

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

45巻 6号 1983

総 説

赤池紀扶：カルシウムチャネルの生理と薬理……………261

短 報

川尻康晴，駒林隆夫，中野慶子，坪井 実：イソプロテレノール処置ラットの単離顎下
腺細胞の酸素摂取におよぼすエピネフリンならびにピロカルピンの影響……………279

第65回近畿生理学談話会……………283

追 悼 Haldan Keffer Hartline 先生 (1903—1983) を偲ぶ (富田恒男) ……291

学会だより EMBO ワークショップ「アクチンとミオシンの構造と両者の
相互作用機構」印象記……………292

海外だより Pennsylvania Muscle Institute (吉岡利忠) (その1) ……294

お知らせ 昭和59年度山田科学振興財団研究援助候補推薦要領……………296

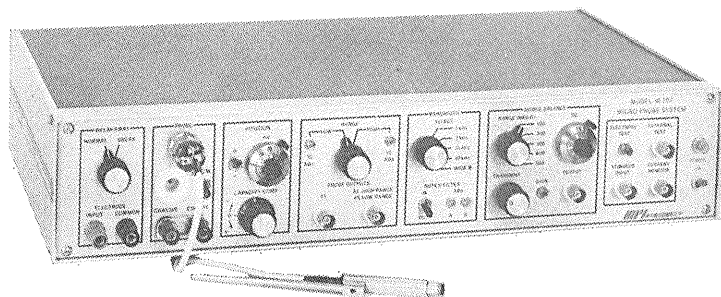
第34回西日本生理学会御案内……………298

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



微小電極増幅器 マイクロプローブ・システム MODEL M-707



好評のM701型に、新しくバンド幅フィルター、ブリッジ・バランス選択スイッチ、プローブ・テスト機構が組込まれ、一層使いよくなった最高級の微小電極増幅器です。

- ミニチュア・プローブ
- カレント・インジェクション
- プローブ・テスト
- ブレイク・アウェイ機能付
- バンド幅フィルター付
- ノッチ・フィルター
- 低ノイズ・低ドリフト
- ブリッジ・バランスSW付

日本総代理店

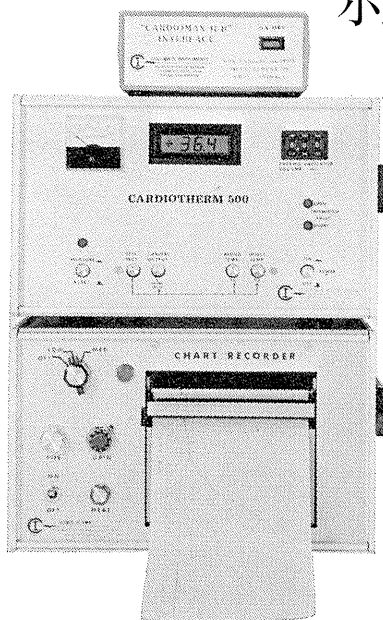


株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

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/東京(03)254-0909/金沢(0762)23-4648
名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908/大阪(06)305-6328/広島(082)293-2163
愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800/鹿児島(0992)57-1711

小動物(ラット)の心拍出量測定が可能!!

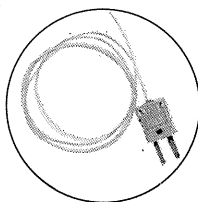
熱希釈式心拍出量計 MODEL CARDIOTHERM 500R



米国コロンバス社製熱希釈式心拍出量計(CARDIOTHERM 500R)は超小型のマイクロカテーテルの採用により、小動物(RAT)の心拍出量測定が可能です。また、従来のバルーンカテーテル(スワン・ガンツカテーテル)を使用して、イヌ、ネコなどの測定も行なうことができます。

《特 長》

- 安定性の優れたマイクロカテーテル (カテーテルサイズ 1F=0.33, 1.5F=0.5mmφ) によりラットの心拍出量測定が可能。
- 注入液は室温の生理食塩水を用いるため冷却の必要がありません。
- 注入量が微量(100μl)で体温低下が少ない。
- 測定が自動化されていますので操作がきわめて簡単です。
- 専用レコーダによりクリアランス曲線の記録がとれます。



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/東京(03)254-0909/金沢(0762)23-4648
名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908/大阪(06)305-6328/広島(082)293-2163
愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800/鹿児島(0992)57-1711

カルシウムチャネルの生理と薬理

赤池 紀 扶

(九州大学医学部第一生理学講座)

Physiology and pharmacology of Ca channel Norio AKAIKE (*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812*)

Ca^{2+} が細胞膜の脂質や蛋白質の負電荷部位と結合して膜表面電荷を修飾し、 Na^+ 、 K^+ と Cl^- の膜透過性を調節して間接的に膜電位に関与することはよく知られている¹⁾。ところで、ゾウリムシ²⁾、尾索類卵細胞³⁾、ヤリイカ巨大神経節前神経終末⁴⁾、マイマイ神経細胞⁵⁾⁶⁾⁷⁾、脊椎動物の脊髄や知覚神経細胞⁸⁾⁹⁾、甲殻類筋細胞¹⁰⁾¹¹⁾、心筋¹²⁾¹³⁾や平滑筋¹⁴⁾の興奮時には Na^+ と Ca^{2+} の両スパイクが混在する。 Na スパイクは神経線維や筋線維膜を介する情報の伝達を行ない、一方発火閾値が高く伝導速度の遅い Ca スパイクは心筋、平滑筋や骨格筋の興奮収縮連関、外分泌腺や節前神経終末の興奮分泌連関、神経細胞の自発性放電や軸索輸送、繊毛運動や発光などの細胞内過程に不可欠であり、また Ca^{2+} 電流によって賦活される K^+ 電流のコントロールもある¹⁵⁾¹⁶⁾。

興奮膜における Ca チャネルの性質を調べるには細胞内外のイオン環境を人工液で制御し、膜電位固定下に Ca^{2+} 電流 (I_{Ca}) を他の Na^+ や K^+ 電流 (I_{Na} と I_{K}) より単離する必要がある。

近年、われわれは直径 $10\mu\text{m}$ 以上の各種細胞の内側を人工液で灌流できる吸引電極法を開発し、 I_{Ca} の詳細な解析が可能となった¹⁷⁾¹⁸⁾。本法は、①小型単一細胞内外を人工液で灌流しつつ、電流または電圧固定実験ができる。②電極抵抗が $100\sim 200\text{k}\Omega$ と低いため、細胞内へ大電流が通電できる。また、低抵抗のため信号雑音比が大きくなり各種のイオン膜電流ノイズの測定に適する。③細胞内へ薬物や生理活性物質などを直接灌流、投与できる。④長時間の測定が単一標本で可能であるといった長所をもつ。⑤本法を用いた初期の実験でみられたたった一つの短所、すなわち通電と記録に同一電極を使

用するため、電極先端で発生する series 抵抗が細胞膜成分以外の抵抗となり、膜電位測定に誤差(数 mV)を生じることがあった。しかし、細胞直径が $50\mu\text{m}$ 以上であれば、同一細胞に微小ガラス電極を併用したり¹⁹⁾、または $50\mu\text{m}$ 以下の小細胞であれば図 1 に示した時間分割法による膜電位固定回路を単一電極に接続して用いると膜電位の誤差は全く生じなくなる⁹⁾²⁰⁾。

I. Ca スパイクの単離と Ca^{2+} 電流 (I_{Ca}) の電流・電圧曲線

1975年以来、われわれは吸引電極法によりマイマイ単一神経細胞体、ウシガエル知覚ならびに交感神経細胞体、ネコ知覚神経細胞体や哺乳動物の心筋の細胞内灌流を行ない、それぞれの I_{Ca} を単離し、研究を行なってきた。図 2 は吸引電極法によりカエル単一知覚神経細胞体内外を灌流するイオン組成を順を追って変え、 Na や Ca スパイクを単離する過程を示したものである。細胞内に K^+ があると、カエル知覚神経細胞では脱分極依存性の K^+ 透過性の増大が著しく、閾値電位の高い Ca スパイクは発生しにくい(図 2Ac)、マイマイ神経細胞は同条件下でも Ca スパイクを容易に発生する⁷⁾²⁰⁾。

しかし、細胞内外の K^+ を Cs^+ に置換すると、カエル知覚神経細胞も数秒以上の安定した Ca スパイクを発生するようになる。これらの結果から、 Ca スパイク成分が脊椎動物で無脊椎動物よりも発達しているという従来の考えは訂正すべきであり、また潜在的に Ca スパイク要素をもつ細胞において、 Ca スパイクを発生するか否かは興奮時の K^+ コンダクタンス (gK) の大小に起因すると考えてよいだろう。

吸引電極法によりマイマイ食道環神経節の単

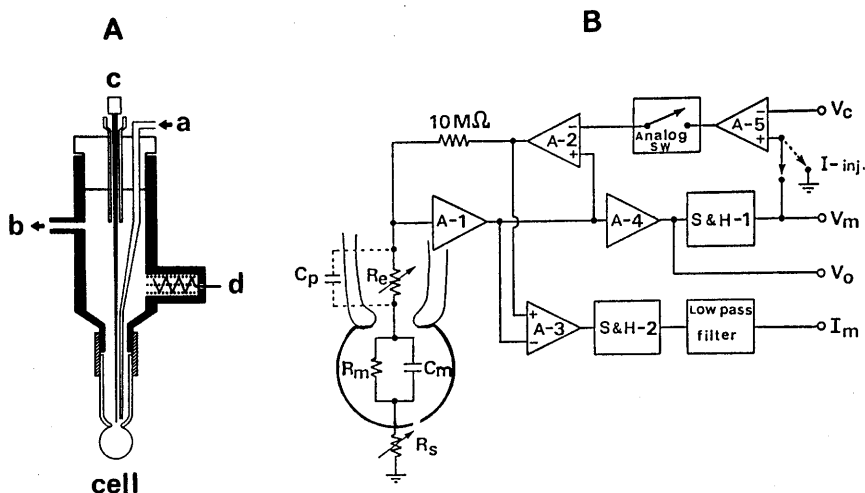


図1. (A) 吸引電極模式図. a. 細胞内灌流液流入口. b. 吸引口で吸引ポンプに接続し、電極先端への細胞吸着と、灌流済み液の排出. c. 細胞膜破壊と電極先端クリーニング用白金・イリジウム線で、先端直径は数 μm . d. 記録および通電用 Ag-AgCl 電極端子. (Akaike, 生体の科学, 1980¹⁷⁾). (B) 時間分割法による定電流 (CC) および膜電位固定 (VC) 回路. A-1 と A-2, 通常の定電流化回路. clock による通電と記録時間を交互に切り換える. 通電時にはアナログスイッチが on となり、そのときの電流量は A-3 によりサンプルホールドされ Low pass フィルターにより時間平均される. 記録時に A-4 で膜電位がサンプルホールドされる. A-5, モードの切り換えで、フィードバックループをかけたときに膜電位固定モードとなる. R_e と C_p , それぞれ電極抵抗と電極容量. C_p をほぼ完全に補償しないと誤差を生じるので、A-1 により電源フローティング方式の容量補償を行う. R_s , シリーズ抵抗で膜を吸引した部分と結合組織に生ずる抵抗. R_e と R_s は時間と共に変化してもこの回路では誤差は生じない. R_m と R_c , 細胞の膜抵抗と膜容量. (Ishizuka, Hattori & Akaike, 投稿中⁹⁾).

一神経細胞体内外を灌流し、 I_{Na} と I_K を抑制したのち得られる I_{Ca} についてのべる. 膜電位固定下に保持膜電位 (V_H) -50mV をテストパルスにより $-40 \sim -30\text{mV}$ にすると I_{Ca} は活性化され、 $+10 \sim +30\text{mV}$ で最大ピーク電流に達する. さらに脱分極パルスを強めていくと、 I_{Ca} のピーク電流は減少しはじめピーク電流からの不活性化も著明になる²¹⁾²²⁾²³⁾. $+70 \sim +80\text{mV}$ 以上で、今迄の内向き電流は外向き電流となる. ところで、 I_{Ca} に干渉する電流にリーク電流 (I_l)、容量性電流 (I_c) とイオン非選択性電流 (I_{NS}) がある. そのうち、 I_l と I_c は膜電位変化に対して線形であるから、極性の異なるテストパルスを与えてえた電流を加算すれば除去される. 図3Aは加算後の I_{Ca} である. 図3Bに○印(実線)で示した加算後もみられる高膜電位での外向き電流は内向きの小さい I_{Ca} に外向きの大きい I_{NS} が重なったものである. そこで純粋

な I_{Ca} の観察には I_{NS} の除去が必要となる. ところで、高電位で I_{NS} が非線形的に急速に増大するのは膜がイオン選択性を失ない細胞内の Cs^+ が外向きに流れ出すためで、細胞内液中の Cs^+ を普通は膜を通過しない Tris^+ , コリン⁺, グルコサミン⁺やアルギニン⁺に置換してもみられる²⁴⁾²⁵⁾.

I_{Na} の電流・電圧 (I - V) 関係では高膜電位で内から外向きへの電流逆転が起こるが、 I_{Ca} は逆転を示すことなく大きくカーブして電位軸に収れんする (図3Bの○で点線). その電位は $+110 \sim 160\text{mV}$ ときわめて高い膜電位であるが、細胞内 Ca^{2+} 濃度が約 10^{-8}M であるから、Nernst の (1) 式より予想されるようにその値は驚くにあたらない²¹⁾.

$$E_{Ca} = 29 \log (f[\text{Ca}]_o / [\text{Ca}]_i) \dots \dots \dots (1)$$

ここで E_{Ca} は I_{Ca} の零電流電圧 ($\equiv$ 平衡電位), $[\]_o$ と $[\]_i$ は細胞外と内のイオン濃度, f は

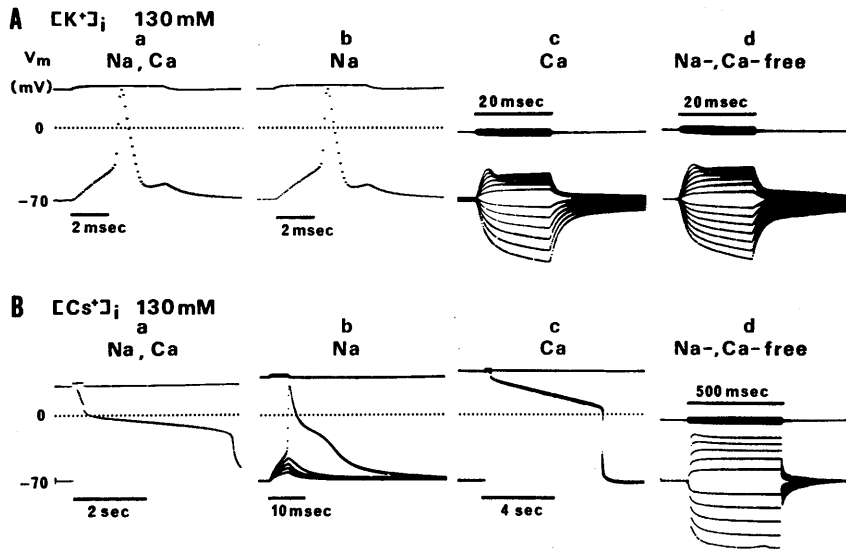


図2. 吸引電極によるカエル知覚神経細胞体の細胞内灌流。(A) 130mM の K-aspartate を含む細胞内液で灌流しながら、(a)Na⁺ と Ca²⁺, (b)Na⁺, (c)Ca²⁺, (d)Na⁺ と Ca²⁺ なし、それぞれの外液中で記録される膜電位。細胞内に K⁺ が存在すると脱分極時に K⁺ の整流作用が強くあらわれ、Ca スパイクは発生しない(c)。(B) 細胞内外の K⁺ を Cs⁺ に変え、K⁺ 電流を抑制したときの膜電位。(a, c)Ca²⁺ 存在下では Na⁺ の有る無しにかかわらずスパイク持続時間は秒単位で延長される。(b)Na スパイクの持続時間は10倍ほど延長し、スパイクは速い成分と遅い成分からなる。(d)強い脱分極での軽度の整流作用はイオン非選択性の外向きイオン電流(I_{ns})によると考えられる。(Ishizuka, Hattori & Akaike, 投稿中⁹⁾).

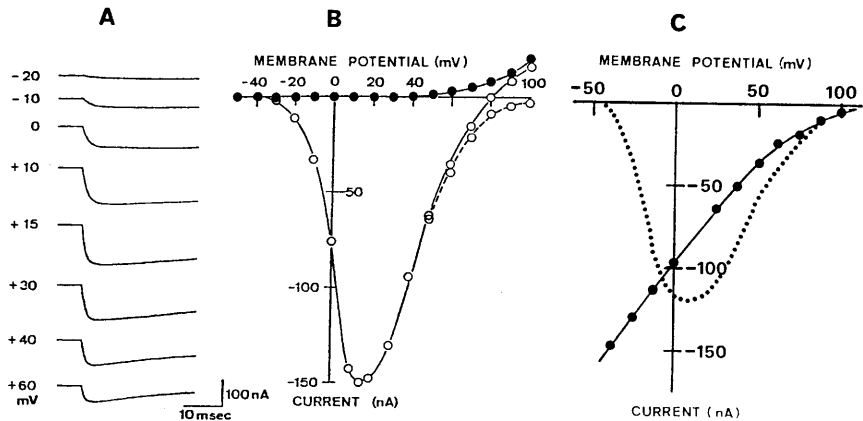


図3. (A) マイマイ単一神経細胞の I_{ca}. 30msec の同じ強さの脱および過分極パルスを与え、得られた電流成分を加算し、I₁ や I_c を除去してある。V_H = -50mV で、左側の数字はパルスの膜電位を示す。[Ca]₀ = 10mM で、[Ca]_i = 10⁻⁸M. (B) I_{ns} 訂正前後の I_{ca} I-V 曲線。(●) は I_{ns}, (○) で実線は I_{ns} 訂正前、点線は訂正後の I_{ca}. V_H = -50mV. [Ca]₀ = 10mM. I_{ns} は Ca²⁺ なしの [Co]₀ = 10mM で記録した。(Nishi, Akaike, Oyama & Ito, Circ. Res, 印刷中²³⁾). (C) I_{ca} の instantaneous I-V 関係。非常に高い膜電位で実験値(●)がカーブしながら零電位に収束する。点線はおのおのの膜電位での I_{ca} ピーク値の I-V 関係で、一方実線は instantaneous I-V 関係の実験値にそっての eye-fit. V_H = 60mV. [Ca]₀ = 10mM. (Akaike, Lee & Brown, J. Gen. Physiol., 1978²¹⁾).

Ca^{2+} 活性係数で0.65. 同じ結果は次の実験からも再確認された. テストパルスで最大内向き電流に近い I_{Ca} を惹起し, そのピークに2~3 msec の短い脱および過分極方向の膜電位変化を与えて得られる I_{Ca} をプロットしたのが I_{Ca} の instantaneous I-V と呼ばれるものである (図3 C). 図にみられるように I_{Ca} は低膜電位で直線的に変化するが, 高膜電位でカーブし, 電流値は零に近づいていく. すなわち I_{Ca} は高い膜電位でも決して逆転しない.

II. I_{Ca} の活性化

I_{Ca} 活性化の時定数 (τ_m) はテストパルスで得られる電流成分から I_c , I_l とゲート電流⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾を除去して求める. それには二方法がある. ① I_{Ca} 活性化が一つの指数函数的成分として増大し最大になるのは, それぞれの膜電位での I_{Ca} ピーク時と考え, そのピークまでの時間経過からそれぞれ τ_m を求める. 図4 Bは Ca^{2+} ,

他2価陽イオンの τ_m と膜電位の関係を示す.

②テストパルスで最大 I_{Ca} を発生させ, そのピーク電流に続く tail 電流から活性化の τ_m を決定する. ①の方法による解析ではこの過程は H-H の m^2 のモデル⁽³⁰⁾で説明可能である. しかし, ②の tail からの解析では時定数が200 μsec の速い成分 (τ_F) と1 msec の遅い成分 (τ_S) からなることを示している (図4 C). 図4 Dは τ_F と τ_S の膜電位依存性をピーク I_{Ca} と比較したものである. この τ_F と τ_S は Ca^{2+} 依存性で外液中の Ca^{2+} の増加により増大し, 低温や Ca 拮抗剤で減少する. 図からも判るように①と②の方法で得た3つの時定数間に大きな差があり, また②の tail の解析による時定数の比が6~8となることにより, 単純な m^2 のモデルでは I_{Ca} の活性化を説明できない. これらを説明するには下記でも述べる4つの膜の状態を考える必要がある.

Patch clamp 法にて単一 Ca チャネル電流を

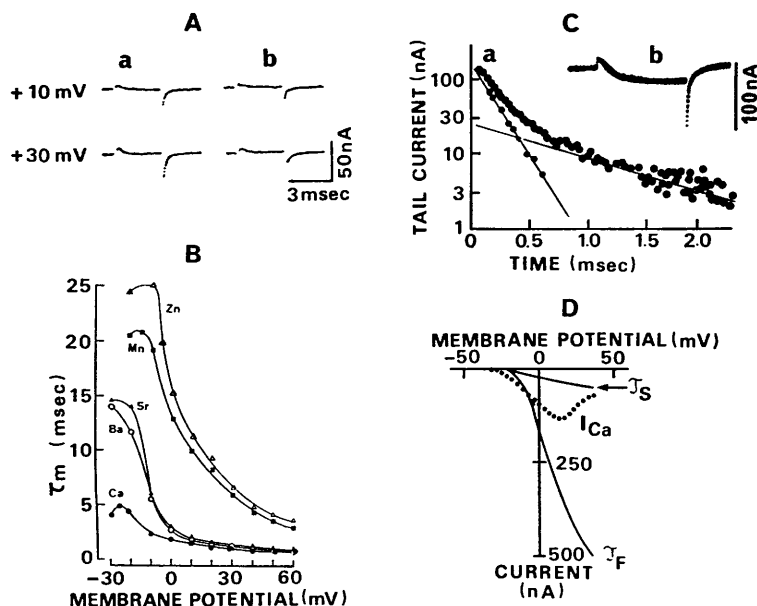
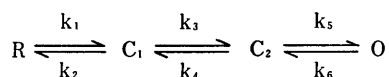


図4. (A) マイマイ神経細胞にみられるゲート電流. (a)10mM Ca^{2+} +1mM Cd^{2+} , (b)10mM Co^{2+} +1mM Cd^{2+} . Cd^{2+} 存在下の 'off' 電流が大きいことに注意. (Tsuda, 私信). (B) 2価陽イオン電流活性化の時定数 (τ_m) と膜電位の関係. (Akaike, Nishi & Oyama, J. Memb. Biol., 印刷中⁽⁵²⁾). (C) +10mV で3msec のパルスでの I_{Ca} tail 電流. 速い時定数 (τ_F) と遅いもの (τ_S) からなる. V_H -50mV. (D) τ_F と τ_S の膜電位依存性. 点線は I_{Ca} の I-V 曲線. (Tsuda, 私信).

