

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

54巻

4号

1992

総説

- 山口 淳, 藤本 守: 骨の生理学—その現況と展望—.....121

原著

- 米沢良治, 竹野下 実, 二宮石雄: 自律神経活動, 血流速度, 血圧及び心電図記録用
マルチチャンネルテレメトリーシステム.....159

- 学会抄録 第82回近畿生理学談話会.....167

- 会報 第125回 JJP 編集委員会議事録.....173

- 第126回 JJP 編集委員会議事録.....173

- 生理学の広場 日本生理学会研究分野小委員会報告(廣重 力).....174

- 「生理学者群像」(國分眞一朗).....178

日本学術会議だより

- 第15期特別委員会の活動始まる.....178

お知らせ

- 財団法人ソルト・サイエンス研究財団1992年度研究助成決定.....181

- 第2回ファジィ論理と神経ネットワークに関する国際会議(概要).....181

- 宇宙生物科学会第6回大会.....182

- 第45回日本自律神経学会総会開催のご案内.....183

- 全日本生理学会会員の皆様へ.....184

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 で世界を席巻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
コイイダビル4F

TEL. 03-3258-1641

FAX. 03-3258-1657

骨の生理学 — その現況と展望 —

山口 淳*・藤本 守**

(大阪医科大学リハビリテーションセンター **同第二生理学教室)

Physiology of Bone — its status quo and view —

Jun YAMAGUCHI* and Mamoru FUJIMOTO**

(Rehabilitation Center* and Department of Physiology**,
Osaka Medical College, Takatsuki-City, Osaka 569, Japan)

I. はじめに

骨 (bone [E], Os [L], οστέον (osteon) [Gk]) は、体重の15~20%を占める巨大な組織である。ヒトの肉体は死後間もなく朽ち果てるが、骨と歯だけは相当の期間その形態を保ち続ける。今日、数千年前の古代人骨がほぼ完全な肉眼的形態をとどめて発見され得るのは、骨がミネラル (骨塩: 磷酸カルシウムあるいはその類縁) によって構成された硬組織であるからである。すなわち、細胞や基質の有機成分が失われた後も過酷な自然条件に曝されることがなければ、その構築がある程度までは保たれる。無論、このような骨は、形態的にも若干の変化が生じ、機能的には完全に消滅した、いわば "死んだ" 骨であることはいうまでもない。

一方、生体内の "生きている" 骨は、生涯を通じて骨吸収 (bone resorption) と骨形成 (bone formation)、すなわち "scrap and build" を繰り返しながら、1) 支持組織として骨格の成長・維持・修復、2) ミネラルの貯蔵部位として体液の恒常性維持、3) 造血組織として免疫・造血・止血などの機能を担っている。すなわち、生体内の骨は、一見静的にみえても、実際はリモデリング (remodeling: 再造形, 内部改造) によって、その形態 (構造) と機能 (代謝) の両面で絶えず環境に適応しており、全身的にも局所的にも生命活動の維持・調節に大きく寄与している。したがって、その調節機構は、生体力学 (biomechanics) や運動学 (kinesiology) にとどまらず、代謝、内分泌、腎・体液調節、免疫、さらに環境医学 (特に宇宙医学) と関連し、生理科学領域できわめて重要な位置にある。

骨に関しては、一体、何が骨格の形や大きさを決め、何がリモデリングを定め、何がコラーゲン線維の幅を規定するかなどは、学問的に重要な検討課題である。近年、骨代謝に関する細胞・遺伝子・分子レベルの研究が活発に行われ、その生理的機能が次第に解明され、その結果、骨は、従来から知られていたホルモンやビタミンなどの全身の因子のみならず、成長因子やサイトカインなどの種々の局所的因子によって複雑に調節を受けることが明らかにされている。現在、これらの研究の多くは、生化学的アプローチによるものである。しかし、生理学分野の骨・軟骨代謝の研究は、比較的少ない状況にある。

古典的な成書である Janet Vaughan¹⁹⁰⁾ の "The Physiology of Bone" は、最近の骨代謝研究の発展にともない、もはや今様の生理学の教科書としては不充分となった。その内容については、生化学や解剖・病理学あるいは臨床医学 (内科、整形外科、歯科) の分野で、それぞれの立場から多くの総説^{36,48,117,122,146,160)} が出されている。したがって、詳細はそれらを参考にしていただくとして、本稿では生理学者の理解を深めるために骨の生理学の現況を展望する。

II. 骨の生理的役割

序文にもその概略を述べたが、生きている骨は多様な機能を持つ。それを大別すると、互いに関連し合った次の4つの重要な生理機能に分類できる。

(1) 硬い骨格 (skeleton) は、強くて軽い枠組を構成し、筋肉などの軟部組織の支柱となり、姿勢の維

持に大きく寄与している。特に、筋肉運動や個体移動など、骨格筋運動の支点として不可欠である。骨は、特に圧迫に対する抵抗力が強いので、脳、脊髄および胸郭や骨盤内の諸臓器をカバーして、外的な防御または保護壁を作る。また骨質硬組織のうち、歯牙は、食物の咀嚼(ツマク：噛み砕く、食いちぎる、磨砕するなど)や外敵の攻撃(咬む)などに役立ち、また動物の角化皮膚から生じる角は、個体の防御や攻撃などの働きをもつ。

骨は頑丈な組織であり、健康人男子の上腕骨では、長軸方向に約 800 kg、大腿骨では約 1,500 kg の重さに耐えるという。しかも骨は、外から加わる圧迫、伸張、捻転などの力学的ストレスに対応して、骨の再生やリモデリングを行うなど、種々の適応・修復機能を備えている。

(2) 骨は、生体にとってカルシウム(以下、Caと略す)、リン(P)、さらに若干のナトリウム(Na)やマグネシウム(Mg)などの貯蔵庫である。これらによって体液のイオン恒常性が果たされる。すなわち、他の組織でこれらのイオンが不足する時の補給源となるのである。なお、骨性骨格は、体全体のCa(約 1 kg)の99%以上を、無機Pの70%以上(時に85%に及ぶ)を含有している。

(3) 体液の酸塩基平衡にとって、骨の存在は大きな緩衝能を与える。主として $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ の交換が強い生理的緩衝作用を発揮し、特に慢性酸塩基障害で大きい効果が見られる。

(4) 骨髄(bone marrow)は、造血組織であり、骨の内腔(骨髄腔)を満たす細胞成分に富んだ結合組織である。ここで血液の各種の血球成分が造られ、したがって、免疫や止血などの生体防衛機能に深く関わる。それに関連して、ここでは骨にとって必須の細胞(破骨細胞や貪食細胞など)を造る働きがある。骨髄の全質量は甚だ大であり、ヒトでは2.5 kgに達し、肝臓より大きい。老年期にはこれが著明に減少する。造血組織の老化と骨機能の老化は、全く平行して進行する。

III. 骨の進化、発生、成長

III-A. 骨の進化

III-A-1. 外骨格と内骨格

動物は、進化の途上に水棲から両棲、陸棲へと

その生息地(habitat)や生存域(niche)を変えた。それにつれて骨格の形態と機能が変化し、硬組織の役割も無脊椎動物と脊椎動物で、あるいは外骨格(exoskeleton)と内骨格(endoskeleton)で大きく異なってきた。

動物にとって、外敵から身を守るには貝殻(軟体動物)や甲羅(節足動物)などの外骨格が適しているが、活動性という点では柔軟な内骨格(脊椎動物)の方がはるかに優れている。脊椎動物も、海水→河口→淡水→陸地へと移住するにつれて、体内環境の恒常性維持のためのミネラルの貯蔵器官として、また重力の影響を強く受ける運動・支持器官として、硬い内骨格、すなわち骨組織を発達せしめたに違いない。

原始脊椎動物は、約3~5億年前、古生代カンブリア紀末期からオルドビス紀およびデボン紀初頭にかけて生息していた甲皮(骨皮)類(*Ostracodermi*) (甲冑魚[*Heterostracan ostracoderms*]:カプトウオ類)といわれている^{85,142,175)}。

甲冑魚は歯が生えていない魚であり、無顎類(*Agnatha*)という顎骨の未発達な原始魚類の仲間属する。頑丈な外骨格(甲皮:dermal armour)を有していた点で、同じ無顎類の円口類(*Cyclostomata*)とは異なる。甲皮の大部分はアスピディン(*aspidin*) ($\alpha\sigma\pi\iota s$ (*aspis*, *aspidos*) [*Gk*]:盾)という歯に類似した原始的な骨様組織からなり、古い年代のものはセメント質に似た無細胞性物質であったが、新しい地層から出土する化石ほど象牙質に似ている。恐らく骨細胞様のアスピディン細胞(*aspidinocyte*)をはじめ、アスピディン芽細胞(*aspidinoblast*)や破アスピディン細胞(*aspidinoclast*)も存在し、リモデリングが行われていたと推測される。このアスピディンは、他の脊椎動物の硬組織(卵殻は除く)と同様に、磷酸カルシウム(磷灰石: *apatite*)からなり、古生代の三葉虫類や現存のカプトガニなどの無脊椎動物の炭酸カルシウムからなる外骨格とは異なっている^{85,142,175)}。

硬組織の成分が炭酸カルシウムから磷酸カルシウムへ移行した経緯にも進化の背景がみられる。古代生物の化石研究によれば、生体による非金属の鉱物化(biomineralization)は、主なものは硅酸塩、炭酸塩、磷酸塩の三種とされている。

硅酸塩は、ケイ藻やトクサのような植物やヤドカリの幼生などの甲殻類の細胞壁に多く含まれる。

珪素は、生体内で酸・塩基反応にのみ関与するが、生体酸化還元系には関与しないので、生物の進化にはあまり寄与していないと思われる。

これに対して、炭酸や磷酸は、細胞の代謝に深く関与し、細胞膜、細胞質、細胞内小器官、核などの中に存在し、それらの縮・重合錯体は全ての生物に不可欠である。鳥類、爬虫類の卵殻の主成分は炭酸カルシウムである。ただし、一部の昆虫の卵殻は、蔭酸カルシウムを主成分としている。軟体動物の貝殻は、主として炭酸カルシウムであり、2%以下の磷酸カルシウムと炭酸マグネシウムを含んでいる。

一般に動物が高度に進化すると、磷酸基の利用が増える。特に、遺伝情報を担う核酸蛋白、エネルギー搬送体であるATPといったヌクレオチドとか、NADやCo-Aのような酸化還元系の補酵素など磷酸基を有する高分子の利用が高まった。動物の体内には、Mgと磷酸基が同列に増加し、その結果、細胞内には、細胞外に比べてはるかに大量に磷酸が蓄積されるようになった。

一方、自然界も生物の影響を少なからず受けている。例えば、珊瑚礁は珊瑚虫の骨格の堆積物であり、石灰岩は、その古代の珊瑚や貝殻の堆積岩である。これが地質学的変成作用によって再結晶したものが大理石といわれている。したがって、これらの主成分は炭酸カルシウムである。

一般に生体が無機物質を取り込む場合、その程度は、pH、イオン強度、酸化還元電位、体内外液の化学組成によって著しい影響を受ける。生体は、細胞を直接取り囲む細胞外液相の調節系を発達せしめて、これを内部環境として外界からはほぼ完全な独立性を勝ち得た。すなわち、浸透圧、容積、pH、イオン組成の恒常性を確保したのである。現在の脊椎動物の細胞外液は約3億年前の海水の組成を反映していると考えられている。しかし、磷酸塩や炭酸塩などは、海水の濃度の1,000倍以上に濃縮されている^{142,175)}。一種の生物濃縮である。

脊椎動物がその生息域を海水から陸地に移動した時、重力加速度1gの下で陸上生活を営むために強固な支持柱を獲得することが不可欠となり、体内に磷酸やCaを保持する能力を進化とともに獲得したと考えられる。高等動物では、Hydroxyapatite (ヒドロキシアパタイト: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 以下HAと略す) からなる内骨格を形成し、個々の体内

表1 脊椎動物の進化と骨格・内分泌・排泄器官の変化 (須田¹⁷⁵⁾, Urist¹⁸⁰⁾を改変)

登場年代	脊椎動物	骨格	内分泌器官	Ca調節ホルモン	排泄器官
4.3億年前 古オ 生ル 代ド ビス 紀	円口類 (海水棲) メクラウナギ	軟骨 非石灰 化軟骨 (無鰭)	腺性下垂体 甲状腺 性腺 間腎体(副腎)		前腎管 (細管 数対) 前腎管 (細管 多数)
3.6億年前 古シ 生ル 代ル 紀	板鰐類 (軟体魚類) サメ・エイ (海水棲)	石灰化 軟骨	下垂体 甲状腺 性腺 間腎体(副腎)	CT	
3億年前 古ア 生ボ 代ン 紀	硬骨魚類 (海水棲)	骨・ 軟骨	下垂体 甲状腺 性腺 間腎体(副腎)	CT	中腎
	硬骨魚類 (淡水棲)		下垂体 甲状腺 性腺 間腎体(副腎) 鰓溝体	D ₃	
2.5億年前 古石 生炭 代紀	両棲類	骨・ 軟骨	下垂体 甲状腺 性腺 副腎 上皮小体		
2億年前 古二 生疊 代紀	爬虫類		下垂体 甲状腺 性腺 副腎	CT D ₃	後腎
1.45億年前 中ジ 生ユ 代ラ 紀	鳥類	骨・ 軟骨	甲状腺 性腺 副腎		
5千万年前 新第 生三 代紀	哺乳類		上皮小体	PTH	

に"小海"を保有することによって、"大海"から脱出して陸棲生活を営めるようになったといえよう。

III-A-2. Ca 調節ホルモンの進化

Ca調節ホルモン(calcitropic hormone)は骨代謝調節ホルモンでもある。その代表的なものは、哺乳類では血清Caを上げる副甲状腺(上皮小体)ホルモン(Parathyroid Hormone: PTH)、血清Caを下げるカルシトニン(Calcitonin: CT)、および小腸でCaやPの吸収を促進するビタミンD₃(cholecalciferol: 以下D₃と略す)がよく知られている。脊椎動物の骨格の変遷やCa・P排泄器官の進化と平行してこれらのホルモンも進化してきたと考えられる。

表1は脊椎動物のCa・P調節器官の進化を示している。CTは円口類以降に、D₃は硬骨魚類(*Teleostei*)以降に、またPTHは両棲類(*Amphibia*)以降に発展し登場してきた^{142,175,186}。現存する最も原始的な脊椎動物であるメクラウナギ(hagfish; 円口類)は、海水産であり、体液イオン強度は海水とほぼ同じである(Ca²⁺濃度は海水の約半分)。その内骨格は軟骨性であり、骨組織を欠くため、鰓、小腸、腎、皮膚などの選択的な膜透過、あるいは能動輸送により体液Ca²⁺濃度を調節している。彼等の排泄器管は、わずか数対の前腎細管(pronephric tubule)からなる前腎管(pronephric duct)であるが、その再吸収機能は不完全である。同じ円口類でも、淡水産のヤツメウナギ(lamprey)では、内耳石にHAが沈着し、多数の前腎細管からなる前腎管があり、CTも存在する。

板鰓類(*Elasmobranchii*) (軟骨魚類)であるサメ(shark)は、外骨格(鰓肌)として無細胞性エナメル質の楯鱗(placoid scale)を、内骨格として部分的に石灰化した軟骨を、また排泄器官として中腎(mesonephros)を有している。そのCa代謝は、円口類に比べてかなり進化している。海水棲ではあるが、体液のイオン強度は海水の半分以下であり、Ca²⁺濃度も海水の約半分である。しかし、浸透圧維持のため高濃度の尿素を体液中に保持するなど原始的な形態を残しており¹¹⁾、体液組成の面では円口類と硬骨魚類(*Teleostei*)との中間的存在と言われている。

硬骨魚類は、HAの沈着した骨組織(骨性内骨格)をもち、体液のイオン強度とCa²⁺濃度は哺乳類のそれらとほとんど変わらない。この種ではCT活性が

非常に高く、例えば、サケでは、ラットの40倍、ヒトの150倍といわれている。特に海水魚では、体液Caが過剰にならぬように作用しているものと思われる。あるいは、体液Caが十分に満たせる環境にあるため、PTHの発達も遅れたに違いない。

CTと骨との関係が深まったのは、むしろ哺乳類になってからである。大腸菌もCT類似物質をもっているのか、それとも進化的にずっと古い時代からこれが別の役割(VII-A-3参照)をもっていたのかなど、種々の可能性がある。一方、D₃は、タラなどの肝油に多く含まれていることはよく知られているが、この物質は硬骨魚類になって初めて出現し、骨組織と同時期に進化している。したがって、D₃は当初から骨代謝に重要であったと推測される。

両棲類から爬虫類(*Reptilia*; 陸棲)へ進化するにともなう、体液の恒常性維持のため骨や腎(中腎(mesonephros)→後腎(metanephros))の重要性が増し、もはやCTとD₃だけでは環境に適応しきれず、PTHが登場してきたと考えられている^{142,175,186}。

高等動物では、Ca調節ホルモンだけではなく、他のホルモンや局所因子の協同作用によって骨代謝が調節されており、その骨の進化は、まさにホルモン(内分泌)の進化と、腎・体液調節の進化の産物といっても過言ではなからう。

III-B. 骨の発生と成長

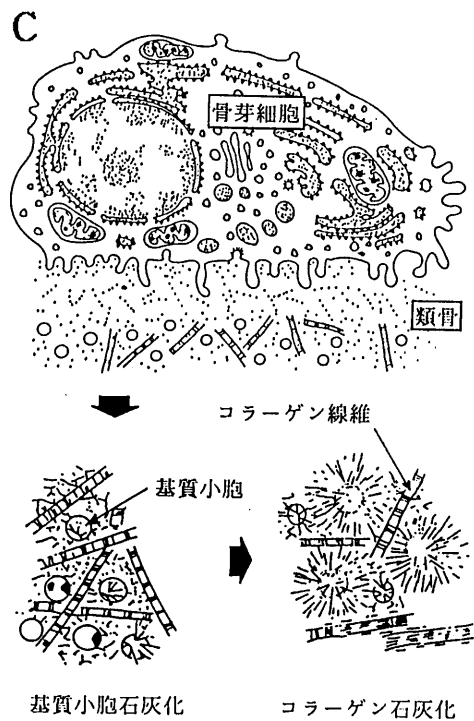
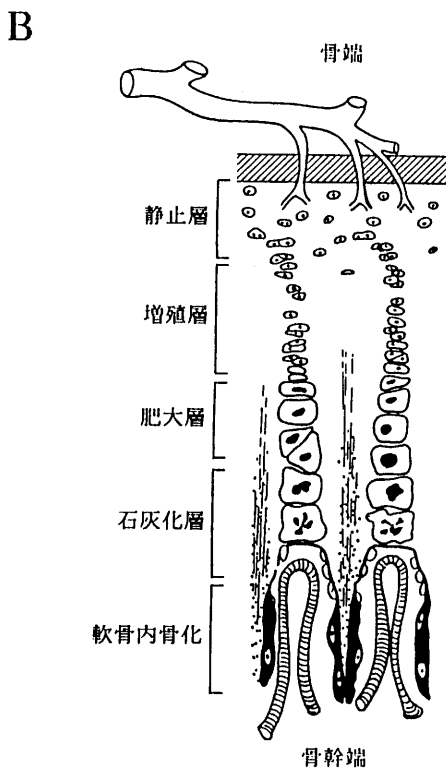
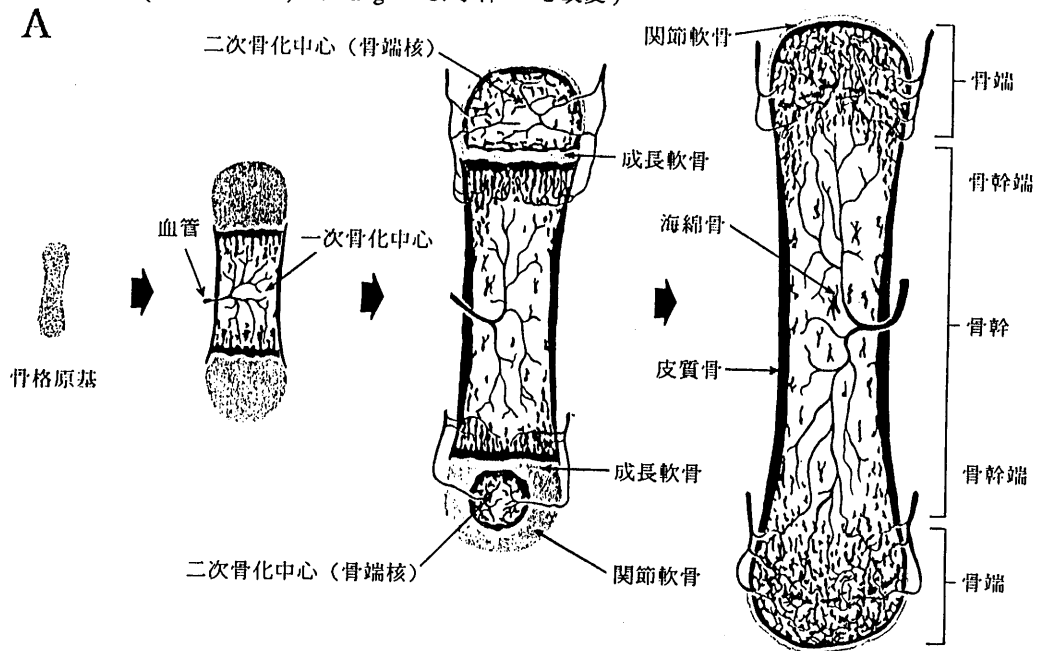
III-B-1. 骨の発生

骨は、個体発生の第3週頃に出現する中胚葉層から発生してくる。初めは主としてHAが間葉組織からなる骨格原基(scleroblastema)に沈着することによって形成される^{36, 54, 112, 166}。すなわち、硝子軟骨(hyaline cartilage)からなる無血管性の骨格原基に向かって、周囲の結合組織(軟骨膜: perichondrium)から血管が侵入する。それと共に、中心部の局所環境の変化に伴って骨化(ossification)が生じる。椎骨では骨化が第4週末に起こる。

図1は、骨化に関わる基本的要素を示す。以下、長管骨を例にとって説明する。

図1-Aのように、まず長管骨骨幹に一次骨化中心(primary ossification center)が生じる。次いで両骨端に二次骨化中心(secondary ossification center: 骨端核)が出現してくる。それらはやがて原始骨髄とな

図1 A: 長管骨の成長 B: 成長軟骨細胞と軟骨内骨化 C: 骨芽細胞と初期石灰化
(A: Fawcett⁵⁴⁾, B: Rang¹⁵²⁾ C: 小澤¹⁴³⁾ を改変)



り、両骨髄間に骨端成長軟骨板 (epiphyseal growth plate or cartilage) が形成される¹¹²⁾。同部の軟骨細胞 (chondrocyte) は、柱状に配列し、骨端側から順に、静止層 (resting zone)、増殖層 (proliferating zone)、肥大層 (hypertrophic zone)、石灰化層 (calcification zone) に分かれ、細胞の増殖・分化によって縦軸方向に成長する^{54,175)} (図 1-B)。特に、骨幹端からの骨髄血流の影響を強く受ける肥大層および石灰化層では、軟骨内骨化(内軟骨性骨化: en(do)chondral ossification、あるいは間接骨化とも言う)が起こる。すなわち、軟骨細胞の変性・崩壊、軟骨基質の分解、基質小胞(matrix vesicle)による初期石灰化および骨芽細胞による骨組織への置換などである¹¹³⁾ (図 1-C)。骨端および骨幹端からの骨髄血流で運ばれてくる O_2 状態、すなわち、微妙な酸素分圧の勾配と嫌気性・好気性解糖系の組合せが、成長軟骨の骨への置換に大きく関与している^{21,174,175)}。

大部分の骨は、以上の様式で胎生期に間葉組織よりまず軟骨性の骨格原基が形成され、これが成長と共に骨組織に置換されていく。成長期を過ぎて成長軟骨細胞の増殖が停止すると、骨組織への置換が完成し、骨端線は閉鎖し、この時点で長軸

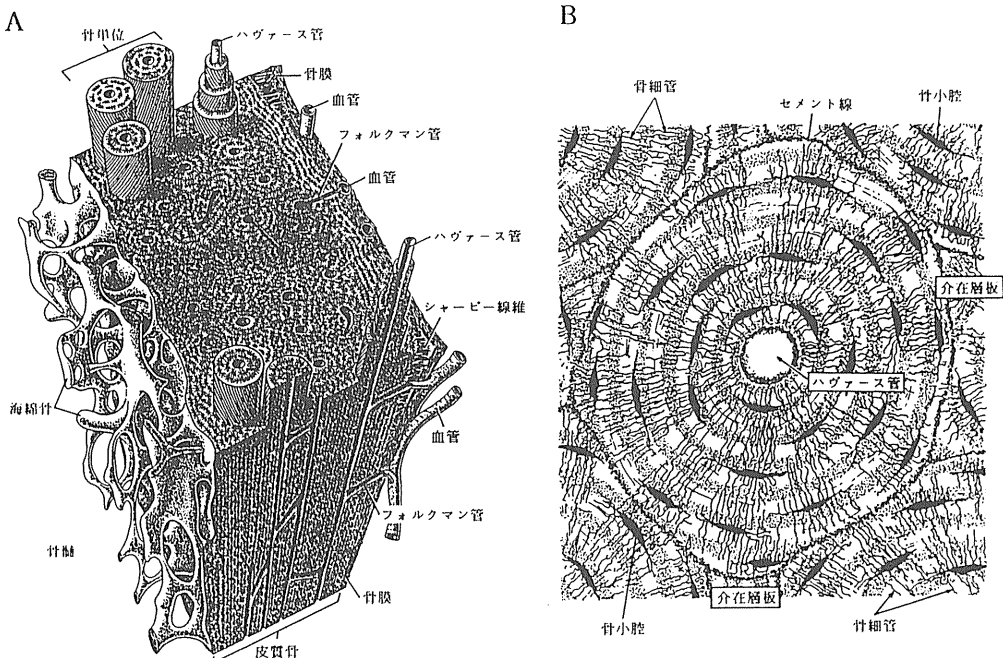
方向の骨の成長は完了する。ただし、ラットのように、成長後もなお骨端線が残存している動物もある。

それに対して、長管骨の横径成長や扁平骨(顔面骨や頭蓋骨;ただし頭蓋底は除く)、下顎骨、鎖骨などの骨化は、結合組織内骨化(膜内骨化: intramembranous ossification、または直接骨化)と呼ばれ、線維性結合組織(骨膜:periosteum)に含まれる未分化の間葉系細胞が直接に骨芽細胞に分化することによって生じたものである¹⁷⁵⁾。ただし、下顎骨、鎖骨、蝶形骨、篩骨、後頭骨などでは、一部、内軟骨性骨化も見られる。

発育・成長過程においては、内骨格の形成が、結合組織内骨化だけでは間に合わないために、まず形態的に軟骨が骨格の原型を作る。その後に、質的に軟骨が骨に置換されるような内軟骨性骨化が進行する。

いずれの骨化様式でも、骨の形成と吸収に基づくリモデリングが繰り返され、形態的・機能的に幼若な線維性骨(woven bone)から成熟した層板骨(lamellar bone)へと分子改造が加えられる。なお、これら一連の過程は、種々のホルモ因子、局所

図 2 A: 骨の形態と構造 B: 骨単位 (Kristic¹¹²⁾を改変)



因子、骨に加わる力学的因子のほか、血流、栄養、加齢などによって大きな影響を受ける(後章VIIを参照)。

III-B-2. 骨の成長

ヒトは小児期に急速に成長するが、成人に近づくにつれて、その速度が低下する。小児期のなかでは、特に新生児期から乳児期にかけて最も速い成長を遂げ、幼児期、学童期にも成長を続けるが、その後、思春期に至って再び加速度的な成長を遂げる。ヒトの体重や体格で論じられるような、いわゆる成長曲線(growth curve)は、骨の成長曲線には比例する。小児は頭高(頭頂点と顎先の投影距離)が身長に比べて大きく、乳児では身長の1/4、6歳で1/6、成人に近づくと、1/7あるいはそれ以下になる。頭囲の発育は、脳の発育に関係があり、乳児および幼児の前半には脳の発育が盛んで、頭囲の増加も速い。しかし、その後の発育は遅くなる。新生児では、胸囲よりも頭囲の方が大であるが、満1歳では、両者がほぼ同長となり、2歳頃には胸囲の方が頭囲よりずっと増してくる。

一般に小児では、血清Ca値とP値が成人より数十%も高いが、その差は特にP値に著しく現われる。これは、小児期の骨総量の増加過程で、骨の代謝と石灰化が速いことと関連しており、CaとPの両者の生理的需要が、成人に比べて著しく高いことを反映している。思春期の成長速度の急上昇期では、骨の急速な長軸方向への成長と血清テストステロン力価の増加とが平行している。

成長と共に骨の機械的な強さも増してくる。また、筋運動などによっても骨は強くなる。一般に、骨の機械的強度は、骨塩の密度と骨基質内のトロポコラーゲン(tropocollagen: VI-B参照)の細線維の走行様式(trajectorial pattern)によって決まる。機械的ストレスがかかると、骨のリモデリングに際して、骨塩とコラーゲンの形成が促進される。例えば、体重が増加すると、抗重力的な骨の適応が生じて骨が強くなることはよく知られている。実際、肥えたヒトと痩せたヒトでは、骨折の確率は痩せたヒトに断然高い。体の肥満度が増すと、重い体重が骨にかかるので、転んだ時に骨折の危険が増すと思われ勝ちだが、事実は逆である。

20歳以上では、血清P値に年齢差や性差が見られ、男性では、75歳になると、平均成人の3.3 mg/

dlの値であったのが、2.8 mg/dl程度に下降してくる。女性では、20歳では男性とほとんど差が見られないのに、加齢と共に血清P値が増加する傾向を示し、80歳で3.8 mg/dl程度になってくる。この現象は、更年期にエストロゲンの分泌低下、副甲状腺ホルモンによる骨吸収が増加し、骨のCaやPがより多く血中に移行するためである。

このように、老年期には骨のミネラルが減少し、骨折し易くなるのが通例である。中高年女性に多発する骨粗鬆症(osteoporosis)とは、骨組織が正常組成のまま減少していく病態である(後章VIIを参照)。それは閉経後の女性ホルモンなどのアンバランスに加えて、一部遺伝的素因や長期にわたる運動不足、栄養のアンバランス(特にCa摂取の不足)などの習慣が加わって発生する。対策としては、発病前の長期的な予防が大切とされている。

一般には、骨塩の密度は20~30歳で最大になる(peak bone mass)。以後、加齢とともに減少する。手足の骨の密度は、老年になってばらつくが、70歳前後が疾病の有無を決定づける曲がり角である。

歯(tooth)の発生・成長は、顎骨内で起こる。妊娠6週目で胎児(11mm大)の頃に既に、歯胚(tooth germ)として発生し、蕾状のエナメル質(enamel)、象牙質(dentin)、歯髄(pulp)が生じ、これが石灰化して成長する。歯の萌出は、生後6~7ヵ月頃から始まり、2~2.5歳までに上下10本ずつ、計20本の乳歯(milk teeth, baby teeth)列が完成する。

永久歯(permanent tooth)は、6歳頃、乳歯列の後ろに第1大臼歯(primary molars)が最初に萌出し、その後順次、切歯(incisors)、犬歯(canine)、小臼歯(pre-molars)の順に萌出が始まり、これにつれて、乳歯根は次第に吸収される。乳歯は遂に歯冠(crown)だけになり、12~13歳頃に、全部自然に脱落する。16~21歳頃に智歯(wisdom tooth)が生えて、合計32本になるまでは、永久歯は、当分28本が生え揃うことになる。噛む力は、前歯で約20 kg、奥歯で40~60 kgである。

永久歯の寿命は、歯の種類によって、また個体や性別によって異なるが、平均50歳位である。第2大臼歯は寿命が最も短く(41~46歳)、犬歯は最も長い(52~62歳)。一般には、女性の歯の寿命は男性のそれよりも短い。これ以上の年齢に達すると、歯の多くは脱落するので、代替として義歯(denture)を必要とする。

IV. 骨の形態と構造

長管骨では、成長軟骨が骨に置換されて消失した後も、なお骨端 (epiphysis) の関節面に関節軟骨 (articular cartilage) が存続する (図 1-A)。骨幹端 (metaphysis) および骨幹 (diaphysis) は、外側から順に、(外)骨膜 (periosteum)、皮質骨 (緻密骨: cortical or compact bone)、海綿骨 (骨梁骨: cancellous, trabecular or spongy bone)、骨内膜 (endosteum) からなる。

図 2 は骨の形態と構造を示している。また、その細胞構築模型を図 3 に示している。

図 2-A のように、骨膜内層 (cambium layer) は、貫通線維 (シャーピー線維: Sharpey's fibers) と呼ばれる膠原線維束によってその直下の骨皮質 (緻密質: *Substantia corticalis or compacta*) にしっかりつなぎ止められている¹¹²⁾。この部分は骨の形成・修復機能が旺盛であり、長管骨の横径成長や骨折の修復、感染・腫瘍に対する反応的な骨形成がここで行われる。したがって、骨膜が存在しないような関節面や大腿骨頸部では、その骨折の癒合が不良である。骨膜内層の骨表面は、未石灰化骨基質である類骨 (osteoid) を介して、休止期の扁平な骨芽細胞群によって覆われる¹²⁰⁾。これを骨ライニング細胞 (bone lining cells) と呼ぶ。骨芽細胞の扁平化にともない、類骨層は消失し、電顕的にオスミウム好性 (電子密) の境界板 (*Lamina limitans*) という薄い層が出現する。骨膜内層には破骨細胞 (図 3-A 参照) も少数ながら認められるが、破骨細胞の主な所在は骨内膜層である。

皮質骨は、ハヴァース系 (Haversian system) と呼ばれる骨単位 (osteon) の集合体である (図 2 A と B)。この骨単位は層板構造の中で 4 つの共通部分から成り立っている。すなわち、ハヴァース管 (Haversian canal)、骨小腔 (bone lacunae)、骨細管 (bone canaliculi) および骨細胞 (osteocyte) である。

骨単位は、骨の形態的単位であると同時に、ミネラル代謝の機能的単位でもあり、BMU (Basic Multicellular Unit) と呼ばれる。成熟した骨 (層板骨) では、骨単位を中心に骨の長軸方向に走るハヴァース管が存在し、その周囲に多数の骨小腔が同心円状に配列して年輪様・層状構造を呈する。骨小腔には、骨細胞が 1 個ずつ存在し、そこから放射状に横走または斜走する骨細管を通じて多数の細胞突

起を出している。各骨細胞は、同じ骨単位内で細胞突起間のギャップ結合 (gap junction) によって互いに連絡を保つ^{44,99)} (図 3)。骨小腔 および骨細管には、骨組織液 (bone tissue fluid) が充満し、各ハヴァース管にも 1~2 本の血管が存在することから、この部は全身とも液的につながっている^{54,112,175)}。因みに、体積比で皮質骨の 14 % が骨組織液で満たされているという試算があり、この数字からも骨が Ca や P などの体液電解質の恒常性維持に重要であることがわかる。

骨単位は、接合線 (セメント線: cement line) によって境され、隣接する骨単位との間に介在層板 (interstitial lamellae) が存在することがある (図 2-B)。接合線は、別の骨質からできており、骨細管によって貫かれず、明確な輪郭をつくる。なお、ハヴァース管同士は、介在層板を貫く فولクマン管 (Volkmann's canal) によって互いに連絡し、また骨膜や骨内膜中の血管とも交通している^{54,112,175)}。

