

日本

# 生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

54巻

1号

1992

総 説

村上 恵：発熱の神経免疫学	1
学会抄録 第42回西日本生理学会	22
第43回日本生理学会中国四国地方会	39
会 報 平成3年度第2回日本生理学会教育委員会議事録	51
生理学の広場 佐藤昭夫博士ポーランド科学アカデミー外国人会員に	52
「生理学者群像」(副田博之)	52
日本学術会議だより	
第15期活動計画決まる	52
お知らせ 3rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SPACE MEDICINE IN	
NAGOYA 1992 (ISSM '92)	55
生理学コンピュータ研究会開催のお知らせ	56
千里ライフサイエンスセミナー複合糖質研究と臨床医学の接点	56
第45回日本自律神経学会総会のご案内	57

日本生理学会会則、投稿規定

コンピュータ関係論文投稿の皆様へ

生理学領域における動物実験に関する基本的指針

日本生理誌  
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会

新登場



リスト＝ヘカ  
パッチクランプシステム  
EPC-9

ベストセラー EPC-7 で世界を席卷したリスト社の会心作  
噂のパッチクランプ・ワークステーションがついに登場です

- ◆パッチ/フォールセル用アンプ、スティミュレータ、デジタルオシロスコープを  
インテグレート、これらをアタリ・コンピュータによりコントロールします
- ◆パワフルなデータ・アキュイジション、さらに専用の解析ソフトによって、データの  
観察・収集から編集、解析、プリントアウトまで、完璧なネットワークを誇ります

※ 詳しい資料を下記へご請求ください

リスト社 日本総代理店  
EPC-9 西日本地区発売元



ショーシンEM株式会社

〒444-02 愛知県岡崎市赤浜町蔵西1-14  
ショーシンビル2F

TEL. 0564-54-1231

FAX. 0564-54-3207

EPC-9 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3-10-3  
コイダビル4F

TEL. 03-3258-1641

FAX. 03-3258-1657

## 発熱の神経免疫学

村上 憲  
(山口大学医学部第二生理)

**Neuroimmunology of fever.** Naotoshi MURAKAMI (Yamaguchi University School of Medicine, Department of Physiology)

### I. はじめに

エジプト医学では、水、土、火、空気の4元素を宇宙の構成元素と考えていたが、ギリシヤ時代にはこの4元素に対応した粘液、黒胆汁、黄胆汁、血液の4種の体液によって人体は作られ、そしてこの働きにより生体は機能していると解された。そして健康な時には、体内でこれら4種の体液が良く調和しているが、ある体液が大量に存在するようになると、特有な病気になり、それと共に気質的にもアンバランスが生じて来ると考えた。例えば、粘液や胆汁の排出が塞がれ血液内にこれら体液が侵入すると、発熱が起こってくるといった病理理論が語られたのである。このように体液のあり方で病気を説明しようとした思想は、病理学や微生物学がさっそうと出現してくる19世紀の中ごろまでの長い年月、中世を通して広く信じられてきたのである。

一方、この時代に出現した医聖ヒポクラテスは、発熱が外傷や未知の疾病に関係していることに気付いていたが、発熱していることそれ自体、たとえ病気に感染していたとしても、まだまだ十分に健康であるか、あるいは回復する可能性のある“しるし”であると信じていたようである。しかしヒポクラテス自身この考え方が何故そうであるかについては、明解に説明できなかったことは言うまでもない<sup>107)</sup>。

歴史はずっと下って、温度計の発明によって、病気と発熱の相互関係が明らかになってきたが、1870年代になって初めて Liebermeister が、発熱は生体が体温調節能を失ったために起こったのではなくて、生体はただ単に高い水準

に体温を調節しているに過ぎないという考え方を、実験的観察に基づいて提唱した。さらにジョーンズ・ホプキンス大学の病理学者 Welch は、彼自身の実験に基づいて、今日理解されているような発熱発現に関する仮説を1888年に主張している。すなわち発熱は生体に微生物もしくはその産物が作用して、体温調節にあずかる脳の働きを障害し、その結果生体からの放熱が減少する一方、産熱の増加が起こり発熱が出現することを、モルモットの実験を通して明らかにした。さらに、かかる変化は高温環境下ではおこり難く、発熱それ自身は生体に有害ではないと考えた。またこの発熱は生体が感染と戦っていることに有利に作用していることに気付いていた<sup>3)</sup>。しかし発熱の発現機序ならびに発熱そのものが生体にどんな影響を呈するのかについての研究が詳細に行われ始めたのは、半世紀以上もたってからのことであった。

### II. 内因性発熱物質

20世紀の初期になり細菌が発熱物質として注目されるようになるが、その発端となったのは、“injection fever 注射発熱”である。ヒトではどのような物質が発熱をおこすかを調べる目的で、前世紀からしばしばミルクや蒼鉛など、色々な物質を注射したが、そうすることによって発熱することからこう呼ばれた。その発熱反応はいつもおなじパターンが認められたので、その原因物質は単一のものであろうと考えた。そして注射することにより発熱を起こす原因物質は、グラム陰性細菌一ひいては細胞壁を構成している lipopolysacchride, LPS—であり、注射に使った全てのものがこれによってひどく汚染

されていることが原因であることが明らかになってきた。この LPS は細菌から容易にその周りに溶け出しその周りを汚染し、強い発熱作用を発揮するのである。この物質で代表されるように、体外から体内に入って生体に発熱反応を引き起こす物質を *exogenous pyrogen* 外因性発熱物質と総称している。

1944年に Menkin は炎症部位から発熱や炎症に関連した他の反応を起こす原因物質として、その部位に存在している白血球から “*pyrexin*” が作られると仮定しこれを同定した。しかし不運にもこの報告は同時に汚染されていることがわかったために、多くの人達から認められるところとならなかった<sup>38)</sup>。その後1949年エール大学の内科学教授の Paul Beeson は白血球が発熱性を持った物質を産生していることを発見し、それを *granulocyte pyrogen*, 顆粒球性発熱物質と名付けたが、後日 *leukocytic pyrogen*, 白血球性発熱物質と一括して呼ばれるようになった<sup>39)</sup>。Atkins と Wood はウサギに外因性発熱物質である内毒素を投与すると、Beeson の報告した顆粒球性発熱物質と同じ物質が、循環血液中出现することを記載し<sup>2)</sup>、外部から投与した外因性発熱物質と区別して、これを *endogenous pyrogen (EP)* 内因性発熱物質と名付けた。体内で自分の白血球から新しい蛋白質を合成し、これが発熱の原因物質として働くというこの考え方は、この後広く受け入れられるようになり、その蛋白質の精製に努力が払われるようになった。その結果この EP は等電点が酸性のものと、中性のもの2種類に分類されるようになった。

近年の素晴らしい免疫学の進歩によると、免疫系はマクロファージとリンパ球がネットワークを形成しており、この働きで体内の恒常性を維持していると理解されている。すなわち外部から生体に異物が侵入してきたとき、これを監視しているマクロファージは、侵入したというその情報をリンパ球に伝達し、リンパ球の間で情報をやり取りしながら最終的にはその異物を排除するか、あるいはリンパ球で産生された抗

体の働きによって中和してしまうという華麗な免疫反応が発現してくる。かかる一連の反応発現に際し、白血球の間で情報の伝達に与る物質を *Interleukin* と呼んでいる。特に反応発現当初のマクロファージからリンパ球に情報を伝達している物質を *Interleukin-1 (IL-1)* と呼んだ。1979年に、実は奇しくもこの IL-1 と EP (内因性発熱物質) が同じ物質もしくは同一ファミリーに属するものであることが実証されたのである<sup>110)</sup>。すなわち免疫反応発現の初期には同時に発熱も出現してくるのである。

そして EP には等電点の違いによって2つの種類があったが、それに対応して IL-1 にも IL-1 $\alpha$  と IL-1 $\beta$  があり、前者が酸性、後者が中性の等電点を示している<sup>4,50)</sup>。

この IL-1 のように細胞で微量合成される蛋白質をサイトカイン *cytokine* と総称している。現在沢山のサイトカインが報告されているが、構造の分かったものだけでも12種以上を数えている。そのうち発熱性を持ったものは表1に示すように8種類の分子種がある。これらはいずれも遺伝子の組み換え操作によって、現在ではリコンビナントを作ることが出来、広く研究にそして治療に供されている。表1に示された発熱性サイトカインは、色々な刺激によって種々の細胞で産生される。例えば、マクロファージでは IL-1, TNF (腫瘍壊死因子), IFN- $\alpha$  (インターフェロン $\alpha$ ), MIP-1 (*macrophage inflammatory protein-1*) が産生される。また IL-1 を

表1. 現在までに構造がわかっている発熱性サイトカイン

Pyrogenic cytokines
Interleukin 1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )
Interleukin 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )
Tumor necrosis factor $\alpha$ (TNF $\alpha$ )
Interferon $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )
Interferon $\beta$ (IFN- $\beta$ )
Interferon $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )
Interferon 6 (IL-6)
Macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1)

産生する細胞には、単球、マクロファージ系細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、血管内皮細胞、星状細胞、線維芽細胞、ケラチノサイト、好中球等がある<sup>117)</sup>。

体内に外因性発熱物質が侵入すると、これらの細胞は刺激を受けてサイトカインを分泌するが、刺激因子の違いによって色々な割合で、色々な種類のサイトカインが遊離されて来ることが考えられる。言い換えると内因性発熱物質は

種々のサイトカインのスープと考えることもできる。通常の発熱が起ったとき、血中に見出される内因性発熱物質の中で最も多く存在し、最初に同定された発熱性サイトカインは IL-1 であった。この IL-1 のリコンビナントをウサギに静注すると、いずれのタイプでも EP の静脈内投与による発熱と大変良く似た発熱反応が観察されたことからこのことは良く理解できる(図1)。

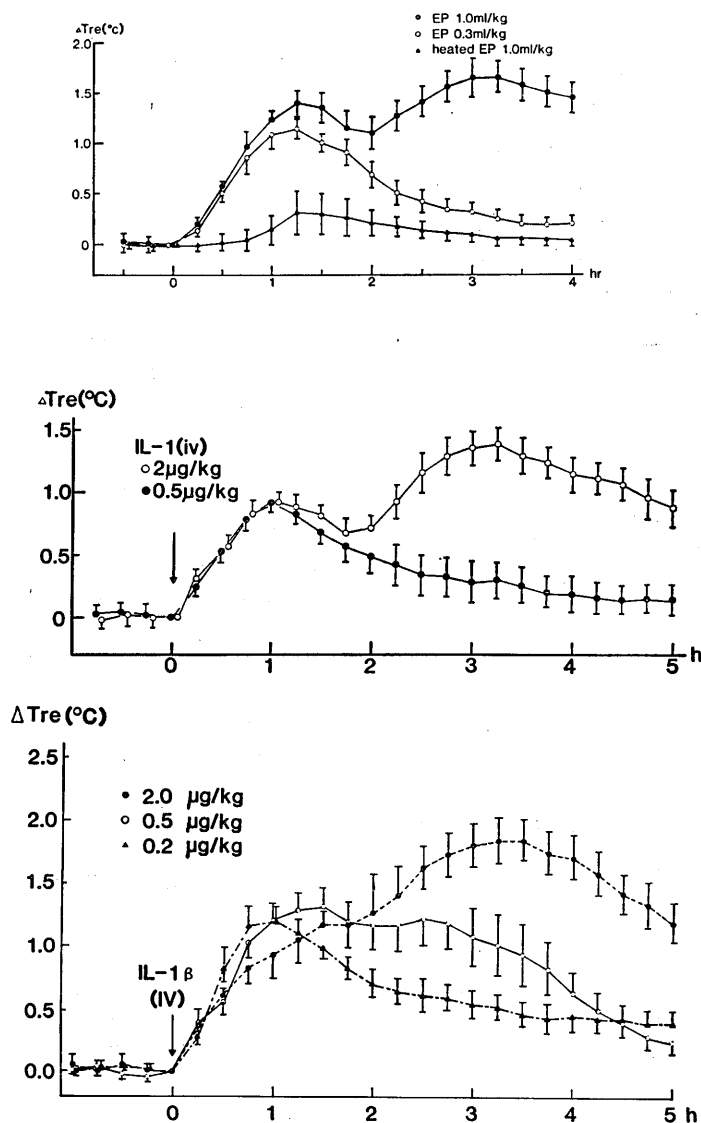


図1. ウサギに内因性発熱物質(上段), リコンビナント IL-1 $\alpha$ (中段), リコンビナント IL-1 $\beta$ (下段)の種々の量を、静脈内に投与したときの直腸温の変動。

免疫学の素晴らしい展開に触発されて、内因性発熱物質についてもより詳細な研究がおこなわれたことは上に述べてきたとおりである。発熱発現時に免疫反応のような特異的な生体防衛反応が出現するが、これとは別に非特異的な生体防衛反応もまた同時に発現する。図2に示されるように、白血球数が増加したり、血液中の各種の蛋白質濃度や微量金属濃度が変動したりする。これを総称して acute phase response 急性相反応と呼んでいる<sup>94)</sup> (これについては後述する)。

この急性相反応を起こす原因物質として、白血球から leukocyte endogenous mediator (LEM)が放出され、その情報によってこの急性相反応が発現すると解されてきていた。ところがこの LEM が、これまた内因性発熱物質(EP)とおなじ物質であることが、1970年代の中ごろ証明された。かくして同一物質がこの図3のよ

- I. 発熱反応
- II. 非特異的な生体防衛反応
  - 急性相反応 acute phase response, APR
  - ① 白血球数の変動
  - ② 血漿中の trace metal (Fe, Zn, Cu etc.) 濃度の変動
  - ③ 急性相蛋白 (血漿蛋白) 濃度の変動
  - ④ 神経内分泌活動の変動
- III. 特異的な生体防衛反応
  - 免疫反応
  - 抗体産生
  - 感作リンパ球の働き

図2. 炎症や組織障害時に出現する生体反応。

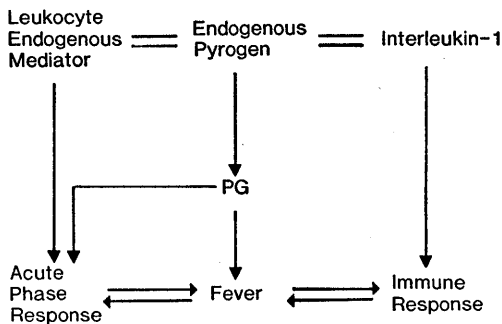


図3. 発熱反応, 急性相反応, 免疫反応の相互関係。

うに、非特異的な生体防衛反応を、発熱反応を、さらに免疫反応を引き起こしており、いずれの反応も挙げて生体防衛に与っていることが推察される。

すなわち発熱を起こす物質は発熱反応だけでなく、同時に色々な反応を起していることが分かる。

### III. 発熱反応

発熱反応は極めて複雑な反応である。その原因物質として、1) 発熱性サイトカインの存在が必要であることは申すまでもないが、2) これが直接体温調節神経回路に働くのではなく、その間に mediator が関与する。後に述べるようにそれにはプロスタグランジン (PG) の産生が必要である。3) ついで体温調節神経回路の温度受容ニューロンにこれが働いて、setpoint の reset がおこる。4) 最終的には生理的な調節反応や行動変化が発現してきて、新しい調節レベルに深部体温が上昇する。このようにいくつもの出来事が相継ぐので、それぞれの出来事が十分に発現しなければ発熱は起こらない。これらの他にも PG は発熱発現系に働くのみならず、3') 発熱抑制系にも作用すると考えられる。そのひとつに下垂体-副腎系がある。また血中での発熱性サイトカインの産生と共に、1') こ

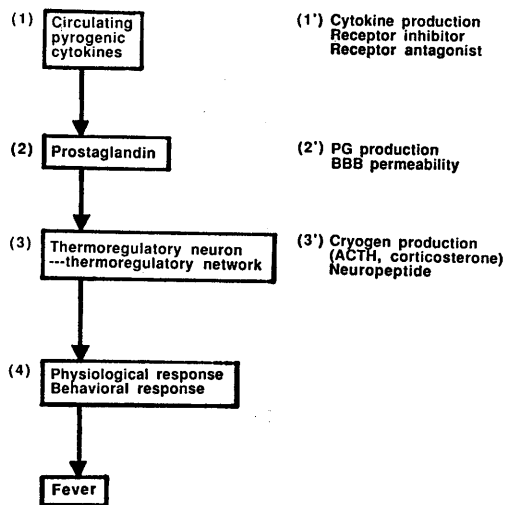


図4. 発熱反応発現機序の模式図。

れに拮抗する物質（例えば発熱性サイトカインの抗体やサイトカイン受容体のアンタゴニスト等）の産生も明らかにされてきている。また上述したように 2) 発熱性サイトカインは mediator として PG の産生を必要とするが、この PG 産生能力が動物種の違いで大きく異なる。こう考えて来ると発熱反応は多数の因子によって調節を受けていることがよくわかる(図 4)。以下これら各因子について述べる。

#### IV. 発熱性サイトカイン

先に述べたように、8種類のサイトカインに発熱性がある。

**Interleukin-1 (IL-1):** このサイトカインは種々の細胞から産生されるが、局所的な反応には組織マクロファージ、神経細胞やケラチノサイトが、そして全身的な反応には単球やマクロファージが主な産生細胞となっているのであろう。その産生機構の詳細はヒト単球を用いて詳細に研究されている。すなわち LPS, シリカ, インターフェロン, TNF やまた IL-1 自身などの刺激を受けて単球内に IL-1 の mRNA を産生し、蛋白に翻訳され、細胞内に 30 kD の前駆体として存在するようになる。IL-1 $\alpha$  と IL-1 $\beta$  とでは若干異なるがそれぞれの放出機構をへて、17 kD の活性を持った成熟型となる<sup>11)</sup>。ウサギの静脈内に投与したときの発熱パターン

は、図 1 に示すように少量で単相性発熱、大量で 2 相性発熱を呈する。用量-反応関係は IL-1 $\alpha$  と IL-1 $\beta$  とでは異なり(図 5)、後者の発熱性が強い。

IL-1 は EP から最初に同定されたサイトカインであるが、そのリコンビナントに発熱性があるとしても、自然に見られる発熱に際して血中にこの IL-1 が十分な量存在していなければ発熱の原因として働いたとは言えない。血中には後で述べるようにこの IL-1 の働きを抑制する高分子の物質が存在しているので、定量するのは容易ではない<sup>23)</sup>。しかし IL-1 $\alpha$  や IL-1 $\beta$  の抗体を使用した immunoassay や抗体の中和作用を利用して種々の実験が試みられてきた<sup>27, 84)</sup>。そうしてその成績から、少なくともラットやマウスでは LPS によって引き起こされた発熱には、IL-1 $\beta$  が大きく関与していると言える。この時 IL-1 $\beta$  が EP として働いているのか、特定の臓器として脳や肝臓内でサイトカインとして働いているのかはよくわからない<sup>30)</sup>。

IL-1 の産生はサイクロオキシゲナーゼ系やリポキシゲナーゼ系のアラキドン酸代謝産物によって調節されている。プロスタグランジン E (PGE) は細胞内 cAMP の増加を介して IL-1 産生を抑制するが、ロイコトリエン B<sub>4</sub> は逆に産生を増加させる<sup>87)</sup>。単球やマクロファージにおいて IL-1 の産生を促す因子は、IL-1 それ自

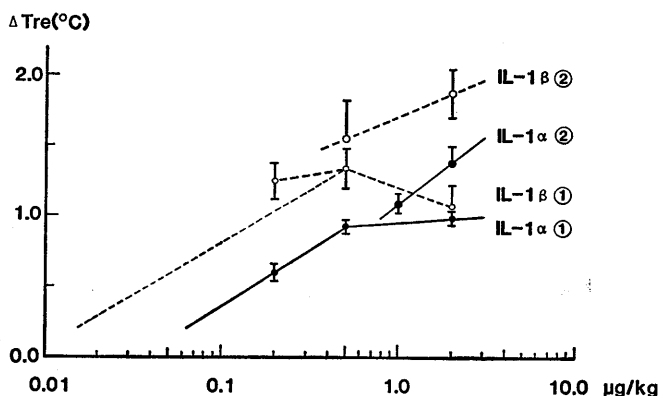


図 5. リコンビナント IL-1 $\alpha$  もしくはリコンビナント IL-1 $\beta$  投与によるウサギの発熱反応の用量・反応関係。①は発熱の 1 相目、②は発熱の 2 相目。

身を含めて多くの場合 PGE の産生を促すことから、PGE は IL-1 産生のフィードバック系として働いているのであろう。

**Interleukin-6 (IL-6) :** リンパ球の B 細胞が抗体産生細胞へ分化する際の最終段階を誘導する因子 (B 細胞分化因子 BSF-2) として研究されていたサイトカインは、同時に色々な生物活性を呈することが分かり IL-6 と呼ばれるようになった。分子量 26 kD の IL-6 は肝臓での急性相反応蛋白合成の調節をおこなっているが<sup>28)</sup>、また一方では内因性発熱物質に擬せられるようになった。しかし IL-1 や TNF などのサイトカインは、IL-6 を産生したり遊離したりするように細胞を刺激する働きのあることが報告されており<sup>14,78)</sup>、この物質が真の発熱物質ではないかと主張する研究者もある<sup>23)</sup>。しかし発熱と IL-6 血中濃度との相関係数が統計学的に極めて高いけれど、発熱は他の因子によるものであろうと結論する研究者もいる<sup>67)</sup>。ラットに LPS 発熱を起させるとき、予め IL-6 抗体を投与しておく、発熱は著しく減少することから IL-6 の関与が有ることは間違いなからう。

**Tumor necrosis factor (TNF) :** 腫瘍壊死因子として発見されたこのサイトカインに発熱性のあることを認めたのは、Dinarello ら<sup>40)</sup>ならびに私ども<sup>106)</sup>であった。この発熱もサイトカインによって解熱することから、IL-1 と同じ様に PG カスケードが関与していることが推察できる。LPS 発熱時の TNF 血清濃度の消長を調べてみると、LPS 投与後15分以内に濃度が上昇し始め、60分ごろ最高に達するが、この経過はウサギの発熱経過に良く対応しているように見える<sup>13)</sup>。またヒトでも TNF の血清濃度と発熱とは良く対応している<sup>91)</sup>。TNF のモノクローナル抗体を予め投与しておく、LPS 発熱は著明に低下した<sup>66)</sup>。しかし一方では TNF の抗血清を投与すると、LPS 発熱は抑制を受けるよりもかえって増強することを報告し、TNF は内因性解熱物質ではないかと想像している。その詳細は不明である<sup>83)</sup>。

**Interferon (IFN) インターフェロン :** もとも

とは抗ウイルス作用を持った蛋白質として見いだされたのであるが、産生細胞の相違によって  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  に分類されている。アミノ酸配列も当然違っている。このサイトカインは種々の免疫反応に影響を与えるが、同時に発熱反応を引き起こす。Scott らによると、ヒトでヒト IFN- $\alpha$  の筋肉内投与によって発熱が認められた<sup>128)</sup>。ウサギにおいても発熱反応が観察され<sup>39)</sup>、視床下部内で PGE<sub>2</sub> が産生されることによるのであって、IFN それ自身に発熱性があることを示唆している。私どもはウサギに IFN- $\gamma$  の静脈内もしくは脳室内投与を行って、用量依存的な発熱を観察した<sup>100)</sup>。また IFN- $\beta$  についても同様な観察を行った。ここで発熱を観察し得た IFN の使用量が、薬理的な量であったのか、生理的な範囲の量であったのかについては確信できないが、最近 systemic lupus erythematosus を持った患者について、血中の IFN 濃度と発熱の程度との相関関係を調べた研究によると、両者の間に 0.828 といった高い相関のあることがわかった<sup>63)</sup>。

**Macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) :** エンドトキシン刺激によって誘導されるマクロファージ由来の蛋白として同定された。MIP-1 をウサギの静脈内に投与すると IL-1 や TNF による発熱とは異なる、PG カスケード産物によらない発熱物質として働くことが報告されている<sup>35)</sup>。

これらサイトカインの産生は、他の種々なサイトカインにより調節されているばかりでなく、血中ホルモンによっても影響を受けている。例えばグルココルチコイドは IL-1 産生を転写以降のいずれかのレベルを抑制している。いずれにしても、血中のサイトカイン産生量は多くの因子の影響を受けることは間違いない。持続的な運動負荷の発熱反応発現への影響を観察すると、IL-1 の静脈内投与による発熱は負荷前に比べ負荷後は僅かに低下するが有意ではない。ところが LPS 発熱はラットでは持続的な運動負荷前には全く出現しないが、負荷後には発熱するようになる。これは運動負荷によって白

血球が発熱性サイトカインを産生するようになることを物語る。しかしその詳細については良く分かっていない<sup>139)</sup>。

**Muramyl peptides (MPs) :** これまで取り扱ってきた発熱性サイトカインには属さないが、内因性発熱物質と思われる物質にこの MPs がある。この MPs は免疫反応を修飾したり、発熱を起したり、睡眠作用を呈したりなど色々な生物作用を示すことで広く知られている<sup>75)</sup>。特に哺乳動物にたいし多くの生物活性を呈するにも拘らず、MPs そのものの合成経路について、もしくは MPs の構成成分の合成経路については全く知られていない<sup>73)</sup>。しかし MPs は哺乳動物の尿中に、また脳組織内に発見されている。しかしこの MPs が細菌の細胞壁に含まれる peptidoglycan の構成成分であることは古くから知られたことである<sup>127)</sup>。

このような事実に基づいて、哺乳類の体内組織で発見された MPs は細菌の peptidoglycan に由来したものであり、生体にとって是非とも必要である。生体内ではこの MPs は、合成することが出来ないビタミンや必須アミノ酸のように重要な働きを行っているものと考えることが出来よう。事実哺乳類では lysozyme は peptidoglycan を分解する働きを持っていることが知られており、ある種類の macrophage cell line は *Bacillus subtilis* の細胞壁を消化し、MPs を遊離することが報告されている<sup>138)</sup>。

ブドウ球菌をラットの骨髄中のマクロファージに消化させると低分子量物質を産生する。これが MPs であることが証明された時、これをウサギの脳室内に投与すると、徐波睡眠が増加し速波睡眠が減少した。また発熱も発現した<sup>60)</sup>。in vitro でかかるマクロファージが peptidoglycan を MPs に作り替える働きを持っていることは、体内に侵入した細菌の細胞壁から、体内で MPs を産生する能力を備えていることを明らかにしたものであって、かくして産生された MPs が免疫反応の強力な増幅作用を呈しているばかりでなく、感染中に出現する睡眠作用や発熱反応発現をさらに増強しているものと解

することができよう<sup>62)</sup>。

#### # IL-1 の働きを抑制する物質

**IL-1 receptor antagonist (IL-1 ra) :** リコンビナント IL-1 が沢山得られるようになって来ると、これを使ってレセプターの解析が可能になった。その結果、分子量も異なりかつ親和性の異なる 2 種類の IL-1 レセプターがあることが分かってきた<sup>41), 86)</sup>。IL-1 には  $\alpha$  型と  $\beta$  型の 2 種類があるが、両者は同じレセプターに結合する。両種の IL-1 には 20% の相同性しかないのにもかかわらず、同一のレセプターに結合するのは興味深い。このレセプターは脳内に広く分布しているが<sup>47)</sup>、発熱発現に際してこのレセプターの関与の必要性を調べた研究は見あたらない。Liao らは、ヒト発熱患者の尿中に EP の LAF 活性を抑制する因子を見だし、発熱が高いほどその量の多いことから発熱抑制因子と名付けた<sup>81)</sup>。その後、かかる LAF 活性抑制の働きを示す生体内物質 (IL-1 インヒビター) が多数報告されている。このうち単球性白血病患者および発熱患者尿中に存在する 23 kD の IL-1 インヒビターは LAF 活性の他に、IL-1 によるヒト細胞での PGE<sub>2</sub> 産生、collagenase 産生およびラットのランゲルハンス島  $\beta$  細胞からの insulin 産生を抑制する。この働きは IL-1 にたいしてのみ出現し特異的で、IL-1 レセプター拮抗作用に基づくことが明らかにされてきた<sup>129)</sup>。このヒト単球由来 IL-1 インヒビターは、ヒト細胞での IL-1 により誘導された PGE<sub>2</sub> 産生や IL-1 とそのレセプターとの特異的結合を阻害する働きを呈するのであるが、本物質を高度に精製する方法や遺伝子組換え技法などの使用によって、IL-1 レセプター・アンタゴニスト (IL-1 ra) が作られた<sup>44)</sup>。すなわちこの物質は 152 アミノ酸残基 (分子量 17115) からなり、等電点 5.2 を呈しており、さらに一つの糖結合部位をもつペプチドである。この IL-1 ra は 2 種類のレセプターのいずれと結合するのか不明であるが、タイプ 1 のレセプターにのみ結合するのではないかとする報告がある<sup>56)</sup>。IL-1 を脳室内に投与すると、特徴的な反応である発熱反応と睡眠中

に徐波睡眠の割合が殖えてくる反応が起る。このとき予め脳室内に IL-1ra を投与しておく、両反応共に消失しこの抑制効果は長く持続する。後に述べるように、生体内で作られる解熱作用を持った物質がいくつか知られているが、その作用ならびに持続時間から考えると、この IL-1ra の働きはそれらとは異なっているように思える<sup>115)</sup>。ウサギの静脈内に投与した IL-1ra は、静脈内投与による IL-1 $\beta$  発熱を抑制した。かかるレセプター・アンタゴニストは IL-1 産生細胞で作られるが<sup>11)</sup>、その産生調節についてはいまだ明らかにされていない。

IL-1 receptor に対する抗体：マウスでは IL-1 receptor それ自身に対する抗体が産生されることが報告されており<sup>80)</sup>、これが in vivo や in vitro で IL-1 の働きを遮断することが明らかにされてきた。しかし未だ発熱反応発現への影響を見た研究はなく今後の研究が待たれる。

#### V. 発熱反応発現の mediator

発熱は、血液中の発熱性サイトカインが脳に流れていき、体温調節神経回路に作用して出現すると理解されている。しかし脳内の毛細血管の内皮細胞はお互いに tight junction を形成しており血液・脳関門 blood-brain barrier (BBB) と呼ばれ、大きな分子量の物質は脳内に入ることには出来ない。しかし体温調節回路の細胞の変調がおこっていることは確かである。そこで血液内の情報を変換し脳内に伝えるために、この両者の間に mediator が想定され、1970年に Milton と Wendtlandt<sup>93)</sup> はプロスタグランジンがその役を演じているとする仮説を提唱した。以来、これについて沢山の数の研究がなされてきており、この仮説は今日広く受け入れられている<sup>68)</sup>。現在では、いかなる種類のプロスタグランジンか、そしてどこで作られるのかの問題が議論の主題になっている。脳内のどの部位が発熱反応に関与するかを知るために、私どもは EP を脳内の多数の部位に微量投与する実験を行ったが、内側視束前野を中心とした極め

て限られた部位へ投与した場合にだけ発熱反応が発現した<sup>33,98)</sup>。またプロスタグランジンについて同様な実験を行ってみると、EP に比べやや広い範囲の部位で微量投与により発熱した<sup>98)</sup>。他方、1983年に開かれた第29回国際生理学会のシンポジウムで、血液から脳内に侵入する部位は organum vasculosum lamina terminalis (OVLT) であると言う考えが提案された<sup>17, 134)</sup>。この OVLT では血管内皮細胞の junction がややルーズで fenestration (有窓) を呈している。さらに OVLT の血管周囲には perivascular space が良く発達しており、ここには単球、リンパ球、ニューロン、グリア細胞、reticulum cell 等が存在している<sup>101)</sup>。恐らく血液内の物質はこの fenestration をとおして一部血管外に遊出し、perivascular space に存在している細胞を刺激しプロスタグランジンを遊離するものと思われる。ついで血管外のこれら物質は量が多ければ、さらに脳組織内に拡散していくものと解される。実際に分子量 50000 の horseradish peroxidase (HRP) を静脈内に投与し10分後に脳を取り出して HRP の拡散状況を調べてみると、OVLT を中心に周囲に、特に上・側方へ内側視束前野中心部に向かって広がっているのを確認することが出来た。この様に OVLT を通して拡散することを証明できたにも拘らず、標識した IL-1 を使用した実験にことごとく失敗していることは不思議に感じられる。

発熱物質をやや多めに静脈内に投与すると、通常 2 相性発熱が出現する。かかる発熱は PG 合成酵素阻害剤のインドメサシンの前投与によって抑制される。ところが脳室内に同様な前投与をしておく、2 相性発熱の 2 相目だけが抑制される。これらのことから、2 相目を発現する部位は、血液側からも脳室側からも到達できる位置にあるが、1 相目の発現部位は血液側からだけしか到達できない位置に有るものと結論できる。すなわち EP 刺激によって PG を産生する部位は複数存在していると結論される。

一方血液中に増加した PG の濃度は発熱のパターンと同様に 2 相性に消長することから、こ

の血液中の PG が脳内に侵入して mediator として働くと考える研究者もいる<sup>92)</sup>。また perivascular space に遊出した EP が脳組織に直接作用するとする意見もある<sup>57)</sup>。

PG が mediator として産生されることは上述したとおりであるが、EP 刺激に対する PG 産生の感受性は、動物の違いによって大きく異なることが分かった。すなわち、ラットはウサギに比べ PG の産生量は少なくピークに到達するまでの時間も短い。また IL-1 $\alpha$  は IL-1 $\beta$  に比べその刺激によって産生される PG の量は少ない。直接に脳室内に PG を投与したときの発熱の大きさには差がないことから、PG が直接作用する部位の感受性には両動物の間に差がないと結論でき、発熱のピークまでの時間が短いのはラットとウサギの体温調節機構の違いによるものであろう。さらに IL-1 を直接脳室内に投与すると、ラットもウサギも同じ大きさの発熱が発現するので、体温調節機構の IL-1 に対する感受性には両動物間に差はない<sup>101)</sup>。この様に OVLT それ自身もしくはその周辺部の細胞による PG 産生量は、動物の種差や他の体液性因子によって大きな影響を受けるものと考えられる。一例として OVLT における IL-1 刺激

による PG 産生量は、共存するホルモン如何によって変化することが報告されている<sup>65)</sup>。

## VI. 内因性発熱物質による視床下部活動への影響

### 1. 発熱

脳実質内に侵入した EP なり PG は体温調節神経回路のニューロンに作用して、特に回路中の温度受容細胞に作用して、その活動を変動させる。この部の温度受容細胞のうち、温細胞の活動低下は放熱反応の減少を、冷細胞の活動増加は産熱反応増加をもたらすと理解されていることから、発熱を引き起こす物質は温細胞の活動を抑制し、冷細胞活動の促進を発現させることが期待された。数多くの *in vivo* 実験<sup>45,124)</sup> や *in vitro* 実験<sup>57,113,141)</sup> が繰り返し試みられた。しかし必ずしも期待されたような明解な成績は得られていない。

視床前野ならびに腹内側視床下核に、微量の PGE<sub>2</sub> を投与すると、体温上昇、発熱が起った。そこでこの両部位のスライス標本を作製し、*in vitro* 実験で PG の効果を検すると、図 6 に見るごとく視床前野の温受容ニューロンと腹内側視床下核の温受容ニューロンとは、全く逆向

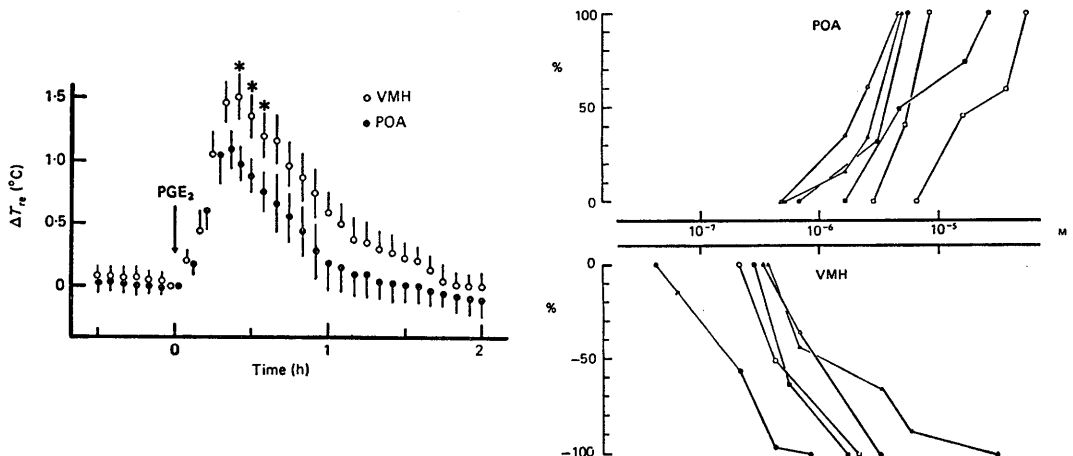


図6. 視床前野 (POA) もしくは腹内側視床下核 (VMH) 内にプロスタグランジン組織内微量投与による直腸温変動(左半分)。スライス標本における視床前野温受容ニューロンもしくは腹内側視床下核温受容ニューロンの活動に及ぼすプロスタグランジンの影響(右半分)、前者に対しては促進、後者に対しては抑制していることに注意、横軸は投与プロスタグランジン量。

きの活動変動が出現し、細胞レベルの活動変動だけからは個体の反応を予測し得ないことが分かる<sup>96)</sup>。すなわち、発熱反応の如く多数の因子が介在する反応では、細胞レベルの変動と個体レベルの変動とが平行したからと言って、直ちに原因・結果の関係にあると結論することは早急に過ぎるし、生体はそれほど単純な系とは考えられない。

## 2. acute phase response (急性相反応)

IL-1 によって肝臓を灌流したり、あるいは肝細胞を IL-1 と共に培養すると、灌流液もしくは培養液中に急性相蛋白が分泌されてくる<sup>52)</sup>。これはヒトやラットの肝細胞の alpha 1-acidglycoprotein, haptoglobin, complement factor C3, factor B や serum amyloid A の遺伝子発現を、IL-1 が翻訳の前段階で修飾していることよることが明らかにされている<sup>119)</sup>。これは IL-1 による直接作用であるが、かかる IL-1 の直接作用のほか、間接的に IL-1 が中枢神経系に働いて、本反応を起すことが分かってきた。すなわち、IL-1 を脳室内もしくは視床前野内に微量投与すると、急性相反応が出現してくる。すなわち血液中の微量金属濃度(Fe, Zn, Cu), 白血球数, 血清中の各種蛋白濃度の変動が発現してくる<sup>18,99)</sup>。この様な投与量は、極めて微量でこの量を静脈内に投与してもなんらの急性相反応の出現を見ない量であることから、脳室内もしくは視床前野に投与した IL-1 が血液中に流れ込んだことによるものでないことは明らかであろう。しかし発熱反応の最終メディエーターとされている PG を脳実質内に投与しても、かかる急性相反応の出現はない<sup>97)</sup>。また当該脳部位を電気刺激しても急性相反応が発現しないばかりか、一部逆向きの反応が出現して来ることはその機序の複雑さを物語っている<sup>97)</sup>。

## 3. 睡眠 (sleep)

IL-1 は睡眠作用を呈する<sup>74)</sup>。特に徐波睡眠の持続時間を延長すると同時に、そのときの脳波の振幅を大きくする働きが有る。そうしてウサギでは、IL-1  $\beta$  投与最初の 1 時間とそれに続く

3 時間もしくはそれ以上の間この効果は持続する。ところが IL-1  $\alpha$  投与のときはやや異なり、最初の 1 時間終了後に約 1 時間ほど徐波睡眠の出現増加が持続し、さらに 6 時間ほど続く。いずれの場合も IL-1 の投与方法と投与量によって異なる<sup>131)</sup>。他方逆説睡眠 (REM sleep) は IL-1 投与によって出現量も持続時間も減少するが、徐波睡眠と逆説睡眠を合わせた総量は、すなわち総睡眠時間は変わらない。この様に IL-1 が睡眠に影響を及ぼしていることは明白であるが、その詳細な機序については良く分かっていない。少なくとも視床前野は関連しておらず、今後の検討が期待される<sup>140)</sup>。

