

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

46巻 4号 1984

第62回日本生理学会大会ご案内（第1報）

昭和58年度(1983)論文表題集申込み案内

総 説

岡田博匡：消化管支配自律神経の遠心性活動と作用……………125

原 著

吉原博幸，薩摩順吉，美原 恒：血液凝固機構の数学モデル化の試み……………139

学会抄録 第16回東北生理談話会……………156

IUPS の生理学教育のワークショップに参加して（菊地鏡二）……………165

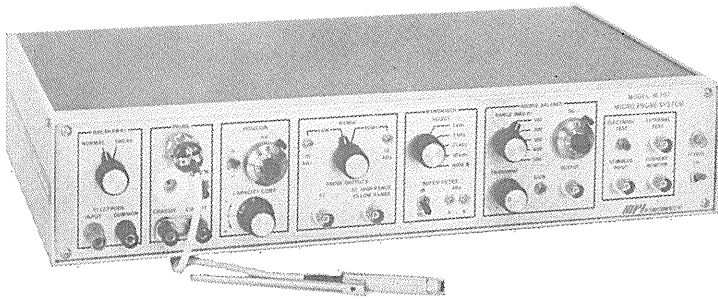
生理学の広場 温故知新（酒井敏夫）……………169

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
- ブレーク・アウエイ機能付
- 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 S W 付

日本総代理店

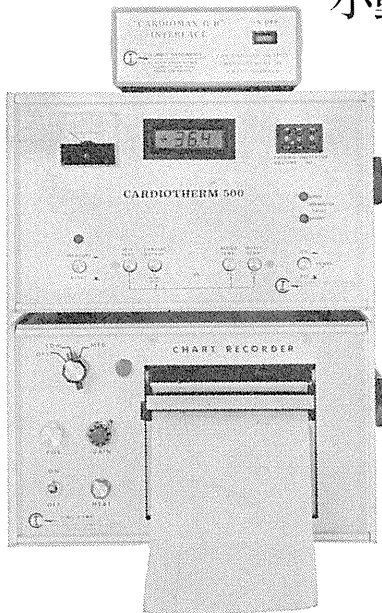


株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

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)757-0176/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!!

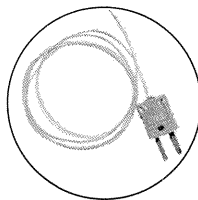
熱希釈式心拍出量計 MODEL CARDIOTHERM 500R



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)757-0176/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

第62回日本生理学会大会ご案内 (第1報)

第62回日本生理学会大会を次の通り開催いたしますので、多数ご参加下さい。

1. 会 期 昭和60年3月28日(木), 29日(金), 30日(土)
2. 会 場 久留米市御井町1635 久留米大学商学部キャンパス
(国鉄 鹿児島本線久留米駅下車 バス30分)
(西鉄 大牟田線久留米駅下車 バス20分)
(福岡空港～西鉄久留米駅間は、高速バスが定時運行しています。 所要時間45分)

3. 発表形式

口演発表およびポスター展示

4. 演題申し込み

- 1) 演題申し込みの締切りは、昭和59年11月10日(土)とします。
- 2) 発表演題数は無制限とします。但し、同一研究者の口演あるいはポスター発表は一題に限ります。
- 3) 詳細は、第2報として日生誌46巻7号に掲載します。

5. 宿 泊

旅行業務の斡旋は日本旅行へ委託しました。詳細は第2報に掲載しますが、お問い合わせ先は、下記の通りです。尚、各自手配されても結構です。
(問い合わせ先：日本旅行福岡団体営業所、電話(092)441-1561 担当係 足利)

第62回日本生理学会大会当番幹事

額 額 教 三
西 彰 五 郎

連絡先 ☎830 久留米市旭町67

久留米大学医学部生理学教室内
第62回日本生理学会大会係
電話 (0942) 35-3311
内線 213, 215

昭和58年度(1983)論文表題集申込み案内

日本生理学会日生誌編集委員会

昭和59年3月末日を以って御提出願いました論文表題集は、本年7月には出来上りますのでお申込み下さい。本表題集は、限定版のため追加印刷が許されませんので、至急に購入申込みを完了願います。教室、研究室におかれては**最低2部**のご購入をぜひお願いいたします。これとは別に個人でも申し込みが出来ますことを申添えます。

申込みには、郵送用宛名ラベルに必要事項を記入の上、お送り願います。

尚、御送金は論文表題集送付の際振込用紙と、国立大学及びこれに準ずる機関には事務処理上必要な見積、納品、請求書を一括したものを同封いたしますから、折りかえし御送金下さいますようお願い申し上げます。

宛先 日本生理学会 (〒113 東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル内)

昭和58年度(1983)論文表題集

定価 1部金 5,000円也
(郵送料込み)

郵送用宛名ラベル

.....キ.....リ.....ト.....リ.....線.....

郵便番号
住 所
氏 名 殿

昭和58年度(1983)論文表題集()部

消化管支配自律神経の遠心性活動と作用

岡田 博 匡
(川崎医科大学・生理学教室Ⅱ)

The outflow and action of the autonomic nerves innervating the digestive tract. Hiromasa OKADA (*Department of Physiology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, 701-01*)

はじめに

消化管支配の自律神経には副交感神経として延髄より出る迷走神経と仙髄より出る骨盤神経が存在し、交感神経として胸・腰髄より起こる大・小内臓神経・腰部交感神経がある。Langley¹⁾による研究以来、迷走神経および骨盤神経は消化管壁内神経叢でニューロンを交替したのち、平滑筋に分布する。他方、交感神経は前脊椎神経節でニューロンを交替したのち節後線維が直接に平滑筋に分布するとされてきたが、1960年代交感神経の節後線維もその大部分が壁内神経叢に分布し²⁾³⁾、この神経細胞の活動の変化を介して効果を発現すると考えられるようになった。

一般に胃腸運動に対して副交感神経は促進系で、交感神経は抑制系であり、前者はコリン性神経、後者はアドレナリン性神経である。しかし、これら神経を遠心性に刺激する場合には、促進および抑制の両様の効果がしばしば惹起され、両神経系とも二様の線維の存在が主張されている。さらに免疫組織化学的方法により種々のペプチド性物質がコリン性、アドレナリン性神経いずれの末端にも混在することが明らかにされ⁴⁾、これらの物質が神経伝達ないし修飾物質としての作用をもつと考えられるようになって、消化管支配の自律神経の作用様式は複雑な様相を呈してきた。

ここには胃、小腸、大腸支配の自律神経の遠心性活動とその作用について総説した。なお、消化管支配の自律神経刺激の効果について多数

の業績があるが、その詳細は福原⁵⁾、銭場⁶⁾、中山⁷⁾、Roman^ら⁸⁾の著書などを参照されたい。

Ⅰ. 胃・小腸支配の迷走神経

1. 迷走神経の刺激効果

1) 胃支配の迷走神経

イヌ、ネコの頸部、胸部迷走神経の遠心性刺激は胃運動に対し促進および抑制の両様の反応をひき起こす。迷走神経中には胃運動を調節する線維として少なくとも二種の線維が存在し、低い閾値の線維はコリン性で運動促進的に作用し、高い閾値の線維は主として、胃体、胃底部に対して弛緩性に作用する。また、後者は胃酸とペプシン分泌、血管拡張を引き起こす。この効果はアトロピンで減少する。他方、迷走神経性の胃弛緩反応はアトロピンで消失せず、また交感神経遮断剤であるグアネチジンによっても消失しないことより、胃壁内の非コリン性・非アドレナリン性ニューロンを介して発現するといわれている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。この伝達物質としてBurnstock^ら¹²⁾はATPを挙げたが、最近ではVasoactive intestinal polypeptide (VIP)の可能性が指摘されている¹³⁾。また、アトロピン耐性の迷走神経性幽門部収縮反応に対してエンケファリン・ニューロンの関与が示唆されている¹⁴⁾。

2) 小腸支配の迷走神経

イヌ・ネコともに迷走神経の遠心性刺激は小腸運動の振幅と緊張の高進を起こす¹⁵⁾。縦走筋・輪走筋の両者に起こる。アトロピンで促進効果は遮断される。アトロピン存在下では抑制効果が得られる⁵⁾¹⁶⁾。小腸支配の迷走神経中には二種類の線維が存在し⁶⁾⁷⁾¹⁷⁾、一つは壁内の

コリン性促進ニューロンに、他のものは壁内の非コリン性・非アドレナリン性ニューロンに連絡するという意見と¹⁷⁾迷走神経中には純促進性の線維のみが存在し、抑制効果は混入したアドレナリン性交感神経線維あるいは求心性線維の刺激によるという意見とがあり¹⁸⁾、必ずしも一致した見解に達していない。

2. 迷走神経の遠心性活動

頸部迷走神経の遠心性活動はいずれの消化管部位を支配するか不明であるが、一応胃支配の部に入れて記載する。

A. 胃支配の迷走神経活動

1) 反芻動物の迷走神経活動

ヒツジの消化管支配迷走神経の遠心性活動が種々の方法によって研究された。Dussardier (1958)¹⁹⁾は胸部迷走神経—横隔神経縫合法で神経再生後の横隔膜筋電図を利用した。Iggo ら²⁰⁾²¹⁾は頸部迷走神経の単一線維を分離して胃運動と関係のある活動を、Beghelli ら²²⁾、Harding ら²³⁾²⁴⁾はヒツジの迷走神経背側核の単一ニューロン活動を記録し、胃運動との関係を追究した。

ヒツジの胃では第2胃から第1胃に向う逆行性収縮が1分約1回の周期でみられ、それらを支配している迷走神経線維には第2胃の収縮に先行して発射が増加するもの(I~III型)とこれより遅れて第1胃の収縮の直前に発射するものがある(IV型)。I~III型は第2胃を支配し、IV型は第1胃を支配する遠心性線維と推定されている。I型では第2胃の二峯性収縮に相当して発射頻度にも二つの峯が認められ、IIとIII型では発射頻度はそれぞれ一峯性と平坦な増加を示す²⁰⁾。

ヒツジでは第2胃—第2胃促進および抑制反射が迷走神経を求心路・遠心路とし、後脳を反射中枢として起こる。この促進反射ではI~III型の発射頻度の増加が起こり、胃の収縮高も増加する。しかし、高度の第2胃の伸展によって神経発射は逆に減少する。また、第2胃—第1胃反射があり、第2胃の中等度の伸展によって

もIV型の発射頻度の減少が起こり、第1胃の収縮高は減少する。また、第4胃に0.2N塩酸液を作用させると、第2胃の収縮高は増加し、I型の発射頻度は増加する。これも迷走神経を求心・遠心路とする反射である²¹⁾。

ヒツジの延髄の迷走神経背側核²³⁾²⁴⁾には第2胃の収縮に先行して発射する“早い”ユニットと、これより遅れて起こり、第1胃の収縮に先行して発射する“遅い”ユニット、その他介入ニューロンの発射型がある。第4胃の伸展によって第2胃の収縮高は減少し、“早い”ユニットの活動も減少する。すなわち、第4胃—第2胃抑制反射である。ヒツジでは胃に対して抑制的に働く迷走神経線維の存否は明らかにされていないようである。

2) 単胃動物の迷走神経活動

種々の単胃動物の胃支配迷走神経の遠心性活動が報告されている。Miolan ら²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾はイヌの左胸部迷走神経または胃前枝と左横隔神経の切断端を縫合し、神経再生後の左横隔筋電図を利用した。藤井ら²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾はイヌの迷走神経胃前枝および延髄の迷走神経背側核その他(胃運動調節中枢)の電気的活動について研究した。また、ラット³²⁾、白イタチ³³⁾³⁴⁾の頸部迷走神経の単一遠心性線維での報告がある。

これらの電気的活動の研究によって、胃支配の迷走神経中には少なくとも二種類の反応を異にする線維の存在が明らかになった。

迷走神経を遠心路とする胃運動抑制反射で、一部の線維またはニューロンの活動は増加し、他のものでは活動が抑制される。前者は胃運動に対して抑制的に、後者は促進的に作用すると推定された。藤井らは前庭—胃運動促進反射でこれらの活動は逆の反応を示すことを明らかにした³⁰⁾³¹⁾。つぎに種々の胃反射での迷走神経の遠心性活動について述べる。

3) 胃の受容性弛緩と迷走神経活動

Cannon ら³⁵⁾はイヌの嚥下時に迷走神経を遠心路として胃底・胃体の弛緩が起こることを見出し、胃の受容性弛緩と呼んだ。その後この弛緩はアトロピン、グアネチジン投与後にも起こ

り、迷走神経中の非コリン性・非アドレナリン性の抑制線維を介して発現すると述べられた³⁶⁾³⁷⁾。Miolan ら²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾は前述の神経縫合法を用い、イヌの胃噴門部²⁵⁾²⁷⁾および胃²⁶⁾を支配すると推定される迷走神経線維は5 Hz以下の自発性発射を行っており、嚥下時あるいは食道伸展時に10~40Hzに発射頻度の増加する型と、逆に発射頻度の減少あるいは消失する型の二群が存在することを明らかにした。その結果から、胃の受容性弛緩は胃壁内促進性ニューロンに連絡する線維の活動減少と胃壁内非コリン性・非アドレナリン性抑制ニューロンに連絡する線維の活動増加によって発現すると結論した。

私達³⁸⁾はイヌで上喉頭神経の求心性刺激によって迷走神経を遠心路として起こる類似の胃体部弛緩反応で、直接に胃体部支配迷走神経の遠心性活動を記録し、上喉頭神経の求心性刺激により遠心性発射が抑制される線維群と反対に発射頻度の増加が引き起こされる線維群との存在を確認した。

4) 胃伸展による迷走神経の反射反応

胃内容が増加する場合の胃内圧の上昇は迷走神経健在時よりも切断後の方が高くなることが知られている³⁹⁾。また、胃幽門部の伸展により比較的低い圧で胃体部の抑制反応が起こる。この現象は迷走神経を求心路・遠心路とする反射による⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾。イヌの延髄の胃運動調節中枢ニューロン²⁹⁾およびラット³²⁾、白イタチ³³⁾³⁴⁾の頸部迷走神経の遠心性線維で、それらの活動が胃の伸展刺激によって増加するものと減少するものとの二種類が存在する。これらの結果から、胃伸展による胃の弛緩反応は迷走神経中の抑制線維の活動増加、促進線維の活動減少によると考えられている。

5) 小腸・大腸伸展による迷走神経活動

大腸および小腸の伸展時には一般に交感神経を求心路・遠心路として胃運動は抑制されるが、このほか十二指腸の伸展または化学的刺激で迷走神経を求心路・遠心路とする胃抑制反射の存在が知られている⁴³⁾。イヌの延髄の胃運動

調節中枢²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾の活動には空腸の伸展によりその活動が増加するものと減少するものがある。また、この反射時に幽門洞枝の遠心性活動は増加する³⁰⁾。藤井らはこの反射は迷走神経を求心路とする抑制線維の活動増加、促進線維の活動減少によると述べた。

白イタチ³³⁾³⁴⁾でも頸部迷走神経の遠心性線維の活動が十二指腸、空腸、大腸の伸展で抑制される。一部の線維では発射頻度が増加する。これらの反応には迷走神経切断後にも認められるものが多く、迷走神経以外の求心路、たぶん、交感神経を求心路とする交感神経-迷走神経反射も存在することが示されている。

6) 胃の空腹期収縮と迷走神経活動

胃の空腹期収縮の発現には血中モチリンが重要な役割を果たしていることをItoh ら⁴⁴⁾は見出した。この場合のイヌの迷走神経の遠心性活動をMiolan ら²⁹⁾は前述の神経縫合法を用いて研究し、胃前庭を支配すると推定される線維の遠心性発射は空腹期収縮第1相で0.1~1.5Hz、第Ⅲ相で1.5~5 Hzで、第ⅡとⅣ相ではこれらの中間の値をとる。発射頻度は胃伸展で増加し、軽度の全身麻酔および十二指腸伸展で減少すると述べた。また、食後数時間は発射頻度の増加が見られるという。第Ⅲ相の発射頻度の増加が胃からの求心性衝撃によって二次的に発現したのか、または非反射性に発現しているかはなお不明である。

7) 嘔吐時の胃迷走神経活動

イヌの嘔吐時には胃前庭部と胃体下部は強力に収縮し、他方、口側胃は弛緩して茸状の形を呈する⁴⁵⁾。私達は⁴⁶⁾イヌでアポモルフィン嘔吐時および硫酸銅液の胃内注入による嘔吐時の胃支配迷走神経の遠心性活動を追究した。胃伸展によって発射頻度の増加する線維群および減少する線維群の両者で、これらの薬物の投与によってその発射頻度は増加し、これに伴って胃前庭は強力に収縮する。ついで横隔神経活動に嘔吐様衝撃群が発現すると、両神経活動とも部分的に抑制される。嘔吐様衝撃群が消失すると、再度神経活動は増加し、漸次もとの活動状態に

かえる。この所見は胃粘膜の侵害刺激を伝える迷走神経求心性衝撃およびアポモルフィン⁴⁷⁾は延髄の胃運動促進性ニューロンおよび抑制性ニューロンの両者に対して発射増加の作用を及ぼすが、嘔吐中枢の興奮は兩種ニューロンの活動を抑制するように作用すると推定される。嘔吐の原動力としては吸息・呼吸両筋の同時収縮による腹圧上昇が重要な因子であるが⁴⁷⁾、迷走神経を介して発現する胃の反応は胃内容の吐出に対して補助的な役割をなすであろう。

8) その他の刺激に対する迷走神経の反応
ラットで Kametani ら⁴⁸⁾は後肢の皮膚侵害刺激で胃迷走神経発射頻度の増加が起こり、胃運動が高進する。しかし、腹部皮膚刺激では迷走神経活動に変化がないと報告した。

ウサギで南堂ら⁴⁹⁾は歯髄刺激により、胃迷走神経発射の増加が起こり、胃運動は迷走神経を介して促進または抑制されると報告した。これらの刺激によって自発性発射が抑制される線維は認められていない。

イヌでは胃支配の交感神経を切断しておけば、眼球圧迫によって、胃体、胃前庭の収縮は迷走神経を介して軽度抑制される。この場合、迷走神経胃前枝中の抑制線維、促進線維と推定される両群の発射はともに抑制される³⁸⁾。胃支配の迷走神経中には胃運動に関係する線維のみでなく、胃液分泌、ガストリン分泌などに関与する線維も存在するが、運動と分泌に関与する線維を区別することは現段階では困難である。

B. 小腸支配の迷走神経活動

小腸への迷走神経の遠心性活動に関する研究は殆んど見当らない。私達は⁵⁰⁾イヌの両側大・小内臓神経の切断、腰部交感神経幹の摘除後に、十二指腸、空腸、回腸の近傍で神経枝を分離し、小神経束よりの遠心性活動を記録すると、5 Hz 以下の自発性発射が認められる。この発射頻度は胃の伸展 (300~500ml) によって 5~15 Hz に増加する。また私達の未発表の成績で、食道の伸展、上喉頭神経の求心性刺激、眼

球圧迫刺激によって小腸支配迷走神経の遠心性活動の発射頻度の増加が起こる。しかし、胃を支配する迷走神経枝にみられるような発射抑制を示す線維は認められなかった。上述の刺激によって小腸運動は高進し、アトロピンによって消失する。したがって、このような線維はコリン性促進線維と考えられる。胃では迷走神経の刺激によって胃筋に EJPs, IJPs が記録されているが⁵²⁾、小腸筋では類似的 IJPs は認められていない。小腸支配の迷走神経中の抑制線維の存否はさらに検討を要する課題である。

アポモルフィン嘔吐時、小腸運動は高進する。この高進は一般に胃前庭の運動高進に先行して発現し、小腸の尾側部より毎秒 2~3 cm の速度で口側に向かって進行する。この収縮はアトロピン投与によって消失する⁵¹⁾。イヌで腹部の交感神経幹切除後に、嘔吐時の小腸支配迷走神経の遠心性活動を記録すると⁵⁰⁾、硫酸銅液の胃内注入後、2~4分で迷走神経の遠心性活動の発射頻度の増加が起こり、約10倍に達する。これに伴って小腸運動は高進する。ついで横隔神経に嘔吐様衝撃群が発現すると胃の場合と同様に迷走神経活動は抑制される。嘔吐様衝撃群の停止で再度発射頻度は増加したのち、次第にもとの状態に復する。嘔吐に先行する小腸運動の高進が尾側から口側に進行する機構はなお不明である。

II. 胃・小腸支配の交感神経

1. 交感神経の刺激効果

胃・腸に分布する交感神経は胸髄 4—腰髄 3 の側柱細胞から発し、大・小内臓神経、最小内臓神経、腰内臓神経となる。このコリン性節前線維は主として前脊椎神経節でニューロンを交替後、アドレナリン性節後線維となり、胃・腸管壁に入り、主として壁内神経叢のニューロンの周辺に、一部は平滑筋線維に分布する²⁾³⁾。

内臓神経を両側切断すると、胃・小腸運動は高進する。これは交感神経の抑制が除去されるため、交感神経は抑制性の緊張性興奮を絶えず送っている。一般に内臓神経の切断末梢端を

刺激すれば、胃・小腸運動は抑制される。しかし、特殊な処置を施した後は高進効果の出現がしばしば報告されている。

胃では腹腔神経節、上腸間膜動脈神経節に C_6 を塗布した後⁵³⁾⁵⁴⁾、またはグアネチジンの静脈内投与後には⁵⁵⁾、大内臓神経の刺激により高進効果は出現する。胸髄 7~10の後根の切断末梢端刺激により類似の胃運動の高進が起こる⁵³⁾⁵⁴⁾。アトロピンによりこの効果は消失あるいは減弱する。さらに、この反応は胃に局限して起こり、十二指腸以下には認められない。内臓神経刺激による高進効果は後根中の遠心性促進線維の刺激によるという意見⁵³⁾⁵⁴⁾と求心性線維の逆行性刺激によるという意見⁵⁵⁾とが対立している。求心性線維に含まれる P 物質によって胃運動は高進し、アトロピンで消失するという報告があり、Delbro はその後 P 物質がその伝達物質であろうと述べている。

内臓神経刺激による小腸運動の高進について、福田⁵⁶⁾はイヌで追究し、レセルピン投与でカテコールアミンを涸渇させた後には、第 7~10 胸神経前根の刺激、内臓神経の刺激で小腸運動が高進する。この線維は腹腔神経節のコリン性節後ニューロンについて小腸壁内コリン性ニューロンに連絡して高進効果を発現すると述べた。胃の場合と異なり、後根刺激では効果が認められていない。このような線維がどのような反射時に働くかは不明である。

2. 胃・小腸支配の交感神経の遠心性活動

大・小内臓神経の遠心性活動は Adrian ら (1932)⁵⁷⁾によってウサギで初めて記録された。持続的な発射型、脈拍リズムおよび呼吸リズムをもつ発射型の存在が示された。ネコ⁵⁸⁾⁵⁹⁾、イヌ⁶⁰⁾でも類似の発射型が認められた。しかし、内臓神経の支配領域は広範囲で、胃、小腸、近側結腸のほか肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎などの臓器をも支配しており、記録している線維がいずれの臓器支配かを判定することが困難である。胃または小腸支配の交感神経の遠心性活動はその臓器の近傍で節後線維より記録するの

が妥当である。

1) 小腸支配の交感神経の遠心性活動

小腸への交感神経節後線維の遠心性活動についての最初の報告はネコの腸間膜神経に関する Gernandt ら (1946)⁶¹⁾のものであろう。持続的な発射で極めて小さい電位変化で、腸の触刺激により活動が増加すると述べているに過ぎない。当時節後線維の記録は困難であったと思われる。ついで Ninomiya ら⁶²⁾⁶³⁾は小腸支配の交感神経にも持続的な成分、心拍リズム、呼吸リズムの成分がみられ、さらに、小腸リズムの成分の存在を明示した。イヌでも類似の成分が認められ、さらに脊髄イヌで胃の収縮リズムに一致した成分も存在することを私達はみている。これは胃前庭の収縮期に一致して発射頻度が増加し、弛緩期に減少する。このような周期的活動は脊髄にプロカインを局所投与すると消失することより、脊髄を介して発現しているといえる。

2) 胃支配の交感神経の遠心性活動

胃支配の交感神経の遠心性活動を左胃大網動脈に沿う神経枝より導出すると、大部分が持続的な成分であるが、心拍リズム、呼吸リズムをもった成分も認められる。このほか、胃運動の旺盛なときには胃の収縮期に一致して発射頻度の増加が周期的に起こる成分がネコ⁶⁴⁾、イヌ⁴⁶⁾とも認められる。

3) 自発性発射の起源

一般に交感神経活動は上脊髄性の神経系からの影響によって発射が促進されているといわれているが、胃・小腸支配の交感神経ではこの考えは妥当でない。イヌで脈拍性および呼吸性リズムをもった遠心性活動は頸髄の高さでの冷却ブロックまた切断によって消失するが、持続的な発射を示す線維群の活動はこれらの処置後にも切断前と同程度に保たれ、殆んど減少しない⁴⁶⁾。他方、脾臓、腎臓支配の血管支配が主であると推定される交感神経の遠心性活動は著明に減少する。この所見は血管支配の交感神経は主として上脊髄性の支配によって発射を行っているが、胃・腸支配の交感神経は主として脊髄

性に発射していることを示す。1%プロカインの脊椎管硬膜下注入によって、この遠心性発射は殆んど完全に消失することは前脊椎神経節よりの発射は存在したとしても極めて弱いことを示唆する。

4) 腸一腸反射時の交感神経活動

胃・小腸・大腸の伸展刺激によって交感神経を求心・遠心路として胃・小腸の運動が抑制されるということが知られている。Ninomiyaら⁶³⁾⁶⁴⁾ Kelts⁶⁵⁾らはネコで小腸伸展によって小腸支配の交感神経の遠心性活動の発射頻度が増加することを実証した。藤井ら⁶⁶⁾⁶⁷⁾は除脳イスで空腸一胃抑制反射時に胸髄の胃運動抑制点および胃支配交感神経の発射頻度が増加するが、胃運動促進点の活動減少が起こり、膜腔神経節にニコチン塗布を施し、抑制線維を遮断した後は、逆に胃交感神経発射の抑制のみが認められるという。氏はこの反射の場合には抑制線維の活動増加、促進線維の活動減少が起こるといふ見解である。

5) その他の反射時の交感神経活動

藤井ら⁶⁸⁾は前述の小腸一胃抑制反射と同時に前庭神経の求心性刺激による内臓神経を遠心路とする胃運動高進反射を研究し、交感神経中の抑制線維の活動減少、促進線維の活動増加により胃運動が高進するとした。

ラットで腹部皮膚の侵害刺激により脊髄レベルを介して交感神経発射は増加し、小腸・胃運動が抑制される。他方、上胸部、頸、前肢、後肢の刺激では逆に交感神経発射は減少し、小腸運動の高進が起こる。この促進反射は上脊髄性の経路を介して発現するとKoizumi⁶⁹⁾らは述べた。ネコでも種々の求心性神経の刺激で腸間膜神経の遠心性活動が増加する⁷⁰⁾。

最近、私達は³⁸⁾⁷¹⁾除脳イスで、迷走神経切断後に、上喉頭神経の求心性刺激および眼球圧迫によって内臓神経を遠心路として胃および小腸運動の促進反射が発現することを見出し、その発現機序を追究した。これらの刺激で小腸および胃支配の交感神経の両者で、大部分の線維の遠心性活動が抑制され、一部の線維ではその発

