

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

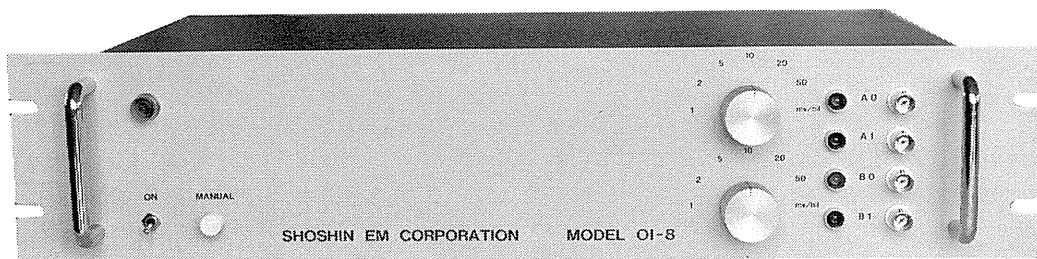
50巻 5号 1988

総 説

佐久間康夫：性ホルモンの中枢作用	183
学会抄録 第10回生理学コンピュータ研究会	201
会 報 昭和63年度第1回日本生理学会教育委員会議事録	205
お知らせ 動物実験に関する基本的指針の策定について	206
第5回神経内分泌学ワークショップ	207
第35回生理学中部談話会ご案内	207
山田科学振興財団派遣援助申込要領	207
山田科学振興財団短期間来日援助申込要領	208

生理学，薬理学の研究実験に!!

Trigger入力により各種パルス及びファンクションを出力!!



コンピュータースティムレーター OI-8型

¥298,000

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

特長

NEW

- ・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。
(ハンドヘルドコンピューターでも可)

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
FAX. (0564) 54-3207

性ホルモンの中枢作用

佐久間 康 夫

(弘前大学医学部生理学第一教室)

Hormones, brain differentiation, and sexual behavior. Yasuo SAKUMA
(Department of Physiology I, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki 036)

I. はじめに

視床下部や大脳辺縁系には性ホルモンを識別・受容する機構が存在する。この機構の実体は各種のステロイドホルモンのそれぞれに高い結合特異性と大きな親和性を持ち、一分子当たり一定の数のホルモン結合部位を有する受容体蛋白分子であって、エストロジェン、アンドロジェンやプロジェステロンといった性ホルモン、副腎皮質ホルモンのそれぞれについて別個のものが存在する。遺伝子解析によってそれぞれの蛋白分子のアミノ酸配列も最近決定され、興味深いことに数種の発癌遺伝子の産生する蛋白質のアミノ酸配列と共通する部分が大きいことが判った^{23,94)}。ニワトリの卵管における卵白アルブミンの合成がプロジェステロンの調節のもとにあることはかねてから知られていたが⁵⁸⁾、他のステロイドホルモンについても、受容体を介して遺伝子の活性化を起し種々の機能を持つ蛋白質の合成をもたらす、同様の作用機序の存在が想定されるようになった。これら一連の発見は、従来様々な手法によって脳や下垂体前葉の細胞におけるエストロジェンの特異的な取り込みとして記述されてきた現象^{64,85)}の物質的基盤を明らかにしたものであって、性ホルモンが中枢神経を介して発揮するフィードバック作用における血中ホルモン濃度の検知機構や、脳の発育途上で性ホルモンの作用のもとに起こる神経回路の性分化の機構の解明の手掛かりとなるものである。成熟後の中枢神経におけるニューロンの生存⁹⁾や樹状突起の維持発達にも性ホルモンが関与するという観察³⁷⁾もあり、性ホルモンが脳内神経回路の可塑的变化に重大な役割を果たしている可能性も示唆されてい

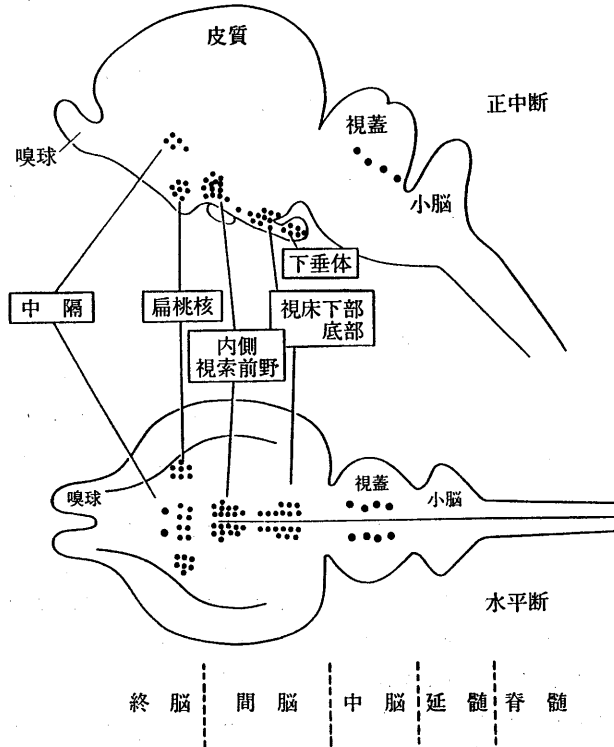
る⁵⁵⁾。罹患者の男女間における性差や、発症と思春期との一致といった臨床的経験から性ホルモンや受容体、あるいはその後の何らかの過程に病因の一端が想定されている精神神経疾患も少なくない。性ホルモンの中枢に対する作用は従来の生殖生理学的な問題に留まらず、脳内神経回路の維持や再生⁵⁴⁾、情動反応の中枢機序といった神経科学における重要な課題の解明につながる可能性を持っている。

II. 性ホルモン受容体の分布

性ホルモン受容体をもつ神経細胞は放射活性ホルモンを取り込んで選択的に集積するから、オートラジオグラフィによってそのような細胞の分布を調べることができる^{64,85)}。ただし精巢由来の男性ホルモンと卵巣由来の女性ホルモンとは近縁の物質であるので、脳内における酵素反応により容易に相互に転化する⁴²⁾。従って、この方法単独では両者の作用部位を区別することは困難である。ラットの脳ではエストロジェンとテストステロンを取り込む神経細胞の分布パターンには本質的な相違がなく、また雌雄の間でも大きな差は存在しない³⁸⁾。テストステロンは脳内の芳香化酵素によりエストロジェンに転化するから、この結果がエストロジェン受容体への結合を含んでいる可能性がある。マウスではエストロジェンに代謝されることのない5 α -dihydrotestosterone (5-DHT)が去勢雄動物の性行動や攻撃行動を惹起し、卵巣摘除雌における性腺刺激ホルモンの分泌亢進を阻止する効果を持つこと⁴¹⁾が観察されており、男女の性ホルモンについて異なった受容体の存在が確認されている。特に男性ホルモン受容体を遺伝的に欠いた突然変異個体 (tfm)⁵⁷⁾を利用して、

マウスの脳では男女性ホルモンについて別個の受容体が存在することが判明している⁸⁰⁾。Tfm動物では精巢を有しテストステロンの血中濃度の高い遺伝的な雄であっても男性ホルモン受容体の欠損により外部生殖器などが雌型の表現型を示すことが知られており、事実このような動物では脳内への5-DHTの取り込みが全く見られないが、エストロジェンを投与した場合には正常去勢雄と同等の取り込み像が得られる⁸⁰⁾。マウスにおいてもラットの場合と同様に、男女性ホルモンを取り込む細胞の分布には際だった相違が認められない。双方のホルモンとも第三脳室周辺の視床下部や辺縁系、すなわち内側視索前野、視床下部前部、弓状核、腹内側核ならびに扁桃核内側核と皮質核の神経細胞に選択的な取り込みが起こる(第1図)。この分布は魚類からサルに至る脊椎動物の広い範囲で共通で、これらの部位に性ステロイドの結晶を定位的に

埋め込むことにより性腺刺激ホルモンの分泌や性行動の誘発が起こる。視床下部にあっても視交叉上核はテストステロンまたは5-DHTを取り込むがエストロジェンのオートラジオグラフィでは反応を示さず⁸⁶⁾、骨盤臓器を支配する腰仙髄の脊髄運動神経細胞¹⁰⁾と共になんらかの機能的特性を反映していると考えられる。もっとも、感覚性神経路に属する神経細胞がエストロジェンを取り込み、運動系の神経細胞は5-DHTを始め男性ホルモンに親和性を示すとする見解もある⁸⁵⁾。一般に性ホルモン受容体は細胞内に入ってきたホルモン分子を認識、捕捉して複合体を形成する²⁶⁾。この複合体が遺伝子の活性化を通じてそれぞれのホルモンに特異な蛋白の合成を始動することが、効果の発現に一定の潜時を要すること、また適当な時期に蛋白合成阻害剤を作用させることでホルモン処置が無効になるといった観察から示されている⁸⁵⁾。従

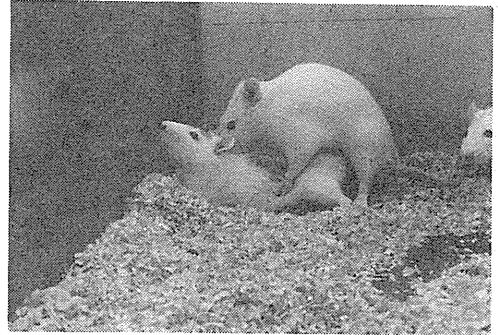


第1図. エストロジェンの取り込み細胞の脳内分布を模式的に示す。系統発生的なレベルの相違に関係なく、脊椎動物の広い種にわたって共通のパターンが認められる。

来このような性ホルモン受容体分子は細胞質内に存在して、性ホルモンとの結合後核内に移行するとされてきたが、最近その分布を核内だけに限る考えが有力となってきた^{35,96)}。

Ⅲ. 性ホルモンの生理作用

受容体を持つ細胞の分布パターンに取り立てて注目される雌雄差がないにもかかわらず、性ホルモンが雌雄の間で異なった反応を起こす現象は少なくない。内分泌学的性差のうち、最も特徴的なものはエストロジェンに反応して下垂体前葉から起こる多量の黄体形成ホルモンの分泌である³⁶⁾。当初未成熟ラットについて見出されたこの現象(Hohlweg 効果²⁷⁾)は、思春期前の雌ラットに多量のエストロジェンを投与すると下垂体から性腺刺激ホルモンが分泌され排卵が起こるが、未成熟雄では下垂体からのホルモン分泌が起こらないというものである。成熟雌でも同様であって、エストロジェンの多量投与は黄体形成ホルモンの分泌を誘発する。生理学的には卵巣の成熟卵胞から分泌されるエストロジェンが前脳内側視索前野に作用し、神経分泌細胞からの黄体形成ホルモン放出ホルモン、前葉の黄体形成ホルモンの分泌を介して排卵が起こるもので、エストロジェンの正フィードバック作用と呼んでいる²⁸⁾。排卵により卵胞が破壊されるとこのフィードバック系は一周期を終了し、新たな卵胞の成長と共に次の周期が開始する。雄の内分泌機能にはこのような周期性は認められないから、排卵によって区切られる性周期の存在が内分泌機能の面から見た雌の特徴であるということが出来る。同様にはっきりとした性差が見られる現象に生殖行動がある。それぞれの種に異性の認識や、配偶、交尾、育仔などに関わる固有の行動様式が認められる。これらの行動は雌雄それぞれにおいて、いくつかの単純な反射的な構成単位に還元可能である。ラットを始めマウス、ハムスターなどげっ歯類の多くの種の交尾行動では、雄のマウンティング行動およびそれに反応して発情雌が示すロードーシス反射が雌雄それぞれに特異な行動の単位



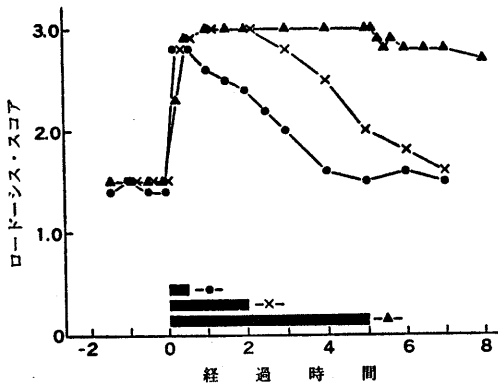
第2図. 雌雄ラットの交尾行動. 雄(右)がマウントし、前肢により雌の側腹部を保持、会陰部を圧迫しているのに対し、雌は脊柱を背屈し頭部と骨盤を挙上したロードーシスを示している。

となっている(第2図)⁶³⁾。

ラットなどの自然排卵動物では、受胎が起こるのは発情期と呼ばれる性周期の特定の時期に限られる。交尾行動は発情期に限られて起こり、この時期以外には雌は雄から逃避するばかりでなく、積極的に拮抗して交尾を拒絶する。内因性、外因性を問わず、エストロジェンやプロゲステロンといった性ホルモンの存在により、雌は交尾を許容するようになる。雌雄の交尾行動は、それぞれ単純で固定的な活動パターンの組み合わせとして理解することができる。ラットでは発情状態の雌は雄の面前を駆け抜けて突然立ち止まったり、頭部を激しく振る誘惑行動を示し、雄の行動を誘発する。雄のマウンティングにより側腹部や、尾根、会陰部の皮膚に触・圧刺激が加えられると雌は脊柱を背屈し、臀部や尾を挙上するロードーシスと呼ばれる姿勢反射を起こす。この姿勢反射の出現により交尾が成立することになる。ロードーシスの発現には生殖器への刺激は必要でない。上に述べた部位の皮膚に験者が手によって圧刺激を加えると、雄によるマウンティングと同様にロードーシスを起こすことができる。

ロードーシス反射は、血中のエストロジェンとプロゲステロンが一定の時間経過により高い値を示した後に現われる。卵巣摘出によりロードーシスは見られなくなるが、エストロジェンを投与し48時間後にプロゲステロンを与え

ると、プロジェステロンの投与から約6時間後に発情時と変わらない性行動を起こすことができる。エストロジェンの全身投与に代わって極く微量のエストラジオールの結晶を視床下部腹内側核に定位的に植え込むことにより、卵巣摘出ラットでもハムスターでも全身投与と同等のロードーシス促進効果を得ることができる¹⁴⁾。腹内側核の電気刺激によりロードーシスの促進がおこり、この部位を破壊することによりエストロジェンのロードーシス誘発効果が見られなくなることから、腹内側核の下行性の出力が、エストロジェンにより促進され、ロードーシス発現にいたると考えられている(第3



第3図. 卵巣摘除後エストロジェン投与雌ラットの視床下部腹内側核の電気刺激によるロードーシスの増強。縦軸は3点を最強とするロードーシスの強度。刺激は10 Hz, 25 μ a, 0.5 msの矩形波を30秒置きに反復, 下線に示した30分から5時間通電した。遅い立ち上がり, 通電終了後の緩徐な復帰過程が特徴である。

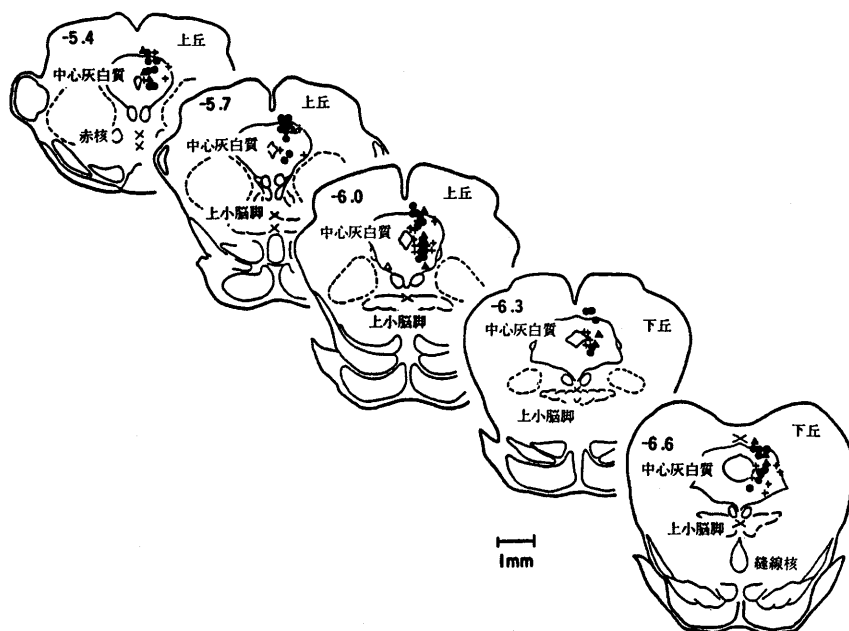
図)^{66,67)}。他方、腹内側核の吻側に位置する内側視索前野を電気凝固により破壊した雌ラットでは、ロードーシスの誘発に必要とされるエストロジェンの絶対量の減少が報告されている⁷²⁾。視索前野へのエストロジェン結晶の植え込みも、腹内側核よりは比較的少量を要するもの、ロードーシスを起こし得る¹⁴⁾ことや、エストロジェンの全身投与により、高度のロードーシスを示す雌ラットやハムスターにおいて、内側視索前野の電気刺激がロードーシスを抑制することから⁴⁴⁾、この部位にはエストロジェンに

