刺激により筋緊張レベルがセットされる際の脊髓 α 運動細胞の興奮性変化を解析した。

前根後根無傷のまま筋肉内運動神経終末を逆行性に刺激することにより、後肢伸筋 α 運動細胞を2MK-citrate封入ガラス微小電極を用いて同定し、細胞内電位を導出記録した。筋緊張レベルの変化は後肢筋活

動と接地面上の力の変化を記録し解析した。

DTF刺激により同定されたほとんどの伸筋 α 運動細胞において自発性発射の停止と膜電位の増加(5~10mV過分極)が認められた。刺激停止後もその過分極電位は持続した。刺激前の発射頻度の高い細胞ほど自発性発射停止までの時間の延長がみられた。膜電位の増加は自発性発射を伴わない細胞において小さかった。以上の成績から、DTF刺激により筋緊張レベルがセットされる際、脊髓 α 運動細胞の興奮性が減弱し、刺激停止後もその状態が持続することを細胞レベルで確認することができた。

21. 筋緊張セッティングと介在細胞活動

熱田裕司, 坂本尚志*, 森 茂美*(旭川医大, 整形外科・第二生理*)

反射直立姿勢を維持する中脳ネコにおいて、(1)Renshaw細胞同定の可能性、(2)直立状態におけるRenshaw細胞の活動、(3)橋中心被蓋野背側部(DTF)に連続微小電気刺激を加え、後肢筋緊張レベルを減弱させた際のRenshaw細胞の興奮性変化様式、に着目し解析を試みた。Renshaw細胞は、前根後根無傷の状態で筋肉内運動神経末端部を逆行性に刺激することにより誘発される特徴的な連続発射様式から同定した。Renshaw細胞活動は、2MK-citrate封入ガラス管微小電極を用いて導出記録した。その結果、(1)反射直立姿勢を保つ中脳ネコにおいて、筋肉内刺激によりRenshaw細胞の同定が可能であること、(2)その際、後肢伸筋から入力を受けるRenshaw細胞は自発性発射を示し、その発射頻度は力レベルに依存して約10から70 spikes/secまで変化すること、(3)DTFに刺激を加えると、Renshaw細胞は興奮性の減少を示し、その効果はDTF刺激期間中に最も著しいことなどがわかった。本研究で初めて明らかにされた反射直立状態でのRenshaw細胞の活動様式に関する新しい知見は、筋緊張制御に関与する神経機構の解明に、重要な手掛りを与えるものと考えられる。

22. 中脳ネコの制御歩行と筋緊張レベル

太田善博, 河原剛一, 森 茂美, 金谷健史*(旭川医大, 第二生理・耳鼻咽喉科*)

中脳ネコ歩行標本の橋中心被蓋野背側部(DTF)に対する連続微小電気刺激により、反射直立状態におけるネコの筋緊張レベルを任意の値に設定することが可能である。この研究では中脳歩行中枢(MLR)刺激に

より誘発した制御歩行中の筋緊張を DTF 刺激によって種々のレベルに変化させ、その時の歩容を解析することから歩行運動時における筋緊張レベル設定機構の動態解明を試みた。

DTF 刺激は歩行運動時の筋緊張を減弱させ、強い刺激では歩行を停止させた。また、DTF 刺激を強くすると歩行停止までの時間が短縮し、歩行回復までの時間は延長し、ついには歩行が回復しなくなった。さらに DTF 刺激の歩行リズム形成機構に対する影響を解析した。その結果、DTF 刺激によって、歩行リズムも修飾されている可能性が示唆された。

以上の成績は、歩行運動中の筋緊張制御の重要性を示すとともに、MLR が歩行運動において筋緊張とリズムの両者を制御している可能性を支持するものといえる。

23. 上肢の運動に関係した 6 野外側部 (運動前野) のニューロン活動について

蔵田 潔, 丹治 順 (北大, 医, 第二生理)

Brodmann の 6 野外側部は古くから運動前野と呼ばれ、一般には姿勢の制御や複雑な動作に関係していると考えられており、最近では視覚入力との関係が強調されているが、四肢遠位筋による単純な動作を行った場合や、運動の契機として視覚以外の感覚入力を用いた場合のニューロン活動は詳しく調べられていない。そこで今回のわれわれの実験では手首の屈曲による単純なキー押し動作に反応するニューロン活動がどの程度みられるか、またそのようなニューロンがどんな分布をしているか、さらに応答すべき感覚信号として音と手掌への振動刺激を用いたとき、異なる刺激に対してニューロン活動に差がみられるかを調べた。

ニホンザルを 1 KHz の音、または 40 Hz の振動刺激に応じて 500 msec 以内にキー押しを行わせるように訓練し単一ニューロン記録を行った。その結果、動作に先行して活動に変化のあったニューロンが、これまで報告のあった弓状溝後壁よりも、弓状溝より内側の皮質に多く存在することが明らかとなり、そのうちの 33% のニューロンが音刺激と振動刺激に対して異なる応答を示すことなどの運動野との相異が認められた。

24. 等張性・等尺性筋収縮における Motor Unit の発射様式

村上新治, 安田和則, 加藤正道 (北大, 医, 第二生理)

随意性筋収縮における Motor Unit の発射の様子は等尺性収縮においては、recruitment, discharge pattern などについてはその収縮条件とともに多くの研究・報告がなされているが、等張性収縮におけるそれらの性質については報告は少なく不明な点が多い。

今回はヒトの前脛骨筋を対象として等張性収縮における Motor Unit の発射様式を明らかにし、等尺性収縮のそれと比較検討することを目的とした。等張性収縮では足関節自然位より約 20° の屈曲を 10 秒、8 秒、5 秒で、最大筋張力の 0%、5%、10% の負荷を加えて行わせ、収縮速度、および負荷の変化による発射活動の様子を観察し、等尺性収縮時の発射活動と比較した。等尺性収縮での MU の発射様式は従来の報告と同様であったが、等張性収縮では、収縮に伴う発射頻度の増加傾向は最初の短い時間のみ見られたにすぎず、その後は収縮が続くにもかかわらずば一定値を示し、収縮速度の変化による発射頻度の増減は見られず、また負荷の変化による発射頻度の増減も見られなかった。

25. ガマ胃輪状筋細胞における活性化

太田 勲, 小坂 功, 薮 英世, 篠原義文* (札幌医大, 第一生理・第一外科*)

ガマ胃輪状平滑筋細胞の興奮収縮連関を明らかにするために、収縮をひきおこすための活性化 Ca の由来について、Ca⁺⁺ と結合して電子密度の高い沈澱を生ずることの知られているピロアンチモン酸 (PA) 法を用いて、電顕的細胞化学法で検討した。

ガマ胃輪状筋の K 拘縮および acetylcholine (ACh) 拘縮は、比較的経過の速い phasic な収縮のみを示す。PA 法により静止時に固定された細胞では、沈澱顆粒が細胞膜内表面および筋小胞体 (SR) に認められた。K 拘縮の peak 時に固定すると、顆粒は細胞質内に分散し、細胞膜内表面にはほとんど認められなかった。K 拘縮が自発的に弛緩した直後の細胞では、細胞質内に分散した顆粒は少なくなり、SR 内に認められたが、細胞膜内面には認められなかった。K-Ringer (117.5 mM K⁺) 液に 20 分間浸漬した細胞では、沈澱顆粒が細胞膜内表面および SR に認められた。また、ACh 拘縮の peak 時に固定された細胞では、沈澱顆粒の細胞内分布は、前述の K 拘縮の peak 時の場合と同様であった。