射頻度が増加した。また、同時に記録された脾臓および腎臓支配の主として血管支配と推定される線維では、その発射頻度の増加が起った。すなわち、臓器によって交感神経反応の質的差が存在することがわかった。これは入来ら⁷²⁾によって指摘された交感性地域性反応に該当する。この胃・小腸運動の促進反射はノルアドレナリンの放出を抑制するグアネチジンで消失する。さらに α -遮断剤のフェントラミンで消失し、 β -遮断剤のプロプラノロールでは消失しない。したがって、アドレナリン性線維がこの促進反射に関与し、その遠心性活動の減少による脱抑制が運動高進の原因であるといえる。また、アトロピンによっても運動の促進反射が消失するから、胃・小腸壁内のコリン性ニューロンの関与が示唆される。このコリン性ニューロンの活動はノルアドレナリン⁷³⁾または腸間膜神経の刺激⁷⁴⁾により前シナプス性に抑制され α -遮断剤でその作用が消失するといわれている。一部の発射頻度の増加を示す線維は血管収縮神経であろう。また、運動促進反射はグアネチジンで完全に消失することより、交感神経中のコリン性促進線維の関与は考え難い。グアネチジン投与後は運動の抑制反射が起こるがこれは副腎からのカテコールアミンによる。

6) 嘔吐時の交感神経活動

アポモルフィン嘔吐および硫酸銅液の胃内注入による嘔吐時にも胃・小腸・大腸・顎下腺支配の交感神経活動に変化が認められる。

胃⁴⁶⁾・小腸⁵⁰⁾支配の交感神経の遠心性活動は嘔吐の発現に先行する胃前庭部の大収縮に一致してその発射頻度は増加し、ついで嘔吐様衝撃群が横隔神経に発現すると、これに一致して交感神経発射は部分的に抑圧される。嘔吐中枢の活動は胃・小腸支配の交感神経中枢に対して抑制的に作用すると推定される。また、腎臓支配の交感神経の遠心性活動でも嘔吐に先行してその発射頻度は増加し、嘔吐の発現に一致して発射は抑制される⁷⁵⁾。動脈血圧はこれに一致して、悪心時には上昇し、ついで嘔吐時には一過性に下降する。

Ⅲ. 大腸支配の自律神経

1. 副交感神経の刺激効果

1) 迷走神経を刺激すると近側結腸の運動高進が起こる。大腸支配の迷走神経の遠心性活動はまだ記録されていない。

2) 骨盤神経, イヌ, ネコとも S_{1-3} より発した骨盤神経は直腸壁の近傍で殆んど完全にニューロンを交替し, 節後線維として直腸壁内に入る⁷⁶⁾。この点は迷走神経の節前線維が消化管壁内に直接に侵入するのと非常に異なる。骨盤神経の節後線維はイヌでは両側の神経枝が吻合したのち, 数本の神経枝として縦走・輪走筋間を口側に向かって走行する。この神経束の分枝がアウエルパッハ神経叢のニューロンに連絡する⁷⁷⁾。

イヌ・ネコで骨盤神経刺激により遠側結腸, 直腸の強力な収縮が発現する。また, 近側結腸の運動も高進する⁷⁷⁾⁷⁸⁾。直腸・結腸の血管拡張も起こる⁷⁸⁾。これらの反応はアトロピン耐性である⁷⁸⁾⁷⁹⁾⁸⁰⁾。ネコで骨盤神経刺激によりアトロピン存在下では収縮の発現が遅れる。このときVIP, P物質, ソマトスタチンの流出増加が起こる⁸⁰⁾。アトロピン耐性の血管拡張に対してVIPの可能性が示唆された。また, 運動の高進に対してATP, P物質の関与が考えられている。

内肛門括約筋に対しては骨盤神経は弛緩性に働き, これは壁内の非アドレナリン性抑制ニューロンを介して起こる⁸¹⁾。

2. 交感神経の刺激効果

大腸支配の交感神経として大・小内臓神経, 腰部結腸神経, 下腹神経がある。内臓神経は近側結腸を, 腰部結腸神経は近側・遠側結腸, 直腸を, 下腹神経は直腸を支配する。これらの神経を刺激すると, 一般に抑制効果が発現する。しかし, 交感神経中に促進線維の存在を主張する研究者もある⁶⁾。腰部結腸神経を切断すれば, 大腸運動は高進する。Gillespieら⁸²⁾はウサギでレセルピン投与後には, 腰部結腸神経の刺激により結腸運動の抑制効果は促進効果に逆転する

が, さらに骨盤神経の変性後には, この促進効果が消失することより, 交感神経中のコリン性促進線維の存在を否定した。

内肛門括約筋に対しては下腹神経が収縮的に作用し, α 受容体を介して起こる。 β 受容体を介しては抑制的に作用する。

3. 骨盤神経の遠心性活動

1) 自発性, 反射性発射と橋排便反射中枢イヌ⁸⁴⁾・ネコ⁸³⁾とも骨盤神経直腸枝には軽度の持続的な自発性遠心性活動がある。イヌでは遠側結腸の内圧変動が10~25mmHg以上に増大すると, この収縮期に一致して群発射を示す。

一側の直腸枝の遠心性活動には, 他側直腸枝の求心性単一または群パルス刺激, 肛門管粘膜の電気的刺激によって短い潜時(45~50 msec)と長い潜時(200~300 msec)の二群の反射性発射が誘発される⁸⁴⁾。ネコでは長い潜時(180~300 msec)の反応のみが発現するといわれている⁸³⁾。

除脳イヌの脳幹を頭側より順次尾側に切断して, この発射の発現部位を検べると, 下丘下部と橋中間部の間の領域が自発性発射および長い潜時の反射性反射の発現に重要な役割を果たしている。短い潜時の発射は仙髄レベルを介して発現する。ついで, 橋網様体の局所的電気凝固実験により, この部位は橋の吻側端から尾側4 mmの間で, 三叉神経運動核の直ぐ中心側の網様体に両側性に位置することが判明した⁸⁵⁾⁸⁶⁾。筆者らはこの部位を橋排便反射中枢と呼んだ。この中枢は従来いわれてきた仙髄排便反射中枢を統御する上位中枢の一つに当たる。さらにこの中枢部位の電気的活動について研究し, 排便反射時にこの中枢の発射頻度の増加することがわかった⁸⁷⁾。この中枢部位の電気的刺激で骨盤神経直腸枝の遠心性発射が増加し, 長腸の大収縮がひき起こされる。Fukuda⁸⁸⁾はイヌで骨盤神経直腸枝の求心性刺激により, 大脳皮質の一定部位に誘発電位が惹起され, これらの皮質部位の刺激により, 橋排便反射中枢ニューロンに対して促進および抑制的な作用のおよんでいる

ことを示した⁸⁹⁾。

上述の橋排便反射中枢とは別の部位にイヌで排便に関係する周期的なイキミ反射の中枢が橋の吻側端で外側毛腹腹側核の背外側部に両側に存在することを福田ら⁹⁰⁾は最近見出した。

2) 排便反射時の骨盤神経活動

近側結腸内容物の輸送には粘膜内反射が重要な役割を果たしているが⁹¹⁾、遠側結腸、直腸内容物の排出にはヒト、イヌ、ネコとも外来神経を介して発現する排便反射が重要な役割をなす。交感神経を切除しても排便反射には障害はない。排便反射を誘発する大腸部位は近側結腸の尾側または中間部から直腸にかけて存在する⁹²⁾。この部位の粘膜を機械的に摩擦するか、または伸展刺激を与えると、骨盤神経を求心路として排便反射が引き起こされる。また、肛門管粘膜を刺激するとき、陰部神経を求心路として排便反射が誘発される⁹³⁾。この反射では、骨盤神経を遠心路として直腸のみでなく、近側遠側結腸にも大収縮が発現し、この収縮は尾側に伝播する⁹⁴⁾。この反射時に外肛門括約筋および内肛門括約筋は弛緩する。後者の弛緩には粘膜内反射による要素⁹⁵⁾と骨盤神経を求心・遠心路とする外反射の要素⁹⁶⁾とが関与する。

直腸⁸³⁾⁸⁴⁾および肛門管刺激⁹⁴⁾によって骨盤神経直腸枝の遠心性活動は著明に増加し、その発射頻度は約 50Hz に達する。イヌでは前述のように、この反射には仙髄レベルを介する要素と橋排便反射中枢を迂回する長い経路の要素とが関与する。とくに、直腸の伸展によって誘発される骨盤神経遠心性活動の発射頻度の増加は橋中間部の高さの切断によって著明に減少し、直腸の反射性収縮も軽度となる。これに対して肛門管粘膜の機械的刺激によっては仙髄レベルを介する経路のみで強力な直腸の反射性収縮を発現させることができる。

絶えず糞塊を排出しているモルモットでは直腸内反射が排便の重要な因子で、仙髄レベルを介する外反射は補助的な役割であると Nakayama ら⁹⁷⁾は述べた。Neya ら⁹⁸⁾はモルモット仙髄の排便反射中枢活動が上脊髄性の要素によ

って高進されていることを示した。

De Groat ら⁹⁹⁾はネコで排便反射に関与する骨盤神経の求心性線維、遠心性線維とも C 線維で構成され、これが仙髄レベルを介する反射潜時の長い原因であると述べた。しかし、イヌでは求心性 C 線維以外に A δ 線維もこれに関与し、また遠心性の節前線維は B 線維で構成され¹⁰⁰⁾、その反射潜時は前述のようにネコよりも短い。

3) 胃—大腸反射時の骨盤神経活動

胃の伸展刺激により、大腸に促進および抑制反射が発現する。このうち促進反射の求心路は主に迷走神経で、一部大内臓神経を経由する。除脳イヌの胃体、胃前庭の伸展刺激によって骨盤神経直腸枝の遠心性活動の発射頻度の増加が誘発される。また、胸部迷走神経の切断中枢端刺激によっても類似の骨盤神経活動の増加が起こる。このような反射反応は橋排便反射中枢の直尾側の橋中間部の切断によって消失する¹⁰¹⁾。橋排便反射中枢のニューロン活動も、迷走神経の求心性刺激によって増加するものがある¹⁰²⁾。De Groat ら⁸⁹⁾はネコで迷走神経の求心性刺激によっては骨盤神経発射の増加は認められないと述べたが、麻酔による影響であろう。

イヌで胃内に 0.05~0.1N 塩酸 20ml を注入して胃粘膜を刺激すると、大部分の例で骨盤神経遠心性活動の発射頻度の増加が起こる¹⁰³⁾。この効果は迷走神経切断によって消失する。したがって、粘膜の化学的受容器と胃筋の伸展受容器とは排便反射の誘起に相加的ないし相乗的に作用していると考えられる。

4) その他の消化管刺激時の骨盤神経活動

除脳イヌの食道¹⁰⁴⁾、小腸(十二指腸、空腸、回腸)¹⁰⁵⁾、近側結腸と遠側結腸を分離した近側結腸の伸展刺激¹⁰⁶⁾によっても主として迷走神経を求心路とし、一部交感神経を求心路として骨盤神経直腸枝の遠心性活動の発射頻度の増加が発現する。これらの刺激による効果も橋排便反射中枢を介して起こる。また、咽頭腔の注水刺激、上喉頭神経の求心性刺激¹⁰⁷⁾によっても骨盤神経活動の増加が起こり、嚥下が発現すると、一過性に骨盤神経活動は抑制されると、

中枢の活動は橋排便反射中枢に波及し、抑制的に作用するのである。

上述のように、胃のみでなく種々の消化管部位からの求心性衝撃によって骨盤神経活動は高められることより、これらの部位からの求心性衝撃も排便反射の誘因となりうるであろう。

他方、イスで十二指腸内に0.025~0.05N塩酸の注入、または1%, 5%オレイン酸ナトリウム液を10ml注入すると、骨盤神経の自発性発射は抑制される¹⁰³⁾。この反応も迷走神経を求心路とする反射である。その他、CCK 0.25~0.75 U/kg/3分、ペンタガストリン 0.14~0.54 μ g/kg/5分の注入によって軽度の骨盤神経発射の増加が起こる¹⁰³⁾。この効果は迷走神経切断によって消失する。これらの効果がどのような生理的意味をもつかは現在では不明である。消化管ホルモンによる効果は生理的用量よりも遙かに大量が必要である。

5) 嘔吐時の骨盤神経活動

アポモルフィンによる嘔吐時、胃粘膜刺激による嘔吐時にも骨盤神経活動に変化が認められる。嘔吐に先行して骨盤神経活動の発射頻度が増加し、一般に大腸運動が高進する。ついで横隔神経に嘔吐様衝撃群が発現すると、骨盤神経活動は直ちに抑制され、嘔吐様衝撃群が停止すると、再び骨盤神経活動は増加する。アポモルフィンおよび胃粘膜からの求心性迷走神経衝撃は橋排便反射中枢の活動を高め、嘔吐中枢の興奮はこれを抑制するためであろう⁷⁵⁾。モルフィンの投与によっても骨盤神経の遠心性活動は増加する。

両側頸部迷走神経を切断した除脳イスでは、横隔神経発射に同期した骨盤神経活動の周期的増加が認められる。橋中間部の高さで切断後にも、横隔神経の周期的発射は存続するが、骨盤神経の呼吸に同期した発射は消失する。吸息中枢の活動が高進した時には、この興奮は橋排便反射中枢に波及すると推定される⁷⁵⁾。

6) 膀胱と直腸骨盤神経活動との関係

膀胱伸展刺激によって排尿反射が発現することは周知の現象であるが、この排尿反射の閾値

よりも少ない膀胱容量で骨盤神経直腸枝の遠心性活動の反射性抑制が起こる。この抑制は骨盤神経を求心路とし、仙髄レベルを介して発現する。さらに、膀胱内容を増加して排尿反射が誘発されると、橋排尿反射中枢から下降する衝撃によって直腸枝の活動はより抑制される。ついで排尿反射が終了すると、直腸枝の遠心性活動は急激に増加したのち、もとの活動状態にかえる。このほか、肛門側に向う骨盤神経枝中には膀胱支配の骨盤神経と同期した発射を示す線維も存在する¹⁰⁸⁾。たぶんこの線維は内肛門括約筋支配のものであろう。交感神経を切除したイスでは排尿反射時に肛門管内圧は下降する。ネコでも膀胱伸展によって大腸支配骨盤神経ニューロンの活動が抑制される¹⁰⁹⁾。交感神経が健在のネコ¹¹⁰⁾¹¹¹⁾では、肛門管内圧は膀胱伸展によって交感神経を介して上昇する。

7) 皮膚刺激時の骨盤神経活動

下肢皮膚の摩擦刺激、皮膚知覚神経の刺激によっても骨盤神経直腸枝の活動の軽度の発射頻度の増加ときに抑制がひき起こされる。また、橋排便反射中枢はニューロンの活動増加が認められる¹¹²⁾。しかし、大腸運動の高進を発現するほど強力な骨盤神経発射は得られない。

4. 大腸支配交感神経の遠心性活動

腰部結腸神経の遠心性活動の発射型は小腸支配のものと同様であり、その大部分は持続的な発射型である。一部、心拍リズム、呼吸リズムをもった発射型を示す線維も存在する。ウレタン・モルフィン麻酔イスではこのほか小腸運動のリズムをもった成分も時に認められる¹¹³⁾。持続的な発射型ではイス、ネコとも頸髄の切断後も切断前と同程度の活動を続ける。また、ネコで腰髄の上下で切断、後根の切断後も、腰部結腸神経に著明な自発性発射が存在する¹¹⁴⁾。

1) 排便反射時の交感神経活動

ネコで De Groat ら¹¹⁴⁾は排便時に腰部結腸神経の遠心性活動は変化しないと述べたが、イスでは排便反射時に腰部結腸神経の発射頻度の増加が起こる。また、肛門管粘膜刺激によって

陰部神経を求心路として腰部結腸神経の遠心性発射の頻度増加が起こり、ついで直腸の大収縮が発現すると、さらにその発射頻度は増加する。この効果は脊髄イヌでも認められる¹¹³⁾。モルモットで Takaki ら¹¹⁵⁾は直腸伸展刺激時に腰部結腸神経の遠心性活動の発射頻度の増加がひき起こされ、また直腸粘膜の電気的刺激によって結腸神経の発射抑制の起こる例もあることを示した。胸髄13の切断後には切断前より強い発射頻度の増加が直腸伸展によってひき起こされることより、上脊髄中枢を介して交感神経発射を抑制する神経機構の存在を述べた。

上述のように排便反射時には、一般に骨盤神経および交感神経の両者の活動増加が発現するが、骨盤神経活動の増加による促進作用が交感神経活動の増加による抑制作用よりも強く働き、これによって強力な大腸収縮がひき起こされるのであろう。

2) 小腸・近側結腸伸展時の交感神経活動

小腸・近側結腸の伸展により交感神経を求心路・遠心路として遠側結腸、直腸運動の抑制反射が起こることが知られている。これらの部の伸展刺激によって脊髄ネコ、イヌとも腰部結腸神経の遠心性活動の発射頻度の増加が発現する¹¹³⁾¹¹⁴⁾。この効果はプロカインの脊椎硬膜下注入による局所麻酔によって完全に消失する。したがって脊髄を反射中枢とする反射である。しかし、Kreulen ら¹¹⁶⁾はモルモットで下腸間動脈神経節を含めて摘出した大腸で、大腸を二分し、口側大腸の伸展により尾側大腸の運動抑制がひき起こされ、腸間膜神経の切断で抑制は消失すると述べた。これは Kuntz ら¹¹⁷⁾によって提唱された前脊椎神経節を反射中枢とする反射の存在を確認するものである。動物の種による差が存在するかも知れない。これら末梢の神経節の機能については Bulygin¹¹⁸⁾の最近の綜説を参照されたい。

おわりに

胃・小腸・大腸支配の自律神経の遠心性活動を中心に現在までの知見をまとめた。本総説で

述べてきたように自律神経活動の反射反応についての多くの成果が蓄積されてきている。しかし、主として神経の遠心性刺激効果より提唱されている交感神経・副交感神経のいずれにも促進および抑制の両種線維が混在するという仮説は胃支配の迷走神経以外には神経活動の面より、これを裏づけるに十分な成果は得られていない。この仮説はさらに種々の方法により検討される必要があろう。

現段階では、種々の消化管反射において、一般に促進反射は副交感神経の活動増加、また交感神経の活動減少によりひき起こされ、抑制反射は交感神経の活動増加、一部副交感神経の活動減少によって発現すると考えるのが妥当であらう。

文 献

- 1) Langley, J. N. & Anderson, H. K. (1895) On the innervation of the pelvic and adjoining viscera. Part 1. the lower portion of the intestine. *J. Physiol.* **18**, 67-105
- 2) Norberg, K. A. (1964) Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy. *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 379-382
- 3) Jacobowitz, D. (1965) Histochemical studies of the autonomic innervation of the gut. *J. Pharmacol.* **149**, 358-364
- 4) Lundberg, J. M. (1981) Evidence for coexistence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine in neurons of cat exocrine glands. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **496**, 1-57
- 5) 福原 武 (1973) 消化管運動のメカニズム。文光堂、東京
- 6) 銭場武彦 (1979) 腸管運動の基礎と臨床。真興出版、東京
- 7) 中山 沃 (1979) 消化管の運動。中外医学社、東京
- 8) Roman, C. & Gonella, J. (1981) Extrinsic control of digestive tract motility. In *Physiology of the gastrointestinal tract*. Vol. 1. Eds. by Johnson, L. R., Raven Press, New York, pp. 289-333
- 9) Martinson, J. (1965) Studies on the efferent vagal control of the stomach. *Acta Physiol. Scand.* **65**, Suppl. **225**, 1-24
- 10) Ohga, A., Nakazato, Y. & Saito, K. (1970) Considerations of the efferent nervous mechanism of the vago-vagal reflex relaxation of the stomach in the dog. *Jpn. J. Pharmacol.* **20**, 116-131
- 11) Jansson, G. (1969) Extrinsic nervous control of

- gastric motility. An experimental study in the cat. *Acta Physiol. Scand.* **76**, Suppl. **326**, 1-42
- 12) Burnstock, G., Campbell, G., Satchell, D. & Smythe, A. E. (1970) Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br. J. Pharmacol.* **40**, 668-688
- 13) Goyal, R. K., Rattan, S. & Said, I. (1980) VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature (Lond)* **288**, 378-380
- 14) Ahlman, H. & Dahlström, A. (1983) Vagal mechanisms controlling serotonin release from the gastrointestinal and pyloric motor function. *J. Auton. Nerv. Syst.* **9**, 119-140
- 15) Bayliss, V. M. & Starling, E. H. (1899) The movements and innervation of the small intestine. *J. Physiol.* **24**, 99-143
- 16) Nakayama, S. (1965) Effects of stimulation of the vagus on the movements of the small intestine. *Jpn. J. Physiol.* **15**, 243-252
- 17) 福田博之 (1968) 腸内反射の運動抑制 neuron と迷走神経との関係について. *日本生理誌*, **30**, 702-709
- 18) Kewenter, J. (1965) The vagal control of the jejunal and ileal motility and blood flow. *Acta Physiol. Scand.* **65**, Suppl. **251**, 1-68
- 19) Dussardier, M. (1958) La commande motrice de l'estomac étudiée chez le mouton, par la technique de la suture pneumogastrique-phrénique. *J. Physiol. (Paris)*, **50**, 265-268
- 20) Iggo, A. & Leek, B. F. (1967) An electrophysiological study of single vagal efferent units associated with gastric movements in sheep. *J. Physiol.* **191**, 177-204
- 21) Iggo, A. & Leek, B. F. (1967) An electrophysiological study of some reticulo-ruminal and abomasal reflexes in sheep. **193**, 95-119
- 22) Beghelli, V., Borgatti, G. & Parmeggiani, P. L. (1963) On the role of the dorsal vagal nucleus of the vagus in the reflex activity of the reticulum. *Arch. Ital. Biol.* **101**, 365-384
- 23) Harding, R. & Leek, B. F. (1971) The locations and activities of medullary neurones associated with ruminant forestomach motility. *J. Physiol.* **219**, 587-610
- 24) Harding, R. & Leek, B. F. (1972) The effects of peripheral and central nervous influences on gastric centre neuronal activity in sheep. *J. Physiol.* **225**, 309-338
- 25) Miolan, J. P. & Roman, C. (1973) Décharge des fibres vagues efférentes destinées au cardia du chien. *J. Physiol. (Paris)* **66**, 171-198
- 26) Miolan, J. P. & Roman, C. (1974) Décharge unitaire des fibres vagues efférentes lors de la relaxation réceptive de l'estomac du chien. *J. Physiol. (Paris)* **68**, 693-704
- 27) Miolan, J. P. & Roman, C. (1978) Activité des fibres vagues efférentes destinées à la musculature lisse du cardia du chien. *J. Physiol. (Paris)* **74**, 709-723
- 28) Miolan, J. P. & Roman, C. (1978) Discharge of efferent vagal fibres supplying gastric antrum: indirect study by nerve suture technique. *Am. J. Physiol.* **235**, E 366-E 373
- 29) 藤井一元, 溝西 匠, 溝西由宇子 (1973) 延髄における胃運動調節中枢の電気的活動. *自律神経* **10**, 133-139
- 30) 藤井一元, 溝西 匠 (1974) 前庭-胃運動促進反射における胃運動中枢の電気的活動. *日本平滑筋誌* **10**, 202-203
- 31) 藤井一元, 溝西 匠 (1976) 迷走神経を遠心路とする胃運動抑制反射および促進反射の延髄における中枢機序について. *日本平滑筋誌* **12**, 75-85
- 32) Davison, J. S. & Grundy, D. (1978) Modulation of single vagal efferent fibre discharge by gastrointestinal afferents in the rat. *J. Physiol.* **284**, 69-82
- 33) Grundy, D., Salih, A. A. & Scratcherd, T. (1981) Modulation of vagal efferent fibre discharge by mechanoreceptors in the stomach, duodenum and colon of the ferret. *J. Physiol.* **319**, 43-52
- 34) Grundy, D. & Scratcherd, T. (1982) A splanchno-vagal component of the inhibition of gastric motility by distension of the intestines. In *Motility of the digestive tract*. Eds. by Wienbeck. Raven Press, New York, pp. 39-43
- 35) Cannon, W. B. & Lieb, C. W. (1911-12) The receptive relaxation of the stomach. *Am. J. Physiol.* **29**, 267-273
- 36) Abrahamsson, H. & Jansson, G. (1969) Elicitation of reflex vagal relaxation of the stomach from pharynx and esophagus in the cat. *Acta Physiol. Scand.* **77**, 172-178
- 37) Lundgren, O. (1983) Vagal control of the motor function of the lower esophageal sphincter and the stomach. *J. Auton. Nerv. Syst.* **9**, 185-197
- 38) 古川直裕, 岡田博匡 (1983) イヌの眼球, 上喉頭神経-胃反射. *日本平滑筋誌* **19**, 217-220
- 39) Grey, E. G. (1918) Observations on the postural activity of the stomach. *Am. J. Physiol.* **45**, 272-285
- 40) Harper, A. A., Kidd, C. & Scratcherd, T. (1959) Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastrointestinal motility. *J. Physiol.* **148**, 417-436
- 41) 弥屋俊昭 (1969) 胃迷走神経を求心路ならびに遠心

