

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

56巻 12号 1994

日本生理学雑誌に投稿される原稿はフロッピーディスクでご提出下さい

<i>INFORMATION</i>	391
<i>CALENDAR</i>	393
<i>RECORDS</i>	393
<i>PROFILE</i>	400
<i>TRENDS</i>	401
生理学実験技術法講座 シリーズ「パッチクランプ実験技術法講座」 大森治紀：チャンネルノイズ解析法……………	405
原 著 丸山 徹・江島準一・加治良一・津田泰夫・金谷庄蔵・藤野武彦： 細胞外イオンによる心筋の興奮伝導の修飾——興奮伝導安全率の重要性——……………	415
学会抄録 第87回近畿生理学談話会……………	425
日本生理学雑誌第56巻総目次，人名索引	

シングルチャネル・データ
解析用ソフトMAC-TAC、
遂に登場!



ドイツ・ヘカ社／パッチクランプ・システム EPC-9 Version Macintosh

あの新世代パッチクランプ・システムEPC-9が、
新しいパートナー、マックⅡとめぐり逢いました…

- ◆ドイツが世界に誇る2大オーソリティ、ヘカ社の技術と、マックス=プランク研究所のオリジナリティ。これらを見事に融合させた数々のパッチクランプ専用デザインで武装しています。
- ◆アンプ、ステミュレータ、オシロスコープを統合し、マックス=プランクのノウハウに基づいたソフトウェアと、アップル社のマッキントッシュⅡで駆動します。多彩なユーティリティと使いやすさを高次元で両立させて、すべてのパッチクランパーを強力にサポートします。

※EPC-7でも使えるソフトウェア(Pulse・PulseFit・MAC-TAC)のサンプルをご提供しています。
詳しくは下記へお問合せ下さい

ヘカ社日本総代理店
EPC-9 西日本総発売元

 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. 0564-54-1231
FAX. 0564-54-3207

EPC-9 東日本総発売元

(Physio-Tech)
株式会社 フィジオテック

〒101 東京都千代田区内神田3-10-3
コイダビル4F
TEL. 03-3258-1641
FAX. 03-3258-1657

日本生理学雑誌に投稿される原稿は フロッピーディスクでご提出下さい

現在、本誌を製作している鶴岡印刷株式会社では印刷作業の電算機化が完成し、作業が簡素化されました。また、本誌に投稿される会員のみなさまはそのほとんどがマイコンで原稿をお作りになることと思います。そこで、文字入力の手間を省き、制作費を節約すること、入力ミス無くすことを目的とし、本誌へ投稿して下さる原稿は原則としてフロッピーディスクで提出していただくこととしたいと思います。原著の場合は、採択の通知を受け取られた後、フロッピーディスクをご提出下さい。フロッピーディスクのフォーマット、使用したマイコンの機種、ワープロソフトは広く使われているもの (MacIntosh, NEC PC 98 シリーズ, IBM PC およびその Compatible, DOS/V 機) なら何でも結構ですが、ディスクのフォーマット、使用したマイコンの機種、ワープロソフトおよびファイル名を明記して下さい。鶴岡印刷および学会事務局でどうしても対応できない場合には著者にご協力を求めることがありますので、予めご承知置き下さい。

目 次

日本生理学雑誌に投稿される原稿はフロッピーディスクでご提出下さい

INFORMATION

- 第2回日英合同生理学ミーティング・岡崎シンポジウムのお知らせ…………… 391
千里ライフサイエンスシンポジウム 「生命誌—生命の歴史をマイクロとマクロから探る」 …… 391
千里ライフサイエンスセミナー 幹細胞シリーズ第4回「ES細胞とマウス突然変異体」…… 392

CALENDAR

- 主な学会開催日程…………… 393

RECORDS

- 会員消息…………… 393
1994年度生理学研究所 生命科学実験技術トレーニング・コースの
アンケート調査結果の報告…………… 395

PROFILE

- 「生理学者群像」(西尾真友)…………… 400
(田内雅規)…………… 400

TRENDS

- 本田良行：第6回 Oxford Conference の印象 …………… 401

生理学実験技術法講座

- シリーズ「パッチクランプ実験技術法講座」
大森治紀：チャンネルノイズ解析法…………… 405

原 著

- 丸山 徹・江島準一・加治良一・津田泰夫・金谷庄蔵・藤野武彦：
細胞外イオンによる心筋の興奮伝導の修飾—興奮伝導安全率の重要性—…………… 415

学会抄録

- 第87回近畿生理学談話会…………… 425

日本生理学雑誌第56巻総目次，人名索引

INFORMATION

第2回日英合同生理学ミーティング・岡崎シンポジウムのお知らせ

日本生理学会雑誌56巻7号で第2回日英生理シンポジウム(第3報)の中に述べてありますように、岡崎シンポジウムは“生理研カンファレンス”として開催しますので、演題の一般募集は致しませんが、その後の準備状況をお知らせ致します。

岡崎シンポジウムは、お知らせしましたように、6セッションから構成されております。日英両学会から1名ずつ選ばれた各セッションオーガナイザーが、各セッションの講演者を選んでいくところです。英国側の招待講演者は各セッション数名が内定しておりますが、その後の英国側 Meeting Secretary からの連絡によりますと、これら総数約30名の招待講演者に加えて、30~40名の若手の英国生理学会会員が岡崎シンポジウムに参加する予定であるということです。これに対応して、同数以上の日本生理学会会員に講演を依頼する予定であります。当初は、各セッションに一会場一日

を当て、十分に情報交換が行える小規模のセッションを計画しておりましたが、講演者数が大幅に増える予想ですので、会場を増やすことを検討中です。現在のところ、講演時間に差があっても、全て口演発表で行い、ポスター発表は計画しておりません。合同生理学会に参加する英国生理学会会員を現在英国で募集中ですので、詳細は今年の11月以降に連絡がある見込みです。

岡崎シンポジウムに発表あるいは参加をご希望の方は、本誌7号に記載の岡崎シンポジウムの各セッション・オーガナイザーにご連絡下さい。詳細については岡崎シンポジウム事務局へ問い合わせ下さい。

日英合同生理学ミーティング・岡崎シンポジウム

Meeting Secretaries

菅野 富夫

山岸 俊一

千里ライフサイエンスシンポジウム

「生命誌—生命の歴史をミクロとマクロから探る—」

日 時：平成7年1月18日(水)午後1時~午後5時30分

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル

5階ライフホール

(地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ)

(大阪府豊中市新千里東町1-4-2)

主 催：財団法人千里ライフサイエンス振興財団

協 賛：株式会社千里ライフサイエンスセンター

コーディネータ：

生命誌研究館 副館長 中村 桂子

大阪大学細胞生体工学センター長 松原 謙一

プログラム：

1. はじめに

(生命誌研究館副館長) 中村 桂子

2. 遺伝子からみた生命の歴史

(京都大学理学部教授) 宮田 隆

3. 生物体制の階層的発展：系統発生と固体発生

(大阪市立大学理学部助教授) 団 まりな

4. 脳の進化と心の発生

(京都府立医科大学教授)

藤田 哲也

5. 人類の歴史：形態と遺伝子

(国際日本文化研究センター研究部教授)

尾本 恵市

6. パネルディスカッション

7. おわりに

(大阪大学細胞生体工学センター長)

松原 謙一

受講料：(講演要旨集含む)

会 員 6,000円

(但し、大学、官公庁、主催・協賛団体会員)

非会員 8,000円

学 生 3,000円

定 員：200名

参加申込方法：①氏名②勤務先、所属、役職名、所在地、〒、電話、FAX番号を明記の上、郵便またはFAXで下記宛お申し込み下さい。受講料は申込後に大和銀行千里中央支店普通預

金 No. 4601085・財団法人千里ライフサイエ
ンス振興財団口座宛お振込下さい。なお振込
の際、振込者名の前にS4とご記入下さい。
ご送金確認次第、領収書兼参加証を送付致し
ます。

申込先：(財)千里ライフサイエンス振興財団
シンポジウム係

〒565 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル
8階

TEL (06) 873-2001

FAX (06) 873-2002

担当：近藤・森田

千里ライフサイエンスセミナー 幹細胞シリーズ第4回「ES細胞とマウス突然変異体」

日時：平成7年1月19日(木)午前10時～午後4時30分

場所：千里ライフサイエンスセンタービル
5階ライフホール
(地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ)
(大阪府豊中市新千里東町1-4-2)

主催：財団法人千里ライフサイエンス振興財団

協賛：株式会社千里ライフサイエンスセンター

コーディネーター：

(大阪大学細胞生体工学センター教授) 近藤 寿人
プログラム

- はじめに：これからのジーンターゲットング
(大阪大学細胞生体工学センター教授)
近藤 寿人
- ジーンターゲットング法によるマウス Hox 遺伝
子群の機能解析
(京都大学理学部助教授) 千坂 修
- 遺伝子ターゲットング法を用いたマウス δ EF1
の機能解析
(大阪大学細胞生体工学センター助教授)
東 雄二郎
- 遺伝子ターゲットング法により樹立された色素性
乾皮症マウス
(大阪大学細胞生体工学センター教授)
田中亀代次
- ノックアウトマウスを用いた細胞死抑制遺伝子
bcl-2 の解析
(大阪大学医学部バイオメディカル教育

研究センター教授) 辻本 英

6. ジーンターゲットングによる免疫機構の解析
(大阪府立母子保健総合医療センター
研究所部長) 吉田 進昭

受講料：(講演要旨集含む)

会員	6,000円
(但し、大学、官公庁、主催・協賛団体会員)	
非会員	8,000円
学生	3,000円

定員：200名

参加申込方法：①氏名②勤務先、所属、役職名、所在
地、〒、電話、FAX番号を明記の上、郵便
またはFAXで下記宛お申し込み下さい。受
講料は申込後に大和銀行本店公務部普通預金
No. 3093240・財団法人千里ライフサイエ
ンス振興財団口座宛お振込下さい。なお振込の
際、振込者名の前にA4とご記入下さい。ご
送金確認次第、領収書兼参加証を送付致しま
す。

申込先：(財)千里ライフサイエンス振興財団
セミナー係

〒565 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル
8階

TEL (06) 873-2001

FAX (06) 873-2002

当：近藤・森田

CALENDAR

主な学会開催日程

開催日 (演題締切)	名 称	会 場	連 絡 先
95. 1.18	千里ライフサイエンスシンポジウム 「生命誌-生命の歴史をミクロとマクロから探る」	豊中：千里ライフサイエ ンスセンタービル	千里ライフサイエンス振興財団シンポジウム係 ☎06-873-2001 FAX：06-873-2002
95. 1.19	千里ライフサイエンスセミナー 「幹細胞シリーズ ES 細胞とマウス突然変異体」	豊中：千里ライフサイエ ンスセンタービル	千里ライフサイエンス振興財団セミナー係 ☎06-873-2001 FAX：06-873-2002
95. 1.21-22 (94.10.31)	第5回日本病態生理学会総会	愛知県：愛知医科大学	愛知医大 第二生理 ☎0561-62-3311(2212)
95. 2. 4 (94.10.15)	第24回日本心脈管作動物質学 会	京都：国立京都国際会館	京都府立医大 第二内科 ☎075-251-5511 澤田昌平
95. 3.27-28	第2回日英合同生理学会 岡崎シンポジウム	岡崎：生理学研究所	北大 菅野 ☎011-716-2111 生理研 山岸 ☎0564-55-7831
95. 3.30-31	第72回日本生理学会大会	名古屋：名大 東山キャン パス	名大 富田・曾我部・渡邊・熊澤 ☎052-782-8246
95. 4. 1- 2	第2回日英合同生理学会 名古屋シンポジウム	名古屋：名大	名大 富田・曾我部 ☎052-741-2111 名大渡邊・熊澤 ☎052-781-5111
95. 4. 7- 9	第24回日本医学会総会	名古屋	第24回日本医学総会事務局 ☎052-732-6622 名大 共済会館内