よって脱抑制を受けるロードーシス抑制機構の存在が想定される¹⁷⁾。もっとも、内側視索前野のみにこのようなロードーシス抑制機構が局限しているわけではないことは、この部位の背側にあつて密接な神経連絡を有する内側中隔を破壊してもロードーシスの著しい促進が起ること、とりわけ雄ラットでも中隔と内側視索前野の神経連絡の遮断により、エストロジェンによるロードーシスの誘起が可能である⁹⁸⁾ことなどから示唆されている。

これらの所見はロードーシスを遂行する神経機構は中脳以下では雌雄を問わず存在しているが、より上位では雄では腹内側核に発する促進系、中隔・内側視索前野に存在する抑制系の双方が、エストロジェンに対する反応性を失っていることを示すものである。

IV. 性行動の中枢回路

腹内側核の下行性出力は、中脳中心灰白質ニューロンを経由し、延髄網様体脊髄路の起始ニューロンに促進シナプスを送っている。視床下部腹内側核から中脳中心灰白質に至る系は、解剖学的にも電気生理学的にもシナプス介在のない、直接投射である⁷⁹⁾。中心灰白質-被蓋深部を電気刺激することにより、急速かつ一過性のロードーシスの亢進が起る(第4図)。中心灰白質からは腹内側核の刺激に対する反応と比較して、極めて短い時間経過での反応を得ることができる。また、中心灰白質や被蓋深部のロードーシスの促進に有効な刺激部位から、多数のニューロンが腹内側核内に逆行性に同定される⁸³⁾。中心灰白質のニューロンは、麻酔下の急性実験においても、ロードーシスの適当刺激に強く反応するものが認められている。また、無麻酔のカヤネズミにロードーシスを起こさせると、この部位の2デオキシグルコースの取り込みが劇的に増加し、ニューロン活動の亢進が示されること⁹⁰⁾などからも、中心灰白質がロードーシスの反射弓の一部を構成していると考えられる。電気生理学的にも中脳中心灰白質から延髄網様体脊髄路の起始細胞の分布する延髄巨細



第4図. 電気刺激によるロードーシス反射の増強部位の中脳における。●は50%以上、▲は50%以内の促進効果の得られた部位。+では無効。

胞核に投射する細胞が視床下部腹内側核からは促進性の、内側視索前野からは抑制性のそれぞれ経シナプス性入力を得ていることが確かめられている。このように、一見単純な姿勢反射に見えるロードーシスの発現に、脊髓より上位の神経回路が関与していることは、この反射がエストロゲン依存性であること、脳の上位離断によってエストロゲンが無効となることから明らかであり、この反射の特異性を示すものと言えよう⁷⁹⁾。

ロードーシスを惹起する知覚入力はい陰部では陰部神経、側腹部臀部では各分節の皮神経を經由し、脊髓前側索を上行する。ロードーシスの適当刺激である粗大な触覚は、前側索内の旧脊髓視床路に入る。この経路は系統発生的に古く、温覚や痛覚の伝導路でもある。旧脊髓視床路は視床髄板内核に終わるが、途中中脳のレベルで多数の側枝を中脳中心灰白質や中脳網様体へ送っているとされる⁶³⁾。ロードーシスの誘発に知覚情報が間脳に達する必要はない。側腹部や臀部の圧刺激に反応するニューロンが中心

灰白質やその周辺の網様体に分布するのに対し、視床下部ニューロンの多くは自発活動頻度も低く、知覚刺激に反応しないものが殆どである。また、視床への入力を遮断しても、ロードーシスに障害が起らない。知覚情報は中脳のレベルで処理され、下行性の運動路に伝えられると考えるのが順当である。腹内側核を中心とする視床下部の被壊や、視床下部から中脳への神経路の切断を行うとロードーシスは消失するから、中脳では視床下部由来の促進性入力による促通が起こるのであろう⁶³⁾。中脳中心灰白質の背側を電気凝固により破壊すると、ロードーシスは直ちに消失する。逆にこの部位の電気刺激は、ロードーシスの急激な促進を起こす⁷⁹⁾。この刺激効果は、延髄網様体脊髓路や前庭脊髓路などの下行性運動路を介して発揮される。これらの経路は胸髄から仙髄の固有背筋の運動ニューロンを支配し、特に外側最背長筋と深部総背筋の収縮によりロードーシス特有の脊柱の彎曲を起こす。ロードーシスの反射弓は、求心路・遠心路ともに脊髓前側索を走り、知覚情報

の統合と運動系への連絡は中脳において行われていると考えられる。

性ホルモンを感受して中脳以下の反射弓の興奮性を変化させているのは視床下部ならびに内側視索前野であることを述べてきたが、生殖行動における異性の認知、行動の開始などには当然より高次の機構への依存が予想される。大脳辺縁系は視床下部に多量の神経連絡を持っている点で、視床下部への見るべき投射がない新皮質と極めて対照的であり、嗅覚や味覚などの感覚入力から有意義な情報を抽出し、本能行動の発現に関与すると推論されているが、性行動の調節における具体的な役割については不明である。扁桃核の他に嗅球、海馬、中隔、時には帯状回皮質など大脳辺縁系ならびに近縁の諸構造が、性行動の際の同種の異性の認識や、循環血液中の性ホルモンの感受機構として働いているらしい。扁桃核では亜核により異なった機能が局在している⁴⁶⁾。

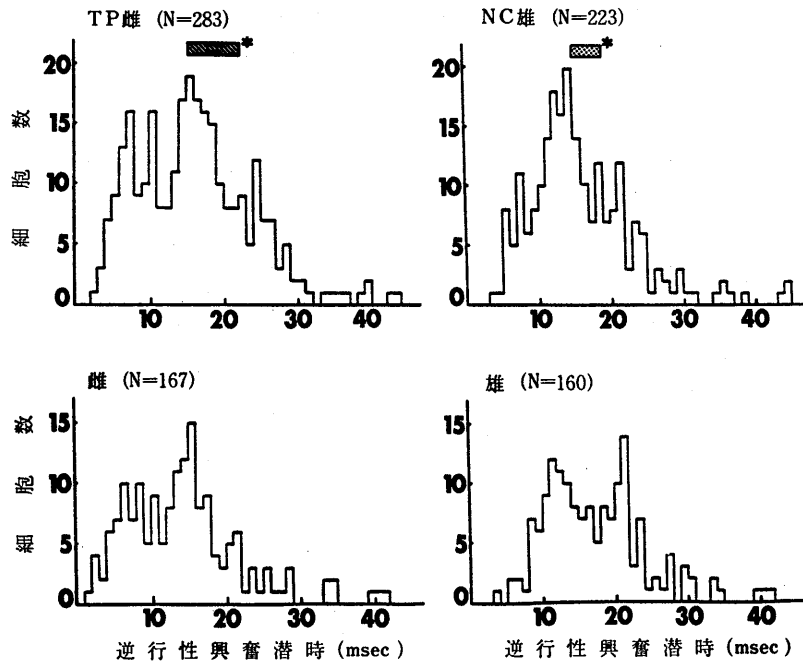
V. 性ホルモンと脳の性分化

雄において内分泌学的にエストロゲンによる性腺刺激ホルモンの分泌が誘発されず、また行動上もロードシス反射が見られないのは雄動物の脳がエストロゲンやプロジェステロンに対する感受性を失っているためである。脳の性差はそれ自体性ホルモンの作用により決定される。発生初期の胎芽には雌雄の差は存在しない。性染色体上に存在が想定されている精巣決定因子の存在により、性腺は精巣に分化し、男性ホルモンが分泌されるようになると、その作用によって個体の表現型は雄となる。卵巣や卵巣由来の性ホルモンは性分化には関係せず、したがって性腺を欠いた場合には卵巣であるか精巣であるかを問わず表現型は雌となる⁹⁵⁾。ラットでは性分化の時期は出生前後にあり、遺伝的雄においては出生後数時間以内に精巣を摘除することにより脳の雄型化が妨げられるし、雌では生後第5日までに男性ホルモンであるテストステロンを投与することにより脳が雄型化する^{26, 70, 78)}。

ヒトを含む多くの脊椎動物においても同様の機構によって脳の性分化が起こることが知られている。この時期を性分化の臨界期と称するが、これは動物の種によってさまざまであって、ヒトでは受胎後50~90日である。この時期は内分泌学的には精巣におけるLeydig細胞の完成とテストステロンの分泌の開始に引き続いており、中枢神経の側では神経細胞の分化の特定の段階と一致している可能性がある。性分化に関わる脳の諸構造が未熟な状態で生まれてくるラット、ハムスター、ハトなどでは臨界期が出生後にあり、ヒト、モルモット、ウズラなど脳の発育が比較的進んだ段階で分娩される動物では性分化が胎児のうちに完了する。例えば甲状腺機能亢進状態では脳の性ホルモン感受性の期間が短縮し、逆に甲状腺機能低下症ではこの期間が遷延することは、脳の発育途上の特定の段階に限って性ホルモン感受性が現れることを示唆するものと思われる⁴²⁾。

ロードシスに関する視床下部からの促進性下行出力の伝達に関わっていると見られる腹内側核からの下行路には明らかな性差があり、発育途上の内分泌学的処置によって、性分化を人為的に操作できることが明らかになった。腹内側核に分布し、中脳中心灰白質に投射するニューロンに逆行性興奮を誘発し、その潜時の分布パターンを雌雄の間で比較すると著明な性差が認められる。この性差は出生当日における雄の去勢や発育途上での雌新生仔へのテストステロン投与によりある程度まで逆転することができる(第5図)。逆行性興奮の潜時は、軸索の伝導速度と伝導距離によって決まり、前者は軸索の太さ、ひいては細胞体の大きさに、後者は軸索の投射経路によって決まるから、雌雄や内分泌処置群の間に見られた相違はこれらの動物群の間で、腹内側核から中脳に至る下行系の構造が解剖学的に異なっていることを示唆するものである。

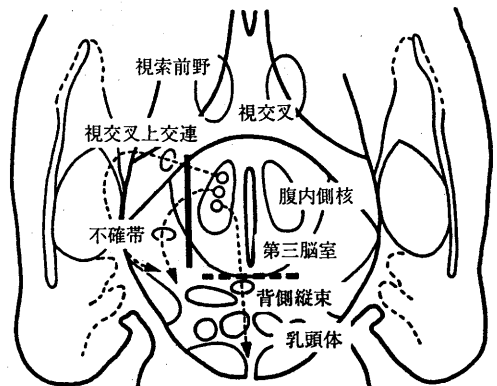
解剖学的には、腹内側核から中脳中心灰白質に至る下行性投射は、第三脳室室壁に沿って尾方に向かい背側縦束の一部となる室傍線維系と、



第5図. 中脳中心灰白質の電気刺激により視床下部腹内側核とその周辺に誘発された逆行性興奮の潜時の分布を雌雄, 出生当日に去勢した雄 (NC 雄), 出生第5日にテストステロン処置を受けた雌 (TP 雌) のそれぞれについて示す. *, 出生後の内分泌処置により有意の相違を生じた細胞群の潜時分布を示す ($P < 0.05$, Kolmogorov-Smirnov test)

核から一旦前側方ないし側方に向かい, 内側前脳束に合流して尾側に向かう線維群の二つに大別される経路を取ることが知られている⁴⁾. 小ナイフを用いてこれらの神経路を選択的に切断すると, 腹内側核の側方で内側前脳束に向かう軸索を切断した場合に限って, 成熟雌ラットでもエストロジェンに反応しなくなり, ロードーシスが消失する⁴⁵⁾. そこで, 成熟後卵巣を摘出した正常雌ラットにおいて, 小ナイフを大脳皮質から脳底まで降し, 傍矢状面で腹内側核の側方を切断した動物 (側方カット群) と核の後方正中で前額断を置いた動物 (後方カット群) の二群を作り, 中心灰白質から腹内側核に逆行性興奮を誘発するのに必要な刺激閾値と反応の絶対不応期から, 両群におけるエストロジェンの効果を比較検討した⁴⁾ (第6図). エストロジェンの投与はロードーシスの発現に要する時間経過を参考に, 実験の48時間前に行っている. エストロジェンによる閾値の低下は, 後方カット

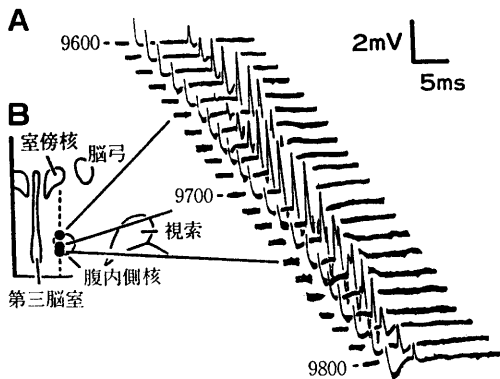
群から得られた反応のみに認められ, 絶対不応期も有意に短縮したことから, この群の動物で残存するニューロン, すなわち腹内側核を側方に去る軸索を持つものがエストロジェンにより



第6図. ラット脳の水平断面に投影した腹内側核の下行性投射路の模式図. 実線部で両側性に切断した雌はロードーシスを示さない. この部分を通り視交叉上交連や不確帯を通って下行する軸索がエストロジェン感受性細胞に由来すると考えられる.

興奮性の上昇を示すことが明らかとなった。側方カット群、すなわち室周囲を下行するニューロンのみが生き残っている動物ではエストロジェンは無効で、閾値、不応期に変化は起こらない。この実験により、腹内側核のエストロジェン感受性ニューロンが核を側方に去る軸索を持つことが判った。なお、中脳から腹内側核に至る上行路にも下行路と同様の二群が区別できるが、その機能は未だ不明である¹⁾。

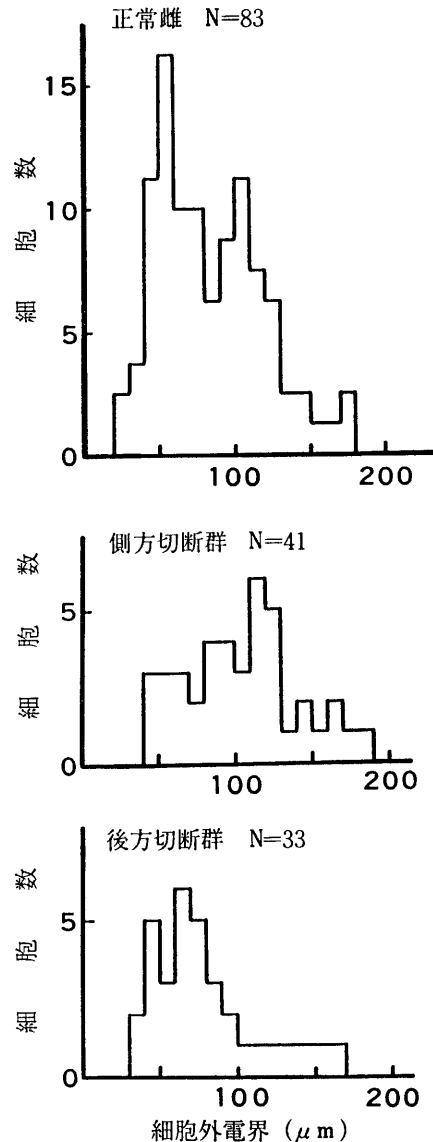
次に逆行性活動電位の細胞外の広がりから、細胞体の大きさの推定を試みた。細胞体の大きさと軸索の太さには相関関係があり、大細胞ほど太く、伝導速度の高い軸索を持つ傾向があるとされている。腹内側核から中脳中心灰白質への投射は大変濃密であって、特に腹内側核の吻側には、隣接する細胞から次々と逆行性興奮を記録することができる(第7図)。記録電極を移



第7図. A記録電極を10 μm ずつ移動して記録された細胞外電位の変化。Bの点線が電極の通路で、●の部位でそれぞれの活動電位が最大となった。数字は大脳皮質からの深さ。Bは視床下部の前額断。