記録すると、高膜電位でチャネルが非常に速い時定数に対応して開閉をくり返していると考えられる burst がみられる³¹⁾(図 7 B). この burst は活性化が単純な second order の過程では説明されないことを示唆し、閉状態に 2 つの状態を考えると次のモデルで説明される。



ここで、R は静止状態、C₁ と C₂ は閉状態、O は開状態で、k₁~k₆ はそれぞれの反応速度定数である。O より C₂ への反応がきわめて速くこれが burst の原因であり、非常に速い tail 電流の存在する説明が可能である。

ヤリイカ巨大神経軸索の I_{Na} と I_K を抑制した後、脱分極と総和が等しくなる強さの過分極パルスを与え、得られた全ての電流成分を加算平均すると非対称性変位電流がみられる。これは Na チャネルでのイオンコンダクタンス活性化前に起こる細胞膜内電荷移動によるものと考えられ、Na ゲート電流と呼ばれている²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾。Kostyuk らはマイマイ神経細胞の I_{Ca} を Cd²⁺ で抑制し、パルスの 'on' と 'off' にみられる非対称電流を Ca ゲート電流として報告した²⁹⁾。しかし、①外液中の Ca²⁺ を Co²⁺ に置換するとその電流は減少し、'on' と 'off' 電流差が減少する(図 4 A)。②I_{Na} とそのゲート電流比にくらべて I_{Ca} とそのゲート電流比は 10:1 で、ゲート電流としては異常に大きすぎる。③Cd²⁺ は条件によって Ca チャネルを通過するから、Cd²⁺ 存在下での Kostyuk ら²⁹⁾の報告には問題がある。しかし、Ca チャネルを不可逆的に抑制する F⁻ の細胞内投与によってゲート電流が消失する点は興味深い。Ca ゲート電流については今後の研究がさらに必要であろう。

Ⅲ. I_{Ca} の不活性化

図 3 A に示すように I_{Ca} はピークに達した後経時的に漸減する。I_{Ca} 不活性化過程は 50msec 以内の短いテストパルスでは 1 つの時定数 (τ_{h1})²¹⁾、800msec 迄のパルスでは 2 つの時定数

(τ_{h1} < τ_{h2})²²⁾²⁵⁾³²⁾、2~4 秒以上のパルスでは 4 つの時定数 (τ_{h1} < τ_{h2} < τ_{h3} < τ_{h4}) がみられ、τ_{h4} は 10 秒を超える(図 5 A)³³⁾。よって今迄報告されていた τ_{h1} や τ_{h2} は τ_{h3} や τ_{h4} を考慮するとより速い成分となる(図 5 B)。また、800msec 以内のパルスでみられていた I_{Ca} と I_{Ba} の τ_{h1} 間または τ_{h2} 間の差もそれぞれの電流のもつ遅い τ_{h3} と τ_{h4} 成分を差し引くと消失する(図 5 C, D)。すなわち、800msec 以内のパルスでみられる I_{Ca} と I_{Ba} 間の不活性化過程の差は、それぞれのイオン電流のもつ τ_{h1} や τ_{h2} といった速い成分ではなく、τ_{h3} や τ_{h4} の遅い成分の不活性化速度の差に依存する³³⁾³⁴⁾。

I_{Ca} 不活性化は、①ヤリイカ巨大神経軸索の I_{Na} 不活性化と同じく膜電位依存性である、②アメフラシ神経細胞で報告されているような I_{Ca} による細胞内遊離 Ca²⁺ の増加による、つまり電流依存性であるとする二説がある。図 6 A (●) はマイマイ神経細胞に長いプレパルスを与えた後、引続きテストパルスを与え、プレパルスなし時の I_{Ca} とプレパルス時の I_{Ca} の比 (h_∞) をプロットしたものである。h_∞ と +30mV 以下のプレパルス膜電位の関係は、H-H タイプの定常状態不活性化の(2)式で満足され、膜電位依存性のみのように思われる。

$$h_{\infty} = [1 + \exp(V - V_h)/f]^{-1} \dots\dots\dots(2)$$

ここで f は h_∞=1/2 附近での変化の割合を示す形状因子。しかし、EGTA 1~5mM を細胞内に灌流すると h_∞ は図 6 A (○) のように EGTA_i なしの場合と比較して増大する。このことは、プレパルス期間中に、① I_{Ca} として細胞内に流入した Ca²⁺ や、②膜電位依存性に細胞内小器官より放出された遊離 Ca²⁺ (後述) の両者が細胞内に蓄積して I_{Ca} の不活性化促進に働いていることを示唆する。そこで、細胞内遊離 Ca²⁺ ([Ca]_i) を EGTA-Ca 緩衝液でコントロールの 10⁻⁸M より増加させ、そのときの I_{Ca} 不活性化の促進を示したのが図 6 B である。この他に不活性化に関係するメカニズムに次のものがある。骨格筋や心筋の細胞膜表面より内側に陥没している小さい細胞外間隙 (RES) は蔗糖

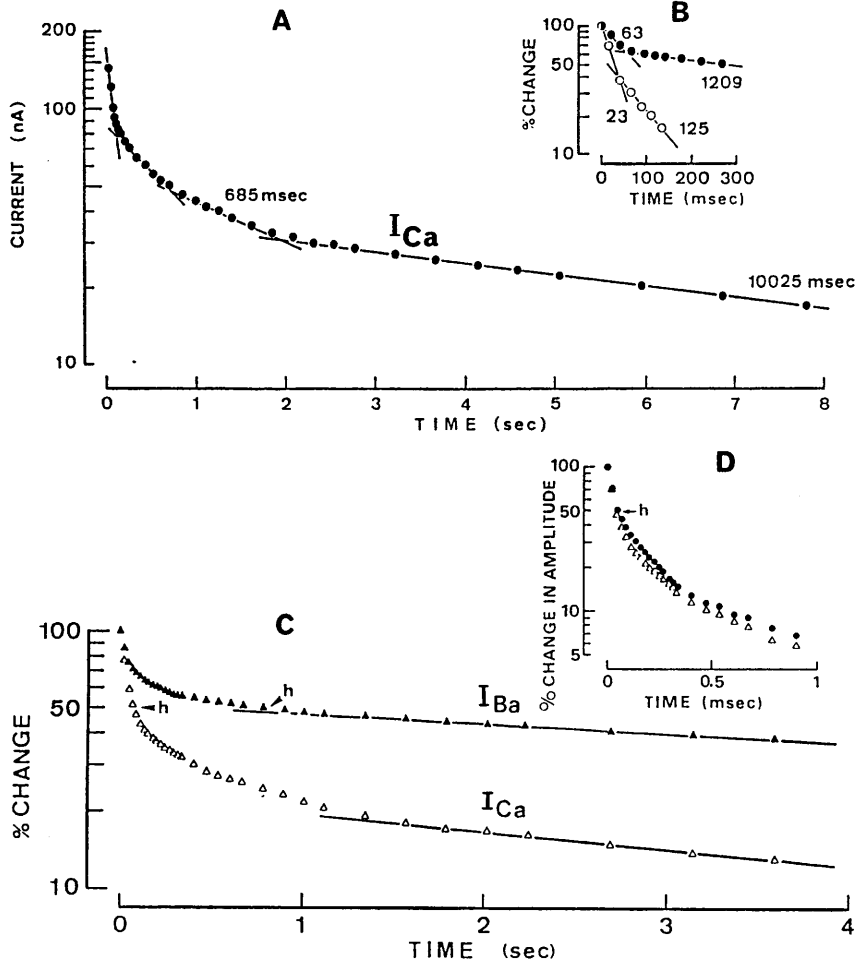


図5. (A) +10mVで8secのバルスを与えたときのマイマイ神経細胞 I_{Ca} の不活性化が4つの時定数成分からなり、最も遅い成分 (τ_{h4}) は10秒以上である。(B) 遅い成分 (τ_{h3} と τ_{h4}) を差し引く前 (●) と後 (○) の τ_{h1} と τ_{h2} 。(C) I_{Ca} と I_{Ba} 不活性化の比較。h はピークから1/2まで減衰した点。(D) I_{Ca} と I_{Ba} それぞれの τ_{h4} をより速い τ_h 成分よりのぞくと、 I_{Ca} と I_{Ba} の速い τ_h 成分間にみられた時間経過のちがいはほとんど消失する。(Oyama, Nishi & Akaike, J. Physiol. Soc. Japan, 1982³³)

で高浸透圧にした外液中において数倍に拡張する³⁵⁾。実験に使用したマイマイ神経細胞体も多数の RES を有し¹⁹⁾、この標本を浸す外液に蔗糖を加えたら I_{Ca} の h_{∞} は図6 A (△) のように増大した。以上のことから、 I_{Ca} 不活性化の発生機序として、①膜電位依存性、② I_{Ca} 依存性、③膜電位依存性に細胞内小器官から遊離される Ca^{2+} 依存性と、④ I_{Ca} 発生時 RES における Ca^{2+} の欠如の4因子が考えられる。

IV. 単一 Ca チャネルでの Ca^{2+} の輸送

単一 Ca チャネルを通過する電流 (i_{Ca}) を間接的に知るには I_{Ca} 膜電流のゆらぎ (ノイズ) をパワースペクトルによって分析する方法がある³⁶⁾ (図7 A)。 Ca^{2+} 存在下に I_{Ca} 膜電流のゆらぎをまず記録する。引続き Co^{2+} または Cd^{2+} を添加して I_{Ca} を抑制し、この条件下で膜電流ノイズを記録する。前後の膜電流ノイズ間の差が I_{Ca} だけによる膜電流のゆらぎとなる。分析された

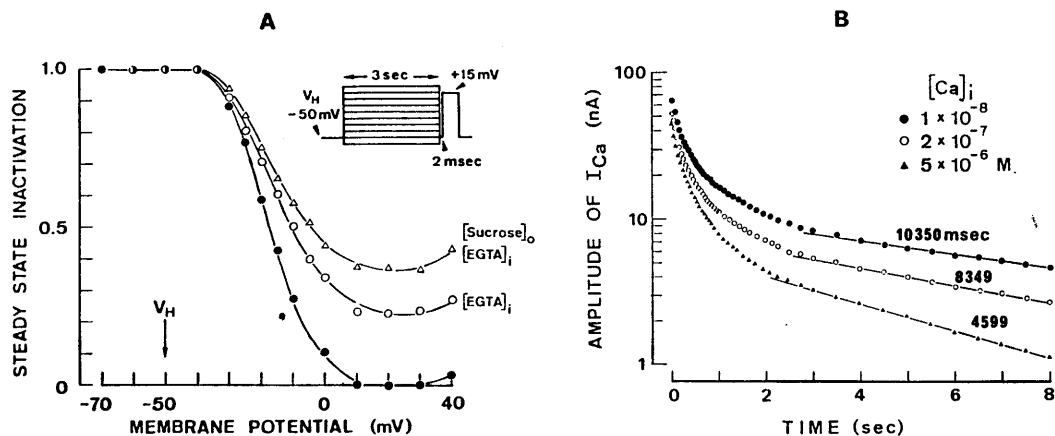


図6. マイマイ神経細胞 I_{Ca} の h_{∞} への EGTA や蔗糖の効果. テストとプレパルスの条件は図中に示す. $V_H = -50$ mV, $[Ca]_0 = 10$ mM. $[EGTA]_i = 10 \sim 25$ mM. 蔗糖 (50 $\sim$ 10 mM) は外液へ添加. (B) I_{Ca} の不活性化への $[Ca]_i$ の効果. 図中の数値は τ_{h4} の値. パルスは +10 mV, $V_H = -50$ mV で $[Ca]_0 = 10$ mM. (Akaike, Nishi & Oyama, Neurosci. Lett., 1982⁶⁴).

結果は Lorentzian の式(3)より得られる理論曲線とほぼ一致する(図7 C).

$$S_1(0)[1 + (f/f_c)^2]^{-1} \dots \dots \dots (3)$$

ここで, $S_1(0)$ は周波数 0 での周波数密度, f_c は corner frequency である. 単一 Ca チャネルを Ca^{2+} が通過するときのイオンコンダクタンス (γ_{Ca}) は式(4)から計算する.

$$\gamma_{Ca} = [S_1(0) \cdot (\pi/2) \cdot f_c] / [\bar{I}(V - V_{Ca})(1 - a)] \dots \dots \dots (4)$$

ここで, $\bar{I}$ は定常状態の I_{Ca} , V は膜電位, V_{Ca} は I_{Ca} がほとんど流れなくなる膜電位 (逆転電位に相当するもの) で a は g_{Ca}/g_{Ca} . 得られた γ_{Ca} は約 10^{-13} S で, この値は単一 K または Na イオンコンダクタンス (γ_K または γ_{Na}) の $10^{-11} \sim 10^{-12}$ S の約 $1/10 \sim 1/100$ と小さかった.

I_{Ca} 膜電流ノイズの振幅が正規分布することから中央極限定理を利用し, 標準偏差値 (σ) と平均値 (m) から γ_{Ca} を理論的に得るもう一つの方法に振幅ヒストグラムがある³⁶⁾(図7 D). 本法で得られた γ_{Ca} 値はパワースペクトルによる値とよく一致した. なお, 振幅ヒストグラム法から計算された単位面積あたりの Ca チャネル総数は $10 \sim 100$ 個/ μm^2 で, この値は他標本で得られた単位面積あたりの Na や K チャネル密度と大差がなかった.

Patch clamp 法を用いると i_{Ca} は直接観察できる. Brown ら³¹⁾ はマイマイ神経細胞, ラット PC-12 細胞やトリ後根神経節細胞より約 5×10^{-13} A (0.5 pA) と非常に小さく, 持続時間 (open time) も $0.5 \sim 3$ msec と非常に短い i_{Ca} を記録した(図7 B). そしてこの値 (0.5 pA) はパワースペクトルや振幅ヒストグラム両法で理論的に算出された値に近かった. ところで, patch clamp 法で記録される i_{Ca} の発現頻度は脱分極方向への膜電位の移動につれて増加し, burst 状のチャネル開閉を示すようになった(図7 B).

V. I_{Ca} の温度および pH 依存性

I_{Ca} の温度依存性を知るには I_{Ca} のコンダクタンスの温度による変化, Q_{10} を求める. まず異なる温度でテストパルスによる I_{Ca} の I-V 曲線を描き, 引続き instantaneous I-V を求める. 低膜電位でのその直線的変化部分から slope コンダクタンスを算出する. I_{Ca} ピークに対して得られた Q_{10} は約 3 であった. このことは, I_{Ca} が高い温度依存性を示すことを示唆する²³⁾(図8 A).

細胞外液中の pH 濃度の変化はヤリイカ巨大神経軸索³⁷⁾や Ranvier 絞輪³⁸⁾の Na や K コンダクタンス (g_{Na} , g_K) ならびに電位依存性の膜

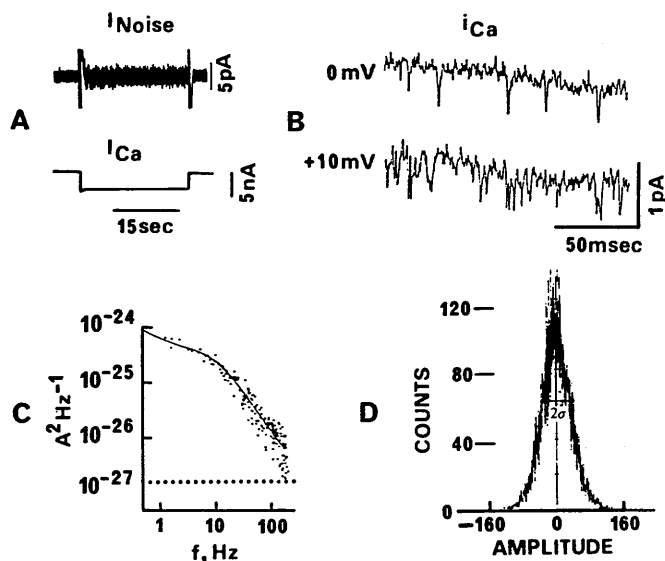


図7. (A) マイマイ神経細胞 I_{Ca} とその膜電流ノイズ. パルスは -30 mV , 25 sec . ノイズ分析は 15 sec 間行なった. $[Ca]_0 = 10 \text{ mM}$, $V_H = -60 \text{ mV}$ (Akaike, Fishman, Lee, Moore & Brown, Nature, 1978³⁶⁾). (B) patch clamp 法で記録される知覚神経節細胞の単一 Ca チャネル電流. $V_H = -50 \text{ mV}$. (Brown, Camere, Kunze & Lux, Nature, 1982³¹⁾). (C) A をパワースペクトル分析し, 計算機によるカーブフィットをした. (D) A を振幅ヒストグラム法で分析. (Akaike, Fishman, Lee, Moore & Brown, Nature, 1978³⁶⁾).

の電気的特性に影響を与え, 後者は膜表面電荷の pH による変化として Gouy-Chapman の理論に基いて説明される⁴⁰⁾. ホヤ卵細胞膜⁴¹⁾や心筋⁴²⁾⁴³⁾の I_{Ca} も低い pH で減少し, その時 I_{Ca} の I-V 曲線の膜電位にそっての移動がみられるが, マイマイ神経細胞の I_{Ca} については何故か pH 効果がないとされていた⁴⁴⁾. しかし最近の実験⁴⁵⁾から I_{Ca} は pH 5~10 の間で変化し, pH 低下 (5~7) は I_{Ca} の減少を, pH 上昇 (8~10) は I_{Ca} の増大を起こすことが明らかとなった (図 8 B). この pH 低下時, I_{Ca} I-V 曲線上での I_{Ca} のピークと閾値, また I_{NS} の閾値は膜電位軸にそって脱分極方向に移動するが, 一方 pH 上昇時には過分極方向に移動する. ところで, I_{NS} の発現膜電位は $+30 \text{ mV}$ 以上であるから, I-V 曲線上の I_{Ca} ピーク電位の pH による移動には I_{NS} への pH 効果による変化の影響といった可能性は全く無視してよく, この移行は膜表面電荷への pH の直接影響として前述した Gouy-Chapman 理論に基いて説明できる.

電位依存性 I_{Ca} の活性化や不活性化にも pH

は影響を与えるが, これも膜表面電荷の移動によって説明される. ところで pH 変化と Ca コンダクタンス (g_{Ca}) 値の関係より得られる g_{Ca} の解離常数 (pK_a) は 6.0 で, この値はカエル神経線維の g_{Na} 5.2, g_K 4.5⁴⁶⁾, ヤリイカ巨大神経軸索の g_{Na} 6.5, g_K 5⁴⁶⁾, ザリガニ神経線維の g_K 6.3⁴⁷⁾ やホヤ卵細胞の g_K 5.7⁴¹⁾ の pK_a 値に本質的には異ならないように思われる.

ヤリイカ巨大神経軸索内 pH の低下は g_K を減少させ, pH の上昇は g_K を増加し, その pK_a は 6.3~6.9 である⁴⁸⁾. この傾向は細胞外 pH 変化効果と同じである. ところでマイマイ神経細胞内の pH 上昇ならびに低下はともに I_{Ca} の抑制をおこし, その時 I_{Ca} の I-V 曲線による移動はみられなかった⁴⁵⁾. これが細胞内に灌流された H^+ が細胞内物質により強力に緩衝されるためであるか否かは今後の研究に待たねばならない.

温度や pH の変化は I_{Ca} のピーク電流のみではなく, その不活性化過程にも影響を与える. 例えば低 pH では不活性化をはやめ, 低温はそ

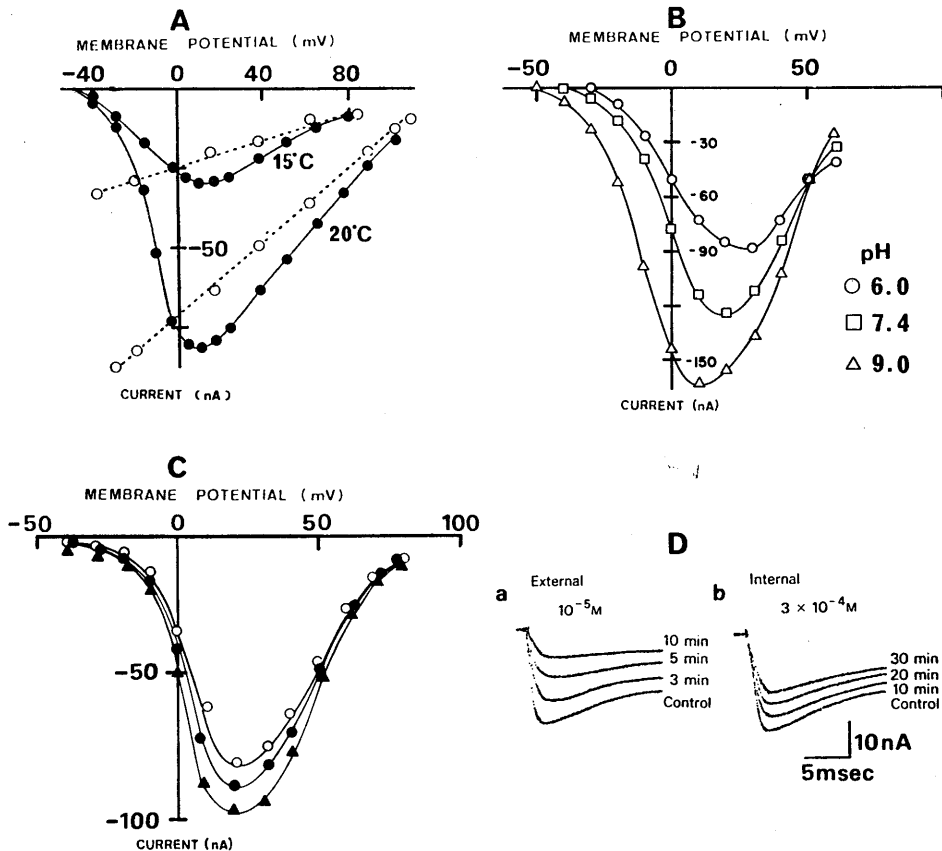


図8. (A) マイマイ神経細胞 I_{Ca} に対する温度効果. 実線は I_{Ca} I-V 曲線, 点線は instantaneous I-V 関係. V_H -60mV, $[Ca]_0$ = 10mM. (Nishi, Akaïke, Oyama & Ito, Circ. Res., 印刷中²³⁾). (B) I_{Ca} への外液 pH の効果. pH 緩衝剤は Hepes (pK_a 7.55), Caps (pK_a 10.4) と Mes (pK_a 6.1). I_{Ca} の I-V 関係上の閾値とピーク電流時の膜電位の pH 変化による移行に注意. V_H -50mV. (Yatani, Akaïke & Brown, 投稿中⁴⁵⁾). (C) I_{Ca} への ATP 効果. (○) 対照, (●) ATP 10^{-7} M を細胞外に添加, (▲) ATP 10^{-7} と 10^{-3} M を細胞外と内に同時に与えたとき. V_H -50mV. (Yatani, Tsuda, Akaïke & Brown, Nature, 1982⁴⁹⁾). (D) 有機抗 Ca 剤, Diltiazem を細胞外(a)と内(b)より作用させたときの I_{Ca} 抑制の時間経過. トレース上の数字は薬物濃度, 右側の数字は薬物投与後の時間. V_H -50mV. パルスの膜電位は +20mV. (Akaïke, Brown, Nishi & Tsuda, Br. J. Pharm., 1981⁵⁵⁾).

れを遅らす. しかも興味あることにはこれらの作用は遅い τ_h 成分よりも速い τ_h' 成分に著明にあらわれる³³⁾.

VI. I_{Ca} への代謝関連物質の効果

I_{Ca} に代謝が関与していることは特に心筋で良く知られている. マイマイ神経細胞でも I_{Ca} が高い温度依存性を示すことからその可能性が予測された. 実際, 代謝基質である ATP を細胞内外より作用させると I_{Ca} の増強がみられ

(図8 C), 一方代謝阻害剤のオリゴマイシンやルテニウムレッドで I_{Ca} の抑制があった⁴⁹⁾. I_{Ca} の不活性化からの回復過程におよぼす Ca^{2+} の流入, 膜電位, 代謝関連物質の影響を調べると, I_{Ca} の回復過程は膜電位のみでなく Ca^{2+} 流入量に依存し, EGTA や ATP の細胞内灌流により促進され, 低 pH や Ca-ATPase 抑制剤である vanadate で抑制される⁵⁰⁾. 外液中の Ca^{2+} を Ba^{2+} に置換すると Ba^{2+} 電流(I_{Ba})が発生し, この生理学的機能をもたない, 生体にとっては全

く異物である I_{Ba} は膜電位依存性の回復だけを示した⁵⁰⁾.