## 4. 食欲 (appetite)

IL-1 を静脈内に投与すると、食物の摂取量が減少する。しかし脳室内投与時にも食物の摂取量が減少するか否かは疑問の多いところである<sup>89,114)</sup>。最近の研究によると CRF が介在しているのではないかと考えられている<sup>124)</sup>。機序の詳細は不明であるが、発熱発現とは直接関係がないと解される<sup>89)</sup>。

## 5. 神経内分泌 (neuroendocrine)

近年の研究によると、IL-1 は下垂体に関連した色々なホルモンの分泌、例えばプロラクチン、成長ホルモン、TRH, ACTH, LHRH の分泌に影響を呈していることが報告されている<sup>11,12,121,122)</sup>。しかし IL-1 が下垂体や視床下部に直接的に働いているのかあるいは間接的に働いてかかる変動を発現しているかは全く不明である<sup>6,9,64,125,136)</sup>。

下垂体—副腎系活動への影響についていうと、既に Chower ら (1966) によって外因性発熱物質投与によって起った発熱中にグルココルチコイドの血漿濃度が上昇していることが報告されている<sup>81)</sup>。しかし IL-1 投与によって ACTH やグルココルチコイドの分泌が出現することを *in vivo* の系で証明されたのは 1986 年のことであった<sup>10)</sup>。ついでかかる働きは IL-1 が視床下部に作用し CRF の分泌の増加によって発現することが分かってきた<sup>6)</sup>。さらにこの CRF 分泌の増加は IL-1 の直接作用によるか否

かは不明であるが、発熱反応の最終メディエータとして働いている PG によって CRF の増加が起ることは興味深い<sup>143)</sup>。IL-1 の他にも TNF  $\alpha$  や IL-6 について同様なホルモン分泌への影響のあることが今では明らかにされてきている<sup>12,90,180,183)</sup>。

一方グルココルチコイドは IL-1 産生を mRNA の転写レベルで制御(down regulation)しており<sup>10,76)</sup>、このことは IL-1 によって活性化された下垂体-副腎系の最終産物は内分泌-免疫系の modulator として働き、feedback ループを形成していることを意味しよう<sup>12,15)</sup>。またグルココルチコイドは肝臓での急性相蛋白の産生を促進する働きも知られている<sup>120)</sup>。ラットに運動を負荷するとき、その運動強度に比例して血漿 ACTH 濃度が上昇するが、この時 IL-1 の関与が有るか否かは不明である。しかし予めインドメサシンを投与しておけば、その投与量に応じて ACTH の増加が抑制されることから、これには PG がなんらかの関与をしているものと解される<sup>144)</sup>。

## Ⅶ. 内因性発熱物質による内因性解熱物質の分泌促進

ウサギでは cortisone や ACTH(1-24)を静脈内に投与すると解熱するが、ラットでは IL-1  $\beta$  投与による発熱には CRF を通して起る交感神経系の活動高進が貢献していると言う報告があり、ラットではウサギと異なっているものと思われる<sup>7,128)</sup>。これら両ホルモンすなわち cortisone や ACTH(1-24)をウサギに投与するとき起る解熱作用は、お互いと一緒に放出されるのであるとも考えられるが、副腎除去ウサギでも正常ウサギでも ACTH(1-24)の働きは変わらないことから、一緒に放出されているのではなくて ACTH(1-24)の働きと結論される<sup>148)</sup>。しかし ACTH(1-24)で観察された内因性解熱物質としての働きは、その一部は ACTH(1-24)の断片の一部すなわち ACTH(1-13) (alpha-melanocyte-stimulating hormone, alpha-MSH)の働きによるのかも知れない。この alpha-

MSH は中枢性に解熱作用を呈するだけでなく<sup>82)</sup>、睡眠作用にも拮抗作用を呈し<sup>116)</sup>、また急性相蛋白の濃度上昇をもたらし<sup>16)</sup>、さらに色々な免疫反応を引き起こす<sup>26)</sup>。脳内に分泌された alpha-MSH は、特に IL-1 投与による発熱時に増加したが<sup>5)</sup>、脳内では IL-1 と alpha-MSH とが IL-1 の結合部位で競合することはないとされている。そしてこの alpha-MSH の示す解熱作用の主作用部位は lateral septal area であることが知られている<sup>82)</sup>。また幼若ラットに monosodium glutamate を投与して arcuate nucleus 中の alpha-MSH ニューロンを破壊しておく<sup>112)</sup>、成長後 PGE<sub>1</sub>あるいは IL-1 の脳室内投与による発熱を増強した<sup>85)</sup>。しかし LPS 静脈内投与時に、また CRF 静脈内投与によっても血漿中 alpha-MSH 濃度は変動しない<sup>29)</sup>。このことは発熱物質によって増量した中枢性 alpha-MSH が内因性解熱物質として重要であることを示している。視床前野・前部視床下部にも働くことは知られている<sup>49)</sup>。内因性解熱物質として働いているものに arginine vasopressin (AVP)があるが、このホルモンの脳内主作用部位も alpha-MSH とおなじように、ventral septum である<sup>82)</sup>。

これらの内因性解熱物質の alpha-MSH や AVP の分泌に PG が関与しているか否かは不明であるが、少なくとも PG は ACTH や corticosterone の分泌増加には関与していることから、同一物質が発熱作用にも解熱作用にも与

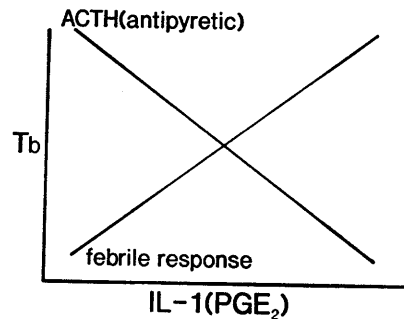


図7. プロスタグランジンは発熱性に働くと同時に、下垂体-副腎系ホルモンを介して解熱性にも作用して、体温の過剰な上昇を防止する。

っているといえる。この関係を模式的に描写すると、図7のようにあらわされる。すなわち同じ物質によって発熱や解熱がコントロールされており、このことは体温が過剰に上昇しないような仕組みの一部として働いているものと解される。

この様に同じメディエーターによって発熱反応と下垂体-副腎系が活性化されるが、その閾値が同じか否かの疑問が生ずる。この点を調べてみると、IL-1 $\beta$ の0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与によってはACTHの増量をみない。また発熱も1相性発熱だけで2相性発熱は出現しない。しかしIL-1 $\beta$  2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与ではACTHの増量のみならず、2相性発熱も発現することから発熱反応の閾値がより低いと解される<sup>142)</sup>。すなわちIL-1 $\beta$ では2相性発熱が起るような比較的大量でなければ解熱的に働くACTHの増量は起らず、過剰な体温の上昇を防止する仕組み

の一部としてうまく出来ているように思われる。あるいはまた次のようにも解釈することが出来よう。すなわち1相性発熱を起す因子と、2相性発熱ならびにACTH増量を起す因子とは異なるのかも知れない。

#### VIII. 生理的体温調節および行動的体温調節の発熱への関与

これまで述べてきたような機序によって体温調節神経回路中の温度受容細胞の活動に変調が起り、これがひいては体温のセット・レベルを高い水準に変移させる。その詳細は現時点では良く分かっていないが、この新しいセット・レベルに体温を調節すべく種々の生理的体温調節反応が出現する。すなわち多くの温度環境下では産熱反応の亢進が起るよりも強力な放熱反応の抑制が出現し、それでも寒冷環境下のように新セット・レベルに到達し難い場合には、産熱

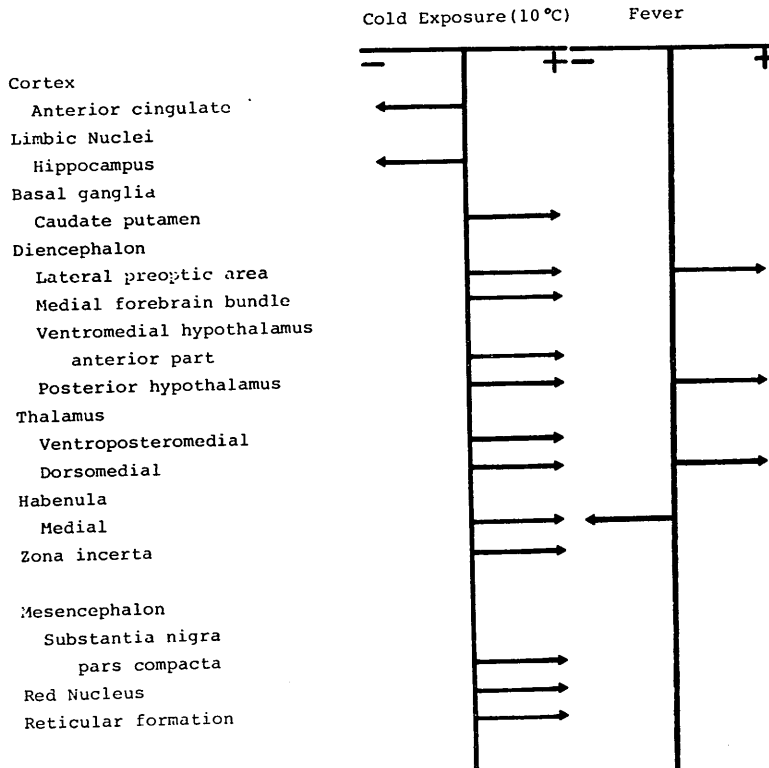


図8. 寒冷(10°C)暴露時ならびに発熱時の脳各部位の代謝活動。+は代謝増加、-は代謝減少。

反応の亢進が起る。

さらに行動の自由が許されている状況下では、体内へ温熱エネルギーが蓄えられるような行動（求温行動）も加わり発熱反応の出現を容易にしている。

かかる生理的体温調節ならびに行動的体温調節に与る神経機構は、ひとり視床下部のみに限局しているのではなく、脳内の色々な部位が同時に関与していることについては、 $[^{14}\text{C}]$ デオキシグルコース法を使用して明らかにしてきたところである<sup>95,108</sup>。そしてかかる反応の関与部位は温度刺激の入り方の相違によって、色々なパターンを形成する。

さらに生理的調節反応と行動的調節反応とのお互いの関与状況如何によっても異なってくるとともに、関与している脳部位はさらに複雑になって来ることは言うまでもない<sup>103</sup>。

そこで発熱反応時の脳活動をこの $[^{14}\text{C}]$ デオキシグルコース法を使用して検してみると、図8に示されるように、予想に反して著明な活動亢進部位を認めることは出来なかった<sup>105,135</sup>が、外側視束前野、視床下部後部、視床背内側核、赤核では有意な活動変動が出現していた。これらの成績は寒冷に暴露した時に出現するものとは異なっている。

#### IX. 適応反応としての発熱

感染時もしくは発熱物質に反応して体温を正常よりも高い水準に調節する発熱反応は、内温性哺乳動物や鳥類に出現するばかりでなく、トカゲ<sup>70</sup>、ヘビ<sup>37</sup>、カエル<sup>46</sup>、サカナ<sup>34</sup>、昆虫<sup>19</sup>、コホロギ<sup>85</sup>、ヒル<sup>21</sup>など動きまわることが出来る多数の多細胞性動物に共通した反応であることが明らかにされている。また発熱反応は行動的体温調節が出現するよりもっと早い時期から出現しているものと思われる<sup>22</sup>。

このように下等な動物においても発熱反応が認められることは、発熱が系統発生的にみて古い起源のものであるという仮説を支持しているものと言えよう。発熱反応は恐らく何億年も前から出現し、感染に対する自己防衛反応をさら

に強化する働きを持ったものとして進化してきたものであろう。そしてこの発熱反応そのものが生体にとって有利に働くものでなければ、無脊椎動物ついで脊椎動物といった進化の歴史を通して、この発熱が残存し続けるはずがないと考えることが出来る。

しかし調節水準を1乃至2℃高いレベルにセットし、その温度を維持し続けるには、代謝の面だけからみても通常より可なり多くのエネルギー消費を必要としている。生体内で行われている多くの化学反応は $Q_{10}$ でいうと2~3の値をとっているが、このことから生体の代謝量をみると、1℃当りの温度上昇に対して10%以上13%程度のエネルギー消費が不可欠になってくる。このような特別なエネルギー出費を要するとしても、なお発熱は存続する必要があったと考えざるを得ない。

しかし感染に対して起るある種の自己防衛反応は、生体にとって有害になることがあるという報告もある。そしてそのような反応は生理的反應から大きく外れたものであり、生体にとって傷害的なものとなっている。そうはいっても炎症反応が存在しないと生体は生き残ることが出来ず、必要不可欠な反応となっている。すなわち傷害された部位に存在している病原物質を破壊するために、そのような働きを持ったマクロファージが移動して行き、病原物質を除去してしまうのである。もしそこでの修復作用が活性化されなければ、例え僅かな上皮組織の障害があっても重大な感染をひきおこす結果になってしまい、さらには死に至る恐れさえあるようになるのである。

1975年にトカゲを使用した発熱モデルで、病原細菌投与後のトカゲの生存率はその動物の体温上昇度に比例することが観察、報告されたが<sup>70</sup>、この研究は発熱の生理学的意味を実験的証拠によって示した最初の報告であった。以来これまでの15年間に大変多数の実験が色々な視点から、発熱と言う正常より僅かに1乃至2℃の高いレベルに体温を上昇させる働きが、生体にとっていかに有利に働いているかといった問

題について検討が続けられてきた。Kluger<sup>68)</sup>によると、このような研究を大きく次の四つのカテゴリーに分類して考えることが出来る。

1) 発熱時には生体防御に働く白血球の移動性や活動性が著しく増強している。ひとたび病原性異物が生体防御の第一線を突破すると、次の防衛線としては血液中の多形核白血球の活動がこれに当る。これら白血球は急速に感染部位に移動しその病原性異物を貪食してしまう。この時細胞は多くの種類の抗細菌性物質、例えば  $H_2O_2$ 、 $O_2^-$ 、lysozyme、lactoferrin など<sup>36)</sup>を産生する。そして発熱による体温はかかる白血球の移動をより促進したり<sup>8,111)</sup>、これら抗細菌性の諸物質の産生を容易にすると報告されている<sup>61,118)</sup>。

2) ウイルス感染や腫瘍によってインターフェロンが産生され、これが発熱性サイトカインとして作用することについては上述したとおりである。このインターフェロンの抗ウイルス作用や抗腫瘍作用は発熱程度の体温上昇によってより促進効果を受ける<sup>54,147)</sup>。さらにサルを使って体内に産生されるインターフェロンの量を調べてみると、発熱程度の体温上昇があれば産生量はさらに促進されていることがわかった<sup>42)</sup>。このようにインターフェロンの産生や活動が発熱によって増加するばかりでなくインターフェロンそれ自身発熱作用を呈した<sup>39,48,102)</sup>。

3) IL-1 が生体防御反応に多くの影響を呈していることは上述してきた通りだが、特にTリンパ球の活動を刺激していることが広く調べられており、このT細胞の増殖作用はまた発熱によって促進されていると言うのである<sup>43,59)</sup>。

4) IL-1 の働きで以前から知られているものに血漿中の鉄濃度の低下作用がある(恐らくIL-6の働きであろう)。この血漿中の鉄濃度の低下は、多くの種類の細菌でその増殖が抑制されることが知られている<sup>145)</sup>。

この血漿鉄濃度の低下作用は発熱の存在と直接関連はないが、両者が共同して作用することで細菌の増殖が抑制されている<sup>51,53,69,72)</sup>。多くの細菌では発熱時にみられる程度の温度では

iron-chelating 蛋白の産生が少なく細菌発育に必要な量の鉄を利用できないように思われる。特異的免疫反応に対する発熱の効果に注目した研究に加えて、細菌感染やウイルス感染の時の死亡率や生存率に対して発熱がどのような役割を演じているかを調べた研究が数多く行われた。その結果を見ると一般的に中等度の発熱は、生体にとって有利な効果をもたらしている。例えばトカゲや金魚を病原細菌に感染させた時、発熱があれば高い生存率を呈した。解熱剤を使用して発熱発現を抑制すると、テンのインフルエンザ感染時にはインフルエンザ・ウイルスが増加し<sup>58)</sup>、細菌に感染したウサギでは死亡率が増加した<sup>137)</sup>。また臨床研究によると、種々の感染時には発熱の程度と死亡率との間に相関が認められた<sup>20,55,146)</sup>。

発熱は感染に対する生体防御反応がより効果的に働くように進化してきたものであると理解できるが、全ての発熱が生体にとっていつも有益に働いているとは思えない。進化と言った視点から考えると、それが進化しそして存続すべき必要が有るからであるが、さきに述べた研究では、発熱は統計的に考えた時、生体にとり有益であるに過ぎない。個々の例で考えると、発熱は異常な形に適応した結果であるかも知れない。例えば、心臓に病気があるか、もしくは悪液質のために消耗の激しい人達にとって、発熱は対応の難しいもう一つのストレスとなるのかもしれない。妊婦にとっては高熱は出産時の障害を増加させる因子となるのかもしれない。

上述してきたように、発熱は病的な状態のときのみ観察されるのだろうか? 必ずしもそうでないようである。運動時に出現する体温の上昇や生体リズムの一つとしての体温変動、また精神性ストレス時の体温上昇も発熱の体温上昇と同じカテゴリーにはいることが明らかにされてきた。しからばかかる時にも生体防衛的な意義を持つものであろうか。目的論的に考えてみると、色々なサイトカインが生体防御反応や免疫反応を促進する重要な働きを有することから、運動ストレスに反応してこれらのサイトカ

インが遊離されて来るのは、生体がこれから遭遇する強度の障害や感染に備えているように思え、その意味では適応反応と考えられる。すなわち、ストレスに遭遇した時に出現する非特異的な反応は一種の「闘争もしくは逃避」反応であり、と同時に生体に対する強度な運動や外傷に生体を適応させるよう予め準備させているのであるとする古典的な考え方を示している。このように考えて来ると、精神的ストレスの時には IL-1 や TNF や IL-6 などの発熱性サイトカインが遊離されてくることも容易に考えられるし、またそのことが報告されている<sup>23, 24, 25, 79, 126, 132</sup>。

## X. お わ り に

発熱研究にはヒポクラテス以来の歴史があることについては上述してきたとおりであるが、その原因物質が自身の体内で産生される物質であるかも知れないと想定されたのは、1944年と比較的新しいことである。以来免疫学の進歩と相まって、原因物質についての研究は次々と新しい事実を明らかにしてきた。すなわち、内因性発熱物質は非特異的生体防衛反応である急性相反応を引き起こす物質と同一物質であり、さらには特異的に働く免疫反応の“引きがね”として働いている Interleukin-1 を含めて複数のサイトカインが発熱物質であることが明らかにされ、その分子生物学は著しく進歩してきた。そうしてかかる発熱因子の産生や作用発現を調節している因子もまた、それらの抗体が産生されたり、receptor antagonist が存在するなどさまざまな調節因子の存在が証明されてきている。さらにはかかる発熱因子のみならず、反対に発熱を下降させる働きを持った内因性解熱物質が複数に産生されることも分かってきた。

また生体側における発熱反応発現機序も単一の機構によるものでなく、複数の機構が関与しており発熱因子の種類によっても発熱機構が異なることが分かってきた。そして体内におこる急性相反応のあるものは、一方では同時に解熱的に作用して、体温の過剰な上昇を防止する機

序として働いている。

体温調節には、生理的調節のみならず行動的調節の存在が明らかにされると、これを使用したまことに巧みな実験によって、中等度の発熱までは生体に有利に働いていることが実証され、ヒポクラテス以来の問題解決に燭光が認められるようになってきた。

今後このように生体防衛反応のキー・ロールとして働いているサイトカインは、病的状態においてのみ働いているばかりでなく、運動時やストレス条件下、さらには生物リズムの発現になんらかの役割を果たしていることを思わせる実験事実が次々と報告されてきており、生理的条件下でもまた重要な任を演じていることが明らかになってくるであろう。

## 文 献

- 1) Arend, W. P., Joslin, F. G. & Massoni, R. J. (1985) Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin 1 or an interleukin 1 inhibitor. *J. Immunol.* **134**, 3868-3875
- 2) Atkins, E. & Wood, W. B. Jr. (1955) Studies on the pathogenesis of fever. I. The presence of transferable pyrogen in the blood stream following the injection of typhoid vaccine. *J. Exp. Med.* **101**, 519-528
- 3) Atkins, E. (1989) Fever: historical aspects. In: Interleukin-1, inflammation and disease. eds. Bomford, R. & Henderson, B. pp. 3-16, Elsevier, Oxford
- 4) Auron, P. E., Webb, A. C., Rosenwasser, L. J., Mucci, S. F., Rich, A., Wolff, S. M. & Dinarello, C. A. (1984) Nucleotide sequence of human monocyte interleukin-1 precursor cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **81**, 7909-7911
- 5) Bell, R. C. & Lipton, J. M. (1987) Pulsatile release of antipyretic neuropeptide  $\alpha$ -MSH from septum of rabbit during fever. *Am. J. Physiol.* **252**, R1152-R1157
- 6) Berkenbosch, F., Van Ders, J., Del Rey, A., Tilders, F. & Besedovsky, H. O. (1987) Corticotropin releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* **238**, 524-526
- 7) Bernardini, G. L., Richards, D. B. & Lipton, J. M. (1985) Antipyretic effect of centrally administered CRF. *Peptides* **5**, 57-59
- 8) Bernheim, H. A., Bodel, P. T., Askenase, P. W.

- & Atkins, E. (1978) Effects of fever on host defence mechanisms after infection in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*. Br. J. Exp. Pathol. **59**, 76-84
- 9) Bernton, E. W., Beach, J. E., Holaday, J. W., Smallridge, R. C. & Fein, H. (1987) Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. Science **238**, 519-521
  - 10) Besedovsky, H., Del Rey, A., Sorkin, E. & Dinarello, C. A. (1986) Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. Science **233**, 652-654
  - 11) Besedovsky, H. O. & Del Rey, A. (1987) Neuroendocrine and metabolic responses induced by interleukin-1. J. Neurosci. Res. **18**, 172-178
  - 12) Besedovsky, H. O., Del Rey, A. E. & Sorkin, E. (1985) Immunoneuroendocrine interactions. J. Exp. Immunol. **135**, 7505-7545
  - 13) Beutler, B. A., Milsark, I. W. & Cerami, A. (1985) Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. J. Immunol. **135**, 3972-3977
  - 14) Billiau, A. (1988) Interleukin-6: Structure, production and actions. In: Monokines and other non-lymphocytic cytokines, eds. Powanda, M. C., Oppenheim, J. T., Kluger, M. J. and Dinarello, C. A., pp. 3-13, Liss., New York.
  - 15) Blalock, J. E. & Smith, E. M. (1985) A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. Fed. Proc. **44**, 108-111
  - 16) Blatteis, C. M., Ahokas, R. A., Dinarello, C. A. & Ungar, A. L. (1987) Thermal and plasma Cu responses of guinea pigs to intrapreoptically injected rIL-1, rIL-2, rIFN $\alpha$  and rTNF $\alpha$ . Fed. Proc. **46**, 603
  - 17) Blatteis, C. M., Bealer, S. L., Hunter, W. S., Lianos-Q. J., Ahokas, R. A. & Mashburn, J. A. Jr. (1983) Suppression of fever after lesions of the anteroventral third ventricle in guinea pigs. Brain Res. Bull. **11**, 519-526
  - 18) Bornstein, D. L. (1982) Leukocytic pyrogen: A major mediator of the acute-phase reaction. Ann. New York Acad. Sci. **389**, 323-337
  - 19) Bronstein, S. M. & Conner, W. E. (1984) Endotoxin-induced behavioural fever in the Madagascar Cockroach *Gromphadorhina portentosa*. J. Insect. Physiol. **30**, 327-330
  - 20) Bryant, R. E., Hood, A. F., Hood, C. E. & Loenig, M. G. (1971) Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. Arch. Intern. Med. **127**, 120-128
  - 21) Cabanac, M. (1989) Fever in a leech *Nepheleopsis obscura* (Annelida). J. Comp. Physiol. B. **159**, 281-286
  - 22) Cabanac, M. (1990) Phylogeny of fever. In: Thermoreception and temperature regulation, eds. Bligh, J. and Voigt, K. pp. 284-296, Springer-Verlag, Berlin.
  - 23) Cannon, J. G. & Dinarello, C. A. (1985) Increased plasma interleukin-1 activity in women after ovulation. Science **227**, 1247-1249
  - 24) Cannon, J. G. & Kluger, M. J. (1983) Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. Science **220**, 617-619
  - 25) Cannon, J. G., Evans, W. J., Hughes, V. A., Meredith, C. N. & Dinarello, C. A. (1986) Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion. J. Appl. Physiol. **61**, 1869-1874
  - 26) Cannon, J. G., Tatro, J. B., Reichlin, S. & Dinarello, C. A. (1986)  $\alpha$ -Melanocyte stimulating hormone inhibits immunostimulatory and inflammatory actions of interleukin-1. J. Immunol. **137**, 232-236
  - 27) Cannon, J. G., Tompkins, R. G., Gelfand, J. A., Michie, H. R., Stanford, G. G., Van Der Meer, H. W. M., Endus, S., Lonnemann, G., Corsetti, J., Chrenow, B., Willmore, D. W., Wolff, S. M., Burke, J. F. & Dinarello, C. A. (1990) Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J. Infect. Dis. **161**, 79-84
  - 28) Castell, J. V., Gomez-Lechion, M. J., David, R., Hirano, T., Kishimoto, T. & Heinrich, P. C. (1988) Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. FEBS Lett. **232**, 347-350
  - 29) Catania, A., Martin, L. W. & Lipton, J. M. (1991) Dexamethasone facilitates release of the neuropeptide  $\alpha$  MSH. Brain Res. Bull. **26**, 727-730
  - 30) Chensue, S. W., Shmyr-Forsch, C., Otterness, I. G. & Kunkel, S. L. (1989) The beta form is the dominant interleukin 1 released by murine peritoneal macrophages. Biochem. Biophys. Res. Commun. **160**, 404-408
  - 31) Chowder, I., Hammel, H. T., Eisenman, J., Abrams, R. M. & McCann, S. M. (1966) A comparison of the effects of environmental and preoptic heating and pyrogen on plasma cortisol levels. Am. J. Physiol. **210**, 606-610
  - 32) Cooper, K. E. (1987) The neurobiology of fever: Thoughts on recent developments. Ann. Rev. Neurosci., **10**, 297-324
  - 33) Cooper, K. E., Cranston, W. I. & Honour, A. J. (1967) Observation on the site and mode of action of pyrogens in the rabbit brain. J. Physiol. **191**, 325-337
  - 34) Covert, J. B. & Reynolds, W. W. (1977) Survival

- value of fever in fish. *Nature* **267**, 43-45
- 35) Davatelis, G., Wolpe, S. D., Sherry, B., Dayer, J. -M., Chicheston, F. & Cerami, A. (1989) Macrophage inflammatory protein-1: a prostaglandin independent endogenous pyrogen. *Science* **243**, 1066-1068
  - 36) Davis, J. M. & Gallin, J. I. (1981) The neutrophil. In: *Cellular Functions in Immunity and Inflammation*. eds. Oppenheim, J. J., Rosenstreich, D. L. and Potter, M., pp. 77-102, Elsevier, New York.
  - 37) Deakins, D. E. (1980) Helminth diagnosis and treatment in captive reptiles. In: *Reproductive biology and diseases of captive reptiles*. Soc Stud amphibians and reptiles. eds. Murphy, J. B. and Collins, J. T. pp. 249-253, Lawrence, Kansas.
  - 38) Dinarello, C. A. (1989) Was the original endogenous pyrogen Interleukin-1? In: *Interleukin-1, inflammation and disease*. eds. Bomford, R. & Henderson, B. pp. 17-28, Elsevier, Oxford.
  - 39) Dinarello, C. A., Bernheim, H. A., Duff, G. S., Le, H. V., Nagabhushan, T. L., Hamilton, N. C. & Coceani, F. (1984) Mechanism of fever induced by recombinant human interferon. *J. Clin. Invest.* **74**, 906-913
  - 40) Dinarello, C. A., Cannon, J. G., Wolff, S. M., Bernheim, H. A., Beutler, B. A., Cerami, A., Figari, I. S., Palladino, M. A. Jr. & O'Connor, J. V. (1986) Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. *J. Exp. Med.* **163**, 1433-1450
  - 41) Dower, S. K., Kronheim, S. R., March, C. J., Conlon, P. J., Hopp, T. P., Gillis, S. & Urdal, D. L. (1985) Detection and characterization of high affinity plasma membrane receptors for human interleukin 1. *J. Exp. Med.* **162**, 501-515
  - 42) Downing, J. F., Taylor, M. W., Wie, K. M. & Elizondo, R. S. (1987) In vivo hyperthermia enhances plasma antiviral activity and stimulates peripheral lymphocytes for increased synthesis of interferon  $\gamma$ . *J. Interferon Res.* **7**, 185-193
  - 43) Duff, G. W. & Durum, S. K. (1982) Fever and immunoregulation: hyperthermia, interleukin 1 and 2, and T-cell proliferation. *Yale J. Biol. Med.* **55**, 437-442
  - 44) Eisenberg, S. P., Evans, R. J., Arend, W. P., Verderber, E., Brewer, M. T., Hannum, C. H. & Thompson, R. C. (1990) Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature*, **343**, 341-346
  - 45) Eisenman, J. S. (1982) Electrophysiology of the anterior hypothalamus: Thermoregulation and fever. In: *Pyretics and antipyretics*. ed. Milton, A. S., pp. 187-218, Springer-Verlag, Berlin.
  - 46) Ernst, P. (1890) Die Fruhjahrenseuche der Frosche und ihre Abhangigkeit von Temperature einflussen. *Beitr. Z. Pathol. Anat. W Z Allg. Path.* **8**, 203-220
  - 47) Farrar, W. L., Kilian, P. L., Ruff, M. R., Hill, J. M. & Pert, C. B. (1987) Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain. *J. Immunol.* **139**, 459-466
  - 48) Fedberg, W. & Scott, G. M. (1984) Interferon fever in cats (Abstract). *J. Physiol.* **355**, 28 p.
  - 49) Feng, J. D., Dao, T. & Lipton, J. M. (1987) Effects of preoptic microinjections of  $\alpha$ -MSH on fever and normal temperature control in rabbits. *Brain Res. Bull.* **18**, 473-477
  - 50) Furutani, Y., Notabe, M., Yamagishi, J. -I., Nomura, H., Ohue, M., Furuta, R., Fukui, T., Yamada, M. & Nakamura, S. (1985) Cloning and characterization of the cDNA for human and rabbit interleukin-1 precursor. *Nucleic acids. Res.* **13**, 5869-5882
  - 51) Garibaldi, J. A. (1972) Influence of temperature on the biosynthesis of iron transport compounds by *Salmonella typhimurium*. *J. Bacteriol.* **110**, 262-265
  - 52) Gauldie, J., Lamontage, L. & Stadnyk, A. (1985) The acute-phase response in infectious disease. *Surv. Syn. Pathol. Res.* **4**, 126-151
  - 53) Grieger, T. S. & Kluger, M. J. (1978) Fever and Survival: the role of serum iron. *J. Physiol.* **279**, 187-196
  - 54) Heron, I. & Berg, K. (1978) The actions of interferon are potentiated at elevated temperature. *Nature* **274**, 508-510
  - 55) Hoefs, J., Sapico, F. L., Canawati, H. N. & Montgomerie, J. Z. (1980) The relationship of white blood cell (WBC) and pyrogenic response to survival in spontaneous bacterial peritonitis (SBP). *Gastroenterology* **78**, 1308
  - 56) Hooper, C. (1990) The high stakes battle for blockers of interleukin-1. *J. NIH Res.* **2**, 49-53
  - 57) Hori, T. (1991) An update on thermosensitive neurons in the brain: From cellular biology to thermal and non-thermal homeostatic functions. *Jpn. J. Physiol.* **41**, 1-22
  - 58) Hussein, R. H., Sweet, C., Collie, M. H. & Smith, H. (1982) Elevation of nasal viral levels by suppression of fever in ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *J. Infect. Dis.* **145**, 520-524
  - 59) Jampel, H. D., Duff, G. W., Gershon, R. K., Atkins, E. & Durum, S. K. (1983) Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response.

- J. Exp. Med. **157**, 1229-1238
- 60) Johannsen, L., Wecke, J., Obal, F. Jr. & Krueger, J. M. (1991) Macrophages produce somnogenic and pyrogenic muramyl peptides during digestion of staphylococci. *Am. J. Physiol.* **260**, R126-R133
- 61) Johannsen, K. S., Berger, E. M. & Repine, J. E. (1983) Effect of temperature on polymorphonuclear leukocyte function. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. C Immunol.* **91**, 355-359
- 62) Jolles, P. A. (1976) A possible physiological function of lysozyme. *Biomedicine.* **25**, 275-276
- 63) Kanayama, Y. T., Kim, T., Inariba, H., Negoro, N., Okamura, M., Takeda, T. & Inoue, T. (1989) Possible involvement of interferon alfa in the pathogenesis of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **48**, 861-863
- 64) Katsuura, G. & Arimura, A. (1988) Interleukin-1 beta messenger of the immune signal to the neuroendocrine in the pituitary of the rat. *Endocrinology* **122**, Suppl. 132
- 65) Katsuura, G., Gottschall, P. E., Dahl, R. R. & Arimura, A. (1989) Interleukin-1 beta increases prostaglandin E<sub>2</sub> in rat astrocyte culture: modulatory effect of neuropeptides. *Endocrinology* **124**, 3125-3127
- 66) Kawasaki, H., Moriyama, M., Ohtani, Y., Naitoh, M., Tanaka, A. & Nariuchi, H. (1989) Analysis of endotoxin fever in rabbits by using a monoclonal antibody to tumor necrosis factor (cachectin). *Infec. Immun.* **57**, 3131-3135
- 67) Kluger, M. C. (1991) Fever: Role of pyrogen and cryogen. *Physiol. Rev.* **71**, 93-127
- 68) Kluger, M. J. (1991) Fever: Role of pyrogen and cryogen. *Physiol. Rev.* **71**, 93-127
- 69) Kluger, M. J. & Rothenburg, B. A. (1979) Fever and reduced iron: their interaction as a host defence response to bacterial infection. *Science* **188**, 166-168
- 70) Kluger, M. J., Ringler, D. H. & Anver, M. R. (1975) Fever and survival. *Science* **188**, 166-168
- 71) Kobayashi, Y., Matsushima, K. & Oppenheim, J. J. (1989) Differential gene expression, synthesis, processing and release of interleukin-1  $\alpha$  and interleukin-1  $\beta$ . In: *Interleukin-1, inflammation and disease*, eds. Bomford, R. and Henderson, B. pp. 47-62, Elsevier, New York.
- 72) Kochan, I. (1977) Role of siderophores in nutritional immunity and bacterial parasitism. In: *Microorganisms and minerals*, ed. Weinberg, E. D. pp. 251-288, Dekcker, New York.
- 73) Krueger, J. M., Pappenheimer, J. R. & Karnovsky, M. L. (1982) The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. *J. Biol. Chem.* **257**, 1664-1669
- 74) Krueger, J. M., Walter, J., Dinarello, C. A., Wolff, S. M. & Chedid, L. (1984) Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am. J. Physiol.* **246**, 994-999
- 75) Krueger, J. M., Walter, J., Karnovsky, M. L., Chedid, L., Choay, J. P., Lefrancier, P. & Lederer, E. (1984) Muramyl peptides-variation of somnogenic activity with structure. *J. Exp. Med.* **159**, 68-76
- 76) Lee, S. W., Tsou, A. P., Chan, H., Thomas, J., Petrie, K., Engui, E. M. & Allison, A. C. (1988) Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin-1  $\beta$  gene and decrease the stability of interleukin-1  $\beta$  mRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 1204-1208
- 77) Lemay, D. R., Lemay, L. G., Kluger, M. J. & D'Alecy, L. G. (1990) Plasma profiles of IL-6 and TNF with fever-inducing doses of lipopolysaccharide in dogs. *Am. J. Physiol.* **259**, R126-R132
- 78) Lemay, L. G., Otterness, I., Vander, A. J. & Kluger, M. J. (1990) In vivo evidence of fever-inducing doses of LPS is mediated by IL-1  $\beta$ . *Cytokine* **2**, 199-204
- 79) Lemay, L. G., Vander, A. J. & Kluger, M. J. (1990) The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiol. Behav.* **47**, 957-961
- 80) Lewis, C., Mazzei, G. & Shaw, A. (1990) Monoclonal antibodies reacting with the interleukin 1 receptor define a multi-molecular complex. *Eur. J. Immunol.* **20**, 207-213
- 81) Liao, Z., Grimshaw, R. S. & Rosenstreich, D. L. (1984) Identification of a specific interleukin 1 inhibitor in urine of febrile patients. *J. Exp. Med.* **159**, 126-136
- 82) Lipton, J. M. (1985) Antagonism of IL-1 fever by the neuropeptide  $\alpha$ -MSH. In: *Physiologic, metabolic and immunologic actions of interleukin-1*, eds. Kluger, M. J., Oppenheim, J. J., Powanda, M. J., pp. 121-132, Liss., New York.
- 83) Long, N. C., Kunkel, S. L., Vander, A. J. & Kluger, M. J. (1990) Antiserum against TNF enhances LPS fever in the rat. *Am. J. Physiol.* **258**, R332-R337
- 84) Long, N. C., Otterness, I., Kunkel, S. L., Vander, A. J. & Kluger, M. J. (1990) The roles of interleukin-1  $\beta$  and tumor necrosis factor in lipopolysaccharide fever in rats. *Am. J. Physiol.* **259**, R724-R728
- 85) Louis, C., Jourdan, M. & Cabanac, M. (1986) Behavioural fever and therapy in the orthoptera *Gryllus bimaculatus* during infection by an