以上より、この筋の K 拘縮および ACh 拘縮の活性化 Ca の一部は、細胞内貯蔵部位から遊離された Ca

に由来することが明らかされた。

26. 単一平滑筋細胞の張力測定

小坂 功, 藪 英世 (札幌医大, 第一生理)

イモリの胃輪状筋より単離した平滑筋細胞の張力測定を試みた。細胞の単離は(1)Ca-free, Mg-free リンゲル液にて15分間前処理, (2)0.1% コラゲナーゼを含む同液にて35℃で30分間処理, (3)3.6mM Ca を添加しさらに35℃で30分間処理, (4)0.2~0.6% ディスパーゼを含む正常リンゲル液にて35℃で30分間処理, (5)Ca-free, Mg-free 液にて15分以上処理することにより行ない, 径3~8 μm , 長さ800 μm 前後の細胞がえられた。細胞の等尺固定は2本のガラス毛細管に細胞の両端をそれぞれ150~200 μm 吸引することにより行なった。一方の毛細管を1 $\mu\text{m}/\text{mg}$ 以下, 他方を約40 $\mu\text{m}/\text{mg}$ のコンプライアンスとなるように作製し, 後者を倒立顕微鏡の光軸上に通過光の一部を遮断するように置き, 収縮に際する毛細管の歪みにより変化する光量をフォトダイオードにて検出し, フォーストランスデューサとした。フォーストランスデューサの直線性は少なくとも3mgの張力まで認められた。両端固定された細胞の長さが400 μm 以上で, 発生張力が100 μg 以内であればフォーストランスデューサのコンプライアンスは筋長の1%以内になる。KおよびCa拘縮において数秒のlagの後70~280 μg の最大張力を経て, 1分以内に自発的に弛緩する細胞が認められた。

27. 上部頸髄における呼吸性ニューロンの機能

青木 藩, 笠羽敏治, 黒沢洋一 (札幌医大, 第二生理)

自発呼吸下のネコ頸髄(C₁₋₂)の灰白質中間外側部から吸息性ニューロン発射を記録することができる。この呼吸性ニューロンの呼吸運動生起に果す役割を解析するため, 脊髓内下行性投射および延髄呼吸中枢との接続の有無を調べた。ネコをネブタールで浅麻酔, または除脳し, 自発呼吸下にC₁₋₂の頸髄に微小電極を刺入し, ニューロン活動を細胞外記録した。記録した頸

髄呼吸性ニューロンの大部分は同側性にC₅ないしT₁₀レベルの前側索の逆向性刺激に応答した。Collisionで確認した投射線維の伝導速度は25~50m/sの範囲にあった。

つぎに延髄の門のレベルで Nucl. retroambigualis に別の微小電極を刺入し, 延髄呼吸性ニューロン発射を記録した後, 刺激電極に切り替え頸髄の呼吸性ニューロンとの接続を調べた。同側性には調べた約60%のニューロンが3~7 msec, 対側性には約90%のニューロンが2~8 msecの潜時でそれぞれ synaptic activation を受けることがわかった。

28. 頸髄呼吸性ニューロン発射の機械呼吸に対する phase locking

笠羽敏治, 黒沢洋一, 青木 藩 (札幌医大, 第二生理)

ネブタールで浅麻酔し, 自発呼吸下のネコの頸髄(C₁₋₂)から微小電極で呼吸運動の吸息相に群発射する呼吸性ニューロン活動を記録した。この吸息性ニューロンは不動化した状態でも規則的な群発射が続けることがわかった。そこでこの内因性群発射のリズムがlung inflationによってどのような調節を受けるのかを調べた。

まず不動化し, 自発呼吸の回数に近い呼吸回数に人工呼吸器をセットすると, 群発射は機械呼吸に同期し, 吸息相にわずかに先行して発射を始めた。呼吸回数を種々の値にセットして調べると, 一定の範囲内(10~25回/分)では1:1の同期化が見られたが, 30回以上では2:1, 3:1または同期しなくなった。機械呼吸の回数を減少させると群発射の開始時点は吸息相より次第に先行し, 発射持続時間も延長して, 呼息相に発射するようになった。これらの群発射と機械呼吸の位相の対応関係は, 両側迷走神経を切断し, 肺からの入力を遮断すると失われた。

これらの成績から, 群発射の機械呼吸に対する phase-lock は Hering-Breuer 反射にもとづくものと考えられた。

〔会 報〕

第 60 回 日 本 生 理 学 会 大 会 に つ い て

日本生理学会は、1922（大正11）年7月に東京で開いた大会をもって第1回の大会としている。その後、2回の休会（太平洋戦争の末期と終戦の年）をしただけで、来年には第60回の大会を開くこととなった。この年は、日本医学会総会が大阪地区で開催されることにかんがみ、日本生理学会では阪大所属の私ども4名を当番幹事として選任し、大阪地区において生理学会大会を開催するよう委嘱していたものである。ちなみにいえば、前回に大阪地区で日本生理学会大会が開催されたのは、1963（昭和38）年のことであり（第40回大会）、第16回日本医学会総会との関連においてであった。

私ども当番幹事は、日本医学会総会の開催日時を考慮して、生理学会大会の会場と会期とを以下のように決定し、今年6月にその大綱を発表した。会期は、4月8日から開催される医学会総会との接続がよくなるように、4月5日（火）、6日（水）および7日（木）の3日間である。従来のデータから、来年度大会の発表論文数はおよそ600をこえるであろうと予想されたので、多数の会場をまとめて使用できる利点を求め、豊中市にある阪大教養部の教室を会場として利用する。宿泊施設の多くが大阪市内にあるのに対し、会場を大阪市の近郊に求めるのは、参会者にある不便を強いることになるのであるが、事情やむを得ぬものとしてお許しを戴くよりほかない。今年10月中旬、日本生化学会が阪大教養部校舎を使用して大会を成功させたので、会場についての方の不安は解消したものと思っている。

恒例にしたがって論文発表の要件や形式、発表と参加の申込み方法などを決定し、11月13日をもって取あえずの締切りとした。締切りの時点での発表申込みは657件、参加申込は約1,300名に達する結果となった。

口演発表は、例年のごとく約30のセッションと10の会場にわかれ、3日間を通じて行なわれる。評議員会・総会としては4月6日午後4時からの2時間を、懇親会としてはその後の2時間を予定している。

以上の一般論文の発表のほかに、4月5日の午前と午後を費して「臨床医学との交流シンポジウム」と題するシンポジウムを開催する。国内の第一線の臨床医学の研究者10氏をお招きし、各自の研究について解説的講演をして戴き、それを中心として臨床医学者と生理学者の交流をはかることを目的としている。そのねらいは、生理学者が臨床医学の第一線の研究が当面しているさまざまな問題にふれることにより生理学の内容をふかめ発展に資するようにしたい、それとともに生理学の最新の成果が臨床医学の研究に反映される糸口を求めてみたい、という点にある。生理学会が日本医学会総会と時と場所を同じくして大会を開催することの意義を願ひて、実りあるシンポジウムになることを切望している。