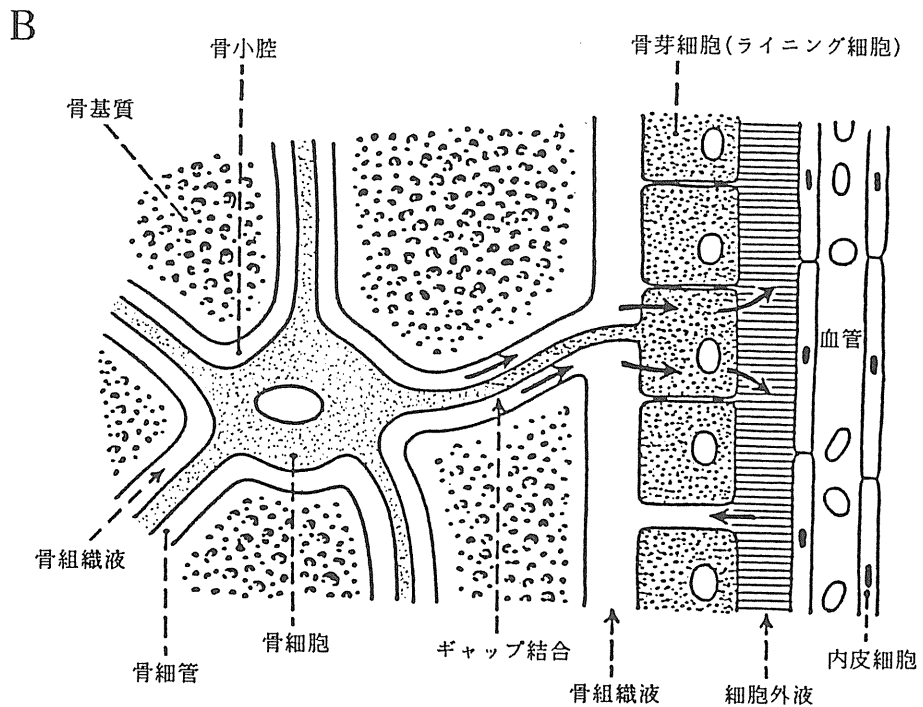
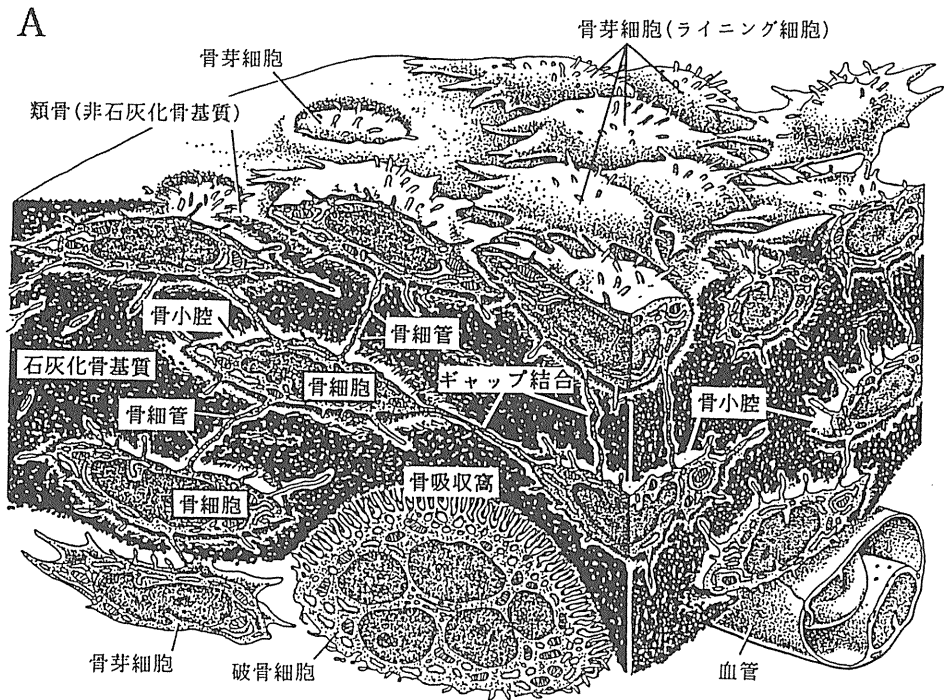
海綿骨は、脊椎骨や扁平骨以外に長管骨の骨端部にも見られる。骨梁 (trabeculae) という骨組織の梁が、蜂の巣のように上下前後左右に張り巡らされる。骨髓腔は、その間隙 (空間部分) を指す。海綿骨の組織構造は基本的には皮質骨のそれと類似である。それは海綿骨々梁単位と介在層板からなるが、ハヴァース管と骨細胞の位置関係は、皮質骨ほど明確ではない。また、幼若な骨 (線維性骨) では、骨細胞やコラーゲン線維 (collagen fiber) の配列がより不規則である。

V. 骨形成とリモデリング

骨形成の基本は、1) まず骨の細胞が出現し、2) 次いで、コラーゲンなど、骨の基質形成が起り、3) 最後にミネラルが沈着する、という順序で進行する³⁰⁾。骨吸収過程はこの逆であり、その繰り返しがリモデリングである。

骨の細胞 (bone cells) とは、骨組織を構成する細胞群を指す。これには骨実質 (皮質および骨梁) の内部の細胞だけでなく、骨髓や骨膜に存在する種々の細胞も含まれる。機能的には、1) 骨吸収に与る破骨細胞 (osteoclast)、2) 骨形成に与る骨芽細胞 (osteoblast)、および 3) 骨の内部状態の認識と維持に与る骨細胞 (osteocyte) の三者に限定される (図 3-A)。

図3 A: 骨構成細胞 B: 骨小腔 - 骨細管系と骨細胞 - 骨芽細胞系
(A: Krstic¹¹², B: Smith¹⁷⁰) を改変)



これら三種の細胞は、リモデリングを通じて機能的に互いに密接に絡み合っている。特に、破骨細胞と骨芽細胞は、骨の吸収と形成のいずれにも不可欠の役割を担っており、両者間に機能的な連携がみられ^{144,146,154,179)}、これを共役(coupling)と呼んでいる。したがって、各細胞の機能やその調節機構を個別にのみ扱うのは必ずしも妥当ではない。この理由から、本稿では、リモデリングとの関わりを中心に、骨組織全体のなかでの各細胞機能を一括して論じた。

リモデリングの過程は、1) 骨吸収相(吸収期)と、2) 骨形成相(形成期)に大別される。その全体の速度は、造血幹細胞の分化の速度によって決定されるが、ミネラル(Ca,P)のバランスは、各相の中心的役割を担っている破骨細胞と骨芽細胞の数に支配される。リモデリングサイクルは、若年成人で3~4ヶ月と考えられている。一般に、PTHやD₃の血中レベルが増すと骨吸収が増し、CTが増すと逆の結果になる。

V-A. 破骨細胞

破骨細胞の起源をめぐる諸説があり^{79,88,134,177)}、1970年代前半までは骨芽細胞と同じ未分化間葉系細胞に由来するとされていた(一元説)。しかし、次第に血液細胞(特に単球)に由来するとの説が支持されるようになり、二元説が定着して教科書も書き改められた。さらに、1987年より血液幹細胞由来とか前単球由来の考え方が提唱され、今日では、少数の異説⁸⁹⁾を除き造血幹細胞(hematopoietic stem cells)由来説が定説^{79,137,177)}となっている。

骨吸収(bone resorption)とは、破骨細胞による

1) 無機骨基質(骨塩:bone mineral)の溶解(脱灰:de-mineralization)と、2) 有機骨基質(類骨)の消化を指す。なお、骨吸収期の前後で、1)に先だち骨芽細胞による骨表面の有機成分(コラーゲン)の分解が、また、2)の後に単核食細胞(mononuclear phagocyte)による遺残する有機成分の清掃(scavenging)が行われる。

前者は骨芽細胞の産生するコラーゲナーゼ(collagenase)によって行われ、広義の骨吸収に含まれる^{92,158)}。また、後者は骨吸収期から骨形成期への移行段階であり、逆転期(reversal phase)と呼ばれる。単核食細胞は骨芽細胞の分化・活動にも影響を及ぼし、次の形成期に備える。

図4および図5は、それぞれ骨吸収過程およびリモデリングにおける骨細胞群の調節因子の作用模型図を示す。また、図6は、破骨細胞のイオン輸送模型図である。

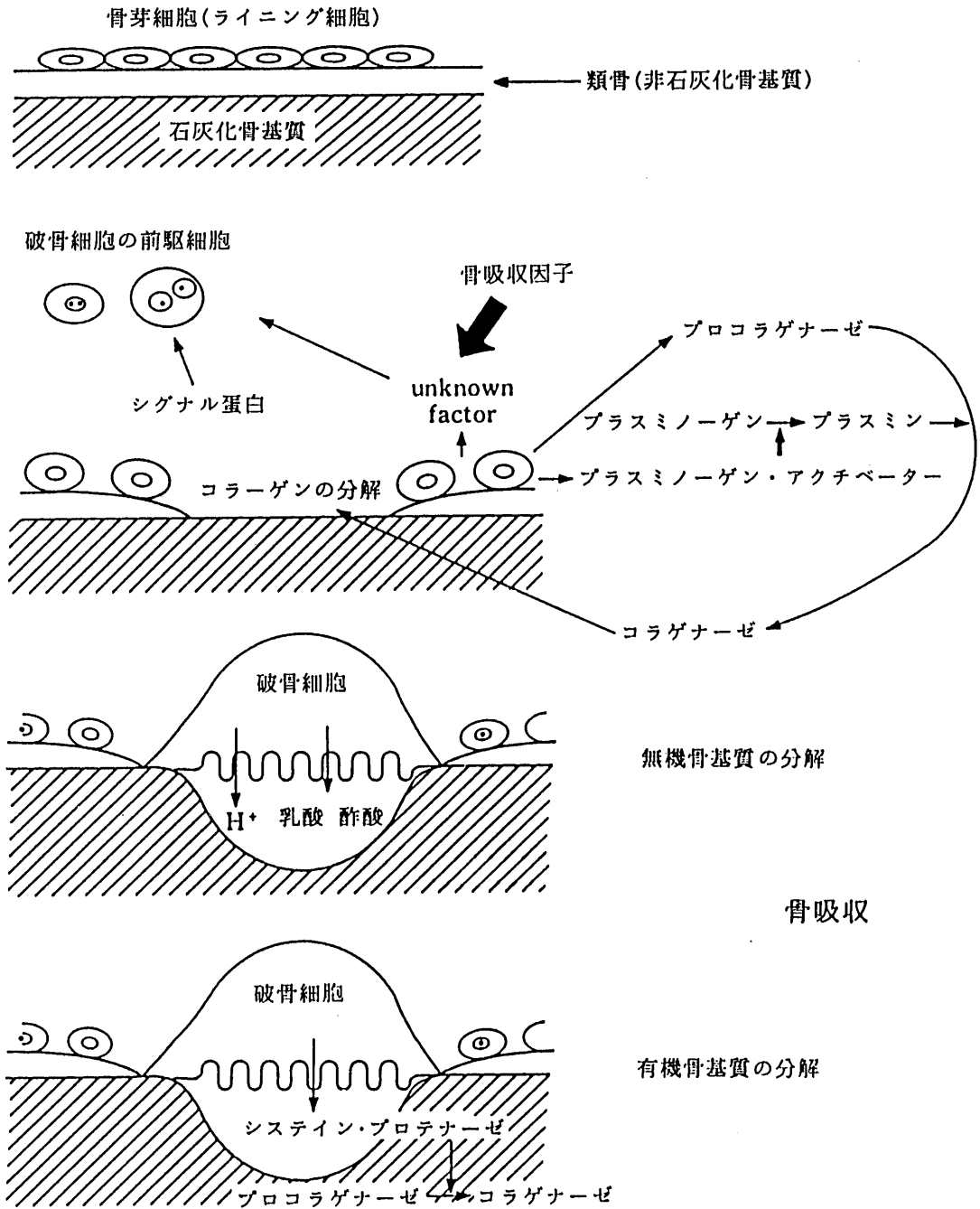
骨吸収過程は、まず、1) 骨表面に単核の破骨細胞の前駆細胞(osteoclast progenitors, preosteoclast)が引き寄せられ、2) 多核巨細胞である破骨細胞に分化することから始まる(図4,5)。この破骨細胞の呼び込みをリクルートメント(recruitment)といい、これにはオステオカルシン(osteocalcin;VI-A,D参照)などのシグナル蛋白(signal protein)が生成されて、これが関与するとの考えがある。次いで、3) 破骨細胞の骨表面への接着(attachment)が起こる。さらには、4) 波状縁(ruffled border)の出現によって骨吸収が起こる。すなわち、分化を遂げた破骨細胞は、細胞内小器官がよく発達し、ライニング細胞の何十倍も大きく(50~100μm)、ナメクジのように骨表面を占有する。さらに、形態学的に明かな極性を示し、シール帯(sealing zone)と呼ばれる膜構造で骨表面に密着して骨基質と細胞との間に封鎖的な局所環境を確保する(図6)。骨吸収が終了すると、破骨細胞は変形して骨表面から離脱し、5) 再び骨芽細胞による被覆と骨形成が始まる(→形成期)。

上記のうち、シール帯の細胞質は、細胞内小器官が乏しく、電顕的に明帯(clear zone)と呼ばれる。明帯には、アクチン(actin)、ビンクリン(vinculin)、タリン(talin)などの細胞骨格蛋白が多量に含まれている²¹³⁾。これらの細胞骨格からインテグリン(integrin)と呼ばれるビトロネクチン受容体(vitronectin-receptor)などが、それらの錨蛋白(anchor protein)として働き、膜を越えて細胞外に伸びている。骨基質との細胞接着に与るオステオポンチン(osteopontin)⁸⁰⁾は、分子中に(Arg-Gly-Asp)配列を含有し、接着蛋白の一種として知られている。

破骨細胞の明帯内側の波状縁は、骨塩と類骨の分解・吸収が営まれる部位である。その様子は、あたかも珊瑚礁を喰い荒すオニヒトデに例えられる。骨吸収によって生じる骨表面の凹みを骨吸収窩(resorption lacunae)またはハウシップ窩(Howship's lacunae)と呼ぶ。

分化した破骨細胞では、酒石酸耐性酸ホスファターゼ(Tartrate-Resistant Acid Phosphatase:TRACPあるいはTRAP)活性が陽性であり、マーカー酵素として有用である。TRACPは臨床的にも用いら

図4 骨吸収機構（早乙女¹⁵⁹⁾を改変）



れ、各種の代謝性骨疾患(クル病、Paget病、原発性副甲状腺機能亢進症など)や腫瘍(多発性骨髄腫、骨肉腫など)で増加する。

破骨細胞は、シール帯によって囲まれた微小環境内(microenvironment)で H^+ による骨塩の溶解ならびに加水分解酵素(ライソソーム酵素: lysosomal enzyme)による類骨の消化を行い、それらを吸収する。なお、わずかではあるが乳酸や酢酸による骨塩の溶解も行われる。 H^+ は、炭酸脱水酵素(Carbonic Anhydrase: 以下CAと略す)によって破骨細胞内で産生され、波状縁に局在する H^+ ポンプの作用により骨吸収面に向かって能動的に放出される。PTHや PGE_2 (Prostaglandin E_2)は細胞内pHを低下させるが、このPTH効果はCT、 PGE_2 、コーチゾール、NaFなどによって抑制される¹⁰⁾。

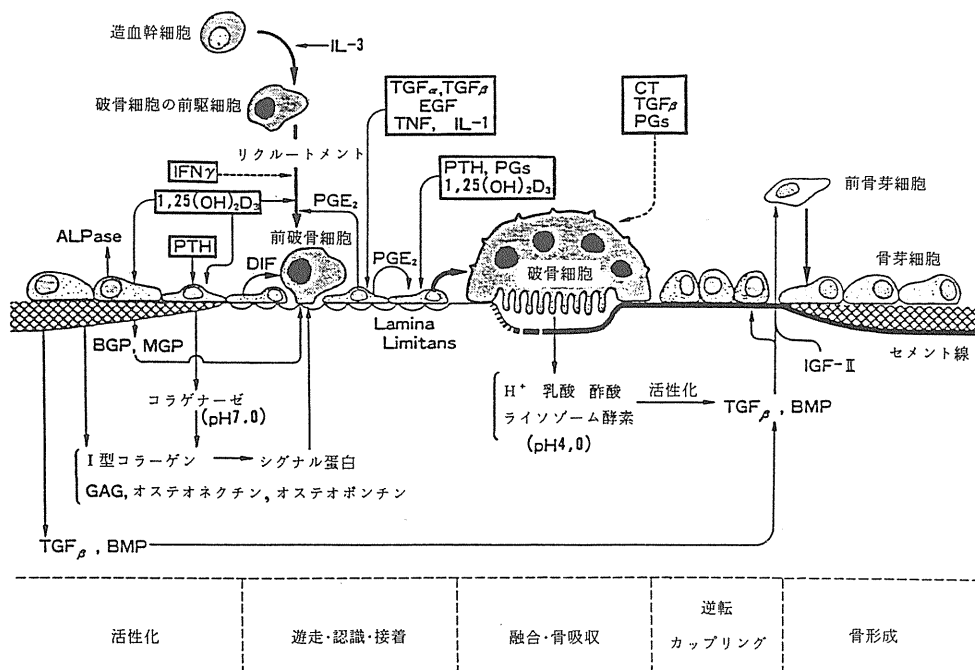
破骨細胞のCAは、acetazolamideで阻害されるII型のアイソザイムであり^{69,70)}、PTHによってその活性が高められる^{9,82)}。全身性の骨硬化で知られる大理石病(osteopetrosis)では、II型のCAが欠損している。骨吸収窩内は、蛍光色素アクリジンオレンジや微小電極を用いた実験でも低pH(4.5~4.8)であることが確認されており^{13,52,168)}、このpH低下が骨塩

の溶解のみならず、ライソソームから分泌された加水分解酵素を活性化するのに役立つ¹⁶⁾。また、CTの作用によって、同部のpHは7.0~7.3まで回復する⁵²⁾。

波状縁に存在する H^+ ポンプは、ライソソームまたはエンドソーム由来の分子量100 kD、 VO_4 (Vanadate) 非感受性、NEM (N-ethylmaleimide) あるいはomeprazole感受性の H^+/K^+ -ATPaseであるといわれている^{13,71,185)}。しかしながら、 H^+/K^+ -ATPaseの抑制剤であるomeprazoleより Na^+/H^+ 交換担体の阻害剤アミロライド(amiloride)方が骨吸収抑制に対する効果が強いことなどから、破骨細胞の H^+ 輸送は、主に Na^+/H^+ 対向輸送によるとの考えもある^{10,84)}。実際、接着部分以外の破骨細胞膜には、 Na^+/H^+ 交換担体が豊富に存在し、細胞の活性化にともなって、それが増加する¹⁶⁾。さらに、腎と同じ起電性の H^+ -ATPaseとする報告もあり⁷¹⁾、破骨細胞の H^+ 輸送は今後の重要な研究課題である。

CAによって生じた HCO_3^- は、側基底膜(basolateral membrane)に局在する Cl^-/HCO_3^- 交換機構によって細胞外へ放出され^{69,70,183)}、細胞内pHは生理的範囲内に保たれる。なお、この交換機構は、DIDS

図5 リモデリングにおける各種調節因子 (小澤¹⁴⁴⁾を改変)



(4,4'-diisothio-cyanostilbene-2,2'-disulfonic acid)⁸³⁾ や SIT S (4-acetamido-4'-isocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid)¹⁰⁾ によって阻害され、その際骨吸収は抑制される¹⁸³⁾。一方、細胞内に輸送されたCl⁻は、波状縁に局在するCl⁻チャネルによって骨吸収窩に分泌されると考えられる。

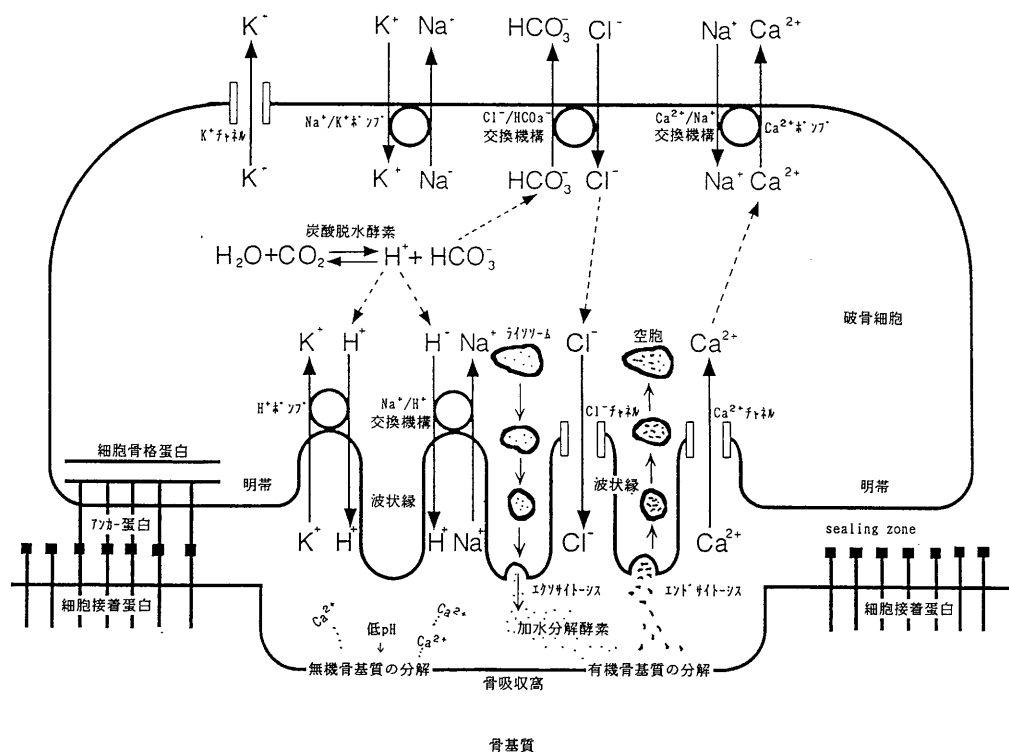
骨塩の溶解に伴って遊離したCa²⁺の一部は、波状縁のCa²⁺チャネルによって細胞内に取り込まれる一方、逆に側基底膜のCa²⁺ポンプ(Ca²⁺-ATPase)あるいはCa²⁺/Na⁺交換機構によって細胞外に排出される¹⁶⁾。このCa²⁺ポンプは、PTHによって促進され¹⁰⁹⁾、同じ側基底膜に局在するNa⁺/K⁺ポンプ(Na⁺/K⁺-ATPase)と連動している¹⁴⁾。しかし、パッチクランプ法⁸⁶⁾では内向き整流性のK⁺チャネルの存在は確認されているが(V-C参照)、Ca²⁺チャネルの存在は未だ証明されておらず^{104,169)}、未解決の問題を残している。

なお、上述のCA、Cl⁻/HCO₃⁻交換機構、H⁺ポンプ(H⁺/K⁺ATPase)およびNa⁺/K⁺ポンプ(Na⁺/K⁺ATPase)は、いずれも胃や腎に存在するものと同型といわれている。

有機骨基質の大部分はコラーゲンであるが、コラーゲナーゼは酸性下では活性化されず、骨基質中へも拡散しにくい。さらに、破骨細胞はコラーゲナーゼを分泌しない。一方、破骨細胞にはライソソーム酵素(cysteine-proteinaseなど)が豊富に存在し、その多くが酸性加水分解酵素(acid hydrolase)であり、酸性下で活性化される。また、その産生・分泌は種々の骨吸収因子によって促進され、CTによって抑制されることから、骨吸収への直接関与が注目されるようになった(図4, 6)。

ライソソーム由来の水解酵素(cathepsin B, L, β -glucuronidase, β -galactosidase, β -glucosidase, leucine aminopeptidaseなど)は、粗面小胞体で作られた後、ゴルジ装置膜のcation-independent mannose-6-phosphate受容体と結合し、分泌顆粒に結合したまま波状縁に運ばれる。そして、細胞放出現象(exocytosis)で細胞外(骨吸収窩)へ放出されると、低pH環境下で受容体から解離し活性化される^{15,16)}。コラーゲンは、Ca²⁺が高濃度であるほど蛋白分解されやすく¹⁸⁹⁾、吸収窩という微小環境下で先に骨塩が分解されることは基質の分解にとって都合が

図6 破骨細胞における電解質輸送機構 (一部仮説を含む)



よい。一方、加水分解された有機基質の多くは細胞取込み現象 (endocytosis) によって破骨細胞内の空胞中に取り込まれて消化される。水解酵素に安定な一部の蛋白質は、破骨細胞から分泌された酵素蛋白や多糖体などとともに吸収窩表面に残され、やがて TRACP 陽性のセメント線が形成される。破骨細胞による骨吸収が終わると、新たに骨形成を営む骨芽細胞がセメント線上に誘導される^{141,159)}。なお、破骨細胞による骨吸収は、CT など細胞内 cyclic AMP の上昇する条件で抑制され、その際、波状縁も減少し、平坦化する。

V-B. 骨芽細胞と骨細胞

骨芽細胞は、未分化の間葉系細胞 (骨原性細胞: osteoprogenitor cells) から前骨芽細胞 (preosteoblast) を経由して分化すると考えられている^{79,196)}。分化した骨芽細胞では、細胞内小器官がよく発達しており、マーカー酵素であるアルカリホスファターゼ (Alkaline Phosphatase: ALP) の活性が強く発現される。

骨芽細胞の主要な機能は、骨形成 (bone formation) である。骨形成とは、骨芽細胞による 1) 類骨の形成と、2) 同部へのミネラルの沈着 (石灰化: calcification) を指す。類骨形成は、コラーゲンやムコ多糖類などの有機成分の産生・分泌によって行われる。石灰化は、HA がまず骨芽細胞の二次構造物である基質小胞 (matrix vesicle) に沈着し (初期石灰化)、引き続き、近接コラーゲン線維にも HA が沈着しながら進行する (図 1-C)。

骨形成に関連するその他の機能としては、石灰化に与るオステオカルシンやオステオネクチンなどの非コラーゲン骨基質蛋白 (non-collagenous bone matrix proteins)、および骨代謝の局所調節に与る成長因子 (growth factors) やサイトカイン (cytokine) の産生・分泌などが挙げられる (図 5)。

骨芽細胞は、骨形成だけではなく、骨吸収にも関与している。すなわち、1) 破骨細胞に骨吸収ホルモン (PTH、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$) を作用させても、骨芽細胞やその培養液の非共存下では骨吸収が促進されないこと。2) 同ホルモンの受容体は、分化した破骨細胞には存在せず、骨芽細胞にのみ存在すること^{128,167)}。3) 骨芽細胞がコラーゲナーゼやインターロイキン 1 (IL-1: Interleukin-1)、プロスタグランディン (PGs) などの骨吸収因子を盛んに産生することなどから、骨芽細胞による骨吸収調節作用の存在は明

らかになっている (図 5)。破骨細胞による骨吸収過程の前段階あるいは初期段階において、骨芽細胞の産生する中性コラーゲナーゼによる有機基質 (コラーゲン) の分解が行われる (図 4)。コラーゲナーゼは、プロコラーゲナーゼ (procollagenase; latent collagenase) として細胞外に分泌され、プラスミン (plasmin) によって活性化される (plasmin cascade)。骨芽細胞は、コラーゲナーゼの他、プラスミノゲン (plasminogen)、プラスミノゲン・アクチベーター (Plasminogen Activator: PA)、PA インヒビターを産生する。骨吸収抑制因子である TGF- β は PA インヒビターの産生を促進し、コラーゲナーゼ活性を抑制する。

一方、骨吸収因子である $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、PTH、PGs などは、PA の産生を促してコラーゲナーゼ活性を促進する^{4,47,87,92,155)}。さらに、これらの骨吸収因子は骨表面を覆う扁平な骨芽細胞の形態を立方状に変化させ、細胞間隙の拡大と骨基質の露出を行い^{66,123)}、破骨細胞による骨吸収の場を作り出す (破骨細胞の接着に備える)。また、有機骨基質に含有されていたオステオカルシンやコラーゲンの分解産物が、破骨細胞の走化性因子 (chemotactic factor) として作用することも知られている¹⁸⁹⁾ (図 5)。

活発な機能活性をもつ立方状骨芽細胞 (cuboidal osteoblast) も次第に不活性化され (intermediate ~ terminal osteoblast)、その多くは骨形成能のない扁平なライニング細胞 (bone lining cells) にもどる (休止期)。また一部は自らが形成した骨基質中に埋もれて、紡錘形の骨細胞になる (図 3-A)。

ライニング細胞は、骨表面の大部分を敷石状に覆い¹²⁹⁾、互いに低電気抵抗のギャップ結合によって結ばれている^{42,44,99)}。したがって、血液中の Ca^{2+} などは、細胞間隙 (約 10 nm) を容易に通過して、濃度勾配に従って骨組織液中へ輸送されるが、骨組織液中から血液中へは、腎尿管や十二指腸の上皮細胞と同様に、細胞内を経由する能動輸送で運ばれる¹⁴⁰⁾ (図 3-B)。

骨小腔内に存在する骨細胞は、骨細管を通じて長く伸びた多数の細胞突起で互いにギャップ結合で結ばれ、骨表面の骨芽細胞 (ライニング細胞) とも同様に結合している。骨細胞は骨組織内に多数存在し ($18,000 \sim 30,000$ 個/ mm^3)、骨小腔や骨細管に充満する骨組織液を介して骨基質 (とくに HA の Ca, P) と大きな交換面 ($250 \text{ mm}^2/\text{mm}^3$) を有する (骨小腔-骨細管系: lacuna-canalicular system と呼ぶ)

(図3-B参照)。

さらに、PTHやCTは、ライニン細胞および骨細胞の形態と機能に変化をもたらすことが知られている^{66,123)}。すなわち、これらの液性因子がギャップ結合や微小絨毛の数および運動(伸縮)性、細胞容積、膜輸送機構などを変化させて骨組織液の循環動態を調節すると考えられている。

以上より、骨芽細胞と骨細胞は、血液・骨組織液間ならびに細胞間の情報伝達や物質(電解質)輸送を営む機能的に一連の細胞群と見なされている(骨細胞-骨芽細胞系: osteocyte-lining cell bone unit; Talmage)¹⁸¹⁾(図3-B)。すなわち、PTHやCTなどのCa調節ホルモンに敏感に反応して血中のCa²⁺濃度を変動させる重要な"器官"といえる。したがって、体液ミネラルの恒常性維持は破骨細胞性骨吸収(狭義の骨吸収)よりも骨細胞と骨芽細胞の連携による骨溶解現象(骨細胞性骨溶解: osteocytic osteolysis: 広義の骨吸収に含まれる)に依るところが極めて大であると考えられる。実際、骨組織から血中への急速なCa²⁺の動員は、量的にその約70%が骨細胞-骨芽細胞系の液相に由来するものであり、破骨細胞によるものは数%に過ぎない。

以上のように、骨芽細胞は骨の形成・吸収・維持のいずれの機能にも深く関与しており、その多様性を考慮すると、骨代謝全体を制御する司令塔のような役割を果たしているといえる。

V-C. 骨構成細胞の電気的特性

骨基質と細胞外液の間に介在する骨細胞群は、自らの細胞内イオン環境を維持・調節しながら、基質に対するミネラルの沈着や溶解を行う。したがって、骨の細胞に電気生理学的な手法や解釈を適用してその電気的特性や細胞内外のイオン動態を知ることが、骨代謝研究の領域に新たな情報を提供するものと思われる。

破骨細胞の静止膜電位は、微小電極法では、約-17mVであり、CTによって過分極するが(家兔)^{58,126)}、パッチクランプ法では、-17と-70mVの二つの安定したレベルを有し、後者はK⁺の平衡電位にはほぼ一致する(ラット)^{104,169)}。また、電位依存性のCa²⁺チャネルの存在は証明されなかったものの、内向き整流性のK⁺チャネルが存在し(電気容量: 68±20pF)、心筋・骨格筋・卵細胞におけるそれらと類似の電気的特性を示すことも報告されている^{104,169)}。

このK⁺チャネルは、膜電位をK⁺平衡電位に保つことにより電解質輸送によって生じる電位異常(過分極)を防ぐのに役立ち、破骨細胞の活性調節にとって特異的意義のあるイオンチャネルである可能性が高い¹⁶⁹⁾。

骨芽細胞に関しては、種々の培養細胞にパッチクランプ法、微小電極法、蛍光色素法などを適用して、各種イオンチャネル(K⁺^{38,42,59,212)}, Na⁺^{31,59)}, Ca²⁺^{5-7,31,45, 61,75-77,102,202-205)}, Cl⁻^{32,206-208)}(表2)の同定が行われ、膜電位^{33,35,43,46,55-57,59,60,62,63,98,121)}ならびに活動電位^{6,7,31,61)}の研究が行われた。本邦では、天貝ら⁵⁻⁷⁾がマウスの培養細胞(株化骨芽細胞MC3T3-E1^{78,105)})を用いて、細胞分化にともなう膜電気抵抗・膜容量の増大と静止膜電位の低下およびCa²⁺チャネルによる自発性活動電位(Ca²⁺スパイク)の発生を観察した。また、著者ら²⁰⁶⁻²⁰⁸⁾は、同じMC3T3-E1において、骨芽細胞の陰イオンチャネルとしては初めてCl⁻チャネルを報告した。

同チャネルは、筋^{20,38,106,157,172,198,199)}・神経^{34,73)}・腎^{106,107,136,191)}を始め、他の多くの細胞^{90,101,106,111,161,162,173)}にも認められる膜電位依存性を有するもので、300 pS以上もある大コンダクタンスのCl⁻チャネルである。その活性は、ATPおよびCa²⁺磷脂質依存性蛋白質磷酸化酵素(protein kinase C)¹³⁸⁾によって調節を受けている。さらに、ラットの骨芽細胞では、A-キナーゼ(A-kinase)によって活性調節を受けるCl⁻チャネルも報告されている³²⁾。

骨芽細胞における各種イオンチャネルは、種々の化学的または物理的因子による活性調節を受けて細胞機能の発現・調節に関与すると考えられる(表2)。例えば、骨組織に対する力学的刺激は、まず骨基質の歪みをきたし、細胞の容積や膜張力を変化させて直接的にチャネルを活性化するか(volume-sensitive⁴³⁾やstretch-activated ionic channel³⁹⁾などのmechanosensitive ion channels¹³³⁾、または圧電気(piezoelectricity; VII-C-2参照)を介して間接的に電位依存性チャネル(voltage-activated ion channels)を活性化するなどの、受容機構が想像されている(VII-C-3参照)。これらのイオンチャネルの生理機能は今後の開拓領域である。

その他、骨芽細胞には種々のポンプ(Na⁺/K⁺^{40,116)}, Ca²⁺/H⁺⁶⁵⁾や交換機構(Na⁺/Ca²⁺^{109,110)}, Na⁺/H⁺^{74,153)}, Cl⁻/HCO₃⁻¹⁵³⁾)が存在することも知られている。

表2 骨芽細胞の各種イオンチャネル

種 類	骨芽細胞の種類	電 気 的 特 性
Na ⁺ チャネル	・ROS17/2.8 (ラット骨肉腫) ・ラット初代培養	・Na ⁺ 内向電流 単一チャネルコンダクタンス(pS):55pS ・脱分極により一過性のNa ⁺ 内向電流 電位依存性
K ⁺ チャネル	・ROS17/2 ・ROS17/2.8 ・チキ初代培養 ・G292 (ヒト骨肉腫)	・静止膜電位: -42mV(小コンーでは-35mV) 刺入抵抗: 49±18MΩ(小コンー) 4±4MΩ(大コンー) コンーの大きさに依存 細胞分化度によらずほぼ一定 →細胞間結合は電気的低抵抗 ・Ca ²⁺ 依存性K ⁺ 内向電流 120~150pS 静止膜電位: -24mV(ME) -16mV(PC) 膜抵抗: 85MΩ ・脱分極で活性化される電位依存性K ⁺ チャネル (1)持続性(117pS) (2)一過性(87pS)・・・ともに未分化細胞 (3)外向整流性: -60mV>で一過性活性化・・・分化細胞 (4)外向整流性: +50mV<で活性化(144pS)・・・未分化細胞 ・力学的刺激感受性(mechanosensitive)K ⁺ チャネル 161pS
非選択 性チャネル	・G292 ・UMR-106 (ラット骨肉腫)	・力学的刺激感受性 非選択性陽イオンチャネル (1)60pS (2)20pS ・力学的刺激感受性 非選択性陽イオンチャネル 18pS 電位非依存性(自然活性化)
Ca ²⁺ チャネル	・MC3T3-E1 (マウス頭蓋冠) ・ラット初代培養 ・ROS17/2.8 ・UMR106-01 ・UMR106, MC3T3-E1 ・UMR106 ・UMR106-01, ラット初代培養 ・ROS17/2.8	・脱分極により二種類のCa ²⁺ 内向電流 電位依存性 (1)低閾値・一過性(T型)と(2)高閾値・持続性(L型) L型: 分化期のみ 石灰化期: 自発性活動電位(Ca ²⁺ チャネル) 静止膜電位: -23mV(増殖期) -65mV(分化期) ・脱分極により二種のCa ²⁺ 内向電流 電位依存性 (1)低閾値・一過性(T型)と(2)高閾値・持続性(L型) 分化に伴いL型の比率増加 活動電位誘発(電流クランプ) ・Ba ²⁺ の内向電流(3~5pS).....T型に類似 ・PTHにより[Ca ²⁺] _i の二相性の増加→二種類のCa ²⁺ チャネル (1)一過性の増加(protein kinase C依存性) (2)持続性の増加(cAMP依存性) (1)脱分極により活性化され(L型) 経時的に不活性化 電位依存性 細胞の増殖・分化度には非依存性 (2)容積依存性(volume-sensitive)Ca ²⁺ 選択性チャネル(?) 電位および[Ca ²⁺] _o 非依存性 静止膜電位で活性化 ・脱分極によりBa ²⁺ 内向電流(電位依存性L型Ca ²⁺ チャネル) 高閾値・持続性(L型) 20pS ・L型のみ ・Ba ²⁺ で頻回の活動電位が誘発(L型) 経時的に不活性化 (1)緩徐な脱分極ののち頻回の大きな脱分極を伴う (2)大きな内向電流を伴う(22℃では誘発されない) [Ba ²⁺] _o 増加で不活性化遅延 さらに増加すると不活性化 化される 電位非依存性 静止膜電位: -37mV
Cl ⁻ チャネル	・MC3T3-E1 ・ラット初代培養	・膜電位0mV付近で活性化 電位依存性 340pS ・電位依存性 外向き整流性 細胞内灌流で活性化 囊胞性線維症(気道上皮細胞)のCl ⁻ チャネルと類似

(注) PC:patch-clamp (SC:single-channel, WC:whole-cell), ME:microelectrode.