VII. Caチャネルにみられるイオン選択性

フジツボ筋線維の Ca チャネルは2, 3価陽イオンのうち Ca^{2+} , Ba^{2+} と Sr^{2+} のみを透過させる¹⁵⁾. しかし, 外液中に Ca^{2+} が少ないか無いときマイマイ神経細胞の Ca チャネルは Ca^{2+} ,

Ba^{2+} や Sr^{2+} 以外に Mn^{2+} , Cd^{2+} や Zn^{2+} を通過させ, Mn, Cd または Zn の活動電位を発生させる⁵¹⁾⁵²⁾ (図10A). マイマイ神経細胞でのイオン電流の大きさは, $I_{Ba} \div I_{Sr} > I_{Ca} > I_{Mn} > I_{Zn}$ となり²²⁾⁵²⁾ (図9 Aと図10C), カエル知覚神経細胞では, $I_{Ca} > I_{Ba} \div I_{Sr} > I_{Mn} > I_{Zn}$ となった⁹⁾. これら2価陽イオンの膜透過性は, 各イオンの膜表面電荷への安定化作用と Ca チャネル結合部

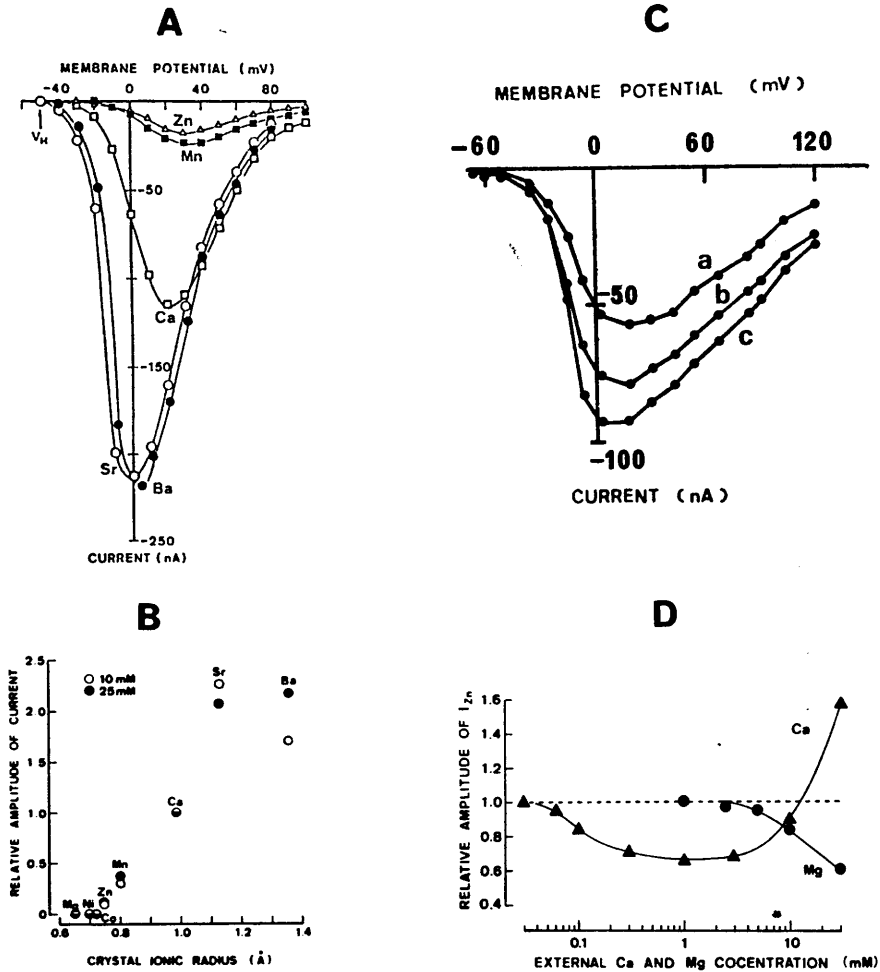


図9. (A) Mg^{2+} なし液中での2価陽イオン電流のI-V曲線. $[]_0 25mM$, $V_H - 50mV$. (Akaike, Nishi & Oyama, J. Mem. Biol., 印刷中³²⁾). (B) 2価陽イオン電流の大きさと, その結晶イオン半径(Å)の関係. Mg^{2+} を含まず10または20mMの2価陽イオンを含む液中での記録で, 各点はI-V曲線上の最大イオン電流を示す. $V_H - 50mV$. (Oyama, Nishi, Yatani & Akaike, Comp. Biochem. & Physiol., 1982²²⁾). (C) I_{Ca} への1価陽イオンの抑制的干渉. 外液中に含まれる $Tris^+$ の30%を Cs^+ (a)または Na^+ (b)に置換時の I_{Ca} . (c)は100% $Tris^+$ でのコントロール. $V_H - 70mV$. (Akaike, 脳の構造と機能, 印刷中⁶⁵⁾). (D) I_{Zn} への Ca^{2+} (▲)または Mg^{2+} (●)の干渉. $V_H - 50mV$, $[Zn]_0 25mM$, パルス+20mV. 各点は Ca^{2+} や Mg^{2+} 添加5分後の記録. (Oyama, Nishi, Yatani & Akaike, Comp. Biochem. & Physiol., 1982²²⁾).

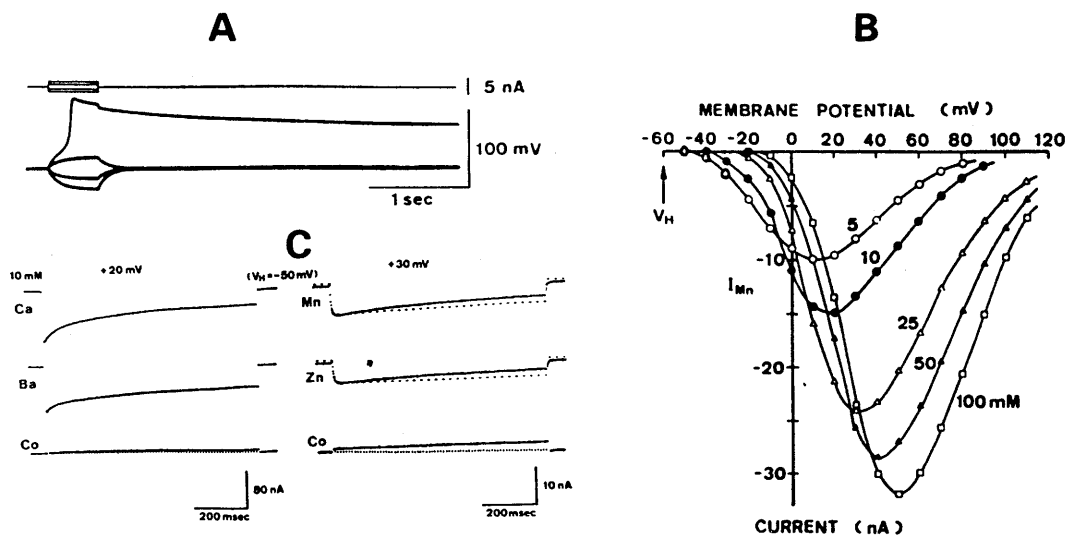


図10. (A) Mn 活動電位. 持続性のプラトーに注意. (B) 外液中の Mn^{2+} 濃度と I_{Mn} の関係. $[\text{Mn}]_0$ の増大による I_{Mn} ピーク電流の増大と, 膜電位軸にそって陽極側への閾値やピーク電流時の電位の移行に注意. I_{Ca} と同様, Mn^{2+} の増加につれて I_{Mn} は hyperbolic に増加する. $V_{\text{H}} = -60 \text{ mV}$. (C) I_{Ca} , I_{Ba} , I_{Mn} と I_{Zn} . $V_{\text{H}} = -50 \text{ mV}$. 各電流トレースの点線は I_{NS} 補正後のもの. I_{Ca} と I_{Ba} については電流量が大きいため点線は実線中に含まれる. Co^{2+} 存在下の外向き電流が I_{NS} に相当する. (Akaike, Nishi & Oyama, J. Mem. Biol., 印刷中⁵²⁾).

位への結合とのかねあいによって決定される。また、負の膜表面荷電に対する2価陽イオンの影響は、図9AのI-V曲線におけるピークイオン電流の発生する膜電位値より、 $\text{Mn}^{2+} = \text{Zn}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} = \text{Ba}^{2+}$ の順に強いことがわかる。さらに外液中のこれら2価陽イオン濃度を増加すれば、膜表面荷電はより強い影響をうけ、図10Cに示すように、I-V曲線上のイオン電流の閾値やピーク電流時の電位は膜電位軸にそってさらに陽極側へと移行する。

前述したように、各2価陽イオンは異なる膜安定化作用をもつから外液に同モル濃度のものを与えても、Caチャネル結合部位に到達するときのこれらイオン濃度間にはすでに差が生じている。よって、‘真’の2価陽イオン膜透過性の大小は膜安定化に働いたイオン量を考慮したのちはじめて得られる。例えば、ホヤ卵の $I_{\text{Ca}} : I_{\text{Sr}} : I_{\text{Ba}}$ 比は1:1.6:1.1であるが、膜安定化考慮後の真の膜透過率は、 $P_{\text{Ca}} : P_{\text{Sr}} : P_{\text{Ba}} = 1 : 0.66 : 0.26$ となる⁴¹⁾⁵³⁾。図9Bは Zn^{2+} の0.74Aよりイオン半径が小さい2価陽イオンはCaチ

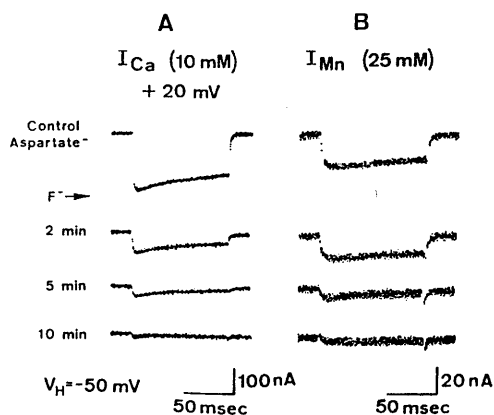


図11. (A) I_{Ca} の F^- 細胞内灌流によるブロック. このとき, Cs-aspartate が等モル濃度の CsF によって置換された. (B) I_{Mn} の F^- 細胞内灌流による抑制. (Akaike, Nishi & Oyama, J. Mem. Biol., 印刷中⁵²⁾).

ャネルを通過できないことを示している。

F^- の細胞内灌流はCaチャネルを完全にブロックし I_{Ca} を抑制する²²⁾⁵⁴⁾。同様に他の全ての2価陽イオン電流 (I_{Ba} , I_{Sr} , I_{Mn} , I_{Zn} , I_{Ca}) も F^- の細胞内灌流によって10分以内に完全に消失し

(図11), この結果は2価陽イオンがCaチャネルを確かに通過していることを示唆する。

VIII. CaチャネルでのCa²⁺と他1, 2価陽イオンの干渉

テトロドトキシン(TTX)でI_{Na}を, TEA, 4-APとCs⁺でI_Kを抑制する。次に, 外液中のTris⁺の30%(24mM)をLi⁺, Na⁺, Cs⁺, Rb⁺やK⁺に変えるとI_{Ca}はK⁺>Rb⁺>Cs⁺>Na⁺≧Li⁺>Tris⁺存在の順位で抑制され, 1価陽イオンとCa²⁺間に競合的拮抗作用があることがわかる(図9C)。Ca²⁺と2価陽イオン間の干渉もみられる。Ba²⁺の約1/20~1/10のCa²⁺の添加によりI_{Ba}は著明に抑制され, そのkineticsはI_{Ca}のそれへと近づく。図9Dに示すように, I_{Zn}に対するCa²⁺添加の実験において, Zn²⁺の1/250の微量Ca²⁺がI_{Zn}を抑制する。しかし, I_{Zn}へのMg²⁺の干渉作用はCa²⁺と比較して弱く, Ca²⁺の1/30~1/100にすぎない²²⁾。

K. Caチャネルの薬理

Co²⁺, Mn²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺やMg²⁺は無機抗Ca剤とよばれ, 神経細胞や心筋などのI_{Ca}を用量依存的に抑制する⁵⁵⁾。この無機抗Ca剤によるI_{Ca}の抑制は数分以内にはほぼ最大抑制効果に達し, その強さの順は, Cd²⁺>Ni²⁺>Zn²⁺>Mn²⁺>Co²⁺>Mg²⁺であり, Cd²⁺による抑制は10⁻⁶Mより発現する⁹⁾。抑制の機序はCaチャネルの結合部位でのCa²⁺とこれら2価陽イオンの競合的拮抗による⁵⁵⁾。

無機抗Ca剤をmM単位で使用するとI_{Ca}の抑制と同時に膜表面電荷の中和によるI-V曲線上の閾値やピーク電流膜電位の脱分極側への移行がみられる。なお, 膜安定化作用の弱い2価陽イオン電流ほど無機抗Ca剤でより強く抑制される。例えばCo²⁺やCd²⁺による2価陽イオン電流に対する抑制は, I_{Ba}>I_{Ca}>I_{Mn}=I_{Zn}の順に強くあらわれる。抑制は0.1mM以上のCd²⁺をのぞき全て可逆的である。

有機抗Ca剤によるI_{Ca}抑制の強さの順は,

Nicardipine>Nifedipine>D-600>Verapamil>Diltiazemとなる。この抑制は濃度および作用時間依存性で(図12A), 細胞興奮頻度の増加によってさらに抑制が増強される‘use-dependent’タイプである。また, 有機抗Ca剤によるI_{Ca}の抑制は, I-V曲線上のI_{Ca}の閾値やピーク電流発現電位の移行をともなわない(図12B)⁵⁶⁾。以上の結果からわかるように, I_{Ca}の抑制機序に関して無機と有機の抗Ca剤間には明らかな差異がある。加えて, 有機抗Ca剤は細胞内投与でもその効力を発現し, 抑制のパターンやそれに必要な濃度も細胞外からのそれと変らなかった(図8D)。

交感神経性β遮断剤(プロプラノロールやブニトロロール), 抗不整脈剤(リドカイン, キニジンやその立体異性体のキニーネ), 局所麻酔剤(プロカインなど)⁵⁶⁾⁵⁷⁾やアミノ配糖体抗生物質(ストレプトマイシン, ゲンタマイシンなど)⁹⁾もI_{Ca}を用量ならびに時間依存性に抑制し, その抑制機序は有機抗Ca剤のそれと本質的には同じである(図12C)。しかし, これらの有機化合物は1, 2の例外をのぞいてI_{Ca}を抑制するために有機抗Ca剤よりも高い濃度を必要とする。また, 交感神経性β遮断剤のアテノロールは高濃度でもI_{Ca}を全く抑制せず, プロプラノロールやブニトロロールとはかなり異なることを示している。

ペントバルビタールはI_{Na}のピーク電流にほとんど影響しない低濃度でNaチャネルの‘open’状態を‘close’する。すなわち, I_{Na}のピークからの減衰過程を促進するopen channel blocker(開放状態のNaチャネルを抑制するもの)として知られている⁵⁸⁾。このペントバルビタールは図12Dに示すようにI_{Ca}に対しても抑制効果をもつ⁵⁹⁾。図13A, BとCに示したように神経外に与えたペントバルビタールは膜表面電荷やI_{NS}に影響を与えることなくI_{Ca}の不活性化過程を著明に促進させる(図13A, C)。そしてこの促進効果が細胞内外のCa²⁺濃度の相異にかかわらずみられるところから, ペントバルビタールは開放状態のCaチャネルを閉じる

働き, すなわち Ca のオープンチャネルブロッカーとして働いていると考えられる. この作用は脂溶性の高いバルビツール酸誘導体でより強く発現した⁵⁹⁾. そこで Ca チャネルの開閉現象とチャネル周囲の脂質との関連性を調べるためにエタノールなどの有機溶媒の I_{Ca} に対する

効果をみたところ, 本質的にはペントバルビタールと同じ Ca のオープンチャネル抑制作用をもつことがわかった. そしてエタノールよりも脂溶性の高いブタノールがより強い抑制作用をあらわした⁶⁰⁾.

ペントバルビタールやエタノールは定常状態

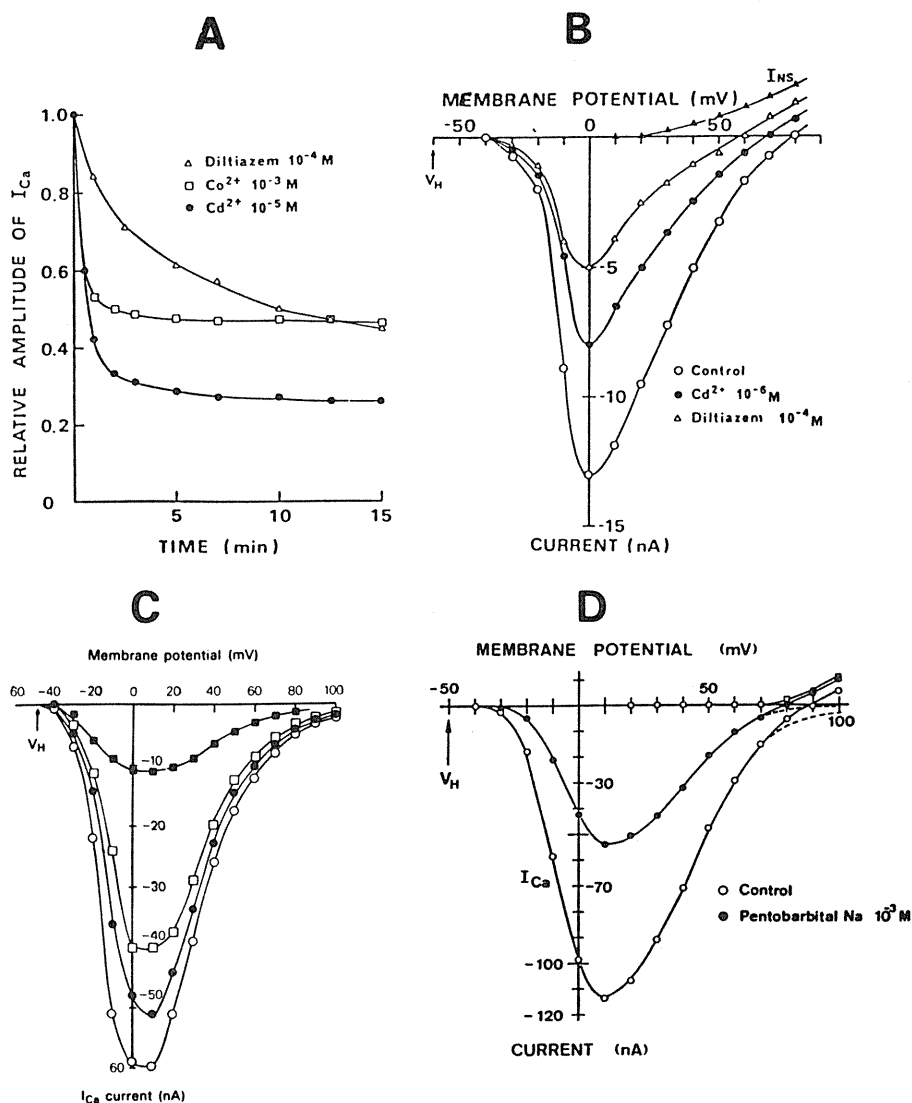


図12. (A) 有機・無機抗 Ca 剤によるカエル知覚神経細胞 I_{Ca} の抑制. $V_{\text{H}} = -60$ mV. 両薬物間の作用発現の時間経過に注意. 横軸は薬物添加後の時間. (B) A と同一標本. I_{Ca} I-V 関係への有機・無機抗 Ca 剤の抑制作用. (Ishizuka, Hattori & Akaike, 投稿中⁹⁾). (C) マイマイ神経細胞 I_{Ca} のプロプラノロールによる抑制. (●) 10^{-6} M, (□) 10^{-5} M, (■) 10^{-4} M プロプラノロール. (Akaike, Nishi & Oyama, Br. J. Pharm., 1981⁵⁶⁾; Akaike, Ito, Nishi & Oyama, Br. J. Pharm., 1982⁵⁷⁾). (D) マイマイ神経細胞 I_{Ca} I-V 曲線へのペントバルビタールの効果. (Oyama, Nishi & Akaike., Japan J. Pharm., 1982⁵⁹⁾).

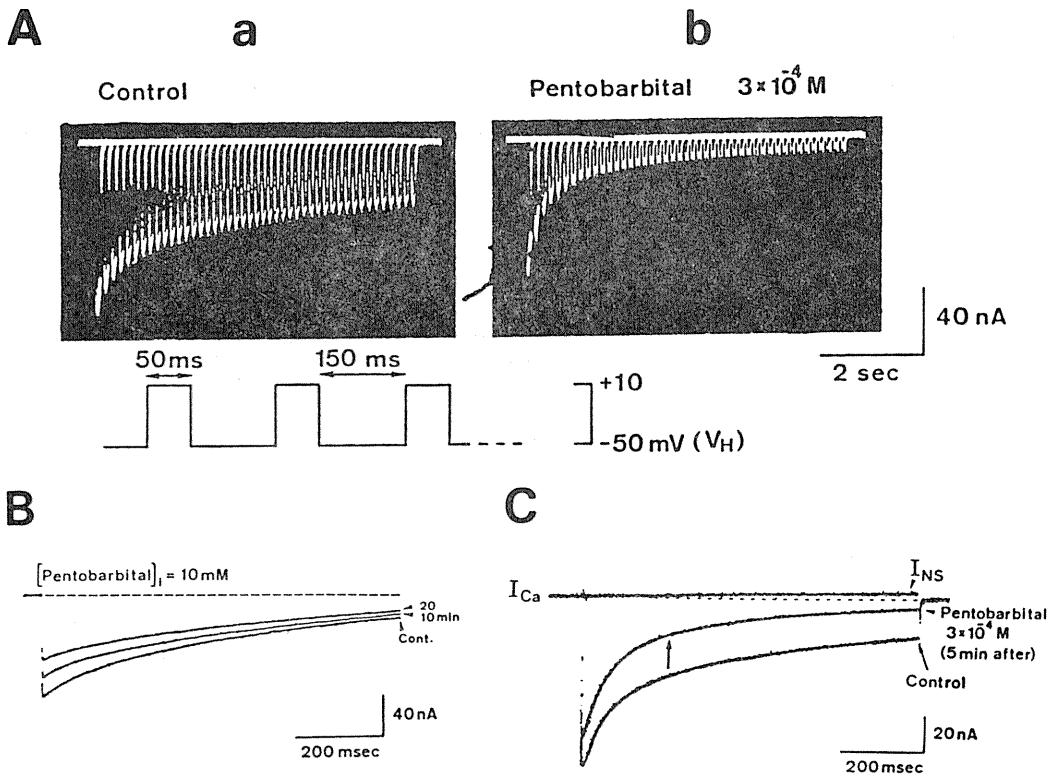


図13. (A) マイマイ神経細胞 I_{Ca} へのペントバルビタールの効果. パルスの条件をトレースの下に示す. (本文参照). (B) ペントバルビタール細胞内投与. (C) ペントバルビタール細胞外投与. (Oyama, Nishi & Akaike., Japan J. Pharm., 1982⁵⁰).

における I_{Ca} の不活性化曲線 (∞ -V) を軽度ではあるが左側へと移行させる. すなわち両薬物は Ca のオープンチャネルの抑制に加えて不活性化そのものに対しても効果を有する. しかし, ペントバルビタールなどによるオープンチャネル抑制効果はこれらの薬物を細胞内より作用させると消失し, 単なる I_{Ca} 全般にわたっての抑制のみがみられた (図13B).

X. Ca^{2+} で賦活される I_K

一般に神経細胞は fast transient I_K と呼ばれる一過性の速いK電流(I_A)と delayed I_K と呼ばれる遅延性のK電流 (I_{KD}) を有し, 二つの外向き電流はともに膜電位依存性で, 細胞の再分極や放電頻度に影響を与えている⁶¹⁾⁶²⁾. さて, 外液中の Ca^{2+} を Mg^{2+} や Co^{2+} で置換して I_{Ca} を抑制すると I_{KD} は50~70%減少する. 逆に,

電気泳動法により細胞内に Ca^{2+} を直接注入すると I_{KD} は増加する. このことから, Meech (1974)⁶³⁾は, I_{KD} は Ca^{2+} によって賦活化される電流成分, すなわち Ca^{2+} -activated I_K ($I_{KD, Ca}$) を含むと報告した. しかし, Co^{2+} 存在下に残存する I_{KD} は細胞内へ高濃度の EGTA や F^- を灌流したり, またはカフェインを細胞内外へ添加することにより完全に消失することから, Co^{2+} 存在下に残存する I_{KD} も膜電位依存性に細胞内小器官より放出される Ca^{2+} で賦活されているもう一つの Ca^{2+} -activated I_{KD} ($I_{KD, Cai}$) であることをわれわれは明らかにした¹⁰⁾ (図14A). この結果は, F^- の細胞内灌流下でも発生するヤリイカ巨大神経軸索の I_{KD} と, 遊離 Ca^{2+} なしでは発生しない神経細胞の I_{KD} とはその発生機序が全く異なることを示している.