- 路とする胃幽門部—胃体部抑制反射について, 日本生理誌 **31**, 505-511
- 42) Abrahamsson, H.(1973)Vagal relaxation of the stomach induced from the gastric antrum. *Acta Physiol. Scand.* **89**, 406-414
- 43) Thomas, J. E., Cride, J. O. & Morgan, C. J. (1934)A study of reflexes involving the pyloric sphincter and antrum and their role in gastric evacuation. *Am. J. Physiol.* **108**, 683-700
- 44) Itoh, Z., Takeuchi S., Aizawa I., Mori K., Taminato, T. Sano, Y., Imura, H. & Yanaiharu, N.(1978) Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* **23**, 923-935
- 45) 大橋勝彦(1968)悪心, 嘔吐時の胃および小腸の運動について. 日本生理誌 **30**, 736-750
- 46) Okada H. & Furukawa N.(1982)The outflow of the autonomic nerves innervating the stomach during vomiting. 日本生理誌 **44** 475
- 47) Hukuhara T., Okada H. & Yamagami M. (1957) On the behavior of the respiratory muscles during vomiting. *Acta Med. Okayama* **11**, 117-125
- 48) Kametani, H., Sato A. Sato Y. & Simpson A. (1979)Neural mechanisms of reflex facilitation and inhibition of gastric motility to stimulation of various skin areas in rats. *J. Physiol.* **294**, 407-418
- 49) 南堂良平, 山里晃弘, 中山 沃(1981)齒髓刺激の胃・十二指腸運動におよぼす効果. 日本平滑筋誌 **17**, 204-206
- 50) 岡田博匡, 古川直裕(1982)イヌの小腸支配自律神経活動に対する嘔吐の影響. 日本生理誌 **44**, 29-30
- 51) Stewart, J. J., Weisbrodt, N. W. & Burks, T. F. (1977) Evidence for centrally mediated drug effects on the myoelectric activity of the feline small intestine. In *Nerves and the gut*. Eds. by Brooks, F. P. & Evers, P. W., Slack Inc. Thorafare, N. J. pp.272-284
- 52) Beani, L., Bianchi C. & Crema A.(1971)Vagal non-adrenergic inhibition of guinea pig stomach. *J. Physiol.* **217**, 259-279
- 53) 山上松義(1957)胸神経後根を通る幽門部括約部の運動促進について. 日本生理誌 **19**, 128-131
- 54) Semba, T. & Hiraoka, T.(1957)Motor responses of the stomach and small intestine caused by stimulation of the peripheral end of the splanchnic nerve, thoracic sympathetic trunk and spinal roots. *Jpn. J. Physiol.* **7**, 64-71
- 55) Delbro, D. & Lisander, B.(1980)Non-ganglionic cholinergic excitatory pathways in the sympathetic supply to the feline stomach. *Acta Physiol. Scand.* **110**, 137-144
- 56) 福田博之(1966)小腸運動の交感神経支配. その cholinergic な機構について. 日本生理誌 **28**, 45-52
- 57) Adrian, E. D., Bronk, D. W. & Phillips, G. (1932) Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J. Physiol.* **74**, 115-133
- 58) Gernandt, B. Liljestrandt, G. & Zotterman Y. (1946) Efferent impulses in the splanchnic nerve. *Acta Physiol. Scand.* **11**, 230-246
- 59) Cohen, M. I. & Gootman, P. M.(1970)Periodicities in efferent discharge of splanchnic nerve of the cat. *Am. J. Physiol.* **218**, 1092-1101
- 60) Okada, H. & Fox, I. J.(1967)Respiratory grouping of abdominal sympathetic activity in the dog. *Am. J. Physiol.* **213**, 48-56
- 61) Gernandt, B. & Zotterman Y.(1946)Intestinal pain: an electrophysiological investigation on mesenteric nerves. *Acta Physiol. Scand.* **12**, 56-72
- 62) Ninomiya, I., Irisawa H. & Wooley, G.(1974) Intestinal mechanoreceptor reflex effects on sympathetic nerve activity to intestine and kidney. *Am. J. Physiol.* **227**, 684-691
- 63) Ninomiya, I.(1975) Dynamic response of the intestinal sympathetic nerve activity to mechanical stimulation of the small intestinal segment. *Proc. Japan Academy* **51**, 771-773
- 64) Nisimaru, N.(1971) Comparison of gastric and renal nerve activity. *Am. J. Physiol.* **220**, 1303-1308
- 65) Kelts, K. S. & Bigmall, K. E.(1974)Sympathetic nerve activity during reflex spinal inhibition of intestinal motility. *Am. J. Physiol.* **227**, 703-709
- 66) 藤井一元, 溝西 亘(1974)胸髄における胃運動中枢の電気的活動. 自律神経 **11**, 113-116
- 67) 藤元一元, 溝西 亘(1975)内臓神経を遠心路とする胃運動調節反射の中樞機序. 日本平滑筋誌 **11**, 220-222
- 68) 藤井一元, 溝西 亘, 長尾由尚(1976)内臓神経を遠心路とする胃運動抑制反射および促進反射の中樞機序. 脳と神経 **28**, 345-352
- 69) Koizumi, K., Sato, A. & Terui, N.(1980)Role of somatic afferents in autonomic system control of the intestinal motility. *Brain Res.* **182**, 85-97
- 70) Koizumi, K. & Suda, I.(1963)Induced modulations in autonomic efferent nervous activity. *Am. J. Physiol.* **205**, 738-744
- 71) 岡田博匡, 古川直裕(1982)眼球および上喉頭神経—小腸反射における交感神経を介する促進反射の発現機構. 日本平滑筋誌 **18**, 274-276
- 72) 入来正躬(1983)交感神経系地域性反応—温度刺激と低酸素刺激に対する反応を中心として. 日本生理誌 **45**, 181-199

- 73) Nishi, S. & North, R. A. (1973) Presynaptic action of noradrenaline in the myenteric plexus. *J. Physiol.* **231**, 29p
- 74) Hirt, G. D. S. & McKirdy, H. C. (1974) Presynaptic inhibition at mammalian peripheral synapse? *Nature*, **250**, 430-431
- 75) Okada, H. & Furukawa N. (1981) The outflow of the autonomic nerves innervating the distal colon and the kidney during vomiting in dogs. *日本生理誌* **43**, 394
- 76) 深井喜代子, 福田博之 (1981) 直腸を支配する骨盤神経の性質. *日本平滑筋誌* **17**, 264-265.
- 77) 福田博之, 深井喜代子 (1982) イヌの結腸壁内骨盤神経の形態と機能. *日本平滑筋誌* **18**, 212-214
- 78) Hultén, L. (1969) Extrinsic nervous control of colonic motility and blood flow. An experimental study in the cat. *Acta Physiol. Scand.* **78** Suppl. **335**, 1-116
- 79) Semba T. & Mizonishi I. (1978) Atropine-resistant excitation of motility of the dog stomach and colon induced by stimulation of the extrinsic nerves and their centers. *Jpn. J. Physiol.* **28**, 239-248
- 80) Andersson, P. O., Bloom, S. R., Edwards, A. V., Järhult J. & Mellander, S. (1983) Neural vasodilator control in the rectum of the cat and its possible mediation by vasoactive intestinal polypeptide. *J. Physiol.* **344**, 49-67
- 81) Bouvier, H. & Gonella J. (1981) Nervous control of the intestinal anal sphincter of the cat. *J. Physiol.* **310**, 457-467
- 82) Gillespie, J. S. & Mackenna, B. R. (1961) The inhibitory action of the sympathetic nerves on the smooth muscle of the rabbit gut, its reversal by reserpine and restoration by catechol amines and by dopa. *J. Physiol.* **156**, 17-34
- 83) De Groat, W. C. & Krier, J. (1978) The sacral parasympathetic reflex pathway regulating colonic motility and defaecation in the cat. *J. Physiol.* **276**, 481-500
- 84) 岡田博匡, 福田博之, 山根正信 (1975) イヌの直腸—直腸反射における骨盤神経の遠心性活動. *自律神経* **12**, 278-287
- 85) 岡田博匡, 福田博之, 山根正信 (1976) イヌの橋排便反射中枢の所在について. *自律神経* **13**, 24-31
- 86) Okada, H. (1977) The pontine defecation reflex center of the dog. 18th internat. congress neurovegetative research, 128-130, Tokyo
- 87) Fukuda, H., Fukai, K., Yamane, M. & Okada, H. (1981) Pontine reticular unit responses to pelvic, nerve and colonic mechanical stimulation in the dog. *Brain Res.* **207**, 59-71
- 88) Fukuda, H. (1982) Cortical projection of afferent impulses from the distal colon via the pelvic nerve in the dog. *Kawasaki Med. J.* **8**, 171-178
- 89) Fukuda, H. (1979) Excitatory and inhibitory neuronal responses of the pontine defecation reflex center to stimulation of the cerebral cortex in the dog. *日本生理誌* **41**, 386
- 90) 深井喜代子, 福田博之 (1983) イヌのイキミ反射の中樞. *日本平滑筋誌* **19**, 318-320
- 91) Hukuhara, T., Nakayama, S. & Namba R. (1961) The role of the intrinsic mucosal reflex in the fluid transport through the denervated colonic loop. *Jpn. J. Physiol.* **11**, 71-79
- 92) Floyd, K. & Lawrenson, G. (1979) Mechanosensitive afferents in the cat pelvic nerve. *J. Physiol.* **290**, 51-52p
- 93) Garry, R. C. (1933) The responses to stimulation of the caudal end of the large bowel in the cat. *J. Physiol.* **78**, 208-228
- 94) 岡田博匡, 山根正信, 福田博之, 深井喜代子 (1977) イヌの肛門—大腸反射および大腸への副交感神経発射. *自律神経* **14**, 267-276
- 95) 渡辺克仁 (1973) 内肛門括約筋におよぼす粘膜内反射の影響. *日本平滑筋誌* **9**, 99-108
- 96) 猪原則行, 横山穰太郎, 勝俣慶三, 難波貞夫, 高比良英輔 (1981) 肛門管内圧の脊髓依存性—仙骨神経刺激効果を中心として. *小児外科*, **13**, 71-77
- 97) Nakayama, S., Neya, T., Yamasato, Y., Takaki, M. & Mizutani, M. (1979) Activity of the spinal defaecation centre in the guinea pig. *Ital. J. Gastroenterol.* **11**, 168-173
- 98) Neya, T., Takaki, M. & Nakayama S. (1980) Neural activity of the sacral defaecation centre in guinea pig. *Ital. J. Gastroenterol.* **12**, 181-184
- 99) De Groat, W. C. & Krier, J. (1976) An electrophysiological study of the sacral parasympathetic pathway to the colon of the cat. *J. Physiol.* **260**, 425-445
- 100) Fukuda, H. & Fukai, K. (1981) The afferent and efferent pathways of the recto-rectal reflex in the dog. *日本生理誌* **43**, 394
- 101) 岡田博匡, 深井喜代子 (1979) イヌの胃—大腸反射における橋排便反射中枢の役割. *自律神経*, **16**, 230-235
- 102) Fukuda, H. & Fukai, K. (1982) Convergence of visceral afferents on candidate units for the pontine defecation reflex center of the dog. *Jpn. J. Physiol.* **32**, 1007-1010
- 103) 岡田博匡, 古川直裕 (1981) イヌの胃・十二指腸粘膜刺激による大腸支配骨盤神経の反応. *日本生理誌* **43**, 29-30
- 104) 深井喜代子, 岡田博匡 (1980) イヌの食道—大腸反射に対する橋排便反射中枢の役割. *自律神経* **17**, 107-112

- 105) 岡田博匡, 深井喜代子(1979)イヌの小腸—大腸反射に対する橋排便反射中枢の役割. 自律神経 **16**, 307-313
- 106) Okada, H. & Fukai, K.(1979)Autonomic nerve activity during the proximal-distal colonic reflex in dogs. 日本生理誌 **41**, 384
- 107) Okada, H. & Fukai, K.(1980) Effects of pharyngeal stimulation on autonomic nerve activities to the distal colon in dogs. 日本生理誌 **42**, 330
- 108) Fukuda, H., Fukai, K. & Okada, H.(1983) Effect of vesical distention on parasympathetic outflow to the colon of dogs. Kawasaki Med. J. **9**, 1-10
- 109) De Groat, W. C., Booth, A. M., Milne, R. J. & Roppolo, J. R.(1982)Parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord. J. Autonom. Nerv. Syst. **5**, 23-43
- 110) Garret, J. R., Howard, E. R. & Jones, W.(1974)The internal anal sphincter in the cat. A study of nervous mechanisms affecting tone and reflex activity. J. Physiol. **243**, 153-166
- 111) Neya, T., Yamasato, T. & Nakayama, S.(1983) Vesicointernal anal sphincter reflex. 日本生理誌 **45**, 533
- 112) Fukuda, H. & Fukai, K.(1982)Convergence of cutaneous afferent impulses on units of the pontine defecation reflex center in the dog. Kawasaki Med. J. **8**, 179-186
- 113) 岡田博匡(1981)自律神経—各論—大腸, 入来正躬編. 藤田企画出版, 東京 pp.214-230
- 114) De Groat, W. C. & Krier, J.(1979)The central control of the lumbar sympathetic pathway to the large intestine of the cat. J. Physiol. **289**, 449-468
- 115) Takaki, M., Neya, T. & Nakayama, S.(1980) Sympathetic activity in the recto-rectal reflex of the guinea pig. Pflügers Arch. **388**, 45-52
- 116) Kreulen, D. L. & Szurszewski, J. H.(1979) Reflex pathway in the abdominal prevertebral ganglia : evidence for the colo-colonic inhibitory reflex. J. Physiol. **295**, 21-32
- 117) Kuntz, A. & Saccomano, J.(1944) Reflex inhibition of the intestinal motility mediated through decentralized prevertebral ganglia. J. Neurophysiol. **7**, 163-170
- 118) Bulygin, I. A.(1983) A consideration of the general principles of organization of sympathetic ganglia. J. Autonom. Nerv. Syst. **8**, 303-330



血液凝固機構の数学モデル化の試み

吉原博幸・薩摩順吉*・美原恒
(宮崎医科大学生理学第二講座・数学教室*)

Mathematical simulation of the blood coagulation system. Hiroyuki YOSHIHARA, Junkichi SATSUMA* and Hisashi MIHARA (*Department of Physiology, General Education*, Miyazaki Medical College, 5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki-ken, 889-16 Japan*)

The Blood coagulation system was converted to a mathematical model which was described using differential equations. The calculated output patterns of the mathematical model against various input stimulations were compared with results of in vitro assay.

The simulated results of (1) Hemophilia A, (2) anticoagulation effect of antithrombin III and (3) anticoagulation effect of heparin corresponded to the results of in vitro assay and clinical reports. However, the simulated result of (4) anticoagulation effect of synthesized arginine derivative No. 805 (MD-805) did not correspond to the results of in vitro assay. Therefore, a new series simulation of MD-805 was done, supposing that MD-805 had an inhibitory activity not only on coagulation factor IIa but also VIIa. The new simulation pattern closely resembled the results of in vitro assay. From these facts, it was theoretically indicated that MD-805 also has an inhibitory activity on VIIa.

Key words: computer simulation, differential equations, coagulation, coagulation disorders, anticoagulants.

I. 緒 言

血液凝固の現象について本格的な学説が提出されたのは、1904年、Morawitz によった。この学説は、4つの凝固因子、すなわちトロンボキナーゼ (トロンボプラスチン)、フィブリノーゲン、プロトロンビン、およびカルシウムを組み合わせたものであった。以後臨床的にも種々の凝固異常が発見され、その因子も同定された結果、現在では I~XIII までの12個の凝固因子が発見されるに至り、凝固システムは複雑なものとなった。しかし Morawitz の古典学説の根本理論は、現在もなお引き継がれている。各凝固因子の物理化学的性質については、現在までにかかなり詳細な報告がなされている。また、各凝固因子間の相互作用もある程度解明され、inhibitor 系や negative-positive feedback system の解明に伴い、凝固システムはさらに複雑なものとなるに至った。ここで問題となる

のは、これまでの報告が、多数の反応系を含む凝固システムの中のおのおのの反応を独立した形でとり出し、その性質を調べたにすぎず、各凝固因子の増減が、巨大反応系としての凝固システムに対してどのような影響を与えるのか、非常にあいまい、かつ非定量的な推測しかできないという点である。現在までに判明しているすべての因子を試験管内で反応させる再構成実験ができれば、特定の因子濃度だけを変化させ、その全体に対する影響を調べることは可能であろう。しかし、凝固現象がゾル→ゲル反応であることや、各凝固因子の不安定な性質などもあいまって、それは現実的には非常な困難を伴う。巨大システム中の特定の因子を変動させ、その全体に対する影響を観察する方法の一つとして computer simulation が用いられる。これは、system を構成する個々の反応を、微分方程式の形で記述し、連立微分方程式の解を求めることにより各要素の経時的変化を知ろうとするものである。この方法では、各要素の濃度設定が自由に行え、それによるシステム全体

への影響を計算することができる。したがって、試験管内では実現不可能な実験も行うことが可能となる。この方法は、Industrial Dynamics または System-Dynamics と呼ばれ、専用の計算機言語 DYNAMO も作られ、経済モデル、都市モデルなどの simulation に応用されてきた¹⁾⁶⁾。生理学の分野ではアナログ計算機を用いた、Guyton の血液循環 simulation がある⁵⁾。本論文では血液凝固システムを連鎖触媒反応系とみなし、マイクロコンピュータを用いて simulation を行い、各因子間の相互作用およびシステム全体への影響を調べた。また、*in vitro* での凝固現象と、simulation の結果とを比較し、現在までに報告されている凝固システムの妥当性について、検討を加えた。

II. 理論および方法

A. 本論文において使用した反応の type を Fig. 1 に示した。Xi は酵素または基質のモル濃

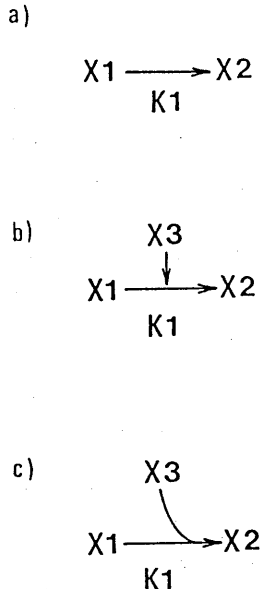


Fig. 1. Three types of reaction which were used in the blood coagulation model. a), consecutive reaction; b), catalytic reaction, X3 acts as enzyme; c), complex forming reaction, X1 and X3 are converted to a complex(X2); K1, velocity constant.

度(mole/l, M), Ki は反応速度定数(1/secMⁿ⁻¹)を表わす。

1. 逐次反応, Consecutive reaction(Fig. 1a)

この反応は、X1 が K1 の反応速度定数で X2 に変換されることを意味する。逆反応(X1←X2)も起りうるが、凝固因子の活性化反応は、加水分解反応であり事実上不可逆反応と考えるので、本論文では $K1 \gg K2$ であるとし、K2 を無視した。凝固反応系においては、凝固因子が触媒なしで活性化される過程に相当する。微分方程式では、X1 の減少速度は、X1 濃度に K1 を乗じたものに等しいから、それにマイナス符号をつけ：

$$dX1/dt = -K1 X1 \quad (1)$$

同様に、X2 の生成速度は、濃度 X1 に K1 を乗じて、

$$dX2/dt = K1 X1 \quad (2)$$

と表わされる。

2. 触媒反応, Catalytic reaction(Fig. 1b)

X1 が反応速度 K1 で X2 に変換される点では基本的に反応(1)と同じであるが、この反応が X3 という触媒の存在の下に促進される点異なる。本稿では、触媒の存在が速度定数に対して正の information のみを与えるものと近似し反応促進の程度は、反応速度定数に酵素濃度を乗じた形で表現した。また、凝固因子の活性化は、加水分解反応であるから逆反応は無視した。速度式は：

$$dX1/dt = -(K1 X3)X1 \quad (3)$$

$$dX2/dt = (K1 X3)X1 \quad (4)$$

となる。

凝固システムでは、この type の反応が組み合わされて cascade が作られると考えられる。XII 因子を例にとると、接触反応により生じたXIIa は、触媒としての働きでXI因子とプレカリクレインを活性化し、それによって生じたXIa は同様にXを活性化する。

3. 複合物生成反応 : (Fig. 1c)

X1 と X3 が complex を生じて X2 に変化する反応である。凝固システムにおいて accelerate 系はほとんど type(2)の反応で成り立って

いるが, inhibition 系では主に type(3)の反応式をとると考えられている. すなわち, 凝固系の inhibitor である ATⅢはⅡa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa に働き, complex を作り, これらの凝固因子を不活化する. また, protein C は Va, VIIIa に働き, 同様に complex を形成し不活化する. 微分方程式は:

$$dX1/dt = -K1 X1 X3 \quad (5)$$

$$dX2/dt = K1 X1 X3 \quad (6)$$

$$dX3/dt = -K1 X1 X3 \quad (7)$$

と記述できる. ここで X2(Sink)は不活化された因子であり, 凝固システムには影響をおよぼさないものであるから, X2 に関する微分方程式(6)は省略しても差しつかえない.

B. 微分方程式の解法

一般に微分方程式の解法には次の二種類がある.

1. 解析的解法:

次数の低い方程式に限って使用可能な方法で, 微分方程式の両辺を x, t で不定積分して解を求める. 例えば, 式(8)の両辺を x, t で不定積分して

$$dX/dt = KX \quad (8)$$

$$\therefore X = C \cdot \text{EXP}(Kt) \quad (8-1)$$

が求められる. 式(8-1)で t を変化させれば, X の経時変化が求まる. このように一元一次の簡単な微分方程式では, 容易に解析的に解を求めることができるが, 非線型の微分方程式では, 解析解をもたないものが多く, この方法で解を得ることは困難なものとなってくる.

2. 数値解法: numerical solution

コンピュータを用いて微分方程式を解く方法の代表的なものには Runge-Kutta-Gill method⁹⁾がある. この方法は精度は高いが多くの計算ステップを要する. 本論文ではマイクロコンピュータを用い, 計算言語に BASIC を用いたため, 大型計算機に比べて演算速度が非常に遅い. したがって, 演算ステップの少ないアルゴリズムを使用するのが望ましい. 本論文では, Euler の差分法を用いた. この方法は, Runge-Kutta-Gill method に比べると約 1/10

の演算時間で済み, 刻み幅を h とすると計算誤差(局所打ち切り誤差)は h² のオーダーに留まることが知られており生理現象を扱うには十分な精度であると考えられる.

初期値(t=0 のときの x の値)を定めておき, 微分方程式によって求められる微小時間 Δt における x の変化 Δx を現在の x に加え Δt 秒後の x の値を求める. これを繰り返すことによって x の経時変化を求める. 以下, 式(8)の数値解法を示す.

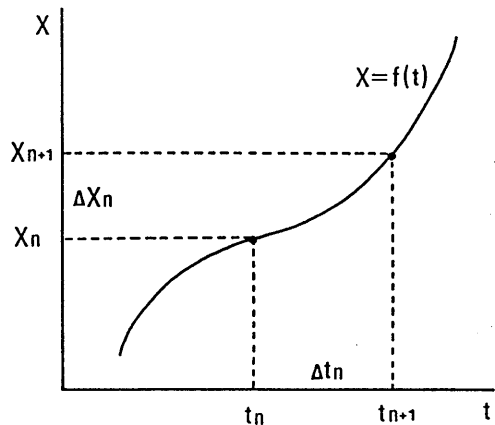


Fig. 2. Numerical solution of a differential equation.

Fig. 2 に示すように, 時刻 t_n における x の値を X_n, t_{n+1} における X の値を X_{n+1}, t_n と t_{n+1} の差を Δt_n, X_n と X_{n+1} との差を ΔX_n とすると

$$X_{n+1} = X_n + \Delta X_n \quad (n = 0, 1, 2, \dots) \quad (9)$$

が成り立つ. ここで時刻 t_n において式(8)より

$$dX/dt = \Delta X_n / \Delta t_n = KX_n$$

$$\therefore \Delta X_n = KX_n \Delta t_n \quad (10)$$

(10)を(9)代入して

$$X_{n+1} = X_n + KX_n \Delta t_n \quad (n = 0, 1, 2, \dots) \quad (11)$$

式(11)で初期値 X₀ を定め, 十分に小さい Δt を設定し, n=0, 1, 2, ……と変化させると順次 x の経時変化が求まる. すなわち微分方程式の数値解が得られたことになる. したがって, 微分方程式 dX/dt = F(X, t) の解を求める

ための一般式 (差分方程式) は

$$X_{n+1} = X_n + F(X_n, t_n) \Delta t_n \quad (12)$$

(n = 0, 1, 2, \dots)

と書ける. 積分区間は t=0 から t=n×Δt までとなり, 必要に応じて n の数を設定すれば良い.

C. 数値解法のプログラミング

多元連立微分 (差分) 方程式の数値解を得るためのプログラミングは Fig. 3 に示したフローチャートにしたがって作製される. まず最初にすべてのパラメータおよび変数の初期値の設

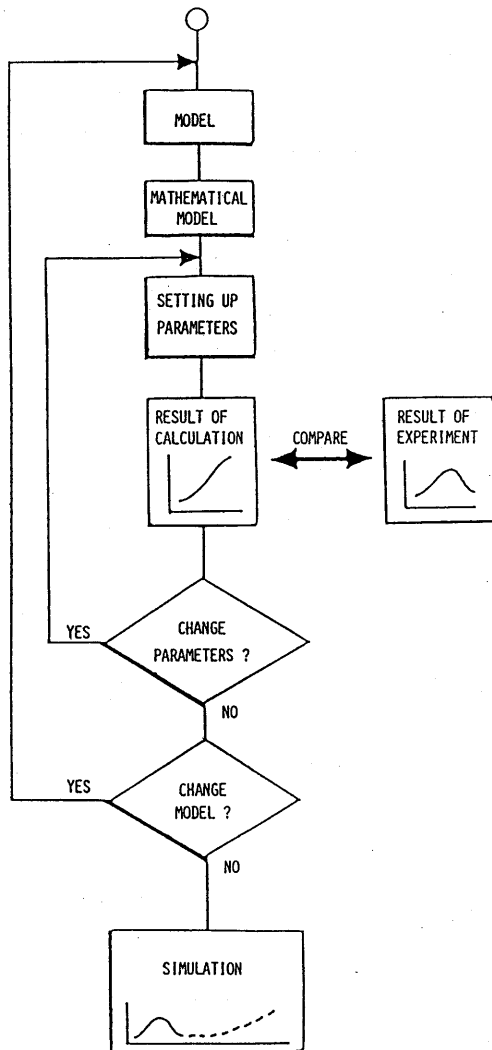


Fig. 3. The flow chart of the simulation procedure used.

定を行う. 次に式(12)の Δt に相当する DT と, 演算ループ回数 N の設定を行う. DT は数値積分の刻み幅を与えるもので, 十分に小さな値をとらなければならない. この値が大きいと, 短いステップ数で計算が完結するという利点がある反面, DT 幅が大きいため, 得られるべき曲線の小さなピークを表現できなかつたり, 解が振動や発散を起してしまうことがあるので注意を要する. 次に式(12)と同様の形式で方程式を記述し, 必要回数だけループ演算を行えばよい. ここで Fig. 4 に示す反応から微分方程式 (13)~(18) を導き, 六元連立微分方程式の解を求めるためのプログラミングを行ってみよう.

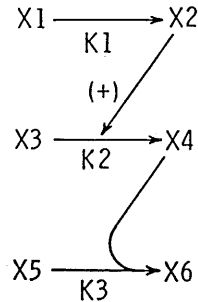


Fig. 4. A chemical reaction including the three types of reaction illustrated in Fig. 1.