活性調節因子 (促進・阻害因子)	実験法	生理的役割	文献番号
・Tetrodotoxinで阻害	・PC(SC) ・PC(WC)		59 31
・A23187で K^+ コトカトックス増加(膜電位の過分極 刺入抵抗の減少)・ Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネルによる Quinineで同効果は抑制 細胞外 Ca^{2+} の除去により脱分極, 刺入抵抗増加 細胞収縮 ・PTH db-cAMPで持続性の過分極 A23187で一過性の過分極 Quinine, verapamilで脱分極 ・細胞膜の伸張によりチャネルの開鎖時間減少と開放(burst)時間増加 Ca^{2+} 非依存性	・ME ・PC(SC), ME ・PC(SC, WC) (1, 2); SC (3, 4); WC ・PC(SC)	・生理的濃度の細胞内 Ca^{2+} では不活性 ・ Ca^{2+} チャネルやポンプとリッパ 1)膜電位維持 2)情報伝達や電解質輸送 3)細胞増殖・分化 4)細胞 Ca^{2+} による制御 ・骨の力学的負荷反応(細胞活性)に関与	42 59 212 39
・同上 同細胞には三種の力学的刺激感受性チャネルが存在 特に(2)は高感受性 高密度 ・細胞膜の伸張によりチャネルが活性化(stretch-activated; ≥ 5 mmHg, 1~2 mosm/l)	・同上 ・PC(SC)	・同上 ・細胞容積調節(細胞膨化, 変形)に関与	39 45
・(1)Phenytoin (2) Cd^{2+} , verapamilで阻害 ・BAY-K8644で促進 (+)PN200-110で阻害 ・Dihydropyridine(BAY-K8644)で促進(SCでは低感受性) Phenylalkylamine(verapamil), nitrendipine, Cd^{2+} で阻害……同物質はバスキュラリ分泌能や骨吸収能にも同様に作用する ・PTHにより活性化 [Ca^{2+}]に依存 (1)Phorbol ester(TPA, PDA), diacylglycerol(OAG)で促進 La^{3+} , verapamil, nicardipinで阻害(diltiazemでは阻害されない) TPA, PTH, db-cAMP, forskolin前処置で阻害 (2)TPAの前処置で阻害されない Ca^{2+} チャネル阻害剤にも低感受性 ・(1)細胞容積変化に非感受性 Nicardipine, diltiazem, verapamil, La^{3+} , Mg^{2+} で阻害 ・(2)細胞膨化で活性化, 細胞虚脱で不活性化 La^{3+} , nicardipinで阻害(diltiazem, verapamilには低感受性) ・Dihydropyridine(BAY-K8644)で促進 ・Dihydropyridine(BAY-K8644)で促進 ・Tetrodotoxin非感受性(Na^+ イオンではない) (1)BAY-K8644により閾値が低下し早期に誘発され, nifedipine, Cd^{2+} で阻害 (2)BAY-K8644により22°Cでも誘発 Nifedipine, Cd^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ca^{2+} で阻害	・PC(WC) ・PC(WC) ・PC(SC, WC) ・FD(Fura2) ・FD(Fura2, diS-Ca(5)) ・PC(SC) ・PC(WC) ・ME, PC(WC) (1)ME 電流クランプ (2)PC(WC) 電位クランプ	・細胞分化や骨形成能に関与 活動電位は細胞間情報伝達や分泌に関与 ・形態変化 細胞収縮や分泌に関与 ・Phenylalkylamine 受容体にリッパし, 骨基質蛋白(オステオカルシン)分泌や骨吸収に関与 ・二種のPTH受容体 (1)情報伝達に関与 (PTH反応のトリガー) (2) Ca^{2+} 輸送に関与 (1)細胞による細胞形態や $[Ca^{2+}]_i$ 増加に関与 (2)細胞容積調節 ・A-kinase活性に関与	5~7 31 76, 77 202, 203 204, 205 45 182 61, 75
・ATP, C-kinase活性剤(TPA, OAG), DIDSで阻害 C-kinase阻害剤(polymyxin-B), Ca^{2+} で促進 ・A-kinase活性剤(cAMP, forskolin, PTH)で促進 DIDS, DPC(diphenylcarboxylate)で阻害	・PC(SC) ・PC(WC)	・PTHによる細胞形態変化に関与	206~208 32

FD:fluorescent dye, diS-Ca(5):3, 3'-dipropylthiodicarbocyanine iodide.

VI. 骨基質

骨組織は細胞成分が極めて少なく、基質成分がその大半を占める。また、骨重量の3/4が無機質(ミネラル)、1/4が有機質であり、それぞれHA(CaP)とコラーゲンがその約90%ずつを占める。これらは、あたかも鉄筋コンクリート建築におけるセメントと鉄骨のように、骨の構造維持に不可欠な物質である。さらに、骨基質には、コラーゲン以外の種々の有機物質 (non-collagenous bone matrix proteins: 表3, 4) が微量ながら蓄積されており、細胞との接触や骨吸収にともなって溶出し、骨構成細胞の増殖と活性を調節することによって骨代謝の維持に重要な役割を演じる¹²²⁾。

VI-A. ミネラルと石灰化

生体内のCaの99%、Pの85~70%、Mgの60%、Naの25%が硬組織に蓄えられている。とりわけ、陸棲の脊椎動物にとっては必要不可欠なミネラル(CaとP)をHA (Hydroxyapatite: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, Ca/P=1.67)という形で基質内に沈着させることによって、内骨格を形成し、体液の恒常性と強固な支持性を獲得したのである(III-A-1参照)。HAの結晶は、莫大な表面積を有し、しかも表層が水和層で覆われ、種々の物質と容易に交換可能な構造を呈している。すなわち、 Ca^{2+} は Sr^{2+} や Mg^{2+} などと、OHはF (fluoroapatite: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$)とかCl (chloroapatite: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$)や CO_3^{2-} (carbonate-apatite: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$)などと置換され易い。なお、apatiteとは、 $\alpha\pi\alpha\tau\alpha\omega$ [Gk]=deceit [E] "だます"の意味で、"他のミネラルと間違われるもの"から由来した¹⁷⁵⁾。その水和層は骨組織液によって覆われ、骨コンパートメントは、骨芽細胞や骨細胞などの細胞性の膜(bone membrane²⁴⁾)を介して体液(細胞外液)との間でのイオン交換(骨塩の沈着・溶出、濃度維持・緩衝作用)を行う(図3-B)。

骨組織液中のCaやPの濃度は、HAに対して準安定(metastable)の状態にある。石灰化に際しては、結晶核形成(nucleation)あるいは播種(seeding)に対して何等かの促進および抑制機構が存在する筈である。それらについては幾つかの因子が挙げられているが、制御因子としては特殊な物質の触媒作用によるHA結晶の形成機序(catalytic nucleation mechanism)

の存在が注目されている。その機構は、層板骨と線維性骨では異なっている。すなわち、層板骨では、コラーゲンが結晶核形成の場であり、HAはコラーゲン線維中の規則的な位置(hole)に存在し、無構造から次第に板状構造をとるようになる。しかし、触媒作用を有するのは、コラーゲン自体ではなく、むしろ非コラーゲン性の有機基質成分と考えられている。

一方、線維性骨や内軟骨性骨化では、石灰化の開始とコラーゲンとは直接関係がなく、基質小胞(matrix vesicle)というALP活性の強い膜状構造物(骨芽細胞膜の芽出(budding)により形成: 直径30~300 nm)に最初の石灰化(初期石灰化: initial calcification)が生じる(基質小胞性石灰化)^{2,3,143)}(図1-C)。

Anderson⁸⁾によれば、第1相では膜近傍でHA結晶が形成され、Caは磷脂質へ、Pは膜のmatrix vesicle phosphatase (ALPなど; 磷酸エステル加水分解)によって初期石灰化部へ移動する。第2相では形成された結晶が、膜外に露出して骨組織液と接触し、その Ca^{2+} と PO_4^{3-} によりさらに成長し、骨組織液中のコラーゲン、磷蛋白、骨グリア蛋白(bone Gla protein, osteocalcin: Gla= γ -carboxyglutamic acid)、ATP、磷酸などが石灰化の速度や範囲を修飾すると考えられている。

VI-B. コラーゲン

コラーゲンは生体の全蛋白質の約25~30%を占め、分子量約30万、長さ約280 nm、直径1.5 nmのロープ状分子であり、特殊な螺旋構造を呈している。その構成アミノ酸の約30%がグリシン、約20%がプロリンあるいはヒドロキシプロリンである。特に尿中ヒドロキシプロリンはコラーゲン代謝の指標として重要である¹⁷⁰⁾。

骨のコラーゲンは、主にI型(type I: $[\alpha_1(\text{I})]_2\alpha_2(\text{I})$)であり、2本の α_1 鎖と1本の α_2 鎖の計3本のペプチド鎖からなる。同類のものは歯の象牙質、腱、皮膚などにも存在する。なお、参考までに述べておくが、II型(type II: $[\alpha_1(\text{II})]_3$)は軟骨に存在し、III型(type III: $[\alpha_1(\text{III})]_3$)は胎児皮膚、血管、子宮などに分布し、何れも杆状を呈している。これに対して、IV型(type IV: $[\alpha_1(\text{IV})]_2\alpha_2(\text{IV}), [\alpha_1(\text{IV})]_3, [\alpha_2(\text{IV})]_3$)は基底膜に見られ、螺旋構造を呈している。それぞれ、分子間のcross-linkingが異なり、多くのサブ分類が行われている。

表3 骨基質蛋白

種	類	親和性物質	産生促進因子	産生抑制因子	機能・その他
【コラーゲン】 ・I型コラーゲン ($[\alpha_1(I)]_2\alpha_2(I)$)			IGF-I, IGF-II, TGF- β , α 1- OH , IL-1(低濃度), PTH(一過性投与), 7- OH 酸	TNF- α , TNF- β , IFN- γ , EGF, IL-1(高濃度), PTH(持続性投与), 7- OH 酸	骨芽細胞は主にI型を産生 他型(III, V, X, I, X III型)は微量 石灰化基質を構成(骨構造の維持) 骨芽細胞の増殖・分化を抑制
【プロテオグリカン(PG)】 ・PG-I (biglycan) ・PG-II (decorin)		非石灰化コラーゲン (hole zone)	TGF- β	1, 25(OH) D_3 (特にbiglycan)	7- OH 酸が少ない, 小さなPGが多い biglycan; 細胞周囲に局在 decorin; 広く間質に分布 石灰化の抑制(特にdecorin) コラーゲンの線維化(成熟化)
【Gla含有蛋白】 ・骨グリア蛋白(bone Gla protein: BGP) (α 1- OH : osteocalcin) ・基質グリア蛋白(matrix Gla protein: MGP)		Ca^{2+} 非石灰化基質	1, 25(OH) D_3 , T_3 , IGF-I 1, 25(OH) D_3	7- OH 酸, PTH, TGF- β	Gla(γ - Glu - Ser - Gly)基を含有 ・3残基のGlaを含有 石灰化に先行して合 成促進 HA結晶の形成抑制 過剰石灰化 を抑制(石灰化の秩序性維持) 破骨細胞(単球, マクロファージ)の遊走因子? ・5残基のGlaを含有 血中には不在 HAに親和性はなく, 非石灰化基質に存在 如若骨形成に関与? 肺・心・腎にも存在 BGP産生細胞以外の骨芽細胞から産生
【糖蛋白】 ・ α 1- OH 糖蛋白(osteonection)		Ca^{2+} , Ca^{2+} , HA	TGF- β		広範な組織に分布, 石灰化核形成に関与? SPARC, BM-40と同一蛋白。
【RGD含有蛋白】 ・骨グリア蛋白(bone sialoprotein: BSP) (1) BSP-I (α 1- OH : osteopontin) (2) BSP-II ・ α 1- OH 糖蛋白(α 1- OH : thrombospondin) ・7- OH 糖蛋白(fibronectin)		細胞膜(RGD配列) HA HA, Ca^{2+} HA, Ca^{2+} , 他の骨基 質蛋白(α 1- OH) GAG, Ca^{2+}	TGF- β , 1, 25(OH) D_3 7- OH 酸	7- OH 酸, PTH, PTH 1, 25(OH) D_3 TGF- β	RGD(Arg-Gly-Asp)配列含有 細胞接着 ・7- OH 糖蛋白を介して細胞膜と特異的に結合 (1)破骨細胞の明瞭に多量に結合 破骨細 胞と石灰化基質との接合に関与 腎 臓・子宮・胎盤・中枢神経にも存在 (2)骨芽細胞と石灰化基質との接合 骨組織だけに存在 ・骨石灰化過程に関与 血小小板にも存在 ・結合組織内に豊富に存在
【血漿蛋白】 ・ α -2 HS 糖蛋白 ・7- OH 糖蛋白, IgG, α 1- OH , BAP-75, 成長因子		HA, Ca^{2+}			血漿由来 ・血漿の100倍近い高濃度で存在 ・骨石灰化や組織修復に関与? ・成長因子に関しては 表4 参照

まず、骨芽細胞内で各ペプチド鎖の前駆体であるプロ α_1 鎖、プロ α_2 鎖が合成されて、3本の螺旋構造をとる。次に、プロリンやリジンなどが水酸化され、糖と結合すると、プロコラーゲン(procollagen)として細胞外に分泌される。両端の過剰ペプチド(telopeptide)が酵素(procollagen peptidase)により細胞外で切断されると、トロポコラーゲン(tropocollagen)となり、凝集して線維形成が可能となる。トロポコラーゲンは、コラーゲン線維を形成する際に1/4ずつずれて並ぶため、電顕で特有の縞模様が観察される。また、分子の頭・尾部間には隙間(gap zone, hole zone)が存在し、これが骨基質の石灰化に関係するらしい。分子間に共有結合による架橋が形成されると、コラーゲン線維は成熟し、物理化学的にも安定する。

骨芽細胞によるコラーゲンの合成は、種々の因子によって調節を受ける。なかでもPTHとIL-1が知られているが、それらの効果は複雑で、投与方法や投与量によって全く逆の効果をもたらすことがある。表3には、これらの骨基質成分がまとめられている。

コラーゲン代謝異常としては、骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta)¹⁵⁶⁾、Ehlers-Danlos症候群、Marfan症候群などが知られている。

VI-C. ムコ多糖体とプロテオグリカン

ムコ多糖類はコラーゲン線維の間隙を埋め、グリコサミノグリカン(Glycosaminoglycan:GAG)と呼ばれる不定形の基礎物質(ground substance)を形成している。

GAGは、N-アセチルヘキソサミンとヘキスロン酸からなる二糖鎖構造単位の水合体であり、その代表的なものは、コンドロイチン4硫酸(chondroitin-4-sulfate: [β -glucuronic acid + N-acetyl-galactosamine-4-sulfate])である¹⁸²⁾。GAGは、非コラーゲン性のコア蛋白(core protein)と共有結合し、リンク蛋白(link protein)を介してヒアルロン酸(hyaluronic acid)とも結合して、高分子のプロテオグリカン(Proteoglycan: PG)を構成する。

骨のPG(PG-I: biglycan, PG-II: decorin; 表3)は、骨の非コラーゲン蛋白の約1%を占めるに過ぎず、軟骨のPGに比べてヒアルロン酸が少なく、分子量の小さなものが多い。機能的には、基質中の水や電

解質の拡散・輸送、石灰化(軟骨内骨化)、コラーゲンの線維化、細胞接着の調節に関与するとされている^{95,148)}。特に、PGが非石灰化骨に多く存在すること、GAGの疎水性部分がコラーゲン線維上のgap zone(hole zone)と呼ばれるHAの結合部位に親和性を有することなどから、石灰化の抑制作用を示すものと考えられる。

PGは、GAGのもつカルボキシル基(COOH)および硫酸基(HSO₃)に由来する陰性固定電荷を有するため⁸¹⁾、軟骨や骨の基質は一種の荷電膜と考えられ、ドナン(Donnan)平衡が成り立つ。また、その電荷密度(Fixed Charge Density: FCD)はPG量と比例する^{91, 118, 119)}。したがって、基質の生体力学的な情報は電気的に変換されて細胞にまで伝達される可能性が高い。

VI-D. 非コラーゲン性蛋白

近年、種々の非コラーゲン性骨基質蛋白が骨代謝調節因子として注目されている¹²²⁾(表3)。それには、プロテオグリカン、骨グラ蛋白(オステオカルシン: osteocalcin)、基質グラ蛋白(Matrix Gla Protein: MGP)、オステオネクチン(osteonectin)、骨シアロ蛋白(Bone Sialoprotein: BSP)(BSP-I: オステオポンチン(osteopontin), BSP-II)、トロンボスポンディン(thrombospondin)、フィブロネクチン(fibronectin)、BAG-75(Bone Acidic Glycoprotein)、ホスホフォリン(phosphophoryn)などがあり、骨芽細胞によって産生され、骨基質中に蓄えられる。また、 α -2HS糖蛋白質(α -2HS glycoprotein)、アルブミン、IgG、トランスフェリン(transferrin)などの血漿蛋白も含まれている。

なかでも、オステオカルシンは、コラーゲンに次いで多く存在する特異的な骨基質蛋白であり(象牙質にも存在)、骨芽細胞のミクロソームでビタミンK依存性に産生される。この蛋白質は、 γ -カルボキシグルタミン酸(γ -carboxyglutamic acid: Gla)を含み、HA結晶(Ca²⁺)に結合しやすい構造を有することから、石灰化局所の調節因子として、また骨芽細胞のマーカーや骨代謝回転の指標として注目されている^{12,135,149)}。

骨の有機基質の分解産物は、骨芽細胞や破骨細胞への走化性因子(chemotactic factor)として作用することでも重要である¹⁸⁹⁾。

VII. リモデリングの調節因子

骨のリモデリングは、生体内の骨組織において、その発生・成長・老化、維持・適合・修復など何れの過程においても常時行われており、種々の骨構成細胞群は、互いに緊密に関連しあって、全体のネットワークの中でバランスが保たれている。

一般的に、骨構成細胞の増殖・分化や機能活性は、ホルモンやビタミンなどの全身的因子や、成長因子、サイトカインといった局所的因子によって変化し、また、外から加わる物理的因子によっても著しい影響を受ける⁴⁸⁾。

本項では、リモデリングにおける細胞の調節因子を、化学的なものと、物理的なものに分類し、さらに、前者を全身的因子と局所的因子に分け、それぞれの調節機構について概説する。各成分の概略については、図5を参照されたい。

VII-A. 全身的因子

全身性の骨代謝調節因子¹⁶⁰⁾としては、Ca調節ホルモンである副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミンD₃代謝物、カルシトニン(CT)以外に、性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン)、甲状腺ホルモン、成長ホルモン、副腎皮質ホルモン(グルココルチコイド)、インスリン、PTH関連蛋白(PTH related Protein: PTHrP)や各種ビタミンが知られている。

従来からこれらの骨代謝調節ホルモンやビタミンは、骨形成あるいは骨吸収の何れか一方にのみ作用すると考えられて来た。しかし、今日的な見方では、そのような単純な作用というよりは、むしろ骨代謝調節機構に多面的に、あるいはリモデリングそのものに包括的に作用すると考えた方がよいかも知れない。

VII-A-1. 副甲状腺ホルモン(PTH)

PTHの主な標的器官は腎と骨である。腎に対する作用は、1,25(OH)₂D₃の合成やCa²⁺の再吸収を促進することである。骨に対しては、従来より、骨吸収作用(異化作用)がよく知られているが、近年、骨形成作用(同化作用)も有することが分かってきた^{94,200)}。臨床的には原発性副甲状腺機能亢進症で骨形成作用が認められることが古くから知られ

ている。この異化・同化の両作用は、“共役”による結果ではなく、互いに独立した作用と考えられている。

骨吸収促進作用は、PTHを高濃度あるいは持続的に作用させた場合に発現される。分化した破骨細胞にはPTHの受容体は存在せず、骨吸収作用は骨芽細胞を介して発現される。すなわち、PTHによる破骨細胞の活性化(波状縁増大)や形成促進(細胞数増加)は、同ホルモンが骨芽細胞に直接作用した結果であり、コラーゲン、オステオカルシン、オステオポンチンなどの骨基質蛋白の産生やALPの活性を抑制したり、コラゲナーゼ、PA、IL-1、PGs、分化誘導因子(Differentiation Inducing Factor: DIF)、GM-CSF(Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)などの骨吸収に関与する諸因子や破骨細胞を活性化する物質(Chambers' factor)¹²⁵⁾の産生を促進するためと考えられている(表4)。また、ライニン細胞の形態変化や破骨細胞の前駆細胞との接触(cell-to-cell contact)も破骨細胞の形成や活性を促進すると考えられている。そして、この骨吸収促進作用は、二次的(間接的)に骨形成を促進させることを認識すべきである。

骨形成促進作用は、PTHを低濃度あるいは間欠的に作用させた場合に発現する。この現象は、PTHが骨芽細胞に直接作用してIGF-I(Insulin-like Growth Factor I)やIGF-IIの産生を促進し、それらがオートクリン・パラクリン(autocrine/paracrine)的に骨芽細胞の増殖・分化を促進するためと考えられる^{27,116)}。

VII-A-2. ビタミンD₃代謝物

元来、D₃分子は、ステロイド核の一部が切断されたセコステロイド(secosteroid)分子であり、他のステロイドと同様、*in vivo*では細胞核に結合する。そして、Ca結合蛋白(CaBP)の存在下で効果を発揮する。そのホルモンとしての作用部位は、骨だけではなく、小腸、脾、腎、副甲状腺などにもあり、受容体所在が広がっている。それぞれの部位でのCa・Pの輸送を増し、体内のCa・P保有に欠かすことができない。動物では、成長期の骨形成、妊婦における胎児成長、ミルク生産、男子での精巣の発達などにも与ることが知られている。1 α ,25(OH)₂D₃(1 α ,25-dihydroxy-vitamin D₃, calcitriol; 以下1,25D₃と略す)も骨形成⁶⁷⁾と骨吸収¹⁵⁰⁾の両作

用を有する。すなわち、 $1,25D_3$ は、骨芽細胞に直接作用して、IGF-Iの受容体の数を増加させたり、ALP活性の発現やコラーゲン、オステオカルシン、基質グラ蛋白、オステオポンチン、IGF-Iの合成を促進させるのみならず、骨シアロ蛋白 II (Bone Sialoprotein II: BSP-II) やプロテオグリカンの合成を抑制することによって、基質の石灰化(骨形成)を促進するのである(VI-D,表3参照)。

一方、 $1,25D_3$ は、破骨細胞の前駆細胞(造血幹細胞)にも直接作用して、その融合・分化を促し、骨吸収を促進する。また、上述のオステオカルシンやオステオポンチンは、破骨細胞やその前駆細胞を骨表面に誘導・接着させると考えられており、 $1,25D_3$ は、骨芽細胞の非コラーゲン蛋白の産生を介して間接的にも骨吸収を促進する。さらに、骨芽細胞からの液性因子の分泌を促進させることによって、成熟破骨細胞を活性化すると考えられる。分化した破骨細胞には $1,25D_3$ 受容体がないので、その作用はない。

従来より不活性型とされていた $24, 25D_3$ やその他の D_3 誘導体、たとえば、ラクトン体の $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 、 $26, 23$ -lactone などにも、骨吸収抑制(破骨細胞の形成抑制)や骨形成促進などの生理活性が認められる^{164,176,210)}。

VII-A-3. カルシトニン

破骨細胞にはカルシトニン(CT)の受容体が多量存在し(100万個以上/細胞)、CTは破骨細胞に直接作用して、細胞形成(融合・増殖・分化)と細胞活動を抑える。すなわち、破骨細胞性骨吸収の抑制が起こる。ただし、down regulation(受容体と結合後に同細胞へのホルモン結合度が減少するような事後の修正調節)が行われたり、escape現象³⁰⁾(ホルモンの繰り返し投与で、本来の作用から逸脱するような効果を生じること)が起こり得る。このCT作用のescape現象は、破骨細胞と骨芽細胞との相互関係によるとの考えもある。

培養破骨細胞にCTを投与すると、2,3分で波状縁が消失する。その時、細胞の扁平化、骨吸収面からの離脱、酒石酸耐性酸ホスファターゼ活性の消失、またendocytosis、exocytosis、 H^+ 分泌、細胞内消化などの抑制も同時に起こる(V-A参照)。これらは、CTによるadenylate cyclaseの活性化、細

胞内cyclic AMPの上昇という一連の機序を介して起こるものと推定されている。

また、CTは、骨細胞やライニング細胞の形態を変化させて骨細胞性骨溶解(osteocytic osteolysis)をも抑制する(V-B参照)。さらに、培養骨芽細胞に直接作用してその増殖と分化(ALP活性、cyclic AMPやコラーゲン合成)を促進することから^{53,209)}、生体内での骨芽細胞への直接作用があると考えられている。

なお、骨折や癌の骨転移などに対するCTの即効性の沈痛効果は、中枢神経系を介するモルヒネ様作用と考えられており、一般の疼痛の治療でも有効とされる。現に同受容体は中枢神経系(脳;下垂体や視床下部)に多く存在することが証明されている。これに関連して、甲状腺C細胞は、パラニューロン(para-neuron)細胞であることから、CTは本来、神経伝達物質の役割を有するものであるかも知れないとの考えがある(III-A-2参照)。

VII-A-4. 性ホルモン

性腺機能低下(男女)に伴う骨粗鬆症(osteoporosis)では、末梢血単核球におけるIL-1の産生が亢進しており、エストロゲンやテストステロンの投与により低下することから、これらの性ホルモンはIL-1の産生を抑えることによって骨吸収抑制作用を発現するとも考えられる(VII-B-4参照)。

VII-A-4-a. エストロゲン

従来より、エストロゲンには骨吸収の抑制、骨形成の促進、骨端線の早期閉鎖、第二次性徴としての骨格形成などの生理作用があるとされ、臨床的にも閉経後骨粗鬆症の治療などに用いられている。近年、ラットおよびヒトの骨芽細胞において、エストロゲン(エストラジオール)受容体の存在が証明され、同ホルモンの骨芽細胞に対する直接作用が明らかになってきた^{50,108)}。すなわち、エストロゲンは、骨芽細胞の増殖・分化を促し、ALP活性やI型コラーゲン、TGF- β およびプロゲステロン受容体などのmRNAレベルを増大させることにより骨形成を促進する¹⁰⁸⁾。また、IGF-I, IIやその結合蛋白の産生を促すことによって骨芽細胞の増殖を二次的に促進したり、PTHによるadenylate cyclaseの活性化を阻害して骨芽細胞のPTH応答性を抑えるこ

とによって骨吸収を抑制する⁵¹⁾。

一方、骨以外の臓器に対しては、腎の 1α -hydroxylase活性を促進して血中 $1,25D_3$ を増させると同時に、腸管の $1,25D_3$ 受容体にも直接作用してCaの吸収速度を高める。また、加齢と共に減少するCTの産生を促進し、二次的に骨吸収を抑制する。

VII-A-4-b. プロゲステロンとアンドロゲン

プロゲステロンの骨作用については、不明な点が多いが、脱灰骨基質の移植による異所性骨形成が同ホルモンによって促進されたり²³⁾、ヒト骨芽細胞に同受容体のmRNAの発現が証明されたことから⁵⁰⁾、プロゲステロンの骨芽細胞に対する直接作用が示唆されている。アンドロゲンに関しては、同受容体がヒト骨芽細胞に存在すること³⁷⁾、活性型アンドロゲンであるジヒドロテストステロン(Dihydrotestosterone:DHT)が骨芽細胞の増殖を促進しALP活性を高めること¹⁰³⁾、ヒト骨組織中にDHTへの変換酵素(5α -reductase)が存在すること¹⁶³⁾、などから骨芽細胞に直接作用する可能性が強い。すなわち、骨芽細胞によるTGF- β の産生を促すことによって、骨芽細胞の増殖・分化(骨形成)を促進し、また破骨細胞の形成(骨吸収)を抑制すると考えられる。

VII-A-5. 甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは、成長ホルモンおよびIGF-Iの産生を促進し、間接的に骨端成長軟骨の発育促進(過剰で骨端線早期閉鎖)や Ca^{2+} 代謝亢進(骨からの Ca^{2+} 動員;成長ホルモンの補助的作用)をきたす。したがって、甲状腺機能低下症(例: cretinism)では、成長期の骨発育・成熟障害、骨改変・骨年齢遅延などが認められる。

生理的濃度の甲状腺ホルモンは、*in vitro*で骨芽細胞に直接作用し、核受容体を介してALP活性ならびにオステオカルシンの産生を亢進させる。さらに、甲状腺機能亢進症でも血清BGP値が上昇していることから⁶⁸⁾、同ホルモンは骨芽細胞活性(骨形成)を促進すると考えられる。一方、*in vitro*で骨吸収を直接促進するとの報告もあり、骨の形成・吸収の両作用を有すると考えられている。しかし、甲状腺機能亢進症では後者の方が勝るため、結果的に骨量が減少するものと思われる(高回転性の骨減少症)。

VII-A-6. 成長ホルモン

成長ホルモン(GH)の主な作用は、成長促進作用および糖・脂質代謝における早期インスリン様作用と晩期抗インスリン様作用である。成長促進作用は、種々の細胞においてGHが直接作用するか、あるいはIGF-I (somatomedin C; VII-B-3参照)を介して発現される。

軟骨内骨化に関しては、GHは、未分化な軟骨細胞(前駆細胞:prechondrocyte)の分化を促進し、IGF-Iの受容体を増加せしめ、その反応性を高める。さらに、IGF-Iの遺伝子発現および合成を促し、このIGF-Iが分化した軟骨細胞にオートクリン・パラクリン的に作用して、成長軟骨細胞の増殖・肥大を促進すると考えられている⁹⁰⁾。

GHの受容体は、成長軟骨細胞のみならず、骨芽細胞にも存在し、同細胞に対しても同様に作用するものと思われる。IGF-Iは、GHの作用下に肝・腎・肺などでも産生されるが、骨成長には、骨組織で産生されたIGF-Iが重要と考えられている。

VII-A-7. 副腎皮質ホルモン

副腎皮質ステロイド剤による治療やクッシング(Cushing)症候群などでは、しばしば骨粗鬆症をきたす。グルココルチコイド(過剰)の骨作用は、骨芽細胞に対する蛋白合成および細胞増殖の抑制である。しかし、低濃度・短時間の作用では、逆にコラーゲン合成や細胞増殖を促進する。また、器官培養系では、PTHによる骨吸収に対しては促進および抑制の両効果を示すとの報告があり、定かではない。

グルココルチコイドの骨芽細胞に対する作用は、 $1,25D_3$ やPTHの受容体の数を増加させたり、またはcyclic AMP産生を促進させたりすることによる間接的なものと考えられる。このほか、IL-1、TNF(Tumor Necrosis Factor)、IFN- γ (Interferon- γ)などのサイトカインの産生やプロスタグランディンの合成を阻害することが知られている⁴¹⁾。

VII-A-8. インスリン

糖尿病では、その20~65%に骨量減少症(糖尿病性骨減少症:diabetic osteopenia)が合併し、病型に拘わらず、骨の形成・吸収ともに低下し、骨代謝回転の指標である血中オステオカルシン(VI-D

表4 成長因子とサイトカイン

種 類	骨 芽 細 胞 機 能		骨吸収	産生促進因子	産生抑制因子	機 能 ・ そ の 他
	DNA 合成	コラーゲン合成				
【骨形成因子】 Bone Morphogenetic Protein ・BMP-1(TGF- β 結合蛋白と類似) ・BMP-2(osteogenic protein-II, BMP-2A) ・BMP-3(osteogenin) ・BMP-4(BMP-2B) ・BMP-5 ・BMP-6(マウス Vgr-1) ・BMP-7(osteogenic protein-I)	↑	→				異所性骨誘導あり。 BMP-1はTGF- β 結合蛋白に類似。 BMP-2等はTGF- β ファミリーに属する。 加齢によりBMP活性・応答性低下。
【TGF-β】 Transforming Growth Factor- β 1, β 2 (Bone Derived Growth Factor-I : BDGF-I) (Cartilage Inducing Factor-A, B : CIF-A, B = TGF- β 1, β 2)	↑~↓ 二相性	↑~↓	↑↓	FGF, エストロゲン, PTH, IL-1 α , 1, 25(OH) $_2$ D $_3$, TGF- β		広く分布(血小板)。破骨細胞(蛋白 分解酵素、酸)や「アミノ酸-リジン- ヒスチジン」によって活性化(「アミノ」 。アミノ酸「リジン」, 「ヒスチジン」, 「PA」 PG, I 型コラーゲンのmRNA発現促進。 PA, 「ヒスチジン」の発現抑制(?)。 関節軟骨に(+), 成長軟骨には(-)。
【IGF】 Insulin-like Growth Factor ・IGF-I (somatomedin C) ・IGF-II (Skeletal Growth Factor)	↑	↑		PTH, エストロゲン, カルシトニン, GH, インスリン, T $_3$, プロラクチン, 1, 25(OH) $_2$ D $_3$, 「グルココルチコイド」 (生理量)	「グルココルチコイド」 (過剰量)	IGF結合蛋白によって不活性化。 PAによって解離・活性化。 骨芽細胞の増殖促進, ALP活性化。 軟骨細胞の増殖, PG-コラーゲン合成の 促進。 尿管にも作用(P再吸収亢進)。 FGF作用を促進。
【β_2-m】 β_2 -microglobulin (Bone Derived Growth Factor-II : BDGF-II)	↑	↑				骨芽細胞のIGF-I 受容体数増加。 IGF-I 受容体のmRNA発現促進。
【PGF】 Fibroblast Growth Factor ・basic FGF ・acidic FGF	↑	↑ 分化細胞で ↓	↑ 存在下			single peptide(-)。骨折・創傷治 癒に関与。Basicの方が活性強い。 IGF-I によって作用促進。
【OIF】 Osteoinductive Factor (osteoglycin)						TGF- β 2と協調的に骨誘導。
【PDGF】 Platelet Derived Growth Factor	↑	↑	↑			主に血小板で産生。骨肉腫細胞 でも産生。骨芽細胞の増殖促進。
【IL-1】 Interleukin-1 ・IL-1 α ・IL-1 β (Osteoclast Activating Factors : OAF)	低濃度↑ 高濃度↓	短期小量↑ 長期大量↓	↑↑	TNF- α	エストロゲン, 「グルココルチコイド」	単球/マクロファージが産生。骨芽細胞 のPGs産生を促進。骨粗鬆症(高回 転)で産生亢進。HHM惹起因子。 RAや歯周病。PGE $_2$ 依存性(土)。
【TNF】 Tumor Necrosis Factor ・TNF- α ・TNF- β (lymphotoxin) (Osteoclast Activating Factors : OAF)	(↑)	↓	↑		「グルココルチコイド」	単球/マクロファージ系細胞で産生。HHM 惹起因子。骨誘導・骨折治癒抑制。 IL-1共存下で活性は相乗的増強。 骨腫瘍細胞産生OAFがTNF- β 。
【IFN-γ】 Interferon- γ			↓		「グルココルチコイド」	破骨細胞の前駆細胞の増殖・分化 を抑制。単球/マクロファージ機能抑制。 カルシニンのようなescape現象なし。
【DIF/LIF】 Differentiation Inducing Factor/Leukemia Inhibitory Factor (Osteoclast Activating Factors : OAF)	↓	↓	↑			骨芽細胞のPGs産生促進。 OAFのひとつ。
【M-CSF】 Macrophage Colony Stimulating Factor			↓			主にストローマ細胞, T細胞が産生する 造血因子。 大理石病マウス(op/op)で欠損。
【GM-CSF】 Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor			↑	PTH		骨粗鬆症の末梢血(単球)で産生 亢進。破骨細胞の前駆細胞の増 殖促進作用。
【IL-6】 Interleukin-6			↑	IL-1, TNF, PTH		OAFの骨吸収能を相乗的に亢進。 慢性関節リウマチの関節内で増加。
【IL-4】 Interleukin-4			↓			Tリンパ球・肥満細胞産生(リッパイン)。 PTHrP, IL-1による骨吸収を抑制。
【TGF-α】 Transforming Growth Factor- α			↑			HHM惹起因子。
【PTHrP】 PTH-related Protein			↑			VII-A-9 参照。HHM惹起因子。
【その他】 (骨基質蛋白など)						表3 参照。

参照)の低下が認められる。その成因として、ビタミンD代謝や $1,25D_3$ 受容体を介する系の異常が指摘されている⁹⁷⁾。

しかし、インスリンが骨芽細胞の増殖を促進すること⁹³⁾、同受容体が骨芽細胞に存在することなどから¹¹⁵⁾、一種の成長因子として骨芽細胞に直接作用し、骨代謝回転を調節している可能性がある。