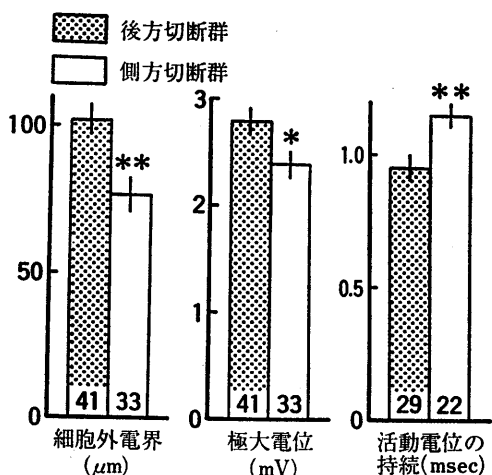
動しながら10 μm おきに細胞外電位の大きさをプロットし、最大電位の2分の1以上の大きさが記録された電極の移動距離をマイクロマンipレーターから読み取ってfield sizeと定義し、細胞外電位の電界の広がり の指標とした。一定の大きさに達さないもの、および細胞に刺入して巨大スパイクを生じた例を除外してこの値の頻度分布を作成したところ、脳に手を加え

ていない雌ラットでは、約85 μm を境界とする2峰性の分布を示した⁸⁴⁾。この境界の上下で比較すると、電界の大きな反応では、電位が有意に大きく、スパイクが短い時間で終了する傾向が認められた。これらの所見はfield sizeの大きさが細胞体の大きさを反映していることを示すものである。同様の分析を先のナイフカット



第8図. 極大電位の1/2以上の大きさの電位を細胞外から記録することができた電極の移動距離(μm)を以て電界の広がり と定義した。A, 正常雌; B, 後方切断群; C, 側方切断群。

を行った動物で試みたところ、ナイフカットにより、二峰性の分布が分離され、後方カット群からの記録が側方カット群からの記録よりも大きな電界をもっていることが判明した(第8図)⁸¹⁾。細胞体の大きなニューロンの活動電位はより遠方から探知され、膜を横断する電気量も多いので細胞外の電位も大きく、その持続時間は短くなる。これら3因子が一致して、後方カット群で残されている細胞の細胞体が、側方カットを生き延びる細胞より大きいことを示した(第9図)。組織学的再建により、大小の電界



第9図. 電界の広がり、極大時の電位、活動電位の持続時間を後方切断群と側方切断群で比較する。すべてに有意の差があり($P < 0.05$, Mann-Whitney U test), 前者の記録が相対的に大きな細胞体を持つニューロンから得られたことを示す。

の広がりを持つニューロンの分布を、異なったナイフカットを持つ動物の間で比べると、 $85 \mu\text{m}$ 以上の大きな field size を持つ細胞が後方カット動物の腹内側核の吻側に分布し、それより電界の小さな細胞は側方カット動物でより尾側に分布することが示されている。

ここまでの結果から、エストロジェンの作用により興奮性を増すニューロンが、腹内側核の吻側に分布し、その細胞体は核内では相対的に大きく、軸索は核の側方に投射しているとの結論が得られた。以上の観察は、エストロジェンによる行動上の変化とニューロンのレベルでの

興奮性の変化との間に明らかな関連が示された例と云えよう⁷⁸⁾。いくつかの類似した報告が脳の他部位についても行われている。分界条に投射する扁桃核ニューロン³⁴⁾や、内側視索前野や視床下部前部の一部のニューロン³³⁾への逆行性興奮の誘発に要する刺激強度が、去勢や性ホルモン処置により変化する。同様に、雌または出生直後去勢雄において、オキシトシン産生性の室傍核巨大神経分泌細胞でも、下垂体後葉からの逆行性興奮の誘発の際に、エストロジェン前投与による興奮性の上昇が認められた²⁾が、雄および出生直後テストステロン処置雌では変化がなかった^{3,6)}。また、遺伝的、実験的性別を問わず、バソプレッシン産生性細胞の興奮性はエストロジェンの影響を受けなかった²⁾。

雌ラットの脳の雄型化はテストステロンだけでなく、女性ホルモンであるエストロジェンを多量に与えたり、diethylstilbesterol (DES) といった合成女性ホルモンによっても起こる²⁹⁾。エストロジェンがテストステロンを基質として、脳内で産生される可能性についてはすでに述べた。芳香化酵素の阻害剤を母体に投与して得られた雄新生仔では、脳の雄型化が徹底せず、成熟後去勢しエストロジェンを与えるとロードーシスを示す雄が得られる³¹⁾。逆に芳香化反応の基質とならない5-DHTは外生殖器の雄型化には有効であるが脳の性分化に対して作用を及ぼさない。このような観察から脳の性分化を実際に引き起こしているのはエストロジェンであると考えられている⁴²⁾。新生仔の血漿グロブリン分画には選択的にエストロジェンを結合するものがあり、結合されたエストロジェンは血液脳関門を通過することができない。この現象は胎児の脳の性分化が母体や胎盤に由来するエストロジェンに影響を受けないで遂行されることを保障するものである。エストロジェン結合蛋白は発生の一時期に限って肝臓で産生される血漿グロブリンの一種であって、多量のエストロジェンにより飽和された場合、またこの蛋白には結合しないDESのような合成エストロジェンが投与された際にはホルモン分子の脳内

への移行を阻止することができず、その結果脳の雄型化が起こると解釈される。先にのべた *tfm* マウスの雄は、表現型が雌であるにもかかわらず、内分泌的にも、行動上も雄型に脳が分化することが確かめられており、この例からも脳の雄型化がエストロゲン受容体を介して起こっていることが明らかである⁵⁷⁾。このように、発育途上にテストステロンやエストロゲンが作用すると、雌雄を問わず成熟後の脳は雄型に分化し、エストロゲンやプロゲステロンに対する感受性が失われるという一見逆説的な結果が招来されることとなる。[□]

発育途上における性ホルモンの作用により脳に生じた雌雄差については、他にも形態学的あるいは生理学的な知見が集まりつつある。形態学的には細胞単位では核や核小体などの細胞内器官の大きさ、樹状突起やシナプスの様式や発達^{3,75)}、あるいは特定の部位に分布するニューロンの密度や数の大小²¹⁾といった相違が雌雄の間で認められ、また上に述べたような内分泌学的操作により実験的な性分化の異常を起こすことが可能である。これらの相違は内分泌学的に、あるいは行動上で性的に異なった機能の調節に関与すると考えられる内側視索前野²¹⁾や視床下部内側底部⁷⁾、あるいは扁桃核⁵²⁾などの部位について報告されているが、このような相違が実際にどのような機能的性差の基盤になっているかについては殆ど判っていない。形態学的性差と機能的性差の対応が判明している例としては、カナリア⁵³⁾やキンカチョウ²⁴⁾の発声中枢である線条体や原線条体の諸核が歌をうたう雄では大きく、雌では発達していないが、ふ化直後の雌にエストロゲン投与を行うとこれらの神経核の体積が大きくなり、成熟後の男性ホルモンの投与に反応して雄と同様にさえずるようになる例がある⁵⁶⁾。雄ラットの交尾の際のペニスの動きに関わる肛門拳筋と球海綿体筋を支配する脊髄運動ニューロン核は雄に特有で、これらの筋が痕跡的となっている雌では運動ニューロンも脱落している³⁷⁾。また、ラットの内側視索前野の一部の神経細胞群の体積、すなわ

ち細胞の数が雄では雌の約5倍となっており、出生直後の内分泌学的処置によりこの性差を逆転することが可能である²¹⁾。この相違はマウスでは存在せず、スナネズミでは成熟後も血中テストステロンの存在に依存するなど種により微妙に異なっている。スナネズミではこの部位は破壊実験によって雄の交尾行動の促進部位と推論されている¹³⁾。[^]

VI. 性ホルモンの中枢作用

脳に対する性ホルモンの作用には、時間的に異なった経過をたどる二つの現象が分類される。雌ラットのロードーシス反射は長い潜時をおいて出現する効果の典型である。視床下部腹内側核への微量局所投与あるいは全身投与という異なった経路によった場合でも、エストロジェンの効果の発現には少なくとも18~24時間の潜時を要する。しかもエストロジェンはこの時間ずっと存在している必要はなく、8時間の間隔をおいて2回、血中濃度を一過性に上昇させることにより、初回の投与から24時間後には連続投与と同様の効果が得られる⁶²⁾。第一回目のエストロジェンの全身投与と同時に、RNA合成阻害剤であるアニソマイシンを腹内側核に局所投与するとロードーシスは出現しなくなることから、エストロジェンはこの時点で遺伝子の活性化を通じなんらかの蛋白合成過程を始動し、しかるべき時間の経過後にそのような物質の介在によりロードーシスが起こると考えられている⁶²⁾。エストロジェンが遺伝子の活性化を起こすことは、全身投与時に子宮で見られる変化が典型と考えられる。子宮ではエストロゲン投与によりRNAポリメラーゼ活性が上昇し、次いでエストロゲンにより特異的に誘導されることの知られている蛋白質に対応するメッセンジャーRNAが出現する。RNAポリメラーゼ活性の上昇を始め、おそらく同様の機序が脳においても作用していると考えられるが、脳では遺伝子の活性化の機構よりは、活性化の結果生じる物質についての化学的研究や行動学的研究が先行している⁴⁷⁾。

ロードーシス反射の調節においてエストロジェンの作用部位と考えられているラットの視床下部腹内側核では、エストロジェン投与によりプロジェステロンリセプターの合成がおこる^{60, 61)}。この際雄における生成量は雌に較べて有意に少ない³⁸⁾。この性差が腹内側核に特有であって隣接する弓状核では誘導されるリセプター量に相違がないことから⁷⁴⁾、雄ラットでは去勢後エストロジェンとプロジェステロンを投与してもロードーシスを示さない現象に対応している可能性がある。

エストロジェンは雌ラットでは腹内側核を含む視床下部諸核の広い領域でアセチルコリンのムスカリン様リセプターの増加を起こすが雄では無効である^{15, 73)}。この作用は部分的には内分泌学的または行動的性差と関連付けられるほど限局されていないが、後述のようにロードーシスの促進性回路の一部にはムスカリン様伝達の関与が知られており、雌におけるロードーシスの発現と少なくとも矛盾はしない。マウスの扁桃核内側部では α プンガロトキシン結合能に有意な性差があり、雄が雌より高い結合能を示す⁸⁾。この性差も出生直後の内分泌学的処置により実験的に操作が可能であった。正常動物では出生当日には α プンガロトキシン結合能に性差は認められないが、雄では出生第4日までに著明な上昇が起こり、雌をしのぐに至る。この性差は結合部位の数の増加によるものであって、親和性の変化によるものではないことが確かめられている⁸⁾。ラット視床下部抽出物を電気泳動展開すると含まれている蛋白質組成に雌雄差があること¹⁹⁾、思春期発動の際の性ホルモンの分泌増加に対する反応として雌雄ラットの視床下部で合成される幾つかの蛋白質には性特異なものがあることなど⁹²⁾は上に述べた性差の物質的基盤であるのかもしれない。

VII. 性ホルモンと脳内生理活性物質

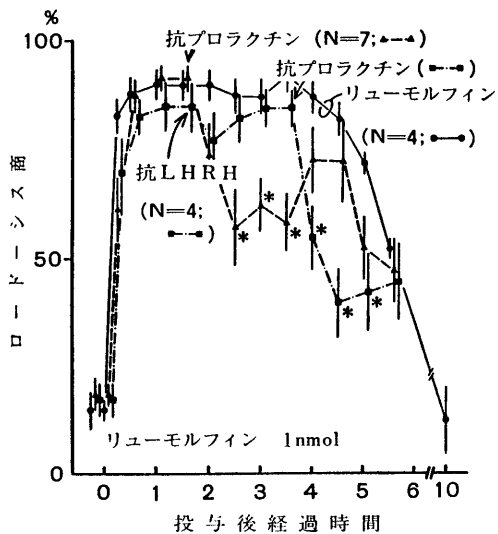
プロジェステロンリセプターがエストロジェン投与によって増加することはすでに述べた。エストロジェン投与後のプロジェステロンリセ

プターの数の増加とロードーシスの出現頻度には時間的な並行関係が見られる。エストロジェンは視床下部ではエネルギー代謝や神経伝達物質の合成・分解に関するさまざまな酵素活性に変化を起こす⁴⁷⁾。コリン作動性神経機構はロードーシス反射の促進を起こすが¹²⁾、エストロジェンはコリンアセチラーゼの活性を増し⁴⁰⁾、さらにムスカリン様リセプターの増加を起こすことが腹内側核⁷³⁾で知られている。また卵巣摘除エストロジェン処置雌ラットの中脳中心灰白質にムスカリンリセプターアゴニストであるカルバコールや oxotremorine を投与するとロードーシスが促進され、アンタゴニストであるスコポラミンによりロードーシスが消失することも観察されている⁷⁶⁾。セロトニン、ドーパミンはロードーシスの抑制を起こすことが知られているが、腹内側核や隣接する視床下部弓状核ではエストロジェンにより、モノアミンオキシダーゼ活性が増す。この酵素はセロトニンの分解を促進してロードーシスの脱抑制を起こすらしい⁴⁰⁾。

各種の神経ペプチドについてもエストロジェンによるロードーシスの誘発に関与していることを示す所見が多い。黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) は中脳中心灰白質においてニューロン活動を促進し¹¹⁾、行動上もロードーシスを促進する⁸²⁾。LHRH 産生ニューロンは内側視索前野などに分布し、中心灰白質には軸索終末も存在するが⁸⁹⁾、視床下部内側部には僅かの例外を除き出現せず、細胞内へのエストロジェン取り込みも行わない⁸⁸⁾。先天的に LHRH ニューロンを欠く hpg マウスはロードーシスを示さないが、LHRH ニューロンの移植後ロードーシスを示すようになる。ただし、この時、中心灰白質には LHRH 活性を持つ軸索の投射は見られなかったという¹⁸⁾。もっとも、移植脳においては、脳脊髄液によって移植脳組織から LHRH が中脳の作用部位まで運搬された可能性も否定できない。また、LHRH の作用あるいは LHRH 細胞に対するエストロジェン作用の可能性については、最近存在が明らかになった

LHRH と前駆体を共有する性腺刺激ホルモン放出ホルモン関連ペプチド (GAP)⁶⁹⁾ がプロラクチン分泌抑制作用を持つことから、プロラクチンを介する調節の可能性も考慮する必要がある。さらに行動上の効果の発現には LHRH の全分子は必要でなく¹⁶⁾、中脳ニューロンでは自律神経節後ニューロンの例に見られるように下垂体の性腺刺激ホルモン分泌細胞とは異なったリセプターを介して作用すると考えられる。

下垂体においては GAP の調節のもとにあるプロラクチンもロードーシス促進物質の一つである。視床下部腹内側核の腹部にはプロラクチンに対する cDNA により標識されるニューロンが分布し、中心灰白質に投射している。プロラクチンの中心灰白質への投与によりロードーシスの促進が起こる²⁵⁾。プロラクチンの合成はエストロジェンに依存しており、さらに内因性オピエートの一つであるダイノルフィンの前駆体であるプレプロエンケファリン B のペプチド配列から井村らにより生物活性が予言され矢内原らによって合成された リューモルフィン⁵¹⁾



第10図. リューモルフィンを腹内側核に局所投与することにより得られたロードーシスの増強(●). ロードーシスが最大に達した時点で抗プロラクチン血清を中心灰白質に注入すると、リューモルフィンの効果は消失する(▲)が、抗 LHRH 血清は無効である(■). 縦軸は雄による10回のマウントに対して雌の示したロードーシスの頻度。

は、下垂体に作用してプロラクチン分泌を起こし、また腹内側核周辺に投与するとロードーシスをはなはだしく促進する(第10図)⁸⁰⁾。ダイノルフィン細胞はエストロジェンを核内に集積する⁴⁸⁾から、この経路はプロラクチンならびにリューモルフィンの合成の二段階にわたりエストロジェンの調節を受けていることになる。他方、 β エンドルフィンやエンケファリンなどリューモルフィンとは異なった前駆体、すなわちプレオピオメラノコルチンやプレプロエンケファリン A に由来する内因性オピエートはロードーシスを抑制する⁸⁰⁾。内因性オピエートについては作用を仲介するリセプターのサブタイプによりロードーシスに与える影響が異なると最近報告されている⁶⁸⁾。Morphiceptin の μ リセプター、 δ -receptor peptide の δ リセプターへの結合はそれぞれロードーシスの抑制と促進を起こすが、dynorphin の κ リセプターへの結合はロードーシスの調節には無効であるという。上述の β エンドルフィンやエンケファリンは μ リセプターの、リューモルフィンは κ リセプターのアゴニストであり、この結果については使用したオピエートペプチドのリセプター特異性などさらに検討が必要である。