なお、日本医学会総会の賓客として、ハーバード医科大学のT.N. ウィーゼル教授が来日されるので、同教授を生理学会大会にお招きし、4月6日午後11時～12時「**Morphological Basis of Visual Cortical Function**」と題して、特別講演をして戴く。この高名なノーベル賞学者が自らの研究について語るのを聞くことは、特に若い研究者においては大きな刺激となるであろうことを信じている。（1982, 12, 25 記）

当 番 幹 事

中 馬 一 郎（阪大医学部第一生理）
 中 山 昭 雄（阪大医学部第二生理）
 岩 間 吉 也（阪大医学部高次神経研）
 河村洋二郎（阪大歯学部口腔生理）

日本生理学教室史の刊行を目前にして

日本生理学教室史の刊行事業は、昨年8月の編集会議以来 鶴岡印刷株式会社 石黒慶吉常務取締役の献身的協力を得て本年4月に完成できるメドが立ちました。この経過の中で編集企画担当者として各大学執筆者の諸先生方には失礼千万なお願いを強いてしまい、内心忸怩たるものがあります。しかし、お蔭様で3校を終らんとする現時点でかえりみますと、よくこの大事業が完遂できたかの満足感を覚えると同時に、一刻も早く皆様に見て頂きたいと思ひます。総頁750ページに加えて、第1回日本生理学会大会より本年の第60回までの記念写真を集録する豪華な内容となりました。各教室史は、それぞれ執筆要領にニュアンスがなお異ってはおりますが、読みごたえのあるもので、近代日本生理学百年の発展における足どりが鮮明に浮彫にされたものと云っても過言ではありません。

大正11年4月に日本生理学会結成の準備会が行われ、その年の7月には第1回大会が開催されました。第1回大会の記念撮影は上野精養軒に於ける懇親会のみでしたが、第2回大会からは今日行われている大会記念撮影が始められました。本教室史は編纂作業の過程でこれまでの大会写真が何んとか整理できました。ここに掲載した写真は第2回大会のもので、浦本家所蔵の故浦本政三郎先生の遺品の中から発見されたものですが、当初私などは直ちに判別することが出来ませんでした。そこで、若林 勲先生にお願いして、戸塚武彦先生宅で古い記憶を辿りながら、あれこれと考証をして頂き結論が下されたものであります。暑い昨夏の頃と承りました。両先生には改めてお礼申し上げる次第です。

既に掲載されている第2回大会写真は、第7回京都大会時のものであることも勝 義孝先生と荒木辰之助教授の御助力で判明しました。

さて、過去3回にわたり本書御購入の希望を聴取してきましたが、現在まで約250名の方々から御返答をいただきました。以前にも申しましたが、最低数、500部以上でないとな価を2万円也以下に抑えることは出来ません。購売数増加の一つの手段として、執筆された各大学の教授諸士には、特別勧誘の手續きもお願いしました。古い同門の諸先生からも購入希望者ができるよう期待しております。

(酒井敏夫)



日本生理学会昭和57年度第2回常任幹事会議事録

日 時：昭和57年12月18日(土) 午後1時半～5時半

会 場：東京ステーションホテル

出席者：広重 力，加藤正道，鈴木泰三，本間三郎，高木貞敬，新島
旭，本郷利憲，伊藤正男，星 猛，島津 浩，酒井敏夫，
真島英信，塚田裕三，古河太郎，入沢 宏，内園耕二，御手
洗玄洋，永坂鉄夫，岩間吉也，中馬一郎，藤本 守，久野
宗，中山 沃，及川俊彦，大村 裕，額額教三，中山昭雄
(当番幹事)，河村洋二郎(当番幹事)

欠席者：田崎京二，竹内 昭，後藤昌義，菊地鏖二(教育委員会委員
長)，勝木保次(IUPS 理事)

議 長：伊藤正男(庶務幹事)

I. 報 告

1. 庶務報告(伊藤庶務幹事)：会員につき昭和57年1月より12月の期間入会 220 名，退会94名，会員総数 3,278 名(一般会員 3,002 名，評議員 923 名，準会員 250 名，特別会員 25 名，名誉会員 1 名)であることが報告され，森信胤特別会員および川上正澄評議員の逝去に対する追悼の辞が述べられ，黙禱が捧げられた。研究援助助成について山田財団援助 A に神野耕太郎，熊沢孝朗，B に吉岡 亨の各氏を推薦した。

昭和58年度文部省科学研究費審査委員候補者を10月18日学術会議に推薦した。

2. 会計報告(星会計幹事)：昭和57年11月末日迄の会計中間報告がなされた承された。

3. 日本生理学雑誌編集報告(酒井編集幹事)：日生誌の発刊および編集状況が報告された。生理学論文表題集が57年度から日生誌と切り離して印刷されたことについて意見を求められ，各機関の協力に対して謝辞が述べられた。

4. J. J. P. 編集報告(入沢委員長)：J. J. P. の発刊および投稿の現状および58年委員半数交替の選挙について報告された。

つづいて，日生誌掲載の学会抄録の J. J. P. 移管，J. J. P. の装幀について意見が述べられた。

5. 教育委員会報告(菊地委員長欠席のため中馬委員が報告)：第 59 回日本生理学会総会時における解説講演に関して原稿の依頼，ビデオの申込状況の報告があった。教育に関するアンケートの実施，集計の状況が報告された。

6. 研究費委員会報告(御手洗委員長)：科研費の審査方針および58年2月に研究費アンケートを実施し

たい旨報告があった。伊藤二段審査委員より科研費の配分審査の基本方針について昭和57年度よりいくつかの変更のあった旨報告された。

7. 選挙管理委員会報告(島津委員長)：文部省科学研究費審査委員の予備選挙の開票を10月8日，本選挙を10月18日に行い第一段審査委員候補者として生理学一般に富田忠雄，望月政司，神経筋肉生理学に竹内昭，古河太郎，本間三郎，環境生理学に堀 哲郎，村上 憲，第二段審査委員候補者として入沢 宏，内園耕二の各氏が選ばれた。

8. 用語委員会報告(酒井委員長)：製作進行状況について，58年1月に初校の予定であることが報告された。

9. 日本生理学教室史編集委員会報告(酒井委員長)：第1回から60回大阪大会までの記念写真を入れて，完成させたい旨報告された。

10. 国際生理科学連合および生理科学研究連絡委員会報告(勝木理事欠席のため研連本間委員長報告)：IUPS に関して1986年カナダのパンクーバーでの開催は，変転があったが決定した。

昭和57年11月26，27日の両日九州大学に於て，生理研連のシンポジウムを行った。文部省科学研究費補助金に係る分科，細目について，検討の余地のあることが述べられた。伊藤庶務幹事より Fenn 寄金によりシドニー大会へ参加する若手の生理学者に500ドルの旅費援助をする旨大会組織委員会より申出のあった旨追加報告され，この件については研究助成および賞選考小委員会において選定するとの方針が提案された承された。

11. 第60回日本生理学会大会に関する報告(岩間，

中馬, 河村, 中山当番幹事): 昭和 58 年 4 月 5 日~7 日大阪大学で開催される日本生理学会大会の計画概要が報告された。

12. 第61回日本生理学会大会に関する報告 (高木幹事): 昭和 59 年 3 月 28 日~3 月 30 日前橋市群馬県民会館で開催の予定である。

13: その他: 日本学術会議有権者登録の通達は日生誌を通じて周知させることとなった。

II. 議 題

1. 前回議事録の承認: 変更なく承認された。

2. 特別会員推薦の件: 広重, 本間両幹事よりそれぞれ伊藤真次, 福田篤郎両氏の紹介があり58年度の評議員会総会に提出されることになった。

3. 名誉会員推薦の件: 古河幹事より H. Grundfest 氏の紹介があり58年度の評議員会, 総会に提出されることになった。

[学会だより]

