

日本

# 生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

47巻

12号

1985

説 総

新島 旭：自律神経系による代謝調節の生理学 ..... 735

原 著

成田和彦：運動神経反復刺激時の微小終板電位頻度に対する Mn の効果 ..... 746

田村 俊：ウシガエル翻転洞房試料におけるサイロキシンの急性陰性変時作用 ..... 756

学会抄録 第18回東北生理談話会 ..... 767

第70回近畿生理学談話会 ..... 776

教育委員会報告 生理学研究所研究会「医学教育と生理学」要旨 ..... 787

会 報 第87回 JJP 編集委員会議事録 ..... 799

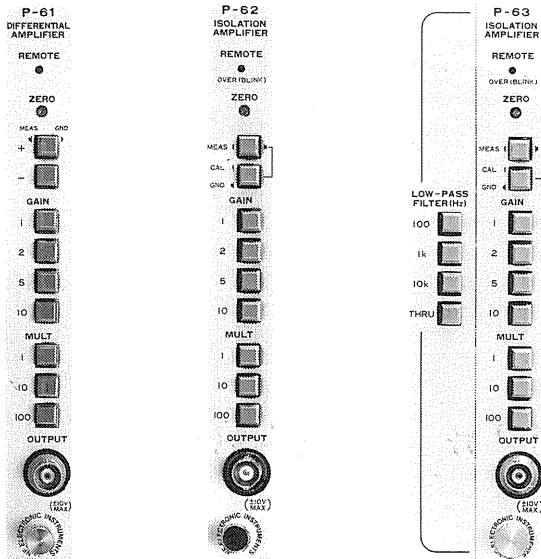
日本学術会議だより 第13期活動計画決まる ..... 799

お知らせ 評議員候補者の推薦について ..... 802

第27回藤原賞受賞候補者ご推薦依頼 ..... 802

日本生理学会会費払込みのお願い ..... 803

日本生理学雑誌第47巻総目次，人名索引 ..... 803



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!

## AMPLIFIERS

品名	型名	仕様・特長	価格
差動アンプ	P-61	●DC~100kHz ●利得1~1000倍 ●同相分除去比120dB以上 ●MS-525に16ch装着可能	¥140,000
アイソレーションアンプ	P-62	●アイソレーション電圧1500Vrms/1分間 ●利得1~1000倍 ●DC~100kHz位相直線特性 ●MS-525に16ch装着可能	¥168,000
	P-63	●アイソレーション電圧5000Vrms/1分間 ●利得1~1000倍 ●DC~100kHz位相直線特性 ●MS-525に8ch装着可能	¥288,000

※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

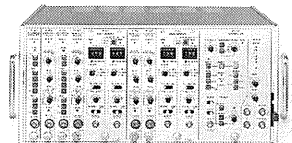
株式会社エヌエフ回路設計ブロック

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

いつでも、ニーズにぴったりシステムです。

マルチチャネルの計測システム

MS-500シリーズ



は、

## 自律神経系による代謝調節の生理学

新 島 旭

(新潟大学医学部生理学第一教室)

**Nervous Regulation of the Metabolism.** Akira NIJIMA (*Department of Physiology, Niigata University School of Medicine, Asahimachi Niigata, 951*)

### はじめに

自律神経系は脳および脊髄に存在する中枢部分とこれより出発して末梢器官に至る末梢部分から成り立っている。末梢自律神経系は中枢から自律神経節に至る節前ニューロン(Preganglionic neuron)と神経節より効果器に至る節後ニューロン(Postganglionic neuron)から成り立っているが、副交感神経系では一般に節前、節後ニューロンともコリン作動性ニューロンであり、交感神経系では節前ニューロンはコリン作動性であり、節後ニューロンはアドレナリン作動性であることが知られている。最近末梢自律神経線維中あるいは神経節細胞中に ATP<sup>7)</sup>あるいは gastrin, VIP, substance P, somatostatin, コレチストキニン (CCK), エンケファリン, 黄体ホルモン放出因子 (LHRH), ボンペンジンなどのポリペプチドが存在するとの報告がみられ、これらの物質と従来の伝達物質との共存の可能性が考えられ、末梢自律神経系の機能についての知識がより複雑に多様化しつつある。1例を挙げると、従来、自律神経は比較的低頻度の発火を示し、最大刺激効果は 20Hz 付近で得られるとされている (Rosenbleuth<sup>44)</sup>, 1932; Hillarp<sup>25)</sup>, 1960) が Anderson, Edwards, Bloom<sup>1)</sup>ら (1982) の報告によると、アトロピンを投与しコリン作動系をブロックしたネコで、Chorda tympani 中に含まれる副交感神経節前線維を 0.5 ミリ秒、20~30 V で 2 Hz 10分間、または 20 Hz 1 秒間のバースト刺激を10秒間隔で与え、総計 1,200 発の刺激により顎下腺副交感神経終末からの VIP 放出量と、VIP 放出による顎下腺血管抵抗の減少を観察したところ、バースト刺激により、より大きな効果が得られ

た。バースト刺激効果は頻度が高いほど大きく、80 Hz で最大効果が得られた。すなわち、VIP の放出には高頻度、バースト状の刺激がより有効であり、放電パターンと放出物質の種類、量との間に関係があることを示唆する。Edwards<sup>17)</sup>によると内臓神経刺激による副腎髄質からのカテコールアミンの放出も同様であるという。さらに興味あることは、Bloom, Edwards ら (1984) の最近の報告で内臓神経 (切断末梢側) 刺激でバースト高頻度刺激が膵グルカゴン、血清中のボンペンジン様免疫活性 (BLI) の上昇あるいはインスリン放出の抑制には有効であるが、心拍、血圧など心臓血管反応では差はみられなかったという。自律神経における規則的あるいは不規則なバースト放電はポリペプチド放出に役割を果たしているのかも知れない。

このように自律神経の臓器支配は多様化を示している。本編では腹部内臓の自律神経支配に重点をおき、その代謝調節機能を中心として最近の研究業績を含めて述べてみたい。

### I. 末梢自律神経の経路

代謝調節に関係の深い腹部自律神経の経路について述べる。

#### 1. 副交感神経

迷走神経腹腔枝と骨盤神経が腹部内臓を支配する。

右頸部迷走神経幹は胸部で食道の背側に変位し、左頸部迷走神経幹は食道の腹側に変位して横隔膜を貫き腹腔に入る。これら前迷走神経幹(腹側)、後迷走神経幹(背側)とも食道神経叢を形成しつつ食道壁を尾側に向けて走り、ラットでは腹側迷走神経幹からは肝臓枝、腹側胃枝が

分岐する。肝臓枝は肝門から肝臓中に入り、肝臓神経叢をつくる。腹側胃枝はおもに胃の前面の壁のなかに分布して腹側胃神経叢をつくる。節後線維は胃の筋腺に分布する。肝臓枝の分岐する付近で細い腹側腹腔枝が分岐する。

背側迷走神経幹からは、背側胃枝と背側腹腔枝が分岐し、前者は胃の後面に分布して神経叢をつくり節後線維は胃の筋、腺に分布する、また細い肝臓枝も分岐するという (Magni と Carbi<sup>21</sup>, 1983). 背側腹腔枝は太く強力な枝で長く延びて腹腔神経叢 (plexus coeliacus) 中に混入して膵臓、腸などの腹部内臓に広く分布して、それぞれの臓器のなかで神経叢をつくり、節後ニューロンに接続する。腸においては迷走神経の支配は小腸と、大腸の横行結腸までである。以上は主としてラットでの所見であるが、ネコ、ウサギなどでは腹側迷走神経幹からの肝臓枝の分岐は明らかではない。前述のごとく左右の頸部迷走神経は食道壁で肝臓枝、腹、背側の胃枝・腹腔枝に分岐する途中で神経叢を形成するが、左右頸部迷走神経からの神経線維の混合は意外に少ない。ラットで左および右頸部迷走神経を切断し末梢側に電気刺激を与え (6V, 1ミリ秒), 肝臓枝, 腹腔胃枝, 背側腹腔枝の切断中枢端より複合活動電位を記録すると, 肝臓枝と腹側胃枝および腹側腹腔枝の複合活動電位は左側頸部迷走神経刺激のときのみ発生し, 右側頸部迷走神経刺激はほとんど効果がない。また, 背側胃枝と背側腹腔枝では右側頸部迷走神経刺激のみが有効であった (図1, 著者原図)。

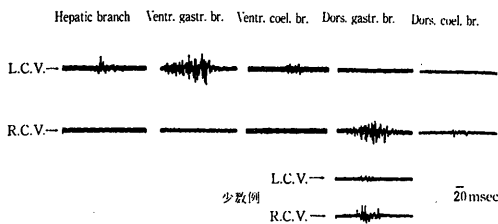


図1 頸部迷走神経電気刺激により腹側迷走神経枝より記録された複合活動電位。(10回 スーパーインポーズ)

- L. C. V. : 左側頸部迷走神経刺激
- R. C. V. : 右側頸部迷走神経刺激

すなわち, ラットでは肝臓, 胃前壁は主として左側迷走神経により, 胃後壁, 膵臓, 腸などは右側迷走神経により支配されている。肝臓枝, 腹側胃枝の節前ニューロンは延髄の左側迷走神経運動核 (DMV) に, 腹腔枝, 背側胃枝のそれは右側迷走神経運動核に主として存在していることが示唆される。電気刺激によって誘発される複合活動電位の振幅は伝導速度 1 m/秒以下の部分が最も振幅が大きく, とくに腹腔枝, 肝臓枝では 5 m/秒以上の成分はほとんどみられない。横隔膜を通過して腹腔に入った迷走神経はほとんど無髄の C 線維で形成されており, 節前線維であっても B 線維はきわめて少数か, ほとんど存在しないものと思われる。Duclaux, Mei<sup>11</sup>)らは迷走神経のあるものは腹腔に入ると髄鞘を失い B 線維より C 線維になることを見出し BC 型と名づけた。

骨盤内臓の神経支配: 第 2~第 4 仙髄 (S<sub>2</sub>~S<sub>4</sub>) から出た節前線維はそれぞれの前根から仙髄神経となって出た後, 骨盤神経 (N. pelvicus) を通り骨盤内諸臓器に達し, そのなかの神経節に終る。節後線維は直接各臓器に分布する。

## 2. 交感神経

大・小内臓神経中の交感神経線維の多くは節前線維で腹腔神経節 (coeliac ganglion), 上下腸間膜神経節 (superior, inferior mesenteric ganglion) に達し, あるいは下腹神経 (hypogastric nerve) を通って下腹神経叢に達し, 節後ニューロンに接続するものもある。例外として, 副腎を支配する節前線維には節後ニューロンがなく, 節前線維が直接副腎髄質細胞を支配する。

## II. 自律神経による代謝調節

自律神経はアドレナリン, ノルアドレナリンおよびインスリン, グルカゴンなどのホルモン分泌を調節することにより, 糖, 蛋白, 脂肪などの代謝調節を行っているが一方, 肝臓, 脂肪組織などの代謝に重要な役割を演じている器官に直接神経支配を行い代謝に影響を与えていることが明らかになっている。

### 1. 膵島と副腎髄質の神経支配

1974年 Woods と Porte<sup>61)</sup>は膵臓ホルモン分泌の神経性調節についての総説を発表し、その重要性を指摘している。

それによると、

① 大部分の脊椎動物において、ランゲルハンス島には豊かな神経支配がみられる。A (グルカゴン分泌) 細胞, B (インスリン分泌) 細胞, D (ソマトスタチン分泌) 細胞はともにアドレナリン性およびコリン性神経線維により支配されている (図2)。最近の報告によると, vasoactive intestinal polipeptide (VIP) を含む神経線維も存在するといわれ<sup>29)</sup>, また迷走神経線維中にソマトスタチンを含有するものがある, という<sup>41)</sup>。ソマトスタチンはインスリンおよびグルカゴン分泌に対し強い抑制作用をもっ

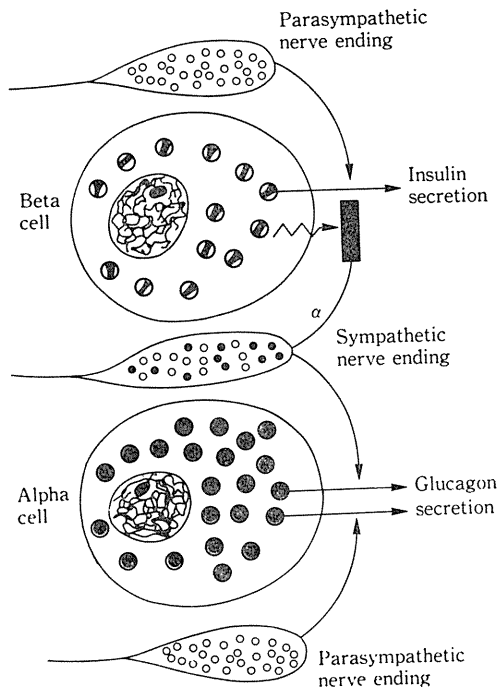


図2 膵臓A細胞およびB細胞の自律神経支配模型図。インスリン分泌は $\alpha$ 受容器の働きにより抑制される。

(Daniel Porte, Jr.: Central factors in the control of insulin and glucagon secretion. Pharmacol. Biochem. and Behav. 3(Suppl. 1): 127-133, 1975 より引用)

ていることが知られている。温血動物においては神経終末は内分泌細胞から10~20 nm 離れており, 放出された伝達物質は拡散して数個の内分泌細胞にはほぼ同等に作用するものと思われる。

② カテコールアミン投与によりインスリン分泌は減少し, グルカゴン分泌は増加する。遮断剤である phentolamine を投与した後はカテコールアミンによる抑制効果はみられない。カテコールアミンによるインスリン分泌抑制作用は $\alpha$ 作用による。phentolamine 投与は血中インスリン濃度 (basal insulin levels) を高める。このことは常時 $\alpha$ 作用によるインスリン分泌抑制機構が働いていることを示唆するものである<sup>42)</sup>。アドレナリン投与によりインスリン分泌は初期には抑制, 後期には促進を起すが, 後期の促進作用は $\beta$ 遮断剤の propranolol 投与により抑制される。交感神経から放出される伝達物質のカテコールアミンには $\alpha$ 作用によるインスリン分泌抑制と,  $\beta$ 作用による促進の二面があることになる<sup>41)54)61)</sup>。

コリン性薬物投与によりインスリン, グルカゴンともに分泌が増すが, この効果はアトロピン投与により遮断される。ムスカリン性受容器によりインスリンおよびグルカゴン分泌の促進が起ることが示唆される。

③ 視床下部外側野 (LHA), 迷走神経運動核, 迷走神経幹などの電気刺激ではインスリン分泌は増強し, 視床下部腹内側核 (VMH), 内臓神経の刺激ではインスリン分泌は減少し, グルカゴン分泌は増加する。迷走神経刺激によるインスリン分泌への効果は血糖値が正常値, あるいはそれ以下の場合にはわずかであるが, 高血糖時には著しい分泌の促進がみられる。すなわち, 血糖値が高い場合, インスリン分泌に対して, 迷走神経活動と血糖の間で相乗効果がみられる。グルカゴン分泌についてはこのような現象はみられない<sup>55)</sup>。

Berthoud<sup>2)</sup>らは phentolamine 注入下で外側野刺激を行なうとより著しいインスリン分泌をみるので, 外側野刺激には副交感神経性のイン

スリン分泌促進効果と交感神経性で  $\alpha$  受容器を介しての抑制効果の両者が混在すると述べている。また腹内側核の破壊では、一般にインスリン分泌の促進が報告される<sup>18)19)21)23)32)56)</sup>。またラ氏島の肥大も観察されている<sup>22)</sup>。外側野の破壊では血中インスリンレベルの低下がみられる<sup>8)19)56)</sup>。

Kita, Nijima, Oomura ら<sup>28)</sup>によるとラットでは腹内側核の刺激により迷走神経腹腔枝の膵臓方向への分枝の遠心性活動の抑制と内臓神経膵臓枝遠心性活動の促進 (50 Hz 以上の刺激) がみられ、外側野刺激ではこれとほぼ反対の効果がみられた。腹内側核の高頻度刺激によるインスリン分泌の低下がよく説明される。新島は血糖値と迷走神経膵臓枝の遠心性活動との関係を調べ、高血糖時には活動の増強がみられると報告している。

④ 脳へのブドウ糖の供給の増えた場合や、食物による味刺激とにおい刺激、食物をみること、なども刺激となりインスリン分泌が増加するが、迷走神経を切断しておくこと、このようなことは起らないという。

以上により膵島からのインスリン分泌は視床下部に存在する高位自律中枢より、脳幹を経て迷走 (副交感)、内臓 (交感) 両神経をへて神経性にも調節されており、自律中枢へは、におい、味、内臓感覚などの入力、他、大脳皮質、辺縁系などの部分からの入力もある。なお、Oomura ら<sup>39)40)</sup>により腹内側核にはブドウ糖感受性ニューロン、外側野にはブドウ糖感受性ニューロンの存在が報告されているが、前述のことと関連して血糖モニターとしての役割が考えられ、興味深い。

副腎髄質から分泌されるカテコールアミンとくにアドレナリンは血糖値の上昇、遊離脂肪酸の増加など代謝に大きな役割を果たしている。その上位中枢は視床下部にあり、延髄、脊髄を通して刺激が内臓神経より副腎神経を経て副腎髄質に伝えられカテコールアミン分泌を起す。分泌刺激としては各種ストレスが有効であるが、低血糖あるいは2-デオキシグルコース投

与により分泌促進がみられ血糖調節に関するフィードバック機構の存在が示唆される。

## 2. インスリンとアドレナリン分泌の神経支配

### a. ブドウ糖の効果

迷走神経の電気刺激により膵島からインスリン、グルカゴン分泌が起ることは前述のごとくであるが内臓神経の刺激により副腎髄質からカテコールアミン、主としてアドレナリンの分泌が起ることもよく知られている。迷走神経腹腔枝の膵臓方向への分枝、および内臓神経副腎枝から遠心性活動を記録することにより、インスリン、カテコールアミン分泌に関する血糖と自律神経のかかわりを推測することができる。ウサギで迷走神経膵臓枝あるいは内臓神経副腎枝より遠心性活動を記録しつつ頸動脈より脳側に向けて挿入してあるカテーテルより5%ブドウ糖リンゲル混合液3 mlを注入すると前者では活動の増強、後者では抑制がみられたが、5%マンノースリンゲル液の3 ml注入では両神経とも活動は変化しなかった。次にブドウ糖10 mg/kgを頸動脈に注入すると、わずかではあるが副腎神経活動は抑制される。25 mg/kgの頸動脈内注入でははっきりとした抑制がみられた。しかし同量の頸静脈内注入は無効であった<sup>35)</sup>(図3)。

まだ麻酔下のウサギでレギュラーインスリン (NOVO) を20 U/kg 静注すると、しばらくし

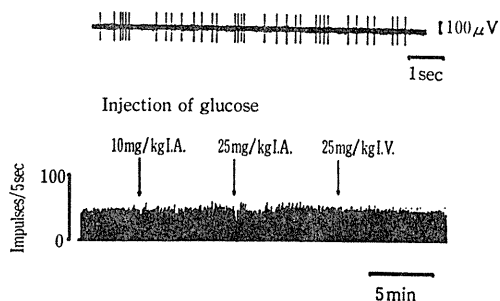


図3 副腎神経フィラメント記録された遠心性単位放電 (上) と、放電頻度に及ぼすブドウ糖液注入効果 (下)。

I. A. : 左側頸動脈内注入  
I. V. : 左側頸静脈内注入

て血糖は低下しはじめ、1時間30分くらいで最低値を示し、その後は徐々に回復する。迷走神経膵臓枝の神経活動は血糖が下がると低下し、血糖が回復するとともにもとのレベルにかえる。一方副腎神経の活動はインスリンによる血糖低下により増強し、血糖の最も低い時期に最高値を示し、血糖値の回復とともに徐々に減少してもとのレベルにかえる<sup>36)</sup>。すなわち副腎神経では血糖値が減少すると活動が増し、迷走神経膵臓枝では血糖が上昇すると活動が盛んになる(図4)。血糖上昇時にはグルカゴン分泌はむ

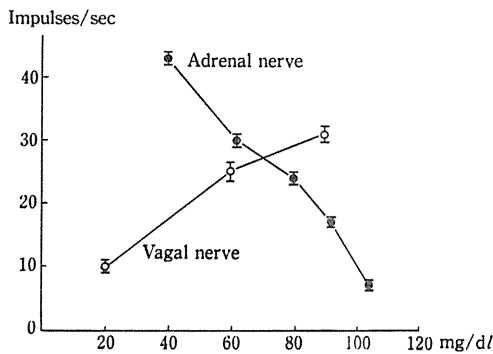


図4 遠心性衝撃頻度と血糖値との関係。縦軸：頻度(インパルス/秒), 横軸：血糖値, 黒丸：副腎神経, 白丸：迷走神経膵臓枝

しろ低下するので、迷走神経膵臓枝の神経活動増加はインスリン分泌の促進に関連した現象であろう。血糖値の変化は視床下部、延髄に存在するグルコース反応性ニューロンなどにより感受されるのであろう。

b. 2-デオキシグルコース(2-DG)の効果

2-DGはブドウ糖類似の構造をもつ物質で解糖過程を阻害し、低血糖性脳症状を起す物質として知られており<sup>30)</sup>、また食欲促進、高血糖を起す働きがある。2-DG投与により副腎神経活動は増強し<sup>34)37)</sup>、迷走神経膵臓枝の活動はかえって低下する(図5)。

c. ブドウ糖、2-DGの副腎神経活動への効果と延髄の役割

正常ラットでブドウ糖 200 mg/kg を静注すると副腎神経活動は速やかに抑制される。注入

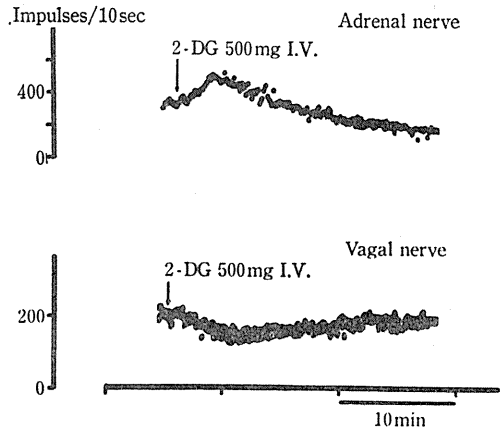


図5 2-DG 静脈内投与の遠心性衝撃頻度への効果(ウサギ)。

上図：副腎神経, 下図：迷走神経膵臓枝(新島)

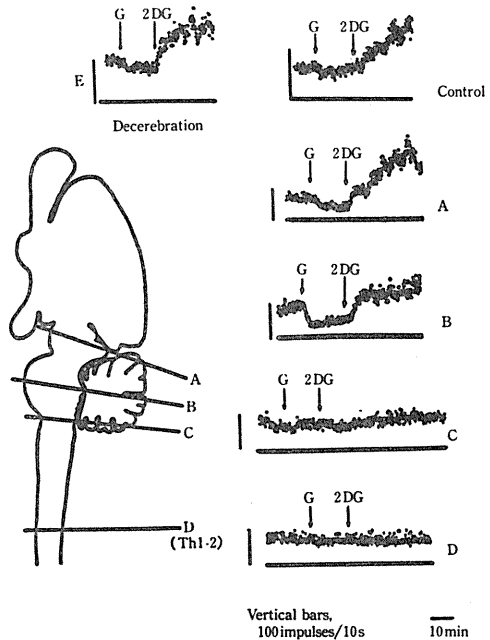


図6 副腎神経活動に及ぼすブドウ糖、2-DG 静注の効果。

A: 除脳, B: 橋中部切断, C: 延髄下端切断, D: 脊髄切断(Th<sub>1-2</sub>), E: 迷走神経切断+除脳

15分後に2-DG 200 mg/kg を静注すると、こんどは速やかな活動の増強が観察される。同様の効果は除脳ラット、橋切断ラット、迷走神経切断ラットではみられるが、延髄下端の切断ラット、脊髄切断ラットではみられない(図6)。

また除脳して、さらに area postrema を破壊したラットでもこれらの物質の静注は無効であった。Nucleus tractus solitarius, あるいは area postrema に存在するブドウ糖反応性ニューロンが、以上の働きに関与しているのであろう。

### 3. グルカゴン分泌の神経性調節

Frohman と Bernardis<sup>20)</sup> は腹内側核の電気刺激により血中グルカゴンレベルの上昇を観察し、井上ら<sup>27)</sup> は同核の破壊によりグルカゴンレベルの低下が起ることを認めている。Bloom と Edwards<sup>4)5)</sup> らは仔ウシほか各種の動物で両側内臓神経を切断して末梢側を10分間頻数刺激したところ、血中グルカゴンの増加とともに血糖値の上昇を観察した。これらの報告はグルカゴン分泌が中枢より自律神経を通じて調節されていることを明らかにしたものである。

### 4. 内臓神経肝臓枝による肝臓内グリコゲン分解とブドウ糖生産

1970年以来 Edwards とその協同研究者は、各種の哺乳動物において内臓神経切断末梢側に頻数刺激を与えると、血中ブドウ糖濃度が上昇し、副腎を除去した動物でも同様の反応がみられるところから、この現象は肝臓を支配する交感神経の直接作用であることを明らかにした<sup>12) 13) 14) 15) 16)</sup>。Shimazu と Amakawa<sup>48) 49)</sup> によるとウサギの内臓神経の刺激により肝臓のグリコゲン分解酵素 phosphorylase と glucose-6-phosphorylase の活性は増大し30秒以内に最高値に達するという。Shimazu, Fukuda, Ban<sup>46)</sup> と Frohman と Bernardis<sup>20)</sup> によると、腹内側核の刺激によっても高血糖をきたし、また Shimazu と Ogasawara<sup>50)</sup> によると、腹内側核刺激により phosphoenolpyruvate carboxylase (gluconeogenic enzyme) 活性の増加、pyruvate kinase (glycolytic enzyme) 活性の低下をきたすという。これらの報告は交感神経活動が直接肝臓に働き、ブドウ糖生産を起すことを示している。内臓神経肝臓枝神経終末から遊離される伝達物質はノルアドレナリンと考えられるが、Shimazu<sup>51)</sup> は  $\alpha$  と  $\beta$  遮断剤が無効で、プロスタグランジン合成阻害剤 indome-

thacin により刺激効果が遮断され、また  $Ca^{2+}$  の拮抗剤 verapamil によっても阻害されるので、刺激効果はプロスタグランジン合成と  $Ca$  イオンの肝細胞への流入によるとしている。

Edwards らの副腎摘出動物での内臓神経刺激実験による血糖値の上昇は交感神経の肝臓への直接作用を示唆するが、なお、脾臓、消化管ホルモンの関与を否定できない。著者はウサギ門脈に沿って走る内臓神経肝臓枝の切断末梢側に頻数刺激を与え、血糖値の速やかな上昇を観察し、内臓神経肝臓枝の肝臓に及ぼす直接作用を確認した (図7)。

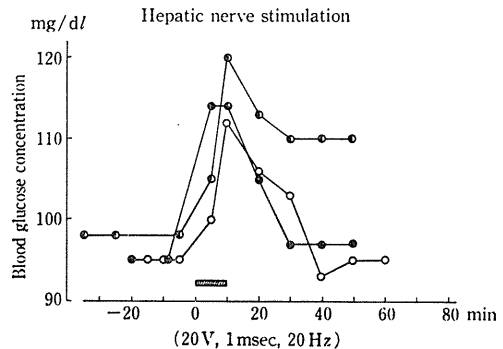


図7 内臓神経肝臓枝の頻数刺激の血糖値への効果。(Nijima, 1979より引用)

ラットで内臓神経肝臓枝から遠心性活動を記録しつつ、ブドウ糖 200 mg/kg を静注すると活動の抑制が観察され 2-DG 200 mg/kg を静注すると促進が観察された。除脳ラットでも効果は同様であった。視床下部、脳幹に存在するブドウ糖反応性ニューロンの働きによるものと思われる。

### 5. 迷走神経による肝臓支配

Shimazu ら<sup>47)</sup> によると視床下部外側野の刺激により血糖は低下し、刺激5分以内にグリコゲン合成酵素 (glycogen synthetase) 活性は上昇するという。迷走神経の直接作用による肝グリコゲン合成促進と血糖低下を示唆する。Szabo ら<sup>57) 58) 59)</sup> によると、ラットで頸動脈より脳に向けて少量のインスリン 500  $\mu$ U/0.1 ml を注入すると2分後から低血糖を起す。迷走神経

切断後の注入では低血糖にはならないので、中枢にはインスリン受容器があり迷走神経を通じて直接肝臓にシグナルを送り、肝臓のグリコゲン合成を促進し、血糖の低下を起すものと思われる。大村<sup>39)40)</sup>によると視床下部外側野にあるブドウ糖感受性ニューロンはインスリン投与により放電頻度の上昇をきたし、腹内側核にあるブドウ糖受容ニューロンはインスリンで活動が抑制されるが、ブドウ糖を与えておいてインスリンを投与すると強い放電をきたすという。Szaboらのインスリン中枢作用とくらべて興味深い。

最近われわれ<sup>62)</sup>はラットで迷走神経肝臓枝の遠心性神経活動を記録観察した。ブドウ糖 200 mg/kg を静注すると迷走神経肝臓枝の遠心性神経活動は徐々に増加し、約15分後最高値に達した後、徐々に減少して約30分後には注入前のレベルに戻った(図8)。最高放電頻度は注入前の約1.5倍であった。また10%ブドウ糖10 mlを十二指腸に注入すると約6分後に遠心性活動の増強が観察された。血糖値と放電頻度との関係を調べると血糖値の上昇に伴い、放電頻度の増大が認められた(図8)。またインスリン4Uの静注後には頻度は徐々に低下し、約50分で注入前の1/3となった。血糖値低下によるものと思われる。糖代謝阻害剤2-DGを100 mg/kg静注した場合にも放電頻度は徐々に低下し、30分後には注入前の約1/2となった。

肝臓枝より遠心性神経活動を記録しつつ頸部で迷走神経を切断した場合、右側切断ではほとんど効果がないが、左側切断によりほとんどの遠心性活動は消失する。

以上の実験から視床下部、脳幹などに存在するブドウ糖反応性ニューロンの働きにより、血糖値の上昇時には迷走神経肝臓枝を通る神経活動の亢進が起り、また血糖下降時には抑制が起り肝臓におけるグリコゲン合成を調節していると考えられる。その経路は左側迷走神経運動核より左側頸部迷走神経を通過することが上記の切断実験とRogerら<sup>49)</sup>、Magniら<sup>31)</sup>によるHRP法により確かめられている。迷走神経な

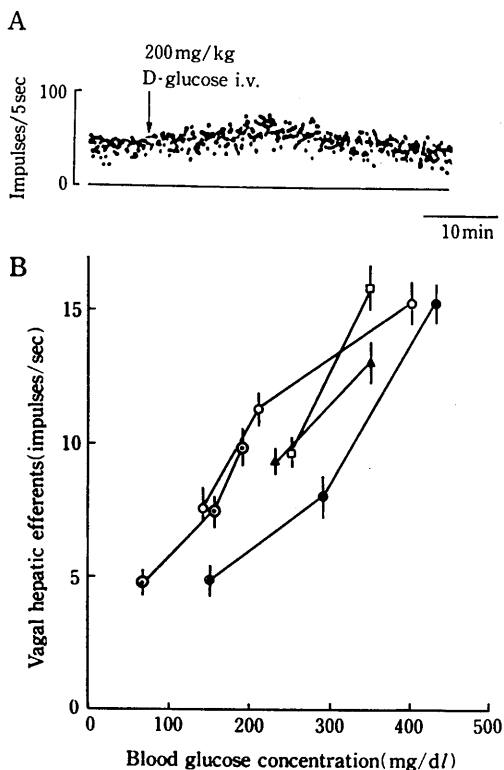


図8 A: グルコース静注の迷走神経肝臓枝遠心性活動への効果(縦軸:活動頻度,横軸:時間). B: 血糖値と迷走神経肝臓枝遠心性活動との関係。(A. Nijima, J. Physiol. 364, 105-112, 1985より引用)

らびに内臓神経肝臓枝の遠心性活動を同時記録しつつブドウ糖を静注した場合、前者では増加、後者では減少が観察され、2-DGではこれと反対の反応がみられた。また除脳ラットでもブドウ糖、2-DGの効果は同様であるので視床下部のブドウ糖反応性ニューロンのみでなく脳幹とくにNucleus tractus solitariusのブドウ糖反応性ニューロンが肝臓支配自律神経活動の調節に関与していることが示唆される。

## 6. 交感神経による脂肪組織の代謝調節

脂肪組織の代謝に神経系が関与しているとの報告はかなり以前からみられる。1934年Hausberger<sup>24)</sup>は成熟マウスを使用して背部褐色脂肪組織(interscapular brown adipose tissue-IBAT)への神経を一部切断しておく、絶食後、神経支配を受けている脂肪組織は縮小す

るが、神経切断を受けた部分では脂肪組織の縮小の程度は少ないことから、神経支配の影響を考察している。1937年 Beznak と Hasch<sup>3)</sup>は飢餓状態のネコの腎臓周囲の脂肪組織からは脂肪が動員されるが、内臓神経を切断しておくとその程度は少ないので脂肪の動員には交感神経系が関与すると述べている。また、1963年 Correll<sup>9)</sup>は *in vitro* の実験で、成熟ウサギの背部褐色脂肪組織の支配神経を電気刺激するとメジウム中の遊離脂肪酸が増加することを観察している。1965年 Hull と Segall<sup>20)</sup>は新生ウサギを使用して寒冷と飢餓刺激が褐色脂肪組織の代謝に与える影響と、神経支配の関係を調べて報告している。それによると、一側の頸部交感神経の切断、あるいは星状神経節切除は同側の頸部褐色脂肪組織の寒冷、飢餓刺激による縮小を抑制する。頸部交感神経の電気刺激は頸部褐色脂肪組織の熱産生を増加し、温度を0.2~0.6℃上昇させる。この反応は交感神経によって起されると述べている。褐色脂肪組織への神経線維は無髄線維であり (Napoletano と Fawcett, 1958<sup>33)</sup>) 神経終末は脂肪細胞に接しているという (Sidman と Fawcett, 1954<sup>52)</sup>)。一方ノルアドレナリンは褐色脂肪組織の熱産性を高め (Damkins と Hull, 1964<sup>10)</sup>)、また褐色脂肪組織中には、大部分は神経線維中と思われるが、多量のノルアドレナリンが存在するという (Sidman, Perkins, Weiner, 1962<sup>53)</sup>)。

これらのことから交感神経からのシグナルは神経終末部よりノルアドレナリンを放出させ、それが褐色脂肪組織細胞に働いて熱産生を高めると説明できよう。

1977年 Seydoux ら<sup>45)</sup>はラットでの *in vitro* 実験で、背部褐色脂肪組織—神経標本を作成し、神経に電気刺激 (0.1~10 Hz) を与えると、酸素の消費と pyridin nucleotide の reduction が起るのを観察した。また 2 Hz 以上の刺激では脂肪細胞は 1 秒の潜伏期の後、脱分極を起すが、2 秒をピークとしてその値は小さくなる。脱分極は酸素消費よりも早期に起るので、酸素消費増加による 2 次的のものではない。酸素消

費の増加は熱産生の増加と関係があるが、pyridin nucleotide の reduction は間接的に adenyle cyclase 系の活性化と、それにつづく脂肪分解の過程に起ることを示唆している。この実験は脂肪細胞レベルでの交感神経による代謝調節を明らかにしたものである。

以上の報告に関連してわれわれ (Nijima, Jeanrenaud ら<sup>38)</sup>)は、ラット背部褐色脂肪組織支配神経を切断し、中枢側よりフィラメントを分離し、遠心神経活動を記録した。正常ラットで観察される自発放電は 5℃の水の皮膚寒冷刺激により急速に増加し、温熱刺激により急速に抑制された (図9)。腹内側核を電氣的に破壊して4~5日を経過したラットでは寒冷あるいは温熱刺激は神経活動に対して無効であった (図10)。また、自発神経活動を観察しつつ腹内側核に直流通電 (1 mA, 30秒) を行なって破壊する

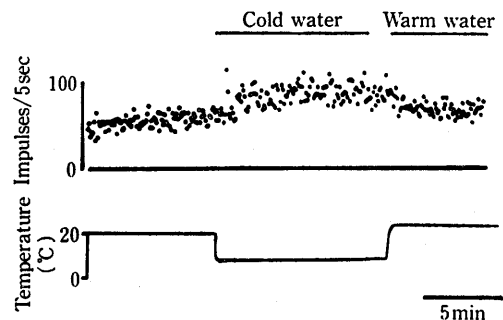


図9 褐色脂肪組織支配神経活動に及ぼす皮膚温度刺激の効果 (ラット)。

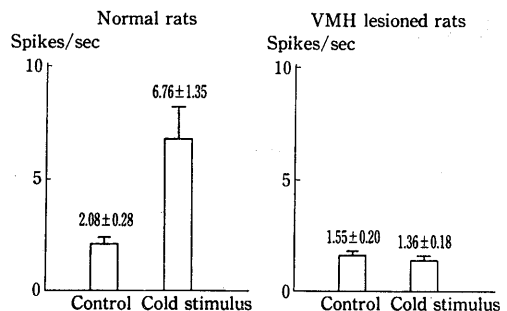


図10 正常および腹内側核破壊ラットの褐色脂肪組織支配神経活動に及ぼす皮膚寒冷刺激の効果。

左図：正常ラット (n=5)、右図：腹内側核破壊後4~7日のラット (n=7)、寒冷刺激：5℃~7℃の冷水

と、通電終了後神経活動は徐々に減少し30分後には通電前のレベルの20%程度となる。以上の実験から腹内側核は褐色脂肪組織に対して tonic に信号を送っており、その信号は皮膚の寒冷あるいは温熱刺激時に急速に増減することにより、非ふるえ熱生産機構に大切な働きをしていることが結論される。

著者の最近の実験ではラット背部褐色脂肪組織支配神経活動はブドウ糖 300 mg/kg の静注で著しく増大するが、マンノース、フルクトース、ガラクトースなどの六単糖は無効であることが観察された。非ふるえ性の摂食性熱生産に対応する現象であろう。

### おわりに

自律神経系の代謝調節機能としては今まで述べたように、甲状腺ホルモン、副腎髄質ホルモンの分泌調節による間接的調節と肝臓への交感神経、迷走神経支配、脂肪組織への交感神経支配などの自律神経によるより直接的な調節が存在する。自律神経中枢に対する各種液性、求心性入力とくに肝臓、小腸のブドウ糖反応性神経からの入力は代謝調節機構に大きく関係しており feed-back 機構を形成している。自律神経による代謝機能の間接的調節の要素としては各種消化管ホルモンの分泌調節も重要であろう。脂肪代謝に関しては交感神経を介する feed-back 系の存在、脂肪組織からの求心系の存在の有無、代謝調節に対する味覚刺激の影響など興味ある問題である。

自律神経の水分代謝調節、循環調節なども大切な主題であるがスペースの関係で省略した。

### 文 献

- 1) Anderson, P. O., Bloom, S. R., Edwards, A. V. & Jahrhult, J. (1982) Effects of stimulation of the chords tympani in bursts on submaxillary responses in the cat. *J. Physiol.* **322**, 469-483
- 2) Berthoud, H., Bereiter, D. A. & Jeanrenaud, B. (1980) Role of the autonomic nervous system in the mediation of LHA electrical stimulation-induced effects on insulinemia and glycemia. *J. Aut. Nerv. Syst.* **2**, 183-198
- 3) Beznak, A. B. L. & Hasch, Z. (1937) The effects of sympathectomy on the fatty deposit in connective tissue. *Quart. J. exp. Physiol.* **27**, 1-15
- 4) Bloom, S. R., Edwards, A. V. & Vaughan, N. J. A. (1973) The role of the sympathetic innervation in the control of plasma glucagon concentration in the calf. *J. Physiol.* **233**, 457-466
- 5) Bloom, S. R. & Edwards, A. V. (1975) The release of pancreatic glucagon and inhibition of insulin in response to stimulation of the sympathetic innervation. *J. Physiol.* **253**, 157-173
- 6) Bloom, R. S., Edwards, A. V. & Chatei, M. A. (1984) Neuroendocrine responses to stimulation of the splanchnic nerves in bursts in the conscious adrenalectomized calf. *J. Physiol.* **346**, 519-531
- 7) Burnstock, G. (1972) Purinergic nerves. *Pharmac. Rev.* **24**, 509-581
- 8) Chlouverakis, C. & Bernardis, L. L. (1972) Ventrolateral hypothalamic lesions in obese hyperglycemic mice (ob/ob). *Diabetologia* **8**, 179-184
- 9) Correll, J. W. (1963) Adipose tissue: ability to respond to nerve stimulation in vitro. *Science* **140**, 387-388
- 10) Dawkins, M. J. R. & Hull, D. (1964) Brown adipose tissue and the response of new-born rabbits to cold. *J. Physiol.* **172**, 216-238
- 11) Duclaux, R., Mei, N. & Ranieri, F. (1976) Conduction velocity along the afferent vagal dendrites: A new type of fibre. *J. Physiol.* **260**, 487-495
- 12) Edwards, A. V. & Silver, M. (1970) The glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves. *J. Physiol.* **211**, 109-124
- 13) Edwards, A. V. (1971) The glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves, sheep, dogs, cats and pigs. *J. Physiol.* **213**, 741-759
- 14) Edwards, A. V. (1972) The sensitivity of the hepatic glycogenolytic mechanism to stimulation of the splanchnic nerves. *J. Physiol.* **220**, 315-334
- 15) Edwards, A. V. (1972) The hyperglycemic response to stimulation of the hepatic sympathetic innervation in the adrenalectomized cats and dogs. *J. Physiol.* **22**, 697-710
- 16) Edwards, A. V. & Silver, M. (1972) Comparison of the hyperglycaemic and glycogenolytic response to catecholamines with those to stimulation of the hepatic sympathetic innervation in dog. *J. Physiol.* **223**, 571-593