短い潜時で現れるエストロジェンの作用は特に細胞レベルでの研究が多い。性ホルモンのニューロンの電気活動に及ぼす効果については、細胞外誘導による電場電位の変化から、個々のニューロンの活動電位の発生、興奮性の変化、あるいは膜電位の変化など色々なレベルで各種の報告がある。エストロジェンを経静脈的に投与すると数分以内に視床下部内側底部や内側視索前野のニューロン活動に変化が起こる⁹⁷⁾。内側視索前野ニューロンへのエストロジェンの電気泳動投与がニューロン活動を抑えることから、この効果は経シナプス性のもではなく、この部位のニューロンに対する直接の効果であることが判明した³²⁾。モルモットの視床下部内側底部のニューロンからは、細胞内記録によりエストロジェンが極めて短い経過で過分極を起こすことが見いだされ、これはエストロジェン

による性腺刺激ホルモン分泌の抑制性フィードバック機構の一端と解釈されている^{30,31,32}。最近鍋倉らはラット脳スライスを用い、灌流液中へのエストロジェンの添加が、短い潜時で扁桃核内側核のニューロンにカリウムコンダクタンスの増加による過分極を起こすことを報告している⁵⁰。この現象は卵巣摘除雌ラットではエストロジェン前処理が必要で、雄に由来する脳スライスから得られる反応はまれであったという。この際、エストロジェンと同時に灌流液中に添加した蛋白合成阻害剤は、過分極に影響を及ぼさなかったことから、この時点ではエストロジェン前処置による蛋白合成過程は終了しているものと思われる。エストロジェンは他にも直接カテコールアミンリセプターと結合したり⁵⁹、代謝されてカテコールエストロジェンとなり、カテコールアミン類のシナプス顆粒への取り込みを競合的に阻害する²²。視床下部の薄片を作成しノルアドレナリンやドーパミンの効果を調べたところ、灌流液中にエストロジェンが共存することにより、ニューロンの反応性が著しい修飾を受けることが観察された⁵。プロジェステロンについては代謝産物が GABA リセプターに結合して海馬ニューロンの過分極を起こし、バルビツール系麻酔薬と同様の作用を発揮する⁴³など、ステロイドホルモンが神経機構に作用する様式には多彩な経路を考える必要がある。

これらエストロジェン反応性のニューロンが、細胞質または細胞核内にエストロジェンリセプターを持ち、オートラジオグラフィで局在の示されているニューロンと一致するものか否かについては未だ不明である。多くの反応が、エストロジェンの24~48時間以前の処置があつて始めて起こること、モルモットの視床下部内側底部ではエストロジェンにより抑制されるニューロンの比率とオートラジオグラフィによりエストロジェンリセプターの存在が示されているニューロンの比率がほぼ一致することなどは両者が同一のニューロン群に属するとの見解⁸⁰を支持するように見える。他方、最近

柳瀬ら⁹⁹は、出生後の雌ラット新生仔の側脳室内に抗神経成長因子抗体を投与することにより、行動上も、電気生理学的に見てもテストステロン投与による脳の雄型化が防止され、成熟後エストロジェン投与により興奮性を増し、ロードーシスを示す能力を保持していることを示した。これまで述べたように、性ホルモンは受容体を介して蛋白分子の合成を起こすことが知られているから、合成されたなんらかの蛋白分子が局所的に運搬されて脳の発育に影響すると考えれば、蛋白分子の合成部位と作用部位が異なっても構わないのではないかと考えている。視床下部腹内側核においてエストロジェンにより興奮性の上昇を示すニューロンは、核の吻側の比較的大きな細胞体を持つ下行性ニューロンで^{2,81}、核の腹外側部に分布しエストロジェンリセプターを持つ局所小細胞とは明らかに異なっている⁴⁹。室傍核-下垂体後葉系の巨大神経分泌細胞では前述のように雌動物のオキシトシン産生性細胞にエストロジェンによる興奮性の上昇が限られているのに対し、リセプターを介するエストロジェンの取り込みはバソプレッシン産生細胞にも見られるという報告⁷⁷もある。子宮では筋細胞の膜にエストロジェン感受機構があるとされており^{71,98}、中枢神経における膜レベルでの性ホルモンの作用とリセプターを介する遺伝子の活性化を通じての性ホルモンの作用の関連については今後一層の研究が必要である。

VIII. 展 望

ラットを始めとする実験動物では、血中の性ホルモンレベルの上昇に伴って雌型の性行動が出現する。また、この行動を遂行する中枢神経機構自体も発育途上の性ホルモンの作用の有無に依存することが判ってきた。これらの知見は性ホルモンが高次の中枢神経活動に及ぼす影響を今後解明して行くための有力な基盤となると考えている。モデルとしてのロードーシス反射の制御機構についても、未だ全体的理解は得られていない。本稿で紹介した観察から、ロード

ーシスの調節を行っているのは階層性を持つ一連の神経回路であって、ロードーシス中枢といった機構が存在しないと考えている理由をご理解いただければと思う。委細を省略したが、促進回路の他に性ホルモン依存性の抑制機構の存在を示す所見があり、反射の発現に際して促進・抑制それぞれの機構に性ホルモンがどのような形で作用しているかについて明らかにする必要がある。さらに、性的に異なった神経回路の成立に脳の発育途上の性ホルモンが作用する現象について、分子的機構を明らかにすることは内分泌学的、行動学的な性分化の異常を理解し、対処するために有効であるばかりでなく、神経回路の成立機序の一般的原則を探るうえで興味深いと思われる。性行動は動機づけや情動反応と密接な関連を持つ現象であるから、これらの機能を統御するとみなされている大脳辺縁系の活動を、すでに雄動物では試みられているように⁸⁷⁾行動との関連で調べることも次の研究段階として行われなければならない。

謝 辞

ここに引用した研究は科学研究費補助金、内藤記念科学振興財団、公益信託成茂神経科学研究基金、新潟県医師会、持田医学薬学振興財団、上原生命科学財団などの助成を得て、新潟大学において赤石隆夫講師と共同で行ったものである。

文 献

- 1) Akaishi, T., Jiang, Z.-Y. & Sakuma, Y. (1988) Ascending fiber projections from the midbrain central gray to the ventromedial hypothalamus in the rat. *Exp. Neurol.* **99**, 247-258
- 2) Akaishi, T. & Sakuma, Y. (1985) Estrogen excites oxytocinergic, but not vasopressinergic cells in the paraventricular nucleus of female rat hypothalamus. *Brain Res.* **335**, 302-305
- 3) Akaishi, T. & Sakuma, Y. (1985) Gonadal steroid actions on the paraventricular magnocellular neurosecretory cells of the male rat. *Neurosci. Lett.* **54**, 91-96
- 4) Akaishi, T. & Sakuma, Y. (1986) Projections of oestrogen-sensitive neurones from the ventromedial hypothalamic nucleus of the female rat. *J. Physiol. (Lond.)* **372**, 207-220
- 5) Akaishi, T. & Sakuma, Y. (1988) Effects of estrogen on hypothalamic paraventricular neurons in tissue slices from ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*, in press.
- 6) Akaishi, T., Yoshie, S. & Sakuma, Y. (1985) Estrogen-induced excitation of oxytocinergic cells in the paraventricular nucleus of female and male rat hypothalamus. In: Kobayashi, H., Bern, H. A. & Urano, A. *Neurosecretion and Biology of Neuropeptides*, 210-216, Japan Scientific Societies Press, Tokyo
- 7) Arai, Y. (1981) Synaptic correlates of sexual differentiation. *Trends Neurosci.* **4**, 291-293
- 8) Arimatsu, Y. & Seto, A. (1982) Ontogeny of sexual difference in α -bungarotoxin binding capacity in the mouse amygdala. *Brain Res.* **234**, 27-39
- 9) Bennett, K. L. & Truman, J. W. (1985) Steroid-dependent survival of identifiable neurons in cultured ganglia of the moth *Manduca sexta*. *Science* **229**, 58-60
- 10) Breedlove, S. M. & Arnold, A. P. (1980) Hormone accumulation in a sexually dimorphic motor nucleus of the rat spinal cord. *Science* **210**, 564-566
- 11) Chan, A., Dudley, C. A. & Moss, R. L. (1985) Hormonal modulation of the responsiveness of midbrain central gray neurons to LH-RH. *Neuroendocrinology* **41**, 163-168
- 12) Clemens, L., Dohanich, G. & Barr, P. (1983) Cholinergic regulation of feminine sexual behavior in laboratory rats. In: Balthazart, J., Prove, E. & Gilles, R. *Hormones and Behavior in Higher Vertebrates*, 56-68, Springer-Verlag, Berlin
- 13) Commins, D. & Yahr, P. (1984) Lesions of the sexually dimorphic area disrupt mating and marking in male gerbils. *Brain Res. Bull.* **13**, 185-194
- 14) Davis, P. G., McEwen, B. S. & Pfaff, D. W. (1979) Localized behavioral effects of tritiated estradiol implants in the ventromedial hypothalamus of female rats. *Endocrinology* **104**, 898-903
- 15) Dohanich, G. P., Witcher, J. A., Weaver, D. R. & Clemens, L. G. (1982) Alteration of muscarinic binding in specific brain areas following estrogen treatment. *Brain Res.* **241**, 347-359
- 16) Dudley, C. A., Vale, W., Rivier, J. & Moss, R. L. (1983) Facilitation of sexual receptivity in the female rat by a fragment of the LHRH decapeptide, Ac-LHRH⁵⁻¹⁰. *Neuroendocrinology* **36**, 486-488
- 17) Edwards, D. A. & Einhorn, L. C. (1986) Preoptic and midbrain control of sexual motivation.

- Physiol. Behav. **37**, 329-335
- 18) Gibson, M. J., Charlton, H. M., Perlow, M. J., Zimmerman, E. A., Davies, T. F. & Krieger, D. T. (1984) Preoptic area brain grafts in hypogonadal (hpg) female mice abolish effects of congenital hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency. *Endocrinology* **114**, 1938-1940
 - 19) Gold, M. A., Heydorn, W. E., Creed, G. J. & Jacobowitz, D. M. (1983) Sex differences in specific proteins in the preoptic medial nucleus of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* **37**, 470-472
 - 20) Gorski, J. & Ganong, F. (1976) Current models of steroid hormone action: a critique. *Ann. Rev. Physiol.* **38**, 425-450
 - 21) Gorski, R. A., Gordon, J. H., Shryne, J. E. & Southam, A. M. (1978) Evidence for a morphological sex difference in the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res.* **148**, 333-346
 - 22) Ghraf, R., Michel, M., Hiemke, C. & Knuppen, R. (1983) Competition by monophenolic estrogens and catecholestrogens for high-affinity uptake of [³H](−)-norepinephrine into synaptosomes from rat cerebral cortex and hypothalamus. *Brain Res.* **277**, 163-168
 - 23) Greene, G. L., Gilna, P., Waterfield, M., Baker, A., Hort, Y. & Shine, J. (1986) Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* **231**, 1150-1154
 - 24) Gurney, M. E. & Konishi, M. (1980) Hormone-induced sexual differentiation of brain and behavior in zebra finches. *Science* **208**, 1380-1383
 - 25) Harlan, R. E., Shivers, B. D. & Pfaff, D. W. (1983) Midbrain microinfusions of prolactin increase the estrogen-dependent behavior, lordosis. *Science* **219**, 1451-1453
 - 26) Harris, G. W. & Levine, S. (1965) Sexual differentiation of the brain and its experimental control. *J. Physiol. (Lond.)* **181**, 379-400
 - 27) Hohlweg, W. (1934). Cited in Dörner, G. (1976) *Hormones and Brain Differentiation*, Elsevier, Amsterdam
 - 28) Kalra, P. S. & Kalra, S. P. (1985) Control of gonadotropin secretion. In: Imura, H. *The Pituitary Gland*, 189-220, Raven Press, New York
 - 29) Keefer, D. & Holderegger, C. (1985) The ontogeny of estrogen receptors: brain and pituitary. *Dev. Brain Res.* **19**, 183-194
 - 30) Kelly, M. J. (1982) Electrical effects of steroids on neurons. In: McKerns, K. W. & Pantic, V. *Hormonal Active Brain Peptides. Structure and Function*, 256-277, Plenum Press, New York
 - 31) Kelly, M. J., Kuhnt, U. & Wutke, W. (1980) Hyperpolarization of hypothalamic parvocellular neurons by 17 β -estradiol and their identification through intracellular staining with procion yellow. *Exp. Brain Res.* **40**, 440-447
 - 32) Kelly, M. J., Moss, R. L. & Dudley, C. A. (1978) The effect of ovariectomy on the responsiveness of preoptic-septal neurons to microelectrophoresed estrogen. *Neuroendocrinology* **25**, 204-211
 - 33) Kendrick, K. M. (1982) Effect of testosterone on medial preoptic/anterior hypothalamic neurone responses to stimulation of the fimbria in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* **323**, 449-461
 - 34) Kendrick, K. M. & Drewett, R. F. (1979) Testosterone reduces refractory period of stria terminalis neurons in the rat brain. *Science* **204**, 877-879
 - 35) King, W. J. & Greene, G. L. (1984) Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature* **307**, 745-747
 - 36) Krey, L. C. & Parsons, B. (1982) Characterization of estrogen stimuli sufficient to initiate cyclic luteinizing hormone release in acutely ovariectomized rats. *Neuroendocrinology* **34**, 315-322
 - 37) Kurz, E. M., Sengelaub, D. R. & Arnold, A. P. (1986) Androgens regulate the dendritic length of mammalian motoneurons in adulthood. *Science* **232**, 395-398
 - 38) Lieberberg, I. & McEwen, B. S. (1977) Brain cell nuclear retention of testosterone metabolites, 5 α -dihydrotestosterone and estradiol-17 β , in adult rats. *Endocrinology* **100**, 588-597
 - 39) Lipositz, Z. & Setalo, G. (1980) Descending luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) nerve fibers to the midbrain of the rat. *Neurosci. Lett.* **20**, 1-4
 - 40) Luine, V. N. & Rhodes, J. C. (1983) Gonadal hormone regulation of MAO and other enzymes in hypothalamic areas. *Neuroendocrinology* **36**, 235-241
 - 41) Luttge, W. G., Hall, N. R. & Wallis, C. J. (1974) Studies on the neuroendocrine, somatic and behavioral effectiveness of testosterone and its 5 α reduced metabolites in Swiss-Webster mice. *Physiol. Behav.* **13**, 553-561
 - 42) MacLusky, N. J. & Naftolin, F. (1981) Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* **211**, 1294-1303
 - 43) Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, J. L. & Paul, S. M. (1986) Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* **232**,