Fig. 4 では, 変数(variables)は X1~X6, パラメータは K1~K3 である. したがって, これら一連の反応は六元連立微分方程式として記述される. X1 の変化速度は, X1 と K1 の積に比例するから

$$dX1/dt = -K1 X1 \quad (13)$$

X2 の生成速度は X1 と K1 の積で表わされ, 生成した X2 は次の step の反応を促進する.

$$dX2/dt = K1 X1 \quad (14)$$

X3 の変化速度は, X2 によりプラスの影響を受けるのでパラメータ K2 に X2 を乗じたものを新しいパラメータと解釈する. したがって:

$$dX3/dt = (K2 X2) X3 \quad (15)$$

X4 の生成速度は同様に K2 X2 X3 で表わされ, 同時に, 生成した X4 は X5 と complex を生じて X6 に変化するので -K3 X4 X5 の速度で減

少する。したがって、

$$dX4/dt = K2 X2 X3 - K3 X4 X5 \quad (16)$$

X5 は X4 とともに complex を生じ X6 に変化するので、

$$dX5/dt = -K3 X4 X5 \quad (17)$$

X6 の生成速度は、X5 の消滅速度に等しいので、

$$dX6/dt = K3 X4 X5 \quad (18)$$

となる。

各変数の初期値を X1, X3, X5=1 X2, X4, X6=0 とおき、簡単のためパラメータ K1, K2, K3=1 とする。積分の刻み幅 DT=0.1(sec), loop の回数 N=100 とおくと積分区間は 0 から DT×N=10(sec)となる。一連の演算を BASIC で記述すると、

```

10 X1, X3, X5=1
20 X2, X4, X6=0
30 K1, K2, K3=1
    
```

```

40 DT=0.1
50 N=100
55 T=0
60 FOR I=0 TO N
70 PRINT X1, X2, X3, X4, X5, X6, T
80 X1=X1-K1*X1*DT
90 X2=X2+K1*X1*DT
100 X3=X3-K2*X2*X3*DT
110 X4=X4+(K2*X2*X3-K3*X4*X5)*DT
120 X5=X5-K3*X4*X5*DT
130 X6=X6+K3*X4*X5*DT
135 T=T+DT
140 NEXT I
150 END
    
```

line10~30 で変数の初期値およびパラメータの設定, line40~55 で DT, N の設定および T (経過時間) の初期化, FOR-NEXT loop (line 60~140)で繰り返し演算を行っている。すなわち, line70~135 の演算をくり返し N+1 回行う。X1~X6 についての微分方程式 (式13~18) を式12に代入して得られた差分方程式が line

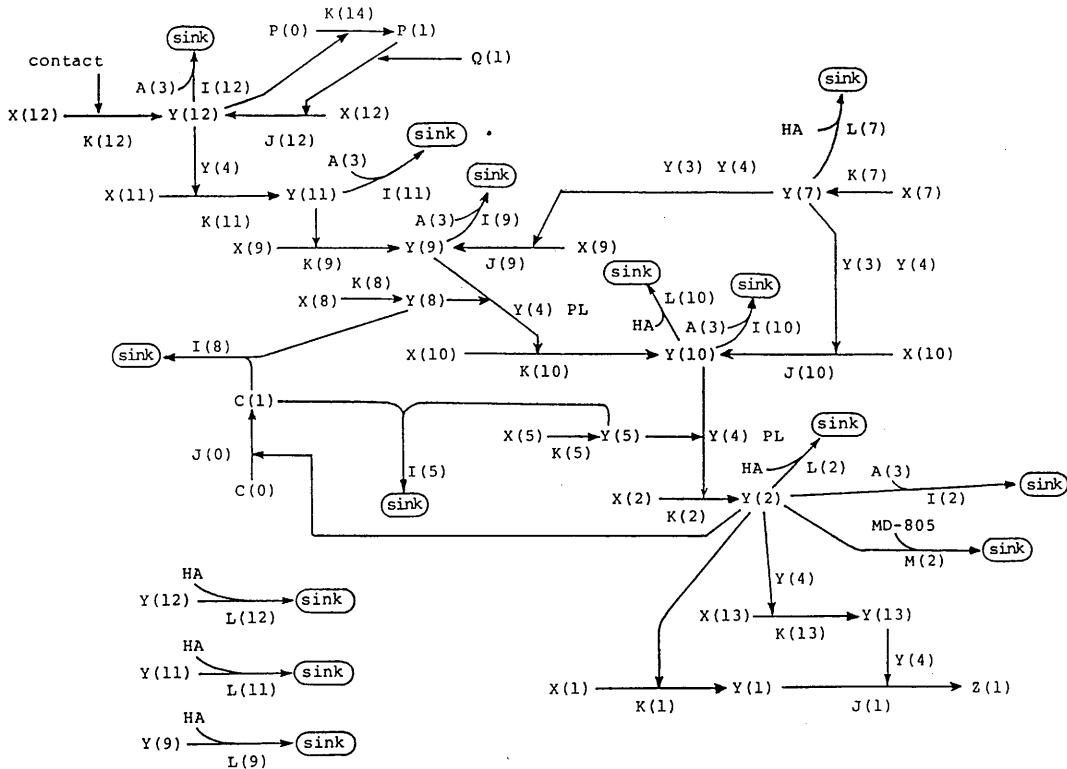


Fig. 5. A blood coagulation system using three the types of reaction illustrated in Fig. 1.

80~130 に書かれているが, BASIC における等式は右辺の値を新しく左辺に代入するという意味をもつので, line80 における $X1=X1-K1*X1*DT$ は, 右辺の $X1-K1*X1*DT$ の演算結果を新たな $X1$ (左辺) の内容とするという意味をもつ. すなわち $X1←X1-K1*X1*DT$ と理解すれば良い. 次のループでは新たな $X1$ の値を用いて右辺を計算し, その結果をさらに新たな $X1$ とし, これを繰り返すことにより $X1$ の time course を求めることができる.

D. 凝固モデル

本論文では, 血球成分を除外した plasma での凝固モデルを作成, 使用した. Fig.5 に示し

たように, 内因系ではⅫ因子, 外因系ではⅦ因子の活性化により凝固系が働き出す. 阻害系では AntithrombinⅢと Protein Cをこのモデルにとり入れた. これらはいずれも活性型凝固因子と反応して不活性型の complex を作り凝固システムから除かれる. Fig.5 で使用した symbol の説明を Table 1 に示した. $Y(n)$ で書いた symbol は, 同番号の $X(n)$ の活性型である. 各凝固因子の初期値, すなわち, 凝固前の plasma 中における凝固因子のモル数および反応速度定数としてのパラメータの値を Table 2 に示した. 凝固因子の初期値⁴⁾は, plasma 中のモル濃度をそのまま使用した. パラメータにつ

Table 1. Symbols used in the blood coagulation model.

symbols	coagulation factors and anticoagulation factors
X(1)	fibrinogen
X(2)	prothrombin
Y(3)	tissue factor
Y(4)	Ca ⁺ ion
X(5)	labile factor
X(7)	proconvertin
X(8)	antihemophilic factor
X(9)	Christmas factor
X(10)	Stuart factor
X(11)	plasma thrombin antecent
X(12)	Hageman factor
X(13)	fibrin stabilizing factor
P(0)	prekallikrein
P(1)	kallikrein
Q(1)	HMW kininogen
C(0)	protein C (inactivated form)
C(1)	protein C (activated form)
Y(1)	soluble fibrin
Z(1)	fibrin
A(3)	antithrombin III
M	synthesized antithrombin
PL	phospholipid
HA	heparin-antithrombin III complex
Y(n)	activated coagulation factor

n: The number of coagulation factor

いては後述する。

E. 微分方程式, プログラム

Fig. 5 に示した一連の反応を微分方程式で記述したものを Table 3 に示した. これを BASIC を用いて記述したプログラムの主要部分を Table 4 に示した. line140~230 では X に関する微分方程式をそのまま書いている. それに対

応して line 350~440 には式(12)と同じ形式で, 次のステップの X を求める差分方程式が書かれている. このプログラムでは, フィブリノーゲンの 50% がフィブリンに変換された時点を凝固時間とするので, Line 130 で Z(1) すなわちフィブリンの値が X(1) の初期値の 50% (4.41) を超えたか否かをチェックする. もし超えていなければ

Table 2. Value of variables, constants and parameters used in the simulation.

VARIABLES(μM)		CONSTANTS		PARAMETERS($1/\text{sec}\mu\text{M}^n$)	
X(1)	8.82	Y(3)	1.00	K(1)	1.00
X(2)	2.78	Y(4)	2.50	K(2)	1.00
X(5)	1.43	PL	1.00	K(5)	1.00
X(7)	0.032	Q(1)	0.44	K(7)	1.00
X(8)	0.001			K(8)	1.00
X(9)	0.063			K(9)	10.0
X(10)	0.13			K(10)	100
X(11)	0.04			K(11)	10.0
X(12)	0.44			K(12)	0.10
X(13)	0.45*			K(13)	1.00
				K(14)	10.0
Y(1)	0				
Y(2)	0			J(0)	1.00
Y(5)	0			J(1)	1.00
Y(7)	0			J(9)	5.00
Y(8)	0			J(10)	1.00
Y(9)	0			I(2)	0.10
Y(10)	0			I(5)	0.01
Y(11)	0			I(8)	0.01
Y(12)	0			I(9)	0.001
Y(13)	0			I(10)	0.10
				I(11)	0.001
				I(12)	0.001
P(0)	0.40				
P(1)	0			L(2)	1.0
				L(7)	0.01
C(0)	0.08			L(9)	0.03
C(1)	0			L(10)	1.0
A(3)	5.17			L(11)	0.03
HA	0-1.2			L(12)	0.03
M	0-1.2			M(2)	0.60
				M(7)	0.60
Z(1)	0				

n: order of differential equation * default value

line 140~640 の計算を行い、時刻を 0.1秒進め、再び、line 130 に戻る。Z(1)が50%を超えれば、その時刻Tを凝固時間とし、計算は終了する。以下、このプログラムを用いて、まず正常状態における2種類の凝固試験を simulate し、凝固時間が正常範囲に入るようにパラメータを設定した。次に、そのようにして求めたパラメータや変数を一部変更することによって、血友病などの病態が simulate できるか否か検討した。さらに、ヘパリンなどの抗凝固物質の作用を simulate し、*in vitro* での結果と比較検討した。

F. 基本的シミュレーション

1. APTT(activated partial thromboplastin time)

in vitro における APTT は、 $100\mu\text{l}$ の plasma にリン脂質 (血小板第3因子に相当) $100\mu\text{l}$ を加え、 37°C 5分間 preincubation した後、 $1/40\text{M CaCl}_2 \cdot 100\mu\text{l}$ を加え、凝固までの時間を測定して得られる。

simulation では、Table 3 に記した微分方程式を用い、Table 2 において血小板第三因子に相当する $\text{PL}=1.0$ のままとし、tissue factor で

Table 3. Differential equations of blood coagulation model.

$$\begin{aligned}
 & dX(1)/dt = -K(1)X(1)Y(2) \\
 & dX(2)/dt = -K(2)X(2)Y(10)Y(4)Y(5)P \\
 & dX(5)/dt = -K(5)X(5) \\
 & dX(7)/dt = -K(7)X(7) \\
 & dX(8)/dt = -K(8)X(8) \\
 & dX(9)/dt = -K(9)X(9)Y(11) - J(9)X(9)Y(3)Y(4)Y(7) \\
 & dX(10)/dt = -K(10)X(10)Y(9)Y(8)Y(4)P - J(10)X(10)Y(3)Y(4)Y(7) \\
 & dX(11)/dt = -K(11)X(11)Y(12)Y(4) \\
 & dX(12)/dt = -K(12)X(12) - J(12)X(12)P(1)Q(1) \\
 & dX(13)/dt = -K(13)X(13)Y(2)Y(4) \\
 \\
 & dY(1)/dt = -dX(1)/dt - J(1)Y(1)Y(4)Y(13) \\
 & dY(2)/dt = -dX(2)/dt - I(2)Y(2)A(3) - M(2)Y(2)M - L(2)Y(2)HA \\
 & dY(5)/dt = -dX(5)/dt - I(5)Y(5)C(1) \\
 & dY(7)/dt = -dX(7)/dt - L(7)Y(7)HA \\
 & dY(8)/dt = -dX(8)/dt - I(8)Y(8)C(1) \\
 & dY(9)/dt = -dX(9)/dt - I(9)Y(9)A(3) - L(9)Y(9)HA \\
 & dY(10)/dt = -dX(10)/dt - I(10)Y(10)A(3) - L(10)Y(10)HA \\
 & dY(11)/dt = -dX(11)/dt - I(11)Y(11)A(3) - L(11)Y(11)HA \\
 & dY(12)/dt = -dX(12)/dt - I(12)Y(12)A(3) - L(12)Y(12)HA \\
 & dY(13)/dt = -dX(13)/dt \\
 \\
 & dZ(1)/dt = J(1)Y(1)Y(13)Y(4) \\
 \\
 & dP(0)/dt = -K(14)P(0)Y(12) \\
 & dP(1)/dt = -dP(0)/dt \\
 & dC(0)/dt = -J(0)C(0)Y(2) \\
 & dC(1)/dt = -dC(0)/dt - I(8)C(1)Y(8) - I(5)C(1)Y(5) \\
 \\
 & dA(3)/dt = -I(12)Y(12)A(3) - I(9)Y(9)A(3) - I(10)Y(10)A(3) \\
 & \quad - I(2)Y(2)A(3) - I(11)Y(11)A(3) \\
 & dHA/dt = -L(12)Y(12)HA - L(11)Y(11)HA - L(10)Y(10)HA - L(9)Y(9)HA \\
 & \quad - L(7)Y(7)HA - L(2)Y(2)HA \\
 & dM/dt = -M(2)Y(2)M
 \end{aligned}$$

ある $Y(3)=0$ とし、その他の変数、パラメータは変更せず simulation を行った。(Fig. 6—1)

2. PT(prothrombin time)

in vitro では、PT は、 $100\mu\text{l}$ の plasma に

tissue thromboplastin 試薬 $100\mu\text{l}$ を加え凝固までの時間を計測することにより得られる。simulation では、APTT に用いたのと同じ微分方程式(Table 3)を用い、変数、パラメーターについては Table 2 において、 $Y(3)=1.0$ (tissue

Table 4. Main program of simulation written in BASIC.

```

100 '=====  

110 DT=.1:A(3)=A(3)-HA  

120 FOR I=1 TO 10000  

130   IF Z(1)>4.41 THEN PRINT"COAGULATION TIME:";T : END  

140   '  

150   D(0,1)=-K(1)*X(1)*Y(2)  

160   D(0,2)=-K(2)*X(2)*Y(10)*Y(4)*Y(5)*P  

170   D(0,5)=-K(5)*X(5)  

180   D(0,7)=-K(7)*X(7)  

190   D(0,8)=-K(8)*X(8)  

200   D(0,9)=-K(9)*X(9)*Y(11)-J(9)*X(9)*Y(3)*Y(4)*Y(7)  

210   D(0,10)=-K(10)*X(10)*Y(9)*Y(8)*Y(4)*P-J(10)*X(10)*Y(3)*Y(4)*Y(7)  

220   D(0,11)=-K(11)*X(11)*Y(12)*Y(4)  

230   D(0,12)=-K(12)*X(12)-J(12)*X(12)*P(1)*Q(1)  

240   D(0,13)=-K(13)*X(13)*Y(2)*Y(4)  

250   '  

260   D(1,1)=-D(0,1)-J(1)*Y(1)*Y(4)*Y(13)  

270   D(1,2)=-D(0,2)-I(2)*Y(2)*A(3)-M(2)*Y(2)*M-L(2)*Y(2)*HA  

280   D(1,5)=-D(0,5)-I(5)*Y(5)*C(1)  

290   D(1,7)=-D(0,7)-L(7)*Y(7)*HA  

300   D(1,8)=-D(0,8)-I(8)*Y(8)*C(1)  

310   D(1,9)=-D(0,9)-I(9)*Y(9)*A(3)-L(9)*Y(9)*HA  

320   D(1,10)=-D(0,10)-I(10)*Y(10)*A(3)-L(10)*Y(10)*HA  

330   D(1,11)=-D(0,11)-I(11)*Y(11)*A(3)-L(11)*Y(11)*HA  

340   D(1,12)=-D(0,12)-I(12)*Y(12)*A(3)-L(12)*Y(12)*HA  

350   D(1,13)=-D(0,13)  

360   '  

370   X(1)=X(1)+D(0,1)*DT  

380   X(2)=X(2)+D(0,2)*DT  

390   X(5)=X(5)+D(0,5)*DT  

400   X(7)=X(7)+D(0,7)*DT  

410   X(8)=X(8)+D(0,8)*DT  

420   X(9)=X(9)+D(0,9)*DT  

430   X(10)=X(10)+D(0,10)*DT  

440   X(11)=X(11)+D(0,11)*DT  

450   X(12)=X(12)+D(0,12)*DT  

460   X(13)=X(13)+D(0,13)*DT  

470   '  

480   Y(1)=Y(1)+D(1,1)*DT  

490   Y(2)=Y(2)+D(1,2)*DT  

500   Y(5)=Y(5)+D(1,5)*DT  

510   Y(7)=Y(7)+D(1,7)*DT  

520   Y(8)=Y(8)+D(1,8)*DT  

530   Y(9)=Y(9)+D(1,9)*DT  

540   Y(10)=Y(10)+D(1,10)*DT  

550   Y(11)=Y(11)+D(1,11)*DT  

560   Y(12)=Y(12)+D(1,12)*DT  

570   Y(13)=Y(13)+D(1,13)*DT  

580   '  

590   Z(1)=Z(1)+J(1)*Y(1)+Y(13)*Y(4)*DT  

600   '  

610   P(0)=P(0)-K(14)*P(0)*Y(12)*DT  

620   P(1)=P(1)+K(14)*P(0)*Y(12)*DT  

630   C(0)=C(0)-J(0)*C(0)*Y(2)*DT  

640   C(1)=C(1)+J(0)*C(0)*Y(2)-I(0)*C(1)*Y(8)-I(5)*C(1)*Y(5)*DT  

650   A(3)=A(3)-(I(12)*Y(12)+I(11)*Y(11)+I(9)*Y(9)+I(10)*Y(10)  

        +I(2)*Y(2))*A(3)*DT  

655   HA=HA-(L(12)*Y(12)+L(11)*Y(11)+L(10)*Y(10)+L(9)*Y(9)+L(7)*Y(7)  

        +L(2)*Y(2))*HA*DT  

660   M=M-M(2)*M*Y(2)*DT  

670   '  

680   T=T+DT  

690 NEXT I  

700 END

```

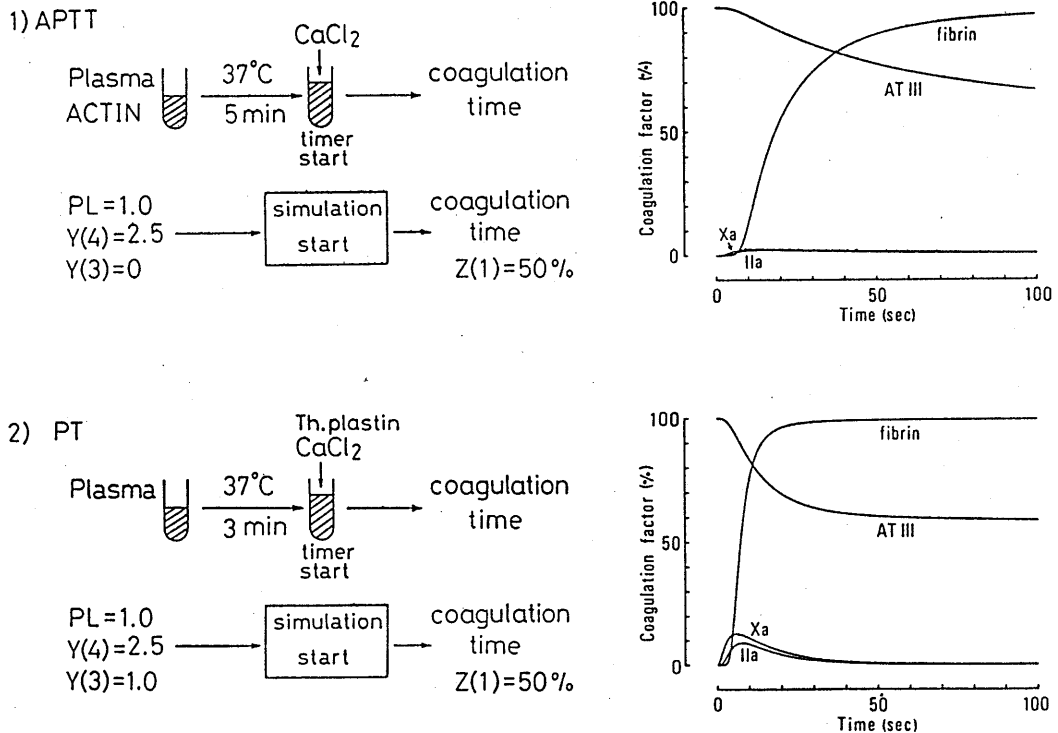


Fig. 6. 1) Procedures of *in vitro* assay and simulation for activated partial thrombolastin time (APTT) (left). Simulation pattern of APTT (right). 2) Procedures of *in vitro* assay and simulation for prothrombin time (PT) (left). Simulation pattern of PT (right).

factor) $PL=1.0$ (リン脂質) としてその他は変更せず計算を行った。(Fig. 6-2) $PL=1.0$ としたのは, tissue thromboplastin には, tissue factor の他 phospholipid (PL) も多量に含まれるとされているからである。

G. 各種病態における凝固 simulation

前述した APTT, PT を指標として, 以下の simulation を行った。

1. 血友病 A

血友病 A は, 凝固第 VIII 因子の低下ないし欠如により生ずる止血困難を主徴とする疾病である。simulation では, 凝固第 VIII 因子(不活性型)に相当する X(8)の初期値を, 正常値の $0.001 \mu\text{M}$ から順次低下させ, それぞれの場合の APTT, PT を算出した。

2. Antithrombin III (AT III) 欠損症

AT III の先天的低下により, 血栓症をきたす

疾患である。simulation では, AT III に相当する A(3)の初期値を正常値の $5.0 \mu\text{M}$ から順次低下させ, おのおの場合における APTT, PT を算出した。

H. ヘパリンおよび合成抗トロンビン物質 MD-805 の抗凝固作用

ヘパリンおよび合成抗トロンビン物質 MD-805 の *in vitro* における APTT, PT に対する影響と, simulation における APTT, PT への影響を比較した。

1. *in vitro* assay

a. ヘパリン

健康成人男子のクエン酸加静脈血から plasma を作成し, これにヘパリンを添加し, $0 \sim 3 \text{ unit/ml plasma}$ の各濃度になるように sample を調整した。これらの sample を用いて, おのおの APTT, PT を測った。

b. MD-805

a) と同じ plasma を用い, MD-805 濃度を $0 \sim 14 \mu\text{M}$ となるように調整した. これらの sample を用いて, APTT, PT を測定した.

c. 試薬および測定機器

APTT; 測定用試薬としては, Actin(Dade Diagnostics Inc., USA)を用いた. Plasma $100 \mu\text{l}$ と Actin $100 \mu\text{l}$ を混合し, 37°C 5 分間 pre-incubation を行い, $25 \mu\text{M}$ CaCl_2 $100 \mu\text{l}$ を加え Coagulation analyzer 600(Bio-Dynamics Inc., USA)を用いて凝固時間を測定した.

PT; plasma $100 \mu\text{l}$ を 3 分間 preincubate し $100 \mu\text{l}$ の thromboplastin Ca (Dade Diagnostics Inc., USA)を加え, coagulation analyzer 600 で凝固時間を測定した.

2. Simulation

a. ヘパリン

ヘパリンを血液に混入すると凝固が阻止される. これは, ヘパリンが ATⅢ と complex を作り, ATⅢ の凝固因子に対する阻害作用の反応速度を高めるためであると説明されている. ヘパリンの存在下で ATⅢ が阻害作用を示す凝固因子は, IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa である. simulation では, Fig. 5 に示したように Heparin-ATⅢ complex(HA)を設定し, その阻害定数 $L(2)$ $L(7)$ $L(9)$ $L(10)$ $L(11)$ $L(12)$ を Table 2 の如く設定した. HA 濃度(ヘパリンに相当)をゼロから順次増加させ, 各濃度における PT, APTT を算出した.

b. MD-805

MD-805 は, 岡本らによって合成されたアルギニン誘導体⁷⁾で, 活性第 II 因子と特異的に結合しその活性を阻害する. ヘパリンとは ATⅢ の存在を必要としない点で, その作用機序を異にする. 現在までの報告によると, MD-805 が阻害効果を示すのは, 主に活性第 II 因子であり, 非常に弱い阻害作用を活性第 X 因子に対しても示す.

以下, MD-805 によって阻害される凝固因子の組み合わせを変えた場合の APTT, PT の変化を simulate した.

simulation-1:

MD-805 は II a 因子にのみ阻害作用を示すものとした. 変数の初期値およびパラメータは Table 2 のとおりで, 微分方程式は Table 3 のものをそのまま使用した.

simulation-2:

MD-805 が阻害を示す凝固因子を II a および X a とした. 変数の初期値およびパラメータは Table 2 のとおりであるが, 微分方程式は Table 3 の一部を変更した. すなわち, X a に対しても阻害を示すわけであるから, Table 3 において X a に相当する Y (10), および MD-805 に相当する M に関する微分方程式を:

$$dY(10)/dt = -dX(10)/dt - I(10)Y(10)A(3) - \frac{M(10)Y(10)M}{M}$$

$$dM/dt = -M(2)Y(2)M - \frac{M(10)Y(10)M}{M}$$

と変更した. MD 805 の Y (10) に対する反応速度定数 $M(10) = 0.6$ とした.

simulation-3:

MD-805 が阻害を示す凝固因子を II a および X とした. 変数の初期値およびパラメータは Table 2 のとおりであるが, 微分方程式は Table 3 の一部を変更し, X に相当する X (10), および M に関する微分方程式を:

$$dX(10)/dt = -K(10)X(10)Y(9)Y(8)Y(4) - P - J(10)X(10)Y(3)Y(4)Y(7) - \frac{M(10)X(10)M}{M}$$

$$dM/dt = -M(2)Y(2)M - \frac{M(10)X(10)M}{M}$$

とした. MD-805 の X (10) に対する反応速度定数 $M(10) = 0.6$ とした.

simulation-4:

MD-805 が阻害を示す凝固因子を II a および VII a とした. 変数の初期値およびパラメータは Table 2 のとおりであるが, 微分方程式は Table 3 の一部を変更し, VII a に相当する Y (7), および M に関する微分方程式を:

$$dY(7)/dt = -dX(7)/dt - \frac{M(7)Y(7)M}{M}$$

$$M/dt = -M(2)Y(2)M - \frac{M(7)Y(7)M}{M}$$

とした. MD-805 の Y (7) に対する反応速度定数 $M(7) = 0.6$ とした.

simulation-5:

MD-805が阻害を示す凝固因子をII a および IIIとした。変数の初期値およびパラメータはTable 2のとおりであるが、微分方程式はTable 3の一部を変更しIIIに相当するY(3), およびMに関する微分方程式を:

$$dY(3)/dt = -M(3)Y(3)M$$

$$M/dt = -M(2)Y(2)M - M(3)Y(3)M$$

とした。MD-805のY(3)に対する反応速度定数M(3)=0.6とした。

simulation-6:

MD-805が阻害を示す凝固因子をII a および VIIとした。変数の初期値およびパラメータはTable 2のとおりであるが、微分方程式はTable 3の一部を変更し, VIIaに相当するX(7), およびMに関する微分方程式を:

$$dX(7)/dt = -K(7)X(7) - M(7)X(7)M$$

$$M/dt = -M(2)Y(2)M - M(7)X(7)M$$

とした。MD-805のX(7)に対する反応速度定数M(7)=0.6とした。

I. 使用計算機および誤差

本論文における計算は、すべて沖電気 if-800 model 20(演算精度16桁)を使用した。

今回行った数値積分は、最大500秒にわたった。打切り誤差の集積する500秒の時点でのZ(1)の値を、マイクロコンピュータを用いてEuler法(h=1/10)で積分した場合(A)と大型計算機(NEC ACOS SYSTEM 1,000, ACOS BASIC)を用いて、Runge-Kutta法(h=1/1,000)で積分した場合(B)を比較したところ、誤差は、 $100 \times |A - B| / B = 0.07\%$ であった。したがってこの微分方程式に関しては、マイクロコンピュータでEuler法を用いて解いても充分信頼性のある解が得られるものと考えられた。また、DTを変化させても、出力パターンに全く変化が無く、このmodel schemeの解は安定であると考えられる。このことは非線型微分方程式系の平衡解の線形安定性を考察することにより、一定の検証が可能である。数値的計算において0でない値に収束したのはY(7), Y(13), P(1), A(3), Z(1)であった。収束値からのずれを小さな量として、方程式系を線型化し、行

列形式で表現したときの係数行列を調べた結果、常微分方程式の安定性に関する基本定理⁹⁾を用いて平衡解は線型安定であることは容易に示された。また、今回用いたmodel schemeは閉鎖系としての性質を有していること、および主に不可逆反応で成り立っていることから、上記の事実は生理学的にも充分予想される事柄である。

III. 結 果

A. 基本的 simulation

1. APTT

simulationの結果をFig. 6-1に示した。すべての因子は、非活性型因子の初期値を100%として換算してある。横軸に時間(sec)をとっているが、この単位は絶対的なものではなく、微分方程式のすべてのパラメータを一定倍することにより伸縮自在な性質のものである。計算を始めた直後から活性X因子、続いて活性II因子の立ち上がりが見られ、いずれも15秒前後に最高に達するが、その濃度はいずれも数%にすぎなかった。これらに遅れてフィブリン生成が起りsigmoid curveを描きながら90秒後には、ほぼ100%に達した。この曲線が50%を越えた時点凝固時間としたのでAPTTは18.5秒となった。antithrombin IIIは緩やかな低下を示し一定値(約70%)に収束した。

2. PT

Fig. 6-2に示したように、活性X因子と活性II因子のピークはAPTTに比べて前方にshiftしその最高値は上昇した。フィブリン生成曲線は急峻な立ち上りを示し、25秒前後で、ほぼ100%に達した。PTは7.4秒となった。AT IIIはAPTTに比べて低下速度が速く、40秒前後で一定値(約60%)となった。

B. 各種病態における凝固 simulation

1. 血友病A

凝固第VIII因子の初期値を、正常値の $0.001 \mu M$ から順次低下させた場合のPT, APTTをFig. 7に示した。VIII因子の低下に伴いAPTTは指数関数的に延長したが、PTはほとんど変化が見

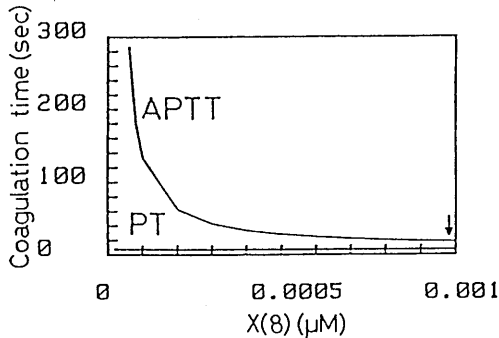


Fig. 7. Result of simulation on Hemophilia A. The arrow shows the normal concentration of factor XIII.