I_A は膜電位固定下の保持電位 (V_H) を -40 mV

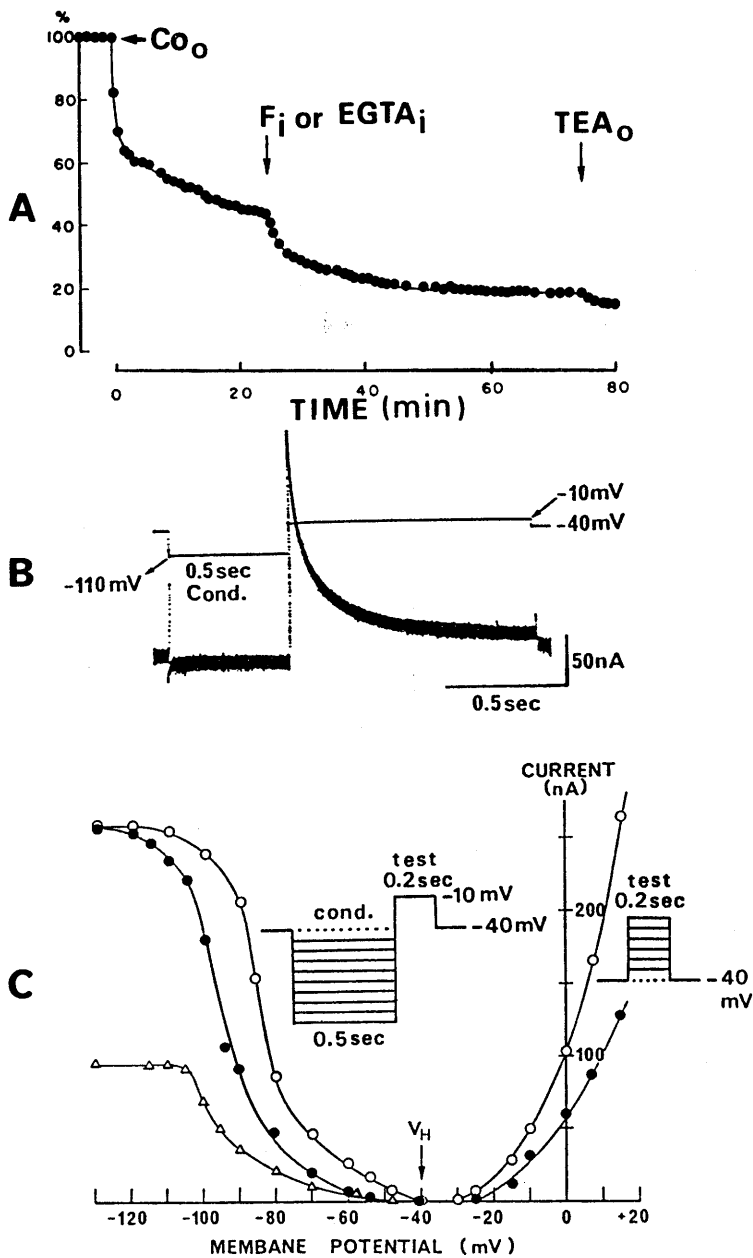


図14. (A) マイマイ神経細胞の I_{KD} . 外液中の Ca^{2+} を等モル濃度の Co^{2+} で置換し、その後細胞内へ F^- や EGTA を灌流、またはカフェイン(10mM)を外液に添加したときの I_{KD} の経時的変化を示す. 細胞外からの Co^{2+} やカフェイン、細胞内からの F^- や EGTA 処理により TEA 感受性の I_{KD} は消失し、残存するわずかの外向き電流は I_{NS} に起因する. (Akaike, Brown, Dahl, Higashi, Isenberg, Tsuda & Yatani, J. Physiol., 1983¹⁹⁾). (B) I_A . (C) Ca^{2+} なしの Co^{2+} を含む外液中で記録される I_A (左側)と I_{KD} (右側)のI-V曲線. 細胞内液は K -aspartate($\bigcirc$), KF ($\bullet$). ($\triangle$)細胞内を KF で灌流しながら外液に 4-AP(3mM)を添加したとき. V_H -40mV. (Akaike, Nishi & Oyama, Neurosci. Let., 1982⁶⁴⁾).

より過分極側に一定期間維持したのち、引続き $I_{KD_{CaO}}$ や $I_{KD_{CaI}}$ を惹起しない程度の小脱分極パルスを与えたとき発生するきわめて大きい外向き電流である⁶⁴⁾⁶⁵⁾ (図14B). I_A は外液中の Ca^{2+} を Co^{2+} に置換することにより30~50%抑制されるが、残存した I_A 成分は引続く Co^{2+} 存在下のEGTAや F^- の細胞内灌流によって全く

影響されない。ただ、 F^- 使用の場合にはI-V関係が膜電位軸にそって左側へ約10mVほど移行するにすぎない (図14C). しかし、同条件下にTEAによっても影響されない I_A は、Thompson⁶⁶⁾によって I_A の特異的抑制剤として指摘された4-アミノピリジン (4-AP)⁶⁶⁾ で抑制されるが、図14Cにみられるようにその抑制は完全

表1. 吸引電極法によって単離されたマイマイ神経細胞のイオン電流

イ オ ソ 電 流			文 献	
I _{Na}			Kostyuk, Krishtal & Pidoplichko(1975) ⁵⁴⁾ Kostyuk, Krishtal & Shakhovalov(1977) ⁶⁸⁾ Lee, Akaike & Brown(1977) ⁷²⁾ Lee, Akaike & Brown(1978) ⁶⁷⁾ Akaike, Lee & Brown(1978) ²¹⁾	
I _{Ca}	fast(τ _{h1})		Akaike, Lee & Brown(1978b) ²¹⁾	
	slow(τ _{h2})		Kostyuk, Krishtal & Shakhovalov(1977) ⁶⁸⁾ Brown, Akaike, Tsuda & Morimoto(1980) ⁶⁶⁾ Akaike, Nishi & Oyama(1981) ⁵⁶⁾ Brown, Morimoto, Tsuda & Wilson(1981) ²⁵⁾ Byerly & Hagiwara(1982) ²⁴⁾	
	very slow(τ _{h3} , τ _{h4})		Oyama, Nishi & Akaike(1982) ³³⁾	
I _K	I _A *Neher(1971) ⁷¹⁾ *Connor & Stevens(1971) ⁷²⁾	[Ca] ₀ sensitive	Akaike, Nishi & Oyama(1982) ⁶⁴⁾	
		[Ca] ₀ , [Ca] _i insensitive	Akaike, Yatani & Tsuda(未発表)	
	I _{KD} (delayed I _K)	[Ca] ₀ sensitive	* Meech(1974) ⁶³⁾ * Thomas & Gorman(1977) ⁶⁹⁾ * Eckert & Tillotson(1978) ⁷⁰⁾ Akaike, Brown, Dahl, Higashi, Isenberg, Tsuda & Yatani(1983) ¹⁹⁾	
		[Ca] _i sensitive	Akaike, Brown, Dahl, Higashi, Isenberg, Tsuda & Yatani(1983) ¹⁹⁾	
I _{NS}			Lee, Akaike & Brown(1978) ⁶⁷⁾ Akaike, Lee & Brown(1978) ²¹⁾ Brown, Akaike, Tsuda & Morimoto(1980) ⁶⁶⁾ Brown, Morimoto, Tsuda & Willson(1981) ²⁵⁾	
I _i , I _c			Akaike, Lee & Brown(1978) ²¹⁾ Byerly & Hagiwara(1982) ²⁴⁾	
ゲ ー ト 電 流			Kostyuk, Krishtal, Pidoplichko, Shakhovalow Yua(1979) ²⁹⁾	

* 微小ガラス電極での報告

でない。この Ca^{2+} 感受性および非感受性の2種類からなる I_A は細胞内外の K^+ を Cs^+ に置換すると消失するから、 K^+ 電流であることはまちがいない。 I_A に二種類の電流成分が含まれることはカエル交感神経節細胞でも報告されている⁶¹⁾⁶²⁾。おわりにあたり、マイマイ神経細胞体で現在迄に報告されている全てのイオン電流を表1に示した。

引用文献

- Hodgkin, A. L.(1958)Proc. Roy. Soc.(Lond.) **148**, 1
- Berhm, P. & Eckert, R. (1978) Science **202**, 1203
- Takahashi, K. & Yoshii, M.(1978)J. Physiol. (Lond.) **279**, 519
- Katz, B. & Miledi, R.(1967)J. Physiol.(Lond.) **192**, 407
- Kostyuk, P. G., Krishtal, O. A. & Doroshenko, P. A.(1974)Pflügers Arch. **348**, 83
- Standen, N. B.(1975)J. Physiol.(Lond.) **249**, 253
- Lee, K. S., Akaike, N. & Brown, A. M.(1977) Nature(Lond.) **265**, 751
- Koketsu, K., Cerf, J. A. & Nishi, S.(1959)J. Neurophysiol. **22**, 177
- Ishizuka, S., Hattori, K. & Akaike, N. *in submitted*.
- Fatt, P. & Katz, B.(1953)J. Physiol.(Lond.) **120**, 171
- Hagiwara, S. & Naka, K.(1964)J. Gen. Physiol. **48**, 141
- Reuter, H.(1974)Circ. Res. **34**, 599
- Reuter, H. & Scholz, H. (1977) J. Physiol. (Lond.) **264**, 17
- Anderson, N. C., Ramon, F. & Snyder, A. (1971)J. Gen. Physiol. **58**, 322
- Hagiwara, S.(1975)Chapter 6 in Membranes. G. Eisenman, ed. **3**, 359, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel.
- Adams, D. J., Smith, S. J. & Thompson, S. H. (1980)Ann. Rev. Neurosci. **3**, 141
- 赤池紀扶(1980)生体の科学 **31**, 55
- Lee, K. S., Akaike, N. & Brown, A. M.(1980) J. Neuroscience Methods. **2**, 51
- Akaike, N., Brown, A. M., Dahl, G., Higashi, H., Isenberg, G., Tsuda, Y. & Yatani, A.(1983) J. Physiol.(Lond.) **334**, 309
- Hattori, K., Akaike, N., Oomura, Y. & Kuraoka, S. *in submitted*.
- Akaike, N., Lee, K. S. & Brown, A. M.(1978) J. Gen. Physiol. **71**, 509
- Oyama, Y., Nishi, K., Yatani, A. & Akaike, N. (1982)Comp. Biochem. & Physiol. **72**, 403
- Nishi, K., Akaike, N., Oyama, Y. & Ito, M. Circ. Res. *in press*.
- Byerly, L. & Hagiwara, S.(1982)J. Physiol. (Lond.) **322**, 503
- Brown, A. M., Morimoto, K., Tsuda, Y. & Wilson, D. L.(1981)J. Physiol.(Lond.) **320**, 193
- Armstrong, C. M. & Bezanilla, F.(1974)J. Gen. Physiol. **63**, 533
- Keynes, R. D., Rojas, E. & Rudy, B.(1974)J. Physiol.(Lond.) **239**, 100
- Meves, H.(1974)J. Physiol.(Lond.) **243**, 847
- Kostyuk, P. G., Krishtal, O. A., Pidoplichiko, V. I. & Shakhvalow, Yua.(1979)J. Gen. Physiol. **73**, 675
- Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F.(1952)J. Physiol.(Lond.) **117**, 500
- Brown, A. M., Camerer, H., Kunze, D. L. & Lux, H. D.(1982)Nature(Lond.) **229**, 156
- Akaike, N., Nishi, K. & Oyama, Y. J. Mem. Biol. *in press*.
- Oyama, Y., Nishi, K. & Akaike, N.(1982)J. Physiol. Soc. Japan **44**, 344
- Oyama, Y., Nishi, K. & Akaike, N. Neuroscience letters, *in press*.
- Isenberg, G. & Dahl, G.(1980)J. Memb. Biol. **53**, 63
- Akaike, N., Fishman, H. M., Lee, K. S., Moore, L. E. & Brown, A. M.(1978)Nature(Lond.) **274**, 379
- Carbone, E. R., Fiorawanti, G., Prestipino, G. & Wanke, E.(1978)J. Memb. Biol. **43**, 295
- Hille, B., Woodhull, A. M. & Shapiro, B. I. (1975)Phil. Trans. R. Soc.(Lond.) **270**, 301
- Mozhayeva, G. N. & Naumov, A. P.(1970) Nature(Lond.) **228**, 164
- McLaughlin, S. G. A., Szabo, G. & Eisenman, G.(1971)J. Physiol. **58**, 667
- Ohmori, H. & Yoshii, M. (1977) J. Physiol. (Lond.) **267**, 429
- Chesnais, J. M., Coraboeuf, E., Sauviat, M. P. & Vassas, J. M.(1975)J. Molec. Cell. Cardiol. **7**, 627
- Kohlhardt, M., Haap, K. & Figulla, H. R. (1975)Pflügers Arch. **366**, 31
- Kostyuk, P. G., Krishtal, O. A. & Pidoplichko, V. I.(1981)J. Physiol.(Lond.) **310**, 403
- Yatani, A., Akaike, N. & Brown, A. M. *in preparing*.
- Stillman, I. M., Gilbert, D. L. & Lipicky, R. J.(1971)Biophys. J. **11**, 55
- Shrager, P.(1974)Gen. Physiol. **64**, 666
- Wanke, E., Carbone, E. & Testa, P. L.(1979) Biophys. J. **26**, 319

- 49) Yatani, A., Tsuda, Y., Akaike, N. & Brown, A. M.(1982)*Nature*(Lond.) **296**, 169
- 50) Brown, A. M., Yatani, A., Akaike, N. & Tsuda, Y. J. *Physiol. Soc. Japan*, *in press*.
- 51) Kawa, K.(1979)*J. Mem. Biol.* **49**, 325
- 52) Akaike, N., Nishi, K. & Oyama, Y. J. *Mem. Biol. in press*.
- 53) Hagiwara, S. & Byerly, Y.(1981)*Ann. Rev. Neurosci.* **4**, 69
- 54) Kostyuk, P. G., Krishtal, O. A. & Pidoplichko, V. I.(1975)*Nature*(Lond.) **257**, 691
- 55) Akaike, N., Brown, A. M., Nishi, K. & Tsuda, Y.(1981)*Br. J. Pharm.* **74**, 87
- 56) Akaike, N., Nishi, K. & Oyama, Y. (1981)*Br. J. Pharm.* **73**, 431
- 57) Akaike, N., Ito, H., Nishi, K. & Oyama, Y. (1982)*Br. J. Pharm.* **76**, 37
- 58) Adams, P. R.(1976)*J. Physiol.*(Lond.). **260**, 531
- 59) Oyama, Y., Nishi, K. & Akaike, N. (1982)*Japan J. Pharm.* **32**, 127
- 60) Oyama, Y., Nishi, K. & Akaike, N. *Japan J. Pharm. in press*.
- 61) Adams, P. R., Constanti, A., Brown, D. A. & Clark, R. B.(1982)*Nature*(Lond.) **296**, 746
- 62) MacDermott, A. B. & Weight, F. F.(1982)*Nature*(Lond.) **300**, 185
- 63) Meech, R. W.(1974)*J. Physiol.*(Lond.) **237**, 259
- 64) Akaike, N., Nishi, K. & Oyama, Y. (1982)*Neurosci. Let.* **S39**
- 65) 赤池紀扶. 脳の構造と機能. 印刷中
- 66) Brown, A. M., Akaike, N., Tsuda, Y. & Morimoto, K.(1980)*J. Physiol.*(Paris) **76**, 395
- 67) Lee, K. S., Akaike, N. & Brown, A. M.(1978)*J. Gen. Physiol.* **71**, 489
- 68) Kostyuk, P. G., Krishtal, O. A. & Shakhvalov, Y. A.(1977)*J. Physiol.*(Lond.) **270**, 545
- 69) Thomas, M. V. & Gorman, A. L. F.(1977)*Science* **196**, 531
- 70) Eckert, R. & Tillotson, D.(1978)*Science* **200**, 437
- 71) Neher, E.(1971)*J. Gen. Physiol.* **58**, 36
- 72) Connor, J. A. & Stevens, C. F.(1971)*J. Physiol.*(Lond.) **213**, 1

イソプロテレノール処置ラットの単離顎下腺細胞の酸素摂取に およぼすエピネフリンならびにピロカルピンの影響

川尻 康晴・駒林 隆夫・中野 慶子・坪井 実
(東京薬科大学第二薬理学教室)

Effects of epinephrine and pilocarpine on the oxygen uptake in the isolated rat submandibular acinar cells treated with isoproterenol.

Yasuharu KAWAJIRI, Takao KOMABAYASHI, Keiko NAKANO and Minoru TSUBOI
(Department of Pharmacology, Tokyo College of Pharmacy)

ラット唾液腺の重量は β -アドレナリン作動薬のイソプロテレノールを連続投与すると著しく増加する (Selye et. al.⁹⁾, Brown-Grant²⁾, Schnyer¹⁰⁾. その増加量は耳下腺で最大で、次に顎下腺、舌下腺は最小である (Brown-Grant²⁾, Schnyer¹⁰⁾). われわれはラット顎下腺の腺細胞の直径がイソプロテレノールの連続投与によって対照群の生理的食塩水投与群の腺細胞と比較して約2倍に増加することを組織学的に確認している¹³⁾. Brenner & Wulf³⁾ は、イソプロテレノールによる腺重量および腺当りの蛋白質や RNA, DNA の濃度は投与濃度に依存して増加することを報告している。また、彼らは β -アドレナリン作動薬による唾液腺重量の増加は選択的に β_1 -作用を持つドブタミンや非選択的な β -作用を持つイソプロテレノールによって起るが、選択的に β_2 -作用を持つターブタリンやフェノテロール、サルメアモルは唾液腺の重量を増加させないことも報告している。また、イソプロテレノールの連続投与は腺重量を増加させる他にコレステロール代謝を亢進させたり、唾液成分の変化も引き起こすことが知られている (根津 & 中村⁷⁾, Abe & Daws¹¹⁾). しかしながら、イソプロテレノール処置を受けた腺細胞の生理的な機能、特に酸素摂取量の変化について検討した報告は極めて少ない。

本研究はイソプロテレノールの連続投与を施したラット顎下腺から単離細胞を調製し、これらの細胞の膜機能ならびにエネルギー代謝の特

徴を明らかにする目的の1つとしてエピネフリンやピロカルピンの酸素摂取の亢進作用とそれぞれの遮断薬の影響について検討することを目的とした。

実験方法は、Wistar 系ラット (雄, 200~250g) を用い、処置群として、体重 100g 当り 2.5mg のイソプロテレノールを日に1度、連続6日間、皮下投与した。非処置群には同様の条件で生理的食塩水を投与した。両群とも7日目に断頭放血後、顎下腺を摘出し、Mangos⁶⁾ の方法を改良して以下のごとく単離顎下腺細胞の懸濁液の調製を行った。

顎下腺は細断され、0.1mg/ml のトリプシンを含む Ca^{2+} -および Mg^{2+} -free Krebs-Ringer Phosphate buffer (pH 7.4) 中で、37℃、酸素飽和状態で5分間、インキュベートした。遠心分離 (186×g) 後、ペレットを 80U/ml collagenase および 1mg/ml hyaluronidase を含む上記の Krebs-Ringer Phosphate buffer 中で60分間、インキュベートした。次にナイロンメッシュで濾過後、遠沈 (186×g) して得られた単離細胞を洗浄して、 Ca^{2+} および Mg^{2+} を含む Krebs-Ringer Phosphate buffer (pH 7.4) で懸濁し、検体とした。なお酸素摂取量の測定は、ワールブルク検圧計で行い、酸素摂取量を蛋白質質量当りで求めた。蛋白質の定量は Lowry 法⁴⁾ を用いた。なお、単離細胞の生物活性はトリパンプルで検討し、十分に活性があることを確めた。

Fig. 1 は、処置群および非処置群におけるエピネフリンとピロカルピンの量-反応曲線を示したものである。コントロールの酸素摂取量は

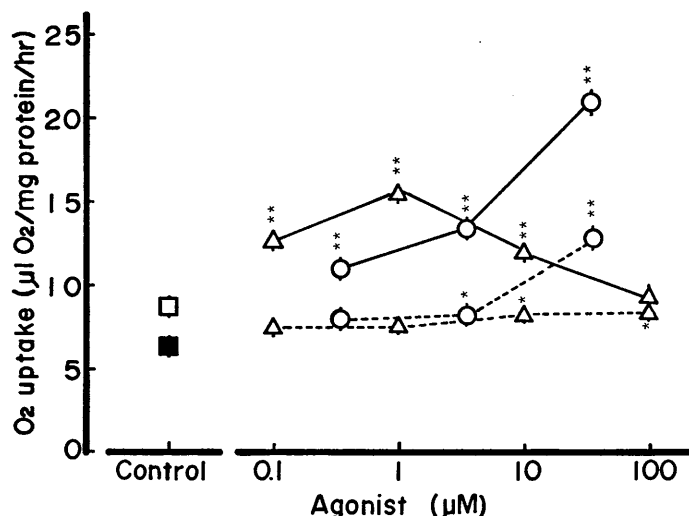


Fig. 1. Dose-response curves for the effects of epinephrine and pilocarpine on the oxygen uptake in the isolated submandibular acinar cells from rats nontreated and treated with isoproterenol. The solid line indicates the isolated submandibular acinar cells from rats nontreated with isoproterenol. The dotted line indicates the isolated submandibular acinar cells from rats treated with isoproterenol. (□) Control value of rats nontreated with isoproterenol; (■) control value of rats treated with isoproterenol; (○) epinephrine, (△) pilocarpine. Each point represents the mean $\pm$ S. E. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control.