*INFORMATION とこの欄への記載をご希望の方は開催日の3ヶ月前までに事務局宛お送り下さい。

RECORDS

会 員 消 息

<新 入 会 員>

氏 名	勤 務 先(電話・FAX)	〒	自 宅 住 所	専 門 分 野
井 上 義 崇	産業医科大学 第一生理 093-603-1611・093-692-1711	815	福岡県福岡市南区大橋3-14-3-607	
石 黒 繁 夫	日本たばこ産業(株)医薬総合研究所 0726-81-9710・0276-81-9715	555	大阪府大阪市西淀川区姫島2-14-9-305	
内 田 さ え	勸東京都老人総合研究所 03-3964-3241・03-3964-1415	173	東京都板橋区大山東町24-7-401	自律神経
江 藤 胤 尚	宮崎医科大学 第一内科 0985-85-0872・0985-85-6596	889-21	宮崎県宮崎市学園木花台南2-6-13	心臓・循環
岡 佳 恵	九州大学 医学部 第一生理 092-641-1151(3335)	812	福岡県福岡市東区箱崎1-36-38-1003	
上 下 智 之	大阪大学 医学部 バイオメディカルセンター 06-879-3661	562	大阪府箕面市粟生間谷西7-3-15-208	

氏名	勤務先(電話・FAX)	〒	自宅住所	専門分野
神谷温之	金沢大学 医学部 第二生理 0762-62-8151(2245)・0762-62-1657	920	石川県金沢市涌波2-11-30 涌波宿舍3-12号	シナプス他
北村和雄	宮崎医科大学 第一内科 0985-85-0872・0985-85-6596	880	宮崎県宮崎市下北方町塚原5783-11	心臓・循環
近藤保彦	日本医科大学 第一生理 03-3822-2131・03-5685-3055	359	埼玉県所沢市北有楽町3-14 所沢ガーデンホームズ512	生殖
斉田光彦	宮崎医科大学 第一生理 0985-85-0870・0985-85-5805	880	宮崎県宮崎市本郷北方2520-88	腎・体液
清水順市	広島大学 医学部 保健学科 082-241-1221・082-241-0508	732	広島県広島市東区牛田早稲田3-2-2-501	自律神経
下川歩	宮崎医科大学 第一生理 0985-85-1510・0985-85-5805	889-21	宮崎県宮崎市学園木花台南3-8-11	自律神経
相馬雅之	弘前大学医療技術短期大学部 作業療法科 0172-33-5111・0172-32-2890	036	青森県弘前市青山3-4-4	筋
田島靖弘	九州大学 医学部 第二生理 092-641-1151・092-632-2373	813	福岡県福岡市東区香椎2-16-25 メゾンドめくみⅡ302	心臓・循環
竹内昭博	北里大学 医学部 医用情報学 0427-78-9164・0427-78-8441	228	神奈川県相模原市文京1-2-4 メゾネットS201	心臓・循環
都村豊弘	香川医科大学 第一生理 0878-98-5111・0878-98-7107	761-04	香川県高松市亀田南町429 第2ピアパーク201号	感覚
鳥居信夫	大阪大学 医学部 バイオメディカルセンター 06-879-3663	562	大阪府箕面市西宿2-19-8 サンライフ福本107	
波種年彦	宮崎医科大学 第二生理 0985-85-1785・0985-85-7932	889-16	宮崎県宮崎郡清武町船引292-1 共栄レジデンス2-A	
広岡一行	香川医科大学 第二生理 0878-98-5111・0878-98-7107	761-01	香川県高松市高松町3001-4 ドミトリ-小河A-102	細胞分子
古川一人	広島大学 医学部 保健学科 082-241-1221・082-241-0508	731-51	広島県広島市佐伯区五日市中央5-3-17-405	
宮城智恵美	琉球大学 医学部 第一生理 098-895-3331(2262)・098-895-4228	901-22	沖縄県宜野湾市大山5-13-5	血液
山内武巳	中京大学 運動生理学研究室 0565-46-1272・0565-46-1297	470-03	愛知県豊田市貝津町片坂135 博文館A-105	内分泌
山田圭	久留米大学 医学部 第二生理 0942-31-7543	830	福岡県久留米市中央町11-12	シナプス
山根一祐	国立環境研究所 0298-51-6111・0298-56-4678	305	茨城県つくば市高野台3-12-18	環境
米森誠	富山医科薬科大学 歯科口腔外科 0764-34-2281・0764-34-5041	939	富山県富山市布瀬町355-2 アネックス布瀬301	

〈転勤・異動〉

氏名	勤務先名	勤務先TEL・FAX
石黒元久	吉富製薬(株)創薬第二研究所	0979-25-2724
一條智康	愛媛大学医学部整形外科	
岩下靖史	愛媛大学医学部整形外科	
海老原覚	雄勝中央病院第二内科	
遠藤實	埼玉医科大学薬理	0492-76-1157・0492-76-1585
奥田昌之	愛媛労災病院	0897-33-6191
加藤誠	大阪大学医学部認知脳科学	06-879-2606・06-879-2609
香川広司	帝京大学形成外科	03-3964-1211
金子武生	石原内科循環器科病院	092-271-5858
亀井千晃	岡山大学薬学部薬物学	086-251-7939
後藤孝也	国立精神神経センター神経研究所	
田中館明博	北里大学医療衛生学部医療工学科	0427-78-9638
鷹野誠	京都大学医学部第二生理	075-753-4357
坪井實	鎌倉女子大学生理	
中谷徹	機械技術研究所基礎技術部	0298-58-7113・0298-58-7091
仲程一博	宜野湾記念病院耳鼻科	098-893-2101
二見高弘	理化学研究所国際フロンティア研究システム	048-462-1111(6437)
三浦洋治	吉富製薬(株)医薬企画本部	06-201-1904

1994年度 生理学研究所

生命科学実験技術トレーニング・コースのアンケート調査結果の報告

これまで4年間にわたり、生理学研究所において実験技術に関する講習会が日本生理学会教育委員会の後援のもとに、毎年、夏期休暇を利用して開催されてきた。本年度は、生理学研究所・岡田泰伸教授の発案により、生命科学実験技術トレーニング・コースとして、日本生理学会教育委員会協催、日本神経科学学会研究者育成専門委員会協賛でおこなわれた。本年度の企画は従来のもよりも実習期間が長く、内容も豊富になった。また、対象となった受講者も、大学、研究所のスタッフ、大学院生、学部学生と層が広い。実習とあわせて講演会も開催された。このようなトレーニング・コースが開催できたのは、濱清生理学研究所所長のご支援と、岡田泰伸、山岸俊一両教授ならびに、実際に講演あるいは実習の指導にあられた先生方のご尽力の賜であり、感謝の意を表する。

トレーニング・コースに参加された方を対象にアンケート調査をおこなったので、その結果を報告する。

日本生理学会教育委員会

委員長 栗原 敏

生理研生命科学実験技術 トレーニング・コース アンケート集計結果

日本生理学会教育委員会

委員長 栗原 敏

岡崎国立共同研究機構生理学研究所

岡田 泰伸

全 体

1. 実習名別人数

	1) Ca イメージング	2) 脳スライス実験	3) パッチクランプ	4) 生物試料微細構造観察	5) 神経ネットワーク	6) ヒト高次脳機能の解析	合計
回収数	15	4	16	5	4	3	47
参加数	15	4	20	5	5	4	53

2. トレーニング・コースを知ったのは

生理学会雑誌より	12
指導教授, 研究室の先生から聞いて	6
神経科学ニュースを見て	8
研究室のポスターなど掲示を見て	6
「蛋白質核酸酵素」を見て	6
生理研にて	2
不明	7

3. 実習について

1) 大変有意義	40
2) ある程度有意義	7
3) あまり役立たなかった	

4. 実習講義について

1) 説明は十分	33
2) もっと理論的な説明が欲しかった	4
3) 実習に即した具体的な説明が欲しかった	6
4) 実習講義は必要ない	2
不明	2

5. 実習の内容について

1) 満足できる内容	44
2) もっと高度な内容を期待していた	1
3) 期待していたほどではなかった	2

6. 実習の人数について

1) 適当であった	37
2) 多すぎた	10

7. 実習時間について

1) 適当であった	26
2) 短すぎた	19
3) 長すぎた	1
不明	1

8. トレーニング・コース実施時期について

1) この時期でよい	35
2) 8月上旬がよい	8
3) 8月下旬がよい	1
4) その他	2
不明	1

9. このトレーニング・コースを受けた後, 自分の研究室で習得した実験技術を実行できるか否か

1) すぐに実行可能である	11
2) 近い将来実行可能である	30
3) 実行は難しい	5
不明	1

トレーニング・コース 講演アンケート

1. 3講演の内どれを聴かれましたか

1) 「生物用光学顕微鏡の基本構造」	23
2) 「共焦点レーザー顕微鏡によるイメージングの原理と実際」	23
3) 「電子顕微鏡の基礎」	25

2. 聴かれた講演のわかりやすさについて

1) 大変わかりやすかった	10
2) ある程度理解できた	15
3) あまり理解できなかった	1

3. 聴かれた講演の有益度について

1) 大変役に立つ内容	9
2) ある程度有益であった	17
3) あまり役に立たなかった	

4. 聴かれた講演の内容について

1) 理論的にも実際的にも十分な内容	15
2) もっと理論的な説明が欲しかった	2
3) もっと実際的な説明が欲しかった	8

今後聴いてみたい講演テーマ

- 細胞内シグナリング
- 細胞死
- 培養法
- 電気生理測定法 (アンプ, 電極など)
- 分子生物学の基礎コース
- 急性単離法
- 神経細胞死メカニズム
- 神経回路網に関するもの
- 電気生理の基礎 (Hodgkin & Huxley の理論 data の読み方と解析)
- MRI (実験動物用)

実習別アンケート集計

Ca イメージング (回収数 15)

1. トレーニング・コースを知ったのは
 - 実験医学, ポスターの掲示を見て…………… 4
 - 神経科学ニュース…………… 4
 - 蛋白質核酸酵素…………… 3
 - 生理学雑誌…………… 2
 - 不明…………… 2
2. 実習について
 - 1) 大変有意義……………12
 - 2) ある程度有意義…………… 3
 - 3) あまり役立つなかった
3. 実習講義について
 - 1) 説明は十分……………12
 - 2) もっと理論的な説明が欲しかった
 - 3) 実習に即した具体的な説明が欲しかった………… 3
 - 4) 実習講義は必要ない
4. 実習の内容について
 - 1) 満足できる内容……………14
 - 2) もっと高度な内容を期待していた
 - 3) 期待していたほどではなかった…………… 1
5. 実習の人数について
 - 1) 適当であった…………… 8
 - 2) 多すぎた…………… 7
6. 実習時間について
 - 1) 適当であった…………… 6
 - 2) 短すぎた…………… 8
 - 3) 長すぎた
 - 不明…………… 1