- intracellular pathogenic procaryote *Rickettsiella grylli*. Am. J. Physiol. **250**, R991-R995
- 86) Lowenthal, J. W. & MacDonald, R. (1986) Binding and internalization of interleukin 1 by T cells. J. Exp. Med. **164**, 1060-1074
- 87) Marck, R. & Lemaire, I. (1985) Leukotriens augment interleukin 1 production by human monocytes. J. Immunol. **135**, 3958-3961
- 88) Martin, S. M., Malkinson, T. J., Veale, W. L. & Pittman, Q. J. (1990) Depletion of brain  $\alpha$ -MSH alters prostaglandin and interleukin fever in rats. Brain Res. **526**, 351-354
- 89) McCarthy, D. O., Kluger, M. J. & Vander, A. J. (1986) Effect of centrally administered interleukin-1 and endotoxin on food intake of fasted rats. Physiol. Behav. **36**, 745-749
- 90) Mealy, U., Robinson, B. G., Majzoub, J. A. & Wilmore, D. W. (1990) Progress in Leukocyte-biology, **108**, 225-230
- 91) Michie, H. R., Mangoue, K. R., Spriggs, D. R., Revhaug, A., O'Dwyer, S., Dinarello, C. A., Cerami, A., Wolff, S. M. & Wilmore, D. W. (1988) Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N. Engl. J. Med. **318**, 1481-1486
- 92) Milton, A. S. (1989) Endogenous pyrogen initiates fever by a peripheral and not a central action. In: Thermal Physiology 1989 ed. Mercer, J. B. pp.377-383, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 93) Milton, A. S. & Wendtlandt, S. (1971) Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits. J. Physiol. **218**, 325-336
- 94) Mitchell, R. H. & Kampschmidt, R. F. (1985) Leukocytic endogenous mediator in nonspecific host defenses. In: The reticuloendothelial system, A comprehensive treatise 7 B, eds. Richard S. M. and Filkin, J. P., pp.169-186, Plenum Press, New York.
- 95) Morimoto, A. & Murakami, N. (1985) [ $^{14}$ C] deoxyglucose incorporation into rat brain regions during hypothalamic or peripheral thermal stimulation. Am. J. Physiol. **248**, R84-R92
- 96) Morimoto, A., Murakami, N. & Watanabe, T. (1988) Effect of prostaglandin  $E_2$  on thermoresponsive neurones in the preoptic and ventromedial hypothalamic regions of rats. J. Physiol. **405**, 713-725
- 97) Morimoto, A., Murakami, N. & Watanabe, T. (1988) Is the central arachidonic acid cascade system involved in the development of acute-phase response in rabbits? J. Physiol. **397**, 281-289
- 98) Morimoto, A., Murakami, N., Nakamori, T. & Watanabe, T. (1988) Multiple control of fever production in the central nervous system of rabbits. J. Physiol. **397**, 269-280
- 99) Morimoto, A., Murakami, N., Nakamori, T., Sakata, Y. & Watanabe, T. (1989) Brain regions involved in the development of acute phase responses accompanying fever in rabbits. J. Physiol. **416**, 645-657
- 100) Morimoto, A., Murakami, N., Ono, T. & Watanabe, T. (1987) Fever and acute phase response induced in rabbits by human recombinant interferon- $\gamma$ . J. Physiol. **391**, 209-218
- 101) Morimoto, A., Murakami, N., Sakata, Y., Watanabe, T. & Yamaguchi, K. (1990) Functional and structural differences in febrile mechanism between rabbits and rats. J. Physiol. **427**, 227-239
- 102) Morimoto, A., Murakami, N., Takada, M., Teshirogi, S. & Watanabe, T. (1987) Fever and the acute phase response induced in rabbits by human recombinant interferon- $\gamma$ . J. Physiol. **391**, 209-218
- 103) Morimoto, A., Nakamori, T., Ono, T., Watanabe, T., Sakai, Y. & Murakami, N. (1986) Changes in [ $^{14}$ C] deoxyglucose incorporation into rat brain regions during heat-seeking behavior in the cold environment. Physiol. Behav. **38**, 275-282
- 104) Morimoto, A., Nakamori, T., Watanabe, T., Sakata, Y. & Murakami, N. (1988) Pattern differences in experimental fevers induced by endotoxin, endogenous pyrogen and prostaglandins. Am. J. Physiol. **254**, R633-R640
- 105) Morimoto, A., Ono, T., Watanabe, T. & Murakami, N. (1986) Activation of brain regions of rats during fever. Brain Res. **381**, 100-105
- 106) Morimoto, A., Sakata, Y., Watanabe, T. & Murakami, N. (1989) Characteristics of fever and acute-phase response induced in rabbits by IL-1 and TNF. Am. J. Physiol. **256**, R35-R41
- 107) 村上 亨 (1988) 発熱と生体防御. pp.179-184, 日本医事新報社, 東京
- 108) Murakami, N. & Morimoto, A. (1982) Metabolic mapping of the rat brain involved in thermoregulatory responses using the [ $^{14}$ C] 2-deoxyglucose technique. Brain Res. **246**, 137-140
- 109) Murakami, N., Sakata, Y. & Watanabe, T. (1990) Central action sites of interleukin-1 $\beta$  for inducing fever in rabbits. J. Physiol. **428**, 299-312
- 110) Murphy, P. A., Simon, P. L. & Willoughby, W. F. (1980) Endogenous pyrogen made by rabbit peritoneal exudate cells are identical with lymphocyte-activating factors made by rabbit alveolar macrophages. J. Immunol. **124**, 2498-

- 2501
- 111) Nahas, G. G., Tannieres, M. L. & Lennon, J. F. (1971) Direct measurement of leukocyte motility : effects of pH and temperature. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **138**, 350-352
- 112) Olney, J. W. (1969) Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, **164**, 719-721
- 113) Ono, T., Morimoto, A., Watanabe, T. & Murakami, N. (1987) Effects of endogenous pyrogen and prostaglandin E<sub>2</sub> on hypothalamic neurons in guinea pig brain slice. *J. Appl. Physiol.* **63**, 175-180
- 114) Oomura, Y., Plata-Salaman, C. R., Nemoto, S., Nijijima, A. & Matsumoto, I. (1987) 2-Buten-4-olide, tumor necrosis factor and interleukin-1  $\beta$  acting as feeding suppressants. *Soc. Neurosci. Abstr.* **13**, 464
- 115) Opp, M. R. & Krueger, J. M. (1991) Interleukin 1-receptor antagonist blocks interleukin 1-induced sleep and fever. *Am. J. Physiol.* **260**, R 453-R 457
- 116) Opp, M. R., Obal, F. Jr. & Krueger, J. M. (1988) Effects of  $\alpha$ -MSH on sleep, behavior, and brain temperature : Interactions with IL-1. *Am. J. Physiol.* **255**, R914-R922
- 117) Oppenheim, J. J., Kovacs, E. J., Matsushima, K. & Durum, S. K. (1986) There is more than one interleukin 1. *Immunol. Today*, **7**
- 118) Oss, C. J. Van, Absolom, D. R., Moore, L. L., Park, B. H. & Humbert, J. R. (1980) Effect of temperature on chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O<sub>2</sub> consumption of human polymorphonuclear leukocytes. *J. Reticuloendothel. Soc.* **27**, 561-565
- 119) Ramadori, G., Sipe, J. D., Dinarello, C. A., Mizel, S. B. & Colten, H. R. (1985) Pretranslational modulation of acute-phase hepatic protein synthesis by murine recombinant interleukin-1 and purified human IL-1. *J. Exp. Med.* **162**, 930-942
- 120) Reinke, R. & Feigelson, P. (1985) Rat  $\alpha_1$ -acidglycoprotein. Gene sequence and regulation by glucocorticoids in transfected L-cells. *J. Biol. Chem.* **260**, 4397-4403
- 121) Rettori, V., Jurcovicova, J. & McCann, S. M. (1987) Central action of interleukin-1 in altering the release of TSH, growth hormone, and prolactin in the male rat. *J. Neurosci. Res.* **18**, 179-183
- 122) Rivier, C. (1988) Symposium : Interleukin-1 : Immune and neural modulator. *Soc. Neurosci. Abstr.* **14**, 1
- 123) Rothwell, N. J. (1989) CRF is involved in the pyrogenic and thermogenic effects of interleukin-1  $\beta$  in the rat. *Am. J. Physiol.* **266**, E 111-E 115
- 124) Sakata, Y., Morimoto, A., Watanabe, T. & Murakami, N. (1990) Response of thermoresponsive neurons of rat's hypothalamus during intracarotid infusion of prostaglandin E<sub>2</sub>. *Brain Res. Bull.* **24**, 529-532
- 125) Sapolsky, C., Rivier, C., Yamamoto, G., Plotsky, R. & Vale, W. (1987) Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin releasing factor. *Science* **238**, 522-524
- 126) Scales, W. E. & Kluger, M. J. (1987) Effect of antipyretic drugs on circadian rhythm in body temperature of rats. *Am. J. Physiol.* **253**, R 306-R 313
- 127) Schleifer, K. H. & Kandler, O. (1972) Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *Bacteriol. Rev.* **36**, 407-477
- 128) Scott, G. M., Secher, D. S., Flowers, D., Bate, J., Cantell, K. & Tyrrell, P. A. J. (1981) Toxicity of interferon. *Br. Med. J.* **282**, 1345-1348
- 129) Seckinger, P., Lowenthal, J. W., Williamson, K., Dayer, J. M. & MacDonald, H. R. (1987) A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J. Immunol.* **139**, 1546-1549
- 130) Sherry, B. & Cerami, A. (1988) Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J. Cell Biol.* **107**, 1269-1277
- 131) Shibata, M., Blatteis, C. M., Krueger, J. M., Obal, F. Jr. & Opp, M. (1989) Pyrogenic, inflammatory, and somnogenic responses to cytokines is : Differential modes of action. In : *Thermoregulation : Research and clinical applications*. eds. Lomax, P. and Schonbaum, E. pp. 69-73, Karger, Basel.
- 132) Singer, R. C., Harker, C. T., Vander, A. J. & Kluger, M. J. (1986) Hyperthermia induced by open-field stress is blocked by salicylate. *Physiol. Behav.* **6**, 1179-1182
- 133) Sternberg, E. M. (1989) Monokines, lymphokines and the brain. In : *The year in Immunology 1988*, vol. 5, eds. Cruse, J. M. and Lewis, J. W. pp. 205-217, Karger, Basel.
- 134) Stitt, J. T. (1985) Evidence for the involvement of the organum vasculosum laminae terminalis in the febrile response of rabbits and rats. *J. Physiol.* **368**, 501-511
- 135) 高瀬良孝 (1984) ラットの発熱発現に関与する神経機構について. *山口医学*, **33**, 121-135
- 136) Uehara, A., Gillis, S. & Arimura, A. (1987) Effects of interleukin-1 on hormone release from normal rat pituitary cells in primary culture. *Neuroendocrinology* **45**, 343-347

- 137) Vaughn, L. K., Veale, W. L. & Cooper, K. E. (1980) Antipyresis : its effect on mortality rate of bacterially infected rabbits. *Brain Res. Bull.*, **59**, 426-428
- 138) Vermeulen, M. W. & Gray, G. R. (1984) Proceeding of *Bacillus subtilis* peptidoglycan by a mouse macrophage cell line. *Infect. Immun.* **58**, 197-204
- 139) Wada, M., Morimoto, A., Watanabe, T., Sakata, Y. & Murakami, N. (1990) Effects of physical training on febrile and acute-phase responses induced in rats by bacterial endotoxin or interleukin-1. *J. Physiol.* **430**, 595-603
- 140) Walter, J., Krueger, J. M., Meyers, P. & Dinarello, C. A. (1984) Interleukin-1-induced slow wave sleep and fever : Separation of responses. *Soc. Neurosci. Abstr.* **10**, 147
- 141) Watanabe, T., Morimoto, A. & Murakami, N. (1987) Effect of PGE<sub>2</sub> on preoptic and anterior hypothalamic neurons using brain slice preparation. *J. Appl. Physiol.* **63**, 918-922
- 142) Watanabe, T., Morimoto, A. & Murakami, N. (1991) Threshold dose of interleukin-1 $\beta$  for induction of ACTH response is higher than that of febrile response. *Pflugers. Arch.* **419**, 629-631
- 143) Watanabe, T., Morimoto, A., Sakata, Y. & Murakami, N. (1989) ACTH response induced by interleukin-1 is mediated by CRF secretion stimulated by hypothalamic PGE. *Experientia* **46**, 481-484
- 144) Watanabe, T., Morimoto, A., Sakata, Y., Wada, M. & Murakami, N. (1991) The effect of chronic exercise on the pituitary-adrenocortical response in conscious rats. *J. Physiol.* **439**, 691-699
- 145) Weinberg, E. D. (1978) Iron and infection. *Microbiol. Rev.* **42**, 45-66
- 146) Weinstein, M. P., Lannini, P. B., Stratton, C. W. & Eickhoff, T. C. (1978) A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am. J. Med.* **64**, 592-598
- 147) Yerushalmi, A., Tovey, M. & Gresser, I. (1982) Antitumor effect of combined interferon and hyperthermia in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **169**, 413-415
- 148) Zimmer, J. A. & Lipton, J. M. (1981) Central and peripheral injections of ACTH(1-24) reduce fever in adrenalectomized rabbits. *Peptides* **2**, 413-417

## 第 42 回 西 日 本 生 理 学 会

日 時：平成 3 年 11 月 1 日(金)・2 日(土)

場 所：福岡大学医学部

当番幹事：今永 一成

河田 溥

\*は非会員を示す

### A 1. 酸素吸入時の脳組織炭酸ガス分圧について

今田育秀, \*合志清隆, \*上村彦彦 (産業医大, 高気圧治療部)

我々は既に, ヒトにおいて炭酸ガス分圧 ( $PCO_2$ ) を経皮的に測定することによって, 高気圧酸素治療時に動脈  $PCO_2$  が低下する事を報告した. 組織  $PCO_2$  が上昇する事により過換気が引き起こされ, 動脈  $PCO_2$  が低下するものと考えられた. 人工呼吸器を使用して治療するケースもあるために, 動脈  $PCO_2$  をどの程度に調節する必要があるのか, 重要な問題となる. 本実験ではネコを用いて, 常圧下 100% 酸素吸入時の脳, 及び動脈  $PCO_2$  を連続測定して, 酸素分圧の炭酸ガス分圧に及ぼす影響について観察した. 又, 脳温, 動脈温も連続測定した.

ケタミン麻酔, 自発呼吸下の動脈  $PCO_2$  は 8 匹の平均が 37.8 mmHg, 脳  $PCO_2$  は 63.1 mmHg であった. 30分100%酸素を吸入させた最終脳  $PCO_2$  は 3.4mmHg 上昇し, 動脈  $PCO_2$  の 2.6 mmHg 低下を伴い, 両者の差が 25.3 mmHg から 31.3 mmHg と有意に拡大した. 常圧下の 100% 酸素吸入で脳  $PCO_2$  が上昇する事が示された. 又, ネコのように carotid rete の発達した動物では, ヒトと異なり脳温は動脈温より低く, しかも呼吸の変化による変動が大きいため, 脳血流量変化を捉えるには適さない事が明らかになった. 今後, 高圧下での測定を確立させ, 酸素分圧との関係をより明らかにしたいと考える.

### A 2. ヒト $HbO_2$ の結合酸素による酸化反応性

菅原芳明 (県立広島女子大, 生活科学, 生理)

血液中のヘモグロビン分子 (Hb) は分子状酸素 ( $O_2$ ) を可逆的に結合するが, その結果生成した酸素結合型のオキシヘモグロビン ( $HbO_2$ ) は安定ではなく, 結合した当の酸素自身によって絶えず活性中心の二価 Fe が酸化される危険性にさらされている. それ故,  $O_2$  キャリアーとしての Hb の機能を理解するためには, このような  $HbO_2$  の安定性のメカニズムを解明する必要がある.

ヒト  $HbO_2$  の結合酸素による酸化反応性の研究は Mansouri & Winterhalter (1973) の報告があるが, それ以後新しい知見を加える事なく現在に至っている. そこで, 今回の報告を追試した所, (1)酸性領域 (pH 5.0~8.0) で観測される一次反応プロット上で二相性を持つという反応の特色は, アルカリ側 (pH 8.0~11.0) では二相性が消失し一相性になることや, (2)パラ安息香酸第二水銀 (PCMB) 用いて単離精製した  $\alpha$  鎖や  $\beta$  鎖単独での酸化反応性は 4 量体  $HbO_2$  の反応速度に比べ 5~200 倍も遅く, また  $HbO_2$  の反応速度とは各々異なる pH 依存性を示すなどの新しい知見を得た. しかしながら, これまでに得られたデータだけでは,  $HbO_2$  の酸化反応性を十分には説明出来ないことも分かった.

### A 3. IgE 定量法としての PCA 反応, ELISA 法の比較

花城和彦, \*関 紀夫, 中村真理子, 小杉忠誠 (琉球大, 医, 第一生理)

【緒言】 ラットの IgE 定量法として従来より PCA 反応が用いられている. しかしながら, PCA 反応は一種のバイオアッセイであり, 多くの検討余地が残されている. そこで, ELISA 法による IgE 定量法を確立し, PCA 反応との比較検討を行った. 本研究では血清蛋白, 特に albumin が PCA 反応と ELISA 法とに及ぼす影響について比較検討した.

【方法】 PCA 反応は Tada 等の方法に従った. ELISA は間接法にて行った. Brown Norway rat IgE の部分精製は, DNP-Ascaris にて感作後, 血清の 50% 飽和硫酸沈澱, DEAE-Sephacel イオン交換クロマトグラフィー, Sephadex G-150 を用いたゲル濾過にて行った. ラット albumin は, 75% 飽和硫酸沈澱, DEAE-Sephacel イオン交換クロマトグラフィーにて精製した.

【結果】 PCA 反応による定量では, albumin の影響はみられなかった. しかしながら, ELISA 法による定量では, albumin 濃度が 1 mg/ml 以上で統計学的

有意差をもって IgE 定量値を低下させた。

【考察】 ELISA 法を用いる場合には、血清蛋白、とくに albumin の影響を考慮する必要がある。従って、血清を 2 万倍から 5 万倍希釈して ELISA 法を行うことが有用であることが明らかとなった。

#### A 4. ラットにおける化学伝達物質及び抗原吸入による呼吸抵抗の増強

玉城 昇, 齋藤 滋, 中村真理子, 小杉忠誠 (琉球大, 医, 第一生理)

【緒言】 Wistar 系ラットと Brown Norway 系ラットの気道における化学伝達物質及び抗原への感受性を呼吸抵抗の面から検討した。

【方法】 ①呼吸機能の測定法: Oscillation 法にて呼吸抵抗値を, Stotland-Share's の方法にて気道抵抗値を測定した。②薬物の投与方法: 静注及びネブライザーにて投与した。③感作ラットの作製: DNBS-As を抗原として Tada 等の方法に準じて行った。

【結果】 ①静注による呼吸抵抗値あるいは気道抵抗値が 2 倍になるアセチルコリン最少量は, Oscillation 法では 108.8  $\mu$ g, Stotland-Share's の方法では 27.2  $\mu$ g であった。②ネブライザーでの投与による呼吸抵抗値が, 生理的食塩水に比べて 2 倍以上になったアセチルコリンの最小濃度は, Wistar 系, Brown Norway 系共に 25 mg/ml であった。一方, ヒスタミンのネブライザーによる呼吸抵抗値が, 対照に比して 2 倍以上となる濃度は, Wistar 系ラットにおいて 200 mg/rat であった。③感作ラットにおける抗原チャレンジ後の呼吸抵抗値が対照に比して 2 倍以上となったのは Brown Norway 系であった。

【考察】 喘息モデル作製のための実験動物として Wistar 系よりも Brown Norway 系が適切であると思われる。

#### A 5. 圧受容器除神経と交感神経の軽日変化

中村 正, 林田嘉朗 (産業医大, 応用生理学)

循環調節における圧受容器の関与を調べるためには, Sino-aortic denervation (SAD) が重要な手技である。しかし, SAD 直後の急性期と, SAD 後一週間以上経過した慢性期とでは自律神経系を中心とした心血管系の状態およびその反応性が異なることが報告されている。そこで今回はラットにおいて, 交感神経系が SAD 後どのように変化しているかを調べるために, 血中ノルエピネフリン濃度 (NE) の経日変化を観察し

た。また急性期の変化については, 腎交感神経活動 (RSNA) の量的変化も調べた。

ウレタン-クロラロス麻酔下では SAD 直後には SAD 前と比べて RSNA は 2.5 倍, NE は 2.1 倍に増加し, 両者の変化はよく相関した。ベントバルビタール麻酔下で動脈カテーテルを大腿動脈に留置後, 手術の 6 時間後の覚醒状態から一週間後までの NE の変化は, 圧受容器の正常なラットでは変化がなかったが, カテーテル挿入直後に SAD を施したラットでは, NE は術後 2 日目までは著明に高値を示し, 3 日目からは, 正常のラットと差のないレベルに低下した。以上のことより, 交感神経系は SAD 後 2 日間は著明に亢進しているが, 3 日目からは圧受容器からの求心情報がなくともかかわらず亢進していないことが示唆された。

#### A 6. 圧受容器反射の急性リセットは圧受容器の適応現象で説明されるか?

三木健寿, 林田嘉朗\*, 白木啓三 (産業医大, 第二生理・応用生理\*)

【目的】 動脈圧の持続的上昇は圧受容器反射を急性に修飾することが知られているがその機構は不明である。動脈圧上昇時の頸動脈洞神経活動を連続的に記録し, 圧受容器反射の急性リセットが圧受容器の適応現象で説明できるか否かを検討した。

【方法】 イヌ (n=10) の頸動脈洞神経に電極を装着後, コンピュータ制御の血液バイパス回路を用い, 頸動脈圧を, 脈圧一定の条件下で 30~35 mmHg, 20 分および 120 分上昇させた。また, 頸動脈圧上昇前, 中, 後に頸動脈圧と洞神経活動の関係をプロットし圧受容器のゲインを求めた。

【結果・考察】 頸動脈圧のステップ上昇に対し, 頸動脈洞神経活動は一過性上昇するが数秒以内に定常状態に達した。その後, 20 分および 90 分の持続した頸動脈圧上昇中に洞神経活動は有意な適応現象を示さなかった。また, 圧受容器特性を示すゲインは, 対照期に  $-0.037 \pm 0.002$ , 90 分の圧上昇後に  $-0.039 \pm 0.003$  (1/mmHg) であり, 変化しなかった。以上より, イヌでは動脈圧上昇時の圧受容器反射の修飾は中枢性に生じていると推察される。

#### A 7. アマ(フナド)の日常潜水作業時における心拍数の変化

白木啓三, 毛利元彦\* (産業医大, 第二生理・海洋科)

学技術センター\*)

息こらえ (breath-holding) 時に徐脈が起きるといふ事はよく知られているが、アマの日常潜水作業時にもこの現象が起きるか否かについては報告がない。全く制限を受けずに日常の息こらえ潜水 (breath hold diving) に従事している男子フナドの心拍数の変化を知る目的で、自動潜水記録計を用いて R-R 間隔、体温、水温、及び潜水深度を連続測定した。プール内で顔を水から出した状態でも顔を水に漬けた状態でも全てのフナドではほぼ同程度の徐脈反応が見られた。しかし日常潜水作業中の心拍数の反応パターンは3つのタイプに別れた。タイプ1は潜水直前の深呼吸に伴う心拍数の増加の後、潜水によって典型的な徐脈を示した。タイプ2は潜水直前の心拍数の増加の後潜水中に心拍数は減少したが、そのレベルは安静時の心拍数以下にはならなかった。タイプ3は潜水直前及び潜水中の心拍数には変化が起きなかった。こられの何れのタイプでも浮上時には安静時の心拍数より増加した。この様な反応パターンは同一個人では一貫性があり、運動の有無に無関係であった。実際の潜水活動時と実験条件下での息こらえに対する心拍数の反応との間の不一致の原因については不明であるが体位や息こらえのやり方の差が心拍数の反応を修飾している可能性がある。

#### A 8. 心拍調節のセットポイントと生活動態

緒方道彦 (九大, 健康科学センター)

九大健康科学センターでは、日本・ネパールの各地域において都会・農村・山村など、生活環境や職業を異にする健康者を対象とする総合的研究調査を行い、その一環として、ハートコーダーによる日常生活中心電図24時間記録を集積してきた。このデータは本来の循環機能の診断に加えて、個人の日常生活動態を克明に記録するものである。この視点からの解析を進めるに際して、心拍ヒストグラムが多峰性であり、一般には三つの正規分布の合成である三峰性分布として比較検討出来ることが明らかになった。基本的なモードは、①安静・休息状態(R)、②覚醒・生活状態(O)、③努力・活動状態(A)である。このうちRは横臥睡眠時であり、生理的には迷走神経緊張状態に対応し、心拍は徐脈側にセットされているものとして理解し得る。これに対して覚醒時には、交感神経緊張状態としてのセッティングの移動による心拍分布 (日常的な身体活動に対応、O) になる。さらに、ネパール山村住

民や日本のスポーツマンなどでは100拍以上のレベルに顕著な第三の分布Aが認められ、努力を要する活動状態に対応する高次の神経性調節としての心拍レベルのセッティングの存在を示唆している。心拍のROA各分布の配分比を求めることにより、特定個人の日常活動量の定量的診断が可能である。

#### A 9. 温熱負荷によるマクロファージ (RAW) の熱ショック蛋白質 (HSP 70) 誘導について

李 嘉明, 松本孝朗, 小坂光男 (長崎大, 熱帯医研, 環境生理)

macrophage が外因性物質 LPS の刺激によって IL-1 を分泌し、PGE<sub>2</sub> を介して発熱を引き起こすことは良く知られている。最近 Schmidt らは LPS による IL-1 生合成が heat shock によって抑制されることを報告している。このことを生体におきかえれば発熱や体温上昇が Mφ の IL-1 分泌を抑制するという negative feed back loop の存在を示唆している。今回、我々は発熱による Mφ の増殖能や LPS, TNF などの hsp 70 の gene expression regulation の関与を検索した結果：(1)温熱によって macrophage の増殖能が抑制された。また、IL-1β では抑制されなかったが、LPS では抑制された。(2)RAW Cells 及び U-937 cells において hsp 70 family の誘導を確認した。(3)IL-1β 及び LPS による hsp 70 family の誘導を RNA レベル及び蛋白レベルで証明した。

以上の結果、免疫反応の発端となる IL-1β によって、hsp 70 が誘導されるのを確認した意義が大きい。

#### A 10. ナキウサギ (Pika) の高地・寒冷適応能の解析

楊 果杰, 小坂光男, 松本孝朗, 李 嘉明, 土屋勝彦, 山内正毅 (長崎大, 熱帯医研, 環境生理)

ナキウサギ (Pika) は氷河時代を生きぬいた「生きた化石」と謂われ、高体温、高代謝率及び弱熱耐性の特性を持つ。今回 Afghan Pika の生存期間、発熱性、熱放散能などを検索し次の結果をえた。ナキウサギは室温 22℃、12時間明暗サイクルの環境下で繁殖飼育され、平均生存期間 (101羽) は56週で性差は認めなかった。ナキウサギに LPS (3.8 μg/kg) 及び IL-1α (2 μg/kg) を耳介静脈より静注すると、発熱を認めたが呼吸数の変化は体温上昇に対応せず呼吸運動調節が不備であると考えられる。ウサギの主な熱放散機構は浅速呼吸 (パンティング) 及び耳介皮膚からの放熱であるが

耳介皮膚面積と体表面積の比率はウサギ17%に対しナキウサギは7.2%で、有意に低値であった。25℃—33℃—37℃の段階加温によりウサギではパンティングが見られ、直腸温は40℃以下に保たれたが、ナキウサギではパンティングの誘導が困難であり、直腸温は急速に上昇し42℃を越えた。温熱性パンティングの不備及び耳介面積が小さいことがナキウサギの高体温、弱熱耐性に寄与していると考えられる。さらに左右心室重量比 (RVW/LVW) がウサギのそれに比して低値を示し、血液成分の特性から、ナキウサギは高地・寒冷順化および弱熱耐性動物モデルに適した動物であると考えられる。

#### A 11. ナキウサギ (pika) の弱熱耐性 —温熱性唾液分泌能の検討—

松本孝朗, 楊 果杰, 小坂光男, 山内正毅, 李 嘉明, 土屋勝彦 (長崎大, 熱帯医研, 環境生理)

我々はナキウサギの弱熱耐性の原因として, ①耳介/体表面積比が小さい, ②温熱性浅速呼吸 (パンティング) が乏しいことを明らかにしてきた。今回, ナキウサギの温熱性唾液分泌能を検討したので報告する。

【方法】 ナキウサギおよびラットをポリエチレン製の円筒型容器 (容積 5.6 l) に入れ, 容器内に置いたヒーターコイルにより加温し, 一侧の小孔より酸素20%窒素80%の混合ガスを 5 l/min にて流入させ, 他側より流出するガスの温度および相対湿度を測定し蒸泄量を求めた。

【結果】 26℃では, 体重当たりの蒸散量は両者に差を認めなかった。40℃で加温できた時間はナキウサギは約12分でラット (26分) の半分以下であったが, 直腸温の上昇は両者とも約2℃であった。ラットでは saliva spreading (SS) 行動が顕著に認められ蒸泄量は6.5倍に増加し, 顔, 前胸部, 腹部が濡れた。ナキウサギでは SS 行動が殆ど見られず, 蒸泄量の増加 (約3倍) は活動性の増加に一致しており, 体表面は全く濡れなかった。

【結語】 ナキウサギは温熱性唾液分泌を行なわないことを示した。ナキウサギは, 熱放散能が乏しいために, 弱熱耐性という特性を有すると考えられる。

#### A 12. アシル-CoA デヒドロゲナーゼの反応機構の共鳴ラマン分光法による研究

二科安三, 佐藤恭介, 志賀 潔 (熊本大, 医, 第一

生理)

中鎖アシル-CoA デヒドロゲナーゼの反応機構の解明をめざし, 基質類似物質アセトアセチル-CoA との複合体の構造を共鳴ラマン分光法により調べた。観測したラマンバンドの帰属を行う為に, 重原子置換した FAD で再構成した酵素と重原子置換したリガンドを用いた。632.8 nm 励起により酸化型フラビン由来のバンドとリガンド由来のバンドが観測された。これは複合体が酸化型酵素とアセトアセチル-CoA との電荷移動複合体であることを示すものである。1622 と 1483  $\text{cm}^{-1}$  に現われたリガンド由来のバンドは, 同位体効果からアセトアセチル-CoA のエノレート型の C(3)=O と C(1)-O<sup>-</sup> の領域にそれぞれ関係していることが判明した。従って, 結合したリガンドの C(1)=O の近くに正電荷や dipole など, 電子吸引基が存在し, 静電相互作用により C(1)-O<sup>-</sup> の構造を安定化しているものと考えられる。本酵素の反応機構として, C(2)-H のプロトンの引き抜きが重要である。上記の電子吸引基はおそらく octanoyl-CoA などの基質が結合したときにも作用し, C(2)-H の pK 値を低下させ, 触媒反応を促進するのに役立っているものと考えられる。

#### A 13. 電子伝達フラビン蛋白のアポ蛋白の陰イオンによる構造変化

佐藤恭介, 二科安三, 志賀 潔 (熊本大, 医, 第一生理)

電子伝達フラビン蛋白のアポ蛋白は, 二種の構造間の平衡で存在しており, その一方が FAD と結合する。二種のアポ蛋白を A\*, A で表すと, 反応式は,  $A^* \rightleftharpoons A$ ,  $A + \text{FAD} \rightleftharpoons \text{ホロ蛋白}$ , となる。FAD とアポ蛋白との結合を速度論的に解析する事により各反応の速度定数を求める事ができるが, 本研究では, まずこの方法を用いて  $A^* \rightleftharpoons A$  の平衡に対する塩の影響を調べた。その結果, 種々の陰イオンによって  $A^* \rightarrow A$  の変換が起こる事が明らかとなった。また, 分子ふるいクロマトグラフィにおいてアポ蛋白の溶出曲線が陰イオン濃度により変化したため, A\* と A の溶出挙動が区別された。すなわち, A\* よりも A の方が遅く溶出された。この事から A\* に比べて A の方がコンパクトな形をしている事が判明した。これらの陰イオンの効果は  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$  の順に強かった。すなわち弱く水和している陰イオンほどアポ蛋白をコンパクトにする効果が強い。一般に水和の弱い陰イオンほど正電荷との

静電的相互作用は弱いと考えられる。以上の事から、A\* は分子上の正電荷間の反発のために伸びた形をしていて、陰イオンがこの正電荷と相互作用する事により反発を弱め、コンパクトな形にしている可能性が示唆された。

#### A 14. 交感神経・平滑筋伝達に対するビタミンEの影響

脇田良彬, 米村健一\*(熊本大, 医, 第一生理・教育, 臨床医科学\*)

ビタミンEの作用として末梢循環の血行促進作用や降圧作用があることが知られているが、その作用機序については充分に明らかにされていない。今回その作用機序の解明のために交感神経から平滑筋への伝達に対する作用をラットの摘出精管標本を用いて検討した。ラットにはあらかじめビタミンE (dl- $\alpha$ -トコフェロール) を10日間で総量 1.5 g/kg・体重を経口投与し、対照の普通食群と比較検討した。精管は摘出後 30 ml のクレブス液に懸垂し、白金電極により経壁的に神経刺激を行い収縮反応を記録した。またノルアドレナリン (NA), KCl による収縮も記録した。ビタミンE投与精管では、神経刺激による収縮反応は対照に比し有意な低下がみられた。一方 KCl による収縮反応には有意な差はみられなかった。また NA では中程度の濃度では差はみられなかったが、高濃度では有意な増強がみられた。さらにビタミンE (100 mg/kg・体重/日) を40日間投与した標本でもこれ等とほぼ同様の結果が得られた。これ等の結果よりビタミンEは交感神経の終末において神経伝達に対して抑制作用をおよぼすと思われるが、この作用とビタミンEの有する血行促進作用や降圧作用との関連についてはさらに検討を要する。

#### A 15. ストレス性低カルシウム血症の発生は胃酸分泌促進系による胃酸分泌自体は関与しない

馬 静怡, 粟生修司, 堀 哲郎 (九大, 医, 第一生理)

前回我々は拘束ストレスによる低カルシウム血症の発生機序を検討し、胃の迷走神経活動高進によって起こることを明らかにした。今回の実験では、ストレス性低カルシウム血症の胃内機序を検討した。ウィスター系ラットおよびウィスターキングA雌ラットを用い、拘束ストレスとして背臥位伸展位で2時間、四肢を拘束した。ストレス負荷2時間後に心臓穿刺で血液

を採取し、カルシウムイオンレベルを測定し、ストレス負荷をしていない対照群にと比較した。ストレス負荷5時間前に胃前庭部や胃底部を切除しておく、2時間の拘束ストレスによる血漿イオン化カルシウム値の低下が消失した。胃底部の半切および小腸の部分切除では効果がなかった。また胃酸分泌系を抑制する処置のうち、ガストリン分泌を抑制するガラニンおよびヒスタミン H<sub>2</sub> 遮断剤のラニチジンはカルシウム低下を抑制した。ストレス中に、血中ガストリンレベルは、ストレス負荷60分後に有意に高値を示した。H<sup>+</sup>ポンプ阻害剤のオンブラゾールは、低カルシウム血症の発生を抑制しなかった。以上の結果はストレス性低カルシウム血症の発生は胃酸分泌促進系による胃酸自体は関与しないことを示唆する。

#### A 16. ストレスにより誘発される低カルシウム血症、情動反応および胃潰瘍の相互連関

粟生修司, 馬 静怡, 堀 哲郎 (九大, 医, 第一生理)

ストレス性低カルシウム血症の生理学的意義を検討するため、ストレス感受性の異なる6週齢のWistar Kyoto (WKY) 系およびWistar系雌ラットを用い、ストレスで誘発される低カルシウム血症の程度と情動反応性および胃潰瘍の重症度の関連性を調べた。各ラットの情動反応性は15分間の強制水泳試験で評価した。WKYラットは水面上で動かずに漂うだけのimmobilityの時間が有意に長く、一方、Wistarラットは四肢を激しく動かして水中より逃れようとするstrugglingの時間が有意に長かった。前者の反応は抑うつ反応として、また後者はcoping行動として評価される。1週間後、24時間の絶食状態で水浸拘束ストレスを20時間負荷し、ストレス負荷前後の血中イオン化カルシウムレベルと水浸拘束後の胃潰瘍の長さを測定した。WKYラットはWistarラットに比べ、より重篤な血中イオン化カルシウムレベルの低下と胃潰瘍を示した。重回帰分析により両系統とも胃潰瘍の重症度は情動反応性および低カルシウム血症の程度に依存していた。以上の結果は、拘束ストレスによる血中カルシウムの低下が抑うつ反応性とともに関与して密接に関連していることを示している。

#### A 17. 副甲状腺ホルモンの視床下部腹内側核ニューロンに対する作用

\*松井裕康, 粟生修司, 堀 哲郎 (九大, 医, 第一生理)

理)

我々は、副甲状腺ホルモン (PTH) をラット側脳室内に投与すると血中カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{++}$ ) が増加することを報告した。また、視床下部腹内側核 (VMH) を破壊するとストレス性低  $\text{Ca}$  血症を抑制することを見いだしている。そこで今回は、PTH による中枢性  $\text{Ca}$  調節機構を細胞レベルで検討するため、ラット脳スライス標本を用いて細胞外記録を行い、rat PTH<sub>1-34</sub> の VMH ニューロンに対する作用を調べた。VMH ニューロンの 34% は PTH に対して抑制反応を示し、14% は興奮反応を示した。抑制反応を呈した群においては、PTH の濃度が  $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$  より反応し、 $1.0 \times 10^{-7} \text{M}$  で反応は最大となったが、 $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$  では反応の減弱が見られた。また灌流液を free  $\text{Ca}^{++}$ -high  $\text{Mg}^{++}$  にしてシナプス伝達を遮断しても PTH による抑制反応が見られた。PTH が脳内においても産生されていることが最近報告されているが、今回の結果は、VMH がその中枢性 PTH の作用部位のひとつであり、中枢性  $\text{Ca}$  調節機構に VMH が関与している可能性を示唆する。

#### A 18. ラット中隔野の単離培養神経細胞の種々の伝達物質に対する応答

熊本栄一, \*村田祐造\*, 久場健司 (佐賀医大, 第二生理・解剖\*)

16~19日齢のラット胎児の中隔野から単離された神経細胞を、同領域由来のグリア細胞からなる層の上で、22週間培養した。この神経細胞は、約  $20 \mu\text{m}$  の直径の細胞体からいくつかの長い突起を伸ばし、組織化学に依ればアセチルコリンエステラーゼ陽性であった。この神経細胞に whole-cell patch clamp 法を応用し、膜特性や種々の伝達物質に対する応答性を調べた。これは、 $-72 \text{mV}$  の静止膜電位を持ち、この電位付近の入力抵抗は、 $281 \text{M}\Omega$  であった。5 ms の脱分極パルスで発生させた活動電位は、92 mV の大きさで、0 mV において 1.4 ms の持続時間を持ち、TTX ( $1 \mu\text{M}$ ) 感受性であった。500 ms の脱分極パルスで活動電位を発生させると、順応を示すものと示さないものが見られた。グルタミン酸 ( $0.5 \sim 5 \text{mM}$ ) の投与により、 $+16 \text{mV}$  に逆転電位を持ち、約 40% の伝達度の増加を伴うキスレン酸 ( $0.5 \text{mM}$ ) 感受性の応答が見られた。これは陽イオン選択性のチャネルの開口に依ると思われる。同様な性質を持つチャネルの開口は、カニニン酸 ( $0.5 \text{mM}$ ) やキスカル酸 ( $50 \mu\text{M}$ ) の投与により見られたが、

NMDA ( $0.5 \text{mM}$ ) には応答を示さなかった。GABA ( $0.2 \sim 5 \text{mM}$ ) やグリシン ( $0.5 \text{mM}$ ) は、それぞれピロトキシン ( $100 \mu\text{M}$ ; 又ピュキュキュリン ( $20 \mu\text{M}$ )) とストリキニン ( $1 \mu\text{M}$ ) 感受性の応答を示した。これらは共に、逆転電位が  $\text{Cl}^-$  の Nernst の式に従い、300~400% の伝導度の増加を伴うことにより  $\text{Cl}^-$  チャネルの開口に依る事が解る。以上の結果は、中隔野より単離された神経細胞は、種々の伝達物質に応答し長期間培養できることを示す。

#### A 19. マイクロダイアリシス法によるラット内側前頭前野ノルアドレナリンの経時的測定

\*中根秀之, 清水宣明, 堀 哲郎 (九大, 医, 第一生理)

ラット拘束ストレス時に内側前頭前野のノルアドレナリン (NA) の遊離がどのような経時的変化を示すかをマイクロダイアリシス法を用いて検討した。

クロマトグラム上の NA のピークは、Amphetamine ( $10^{-5} \text{M}$ ), Desipramine ( $10^{-6} \text{M}$ ) あるいは高  $\text{K}^+$  Ringer 液 ( $30 \text{mM}$ ,  $70 \text{mM}$ ) の灌流により有意に増大した。一方、TTX ( $10^{-6} \text{M}$ ),  $\text{Ca}^{2+}$ -free Ringer 液の灌流、 $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $300 \text{mg/kg}$ , i. p.) 等の処置によりそのピークは有意に減少した。以上の結果から、透析液クロマトグラムのピークは主として前頭前野神経終末から放出された NA を反映していると考えられる。さらに、拘束ストレスが内側前頭前野 NA 放出にどのような影響を及ぼすかを検討した。

無拘束時の前頭前野 NA 基礎遊離レベルは  $3.3 \pm 0.3 \text{pg}/20 \mu\text{l}$  であったが、拘束ストレス時により基礎遊離レベルの約 200% まで増加した。この NA 遊離の亢進は抗不安薬である Diazepam ( $5 \text{mg/kg}$ , i. p.) の前処置にて有意に抑制された。以上の結果は、前頭前野での NA 遊離の亢進と拘束ストレスによる不安の惹起との関連を示唆する。

#### A 20. バゾプレッシン、オキシトシン及びアンジオテンシン II による DMV ニューロン活動の修飾

莫 遵立, 村谷 浩, 片渕俊彦, 堀 哲郎 (九大, 医, 第一生理)

迷走神経背側運動核 (DMV) には種々の神経ペプチドに対するレセプターやこれらを含有する神経終末が存在し、循環系や内臓機能の修飾への関与が示唆されている。しかし、単一ニューロンレベルでの作用については、不明な点が多い。我々は、ラット脳スライス

標本を用いバゾプレッシン (AVP), オキシトシン (OXT) 及びアンジオテンシン II (A II) の DMV ニューロンに対する作用を神経生理学的に検討した. AVP 及び OXT は DMV ニューロンの90%以上において, 興奮作用を示した. AVP は OXT レセプターにも結合することが報告されているが, AVP 及び OXT による興奮作用はそれぞれ  $V_1$  レセプター及び OXT レセプターを介した細胞膜への直接作用であった. 一方, A II も DMV ニューロンを興奮させたが, 反応するニューロンの割合は AVP に比べて小さく, 半数はシナプスを介した間接作用であった. また, A II は単独では作用がなくても, 同時に投与した AVP の興奮作用を著明に減弱した. AVP 及び A II は, 圧受容反射を介した迷走神経の活動変化に対して相反する作用を持つ. A II による修飾作用は, そのメカニズムの少なくとも一部を説明すると考えられる.