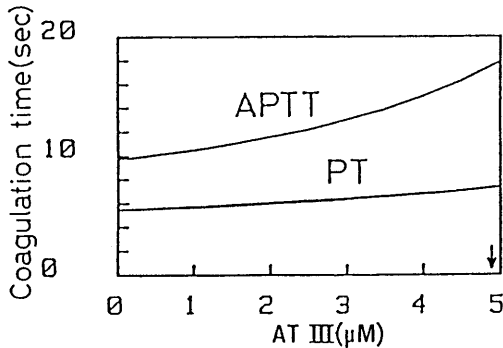


Fig. 8. Result of simulation on antithrombin III deficiency. The arrow shows the normal concentration of AT III.

られなかった。

2. Antithrombin III (AT III)欠損症

AT IIIの初期値を、正常値の5μMから順次低下させた場合のPT, APTTをFig. 8に示した。AT IIIの低下に伴い、PT, APTTともに短縮したが、その短縮の度合は、APTTにおいて顕著であった。AT IIIレベルがゼロの時、正常値に比べてAPTT 45%、PT 62%に短縮した。

C. ヘパリンおよびMD-805の抗凝固作用

1. ヘパリン

in vitro および simulation の結果を Fig. 9 に示した。*in vitro*(Fig. 9-3)では、ヘパリン濃度が上昇するにつれ APTT の著明な延長が見られるが、PT は僅かな延長が見られるにすぎなかった。simulation(Fig. 9-4)においても同様の変化が観察された。なお、ヘパリン

1μ/ml ≒ 0.54μM であり、濃度的にも両者はよく一致した。

2. MD-805

in vitro assay および simulation-1 の結果を Fig. 9 に示した。*in vitro*(Fig. 9-1)では、MD-805 濃度の上昇に伴い APTT, PT はともに延長したが、ヘパリンの場合と異り、PT の延長が APTT の延長を上回り、両者の差は減少する傾向を示し、MD-805 濃度が 12μM をこえると(Fig. 11-1), PT, APTT の逆転現象が観察された。これに対して simulation(Fig. 9-2)では APTT, PT ともに延長を見たが両者の差は広がり、*in vitro* で観察されたような両凝固時間の逆転は見られなかった。

このように、MD-805 の場合では、*in vitro* と simulation の結果が著しく異ったので、MD-805 の阻害作用部位について、活性第 II 因子以外の新たな可能性を考える必要が生じた。

in vitro で、PT の延長が著しいことから、活性第 II 因子以外の外因系の諸因子に対しても阻害作用を示す可能性の高いことが示唆された。

そこで、活性第 II 因子のほか、X, Xa, VII, VIIa, III の諸因子に対しても同時に阻害作用を示すものと仮定し、APTT, PT の差の減少傾向および逆転現象に注目して simulation 2~6 を行った。その結果、simulation 2, 3, 5, 6 (X, Xa, III, VII に対する阻害)では APTT, PT の逆転は見られず、両者の差は広がるばかりであったが、(結果示さず) II a, VIIa に対して同時に阻害をかけた場合 MD-805 濃度が上昇するにつれて、APTT, PT は延長し、その差が減少するのが見られた(Fig. 10)。この simulation では、凝固時間をフィブリノーゲンの50%がフィブリンに変換された時点としたが、*in vitro* で凝固の瞬間に反応を止めて実際にフィブリンの量を計ってみると、約70%のフィブリノーゲンがフィブリンに変換されているのがわかった(データ示さず)。そこで、Z(1)=70%(フィブリノーゲンの70%がフィブリンに変換された時点)を凝固時間と再定義し、計算時間を延長し、0~500秒にわたって simulation を行ってみたとこ

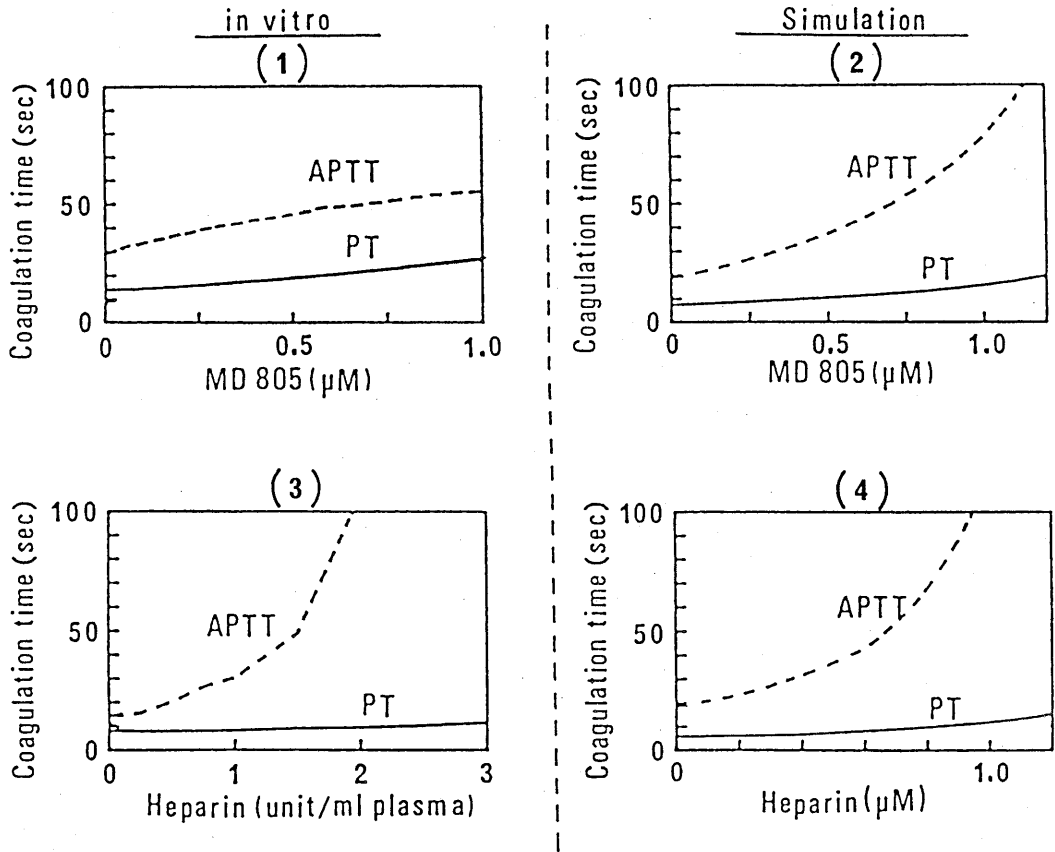


Fig. 9. 1) Result of anticoagulation effect of MD-805 (in vitro). 2) Result of anticoagulation effect of MD-805 (simulation). 3) Result of anticoagulation effect of heparin (in vitro). 4) Result of anticoagulation effect of heparin (simulation).

る, Fig. 11(2) に示したように MD-805 濃度が上昇するのに伴い, APTT と PT に差がなくな

り, APTT, PT は逆転し, $PT > APTT$ となった.

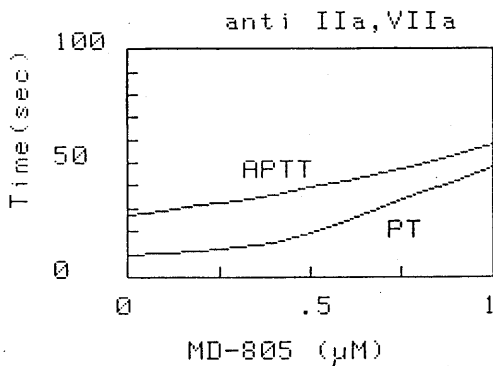


Fig. 10. Simulation pattern on anticoagulation effect of MD-805 during 100 sec. MD-805 was set to inhibit thrombin and VIIa.

IV. 考 察

本論文では, 血液凝固機構を数学モデルとして表現し, その微分方程式を解くことによって, 血液凝固機構の持つ特性を解析することを主な目的とした. 血液凝固機構のような比較的複雑なシステムにおいては, 試験管内での実験で, すべての構成因子の変化を同時に明確に捕えることは難しい場合が多い. したがって, black box としての血液凝固機構に, 異なる数種の入力刺激を与えた時に取り出される出力を, *in vitro* および simulation において比較するという手法をとることとなる. 両者が一致すれば

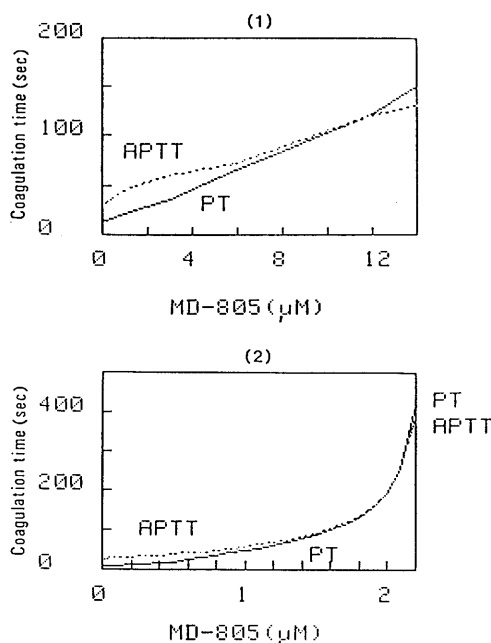


Fig. 11. (1) Result of anticoagulation effect of MD-805 (in vitro).

(2) Simulation pattern on anticoagulation effect of MD-805 during 500 sec. MD-805 was set to inhibit thrombin and VIIa.

simulation に用いたモデルは高率に確からしいといえる。本実験の場合、APTT, PT に用いた試薬が入力刺激に相当し、フィブリン生成時間 (APTT, PT) が出力となる。

各凝固因子の反応速度定数については数多くの研究があるが、あくまでも、合成基質に対するものであり、その値をそのまま simulation に用いることには無理がある。本 simulation では、変数の初期値 (凝固因子濃度) は文献的な値をそのまま使用し、APTT, PT の比が 2~2.5:1 となるようなパラメータの組み合わせを求めた。その結果 Table 2 に示したパラメータの組み合わせで APTT が 18.5 秒, PT が 7.4 秒となった (Fig. 6)。simulation における時間は、前述したように概念的なものであり、すべてのパラメータを一定倍することにより伸縮自在な性質のものである。simulation における APTT/PT 比が 2.36 で in vitro での APTT/PT 比にはほぼ一致するので、正常な状態におけ

る simulation は、このパラメータを使用することにした。この simulation で、フィブリンがほぼ 100% 生成した時点での ATIII の残存レベルは約 70% (内因性凝固時) で、in vitro での結果 (70~75%) とよく一致した。血友病 A についての simulation では VIII 因子の低下に伴い APTT の著明な上昇が見られ、PT はほとんど変化が見られず、臨床的に報告されている結果²⁾ とよく一致した。simulation で VIII 因子のレベルが正常の 50% を切ると APTT の延長が著明となるが、臨床的にも VIII 因子レベルが 50% を切ると関節出血などの症状が著しくなることが報告²⁾ されており、simulation の結果とよく相関する。

ATIII レベルの低下は特に APTT の短縮に強い影響を与えることが simulation において示唆された (Fig. 8)。

ヘパリンの抗凝固作用についての simulation では、Heparin-ATIII complex の濃度が増加するにつれ APTT の延長が著明となり、in vitro における結果とよく一致した。

以上のように、数学モデルを用いた simulation では、血友病、ヘパリンの抗凝固作用などの外乱に対して、in vitro とほぼ同じ出力パターンが再現され、現在提唱されている凝固機構で上記の現象を十分説明できることがわかった。

ところが MD-805 の抗凝固作用の simulation では Fig. 9 に示したように in vitro の結果とは一致しなかった。その理由として、

- ① 現在考えられている凝固システムがまだ不完全 (未知の経路または凝固因子の存在)
- ② MD-805 が IIa 以外にも阻害作用を持つ。
- ③ 前二者が同時に存在する場合。

が考えられた。ヘパリンその他の実験結果から、この凝固システムは大筋において正しいと考えられたので、②の理由すなわち IIa 以外の因子に対する阻害について検討を加えたところ、IIa, VIIa に同時に阻害をかけたとき、APTT, PT の逆転が見られることがわかった。IIa とともに、VIIa 以外の因子にも阻害をかけた場合は、いずれも APTT, PT の逆転現象は

見られなかった。逆転がおこるのは、*in vitro*では120秒の時点(Fig. 11-1)であるが、simulationでは200秒の時点(Fig. 11-2)であった。APTT, PTの延長のパターンは*in vitro*とsimulationでは異っていたが、この差異は、MD-805の凝固阻止反応にさらに未知の機構が存在することを示唆する。しかし、simulationにおいて、二つの出力結果(APTT, PT)が凝固時間の逆転という点で実験事実と同じ結果を示したことは大きな意味を持つと考えられる。今後、実験的にMD-805のVIIaに対する阻害作用が証明されるものと期待される。

以上、数学モデルを用いて、凝固システムをsimulateし、システムの特性を探ることによって、現在提唱されている血液凝固機構の妥当性に検討を加えた。今回用いたモデルは非常にroughなものであり、実際には、フィブリンノーゲンの重合反応一つをとってみても、さらにいくつかの中間体を経るので、モデルはより複雑になってくる。モデルの規模が大きくなるとより正確なsimulationが期待できる反面、演算時間が長くなったり、適当なパラメータの組み合わせを求めることが事実上困難になったりするというデメリットも生ずる。マイクロコンピュータを用いたsimulationでは、両者の兼ね合いをよく考慮すべきであろう。simulationの方向付けとしては前述のように、できるだけ正確なモデルを用いる方法と、検討しようとする対象に的をしぼり、他の部分は一つのblack boxとして扱う方法とが考えられる。後者の立場に立つと、本稿で行ったsimulationでは、第IX因子以下の制御機構が問題となるので、第XI因子以上は、単に内因系凝固のトリガーおよび凝固情報の遅延システムとして表現されることになり、モデルは簡素化される。マイクロコンピュータを用いる場合、誤った簡素化を行わない限り後者の方法が効率的であろう。simulationのもう一つの方向付けとして、前述したような比較的複雑な系を扱うのではなく、変数がせいぜい10個以下の簡単な系を扱う方法が考えられる。従来、生体内物質の変化については、

生化学的手法で、その反応に関与する物質を単離し、その結果から、反応過程を推測していた。この推測された反応機構をもとにsimulationを行い、*in vitro*でのproductの生成パターンと比較することでこの反応機構の検証が可能となる。今後、*in vitro* assayとsimulationを組み合わせることによって、black boxとして扱わざるを得なかった問題の解明が可能になるものと思われる。

V. 要 約

血液凝固機構を数学モデル(連立微分方程式)に置き換え、さまざまな外乱に対するシステムの出力パターン(PT, APTTに相当する凝固時間)と*in vitro*での結果を比較検討することにより、凝固モデルの妥当性について考察した。その結果、

- ①VIII因子欠損症
- ②antithrombin III欠損症
- ③ヘパリンの抗凝固作用

については、simulationの結果は、実験値および、臨床報告とよく一致したが、

- ④合成抗トロンビン物質MD-805の抗凝固作用では、simulation結果は*in vitro*での結果と一致しなかった。そこで、MD-805がIIaの他VIIaに対しても、阻害を示すものと仮定してsimulationを行ったところ、*in vitro*での結果と類似の出力パターンが得られ、MD-805がVIIaに対しても阻害効果をもつことがsimulationの結果より示唆された。

謝 辞

本研究にあたり、マイクロコンピュータを用いたSystem-Dynamicsの運用について、貴重な御助言をいただいたシステムダイナミクス学者小玉陽一氏に深く感謝いたします。

References

- 1) Forrester, J. W.(1961)Industrial dynamics, 1st Ed., M. I. T. Press, Cambridge U. S. A.
- 2) 福武勝博, 藤巻道男, 長尾 大(1981)血友病, 第一版, 血友病の診断, 全国ヘモフィリアの会, 名古屋

- 3) Gill, S. (1951) A process for the step-by-step integration of differential equations in an automatic digital computing machine, Proc. Cambridge Philos. Soc., **47**, 96-108
- 4) 権守日出海, 前川 正(1982)血液と γ カルボキソグルタミン酸, 代謝, **19**, 875-886
- 5) Guyton, A. C., Coleman, T. G. & Granger, H. J. (1972) Circulation: Overall regulation, Annu. Rev. Physiol., **34**, 13-46
- 6) 小玉陽一, 内海武士, 合田周平 (1973) BASIC によるシステムダイナミックス, 共立出版, 東京
- 7) Okamoto, S., Hijikata, A., Kikumoto, R., Tonomura, S., Hara, H., Ninomiya, K., Maruyama, A., Sugano, M. and Tamao, Y. (1981) Potent inhibitor of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No 805. The importance of stereostructure of its hydrophobic carboxamide portion., Biochem. Biophys. Res. Commun., **101**, 440-446
- 8) 戸川隼人(1979)計算機のための誤差解析の基礎, サイエンス社, 東京
- 9) 山本 稔(1979)常微分方程式の安定性, 実数出版, 東京



第16回東北生理談話会

日 時：1983年11月19日(土) 12:00~20日(日)12:00

場 所：仙台市良陵会館大会議室

当番幹事：東北大学医学部第一生理 西山明徳

1. モルモット輸精管のノルアドレナリンによる収縮とそのイオン依存性

泉井 亮, 猪又八郎 (東北大, 医, 応用生理)

モルモット輸精管の縦走平滑筋の外因性ノルアドレナリン (NA) による収縮と膜電位変化を Single Sucrose-gap 法を用いて記録した。本組織は 80mM-K による反応から、脱分極により Ca イオン依存性の活動電位を生じ収縮が発生する。さらに、外液の Na イオンを完全にとりのぞいても、十分な活動電位を生ずることが、あらかじめ確かめられた。本組織は NA の投与によって2つの成分からなる収縮、すなわち、小さな第1収縮と数秒の遅れでそれに続く大きな第2収縮が得られた。第1収縮は膜の脱分極のみ伴っており、膜電位が閾値に達して、活動電位の発生とともに第2収縮が始まった。これらの反応は α -blocker 投与によって消失した。Ca-free 液での NA による反応は、収縮は全く生じず、小さな脱分極を呈したのみであった。Na-free 液では、第1収縮はむしろ増大し、これに伴って脱分極も持続したが、閾値までは到達できず、そのため、活動電位、第2収縮は生じなかった。以上の結果、NA は α -receptor を介してまず外液から細胞内へと Ca の移動をひきおこし細胞内 Ca 濃度の上昇によって、Na 透過性を亢進させて十分な脱分極を生じ、活動電位の発生によって収縮をひきおこすものと考えられる。

2. 活動筋を伸展したあとに残る余剰張力の成因

八木直人, 松原一郎 (東北大, 医, 第一薬理)

収縮中の骨格筋に外力を加えてゆっくり伸展すると、張力は伸展のあいだ上昇を続ける。伸展が終わってから、伸展完了時の筋長を保ったまま収縮を続けると、応力緩和が起こって張力が徐々に低下し、やがて一定の値に落ち着く。その値は、同じ長さにおける等尺的強縮張力よりもはるかに大きい。この余剰張力の成因に関しては、(1)サルコメアの長さの不揃いによるという説、(2)クロスブリッジの伸展によるという説、(3)それ以外の弾性要素の伸展によるという説、などがある。

高速 X 線回折法を使い、カエルの縫工筋が伸展後に余剰張力を発しているときのクロスブリッジの配列を調べ、等尺的強縮の場合と比べた。等尺的強縮時のクロスブリッジは、ミオシンフィラメントに沿って 14.3 nm の間隔で配列し、アクチンと反応している。伸展時には、クロスブリッジの配列が乱れ、その乱れの程度に比例して張力が増す。応力緩和のあと、余剰張力が出ているときも、やはりクロスブリッジの配列が乱れている。乱れの程度と余剰張力の大きさの関係は、伸展時に見られた比例関係と同じである。これらの結果から、筋の伸展によってクロスブリッジが引き伸ばされ、応力緩和が済んでも、クロスブリッジが完全には元の長さには戻らないため余剰張力が発生すると結論した。

3. 二連筋長変化に対する骨格筋 Skinned fibre の張力応答

飯野正光, R. M. Simmons* (東北大, 医, 第一薬理・MRC Cell Biophysics Unit, London*)

最大収縮中のカエル骨格筋 skinned fibre の長さをわずかにだけ速かに短縮させると、強縮中の生筋と同様の一連の一過性張力応答が観察される。すなわち、短縮と同時に張力は低下し(第1相)、つづいて速かな回復が見られ(第2相)、一旦回復が非常に遅くなり(第3相)、その後ゆっくりと元の張力へ戻っていく(第4相)。Skinned fibre の実験液の Mg ATP 濃度を生理的な 5 mM から下げていくと、第3相はそれに伴ない不明瞭になる。Skinned fibre の長さを最初の筋長変化から数 ms 後に元に戻すと、第1相と第2相に対応する速い張力変化(ただし方向は逆)に続いて、張力は等尺性張力を undershoot する。5mM-Mg ATP では、第3相の最中に筋長を元に戻すと undershoot の大きさは最大になる。低 Mg ATP 濃度では undershoot は小さくなり、最大に達する時間も延長する。

Undershoot の大きさは、最初の筋長変化に引き続いて解離するクロスブリッジの数に依存すると考えられ、高 Mg ATP で顕著にみられる第3相はクロスブリッジの解離による可能性が考えられる。低 Mg ATP

では第3相が不明瞭になり undershoot も小さくなるが、これはクロスブリッジの解離速度が小さくなり結合速度に近づくためと考えられる。

4. 導出方法の差異による下腿筋のMH波の変動

二唐東朔, 伊藤和夫*, 野田美保子(弘前大, 医短, 作業療法学科・理学療法学科*)

導出電極の部位差, 導出法の違いや下腿筋を構成する各筋由来の電位が互いに干渉するために, 後下腿筋の誘発筋電図のM波とH波は複雑な波形を呈する。今回, 同名筋のMH波をできるだけ分離することを目的として, その記録法を検討した。単極誘導法により, 後下腿部の中心線より2 cm 外側の矢状線上に4 cm 間隔に設置した7個の導出電極を用いてMH波を記録すると, 下膝部と後下腿の頂高部の間では陰性のM波と陽性のH波が記録されるが, 頂高部と足首の間では陰性M波は殆ど消失し, 陽性のH波だけが記録される。双極電極法による各電極間での記録では, 陰性M波の振幅は後下腿の頂高部に近づくにつれ増大し, その後に極性が陽性になる。この陽性M波の振幅は後下腿の頂高部より足首に近づくにつれ減少する。一方, H波に関しては, 小振幅の陰性H波は下膝部付近のみで記録されるが, 陽性のH波は後下腿部全般で記録される。以上の成績から, 陰性M波は腓腹筋由来の波で, 陽性のそれはヒラメ筋由来のものと推察される。したがって, 下腿における同名筋由来のMH波は単極導出法を用いて, ヒラメ筋由来のものを記録すべきである。また, 双極導出法では下腿部のヒラメ筋皮膚上の部位と対称的位置にある脛骨皮膚上との間での導出がそれに代わることが判明した。

5. Plasma extravasation による飲水促進作用

和泉博之, 青木 健 (東北大, 歯, 生理)

血管の透過性亢進によって起る plasma extravasation が レニン-アンギオテンシン系を介して飲水促進を惹き起すことが以下の実験により明らかとなった。(1)ヒスタミン遊離剤である compound 48/80 をラットに皮下注射すると, 用量反応的に plasma extravasation, ヘマトクリット値, 血漿レニン活性, 飲水量が何れも増加した。(2)上記の compound 48/80 の作用はヒスタミンの H_1 -受容体阻害剤(トリベレナミン)により特異的に抑制され, ヒスタミン H_2 -受容体阻害剤(シメチジン), アドレナリン β -受容体阻害剤(プロプラノロール)では影響されなかった。(3)両側腎を摘出したラ

ットでは compound 48/80 投与後ヘマトクリット値の増加はみられるが血漿レニン活性増加, 飲水促進効果は消失した。以上より compound 48/80 による飲水促進作用は, 遊離したヒスタミンによる血管透過性亢進が plasma extravasation を誘起し, その結果としての hypovolemia が腎傍糸球体細胞よりレニンを遊離させ, 血中アンギオテンシン I, II を増加させることによって起ると考えられる。

6. 体位変換時の血圧変動—ポリグラフィーによる検討

武尾照子, 菅世智子, 五十嵐勝朗*(弘前大, 医, 第一生理・小児科*)

体位変換による動脈血圧の変化については, 多くの報告が行われているが, その際の血圧調節機序は, 必ずしも解明されていない。

今回, 私共は健康成人について, 体位変換時に動脈血圧を測定し, さらに頭頂, 眼瞼, 母指球MV, 心電図, PTG, 脳波, 呼吸曲線をも同時記録し, 末梢血管抵抗と心拍出量の面からポリグラフ的に検討した。なお, 頭頂, 母指球MVは, 周波数分析装置により帯域周波数面から分析された。

