

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

47巻

10号

1985

久保秀雄 大阪大学名誉教授略歴

特別講演

Ichizi Tasaki : 神経活動に伴う電気的, 機械的および熱的变化について653

総説

河田 溥 : 骨格筋の興奮収縮連関と外液カルシウム658

原著

広瀬智道 : 上皮膜電位にみられた2価陽イオンによる協同現象673

学会抄録 第219回生理学東京談話会抄録688

教育 特別企画 : 生理学教育シンポジウム, 生理学の新しい分野への教育的展望690

追悼 塚原仲晃教授の突然の死を悼む(内菌耕二)693

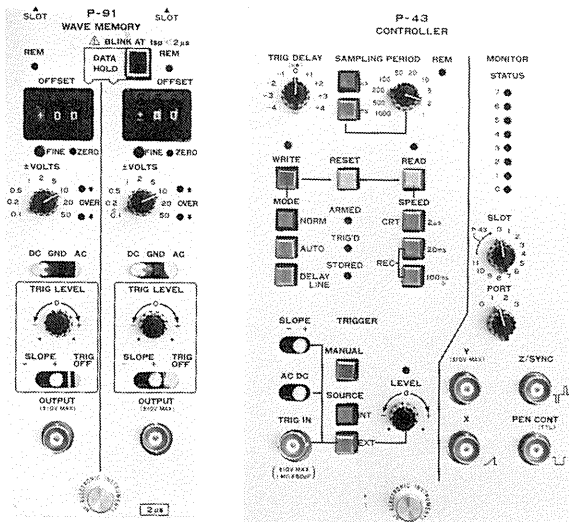
海外だより 1985年ヨーロッパ旅行の報告(伊藤正男)694

会報 第85回JJP編集委員会議事録698

60年度第1回日本生理学会教育委員会議事録699

お知らせ 山田科学振興財団派遣援助申込要領699

事務局から701



MS-500シリーズは、計測の自動化・省力化をシステムで援助します。

- 超薄型のユニットをニーズに合わせて自由にプラグイン。
- アンプ3種類、フィルタ5種類、ウェーブメモリなど、豊富なユニットをラインナップ。
- さらに、コントロールユニットとGP-IBユニットも用意、利得や遮断周波数などの一括制御やGP-IB外部制御も自在。
- 任意のチャンネル数で構成可能。
- メインフレームはMS-521(最大4ch)とMS-523(最大8ch、電池駆動も可能)、MS-525(最大16ch)の3機種を用意。

ピックアップ!

WAVE MEMORY & CONTROLLER

品名	型名	仕様・特長	価格
ウェーブメモリ	P-91	●分解能12ビット ●記憶容量4kワード ●2チャンネル ●オーバーチャタイム20ns以下	¥680,000
コントローラ	P-43	●P-91を含むあらゆるユニットをGP-IB制御し、データを転送	¥360,000

※コントロール・ユニットP-41
 (マスタスレーブによる汎用ユニットの一括コントロール) ¥100,000
 GP-IBユニットP-42
 (GP-IBによる制御とデータの転送) ¥200,000

エヌエフ

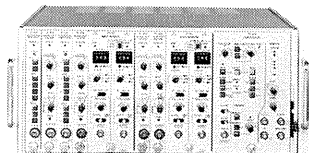
株式会社エヌエフ回路設計ブロック

本社・工場・横浜市港北区綱島東6-3-20 〒223 TEL.045(542)0411(営業直通)
 札幌011(281)4120 水戸0292(52)4411 千葉0472(43)3161 西東京0425(73)1277
 名古屋052(701)3136 大阪0726(23)5341 広島082(263)8431 福岡092(411)4301

らびでもニーズにぴったりのシステムです。

マルチチャネルの計測システム

MS-500シリーズ



は、



久保 秀雄 大阪大学名誉教授略歴

明治35年8月5日	和歌山県に生まる	昭和32年4月	33年4月まで大阪大学教授（理学部附属たんばく質研究施設）併任
昭和2年3月	大阪医科大学（府立）卒業		
昭和2年4月	大阪医科大学副手 4年3月まで東京帝国大学理学部に国内留学	昭和38年4月	第16回日本医学会総会第三分科会長
昭和2年6月	大阪医科大学助手	昭和41年3月	大阪大学教授を定年退官，大阪大学名誉教授の称号を贈らる
昭和6年5月	大阪帝国大学助手 11月助教授に昇任	昭和41年4月	大阪体育大学教授
昭和10年7月	パリ大学生物理化学研究所留学（1年5ヶ月）	昭和47年11月	勲二等に叙せられ瑞宝章を授けらる
昭和12年1月	大阪帝国大学教授，医学部生理学第一講座担当		日本生理学会特別会員に推挙さる
昭和22年3月	第12回日本医学会総会第三分科会長	昭和55年3月	大阪体育大学を定年退職，大阪体育大学名誉教授の称号を贈らる
昭和23年4月	医師国家試験委員		
昭和25年6月	日米連合医学教育者協議会専門委員会委員，西日本地区協議会生理学部門を主宰	昭和60年7月14日	肺炎のため逝去 従三位に叙せらる

久保秀雄先生を偲んで

久保秀雄先生は明治35年、和歌山県海草郡西脇野村に出生されました。はじめ工学を志しておられたというのですが、小倉金之助先生を慕って府立大阪医科大学予科に入学され、在学中に生理学の教授であった中川知一先生の知遇を得て生理学の研究を開始し、本科3年の時に溶血抵抗に関する論文を発表しておられます。

昭和2年卒業とともに生理学教室副手となり、同時に東大理学部国内留学を命じられて2年間物理学を学び、帰学後は細胞の電気伝導測定にとりくまれました。昭和6年大阪医科大学は国立に移管され、7年には久保先生は第一生理助教授とされました。

中川先生は Starling の弟子で、腺分泌を中心として臓器生理学の研究を精力的に進める一方、久保先生には物理化学的な面を担当させようと考えておられたのですが、昭和8年42歳の若さで急逝されました。その後3年間、久保先生は先師の遺された助手、研究生を指導して腺内外分泌と心肺循環の研究を完成することに全力をあげ、そのまとめとして、昭和10年モスクワの国際生理学会議（第15回）に2題の報告を提出されたのち、パリ生物物理化学研究所に留学し、ルネ・ユルムサー教授の門に入られました。日本の生物物理化学の黎明期に大きい影響を与えた田宮他訳「生体酸化還元」が、久保先生とその著者とを結びつける役割を果たしたのです。このうち、先生は終生フランスとその学問を愛され、外国語の論文はすべて仏語で発表され、教室で医学部学生のためにフランス語の講習会を開いたり、日仏生物学会関西支部の責任者として活躍されました。

11年に帰国されると直ちに中川先生のあとをついで教授となり、酸化還元電位を教室のテーマとして精力的に研究を展開されました。初期の細胞浮遊液、抽出液の研究から酸化還元電位の場の考えが生まれ、戦後は、その量子化学的理解を求めて、酵素-補酵素相互作用の研究へ、さらに平衡論から反応論へと移って行きました。この間、D-アミノ酸酸化酵素の結晶化や、多様な分光学的手法を用いて種々の生体作用物質の電子レベルでの研究が行なわれました。

昭和32年、先生は科研総合班「生体の酸化還元およびエネルギー転換の物理化学的研究」を組織されました。数学、物理学、生理学、生化学など広い領域の指導的な人たちを集めて「言葉のねり合せ」からはじめた、当時としては画期的な総合研究であり、わが国で生物物理学が独自の分野として発展する上でひとつの礎石となったものです。

先生は方法についての関心が強く、境界領域に興味をもち、生理学論をなさる方でありました。医学には哲学が必要であると、パリ留学以来の友人であられた澤瀉久敬先生を招聘せられ、昭和16年に阪大に全国で初めての「医学概論」の講義を開かれたのも先生でした。

また先生は、和歌山・奈良医専（現医大）、阪大理学部生物学科、同蛋白質研究施設（現研究所）の設立にも参画されました。久保先生は第12回（昭22）、第16回（昭38）と2回の日本医学総会で第3分科会を主宰されました。昭和47年には多年の功績をみとめられ、日本生理学会特別会員に推挙されました。

先生は昭和30年ごろからメニエール病に冒され、ほとんど聴力を失われたのは痛ましいことでしたが、そののちも変わらず熱心に研究指導、講義に精進されました。41年に大阪大学を定年退職されると直ちに大阪体育大学教授に就任されました。ここでは、運動生理学を中心とする体育の基礎づけをめざして教育・研究を推進し、設立まもない同大学において制度・設備の整備、紀要の発刊など、管理・運営面でも大いに功績をあげられました。

先生は非常に教育に熱心で、阪大でも体大でも講義のプリントを御自分でいねいに作って配布され、また製本して教室に保存されました。細かいところは教科書にまかせて、本質的なところを、たとえ話で分りやすく説明したり歴史的なエピソードを入れたり、独得の熱のこもった語り口で講義されました。内容は、熱力学や量子化学が出てきて、難解という定評もありましたが、分らないけれども面白いという学生も多く、教室に出入りするものも多く、教室はいつも活気がありました。先生はそのような学生たちを教室員同様に愛されて、私生活にまでわたって親身に世話されました。

体育大学を55年に定年退職されてからは、悠々自適のなか、倦まず研究を続け、とくに体育基礎論の編集に努力を傾けておられました。56年、盛大に第一生理学教室同窓会で傘寿のお祝いをし、また徳島の生理学会のとき、門下松本教授司会の春宵談話会で「タテの糸ヨコの糸」と題して研究生活の回顧を語り、「持つべきものは弟子であります」としめくくって満場の拍手を浴びられたのが昨日のこのように思われます。阪大第一生理に久保先生がのこされた研究の流れを育て、完成していきたいと願いつつ、謹んで先生の御冥福をお祈りします。

（中馬一郎記）

第 62 回 日本生理学会 特別講演の要約 神経活動に伴う電氣的、機械的および熱的变化について

Ichizi Tasaki

National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, U. S. A.

近年私は、共同研究者とともに、神経細胞や感覚受容器の生理活動に伴う、機械的および熱的な変化について、さまざまな実験を行って来ました。これらの実験は次のような目的で行われています。

第 1 に熱的变化の測定は、細胞におけるエネルギー転換を解明するのに役立つものと考えられます。この種の研究は、1848年に Helmholtz¹⁾ によって始められ、その後 Claude Bernard²⁾ (1876) や A. V. Hill および彼の共同研究者ら³⁾ (Abbott et al., 1958) によって発展されて来ました。これらの研究では、常に 2 種の金属線をつないで作られた電対が使われて来ました。周知のように、熱電対を使った温度測定の時間分解能は、最近の報告を見ても、最大大体 100 ミリ秒台であります。したがって、正常の状態での神経活動に伴う熱発生を追及するには役に立たないこととなります。最近、これまでとは全く異なる方法で熱発生を測定できるようになりました (村山, 真広ら⁴⁾, Peterson et al.⁵⁾。この新しい方法は、polyvinylidene-fluoride (PVDF) と呼ばれる高分子製品を用いるもので、その温度を 1 度上げると、この PVDF の膜 (厚さ約 10 ミクロン) の表面に蒸着された 10 nm の厚さをもつ 2 枚の金属層の間に、大体 5 V の電圧が発生します。したがって、これに伴う荷電の変化を FET-operational amplifier で増幅すれば、1 万分の 1 度程度の温度変化を直接測定することができます。この方法の時間分解能は、雑音を考慮した上で、ミリ秒の程度に上げることができます。もっと大切なことは、測定器の熱容量が測定の対象の熱容量よりはるかに小さくすることができることであります。

第 2 の機械的变化の測定は、神経活動に伴う圧力または容積の変化の解明を目的としています。一般に化学変化は容積の変化を伴います。しかし、多くの場合、細胞の容積の変化は水の動きを反映しているものと思われます。この変化はあとで示すように神経膜の興奮の結果として発生する場合と、興奮の原因になっている過程に伴って起る場合があるように思われます。私共は機械的な変化の測定には、主に PZT 型の圧電素子 (piezoelectric sensor) を使っています。現在、私共の使っている素子は、固有振動数が 15 kHz 以上、感度が 1 グラムの重力の作用で 5×10^{-10} coulomb の荷電が発生する程度であります。勿論、この時間分解能を高めればその感度が下がります。したがって、多くの測定では signal averager を使用する必要があります。私共は、機械的な変化を光学的に測定する実験も行っています。以下、二、三の例について、私共の発見した現象を記してみます。

第 1 図および第 2 図はイカの巨大神経線維から得たものであります⁶⁾。第 1 図左は、この線維の発生する活動電位が、まず線維の膨れ (swelling), 次に縮み (shrinkage) を伴っていることを示しています。この膨れの最高に達する時刻はかなり正確に活動電位または膜電導度の最高になる時刻に一致しています。(図の活動電位は細胞内電極を使って、機械的变化を測定している部位からとったものであります)。第 1 図右は、このような横の方向の機械的变化が、縦方向の線維の短縮、次に延長を伴っていることを示しています。第 2 図は、巨大線維で行ったモデル実験で、線維の膨れ(または縮み)が、それをはるかに簡単な方法で起した際にも、縦

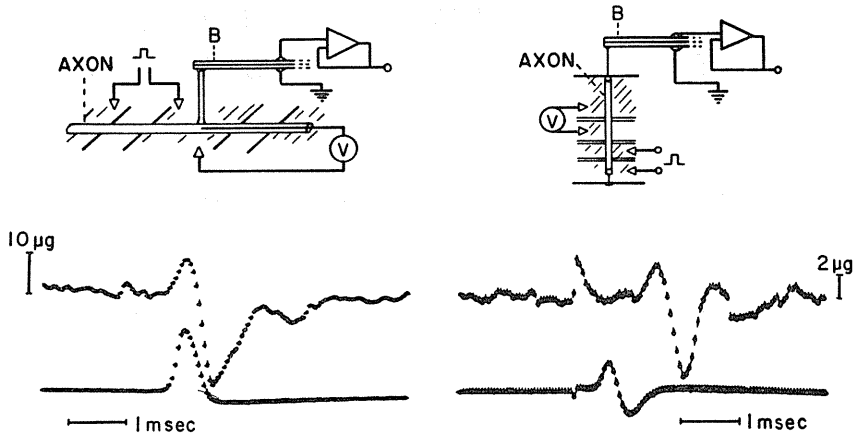


図1 イカ巨大神経線維における興奮に伴う機械的变化を測定する方法を示す略図(上), 記録された変化(中)と, 同時に見られた電気的变化⁶⁾.

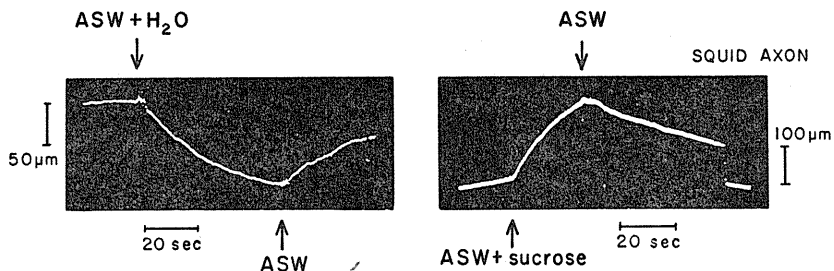


図2 イカの巨大神経線維を低浸透圧の外液で膨らせた際, その長さが減少することを示す記録(左)と, 海水に糖を加えた液の中でその長さが増すことを示す記録(右).

方向の長さの短縮(または延長)を伴って来ることを示しています。

私共は, この機械的变化が膜抵抗の変化に直接結びついているものと解釈しています. 膜抵抗は, intramembrane particles と protoplasmic cortex との膨らみ(含水量)で定められる量と考えられます. この水の動きは, 古い(今ではほとんど問題にされていない)J. Loeb のカルシウム・イオンの動きに関係づけて解釈できるものと思われます. また縮みの方も細胞膜を通してのカルシウム・イオンの動きに伴う浸透圧の変化に結びついていると考えられます. イカの巨大神経線維が興奮した時に, カルシウム・イオンの流入が起る事はよく知られています. この際, 電気化学の重要な法則である電気中性の要求から, 1個のカルシウムイオンに対して2個の1価イオンが流出することになります.

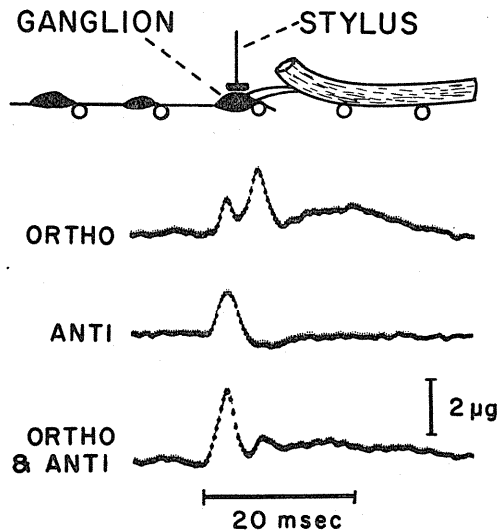


図3 カエルの交感神経節に見られる, シナプスの興奮伝導に伴う機械的变化⁷⁾.

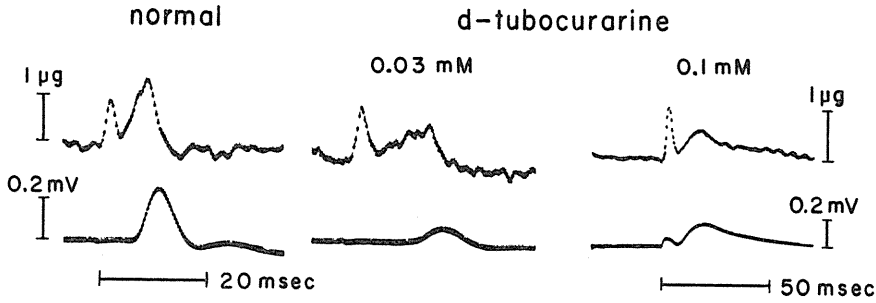


図4 カエルの交感神経節で見られた機械的変化に対するクラールの影響⁷⁾.

したがって、簡単な浸透圧の考察から見て、活動電位の終わった直後水分が失われると考えられます。

次にカエルの交感神経節で私共の見た機械的変化⁷⁾を述べます(第3および4図)。この神経節細胞の電気生理学は、今回の学会の会長である額綱および西教授によって詳しく研究されています。私は両教授のこの分野への貢献は極めて大きいものと思っています。この神経節に私共の圧電素子をおしつけておいて節前神経を電気的に刺激すると、第3図上のような3つの山のある圧力上昇の曲線が得られます。第1の山は、逆伝導の興奮波が少しも影響しない事から、節前神経線維の末端の膨らみを示すものと見られます。おそらく、末端に興奮波が達すると、かなりはげしい水分子の動きが起ることを示すものと思われます。第2の山は、神経節細胞の興奮に伴われるものであることは、anti-dromic impulseの残す不応期中で強くおさえられることから分ります。第3の山は、強い刺激を用いた時にだけ現われることから、C-線維の興奮によって起されるものであることがわかります。第4図は、この神経節で決定的な役割を演じているacetylcholineの働きをおさえるd-tubocurarineの効果を示しています。まず、機械的変化の第1の山は、この薬物に作用されないことは、予期されたとおりであります。神経節細胞の興奮に伴う第2の山は、クラールで強くおさえられています。この神経節をこえての興奮伝導が、強いクラールの作用で全く消えた直後に、誘導電極の一つを神経節の上

に置くと弱い電位変動 synaptic potentialが見られます。その際、subthreshold potential changeに伴われる機械的変化が記録されます。この変化はクラールの作用に関して面白い示唆を与えるものと思われます。

私共は、カエルの脊髄、後根神経節その他のいろいろの対象について種々の測定を行いました。しかし、ここでは紙面を節約する目的で、私共が現在研究しているカエルの網膜の熱的変化⁸⁾だけを述べます(第5図および第6図)。

第5図は、網膜の発生する熱の経過を時間的に追うために私共の作った装置の略図であります。図中のPVDFは、東京にある呉羽化学から寄贈してもらった焦電素子(pyroelectric sensor)を示します。この膜は機械的変化にも応じるので、うすい白金板を網膜とPVDFの

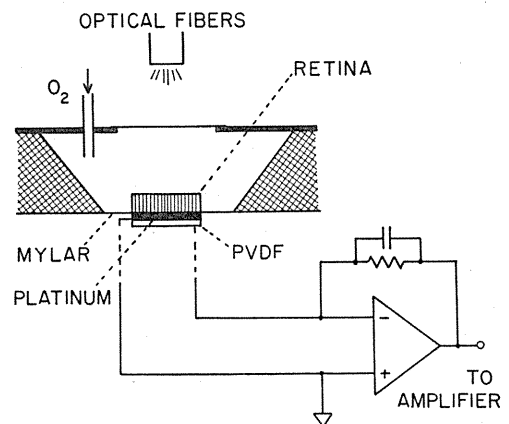


図5 カエルの網膜から、光刺激に伴う温度変化を記録するために作られた実験装置の略図⁸⁾。視細胞の外節がPVDF温度測定器に接していることを示す。

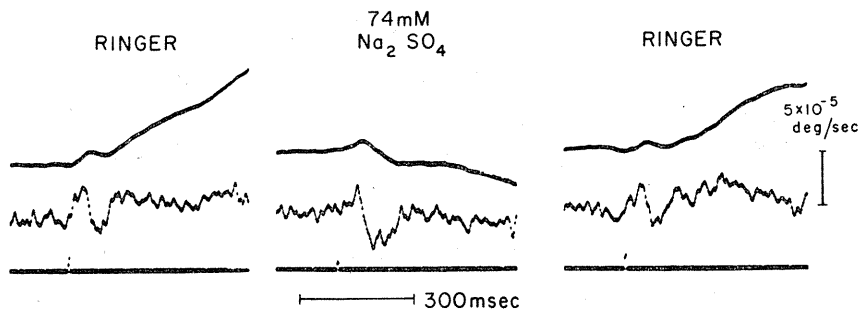


図6 暗順応したカエルの網膜から取った温度上昇の記録(上)と、その時間微分(下)。中央の記録は人工海水中のNaClを全部 Na_2SO_4 で置きかえた時に得られた記録。

間に挿入することによって、網膜が動いても信号が出ないようにしてあります。カエルやイカの網膜は、絶えず酸素を与えてやらないと働かなくなりますので、しめった酸素の流れを維持したまま測定を行います。また測定の直前に網膜のひたしてあるリンゲル液(ブドウ糖を含む)をできるだけ取り除いて、大体20mgの重量の網膜から出る熱を測定します。この測定の時間分解能は、雑音をへらす目的で、大体5~10ミリ秒位に止めております。

私共のカエル網膜の研究は、昨年9月(1984)の末に北海道の菅野教授が私共の所を訪れた後で、仙台から来ている中江さんと一緒に始めたもので、未だ完成しておりません。それ故ここでは、簡単にどのような信号がカエルの網膜から出て来るかだけを述べることにします。

第6図中の滑らかな曲線は、暗い所で光刺激(強さ 6×10^{-6} watt/cm², 波長500 nm, 持続6 msec)で起された温度の上昇を示します。その下にある、少々雑音の出ている線は、温度上昇の時間微分にあたるもので、単位時間に発生する熱量に相当する量の時間経過を示しています。この経過を見ると、視細胞からreceptor potentialが出るのと同位に、急激な熱の発生があることが分ります。私共はこの熱の成分をreceptor heatと呼んでいます。この熱成分は、明順応でただちにおさえられ、酸素を窒素におきかえると間もなく消え、また外液中のナトリウム・イオンを零にしても消えず、マグネシウム・イオン濃度を20mM以上に高めると

少々大きくなるような性質を持っています。このreceptor heatに次ぐ熱発生は視細胞の後の色々な細胞において興奮の伝わる際に現われるものであります。勿論receptor heatの消える条件の下では、この熱発生は消えてしまいます。

第6図の中の図は網膜をリンゲル液中のNaClを Na_2SO_4 でおきかえた液につけた後では、おくれ出て出る熱発生が強く抑えられることを示しています。恐らく、この網膜という中枢神経系の出張所でもカルシウム・イオンの放出が興奮に伴って起っていて、高い硫酸イオンを含んだ液につけた後では、石膏に似た化合物が発生するのでないかと、私共は想像しています。

私共は現在、receptor heatが網膜に光を当てた時にreceptor potentialに先立って起る化学変化の結果として起るものと見て、これがカルシウム・イオンの放出かあるいはc-GMPの分解によって出るものかを決定する鍵をにぎっているであろうと推測しています。

最後に、数十年ぶりにこの学会に出席した私の感想を一言述べて見ます。私は昭和25年まで16年間欠かさずに学会に出席しました。その頃の日本には、外国語で話したり論文を書いたりする生理学者は極めて少なかったと思います。この度、岡崎の学会に出て見ますと、多くの若い方々が英語で研究を発表しており、若い教授の方々が絶えず英語で論文を書いておられるように見えます。また、どの研究室を見ても、私

の日本での体験からは想像のできない程度に豊に見えます。この点で、この学会が大きく変わった事は明瞭であります。しかし、他方大勢の方々が研究テーマの流行を追っているように見える事、また封建的な対人関係なども、昔から変わっていないという印象を強く受けます。それで“The more things change, the more they remain the same.”という良く知られた諺が私の感想をうまく表現しているように思われます。

文 献

- 1) Helmholtz, H. (1846) Ueber die Wärmeentwicklung bei der Muskelaction. Arch. Anat. Physiol. **1848**, 144-164
- 2) Bernard, C. (1876) Leçon sur la Chaleur animale, sur le Effets de la Fievre. 471 pp, Bellier, Paris, (see p. 165)
- 3) Abbott, B. C., Hill, A. V. & Howarth, J. V. (1958) The positive and negative heat production associated with a single impulse. Proc. Roy. Soc. **B 148**, 149-187
- 4) 村山真広, 中村謙一, 小原 宏, 関 茂 (1980) 機能性フィルムの開発状況. 工業材料 **28**(7), 23-27
- 5) Peterson, R. L., Day, G. W., Gruzensky, P. M. & Phelan Jr., R. L. (1979) Analysis of response of pyroelectric optical detectors. J. Applied Phys. **47**, 3296-3303
- 6) Tasaki, I. (1982) Physiology and Electrochemistry of Nerve Fibers. Academic Press, New York
- 7) Tasaki, I., Nakaye, T. & Byrne, P. M. (1985) Rapid swelling of neurons during synaptic transmission in the bullfrog sympathetic ganglion. Brain Research **331**, 363-365
- 8) Tasaki, I. & Nakaye, T. (1985) Heat generated by the dark-adapted squid retina in response to light pulses. Science **227**, 654-655

骨格筋の興奮収縮連関と外液カルシウム

河 田 溥
(福岡大学医学部第二生理)

Excitation-contraction coupling in the skeletal muscle and the role of external calcium. Hiroshi KAWATA (*Department of Physiology School of Medicine Fukuoka University*)

I. はじめに

心筋の収縮を維持するためには灌流液中の Ca イオンの存在が不可欠であることは古くから知られているが、骨格筋の興奮収縮連関¹⁶⁾²³⁾における外液 Ca の寄与についてはまだ十分明らかにされていない。冷血・温血動物を問わず骨格筋に筋小胞体 (SR) が豊富に存在すること³⁴⁾¹⁰³⁾や、骨格筋が Ca 欠如液中で長時間にわたり収縮を発現しうる事実¹⁰⁾¹⁰⁸⁾¹¹²⁾¹¹⁸⁾は、骨格筋の収縮・弛緩サイクルにおいて外液 Ca よりも細胞内 Ca 貯蔵部位としての筋小胞体を介する Ca の代謝回転が重要な役割を演じている可能性を強く示唆する。しかし一方では外液 Ca の増減に伴う興奮性あるいは収縮閾値の変動が知られているし⁹⁾⁴¹⁾⁶⁵⁾⁶⁹⁾、また興奮に伴って Ca イオンの細胞内への流入が起こることも見出されており¹⁹⁾³⁹⁾、外液 Ca が興奮収縮連関を何らかの形で修飾・制御していることは明らかである。この場合、外液からの Ca influx は一般に収縮系を活性化するのに必ずしも十分な量ではないとされており、たとえば K 拘縮については外液 Ca 濃度を低下させた際にみられる Ca influx の減少が収縮面積 ($\int Fdt$) のそれに一致しないことから、興奮時に流入した Ca が細胞内の結合部位から 2 次的に Ca イオンの遊離を起こす“trigger calcium”の考え方が示されていた¹⁴⁾¹⁵⁾。このような機構が実際に存在することがその後の“skinned fiber”を用いた実験によって確認されたことは周知のとおりである⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵²⁾⁵³⁾⁸⁶⁾。しかしながら心筋や平滑筋と異なり⁴⁹⁾

⁵²⁾⁸¹⁾、骨格筋においてこのような“Ca-induced Ca release”機構が生理的な条件下で興奮収縮連関に関っているという可能性はいくつかの根拠から支持されにくく、否定的な見解が支配的といえる²³⁾⁴⁷⁾¹¹²⁾。

現在、骨格筋の興奮収縮連関に関しては、横行小管 (T管) 系に伝えられた脱分極インパルスがいかなる機序を経て筋小胞体からの Ca 遊離を誘発するかが中心的な課題となっており、この T-SR junction (形態学的には T-SR feet もしくは pillar 構造が重視される)¹⁰³⁾における伝達機構 (T-SR coupling) をめぐって今後研究が展開されていくものと思われる。本稿では骨格筋の興奮収縮連関における外液 Ca の役割ならびにその意義について、とくに最近話題になっている Ca 電流との関りから考察を加えてみたい。