#### A 21. 皮質嚙下領野刺激による反射性嚙下の促通効果について

大谷信二, 松瀬敏章, 梅崎俊郎\*, 額原嗣尚(佐賀医大, 第一生理・耳鼻咽喉科\*)

我々はこれまで, ネコの延髄嚙下関連ニューロンを Type I: 孤束核内の sensory relay neuron, Type II: 延髄小細胞性網様体のインターニューロン, Type III: 嚙下関連筋を駆動している運動ニューロンの3群に分類して報告してきた. 今回, これらのニューロン群に対する大脳皮質からの投射を調べ, さらにその投射の生理学的意義について検討を加えたので報告した.

実験はネコを用い, まず延髄嚙下関連ニューロン活動が記録できる小細胞性網様体で, WGA-HRP を電気泳動的に注入し, 一定期間の後, 眼窩回の吻側部に両側性に標識細胞を確認した. この部位を大脳皮質の嚙下運動関連領野と考え, 電気生理学的に延髄嚙下関連ニューロンへの投射を調べた. また喉頭粘膜を電気刺激して反射性嚙下を起こしながら, 嚙下運動関連領野を電気刺激して, 嚙下にどのような影響を与えるかを観察した.

Type I, II, III のニューロン群に, 末梢と皮質からの入力を取束を認めるニューロンの存在を確認した. また皮質をある条件で電気刺激すると, 末梢刺激の促通や抑制効果が認められた. この事より大脳皮質の役割は, 末梢からの入力に対する閾値を調節することにより, 嚙下の起こり易さなどを調節しているのではないかと考えた.

#### A 22. 新生ラットの三叉神経節細胞の膜特性とブラジキニンの作用

北古賀修, 久場健司 (佐賀医大, 第二生理)

単離培養した幼若ラット三叉神経節細胞に, whole cell clamp 法又は, 微小電極法を応用し, そのイオン電流特性と発痛物質であるブラジキニンの作用を調べた.

1) TTX 感受性 Na 電流, TTX 低感受性 Na 電流, 遅延整流性  $K^+$  電流(閾値 $-40 \sim -20$  mV)は認められたが, 電位依存性  $K$  電流である M 電流は認められなかった.

2) ブラジキニン ( $0.2 \sim 1.0 \mu M$ ) は, 多くの細胞で膜を脱分極し, 膜電位固定下 (保持電位 $-60$  から $-30$  mV) で, イオン伝導度の増加を伴う内向き電流を発生する. その膜電位依存性は, ① $-50 \sim -30$  mV より脱分極側で増加するもの, ② $-50 \sim -30$  mV より過分極側で増加するもの, ③上記の2つのタイプの混合型のもの, ④数は少ないが, 脱分極側で外向き電流を発生するものがある. TEA (20 mM) により, ①のタイプの電流は, 顕著に抑制され, ③のタイプは②のタイプの電位依存性に近いものになることから, ブラジキニンによる脱分極は, 電位依存性の  $K^+$  電流の抑制と逆転電位が脱分極側にあるイオン電流の活性化によると考えられる. 又, Fura-2 蛍光法により, ブラジキニンが細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を増加させることが解り, 脱分極の機序に細胞内  $Ca^{2+}$  が関与することが示唆された.

#### A 23. 単離培養したウサギ耳神経節細胞の細胞内 $Ca^{2+}$ 動態

能見光雄, Hua Shao-Ying, 久場健司, 吉崎克明\* (佐賀医大, 第二生理・秋田医療技術短大\*)

ウサギ耳神経節細胞を単離培養し, fura-2 法による細胞内  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) を測定し, 次の事を明らかにした. 1) カフェイン投与により, 一過性の  $[Ca^{2+}]_i$  上昇が数回繰り返して誘発された. 2) 高  $K^+$  液により  $[Ca^{2+}]_i$  が上昇したが, 持続性のものや時間と共に減少するものと細胞により異なる応答を示し, 中には振動現象を示す細胞や高  $K^+$  液除去後に再び一過性の  $[Ca^{2+}]_i$  上昇を示す細胞があった. 3) ryanodine は, 一過性に  $[Ca^{2+}]_i$  を上昇させ, カフェインによる  $[Ca^{2+}]_i$  上昇を消失させ, 又高  $K^+$  液による  $[Ca^{2+}]_i$  上昇の振幅を抑制し, その回復過程を延長した. 又, 高  $K^+$  液除去後の一過性の  $[Ca^{2+}]_i$  上昇を消失させた. 4) ryanodine 処理後の細胞で, EGTA 投

与により、 $[Ca^{2+}]_i$ が一過性に上昇した。これらの結果は、耳神経節細胞に少なくともライアノジン感受性と非感受性の二種類の細胞内  $Ca^{2+}$  貯蔵部位が存在することが示唆され、前者は高  $K^+$  液により、後者は、EGTA 処理 (外液の  $Ca^{2+}$  濃度低下) により  $Ca^{2+}$  を放出すると考えられる。

#### A 24. サルレバー押し摂食行動に対するドーパミン $D_2$ 作用薬の効果

\*水野雅晴, 粟生修司, 堀 哲郎(九大, 医, 第一生理)

ドーパミン系の求餌-摂食調節作用を検討するため、シナプス前  $D_2$  オートレセプター刺激作用が報告されている talipexole (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 皮下注) の求餌行動及び食物摂取に及ぼす効果を調べた。実験には高 fixed ratio (FR 30) レバー押し摂食課題を訓練した雌アカゲザル 2 頭を用いた。1 日 140 分の実験の前半 80 分間は、手がかり光刺激で開始する摂食課題を 2 分間隔で施行し、手がかり刺激からレバー押し開始までの潜時ならびにレバー押し速度を測定した。Talipexole は濃度依存性にレバー押し潜時および速度を有意に遅延させた。後半 60 分は、サルの自己ペースで満腹になるまでレバー押し摂食課題を遂行させた。自己ペース課題下でもレバー押し速度は遅い傾向にあり、またレバー押し摂食の試行間隔が短縮する傾向にあったが、どちらも有意の差には至らなかった。しかし、満腹にいたる時間が talipexole により有意に延長し、摂食量は濃度依存性に増加した。飲水は実験中に自由に摂取させたが、飲水量は変化しなかった。以上の結果、ドーパミンの放出を抑制する  $D_2$  オートレセプター刺激は、求餌行動における視覚-運動連関や運動遂行を抑制するとともに、満腹による摂食停止機構の作用発現を遅らせ、摂食量を増加させることが示唆される。

#### A 25. ZUCKER RAT (fa/fa) の高温環境下における適応行動

姜 正広, 待鳥浩信, 吉松博信, 坂田利家\*(九大, 医, 第一内科・大分医大, 第一内科\*)

Zucker obese rat は、視床下部のヒスタミン濃度及び HDC 活性が低い。また  $H_1$  受容体拮抗薬や  $H_2$  受容体拮抗薬などでのヒスタミン系薬物に対する摂食誘発や抑制が認められない。そこで遺伝性肥満ラット (Zucker obese) にみられる神経性ヒスタミン機能不

全が、高温環境下適応行動に関与しているかどうかについて解析した。動物は、Wistar King A rat (WKA),  $\alpha$ -FMH で処理した WKA, Zucker obese rat を用いた。21°C 環境温下 2 日間その後 31°C へ環境温度を上昇させ 3 日間、ラットの摂食量、直腸温を測定した。また  $\alpha$ -FMH は、環境温上昇日の 11:00 に 100 mg/kg を腹腔内に投与した。温度上昇によって WKA control では摂食が抑制された。 $\alpha$ -FMH 前処理ラットではこの抑制効果が減弱した。Zucker obese も摂食抑制効果が減弱していた。また、直腸温は、WKA control において高温環境下で変化を認めなかった。 $\alpha$ -FMH 前処理ラット、Zucker obese では温度上昇とともに直腸温が上昇した。以上より Zucker obese における高温環境下適応行動異常には神経性ヒスタミン機能不全の関与が考えられた。

#### A 26. 急性相反応に対する視床下部電気刺激の影響 坂田義行, 森本昭生, 村上 恵 (山口大, 医, 第二生理)

近年、免疫系で重要な働きを演じているインターロイキン-1 (IL-1) は内因性発熱物質のひとつであることが明らかになった。この IL-1 を前部視床下部の第三脳室前壁 (AV 3 V) 近接部位に微量投与するとき発熱と急性相反応が発現することを報告してきた。今回、この領域を電気刺激したとき IL-1 脳内投与時と同様の急性相反応が発現するか否かについて検討を行った。実験動物は雄性ウサギを使用した。電気刺激は慢性電極を介して 50 Hz (0.1 mA) で 3 時間行った。急性相反応のパラメーターとして白血球数、血漿中の鉄、亜鉛、銅濃度を測定した。AV 3 V 近傍の電気刺激によっては白血球数の有意な減少と亜鉛濃度の増加がみられた。この反応は IL-1 によって起こる急性相反応と逆の反応であった。プロカインをこの AV 3 V 近傍に微量投与しこの部を局所麻酔すると有意に白血球数の増加がみられ、他のパラメーターについては変化は見られなかった。これらの結果は前部視床下部の AV 3 V 近接部位の電気刺激ならびにプロカインによる抑制は急性相反応を引き起こさないことを示した。

#### A 27. インターロイキン $1\beta$ 投与による循環調節反応

中森知毅, 森本恵子\*, 森本昭生, 村上 恵 (山口大, 医, 第二生理・教養, 保健体育\*)

感染や炎症が生じている際には、様々な生理反応が

生じる。近年これらの生理反応発現にインターロイキン $1\beta$ (IL- $1\beta$ )や、腫瘍壊死因子(TNF)等の cytokines が重要な役割をはたしていることが明らかにされてきた。また、IL- $1\beta$ は循環器系の調節にも作用を示すことが明らかにされてきた。今回は IL- $1\beta$  及び TNF をラットの腹腔内に投与した際の循環器系の反応について検討を行った。実験には無拘束ラットを用い、血圧及び心拍数は予め下行大動脈内に慢性的に留置したテレメーター用トランスミッターを用いて測定した。IL- $1\beta$  10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を腹腔内に投与すると、血圧は0.5時間後及び3.5時間後をピークとする2相性の上昇を示した。一方心拍数は0.5時間後及び4.5時間後をピークとする2相性の上昇を示した。IL- $1\beta$  1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を腹腔内に投与すると血圧や心拍数は0.5時間目をピークとする1相性の上昇を示した。TNF 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与した際には、循環器系には有意な変化は生じなかった。このIL- $1\beta$ 投与後にみられた循環器系の反応は、プロスタグランジン(PG)合成阻害剤であるインドメタシン 10  $\text{mg}/\text{kg}$  を腹腔内に前投与すると著明に抑制された。以上の結果からIL- $1\beta$ はPG合成を介して循環器系に作用し、血圧及び心拍数を亢進させることが明らかとなった。

#### A 28. IL- $1\beta$ は視床下部視索上核(SON)ニューロンを脱分極する

山下 博, 黎 箴輝, 稲永清敏(産業医大, 第一生理)

細胞内記録および単極膜電位固定法によりIL- $1\beta$ の視索上核ニューロンに対する効果を視床下部スライス標本を用いて検索した。濃度 $10^{-9}$ – $10^{-8}\text{M}$ のIL- $1\beta$ に対して34%が興奮性, 16%が興奮–抑制性, 17%が抑制性反応を示した。GABA<sub>A</sub>受容体拮抗剤であるビククリンを含む灌流液中では、IL- $1\beta$ による抑制性反応は抑えられた。興奮性反応はTTX存在下でも観察された。また、IL- $1\beta$ により誘起される内向き電流はカリウムチャンネル遮断剤であるテトラエチルアンモニウムで消失することからIL- $1\beta$ は視索上核ニューロンのカリウムチャンネルの透過性を抑えることにより興奮性反応を誘発している可能性が示唆された。さらにプロスタグランジン合成阻害剤であるサリチル酸によりほぼ完全に、また内因性下熱剤である $\alpha$ -MSHにより部分的に抑えられた。以上の結果より、IL- $1\beta$ はバゾプレッシンおよびオキントシン産生ニューロンに直接働いて膜を脱分極させ興奮性反応を引きおすこと、

その反応はGABAによる抑制性入力により修飾されていること、また反応の過程にプロスタグランジン系が関与することが明らかとなった。

#### A 29. 腎交感神経活動の発火パターンに対するインターロイキン $1\beta$ の修飾作用

河南 洋, 中村 正\*, 林田嘉朗\*, 山下 博(産業医大, 第一生理・応用生理\*)

自由行動下ラットから記録したオリジナル交感神経活動を直接提示した報告は少なく、さらにそれらの発火パターンの変化について検討したものはない。これまで我々は覚醒ラットから、慢性的に留置した双極ステンレス電極を用いて腎交感神経活動(RSNA)を記録して、ペプチドの中樞作用を検討してきた。サイトカインの一つであるインターロイキン $1\beta$ (IL- $1\beta$ )投与により神経活動の振幅は減少傾向を示したがスライサー及び積分器で処理すると神経活動が明らかに増加した。圧受容器除神経(SAD)を行なったラットでは振幅の減少は認められなかった。このような変化は振幅が小さく、そして心電図のR波にほとんど同期性を示さない神経活動成分の増加によることが分かった。この神経活動成分はインドメサシンや神経節ブロッカーであるヘキサメトニウム投与で消失した。したがってIL- $1\beta$ はプロスタグランジン系を介して主に心拍に同期しない遠心性腎交感神経活動を増加させること、また交感神経活動の測定にさいしてS/N比の高い記録を行ない発火パターンの変化も考慮することの重要性が示唆された。

#### B 1. ナトリウム利尿ペプチドの神経分泌細胞に対する抑制作用はcGMPを介する

赤松直樹, 稲永清敏, 山下 博(産業医大, 第一生理)

ラット視床下部ニューロンに対するナトリウム利尿ペプチド(ANP, BNP, CNP)の作用、および細胞内情報伝達機序について脳スライス標本を用いて検討した。視床下部視索上核ニューロンより細胞内・外記録を行った。ANP, BNPはバゾプレッシン分泌ニューロンの放電頻度を減少させたが、オキントシン分泌ニューロンに対しては効果がなかった。cGMPアナログの8-bromo cGMP, ホスホジエステラーゼ阻害剤であるIBMX, MY 5445は、これらのペプチドと同様に抑制作用を示した。G-kinase阻害剤H8によりナトリウム利尿ペプチドの抑制作用は消失した。RIAによりス

ライス標本における cGMP 濃度を測定した。ANP, BNP, CNP により細胞内 cGMP 濃度はそれぞれ, 5.3, 2.3, 1.8 倍に増加した。これらの結果はナトリウム利尿ペプチドの神経分泌細胞に対する抑制作用に cGMP が関与していることを示唆するものである。

## B 2. ネコ視床下部室傍核でのセロトニン及び下垂体後葉ホルモン分泌に及ぼす中脳縫線核刺激の効果

河野精一郎, 大坂寿雅, 山口賢一\*, 樋口 隆\*\*, 根来英雄\*\*, 山下 博 (産業医大, 第一生理・新潟大, 医, 第二生理\*・福井医大, 第二生理\*\*)

視床下部室傍核 (PVN) 神経分泌ニューロンは, 中脳縫線核より主に 5-HT<sub>2</sub> receptor を介する興奮性入力を受けていることを電気生理学的に調べ報告してきた。今回この系の機能を調べるため, マイクロダイアリシス法を用いて PVN 領域での細胞外セロトニン量と RIA によって血漿バゾプレッシンとオキシトシン濃度を測定した。中脳縫線核の電気刺激により, セロトニンは刺激開始後 5 分間で 224% に, 次の 5 分間で 178% に増加した。またバゾプレッシンも, 正中縫線核刺激により 5 分後, 10 分後で増加した (刺激前: 120.8±17.2 pg/ml, 刺激 5 分後: 160.8±16.1, 刺激 10 分後: 150.6±14.4, 平均±標準誤差, n=9) が, 背側縫線核刺激では変化しなかった。また, オキシトシンはいずれの縫線核刺激でも変化しなかった。これらのことより, 正中縫線核からの入力はセロトニンを介して PVN 神経分泌ニューロンを興奮させ, その結果バゾプレッシンを分泌させることが示唆された。

## B 3. ラット視床下部室傍核への胃からの脳内求心経路—微小透析法によるノルアドレナリン系の検討—

上田陽一, 谷森敦子, 河南 洋, 田中宏明, 山下博 (産業医大, 第一生理)

我々は視床下部室傍核の神経分泌ニューロンへの胃からの求心性シナプス入力に中枢内カテコラミン系が関与していることを既に報告した。今回, 脳内微小透析法を用いて, この胃からの求心性経路にノルアドレナリン (NA) 系が関与しているかどうかを室傍核領域の NA の経時的測定により検討した。ウレタン (1.1 g/kg) 麻酔下のラットの視床下部室傍核領域に微小透析用プローブ (0.22 mm 外径×2 mm 膜長) を経咽頭的に刺入した。さらに開腹後, 迷走神経胃枝を剥離し, 刺激電極にのせた。透析試料 (10 µl) は Pargyline (500 µM) を含む灌流液を用いて 5 分毎に集め, 高速液体ク

ロマトグラフィーにより NA 量を測定した。プローブ刺入後 2 時間後より NA の測定を開始し, 20 分後, 140 分後に迷走神経胃枝の電気刺激 (600 µA, 50 Hz, 10 秒間隔, 5 分間) を行ったところ, 2 回の刺激期間にともな NA 量が有意に増加した。

この結果は, ラット視床下部室傍核への胃からの迷走神経を介した求心性入力に, 中枢内 NA 系が関与していることを直接証明したものである。

## B 4. 脳弓下器官 (SFO) ニューロンの電気生理学的性質と化学感受性

稲永清敏, 長友敏寿, 赤松直樹, 山下 博 (産業医大, 第一生理)

脳室周囲器官のひとつである脳弓下器官 (SFO) は水分調節あるいは循環系調節に関与している可能性が示唆されている。しかし, この部位のニューロンは大きさが小さく記録が困難なため電気生理学的報告が少なかった。われわれはラット脳スライス標本を用い SFO ニューロンより通常の細胞内記録および単極膜電位固定法を行ない, 基本的な電気生理学的性質の検索および生理活性物質に対する感受性を調べた。その結果, (1) 異常整流や Low threshold spike (LTS) が観察された。異常整流は Cs で, LTS は Mn, Ni, Co で遮断された (2) 自発性および SFO 近傍の電気刺激により誘発される EPSP および IPSP が観察された。IPSP は GABA<sub>A</sub> アンタゴニストのビククリンで減少した。GABA<sub>A</sub> アゴニストのムシモルや GABA で抑制反応が認められた。 (3) AII により脱分極反応が観察された。以上より SFO ニューロンの放電活動は異常整流を示す K チャネルや LTS を誘起する Ca チャネル等の細胞膜因子により, また GABA・AII 等の生理活性物質により調節されていることが明らかとなった。

## B 5. 副腎皮質ホルモン分泌の PAF 拮抗剤による抑制

\*辻本善樹, 相川忠臣\*, 嶋田敏生\*, 楊 紅\*, \*三根由美\*, \*小柳真奈子\* (長崎大, 医, 小児科・第一生理\*)

モルモット副腎灌流系において血小板活性化因子 (PAF, Platelet-Activating Factor) は強力なコルチゾール分泌促進作用を持っている。この副腎灌流系を用いて脂質性と非脂質性の PAF 拮抗剤が PAF, ACTH 及びヒスタミンのコルチゾール分泌にどのような影響を及ぼすか検討した。PAF 拮抗剤 CV 3988,

CV 6209, SM 10661 のいずれかを  $10^{-5}M$  で 5 分間投与して, 15 分後に  $10^{-8}MPAF$ ,  $100 \text{ pg/ml}$   $ACTH_{1-24}$ ,  $10^{-5}M$  ヒスタミンのいずれかを 5 分間投与, 経時的に灌流液中のコルチゾール濃度を測定し, 分泌速度の変動を調べた。脂質性拮抗剤 CV 3988 は PAF によるコルチゾール分泌を大部分抑制したが, ACTH による分泌にはほとんど影響せず, ヒスタミンによる分泌をむしろ増強した。より強力な CV 6209 は PAF による分泌を完全に抑制し, ACTH による分泌を有意に抑制した。しかしヒスタミンによる分泌には影響しなかった。非脂質性の SM 10661 は PAF の反応を大幅に抑制し, ACTH の反応も有意に抑制した。しかしヒスタミンの反応はむしろ増強する傾向にあった。以上の事から PAF 拮抗剤は PAF によるコルチゾール分泌を抑制するだけでなく, ACTH によるコルチゾール分泌も抑制する事がわかった。

#### B 6. カフェインによるネコ副腎カテコラミン放出機構

山神和比己, 西村茂人, 反町 勝 (鹿児島大, 医, 第一生理)

ネコ副腎の灌流実験でのカフェインによるカテコラミン (CA) 放出は, 外液  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  除去下でのみ見られた。この CA 放出は外液  $Na^+$  濃度に依存し,  $Ca^{2+}$  チャネル阻害剤である D-600, ニフェディピンにより抑制された。 $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  除去下でのみ見られる CA 放出機構を検討するため, ネコ副腎より分離, 培養した単一クロマフィン細胞を用いて細胞内  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca]_i$ ) および細胞内  $Na^+$  濃度 ( $[Na]_i$ ) を fura-2 および SBFI 顕微測光法で測定した。 $[Ca]_i$  の変化は外液  $Ca^{2+}$  のみを除去しても見られないが, 外液  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  を除去すると  $[Ca]_i$  の上昇が見られ, カフェインによる  $[Ca]_i$  の上昇は増強された。この外液 2 価イオン除去による  $[Ca]_i$  の上昇および増強反応は, 外液  $Na^+$  濃度に依存し,  $Ca^{2+}$  チャネル阻害剤により抑制された。一方  $[Na]_i$  の変化は外液  $Ca^{2+}$  除去のみでは見られないが,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  除去により  $[Na]_i$  の上昇が見られた。この  $[Na]_i$  の上昇は, 外液  $Na^+$  濃度に依存し,  $Ca^{2+}$  チャネル阻害剤で抑制された。以上の結果より, カフェインによる CA 放出は, caffeine-induced  $Ca^{2+}$  release による  $[Ca]_i$  の上昇のみでは見られず, 外液 2 価イオンの除去により, 膜電位依存性の  $Ca^{2+}$  チャネルを介した  $Na^+$  流入の増加による  $[Na]_i$  の上昇が起り,  $Na^+$ -induced  $Ca^{2+}$  release を引き起こす

ことにより, CA 放出が引き起こされる閾値以上に  $[Ca]_i$  の上昇が見られることが必須であると示唆された。

#### B 7. $K^+$ 脱分極, 蔗糖置換下の $Ca^{2+}$ 濃度低下によるネコ副腎髄質細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇機構

反町 勝, 西村茂人, 山神和比己 (鹿児島大, 医, 第一生理)

単離, 培養したネコ副腎クロム親和性細胞の細胞内  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_{in}$ ) を fura-2 顕微測光法により測定し,  $K^+$  脱分極, 蔗糖置換下の  $Ca^{2+}$  濃度低下による  $[Ca^{2+}]_{in}$  の上昇機構を検討した。30 mM KCl 存在下で  $Ca^{2+}$  濃度を 10 mM から 2 mM に低下させると,  $[Ca^{2+}]_{in}$  は上昇した。この反応は 10~20 mM の  $Mg^{2+}$  が存在すると, 逆に低下した。さらに 1 mM 以下 (1, 0.5, 0.1 mM) に低下させると,  $Ca^{2+}$  濃度に関係なく, 2 mM の時と同程度の一過性の  $[Ca^{2+}]_{in}$  上昇に続き, その後, 低下させた  $Ca^{2+}$  濃度に比例して低下する二相性の変化を示した。この初期の  $[Ca^{2+}]_{in}$  上昇は  $Ca^{2+}$  除去によりおこることがわかった。 $Ca^{2+}$  濃度低下による  $[Ca^{2+}]_{in}$  の上昇は screening 効果による膜表面電位の増大が, また  $Mg^{2+}$  存在下での  $[Ca^{2+}]_{in}$  低下は同様に膜表面電位の減少が  $Ca^{2+}$  チャネルの活性化に関係していると推定された。60 mM KCl 存在下でのこの反応の抑制は強い脱分極におおわれるためである。NaCl の蔗糖置換下で  $Ca^{2+}$  濃度を 2 mM からそれぞれ 1, 0.5, 0.1 mM に低下させると  $[Ca^{2+}]_{in}$  はそれぞれ低下させた  $Ca^{2+}$  濃度に逆比例して上昇した。この反応は低濃度の Mg と D 600 で抑制された。NMDG ( $Na^+$ -free) では  $[Ca^{2+}]_{in}$  上昇がみられないことから,  $Na^+$  でなく,  $Ca^{2+}$  の低下により膜表面電位が増大した結果,  $Ca^{2+}$  チャネルが活性化されることが推定された。

#### B 8. ベクトル視覚誘発電位の導出方法による変化 安倍紀一郎, \*新見 恵, \*古庄弘代 (熊本大, 医療短大)

被験者の後頭部に 1 辺 6 cm の正 6 面体を想定し, 4 頂点に電極を接着した。左右・上下・前後の 3 軸から, 種々の方向に動く白線を眺めた場合の誘発電位を導出して 3 次元ベクトル環を合成した。この際, 3 軸の共通電極を左後上または右後上にとった場合のベクトル環の動きの違いを調べた。右から左に動く白線を眺めた場合, 共通電極の位置にかかわらずベクトル環

も右から左に動き、前後方向へは動かなかった。上から下に動く白線を眺めた場合、共通電極の位置にかかわらずベクトル環は後上から前下に動いた。共通電極が左後上ではベクトル環の左右への動きはなかったが、共通電極が右後上ではベクトル環はわずかが右から左に動いた。左上から右下に動く白線を眺めた場合、ベクトル環は共通電極の位置にかかわらず左後上から右前下に動いた。共通電極が左後上では後面図ベクトル環の動きは白線の動きと類似していたが、共通電極が右後上での後面図ベクトル環は左から中央まで水平に動いた後、右下方に動いた。右上から左下に動く白線を眺めた場合、共通電極の位置にかかわらずベクトル環は右後上から左前下に動いた。共通電極が左後上では、後面図ベクトル環は右から中央まで水平に動き急下降後、左方に動いた。共通電極が右後上での後面図ベクトル環の動きは白線の動きと類似していた。

#### B 9. カエル舌表面の触応答が食道運動へ及ぼす効果

鍛冶屋浩，作道富士雄，副田博之（福岡歯大，口腔生理）

カエル舌表面に持続的な流動性触刺激を与えた時、舌咽神経において on-response と常に著明な off-response が出現する。この off-response と食道運動との関連について調べてみた。

舌表面に Ringer 液を用いて流動性触刺激を与えると、食道は刺激開始後にわずかの収縮運動がみられ、終了後に大きな収縮運動がみられた。同時に、迷走神経食道枝における反射性放電が増加したが、刺激前の頻度と比較すると、刺激終了後に有意な差があった。他方、0.3 M 食塩刺激の場合、刺激を与えている間食道は律動的な収縮運動を示し、迷走神経食道枝における放電が増加した。また、食道の収縮運動は舌咽神経を一定頻度で刺激した時はほとんどみられなかったが、触刺激時の定常放電の頻度に似た刺激を条件刺激とし、off-response に似た刺激を試験刺激として連ねたジョイント刺激を与えると大きな食道の収縮運動がみられた。しかし、この刺激による収縮高は、迷走神経の直接刺激による収縮高の  $1/3 \sim 1/2$  であった。

以上の結果より、舌表面の触刺激により出現する舌咽神経の応答は、迷走神経を介して反射性に食道の収縮運動を生起させることを示している。また、この舌咽神経応答の定常放電と off-response が組み合わせ

った求心性信号は、食道の収縮運動を生起させるひとつのパターンとして意味があると考えられた。

#### B 10. ラット大脳皮質味覚ニューロンに対するピククリンの効果

長谷川佳代子，大田和聡，小川 尚（熊本大，医，第二生理）

大脳皮質には一般に GABA ニューロンの存在が知られている。ラットの大脳皮質味覚野は顆粒性、無顆粒性島皮質 (GI 野, DI 野) にあり、興奮性または抑制性味応答がみられ GABA ニューロンの存在が示唆される。今回我々は、大脳皮質味覚ニューロンを多連微小電極で記録し、GABA と拮抗する bicuculline methiodide (BMI) を電気泳動的に投与して味応答に対する効果を調べた。その結果、(1) BMI により味応答が増加し味応答プロファイルが変わるものがあつた。GI 野と DI 野を比較すると味応答プロファイルの変化するニューロンは GI 野で 56%、DI 野で 46% と GI 野のほうが若干多く、また DI 野では浅い層に多く深くなるに従って少なくなった。(2) BMI により味応答の出現するニューロンが GI と DI 野両野にあつたが、両野ともに全味覚ニューロンの 25% と差がなかった。DI 野ではこのニューロンは深い層に多くみられた。(3) 味応答の変化しなかったものは、両野の各層に分布していた。以上の結果は BMI を与えることにより GABA 作動性の interneuron を介しての抑制が解除されたためであり、大脳皮質での味覚のコーディングに GABA 作動性抑制ニューロンが関与していると考えられる。

#### B 11. 振動触ニューロンと触ニューロン

寺嶋真一（琉球大，医，第二生理）

ハブの三叉神経節内からの振動触ニューロンと触ニューロンを細胞内記録した。閾値は 5~10 mg、受容野の直径 2 mm で、顔面の皮膚および粘膜上に検出された。活動電位を記録した後、HRP を注入し、切片を作ってそのニューロンを観察した。静止膜電位 (mV) は  $-63.7 (\pm 8.2 \text{ S. D. } n=49)$ 、 $-57.01 (\pm 5.1 \text{ } n=26)$  ( $p < 0.001$ )、活動電位の高さ (mV) は  $77.8 (\pm 11.5 \text{ } n=59)$ 、 $68.08 (\pm 8.29 \text{ } n=26)$  ( $p < 0.001$ )、その持続時間 (ms) は  $1.30 (\pm 0.20 \text{ } n=29)$ 、 $1.68 (\pm 0.23 \text{ } n=16)$  ( $p < 0.001$ )、後過分極電位 (mV) は  $-4.3 (\pm 2.8 \text{ } n=29)$ 、 $-5.06 (\pm 1.52 \text{ } n=16)$  ( $p > 0.2$ ) の深さであった。細胞体の大きさ ( $\mu\text{m}$ ) は  $51.8 \pm 10.3 \times 36.4 \pm 8.8$  ( $n=16$ )、 $47.0 \pm$

12.6×27.4±6.3 (n=8), 短軸と長軸の比は 0.71±0.039 (SE) n=16, 0.62±0.072 (SE) n=8 であった。三軸索の太さ(μm)は、それぞれ(幹軸索) 5.0 (±1.5 S. D. n=16), 5.67 (±1.89 n=9) (p>0.2), (中枢軸索) 4.6 (±1.9 n=15), 5.63 (±2.06 n=8) (p>0.2), (末梢軸索) 4.9 (±1.6 n=15), 5.78 (±1.75 n=9) (p>0.2) で、有意な差は認められなかった。中枢軸索の投射は全て同側の三叉神経の主感覚核と下行路核に限られ、核内には終末が認められた。振動触ニューロンと触ニューロンは最大の軸索を持つ大きな細長い細胞体のニューロンである。

#### B 12. イソアワモチ眼外光受容系における色情報処理について

西 孝子, 後藤 司 (鹿児島大, 医, 第二生理)

イソアワモチ神経節には光感受性の神経細胞, 眼外光受容細胞 A-P-I と Es-1 が存在する。シナプス入力が遮断された Es-1 は A-P-I と同様に, K<sup>+</sup> コンダクタンスの減少に因る脱分極性の光受容器電位を発生し, 光応答に伴うコンダクタンスの減少が脊椎動物視細胞だけの特徴ではないことをさらに裏付けた。また, Es-1 の光応答は 580 nm に最大感度を示し, 490 nm の A-P-I と異なった。今回, これら二つの眼外光受容細胞における光情報処理機構について検討した。生理的条件下において Es-1 は 490 nm (青緑) 光によって過分極するが, 580 nm (黄) 光によって脱分極し, 色対立型の応答を示した。A-P-I に対する長い脱分極パルスは Es-1 に経過の遅い抑制性のシナプス電位を誘発させた。しかし, 短い脱分極パルスによって発生した A-P-I の活動電位は Es-1 に何ら電位を誘導しなかった。一方, Es-1 から A-P-I へのシナプス伝達は観察されなかった。かくて, Es-1 (後細胞) は A-P-I (前細胞) と抑制性の化学シナプスによって結合し, そのシナプス伝達は前細胞の活動電位を必要としないことが暗示された。このシナプスの存在は先の Es-1 に色対立型の応答を導き, 色弁別が可能になることを説明した。最終的に, Es-1 における色対立型の光応答はイソアワモチの光環境に依存した適応行動に関連する可能性を提示した。

#### B 13. 咬筋運動ニューロンの HRP 逆行性輸送に対するクロロプロマジンの促進効果

河岸重則, 吉野賢一, 天野仁一朗 (九歯大, 口腔科学)

著者らは組織化学と顕微画像解析を利用して運動ニューロンの HRP 逆行性輸送量を定量的に測定する方法を開発し, クロロプロマジン (CPZ) やハロペリドール等のドーパミン受容体遮断薬 (以下遮断薬) で処理したラットでは咬筋運動ニューロンの HRP 逆行性輸送が最大で対照値の 2.2 倍に促進する現象を見つけ, 報告した (日生誌 53・6, 1991)。この促進現象は遮断薬でも血液・脳関門を通過しないドンペリドンでは誘発されず, 中枢内のドーパミン (DA) 受容体サブタイプ D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> の遮断薬 CPZ ではより顕著に起こり, また咬筋運動ニューロンの発射活動の亢進を伴うことが判明した。今回は更に解析を進めて, 片側の黒質に stereotaxic に 6-OHDA を微量注入し, 黒質線条体 DA 路を破壊することにより作製したヘミ・パーキンソン病モデルラットにおいて左右側咬筋運動ニューロンの HRP 逆行性輸送量を測定, 比較した。黒質線条体 DA 路破壊ラットでは左右側咬筋運動ニューロンの HRP 逆行性輸送量に有意差は認められなかった。しかし, このラットにメタンフェタミンを投与すると, 左右側の線条体に遊離される DA 量の不均衡が顕著となり, 動物は破壊側に回転運動を生じる。この際, 咬筋運動ニューロンの HRP 逆行性輸送量は破壊側で健全側の 2.4 倍と顕著に促進していた。左右側の線条体に遊離される DA 量の差が大になると, 破壊側の咬筋運動ニューロンの premotor neurons に持続的な脱抑制が起こるためであると推測される。

#### B 14. アフリカツメガエル卵細胞の GRH 受容体

吉田 繁, \*Susan PLANT\* (長崎大, 第二生理・Newcastle 大, 生理\*)

アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の卵細胞にガラス管微小電極を二本刺入して膜電位固定法を実施し, 成長ホルモン放出ホルモン (Growth hormone-releasing hormone, GRH) 受容体の性質を調べた。

ラット由来の GRH 投与によって一過性の外向電流が観察されたが, ウン・ブタ・ヒト由来の GRH では反応は起こらなかった。この GRH 反応は K<sup>+</sup> 電流であり, TEA (tetraethylammonium) で抑制され forskolin で促進されたが, BAPTA には影響されなかった。卵細胞と濾胞細胞の間のギャップ・ジャンクションを octanol で抑制したり, 濾胞細胞を酵素やピンセットで除去したりすると, GRH 反応は消失した。マウス・ラット・ウン・ブタ・ヒト由来の GRH のアミノ酸配列を比較する事により, 反応に重要な部分が

推測された。

【結論】 1) GRH 反応には種特異性が見られる。  
 2) GRH 投与によって惹き起こされる外向電流は、 $K^+$  チャンネルの活動による。 3)  $K^+$  チャンネルの活動は  $[Ca^{2+}]_i$  には依存せず、cyclicAMP 系を介する。  
 4) GRH 受容体は、卵細胞を取り囲む濾胞細胞に存在する。 5) GRH 受容体の構造は、カエル<マウス<ラット<ウシ<ブタ<ヒトの順で発達変化を遂げたものと思われる。

#### B 15. 洞房結節細胞 $I_f$ 電流の透過性に対する陽イオンの効果

丸岡文雄, 鷹野 誠, 野間昭典 (九大, 医, 第二生理)

心ペースメーカー細胞には、過分極で活性化する電流 ( $I_f$ ) がある。この電流は生理学的条件下で  $Na^+$  と  $K^+$  で運ばれており、非選択性陽イオンチャンネルに分類される。しかしながら、そのチャンネルの性質については依然としてよく調べられていない。そこで、イオンチャンネルのブロッカー、とくに  $K^+$  チャンネルブロッカーの影響を系統的に調べた。単離した洞房結節細胞にパッチ電極を適用し、ホールセルクランプモードで細胞膜電流を記録した。外液  $Cs$  は  $K_{1/2}=0.4$  mM で内向き電流を抑制したが、外向き電流の抑制はより高濃度 ( $K_{1/2}=9$  mM) を必要とした。内向き電流の抑制に明らかな電位依存性は認められなかった。Rb 抑制についても基本的にはほぼ同じ結果が得られた。二価イオンでは Ba は Cs とほぼ同様な効果を示したが、Sr の抑制効果には明らかな時間依存性と電位依存性が認められた。以上の  $K^+$  チャンネルブロッカーの効果、あるいは透過するイオンの種類において  $I_f$  電流は、従来知られている非選択性陽イオンチャンネルとは異なる特異的な性質をもっていることがわかった。