7. トレーニング・コース実施時期について

- 1) この時期でよい……………10
 - 2) 8月上旬がよい…………… 3 (花火の時期)
 - 3) 8月下旬がよい
 - 4) その他…………… 2 (夏休み中ならいつでも)
8. このトレーニング・コースを受けた後, 自分の研究室で習得した実験技術を実行できるか否か
- 1) すぐに実行可能である…………… 5
 - 2) 近い将来実行可能である…………… 9
 - 3) 実行は難しい
 - 不明…………… 1

脳スライス実験 (回収数 4)

1. トレーニング・コースを知ったのは
 - 生理学雑誌…………… 1
 - 蛋白質核酸酵素…………… 1
 - 神経科学ニュース…………… 1
 - 人から聞いた…………… 1
2. 実習について
 - 1) 大変有意義…………… 4
 - 2) ある程度有意義
 - 3) あまり役立つなかった
3. 実習講義について
 - 1) 説明は十分
 - 2) もっと理論的な説明が欲しかった…………… 2
 - 3) 実習に即した具体的な説明が欲しかった
 - 4) 実習講義は必要ない…………… 2
4. 実習の内容について
 - 1) 満足できる内容…………… 4
 - 2) もっと高度な内容を期待していた
 - 3) 期待していたほどではなかった
5. 実習の人数について
 - 1) 適当であった…………… 4
 - 2) 多すぎた
6. 実習時間について
 - 1) 適当であった…………… 3
 - 2) 短すぎた…………… 1
 - 3) 長すぎた
7. トレーニング・コース実施時期について
 - 1) この時期でよい…………… 4
 - 2) 8月上旬がよい
 - 3) 8月下旬がよい
 - 4) その他

8. このトレーニング・コースを受けた後、自分の研究室で習得した実験技術を実行できるか否か
- 1) すぐに実行可能である 2
 - 2) 近い将来実行可能である 2
 - 3) 実行は難しい

パッチクランプ(回収数 16)

1. トレーニング・コースを知ったのは
 - 生理学雑誌 8
 - 生理研にて 2
 - 研究室にきたポスター 1
 - 神経科学ニュース 1
 - 不 明 4
2. 実習について
 - 1) 大変有意義 14
 - 2) ある程度有意義 2
 - 3) あまり役立たなかった
3. 実習講義について
 - 1) 説明は十分 11
 - 2) もっと理論的な説明が欲しかった 1
 - 3) 実習に即した具体的な説明が欲しかった 2
 - 4) 実習講義は必要ない
 - 難解だった 1
 - 不 明 1
4. 実習の内容について
 - 1) 満足できる内容 15
 - 2) もっと高度な内容を期待していた 1
 - 3) 期待していたほどではなかった
5. 実習の人数について
 - 1) 適当であった 13
 - 2) 多すぎた 3
6. 実習時間について
 - 1) 適当であった 9
 - 2) 短すぎた 7
 - 3) 長すぎた
7. トレーニング・コース実施時期について
 - 1) この時期でよい 12
 - 2) 8月上旬がよい 2
 - 3) 8月下旬がよい 1
 - 4) その他 1 (気候の良い時期)
8. このトレーニング・コースを受けた後、自分の研究室で習得した実験技術を実行できるか否か
 - 1) すぐに実行可能である 2
 - 2) 近い将来実行可能である 14

- 3) 実行は難しい

生物試料微細構造観察法(回収数 5)

1. トレーニング・コースを知ったのは
 - 大学・研究室の先生から 1
 - 蛋白質核酸酵素 2
 - 神経科学ニュース 1
 - 不 明 1
2. 実習について
 - 1) 大変有意義 5
 - 2) ある程度有意義
 - 3) あまり役立たなかった
3. 実習講義について
 - 1) 説明は十分 4
 - 2) もっと理論的な説明が欲しかった
 - 3) 実習に即した具体的な説明が欲しかった 1
 - 4) 実習講義は必要ない
4. 実習の内容について
 - 1) 満足できる内容 5
 - 2) もっと高度な内容を期待していた
 - 3) 期待していたほどではなかった
5. 実習の人数について
 - 1) 適当であった 5
 - 2) 多すぎた
6. 実習時間について
 - 1) 適当であった 4
 - 2) 短すぎた 1
 - 3) 長すぎた
7. トレーニング・コース実施時期について
 - 1) この時期でよい 5
 - 2) 8月上旬がよい
 - 3) 8月下旬がよい
 - 4) その他
8. このトレーニング・コースを受けた後、自分の研究室で習得した実験技術を実行できるか否か
 - 1) すぐに実行可能である 2
 - 2) 近い将来実行可能である 3
 - 3) 実行は難しい

神経ネットワークの標識・同定(回収数 4)

1. トレーニング・コースを知ったのは
 - 研究室の教授から 2
 - 生理学雑誌 1
 - 送られてきたパンフレット 1

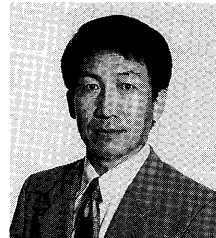
PROFILE

「生理学者群像」

西尾 眞 友 君

金沢医科大学教授
(薬理学講座)

平成6年4月1日就任



①現在の研究内容

興奮性膜，特に心筋細胞膜のイオンチャネルによる細胞・組織機能制御機構を，主にパッチクランプ法を用いて解明することを研究の中心としてきている。これまで，ヒスタミンや抗不整脈薬，生体内ペプチドによる心筋細胞機能の調整について明らかにしてきた。最近では，心臓以外の標本として，腎メサンギウム細胞の電気生理にも取り組んでおり，研究の対象を拡げつつある。また，海洋毒による心筋イオンチャネル修飾の研究を行ってきたなかで，海洋毒によってチャネルが新生することを見出し，その性質を詳細に検討している。

②将来の研究活動の抱負

細胞・組織機能制御機構におけるイオンチャネルの役割を，電気生理学的手法を主に用いて明らかにしてゆきたい。この研究をさらに発展させて，正常細胞のみならず病態における情報伝達機構の異常を促え，疾患や病態を引き起こすメカニズムにおけるイオンチャ

ネルの役割を追及したい。その結果，新しい治療法の開発に結びつく重要な情報を提供しようと考えている。また，新しい作用を持つ海洋毒の研究が，未知の生体機能の解明に有用な手段となると考え，新しい研究方法を取り入れながら研究を続けてゆきたいと思っている。

③生理学教育に対する意見

薬理学を学ぶにあたっては，生理学や生化学，解剖学など生体の構造と機能を明らかにする教科において学んできた事柄を基にして，その上に薬理的な考え方や知識を構築することが必要と考える。

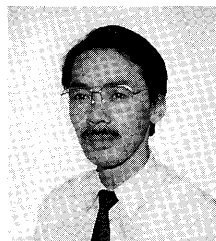
今日，多くの薬物の作用機序が分子レベルで明らかにされつつある。そこで，作用機序から薬物の薬理作用を考え，病態生理を十分に理解した上で疾病治療に用いる薬物の適用を考える力，さらには副作用発現の予測を立て得る力を学生に身につけてほしいと考えている。

「生理学者群像」

田 内 雅 規 君

岡山県立大学保健福祉学部教授
(保険福祉学科)

平成6年4月1日就任



①現在の研究内容

過去には，脊椎動物の網膜における，視細胞の光応答特性，色受容及び内網膜での方向選択性機構等についての研究をしてきた。ここ数年は神経節細胞の再生，変性に関する研究を，特に形態学的手段を用いて検討

している。網膜の神経節細胞は視神経を切断すると，その多くが変性死滅するものの数%は生存し続ける。神経節細胞は異なる光応答様式と形態的特徴を持つ多数の亜型から構成されているので，生存し続ける亜型の同定，生存の割合，及び視神経切断後の形態学的変化

を、細胞内色素注入及び電子顕微鏡によるシナプスの動態などから検討している。視神経切断後も長期生存する細胞には、通常では認められないような樹状突起形態を有する細胞が出現するが、正常と同様に遠位の細胞からシナプス入力を受けていること等を確認している。

その他に視覚障害者（盲人、低視力者）の環境認知機構を、残存感覚（聴覚、触覚、残存視力）の個々の特性の解明とそれらの統合という観点から検討している。

研究体勢としては大阪大学医学部生理学教室から澤井元助教授を迎え、感覚系障害の研究を行うための研究室整備に勤しんでいるこの頃である。

②将来の研究活動の抱負

視神経の損傷によって網膜神経節細胞が変性する過程を知ることは、網膜のみならず中枢神経系一般の変性の阻止及び軸索再生の促進機構解明のために重要ではないかと考えている。当面は、軸索損傷後も長期生存する神経細胞の形態学的特徴及び光応答特性等を定量的に検討する予定である。

また、神経節細胞の変性過程においては、神経突起の再生も同時に起きていることを示唆する形態学的データが得られているので、変性を阻止するための要因を様々な側面から追及することを課題としている。

一方、私は視覚障害者の単独移動時の安全性に関する研究等にも携わっているが、このような問題は従来社会的問題としてのみ捉えられる傾向にあり、主体である障害者の感覚特性、環境認知に関わる基礎的データ

が非常に少ないのが現状である。感覚系機能障害のコミュニケーション障害を改善するためには、残存感覚の特性を明らかにして行く作業過程が是非必要になる。例えば視覚や聴覚障害者の残存感覚は、健常者とは異なるモダリティで動作することが想像され、絶えず刷新されている生理学の基礎的知見を取り込んで、従来の一般的検査法では顕にできない障害、高齢者の残存感覚の動的特性を明かにして行きたいと考えている。

③生理学教育に対する意見等

この度新設された岡山県立大学に設けられた保健福祉学科は、わが国で初の学科であり、医療と保健、福祉の統合を掲げて創られたものである。21世紀には未曾有の高齢化社会を迎えるが、障害や高齢に対応して行くためには、医療という観点のみからでは不十分で、関与する様々な分野の人間が感覚、運動、心理についての知識を基礎に対応して行かなければならないと考える。そこには、統合的な知識を持った者、特定の専門分野に深い知識を持った者たちが cooperative に実務、研究を進めて行く必要がある。そのためには生理学的研究法、考え方による生体の理解が重要で、保健福祉学科では従来この分野に欠けている傾向があったそれらの点を積極的に取り入れて行きたいと考えている。このような観点からすれば、医学部で行われる生理学教育の中でも、基礎的専門的知識と同時に、あらゆる要素を包含した総体としての人を見る視点がバランス良く取り込まれることを望みたい。

TRENDS

第6回 Oxford Conference の印象

千葉大学 本田 良行

呼吸調節とそのモデリングに関する第6回 Oxford Conference はロンドン大学の Semple 教授ら5名の Organizerにより1994年9月17～20日同大学の Royal Holloway College (図1)で開催された。著者の印象に残った2, 3のトピックスを報告する。

1. 呼吸のリズム形成機構、化学感受性

Feldman (UCLA) らの提唱する Pacemaker と neuron

network を組み合わせた hybrid model による呼吸リズム形成機構が大きな話題であった。Feldman はネコで同定した RTN (Retro-trapezoid nuclei) の重要性を力説した。acetazolamide の 1 ml 注入でこの部の中枢化学感受性を検出し、片側破壊のみで無呼吸を認めた Nattie (Dartmouth) は、今回 glutamate の効果について報告した。3秒以内の投与で数分間、60秒以上投与すると4～50分にも及ぶ長時間の横隔神経の活動増強が