- 17) Edwards, A. V. (1982) Adrenal catecholamine output in response to stimulation of the splanchnic nerve in bursts in the conscious calf. *J. Physiol.* **327**, 409-419
- 18) Frohman, L. A. & Bernardis, L. L. (1968) Growth hormone and insulin levels in weanling rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Endocrinology* **82**, 1125-1132
- 19) Frohman, L. A., Bernardis, L. L., Schnatz, J. D. & Burek, L. (1969) Plasma insulin and triglyceride levels after hypothalamic lesions in weanling rats. *Amer. J. Physiol.* **216**, 1496-1501
- 20) Frohman, L. A. & Bernardis, L. L. (1971) Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. *Amer. J. Physiol.* **221**, 1596-1603
- 21) Hales, C. N. & Kennedy, G. C. (1964) Plasma glucose, nonesterified fatty acid and insulin concentration in hypothalamic-hyperphagic rats. *Biochem. J.* **90**, 620-624
- 22) Han, P. W., Yu, Y. K. & Chow, S. L. (1970) Enlarged pancreatic islets of tube-fed hypophysectomized rats bearing hypothalamic lesions. *Amer. J. Physiol.* **218**, 769-771
- 23) Hastvedt, B. E. & Lovo, A. (1972) Correlation between hyperinsulinemia and hyperphagia in rats with ventromedial lesions. *Acta Physiol.* **84**, 29-33
- 24) Hausberger, F. (1934) Über die innervation der Fettorgane. *Zschr. Mikr. anat. Forsch.* **36**, 231-266
- 25) Hillarp, N. A. (1960) Peripheral autonomic mechanisms. in *Handbook of Physiology* sect. 1. Vol. II, ed. by Field J, Magoun, H. W. & Hall, V. E., American Physiological Society, 1960, p 979-1006
- 26) Hull, D. & Segall, M. M. (1965) Sympathetic nervous control of brown adipose tissue and heat production in the new-born rabbit. *J. Physiol.* **181**, 458-467
- 27) Inoue, S., Camptfield, L. A. & Bray, G. A. (1977) Comparison of metabolic alterations in hypothalamic and high fat diet-induced obesity. *Amer. J. Physiol.* **233**, R162-R168
- 28) Kita, H., Niiijima, A., Oomura, Y., Ishizuka, S., Aou, S., Yamabe, K. & Yoshimatsu, H. (1980) Pancreatic nerve response induced by hypothalamic stimulation in rats. *Brain Res. Bull.* **5**, Suppl **4**, 163-168
- 29) Larsson, L. I., Fahrenkrug, J., Schaffalitzky, de Muckadell, O., Sundlwe, F., Hankanson, R. & Rehfield, J. F. (1976) Localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) to central and peripheral neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **73**, 3197-3200
- 30) Laszlo, F., et al (1961) The effect of 2-deoxy-D-glucose infusion on lipid and carbohydrate metabolism in man. *J. Clin. Invest.* **40**
- 31) Magni, F. & Carbi, C. (1983) The afferent and preganglionic parasympathetic innervation of the rat liver, demonstrated by the retrograde transport of horseradish peroxidase. *J. Aut. Nerv. Syst.* **8**, 237-260
- 32) Martin, J. M., Kanijnerdijk, W. & Bouman, P. R. (1974) Insulin and growth hormone secretion in rats with ventromedial hypothalamic lesions maintained on restricted food intake. *Diabetes* **23**, 203-208
- 33) Napoletane, L. & Fawcett, D. J. (1958) The fine structure of brown adipose tissue in the newborn mouse and rat. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 685-692
- 34) Niiijima, A. (1975) The effect of 2-deoxy-S-glucose and D-glucose on the efferent discharge rate of sympathetic nerves. *J. Physiol.* **251**, 231-243
- 35) Niiijima, A. (1975) The effect of glucose on the activity of the adrenal nerve and pancreatic branch of the vagus nerve in the rabbit. *Neurosci. Lett.* **1**, 159-162
- 36) Niiijima, A. (1975) An electrophysiological study on the regulatory mechanism of blood sugar level in the rabbit. *Brain Res.* **87**, 159-199
- 37) Niiijima, A. (1977) Nervous regulatory mechanism of blood glucose levels. in *Food Intake and Chemical Senses*, ed. by Katsuki, Y., Sato, M., Takagi, S. F. & Oomura, Y., University of Tokyo Press, Tokyo
- 38) Niiijima, A., Rohner-Jeanrenaud, F. & Jeanrenaud, B. (1984) Effect of cold stimulation on the efferent discharges of nerves innervating interscapular brown adipose tissue in the rat. in *Thermal Physiology*, ed. by Hales J. R. S., Raven Press, New York, 1984
- 39) Oomura, Y. (1976) Significance of glucose, insulin and free fatty acid on the hypothalamic feeding and satiety neurons. in *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, ed. by Novin, D., Wrywicka, W. & Bray, G. A., Raven Press, New York, 145-157
- 40) Oomura, Y., Oomura, H., Suginori, M., Nakamura, T. & Yamada, Y. (1974) Glucose inhibition on the glucose-sensitive neuron in the rat lateral hypothalamus. *Nature* **247**, 284-286
- 41) Porte, D. Jr. & Robertson, R. P. (1973) Control of insulin secretion by catecholamines, stress and the sympathetic nervous system. *Fed. Proc.* **32**, 1792-1796
- 42) Robertson, R. P. & Porte, D. Jr. (1973) Adrener-

- gic modulation of insulin secretion in man. *Diabetes* **22**, 1-8
- 43) Rogers, R. C. & Herman, G. E.(1983)Central connections of the hepatic branch of the vagus nerve : a horseradish peroxidase histochemical study. *J. Aut. Nerv. Syst.* **7**, 165-174
- 44) Rosenblueth, A.(1932)The chemical mediation of autonomic nervous impulses as evidenced by summation of responses. *Amer. J. Physiol.* **102**, 12-38
- 45) Seydoux, J., Constantinidis, J., Tsacopolus, M. & Girardier, L.(1977) in vitro study of the control of the metabolic activity of brown adipose tissue by the sympathetic nervous system. *J. Physiol(Paris)* **73**, 985-996
- 46) Shimazu, T., Fukuda, A. & Ban, T. (1966) Reciprocal influence of the ventral and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature* **210**, 1178-1179
- 47) Shimazu, T.(1967)Glycogen synthetase activity in liver : regulation by autonomic nerves. *Science* **156**, 1256-1257
- 48) Shimazu, T. & Amakawa, A.(1968)Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system 2. neural control of glycogenolytic enzymes. *Biochem Biophys Acta* **165**, 335-348
- 49) Shimazu, T. & Amakawa, A.(1968)Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system 3. Differential effects of sympathetic nerve stimulation and catecholamines on liver phosphorylase. *Biochem Biophys Acta* **165**, 349-356
- 50) Shimazu, T. & Ogasawara, S.(1975)Effect of hypothalamic stimulation on gluconeogenesis and glycolysis in rat liver. *Amer. J. Physiol.* **228**, 1781-1793
- 51) Shimazu, T. & Usami, M.(1982)Further studies on the mechanism of phosphorylase activation in rabbit liver in response to splanchnic nerve stimulation. *J. Physiol.* **329**, 231-242
- 52) Sidman, R. L. & Fawcett, D. W.(1954) The effect of peripheral nerve section on some metabolic responses of brown adipose tissue in mice. *Anat. Rec.* **118**, 487-508
- 53) Sidman, R. L., Perkins, M. & Weiner, N.(1962) Noradrenaline and adrenaline content of adipose tissues. *Nature(lond)* **193**, 36-37
- 54) Smith, P. H. & Porte, D. Jr.(1976)Neuropharmacology of the pancreatic islets. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* **16**, 269-285
- 55) Smith, P. H., Wool, S. C. & Porte, D. Jr.(1979) Control of the endocrine pancreas by the autonomic nervous system and related neural factors, in *Integrative Functions of the Autonomic Nervous System*, ed. by Brooks C., McC., Kyomi, K., Sato, A., University of Tokyo Press, Tokyo Elsevier/North-Holland Biomedical press, Amsterdam
- 56) Steffens, A. B., Mogenson, G. J. & Stevenson, J. A. F.(1972)Blood glucose, insulin and free fatty acids after stimulation and lesions of the hypothalamus. *Amer. J. Physiol.* **222**, 1446-1452
- 57) Szabo, O. & Szabo, J. A.(1972)Evidence for an insulin-sensitive receptor in the central nervous system. *Amer. J. Physiol.* **223**, 1349-1353
- 58) Szabo, O. & Szabo, J. A.(1975)Neuropharmacological characterization of insulin sensitive CNS glucoregulator. *Amer. J. Physiol.* **229**, 663-668
- 59) Szabo, J. A. & Szabo, O.(1975)Influence of the insulin sensitive central nervous system glucoregulator receptor on hepatic glucose metabolism. *J. Physiol.* **253**, 121-133
- 60) Unvas-Wallensten, K., Efendic, S. & Luft, R. (1978)The occurrence of somatostatin-like immunoreactivity in the vagal nerves. *Acta Physiol. Scand.* **102**, 248-250
- 61) Woods, S. C. & Porte, D. J.(1974)Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol. Rev.* **54**, 597-610
- 62) Nijima, A. (1985) Blood glucose levels modulate efferent activity in the vagal supply to the rat liver. *J. Physiol.* **364**, 105-112

## 運動神経反復刺激時の微小終板電位頻度に対する Mn の効果

成 田 和 彦  
(川崎医科大学第一生理学教室)

**Tetanic potentiation of miniature end-plate potential frequency at frog neuromuscular junction in manganese solutions.** Kazuhiko NARITA  
(Department of Physiology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan)

Using a sciatic nerve-sartorius muscle preparation of the frog, we have studied the effect of Mn on the increase in miniature end-plate potential (MEPP) frequency that occurs during tetanic stimulation (50 Hz, 2~3 min) of the nerve in nominally  $\text{Ca}^{2+}$ -free,  $\text{Mn}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$  solutions. During stimulation the frequency increased over the first minutes to reach an asymptote. The time course for the increase was analyzed following the model proposed by Barton, Cohen and Van der Kloot(1983). The ratio of the  $\text{Ca}^{2+}$  bound to the receptor at intervals during the tetanus,  $b$ , to the  $\text{Ca}^{2+}$  bound before stimulation was begun,  $b_0$ , was calculated from MEPP frequencies.  $b/b_0$  indicates changes in intraterminal  $\text{Ca}^{2+}$  concentration produced by the tetanus.

In solutions made with no added  $\text{Ca}^{2+}$  but containing 1 mM MgEGTA, the increase in  $b/b_0$  during stimulation showed a linear or convex time course. Similar time courses were obtained in solutions containing  $\text{Mn}^{2+}$  or  $\text{Mg}^{2+}$  as the sole divalent cation. On the other hand, when solutions contained  $\text{Ca}^{2+}$ , the time course for the increase followed a sigmoidal curve. The present results suggest that  $\text{Mn}^{2+}$  enters the nerve terminal during stimulation and raises the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration, which in turn promotes transmitter release.

**key words** : neuromuscular junction, miniature end-plate potentials, tetanic potentiation, manganese.

### I. はじめに

化学シナプスにおける伝達物質の放出には  $\text{Ca}^{2+}$  の存在が不可欠であり,  $\text{Ca}^{2+}$  はその制御因子とされている<sup>8)22)</sup>. イカの巨大シナプスで, シナプス前線維に刺入した微小電極から  $\text{Ca}^{2+}$  を注入すると, 後線維にシナプス電位, すなわち伝達物質の放出が起こる<sup>19)</sup>ことから前線維末端内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) 上昇が放出に大きく関与することが示唆されている.

カエルで神経刺激による伝達物質 (acetylcholine, ACh) の放出 (終板電位 end-plate potential, EPP として記録される) の場合, 2価陽イオンとしては  $\text{Sr}^{2+}$  が  $\text{Ca}^{2+}$  に代わり得るが<sup>18)</sup>,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  などは EPP を強く抑制する<sup>7)15)</sup>.

また, EPP の構成要素とされている微小終板

電位 (miniature end-plate potential, MEPP) の頻度も  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の上昇により増大する<sup>9)</sup>. しかし MEPP の場合は,  $\text{Ca}^{2+}$  の代わりに  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  のいずれかを唯一の2価陽イオンとして含む生理的塩類溶液でも,  $\text{Ca}^{2+}$  溶液中と同様に, その頻度がそれらイオンの濃度に依存して増大し, さらに運動神経反復刺激によって頻度は著しく増大する<sup>12)15)</sup>. すなわち, これら2価金属陽イオンは, EPP に対しては  $\text{Ca}^{2+}$  と拮抗してこれを強く抑制するが, その構成要素である MEPP に対してはそれを促進するという一見矛盾した結果を生ずる.

そこで, (1) $\text{Mn}^{2+}$  を唯一の2価陽イオンとして含む生理的塩類溶液, (2) $\text{Ca}^{2+}$  を含まない無Ca溶液, (3) $\text{Ca}^{2+}$  を含む溶液および(4) $\text{Mg}^{2+}$  を唯一の2価陽イオンとして含む溶液中で, 運動神経に反復刺激を与え, これによってもたらされる MEPP 頻度増大の過程を比較, 分析して, Mn 溶液中での ACh 放出の促進効果を明らか

にし、その結果に基づいて伝達物質放出の機序を考察した。

## II. 実験方法

実験にはトノサマガエル (*Rana temporaria*) の坐骨神経-縫工筋試料を用いた。摘出した試料は、容量約 5 ml で底にソフトプラスチックを敷いた液槽に、約120%引き伸ばして細いピンで固定した。支配神経は、液槽に隣接した銀-塩化銀電極の上に置き、乾燥を防ぐためにワセリンと流動パラフィンの混合物で覆った。液槽内の溶液を交換する時は、約 10 ml/分の速度で 50 ml の新しい溶液を静かに流し入れ、液槽の反対側から古い溶液を吸引した。

MEPP は細胞内電極法により記録した。刺激中以外の MEPP 頻度は記録と同時に自製の MEPP 頻度測定装置<sup>20)</sup>を用いて計測したが、刺激中の MEPP はいったんカセットデータレコーダ (TEACR-80) に記録し、実験終了後1/8, 1/4 の速度でペン書きオシログラフ上に再生して数えた。

試料摘出に使用した生理的塩類溶液の組成 (mM) は NaCl 100, KCl 2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgCl<sub>2</sub> 3, Tris(hydroxymethyl)aminomethane (pH=7.4) 8 である。MEPP を記録する時はこれらに neostigmine bromide (10<sup>-6</sup>g/ml) を加えた。また刺激時の EPP 発生を押さえるため、CaCl<sub>2</sub> を 0.3 mM 以下、MgCl<sub>2</sub> を 10 mM にした。Mn 溶液は、CaCl<sub>2</sub> の代わりに 0.2~5 mM の MnCl<sub>2</sub> と、1 mM の MgCl<sub>2</sub> を加えて作った。Mg 溶液には CaCl<sub>2</sub> の代わりに 1~11 mM の MgCl<sub>2</sub> を加えた。2価陽イオンの濃度を増す時は、これによる浸透圧上昇の影響を相殺するため対照液に相当量の sucrose を加えた。また無 Ca 溶液には、痕跡 Ca<sup>2+</sup> を chelate するため、1 mM EGTA と 1 mM MgCl<sub>2</sub> を加えた。

摘出した試料は、無 Ca 溶液中に 2~3 時間冷蔵後、室温でそれぞれの溶液に約30分静置してから実験に使用された。

まず10分間 MEPP を記録し、1分ごとの頻度から平均頻度を算定した後、50 Hz の矩形波

(持続時間0.2ミリ秒、最大上刺激)を2~3分間運動神経に与え、刺激中およびその後の MEPP を記録した。MEPP 頻度はその高低に応じて 60, 30, 15, 12秒間の平均頻度として測定された。溶液交換は神経刺激終了後 MEPP 頻度が刺激前の値に戻ってから行い、交換後3~10分経過し、MEPP 頻度が定常値に達してから次の測定に移った。

すべての記録は19~23℃で、単一の神経筋接合部について行われた。

種々の溶液における反復刺激中の MEPP 頻度増大の時間経過を比較することによって伝達物質放出の機序を考察することができる。さらに MEPP 頻度と末端内 Ca<sup>2+</sup> 濃度との関係を考慮した Barton たちのモデル<sup>1)</sup>を用いると、実験条件の変化による結果の差がより明瞭になる。そこで本研究ではこのモデルを適用して伝達物質の放出機構を考察した。

Barton たちのモデル<sup>1)</sup>に従って、Ca<sup>2+</sup> とその受容体との結合の平衡定数を Km, 神経末端内の Ca<sup>2+</sup> 濃度を [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> とし、b を次のように定義する。

$$b = [\text{Ca}^{2+}]_i / K_m$$

また理論上の最高頻度を K, 伝達物質放出が起こる時の反応次数を n, MEPP 頻度を F とすると、

$$b = \frac{1}{(K/F)^{1/n} - 1} \dots\dots\dots(1)$$

となる。

K の実際の値は不明であるが、20℃の時カエル運動神経末端から1ミリ秒間に約900素量の ACh が放出されることが報告されている<sup>10)</sup>。これは約10<sup>6</sup>素量/秒であり、実験により得られている MEPP 頻度 (500/秒以下) に比し十分に大きな値である。したがって、ここでは K=10<sup>6</sup> (文献1) とした。また Dodge & Rahamimoff<sup>4)</sup>に従って n=4 と仮定した。対照 (刺激前あるいは実験条件の変化前) の MEPP 頻度を F<sub>0</sub>, これに対する b を b<sub>0</sub> とすると、刺激中の頻度 F を測定することにより神経刺激に伴う b/b<sub>0</sub> の変化を知ることができる。

一方、 $b$  の定義(1)から神経刺激前の神経末端内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  とすると、 $K_m$  が一定ならば、

$$b/b_0 = [\text{Ca}^{2+}]_i / [\text{Ca}^{2+}]_{i_0}$$

となり、 $b/b_0$  は対照の神経末端内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に対する実験条件変化後の末端内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化を表していると考えられる。したがって、神経刺激時の MEPP 頻度  $F$  および刺激前の頻度  $F_0$  から、それに対応する  $b/b_0$  を算出することによって、刺激による神経末端内の相対的な  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化を推察できる。

### Ⅲ. 結 果

#### (1) Mn 溶液中での MEPP 頻度の反復刺激増強

Mn 溶液中の運動神経の反復刺激によって生ずる MEPP 頻度の上昇 (反復刺激増強) の例を図 1 に示した。a は記録例で、b~e は別の試料から得られた結果のグラフである。b は  $\text{Mn}^{2+}$  濃度を漸次増加させて反復刺激を与えた時の結果で、1 分ずつ 10 分間連続して頻度を測定した後 (平均頻度 0.18/秒)、2 分間反復刺激を与える (黒い部分) と、MEPP 頻度は刺激時間とともに上昇した。刺激を停止すると頻度は下降し、約 8 分後に刺激前のレベルに戻った。次に  $\text{Mn}^{2+}$  濃度 0.2 mM にし、液交換終了 3 分後から 10 分間頻度を測定した後、再び 2 分間神経刺激を行って MEPP を記録した。 $\text{Mn}^{2+}$  濃度を 0.5, 1.0, 2.5 mM にして同様の記録を行った。刺激前 10 分間の MEPP の平均頻度は、 $\text{Mn}^{2+}$  濃度が上昇するに伴って増加した。反復刺激時の最高頻度はそれぞれ刺激前の値の 180, 116, 144, 142 倍であった。刺激停止とともに頻度は下降し、5~10 分で刺激前の値に戻った。

c は b に示した各  $\text{Mn}^{2+}$  濃度における刺激中の MEPP 頻度上昇の時間経過を示す。時間 0 における頻度は刺激前の平均頻度を表す。2 分間の反復刺激では、MEPP 頻度は刺激開始後徐々に上昇し、外液  $\text{Mn}^{2+}$  濃度が高いほど上昇率 (勾配) も大きいことがわかる。d は c のデータについて  $b/b_0$  の計算値をプロットしたものであ

る。0 mM  $\text{Mn}^{2+}$  における、刺激直前の連続した 10 個の 1 分間当たりの頻度から計算した 10 個の  $b$  の平均値を  $b_0$  とする。(以下同様に、当該 2 価陽イオン、あるいは sucrose が 0 mM の時の  $b$  の平均値を  $b_0$  とする。) 一方、0 mM  $\text{Mn}^{2+}$  における刺激中の各時点および各  $\text{Mn}^{2+}$  濃度における刺激前ならびに刺激中の各時点での頻度から  $b$  を計算し、それらと  $b_0$  との比  $b/b_0$  を 0~2.5 mM  $\text{Mn}^{2+}$  についてプロットしたものが d である。(したがって 0 mM  $\text{Mn}^{2+}$  の時の刺激前の  $b/b_0$  の値は 1 となる。) 各  $\text{Mn}^{2+}$  濃度における刺激前の  $b/b_0$  は  $\text{Mn}^{2+}$  濃度の上昇に伴って増大する。刺激中の  $b/b_0$  の最大値も  $\text{Mn}^{2+}$  濃度が高いほど大きく、各  $\text{Mn}^{2+}$  濃度でそれぞれ 0 mM の時の 1.9, 2, 2.5, 2.9 倍である。これらの結果は、外液  $\text{Mn}^{2+}$  濃度が増すと神経末端内の 2 価陽イオン濃度も上昇し、神経刺激を繰り返すとさらに漸次上昇していくことを示唆している。反復刺激による  $b/b_0$  の上昇は、各  $\text{Mn}^{2+}$  濃度において異なった勾配を示し、全体として見るとほぼ直線かやや上に凸状の経過を示す。このことから、神経末端内の 2 価陽イオン濃度は反復刺激中、個々の刺激ごとに一定の割合で加算的に上昇し、一定の飽和濃度に向かうと考えられる。

同様の結果は他の 13 例の実験でも確認された。

#### (2) 無 Ca 溶液中での反復刺激増強

MEPP 頻度の反復刺激増強が、無 Ca 溶液中でも起こることはすでに報告されている<sup>5)13)</sup>。そこで Mn 溶液中での結果と比較するために、無 Ca 溶液中で反復刺激を与えた。外液を高張にすると反復刺激増強が増大し<sup>13)</sup>、Mn 溶液中と同様の高い MEPP 頻度が得られるので、sucrose を加えて高張にした無 Ca 溶液中で同様の実験を行った。

図 2 は、正常浸透圧 (207 mOsm) 下での刺激前の  $b$  の平均値を  $b_0$  とし、図 1 と同様に各浸透圧における刺激前および刺激中の  $b/b_0$  の計算値をプロットしたグラフである。加える sucrose が 25, 50, 100 mM と増加するに従って

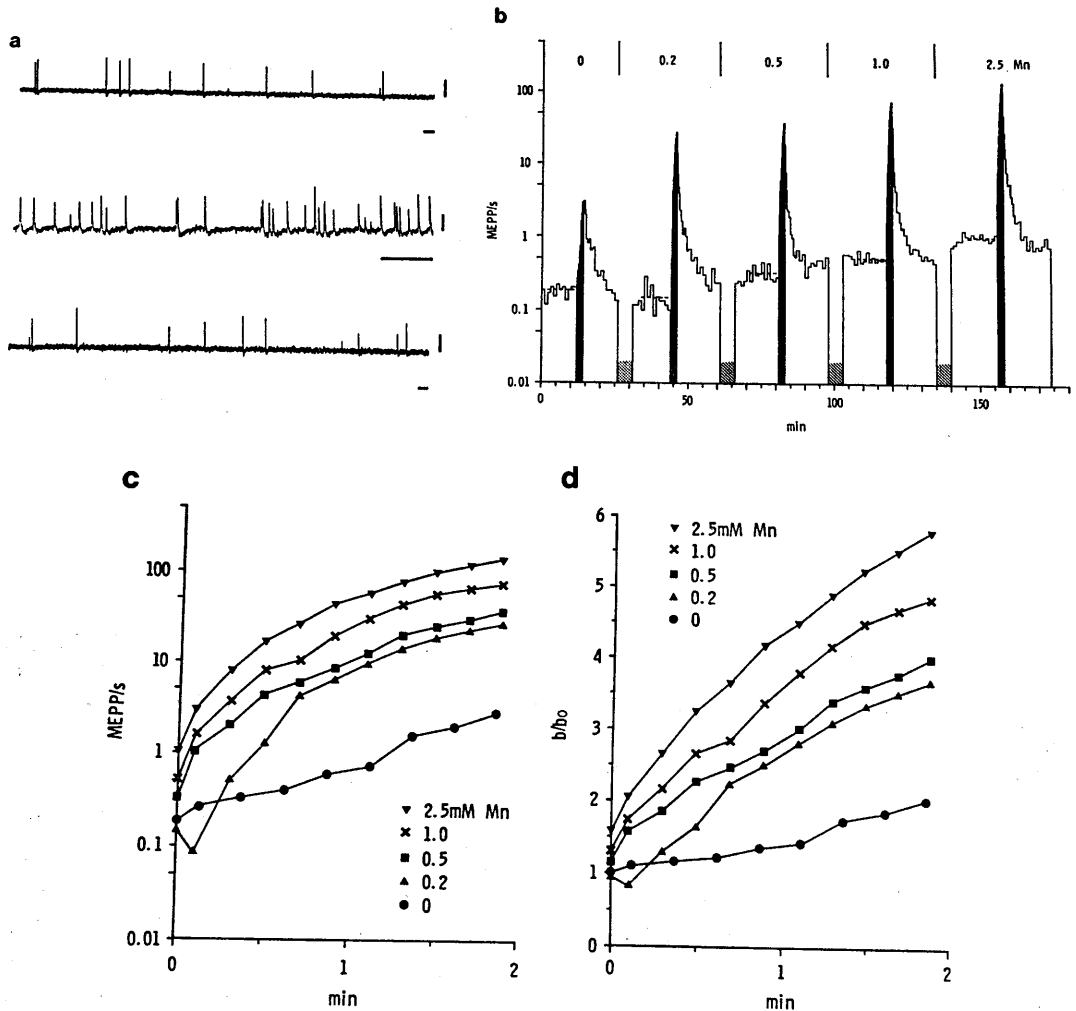


Fig. 1. **a**, sample records of MEPPs obtained in 2.5 mM Mn<sup>2+</sup> solution at 20°C. The upper record was obtained before tetanic stimulation (for 2 min at 50 Hz), the middle record during the last 8 sec of the tetanus and the lower record 10 min after the end of the tetanus. Calibrations: vertical, 1 mV; horizontal, 1 sec. **b**, effects of varying [Mn<sup>2+</sup>]<sub>o</sub> on the rise in MEPP frequency produced by tetanic stimulation for 2 min. The figures across the top show the concentration (mM) of Mn<sup>2+</sup>. Broken lines denote the average value of pre-tetanus frequencies. The dotted regions indicate the periods during which a solution change was taking place. **c**, the time course of the increase in MEPP frequency during the tetanus at different [Mn<sup>2+</sup>]<sub>o</sub>. The same data as in **b**. The average frequency for 10 min before the tetanus was plotted on the ordinate. **d**, calculated values for the ratio of the Ca<sup>2+</sup> bound to the receptor, b, at intervals during the tetanus to the Ca<sup>2+</sup> bound before stimulation was begun, b<sub>0</sub>. The MEPP frequencies used for calculating b and b<sub>0</sub> by using equation (1) were obtained from the points in **c**. (For details see the text.)

反復刺激前の  $b/b_0$  は増大し、また刺激中の  $b/b_0$  の最大値はそれぞれ正常浸透圧下の値の1.6, 2.4, 3.5倍であった。反復刺激中の  $b/b_0$  の増加

の時間経過は、Mn 溶液中におけると同様、ほぼ直線的あるいは上に凸状であった。100 mM sucrose の時の  $b/b_0$  は刺激開始後約1分半で

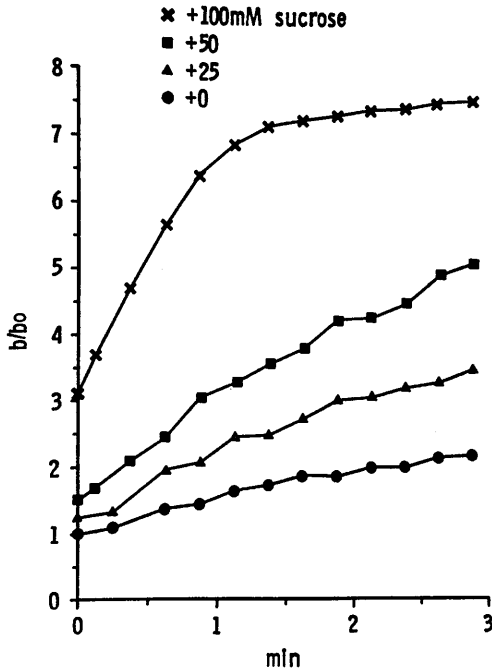


Fig. 2. The time course for the increase in  $b/b_0$  in isotonic and hypertonic solutions made without adding  $Ca^{2+}$  but instead containing 1 mM  $Mg^{2+}$ -EGTA. The hypertonic solutions were made by adding sucrose.

すでに飽和レベルに達しているが、それに至るまでの時間経過はやはり上に凸状である。同様の結果は他の27例でも得られた。無  $Ca^{2+}$  環境下では反復刺激に伴って外液から神経末端内に流入する  $Ca^{2+}$  の量はたとえあったとしてもごく少量と考えられるので、 $b/b_0$  の上昇は細胞内の貯蔵所から遊離された  $Ca^{2+}$  に起因すると思われる。

### (3) Ca 溶液中での反復刺激増強

外液に  $Ca^{2+}$  が存在する時は、反復刺激によって生ずる神経末端内  $[Ca^{2+}]_i$  の上昇に寄与するのは  $Ca^{2+}$  influx と細胞内貯蔵所からの  $Ca^{2+}$  動員である。この場合、反復刺激による EPP の発生を抑制するために常に外液に 10 mM の  $Mg^{2+}$  を加え、 $Ca^{2+}$  濃度は 0.3 mM 以下にした。

図3は、0 mM  $Ca^{2+}$  での刺激前の平均の  $b$  を  $b_0$  として、前図と同様に  $b/b_0$  をプロットした

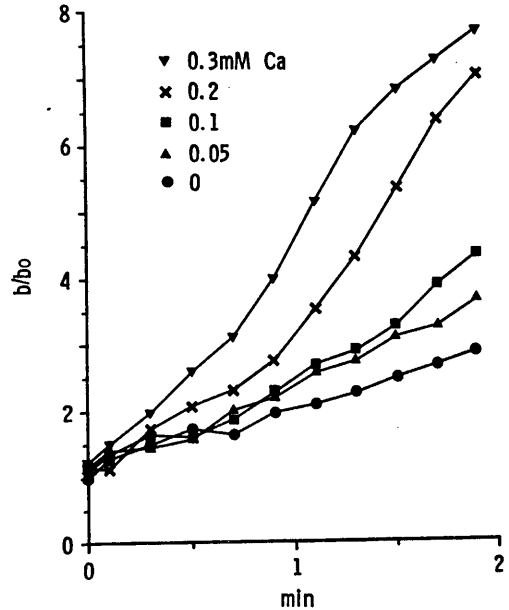


Fig. 3. The time course for the rise in  $b/b_0$  during the tetanus for 2 min in solutions containing different concentrations of  $Ca^{2+}$ .

グラフである。0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 mM Ca 溶液中での刺激前の平均の  $b/b_0$  の値はほとんど等しい。刺激中の  $b/b_0$  の最大値は、それぞれ刺激前の値の3.0, 3.2, 4.1, 6.1, 6.6倍であった。0 mM  $Ca^{2+}$  の時の刺激中の  $b/b_0$  の上昇は、Mn 溶液や高張の無 Ca 溶液 (100 mM sucrose を除く) 中と同様ほぼ直線的な時間経過を示したが、0.05~0.2 mM  $Ca^{2+}$  の場合、 $b/b_0$  は刺激開始後間もなく下に凸の曲線を示した後上昇し、その上昇率は外液  $Ca^{2+}$  濃度依存性であった。0.3 mM  $Ca^{2+}$  の時も、 $b/b_0$  上昇の時間経過は、刺激開始後約1.5分で飽和レベルに近づきつつ上に凸の曲線を示したものの、それより前では明らかに下に凸の曲線を示した。Mn 溶液中では、MEPP 頻度が反復刺激によって  $Ca^{2+}$  の場合と同程度に上昇しても、 $b/b_0$  の上昇率は時間とともにむしろ減少して、その時間経過は下に凸状の曲線にはならなかった。同様の結果は他の9例でも得られた。

### (4) Mg 溶液中での反復刺激増強

Ca 溶液には EPP の発生を抑えるために 10

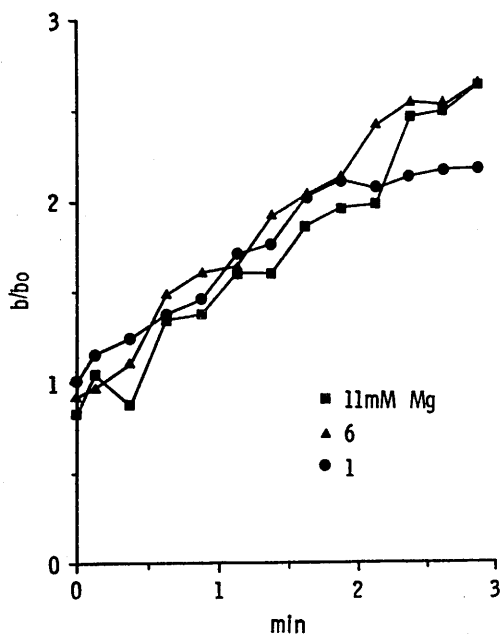


Fig. 4. The time course for the increase in  $b/b_0$  during the tetanus for 3 min in  $Mg^{2+}$  solutions.

mM の  $Mg^{2+}$  を加えたので、外液に 2 価陽イオンとして  $Mg^{2+}$  だけが存在する条件下で同様の反復刺激増強の時間経過を調べた。

図 4 は、1 mM  $Mg^{2+}$  の時の刺激前の平均の  $b$  を  $b_0$  として、前と同様に  $b/b_0$  をプロットしたグラフである。刺激中の最大の  $b/b_0$  は、1, 6, 11 mM  $Mg^{2+}$  で刺激前の値の 2.2, 2.9, 3.3 倍であった。 $Mg^{2+}$  濃度を 1 mM から 11 mM に増加した時の反復刺激による  $b/b_0$  の上昇率増大は、 $Mn^{2+}$  や  $Ca^{2+}$  の場合に比べて小さかった。また上昇の時間経過は、直線ないしやや上に凸状を示し、無 Ca 溶液あるいは Mn 溶液中の結果と類似していた。同様の結果は、試料により反復刺激増強の程度に多少の差は見られたが、他の 8 例でも確認された。

#### IV. 考 察

金属 2 価陽イオンの 1 つを含む溶液中での運動神経の反復刺激に伴う MEPP 頻度の変化をより明確に解析するため、Barton たち<sup>1)</sup>のモデルを用いた。この際問題となるのは ACh の素

量が放出される時の反応次数  $n$  の値である。カエルにおける EPP 振幅と外液  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_o$ ) との関係から  $n=4$  が報告されている<sup>4)</sup>が、この値は動物の種類や実験条件により異なる ( $n=1\sim 5$ )<sup>14)26)</sup>。Barton たち<sup>1)</sup>は  $n$  は 4 より大きいこと、また Narita たち<sup>21)</sup>は、開口放出による ACh 放出過程には多くの  $Ca^{2+}$  が関与すると考えられ、極端な例として  $n=50$  としても必ずしも不当ではないことを論じている。 $n$  に種々の値を入れて  $b/b_0$  の曲線を描いた結果、本研究の結論は  $n$  の値によって影響されないことがわかったので、一般に流布している  $n=4$  を採用した。

EPP の発生には、神経末端への活動電位の到達による脱分極に伴う  $Ca^{2+}$  の流入が不可欠である<sup>8)</sup>が、MEPP は無 Ca 溶液中でも低頻度ではあるが観察され、その発生に対する外液  $Ca^{2+}$  の影響は EPP に比べて少ない。しかし、 $Ca^{2+}$  を含む溶液中で神経末端に脱分極電流を流す<sup>3)</sup>か、あるいは外液  $K^+$  濃度を上げて末端を脱分極させると MEPP 頻度は上昇する。外液  $Ca^{2+}$  存在下で 2 価陽イオンを細胞内に運搬する ionophore である X-537A を与えると MEPP 頻度は著しく上昇し<sup>16)</sup>、また高濃度の Ca 溶液中に試料を浸しても頻度上昇は見られる<sup>6)</sup>。これらの結果は、MEPP 頻度の  $[Ca^{2+}]_i$  依存性が高いことを示唆している。

細胞外液に  $Ca^{2+}$  の代わりに  $Mn^{2+}$  を加えると、その濃度に依存して反復刺激時の最高頻度は上昇する (図 1 c)。外液の  $Mn^{2+}$  は EPP を強く抑制する<sup>7)</sup>にもかかわらず MEPP 頻度に対しては著しい促進効果を示している。

現在  $Mn^{2+}$  による自発性 ACh 放出の促進を説明する説として、負の膜表面電荷の 2 価陽イオンによる screening の考えがある<sup>27)</sup>。これは、分離したシナプス小胞は負電荷を有し、神経末端膜内表面も細胞膜一般の性質から負に荷電していると考えられるので、両者の間に反発力が働き、その結果シナプス小胞と神経末端膜との間にエネルギーの障壁が生じ、それを克服するエネルギーを持った小胞のみが末端膜に衝

突して開口放出を起こし、その結果生じたのが MEPP であるという考え方である。[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> が上昇すると、その screening 作用によって両者の間の反発力が弱まって、シナプス小胞と神経末端膜とが接触し、開口放出を起こす確率が高まり、MEPP 頻度の増大をもたらすことになる。

そこで、Mn 溶液中での MEPP 頻度の反復刺激増強の説明として、次の2つの可能性が考えられる。(1)反復刺激によって神経末端内 Mn<sup>2+</sup> 濃度 ([Mn<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) が高まり、Mn<sup>2+</sup> が Ca<sup>2+</sup> 同様、シナプス小胞と神経末端膜との間の静電的な反発力を弱めることによって、MEPP 頻度の増大を引き起こす。したがって Mn<sup>2+</sup> は 2価陽イオンとして Ca<sup>2+</sup> と等価の screening 作用をしていることになる (直接作用)。(2)神経刺激時に、外液の Mn<sup>2+</sup> あるいは刺激に伴って細胞内に入った Mn<sup>2+</sup> が細胞内の貯蔵所に結合している Ca<sup>2+</sup> を遊離させる。その結果、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> が上昇し、MEPP 頻度が上昇する<sup>11)</sup>。この場合、Mn<sup>2+</sup> の伝達物質放出に対する作用は間接的である (間接作用)。

本研究の結果から、上記2つの可能性を検討してみると以下のようになる。無 Ca 溶液中 (図1, 2) では [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇に寄与する Ca<sup>2+</sup> は細胞内貯蔵所のみ由来すると考えられる。この場合、b/b<sub>0</sub> の値は反復刺激によって最初直線的に、次いで、しだいに上昇率が減少して一定の飽和レベルに達する、上に凸の曲線を示して増大する。高張液中では、反復刺激による b/b<sub>0</sub> の上昇はより急峻であり、かつ高い値に達する。これは、(1)高張による神経末端部の萎縮の結果 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> が相対的に上昇する<sup>17)</sup>、(2)高張液中ではミトコンドリアなどからの Ca<sup>2+</sup> 遊離が増大する<sup>24)</sup>ためと考えられる。

外液に Ca<sup>2+</sup> が存在する場合 (図3), [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇に貢献する Ca<sup>2+</sup> 源は細胞内外に存在する。反復刺激による b/b<sub>0</sub> 上昇の時間経過は、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>o</sub> の増大とともに S 字状を示すようになる。すなわち、b/b<sub>0</sub> は刺激時間とともに上昇率が漸増する下に凸の曲線を示した後急激に上昇

し、飽和レベルに達する。EPP の発生を抑制するために Ca 溶液には 10mM MgCl<sub>2</sub> を加えてあるが、図4に示されるように、高 Mg<sup>2+</sup> の b/b<sub>0</sub> 上昇の時間経過に対する効果は比較的小さい。そしてその時間経過は直線もしくは上に凸である。したがって Ca 溶液中でみられる下に凸の経過は、外液 Ca<sup>2+</sup> の存在に特徴的なものといえる。

Mn 溶液中での反復刺激による b/b<sub>0</sub> 上昇の時間経過は、図1dに見られるように、Ca 溶液中と同程度に b/b<sub>0</sub> が上昇した場合 (5mM Mn<sup>2+</sup>) でも、常に上に凸であった。もし Mn<sup>2+</sup> が刺激時に末端内に流入して、Ca<sup>2+</sup> 同様、直接 ACh 放出機構に作用するとすれば、Mn 溶液中でも Ca 溶液中と同様、b/b<sub>0</sub> の経過が下に凸の上昇を示すことが期待される。しかし本実験の結果からはこのような直接作用は考えにくい。Mn<sup>2+</sup> 濃度上昇の効果は、無 Ca 溶液の時と同様の上に凸の曲線を、漸次上方に移行するのみである。これは Mn<sup>2+</sup> が無 Ca<sup>2+</sup> の時と同じ様式 (間接作用) で、より大きな反復刺激増強を起こす可能性を示す。すなわち、反復刺激による細胞内貯蔵所からの Ca<sup>2+</sup> 遊離を、Mn<sup>2+</sup> がさらに促進した結果、MEPP 頻度を無 Ca 溶液の時より一層増大させたと考えられる。したがって MEPP も EPP 同様 Ca<sup>2+</sup> に対する特異性を持っており、MEPP の出現を促進する Mn<sup>2+</sup> が EPP の発生を抑制する理由は、活動電位によって神経末端膜が脱分極した時の Ca<sup>2+</sup> の動態と多数のシナプス小胞の同期した開口放出の機序が解明できないと明らかにならないと思われる。

細胞内の Ca<sup>2+</sup> 源の有力な候補として、次の理由からミトコンドリアをあげる報告が多い。(1)神経末端にはミトコンドリアが多く、synaptosome での測定によると、末端内全 Ca 量の 80% がミトコンドリアに集中している<sup>22)</sup>。(2)ミトコンドリアの Ca<sup>2+</sup> 取り込みの阻害剤を与えると、MEPP 頻度が上昇する<sup>25)</sup>。また脳の synaptosome で Ca<sup>2+</sup> に対する緩衝作用を調べた研究<sup>23)</sup>では、ミトコンドリアの Ca<sup>2+</sup> 結合能

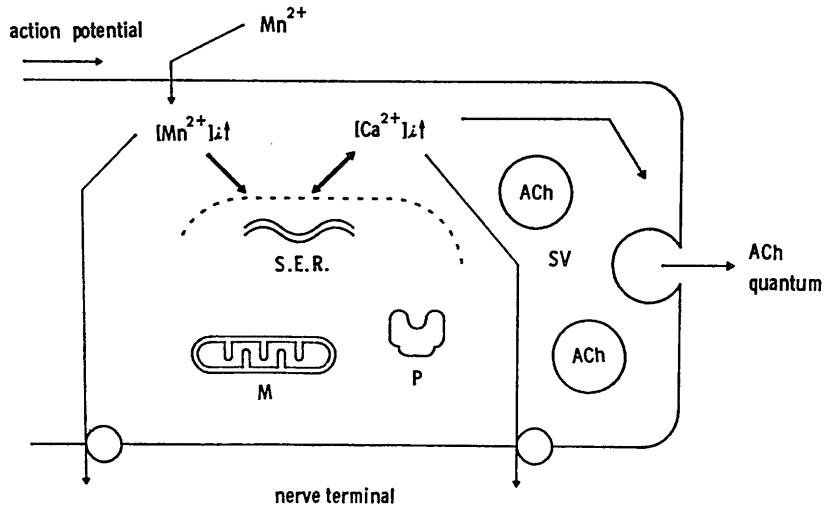


Fig. 5. A schematic diagram showing the mechanism for tetanic potentiation of MEPP frequency in  $Mn^{2+}$  solution. Depolarization of the nerve terminal membrane caused by the arrival of action potentials promotes the entry of  $Mn^{2+}$  into the terminal. The  $Mn^{2+}$  releases  $Ca^{2+}$  from intracellular stores such as mitochondria (M), smooth endoplasmic reticulum (S.E.R.) and proteins (P). A resultant rise in  $[Ca^{2+}]_i$  enhances exocytosis of synaptic vesicles (S.V.), which leads to an elevated ACh release—an increase in MEPP frequency.