II. 骨格筋の興奮と Ca influx

上に述べたように、骨格筋では脱分極に伴って Ca influx の増加が起こることが従来から知られているが¹⁷⁾¹⁹⁾³⁹⁾、カエル速筋では外液の Ca 濃度が 1 mM のとき静止時 Ca influx が 0.1~0.3 pmol/cm²・s であるのに対し、興奮時には 1 個の活動電位あたり 0.2~0.7 pmol/cm² 程度の influx の増加がみられる。この興奮時の extra influx 量はカエル心室筋の 0.15 pmol/cm² にはほぼ匹敵する量であるが、心筋の場合静止時 influx ははるかに低く約 0.01 pmol/cm²・s である¹⁰⁰⁾。いま直径 100 μ m 程度の筋線維の場合 0.2 pmol/cm² の influx によりおよそ 8×10^{-8} mol/l に達する細胞内 Ca 濃度が期待されるが³⁴⁾、twitch/tetanus 比が 1 に近い条件下で

は、この量は収縮系の最大活性化に必要な Ca 濃度 10^{-5} M にははるかに及ばない。また Ca-induced Ca release 機構の発現閾値である 5×10^{-6} M に比べても少ない量であるといえる。

最近 Curtis & Eisenberg⁴⁰⁾は直径 140 μ m, 長さ 0.7 cm のカエル骨格筋について K 拘縮時の Ca influx を測定した。彼らは低温下(5°C 付近)で Ca 拮抗剤 D600 により処理を行なうと興奮収縮連関の阻害現象(D600 paralysis)が起こることを見出し⁴⁶⁾, これを踏まえて Ca influx を静止時 influx・脱分極依存性ただし収縮非依存性 influx・収縮依存性 influx の 3 者に区分している。それによると、外液 Ca が 1.8 mM の条件下で静止時 influx は 0.46 pmol/min (0.03 pmol/s \cdot cm² T 膜-表面膜に相当), 脱分極による influx は 1.1 pmol/min (6.2 pmol/min \cdot cm² T 膜-表面膜), 収縮依存性 influx は 1.3 pmol/min (5.5 pmol/min \cdot cm² T 膜)であるが、最後のものは D600 によって抑制されず、タイミング的にみて拘縮不活性後に細胞内へ流入するものであり、従って収縮を直接活性化するのに役立つのではない。これはおそらく T 膜内面の Ca 結合部位に対する Ca の補充 re-filling に役立つものであって、この意味でも従来の“trigger Ca release”の概念¹⁴⁾¹⁵⁾⁵⁶⁾とは合致しないという。一方、静止時 Ca influx は温度に非依存性でありまた D600 など Ca 拮抗剤によっても抑制を受けず、この点 Ca efflux が温度に強く依存するのと対照的である⁴⁰⁾。興奮収縮連関と直接関係のない脱分極依存性 Ca influx の意義は不明である。これが Ni によって阻害を受ける事実は次節に述べる Ca 電流との関りを想起させるものの、電流量に換算すると常温下で実際に測定された緩徐な内向き Ca 電流($\sim 50 \mu$ A/cm²)³⁶⁾に比しはるかに小さく(10 nA/cm²), むしろ Ca 依存性 K チャンネルの活性化に関するものではないかと推定されている⁴⁰⁾。

また、このような Ca influx が外液 Ca 濃度に依存することも以前から知られており、0.5~1.8 mM の範囲で単収縮あたりの Ca influx 量が直線的に増加するのに対し、静止時 influx は

1.0 mM 以上では増大しない³⁹⁾。

Ⅲ. Ca スパイクと Ca 電流

1960年代に各種の細胞における Ca 依存性スパイクの存在が知られるに及んで⁶³⁾⁷⁶⁾¹⁰⁷⁾, とくに筋細胞では Na イオンとは独立のチャンネルを介する Ca イオンによる内向き電流が興奮収縮連関の観点から注目されるに至った。その後これに触発されて、脊椎動物骨格筋においても Ca スパイクないし Ca 電流を追求する試みがなされ現在に及んでいる。Ca スパイクを得るためには Ca の濃度を高め、それ以外の陽イオンコンダクタンスを抑制し、かつ陰イオンによる短絡効果を極力排除せねばならない。通常外液中の Na を減少させたり遅延整流を阻害する TEA(tetraethylammonium)との置換, Cl と非透過性イオン(SO₄²⁻, CH₃SO₃⁻)との置換などに加えて、K コンダクタンスの抑制をさらに強化するために 3, 4-diaminopyridine の添加, K と Cs の置換なども行なわれる¹²⁾³²⁾⁷⁹⁾。このような条件下にカエルやラットの骨格筋において、1秒以上にわたる強い脱分極通電に伴う自己再生的スパイクの発現が観察されているが、これは外液の Na 濃度や tetrodotoxin(TTX)の影響を受けず Ca 濃度に依存し¹²⁾³²⁾⁷⁹⁾, しかも Co \cdot Mn \cdot La や Ca 拮抗剤(D600 \cdot verapamil \cdot nifedipine)によって強く抑制される¹²⁾³²⁾⁷⁹⁾ことが確かめられた。

このような Ca スパイクの基盤となるイオン機序については、単一筋線維を用いて膜電位固定下に電流の測定が行なわれ解析が試みられている¹²¹⁾。骨格筋の場合、方法的に筋の腱端近接部に刺入した3本の微小電極を介して行なう Adrian ら¹⁾²⁾の膜電位固定法を応用するものと⁴²⁾¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾¹¹⁹⁾, sucrose による2重隔絶法¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾もしくは vaseline による3重 seal⁶⁸⁾を施す隔絶膜電位固定法を用いるもの⁵⁾¹⁸⁾⁶¹⁾とがある。Vaseline 隔絶法では両側の筋断端から高濃度の TEA や EGTA を細胞内灌流することにより、K コンダクタンスを阻害すると同時に収縮系を不活性化せしめ得る利点をもつ。これらの

方法により, Na および K 電流が極力抑制された条件下で, $-50 \sim -40$ mV 以上の膜電位レベルに達する脱分極によって数 100 ms から 1 s の経過を示す緩徐な内向き電流が記録される⁵⁾ (8)36)42)61)67)104)105)106)109)110)119)。

微小電極膜電位固定法を用いたカニ速筋についての解析によると, 上の条件下において -10 mV 付近で最大電流が得られ, その大きさは $80 \sim 100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 程度¹¹⁰⁾¹¹⁹⁾であるが, 隔絶法によってもほぼ同様の値 ($74 \mu\text{A}/\text{cm}^2$)⁵⁾が得られている。また $+40 \sim +50$ mV 付近で正味の内向き電流は消失する。これらはいずれも外液中に 10 mM の Ca を含んでいる場合の電流値であるが, その大きさは Ringer 液中における Na の最大電流の $1/50$ 程度に過ぎない。電流の経過は $I_{\text{Ca}} = A(1 - \exp(-t/\tau_m))^a (h_{\infty} - (h_{\infty} - 1) \exp(-t/\tau_h))$ によって示され, -30 mV と $+20$ mV の間で $a=3$ によく適合し, Hodgkin-Huxley による $m^3 h$ 関係に従うという¹¹⁰⁾。ここで A は電流値に関する係数である。ラットの骨格筋でも微小電極法によって $150 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ の最大電流が記録されており, 逆転電位が $+30$ mV であること, 電流経過の時定数が膜電位依存性であり $\tau_{1/2}$ は -10 mV で 200 ms, $+10$ mV で 25 ms であることなどが示された⁴²⁾。この内向き電流の大きさは外液の Ca 濃度に依存して増減するが⁶⁾⁷⁾³⁸⁾⁶¹⁾¹⁰⁹⁾, 一方 Ca を他の 2 個イオンに置換すると $\text{Ba} > \text{Sr} > \text{Ca} > \text{Mn} > \text{Mg}$ の順にチャンネルを通過しうること, Ni や Co は非透過性であることがわかった⁸⁾。また Ca 存在下では Ni や Co により, あるいは $\text{D600} \cdot \text{diltiazem} \cdot \text{nifedipine}$ や tetracaine によっても抑制を受けることが報告されている⁶⁾⁸⁾⁶¹⁾¹¹⁰⁾。これら一連の結果から, 上記の内向き電流は Ca イオンによるものと推定されるに至った。さらにこの Ca チャンネルの局在に関しては, glycerol 処理筋との比較検討から T 管に存在することが確かめられている⁵⁾⁹⁹⁾。

なお, 外液の Ca 濃度を $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 程度に減少させると, 脱分極に伴って Ca チャンネルを Na あるいは他の 1 個陽イオンが通過する現象

が見出されている⁶⁾⁷⁾。このときの内向き電流の経過は Ca のそれによく似ており, TTX によって抑制されず $\text{Co} \cdot \text{Mn} \cdot \text{diltiazem} \cdot \text{nifedipine}$ などにより阻害される。結局このような条件下では一種の非特異性電流が得られているわけであり, チャンネル選択性の維持にとって Ca との結合が必須であることを示唆する。

有機の Ca 拮抗剤が必ずしも Ca チャンネルのみに特異的な抑制効果を及ぼすものではないことは注意を要する。最近骨格筋を含む各種の臓器や細胞で Ca チャンネルに対する [³H]-nitrendipine (dihydropyridine) の結合部位が見出されているが¹³⁾⁷⁴⁾⁷⁵⁾⁸⁶⁾¹¹⁵⁾, Schwartz ら¹¹⁶⁾ は骨格筋の生筋において nitrendipine 類似化合物 PN-200/110 のリガンド結合と Ca 電流に対する効果を比較し, リガンド結合の飽和濃度と Ca 電流の阻害濃度との間に大きな隔たりのあることから, 膜電位依存性 Ca チャンネルに無関係な nitrendipine (PN-200/110) 結合部位が多数存在することを示している。

いずれにせよ, 骨格筋で観察される Ca 電流は心筋におけるそれ⁹¹⁾に定性的にはよく類似している。隔絶法を用いた測定によると, いま 10 mM Ca 中で, 0.4 s 程度の強い脱分極により Ca チャンネルがすべて開いたと仮定した場合, 筋体積 1 l あたり 0.5 C の電流量が運ばれる計算になり, これは $2.6 \mu\text{mol}/l$ の Ca 流入に相当する。これを正常 Ringer 中の活動電位 (持続 2 ms) あたりの Ca influx に換算すると 15 nmol の influx が期待されるが, この量は ⁴⁵Ca の測定実験から得られた Ca influx 量 (540 nmol/ $l^{40)}$, 108 nmol/ $l^{91)}$ とは一致しないという⁸⁾。

IV. Ca 電流における不活性過程

骨格筋の Ca 電流は脱分極パルス中に次第に減衰し⁵⁾⁸⁾¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾, -90 mV から -10 mV への脱分極の場合約 550 ms の時定数で消退する¹¹⁰⁾。同様の現象は他の細胞でも観察されており⁴⁵⁾, 0 mV 付近においてゾウリムシの線毛で数 ms²⁰⁾, マイマイのニューロン⁸⁰⁾ やザリガニ筋⁶⁷⁾ で 10 ms, 心筋で $80 \sim 200$ ms 程度⁹¹⁾ の時定数

による電流消退がみられる。このような内向き電流の消退の背景には、外向きK電流の活性化¹⁰²⁾¹¹⁹⁾やT管内におけるCa濃度の減少 depletion⁵⁾に基づくいわば見かけ上の不活性化過程が存在する可能性を考慮に入れなければならない。Kコンダクタンスの関与を可及的除外した条件下においても、電流消退が膜電位依存性の gating 機構に関する真の不活性化過程によるものかT管内のCa depletionによるものかを見極めることは困難と考えられる。

Almersら⁵⁾はCa電流消退速度が電流量とともに増大すること、conditioning pulseで生じたCa電流量に応じてtest pulseのCa電流量が減少すること、T管内のCa変化を生じにくくした条件下(100 mM Ca 灌流時あるいはCa malate buffer 使用時)において電流消退が強く抑制されることなどから、Ca depletionの考えを強調しているが、これに対して Sánchez & Stefani¹¹⁰⁾は、前節で述べたように-30 mVから+20 mVの間でHodgkin-Huxley型の m^3h 関係によって記述可能なチャンネル機構が存在するとしている。彼らによれば $E_{h,1/2} = -33$ mV, $K_h = 6$ mV, τ_h の最大値は-40 mVで約3.5 sである。Ca depletionとCa不活性化過程を分離する試みの一つとして、Ca不活性化曲線が比較的過分極側($E_{h,1/2} = -44$ mV)に偏在する *Rana moc-tezuma* が用いられた。これによって conditioning pulseによるCa電流の活性化と不活性化過程の共存をある程度回避した条件下で、Ca電流の不活性化過程がCa電流の大きさに依存しないことが示されている³⁶⁾。これらの結果の不一致の原因としては実験条件の相異(たとえば収縮抑制に用いる高張液によるT管内腔の拡張など)も考えられるが、Sánchez & Stefani¹¹⁰⁾はT管におけるCaポンプの関与がCa depletion効果を起こりにくくしている一因ではないかと推測している。実際、高頻度刺激時に細胞内からT管へのCaの排出がみられることが⁴⁵Caを用いた実験から確かめられており¹⁷⁾¹⁸⁾、単収縮あたり0.8 nmol/g(筋重量)程度のCa effluxが生ずることにより、たとえば120個の収

縮でT管内のCa濃度は28.2 mMに、300個の収縮で70.6 mMにも達するという¹⁷⁾。このような変化は頻回興奮時に収縮のブロックや筋疲労をもたらす原因となりうると考えられる。

Ca電流の不活性化過程に関して、最近細胞内しかもチャンネル近傍のCaがこれを制御しており、脱分極時に流入したCaにより feedback 的調節が行なわれるとする考えが提唱されているが⁴⁵⁾⁶⁴⁾⁸⁰⁾、骨格筋のCaチャンネルに関して、このような細胞膜内面に蓄積 accumulateしたCaが直接不活性化に関わっていることを示す証拠はない。しかし先に述べたAlmersらの結論も、いわば細胞内Ca accumulation説に対するアンチテーゼとして出されているものであり、機序の詳細は今後に残された課題であろう。

このようにCa電流の活性化ならびに不活性化の時間経過は緩慢であり、通常脱分極開始後数msの潜時で収縮が起こる事実と考え合わせると、Ca電流が単収縮に直接関わっている可能性は少なく、あるとすればむしろ強縮時やK拘縮時に意義を有するものと思われる¹⁰⁹⁾¹¹⁹⁾¹²¹⁾。

V. Charge movement と外液 Ca

イオンチャンネルの開閉機構 gating mechanism が細胞膜内に存在する“voltage sensor”としての charge ないし dipole の変位 re-orientation(charge movement)に依存した現象であることはよく知られている。現在、骨格筋の興奮収縮連関の場合はT膜と筋小胞体間のカップリングに局在するものと信じられているが、近時このT管における膜内高分子の charge movement が、T管の脱分極信号を筋小胞体へ伝達する機構の最有力候補として注目されるに至った²⁸⁾²⁹⁾⁶⁰⁾⁸⁸⁾⁸⁹⁾¹¹³⁾¹¹⁴⁾。T-SRカップリングに関しては、T膜の charge movement が何らかの機械的連関(連桿 rigid rod)を介して筋小胞体膜のCa透過性を高める(mechanical coupling)と考えるものと²⁸⁾²⁹⁾、T膜と筋小胞体間の特異な通路(foot pore)に関するイオンコンダクタンス g_f を介して、charge movement 様経過

の電流を生じ、これが電気緊張的に筋小胞体に脱分極効果を及ぼす(electrical coupling)とするもの⁸⁸⁾⁸⁹⁾がある。後者の場合、 g_s に与かる電流は同定されておらず、 $K \cdot Cl \cdot Ca$ などのイオンが候補たりうるとされるが、現在のところは前者の考えを支持するものが多い。

Charge movement 説においては、膜脱分極に伴って観測される膜電位依存性容量電流 non-linear capacitive current ($Q_{on}=Q_{off}$) が収縮閾値と密接な関連を有していることに重点がおかれているのが特徴である。Charge movement は、イオン電流を極力阻止し高張液または tetracaine を灌流して収縮を抑制した条件下で測定される。かかる条件下に得られた電流は Na や K チャンネルの gating に関する charge movement に比しはるかに大きく経過も緩やかで⁴⁾¹¹⁴⁾、定常状態における Q-V 関係は S 字状曲線を示し、Boltzmann の式 $Q(V) = Q_{max}/(1 + \exp[-(V-\bar{V})/K])$ によく適合する。ここで \bar{V} は静止 (off) 時および脱分極 (on) 時の位置を Q が半数ずつ占める電位である。カエル速筋で $Q_{max} = 22 \sim 25 \text{ nC}/\mu\text{F}$, $\bar{V} = -35 \sim -44 \text{ mV}$, $K = 7 \sim 8 \text{ mV}^{28)73)}$, ラットの EDL 筋で $Q_{max} = 23 \text{ nC}/\mu\text{F}$, $\bar{V} = -19 \text{ mV}$, $K = 13 \text{ mV}^{43)44)}$ の値が得られている。冷血動物と温血動物とで \bar{V} にかんりの開きがみられるが、これは主として実験条件 (温度・高張液もしくは tetracaine 使用) の差異に基づくものと考えられる。グリセリン処理により T 管を破壊すると Q_{max} が 1/3 に減少すること²⁹⁾や、除神経 2 週間後に Q_{max} が 1/4 に減少し同時に筋小胞体の terminal cisterna における陥凹構造 indentation (foot pore に相当) が減少すること⁴⁴⁾などから、charge movement が T 管とくに T-SR 接合部と密接な関りを有する現象であることが示唆される。しかし電氣的に測定された膜の単位面積あたりの charge の数¹¹⁴⁾と、形態学的に観察される T-SR 接合部の feet の数とは必ずしも対応せず、また決定的な意義をもつものでないことが指摘されている¹⁰³⁾。

Charge movement の膜電位依存性ならびに

kinetics は、速筋・遅筋を問わず収縮におけるそれらによく類似しており、膜電位固定下に得られた張力-膜電位曲線 (F-V 曲線) の \bar{V} は Q-V 曲線の \bar{V} にほぼ一致するし⁶⁰⁾、また K 拘縮についての \bar{V} も除神経を施すことにより Q-V 曲線の \bar{V} とともに過分極電位側に偏移することが確かめられた⁴⁴⁾。かくして charge movement は収縮の閾値ならびにその活性化に関係した現象であるものと推測される。

最近、閾値付近の脱分極 ($-50 \sim -40 \text{ mV}$) により、通常 "hump" として on charge 上に観察され 100 ms にわたり non-exponential な経過を示す charge movement 要素 (q_T) が見出されて³⁾⁴⁾⁷¹⁾、これが tetracaine や dantrolene sodium により消失することから⁷²⁾¹²⁴⁾、 q_T が T 管における興奮収縮連関すなわち筋小胞体からの Ca 遊離に関するものではないかと推測されている。Tetracaine 感受性のこの "hump" 要素 (q_T) を膜電位に対してプロットすると、同時に細胞内に注入された Ca 感受性金属指示薬 arsenazo III により測定された光反応を膜電位にプロットした曲線とよく一致することもこの可能性を強く示唆する¹²⁴⁾。

一方 Eisenberg らは、カエル骨格筋を低温 ($5 \sim 7^\circ\text{C}$) 下で $30 \mu\text{M}$ の D600 を含む Ringer 液中に浸漬し、ついで D600 を含む高 K (190 mM) 液で 30 秒間脱分極させると、単一筋線維で 1 回の K 拘縮の後、全筋でも 3 回以内の拘縮後に興奮収縮連関が阻害されることを見出したが⁴⁶⁾、これに伴って先に述べたように Ca influx の抑制が起こる⁴⁰⁾。またこのような D600 麻痺筋では charge movement のほぼ完全な消失がみられた⁷³⁾。これらの結果は表面的には charge movement が Ca チャンネルの gating current であることを示すものとも解されるが、これは後に述べる Ca 欠如液中でも収縮が発生しうる事実と矛盾する。したがって低温条件下において D600 は Ca チャンネルに対する抑制効果と、charge movement を介する興奮収縮連関の阻害効果をそれぞれ独立に惹起したものと推定されている⁷³⁾。Hui ら⁷³⁾は D600 麻痺の回復時に

charge movement も回復することを確かめているが、 q_r 要素は回復しなかったと指摘しており、この点についても今後の解明が期待される。

膜興奮や収縮の閾値が外液のHイオンをはじめ2価および3価の陽イオンの存在によって影響を受けることはよく知られている⁹⁾³⁰⁾⁴¹⁾⁶⁵⁾⁶⁹⁾⁹⁷⁾。これら陽イオンは膜やチャンネル近傍の表面負電荷 surface negative charge に対する遮蔽効果 screening effect を介して表面電位 surface potential を減少させ、膜内電場の大きさを増す。Charge movement に対する外液 pH や Ca 濃度の効果はカエル速筋について観察されており、1.8mM Ca 存在下で pH を 5.5 から 9.0 へ変化させるとき、 Q_{max} や K の変化を伴わずに \bar{V} が -25.8mV から -42.5mV へ移動すること、また pH 7.15 下に Ca 濃度を 1.8mM から 100mM に増加させると \bar{V} が -34.9mV から $+3.3\text{mV}$ へ偏移し、同時に K も 8.3mV から 20.0mV へ増加するとが示された¹¹⁷⁾。 K の増大の意義はよくわからないが、Ca イオンと charged group 間における何らかの相互作用の可能性が考えられる。後述のように、2価陽イオン濃度の上昇に伴うこのような \bar{V} 値の変化は収縮閾値 mechanical threshold についても観察されており、これらの所見は charge movement が T 膜の charged particle を介して脱分極-収縮カップリングを制御しているという考え方を支持する。

Ni・Mn・Mg などのイオンは膜電位固定下に収縮について得られた強さ-期間曲線つまり膜電位-パルス持続 (ΔV - Δt) 曲線の "rheobase" を上昇させる⁹⁰⁾。また arsenazo III によって測定されるいわゆる細胞内 Ca transient について得られた ΔV - Δt 曲線の "rheobase" に対しても同様の効果を及ぼす⁹⁷⁾。すなわち Ringer 液中では 5s の長い脱分極パルスによって 200ms のパルスに比し閾値膜電位の低下 (5mV 過分極方向へ移動) が起こるが、この収縮閾値の変化は Ringer 中に Mg や Ni を加えることにより拮抗される。さらに citrate を加えた Ca 緩衝液

を灌流するときも変化が減弱する。したがってこの所見は Ca 電流によって T 管内に生ずる Ca depletion 効果が表面電荷の減少を惹き起こしたものと解釈された⁹⁷⁾。

他方、カエル骨格筋の Ca チャンネル活性化の閾値に対する surface charge の影響については、Cota & Stefani⁸⁸⁾により低温下 (4~5°C) で長時間 TEA 液に浸漬し K コンダクタンスを抑制した標本を用いて、Ca (または Ba) 活動電位および Ca (または Ba) 電流の両者につき詳細な解析が試みられている。それによると、この Ca (または Ba) チャンネル活性化の閾値膜電位の変化をこれら 2 価陽イオン濃度に対してプロットすると閾値は濃度とともに上昇するが、その経過は Gouy-Chapman の理論に従い、Grahame の式により算出した表面電位のそれによく適合することが示される。

VI. K 拘縮と外液 Ca

前節で charge movement や収縮閾値が外液の Ca 濃度をはじめその他の 2 価陽イオン濃度によって種々影響を受けること、Ca チャンネルについても同様の効果のみられること、さらに Ca 電流自体が閾値に変化を及ぼす可能性のあることなどを述べた。収縮閾値は顕微鏡下に観測される場合もあるが (たとえば強さ-時間曲線を求めるとき)、一般的には K 拘縮と膜電位の関係について分析されることが多い。

膜電位 (または外液 K 濃度の対数)-張力関係は筋収縮の閾値・kinetics を示す特性曲線として重視されるが、カエル速筋の K 拘縮の場合 -50mV の閾値から出発して比較的急峻に S 字状経過をとりつつ増加し、 $-10\sim-30\text{mV}$ 付近で最大張力に達する⁸³⁾⁸⁴⁾。K 脱分極によらず膜電位固定下に通電を行なった場合もほぼ同様の関係が得られている²³⁾²⁶⁾。ただしブタの甲状咽頭筋の K 拘縮閾値は -30mV とやや脱分極側に偏っており、 0mV の脱分極によっても最大値には達しないことが示されている⁶²⁾。K 拘縮の場合も膜電位固定の場合も脱分極持続中に収縮の不活性化が起こる²⁶⁾⁵⁴⁾⁶²⁾⁷⁰⁾⁸⁴⁾。この不活

性化の強さを conditioning depolarization に対する回復 repriming の度合として膜電位との関係を見ると活性化曲線とほぼ鏡像対称をなし、 -30 mV よりも脱分極側の conditioning depolarization によっては回復が起こらない (full inactivation) が、 -50 mV よりも過分極側では常に最大収縮 full activation が見られる⁸³⁾。

さて、これら K 拘縮の活性化曲線・不活性化曲線はともに外液中の 2 価陽イオンその他により影響を受け、一般に陽イオン濃度の上昇は曲線を右方へ²¹⁾⁸¹⁾¹²²⁾、その減少は左方へ²¹⁾²⁷⁾の偏移をもたらす。これに対して 1.5 mM caffeine は活性化曲線の左方偏移と不活性化曲線の右方偏移をもたらすことが知られている⁸³⁾。2 価イオンの効果には当然これら陽イオンの表面電荷に対する効果が含まれている可能性もありうる。表面電位に対し 2 mM 程度の Ca と等価と考えられる $3\sim 5\text{ mM}$ の Mg 存在下で Ca を除去し、EGTA 添加により Ca 濃度を 10^{-9} M 以下に低下させるときには、K 拘縮の大きさが抑制される場合³⁷⁾¹²⁰⁾とされない場合²¹⁾²²⁾⁸⁴⁾とがあるが、最大張力に抑制のみられない場合でも収縮面積は減少する。これは不活性化過程によって収縮プラトーが中断されるためであるが、このような条件下に Ni を添加すると収縮は回復する²¹⁾²²⁾¹²³⁾。Ni は Ca チャンネルを通過しないことが知られているので、上の所見は K 拘縮の不活性化過程が外液 Ca または Ni に強く依存すること、必ずしも外液中に Ca が存在しなくても K 拘縮が発生しうることを示している。また、たとえ 0 Ca 液中で K 拘縮が抑制された場合でも caffeine 拘縮は抑制されないことが確かめられている⁵⁵⁾⁶²⁾。このように外液中の Ca を取り去っても骨格筋の収縮が長時間にわたって発現することは従来から知られていたところである。

Mg を加えた条件下で K 拘縮の活性化曲線に対する Ca 除去の効果を詳しく調べてみると、全く影響のない場合⁶²⁾⁸⁴⁾と脱分極側に移動 ($3\sim 5\text{ mV}$) する場合³⁷⁾とがあり、結果に必ずしも一

致をみない。Cota & Stefani³⁷⁾は、偏移が生じないのは Ca に対する Mg の不適切な置換に基づく表面電位への効果を介するものであるとしており、彼らによれば 3 mM Mg に比し 5 mM Mg では 0 Ca 中の K 拘縮の抑制が強まるという。これに対し不活性化曲線が Ca 除去によってかなり大きく (30 mV 程度) 過分極方向へ移動することについては諸家の報告は一致している²¹⁾³⁷⁾⁶²⁾⁸⁴⁾。Mg 置換下において Ca 除去によりもたらされるこの不活性化過程の左方偏移は興奮収縮連関に重要な意味をもつものであろう。その機序の詳細は不明であるが、種々の根拠から T 膜の細胞質側に結合している Ca イオンとの関りが指摘されている。最近 Graf & Schatzmann⁶²⁾はブタ骨格筋の 1 分間にわたる高 K 液灌流により生ずる K 拘縮を分析しているが、Ca 欠如液 (2.5 mM EGTA, 3 mM Mg, $\text{Ca} < 5 \times 10^{-10}\text{ M}$) 中で活性化曲線には変化がみられず不活性化曲線の過分極側への移動が起こること、いったん K 拘縮が生じた後は正常 Ringer を長時間灌流しても K 拘縮 (または強縮) を起こさなくなる非可逆的な阻害現象の起こること、このとき caffeine による筋小胞体からの Ca 遊離は変化を受けないことなどを観察し、この結果を Ca 除去の charge movement に対する効果を介するものとして、Chandler ら²⁸⁾による charge movement の slow inactivation と mechanical coupling の考えを巧みに用いた説明を試みている。すなわち静止時、Ca は T 膜の内側で負電荷を有する A^- と結合し正電荷 (ACa^+) を作っているが、脱分極に伴い A^- つまり (ACa^+) は速やかに膜の外側へ向かって移動する。Ca 欠如液中ではこのとき外液に対して Ca を失うこととなる。一方 T 膜の外側に存在し負電荷をもつ複合体 B^-B^- は脱分極中に A^- を元の位置に押し戻し不活性位をとる。T 膜内面のこの位置では外液 Ca との平衡は起こらず、したがって Ringer 液に戻した後の脱分極ないしは Ca 電流によってもはや Ca の補充はきかない。つまりこのような状態では “activation charge” が減少し、“inactivation charge” が増

加していることになる。この考え方は Ca 欠如液中で単収縮や短い K 拘縮が長時間起こる事実²⁷⁾⁸⁴⁾¹⁰⁸⁾に対する説明 (Ca 脱失の起こる時間が不十分であるとする) としてはやや難点があるが, Ca 電流と直接的には関係のない過程を介して収縮が制御されていることを示唆するものとして注目されよう。