VII-A-9. PTH関連蛋白 (PTHrP)

悪性腫瘍に伴う高Ca血症(Humoral Hypercalcemia of Malignancy: HHM)の惹起因子として同定されたPTHrPは、癌組織で大量に産生され、ホルモンとして作用を発現する^{120,151)}。

その作用機序としては、分子中のアミノ酸配列のN末端の13残基がPTHと同じであるため、骨芽細胞や腎尿管細胞などのPTH受容体と結合して、細胞内でcyclic AMP産生を促進する。

一方、PTHrPは癌組織だけではなく、骨芽細胞をはじめとする多くの正常組織(肝、胃、小腸、胎児の副甲状腺など)でも産生されるため¹²⁷⁾、サイトカインとしてオートクリン・パラクリン的に作用している可能性がある。

なお、HHM惹起因子として、PTHrP以外に種々のサイトカイン(IL- 1α , β , TNF- α , β , TGF- α など)やプロスタグランジンがある。

VII-A-10. ビタミン類

ビタミンCは、一般にコラーゲン合成を促進することが知られている。

ビタミンDには、 D_3 (皮膚合成)と D_2 (経口摂取)とがあり、血中25-hydroxyvitamin D($25D$)の85~90%は $25D_3$ であり、残りの10~15%が $25D_2$ である。 $7\text{-dehydrocholesterol}$ は皮膚で紫外線によって D_3 となり、皮膚温で D_3 となる。 D_3 は肝臓で $25D_3$ に、腎臓で $1,25D_3$ (活性型 D_3)と $24,25D_3$ に代謝される(VI-A-2参照)。

ビタミンKは、骨粗鬆症では低値を示し、*in vitro*でオステオカルシン(BGP: Bone Gla Protein)の合成や $1,25D_3$ による骨形成を促進する一方、 PGE_2 による骨吸収を抑制する。したがって、骨の形成・吸収いずれにも作用すると考えられるが、その詳細な作用機序は依然不明である。

VII-B. 局所的因子

骨組織においても種々の成長因子やサイトカインが見られ、これらが骨構成細胞に対してオートクリン・パラクリン的に作用し、その増殖・分化、活性化を調節している可能性が示唆されている。

表4は、諸種の骨成長因子とサイトカインをまとめている。

成長因子とは、*in vivo* および *in vitro* において、細胞の成長を促進する非栄養素物質(特にpeptides)を指し、骨代謝に関わるものの多くは、蛋白質と結合して、不活性型として骨基質中に存在している。骨吸収にともない骨基質から溶出すると、骨芽細胞による骨形成のための"共役因子"として働き、同細胞の増殖・分化を調節する。

骨代謝に関わるサイトカインとしては、ILs, TNF, IFN- γ などがある。サイトカインとは、リンパ球や単球・マクロファージによって産生される免疫調節物質(リンホカイン、モノカイン)と同様に、「ホルモン以外のペプチドで、一般に細胞が産生し、自らを含めた周囲の細胞に作用して、その増殖・分化や機能活性を調節する局所因子」と定義できる。したがって、成長因子もサイトカインに含めて論じられることが多い。本項では、これらの骨組織中に存在する局所調節因子について述べる。

VII-B-1. Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

TGF- β は、骨芽細胞によって産生され、蛋白質と結合して骨基質中に潜在型として蓄えられるが(latent form)、骨吸収相においてプラスミンや破骨細胞の分泌した酸や酵素によって活性化されると、後続の骨形成相に対して共役因子として作用する。

TGF- β の骨形成(骨芽細胞)に対する作用は、*in vitro*では濃度や培養条件によってその作用方向が異なるためか一定していない。しかし、*in vivo*ではラットの頭頂骨¹³⁹⁾や長管骨¹⁰⁰⁾で骨形成を誘導(促進)すると報告されている。一方、骨吸収に対する作用としては、ヒトあるいはマウスの培養骨髄細胞において破骨細胞様の多核巨細胞の形成を抑制することから、骨吸収抑制因子とも考えられている。

VII-B-2. 骨形成因子

(Bone Morphogenetic Protein: BMP)

骨形成因子は、*in vivo*で異所性骨化を誘導する骨基質蛋白であり、Urist¹⁸⁷⁾によってその存在が報告された。Wangら¹⁹²⁾はウシ脱灰骨からの精製に成功し、さらにヒトの4種類(BMP-1, 2A, 2B, 3)のクローニング(cloning)を行い、それぞれの構造を決定した。

BMP-1は、EGF類似のアミノ酸配列部位を有し、TGF- β 結合蛋白様の性質を示す。BMP-2A, 2B, 3は、TGF- β ファミリーに属する蛋白質であり、リコンビナント(recombinant) BMP-1, 2A, 2B, 3は、*in vivo*で軟骨形成を誘導するが、BMP-2Aの大量投与は軟骨形成のみならず骨形成をも誘導する¹⁹²⁾。その後、再分類され、現在 BMP-1~7までいずれの遺伝子(cDNA)クローニングが行われている²⁰¹⁾。

Uristらは、骨粗鬆症では血清BMP抗体が高値を示すことから、自己免疫疾患としてとらえている¹⁸⁸⁾。

VII-B-3. Insulin-like Growth Factor

(IGF-I, II)

IGF-I, IIも骨芽細胞で産生される因子であり(産生量:I>II)、骨基質に含まれる成長因子である(含有量:I<II)。骨基質中のIGF-I, IIは、骨吸収の際に、破骨細胞が分泌する酸によって活性化され、骨芽細胞の増殖・分化を促進すると考えられている¹²⁴⁾。最近では、PTH、1,25D₃、エストロゲンの骨形成(anabolic effect)発現との関連が注目されている。

IGF-Iは、PAによって結合蛋白と解離すると活性化されてオートクリン・パラクリン的に軟骨細胞や骨芽細胞に作用する。

IGF-IIは、かつてBaylinkらが骨吸収相から骨形成相への共役因子として考えていた骨格成長因子(skeletal growth factor)と同じものであるが^{94,131)}、IGF-Iに比べて成長ホルモン依存性は少なく、生理作用も弱い(1/4~1/7)。

このほか骨基質中には、 β_2 -microglobulin²⁶⁾、FGF(Fibroblast Growth Factor)⁷²⁾、OIF(Osteoinductive Factor)¹⁹⁾などが存在し、いずれも骨芽細胞の増殖・分化に関与すると考えられているが、その作用機序に関しては不明な点が多い。

VII-B-4. Interleukin-1 (IL-1) と

Tumor Necrosis Factor (TNF)

IL-1およびTNF(α, β)は、OAF(Osteoclast Activating Factors)の中の主要なサイトカインであり、何れも強力な骨吸収作用を有する(IL-1>TNF)。すなわち、未分化な骨髄細胞に作用し、破骨細胞の前駆細胞を増加させて破骨細胞を誘導する¹⁴⁷⁾。また、骨芽細胞にも作用して間接的に破骨細胞性骨吸収を促進すると報告されている¹⁸⁴⁾。骨芽細胞の骨形成能(コラーゲン合成、ALP活性)に対してはいずれも抑制的に作用する。性腺機能低下症、慢性関節リウマチ(RA)、Paget病、好酸球性肉芽腫症にともなう骨粗鬆症では、IL-1産生が亢進している(VII-A-4参照)。軟骨に対しては、滑膜細胞や軟骨細胞によるPGE₂やコラゲナーゼの産生を促進し、プロテオグリカンやコラーゲン(軟骨型;II,IX)の合成を抑制する。

VII-B-5. Interferon- γ (IFN- γ)

IFN- γ は骨吸収を抑制するサイトカインであるが、破骨細胞だけではなく、単球やマクロファージによる骨吸収をも抑制する。すなわち、破骨細胞の前駆細胞から破骨細胞への分化過程を阻害するのみならず¹⁷⁸⁾、マクロファージや破骨細胞の前駆細胞などの造血幹細胞由来の単核食細胞にも直接作用し、その分化や活性を抑制すると考えられている。なお、IFN- γ にはCTのような骨吸収抑制作用のescape現象は認められない。

VII-B-6. Prostaglandins (PGs)

PGsは生理的・病理的な局所骨吸収因子である。骨組織(骨芽細胞)の産生するPGsはほとんどがPGE₂であり、骨吸収促進作用が最も強い。骨芽細胞によるPGE₂の産生は、IL-1、TNF、トロンビン、ブラディキニン、サイロキシン、PTH等によって促進される。

PGE₂を培養骨芽細胞に作用させると、細胞増殖は促進され、コラゲナーゼの分泌は亢進するが、石灰化(分化)は抑制される¹³²⁾。一方、培養骨髄細胞に作用させると、cyclic AMP依存性にTRACP陽性の単核細胞数を増し、癒合・分化させて、最終的には破骨細胞数をも増加させる。したがって、PGsは骨の石灰化を抑制し、破骨細胞数を増加する

ことによって骨吸収を促進するものと考えられる。しかし、細胞の分化段階によっては骨芽・破骨両細胞に対して逆の作用を示すこともあるという。

VII-C. 物理的因子

前述(VII-A,B)の化学的因子(液性因子)のほか、力学的刺激や電気的、磁氣的刺激などの物理的因子も骨の形態や機能に大きな影響を及ぼすことが報告されている^{17,18,194)}。

VII-C-1. 力学的刺激 (Mechanical Stress)

骨組織は生体の生息環境(陸・海棲)によって、重力、大気圧(水圧)、浮力など様々な力学的影響を受ける。われわれの日常生活でも、スポーツなどの姿勢変化とか長年の習慣によって脊椎が彎曲したり、正座習慣で下肢の形態が変わるなどは、しばしば経験する。また、下顎骨や歯牙の並びなどは、子供の頃からの咬合習慣や抜歯後の影響で容易に変形することは日常でもよく知られている。

さらに、無重力(宇宙)空間では、力学的因子のほかに平衡感覚(前庭機能)¹⁹³⁾や循環動態、生体リズムなどの変化も骨代謝に大きな影響を与えるものと思われる。実際、長期間の無重力状態で生じる宇宙飛行士の骨量減少(骨萎縮)と、地上での長期臥床(免荷重、不動・廃用)によるそれとは、発生・回復いずれの過程においても異なる点が少なくないといわれている。しかし、無重力下での骨形成抑制機序の詳細は不明であり、今後の宇宙医学の分野での研究課題である。

荷重や外力に対する骨の適合現象は、Wolffの応変法則¹⁹⁷⁾に従うことが知られている。すなわち、骨は、力学的ストレスに対応して負荷された外力を最も効率よく支持できる部位・方向に形成され、合目的々にその形態・構造・骨量を変えるのである。たとえば、長管骨の骨幹端部(関節近傍)では、垂直方向の衝撃が分散されるように骨梁(海綿骨)が網目状に幅広く発達してくる。それに対して、骨幹部では、水平方向の衝撃に耐え得るように分厚い皮質骨が長軸に沿って発達してくる。いずれも緩衝目的に応じた構造を呈するのである。また、胎生期における力学的ストレスは、骨化中心や成長軟骨板の出現部位、関節軟骨の厚さにも影響を与えるという²⁹⁾。

一方、骨折の治癒機転においても、線維骨からなる仮骨(callus)が形成されたのち、局所の力学的要請に応じて仮骨の吸収と骨梁の新生が繰り返されて、あたかもベニヤ板状の強固な層板骨に変化してくる。さらに、皮質骨と海綿骨の組織構造が完成し、凸側の骨吸収と凹側の骨形成(骨添加)がおこり、機能に適応した形状に変化する。小児の変形治癒骨折の自然矯正はその典型例といえる(flexure drift law; Frost)⁶⁴⁾。

適度の力学的負荷や活動は、骨の成長・維持・修復になくはならず、逆に力学的免荷や不動は、急激に骨形成を抑制し、結果的に著明な骨量減少(骨萎縮)をきたす。四肢の固定や不動によって骨への負荷が減少すると、ストレイン回避(strain shielding)が生じ、骨量減少(骨萎縮)をきたすが、通常の負荷状態では骨の構造変化は起こりにくい。

ストレインとは、力学的負荷による骨の変形を意味し、骨に構造変化をきたす最小のストレイン値のことを最小有効ストレイン(Minimum Effective Strain: MES)⁶⁴⁾という。また逆に、強く繰り返される力学的負荷によって骨の肥大が起こり、成長期に著明である。骨の疲労による微小なひび割れ(micro-crack)が生じ、その修復の結果が骨肥大とも推定される。これには局所の循環(血行)も関連していると思われる。周期的なストレインに対する骨の反応は、直線的ではなく²⁸⁾、安全限界を越えると骨折に至る。このストレインの限界を骨折閾値(fracture tolerancelimit)という。

*In vitro*の研究でも、力学的刺激は骨組織培養でのチミジンの取り込み¹⁶⁵⁾やcyclic AMPレベル¹⁵⁵⁾、PGE₂合成¹⁷¹⁾を亢進させると報告されている。

VII-C-2. 電気的刺激 (Electrical Stress)

電気的刺激も骨のリモデリングに影響を与え、骨折の治癒促進などに応用されている。また、電気的变化を介して間接的に力学的影響が骨に及ぶとも考えられており、保田らによって圧電気現象(piezo-electricity)が発表されて以来²¹¹⁾、同現象が骨の成長・維持・修復に深く関係していることが知られている。すなわち、一般的には、骨に力学的負荷が加わった場合、(圧迫力による)圧縮(凹)側に負電荷が生じ、同部の骨形成が促進され、逆に、(張力による)伸張(凸)側には正電荷が生じ、骨形成が

抑制 (骨吸収が促進) されるという。その結果、骨は力学的要請に応じた形態を呈するようになる。最近では、ピエゾ電気より流動電位が骨リモデリングに関係しているともいわれている¹⁹⁵⁾。また、電場が培養骨芽細胞のDNA合成を促進するとの報告もある¹⁴⁹⁾。いずれにせよ、骨組織内の電氣的 (電位) 変化が力学的刺激の媒体として骨に作用すると考えられている^{17,18,180,194,211)}。

VII-C-3. その他の物理的刺激

臨床面では、磁気は骨折治療 (遷延治療骨折) などに応用されつつあり、実験的にも外因性電磁場は軟骨内骨化¹⁾ や骨折治療²⁾ を促進したり、骨・軟骨のPTHに対する感受性を変化させる^{25,49)} と報告されている。しかし、それらの詳細な機序は不明である。

器官・組織レベルにおける力学的刺激は、そのまま細胞レベルにまで直接伝達されるとは考えにくく、電氣的・化学的変化 (信号) にも変換されて伝達されるものと推察される。骨の細胞が外力によって直接的に刺激されるにしろ、基質の電氣的变化などを介して間接的に刺激されるにしろ、細胞周囲の力学的あるいは電氣的な環境変化が如何にして細胞の増殖・分化を刺激するのかを知るためには、骨構成細胞の力学的応答性 (mechanocytology) や電氣的応答性についてさらに解明されなければならない (V-C 参照)。

例えば、力学的刺激のイオンチャネル活性に対する作用¹³³⁾ は、チャネル蛋白への直接的な伝達 (molecular mechanotransduction) なのか、細胞内メッセンジャーを介する間接的な伝達 (cellular mechanotransduction) なのか不明である。今後は、細胞内にとどまらず、細胞外 (骨基質) や細胞間 (intercellular, transcellular) における情報伝達媒体およびその調節機構についての詳細な研究が必要となるであろう。

VIII. おわりに

今日われわれは高齢化社会を迎えつつある。今や骨粗鬆症が大きな社会的問題になっており、種々の治療が試みられているが、必ずしも十分な効果をあげているとはいえない。これらの危険を予知することの重要性が認識されると共に、予防的な

措置を講じる必要がある。これは病態生理学的基礎に立って長期計画の元になされねばならない。他の代謝性骨疾患に関しても同様であり、現状では、骨系統疾患に至っては全くなすべがないが、これをどう克服するかは、より基礎的研究に待つほかはない。

本稿で力説したのは、特に骨の生理学的な代謝調節機構である。単に物理的・化学的な因子だけではなく、遺伝や環境なども複雑に絡み合った、統合的な観察こそ、この領域の研究には望ましい。しかも、その調節の要因や機構の詳細に関しては、未知な部分があまりにも多く残されている。にも拘わらず、今回、今まで検索された個々の骨代謝調節因子などのエレメントの知識を統合して、1つの体系として、生理的な知識を集積することを試みた次第である。

骨・軟骨・歯などの硬組織 (広義) は、生体組織のなかでも、とかく軽視されがちではあるが、ここ十数年間の基礎的研究には目を見張るものがある。今では、骨自体、昔の「硬く冷たい沈黙の組織」というイメージは次第に薄らいではきている。とはいえ、現在の生理学の分野の中に、骨・軟骨代謝のセッションが存在せず、それに関わるものとしては、どこにも属さないという思いで淋しい限りである。これは、将来何とか改善しなければならない項目ではなかろうか。

IX. 参考文献

- 1) Aaron RK, Ciombor DM, Jolly G (1989) Stimulation of experimental endochondral ossification by low-energy pulsing electromagnetic fields. *J Bone Miner Res* 4, 227-233
- 2) Ali SY (1976) Analysis of the matrix vesicles and their role in the calcification of epiphyseal cartilage. *Fed Proc* 35, 135-142
- 3) Ali SY (1983) Calcification of cartilage. *In: Hall BK, Cartilage, Vol 1, Chap 12, Academic Press, New York*, 343-378
- 4) Allan EH, Hamilton JA, Medcalf RL, Kubota M, Martin TJ (1986) Cyclic AMP-dependent and -independent effects on tissue-type plasminogen activator activity in osteogenic sarcoma cells; evidence from phosphodiesterase inhibition and

- parathyroid hormone antagonists. *Biochim Biophys Acta* 888, 199-207
- 5) Amagai Y, Kasai S (1988) Characterization of membrane electrical properties of cells of a mouse clonal osteogenic cell line. *J Physiol Soc Japan* 50, 409 (140)
 - 6) Amagai Y, Kasai S (1989) Spontaneous action potentials in MC3T3-E1 mouse clonal osteogenic cells. *Jpn J Physiol* 39, S37 (67)
 - 7) Amagai Y, Kasai S (1990) Calcium action potentials in MC3T3-E1 mouse clonal osteogenic cells. *Jpn J Physiol* 40, S6(17)
 - 8) Anderson HC (1978) Introduction to the second conference on matrix vesicle calcification. *Metab Bone Dis Relat Res* 1, 83-87
 - 9) Anderson RE, Jee WSS, Woodbury DM (1985) Stimulation of carbonic anhydrase in osteoclasts by parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int* 37, 646-650
 - 10) Anderson RE, Woodbury DM, Jee WSS (1986) Humoral and ionic regulation of osteoclast acidity. *Calcif Tissue Int* 39, 252-258
 - 11) 安藤 正昭 (1988) 水分代謝よりみた動物の適応. *日本生理誌* 50, 669-683
 - 12) Azria M (1989) The value of biomarkers in detecting alternations in bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 45, 7-11
 - 13) Baron R, Neff L, Louvard D, Courtot PJ (1985) Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: Evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *J Cell Biol* 101, 2210-2222,
 - 14) Baron R, Neff L, Roy C, Boisvert A, Caplan M (1986) Evidence for a high and specific concentration of $(\text{Na}^+, \text{K}^+)\text{ATPase}$ in the plasma membrane of the osteoclast. *Cell* 46, 311-320
 - 15) Baron R, Neff L, Brown W, Courtot PJ, Louvard D, Farquhar MG (1988) Polarized secretion of lysosomal enzymes: Co - distribution of cation-independent mannose-6-phosphate receptor and lysosomal enzymes along the osteoclast exocytotic pathway. *J Cell Biol* 106, 1863-1872
 - 16) Baron R (1989) Molecular mechanisms of bone resorption by osteoclast. *Anat Rec* 224, 317-324
 - 17) Bassett CAL, Becker RO (1962) Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science* 137, 1063-1064
 - 18) Bassett CAL, Pawluk RJ, Becker RO (1964) Effects of electric currents on bone *in vivo*. *Nature* 204, 652-654
 - 19) Bentz H, Nathan RM, Rosen DM, Armstrong RM, Thompson AY, Segarni PR, Mathews MC, Dasch JR, Piez KA, Seyedin SM (1989) Purification and characterization of a unique osteoinductive factor from bovine bone. *J Biol Chem* 264, 20805-20810
 - 20) Blatz AL, Magleby KL (1983) Single voltage-dependent chloride-selective channels of large conductance in cultured rat muscle. *Biophys J* 43, 237-241
 - 21) Brighton CT, Heppenstall RB (1971) Oxygen tension in zones of the epiphyseal plate, the metaphysis and diaphysis. An *in vitro* and *in vivo* study in rats and rabbits. *J Bone Joint Surg* 53-A, 719-728
 - 22) Bruce GK, Howlett CR, Huckstep RL (1987) Effect of a static magnetic field on fracture healing in a rabbit radius. Preliminary results. *Clin Orthop* 222, 300-306
 - 23) Burnett CC, Reddi AH (1983) Influence of estrogen and progesterone on matrix-induced endochondral bone formation. *Calcif Tissue Int* 35, 609-614
 - 24) Bushinsky DA, Chabala JM, Levi-Setti R (1989) Ion microprobe analysis of mouse calvariae *in vitro*: Evidence for a "Bone Membrane". *Am J Physiol* 256, E152-E158
 - 25) Cain CD, Adey WR, Luben RA (1987) Evidence that pulsed electromagnetic fields inhibit coupling of adenylate cyclase by parathyroid hormone in bone cells. *J Bone Miner Res* 2, 437-441
 - 26) Canalis E, MCarthy T, Centrella M (1987) A bone-derived growth factor isolated from rat calvariae is β_2 microglobulin. *Endocrinology* 121, 1198-1200
 - 27) Canalis E, Centrella M, Burch W, MCarthy TL (1989) Insulin-like growth factor I mediates selec-

- tive anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 83, 60-65
- 28) Carter DR (1984) Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 36, S19
 - 29) Carter DR, Orr TE, Fyhrie DP, Schurman DJ (1987) Influence mechanical stress on prenatal and postnatal skeletal development. *Clin Orthop* 219, 237-250
 - 30) Chambers TJ, Azria M (1988) The effect of calcitonin on the osteoclast. *TRIANGLE* 27, 53-60
 - 31) Chesnoy-Marchais D, Fritsch J (1988) Voltage-gated sodium and calcium currents in rat osteoblasts. *J Physiol* 398, 291-311
 - 32) Chesnoy-Marchais D, Fritsch J (1989) Chloride current activated by cyclic AMP and parathyroid hormone in rat osteoblasts. *Pfluegers Arch* 415, 104-114
 - 33) Chow SY, Chow YC, Jee WSS, Woodbury DM (1984) Electrophysiological properties of osteoblastlike cells from the cortical endosteal surface of rabbit long bones. *Calcif Tissue Int* 36, 401-408
 - 34) Christensen O, Simon M, Randlev T (1989) Anion channels in a leaky epithelium. A patch-clamp study of choroid plexus. *Pfluegers Arch* 415, 37-46
 - 35) Civitelli R, Reid IR, Halstead LR, Avioli LV, Hruska KA (1987) Membrane potential and cation content of osteoblast-like cells (UMR106) assessed by fluorescent dyes. *J Cell Physiol* 131, 434-441
 - 36) Coe FL, Favus MJ (1992) Disorders of Bone and Mineral Metabolism. 1st Ed, Raven Press, New York, 1-1118
 - 37) Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC (1989) Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 854-857
 - 38) Coulombe A, Duclohier H, Coraboeuf E, Touzet N (1987) Single chloride-permeable channels of large conductance in cultured cardiac cells of newborn rats. *Eur Biophys J* 14, 155-162
 - 39) Davidson RM, Tatakis DW, Auerbach AL (1990) Multiple forms of mechanosensitive ion channels in osteoblast-like cells. *Pfluegers Arch* 416, 646-651
 - 40) De Luise M, Harker M (1986) Parathyroid hormone stimulation of the Na^+/K^+ pump in rat clonal osteosarcoma cells. *J Endocr* 111, 61-66
 - 41) Dinarello CA, Mier JM (1987) Lymphokines. *N Engl J Med* 317, 940-945
 - 42) Dixon SJ, Aubin JE, Dainty J (1984) Electrophysiology of a clonal osteoblast-like cell line: Evidence for the existence of Ca^{2+} -activated K^+ conductance. *J Membrane Biol* 80, 49-58
 - 43) Dixon SJ, Aubin JE (1987) Serum and $\alpha 2$ -macroglobulin induce transient hyperpolarizations in the membrane potential of an osteoblastlike clone. *J Cell Physiol* 132, 215-225
 - 44) Doty SB (1981) Morphological evidence of gap junctions between bone cells. *Calcif Tissue Int* 33, 509-512
 - 45) Duncan R, Misler S (1989) Voltage-activated and stretch-activated Ba^{2+} conducting channels in an osteoblast-like cell line (UMR106). *FEBS Lett* 251, 17-21
 - 46) Edelman A, Fritsch J, Balsan S (1986) Short-term effects of PTH on cultured rat osteoblasts: Changes in membrane potential. *Am J Physiol* 251, C483-C490
 - 47) Eeckhout Y, Delaisse JM (1988) The role of collagenase in bone resorption. An overview. *Pathol Biol* 36, 1139-1146
 - 48) 江尻 貞一, 小澤 英浩 (1990) 総論 (Bone cells の分化, 活性化, 非活性化に關与する諸因子). *日本臨床* 48, 2768-2772
 - 49) Endo N, Hiraki H, Takigawa M, Takahashi H, Suzuku F (1985) Sensitization of rabbit costal chondrocytes to parathyroid hormone by pulsing electromagnetic field stimulation. In: Fukuda E, Inoue S, Sakou T, Takahashi H, Tsuyama N, Bioelectrical Repair and Growth, Nishimura, Niigata, 222-225
 - 50) Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL (1988) Evidence of estrogen receptors in normal human

- osteoblast-like cells. *Science* 241,84-86
- 51) Ernst M, Heath JK, Rodan GA (1989) Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology* 125, 825-833
 - 52) Fallon MD (1984) Bone resorbing fluid from osteoclast is acidic. An *in vitro* micropuncture study. In: Cohn DV, Fujita T, Potts JT Jr, Talmage RV, *Endocrine Control of Bone and Calcium Metabolism*, Elsevier, Amsterdam, 144
 - 53) Farley JR (1989) Calcitonin has direct effects on the proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells *in vitro*. *J Bone Miner Res* 4, S278
 - 54) Fawcett DW (1986) A Textbook of Histology. Bone, 11th Ed, Chap 8, WB Saunders Company, Philadelphia, 199-238
 - 55) Ferrier J, Dixon J, Illeman A, Dillon E, Smith I (1982) Low-frequency voltage noise in a mammalian bone cell clone. *J Cell Physiol* 113, 267-272
 - 56) Ferrier J, Illeman A, Zakshek E (1985) Transient and sustained effects of hormones and calcium on membrane potential in a bone cell clone. *J Cell Physiol* 122, 53-58
 - 57) Ferrier J, Ward A (1986) Electrophysiological differences between bone cell clones: Membrane potential responses to parathyroid hormone and correlation with the cAMP response. *J Cell Physiol* 126, 237-242
 - 58) Ferrier J, Ward A, Kanehisa J, Heersche JNM (1986) Electrophysiological responses of osteoclasts to hormones. *J Cell Physiol* 128, 23-26
 - 59) Ferrier J, Ward-Kesthely A, Homble F, Ross S (1987) Further analysis of spontaneous membrane potential activity and the hyperpolarizing response to parathyroid hormone in osteoblastlike cells. *J Cell Physiol* 130, 344-351
 - 60) Ferrier J, Ward-Kesthely A, Heersche JNM, Aubin JE (1988) Membrane potential changes, cAMP stimulation and contraction in osteoblast-like UMR106 cells in response to calcitonin and parathyroid hormone. *Bone and Mineral* 4, 133-145
 - 61) Ferrier J, Grygorczyk C, Grygorczyk R, Kesthely A, Lagan E (1991) Ba^{2+} -induced action potentials in osteoblastic cells. *J Membrane Biol* 123, 255-259
 - 62) Fritsch J, Edelman A, Balsan S (1987) Comparative studies of membrane potentials of rat osteoblasts *in situ* and in primary culture. *Bone and Mineral* 2, 463-478
 - 63) Fritsch J, Edelman A, Balsan S (1988) Early effects of parathyroid hormone on membrane potential of rat osteoblasts in culture: Role of cAMP and Ca^{2+} . *J Bone Miner Res* 3, 547-554
 - 64) Frost HM (1983) A determinant of bone architecture. The minimum effective strain. *Clin Orthop* 175, 286-292
 - 65) 福島 統 (1986) 骨芽細胞でのカルシウム輸送の酵素組織化学. Ca-ATPase活性の局在. *細胞* 18, 290-294
 - 66) Gaillard PJ, Hermann-Erlee MPM, Hekkelman JW, Burger EH, Nijweide PJ (1979) Skeletal tissue in culture: Hormonal regulation of metabolism and development. *Clin Orthop* 142, 176-214
 - 67) Gallagher JA, Beneton M, Harvey L, Lawson DE M (1986) Response of rachitic rat bones to 1,25-dihydroxyvitamin D_3 : Biphasic effects on mineralization and lack of effect on bone resorption. *Endocrinology* 119, 1603-1609
 - 68) Garrel DR, Delmas PD, Malaval L, Tourniaire J (1986) Serum bone Gla protein: A marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 62, 1052-1055
 - 69) Gay CV, Ito MB, Schraer H (1983) Carbonic anhydrase activity in isolated osteoclasts. *Metab Bone Dis Relat Res* 5, 33-39
 - 70) Gay CV, Schraer H, Anderson RE, Cao H (1984) Currents studies on the location and unction of carbonic anhydrase in osteoclasts. *Ann NY Acad Sci* 429, 473-478
 - 71) Ghiselli R, Blair H, Teitelbaum S, Gluck S (1987) Identification of the osteoclast proton pump. *J Bone Miner Res* 2, S-1, 34 (275)
 - 72) Globus RK, Plout J, Gospodarowicz D (1989)

- Cultured bovine bone cells synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. *Endocrinology* 124, 1539-1547
- 73) Gray PTA, Bevan S, Ritchie JM (1984) High conductance anion-selective channels in rat cultured Schwann cells. *Proc R Soc Lond B* 221, 395-409
 - 74) Green J, Yamaguchi DT, Kleeman CR, Muallem S (1988) Cytosolic pH regulation in osteoblasts. Interaction of Na^+ and H^+ with the extracellular and intracellular faces of the Na^+/H^+ exchanger. *J Gen Physiol* 92, 239-261
 - 75) Grygorczyk C, Grygorczyk R, Ferrier J (1989) Osteoblastic cells have L-type calcium channels. *Bone and Mineral* 7, 137-148
 - 76) Guggino SE, Wagner JA, Snowman AM, Hester LD, Sacktor B, Snyder SH (1988) Phenylalkylamine-sensitive calcium channels in osteoblast-like osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 263, 10155-10161
 - 77) Guggino SE, Lajeunesse D, Wagner JA, Snyder SH (1989) Bone remodeling signaled by a dihydropyridine- and phenylalkylamine-sensitive calcium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 2957-2960
 - 78) 羽毛田 慈之 (1989) MC3T3-E1について. *組織培養* 15, 160-164
 - 79) 羽毛田 慈之, 久米川 正好 (1989) 骨細胞系の起源をめぐって. *実験医学* 7, 1286-1292
 - 80) 羽毛田 慈之, 久米川 正好 (1991) 骨吸収の調節系. *代謝* 28, 17-23
 - 81) Hall BK (1983) Bioelectricity and cartilage. In: Hall BK, Cartilage, Vol 3, Chap 10, Academic Press, New York, 309-338
 - 82) Hall GE, Kenny AD (1987) Role of carbonic anhydrase in bone resorption: Effect of acetazolamide on basal and parathyroid hormone-induced bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 40, 212-218
 - 83) Hall TJ, Chambers TJ (1989) Optimal bone resorption by isolated rat osteoclasts requires chloride/bicarbonate exchange. *Calcif Tissue Int* 45, 378-380
 - 84) Hall TJ, Chambers TJ (1990) Na^+/H^+ antiporter is the primary proton transport system used by osteoclasts during bone resorption. *J Cell Physiol* 142, 420-424
 - 85) Halstead LB (訳: 後藤 仁敏, 小寺 春人) (1984) 硬組織の起源と進化. 初版, 共立出版, 東京, 1-198
 - 86) Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pfluegers Arch* 391, 85-100
 - 87) Hamilton JA, Lingelbach S, Partridge NC, Martin TJ (1985) Regulation of plasminogen activator production by bone-resorbing hormones in normal and malignant osteoblasts. *Endocrinology* 116, 2186-2191
 - 88) 花岡 英彌 (1989) 破骨細胞をめぐる問題点. *整・災外* 32, 1485-1493
 - 89) Hanaoka H, Yabe H, Bun H (1989) The origin of the osteoclast. *Clin Orthop* 239, 286-298
 - 90) Hanrahan JW, Alles WP, Lewis SA (1985) Single anion-selective channels in basolateral membrane of a mammalian tight epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 82, 7791-7795
 - 91) Hasegawa I, Kuriki S, Matsuno S, Matsumoto G (1983) Dependence of electrical conductivity on fixed charge density in articular cartilage. *Clin Orthop* 177, 283-288
 - 92) Heath JK, Atkinson SJ, Meikle MC, Reynolds JJ (1984) Mouse osteoblasts synthesize collagenase in response to bone resorbing agents. *Biochim Biophys Acta* 802, 151-154
 - 93) Hickman J, McElduff A (1989) Insulin promotes growth of the cultured rat osteosarcoma cell line UMR-106-01: An osteoblast-like cell. *Endocrinology* 124, 701-706
 - 94) Howard GA, Bottemiller BL, Turner RL, Rader JJ (1981) Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture. Evidence for a coupling mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 78, 3204-3208
 - 95) Hunziker EB, Schenk RK (1987) Structural organization of proteoglycans in cartilage. In: Wight TN, Mecham RP, *Biology of Proteoglycans*, 1st Ed, Academic Press, Orlando, 155-186

- 96) Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J (1988) Action of growth hormone: Current views. *Acta Paediatr Scand* 77, 12-18
- 97) 石田 均, 清野 裕 (1991) 糖尿病性骨減少症の病態と病因. *最新医学* 46, 287-292
- 98) Jeansonne BG, Feagin FF, Shoemaker RL, Rehm WS (1978) Transmembrane potentials of osteoblasts. *J Dent Res* 57, 361-364
- 99) Jeansonne BG, Feagin FF, McMinn RW, Shoemaker RL, Rehm WS (1979) Cell-to-cell communication of osteoblasts. *J Dent Res* 58, 1415-1423
- 100) Joyce ME, Roberts AB, Sporn MB, Bolander ME (1990) Transforming growth factor- β and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur. *J Cell Biol* 110, 2195-2207
- 101) Kanno T, Takishima T (1990) Chloride and potassium channels in U937 human monocytes. *J Membrane Biol* 116, 149-1611
- 102) Karpinski E, Wu L, Civitelli R, Avioli LV, Hruska KA, Pang PKT (1989) A dihydropyridine-sensitive calcium channel in rodent osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 45, 54-57
- 103) Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ (1989) Androgens directly stimulate proliferation of bone cells *in vitro*. *Endocrinology* 124, 1576-1578
- 104) Kelly M E M, Dixon S J, Sims S M (1990) Evidence for K^+ channels but not voltage-activated Ca^{2+} channels in freshly isolated rat osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 46, S2, A17(65)
- 105) Kodama H, Amagai Y, Sudo H, Kasai S, Yamamoto S (1981) Establishment of a clonal osteogenic cell line from newborn mouse calvaria. *Jpn J Oral Biol* 23, 899-901
- 106) Kolb H-A, Schwarze W (1984) Properties of a cation channel of large unit conductance in lymphocytes, macrophages and cultured muscle cells. *Biophys J* 45, 136-138
- 107) Kolb HA, Brown CDA, Murer H (1985) Identification of a voltage-dependent anion channel in the apical membrane of a Cl^- -secretory epithelium (MDCK). *Pfluegers Arch* 403, 262-265
- 108) Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, Gallegos A, Korc M, Greene GL, O'Malley BW, Haussler MR (1988) Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 241, 81-84
- 109) Krieger NS, Tashjian AH Jr (1980) Parathyroid hormone stimulates bone resorption via a $Na^+ - Ca^{2+}$ exchange mechanism. *Nature* 287, 843-845
- 110) Krieger NS, Tashjian AH Jr (1982) Inhibition of parathyroid hormone-stimulated bone resorption by monovalent cation ionophores. *Calf Tissue Int* 34, 239-244
- 111) Krouse ME, Schneider GT, Gage PW (1986) A large anion-selective channel has seven conductance levels. *Nature* 319, 58-60
- 112) Krstic RV (訳: 藤田 恒夫) (1981) 立体組織学図譜. II (組織篇), 骨組織, 第1版, 西村書店, 新潟, 186-229
- 113) Kuettner KE, Pauli BU (1983) Vascularity of Cartilage. *In*: Hall BK, Cartilage, Vol 1, Chap 10, Academic Press, New York, 281-312
- 114) Kummer BKF (1972) Biomechanics of bone: Mechanical properties, functional structure, functional adaptation. *In*: Fung YC, Perrone N, Anliker M, Biomechanics, Chap 10, Prentice-Hall Inc, New Jersey, 237-271
- 115) Levy JR, Murray E, Manolagas S, Olefsky JM (1986) Demonstration of insulin receptors and modulation of alkaline phosphatase activity by insulin in rat osteoblastic cells. *Endocrinology* 119, 1786-1792
- 116) Linkhart TA, Mohan S (1989) Parathyroid hormone stimulates release of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II from neonatal mouse calvaria in organ culture. *Endocrinology* 125, 1484-1491
- 117) Marks SC, Popoff SN (1988) Bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. *Am J Anat* 183, 1-44
- 118) Maroudas A, Muir H, Wingham J (1969) The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage. *Biochim Biophys Acta* 177, 492-500
- 119) Maroudas A, Thomas H (1970) A simple physi-