#### B 16. 過分極で活性化される心筋陽イオンチャンネルの外液イオン依存性

野間昭典, \*A. M. Frace, 丸岡文雄, 鷹野 誠 (九大, 医, 第二生理)

ウサギ心より単離した洞房結節細胞を過分極すると、内向き電流の活性化が認められるが、この電流は外液の  $Cl^-$  あるいは  $K^+$  を完全に除くと著しく抑制される。部分的  $Cl^-$  除去により抑制された電流を二連パルス法で記録すると、その逆転電位は変化しないが、例えば、 $K^+$  イオン濃度を変化させた場合には逆転電

位が明らかに移動することから、この電流は非選択性陽イオンチャンネルによっていることが確認された。正常な外液イオン組成では逆転電位は約  $-35$  mV で、 $P_{Na}/P_K$  値は 0.25 である。外液  $K^+$  イオン濃度を 0 から 5 mM の範囲で段階的に増加すると、外向き電流に大きな変化はないが、内向き電流が次第に大きくなる。これは加えた  $K^+$  イオンによる内向き電流でなく、 $Na^+$  イオンの透過性が次第に大きくなったためであると考えられた。そこで、逆転電位の測定から  $P_{Na}/P_K$  値を求めると、 $K^+$  イオン濃度の上昇に伴って、それが増加することがわかった。この作用の半飽和値は約 0.5 mM であった。チャンネルに複数のイオン結合部位があり、そこでのイオン種の組み合わせによってチャンネル透過性が変わることが示唆される。

#### B 17. 心臓各部のアドレナリン誘発 $Cl^-$ 電流の分布

鷹野 誠, 野間昭典 (九大, 医, 第二生理)

ウサギ心臓の洞房結節, 心房, 心室から単離した心筋細胞の、アドレナリン誘発クロライド電流 ( $Cl^-$  電流) の電流密度を測定した。電流記録にはホールセルクランプ法に加え、ナスタチン法を用いた。20例の心房筋細胞すべてにおいて飽和量のイソプレナリン投与によりカルシウム電流は増大したが、 $Cl^-$  電流は記録できなかった。同様に20例の洞房結節細胞で、過分極誘発内向き電流の振幅はイソプレナリンにより増大し、アセチルコリンにより減少したが、背景電流には変化がなく、 $Cl^-$  電流は存在しないと考えられた。心室筋細胞のうち、心室中隔より単離した細胞群(20例)の  $Cl^-$  電流の電流密度は  $12.3 \pm 8.5 \mu S/\mu F$ 、左心室自由壁外層の細胞群(20例)では  $24.9 \pm 12.1 \mu S/\mu F$  であった。次に心室筋細胞の活動電位を記録し、 $Cl^-$  電流のブロッカーである DNDS を投与すると、イソプレナリン存在下でのみ、活動電位持続時間が延長した。心房筋では、イソプレナリンの有無にかかわらず DNDS は活動電位持続時間に影響しなかった。カテコラミン存在下では、 $Cl^-$  電流は心室筋の活動電位持続時間を短縮するという生理的役割を有し、その分布の差は心室各部における活動電位持続時間の差異の一因となり得る。

#### B 18. 哺乳類心筋で cGMP は $\beta$ -adrenaline 受容体刺激を促進する

\*F. M. Tareen, 尾野恭一, 野間昭典 (九大, 医, 第二生理)

モルモット心室筋細胞において、カテコラミン誘発

Cl 電流を膜電位固定下に記録し、この電流系に対する cGMP の作用を調べた。cGMP はパッチ電極内液に加え、拡散によって細胞内に与えた。cGMP 単独では Cl 電流が誘発されることはないが、低濃度の isoprenaline や forskolin の細胞外投与、あるいは cAMP 細胞内投与によって誘発された Cl 電流は、cGMP によってさらに活性化された。前処置で最大に活性化された Cl 電流には cGMP は無効であった。このことから細胞内 cGMP の上昇は  $\beta$  受容体刺激を促進し、しかもその作用部位は、cAMP 産生以後にあることが示唆された。Mirinone は、cGMP 抑制性 cAMP 分解酵素を特異的に抑制するとされているが、その作用は cGMP の作用に酷似していた。即ち、単独では Cl 電流を活性化せず、低濃度の  $\beta$  受容体刺激によって誘発された Cl 電流をさらに活性化した。さらに、Mirinone あるいは cGMP の最大効果は他方の同時投与によって増強することはなかった。cGMP の  $\beta$  受容体刺激促進作用は cAMP 分解酵素の抑制によると考えられる。8-Bromo-cGMP や Dibutyryl-cGMP は cGMP 様の作用を示さず、cGMP 依存性蛋白キナーゼは、cGMP の  $\beta$  受容体刺激促進作用には関与していないと考えられる。

### B 19. 心筋細胞におけるプリン受容体を介して活性化される電流系について

松浦 博, 穎原嗣尚 (佐賀医大, 第二生理)

酵素処理により得られたモルモット心房筋細胞において、既知の膜電流を抑制した状態で、細胞外 adenine nucleotide の背景電流への効果を、whole cell clamp 法により調べた。ATP (5 or 50  $\mu$ M) 投与により 2 相性の膜電流変化が誘発された。即ち、1) ATP 投与直後に活性化され数秒以内に脱感作される内向き成分を主体とする電流系 ( $i_{in}$ 、及び 2) ATP 投与後約 10 秒後から活性化され脱感作も比較的遅く  $-30$  mV 付近に逆転電位をもつ外向き整流特性を示す電流系 ( $i_{out}$ ) である。これら 2 つの電流系のイオン選択性を調べた結果、 $i_{in}$  は、Na, Cs, Li 等 1 個の陽イオンによって運ばれる非選択的陽イオンチャンネル電流であり、 $i_{out}$  は時間非依存性の Cl 電流であった。これらの 2 つの電流系は、non-hydrolysable ATP ana-logue である ATP- $\gamma$ -S によっても誘発され、プリン作動性受容体を介する反応であることが示唆された。 $i_{in}$  は、ATP 及び ADP によってのみ活性化されたことより  $P_2$ -プリン受容体を介する反応であると思われ、一方  $i_{out}$

は、ATP 以外にも ADP (50  $\mu$ M), AMP (50  $\mu$ M), Adenosine (50  $\mu$ M) によっても誘発され、 $P_1$ -および  $P_2$ -プリン受容体のいずれの受容体を介する反応であるかの区別が明らかでなかった。

### B 20. Ia 群抗不整脈薬 cibenzoline の ATP 感受性 $K^+$ 電流抑制作用

佐藤俊明, \*呉 博威, 清末達人, 有田 真 (大分医大, 医, 第二生理)

【目的】 Ia 群抗不整脈薬である cibenzoline には低血糖誘発作用があることが臨床例で報告されている。そこで今回我々は cibenzoline が、血糖降下剤 glibenclamide 同様、心筋の ATP 感受性  $K^+$  チャンネルを抑制するか否かを検討した。

【方法】 コラゲナーゼ処理により単離したモルモット心室筋細胞を用いて、whole-cell clamp 法により膜電流を記録した。

【結果】 保持電位  $-40$  mV で  $+60$  mV から  $-140$  mV まで毎秒 20 mV の速さの ramp clamp 法により得られた疑似定常状態の膜電流は、代謝阻害剤 2, 4-dinitrophenol (DNP) 50  $\mu$ M を作用させると  $-40$  mV より脱分極側の外向き電流が著明に増加し、さらに ATP 感受性  $K^+$  チャンネル阻害剤 glibenclamide 1  $\mu$ M 添加により減少した。この疑似定常状態膜電流の 0 mV における外向き電流の大きさは、対照時、 $301 \pm 27$  pA (mean  $\pm$  SE, n=5) で、DNP 50  $\mu$ M 添加により  $1329 \pm 213$  pA に有意に増加した。そこで cibenzoline 10  $\mu$ M を添加すると、 $342 \pm 50$  pA とほぼ対照時まで有意に回復した。また、この DNP 50  $\mu$ M による外向き電流の増加は cibenzoline 10  $\mu$ M 存在下では認められなかった。

【結語】 cibenzoline (10  $\mu$ M) は DNP により活性化した ATP 感受性  $K^+$  チャンネルを抑制する。また cibenzoline 存在下では、DNP は ATP 感受性  $K^+$  チャンネルを活性化し得ない。

### B 21. Ryanodine によるラット培養心筋の $Ca^{2+}$ transient と収縮の変化

\*立川洋一, 有田 真, 清末達人 (大分医大, 医, 第二生理)

【目的】 新生児ラット培養心室筋細胞集団の収縮、及び、 $Ca^{2+}$  transient (CaT) に及ぼす ryanodine (R) の効果を検討した。

【方法】 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度  $[Ca^{2+}]_i$  を Fura-2 蛍光

強度比として測定し、静止時  $[Ca^{2+}]_i$  (rCa), 及び、1 Hz 電気刺激時における CaT の収縮期  $[Ca^{2+}]_i$  (sCa), 拡張期  $[Ca^{2+}]_i$  (dCa), time to peak (TtP), half decay time (HdT) を求めた。収縮は VTR に記録して解析した。更に、定常状態刺激を中止した後の CaT の decay phase の時間経過、及び、刺激中止 10 秒後の CaT の sCa について検討した (温度 22~24°C)。

【結果】 1.  $10^{-5}M$  R により; ① 静止時 rCa は不変であった。② 1.0 Hz 刺激時の sCa は減少, dCa は増加し, TtP, HdT は著明に延長した。③ 1.0 Hz 刺激時の収縮については、弛緩が抑制され、収縮の振幅は減少、持続時間は延長した。2. 定常状態刺激中止後の CaT の decay phase は時間経過から二つの成分に分けられ、 $10^{-6}M$  R により、遅い成分の時定数が延長した。3. 定常状態刺激中止 10 秒後に加えた刺激による CaT の sCa は、 $10^{-6}M$  R により減少した。

【総括】 R は筋小胞体から  $Ca^{2+}$  の持続的漏出を生じ、筋小胞体の貯蔵  $Ca^{2+}$  量を減少することにより CaT を変化させ、収縮を減弱すると考えられる。

## B 22. Na-Ca 交換電流による細胞内 Ca 濃度の変化

塩谷孝夫, 野間昭典 (九大, 医, 第二生理)

単離した天竺鼠心室筋細胞の Na-Ca 交換電流 ( $I_{NaCa}$ ) と細胞内  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca]_i$ ) の同時記録をおこない、 $I_{NaCa}$  に起因する  $[Ca]_i$  変化について調べた。 $I_{NaCa}$  は、他の電流系を適当なブロッカーで抑制することにより分離した。 $[Ca]_i$  は、パッチ電極より細胞内に負荷した蛍光 Ca 指示薬 Indo-1 により測定した。

外液に 10 mM  $Ni^{2+}$  を加えると  $I_{NaCa}$  のコンダクタンスは完全に抑制されたが、 $[Ca]_i$  は影響されなかった。 $La^{3+}$  も同様に  $I_{NaCa}$  を抑制した。しかし、このときの Indo-1 の蛍光強度比は異常な値をとった。この異常値は、 $La^{3+}$  が細胞内に入って Indo-1 と結合したために起こったと考えられた。

外液の  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca]_o$ ) を 2 mM から 0 mM に減少させたところ、外向きの  $I_{NaCa}$  と  $[Ca]_i$  の減少が記録された。 $[Ca]_o$  を再び 2 mM に上昇させると  $[Ca]_i$  は元のレベルに回復し、その過程で内向きの  $I_{NaCa}$  が記録された。同じ操作を 10 mM  $Ni^{2+}$  で  $I_{NaCa}$  を抑制した条件下でおこなったところ、 $I_{NaCa}$  は検出できず、 $[Ca]_i$  の変化速度は著しく減少した。

3 例の同様な実験で、 $[Ca]_i$  の減少方向の変化速度が、対照の  $43.4 \pm 8.1\%$  に減少したことから、モルモ

ト心室筋細胞では、細胞内  $Ca^{2+}$  の汲み出しの少なくとも 57% は Na-Ca 交換機転によるものであると考えられた。

## B 23. 交感神経節前細胞における $\alpha$ -adrenoceptor 分布

井口徹恵, 吉村 恵, 西 彰五郎 (久留米大, 医, 第一生理)

ネコ交換神経節前細胞 (SPN) に noradrenaline (NA) を灌流投与すると、脱分極、過分極、両者の混合した電位変化が惹起される。NA 脱分極は  $\alpha_1$  受容体を介して Ca 依存性 K コンダクタンスの減少、NA 過分極は  $\alpha_2$  受容体を介して K コンダクタンスの増大によって発生する。単に NA 脱分極あるいは過分極の現れる SPN を、それぞれの遮断薬で処理すると極性の逆転したレスポンスが現れる。従って、SPN には  $\alpha_1$  と  $\alpha_2$  両受容体が共存していると考えられる。これらの  $\alpha$  受容体が SPN 上の如何なる領域に分布しているかを調べるため、脊椎胸節縦断スライスを用い、SPN の細胞体、樹状突起上の諸点に NA, KCl,  $BaCl_2$  を圧駆出によって与え、それぞれのレスポンスの振幅を投与点に対してプロットした。KCl と  $BaCl_2$  脱分極は細胞体より樹状突起に向かって指数関数的に減衰し、およそ 150  $\mu m$  の長さ常数を示した。NA 脱分極は、K, Ba 脱分極に比して樹状突起上の減衰が緩やかで、NA 過分極は樹状突起起始部を除き K, Ba 電位と同じ減衰を示した。これらの結果は、 $\alpha_1$  受容体は主に樹上突起に、 $\alpha_2$  受容体は細胞体と樹状突起起始部に分布することを示唆する。

## B 24. ネコ結腸副交感神経節のニコチン性伝達に対するエンドセリンの作用

西村俊彦, 赤須 崇, Krier, J.\* (久留米大, 医, 第二生理・ミンガン州立大, 生理\*)

最も強力な平滑筋収縮物質として発見されたエンドセリン-1 (ET-1) は、神経ペプチドとしての可能性が指摘されている。自律神経系に於いても多様な作用が報告されているが、ニコチン性伝達に対する作用は未知である。今回、ネコ副交感神経節のニコチン性伝達に対する ET-1 の作用を細胞内微小電極法を用いて検討した。結腸副交感神経節は、仙髄より骨盤神経を介して入力を受け、結腸神経線維束を經由し、結腸を興奮性に支配している。ET-1 (0.1~1  $\mu M$ ) 灌流投与により膜抵抗減少を伴う緩やかな脱分極が生じ、除去後しば

しば過分極が発生した。ET-1 は脱分極発生中及び ET-1 除去後 10~20分にわたり順行性活動電位を阻止し、また興奮性シナプス後電位 (fast epsp) の振幅を抑制した。ET-1 (300 nM) は、fast epsp 振幅を最大約 50%抑制したが、アセチルコリン電位を一過性に約 10%抑制した程度であった。更に ET-1 は、直接刺激で誘起した活動電位の閾値に影響は与えなかった。また ET-1 の抑制作用はアトロピン、ヨヒンビンに不応であった。以上の結果より、ET-1 はネコ結腸副交感神経節のニコチン性伝達を主としてシナプス前性に抑制すると結論される。

#### B 25. ウシガエル脊髄後根神経節細胞に対する substance-P の作用

石松 秀, 時政孝行, 赤須 崇 (久留米大, 医, 第二生理)

酵素処理により単離し、2日から4日間培養したウシガエル脊髄後根神経節細胞 (A型細胞) に whole cell mode の patch clamp 法を応用し、種々の膜イオン電流に対する substance-P (0.1~1  $\mu$ M) の効果を検討した。M電流の振幅は、substance-P (1  $\mu$ M) の灌流投与により、約 60%抑制されたが、このときM電流の逆転電位に変化はなかった。抑制されたM電流の -35 mV における活性化時定数 (約 150 ms) と -65 mV における脱活性化時定数 (約 80 ms) は、コントロールの状態から有意に変化しなかった。保持電圧 -50 mV とコマンド電圧 -95 mV の間で活性化-脱活性化させた H 電流に対しては substance-P (1  $\mu$ M) は認めるべき効果を示さなかった。このとき -50 mV における保持電流はしばしば内向きシフトを示した。この内向きシフトは時間依存性でない膜コンダクタンスの増大を伴った。膜電位非固定下での細胞では、substance-P (1  $\mu$ M) の灌流投与により 5~15 mV の脱分極電位が観察された (静止電位 -70 から -80 mV)。以上の結果より substance-P は、まず時間非依存性電流成分の活性化による膜脱分極を誘発する結果、M電流活性化領域まで膜電位をシフトさせる可能性が示唆された。

#### B 26. M電流のカルシウム依存性について

時政孝行, 石松 秀, 赤須 崇 (久留米大, 医, 第二生理)

酵素処理により単離したウシガエル脊髄神経節細胞より総和M電流を記録し、保持電圧 -35 mV に於け

るMコンダクタンス ( $G_M$ ) を計算した。ピペット液の pCa が 7.6 の場合の  $G_M$  は約 7.5 nS であった。ピペット液の pCa を 6.3 にした場合、ピペット液が蛋白質リン酸酵素 (プロテインキナーゼ; PKC) 抑制剤である staurosporine (200 nM) を含む場合と含まない場合で、 $G_M$  はそれぞれ 16~23 nS 対 2~5 nS と全く異なった値を示した。ピペット液が pCa=7.6 のカルシウムと、staurosporine (200 nM) 及びカルモジュリン (10  $\mu$ M) を含む場合の  $G_M$  は 12~18 nS であった。以上の結果により、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇すると 1) M電流に対して抑制的に作用する細胞内メカニズム (おそらく PKC) が活性化されると同時にM電流を増大させるメカニズムも活性化され、2) M電流の増大には細胞内カルシウム-カルモジュリン系が関与している可能性が示唆された。

#### B 27. ラット海馬における hypoxia 誘起過分極電位

山本悟史, 東 英穂, 西 彰五郎 (久留米大, 医, 第一生理)

ラット大脳の矢状断スライスを作成し、海馬 CA1 錐体細胞を対象に、hypoxia 誘起過分極電位の発生機序を細胞内記録によって検討した。Hypoxia 誘起過分極電位は、低濃度 Ca 液、BAPTA-AM, procaine および ryanodine によって抑制されたので、過分極電位の発生には細胞内 Ca 遊離が関与していると考えられる。また、過分極電位は、W-7, trifluoperazine, H-7, staurosporine によって抑制され、phorbol ester で増大した。以上の結果は、hypoxia によって細胞内遊離 Ca 濃度が増加し、calmodulin および C-kinase 系を介して細胞膜に K conductance の上昇が生じることを示唆する。一方、この過分極電位は、H-8 によって抑制されたが、forskolin, 8-bromo-cAMP や caffeine によっては有意な影響を受けなかったので、過分極電位の発生に A-kinase は関与しないものと考えられる。また、cyclopentyltheophylline によっても hypoxia 誘起過分極電位は影響を受けなかったことから、adenosine  $A_1$  受容体の関与は少ないものと考えられる。

#### B 28. ラット扁桃体外側核細胞における opioids の作用

杉田俊介\*,\*\*,\*\*\*, \*R. A. North\*\*\*, 西 彰五郎\*, \*倉本進賢\*\* (久留米大, 医, 脳神経外科\*・第一生

理\*\*・The Oregon Health Sciences University\*\*\*)

ラット扁桃体外側核より細胞内記録を行い opioids の影響を調べた。μ-opioid antagonists (Met-enkephalin, DAGO) を灌流投与すると、被検ニューロンの 45% において入力抵抗の減少を伴う過分極を生じた。μ-antagonist の naloxone と CTOP は、濃度作用曲線を右方に移動させ競合的に μ-agonists の作用を阻害した。Goddum-Schild analysis によって  $K_D$  値を求めると naloxone 6 nM, CTOP 20 nM であった。δ-および κ-agonists は膜電位、入力抵抗には影響を及ぼさなかった。スライス表面に刺激電極を置き短い pulse を与えると、glutamate および GABA 作動性の

シナプス電位が惹起された。Glutamate 作動性シナプス電位は opioids によって影響されなかったが、GABA 誘起電位の振幅は μ-および δ-agonists によってそれぞれ 51.3% と 45.2% シナプス前性に抑制された。これらの opioids の作用はそれぞれの選択的 antagonist によって拮抗された。これらの結果は、扁桃体外側核においては、シナプス後性の過分極性の μ-opioid receptor が存在し、GABA 作動性神経末端には μ-および δ-opioid receptors が賦与されており、シナプス前性に GABA 放出を抑制していることを示唆する。

## 第43回 日本生理学会中国四国地方会

日 時：平成 3 年 11 月 8 日 (金)  
場 所：広島市南区比治山本町 12-2  
広島県社会福祉会館

当番幹事：菅野 義 信，瀬山 一 正，入内島十郎

※は非会員を示す

### 1. アフリカマイマイ心拍動制御における神経ペプチドの役割

坂田真理子，小林 惇 (広島大，総合科学部，生理)

アフリカマイマイから単離された二種類の神経ペプチド FMRFamide と ACEP-1 は、この動物の心室筋拍動の頻度と振幅を濃度依存的に増強させた。FMRFamide は、心房拍動には殆ど直接効果は示さなかったが、ニューロン刺激やセロトニン投与による心拍動増強効果を促進的に修飾した。一方 ACEP-1 は、心房から単離されたにも関わらず、心房に対して  $10^{-4}$ M まで何ら効果が見られなかった。両ペプチドのポリクローナル抗体を用いて、免疫組織化学的にそれらのペプチドの局在を調べた。内臓神経節内の直径 30 μm 以下の小型のニューロンが多数 FMRFamide 様免疫応答性を示した。また右体節神経節内には同定可能なサイズの FMRFamide 陽性ニューロン、ACEP-1 陽性ニューロンが観察されたが、いずれの抗体に対しても陽性となるニューロンは存在しなかった。9 個の心拍動増強ニューロンは、いずれの抗体に対しても陽性とならなかった。心房には、FMRFamide 様陽性部位、ACEP-1 様陽性部位が共に豊富に存在したが、心室は動脈側末端から動脈にかけての部位にのみ、両ペプチド陽性を示す神経線維が分布していた。FMRFamide

様物質、ACEP-1 様物質は共に神経節で合成され、心臓へ運ばれて放出され、そこで生理的活性を示すと考えられる。

### 2. D 型アミノ酸を含む FMRFamide 系神経ペプチド

宗岡洋二郎 (広島大，総合科学部，生理)

FMRFamide は、始め、二枚貝の神経節から心臓活動促進物質として同定されたペプチドで、軟体動物では最初に発見された神経ペプチドである。その後、このペプチドおよびその同族体は軟体動物のみならず、節足動物、環形動物や線虫類にも存在することが明らかにされ、さらに、C-末構造がよく似たペプチドは、腔腸動物から脊椎動物にいたる多くの動物門に広く分布していることが明らかにされた。我々も、10 個のアミノ酸残基からなる本ペプチドの新型同族体サブグループが二枚貝や巻貝に存在することを報告したが、その内の一つで、ムラサキイガイの足糸前牽り筋から単離した *Mytilus*-FFRFamide と呼ぶペプチドは、下に示すように第 2 残基が D-Leu であることが今回の実験で明らかとなった。

H-Ala-D-Leu-Ala-Gly-Asp-His-Phe-Phe-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

このペプチドは、足糸前牽引筋の収縮を低濃度で強く増強する (閾値は  $10^{-12}\text{M}$ – $10^{-10}\text{M}$ )。したがって、この筋で、収縮増強性神経ペプチドとして働いているものと考えられる。興味深いことに、D-Leu<sup>2</sup> を L-Leu で置換しても、活性はほとんど変化しない。また、活性発現には、Phe-Phe-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> が重要である。第2残基がD型であることの意義は、蛋白質分解酵素に対して耐性をもたせることにあるのではないかと思われる。

### 3. 匂による妊娠阻止：MPO の CCK-B 型受容体の関与

李 成樹, 柁 秀人, 斉藤英郎, 瀬戸勝男 (高知医科大学, 第一生理)

雄マウスの尿中フェロモンは妊娠してまもない雌に流産をもたらす。この効果は、フェロモンによる副嗅球系の活性化に伴うプロラクチン分泌の低下に起因している。副嗅球の電気刺激は扁桃核, 分界条, 内側視索前野 (MPO) を介して隆起漏斗ドーパミンニューロンを興奮させる。この興奮性反応の伝達は MPO の CCK-B 型受容体の活性化を必要とする。今回、MPO の CCK-B 型受容体の活性化の必要性を行動内分泌学的に検討した。交尾刺激によって惹起される夜間と昼間のプロラクチンサージに一致した時間帯におおの4時間ずつ雄のフェロモンに雌を暴露させると、高い妊娠阻止率が得られる。今回、この実験系を利用した。この2回の暴露直前に CCK-A 型受容体拮抗剤 L-364, 718, CCK-B 型受容体拮抗剤 L-365, 260 (1.5 pmol) あるいは生理食塩水 (0.5  $\mu\text{l}$ ) を MPO に注入した。その結果、L-365, 260 は雄のフェロモンによる流産を有意に阻止したが、L-364, 718 は流産阻止効果がなかった。この結果は、視床下部への副嗅球系のフェロモン情報の伝達に MPO の CCK-B 型受容体の活性化が必要であることを示した電気生理学的結果と一致している。

### 4. 副嗅球内 GABA 機構による匂情報の制御

柁 秀人, 李 成樹, 斉藤英郎, 瀬戸勝男 (高知医科大学, 第一生理)

鋤鼻器—副嗅球系は、雄マウスの尿の匂いが雌に発情をもたらすなどのプライマー効果を媒介して生殖生理に重要な役割を演じている。鋤鼻器で受容された匂い情報は、副嗅球, 扁桃核, 内側視索前野の順にこれらを経て、最終的に隆起漏斗系ドーパミン神経分泌細

胞へ伝達される。交尾してまもない雌の副嗅球へ GABA 拮抗薬である bicuculline を注入すると、妊娠が阻止される。この効果には、副嗅球の中継ニューロンである僧帽細胞と副嗅球に内在する GABA 作動性顆粒細胞との樹状突起間シナプスを介した相反性相互作用がかかわりうる。顆粒細胞から僧帽細胞への GABA 伝達が bicuculline で遮断されると、僧帽細胞は脱抑制状態となり、多数のインパルスを視床下部に向けて出し、引いては妊娠阻止へ導くことになるものと推察される。これを検証する目的で、次に、正中隆起へ投射し、かつ副嗅球刺激に応答する視床下部弓状核ニューロンを同定したのち、これらのニューロンの自発放電に及ぼす bicuculline の副嗅球内注入の影響を検討した。bicuculline (0.1 nmol) の注入はこれらのニューロンの自発放電を著しく増加させた。

以上より、鋤鼻器—副嗅球系の匂い情報は副嗅球内の GABA 作動性顆粒細胞によって強く制御されていることが示唆された。

### 5. 睡眠と不整脈：リチウム投与の影響

野島一雄, 昆 和典, 斉藤英郎 (愛媛大医療短大)

リチウムの投与がサーカディアンリズムを延長し、心臓の刺激伝導障害を起こすことが報告されている。そこで、リチウム投与が睡眠と不整脈の相関にどの様に影響するかを検討した。対象は Wistar 系雄性ラット (12~14週令) を用いた。塩化リチウム 1g をセラミックろ過した水 1 l で溶解し、飲水として投与した。6日目以後 0.35 mEq/l (血清中) のリチウム濃度を維持していた。以後、分析には 6~10日目のデータを用いた。まず、running-wheel を用いて輪回し運動量とその概日リズム周期を求めた。運動量は対照群に比しリチウム投与群で増加していた。リズム周期は  $24.0 \pm 1.7$  時間から  $25.3 \pm 2.7$  時間に延長していた。次に、脳波・心電図記録より睡眠・覚醒リズムおよび不整脈出現と睡眠の相関について検討した。徐脈性不整脈の出現率は対象群に比し、徐波睡眠時、逆説睡眠時に増加していた。概日リズム周期は覚醒・逆説睡眠時に各々、23.8時間から 24.7時間へ、23.8時間から 25.3時間へ延長していた。各睡眠段階の1日あたりの出現回数は逆説睡眠で減少し、覚醒・徐波睡眠で増加していた。しかし、総持続時間には大きな変化がみられなかったことから、逆説睡眠1回あたりの持続時間は増加し、覚醒・徐波睡眠では減少していることがわかった。

## 6. 肺水腫形成時における誘電挙動の変化

安藤元紀, 山城敏行\*, 入交昭彦(高知医大, 第二生理・第二外科\*)

肺水腫の重症度判定法の一つにインピーダンス法が挙げられるが, その分解能や定量性の問題は未解決である。そこでラット摘出肺葉を用い, 摘出直後および血管系を人工灌流液に置換した正常肺, 実験的水腫肺の3群の100 Hz から 500 MHz にわたる誘電挙動を調べた。オレイン酸 (0.1 ml/kg) を静注し, 5分後のものを軽度肺水腫群, 30分後を重度肺水腫群, 無処置のものをコントロール群とし, 肺を摘出後, 左主気管支を確保して肺内気量を可変とした。正常含気肺は非常に broad な誘電分散を示し, 肺内気量を増加させると比誘電率  $\epsilon$ , 導電率  $\kappa$  はそれぞれ低下した。肺血管内を Krebs-Henseleit 液に置換してもその誘電挙動に大きな変化はみられなかった。軽度および重度肺水腫群とコントロール群の誘電挙動を比較すると, 肺水腫の進行にともない  $\epsilon$ ,  $\kappa$  が著明に上昇した。そこで, これらの変化を 10 kHz から 50 MHz の周波数域における  $\epsilon$ ,  $\kappa$  の increment  $\Delta\epsilon$ ,  $\Delta\kappa$  として表現したところ, 3群間に有意差が認められた。これらの結果から, インピーダンス法は水腫肺における細胞間質の浮腫という構造変化を電氣的に捉えることができ, 肺水腫の重症度評価に際し有用な指標を与えるものと考えられる。

## 7. ダウン症候群患者の睡眠中における心拍のゆらぎについて

張 信允, 勢井宏義, \*絵内利啓\*, 森田雄介 (徳島大, 医, 第二生理・香川大, 教育学部\*)

アルツハイマー型老人性痴呆症患者に類似した脳の病理的变化を示すと言われている成人ダウン症候群 (DS) 5名と同年齢の健常成人対照群 (CT) 5名について, 終夜睡眠ポリグラフ記録を実施し, 心電図 RR 間隔の周波数解析を行い睡眠中の自律神経活動を観察した。DS において次のような睡眠所見がみられた。

1) 睡眠期時間が長く, 2) 睡眠効率が低く, 3) レム潜時が延長し, 4) 中途覚醒が多く, 5) 深いノンレム睡眠とレム睡眠が少ない。これらの所見は, DS の睡眠が健常老人の睡眠と類似していることを示している。心電図の解析は, 各睡眠段階における10分間の RR 間隔の変動曲線を作成した後, 512点の FFT でそのパワースペクトル密度 (PSD) を計算した。PSD は  $0\sim 0.05$  cycle/beat (c/b) を低周波成分 (LFC),  $0.05\sim$

$0.1$  c/b を中周波成分 (MFC),  $0.15\sim 0.4$  c/b を高周波成分 (HFC) に分けて評価した。その結果, レム睡眠中のみ MFC と LFC について DS と CT 間に有意差がみられ, MFC は CT よりも DS で低く, LFC は逆に高い値を示した。DS の自律神経活動はレム睡眠中の交感神経活動に選択的に影響を及ぼしていると考えられた。

## 8. 細胞周期における $K^+$ の役割, 特に $G_1$ 期細胞について

細川敬子, 山口久雄, 高橋 章, 池原敏孝, 宮本博司 (徳島大, 医, 第一生理)

無血清培地 (CDM) で培養した HeLa S3 細胞を用いて, 細胞周期における細胞内  $K^+$  の役割について検討した。培養液中の  $K^+$  を  $Rb^+$  で置換 ( $Rb$ -CDM) すると 2 hr 以内に細胞内の  $K^+$  の約80%が  $Rb^+$  と置換される。この時, 細胞増殖は著しく抑制されるが, 5%透析血清または血清成分のうち特に insulin と LDL の添加によって, この抑制効果は部分的に回復する。このような低  $K^+$  条件下での両試薬の増殖刺激機構を細胞周期の  $G_1$  進行制御面から検討した。M期に選別同調した細胞を用いて, チミジンの autoradiography による labeled index と細胞容積の関係を調べた。その結果,  $Rb$ -CDM では,  $G_1$  期で顕著な抑制効果を示したが, insulin と LDL の添加によって回復し, 約12時間後に S 期に移行した。添加の時期を種々に変化させても, 添加後, いずれも約12時間後に DNA 合成の開始がみられた。また,  $K$ -CDM の細胞では, insulin, LDL の添加にかかわらず,  $G_1$  期の時間に差はなく約12時間であった。また,  $Rb$ -CDM に両試薬を添加しても, 細胞容積は正常な  $K^+$  条件と比べて著しく小さかった。即ち, 細胞容積と細胞周期の進行は独立していると考えられ, 従って, 本研究の低  $K^+$  細胞の S 期への進行は,  $K^+$  非依存性の増殖機構が insulin, LDL によって顕著に刺激された結果であることを示唆している。

## 9. 低張液中における HeLa 細胞の容積変化

池原敏孝, 高橋 章, 山口久雄, 細川敬子, 宮本博司 (徳島大, 医, 第一生理)

シャーレ上に付着した HeLa 細胞と浮遊した同細胞を低張液でインキュベートし, この時に生じる細胞容積, 細胞内水分, 1価イオン量の変化を測定した。付着細胞では, 166 mOsm 以下の浸透圧溶液に交換後,

急速な細胞内  $K^+$  と水分量の低下がみられ、その後は両成分とも増加傾向を示した。浮遊細胞では反対に急激な細胞膨張した後、細胞内  $K^+$  の減少と Regulatory Volume Decrease (RVD) を示した。付着細胞の容積変化は、0.1 mM ouabain や 10 mM TEA には影響されなかったが、1 mM quinine では初期の細胞内水分、 $K^+$  の流出を阻害し、水分量は逆に増加した。10  $\mu$ M BAPTA AM (1 mM EGTA を含む) 及び 10 mM  $BaCl_2$  は、この  $K^+$  流出を阻害した。浮遊細胞でも quinine はこの両成分の流出を阻害したが、この時に生じる現象の相違より付着細胞により強い  $K^+$  channel 活性のあることが推定される。EGTA による外液  $Ca^{2+}$  除去または  $BaCl_2$  の添加は RVD を部分的に阻害した。これらの結果より、低浸透圧による作用は、付着細胞では  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  channel を介する  $K^+$  の流出に伴う水分の排出を誘導し、浮遊細胞では一度浸透圧的に膨張し、その後  $K^+$  channel を介する  $K^+$  と  $Na^+$ -pump を介する  $Na^+$  の両イオン流出を伴う RVD を示すものと推察される。

#### 10. ラッパウニの叉棘タンパク画分の比較

中川秀幸 (徳島大, 総合科学, 保健科学)

ラッパウニ *Toxopneustes pileolus* の叉棘 (globiferous pedicellaria) は棘 (spine) の変形した球状の頭部をもち、有毒である。今回、この叉棘を巨大なタイプ (giant type) と通常の大きさのタイプ (normal type) とに区別し、叉棘由来タンパク画分の比較を行った。叉棘を蒸留水で調整した粗抽出標品を Sephadex G-200 カラムでゲル濾過し、その活性画分を concanavalin A-Sepharose カラムにより糖タンパク画分と非糖タンパク画分に分画した。各画分の生物活性は抽出モルモット回腸縦走筋の等尺性収縮を指標とした。粗抽出標品のタンパク含量は、giant type では normal type の約 2 倍で、生物活性も normal type の約 3 倍の値を示した。ゲル濾過画分においてもタンパク含量および生物活性は normal type に比して giant type が大きかった。Concanavalin A-Sepharose 分画において、糖タンパク画分では両者の差異は殆ど認められなかったが、非糖タンパク画分では、giant type は normal type に比べて著しい活性の上昇およびタンパク含量の増大が見られた。そこで非糖タンパク画分を SDS-PAGE で検定した結果、両者間で異なったタンパクのバンドが認められた。以上の結果より、normal 及び giant type の叉棘タンパク画分には量的

および質的な差異があるものと思われた。

#### 11. 閉口及び閉口反射の中樞機構

高田 充, \*富岡重正\* (徳島大, 歯, 口腔生理・歯科麻酔\*)

口蓋圧刺激で惹起される閉口及び閉口反射の中樞機構を明らかにするために、咬筋及び側頭筋支配運動ニューロン (Mass. 及び Temp. Mn) の興奮と抑制を軽麻酔ネコでしらべた。Mass. 及び Temp. Mns の同定は筋刺激で誘発する IS-SD スパイクを記録後、細胞内通電でスパイクを誘発させ、このスパイクで惹起される筋活動を記録することで、咬筋深層及び側頭筋前部支配の Mn を同定した。後方部口蓋の圧刺激で閉口反射が誘発され、閉口前 120~160 ms (N=27) で Mass. Mns に EPSP が惹起された。閉口を Closing, Occlusal および Opening 相に分けると、Mass. Mns では EPSP は Opening 相の初期まで持続し、スパイク発生は Closing 相から Occlusal 相に誘発されたがスパイク停止時に IPSP の発生は認められなかった。記録した Mass. Mns で閉口前にスパイクを発生する Mns はなかった。前方部口蓋の圧刺激では閉口反射が誘発され、Temp. Mns では圧刺激後 500~600 ms 間自発性放電は抑制された。この抑制は膜の過分極によるもので、膜電位依存性であり IPSP であるが、この IPSP は閉口前 80 ms に発生し、圧刺激中でも 600 ms しか持続しなかった。また自発性閉口を記録することで Temp. Mns の興奮のみで起った閉口を記録することができた。

#### 12. 血液粘度に及ぼす溶血の影響

精山明敏, 鈴木洋司, 立石憲彦, 前田信治 (愛媛大, 医, 第二生理)

溶血が血液粘度に及ぼす影響を明らかにするために、新鮮血、保存血および赤血球浮遊液を用い、種々の溶血率での粘度特性を検討した。

【実験】①部分溶血液および部分溶血赤血球浮遊液の調製：CPD 採血した血液およびそれを等張りリン酸緩衝化食塩水により洗浄した赤血球浮遊液を用い、凍結融解法により得られた溶血液あるいは、精製したヘモグロビン溶液と種々の割合で混合することにより調製した。②ヘモグロビン濃度の測定：CN-メトヘモグロビン法により測定した。③血液粘度の測定：円錐平板型粘度計を用い、25℃で測定した。

【結果および考察】(1)新鮮血および保存血の見かけ

の粘度は溶血率がおよそ30%のとき最大値を示した。この結果をさらに詳細に検討するために赤血球浮遊液を用いて調べた結果、(2)赤血球浮遊液の部分溶血による粘度の増加は、ある溶血率で最大となり、その溶血率はヘモグロビン濃度および速度に依存していることがわかった。また、特に低速度の領域では、わずかの溶血率でも顕著な血液粘度の増加が起こることが示された。(3)以上の関係を示す実験式が求められた。

### 13. 灌流ウサギ腸間膜を用いた微小循環の観察

立石憲彦, 鈴木洋司, 高久武司, 前田信治(愛媛大, 医, 第二生理)

微小循環動態の観察には腸間膜がよく用いられるが、全身性の影響が避けられない。そこで、我々はウサギの腸間膜動脈の支配領域で単離し、顕微鏡下に微小血管を観察し、血流動態を解析する方法を開発した。この微小循環動態解析法には次のような利点がある。(1)灌流液を任意に調整し、種々の観察条件を一定にすることができる。(2)再灌流がないので薬剤投与などの際に濃度を一定にすることができる。(3)生体から単離しているので全身の液性および神経性要因の影響がない。(4)人工流路では流せないような細い流路について容易に観察することができる。