Symposium “Modeling and control of breathing” の印象

千葉大学医学部生理学教室

本 田 良 行

4 年前の Oxford につづいて, 1982 年 9 月 13~16 日にわたって, Los Angeles 郊外の UCLA の Lake Arrowhead Conference Center で上記のシンポジウムが開催された。海拔約 5,000 フィート, 箱根の芦ノ湖周辺を思わせる静かな環境で, 世界 10 ヶ国から 60 名余りの参加者が起居を共にし, 深夜におよぶまで熱心な討論がつけられた。

Opening address は Oxford の Cunningham が行い, 次の 8 つの Session が行われた。

- I. Chemoreceptor afferent mechanism
- II. Non-chemoreceptor afferent mechanism
- III. Central integration
- IV. Efferent mechanism
- V. Whole body response
- VI. Models of breathing control
- VII. Poster session

多くの演題の中で, 筆者が特に興味を覚えたことについて述べる。

1) いわゆる中枢化学受容野の血流について

4. 研究費アンケート案について: 研究費の現状に関するアンケートを 58 年 2 月に行うこととなった。アンケート文の作成は, 委員長に一任することになった。

5. 第 62 回日本生理学会大会開催地について: 久留米大学における開催の条件などが額額幹事より説明され, 開催を依頼することとなった。

6. その他: J. J. P. 編集委員半数改選の予備選挙が行われた。候補者として興奮膜生理に山岸俊一, 額額教三, 竹中敏文, 感覚生理に田崎京二, 金子章道, 佐藤昌康, 心臓脈管生理に後藤昌義, 入沢 宏, 入内島十郎, 環境生理に中山昭雄, 広重 力, 永坂鉄夫の各氏が選ばれ, 58 年 1 月に評議員による本選挙を行うこととなった。

以上

California 大学(San Francisco)の Severinghaus らは水素ガスクリアランス法によって測定し, 延髄の白質と大脳皮質部分との中間にあると報告した。また, PO_2 40mmHg 程度の hypoxia によって血流の増加することを認めた。ライデン大学の Berkenbosch らも, 独特の脳幹灌流法(ネコ)により, mild hypoxia で脳幹血流が増加することを報告した。また, 彼らはこのことが mild hypoxia における呼吸抑制の少なくとも半分は説明できるとした。私共が 1980 年 Pflüg. Archive に発表したヒトにおける同様の推測を裏付ける研究であると述べ, 感銘を受けた。

2) hypoxia に対する換気応答の定量的解析に関し, 近年よく用いられる Colorado 大学の Weil らの hyperbola equation

$$\dot{V} = \dot{V}_0 + \frac{A}{P_{O_2} - C}$$

に関し, 彼らが C の値(換気応答が無限大となる PO_2 値)を 32mmHg に固定していることに対し批判がなされた(Swanson ら)。ネコを用い C 値に 14~38 と大きな

変動があること、また DNP を用い物質代謝を上げると C が上昇することなどが報告された。C 値を固定することは、私も前から不思議に感じていたが、現在余りにも Weil らの解析が有名になって世界各地で使用されており、その是正を迫ることは容易ではないように思われる。本シンポジウムでは、C を固定することには誰もが反対であり、これに関連して、Severinghaus らの exponential, Rebuck らの saturation 解析の優劣も論ぜられた。

3) Pennsylvania 大学の Pack は、肺迷走神経の slowly-adapting receptor(SAR)と rapidly-adapting receptor(RAR)の特性につき述べた。何れも従来知られているように肺の volume に反応するだけでなく、rate of inflation にも反応する(dynamic sensitivity)。SAR は肺が膨張するほど dynamic sensitivity が増す。一方、RAR は SAR よりさらにその特性が顕著で、rate sensitivity は肺の膨張とともに指数函数的に増大する。また、RAR の発射活動は SAR に較べて不規則で再現性が劣るという。

4) Louisville 大学の Stremel らは Wasserman (UCLA)らのかねてから主張している運動時の Cardiodynamic hyperpnea の1つの裏付けとして、Left atrial balloon inflation(LABI)を行い、運動直後の換気増加が心拍出量増加の抑止と平行して低下することを報告した(イヌ)。その効果は、vagus, sympathicus の何れを切断しても十分に説明できなかったという。

5) UCLA(Los Angeles)の Harper らはネコの扁桃中心核(ACE)に埋込電極を装着し、無麻酔、無拘束で呼吸に対する効果を観察した。刺激強度を可減すると血圧など循環系への影響が無くても呼吸だけを変化させることができるという。刺激効果は呼吸の位相と関係し、吸気の前半には促進効果、後半には無効であった。さらに、上位脳からの呼吸に対する影響としては、Dartmouth 大学の St. John が Pons のリズム形成機構に対する重要性を強調した。

6) UCLA(San Francisco)の Mitchell らは、ネコの神経支配を残した気管上部の標本で自律神経の気管平滑筋に対する影響を観察した。交感神経を刺激すると、横隔神経の放電と同期していた tracheal tone の動揺が消失し、atropine 投与もしくは vagotomy をしたときと同じ位にまで張力が低下するという。彼らは、交感神経の副交感系に対する抑制効果はその ganglion の伝達をブロックすることにあると考え、その細胞内電位の EPSP の低下を記録することに成功

した。

7) UCLA(Los Angeles)の解剖学教室の Sieck らは、横隔膜の筋線維のタイプを3型、①slow-twitch oxidative(SO)、②Fast-twitch oxidative glycolytic(FOG)、③Fast-twitch glycolytic(FG)に分類し、横隔膜内での分布の状態をしらべた。平面方向での分布には異同はないが、体軸方向に関しては、腹腔側では SO が多く、胸膜腔側では FG と FOG が多いという。その生理的意義はどのようなことであろうか？

8) New York 大学の Hass は、運動時の換気力学動態について興味ある研究を発表した。運動中に maximum expiratory flow-volume(MEFV)maneuver をさせると、peak expiratory flow rate(PEFR)は運動のレベルと無関係に増加した。これは呼吸筋機能の増強と関係すると思われる。一方、MEFV カーブの effort independent 部分は運動のレベルと相関して増加した。これは、肺抵抗(R_L)の減少(27%)と、肺の弾性反発力の上昇(肺の静コンプライアンス、 C_{st} は16%減少)により説明できるであろうと述べた。持久性トレーニングを受けた運動選手では、sedentary subject に比較して、運動により一回換気量がより強く肺活量に近づく。これは、上述の換気力学特性から考えると、訓練された運動選手では、より少ない仕事量で換気を増加させようとすると考えられた。