- cochemical micromethod for determining fixed anionic groups in connective tissue. *Biochim Biophys Acta* 215, 214-216
- 120) Martin TJ (1988) Humoral hypercalcemia of malignancy. *Bone and Mineral* 4, 83-89
- 121) Massass R, Bingmann D, Korenstein R, Tetsch P (1990) Membrane potential of rat calvaria bone cells: Dependence on temperature. *J Cell Physiol* 144, 1-11
- 122) 松本 俊夫 (1991) 骨基質蛋白と骨形成. 最新医学 46, 213-217
- 123) Matthews JL, Talmage RV (1981) Influence of parathyroid hormone on bone cell ultrastructure. *Clin Orthop* 156, 27-38
- 124) McCarthy T L, Centrella M, Canalis E (1989) Insulin-like growth factor (IGF) and bone. *Connect Tissue Res* 20, 277-282
- 125) McSheehy PMJ, Chambers TJ (1986) Osteoblast-like cells in the presence of parathyroid hormone release soluble factor that stimulates osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 119, 1654-1659
- 126) Mears DC (1971) Effects of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on the membrane potential of osteoclasts. *Endocrinology* 88, 1021-1028
- 127) Merendino JJ Jr, Insogna KL, Milstone LM, Broadus AE, Stewart AF (1986) A parathyroid hormone-like protein from cultured human keratinocytes. *Science* 231, 388-390
- 128) Merke J, Klaus G, Hugel U, Waldherr R, Ritz E (1986) No 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors on osteoclasts of calcium-deficient chicken despite demonstrable receptors on circulating monocytes. *J Clin Invest* 77, 312-314
- 129) Miller SC (1987) The bone lining cells: A distinct phenotype? *Calcif Tissue Int* 41, 1-5
- 130) 望月 弘, 久米川 正好 (1991) 生きている骨(骨のリモデリング). *Modern Physician* 11, 131-134
- 131) Mohan S, Jennings J C, Linkhart TA, Baylink DJ (1986) Isolation and purification of a low-molecular-weight skeletal growth factor from human bones. *Biochim Biophys Acta* 884, 234-242
- 132) 森田 育男, 立川 敬子, 窪田 正宏, 鈴木 良治, 鳥山 和宏, 室田 誠逸 (1989) 骨芽細胞とアラキドン酸代謝. *日骨代謝誌* 7, 26-30
- 133) Morris CE (1990) Mechanosensitive ion channels. *J Membrane Biol* 113, 93-107
- 134) Mundy G R, Roodman G D (1987) Osteoclast ontogeny and function. In: Peck WA, Bone and Mineral Research, Vol 5, Elsevier, Amsterdam, 209-279
- 135) 中井 瑠美子, 折茂 肇 (1982) 骨代謝と γ カルボキシグルタミン酸. *代謝* 19, 889-894
- 136) Nelson DJ, Tang JM, Palmer LG (1984) Single-channel recordings of apical membrane chloride conductance in A6 epithelial cells. *J Membrane Biol* 80, 81-89
- 137) Nijweide P J, Burger E H, Feyen J H M (1986) Cells of bone. Proliferation, differentiation and hormone regulation. *Physiol Rev* 66, 855-886
- 138) Nishizuka Y (1984) The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature* 308, 693-698
- 139) Noda M, Camilliere JJ (1989) *In vivo* stimulation of bone formation of transforming growth factor- β . *Endocrinology* 124, 2991-2994
- 140) 乗松 尋道 (1989) 骨代謝における骨芽細胞の役割. *日骨代謝誌* 7, 2-6
- 141) Oguro I, Ozawa H (1989) Cytochemical studies of the cellular events sequence in bone remodeling: Cytological evidence for a coupling mechanism. *J Bone Miner Metab* 7, 30-36
- 142) 折茂 肇, 田隅 本生, 須田 立雄, 井上 哲郎 (1987) 骨の進化と発達. *The Bone* 1, 12-29
- 143) 小澤 英浩 (1988) 骨の石灰化機構—微細形態学的知見を中心に—. *日整会誌* 62, 551-566
- 144) 小澤 英浩 (1989) 骨形成と骨芽細胞系—形態学的考察. *実験医学* 7, 1253-1260
- 145) Ozawa H, Abe E, Shibasaki Y, Fukuhara T, Suda T (1989) Electric fields stimulate DNA synthesis of mouse osteoblast-Like cells (MC3T3-E1) by a mechanism involving calcium ions. *J Cell Physiol* 138, 477-483
- 146) 小澤 英浩 (1990) Bone cellsの微細構造と機能. *日本臨床* 48, 2736-2741
- 147) Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy GR,

- Roodman GD (1989) Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells *in vitro*. *J Bone Miner Res* 4, 113-118
- 148) Poole AR (1987) Proteoglycans, chondrocalcin, and the calcification of cartilage matrix in endochondrial ossification. *In*: Wight TN, Mecham RP, *Biology of Proteoglycans*, 1st Ed, Academic Press, Orlando, 187-210. *In*:
- 149) Price PA (1988) New bone markers. *TRIANGLE* 27, 21-26
- 150) Raisz LG, Trummel CL (1972) 1,25-Dihydroxycholecalciferol: A potent stimulator of bone resorption in tissue culture. *Science* 175, 768-769
- 151) Ralston SH (1990) The pathogenesis of humoral hypercalcaemia of malignancy. *In*: Heersche JN M, Kanis JA, *Bone and Mineral Research*, Vol 7, Elsevier, Amsterdam, 139-173
- 152) Rang M (1969) *The growth plate and its disorders*. E & S Livingstone Ltd, London, 38
- 153) Redhead CR, Baker PF (1988) Control of intracellular pH in rat calvarial osteoblasts: Coexistence of both chloride-bicarbonate and sodium-hydrogen exchange. *Calcif Tissue Int* 42, 237-242
- 154) Rodan GA, Martin TJ (1981) Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption - A hypothesis. *Calcif Tissue Int* 33, 349-351
- 155) Rodan GA, Rodan SB (1984) Expression of the osteoblastic phenotype. *In*: Peck WA, *Bone and Mineral Research*, Vol 2, Elsevier, Amsterdam, 244-285
- 156) Rowe DW (1990) Osteogenesis imperfecta. *In*: Heersche JNM, Kanis JA, *Bone and Mineral Research*, Vol 7, Elsevier, Amsterdam, 209-241
- 157) Saigusa A, Kokubun S (1988) Polymyxin B-activated Cl channel in vascular smooth muscle cells. *J Physiol Soc Japan* 50, 523
- 158) Sakamoto S, Sakamoto M (1986) Bone collagenase, osteoblasts and cell-mediated bone resorption. *In*: Peck WA, *Bone and Mineral Research*, Vol 4, Elsevier, Amsterdam, 49-102
- 159) 早乙女 紘一 (1990) 骨吸収機構 総論. *日本臨床* 48, 2754-2760
- 160) 佐藤 幹二 (1991) 骨代謝調節因子. *最新医学* 46, 218-225
- 161) Schneider GT, Cook DI, Gage PW, Young JA (1985) Voltage sensitive, high-conductance chloride channel in the luminal membrane of cultured pulmonary alveolar (type II) cells. *Pfluegers Arch* 404, 354-357
- 162) Schwarze W, Kolb H-A (1984) Voltage-dependent kinetics of an anionic channel of large unit conductance in macrophages and myotube membranes. *Pfluegers Arch* 402, 281-291
- 163) Schweikert HU, Rulf W, Niederle N, Keck HESE, Krueck F (1980) Testosterone metabolism in human bone. *Acta Endocrinol* 95, 258-264
- 164) 島 雅昭, 清野 佳紀, 田中 弘之, 山岡 完次, 藪内 百治, 吉川 秀樹, 高岡 邦夫, 石塚 誠一 (1989) 23(S), 25(R)-1,25(OH)₂D₃-26,23-lactone の骨形成促進作用. 異所性骨形成実験系での検討. *日骨代謝誌* 7, 30-32
- 165) Shimshoni Z, Binderman I, Fine N, Somjen D (1984) Mechanical and hormonal stimulation of cell cultures derived from young rat mandible condyle. *Arch Oral Biol* 29, 827-837
- 166) 塩田 浩平 (1988) ヒト胚子・胎児における器官形成と組織発生. *病態生理* 7, 653-656
- 167) Silve CM, Hradek GT, Jones AL, Arnaud, CD (1982) Parathyroid hormone receptor in intact embryonic chicken bone. Characterization and cellular localization. *J Cell Biol* 94, 379-386
- 168) Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ (1988) Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts. *Exp Cell Res* 175, 266-276
- 169) Sims SM, Dixon SJ (1989) Inwardly rectifying K⁺ current in osteoclasts. *Am J Physiol* 256, C1277-C1282
- 170) Smith R (1979) *Biochemical Disorders of the Skeleton*. Butterworths, London-Boston, 36
- 171) Somjen D, Binderman I, Berger E, Harell A (1980) Bone remodelling induced by physical stress is prostaglandin E₂ mediated. *Biochim Biophys Acta* 627, 91-100
- 172) Soejima M, Kokubun S (1988) Single anion-selective channel and its ion-selectivity in the vascular smooth muscle cell. *Pfluegers Arch* 411,

- 304-311
- 173) Stea A, Nurse CA (1989) Chloride channels in cultured glomus cells of the rat carotid body. *Am J Physiol* 257, C174-C181
 - 174) Stockwell RA (1983) Metabolism of cartilage. *In*: Hall BK, Cartilage, Vol 1, Chap 9, Academic Press, New York, 253-280
 - 175) 須田 立雄, 小澤 英浩, 高橋 栄明 (1985) 骨の科学. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1-301
 - 176) 須田 立雄 (1988) $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 以外のビタミンD誘導体. *日骨代謝誌* 6, 12-32
 - 177) 須田 立雄, 高橋 直之 (1991) 破骨細胞の起源とその形成過程における骨芽細胞の役割. *日整会誌* 65, 261-270
 - 178) Takahashi N, Mundy GR, Roodman GD (1986) Recombinant human interferon- γ inhibits formation of human osteoclast-like cells. *J Immunol* 137, 3544-3549
 - 179) 高橋 直之 (1989) 骨芽細胞と破骨細胞の相互作用. *日骨代謝誌* 7, 21-25
 - 180) 高井 有一 (1986) 直流微弱電気刺激の幼若家兎骨端部に与える影響について. *大阪医大誌* 47, 109-123
 - 181) Talmage RV (1978) The demand for bone calcium in maintenance of plasma calcium concentration. *In*: Horton JE, Mechanisms of Localized Bone Loss, Information Retrieval Inc, Washington DC, 73-92
 - 182) Tenenbaum HC, Hunter GK (1987) Chondroitin sulfate inhibits calcification of bone formed *in vitro*. *Bone and Mineral* 2, 43-51
 - 183) Teti A, Blair HC, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Koziol C, Konsek J, Zamboni-Zallone A, Schlesinger PH (1989) Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts. *J Clin Invest* 83, 227-233
 - 184) Thomson BM, Saklatvala J, Chambers TJ (1986) Osteoblasts mediate interleukin-1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J Exp Med* 164, 104-112
 - 185) Tuukkanen J, Vaananen HK (1986) Omeprazole, a specific inhibitor of $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, inhibits bone resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 38, 123-125
 - 186) Urist MR (1963) The regulation of calcium and other ions in the serums of hagfish and lampreys. *Ann NY Acad Sci* 109, 294-311
 - 187) Urist MR (1965) Bone formation by autoinduction. *Science* 150, 893-897
 - 188) Urist MR (1985) Immunologic evidence of a bone morphogenetic protein in the milieu interieur. *Am Biol Clin* 43, 755-766
 - 189) Vaes G (1988) Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthop* 231, 239-271
 - 190) Vaughan J (1981) The Physiology of Bone. 3rd Ed, Clarendon Press, Oxford, 1-265
 - 191) Velasco G, Prieto M, Alvarez-Riera J, Gascon S, Barros F (1989) Characteristics and regulation of a high conductance anion channel in GBK kidney epithelial cells. *Pfluegers Arch* 414, 304-310
 - 192) Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, Bauduy H, Cordes P, Harada T, Israel DI, Hewick RM, Kerns KM, Lapan P, Luxenberg DP, McQuaid D, Moutsatsos JK, Nove J, Wozney JM (1990) Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87, 2220-2224
 - 193) 渡辺 悟 (1988) 無重力環境と前庭機能. *日本生理誌* 50, 211-222
 - 194) Watson J, DeHaas WG, Hauser SS (1975) Effect of electric fields on growth rate of embryonic chick tibiae *in vitro*. *Nature* 254, 331-332
 - 195) Williams WS, Otter MW (1985) Experiments on piezoelectricity and streaming in bone. *In*: Fukuda E, Inoue S, Sakou T, Takahashi H, Tsuyama N, Bioelectrical Repair and Growth, Nishimura, Niigata, 76-84
 - 196) Wlodarski KH (1990) Properties and origin of osteoblasts. *Clin Orthop* 252, 276-293
 - 197) Wolff J (1884) Das Gesetz der Transformation der inneren Architektur der Knochen bei Pathologischen Veraenderungen der aeusseren Knochenform. *Sitz Ber Preuss d Wiss*, 22
 - 198) Woll KH, Leibowitz MD, Neumcke B, Hille B (1987) A high-conductance anion channel in adult

- amphibian skeletal muscle. *Pfluegers Arch* 410, 632-640
- 199) Woll KH, Neumcke B (1987) Conductance properties and voltage dependence of an anion channel in amphibian skeletal muscle. *Pfluegers Arch* 410, 641-647
- 200) Wong GL (1986) Skeletal effects of parathyroid hormone. *In*: Peck WA, Bone and Mineral Research, Vol 4, Elsevier, Amsterdam, 103-129
- 201) Wozney JM (1989) Bone morphogenetic proteins. *Prog Growth Factor Res* 1, 267-280
- 202) Yamaguchi DT, Hahn TJ, Iida-Klein A, Kleeman CR, Muallem S (1987) Parathyroid hormone-activated calcium channels in an osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. cAMP-dependent and cAMP-independent calcium channels. *J Biol Chem* 262, 7711-7718
- 203) Yamaguchi DT, Kleeman CR, Muallem S (1987) Protein kinase C-activated calcium channel in the osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line UMR-106. *J Biol Chem* 262, 14967-14973
- 204) Yamaguchi DT, Green J, Kleeman CR, Muallem S (1989) Properties of the depolarization-activated calcium and barium entry in osteoblast-like cells. *J Biol Chem* 264, 197-204
- 205) Yamaguchi DT, Green J, Kleeman CR, Muallem S (1989) Characterization of volume-sensitive, calcium-permeating pathways in the osteosarcoma cell line UMR-106-01. *J Biol Chem* 264, 4383-4390
- 206) Yamaguchi J, Ohno - Shosaku T, Kotera K, Fukase M, Fujita T, Onomura T, Fujimoto M (1990) A possible involvement of protein kinase C in regulation of chloride channel in osteoblasts. *In*: (Series Ed) Greengard P, Robison G A, (Vol Ed) Nishizuka Y, Endo M, Tanaka C, *Advances in second messenger and phosphoprotein research. The Biology and Medicine of Signal Transduction*, Vol 24, Raven Press, New York, P598 (151)
- 207) 山口 淳 (1990) 培養骨芽細胞におけるクロライドチャネルの活性調節機序に関する研究. *大阪医科大学雑誌* 49, 64-79
- 208) Yamaguchi J, Ohno-Shosaku T, Mori Y, Kotera K, Fujimoto M (1990) Regulatory mechanisms in chloride channel activity in cultured osteoblasts. *Jpn J Physiol* 40, S11(31)
- 209) Yamaguchi M (1989) Stimulatory effect of calcitonin on bone formation in tissue culture. *J Pharmacobiodyn* 12, 708-715
- 210) Yamato H, Matsumoto T, Fukumoto S, Ikeda K, Ishizuka S, Ogata E (1989) Effect of 24,25-dihydroxyvitamin D₃ on 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25-(OH)₂D₃] metabolism in vitamin D-deficient rats infused with 1,25-(OH)₂D₃. *Endocrinology* 124, 511-517
- 211) 保田 岩夫 (1953) 骨折治療に関する基礎的諸問題. *京都医会誌* 4, 395-406
- 212) Ypey DL, Ravesloot JH, Buisman HP, Nijweide PJ (1988) Voltage-activated ionic channels and conductances in embryonic chick osteoblast cultures. *J Membrane Biol* 101, 141-150
- 213) Zamboni-Zallone A, Teti A, Gaboli M, Marchisio PC (1989) Beta₃ subunit of vitronectin receptor is present in osteoclast adhesion structures and not other monocyte-macrophage derived cells. *Connect Tissue Res* 20, 143-149



自律神経活動, 血流速度, 血圧及び心電図記録用 マルチチャンネルテレメトリーシステム

米 沢 良 治・竹 野 下 実・二 宮 石 雄*
(広島工業大学電気工学科, 国立循環器病センター研究所心臓生理部*)

A Multichannel Telemetry System for Autonomic Neural Signals, Blood Flow Velocity, Blood Pressure, and ECG Measurements.

Yoshiharu YONEZAWA, Minoru TAKENOSHITA, and Ishio NINOMIYA* (*Department of Electrical Engineering, Hiroshima Institute of Technology, 2-1-1 Miyake, Saeki, Hiroshima 731-51, Japan, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-4-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565, Japan*)

A radio multichannel telemetry system has been developed for use with chronically instrumented, unrestrained, small animals. The system can simultaneously record autonomic neural signals, blood flow velocity, blood pressure, and ECG. The system is time-multiplexed and pulse width modulation (PWM)/FM device, which employs two sampling frequencies. The system is designed with 10 standard low power integrated circuits, a 3 terminal voltage regulator, and a transistor. The size is 53 x 42 x 20 mm, and the weight, including two batteries is 40 grams. The system is powered by two lithium cells, which provide 60 hours of continuous operation.

Key words : Autonomic neural signals, CW ultrasonic doppler flowmeter, Biomedical radio telemetry.

I. は じ め に

循環系は自律神経の支配を受け, その総合機能として, 毎分心拍出量, 各臓器血管床への血液配分及び動脈圧の制御が行われている. これらの神経制御機構を解明するには自由行動下の動物から求心性神経および遠心性神経活動と循環系のデータとを同時記録することが望まれる.

現在, 自由行動下の動物から生体の電気的な情報 (神経活動電位, 心電図, 脳波等), 機械的な現象 (血流速度, 血圧, ディメンション等) 及び温度等を記録する種々のテレメトリーシステム¹⁻⁵⁾が開発されている. 特に, 循環系における神経制御機構を研究するには制御信号である神経活動と血流速度, 血圧, 心電図の同時記録が基本的に必要になる. しかし, このテレメトリーシステムの開発は神経活動と血流速度の同時記録の点で問題があり現在行われていない. 従来, 血流速度の測定は電磁流量計か, ドプラ法を用いた超音波あるいはレーザ流速計で

行われている. 電磁流量計は交流磁界が使用されることから, その磁気結合によって微小電位 (約5~50 μ Vp-p) である神経活動の測定に影響を及ぼす. 一方, 超音波, レーザ血流計は超音波, 光を使用する事から神経活動の測定に影響を及ぼさないが, これらの装置の回路構成が複雑であり, 小型, 低消費電力化が困難なため自由行動下小動物での使用が出来なかった.

そこで, 本研究では小型, 小電力の 10 MHz の CW (Continuous Wave) 超音波ドプラ血流計を開発し, 神経活動, 血圧, 心電図との同時記録を可能にする小型マルチチャンネルテレメトリーシステムを開発した. 本システムは10個のアナログ, デジタル IC (Integrated Circuit) 及び3端子レギュレータで構成し, 3.6 V のリチウム電池 2 個で連続60時間の記録が可能である. 形状は 53×42×20 mm, 重さ 40 g でネコやウサギの小動物で十分使用可能である.

II. システム構成

図1にテレメータのブロック図を示す. CW 超音波ドプラ血流計は体内に埋め込まれた送受

信超音波トランスデューサ LZT(Lead Zirconate Titanate) で記録されたドプラシフト周波数から血流速度波形を取り出す。血流速度は 10 MHz の超音波を送信クリスタルから血管中の血球に放射し, 血球の流速に比例して偏移するドプラシフト周波数を受信用クリスタルで記録して求める。血流速度 (V) とドプラ周波数 (F_d) との関係は次式で与えられる。

$$V = \frac{F_d \times C}{2 \times F \times \cos \theta} \quad (1)$$

但し, F は超音波の送信周波数, θ は送受信クリスタルが血液の流れとなす角度で, C は血液中的超音波伝播速度 1500 m/s を示す。

従って, 血流速度波形はこのドプラシフト周波数を検出し周波数—電圧変換を行うことで得られる。ドプラシフト周波数の検出は, 受信波形と送信波形 ($\sin(2\pi Ft)$) をミキシングすることで行われる。ここで, ミキシング回路を 1 チャンネル増加し, 送信波形に対して 90 度進んだ波形 ($\cos(2\pi Ft)$) でドプラシフト周波数の検出を行うと, 血流方向を示す血流速度波形⁶⁾ が得られる。しかし, 本システムでは, 小型, 低消費電力化を図るためミキシング回路を 1 チャンネルとし, 血流速度波形のみ記録する。一方, 神経活動, 心電図は, コラーゲン電極⁷⁾, 銀電極によって記録され, 血圧は血管内に挿入

されたカテーテルと圧トランスデューサで記録される。これらの信号は増幅されたのちアナログマルチプレクサで時分割され, パルス振幅変調 (PAM; Pulse Amplitude modulation) 波として出力される。PAM 波列は更にパルス幅変調 (PWM; Pulse width modulation) 波列に変換され FM 送信される。図 2 にテレメータの回路構成を示す。CW 超音波ドプラ血流計は 3 個の低消費電力型 IC で構成した。NE 602 は変換利得 14 dB を持つダブルバランスミキサーで, 発振器及び電圧レギュレータも内蔵している。超音波送信クリスタル (Tx) はこの IC で発生させた 10 MHz をインピーダンスマッチング用の変圧器 T1 を介して駆動される。駆動電圧は超音波送信クリスタルの両端で 2 V_{p-p} である。送信された超音波の周波数 10 MHz は血管中を流れる血球によってドプラシフトされ, 受信クリスタル (Rx) 及び変圧器 (T2) でそのドプラシフトされた周波数を NE 602 のミキサー部に取り込む。ミキサー部では, 受信信号と送信信号がミキシングされ, ドプラオーディオ信号 (ドプラシフト周波数 F_d) が取り出される。ドプラオーディオ信号の周波数は (1) 式より血流速度の最高を 212 cm/s, θ を 45 度とすると 20 KHz となる。従って, この信号は周波数帯域 200 Hz ~ 20 KHz, 利得 66 dB の増幅器

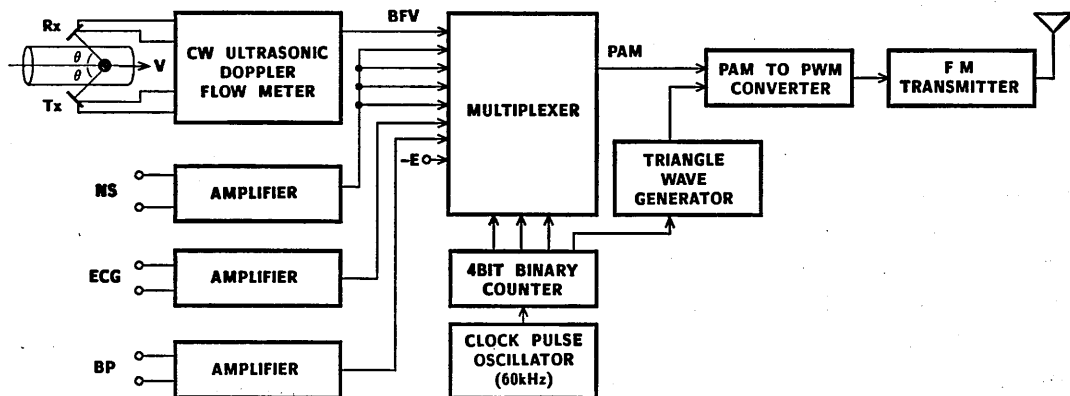
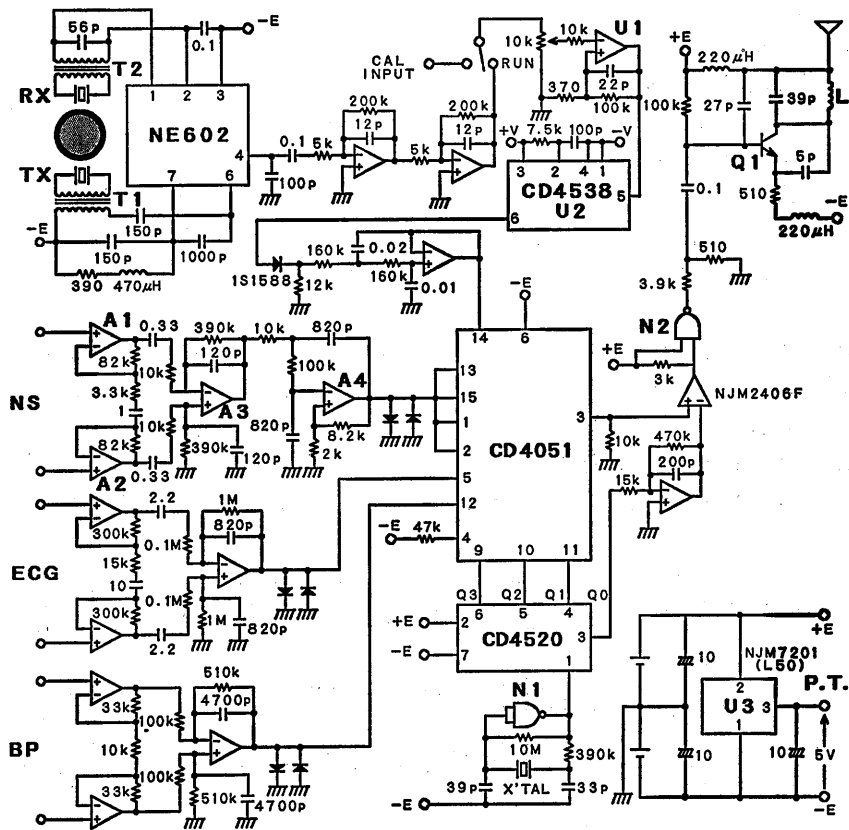


Fig. 1. The multichannel telemeter block diagram. The system, consisting of a four-channel PWM/FM device, can simultaneously record autonomic neural signals (NS), blood flow velocity (BFV), blood pressure (BP), and electrocardiogram (ECG).

(TL 064) で増幅される. 血流速度(BFV) 波形はドプラオーディオ信号の周波数を電圧に変換する事で得られる. 周波数—電圧変換は, U1 のゼロクロス検出器, U2 の単安定マルチバイブレータ (CD 4538) を用いて信号のゼロクロス点で単一パルスを発生させ, そのパルスを積分 (遮断周波数 70 Hz の ローパスフィルタ) する事により容易に行われる. 変換出力は 0.015 V/KHz で与えられる. 尚, フローメータのキャリブレーションは U1 のゼロクロス検出器の入力 (CAL. INPUT) への既知周波数を与えて行われる.

神経活動電位(NS), 心電図 (ECG) 及び血圧 (BP) 波形の増幅は低消費電力型の演算増幅器を用いて構成した差動増幅器で行った. 神経活動用の増幅器はコラーゲン電極で記録される電位が 5~50 $\mu\text{Vp-p}$ と微小である事から, 低雑音, 高利得で高同相成分除去比の特性を有するものが必要とされる. そこで, 増幅器は上述の特性を満たす演算増幅器 OP-400(A1~A4) を用いて, 差動増幅器で構成した. 周波数帯域は大動脈神経や交感神経活動に含まれる周波数成分から 50 Hz~3 KHz に設定し, 利得は 80 dB とした. 入力換算雑音は約 3 $\mu\text{Vp-p}$ である. 心



**T1-T2 = 5CDL(TOKO), A1-A4 = OP-400, OTHER OP AMPS = TL064,
N1-N2 = CD4011, DIODES = SD46, Q1 = 2SC1070,
L = 4-turn coil of #18 enameled wire (6mm diameter and 6mm long)**

Fig. 2. The detailed circuit diagram of the multichannel telemetry. The telemetry is designed with 10 standard low power integrated circuits, a voltage regulator, and a transistor.

電図の増幅は低消費電力型の演算増幅器 TL 064 を用いた差動増幅器で行い, 周波数帯域 1 Hz~194 Hz, 利得 52 dB とした. 入力換算雑音は約 $15 \mu\text{Vp-p}$ である. 血圧波形の増幅は心電図の増幅器と同様の構成であるが, 直流成分を記録する必要があることから, 直流カット用のコンデンサを取り除き, 周波数帯域を DC~66 Hz とした. 利得は使用する圧トランスデューサ (P 50, GOULD) の出力が $2.6 \text{ mV}/100 \text{ mmHg}$ で与えられることから, 最大 300 mmHg の血圧で 300 mV になるよう 32 dB とした. 入力換算雑音は約 $5 \mu\text{Vp-p}$ である. 各増幅器の出力は PWM 変換時の過変調を防ぐためゲルマニウムダイオードを用いたリミッタ回路により最大 $\pm 300 \text{ mV}$ に制限した.

得られた血流速度波形及び増幅された神経活動電位, 心電図及び血圧波形は, C-MOS の 8 チャンネルアナログマルチプレクサ (CD 4051) で時分割され PAM 波列へ変換される. 各チャンネルのサンプリング周波数は, 少なくとも扱う信号に含まれる最高周波数の 5 倍を必要とする. 血流速度波形, 心電図及び血圧波形の最高周波数は 200 Hz 迄を考えれば十分であるが, 神経活動に含まれる最高周波数は 3 KHz 程度である. 従って, 神経活動のサンプリング周波数は最低 15 KHz を必要とする. そこで, 本システムでは, マルチプレクサを 4 ビットのバイ

ナリーカウンタ (CD 4520) 及び 60 KHz の水晶振動子を用いた発振器でコントロールし, 血流速度波形, 心電図及び血圧波形の各チャンネルを 3.75 KHz の周波数でサンプリングした. 一方, 神経活動チャンネルのサンプリング周波数はマルチプレクサの偶数チャンネル (4 チャンネル分) を全て使用し 15 KHz とした. 図 3 にこのタイミングチャートを示す. マルチプレクサ出力 (図 3b) は神経活動が交互にサンプルされ, 血流速度, 心電図及び血圧波形がそれぞれ神経活動間のチャンネルでサンプルされた PAM 波列となる. このマルチプレクサの出力は, S/N (Signal to Noise ratio) 良く送信するためアナログコンパレータ (NJM 2406 F) で PWM 波列に変換された (図 3 d). PWM 波列への変換は 4 ビットバイナリーカウンタの Q0 より得られた 30 KHz のパルス (デューティファクタ 50%, 図 3 a) を積分して発生させた $\pm 1.7 \text{ V}$ の三角波 (図 3 c) と PAM 波列をアナログコンパレータで比較して行った. この結果, 各チャンネルの振幅は最大 $\pm 300 \text{ mV}$ に制限されていることからパルス幅 $13.7 \mu\text{s}$ ~ $19.7 \mu\text{s}$ に変換された. 同期信号 (SYNC) は, マルチプレクサの 1 チャンネルを負電源へ抵抗 $47 \text{ K}\Omega$ でプルアップしパルス幅 $21 \mu\text{s}$ の PWM 信号へ変換された. 変換された PWM 波列は, トランジスタ 1 個で構成したコルピッツ発振回路で FM

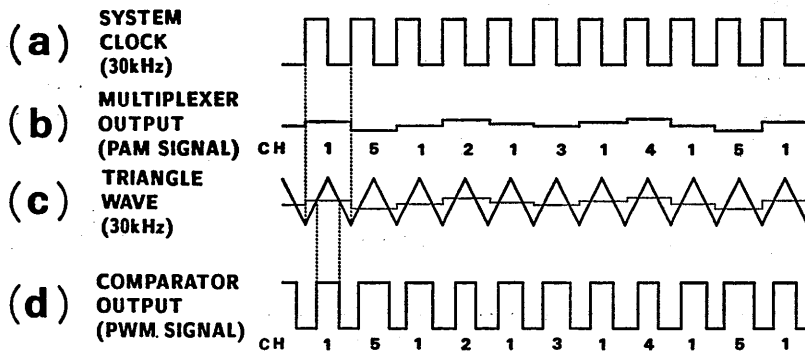


Fig. 3. The multichannel telemeter timing relationships. The resultant time division multiplex signal (PAM) is a serial pulse train and arranged in order of channels 1 (NS), 2 (BFV), 1 (NS), 3 (BP), 1 (NS), 4 (ECG), 1 (NS), and 5 (SYNC). This PAM signal is converted into the PWM format by comparison with a triangle wave.

送信した。発振周波数は市販の FM 受信機用のフロントエンドの利用を可能にするため 78~88 MHz とした。

尚，本システムで使用する血圧トランスデューサは 5 V の駆動電源を必要とする事から U3 の 3 端子レギュレータ (NJM 7201 L50) で発生

させた。

図 4 に開発したテレメータを示す。テレメータは 3.6 V のリチウムバッテリー^①(ER3, 東芝)を 2 個用いて連続 60 時間の記録が可能である。外形は 53×42×20 mm, 重さ 40 g であり，小動物に対して十分使用することが出来る。

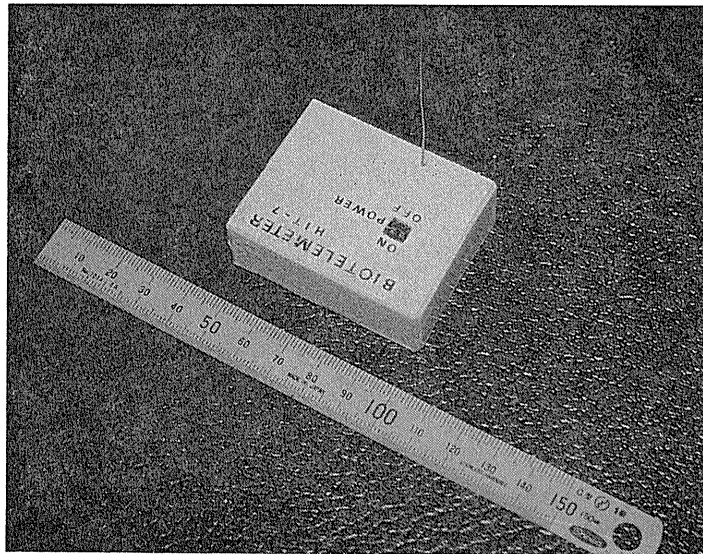


Fig. 4. The multichannel telemeter. The circuit is constructed on a 51×40 mm PC board. The 44.5 cc, 40 grams circuit is easily carried in an animal backpack.

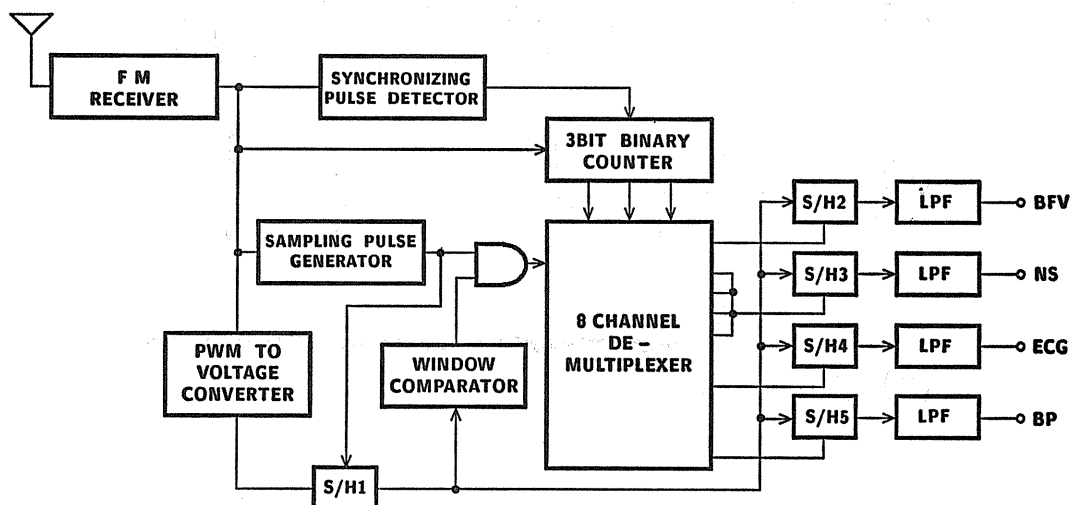


Fig. 5. The block diagram of the demodulator. The demodulated PWM signal is converted to voltage level by the PWM-voltage converter and held in S/H1. The S/H1 output is transferred to individual sample & hold circuits (S/H2-S/H5) by a 8 channel demultiplexer.