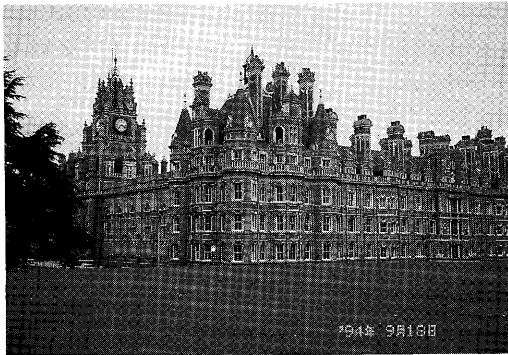


図1. カンファレンス会場
ロンドン大学 Royal Holloway College

認められた。これより metabotropic glutamate receptor という名前が提唱された。Smith (NIH) は hybrid model の computer simulation を行い全ての呼吸パターンの再現が可能であると述べた。歴史的に回顧すると、RTN はかつて Schläpke, Loeschcke らが名づけた Intermediate area の吻側端に位置している。Schläpke はこの部の冷却又は破壊により呼吸が停止する事から Chemosensitive area からの求心路が集まる所であると解釈したが、Feldman は pacemaker 細胞の存在する所と見方を変えたとも言い得るのではあるまいか。RTN は現在の所ネコ以外には解剖学的に正確に同定されておらずヒトでこの様な pacemaker 的な細胞が果たして存在するかは未確定である。Heywood と Guz ら (Charing Cross) は RVLM (rostral ventrolateral medulla) の片側障害の有る17名の患者で CO_2 感受性の低下は認めたが急性実験の様に呼吸停止は1名も認めなかったと報告した。以上のような論争は、十数年前に孤束核 (NTS) の重要性が唱えられた時、急性破壊は呼吸停止を来すが慢性損傷では停止させないと言う論議の再現の様に思われた。呼吸のリズム形成には更に解明を要する何か未知なメカニズムが存在するのではなからうか。

Teppema (Leiden) は、ラットで C-fos 法による immunoreactivity の検出で N, Paragigantcellularis や RTN でのラベリングを報告した。この方法では1992年既に Sato ら (UCSF) による研究があり、Severinghaus ら (UCSF) による VLM 表層で Hypoxia による pH 低下の局在、更に Cherniack ら (Cleveland) による VLM への NaCN の microinjection による換気亢進部の検出など種々の中枢化学感受性の局在を示唆する業績があり、上述の Feldman, Nattie らの研究とまだ見

解の相違が大きいように思われた。

Chin ら (Kyoto) は任天堂テレビゲームによる換気亢進効果が自発過換気による Pco_2 低下で呼吸抑制に転ずることを報告した。このような換気亢進後の換気増加の持続は Ventilatory afterdischarge (VAD) と呼ばれ、Ahmed ら (Cleveland) は横隔神経での持続時間は舌下神経より長く約2倍であると述べた。

Kazemi (Boston) は、rat 新生児の脳幹脊髄標本を用い、Ach が中枢化学感受性において essential neurotransmitter として重要であると主張した。また先天性肺胞低換気症、Leigh 症候群、Hirschsprung 氏病など CO_2 感受性の低下する疾患で chromosome 10 の異常を報告した。一方、Fitzgerald (Johns Hopkins) は頸動脈体 (C. B.) においても Ach が essential transmitter であると主張した。C. B. に関しては様々な chemotransduction 機構が唱えられ、応接に暇がない現状であるが、この報告の際 Prabhakar (Cleveland) との討論において Substance P の作用は nicotinic receptor を介することが明かにされ、C. B. の chemoreception に関しやや統一的な知識が集積されて来たのではないかとの印象を得た。

Aoki (Sapporo) は Raphe magnus における GABA_A receptor の存在につき手強い手法により説得力ある報告をした。

2. 運動時の換気亢進における K^+ の役割

前回の日本における第5回 Oxford Conference で大きな話題となった K^+ の役割について、さらに論争が繰り広げられた。Kasaburi (UCLA) は無酸素閾値 (AT) を越える sinusoidal work で V_T と \dot{V}_{CO_2} , lactate, K^+ らとの相関を求めた。 V_T と $\dot{V}_{\text{CO}_2} + \text{lactate}$ との相関は0.89、一方、 V_T と K^+ との相関は0.69にしか過ぎなかったと報告した。これに対し、Paterson (Oxford) は K^+ 刺激による C. B. の反応は linear ではない、また運動時には C. B. の gain は増強すると反論した。Folgering (Nijmegen) は COPD 患者の AT レベル以下の負荷で negative work (自転車エルゴメーターを逆回転する運動) では K^+ と換気の関係が通常の positive work より低くなると報告し K^+ 説に疑問を投じた。非常に面白い発見であるが、 K^+ の役割が増すと考えられる AT レベル以上で正常人についての検討が待たれる次第である。

3. 低酸素による呼吸抑制 (hypoxic ventilatory depression, HVD)

HVD は近年の大きなトピックスであり、前回の本カンファレンスでも多数の発表があった。Berkenbosch (Leiden) は、その後の研究を総括して次の5つの可能性を挙げた。1) 末梢化学受容器の低酸素刺激に対する適応 2) VAD(上述) 3) 脳血流の増加に基づく中枢化学受容器の活動抑制 4) 抑制性の neurotransmitter 或いは neuromodulator の生成若しくは放出の増加 5) 延髄呼吸ニューロンの代謝障害による直接の活動抑制。彼らは脳幹部のみを分離灌流する特別な手法を駆使し、この部だけの血液を hypoxemia から hyperoxemia にすることにより HVD を解消することに成功した。またこの部に GABA や dopamine の拮抗剤を入れても HVD に大きな変化の無い事から、従来有力とされて来たこれら呼吸抑制物質の関与を否定した。結局、現段階においては、3) の可能性が最も考えられるとした。

これに対し、Severinghaus (UCSF) は hypoxia によって VLM で局在性に酸性化する細胞による抑制作用の可能性を提唱した。酸の生成がこれらの細胞で起こるとすれば、緩衝価の高い細胞内 pH の低下は細胞外より少なく細胞内外の pH 差は拡大する。膜電位がこの pH 差を反映するとすれば、過分極となり細胞活動の抑制となり得ると主張した。大変に魅力的な説であるが、現在のところ細胞表層の pH だけが測定されている段階であり、今後細胞内 pH の測定が出来るか否かが課題であろう。

HVD に関連して、著者らは通常空気呼吸下でも存在する可能性を示唆し、ambient air HVD と名付け注目された。

4. Pathophysiology

Keywords ら (Charing Cross) は橋脳腹側の梗塞により corticospinal tract の障害を来した興味ある一症例 (Locked-In syndrome) につき報告した。意識的自発呼吸は不能で、自発運動は眼瞼運動以外は不能。無意識的自発呼吸は存在し、CO₂ 換気応答は正常範囲内で、Pco₂ 上昇に対し呼吸困難を訴えた。呼吸のパターンは phase IV sleep とほぼ一致した。この患者の呼吸は、CO₂ chemosensitivity は消失するが意識的自発呼吸や運動性換気亢進の存在する Ondine's curse の患者と対照的である。即ち呼吸に関与する神経経路として、意識的な自発活動は呼吸中枢をバイパスして脊髄

の呼吸筋の運動神経ニューロンに達する。一方、これとは別に呼吸中枢から呼吸筋の運動神経にドライブを送る経路が存在すると言う概念がこれらの臨床例から支持された。

Corfield と Adams (Charing Cross) らは PET や MRI により CO₂ 吸入と意識的自発呼吸時における局所脳血流の増加部位を検出した。前者では Limbic system で認められたことから、CO₂ 性呼吸困難の感受部としての可能性が示唆されたとした。一方、後者では皮質運動野の suprolateral region に血流増加が認められ、意識的呼吸活動に関与することが推測された。

5. その他

Robbins (Oxford) はヒトの8時間低酸素暴露時の低酸素換気応答 (Hypoxic ventilatory response, HVR) に及ぼす効果を調べた。肺泡 Pco₂ を暴露前と同じ値に保ったとき有意の HVR 増強が検出された。

Heinert (Oxford) と Pepper (Birmingham) らはそれぞれネコとラットで C. B. 放電活動の定量的分析をいわゆる Oxford hyperbola 式を用いて行った。

Dempsey (Wisconsin) は systemic blood の Pco₂ を維持したまま C. B. を単離灌流すると、非常に低い Pco₂ でも呼吸を刺激し得ることを示し、中枢と末梢の化学受容器では Pco₂ の刺激閾値の異なる事を示した。

その他総合討論の中で、Miyamoto (Yamagata), Yoshida (Osaka) の運動の開始、終了時におけるそれぞれ、呼吸、循環応答の asymmetry に関する研究が取り上げられた。

会議第一日目の夕食後ロンドン大学セントジョージ医学校の Brian Whipp 教授が本 Oxford Conference の歴史につき口演した。呼吸調節とモデリングの有機的統合を目指して Oxford 大学の Dr. Cunningham らによって創始された経緯が詳しく語られた。また前回の日本での会が極めて盛会であり、たまたま台風に遭遇したことが大変印象深かった事などユーモラスな語り口で述べられた。

また、organizer の一人である Dr. Adams より日本から多数の参加者を得たことに対し謝意が表明された。

次回の第7回 Oxford Conference はカナダの Waterloo 大学 (オンタリオ州) の Hughson 教授により 1997年9月に開催される予定である。



チャンネルノイズ解析法

大森 治 紀

(京都大学医学部生理学教室)

細胞体には多くの場合複数種のイオンチャンネルが分布し、細胞機能を様々な側面で担っている。イオンチャンネルは1ミクロン平方(μm^2)あたり数個から数千個の密度で細胞膜上に存在する。細胞膜にN個のイオンチャンネルが分布し、全細胞膜からイオン電流を記録するとき、膜電位パルスあるいはアゴニストの投与などによって、こうした多数のイオンチャンネルが活性化されイオン電流が流れる。

多くの細胞生理学実験では、特定の細胞に発現する個々のイオンチャンネルの性質が研究の対象となる。そうしたときに現在では単一チャンネルからの電流記録に優る解析手段はない。単一チャンネル記録によれば、チャンネルのゲート特性、イオン選択特性そして単位伝導度も正確に知ることができる。しかし、単一チャンネル記録はあくまでもパッチ膜に隔絶された数個のイオンチャンネルからの記録であって、例えば一個の細胞全体に発現するイオンチャンネルの総数を知ることにはできない。さらに、多くの場合S/N比が最適化された実験状況下での解析であって、実験条件は広い自由度を持たない。本稿で解説するチャンネルノイズの解析は、少なくともチャンネルの総数の情報を得る点においては単一チャンネル記録法に優るものである。さらに、小さな現象であって単一の電流事象としては記録できない場合でも電流の揺らぎとしては観察できることもあり、古典的な手法であるノイズ解析法が未だに光を失わない理由でもある。

神経生物学領域でのノイズ解析は1950年代に始まる(Hagiwara, 1954)。これは活動電位の発射頻度の揺らぎの解析である(Verveen & De-Felice, 1974)。我々が本稿で取り扱う、イオンチャンネルに起源を持つ電流雑音に生理学者が注