まず, 臥位から立位への体位変換では, 約20%に最大血圧下降(10mmHg以上), 5%に上昇ならびに, 25%に最小血圧上昇(5mmHg以上), 15%に下降が認められた。頻脈群と安静時血圧が比較的高い群では, 最小血圧は通常上昇した。また, 他動的に臥位から頭部上位20, 40度に変換すると, 20度では50%に最小血圧上昇, 40度では70%に最小血圧上昇と40%に心拍数増加(10%以上)が認められた。頭頂MVの主な振動は, 頭部上位傾斜時に減弱し, 特に徐脈群では著明に減弱した。PTGも, 頭部上位の傾斜で著明に減弱した。頻脈群では最大血圧の上昇傾向が見られ, 徐脈, 中等度脈拍群では心拍数が有意に増加した。

以上の結果に, おもに自律神経緊張の面から, 2, 3の考察を加える。

7. 歯周組織の温度変化ともなう歯根膜圧受容器の応答性の変化

刈田啓史郎, 田端孝義 (東北大, 歯, 生理)

歯根膜圧受容器は, その応答特性から4種類の存在が考えられていたが, 最近, 遅順応性ユニットの1種類しか存在しないという報告(Linden 1983)がある。そこで, この遅順応性ユニットが, 全て同じ種類の歯

根膜圧受容器から導出されているのか、これを確かめる目的で、歯周組織の温度を変化させ、それに伴って生ずる歯根膜圧受容器の応答性の変化を調べた。実験はネブタール麻酔ネコの眼球摘出後、上顎犬歯歯根膜を支配する上歯槽神経の枝から犬歯の機械的刺激(ランプ波状)に応答する単一神経放電を記録した。歯周組織の温度は、犬歯歯髓腔を切削拡大した後、温または冷の Ringer 液で灌流して 8~45℃の間で変化させた。その結果、歯根膜圧受容器には、低温(20℃以下)、中温(20~35℃)、高温(35℃以上)、それぞれで最大応答(刺激当りスパイク数)をする3群が存在することを見出した。しかしながら、これら3群の応答性の違いが、異なる3種の受容器の温度特性から生じたものであるのか、あるいは、温度の変化によって生じた歯根膜組織の形態的变化が、ただ一種からなる歯根膜圧受容器に異なる応答性を生じさせ、あたかも3種類の受容器が存在するかのように見せかけているのか、さらに検討が必要である。

8. 歯牙の圧刺激による大脳皮質誘発電位の時間的変化

平 孝清, 松本範雄, 染井宏祐, 奥田和久, 佐藤 匡, 鈴木 隆, 渡辺義夫*(岩手医大, 歯, 生理・岩手大, 工, 情報組織*)

大脳皮質体性感覚野におけるニューロン集団の感覚情報処理過程を3次的に解析する目的で計測制御システムを開発し、ついで動物実験を行なった。計測系は、データのA/D変換と一次ストアを行なうデータ記録系、記録電極を3次的に駆動する電極位置決め系、そして応答データの数値解析と画像解析を行なうデータ解析系の3系統から構成される。ネコの左右の犬歯に振幅や速度を変数として圧刺激を与え、これに対する誘発電位応答を前冠状回の体性感覚口腔野(SI)で記録した。まず大脳皮質表面において、応答焦点部位を中心として記録電極を200~400 μ m間隔で格子状に移動して電位分布を計測した。その結果、同側犬歯の歯根膜感覚投射部位は対側犬歯のそれよりも吻側に位置すること、応答電位の振幅は圧刺激の速度に大きく依存すること、一次陽性電位と、これに続く一次陰性電位の最大振幅の得られる部位とは極めて接近していることなどが明らかになった。応答電位分布の時間的変化はディスプレイ装置上に動画像として示され、ニューロン集団の興奮過程を視覚的にとらえることが可能となった。これらの手法はさらに大脳皮質内での

興奮過程の解析へ適用できるものと考えられる。

9. コンピューター画像処理型光学顕微鏡と細胞内運動の微細観察

後藤秀機, 稲田捷也, 吉田昌男, 佐藤 誠(岩手医大, 第一生理, 細菌)

R. D. Allen によって発表されたコンピューター画像処理型光顕システムは、光顕像をビデオカメラで電気量に変換し電子回路的にコントラストを増強する。また、レンズの傷やホコリによる余計な background 像をコンピューターで引き去り細胞の像を改良する。このようにして分解能、検出能が格段に改良される。われわれはこのシステムを利用して、ラット脳下垂体前葉のクローム細胞(GH₃)を観察した。光学系としてはノルスキー型微分干渉装置を使用した。多くの顆粒が観察できた。これらは核を除き殆ど顆粒が運動していた。それらの運動を、①slow dislocation(速度 0.1 μ m/sec 以下)、②saltation(速度 1 μ m/sec 程度)、③oscillation(局所的で方向性がなく、全体として移動しない)の3種類に分類できる。微小管の脱重合剤であるコルヒチン(1mM)作用下でも運動は停止しなかった。GH₃細胞の刺激ホルモンである Thyrotropin Releasing Hormone(3 μ M)投与により顆粒運動は1分程度で完全に停止した。Ca イオノフォア(A23187)でも同様な停止が見られた。現在、顆粒運動の機構と生理学的意味について更に研究を進めている。

10. 組織のやわらかさ、硬さを測る

塚原 進(福島医大, 第二生理)

1. 生体組織のやわらかさ硬さ Consistence は弾性膜につつまれた粘性の大きい流体の集合と考えると、その計量化は非常に難しくなる。そこで必要となるのは、同じような物性の素材を求めて、それと生体を比較する方法をとることである。TX-150 という材料はモノアミンと寒天の粉末の混合したもので加える水の量によりその粘度は 10⁴~ 以上自由に変えることができる。この粉末を各種の繊維に(ビニールスポンジなど)まぶし、水を加えると、指で押した感覚では生体に非常に近いやわらかさの試料をつくることができる。水の量を変えて10段階のやわらかさの試料をつくり、たとえば鼻光、耳垂、唇などと比較して、殆どの被検で一致するやわらかさのものをえらぶ。これを一応の基準とする。

2. 計測装置は、直径7mmのアクリル管でこれを

試料に当てて管内を陰圧にする。当たった部分は管内に吸上げられるのでこの吸上げ高さを差動変圧器で計測し、陰圧の量をX軸、吸上げ高さをY軸にとるとその曲線の勾配がやわらかさを示す。やわらかいほど勾配が大、硬いものは小さい。生体でこの記録をとるとほぼ直線であるので、生体のやわらかさの成分はこの方法で計る限り、弾性成分が大部分である。前記試料についてみると、指数関数的な曲線となり、粘性成分が分かる。

11. オッシロスコープの回転掃引

片平清昭, 堀尾裕幸, 鈴木伸夫, 永井 宏, 塚原進 (福島医大, 第二生理)

二現象オッシロスコープの垂直軸と水平軸に入れる交流信号の位相を 90° ずらせばリサージュ図形が円形となる。位相の 90° 移相法としては CR 回路やトランスを用いる回路などがあるが、いずれも、周波数が変わると振幅が変化したり、位相が変動したりして安定性が悪く実用的でない。そこで、演者らは $\sin \cdot \cos$ ポテンシオメータを用いる方法を工夫してみた。 $\sin \cdot \cos$ ポテンシオメータは内部のスライダが機械的に 90° ずれた位置についていてシャフトを回転させると $\rightarrow E \rightarrow \rightarrow E \rightarrow +$ と何回転でもできるようにしており、入力電圧が \sin カーブと \cos カーブの電圧として同時に出力されるものである。本法では、心電図や脳波等の生体情報を一旦トランジェントメモリー装置に記憶させておく。次に DC モーターでポテンシオメータとロータリーエンコーダーを同時に回転させてクロック信号を作る。このクロック信号によってトランジェントメモリーから記憶させておいた生体信号を読み出して、位相移相回路を介してオッシロスコープ上に円形掃引表示させる。心電図や脳波は円形掃引することにより、中心から遠ざかる方向の情報が誇張され、特異なパターンが形成されるので、従来、判読しにくかった部分が改善される場合もある。

12. モルモット海馬ニューロンに対する無グルコースの効果

宮川博義, 金子健也, 加藤宏司 (山形大, 医, 第二生理)

モルモット海馬の薄切脳切片標本を用い、海馬錐体細胞の電気的応答が、無グルコース時にどのような変化を示すか検討した。

CA1 領域の錐体細胞層に記録電極を刺入し、約 1

mm 離れた電極対より電気刺激を与えると、潜時の異なる 2 つの陰性波が記録された。灌流液を低 Ca^{2+} 濃度 ($0.2mM$) にし、シナプス伝達を遮断する実験から、潜時の短い応答はシナプスを介さぬ応答であり、潜時の長い応答はシナプスを介した応答であることを確認した。灌流液を無グルコースにすると、潜時の長い応答は 10~25 分後に消失した (7/7)。一方、潜時の短い応答は少くとも 1 時間は持続した (6/6)。無グルコース条件に変えた後、40 分以内にグルコースを含む灌流液に戻すと、消失していた潜時の長い応答は回復した。60 分後では回復しなかった。

以上のことより、モルモット海馬薄切脳切片内の錐体細胞においては、無グルコース時にシナプス伝達が 10~25 分で遮断され、一方、細胞体は少くとも 1 時間は電気的活動を維持することがわかった。

13. ウサギ翼口蓋神経節細胞の電気的特性

星野忠彦, 吉崎克明, 古谷野速雄 (秋田大, 医, 第二生理)

翼口蓋神経節細胞について細胞内導出を行ない、節細胞の電気的特性を調べた。また、色素 (lucifer yellow) を細胞内に電気泳動的に注入し、細胞の形態を観察した。

節細胞の膜抵抗 (R_N) を計測した。 $R_N = 30.5 \pm 15.5 M\Omega$ ($n=40$) であった。これら節細胞について peeling 法による過分極性緊張電位の解析を行なった。翼口蓋神経節細胞の緊張電位は時定数の異なる 2 成分から主として形成されていることがわかった。すなわち 2 成分とは、胞体に起因すると考えられる時定数 (τ_0) を持つ部分と、胞体以外の主として樹状突起に起因すると考えられる時定数 (τ_1) を持つ部分である。 $\tau_0 = 8.5 \pm 4.8 msec$ ($n=40$), $\tau_1 = 1.3 \pm 1.2 msec$ ($n=40$) であった。これらをもとにして、細胞体に対する樹状突起のコンダクタンス比 (ρ) を次の式を用いて求めた。

$$\rho = (G_N \tau_0 / I) \sum_{i=0}^{\infty} (C_i / \tau_i - 1)$$

G_N は 1 個の節細胞の総合コンダクタンス、 τ_0 は胞体 ($i=0$) の膜時定数、 I は通過電流、 C_i は i 番目の電気的コンパートメントの常数、 τ_i は i 番目の電気的コンパートメントの膜時定数である。 $\rho = 2.2 \pm 2.0$ ($n=40$) であった。この ρ の偏差は、細胞内染色された胞体の大きさ、形状、突起の数および長さが、細胞によりさまざまであることとよく一致していると考えられた。

14. ウサギ耳神経節細胞の電気的特性

吉崎克明, 星野忠彦, 古谷野速雄 (秋田大, 医, 第二生理)

耳神経節細胞について細胞内導出を行ない, 膜レベルにおけるその電気的特性を調べた. そのうちの数個の細胞に関しては色素の細胞内注入によりそれらの形態を観察し, 電気的特性と比較検討した.

節細胞の膜抵抗値 (R_N) は, $R_N = 40.8 \pm 32.4 M\Omega$ ($n = 91$) であった. これら節細胞に関して peeling 法にしたがって, 過分極性緊張電位を時間について解析して細胞体に対する樹状突起のコンダクタンス比 (ρ) を算出した. 緊張電位は細胞体自身に起因する時定数 (τ_0) と細胞体以外主として樹状突起に起因する時定数 (τ_1) の異なる 2 つの成分から成立していることがわかった. それらの値は $\tau_0 = 9.2 \pm 7.2 \text{ msec}$, $\tau_1 = 1.1 \pm 1.1 \text{ msec}$ ($n = 91$) であった. 算出されたコンダクタンス比の値は $\rho = 1.7 \pm 1.1$ ($n = 91$) であった. 一方, 節細胞をルシファーイエローで細胞内染色して観察したところ, 細胞体の大きさ ($20 \sim 40 \mu\text{m}$), 形状, 樹状突起の数および長さはいろいろであった. したがって耳神経節には電気的特性においても形態的特徴においても単純なものではなく, 多種多様な細胞が存在すると思われる. これらのことを考え合せると, 細胞体に対する樹状突起のコンダクタンスの比 (ρ) が電気的特性を表現する重要なパラメータの一つとなりうると考えられる.

15. 成人末梢血および臍帯血中に存在する I 抗原陽性赤血球の検出および定量について

氏家和子, 寺沢 崇, 松田 稔, 伊藤俊晴* 葛西四郎 (東北歯大, 生理・福島県立医大, 小児*)

胎生期造血より成人期造血への移行に際して, 特に赤血球中のヘモグロビン分子種 (HbF \rightarrow HbA), グロビン鎖 ($^G\gamma$ 鎖 \rightarrow $^A\gamma$ 鎖), 炭酸脱水酵素 Ii-antigenic determinants などの変換 (Switching) が起こる. 今回, この Switching 現象を single red cell level で解析する試みとして赤血球表面に存在する I-抗原の変化を検索したので報告する.

対象は, 健康成人末梢血および正常満期分娩者臍帯血を用いた. 洗滌赤血球 $5 \sim 6 \times 10^8$ 個を慢性寒冷凝集素症患者より得た抗 I 血清 (monoclonal anti-IgM) を加え, 4°C にて 3 hrs 放置. その後, Rabbit-anti-IgM FITC を加えて 4°C にて 2 hrs 放置した. 蛍光顕微鏡にて観察し, RBC2000 個中の I-陽性赤血球の比率を求めた. 健康成人 14 例での I-陽性赤血球の出現頻度

は, $57 \pm 8\%$ また, 臍帯血 8 例では, $1.3 \pm 0.9\%$ であった. ABO 式血液型による影響は, 本実験条件では認められなかった. また, I-陽性赤血球の算定の精度を確認するため, 既知の割合で, 臍帯血と成人血を混合し, I-陽性赤血球数を算定した結果, 有意に直線的関係が得られた.

16. 13(D₁) trisomy 患児にみられた Hemoglobin Switching の遅延について

寺沢 崇, 松田 稔, 氏家和子, 伊藤俊晴*, 葛西四郎 (東北歯大, 生理・福島県立医大, 小児*)

13 trisomy 症候群は多発性奇形を呈する極めて予後不良で稀な染色体異常である. 本症に伴う血液学的異常としては HbF が高値を示すことが知られている. われわれはこの Hb 合成の転換機構を解明するための一助として, また 13 trisomy の病態を解析する目的で本症患児末梢血中の赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) level でのグロビン鎖合成について検討した. 患児は, 生後 2 カ月 2 例, 7 カ月 1 例, また, 対象として, 生後, 6 ~ 8 カ月正常小児 3 例, 臍帯血 3 例, 胎児肝 (胎生 12 週) を用いて, E_{po} とともに常法にしたがって BFU-E の培養を行ない, ^{14}C -アミノ酸で BFU-E コロー中で合成されてくる Hb を標識した.

グロビン鎖分析は, 等電点電気泳動法で行ない, Autoradiography により検出, densitometric tracing により各グロビン鎖の合成割合を求めた. Control として用いた正常小児末梢血, 臍帯血, 胎児肝 BFU-E の $\gamma/(\gamma + \beta)$ の割合は $0.21 \sim 0.27$, $0.37 \sim 0.44$, 0.91 また $^G\gamma/(^G\gamma + ^A\gamma)$ は $0.45 \sim 0.48$, $0.50 \sim 0.56$, 0.71 であった. 一方, 患児の場合, $^G\gamma$ 鎖合成割合は, $0.68 \sim 0.78$, γ 鎖合成割合は $0.68 \sim 0.78$ と胎児肝 BFU-E と同様のグロビン鎖合成割合を示し, Hemoglobin Switching の遅延が BFU-E level で起っていることが認められた.

17. 赤血球内 HCO_3^- 移動にともなう Pco_2 の変化について

下内章人, 新関久一, 望月政司 (山形大, 医, 第一生理)

赤血球内に HCO_3^- が入ると, Pco_2 が上昇し, また, HCO_3^- が出ると Pco_2 が下降する. その結果, 赤血球内外での HCO_3^- の移動に伴い, CO_2 が逆方向に拡散することが, 新関らにより報告されているが, ここでは, Pco_2 の変化 (ΔPco_2) と赤血球内外での HCO_3^- 濃度の変化 ($\Delta(\text{HCO}_3^-)$) との間の定量的な相関を検討し

た。

$P_{CO_2}=38$ Torr でトノメータにかけた CO_2 含量既知の赤血球浮遊液と同一 P_{CO_2} の HCO_3^- 水溶液とを等量混合し、閉じた系内で充分平衡に達した後、 P_{CO_2} 、 CO_2 含量などを測定し、赤血球内外での $\Delta(HCO_3^-)$ を推定した。なお Hct. は混合後 8%, 20% および 30% になるように調整した。2mM HCO_3^- 赤血球浮遊液と 40mM HCO_3^- 水溶液とを混ぜた HCO_3^- の内向き移動の実験では、いずれの Hct. でも 30~40Torr の P_{CO_2} の上昇がみられ、逆に、40mM HCO_3^- 赤血球浮遊液と 2mM HCO_3^- 水溶液とでは 10~15Torr 減少した。混合直後の P_{CO_2} 、赤血球内外の HCO_3^- 濃度および $\Delta(HCO_3^-)$ を用いて Henderson-Hasselbalch の変形式から、 ΔP_{CO_2} を算出し、実測値と比較したところ、両者はよく一致した。また ΔP_{CO_2} は、 HCO_3^- 移動量のみならず、赤血球内 HCO_3^- の初期濃度および Hct. に依存することがわかった。

18. 赤血球内への HCO_3^- 移動速度の測定

新関久一、望月政司 (山形大, 医, 第一生理)

赤血球内外への HCO_3^- イオン移動により、細胞外 pH が著明に変化し、その要因として、 HCO_3^- イオン変動そのものと、それに伴う P_{CO_2} の変動が考えられた。この pH 変化を 4-methylumbelliferone (4-MU) の蛍光を利用し、stopped flow 装置を用いて測定、 HCO_3^- イオンの移動速度について検討した。NaCl: 106.5mM, KCl: 3.5mM, $NaHCO_3$: 40mM の溶液中にヘマトクリット (Ht.) が 15% となるよう赤血球を浮遊し、 P_{CO_2} を 38Torr に保つ。一方、同一 P_{CO_2} で NaCl: 144.5mM KCl: 3.5mM $NaHCO_3$: 2mM の溶液を浮遊液と 1:1 の割合で急激に混合し混合後の pH を測定した。血液は遠心分離後、血漿を除去し、予め 40 μ M の 4-MU を加えた被験溶液で三回洗滌後、同溶液に赤血球を浮遊させた。また、細胞外での反応が律速するのを防ぐため 20mg/100ml の濃度で炭酸脱水酵素を加えた。Inward HCO_3^- shift では pH は平均で 7.35 から 7.12 まで下降し、 P_{CO_2} は 28Torr ほど上昇した。pH 変化の half-time は 150msec であった。また Cl^- 濃度差を減少させた実験では、若干 pH, P_{CO_2} , HCO_3^- ともに変化量が増え、half-time は 120 msec であった。逆に、outward HCO_3^- shift の場合、pH は 7.37 から 7.49 まで上昇し、 P_{CO_2} は 8.5Torr ほどの減少を示した。いずれの場合も 90% 平衡に達するのに 0.5 秒を要していた。赤血球内への CO_2 拡散速度の

データを用いることにより HCO_3^- イオンの移動速度は half-time で 60~70msec であることが推定された。

19. 陸棲腹足類の歩行活動にみられる光遮断応答の閾照度

小笠原卓、田崎京二 (東北大, 医, 第二生理)

陸棲腹足類アフリカマイマイの歩行活動量をランニング・ホイールを用い連続記録し、光遮断直後に一過性の活動量減少 (光遮断応答) が起ることを見出した。明暗交替 (LD14:10) に動物を同調させた後、活動期である暗期に短時間青色光照射して光遮断応答を調べた。恒温 (22.0 \pm 0.5 $^{\circ}$ C)・高湿の条件で実験を行い、以下のことが示された。1) 3分間の光照射で応答がみられた。2) 一定時間の光照射を反復すると応答性が低下した ("慣れ")。3) 15分間の光照射の反復によっては "慣れ" がみられなかった。4) "慣れ" が生じた場合、光照射時間を 1分間長くすることにより応答性を回復することができた ("慣れの解除")。5) 15分間の光照射により応答の起る閾照度を調べた。光強度が 3, 3 \times 10 $^{-4}$ および 3 \times 10 $^{-5}$ μ w/cm 2 で明瞭な応答がみられたが 3 \times 10 $^{-6}$ μ w/cm 2 の光強度では応答性にばらつきが生じた。

20. 午後に観察されたカエル視神経切断後の ERG b 波振幅増大

長井吉清、田崎京二 (東北大, 医, 第二生理)

最近、脊椎動物においても、ハト、ウサギ、イグアナの ERG に日周期変動が報告されてきている。われわれは、アフリカツメガエルで同様の変動に気付いたので、遠心性神経の確認されているウツガエルを用い、網膜機能の日周期変動に対する遠心性神経の役割を調べた。(1) b 波は昼から夜にかけて漸減し、夜に小さい。(2) 夜に一侧の視神経を切断しても、b 波は小さいままで、両眼の ERG に差は生じない (n=4)。(3) しかし、b 波が減少する午後に切断すると、漸減の割合は切断側で小さく、非切断側に比べて明らかな b 波振幅の増大が観察された (n=3)。この時、a 波振幅には左右差を認めなかった。

21. 閃光誘発眼瞼電位変動の性質—おもに順応の面から—

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

閃光刺激により眼瞼に誘発される眼輪筋反射の指標

として誘発眼瞼電位変動を誘発眼瞼 MV 反応, ERG, EOG, 誘発脳波反応と同時記録し, それぞれの平均加算反応を求めて主に順応の面からポリグラフ的に検討した。

健康成人の覚醒安静閉眼時における閃光誘発眼瞼電位変動には, 頂点潜時約 60msec の EMG 性成分と比較的潜時が短かく同時記録の ERG の a, b 波に対応する成分と比較的潜時が長く同時記録の EOG に対応する徐波成分が出現した。これらの成分は被験者の意識水準と密接に関与して変化し, 脳波に反映される stage 2 の睡眠状態では ERG 性以外の成分は消失した。明順応から暗順応状態への進行にしたがって, 誘発眼瞼電位変動の各成分は振幅が増強したが, 潜時はほとんど変化しなかった。また, 暗順応から明順応状態へ移行すると, 誘発眼瞼電位変動の各成分はその振幅が減弱したが, 潜時はほとんど変化しなかった。

以上の結果から, 閃光誘発眼瞼電位変動の各成分の暗順応による振幅の増強と, 明順応による減弱は, 網膜の閾値が低下または上昇することにより眼輪筋反射と瞬目に伴う眼球運動の反射中枢の活動性が変化して, 両者の効果器興奮が促進あるいは抑制することによると考えられる。

22. 視床後外側核へ投射する上丘ニューロンからの細胞内記録と細胞内染色

滝森 徹, 高橋弥穂, 小川哲朗 (秋田大, 医, 第一生理)

視床後外側核 (LP) は網膜からの視覚情報を上丘浅層を介して受けとり皮質17野の周辺部に送っていることが知られている。本研究では LP へ投射する上丘ニューロンに接続する視神経線維の種類を細胞内記録により電気生理学的に検討し, さらに細胞内染色法を用いて LP へ投射する上丘ニューロンを形態学的に同定した。

ネブタール麻酔したネコで視神経交叉, 視索および LP の刺激に対する反応を Procion Yellow または Lucifer Yellow 電極を用い細胞内記録し, かつ当該ニューロンの細胞内染色を行なった。上丘ニューロンへ接続する視神経線維の伝導速度は視神経交叉と視索刺激に対する反応の EPSP の潜時の差と両刺激電極間の距離から算定し, LP 刺激に逆行性に反応する上丘ニューロンは LP へ投射するものと判定した。

LP へ投射する10個の上丘ニューロンに細胞内記録ができ, そのうちの9個には3~13m/sec の網膜W型

細胞の軸索が接続し, 残り1個には40m/sec の Y 型細胞の軸索が接続していた。W線維から入力を受ける細胞のうち4個の細胞で細胞内染色が行なえたが, これらのニューロンは浅灰白層の狭野垂直細胞や広野垂直細胞であった。また Y 線維から入力を受けた細胞は浅灰白層下層部の type III 広野垂直細胞であった。

23. 幼若ネコの大脳皮質における長期増強作用 (LTP) について

小島寿志, 小川哲朗 (秋田大, 医, 第一生理)

生後3週~数カ月の幼若ネコ大脳皮質視覚野の薄切切片標本を用い, 細胞内記録法によりシナプス伝達の長期増強作用 (LTP) ならびにそれに伴うシナプス後細胞の膜の性質の変化について検討した。

灰白質第2, 3層のニューロンにガラス微小電極を刺入し, 白質に頻回条件刺激 (10Hz, 20~30sec) を加え, その前後でテスト刺激 (0.2Hz) に対する EPSP の振幅を比較した。その結果, 73個の細胞中31個 (41%) に15~90分にわたる EPSP の増大 (41.5%) を認めた。複数回の頻回条件刺激により, LTP 現象の繰り返しや加算効果のある細胞も存在した。

また刺入電極より過分極性の通電を行ない, 条件刺激前後でシナプス後細胞の膜の性質を調べた結果, 入力膜抵抗および膜の時定数は平均約20%の低下を示した。さらに脱分極性の通電による直接スパイク発火の起こる閾電流の変化では, コントロールの約2.8倍の通電電流を必要とした。これらの結果より LTP 現象は, シナプス後細胞の細胞膜全体の興奮性の増大により引き起こされるのではないことが推定された。

24. 前頭眼野視覚性ニューロンの反応特性

小松英彦, 東 正夫, 鈴木寿夫 (弘前大, 医, 第二生理)

サル前頭眼野の視覚性ニューロンが刺激の検出の過程とどのように関係するかを調べるために, 刺激の見え易さを変化させて, ニューロンの応答を調べた。暗くて反応の生じない状態から刺激の明るさを増してゆくと, 0.3~0.6 log unit で反応は急激に増加し, それ以上明るくしても反応強度はあまり変化しないことがわかった。反応が生じる明るさの閾値は刺激の大きさおよび刺激の視野中心からの距離によって変化することがわかった。大きさに関しては大きいほど閾値が低く, 入力に対して一種の空間加重の生じていることが示された。閾値の明るさと刺激の直径の積はほぼ一定

になっており、この空間加重の機構に刺激の直径が密接に関係していることがわかった。刺激の視野中心からの距離については、受容野の方向が同じで、視野中心からの距離の異なるニューロン間で閾値を比較したところ、視野中心に近いほど閾値が低いことがわかった。前頭眼野ニューロンが明るさの閾値をこすと飽和する性質を持ち、その閾値が行動上の閾値にはほぼ一致していることから、この部位が刺激の明るさをコードせず、刺激が見えるか見えないかという情報を担っていることが推測される。