図5に受信回路のブロック図を示す。FM受信機で復調されたPWM波列はPWM—電圧変換回路で各チャンネルのパルス幅が電圧に変換され、S/H1サンプルアンドホールド回路で順次保持される。この保持された電圧は8チャンネルディマルチプレクサからのS/H2~S/H5サンプルコントロールパルスにより各チャンネルのサンプルアンドホールド回路へ分離される。このサンプルコントロールパルスは、3ビットバイナリーカウンタ、ディマルチプレクサで取りだされる。ディマルチプレクサをコントロールする3ビットバイナリーカウンタは、

PWM波列から取り出した同期信号でクリアされ、PWM波列の立ち下がりでカウントアップする。従って、8チャンネルディマルチプレクサはPWM波列をトリガとしてサンプルコントロールパルス発生器で発生させたS/H2~S/H5に対応するサンプルコントロールパルスをそれぞれ出力する。これらの出力はS/H1の出力をS/H2~S/H5に順次保持させる。ここで、NSチャンネルのS/Hコントロールパルスはディマルチプレクサの全偶数チャンネル出力(4チャンネル分)を与えた。

ウインドコンパレータはS/H1の電圧を逐

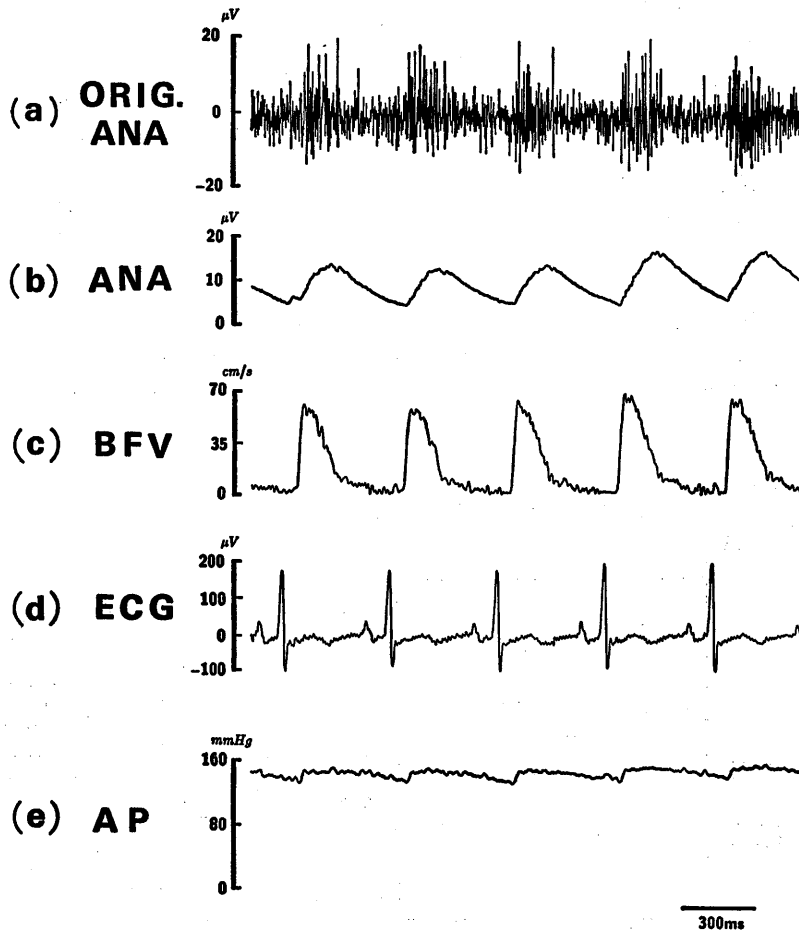


Fig. 6. Original aortic nerve activities (ORIG. ANA), Aortic nerve activities (ANA), blood flow velocity (BFV), ECG, and arterial blood pressure (AP) from an awake, unrestrained cat. This recording was taken two days after electrodes and transducer implantation.

次チェックし, 送信された PWM 波のパルス幅が設定された範囲内であるかどうかを検出する. もし送信回路の電源電圧の変動, 妨害電波等で送受信の PWM 波のパルス幅異常を検出した場合, 瞬時に S/H2~S/H5 のサンプルコントロールパルスは次の同期信号が検出されるまで AND ゲートで遮断される. 従って, この回路により S/H2~S/H5 に転送され保持されるデータの信頼性の向上が図られる.

本システムの振幅に対する線形性は各チャンネルにおいて±0.5%以内で, チャンネル間のクロストークは -40 dB であった. この結果, 相互のチャンネル間の影響はほとんど無く, 高い信頼性を以て神経活動, 血流速度, 血圧及び心電図の同時記録が可能になった.

Ⅲ. 動物実験

開発した本システムを用いて無麻酔無拘束状態下のネコから神経活動, 血流速度, 血圧及び心電図を記録した. 実験は, 重さ 3 kg のネコを用い, ネブタール麻酔下で各電極及びトランスデューサの埋め込みを行った. 神経活動の記録はコラーゲン電極を左大動脈神経へ装着して行った. 心電図の記録は直径 127 μ m の銀線を胸部の両側の皮下に埋め込んで行った. 超音波ドプラトランスデューサ¹⁾は, 上行大動脈に装着され, 血圧測定用のカテーテルは左頸動脈へ挿入された. グランド電極は 8×8 mm の銀板が使用され, 左肩の皮下に埋め込まれた. これらの電極, 超音波ドプラトランスデューサのリード線及びカテーテルは皮下をとうし, 一括してネコの背部に取り出した. テレメータと血圧記録用の圧トランスデューサは 10×10 cm の皮のプロテクタ上に装着されており, 電極, 超音波ドプラトランスデューサのリード線をテレメータに直接接続した. 一方, カテーテルは圧トランスデューサ (P 50, GOULD) へ接続し, 電圧の圧波形に変換した後テレメータへ接続した.

図 6 に本システムを用いて術後 2 日目に記録した大動脈神経活動 (ORIG. ANA), 大動脈神

経活動を全波整流した後, 積分 (時定数 20 ms) して得た大動脈神経活動 (ANA), 血流速度 (BFV), 心電図 (ECG) 及び血圧 (AP) 波形を示す. 大動脈神経活動は, 血圧受容器からの求心性神経活動で, 動脈圧および上行大動脈血流速度の上昇と一致した群放電パターンを示している. 上行大動脈血流速度は動脈圧の上昇と共に増加し, 最高約 70 cm/s が記録された.

Ⅳ. 結 び

従来, 無麻酔無拘束状態下小動物において同時記録出来なかった自律神経活動, 血流速度, 血圧, 心電図は, 小型, 小電力の 10 MHz CW 方式の超音波ドプラフローメータの開発及び 2 サンプリング周波数 (3.75 KHz 及び 15 KHz) 時分割方式を用いた本システムの開発で始めて記録可能になった. 本システムは低消費電力形演算増幅器及びフラットパッケージタイプの C-MOS デジタル IC で構成され, システムの小型, 軽量, 小電力化が図られネコやウサギの小動物で十分使用可能である.

参 考 文 献

- 1) Yonezawa, Y., Ninomiya, I. & Nishiura, N. (1979) A multichannel telemetry system for recording cardiovascular neural signals. *Amer. J. Physiol.* **236**, H513-H518.
- 2) Yonezawa, Y., Schadt, J. C., Caldwell, W. M. & Hann, A. W. (1989) A miniaturized ultrasonic blood flowmeter and telemetry transmitter for chronic blood flow measurements. *Proc. 26th Rocky Mth. Biomed. Engr. Symp. ISA Biomed, Sci. Instrument.* **25**, 107-111
- 3) Ninomiya, I., Nishiura, N. & Yonezawa, Y. (1980) A multichannel biotelemetry system for cardiac nerve activity, electrocardiogram and pressure measurements. *Proc. 5th Biotel.* 257-260
- 4) Fryer, T. B., Sandler, H., Freund, W., McCutcheon, E. P. & Carlson E. L. (1975) A multichannel implantable telemetry system for flow, pressure, and ECG measurements. *J. Appl. Physiol.* **39**, 318-326
- 5) Yonezawa, Y. & Caldwell, W. M. (1989) A miniaturized radio telemetry two channel ultrasonic cardiac dimension gauge. *Proc. 11th IEEE, Biomed. Eng.,* **11**, 1449-1450

- 6) Yonezawa, Y., Nakayama, T., Ninomiya, I. & Caldwell, W. M. (1992) A radio telemetry directional ultrasonic blood flowmeter for use with unrestrained animals. *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, in press.
- 7) Ninomiya, I., Yonezawa, Y. & Wilson, M. F. (1976) Implantable electrode for recording nerve signals in awake animals. *J. Appl. Physiol.* **41**, 111-114
- 8) Franklin, D. & Van Citters, R. L. (1973) Fabrication of continuous wave ultrasonic doppler flow transducers for chronic implantation. *Chronically implanted cardiovascular instrumentation*. E. P. McCutcheon, Ed., Academic Press. 51-62

第 82 回 近 畿 生 理 学 談 話 会

日 時：1992年 2 月 8 日(土)
場 所：京都府立医科大学臨床講堂
当 番：京都府立医科大学生理学教室
当番幹事：森 本 武 利

*は非会員を示す

1. Rat 体外循環連続測定システムを用いた発熱時の循環血液量の測定

猪田浩史, 能勢 博, 森本武利 (京都府立医大, 第一生理)

インターロイキン-1 やプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 等を用いた発熱反応では, 末梢血管の収縮による放熱の抑制, および筋肉の振戦による産熱の増加によって発熱がおこっていると考えられている。

今回我々は, Rat 体外循環連続測定システムを用いて PGE₂ 脳室内投与による発熱時の体温・動脈圧・心拍数の変動と共に, 循環血液量・血漿電解質の変化を連続的に測定することによって, 中枢神経系から循環系への影響をとらえることができた。その結果, コンダクタンスの低下から末梢血管反応を, また振戦により筋組織より放出される K イオンによって血漿 K 濃度が一過性に上昇することを示すことができた。一方循環血液量は, 動脈圧・心拍数の上昇にもかかわらず投与後 40 分までは変化を認めなかった。これは交感神経の興奮の結果としての末梢血管収縮作用が, 水分の移動を抑制していることを示唆している。また投与 40 分以後は末梢血管の拡張により放熱が促進し, 同時に循環血液量の増加が認められた。そのさいに血漿 K 濃度が上昇することで, 細胞内からの K イオンの流出も関与している可能性が示唆された。

2. ラット体血管コンプライアンスの測定法についての検討

八重樫和宏, 木下 隆, 森本武利 (京都府立医大, 第一生理)

MCFP (mean circulatory filling pressure) は, 心拍出を停止させた後の動脈圧 (FAP: final arterial pressure), 中心静脈圧 (VPP: venous plateau pressure) より, $MCFP = VPP + (FAP - VPP) / K$ によって計算できる。この K 値は体血管コンプライアンス (Cs) と動脈コンプライアンス (Ca) の比である。輸血, 脱血によって循環血液量 (BV) を変化させて MCFP を求めれば, Cs や unstressed blood volume (USBV) が計算できる。今回我々は予め K 値がわからなくても

Cs と USBV を計算する方法を二つ試した。第 1 の方法は, まず FAP を得た後動脈内に急速に一定量の血液を注入した時の動脈圧変化から Ca を求めておく。ある K 値を仮定し, この Ca を K 倍して得た Cs と, 前述の方法で求めた Cs が最もよく一致する値を採用する。この方法でイソフルラン麻酔下 7 例の Wistar 系ラットの Cs (means $\pm$ S. D.) は 2.99 ± 0.37 ml/mmHg/kg, USBV は 31.8 ± 3.7 ml/kg であった。第 2 の方法は BV, FAP, VPP の測定より, $BV = USBV + Ca \cdot FAP + Cv \cdot VPP$ の式に従って重回帰分析を用い, Ca 及び静脈コンプライアンス (Cv), USBV を求めるものである。これによって得られた Ca は 0.23 ± 0.58 ml/mmHg/kg, Cv は 2.49 ± 0.76 ml/mmHg/kg, USBV は 31.5 ± 8.0 ml/kg であった。Ca + Cv を第 1 の方法で求めた Cs と比較するとよく一致した。

3. 人体皮膚の広帯域インピーダンス測定

北小路博司, 吉田秀世*, 行待寿紀, 西川弘恭, 今井雄介* (明治鍼灸大・大阪医大, 第一生理*)

生体の情報を非侵襲的に導出する一つの方法としてインピーダンスの周波数特性が広く応用されている。また, 東洋医学における経穴の客観的な指標の一つとして皮膚インピーダンスの低下点があげられているが不明な点が多い。そこで, ヒト皮膚を対象とし広帯域周波数による皮膚インピーダンスを測定し, その身体の部位差について検討した。健康成人男性 8 人を対象とし, 測定は上肢部, 下肢部および体幹部(背部)の計 14 部位に行った。

YHP 4192 ALF インピーダンスアナライザーをもちいた。測定電極は乾燥白金黒電極 (直径 10 mm) を用い, 垂直にした 2 枚の電極板の間につまみあげた皮膚を挟み測定した。

測定周波数は 5 Hz から 13 MHz の間おこなった。

評価はコンダクタンス, キャパシタンス, 損失角を対象とし, 各部位十数例の平均値を基に検討した。測定時の室温は 24 ± 2 °C で皮膚温は 32 °C 前後であった。

人体皮膚インピーダンスは二つの分散がみられた。人体皮膚インピーダンスの部位差は Cole-Cole plot

で顕著に表現された。

体幹部の皮膚インピーダンスは四肢部に比べ低い値であった。

4. 分析電顕法による阻血後再灌流時の肝細胞内イオン動態

佐々木貞雄, *原 均*, *小林正直*, *磯崎博司*, *岡島邦雄*, 中垣育子**, 前田智雄, 堀 清記 (兵庫医大, 第一生理・大阪医大, 一般消化器外科*・第一生理**)

阻血を伴ったラットの再灌流時の肝細胞内のカルシウムを初めとする元素 (イオン) 濃度をX線マイクロアナライザー法により測定し, カルシウム拮抗剤 (verapamil) の投与によるその動態を検討した。Wister 系雄ラットを用い, 肝の右葉と尾状葉への血流を60分遮断した後, 左葉を切除し, 阻血再灌流肝モデルとした。拮抗剤は阻血直前に 0.3 mg/kg を門脈より投与した。肝組織の採取は阻血前, 阻血中, 阻血解除直後, 阻血解除後2時間の再灌流時に行い新鮮凍結した。その後凍結超薄切片を作製し電子顕微鏡に装着されたX線マイクロアナライザーによって各時点の肝細胞内の元素濃度を測定した。死亡例の術後生存期間を見ると拮抗剤投与群では非投与群に比し早期死亡例の減少が見られた。細胞内 Ca 濃度は非投与群では阻血前が 2.7 ± 0.5 , 阻血解除直後 8.2 ± 1.5 , 解除後2時間 5.5 ± 0.8 mmol/kg wet weight であった。一方投与群では阻血解除直後 4.0 ± 2.8 , 解除後2時間 3.4 ± 0.6 mmol/kg wet weight であり, 両時点で細胞内 Ca 濃度の上昇は有意に抑制された。細胞内 Na, Cl 濃度も拮抗剤で両時点で上昇は抑制された。拮抗剤は残肝細胞内 Ca 濃度の上昇を抑制する事により肝細胞障害を軽減すると考える。肝硬変ラット肝でも同様の結果を得た。

5. 微小血管周囲の組織酸素分圧の変動が酸素放出率に及ぼす影響

原田 昇, 吉原治正, 志賀 健 (大阪大, 医, 第一生理)

演者らは既に, 微小血管上の近接した2スポットの透過光のヘモグロビン吸収曲線を同時計測する顕微分光システムを報告した (第68大会, 京都)。今回このシステムを用いて, 血管周囲組織の酸素分圧を変化させた場合の酸素放出率の変動を観察した。ラット腸間膜を顕微鏡ステージに固定し, 室素+酸素混合ガスで飽和したリン酸緩衝液で表面灌流し, 混合ガスの比率を

変えることにより灌流液の酸素分圧を変化させ, その時の血管表面積あたりの酸素放出率を計測した。

【結果】 1. 直径 20 μ m 以下の微小血管 ($n=46$) からの酸素放出率は血流速度と有意の正の相関 ($P<0.01$) を認めた。この傾向は同一血管で血流速度を変化させた場合にも認められた。2. 同一血管で灌流液の酸素分圧を変化させた場合, 酸素分圧の上昇に伴って血流速度と酸素放出率は共に低下した。その際, 2点間の酸素飽和度較差, ヘモグロビン濃度, 血管径の変動は少なかった。3. ラット赤血球の酸素解離曲線から血管内酸素分圧を求めた。酸素放出率は (血管内酸素分圧一周囲組織酸素分圧) $\div$ 血管径との間に有意の正の相関を認めた ($P<0.01$)。

6. マウス発育期における血漿エリスロポエチン (Epo) 活性

坂田 進, 榎 泰義, 上月久治 (奈良医大, 第二生理)

【目的】 成体において Epo は循環赤血球量を調節する造血因子として知られているが, 発育期造血における Epo の役割は明らかではない。今回この点を検討した。

【材料と方法】 マウス胎仔と幼若マウスより採血し, Hct と血漿 Epo 活性を測定した。血漿 Epo は CFU-E マイクロアッセイ法により測定した。

【結果】 マウス胎仔あるいは幼若マウス血漿中の赤血球系コロニー形成刺激活性 (ECSA) は Epo モノクローナル抗体によりほぼ完全に中和失活した。胎仔血漿 doseresponse 曲線は Epo 標準曲線と平行し, 血漿 ECSA は標準 Epo と加算的にコロニー形成を刺激した。以上より, 発育期マウス血漿 ECSA は Epo であると結論できる。血漿 Epo 活性は生後約1ヵ月まで周期的に変動した。同様に, Hct も周期的に変動したが, そのパターンは血漿 Epo のそれと鏡像関係にあった。血漿 Epo と Hct の間に負の相関 ($r=-0.90$) があり, 発育期の Epo 生産も Hct によるフィードバック機序により調節されていることが示唆された。また, このような周期的変動は, この時期における急激な体の成長が原因していると思われる。

【結論】 マウスの発育期における造血も成体の場合と同じく, Epo により調節されていると考えられる。

7. カエル舌腺の開口分泌-共焦点レーザー顕微鏡を用いて-

中村明裕, 中張隆司, 今井雄介 (大阪医大, 第一生理)

カエル舌腺の粘液細胞の ACh 刺激による分泌時の変化を共焦点レーザー走査型顕微鏡を用い観察した。

カエル舌腺を単離細胞にし、蛍光指示薬の BCECF を負荷し、得られた細胞をカエルリンガー液で灌流しながら、 10^{-8} 、 10^{-6} 、 10^{-5} M の ACh 刺激を行い、Ar 488 nm のレーザーを用い、微分干渉像と共焦点像を記録した。

10^{-8} M ACh 刺激では分泌反応は起こらず、 10^{-6} 、 10^{-5} M ACh 刺激では開口分泌が見られ、ビデオ画面で定量的に計測すると、 10^{-6} M ACh 刺激では刺激後 1 分より徐々に反応が見られ 2～3 分後にピークに達し、10 分後には分泌は終了した。一方 10^{-5} M ACh 刺激では、直後から盛んに反応が見られ 3～5 分後に反応はほぼ終了した。また刺激前に、細胞質内を共焦点像で観察すると、蛍光物質で充満していたが、刺激後では蛍光物質は消失していた。BCECF は細胞内で安定で、膜を透過しない事でより細胞内物質が開口分泌により消失した事が示された。

共焦点レーザー顕微鏡を用い、カエル舌腺の分泌時の変化を経時的にとらえる事ができ、舌腺においては、開口分泌が分泌現象の大きな役割を果たしていると考えられた。

8. 腎近位尿細管における尿酸性化機構について

窪田隆裕, 久保川学, 中川眞代, 森 禎章, 松岡良子, 小寺邦彦, 藤本 守 (大阪医大, 第二生理)

【目的】 近位尿細管細胞の管腔膜側での H 分泌機序をイオン電極法を用いて調べた。

【方法】 カエル二重灌流腎の尿細管周囲側より、酸性液 (pH=6.7, $\text{HCO}_3=1.5$ mM, $\text{CO}_2=1.5\%$; 対照時の pH=7.7, $\text{HCO}_3=15$ mM, $\text{CO}_2=1.5\%$) を投与したときの管腔液 pH (pH_{TF}), 細胞内 pH (pH_i), 細胞内 Na (Na_i), 細胞膜電位 (E_m) を経時的に測定した。

【結果】 尿細管周囲側より酸性液を 2 分間投与すると、周囲側膜の NaHCO_3 流出により E_m は約 20 mV 脱分極、 Na_i は約 2 mM 低下の後上昇した。pH_i は 7.5 から 7.1 まで低下したが、pH_{TF} は一過性に 7.5 から 7.7 まで上昇した。これは、管腔膜 Na/H 交換の低下を支持する。酸性液の投与を中止すると、 E_m , pH_i は直ちに回復し始めるが、 Na_i は一過性上昇の後回復した。pH_{TF} は約 7.2 まで一過性に低下 (灌流中止後 15～20 秒) した。これは Na/H 交換の促進を示す。管腔内を低 Na 液 (0.5 mM) 10 分間灌流によって、pH_{TF} の上昇と pH_i の低下を認めた。この条件では酸負荷

による膜の脱分極、pH_i と pH_{TF} の低下は強く抑制された。

【結論】 近位尿細管での H 分泌は、管腔膜での Na 流入、細胞内 H の変化や周囲膜での NaHCO_3 流出機構などと密接に連動することが明らかとなった。

9. 腎近位尿細管細胞膜に存在する Cl^- チャネルについて

森 禎章, 久保川学, 窪田隆裕, 山口 淳*, 少作隆子**, 藤本 守 (大阪医大, 第二生理・整形外科*・金沢大, 医, 第二生理**)

【目的】 近年、腎近位尿細管部位における Cl^- 輸送の重要性が指摘されているが、その機序に関しては未だ不明な点が多い。そこで今回我々は食用ガエル近位尿細管およびオポッサム腎培養細胞 (OK 細胞) に、それぞれ微小電極法、パッチクランプ法を適用し、腎近位尿細管細胞における Cl^- 輸送に関し検討を加えた。

【結果】 1) 微小電極法を用いて、食用ガエル二重灌流腎の細胞膜電位を測定すると、灌流液を等張性のまま Cl^- 濃度を 1/10 に下げても膜電位は脱分極しなかったが、周囲側液を低張性 (70%) にすると、同一条件で明らかな脱分極 (6 mV) がみられた。2) パッチクランプ法により、OK 細胞にも溶液低張処理によって増強される Cl^- コンダクタンスが存在することがわかった。このコンダクタンスを構成している単一 Cl^- チャネル電流は、約 20 pS であった。また、低張処理による Cl^- コンダクタンスの増加は、ステイルベン誘導体により可逆的に阻害され、低温処理 (10℃) により著明に遅延した。

【結論】 近位尿細管細胞では、低張処理により増強される Cl^- コンダクタンスが存在し、この Cl^- は細胞浸透圧の代謝調節に関与している可能性が示唆された。

10. Cyclic AMP によるマウス褐色脂肪細胞のグルコース輸送制御

尾松万里子, 北里 宏 (滋賀医大, 第二生理)

褐色脂肪組織は哺乳類において非ふるえ熱産生の場として重要である。今回、我々はマウス褐色脂肪細胞を単離し、さらに膜分画の膜蛋白を人工膜リポソームに再構成してグルコース輸送を測定し、糖輸送の制御機構について検討した。

単離した褐色脂肪細胞にインスリン及びノルアドレナリンを与えると細胞への 3-O-methyl-D-glucose

(30 MG) 取込みはそれぞれ増大した。また、インスリンとノルアドレナリンを同時に与えると、ノルアドレナリンはインスリンの 30 MG 輸送促進の最大効果は変化させずに、感受性のみを増大させることがわかった。次に単離細胞にホルモン刺激を与えた後に膜分画を調製し、その膜蛋白をリポソームに再構成してグルコース輸送を測定したところ、インスリン及びインスリンとノルアドレナリンを同時に与えた細胞の形質膜成分のグルコース輸送系が増大し、細胞内の膜成分では減少していることがわかった。これらのことから、褐色脂肪細胞において、インスリンは糖輸送系を細胞内ストアーから形質膜への移送を促進し、cyclic AMP はその速度を上げることで相乗的な制御を行っていると考えられた。

11. Fibrosarcoma cell line HT-1080 および Osteosarcoma cell line NY の線溶因子分泌機序に対するカルシトニンの影響

*野中藤吾, 岡田清孝, *萩家康弘, *深尾偉晴, *菊池 啓, 松尾 理 (近畿大, 第二生理)

Plasminogen activator(PA)は腫瘍細胞の増殖に關与していると考えられている。本報告では、osteosarcoma cell line (NY) および fibrosarcoma cell line (HT-1080) をカルシトニンで刺激することにより両細胞の分泌する urokinase-type plasminogen activator (u-PA) の受ける影響を検討した。両細胞を 10 pg カルシトニンで刺激し、u-PA に対する合成基質である S-2444 をもちいて conditioned medium 中に分泌される u-PA 量を観察したところ、カルシトニン刺激により HT-1080 においては、control に比べ u-PA の分泌抑制が認められたが、NY では変化はなかった。また両細胞が Pro-u-PA を分泌していることを認めたが、カルシトニン刺激による Pro-u-PA への影響は認められなかった。両細胞の u-PA receptor に対する u-PA の binding assay をおこなったところ、両細胞ともカルシトニン刺激で control に比べ Kd 値が約 2 倍、Bmax が 1.3~1.6 倍に増加したことから u-PA に対する receptor の親和性が低下し、binding sites が増加することが解った。

12. 腕立て伏せの筋活動

千葉 惇, 高島正広, 奥田裕章, 浜口雅光, 秩父志行 (近畿大, 医, 第一生理)

腕立て伏せにおける全身の筋活動の相互関係を表面

筋電図を用いて調べた。被験者は19~33才の健康な男性8名である。筋電図は16部位より導出した。腕立て伏せを行う際に床に手を置く位置は、①肩幅(ノーマル)の位置、②胸の中央に両手を接して置く位置、③肩幅より外側の位置、④頭より上の位置、にした。床に置く手の形は床に対して a) 手掌をつく、b) 握って置く、c) 指尖のみを置く、の3つのやり方を用いた。腕立て伏せを行なうと、僧帽筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋、大胸筋、腹直筋、大腿直筋より EMG が観察された。腕立て伏せに伴い、僧帽筋、三角筋、腕橈骨筋、大胸筋、大腿直筋は上腕三頭筋の活動と連動していた。連続腕立て伏せで僧帽筋では腕を伸展から屈曲する際のみ EMG が記録された。上腕二頭筋と腕橈骨筋は手の置く位置や手の形により EMG が変化した。上腕三頭筋と僧帽筋を比較すると、肩幅で指尖をついて連続腕立て伏せを行なうと僧帽筋は上腕三頭筋より EMG の潜時が短くなった。腕立て伏せにおける手の置く位置や置く手の形を変えることにより、体の筋群の活動状態に差が認められた。これは、上腕の屈曲・伸展と回内・回外が相互に影響し、差を生じたものと推定される。

13. 骨成長障害は小人症、筋成長障害は筋ジストロフィー症

戸塚 武, 渡辺貴美, 浦本 勲, 吉田 豪*, *嶋田勝彦** (愛知県コロニー研, 生理・三重大, 医, 生理*・名古屋市短大**)

骨格を成す骨と筋: 骨成長障害で小人症になるが、筋成長障害による典型的症候群は知られていない。進行性筋ジストロフィー症(dy)がこれにあたるらしいこと、進行性は発育に伴う筋-骨不均衡の増大によるらしいことを、dy マウスを用いた一連の研究で明らかにしてきた(筋-骨不均衡説: 激しい運動は禁忌であろう)。この説に符合する次のような事実が報告されている: 1. 体重成長障害が認められる(Duchenne 型 dy 患者, dy 動物で)。2. 骨を含む全身の成長障害を合併する(或いは背が低い)と、dy 病状が軽減する(ヒト, マウス, ニワトリ, ハムスター, イヌで)。3. 抗成長ホルモン抗体の投与が運動機能の保持に有効である(dy ニワトリで)。4. 成長ホルモンの投与は、有害らしい(Duchenne 型 dy 患者, 先天性ネマリンミオパチー患者で)。5. 正常ニワトリで、筋の引き伸ばしにより dy 様筋病変が誘起される。6. dy マウスで、骨成長の影響を受けない舌, 食道, 耳介, 鼻(本

報告)の横紋筋線維は、病変を免れる。

dy マウス (C57 BL/6 J-dy 株の dy/dy 個体) の鼻部と上腕 (骨付きのまま) の凍結横断切片 (HE 染色) を作製し、光学顕微鏡で観察した。筋線維径の大小不同 (小径化: 径の頻度分布図は細いところにピークを持ち、太い方に長く裾を引いた形をとる)、中心核の異常増加などの dy 筋病変は、上腕では顕著であったが、鼻では認められなかった。

14. 視床前野温度刺激による血管運動反応と左右間神経連絡

彼末一之, *梁瀬素子, 細野剛良* (阪大, 医, 第二生理・産婦人科*)

ラットで一侧の視床前野・前視床下部 (POAH) を温度刺激すると皮膚血管は両側性に拡張する。本研究では左右間でどの様に情報が交換されてこの血管拡張が引き起こされるのかを検討した。ウレタン麻酔下で Wistar 系雄ラットの左右 POAH に加温用の電極と温度測定用熱電対の一体になったものを埋め込み、ハスナイフで以下の局所切断を行った。前交連及びその吻側さらに第Ⅲ脳室下の視索上交叉を含む視床下部の正中 (正中切断群)。前視床下部と腹内側核の境界を外側視床下部迄含めて右側切断 (一側切断群)。左右の後肢足底の皮膚温、直腸温を熱電対で測定した。一侧の POAH 電極に高周波電流を通电して加温した。同じ電極で局所の電気刺激も行った。正中切断群: 一侧の POAH 加温及び電気刺激で左右いずれの足底でも血管拡張が見られ、加温の同側が反対側に比べ低閾値であった。一側切断群: 健常側の POAH 加温で左右両側に血管拡張が起こり、加温の同側が低閾値であった。一方、切断側の POAH 加温でも足底の血管拡張が起こったが、加温の反対側が低閾値であった。以上の結果は左右の遠心路そして左右の POAH 間両方に体温調節性の血管拡張に反応に関わる情報交換のあることを示唆する。

15. 高頻度入力によるラット視覚野細胞内カルシウム増加の皮質内分布

杉山昌一, 高橋正紀, 津本忠治 (阪大, 医, 神経生理)

大脳皮質視覚野には、コラム状の神経回路の存在が報告されてきた。また、発達期には、入力線維のテタヌス刺激によってシナプス伝達の長期増強が起こること、そしてこの長期増強は、主に NMDA 型グルタミ

ン酸受容体を介する細胞内カルシウムの上昇が引き金となって生じることが示唆されている。本研究では、幼若ラット視覚野の切片標本において、長期増強を起こし得る白質テタヌス刺激によって、実際にカルシウム増加が起きるのか、もし起きるとすれば、その層分布はどうかを蛍光カルシウム指示薬と顕微鏡画像処理法を用いて解析した。その結果、従来よく用いられてきた fura 2 を使う方法には、おそらくビリジンスクレオチドに由来すると思われるアーチファクトの混入という問題点があるが rhod 2 を使うとそのような問題点はなく切片標本に適した指示薬であることを見出した。さらに、白質をテタヌス刺激すると、カルシウム増加が刺激点から皮質表面に向かって垂直なコラム状に起き、その増加は 2/3 層で最も顕著であることを見出した。また、この 2/3 層での増加は、グルタミン酸受容体拮抗薬のキヌレン酸投与によって抑えられたことからその大部分はシナプスを介した活動によるものであることが示された。

16. ネコ大脳皮質視覚野における NMDA 性シナプス伝達の生後発達

*岩切美千代, 小松由紀夫 (京都府立医大, 第二生理)

発達期における大脳皮質視覚野の可塑性に NMDA 受容体が関与することが示唆されている。この可能性を検討するために NMDA 受容体を介するシナプス伝達の発達を調べた。生後 1・5・18 週の子ネコの視覚野の切片標本において、白質刺激によって II-IV 層の細胞に引き起こされる単シナプス性と多シナプス性の EPSP を細胞内記録法により調べた。non-NMDA 受容体拮抗薬の DNQX (40 μ M) 投与後の NMDA 性成分の割合を DNQX 投与前・後の EPSP の傾きの比で評価した。単シナプス性 EPSP の NMDA 性成分は、生後 1 週 (8%) より増大し 5 週で最大に達し (29%) その後減少し 18 週では非常に小さくなった (6%)。多シナプス性 EPSP の NMDA 性成分は、生後 1 週で (14%)、5 週で最大に達し (30%)、18 週 (20%) で少し減少した。したがって、外側膝状体から視覚野へのシナプス伝達では NMDA 性成分が一過性に増大するのに対し、皮質細胞間のシナプス伝達には NMDA 性成分が遅くまで残っていると考えられる。視覚野の可塑性の最も強い 5 週に一致して、単シナプス性 EPSP の NMDA 性成分が一過性に増大するので、外側膝状体から視覚野へのシナプス伝達における可塑性に NMDA 受容体が関与することが示唆される。



〔会 報〕

第125回 JJP 編集委員会議事録

日 時：平成3年11月30日(土) 午後2:00～午後4:00

場 所：学会誌刊行センター分室

出席者：金子委員長、熊田、高橋、富田、広重、星、本田 各委員

- 1) 前回議事録について
原案どおり承認された。
 - 2) 論文審査状況と Minireview 執筆依頼状況、第41巻5号、6号の製作状況が報告された。
 - 3) 生理学会常任幹事会に提出する議題を確認した(以下のとおり)。
 - (1) JJP 編集委員会委員選出内規の改正
 - (2) 生理学研究所カンファレンスのプロシーディングスを JJP の Supplement として発行する件について
 - (3) 学術振興会海外研究連絡センターへの本誌寄贈
 - (4) 優秀論文賞(仮称)の設立
 - (5) 誌名の変更、編集顧問会(Advisory board)設置など国際化に関する件
 - 4) 月刊化について、月刊化した場合の経費、その他の事項を学会誌刊行センターから提出された見積案に基づいて検討した。
- 次回期日：平成4年1月25日(土)午後2:00～
学会誌刊行センター分室において開催予定

第126回 JJP 編集委員会議事録

日 時：平成4年1月25日(土) 午後2:00～午後4:00

場 所：学会誌刊行センター分室

出席者：金子委員長、大村、岡田、熊田、高橋、本田 各委員

- 1) 前回議事録について
原案どおり承認された。
 - 2) 生理学会常任幹事会に提出した各議案について、当日の討議の結果が報告された。
 - 3) 論文審査状況と Minireview 執筆依頼状況、第42巻1号、2号の製作状況が報告された。
 - 4) 審査手続の見直し、確認を行った。
- Short Communication の審査について、Instructions to Authors にもうたっているように迅速な出版ができるよう、審査を速める心遣いをいただけるよう、各委員に委員長から要請された。
- 次回期日：平成4年3月21日(土)午後2:00～
学会誌刊行センター分室において開催予定

〔生理学の広場〕

日本生理学会研究分野小委員会報告

委員長 廣 重 力

A. 小委員会成立の経緯

研究分野小委員会成立の経緯についてはすでに藤本守教授が日本生理学会誌（以下、日生誌という）53巻5号、177～186、1991に詳述されている。すなわち、日本生理学会の研究分野の分類については、長年にわたる生理学会大会の経験の蓄積である実際的な分類としての「日生誌分類」に対し、大会発表演題の英文抄録を Japanese Journal of Physiology（以下、JJP という）の Supplement として掲載するに際して、研究分野分類の国際性を考慮した「JJP 分類」に統一しようとしたことに端を発し、両分類の整合性を求めて新しい分類案を作成することになった。

このような経緯をうけて、平成3年3月26日の日本生理学会の常任幹事会において、日生誌側から酒井敏夫編集委員長、JJP 側から本田良行編集委員長、廣重 力編集委員長（当時）、生理学会大会幹事側として藤本 守大会長（当時）の4名がノミネートされた。