- 1004-1007
- 44) Malsbury, C. W. & Daood, J. T. (1978) Sexual receptivity : critical importance of supraoptic connections of the ventromedial hypothalamus. *Brain Res.* **159**, 451-457
- 45) Malsbury, C. W., Pfaff, D. W. & Malsbury, A. M. (1980) Suppression of sexual receptivity in female hamster : neuroanatomical projections from preoptic and anterior hypothalamic electrode sites. *Brain Res.* **181**, 267-284
- 46) Masco, D. H. & Carrer, H. F. (1980) Sexual receptivity in female rats after lesion or stimulation in different amygdaloid nuclei. *Physiol. Behav.* **24**, 1073-1080
- 47) McEwen, B. S., Davis, P. G., Parsons, B. & Pfaff, D. W. (1979) The brain as a target for steroid hormone action. *Ann. Rev. Physiol.* **2**, 65-112
- 48) Morrell, J. I., McGinty, J. F. & Pfaff, D. W. (1985) A subset of β -endorphin or dynorphin-containing neurons in the medial basal hypothalamus accumulates estradiol. *Neuroendocrinology* **41**, 427-426
- 49) Morrell, J. I. & Pfaff, D. W. (1982) Characterization of estrogen concentrating hypothalamic neurons by their axonal projections. *Science* **217**, 1273-1276
- 50) Nabekura, J., Oomura, Y., Minami, T., Mizuno, Y. & Fukuda, A. (1986) Mechanism of the rapid effect of 17β -estradiol on medial amygdala neurons. *Science* **233**, 226-228
- 51) Nakao, K., Suda, M., Sakamoto, M., Yoshimasa, T., Morii, N., Ikeda, Y., Yanaihara, C., Yanaihara, N., Numa, S. & Imura, H. (1983) Leuromorphin is a novel endogenous opioid peptide derived from preproenkephalin B. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **117**, 695-701
- 52) Nishizuka, M. & Arai, Y. (1981) Sexual dimorphism in synaptic organization in the amygdala and its dependence on neonatal hormone environment. *Brain Res.* **212**, 31-38
- 53) Nottebohm, F. (1980) Testosterone triggers growth of brain vocal control nuclei in adult female canaries. *Brain Res.* **189**, 429-436
- 54) Nottebohm, F. (1985) Neuronal replacement in adulthood. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **457**, 143-161
- 55) Nottebohm, F. (1987) Plasticity in adult avian central nervous system : possible relation between hormones, learning, and brain repair. In : Mountcastle, V. B., Plum, F., Geiger, S. R. *Handbook of Physiology, Sect. 1 : The Nervous System, Vol. 5, Part 1.* American Physiological Society, 85-108, Bethesda, MD
- 56) Nottebohm, F. & Arnold, A. P. (1976) Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. *Science* **194**, 211-213
- 57) Olsen, K. L. (1979) Androgen-insensitive rats are defeminised by their testes. *Nature* **279**, 238-239
- 58) O'Malley, B. W. & Means, A. R. (1974) Female steroid hormones and target cell nuclei. *Science* **183**, 610-620
- 59) Paden, C. M., McEwen, B. S., Fishman, J., Snyder, L. & DeGroff, V. (1982) Competition by estrogens for catecholamine receptor binding in vitro. *J. Neurochem.* **39**, 512-520
- 60) Parsons, B., MacLusky, N. J., Krey, L., Pfaff, D. W. & McEwen, B. S. (1980) The temporal relationship between estrogen-inducible progesterin receptors in the female rat brain and the time course of estrogen activation of mating behavior. *Endocrinology* **107**, 774-779
- 61) Parsons, B., Rainbow, T. C., Pfaff, D. W. & McEwen, B. S. (1981) Oestradiol, sexual receptivity and cytosol progesterin receptors in the hypothalamus. *Nature* **292**, 58-59
- 62) Parsons, B., Rainbow, T. C., Pfaff, D. W. & McEwen, B. S. (1982) Hypothalamic protein synthesis essential for the activation of the lordosis reflex in the female rat. *Endocrinology* **110**, 620-624
- 63) Pfaff, D. W. (1980) *Estrogens and Brain Function.* Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin
- 64) Pfaff, D. W. & Keiner, M. (1972) Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat. *J. Comp. Neurol.* **151**, 121-158
- 65) Pfaff, D. W. & McEwen, B. S. (1983) Actions of estrogens and progestins on nerve cells. *Science* **219**, 808-814
- 66) Pfaff, D. W. & Sakuma, Y. (1979) Facilitation of the lordosis reflex of female rats from the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J. Physiol. (Lond.)* **288**, 189-202
- 67) Pfaff, D. W. & Sakuma, Y. (1979) Deficit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J. Physiol. (Lond.)* **288**, 203-210
- 68) Pfaus, J. G. & Gorzalka, B. B. (1987) Selective activation of opioid receptors differentially affects lordosis behavior in female rats. *Peptides* **8**, 309-317
- 69) Phillips, H. S., Nikolics, K., Branton, D. & Seeburg, P. H. (1985) Immunocytochemical localization in rat brain of a prolactin release-inhibiting sequence of gonadotropin-releasing hormone prohormone. *Nature* **316**, 542-545
- 70) Phoenix, C. H., Goy, R. W., Gerall, A. A. & Young, W. C. (1959) Organizational action of

- prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* **65**, 369-382
- 71) Pietras, R. J. & Szego, C. M. (1972) Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of endometrial cells. *Nature* **265**, 69-72
- 72) Powers, B. & Valenstein, E. S. (1972) Sexual receptivity: facilitation by medial preoptic lesions in female rats. *Science* **175**, 1003-1005
- 73) Rainbow, T. C., DeGross, V., Luine, V. N. & McEwen, B. S. (1980) Estradiol 17 β increases the number of muscarinic receptors in hypothalamic nuclei. *Brain Res.* **198**, 239-243
- 74) Rainbow, T. C., Parsons, B. & McEwen, B. S. (1977) Sex differences in rat brain oestrogen and progestin receptors. *Nature* **300**, 648-649
- 75) Raisman, G. & Field, P. M. (1973) Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. *Brain Res.* **54**, 1-29
- 76) Richmond, G. & Clemens, L. G. (1986) Evidence for involvement of midbrain central gray in cholinergic mediation of female sexual receptivity in rats. *Behav. Neurosci.* **100**, 376-380
- 77) Rhodes, C. H., Morrell, J. I. & Pfaff, D. W. (1982) Estrogen-concentrating neurophysin-containing hypothalamic magnocellular neurons in the vasopressin-deficient (Brattleboro) rat: a study combining steroid autoradiography and immunocytochemistry. *J. Neurosci.* **2**, 1718-1724
- 78) Sakuma, Y. (1984) Influences of neonatal gonadectomy or androgen exposure on the sexual differentiation of the rat ventromedial hypothalamus. *J. Physiol. (Lond.)* **349**, 273-286
- 79) Sakuma, Y. (1985) Effects of estrogen and progesterone as revealed by neurophysiological methods. In: Ganten, D. & Pfaff, D. W. *Current Topics in Neuroendocrinology*, vol. 5, Springer-Verlag, 83-102, New York
- 80) Sakuma, Y. & Akaishi, T. (1987) Leuromorphin, a novel opioid peptide, promotes lordosis in female rats. *Brain Res.* **407**, 401-404
- 81) Sakuma, Y. & Akaishi, T. (1987) Cell size, projection path and localization of estrogen-sensitive neurons in the rat ventromedial hypothalamus. *J. Neurophysiol.* **57**, 1148-1159
- 82) Sakuma, Y. & Pfaff, D. W. (1980) LHRH in the mesencephalic central grey can potentiate lordosis reflex of female rats. *Nature* **283**, 566-567
- 83) Sakuma, Y. & Pfaff, D. W. (1982) Properties of ventromedial hypothalamic neurons with axons to midbrain central gray. *Exp. Brain Res.* **46**, 292-300
- 84) Sakuma, Y. & Tada, K. (1984) Evidence that two sizes of ventromedial hypothalamic neurons project to the mesencephalic central grey matter in rats. *J. Physiol. (Lond.)* **349**, 287-297
- 85) Sar, M. & Stumpf, W. E. (1977) Distribution of androgen target cells in rat forebrain and pituitary after [3 H] dihydrotestosterone administration. *J. Steroid Biochem.* **8**, 1131-1135
- 86) Sheridan, P. J. (1978) Localization of androgen- and estrogen-concentrating neurons in the diencephalon and telencephalon of the mouse. *Endocrinology* **103**, 1328-1334
- 87) Shimura, S., Horio, T. & Shimokochi, M. (1985) Electrophysiological changes in the hippocampus during male copulatory behavior of the rat. *Neurosci. Res. Suppl.* **3**, S12
- 88) Shivers, B. D., Harlan, R. E., Morrell, J. I. & Pfaff, D. W. (1983) Absence of oestradiol concentration in cell nuclei of LHRH-immunoreactive neurones. *Nature* **304**, 345-347
- 89) Sirinathsinghji, D. J. S., Whittington, P. E., Audsley, A. & Fraser, H. M. (1983) Beta-endorphin regulates lordosis in female rats by modulating LH-RH release. *Nature* **301**, 62-64
- 90) Sutherland, R. C., Fink, G. & Charlton, H. M. (1984) Effect of mating on metabolic activity of the brain and pituitary gland assessed by [14 C] 2-deoxyglucose in a reflex ovulator, the vole (*Microtus agrestis*). *Brain Res.* **311**, 317-322
- 91) Takahashi, Y., Nakayama, H., Akiyama, I. & Sakuma, Y. (1988) Brain aromatase activity and behavioral consequences in the male rat treated *in utero* with 4-hydroxy-androstenedione. *Endocrinol. Japon.* submitted
- 92) TerHaar, M. B. & MacKinnon, P. C. B. (1973) Changes in protein content and *in vivo* incorporation of [35 S]-methionine into protein of discrete brain areas of the rat over puberty: sexual differences. *Brain Res.* **60**, 209-218
- 93) Towle, A. C. & Sze, P. Y. (1983) Steroid binding to synaptic plasma membrane: differential binding of glucocorticoids and gonadal steroids. *J. Steroid Biochem.* **18**, 135-143
- 94) Weinberger, C., Hollenberg, S. M., Rosenfield, M. G. & Evans, R. M. (1985) Domain structure of human glucocorticoid receptor and its relationship to the v-erb-A oncogene product. *Nature* **318**, 670-672
- 95) Wilson, J. D., George, F. W. & Griffin, J. E. (1981) The hormonal control of sexual development. *Science* **211**, 1278-1285
- 96) Welshons, W. V., Lieberman, M. C. & Gorski, J. (1984) Nuclear localization of unoccupied estrogen receptors. *Nature* **307**, 747-749

- 97) Yagi, K. (1973) Changes in firing rates of single preoptic and hypothalamic units following an intravenous administration of estrogen in the castrated female rat. *Brain Res.* **53**, 343-352
- 98) Yamanouchi, K. & Arai, Y. (1978) Lordosis behaviour in male rat : effect of deafferentation in the preoptic area and hypothalamus. *J. Endocrinol.* **73**, 381-382
- 99) Yanase, M., Honmura, A., Akaishi, T. & Sakuma, Y. (1988) Nerve Growth factor mediated sexual differentiation of the rat hypothalamus. *Dev. Brain Res.*, submitted.

第10回生理学コンピュータ研究会

日 時：昭和63年4月3～4日
場 所：和歌山医大

〔口 演〕

1. パーソナル・コンピュータを用いた細胞容積測定システム

挟間章博 (京大, 医, 生理)

われわれは現在, 種々の細胞の異常浸透圧下における細胞容積調節能の研究を行っている。そのためには, 細胞体積を経時的に測定できるシステムが不可欠である。そこでわれわれは市販の血球計数計に peak-holder 回路および A/D 交換回路を介してパーソナル・コンピュータを接続し, C 言語で記述されたプログラムによって作動するシステムを開発した。測定は, まず2種類の体積の明らかなラテックスビーズの測定により校正直線を得る。次に実際の細胞の測定を行い記録をハードディスクに蓄積する。最後に記録を解析するといった手順で行う。

このシステムにより秒単位で経時的に細胞の体積分布のヒストグラムが示され, 細胞の平均体積が計算され, 最終的に, 平均細胞体積の経時変化が求められた。

2. テレビ信号化した二波長励起蛍光のアナログ処理

久場健司, 能見光雄, 江口 務 (佐賀医大, 生理)

SIT カメラを通して, テレビ映像化した Fura-2 の蛍光を, 再び電気信号化し分析する方法は, 複数の細胞の任意の部位で, 細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) の動的变化を, 同時に簡便に記録できる有用な方法である (三菱化成生命研, 工藤一小倉方式)。

本発表では, この方式を発展し, 2波長の交代励起 [340 と 360(380)nm] による蛍光を分離および連続波形とし, 2つの蛍光比から, $[Ca^{2+}]_i$ に比例する電圧を得るアナログ回路を次の様な基本原理により考案した。1) 2つのフィルターを照明の光路上で回転し, 2波長励起を交代に行う。2) 1画面の任意の細胞像の光度を積分し, サンプルホールドする (テレビ信号より作成した2つの制御パルスによる)。3) 1つのフィルターの光路通過中に入る複数の画面の積分値をさらに積分し, 2波長に分けてそれぞれサンプルホールドし連続波形とする (フィルターを装着した円板のスリット光による2つの制御パルスによる)。4) 2波長

励起蛍光信号の比を, 論理回路を通して $[Ca^{2+}]_i$ に比例する電圧を出力する。5) 以上の処理過程に, テレビ画面の輝度と蛍光のオフセット補正回路およびフィルターの円板の回転とビデオ信号の周期の不一致を補正する回路を入れる。

3. 顕微鏡下の微小血流のスペクトル分析法

立石憲彦, 志賀 健 (愛媛大, 医, 第二生理)

微小血管内の血流の吸収スペクトル分析を行うために, スペクトル解析装置を用いた。この装置は顕微鏡下にとらえた微小画面からの可視光を微細光ファイバーで回折格子に導き, 分光した後, 一定波長ごとに光子数を数えるものである。この分光器の制御と計数にはコンピュータを用いている。

この装置の特徴は次の通りである。1. 直径約 $5\mu m$ の微小範囲を測定することが可能。2. 測定範囲を目視またはビデオ画像により容易に設定できる。3. 光子数で1,000から100万個/秒の広い範囲を高精度で測定することができる。4. 波長350から750nmの範囲を測定できる。

この装置でヘモグロビン溶液と赤血球浮遊液を観測し, 得られたデータをヘモグロビンのモル吸光係数表を用いて解析を行った。酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの等吸収点の吸光度から, ヘモグロビン濃度・散乱度を求め, また, 他波長での両者の吸光係数の違いから, 酸素化率を求めた。これによって, 赤血球流や血管内血流の吸収スペクトルの測定も可能になった。

この測定装置を生体ラットの腸間膜微小血管血流に応用した。この装置では血管直径 $8\mu m$ 以上の血管内血流について測定が可能であり, そのヘモグロビン濃度・酸素化率を求めることができた。

4. ACSLを用いた Hodgkin-Huxley モデルによる神経興奮シミュレーション

有田 彰, 林 秀生 (埼玉医大, 第二生理)

ミニコンピュータ以上の計算機用の連続シミュレーション言語 ACSL (Advanced Continuous Simulation Language, 米国 Mitchel & Gauthier Associates) が, パーソナルコンピュータに移植されたの

で、それを用いて Hodgkin-Huxley モデルによる神経興奮現象のシミュレーションを行った。ACSL によるモデルの記述は、ほぼ数式通りでよく、容易にモデルをプログラムすることができた。実行には、FORTRAN への翻訳、コンパイル、リンクが必要であるが、バッチファイルで一括処理できる。モデルは会話式に動かすことができ、任意の変数の振舞いを見ることができる。パラメータの変更も随時行うことができる。図形はプリンタにもプロッタにも出力できるが、国産のプロッタはサポートされていない。数値積分のアルゴリズムは5種類用意されている。Hodgkin-Huxley モデルでは可変積分刻みの Adam's Moulton 法を用いて、計算時間を大幅に短縮できた。倍精度演算がサポートされないのは不便である。NEC PC-9801 VM 2 に数値演算プロセッサを併用すると、10 ms のシミュレーションにはほぼ5分要した。ACSL は、仮設の評価などにシミュレーションを利用するとき、プログラミングに不慣れた研究者にとって便利なツールである。

5. 呼吸生理における有限要素法の応用

上田基二, 谷藤真一郎*(岐阜大, 第二生理・大阪市大, 工*)

alveolar plateau が傾配をもつ事実の説明として古くから stratified inhomogeneity と regional inhomogeneity が考えられ、regional inhomogeneity は実験的にも証明されている。しかしこれは一つのタイプの不均等であり他の可能性が色々考えられるが実験は不可能なので対応するモデルによる種々の計算がなされてきた。肺内のガス分布は気流を表現する Navier-Stokes 方程式と気流に乗った分子拡散を表現する移流拡散方程式を連結して解く必要があり、複雑に分岐する境界条件のもとで両偏微分方程式を解くことは困難なので円錐モデル、ノードモデルなどガス分布に影響する基本的要因をできる限りとり込んだ計算可能なモデルが使われてきた。われわれは上記二方程式を連結し、かつ、気道分岐の境界条件を満たす数値解を得るため3次元有限要素法を使い死腔の終る第14分岐から第21分岐までの対称分岐モデルで計算した。呼吸周期を4秒とし、吸気開始後第14分岐へ呼気が達する時間を Navier-Stokes 方程式から推定し(0.52秒)、その時点から呼気終了まで(2秒)第14分岐入口のガス濃度を1に固定し、次いで呼気を行わせた。結果は呼気開始0.5秒後には気道内ガスはほぼ均一になっていた。また呼気中の窒素濃度もプラトーを示した。Navier-

Stokes 方程式の解法はペナルティ法を用い、時間積分は full implicit 法をまた移流拡散方程式の時間積分は Crank-Nicolson 法によった。

6. 皮質ならびに脳幹機能の realtime analysis

本地川裕之, 鍛本真一郎, 細見 弘 (香川医大, 第二生理)

従来誘発脳波は、空間的な解像力が重要視される一方で、時間的な解像力については測定過程で加算平均が不可欠なため半ば諦められていた感があった。また、一つの反応の記録中には他の反応を見ることは、基本的に不可能であった。今回われわれは、コンピュータ制御下に、0.1秒に1度の音刺激を4回と次の0.1秒で1回の皮膚電気刺激を与えるという0.5秒のサイクルを20回(10秒間)繰り返し、各刺激に対する聴性脳幹反応(ABR)を80回と体性感覚誘発電位(SEP)を20回平均加算した。この10秒間の各平均加算応答を単位として表示並びに保存した。この方法により、2種類の反応が並行して10秒毎に測定可能である。当教室では、このシステムを用いて、脳低灌流時の脳機能評価(本地川)および低酸素暴露時の脳機能評価(鍛本)などの研究に実際に活用している。さらに、このシステムに自動頂点検出機能を付加し、頂点潜時と頂点振幅をあらかじめ設定した正常範囲と比較することで、簡単な診断機能をもたせるなどの拡張機能も実現している。