先に述べたカエルの D600 麻痺筋を用いた ⁴⁵Ca flux の実験によると, K 脱分極時に生ずる Ca influx は 2 つの成分すなわち, 脱分極そのものによって起こる influx と興奮収縮連関に関りのある influx とに区別され, 前者は Ni により阻害されるが後者は D600 によっても抑制を受けない。しかも後者は時的に K 拘縮の発生後に生ずるものであることが示された⁴⁰⁾。つまり収縮を直接活性化せしめる Ca influx の存在は確認されてはおらず, この実験で示された収縮依存性・D600 非感受性 Ca influx はおそらく T 膜の内側における Ca 結合部位に対する補充として役立つものと推定されているが, このような influx が果して脱分極時の筋の活性化または不活性化過程にどう関与するかは明らかでない。

なお, Ca 拮抗剤の効果については, K 拘縮や強縮が diltiazem により抑制を受けないという所見⁶¹⁾に対して, D600 によって K 拘縮がある程度抑制を受けるという報告⁸⁴⁾, さらにマウスでは強縮が verapamil により抑制されるという報告⁵⁷⁾があり一様でない。

以上を要約すると, 脱分極に伴って Ca チャネルあるいはそれ以外の通路を介する Ca イオンの流入が存在するにもかかわらず, これが直接収縮系を活性化させている可能性は少ない。おそらく筋小胞体からの Ca 遊離量がこれらをはるかに凌駕することや, 筋小胞体が収縮フィラメントに近接しており, 一方流入 Ca は細胞内で速やかに緩衝されてしまうことなどによるのであろう²¹⁾²⁴⁾²⁶⁾。また収縮の不活性化過程が外液 Ca によって強く制御されていることも確かであるがその機序については, charge movement を介する可能性はあるものの現時点

では不明といわざるを得ない。

VII. Ca transient と外液 Ca

T 膜の脱分極は charge movement を介して筋小胞体からの Ca 遊離を惹起すると考えられる。このとき細胞内で起こる Ca 濃度の変化は, 細胞内に注入した Ca 感受性蛍光色素や金属指示薬を用いて観察されているが¹¹⁾⁵¹⁾⁹²⁾⁹³⁾⁹⁴⁾⁹⁵⁾⁹⁶⁾⁹⁷⁾⁹⁸⁾, このいわゆる“Ca transient”の動態は収縮に先行する興奮収縮連関の指標として近時大いに重視されつつある。脱分極に伴う Ca transient はタイミング的に latency relaxation⁵⁸⁾¹¹¹⁾ (それに先行する pre-relaxation contraction¹⁰¹⁾ を含む)の時相に一致している。Latency relaxation の成因に関しては, 筋小胞体における Ca 遊離過程に基づくとする説と収縮たんぱくの初期構造変化によるとする説があり, 必ずしも明らかでない。

Miledi らは arsenazo III⁹²⁾⁹³⁾⁹⁴⁾⁹⁵⁾⁹⁶⁾⁹⁷⁾⁹⁸⁾ (または aequorin⁵¹⁾) を用いて膜電位固定下に行なった一連の Ca transient 測定実験によって脱分極と Ca transient の関係を明らかにした。カエル速筋では Ca transient は脱分極パルスの開始後数 ms の潜時をもって上昇し⁵¹⁾⁹²⁾⁹³⁾⁹⁵⁾, 収縮のピークに先立って最大値に達した後, たとえ脱分極が持続していても徐々に減少を示す⁵¹⁾。潜時は脱分極依存的に減少するがこれについては後で触れる。Aequorin の反応については調べられたところによると, 脱分極パルス継続中にみられる減少経過は筋小胞体内の Ca 貯蔵量が減少したためではなく, 興奮収縮連関の不活性化過程に匹敵する現象であると考えられる。その根拠は Ca 欠如液 (1 mM EGTA, 4~10 mM Mg) 中でも正常 Ringer 液と同様に膜電位依存性の Ca transient が観察されること, Ringer 液中よりも速やかな減退がみられること, および不応期からの回復が遅れることなどである⁵¹⁾。

脱分極に伴って持続性の収縮を発生するカエル遅筋 (pyriformis 筋) に対し, 12 mM Ca 液中で 30 s 以上にわたる -100 mV から +20 mV

への長いパルスを与えると arsenazo 反応は最大値に達した後プラトーを示す。このときさらに +70 mV へのパルスを与えると, Ca influx の減少が期待されるにもかかわらず Ca transient はかえって上昇を示した⁹³⁾。また速筋において Ca 電流に対する阻害濃度 (30 μM) よりも高濃度 (~400 μM) の D600 を加えても, arsenazo 反応は 17% 程度抑制されるに過ぎない⁹³⁾。これらの結果は, 速筋・遅筋のいずれにおいても細胞外に由来する Ca イオンが直接筋小胞体からの Ca 遊離の引金となっている可能性の少ないことを示唆する。

つぎに筋小胞体の Ca 遊離に対する膜電位閾値について述べると, 前に記したように Ca transient を指標として膜電位固定下に測定された強さ-時間曲線つまり ΔV - Δt 曲線が重要な意味をもっており, 種々な角度から分析されている。まずカエル速筋で arsenazo III 反応について得られる曲線は 10°C でほぼ -50 mV に rheobase をもっており, 保持電位 holding potential を減少すると rheobase は変わらないが短いパルスに対する閾値は上昇する。同様の結果は顕微鏡下に観察された収縮閾値についても確かめられている^{30), 90)}。Miledi ら⁹⁶⁾は T 膜の脱分極と Ca transient すなわち筋小胞体からの Ca 遊離の関係を説明するために一つの coupler model を想定した。その実体は不明で

ある (Chandler らの mechanical model²⁸⁾, Mathias らの electrical model⁸⁸⁾が候補に挙げられている)が, 定常状態における coupler レベルは膜電位に比例し, 次の式で表わされる。

$$C = V - (V - H)e^{-t/\tau}$$

H : 保持電位, V : 脱分極レベル,

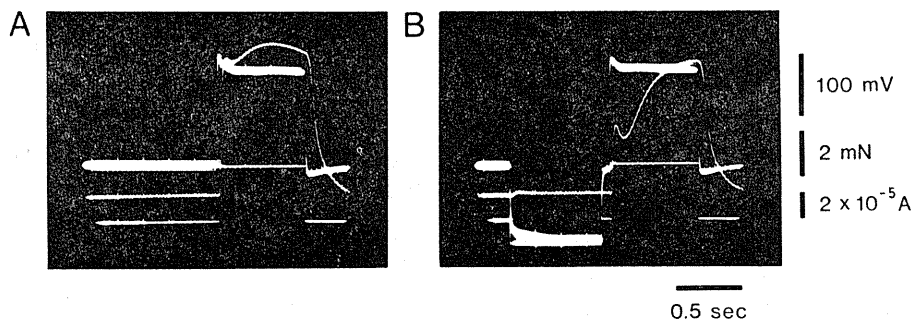
t : 時間, τ : coupler 生成 (buildup) の時定数

いま脱分極に伴って coupler (C) のレベルが閾値膜電位 (R : rheobase) を越える ($C = R$) とき Ca 遊離が起こり始めるものと仮定すると,

$$t = \tau \ln((V - H)/(V - R))$$

さらに $\tau = 3$ ms と仮定するとき強さ-時間曲線で示される実測値は上の理論式によく適合するという。

Miledi ら⁹⁶⁾はまた -140 mV から -50 mV (ただし $H = -75$ mV) の範囲にわたる過分極性ならびに脱分極性の conditioning pulse により test pulse の arsenazo 反応にみられる効果も coupler model により説明可能であることを示した。すなわち種々の大きさの pre-hyperpolarization は arsenazo 反応の減少を, 閾下の pre-depolarization はその増大をもたらす。また pre-hyperpolarization は潜時 (signal latency) の延長を, pre-depolarization はその短縮をもたらす。これらの結果は閾下 sub-rheobase における coupler の buildup を意味す



カエル骨格筋 (extensor digitorum 筋) の持続性収縮に対する過分極通電の効果。筋端部にしょ糖隔絶を施し, 定電流通電(下)を与えて膜電位(上)および収縮張力(中)の変化を記録した。A: 静止電位レベル (-86 mV) から約 180 mV の脱分極パルス (持続 0.8 s) を与えたときの収縮 (対照)。B: これに約 120 mV の過分極パルスを先行させたときにみられる反応を示す (Kawata & Chen⁷⁸⁾, 許可を得て転載)。

る現象と解された。われわれがカエル速筋の筋端部で current clamp 下に観察した収縮における post-anodal inhibition の現象⁷⁷⁾⁷⁸⁾もこれと類同の現象ではないかと推測される(図)。この場合、過分極性ならびに閾下の脱分極性通電による収縮抑制ないし増強効果は pre-pulse 持続と pre- および test pulse 間隔に大きく依存する⁷⁷⁾。さらにこれらのパルスは、通電量を高めても caffeine 拘縮には全く影響を及ぼさない⁷⁷⁾。

さて、arsenazo III による Ca transient についての強さ-時間曲線は外液 Ca の変化によりほとんど影響を受けない。Ca 濃度を 2mM から 12mM に増加させても僅かな Ca transient 反応の増加がみられるに過ぎないし、Ca を除去 (1mM EGTA, 5mM Mg) した条件下では rheobase が -50.2mV から -45.4mV へ偏移するが、これは 2 価陽イオンの効果に基づくものであろうと推論されている⁹⁸⁾。一方収縮閾値について得られた実験結果では、Ca 除去 (5mM EGTA, 3mM Mg) により全筋および単一筋線維とも閾値が軽度上昇すること⁹⁰⁾、1.8mM Ca 液中で 10mM Mn・20mM Mg・10mM Ni 添加により rheobase が僅かに上昇すること⁹⁰⁾などが示されている。これらは表面電位を介する間接効果と推測されるが、このうち Ni のみは短いパルスに対する閾値を強く上昇させ、T-SR coupling における charge movement に直接強い抑制効果を及ぼす可能性を示唆する⁹⁰⁾。なお、パルスの大きさと幅をそれぞれ独立の変数として変化させた場合、得られる最大張力以上のレベルにおける通電量と収縮 activator 遊離量の関係については、張力の時間面積 tension-time integral $\int Fdt$ が優れた指標となりうる²⁴⁾。そこでこの $\int Fdt$ をパルスの $\Delta V \times \Delta t$ に対してプロットすると直線をなし、しかもこの関係は Ca 除去あるいは Ni 置換によって影響を受けないことが確かめられた。つまり収縮 activator の増加は Ca 電流とは無関係に増加することが示されたわけである。

VIII. む す び

以上、骨格筋とくに速筋における興奮収縮連関の各過程について、外液 Ca がどのような意義をもち、いかなる役割を演じているかを概説した。脱分極に伴って経過の緩やかな内向き Ca 電流が起こることはほぼ間違いないといつてよい。脱分極時に Ca influx が生ずることも確かめられている。しかしこれが直接筋小胞体から Ca 遊離を起こしたり、収縮たんぱく系を活性化するという証拠は目下のところ得られていない。少なくとも単収縮において主役を演じている可能性は薄い。むしろ T-SR 接合部における charge movement の意義が重視される。しかるに一方では収縮 (とくに K 拘縮) の不活性過程に対して外液 Ca の除去が顕著な効果を発揮することが知られており、おそらく charge movement と何らかの関りを有しているらしく思われるが、その機序は明らかでない。結局、脱分極時に細胞内へ流入した Ca がどこでどのように機能しているかについては現状ではすこぶる不明確であるといわざるを得ない。

なお、このようにして細胞内へ流入した Ca イオンが、いかなる機構を介して細胞外へ排出されるかも興味ある問題であろう。たとえば骨格筋細胞膜における Na-Ca 交換機序の存在を示唆する実験データも得られつつあるが²⁵⁾³³⁾⁵⁹⁾⁶⁶⁾⁸⁵⁾⁸⁷⁾、これらについては紙面の都合上省略した。

文 献

- 1) Adrian, R. H. (1983) Electrical properties of striated muscle. *In Handbook of Physiology*, Sect. 10: Skeletal Muscle. ed. Peachey, L. D., Adrian, R. H. & Geiger, S. R. Amer. Physiol. Soc., Bethesda, pp. 275-300
- 2) Adrian, R. H., Chandler, W. K. & Hodgkin, A. L. (1970) Voltage clamp experiments in striated muscle fibres. *J. Physiol.*, **208**, 607-644
- 3) Adrian, R. H. & Huang, C. L. H. (1984) Charge movements near the mechanical threshold in skeletal muscle of *Rana temporaria*. *J. Physiol.*, **349**, 483-500

- 4) Adrian, R. H. & Peres, A. (1979) Charge movement and membrane capacity in frog muscle. *J. Physiol.*, **289**, 83-97
- 5) Almers, W., Fink, R. & Palade, P. T. (1981) Calcium depletion in frog muscle tubules: The decline of calcium current under maintained depolarization. *J. Physiol.*, **312**, 177-207
- 6) Almers, W. & McCleskey, E. W. (1984) Non-selective conductance in calcium channels of frog muscle: Calcium selectivity in a single-file pore. *J. Physiol.*, **353**, 585-608
- 7) Almers, W., McCleskey, E. W. & Palade, P. T. (1984) A non-selective cation conductance in frog muscle membrane blocked by micromolar external calcium ions. *J. Physiol.*, **353**, 565-583
- 8) Almers, W. & Palade, P. T. (1981) Slow calcium and potassium currents across frog muscle membrane: Measurements with a vaseline-gap technique. *J. Physiol.*, **312**, 159-176.
- 9) Andersson, K. -E. & Edman, K. A. P. (1974) Effects of lanthanum on potassium contractions of isolated twitch muscle fibres of the frog. *Acta. Physiol. Scand.*, **90**, 124-131
- 10) Armstrong, C. M., Bezanilla, F. M. & Horowicz, P. (1972) Twitches in the presence of ethylene glycol bis (β -aminoethyl ether)-N, N'-tetraacetic acid. *Biochim. Biophys. Acta*, **267**, 605-608
- 11) Baylor, S. M., Chandler, W. K. & Marshall, M. W. (1983) Sarcoplasmic reticulum calcium release in frog skeletal muscle fibres estimated from Arsenazo III calcium transients. *J. Physiol.*, **344**, 625-666
- 12) Beaty, G. N. & Stefani, E. (1976) Calcium dependent electrical activity in twitch muscle fibres of the frog. *Proc. R. Soc. Lond. B*, **194**, 141-150
- 13) Bellemann, P., Ferry, D., Lübbecke, F. & Glossmann, H. (1981) [3 H]-nitrendipine, a potent calcium antagonist, binds with high affinity to cardiac membranes. *Arzneim.-Forsch.*, **31**, 2064-2067
- 14) Bianchi, C. P. (1982) Some histological aspects of excitation-contraction coupling. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **60**, 415-416
- 15) Bianchi, C. P. & Bolton, T. C. (1966) Effect of thiocyanate on radiocalcium uptake during potassium contraction of frog sartorius muscle. *J. Pharmacol. Expl. Therap.* **151**, 456-463.
- 16) Bianchi, C. P. & Frank, G. B. eds. (1982) Excitation-contraction coupling in skeletal, cardiac, and smooth muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **60**, 415-588
- 17) Bianchi, C. P. & Narayan, S. (1982) Muscle fatigue and the role of transverse tubules. *Science*, **215**, 295-296
- 18) Bianchi, C. P. & Narayan, S. (1984) Effect of diazepam on calcium translocation during physiological muscle fatigue. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **231**, 197-205
- 19) Bianchi, C. P. & Shanes, A. M. (1959) Calcium influx in skeletal muscle at rest, during activity, and during potassium contracture. *J. Gen. Physiol.*, **42**, 803-815
- 20) Brehm, P. & Eckert, R. (1978) Calcium entry leads to inactivation of calcium channel in *Paramecium*. *Science*, **202**, 1203-1206
- 21) Caputo, C. (1981) Nickel substitution for calcium and the time course of potassium contractions of single muscle fibres. *J. Musc. Res. Cell Motility*, **2**, 167-182
- 22) Caputo, C. (1981) Voltage activation of contraction and relaxation in frog skeletal muscle. *In The Regulation of Muscle Contraction: Excitation-Contraction Coupling.* ed. Grinnel, A. D. & Brazier, M. A. B. Academic Press, New York, pp. 81-95
- 23) Caputo, C. (1983) Pharmacological investigations of excitation-contraction coupling. *In Handbook of Physiology, Sect. 10: Skeletal Muscle.* ed. Peachey, L. D., Adrian, R. H. & Geiger, S. R. Amer. Physiol. Soc., Bethesda, pp. 381-415.
- 24) Caputo, C., Bezanilla, F. & Horowicz, P. (1984) Depolarization-contraction coupling in short frog muscle fibers. A voltage clamp study. *J. Gen. Physiol.*, **84**, 133-154.
- 25) Caputo, C. & Bolaños, P. (1978) Effect of external sodium and calcium on calcium efflux in frog striated muscle. *J. Memb. Biol.*, **41**, 1-14
- 26) Caputo, C. & de Bolaños, P. F. (1979) Membrane potential, contractile activation and relaxation rates in voltage clamped short muscle fibres of the frog. *J. Physiol.*, **289**, 175-189
- 27) Caputo, C. & Gimenez, M. (1967) Effects of external calcium deprivation on single muscle fibers. *J. Gen. Physiol.*, **50**, 2177-2195.
- 28) Chandler, W. K., Rakowski, R. F. & Schneider, M. F. (1976a) A non-linear voltage dependent charge movement in frog skeletal muscle. *J. Physiol.*, **254**, 245-283
- 29) Chandler, W. K., Rakowski, R. F. & Schneider, M. F. (1976b) Effects of glycerol treatment and maintained depolarization on charge movement in skeletal muscle. *J. Physiol.*, **254**, 284-316

- 30) Chiarandini, D. J., Sanchez, J. A. & Stefani, E. (1980) Effect of calcium withdrawal on mechanical threshold in skeletal muscle fibres of the frog. *J. Physiol.*, **303**, 153-163
- 31) Chiarandini, D. J. & Stefani, E. (1973) Effects of manganese on the electrical and mechanical properties of frog skeletal muscle fibres. *J. Physiol.*, **232**, 129-147
- 32) Chiarandini, D. J. & Stefani, E. (1983) Calcium action potentials in rat fast-twitch and slow-twitch muscle fibres. *J. Physiol.*, **335**, 29-40
- 33) Cosmos, E. & Harris, E. J. (1961) *In vitro* studies of the gain and exchange of calcium from frog skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.*, **44**, 1121-1130
- 34) Costantin, L. L. (1975) Contractile activation in skeletal muscle. *Prog. Biophys. Molec. Biol.*, **29**, 197-224
- 35) Costantin, L. L. (1977) Activation in striated muscle. *In Handbook of Physiology. Sect. I. Vol. 1.* ed. Brookhart, J. M. & Mountcastle, V. B. Amer. Physiol. Soc., Bethesda. pp. 215-259
- 36) Cota, G., Nicola Siri, L. & Stefani, E. (1984) Calcium channel inactivation in frog (*Rana pipiens* and *Rana moctezuma*) skeletal muscle fibres. *J. Physiol.*, **354**, 99-108
- 37) Cota, G. & Stefani, E. (1981) Effects of external calcium reduction on the kinetics of potassium contractures in frog twitch muscle fibres. *J. Physiol.*, **317**, 303-316
- 38) Cota, G. & Stefani, E. (1984) Saturation of calcium channels and surface charge effects in skeletal muscle fibres of the frog. *J. Physiol.*, **351**, 135-154
- 39) Curtis, B. A. (1966) Ca fluxes in single twitch muscle fibres. *J. Gen. Physiol.*, **50**, 255-267
- 40) Curtis, B. A. & Eisenberg, R. S. (1985) Calcium influx in contracting and paralyzed frog twitch muscle fibers. *J. Gen. Physiol.*, **85**, 383-408
- 41) Dörrscheidt-Käfer, M. (1976) The action of Ca^{2+} , Mg^{2+} and H^+ on the contraction threshold of frog skeletal muscle: Evidence for surface charges controlling electro-mechanical coupling. *Pflügers Arch.*, **362**, 33-41
- 42) Donaldson, P. L. & Beam, K. G. (1982) Calcium currents in mammalian skeletal muscle. *Biophys. J.*, **37**, 340a
- 43) Dulhunty, A. F. & Gage, P. W. (1983) Asymmetrical charge movement in slow- and fast-twitch mammalian muscle fibres in normal and paraplegic rats. *J. Physiol.*, **341**, 213-231
- 44) Dulhunty, A. F. & Gage, P. W. (1985) Excitation-contraction coupling and charge movement in denervated rat extensor digitorum longus and soleus muscles. *J. Physiol.*, **358**, 75-89
- 45) Eckert, R. & Chad, J. E. (1984) Inactivation of Ca channels. *Prog. Biophys. molec. Biol.*, **44**, 215-267
- 46) Eisenberg, R. S., McCarthy, R. T. & Milton, R. L. (1983) Paralysis of frog skeletal muscle fibres by the calcium antagonist D-600. *J. Physiol.*, **341**, 495-505
- 47) Endo, M. (1977) Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol. Rev.*, **57**, 71-108
- 48) Endo, M. (1981) Mechanism of calcium-induced calcium release in the SR membrane. *In The Mechanism of Gated Calcium Transport across Biological Membranes.* ed. Onishi, S. T. & Endo, M. Academic Press, New York, pp. 257-264
- 49) Endo, M., Kitazawa, T. & Yagi, S. (1980) Different features of responses of the sarcoplasmic reticulum in cardiac and smooth muscles. *In Muscle Contraction: Its Regulatory Mechanisms.* Ebashi, S. et al. eds. Japan Sci. Soc. Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin, pp. 447-463
- 50) Endo, M., Tanaka, M. & Ogawa, Y. (1970) Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. *Nature*, **228**, 34-36
- 51) Eusebi, F., Miledi, R. & Takahashi, T. (1983) Aequorin-calcium transients in frog twitch muscle fibres. *J. Physiol.*, **340**, 91-106
- 52) Fabiato, A. (1983) Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am. J. Physiol.*, **245**, C1-C14
- 53) Ford, L. E. & Podolsky, R. J. (1970) Regenerative calcium release within muscle cells. *Science*, **167**, 58-59
- 54) Frank, G. B. (1960) Effects of changes in extracellular calcium concentration on the potassium-induced contracture of frog's skeletal muscle. *J. Physiol.*, **151**, 518-538
- 55) Frank, G. B. (1962) Utilization of bound calcium in the action of caffeine and certain multivalent cations on skeletal muscle. *J. Physiol.*, **163**, 254-268
- 56) Frank, G. B. (1982) Roles of extracellular and "trigger" calcium ions in excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **60**, 427-439
- 57) Gallant, E. M. (1983) Barium-treated mammalian skeletal muscle: Similarities to hypokalaemic periodic paralysis. *J. Physiol.*, **335**, 577-590
- 58) Gilai, A. & Kirsch, G. E. (1978) Latency-

- relaxation in single muscle fibres. *J. Physiol.*, **282**, 197-205
- 59) Gilbert, J. R. & Meissner, G. (1982) Sodium-calcium ion exchange in skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *J. Membr. Biol.*, **69**, 77-84
- 60) Gilly, W. F. (1981) Intramembrane charge movement and excitation-contraction (E-C) coupling. *In* The Regulation of Muscle Contraction: Excitation-Contraction Coupling. ed. Grinnell, A. D. & Brazier, M. A. B. Academic Press, New York, pp. 3-22
- 61) Gonzalez-Serratos, H., Valle-Aguilera, R., Lathrop, D. A. & Garcia, M. C. (1982) Slow inward calcium currents have no obvious role in muscle excitation-contraction coupling. *Nature*, **298**, 292-294
- 62) Graf, F. & Schatzmann, H. J. (1984) Some effects of removal of external calcium on pig striated muscle. *J. Physiol.*, **349**, 1-13
- 63) Hagiwara, S. & Nakajima, S. (1966a) Differences in Na and Ca spikes as examined by application of tetrodotoxin, procaine, and manganese ions. *J. Gen. Physiol.*, **49**, 793-806
- 64) Hagiwara, S. & Nakajima, S. (1966b) Effects of the intracellular Ca ion concentration upon the excitability of the muscle fiber membrane of a barnacle. *J. Gen. Physiol.*, **49**, 807-818
- 65) Hagiwara, S. & Takahashi, K. (1967) Surface density of calcium ions and calcium spikes in the barnacle muscle fiber membrane. *J. Gen. Physiol.*, **50**, 583-601
- 66) Hatae, J. & Kawata, H. (1984) Effects of low Na on the tetanic contractility of frog skeletal muscle. *Jpn. J. Physiol.*, **34**, 629-639
- 67) Henček, M. & Zachar, J. (1977) Calcium currents and conductances in the muscle membrane of the crayfish. *J. Physiol.*, **268**, 51-71
- 68) Hille, B. & Cambell, D. T. (1976) An improved vaseline gap voltage clamp for skeletal muscle fibers. *J. Gen. Physiol.*, **67**, 265-293
- 69) Hille, B., Woodhull, A. M. & Shapiro, B. (1975) Negative surface charge near sodium channels of nerve: Divalent ions, monovalent ions, and pH. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.*, **270**, 301-318
- 70) Hodgkin, A. L. & Horowicz, P. (1960) Potassium contractures of single muscle fibres. *J. Physiol.*, **153**, 386-403
- 71) Huang, C. L. -H. (1982) Pharmacological separation of charge movement components in frog skeletal muscle. *J. Physiol.*, **324**, 375-387
- 72) Hui, C. S. (1982) Pharmacological dissection of charge movement in frog skeletal muscle fibers. *Biophys. J.*, **39**, 119-122
- 73) Hui, C. S., Milton, R. L. & Eisenberg, R. S. (1984) Charge movement in skeletal muscle fibers paralyzed by the calcium-entry blocker D 600. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 2582-2585
- 74) Janis, R. A., Sarmiento, J. G., Maurer, S. C., Bolger, G. T. & Triggle, D. J. (1984) Characteristics of the binding of [³H]nitrendipine to rabbit ventricular membranes: Modification by other Ca⁺⁺ channel antagonists and by the Ca⁺⁺ channel agonist Bay K 8644. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **231**, 8-15
- 75) Janis, R. A. & Triggle, D. J. (1983) New developments in Ca²⁺ channel antagonists. *J. Med. Chem.*, **26**, 775-785
- 76) Johansson, B. & Somlyo, A. P. (1980) Electrophysiology and excitation-contraction coupling. *In* Handbook of Physiology, Sect. 2, Vol. II. ed. Bohr, D. F., Somlyo, A. P. & Sparks Jr., H. V. Amer. Physiol. Soc., Bethesda, pp. 301-323
- 77) Kawata, H. (1985) Some features of the electrically induced contracture in the frog skeletal muscle. A re-examination of the post-anodal inhibition. *Jpn. J. Physiol.* **6** (in press)
- 78) Kawata, H. & Chen, Y. F. (1972) Post-anodal inhibition of the electrically induced sustained contraction in the skeletal muscle. *Jpn. J. Physiol.*, **22**, 187-204
- 79) Kerr, L. M. & Sperelakis, N. (1983) Ca²⁺-dependent slow action potentials in normal and dystrophic mouse skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, **245**, C415-C422
- 80) Kostyuk, P. G. & Krishtal, O. A. (1977) Separation of sodium and calcium currents in the somatic membrane of mollusc neurones. *J. Physiol.*, **270**, 545-568
- 81) Kuriyama, H., Ito, Y., Suzuki, H., Kitamura, K. & Itoh, T. (1982) Factors modifying contraction-relaxation cycle in vascular smooth muscles. *Am. J. Physiol.*, **243**, H641-H662
- 82) Lüttgau, H. C. (1963) The action of calcium ions on potassium contractures of single muscle fibres. *J. Physiol.*, **168**, 679-697
- 83) Lüttgau, H. C. & Oetliker, H. (1968) The action of caffeine on the activation of the contractile mechanism in striated muscle fibres. *J. Physiol.*, **194**, 51-74
- 84) Lüttgau, H. C. & Spiecker, W. (1979) The effects of calcium deprivation upon mechanical and electrophysiological parameters in skeletal muscle fibres of the frog. *J. Physiol.*, **296**, 411-429
- 85) Madeira, A. C. & Suarez-Kurtz, G. (1983) Contractions induced by sodium withdrawal in crab (*Callinectes danae*) muscle fibres. *J. Physiol.*, **338**, 339-353