B. 小委員会における検討の経緯

具体的な検討にとりかかるにあたり、わが国における研究分野のバランスを考慮して神経生理分野の委員を追加することにした。伊藤庶務幹事の了承のもとに本郷利憲、金子章道、酒田英夫の3教授を加えて、計7人の委員構成とした。第1回小委員会は平成3年8月17日、日本生理学会事務所で全員参加のうえ開かれた。種々の議論を経て、表1の小委員会案（以下、委員会原案という）が決定した。これについて日本生理学会評議員にアンケート調査を実施することにし、アンケート調査の締切を10月末とした。

アンケート調査では138件の回答があった。その内容は、日生誌分類と JJP 分類の一本化を図るべきであるとするものが130（94%）に達したが、それらの中で「委員会原案」に無修正で賛成するものは96（74%）にとどまった。そこでアンケート調査に示された意向をふまえて、第2回小委員会を平成4年の早期に開催して再検討することとした。

以上の検討の経緯について、平成3年12月9日開催の日本生理学会常任幹事会において本田良行教授が報告して了承をえた。

平成4年2月12日に第2回小委員会が開かれ、おもにアンケートに示された意見、提案を中心に各項目について再検討を加えた。検討に際しては、第1回小委員会です承された「研究分野分類の基本方針」を遵守することにした。

すなわち、

- 1) できるだけ包括的に分類し、細分化を避けること。
- 2) 系統的、機能的に分類することを基本とするが、場合によっては物質や解剖的部位による分別をも配慮すること。
- 3) 現実に学会での演題が一つの分野に多数遍在し、かつそれが時代の推移とともに変動することは予想される。その場合は、生理学会の当番幹事の裁量により、適宜に当該分野の細分化を行い、フレキシブルに対処していただくこと。

以上の基本方針に則り検討した結果、表2のような修正案（以下、委員会修正案という）におちついた。

C. 第2回小委員会での検討内容の要点

1. Cellular & molecular physiology（細胞・分子生理）

委員会原案の cell biology では、biology にひかれて広義化するおそれがあるため、提案に従いこの形を採用した。

2. Transport across cell membrane（膜輸送）
epithelial transport（上皮輸送）との提案があったが、委員会原案ですでに議論され、この表現では concept が限定的になるという理由で不採用になった経緯がある。また transport phenomena はどうかとの提案もあったが、これでは逆にあまり広義になりうるということで不採用。

3. Heart & circulation（心臓・循環）

ここでは循環の原動力であるポンプとしての心臓機能という意味で、心臓・循環の和文併記を採用した。

4, 5, 6, 7. 委員会原案通り。

8. Muscle physiology（筋）

委員会原案の (skeletal, smooth, cardiac) の表示は蛇足であるとの指摘を受け入れ削除した。あわせて、

この項目に ECG のような機能面のテーマを含めることとした。

9. Ionic channels & receptors (イオンチャネル・レセプター)

excitable and non-excitable membranes のイオンチャネルは当分の間流行のトピックスでありうるという認識から、基本的には 1. の項目に属するが、関連するレセプターを含めて独立の項立てをすることにした。ionic channels & electrogenic transport の方がよいという意見もあったが、これではかえって限定的になるということで不採用。

10. Neurons & synaptic functions (ニューロン・シナプス)

synaptic functions は ionic channels を含まないかとの指摘もあったが、non-excitable membranes のことも考慮して 9. を立て、この項は委員会原案を生かした。conduction と transmission の区分をすすめる意見もあったが、委員会原案の方が魅力的であろうとの結論であった。

11. Sensory functions (感覚)

この項目には当然のことながら、視覚、聴覚、化学感覚を含める。

12. Motor functions (運動機能)

和文表示にあえて「運動機能」を採用した。これは後述の exercise physiology との区別を意識したためである。

一般に和文表示は、日本生理学会会員の名簿作成の折の研究分野キーワードとして使用することを意識してできるだけ簡潔化を狙っているため、誤解の生じないかぎり functions や physiology をいちいち「機能」とか「生理」と訳出することを避けている点に注目されたい。

13. Higher CNS functions (高次中枢機能)

もっとも議論の多かったのはこの項目であった。

a) Integrative (or Associative) CNS functions にすべきだという意見があったが、元来 CNS はそれぞれの部位、またはレベルで多かれ少なかれ integration が行われているため、かえって misleading ではないかとのことで不採用となった。

b) 次のような小分類の提案もあった。

13. Neural systems (or Functions of neural systems)

13 a. Thalamus & cortex

13 b. Hypothalamus & limbic system

13 c. Control systems in the brainstem

13 d. Spinal cord & peripheral nerve

13 e. Neural model, non-mammalian & other systems

しかしながら、この様式は冒頭に述べた基本原則に抵触し、全体の分類のバランスを損なう恐れありと言うことで、今回は見送ることになった。

c) 「高次」という用語を避けるべきであるという強い意見もあったが、上記の a) にも述べた理由から、目下のところこれに代わる適切な用語が見あたらないため、委員会原案を当分の間採用することにした。またこれとの関連で、「低次中枢機能」の用語の提案もあったが、一般になじみがうすく、誤解をまねくという理由で見送られた。

14. 委員会原案通り。

15. Behavior & biological rhythm (行動・生体リズム)

研究人口サイズからいって「生体リズム」を独立項目にするのはバランスを欠くという意見があり、一方「行動」を独立項目に立てるべきであるとの意見があった。元来歴史的にみても生体リズムは鳥の渡りなどにみられる「行動」のベースをなしている。一方わが国で「行動」という場合、本能行動やその神経生理学的機序の解明に力点がおかれることが多い。従って現在では両研究分野に乖離のみみられるが、近い将来両者は密接な関係になるということで、この委員会修正案におちついた。「行動」には本能行動、意識レベル、睡眠・覚醒など含めるが、生理学会大会の運営にあたっては、演題内容の関連性に応じたセッション区分を工夫する必要があると思われる。

16. Neurochemistry (神経化学)

この項目立てには、冒頭の基本原則に反するとの強い反対意見もあったが、現実的な過渡期的対応として採用することにした。

17, 18. 委員会原案通り。

19. Development, growth & aging (発生・成長・老化)

目下の重要項目として aging を加えてほしいとの希望を入れた。

20. 委員会原案通り。

21. Exercise physiology (体力)

英文表示に従って、「運動生理」にすべきであるとの意見があったが、「体力」はさらに広い視点内容を含むため、委員会原案を採用することにした。将来的には

英文表示を physical fitness にすべきである。

22. 委員会原案通り。

23. Pathophysiology (病態生理)

clinical physiology よりはこの方が適切であるという提案に従った。

24. Miscellaneous -modelling & simulation, methodology, history, etc. (その他：モデリング・研究法・歴史等)

委員会原案では各々独立の項目を立てていたが、この際「その他」で一括すべきであるとの提案があり、これに従うこととした。

D. 今後検討すべき追加項目

多くの提案の中から、とくに将来にむけて以下の項目立てを継続的に検討すべきであると考えられた。

1. Neuroendocrinology (神経内分泌学)

wet neurophysiology の視点から、また後出の defense function との関連から、さらには cytokines functions の立場から重要になると思われるが、いましばらくは研究人口の動向をみる必要がある。それ

までは研究内容の力点のおき方で「内分泌」や「自律神経」、「生体リズム・行動」などのカテゴリーに属すべきであろう。

2. Oral physiology (口腔生理)

とくに歯学部研究者に希望が多いが、かえて特別のグループ作りになる恐れはないかということで見送られた。

3. Bone physiology (骨生理)

これから重要性をますます思われるが、現在は「細胞生理」、「老化」、「体力」、「内分泌」などに分散している研究人口を生理学会大会の折にまず集約してみる試みが先行すべきでないか、それからニーズに応じて対処すべきであろう。

4. Defense function (防御機能)

従来の生理学に欠落していた分野として注目されている。しかし上記の「骨生理」とほぼ同一のスタンスが考えられる。また「神経内分泌学」の所でも述べたように、cytokines physiology の発展如何では生理学そのものの再編成にも連動することが予想されるた

表 1. 分類表 (委員会原案)

1. Cell biology & molecular physiology (細胞・分子生理)
2. Transport across cell membrane (膜輸送)
3. Heart & circulation (循環)
4. Respiration (呼吸)
5. Blood (血液)
6. Kidney & body fluids (腎・体液)
7. Gastrointestinal functions (消化・吸収)
8. Muscle physiology (筋) (skeletal, smooth, cardiac)
9. Ionic channels (イオンチャネル)
10. Neurons & synaptic functions (ニューロン・シナプス)
11. Sensory functions (感覚)
12. Motor functions (運動)
13. Higher CNS functions (高次中枢機能)
14. Autonomic nervous functions (自律神経)
15. Biological rhythm (生体リズム)
16. Endocrine glands & hormones (内分泌)
17. Reproductive physiology (生殖)
18. Development & growth (発生・成長)
19. Nutrition, energy metabolism & body temperature (栄養・代謝・体温)
20. Exercise physiology (体力)
21. Environmental Physiology (環境)
22. Clinical physiology (臨床生理)
23. Modelling & simulation (モデリング)
24. Methodology (研究法)
25. History (歴史)
26. Miscellaneous (その他)

(): 和文による略記表示

め、あわてて既存の学問分野の概念で取り込むのが賢明か否か、再考を要する。

5. Integrative system function(器官系統括機能)

これは multifunctional correlation (多機能相関) 一たとえば、肺と心臓の関係、心臓と腎臓の関係、肝と腎の相互作用、腸脳相関などを研究する分野をとくに意識した提案と思われる。これからますます重要性を増すと予想されるが、考えてみると生理学そのものの本来の使命が多機能相関の解析にあるわけで、いわば初心に帰れということか。

E. 今後の対応

以上、研究分野小委員会としては表2にあげた「委

員会修正案」をもって一応の結論とした。しかし冒頭に基本方針として述べたように、研究分野の分類はできるだけフレキシブルに運用されることが望ましい。すなわち、一応の基本分類を用意しながらも、当番幹事の裁量によって研究分野の動向を積極的にとらえてグループ編成を行い、生理学研究の分野再編成ならびに活性化に資していただきたい。

研究分野小委員会はたえずこれらの動きに注目しながら、生理学発展のために最も適した提言を行う必要がある。そのためには委員会構成も研究領域代表のみならず、世代代表として若い世代の参加を求め強力な実践委員会として新たに再出発させる必要があろう。

表2. 分類表 (委員会修正案)

-
1. Cellular & molecular physiology (細胞・分子生理)
 2. Transport across cell membrane (膜輸送)
 3. Heart & circulation (心臓・循環)
 4. Respiration (呼吸)
 5. Blood (血液)
 6. Kidney & body fluids (腎・体液)
 7. Gastrointestinal functions (消化・吸収)
 8. Muscle physiology (筋)
 9. Ionic channels & receptors (イオンチャネル・レセプター)
 10. Neurons & synaptic functions (ニューロン・シナプス)
 11. Sensory functions (感覚)
 12. Motor functions (運動機能)
 13. Higher CNS functions (高次中枢機能)
 14. Autonomic nervous functions (自律神経)
 15. Behavior & biological rhythm (行動・生体リズム)
 16. Neurochemistry (神経化学)
 17. Endocrine glands & hormones (内分泌)
 18. Reproductive physiology (生殖)
 19. Development, growth & aging (発生・成長・老化)
 20. Nutrition, energy metabolism & body temperature (栄養・代謝・体温)
 21. Exercise physiology (体力)
 22. Environmental physiology (環境)
 23. Pathophysiology (病態生理)
 24. Miscellaneous -modelling & simulation, methodology, history, etc.
(その他: モデリング・研究法・歴史等)

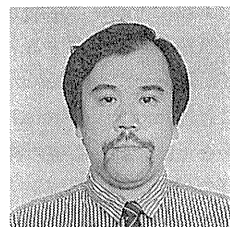
(): 和文による略記表示

「生理学者群像」

國分眞一郎君

日本大学医学部教授（生理学第二講座）

平成3年5月1日就任



① 現在の研究内容

心筋・平滑筋細胞のイオンチャネルの動態およびその修飾機構の研究を中心に行なっている。心筋細胞はイオンチャネルおよび受容体の種類とも限られている非常に単純な系であり、種々の組織における電気現象とその修飾機構の良きモデルとなる細胞である。一方平滑筋では、各種のイオンチャネルおよび受容体が一つの細胞に分布していることから、種々の受容体を介する細胞内伝達機構および電気現象の修飾機転を研究するに適した細胞である。これらの細胞を用いて、生体内における普遍的な生理現象の機構を明らかにしようと試みている。一方、最近では分子生物学的手法も取り入れ、イオンチャネルサブユニットの修飾機構に関する研究も進めている。

② 将来の研究活動の抱負

一つの方向としては、単にイオンチャネルの研究に留まらず細胞全体の機能を捕える研究に中心を移していくことにより、生体现象をより分子的な言語を用いて記載できるようになることを期待している。また一

方では、より一層の分子生物学的な手法の導入によりチャネルたんぱく機能を深く追及していくことを考えている。これらの研究の発展により、単に生理学の分野だけでなく、現在および将来的に問題となっている各種疾患の克服にも寄与できると考える。

③ 生理学教育に対する考え

医学部における生理学教育は単に卒前教育の一部ではなく、卒前卒後を通じた生涯教育の一環として考えられるべきものであり、必然的に医学部全体としての教育理念のもとに充実を計るべきものであろう。したがって、特に私立大学の場合には臨床医育成の一環としての生理学を第一義的に考えなければならない立場であると思われる。これは生理学者育成という観点からはかけ離れたものであるが、現在の状況では如何ともしがたい。ただこの状況を少しでも打破すべく、学生との対話、融和を計り、生理学の本当の面白さを学生に理解させる様、正規のカリキュラム以外の時間での学生との接触を積極的に行なっていかなければならないと考えている。

〔日本学術会議だより〕

第15期特別委員会の活動始まる

平成4年3月 日本学術会議広報委員会

日本学術会議では、昨年の10月の総会において設置された第15期の各特別委員会が活動を始めましたが、今回の日本学術会議だよりでは、これらの特別委員会に加えて、日本学術会議主催 IGBP シンポジウム等についてお知らせいたします。

第15期の特別委員会

昨年10月の第113回総会で決定された、日本学術会議の第51期活動計画では、活動の重点目標として、

①人類の福祉・平和・地球環境の重視、②基礎研究の重視、③学術研究の国際貢献の重視、の3本の柱を掲げるとともに、これらの重点目標を踏まえて、多方面の科学者によって構成される日本学術会議にふさわし

く各分野にわたって広く対応し、かつ第15期中に適切な形で報告・提言に取りまとめるべき具体的課題として14の課題を選定している。

具体的課題のうち、今期中に一応の結論を出すことが望ましい臨時的な7つの課題については、それぞれ特別委員会を設置し、審議を開始した。

各特別委員会の名称及び任務等は次のとおりである。

◆文化としての学術

委員長：宅間 宏（第4部会員）

（任務）学術は、人類発展の基礎である。学術研究の意義についての社会的認識を深めるため、文化としての学術の在り方を検討する。

◆平和と安全

委員長：香西 茂（第2部会員）

（任務）平和と安全の確保や国際摩擦の解消等に関する研究推進の在り方及び研究体制等について検討する。

◆死と医療

委員長：小坂二度見（第7部会員）

（任務）医療技術の急速な進展は、自然科学の分野だけでなく、人文・社会科学の領域にも種々の問題を提起している。終末医療における尊厳死、安楽死や医療経済の問題、さらに説明と同意などの社会的側面等人の死と医療の在り方について検討する。

◆生命科学与社会的諸問題

委員長：山科郁男（第7部会員）

（任務）生命科学与その応用の急速な進展に伴い、倫理的、社会的諸問題並びに規制の在り方等について検討する。その際、我が国における生命科学の研究体制の在り方にも留意する。

◆人口・食糧・土地利用

委員長：梶井 功（第6部会員）

（任務）世界人口の増加や地球環境変化による食糧需給の不安定化問題と、これらに伴う土地利用変化の諸影響等を総合的に検討して、人間活動の在り方を探る。また、一極集中の激しい我が国の現状を勘案し、今後の国土利用の在り方についても検討する。

◆資源・エネルギーと地球環境

委員長：吉野正敏（第4部会員）

（任務）資源・エネルギーの開発と利用に伴う自然及び人間社会への影響を研究し、「持続可能な発展」のための諸方策と環境教育の在り方等について検討

する。

◆巨大システムと人間

委員長：内山喜久雄（第1部会員）

（任務）技術革新・システムの巨大化が人間に及ぼす影響について、安全性確保と人間性尊重の立場から検討する。

これらの各特別委員会は、発足以来現在までに各々2～3回の会議を開催して、それぞれの任務に添った具体的な審議課題や今後の審議計画等について熱心に審議を進めている。今後の審議の成果が大いに期待されているところであり、今後、審議成果が発表され次第紹介していく予定である。

公開講演会の開催状況

第15期に入って、初めて開催された日本学術会議主催公開講演会は、「文明の選択—都市と農業・農村の共存を目指して—」と題して、平成4年1月27日（月）13時30分～16時30分に、福岡明治生命ホール（福岡市）で開催され、水間会員（第6部）、北村会員（第6部）及び利谷会員（第2部）の講演が行われ、多数の聴講者があった。

つづいて、「子どもの人権を考える」と題して、平成4年3月7日（土）13時30分～16時30分に、日本学術会議講堂で開催され、堀尾会員（第1部）、永井会員（第2部）及び馬場会員（第7部）の講演の後、熱心な質問が続出した。

地球圏—生物圏国際協同研究計画（IGBP）シンポジウム

日本学術会議主催の地球圏—生物圏国際協同研究計画（IGBP）シンポジウム「日本のIGBP研究の現状と将来」が去る2月4日（火）、5日（水）の両日、日本学術会議を会場として開催された。

日本学術会議においては、平成2年4月の総会において、「地球圏—生物圏国際協同研究計画（IGBP）の実施について（勧告）」を採択し、政府に対し研究の積極的な推進を求めたところであるが、IGBPについて国内の各研究者、研究機関において実施される研究の促進を図るとともに、この研究が極めて多くの分野にわたり、また多数の研究機関が関与していることから、この研究の連絡、調整を図る場として、本シンポジウムを開催することとしたものである。また、我が国のIGBPの研究が、広義のモンスーン・アジア地域、西太平洋地域、極域を中心に行われることから、これら

の地域の研究者を招きそれぞれの国の研究の状況の紹介、意見交換を行った。

本シンポジウムの内容は次のとおりである。

〔1日目〕

講 演：IGBP について

第1領域 大気微量成分の変動と生物圏

- (1) 地球大気化学国際協同研究計画(IGAC)
- (2) IGAC の東アジアにおける展開(APARE)

第2領域 海洋における炭素循環

- (3) 海洋における炭素循環

第3領域 地球変化に係わる生態系及び水循環

- (4) 炭酸ガス変動が炭素循環に及ぼす影響
- (5) 水循環と生態系(BAHC)

第4領域 地球圏—生物圏の相互作用を考慮したモデリング

- (6) 気候モデルおよび大気化学モデル
- (7) 局地気候・環境モデリングの立場から
- (8) 生態系モデリングの立場から

第5領域 IGBP における地球観測衛星の整合性と問題点

- (9) 気象衛星データの現状と将来
- (10) 地球観測衛星データの現状と将来
- (11) NASA EOS と ASTER

第6領域 古環境変化の原因と応答

- (12) PAGES について
- (13) 南極氷床ドーム深層掘削観測計画
- (14) 温暖化と沿岸環境

第7領域 農林水産活動の地球環境への影響

- (15) 農業生態系に関する地球環境研究
—メタンと温暖化—
- (16) 森林・林業に関する地球環境研究
—炭素収支と温暖化の抑制—

〔2日目〕

特別講演：ナショナルプロジェクト紹介

オーストラリア、中国、フィリピン、タイ及び日

本

領域別個別討議

第1領域から第7領域まで

各領域からの報告

総合討論

当日は2日間にわたるシンポジウムであったが 300 人を超える参加者があり、盛況のうちに終了した。

本シンポジウムの成果は、報告書として取りまとめ、今後の研究の参考資料として関係機関・研究者等

に配布することとしている。

なお、平成4年度にも引き続き本シンポジウムを開催する予定である。

二国間学術交流事業

日本学術会議では、二国間学術交流事業として毎年代表団を海外に派遣し、訪問国の科学者等と学術上の諸問題について意見交換を行って、相互理解の促進を図る事業を行っている。

この事業は、昭和58年度から実施されており、これまでにアメリカ合衆国、連合王国、オーストラリア、中華人民共和国等19か国に代表団を派遣してきた。

平成3年度は、11月4日から14日までの11日の日程で、ベルギー王国及びオーストリア共和国へ、川田侃副会長を団長とする計10名（うち随行事務官2名）から成る代表団を派遣した。

ベルギー王国では、科学技術担当省、科学、文学及び芸術に関する王立アカデミー、ブリュッセル自由大学、EC 本部教育関係機関、EC 本部環境総局などを、また、オーストリア共和国では、科学研究省、オーストリア科学アカデミー、ウィーン大学、ドナウ河畔の国連都市にある国際原子力機関(IAEA)、国連工業開発機関(UNIDO)などを訪問した。

各訪問先では、関係者との間で、それぞれの国の学術研究体制や科学技術政策などをめぐって活発な意見交換が行われた。

特に印象だったものとし、まずベルギー王国では、EC が推進している ERASMUS 計画、これは EC Action Scheme for the Mobility of University Students の略で、EC 12か国の大学生を域内各国へ相互留学させて、専門科目や語学的能力向上あるいは風俗習慣の理解をはかるとするもので、EC の将来に大きく貢献するものと思われる。また、ベルギー王国は、長い歴史の流れの中で、フランス語とオランダ語の2か国語が話されてきたため、この言語間の対立が、政治・経済の発展はもとより、学問の分野にも非常に複雑な影響を与えていることであった。今回訪問した科学、文学及び芸術に関する王立アカデミーやブリュッセル自由大学もまったく同名のアカデミーと大学がフランス語系(ワロン系)とオランダ語系(フラマン系)とに分かれて存在しており、我々の代表団も、団編成を2班に分けてこれらの機関を訪問することになったことは、非常に印象的であった。

オーストリア共和国では、650年の伝統をはこるウ

ィーン大学やオーストリア科学アカデミーの建物の重厚さに目を見はり、またドナウ河畔に作られた国連都市に IAEA と UNIDO の 2 つの国連機関を訪問した際には、IAEA のチェルノブイリ原発事故以後の核問題への積極的な取り組みや UNIDO の開発途上諸国における工業発展に対する貢献度の大きさに団員一同大いに感激するとともに、D. L. Siason Jr. UNIDO 事務局長の流暢な日本語には、だれもがびっくりさせられた。

近年、学術、特に基礎研究における我が国の国際貢

献の重要さがウエイトを増す中で、この種の学術交流事業は益々強化されるべきものであることを、派遣代表団員全員が強く認識させられた今回の渡欧であった。

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】

財団法人 ソルト・サイエンス研究財団1992年度研究助成決定

財団法人ソルト・サイエンス研究財団（東京都港区六本木7-15-14 園部秀男理事長）は、1992年度の研究助成を決定した。内容は、製塩技術関連14件、海水資源利用関連17件、塩の生理作用・栄養関連23件、調理

と塩関連10件の合計64件で、助成金額は総額1億1,500万円。

また、同財団では毎年研究助成の公募を行っており、1993年度分の公募は本年秋の予定。

第2回ファジィ論理と神経ネットワークに関する国際会議（概要）

主 催：財団法人ファジィシステム研究所 (FISI)
国際ファジィシステム学会 (IFSA)
神経回路学会 (JNNS)
日本ファジィ学会 (SOFT)

後 援：(予定)

文部省、通商産業省、科学技術庁、九州工業大学、福岡県、飯塚市、国際ニューラルネットワーク学会 (INNS)、計測自動制御学会、人工知能学会、情報処理学会、日本機械学会、バイオメディカル・ファジィ・システム研究会、電子情報通信学会、電気学会、土木学会、日本ロボット学会、システム制御情報学会、日本オペレーションズ・リサーチ学会、日本行動計量学会、日本経営工学会、日本人間工学会、日本医療情報学会、日本生理学会、日本物理学会、日本生物物理学会、応用物理学会、日本工業技術振興協会、テレビジョン学会、NASA ジョンソン宇宙センター、N & F Institute (フランス)、ダラナダ大学 (スペイン)、CNM (スペイン)、韓国 Fuzzy システム研究会 (韓国)、韓国科学技術院 (韓国)、廣州大学

ファジィシステムおよび知識工学研究所 (中国)、ISS、シンガポール国立大学、NAFIPS、BUFSA、ISFUMIP (インド)

日 時：1992年7月17日(金)～7月22日(水)

○講習会 1992年7月17日(金)～18日(土)

○一般講演及びデモンストラレーション

1992年7月19日(日)～22日(水)

場 所：九州寿会館

福岡県飯塚市片島1-7-62

TEL 0948-22-5138

FAX 0948-28-3788

目 的：

完備されていない情報の処理に適したファジィ論理・神経ネットワーク・カオスを融合し、ポストデジタルコンピュータの可能性を追求する。

講習会：7月17日(金曜)

(1) 不確かさと情報の測度と原理

Prof. George J. Klir (State Univ. of NY, Binghamton U. S. A.)

- (2) ファジィ集合と意思決定とエキスパートシステム

Prof. Hans-Jurgen Zimmermann(RWTH Aachen, Germany)

- (3) 情報処理とニューラルネットワーク

Dr. Robert Hecht-Nielsen(HNC Inc. & U. C., San Diego, U. S. A.)

- (4) モジュールチップを用いたニューロコンピューティング

Prof. Fathi M. A. Salam(Michigan State University, U. S. A.)

7月18日(土曜)

- (5) 非線形ダイナミクスの基礎(予定)

Prof. Otto E. Roessler(Univ. of Tuebingen, Germany)(予定)

- (6) 神経生理学: ニューロンとネットワークとニューロン群

Prof. Walter J. Freeman(U. C., Berkeley, U. S. A.)

- (7) ニューラルシステムのアナログVLSIによる実現

Prof. Andreas G. Andreou(The Johns Hopkins Univ., U. S. A.)

- (8) 神経ネットワークとニューロコントロール

Dr. Paul J. Werbos(National Science Foundation, U. S. A.)

なお、講習会の参加者には、「ファジィ・ニューロンチップ(試作品、取扱説明書つき)」をお1人に1個無料配布いたします。

基調講演:

- (1) Interpolative Reasoning as a Common Basis for Inference in Fuzzy Logic, Neural Network Theory and the Calculus of Fuzzy If-Then Rules

Prof. Lotfi A. Zadeh(U. C., Berkeley, U. S. A.)

- (2) The Physiology of Perception

Prof. Walter J. Freeman(U. C., Berkeley, U. S. A.)

- (3) Towards Developing a human-like Computer

松本 元博士(電子技術総合研究所, 日本)

特別講演:

- (1) Prof. Elie Sanchez(Neurinfo, France)

- (2) Prof. Horia-Nicolai Teodorescu(Center for Fuzzy Systems & AI, Rumania)

- (3) Prof. Phil Diamond(Univ. of Queensland, Australia)(予定)

- (4) Prof. Bart Kosko(Univ. of Southern California, U. S. A.)

- (5) Prof. James Crutchfield(U. C., Berkeley, U. S. A.)

- (6) Prof. Ronald R. Yager(Iona College, U. S. A.)

参加登録費:

講習会	一般参加	大学教官等	学生
	¥100,000	¥50,000	¥20,000

一般講演 及びデモ	会員	非会員	学生
	¥50,000	¥60,000	¥20,000

主催団体および後援団体に所属する参加者は、会員とみなします。

主催団体の法人会員(企業)もその口数に応じて会員とみなします。

申込締切: 1992年6月1日(月)

申込・お問い合わせ先:

〒820 福岡県飯塚市大字横田820-1

財団法人ファジィシステム研究所気付

国際会議組織委員会

委員長 山川 烈

TEL 0948-24-2771

FAX 0948-24-3002

宇宙生物科学会第6回大会

日本宇宙生物科学会第6回大会

開催要領

日時: 平成4年10月24日(土), 25日(日)

場所: 仙台市片平市民センター

仙台市青葉区米ヶ袋1丁目1-35

連絡先: 〒980 仙台市青葉区片平2丁目1-1

東北大学遺伝生態研究センター

日本宇宙生物科学会第6回大会

運営委員会

委員長 菅 洋

第45回日本自律神経学会総会開催のご案内

開催日：平成4年11月12日(木)，13日(金)

会場：名古屋市公会堂

〒466 名古屋市昭和区鶴舞1丁目

TEL 052-731-7191

会長：高橋 昭(名古屋大学神経内科)

特別講演：

1. Evaluation of autonomic function in human subjects.

Professor 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)

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)

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)

1. 血圧反射の変化

三枝 岳志(山梨医科大学第一生理)

2. 加齢に伴う循環動態の変化

岩瀬 敏(名古屋大学環境医学研究所

高次神経統御部門)

3. 血圧の日内変動

大塚 邦明(東京女子医科大学第二病院

第一内科)

4. 睡眠に伴う循環動態の変化

市丸 雄平(獨協医科大学神経内科)

5. 姿勢に伴う循環動態の変化

島津 邦男(埼玉医科大学神経内科)

6. 食事性低血圧

古池 保雄(名古屋大学検査部／

神経内科)

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)

1. 末梢神経の血流調節

— α 受容体および加齢の役割—

木原 幹洋，P. A. Low(Mayo Clinic)

2. 交感神経刺激による坐骨神経の血流調節

佐藤 昭夫(東京都老人総合研究所

自律神経部門)

3. 末梢交感神経系の調節維持機序

祖父江 元(愛知医科大学第四内科)

4. 糖尿病性ニューロパシーの無髄神経病変

杉村 公也(名古屋大学神経内科)

5. Acute pandysautonomia—臨床と病態—

大西 晃生(産業医科大学神経内科)

一般演題：

申込み締切り期日 平成4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

全日本生理学会会員の皆様へ

日本生理学会々員名簿を作成致しますので、本誌綴じ込みの用紙に必要事項を書き込み、日本生理学会事務所に送って下さい。

この会員カードの英文の記述はIUPSやFAOPS用に使用されることがあります。

書き込みにおける注意事項

1. 用紙の太線枠組の中は必ず記入すること
2. 英文はタイプする
3. 専門分野は必ず新しい専門分野分類表の中より一つだけを選ぶこと
但し記入欄が狭いので表の右側の略記表示を使用すること
4. 41円切手をお忘れなく
5. 締切期限：平成4年7月10日

研究分野分類表

研 究 分 野 分 類	略記表示
1. Cellular & molecular physiology (細胞・分子生理)	細胞・分子
2. Transport across cell membrane (膜輸送)	膜輸送
3. Heart & circulation (心臓・循環)	心臓・循環
4. Respiration (呼吸)	呼吸
5. Blood (血液)	血液
6. Kidney & body fluids (腎・体液)	腎・体液
7. Gastrointestinal functions (消化・吸収)	消化・吸収
8. Muscle physiology (筋)	筋
9. Ionic channels & receptors (イオンチャネル・レセプター)	チャネル他
10. Neurons & synaptic functions (ニューロン・シナプス)	シナプス他
11. Sensory functions (感覚)	感覚
12. Motor functions (運動機能)	運動
13. Higher CNS functions (高次中枢機能)	高次中枢
14. Autonomic nervous functions (自律神経)	自律神経
15. Behavior & biological rhythm (行動・生体リズム)	行動・リズム
16. Neurochemistry (神経化学)	神経化学
17. Endocrine glands & hormones (内分泌)	内分泌
18. Reproductive physiology (生殖)	生殖
19. Development, growth & aging (発生・成長・老化)	発・成・老
20. Nutrition, energy metabolism & body temperature (栄養・代謝・体温)	栄・代・温
21. Exercise physiology (体力)	体力
22. Environmental physiology (環境)	環境
23. Pathophysiology (病態生理)	病態生理
24. Miscellaneous-modelling & simulation, methodology, history, etc. (その他：モデリング・研究法・歴史等)	その他

〔編集後記〕

4月号 鯉のぼりの季節に刊行されることになってしまいましたが、内容的には重要な情報が含まれています。

会員名簿作製のための全会員へのお願い、迅速に実行して下さいの様よろしくお願い致します。これまでの会員カードは、日本生理学会事務所に保管されてはありますが、会員名簿作製となるとこのカードは使用できませんので、新しい今回のカードを使用して下さい。

次に、上記名簿作製の際に関係する研究分野表示に関し、日本生理学会研究分野小委員会報告が、廣重 力委員長から寄せられました。現時点での研究分野分類表が委員会修正案として常任幹事会・評議員会を経て総会に報告されました。当分の間、この修正案が使用されて行きますが、早速上記の会員名簿の記載に必要な資料となりました。今後、この問題への関心が高まることを希望致します。

第3に山口 淳、藤本 守両先生の力作、「骨の生理学—その現況と展望」の総説が本号を飾ります。内容は勿論ですが、編集・印刷などの今後の問題に対する実験的な試みが行われました。すでに、昨年の大会号(合併号)で経験したことでありますが、著者よりのフロップィを印刷過程で直接活字に変換しました。

勿論これは長篇の論文校正の作業を省くという将来的課題であります。昨年の大会号で、試みられた結果から、より鮮明な印刷紙面とする事が著者等のご努力で実現できるメドがついたとも云えます。鶴岡印刷も、すでにこの様な対応が可能になっている証明でもあります。校正という人力並びに資源の省エネ化に貢献出来るものと信じています。

原著も野心的な内容の論文でした。第82回近畿生理学談話会抄録、これも当番幹事のお骨折りに感謝申し上げます。生理学者群像には日本大学、國分眞一朗教授から寄せられました。同教授のご就任は1年前でしたが、この様に遅れても受け付けます。編集委員会は何時でも受理することを基本にしていますので大いにこのカラムの利用を願っている次第です。

編集委員も逐次、新委員へと交替が行われています。編集委員の交替は、地区毎に前任者の推薦で行われ、広汎な研究分野からの委員の参加が考慮の対象になっています。任期は原則として3年となっていますが、役割り分担によっては5年となることもあることをご了承下さい。

(酒井敏夫)

追 伸

生理学論文表題集の原稿提出をお願いします。

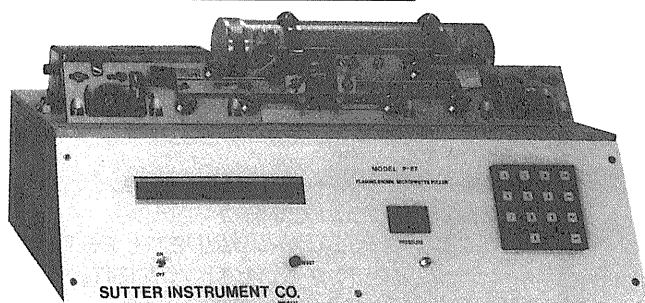
編 集 委 員

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)
松 波 謙 一(中 部)	藤 本 守(近 畿)	片 岡 喜 由(中・四国)
有 田 眞(九 州)		



サッター/マイクロピペット・プラー(微細電極作製器)

P-87

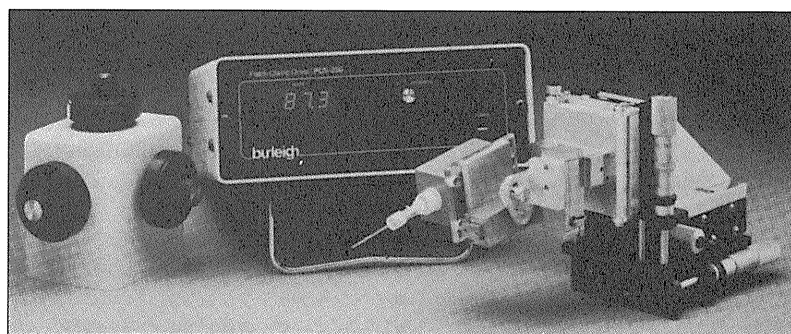


プラーにかけては世界にその名を馳せる
米国サッター社量産モデルの最高峰です。
世界の研究者から圧倒的な支持を受ける
抜群の信頼性は、他の追従を許しません。

- ◆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

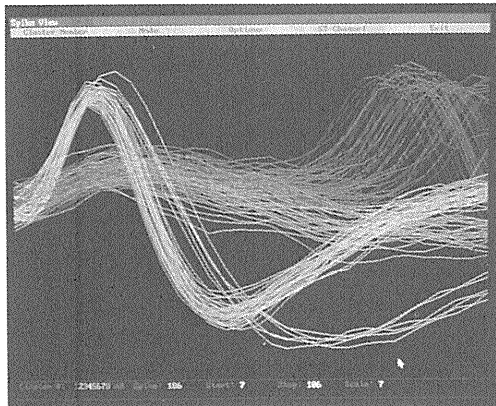
多チャンネル用
シングルユニット解析システム

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。

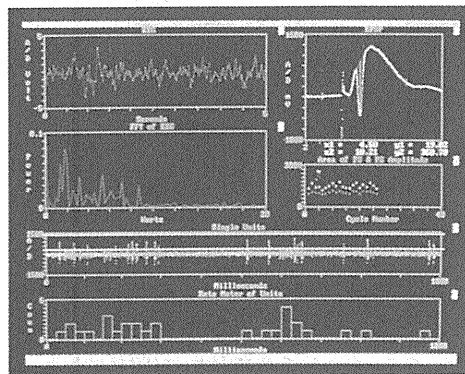


- 各種ヒストグラム、スパイクソート、アベレージング等の解析処理の他に、TTL入出力により外部機器と連動させて測定できます。
- 25種類のスパイクソート・ライブラリーを用意。
- 交叉相関ヒストグラム(XCR)。
- ペリイベント・スティムヒストグラム(PETH, PSTH)。
- インタースパイク・インターバルヒストグラム ISIT。
- ジョイントヒストグラム。
- 各種イベントフラグのメッセージ。
- アベレージ、スパイクソート。
- カットファイル、各種データのASCIIファイルの作成。
- 波形パラメータリストの作成。
- ハードコピーに対応。
- Spike Channelは4ch/EEG、EMG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 他数十種のパクション		