目し始めたのは1970年以降である。Katz & Miledi(1970, 1971)によって神経筋接合部でのイオン電流の揺らぎが初めて取り扱われてからである。1972年に発表されたStevensの細胞膜における電気雑音の考察(Stevens, 1972)および1973年のACh電流の雑音解析の論文(Anderson & Stevens, 1973)は高い論理性とデータの美しさから非常に大きな影響を与えた。私自身、医学部学生-大学院生の頃こうした論文に感銘を受け、いつか自分でも書きたいと思ったものである。そうした頃の感銘を思い出しながら本稿では定常雑音解析の説明はStevens(1972)に沿って行い、非定常雑音の説明はその後のSigworth(1977, 1980)を参考に進めたいと思う。

1. 細胞膜の発生する電気的な背景ノイズ

細胞膜は電気的には抵抗(R)と容量(C)の並列の等価回路として表現される。これはそれぞれ膜を横切って流れる電流の伝導系(イオンチャンネル、イオン担体など)と電流を流さない非伝導系としての脂質膜構造を反映したものである。それぞれが電気的な雑音を発生し、イオンチャンネルの開閉に由来するいわゆるチャンネルノイズに対して背景雑音となる。

背景雑音として考慮すべきものは、インピーダンス系としてみた膜の生ずる熱雑音、イオンが膜を横切ることに対応するshotノイズ、 $\frac{1}{f}$ ノイズである。この中で、shotノイズは相当に高い周波数領域での現象であり、速くともmsecオーダーのチャンネル開閉ノイズにはほとんど影響がないと考えられる。それに対して、 $\frac{1}{f}$ ノイズは時に深刻な背景雑音となる。 $\frac{1}{f}$ ノイズはピンクノイズとも呼ばれ、様々な自然現象

において頻繁に観察されている。生体膜でも一時期その存在が注目されたが (Verveen & Derksen, 1965; Poussart, 1971), その発生起序は明らかでない。熱雑音は細胞膜および測定機器からの影響がもっとも大きく反映するものである。熱雑音は Johnson (1928) によって発見され, Nyquist (1928) によって数学的な表現が与えられたものであることから, Johnson ノイズとも呼ばれる。電流を流す全ての物体で生ずる電子の熱的な揺らぎに伴う電圧の非周期的な変動であり, 式(2), (3)の形式で表現される。

細胞膜をインピーダンス ($Z(f)$) として捉える時, 抵抗 (R) を通って流れる電流はオームの法則に従う。しかしながら, 容量 (C) を通って流れる電流は加わる信号によって異なり, 周波数 (時間) 依存性がある。すなわち, 電圧 (V) がそれぞれの両端に加わるとき, 抵抗を通して流れる電流は V/R であるのに対して, 容量を通して流れる電流は $C \frac{dV}{dt}$ である。抵抗, 容量を周波数応答特性を含めて表現すると, $Z_R = R$, $Z_C = \frac{j}{\omega C}$ である。ここで $j^2 = -1$ であり, $\omega = 2\pi f$ である。したがって, Z_R と Z_C の並列の系としての細胞膜のインピーダンスは(1)となる。

$$Z_m = 1 / (1/Z_R + 1/Z_C) \\ = \frac{R}{1 + (j\omega CR)} \quad (1)$$

さらに, 膜インピーダンスに由来する電圧雑音の周波数成分を現すパワースペクトルは次のようになり, Nyquist の定理とも呼ばれる。

$$S_V(f) = 4kT \cdot \text{Re}(Z(f)) \quad (2)$$

ここで, k , T はそれぞれ Boltzmann 定数, および絶対温度である。 $\text{Re}(Z(f))$ はインピーダンス ($Z(f)$) の実数成分を意味する。また(3)は電流雑音のパワースペクトルである。

$$S_I(f) = 4kT \cdot \text{Re}(1/Z) \quad (3)$$

RC 回路としての膜ではそれぞれ次のようになる。

$$S_V(f) = 4kT \cdot \frac{R}{1 + (2\pi \cdot f \cdot RC)^2} \quad (4)$$

$$S_I(f) = 4kT \cdot \frac{1}{R} \quad (5)$$

したがって膜の抵抗 (R) が大きければ背景電流雑音(5)によるチャンネルノイズへの影響は小さくなる。しかしここで注意すべき事は背景電圧雑音 ((4), σ_V^2) であり, これは電極回りのいわゆる浮遊容量 (C_S) によって容量性の電流雑音 (σ_{ICap}^2) を発生し背景電流雑音を著しく大きなものと成し得ることである(6)。ここで σ_V^2 は電圧雑音の分散値であり, (4)式を周波数全領域にわたって積分して得られる値に等しい。

$$\sigma_{ICap}^2 = C_S^2 \frac{d\sigma_V^2}{dt} \quad (6)$$

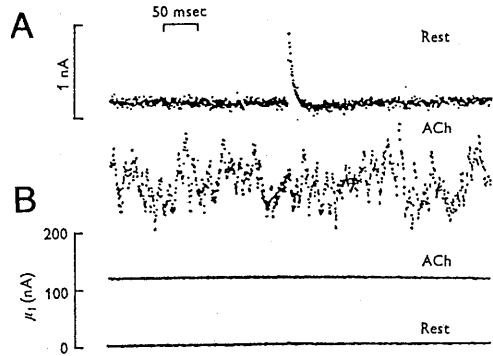


図1 膜電位固定されたカエル神経筋接合部での ACh 電流。

A の 2 本のトレースは高い増幅度による記録。静止状態 (Rest) と ACh を与えた場合 (ACh)。静止状態のトレースには mEPC も記録されている。電流信号は 500 Hz 低域通過型フィルター処理後の記録である。データは 1.02 kHz (0.98 msec 間隔) でサンプルした。B の 2 本のトレースは低い増幅度により静止状態および ACh 投与時の平均電流量を示す。(Anderson & Stevens, 1973)

2. 定常状態でのチャンネル電流ノイズの解析

Anderson & Stevens (1973) はカエルの神経筋接合部 (終板) を用いて, 膜電位固定下に ACh で生ずるイオン電流の揺らぎを詳細に検討した。ACh チャンネルに由来する膜電位の揺らぎはそれ以前に Katz & Miledi (1970, 1971) によって観察されており, 100 pS 程度の単位伝導度を持つイオンチャンネルの関与が考察されてい

た. Anderson & Stevens は低濃度の ACh をあたえ, チャンネル開確率を抑制した状態で電流雑音を記録解析した. 注意深い膜電位固定の後 ACh を電気泳動的に極微量神経筋接合部に与えると図 1 B に示すように 120 nA の電流 (μ_I) が生じた. 高い増幅度での観察によれば静止状態に比べて非常に大きな揺らぎが観察される (図 1 A). こうしたイオン電流の揺らぎから伝導度の分散(7)を計算しその時の平均伝導度(8)に対してプロットしたのが図 2 であり, 直線関係を示した. これは, チャンネルの開確率が小さい ($p \ll 1$) ときの分散と平均値の関係である. すなわち, 個々の ACh チャンネルは開いた状態を確率 p で, 閉じた状態を確率 $1-p$ で取るとき, 二項分布の定理からチャンネルの平均開確率は $\mu = p$ であり, 開確率の分散は $\sigma^2 = p(1-p) \approx p$ となる. N 個のチャンネルの場合はそれぞれ N 倍した値となる. またチャンネルの伝導度 μ_g は平均電流量と $\mu_I = \mu_g(V - V_{eq})$ の関係にあり, 電流量の分散 σ_I^2 と伝導度の分散 σ_g^2 の間には $\sigma_I^2 = \sigma_g^2(V - V_{eq})^2$ の関係がある. ここで, V は膜電位であり V_{eq} は反転電位 (平衡電位) とする. さらに, ACh チャンネルの単位伝導度を

γ とするとき, 伝導度の分散(7)および伝導度の平均(8)はそれぞれ次のようになるので, 伝導度の分散値 σ_g^2 を平均伝導度 μ_g に対してプロットしたときのスロープは単位伝導度 (γ) を与える (9, 図 2).

$$\sigma_g^2 = \gamma^2 \cdot N \cdot p(1-p) \approx \gamma^2 \cdot N \cdot p \quad (7)$$

$$\mu_g = \gamma \cdot N \cdot p \quad (8)$$

$$\sigma_g^2 = \gamma \cdot \mu_g \quad (9)$$

Anderson & Stevens (1973) は引き続き, ACh 電流雑音からノイズスペクトルを求めた (図 3). これは, 図 1 A の電流雑音に対する高速フーリエ変換 (Fast Fourier Transform, FFT) の結果として求めたものであり, 低周波数領域では一定値 ($S(0)$) をそして周波数が高い領域では $1/f^2$ に比例するスペクトル強度を示した. ローレンツ型 (Lorentzian) と呼ばれるスペクトル形態である. 低周波数領域でのスペクトル強度の半分のスペクトル強度を与える周波数はコーナー周波数 (f_c) と呼ばれ, チャンネルの開閉機構と密接な関係がある. ACh チャンネルのゲート機構を(10)のように考えるとき f_c は α を用いて(11)の様に定義できる.



ここで, T は ACh 分子を示し, R は ACh 受容体, TnR および TnR^* はそれぞれチャンネルの閉状態および開状態である. K は ACh と受容体の結合定数であり, n は受容体当たり結合する ACh 分子数である. α , β はそれぞれ閉 \leftarrow 開, 開 \rightarrow 開の速度定数であり, このモデルでは βKc^n が α に対して著しく小さく無視できる状況を仮定している. ここで $c = [T]$ であり, ACh 分子の濃度を意味する. TnR の存在確率は Kc^n に比例し, 閉状態から開状態への遷移速度は βKc^n となる.

$$f_c = \alpha / 2\pi \quad (11)$$

(11)式は(10)式から求められたパワースペクトル関数(12)による.

$$S_I(f) = \frac{S(0)}{1 + (f/f_c)^2}$$

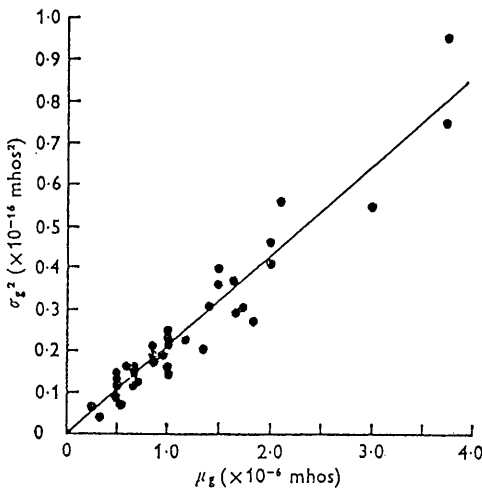


図 2 伝導度の分散値を平均値に対してプロットした. 記録は膜電位 -140 mV から 60 mV の間で行った. ACh 電流の平衡電位 (V_{eq}) は 0 mV とした. スロープは単位伝導度を与え, 19 pS. (Anderson & Stevens, 1973)

$$= \frac{2\gamma\mu_1(V - V_{eq})/\alpha}{1 + (2\pi f/\alpha)^2} \quad (12)$$

Anderson & Stevens (1973) は電流雑音パワースペクトルのコーナー周波数 (f_c) から求めた ACh チャネルの開状態から閉状態への速度定数 (α) を EPC (end plate current), mEPC (miniature end plate current) の下降相の時定数の逆数として求めた速度定数と比較した (図 4)。終板電流 (EPC) および微小終板電流 (mEPC) は速い立ち上がりりとゆっくりとした下降相を示す。Magleby & Stevens (1972) によればこの下降相はチャネルの開状態から閉状態への遷移過程に対応したものであり、指数関数的な膜電位依存性を示す。図 4 は ACh 電流ノイズ (\square), EPC (+), mEPC (\triangle) の独立した 3 つのソースから推定した速度定数が完全に一致することを示している。これは ACh チャネルの開閉がこれら 3 つの現象を引き起こしていることを示す見事な実験的検証である。