- 86) Martonosi, A. N. (1984) Mechanisms of Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Physiol. Rev.*, **64**, 1240-1320
- 87) 真島英信(1963)骨格筋の興奮収縮連関. 生体の科学. **14**, 286-294
- 88) Mathias, R. T., Levis, R. S. & Eisenberg, R. S. (1980) Electrical models of excitation-contraction coupling and charge movement in skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.*, **76**, 1-31
- 89) Mathias, R. T., Levis, R. A. & Eisenberg, R. S. (1981) An alternative interpretation of charge movement in muscle. *In* The Regulation of Muscle Contraction: Excitation-Contraction Coupling. ed. by Grinnell, A. D. & Brazier, M. A. B. Academic Press, New York, pp. 39-51
- 90) McCleskey, E. W. (1985) Calcium channels and intracellular calcium release are pharmacologically different in frog skeletal muscle. *J. Physiol.*, **361**, 231-249
- 91) McDonald, T. F. (1982) The slow inward calcium current in the heart. *Ann. Rev. Physiol.*, **44**, 425-434
- 92) Miledi, R., Parker, I. & Schalow, G. (1979) Transition temperature of excitation-contraction coupling in frog twitch muscle fibres. *Nature*, **280**, 326-328
- 93) Miledi, R., Parker, I. & Schalow, G. (1981) Calcium transients in normal and denervated slow muscle fibres of the frog. *J. Physiol.*, **318**, 191-206
- 94) Miledi, R., Parker, I. & Zhu, P. H. (1982) Calcium transients evoked by action potentials in frog twitch muscle fibres. *J. Physiol.*, **333**, 655-679
- 95) Miledi, R., Parker, I. & Zhu, P. H. (1983) Calcium transients in frog skeletal muscle fibres following conditioning stimuli. *J. Physiol.*, **339**, 223-242
- 96) Miledi, R., Parker, I. & Zhu, P. H. (1983) Calcium transients studied under voltage-clamp control in frog twitch muscle fibres. *J. Physiol.*, **340**, 649-680
- 97) Miledi, R., Parker, I. & Zhu, P. H. (1983) Changes in threshold for calcium transients in frog skeletal muscle fibres owing to calcium depletion in the T-tubules. *J. Physiol.*, **344**, 223-241
- 98) Miledi, R., Parker, I. & Zhu, P. H. (1984) Extracellular ions and excitation-contraction coupling in frog twitch muscle fibres. *J. Physiol.*, **351**, 687-710
- 99) Nicola Siri, L., Sanchez, J. A. & Stefani, E. (1980) Effect of glycerol treatment on the calcium current of frog skeletal muscle. *J. Physiol.*, **305**, 87-96
- 100) Niedegerke, R. (1963) Movements of Ca in beating ventricles of the frog heart. *J. Physiol.*, **167**, 551-580
- 101) Oetliker, H. & Schümperli, R. A. (1984) Birefringence signal and early mechanical changes at normal and increased tonicities in frog skeletal muscle. *J. Physiol.*, **353**, 287-304
- 102) Pallota, S. B., Magleby, K. L. & Barrett, J. N. (1981) Single channel recordings of Ca^{2+} -activated K^+ currents in rat muscle cell culture. *Nature*, **293**, 471-474
- 103) Peachey, L. D. & Franzini-Armstrong, C. (1983) Structure and function of membrane systems of skeletal muscle cells. *In* Handbook of Physiology, Sect. 10. Skeletal Muscle. Peachey, L. D., Adrian, R. H. & Geiger, S. R. eds. Amer. Physiol. Soc. Bethesda, pp. 23-71
- 104) Potreau, D. & Raymond, G. (1980a) Slow inward barium current and contraction on frog single muscle fibres. *J. Physiol.*, **303**, 91-109
- 105) Potreau, D. & Raymond, G. (1980b) Calcium-dependent electrical activity and contraction of voltage clamped frog single muscle fibres. *J. Physiol.*, **307**, 9-22
- 106) Potreau, D. & Raymond, G. (1982) Existence of a sodium-induced calcium release mechanism on frog skeletal muscle fibres. *J. Physiol.*, **333**, 463-480
- 107) Reuter, H. (1973) Divalent cations as charge carriers in excitable membranes. *Prog. Biophys. molec. Biol.*, **26**, 1-43
- 108) Rich, T. L. & Langer, G. A. (1975) A comparison of excitation-contraction coupling in heart and skeletal muscle: An examination of "calcium-induced calcium-release". *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **7**, 747-765
- 109) Sanchez, J. A. & Stefani, E. (1978) Inward calcium current in twitch muscle fibres of the frog. *J. Physiol.*, **283**, 197-209
- 110) Sánchez, J. A. & Stefani, E. (1983) Kinetic properties of calcium channels of twitch muscle fibres of the frog. *J. Physiol.*, **337**, 1-17
- 111) Sandow, A. (1944) Studies on the latent period of muscular contraction. Method. General properties of latency relaxation. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **24**, 221-256
- 112) Sandow, A., Pagala, M. K. D. & Sphicas, E. C. (1975) Excitation-contraction coupling: Effects of "zero"- Ca^{2+} medium. *Biochim. Biophys. Acta.*, **404**, 157-163
- 113) Schneider, M. F. (1981) Membrane charge movement and depolarization-contraction coupling. *Ann. Rev. Physiol.*, **43**, 507-517

- 114) Schneider, M. F. & Chandler, W. K. (1973) Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: A possible step in excitation-contraction coupling. *Nature*, **242**, 244-246
- 115) Schramm, M., Thomas, G., Towart, R. & Franckowiak, G. (1983) Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca^{2+} channels. *Nature*, **303**, 535-537
- 116) Schwartz, L. M., McCleskey, E. W. & Almers, W. (1985) Dihydropyridine receptors in muscle are voltage-dependent but most are not functional calcium channels. *Nature*, **314**, 747-751
- 117) Shlevin, H. H. (1979) Effects of external calcium concentration and pH on charge movement in frog skeletal muscle. *J. Physiol.*, **288**, 129-158
- 118) Spiecker, W., Melzer, W. & Lüttgau, H. C. (1979) Extracellular Ca^{2+} and excitation-contraction coupling. *Nature*, **280**, 158-160
- 119) Stanfield, P. R. (1977) A calcium dependent inward current in frog skeletal muscle fibres. *Pflügers Arch.*, **368**, 267-270
- 120) Stefani, E. & Chiarandini, D. J. (1973) Skeletal muscle: Dependence of potassium contractions on extracellular calcium. *Pflügers Arch.*, **343**, 143-150
- 121) Stefani, E. & Chiarandini, D. J. (1982) Ionic channels in skeletal muscle. *Ann. Rev. Physiol.*, **44**, 357-372
- 122) Takauji, M., Tsutsu-ura, M., Kanaya, H. & Nagai, T. (1984) Effects of divalent cations on biphasic potassium contractures and on contractile inactivation in low calcium solutions in frog single twitch muscle fibers. *Jpn. J. Physiol.*, **34**, 961-972
- 123) Tsutsu-ura, M., Takauji, M. & Nagai, T. (1984) Effects of external calcium reduction on biphasic potassium contractures and action of divalent cations on the calcium reduction in frog single twitch muscle fibers. *Jpn. J. Physiol.*, **34**, 485-495
- 124) Vergara, J. & Caputo, C. (1983) Effects of tetracaine on charge movements and calcium signals in frog skeletal muscle fibers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 1477-1481

追記

本稿脱稿後、生理的 Ca 濃度中で膜電位固定下に Ca 電流と収縮遅成分との対応関係、ならびに Ca チャネル拮抗および促進剤の効果を比較検討した下記の論文が発表されたので付記しておく。

Ildefonse, M., Jacquemond, V., Rougier, O., Renaud, J. F., Fosset, M. & Lazdunski, M. (1985) Excitation contraction coupling in skeletal muscle: Evidence for a role of slow Ca^{2+} channels using Ca^{2+} channel activators and inhibitors in the dihydropyridine series. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **129**, 904-909

上皮小体膜電位にみられた2価陽イオンによる協同現象

広瀬 智道

(日本医科大学第一生理学教室)

Cooperative phenomena in membrane potential of parathyroid cells induced by divalent cations. Tomomichi HIROSE (*The First Department of Physiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan*)

Membrane potentials of mouse parathyroid cells were measured by means of the intracellular microelectrode method. The membrane potential in external Krebs solution containing 2.5 mM of Ca^{++} was -23.6 ± 0.4 mV (mean \pm standard error of mean). The low concentration of Ca^{++} (1.0 mM) caused hyperpolarization of the membrane potential to -61.7 ± 0.8 mV. The membrane potential was proportional to the logarithm of the concentration of K ion in the solution of low Ca ion. The concentration of external Na^+ , Cl^- and HPO_4^{--} had no effect on the membrane potential.

The sigmoidal transition of membrane potentials was induced by the change of Ca ion concentration in the range from 2.5 to 1.0 mM. The change of the membrane potentials in low Ca ion is originated from increase in potassium permeability of the cell membrane. The similar sigmoidal changes of the membrane potentials were observed in the solution containing 4 to 3 mM of Sr ion. The Mg and Ba ion showed smaller effect on the membrane potential. The Goldman equation was extended to divalent ions. Applying the extended membrane potential equation, ratios of the permeability coefficients were obtained as follows: $P_{\text{K}}/P_{\text{Ca}}=0.067$ for 2.5 mM Ca^{++} , 0.33 for 1.0 mM Ca^{++} ; $P_{\text{K}}/P_{\text{Sr}}=0.08$ for 4 mM Sr^{++} and 0.4 for 3 mM Sr^{++} ; $P_{\text{K}}/P_{\text{Mg}}=0.5$; $P_{\text{K}}/P_{\text{Ba}}=0.67$ for all range of concentration. The Hill constants of Sr ion and Ca ion were 20; the relationship between Sr ion and Ca ion was competitive. The Hill constants of Mg and Ba ion were 1 each.

The Hill constant of Ca ion was depend of the temperature; $n_{\text{max}}=20$ at 36°C , $n=9$ at 27°C , $n=2$ at 22°C . The enthalpy of Ca-binding reaction was obtained from the Van't Hoff plot as 0.58 kcal. The activation energies of the K^+ permeability increase were obtained from the Arrhenius plots as 3.3 kcal and 4 kcal. The difference, 0.7 kcal, corresponds to the enthalpy change of this reaction, of which value is close to that of the Ca-binding reaction.

key words: parathyroid, membrane potential, cooperativity of membrane, activation energy, divalent ion potential

I. 緒 言

上皮小体細胞は細胞外カルシウムイオン濃度の僅かな変化を感受し、パラソルモン(以下PTH)を放出する鋭敏なカルシウム調節機構を持っている腺細胞である¹⁾³⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁹⁾。その腺細胞の刺激分泌連関過程の主要イオンはカルシウムである¹⁶⁾¹⁷⁾。すなわち上皮小体細胞膜は他の細胞膜とは異なり、カルシウムイオンが直接第一義的な分泌刺激要因である特殊な細胞膜であ

る。このような上皮小体細胞膜のカルシウムイオンに対する特異な役割を解明するため、ガラス微小電極法による膜電位の測定を行なった。

上皮小体細胞の膜電位測定は1979年 Bruce & Anderson²⁾がマウスで低 Ca^{2+} による -50 mV の過分極反応を報告したのが最初で、その後 Sand et al.¹⁸⁾が培養細胞について、Morrissey & Klahr¹⁴⁾がウシで、Lo'pez-Barneo & Armstrong¹²⁾がラットについて報告している。本報告においてもマウスで低カルシウムによる -60 mV の過分極反応を確認した。各種イオンについて定量的実験を行ない、熱力学的検討を

加える目的で本実験を計画した。Na⁺, Cl⁻の一価イオンおよび Mg²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ の二価イオンの濃度を変えて外液 Ca²⁺ イオン濃度との関係を検討した。

過分極反応に関する熱力学的検討はこれまでなされていないので、膜電位に対する温度の効果を調べた。アレニウス型プロットより、膜の活性化エネルギーを算出し、ファントホッフプロットより反応のエンタルピー ΔH を算出した。二価イオン膜電位方程式¹⁹⁾²⁰⁾より膜電位変動時における透過係数を算出し、膜電位と透過係数がカルシウム濃度に対しシグモイド曲線となることを見出し、その Hill 定数を用いてアロステリック効果発現の解析を行なった。脱分極分泌連関について協同現象に基づく解釈を試みたので報告する。

本報の概要は、第61回日本生理学会⁶⁾、第21回日本生物物理学会⁷⁾および Third International Congress on Cell Biology⁸⁾において報告した。

II. 実験方法

DDY 系マウス (雄性 60~70 g) の上皮小体組織を用いた。大きさ約 1.5×1.0×0.7 mm の楕円状で、分泌細胞は主細胞 (直径約 10 μm) であり、組織の中心部には他種の細胞はほとんど混在していない。灌流には Krebs-Henseleit 液

pH 7.4 (以下 Krebs 液と略す。表 1) を用いた。Ca²⁺ free Krebs 液は正常 Krebs 液より CaCl₂ を除去したものをを用いた。組織を脱 Ca²⁺ 処理する場合は、Ca²⁺ の代わりに EGTA を 2mM になるように調整した Krebs 液に30分間浸した。

実験はマウスを頸骨脱臼法により致死せしめ、すみやかに喉頭部を切開し甲状腺組織と上皮小体組織が付随している気管部を取り出す。上皮小体組織は甲状腺組織の側縁部表面に白っぽく楕円形の小体として甲状腺組織の両側に1個ずつ位置している。これを実体顕微鏡で観察しながら結合組織および脂肪組織を取り除く。上皮小体組織表面上の薄膜の除去が重要である。甲状腺組織と上皮小体組織との分離を試みた後、記録用恒温槽 (2 ml) に固定、液流量 2 ml/min で 36℃ に保持し酸素飽和状態で30分間安定させてから実験を行なった。温度変化には保温用恒温槽 (精度 ±0.5℃) と記録用恒温槽 (精度 ±0.1℃) の2段調整を行ない、温度を測定しながら実験を行なった。実験中の温度は ±0.1℃ 以内の精度で一定であった。微小電極はガラスファイバー入りガラス毛细管 (1.5 mm OD, 1.0 mm ID) を両引き型プレーで引き、1.5 M KCl を直接注入し、電極抵抗値 60~70 MΩ のものを使用した。電極抵抗値は実験中何度か測定し、刺入前と大差がないことを確かめて測定値とした。電位差は前置増幅器から補償用電圧により

Table 1. Composition of solutions (mM)

	Krebs 2.5 Ca	Krebs 1.0 Ca	25 K 1.0 Ca	Na free 1.0 Ca	5 Cl 1.0 Ca	10 Mg 0 Ca	10 Ba 0 Ca	3 Sr 0 Ca
NaCl	120	120	100	—	—	120	120	120
KCl	5	5	25	5	4	5	5	5
MgSO ₄	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	10	—	—
CaCl ₂	2.5	1.0	1.0	1.0	1.0	—	—	—
SrCl ₂	—	—	—	—	—	—	—	3
BaCl ₂	—	—	—	—	—	—	10	—
Glucose	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
HEPES	10	10	10	10	10	10	10	10
NaMeSO ₃	—	—	—	—	121	—	—	—
Choline Chloride	—	—	—	130	—	—	—	—

標本浸液中にて補償した。微小電極は油圧マイクロマニプレータにて40~80°の角度で組織の表層部の細胞に刺入した。電極および刺入部位は2台の実体顕微鏡を用いて観察しながら刺入した。膜電位の測定は瞬間的な電位変化と一定時間の電位の保持(10秒以上)および電極を抜いた時、瞬時に零電位に復帰することを条件とした。実験温度は特別の記載のないものはすべて36℃の恒温槽で行なったものである。また、実験終了後組織標本を作製し上皮小体組織であることを確認した。

Ⅲ. 実験結果

A. 外液Ca²⁺イオンと膜電位

Fig 1は外液Ca²⁺イオン濃度を変化させたときの膜電位への影響を示したものである。

(1) 正常 Krebs 液(2.5 mM Ca²⁺)中で測定した86例の膜電位の平均値は-23.6±0.4 mV(平均値と標準誤差(SE), 以下同様)であった。

(2) 外液Ca²⁺イオン濃度を2.5 mMより順次減少させていくと, 2.0 mMで-29.6 mV, 1.8 mMで-50.3 mVとなり, 2.5 mMと1.0 mMの間でのみシングモイド状の急激な電位差の増大が観察され, 最大値は1.0 mMでの-61.7±0.8 mVであった。0.5 mMでも-59.2±0.8 mVを示した。Ca²⁺ free Krebs 液で30分間洗滌した後の膜電位は-46.8±1.1 mVであり, またEGTAにより脱Ca²⁺処理した後の膜電位は-26.8±0.5 mVであった。

(3) 外液Ca²⁺イオンを増加させても4.0 mMで-21.9 mV, 10 mMで-20.5 mVと膜電位の有意の変化は観察されなかった。

B. 外液二価イオンの膜電位におよぼす影響

(1) Mg²⁺イオンによる影響

Fig 2はMg²⁺イオン濃度変化による膜電位への影響を示したものである。Ca²⁺ free Krebs 液にMg²⁺イオンを1 mMずつ増加していくと膜電位はゆるやかな脱分極を示し, 10 mM Mg²⁺で膜電位は-20 mVとなり, Nernst

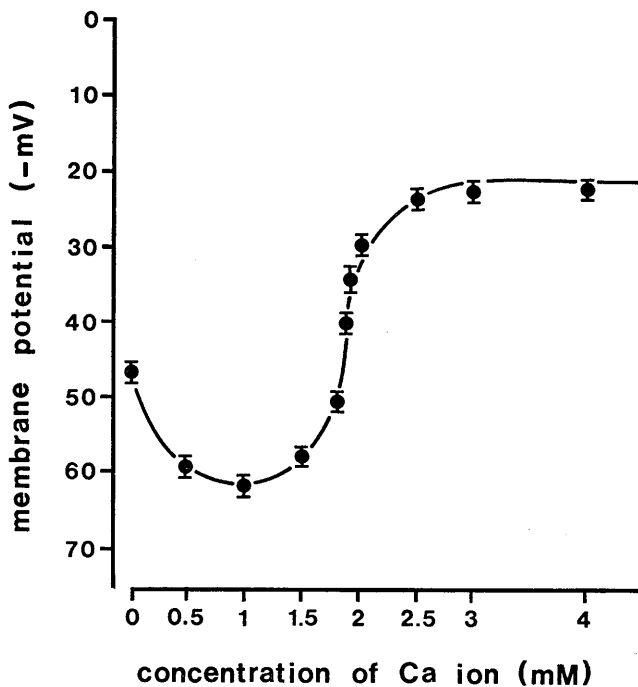


Fig. 1. Membrane potentials of mouse parathyroid cells as a function of concentration of external Ca⁺⁺.

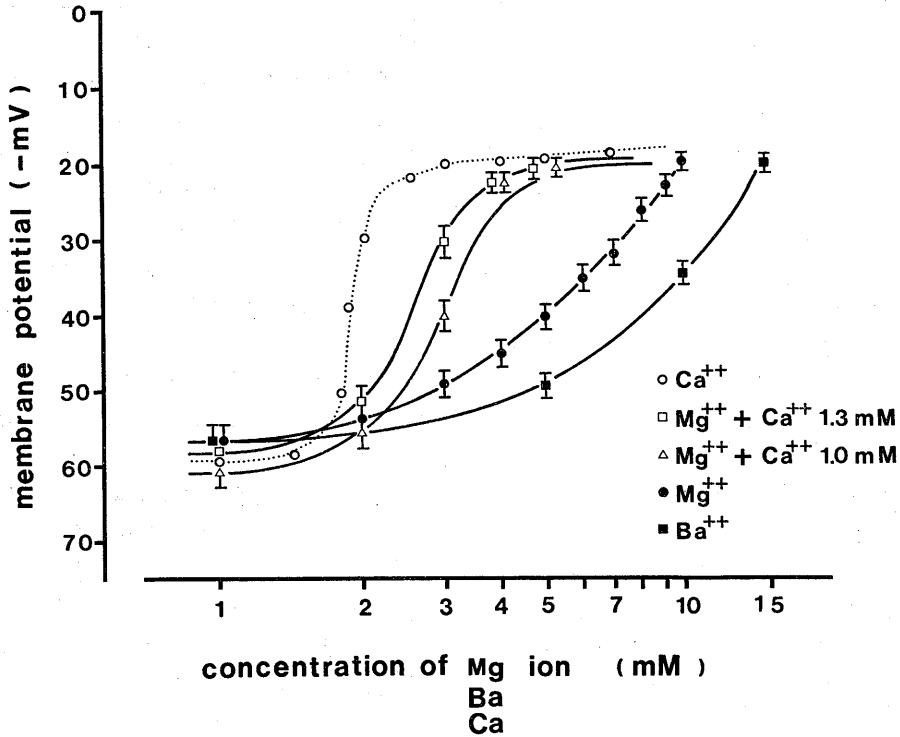


Fig. 2. Effect of concentration (logarithmic scale) of Mg^{++} and Ba^{++} on membrane potentials of parathyroid cells; \circ Ca^{++} alone, \blacksquare Ba^{++} alone, \bullet Mg^{++} alone, \square Mg^{++} in the presence of Ca^{++} (1.3 mM), \triangle Mg^{++} in the presence of Ca^{++} (1.0 mM).

slope は 35 mV であった。外液 1.0 mM Ca^{2+} 存在下で Mg^{2+} イオンを増加していくと膜電位は 3 mM Mg^{2+} 付近で急激な脱分極を起こし 4 mM Mg^{2+} で -20 mV となった。外液 1.3 mM Ca^{2+} 存在下でも同様の傾向を示し、その変化はカルシウム単独のそれにより近いものとなった。

(2) Ba^{2+} イオンによる影響

Fig 2 は Ba^{2+} イオン濃度変化による膜電位への影響を示したものである。 Ca^{2+} free Krebs 液で Ba^{2+} イオンを 1 mM ずつ増加していくと膜電位は Mg^{2+} のそれよりもゆるやかな脱分極を示し、15 mM Ba^{2+} で膜電位は -20 mV となり、Nernst slope は 30 mV であった。

(3) Sr^{2+} イオンによる影響

Fig 3 は Sr^{2+} イオン濃度変化による膜電位への影響を示したものである。 Ca^{2+} free Krebs 液に Sr^{2+} イオンを増加していくと 3 mM Sr^{2+} と

4 mM Sr^{2+} の間で急激に脱分極を起こし、カルシウムイオンと同様のシグモイド曲線を描くが、カルシウムより高い濃度で脱分極が起こる。1.8 mM Sr^{2+} 存在下で Ca^{2+} を 0.2 mM ずつ増加していくと、同様の変化が両者の中間の濃度で観察された。

(4) HPO_4^{2-} イオンによる影響

リン酸イオン濃度が膜電位に及ぼす影響を調べたが、何れの場合も膜電位の変化は観察されなかった。(リン酸は NaH_2PO_4 と Na_2HPO_4 を pH 7.4 になるように調整したものを使用した。)

C. 外液一価イオンの膜電位に及ぼす影響

Fig 4 に Ca^{2+} イオン濃度 2.5 mM (正常 Krebs 液) と 1.0 mM の低濃度環境下における外液 K^+ イオン濃度変化の膜電位に及ぼす影響を、Fig 5 に Na^+ , Cl^- イオンの影響を示した。

(1) K^+ イオンによる影響 (Fig 4)

(a) 2.5 mM Ca^{2+} 環境下では、 K^+ イオン

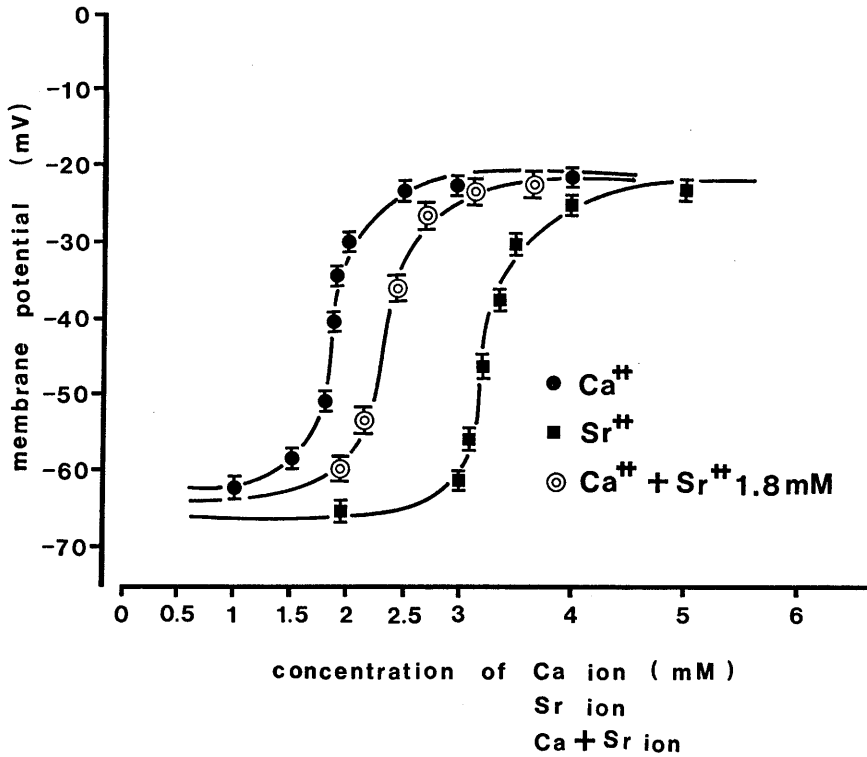


Fig. 3. Effect of concentration of Sr^{++} on membrane potentials of parathyroid cells; ● Ca^{++} alone, ■ Sr^{++} alone, ⊙ Ca^{++} in the presence of Sr^{++} (1.8 mM).

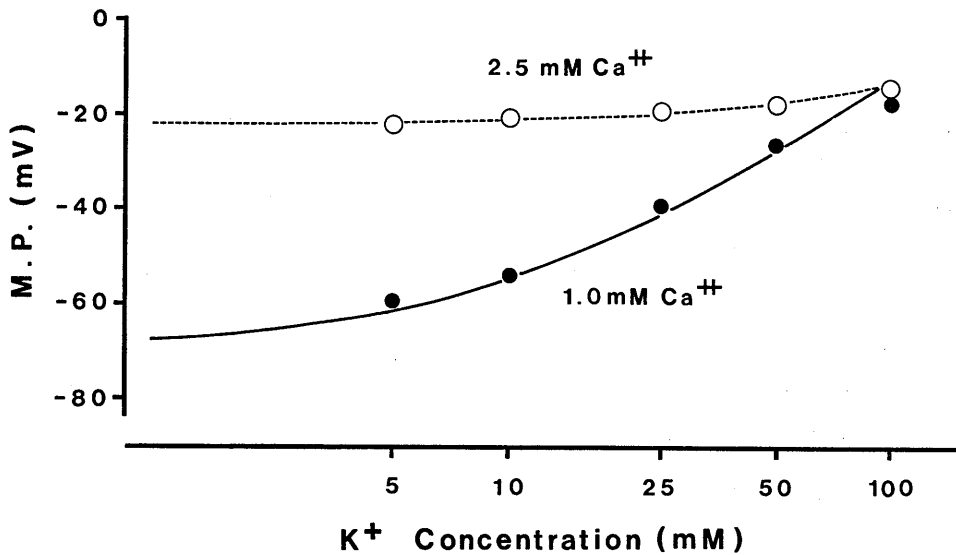
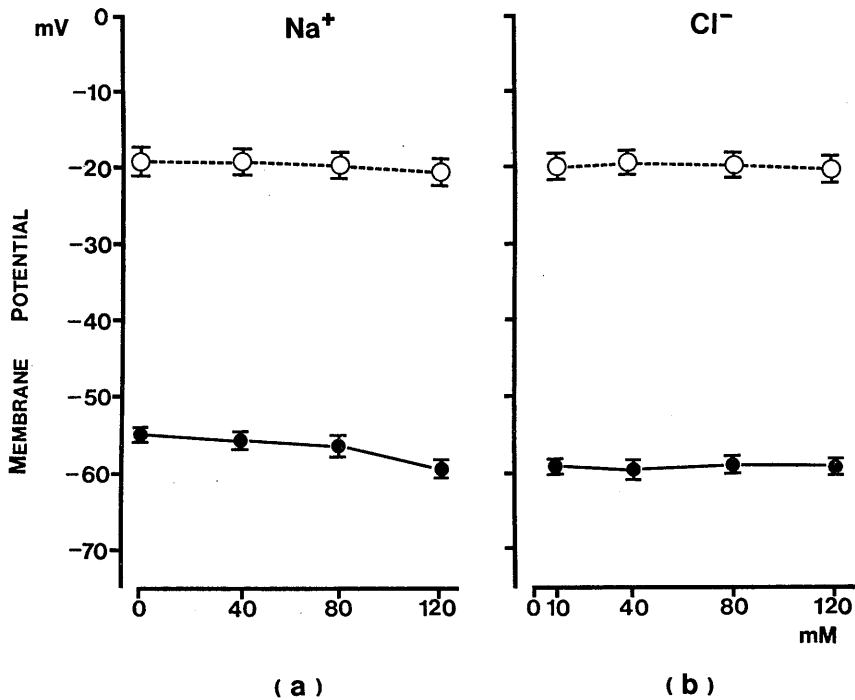


Fig. 4. Relationship between the membrane potential and external concentration of K^+ (logarithmic scale), in the presence of Ca^{++} 2.5 mM (○) and 1 mM (●). Two curves show the theoretical values from the membrane equation of the divalent ion (equation (2) in the text).



EXTRACELLULAR CONCENTRATION OF IONS

Fig. 5. Influence of external Na^+ (a) and Cl^- (b) concentration on the membrane potential. Filled circles represent the measurements in low Ca^{++} (1.0 mM); open circles, measurements in normal Krebs solution (Ca^{++} 2.5 mM).