この方法を用いて、ヘマトクリットを一定(16%)に調整した赤血球浮遊液を灌流し、血漿層を観察した。その結果、血漿層の厚み( $\delta$   $\mu\text{m}$ )と血管内径( $\phi$   $\mu\text{m}$ )の間には $\delta = 4.3 \times \log \phi - 2.7$ なる関係が得られた。この式に基づいて計算をおこなったところ、血管内径に対する血漿層の厚みの比率は血管内径が13  $\mu\text{m}$ 付近で最大になった。また、それより細い血管では急速に小さくなり、13  $\mu\text{m}$ 以上の血管では血漿層の比率は緩やかに減少した。

### 14. スナネズミ海馬 CA1 の遅発性ニューロン死を誘発する虚血負荷時間の再検討

\*増田晴造\*\*, 三谷 章\*, \*安藤 泰\*, 片岡喜由\* (愛媛大, 医, 第一生理\*\*・機器センター\*\*)

一過性虚血により誘発される海馬 CA1 の遅発性ニューロン死の発生率は、虚血負荷時間と脳温に大きく左右される。特に小動物では、虚血負荷時に脳温は、人工的な温度制御を行わない限り、直腸温より2~4℃低下することが分かってきた。そこで我々は、脳温37℃下にスナネズミの海馬 CA1 の90%以上の遅発性

ニューロン死を誘発する虚血負荷最短時間を検討した結果、3分間である事を突き止め、脳温制御を行わない5分間虚血との間に大きな差がある事が明らかになった。従来虚血ニューロン死に対する防護効果がありとされた多くの薬剤は、虚血時脳温を37℃に制御された状態でその薬効が洗い直された結果、ほとんどその効果が否定された。唯一期待が持たれている non-NMDA リセプターのアンタゴニストである NBQX に付いて検討するため、脳温37℃で3分間の前脳虚血終了後60分に、30 mg/kg 腹腔投与し、遅発性ニューロン死に対する保護効果が顕著である事を観察した。

### 15. ストレス反応に及ぼす $\alpha$ , $\beta$ adrenergic antagonist 腹腔内投与の影響

中森知毅, 森本恵子\*, 森本昭生, 村上 恵(山口大, 医, 第二生理・教養部, 保健体育\*)

精神性ストレス時には、循環器系の活動亢進、体温の上昇など様々な生理的反応が誘発される。精神性ストレスとして、ラットにケージ交換ストレスを負荷した時、腹腔内に同時に投与した  $\alpha$  あるいは  $\beta$  adrenergic antagonist がストレス負荷による血圧、心拍数や体温の変動にどのような影響を及ぼすかについて検討した。ケージ交換ストレスを負荷すると、体温は約1℃上昇、血圧及び心拍数はそれぞれ約25 mmHg, 約75 bpm の上昇が観察された。 $\alpha$  遮断薬 (phentolamine 10 mg/kg i. p) 前投与によって、体温の上昇と血圧の上昇は著明に抑制されたが心拍数の上昇は亢進した。一方  $\beta$  遮断薬 (propranolol 1 mg/kg i. p.) を前投与すると、心拍数の上昇は著明に抑制されたが、血圧及び体温の上昇には影響は与えなかった。次にケージ交換ストレスを負荷した際の酸素消費量を観察したが、著明な上昇を示した。 $\alpha$  遮断薬はかかる酸素消費量の上昇に対して有意な影響を示さなかった。以上の結果から、精神性ストレス時に誘発される循環器系の変化には交感神経系が重要な役割を演じていることが明らかとなった。しかし体温の上昇には、 $\alpha$  作用を介した熱放散の抑制は重要であるが、 $\beta$  作用の関与は少ないものと推察される。

### 16. IL-1 による発熱耐性

坂田義行, \*山代 修, 森本昭生, 村上 恵(山口大, 医, 第二生理)

リポポリサッカライド (LPS) は生体内に入ると各種細胞からインターロイキン-1 (IL-1) や腫瘍壊死因子

などの内因性発熱物質 (EP) を放出させ発熱を引き起こすと一般に言われている。LPS を連日投与すると発熱は減弱することが知られている。この現象は発熱耐性と呼ばれているが、そのメカニズムは明らかではない。そこで、LPS による発熱耐性形成に EP である IL-1 が関与しているか否かについて検討した。LPS をウサギの耳翼静脈内に 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を連日投与すると 5 日目以後において一峰目の発熱は発現するが二峰目の発熱は消失した。LPS 発熱耐性形成時に IL-1 $\beta$  を 10 日間連日静脈内投与すると二峰目の発熱が消失し、発熱耐性が形成された。また LPS および IL-1 $\beta$  による発熱耐性形成時に IL-1 $\beta$  を 2 ng 第三脳室に微量投与したときその発熱は正常時と比較して有意差はなかった。これらの結果は LPS 発熱耐性形成に IL-1 は部分的に関与し、発熱耐性は脳内の IL-1 感受性の低下よりも脳一血管関門の外側の原因によって起こると考えられる。

#### 17. 先天性脳梁欠損マウスと脳梁部分切断マウスの光誘発電位について

岡田泰士, 根木哲郎\*, \*判 邦晃, 森 仁志, 村上哲英 (香川医大, 生物・保健体育\*)

先に先天性脳梁欠損マウスは左右の皮質脳波は非同期性を示し、且つ、一側の眼に光刺激を与へ、対側の視覚野から誘導した光誘発電位は正常マウスのそれと差がないが、同側から誘導した光誘発電位は潜時等が遅延し、振幅はしばしば測定不能になることを報告した。今回、正常マウスの脳梁を膝部、幹部、膨大部で切断し、光誘発電位の測定を行い、先天性脳梁欠損と比較してみると脳梁の膨大部を切断した場合にのみ、脳梁欠損マウスと同様の結果を得た。従って、対側の視覚野に入った光情報は主として脳梁膨大部を通じて同側の視覚野に伝達されていると考えられる。

#### 18. src キナーゼの脳内分布と生理的役割

リゾマ・モイア, 松井秀樹, 西尾 元, 杉元幹史\*, 徳田雅明, 板野俊文, 宮本 修, 畠瀬 修 (香川医大, 第一生理・泌尿器科\*)

src 遺伝子はラウス肉腫ウイルスの癌遺伝子として同定された遺伝子である。非受容体型のチロシンキナーゼをコードし、細胞外領域を持たず、N 末端に存在するミリスチン酸を介して細胞膜と結合し、情報の伝達を行っていると考えられている。正常細胞内にも細胞性 src 遺伝子産物 (pp 60<sup>c-src</sup>) が存在し何らかの重

要な生理作用を担うと考えられている。この遺伝子産物は脳内では神経細胞に特異的に発現し、神経細胞の分裂増殖や分化を制御すると考えられている。さらに細胞中には lck, fyn, lyn など src に類似した構造のチロシンキナーゼがいくつも存在し一つのファミリーを形成している事が明らかにされているが、脳内に於ける物性や機能には未知の点が多い。そこで我々は他の src ファミリーキナーゼと高い相同性を有する pp 60<sup>c-src</sup> の自己リン酸化部位に対する抗体を用い、src 関連キナーゼの脳内分布を検索した。その結果この抗体で認識される 43 kDa の蛋白質がグリア細胞に特異的に存在することを見いだした。更にこのグリア細胞は線維性星状膠細胞であることを二重染色により明らかにした。以上の結果は未知の src 関連キナーゼが線維性星状膠細胞に特異的に発現し何らかの生理作用を果たすことを示唆している。

#### 19. 神経変性疾患における神経細胞の移植と神経栄養因子の効果

板野俊文, 宮本 修, \*藤沢陸夫, 山本良隆, ナジマジャンジュア, 徳田雅明, 松井秀樹, 畠瀬 修 (香川医大, 生理)

神経変性疾患の治療法の一環として脳神経細胞の移植が研究されてきており、種々の神経栄養因子や成長因子が重要な役割を果たしている事が示唆されている。

我々はアルツハイマー病モデルとして、海馬采と脳弓を吸引除去したコリン作動性ニューロンの障害動物モデルを作成し、脳神経細胞の移植と各種の神経栄養因子の効果を検討した。胎仔前脳基底細胞の移植と、神経成長因子 (NGF) と塩基性線維芽細胞成長因子 (b-FGF) 投与により海馬におけるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 線維の回復がみられ、両者が神経栄養因子として働く事が明らかになった。また NGF と b-FGF 投与により再生した AChE 線維の形状が全く異なっていた事より、b-FGF もコリン作動性ニューロンの再生に関与し、NGF とは異なる作用を有する事が示唆された。単なる障害を与えるだけでも海馬の AChE 線維の一部が再生することより内因性の神経栄養、成長因子の放出が示唆された。この神経線維の回復をその直径の太さで解析したところ、NGF の回復と良い一致を示したことより、b-FGF よりも NGF が内因性の神経栄養成長因子として働くことが明らかとなった。

## 20. レラキシソと子宮筋弛緩 —外液二価イオンの影響—

井上浩義, 岡部幸司, 長 琢朗 (山口大, 医, 第一生理)

レラキシソ (卵巣ペプチドホルモン) 並びに  $\beta$  作働薬は, ラット子宮縦走筋 (エストロゲン処理) に対し, 収縮抑制作用を及ぼす。これらの薬物について, セカンドメッセンジャーは共に cAMP が想定されている (Sanborn 達, 1985)。今回の実験では外液 Mg および Mn の影響を調べ両薬物の作用機序を比較検討した。

筋収縮性, 膜活動性, アデニル酸シクラーゼ活性を, Mg-free の Krebs 溶液中, および, 0.6~2 mM Mg または 0.4~0.6 mM Mn 投与下で測定した。

0.6 mM Mg の一過性投与により, レラキシソ, イソプレナリン, フォルスコリン共に収縮抑制作用は増強し, それに伴って cAMP 量は増大した。しかし, 0.6 mM Mn の一過性投与では, 抑制作用は, イソプレナリン, フォルスコリンでは増強されたが, レラキシソでは逆に減弱された。又, この時の cAMP 量には, 変化がなかった。膜活動は, レラキシソにより活動電位のプラトー成分の短縮が見られ, 膜電位並びに膜抵抗は変化しなかった。

以上のような結果から, レラキシソのセカンドメッセンジャーの一つは, cAMP と考えられるが, その伝達機構は  $\beta$  作用とは異なることが示唆された。

## 21. サリチル酸 Na による局所麻酔増強作用の見直し

\*香月 博, \*高崎真弓, 日地康武\*(宮崎医大, 麻酔科・鳥取大, 医, 第一生理\*)

先に, サリチル酸をはじめとするモノカルボン酸が, 局所麻酔薬の麻酔作用を増強することをみいだし, これを脂質膜流動性の変化によるものではないかと考え報告した。しかし, モノカルボン酸は細胞内 pH を低下させる作用があり, 一般的局所麻酔薬が細胞内でイオン化して Na チャネルに作用することを考えあわせると, モノカルボン酸による細胞内 pH の低下が麻酔増強作用の原因ではないかと考えた。そこで, ラットの坐骨神経をもちいて生理的 pH ではイオン化型の存在しない局所麻酔薬ベンゾカインの麻酔作用について検討したところ, サリチル酸による麻酔増強はおこらなかった。また, 5% CO<sub>2</sub> と 95% O<sub>2</sub> で溶液をバブリングすると, 100% O<sub>2</sub> バブリング下でみとめられたプロカインに対するサリチル酸の麻酔増強作用は

なくなった。CO<sub>2</sub> によりすでに細胞内 pH が低下したため, サリチル酸をくわえてもそれ以上細胞内 pH が低下せず, 麻酔作用増強が生じなかったものと考えられた。

以上の結果から, サリチル酸による麻酔増強作用は, 細胞内 pH の低下によるものと考えられた。

## 22. イヌにおけるギムネマ酸の腸管糖吸収抑制の定量

\*安陪隆明, \*井元敏明, 日地康武 (鳥取大, 医, 第一生理)

ギムネマ酸は腸管糖吸収抑制作用のある物質であることが, ラットを用いた実験により確かめられている。しかしラットでの経口ブドウ糖負荷試験では投与30分後の血糖値が上昇することが問題となってきた。今回我々はイヌを用いて胃瘻より 1g/kg 体重のブドウ糖負荷試験を行ない, 5分毎に大腿静脈より採血し血糖値と血清インスリン値を測定した。コントロールでは血清インスリン値は約10分後に大きなピークをとり, 約40分後に中程度のピークを認めたのに対し, ギムネマ酸 100 mg/kg 体重を加えた場合, 約30分, 80分, 140分後に小さなピークを認めた。血糖値には血清インスリン値ほどの大きな変化は認められなかった。我々は R, N, Bergman らのミニマルモデルを応用して腸管でのブドウ糖吸収量を計算したところ, ブドウ糖の全吸収量は変わらなかったが, ギムネマ酸を加えた方での腸管での糖吸収速度が低下し遷延化することが判明した。これより今までの投与60分後の血糖値上昇は, 腸管での糖吸収遷延化による結果であること, また糖吸収抑制効果は血糖値よりもインスリン分泌のパターンに顕著に現れることが示された。

## 23. 垂直眼球運動ニューロンに対する中・間脳興奮性領域の局在構成

李 文斌, 白石義光, 中尾召三 (鳥取大, 医, 第二生理)

中・間脳境界部と垂直眼球運動ニューロン間に単シナプス結合のあることをすでに報告した。本実験ではさらに, 中・間脳境界部から両側の垂直眼球運動ニューロンへの興奮性入力の原因の局在構成を調べるため, 麻酔ネコを用い, この部位内で刺激電極を系統的に移動し, 誘起された細胞外電場電位を動眼神経核の上直筋, 下直筋, 下斜筋 subdivision および滑車神経核 (上斜筋 subdivision) から記録した。記録した電場電

位はすべて陰性すなわち興奮性であり、0.8~1.2 msecの単シナプス潜時を示した。これらの電位の誘起に有効な刺激部位は前後レベル A 6.5~8.5, 正中より 0.5~3.0 mm 外側の範囲に存在し、組織学的に Forel's filed H の内側部に相当した。さらにより尾側の A 5.0~6.0 はこれらの電位の誘起により効果的であり、組織学的に Cajal 間質核とその周辺の網様体に一致した。すべての subdivision について、上述の興奮性電場電位は両側に誘発されたが、同側の方がより顕著であった。これらの結果から、中・間脳境界部から垂直眼球運動ニューロンへは両側に興奮性単シナプス経路が存在するが、同側性経路がより優位であると示唆された。

#### 24. 前庭神経核後半規管ニューロンの中・間脳境界への軸索投射パターン

\*松尾 聡, 細貝正江\*, 中尾昭三\*, \*生駒尚秋 (鳥取大, 耳鼻科・第二生理\*)

これまでの臨床病理, 刺激・破壊, ニューロン活動記録および解剖学的研究は, 動眼神経核より吻側の中・間脳境界は垂直性急速眼球運動発現のための重要な脳幹核上性領域であることを示している。本実験は, この中・間脳境界内側部への前庭神経核後半規管(PC)ニューロンの軸索投射パターンを調べることを目的とした。麻酔ネコを用い, 同側前庭の電気刺激と頭部の垂直性 nose-up 回転により賦活され, しかも動眼神経核と上行性 MLF 刺激によって逆行性に賦活される PC ニューロンを同定し, これら個々の PC ニューロンについて, 微小電流刺激電極を中・間脳境界において系統的に移動して生ずる逆行性スパイクの閾値と潜時を個々の刺激点で測定し, 軸索走行を再構成した。単一興奮性 PC ニューロンの軸索は動眼神経核に投射したあと, より吻側のカハル間質核, フォレルH野, 中心灰白質, さらに吻側の視床へも軸索分枝を伸ばし, フォレルH野では軸索分枝は垂直性眼球運動ニューロンが多く存在する背側部を内側から外側に向けて走行することが分かった。これらのニューロンの細胞体は前庭神経内側核と下核の境界部に存在した。

#### 25. マウス腹腔マクロファージの $IP_3$ 細胞内注入による応答

原 伸正\*, 一ノ瀬充行, 澤田正史, 前野 颯(島根医大, 第二生理・実験実習機器センター\*)  
チオグリコレート刺激後のマウス腹腔マクロファージ

は  $\alpha_1$  アドレナリン受容体刺激により細胞内  $Ca^{2+}$  動員を介し  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  チャネルが活性化されることを既に報告している。この応答の細胞内情報伝達機構を明らかにするために  $IP_3$  の細胞内注入による応答を解析した。

ホールセルレコーディング下, 固定電圧  $-40$  mV でパッチ電極より  $10 \mu M$   $IP_3$  を細胞内に注入すると細胞内  $Ca^{2+}$  濃度増加を伴った外向き電流が発生した。この応答は著しいコンダクタンス上昇を伴い, 応答の逆転電位は外液の  $K^+$  濃度に強く依存した。外液  $Ca^{2+}$  の除去により応答は消失しなかったので,  $IP_3$  注入により  $Ca^{2+}$  動員を介し  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  チャネルが活性化されることが明らかになった。また,  $IP_3$  応答は  $20$  mM TEA で抑制されなかったが  $100$  nM キャリプトトキシンにより著しく抑制された。  $50 \mu M$   $IP_4$  注入で応答は発生せず  $IP_3$  のアナログである  $IP_2$  (2, 4, 5) で外向き電流が発生した。さらに,  $IP_3$  応答が  $IP_3$  受容体アンタゴニストのヘパリンの細胞内負荷で消失したことより  $IP_4$  の  $IP_3$  応答への関与は否定された。以上のことより  $IP_3$  注入によりアドレナリン応答と同じ性質を持った応答を引き起こすことができ, アドレナリン応答への  $IP_3$  産生の関与が示唆された。

#### 26. 乳腺細胞の分化, 増殖と $IP_3$ 感受性

榎本浩一, 古家喜四夫\*, 前野 颯(島根医大, 第二生理・生理研, 生体膜\*)

乳腺上皮細胞はホルモンコントロールにより増殖, 分化の変化を行う。増殖, 分化に関係するホルモンとして知られる上皮増殖因子 (EGF), インシュリン, コルチゾール, プロラクチンによる増殖, 分化と  $IP_3$  感受性の関係をマウス培養乳腺細胞と乳癌細胞で検討した。EGF 処理し, 増殖期にある正常乳腺と乳癌細胞は  $IP_3$  の細胞内注入に対し細胞内カルシウム増加と外向き電流で応答した。この反応はヘパリンを同時に注入すると消失した。このことは  $IP_3$  依存性チャネルの活性化による細胞内カルシウム増加と, 増加した細胞内カルシウムにより活性化されるカルシウム依存性カリウム電流の存在を示す。  $IP_2$ ,  $IP_4$  の注入は無効だった。無処理乳腺, インシュリン+コルチゾール+プロラクチンで分化させた乳腺ではこの反応がみられなかった。この結果は EGF 処理乳腺, 乳癌では  $IP_3$  依存性 Ca チャネルの数が増加しているか, 活性化していることを示し, さらに細胞増殖にイノシトールリン酸代謝の経路が関与することを示唆している。

## 27. 乳癌の温熱処理と細胞内カルシウム

\*古川雅彦, 榎本浩一\*, 前野 巍\*(島根医大, 放射線・第二生理\*)

癌細胞の温熱による細胞死の機構に細胞内カルシウム (Ca) の動態がどのように関与しているかを確かめるのを目的とした。マウス乳癌細胞 MMT 060562 を用い細胞内 Ca の動態を蛍光色素 fura-2 を用いて観察した。1) 加温 (45, 50, 55°C) した Ringer により細胞内 Ca は一過性に上昇した。しかし Ca を含まない加温した Ringer では細胞内 Ca は変化しなかった。2) DME 中で 44, 46, 48°C で 20 分加温した場合は加温後に 1.0 以上の高い蛍光比 (Ca=150 nM) を持った細胞が認められたが、平均値 (Ca=70 nM) は加温前後で変わらなかった。3) Ca 濃度 21.8 mM の Ringer 中で加温した場合は約 30% の細胞に 3.0 (Ca=1300 nM) 以上の蛍光比を持つものが見られ、平均値も 1.6 (Ca=330 nM) まで上昇した。Ca の無い Ringer での加温では蛍光比 0.5 (Ca 70 nM) 以上の細胞は全く見られなかった。4) 増殖曲線は加温時の細胞外 Ca 濃度には依存しなかった。5) ATP, Bradykinin に対する細胞内 Ca の反応は加温により減少し、12 時間で回復した。cycloheximide 100  $\mu$ M ではこの回復は抑制されなかった。6) IP<sub>3</sub> の細胞内注入に対する反応は温熱で抑制されなかった。加温による一過性の細胞内 Ca 上昇は細胞外からの流入であること、温熱は細胞膜の伝達機構に障害を及ぼしていることが示唆された。

## 28. 加齢ラット内皮細胞の代謝活性に関する検討

橋本道男, 原 俊子, 榊村純生 (島根医大, 第一生理)

加齢ラット (98~105 週齢) の大動脈内皮細胞を培養し、その増殖各相における乳酸生成、酸素消費、および ATP の関係を検討した。

【方法】 Explant 法にて胸大動脈小切片を DMEM 培地を含む collagen plate 上に接着し、外側に延びて増殖する内皮細胞を分離、培養した。更に、蛍光標識物質 (DiI-Ac-LDL) による染色法で内皮細胞を同定した。尚、酵素法で乳酸を、クラーク型酸素電極で酸素を、bioluminescence 法で ATP を測定した。

【結果】 培養内皮細胞 (4 継代) は 7 日まで対数増殖線状に増殖し、9 日ではほぼ定常期に達した。何れも単層敷石状を呈し、内皮細胞の同定を可能にした。培養細胞の増殖率は若齢ラットの場合と異なって細胞増殖期で減少し、定常期で肥大化の傾向が認められた。乳

酸生成量、酸素消費量および ATP 量は増殖期~定常期を通じて変化することなく、乳酸生成量と ATP 量には有意な相関 ( $r: 0.6\sim 0.8$ ) が認められた。

## 29. イヌの迷走神経求心性刺激に 応答する area subpostrema (ASP) と Böttinger complex (Böt) の細胞の retching 時の活動の相違

古我知成, 福田博之 (川崎医大, 第二生理)

我々は除脳イヌの延髄の刺激と破壊実験から嘔吐を引き起こす迷走神経入力に ASP を含む孤束の内側部で中継され、Böt に存在する嘔吐運動の pattern generator を賦活し、嘔吐を惹起するものと想定した。今回、まず第一に迷走神経刺激による retching が孤束核の冷却により消失する事を確かめ、孤束核でニューロンを交替している事を明らかにした。そして次に、この両領域の細胞の活動は retching 中にどう変化するのかを検討した。群パルス刺激に 応答 (潜時 307 msec,  $n=39$ ) する孤束の内側部の細胞の 87% は迷走神経刺激中のみ活動し、引き起こされた retching に対応する活動は示さなかった。一方、群パルス刺激に 応答 (潜時 391 msec,  $n=70$ , 前者と有意差あり) する非呼吸性 Böt 細胞には、迷走神経刺激により徐々に活動頻度が上昇し、retch に同期して活動するもの (同期型, 30/79) と各 retch の間で活動するもの (介在型, 23/79) が存在した。また Böt の呼吸性ニューロンも同期型 (16/60) あるいは介在型 (33/60) の活動を示した。さらに内側孤束核の細胞 (20/289) では Böt を刺激したときに逆行性の 応答が記録された。以上の結果はすべて先の実験結果を支持していると思われる。

## 30. イヌの迷走神経求心性刺激および消化管伸展の排尿反射および橋排尿中枢活動に対する効果

\*茂田泰明 (川崎医大, 第二生理)

迷走神経を求心路とする膀胱の反射反応については報告がないので、迷走神経求心性刺激・消化管伸展刺激の排尿反射・橋排尿中枢活動に対する影響を研究した。21 頭の除脳イヌで膀胱容量の変化より膀胱運動を観察した。11 例で頸部迷走神経を切断後その中枢端を刺激、うち 9 例で膀胱弛緩と骨盤神経膀胱枝遠心性活動の抑制を、1 例は逆に促進を、他の 1 例では促進・抑制両様の反応が観察された。9 例で食道伸展を行ない、7 例に抑制、2 例で無変化であった。11 例で胃伸展を行ない、10 例に抑制を認めた。この抑制効果は両

側迷走神経切断後消失した。十二指腸伸展では9例中6例で抑制、3例で無変化であった。つぎに橋排尿中枢に対する効果をみるため10頭の除脳イヌを用いた。微小電極を橋吻側部の小脳脚内側縁近くの部位に刺入して、橋排尿中枢の単位活動を記録した。骨盤神経膀胱枝の求心性刺激に应答するもの51ユニット中6ユニットで骨盤神経膀胱枝の遠心性リズムと類似のリズムで発火するものが記録された。この型の活動は迷走神経前幹の求心性刺激によって抑制された。また骨盤神経膀胱枝の遠心性活動も同時に抑制された。従って、胸部迷走神経求心性刺激による膀胱抑制反応は橋排尿中枢活動の抑制によるものと結論される。

### 31. 単離心筋細胞における期外収縮時の $Ca^{2+}$ transient と収縮

井上省三, 松村幹郎, 豊田弘子, \*田中淳二, \*田村敬二, \*沢山俊民(川崎医大, 第一生理・循環器内科\*)

【目的】 単離心室筋細胞において連発性期外収縮刺激が  $Ca^{2+}$  transient と 短縮に与える影響を検討。

【方法】 モルモット単離心室筋細胞の  $Ca^{2+}$  transient は Fura-2 を用い測定。短縮の測定は、モニター画面上で施行。細胞外 1 sec 間隔の基本刺激に 200 msec 間隔の期外収縮刺激を 4 発加えた。

【総括】 ①期外収縮刺激に対して Systolic, Diastolic fluorescence ratio は上昇した。②期外収縮刺激による Systolic fluorescence ratio のわずかな上昇で transient の Half-time は急激に減少した。これは収縮期 Ca 濃度の上昇が大きい時 Ca 除去の速度が増すことを意味すると思われた。③短縮量は、Systolic fluorescence ratio が上昇しているにもかかわらず、一度減少するという negative→positive staircase の 2 相性の現象を呈した。④期外収縮刺激終了直後 Diastolic fluorescence ratio は低下したが Systolic fluorescence ratio はさらに上昇した。

### 32. Protein Kinase C 阻害剤の蝸牛電気現象に及ぼす作用

\*吉弘 剛, \*半田 徹, \*山川純至, \*佐藤幸弘(川崎医大, 第一生理・耳鼻咽喉科\*)

蝸牛内リンパ液は外リンパ液あるいは間質液に対して正に荷電しており、その電位は血管条辺縁細胞に存在する Na-K ポンプによって維持されていると考えられている。そのポンプ活動を調節する蛋白質の一つに protein kinase C (PKC) が挙げられており、本研

究では PKC の蝸牛電気現象に及ぼす作用について検討した。モルモットの蝸牛を露出し、ガラス微小電極を血管条から刺入し蝸牛内直流電位 (EP) および蝸牛マイクロフォニクス (CM) を測定した。PKC inhibitor である Palmytoyl-DL-Carnitine の  $10^{-5}M$  濃度溶液で鼓室階を灌流するとき、EP の低下はわずかであり、CM にも著変はなかった。 $10^{-4}M$  では EP は灌流開始後 2 分後に低下し始め 40~50 分の間に +80 mV から +10 mV まで低下して安定した。同時に CM 振幅の減少も認められた。PKC stimulant である Phorbol Ester の灌流を試みたが EP に変化は認められなかった。EP は内リンパ液と外リンパ液との  $K^{+}$  平衡電位から期待される値とは正負が逆転しており、その生成には未解決の点が多く残されている。本研究は PKC の活性が EP 生成に関与することを示唆するものである。

### 33. 腸粘膜刺激による上行性収縮への 5-HT<sub>3</sub> レセプターの関与

糸屋俊昭, 水谷雅年, 菅 弘之(岡山大, 医, 第二生理)

5-HT<sub>3</sub> レセプター刺激薬 2-methyl-5-HT は粘膜内反射と同様な効果を誘起する。そこで、生理的刺激によっても、5-HT<sub>3</sub> レセプターを介して粘膜反射の上行性収縮が起こるかどうかを検討した。クロラロスとウレタンで麻酔したイヌで、外来神経遮断した空腸片の口側部と肛門側部を個別の血管で養い、部位別に薬物を 0.14 ml/min の速度で 5 分間動脈投与した。肛門側の粘膜表面を綿球で軽く摩擦すると、口側部に上行性収縮が起こった。刺激部位にも収縮が起こったが、肛門側を nifedipine (10  $\mu M$ ) で前処理して、この収縮が起こらないようにしても、上行性収縮は抑制されなかった。刺激部位を 5-HT<sub>3</sub> レセプター遮断薬、ICS 205~930 (10  $\mu M$ )、あるいは ondansetron (10  $\mu M$ ) で前処理すると、上行性収縮が 26.6+13.5% (n=4) と 29.2+17.7% (n=3) に抑制された。しかし、これらの遮断薬で口側を前処理しても、上行性収縮は影響を受けなかった。また、粘膜の摩擦による上行性収縮は 2-methyl-5-HT 脱感作後には 38.2+7.5% (n=6) に抑制された。従って、5-HT<sub>3</sub> レセプターは腸内反射の上行性収縮の生理的発現にも強く関与していることが明らかである。

### 34. 5-HT, SP ニュロンを介する CCK<sub>8</sub> の総胆管括約筋への効果

山里晃弘, 菅 弘之 (岡山大, 医, 第二生理)

イヌ等の Oddi 括約筋は CCK で抑制効果が誘起されるが, モルモットの総胆管括約筋 (括約筋) では亢進効果が誘起される。そこで CCK による括約筋運動の調節機構にどのような神経が関与しているのか検討した。実験にはモルモットを用い, 撲殺の後, 総胆管一膨大部標本を摘出し, 膨大部の十二指腸側を切開し, 穴のあいたゴム板にピンで止め, 括約筋を 0.047 ml/min で生理食塩水の灌流を行い, 括約筋運動にともなう圧変動を記録した。CCK<sub>8</sub> 50 nM の投与により括約筋に亢進効果が誘起された。この亢進効果は atropine, proglumide, TTX で遮断されたが, guanethidine, C<sub>6</sub> は無効果であった。substance P (SP) および serotonin (5-HT) での脱感作は CCK<sub>8</sub> による亢進効果を消失させた。methysergide は亢進効果を増大させる傾向にあったが, ketanserin, ICS 205-930 は減弱させ, ketanserin と ICS 205-930 の同時投与は亢進効果をはほぼ消失させた。SP 受容体拮抗剤の [D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>]-SP (4-11) は CCK<sub>8</sub> の亢進効果および 5-HT による亢進効果も消失させた。SP による亢進効果は 5-HT 受容体拮抗剤でほとんど影響を受けなかった。これらの結果は消化管ホルモンである CCK による括約筋運動の亢進系調節機構に 5-HT, SP およびコリン作動性ニューロンが関与し, その運動を調節している事を示唆している。

### 35. 遺伝的多飲マウスの飲水行動と脳内オピオイド系

服部幸雄, 片渕俊彦\*, \*Kiyomi Koizumi\*\* (岡山大, 医, 第一生理・九大, 医, 第一生理\*・Dept. of Physiol., SUNY, Health Sci. Ctr. at Brooklyn\*\*)

遺伝的多飲マウス (strain STR/N) は, 対照群マウス (strain STR/1 N および Swiss/Webster) の 5~8 倍に及ぶ飲水を行う。このマウスの多飲における脳内オピオイド系の関与について, 行動学および電気生理学的に検討した。STR/N マウスの飲水量は naltrexone の皮下あるいは側脳室への投与によって減少したが, この場合同時に摂食量も減少する傾向がみられた。しかし, κ-オピオイド受容体のアンタゴニストである nor-binaltorphimine の側脳室投与は飲水量のみを減少させ, 摂食量には影響を与えなかった。一方, これらのマウスの脳スライス標本において, mor-

phine, [D-Ala<sup>2</sup>, N-Me-Phe<sup>4</sup>, Gly<sup>5</sup>-ol]-enkephalin, [D-Pen<sup>2,5</sup>]-enkephalin および dynorphin A-(1-13) (DYN) は, 視床下部第 3 脳室前腹側部ニューロンの自発放電活動を濃度依存性に抑制した。オピオイドに対して抑制性反応を示すニューロンの割合は, STR/N マウスでは対照群マウスより低く, この低下は DYN の場合に特に顕著であった。また, STR/N マウスでは, オピオイドに対する抑制性反応の閾値が上昇していた。以上の結果は, STR/N マウスの遺伝的多飲のメカニズムに脳内オピオイド系が関与していることを示唆する。

### 36. ペンチレンテトラゾール誘導キンドリングにおける脳内ポリアミン濃度の変化

林 泰資, 服部幸雄, 森脇晃義, 堀 泰雄 (岡山大, 医, 第一生理)

すでに我々は, 扁桃核電気刺激によるキンドリング (電気キンドリング) ラットにおいて, プトレッシンが脳全体で増加し, キンドリングの発達に対して抑制的に働いていることを報告した。本研究では, 電気キンドリングで見られたプトレッシンの増加が, キンドリング現象に共通したものであるかどうかを明らかにするために, ペンチレンテトラゾール (PTZ) による薬物キンドリングモデルを作製し, ポリアミン濃度変化を脳部位別に検討した。けいれん誘発量以下 (30 mg/kg) の PTZ を 2 日に 1 回, 腹腔内に投与し, 全身けいれんが 3 回連続して観察されるまで, 繰り返し投与した。キンドリングの完成によって, プトレッシンおよびスベルミジンの増加が見られた。プトレッシンの増加は, 大脳皮質, 海馬, 扁桃核, 視床下部でとくに顕著であり, スベルミジンは, ほとんどの脳部位でわずかずつ増加していた。また, けいれん誘発量 (60 mg/kg) の PTZ, 1 回みの投与では, このようなポリアミンの増加は見られなかった。これらの結果より, ポリアミン濃度の増加は, 電気および薬物キンドリングに共通した変化であることが示された。

### 37. 音楽鑑賞時の脳波のパワースペクトル解析

柳原正文, 難波良司, \*片山 昭\*, 堀 泰雄\*\* (岡山大, 教・岡山県立短大\*・岡山大, 医\*\*)

音楽鑑賞時にみられる脳波変化の規定要因を探る目的で, オーケストラ部員 14 名と一般大学生 15 名を対象に脳波パワースペクトルの比較を試みた。バイオリン曲 3 曲を連続 10 分提示し, 先行する安静時脳波を基準

として、この間の帯域別脳波パワーの推移を観察した。連合野 ( $C_3$  または  $P_3$ ) 導出の脳波を帯域別に標準化したところ、 $\alpha_1$  (8~10 Hz) ならびに  $\theta_2$  (6~8 Hz) の帯域パワー量に明らかな群間差が認められた。すなわち、 $\alpha_1$  帯域パワー量はオーケストラ部員が音楽鑑賞によって減少するのに対し一般大学生では逆に増大、 $\theta_2$  帯域では一般大学生に特異的な増大が観察された。

これらの成績を個別例に立ち返って確認するため、 $\alpha_1$ 、 $\theta_2$  の時間変動値に基づいて階層的クラスタ分析を行なった。この結果、オーケストラ部員と一般大学生とは基本的に異なった群を構成しており、上記の結果がほぼ再確認された。

以上の結果から、一般大学生にみられるパワー変動は音楽のもたらす鎮静の効果と結びつくものであることを考察するとともに、鑑賞姿勢の異なる一群も存在することを指摘した。

### 38. 血圧補償素子としての hindquarter (HQ) 抵抗

寺西泰弘, 入内島十郎 (広島大, 医, 第二生理)

何処かの血管が急に拡張して、抵抗が下がり、血圧が下がろうとするとき、直ちに血管が収縮し血圧下降を防ぐような局所は、循環系の血圧補償素子と呼んでよいであろう。無麻酔安静時のラットにおいて、腹部大動脈末端によって血液を供給されている、主に両下肢の骨格筋よりなる領域 (hindquarters, HQ), はこのような機能を持っていることが分かった。腹部大動脈末端に内径 1.5 又は 2 mm の電磁流量計プローブを埋め込み、又、頸動脈にカニューレを挿入した。手術後 3 日ののち、無麻酔の状態では血圧と HQ 血流を計り、HQ 抵抗を算出した。hexamethonium Br. (C6) で神経節遮断を行っても HQ 抵抗はほとんど変わらず、HQ 領域には交感神経収縮繊維の緊張 (sympathetic tone, ST) が存在しないと考えられる。しかし、pentobarbital 麻酔を行うと HQ 抵抗は増え、C6 より

抵抗が減るようになった。これは麻酔により ST が生じたためと考えられる。麻酔により上腸間膜動脈の抵抗はいちじるしく下がる。これによる圧受容器反射として HQ の ST が発生したと推定される。上腸間膜動脈の抵抗が下がるに対し、HQ 抵抗が相反的に増える現象は麻酔作用特有のものでなく、亜硝酸剤等によっても起こり、HQ 領域は血圧補償に真っ先に動員される領域と規定される。

### 39. ペントバルビタール麻酔によるラットの脳脊髄液中ノルアドレナリン濃度の低下

竹本裕美 (広島大, 医, 第二生理)

ペントバルビタール麻酔によるラットの脳脊髄液と血漿中カテコラミン濃度の変化を酵素アイソトープ法で調べた。麻酔下、カニューレを大槽内、大動脈末端部及び頸静脈に挿入した。2~3 日後、覚醒下、血圧を観察しながら、脳脊髄液 (50  $\mu$ l) と血液 (0.23 ml) を採取し、ペントバルビタール麻酔後 (50 mg/kg, I. V.) 10 分、再び脳脊髄液 (50  $\mu$ l) と血液 (0.43 ml) を採取した。ペントバルビタール麻酔によって、脳脊髄液中ノルアドレナリン (NA) は  $616 \pm 65$  (Mean  $\pm$  SE, n=9) pg/ml から  $287 \pm 35$  に、血漿中 NA とアドレナリン (AD) はそれぞれ  $270 \pm 41$ ,  $172 \pm 54$  から  $105 \pm 13$ ,  $29 \pm 12$  (n=6, 6) に低下した (いずれも  $P < 0.05$ , Wilcoxon signed-rank test)。ペントバルビタール麻酔によって、末梢性には交感神経及び副腎の活動が低下する。一方、脳脊髄液中にノルアドレナリンを注入すると血圧が下がることが知られており、末梢の交感神経が抑制されるとき、中枢の血圧下降性のノルアドレナリン作動性ニューロンが興奮すると予想されるにもかかわらず、脳脊髄液中のノルアドレナリンが麻酔により減少することは、中枢には他にも多数のノルアドレナリン作動性ニューロンが存在し、これが麻酔により抑制されるためと考えられる。

## 〔会 報〕

## 平成3年度第2回日本生理学会教育委員会議事録

日 時：平成3年12月9日(月)11:00~12:00

場 所：学士会館分室(赤門)

出席者：富田忠雄(名大)、加藤正道(北大)、佐藤 誠(岩手医大)、中野昭一(東海大)、小山生子(東京女子医大)、栗原 敏(慈恵医大)、金子章道(慶応)、入来正躬(山梨医大)、高田明和(浜松医大)、久野 宗(京大)、安原基安(関西医大)、松村幹郎(川崎医大)、小坂光男(長崎大)、今永一成(福岡大)

欠席者：榊村純正(島根医大)

1. 富田委員長から平成3年8月26~28日、生理学研究所で開催された生理学実験手技に関する講習会についての報告があった。講習会の受講者は、パッチクランプ17名、細胞内Caの測定6名、画像解析2名、組織培養3名で、盛会のうちに終わった。

2. 第69回日本生理学会大会(於：秋田)における教育シンポジウムのテーマと演者を確認した。

平成4年4月3日(金)13:00~15:00

シンポジウム：医学部教育課程の改革と生理学教育

(1) はじめに

富田忠雄(教育委員会委員長)(名大・医・生理)