《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：名古屋市中区東桜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

神経科学研究機器



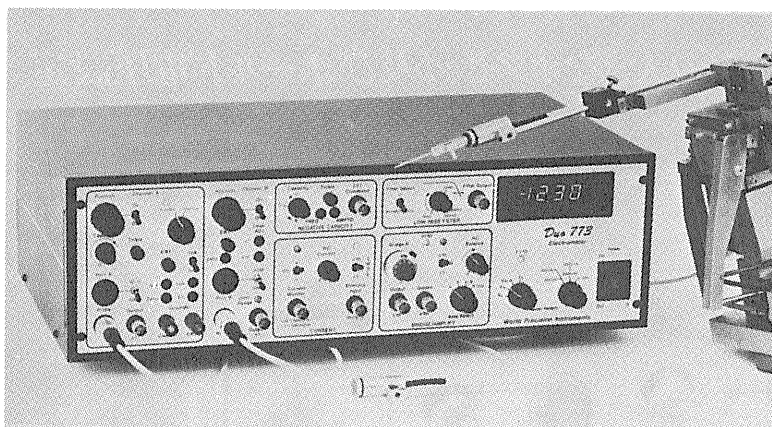
〈新製品シリーズ〉 低価格・高性能で新発売

■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。

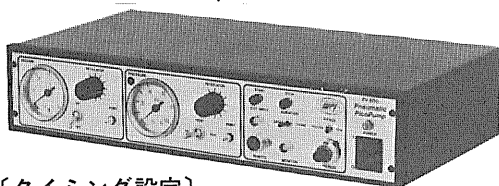


《新機能》

- 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

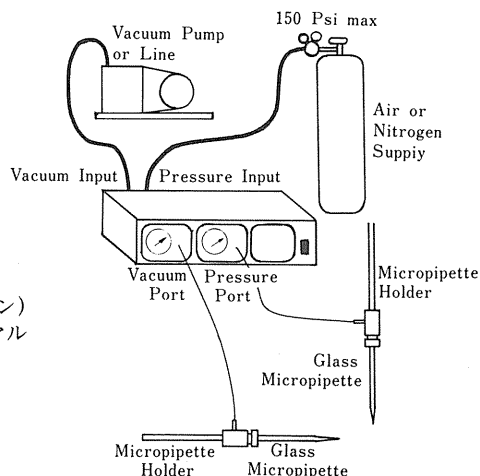
■細胞内／細胞外用マイクロインジェクション 気圧式ピコポンプ

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)



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 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 Ω)
- 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。



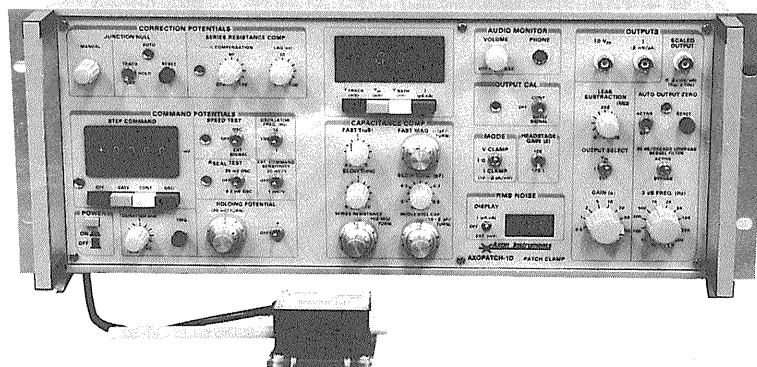
※2点支持タイプ(メカニカル ドリフト フリー)の電極ホルダー標準装備。



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。極めて低いノイズ・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 WDMC 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
アビタシオン千歳島山102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

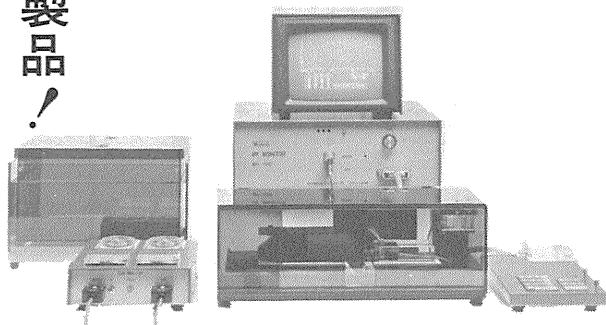
〒101 東京都千代田区内神田3丁目10番3号
コイダビル4F
TEL (03) 3258-1641(代)

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_s、BP_m、BP_d(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 _s | — | — | HR |
| モード2 | 自動 | 減圧時 | BP _s | — | — | HR |
| モード3 | 手動 | | BP _s | — | — | HR |
| モード4 | 自動 | 減圧時 | BP _s | BP _m | (BP _d) | HR |
| モード5 | 手動 | | BP _s | BP _m | (BP _d) | 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アニマルホルダはタークブラウンのアクリルで出来ており、極力ストレスがかからないように工夫されています。
 - ⑥計測チャンパ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

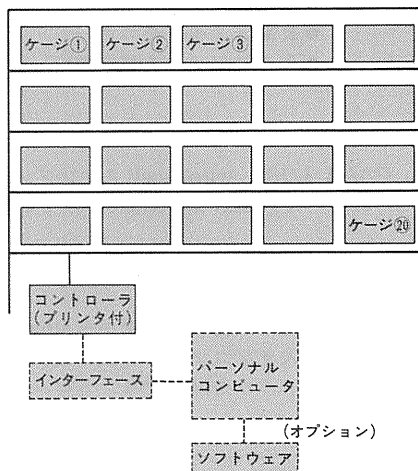
ホームケージ・アクティビティ システム

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えることができます。
- 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ペリオドカルキ(周期計算プログラム)も用意されています。



Muromachi

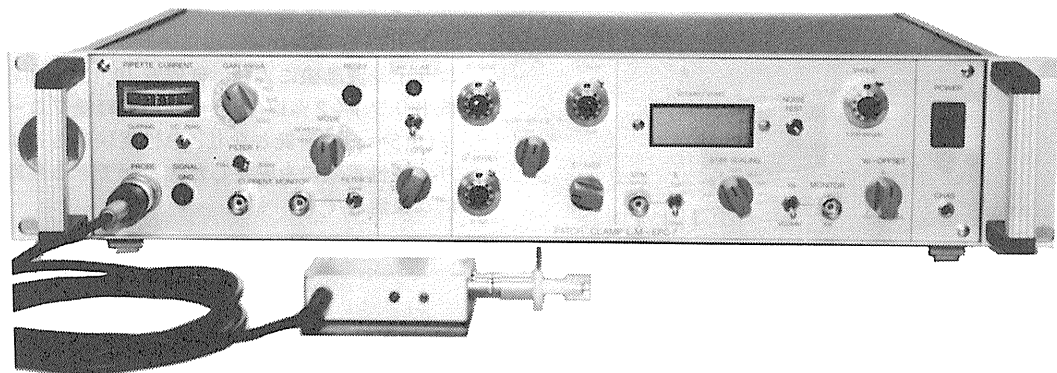
総発売元 **室町機械株式会社**

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 Ω), 20nA (500M Ω)
- 周波数応答 : 100KHz (500M Ω)
- 電位増幅度 : X10
- 測定モード : VC, CC, CC+COMM
- Rs補償 : 1-100M Ω
- 容量補償 : 0-10pF (First)
: 0.2-10pF, 2-100pF (Slow)
- ホールド電位 : ± 200 mV
- オフセット電位 : ± 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 愛知県岡崎市赤沢町蔵西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号コイデビル4F
TEL(03)3258-1641(代)

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 ($0.12 \mu\text{Vrms}$) 低ドリフト (2%以内) 及び超小型軽量プローブ ($0.5\text{mm}\phi$) 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

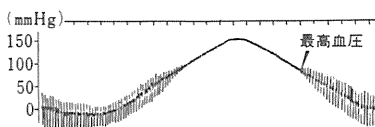
非観血式血圧測定装置

PE-300

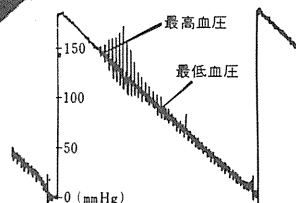
本装置は高感度トランスジューサを用いてラット及びマウスの尾動脈よりパルスを検出し、非観血的に最高血圧を自動測定するものです。PE-300は発売以来、研究者の皆さまに好評を得ており、さらにアクセサリーを交換すれば各種動物の最高および最低血圧を自動測定できます。

■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〉

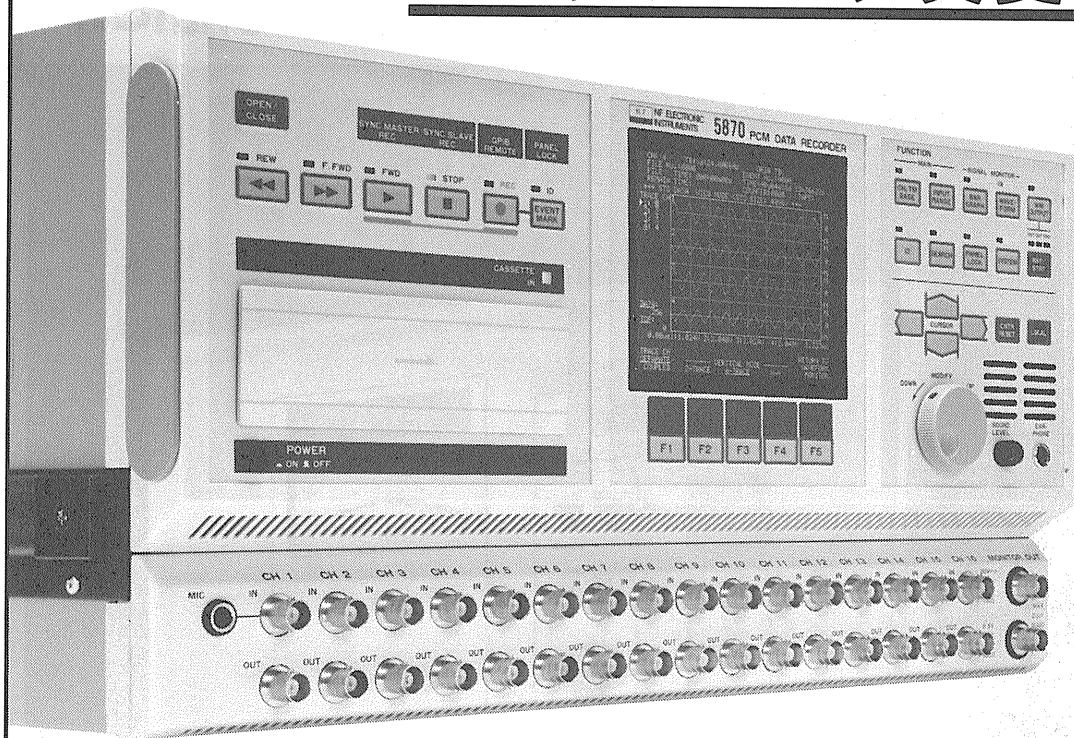
株式会社 **エル・エム・エス**

〒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)



ユニーク&
オリジナル

データレコード異変。



最長記録時間は120日。しかも、そのデータを、
わずか2時間53分で高速再生！
「5870PCMデータレコーダ」は、
データレコーダを、突然、変えました。

5870PCMデータレコーダ

●DAT技術を応用した16ビットPCM方式データレコーダです。●S/N(信号対雑音比)は70dB(約3000倍)以上と、データの信頼性は抜群。●新開発の時間軸変換回路で、最高1/1000~1000倍の時間軸変換が可能。その結果、最長記録時間は2880時間。このデータを1000倍のスピードで高速再生することができます(2時間用のDATテープの全長を録・再独立に2時間53分から2880

時間の間で使用可)。●サンプリングは16チャンネル同時。サンプリング周波数は最高48kHz。●総容量64kワードのウェーブメモリを内蔵。●見やすい大型のディスプレイ。●GP-IB標準装備でコンピュータ解析も容易。●コンパクトなDAT用テープの採用により、データの保存に場所をとりません。



●お問い合わせはお気軽に。

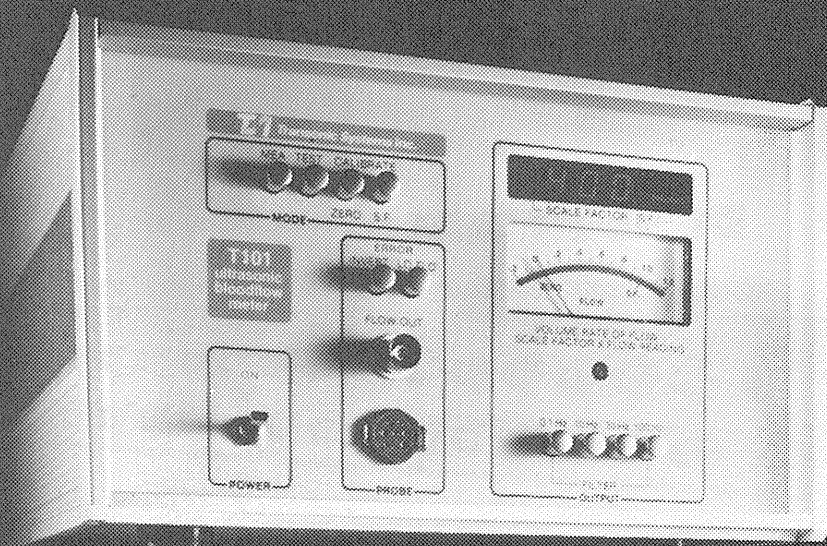
045-545-8111

エヌエフ

株式会社 エヌエフ回路設計ブロック
横浜市港北区綱島東6-3-20 〒223 ☎045(545)8111(営業直通)

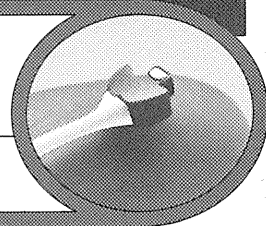


ラットの血管径0.5mmから
血流量測定が可能に!!



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。

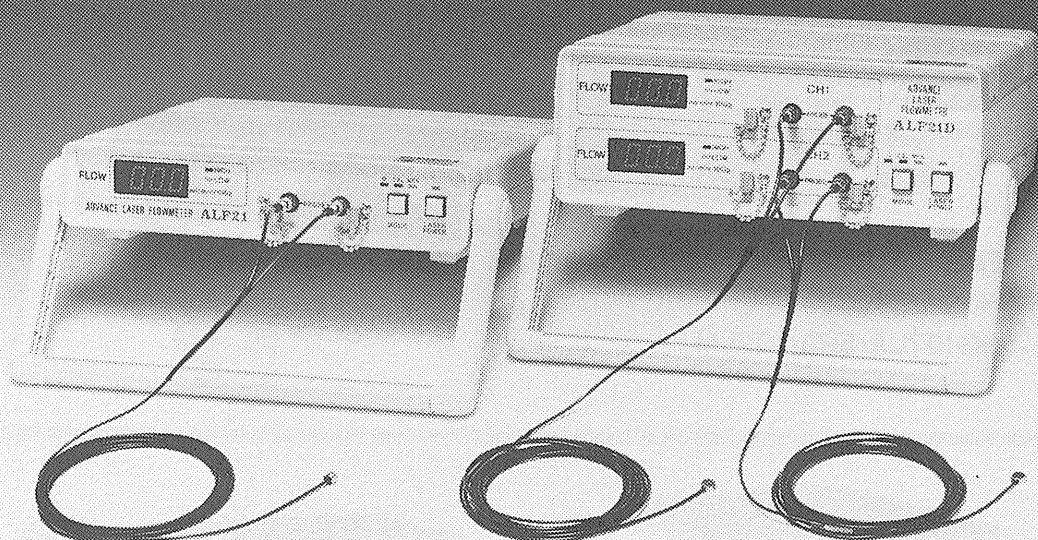
- ラットのMESENTERIC・A, RENAL・A及びFEMORAL・Aなどの小血管測定に最適です。
- 急性・慢性(埋め込み)での測定が可能です。
- 測定状態を知らせるメッセージ機能内蔵

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



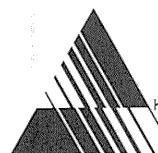
株式会社アドバンス

ME事業部

〒103 東京都中央区日本橋小舟町5-7
TEL03(3664)6271 FAX03(3667)9523

Challenge Vibration

HERZ

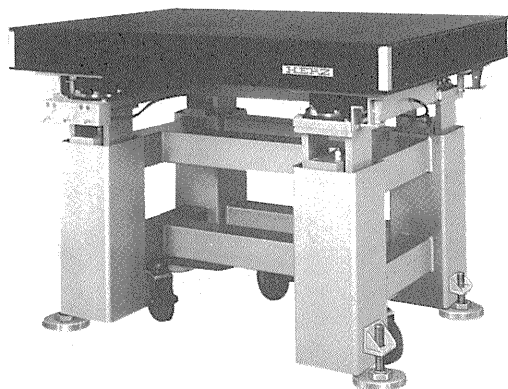


KANAGAWA
HIGH-TECH
GRAND-PRIX

第8回神奈川工業技術開発大賞

受賞

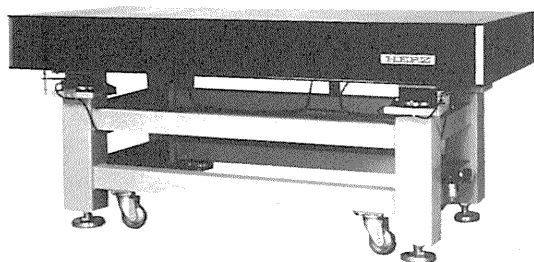
- 超高性能・大形空気ばね式防振台
SHGシリーズ
SHG-107LA・SHG-107LM



- 卓上型空気ばね式防振台
THT-45



- 卓上型空気ばね式防振台
HT-Aシリーズ



- 大形空気ばね式防振台
HOAシリーズ



- デスク型空気ばね式防振台
HDシリーズ

※和文・英文のカタログご請求、お問い合わせは営業部宛ご連絡下さい。

ヘルツ工業株式会社

本社営業部 〒252 神奈川県藤沢市遠藤 1739-1 TEL0466(88)1301 FAX0466(88)3273
藤沢工場 〒252 神奈川県藤沢市遠藤 1980 TEL0466(88)3311代
夢科工場 〒391 長野県茅野市玉川字原山 11400-1103 TEL0266(79)6100 FAX0266(79)6070

J. B. LIPPINCOTT COMPANY

泌尿器科学の諸問題

Problems
in
UROLOGY

Editor:

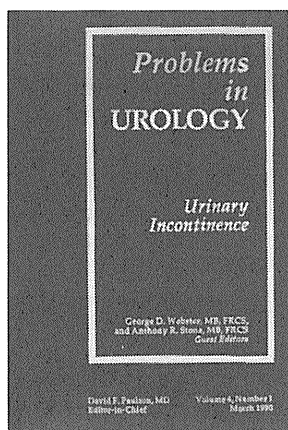
David F. Paulson, M.D.

季刊 ハードカバー

購読料('92年)

法人 ¥ 36,100

個人 ¥ 28,700



泌尿器科医が日常の診断で直面する臨床問題に焦点が向けられ、原著論文、依頼論文を掲載。臨床上的異常な発現、困難な疾病の進行状況、予期せぬ所見、診断のジレンマ、治療上の合併症の処置などを網羅しています。各号は編集者により設定されたテーマを中心に10~20論文を収録しています。索引付、図解入り。

Journal of

Andrology

Official Journal of the American Society of Andrology

Editor-in-Chief: Claude Desjardins, Ph.D.

隔月刊 購読料('92年) 法人 ¥ 55,600

個人 ¥ 44,100

■表示「円」価格は、消費税抜き価格です。 ■詳細は、本社「代理店業務グループ」までお問い合わせ下さい。 ■"Airfreight"にて直送。

〈日本総代理店〉

USACO®

ユサコ株式会社

本社：〒105 東京都港区新橋1丁目13番12号堤ビル

☎(03)3502-6471 FAX (03)3508-0770

営業所：大阪☎(06)344-6624 名古屋☎(052)931-2601 筑波☎(0298)23-1773

顕微鏡用超高感度テレビカメラ

DAS-512

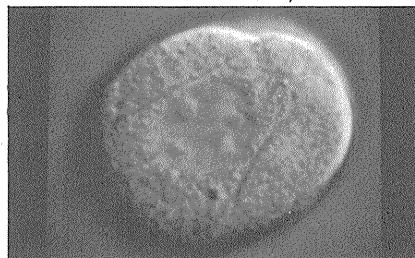
DAS-512はカメラヘッド分離型の顕微鏡用超高感度のテレビカメラです。微弱光のイメージをリアルタイムで撮影できるため、生体構造を動的に研究する手段となり、高倍率、高感度撮影に依り、顕微鏡による研究の新しい処方があります。

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

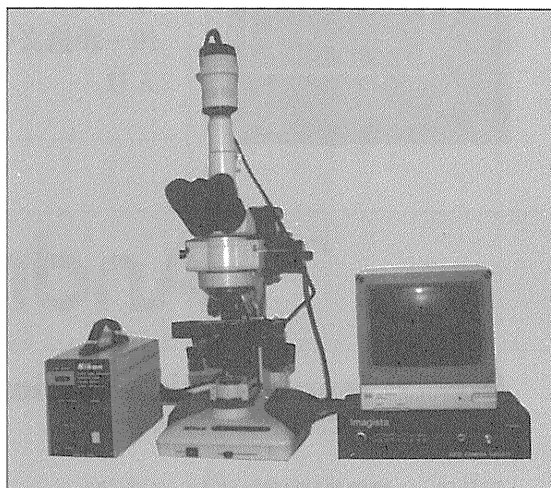
- ・高倍率微分干渉像の撮影
- ・高倍率蛍光像の撮影
- ・微分干渉像と蛍光像の同時撮影
- ・蛍光染色されたDNA、アクチンの撮影

■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^{2+} 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

生理学・薬理学・脳神経科学用研究機器

マウス

ラット

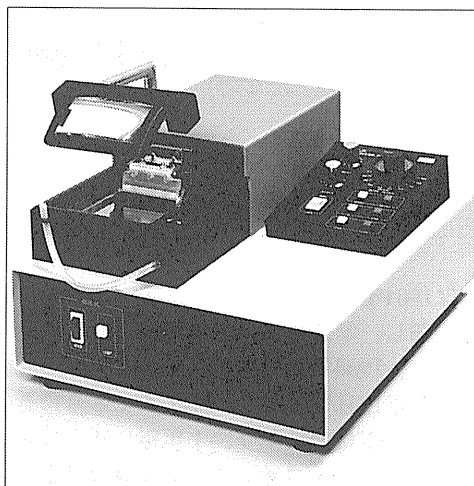
ネコ

.....

新鮮脳 50 μ m 70 $\times$ 70の
固定組織 10 μ m ワイド試料台
で全脳もOK

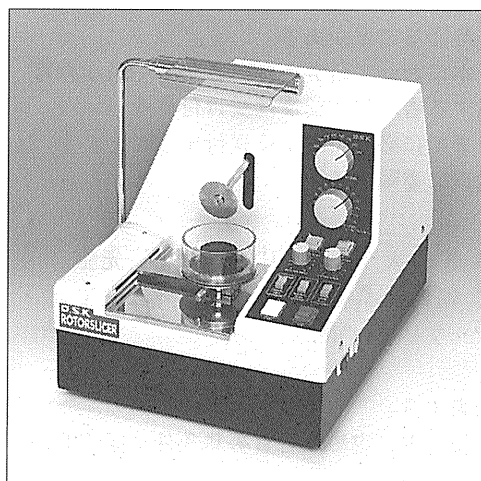
電子顕微鏡用未凍結切片

全自動作製装置 D.S.Kマイクロスライサー DTK-3000W



- 刃の作動方式に滑走式(PAT)を採用し、上下振動もなく、スムーズに均一な連続切片をすばやく作製します。
- 刃の往復数が自由に変えられるため、軟かい組織や、不均一な組織でもとても切りやすくなりました。
- 低温で薄切するための冷却槽を装備しています。

生きのいい脳組織(海馬)の均一な薄切標本70~800 μ mが液中で連続して容易に得られます。



脳組織(生体)専用薄切標本

自動作製装置 D.S.Kロータースライサー DTY-8700

- 丸刃回転方式(PAT.P)の素晴らしい切れ味ですばやく作製します。
- 組織の薄切の厚さ、刃の回転速度、下降速度の三つをセット、あとはスタートボタンを押すのみ。

★詳しい資料・文献・デモンストレーションは下記までご請求ください。

製造発売元

D.S.K 堂阪イーエム

〒601-11 京都市左京区静海市原町1032-3

TEL (075) 741-3069 FAX (075) 741-3026

1992年度ベルツ賞 学術論文募集要項

医学研究の分野において、日独国際間の協力を推進するため

ドイツ国インゲルハイム・アム・ライン

C.H. ベーリンガーゾーン社

は1964年にエルウィン・フォン・ベルツ賞を創設し、最初の5年間、毎年特定の医学の分野に関し、学術論文の募集を行った。所期の成果が得られると共に好評を博したので本賞をその後、1988年まで延長した。

1988年12月に至り、1993年までさらに5年間、継続する事に決定した。テーマは下記に述べる常任委員会により、1年毎に新たに定められる。

エルウィン・フォン・ベルツ賞なる名は、チュービンゲン大学で医学を学び、幾世代の日本医師の偉大なる師であり、また大正天皇の侍医でもあり、日本国民によく知られているエルウィン・フォン・ベルツの功績を讃えると共に、ベーリンガー家の故郷シュワーベンがベルツ博士の出生地であることを記念して名付けられたものである。

1992年度は下記のテーマとする。

スポーツ医学 — 基礎と臨床 —

懸賞金は次の通りである。

1等賞 金 5,000,000円

2等賞 金 3,000,000円

なお、上記賞に該当する論文なきときは、佳作賞を与えることがある。

懸賞応募資格は主たる研究者が日本国籍を有し、日本において研究を行い、日本で医学教育を受けた医学専攻者であること。医薬品工業に所属する者の研究論文は受け付けない。

研究論文はベルツ賞事務局宛書留便にて、9月30日までに必着するよう送付すること。

論文審査は委員会が行うものとし、委員は下記の諸氏に委嘱する。

常 任 委 員 (五十音順)

岡山大学名誉教授 高原 滋 夫 先生 自治医科大学学長 中尾 喜 久 先生

東京慈恵会医科大学理事長 名 取 禮 二 先生 京都大学名誉教授 早 石 修 先生
大阪バイオサイエンス研究所所長

ベーリンガーインゲルハイム社 東アジア総轄代表 ワルター・ハッケンベルクM.D.

専 門 委 員

1992年度の専門委員は同年10月中に決定の上発表する。

研究論文提出により応募者は上述の募集要項および規定中に定めた懸賞募集条件に従うものとする。

この規定書を入手されたい方は次の所に申し込まれたい。

〒666-01 川西市矢間高田103

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 気付

ベルツ賞事務局

TEL:0727-93-8351(代) FAX:0727-93-1457

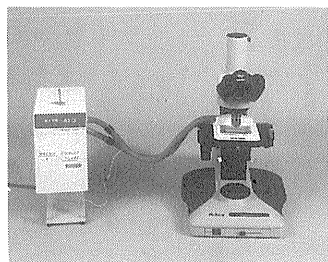
生体細胞や物性の研究に!!

KITAZATO®

新発売

冷却タイプ

マイクロクール・プレート® PAT.P 〈顕微鏡用透明冷却板〉



マイクロクール・プレートは、室温から-25℃(MC-100)の範囲で霜(曇り)を防止した状態で設定した温度に自動制御します。電子冷却方式の液体窒素が不要で、更に60mmシャーレーあるいはスライドガラスがセットできる広い透明冷却面となっています。

※加温・冷却兼用タイプもあります。

	冷却タイプ	加温・冷却兼用タイプ
形 式	MC-10F MC-10R MD-10F MD-10R	
冷却板形状	平型 丸型 平型 丸型	
冷却板厚さ	2mm (穴開加工可能)	
設定温度範囲	室温より3℃(室温22℃) 3℃-45℃(室温22℃)	
制御温度精度	±0.5℃ ±1.0℃	
冷却方式	電子冷却	

※室温から-25℃タイプも特注製作します。

加温タイプ

マイクロウォーム・プレート® PAT.P 〈顕微鏡用透明加温板〉



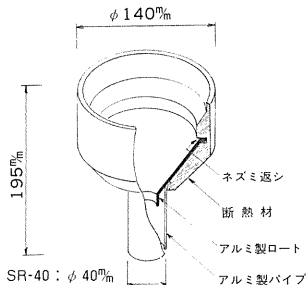
透明なガラス板の面全体が発熱体ですので、むらのない均一な表面温度を保ちます。透明プレート面は、設定した温度に自動制御されますので安定した至適温度で組織や細胞等の生体試料又、精子の活動度や卵子、授精卵等の細胞を直接観察したり、操作のできる画期的な万能型顕微鏡用透明加温板です。

MP-10DM	汎用タイプ
MP-100DM	//
MP-30DMHシリーズ	高温タイプ
DC-MPI0DMシリーズ	精密・ノイズレスタイプ
TC-MPI0DM	丸型・中座セットタイプ
MPW-10DM	マイクロプレートタイプ

新発売

凍結実験を安全に!

セーフティー・ロート® PAT.P 〈液体窒素用安全ロート〉



液体窒素を保存用タンクへ安全に移し替える事ができます。アルミ製ロートを断熱材で被覆し、更に、ネズミ返しの機能付きですので、液体窒素の蒸散逆流の危険がなく、安全性・操作性にきわめて優れております。液体窒素保存用タンクの口径により2種類あります。

SR-40: φ40mm (アルミ製パイプ外径)
SR-16: φ16mm (//)

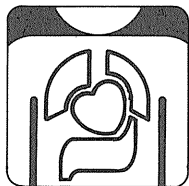
お問い合わせ及びご要望は営業部にお願いします。

製造 株式会社 北里サプライ
本社・営業部 静岡県富士宮市三徳平1429 〒418
TEL.0544(27)8831 FAX.0544(27)6060
東京出張所 TEL.03(3903)7410

TOTAL PLANNING

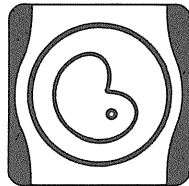
トータル・プランニング

- 医学専門誌・抄録・プログラム・名簿等の広告
取扱い及び企画・制作
- 広告・パンフレット等の企画・制作
- 医学会情報・各種医学関連統計データのご提供
- 学術研究論文の投稿代行

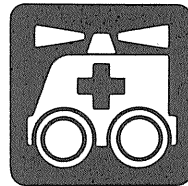


■ 内 科

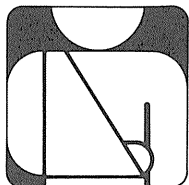
- 皮膚科・泌尿器科
- 眼科・耳鼻咽喉科・歯科
- 看護・助産婦
- 基礎・検査・衛生



■ 産婦人科



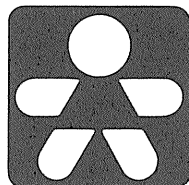
■ 総 合



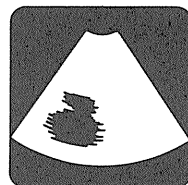
■ 外科・整形外科



■ 脳・精神・神経科

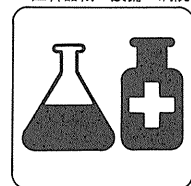


■ 小児科



■ 放射線・画像診断・レーザー

- 化・理・工学
- 医科器械・設備・病院



- 薬 学
- 保健・体育・産業衛生
- 栄養・食品学

Medical Advertising Agency

日本医学広告社

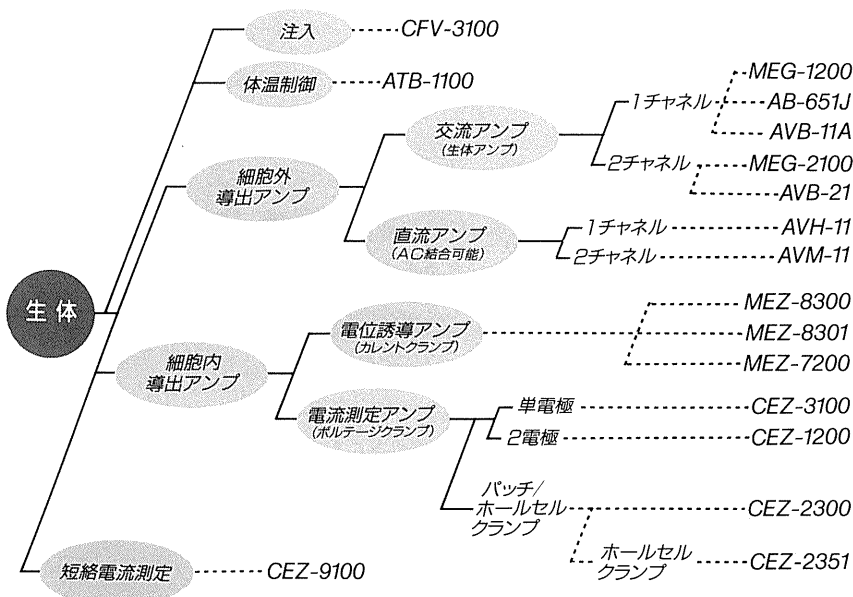
〒101 東京都千代田区神田駿河台2-9
TEL.03-3292-6961(代表) FAX.03-3295-2134

NIHON KOHDEN

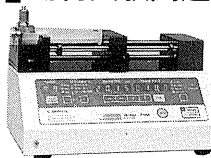
電気生理学分野では刺激・反応誘導という手法だけでなく、人為的に細胞膜を制御して膜電流を詳細に分析する方法が広く行われています。

これらに応えるべく、日本光電ではアンプ・刺激装置など各種実験用機器を豊富に用意、最適の機器をお選びいただけます。

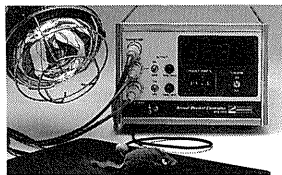
微小電極用増幅器 膜電位固定装置 刺激装置



動物実験関連装置

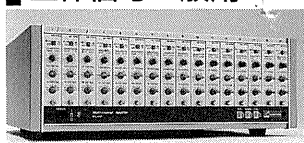


動物用シリンジ式
輸液ポンプ
CFV-3100



体温制御装置
ATB-1100

生体信号一般用



多チャンネル増幅器 MEG-6100



高感度増幅器 MEG-1200

実験研究用機器の

トータル供給をめざして！

日本光電

〒161 東京都新宿区西落合1-31-4
☎03(5996)8028 宣伝課

カタログをご希望の方は宣伝課宛ご請求下さい。

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 54, No. 4 (1992)

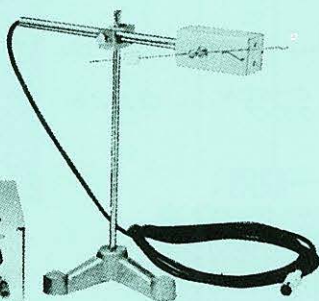
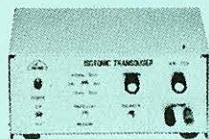
Review

YAMAGUCHI, J. and FUJIMOTO, M.: Physiology of Bone—its status quo and
 view— 121

Original

YONEZAWA, Y., TAKENOSHITA, M. and NINOMIYA, I.: A multichannel telemetry
 system for autonomic neural signals, blood flow velocity, blood
 pressure, and ECG measurements 159

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) (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 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

編集兼
 酒井敏夫
 東京都文京区本郷三丁目一〇
 市部ビル(四階)
 日本生理学会

印刷者
 印刷所

〒九九七
 山形県鶴岡市山主町一四二四
 平岡印刷株式会社正

発行所
 〒一三三
 東京都文京区本郷三丁目一〇
 市部ビル(四階)
 日本生理学会

振替電
 A 話
 替 X (〇三三)
 東 〇三三
 定 京 五三八
 価 一八八
 八四一
 六二一
 千四二
 〇三五
 円番九四