25. ウシガエル交感神経節でのシナプス伝達に対する 3, 4-diaminopyridine の効果

松本光比古, Riker W. K.* (岩手医大, 医, 第一生理・オレゴン大, 薬理*)

正常 Ringer 液では、一発の節前線維刺激に対して一発の Postganglionic Compound Action Potential (CAP) が得られる。3, 4-diaminopyridine (3, 4-DAP) の存在下では 1 対 1 の入出力関係は変わり、数発の応答が観測されるようになる。3, 4-DAP のシナプス伝達促進効果を低 Ca^{2+} Ringer 液中で観察した。CAP の振幅は、外液の Ca^{2+} 濃度を正常の 1.8mM から 0.47 mM に下げると 6% に減少した。このシナプス伝達に対する Ca^{2+} 依存曲線は 3, 4-DAP を投与すると左側 (Ca^{2+} の低濃度側) へ移動し low Ca^{2+} Ringer 液でもシナプス伝達は維持された。曲線の移動量は 3, 4-DAP の濃度に依存しており 0.1 μ M で始まり 10 μ M で最大値に達した。

同様のことは節後細胞内記録でも確認された。すなわち Ca^{2+} 濃度を 0.33mM に下げると順行性の spike はブロックされ、10 μ M の 3, 4-DAP を投与すると epsp は大きくなり再び spike が見られた。このとき逆行性の spike の波形には変化がなかった。10mM 3, 4-DAP 存在下でも spike 波形は変化しなかった。

3, 4-DAP のシナプス伝達促進効果は、終末部の Ca^{2+} に対する見かけの親和性を増大されたことによるものと推測された。

26. 無血清培養 L6 筋管細胞の興奮性

天貝裕地, 飯島正治, 葛西四朗 (東北歯大, 生理)

一般に合成培地での細胞培養には血清の添加を必要とするが、いくつかの株細胞ではこの血清の役割とされるホルモン、成長因子、培着因子などの供給を各要素の添加に置換した完全無血清培養が報告されてい

る。一方、培養骨格筋細胞の増殖、分化を促進する物質の解析に無血清培養系が望まれる。1979年、Florini & Roberts は L6 筋原性細胞株のための無血清培地 (MM-1; F-12+10⁻⁵M フェツイン+10⁻⁶M インスリン+10⁻⁷M デキサメサゾン) による L6 細胞および初代培養筋芽細胞の増殖を報告した。そこで今回われわれは L6/MM-1 培養系における興奮性発達過程について調べた。

ゼラチンコート処理した 35mm 培養皿当り 5 万細胞を 10% 血清添加培地で植え込み 3 日培養後 MM-1 による無血清培養を開始した。この結果、血清添加培養時と同等の増殖速度、飽和密度が得られ、分化頻度は 15 日目まで 62% と対照群 (57%) より高い値を示した。興奮性発現は Ca チャネルの発達が先行し、分化後 3 日目で Ca-Na 複合の活動電位が発生した。Na スパイクの最大立上り速度は 73V/sec と対照 (190V/sec) の 1/2 以下の値であった。これはテトロドトキシン感受性 Na チャネルが未発達なことに起因し、この系での正常な興奮性発達には他の因子の添加も必要と思われる。

27. マウス表面灌流膵組織切片からのアミラーゼ放出におよぼす膵ホルモンの影響

加藤和雄, 津田恒之 (東北大, 農, 家畜生理)

マウスを用いて、膵アミラーゼ放出におよぼす膵ホルモンの影響を検討した。[方法] 生食 (100 μ l), グルカゴン (50 μ g, 以下 G), インスリン (1.2u, 以下 I), あるいはソマトスタチン (20 μ g, 以下 S) を腹腔内注入し、1 時間後に膵臓を摘出した。切片化した組織は、① ACh 刺激によるアミラーゼ放出量測定、② 組織内アミラーゼ含量測定、および③ 電顕用標本、に供試した。[結果] ① G あるいは I 注入マウスの膵切片からの ACh (5.5 \times 10⁻⁶M) 刺激によるアミラーゼ放出の最大値は、生食注入マウスでの値より有意 (P<0.05) に低かった。また、G のみが切片からのアミラーゼ放出を刺激した。② G あるいは I 注入マウスの膵アミラーゼ含量は、生食注入マウスのそれより有意に低く、この含量低下は、あらかじめアトロピン (45 μ g) あるいはヘキサメソニウム (30 μ g) を腹腔内注入しておくことにより、有意に回復した。③ 膵腺房細胞内分泌顆粒の減少は、I 注入マウスで顕著であった。[結論] 以上の結果から、① in vivo において、G および I は、コリン作動性神経を介するアミラーゼ放出効果を有する、② in vitro においては、G のみが直接放出効果を有する、③ S はほとん

ど効果を示さない、と結論した。

28. モルモット大腸におけるイオン輸送に対する副交感神経作動薬 (ACh) の効果

石田 一, 鈴木裕一 (山形大, 医, 第二生理)

腸管粘膜上皮における電解質液分泌は、主に起電性 Cl 分泌機構によると考えられている。今回、われわれは摘出したモルモット後半部結腸の血液側に ACh を与えたとき、この起電性 Cl 分泌が亢進するのかどうか、もしそうならば細胞内メッセンジャーは何か、またそれ以外のイオン輸送に対して、ACh は効果があるのか否かといった点に関し、短絡電流および経上皮コンダクタンスを測定することによって検討してみた。その結果、ACh は短絡電流、経上皮コンダクタンスを共に増加させた。この効果は、Atropine、血液側 Cl free、血液側膜 Na-Cl 共輸送を抑制する Bumetanide、あるいは血液側 Ca free などによって抑制された。したがって ACh は muscarinic receptor を介して、血液側から細胞内への Ca の取り込みを亢進し、細胞内 Ca 濃度を上昇させることにより、起電性 Cl 分泌を亢進すると考えられる。さらに同じく muscarinic receptor を介する短絡電流減少成分もみられた。これは Amiloride 存在下で抑制されることから起電性 Na 吸収の ACh による抑制が考えられるが、さらに検討が必要である。

29. モルモット大腸粘膜における酸分泌に対する細胞外液 Na, K, Cl 除去の影響

金子健也, 鈴木裕一 (山形大, 医, 第二生理)

摘出したモルモット大腸を Ussing type chamber に取り付け管腔側液の pH を経時的に測定すると pH の低下がみられることから酸(水素イオン)分泌機構が存在することがわかる。この水素イオン分泌は代謝からの CO₂ に由来している。今回、この水素イオン分泌の外液イオンに対する依存性について調べてみた。

管腔側および漿膜側の Na 除去、または漿膜側の Cl

イオン除去の条件下では管腔側への水素イオン分泌の減少がみられた。しかし完全には抑制されないの間接的な影響と考えられる。それに対して管腔側の K イオン除去は、水素イオン分泌をほぼ完全に抑制させた。したがって管腔側の K イオンは水素イオン分泌と直接カップルしていると考えられる。さらに、ATPase 阻害剤のパナジン酸でも水素イオン分泌は抑制されることから、管腔側膜には HK ATPase が存在し、それによって水素イオン分泌がおこっている可能性が強く示唆された。

30. 表面灌流ラット耳下腺分離腺房細胞のアミラーゼ分泌反応

高橋英子, 小沢輝高, 林 曠*, 加藤和雄**, 秋田博敏*** (東北大, 医, 第一生理・医療短大*・農, 家畜生理**・歯, 第二解剖***)

唾液腺腺房細胞における刺激分泌連関を解明する目的の予備実験として、コラゲナーゼ処理した耳下腺腺房をカラム内に充填したビーズ間に trap して表面灌流し、分泌刺激に対するアミラーゼ分泌反応をみた。灌流開始後45分から3時間にわたり、腺房細胞のアミラーゼ放出は平坦であり、分泌刺激に対し再現性のある分泌反応を示した。acetylcholine (ACh: ムスカリン受容体刺激), Phenylephrine (Phe: α -受容体刺激) および isoproterenol (ISO: β -受容体刺激) の threshold dosis はそれぞれ、 10^{-8} M, 5×10^{-7} M, 5×10^{-9} M であり supramaximal dosis の刺激に対する分泌ピークの相対値は $ISO > ACh > Phe$ の順であった。分離した腺房中に含まれる腺房細胞は一〜十数個まで種々であった。腺房細胞内への trypan blue の摂取率も少なく、電子顕微鏡的検索でも、十分に極性を有する微細構造を示し、分泌刺激によって、exocytosis 像が得られた。以上の実験結果は、コラゲナーゼ処理した分離腺房の表面灌流標本は、長時間、正常な分泌機能と形態を保持するので、刺激分泌連関を研究する優れた標本であることを示唆するものと思われる。

IUPS の生理学教育のワークショップに参加して

教育委員長 菊 地 鏡 二

このワークショップは1983年8月24日から26日までオーストラリア, New South Wales (N. S. W.) の Jenolan Caves にあるホテル, Cave House で IUPS 本会議の開催直前に行われた。IUPS の活動としては初めての試みであった。

Coordinator は Dr. Bishop の教え子 Dr. Ann Sefton (Dept. of Physiol, Univ. of Sydney) と, Dr. Rod Neame (Faculty of Medicine, Univ. of Newcastle) の二人であった。'Workshop' という言葉は 'hands on' と同様比較的新しい米語で意見の交換, 技術などの紹介や実地の応用を主とする研究会, 討論会, セミナーの意 (Random House (1973) 4, 774, 小学館) とされ日本ではそのままワークショップと使用されているようである。

余談になって恐縮であるが, 有名な Jenolan Caves について少しふれる¹⁾。

Bishop 教授の IUPS の開会式の演説にもあったが²⁾, オーストラリア大陸は1770年に James Cook 隊長のひきいる英国探見隊によって発見されて以来, 殆んど利用されていなかった。しかし米国独立戦争以後, 英国は囚人を米国大陸に送ることができなくなり, 1788年, オーストラリアの N. S. W. の Sydney Cave に囚人のキャンプが作られた。その後羊毛や, 英政府の土地販売に関係して入植者が増えてきたという。Jenolan Caves³⁾ は以前から, オーストラリアの原住民 (Aborigines) に Binoomea (岡の暗い穴の意) として知られていたが, ヨーロッパ人として最初の発見者は脱獄囚 James McKeown であった。彼は1838年に捕えられる前, 数年間 Blue Mountain と呼ばれるシドニー西方約180軒の山嶽地帯で, Western Road 沿いの入植者達を恐怖に落とし入れるばかりか, 盗みを働いていた。彼の被害者の一人 James Walan は1838年にこの無法者を捕える目的で出発した。Walan は McKeown の通り道を奥深く追って行き, 未踏の地域に馬で乗り入れたところ, 自然に作られた巨大な 'Archway' (McKeown が Devil's Coachhouse と名づけて, 今日でもその名で呼ばれている) に入ってしまった。驚いたことに眼下の美しい谷に, 小さいが丹念に, 耕された畠が見えた。これはまさしく山賊 McKeown の仕事に相違ないと思ったが, そのとおりであった。

恐しくて引き返した Walan は, 弟の Chales と二人の騎兵をつれてこの谷に戻った。この '捕り物隊' は, 今日 McKeown Hole と呼ばれている大きな洞窟が隠れ家であることを発見した。彼はこの捕り物隊 ('脱獄保安隊') と共に他の数個の洞窟の中に入り, そのすばらしい光景に驚いた。Walan 兄弟は McKeown を当局につき出してからすぐ, これらの洞窟をさらに詳細に調査するため現地に戻った。それから1867年迄 Chales と2人の息子は名誉ガイドとしてそこで働いていた。これがその話のあらすじである。

閑話休題, 筆者はカナダのカルガリー大 Dr. Lukowiak のレンタカーにキャンベラから相乗りさせてもらった。(勿論昼食の飲み物とガソリン代を払ったが, 僅か三十ドル程度であったと記憶する) 9時少し過ぎにキャンベラを出発し, 途中昼食をとり, Jenolan Caves に到着したのは2時半過ぎであった。ワークショップは2時から始まっており早速後で述べる「実習」に関するグループに参加した。そこで琉球大生理学, 寺島教授にお目にかかり, 日本からの参加者が二名であることがわかった。

主催者は第一日, 第二日におのおの討議された主な主題につきレポート³⁾を, 次いで10月に Ann と Rod は Summary, Recommendations for the future と Proceedings⁴⁾からなる Final Report を送付してきた。その要旨を私流に編集してお伝えしたい。時折合同会議があったが, 筆者は2つのグループのうち1つに加わったので, 他のグループの内容は不慣れな英語も手伝って十分意味を理解し得ないこともあった。その点御寛容の程御願いたい。

会期と開催地の選定 今回の会期は IUPS の直前であった。この理由はワークショップの参加者が予め本会議前にお互いに知る機会を作るためである。事実多くの参加者は本会議で既知の顔ぶれに遭うことができ, とても楽しかったと主催者に伝えたとのことである。加うるに, 何人かは本会議に出席する前に英語の練習に役立ったとのことで, 筆者もその一人であった。

参加者 14ヶ国 (オーストラリア, カナダ, 中国, 英国, 印度, インドネシア, イスラエル, 日本, スウェーデン, 南ア, スペイン, タイ, ウガンダ, 米国)

から37名とその家族7名、助手1名で、所属は多岐(カレッジ、大学、研究所)にわたった。また目的も異なり、将来研究、臨床、教育に従事する種々の学生(医、歯、看護、薬学、生物、体育)に生理学を教育している人々であった。

印象的であったのは中国から5名も参加していたことである。中国、東南アジアからの人々は特に日本人に近親感を覚えたのか、お互いに informal な話しをした。

会場 自然環境に恵まれ、魅力的で快適、かつ手ごろな料金で泊まれる所として熟考の上、Jenolan Caves の Cave House にしたといわれ、鐘乳洞見学も含まれていた。キャンベラから参加した筆者と他の一人を除き、一行はバスを仕立ててシドニーから往復した。最後のアンケート調査から出席者全員この会場の選定および準備状態に満足したことがわかった。

開会と会の運営 Otto Hutter が IUPS 代表として歓迎の辞を述べ、Ian Sefton(化学者)が予め参加者に伝えてあった二つのテーマ、1)「何故‘統合’するのか」2)「何故実習を行うのか」について良く考えるよう参加者に呼びかける序論があり、参加者は2つのグループにわかれ、討論や意見の交換を行い、必要に応じてさらにのおおの2つのサブグループにわかれた。全体としてみると半分の時間は小グループ討論で、半分は合同会議に費した。小グループの討論の後、summary を持寄って合同会議を開いたが、討論された多くの問題は二つのテーマのどちらを選ぶかに関係なく共通であった。勿論教育に関する広い問題、例えば Newcastle 大医学部で行われている講義、実習を行わない教育方式—真島教授のお話しでは現在世界に7つの医学校で行われているとのこと—や、最後にワークショップそのものについての討議も行われた。参加者は大体このような小グループと合同といった討議方式に賛成したが、できることならもう少し小グループにした方がよいという意見もあった。筆者個人は約9名の単位は多いとも思われなかったし、会期が少し長かったら、グループの顔ぶれが変わった方がむしろ良いかと考える。

ワークショップの意義 最終日のアンケート調査から記載もれの2名を除き、全員将来 IUPS の度毎に教育のワークショップを組合せて開催すべきだという意見に一致した。その理由の一つとして数人の参加者は、参加者の多くの国々では研究設備が限られているので、IUPS の活動のうち寄与できるのは、このワー

クショップのみであるという見解を述べた。先進国と開発途上国との研究上の格差から、スピーカーの国が限られている現在、「生理学教育」というのは最も多くの国々の生理学者が参加できる問題の一つと思われる。しかも先進後進にかかわらず驚くほど共通の問題を含んでいることを経験した。

討論の内容

I. ‘Integration’ (統合) のグループ; 主たる問題は、①生理学内部の統合、②生理学と他の学部との統合、③異った専門を目ざす学生に与える生理学および他の教科の教科内容や教化時期、④各教科の学生に与える教材の深さと量の決定、⑤独立して学習する技術を自ら身につけるよう勇気づける(‘process’ skill)必要性、⑥学生の動機づけ、⑦教育と学習の異った立場、⑧情報の重複、⑨世界的に教育予算、費用が制限されてきた事実、⑩教科内容を学生に提示する順序の論理的な根拠、⑪学生も教員も英語の能力が限られている状況で英語による教育や学習につきまとう諸問題、などであった。次いで2つのサブグループにわかれて討議を進めた。

サブグループA: ここでは初め一般の問題を討議した後、個々の教育プログラムがいかなる構造を持っているかを詳細に検討することに焦点を合せ、ついで教育学習戦略につき意見を交換し、つぎのような意見の一致を見た。つまり、特定の教育目標を実現するには種々のアプローチを用いること。さらに種々の教育方法について討論した。

サブグループB: 外部から「生理学教育」に対する強い要請や説得があることを認識しつつ、生理学のコースの内容に関し多くの疑問点を考察した。「学生は何ができるのか」、「何を学ぶべきか」との疑問が投げられ、教育目標を定めることの有用性も討議された。教育過程では、学生が「何を」「如何に」学んだかのアセスメントが重要な役割を演ずることを認識すること。まは個々の事実より「概念」に、また「システム全体に應用される原理」をより強調すべきこと。しかし問題は、どのようにこれを実行すべきかという疑問が残った。

II. 「限られた資力(費用、材料、装置、マンパワーを指すと思う)での実習」のグループ。

サブグループA: このグループの一般の問題の討議内容は「統合」グループのものも共通しているものが多かった。例えば①実習とは何か、②異った学部の学生によって、実習は異なる必要があるか、③実習は時

間、材料、人的にも費用がかかる。それでも実習の必要性は正当化されるか、④動物実験は必要か、⑤われわれにとって十分良いと思われる考えが一般化されるか。しかし結論として、予測される実験結果（回答）が得られるという条件で、つまり良く計画された実習項目ならば、学生に積極的に参加させ、学生自身の手で測定や観察をする経験が必要であるという意見が得られた。このように実習は学生の動機づけに有効な点を討論したが、最後にはホメオスタシスを例にとり、異った教育機関で同一話題を異った方法で教えることを比較検討した。また、実験室や家で行われる演習の開発、学生のアセスメントのために個別指導する目的の討論や問題を解く演習を実施することの有用性が検討された。最後に実習の目的は、各個人の発見をとおしての学習、問題を解くために実験に訴え、またある概念を実習という具体的状況に移すこと、つまり抽象から確実な現実へと翻訳することであるという考え方に至った。当然ながら以上の認識が得られた。

サブグループB：このグループは、サブグループAと同様、実習の目的やメリットが討議された。実習は一般に技術的なものであり、手を使っての技術の向上発達に役立つし、学生が自分自身の観察に忠実になる態度を養成することを促進する。加うるに、ニーズや資力が環境により大いに異なるため、世界共通の実習プログラムを選ぶことは不可能だと結論に達した。実習費、装置、材料、人員、時間が制限されているため、使用が制限された複雑な装置を使うより、測定の精度は劣ってもパラメーターの差があることが判るような単純な装置を用いる方が一般に良く、ある分野では、むしろ積極的にこの方法をとった方がよい場合があるという意見がでた。Mutter は簡単だが興味ある実験（人間を使っての実習）を示したが、これについて皆で考える一方、サブグループA同様、実習の目的は何であるかという問題に取組んだが、①教育機関や、②学部目的や目標に一致しなければならないこと、③実習のクラスは、教室と学生の力量に応じて計画されるべきで、学生の文化的、教育的能力を考慮すべきこと、④学生が興味を持って参加すべきこと、以上4つの結論が生れた。

二つのサブグループの合同討議では、教科、学部、学生の異ったニーズを考え、次の結論に達した。すなわち、おのおの異った学生グループには異ったアプローチが必要で、例えば薬学部には実習は殆んど必要だろう。また実習の評価のため技術的側面から基準を

設けて行うテストを検討した。

特別な問題提起 ワークショップの案内には、参加は予め前に述べた二つのテーマに関連した資料を用意すること、また、今回は予めコンピュータの教育面への応用という助言があったが、5つの特別な問題提起があった。

①J. Michel と A. Rovick のコンピュータによる実習、実習のデモ。これは皆が興味を示した。②B. Graham これに対応したコースで生理学を教育し、③C. Allweis は生理の教育とコミュニケーションのための組織的な図表を開発して示した。Allweis は物事を教える最良の方法はいくつかの変数を用意して学生を混乱させる (interms of pertubarations) 手続きをとることだと考え、これを示した。④N. Kindig は呼吸と pH を教えるときの概念構成の方法を発表し、⑤R. Kikuchi は、日本生理学会教育委員会の行った教育に関するアンケート調査の中、生理学実習に関する資料の全貌を発表した。

ワークショップの他の側面と評価

参加者は食事中、自由時間を利用しておのおの個人的な討議を続けた。アンケート調査の結果から、形式ばらない雰囲気、参加者の大きく異った背景や文化が表われていたこと、個人間あるいは小グループ間の討論ができる自由時間が有益であることが判明した。しかしいくつかの困難な問題もあった。例えば①言語の問題、②参加者のニーズや期待が様々で言語や討論が十分専門的でなかった。③討議の小グループに入ってゆくことに関する難しさなどであった。

しかし参加者の4/5以上は、今回のワークショップがおのおののニーズの全てか、あるいはあるものに適合していたといい、一人の例外はあったが、全ての参加者がワークショップに本当に参加した気分を味ったと表明した。

将来のワークショップに対する勧告 ワークショップの最終日にアンケート調査を行い、その結果に基づき最終的な討論を行い、次のいくつかの特別な勧告ができ上った。

1. 開催地は IUPS の主たる開催地より離れた最適地を選ぶこと。
2. ワークショップは実質的に3日間（～4日の幅を持って）が望ましい。つまり今回より少々長いこと。今回は昼食後直ちに出発というスケジュールのためか、明らかに最終日の午前中は龍頭蛇尾と申そうか、次第に低調になった。そのため最終日には終日充てる

ようにすべきだろう。

3. テーマは今回参加者が関心を寄せたつぎにあげる項目から選ぶか、含むべきだと考える。

①生理学実習の種々の教育技術の使用と応用、この技術に対する教育スタッフの訓練。

②カリキュラムは地域社会に向け方向づけをすること。目的を地域社会と結びつけたり、学生のニーズに関連づけてコースを与える方法。

③教育効果が、妥当であるかどうか、信頼するに足るかの学生についてのアセスメント。

④一旦テーマが選ばれたならば、ワークショップの組織委員は特定の目標を定義し、討議資料あるいは手がかりとなる資料（参加者がこれを読むかどうか保証できないが）を予め配布すること。

⑤問題提起に用いる材料は全グループに利用できるものであること。合同会議では適切な話題につき特に前もって計画された提示、発表を含み得ること。ある参加者はポスター発表も許されるようにと発言していたが今回は誰もポスターを利用しなかった。

⑥形式ばらない雰囲気や自由時間を注意深く残しておくこと。

⑦意見を交換するに当って、参加者は自分の背景、専門的知識、興味、ニーズについて簡明な報告を用意しておけば、容易にどこに共通な興味があるか、お互いに知り得るので助けになる。（筆者は立場と任務を述べた。）

⑧組織委員は、ワークショップがグループにわかれて行われるので、その活動のスタートを容易にするようグループリーダーとして要となり働くようなヒトを何人か目星をつけておくべきである。（今回最初のワークショップが行われ、その参加者の多くが次回にも出席するように努力したいと表明しているのでこのことは容易であろう）

以上でワークショップで討議された内容の紹介は終らせていただくが、二、三印象に残ったことを加筆させていきたい。

IUPS の演題数も膨大になり、それをこなすために興味あるセッションを同時に行わざるを得ない現状、各セッションも大きくなり十分討論できないので魅力もなくなってきたという意見をよく耳にする。しかし現在のところ専門以外の広い分野の知識について、世界の進歩を直接専門家から手取り早く取り入れたり交流することができるのは IUPS しかないのではないかと、筆者はそれを強く感じた。

今回本会議で会っても話すこともなかったと思われる東南アジアや南ア、中国の人々と短期間でも合宿することができ、非常に楽しい経験をした。これらの多くの人々は研究する機会も少なく、教育に追われているのが現状であることを知った。また日本には自国語の教科書が揃っていることを羨ましがられたし、日本に対する関心が高いのに驚かされて、何か少しは役立ちたい気持ちになった。そのためもあり、生理学会から3冊の学会編集の実習書をインド、タイ、インドネシアの参加者の代表に送らせていただいた。

教育委員会の行ったアンケート調査結果を整理した関係で、わが国の生理学実習教育の現状、スタッフ、教育システムに関する知識を持って出掛けたこと、その要旨を英文化して会場で配布し得たので proceedings に報告された。一方限られた資力の下で行う実習の例として筆者の大学の実習プログラムを引用して作った資料を配布した。実習装置の費用、保持などを考え、学生を二群にし、装置は一項目2～3セットに止めた方式を紹介したが、どの程度参考になったか疑問である。UCLA でも実習は学生を半分ずつに行っているようである⁵⁾。

初日に「実習は果して必要か」という質問が投げられた。筆者が先ずその御利益を述べたところ、即座に二人の反論にあった。Rod と Rovick で、Rod は実習で得られる程度の技術は外科の小手術実習で十分得られるという主張であった。こちらも負けじと早速「人間を使う前に動物で技術を向上させる方がよいのではないか」と切り返した。Rod は WHO の太平洋地区の医学教育センターとなっている Newcastle 大医学部（真島教授談）に属し、講義も実習も行わない新しい教育法を実施している教育の推進者で、Rovick はコンピュータの教育への応用に熱心に取り組んでいることを知って、宣なるかなと感じた。しかし筆者の主張はここに紹介した実習の目的の中に取り入れられていることがわかった。

何れにしても Rod はワークショップを何回か企画した経験豊かな人物で、Ann と共に行った運営はさすがに見事であり、熱心に人の意見に十分耳を傾けるなど、筆者も大いに見習うべき点があった。アンケートにも書いたが言葉の困難さは如何ともし難い。若い生理学会の諸氏が今後、研究の分野ばかりでなく、この分野でも活躍することを期待したい。紙上より企画、運営を行った Ann と Rod に厚く御礼を申し上げる。

参考資料：

- 1) Jenolan Caves, Department of Tourism, New South Wales, Australia
- 2) Bishop, P, O.(1983) Terra Australia incongnita : The emergence of Physiology in Australia. Proc. IUPS. vol.XV p.5
- 3) Jenolan Caves Day 1 and Day 2 Summaries, Teaching Workshop of Physiology at Jenolan Caves. August, 1983
- 4) Sefton, A. & Neame, R. : Summary Report.