さて(12)式は、FFT により得られた電流ノイズスペクトルを解析する上で基本的な関数である。その導入にはゲート機構の詳細なデータが

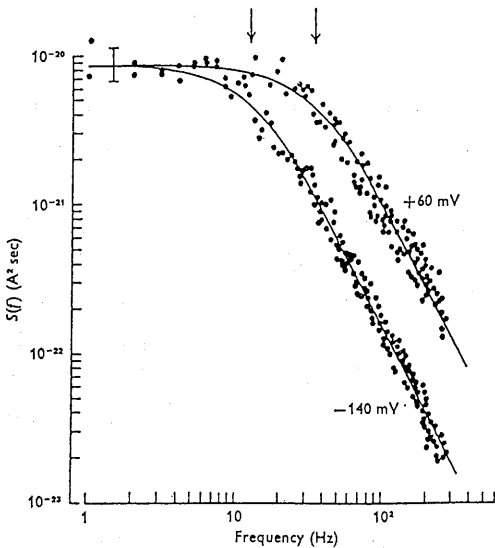


図 3 ACh 電流ノイズのパワースペクトル。電流雑音は 60 mV と -140 mV の二つの膜電位で行われコーナー周波数 f_c に違いを生じた。(Anderson & Stevens, 1973)

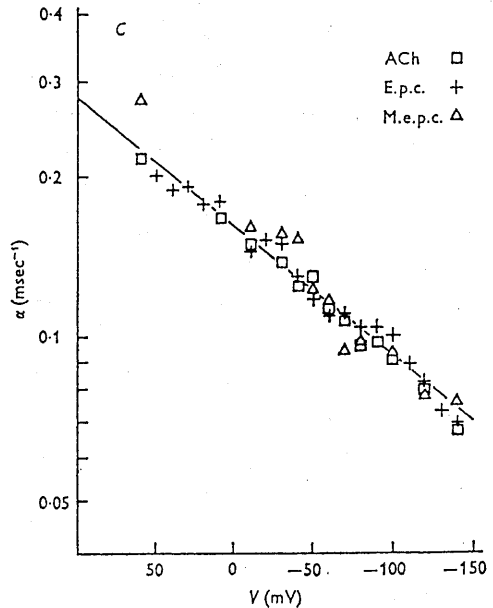


図 4 開状態から閉状態への遷移速度定数の膜電位依存性。速度定数は、Magleby & Stevens (1972) のモデルにもとづき、ACh ノイズ (\square), 終板電流 (EPC, +), 微小終板電流 (mEPC, \triangle) から推定した。(Anderson & Stevens, 1973)

必要であり、単位伝導度 (γ) およびコーナー周波数 (f_c) からの速度定数 (α) の推定値はゲート機構モデルによって影響される。Anderson & Stevens (1973) は Magleby & Stevens (1972) の詳細な解析に基づいたゲートモデル(10)を仮定し、あくまでもこのモデルに基づいて電流ノイズスペクトルを解析したのである。従って、図 4 に示したように、独立した実験による整合性の検証が是非とも必要となる。

これまでは Anderson & Stevens (1973) の実験を解説することで電流ノイズの解析法と単位伝導度の推定さらに、整合性の検証の重要性について述べてきた。解析に用いる数式を確率過程として検討し、以下に導入したい。

3. Anderson & Stevens (1973) による電流ノイズの確率過程としての取り扱い

終板のシナプス間隙での ACh 濃度を $c(=[T])$ とする。また、時刻 $t=0$ で初期状態

k (k=0 (開状態) または c (閉状態)) にあったチャンネルが時刻 t で開いている条件付き確率を $p(k|t)$ とする. ACh 分子 (T) と受容体 (R) との結合は充分速く常に平衡定数 (K) で現される平衡状態にあるとし, (10)式での TnR と TnR* 間の状態間遷移によって電流ノイズが生ずると仮定する. このとき, TnR は Kc^n に比例した存在確率を持ち, 開状態への遷移は βKc^n の遷移速度を持つ. 開状態から閉状態への遷移速度は α である. さらにこの実験ではチャンネルの開確率が著しく低い状況を想定している. すなわち βKc^n が α に比べて小さい状況を想定している. したがって, 初期 (時刻 0 でのチャンネルの状態) 条件が k (k=0 または c) であるとき時刻 t でチャンネルが開いている確率を意味する条件付き確率 $p(k|t)$ は次のように表現される.

$$\frac{dp(k|t)}{dt} = \beta Kc^n - (\alpha + \beta Kc^n) \cdot p(k|t)$$

$$= \beta Kc^n - \alpha \cdot p(k|t) \quad (13)$$

k = 0, c

ここで, 定常状態での開確率 (p_∞) は条件付き確率 ($p(k|t)$) との間に次の関係がある.

$$p_\infty = p(o|\infty) = p(c|\infty) = (\beta/\alpha) Kc^n \quad (14)$$

(13)式をそれぞれ k=c, k=0 について解くと, 次のようになる.

$$p(c|t) \text{ では初期条件 } p(c|0) = 0 \text{ により}$$

$$p(c|t) = p_\infty (1 - \exp(-\alpha t))$$

$$= (\beta/\alpha) Kc^n [1 - \exp(-\alpha t)] \quad (15)$$

$$p(o|t) \text{ では } p(o|0) = 1 \text{ により}$$

$$p(o|t) = p_\infty + (1 - p_\infty) \exp(-\alpha t)$$

$$= (\beta/\alpha) Kc^n + \exp(-\alpha t) \quad (16)$$

こうした条件で 1 個の ACh 受容体チャンネルが開状態と閉状態との間を揺らぐときに生ずる電流ノイズのスペクトルをはじめに推定する. N 個のチャンネルの場合はチャンネル同士が独立した揺らぎを生ずる限り 1 個での結果を N 倍する事によって得られる. また定常状態では時間軸の原点が何処にあっても統計的性質は変わらない (エルゴード性と呼ばれる) ので, t=0 の回りの揺らぎを考察する.

ここで問題にする電流ノイズは時間間隔 Δt

で標本化されているものである $\{\mu_1(t=j \cdot \Delta t), j=0, 2 \dots L\}$. こうした時系列標本に対して平均値は個々の時間における標本値の和を標本の数 (L) で割った値

$$\langle \mu_1(t) \rangle = \frac{\sum_j^L \mu_1(j \Delta t)}{L}$$

$$= \mu_\infty = p_\infty \gamma (V - V_{eq}) \quad (17)$$

であり, さらに自己相関関数 $C(\tau)$ は二つの時刻 t と t + τ における標本値の積の平均値として定義される.

チャンネル 1 個の電流の揺らぎの成分を $\Delta \mu(t) = \mu_1(t) - \mu_\infty$ と定義するとき, 揺らぎの自己相関関数 ($C_1(\tau)$) は次のようになる.

$$C_1(\tau) = \langle \Delta \mu_1(0) \cdot \Delta \mu_1(\tau) \rangle$$

$$= \langle \mu_1(0) \cdot \mu_1(\tau) \rangle - \mu_\infty^2$$

$$= \gamma^2 (V - V_{eq})^2 [p_\infty \cdot p(o|\tau) - p_\infty^2] \quad (18)$$

ここで $\langle \mu_1(0) \cdot \mu_1(\tau) \rangle = \gamma^2 (V - V_{eq})^2 p_\infty \cdot p(o|\tau)$, そして $\langle \mu(t) \rangle = \mu_\infty = \gamma (V - V_{eq}) p_\infty$ である.

(14), (16)式より(18)は次のようになる.

$$C_1(\tau) = \gamma^2 (V - V_{eq})^2 (\beta/\alpha) Kc^n \exp(-\alpha \tau) \quad (19)$$

N 個のチャンネルから生ずる雑音は, 個々のチャンネルが独立して開閉する場合, 1 個のチャンネルから生ずる雑音の N 倍となる. したがって, N 個のチャンネルの場合の自己相関関数は(19)式の N 倍である. N 個のチャンネルから生ずる電流雑音のパワースペクトル密度関数も(19)式を N 倍しフーリエ変換することにより求められる(20). フーリエ変換に際し, 自己相関関数は偶関数であり, 初期位相 0 の余弦級数で表現できることを用いて計算を簡略化した (Lee, 1960). 自己相関関数の様々な性質, 特に偶関数であること, $\tau = 0$ の自己相関関数は分散値に等しいこと, 自己相関関数とパワースペクトルの関係などは, Lee (1960) あるいは Bendat & Piersol (1971) に詳しく議論されている.

$$S_N(\omega) = N \int_{-\infty}^{\infty} C_1(\tau) \exp(-j\omega \tau) d\tau$$

$$\begin{aligned}
&= \gamma^2 (V - V_{eq})^2 (\beta/\alpha) Kc^n \cdot N \cdot \\
&\quad \left[2 \int_0^{\infty} \exp(-\alpha \tau) \cos(\omega \tau) d\tau \right] \\
&= \frac{2 \gamma^2 (V - V_{eq})^2 \cdot \beta Kc^n \cdot N}{\alpha^2 + \omega^2} \\
&= \frac{2 \gamma \cdot (V - V_{eq})^2 \mu_N / \alpha}{1 + (\omega/\alpha)^2} \\
&= \frac{2 \gamma (V - V_{eq}) \mu_N / \alpha}{1 + (2\pi f/\alpha)^2} = S_I(f) \quad (20)
\end{aligned}$$

ここで μ_N は N 個のチャンネルを流れる ACh 電流の平均値である。

$$\begin{aligned}
\mu_N &= \gamma (V - V_{eq}) p_{\infty} N \\
&= \gamma (V - V_{eq}) (\beta/\alpha) Kc^n N \quad (21)
\end{aligned}$$

さらに N 個のチャンネルを流れる ACh 電流の分散値は(22)となる。

$$\sigma_N^2 = N C_1(0) = N \gamma^2 (V - V_{eq})^2 (\beta/\alpha) Kc^n \quad (22)$$

したがって、N 個のチャンネルを流れる ACh 電流の分散と平均との関係が(23)のように導かれる。

$$\sigma_N^2 = \gamma (V - V_{eq}) \mu_N \quad (23)$$

これは (6), (7)式により(8)式に等価である。

ただし、閉状態から開状態への遷移速度 (βKc^n) が開状態から閉状態への遷移速度 (α) に比べて無視できない場合には(13)式から、 $p_{\infty} = \beta Kc^n / (\alpha + \beta Kc^n)$ となる。 p_{∞} はもはや 1 に対して無視できる値ではなく、単位伝導度の評価においてもチャンネルの定常状態での開確率 (p_{∞}) の情報が必要となる。

4. 定常状態での電流ノイズの一般的な取り扱い

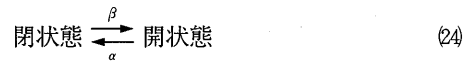
当然の事ながら、必ずしもすべての実験がチャンネル開確率 (p) の非常に小さい条件下では行えない。したがって、チャンネル開確率 (p) がある程度の値を取り無視できない場合について以下に検討する。これは 1 個のゲート分子を仮定した Hodgkin-Huxley のモデルによる解析であり、より多くのゲート分子を想定する場合も全く同じ論理で考察することができる。