非処置群において $8.98 \mu\text{l O}_2/\text{mg protein/hr}$, 処置群において $6.55 \mu\text{l O}_2/\text{mg protein/hr}$ であった。エピネフリンの影響において、非処置群では添加用量に依存して酸素摂取量の亢進現象が観察され、 $55 \mu\text{M}$ エピネフリンで最大になり、コントロールの約 2.43 倍の増加が認められた。一方、処置群において、低濃度のエピネフリン添加によって酸素摂取量の著しい亢進は認められないが、 $55 \mu\text{M}$ に添加量を増加すると、酸素摂取量の増加が観察され、コントロールの約 1.97 倍を示した。

一方、ピロカルピンの影響において、非処置群では添加用量に依存して酸素摂取量の亢進現象が観察され、 $1 \mu\text{M}$ ピロカルピンでコントロールの約 1.73 倍の最大増加が認められた。一方処置群において酸素摂取量は 0.1 および $1 \mu\text{M}$ においてわずかな増加が観察されたが、有意な変化ではなかった。添加濃度を 10 ならびに $100 \mu\text{M}$ に増加すると有意な増加が観察され、コントロールの約 1.27 倍を示した。

Table 1 はエピネフリン ($55 \mu\text{M}$) およびピロ

カルピン ($10 \mu\text{M}$) による酸素摂取量の亢進現象に対するフェントラミンおよびプロプラノロール、アトロピンの追添加の影響を示したものである。エピネフリンによる酸素摂取量の増加は非処置群において α -アドレナリン遮断薬のフェントラミン $50 \mu\text{M}$ の追添加によって 31%, $500 \mu\text{M}$ の追添加によって 48% に有意に抑制された。また、 β -アドレナリン遮断薬のプロプラノロールの追添加において、 $5 \mu\text{M}$ の追添加時は 40%, $50 \mu\text{M}$ では 51% の有意な抑制が観察された。一方、処置群においてエピネフリンによる酸素摂取量は $50 \mu\text{M}$ フェントラミンの追添加によって 40%, $500 \mu\text{M}$ の追添加によって 45% 抑制された。また、プロプラノロールの追添加において、非処置群で抑制が観察された $5 \mu\text{M}$ では抑制作用が観察されなかったが、追添加量を $50 \mu\text{M}$ に増加すると、36% の有意な抑制が観察された。

コリン作動薬のピロカルピンの酸素摂取の亢進作用において、非処置群の酸素摂取量は $10 \mu\text{M}$ アトロピンの追添加によって 29%, $100 \mu\text{M}$

Table 1. Effects of phentolamine, propranolol and atropine on epinephrine- and pilocarpine-stimulated oxygen uptake in the isolated submandibular acinar cells from rats nontreated and treated with isoproterenol

O ₂ uptake (μl O ₂ /mg protein/hr)		O ₂ uptake (μl O ₂ /mg protein/hr)	
Conditions	Normal acinar cells	Conditions	Treated acinar cells
Control	8.98±0.42	Control	6.55±0.32
55μM epinephrine	21.87±0.66	55μM epinephrine	12.93±0.77
+50μM phentolamine	15.14±0.68*	+50μM phentolamine	7.76±0.60*
+500μM phentolamine	11.44±0.46*	+500μM phentolamine	7.10±0.26*
+5μM propranolol	13.03±0.62*	+5μM propranolol	11.19±0.72 NS
+50μM propranolol	10.77±0.58*	+50μM propranolol	8.31±0.54*
1μM pilocarpine	15.53±0.60	10μM pilocarpine	8.33±0.42
+10μM atropine	10.97±0.84*	+10μM atropine	7.66±0.30 NS
+100μM atropine	8.60±0.45*	+100μM atropine	6.46±0.38*

Each value represents the mean±S. E. NS; not significant, *p<0.01 vs. epinephrine or pilocarpine.

の追添加によって45%に有意に抑制された。一方、処置群の酸素摂取量は10μMアトロピンの追添加時に有意な抑制が認められなかったが、100μMに増加するとはほぼコントロールレベルまで抑制され、その抑制率は22%を示した。

唾液腺の機能は主として自律神経系によって調節されている。唾液腺からのアミラーゼの放出はβ-アドレナリン受容体およびムスカリン受容体の刺激によって亢進する⁹⁾。電解質のK⁺の遊離はα-アドレナリン受容体およびムスカリン受容体の刺激によって亢進する⁸⁾¹¹⁾。本実験の非処置群 (Table 1) においてエピネフリンによる単離腺細胞の酸素摂取の亢進はα-アドレナリン遮断薬のフェントラミンおよびβ-アドレナリン遮断薬のプロプラノロールの追添加によって抑制されたことから、単離腺細胞におけるエピネフリンの酸素摂取の亢進機序にα-およびβ-アドレナリン受容体の関与が示唆される。これらの結果は前報¹³⁾¹⁴⁾の酵素処理を施さない組織切片を用いた同様な実験で得られた結果と同様であった。以上の結果から、著者らは、本実験で調製された単離細胞が十分に生理的機能を持つものと考えている。

Talamo et. al.¹²⁾ はラット耳介側頭神経を切断することによって耳下腺の除神経を施し、耳下腺重量やムスカリン受容体数の減少を報告している。また、逆にβ-アドレナリン作動薬のイソプロテレンールの投与は唾液腺の重量を増加させる。本実験において、処置群のエピネフリンおよびピロカルピンによる酸素摂取のレベルは非処置群と比較して有意に低いことが認められた (Fig. 1)。また処置群におけるエピネフリンおよびピロカルピンによる酸素摂取の亢進はフェントラミンやプロプラノロール、アトロピンの追添加によって抑制された (Table 1)。これらの結果はイソプロテレンール処置によってα-およびβ-アドレナリン受容体ならびにムスカリン受容体に何らかの変化が生じたことを示唆し、またその受容体の反応は弱いながらもその機能を持つものと考えられる。

以上のように、イソプロテレンールの処置は酸素摂取の面において腺細胞の受容体の変化を惹起することを示唆したが、これらの変化が、受容体の数あるいは親和性などの性質の変化によって起るのか不明である。また、この他に、腺細胞のエネルギー代謝系への影響なども考えられるのでさらに検討したいと考えている。

文 献

- 1) Abe, K. & Dawes, C. (1980) The secretion of protein and of some electrolytes in response to α - and β -adrenergic agonists by rat parotid and submandibular salivary glands enlarged by chronic treatment with isoproterenol. *J. Dent. Res.* **59**, 1081-1089
- 2) Brown-Grant, K. (1961) Enlargement of salivary gland in mice treated with isopropylnoradrenaline. *Nature*. **191**, 1076-1078
- 3) Brenner, G. M. & Wulf, R. G. (1981) Adrenergic beta receptors mediating submandibular salivary gland hypertrophy in the rat. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **218**, 608-612
- 4) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. (1951) Protein measurements with the folin reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275
- 5) Leslie, B. A., Putney, J. W., Jr. & Sherman, J. M. (1976) α -Adrenergic, β -adrenergic and cholinergic mechanisms for amylase secretion by rat parotid gland in vitro. *J. Physiol.* **260**, 351-370
- 6) Mangos, J. A., Mcsherry, N. R., Butcher, F., Irwin, K. & Barber, T. (1975) Dispersed rat parotid acinar cells. I. Morphological and functional characterization. *Am. J. Physiol.* **229**, 553-559
- 7) 根津恵理子, 中村治雄 (1977) 交感神経薬および副交感神経薬のマウス唾液腺コレステロール代謝におよぼす作用. *歯基礎誌* **19**, 500-506
- 8) Putney, J. W., Jr. & Van De Walle, C. M. (1980) The relationship between muscarinic receptor binding and ion movements in rat parotid cells. *J. Physiol.*, **299**, 521-531
- 9) Selye, H., Veilleux, R. V. & Cantin, M. (1961) Excessive stimulation of salivary gland growth by isoproterenol. *Science* **133**, 44-45
- 10) Schneyer, C. A. (1962) Salivary gland changes after isoproterenol-induced enlargement. *Am. J. Physiol.* **203**, 232-236
- 11) Selinger, Z., Batzri, S., Eimerl, S. & Schramm, M. (1973) Calcium and energy requirements for K^+ release mediated by the epinephrine α -receptor in rat parotid slices. *J. Biol. Chem.* **248**, 369-372
- 12) Talamo, B. R., Adler, S. C. & Burt, D. R. (1979) Parasympathetic denervation decreases muscarinic receptor binding in rat parotid. *Life Sci.* **24**, 1573-1580
- 13) Tsuboi, M., Komabayashi, T., Sakamoto, S., Endoh, S. & Kofune, K. (1981) Oxygen uptake and amylase output in rat submandibular gland slices treated with isoproterenol. *J. Physiol. Soc. Japan.* **43**, 431
- 14) Komabayashi, T., Sakamoto, S. & Tsuboi, M. (1979) Effects of adrenergic agonists on the oxygen uptake and amylase output in rat submandibular gland slices. *Japan. J. Pharmacol.* **29**, 707-713

key words : Oxygen uptake, Isolated rat submandibular acinar cells treated with isoproterenol

第 65 回 近 畿 生 理 学 談 話 会

日 時：昭和58年2月5日(土)
場 所：大阪科学技術センター
当 番：大阪歯科大学生理学教室

1. 微小電極を用いたヒト交感神経活動の記録方法
久次米健市, 上羽康之*(国立循環器病センター, 心臓生理・神戸大, 医療技術短大*)

ヒトの体性神経活動の記録は, 1965年 Gassel らにより初めてなされ, その後1968年, Hagbarth らによりヒトの交感神経活動記録が微小電極法により行われた。しかし, この方法には種々の制約および技術的困難が伴った。そこで本邦で入手しうる材料による容易な記録方法を開発したので報告する。(方法) 記録用電極は長さ5 cm, 直径200 μ の Tungsten 線を電解研磨した後, エポキシ樹脂 (Araldite) にて絶縁し, 製作した。消毒後, 安静坐位にある被検者の腓骨神経束中に, 経皮的に電極を刺入し, 自発性神経活動を記録した。同時に心電図および呼吸曲線も記録した。(結果および考察) ヒトの腓骨神経束より, 心拍に同期する自発性の群放電を得た。この活動は心電図の R-R 間隔時間にほぼ比例して出現した。またこの群放電は呼吸周期に一致した変調をうけていた。以上の神経活動の放電様式は, 従来動物で報告されている遠心性交感神経活動に極めて類似している点から, ヒトの腓骨神経束にみられたこの神経活動が交感神経性のものであることが示唆された。なお, 検査開始より, 5年以上を経過しているが特記すべき副作用を訴える被検者はいない。

2. 心臓血管反射弓と脳循環

中井正継, 荻野耕一 (国立循環器病センター研)

動脈圧, 化学受容器のおおの抑制および興奮が, 脳血管拡張性に働いていることを Purves らが初めに報告したが, その後この結論について支持する研究者は殆どいない。そこでわれわれは従来のような各受容器を生理的に刺激するものではなく, むしろ非特異的, 強制的に, 心臓血管反射弓求心線維を受けている孤束核を興奮させ脳循環の変化を観察した。実験は脊髄を C_2 で切断したラットを用い, N_2O 麻酔, 人工呼吸下に孤束核を必要最少の強さ (平均73 μA) で電気刺激し, 動脈圧, ガス圧を正常に保ったうえ, 脳血流量を Kety 法に基き測定した。その結果特に大脳側や尾側皮質, 尾状核血流量は, 刺激のない場合のおおの

83 $\pm$ 5SE, 83 $\pm$ 4, 77 $\pm$ 7 ml/min/100 g (n=5) であったものが, 刺激下ではおのおの 142 $\pm$ 20, 122 $\pm$ 13, 110 $\pm$ 10 (n=6) に増加した。以上の結果から, 孤束核を中継点とする心臓血管反射弓の何かが脳血管を拡張性に調節していることがわかった。しかし通常はその反射弓が興奮し脳血管を拡張させようとしても, 他の収縮性機序が働き作用が相殺され, 結局は脳循環の恒常性を保つよう仕組みまれていると考えることができる。

3. 左心室の収縮性の指標としての収縮期末圧容積関係直線の勾配, E_{max} , の正規化

菅 弘之, 後藤葉一, 山田 修, 久納隆一*(国立循環器病センター研, 循環動態機能・心臓生理*)

左心室収縮性指標の収縮期末圧容積関係直線の勾配, E_{max} (mmHg/ml)は, 心筋の収縮性が同じでも左心室の大きさによって異なる。そこで, E_{max} と心筋の応力歪関係を心室の球および円柱模型を用いて理論的に関係づけ, E_{max} の心室の大きさに対する正規化を試みた。収縮期末圧容積関係直線は E_{max} とその容積軸切片である V_d (ml)で表わした。心筋の平均応力は左心室圧力による壁張力を壁断面積で除して求めた。平均歪は心室容積が V_d に等しく平均応力がゼロの場合の平均筋長に対して求めた。平均応力歪関係曲線の勾配は E_{max} と V_d の積に比例したが, 心室壁重量 V_m には軽度しか依存しなかった。ただし, $E_{max} \cdot V_d$ が同じでも V_m が大きいほど応力歪関係曲線上の動作点は低下した。心筋の収縮性が応力歪関係曲線の勾配で表わされることから, $E_{max} \cdot V_d$ を正規化された E_{max} と考えることができよう。したがって, E_{max} が同じでも V_d が異なる心臓の心筋収縮性は異なるし, E_{max} が異っても $E_{max} \cdot V_d$ が同じであれば, これらの心臓の心筋収縮性は, ほぼ同じと考えることができる。

4. 急性冠状動脈閉塞時の左心室圧-容積関係の検討

安積孝悦, 久納隆一, 佐田孝治, 二宮石雄 (国立循環器病センター研, 心臓生理)

〔目的〕神経や体液性調節を除外し、かつ心拍数を一定に設定した条件下における急性冠状動脈閉塞(CAO)時の左心室圧-容積関係を明らかにする。〔方法〕雑種イヌを用い5組の交叉灌流心臓標本を作成し、心拍を130拍/分に固定した。この左心室の容積を心室に挿入したバルーンを介してサーボシステムで制御し増減させた。CAOは左冠状動脈(CA)前下行枝を分岐部より5mm遠位部で結紮して作成した。まずCAO前の左心室圧-容積関係を検討し、ついでCAO後5, 10, 15分の圧容積関係を検討した。閉塞CAの灌流域は実験終了後、CAにバリウムを注入後、心臓の長軸に垂直な輪状の心筋片を作成し軟X線写真により測定した。そしてその左心室重量に対する割合は27.9%であった。〔結果〕収縮期末圧-容積関係直線の勾配(E_{Max})はCAO前値 6.86 ± 2.82 (平均±標準偏差)であったがCAO後5, 10および15分で 5.48 ± 3.03 , 4.98 ± 2.36 , 5.12 ± 2.41 mmHg/mlと有意に低下し、その容積軸上の切片(Vd)はCAO前値と比較してCAO後5, 10, 15分で 4.02 ± 1.55 , 3.79 ± 2.67 , 4.57 ± 1.89 mlの有意の増加を示した。〔総括〕上記の条件下において左心室重量の平均27.9%の灌流域を有するCAの急性閉塞は一定の心室容積負荷時の左心室発生圧を低下させた。この発生圧低下はCAOによるVdの増加と E_{Max} の減少に起因することが判明した。

5. 心室瘤もしくは心嚢液貯留を伴った心室における酸素消費量と収縮期圧-容積面積(PVA)

久納隆一, 菅 弘之, 安積孝悦, 佐田孝治, 二宮石雄 (国立循環器病センター研, 心臓生理)

収縮期圧-容積面積(PVA)は心室の可変弾性模型に基づいたエネルギー消費の指標で広範囲の前負荷, 後負荷の下で心筋酸素消費量と高い直線相関をしめす。今回、われわれは心室の働きが機械的に制限された状態、すなわち心嚢液貯留下および心室瘤の存在下でPVAと酸素消費量の関係がどのように影響をうけるかについて検討した。

これらの条件下では直接測定しうるPVAは通常、心嚢もしくは心室瘤をふくむ心臓全体のPVAである。一方、実際にエネルギーを使って仕事をする部分はそれぞれ心嚢を除いた心室もしくは心室瘤を除いた健常心筋部分であり、この部のPVAは定義としては心臓全体のPVAとは異なる。しかし、直列および並列模型を用いて理論的に検討したところ、この部のPVAは心臓全体のPVAと同じ値をもつことが示された。一

方、心嚢液貯留下の心室および心室瘤を除いた健常心筋部分が受けると予想される負荷条件をイヌ交叉灌流心臓標本に負荷したところ、これらの条件下でもPVAと酸素消費量はよく相関した。

以上より心嚢液貯留下もしくは心室瘤存在下でも心臓全体のPVAは酸素消費のよい指標となりうることを示された。

6. 四肢末梢血流量の年間変動

畑本平男 (京大, 医, 第一生理)

両手足第二指の指先末梢血流量を校正脈波計により測定し、年間変動をしらべた。〔A〕昭和55年4月から翌年3月まで各月中旬の午前10時半より11時の間に、京都府立盲学校臨床検査室において健康人7名につき血流量を測定し、同部位の皮膚温も測定した結果、(1) 四肢末梢血流量は4月から5月に大きく増加(200~300%)し、6月から7月も増加して7月がピークであった。8月から9月はやや減少し、9月から10月は大きく減少し(50%)、以後減少して1月が最低であった。1月から3月にかけて増加に向かった。(2) 四肢末梢血流量は気温の上昇により増加し、下降により減少し、末梢皮膚温は末梢血流量と相関性を示した。(3) 足指の血流量は手指に比し年間を通して少なかった。〔B〕別の健康人8名につき四季の変動を測定し、ほぼ同様の傾向がみられた。〔C〕ポリオ後遺腓骨神経麻痺の例では、血流量および皮膚温が秋冬では春夏に比し患肢の方が値が低かった。

末梢血流量は、(1) 室温を上昇させると急激に増加した。(2) 足底に熱刺激を与えると50%減少したが2分後で50%増を示し、30分後も増加の傾向を示した。手指では増加率は低かった。(3) 足底に冷刺激を与えると変化率は低いと同様の傾向がみられた。なお血流量の減少および増加により脈拍数はそれぞれ増加および減少した。

7. 血流の autoregulation のモデル化

磯貝芳徳 (京府医大, 第一生理)

血圧と血流量の関係は線型ではなく、血圧の増加に伴う血流量の増大は徐々に飽和する傾向を示す。血圧があるレベル以上では血圧の変動に対して血流量がほとんど変動しない現象、すなわち血流量のautoregulation機構が腎や脳で観測されている。この機構をモデル化し、血圧-血流曲線を表現する方程式を得た。

モデル化に当り次のような仮定を設けた。1) 毛細

血管網を個々の毛細血管が並列に並んだ流路網とする。2) 個々の毛細血管の流入部(細動脈部)の括約筋の開閉はその下流域での vasodilator metabolite の蓄積あるいは流出によって調整されている。3) vasodilator metabolite の蓄積量は括約筋が閉じていた時間に比例し、流出量は局所的血流量の積分に比例する。

このような仮定のもとに血圧と血流量の関係を表わす式

$$j = \frac{ap}{p+b}$$

を得た。ただしここで j は血流量、 p は血圧、 a と b は定数を表わす。この式は p の増加に伴い j が飽和する式となっており、autoregulation の現象を表現する式となっている。

8. 寒気曝露による手の Hunting reaction と After effect

飯塚平吉郎, 綿貫 勝, 堀 清記, 門脇一郎*(兵庫医大, 第一生理・京都府立医大, 衛生*)

青年男子を被検者として、夏および冬の午後3時頃の快適温度環境下で座位30分の安静をとらせた後、前方から -10°C 、風速 20cm/sec の風を、手掌を水平位で下に向けた左手にあてて、寒気曝露を30分間行わせた。寒気曝露前より回復期20分までの左手中指末節背部の皮膚温を、銅コンスタンタン熱電対を用いて経時的に測定した。Hunting reaction はほとんどの被検者で曝露後10分以内に発現するが、例外的な被検者で曝露後10~20分の間に発現する場合もあった。曝露後20~30分の間の平均皮膚温は $2\sim 25^{\circ}\text{C}$ と個人差が大きく、平均皮膚温が低い被検者ほど曝露前の皮膚温が低く、Hunting reaction の発現が遅延し、反応の頻度が少なく、振幅が大きく、寒冷痛発現頻度が大きい傾向を示した。回復期の皮膚温は曝露中の皮膚温が低いほど遅延する傾向を示し、同じ皮膚温の場合はHunting reaction の振幅が大きいほど早く回復した。約半数の被検者で回復期の皮膚温が曝露前の皮膚温より高くなる現象(after effect)が観察された。After effectは曝露前の皮膚温が低く、Hunting reaction の振幅が大きい被検者で発現する頻度が高く、またその程度も大きい傾向がみられた。

9. 視床前野・陰囊温度刺激および Capsaicin に対する延髄網様体ニューロンの反応

石川洋蔵, 中山昭雄, 大貫義人, 彼末一之(阪大, 医, 第二生理)

視床前野(PO), 陰囊の加温によりラットの尾血管は拡張する。また capsaicin を PO に微量注入すると同様の反応が惹起する。視床前野・視床下部の温ニューロンは陰囊加温により3/4が促進され冷ニューロンは3/4が抑制される。Capsaicin により温ニューロンは促進され、冷ニューロンは抑制される。温度感受性ニューロンから発する遠心性信号は脊髄からの vasoconstrictor outflow を減弱させるように働くと考えられる。今回は上記の3つの刺激に対する延髄血管運動領域のユニット活動の反応について検討した。ウレタン麻酔ラットの PO に予め熱極、薬物注入用カニューレ、熱電対針を挿入した。陰囊を除毛し、加温用熱極に密着させた。記録用微小電極を内側延髄網様体体へ刺入した。PO 加温、陰囊加温に対する反応、capsaicin (通例 $10\mu\text{g}/1\mu\text{l}$) 注入後の同一ニューロンの放電活動の変化を観察した。3つの刺激に対して検討できた43例中33例は N. reticularis gigantocellularis(NGC)内にあった。NGC 33例中26例が3つの刺激に反応した。26例中23例が全刺激に対して同一方向の反応を示した。すなわち19例が促進、4例が抑制反応を示した。他の3例はそれぞれ異なった組合せの反応方向を示した。3つの刺激に対して主として促進反応を示すニューロンが延髄内側網様体体に存在する。

10. ラット延髄の微小電極刺激による皮膚血管拡張反応

大貫義人, 中山昭雄, 石川洋蔵(阪大, 医, 第二生理)

ラットの視床前野・前視床下部温度感受性ニューロンからの遠心性信号の一部は延髄内血管運動中枢を経由し、体温調節性の皮膚血管運動を惹起するものと思われる。双極電極による以前の結果に加えて、より詳細に部位を決定する目的で今回は微小電極による単極刺激をした。

ウレタン麻酔ラットを用い、先端 $5\mu\text{m}$ の金属微小電極から $100\mu\text{A}$, 1 msec, 20Hz の矩形波定電流刺激を10分間与えた。その際、皮膚血管反応の指標として、尾部・左右前肢足底部の皮膚温を、また結腸温、腹大動脈血圧、心拍数、呼吸数を同時測定した。なお室温は 28.1°C であった。

0.2mm の間隔で総数 659 点の延髄電気刺激を行った。皮膚温上昇を誘発した刺激点は96で、その内10

例以上の刺激点は N. reticularis gigantocellularis(18例), N. vestibularis lateralis(18), N. reticularis parvocellularis(16), N. parasolarius(14), N. raphe magnus(10)であった。皮膚温上昇の程度と反応の例数から閾値は尾部で最も低く、後肢足底、前肢足底の順である。ただし、N. raphe magnus の刺激例で10例中4例は前肢足底部のみ1分の潜時で拡張するが尾部と後肢足底は反応しない。皮膚血管の拡張は結腸温の下降、血圧の上昇を伴った。皮膚血管拡張を誘発する延髄内刺激点は内側1mm以内と外側2mm近傍に別々にあることが示唆された。

11. ルミアグリゴメーターによる血小板 ATP 放出反応の測定と解析

東 照正, 橋本正史, 磯本昭夫, 垣下栄三*(阪大, 医, 第一生理・兵庫医大, 第二内科*)

ルミアグリゴメーターの測定セルにホタルのルシフェラーゼ酵素系を混入した血小板浮遊液を入れ、コラーゲンを加えると血小板から ATP が放出される。この ATP はルシフェラーゼと反応して化学発光を起こすので、その放出量に応じた発光強度を経時的に測定する。この測定曲線の全過程を ATP 消費や産物阻害を考慮して解析することで真の ATP 放出曲線を得ることができる。

解析に際しては、ATP 以外の基質は大過剰であること、pH 変化は無視できること、ATP 濃度 $[S] \ll K_m$ であること、生成されるオキシルシフェリンに非競合的産物阻害があることなどを考慮しなければならない。

時間 t までの ATP 放出量を $f(t)$ とすると、 $[S_t] = f(t) - [I_t]$, $d[I_t]/dt = V_t = V_{\max}[S_t]/K_m(1 + [I_t]/K_i)$, ただし、 $[S_t]$, $[I_t]$, V_t はそれぞれ時間 t での ATP 濃度、オキシルシフェリン濃度、酵素反応速度であり、 $V_{\max}$, K_m , K_i は定数であるから、 $f(t) = V_t K_m(1 + [I_t]/K_i)/V_{\max} + [I_t]$ となる。したがって $V_{\max}$, K_m , K_i をあらかじめ既知濃度の ATP 溶液を使って求めておくと、各時間 t での実測値 V_t と $[I_t]$ をこの式に代入することで真の放出曲線 $f(t)$ を求めることができる。

12. Wheat Germ Agglutinin による赤血球変形能の変化

長澤貴志, 倭 和美, 木下喜博 (大阪市大, 医, 第二生理)