とともに、滑面小胞体の  $Ca^{2+}$  親和性を指摘しており、 $[Ca^{2+}]_i < 1 \mu M$  では滑面小胞体が生理的に重要であるという。

以上の考察を図5に模式的にまとめた。Mn 溶液中で神経に反復刺激を与えると、発生した活動電位が神経末端に到達してその部を脱分極させ、末端膜の2価陽イオンに対する透過性を増大せしめる。その結果  $Mn^{2+}$  がおそらく  $Ca^{2+}$  channel を通って末端内に流入し、細胞内貯蔵所（ミトコンドリア、滑面小胞体など）に結合している  $Ca^{2+}$  を遊離させて  $[Ca^{2+}]_i$  を上昇させる。この増大がシナプス小胞と神経末端膜との融合を促進し、小胞の開口放出が増加した結果、MEPP 頻度が増大すると考えられる。

## V. 要 約

神経筋接合部における刺激に伴う acetylcholine (ACh) の放出は終板電位 EPP として記録され、この放出には外液  $Ca^{2+}$  の存在が不可欠である。また外液の  $Mn^{2+}$  は  $Ca^{2+}$  と拮抗して ACh 放出を強く抑制する。他方、自発性 ACh

放出は微小終板電位 MEPP として観察されるが、その頻度は、外液の  $Ca^{2+}$  の全てを  $Mn^{2+}$  に置換しても、運動神経反復刺激 (50 Hz, 2~3分) によって増大する。このような EPP と MEPP に対する  $Mn^{2+}$  の効果の差異を調べるために、MEPP 頻度の反復刺激増強に対する  $Mn^{2+}$  の作用機序を検討した。

Barton たち(1983)は、 $Ca^{2+}$  が神経末端膜の特定物質と結合する反応を仮定し、末端内  $[Ca^{2+}]_i$  を推定する指標  $b$  を導いた。この考えに基づいて、刺激前の  $b$  の平均値を  $b_0$  とし MEPP 頻度から  $b/b_0$  を算出し、次の結果を得た。(1)反復刺激増強が細胞内貯蔵所からの  $Ca^{2+}$  遊離によると考えられる 1 mM Mg EGTA を含む無 Ca 溶液中では、 $b/b_0$  は刺激に伴って直線的もしくは上に凸状に上昇し、最終的に飽和レベルに達した (28例)。(2)反復刺激時、 $Ca^{2+}$  が細胞内から動員されるのみならず細胞外からも流入すると考えられる Ca 溶液中では、 $b/b_0$  は刺激に伴ってS字状に上昇した (10例)。(3)外液  $Ca^{2+}$  の代わりに  $Mn^{2+}$  を含む溶液中では、 $b/b_0$  は無

Ca 溶液中と同様直線的または上に凸状に上昇し、その最高値は  $Mn^{2+}$  濃度に依存した (14例)。したがって反復刺激増強に対する  $Mn^{2+}$  の効果は、 $Mn^{2+}$  が  $Ca^{2+}$  のように ACh 放出機構に直接作用することによるより、細胞内に入って細胞内 Ca 貯蔵所からの  $Ca^{2+}$  遊離を促進することによって出現することが示唆され、MEPP も EPP と同様 Ca に対する特異性を有していると考えられる。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御指導いただき御校閲を賜った川崎医科大学第一生理学教室、松村幹郎教授ならびに喜多助弘教授に深謝いたします。また本研究は、川崎医科大学プロジェクト研究費 (58-504, 59-703) によって行われた。

#### 文 献

- 1) Barton, S. B., Cohen, I. S. & Van der Kloot, W.(1983)The calcium dependence of spontaneous and evoked quantal release at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol.* **337**, 735-751
- 2) Brooks, V. B.(1956)An intracellular study of the action of repetitive nerve volleys and of botulinum toxin on miniature end-plate potentials. *J. Physiol.* **134**, 264-277
- 3) del Castillo, J. & Katz, B.(1954)Changes in end-plate activity produced by pre-synaptic polarization. *J. Physiol.* **124**, 586-604
- 4) Dodge, F. A. Jr & Rahamimoff, R.(1967)Co-operative action of calcium ions in transmitter release at the neuromuscular junction. *J. Physiol.* **193**, 419-432
- 5) Erulkar, S. D. & Rahamimoff, R.(1978)The role of calcium ions in tetanic and post-tetanic increase of miniature end plate potential frequency. *J. Physiol.* **278**, 501-511
- 6) Heuser, J., Katz, B. & Miledi, R.(1971)Structural and functional changes of frog neuromuscular junctions in high calcium solutions. *Proc. R. Soc. Lond. B* **178**, 407-415
- 7) Kajimoto, N. & Kirpekar, S. M.(1972)Effect of manganese and lanthanum on spontaneous release of acetylcholine at frog motor nerve terminals. *Nature New Biol.* **235**, 29-30
- 8) Katz, B.(1969)The release of neural transmitter substances, Charles, C. Thomas, Springfield, 12-14
- 9) Katz, B. & Miledi, R.(1969)Spontaneous and evoked activity of motor nerve endings in calcium Ringer. *J. Physiol.* **203**, 689-706
- 10) Katz, B. & Miledi, R.(1979)Estimations of quantal content during "chemical potentiation" of transmitter release. *Proc. R. Soc. Lond. B* **205**, 369-378
- 11) Kharasch, A., Mellow, A. M. & Silinsky, E. M.(1981)Intracellular magnesium dose not antagonize calcium-dependent acetylcholine secretion. *J. Physiol.* **314**, 255-263
- 12) Kita, H., Narita, K. & Van der Kloot, W.(1981)Tetanic stimulation increases the frequency of miniature end-plate potentials at the frog neuromuscular junction in  $Mn^{2+}$ -,  $Co^{2+}$ -, and  $Ni^{2+}$ -saline solutions. *Brain Res.* **205**, 111-121
- 13) Kita, H., Narita, K. & Van der Kloot, W.(1982)The relation between tonicity and impulse-evoked transmitter release in the frog. *J. Physiol.* **325**, 213-222
- 14) Kita, H. & Van der Kloot, W.(1973)The quantitative relation between extracellular calcium and acetylcholine release at the frog neuromuscular junction. *Brain Res.* **49**, 205-207
- 15) Kita, H. & Van der Kloot, W.(1973)Action of Co and Ni at the frog neuromuscular junction. *Nature New Biol.* **245**, 52-53
- 16) Kita, H. & Van der Kloot, W.(1976)Effects of the ionophore X-537A on acetylcholine release at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol.* **259**, 177-198
- 17) Kita, H. & Van der Kloot, W.(1977)Time course and magnitude of effects of changes in tonicity on acetylcholine release at frog neuromuscular junction. *J. Neurophysiol.* **40**, 212-224
- 18) Meiri, U. & Rahamimoff, R.(1971)Activation of transmitter release by strontium and calcium ions at the neuromuscular junction. *J. Physiol.* **215**, 709-726
- 19) Miledi, R.(1973)Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals. *Proc. R. Soc. Lond. B* **183**, 421-425
- 20) 成田和彦(1984)微小終板電位頻度の自動計測装置. *川崎医学会誌* **10**, 62-69
- 21) Narita, K., Kita, H. & Van der Kloot, W.(1983)Elevated tonicity increases miniature end-plate potential frequency during tetanic stimulation at frog neuromuscular junction in low calcium and in manganese saline solution. *Brain Res.* **289**, 79-85
- 22) Rahamimoff, R., Lev-Tov, A. & Meiri, H.(1980)Primary and secondary regulation of quantal transmitter release: calcium and sodium. *J. Exp. Biol.* **89**, 5-18

- 23) Schweitzer, E. S. & Blaustein, M. P.(1980) Calcium buffering in presynaptic nerve terminals free calcium levels measured with arsenazo III. *Biochim. Biophys. Acta* **600**, 912-921
- 24) Shimoni, Y., Alnaes, E. & Rahamimoff, R. (1977) Is hyperosmotic neurosecretion from motor nerve endings a calcium-dependent process? *Nature* **267**, 170-172
- 25) Statham, H. E., Duncan, C. J. & Publicover, S. J.(1978) Dual effect of 2, 4-dinitrophenol on the spontaneous release of transmitter at the frog neuromuscular junction. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 2199-2202
- 26) Van der Kloot, W.(1978) Calcium and neuromuscular transmission. In : Weiss, G. B.(ed), *Calcium in Drug Action*, Plenum, New York, 261-287
- 27) Van der Kloot, W. & Kita, H.(1973) The possible role of fixed membrane surface charges in acetylcholine release at the frog neuromuscular junction. *J. Membrane Biol.* **14**, 365-382

## ウシガエル翻転洞房試料におけるサイロキシンの急性陰性変時作用

田 村 俊  
(埼玉医科大学第二内科循環器部門)

**Acute negative chronotropic effect of L-thyroxine on the everted sinus-atrium preparation of the bullfrog.** Takashi TAMURA (*The second Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama*)

An application of L-thyroxine ( $T_4$ ) to bullfrog everted sinus-atrium preparations showed an acute negative chronotropic effect instead of a positive one in the chronic phase. The acute effect was dose dependent (7-70  $\mu$ M) and the maximal negative chronotropic effect (about +20% interval prolongation) was observed at 40  $\mu$ M  $T_4$ . The acute  $T_4$  effect on the cardiac interval consisted of two stages: an initial peak (about 5 min) accompanied by a transient increase in contractility, and a delayed peak (about 50 min) accompanied by a decrease in contractility to the control level. Pretreatment with TEA (15 mM) suppressed the initial  $T_4$  effect on the cardiac interval but enhanced the delayed one. In contrast the metabolic inhibitors NaCN (0.5 mM) or DNP (10  $\mu$ M) abolished the delayed  $T_4$  effect while the initial one remained. Furthermore, pretreatment with  $Cd^{2+}$  (10  $\mu$ M) suppressed antagonistically the initial  $T_4$  effect and inhibited the delayed one. These results suggest that the initial effects of  $T_4$  were accompanied by a transient increase in intracellular  $Ca^{2+}$  and the delayed effects of  $T_4$  were accompanied by acceleration of intracellular metabolism.

**key words:** bullfrog, L-thyroxine, TEA, NaCN,  $Cd^{2+}$ , cardiac pacemaker.

### I. はじめに

L-サイロキシン ( $T_4$ ) は、従来心臓自動能を促進するホルモンとして一般に理解されているが、 $T_4$  は必ずしも心臓自動能を促進させる効果だけをもつものではなく、心電図上、第一度または第二度の房室ブロック、あるいはさらに第三度房室ブロック (完全房室ブロック) をも生じさせることが報告されている (Blizzard and Rupp<sup>4)</sup>, Hoffman and Lowrey<sup>10)</sup>, Stern et al.<sup>42)</sup>). 甲状腺機能亢進状態においてみられるこれらの不整脈は、歴史的には心臓の刺激伝導系に局在した炎症性変化に由来すると考えられた時期もあるが (Hoffman and Lowrey<sup>10)</sup>, Davis and Smith<sup>6)</sup>), その後は否定されている (Muggia et al.<sup>30)</sup>, Camps et al.<sup>5)</sup>). 最近の考え方としては、感染とは異なる別の炎症性概念として thyrotoxic myocarditis なる概念が提

唱され、これによって上記の不整脈をも説明しようとする試みもある (中沢ら<sup>33)</sup>) が、いまだその発生メカニズムは解明されていない。

一方、心筋の電気現象への代謝の関与に関する最近の電気生理学的研究によると、歩調取り電位に関する機構には発電性の  $Na^+-K^+$  ポンプ (Gadsby and Cranfield<sup>8)</sup>) とその  $Na^+-K^+$  ポンプと密接に関連した  $Na^+-Ca^{2+}$  交換機構 (Mullins<sup>31)</sup>) の関与が示唆されている。そこで甲状腺機能亢進状態における伝導遅延性不整脈の発生メカニズムを解明するいとぐちとして、まず本来代謝性効果をもつ  $T_4$  の心臓に対する直接効果を細胞電気生理学的に検討することが望ましい。したがって今回は、とくに  $T_4$  の代謝性効果がいかに心臓自動能に関与するかを解明するために、各種のイオン機構阻害剤および代謝阻害剤を用い、ウシガエル翻転洞房試料を材料として検討した結果につき報告する。

## II. 実験方法

A. 実験装置：実験に用いた装置のブロックダイアグラムは Fig. 1 に示すとおりであり、翻転洞房試料(Hayashi and Horiuchi<sup>16)</sup>)の等張性収縮によって生ずる空気の容積変化に伴う圧変化を高感度の圧—電気変換器および搬送波増幅器(LPU-0.1, RM-5, NIHON KOHDEN 製)を介してペンレコーダ(WTR-281, WATANABE 製)に記録した(Hayashi and Horiuchi<sup>16)</sup>).

また、内径約 80  $\mu\text{m}$  の吸引電極を用い細胞外活動電位を微小電極用プリアンプ(AVB-8, NIHON KOHDEN 製)を介してペンレコーダに記録した。

電気刺激は刺激装置(DPS-10, DIA MED. 製)を用い、アイソレーター(DPS-105, DIA-MED. 製)を介し銀塩化銀電極により行なった。

標本の灌流には、Tris 緩衝液 20 mM 加リンゲル液(NaCl 100 mM, KCl 2 mM,  $\text{CaCl}_2$  1 mM, Glucose 10 mM, Tris 20 mM, pH 7.4)を用い、通気下に行なった。

翻転洞房試料は成熟ウシガエル(300~500 g, 雌雄)を用いた。

B. 使用薬剤：合成 L-thyroxine sodium (WAKO) とともに併用した薬剤は、 $\text{CdCl}_2 \cdot$

$2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  (WAKO), Tetraethylammonium chloride (TEA) (WAKO), NaCN (KANTO chem.), 2-4 Dinitrophenol (DNP) (WAKO) である。

C. 実験方法：薬剤は  $\text{T}_4$  単独、あるいは  $\text{Cd}^{2+}$ , TEA, NaCN および DNP で前処置してから  $\text{T}_4$  を投与した。心房中隔付近に多く分布する副交感神経末端から分泌されるアセチルコリンによる陰性変時作用あるいは陰性変伝導作用への影響を除外するために、心房中隔の除去を注意深く行ない十分に正常リンゲル液で灌流して液交換を行ない、さらにアトロピン ( $10^{-6}$  g/ml) を加えてアセチルコリンの作用を遮断し、試料を約 1 時間安定化させてから実験を開始した。

心拍間隔および洞房遅延時間の計測は主として機械曲線を用い、静脈洞、心房の安静時基準線からそれぞれのピーク値の10%の点を計測した。機械的現象と電気的現象との対応は確認している。

予備実験として  $\text{T}_4$  の投与濃度を定めるために 5-50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の  $\text{T}_4$  を段階的に投与したところ〔ウシガエルの血中  $\text{T}_4$  濃度は約 1  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (Kaltenbach<sup>23)</sup>〕、濃度依存性の心拍間隔(cardiac interval)と洞房遅延時間(sino-atrial delay)の延長が観察された(Fig. 2)。 $\text{T}_4$  投与により若干の pH の上昇を伴うため、 $\text{T}_4$  使用濃度

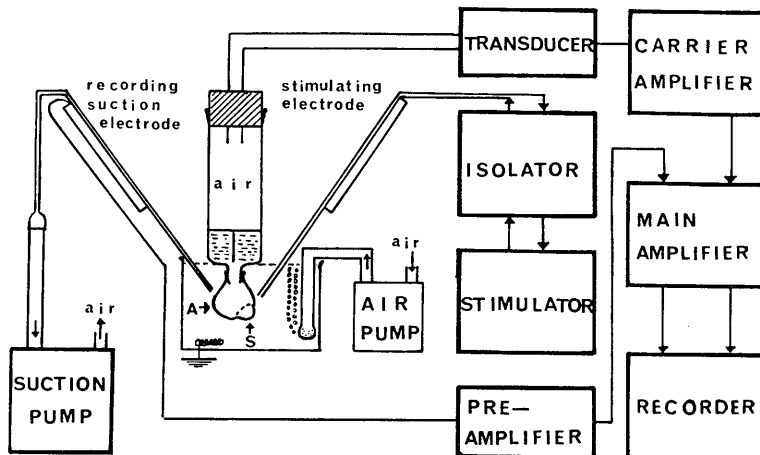


Fig. 1. Experimental setup for recording electrical and mechanical activities of an everted sinus-atrium preparation. S: sinus venosus. A: atrium.

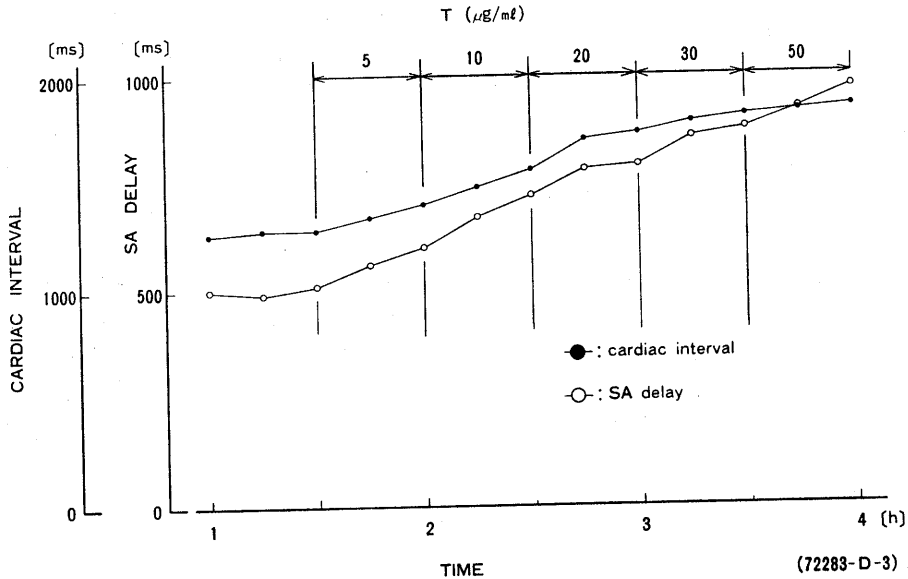


Fig. 2. Effects of various dose of thyroxine on cardiac interval and sinus-atrium (SA) delay.

はほぼ最大効果の得られる  $30 \mu\text{g/ml}$  ( $40 \mu\text{M}$ ) を用い、試料液槽の最終 pH 変化を 7.8 以内にとどめた。なお本試料において正常リンゲル液で pH のみをかえた場合、心拍間隔は pH 8 まで著変ないことを確認している (Horiuchi and Hayashi<sup>20)</sup>。

活動電位は吸引電極を用い心房筋と静脈洞から記録した。静脈洞の活動電位は自然調律にて記録し、心房筋では静脈洞・心房間を結紮した試料に刺激電極を用い刺激閾値の 2 倍の強度で電気刺激調律を与えて記録した。電気刺激調律の間隔を変化させる実験では 900 ms から 100 ms ずつ 1,500 ms まで増加させ、各調律毎にそれぞれ数十回ずつ電気刺激を与えた。

活動電位持続時間 (APD) は活動電位の安静時を基準としてピークの 10% 値で測定した。

### Ⅲ. 結 果

#### 1. 自動能頻度ならびに収縮高に対する効果

A.  $T_4$  単独投与の効果:  $T_4$   $40 \mu\text{M}$  を単独投与した際みられた心拍間隔 (CARDIAC INTERVAL) および収縮高 (CONTRACTION) の変化は Fig. 3 にその一例を示したごとく、心

拍間隔は  $T_4$  投与後 5 分以内に約 120% ( $108.0 \pm 2.8\%$  (mean  $\pm$  SEM),  $n = 5$ ) の一過性増加が出現した後やや減少を示し、以後再び増加し、約 50 分で最大値 (約 120 ( $119.9 \pm 5.6\%$ )) に達し、ほぼ平衡状態を保つ 2 段階の推移を示した。一方、収縮高は  $T_4$  投与後早期に一過性の増高 (約 124 ( $111.6 \pm 4.5\%$ )) を示した後漸減し、約 50 分後前値に復した (約 101 ( $103.9 \pm 1.3\%$ ))。

B. TEA 前投与の影響: Fig. 4 は TEA 前投与による  $T_4$  作用への影響を示した 1 例である。TEA 15 mM を投与することにより、心拍間隔および収縮高の両者とも一過性の増大を示した後再び減少し、約 30 分後には収縮高はほぼ前値に等しい値、この例では 105% ( $101.5 \pm 1.6\%$ ,  $n = 4$ )、心拍間隔は前値に対しほぼ 120% ( $118.3 \pm 1.0\%$ ) に増加した値で定常状態を示した。図にみるように  $T_4$   $40 \mu\text{M}$  を添加したところ、 $T_4$  単独投与の際にみられた初期心拍間隔増加 (Fig. 3) は 102 ( $102.8 \pm 2.2\%$ )% とほとんど抑制されている。これに反し、 $T_4$  による遅延性心拍間隔増加は  $T_4$  単独投与時とほぼ同様、 $T_4$  投与直前値に比し 123 ( $117.5 \pm 2.5\%$ )% の増大を示し、対照値と比較すると相加的に増大した ( $138.9 \pm$

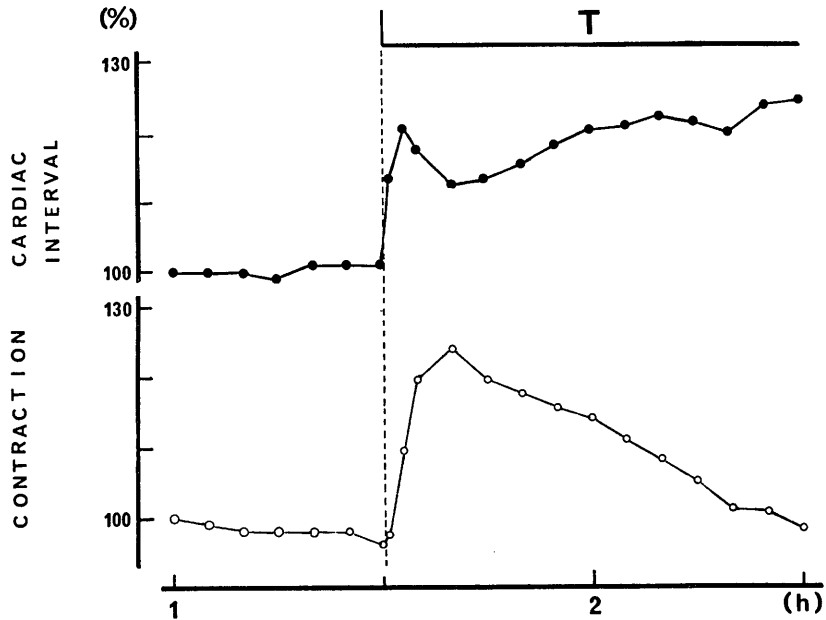


Fig. 3. Effects of thyroxine ( $40 \mu\text{M}$ ) on the cardiac interval and contraction of a spontaneously beating heart. Note thyroxine exerted dual effects; initial increase in cardiac interval with increase in contraction (7-10 min) and delayed increase in cardiac interval accompanying decrease in contraction toward the control level (10-60 min). Abscissa indicates the time after mounting the preparation. Cardiac interval and contraction are standardized by the values at 1 h.

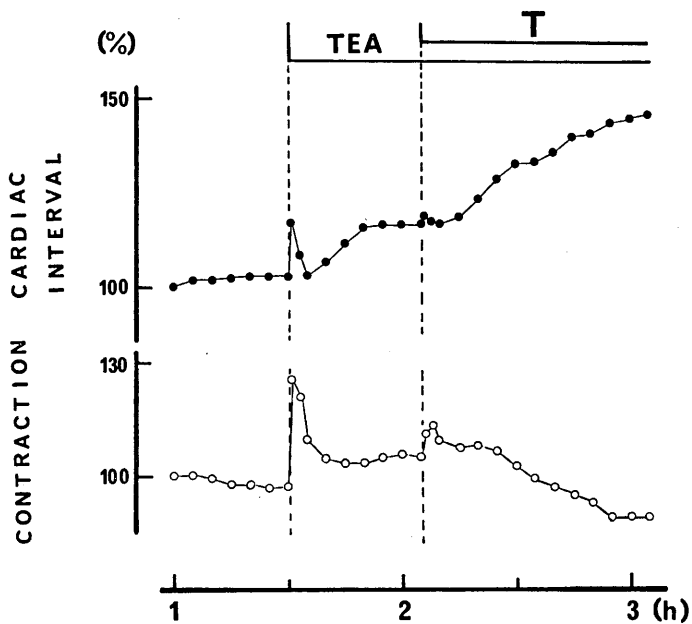


Fig. 4. Modification of thyroxine ( $40 \mu\text{M}$ ) effects on the automaticity and contraction by the premedication of TEA (15 mM). Suppression of initial cardiac interval prolongation effect and the delayed cardiac interval prolongation effect of thyroxine were observed.

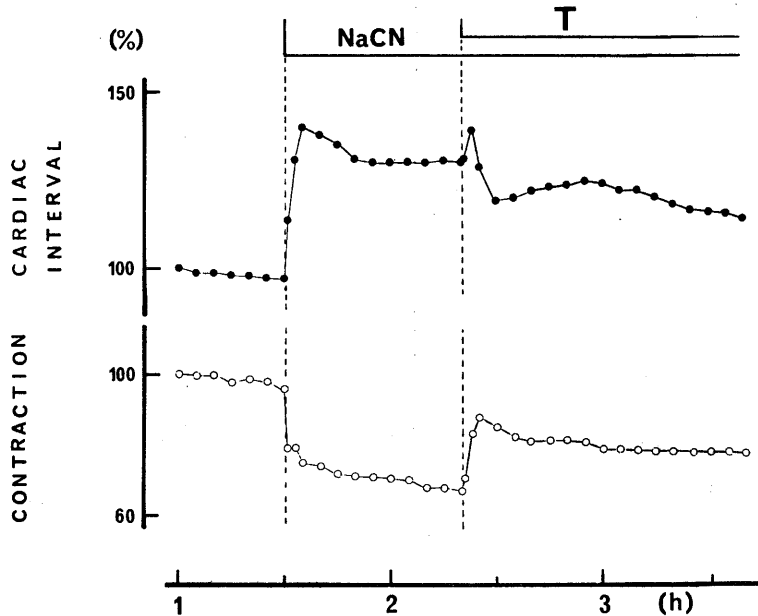


Fig. 5. Modification of thyroxine ( $40 \mu\text{M}$ ) effects on the automaticity and contraction by premedication of NaCN ( $0.5 \text{ mM}$ ). Suppression of delayed thyroxine effect was noticed while the initial thyroxine effect remained.

3.0%). 収縮高に関しては、 $T_4$  単独投与時にみられた一過性増強 (Fig. 3) と同様に 108 (106.5  $\pm$  2.0)% の一過性増大が出現し、また遅延性収縮高減弱も  $T_4$  単独投与の際と同様に認められた。

C. 代謝阻害剤の影響: NaCN  $0.5 \text{ mM}$  前投与による  $T_4$  作用への影響を5例につき観察した。その代表的1例を Fig. 5 に示す。

NaCN 前投与により心拍間隔は直後より前値のほぼ 140% 程度に急増し、以後やや減少して、約 50 分後の時点では前値の約 130% (127.5  $\pm$  2.8%,  $n=5$ ) と安定した。一方収縮高は NaCN 投与直後より急激に減少し、以後漸減を示しながら約 50 分後には前値の約 66 (66.9  $\pm$  4.3)% に安定した。この状況下において  $T_4$   $40 \mu\text{M}$  を添加したところ、心拍間隔の初期増加 (138.5%) は  $T_4$  投与直前値 (129.5%) に比し約 107 (106.0  $\pm$  1.1)% であり、 $T_4$  単独投与の場合と大差がなかった。ところが、 $T_4$  の遅延性心拍間隔増大はほぼ完全に抑制された。収縮高についても同様の現象が観察された。つまり NaCN により減弱した

収縮高は  $T_4$  添加と同時に著明に増強し、対照値の 87.5% (87.2  $\pm$  5.8%,  $n=5$ ) に回復した。

これは  $T_4$  単独投与とほぼ同様である。しかし、 $T_4$  の遅延性収縮高減弱は  $T_4$  単独投与の場合 50 分値でほぼ対照値レベルに戻っているが (Fig. 3), NaCN 前投与後の  $T_4$  効果では 78 (85.2  $\pm$  4.9)% と約 1/3 程度の減弱しか示さず、やはり  $T_4$  の遅延性効果は抑制を受けている。ただし、心拍間隔を指標にしてみるとほぼ完全な抑制であるが、収縮を指標にすると抑制の程度は若干小さい。

$10 \mu\text{M}$  DNP の前投与においても、NaCN と同様、 $T_4$  の遅延性効果の抑制が観察された (図省略)。

D.  $\text{Cd}^{2+}$  前投与の影響:  $\text{Cd}^{2+}$  を前投与した際の、 $T_4$  の心臓作用への影響をみるために、 $\text{Cd}^{2+}$   $10 \mu\text{M}$  を前投与した1例を Fig. 6 に示した。 $\text{Cd}^{2+}$  を投与すると、心拍間隔は約 107% (107.2  $\pm$  2.0%,  $n=5$ ) とわずかな増加を示したのみであったが、収縮高は前値の約 65 (53.5  $\pm$  6.1)% と著明な減少を示した。つづいて  $T_4$   $40$

$\mu\text{M}$  を添加したところ、 $\text{Cd}^{2+}$  前投与により増加した心拍間隔は  $\text{T}_4$  添加直後にむしろ対照値に向って回復し、 $\text{T}_4$  の初期心拍間隔増加は抑

制された。また  $\text{T}_4$  による遅延性心拍間隔増加もほとんど  $\text{Cd}^{2+}$  前処理により抑制された。一方、 $\text{Cd}^{2+}$  前投与によって前値の約 65% に減少

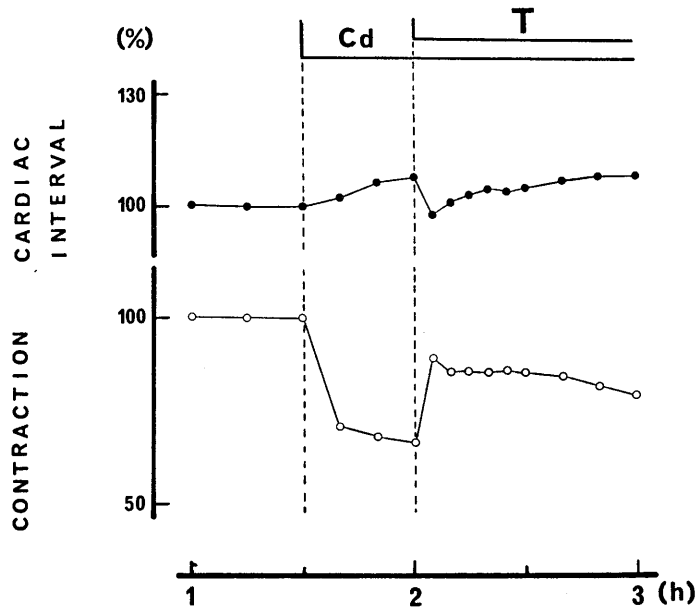


Fig. 6. Counteraction of initial as well as delayed thyroxine ( $40 \mu\text{M}$ ) effects on the cardiac interval and contraction by the premedication of  $\text{Cd}^{2+}$  ( $6 \mu\text{M}$ ).

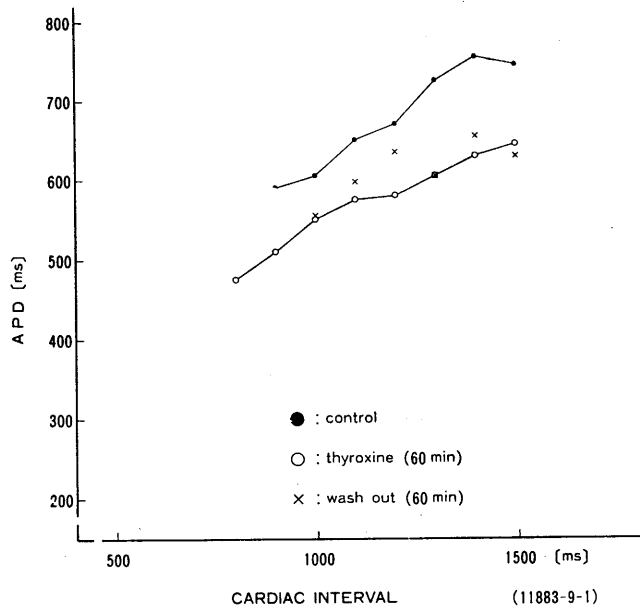


Fig. 7. Relation between cardiac interval and atrial action potential duration (APD) on the electrically driven atrium preparation. Note that thyroxine ( $40 \mu\text{M}$ ) shortened the APD at each cardiac interval by about 15%.