7. C言語によるデータ処理：パッチクランプへの応用

榎本浩一, 古家喜四夫 (鳥根医大, 生理・生理研, 生体膜)

アナログデータの解析プログラムは研究者によって要求が異なり、使用する A/D コンバータもコンピュータも違うため、汎用することは不可能に近い。したがって、ある程度は研究者自身がプログラム開発を行うことが必要となる。この困難は、汎用のデータ処理関数をライブラリ化し、さらに A/D 関数をコマンドレベルで共通にすることで、かなり改善される。C-minus は C 言語を核とした関数ライブラリで、2種のコンピュータ、4種の A/D コンバータ間ではほぼ互換性がある。

現在、鳥根医大、生理では終板電流の素量解析とパッチクランプを行っているが、実験と並行し、パッチデータ分析プログラムを生理研、生体膜と共同で開発している。パッチ電流の逆転電位とスローコンダク

タンスの測定は基本的にリアルタイムで実行でき、実験中に結果がわかるようにした。チャンネルの開口時間の分析は今後さらに検討を加えていく予定である。

8. AD, DA の同時制御システムと膜電位固定法およびパッチクランプ法によるイオン・チャンネルの解析

設楽宗孝, 岡村康司 (東大, 医, 脳研, 神経生物)

膜電位固定法およびパッチクランプ法によってイオン・チャンネルを解析する際、測定結果を AD ボードを用いて記録するだけでなく、トリガ・パルスやコマンド・パルスも DA ボードを用いてコントロールし、しかも 2 つのボードを 1 台のコンピュータで制御すれば、かなり便利なシステムができると思われる。このシステムは、DMA 転送型の AD 変換ボードを用いれば容易に実現できる。DMA 転送によって free になった CPU に DA ボードを制御させればよいからである。われわれのシステムでは、PC-9801 VX 2 に AD 変換ボードとしてトリガ・モードつきのもの (カノーブス, ADX-98 E) を用い、DA ボードとしてはクロック内蔵のもの (カノーブス, DAC-98) を用いることによりパルスの長さの制御を容易且つ正確に行っている。イオン・チャンネル解析プログラムは、MS-C を用いることにより高速化をはかった。解析内容としては、膜電位固定法による活性化、不活性化、tail current の解析 (i-v curve, fitting, 再構成など) やパッチ・クランプ法による解析 (event 検出, LPF, 各種ヒストグラムの作成と fitting, summation など) を行っている。

9. 安価にできるランダムノイズ発生機の試作と応用

吉田秀世, 中張隆司, 相馬義郎, 今井雄介 (大阪医大, 第一生理)

われわれの研究室では、赤血球浮遊液や唾液腺や蛙皮のインピーダンスを YHP 4129 A を用いて測定しているが、周波数のスキャンニングに時間がかかるので (5 Hz~10 MHz までの 100 点のデータをとるのに約 1 分) 試料のインピーダンスが 1 分以内で変るような場合、問題が生じる。そこで、ランダムノイズを試料にあててそのスペクトル解析からインピーダンスを求めれば、時間分解能を大幅にあげることが期待される。もちろんこのようなことが行える測定器は市販されているが、非常に高価 (ランダムノイズ発生器でも 60 万円以上) なので、文献 (Chris Clausen and Jolio M.

Fernandez, Pflugers Arch, 1981, 390: 290-295) を参考にして、ランダムノイズ発生器を試作した。このランダムノイズ発生器は水晶発振器 (22.184 MHz) と 17 個の IC からなり電源を除けば、6 千円程で制作できる。バンド幅は 10.8 kHz, 1.08 kHz, 108 Hz だが、文献によれば水晶発振器を取り換えれば、20 kHz まで拡張できる。製作したノイズ発生器のパワースペクトラム、自己相関を調べた結果、十分実験に使用できる性能をもっていた。

10. 1 メガバイトを越えるメモリーの扱い方 —MSDOS から 80286 プロテクトモードを使う— 杉本喜久 (滋賀医大, 第二生理)

画像処理を一般のパソコンで行いたいという要求が高まってきたが、それにはフレームメモリーなどの大容量の RAM をアクセスしなければならない。パソコンのメモリー実装率の大きくなってきている現在、どうしても 1 MB よりも上のアドレスに装備しなければならない。そこで現在パソコンの CPU の主流になりつつある 80286 のプロテクトモード (以下 PM) に入って演算・処理を行い再びリアルモード (8086) と互換性のあるモード・以下 RM) に復帰する方法を NEC PC 9801 VX, PC 98 XA/XL² を取り上げて説明する。PM は 16 MB の物理アドレス空間を扱え、マルチタスクなどができるといった利点がある一方、現在の OS のファンクションコールなどは一切使えない。しかし、PM をサポートする OS が登場しても特権レベルの問題から、ユーザーが自由に I/O ポートを操作できず、データ取り込みにははなはだ不都合である。PM から RM に戻るには CPU をリセットするしか手段がないが、メモリーの内容は保存されるため、ディスクに保存するには 1 MB 以下にメモリーを移動しておけば、RM に復帰してからセーブできる。PM を扱える言語は今のところアセンブラしかないが、マクロで定義して簡便を図った。XA 用のテストプログラムは CPU 80386 の XL² でも動作した。(Ref. インターフェース 1988 年 2 月号 P 266-280)

〔研究展示〕

1. 神経・筋接合部終板電位の素量子解析プログラム

辻本哲宏 (京大, 医, 第二生理)

従来、神経筋接合部位での素量子解析は、細胞内電位記録をフィルムに撮影し拡大投影して微小終板電位

や誘発終板電位の振幅を計測するために、多大な時間と費用を必要とするものであった。今回作成したプログラムは、細胞内電位記録をリアルタイムにフロッピーディスクに蓄積し以後の解析はすべてコンピュータ・ディスプレイ上で行えるようにした。たとえば200個の誘発終板電位と200個の微小終板電位を解析するのに、従来の方法ではフィルムの現像時間を含めて約10時間を要したのに対して、このプログラムでは約20分で解析できた。

2. 日本光電オシロスコープ VC 11 からのパラレル・データ転送ソフトの開発

八尾 寛 (京大, 医, 第二生理)

日本光電製メモリオシロスコープ VC 11 は、10ビットの A/D 変換機を内蔵している。これは、最高 $5 \mu\text{sec}$ のサンプリングタイムが可能な高性能のものであり、各レコードが 1,024 words のデジタルデータに変換される。VC 11 には、デジタルデータ転送用のコネクタ QM-110 J が用意されており、ここから、デジタル信号をインタフェースボード QI-111 J を介して、パーソナル・コンピュータに逐次、転送することができる。本研究は、デジタル信号の計算機への転送を制御するプログラム (プログラム名 ACCESS) に関するものである。プログラム作成に C 言語を用いることにより、高速のデータ取り込みが可能になった。ACCESS の機能は、以下のように要約される。(1) 各レコードを 2 キロバイトのバイナリーデータとして MS-DOS 上にデータファイルを作る。すなわち、1 Mb のフロッピーディスクに 500 レコードが記憶される。(2) RAM ディスク上にファイルを作る場合、2 Hz の速度でデータを取り込むことができる。(3) ディスプレイにオシロスコープ波形を表示させることができる。(4) データを加算平均した結果を表示し、これを記憶することができる。ACCESS により作られたデータファイルは、MS-DOS 上で働くすべてのプログラム言語で書かれたソフトで読み出すことができる。本研究では、その例として、波形計測プログラム READONE、READTWO および、加算平均プログラム AVERAGE を紹介する。

3. TEA を与えた場合の活動電位のシミュレーション

北里 宏 (滋賀医大, 第二生理)

イカ巨大神経線維あるいは有髄神経線維では、細胞

内に Tetroethylammonium (TEA) を与えると活動電位の持続時間が延長することはよく知られている。このような活動電位の形の変化の解析は Fitzfugh によってすでに報告されているが、そのモデルとは別のモデルで活動電位の形の変化を解明しようと試みた。このモデルでは、Kchannel を通って外向きに K 電流が流れる場合のみ、TEA は Kchannel を細胞内側から塞ぐというものである。Kchannel を通って外向きに K 電流が流れる場合として、個々のチャンネルについて 4 個の n-gate がすべて open-position にある場合であると仮定した。また、Kchannel の TEA 結合座と細胞内液との間の barrier は対称であるとし、さらに膜電位の全部がこの barrier に作用するとして、結合および解離の速度係数の膜電位依存性を表わすことにした。このモデルでは活動電位の立上りおよびピークからプラトーに移る部分の膜電位変化を完全にシミュレートすることができたが、プラトーから急激な下降相に移る電位に関しては、実際の記録より負の側に偏っていた。この点についてはさらに別の機構を考える必要がある。

4. 生理学実習へのコンピュータ導入の試み

今井雄介, 宮本 学, 藤原秀哉, 中張隆司, 吉田秀世, 藤本 守 (大阪医大, 生理学)

私どもの大学では、コンピュータを用いた一般生理学の実習を行っている。一般に生理学的現象では、その原理が数学的に記述できれば、その現象のシミュレーションを行うことができる。一般生理学の内容のうちのいくつかは数学的に記述できるものである。今回は拡散、能動輸送、溶媒索引などの膜輸送現象や化学反応などの目に見えない現象をコンピュータの演算機能およびグラフィクス機能を利用して視覚化し、実習に供する試みを行った。今回のプログラムではパラメータなどを変更し再実行することにより、学生が現象の原理を理解しやすいように工夫した。プログラムの大部分は数式表現可能な生理学現象のオイラー法を用いた数値計算を行い、その経過を画面に表示する手段をとっている。一部では回路網熱力学の手法から得られた連立方程式を用いた。この step by step 法は単純であるが原理の理解に役立つものである。この方法を用いると、学習者が深く考えるとき、おのおのの現象の挙動ばかりでなく、その原理または機序も理解できるものとなる。これらのプログラムは生理学実習の一部として大変有効な道具であると考えられる。

〔会 報〕

昭和63年度第1回日本生理学会教育委員会議事録

日 時：昭和63年4月3日(日) 13:00~14:00

場 所：和歌山県民文化会館

出席者：中野昭一(東海大)、富田忠雄(名大)、西山明德(東北大)、村上元彦(慶大)、神野耕太郎(東医歯大)、本間三郎(千葉大)、入来正躬(山梨医大)、松尾 理(近畿大)、安原基弘(関西医大)、久野 宗(京大)、松村幹郎(川崎医大)、志賀 健(愛媛大)、梶村純正(鳥根医大)、小坂光男(長崎医大)、栗原 敏(慈恵医大)

欠席者：広重 力(北大)

1. 前回議事録の確認

2. 第65回日本生理学会大会、教育シンポジウム「統合カリキュラムの中での生理学教育を考える」実施を確認した。

3. 教育委員会会計報告

村上会計委員より以下の会計報告があった。

日本生理学会教育委員会会計報告

日本生理学会教育委員会の昭和63年3月31日現在の会計について下記のごとく報告いたします。

昭和63年4月3日

日本生理学会教育委員会
会計係 村上元彦

<記>

1) 収入の部

i) 前回預金残高	¥ 280,154
ii) 銀行預金利子	¥ 311
合計	¥ 280,465

2) 支出の部

i) 生理学実習書改訂アンケート費 (入来教授へ送金、手数料込み)	¥ 91,200
ii) シンポジウム旅費 (阿部、黒川先生分)	¥ 101,090
合計	¥ 192,290

3) 銀行普通預金残高 (三井銀行四ツ谷支店)

¥ 88,175

4. 日本生理学会所有ビデオテープについて

日本生理学会所有のビデオテープは借用申し込みが時々あるので、日本生理学会が窓口となり申込みの受付を行い、ポブビジョンがこれを管理することが確認

された。

5. 第20回日本医学教育学会総会においてパネルディスカッション「基礎医学の教育」に、パネリストとして中野昭一委員長が出席することになった。

6. 日本生理学会編「生理学実習書」改訂について、入来委員より報告があった。「生理学実習書」改訂に関するアンケート調査を80校160件に対して行ったところ74校から回答があった。また各講座で行っている実習内容に関し44冊の実習指導書の送付があった。また、実習器機の現状に関する回答は90件あった。

南江堂との話し合いの結果、basic course は約300頁を目安に編集することが確認された。

各実習項目についての担当者が確認された。送付された実習指導書を参考にして、本年6月25日に開催予定の教育委員会の前に、各項目担当者が実習項目を選定することが了承された。この件に関しては、生理学実習書改訂に関する小委員会を開催する前に書面連絡がある旨入来委員より発言があった。

動物実験を行う際動物に対する十分な配慮をすることを明記するよう要望が出された。

人体を使った実習を行う際、安全に関する注意を実習書に盛り込むと同時に、続けて討議することが承認された。

7. 生理学実習器機に関する調査報告をまとめて、日本生理学雑誌ブルーページに掲載するよう本間委員より要望があった。

8. 次回に開催される教育委員会までに、来年開催される第66回日本生理学会で行う教育シンポジウムの内容について検討することになった。

〔お知らせ〕

動物実験に関する基本的指針の策定について

日本生理学会では昭和62年4月「動物実験に関する委員会」を発足させ基本的指針の策定に当たってきました。

昭和63年4月開催の委員会で一応の成案を得ましたので常任幹事会に掲出致し、一部修正の上日本生理学会案として日本生理学雑誌に公表することになりました。

会員各位におかれましては別記案につき充分ご検討頂きますようお願い致します。ご意見がありましたら事務局まで文書でご提出下さい。

『生理学領域における動物実験に関する基本的指針』(案)

Guiding principles for the care and use of animals in the field of physiological sciences.

日本生理学会

(昭和63年4月3日)

動物実験に際しての実験計画立案の科学性と動物福祉の立場に立った倫理的規範は、すでに「実験動物の飼養及び保管等に関する基準 昭和55年総理府告示」、「International guiding principles for biomedical research involving animals. CIOMS 1984」、「Guide for the care and use of laboratory animals, DHEW Publication No. (NIH) 85-23 1985」、「動物実験に関する指針, 日本実験動物学会1987」、「サル類を用いる実験遂行のための基本原則, 日本霊長類学会1986」などに示されており、本学会もこれらの精神を踏まえて「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」を制定する。

生理学の教育、研究の場では動物実験は殆ど必須の手段となっている。そして動物実験を通じて行われた生理学の教育、研究は生命現象の理解と解明に大きな役割をはたし、この研究成果は医学・医療に応用され、人類福祉のためにはかり知れない貢献をした。今後、日本における生理学教育の一層の充実と生理学研究の飛躍的な発展のため、生理学実験者が主として脊椎動物を用いる動物実験の実施に当たって、科学的な動物実験計画の立案と動物福祉の観点に十二分な配慮をするため、ここに基本的指針を定める。

生理学領域の実験者は以下の指針を遵守し厳正適格

な実験を遂行しなければならない。

I. 基本的事項

- (1) 動物実験の目的が生理学的知識の向上並びに人類福祉と動物の福祉に役立つものでなければならない。
- (2) 動物実験にあたっては、科学的な観点から最も適正な種属と数量を選択しなければならない。
- (3) 実験にあたっては保定や麻酔薬の投与などにより実験動物に不必要な苦しみや痛みを与えないよう充分な配慮をしなければならない。特に痛覚の研究や麻酔薬により実験結果に大きな影響が予想される実験を行う場合には予め動物実験委員会などの意見を聞いた上、倫理的な観点から動物に与える苦痛を最小限にする配慮が必要である。
- (4) 実験終了後必要な場合には「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年)に定められているところに従い、速やかに動物を安楽死させなければならない。
- (5) 実験動物には適切な給餌、給水を行い、可能な限り清潔で快適な環境で飼育するよう心掛けねばならない。

II. 特記事項

- (1) 動物実験を実施するに当たっては、専用区域を設け、動物福祉に配慮した整備された施設で行わなければならない。また、施設の管理、運営のため必要な組織や体制を整備して、有能な専従の飼育技術者を配置して動物飼育に万全を期する必要がある。
- (2) 実験者は科学的な計画書を立案し、適正な供試動物の選択、実験方法の検討、必要な飼育条件の確保をはかる必要がある。実験計画の立案に当たっては実験動物学の専門家などの助言を求めることが望ましい。
- (3) 供試動物の選択にあたっては、実験目的に則して遺伝学的、及び微生物学的品質を考慮する必要がある。飼育管理については管理者の指示に従わなければならない。
- (4) 実験者は動物の入手に当たり、検収と検疫を適格に行い、入手時及び飼育期間中の動物の状態を記録し、保管しておく必要がある。この作業は管