ヘリウム・ネオン・レーザーとフラットセルを用い

て赤血球変形能を測定する Rheocytometer を作製した。全血 $50\mu\text{l}$ を15%デキストラン緩衝液に浮遊させ、これをフラットセル中に流し、スクリーン上に回折像を得た。Deformability index は2個の photodiode をスクリーンのX軸Y軸におき、マイコンで $D.I. = (L-W)/(L+W)$ を求めた。赤血球浮遊液 5 ml (2.5×10^8 個) に WGA を添加し、さらに30%デキストラン緩衝液を加えて赤血球変形能を測定すると、WGA $8\mu\text{g/ml}$ 濃度で undeformable となった。WGA による赤血球変形能低下作用は N-acetyl-glucosamine によって修復することはなかったが、ノイラミニダーゼで赤血球を処理すれば WGA による変形能低下は、ノイラミニダーゼ非処理の対照群の約50%であった。以上より、WGA による赤血球変形能低下は細胞表面のムコ多糖の N-アセチルグルコサミン残基に結合することによってではなく、シアル酸残基と結合することによっておこるものと考えられた。

13. X線マイクロアナリシスによる腎近位尿管および遠位尿管細胞の元素分析

中垣育子, 佐々木貞雄, 大藪 卓, 今井雄介*, 藤本守*, 小寺邦彦*, 森本義康*, 佐竹典子**, 倉持 元**, 星 猛 (大阪医大, 第一生理・第二生理*・東大, 医, 第二生理**)

両棲類 (カエル, イモリ) の腎臓より laterel segment (proximal tubule を含む部位) と middle segment (early distal tubule を含む部位) をそれぞれ実体顕微鏡下で採取し液体窒素で凍結し、凍結超薄切片を作製したのちX線マイクロアナリシスを行ないウワバイン, L-アラニン, フロセミド投与時の近位尿管および遠位尿管細胞内の各種元素濃度の変動を検討した。

カエル腎に 10^{-3} M のウワバインを投与すると近位および遠位尿管細胞の細胞質で Na と Cl の濃度が上昇し、K 濃度が減少した。また近位尿管細胞内に見られるライソゾームでは Na と Cl の濃度が減少し K 濃度が増加した。

イモリ腎に 10^{-2} M の L-アラニンを投与すると近位尿管細胞の細胞質で Na と Cl 濃度の増量が認められた。さらにイモリ腎にループ利尿剤のフロセミド (10^{-4} M) を作用させると遠位尿管細胞において細胞質の Cl 濃度が著明に減少した。遠位尿管細胞においてはフロセミドにより、Cl の再吸収がブロックされ、利尿効果を生じると考えられる。

14. 液体 H^+ 交換剤微小 pH 電極による腎尿管および骨格筋細胞内 pH の測定

森本義康, 梶野興三, 佐竹典子, 松村 裕, 小寺邦彦, 藤本 守 (大阪医大, 第二生理)

われわれは前回にひきつづき液体イオン交換剤 (TDA-TPB-ONPOE 混合剤) を用いた二連型微小 pH 電極による食用カエル骨格筋と腎尿管細胞内 pH (pHi) の実験結果について報告する。

150~300 g の食用カエルを Urethane 麻酔し、脊髄を破壊の後、型の如く微小穿刺を行った。細胞外液 pH=7.6, $PCO_2=11\text{mmHg}$ (25°C) の条件では、腎近位尿管細胞で $pHi=7.02 \pm 0.18$ (SD) (膜電位, $E_M=-67.7 \pm 13.1\text{mV}$), 縫工筋で $pHi=6.99 \pm 0.23$ ($E_M=-69.2 \pm 10.4\text{mV}$) の値をえた。

pHi に対する E_M の関係を調べると、縫工筋では $|E_M|$ と pHi の間に $r=-0.56$ の負相関がみられ、細胞の過分極が細胞内 acidosis を伴う傾向を示した。これに対し腎尿管では $|E_M|$ と pHi の間に必ずしも負相関がみられず、多くの細胞の脱分極は細胞の acidosis の傾向を呈した。これらより、筋細胞では H^+ 分布は多少とも不完全な Donnan 分布を示すに対し、腎尿管細胞では主に周囲側の H^+ の動きが発電的なイオン汲出し機構と密接な関連をもつことが予想された。なお、縫工筋細胞において、外液へ 50mM NH_4Cl の投与により、pHi がアルカリ化、またそれを取除くことにより pHi が酸性化する際に見られる脱分極のメカニズムが細胞内 K^+ 変化に依存しないことについても考察を加えた。

15. 腎ネフロンにおける Ca 輸送機序のイオン微小電極による解析

小寺邦彦, 森本義康, 佐竹典子, 藤本 守 (大阪医大, 第二生理)

尿管管腔内イオン化 Ca の動態を知るために、液体イオン交換性二連微小電極を用いて食用カエル腎ネフロンにおける (管腔液/濾液) イオン化 Ca 濃度比 (TF/UF)Ca, を直接測定した。管腔内 6.0 ± 1.9 (SD) mV の負電位をもつ近位尿管では 1.23 ± 0.12 で、経上皮的な Ca^{++} の平衡電位が -5.2mV となり、管腔内電位に近い値を示した。しかし個々の (TF/UF)ca 比と管腔内電位には有意の相関はなく、経上皮的な Ca^{++} の電気化学勾配もその方向が一定でなかった。以上の結果から近位尿管でこの比が 1 より大きい原因としては、 Ca 再吸収に際し、1) 管腔膜の Ca^{++} 透

過性がやや低いこと、2) 細胞間隙を通る Ca^{++} の逆流束、の両者によるものと考えられる。

それに対し管腔内が $10.2 \pm 3.5\text{mV}$ の正電位をもつ遠位尿管起始部では (TF/UF)ca は 0.54 ± 0.14 に低下した。また最終的に膀胱尿の (U/UF)ca は 0.15 ± 0.08 であり、Uca に全化学濃度を用いてもその比は 0.25 ± 0.12 にとどまった。以上の事実はネフロン全長にわたって積極的な Ca^{++} 再吸収が行われているとの考えに一致する。なお、ネフロン遠位部における P などとの複合塩形成による再吸収低下は比較的少ないものと思われる。

16. 間質 Compliance と間質液膠質浸透圧の測定

三木健寿, 伊藤俊之, 森本武利 (京府医大, 第一生理)

毛細血管壁を介する水の移動は、毛細血管圧 (Pc), 血漿膠質浸透圧 (Π_{pl}), 間質静水圧 (Pif) および間質液膠質浸透圧 (Π_{if}) のバランスによって調節されている。輸血、脱血あるいは輸液時に上記の各パラメーターがどのような関連をもって変化し、水の移動を調節しているかについては不明な点が多い。特に Π_{if} に関して直接連続測定を試みた報告は僅少である。今回カプセルを用い Pif および Π_{if} の連続測定を試みた。そして Isotonic Infusion と Isotonic dialyzation 時の Pc, Π_{pl} , Pif, Π_{if} の経時変化を同時測定し、毛細血管壁を介する水移動との関連について検討した。10頭の雑種成イヌを用い、実験の約 4~6 週間前に上腕皮下にカプセルを埋めた。実験当日、ペントバルビタール麻酔下にて Π_{if} , Pif および動静脈圧を連続測定した。同時に水の移動をヘマトクリット値より Pc を動静脈圧より算出した。対照時における各パラメータ値は、 $Pc=9.7 \pm 5.8$, $\Pi_{pl}=18.1 \pm 5.0$, $Pif=-2.6 \pm 1.9$, $\Pi_{if}=5.7 \pm 1.8$ (単位 mmHg) であった。また間質の Compliance は Infusion 時に $3.4\text{ml/kg} \cdot \text{mmHg}$, Dialyzation で $2.5\text{ml/kg} \cdot \text{mmHg}$ という値を得た。約 100ml の Infusion あるいは Dialyzation に対し、 Π_{if} の変化は約 0.3mmHg 以内である。これらの結果より、Infusion, Dialyzation によって生じる圧勾配は、主に Pif の変化により補正されることが示唆された。

17. 輸液負荷とリンパ流量変化よりみた間質の性質

能勢 博, 山田誠二, 小椋香苗, 猪田浩史, 森本武利 (京都府立医大, 第一生理)

間質圧とリンパ流量との関係を求める目的で以下の実験を行った。ラットを用い、体重の4% ($n=8$), 3% ($n=3$), 2% ($n=4$) の生理食塩水の輸液を10分間行い、その間の動静脈圧および循環血流量を連続測定し、30秒ごとの平均値を電算機にて記録した。また、フラクシヨコレクターにて5分間ごとの胸管リンパの流量変化を測定した。輸液終了後、4%, 3%, 2%の輸液各群において輸液量のおおの71.4 $\pm$ 6.2%, 68.8 $\pm$ 5.9%, 72.5 $\pm$ 3.5%が間質に移動し、輸液負荷後40分の平衡時にはおおの、87.5 $\pm$ 10.1%, 92.1 $\pm$ 12.0%, 94.2 $\pm$ 2.4%で差がなく輸液された水分の間質への移動率は負荷量に対し線型であることが明らかになった。一方、リンパ流量の変化は4%, 3%, 2%の輸液群において輸液負荷後40分の平衡時に負荷量の16.9 $\pm$ 3.5%, 11.5 $\pm$ 2.2%, 6.3 $\pm$ 1.7%と有意に減少し、負荷量に対しリンパ流量は非線型性を示した。シミュレーション解析を用いて間質圧とリンパ流量の関係を求めた結果、この非線型性は間質系からリンパ系への水の移動係数の非線型性由来と考えられ、この係数の値は脈管内外の透過係数の1/10以下の値を示した。

18. ザリガニ巨大神経イオン・チャンネル閉閉に対するピレスロイドの作用

尾松正人*, 村山公一, 北里 宏, 西村勁一郎*, 藤田稔夫* (滋賀医大, 第二生理・京大, 農, 農化*)

ピレスロイドは代表的な神経作用性の殺虫剤である。今回は、活動電位に対し典型的な作用を示す2種のピレスロイド、P-SO₂Me (1×10^{-4} M) および O-SO₂Me (1×10^{-3} M) について、膜電位固定したザリガニ巨大神経のコンダクタンス変化に対する作用を検討した。両化合物は、共に、ピーク Na 電流の振幅を減少させたが、Na チャンネルの活性化過程 (Opening) の kinetics には全く影響を与えなかった。また、両者共に K 電流を抑圧した。Na チャンネルの closing に対しては、両化合物は異なった作用を示した。すなわち、O-SO₂Me は開いたチャンネルの約1/3のチャンネルの不活性化の kinetics を非常に緩やかにした ($\tau=0.22\text{ms} \rightarrow 1.48\text{ms}$) のに対し、P-SO₂Me は開いたチャンネルの約1/3のチャンネルの不活性化をほぼ完全に阻害した。また、クランプパルスを E_K に再分極した時、O-SO₂Me 作用下ではチャンネルは対照とほぼ同じ時間経過で閉じる (すなわち、tail current はみられない) のに対し、P-SO₂Me 作用神経では顕著な tail cur-

rent (内向き Na 電流) が認められた。この結果は、P-SO₂Me が開いた Na チャンネルの約10%のチャンネルの活性化粒子をチャンネルを開く位置に安定化したためと考えられる。以上のようなピレスロイドの作用は、Na チャンネルの活性化と不活性化過程の関係の分子機構を追究するための tool となりうる。

19. 微小光ガイドによる組織 NADH 蛍光量と誘発電位の同時測定について

藤井崇和 (京府医大, 第二生理)

呼吸酵素 NAD⁺ の還元型 NADH は、350 nm の光で照射すると、460 nm の蛍光を発する。組織中の NADH 蛍光量を経時的に測定することによって、組織の ATP 量を、間接的であるが、経時的に計測する方法を検索している。光源は市販の水銀ランプを使用した。5本の石英ガラスファイバー (径: 100 μm) と銀線 (径: 200 μm) を埋め込んだ微小ガイドを使って、モルモット嗅脳切片から、誘発電位と組織 NADH 蛍光量を同時に測定した。組織 ATP 量は、コントロール、窒素ガスに置換後6分、および、再酸素20分の脳切片で測定した。1. 組織 NADH 蛍光量は、酸素を窒素ガスに置換すると、増加しはじめ、6~10分後にプラトーに達した。6分での増加率の平均値は18.5 $\pm$ 4.2% ($n=7$) であった。2. プラトーに達した時の蛍光量の値は、脳切片の厚さが厚い方が高い。3. 誘発電位は、組織 NADH 蛍光量がプラトーに達する前に消失した。6分間の窒素ガス置換後、再酸素を開始すると、両者共ゆっくり回復に向い、20分後にはほぼ初期値に達した。4. 組織 ATP 量は、6分間の窒素ガス置換例では、初期値の74% (平均値, $n=5$) に減少した。再酸素20分後には、初期値と同じ値になった。

20. 坐骨神経刺激による大脳皮質、海馬の加算誘発電位および上眼瞼の Microvibration について

立花和喜男, 加藤恭一, 内藤博江, 安原基弘 (関西医大, 第二生理)

無麻酔のウサギの坐骨神経刺激により、大脳皮質に発現する加算誘発電位は、N1~3の小さな negative response, P (positive response) および N4~7の大きな negative response から構成される。また海馬からは HN1~6の6つの negative response が記録される。これらの component におよぼす Morphine の作用態度から、N1~3の early component および海馬のすべての component は疼痛の成立に関与すること

を確かめた。破壊実験の結果、海馬における加算誘発電位の成立には、視床の特殊核 (VPM, VPL) および汎性視床投射核 (VA, CM) が関与するが、大脳皮質における加算誘発電位の成立には、特に VPM と CM が関与することが明らかとなった。一方坐骨神経刺激により上眼瞼に誘発される Microvibration (SMV) を対象とした破壊実験の成績では、海馬における加算誘発電位と同様の成績がえられた。この SMV と光刺激による Microvibration に対する薬物の作用の比較からは、両者は中枢におけるメカニズムを一部異にすることが考えられた。また SMV と同時記録した前脛骨筋の侵害反射性筋放電におよぼす薬物の作用との比較から、両反射の発現に関係のある神経組織は薬物に対して同様の反応態度を示すことが推定された。

21. 睡眠時のイヌの記憶再生——末梢反応を指標として

佐々木 仁 (兵庫医大, 第二生理)

睡眠時に記憶再生が可能か否かを検討する目的で、慢性電極を植え込んだイヌの覚醒時に手掛け刺激として視交叉 (OX) を矩形波 (0.01~0.1 ms, 200 μ A, 8 Hz) で 10 sec 間電気刺激し、前肢のレバー押し反応を食餌で強化した。この学習性レバー押し反応獲得後の睡眠各期に手掛け刺激をランダムな時間間隔で提示し、レバー押し前肢 EMG 出現率の変化を調べた。睡眠中に出現する前肢伸筋の EMG は phasic および rhythmic な出現様式を示す 2 つの型に大別できた。学習前では rhythmic type は速波睡眠期 (FS) および FS または覚醒直前 2 分間の期間にのみ出現した。一方、phasic type は FS で若干高率ではあったが、徐波睡眠期 (SS) にも出現した。学習完成後の 4 匹の動物での睡眠期に、手掛け刺激提示中 10 sec 間と、提示直前の 10 sec 間での EMG 出現率を比較したところ、いずれの睡眠期においても phasic type では手掛け刺激中の出現率が有意に高かったが、rhythmic type には差が認められなかった。他方、学習前の各睡眠期には、いずれの型の EMG 出現率にも変化は認められなかったことから、学習後の徐波および速波睡眠期に学習性反応 (あるいはその一部) が出現したと考えられる。したがって、イヌの睡眠時に記憶再生が可能であることが示唆される。

22. ラット歯髄誘発開口反射から見た複合皮膚条件刺激の相互作用

安雲和四郎, 錦織綾彦, 山口雄三 (阪大, 医療短大)
歯髄刺激によって誘発される開口反射は、これに皮膚刺激を先行させると、はじめ促進され次いで抑制されることはすでに報告した。本実験では、この皮膚刺激 (第 1 条件刺激 CS 1) に異なった部位の皮膚刺激 (第 2 条件刺激 CS 2) を先行させた際の開口反射の変化を調べ、これら 2 つの皮膚刺激の相互作用を検討した。

実験には麻酔した SD シラットを用い、歯髄を電気刺激して開口反射を誘発した。開口反射は顎二腹筋前腹の反射性筋電図として記録した。条件刺激は、顔面、前肢または後肢の皮膚刺激 (単発電気刺激) とした。

CS 1 を前肢または後肢に与え、かつそれによって開口反射に促進が生ずる条件では、開口反射は CS 2 による促進と抑制の時間経過にほぼ一致して変化した。一方 CS 1 で抑制がおこる条件では、CS 2 を先行させることにより却って抑制が起りにくくなり、開口反射が再び出現するのがみられた。CS 1 を顔面に与えた際に得られる開口反射の抑制は、CS 2 によって殆んど影響されなかった。またこの相互作用に CS 1, CS 2 の上行性脊髄伝導路を調べる目的で後索切断実験を行った。結果これらは主として後索を通ることが示唆された。

23. 眼窩下神経神経腫の刺激に応答する延髄尾側部ニューロン

小山なつ, 横田敏勝 (滋賀医大, 第一生理)

慢性痛の動物実験モデルの一つである末梢神経切断端神経腫を用いて研究を行った。ネコの眼窩下神経切断・結紮 2 週間後、三叉神経脊髄路核および延髄背側網様核と延髄腹側網様核のニューロンの反応様式を調べた。

神経腫に皮膚を介して軽い圧刺激を加えた時に興奮するニューロンは、三叉神経脊髄路核尾側核の辺縁層と膠様質、延髄背側網様核外側部および延髄腹側網様核背外側部に見出された。辺縁層および膠様質のニューロンは、神経腫刺激のみに反応した。延髄背側網様核外側部のニューロンは通常神経腫の刺激のほか、顔面皮膚の機械的刺激、歯髄の電気刺激、舌の機械的刺激などにも反応し、広作動域ニューロンと同等されたものもあった。延髄腹側網様核のニューロンはすべて同側あるいは両側の角膜刺激にも反応した。これらの成績から、延髄尾側部の 3 種類の侵害受容ニューロンのすべてに神経腫刺激によって興奮する

ものがあると結論された。

大細胞層からは、神経腫刺激に反応するニューロンが見出されなかったが、感覚地図に変化がみられ、眼神経や下顎神経支配領域に受容野をもつニューロンの分布が広がっていた。

24. 心臓からの交感神経性求心性線維の電気刺激によって興奮した胸髄後角ニューロン

高橋正行, 横田敏勝*(滋賀医大, 第一内科・第一生理*)

狭心痛の特徴の一つである関連痛の発現機序を明らかにするため、ウレタンクロラゾで麻酔したネコおよびサルを用いて実験を行った。心臓からの痛みを伝える神経線維を含むとされる下心臓神経に電気刺激を加えて、それに反応する第1～4胸髄後角ニューロ

ンを検出し、その末梢受容野を調べた。下心臓神経に含まれる交感神経性求心性線維の電気刺激によって興奮する胸髄後角ニューロンは主として T_2 あるいは T_3 の第1層, 第2層外層部および第4～6層よりえられた。そのすべてが皮膚の機械的刺激によっても興奮し、特異的侵害受容ニューロンあるいは広作動域ニューロンであった。下心臓神経刺激に対する反応の潜時は、特異的侵害受容ニューロンと広作動域ニューロンで差がなかった。

以上の成績から特異的侵害受容ニューロンと広作動域ニューロンの両方が狭心痛を中継する可能性が示唆された。また、関連痛の基礎と考えられる心臓からの求心性線維と皮膚からの求心性線維の収束が広作動域ニューロンにおいてもみられることが明らかとなった。

〔追 悼〕

Haldan Keffer Hartline 先生 (1903~1983) を偲ぶ

聖マリアンナ医大第一生理

富 田 恒 男

Rockefeller 大学の名誉教授であられた Hartline 先生が Maryland 州の Fallston General Hospital で心臓発作のため1983年3月17日不帰の身となられた。享年79才。訃報はまず Yale 大学の私の友人 Miller 教授から電話で知らされた。突然のことで驚いたが、取りあえず追悼会には何とかして出席したいから日取りが決まり次第知らせてくれるよう頼んで電話を切り、直ちに先生夫人宛お悔み状を書き送った。数日して Miller から手紙が届き、追悼会は教授の遺志により取り行わないことになったという。彼の筆になる先生の遺言とは“……Keffer's instruction that he would urge people to get into the lab and enjoy themselves during the time that they would have attended the service.” というもので、常日頃少しも飾らず、そして誰にも好かれた先生らしいこの遺言に改めてその人柄を偲んだ次第である。

先生の履歴や業績については先生が1967年に Nobel 賞を受けられた時に幾つかの雑誌 (科学37, 685, 1967; 医学のあゆみ63, 393, 1967等) に書いたのでもここでは繰返さない。以下は私が先生の研究室で勉強した1952年から53年に亘る1年間の懐かしい思い出の一端である。

China Medical Board (Rockefeller Foundation の傍系) の fellowship を得て東大の松田幸次郎教授と共に米国の貨物船で横浜を1952年9月2日に出港して Los Angeles に渡り、そこからは Washington, D. C. まで飛んでそこで2人は別れ、松田教授は New York 州立大学の Chandler McC. Brooks 教授の下へ、また私は Baltimore の Johns Hopkins 大学で当時生物物理学教室の主任教授であられた Hartline 先生の下へと向った。私が先生に初めて会った日 (9月18日)、私はまず学長の D. W. Bronk 教授に引合わされた後、教室に案内されて玄関入口と研究室の鍵を手渡されたが、その時に先生「君来たい時に来て、来たくない時には来なくてもよいよ」といわれた時は驚きであった。そしてそれから何日か経って一度だけカプトガニの単一視神経線維からの応答記録の方法をデモして貰



Haldan Keffer Hartline 先生

った以外には、これといったいわゆる直接指導を受けた覚えはない。それにも拘らず何と温かい Hartline 研究室の雰囲気か。教授は勿論、当時その下で Ph. D. をとったばかりの E. F. MacNichol, Jr. (その後 NIH の NINDB の所長を経て現在 Woods Hole), また暇さえあれば研究所に来てカプトガニ複眼の形態を研究していた医学部3年の W. H. Miller (現 Yale 大教授), sabbatical で私より少し遅れて研究に加わった Brown 大学の L. A. Riggs 教授 (現在名誉教授), さらに医学部内にある Wilmer Institute で当時主任教授をしていた S. W. Kuffler (1913~1980), またその下で研究中の H. B. Barlow (現 Cambridge 大教授) といった連中とも絶えず接触があってこれが後々までの交友の契機となった。China Medical Board から支給される1ヶ月の生活費は\$175で単身留学がやっとの額であったが、とても金銭には代えられない貴重な1年であった。ただ私の英語は何ともお粗末で意志の疎通もままならず、初めのうちはこいつ馬鹿ではなからうか

といった印象を皆んなに与えたいが、やがて実験して見せるという国際語のお蔭で何とか名誉を挽回することができた。特に Hartline 教授の発見になるカブトガニ複眼中の個眼間の相互抑制の機序について当時いろいろと論じられていた時とて、私が単一視神経線維の光応答が残りの視神経線維束を電気刺激して逆方向性インパルスを送ると周辺の個眼群を照射した時と極めて似かよった抑制が起ることを示した時には先生「もう帰国するまで何もしなくてもよい」といって非常に喜んで頂いた。そしてやがて帰国が近づいた頃には度々先生の車で40分程の郊外 (Hydes) の自宅へ招かれて御馳走になり、帰りにはまたわざわざ御自分の運転で市内の私の下宿まで送り届けて頂くといった限りない好意に甘えたことであった。