した収縮高は、 $T_4$  添加後5分目の初期の時点において対照値のほぼ85(75.2±12.1)%にまで回復を示したが、その後の遅延性減弱は緩徐であり、Fig. 3にみる  $T_4$  単独投与時の50分値では対照値レベルに戻っているものと比較すれば、 $Cd^{2+}$  前投与後の効果は50分値で80(75.6±8.0)%と約1/3の減弱しか示さず、やはり  $T_4$  の遅延性効果は抑制された。

## 2. 活動電位波形に及ぼす影響

吸引電極による自然調律時の静脈洞からの活動電位(図省略)では、緩徐脱分極相の傾きが減少し、緩徐脱分極相の時間は、1例をあげれば対照値591 msに比し  $T_4$  40  $\mu$ M 投与後30分で741 msと150 ms(167±27 ms, n=4)延長し(このとき心拍間隔は対照値1,488 msに比し1,665 msと177(189±34) ms延長した)、この緩徐脱分極相の遅延が心拍間隔延長の主要因の一つと思われた。また電気刺激による基本調律を900 msから1,500 msまで100 ms間隔で変化させたときのAPDを、翻転心房試料を用いた心房筋APDでFig. 7に示す。 $T_4$  40  $\mu$ M 投与後60分時APDは対照値APDに比し、すべての心拍間隔で約85%に短縮した。緩徐脱分極相の遅延とともに活動電位持続時間の短縮も  $T_4$  の遅延性効果の特徴であった。

## IV. 考 察

一般に、L-サイロキシン( $T_4$ )の心臓自動能に対する作用を観察するためには、慢性投与実験を行なうことが通常であり、従来の成績もまた慢性実験によって自動能亢進による心拍間隔の短縮が示され、その機序として  $T_4$  による心臓直接作用および代謝亢進やカテコラミンを介した間接作用などを総合した効果が考えられている(中沢ら<sup>33)</sup>)。筆者も本実験に入る前の予備実験において、ウシガエルリンパ嚢内へ  $T_4$  1 mg/kgを3日間隔で14日間投与することにより、心拍数が約+20%程度増加することを観察した。

一方、ヒトにおける甲状腺機能亢進状態の急性期においては、房室伝導の遅延やブロックな

どの陰性変伝導作用が報告され(Muggia et al.<sup>30)</sup>, Camps et al.<sup>5)</sup>), また、洞除脈その他の洞不全症候群の合併も経験されている(田中ら<sup>47)</sup>)。しかし、これら陰性変時作用ならびに陰性変伝導作用が  $T_4$  そのものの直接作用によって惹起されるか否かについて、実験的に摘出心臓を用いて検討した報告はみられておらず、またその発生メカニズムもいまだ不明のままである。

ここに最近の心筋の電気現象への代謝の関与に関する電気生理学的研究によれば、歩調取り電位に関する機構には発電性の $Na^+$ - $K^+$ ポンプとそれに密接に関連した $Na^+$ - $Ca^{2+}$ 交換機構の関与が強く示唆されており、アデノヌクレオチド自体も心臓自動能に対し陰性変時的に作用するという(Hartzell<sup>15)</sup>)。さらに心筋虚血時のとくに早期(HarrisのIaおよびIb)における不整脈発現機序は細胞外 $K^+$ が増加するような代謝性因子による伝導遅延性効果が考えられている(笠貫<sup>24)</sup>)。

本実験はやや甲状腺機能低下状態にあると思われる成熟ウシガエル(Kaltenbach<sup>23)</sup>)の摘出翻転洞房試料という、感度のよい安定な実験系を用いて、本来代謝に直接的に亢進効果を示す  $T_4$  が静脈洞の自動能に対し抑制的な効果を示すことを観察した。その効果は2段階の推移を示し、投与後5分以内に極大のみられる初期効果には収縮高の一過性増大を伴うが、20~30分頃より発現し40~50分で漸次極大となる遅延性効果には収縮高の増大が伴わず、むしろ初期一過性収縮高増大の対照値レベルへの回復が伴うことを観察した。これは初期心拍間隔延長と遅れた時相に発現する遅延性心拍間隔延長とが異なった機転により発現していることを示唆した。

A.  $T_4$  の初期心拍間隔延長効果： $T_4$  の初期一過性心拍間隔延長はNaCNの前投与では抑制されず(Fig. 5), TEA(Fig. 4)および $Cd^{2+}$ (Fig. 6)の前投与により抑制されており、ある種の $Ca^{2+}$ に依存した効果が示唆された。 $Cd^{2+}$ は鋭敏な $Ca^{2+}$ チャンネルブロッカー(Lee and Tsien<sup>27)</sup>, Maylie and Morad<sup>29)</sup>)であり、TEA

は  $K^+$  チャネルブロッカーである。TEA は心筋においては遅延性外向き電流 ( $I_k$  (Kass et al.<sup>25)</sup> ( $I_x$ )) および  $I_{To}$  ( $I_{Ar}$ ) を阻害する (電流の表記法は後藤<sup>11)</sup> に従う)。神経細胞では, Adams et al.<sup>2)</sup> によると TEA は  $Ca^{2+}$  依存性  $K^+$  電流を阻害することが知られている。このような TEA やまた  $Cd^{2+}$  の前投与によって抑制される, 一過性収縮高増大を伴う  $T_4$  の初期心拍間隔延長には細胞内  $Ca^{2+}$  の増加とそれに伴って増大する  $Ca^{2+}$  依存性外向き電流の関与が示唆される。Segal and Ingbar<sup>38)</sup> によるラットの胸腺細胞を用いた実験では, 甲状腺ホルモンは投与後数分で細胞内  $Ca^{2+}$  を有意に上昇させるという。しかし  $T_4$  による初期細胞内  $Ca^{2+}$  の増加がどこの  $Ca^{2+}$  に由来するかは, 複雑な細胞内  $Ca^{2+}$  の分布および細胞内代謝に関わる  $Ca^{2+}$  動態を解き明かさねば判らない。  $T_4$  により増加する細胞内  $Ca^{2+}$  の由来としては, たとえば  $T_4$  により活性化されるアデニールシクラーゼ (Levey and Epstein<sup>28)</sup>) によって, あるいはミトコンドリアにおける酸化的リン酸化 (Stocker et al.<sup>43)</sup>, Hoch<sup>17)</sup>) により増加する細胞内 ATP の膜に対する直接効果 (Irisawa and Kokubun<sup>21)</sup>) によって増大する内向き  $Ca^{2+}$  電流によるのか, あるいは単にミトコンドリアからの  $Ca^{2+}$  遊出 (Harris<sup>14)</sup>, Shears and Bronk<sup>39)</sup>) であるのかといった可能性が考えられるが, またこの細胞内  $Ca^{2+}$  の一過性の増加は直接的に (Rasmussen<sup>37)</sup>) あるいはある種の  $Ca^{2+}$  結合蛋白に関連して間接的に (Ganong<sup>9)</sup>),  $T_4$  のホルモン作用を媒介する反応とも考えられる。ただし興奮収縮連関に関与する  $Ca^{2+}$  動員については, Fabiato and Fabiato<sup>7)</sup> によるとカエル心筋などでは細胞外  $Ca^{2+}$  の関与する可能性が大きい。

B.  $T_4$  の遅延性心拍間隔延長効果:  $T_4$  の遅延性心拍間隔延長は, TEA 前投与によって  $Ca^{2+}$  依存性外向き電流を阻害しても発現し, NaCN, DNP および  $Cd^{2+}$  の前投与によって抑制されており,  $T_4$  の初期効果とはその発現機構が異なることが示唆され,  $T_4$  による代謝亢進

作用によって生じたと思われた。  $Cd^{2+}$  は遅延性には  $Na^+-K^+$  ATPase 阻害効果が期待される (Takada and Hayashi<sup>45)</sup>)。

膜電位は細胞の代謝性効果に依存しており, すなわち発電性である  $Na^+-K^+$  ポンプと  $Na^+-Ca^{2+}$  交換機構 (Mullins<sup>31)</sup>), またエネルギー基質としてではない直接的な, スクレオチドやスクレオシドによる膜電流制御 (Goto et al.<sup>12)</sup>), あるいは ATP 依存性  $K^+$  チャネル (Kakei and Noma<sup>22)</sup>) などの代謝性効果とその維持に関係している。今回の  $T_4$  の心拍間隔延長, とくに投与後 20~30 分頃より発現し 40~50 分で最大となる遅延性心拍間隔延長 (Fig. 3) は,  $T_4$  の細胞レベルでの代謝亢進作用に関連していると思われる。甲状腺ホルモンはとりわけ  $Na^+-K^+$  ATPase の活性化 (Garg et al.<sup>10)</sup>, Phylipson and Edelman<sup>35)</sup>) をもたらす。  $Na^+-K^+$  ATPase の活性化は  $Na^+-K^+$  ポンプを促進させ (Gadsby and Cranefield<sup>8)</sup>), 連動する  $Na^+-Ca^{2+}$  交換機構は細胞内  $Ca^{2+}$  を細胞外へ汲み出す機能をとる (Katz<sup>26)</sup>).  $Na^+-Ca^{2+}$  交換機構の促進や,  $T_4$  による  $Ca^{2+}$  ポンプの亢進 (Suko<sup>44)</sup>) および細胞内  $Ca^{2+}$  利用の増大 (Van Hardeveld<sup>48)</sup>) は心臓自動能の維持に必要な高い細胞内  $Ca^{2+}$  濃度 (Mullins<sup>31)</sup>) をやや低下させ, 心臓歩調取り活動を抑制すると思われる。細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を敏速かつ適度に増加させる  $3 \mu M Ca^{2+}$  イオノフォア (A23187) (Murray et al.<sup>32)</sup>) を,  $T_4$  が遅延性効果を示す投与後 40~50 分の時期に添加すると, 収縮高を  $+12.5 \pm 2.7\%$  (mean  $\pm$  SEM,  $n=6$ ) (田村ら<sup>46)</sup>) 増大させるとともに延長した心拍間隔を  $12.3 \pm 1.9\%$  対照値に向かって回復させており,  $T_4$  の遅延性効果発現時における細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の低下が示唆されている。

一方,  $T_4$  による代謝亢進作用はまた細胞内 ATP 利用を亢進させる (Skelton et al.<sup>40)</sup>). Goto et al.<sup>12)</sup> はウシガエル心筋への外因性高エネルギーリン酸化化合物の投与が, はじめ陽性, 次に陰性になる変力作用を出現させることを観察し, はじめの収縮力の増強は内向き  $Ca^{2+}$  電流の増大に, そののち生ずる収縮力の減弱は

遅延性の外向き電流の増大に時期的に対応するとし、またAMPやアデノシンはむしろ内向きCa<sup>2+</sup>電流を抑制する傾向を示し、収縮力の減弱と遅延性の外向き電流の増加だけを出現させた。Noma<sup>34)</sup>はCa<sup>2+</sup>非依存性でATP感受性外向きK<sup>+</sup>チャンネルの存在を明らかにしており、本実験のT<sub>4</sub>効果にこれらアデノヌクレオチドおよびアデノヌクレオシドに依存した効果が含まれる可能性を示唆している。T<sub>4</sub>の遅延性効果が期待される投与後数十分を経た時期における活動電位上の緩徐脱分極相の遅延や心房筋APDの短縮(Fig. 7)などの変化は、遅延性外向きK<sup>+</sup>電流の増大を示唆した。Green and Matty<sup>13)</sup>はT<sub>4</sub>投与後50~60分におけるNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ポンプの亢進を観察し、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ポンプの亢進はむしろT<sub>4</sub>により活性化された数十種類の細胞内酵素による細胞内代謝亢進に随伴した現象であろうと推察している。

## V. お わ り に

最近のすぐれた電気生理学的知見は、心筋の電気現象への代謝の関与を解き明かすかに思える。今回の実験は本来代謝性効果が期待されるT<sub>4</sub>を用い、ウツガエル翻転洞房試料に陰性変時および陰性変伝導作用を観察した。そして、2段階の推移を示す心拍間隔延長のうちとくにT<sub>4</sub>投与後20~30分頃より発現し、40~50分で漸次極大をとる心拍間隔延長は、T<sub>4</sub>の代謝亢進に由来することを示唆した。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、研究全般にわたり御指導ならびに御校閲下さいました埼玉医科大学第二内科学土肥 豊教授に深甚なる謝意を表します。また実際の実験にあたって、その都度適切なる御指導ならびに御助力下さいました埼玉医科大学第二生理学教室林秀生教授に深甚なる謝意を表します。さらに、本研究に多大の御尽力をしてくださった埼玉医科大学第二生理学教室堀内噎子講師に深謝致します。なお研究を遂行する上で多大の御協力をいただきました埼玉医科大学第二生理学教室の皆様方、ならびに同第二内科学教室の皆様方に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) 阿部好文(1984) T<sub>3</sub>の核レセプター. 代謝 21, 403-411
- 2) Adams, D. J., Smith, S. J. & Thompson, S. H. (1980) Ionic current in molluscan soma. Ann. Rev. Neurosci. 3, 141-167
- 3) 赤池紀扶(1983)カルシウムの生理と薬理. 日本生理誌 45, 261-278
- 4) Blizzard, J. J. & Rupp, J. J. (1960) Prolongation of the P-R interval as a manifestation of thyrotoxicosis. JAMA 173, 1845
- 5) Camps, S., Rappelli, A., Malavasi, A. & Satta, A. (1975) Heart block and hyperthyroidism. Arch. Intern. Med. 135, 1091-1095
- 6) Davis, A. C. & Smith, H. L. (1933) Complete heart block in hyperthyroidism following acute infections: A report of six cases with necropsy findings in one case. Am. Heart J. 9, 81-89
- 7) Fabiato, A. & Fabiato, F. (1978) Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned cells adult human, dog, cat, rabbit, rat and dog hearts and from fetal and newborn rat ventricles. Ann. NY. Acad. Sci. 307, 491-522
- 8) Gadsby, D. C. & Cranefield, P. F. (1979) Direct measurement of changes in sodium pump current in canine cardiac Purkinje fibers. Proc. Natl. Acad. Sci. 76, 1783-1787
- 9) Ganong, W. F. (1983) Physiologic principles, 11th Ed., Review of Medical Physiology, Lange Medical Publications, Los Antos, Cal.
- 10) Garg, L. C., Mackie, S. & Tisher, C. (1982) Site of action of thyroid hormone on Na-K-ATPase in rat nephron segments. Kidney Int. 21, 274
- 11) 後藤昌義(1984)心臓の生理. 第3章, 心筋細胞の膜電流, 南江堂, 東京, 49-103
- 12) Goto, M., Yatani, A. & Tsuda, Y. (1977) An analysis of the action of ATP and related compounds on membrane current and tension components in bullfrog atrial muscle. Jpn. J. Physiol. 27, 81-94
- 13) Green, K. & Matty, A. J. (1963) Action of thyroxine on active transport in isolated membranes of *Bufo bufo*. Gen. Comp. Endocrinol. 3, 244-252
- 14) Harris, E. J. (1979) Stimulation of mitochondrial calcium ion efflux by thiol-specific reagents and by thyroxine. Biochem. J. 182, 455-464
- 15) Hartzell, H. C. (1979) Adenosine receptors in frog sinus venosus: Slow inhibitory potentials produced by adenosine compounds and acetylcholine. J. Physiol. 293, 23-49
- 16) Hayashi, H. and Horiuchi, E. (1971) Everted sinus-atrium preparation: A new method for

- simultaneous recording of the electrical and mechanical activity of the heart. *Medicine and Biology* **83**, 245-250
- 17) Hoch, F. L.(1967)Early action of injected L-thyroxine on mitochondrial oxidative phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **58**, 506-512
  - 18) Hoch, F. L.(1974)Metabolic effects of thyroid hormones. In : Green, R. O. and Solomon, D. H. *Handbook of Physiology, American Physiol. Soc., Section 7, Vol. 3*, 391-411
  - 19) Hoffman, I. & Lowrey, R. D.(1960)The electrocardiogram in thyrotoxicosis. *Am. J. Cardiol.* **6**, 893-904
  - 20) Horiuchi, E. & Hayashi, H. (1979) Effects of cadmium on the contractility of a frog cardiac muscle in relation to pH of external solution. *Jpn. J. Physiol.* **29**, 569-583
  - 21) Irisawa, H. & Kokubun, S.(1983)Modulation by intracellular ATP and cyclic AMP of the slow inward current in isolated single ventricular cells of the guinea-pig. *J. Physiol.* **338**, 321-337
  - 22) Kakei, M. & Noma, A. (1984) Adenosine-5'-triphosphate-sensitive single potassium channel in the atrioventricular node of the rabbit heart. *J. Physiol.* **352**, 265-284
  - 23) Kaltenbach, J. C. (1982) Circulating thyroid hormone levels in *Amphibia*. In : Institute of Endocrinology, Gunma University. *Phylogenic Aspects of Thyroid Hormone Actions*, Center for Academic Publications Japan, Tokyo, 63-74
  - 24) 笠貫 宏(1984)心筋梗塞に伴った不整脈の発生機序：実験的虚血性心室性および徐脈性不整脈からみた。呼吸と循環 **32**, 1235-1244
  - 25) Kass, R. S., Scheuer, T. & Malloy, K. L.(1982) Block of outward current in cardiac Purkinje fibers by injection of quaternary ammonium ions. *J. Gen. Physiol.* **79**, 1041-1063
  - 26) Katz, A. M. (1984) Excitation-contraction coupling and  $Ca^{2+}$ . In : Abe, H., Ito, Y., Tada, M. and Opie, L. H. *Regulation of Cardiac Function*, Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, 3-9
  - 27) Lee, K. S. and Tsien, R. W.(1982)Reversal of current through calcium channels in dialysed single heart cells. *Nature* **297**, 498-501
  - 28) Levey, G. S. & Epstein, S. E.(1969)Myocardial adenyl cyclase : activation by thyroid hormones and evidence for two adenyl cyclase systems. *J. Clin. Invest.* **48**, 1663-1669
  - 29) Maylie, J. & Morad, M.(1984)Ionic currents responsible for the generation of pace-maker current in the rabbit sinoatrial node. *J. Physiol.* **355**, 215-235
  - 30) Muggia, A. L., St Jernholm, M. & Houle, T. (1970)Complete heart block with thyrotoxic myocarditis. *New Engl. J. Med.*, **283**, 1099-1100
  - 31) Mullins, L. J. (1981) Interactions between Na/K and Na/Ca pumps, and Changes in transport during the action potential, In : *Ion Transport in Heart*, Raven Press, NY., 61-107
  - 32) Murray, J., Reed, P. W. & Fay, F. S.(1975) Contraction of isolated smooth muscle cells by ionophore A23187. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **72**, 4459-4463
  - 33) 中沢博江, 桜井謙治, 浜田 昇, 百溪尚子, 伊藤国彦(1980)バセドウ病の心臓：自験2117例の検診と治療のポイント。日本臨牀, **38**, 4200-4208
  - 34) Noma, A.(1983)ATP-regulated  $K^+$  channels in cardiac muscle. *Nature*, **305**, 147-148
  - 35) Phylipson, K. D. & Edelman, I. S.(1977)Thyroid hormone control of  $Na^+-K^+-ATPase$  and  $K^+$ -dependent phosphatase in rat heart. *Am. J. Physiol.* **232**, C196-C201
  - 36) Pittman, C. S. & Pittman, J. A.(1974)Relation of chemical structure to the action and metabolism of thyroactive substances. In : Green, R. O. and Solomon, D. H. *Handbook of Physiology, American Physiol. Soc., Section 7, Vol. 3*, 233-253
  - 37) Rasmussen, H. & Goodman, D. B. P. (1977) Relationships between calcium and cyclic nucleotides in cell activation. *Physiol. Rev.* **57**, 421-509
  - 38) Segal, J. & Ingbar, S. H.(1978)Effect of triiodothyronine ( $T_3$ ) on calcium metabolism in rat thymocytes (RTC) and their relation to  $T_3$ -stimulated uptake of 2-deoxyglucose (2-DG). *Clin. Res.* **26**, 312A
  - 39) Shears, S. B. & Bronk, J. R.(1981)The effects of thyroxine treatment, in vitro and in vivo, on  $Ca^{2+}$  efflux from rat mitochondria. *FEBS Letters* **126**, 9-12
  - 40) Skelton, C. L., Poot, P. E., Seagren, S. C. & Braunwald, E.(1971)Mechanochemistry of cardiac muscle : V. Influence of thyroid state on energy utilization. *J. Clin. Invest.* **50**, 463-473
  - 41) Sterling, K.(1979)Thyroid hormone action at the cell level. *New Engl. J. Med.* **300**, 117-177
  - 42) Stern, M. P., Jacobs, R. L. and Duncan, G. W. (1970) Complete heart block complicating hyperthyroidism. *JAMA.* **212**, 2117-2119
  - 43) Stocker, W. W., Samaha, F. L. & DeGroot, L. T.(1969)Coupled oxidative phosphorylation in muscle of thyrotoxic patients. *Am. J. Med.* **44**, 900-909
  - 44) Suko, J.(1973)The calcium pump of cardiac sarcoplasmic reticulum. Functional alterations at different levels of thyroid state in rabbits. *J. Physiol.* **228**, 563-582
  - 45) Takada, M. & Hayashi, H. (1978) Effects of

- cadmium ion the  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase of microsomes obtained from frog skin. *Jpn. J. Physiol.* **28**, 473-483
- 46) Tamura, T., Horiuchi, E., Hayashi, H. & Dohi, Y. (1985) Effects of thyroxime on sinus-atrium preparation. *日本生理学雑誌* **47**, 532
- 47) 田中政彦, 田嶋経躬, 井出雅生, 羅添財, 森本義博, 原清, 山本恵一郎, 土肥豊, 諸岡洋一, 町野龍一郎(1982) 甲状腺機能亢進症に伴った sick sinus syndrome の 1 例. *J. Saitama Med. School* **9**, 199-205
- 48) Van Hardeveld, C. & Clausen, T. (1984) Effect of thyroid status on  $\text{K}^+$ -stimulated metabolism and  $\text{Ca}^{2+}$  exchange in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* **247**, E 421-E 430

## 第 18 回 東北 生理 談 話 会

日 時：昭和60年9月28日～29日

場 所：仙台市 長陵会館

当番幹事：東北大学医学部第二生理 田崎京二

### 1. ラット海馬薄切切片におけるインスリンの効果

金田 誠, 加藤宏司 (山形大, 医, 第二生理)

ラット海馬薄切切片の CA2 の放線層を電気刺激し, CA1 錐体細胞層から細胞外記録法により集合電位を記録し, それに対するインスリンの効果を検討した. インスリン灌流は, 集合電位の non-synaptic な成分および trans-synaptic な成分の潜時・波高値に あきらかな変化をきたさなかった. また, 低グルコース液灌流による集合電位の transsynaptic な成分の消失時間から, インスリンの脳グルコース代謝に対する影響を検討した. 20分のインスリン前灌流を行なっても, この消失時間は有意に変化しなかった. また細胞外記録法により, 単一細胞の活動電位を記録し, 刺激に対する活動電位の応答数が, インスリン灌流により変化するか否かを検討した. インスリン灌流は, 刺激に対する単一細胞の活動電位の応答数にあきらかな変化をおこさなかった. 以上の結果より, インスリンはラット海馬薄切切片においては, あきらかな短時間の効果を有しないものと推察した.

### 2. モルモット海馬スライス CA<sub>1</sub> ニューロンに対する温度上昇効果

藤井 聡, 加藤宏司 (山形大, 医, 第二生理)

中枢神経系ニューロンの刺激に対する応答が温度上昇に伴いどのように変化するか. また, 中枢神経系ニューロンに対する温度上昇の効果はどのような要素に影響を受けるか. 我々はモルモット海馬スライスを用い, in vitro での中枢神経ニューロンに及ぼす温度上昇効果を観察した. 入力線維を刺激して得られる海馬 CA<sub>1</sub> 錐体細胞層よりの Field potential は, シナプスを介する応答とシナプスを介さない応答が見られるが, 前者は後者よりも低い温度で消失した. いったん消失した Response は, 温度を下げると可逆的に回復した. シナプスを介する Response では, 同一刺激条件下では再度の温度上昇試行においても消失温度の差は生じなかった. また温度上昇勾配にも左右されなかった. その反面, 刺激の頻度を増加させると消失温度は低下し, 刺激強度に応じて上昇する点で刺激条件に

依存していることが観察された. 海馬スライスを用いての中枢神経ニューロンに対する温度上昇効果は, シナプスにおける伝達のブロックによる Field potential の消失として観察された. また, その効果は刺激条件により左右されることがわかった.

### 3. 海馬ニューロンに対するリチウムイオンの効果

東谷慶昭, 加藤宏司 (山形大, 医, 第二生理)

モルモットの海馬薄切切片を用いて, リチウムイオンがシナプス伝達に及ぼす影響について検討した.

順行性および逆行性刺激として, St. radiatum および alveus に電気刺激を行ない, CA1 錐体細胞層より細胞外記録を行なった. (順行性・逆行性スパイク) リチウムは灌流液中の NaCl を LiCl と置換して 2~15mM 投与した. 刺激は5秒間隔で行ない, スパイクの振幅・潜時を LiCl 投与前と投与後約20分で比較した.

15mM の LiCl 投与では, 順行性スパイクは振幅で約24%増加し, この時潜時に大きな変化はなかった. 一方逆行性スパイクは振幅で約10%減少し潜時は延長した. LiCl による置換では Na の減少があり, この効果を除外するために LiCl のかわりに TMA-Cl を投与した. この時は順行性および逆行性スパイクの両方で振幅の減少・潜時の延長がみられた.

以上より, LiCl 投与による順行性スパイクの振幅増大は Na の減少によるものでなく, リチウムイオンによる作用であると結論した. LiCl で逆行性スパイクは振幅が減少し, 潜時が延長するので, 順行性スパイクの増強作用はシナプス周辺にあると考えた.

### 4. 再呼吸法による DLCO と心送血量の同時測定から推定した肺接触時間

内田勝雄, 渋谷 泉, 望月政司 (山形大, 医, 第一生理)

CO の拡散速度係数 ( $F_c(\text{CO})$ ) と  $D_{LCO}$  との間には, 次のような比例関係がある.  $D_{LCO} = \dot{Q} \cdot t_c \cdot H_t \cdot F_c(\text{CO})$  ... (1) ( $\dot{Q}$ ,  $t_c$ ,  $H_t$  はそれぞれ心送血量, 肺接触時間, ヘマトクリット). したがって,  $D_{LCO}$  と  $\dot{Q}$  を同時測定し,

一方で  $F_c(\text{CO})$  を求めておけば  $t_c$  を推定することができる。  $D_{L\text{CO}}$  と  $\dot{Q}$  の同時測定は、再呼吸中の呼気  $\text{O}_2$ 、 $\text{CO}_2$  および  $\text{CO}$  濃度の測定により行なった。

5名の健康男子成人の安静座位での計30例の測定から得られた平均値  $\pm$  S. D. は、 $D_{L\text{CO}} = 26.7 \pm 2.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{Torr}^{-1}$ 、 $\dot{Q} = 5.8 \pm 0.7 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  であった。  $F_c(\text{CO})$  は、肺胞気  $\text{O}_2$  分圧 ( $P_{\text{AO}_2}$ ) の上昇とともに低下するが、その度合は赤血球周囲境界層での  $\text{CO}$  の移動係数 ( $\eta(\text{CO})$ ) に依存している。そこで、 $P_{\text{AO}_2}$  を変えて  $D_{L\text{CO}}$  を測定し、その  $D_{L\text{CO}}$  と比例関係を持つような  $F_c(\text{CO})$  を  $\eta(\text{CO})$  を動かしながら決定した。得られた  $F_c(\text{CO})$  は、 $(13.7 \pm 1.4) \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1} \cdot \text{Torr}^{-1}$  であり、(1) から  $t_c = 0.77 \pm 0.12 \text{ sec}$  と求まった。上記の方法は、比例定数である  $\dot{Q} \cdot t_c \cdot H_t$  が  $P_{\text{AO}_2}$  に依存しないとした扱いであるが、最近の筆者らの測定では、 $P_{\text{AO}_2}$  が 450 Torr 程度になると空気吸入時に比べ  $\dot{Q}$  が2倍近くまで増大した。この点を考慮して、 $D_{L\text{CO}} / (\dot{Q} \cdot t_c)$  と  $F_c(\text{CO})$  の比例関係から  $F_c(\text{CO})$  を決定し、 $t_c$  を求めると 0.62 sec とやや短くなった。

#### 5. 肺内換気・血流比 ( $\dot{V}A/\dot{Q}$ 比) の不均等分布の解析

土居勝彦, 新関久一, 加川朋子 (山形大, 医, 第一生理)

肺胞の  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比は 0 から無限大までの値をとりうるが、それぞれの  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比が互いに逆数の関係にある組み合わせで肺胞をとらえると、肺を two-compartment から成るものとして取扱うことができる。compartment I と II の逆数関係にある  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比を今  $\mu$  (overall の  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比) と  $\rho$  ( $\dot{V}A/\dot{Q}$  unevenness factor) を用いて、それぞれ  $\mu \cdot \frac{1-\rho}{\rho}$  と  $\mu \cdot \frac{\rho}{1-\rho}$  と表し、さらに肺の容積比を  $\phi$  と  $1-\phi$  とし、各被験者での  $\mu$ ,  $\rho$  と  $\phi$  の値を求めた。この model にもとづいて解析し、実測した各被験者 (健康成人 8 名一延べ 34 回の実測) の  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比の値と ideal point (overall) の  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比の値との偏位を対数正規分布・累積度数分布として表すことにより  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比の不均等分布 ( $\sigma$ ) を測定する新しい方法を開発した。この方法により実測した各被験者の平均の  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比不均等分 ( $\delta = 0.18$ ) は従来の報告の値とほぼ一致したことから、この方法の適用妥当性が確かめられた。この方法は normoxia ばかりでなく、hyperoxia でも適用可能であり、normoxia よりも hyperoxia で  $\dot{V}A/\dot{Q}$  比が低下するという結果が得られた。

#### 6. 肺胞気および静脈血 $\text{PCO}_2$ からの接触時間の推定——血漿炭酸脱水酵素活性の検討

渋谷 泉, 内田勝雄, 望月政司 (山形大, 医, 第一生理)

肺毛細血管内皮細胞には炭酸脱水酵素 (C. A.) が存在することが報告されている。しかし、生体内においてこの C. A. がどの程度肺のガス交換に関与しているかについては、意見の一致をみていない。今回、我々は理論的に導いた赤血球における  $\text{CO}_2$  の拡散速度係数 ( $F_c(\text{CO}_2)$ ;  $\text{sec}^{-1} \cdot \text{Torr}^{-1}$ ) と、実測した肺胞気および混合静脈血の  $\text{Pco}_2$ , 心拍出量,  $\text{CO}$  の肺拡散能力などの値を用いて肺毛細血管中の C. A. によって触媒される  $\text{HCO}_3^-$  の脱水反応の時定数を推定する方法を考案した。

望月と加川は赤血球における  $\text{O}_2$  と  $\text{CO}_2$  の拡散についての連立偏微分方程式の数値解をコンピュータを用いて導いた。この計算プログラムにより、赤血球周囲の  $\text{HCO}_3^-$  の脱水反応の時定数を 0.4~15 秒まで変化させて数値解を求め、 $F_c(\text{CO}_2)$  を計算した。さらに、それぞれの  $F_c(\text{CO}_2)$  と、実測した肺胞気および混合静脈血の  $\text{Pco}_2$  とから肺接触時間を算出したところ、時定数 0.4 秒では約 0.5 秒、時定数 15 秒では約 0.8 秒であった。一方、同時に測定した  $\text{CO}$  の肺拡散能力から推定される接触時間は約 0.63 秒であり、このことから肺毛細血管血漿における  $\text{HCO}_3^-$  の脱水反応の時定数はおよそ 1.2 秒程度であることが推定された。

#### 7. モルモット大腸酸分泌に伴う基底側の膜の $\text{HCO}_3^-$ 輸送

金子健也, 鈴木裕一 (山形大, 医, 第二生理)

モルモット大腸上皮には管腔側への酸分泌機構が存在している。この時同時に漿膜側へのアルカリ (おそらくは  $\text{HCO}_3^-$ ) 分泌がみられる。この漿膜側への  $\text{HCO}_3^-$  分泌は管腔側への酸分泌を抑制するとそれに対応して抑制されるので、酸分泌に伴って起こっていると考えられる。この酸分泌に伴う漿膜側への  $\text{HCO}_3^-$  分泌の膜輸送ステップを知る目的で、 $\text{HCO}_3^-$  分泌に対する漿膜側液の  $\text{Cl}^-$  の役割および DIDS (4, 4'-diisothiocyanostilbene-2, 2'-disulfonic acid) の効果を調べた。分泌速度は Ussing-type chamber に大腸片を取り付け pH-stat 法を用いてアルカリ分泌として測定した。漿膜側への  $\text{HCO}_3^-$  分泌はメジウム中の  $\text{Cl}^-$  を除去するとほぼ完全に抑制された。また  $\text{HCO}_3^-$  分泌は漿膜側  $\text{Cl}^-$  に依存して増加がみられ、5 mM では

コントロール (145 mM Cl<sup>-</sup>) に対して約25%, 30 mM では70%の分泌速度を示した。DIDSを漿膜側に投与するとその濃度に依存して HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 分泌の抑制がみられた。DIDS による HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 分泌抑制と漿膜側 Cl<sup>-</sup> 濃度との間には競合作用がみられ、DIDS 3×10<sup>-5</sup>M では Cl<sup>-</sup> 濃度 5 mM の時は HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 分泌が完全に抑制されたが 30 mM では50%の抑制, 145 mM ではほとんど抑制されなかった。

以上の結果からおそらく漿膜側に HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Cl<sup>-</sup> 逆輸送機構が存在し、酸分泌に伴って起こる漿膜側への HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 分泌を起こしていると考えられる。

### 8. 体位変換時の循環動態

一脈波・コロトコフ音記録計による検討一

武尾照子, 尾崎俊行, 菅世智子, 五十嵐勝朗\*, 丹野恒明(弘前大, 医, 第一生理・国立療養所岩木病院\*)  
起立性調節障害や神経筋無力症などの病態生理を解明するためには、まず健康者について体位変換時の循環動態を検討することが必要である。そこで今回、脈波・コロトコフ音記録計を用いて、水平位から頭部上位10度~60度までの体位変換時の動脈血圧, 心拍数, 心拍出量, 末梢血管抵抗値を求め、同時に頭頂 MV, 指尖容積描写図などのポリグラムをも導出し、動脈血圧変動の機序について検討した。頭部上位60度の体位変換により最大血圧の変動は約70%の例が 10 mmHg 以内に調節され、最小血圧は約95%が 5 mmHg 以上上昇した。20, 40, 60度傾斜では、1回拍出量, 頭頂 MV, 指尖容積描写図は有意に減弱し、末梢血管抵抗は有意に上昇した。なお、心拍数は、40, 60度傾斜により有意に増加したが、心拍出量はほとんど変化しなかった。60度の体位変換時に最大血圧が下降する群では、上昇群に比べ最小血圧上昇率が低く、1回拍出量減少率が高かった。以上の結果から、頭部上位の体位変換により多くの例において、最大血圧の変動が 10 mmHg 以内であったことと最小血圧上昇の機序は、主に末梢血管抵抗の上昇や、指尖容積描写図の減高に反映される血管反射によることが示唆される。

### 9. ウサギの脳乏血性徐脈反射に及ぼす慢性高コレステロール血漿の影響

清水 強 (福島医大, 第一生理)

ウレタン麻酔下でウサギの脳への供血を完全に遮断すると、呼吸停止や動脈圧の急上昇とともに、著明な徐脈が生じる。著者はこれまでに、この徐脈が大動脈

神経を主求心路とする vago-vagal reflex によるもので、かつ、中枢の興奮性変化も関係することを明らかにしてきた。本報告では、この脳乏血性徐脈反射の受容器を確かめるべく、大動脈壁に動脈硬化性変化を催起し、この反射への影響を検討した。

生後20週以上のウサギに1% cholesterol 含有固型飼料を1日 100 g ずつ8週間与えた後、脳血行完全遮断実験を行なった。対照には普通固型飼料で飼育した同腹のウサギを用いた。cholesterol 飼育群6例の動脈圧は脳血行遮断前 74~108 mmHg で、対照群よりも高く、その最大昇圧率は平均 93.4%で、対照群より低かった。心拍数は遮断前毎分 156~313で対照群より少なく、脳阻血中最大昇圧時の減少率も平均 26.0%で対照群の 44.0%より低かった。動脈圧 1 mmHg 上昇毎の心拍数の平均減少数は 0.89で対照群の 1.17より少なかった。なお、血漿総 cholesterol は 164.8~2,120 mg/dl で5例の対照群は 40.0~69.3 mg/dl であった。これらの結果は当該反射が確かに大動脈弓伸展受容器を介することを示唆し、また、大動脈壁の性状によっても影響を受けることを示している。

### 10. 生理学試験をとおしてみた医学生の学習評価に関する一考察

清水 強 (福島医大, 第一生理)

生理学に関する医学生の学習度を評価する場合、その方法や考え方は教師により、また対象医学生集団により異なっているであろう。著者も師達の教えを受け、かつ、自らも考えながら長年評価の仕事に加わってきたが、常に間違いのない評価を行ないえたか否か自省することが多い。そこで、今後の教育の参考とすべく、従来著者のとってきた評価方法を改めて検討してみた。過去10数年間に3つの医科系大学で自らが出題を分担した生理学試験82回のうち学士, 中間, 実習試験等延べ4,006名の医学生に対する37回について、著者の採点結果と計7名の他の分担出題者のそれらとの間の相関関係を調べた。その結果、1回を除いていずれも1%の危険率で有意な相関を示した。ほぼ学生の学習度を他意なく評価したといえるであろう。また、相関係数の比較からみると、学士試験のみの評価よりも、年間をとおして行なう種々の試験や出欠状況などを加味した総合評価の方が医学教育の目的により沿っていると思う。なお、総合評価の一因子として、講義中に短時間、出題口頭解答筆答形式のいわゆるフィードバック型の小試験を頻回に行なってきたが、その評

価は学士試験の評価とよく相関した。この種の試験も評価因子として十分有用であると考えらる。

### 11. マウス涙腺腺房細胞の $\text{Cl}^-$ 取り込みの $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ 依存性

小沢輝高, 斎藤禎隆, 西山明徳 (東北大, 医, 第一生理)

マウスの涙腺腺房細胞内の  $\text{Cl}^-$  イオン活量 ( $\text{AiCl}$ ) は二連式イオン電極を用いて測定すると、静止時で平均 35 mM あり、平衡活量 ( $\text{AeqCl}$ ) の 1.5 倍である。この能動的な  $\text{Cl}^-$  の細胞内蓄積のメカニズム解明のため、リンゲル液のイオン組成変化とイオン輸送阻害剤の影響を観察した。  $\text{Na}^+$ -free リンゲルで灌流すると、膜電位は 10 mV 前後過分極し  $\text{AiCl}$  は減少しはじめ、約 1 時間で  $\text{AiCl}/\text{AeqCl}$  比は 1.1 となり、Normal Ringer に戻すと  $\text{AiCl}$  は速やかに増加しはじめ、 $\text{AiCl}/\text{AeqCl}$  比も元のレベルにまで回復した。  $\text{K}^+$ -free リンゲルでも  $\text{Na}^+$ -free と同様の  $\text{AiCl}$  と  $\text{AiCl}/\text{AeqCl}$  比の減少が観察された。 1 mM フロセマイドは腺房細胞膜電位を数 mV 過分極し、 $\text{AiCl}$  および  $\text{AiCl}/\text{AeqCl}$  比を減少させた。実測された静止時の細胞内  $\text{Na}$ ,  $\text{K}$  活量はそれぞれ、27 mM および 90 mM であり、 $\text{Cl}^-$  輸送機序と細胞内外のイオン活量とが平衡関係にあると、 $\text{NaCl}$  共輸送では実測  $\text{AiCl}$  は予測  $\text{AiCl}$  に比べはるかに低値なのに対し  $\text{NaKCl}_2$  共輸送と仮定するとエネルギー論的に非常に良い一致が得られた。以上から基底側膜における  $\text{Cl}^-$  の能動的な取り込みのメカニズムとして、 $\text{NaKCl}_2$  共輸送の関与が強く示唆された。

### 12. モルモット輪精管の輪状筋・縦走筋におけるコリン作働性神経の役割の相異

福土靖江, 泉井 亮 (東北大, 医, 応用生理)

モルモット輪精管の輪状筋・縦走筋におけるコリン作働性神経の生理的役割については不明な点が多い。そこで我々はモルモット輪精管の内圧変化 (輪状筋) と縦走方向の張力変化 (縦走筋) の同時測定を行ない、神経刺激に対する各種薬物の効果からこの問題を検討した。内圧変化と張力変化は正常 krebs 液においてはほぼシンクロナイズし、両者の周波数-反応曲線も大体において類似していた。 [輪状筋]: アトロピン ( $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ ) は周波数-反応曲線を右方に移動させ、とくに低周波刺激による反応をほぼ完全に抑制した。一方、この反応をグアナチジン ( $0.2 \sim 20 \mu\text{M}$ ) は抑制せず高周波刺激による反応のみ抑制した。したがって

輪状筋においては、コリン作働性神経を介する反応は低周波刺激によって容易に認められること、およびこの神経は直接筋膜に達していると考えられる。 [縦走筋]: アトロピン ( $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ ) は周波数-反応曲線を右方に移動させ、フィソスチグミンは左方に移動させた。しかしその効果は刺激の周波数が大きくなるに従って僅少になった。グアナチジン ( $1 \mu\text{M}$ ) は周波数-反応曲線を右方移動させ、とくに低周波刺激による反応をほぼ完全に抑制した。しかしプラazosin ( $1 \mu\text{M}$ ) はこの反応に殆んど影響しなかった。以上の結果より、縦走筋においてもコリン作働性神経による反応は低周波刺激によって容易に認められること、およびその神経末端はアドレナリン作働性神経に接続しアドレナリン作働性神経末端から NA 以外の物質を放出させていることも考えられる。

### 13. Noradrenaline によるモルモット輪精管平滑筋の Potassium イオン透過性の抑制

泉井 亮, 猪又八郎 (東北大, 医, 応用生理)

われわれはこれまでの実験から、モルモット輪精管平滑筋の noradrenaline (NA) による脱分極が、(1) 膜抵抗の増大を伴う、(2) 静止膜電位よりもおよそ 20 mV 過分極側に逆転電位をもつ、という特徴を有することを、Sucrose-gap 法によって得た。このことは、本組織において NA は細胞膜の  $\text{K}^+$  イオン透過性を抑制することによって脱分極を生じている可能性を示唆している。そこで本実験ではこの考えを確認すべく、外液イオン濃度と NA 反応の逆転電位の関連性を調べた。正常液 ( $\text{K} = 5.9 \text{ mM}$ ) を 20 mM  $\text{K}^+$  イオン液 ( $\text{NaCl}$  を  $\text{KCl}$  に置換) にかえた場合、これのみによる活動電位の発生はない。そこで NA を投与し、条件分極法で逆転電位を求めると、その値は、20 mM  $\text{K}^+$  イオン液における静止膜電位よりも 15.2 mV 過分極側にある。同様にして、60 mM  $\text{K}^+$  イオン液にかえた場合、これによってすべての標本で活動電位を生じ、さらに NA 反応の逆転電位は、この液での静止膜電位よりも 12.8 mV 過分極側にある。外液  $\text{K}^+$  イオン濃度の上昇によって膜電位が脱分極側に移動していることを考慮すれば、これらの逆転電位の変化は  $\text{K}^+$  イオンの平衡電位の変化と一致し、他のイオンのそれとは一致しない。以上の結果はわれわれの上記考えに対して強力な支持を与えている。

### 14. 精管縦走筋のアドレナリン $\beta$ 受容反応の膜イオ

## ン電流について

三又知文, 泉井 亮, 猪又八郎, 乾 淳\*(東北大, 医, 応用生理・吉富製薬東京研\*)

モルモット精管縦走筋における $\beta$ 受容体を介する興奮抑制作用のイオン機構の説明は, 従来の報告の中で必ずしも一致していない。

本実験ではこのイオン機構を検討するために組織性電流・電圧クランプを適用して膜イオン電流に対する Isoprenaline (ISO) の影響を調べ, つぎの結果を得た。

1. 正常 Krebs 液下では ISO の  $10^{-5}$ g/ml 以上の高濃度投与により膜抵抗増大に伴う脱分極を生ずるが, phentolamine 存在下ではこの反応はみられず, しかも脱分極パルスにより生ずるスパイク放電の振幅・頻度は減少するようになる。2. 電圧クランプ下では, ISO により内向き  $Ca^{++}$  電流の最大電流値はコードコンダクタンスに影響することなく有意に30%減少した。一方, 外向き  $K^{+}$  電流に対しては, 速い  $K^{+}$  チャネルと遅い  $K^{+}$  チャネルの両スローコンダクタンスを4%と12%それぞれ増加させた。さらに  $Mn^{++}$ ,  $Co^{++}$  そして D6009  $Ca^{++}$  遮断剤の含有下, および脱過分極性  $Ca^{++}$  電流不活性化状態では, ISO の  $K^{+}$  チャネル活性化効果はより促進され,  $K^{+}$  電流, 特に遅い  $K^{+}$  チャネル電流の増大率が著しい。以上の結果から ISO は  $Ca^{++}$  非依存性  $K^{+}$  チャネルに主に働き, この筋膜興奮性の抑制調節を行っていると推定できる。

## 15. 培養マウスマクロファージ株 (P<sub>388</sub>D<sub>1</sub>) の膜電気特性

丸山武夫, 堅岡誠喜\*(東北大, 医, 応用生理・第二解剖\*)