濃度 25 mM で -19.4 ± 0.7 mV であるが、100 mM では -15.0 ± 0.5 mV となり、わずかな脱分極がみられた。

(b) 1.0 mM Ca^{2+} 環境下では、 K^+ イオン濃度 25 mM で -39.0 ± 1.1 mV から 50 mM -25.3 ± 0.9 mV までほぼ直線的に脱分極し、Nernst slope は 35 mV であった。100 mM では -21.6 ± 0.6 mV となった。

(2) Na^+ イオンによる影響 (Fig 5a)

(a) 2.5 mM Ca^{2+} 環境下では、 Na^+ イオン濃度変化による膜電位効果はみられなかった。

(b) 1.0 mM Ca^{2+} 環境下では、 Na^+ イオン濃度の減少にともない膜電位の僅かな減少がみられた。(Na^+ 減少には、 NaCl の代わりに Choline Chloride を用いた。)

(3) Cl^- イオンによる影響 (Fig 5b)

2.5 mM Ca^{2+} 環境下でも 1.0 mM Ca^{2+} でも Cl^- イオン濃度変化による膜電位に対する効果はみられなかった。(Cl^- 減少には、 NaCl の代わりに NaMeSO_3 を用いた。)

D. 膜電位に対する温度の影響

Fig 6 は環境液温度変化による膜電位への影響を示したものである。外液 Ca^{2+} イオン濃度 2.5, 2.0, 1.85, 1.8, 1.0 mM について外液温度を $36 \sim 20^\circ\text{C}$ まで変化させた。外液低 Ca^{2+} イオン (1.0 mM) 濃度での膜電位は 36°C が最大で、温度を下げていくと 27°C 付近まではゆるやかな脱分極を示し、そこより 20°C までの間で -50 mV から -20 mV への急激な脱分極を呈した。

IV. 考 察

細胞の興奮や活動において、 Ca^{2+} が主要イオンとして機能するものに、骨格筋や平滑筋の収

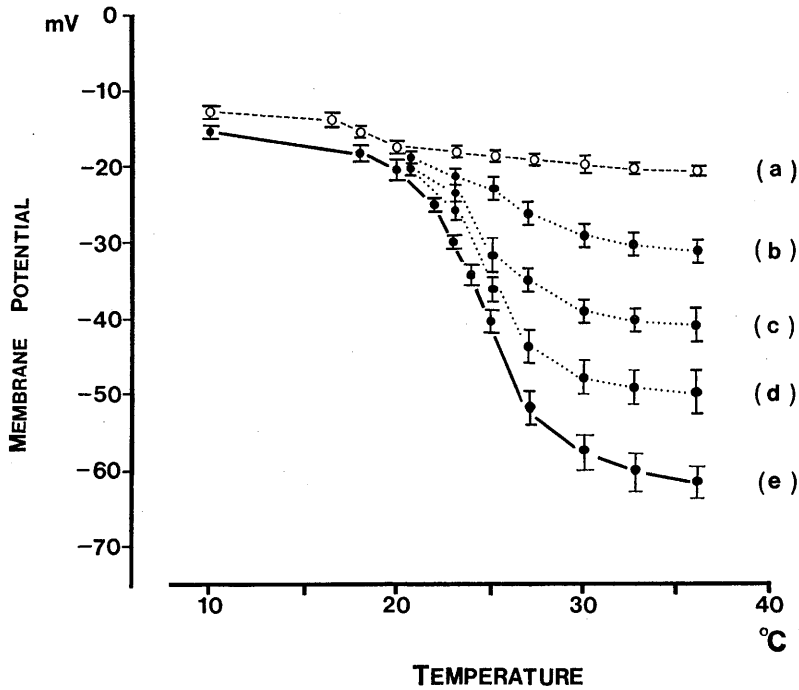


Fig. 6. Effect of external medium temperature (36-20°C) on membrane potential in parathyroid cells. (a) Open circles represent the measurements in normal Krebs solution (Ca²⁺ 2.5 mM). Filled circles show the measurements in low calcium solution (b) 2.0 mM, (c) 1.85 mM, (d) 1.8 mM and (e) 1.0 mM Ca²⁺.

縮過程，副腎髓質，膵腺房細胞等の刺激分泌連関過程がよく知られている。上皮小体細胞の作用は，血漿カルシウムの調節であり，その細胞膜は僅かな Ca²⁺ 濃度変化に反応する鋭敏なカルシウムセンサーである。本報告においても，生理的条件に近い 2.5 mM Ca²⁺ (Krebs 液) より 1.0 mM Ca²⁺ に減少させただけで，40 mV に及ぶシグモイド状の急激な過分極反応が観察された。このような鋭敏な反応は上皮小体細胞にだけみられるものであり，腺細胞のイオン機構を探る上で重要な情報を提供すると思われる。

上皮小体細胞においては，Na⁺ イオンの膜電位に及ぼす寄与は認められなかった。外液低 Ca²⁺ 環境下でのみ膜電位は K⁺ 濃度の対数にほぼ比例した脱分極がみられ K⁺ 平衡電位に近い挙動を示した。これは興奮性細胞の静止膜電位が K⁺ 平衡電位に近いことと類似している。膜のカリウム透過性に及ぼすカルシウムの影響は赤血球について Lassen et al.¹¹⁾ によって調べ

られており，低 Ca²⁺ イオンによる過分極反応は膜のカリウム透過性の増大であることを思わせる。しかし K⁺ 濃度を10倍変化させたときの電位変化は約 35 mV で，K⁺ 平衡電位の 2分の1強であり，二価イオン電位の関与を示唆している。

Ca²⁺ イオン非存在下で Mg²⁺ イオンまたは Ba²⁺ イオンを 1 mM から徐々に増加させていくと，膜電位は -60 mV 付近から約 -20 mV まで脱分極する。これを二価イオンの作る膜電位 V と考えると，

$$V = \frac{RT}{2F} \ln \frac{[M]_o}{[M]_i} \dots\dots\dots(1)$$

と表わせる⁹⁾。ただし R は気体定数，T は絶対温度，F は Faraday 定数，[M]_o は外液二価イオン濃度，[M]_i は細胞内液の二価イオン濃度である。[M]_o = 1 mM で V = -55.8 mV をあてはめると，10 mM で -30 mV とかなり実測に近い。バリウムについてみると 10 mM ではほぼ実

測値に一致する。カルシウムでみられる急激な脱分極現象をこの式で満足させることは不可能であるが、二価イオン電位が膜電位の重要な部分を占めることが推測される。すなわち上皮小体細胞の腰電位は K^+ イオン平衡電位、二価イオン電位の何れも単独では説明できず、一価イオンと二価イオンの共存する時の膜電位式を考慮しなければならないことがわかる。

一価イオンと二価イオンが混在する場合に Goldman 式⁴⁾を拡張した品川の式²⁰⁾²¹⁾

$$V = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_1(\alpha C_1^{II} - C_1^I) + \sqrt{D}}{2 P_1 \alpha C_1^{II} + 8 P_2 C_2^{II}} \dots\dots\dots(2)$$

$$D = P_1^2(C_1^I - \alpha C_1^{II})^2 + 4(P_1 C_1^I + 4 P_2 C_2^I)(P_1 C_1^{II} + 4 P_2 C_2^{II}) \dots\dots\dots(3)$$

をあてはめてみる。ただし P_1 は一価イオンの膜透過係数で、ここでは P_K を表わす。 P_2 は二価イオンの膜透過係数、 C_1 、 C_2 はそれぞれ一価イオン、二価イオンの濃度、添字 I、II は膜をはさんでの液相を表わしている。 α は膜の表

面電位を Ψ として、

$$\alpha = \exp(-F\Psi/RT) \dots\dots\dots(4)$$

と表わされ、 $\alpha=0$ のとき Goldman の原式に近似する。 $\alpha=0.7\sim 1.0$ で実測値に一致し、表面電位ゼロのとき $\alpha=1$ 、 $\alpha=0.7$ で $\Psi=21.4\text{ mV}$ であるから表面電位はそう大きな値を持たない。

K^+ イオンと Mg^{2+} イオンが共存する場合について、 $P_K/P_{Mg}=0.5$ とおいてマグネシウム濃度を変化させたときの膜電位を再現できる。バリウムについても $P_K/P_{Ba}=0.67$ で実測値と一致する。Fig 7 に Mg^{2+} 、 Ba^{2+} の実測値と理論曲線を示す。

品川の式を Ca^{2+} 、 K^+ 共存の場合にあてはめると Fig 4 の理論曲線のように、 $1.0\text{ mM } Ca^{2+}$ 存在下で K^+ 濃度を変えた場合は、 $P_K/P_{Ca}=0.33$ であるのに対して、 $2.5\text{ mM } Ca^{2+}$ 存在下では、 0.067 と 5 分の 1 に変化する。何れの場合も理論曲線と実測値の一致はよく、品川の二価イオン膜電位式は、実験値をよく再現している。

低カルシウム領域で K^+ 平衡電位に近いこと

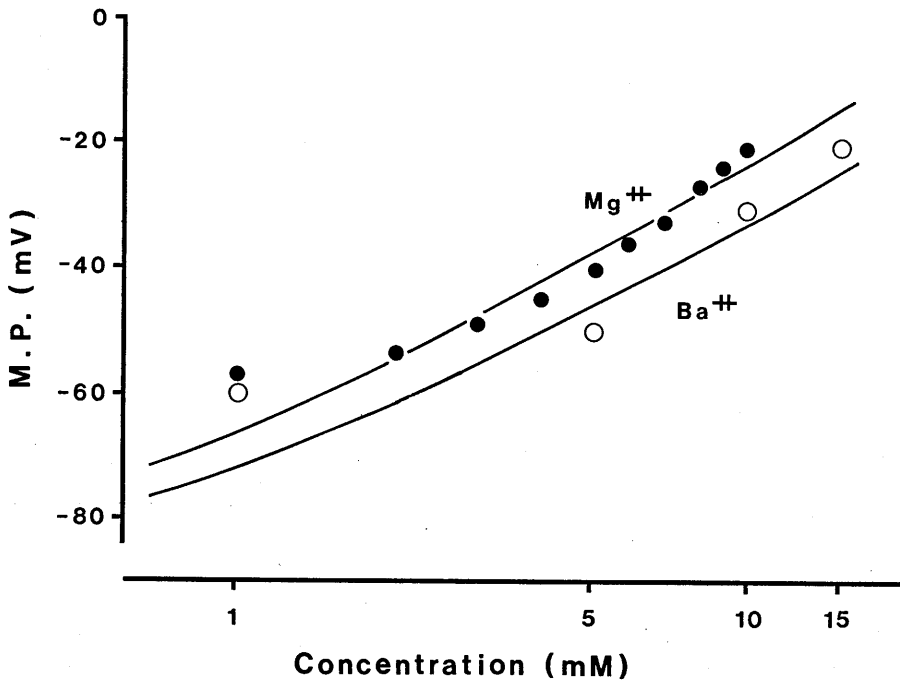


Fig. 7. Relationship between the membrane potential and the external concentration of Mg^{++} and Ba^{++} (logarithmic scale). The curves represent the theoretical values from the membrane equation of the divalent ion (equation (2) in the text).

を考え併せると、 P_K/P_{Ca} 比の変化は主として P_K の変化による。すなわち、カルシウム濃度が低下すると K^+ イオンの透過性が増大し、 K^+ 平衡電位に近づくとみられる。 Ca^{2+} イオンが生理的濃度の 2.5mM から 1.0mM に減少する間に P_K は 5 倍に増大するわけである。 Sr^{2+} に対しても同様で 4mM Sr^{2+} のとき $P_K/P_{Sr}=0.08$, 3mM Sr^{2+} のとき 0.4 と P_K が 5 倍大きくなる。これに比べて前述の Mg^{2+} , Ba^{2+} 存在下での K^+ 透過係数は一定で、濃度によって変化しなかった。

Ca^{2+} , Sr^{2+} による膜電位変化がシグモイド曲線であるので、解析に Hill plot を用いた(Fig

8)。一般にシグモイド的变化は協同現象によるものが多く、その変化の鋭さは Hill 定数 n で表現される。横軸は二価イオン濃度の対数、縦軸は膜電位の最大値に対する比を X として、 $\log(X/1-X)$ で表わす。

Ca^{2+} イオン濃度と膜電位とは Hill 定数 20 という大きな協同性がみられる。 Sr^{2+} についても同じ n の値が得られ、平衡定数 K (2分の1飽和, $X=1/2$ となる点の濃度) が異なり、膜との親和性は Ca^{2+} より低いが協同性は同程度であることを示している。 Ca^{2+} と Sr^{2+} による膜電位変化は膜への Ca^{2+} , Sr^{2+} の結合に依存すると考えると、 Sr^{2+} と Ca^{2+} の混合実験(Fig

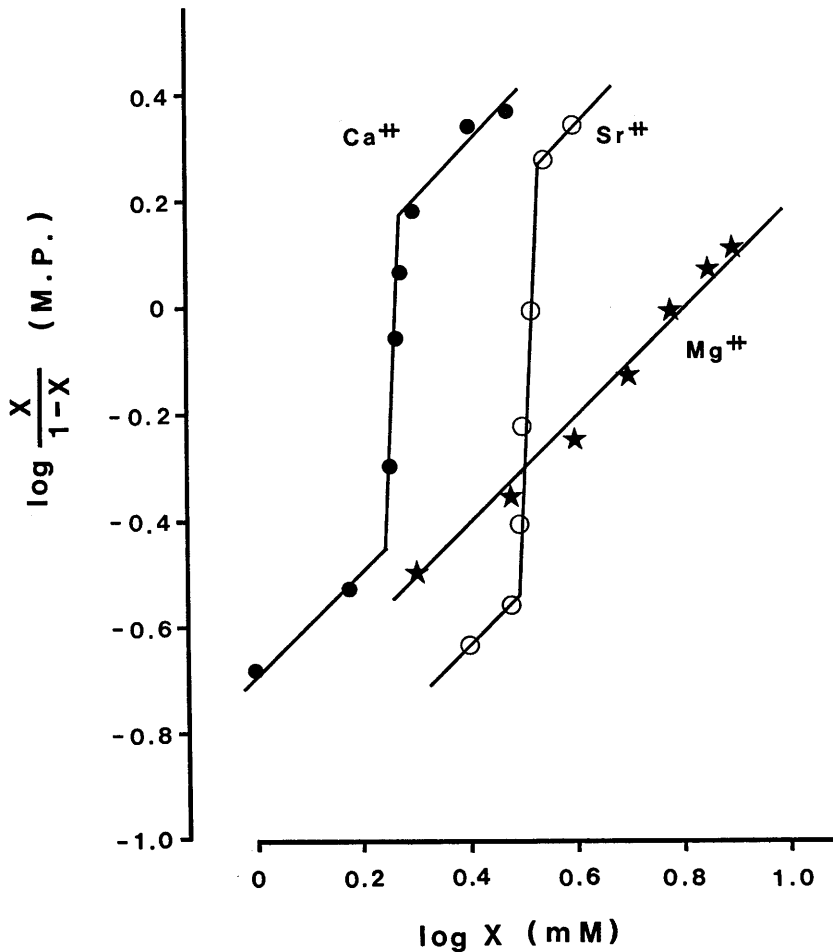


Fig. 8. Hill plot of the membrane potential (presented by ratio to the maximum value, X) vs. concentrations of Ca^{++} , Sr^{++} and Mg^{++} . Hill constants of Ca^{++} and Sr^{++} were 20 each and Mg^{++} , 1.

3) から, Sr^{2+} は Ca^{2+} に対し拮抗的阻害の関係にあると思われる。これに対して Mg^{2+} と Ba^{2+} は $n=1$ でほとんど協同性はない。1 mM Ca^{2+} 存在下のそれは $n=5$, 1.3 mM Ca^{2+} 存在下では $n=8$ となり, Ca^{2+} イオン増大により協同性が増大することがわかる。すなわち Ca^{2+} の結合部位を Mg^{2+} が占めていたのが, Mg^{2+} 濃度の低下と共に Ca^{2+} に置き換えられ, 協同性が発現すると解釈される。

Ca^{2+} および Sr^{2+} イオンによる急激な変化は

膜の状態変化を思わせる。そこで Ca^{2+} が膜の状態に及ぼす作用を温度変化の実験によって調べた。Fig 9は, 温度に対する膜電位変化をHill plot したものである。これより解離定数 K を求めた。

この解離定数 K の対数を温度の逆数でプロットしたものが Fig 10 である。これは Van't Hoff plot であるから, これより Ca^{2+} 結合反応によるエンタルピー ΔH が求まる。

生理的な温度範囲 (36~27℃) では, 0.58 kcal

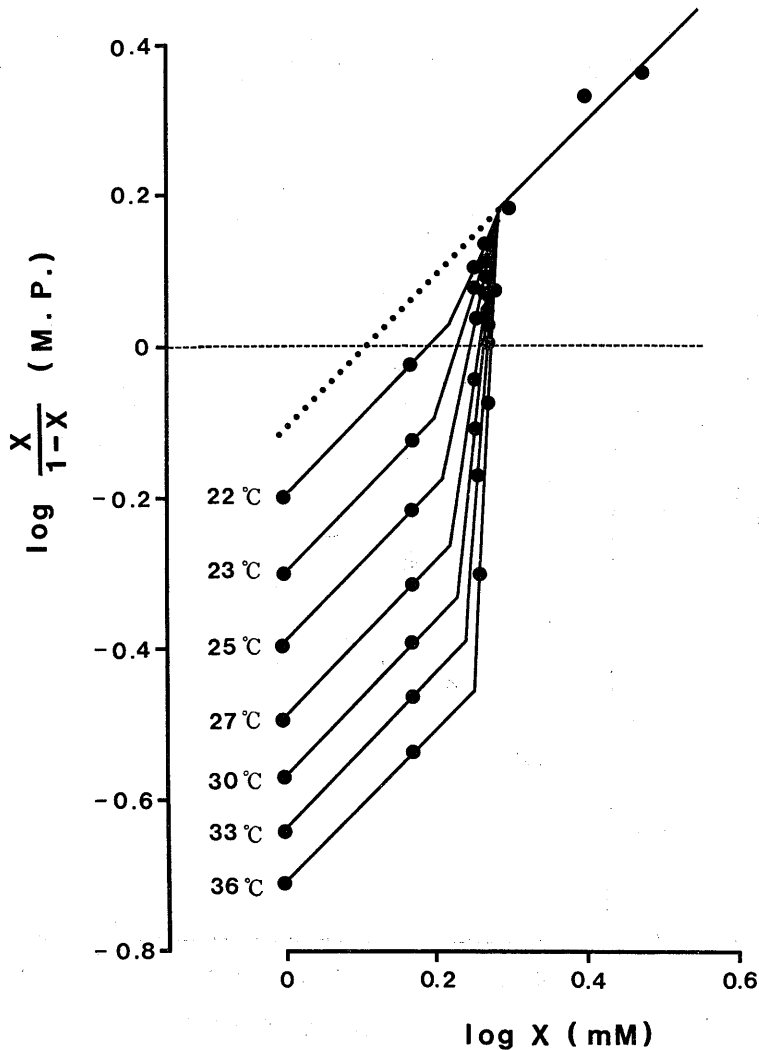


Fig. 9. Hill plot of the membrane potential (ratio to the maximum value of the potential, X) vs. calcium concentration at each temperature. ($n=20$ at 36℃, $n=16$ at 33℃, $n=12$ at 30℃, $n=9$ at 27℃, $n=5$ at 24℃ and $n=2$ at 22℃).

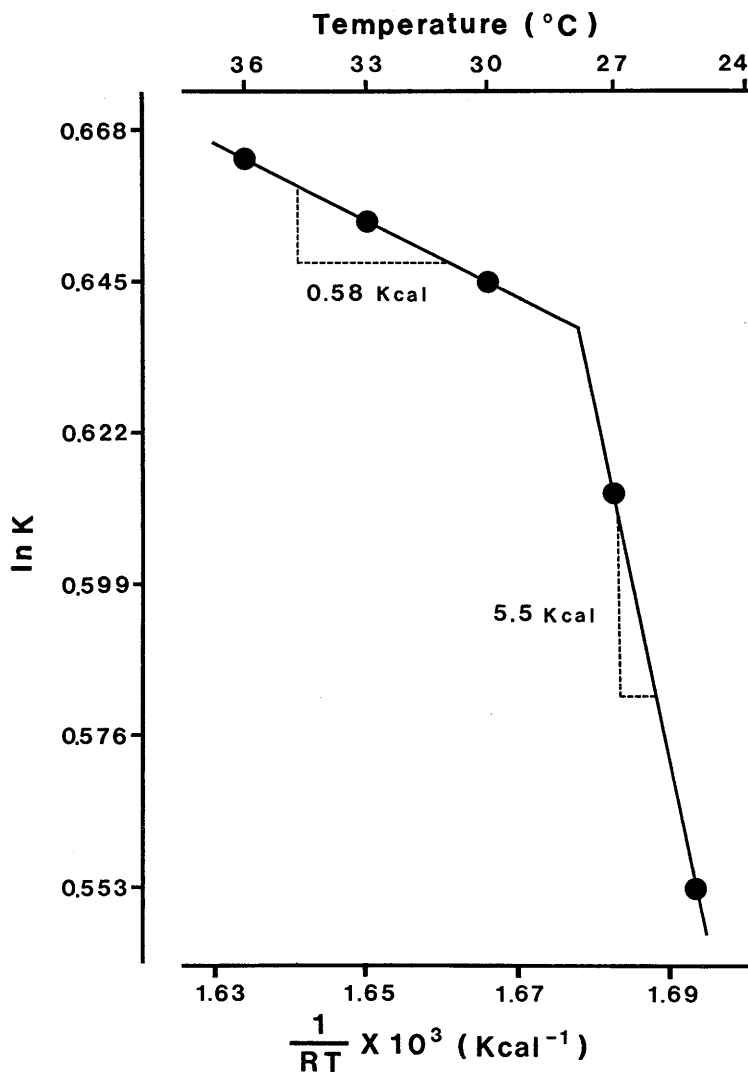


Fig. 10. The Van't Hoff plot of the equilibrium constants K (in logarithmic scale), to the inverse of the absolute temperature, T, multiplied by gas constant R. The slope of line gives the enthalpy.

である。27℃以下の非生理的温度では Ca²⁺ 結合部の活性が下がって反応熱が増大して5.5 kcal となり、Ca²⁺ が解離し難くなるため K チャンネルも開かなくなると解釈できる。

Fig 11 は、P_K 値に対する温度の影響を Arrhenius 型 plot したものである。転位点温度が 2.5 mM Ca²⁺ のとき23℃、1.0 mM Ca²⁺ のとき27℃と異なることから、Ca²⁺ の存在によって膜の状態が変わっているものと思われる。す

なわち Ca²⁺ の存在によってカリウムの透過性 P_K が変化するが、温度にも依存性を持つことがわかる。

透過係数を速度定数とみなすと、P_K の変化に要する活性化エネルギー-E*は、

$$\frac{P_K}{P_{Ca}} = \frac{P_{K}^0}{P_{Ca}^0} \exp \frac{-E^*}{RT} \dots\dots\dots(5)$$

と表わせる。2.5 mM Ca²⁺ のときの活性化エネルギーは 3.3 kcal で、1.0 mM Ca²⁺ のときは

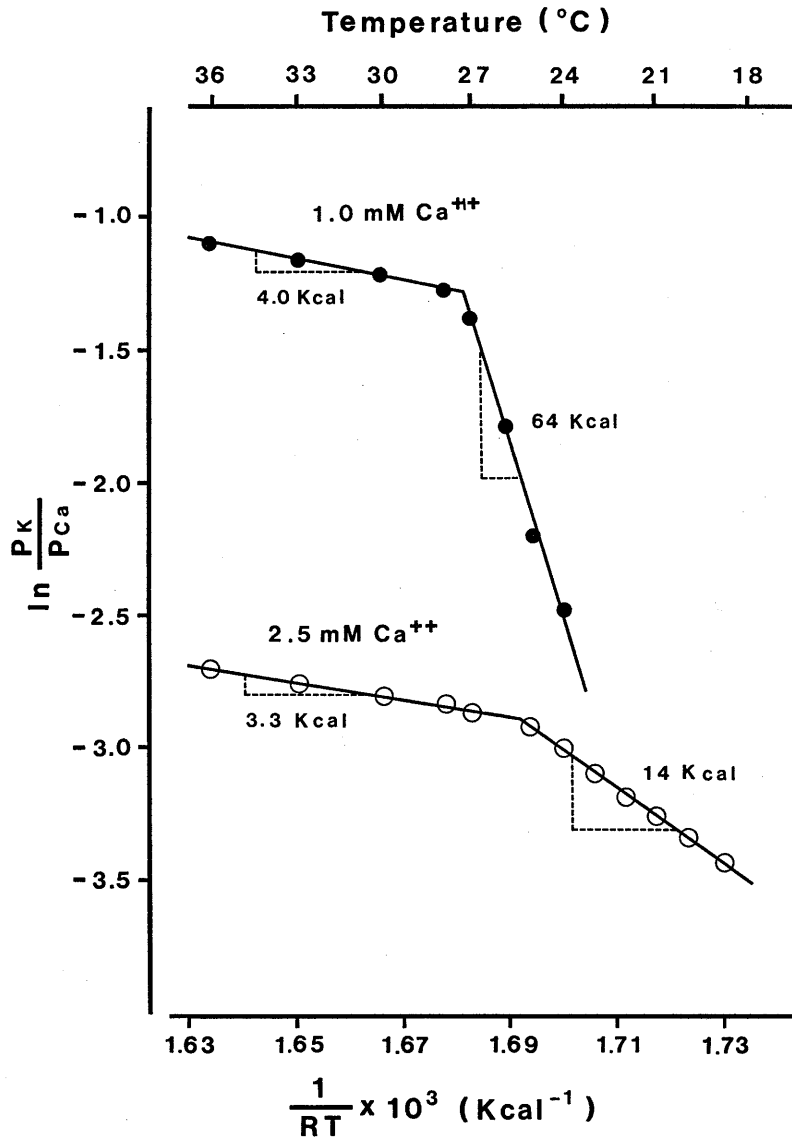


Fig. 11. The Arrhenius plot of the permeability ratio, P (logarithmic scale) to the inverse of RT (R , gas constant and T , absolute temperature). The slope of line gives the activation energy.

4.0 kcal である。この活性化エネルギーの正反応と逆反応の差 0.7 kcal はこの反応のエンタルピー ΔH であると解釈できる。これは前述の解離定数 K から求めた Ca^{2+} 結合反応のエンタルピー $\Delta H = 0.58$ kcal とほぼ一致する。

二つの反応熱の値が接近していることは、 Ca^{2+} 結合反応と K 透過性増大反応が同一の反応であるか、または密接な関係にあることを示

唆している。反応熱が 0.58~0.7 kcal と小さいことは、ゆるやかな結合を示唆している。一方、活性化エネルギーは大きいので、反応の自由エネルギー変化は大きく、蛋白分子のコンフォメーション変化のような大きなエントロピー変化をともなる反応であると推定される。

Fig 9 で求めた温度に対する膜電位の Hill 定数は、36°C の $n=20$ を最大に、27°C で $n=9$,

22°Cで $n=2$ まで温度に依存して変化している。Fig 12 は、この Hill 定数の対数が温度の逆数に比例することを示したもので次式で示される。

$$n = n_0 \exp \frac{-E^*}{RT} \dots\dots\dots(6)$$

これは Ca^{2+} 結合時の反応熱が温度によって異なることを意味する。

ヘモグロビンのアロステリック反応では、Hill 定数は温度に依存しないと考えられている

が、Imai¹⁰⁾は Hill 定数が温度に依存して変化する例を報告している。

上皮小体細胞の Hill 定数は、生体の他の調節機構と比べてもかなり大きな値である。たとえばヘモグロビンの酸素解離曲線の Hill 定数は $n=2.5$ であり、カエル赤血球膜の K^+ チャンネル開閉はシグモイド変化をもって、 Ca^{2+} 濃度に依存しており、その Hill 定数は $n=4$ である⁵⁾。

このように上皮小体細胞の Hill 定数が大き

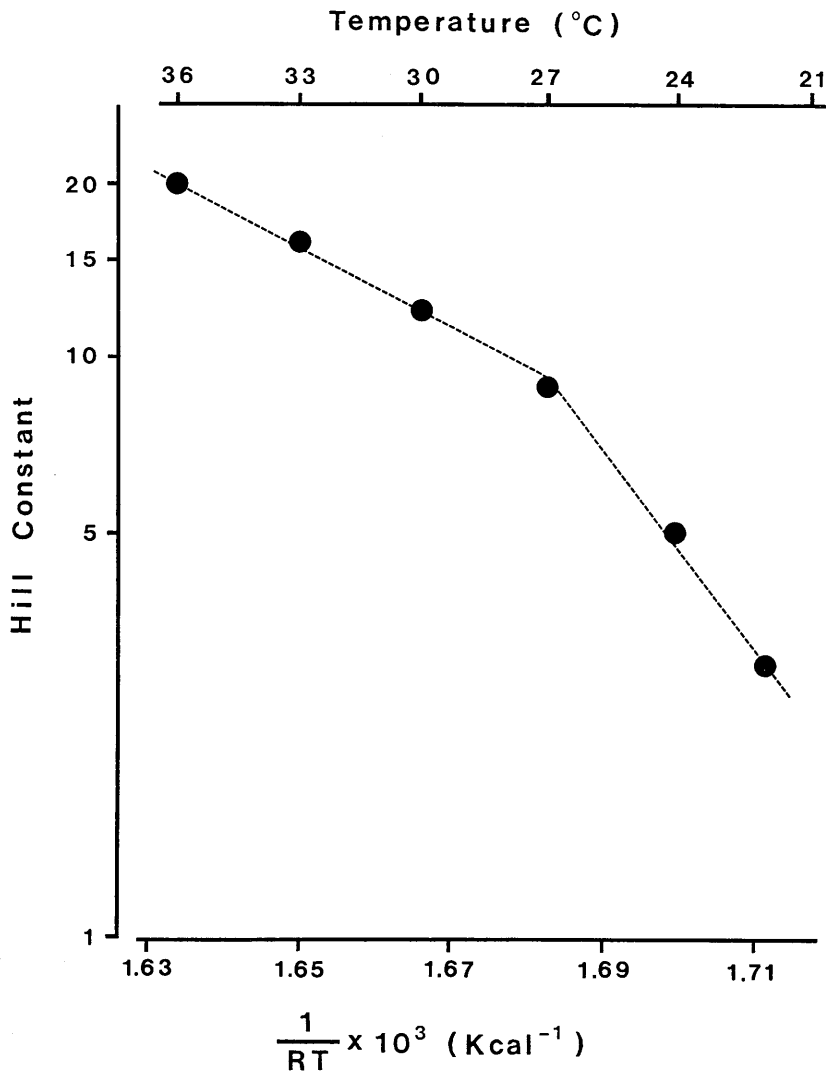


Fig. 12. Hill constants, n (logarithmic scale) as a function of the inverse of RT (gas constant times absolute temperature).