9) 運動時の呼吸調節機構は今回も大きな話題であった。1960年 Yamamoto がいわゆる Oscillation theory を提唱し、運動時には物質代謝が亢進するから、たとえ血液ガスの平均値が同じでもその呼吸性動揺が大きくなることが運動時の換気亢進を説明できるのではないかと主張した。さらに彼は、1962年にラットの静脈内に CO_2 を負荷することにより、その主張を裏付ける報告をした。それ以来、世界各国で、多数の追試が行われ賛否マチマチである。今回の出席者の中でも反対は Southern California 大学の Grodins、賛成は UCLA の Wasserman、London 大学 Guz、Semple らであった。前者は、かねての主張に加えて、イヌで Membrane oxygenator を使って CO_2 の unloading を行い、内因性の CO_2 の減少は特別の効果はないとした。Wasserman らは、前述のように Cardiodynamic hyperpnea には CO_2 の loading が主であるとの立場をくずしていない。Semple と Guz は、今回イヌとネコを用い、呼気時の動脈血 pH の最大低下速度が換気量および $\dot{V}CO_2$ とよく相関すると述べた。

10) London 大学の Guz らは、頸髄切断のイヌおよ

びヒト(外傷による)での下肢の運動時における呼吸を観察した。切断によっても、Controlより特別の換気低下は起らず、 $Paco_2$ にsystematicな変化はないという。これはいわゆる運動筋からのneural elementの否定である。また、有名なKaoのCross circulationのNeural dog($Paco_2$ 低下)の実験成績の否定でもある。Kaoの実験を実際に観察しているGrodinsの意見が求められたが、本人のいない所で論議しても仕方がなかろうということに着落した。

11) Case Western Reserve大学のCherniackは、睡眠時の呼吸調節について、Central apneaの発生に

は化学調節因子のdriveが低下し、これに上気道の筋活動の低下が加わるとobstructive apneaとなるメカニズムを解説した。横隔膜と上気道の筋群を支配する中枢機構の活動は平行ではなく、これがSleep apneaの発生と深い関係があるという。

Closing addressはGeorge Washington大学のYamamotoが行い、シンポジウムの成果と呼吸調節のmodelingへの展望につき総括した。」

次回はフランスのGrenobleで3年後に開催されることになった。

[生理学の広場]

ハンガリーにおける医学生理学教育

伊藤庶務幹事宛にハンガリーのSemmelweis大学医学部生理学教室Dr. András Spätから日本生理学会編集の生理学実習書を送付するよう依頼がありました。

前教育委員会の企画したもので、引続き現在の委員会がお世話することになりましたので、日本生理学会としてDr. András Spätに寄贈致しました。本の送付と同時に手紙をつけてハンガリーまたはSemmelweis大学の医学教育と生理学教育に関して知らせてほしい旨希望を述べましたところ、9月に手紙でお礼を兼ねて次の報告がございました。内容は概略以下のようです。

実習書に対する感想：日本生理学会編の実習書は手にする迄は日本語で書かれていることを知りませんでしたが、付図で多くの情報がえられました。さらに印刷が良く芸術的レベル迄達しており、このことから日本における生理学教育の要求は高いという感がいたしました。

ハンガリーの医学教育：ハンガリーの医学教育は6年生で初めの2年は基礎医学の教育に当てられます。第1学年は解剖学、組織学、医化学、生物物理学です。第2学年は解剖学、組織学、生理学、生化学およびロシア語と哲学といった医学に属さないものもカリキュラムに含まれます。臨床生理と病理学は第3学年に、薬理学は第4学年のカリキュラムに含まれています。第6学年は病院実習のみです。

教育の時間：生理学は第2学年で2学期間習います(1学期は14週ですから28週となります)。1週当

り講義は5時間、実習5時間で合計280時間となります。

生理学教科書：生理学の教育には国際的に標準となっているGanong, Guyton, Mountcastle, Brobeckの内容を教育の基本として教育する側は使用しますが、学生はBa'lint教授執筆のハンガリーの教科書を使用します。実習時にはDr. Spätの教室では生理学とcurrent chapterについての解説も含まれているとのことです。英国と同様、教養過程がカリキュラム中に含まれていない点が日本と異なるようです。臨床についての記載はありませんでした。

実習項目の紹介：次に第1、2学期の実習項目の紹介がありますので転載いたします。

1. Introduction, instruments, pipetting practice etc.
2. Haematology I: cell counting, haemoglobin, packed cell volume
3. Haematology II: solute transport by red cells; prothrombin time, clotting time
4. Haematology III: blood groups (ABO, Rh); haemolysis
5. Haematology IV: differential cell count
6. Isolated rat heart/Langendorff/: effect of Ca^{2+} on contractility, effect of hydrostatic pressure on coronary flow
7. Frog heart in situ: effect of temperature, extrasystolia, Stannius ligatures, all-or-noth-

ing law

8. Isolated frog heart/Straub/: ions, adrenalin, ACh
9. Examinations on man: blood pressure, ECG, spirometry
10. Sodium transport on isolated frog skin: effect of previous sodium supply
11. Cardiac output in the rat/demonstration only/
12. Demonstration on pH regulation

The program for the second term is planned as follows:

1. Action potential on isolated sciatic nerve
2. Nerve-muscle preparation(frog): temporal and quantal summation, tetanus, preloading etc.
3. Trendelenburg's preparation: effect of pressure, epinephrine and ACh on blood flow
4. Motility of the isolated rabbit intestine
5. Secretion of HCl in the stomach of anaesthe-

tized rat, effect of pentagastrin and histamin

6. Capillary circulation in the mesenterium of the rat
7. Haemodynamics in the anaesthetized rabbit: circulatory reflexes
8. Effect of ADH on the renal function of the rat(demonstration)
9. Physiology of vision
10. Glucose transport by the everted rabbit intestine: effect of analogues, sodium-free medium
11. Reflexes in the rat: instrumental and avoiding conditional reflexes, learning of orientation
12. Physiology of hearing
13. Physiology of exercise: ergometry, ECG, spirometry, Astrup(demonstration)

(菊地鎮二)

[学会事務局より]

急 告

日本学術会議第13期会員選挙のための有権者登録が現在行われています(締切り 昭和58年2月28日)。前回の有権者名簿に登録された方で、その所属する部または専門の変更を求めようとする方は登録のしなおしをする必要があります。また今回の選挙に有権者となることを希望される方は新たに登録の必要があります。これらの方は日本学術会議中央選挙管理会(〒106 東京都港区六本木7-22-34)に登録用カードを直接請求されるかあるいは所属大学を通じて一括請求されるようお願いします。

昭和57年12月18日

日本生理学会 事務局

日本生理学会会費払込みのお願い

昭和58年度会費6,000円をお払込み頂きたいお願いいたします。前年会費未納の方はまとめてご納入下さい。振替用紙は本号に添付してあります。図書館、研究所等団体の58年度購読料は8,000円です。なおJ.J.P.購読料の払込みは窓口が日本学会事務センターです。お間違いないよう、お願いいたします。

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

〔編集後記〕

日生誌45巻1号をおとどけ致します。関係者の御尽力により、本誌が同号同月に発行されてきております。

明けましてお目出度うございます。

国内・外共に変動の多い昨今、これまでもまして多難な年になりそうな1983年を、どのような御気持でお迎えになっておられるのでしょうか、「生理学の広場」でもお聞かせ頂ければ幸いです。本号も Bishop 教授の「解説講演」に始まり、「総説」、「原著」、「学会抄録」、「学会だより」、「生理学の広場」と多彩な内容で、新しい企画もほぼ順調に軌道に乗ってきたように思えます。ここまで新企画を育ててこられた在京委員諸先生の御努力に心から感謝申し上げます。