(2) 医学教育課程の改革の主旨

喜多祥彦(文部省高等教育局医学教育課課長)

(3) 教養課程と生理学教育との関連

相川忠臣(長崎大・医・生理)

(4) 生理学教育の問題点

小澤瀨司(群馬大・医・生理)

(5) 医学進学課程における教育の意義

額額教三(久留米大・学長)

(6) まとめ

栗原 敏(教育委員会副委員長)

(慈恵医大・生理)

このシンポジウムの内容は英文抄録としては出さず、講演の演題名だけとすることを確認した。

3. 新・生理学実習書について入来委員より報告があった。

日本生理学雑誌の生理学の広場に新・生理学実習書

を正誤表を付けて紹介した。増刷の折に訂正が可能なので、誤りがあつたら連絡して欲しい旨、依頼があつた。

4. 小山会計担当委員より会計報告があつた。

5. 来年度の生理学研究所における生理学実験手技講習会について審議した。

生理学研究所の研究内容も変貌しているので、講習可能な実験手技を選び来年度も講習会を行うこととし、生理学研究所に申請書を提出することになった。

6. 生理学実習書の advanced course の編集について審議した。

新・生理学実習書に続いて、実習書の advanced course を編集するにあたり、アンケート調査を行うことになった。アンケート調査にあたっては、入来委員を中心にして、アンケート調査委員会を構成し、advanced course に関するアンケートの他に、教養課程の変革に伴う生理学教育のあり方などについての項目も含めて調査することになった。アンケート調査委員会は入来、佐藤、栗原、高田各委員により構成されることとなった。

7. 産業医大の山下教授から、新・生理学実習書が刊行されたので、文部省に実習費を要望してはどうかという提案が本委員会にあつた。今後、前向きに検討することになった。

8. 教養課程の変革に伴う各大学における教育改革の現状について話し合った。

## 〔生理学の広場〕

## 佐藤昭夫博士ポーランド科学アカデミー外国人会員に

東京都老人総合研究所副所長兼自律神経研究部長の佐藤昭夫氏が、本年5月ポーランド科学アカデミー外国人会員に選ばれた。自律神経生理学に関する業績、ポーランド科学者・研究者との研究交流などの実績が

認められたもので、日本人では4人目だが、医学部門では初めて。本年12月3日、在日ポーランド大使館で臨時大使から認定証が授与された。

## 「生理学者群像」

## 副 田 博 之 君

福岡歯科大学教授（生理学教室）  
平成3年8月就任



## ① 現在の研究内容

舌粘膜上皮におけるイオン輸送と味覚との関係について研究を行っている。実験にはカエルより摘出した舌背粘膜を用い、味刺激によって生じる粘膜間の応答を Voc ならびに Isc によって記録し、応答の電気生理学的、薬理学的性質を調べる。応答は味神経の応答や炎光法で求めた舌背粘膜のイオン透過性と比較して解析している。当面の課題は味質の違いによるイオン輸送の実態を把握することであると考える。

## ② 将来の研究活動の抱負

種々の動物で舌粘膜上皮のイオン輸送と味覚との係わりが示唆されているが、その実態については全く解っていない。現在の研究は粗大なものであり、今後は微細なレベルの現象を追求する方向で発展させ、味刺激によってイオンはどこをどのように動くか、また、

味細胞の働きにどのように関わっているかを解明したい。

## ③ 生理学教育に対する意見

歯科大学の教育過程で生理学を幅広く位置づけ、系統的な講義を行うのは当然であるが、その中で他の教科とに関連をもたせることも重要であると考え。また、生理学教育は専門過程の初期に行われるために、学生に生きていることの重要性を認識させ、興味をもたせることが大事だと思う。そのためには講義の随所で臨床的な事例を引用したり、学問的なトピックや限界を話して関心をもたせたい。講義中はできるだけ学生にとけ込むようにし、雰囲気は大事にしたい。実習は講義で得た知識を学生自身で総合化、総括化することを目標に行う。

## 〔日本学術会議だより〕

## 第 15 期 活 動 計 画 決 ま る

平成3年11月 日本学術会議広報委員会

日本学術会議は、このたび開催した第113回総会において、第15期活動計画と新しい特別委員会の設置を決定しましたので、その概要をお知らせいたします。

## 日本学術会議総会における内閣官房長官 挨拶

平成3年10月23日(水)日本学術会議講堂

日本学術会議第113回総会に当たりまして、一言ご挨拶を申し上げます。

御承知の通り、日本学術会議は、我が国の科学者の内外に対する代表機関として、科学の向上発展を図り、行政、産業及び国民生活に科学を反映浸透させるという重大な責務を負っております。

21世紀に向けて、さらに調和のとれた真に豊かな国民生活を実現するためには、創造性豊かな科学技術は申すまでもなく、学術全般を一層発展させることが必要であります。また、我が国の国際的地位の向上に伴い、全地球的視点に立った我が国の国際的な貢献が強く求められております。

そこで、日本学術会議の皆様におかれましては、日本の科学研究の一層の進展のために、長期的かつ高い観点から議論を重ねていただくとともに、科学研究の分野において我が国がどのような国際的貢献をなすべきか等自然科学のみならず、人文・社会科学も含めた全学問的領域から総合的に検討していただき、建設的な御意見を積極的ににお出しいただきたく、お諮りをいたします。

頂戴いたしました有意義な御意見につきましては、その実現に最大限の努力をいたしたいと考えております。

終わりに、日本学術会議の今後の御発展と、御出席の皆様方の御健勝を祈念いたしまして、私の挨拶いたします。

### 日本学術会議第113回総会報告

日本学術会議第113回総会(第15期・第2回)は、10月23日～25日の3日間開催された。

総会冒頭、官房長官の挨拶があった。(上掲)

近藤会長からの前回総会以降の経過報告に続いて、運営審議会附置委員会、部会、常置委員会、国際対応委員会の各委員長、部長からの報告があった。そして第15期日本学術会議の活動方針となる「第15期活動計画(申合わせ)」と「臨時(特別)委員会の設置について(申合わせ)」(別掲)の2件の提案があり、真剣な討議の後、一部修正をして、圧倒的多数の会員の賛成により可決した。この2件の提案内容は、前回の臨時総会で設置された第15期活動計画委員会が審議を重ねて作

成したものであり、またその間に2回の連合部会及び部会を開いて、各会員の意見を集約したものである。

総会2日目は、予定を急遽変更してSSC(超電導超大型粒子加速器)計画についての討議を行った。これは去る10月15日に運営審議会のメンバーに対し、米国大統領補佐官D・アレン・ブロンリー博士が、SSC建設計画に関して日本の協力を求めるスピーチを行ったのに対して、第4部から総会討議資料が提出されたためである。中嶋貞雄第4部長と伊達宗行会員が登壇し説明を行い質問等に答えた後討議に入った。午後も熱心な討議は続き政府に対して要望を提出することが採択された。

内閣官房長官挨拶の中で諮られた学術に関する国際対応については、第15期活動計画の中にも提唱されているが学術会議としては、今後、重要案件として審議することとした。

このほか、広報委員会、将来計画委員会も開催された。

総会3日目は、各常置委員会、各特別委員会(第1回会議)が開催された。

### 第15期活動計画

日本学術会議は、創設以来、科学者や学術研究団体との連携の下に、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挙げてきた。また、数多くの国際学術団体との連携・協力、国際学術協力活動への参加など世界の学界と提携しつつ学術の進展に貢献してきた。しかしながら、創設後40有余年を迎えた現在、学術を取り巻く状況は、国際的にも国内的にも著しい変化を生じた。このような状況を踏まえて、第15期日本学術会議は、本会議の創設以来の基本的精神を引き続き堅持しながら、変動の激しい内外情報に対応して、なお一層の成果を挙げるべく努力する。

日本学術会議は、学術に関する重要事項を自主的に審議し、我が国の学術研究の在り方についての方策を立案し、学術研究の成果を行政、産業及び国民生活に反映浸透させることを使命としている。このため、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、以下の視点から学術研究の一層の推進を図る。

人文・社会及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図らなければならない。さらに、本会議が集約した科学者の意見を速やかに政策の形成に反映させるようにすべきである。特に学術政策については、他の関係諸機関との連携を強化し、その実現を図る。

また、学術研究団体を基盤とする日本学術会議は、関係ある学術研究団体等から推薦された科学者を中心として構成される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、学術研究団体との連絡を密にし、研究基盤の強化を図り、高度化する学術の発展に貢献する。

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に照らし、海外諸国の期待と時代の要請にこたえて、学術の分野における国際貢献に積極的な役割を果たすべきである。

日本学術会議は、真理探究という基本理念に立脚し、国民とともに学術の在り方を考え、同時に学術の国際性を重視するものである。そのためには、学術の健全な発展に向けて、学問・思想の自由の尊重と研究の創意への十分な配慮の下に、長期的かつ大局的な視点に立ち、創造性豊かな研究の推進に努める。

科学が文化国家の基礎であるという確信に立ち、日本学術会議は、科学者の総意を代表してその精神を高揚したい。即ち、21世紀に向けて学術体制及び研究・開発の望ましい在り方を抜本的に検討し、我が国の学術政策に指針を与えることにより、国民の期待にこたえとともに、人類の福祉と世界の平和に貢献することを期するものである。

## 1. 重点目標

第15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・地球環境の重視

今世紀において、科学・技術は長足の進歩を遂げたが、一方において、地球環境の悪化を始めとして、人類の将来を脅かすような事態が起こっている。さらに現在の世界は、激動の渦中にあり、その影響は、学術の分野にも及んでいる。

今日の社会的現実が提起している問題を解決するには、直接に関係する研究だけでなく、広く諸科学が積極的に関与する必要がある。そのためには、多くの研究領域が、それぞれ独自に一層の深化を図るとともに、共同の努力を行い、研究の内容、学問体系の変革にまで進むべきである。人

文・社会及び自然科学を包含する日本学術会議は、その特徴を生かして十分な審議を行い、人類の福祉・平和・地球環境を重視して、学術研究の進むべき方向を提示する。

### (2) 基礎研究の推進

学術の研究は、人類の発展に不可欠であることは言をまたない。日本学術会議は、将来の学術の発展に向けて、各分野の基礎研究の推進に積極的に取り組むこととする。

また、学術の領域は広範多岐であり、基礎研究であれ応用研究であれ、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を十分に考慮し、各分野の研究者の声を聞き、それぞれに適した育成策を講ずる必要がある。それと同時に、学術研究の動向に注目し、いわゆる学際的研究や学問の総合化に留意しつつ、諸科学の調和のとれた発展を目指すことが重要である。

以上のため、第13期においては学術研究動向、第14期においては学術研究環境に関する調査研究を行い、我が国の学術水準の国際比較やその発展を阻害する諸因子などを指摘した。今期においては、これらの調査結果を参考にしつつ、創造性の基礎となる個人の着想を重視し、かつ、国際的にみた学術研究の動向を見極め、独創的研究の強化策等を積極的に図る。さらに、国民生活の向上発展に資する学術の具体的方策を審議提言する。

### (3) 学術研究の国際貢献の重視

学術研究は、本来、真理の探究を目指す知的活動であり、その成果は広く人類共通の資産として共有されるべきものである。したがって、学術の国際交流は、学術研究にとって本質的に重要であり、その在り方に常に関心を払う必要があることは言うまでもない。

さらに近年は、国際平和の推進や環境問題の解決等、いわゆる地球のあるいは国際的規模の課題について、我が国の研究を充実させつつ、広く世界の諸科学の発展を積極的に推進する必要が増大している。また、発展途上国及び近隣諸国の学術振興のため、これら諸国の研究者に協力して、貢献策を立案することが強く要望されている。これらのことから、我が国の科学者が今後積極的に国際貢献に取り組み、学術を人類の繁栄と世界の平和に役立てるため積極的な役割を果たすことが必

要となりつつある。

以上のような状況から、本会議が築いてきた国際学術交流・協力の在り方についての諸原則と実績を基盤として、学術の国際交流・協力の飛躍的な拡充強化を図り、国際的寄与を格段に拡大することが極めて重要である。

## 2. 具体的課題 (要旨)

次の課題を選定した。

- (1) 科学者の倫理と社会的責任
- (2) 学術研究の長期的展望
- (3) 研究基盤の強化と研究の活性化
- (4) 研究者の養成
- (5) 学術情報・資料の整備
- (6) 学術研究の国際交流・協力
- (7) 国際対応への積極的取り組み
- (8) 文化としての学術
- (9) 平和と安全
- (10) 死と医療
- (11) 生命科学と社会的諸問題
- (12) 人口・食糧・土地利用

(13) 資源・エネルギーと地球環境

(14) 巨大システムと人間

## 3. 具体的課題への対応及び臨時(特別)委員会設置について(省略)

注：国際対応委員会の扱いは常置委員会の並びとする

◆今回の総会決定により設置された特別委員会

- ・文化としての学術
- ・平和と安全
- ・死と医療
- ・生命科学と社会的諸問題
- ・人口・食糧・土地利用
- ・資源・エネルギーと地球環境
- ・巨大システムと人間

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 東京都港区六本木7-22-34

日本学術会議広報委員会

電話 03(3403)6291

[お知らせ]

## 3rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SPACE MEDICINE IN NAGOYA 1992 (ISSM '92)

日時：1992年3月5日(木)～7日(土)

会場：名古屋大学会館

主催：名古屋大学環境医学研究所

会長：松井信夫

### SPECIAL LECTURES

1. Bonde-Petersen, Flemming (Denmark)  
Volume regulation during weightlessness
2. Cogoli, Augusto (Switzerland)  
Effect of space flight on the immune system in man
3. Grigoriev, Anatoly (USSR)  
Metabolic changes in weightlessness and hormonal mechanism of their regulation
4. Huntoon, Carolyne L (USA)  
Duration versus response to space-flight exposure

5. Igarashi, Makoto (Japan)

Comparison of space adaptation and vestibular compensation

6. Kirsch, Karl (Germany)

The role of the superficial tissues in the fluid control of the body under extreme conditions

7. Reschke, Millard F (USA)

The effect of space flight on spatial orientation

8. von Baumgarten, Rudolf (Germany)

Space motion sickness: Various current hypotheses, possibilities for prediction, prevention and treatment

9. Watanabe, Satoru (Japan)

Fish physiology as a model of behavioral changes in weightlessness

参加費：20,000円

問合せ先：ISSM '92 事務局  
〒464-01 名古屋市千種区不老町

名古屋大学環境医学研究所  
内分泌・代謝部門  
TEL 052-781-5111(内線)5906  
FAX 052-781-9117

### 生理学コンピュータ研究会開催のお知らせ

日 時：1992年4月1日(水)13:00~17:00

(日本生理学会大会の前日)

会 場：秋田市手形学園町1番1号

秋田大学手形キャンパス

参加費：1,000円

お問い合わせ先：

〒990-23 山形市飯田西2丁目2番2号

山形大学医学部第一生理学教室

TEL (0236)33-1122 内線 2112

FAX (0236)32-2019

### 千里ライフサイエンスセミナー

#### 複合糖質研究と臨床医学の接点

日 時：平成4年4月24日(金)

午前10時~午後4時30分

場 所：信用保証ビル3階

(地下鉄御堂筋線千里中央駅すぐ)

(大阪府豊中市新千里東町1-2-4)

主 催：財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

協 賛：株式会社千里ライフサイエンスセンター

受講料：主催・協賛団体会員 5,000円

一般(非会員) 7,000円

大学関係・学生 3,000円

(講演要旨集合含む)

参加申込締切：定員(150名)になり次第締切

参加申込方法：①氏名②勤務先、所属、役職名、所在地、〒、電話、FAX番号③振込予定日を明記の上、葉書またはFAXで下記宛お申し込み下さい。参加費は申込後に住友銀行千里中央支店・普通預金 No.128278・(財)千里ライフサイエンス振興財団口座宛開催日の3日前までにお振込下さい。なお振込の際振込者名の前にD1とご記入下さい。ご送金確認次第、領収書兼参加証を送付致します。

申 込 先：〒565 大阪府豊中市新千里東町1-4-1

阪急千里中央ビル9階

(財)千里ライフサイエンス振興財団

複合糖質研究と臨床医学の接点係

TEL (06)871-5535

FAX (06)871-5530

担当：江 口・松 尾

プログラム：

1. ムチン糖鎖と臨床医学の接点  
京都産業大学工学部教授 山科 郁 男
2. ムチンコア蛋白のモノクローナル抗体：  
第二世代の抗体  
札幌医科大学第一内科講師 今 井 浩 三
3. 糖転移酵素と臨床医学の接点  
大阪大学医学部教授 谷 口 直 之
4. 硫酸化キチン誘導体による癌の転移の抑制  
北海道大学免疫科学研究所助手  
済 木 育 夫
5. 細胞接着と糖鎖  
愛知県がんセンター研究所病理学部長  
神奈木玲児

## 第45回日本自律神経学会総会のご案内

開催日：平成4年11月12日(木), 13日(金)

会場：名古屋市公会堂(名古屋)

会長：高橋 昭(名古屋大学神経内科)

座長：祖父江逸郎(愛知医科大学学長)

シンポジウムⅠ：

循環動態と自律神経系

座長：入来 正 躬(山梨医科大学第一生理)

塩 沢 全 司(山梨医科大学第三内科)

特別講演：

1. Evaluation of autonomic function in human subjects

Phillip A. Low(Mayo Clinic)

座長：小川 徳 雄(愛知医科大学第二生理)

2. ヒトの交感神経活動とその病態

—Microneurography による研究—

間野 忠 明(名古屋大学環境医学研究所  
高次神経統御部門)

座長：宇尾野公義(国立静岡病院名誉院長)

シンポジウムⅡ：

末梢自律神経系

座長：豊倉 康 夫(東京都老人医療センター

名誉院長, 東京大学名誉教授)

大西 晃 生(産業医科大学神経内科)

会長講演：

進行性自律神経不全症

高橋 昭(名古屋大学神経内科)

一般演題申込み締切り期日：

平成4年7月11日(土)(必着)

連絡先：名古屋大学神経内科学教室

〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL 052-741-2111 (内線 2297)

FAX 052-733-0029

## 訂 正

53巻11号(1991)に掲載されました日英合同生理学会シンポジウム報告 山岸俊一(頭足類神経生物学に出席して)先生の“市川(電総研)は5千素子の……”を“1万6千素子”に、又“フォトダイオード・アンプの製作で”の次に“光シグナルによる”を挿入する。

### 〔編集後記〕

53巻12号の印刷が、暮れ、正月にかかったために、やや遅れて発行された関係で54巻1号もおせおせになり、会員の皆様にお届け出来るのは2月中旬過ぎになると思います。遅ればせながら、会員の皆様が健康でよき平成4年をお迎えのこととお慶び申し上げます。

本号には、山口大学医学部第二生理学教室、村上 恵教授の日頃の研究テーマである「発熱の神経免疫学」について、21頁にも及ぶ労作を賜りましたことに、深甚の謝意を表します。本総説は素人の私にもよくわかるように、発熱物質の研究の歴史的背景から極く最近の論文に至るまで、免疫関係細胞、諸物質の発熱に対する関与をわかりやすく解説されている。1991年のKlugerの総説を引用され、発熱の生体に対する合目的性について4項目を上げている。私はこれに1項目を加えてみたい。すなわち、5)風邪をひいても熱が出ないと、いやいや大学に出勤しなければならないが、熱が出ると家内に叩き出されないでもすむ。これも私

にとっては発熱の合目的性の1つに上げたいところである。

本号の会報欄の教育委員会議事録の中に、秋田での生理学会総会における教育シンポジウムのテーマが上げられている。昨年の7月に出された文部省令に対処する内容であり、時宜を得たものであると思う。医学教育全体を見渡して、その理念に基づいて教養課程のみならず、基礎医学の教育内容も見直さなければならぬ時期に来ていると思う。極く普通の臨床医を養成するのであれば、それ程先端的な生理学を学ぶ必要はなく、時間もかなり短縮することが出来るだろう。医学者を育成するのであれば、大学院の教育を強化してそれに対応すれば、こと足りるのではないかと思う。このシンポジウムに大きな期待を持っている。

この号がお手元に届く頃は、入学試験も終わり、学年末の雑務に追われる時期だと思います。ソ連風邪ならぬロシア風邪が流行しているようです。熱が出たら決して無理はせず、家で寝て下さい。本年のご多幸をお祈りしております。(登坂恒夫)

### 編集委員

酒井敏夫(幹事)	登坂恒夫	松井洋一郎
野口鉄也	野村正彦	神田健郎
薮英世(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)	片岡喜由(中・四国)
有田眞(九州)		

# 日 本 生 理 学 会 会 則

(平成2年4月4日改定)

1. 本会は日本生理学会と称する。
2. 本会は生理学の進歩発展をはかることを目的とする。
3. 本会は毎年1回大会を開いて会員の業績を発表討議し、総会および評議員会を開いて会務を評議する。大会の開催は前もって全会員に通知し演題を募集する。なお会員は各所在地において適宜地方会をつくり、業績を発表討議することができる。
4. 本会は会員の原著、大会および地方会の演題あるいは抄録を発表するため邦文機関誌の日本生理学雑誌を発行し、欧文の The Japanese Journal of Physiology を編集する。
5. 会員は、本会の趣旨に賛成する同学者で評議員の紹介あるものに限る。会員は年額7,000円の会費を負担し、学会および機関誌に業績を発表することができる。また日本生理学雑誌の頒布を受ける。

学校、図書館、研究所等の団体は準会員として年額9,500円の購読料を前納し、会誌の頒布のみを受ける。

特別会員は多年本会に功労のあった会員で、評議員から推薦され総会の賛同によって定められる。特別会員の会費は免除される。

名誉会員は、本会に多大の貢献のあった外国人で、評議員から推薦され総会の賛同によって定められる。名誉会員の会費は免除される。
6. 本会の役員には評議員、常任幹事、当番幹事がある。
7. 評議員は本会の中核となる会員であって、評議員の推薦により選考委員会を経て評議員会に附議して決定される。

評議員会は毎年大会の際開催され本会に必要な事項を評議する。

評議員会は地区別に定数の常任幹事を選出し、日常および緊急の会務を委嘱する。
8. 常任幹事の中に庶務・会計・編集等幹事をおく。
9. 当番幹事は大会の開催を引受けた評議員であって、大会の一切の事務を行なう、大会終了後次回当番幹事に事務引継を行なって任期を終わる。この任期中は常任幹事会の一員に加わる。当番幹事は大会開催中常任幹事会・評議員会および総会を招集しこれを司会する。
10. 常任幹事会は必要に応じて各種の専門委員会を設け委員を委嘱することがある。必要に応じその委員は常任幹事会に出席し専門事項の審議に参加する。
11. 本会の会計年度は毎年1月に始まり12月に終わる。
12. 本会の事務報告は総会および日本生理学雑誌に発表する。
13. 本会の事務所は東京都文京区本郷3-30-10布施ビル(4階)内におく。
14. 本会則を変更するには評議員会の決議を経て総会の承認を得なければならない。

## 附 則

### <常任幹事会に関する事項>

全国を8地区に分け、常任幹事は各地区の評議員の互選により選出される。地区及び定員は下表による。任期は3年とし重任を妨げない。各地区の評議員は、地区の定員に相当する数以内の氏名を所定の投票用紙に記入して投票を行う。投票は無記名とする。投票用紙に同一氏名を複数記入した投票は無効とする。得票数同数の場合は入会順、年長順に順位を決定する。欠員を生じた場合は、常任幹事会の議を経た後、次点者を以てこれにあてることができる。この場合の任期は前任者の残任期間とする。選挙事務は選挙管理委員会に委嘱する。選出された常任幹事の氏名は日本生理学雑誌上に報告する。

### 幹事の選出区分

定員(計30名)

北海道地区	2名
東北地区	2名
関東地区(新潟を含む・東京を除く)	5名
東京地区	7名
中部地区	5名
近畿地区	4名
中国四国地区	2名
九州地区	3名

## 内 規

- 1) 評議員選考基準：多年本会員として在籍し相当の生理科学の業績発表があり、満5年以上の研究歴が

あるもので本会評議員の推薦がなければならない。

- 2) 評議員は The Japanese Journal of Physiology を購読するものとする。
- 3) 会費滞納の会員は会員の資格が自然消滅する。
- 4) 庶務幹事は必要な場合に限り日本生理学会代表と称することができる。
- 5) 常任幹事会で選ばれた 2 名の監事が本会の会計を監査する。

- 6) 本会に次の常置委員会をおく。日本生理学雑誌編集委員会, The Japanese Journal of Physiology 編集委員会, 評議員選考委員会, 選挙管理委員会。
- 7) 文部省科学研究費補助金審査委員候補者の選出方法は別に定める。
- 8) 臨時会費として 3,500 円を納めたものは, 当該年度のみ, 本会の主催する大会および地方会に会員と連名で業績を発表することができる。

# 日本生理学雑誌投稿規定

昭和45年6月制定 昭和58年1月1日改訂  
昭和49年8月1日改訂 昭和62年3月31日改定

本誌は日本生理学会会員の原著、短報、総説その他の記事を掲載します。依頼原稿の場合は会員でなくても掲載することがあります。掲載の採否は編集委員会で決定致します。

## I. 原著

A. 原著論文は日本語とし、長さには制限はありません。A4版(21×29cm)の400字詰横書原稿用紙を用いて下さい。ワープロ原稿の場合は、同じくA4版を用い、1頁、800字(40字×20行)としダブルスペース間隔でプリントして下さい。いずれの場合も原稿2部を提出して下さい。

B. 表紙(原稿第1頁)の上半には表題、欄外見出し、著者名、所属およびその所在地を書き、下半には原稿の枚数、図、表の数、別刷請求部数、編集者への希望などを書いて下さい。

C. 英文摘要(表題、著者名、所属および200語以内の抄録)をダブルスペースでタイプし、末尾に5つ以内のkey wordsをつけて下さい。可能ならIndex MedicusのMedical Subject Headingsのリストからのものを用いて下さい。これを2部添付して下さい。

D. 本文とくにローマ字などではできるだけ読みやすく書き、イタリック指定をしたいところはアンダーラインをしてその下にイタリックと書きます。動物名、外来語などは原則として片カナを用います。単位および単位記号は国際単位系(本誌28巻, 141頁, 1967; 新版生理学用語集, 国際単位系について, 付録221頁, 南江堂, 1984参照)によって下さい。

E. 図、表、写真の説明は英文で書きます。本文の欄外に赤字でそれぞれの挿入すべき位置を指定しておきます。

F. 項目分けはI, II, ……さらにA, B, ……さらに1, 2, ……さらにa, b, ……というように分けて下さい。

### G. 文献記載の様式

1. 本文中の引用箇所の右肩に番号を付けます。1つの事象について複数の論文を引用する場合は、1, 5, 7) あるいは8~13) のように書きます。著者名を引用する場合、3名以上の連名のときは、“ら” あるいは“et al.” とします。

例1: 高木ら<sup>1)</sup>によれば……

例2: Hodgkin & Huxley<sup>2)</sup>によれば……

2. 末尾文献リストは著者名をABC順に整理し、本文の番号と照合します。著者が連名の場合は省略せず全員を掲げます。

3. 雑誌は著者名、(西暦年数)、表題、雑誌名、巻、頁(始-終)の順に記します。

例1: 藤本 守, 宮尾賢爾(1969)電磁流量計の応用による腎血行調節機転の研究. 日本生理誌 31, 65-75

例2: Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. & Katz, B. (1952) Measurements of current voltage relations in the membrane of giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116, 424-448

4. 単行本は著者または編者名、(西暦年数)書名、版数、章名、発行所、その所在地、引用頁の順に記します。論文集などの場合には雑誌に準じますが、雑誌名のところに上記単行本の項が入ります。引用部位が単行本中の数箇所におよぶ場合に限り、その書物の始めと終わりの頁を記入してもかまいません。

例1: Conway, E. J. (1950) Microdiffusion analysis and volumetric error, 1st Ed., Carbon monoxide, Crosby Lockwood & Son Ltd, London, 326-330

例2: Scher, A. M. (1965) Electrical correlates of the cardiac cycle. In: Ruch, T. C. & Patton, H. D. Physiology and Biophysics, 19th Ed., Chap. 30, Saunders, Philadelphia, 365-599

例3: Barrow, G. M. (1973) Physical Chemistry, 3rd Ed., McGraw-Hill, New York, 1-787

5. 雑誌名の省略名は、雑誌により決めてあるものについてはそれに従い、そうでないものについては、医学中央雑誌、収載誌目録、医学中央雑誌刊行会またはIndex Medicusによって下さい。

H. 校正は投稿者の責任において、再校までとします。

## II. 短報・研究方法

### A. 和文短報

1. 刷り上がり4頁以内とします。400字詰原稿用紙15枚程度です。2部提出して下さい。

2. 図、表は4個以内です。
3. 文献リストはスペースの関係で表題名を省略することができます。

4. その他必要事項はすべて原著の項を参照して下さい。

#### B. 英文短報

1. 刷り上がり4頁以内とします。ダブルスペースでタイプ用紙約8枚です。2部提出して下さい。

2. 図表は4個以内です。

3. 表紙をつけ、表題を英文で、著者名、所属は和文と英文と両方記入します。(原著の規定B参照)。

4. 文献リストはスペースの関係で表題名を省略することができます。

5. 和文要旨をつけて下さい。

6. その他必要事項はすべて原著の項を参照して下さい。

#### C. 研究方法

執筆要領は原則として短報に準じます。

### III. 総説・解説

A. 内容は専門外の人にもわかるように留意して下さい。

B. 刷り上がり15頁を原則とします。図、表、文献リストを含めて400字詰原稿用紙約40枚です。

C. 執筆要領は原則として原著の項に準じますが、下記の点に留意して下さい。

1. 原稿は1部提出して下さい。

2. 英文摘要をつける必要はありません。

3. 表紙の表題、著者名、所属には英文もつけて下さい。

4. 図、表の説明文は日本語とします。

5. 既に出版公表された図、表を使用する場合は、出版社および著者から(自著の場合は出版社のみから)引用許可をとり、そのコピーを原稿とともに提出して下さい。また、その図、表の出典を明示して下さい。

### IV. 学生教育・学会印象記・資料など

A. 刷り上がり2頁前後を希望します。400字詰原稿用紙約8枚です。ただし、編集委員会で必要と認められたものについてはその限りではありません。

B. 執筆要領に特別な指定はありません。

### V. 談話会抄録

A. 談話会英文抄録

当番幹事が定める用紙の枠内にカーボンリボン付き英文タイプ(シングルスペース)で清打ちします。

B. 談話会抄録は表題、著者名、所属、本文を含めて600字以内(図、表は不可)とします。外国人講演者の場合は欧文(本文200語以内)でも受付ます。

### VI. その他

会員相互、学会からの連絡事項、意見を色紙頁別に掲載します。投稿を歓迎します。図、表、写真など含めて400字詰原稿用紙5枚以内にまとめて下さい。ただし、掲載の採否は編集委員会に一任して下さい。

ピンク頁:大会案内、特別な学会からの通知。

イエロー頁:生理学会会則、日本生理誌投稿規定など(各巻1号に掲載)。

ブルー頁:日本生理学会各種会議事録、生理学者群像、集会などの内容紹介、海外だより、研究助成金の公募、ニュース、展望、討論、意見など。

その他:物故会員(特別会員ならびに常任幹事、当番幹事経験者)に対する追悼文(写真を含む)、大会写真などは表紙の次頁に掲載されます。

### VII. 印刷費用

A. 雑誌印刷費には、組代、凸版代、紙代、別刷代などが含まれます。

B. 原著、短報はすべて著者負担になります。

C. 日本生理誌編集委員会依頼の総説の場合、刷り上がり15頁を越えた分については著者負担となります。別刷は100部まで無料とします。

D. 任意投稿の総説、解説などは印刷費を頂くことがあります。

Ⅷ. 原稿の送り先は「日本生理学会事務局」です。封筒の表に「日本生理学雑誌原稿」と朱記して下さい。】

〒113 東京都文京区本郷3-30-10、布施ビル 4階

日本生理学会 日本生理誌編集委員会 宛

註:原稿作成に当たって以下の論文が参考になることを付記します。

International Committee of Medical Journal Editors (1982) Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Brit. Med. J.* **284**, 1766-1770

## コンピュータ関係論文投稿の皆様へ

日本生理誌編集委員会

日本生理学会に於けるコンピュータ研究会の活動も活発化しつつあることを慶びます。就きましては、日本生理誌に論文投稿に際しての注意事項マニュアルを作りましたので参考にして下さい。

### コンピュータ関係論文の日本生理誌受理の基準

#### 原則

- 1) オリジナリティを有すること。
- 2) 一般性、或いは広い応用性を有すること。
- 3) 掲載された論文のみで追試可能であること。

#### 内容

- 1) 読者がその論文を読んで再現、或いは追試できるだけの情報を記載してあること。つまり、原則としてプログラムリストを全て掲載する。

ただし、プログラムが長くて、リスト全てを掲載できない場合には、その旨を\*注\*として記し、

読者からの要望があれば全プログラムリストのコピーを著者が希望者に送付すること。その必要経費（実費のみ）は希望者が負担する。

- 2) 動作原理を説明(なるべく図解)してあること。
- 3) 特に工夫したオリジナルな部分を説明してあること。

#### 査読

- 1) 日本生理誌に投稿する際には完全なプログラムリストを添付すること。そのプログラムはすべて公開する旨を明記してあること。

もし公開出来ない部分があるようなプログラムの場合には受理しない。

- 2) 日本生理誌に掲載するか否かは、上記の原則にそって判断する。査読は、そのプログラムを読める人に依頼する。

「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」  
Guiding principles for the care and use of animals  
in the field of physiological sciences.

日 本 生 理 学 会

動物実験に際しての実験計画立案の科学性と動物の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」等に示されており、本学会もこれらの精神をふまえて「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にあたって、科学的な動物実験計画の立案と動物の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と人類福祉に役立ち、動物の福祉にも配慮した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十分な配慮をしなければならない。特に痛覚の研究や実験の性質上、軽い麻酔しか用いられない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、動物を処分する場合には「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がけなければならない。

Ⅱ. 特記事項

(1) 動物実験を実施するにあたっては、専用区域を設け、動物の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。又、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。実験計画の立案にあたっては実験動物学の専門家などの助言をもと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あたり、検収と検疫を的確に行い、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事ができる。

(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われ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、指示にしたが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、本指針のうって実験を遂行したことを付記することが望ましい。

# Guiding Principles for the Care and Use of Animals in the Field of Physiological Sciences

The Physiological Society of Japan

Animal research requires detailed planning and must be executed incorporating not only scientific principles, but also ethical considerations and a regard for animal welfare. Important regulations and guidelines to meet these requirements are contained in the following publications : —

'Standards Relating to the Care and Management, etc. of Experimental Animals, Notification of Japanese Prime Minister's Office, 1980' ;

'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' ;

'Guide for Animal Experimentation, Japanese Association for Laboratory Animal Science, 1987' ; and

'Guiding Principles for Animal Experiments using Non-human Primates, Primate Society of Japan, 1986' ;

In furtherance of these objectives and in response to enquiries from members, The Physiological Society of Japan (hereafter called "The Society") recommends compliance with 'Guiding Principles for the Care and Use of Animals in the Field of Physiological Sciences'.

Animal experiments are an unavoidable necessity in pursuing teaching and research activities in the field of physiological sciences. Results obtained from such programmes have contributed much to understanding the scientific function of the living body. Their application to medical and veterinary science and therapeutics have played an important role in the development of human and animal health and welfare. So that even greater developments in education and research in this field may take place, The Society urges all Japanese Physiologists to adopt these guiding principles. It is The Society's intention that all animal experiments should be designed and conducted on a valid scientific and ethical basis and that sufficient consideration must be given to animal welfare.

## I. General Principles

- (1) Animal experiments are to be undertaken only for the purpose of advancing physiological knowledge, and enhancing the well-being of humans and animals.
- (2) Consideration should be given on a scientific basis to the most suitable species of animals to be used and the numbers required.
- (3) Investigators should employ anesthesia, sedation and correct handling techniques appropriate to the procedures to be performed in order to avoid unnecessary pain and stress in the animals. In particular, before investigators proceed to conduct an experiment using only a light level of anesthesia, or employing a neuromuscular blocking agent, an application should be made to the Animal Research Committee in their institutes. This procedure is especially recommended and where permission is given it will be on an assurance that the intensity and duration of the pain are estimated to be minimal, consistent with achieving

the objective of the experiment.

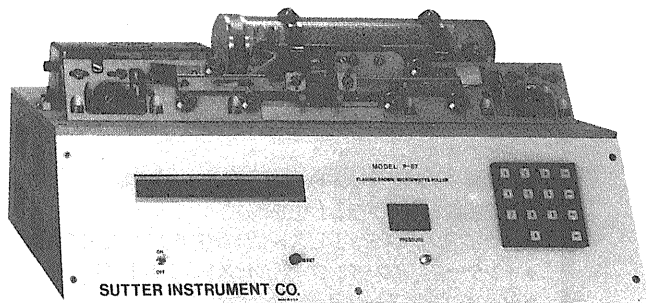
- (4) When animals are to be disposed of after experiments have been completed, they should, in accordance with notification issued from Prime Minister's Office (1980), be killed humanely by administering a lethal dose of anesthetic or by some other recognised means taking into account their species and size.
- (5) Experimental animals must be accommodated in proper housing, and provided with sufficient food and water, thus protecting their welfare and maintaining them in a hygienic environment.

## **II. Specific Recommendations**

- (1) Animal experiments must be performed in specially designated areas where adequate facilities are available in order to ensure the welfare of the animals. The organization and management of the experimental animal facilities must be well planned and the animal caretakers concerned with husbandry and routine care must be competent to perform their tasks in a satisfactory manner.
- (2) In conformity with a well-defined experimental protocol, each experimenter must have assessed the suitability of the species of animal to be used and of the experimental methodology selected. Animals maintained in satisfactory conditions should be used. Consultations with, and advice from, experienced laboratory animal scientists are recommended.
- (3) The experimenter must select with care the species and strain of animals most suitable for the experimental purpose in terms of genetic and microbiological quality. The person in charge of the facility is responsible for seeing that the relevant regulations and internal rules are followed.
- (4) The experimenter should inspect the animals and provide for quarantine conditions in a proper manner. Records of the animals both during the breeding stage and when issued for use must be maintained. This work may be delegated to the Manager of the animal facilities.
- (5) Full consideration must be paid to the avoidance of compromising results by protecting the animals from environmental contamination in the animal facilities. The safety of humans handling physically and chemically hazardous substances or pathogens must also be assured. In addition, special attention should be given to the maintenance of good hygienic practices throughout the animal facilities, with due regard to the fabric of the building and its equipment.
- (6) All experimenters must comply with regulations and decisions made by the Animal Research Committee in that institute.
- (7) All experimenters are urged by The Society to conform with these guiding principles and recommendations. That they have done so should be stated by investigators when they report their experimental work for publication purposes.