いということは、強力な協同現象を表わすもので、 Ca^{2+} の結合によって膜のカリウム透過性が変化することであると思われる。

上皮小体細胞膜には Ca^{2+} の結合によって K^+ チャンネルを変化させ、 K^+ 透過性を減少させる反応が存在するものと推測される。

V. 要 約

微小電極法により、マウス上皮小体細胞の膜電位を測定した。 Ca^{2+} イオン濃度効果、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- の一価イオン、 Mg^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} 、 HPO_4^{2-} の二価イオン濃度効果、および温度変化の膜電位に与える影響を検討し、次の結果を得た。

1. 正常 Krebs 液(2.5 mM Ca^{2+})中での膜電位は -23.6 ± 0.4 mV ($n=86$) であった。
2. 外液低 Ca^{2+} イオン(1.0 mM)濃度での膜電位は最大値を示し、 -61.7 ± 0.8 mV($n=54$)であった。
3. 外液高 Ca^{2+} イオン(3~10 mM)濃度の範囲では膜電位の増減は観察されず、膜電位の変化は 0.5~2.5 mM Ca^{2+} の間でのみ著明であった。
4. 外液低 Ca^{2+} イオン濃度環境下でのみ外液 K^+ イオン濃度増加にともなう直線的な膜電位の脱分極現象が観察された。

Nernst slope 35 mV

5. Na^+ 、 Cl^- 、 HPO_4^{2-} は膜電位にはほとんど影響を与えなかった。
6. Mg^{2+} 、 Ba^{2+} イオンとも単独の場合の Hill 定数は $n=1$ と小さく、ほとんど協同性 Cooperativity を示さなかった。
7. Sr^{2+} イオンは Ca^{2+} イオンと同様の傾向を示し、それぞれの膜電位の Hill 定数は20で、 Ca^{2+} イオンと競合的である。
8. 環境温度20~36°Cでの外液 Ca^{2+} イオン(1.0 mM)濃度の膜電位は36°Cで最大値を示し、27°C付近より低温部で急激な脱分極を呈した。
9. Ca^{2+} 結合反応のエンタルピーは、Van't Hoff plot より求められ 0.58 kcal であった。
10. K^+ 透過性増加反応の活性化エネルギー

は、Arrhenius 型 plot より求めた。正反対に対して 3.3 kcal, 逆反応に対して 4 kcal であった。その差 0.7 kcal は反応のエンタルピー変化に対応し、前項の Ca^{2+} 結合反応のエンタルピーに極めて近い値である。

11. 温度に対する膜電位の Hill 定数は温度に依存して変化した。これは Ca^{2+} 結合時の反応熱が温度によって異なることを示している。

以上のことから、上皮小体細胞の低 Ca^{2+} イオンに対する急激な膜電位変化が、アロステリック効果による協同現象であり、その細胞膜には Ca^{2+} イオンの結合によって K^+ チャンネルを変化させ、 K^+ 透過性を減少させる反応が存在すると推測される。この急激なシグモイド変化は、鋭敏なカルシウムセンサーとしての働きと、カルシウム調節作用を狭い濃度範囲で発現させるための機構であると思われる。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導を頂いた日本医科大学第一生理学教室小西喜久治前教授ならびに終始御指導、御校閲いただきました日本医科大学第一生理学教室品川嘉也教授に謹んで感謝の意を表するとともに、御討論いただいた上坂伸宏講師および御協力いただいた福島真知世博士、菊池洋史研究技術員はじめ教職員各位に対し深く感謝いたします。

文 献

- 1) Broun, E. M., Hurwitz, S. & Aurbach, G. D. (1976) Preparation of viable isolated bovine parathyroid cells. *Endocrinology* **99**, 1582-1588
- 2) Bruce, B. R. & Anderson, Jr. N. C. (1978) Membrane potential of mouse parathyroid cells: effects of external calcium and potassium. *Federation Proc.* **37**, 520
- 3) Copp, D. H. & Danidson, G. F. (1961) Direct humoral control of parathyroid function in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **107**, 342-344
- 4) Goldman, D. E. (1943) Potential impedance and rectification in membranes. *J. Gen. Physiol.* **27**, 37-60
- 5) Hamill, O. P. (1983) Potassium and chloride channels in red blood cells. In: Sakmann, B. & Neher, E., Single-channel recording. Chap. 24, Plenum Press, New York, 451-471
- 6) Hirose, T., Kikuchi, H. & Shinagawa, Y. (1984)

- Cooperative phenomena in the membrane potential change of parathyroid cells induced by divalent ions. 日本生理誌 **46**, 337
- 7) 広瀬智道, 菊池洋史, 品川嘉也(1983)上皮小体細胞の二価イオン膜電位. 生物物理誌 **23**, suppl., 238
 - 8) Hirose, T., Kikuchi, H., Fukushima, M. & Shinagawa, Y. (1984) Cooperative change of membrane potential of parathyroid cells induced by divalent ions. The Third International Congress Cell Biology, abstracts 341
 - 9) Hodgkin, A. L. & Katz, B. (1944) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.* **108**, 37-77
 - 10) Imai, K. (1979) Thermodynamic aspects of the co-operativity in four-step oxygenation equilibria of haemoglobin. *J. Mol. Biol.* **133**, 233-247
 - 11) Lassen, U. V., Pape, L., Vestergaard-Bogind, B. & Bengton, O. (1974) Calcium-related hyperpolarization of the Amphiuma red cell membrane following micropuncture. *J. Membrane Biol.* **18**, 125-144
 - 12) Lo'pez-Barneo & Armstrong (1983) Depolarizing response of rat parathyroid cells to divalent cations. *J. Gen. Physiol.* **82**, August 269-294
 - 13) Mayer, G. P. & Hurst, J. G. (1978) Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. *Endocrinology* **102**, 1036-1042
 - 14) Morrissey, J. J. & Klahr, S. (1983) Dissociation of membrane potential and hormone secretion in bovine parathyroid cells. *The American Physiological Society E* 102-105
 - 15) Patt, H. M. & Luckhardt, A. B. (1942) Relationship of low blood calcium to parathyroid secretion. *Endocrinology* **31**, 384-392
 - 16) Peterson, O. H. (1980) The electrophysiology of gland cells. Academic Press, Inc., London, pp. 253
 - 17) Rasmussen, H. & Goodman, D. B. P. (1977) Relationships between calcium and cyclic nucleotides in cell activation. *Physiol. Rev.*, **57**, 421-509
 - 18) Sand, O., Ozawa, S. & Hone, K. (1981) Electrophysiology of cultured parathyroid cells from the goat. *Acta Physiol. Scand.* **113**, 45-50
 - 19) Sherwood, L. M., Herrman, I. & Bassett, C. A. (1970) Parathyroid hormone secretion in vitro: regulation by calcium and magnesium ions. *Nature (London)* **225**, 1056-1058
 - 20) 品川嘉也(1971)二価イオンの膜電位方程式. 日本生理誌 **33**, 650-653
 - 21) 品川嘉也(1974)膜電位と膜透過係数“続・生体膜と膜透過”中垣正幸編. 化学の領域(増刊) **103**, 43-54

第219回生理学東京談話会

日時：昭和60年6月22日(土) 午後1:30~5:00

場所：日本大学医学部第一講堂

当番幹事：日本大学医学部 第一生理学教室 石川友衛
第二生理学教室 大柴 進

1. 動物の進化に共生菌を想定することの必要性

附田 恵 (東大, 生理)

脊椎動物の諸組織の細胞核には円形と凹凸形とあるが、後者では直截の分裂像が見られ、前者の細胞には鞭毛の見られることもあり、原核生物を想起させる。原核生物はC・H・N化合物、アミノ酸、脂肪酸、糖などのうち何れか一つを合成するが、環境悪化の際には、相互に依存しうる栄養物質をもつ2個体が共生を見出し、鞭毛藻の如き最初の真核生物を生じたと考えられる。次の環境悪化の際には、鞭毛藻は相寄って群体をつくったのであろう。中胚葉のある生物では更に別の鞭毛藻の存在を必要としたらしく、腎、肝、気管、骨などに鞭毛の存在が認められる。繊毛、鞭毛、中心子は類似の構造を示しており、真核生物で中心子ないし鞭毛の現われるのは、環境不良のための行動開始の先触れの感がある。無脊椎動物も植物にも共生菌の例は多いゆえ、脊椎動物にも同様の現象を認めることは可能で、それぞれ別種の微生物から由来した特定機能を営む諸細胞が、相互協調して各器官を構成したと解することができよう。細胞は大型化により代謝時間は延長するので、進化途上では、微生物が先に環境悪化に対処し、次第に複雑な体制を創ったのであろう。既報の如く、進化の軌跡は高等動物になるほど急峻となるので、時間の上からも微生物の共生を考えざるを得ないと思われる。

2. 蝸牛内通電による外耳道への音響反射は生物現象か

村田計一, 森山俊男, 細川 浩 (東京医歯大, 神経生理)

蝸牛内への交流電により、外耳道へ音が放射される現象が報ぜられている。本研究では、この現象の存否、性質を検討した。ウレタン麻醉(1~0.5 g/kg)のモルモットの蝸牛を露出し、第2回転中央階にガラス毛細管電極を刺入して、CMを誘導、または、低い周波数Sの交流を通電した。また、イヤホンで周波数Fの中音域純音を負荷し、外耳道内の音をプローブチューブマイクロホンで誘導しパワースペクトル分布を

FFTで分析した。交流通電中の音刺激による外耳道音のスペクトルには、S, 2S, Fの要素に加えて、 $F \pm S$, および、まれに $F \pm 2S$ の要素が観察され、蝸牛内で周波数Sの音が発生して、刺激音を振幅変調することを示している。側帯波のパワーは通電電流量に比例し、刺激音音圧の上昇と共に増大した。Fが1.5 kHz前後で最も大きく、Fが0.5 kHz以下、4 kHz以上では、側帯波は見られなかった。フロセמיד投与で側帯波が消失し、以後数十分にわたって徐々に回復した。音響性外傷により直ちに側帯波は不可逆的に消失し、心停止約5分で、ほとんど消失し、以後数十分にわたってわずかに観察された。

3. 呼吸リズムを持つ神経活動に見出される高頻度同期波の機能的役割—その定量的スペクトル解析—

加藤総夫, 木村直史, 高野一夫, 福原武彦 (慈恵医大, 第二薬理)

両側迷走、減圧、頸部交感、ならびに頸動脈洞神経を切断した非動化ウサギを呼吸ガス O_2 , CO_2 濃度連続監視下に人工換気により維持し、頸部迷走、舌下ならびに顔面神経、もしくは腎交感および頸部交感神経の遠心性発射活動を導出した。これらの神経活動と、同時に導出した横隔神経活動との間の相互パワースペクトルならびにコヒーレンス解析の結果、横隔神経遠心性発射活動の主成分である80~110Hzの高頻度同期波と同期した共通の成分が、頸部迷走、舌下ならびに顔面神経活動に発現し、腎交感および頸部交感神経活動には存在しないことを確認した。高頻度同期波は呼吸運動に関与する骨格筋を支配する神経活動に固有の成分である可能性がある。横隔、舌下ならびに顔面神経活動の自己パワースペクトルに見出された高頻度同期波のピークはコーシー分布に最も適合したので、そのピーク周波数および面積を最小二乗法によって推定した。ピーク周波数および面積は、換気低下によって有意に増加し、過換気もしくはpentobarbital(4 mg/kg, i. v.)により有意に減少した。ピーク周波数が三神経活動とも平行して遷移したことから、各神経活動に共通の、もしくは相互に同調した高頻度同期波の発

振神経回路の存在が想定された。

4. ラット顎下腺からの Na^+ , K^+ -ATPase の精製過程

栗原琴二, 根本 明, 熱海智子, 上羽隆夫 (城西歯科大, 口腔生理)

ラットの顎下腺の Na^+ , K^+ -ATPase については Schwartz をはじめ当教室の木田および根本らにより報告され, 特に, 本酵素の活性は線条部細胞基底側に高いことが知られている。今回, ラット顎下腺から本酵素の精製を試みたので報告する。

通法により膜画分としてマイクロゾームを得た。これより Na^+ , K^+ -ATPase 以外の夾雑蛋白質を膜から除去するために SDS のインキュベーションを行い処理した。この時, 最も高い Na^+ , K^+ -ATPase 比活性を得る条件は SDS 濃度 0.6 mg/ml, 蛋白質濃度 2 mg/ml, pH 7.5, 20°C, インキュベーション時間 45 分であった。上記条件で得た SDS 処理標品を 10, 15, 22% 蔗糖密度勾配遠心により, 22% 蔗糖画分の沈渣として膜結合型 Na^+ , K^+ -ATPase を得た。本標品の比活性は, 9.09 units/mg protein, また, SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動により 99000 daltons の主バンド, および 45000 daltons の副バンドを示した。そして Octaethylen Glycol Mono-n-dodecyl Ether (C_{12}E_8) を用い本酵素の可溶化を試みた。その結果, 本酵素は, 酵素保護剤として ATP, DTT および Glycerol を加えた場合, 最も低濃度の C_{12}E_8 (0.4 mg/ml) で可溶化された。

5. 視床下部スライスにおける弓状核ニューロンの興奮性に対する神経伝達物質の効果

西原真杉, 貴呂富久子 (横浜市大, 医, 第二生理)

ラットの視床下部弓状核は, 視床下部ホルモンの下垂体門脈血中への分泌のための gating system として機能する部位であると考えられている。卵巣摘除ラットより得た視床下部スライスを用い, 弓状核ニューロンの興奮性に対する γ -アミノ酪酸 (GABA), セロトニン, ノルエピネフリン, およびドーパミンの効果, 自発発火頻度の変化を指標に検討した結果, GABA, セロトニンは主として抑制的に作用し, ドーパミンは約半数のニューロンに対しては無効であったが, 残り

の大部分のニューロンに対しては抑制的に作用し, また, ノルエピネフリンに対しては, 無反応, 抑制, 促進がほぼ同じ割合でみられた。次に, 視床下部スライスを 10 nM エストラジオール-17 β で 1 時間プレインキュベーションし, その効果を調べた。その結果, GABA, セロトニンに対する反応性には変化はみられなかったが, ノルエピネフリン, ドーパミンに対しては抑制的反応を示すニューロンの割合が有意に増加した。このことより, エストロゲンによる LH 分泌抑制効果には, 弓状核ニューロンのノルエピネフリン, ドーパミンに対する感受性の増大が関与していることが示唆された。

6. 破傷風毒素の運動系への作用—批判的総説

高野光司 (Göttingen 大, 病態神経生理)

1. 破傷風毒素は, 脊椎運動ニューロンの興奮性伝達には作用せず, 種々のシナプス後抑制を遮断する (Brooks, Curtis, Eccles, 1957)。これが破傷風における運動高進の原因であるという仮説は, 以後多くの実験者, 総説および教科書の著者の支持を得てきた。

2. 脊髄のシナプス前抑制も, 同毒素により遮断される (Curtis ら, 1973)。

3. 全身性破傷風は, 局所性破傷風の総和である (Habermann, 1973 その他)。

4. 破傷風における運動高進には, ガンマー系は関与しない (Webster, 1967)。

5. 赤筋終板の方が白筋終板より同毒素への感受性が高い (Duchen, Tonge, 1973)。

われわれの実験による批判

1. “低”毒素量でも, 興奮性シナプスも遮断される。

2. 臨床破傷風では, 抑制されないか, むしろ増強するであろう。

3. 臨床破傷風は, 全身性破傷風と局所性破傷風の和である。

4. 5. 実験方法の誤りによる誤った結論。

本講演は, Arthur Nicolaier (1862-1942) により 1885年 Göttingen 大学に呈出された博士論文を記念して彼に捧げる。

第 62 回 日本生理学会大会 特別企画

生理学教育シンポジウム

—生理学の新しい分野への教育的展望—

期 日：昭和60年3月28日
 場 所：久留米大学
 教育委員会：中馬一郎
 委員長

1. 行動科学の教育

大村 裕 (九大・生理)

行動科学は、脳の統合機能によって発現する行動—外部の環境を適切に判断して起こる高次の合目的な行動—を研究する学問である。したがってこれに関する教育、とくに講義は、総合的な神経科学に沿ったものとなる。もともと行動科学とは、心理学のうちの生理心理学に属する。それが最近の神経科学の進展にもなって発展的に行動科学という名に変わったものである。生理心理学は、入力として生体に与えられた刺激と、それに呼応して生じた出力としての行動との因果関係を何らかの手段で説明することを目的とする。すなわち脳の機能を暗箱として、入力と出力との相互相関、いかえると伝達関数を求める学問である。一方、行動科学においては、与えられた刺激が外界からのものであれ、内界由来のものであれ、脳に到達して以来どのようなしくみで行動をひきおこすのかを追求する。つまり、その時脳の活動はどのように変化して運動の司令を発したのだろうか、同時に視床下部や自律系はどのように変化して血圧や尿成分などの循環機能に変化をもたらしたのか、また、内分泌機能においてもどのような変化が起こったか、それによって代謝系や血中のホルモン調節にどのような変化が生じるのだろうか。このように、行動科学とは脳内の生理機能の変化を総合的にとらえ、どのようにして行動が発現したかを追求するものである。つまり暗箱としての脳機能を明らかにしようとするわけである。ある外界からの感覚刺激がきて、それに対応して運動系が働くという外部環境に支配される運動もあれば、摂食行動や性行動などのように外界刺激のみならず内界のホルモンや代謝産物の変化が重要な刺激になって運動系が作動するものもある。いわゆる心の表現、情動行動である。正常状態はもちろん病態生理学的状態にも上記の学問的追求が、その本態を解明する上で重要である。

行動科学はその意味で、医学生が将来、患者に接し治療効果を高める上で極めて切実な課題である。一方、教官側から見ると、このような目的に沿った統合的な講義をするためには、ある程度のチーム編成が必要となる。すなわち一人でカバーできる問題ではなく、しかも高度の学問的レベルの統合的見解を必要とすることが多いから、臨床—基礎の教官数名が一体となって、一つのテーマについて講義をすることが大切でもある。それゆえに、一般的知識をすでに得ている専門四年の学生に、このような講義を与えることが一番効果的であろう。大学によっては特別講義の形をとるといふことも必要と思われる。

合目的な脳の機能の教育には、各方面からの合理的、統合的アプローチが必要であると言えよう。

広重 力 (北大・生理)

行動科学をどう捉えるかによって教育的アプローチも異なると思われる。私たちは間接的ながら、生物リズムの視点からみている。そこで生物リズムとは何か。生物リズム学はどのように行動科学に結びつくかなどについて、2コマ(1コマ100分)の講義を行っている。ついで後期のテーマ実習で行動のリズム性に関する実習を行い、理解を深めることを意図している。

(1) 生物リズム学の位置づけ (講義)

クロードベルナルやキャノンのホメオスタシスに対峙する基本概念として、生体の振動現象(オシレーション)が次第に注目されつつあることを、主に生物リズムの研究史を中心に講ずる。つぎに、生物リズムの代表例として概日リズム(サーカジアンリズム)の基本特性を紹介するが、この際リズムの内因性と外的同調の二面性を強調する。前者は根底で gene 支配に結びつき、後者は生物行動学の内容の多様性に結びつく。すなわち、生物リズム学は一方で分子生物学を、他方では行動科学を指向していることから、両者を止揚する要たりうることを強調している。

(2) 概日リズムのテーマ実習

北大医学部では8週にわたりほぼ60コマ(100時間)を用いて生理学テーマ実習を行っている。この際にも概日リズムに関するテーマを積極的にとりあげている。過去8年間にとりあげた主なテーマの中から2つの例を紹介した。1つは「ヒト深部体温の無拘束長期計測」で学生自身が被験者となり、特製の Handy Logger に5分おきに計測した直腸温を7日間にわたり連続採取した。もう1つは「制限給餌は Zeitgeber たりうるか」というもので、ラットを用いていわゆる T 実験を行ったものであった。

(3) 反省 生物リズム学は行動科学の基礎とはいえ、本シンポジウムの主題からはずれたかもしれない。行動科学の教育にあたっては当然のこととはいえ、まず教官自身が「行動科学とは何か」について共通の理解をもつことが必要と思われる。

2. 臨床生理学・病態生理学の教育

中野昭一(東海大・生理・応用生理)

医学教育における、①生理学系統講義、実習の総時間、カリキュラム項目、②臨床(内科系、外科系)からの生理学教育に対する要望 ③臨床生理学、病態生理学教育(講義、実習)の現状と必要性について、全国の医学部、医科大学などの生理学教授164名(解析率67.0%)および内科系教授280名(解析率41.7%)、外科系教授177名(解析率37.8%)、総計621名(解析率47.3%)のアンケート調査を行い、従来の報告と比較検討した。その結果

1. 系統講義総時間は1971年以来減少を続け今回の調査では平均176.2時間であった。しかし実習総時間はほとんど変わっていない。

2. 生理学系統講義カリキュラム8項目を1971年の調査と比較すると、この14年間で変動があるもののそのパターンには変化がみられず、実習項目も変わっていなかった。

3. 臨床からの生理学教育に対する要望を主カリキュラム項目で見ると、概して植物性機能的な項目が多いのに反し、生理学講義では神経・感覚・一般生理などが多くパターンの異なるっており、1973年の調査に比べその要望度が全体的に低下していた。

4. 臨床、病態生理学の実施状態は、80校中49校(61.2%)で、平均26.8時間行われており、1973年の調査よりも74%増加していた。また、63.2%の大学では

系統講義の中で行われていた。その内容は多岐にわたっていたが、主に症候の病態生理学的なものが多かった。

5. 臨床、病態生理学の必要性については297名中、絶対に必要とするものが、生理で10.9%、内科系22.5%、外科系26.8%であったが、必要とするものまで入れると平均62.5%、あった方がよいまで入れると総平均87.0%にも達しており、必要ないとしたのは297名中13名(4.3%)であった。なお、それらを実施する形式としては、他講座との共同で行うとするものが多く、その時期は臨床系の講義が始まってからとするものが多かった。

以上が、今回のアンケート調査の概略であり、その詳細については改めて報告する。

西山明德(東北大、生理)

東北大学・医学部・応用生理学講座は我国の国立大学では唯一の臨床生理学を教育する講座であるが、この講座の歴代の教授の経歴の特徴、教育の主題、時間数、教育方針などについて述べた。すなわち初代の教授松田幸次郎、二代目の鈴木泰三は、それぞれ内科医、婦人科医の経験を有し、ともに基礎的な生理学の知識を如何に臨床的な事項に展開していくかを教育の中心とした。応用生理の教育は基礎生理学を修得した時期、つまり一学年三学期から二学年二学期まで行われており、講義の総時間数は63時間、実習の実効時間数は約22時間である。教育の主題は、循環、呼吸、血液と体液、内分泌、性と生殖の臨床生理であるが、応用生理の講義は、学生にとって常に魅力ある講義のひとつであった。しかし、討論者はなお基礎医学講座が臨床生理学全般にわたって教育することは困難であるので、各臨床医学講座と密接な連携のもとに行うべきであると結論した。

3. 新しい臨床診断技術に対応するための生理学教育

亘 弘(生理研)

最近の臨床診断学の進歩は目をみはるものがあるが、特に臨床診断に利用される新たな機器(脳波の立体構築装置、デジタルX線撮影装置、X線-CTなどの画像技術をもちいた機器)は物理学・化学および生物学の原理に基づいて情報科学の基礎を駆使したもので、これらが臨床診断のルーチンとして使用されるよ

うになってきている。これらの診断機器を駆使する臨床医師は、当然これらの原理が把握されていなければならない。とくに NMR-CT は量子力学の応用問題そのものであるだけに、物理学の習得には最大の努力が傾注される必要があるだろう。

このような能力を持つ臨床医師の養成に貢献するのは、論理的な生理学教育を与えることである。しかし、単に生理学の教育のみが可能にするものでない。医学進学課程において学生が数学の手法や、情報科学・物理学・化学・生物学の基礎科学を理解していることが必要で、これらの演習や実習が組織的に、総合的にかつ綿密に行われねばならない。さらに基礎医学課程においても記述的な教育内容を減らし、基礎科学に立脚した定性的で、かつ定量的な内容を盛り込んだ教育が必要である。したがって従来の基礎医学の講義実習の内容は教養課程の講義内容をもとに、また最新の臨床医学の進歩を加味して再編成されるべきであるし、また臨床医学課程では基礎医学を加味した臨床医学の教育が必要になるであろう。新しい臨床診断技術といえども日々刻々進歩していくので、このような基礎的な訓練を医学教育の中に浸透すれば、新しい臨床診断技術に対応するための特別な技術教育は必要はないであろう。しかしこれらが実行されるためには教える側に対しても反省が必要であろう。すなわち教養課程教員の最新の医学に対する研修を行う必要がある

し、また基礎医学課程の教員に対しても基礎科学の再研修と現在の臨床医学の動向についての研修が常に行われる必要があるだろう。

これらはすでに先人により指摘されて来た事柄ばかりであるが、生理学の教育者が新たな態勢に対応する医学教育を組織化出来る能力をもっていると信じている。

今井雄介（大阪医大・生理）

新しい技術に対応するための教育とはどういうものか？ これは将来を予想することよりも現時点での反省が役立つ。すなわち過去にどのような学習をした人が現在の新しい技術に対応しているかを考えればよい。技術とは既知の原理から合成されて生まれてくるものである。したがって知識をもっている人というよりは、諸原理を理解し駆使できる人が新しい分野に対応していると見られる。

生理学は実験科学であると共に論証科学でもある。生理学では原理に遡った論理的な教育が可能である。「代謝」と総称される生体内エネルギーの流れの概念は熱力学の2つの原理から導出できること、またその一つの例として膜輸送系の回路モデルを作り統合的に理解できることを示した。今後の教育において論理性を重んずべきことを述べた。

〔追悼〕

故塚原仲晃教授の突然の死を悼む

内 蘭 耕 二



昭和60年8月12日夕刻におこった日航123号機の墜落事故は、日本にかけがえのない脳神経生理学者に非情残酷な死をもたらしました。晴天の霹靂とはいってもおろか、このようなことがあってよいのだろうか、塚原教授を知るたれしもが、われとわが耳を疑ったものでした。

享年51歳、この若さ、この英明さを残して塚原さんは忽然とこの世を去りました。容易に納得し難い死でありました。

日航123号機の乗客名簿の中にツカハラナカアキラの名前があったことを知り、われとわが眼を疑いました。万が一、同名同姓の僥倖をねがいましたが、空しく冷徹な事実は日一日と我々の上のしかかって参りました。

真佐子夫人をはじめ家族の方々、関係教員の方々 노력によって、死の事実が2週間の後に確認されました。

塚原さんは外科医であった御殿父の長男として大阪に生れ、土地の小、中学の教育を受け、昭和27年東大理科2類に入り、駒場の教養過程終了後、本郷の医学部に進みました。4年間の医学部の過程終了後1ヶ年の実地研修を東大病院で終え、医師国家試験に合格

し、医師の免許を獲得しました。インターン終了後直ちにかねて希望の東大脳研究施設の時実利彦教授の大学院学生としてその門下生となりました。

時実教授は筋電図学と脳生理学を日本に確立された先覚者であり、その令名は全国にひびきわたり、東大のみならず全国各地から多数の若い研究者がその周りに翹集しておりました。島津、高橋両東大教授をはじめ、鳥居東邦大教授、本郷筑波大教授、久保田京大教授、同級の中村医歯大教授、河村博士（三菱生物科学研究所）、平尾群大教授、大島博士（東京都神経科学研究所）、酒田博士（同上）、小池博士（同上）、真野博士（同上）等々の俊秀が常に時実先生のまわりにたむろしておりました。若い所では小沢群大教授や宮崎自治医大助教授もそのグループのメンバーであったように思います。このように、当時時実門下では日本の脳生理学研究の中核的人材が続々として養成されておりました。塚原さんはこのグループの中の極めて有力なメンバーの一人でありました。

大学院を終了して当時私が教授をつとめていた医学部第二生理学教室の助手に就任し、独立の研究者としての道を歩き始めました。

助手在職中、ニューヨーク市立医大のブルックス教授の研究室に留学し、当時この助教授であった浅沼宏博士（現ロックフェラ大学教授）との親交が芽生えたようであります。東大では当時私の所の助教授であった伊藤さんがエックルス博士の所で得た新知見や新技術をひっさげて、当時の生理学教室や脳研究施設の若い研究者達の中心となって、活発な研究活動が昼夜兼行、夜を徹して展開されておりました。日本の現代生理学の夜明けであったように思われます。塚原さんはエックルス教授の側近ナンバーワンの伊藤さんを介してエックルス教授の知遇を得ることとなり、シカゴに留学してJAMA時代のエックルス教授のよき共同研究者の一人となりました。

塚原さんは次第に国内国外で頭角を現し、有望な若手脳生理学研究者として矚目されるようになりました。

当時開業したばかりの阪大基礎工学部の大沢文男教

授がある日突然私の教室を来訪され、基礎工の教授として塚原さんの割愛方を要請されました。当時35歳ぐらいの若い助手であった塚原さんをひそかに矚目していた人が医学界以外にもあったことを知り流石はと思った記憶があります。

若すぎはしないかという心配と、経験不足ではないかとの心配がなかった訳ではありませんでしたが、私は助手から教授への塚原さんの2段階昇進を大いに祝福し、大沢教授の割愛要請にこころよく応じました。助手から教授への2階級昇進は当時でも今日でも珍しいものでした。当時の基礎工は開学期もない頃であり、小谷正雄先生と大沢教授のコビデユニークな人材集めが行われておりました。このグループの中に塚原さんが自ら飛込んで行ったことが、その後の塚原さんの大きな飛躍のモメントになったように思います。