11号の「生理学の広場」での若林先生と森先生の表題集に対する御提言は、表現が違っておりますが共通する所があるように理解いたしました。何らかの形で

研究項目をコード分類するか、キーワードの索引を巻末につけるかすれば、表題集の利用がますます拡大するであろうとの御提言は、これまでの編集委員会での検討の中にも無かった新しい御指摘かと存じます。確かにこのような分析の手掛りを設けることで、これまでの研究動向はもとより、研究情勢の現状を把握可能にする資料を提供できるものと存じます。現実問題としてかなりの作業が必要にはなると思います。無医村解消の大本命の下にやっと一県一医大が達成されたのもつかの間、今度は国立大学医学部学生定員の再検討と並んで医学部統合問題も俎上にのるとか、のらないとかが当然のように話題にされております当世、諸外国での研究動向にばかり眼を向けやすい私共の足元が、どう動いているのかを知ることは、これからの教育・研究を斬新な、密度濃いものにするための、また国内状況の変動に対応できる態勢作りのための足掛りにもなるのではないかと思考する次第です。

(村上 憲)

— 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)		

日 本 生 理 学 会 会 則

(昭和57年 3 月31日改定)

1. 本会は日本生理学会と称する。
2. 本会は生理学の進歩発展をはかることを目的とする。
3. 本会は毎年 1 回大会を開いて会員の業績を発表討議し、総会および評議員会を開いて会務を評議する。大会の開催は前もって全会員に通知し演題を募集する。なお会員は各所在地において適宜地方会をつくり、業績を発表討議することができる。
4. 本会は会員の原著、大会および地方会の講演抄録を発表するため機関誌邦文の日本生理学雑誌を発行し、欧文の The Japanese Journal of Physiology を編集する。

5. 会員は、本会の趣旨に賛成する同学者で評議員の紹介あるものに限る。会員は年額 6,000 円の会費を負担し、学会および機関誌に業績を発表することができる。また日本生理学雑誌の頒布を受ける。

学校、図書館、研究所等の団体は準会員として年額 8,000 円の購読料を前納し、会誌の頒布のみを受ける。

特別会員は多年本会に功労のあった会員で、評議員から推薦され総会の賛同によって定められる。特別会員の会費は免除される。

名誉会員は、本会に多大の貢献のあった外国人で、評議員から推薦され総会の賛同によって定められる。名誉会員の会費は免除される。

6. 本会の役員には評議員、常任幹事、当番幹事がある。

7. 評議員は本会の中核となる会員であって、評議員の推薦により選考委員会を経て評議員会に附議して決定される。

評議員会は毎年大会の際開催され本会に必要な事項を評議する。

評議員会は地区別に定数の常任幹事を選出し、日常および緊急の会務を委嘱する。

8. 常任幹事の中に庶務・会計・編集等幹事をおく。
9. 当番幹事は大会の開催を引受けた評議員であって、大会の一切の事務を行なう。大会終了後次回当番幹事に事務引継を行なって任期を終わる。この任期中は常任幹事会の一員に加わる。当番幹事は大会開催中常任幹事会・評議員会および総会を招集しこ

れを司会する。

10. 常任幹事会は必要に応じて各種の専門委員会を設け委員を委嘱することがある。必要に応じその委員は常任幹事会に出席し専門事項の審議に参加する。
11. 本会の会計年度は毎年 1 月に始まり 12 月に終わる。
12. 本会の事務報告は総会および日本生理学雑誌に発表する。
13. 本会の事務所は東京都文京区本郷 3-30-10 布施ビル(4 階)内におく。
14. 本会則を変更するには評議員会の決議を経て総会の承認を得なければならない。

附 則

<常任幹事に関する事項>

全国 8 地区に分け各地区の評議員の互選によって常任幹事を定める。地区およびその定員は下表による。任期は 3 カ年とし重任を妨げない。選挙の際選挙管理委員会を設け選挙事務を委嘱する。選挙の結果は日本生理学雑誌上に報告する。

幹事の選出区分	定員 (計 29 名)
北海道地区	2 名
東北地区	2 名
関東地区 (新潟を含む・東京を除く)	4 名
東京地区	8 名
中部地区	4 名
近畿地区	4 名
中国四国地区	2 名
九州地区	3 名

内 規

- 1) 評議員選考基準：多年本会員として在籍し相当の生理科学の業績発表があり、満 5 年以上の研究歴があるもので本会評議員の推薦がなければならない。
- 2) 評議員は The Japanese Journal of Physiology を購読するものとする。
- 3) 会費滞納の会員は会員の資格が自然消滅する。
- 4) 庶務幹事は必要な場合に限り日本生理学会代表と称することができる。
- 5) 常任幹事会で選ばれた 2 名の監事が本会の会計を

監査する。

6) 本会に次の常置委員会をおく。日本生理学雑誌編集委員会, The Japanese Journal of Physiology 編集委員会, 評議員選考委員会。

7) 文部省科学研究費補助金審査委員候補者の選出方

法は別に定める。

8) 臨時会費として 3,000 円を納めたものは、当該年度のみ、本会の主催する大会および地方会に会員と連名で業績を発表することができる。

日本生理学雑誌投稿規定

昭和45年6月制定
昭和49年8月1日改訂
昭和58年1月1日改訂

本会の会員は誰でも本誌に投稿することができますが、下記の規定にしたがって下さい。原稿の採否は編集会議で決定します。

I. 原著

A. A 4版 (21×29cm) の400字詰原稿用紙を用いて書き、別にコピーを一部つけます。

長さに制限はありません。印刷に要する費用はすべて自己負担とします。

(組代、凸版代、紙代、印刷代、別刷代など)

なお、短報、総説についても原著の場合と同様印刷費用は自己負担となります。

B. 表紙(原稿第1枚目)の上半には表題、欄外見出し、著者名、所属およびその所在地、国際十進分類(UDC、日本語版:国際十進分類法、日本ドクメンテーション協会、1967参照)などを書き、下半には原稿の枚数、図表の数、別刷請求部数、編集者への希望などを書きこみます。

C. 英文の摘要(表題、著者名、所属および200語以内の抄録からなる)をダブルスペースでタイプしてつけます。これは2部(1部はコピー)必要です。

D. 本文とくにローマ字などではできるだけ読み易く書き、イタリック指定をしたいところはアンダーラインをしてその下にイタリックと書きます。動物名などは原則として片カナを用います。単位および単位記号はなるべく国際単位系(本誌28巻, 141頁, 1967参照)によって下さい。

E. 図表の説明は Fig. 1, Table 1 など英文で書きます。本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定しておきます。

F. 項目分けは I, II, ……さらに A, B, ……さらに 1, 2, ……さらに a, b, ……というように分けて下さい。

G. 文献表の作り方

1. 本文中に引用文献の著者名を書きこみ、その右肩に番号をつけます。3人以上連名の場合は“たち”または“et al.”を用います。

例1: 高木たち³⁾によれば……

2: Hodgkin & Huxley¹⁾によれば……

2. 末尾文献表は著者名のABC順に整理し、本文中の番号と照合します。著者名は et al. と略さず全員を掲げます。

3. 雑誌は著者名(西暦年数)表題、雑誌名、巻、頁(始-終)の順に記します。

例1: 藤本 守, 宮尾賢爾(1969)電磁流量計の応用による腎血行調節機転の研究, 日本生理誌 31, 65-75

例2: Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. & Katz, B. (1952) Measurements of current voltage relations in the membrane of giant axon of *Loligo*. J. イタリックPhysiol. 116, 424-448