ここで考察する Hodgkin-Huxley モデルは次の

条件下に成立する。

- 1) イオンチャンネルは開状態と閉状態を持つ。
- 2) 開状態と閉状態とは速度定数 (α , β) でお互い遷移する。
- 3) 個々のイオンチャンネルの状態間遷移は共存する他のチャンネルの動態による影響を受けない。

はじめに 1 個のイオンチャンネルの動態を 1) および 2) の条件の基に考察する。



(24)式から定常状態ではチャンネルの開確率 (p_{∞}) と閉状態の確率 ($1 - p_{\infty}$) は次のように表現される。

$$p_{\infty} = \frac{\beta}{\alpha + \beta}, \quad 1 - p_{\infty} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (25)$$

さらに開確率が時間の関数として変動するとき、(24)式からチャンネルの開確率 p は確率微分方程式として次のようになる。

$$\frac{dp}{dt} = \beta - (\alpha + \beta)p \quad (26)$$

ここで時刻 $t=0$ で開いている場合の条件付き確率を(14)式と同じように定義すると、

$$\begin{aligned}
p(0|0) &= 1 \\
p(0|\infty) &= p_{\infty} \quad (27)
\end{aligned}$$

また、 $p(0|t)$ は次のようになる。

$$p(0|t) = p_{\infty} + (1 - p_{\infty}) \exp\{-(\alpha + \beta)t\} \quad (28)$$

ここで 1 個のチャンネルの定常状態での揺らぎを考察するために自己相関関数を定義する。

$$C_1(\tau) = \langle \Delta i(t) \cdot \Delta i(t + \tau) \rangle \quad (29)$$

先に述べたように定常状態での時刻 t の回りの自己相関関数は時刻 0 の回りの自己相関関数に等しい。したがって、単一チャンネルを流れる平均電流量が $\mu_1 = \gamma (V - V_{eq}) p_{\infty}$ であることから、

$$\begin{aligned}
C_1(\tau) &= \langle \Delta i(0) \cdot \Delta i(\tau) \rangle \\
&= \langle (i(0) - \mu_1) (i(\tau) - \mu_1) \rangle \\
&= \langle (i(0) - \mu_1) (i(\tau) - \mu_1) \rangle \\
&= \gamma^2 (V - V_{eq})^2 \{ p_{\infty} p(0|\tau) - p_{\infty}^2 \} \\
&= \gamma (V - V_{eq})^2 p_{\infty} (1 - p_{\infty}) \cdot
\end{aligned}$$

$$\exp(-(\alpha + \beta)\tau) \quad (30)$$

N個のチャンネルの場合は3)の条件から、 $C_N(\tau)$ のN倍として次のように求められる。

$$C_N(\tau) = N\gamma^2(V - V_{eq})^2 p_{\infty}(1 - p_{\infty}) \cdot \exp[-(\alpha + \beta)\tau] \quad (31)$$

ここでN個のチャンネルを流れる平均電流量を $\mu_N = N \cdot \mu_1$ とするとき、N個のチャンネルで形成される電流の揺らぎのパワースペクトルは $C_N(\tau)$ から次のようになる。

$$\begin{aligned} S(j) &= \int_{-\infty}^{\infty} C_N(\tau) \exp(-j\omega\tau) d\tau \\ &= 2 \int_0^{\infty} C_N(\tau) \cos\omega\tau d\tau \\ &= 2N\gamma^2(V - V_{eq})^2 p_{\infty}(1 - p_{\infty}) \cdot \int_0^{\infty} \exp(-(\alpha + \beta)\tau) d\tau \quad (32) \end{aligned}$$

ここで $\omega = 2\pi f$ であることから、(32)式は p_{∞} 、 μ_N を用いて次のようになる。

$$\begin{aligned} S(j) &= \frac{2\mu_N^2(1 - p_{\infty})\tau_m}{Np_{\infty}[1 + (2\pi \cdot f \cdot \tau_m)^2]} \\ &= \frac{2N\gamma p_{\infty}(V - V_{eq})\mu_N(1 - p_{\infty})\tau_m}{Np_{\infty}[1 + (2\pi f\tau_m)^2]} \\ &= \frac{2\gamma(V - V_{eq})\mu_N(1 - p_{\infty})\tau_m}{[1 + (2\pi f\tau_m)^2]} \quad (33) \end{aligned}$$

ここで $\tau_m = \frac{1}{\alpha + \beta}$ と定義した。これはチャンネル開閉の巨視的な時定数であり、すなわち細胞体全体から記録されるイオン電流の時間依存性成分の時定数である。(33)は β および p_{∞} が無視できる値の時には(20)に等しい。

ゲート分子が複数個存在する場合は、 $p(o|t)$ の評価が(28)式の場合と異なり、関与するゲート分子の数だけ条件付き確率が増えることになる。すなわち n^4 のモデルの場合には $p(o|t)$ ではなく $p(o|t)^4$ を用いることになる。

5. 非定常状態での電流ノイズの解析

Anderson & Stevens (1973) は ACh チャンネルの発生する電流ノイズを解析するに際して、チャンネルの開確率 p_{∞} の著しく小さい状況における電流値の分散と平均値とから単位伝導度を推定した(9)。しかし、電流の分散値と平均値から電流雑音の発生源である単一チャンネルの性

質を推定するというこの解析は開確率の小さい定常状態だけでなく、より一般的な応用が可能である。Sigworth (1977) は経時的に開確率が増加し引き続いて減少する Na チャンネル電流に応用して 7 pS の単位伝導度をもつ Na チャンネルがカエル有随神経繊維ランヴィエ絞輪におよそ 1,000個/ μm^2 の密度で存在することを示した。Na 電流には不活性化過程が存在しこれまでの定常電流に対するノイズ解析の手法をそのまま当てはめることはできない。Sigworth は活性化・不活性化過程を示す Na 電流の集合平均と平均値の算出に用いた個々の Na 電流トレースとの差分に含まれる揺らぎの成分に注目した。図5は Δt 時間間隔でサンプルした8本の Na 電流トレース ($I_k(t); k=1, M$) とこれら8本 ($M=8$) の電流の各時点 ($j, t = \Delta t \cdot j; j=0, L$) での平均値 ($\mu_j(\Delta t \cdot j)$) を個々の Na 電流トレース $\{I_{jk}(t)\}$ から対応する時点 (j) で差し引きする事で現れた揺らぎの成分である。また、Lは個々のトレースにおけるデータ数、すなわち図5の横軸に対応する点の数であり通常500

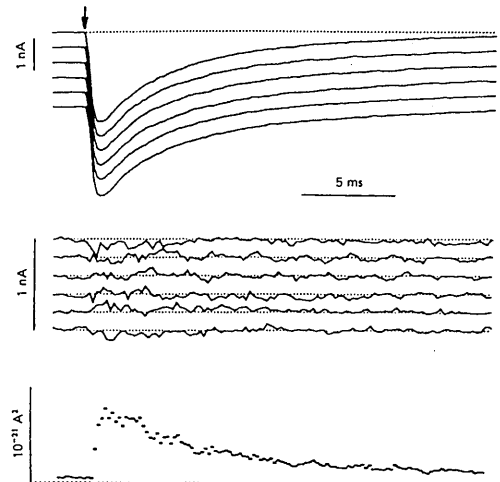


図5 Na チャンネル電流で記録された Ensemble ノイズ。8本のトレースを単位として統計処理することにより、平均値の回りの Na 電流の揺らぎを検出した。上の8本のトレースは Na チャンネル電流。中のトレースは揺らぎの成分。下のプロットは、各時点において計算した Na 電流の分散値。(Sigworth, 1980)

あるいは1,000程度の数となる。各時点(j)での分散値(σ_j^2)を一組 M 個のトレースから計算すると分散値も時間依存性の変化を示す。すなわち、 N 個のNaチャンネルの生ずる電流の平均値及び分散値を各時点(j)で計算すると次のようになる。

$$\mu_{Nj}(t) = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M I_{jk}(t) \quad (34)$$

$$\sigma_{Nj}(t)^2 = \frac{1}{M-1} \sum_{k=1}^M [I_{jk}(t) - \mu_{Nj}(t)]^2 \quad (35)$$

これらは、時間の関数であるチャンネルの開確率 $p(t)$ の関数である。

$$\mu_N(t) = Np(t) \gamma (V - V_{eq}) \quad (36)$$

$$\sigma_N(t)^2 = Np(t) [1-p(t)] \gamma^2 (V - V_{eq})^2 \quad (37)$$

したがって、 $\sigma_N(t)^2$ と $\mu_N(t)$ の比をとることにより次の関係式が得られ、分散値と平均値の各時点での比は $p(t)$ の関数として時間とともに変化する。

$$\frac{\sigma_N(t)^2}{\mu_N(t)} = (1-p(t)) \gamma (V - V_{eq}) \quad (38)$$

これは、さらに平均電流量 $\mu_N(t)$ の関数として次のように変形できる。

$$\frac{\sigma_N(t)^2}{\mu_N(t)} = \gamma \cdot (V - V_{eq}) - \frac{\mu_N(t)}{N} \quad (39)$$

この関係式は有効であり、分散値と平均電流量の比を各時点で平均電流量に対してプロットする事により単位電流量($\gamma(V - V_{eq})$)そして単位伝導度(γ)を推定することができる。また直線のスロープよりチャンネル数(N)を推定できる(Ohmori, 1981)。欠点は、平均電流量として現実に得られるデータはわずかに揺らぎを含むものであり、電流値が0レベルの上下に揺らぐ場合には式(39)は平均値が0を横切る時点で発散してしまうことである。電流の平均値が0にならないような十分な注意が应用到必要である。

一方、分散値($\sigma_N(t)^2$)を平均電流量 $\mu_N(t)$ の関数として次のように現すこともできる。

$$\sigma_N(t)^2 = \gamma (V - V_{eq}) \mu_N(t) - \frac{1}{N} \mu_N(t)^2 \quad (40)$$

これは二次曲線を与え分散は $p(t) = 0.5$ の時点

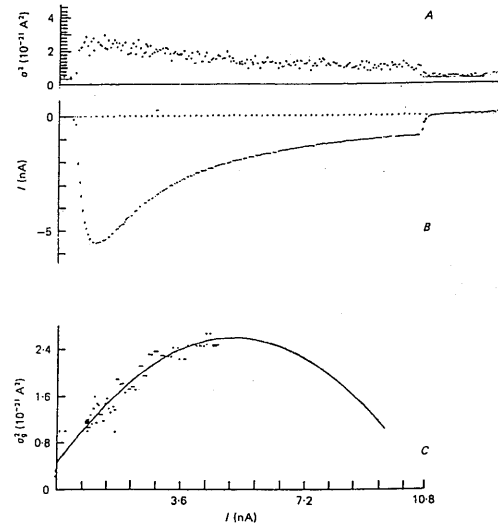


図6 Na電流の分散(σ_g^2 上のプロット)および平均電流量(I 中のトレース)と、平均値(I)に対してプロットした対応する時点における分散値 σ_g^2 (下のグラフ)。上に凸の二次曲線で近似できる。単位Naチャンネル電流は -0.55 pA, Naチャンネル数は20,400個と推定される。(Sigworth, 1980)

で最大値となる。図6は(40)式によるプロットである。

ここで注目したいことは、定常状態でのノイズとは異なり非定常状態でのノイズ、特にここで示したensemble noise法(集合ノイズ法)による解析の場合、特別なゲートモデルを仮定する必要がなく、単純に二項分布に従うチャンネルのゲート機構を条件とすることである。これは広く成り立つ条件であり、その結果、非定常状態でのノイズ解析は応用性の高い解析手法となっている。