基礎工に移った塚原さんはこれまで受けてきた医学的教養を新しい理工学的研究環境に生かし発展させ、有働助教授、坂東助手等のよき協力者に恵まれ、着々と研究成果をあげるに至りました。

もの静かで謙虚、決して目出ちたがるような行動をせず、よく人の話を終りまで聞く人であった塚原さんの突然の死を私は何人にもまして悼むものであります。

最近自らを総括班長として企画立案された「神経回路の可塑性」が採択されるよう、ここ2〜3年塚原さ

んのなされた献身的な努力は感動的でした。今この研究班が発足できなければ、日本の若い脳研究者層はこれまでの努力でつかんだ大きな飛躍の機会をものにするのが出来ないのですと熱っぽく人々を説得して歩きました。

その深い学識、その真摯な人柄、外見からは容易に見え難い情熱をもって、塚原さんは全身全霊をあげて関係者のコンセンサス獲得のために、去年も今年も、暑い真夏の炎天下に日本全国を飛び廻っておりました。

記憶や学習という心理的事象を目に見える形で実証するという試みが、その緒に就いたばかりで、塚原さんは突然昇天してしまいました。

塚原さんは私が所長時代の生理学研究所ではその創設準備時代から重要メンバーとして活躍され、その発足当初から客員教授として多大の貢献をされ、去る7月1日付で名誉教授の称号を授与されました。

岡崎で本格的に開始した塚原さんの研究が村上助手(現阪大講師)を始めとする若い研究者に支えられて、大きな飛躍を遂げようとするそのスタートで、塚原さんは非運の死を遂げました。いたましい限りでいふべき言葉もありません。

阪大基礎工と岡崎の生理研に残された若い研究協力者達によって、塚原さんのやり残した仕事を是非とも完遂してもらいたいものです。

〔海外だより〕

1985年 ヨーロッパ旅行の報告 —生理学会の国際化を思う—

東大・医・第一生理 伊藤正男

こんどの旅行は2つの主な目的がありました。1つは7月1〜6日ブタペストで開かれたハンガリー生理学会50周年記念大会に参加すること、もう1つは7月10、11日パリで行われた国際生理科学連合 IUPS の理事会に出席することでした。ブタペストの会へは日本生理学会の代表として参加するよう常任理事会から依頼されたものです。これらの会で見聞したことをいくつか御報告したいと思筆をとりました。

ハンガリー生理学会 50 周年記念大会

ブタペストの会は日本からは勝木、江橋、宮坂、大塚、栗山、二宮らの諸先生もおいでになっておりすでに様子をきかれた方も多いのではないかと思います。

7月1、2日に6つのシンポジウムを行い、ついで3、4日にハンガリー生理学会の発表(口演149, ポスター234), 5、6日にはまた6つのシンポジウムを行うというやり方でした。シンポジウムは全部英語で行われましたが、学会の口演の大半はマジャー語によるもので、日本の学会にまぎれ込んだアメリカ人が多分感

ずるだろうと思われるような思いをしました。しかしこれらにまじって外国からの参加者の英語の発表ないし講演も行われ、勝木先生やコスチュック教授の発表やクロイッフェルド教授の講演を聞くことが出来ました。私も7月4日に小脳の話をする機会を与えられ、センタゴタイ教授が座長をして下さって大変に嬉しい思いをいたしました。

学会発表の言葉の問題については私がかねてから日本の学会ももう少し英語を取り入れてもよいのではないかと思っていました。今度の会のように国語と英語を混ぜて使うのも一案だと思ったことです。来年の山形の日本生理学会大会では予稿を英語で日誌に出す試みをされるとのことですが、将来英語での口演も大幅に認め、口演を日本語で行うか英語で行うかをプログラムに標示しておけば英語の発表だけをひろって聞いても結構情報が得られるようになるのではないかと思います。東南アジアや印度、韓国、台湾、中国の人々が日本の学会にやってくるも今のままでは何にも判らないので切角近くにいながら誰も来ません。最近流行の「国際化」を本気でいうならこういうことも考えるべきではないかと思えます。国外の大会へ出かけて行って英語で発表するための訓練にもなりましょう。最近外国人を学会講演に招待することが多くなりましたが、来た人が日本の発表は何も聞けず失望して帰るといことも少なくなるのではないのでしょうか。日本の学会で日本語を使わないとは何事かとお叱りをうけるかもしれませんが、発表は英語で行っても場外でのコミュニケーションは日本語でできます。学会で得る情報は後者による比重が大きいことを考えると発表を英語にしても参加者の得る情報量が低下するとは思えません。英語を使うと語学の下手な人にハンディがつくという異論もあるでしょうが、われわれが中学以来英語の勉強に費している時間と労力を考えたら、上手も下手もない筈で、これだけ苦勞して習ったものをもっと使わなければもったいないということにはならないでしょうか。少しく脱線しましたが将来考えてみてもよいことではないかと思えます。

生理学の歴史のシンポジウム

ブタベストの大会のシンポジウムの中に生理学の歴史についてというのがありました。これはハンガリー生理学会会長の Harsing 教授の発案で、ハンガリー、西独、東独、アメリカ、ソ連、中国、ポーランドといった所が参加しました。私は日本の生理学の歴史につ

いて話すよう Harsing 教授から依頼を受け、今まであまり考えたことなかった日本の生理学発展の初期の状況について少しく調べて行って紹介しました。1965年の IUPS 東京大会の時参加者にくばられた「Japanese Physiology: Past and Present」という本があります。チャンドラー、ブルックス教授と小泉博士が日本生理学会の歴史に関する委員会（当時の委員長は故内山孝一教授）と共同して書かれたもので、簡潔に要略よくまとめられております。これと、一昨年出版された「日本生理学教室史、上巻」や内山孝一著「明治前日本生理学史」を通読し、また富田恒男慶大名誉教授の書かれた日本生理学初期の人物像のスケッチ (Foundations of Sensory Science, W. W. Dawson と J. M. Ewoch 編, Springer-Verlag, 151-190, 1984) を読ませていただいたり、若林勲東大名誉教授にお知恵を拝借したりスライドをお借りして出かけました。話したのは概略次のようなことです。

先ず、明治維新以前の鎖国事情について説明した後、明治前の特筆すべき出来ごととして伏屋素狄著の和蘭医話の紹介をしました。当時腎臓は精子と尿のどちらの生産をするのかについて漢方医と蘭方医の間でおこった論争に決着をつけるため切り出した動物の腎臓の動脈、静脈あるいは実質に墨汁を吹込んでからこれをしばった所、透明な水が尿管に出るのを見て蘭方説の正しいことを実験的に示した話がこの中に記載されております。この実験によって1805年の昔に腎臓は血液を濾過して尿を作る機能があるとの結論が出されており、Bowman の尿の濾過説が1842年、Ludwig の濾過再吸収説が1844年に提出されたのに40年近くも先んじていたことになります。この点われわれが大いに誇りとしてよいし、この文献の発掘に貢献された故内山先生の御努力はまことに貴重なものだと思います。

やはり1805年華岡青洲がチヨウセンアサガオの葉から抽出したスコボラミンを主成分とする全身麻酔薬「通仙散」を作り、乳癌などの手術に用いたのはやはり画期的なことです。これまたモートンらの発案になるエーテル麻酔法にやはり40年程も先のことです。

このように貴重な発見や発明がありましたが、組織的な生理学の教育と研究が始ったのは勿論明治維新(1868年)以降のことです。1870年明治政府はドイツ医

学の教育方式を採用することに決め、ドイツ政府に教師の派遣を依頼しました。こうして Müller, Hoffman, Baelz らの内科医とともに Tiegel が来日し、衛生学と生理学を教えました。1886年頃明治政府は5つの帝国大学（東京、京都、九州、東北、北海道）を組織しました。慈恵、慶応の2大私学も前後して創立されました。また、明治政府は多数の青年をヨーロッパ留学生として派遣し、その帰朝をまって外国人教師と次第に交替させて行きました。1902年までに東京大学の教授はすべて日本人により占められ、この頃日本の医学教育、研究体制がほぼ整ったと見る事が出来ます。

明治の初めにヨーロッパに派遣され、帰国後日本の各大学の生理学講座を担当した方々を第一世代の生理学者と呼んでおきます。大沢謙二はじめに天谷千松、石川日出鶴丸、石原誠、佐武安太郎、藤田敏彦、浦本政三郎、生沼曹六らの諸先達がこの第一世代に属されると思います。大沢先生は明治3年18歳でベルリンに派遣され、ヘルムホルツやデュボアレイモンの講義に出席しました。帰国して Tiegel の助手をつとめたあと再び渡欧しました。3年後帰国するや Tiegel の後をついで1882年30歳で東大医学部における最初の日本人教授となりました。

このようにドイツ人教師と第一世代の日本人生理学者の努力により生理学教育が充実するとともに第2世代が育ち、生理学に積極的に貢献するようになりました。この第2世代の生理学者としては加藤元一、永井潜、橋田邦彦、久野 寧らの大先達の名をあげることが出来ます。加藤元一先生は1920年以来提唱された神経伝導の不減衰説により世界にその命名を知られました。橋田先生は日本生理学会の創立に尽力し、1922年その第1回大会を主催し、学会の庶務幹事を務められました。また1923年 J. of Biophysics を創刊されました。この欧文雑誌は2巻で中断され、Japanese J. of medical Sciences の第Ⅲ部に合流しましたが、1950年 Japanese J. of Physiology が創刊されるに至る源流となったものです。久野先生は発汗の生理学という新しい分野を開拓され1934年ロンドンのチャチル社より出版された著書「The Physiology of Human Perspiration」により世界にその名を知られました。

このようにしてみますと1920年から30年頃にかけての第2世代の活躍にはまことに目覚ましいものがありま

した。範囲を広げて生理科学に関係のあるものを拾ってみますと1907年高峰謙吉のアドレナリン抽出、1907年田原 淳による田原結節の発見、1908年池田菊苗の味の素合成、1910年鈴木梅太郎のオリザニン（ビタミンB₁）合成、1911年野口英世の梅毒スピロヘータの純培養、1912年田原良純による、テトロドトキシンの抽出、1916年石原 忍の色盲表、1921年布施玄之助の脳の組織解剖、1921年大森憲大は脚気の病因がビタミンB₁不足によることを発見、というように世界的に広く知られた研究がこの短い期間に続出しているのです。

明治維新以来50年、まだまだ幼稚な大正時代の日本の研究環境でどうしてこのようにオリジナリティの高い研究が続出したのでしょうか。このことは科学の進歩と社会事情との間の密接な関係を示唆するものとして深く考えてみる必要があるように思います。そしてさらに、その後昭和に入るとそのようなオリジナリティの高い研究がはたと止まってしまったように見えるのは何故でしょうか。1つには軍国主義の台頭が影響したことは否めないと思いますが果してそれだけでしょうか。私が漠然とながら感ずるのは第2世代の活躍は第1世代の努力で西洋から移しつがれた接木の開花であって、それ自身大地に充分根を下したものではなかったのではないかという不安です。しかしそれは戦争が起こらずにあのまま平和に昭和の時代がつづいた時果して日本の生理学ないし自然科学がどんな発展をしたかどうかという一種の思考実験になってしまいます。

戦後の歴史は明治の第2世代からの繰返して始まったように思えます。国内ですでに研究者として育った人々が広く海外へと出かけて行き、帰国しては新しい研究室を確立して行きました。そして戦後40年たって、この戦後の体験を共有する世代もそろそろ終わりに近づいたようです。そこで改めて気になります。さて、次の世代はちゃんと育てて来ているだろうか。戦争の脅威は別としても、生理学自身のあまりな細分化、それに加えて他の分野に比して技術革新が必ずしも生理学の要求に答えていないなど難しい問題がおこってきているのは事実です。しかしそういういわば外的条件のほかに、戦後の世代の活躍が一種の接木ではなかったかどうか、そういう内的条件の有無が次の世代の活躍如何によって評価されるだろうという、そんな

な時期がやってきたようですね。

こんな話をして、「これからの生理学の進路を考える上で歴史に学ぶことは大きい」としめくくりました。後でソ連のアドリアノフ教授がやってきてソ連についても全く同じだという感じがすると云っていました。副座長をつとめた UCLA の Sonnenschein 教授はシンポジウムの総括として、1) 生理学の発展が政治や時には宗教にも大きな影響をうけてきたことがよく判った、2) 専門の細分化により生理学が多くの派に分かれ大もとの力を弱くしている現状について認識を新たにしたり、3) 各国とも生理学の歴史がかなり育ってきて、自分のルーツを求める気持ちが高まっていることを痛感した、と述べました。同教授はあとで、かつて1950年コペンハーゲンでの第18回 IUPS 大会で久野教授に初めておめにかかった時の感激を語り、その時いただいた JJP の創刊号をいまでも大事にしているといっていました。このシンポジウムにおける他の国の発表については紹介をはぶきますが、シンポジウムの記録を出版する計画があることを付記しておきます。

バンクーバー IUPS 大会のプログラム

IUPS 理事会の議事の1つは1986年のバンクーバー大会のプログラムを承認することででした。マクレンアン教授を委員長として14名の国際委員が地元の委員と協力して作った案が提出され承認されました。シンポジウムは全部で114組まれておりますがシドニー大会の時のようにいくつかをまとめてシリーズにしてあり、計32のシリーズが編成されています。例えば運動系の神経制御という題で5つ、感覚情報処理で5つ、発生・可塑性で5つ、高次神経機能で5つといった具合で、殆んどが5つかそれ以下ですが、腎生理のシンポジウムが8つもあるのが目につきます。招待講演は60企画されていますが今回は神経生理関係の講演が少いのが目立ちます。

前回のシドニー大会のプログラム委員会に参加して日本人の参加という点で大変に厳しい思いをしたことを前に報告しました(日生誌43巻6号209-211)。今回は久野 宗教授が参加されて大変に苦心されたことと思います。国際プログラム委員は決して国益代表ではないのでそういう立場の論理は通用しません。ただ地理的分布の平等化という大義名分はありますが、これ

を訴える国は多く、日本だけのことではありません。そのようなわけで、プログラムの内容は参加者との比率などからみると日本にとっては何時もかなりきびしいものになります。因みにバンクーバー大会の招待講演者の国別をみますと、米18、カナダ8、英6、西独5、ソ連3、オーストラリア3、スイス3、スウェーデン3、中国2、日本2、オランダ1、デンマーク1、フランス1、ブラジル1、ハンガリー1、チェコスロバキア1となっております。シンポジウムは1つに正副2人の座長が付きますが、正座長の国別は米34、英18、カナダ16、スウェーデン10、スイス6、フランス6、デンマーク4、オーストラリア4、日本2、イスラエル2、オランダ2、ベルギー2、ノルウェー1、ハンガリー1となります。副座長はカナダ82、米20、英2、日本1、フランス1、ソ連1、オーストラリア1、ニュージーランド1、デンマーク1、ノルウェー1、ベルギー1となっています。

副座長は主催国から出るのが普通ですから比較の対象にならないとして招待講演者と正座長の合計数を国別に総数174のパーセントで示しますと、米30%、英14%、加14%、スウェーデン7%、スイス5%、フランス4%、オーストラリア4%、西独3%、デンマーク3%について日本は10位の2%にしかありません。11位以下はソ連、中国、オランダ、ブラジル、ハンガリー、チェコスロバキア、イスラエル、ベルギー、ノルウェーの9ヶ国が占めています。

こういう数字をわざわざあげるのは決してナショナリスティックな気持ちからではありません。参加者の数が学会分担金の額に比べて不合理だというような議論をするつもりでもありませんが、やはり日本人は言葉の点や地味で遠慮がちな国民性のために随分と損をしているという気持ちは否定できません。上述のように明治以来3つの大きな世代を経て新しい次の世代に移行しようとする時、何時までもこういうハンデを引ずってよいのかと心配になります。本当の「国際化」にはこういうハンデを克服する努力が一番大切なのではないかと思うのですが、そのための方策は如何でしょうか。

News in the Physiological Sciences (NIPS) の創刊について

IUPS と米国生理学会の共同出版の形で標記の雑誌

が出ることになりました。隔月刊で毎号40頁位のものになる予定で、シュミットニールセン現 IUPS 会長が編集長となって準備を進めています。創刊号は来年1月発刊の予定です。この雑誌の件もまた今回の IUPS 理事会の重要議題の1つでした。

この雑誌はマガジ的なもので生理科学全般にわたるわかりやすい論説やニュースを掲載することになっています。Nature の生理学版ないしは Trends in Neuroscience のようなものとお考えいただければよいということです。広く各国からの寄稿が得られるよう、編集長からの強い要望がありました。日本の生理学の伝統にはかねて敬意を払っているので是非ニュースや論説を多く送ってほしいとの依頼がありました。値段は年75ドルの予定ですが、学会でまとめて一括購入すると値引される可能性もあるようです。

NIPS の発刊については IUPS 理事会の中でもかなり異論のあったところですが、IUPS を有効に機能させるにはこういうオピニオンリーダー的な雑誌の存在は大きな意味があると思います。生理学は長い伝統の上にいささか安住してきて、今ディスプレイの細分化による母体の弱体化と、隣接する他領域の拡大という2つの事態に遭遇して苦慮しております。この雑誌がそういう困難に対処するための力になればと思います。

[会報]

第85回 JJP 編集委員会議事録

日時：昭和60年5月18日(土) 2:00 p.m.~4:00 p.m.

場所：日本生理学会事務室

出席者：星委員長、大村、額額、酒井、佐藤、中山、広重、本田
各委員および近江、高橋 (JJP 編集事務局)

1. 前回議事録について
原案どおり承認された。
2. 論文審査
各委員より審査状況の報告ならびに説明があり、第35巻2~4号掲載論文を確認した。
3. JJP アンケート調査の取り扱いと JJP のありかたについて
アンケートに寄せられた意見のうち、特に多かったものについての検討がなされた。アンケート調査の結

果については、中山委員がまとめて日誌へ発表することとした。また、Technical Note の新設については具体化の方向で検討することとし、次回の委員会に案を持ち寄ることとした。

かつて Trends in Neuroscience の編集に加わっていて日本からの寄稿がなかなか得られないのに苦慮したことがあります。編集部からは数十名の方に執筆依頼状が出されたのですが、実際に掲載されているのは数編に過ぎません。これは上に述べた国際会議における招待講演者や座長の問題とひどく共通した問題のように思われてなりません。NIPS に日本からどんどん論説が出るような風潮になれば当然招待講演者や座長も増えるのではないかと思ったりします。これは多分私の独断に過ぎないことかもしれませんが、NIPS が日本の国際化の一つの試金石としての意味をもつ可能性は充分にあるかと思います。何卒皆様の応援をお願いいたします。

おわりに

外国旅行をすると普段とはまた違った角度から世界の中の日本の立場を考えさせられる数々の機会に遭遇します。1985年の夏はかくして私にとっては危惧と焦慮の錯綜した旅となりました。報告にかこつけていると耳障りなことを書きつらねたかもしれませんが読者の寛容をお願いいたします。

4. ミニレビュー執筆依頼予定をたて、依頼状を出すこととした。

5. 外国人レフェリーへの謝金について

20 US\$ の International coupon を送ることとした。

6. その他

- 1) アメリカの抄録誌 Current Contents から JJP の発行が遅いとのクレームがあり、遅れの原因が主として印刷所にあるので、学会誌刊行センターから印刷所に厳重に督促することとした。
- 2) 他誌に掲載済みの図を JJP 投稿原稿に使用したいとの著者の申し出について検討し、Original paper では同一の図の使用は認めないこととした。
- 3) C. M. Brooks 氏の原稿を JJP に掲載する案が

出されたが、適当ではないので日生誌で検討してもらおうこととした。

- 4) 中国、ソ連、東欧などの適切な研究機関に JJP を寄贈する件について検討した結果、将来講読に切り換えてもらうことを期待して、暫定的に1年間無償で送ることとし、発刊のつど刊行センターから5冊ずつ事務局へ届けることとした。

次回期日：7月20日(土) 生理学会事務室にて開催
予定

昭和60年度 第1回日本生理学会教育委員会議事録

日 時：昭和60年7月27日(土)午後1時

場 所：岡崎市 生理学研究所

出席者：中馬一郎 (阪大)、中野昭一 (東海大)、熊田 衛 (筑波大)、村上元彦 (慶応大)、広重 力 (北大)、西山明德 (東北大)、本間三郎 (千葉大)、入来正躬 (山梨医大)、富田忠雄 (名大)、松尾 理 (近畿大)、山下 博 (産業医大)、志賀 健 (愛媛大)、前川杏二 (自治医大)、鳥居鎮夫 (東邦大)

欠席者：大村 裕 (九大)、神野耕太郎 (東京医歯大)

1. 前回議事録を確認した。
2. 学習用スライドについて、西山委員より小委員会の結論としてスライドは利用度が不明だから中止し、むしろビデオが好ましいとするという報告があった。
3. 学習用ビデオについて、本間委員より60年度文部省科研費で制作費用を申請したが、採択されなかったと報告があり、来年度も2件(代表者はそれぞれ中馬一郎、本間三郎)申請することになった。
4. 第63回日本生理学会大会の教育シンポジウムの

テーマとして、「生理学実習の新しい試み」が提案され、中馬、松尾、富田委員が準備委員としてアンケートにより各大学の実体調査を始めることになった。

5. 国際生理科学連合に教材を展示するかどうかについて、次回までに中馬委員長が大村委員と相談して素案を考えることになった。

6. Henatsch 教授講演会は、生理学会教育委員会の主催とし、12月上旬の土曜日午後2～3時、赤門学生会館の予定、なお同日午前中に次回委員会を開く。

〔お知らせ〕

山田科学振興財団派遣援助申込要領

援助の趣旨

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

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

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

援助金

イ. 本年度の総額 来日援助と併せて5,000万円の予定

ロ. 渡航費, 滞在中の国内旅費, 滞在費等

申込手続

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

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

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

記載上の注意

イ. 黒インクで明瞭に記入して下さい。

ロ. 紙面不足のときには, 同型同大の別紙で追加して下さい。

ハ. 外国人名は, フルネームを活字体で書き, 読みかたをフリガナでお示し下さい。邦人名にはフリガナを付けて下さい。

ニ. 申込書第1頁欄外の脚注には記入しないで下さい。

申込期限

イ. 短期間派遣

出発予定日より4ヵ月以前の月の15日

(例: 10月に出発予定のときは6月15日が締切り期日に当る)

ロ. 長期間派遣

昭和60年11月30日(昭和61年4月1日～昭和62年3月31日に出発予定の方)

選考方法

選考委員によって選考のうえ, 理事会が決定します。

選考結果の通知

申込者にあてて通知します。

援助金の贈呈

適時贈呈します。

申込書送付先及び連絡先

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

〒544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号

ロート製薬株式会社内

電話 大阪(06)758局1231

ロート製薬株式会社呼出

付

イ. 援助金の使途を変更するときには, 予め本財団の承諾を得て下さい。

ロ. 申込者には, 援助による成果について報告書の提出を求めます。

ハ. 成果について刊行する場合には, 本財団の援助による旨書き添え, その別刷2部をお分け下さい。

ニ. ご提出いただきました申込書は, 返却いたしません。

山田科学振興財団来日援助申込要領

援助の趣旨

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

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

援助金

イ. 本年度の総額 派遣援助と併せて5,000万円の予定

ロ. 渡航費, 滞在中の国内旅費, 滞在費等

申込手続

イ. 所定の用紙又はその写しに必要事項を記入する。

ロ. 招へい状, 推せん書, 連絡の往復書信, 来日者業績一覧表, その他申込者において補足説明を要する

と判断される場合は、その説明書を添付する。

ハ. イ. ロ. 共おのおの3部ずつご送付願います。

記載上の注意

イ. 黒インクで明瞭に記入して下さい。

ロ. 紙面不足のときは、同型同大の別紙で追加して下さい。

ハ. 外国人名は、フルネームを活字体で書き、読みかたをフリガナで示して下さい。邦人名にはフリガナを付けて下さい。

ニ. 申込書第1頁欄外の脚注には記入しないで下さい。

申込期限

昭和60年11月30日（昭和61年4月1日～昭和62年3月31日に来日予定の方）

選考方法

選考委員によって選考のうえ、理事会が決定します。

選考結果の通知

申込者にあてて通知します。

援助金の贈呈

適時贈呈します。

申込書送付先及び連絡先

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

〒544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号

ロート製薬株式会社内

電話 大阪(06)758局1231

ロート製薬株式会社呼出

付

イ. 援助金の使途を変更するときには、予め本財団の承諾を得て下さい。

ロ. 申込者及び来日者には、援助による成果について報告書の提出を求めます。

ハ. 成果について刊行する場合には、本財団の援助による旨書き添え、その別刷2部をお分け下さい。

ニ. ご提出いただきました申込書は、返却いたしません。

日本生理学会前当番幹事 京都大学名誉教授 田村喜弘君
は、昭和60年9月6日ご逝去されました。ここに謹んで哀悼の
意を表します。

日本生理学会会費払込みのお願い

昭和60年度会費6,000円をお払込み頂きたくお願いいたします。本年度会費未納の方には、振替用紙を添付してあります。図書館、研究所等団体の60年度購読料は8,000円です。なおJ. J. P. 購読料の払込みは窓口が日本学会事務センターです。お間違いのないよう、お願いいたします。

日本生理学会

〒113 東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル

電話(03)815-1624

振替口座東京 3-86430

〔編集後記〕

秋深く、研究並びに教育に最も充実した日々を送っておられることと思います。10号をお届けしますが、本号の編集作業は悲しみに満ちたものでありました。編集後記の執筆をしている間にも、評議員 横浜市立大学名誉教授 小川義雄先生の訃報が知らされました。やり切れない感慨に沈み、深く哀悼を捧げます。

さて、本号の内容も、田崎一二先生の特別寄稿をはじめとして、パラリアティに富んだものになり、御協力の皆様にお礼申し上げる次第であります。

本号を手にされた頃は、第63回日本生理学会大会の参加申込み、発表申込等を終(昭和60年11月11日)り、研究の最後の追込みに入っておられることでしょう。今回の大会は、予稿集無しの日生誌大会号の刊行ということで、日生誌編集委員会としても特別気を使っています。昭和61年1月11日(土)締切の英文抄録(D-1, D-2, D-3)が山形大学医学部生理学教室の大会事務局に確実に送られることが望まれます。原稿の整理、印刷所への発送、印刷、校正等予定通りのスケジュールがスムーズに消化されるよう折っています。

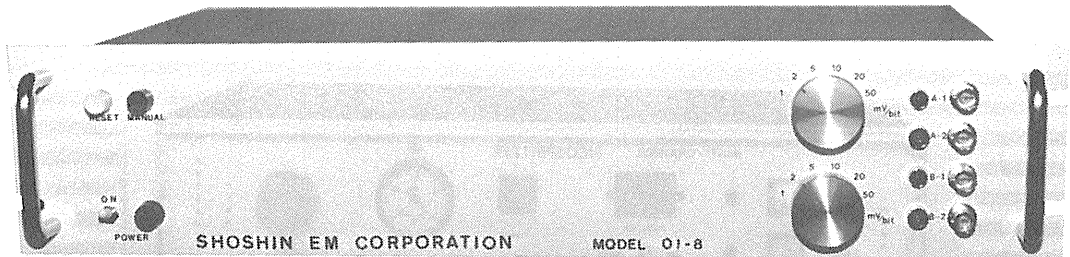
(酒井敏夫)

— 編 集 委 員 —

酒 井 敏 夫(幹 事)	林 秀 生	真 野 範 一
登 坂 恒 夫	中 村 嘉 男	平 野 修 助
黒 島 晨 汎(北海道)	西 山 明 徳(東 北)	本 間 信 治(関 東)
小 野 武 年(中 部)	藤 本 守(近 畿)	村 上 恵(中・四国)
堀 哲 郎(九 州)		

生理学，薬理学の研究実験に!!

Trigger入力により各種パルス及びファンクションを出力!!