マウスマクロファージ株(P<sub>388</sub>D<sub>1</sub>)は, 培養中分裂, 増殖し, 食作用, 分泌, 化学走性などのマクロファージ様生理特性を有する。培養 P<sub>388</sub>D<sub>1</sub> の細胞膜電位は, ガラス微小電極の穿刺によって, 外部濃度が 4 mM  $Ca^{2+}$  リンゲル液でただちに過分極し  $-67.6 \pm 11.7$  (S.E., n=71)mV の値を示した。ついで膜電位は脱分極し  $-19.5 \pm 7.3$  (n=60)mV の安定した膜電位値を示した。一方外部濃度が 16 mM  $Ca^{2+}$  リンゲル液では, 過分極電位は  $-78.4 \pm 7.1$  (n=8)mV, 脱分極電位は  $-27.1 \pm 8.6$  (n=8)mV の値を示した。0.1 mM quinine, 4 mM  $Co^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -free 0.1 mM EGTA の各リンゲル液では過分極電位変化は観察されなかった。以上の結果は, 過分極電位変化は, 外部溶液のカルシウムイオンの流入によって, 細胞内カルシウムイオンが増大し,

細胞内カルシウムイオンは膜  $K^{+}$  channel に働いて, その膜透過性を増大していることが示唆される。

脱分極電位の終了から安定した膜電位の初期時に, 電位依存性の活動電位が記録された。この活動電位の大きさは, 外液の  $Ca^{2+}$  濃度に依存して増大し,  $Co^{2+}$  によって消失し, 高濃度 TTX ( $10^{-6}$ g/ml) 存在下の溶液でも記録された。以上の結果は, この活動電位は,  $Ca^{2+}$  依存性の電位であることが示唆される。

## 16. 網膜電位の c 波と明極大に及ぼす GABA と picrotoxin の効果

佐藤 匡, 米山高仁\*, 金 夏卿\*, 松本範雄, 柄内明啓, 鈴木 隆 (岩手医大, 歯, 口腔生理・医, 眼科\*)

雛の硝子体内に, ある推定濃度に対応する GABA あるいは picrotoxin を注入し, 網膜電位に及ぼす効果を観察した。網膜電位は通常の方法で麻醉・不動化された雛の眼球から導出して記録した。ERG の測定時には 1,000 Lx の光を10秒間, 明極大測定時には15分間照射した。c 波の振幅は刺激後 2 秒と 5 秒の 2 点で測定し, それぞれ立ち上りの速い c 波(c<sub>F</sub>)と遅い c 波(c<sub>S</sub>)の指標とした。

硝子体内の GABA の濃度が  $10^{-9}$ — $10^{-7}$ M の範囲では a 波の振幅は変化せず b 波の振幅は若干減少したが, c<sub>S</sub> 波の振幅は増大した。明極大の振幅は GABA 濃度が  $10^{-7}$ — $10^{-4}$ M の範囲では増大したが,  $10^{-8}$ M の場合にはしばしば振幅が一旦減少し次いで増大した。

推定濃度が  $10^{-5}$ — $10^{-9}$ M に達する picrotoxin を硝子体内に注入した場合には, 濃度の高い方で a 波が著明に増大し, b 波と c<sub>F</sub> 波は著しく減少した。一方, c<sub>S</sub> 波は極性が逆転し負の値になった。また, 明極大についてはその振幅が減少し, 波の形が変形した。これらの変化は可逆的なものであった。以上の成績は c<sub>S</sub> 波や明極大の発生には GABA 性のシナプスが介在していることを暗示している。

## 17. ミドリガメ杆状体細胞シナプスリボンの日周変動とそのメカニズムの解析

阿部 寛, 山本敏行 (東北大, 医, 第二解剖)

ミドリガメ (体重 7~10 g) を水温 23°C の水槽に 12 時間明・12 時間暗の明暗サイクル (6 時点灯・18 時消灯) (明期の照度, 最大 100 lux) で 10 日間以上飼育した。1 日のうちの 6 時点 (0 時, 5 時, 7 時, 12 時, 17 時, 19 時) で, 眼球後極付近の杆状体細胞を電

顕で観察した。0時には棒状のシナプスリボンが通常の部位に個々に存在するが、5時、7時を経て正午にかけて伸長かつ多層化していく。10~12時には、間に一層の明小胞を挟んで7~8層の棒状リボンが互いに平行に配列する。このうち一部は前シナプス膜に向かい、他は、前シナプス膜より離れている。同時に個々のリボンの輪郭には不整がみられ、崩壊が始まっているものと思われる。17時(消灯1時間前)には、不整形のリボンの集合体となり、19時(消灯1時間後)には、球状のリボンの集合体となる。連続明では不整形のリボンの集合体として、連続暗では主として孤立性の棒状のリボンとして、それぞれ推移する。片眼を遮蔽後、明暗サイクル下で飼育すると、遮蔽眼は連続暗の状態を示し、非遮蔽眼は日周変動を示す。シナプスリボンは左右の眼球内で個別に光に依存して日周変動を示し、両側を同時に支配するようなより高次の因子の介入は否定できるものと思われる。

#### 18. ウシガエル網膜の収縮応答

中江俊夫, 田崎一二(東北大, 医, 第二生理・米田, NIH)

機械的応答が電氣的応答とともに、興奮性細胞の興奮に伴って観察されることは、イカの巨大神経をはじめ多くの神経組織で立証されてきました。光刺激によって引きおこされる網膜の光受容細胞の興奮もまた、機械的動きを示すことを、イカの網膜でわれわれが明らかにしました。今回、視神経をつけて三角形に切り出したウシガエルの網膜を、圧電センサーに吊し、機械的応答を記録しました。10 ms の光刺激(500 nm, 6  $\mu\text{w}/\text{cm}^2$ )によって、小さく短い伸展と、それに続く大きく長い収縮が観察されますが、300 ms の長い光刺激は、off 応答も明らかにしました。また、Sodium Aspartate などを使って、視細胞自体の動きを単離しようとしたところ、小さく短い伸展が残り、明順応によって消失しました。しかし、この応答は、安定して記録できませんでした。次に、視神経を電気刺激することによって、逆行性に引きおこされる神経節細胞の機械的動きを記録しました。これは、短い収縮応答で、伸展はあまりはつきりしません。以上のような結果から、光刺激がおこす機械的応答の主要な役割を担うものは、細胞の形状応答の長さ、off 応答、電気刺激によって影響されないというような点から、アマクリン細胞ではなからうかと考えられます。

#### 19. 夜盲症モデルマウスの網膜神経節細胞にみられるソマトスタチン感受性の異常

鈴木 均, L. H. Pinto\* (東北大, 医, 第二生理・Purdue 大, 生物\*)

脊椎動物網膜の内顆粒層にはソマトスタチンを含む細胞があるが、その生理的役割は不明である。本実験ではマウス網膜神経節細胞(G細胞)から光刺激に対する放電を記録し、放電に対するソマトスタチンの影響を調べた。また、野性型マウスと突然変異型とを比較した。

灌流液に1 nM/l 以下のソマトスタチン28(SS-28)を加えると、どの型のマウスのG細胞でも放電は増した。10 nM/l 以上では逆に減少し、100 nM/l 以上では不可逆的に放電が止んだ。ソマトスタチン14(SS-14)の場合も10 nM/l 以上ではSS-28と同様の結果が得られた。しかし、1 nM/l 以下では野性型のG細胞は何の影響も受けなかったが突然変異型ではSS-28の場合と同様に放電が増した。100 pM/l のSS-14とSS-28とを同時に作用させると野性型ではSS-28の効果が減少したのに対し、突然変異型では両者が加算的に作用した。これらの影響がG細胞に対する直接の効果であるか否かは不明である。しかし、上述の結果は、G細胞の活動がソマトスタチン含有細胞の活動の程度に依存して、興奮性にも抑制性にも影響されることを示唆する。また、SS-14がSS-28に拮抗することから、突然変異体ではソマトスタチン受容以降の過程に変異が起っていると考えられる。

#### 20. 器官培養ラット網膜における視物質形成

##### (1) ELISA 法による定量

玉井 信, 石黒誠一, 岡部 仁, 菅野陳一郎, 水野勝義(東北大, 医, 眼科)

網膜を材料に培養の手技を用いた研究は、その細胞の多様性から困難なことが多い。細胞培養から網膜の再構築を目指すもの(藤沢, 1984)幼若網膜の器官培養から細胞の分化を目指すもの(Tamai et al., 1978)等が報告されている。いずれも培養系における細胞の分化の程度や実験の評価に関しては顕頭および電頭を用いた形態的研究によりなされてきた。今回われわれは既法と同じ器官培養法により幼若ラット網膜を用い、視細胞外節の *in vitro* における発達と酵素免疫定量法(ELISA 法)により定量的に測定し、酵素抗体法により免疫組織学的にその存在部位を検索した。その結果 *in vitro* においても生後4日目から6日目までの網膜

ではオプシンが産生されつつけること。その存在部位は外節を形成してそこに分布する場合と、外節は形成せず細胞膜全体に分布する場合等網膜の状況により変化することが明らかになった。

## 21. アメフラシ神経節細胞の DA レセプターに対する外液イオンの影響

佐々木和彦, 松本光比古, 小豆島正典, 佐藤 誠(岩手医大, 医, 第一生理)

アメフラシ神経節細胞の DA 応答のうち, スルピリドで抑制される抵抗減少型の早い脱分極応答 (fast D-type) は,  $[Na^+]_o$ -free で消失し,  $[K^+]_o$  増大,  $[Cl^-]_o$  減少,  $[Ca^{++}]_o$ -free で変化しない。逆転電位は,  $[Na^+]_o$  を変化させると Nernst の式に従い変化する。同じくスルピリドで抑えられる抵抗減少型過分極応答 (H-type) は,  $[K^+]_o$  増大,  $[Na^+]_o$  減少で減少するが他のイオンでは影響されない。逆転電位は  $[K^+]_o$  に対する Nernst の式に従うが,  $[Na^+]_o$  を変えても変わらない。 $[Na^+]_o$  の効果を DA に対する Dose response curve で解析すると low  $[Na^+]_o$  で右方移動した。DA で抵抗増大を伴う遅い脱分極応答 (slow D-type) はスルピリドで抑制されず, IBMX で増大し, 膜電位を脱分極すると DA による電流応答が増加する。この type は low  $[Na^+]_o$  で減少し,  $[Ca^{++}]_o$ -free で増大した。Dose response curve は, low  $[Na]_o$  で主に最大値が減少した。 $[Ca^{++}]_o$ -free では  $K_D$  値は変化せず, 最大応答が増大した。以上の結果より, fast D-type は  $P_{Na}$  増大, H-type は  $P_K$  増大により引き起されること,  $[Na^+]_o$  は上記両レセプターの affinity を変えることが示された。また, slow D-type では, 電圧に依存する  $P_{Na}$  増大が関与している。この応答が何故  $[Ca^{++}]_o$ -free で増大するかのメカニズムについて, 2, 3 の可能性を推論した。

## 22. 新生ウサギ節状神経節細胞と頸動脈小体の共存培養について

佐藤 実, G. ウィリアムス\*, L. ステンサス\*, C. エィザギーレ\*(秋田大, 医, 第二生理・ユタ大, 医, 生理\*)

神経細胞の培養において, 新生ウサギ節状神経節 (NG) 細胞は, 上頸神経節細胞が神経成長促進因子 (NGF) を必要としたのに対し, NGF を添加せずとも突起が伸長し, 胞体が成長した。この NG 細胞を頸動脈小体 (CB) の小片と共存培養すると, NG 細胞由来の

線維が CB 内の化学受容細胞と想定されている主細胞へ, 逆に主細胞からの突起が CB 小片の表面にある NG 細胞へ, それぞれシナプスで結合しているのが顕微鏡で観察された。

上記の共存培養した NG 細胞と NG 細胞単独で培養した細胞の間で電気生理学的ならびに薬理的性質を比較, 検討した。共存培養細胞は, 単独培養細胞に比べて膜の電気容量, 活動電位および細胞体のサイズが大きかった。このことは, NG 細胞の成長を促進させるような物質が CB 小片から液中に分泌されたことを示唆する。また, 両培養細胞は, Ach に対し共に約 90% が応答し, その応答程度は作用時間に正比例して脱分極, 単一, 連続活動電位を示した。他方 DA に対しては単独培養細胞が 50% 応答したが, 共存培養細胞は 10% しか応答せず, その応答程度も低かった。これから, CB が NG 細胞の DA レセプターの発現に何らかの影響を与えていると考えられる。

## 23. 各種スポーツ活動時の咀嚼筋活動

飯島正治, 斎藤俊彦\*(東北歯大, 生理・保健体育\*)

野球や拳闘の選手に咬耗や歯周病などが多いことは良く知られている。われわれはスキー・庭球・野球・漕艇・拳闘・籠球およびゴルフについて咬筋と側頭筋より表面双極誘導により筋電図を記録した。スキーでは前置増幅器を介してカセットデータレコーダに, また他の運動時はテレメータを用いた。スキーのコブ通過時, 未熟練者では着地に伴う下顎張反射による咀嚼筋活動だけが見られたが, 熟練者では通過に先立って咬筋の活動が見られた。サンドバッグ打ちでは殴打と同期した活動が見られた。オール漕ぎ作業計で 1 ストローク/1 秒を 20 秒間で疲労に伴って咬筋活動が著明に増大した。庭球第 1 サーブでは熟練者ほど咬筋活動が大きく, 咬合圧は平均 2.8 kg でその頂点は打球点より平均 600 msec 遅れていた。テニスボールのバッティングの平均咬合圧は 1.8 kg であったがハンドボール打ちでは平均 3.1 kg と増加した。咬合圧の頂点は打球と同時に 26 msec ほど前にあった。ゴルフでは未熟練者ほど活動が大きく打点までの活動時間も咬筋 1.32 秒, 側頭筋 1.41 秒と長かった。熟練者ではそれぞれ 0.49 秒・0.21 秒と短かった。種目が異なると咀嚼筋活動も異なるが, 一般に熟練者ほどよく運動に同期した短期間の大きな活動が見られ, これらは熟練度を反映すると考えられた。

#### 24. 接床圧からみた立位姿勢の制御

片平清昭, 塚原 進 (福島医大, 第二生理)

立位時の姿勢制御機構における足底部圧感覚の役割を解明する目的で身体動揺と足底各部の接床圧との関連について検討した。被験者は21~40歳の健康な男子9名である。圧センサの装着部位は踵中央部, 第5中足骨基底部, 第5, 第3, 第1中足骨骨頭部, および母指末節骨中央部である。(2)FFT処理(基本周波数0.05 Hz)の結果, 重心動揺の左右方向の揺れ(X成分)と前後方向の揺れ(Y成分)のパワーはいずれの条件下でも0.5 Hz以下の帯域で大きかった。周波数帯域ごとに開眼両脚立ちの値を基準として, 各条件下でのパワーの利得を求めてみると, 両脚立ちの場合閉眼時の利得の増大はY成分よりもX成分で著しく, 2 Hz以上の帯域で顕著であった。接床圧の変動は各周波数帯域で2~4 dB増加しており, 左脚立ちではさらに増大し, 2~3 Hzにピークを示した。踵部と第3中足骨骨頭部の利得は他の部位とは違って小さかった。(2)X, Y各成分と足底各部位の接床圧との相互相関関数の結果は, 開眼両脚立ちでは各部位とも比較的高い相関関係が維持されていたが, 左脚立ちでは全体に相関係数が小さかった。以上より, 立位姿勢では足底部の圧感覚情報が重要な役割を果たしており, 踵部が支持点として作用し, 前足部の内外側部が調節機能として働くものと考えられる。

#### 25. 角膜反射像を利用した眼球運動様式の考察

佐々木賀広, 鈴木寿夫 (弘前大, 医, 第二生理)

光源を眼の前方に置くと, その角膜反射像が生じる。反射像は, まっすぐ前を見た状態から視線を視野内の様々な点に向けてと移動する。われわれは, この移動を赤外光源, 100×100のマトリックスカメラ, 計算機を使って定量的に求めた。反射像の移動は, 視線の移動方向に向って生じる。またその移動の大きさは, 視線の移動方向が, 水平の時大きく, 垂直の時小さかった。斜方向の時, 両者の中間であった。角膜反射像は, 眼をまっすぐ前に向けた状態で, 光源の位置を動かすと, 動きに比例して変化した。しかし, 変化の割合は垂直水平で同じであった。このことは眼位による反射像の移動の違いは角膜の曲率の垂直水平方向の違いで生じているのではないということを示唆した。そのような違いをもっと詳細に調べるため, 角膜反射像の3次元の位置を2方向より像を撮影することにより求めた。その値から各眼位における角膜の曲率

中心の位置と, 視軸を求めた。各眼位における視軸は1点で交叉した。この点と角膜の曲率中心までの距離は, 水平方向運動時に大きい。垂直方向運動時に小さく, 斜方向運動時には両者の中間の値を示した。このことから, 垂直と水平方向の眼球運動時の外眼筋の働き方が異なるということが示唆された。

#### 26. 閃光刺激により眼瞼から導出される電位変動の速波成分に関する2, 3の知見

星名裕子, 尾崎俊行, 二唐東朔\*, 與座 一, 秋津秀樹(弘前大, 医, 第一生理・弘前大医短大, 生理\*)

閃光刺激によりウサギの眼瞼に誘発される電位変動には, 短潜時の徐波と長潜時の徐波および比較的潜時が短い速波成分が出現する。今回は閃光誘発眼瞼電位変動の速波成分の起源の一端を解明するために誘発眼瞼電位変動を誘発脳波反応, ERG, 眼瞼 MV 反応などと同時記録しシグナルプロセッサにより平均加算反応を種々の条件下に求めてポリグラフ的に検討した。ウサギの眼瞼電位変動の速波成分のうち眼輪筋に由来するEMG性成分は通常ERGの律動様小波と対応して出現することが多かった。しかし同時記録の眼瞼 MV 反応の優勢な振動に対応して出現し, その性質から律動様小波と明らかに区別することができた。一方, ERGの影響のない条件下すなわち一側遮蔽時の遮蔽側からの導出, または一側眼球摘出時の摘出側からの導出では, ERG性は完全に消失し, 速波成分もほぼ消失または一部残存した。この残存する成分は同時記録の誘発脳波反応の速い成分とよく対応して出現した。

以上の結果からウサギの閃光誘発眼瞼電位変動の速波成分は一部ERG性, EEG性であるが光眼輪筋反射の効果器興奮に由来する成分が出現すると考えられる。

#### 27. 電磁縮瞳

塚原 進, 永井 宏 (福島医大, 第二生理)

磁気で光覚の起る現象はかなり以前から知られている。演者らはコンデンサの放電電流を電磁石のコイルに流すことによって得られる磁場を, 光覚と同時に一過性の縮瞳が起ることを見出した。この縮瞳は, 反対側の眼球でも見られるので, 反射性のものである。潜時は約300ミリ秒, 縮瞳の割合は非刺激時の瞳孔径の約8%で著明なものではないが, 十分に観察できる。この縮瞳は明瞳順応とはあまり関係がないので, 刺激している部分は視細胞ではなくその後の神経細胞であ

ると思われる。この神経細胞網を磁束が通過するときの起電力が刺激していると考えられる。電磁石は棒状の鉄心にコイルを巻いたもの（インダクタンス不明）約10,000マイクロフラッドのコンデンサを130ボルトで放電させる。ピーク約8,000ガウス。

## 28. 上行性網様体賦活系の再検討——特に脳幹コリン系の機能について

香山雪彦, 小川哲朗 (秋田大, 医, 第一生理)

組織学の発達によって、従来は脳幹網様体と一括されてきた中に諸構造が同定されてきた。中で、アセチルコリン合成酵素に対する免疫組織化学によって同定されたコリン作動性細胞群の機能についてはまだほとんど報告がない。私達はウレタン麻酔下のラットで、外背側被蓋核からのコリン作動性上行投射の作用を外側膝状核およびそれに抑制をかける視床網様核の細胞について追求し、その結果を以前発表したノルアドレナリン作動性上行投射の作用と比較した。

外背側被蓋核を0.05 msec, 3~6 V, 200 Hzの矩形波で数秒間刺激すると、外側膝状核の中継細胞の発火は増加し、視床網様核細胞のバースト発火は持続性の発火でおきかえられた。このような両細胞種に対する興奮性の影響は青斑核の刺激の効果とよく似ていたが、青斑核刺激の効果が長く続くのに対し、外背側被蓋核刺激の効果は短時間で消失する傾向があった。微小電気泳動的に投与したアセチルコリンの興奮作用が瞬時に出現するのに対し、ノルアドレナリンの興奮作用が数秒から数10秒かかって出現することとも併せ、上行性賦活系の中でアセチルコリン系は相同的な面を、ノルアドレナリン系は持続的な面を担当すると私達は考える。

## 29. 大脳皮質ニューロンの活動と細胞外液水素イオン濃度との関係

高橋弥穂, 住友一次, 小川哲朗 (秋田大, 医, 第一生理)

ネコの大脳皮質視覚野から取り出したスライス標本を用い、ニューロンの電気活動に及ぼす細胞外液の水素イオン濃度の影響を調べた。メジウムとしては、 $P_{O_2}$ が610 mmHg,  $P_{CO_2}$ が38 mmHgのクレブス、リンガー液を用いた。pHは $NaHCO_3$ の濃度で調整した。その結果、1) pH 6.8のメジウムに20時間以上保存した標本からも電気刺激によって誘発された集合電位が記録され、並行して行なわれた細胞内記録によって

もEPSPとそれに重畳した活動電位が記録された。さらに細胞内染色によってその形態も同定された。

2) 細胞外液をpH 7.4の標準メジウムから6.8の酸性メジウムに置換した場合の集合電位の変化は、置換後60分間で±15%以内であった。またpH 7.6のアルカリ性メジウムに置換した場合も同様の結果が得られた。3) 細胞内記録によって得られたEPSP、および活動電位に関する実験データからも、細胞外液のpHが6.8程度の酸性では、ニューロンの電気的な活動は大きな影響を受けないことが示された。

## 30. ラット体性感覚野顔面ヒゲ領域に出現するスピンドル波

住友一次 (秋田大, 医, 第一生理)

ラット体性感覚野顔面ヒゲ領域のIV層には樽(barrel)構造がみられ、1個の樽が1本のヒゲに対応する特異な関係が存在する。この領域からは、しばしば10 Hz前後のスピンドル波が自発性にまたは内側毛帯電気刺激により誘発されることがある。

ウレタン麻酔したラットを用いて2個の異なる樽間、あるいは1個の樽と視床(腹側基底核および網様核)の単一ニューロン間で電気活動の同時記録を試みた。その結果、(1)ある樽のスピンドル波は樽ごとに独立に出現すること、(2)ある樽のスピンドル波は同じヒゲを受容野にもつ視床ニューロンの群発放電にほぼ同期して出現すること、(3)3 M KCl滴下により皮質脳波活動が停止した後でも視床ニューロンは影響を受けることなく群発放電を示すことが明らかになった。特に視床網様核ニューロンは、群発放電の性質が顕著で、皮質スピンドル波と強い相関を示した。スピンドル波発生機構との関連が注目される。

## 31. ネコ大脳皮質視覚野の切片におけるニューロンのGABA応答について

伊藤正省, 勝田洋一, 小川哲朗 (秋田大, 医, 第一生理)

160 g~3.8 kgのネコ大脳皮質の切片から細胞内記録を行ない、抑制性の伝達物質とされるGABAの作用を検討した。

灌流液中にGABA (1 M or 10 mM)を滴下すると、多くのニューロンは主として脱分極性の応答を示した。この応答に伴い膜抵抗は減少し、白質刺激によるEPSPは振幅を減じた。またスパイク発射はEPSPに乗るものも、自発性発射も、直接通電によるものも、

すべて抑えられた。

この脱分極応答は多くの場合、過分極成分を含むことが次の操作により明らかにされた。1) 膜電位を脱分極方向に変えるとき脱分極反応は小さくなるが、過分極性の反応が大きく現われた。2) GABA 注入の位置を変え、細胞体に近づくと過分極反応が容易にみ

られた。3) ピクロトキシン投与により脱分極反応は消失し過分極反応が残った。

空気圧による GABA 注入と二連電極による GABA の電気泳動的適用によって、脱分極応答は樹状突起部に、過分極応答は細胞体にその原因があることがわかった。

## 第 70 回 近 畿 生 理 学 談 話 会

日 時：昭和60年10月5日(土)

場 所：関西医科大学

当番幹事：関西医科大学生理学教室 安原基弘，田代 裕

### 1. 皮質下核の刺激および破壊が Microvibration に及ぼす影響について

山本由美，内藤博江，安原基弘（関西医大，第二生理）

無麻酔のウサギを用いて、尾状核，被殻，淡蒼球，扁桃核，内包の刺激(3 Hz, 100 Hz)および破壊(40 V, 15~20秒)が，光刺激によって上眼瞼に誘発される Microvibration に及ぼす影響について検討し，尾状核，被殻，扁桃核の刺激(3 Hz, 100 Hz)は MV に対して主として抑制的影響を及ぼし，淡蒼球の 100 Hz 刺激は促進的影響を，内包の刺激は抑制，促進両方の影響を及ぼすことを明らかにした。一方尾状核，被殻，扁桃核ならびに淡蒼球の破壊は，MV に対して刺激と反対の効果を及ぼしたが，内包破壊の場合はその効果の逆転は認められなかった。

つぎに，Barbiturate 投与の実験においては，尾状核，被殻，淡蒼球刺激による影響は，投与後，投与前とは反対の影響が認められるようになった。

以上の成績により，これらの皮質下核は MV に対して抑制的あるいは促進的影響を与えていることが明らかになった。

### 2. 生体の電氣的諸現象に及ぼす Kindling 効果の影響 第3報

池田 洋，岡本峰夫，内藤博江，安原基弘（関西医大，第二生理）

ウサギを用いて扁桃核・海馬・中隔核・大脳皮質の Kindling(以下K)現象を作成し，光眼輪筋反射(PPR)，Microvibration(MV)，ECG，大脳皮質 100 Hz 刺激による誘発筋放電および覚醒波様脳波変化の刺激閾値，

睡眠覚醒リズム等に及ぼす影響について検討した。

MV の振幅は扁桃核Kでは増大した後に減少した。海馬Kでは著明に，中隔核・大脳皮質Kでは軽度増大した。

PPR<sub>1</sub> から PPR<sub>4</sub> までの振幅はどのK群でも著変を示さなかった。PPR<sub>5</sub> から PPR<sub>6</sub> までの振幅はいずれも増大した。ただし扁桃核Kの PPR<sub>6</sub> には著変を認めなかった。PPR<sub>9</sub> の振幅は扁桃核Kでは変化を示さず，海馬Kでは増大もしくは減少し，中隔核Kでは増減をくり返し，大脳皮質Kでは軽度増大した。

誘発筋放電および覚醒波様脳波変化の刺激閾値は，扁桃核および大脳皮質の両K群ともすべて下降した。

扁桃核Kの睡眠時間はK完成後には，覚醒時間の減少，徐波睡眠時間の延長，REM のごく軽度の減少を認めた。

刺激直後にはどのK群でも心拍数は減少した。刺激間欠期には扁桃核・中隔核Kでは無変化であったが，海馬Kでは頻脈傾向，大脳皮質Kでは徐脈傾向を認めた。

### 3. ネコの視床背内側核一大脳皮質投射

田中立歩，川口三郎（京大，医，脳研生理）

ネコの視床背内側(MD)核およびその周辺の刺激により，大脳皮質前頭葉内側面(MF)の g•rectus, g•cinguli anterior, g•frontalis と外側面の g•proreus の腹外側面(PRO1)に応答が誘発された。それらの応答は PRO1 と MF 吻側腹側部では，表面陽性—深部陰性(sP-dN)波であり，MF 尾側背側部では，主として表面陰性—深部陽性(sN-dP)波，MF 中間部では，sN-dP 波に伴われた sP-dN 波であった。これらの領

野に HRP を注入すると、MD 核吻側腹側部、MD 核に隣接する視床前内側(AM)核と腹内側(VM)核の境界領域と、MD 核背外側部に多数の標識細胞が認められた。これらは刺激閾値の低い視床部位であった。MF 皮質1層に HRP を限局注入すると、主に AM 核—VM 核境界領域と MD 核背外側部に標識細胞が認められた。MD 核へ HRP を注入すると PRO1 と MF 吻側腹側部の3層、MF 中間部の1, 3層に標識終末が認められた。AM—VM 核境界領域へ HRP を注入すると MF 皮質1層にのみ標識終末が認められた。以上の所見より、(1)MD 核は主として PRO1 と MF の皮質3層に投射して sP-dN 波を誘発する、(2)AM—VM 核境界領域と MD 核背外側の一部は MF 皮質1層に投射して sN-dP 波を誘発する、との結論を得た。

#### 4. 視床 VA-VL 核刺激により前十字回に誘発される視床大脳皮質応答について

吉田伸一, 南部 篤, 陣内皓之祐\*(京大, 医, 脳研生理・滋賀医大, 第一生理\*)

大脳皮質表面を  $Mg^{++}$  を含む液で灌流すると、シナプス伝達が表層から順に深層に向かって阻害されると考えられる。これを利用して、ネコの視床 VA-VL 核から皮質運動野への入力の様式を調べた。

VA-VL 核を電気刺激すると、前十字回に表面陽性—深部陰性波(sP-dN)とそれに引き続く表面陰性—深部陽性波(sN-dP)が誘発される。前十字回表面を  $Mg^{++}$  溶液(17~67mM  $MgCl_2$ , NaCl を加え等張にしたもの)で灌流すると、まず sN-dP 波が消え、続いて sP-dN 波が消失した。応答が消失した後、Ringer 液で  $Mg^{++}$  を洗い流すと、sN-dP 波が sP-dN 波よりも先に回復した。

以上の結果から、sN-dP 波は、皮質深層に到達した視床大脳皮質投射のシナプス活動により二次的に皮質浅層に伝播されたものではなく、視床から直接皮質浅層に投射する経路により発現したものと考えられる。

#### 5. 顔面皮膚からの感覚入力を受ける顔面神経核運動ニューロンとその局在

匠原悦雄, Broton, J. G.\*, Sessle, B. J.\*, Dostrovsky, J. D.\*(阪大, 歯, 口腔解剖・Toronto 大, 歯, 医\*)

顔面神経核運動ニューロンに、顔面からどのような皮膚感覚が入力するかを検討するために、 $\alpha$ -クロラロ

ーズにより麻酔したネコを用い、顔面皮膚への電気刺激と自然刺激を加え、ニューロンの反応を細胞内電極により記録した。この報告のニューロンは、記録後 HRP の細胞内注入により組織学的に同定されたもの(n=10)で、すべて顔面神経核外側半に存在し、眼窩下部皮膚の電気刺激により平均 2.5 msec の潜時で EPSPs が誘発された。これらのうち6個のニューロンは眼裂を中心とする眼窩上部、上唇部および鼻背部の皮膚の触ないし軽い圧刺激に反応し、また眼窩上部の電気刺激により EPSPs が誘発された。これらはすべて顔面神経核の dorsal subdivision に存在していた。これに対して残りの4個は顔面皮膚の触圧刺激には反応せず、lateral または ventrolateral subdivision に存在していた。これらの一部には下顎皮膚の電気刺激により EPSPs が誘発されたが、眼窩上部のそれは EPSPs を生じなかった。顔面神経核運動ニューロンの樹状突起は明確な棘を欠き隣接する subdivision に達するが、顔面神経核内側半に侵入することはなかった。軸索には collateral は認められなかった。

#### 6. 中脳中心灰白質の電気刺激による体性および自律神経性反射の抑制

池ノ上晃一\*, 小山なつ, 横田敏勝(滋賀医大, 第一内科\*・第一生理)

ウレタン・クロラローズで麻酔したネコの中脳中心灰白質(PAG)に電気刺激を加えて、体性および自律神経反射の抑制を調べた。

1. 大内臓神経(SPL)の電気刺激によって誘発される内臓筋間神経反射(VIR)が PAG の条件刺激によって抑制された。この抑制は、背側縫線核とそれに隣接する PAG 腹内側部を刺激したとき最も著明に現れた。

2. この抑制は、PAG 刺激の頻度を 300~500 Hz としたとき最も大きかった。また SPL 刺激の強さが弱いほど PAG 刺激による抑制が著明であった。

3. 脊髄の背外側索を頸髄の高さで切断すると VIR の振幅が増大し、PAG 刺激による抑制が消失した。

4. PAG 刺激による VIR の抑制は、ナロキソンを投与しても影響を受けなかった。この抑制に内因性オピオイドが関与していないことが示唆された。

5. SPL に電気刺激を加えると、前肢蹠から皮膚電気反射(GSR)が誘発された。PAG の刺激は、この GSR を抑制した。ナロキソンを静脈内投与すると、この抑制は消失した。この抑制に内因性オピオイドペ

チドが関与する可能性が示唆された。

### 7. サルの図形弁別学習における注意学習過程について

柳沼重弥, 岩井栄一\*(近畿大, 医, 第一生理・東京都神経研, 医学心理\*)

われわれは先に, サルの図形弁別学習が, 手掛かり刺激図形に対する注意学習過程と, 図形と報酬との連合学習過程からなり, これら2過程は偶然率反応期と成績向上期という客観的指標によりとらえることを明らかにした。本研究では弁別学習における注意学習の成立をより詳細に調べるため, マカク属サルを被験体として, 一連の図形弁別学習訓練を行ない以下の知見を得た。1) 偶然率反応期中に中断された図形弁別学習訓練は, 用いられた図形が同一であるにもかかわらず, その後の図形弁別学習に対しまったく促進効果をもたない。この事実は偶然率反応期中サルが図形について何も学習していないことを示している。2) 成績が偶然率より僅かに向上した時点で訓練が中断された場合には, その後の図形弁別学習は, 殆ど偶然率反応期なしに完成する。これは訓練中断の時点でサルが図形に注意することを学習し終えていたことを示している。これらの知見は, サルが図形弁別学習において, その訓練試行の多くを刺激図形に気づくことなく費やし, いったん図形に気づいた後は速やかに弁別学習を完成しうることを示している。従来, 図形知覚は, 物体, 色等の知覚よりも難しいと考えられてきたが, 本知見より, それが主として注意学習過程の困難さによることが明らかになった。

### 8. Ba イオン存在下における ERG b 波について

勝田新一郎 (神戸大, 医, 第二生理)

Ba イオン存在下における ERG b 波の時間経過および強さ一応答曲線について検討した。暗順応したウシガエルの剥離網膜を小孔のあるチャンパーの間にはさみ, 視細胞側, 硝子体側または両側をそれぞれ 0.05 mM Ba イオンを含む浸漬液で置換した。光刺激には 500 nm 以上のすべての波長を含む黄色光を用い, 刺激時間は 0.1~2.0 秒, 刺激強度は  $-9.0 \sim -2.0 \log \text{ unit}$  とした。

1) 視細胞側に 0.05 mM Ba イオンを作用させると, b 波の振幅減少, 頂点潜時の短縮, 硝子体側陽性の OFF 応答の発生が認められた。強さ一応答曲線では, 閾値の上昇, 振幅の減少および  $-6.0 \sim -4.0 \log \text{ unit}$

の強度においてプラトー相がみられた。2) 硝子体側に 0.05 mM Ba イオンを作用させると, 刺激時間の変化にかかわらず b 波の頂から基線への回復速度は control と比較して著しく速くなった。強さ一応答曲線では, 閾値の上昇と振幅の減少が認められたが, プラトー相はみられなかった。3) 両側から 0.05 mM Ba イオンを作用させると, 視細胞側, 硝子体側に作用させたときにみられた b 波波形の変化および強さ一応答曲線の変化が加算されて観察された。4) 上記の結果より, Ba イオンを視細胞側または硝子体側に作用させたときには, b 波の発生に対する Ba イオンの作用部位が異なるものと考えた。

### 9. ネコ外側膝状体腹側核の網膜部位複現

佐々木仁, 永田 徹, 秦 順一, 林 泰正 (兵庫医大, 第二生理)

ネコの外側膝状体腹側核における網膜部位複現を調べるため, 視神経乳頭部を基準にして一側網膜の上, 下, 鼻側, 耳側各半分を光凝固法により破壊した後, 眼球内に HRP を注入し, その順行性輸送により標識された視神経終末の分布を調べた。破壊側眼球内への HRP 注入はそれぞれの網膜部位破壊の1週間後に行ない, HRP 注入後の生存期間は72時間とし, TMB 法によって反応させた。正常動物の外側膝状体腹側核への投射は主に対側性であったので, HRP 注入眼と反対側の外側膝状体腹側核で終末分布を検索した。視神経終末は外側膝状体腹側核内で一様な分布を示さず, 外側部に密に分布していた。網膜破壊動物の外側膝状体背側核, 上丘への投射パターンから判定した網膜破壊領域と外側膝状体腹側核での終末分布から, 外側膝状体腹側核には外側膝状体背側核, 上丘におけるほど明確ではないが網膜部位複現が認められた。反対側半視野の下方は外側膝状体腹側核の吻側かつ腹内側方向に, 視野の上方は尾側かつ背外側方向に, 視野の耳側は外側膝状体腹側核の外側方向に, そして鼻側は内側方向にそれぞれ複現されていた。

### 10. 先天性片眼ラットおよび新生仔期片眼摘出ラットにおける視神経の上丘投射に関する電気生理学的研究

宇野宏幸, 福田 淳, 澤井 元 (阪大, 医, 高次研, 生理)

新生仔期に片眼摘出を受けた成熟ラットで, 残存眼から同側上丘に投射する迷入性線維は, 不完全ながら

生理学的に機能しうるシナプスを形成している。今回、片眼摘出 (NE) ラットのほかに、先天的に片眼を欠く (MO) Donryu ラットを用いて、両ラット視神経の上丘投射について電気生理学的に検討した。残存眼と同側および対側の上丘から単一ニューロン活動を記録し、視交叉 (OX) および外側膝状体背側核 (LGd) 電気刺激に対する反応潜時を測定した。両ラットともに、残存眼と対側の上丘では、OX からの反応潜時と LGd からの反応潜時の間には、相関の高い直線関係が認められた。(NE:  $r=0.95$ , MO:  $r=0.95$ )。一方、残存眼と同側の上丘では両者の相関は低く (NE:  $r=0.87$ , MO:  $r=0.84$ )、OX 潜時の長いものは LGd 潜時にばらつきが大きい。MO ラット同側上丘では、LGd 潜時の OX 潜時への回帰直線の勾配が、NE ラット両側上丘と MO ラット対側上丘での勾配より有意に低かった。両側ともに OX および LGd 潜時は、NE ラットと比較して MO ラットで短い傾向があった。これらの結果をもとに両ラットにおける迷入性同側上丘投射の支配様式について考察した。

#### 11. 嗅脳切片誘発電位とチトクローム redox-state の関係

藤井崇知 (京都看護短大)

生体分光光度計 (オムロン・ユニソク製) を用いて、低温度・低酸素状態下における、ミトコンドリア内、酸化の酸化過程の呼吸の補酵素 (チトクローム a, b, c) の redox-state と脳切片誘発電位の関係を検討した。モルモット嗅脳切片皮質面を、ガラス・ファイバーを介して波長 500~700 nm の光で照射し (1回/2秒, 4回加算), その反射光を光電子増倍管に受けた。誘発電位は外側嗅索を電気刺激し、皮質上より記録した。

37℃では、低酸素の開始後チトクロームは、直ちに還元方向に移動した。一方電位は、数分以内に消失した。再酸素により両者とも回復した。しかし27℃では、低酸素の開始後チトクロームは、直ちに還元方向に移動したが、電位振幅はわずかに減少したにすぎなかった。次に灌流液中のブドウ糖を除去してみると、電位の振幅は大幅に低下した。再びブドウ糖を加えると、チトクロームは還元状態にあるにもかかわらず電位は回復した。再酸素によりチトクロームは初期値に戻った。これらのことから、モルモット嗅脳切片では、低温度・低酸素下における誘発電位形成のエネルギーは、大部分、解糖系によって供給されていると考

えられる。

#### 12. 視床背内側核への嗅覚性入力の原因

下村ふみよ, 保田尚子, 元木沢文昭 (奈良医大, 第一生理)

視床背内側核は嗅覚性入力を受けていることが知られているが、この核に至る嗅覚経路はまだ明らかにされていない。そこで、今実験では sodium pentobarbital 麻酔ネコを用い、HRP 法と電気生理学的方法により、この経路の解析を行なった。HRP は容量 1  $\mu$ l の Hamilton syringe を用い、40% HRP 溶液の 0.4  $\mu$ l を視床背内側核に注入した。24~48時間後脳を灌流固定し、薄切切片を Mesulum 法で処理した。その結果、嗅覚性投射を受けている部位のうち、標識細胞が観察されたのは嗅結節、島皮質および扁桃核で、梨状皮質と Endopiriform nucleus では標識細胞は認められなかった。次に、標識細胞の現れた嗅結節、島皮質及び扁桃核のうち、いずれが視床背内側核への中継となっているかを調べるため、これらの各部位に破壊を加え、嗅球の電気刺激に基づく視床背内側核の誘発電位に対する影響を調べた。嗅結節と扁桃核の破壊には50Vの直流を1.5~2分間通電し、島皮質の場合は梨状皮質からの連合線維の切断を行なった。その結果、視床背内側核の誘発電位は扁桃核の破壊により消失したが、嗅結節の破壊と梨状皮質から島皮質への投射の切断では消失しなかった。従って、扁桃核が、梨状皮質から視床背内側核への嗅覚性投射の主要な中継所となっているものとみなされる。