4. 単行本は著者または編者名(西暦年数)書名、版数、章名、発行所、その所在地、引用頁の順に記します。論文集などの場合は雑誌に準じますが、雑誌名のところに上記単行本の項が入ります。

例1: Conway, E. J. (1957) Microdiffusion analysis and volumetric error, 1st Ed., Carbon monoxide, Cresby Lockwood, London, 326-330

2: Scher, A. M. (1965) Electrical correlates of the cardiac cycle. In: Ruch, T. C. & Patton, H. D. Physiology and Biophysics, 19th Ed., Chap. 30, Saunders, Philadelphia, 365-599

5. 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献およびその引用頁を明らかにし、“より引用”と明記します。

6. 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い、決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術書出版会)または Index Medicus によって下さい。これらにないものについては国際標準化機構のとり決め ISO R4 (ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省大学学術局編, 東京電機大学出版局, 39-42頁参照)に従って下さい。

II. 短報

速報や研究方法、教育法などの原稿は大略原著規定に準じます。尚、掲載料は著者負担となります(原著A項参照)。

A. 和文短報

1. 刷り上り2頁以内とします。400字詰原稿用紙約8枚です。

2. 図表は2個以内です。

3. 表紙をつけ、表題、著者名、所属を和文と英文の両方記入します。

B. 英文短報

1. 刷り上り2頁以内とします。ダブルスペースでタイプ用紙約4枚です。コピーを1部つけて下さい。

2. 図表は2個以内です。

3. 表紙をつけ、表題は英文で、著者名、所属は和文と英文と両方記入します（原著の規定B参照）。

4. 文献表はスペースの関係で表題名を省略することができます（原著の規定G参照）。

5. 和文要旨をつけて下さい。

Ⅲ. 総説、解説、資料、その他

A. 400字詰原稿用紙40枚以内を希望します。掲載料は著者負担となります（原著 A項参照）。専門外の人にもわかるように注意して下さい。

B. 図表の数は原稿4枚に1個以内です。

C. 原著の規定B～Gに準じます。ただし図表の説明は和文とし、コピーおよび英文摘要をつける必要はありません。その代り表紙の表題、著者名、所属などは英文もつけて下さい。

Ⅳ. 抄録または講演要旨

A. 原則としてその集会の幹事の定める規定に従って下さい。

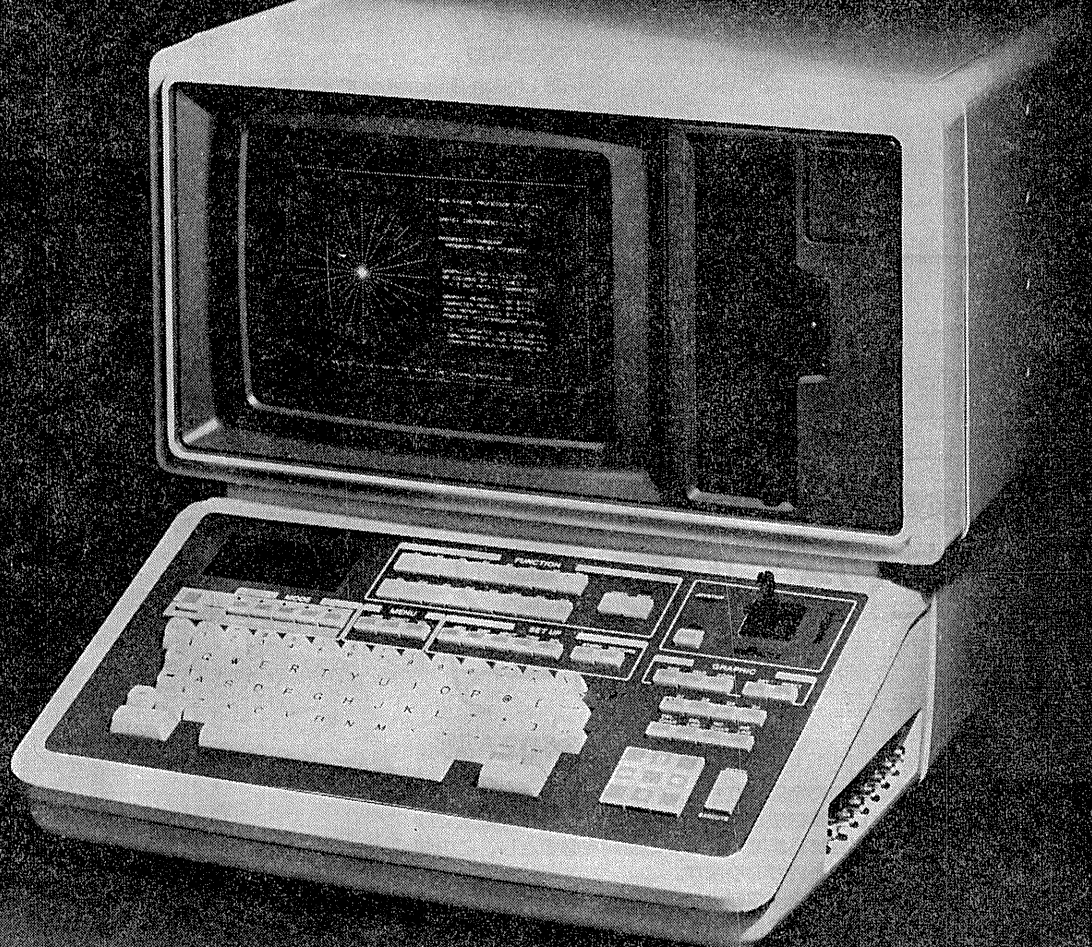
B. 抄録は通常、表題、著者名、所属、本文を含めて400字詰原稿用紙1.5枚（600字）以内（図表は不可）です。欧文抄録（大会のみ）は、本文200語以内とします。

C. 講演要旨は通常400字詰原稿用紙10枚以内、図表4個以内です。但し印刷費を頂くことがあります。

Ⅴ. その他

集会などの内容紹介、海外だより、ニュース、討論、意見、書評、随筆など生理学または生理学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎します。すべて図表、写真などを含めて400字詰原稿用紙5枚以内にまとめて下さい。但し、採否は編集委員会にお任せ下さい。

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

San-ei 三栄測器

東京都新宿区大久保1-12-1 〒160 ☎03(209)0811代

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。
- いくばく損傷条件(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。

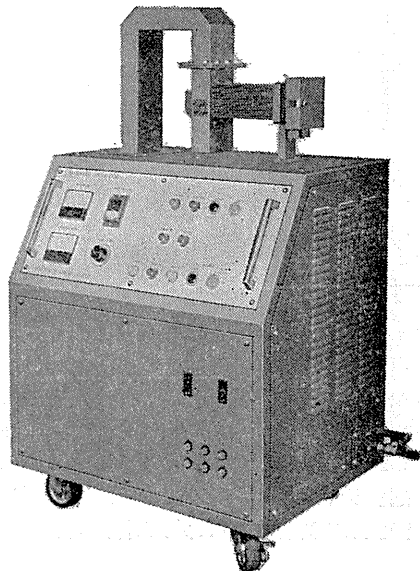
実験動物脳内酵素不活性化装置

東芝マイクロウェーブ アプリケーション

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に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. アプリケーター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)

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
- 電極抵抗値をデジタル直読
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