コンピュータースティムレーター OI-8型

¥260,000

既成概念に囚れないシンプルな意匠のコンピュータースティムレーター OI-8型は
外観からは想いもつかない高性能な電気刺激装置です。

特長

- 信頼性の高いマイクロプロセッサ制御
- RS232Cシリアルインターフェースにて外部からの制御可※
- 内部トリガー，外部トリガー，マニュアルトリガーの3つのトリガー入力の完備
- 発生波形はシングルパルス，ダブルパルス，P/4パルスモードを持ち，正弦波，三角波，台形波，ランプ波です。
- 256シーケンスまでの反復出力可能
- 出力最大振幅は $\pm 0.128V$ (1mV/bit) から $\pm 6.4V$ (50mV/bit)
- パルス幅は100マイクロ秒から256秒で可変可能

※ コンピューター，又はCRTディスプレイが必要です。

製造・販売

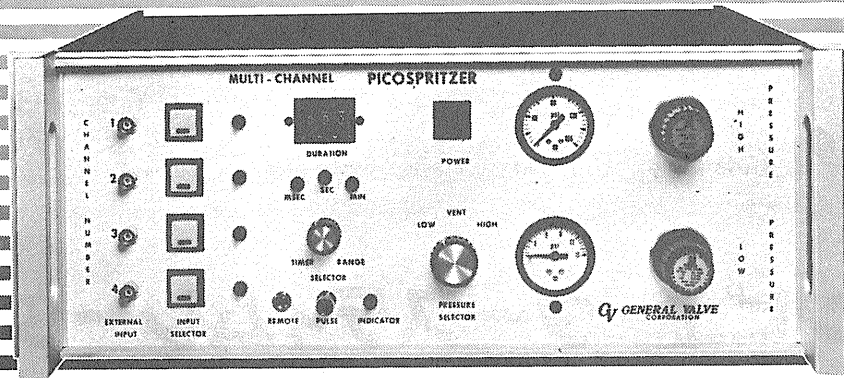


ショーシンEM株式会社

〒444 愛知県岡崎市羽根東町2丁目8番地の5 福樹ビル
TEL. (0564) 54-1231 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気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



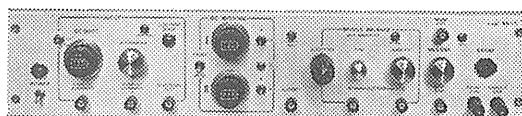
ME-3241

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

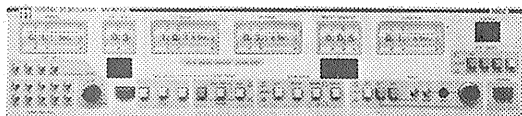


ME-3221

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バッキング 刺激通電機構つき



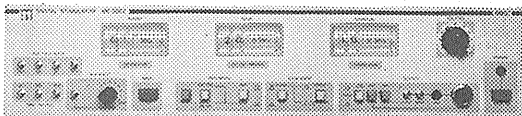
ME-6012

高い精度をもたらすデジタル設定

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

alzet[®] ミニ浸透圧ポンプ

alzet[®]ミニ浸透圧ポンプは、マウス、ラット、イヌ、サル等の実験動物の皮下、あるいは腹腔内に埋め込むことができ、厳密に制御された流量で薬物を体内に連続注入できる小型自動ポンプです。埋め込み後は体液の浸透圧により、一定流量で連続的に動物体内の全身系又は、脳内、脊髄、静脈等の局部へ目的の薬物をデリバリーできる画期的なポンプです。



モデル	2001	2002	2ML1	2ML2	2ML4	
輸液流速 ($\mu\text{ℓ/hr}$ at 37°C)	1	0.5	10	5	2.5	
リザーバー容量 ($\mu\text{ℓ}$)	200	200	2000	2000	2000	
サイズ	長さ (cm)	3.0	3.0	5.1	5.1	5.1
	直径 (cm)	0.7	0.7	1.4	1.4	1.4
総容量 (mℓ)	1.0	1.0	6.5	6.5	6.5	
重量 (g)	1.1	1.1	5.1	5.1	5.1	

日本総代理店

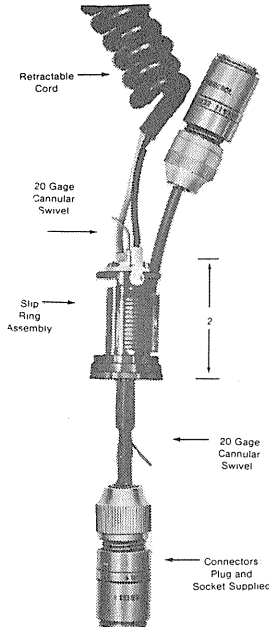
Muromachi

室町機械株式会社

本社 〒103 東京都中央区日本橋室町4丁目3番地 ☎03-241-2444
大阪営業所 〒541 大阪市東区道修町3丁目17 高原ビル ☎06-229-8260

Airflyte Electronics Co.

ELECTRO-CANNULAR SLIP RING



エアーフライト社のカニューラ・スリップ・リングは、動物の脳波を連続的に記録したり、体液を抽出することができ、動物がケージの中で動き回っても、動物に接続されているリード線やプローブはねじれたり、もつれたりすることはありません。このスリップ・リングは、脳波研究、慢性的カニューレーション、EEG記録、リレーション作成、および、これらの関連研究に最適のものです。

●電気的特性 電流：1 μA ~ 1 A / ring
電圧：1 μV ~ 115V / ring
絶縁抵抗：500M Ω 以上 (500V DCの時)

●機械的特性 トルク：
12 circuit assembly is less than 1/2 in-oz.
including 20 gage swivel
寿命：10,000,000回転以上
重量：57グラム以下 (リトラクタブルコードを付けない時)

FOR SMALL ANIMAL ELECTROPHYSIOLOGY

日本総代理店

Muromachi

室町機械株式会社

本社 〒103 東京都中央区日本橋室町4丁目3番地 ☎03-241-2444
大阪営業所 〒541 大阪市東区道修町3丁目17 高原ビル ☎06-229-8260

「ラットの脳を生のまま 薄切します。」

末凍結切片作製装置

マイクロスライサー

DTK-3000

凍結や包埋の操作なしに組織切片が作製できるマイクロスライサーが全自動になりました。

今取り出した脳を試料台に貼りつけるだけで、あとはこのマイクロスライサーDTK-3000におまかせ下さい。素晴らしい切片を作製します。



★ ステッピングモーターの採用により試料台の上昇(5~100 μ m)が自動化され、切片がより正確な厚さで連続的に作製できるようになりました。

★ マイクロスライサーは、手動型(DTK-1000)と半自動型(DTK-2000)があります。

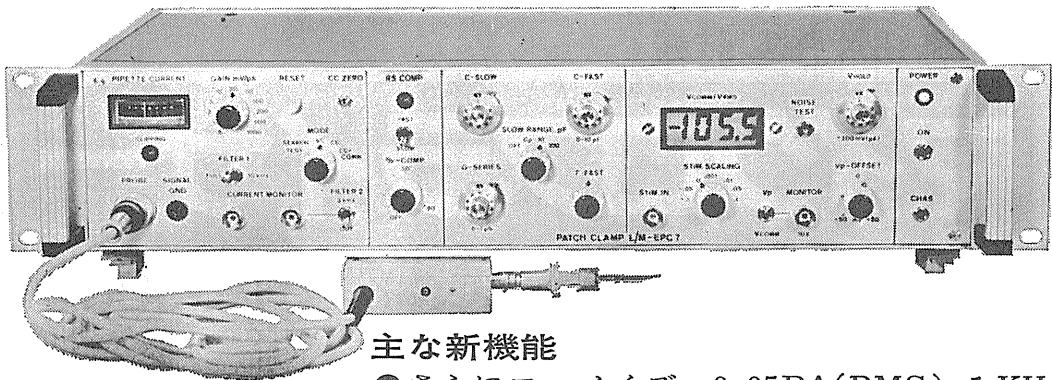
D.S.K 堂阪イーエム

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 F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

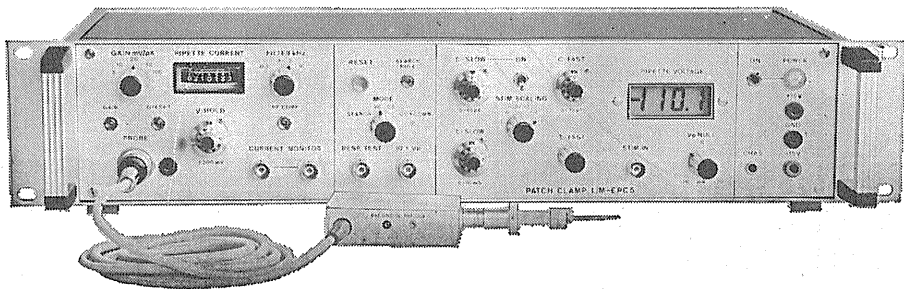
パッチクランプシステム EPC-7



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

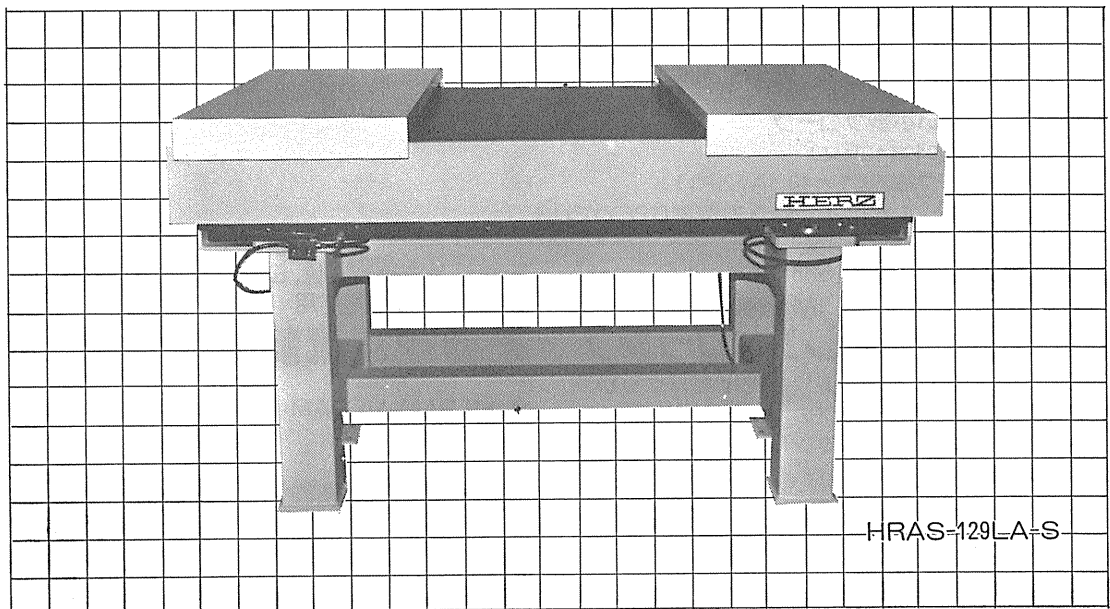
〒461 名古屋市東区葵1丁目25番1号ニッシンビル701
TEL 052(937)7060

HERZ

大形空気ばね式防振台 (微小電極用空気ばね式防振台)

ヘルツ大形空気ばね式防振台は、生理学・薬理学の分野に多く使用されている「微小電極装置」を搭載する為に開発されました。

防振性能はレーザー機器用空気ばね式防振台と全く同一であり性能において変わらず、また操作性についても「搭載盤保護枠」を設け、さらに防振性能を損なわぬよう「肘当台」を具備しております。機器配置による「水平アンバランス」は「自動水平レベルセンサー」により自動的に水平を保ちます。



HRAS-129LA-S

仕様

寸法mm

項目	形式	HRAS-107LA-S	HRAS-129LA-S
固有振動数		約1.7Hz	
防振方式		HERZ空気ばね	
制振方式		オルフィスによるエアードンピング	
搭載盤寸法		1000×700	1200×900
外形寸法		1060×800×750	1260×1000×750
搭載可能重量		200kg	
全体重量		130kg	155kg
付属品		肘当台および保護枠(本体に取付)	
その他		空気源はお客様にてご用意ください。	

ヘルツ工業株式会社

〒252 神奈川県藤沢市遠藤1980
TEL.0466-88-1301(代) FAX.0466-88-3273

差動型エレクトロメータ

Model FD-223

細胞および微小組織間隙におけるイオン (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻) PH等の測定用差動型エレクトロメータです。また2つの独立したプリアンプを備えていますので各プリアンプからの出力により、異なる2点の同時測定も可能です。



- 操作しやすい小型プローブ
- 高入力抵抗(1×10¹⁵Ω)
- 低入力リーク電流(1×10⁻⁴A, 20℃)
- ドリフトシールドによる低入力容量(1PFTYP)

細胞内イオン測定用

イオン・エクステンジャー

●CATIONS

- IE-010..... H⁺
- IE-110..... Na⁺
- IE-120..... Mg⁺⁺
- IE-190..... K⁺
- IE-202..... Ca⁺⁺

●ANIONS

- IE-170..... Cl⁻
- IE-310..... HCO₃⁻

上皮細胞の短絡電流 (Short Circuit Current) 測定用

Model DVC-1000

ボルテージ/カレントクランプ

膜電位の変化によって生じる短絡電流を直接測定できるデュアルタイプのボルテージ/カレントクランプで、一つはコントロール用で他方は試験用に使います。

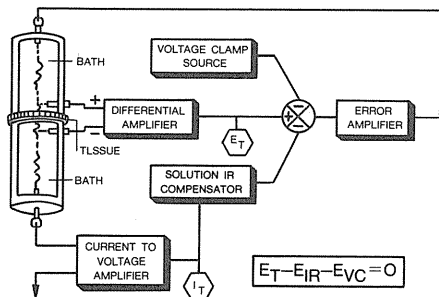
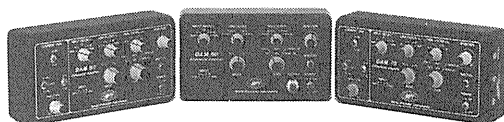


Fig. 1. Operational diagram of voltage clamp device.

細胞外ユニット電位, EEG, ECG, EMG等の生体電気現象測定用

差動型交流前置増幅器

Model DAM-40, DAM-50, DAM-60, DAM-70 DAM-80



DAM Series Amplifiers

- 入力抵抗.....10¹²Ω以上 差動入力
- 入力リーク電流...50pA以下
- 増幅度.....100倍 1000倍 10000倍 (AC)
10倍 100倍 1000倍 (DC)
- 弁別比.....100dB 50/60Hz
80dB 1 KHz
- ノイズレベル(入力換算)
ACアンプ...0.4μVrms(2.0μVp-p), 0.1~100Hz
DCアンプ...30μVp-p, 10KHz

W. P. I. 社
日本総代理店

バイオリサーチセンター株式会社

本社 〒461 名古屋市東区白壁1丁目45番地白壁ビル808号 ☎(052)951-3271
 大阪 〒551 大阪市大正区三軒屋東5丁目6番7号和田ビル305号 ☎(06)552-0301
 東京 〒134 東京都江戸川区東葛西5丁目1番15号第2頼長ビル403号 ☎(03)878-6471

NEC San-ei

936μS

スピードが、グラフックが、
生体信号処理をかえた。



オンラインの多チャンネル生体信号処理を実現した、シグナルプロセッサのベストセラー7T17。その実績と実力のすべてを受け継ぎながら、一段と成長した最新鋭機が7T18です。定評ある処理スピードはさらに向上、実装メモリも1Mバイトにパワーアップして適応領域がグンと拡大しました。きめ細かな画面表示はサーマルプリンタでハードコピーがとれます。生体信号処理用Signal-BASICの特殊コマンドが強化され、優れたフレキシビリティと共に高次の解析をサポートしています。また、ルーチン用として各種のアプリケーションプログラムも用意されていますので、臨床から基礎研究まで幅広い対応が可能です。

多チャンネル高速データ処理装置 シグナルプロセッサ 7T18

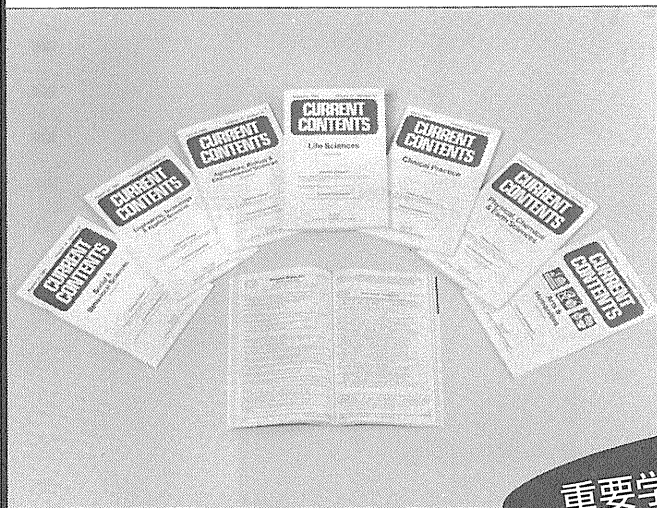
明日の健康と福祉を守る



日本電気三栄

〒160 東京都新宿区大久保1-12-1 ☎03(209)0811(代表)

CURRENT CONTENTS



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

重要学術誌の発行前目次速報

Life Sciences

対象誌数 1,130以上

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

Clinical Practice

対象誌数 810以上

対象分野 アレルギー 麻酔 泌尿 外科
放射学 公衆衛生 予防医学
精神病 物療及びリハビリテー
ション 看護学 産婦人科 内科
核医学 神経 ガン 病理 病
院管理 足病学 眼科 職業病
皮膚学 開業医 耳鼻咽喉科
法医学 肛門 臨床心理 整形
外科 胸部外科 他

- Physical, Chemical & Earth Sciences
- Engineering, Technology & Applied Sciences
- Agriculture, Biology & Environmental Sciences

- Social & Behavioral Sciences

● Address Directory ('86創刊)

- (1) Science and Technology ¥117,300/年
- (2) Social Sciences & Arts Humanities... ¥66,300/年
- (1)、(2)併読は ¥166,000/年となります。

■1986年「円」価格は、版元の都合によって、変更されることがありますので、予めご了承下さい。
■ご注文・お問い合わせは直接本社「代理店業務部」までお願いいたします。

USACO[®]

〈日本指定代理店〉 **ユサコ株式会社**

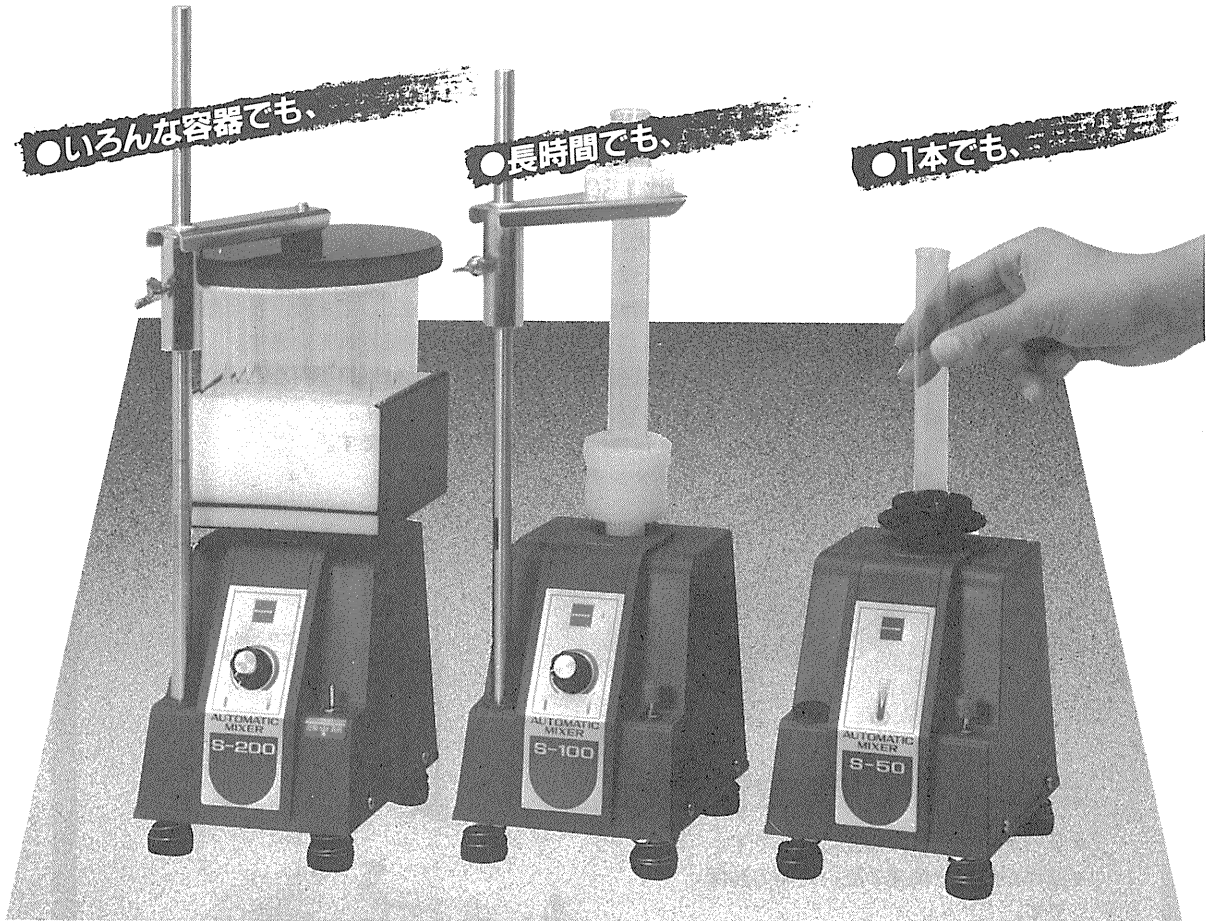
本社 東京都港区新橋1丁目13番12号堤ビル ☎(03)502-6471(代表)
大阪営業所 〒530 大阪市北区堂島1丁目2番2号日昭ビル ☎(06)344-6624(代表)
名古屋営業所 〒461 名古屋市東区榑木町3丁目63番地 ☎(052)931-2601(代表)
筑波営業所 〒300 土浦市富士崎1丁目7番21号和光ビル ☎(0298)23-1773(代表)

科学技術をアシストする

TAI TEC[®]

TAIYO

多目的に使える試験管ミキサー



AUTOMATIC MIXER

S-200 (多目的タイプ)

- 低速から高速まで安定した攪拌威力を発揮
 - 交換できる便利なヘッドアタッチメント
 - Aラック…エッペンドルフ ■Bラック…分光セル
 - Cラック…15φの試験管 ■Dラック…12φの試験管
- 他のサイズ用も製作しています。

S-50 S-100

- 軽いタッチのオートマチック機構
- 手に持たず長時間でもらくらく攪拌
- 独自の傘型偏芯で攪拌力は強力



大洋サービス株式会社

本社 〒101 東京都千代田区神田佐久間町2-11 ☎03 (861)2151代

東京 ☎03 (861)2151代 埼玉 ☎0489(88)8347代 筑波 ☎0298(52)3481代

名古屋 ☎052(762)9611代 大阪 ☎06 (353)6401代 広島 ☎082(291)2058代

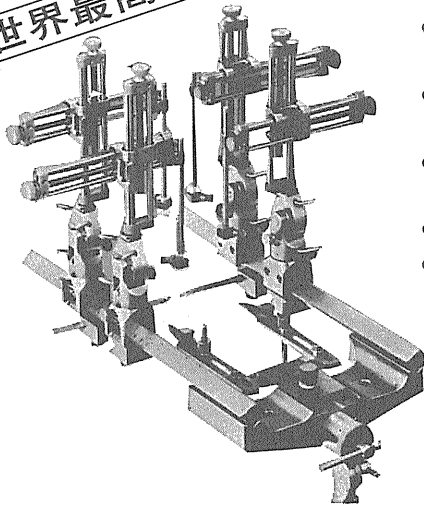
富山 ☎0764(22)4484代

福岡 ☎092(682)1341代

実験動物用ステレオタクシク装置

米国DKI社は、実験動物用脳定位固定装置及び関連機器の製作に関して世界のリーダーシップとしての役割を果たしています。同社のねらいは進歩的な学者に、精巧で信頼できる研究用器械を提供することにあります。これらの装置は現在世界中で数多く使われています。

世界最高級品!!

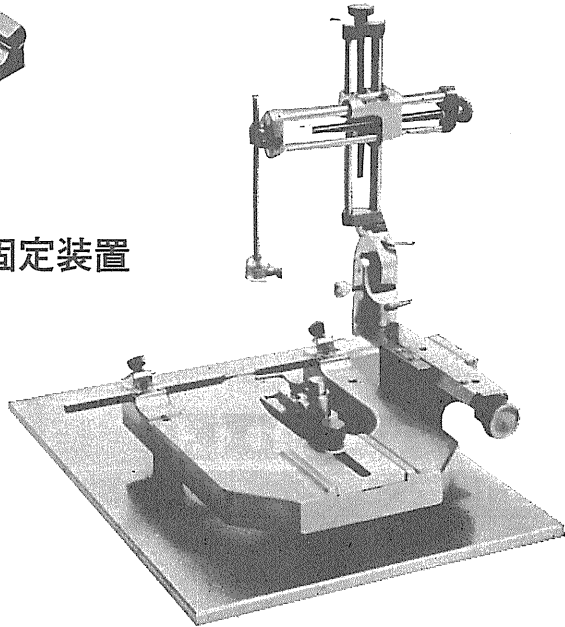


#1504 犬・猿用脳定位固定装置

- 犬、猫、猿、うさぎ用からラット等の小動物にいたるまで附属品の交換で適用できます。
- 素材は特殊合金で精密加工しており、長年酷使しても歪はなく精度は保証されています。
- 電極の位置設定及び復元は従来不可能とされていたほどの正確さでできます。
- 電極挿入の角度調整は自在です。
- メンテナンス・フリーです。

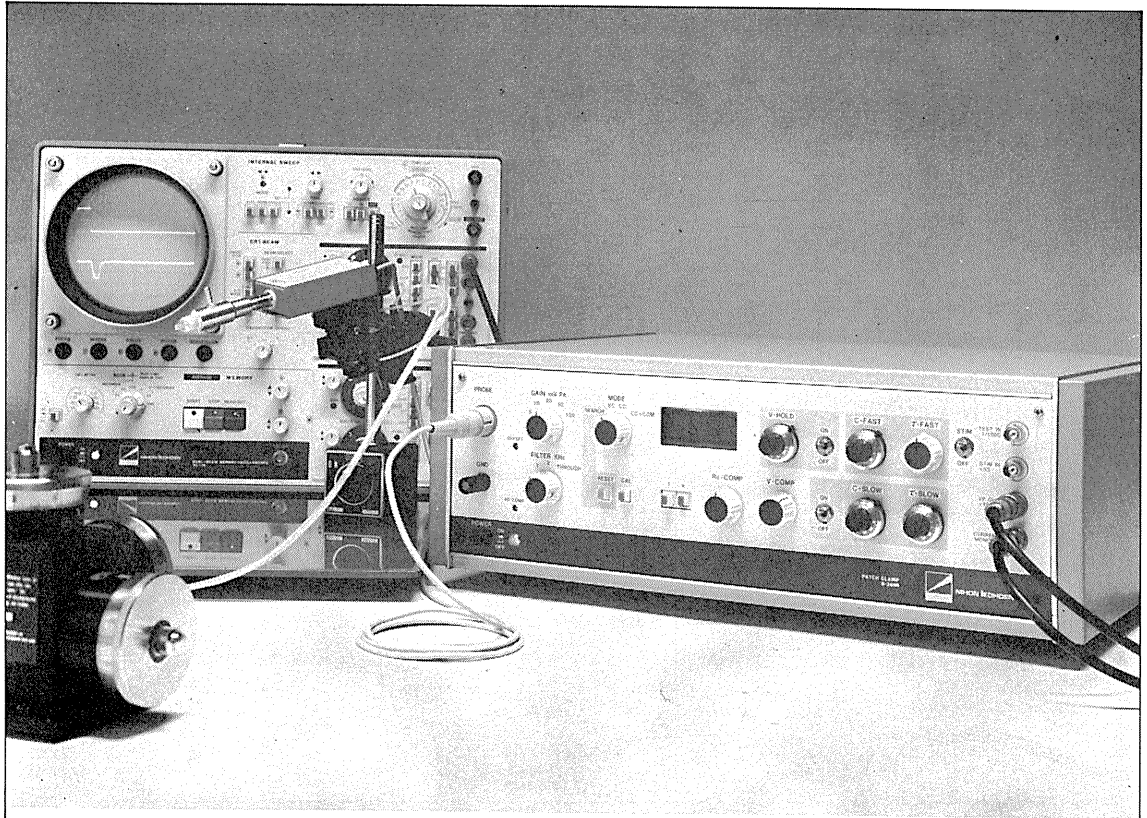
#900 小動物用脳定位固定装置

- ラット、マウスの研究に最適です。
- 操作が簡単で精度の高い万能の装置です。
- エレクトロード・マニプレーターは3方向とも0.1ミリの副尺付です。長年の使用にもマニプレーターにくるい・がたつきはありません。
- フレームの反対側にも別のマニプレーターをつけることもできます。



盟和商事株式会社

大 阪：大阪市西区京町堀1丁目12番14号(天真ビル)
〒550 TEL 代表 (06) 448-3474番
東 京：東京都新宿区西新宿6-12-4(コイトビル)
〒160 TEL 代表 (03) 344-3901番



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) があり、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。

〔定価 40万円〕

エレクトロニクスで病魔に挑戦する



日本光電

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。

東京都新宿区西落合1-31-4 ☎03(953)1181

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 47, No. 10 (1985)

Review

KAWATA, H.: Excitation-contraction coupling in the skeletal muscle and
 the role of external calcium658

Original

HIROSE, T.: Cooperative phenomena in membrane potential of parathyroid cells
 induced by divalent cations673

昭和六十年九月二十日印刷

編集兼
 発行人

酒井敏夫
東京都文京区本郷三丁目三〇一〇
 布地ビル(四層)
 日本生理学会

印刷者
 印刷所

三浦経夫
山形県鶴岡市山王町一四一二四
 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三〇一〇
 布地ビル(四層)

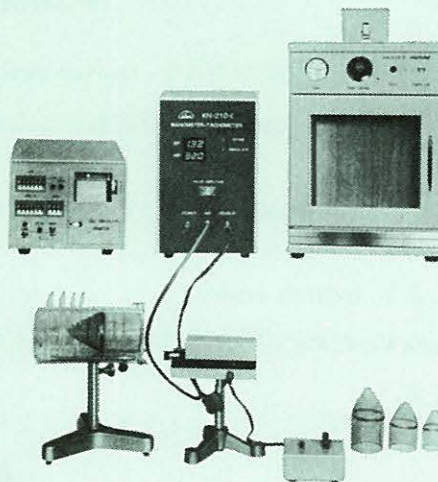
定振電話
 替東八
 価京一五
 三二一
 七八六
 百四三
 円〇四

ラット尾動脈圧・脈拍測定装置 KN-210

非観血的にラットの尾動脈圧を測定するデジタル血圧計です。

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)