#### 13. 摂食行動時の大脳皮質味覚野ニューロンの活動

山本 隆 (阪大, 歯, 口腔生理)

ラットが自由に飲食物を摂取しているときの大脳皮質味覚野ニューロンの単一活動を記録した。記録後の組織検査により同定された20個のニューロンは、その応答性から4つのタイプに分類できた。1) 味応答性ニューロン (9個)。これらのニューロンは、taste-hedonic (T-H)型と taste (T)型に分けられた。前者は、動物の好む溶液と嫌う溶液の間ではっきりした応答の差を示すのに対し、後者は、ある特定の味に対して顕著な活動を示す。条件づけ味覚嫌悪学習獲得後、T-Hニューロンは条件味刺激 (CS) に対して拒否型の応答パターンを示すようになり、Tニューロンは、CSに対してより大きな応答性を示すようになった。2) リック応答性ニューロン (8個)。吸水口に舌をつけてリッ

クするとき、摂取溶液の種類によらず、自発活動が増大、もしくは、減少するニューロン。3) 報酬期待型ニューロン (2個)。吸水口の前のシャッターを開く直前から活動が急激に上昇し、摂取開始とともにその活動が減少するタイプのニューロン。4) 賦活刺激応答性ニューロン (1個)。音、光、空気の吹きつけなどの刺激で大きく活動が増大するニューロン。本研究結果から、味覚野には異なった機能をもつニューロンが存在すること、学習過程で応答性の変化するニューロンが存在することが明らかになった。

#### 14. 大動脈一心拍閉塞法による生体内左室の収縮性の評価

五十嵐祐一郎, 後藤葉一, 山田 修, 菅 弘之 (国立循環器病センター研, 循環動態機能)

生体心における左室収縮末期圧-容積関係 ( $E_{max}$ ) の評価は、複数の負荷条件下の安定収縮を、同じ収縮性を保ったままで得ること、および左室容積の計測の正確さの点で困難とされてきた。今回、われわれは、生体内  $E_{max}$  の新しい評価法を試みたので報告する。麻酔下の13頭の雑種開胸犬を用いて、大動脈起始部に装着した電磁流量計と心尖部より挿入した圧トランスジューサーより、心拍出量と左室内圧を連続的に記録しながら、大動脈を突然に、しかも一心拍だけ閉塞させることにより、収縮性を変えることなく、拍出収縮と等容収縮を得た。この2つの収縮の拡張末期容積は同じと考えられるので、左室内圧、容積変化より、同じ収縮性の条件下の2種類の左室圧-容積軌跡を描くことができる。等容収縮の収縮末期である最大左室圧-容積点よりの、拍出収縮の圧-容積軌跡の左肩への接線の傾きが、生体内  $E_{max}$  である。生体内  $E_{max}$  は、control 状態で、 $16.4 \pm 3.0$  mmHg/ml (mean  $\pm$  SE) であり、isoproterenol 投与により、 $59 \pm 19\%$  増加、propranolol 投与にて、 $47 \pm 9\%$  減少した (9頭)。心拍数の影響は殆ど認められなかった (7頭)。また、この方法にて求められた拍出収縮の収縮末期点は、摘出交叉灌流心標本において定義されたそれと同質であった。以上より、今回試みた大動脈閉塞法による生体内  $E_{max}$  の評価は、生体内左室収縮性の有用かつ簡便な評価法であると結論した。

#### 15. イヌ左室の拡張期吸引作用の定量的解析

菅 弘之, 後藤葉一, 五十嵐祐一郎 (国立循環器病センター研, 循環動態機能)

心室が拡張期に吸引作用を有することはよく知られた事実であるが、その定量的解析はまだ十分ではない。特に吸引される血液量については、不十分な実験結果しかない。そこでわれわれはイヌ摘出交叉灌流心臓の左心室の吸引量の定量を試みた。左心房を広く切開し、電磁流量計プローブを僧帽弁口上に装着し、血液溜に浸けた。心室圧は Konigsberg 製 P-7 圧力計で測定した。心室内外の静水圧差はゼロであるにもかかわらず、収縮期には平均約 6 mmHg の心室圧が発生して平均約 8 ml/100 g 左心室の血液が駆出され、拡張期には平均約 2 mmHg の陰圧が発生して同量の血液が吸引された。駆出速度のピーク値は 110 ml/秒、吸引速度のピーク値は 26 ml/秒であった。心拍数が 97 から 120, 150, 180/分と増すと吸引量は  $-10\%$ ,  $-20\%$ ,  $-40\%$  と鋭敏に減少した。吸引量に対するエピネフリン、プロプラノロール、カルシウム、ベラパミールの効果はそれらの変力作用の陽陰とは一致せず、むしろ同時に起こる心拍数の変化とよく相関した。この吸引量の心拍数との逆相関は、心拍数が増すと拡張期が短縮し、吸引が不完全なまま次の収縮が始まるためであることが明らかになった。

#### 16. 冠血流量の減少が左心室一拍酸素消費量と収縮期容積面積との関係に与える影響

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

冠血流量 (CBF) の減少が左心室 (LV) の一拍酸素消費量 ( $VO_2/b$ ) に与える影響に関しては不明の点が多い。われわれは摘出交叉灌流心臓標本を用いて CBF の減少が LV の  $VO_2/b$  と収縮期容積面積 (PVA) との関係に及ぼす影響について検討した。雑犬に頭を用い6組の交叉灌流心臓標本を作成した。この標本の CBF をポンプで制御し、心拍数を 140~160 (拍/分) に固定した。LV にバルーンを挿入しこの容積を制御し LV の容積を変化させて PVA を増減させた。CBF が  $65.9 \pm 32.9$  (平均  $\pm$  標準偏差) (ml/分) を対照とし CBF が  $33.8 \pm 18.3$  (ml/分) を CBF 減少時とした。おのおの CBF 時におのおの LV 容積における  $VO_2/b$  を測定し同時に左心室圧容積関係を記録し PVA を求めた。対照時および CBF 減少時の  $VO_2/b$  と PVA の関係を  $VO_2/b$  を縦軸とし、PVA を横軸として検討した。 $VO_2/b$  と PVA の関係は対照時および CBF 減少時においておのおの1次の直線関係となりその直線の勾配 (A) および  $VO_2/b$  軸切片 (B) を求めて検討した。A

は  $1.428 \pm 0.528$  ( $10^{-5}$ /mmHg/拍) より  $0.923 \pm 0.340$  ( $10^{-5}$ /mmHg/拍) へ, Bは  $2.796 \pm 1.439$  ( $10^{-2}$ /ml/拍/100 g LV) より  $2.311 \pm 0.972$  ( $10^{-2}$ /ml/拍/100 g LV) へと冠血流量の減少により減少を示した. これらの所見は CBF の減少が左心室の単位 PVA 当り, すなわち単位仕事当りの酸素消費量を減少させることを示した.

### 17. 二酸化炭素負荷時の循環動態の解析

重見研司\*, 伊藤俊之, 夏山 卓\*, 森本武利, 田中義文\*, 宮崎正夫\* (京都府立医大, 第一生理・麻酔学教室\*)

二酸化炭素に対する脈管系の反応として, 末梢血管が拡張することはよく知られているが, 全身の循環動態がどのように変化するかについては十分な解析が行われていない. そこで今回, 二酸化炭素負荷時の循環動態について検討を加えた.

(方法) 麻酔下雑種成犬を用い, 人工呼吸器の吸入気に二酸化炭素を混合して, 動脈血二酸化炭素分圧を望む値に固定し, 10分間コントロール, 10分間輸液 ( $10 \text{ ml/kg}$ , 乳酸加リンゲル液), 50分間経過観察を行なった. その間, 動脈圧, 中心静脈圧, 血流量 ( $^{51}\text{Cr}$  赤血球希釈法) を連続測定した. 心拍出量, 中心循環系 (心肺循環系) の血流量を色素希釈法 (ICG) で求めた.

(結果) 動脈血二酸化炭素分圧を  $35 \text{ mmHg}$  から  $65 \text{ mmHg}$  に上昇させると, 中心循環系の血流量が  $5\%$  増加し, 中心静脈圧の上昇, 1回拍出量の増加, 脈圧の増加, 心拍出量の増加をきたす一方, 平均動脈圧の変化は少なく, 総末梢血管抵抗は減少した. また, 全身の delayed compliance の効果は減少し, 輸液負荷に対して中心静脈圧は高い値を保った. Hypercapnea の状態では中心循環系の血流量が増加し, 全身の delayed compliance が低下した.

### 18. 末梢血流量に及ぼす局所温熱刺激の影響 (第2報)

畑本平男 (京大, 医, 第一生理)

左足底の一部 (湧泉穴一足底の中央より少しく前) に局所温熱刺激 (しょうが灸一厚さ  $2 \text{ mm}$  のしょうがの上で  $0.2 \text{ g}$  の艾柱を燃焼させる) を10回連続して与え, 両手両足の第2指尖および刺激部の末梢血流量に及ぼす影響を30分わたって脈波計で調べた (京都府立盲学校において30例). 刺激して30分後においては, 足指の血流量は刺激側では28例 (93%), 反対側で20例

(67%)が増加し, 施灸部では21例 (70%)が増加した. 手指では増加と減少の例がほぼ相半ばした. 1例において踵中央に同様の刺激を与え, 同一人の湧泉部刺激と比較した. 足指の血流量は湧泉部刺激で左右とも約3倍に増加したが, 踵刺激では変化が少なく, 反対側では減少した. 刺激部の血流量は湧泉部刺激で120%に増加し, 踵刺激では変化が少なかった. 右足三里部 (下腿の前外側) で温灸による皮内温上昇を調べると,  $40^\circ\text{C}$  で熱さを訴え, 足指の血流量は大きく減少し,  $50^\circ\text{C}$  に達して痛覚を訴えた. 同部をキシロカインにより皮下注射で麻酔して, 同部に局所温熱刺激を施したが, 足指の血流量の変化はみられなかった. なお, 局所温熱刺激による末梢血流量の変化の様式として, 刺激側の足指のみ増加する場合, 両足指がともに増加する場合, 刺激部と両手指両足指が増加する場合などがあり, また刺激側足指と他指に拮抗現象がみられることがあった.

### 19. 低温の血管に対する直接効果

高島慎助, 野坂昭一郎 (三重大, 医, 第一生理)

ウサギ耳介動脈における寒冷血管収縮には, 神経性因子の関与が大きい. しかし神経遮断後にも軽度の寒冷血管収縮は存在するので, 低温が血管に及ぼす直接効果を摘出螺旋状標本で検討した. 結果, 1) 低温により血管標本は収縮した. 2) この収縮は  $\text{O}_2 \cdot \text{glucose-free}$ ,  $\text{NaCN}$  投与により消失した. 3) この収縮は  $\text{Ca-free EGTA}$  加液中でも認められた. 4)  $\text{caffeine}$  による収縮は低温により増強し,  $\text{NaCN}$  投与により消失した. 低温では, 外因性  $\text{norepinephrine}$  (NE) および  $\text{tyramine}$  投与による内因性 NE に対する反応の減少,  $\text{KCl}$  による脱分極性収縮機構の減弱を認めた. また  $\text{Ca-free EGTA}$  加液では, NE および  $\text{KCl}$  に対する収縮は, ほとんど消失したが,  $\text{caffeine}$  に対する反応は残存した. 以上の結果, 耳介動脈における低温に対する非神経性の収縮は, 主として細胞内  $\text{Ca-store}$  からの  $\text{Ca}$  遊離によると推論した. 5) 大腿・腎動脈は, 耳介動脈と同様な応答を示した. 6) これに反して大動脈, 腸間膜動脈は, 低温に対し著明な弛緩を示した. この弛緩は,  $\text{O}_2 \cdot \text{glucose-free NaCN}$  投与後にも見られ,  $\text{collagenase}$  処理後も残存したので, これは能動性素子に依存せず, 受動性素子おそらくは弾力繊維の純物理的効果と考えた. 以上より, 低温の血管に対する直接効果には地域的差異があるが, これは血管の構築成分の質的・量的差異を反映すると考えられ

る。

## 20. $\alpha_2$ -macroglobulin-plasmin complex による Glu-plasminogen の Lys-plasminogen への転換

山本順一郎, 岡本歌子, 永松陽子, 堀江 登 (神戸学院大, 栄養, 生理)

血栓溶解の機序は次のように考えられている。fibrin(F)に高い親和性をもつLys-plasminogen(Lys-Plg)がFに結合する。そして血栓に侵入してくる plasminogen activator により、血栓中で活性化される。生じた plasmin(PI)は、 $\alpha_2$ -plasmin inhibitor( $\alpha_2$  PI)の阻害を逃れてFを分解する、というものである。この考えは血中に強力なPI inhibitorである $\alpha_2$  PIが存在すること、Lys-PlgはGlu-Plgに比して活性化されやすく、Fに高い親和性をもっていることに基づいている。

血中の native Plg は Glu-Plg であり、Lys-Plg への転換は PI による。血中における Lys-Plg の生成には未解決の問題が多い。著者らは血中において Lys-Plg が free PI により生成されることを示唆した。

PI の生理的 inhibitor は  $\alpha_2$  PI と  $\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2$  M) である。 $\alpha_2$  M に結合した PI はなお活性を保持する。本実験は  $\alpha_2$  M-PI complex による Lys-Plg の生成を検討したものである。 $\alpha_2$  M-PI complex は Lys-Plg を生成し、EACA はその生成を促進した。この生成は aprotinin で阻害されたが、STI では殆んど阻害されず、血中でもわずかであるが認められた。 $\alpha_2$  M-PI complex は in vivo において Lys-Plg の生成に関与することが示唆された。

## 21. ヒトメラノーマ細胞の tissue-type plasminogen activator 分泌能に及ぼす monensin の効果

酒井鉄博, 岡田清孝, 菊池 啓, 板東博志, 深尾偉晴, 上村英明, 上嶋 繁, 松尾 理 (近畿大, 医, 第二生理)

ヒトメラノーマ由来の細胞(Bowes株)(以下、本細胞系と略)のt-PA分泌機構解明のため1価陽イオンのionophoreの一種monensinを用いてその効果を検討した。本細胞系を $\phi$ 35 mm dishに播種し、10%FCSを含むEagle MEM(growth medium)中でmonolayerに増殖したものを実験に用いた。Monensin(終濃度0.1, 1, 10  $\mu$ M)をgrowth mediumに加え4時間incubateの後、FCSを含まないMEMに交換した(0時間)。この後もmonensinを連続して作用させたA群と、

0時間以後monensinを除去したB群の2群について0, 2, 4, 6時間目にsamplingを行ない、培養液および細胞のt-PA活性を測定した。A群ではt-PA分泌が強く抑制され、B群では回復がみられたが、予め作用させたmonensin濃度依存性の抑制効果が残った。細胞内t-PAは0時間でcontrolの約2倍値を示した。Monensinによりt-PA分泌抑制と細胞内貯留が同時にみられた。 $^{14}$ C-Leuを用いた全蛋白分泌量に対しmonensinは抑制効果を示さなかった。EnzymographyおよびConcanavalin A-Sepharoseによるaffinity chromatographyの結果から、controlとmonensin作用下の培養液中および細胞内t-PAはともに顕著な差はみられなかった。

## 22. 赤血球系コロニー形成アッセイ法による血漿エリスロポエチンの測定

坂田 進, 榎 泰義, 上月久治, 大賀好美, 清水悟 (奈良医大, 第二生理)

われわれの開発した簡便、高精度なエリスロポエチン(Epo)測定法(Brit. J. Haemat., 61巻, 1985年, 印刷中)を用い、今回、ヒトおよび動物の血漿Epo値を測定したので報告する。材料と方法: 96孔マイクロプレート(1孔当りマウス(Slc: ICR)胎仔肝細胞(3~4 $\times$ 10<sup>4</sup>)を含むメチルセルロース培地100  $\mu$ l)をとり、さらに10  $\mu$ l標準Epoあるいは検体試料を添加、37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>-95%空気下で培養した。24時間後に1孔当りに生成する赤血球系コロニー数を算定した。結果: 未処理血漿にはコロニー形成阻害作用がみられたので、この阻害物質を除去するためいろいろな前処理法を検討した。その結果、酸-煮沸-クロロホルム(ABC)処理によりこの目的を最良に達成することができた。また、いくつかの実験的証拠は、ABC処理血漿中のコロニー形成刺激因子がEpoであることを支持した。ABC処理血漿Epo活性の安定性は温度に依存し、また1%ウシ血清アルブミン(BSA)添加により安定性の向上がみられた。以上より、1% BSAを含むABC処理血漿につき、今回の方法により測定した平均Epo値は、健常成人血、ヒト臍帯血およびマウス血漿でそれぞれ192.4, 184.5, 150.6 mU/mlであった。

## 23. 画像解析による全血ヘモグロビンの酸素飽和度の決定

橋本正史, 磯本昭夫, 中馬一郎, 福田全克\*, 秦

龍二\*\* (阪大, 医, 第一生理・眼\*・第一内科\*\*)

全血ヘモグロビンの酸素飽和度の測定法は van Slyke の方法に代表される血液ガス分析法と分光光度計を用いた吸光光度法に大別される。われわれの開発した方法は、画像処理・解析により血液の色調を識別し、酸素飽和度を決定するもので、吸光光度法の原型である肉眼的比色法を機械的に行なうものである。

本研究で用いた画像解析システムにより、対象物の色調は 赤(R), 緑(G), 青(B)の 256 階調の輝度で分解され、それらの関数を特性値とするパターン空間の点で表現される。この R, G, B 輝度に、ある非線形変換を行なって得られる 2 個の特性値によって形成される (2 次元) パターン空間において、試料血液の酸素飽和度を 0% および 100% にしたときの色調が表示される点をそれぞれ  $P_0$ ,  $P_{100}$  とし、決定しようとする酸素飽和度に対応する点を  $P$  としたとき、この空間でのユークリッド距離の比、 $\overline{PP}_0 / (\overline{PP}_0 + \overline{PP}_{100})$  を計算すると、通常の吸光光度法によって得られる酸素飽和度の値とはほぼ一致することが判明した。

この方法を応用することにより、生体の中で血液の色調が観察できる部位 (粘膜, 眼底) で, intact に血液のヘモグロビンの酸素飽和度を決定できる可能性があると考えられる。

#### 24. 脱水ラット水分補給時の血液量, 血中 Na 濃度の同時連続測定

能勢 博, 杉本英造, 森本武利 (京都府立医大, 第一生理)

ラット自発的飲水時の血液量, 血中 Na 濃度の変化を連続的に測定することに成功し, 飲水行動の解析に用いた。

ウイスター系♂ラット (300 g) を用い実験 5 日前に脾摘および下行大動脈, 頸静脈にカニューレトした。実験当日, ラットを高温環境下 (D. B. T. 36°C, R. H. 20%) に約 6 時間曝露し, 体重の 6~7% の脱水を生ぜしめた。その後室温に戻し, 動静脈カテーテルをフローセルタイプの Na ガラス電極 (堀場社製) および血液量連続測定用体外シャントに接続し, 水を自由に与え脱水回復中の血中 Na 濃度, 循環血液量を 4 時間にわたって連続測定した。脱水後血中 Na 濃度は  $141.6 \pm 0.5$  meq/L (mean  $\pm$  SE,  $n=5$ ) から  $146.4 \pm 0.7$  meq/L に上昇し, 血液量は体重 100 g 当り,  $5.5 \pm 0.3$  ml から  $4.8 \pm 0.1$  ml に減少した。飲水開始後 2 時間で定常状態に達し, その際の水分摂取量は  $4.6 \pm 0.8$  ml

で, 血中 Na 濃度は  $139.8 \pm 0.8$  meq/L, 血液量は  $5.7 \pm 0.2$  ml ではほぼコントロール値に復帰した。また, 飲水後その効果が血液量の変化として出現する時間は  $18.9 \pm 3.6$  min, 血中 Na 濃度の変化については  $3.6 \pm 0.6$  min と有意に速く, 変化量は飲水量 1 ml/100 g b. w. 当りそれぞれ  $0.21 \pm 0.03$  ml,  $-1.53 \pm 0.21$  meq/L であった。以上より, 飲水行動のフィードバック機構として血液量より血中 Na 濃度が強く関与することが示唆された。

#### 25. 脱水回復と Salt Appetite

矢和多多姫子, 能勢 博, 奥野 直, 森本武利 (京都府立医大, 第一生理)

温熱脱水後の回復過程において, Na 補給が必要であり, 水のみを与えた場合には自発的脱水が生じる。今回は水と食塩水を同時に与えてラットに選択させ, その塩分濃度より, 水分量と浸透圧をいかに調節するかについて検討した。ウイスター系雄ラット (体重 300~400 g) を高温環境下 (D. B. T. 36°C, R. H. 20%) に 6~8 時間曝露し, 体重の約 8% の脱水を負荷した。その後, 水道水と食塩水 (0.9% または 1.8%) を同時に与え自由に飲水させて, 15 時間にわたって水分と塩分の出納を測定した。

飲水初期には食塩水よりも水を多く飲み, 1~2 時間後から積極的に食塩水を飲んだ。0.9% 群と 1.8% 群では, 摂取量に差が認められたが, 摂取した水分に対する Na の濃度に換算すると有意差はなく, 初期約 50 meq/l, 以後 100 meq/l の濃度に調節して飲水を続けた。その結果, 塩分は 2 時間, 水分は 3 時間以内に脱水量を回復した。尿排泄は 4 時間まではごくわずかで, 飲水量の方が多く脱水量以上に貯留し, 以後尿量の増加によりほぼ平衡を保った。以上のことから, 初期に低 Na 濃度液を摂取して脱水による高浸透圧を低下させ, 以後 Salt Appetite に resetting が生じ, 食塩水を積極的に摂取することが示唆された。

#### 26. ハムスターの長ループ Henle 下行脚における水, Na, K, 尿素の輸送: 受動輸送モデルによるシミュレーション

谷口淳一, 田部井薫\*, 今井 正 (国立循環器病センター研, 薬理・自治医科大, 循環器内科\*)

単離尿細管灌流法によって Henle のループ下行脚の透過性とネフロン不均一性が明らかになった。われわれはこの不均一性を考慮した上で, ハムスター下行

脚に沿った浸透圧勾配存在下の輸送を、実測した透過性に基づく mass balance equation によって再構成し、以下の結果を得た。ただし、間質の NaCl, KCl, 尿素の濃度はおのおの、150~350 mM, 5~50 mM, 5~300 mM とした。

1) 下行脚管腔内液は主に、水の再吸収と尿素の付加によって濃縮され、Na は再吸収される。

2) K 流量は下行脚下端で、上端に比べ2.3倍に増加し下行脚でKが分泌される。また、近位直尿管でKを分泌しても、下行脚下部でのK流量は変化しない。

3) K と尿素の分泌は流速依存性に増加するが、Na の再吸収はほとんど流速に依存しない。

4) 乳頭先端での尿素の間質濃度が、600 mM になるよう下行脚に沿った尿素の浸透圧勾配を大きくすると、K は下行脚で逆に再吸収される。

## 27. 尿管細胞におけるサイクリック AMP 誘発過分極と Na<sup>+</sup> 輸送の関連性について

萩原暢子, 松村 裕, 阿部平八郎, 小寺邦彦, 藤本守 (大阪医大, 第二生理)

前回われわれは尿管細胞におけるサイクリック AMP (cAMP) の影響が、周囲膜よりも管腔膜により強く現れることを示唆した。今回は、管腔液を変えてその作用をより詳しく検討した。体重 100~150 g の食用ガエル腎を露出し、近位尿管の周囲側と管腔側を灌流して、Ling-Gerard 型と二連型 K 微小電極を用いて、表在近位尿管細胞の穿刺実験を行なった。実験は、1) 管腔側に正常 Ringer 液を灌流し、dibutyl-*c*AMP (dbcAMP, 10<sup>-8</sup>M) を周囲側に投与した場合、2) 管腔液を低 Na (0.5 mM Na) Ringer 液とした場合、3) 10<sup>-8</sup>M Amiloride 加 Ringer 液とした場合で、cAMP に対する膜電位 (EM), 細胞内 K 活量 (aK<sub>i</sub>) の変化を測定した。実験 1) は、dbcAMP 投与により EM が対照時に比べて 8.1 ± 0.6 mV 過分極し、aK<sub>i</sub> は対照時より 3.8 ± 1.8 mEq/L 増加した。実験 2) は、投与直後に EM が対照時より約 3 mV 過分極し、その後投与終了時まで約 5 mV 脱分極した。実験 3) は EM が対照レベルから約 2 mV 過分極したが、aK<sub>i</sub> にはほとんど変化がなかった。以上より、管腔液を低 Na にすると、dbcAMP の効果が減少することや、Amiloride での Na 流入阻害でも過分極することにより、dbcAMP が管腔側膜の Na 流入を減少させ、過分極を起していることが示された。

## 28. 絹糸腺細胞の膜電位と元素分布に及ぼすアニオン阻害剤の影響

中垣育子, 佐々木貞雄 (大阪医大, 第一生理)

絹糸腺は tubular epithelium で、その細胞は非常に大きく絹蛋白のフィブリンを合成し、フィブリン豊富な分泌液を腺腔に分泌している。細胞化学法による ATPase 検出法では腺腔側膜 (microvilli) および側面膜に ATPase 活性の反応産物が認められた。細胞膜電位は正常時 -46 mV, また腺腔は約 -20 mV を示すが、フィブリン分泌が阻害されているような mutant (ウスマユカイコ) では腺腔の電位は約 -10 mV であった。

Cl<sup>-</sup> channel の blocker であると考えられる DIDS 投与時の経上皮膜電位は約 10 mV の脱分極を示したが mutant は DIDS の影響を示さなかった。また X 線マイクロアナリシスによる元素分析では細胞内で Cl 濃度の上昇、腺腔では Cl 濃度の減少が認められた。これらの結果は DIDS は絹糸腺細胞において、細胞から腺腔への Cl<sup>-</sup> の分泌をブロックする可能性が示唆された。

## 29. モルモット大腸輸送上皮細胞の X 線マイクロアナリシス

佐々木貞雄, 中垣育子, 田中晴夫, 今井雄介, 鈴木裕一\* (大阪医大, 第一生理・山形大, 医, 第二生理\*)

モルモット大腸 (結腸) 上皮には、H<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> の分泌および Na<sup>+</sup> の吸収のイオン輸送機構が存在する。また大腸上皮は構造的に管腔表層部と陰窩部に分けられ、陰窩部には多数のゴブレット細胞が存在し、分泌顆粒の開口放出によってムチンを初めとするその内容物の分泌を行っていると考えられる。上述のイオン輸送機構が大腸上皮のどの部のどのような細胞で行なわれているのかを電子プローブ X 線微小部分分析法によって検討した。

体重約 350 gr の雌モルモットの大腸遠位部を取り出し、約 0.4 cm<sup>2</sup> の大きさの上皮をデッキグラス 2 枚に挟み、すり合わせることによって分離した。その上皮を 37°C, 飽和 O<sub>2</sub> ガス分圧にリンガー液が保持された Ussing タイプのチャンパーに装着し、短絡電流 (SCC) を測定しつつ Forskolin, Bumetanide を漿液側に、Ouabain を粘膜側に投与した。Forskolin では SCC は増加し、Bumetanide, Ouabain で低下した。X 線分析では、Forskolin で凍結切片上のゴブレット細胞およびその分泌顆粒、また表層細胞および陰窩部管腔の

いずれにも Cl 濃度が上昇し, Bumetanide ではそれらのいずれにも Cl 濃度が低下した. 細胞化学法では管腔側の微絨毛に反応産物が認められた. 大腸上皮の陰窩部の細胞には Cl の 2 次性能動輸送を行なう機構が存在すると考えられ, 腎ループ尿細管細胞との類似性も討議された.

### 30. カエル骨格筋の細胞内 K<sup>+</sup> 活量に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響

大塚みき子, 森本義康, 藤本 守, 武嶋寛剛, 中張隆司, 宮本 学 (大阪医科大, 生理)

二連微小 K<sup>+</sup> 電極を用いて, PCO<sub>2</sub> を上昇させた時の骨格筋の静止膜電位 (EM) と細胞内 K<sup>+</sup> 活量 (aK<sub>i</sub>) を調べた. 食用ガエル縫工筋を室温 (22°C) で in vitro 人工灌流を行なった. 対照群として 1.5% CO<sub>2</sub>, pH=7.7 の Frog Ringer 液を使用した. 5% CO<sub>2</sub> 群, 10% CO<sub>2</sub> 群, N<sub>2</sub> 群の 3 群について, 高 CO<sub>2</sub> または低 O<sub>2</sub> 状態を数分間負荷すると, EM は何れも 5~10 mV の脱分極を生じ, 同時に aK<sub>i</sub> は 8~16 mM 程度減少した. またガス負荷終了直後の細胞間質液の K<sup>+</sup> 活量は, 対照時 (平均 3.2 mM) に比べて, 1.0 から 3.0 mM だけ増加した. 次にマニトール (M) 含有 Ringer 液を負荷した場合, 100~200 mM M の投与によって EM は約 5~9 mV 脱分極し, aK<sub>i</sub> も約 14~30 mM だけ増加した. さらに CO<sub>2</sub> を加えると, EM は一層の脱分極 (3~7 mV) とともに, aK<sub>i</sub> が約 9~32 mM だけ減少した. 一方, 灌流後 Dry Ice Acetone 凍結筋切片の画像解析による細胞間隙の組織容積当たり容積比は, 対照群に比べて, マニトール群で 3.5 倍に増加し, 低 O<sub>2</sub> 群, 高 CO<sub>2</sub> 群で半減した. 以上より, CO<sub>2</sub> が aK<sub>i</sub> に及ぼす作用は, 細胞内外の水の移動のみでは説明できず, したがって, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ポンプの抑制, 細胞内 K<sup>+</sup> のリークおよび結合組織などへの隔離をも考慮すべきである.

### 31. 低張液負荷後の細胞容積調節過程における K<sup>+</sup> および Cl<sup>-</sup> コンダクタンス賦活化

挾間章博, 矢田俊彦, 老木成稔, 岡田泰伸 (京大, 医, 生理)

動物細胞を低張液中におくと swelling を起こした後, 再び元の体積へ戻っていく. 培養小腸上皮細胞 (Intestine 407) におけるこの細胞容積調節過程 (regulatory volume decrease: RVD と呼ばれる) において, 膜コンダクタンス賦活化が膜電位固定下で記録された

ので報告する.

Intestine 407 細胞を 0.45% NaCl 溶液中におくと直ちに swelling が起こり約 1 分で元の体積に戻る. 本細胞に微小電極を刺入し細胞外液を等張リンゲル液から低張液へ置換すると一過性の過分極応答を示した. この過分極応答は外液 K<sup>+</sup> 濃度増加に伴い抑制され, また外液 Cl<sup>-</sup> 濃度減少に伴い過分極応答に引き続き脱分極応答が起こった. これらの電位変化の原因としての膜電流を求めるために間歇的膜電位固定法を適用した. 低張液負荷直後に 2 相性の膜電流が得られ, 電流-電圧曲線からこの応答の逆転電位を求めると第 1 相では約 -80 mV, 第 2 相では約 -25 mV であった. これらの値はそれぞれ K<sup>+</sup> 平衡電位および Cl<sup>-</sup> 平衡電位に近い.

以上の結果より, Intestine 407 細胞の RVD においては, まず K<sup>+</sup> コンダクタンス増が発生し, 引き続き Cl<sup>-</sup> コンダクタンス増が引き起こされることが結論された. こうしてもたらされた膜を介する KCl の移動が水の再分配をもたらし低張下での細胞容積調節が起こると考えられる.

### 32. 線維芽細胞移動により形成される微小電場の振動電極法による測定

老木成稔, 少作隆子, 岡田泰伸 (京大, 医, 生理)

近年開発された振動電極 (vibrating probe) 法は, 巨大細胞や上皮組織により形成される空間的に不均一な細胞外電流分布を測定する上で大きな威力を発揮してきた. 細胞運動時に発現する極性に伴い, 細胞外電場が形成されるかどうかの検討を行なうにも本法が適しているものと思われる. そこで今回, 線維芽細胞培養系に本法を適用した.

低電導性溶液に一定電場をかけたときの電流密度から, われわれのシステムでは 0.1 μA/cm<sup>2</sup> オーダーの電流まで測定可能であった. 次に, より生理的な条件下でのシステムの精度を求めるために, 比較的大きな細胞外電流の存在が予想される大麦の種子を用いた. この実験で大麦の種子は両端が電流の吸込口となっていることが 0.1 μA/cm<sup>2</sup> の精度で測定できた.

一方向的に移動している線維芽 L 細胞のまわりの電流測定を行なったところ, 通常条件下では検出限界以下であった. しかし細胞の極性をそろえ電流密度を収束させる工夫を行なったところ, 移動中の細胞には, 先端を吸込口として後端をわき出し口とする定常的な電流が存在することが明らかとなった.

本細胞は、補体重成分 Clq に対し電氣的膜応答を示すとともに走化性を示す。そこで細胞運動中の細胞外電場に対する Clq の影響についても観察を行なった。

### 33. Insulin-stimulated Na, K-ATPase: control Na, K-ATPase との性質の比較

神戸万里子, 北里 宏 (滋賀医大, 第二生理)

insulin の骨格筋における Na/K 輸送促進機構解明の一環としてウシガエル骨格筋より形質膜ベジクルを調製し, その Na, K-ATPase 活性を測定した。無傷の筋肉に insulin を与えると, 形質膜ベジクルの Na, K-ATPase 活性は約 2 倍に上昇した。この insulin の作用は actinomycin D によっては抑制されなかった。insulin はまた, あらかじめ ouabain を与えて Na, K-ATPase をブロックしておいた筋肉の Na, K-ATPase 活性をも上昇(出現)させた。これら 2 つの insulin の作用は, いずれも細胞内輸送阻害剤である monensin によって抑制された。これらのことから Na, K-ATPase 活性の insulin による促進は細胞内輸送に関連していると考えられる。そこで insulin によって上昇した Na, K-ATPase と control の活性を種々の条件で比較した。ATP に対する親和性は insulin によって増大した。また, Na, および K に対する依存性を調べたところ, control の方は Na および K の濃度が増大すると saturate するのに対し, insulin 処理をした方は saturate しなかった。これらのことから insulin によって増大した Na, K-ATPase は, 元来膜に存在していた Na, K-ATPase とは性質の異なる可能性があるといえる。

### 34. マウス膵B細胞の単一イオンチャンネル

丸中良典, 村山公一, 小原明人\*, 北里 宏(滋賀医科大, 第二生理・生物\*)

パッチクランプ法によって単一イオンチャンネル電流を記録することにより, マウス膵B細胞の電気活動に関与するイオンチャンネルを survey した。プロタミン(1 mg/ml) を塗布したカバーガラス上で, 外科的に摘出した膵島のカプセルを破り, 細胞を遊離・接着させ, 形態的にB細胞と考えられる細胞にパッチ電極を適用した。パッチ電極内液としては, 93 mM NaCl・50 mM KCl・1.5 mM CaCl<sub>2</sub>・10 mM HEPES (pH 7.4), 外液には, 140 mM NaCl・2.5 mM KCl・2.2 mM CaCl<sub>2</sub>・10 mM HEPES (pH 7.4) を用いた。パッチ電極の先端の直径は, 0.5~1.0 μm であり, seal resistance は, 5~30 GΩ であった。Cell-attached および inside-out patch より記録し得た単一イオンチャンネル電流の逆転電位から, 各イオンチャンネルを通過し得るイオン種を同定し, single channel conductance を求めた。その結果を以下に示す。1) Ca<sup>2+</sup>-independent な 35~37 pS の K<sup>+</sup> channel および Ca<sup>2+</sup>-dependent な 53~55 pS の K<sup>+</sup> channel, 2) 13 pS および静止膜電位より脱分極側で内向き整流特性を示す 38~67 pS の Cl<sup>-</sup> channels, 3) 18 pS および 45~51 pS の non-specific channels。Cl<sup>-</sup> および non-specific channels に関しては, 現在のところ, 化学物質に反応して開くチャンネルではないかと考えている。

### 特別講演

<sup>31</sup>P-NMR analysis of Na/H exchange .....

ペンシルバニア大, 医, 生理 Civan, M. M.

Cellular secretory mechanisms of pancreas

(tentative).....シドニー大, 生理 Young, J. A.