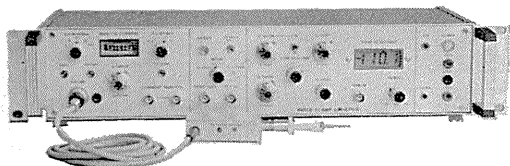
本社 〒166 東京都杉並区和田3-54-11 ☎(03)317-1451代

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

“L/M-EPC-5”

西独リスト社 パッチクランプシステム

F. J. Sigworth と E. Neher 考案によるオリジナルパッチクランプシステム L/M-EPC-5型

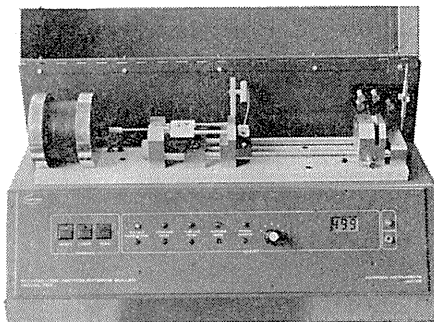


LOW NOISE :
0.1 PA RMS at 1 KHZ bandwidth

※詳しくはカタログをご請求下さい。

英国キャンプデン社 マイクロピペット プーラー

- シャンクが非常に短かく、抵抗の少ない微小電極が簡単に作成できる。
- 光学スイッチ切換えの弱・強 2 段式プルフォース
- 5 つのパラメーターがデジタル表示され、極めて高い再現性
- ヒーター温度は絶えず赤外ディテクターでモニターされ、フィードバック回路にて保持



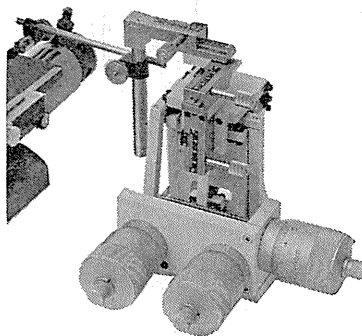
※詳しくはカタログをご請求下さい。

HUXLEY-GOODFELLOW MICROMANIPULATOR

Andrew Huxley 卿考案の英国グッドフェローメタル社製マイクロマンipレータ-。

ミクロ実験に最適……………最小可動単位 0.2ミクロン
信じられない様な精度……繰返し精度 0.1ミクロン

使用目的により 2 機種…………… { HG-1000型
HG-3000型



※詳しくはカタログをご請求下さい。



日本総代理店

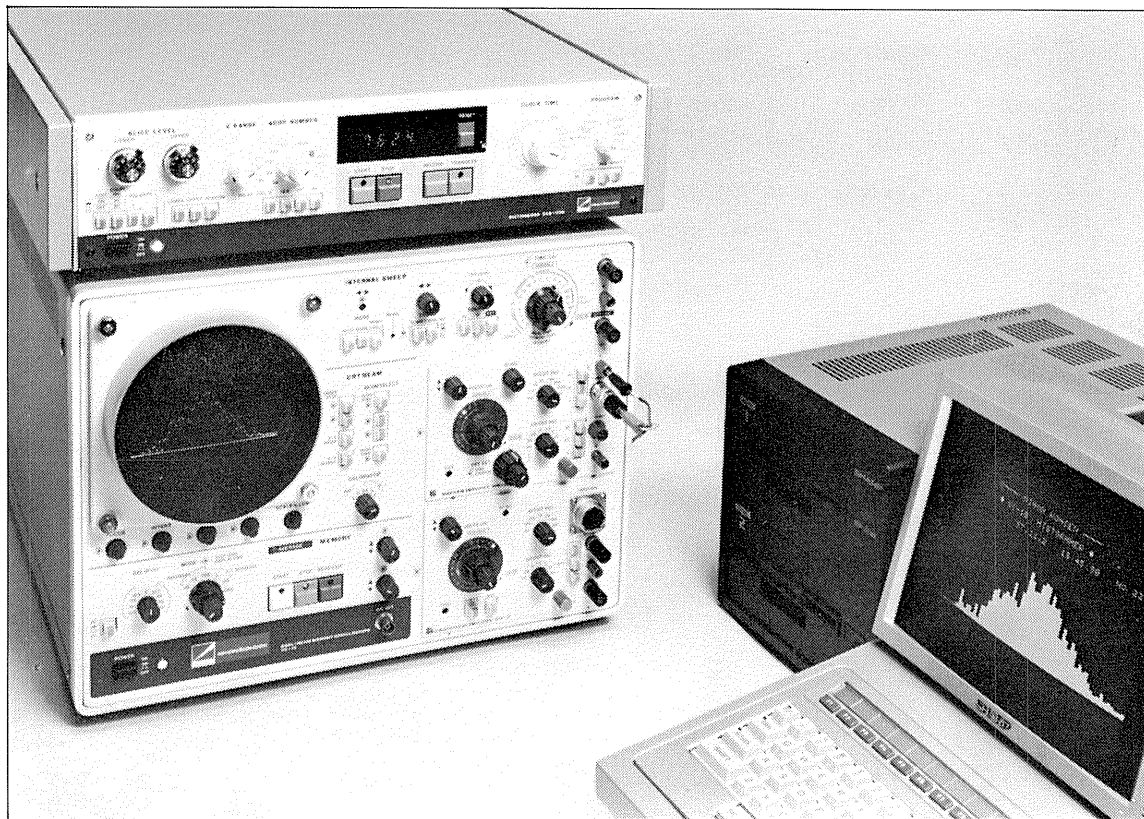
株式会社

商 新

〒170 東京都豊島区南大塚2-40-1(大塚中央ビル)
TEL (03) 947-6461

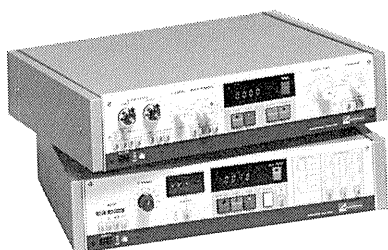
〒462 名古屋市北区憧旂町1-6(志賀コーポ101)
TEL (052)915-9 6 8 6

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の使い易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
東京都新宿区西新宿1-31-4 ☎03(953)1181

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 45, No. 1 (1983)

Original

IZAWA, T., KOSHIMIZU, E., KOMABAYASHI, T. and TSUBOI, M.:

Effects of Ca^{2+} and calmodulin inhibitors on lipolysis
induced by epinephrine, norepinephrine, caffeine and ACTH
in rat epididymal adipose tissue 36

昭和五十七年十二月二十日印刷

編集
人兼

酒井敏夫

印刷者

三浦経夫
山形県鶴岡市山王町一四一（四）
鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会
〒113 東京都文京区本郷二丁目三〇一〇
布施ビル（四階）

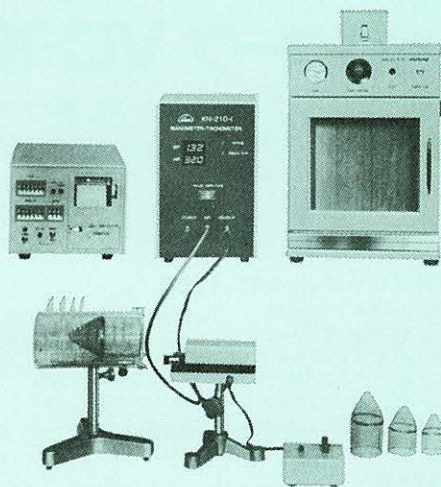
電話
替
価
東
京
三
一
五
一
八
六
二
三
〇
四

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)