IUPS WORKSHOP ON THE TEACHING OF PHYSIOLOGY, JENOLAN CAVES, AUGUST. 1983.(October 17, 1983)

- 5) Curriculum : UCLA, School of Medicine 1982-83, p.18

本報告の要旨は昭和58年10月15日第216回生理学東京談話会(於順天堂大学有山記念講堂)にて報告した。日本生理誌, 46, No.1, 31-33, 1984

〔生理学の広場〕

温 故 知 新

——幻の余外集, 試道集の復刻について——

日生誌という日本生理学会の機関誌は、かつての原著和文誌としての座を他に明け渡し、コミュニケーションの役割に専念しているような印象を与えているが必ずしもそのように割り切っているわけでもない。和文の良い原著論文は日生誌にというキャンペーンを未だに下してはいない。

ところで、日生誌は46巻と堂々たる歴史の重みを持つ立派な機関誌としての存在となっはいるが、50年前の昭和一ケタ時代にはその生みの悩みを味わっていた。故浦本先生の一文によると機関誌創刊の件は3年来、学会の度毎に評議員会の議題に上りつつ、若き学徒はその推進機関として「生理学雑談会」なるものを作り、その会の機関誌「余外集」を刊行したとある。われわれ戦後派の多くの者は、余外集創刊号の表紙のみを見てはいるが中味は読んでいないといってよい。ましてや、何号まで続き、どのような内容の編集が行われていたかを知る由もない。温故知新といっても貴重な古きものを手に取って読むこともできない。「余外集」に続いて発刊された「試道集」は浦本先生が努力されたと聞いているが、慈恵の附属図書館や教室にも残されていない。これらは正に幻の出版物ともいえる。

昨年「日本生理学教室史 上巻」が出版されたことを契機にして、生理学談話会も結構年輪を加えてきたから、ここらで纏めの意味で歴史的回顧をしてみたいという声が上がリ、執筆して下さる方も出て機運が熟してきた。そのために、だれもがどのようにして東京生理学談話会ができたかを詳しく知りたいという。当時のことを知っていられ先生方を除き、生理学東京談話会に関する文献的資料は、上述の「余外集」、

「試道集」の中に掲載されているという。当時は「日本生理学会雑誌刊行」が目標であり、「余外集」や「試道集」はそのための捨て石と考えられていたのであろうか。皆さん読み捨てにされ、まさか文献の価値を認める時代がくるとは予想だにされなかったのであろう。

あるとき、生理学会事務所の永井さんに「余外集」や「試道集」が事務所の片隅に残っていませんかとたずねた。一生懸命探してもらったが、無論のこと事務所にも見当らず、恐らく事務所が東大生理学教室から東洋文庫に移転するとき東大の地下室に残してきたのであろうとのことであった。いまとなつては、東大の地下室にもぐり込むこともできない。このようなイキサツを永井さんが、若林 勲先生に申し上げたことがあった。

今年に入って私は若林先生から一枚のハガキを頂き、欠号はあるが私にとっては幻の「余外集」、試道集をお貸し下さるとのお知らせであった。若林先生は、これらは日本生理学会としては記念の出版物であり、ここらで復刻を行い戦後の生理学教室に頒けたら如何との御意見である。「余外集」、試道集はA5版で両者合せて約1,000頁弱という。もし100部の復刻を行うなら約50万円位でできるであろうとの見積り概算も添えてお知らせ下さいました。したがって、一組5,000円位で頒布が可能ならば容易に求め易く、御希望の向きも多くあろうと予想した。

ここで、会員諸兄弟におたずねしたいのですが、こんな試みに賛成下さるか否かということです。もし、あるとなれば、日生誌編集委員会としても一肌脱ごうではないかと囁いている次第。生理学会事務所への御連絡を待っています。(酒井敏夫)

日本生理学会評議員 群馬大学医学部名誉教授 松本政雄君は、
昭和59年3月4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〕

4月号をお届け致します。4月は新年度の開始期である。会員の皆様には、先月末の前橋での生理学会大会も終わられて一息つかれるとともに、新しい年度の教育・研究の計画に思いを巡らしていらっしゃると思います。この時期に相応しいように、本号のブルーページに、菊地教育委員長から目次にありますような興味深いテーマの御原稿を頂きました。読後の御感想等を「生理学の広場」宛にお寄せ頂ければ幸いです。

なお本号の「生理学の広場」に、酒井本誌編集委員

長が余外集・試道集の復刻計画を伝えております。詳細は本文を読んで頂くとして、前橋の大会の受付に掲示を出して御賛同を募りましたところ、59名の方々より御署名を頂き、復刻の可能性が少し出て参りました。御署名を頂いた方々に御礼申し上げます。購入希望者の御負担を少しでも軽くするためにはせめて100以上の復刻部数を確保する必要があります。会場の掲示にお気付きにならずあるいは改めて御賛同して頂ける方々に、ハガキで結構ですから、御教室名、御氏名を生理学会事務局編集委員会宛御一報頂ければ幸いです。

(田中励作)

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 農 汎(北海道)	西 山 明 徳(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)		

「より正確・精密な 資料づくりに…」

凍結や包埋の操作なしに組織切片が作成できます。

マイクロスライサー[®] DTK-2000

D.S.K MICROSLICER DTK-2000

(特許出願中)



組織・細胞化学用の切片として、凍結または未凍結切片が用いられますが、凍結・融解の過程は細胞の微細形態を破壊するため、できれば未凍結切片を使用すべきであることはよく知られています。しかし、従来の未凍結切片作製用マイクロトームには、組織の破壊が大きく、切片の厚さが一定しない機種や、切片作製に極端に時間がかかり大きな切片や薄い切片が切りにくい機種が多く、また輸入品で高価である等種々難点がありました。弊社ではこれらの欠点をすべて克服した、画期的な未凍結切片作製用マイクロトームとして「マイクロスライサー」を開発しました。

〈応用〉

- 組織化学・細胞化学
特に電顕レベルの酵素組織化学
- 免疫化学
- 生理学
- 神経化学
- 病理組織検体
- その他一般組織学・細胞学
- 植物組織学

■ 特長

- 切片作製速度が従来の数倍早くなり、労力が著しく軽減されました。
- 従来よりも、より薄く、より大きな切片が作成できます。
- 柔らかい組織、バラバラになりやすかった不均一な組織も切りやすくなりました。
- 輸入品よりも優れた性能と半額以下の価格を実現しました。

マイクロに挑戦

D.S.K 堂阪イーエム

本社・工場/〒601-11 京都市左京区静海市原町1032の3 電話(075)741-3069

新製品 米国ラジオニクス社製

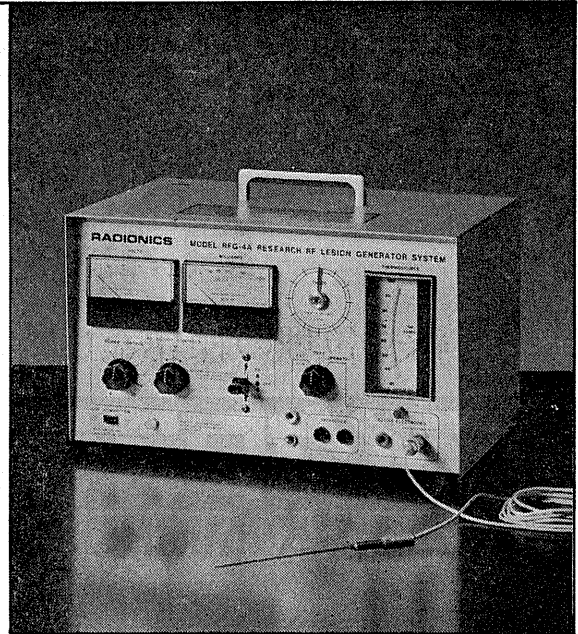
待望の"0.25mm"

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量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

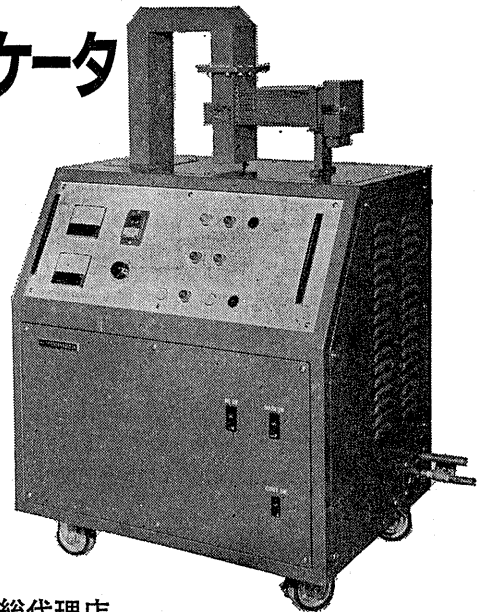
東芝マイクロウェーブアプリケータ MODEL TMW-6402A

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用です。

- 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。



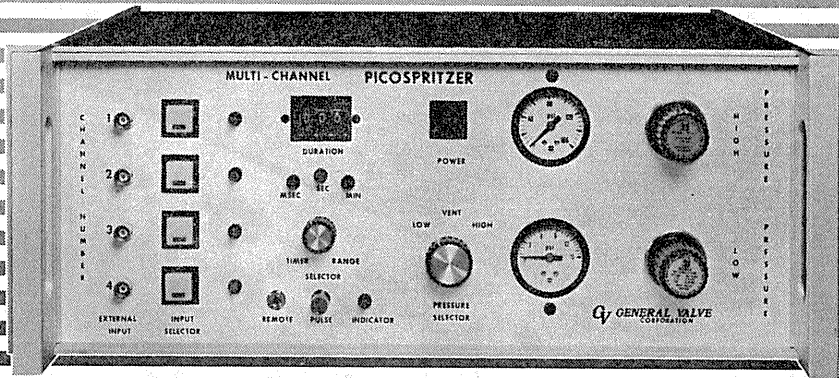
日本総代理店

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)

PICOSPRITZER

圧力駆出に依る細胞内及び細胞外に
極微量(ピコリター単位)試薬押出装置



4 channel PICOSPRITZER

PICOSPRITZER は標準ラックに取り付ける事が出来ます。

繰り返し連続使用が可能で、駆出量は設定時間と圧力調整に依り任意に変える事が出来ます。

PICOSPRITZERに依る圧力駆出装置はイオン泳動法に依る注入方法に比較して神経組織に対する電氣的な影響を心配する必要が全くありません。本装置は御使用に際し直ちに稼動出来ます様必要な物は全て用意されて居り、亦廉価で経済的に御使用頂けます。

PICOSPRITZERにはSingle channel用、multi channel用があります。

■仕様

電源：115 V A.C. 50, 60 Hz

電流：1 Amp. max

消費電力：15 watts. max

電源コード：8 feet

操作圧力範囲：0-100 PSIG

圧力パルス信号：2 ms~999 ms

タイムマークシグナル：1~30 mv

GV GENERAL VALVE CORPORATION

日本韓国総代理店 ユニバーサルシステム コントロールズ株式会社

本社 〒150 東京都品川区東五反田5-28-12 東商ビル6F
TEL 03-447-3581(代)

大阪営業所 〒532 大阪市淀川区西中島6-1-26 大旺第一ビル407号
TEL 06-305-0335(代)

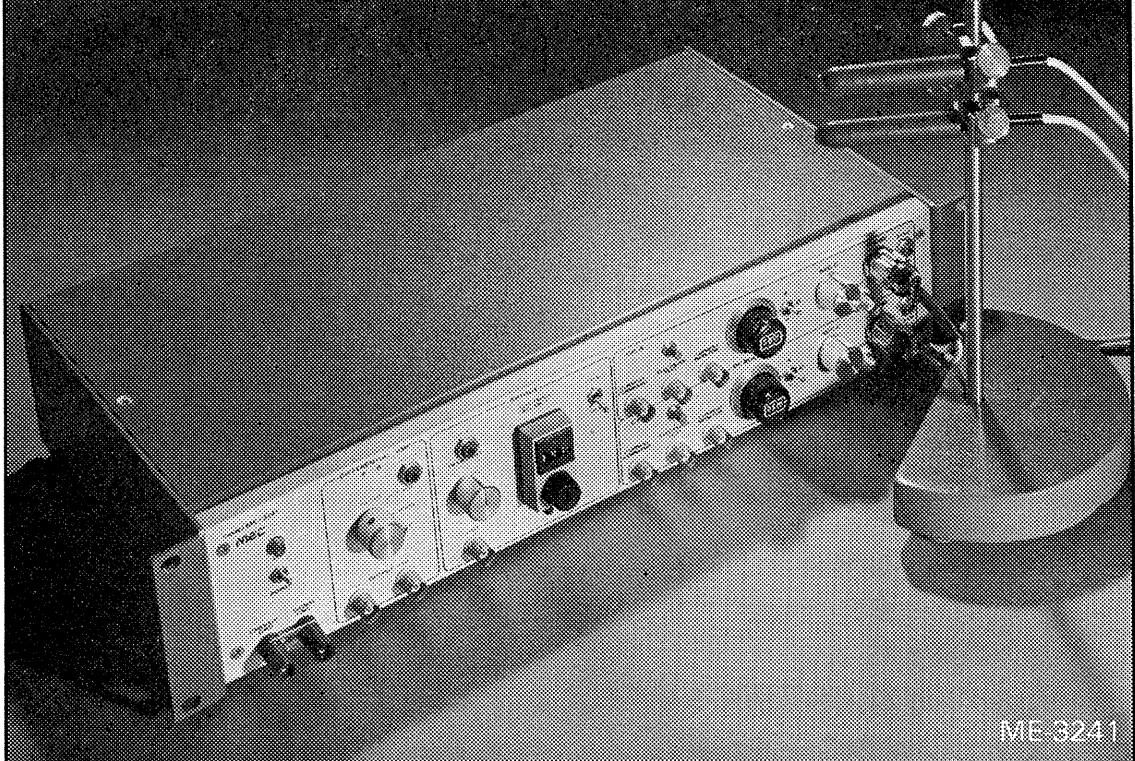
名古屋営業所 〒464 名古屋市中村区則武1-10-6 側島ノリタケビル506号
TEL 052-452-1923(代)

熊本営業所 〒862 熊本市白山2-1-1 白山堂ビル303号
TEL 096-366-5100

和光事業所 〒351 埼玉県和光市下新倉2042
TEL 0484-65-2401

高度化する細胞電位の研究に

MEC細胞電位計測システム

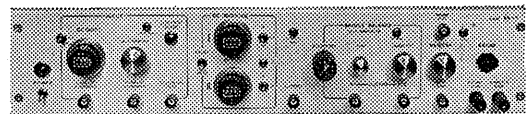


ME-3241

ガラス電極など微小電極をもちいた各種細胞電位の研究に、高い精度と使いやすい機能をもつ機器ラインをそろえています。

2点間の電位差をダイレクトに示す 差動型微小電極用増幅器

ME-3241 差動増幅器内蔵 デジタル直読 刺激通電機構つき

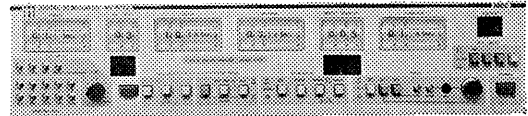


ME-3221

色素注入も可能な高性能タイプ

微小電極用増幅器

ME-3221 DCシフト 2chDCバックアップ 刺激通電機構つき



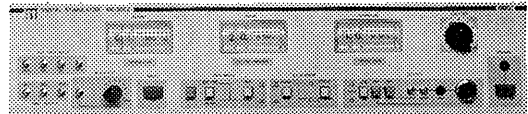
ME-6012

高い精度をもたらしデジタル設定

デジタル刺激装置

ME-6012 出力モード4種 時間パターン4種 振幅変調可能

ME-6052 ダブルパルス出力 MIXING機構つき



ME-6052



株式会社

エム・イー・コマーシャル

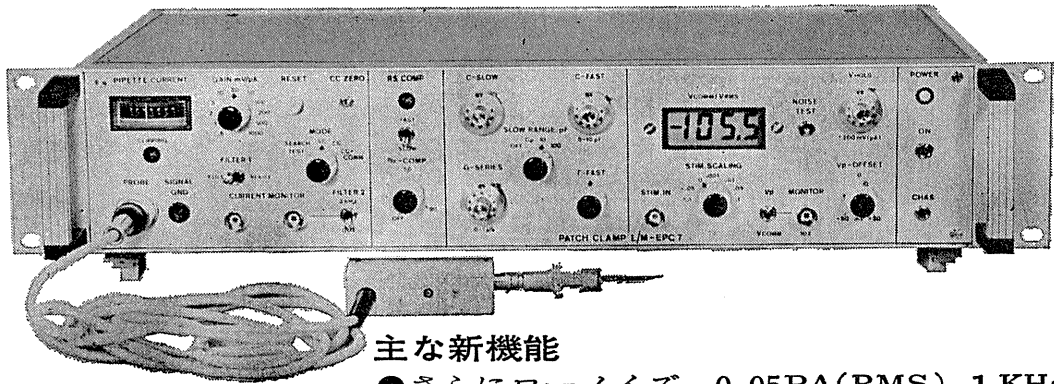
本社：〒166 東京都杉並区和田3-54-11 ☎(03)317-1451(代表)

大阪営業所 ☎(06)380-2601 福岡営業所 ☎(092)474-1878 広島営業所 ☎(082)292-3581 名古屋営業所 ☎(052)451-3255

新製品 F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

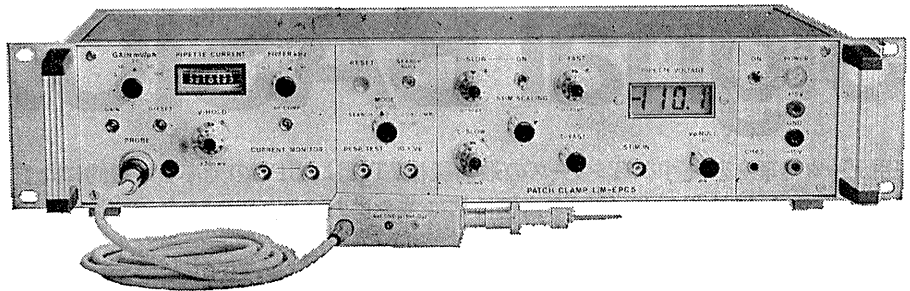
パッチクランプシステム EPC-7



主な新機能

- さらにローノイズ 0.05PA(RMS) 1 KHz
0.30PA(RMS) 10KHz
- 2レンジ切換 50GΩ 200PA
500MΩ 20nA
- Rs COMPENSATION 1~100MΩ
- 独自のTRANSIENT CANCEL機能

姉妹機 EPC-5型



東日本地区発売元

(Physio-Tech)

株式会社 フィジオテック

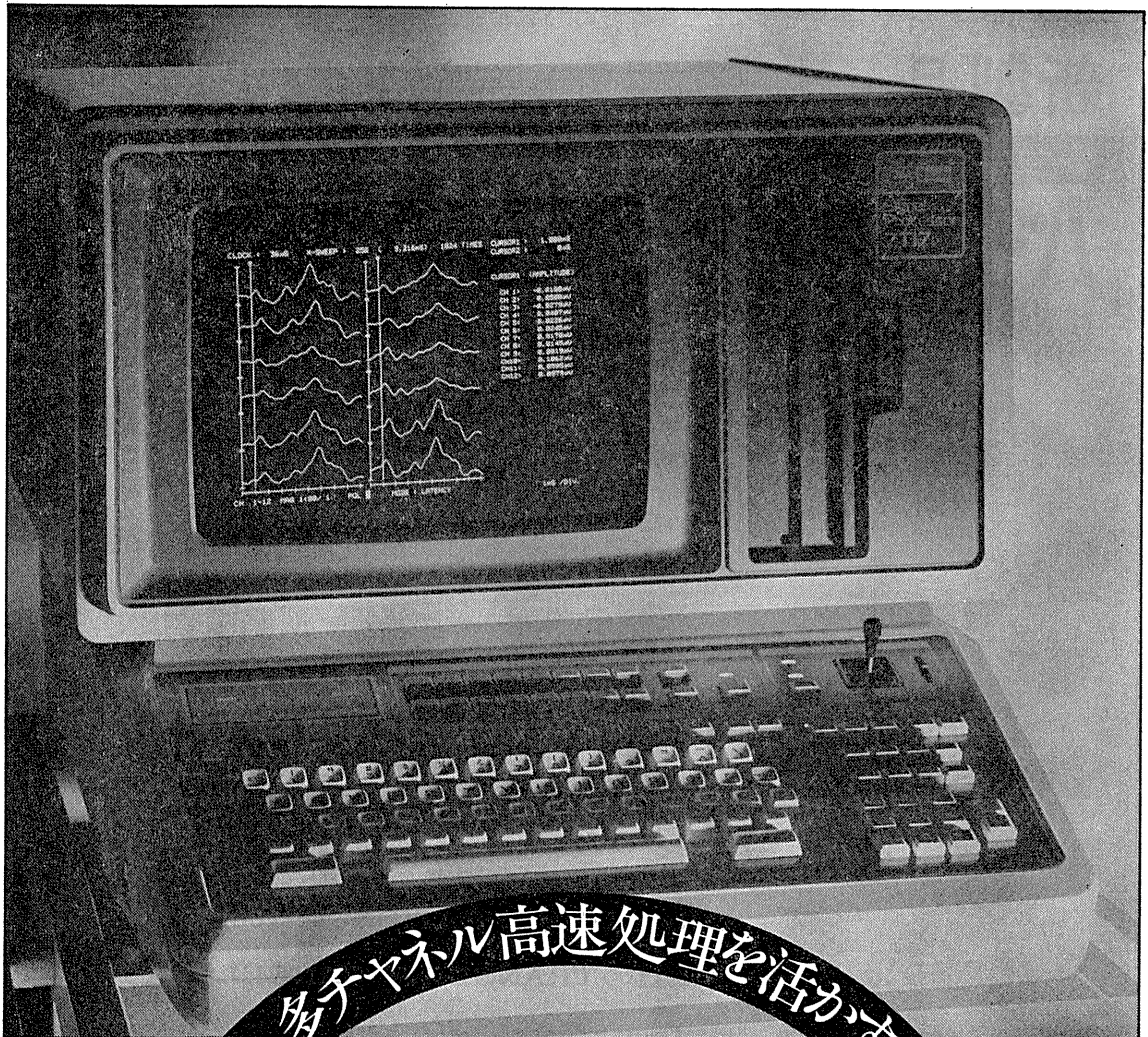
〒101 東京都千代田区内神田3丁目6番2号トリサクビル5F
TEL 03(258)1641(代)

西日本地区発売元



WORLD MEDICAL CO., LTD.
株式会社 ワールド・メデカル

〒461 名古屋市東区葵1丁目25番1号ニッシンビル701
TEL 052(937)7060



多チャン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ンネルオンライン処理が行えます。

- 入力チャンネルは高速(DC~100KHz) 4ch、低速(DC~8KHz) 16ch装備
- Signal BASICで多チャン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

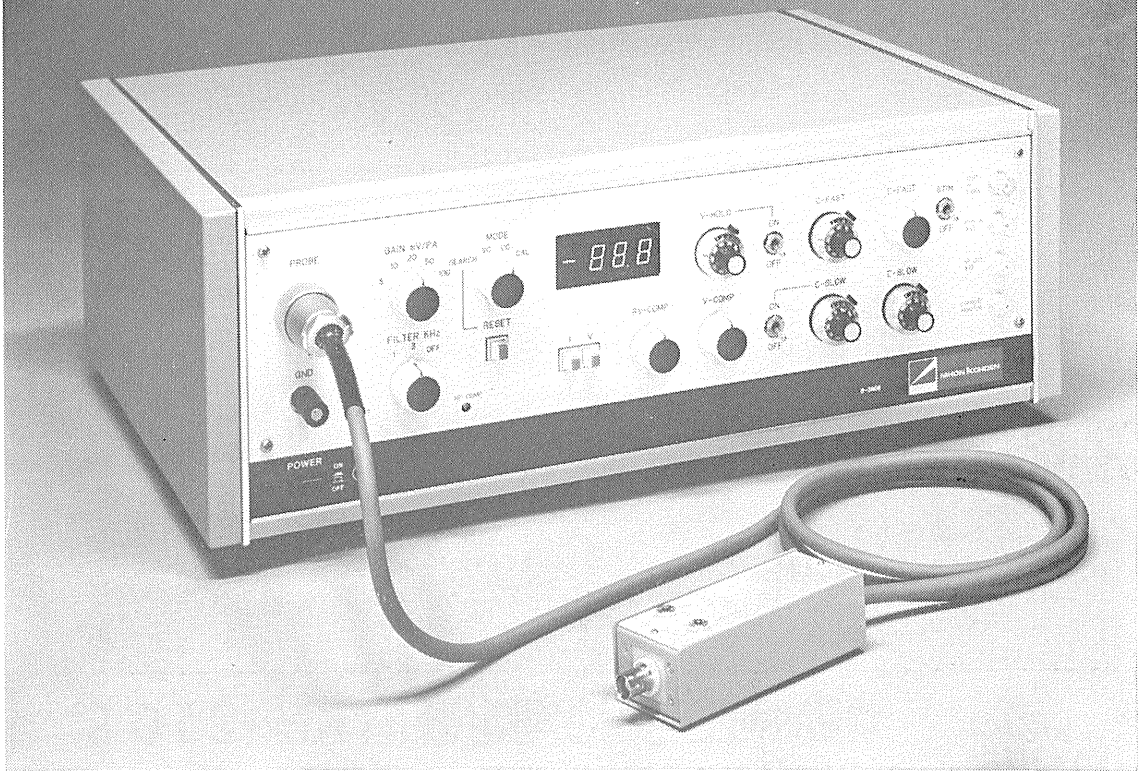
シグナルプロセッサ



日本電気三栄

東京都新宿区大久保1-12-1 千160
☎ 03(209)0811代表

パッチクランプ法にこの一台!



NEW パッチクランプ用増幅器 S-3666

〈特長〉

1. Whole-cell clamp時にクランプ速度を補正できます (series resist comp.)。
2. head stageの容量を補正するtransient cancellation(は、fastとslow (OFF付)が有り、電極に応じて補正できます。
3. シールを確認するために、command inputとは別に、test pulse input ($\frac{1}{1000}$ OFF付) が付いています。
4. 分極電圧を自動的に補正します (search mode)。
5. 入力回路の高域特性をcheckするための三角波発生回路を内蔵しています。
6. 電極ホルダが付属しています。

〔予定価格 45万円〕

本装置の外観・仕様は改善のため、お断りなく変更することがあります。予めご了承ください。

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. 46, No. 4 (1984)

Original

YOSHIHARA, H., SATSUMA, J. and MIHARA, H.: Mathematical
 simulation of the blood coagulation system139

昭和五十九年三月二十日印刷

編集兼
 発行人

酒井敏夫
 東京都文京区本郷三丁目一〇
 布施ビル(四階)
 日本生理学会

印刷所

三浦経夫
 山形県鶴岡市山王町一丁目二四
 鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会
 〒113 東京都文京区本郷三丁目一〇
 布施ビル(四階)

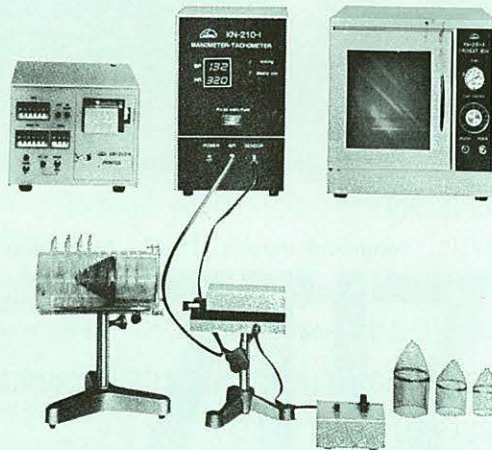
電話
 振替
 価東
 京八
 三五一
 七八六
 四三〇
 百三
 三〇四

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圧計です。

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 血圧計・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)