## 〔教育委員会報告〕

## 生理学研究所研究会「医学教育と生理学」要旨

昭和60年7月28, 29両日, 生理学研究所において表記研究会が行われた。各発言者および指定討論者の発表要旨は下記のとおりである。

本間 三郎 (千葉大, 医, 生理)

## I. 問題提起——医学教育のなかでの生理学の位置づけと教育内容

中馬 一郎 (阪大, 医, 第一生理)

生理学はそれ自体で独立した学問体系を有しているが, 医学教育における生理学は, 通常, 医学——臨床医学——の基礎としての一学問分野として位置づけられている。この位置づけに対して, 将来研究者を志向する者と開業医を目標とする者との同一の教育内容でよいのか, といった素朴な疑問が出てくる。また, この位置づけを承認するとしても, 教育内容に病態生理学の知識, 臨床医学の事項をどの程度盛り込むか, 教官自身が専攻している研究分野の最新の知見を講述するのは避けるべきであるか, などの問題がある。

本来, 各大学には教育目標 (卒業時の到達目標, GIO) があるべきで, それに基づいて生理学の教育目標が設定され, 各機能ごとの行動目標 (SBO) が規定されるべきであるといわれている。しかし, 多くの大学では教育目標を特に設定することはなされておらず, 漠然と医師と研究者の両者の養成を目ざしているのが実状である。

本研究会の主な目的は, 「生理学」を医学教育のなかでどのように位置づけ, どのような内容を教育すべきであるか, という点について意見交換することにあるが, 各分担分野に関し, 次の各項目について言及していただければ幸いと考えている。

1. 大学として教育目標が設定されている場合にはその紹介。
2. 生理学の行動目標 (学生が習得すべき目標)。
3. 教官の専攻分野の講義, 実習をどの程度重視しているか。
4. 基礎医学の他領域との関連。
5. 臨床医学との関連。
6. その他所属大学で特に問題となっている事項および特徴ある教育内容, 方法など。

生理学教育のある項目が他の分野の教育内容との関連において突出していたり, 不足していたりすることのないよう, 医学教育のなかでの生理学の位置づけを考える必要があろう。本川先生はその随筆のなかで, 橋田先生が「脳生理はたいせつな領域だが, 生理学固有の業績があまりないから, 講義は省略する。生理学固有のものを作るのは若い諸君だ。」といわれ, 脳生理の講義はしなかったと述べておられる。本川先生はこれに発奮し, 脳研究にとりくまれた。現在の脳生理学研究の進歩はいかがであろうか。私が教わった頃の鈴木先生の脳生理の講義は大変少なく, 末梢神経が主体を占め, しかも脳生理の講義内容は臨床医学の借りものであったと思う。

現在の私の講義では脳生理が圧倒的に多く, 末梢が少なく, 鈴木先生の頃の比率と逆となっている。しかし, 現在の脳生理も動物実験により得られた知見に基づいているものが多く, 臨床医学と関連してみると脳生理学の教育内容はまだ不足していると考えられる。

臨床に関係した脳生理とはこれはヒトにおける研究により得られるもので, 最近では PET やコンピュータ-脳波学などにより, これまで想像もしなかったような知見が得られてきている。いずれも高額機器を用いねばならず基礎医学で設置することが困難である。当面は医療のなかで, 研究の許容範囲で知見を得いくほかないであろう。いずれにしても脳生理の教育の充実を図っていく必要がある。

## II. 各分野からの発言と討論

## 1. 一般生理 (物理化学)

志賀 健 (愛媛大, 医, 第二生理)

1. 一般生理学の位置づけ: 生物物理化学・分子生物学・基礎放射線学・情報科学など学際的な基礎科学を premedical course で履修させたいとの希望は多い。現行制度では基礎教育科目にとりいれ, 教養—医学部間の gap を埋めることが適当であろう。たまた

ま私は学部開設当初から、学部の講義以外に医進課程の枠内で一般生理の講義・演習を行なった経験があるので（時間枠は教養2年次に4hr×12～18回であった）、これについて述べる。

2. 内容とレベルの設定：内容は、1. 水・電解質・浸透圧、2. pH、3. 生体と自由エネルギー、4. リガンド結合、5. (反応)速度論、6. 酵素反応論、7. 酸化・還元、8. 膜輸送、9. 膜電位を1項目当たり講義2～3hr、演習2～3hrとした。ほかに筋、光受容、また、非常勤講師は年1回お願いした。

レベルは、(1)基本法則は(1年次に履修済みとして)天下りとしたが、(2)学生の motivation 向上のため臨床の事項を introduction とした（たとえば浸透圧については輸液失敗例、pHでは失調時の症状など）。「生化学演習」、講談社、1982にまとめた。]

3. 評価：私の印象と学生の臨床移行後・卒後の感想をつき合わせると、学生の1/3は premedical としてまずまずと言ひ、1/3はもう結講と感じ、残り1/3は意見なし、とまとめられる。尚、学部の講義に加えてこれだけの時間枠を頂くと、個人的に負担過大であった。

4. 結語：学部段階の臓器別生理・総合的な神経科学の内分泌学、などに入る前に学際的な基礎科学の枠を設定し、教養と学部間の橋渡しをすることが望ましい。単なる講義よりは実験・演習と組み合わせる方が better であり、何よりも学生の motivation を高める必要を感じる。しかし、現任医学部教官の兼任では負担過大であり、学部教官定員の拡充が望まれる。

入交 昭彦 (高知医大、第二生理)

新設医大の現状をみると、6年一貫教育および国試対策の名のもとに、教養課程のカリキュラム・教官数ともに圧縮されており、生理学の理解に必要な物理ないしは物理化学の知識が不十分のままに専門課程へ進む者がかなりの数にのぼる。したがって、一般生理のコースで1クラス100余名の歩調を揃えるには、ある程度初歩のところから始めざるをえない。当医大でのささやかな経験を述べてみよう。

(1)溶媒としての水、親水性と疎水性、イオン、電解質と非電解質

(2)酸と塩基、pH、pK、緩衝液、isohydric principle

(3)拡散、浸透、流束、電気化学ポテンシャル、平衡および定常状態

これらの各項を駆け足で復習（講義時の学生に対す

る質問あるいは小テストによる）したのち、主として細胞膜における物質輸送と電気現象の説明に入る。膜輸送と生物電気の2項目は、動物性・植物性機能を問わず生理学のあらゆる局面にかかわりをもつ基本事項だからである。なお、生体物質論、酵素学、組織学等は他の教科によることを前提としている。

一例として膜電位をとると、熱力学あるいは静電気学の公式を羅列する代わりに、イオンの不均等分布（電荷分離/分極）のイメージを先ず直感的に与えたのち、できれば単純なイオン交換膜/塩溶液系での電位差発生を見せるなどして、段階的に平衡電位・拡散電位の概念を十分に把握させる。能動輸送の身近な実例としては、蛙皮のデモが最適であろう。同一のリンゲル液を充たした Ussing chamber 内にイオン交換膜の代わりに蛙皮を貼りかえて実演すれば、それぞれの場合に発生する電位差は対照的であるから、学生の受ける印象も強烈である。

一般生理学——特に物理化学臭の強い項目——に対する motivation の問題は常に頭痛の種であるが、後出の各論の事項と関連づけ、あるいは随所で remind しながら、基本にたちかえって考察することの意義と必要性を説くよりほかに、やりようはないものと思われる。

## 2. 興奮性細胞

富田忠雄 (名大、医、生理)

興奮性細胞、すなわち興奮性膜を取り上げる場合、一般生理としての「細胞膜」と興奮現象としての「活動電位」が主題となると考えられる。これらの問題は、最近、patch clamp による研究から ion channel の性質がかなり明らかになりつつあるので、理解されやすくなった面もあるが、教養課程における物理化学についての教育が一般的にいって不十分なので、溶液論や熱力学などの基礎的な面について理解を深めさせることが重要であると思われる。

一方、常に広い見地から「膜の機能」を考えるように強調すべきで、外部環境に対しての個体の適応、内部環境 (milieu intérieur) に対しての細胞や臓器の適応、さらに臓器間の相互作用における神経系の働き、その働きにおける活動電位 (impulse) の重要性などに触れた上で、細胞膜あるいは活動電位の各論的な話に移ることが大切であろう。丁度、細胞は社会における個体に対応し、分化が進めば進むほど、個々のみでは生きていくことができなくなってくるし、細胞膜は

「内」と「外」との境界（障壁）の機能、情報伝達の機能、あるいは自己認識の機能をもち、これらの点でも細胞は個体という社会の中の「小人間」として捉えることができる。

興奮現象を考える上では活動電位の発生の mechanism を理解させることが重要であることは勿論であるが、神経線維を銅線と比較することなどによって、情報伝達に「活動電位」という興奮の仕組みを用いる必然性などを説明し、生体における生理的現象の巧妙さを、あるいは電気（イオンの動き）を用いた情報処理の神秘性などを感じ取らせるように心掛けたいものである。

前野 巍（島根医大，生理）

島根医科大学は今年やっと創立10周年を迎える歴史の浅い新設医科大学である。日本でも有数の過疎県であるがゆえに教育の面では僻地医療，老人医療に従事する医師の養成と訓練が重視され，研究面では，初代学長の方針もあって，高血圧および免疫が重点項目とされてきた。カリキュラムは一般教育科目等と専門教育科目の履修期間を明確に区分せず，6年間の楔形の一貫教育を実施している。基礎医学教育は基礎医学系（解剖，生理，生化）が2年前期～3年前期，臨床基礎医学系（薬理，病理，微生物・免疫）が3年前期～4年前期，社会医学系（環境保健，法医）が3年後期より4年後期までの各1.5年で行い，臨床医学系は3年後期よりスタートする。6年次は臨床実習および卒業試験だけに充当されている。このために基礎医学系のカリキュラムが過密となり，学生の負担が大きい。そこで学生の意見も参考にして，カリキュラムの見直しを進めているところである。

島根医科大学では入学者の3/4が県外出身者であるから，卒業後に大学病院で修練を希望する学生が少なく，臨床諸教室は慢性的人手不足に悩んでいる。また，共通一次試験発足以来，受験生の輪切り現象が問題となっているが，本学は不本意ながら国立大学中最低の偏差値グループにランクされてしまった。入学生の質は加速度的に悪化し，教官は教育に対する自信を失いかけているといっても過言ではない。

久野 宗（京大，医，生理）

興奮性細胞のテーマに興味を示す医学生は比較的少数であり，これらの少数の学生も基礎的な細胞機構として興奮現象に興味を持ってはいるが，興奮性細胞の

知識を医学と関連して把握しているとは思えない。一方，臨床医学を志望している大多数の医学生は興奮性細胞の諸問題について無関心にみうけられる。

事実，大多数の医学生は生理学で論ぜられる興奮性細胞の諸問題が医学とどのように関連しているかを理解していないか，あるいは，その知識が臨床医学を志望する者にとって何故必要なかを理解していない。これは，この分野の生理学教育が医学教育全体から見ても孤立していることを示唆する。

医学教育における生理学の位置づけとして，病態生理学の内容を積極的にとり入れる必要があると思われる。興奮性細胞に関する病態生理の具体的なテーマの一つとしては重症筋無力症があげられる。この病態生理の解明にはアセチルコリンの量子的放出などの神経生理の基礎的理論が多数使用されてきたので，事例に沿って興奮性細胞の問題を論じることが可能である。

興奮性細胞の全ての問題を臨床応用と関連づけることは不可能である。また，臨床と直接無関係であると言う理由だけで最新の生理学の知識を講義から除くのは危険である。スターリングは「今日の生理学は明日の臨床医学である」といっているが，最新の生理学の知識がどのような形で明日の臨床医学と関連するかは予測できない。したがって，将来の臨床との関連の可能性を考慮して，最新の生理学の知識を医学生に与えるべきである。

### 3. 血液

松尾 理（近大，医，第二生理）

近畿大学医学部では，教育要綱として「近畿大学医学部教育目標」，「医学を学ぶにあたって」，「予定表」および各科目毎の教育目標を印刷した約200ページの本を学生に毎春配布し，目標を定めている。教育目標には，1) 医師に必要な基礎的な知識・技能の修得，2) 自ら問題を解決する積極的な学習態度の養成，3) 広い学問的視野の養成，4) 奉仕の心と協調精神の涵養，5) 豊かな人間性と高邁な倫理感・責任感の養育の五つが挙げられている。さらに植物系機能を担当する第二生理学講座では，教育目標として「人体生理学について豊富でしかも正確な知識をもち，それを病態生理学の面にも応用する事ができるような学生を養成したい。そのため，講義を一般的な講義，および演習に分け，学生の理解度をチェックしながら，深く掘り下げていく講義形態をとる。医師としての生涯教育の意味をふまえ，『自学学習』の習慣を身につける。」

と掲げている。講義・演習の時間配分は、植物系機能をおおむね均等にカバーできるよう考慮しているが、特に 1) 他の基礎教科、臨床教科の専門分野、2) 相互関連性として、たとえばレニンのごとく循環生理学、腎臓・体液生理学、さらに内分泌生理学等各所で出現する事項のウェイトのおき方などを配慮している。一般的な講義では、理解しやすく講義するため、必要な資料を講義前に配布し、スライドの使用を少なくしている。また研究の進歩に伴う新知見、新説の取り入れ方については、他大学の講義状態がわからないため、手探りで一応の目安を自分なりに決めて講義内容へ追加している。各系の最後にその異常状態としての典型的な症例を呈示し、臨床との連携を心掛けている。講義時期は2年後期から3年前期にわたり、2回進級判定に関係するテストがあるが、ほとんど合格している。実習も植物系生理学の分野を担当しているが、設備、人員、予算などで制約された中で行っている。

中馬一郎 (阪大, 医, 第一生理)

「血液」の分野は臨床医学と関連が深く、また分子遺伝学の領域ともオーバーラップしているので、分子のレベルで疾病を理解するのに好適な事例が多い。筆者は、異常ヘモグロビン症の一つである鎌状赤血球貧血をとりあげ、遺伝子の塩基置換→グロビン鎖のアミノ酸置換→ヘモグロビン分子の重合→赤血球の変形→循環障害→症状の発現のストーリーから治療法の可能性までを講述している。学部学生にはすこし程度が高すぎるのであるが、研究への意欲を刺激することを期待している。筆者の専攻分野でもあるので準備、実施とも満足感を持って行いうるという利点もある。

#### 4. 呼吸, 循環

本田良行 (千葉大, 医, 第二生理)

1. 千葉大学における生理学教育、とくに呼吸循環の領域に関する現況

千葉大学医学部では昭和52年以来、「専門課程授業要項」と称する小冊子を編集し、学生に配布している。この中で、各講座の教育の方針、目標などを解説し、講義、実習の計画、分担などを説明している。生理学の系統講義中、植物性機能の時間数は118時間であるが、呼吸には24時間、循環には18時間を充てている。このように呼吸、循環に費す時間数が、全国平均より

かなり多い。この傾向は、私共の行っている植物性機能に関する実習でも同様で、7項目中4項目が呼吸、循環に関するものである。また、これらはすべてヒトを対象とした実習である。

本学医学部では、専門課程3年の後期から4年の前期にかけて「臨床生理学」の講義が10回(10時間)行われている。その中、私共の担当は5回であるが、主として、血液ガスの調節異常の生理学基礎と臨床症例の case study について講義と解説を行っている。

#### 2. 臨床医学との関連について

演者の専門とする呼吸機能に関し、日本胸部疾患学会内で組織されている肺機能セミナーの主催する臨床肺機能講習会について紹介する。本講習会は、毎年約300名の受講生を対象に、毎年8月末に行われ、本年度25回目を迎えた。講師は全国の呼吸機能を専門とする、内科、外科、麻酔科、生理学者など約40名で構成されている。膨大なテキスト(500頁弱)、演習問題集、ベッドサイドフィジオロジー症例集など、基礎と臨床にまたがる総合的な知識を提供する有意義な催しと思われる。とくに、日本において、基礎医学者の関与する人口がきわめて少い、換気力学、ガス交換、肺循環などが臨床医学者によって推進されているのが実情である。臨床医学者の養成という面から考えると、このように基礎、臨床医学者が協力して教育に当るという機会も有意義と思われる。

熊田 衛 (筑波大, 基礎医学系, 生理)

筑波大学の医学教育は統合カリキュラムを多く取り入れている。生理学は6年制のうち2年次の「細胞生物学」と3年次の「人間個体生物学」として、基礎医学および一部の臨床医学の科目とともに教えられる。

3年次のごく初めに基礎および臨床教官が15名ほど参加して「循環系」(82.5 clock hours)の講義と実習を行う。これだけ教官が多いと教育内容の調整が必要だが、co-ordinatorが中心となって、学習内容、キーワードなどの大わくを前もって決めておき、そのうえ講義担当者のほとんどが執筆者となって自前のテキスト(85年度版は本文163ページ)を作成している。コースが終わって1週間以内にポストテスト(おもに択一式)、6月末に第1学期末テスト(記述式)を行う。

これだけ学生にサービスをするには教官の負担も大きいと思われるだろうが、統合カリキュラムを始めて2~3年もすると、ほとんど自動的に進行する。ただし co-ordinator はエントロピーの増加に注意する必

要がある。

循環生理学は臨床・社会医学となじみが良いので、単離するより統合を指向する方が、学習意欲を高める点からも効果的であろう。もちろん有病率および死因における循環器病の位置を考えても、循環生理学に対する社会的要請が何かは自明であろう。

幸い筑波大学には循環系の専門家が比較的多いので、その統合教育もうまくいっている。しかし多くの教官が参加しなくとも統合教育は可能である。統合は、個人の頭の中で成就するものであり統合能力のある教官がその要件である。かつて師事した事のある A. C. Guyton はその良い例だったと考えている。

## 5. 消化、吸収

中野昭一（東海大，医，生理）

1) 東海大医学部の特色：特に具体的な教育目標を定めていないが、心と心の触れ合った教育によって深い基礎医学の理論に裏付けされた臨床経験と温かい人間像をもった精神的肉体的に逞しい医師の養成を期している。

教育計画は、6年一貫教育で教養科目と専門科目の融合を図る楔形カリキュラムにより、4年間で教養、基礎医学のすべて、臨床医学の講義を終らせ、5年次に基礎臨床の融合した総合コースを反復するドルフィン形式をとっている。また、各教室内に学生室をつくり学生10数人と各教授との人間的交流を図っている。

2) 生理学の行動目標：私の教室では、①生理学の基礎的知識の習得、②系統別生理機能の習得、③生体全体としての考え方、④応用・病態生理学的考え方、の4点を考えている。

3) 生理学講義と実習：講義総時間は186時間で、3教室で3等分し、動物性機能1、植物性機能2の割合で行っており、実習は30時間、10項目を実施している。なお、私として実習は、①正常値を知る方法論的なもの、②生理現象を目で見て理解するもの、③生理機能として見ようとするもの、に分けて考えている。

4) 消化吸収について：消化吸収の講義は7回、10.5時間で全国平均値と一致し、その内容は、総論、消化液の分泌機構、機序と生理作用、消化管の運動、吸収の機構、機序と栄養素の吸収のほか、栄養素の代謝とも関連させてからだ全体としての消化吸収の意義、さらには応用生理学序説の項で、下痢、便秘、黄疸など病態生理学的考え方まで言及している。なお、実習でも生理機能を見る手段として、ラット翻転腸管

を用いるブドウ糖、アミノ酸の能動輸送を見る実験を行っている。

西山明徳（東北大，医，第一生理）

本学部では、動物性機能の講義を生理学第二講座が、植物性機能の大部分を私共の講座（生理学第一講座）、一部（内分泌および生殖生理）を応用生理学講座が担当している。第一および第二講座の講義時間数は、それぞれ80時間（40コマ）であり、講義は学部一年の4月より12月まで行われている。

消化・吸収の機能は、私共の研究専門分野であるが、この講義をとおして学生が臨床医学に進む基礎知識のみならず、生理学の研究そのものにも興味を有するよう成長することを願っている。その目的のためこの研究分野の進展の状況、研究法、ほかの領域の基礎および臨床医学との関連など、消化・吸収以外の講義に比較すると、かなり掘り下げた講義を行っている。

消化・吸収の機能は、運動、分泌、吸収の3つの機能が有機的に統合されたものであるが、それぞれの機能の細胞機序を理解するためには、生体膜の興奮過程、シナプス伝達、興奮-収縮連関、膜輸送、刺激-分泌連関など幅広い一般生理の知識を必要とする。したがって消化・吸収の講義は、一般生理の知識をすでに修得した9月初めより14時間（7コマ）行っている。

消化・吸収の講義の項目および時間配分は次のとおりである。

消化管ホルモンおよび自律神経	1コマ
消化管の運動	1コマ
唾液および胃液の分泌	1コマ
膵液および腸液の分泌	1コマ
胆汁の分泌	1コマ
消化管における栄養素の吸収	1コマ
腸管における電解質輸送とその病態生理	1コマ

運動・吸収に比較して消化液分泌の講義時間が多いが、これは単に分泌が私共の現在の研究テーマであることに原因するのではなく、これまでこの面の研究が遅れていたため、分泌腺に共通した分泌の細胞機序を効率よく解説することが困難であり、個々の分泌腺についてそれぞれ分泌機序の説を説明する必要があったことに原因する。しかし、この2、3年この分野の研究には急速な進展がみられた。したがって近い将来消化・吸収の講義は改善できるものと信じている。

生理の実習は、学部2年の4月から6月中旬まで生理第一および第二、応用生理、薬理第一および第二の5講座が合同して行っている。学生1人当りの総時間数は119時間である。実習項目に消化・吸収は含まれていないが、この項目の研究に興味をもった学生が、私共の分泌の研究になんらかの形で参加することを期待している。

## 6. 腎、体液、体温

星 猛 (東大, 医, 生理)

まず医学部における生理学教育の一般の問題として教育の理念と目標の問題がある。大学は知識の探究と若い世代の教育の2つの使命をもつが、前者については研究者の自由な学問的興味と発想に基づく研究が基本的に主要であるのに対し、教育に関しては教官個人はもとより学部あるいは大学全体としての理念と目標が要求される。国全体としても医学教育に関しては医学部設置審査基準要項の中に、「医学教育の目標」を特別に掲げているが、要するに良き医師、医学者になりうるような人材を育て、医師として最小限必要な知識と技能を卒業の時点までに身につけさせることを期待している。

良き医師、医学者を育てるのに過密なカリキュラムで講義中心の教育法で教育することの弊害については欧米、ことに英国では1940年代から強く指摘され、ゆとりのある教育法への改善がなされてきている。知識形成は本来学生自身が行うべきものであり、いかにself-learningを助長させるかの苦心と努力がなされている。

また医学教育の特殊性から他の理科系大学、学部と比して不足していると思われる点は科学性の訓練であろう。医学教育においては人間性と科学性の両面が要求されるが、科学者を養成するという理念は比較的薄い。しかし今日の医学は科学として日進月歩発達しており、将来ともますます医科学は進歩する。その知識や技術を社会に役立たせるためには、医師は良き科学者であることが要求される。人格や人道主義の面でいかに優れていても、科学性のない医師は医師として不適格であろう。教官、先輩のいうことをただうのみして診療を行い、診療の結果の検証も充分行わない医師ではレベルの高い医師とはいえない。

医学教育の中で、基礎医学、特に実験を基礎にした生理学などの課目は、科学性の習練という面での責任が大きいのと思われる。したがって生理学では本来研究

の実験を学生に課し、それを重要視すべき課目と思われる。従来一般に行われているローテーション方式の実習は果たして科学性の訓練に役立っているのだろうか疑問を感じる。大学によっては特殊実習、フリーコーナーなどやや長期にわたる研究の実験をしているところがあるが、むしろそのような方式がより効果的であり、通常の実習などは大部分デモに置き換えられるべきものと思われる。

生理学も広範な領域にわたるため、研究的背景をもった専門的な教育がなされにくい。大学における教官と学生の関係相互作用を考えると information, knowledge, wisdom の各レベルでの交流が望まれる。そのようなふれ合いは専門領域でしかできない。したがって医学教育の広い範囲にわたって教育しなければならない特質にかんがみ、教官の交流はきわめて重要なことと思われる。生理学教官同士の交流はもとより、近縁基礎医学および臨床医学教室の専門家にも生理学教育に参画して頂くことは重要なことと思われる。

腎臓は従来排泄系の主要臓器と位置づけられている。しかし今日一般的には植物性機能系の1つである体液調節系の key organ として考えるようになってきている。生体の機能系は系全体として目的をもっているが、生体機能系の大きな特色である全一性、協同性についての理解が医学の中での生理学では必要と思われる。循環系、呼吸系、物質補給系(消化系)、体液調節系(排泄系)は基本的生命維持系と考えることができ、それらの総合的な機能によって高次神経活動を含めた動物性機能や独立した人間が成立している。その基本的生命維持系の総合的な目的が何であるのか、それを遂行するためには各系はどのような協同的連関をもって働いているかは、生理学的概念の把握の上できわめて重要なことで、この点は学生に強調されるべき点と思われる。

腎臓は複雑な構造をもっており、構成単位構造のネフロンも長軸上に著しい機能的ヘテロ性がある。しかしそれらは長年の生物進化、環境適応の推移を反映しているものである。したがって腎機能、体液調節系の理解には特に比較生理学および生物進化の概念が重要であり、それによって良き知識形成が期待される。

incoming 正躬 (山梨医大, 生理)

### A. 教育目標と実状

1) 山梨医科大学の教育目標：大学は生命の尊厳を

教育の基本理念とし、医の倫理を身につけ、深い人間愛と広い視野を持つ医師および医学研究者の育成を目的とし、急速に進展する医学に対しては、常に未来の動向に目を向けつつ創造と実践により教育・研究の実をあげる。

Ⅱ) 生理学教室としては、医学を科学的基盤に立って正しく把握するのに必要な、生理学の基本的概念と生理学的思考方法を修得させることを目的とする。

Ⅲ) 生理学の講義は、2年後期に始まり、3年前期で終わる。実習は夏休み前2週間に集中して行われている。

#### B. 温熱生理学の立場より

生理学教育における温熱生理学のMRとして次の点があげられよう。それぞれの生理学教育において強調しうる点についてふれた。

I) 熱出納のバランス。体温が一定閾内に維持されるには、熱産生量と熱放散量が等しくなければならない。

1. 熱産生様式：ふるえと非ふるえ熱産生。
2. 熱放散様式：呼吸性熱放散と、非呼吸性熱放散(放射、伝導、対流、蒸散)。非呼吸性熱放散は物理法則に従うので、生理学的調節における物理現象の重要性を分かりやすく説明しうる。

Ⅱ) 生体内の温度分布。核心温度と外層温度。腋窩温を核心温度の指標として用いるための条件に言及する。

Ⅲ) 体温調節。個体レベルの調節のわかりやすいモデルの一つである。負のフィードバックをもつ調節系の説明に用いられる。利点は、

a) 体温調節反応に関与する要因を上記の熱産生・熱放散様式のみに限定しても、生体調節の基本的考え方を説明できる。

b) 温度情報の調節中枢への入力について皮膚・中枢神経内・中枢神経外体深部温度受容器とその中枢への経路についてよく研究されている。その統合様式は、情報処理のモデルとして取り扱いうる。

c) 調節中枢については Black Box の考え方のモデルとして取り扱いうる。必要とあれば、細胞レベルから個体レベルまで、生化学、形態学、生理学の統合の例として扱いうる。

Ⅳ) 他の生体調節系との相互関連についての研究が進んでおり、生体のホメオスタシス維持における各種調節系の相互関連の重要性を説明しうる。

V) 病態生理学の例として、発熱と高体温症、低体

温症などを容易に取り上げることができる。これら病態で得られた所見を生理学へフィードバックすることの重要性についても容易に説明しうる。

## 7. 内分泌、神経内分泌

山下 博 (産業医大, 第一生理)

産業医科大学での内分泌・神経内分泌の講義は、第一と第二生理学教室が担当し、第二生理学講座が、一般とそのほとんどを、第一生理学講座は後葉系ホルモンと視床下部での内分泌-自律系統合に重点をおいている。

講義項目は(1)視床下部下垂体概説(2)視床下部下垂体性腺概説(3)下垂体後葉ホルモン(4)神経内分泌細胞の機能(5)下垂体甲状腺系(6)下垂体副腎皮質系(7)成長ホルモン・プロラクチン(8)女性の性周期と思春期発現機序(9)妊娠・分娩・分化(10)内分泌性血糖調節などである。

内容は視床下部の構造と他中枢との連絡、特に辺縁系と自律系、各種ペプチドの化学構造・作用とリセプター・ホルモン効果・機能と中枢性調節・ペプチドの組織化学と脳内分布・微小形態と共存・ペプチドニューロンの電気生理学的性質・ペプチド性伝達物質の可能性・自律系との機能的関連などである。

講義時間は20時間で全生理学講義時間数の10%で、この値は内外の教科書での内分泌関係の占める比率12.3%とほぼ同じである。

他教科との関連では、薬理学は12時間、甲状腺・副甲状腺・インシュリンにつき、その合成・生成・代謝に影響を与える薬物について講義を行う。内科では30時間かけて主に診断について述べる。臨床での要求は、内分泌は系統的な学問であり、その病態生理が十分に理解されなければならない。これに対して薬理および生理の講義は十分にカバーしていると思われるとのことであった。

講義の問題点と疑問点は、内容がどれだけ理解されているか、時間は十分であるか、教材が適切であるかなどについて反省を行ったが、十分ではないが一応カバーしている。新しい知識、特に新しいペプチド等については絶えず最近の知識を加えており、基礎的知識に加えて学生に教えるよう努力している。方法的には実験例を挙げて推論させる方法をとりたいが、学生の理解がやや困難であるところがなやみである。

広重 力 (北大, 医, 生理)

1. 北大医学部では生理学系統講義90コマ (150h,

1コマ=100分), 実習63コマ (105 h), 計255時間を生理学にあてている。これは総時間数では全国国立大平均 (246.6 h) にほぼ匹敵するが, 全国平均の実習70時間に比べて, あきらかに実習重視型である。

系統講義ではとくに教育目標や学生の行動目標の設定は行っていない。

2. 内分泌学の分野では, 内容が多彩であるため, 基礎原理からスタートして応用としての各論を説くというような形の講義がむずかしい。そこで, 共通事項を「総論」で取り上げて詳しく述べ, 各論は適当な参考書をあげて簡単に解説するにとどめている。

内分泌, 神経内分泌, 生殖を含めて全体で10コマ程度を用いている。これは16.7時間に相当するが, 全国平均 (15.7 h) にほぼ匹敵するといえる。

3. 北大では63コマの実習のうち, 初めの24コマをローテート実習 (血液, 循環, 呼吸, 脳波, 心電図, 筋電図など) にあて, 残りの59コマをテーマ実習にあてる。テーマ実習では十数種の研究テーマにわかれて専念するが, ここで教官の専攻分野の特色が大いに発揮されている。

4. 基礎医学の他領域, とくに生化学との重複が問題である。極言すれば, ホルモンが生化学をとり去ったら, ホルモンの生理学に何が残るのか, すなわち, 生理学としての entity が問われているといえる。

5. 一般にホルモンの欠損や過剰は特有の症状を呈するため臨床医学に結びつきやすい。

6. 学生は一般に臨床医学に占める生理学の位置づけを知らずに漫然と過ごすものが多い。そこで一つの試みとして “clinical aspect” と題して臨床医に臨床医学からみた生理学の役割を述べてもらっている。

## 8. 感 覚

村上元彦 (慶応大, 医, 生理)

基礎医学のなかでも, 生理学は他の科目の知識を総合して初めて理解しようという面が強い科目であるので, その教育は相当な組織性を持たせて立案されないとうまくいかない。それに対する方策, およびその障害になっている点について考えてみた。

次いで, 発表者が勤務する慶応義塾大学医学部生理学教室の講義および実習, 特に与えられたテーマである感覚系の講義内容を紹介し, 自己の専門領域の話を担当詳しく講義することによって得られる教育効果について述べた。現在, 生理学は医師国家試験の科目に指定されておらず, 特に Minimum requirement を

意識せずに講義ができることは, 学生に学問をすることの意義と興味を教えるのに好都合である上, 現在全国的な悩みである基礎医学志望者不足を解消するにもいささかの貢献が期待される。上記の点を積極的に利用して各校が特徴ある講義をした方が良いと考えるものである。

また, 試験方法に関して述べ, 筆答試問に加えて, 口頭試問を併用する利点を強調した。すなわち, 生理学は比較的に体系立った学問であるので, その口頭試問を行うことは, 現在の学生に不足している能力, すなわち, 自己の考えを短時間で理路整然と展開するための訓練に, 少しは貢献すると思われる。また, 筆答試問だけでは学生の理解度が不足な点が見逃されがちであるが, 口頭試問を行えば, この点を集中的に問い直すことが可能であり, 学生は生理学全体にわたって理解しなければならない。さらに口頭試問の折は個々の学生に個人的に接触するので, 将来進級その他で問題になるような学生を予めチェックできる, 等々である。

また, 最近特に目立ってきた学生の素質の変化について述べ, 生理学のみならず, 入学試験方法およびそれに続く医学進学課程を含めて, 医学教育体系全体の見直しが必要なことを強調した。

## 9. 運動, 姿勢, 体力

渡辺 悟 (名大, 環研)

姿勢の調節機構という面から, 運動系の中核の働きについて, 反射から随意運動までの神経機構の講義を昨年度まで岐阜大学医学部ではほぼ10時限 (1時限100分) 行ってきた。

生理学の行動目標, あるいは最低要求水準といってもよいが, その1つとして人間および動物の行動の分析的観察の重要性を挙げたい。医師, 医学者にはことのほか観察眼を養うことが要求されている。日常観察できる行動の中で, 姿勢反射がいかなる形で表れているかを知ることが, まさに最も手近かに存在する現象から学ぶことができる。行動という多様な現象について, 分析的な観察眼を訓練することは重要な方法である。姿勢反射については近年生理学の黎明期の古くから研究の対象とされながら, その複雑性のために未だ解決されていない分野であることも, 研究分野として充分魅力的である。教育上ではむしろ目に見える行動について, その中の未知数の面を強調することが必要であると考えられる。

姿勢は疾患との関連性も非常に密接であり、末梢性、中枢性のいずれの疾患にしても特徴的な姿勢の変化を観察することができ、臨床神経学の診断に用いられている。

また、岐阜大学医学部において、実習に関しては、昭和55年までは、姿勢調節に関して、体重心動揺と筋電図（誘発筋電図を含む）の項目を行ってきしたが、残念ながら、56年度以降はこの項目は消え、代って、細胞膜電位測定が2項目追加され、運動系の実習は行われていない。

いくつかの大学には付置研に生理学関係の部門をもつものがあり、多くの場合には生理学の教育にも参加しているものの、未だにそうでない大学もある。すでに古くなった言葉であるが、「学問の専門化が進んだ現在」講座以外の生理学研究者の教育への参加を積極的に進められることが望ましい。

酒井敏夫（慈恵医大，生理）

東京慈恵会医科大学における教育カリキュラムの到達目標

本学に学ぶ学生は卒業の時点で、下記の項目を達成することを目標とする。

1. 医師として必要な基礎的な知識・技術を修得する。
2. 疾病の予防と健康の増進に対する医師としての基本的知識および態度を身につける。
3. 病人についての問題を把握し、適切に解決する能力を修得する。
4. 生涯にわたり自己学習する積極的かつ研究態度を身につける。
5. 広い学問的視野と思考力、創造力を体得し、医学研究への情熱を培う。
6. 医師としての豊かな人間性と使命感、倫理観、責任感を身につける。

生理学の行動目標は〔Ⅰ〕のごとく一般目標に次いで、講義項目として示すようにした。

慈恵医大の生理学教育の概要

〔Ⅱ〕生理学講義

〔Ⅲ〕生理学実習

〔Ⅳ〕生理学グループ研究（少数教育を目的として）

〔Ⅴ〕連携講義（病態生理を含めて）

内分泌学（専1）

神経科学（専2）

## 試験

1. 筆答試験（中間試験・進級試験）

2. 口答試験（進級時の筆答試験後に5～10分を行う）

第一生理は学生が設定したテーマについてスピーチをさせている。

3. 学生実習、グループ研修の1項目の終了時に報告書を提出させ、担当教員がチェックする。

4. 討論会（進級試験の約2週間前に学生実習のデータを中心に第一、第二生理学教室が独立して討論会を行う）

最近の本学教育の基調として基礎知識に重点がおかれ、重複を極力排除する方向に努力しつつある。

この目的のために、

a) 教学、カリキュラム・ニュースの発行（カリキュラム委員長が編集する）

b) カリキュラム特別検討会の開催（夏休みの2日間）

を持っている。それにしても専門課程の4年間は時間が足りず、私見では7年制をとることを望んでいる。

本間三郎（千葉大，医，生理）

運動に関する生理学教育は反射、本能と情動および随意運動に区分してなされると学生の理解が容易であると思われる。そのうち随意運動についてはその発現の機構が次第に判明してきた。小脳・大脳基底核の役割を述べ、脳波と関連して準備電位にも言及する。

随意運動の発現機序に関連して、異常運動を述べ、臨床診断を述べることは医学教育上大変必要である。脳外科、神経内科より、その資料の提供を受け、運動の生理学とその病態生理を説明することが有用である。また国家試験の問題より小脳や大脳基底核に関係するものを選び学生に紹介するとその理解が一層深まる。

## 10. 高次脳機能

前川杏二（自治医大，第一生理）

A. 自治医科大学の教育目標を紹介する。

B. 6年間一貫教育カリキュラムの中で、生理学講義—実習の位置を示す。

C. カリキュラムの特徴は次の3点である。

- i) 2学年前半に教養科目の生物・物理・化学と基礎医学を結合する基礎医学（生理学に関しては物理化学的生物学，15校時）を挿入した。

- ii) 生理学総論は短時間 (60校時) とするが、実習は充実して行く (84校時)。
  - iii) 4 学年以後の臨床医学に入る前に、3 学年の 1 年間は基礎臨床系統講義を重点的に行う。系統講義は、血液、循環、神経、感覚などの 12 系統とし、それぞれ解剖、生理、生化、薬理等の関連基礎医学から疾患の症状、診断、治療までを系統的に理解させる。
- D. 高次脳機能の教育は次のように行っている。
- a. 生理学総論で脳幹から大脳皮質まで順次基本的な構造と機能、誘発される電気現象等につき講義する。
  - b. 「神経」、「感覚」の基礎臨床系統講義で、感覚系、運動系を中枢から末梢まで統合して再履修し、脳の高次機能の研究の現状について説明する。
- E. 「高次脳機能」教育の SBO は次のとおりである。
- 1) 中枢神経系内の神経回路を図示できる。
    - a. 脳幹の諸反射の経路
    - b. 感覚系—中枢性感覚障害
    - c. 運動系—
      - i) 筋緊張と姿勢の変化
      - ii) 麻痺
      - iii) 不随意運動
- } のとき
- 障害部位と発生機序が推定できる。
- 2) 情動系—視床下部と辺縁系について簡単に説明できる。
  - 3) 大脳皮質に関して
    - a. 領野の区分と機能局在を図示できる (aphasia, agnosia, etc.)
    - b. association cortex を図示し、機能について述べることができる。
    - c. 優位半球と非優位半球の機能をのべることができる (split brain)。
  - 4) 脳波と覚醒、睡眠、意識障害との関連を説明できる (脳幹網様体の機能)。
  - 5) 学習、記憶、条件反射の研究の現状を理解し、のべることができる。

鳥居鎮夫 (東邦大, 医, 生理)

どの生理学の教科書にも記載されているように、生理学の目的は生命現象のしくみを理解することであり、それはホメオスタシスのしくみを理解することである。そして、病気はそのホメオスタシスの破綻として理解させることは、医学教育の一環として大変受け

入れやすい。

しかし、高次脳機能を学生に講義する場合に、臓器としての脳の機能を理解させるだけでなく、もっと広く、生命現象との係わり合いで理解させようとするとき、ホメオスタシスだけでは不十分である。ホメオスタシスと関連をもたせながら、高次脳機能の生命現象との係わり合いをわかりやすく説明したのは、時実先生の脳の三つの統合系の仮説である。ここでは、ホメオスタシスのしくみは静的な生命現象とされ、脳幹、脊髄系が分担している。ホメオスタシスが保証されてはじめて、動物や人間にみられる動的な生命現象が展開されるが、それは大脳辺縁系や新皮質系が分担するというのである。ここでは、単に脳だけでなく、人格をもった人間の理解にまで及ぶことが示唆されている。これは最近の臨床医学教育で、病気でなくて病人の治療ということが強調されていることとも対応する。そういう意味で、時実先生の説は、医学教育の一環としてこれからの生理学の教育を考えるうえで大変役立つと期待できる。

大村 裕 (九大, 医, 生理)

九大の神経生理学の教育は、まず専門 1 学年前期に興奮膜の電気的・化学的性質とシナプスのイオン機構を十分に理解させることに努力している。講義終了後これらに関する実習とレポートに基づくグループ毎の教官との討議を行っている。アメリカ方式として小テストを毎時間の初め約 20 分行い理解を徹底させるようにしている。1 学年後期は中枢神経の教育になるが、神経学、神経内分泌学などは臨床教授等に依頼して、疾患 (ときには患者のデモ) との関連で講義をし、学生の理解を深めるようにしている。また脳の統合機能、特に視床下部—自律神経系—連合野の総合的な機能の理解を深めるよう努力している。

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、特に講義は、総合的な神経科学に沿ったものとなる。一方、行動科学では、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仕組みで行動をひき起こすのかを追究する。つまり、そのとき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究するものである。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究が、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きわ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、臨床一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。このようなことを一般的知識をすでに得ている専門4年の学生を対象に行うことがより効果的とも考えられる。

### Ⅲ. 総合討論

司会：鳥居鎮夫，松尾理，広重力

以上の「問題提起」，「各分野からの発言」を通して、多様な内容について討論されたが、これらを項目別にまとめると以下ようになる。

1. 医学教育の目標について
  - 臨床医の養成か，研究者の養成か
2. 生理学教育のあり方について
  - 2-1 学習行動目標 (SBO) の設定  
最低必要内容 (MR) の設定  
考え方優先か，知識優先か
  - 2-2 講義のあり方—(統合講義) integrated vs independent courses?
  - 2-3 実習のあり方—基礎配属やフリークォーターズの試み，現行実習への反省
  - 2-4 小グループ討論，教室セミナーの開放
  - 2-5 評価 assessment
3. 講座体制の改善について
  - 現行講座の充実か，新設講座か
4. 生理学の本質 entity について

1の医学教育の目標は、次の生理学教育のあり方に直接・間接に影響するという意味で冒頭にとりあげた。この点については、臨床医と研究者を対立概念として捉えることに問題があり、基本的にはサイエンティストの養成ということで一元化すべきであるという主張がなされた。これに対し、この主張は理想論としては理解できるが、現実的には臨床医（または、ファミリードクター）の養成をはっきり謳っている大学もあるので、両概念はやはり区別すべきであるとの意見が出された。さらに正常と異常を対比させて、非正常＝異常という捉え方は必ずしも妥当でなく、異常を前提にした臨床医学に独自の研究アプローチがありうるのではないかとの指摘もあった。要するに教育目標の多様化の中で生理学のあり方を探ることになる。

2では、もっと具体的に生理学の講義、実習、グループ討論などについて個別に討議した。まずSBOの設定であるが、これは主に学生の希望が主体ではないかとの指摘に対し、情報過多・多様化の時代に、学生にあるレベルまでの基本知識を持たせるためにMRを設定することの意義が強調された。たとえば、生理学用語集に「基本用語」のカテゴリーを加えてはどうかとの提案もあった。一方、知識のみのチェック（いわゆる〇×方式）には学生はよく対応できても、背後にひそむ考え方をよく理解しない者が増えつつあるとの警告もあった。講義形式としては、「統合講義」のスタイルをテーマによっては（たとえば、内分泌）大いに活用すべしとの発言があった。実習については、従来のデモ主体の実習は実効がうすく、むしろ廃止して、学生が問題を解決すべく模索する形の実習形態が望ましいとされた。この観点からみて、いくつかの大学で試みられている基礎配や free quarters の効果を今後慎重に評価していくべきである。さらに外国での試みについても積極的に情報を収集すべきことが確認された。

学生成績の評価のあり方は重要であり、とくに我が国のような内部チェック方式よりも、将来は外部チェック方式 (external examiner による評価システム) に改めるべきであるとの意見があった。内部チェック方式の場合でも、ペーパーテストのみならず、面接（あるいは、口答）テストの重要性が述べられた。ただしこの場合は教官への負荷と客観性の喪失が問題になろう。ともあれ、assessmentのあり方は今後の重要テーマとして残された。また小グループ討論も有用と思われるが、いずれの場合にもスタッフの数不足がネ

ックになることが指摘された。

以上、多方面について議論は広がったが、要は「マンパワー」をどう確保するかの問題に帰する。この視点から、新設講座（たとえば、生理学第三講座のごとき）の必要性が述べられたが、現時点ではむしろ現行講座の充実（増員）の方向が望ましいと結論された。

第4のテーマ、すなわち生理学の entity については次の2つの視点から討論された。一つは、生理学の本質は「機能調節」機序の理解にあると考え、生理機能のインテグレーションの妙を教官自身が「鋭い喜び」をもって学生に語ることが重要であると述べられた。

すなわち、この「喜び」が学生をインスパイアするというのである。もう一つは、最近のバイオテクノロジーの発展に瞠目して、優秀な学生が競って生化学、なかでも gene analysis の分野に集合しつつある。このような現状の中で、生理学は何をもって学生をひきつけることができるか、いいかえると、gene analysisのあとに、何が生理学に残されているのか。この問いに解答の曙光がみえはじめたとき、教官はまさしく「鋭い喜び」をもって学生に語りかけることができると思われる。

## 〔会報〕

## 第 87 回 JJP 編集委員会議事録

日 時：昭和60年9月28日(土) 2:00 p. m.~4:00 p. m.