理者に委嘱することが出来る。

- (5) 物理的、化学的に危険な物質、あるいは病原体等を扱う動物実験においては、人の安全の確保や飼育環境の汚染により動物が障害を受けたり、実験結果の信頼性が損なわれたりしないよう配慮する必要がある。なお、実験施設周辺の汚染防止に

ついても十分に注意を払う必要がある。

- (6) 実験者は各研究機関の「動物実験委員会」の規定、指示に従わなければならない。
(7) 研究成果の論文発表にあたっては、本指針のとおって実験を遂行したことを付記することが望ましい。

第5回 神経内分泌学ワークショップ

下記によりラットの神経内分泌学のための基礎技術ワークショップを開催いたします。参加御希望の方の御申込みをお待ちします。

記

日時：昭和63年7月25日(月)午後3時～
7月29日(金)午後5時

場所：群馬大学内分泌研究所形態学、生理学部門
担当者：黒住一昌、井上金治、田中滋康、小沢一史、井嶋邦彦、嶋田久美、劉雲才、鈴木光雄、松崎茂、石川巧一、加藤昌克、掛川忠雄、征矢英昭、鯉淵典之、武田守、肖連平

課題：1. 視床下部ホルモンの免疫組織化学(固定法, free floating 法, パラフィン切片染色法, 金コロイドを使用した免疫電顕法)

2. 視床下部一下垂体ホルモン分泌実験(電気刺激, 脳室注入, 電気破壊, ナイフカット, 留置カテーテルからの採血法)

費用：参加費 4,800円

実習実費(主として動物代)とテキスト代 10,000円

申込み：締切日 昭和63年6月30日(木)

〒371 前橋市昭和町3-39-15

群馬大学内分泌研究所生理学部門
神経内分泌学ワークショップ係
電話 0272-31-7221 内線 2718

ハガキでお申込み下さい。定員10名、参加ご希望の方が多数の場合は、選考を当方におまかせ下さい。

第35回 生理学中部談話会ご案内

期日：昭和63年9月29日(木), 30日(金)

会場：グランディア芳泉(芦原温泉)

形式：口演およびポスター

演題提出締切：昭和63年7月20日

予稿集発送：8月末(予定)

中部地区以外からの出席、発表を希望される方は、

至急、下記事務局までご連絡下さい。

事務局 〒910-11

福井県吉田郡松岡町下合目23-3
福井医科大学生理学教室

岡 宏
根来 英雄

山田科学振興財団派遣援助申込要領

援助の趣旨

援助金

本年度の総額 来日援助と併せて6,000万円の予定
申込手続

所定の用紙またはその写しに必要事項を記入し、次のイ、ロ、の各文書あるいはそれらの写しを添え、

おのおの3部ずつご送付願います。

- イ. 短期間派遣にあつては 1. 集会の内容を紹介する文書たとえば、集会のサーキュラーおよびプログラムなど 2. 講演、発表などの要旨 3. 派遣先と交わした申込者またはこれに代る人から

の往復書信などの連絡書信 4. 研究指導者または所属機関長の推薦書 5. 最近3カ年間の研究報告のリスト

- ロ. 長期間派遣にあつては、1. 直接指導者または所属機関長による本申込および本研究に対する評価または推薦の文書 2. 派遣中の具体的な研究計画書およびそれを本人が英、独あるいは仏訳したもの 3. 受入先の発行した招へい状および受入受諾を確認する約定書 4. 派遣先と交わした申込者またはこれに代る人からの往復書信などの連絡書信 5. 研究報告のリスト

記載上の注意

- イ. 黒インクで明瞭に記入して下さい。
 ロ. 紙面不足のときには、同型同大の別紙で追加して下さい。
 ハ. 外国人名は、フルネームを活字体で書き、読み方をフリガナで示して下さい。邦人名はフリガナを付けて下さい。
 ニ. 欄外の脚注には記入しないで下さい。

申込期限

- イ. 短期間派遣
 出発予定日より4ヵ月以前の月の15日
 (例:10月に出発予定のときは6月15日が申込期限にあたる)

ロ. 長期間派遣

1988年11月30日(1989年4月1日～1990年3月31日に出発予定の方)

選考方法

選考委員によって選考のうえ、理事会が決定します。

選考結果の通知

申込者にあてて通知します。

援助金の贈呈

申込者にあてて適時贈呈します。

申込書送付先および連絡先

財団法人 山田科学振興財団
 (Yamada Science Foundation)
 〒544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号
 電話 大阪(06)757局 3311(代表)

付

- イ. 援助金の使途を変更するときには、あらかじめ本財団の承認を得て下さい。
 ロ. 申込者には、援助による成果について報告書の提出を求めます。
 ハ. 成果について刊行する場合には、本財団の援助による旨書き添え、その別刷2部をお分け下さい。
 ニ. ご提出いただきました申込書は、返却いたしません。

山田科学振興財団短期間来日援助申込要領

援助の趣旨

援助金

- イ. 本年度の総額 派遣援助と併せて6,000万円の子定
 ロ. 渡航費、滞在中の国内旅費、滞在費など

申込手続

- イ. 所定の用紙またはその写しに必要事項を記入する。
 ロ. 招へい状、推せん書、連絡の往復書信、申込者および来日者の業績一覧表、その他申込者において補足説明を要すると判断される場合は、その説明書を添付する。
 ハ. イ. ロ. ともおのおの3部ずつご送付願います。

記載上の注意

- イ. 黒インクで明瞭に記入して下さい。

- ロ. 紙面不足のときには、同型同大の別紙で追加して下さい。

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

- ニ. 欄外の脚注には記入しないで下さい。

申込期限

1988年11月30日(1989年4月1日～1990年3月31日に来日予定の方)

選考方法

選考委員によって選考のうえ、理事会が決定します。

選考結果の通知

申込者にあてて通知します。

援助金の贈呈

申込者にあてて適時贈呈します。

申込書送付先および連絡先

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

〒544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号

電話 大阪(06)757局3311(代表)

付

- イ. 援助金の使途を変更するときには、あらかじめ本財団の承認を得てください。
- ロ. 申込者および来日者には、援助による成果について報告書の提出を求めます。
- ハ. 成果について刊行する場合には、本財団の援助による旨書き添え、その別刷2部をお分け下さい。
- ニ. ご提出いただきました申込書は、返却いたしません。

日本生理学会評議員 京都教育大学名誉教授 山岡 誠一君は、
昭和62年12月24日にご逝去されました。ここに謹んで哀悼の意を
表します。

〔編集後記〕

僅かの手違いから発行が停滞し、なかなか遅れを取戻せないでおります。予定通りの発行が punctual でない時は、少しでも日数を稼ぐ目的で編集幹事が適宜編集後記を書くという役割がまわってきます。

今月も、総説には労作が寄せられました。佐久間先生には、任地が変わり、教授職という多忙な中での執筆を強いることとなってしまいました。佐久間教授は、故川上正澄教授門下で内分泌学の流れを継承され、立派に花咲いたことは同慶の至りです。次に、生理学コンピュータ研究会の抄録が本誌に定着してきたことは、衝に当たられた先生方の熱意と深い敬意を表します。待望の「動物実験に関する基本的指針の策定について」が「動物実験に関する委員会」より提出されました。同委員会からは、この案文に対し会員各位の特別な検討が望まれるというメッセージがありました。御注目願います。

さて、前号の編集後記に、来年度第66回日本生理学会大会の英文抄録の取扱いが変わることを記しました。これに就いては、次の6月号に「大会抄録号作製の手順」が示され、具体的には第66回大会当番幹事から学会案内第2報が提示されることになりました。これによると、従来と比較して、抄録号用の原稿作製が煩雑になります。これは、外国への開放を意識した英文抄

録ということで、過去の議論を踏えて慎重な対応を行った結果と理解して下さい。これまでは、所定の用紙に英文抄録をタイプし、提出しただけで済みました。ところが、これからは抄録号編集委員のチェック並びに英文校閲を経て、さらに最終的に演者が正式に JJP 抄録用紙にタイプし、完成という手順がとられます。

また、ここで耳馴れない抄録号編集委員という呼称が出ました。簡単にいうと、これには日本生理学雑誌編集委員(13名)と Japanese Journal of Physiology 編集委員(10名)が構成メンバーとして当るといことです。抄録号編集委員は御自分の専門分野の提出されてきた抄録をチェックするというものです。英文校閲が行われますが、勘違いということもありますので、英文校閲済みの抄録をチェックし、必要があれば演者に連絡する役割りと考えて下されば良いと思います。

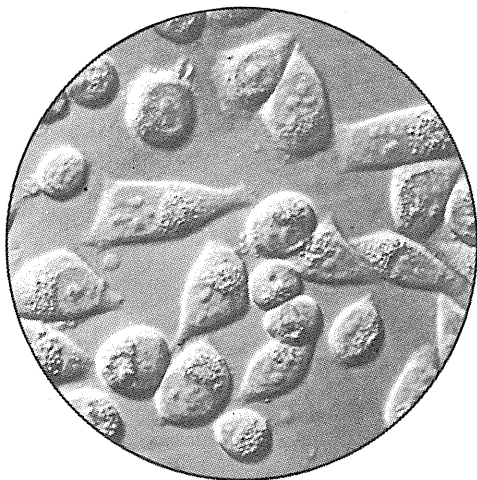
以上の様なことで、抄録号編集委員構成の先生方には寝耳に水になると思いますが、この計画に参加した一人として予めお知らせし、御協力方を伏してお願いする次第です。この計画は、日本生理誌大会号英文抄録を Jpn. J. Physiology の Supplement として発行するとする第65回日本生理学会大会における評議委員会および総会での結論に基づいて、次期大会当番幹事、日本生理誌編集幹事並びに JJP 編集委員長の三者によって行われたものであることを申し添えます。

(酒井敏夫)

編 集 委 員

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

Hoffman Modulation Contrast System[®]



ホフマン変調コントラストシステムはガラス容器ばかりでなく、プラスチック容器でも、鮮明でハイコントラストな三次元的に見える像がえられます。培養用各種プラスチック容器での直接観察が可能で、しかも調整は非常に簡単です。

HMCSは殆んどの顕微鏡（例えばニコン倒立顕微鏡ダイヤフォト、オリンパス倒立顕微鏡1MT-2）に取り付けられます。

システムにご必要なのは下記の3種類だけです。

1. モジュレーター付対物レンズ
2. コンデンサー（ターレット型又はスライダ一型）顕微鏡名をご指示下さい
3. ポラライザー



販売元

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 番代表

FAX (0564) 54-3207 番

イメージングリサーチ社製

新製品

Muromachi

定量的オートラジオグラフィーシステム MCID型

Image Analysis for Bioscience

本システム(MCID型)は、近年、脳神経科学分野における画像診断の基礎的研究法として、極めて適切な手法となったオートラジオグラフィー法による脳組織代謝・循環の測定、レセプタバインディング等を、定量的に計測するために開発されたシステムです。

本システム(MCID型)は、画像制御用コンピュータユニット、画像処理用イメージングボード、画像表示ユニット、画像入力用CCDカメラ、デスクトップ型イルミネータ、データ・プリンタ、画像カラーハードコピーカメラ等の最新の高性能ハードウェア部と、現在、脳神経科学分野において最も必要とされている解析プログラムを内容とした システム・プログラム(BRS2MS-DOS版) から構成され、まさに脳神経科学者が待望したシステムといえるでしょう。

オートラジオグラフィーによる

- Regional cerebral blood flow
 - Local cerebral glucose utilization
 - Local cerebral protein synthesis
 - Receptor binding
- の定量に!!**



カタログ・資料、及び商品デモについては、ご一報下さい。

日本総代理店 **室町機械株式会社**

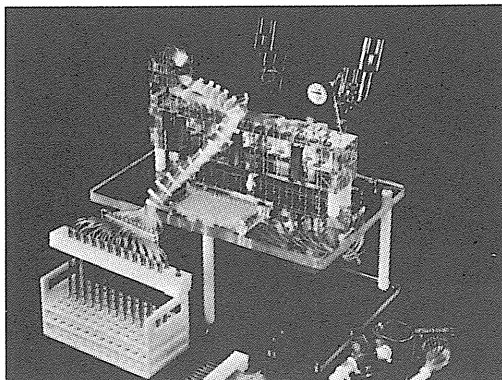
〒103 東京都中央区日本橋室町4-2-1大辻ビル ☎03(241)2444(代)
〒541 大阪市東区道修町3丁目17 高原ビル ☎06(229)8260(代)

新発売

BRANDEL

あのブランドルがついに日本にやって来た!

レセプタ・バインディング・アッセイ用 セルハーベスタ



本装置は、セル・ハーベスタのトップメーカーである米国ブランドル社が開発したレセプタ・バインディング・アッセイ用のハーベスタであり、世界中で愛用されています。

■主な特長

- 時間と労力を大幅に節約できます。
- 一度に12本(M-12R)、24本(M-24R)又は48本(M-48R)のサンプルを均一にフィルトレーションできます。
- 試験管(10mm-16mmO.D.)で使用できます。
- オプションのHot-Cold Valveを使用することにより、放射性廃棄物を集めることができます。

*レセプタ・バインディング・アッセイ用以外のセルハーベスタも各種取扱っておりますので、詳しくはカタログを御請求下さい。

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2番1号 TEL 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 TEL 06-229-8260

D.S.K

新鮮脳のスライス作製に!

Automatic



未凍結切片作製装置

マイクロサイザー MICROSLICER

DTK-3000W

生理・薬理学の分野において、主に電位差測定にラット、ネコなどの新鮮脳切片(200~500 μ m)が用いられています。従来は、カミソリの刃をつかった手作業、あるいは未凍結切片作製のマイクロームを使用していましたが、切片の厚さが一定しなかったり、切片作製に膨大な時間がかかり、大きな切片や薄い切片が切りにくいという難点がありました。「マイクロサイザーDTK-3000W」は、これらの欠点を克服し、先生方のニーズにこたえるべく開発されました。

【特長】

- ラットはもちろんネコ・サル全脳までも貼付可能なワイドな試料台(70×70mm)。
- 新鮮脳で約50 μ m、固定(ホルマリン・グルタル等)組織で10 μ mの均一な薄さで連続切片作製可能。
- 試料台の任意上昇(5~1,000 μ m)の自動化により、作業時間が一層短縮され、また操作性が格段にアップ。

【姉妹機】

DTK-1000・DTK-2000・DTK-3000

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

936.46

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てを受け継ぎながら、一段と成長した最新鋭機が7T18です。定評ある処理スピードはさらに向上、実装メモリも1Mバイトにパワーアップして適応領域がぐんと拡大しました。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



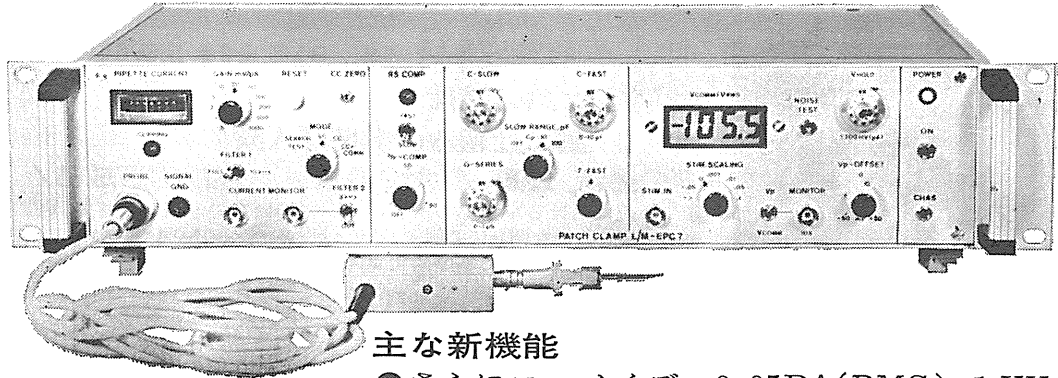
日本電気三栄

〒160 東京都新宿区大久保1-12-1 ☎03(209)0811(代表)

新製品 F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

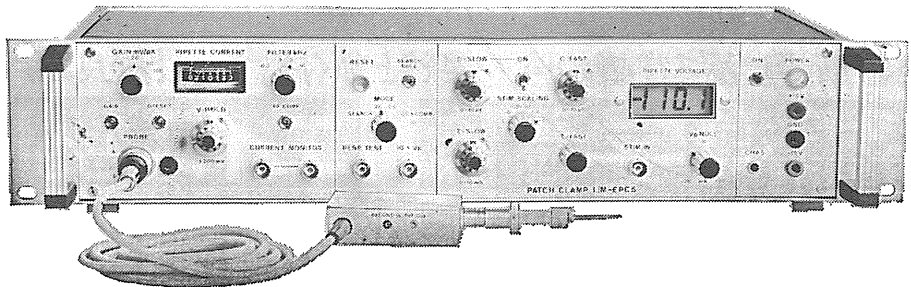
パッチクランプシステム EPC-7



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10番3号 コイダビル4F
TEL 03(258)1641(代)

西日本地区発売元



WORLD MEDICAL CO., LTD.