# サッター/マイクロピペット・プラー(微細電極作製器)

## P-87

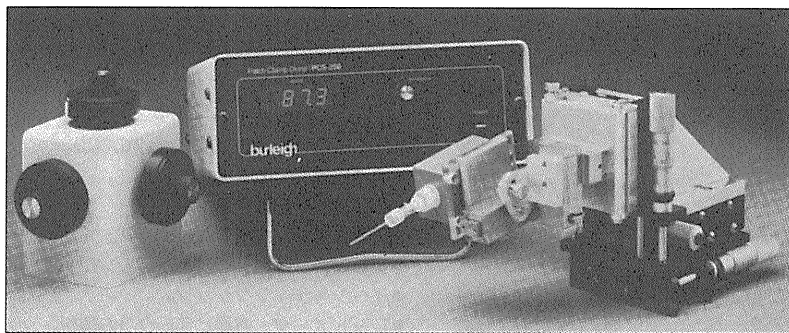


プラーにかけては世界にその名を馳せる  
米国サッター社量産モデルの最高峰です。  
世界の研究者から圧倒的な支持を受ける  
抜群の信頼性は、他の追従を許しません。

- ◆ヴェロシティ・センサの搭載で、ガラスの粘度を検知。ヒータ温度、プル張力、冷却時間・エア圧とあわせ5次元コントロールを実現、比類ない再現性を獲得しました。
- ◆ルーピング機能を搭載し、短テーパー・大径チップのパッチ電極作製を最も得意とします。
- ◆ガラス管の素材・サイズ・厚さにかかわらず、最適のヒータ温度を瞬時に検出できる「ランプ・テスト」機構を装備。
- ◆最先端のマイクロプロセッサ・プログラムによって複雑なノウハウを身近なものにすると同時に、10ものプログラムを記憶します。

# バーレイ/パッチクランプ・マイクロポジショニング・システム

## PCS-1000



パッチクランプに不可欠の  
絶対安定性と、数々の専用  
機能を携えて、ついに上陸。

- ◆ドリフト・フリー、バックラッシュ・フリーの3次元ピエゾ駆動により、驚異的な安定性を獲得しました。
- ◆ヘッドステージを「クラムシェル方式」の回転体として電極の脱着を簡易化。交換後もポジションを再確保します。
- ◆オリンパス IMT-2、ニコン TMD 専用マウントを設定。

サッター社 日本総代理店  
バーレイ社製 PCS-1000型 日本総発売元



ショーシンEM株式会社

〒444-02 愛知県岡崎市赤浜町蔵西1-14  
ショーシンビル2F  
TEL. 0564-54-1 2 3 1 FAX. 0564-54-3 2 0 7

バーレイ社 日本総代理店

MARUBUN CORPORATION

丸文株式会社

第4事業本部 電話 03 (3648) 9 3 1 8  
営業第2部 FAX 03 (3648) 9 3 9 8  
南砂事業所 〒136 東京都江東区南砂3-3-4

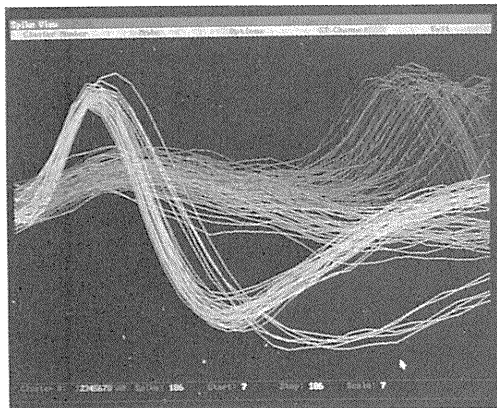
多チャンネル用  
シングルユニット解析システム

# Discovery™

BrainWave社製

Discovery(ディスカバリー)は、IBM-AT仕様のコンピュータを使った多チャンネル・シングルユニットの解析レコーディングシステムです。

オンラインでユニット信号を、Peak値、Vallay値、タイム、スパイクHigh等の8項目によりクラス分け(Cluster Cutting)します。分類したクラスは、後で様々な解析法で処理したり再分類できる画期的なシステムです。

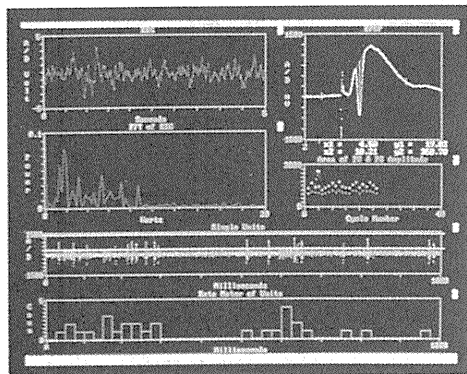


- 各種ヒストグラム、スパイクソート、アベレージング等の解析処理の他に、TTL入出力により外部機器と連動させて測定できます。
- 25種類のスパイクソート・ライブラリーを用意。
- 交叉相関ヒストグラム(XCOR)。
- ペリイベント・スティムヒストグラム(PETH、PSTH)。
- インタースパイク・インターパルヒストグラム ISIT。
- ジョイントヒストグラム。
- 各種イベントフラグのメッセージ。
- アベレージ、スパイクソート。
- カットファイル、各種データのASCIIファイルの作成。
- 波形パラメータリストの作成。
- ハードコピーに対応。
- Spike Channelは4ch/EEG、EMGの連続記録は6ch。
- プログラムのカスタムナイズも可能。

脳波及び生体信号記録解析システム(IBM-AT仕様)

## Experimenter's WorkBench™

ワークベンチシステムは、EEG、ECG、EMG等のあらゆる生体信号を取り込み、オンラインで解析する優れたシステムです。豊富なコマンドファクションを持ち、順に組み合わせるだけでディスプレイ、演算処理、記録等の実験解析処理が自在で、作業系の自動化ができます。



### 《メインコマンド》

ACQUIRE	DISPLAY	ANALYZE
RECORD	STIMULATE	RESET
TIME	UP DATE	TEST
PAUSE	他数十種 of the ファンクション	

### 《応用》

- シングルユニットの記録
- EMG、EKG、ERG
- EEGのFFT解析
- 心血管研究
- Evoked Potential
- Dose-Response Curve
- Synaptic potential
- 薬理学研究

BrainWave社  
日本総代理店

# BRC

## バイオリサーチセンター株式会社

本社：名古屋市東区東桜2-10-21(錦見ビル2F) ☎052(932)6421 FAX.052(932)6755  
東京：東京都江戸川区東葛西5-1-15(第2親長ビル403号) ☎03(3878)6471

# 神経科学研究機器



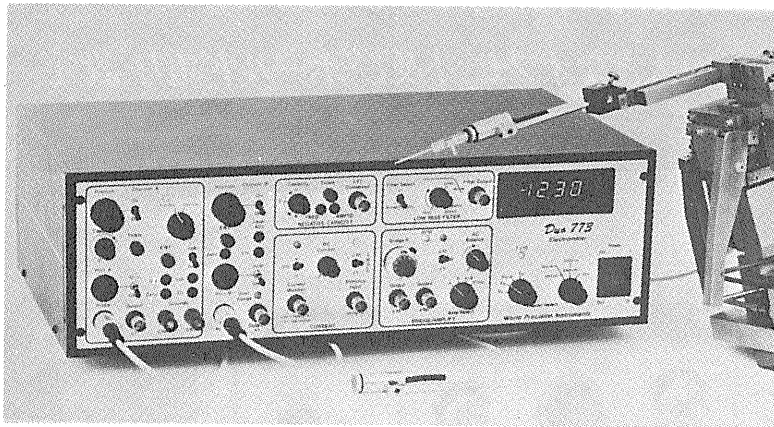
## 〈新製品シリーズ〉 低価格・高性能で新発売

### ■微小電極用増幅器

#### デュアルマイクロプローブシステム Duo 773

デュアルマイクロプローブシステムは、Aチャンネル（高入力カインピーダンス $10^{15}$ ）で細胞内イオン活性の測定ができ、Bチャンネルでは、単一電極にて電位誘導と定電流通電ができます。

2本の微小電極を使用して、細胞内の様々な研究ができる画期的な装置です。

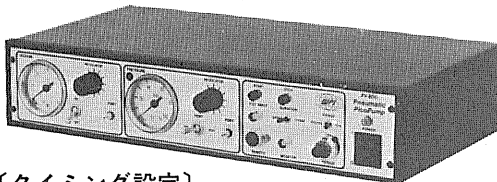


#### 《新機能》

- アンプ内蔵の小型軽量入力プローブ
- キャパシタンス補償
- アクティブフィルター
- 通電機能
- カレントモニター
- ブリッジバランス

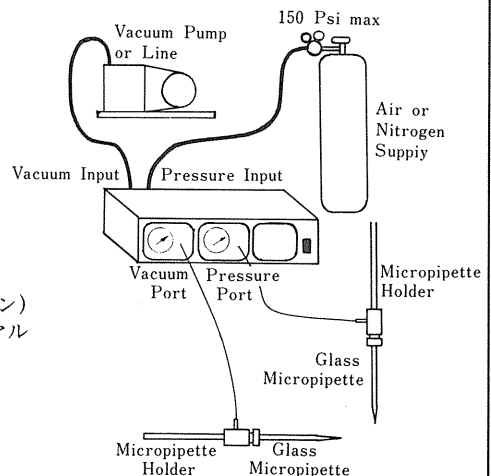
### ■細胞内／細胞外用マイクロインジェクション 気圧式ピコポンプ

#### Pneumatic PicoPump PV-820/PV-800



#### 〔タイミング設定〕

- 期間モード GATED (入力シグナルによる)  
TIMED (内蔵時計による)
- パルス始動 手動、外部入力及びフットスイッチ (オプション)
- パルス幅 TIMED モードで10msec~10sec (10回転ダイヤル設定) 最低設定幅は設定圧による。  
(ex. 8msec at 0 psi, 3msec at 100psi)
- 精度 フルスケールの0.1%
- 外部入力 +5 VTTL-compatible (BNC)
- モニター出力 +5 VTTL-compatible (BNC)



## バイオリサーチセンター株式会社

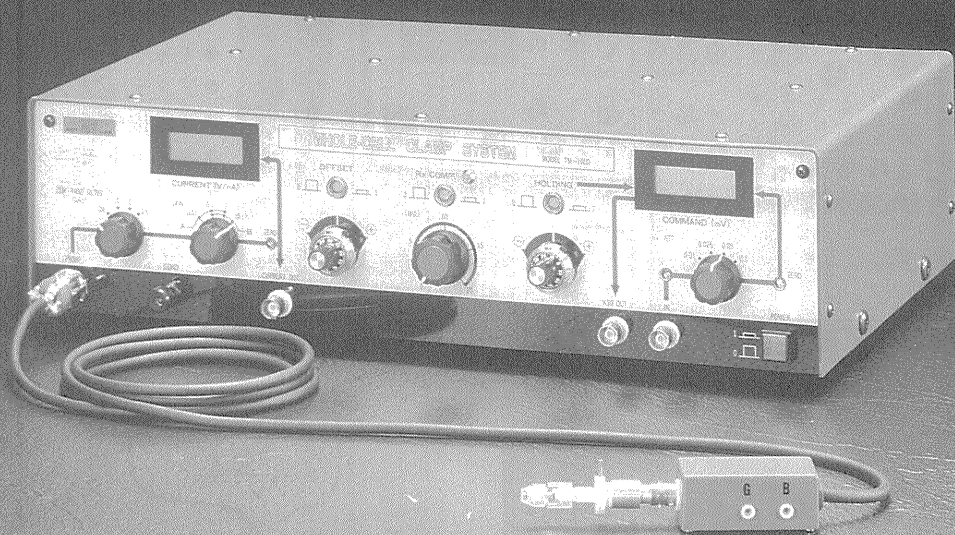
本社 名古屋市東区東桜2-10-21 (錦見ビル2F) ☎052(932)6421 FAX 052(932)6755  
東京 東京都江戸川区東葛西5-1-15 (第2 頼長ビル403号) ☎ 03(3878)6471

# Whole-Cell Clamp System

MODEL

TM-1000

- 人間工学的なデザイン、簡便で確実な動作。
- 安全性の高い直列抵抗の補償。(Rs:0~20M $\Omega$ )
- ダイナミックレンジの大きなオフセット及びホールド電圧設定。



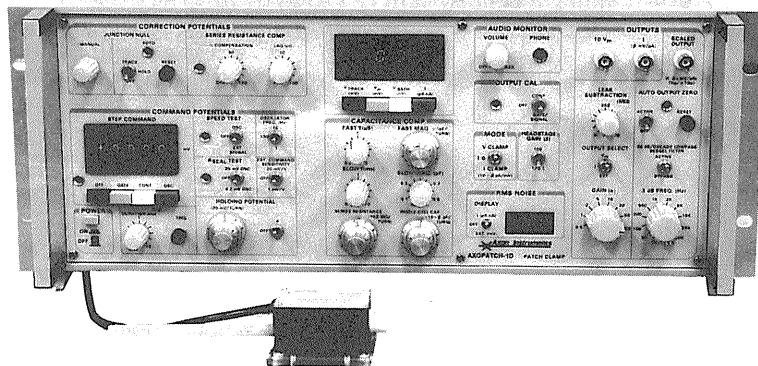
※2点支持タイプ(メカニカルドリフトフリー)の電極ホルダー標準装備。



株式会社 アクトME研究所

〒173 東京都板橋区大谷口北町89-8-202 TEL:03-3554-5946

# AXOPATCH-1D PATCH CLAMP



低ノイズ      ハイスピード      安定性と信頼性

AXOPATCH-1Dはsingle-channelパッチクランプとwhole-cellクランプするために開発された増幅器です。極めて低いノズル・レベルと素早い応答力を特徴としています。重要な部分はハイブリッド化により完全シールドされています。

AXOPATCH-1Dはボルテージクランプと同様にカレントクランプ・モードでも作動します。フィードバック抵抗は同じセルからsingle-channel電流とwhole-cell電流を記録するため、リモートコントロールができます。

CV4ヘッドステージは下記の3種類があります。

## AXOPATCH-1Dの特徴

- 使いやすい容量補償
- ラグ・コントロールつき直列抵抗補償
- コマンド電位発生器
- 接合電位除去
- RMSノイズモニター
- ZAP (パッチ膜破壊)
- 可変出力ゲイン
- DCオフセット除去
- 可変低域通過ベッセルフィルター
- シールドテスト
- オーディオモニター
- 漏れ電流除去

## AXOPATCH-1Dのヘッドステージ

**CV4 1/100** whole-cellクランプ (20 nAまで)とsingle-channel電流を記録するためのものです。50 GΩと500 MΩのフィードバック抵抗があります。

**CV4 0.1/100** 大きなセル (200 nA; >>100 pF) の whole-cellクランプと single-channel電流を記録するためのものです。50 GΩと50 MΩのフィードバック抵抗があります。

**CV4B 0.1/100** 人工膜からsingle-channel電流を記録する為の特別なヘッドステージです。大きなコマンド電圧の間、サチレーションを防ぐために外部から50 GΩと50 MΩのフィードバック抵抗でコントロールできます。(大きなセルのヘッドステージと同型です)

西日本地区発売元



INTER MEDICAL CO., LTD.

株式会社 インターメディカル

本社/〒461 名古屋市東区葵一丁目25番1号  
TEL (052) 937-7060 FAX (052) 937-5423  
TLX 444-3603 WDMEC J  
東京支社/〒157 東京都世田谷区柏谷三丁目32番16号  
製造営業部      アビタシオン千歳鳥山1102号  
TEL (03) 5384-6387      FAX (03) 5384-6487

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

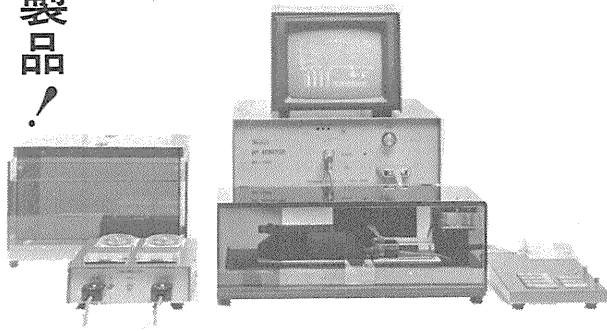
TEL (03) 3258-1641(代)

BP MONITOR MK-1000

# マウス・ラット用 非観血式血圧測定装置

●収縮期血圧/●平均血圧/●拡張期血圧(計算値)/●脈拍数……を測定する

新製品!



- 特長
- ①カフの加圧、減圧により生ずる脈波の消失・出現・最大振幅を検出し、その時のカフ圧を記憶して、BP<sub>s</sub>、BP<sub>m</sub>、BP<sub>d</sub>(計算値)を測定します。
  - ②操作は簡単で5つのモードを選択し測定します。

モード1	自動	加圧時	BP <sub>s</sub>	—	—	HR
モード2	自動	減圧時	BP <sub>s</sub>	—	—	HR
モード3	手動		BP <sub>s</sub>	—	—	HR
モード4	自動	減圧時	BP <sub>s</sub>	BP <sub>m</sub>	(BP <sub>d</sub> )	HR
モード5	手動		BP <sub>s</sub>	BP <sub>m</sub>	(BP <sub>d</sub> )	HR

- ③脈拍信号を音で聞くことができます。(音量調節可)
- ④データは音の静かなサーマルプリンタにより打ち出され、測定データとその平均値の他に、日付、動物番号、体重、使用モードも印字されます。
- ⑤アニマルホルダはダークブラウンのアクリルで出来ており、極カストレスがかからないように工夫されています。
- ⑥計測チャンバー内には糞尿受け用のプラスチックケースがセットされている為クリーニングが容易です。
- ⑦RS232C出力が標準装備されています。

**Muromachi**

総発売元 **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2-1  
TEL 03(3241)2444 FAX 03(3241)2940  
大阪営業所：〒532 大阪市淀川区西中島5丁目7番19号  
TEL 06(302)1277 FAX 06(302)5026

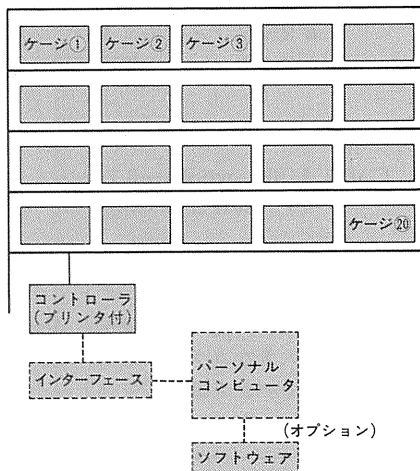
## ホームケージ・アクティビティ システム

### MODEL MK-3000

ラットを飼育ケージに入れたままの状態にて①自発運動量②飲水③摂食の3つの基本的な生活行動及び④立ち上がり行動を自動的に測定するために設計された装置であり、サーカディアン・リズムの研究に偉力を発揮します。

〈主な特長〉

- ケージの両サイドにフォトビームセンサーを内蔵したボックスが取り付けられており、動物の移動を検知します。また、センサーの高さは変更することができます。
- 飲水、摂食、立ち上がりの検出はそれぞれ専用のセンサーで行ないます。
- 飼育ケージにはステンレスケージを採用しており、排泄物は下のトレイに落ちるように設計されているので長期の測定にも支障をきたしません。
- 1台のインターフェースで20ケージ迄の測定ができます。
- 飼育室から離れた場所で計測ができます。(パソコンとインターフェースの最大距離は約1km)
- プリンタは標準装備されています。
- オプションとしてデータ集録・解析プログラム及びベリオドカルク(周期計算プログラム)も用意されています。



**Muromachi**

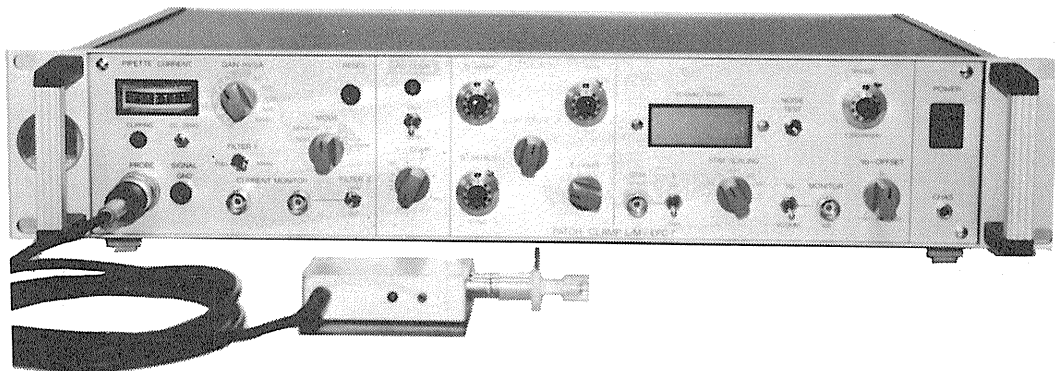
総発売元 **室町機械株式会社**

本社：〒103 東京都中央区日本橋室町4丁目2-1  
TEL 03(3241)2444 FAX 03(3241)2940  
大阪営業所：〒532 大阪市淀川区西中島5丁目7番19号  
TEL 06(302)1277 FAX 06(302)5026

# 実績 No.1!! 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



### ■ 主な性能

- ノイズレベル (rms) : 0.05pA 1KHz, 0.30pA 3KHz
- 電流レンジ : 200pA (50G $\Omega$ ), 20nA (500M $\Omega$ )
- 周波数応答 : 100KHz (500M $\Omega$ )
- 電位増幅度 : X10
- 測定モード : VC, CC, CC+COMM
- Rs補償 : 1-100M $\Omega$
- 容量補償 : 0-10pF (First)  
: 0.2-10pF, 2-100pF (Slow)
- ホールド電位 :  $\pm 200$ mV
- オフセット電位 :  $\pm 50$ mV
- コマンドレベル : 0, .1, .05, .001, -.1, -.05

日本総代理店/西日本地区発売元



ショーシンEM株式会社

〒444-02 愛知県岡崎市赤浜町蔵西1番地14ショーシンビル  
TEL (0564) 54-1231(代) FAX (0564) 54-3207

東日本地区発売元

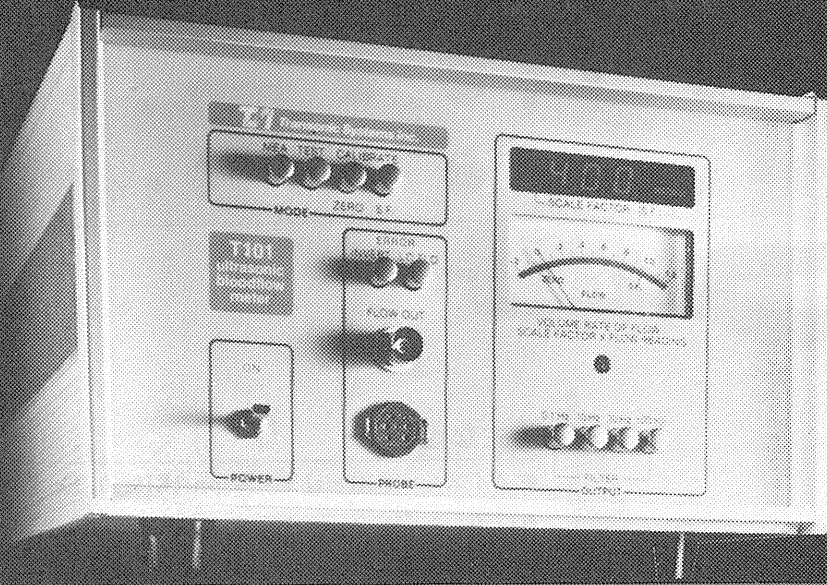
(Physio-Tech)

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) 3258-1641(代)

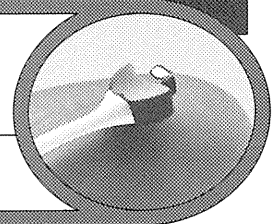


ラットの血管径0.5mmから  
血流量測定が可能に!!



## Newラット用超音波トランジットタイム血流量計

TRANSONIC T106・T206



米国トランソニックシステムズ社では、小血管での血流量測定の御要望に応えプローブの小型化に着手し、このたび実現いたしました。

### <特長>

- 血管に対して無拘束で血流量(ボリュームフロー)が測定できます。
- 最小血管0.5mmφから測定が可能です。
- フルスケール5ml/minに対し、0.05mlの分解能があります。

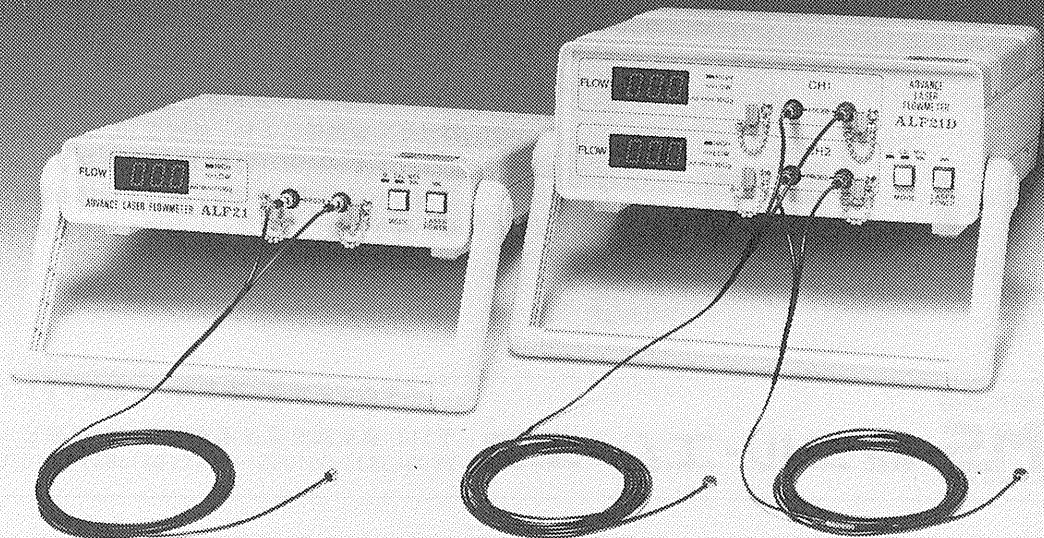
- ラットのMESENTERIC・A, RENAL・A及びFEMORAL・Aなどの小血管測定に最適です。
- 急性・慢性(埋め込み)での測定が可能です。
- 測定状態を知らせるメッセージ機能内蔵

お問い合わせは、ME事業部直通

TEL. (03) 3664-6271

# アドバンスレーザー血流計

## ALF21シリーズ



### ALF21

(シングルチャンネルモデル、FLOW×  
1チャンネル)

### ALF21D

(デュアルチャンネルモデル、FLOW×  
2チャンネル)

### ALF21R

(リサーチモデル、FLOW, MASS,  
VELOCITY表示)

### ALF21M

(モニターモデル、アラーム機能付)

#### 特長

- ワイドダイナミックレンジなので測定レンジの切り換えがいりません。
- レーザー光なので電磁ノイズの影響を受けません。
- マルチプローブ、温度センサー付プローブ等多くのバリエーションを準備し、幅広い用途への対応が可能です。

Advances in Advance Medicine... Advance Co., Ltd.

カタログ・資料請求及びデモ、試用の御要望は弊社ME事業部まで

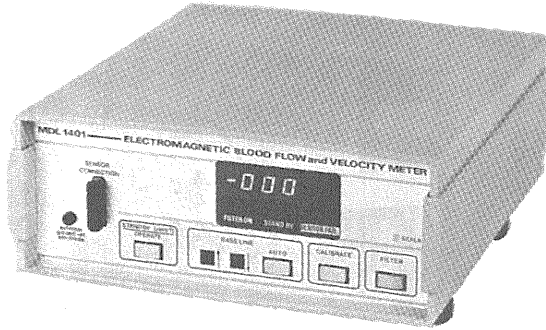


株式会社アドバンス ME事業部

〒103 東京都中央区日本橋小舟町5-7  
TEL.03(3664)6271 FAX.03(3667)9523

# SKALAR サイン波 電磁血流計 MDL 1401

超小型軽量プローブにより、ラットの心拍出量から門脈、肝、腎動脈まで急性及び慢性実験用として安定した測定が可能となりました。



## サイン波電磁血流計 MDL 1401

スカラー社製 サイン波電磁血流計 (MDL 1401) はサイン波励磁により、低雑音 (0.12  $\mu$ Vrms) 低ドリフト (2%以内) 及び超小型軽量プローブ (0.5mm  $\phi$ ) が可能となり、急性実験はもとより、慢性実験にも安定した測定ができる画期的な血流計です。

日本総代理店

**LMS**  
Laboratory & Medical Supplies

株式会社 エル・エム・エス

デモのご依頼等、お気軽にご相談下さい。

〒113 東京都文京区湯島2-22-10 後藤ビル  
☎ 03-3833-0910(代) FAX (03)3833-5910(代)

ラットから犬までの血圧を自動測定できます！

米国 NARCO 社製

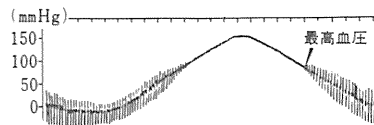
## 非観血式血圧測定装置

# PE-300

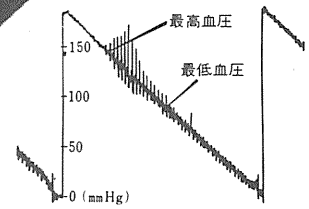
本装置は高感度トランスジューサーを用いてラット及びマウスの尾動脈よりパルスを検出し、非観血的に最高血圧を自動測定するものです。PE-300は発売以来、研究者の皆さまに好評を得ており、さらにアクセサリを交換すれば各種動物の最高および最低血圧を自動測定できます。

### ■特徴

- ① マウス・ラットの最高血圧を簡単に測定できます。
- ② カフの交換により、犬・猿・人間等の最高血圧及び最低血圧の測定が可能です。
- ③ 本体は一般のチャート・レコーダ等にも容易に接続できます。
- ④ 極めて再現性の高い血圧測定装置です。



<RATの血圧データ>



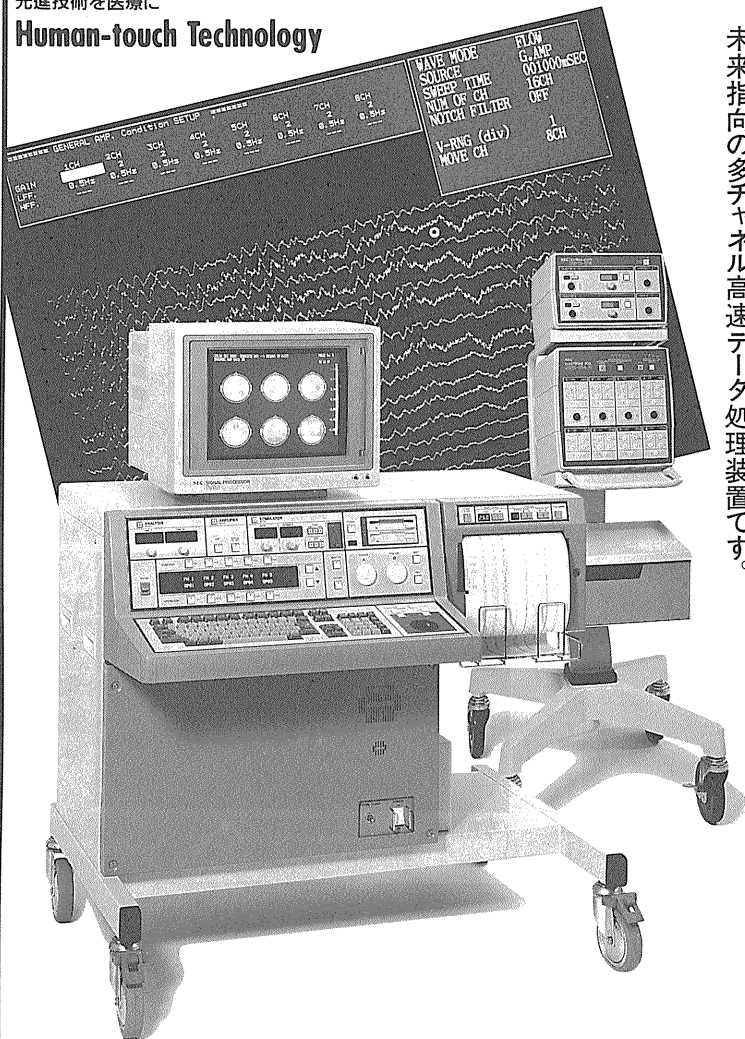
<DOGの血圧データ>

株式会社 **エル・エム・エス**

〒113 東京都文京区湯島2丁目22番10号 後藤ビル  
TEL (03)3833-0910(代) FAX (03)3833-5910(代)

先進技術を医療に

Human-touch Technology



アップした処理機能に加えて、  
生体アンプや各種の刺激装置を内蔵し、  
計測から処理までを可能とした  
未来指向の多チャンネル高速データ処理装置です。

# 計測もこなし、 高機能データ処理装置

- 外部機器と接続するための汎用アンプ(最大32ch)の他に、生体アンプ(8ch)や刺激装置を内蔵し、計測からデータ処理までを一体化させた充実のオールインワンシステム。
- 高解像度(1024×768)15インチカラーディスプレイによる忠実・鮮明な表示。
- ダイレクト波形記録(最大32ch、200mm/s紙送り)も可能な高精度サーマルレコーダ。
- 光磁気ディスク(オプション)による大容量データのファイリング。
- 大容量の内部メモリ(最大32Mバイト)
- 7T18シリーズのソフト資産を継承。signal-BASICで作成したプログラム、データが利用可能。  
(ソフトによっては一部変更が必要です)

多チャンネル高速データ処理装置

## シグナルプロセッサ

DP1100

医療用具承認番号02日第0190号



日本電気三栄

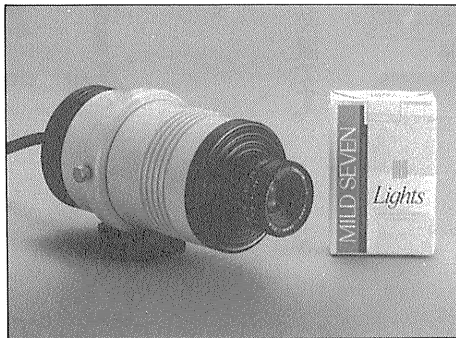
東京都文京区本郷3丁目42番6号  
(NKビル) 千113 03(5684)1411

## 顕微鏡用超高感度テレビカメラ

### DAS-512

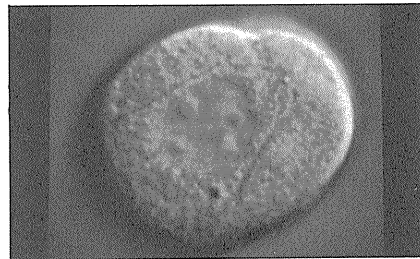
DAS-512はカメラヘッド分離型の顕微鏡用超高感度のテレビカメラです。微弱光のイメージをリアルタイムで撮影できるため、生体構造を動的に研究する手段となり、高倍率、高感度撮影に依り、顕微鏡による研究の新しい処方生まれます。

#### DAS-512の小型カメラヘッド



#### DAS-512による撮影例 (モニターからの接写)

▼ウシ副腎髄質クロマフィン細胞の微分干渉像  
Zeiss Axiovert35 対物レンズ100×(NA=1.4)  
・付加レンズ4X 画面の縦巾20μm



(写真提供：岡崎国立共同研究機構 生理学研究所  
細胞器官研究系 寺川 進 先生)

#### 特長

■超高感度：最低照度 $10^{-2}$ Lux(G1タイプ)  
 $10^{-4}$ Lux(G2タイプ)

■小型、軽量：66mm径 125mm長 700g

■低残像

#### 用途

■高倍率光顕用途

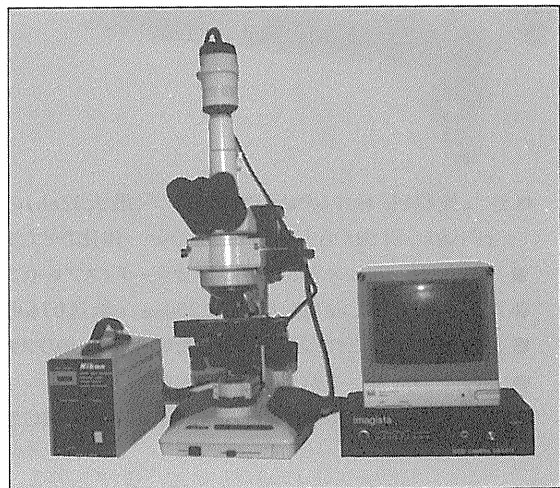
- ・高倍率微分干渉像の撮影
- ・高倍率蛍光像の撮影
- ・微分干渉像と蛍光像の同時撮影
- ・蛍光染色されたDNA、アクチンの撮影

■暗視野光顕法用途

- ・リボソームの溶液中での動的観察
- ・生体超分子の動的観察

■一般蛍光顕微鏡用途

- ・レシオイメージング(Ca<sup>2+</sup>pH測定等)
- ・免疫蛍光



ニコン落射式蛍光顕微鏡との組み合わせ

株式会社 イマジスタ

東京都中央区富沢町5-5住友生命日本橋富沢町第2ビル  
〒103 株式会社 ピアス内  
TEL.03-5640-1958 FAX.03-5640-1957

# 実験研究用機器の

# トータル供給をめざす！！

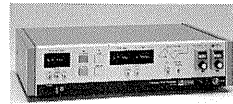


細胞膜の研究用

## パッチ/ホールセルクランプ用増幅器 CEZ-2300

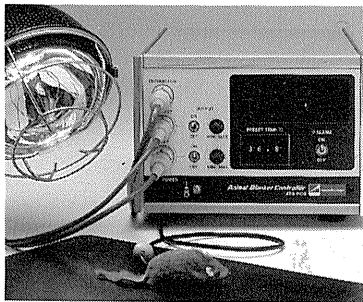
パッチクランプ法に加え、ホールセルクランプ法（小型細胞全体の膜電位固定法）までプローブの交換無しで測定可能、セルアタッチレコーディングからホールセルレコーディングまで効率よく実験が行えます。

- ・同一プローブ内で50GΩ/500MΩの電流検出抵抗切り換え可能
- ・電極容量の補正がワンタッチ
- ・4次ベッセルフィルタを内蔵、より低雑音に



## 三角波発生装置 SET-2100

高精度のパルス発生器と、デジタル回路の組合せにより、長時間の三角波を精度よく発生します。細胞内電位測定装置を使用し、細胞膜の順応作用、IVカードなどの測定を行う場合の必需品です。

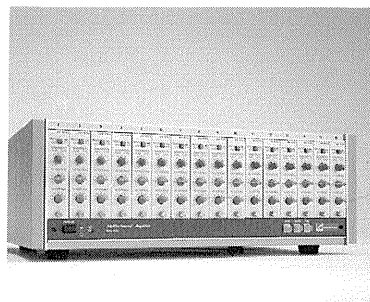


麻酔下の小動物用

## 体温制御装置 ATB-1100

赤外線ランプとヒーター入りブランケットの2方向からの加温で精度の高い温度制御ができます。

しかも、小動物はブランケットにくるまれていませんので、状態の確認もしやすく、電極等の取り扱いも容易です。



生体信号一般用

## 多チャンネル増幅器 MEG-6100

生体信号用高感度増幅器を用途に合わせて最大16チャンネルまでコンパクトに構成できます。4・8・16チャンネルの各入力箱を用意。

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(5996)8028 宣伝課

詳しい資料を用意しております。  
当社までお気軽にご請求下さい。

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 54, No. 1 (1992)

**Review**

MURAKAMI, N.: Neuroimmunology of fever..... 1

編集兼  
 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

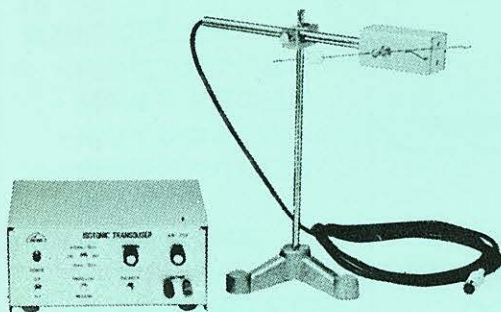
〒九九七  
 山形県鶴岡市山王町一四一三四  
 平岡印刷株式会社  
 正

発行所  
 〒一一三  
 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

振替  
 東京  
 〇〇三三  
 〇三六八  
 一八四一  
 八四一  
 六四三  
 〇三二  
 円番九四

# 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)<br>(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 | 5 KΩ以下                           |
| 校正器       | 10mm<br>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 (3813) 3251 (代表)

FAX 03 (3815) 2002