こうした先生の温情は私の留学中だけでなく帰国後も絶えることがなかった。豊田順一君 (現聖マリアンナ医大教授) の留学についても快よく引受けて頂いて同君は1965年から2年間 Rockefeller 大学の先生の下へ留学した。当時先生は実験データのコンピューター処理に熱中しておられた頃で、そこへ豊田君は何の予備知識もなしに飛び込んだわけであるが、2~3ヶ月して先生から便りが届き、豊田君がコンピューターを立派にマスターしたこと、そして同君の実験も素晴らしいことを述べた後に “You should be proud of having such an excellent student.” とのおほめの言葉がついていた。妙な形ではあるがこれで私の株も上がる結果となった。またこんなこともあった。コイの視細胞の光応答が過分極性で、そのイオン機序も一般の受容細

胞と正反対 (暗所で Na^+ チャンネルが開いていて光刺激で閉じる) であるとの私たちの結果に対して、当初は極めて懐疑的であった先生が一旦本当らしいと分ると今度は大いに宣伝にこれ努めて下さった。Washington で第19回 IUPS 会議のあった1968年に私が先生を訪問中にたまたま先生のオフィスを訪れた Adrian (1889~1977) に対し、先生は懸命になって私たちの仕事を説明して下さいたことを覚えている。ただその時の Adrian の顔に現われた何とも信じかねるといった戸惑いの色は会談の最後まで消えなかった。

晩年に先生は黄斑部変性症という不治の眼疾を得られ、研究室からも遠のき、Hydes の自宅と Main 州のサマーハウスの間を夫人の運転で往き来する生活が数年続いた。Yale で私は Miller と相談、一度一緒に先生を見舞いたいとの意向を先生に申出た所、逆に先生御夫妻が Main からの帰途 Miller 家に立寄って1泊して頂けることになった。こうしてお会いできたのが1980年10月4日であったが、噂に聞いていたよりは遙かにお元気で、近所の散歩にも手を貸す必要はなく、仕事の話にも熱心に耳を傾け、また昔のような冗談も飛び出したりで、歓談は尽きることなく深更におよんだ。しかしこれが先生にお会いできた最後となった。

最近 Rockefeller 大学の Floyd Ratliff, 浅沼 広両教授からの便りでは Memorial service は行わない代りに先生を偲んでの Memorial concert をこの秋あたりに開く計画があるとのこと、そういえば先生はクラシック音楽が大変好きであった。先生の御冥福を祈るや切である。

〔学会だより〕

EMBO ワークショップ「アクチンとミオシンの構造と両者の相互作用機構」印象記

帝京大学医学部第二生理学教室
杉 晴 夫

本年3月21日から25日までの5日間オーストリアのアルプバッハでヨーロッパ分子生物学機構 (EMBO) の筋に関するワークショップがおこなわれた。オーガナイザーは H. E. Huxley と K. C. Holmes で、主題は本報告の標題のように筋フィラメントを構成するアクチンおよびミオシン分子の構造と、筋フィラメント間

のクロスブリッジによる収縮の分子機構であった。会議の重点は電子顕微鏡とX線回折による構造研究におかれており、約100名の参加者の大半はX線回折あるいは電子顕微鏡学者 (とくに英国系) であった。我国からの参加者は筆者の他、大沢、柳田、若林 (阪大、基工)、松原 (東北大、医、薬理)、若林 (東大、理) で

あった。本会は A. F. Huxley, E. Taylor, M. Morales, R. J. Podolsky ら著名な研究者が多く参加し、毎日午前9時から午後11時までの活発、卒直な討論がおこなわれた。

本ワークショップの各 session の題目と chairman は以下のものであった。

1. Structure of the myosin molecule and its structural behaviour when assembled into filaments (G. Offer)

2. Structure of actin and of the actin filaments (C. Cohen)

3. Structural characteristics of the rigor attachment (K. C. Holmes)

4. Structural characteristics of the active attachment (M. Morales)

5. Kinetic pathways and chemistry of the cross-bridge cycle (E. Taylor)

6. Mechanical attributes of the cross-bridges (R. M. Simmons)

7. Correlation of evidence about states, pathways and rate-constants from different techniques, and models of the cross-bridge cycle (D. C. S. White)

各 session における討議事項があらかじめリストアップされて配布され、参加者はいずれかの事項にたいする回答の形で発表をおこなうよう要望された。たとえば session 1 での討議事項の一部は次のようである。

(1) ミオシン頭部の形と寸法, (2) 頭部の flexibility, (3) 頭部における重鎖と軽鎖の配置, (4) 頭部の回転の自由度, (5) S_2 部に hinge 領域があるか? (6) もし hinge があれば分解酵素作用点との関係は? (7) ミオシン分子に弾性部はあるか? ……などである。発表希望者数は session 1 でもっとも多く、session 5 でもっとも少なかった。このワークショップは筋生理学の主流である英国の研究者が多く、また記録が出版されないためきわめて卒直な討論がなされ、筋収縮研究が大きな転換期を迎えていることが感じられた。以下に筆者の立場からこの会合の結果を要約してみたい。

1. ミオシン分子の構造が主として電子顕微鏡の研究 (negative staining 等) と関連して論議され、骨格筋のミオシン分子の rod 部に二ヶ所の屈曲点 (hinge) のあること (Kendrick-Jones), 平滑筋のミオシン分子の rod 部は著しい folding をおこすこと (Lowey) などが報告された。ミオシン分子の S_2 部は生理的温度

下に random coil 構造に変化する (Harrington) が、この現象が筋収縮の原動力となる可能性が論じられた。しかし、もっとも筋収縮に関して興味深い S_1 部のくわしい構造は S_1 の結晶が得られていないため不明のまま残されている。

2. アクチン分子の構造は近年世界各国でアクチン・DNase 結晶の X 線回折がおこなわれ、詳細が明らかにされつつある。アクチン分子は従来教科書に書かれているような球形ではなく、棒を鋭角に折り曲げたような形状をしている (Holmes)。このような形状はアクチン分子自体が弾性をもつことを示唆しているように思われる。また、従来教科書によく引用されているトロポミオシンとトロポニンによるアクチン-ミオシン間の相互作用の steric hindrance 説には種々の反論があり変更をせまられているようである。

3. rigor 状態でのミオシン分子の HMM または S_1 のアクチンフィラメントへの結合状態の研究は、cross-bridge が張力発生をおこなう power stroke を直後の状態で凍結されたものが rigor であるという考えにもとづいてさかんにおこなわれてきた。とくに種々の ATP-analog を用いて rigor の cross-bridge 状態の差の研究により power stroke と recovery stroke の全 cycle が明らかになることが期待されてきた。このワークショップでも多くの報告と論議が rigor cross-bridge をめぐってなされたが、その結果の多くは筋生理学者を失望させるものであった。結局、ATP-analog の rigor 結合への効果は S_1 とアクチンとの結合部あるいはその付近ではほとんど認められず、主な効果は S_1 の基部でおこるらしいことでほぼ意見の一致がみられた。rigor 時の cross-bridge は収縮状態のそれとは著しくことになっており、rigor 状態の研究が収縮の分子的機構の解明につながるか否か疑問と思われる。ただし、Reedy が昆虫飛翔筋の弛緩時、rigor 時における cross-bridge の形状を電子顕微鏡的に研究し、cross-bridge が 2 個のアクチンモノマーに結合する場合と 1 個のアクチンモノマーのみに結合する場合との二種類あることを示唆した報告は説得力があり印象的であった。

4. cross-bridge による張力発生のメカニズムとしては Huxley-Simmons 模型が多くの教科書に記載されている。この模型ではミオシン分子の S_1 の回転運動と、 S_1 とミオシンフィラメントとを結ぶ弾性リンクが仮定されている。しかし近年種々のブローグを用いて S_1 の回転を検出しようとする試みはすべて、

negative な結果となっており、本ワークショップでも S_1 の回転運動にたいして否定的な意見が多く出された。ここ10年ほどこの模型は絶対的権威をもっていたが、事態は大きく変わりつつある。

5. 上記の Huxley-Simmons 模型の基礎となってきたのは彼らによる急速な筋線維長変化にともなう張力変化の解析であり、この解析は筋線維の弾性はほとんどが cross-bridge の弾性リンクに由来すると仮定しておこなわれた。筆者は数千個の直列につながった筋節からなる筋線維の構造からみて、この種の実験から cross-bridge の性質に関する情報を得ることは困難なこと、また筋フィラメント自身が弾性をもつことを述べたが、A. F. Huxley はこれにおおむね同意し、筋線維の弾性にたいする cross-bridge と筋フィラメントの相対的寄与を決定することの困難さを述べるにとどまった。アクチンフィラメントが flexible であることはシネによる直接観察によってもみごとに示されており（大沢、柳田）、10数年来広く信じられてきた

Huxley-Simmons 模型にとらわれない方向に筋生理学の研究は進んでいくと期待される。

6. Caged-ATP による AM 結合の解離定数の筋線維についての直接測定 (Goldman, Trentham) は生化学的に溶液反応で得られた値と1桁ちがっており、Taylor が“われわれ生化学者は10年間むだをしたのであろうか”と述べたのが印象的であった。現在 Goldman らは caged-Ca や caged-EGTA の製造をおこなっており実用は間近いという。この種の研究は生理学と生化学との間のギャップをうめるものであり、筋収縮の分子機構の解明に大きく寄与すると考えられる。

全体として現在筋収縮の研究は大きな転換期にあり、従来の定説がくずれる一方、これに代る有力な説はまだ現れないのが現状である。我国は筋収縮研究に輝かしい伝統をもっており、この分野における研究の発展を願いつつ本報告をおわる。

〔海外だより〕

Pennsylvania Muscle Institute (その1)

University of Pennsylvania, The School of
Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
(東海大学医学部生理学教室)

吉 岡 利 忠

Philadelphia は New York から南に約160キロ、Washington, D. C. の北240キロの Delaware 川の河口近くにあり米国で4番目の大きな都市である。合衆国誕生の地でもあり独立宣言、憲法制定など建国の舞台となった歴史的な都でもある。

1) Pennsylvania 大学

Pennsylvania 大学は、Philadelphia 市を流れる Schuylkill 川の西添にあり、1740年 Benjamin Franklin が創設した米国で最も古い大学の1つである。都市のはば中心部にあるだけにレンガ造りの校舎はキャンパス内に比較的密に点在している。といっても高層のビルはなくそれぞれがよく調和している。米国の大学によくある風景、広大な芝生や樹木に囲まれたキャンパスとは少し趣を異にする。医学部は1765年に開設されたというから200年以上の伝統を持つ。大学の歴史などに関する資料は完璧に保存され記録さ

れ、それを専門とする部門があるということは羨しい。図は現在学生の dormitory になっている古い欧風の建物で医学部の隣にある。これと少し離れたところに、かつて野口英世博士が研究に没頭した石造りの建物(Logan Hall)も現存している。

2) Pennsylvania Muscle Institute (PMI)

PMI は医学部の Anatomy-Chemistry Building の一郭にある。他に解剖学教室、Biochemistry & Biophysics などの研究室がある。1980年まで PMI は Presbyterian-University of Pennsylvania Medical Center にあった。PMI の director は Dr. Andrew P. Somlyo である。彼は同時に生理学教室 (chairman : Robert E. Forster II), 病理学教室 (chairman : Leonard Jarett) の教授でもある。Pennsylvania 大学の学長の言葉を借りれば「Philadelphia 市は、米国内で筋肉研究活動の最も盛んな都市であり、それは国際的に知ら

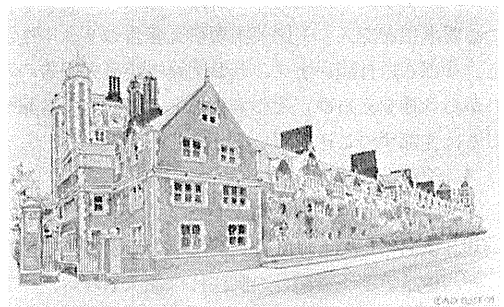
れた多くの科学者が PMI に属しているからである」という。心筋、平滑筋、骨格筋あるいは non-muscle cell を対象とする研究者が大学内だけでなく、市にある数大学（4 医科系）で活躍しているからである。同市における筋肉研究活動は、1965 年 “Myo Bio” と称した小さなグループに始まり、それは月 1 度の夕食会（最初の会員は 16 人）で互いにアイデア、意見の交換をする場であった。この informal な集いから PMI は確立された（すなわち研究費を稼げる）研究単位として発足した（1973）。PMI のメンバーのほとんどはこの “Myo Bio”（現在 80 人以上）に属している。

3) PMI とその活動

現在 PMI の active member は 21 人、associate member として 9 人、外部の顧問として 3 人の合計 33 人である。ほとんどが Pennsylvania 大学のスタッフ（25 人）である。メンバーの名前をあげると（所属なしは Pennsylvania 大学）、Thomas M. Butler (Physiol., Thomas Jefferson 大), Robert E. Davis (Mole. Biol., Benjamin Franklin 大), C. Franzini-Armstrong (Anat.), Yale Goldman (Physiol.), Howard Holtzer (Anat.), Alan M. Kelly (Pathol.), Rhea J. C. Levine (Anat., Pennsylvania 医大), Vivianne T. Nachmias (Anat.), Lee D. Peachey (Biol.), Frank A. Pepe (Anat., chairman), Neal A. Rubinstein (Anat.), Joseph W. Sanger (Anat.), Antonio Scarpa (Biochem. & Biophys.), Henry Shuman (Physiol.), Marion Siegman (Physiol., Thomas Jefferson 大), Avril V. Somlyo (Physiol.), David R. Trentham (Biochem. & Biophys., chairman), Annemarie Weber (Biochem. & Biophys.), Sawl S. Wingrad (Physiol.), Sally H. Zigmond (Biol.) である。顧問は、Robert E. Eisenberg (Physiol., Rush 大, Chicago), Thomas D. Pollard (Cell Biol. & Anat., Johns Hopkins 医大, Baltimore), Edwin Taylor (Biophys., Chicago 大) である。彼らの仕事内容および associate member は紙面の都合で記載をばく。

PMI は継続する 5 年間の grant を National Heart and Lung Institute (NIH の一部門) から受けており、最初のそれは 4.3 million ドルであった。最近 1983 年から 1988 年までの 5 年間の grant を更新した。主題は

“Study of muscles related to heart disease” であり、合計研究費は 10 million ドルを越える。私が PMI で研究を開始して数か月経った頃に、grant 更新の application に関する大きな会議があった。医学部長の E. J. Stremmler の挨拶から始まり、会員の研究報告、討論と続いた。grant の予定使用内訳の説明が加わるために、普通の発表とは少し様子が違う。そして午前と午後の 2 回 executive session があり、総勢 20 名の consultant が会議を持つという段取りである。consultant には NIH の代表者、関連の研究をする大学、研究所の主任、たとえば C. Kern Wildenthal (Southwestern 医大, Texas), J. R. Blinks (Mayo Foundation), J. Gergely (Boston Biomed. Res. Inst.), D. J. Hartshorne (Arizona 大), M. J. Kushmerik (Harvard 医大) から 10 数名であった。Somlyo 自身も他の大型 project grant の会議に NIH から派遣されることが度々あり、grant の審査に関してはかなり open なところがある。数か月後に NIH から結果の報告を受ける。



セミナーや会合を持つことも PMI の 1 つの行為であり、sponsor となって開催される特別セミナーは週に 1 度はある。最近のセミナーでは、Robert S. Adelstein (NIH), Robert E. Eisenberg (Rush 大), Bernhard Brenner (Tübingen), Paul Horowitz (Rochester 大), John Shriver (Southern Illinois 大), 遠藤実 (東大) らによる。この他に working seminar があり、それぞれ PMI 会員により行なわれる。

(以下次号)

〔お知らせ〕

昭和59年度山田科学振興財団研究援助候補推薦要領

1. 援助の趣旨

本財団は、自然科学の基礎的分野における重要かつ独創的な研究に従事する個人又はグループに対し援助します。

2. 援助の金額及び期間

イ. 金 額

(A) 1千万円前後 2千万円以内の援助.

(B) 3百万円前後 5百万円以内の援助.

併せて10数件

ロ. 期 間 1年を原則とします。研究の継続を必要とする場合は、毎年提出された推薦書に基づき選考します。

3. 推薦方法

イ. 推 薦 者 本財団が依頼した学(協)会の代表者

ロ. 推薦件数 1推薦者ごとに(A), (B)各1~2件

ハ. 推薦手続 推薦者は、所定の用紙又はその写しに必要事項を記入し、関連主要研究報告のリストを添え、5部ご送付願います。なお関連主要研究報告のうちから3種をえらび、その別刷もしくは写しを各報文ごとに4部ずつご送付願います。

4. 記載上の注意

イ. 黒インクで明瞭に記入して下さい。

ロ. 紙面不足のときには、同型同大の別紙で追加。

ハ. 申請書第1頁欄外の脚注には記入しない。

ニ. 代表研究者は所属する大学(部等)・研究機関等の長から本援助の申込をすることについての承諾を得て下さい。

5. 推薦締切期日

本財団へ推薦書が到着する締切期日は昭和59年3月31日(土)です。

6. 選考方法

選考委員会において選考のうえ、理事会が決定。

7. 選考結果の通知

昭和59年6月末迄に推薦者及び代表研究者等にあてて通知します。

8. 援助金の贈呈

昭和59年6月及び12月に2分割支給

9. 推薦書送付先及び連絡先

財団法人 山田科学振興財団
(Yamada Science Foundation)

〒 544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号

ロート製薬株式会社内

電話 大阪(06)758局1231 ロート製薬株式会社呼出付

イ. 援助金の使途を変更する場合には、予め本財団の承諾を得て下さい。

ロ. 援助金から支出することのできない経費は、文部省科学研究費の場合に準じます。

ハ. 援助金の受領者に対して、必要に応じ、研究経過、研究成果又は会計について報告書の提出又は発表を求めます。

ニ. 研究成果を文書によって発表される際には、本財団(財団法人 山田科学振興財団, Yamada Science Foundation)の援助による旨を記載し、報文の類いにあるはその別刷2部、また著書の類いにあるはその1部をご寄贈願います。

ホ. ご提出いただきました推薦書及び添付資料は、お返しいたしません。

推薦者の項に対応する学(協)会は次記のとおりです。学(協)会により締切期日及び募集方法等が異なりますから、代表研究者は応募の際、各学(協)会にお問い合わせ願います。

日本天文学会	日本物理学会
応用物理学会	電子通信学会
日本金属学会	日本地球電気磁気学会
日本化学会	高分子学会
日本分析化学会	日本農芸化学会
日本薬学会	日本生化学会
日本生理学会	日本遺伝学会
日本分子生物学会	日本動物学会
日本細胞生物学会	日本生物物理学会
日本発生生物学会	日本植物生理学会
日本植物学会	日本免疫学会

申請要領等改訂のお知らせ

この度、次記のように、来日・派遣、集会の援助申請要領及び申請書を改訂いたしました。

記

来日援助申請要領及び申請書	1部
派遣援助申請要領及び申請書	1部
学術交流集会申請要領及び申請書	1部

援 助 名	募 集 開 始	締 切 日
来 (59年4月～60年3月分)	58年4月1日	58年11月30日
長 期 間 派 遣 (59年4月～60年3月分)	58年4月1日	58年11月30日
短 期 間 派 遣	出発月の4ヵ月前の15日が 締切日(例:58年10月出発 の場合58年6月15日が締切 日)	
学 術 交 流 集 会 (59年4月～60年3月分)	58年4月1日	58年9月30日

来 日 援 助 申 請 要 領

援助の趣旨

本財団は、自然科学の基礎的分野における重要かつ独創的な研究に従事する在外の個人又はグループが来日し、学識を交換して、学術の国際交流を促し、又研究を共にして、相互に研究の学際的あるいは国際的進展を図る等のために、次の援助を行います。

高度の研究業績を持つ研究者が、指導、講演、討論又は視察等を主目的として、短期間(通例3ヵ月以内)来日するための援助。

援助金

イ. 年額 派遣援助と併せて4,500万円の予定

ロ. 渡航費、滞在中の国内旅費、滞在費等

申請手続

所定の用紙又はその写しに必要事項を記入し、招へい状、推せん書の他、申請書の中で指定している文書を添え、おのおの3部ずつご送付願います。

申請期限

昭和58年11月30日(昭和59年4月1日～昭和60年3月31日に来日予定の方)

派 遣 援 助 申 請 要 領

援助の趣旨

本財団は、自然科学の基礎的分野における重要かつ独創的な研究に従事する国内邦人の個人又はグループを国外に派遣し、学識を交換して、学術の国際交流を促し、又研究を共にして、相互の研究の学際的あるいは国際的進展を図る等のために、次のイ. 及びロ. の援助を行います。

イ. 高度の研究業績を持つ研究者を、指導、講演、討論又は視察等を主目的として、短期間(通例3ヵ月間以内)派遣するための援助

ロ. 高度の研究活動を実施しつつある新進研究者若干名を、協同研究への直接参加を主目的として、長期間(通例1ヵ年間)派遣するための援助

援助金

イ. 年額 来日援助と併せて4,500万円の予定

ロ. 渡航費、滞在中の国内旅費、滞在費等

申請手続

所定の用紙又はその写しに必要事項を記入し、次のイ.ロ.の各文書あるいはそれらの写しを添え、おのおの3部ずつご送付願います。

イ. 短期間派遣にあつては、1. 研究指導者の推薦書 2. 集会の内容を紹介する文書 3. 集会のサーキュラー及びプログラム 4. 派遣先と交わした申請者又はこれに代る人からの往信及び返信等の連絡書信 5. 申請者の講演・発表等の要旨 6. 申請者の研究報告のリスト

ロ. 長期間派遣にあつては、1. 申請者の直接指導者又は所属機関長による本申請及び本研究に対する評価又は推薦の文書 2. 派遣中の具体的な研究計画書及びそれを本人が英、独あるいは仏訳したもの 3. 受け入れ先の発行した招へい状及び受入受諾を確証する約定書 4. 派遣先と交わした申請者又はこれに代る人からの往信及び返信等の連絡書信 5. 申請者の研究報告のリスト

申請期限

イ. 短期間派遣

出発予定日より4ヵ月以前の月の15日

(例:10月に出発予定のときは6月15日が締切期日に当る)

ロ. 長期間派遣

昭和58年11月30日(昭和59年4月1日～昭和60年3月31日に出発予定の方)

学術交流集会援助申請要領

援助の趣旨

本財団は、自然科学の基礎的分野における重要かつ独創的な研究に従事する内外の個人又はグループが、関連ある研究を進展させる目的を以って開催する次記の条件に適用学術交流集会に対し援助します。

イ. 国内で、昭和59年4月1日以降昭和60年3月31日

- までに開催され、会期が7日間以内のこと
- ロ. 比較的小規模な集会であること
- ハ. 自然科学の基礎的研究に関する講演、討論等を中心とし、明確な目的とそれを達成するための計画を持つこと
- ニ. 専門的、学際的又は国際的な観点からみて、斬新かつ高度な水準にあること
- ホ. 原則として、複数の外国から、相当数の研究者が参加すること
- 援助金**
- イ. 年額 500万円の予定
- ロ. 主として成果刊行費
- 申請手続**

所定の用紙又はその写しに必要事項を記入し、組織又は実行委員会の説明、議事録、集会のサーキュラー、プログラム及び参加招待状を添え、おのおの3部ずつご送付願います。

締切期日

昭和58年9月30日(木)

上記の申請書送付先及び連絡先

財団法人 山田科学振興財団
(Yamada Science Foundation)

〒544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号

ロート製薬株式会社内

電話 大阪(06)758局1231 ロート製薬株式会社呼出

第34回西日本生理学会御案内

下記の要領により今年度の会を開催いたしますので御案内申し上げます。

1. 会期：昭和58年10月21日(金)、22日(土)
 2. 会場：長崎市桜町4番1号
長崎商工会館
 3. 演題申し込み締切：昭和58年8月10日(水)
- 詳細は係までお問い合わせ下さい。