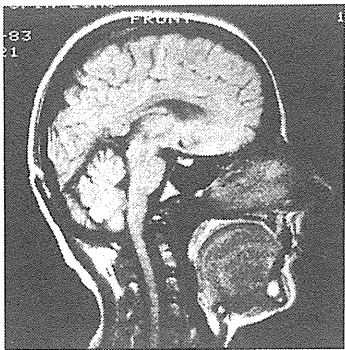
株式会社 ワールド・メデカル

〒461 名古屋市中区葵1丁目25番1号 ニッシンビル701
TEL 052(937)7060

●同文書院が贈る世界最新最高の名著!

★第一線53名による基礎と臨床の最新成果!

最新脳科学 **Ⅰ基礎 Ⅱ臨床** 〈全2巻〉



東大医学部教授 伊藤正男 編集 B5判 全2巻 定価各24000円
横浜市大医学部教授 桑原武夫

●21世紀は脳の時代!

脳の仕組みの解明は人類の夢!

脳の最新、最高、最大の情報——遂に出版成る!

今世紀における脳とその疾病についての研究の進展はめざましい。先端技術の急速な開発による脳の分子・細胞レベルの解明や脳の構造と機能の相関についての基礎的知見の増大とあいまって、脳神経系の臨床病理学も格段に進歩し、基礎医学と臨床医学の著しい接近がみられる。本書は、神経科学第一線の執筆陣により、基礎・臨床を通して神経科学の全領域を網羅した今世紀最高の決定版であり、21世紀脳科学の進展に新たな動力となる貴重な出版である。

●「最新脳科学〈全2巻〉」を推せんする●



帝京大学医学部教授
東京大学名誉教授

佐野圭司先生

●わが国第一流の神経科学者が
分担執筆した豪華版!
21世紀は脳の世紀であろうという
言葉をよく聞く、伊藤・桑原両教
授編集の本書を学生・研究者、臨
床医に一読を心からお勧めする。

慶応義塾大学医学部教授

塚田裕三先生

●脳研究の進展に
本書の意義は大きい。
脳の仕組みの解明は人類の夢であ
る。本書には最新の的確な情報が
提供され、基礎編と臨床編を合わ
せもっていることも大きな特色。



■斯界に漲る賞讃の声! 燦然と輝く医書の最優良専門書! ■

腫瘍学 基礎と臨床

●黒川利雄監訳 全4巻 ①22000円 ②16000円 ③22000円 ④12000円
本書はバイオテクノロジーの発展を遂げている「腫瘍学」の基礎理論から、最近の臨床成果、そして看護上のケアまでを網羅した現代腫瘍学の集大成!

■肝臓の研究

●織田敏次編 全3巻 ①20000円 ②22000円 ③18000円

■臨床周産期医学

●坂元正一・水野正彦監訳 全2巻 各23000円

エイズとの闘い

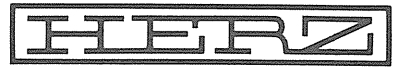
●米国科学アカデミー編 西岡・南谷監訳 定価6000円
ノーベル賞受賞者のボルチモア、ティミンらを中心とするエイズ対策委員会が、エイズ感染拡大防止にどう対処するかを採った米国公式レポートの緊急翻訳。

■免疫の研究

●山村雄一編 B5判 670頁 定価28000円

■アトラス心臓外科

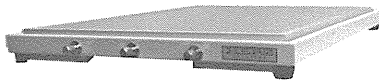
●ディラード他著 浅野献一訳 B4判 18000円



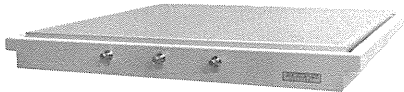
「最先端技術」に直結する 「ヘルツの防振システム」

HERZ「卓上型空気ばね式防振台」「大形空気ばね式防振台」「光学実験台・フラットベンチ」は、国公立試験研究機関、大学及び民間各産業における基礎技術開発また、工場における品質管理・検査等、先進産業に大きく貢献しております。

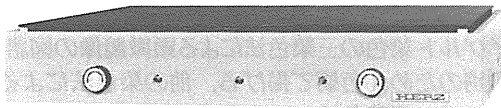
研究室や工場検査室で簡便に使用できる「卓上型空気ばね式防振台」は、過去5年間で3,000台を上回る納入実績を誇っており、また「大形空気ばね式防振台」に使用される「光学ベンチ」は、社内生産をしているため国内外で最大の「10m×2m」までの面積まで製作しております。



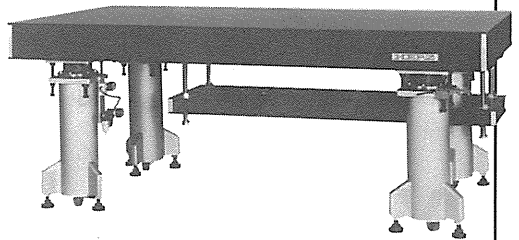
●卓上型空気ばね式防振台 ST-45



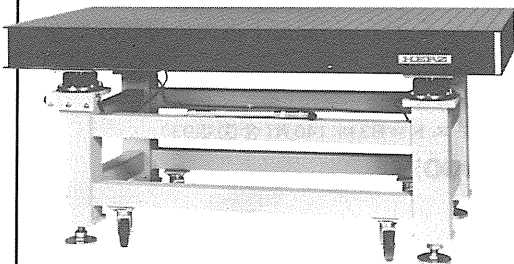
●卓上型空気ばね式防振台 ST-65



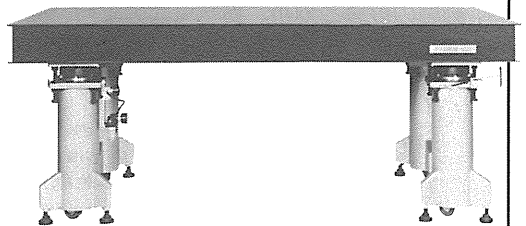
●卓上型空気ばね式防振台 LHA-300



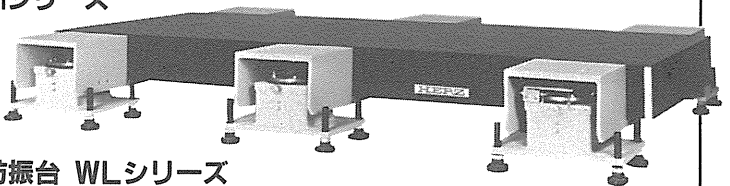
ダンピングフリー(固有振動数コントロール付)
●大形空気ばね式防振台 DFBシリーズ



●大形空気ばね式防振台 LA・LMシリーズ



ダンピングフリー(固有振動数コントロール付)
●大形空気ばね式防振台 DFシリーズ



大重量機器搭載用
●大形空気ばね式防振台 WLシリーズ

「空気ばね式防振台」「フラットベンチ」のカタログご請求、お問い合わせは営業部宛ご連絡下さい。

ヘルツ工業株式会社

営業部 〒252 神奈川県藤沢市遠藤1739-1番地
TEL. 0466(88)1301 FAX. 0466(88)3273

本社 〒252 神奈川県藤沢市遠藤1980番地
工場 TEL. 0466(88)3311

A dendro-cyto- myeloarchitectonic atlas of the cat's brain

〔猫脳ゴルジ染色図譜〕

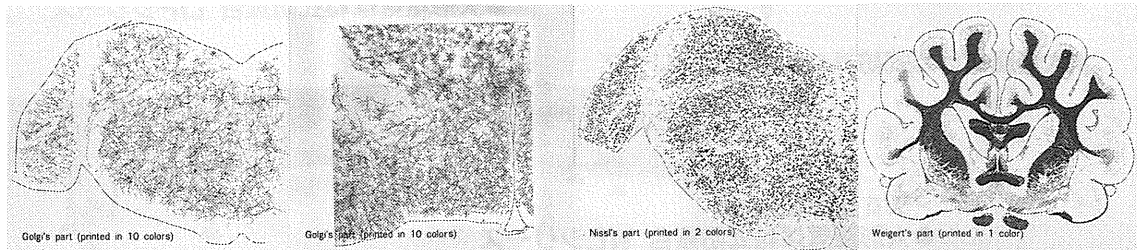
by Hajime Mannen. M.D.

〔萬年甫著 東京医科歯科大学教授・解剖学〕

ネコ脳組織切片のゴルジ染色，ニッスル染色，ワイゲルト染色の三染色法による顕微鏡像の図譜。中でもゴルジ染色像は世界最初の図譜で，各細胞識別のため10色刷で掲げる。他の染色法による像も世界に前例のない精緻さと正確さで記載されている。三染色法による記載を合わせて，神経細胞の形態と分布，樹状突起の走向，血管の分布など複雑な構造が初めて明らかになる。構造細部を正確に伝える超大判シートと綿密な英文テキストからなる本書は，著者20年余にわたる畢生の労作であり，脳の解剖学，生理学をはじめ神経科学のあらゆる分野の研究に不可欠の書である。

図譜＝〈サイズ〉550mm×514mm 〈枚数〉計177シート，〈内訳〉ゴルジ染色法像(10色刷)68シート／ニッスル染色法像(2色刷)68シート／ワイゲルト染色法像(単色刷)31シート 諸核細胞拡大図(単色刷)10シート テキスト＝B3判 140頁(含図版93)

〈国際出版〉 定価250,000円



岩波書店

東京都千代田区一ツ橋2-5-5 / 振替〈東京〉6-26240 / ☎03-237-6782

さらに機能充実

メモリオシロスコープ VC-11

■大型7インチCRT

大きくて明るく鮮明な単ガンCRTの採用で見やすさ抜群。

■A/D変換10ビット

分解能の向上により忠実な波形が再現できます。

■専用オプション群でグレードアップ可能

- ・反応加算、ヒストグラム解析装置：アベレージ(4ch)、ヒストグラム(1ch)
- ・ディスクメモリ装置：記憶容量(100画面 3.5インチフロッピー)
- ・データ収録用インターフェイス

■4チャンネルメモリ内蔵

4チャンネル同時に記憶可能。
(2チャンネル時1024ワード、4チャンネル時512ワード)

■4波形セーブ可能(1チャンネル)

異なる条件下での波形の相互比較が容易にできます。

■メモリ読み出し時のX軸拡大可能(×5)

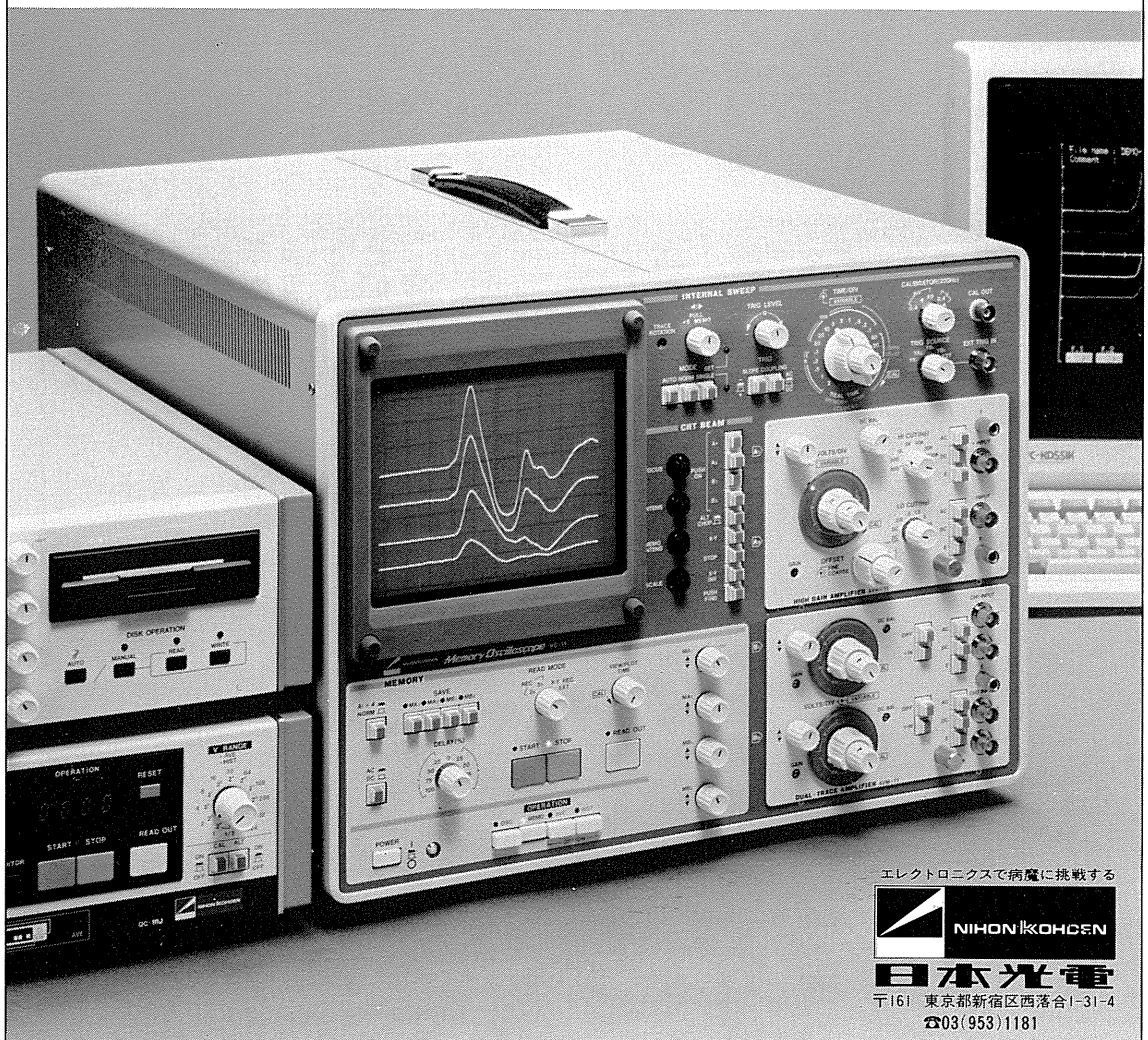
波形の細部を拡大して観測することができます。

■パソコン用インターフェイス内蔵

パラレルインターフェイスを内蔵。オプションでRS-232Cも用意。

■ユニットアンプは全部で5種類

ひずみ圧力用、2チャンネル生体電気用増幅器を新設。



エレクトロニクスで病魔に挑戦する



日本光電

〒161 東京都新宿区西落合1-31-4
☎03(953)1181

編集兼
 発行人

酒井敏夫
東京都文京区本郷三丁目三〇一〇
 布地ビル(四階)
 日本生理学会

印刷者
 印刷所

三浦経夫
山形県鶴岡市山王町一四二二四
 鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会
東京都文京区本郷三丁目三〇一〇
 布地ビル(四階)

電話
 振替
 郵便
 東京
 八
 三
 七
 百
 円
千一三
 一五
 一六
 二四

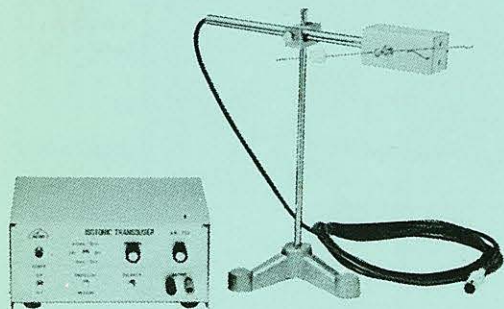
J. Physiol. Soc. Japan Vol. 50, No. 5 (1988)

Review

SAKUMA, Y.: Hormones, brain differentiation, and sexual behavior183

KN-259 生体用変位計 PAT.P

トランスジューサーと増幅器からなる，微小変位測定装置です。これまでキモグラフィオン・ヘーベルを用いて行なっていた測定を電氣的測定におきかえることにより，取扱いの簡便さ，再現性および信頼性を高めました。



- | | |
|-----------|----------------------------------|
| 測定範囲 | 0～50mm (±25mm)
(中心軸より100mmの時) |
| 分解能 | 無限大 |
| 最大摩擦トルク | 50mg・cm以下 |
| 直線性 | ±3% |
| 出力インピーダンス | 5KΩ以下 |
| 校正器 | 10mm
極性切換スイッチ付 |

理化学器械・基礎医学器械・実験動物飼育機械器具・薬学研究器械・医科器械一般

株式会社 夏目製作所

〒113 東京都文京区湯島2丁目18番6号
 電話 03 (813) 3 2 5 1 (代表)
 FAX 03 (815) 2 0 0 2