場 所：日本生理学会会議室

出席者：星委員長，大村，瀬瀬，酒井，佐藤，中山，本田各委員

- 1) 前回議事録について  
原案どおり承認された。
  - 2) 論文審査状況等について  
各委員より審査状況の報告ならびに説明があり，また第35巻5～6号掲載論文を確認した。
  - 3) ミニレビュー執筆依頼状に対する返答状況について  
星編集委員長から報告がなされた。また，引き続き依頼をする候補者をリストアップした。
  - 4) Technical note の投稿規定について
- 第36巻より，Technical Note のコーナーを新設するにあたり，JJP 巻末の Instructions to Authors に Technical Note についての記載をすることとなった。その内容は現在の Short Communication のものに準ずることとした。また日生誌ブルーページに，JJP 編集委員会からのアナウンスメントとして Technical Note 新設に関する記事を掲載して頂くことを同誌酒井委員長に依頼した。
- 5) JJP 投稿ガイドを新しく作り直すこととし，その内容について話し合いがなされた。

## 〔日本学術会議だより〕

## 第 13 期 活 動 計 画 決 ま る

日本学術会議法の改正によって，従来の科学者による直接選挙によるものから，学術研究団体(学協会)を基礎とする「推薦制」となった新しい会員選出制度の下に選ばれた「第13期日本学術会議」は，去る7月22日発足しました。そして，このたび開かれた第99回総会(10月23日～25日)において，第13期における活動の基本的立場と具体的な課題を明らかにした「第13期活動計画」を決定するとともに，実際の活動の舞台となる常置・特別委員会の設置を決定しました。その概要は，次わとおりです。

第13期日本学術会議は，「第13期活動計画」に盛り込まれた課題の具体化に当っては，今後とも学協会と密接な連携を保ち，逐次お知らせしていく考えていますので，広く多くの科学者の御理解を賜るようお願いいたします。

## 活動計画

戦後40年，我が国における科学・技術は目覚ましい発展をとげ，経済の高度成長とともに，国民生活の向上に多大の貢献をしてきた。しかしながら，近年経済・社会環境の激しい変化を背景に，様々な問題が科学・技術のあり方のうえに生じている。その中には，科学と人間との係わり方の根源を問い直すようなものも含まれている。また，国際社会における我が国の地位の向上も加わって，科学の面における我が国の貢献への期待は国際的に強まっている。

日本学術会議は，創設以来，学術研究団体や科学者との連携のもとに，その目的・職務の遂行に努力し，我が国の学術研究体制の整備についての重要な勧告等を行い，研究所の設立などを含めて数々の業績をあげてきた。また，国際協力事業への参加をはじめとして世界の学界と提携しつつ，科学の進展に貢献してきた。しかしながら，創設後36年余を経た現在，科学を取り巻く情勢は，国際的にも国内的にも著しい状況の変化を生じた。学術研究団体を基礎とする新しい会員選出制度のもとに発足した第13期日本学術会議は，本

会議の創設以来の基本的精神を堅持しながら、改むべきは改め、一層の成果をあげるべく努力するものである。

日本学術会議は、総合的な科学政策に関する重要事項を自主的に調査・審議し、その実現をはかる機関としての使命と役割を確認したうえで、会員の科学的知見を結集し、時代の要請に即応しつつ将来を見通した基本的理念を確立し、我が国における学術研究の一層の推進をはかるために、本会議の本来の目的を、次の視点から実現することが必要であると認識した。

人文・社会および自然科学を網羅した日本学術会議は、全学問的視野に立ち、学術研究団体を基盤とする科学者の代表機関であることを認識して、全科学者の参加と意見の集約を真摯にはかななければならない。さらに、本会議が集約した科学者の意見が政策に反映するよう、他の学術関係諸機関と協議のうえ、その役割分担を明確にしつつ、これらとの連携の強化をはかる必要がある。

また、学術研究団体を基盤とする日本学術会議は、このたび法制化された研究連絡委員会の重要性を認識しその活動を強化するとともに、学術研究団体の活動を助長し、研究基盤の強化をはかり、高度化する科学の発展に貢献する必要がある。

我が国の科学者を内外に代表する機関である日本学術会議は、国際社会における我が国の地位の向上と海外諸国の期待にこたえて、学術の分野における国際協力を飛躍的に拡大する必要がある。

日本学術会議は、真理を探求するという理念に立脚し、科学の将来への展望をひらいていくため、科学の開かれたあり方と国際性を重視し、学問・思想の自由の尊重と研究の創意への十分な配慮のもとに、長期的かつ大所・高所の視点に立ち、創造性豊かな研究を発展させることが必要である。

日本学術会議は、以上の諸点を踏まえ、科学者の総意を代表して科学の精神を高揚し、21世紀に向けて望ましい科学のあり方を検討して、総合的な科学政策に指針を与えることにより、国民の期待に応えるとともに人類の福祉と平和に貢献することを期するものである。

### 1. 重点目標

第13期活動計画の重点目標は、次のとおりとする。

#### (1) 人類の福祉・平和および自然との係わりにおける科学の振興

科学・技術の著しい発展は、人間生活を豊かにする

と同時に、現代社会の高度の複雑化とあいまって、人間社会に新たな緊張をもたらし、人類の福祉・平和および自然環境を脅かすのではないかと疑念を招いている。人類の福祉・平和および自然との係わりを十分に考慮しつつ、科学の総合的振興をはかることは、21世紀へ向けての極めて重要な課題である。これは、人文・社会および自然科学を網羅した本会議の特長を十分に発揮してこそ可能となるものである。科学の振興・発展の人間・社会への望ましい貢献および自然界への好ましくない影響の防止への具体的構想を樹立し、あわせてこれに対応する社会の体制整備に明確な指針を提示する。

なおまた、今日の社会的現実が提起している複雑な問題を解決するには、既存の個別的学問領域のみでは十分に対応し得ない。多くの学問領域が、その独自性を保ちつつ、共同の努力を行い、学問の内容・体系の変革にまで進むことによって、総合的な研究のあり方を追求することが必要である。人間性の尊重を基礎とした科学の発展のための条件整備、学際・複合領域および総合的学問研究の的確な方向づけ等を明らかにすることは必須条件である。

#### (2) 創造性豊かな基礎的研究の推進と諸科学の整合的発展

科学・技術の発展には、基礎的研究の推進が不可欠であることは言をまたない。我が国の科学の国際的地位の確立をめざし、その発展に向けた長期展望・指針・将来計画の策定についての基盤となる創造的な基礎的研究の推進に積極的に取り組む必要がある。

また、学術の領域は広範多岐であり、それぞれの領域ごとに方法論も異なり研究者の求めるものに大きな違いがあることに思いをいたし、それぞれの研究者の声を聞き、それぞれに適した育成策を講ずることにより諸科学の整合的発展をはかる必要がある。

まず、創造性の基礎となる個人の着想を重視し、革新的研究の強化等を積極的にはかる。一方においては、学術研究体制や社会・産業構造等に内在する創造性をはばむ負の要因の解消に向けて建設的提言を行うなど基礎的研究推進のための条件整備のあり方について、根本的検討を加える。

とりわけ、他の先進諸国に比較して我が国の学術情報・資料の整備は著しく不備である。創造的な学術を振興するための基盤整備の一環として、絶えず我が国の学術情報・資料の全般にわたる状況を把握し、その蓄積・処理・利用の方策を審議、提言していくことが

必要である。

### (3) 学術研究の国際性の重視と国際的視野の確立

我が国の学術研究の国際交流・協力のあり方について、これまで本会議が築いてきた実績の評価を踏まえつつ根本的検討を加える。さらに、相互理解と互恵を基礎とした発展途上国に対する共同研究の推進、技術協力・技術移転・共同開発のあり方等を検討する。このようにして、先進国・発展途上国双方との国際交流・協力の基本姿勢およびその抜本的充実方策を明らかにする。

また、科学・技術の急速な発達に伴って重大な影響を受けつつある国際的な政治・経済・社会関係を諸科学の学際的研究によって分析し、そこで生じた諸問題についての解決の方策を究明する。

そのためには、学術研究の国際性を重視して、その国際交流の諸条件を整備し、全世界の科学者と協力して科学の望ましい発展に貢献するための努力を払っていくことが必要である。

## 2. 課題

上述の重点目標ののっとり、現下の最重要課題に対応し、第13期中に、報告・提言等の形で成果を得べき課題を選定する。

これらの課題については、研究連絡委員会の協力を求め多数の学術研究団体と密接な連携を保ちつつ、広く英知を結集して総合的に審議し、適切な報告・提言等を行うものである。

なお、これらの課題の審議に当っては、必要に応じ中間報告またはその他の形で随時報告を行うものとする。

### (1) 人類の福祉・平和および自然との係わりにおける科学の振興

この課題の重要性については、既に述べたとおりであるが、本課題については直接に関係する学問だけでなく広く諸科学が積極的に関与すべきであることを十分に考慮し、その方法と課題を検討する。当面、次のサブテーマ等についての問題点および今後の展望をはかろうとするものである。

<サブテーマ>

- ① 人類の福祉・平和および科学
- ② 科学者の倫理と社会的責任
- ③ 医療技術と人間の生命
- ④ 生命科学と生命工学
- ⑤ 高齢化社会
- ⑥ 生物資源・食糧と環境

- ⑦ 資源・エネルギーと文化・経済・環境
- ⑧ 高度情報社会
- ⑨ 平和研究機構

### (2) 創造性豊かな基礎的研究の推進と諸科学の整合的発展

本課題は、日本学術会議が恒常的に取り組むべき課題であるので科学者の創造性を最大限に発揮するため、研究の自由を保障し、科学者の地位を高めるための努力をするとともに、創造性に富んだ研究者の養成、研究基盤の強化と研究の活性化、我が国の研究費のあり方、創造的研究醸成のために必要な条件整備の課題等について問題点を明らかにし、積極的提言等を行うものである。

<サブテーマ>

- ① 研究者の養成
- ② 研究基盤の強化と研究の活性化
- ③ 学術動向の総合的分析と長期研究計画の検討
- ④ 研究費のあり方

### (3) 学術研究の国際性の重視と国際的視野の確立

我が国の国際的地位の向上に伴い、学術研究の面においても我が国に対する国際社会からの期待が増大してきている。世界の科学者と提携して人類の平和と福祉を促進するよう努力するとともに、特に発展途上国に対する学術的な協力の方策について検討を行うものである。

<サブテーマ>

- ① 学術研究の国際交流・協力のあり方
- ② 国際協力研究事業
- ③ 国際的な学術研究機構のあり方
- ④ 技術協力・技術移転・共同開発問題
- ⑤ 国際関係問題

## 3. 第13期日本学術会議の具体的活動の重点

各委員会の審議を通じて、あるいは個別に日本学術会議の業務を円滑にするため、下記の具体的活動を重点的に行う。

- (1) 国際交流・協力事業の拡充を行う。
- (2) 研究連絡委員会の見直し、活動の活発化をはかる。
- (3) 重点目標について、諸科学の協力のもとに整合性のとれた審議の促進をはかり、その成果を講演会・シンポジウムの開催等により広く一般に公表する。
- (4) 重要にして緊急性のある勧告等を建設的に行う。

- (5) 広報活動の充実をはかるなど学術研究団体との連携強化に努める。

#### 4. 委員会

常置・臨時（特別）の委員会は、現会員の意見を反映させ前期の申し送り事項をも踏まえて次の基本方針に基づいて設置する。

##### (1) 常置委員会設置の基本方針

目的・任務に即して日本学術会議として恒常的に調査・審議を進めていく必要がある事項について、個々の委員会の職務を明確にしたうえで設置する。

##### (2) 特別委員会設置の基本方針

重点目標、課題に即して、長期的展望を踏まえて今任期中に調査・審議の結果、勧告・要望・諮問答申として取りまとめることが望ましい事項について設置する。

#### 常置委員会

- 第1常置委員会——研究連絡委員会活動活性化の方策および日本学術会議の組織等に関すること。  
 第2常置委員会——学問・思想の自由並びに科学者の倫理と社会的責任および地位の向上に関すること。  
 第3常置委員会——学術の動向の現状分析および学術の発展の長期的動向に関すること。

第4常置委員会——創造的研究醸成のための学術体制に関することおよび学術関係諸機関との連携に関すること。

第5常置委員会——学術情報・資料に関すること。

第6常置委員会——国際学術交流・協力に関すること。

#### 特別委員会

医療技術と人間の生命 資源・エネルギーと文化・経済・環境  
 生命科学と生命工学 高度情報社会  
 高齢化社会 国際的学術研究機構  
 生物資源・食糧と環境 国際協力事業

昭和60年10月 広報委員会

多数の学協会の御協力により、「日本学術会議だより」を掲載していただくことができ、ありがとうございます。

なお、御意見・お問い合わせ等がありましたら下記までお寄せください。

〒106 港区六本木7-22-34

日本学術会議広報委員会

(日本学術会議事務局庶務課)

電話 03(403)6291

#### 【お知らせ】

### 評議員候補者の推薦について

本会評議員のご推薦は多年本会々員である方で、候補者の略歴、現職歴、研究歴（満5年以上、現在生理学の研究をしている方）、研究業績目録と本会評議員1名の推薦を付けて昭和61年2月20日までに1985年度生

理学論文表題集の原稿とは別便にて、評議員候補者推薦と明記の上、学会事務局宛お送り下さい。

なお、不届切後のご推薦は、次年度回しとなりますのでご諒承下さい。

### 第27回藤原賞受賞候補者ご推薦依頼

謹啓 いよいよご清栄のこととお慶び申し上げます。

財団法人藤原科学財団は、故藤原銀次郎翁が寄附された私財1億円を基金として、昭和34年創設されたものでありまして、わが国に国籍を有し、科学技術の発展に卓越した貢献をされた方に、藤原賞（賞状、賞牌および副賞）を昭和35年以来毎年1件ずつ贈呈して参りました。現在は賞を2件とし、副賞として各1千万

円を贈呈しております。

今回引続き第27回受賞候補者を募集いたします。つきましては、ご多忙中恐縮に存じますが、下記事項ご覧の上、適当な候補者をご推薦下さるようお願い申し上げます。

なお、第27回選考委員は次のとおりであります。

吉識雅夫(委員長)、茅 誠司 兼重寛九郎

高村象平, 藤井 隆, 杉村 隆, 戸田盛和,  
末松安晴, 佐野博敏, 田村学造, 森 亘  
(敬称略, 順不同) 敬 具  
記

1. ご推薦の対象は, 自然科学分野に属するものとします。
2. 被推薦者は, ほかに賞を受けられた方でも, また前に推薦された方でも結構です。
3. 被推薦者は原則として1件1人とし, 共同研究者を是非あげねばならぬ場合はその理由を明記して下さい。
4. 同封の推薦要項書に, 必要事項を記入して送り下さい。詳細な論文, 参考資料は必要な場合に

ご提出を願いますから, それまではお送り下さらないよう特にお願ひ申し上げます。

5. 受賞者の決定は昭和61年5月中旬とし, 贈呈式は藤原翁の誕生日6月17日に行います。
6. 別に, 推薦要項書ご入用のときは, 当財団へご請求下さい。早速お送りいたします。
7. 推薦要項書提出締切日  
昭和61年2月28日(金曜日)
8. 推薦要項書送り先

〒104 東京都中央区銀座4丁目7番5号  
(王子ビル)

財団法人 藤原科学財団  
電話(03)561-7736

### 日本生理学会会費払込みのお願い

昭和61年度会費6,000円をお払込み頂きたくお願いいたします。本号に振替用紙を添付してあります。60年度会費未納の方々にはお知らせしてありますのでまとめて納入して下さい。各教室等研究機関でまとめてお振込みいただくと幸甚です。所属の変更, 入会希望の方がおられましたら, ご連絡下さい。本会の年度は1月~12月となっております。退会等の場合は前年度のできるだけ早い時期に連絡して下さい。図書館, 研究所等団体の61年度購読料は8,000円です。なおJJPの購読料の払込先は日本学会事務センター(振替口座東京9-55247)です。生理学会会費とは別扱いになります。ご注意下さい。

### 日本生理学会

〒113 東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル  
電話(03)815-1624  
振替口座東京3-86430

## 〔編集後記〕

日誌で私が常々強く関心をもつのは総説の頁ですが、本号(12号)では新島 旭教授(新潟大学)の執筆された“自律神経系による代謝調節の生理”が掲載されました。糖および脂肪代謝に対する腹部内臓の自律神経の直接あるいは内分泌を介する間接の調節について、先生御自身の最新知見を紹介しながら簡明に解説されております。この総説を読んで、消化の生理を研究している私に欠落していた知識を補うことができました。

本号には近畿と東北の2地方生理学談話会の記録が掲載されております。第70回近畿生理学談話会には Civan, M. M.(アメリカ), Young, J. A.(オーストラリア), Case, M.(イングランド)教授の3名の著名な上皮組織の生理学者が参加され、特別講演もされたようです。第18回東北生理談話会では一般講演終了後ワークショップ“Kイオンチャネル”が行なわれました。神経、心筋、上皮各細胞のKイオンチャネルの開閉調節機序と生理的役割について紹介されました。予期以上の盛会となり、今回の地方会を研究交流の場として成功せしめた要因となったように思えました。東北地

方会の会員としてワークショップを企画された佐藤誠教授(岩手医大)、鈴木裕一助教授(山形大学)に深く感謝しております。しかし、地方会での特別講演およびワークショップの抄録は掲載されておりません。全国の会員にも興味をもって読んでいただけるのではないかと考え、少し残念に思えます。

7月28, 29日の両日日本生理学会教育委員会と生理学研究所共催の研究会“医学教育と生理学”が開催され、活発な討論が行なわれましたが、本号にその要旨が掲載されております。私も教育委員としてこの研究会に参加しましたが、要旨を読み、改めて私自身が反省すべき点、お教えられる点を多く見出すことができました。若い会員の方にも関心を寄せられる方が多いかと思えます。なお来春山形大学で開催される第63回生理学大会でも教育シンポジウム“特別研修制度”が行なわれますので、皆様の御出席と御討論を期待しております。

編集作業が遅れたため、本号が会員皆様のお手元に届くのは年を越して新年になるものと存じます。ここに昭和61年度の皆様の研究の御発展と御繁栄をお祈り申し上げます。

(西山明德)

## — 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 農汎(北海道)	西山 明德(東北)	本間 信治(関東)
小野 武年(中部)	藤本 守(近畿)	村上 憲(中・四国)
堀 哲郎(九州)		

# 「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。すば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 $\mu$ 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。

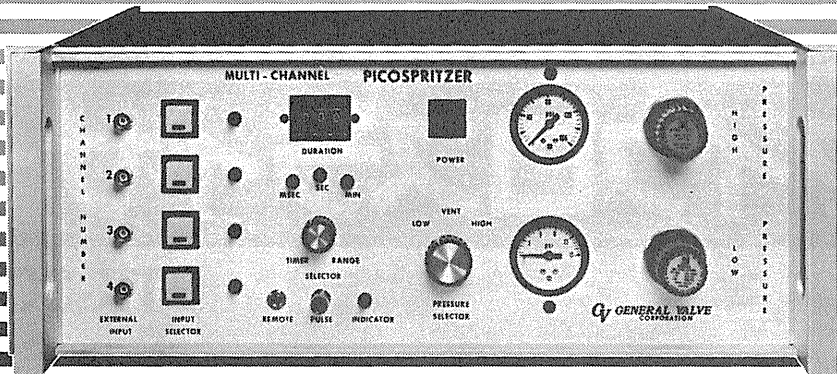
★ マイクロスライサーは、手動型(DTK-1000)と半自動型(DTK-2000)があります。

**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

# PICOSPRITZER

圧力駆出に依る細胞内及び細胞外に  
極微量(ピコリター単位) 試薬押出装置



4 channel PICOSPRITZER

PICOSPRITZER は標準ラックに取り付ける事が出来ます。

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

PICOSPRITZERに依る圧力駆出装置はイオン泳動法に依る注入方法に比較して神経組織に対する電氣的な影響を心配する必要が全くありません。

本装置は御使用に際し直ちに稼動出来ます様必要な物は全て用意されて居り、亦廉価で経済的に御使用頂けます。

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

## ■仕 様

電 源 : 115 V A.C. · 50, 60 Hz

電 流 : 1 Amp. max

消費電力 : 15 watts. max

電 源 コ ー ド : 8 feet

操 作 圧 力 範 囲 : 0-100 PSIG

圧 力 パ ル ス 信 号 : 2 ms ~ 999 ms

タ イ ム マ ー ク シ グ ナ ル : 1 ~ 30 mv

**GV** GENERAL VALVE  
CORPORATION

日本韓国総代理店 ユニバーサルシステム コントロールス株式会社

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)

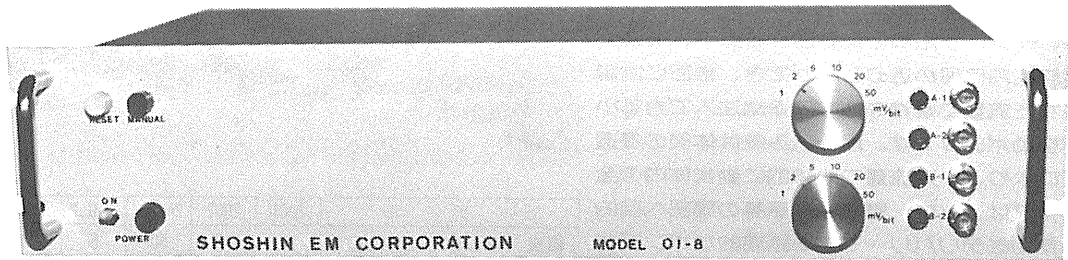
名古屋営業所 〒464 名古屋市中村区則武1-10-6 側島ノリタケビル506号  
TEL 052-452-1923(代)

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 2 0 4 2  
TEL 0484-65-2401

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 01-8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01-8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

# alzet<sup>®</sup> ミニ浸透圧ポンプ

alzet<sup>®</sup> 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。



alzet  
OSMOTIC PUMPS

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 (m $\text{l}$ )	1.0	1.0	6.5	6.5	6.5	
重量 (g)	1.1	1.1	5.1	5.1	5.1	

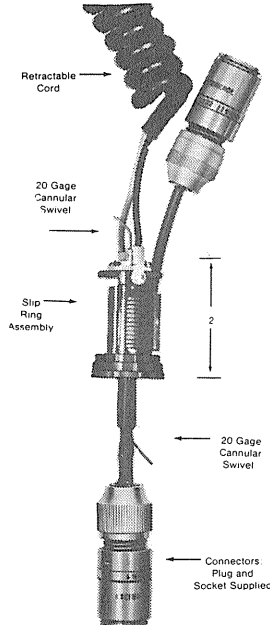
日本総代理店

**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



エアフライ社のカニューラ・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:  $1\ \mu\text{A} \sim 1\ \text{A}/\text{ring}$   
電圧:  $1\ \mu\text{V} \sim 115\ \text{V}/\text{ring}$   
絶縁抵抗:  $500\ \text{M}\Omega$ 以上 (500V DCの時)

●機械的特性 トルク:  
12circuit assembly is less than 1/2in-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

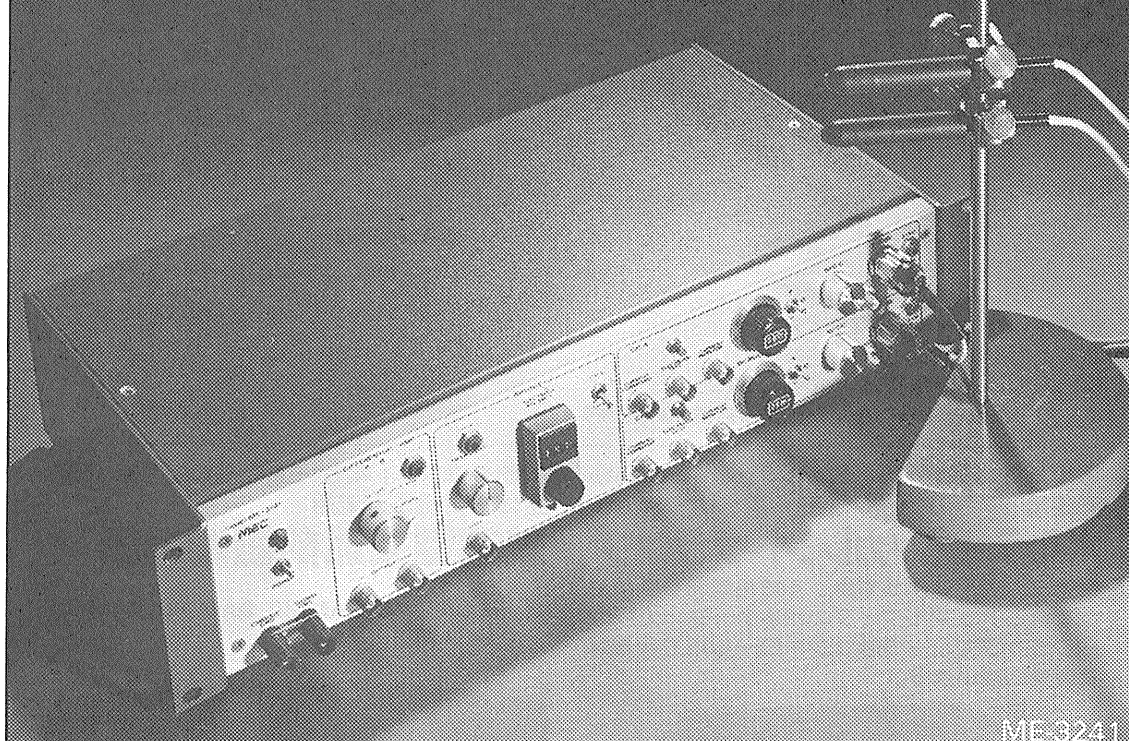
日本総代理店

**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

# 高度化する細胞電位の研究に

MEC細胞電位計測システム



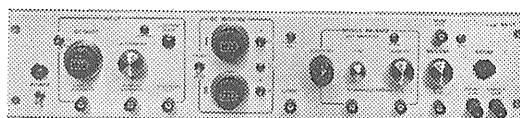
ME-3241

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

2点間の電位差をダイレクトに示す

## 差動型微小電極用増幅器

ME-3241 差動増幅器内蔵 デジタル直読 刺激通電機構つき

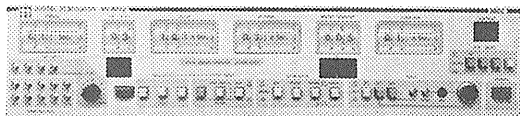


ME-3221

色素注入も可能な高性能タイプ

## 微小電極用増幅器

ME-3221 DCシフト 2chDCバックギング 刺激通電機構つき



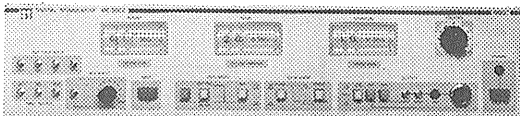
ME-6012

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

## 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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>)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(1×10<sup>15</sup>Ω)
- 低入力リーク電流(1×10<sup>-4</sup>A, 20℃)
- ドリブンシールドによる低入力容量(1PF TYP)

細胞内イオン測定用

## イオン・エクステンジャー

●CATIONS

- IE-010.....H<sup>+</sup>
- IE-110.....Na<sup>+</sup>
- IE-120.....Mg<sup>++</sup>
- IE-190.....K<sup>+</sup>
- IE-202.....Ca<sup>++</sup>

●ANIONS

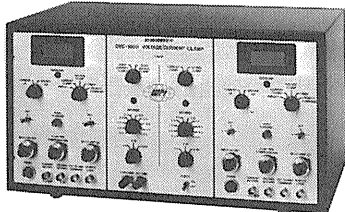
- IE-170.....Cl<sup>-</sup>
- IE-310.....HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

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

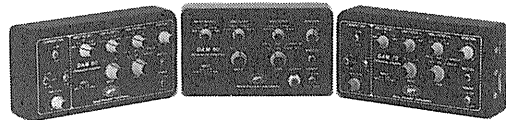
膜電位の変化によって生じる短絡電流を直接測定できるデュアルタイプのボルテージ/カレントクランプで、一つはコントロール用で他方は試験用に使います。



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.....10<sup>12</sup>Ω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

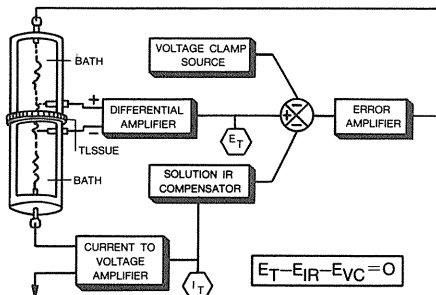


Fig. 1. Operational diagram of voltage clamp device.

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

新製品 F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

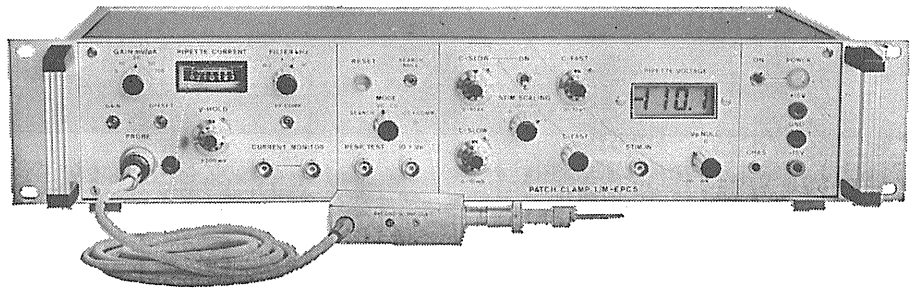
# パッチクランプシステム EPC-7



## 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号トリスビル5F  
TEL 03(258)1641(代)

西日本地区発売元

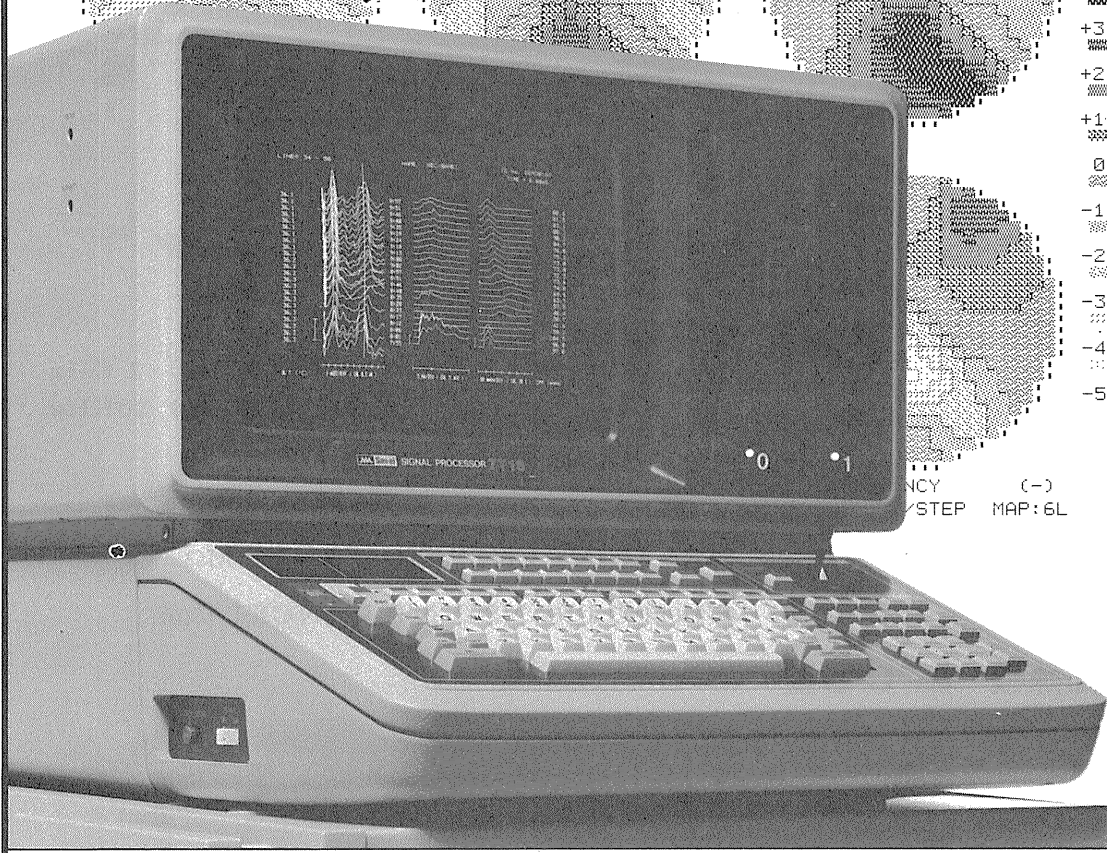
WORLD MEDICAL CO., LTD.  
株式会社 ワールド・メデカル

〒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

# NEC San-ei

936μS

スピードが、グラフィックが、  
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

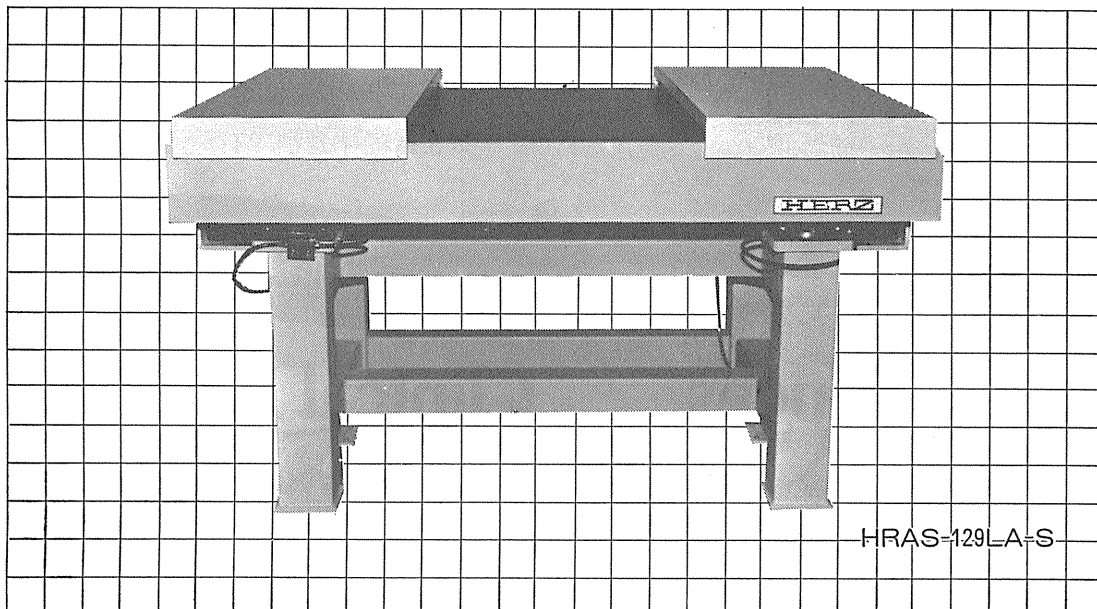
〒160 東京都新宿区大久保1-12-1 ☎03(209)0811(代表)

# 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。



### 仕様

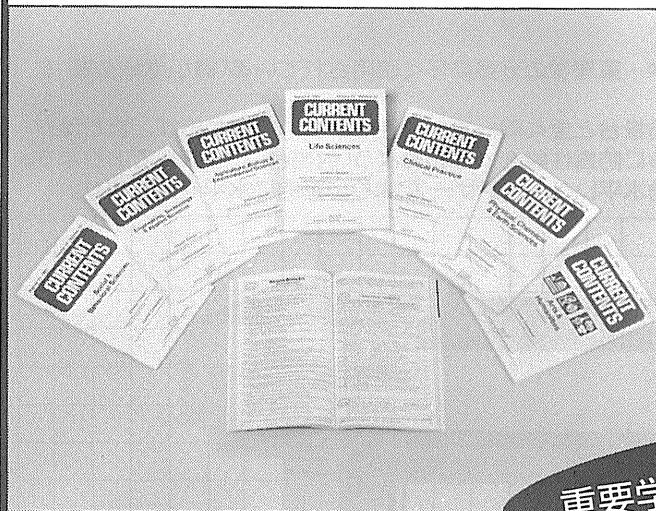
寸法mm

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		空気源は御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 1 9 8 0  
TEL.0466-88-1301(代) FAX.0466-88-3273

# 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。各誌とも¥117,300/年

重要学術誌の発行前目次速報

## Life Sciences

対象分野

対象誌数 1,130以上

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

## Clinical Practice

対象分野

対象誌数 810以上

アレルギー 麻酔 泌尿 外科 放射線学  
公衆衛生 予防医学 精神科 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

●Agriculture, Biology & Environmental Sciences

●Engineering, Technology & Applied Sciences

●Social & Behavioral Sciences

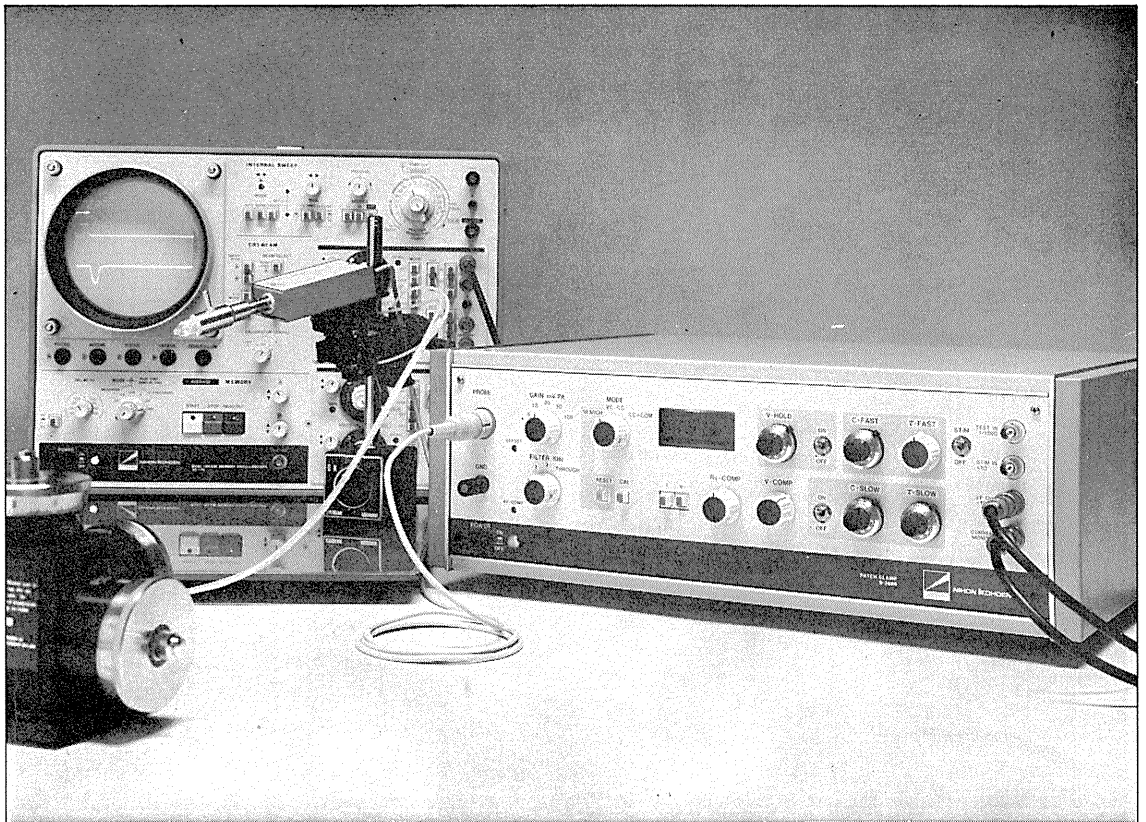
●Arts & Humanities

■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<sup>®</sup>

〈日本指定代理店〉 **ユサコ株式会社**

本社 〒105 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 名古屋市中区栄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)



# パッチクランプ法にこの一台!

## New パッチクランプ用増幅器

S-3666

### <特長>

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

〔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. 12 (1985)

**Review**

NIIJIMA, A. : Nervous Regulation of the Metabolism.....735

**Original**

NARITA, K. : Tetanic potentiation of miniture end-plate potential frequency  
 at frog neuromuscular junction in manganese solutions.....746

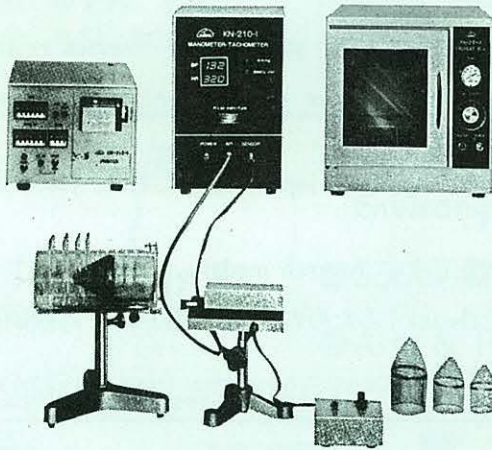
TAMURA, T. : Acute negative chronotropic effect of L-thyroxine on the everted  
 sinus-atrium preparation of the bullfrog.....756

# ラット尾動脈圧・脈拍測定装置 KN-210

非観血的にラットの尾動脈圧を測定するデジタル血压計です。

**NEW** RAT TAIL MANOMETER-TACHOMETER SYSTEM

- 加圧時測定方式
- 再現性抜群
- ワンタッチ測定



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

理化学器械・基礎医学器械・実験動物飼育機械器具・薬学研究器械・医科器械一般



株式会社 夏目製作所

〒113 東京都文京区湯島2丁目18番6号  
 電話 03 (813) 3251 (代表)