連絡先 〒852 長崎市坂本町12番4号

長崎大学熱帯医学研究所疫学・環境生理部

第34回西日本生理学会世話係

電話(0958)47-2111 EXT 3742, 3744

当番幹事 長崎大学

相川忠臣, 小坂光男, 松田好弘

佐藤俊英

【本誌編集委員会より】

昭和57年度(1982)論文表題集申込み案内

日生誌5号にて上記表題集の申込みご案内を致しましたが、御入用の方は至急お申込み下さい。

日本生理学会特別会員 元東京都知事 東 龍太郎君は、昭和58年5月26日ご逝去されました。ここに謹んで哀悼の意を表します。

〔編集後記〕

編集を担当してから2年の歳月が流れましたが、毎月短操の苦しみを味わっています。毎号、毎号「満つれば欠くる世の習い」でうかうかしておられません。せめて、8、9月の合併号のときに編集委員会ばホッとする期間といえましょう。合併号は当番幹事にその編集を一任する慣習になっておりますので、この点当番幹事にはお礼を申さねばならないのかも知れません。

本号には赤池紀扶氏の総説、海外学会報告として杉晴夫氏による力作が寄せられました。うれしいことに、留学中の吉岡利忠氏より研究所便りが送られてきました。川尻康晴氏他になる短報の投稿があって、バラエティに富んだ紙面となり、編集子一同喜んでいる次第です。第34回西日本生理学会案内も寄せられましたが、このような種類のものも歓迎するところです。

さて、長い道程ではありましたが、「日本生理学教

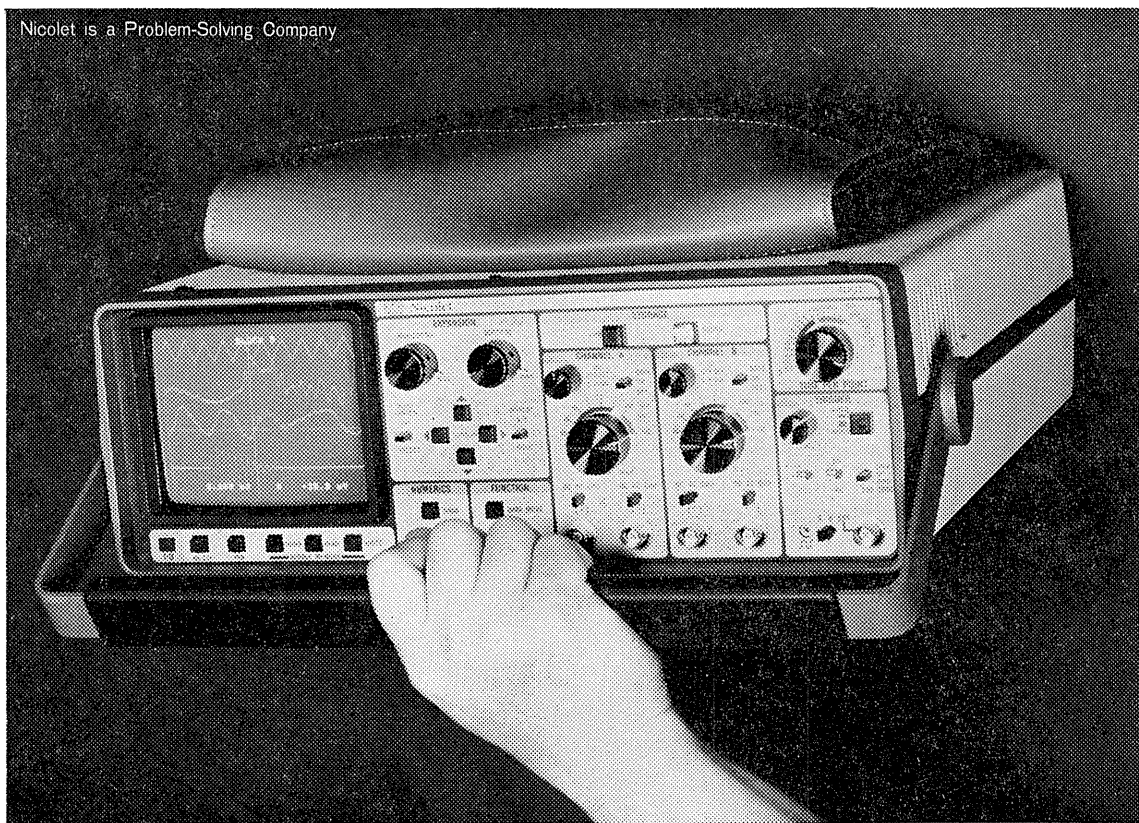
室史 上巻」の誕生を見ました。頁を繰って御覧いただいたときの感想は如何でありましたでしょうか。この刊行のために、無理とは知りながらも不躰な原稿のお願いと、その上度重なる催促までしてしまいました。皆様の御協力で予定通りにことが運びました。教室史とはいいいながら、各教室の人の流れと共に、研究の原流を辿ることができ、論文目録では味あえない血液の通った人と研究の綾なす姿も見ることができることでしょう。故大沢憲二先生を頂点とする近代日本生理学創設期の諸先生、これを引継がれた先達の御苦勞、さらに第2次世界大戦以後の若い生理学者の爆発的情熱など、偉大なるエネルギーの燃焼には驚嘆すべきものがあります。第60回日本生理学会大会という節目を記念しての試みが完成されたことを心ひそかに喜んでいます。残部が生理学会事務所にありますので、御問い合せ下さることを期待しています。

(酒井敏夫)

編 集 委 員

酒 井 敏 夫(幹 事)	上 山 章 光	田 中 励 作
登 坂 恒 夫	中 村 嘉 男	平 野 修 助
黒 島 晨 汎(北海道)	中 浜 博(東 北)	新 島 旭(関 東)
永 坂 鉄 夫(中 部)	藤 本 守(近 畿)	村 上 恵(中・四国)
堀 哲 郎(九 州)		

Nicolet is a Problem-Solving Company



ハンデタイプで、新機能搭載。

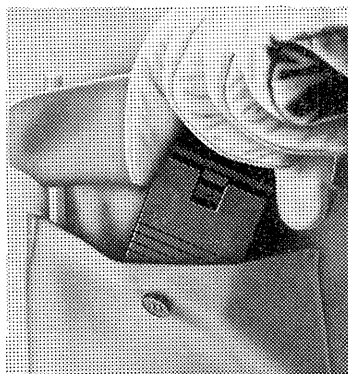
バブルメモリ付でこの低価格(1,650,000円)!

使いやすさで定評のあるニコレーのデジタルオシロスコープに、新しい仲間が加わりました。大切な波形をポケットに入れて持ち歩ける、新しいメモリ媒体(磁気バブルカセット)の採用により、高性能はそのままに小型軽量化を実現。さらに数々の使い易い新機能を追加し、ぐんとグレードアップ。しかも価格は従来機種の半分以下という低価格を実現。まさに新時代のオシロスコープといえる新型model 3091B、あなたの右腕としてあらゆる測定現場へお連れください。

●model 3091:基本モデル 1,450,000円

他の追随を許さない新機能

- 磁気バブルカセットメモリ内蔵(Bタイプ)
- 60倍まで波形拡大率は連続可変
- 低周波領域で威力を発揮するロールモード
- RS-232Cを標準装備
- リモートコントロール(オプション)



新世代のメモリ媒体(磁気バブル)

カセット式のため着脱自在。持ち運び、交換が容易。機械的可動部分がなくメンテナンスフリー。情報20Kワードの書き換えが可能な新しいメモリ媒体です。(最大10波形を記憶)

デジタル オシロスコープ

model 3091B

- サンプリング:12ビット/1 μ sec~200sec
- トリガーモード:AUTO、NORMAL、プリトリガ
- メモリ容量:8Kワード(4Kワード/ch)
- 波形拡大機能:連続60倍(水平・垂直)
- デジタル表示:電圧値、時間値、チャンネル表示
- 表示モード:Y/t、X/Y、ROLL
- 外部記憶:磁気バブルカセット
- 外部出力:RS-232C、XYレコーダ用
- 重量:8.2kg
- 寸法:37×13×43cm
- 資料の請求・製品デモのご依頼をお待ちしています。



NICOLET
JAPAN
CORPORATION
ニコレー・ジャパン株式会社

〒153 東京都目黒区東山1丁目1番2号
東 京 ☎03 (715)2551(代)
大 阪 ☎06 (863)1950(代)
名古屋 ☎052(741)2150(代)

2点間の電位差を ダイレクトに捉える

ME-3241は2つの独立したプリアンプを備えた差動型の微小電極増幅器です。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ブローブ

微細な操作のしやすい小型化ブローブを採用

- 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

新製品 米国ラジオニクス社製

待望の"0.25mm"

動物用

リージョン・ジェネレータ MODEL RFG-4A

直径0.25mmのTC電極により、今迄行ないにくかった極めて微少の損傷作成が可能になりました。

- Lesion Generatorによる損傷は、小動物の脳組織の損傷に適しており、また手技が極めて簡単です。
- いかなる損傷条件(損傷温度、損傷時間)でも生体組織に出血をひきおこすことはありません。
- 熱センサーによって損傷組織の温度を正確にコントロールすることができ再現性、均一性に優れた損傷巣を作製することができます。
- 50°C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。



輸入発売元

室町機械株式会社

〒103 東京都中央区日本橋室町4の3(大辻ビル)
TEL 03 (241) 2 4 4 4 (代表)

実験動物脳内酵素瞬時不活性化装置

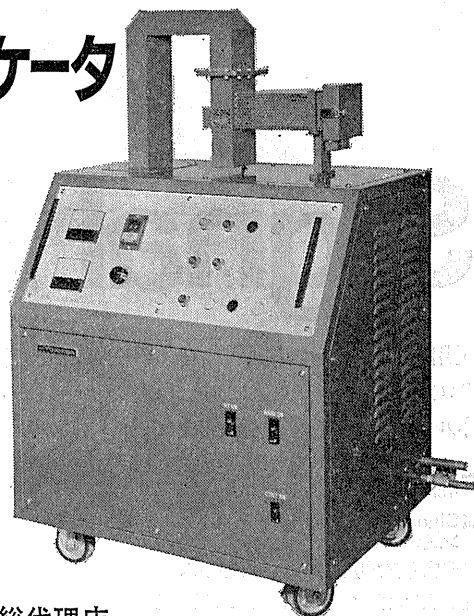
東芝マイクロウェーブアプリケーション MODEL TMW-6402A

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。

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広く用いられるようになりました。照射後は凍結法で行な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。特に部位別の測定を行なう場合には大変有効です。

- 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
- プロスタグランディン

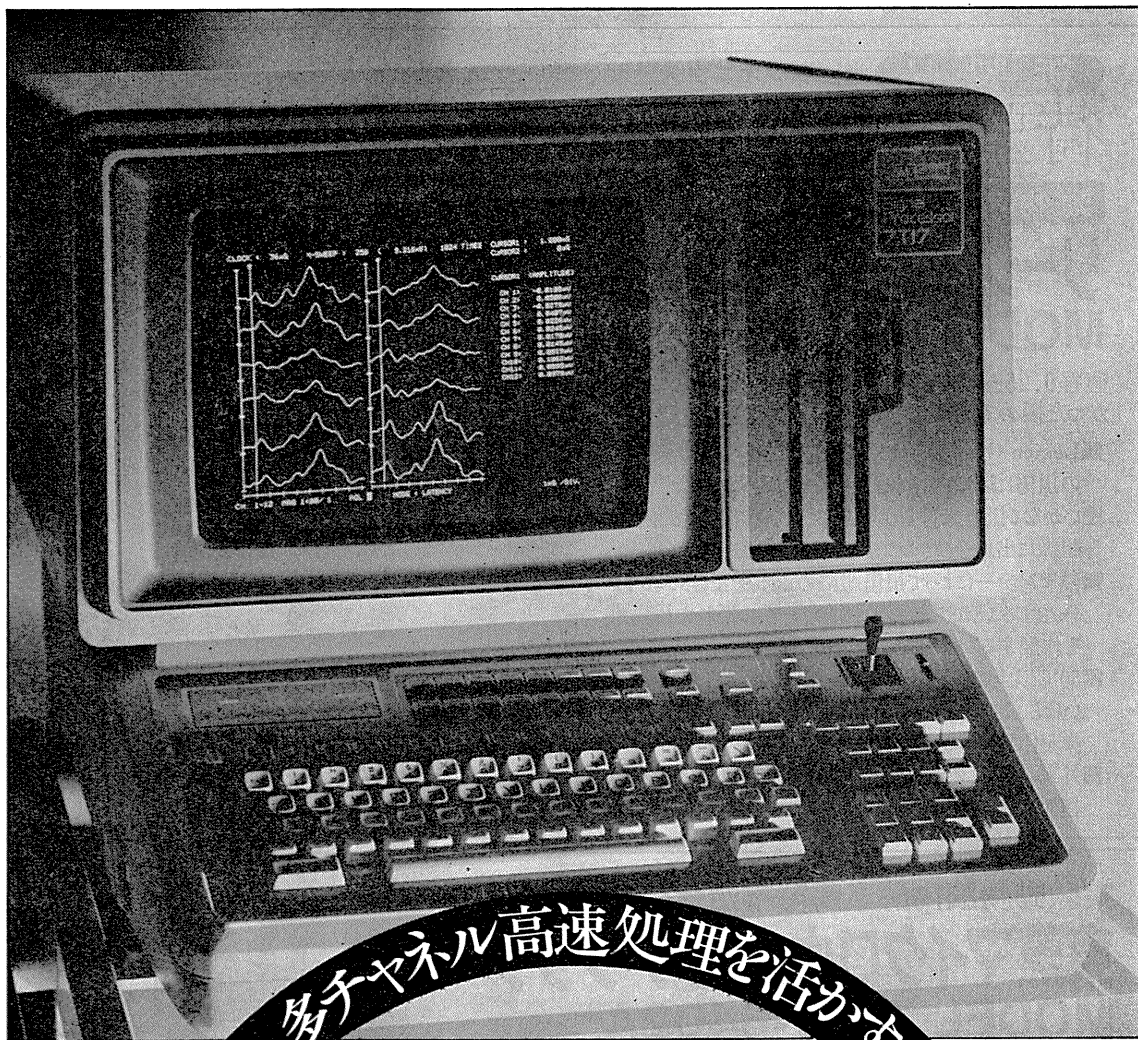
などの正確な測定の前処理装置として、薬理学・生化学・生理学・内科学など広い分野に御活用いただけます。



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の3(大辻ビル)
TEL 03 (241) 2 4 4 4 (代表)



多チャネル高速処理を活かす

Signal BASIC完成

医用データ処理をリードする7Tシリーズの最高級機7T17は、CPUの効率を飛躍的に向上させる新技術マイクロプログラミング方式により、抜群の高速性とフレキシビリティを実現しました。生体データの能率的な多チャネルオンライン処理が行なえます。

- 入力チャネルは高速(DC~100KHz) 4ch、低速(DC~8KHz) 16ch装備
- Signal BASICで多チャネルオンライン処理のプログラムを作成可能
- 豊富なアプリケーションプログラム
- ワイドな12インチCRTはチラツキのないラスタスキャン方式
- ゆとりある実装メモリ容量512KByte
- プログラムやデータのファイルに便利なフロッピーディスク(8インチ)を内蔵
- 画面は総てサーマルプリンタ(標準付属)でハードコピー

7T17

シグナルプロセッサ

三栄測器株式会社から、日本電気三栄株式会社へ4月1日から社名を改め、新しい第一歩を踏み出します。どうぞ、皆様のご支援を心からお願い申し上げます。



日本電気三栄

東京都新宿区大久保1-12-1 〒160
☎ 03(209)0811代表

aika

ラット・マウスからウサギ・ネコにまで適用 できる小動物実験用ベンチレータ



EVM-50Aは、従来のEVM-50をもとに新たに設計された、主にラット・マウスを対象としたタイムサイクル／フロープリセット方式の人工呼吸器です。

特長

- 電子コントローラで駆動される吸気／呼气電磁弁によってコンスタントフローを制御するため、長時間にわたって安定した作動を維持できます。
- バルブボックスをtype 2 (オプション) に交換することによって、ウサギ・ネコにも使用できます。
- 呼吸回数と吸気時間の設定値がデジタルで表示されるため、正確な設定が行えます。
- EIPを0～70%の範囲で設定することができます。
- 麻酔器との組合せによって吸入麻酔を実施できます。

- 呼吸回数、吸気時間、EIPの設定ミスまたは電源投入時など、全呼吸時間の80%が過ぎても呼吸弁が開かない場合に点灯する警報ランプを備えています。

仕様

- サイズ：コントローラ：126mmW×340mmD×244.2mmH
バルブボックス：82.2mmW×82.2mmD×132mmH
重量：コントローラ：5.6kg
バルブボックス：1.3kg (type 1)

小動物実験用人工呼吸器

アイカ・ベンチレータ EVM-50A

株式会社 **アイカ**

〒113 東京都文京区本郷3-15-9
電話 東京<03>(813)4781代表

重要学術誌の発行前目次速報

CURRENT CONTENTS

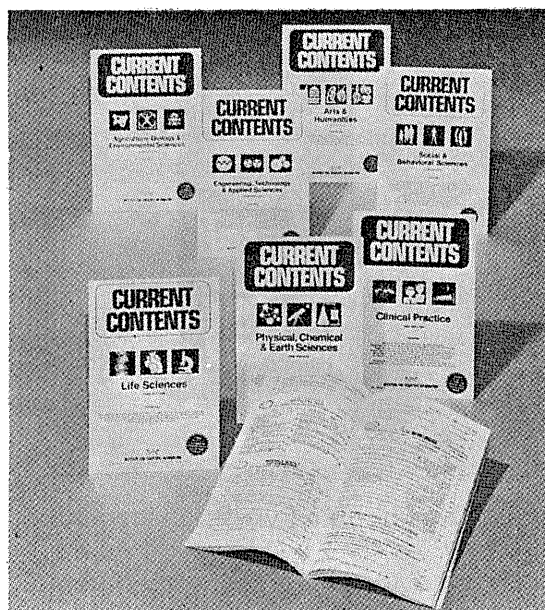
カレントコンテンツは“Winner of the Information Industry Association Hall of Fame Award”を受賞し、研究者の方々に、自分の研究テーマに関する論文が、学術誌に掲載される前に的確に把握する手段として広く利用されております。つまり、本誌は研究者が専門及び関連分野の進展に追随していくことを可能にした包括的サービス誌と言えるでしょう。まさに、カレントコンテンツは効果的・経済的な文献検索、論文選択、情報収集の迅速性といった諸問題に対する一つの解答であります。

■特徴及び価格

1. 毎号50～300ページ A5版
2. 毎号巻末に著者の住所録が掲載され、リプリントの請求が可能。またリプリントの在庫がない場合は、発行元に依頼すれば約2週間で入手可能(有料)。
3. スピードに重点をおいており、すべて航空貨物便で到着し、米国で発行後7～12日でお届けできます。
4. 英文誌以外のものについては英訳付。
5. 週刊。各誌とも ¥106,200/年

Life Sciences 対象誌数 1,100以上

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



その他：

- Physical, Chemical & Earth Sciences
- Clinical Practice
- Engineering, Technology & Applied Sciences

- Agriculture, Biology & Environmental Sciences
- Social & Behavioral Sciences
- Arts & Humanities — の分野も揃っています。

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

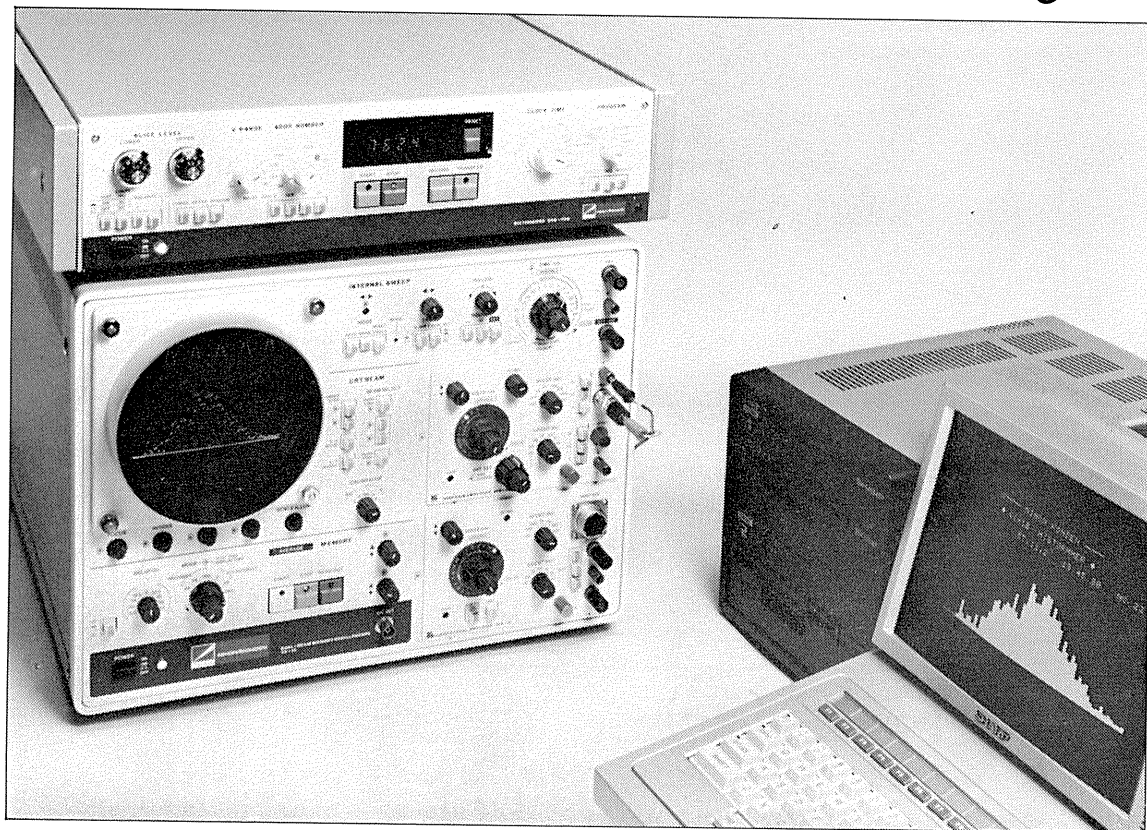
日本指定代理店

SCIENCE & TECHNOLOGY INFORMATION SERVICE
USACO®

株式会社ユー・エス・エシアテックカンパニー

- 本社 105 東京都港区新橋1丁目13番12号 堀ビル 東京(03)502-6471(代表)
- 大阪 530 大阪市北区堂島1丁目2番2号 日昭ビル 大阪(06)344-6624(代表)
- 名古屋 461 名古屋市中区横木町3丁目63番地 名古屋(052)931-2601(代表)
- 横浜 300 土浦市富士崎1丁目7番21号 和光ビル 土浦(0298)23-1773(代表)

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
東京都新宿区西落合1-31-4 ☎03(953)1181

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 45, No. 6 (1983)

Short communication

KAWAJIRI, Y., KOMABAYASHI, T., NAKANO, K. and TSUBOI, M.: Effects
of epinephrine and pilocarpine on the oxygen uptake in the
isolated rat submandibular acinar cells treated with isoproterenol 279

昭和五十八年五月二十日印刷

編集
兼
発行人

東京都文京区
三浦経夫
布部ビル（四期）
日本生理学会

印刷
所

山形県鶴岡市山王町 四二四
三浦経夫
鶴岡印刷株式会社

発行
所

東京都文京区
三浦経夫
布部ビル（四期）
日本生理学会

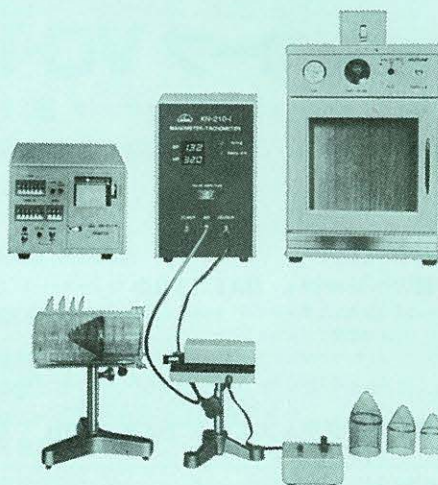
電話
代
替
東
京
一
五
一
八
六
三
〇
四
〇
円

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)