6. ノイズ解析の実際および記録・解析に際して注意すべき事

今日ではほとんど全ての生理学実験が研究室のパーソナルコンピュータを用いて行われている。そしてほとんど全てのアナログデータはA/D変換器により高い精度で取り込まれデータファイルとして取り扱われている。さらに多くのA/D変換器ボードには様々なアプリケーションが付属しており、研究者のほんのわずか

の意欲次第で本稿で解説した電流ノイズの解析は明日にでも可能であろう。したがって、殊更に高速フーリエ変換 (Brigham, 1974) やパワースペクトル (Lee, 1960) の解説, あるいは個々の計算処理の実際 (Bendat & Piersol, 1971) を議論するのは本稿では意味がないと思う。むしろ実際の実験において意味のあるノイズデータの収集・解析を行うに当たって重要と思われることを議論したい。

電流系におけるノイズには解析の対象と考えるイオンチャンネルに由来するノイズ以外に様々な起源を持つノイズが混在している。

$$\sigma_I^2 = \sigma_{channel}^2 + \sum_j \sigma_j^2 \quad (41)$$

こうした状況下においていかにして、解析すべき電流ノイズを高い精度で抽出するかが問題である。特に、定常状態での電流ノイズの場合には一定の実験状況をデータサンプルの時間中維持する必要があり、気づかずに様々な揺らぎ成分の混入が起こりやすい。実験に用いる膜電位領域の選択, あるいは薬理的な手法などを用いて可能な限り対象とするイオン電流を単離すべきである。解析の対象とするチャンネル電流の単離の成否に実験の成否が左右される。非定常状態での電流ノイズの場合はリーク電流等の増減, 対象とするイオン電流の波形の変化などから、一連の電流記録が果たして同一の統計的性質を実験時間中維持し続けているかを常に注意すべきである。様々な要因による分散値の増加を注意深く評価すべきである (Heinemann & Conti, 1992)。可能な場合には、背景の電流ノイズ成分に由来する分散値を同定し差し引ける事が望ましい。

つぎに A/D 変換器によるデータ収集の速度と、データに含まれる周波数成分を注意深く評価する必要がある。A/D 変換をサンプル時間間隔 h で行うとき、その時系列データに含まれる最高の周波数成分は Nyquist 周波数としてつぎのように定義される。

$$f_{Nyquist} = \frac{1}{2 \cdot h} \quad (42)$$

つまり、 $f_{Nyquist}$ 以上の周波数成分を持つ現象を A/D 変換しても、正確な周波数成分としてサンプルできないばかりか、Nyquist 周波数で折り返され、より低い周波数成分として現れる (折り返し現象, aliasing)。そして、例えばパワースペクトルを乱してしまう。非定常状態での電流ノイズの場合には、不必要に分散値を増大させ最終的な単位伝導度あるいはチャンネル数の推定を誤る可能性がある。

ノイズ解析の場合以上の理由から低域通過型フィルターによる余分の揺らぎ成分の除去は必須である。低域通過型フィルターには周波数領域と時間軸領域とで応答特性に違いがみられるので使用に際しては注意を要する。定常状態でのノイズ解析の場合、多くは周波数軸上でのパワースペクトルとしてノイズデータは観察される。この目的にはバターワース特性を持ったフィルターを用いる。 $f_{Nyquist}$ 以上の周波数成分をできるだけシャープに取り除くことが望ましい。一方、非定常状態での解析は時間軸上で行われることが多く、この場合にはベッセル特性を持つフィルターを用いる。バターワース特性のフィルターはステップ状の入力信号に対して立ち上がり立ち下がり時にシャープな棘を生ずるので好ましくない。またベッセル特性のフィルターは周波数軸上で観察すると遮断周波数付近がバターワース特性のフィルターに比べてなだらかであり、パワースペクトル観察には適さない。いずれのフィルターを用いる場合にも、電流現象の持つ時間依存性から予測される周波数特性を考慮し、A/D 変換周波数を定め、Nyquist 周波数近傍の遮断周波数特性を持つ低域通過型フィルターを使用することが望ましい。

ノイズ解析によって得られる単一チャンネル伝導度は、多くの場合パッチ記録による単一チャンネル電流から求めた伝導度より小さな値となる (Hille, 1992, 第12章)。これは記録系の限られた周波数応答特性によることが大きい。すなわちイオンチャンネルの開閉で生ずる単一チャンネル電流は速い立ち上がりとしち下がりを持つ矩形

波状の時間経過を示す。こうした単一チャンネル電流事象が多数集まって電流ノイズを構成する (Ohmori, Yoshida & Hagiwara, 1981)。また矩形波のパワースペクトルでは次第にスペクトル密度は小さくなるものの繰り返し現れる周波数成分が無限に続いている (Lee, 1960)。しかしながら、現実には限られた周波数応答特性を持つ測定器と上に述べた A/D サンプル時の問題とから、多くの揺らぎの成分は失われてしまい、そのぶん正当に評価されるべき分散値が小さく、単位伝導度の推定値も小さくなる。

非定常状態でのノイズ電流の解析では特にチャンネルのゲートモデルに依存しないぶん、得られた推定値に対する評価が難しい。定常状態での電流ノイズ、非定常状態での電流ノイズのいずれにおいても、巨視的な電流の解析から得られるチャンネルの予想される性質(ゲートモデル)との比較(図4)、膜電位依存性、薬物濃度依存性等、最終的な評価は複数の判断基準で行えることが望ましい。

文 献

- Anderson, C. R. & Stevens, C. F. (1973) Voltage clamp analysis of acetylcholine produced end-plate current fluctuations at frog neuromuscular junction. *J. Physiol.* **235**, 655-691.
- Bendat, J. S. & Piersol, A. G. (1971) *Random data*. Wiley-Interscience, New York.
(ランダムデータの統計的処理. 得丸 ほか 訳, 培風館)
- Brigham, E. O. (1974) *The fast fourier transform*. Prentice-Hall, New Jersey.
- Hagiwara, S. (1954) Analysis of interval fluctuation of the sensory nerve impulses. *Jap. J. of Physiol.* **4**, 234-240.
- Heinemann, S. H. & Conti, F. (1992) Nonstationary noise analysis and application to patch clamp recordings. *Methods in Enzymology* vol. 207, ed. Iverson, R. Academic Press, San Diego.
- Katz, B. & Miledi, R. (1970) Membrane noise produced by acetylcholine. *Nature* **226**, 962-963.
- Katz, B. & Miledi, R. (1971) Further observations on acetylcholine noise. *Nature New Biology* **232**, 124-126.
- Lee, Y. W. (1960) *Statistical theory of communication*. John Wiley & Sons, New York.
(不規則信号論. 宮川, 今井 訳, 東京大学出版会)
- Magleby, K. L. & Stevens, C. F. (1972) A quantitative description of end-plate currents. *J. Physiol.* **223**, 173-197.
- Ohmori, H. (1981) Unitary current through sodium channel and anomalous rectifier channel estimated from transient current noise in the tunicate egg. *J. Physiol.* **311**, 289-305.
- Ohmori, H., Yoshida, S. & Hagiwara, S. (1981) Single K^+ channel currents of anomalous rectification in cultured rat myotubes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 4960-4964.
- Poussart, D. (1971) Membrane current noise in lobster axon under voltage clamp. *Biophys. J.* **11**, 211-234.
- Sigworth, F. J. (1977) Na channels in nerve apparently have two conductance states. *Nature* **270**, 265-267.
- Sigworth, F. J. (1980) The variance of Na current fluctuations at the node of Ranvier. *J. Physiol.* **307**, 97-129.
- Stevens, C. F. (1972) Inferences about membrane properties from electrical noise measurements. *Biophys. J.* **12**, 1028-1047.
- Verveen, A. A. & DeFelice, L. J. (1974) Membrane noise. *Prog. Biophys. Mole. Biol.* **28**, 189-265.
- Verveen, A. A. & Derksen, H. E. (1965) Fluctuations in membrane potential of axons and problem of coding. *Kybernetik* **2**, 152-160.

細胞外イオンによる心筋の興奮伝導の修飾 ——興奮伝導安全率の重要性——

丸山 徹・江島 準一・加治 良一
津田 泰夫・金谷 庄蔵・藤野 武彦
(九州大学医学部第一内科)

The Nature of the External Ionic Modulation of the Myocardial Electrical Propagation: Importance of the Safety Factor. Toru MARUYAMA, Jun-ichi EJIMA, Yoshikazu KAJI, Yasuo TSUDA, Shozo KANAYA and Takehiko FUJINO (*Department of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*)

The mechanisms of conduction change depending on the extracellular K^+ and Ca^{2+} concentrations ($[K^+]_o$ and $[Ca^{2+}]_o$, respectively) were investigated. Simultaneous measurements of active and passive membrane properties and net membrane excitability were fulfilled by arranging the intra- and extracellular microelectrodes in a superfused and paced guinea pig papillary muscle. Internal longitudinal resistance (r_i), as a parameter of passive property, was evaluated by the intra- and extracellular voltage ratio. The maximum upstroke rate (\dot{V}_{max}) was used as an active property. Apparent threshold potential (V_{th}) was defined by the breakpoint in the action potential upstroke fitted semilogarithmically. Graded rise in $[K^+]_o$ (from 2.7 to 15.0 mM) evoked a progressive fall in \dot{V}_{max} , and was associated with less negative resting membrane potential and constant r_i . Conduction velocity (Θ) was the maximum in 9.0 mM $[K^+]_o$ ("supernormal" conduction) but not in 2.7 mM $[K^+]_o$, which gave the greatest \dot{V}_{max} ("subnormal" conduction). Safety factor of conduction (S), as an index of net excitability, could most readily account for the $[K^+]_o$ -dependent change in Θ . This was true also in the case of $[Ca^{2+}]_o$ elevation (from 0.9 to 5.4 mM). These results indicate that the cation-modulated propagation is governed by the cable theory including S as a matrix of combined active and passive properties.

key words: conduction, cations, safety factor, cable theory

はじめに

心筋組織における電気的な興奮伝導は心筋各部が同期的収縮を行ない、心臓全体が血流ポンプとしてはたらくうえで重要な問題である。しかし実際の三次元構造の心臓での興奮伝導特性を詳細に検討することは困難であり、従来から問題を簡略化するために乳頭筋やブルキンエ線維など一次元ケーブル理論が近似的に適応可能な組織での興奮伝導実験が主に行なわれてきた^{18,27,30,33)}。細胞外液中の電解質濃度の変化はそれ自体イオン電流の担体として、また細胞膜表面における種々のイオン交換機転に作用して、さらに細胞膜の表面電荷を修飾してこの興奮伝導特性に影響を与える。しかし従来、生理的に存在する各イオンが興奮伝導に与える影響は、ケーブル理論によるシミュレーションが不

十分だったこともあり、詳細には解明されていない。ここでは 1) ケーブル理論における能動のおよび受動的膜特性が外液 K^+ および Ca^{2+} イオン濃度の変化により受ける影響を同時に平行して観察し、2) この二つの膜特性が総体として規定する膜興奮性の指標として興奮伝導の安全率を評価し¹⁾、3) これらの電解質濃度の変化時の伝導の変化におけるこの安全率の重要性を再確認したい。

方 法

モルモットの飼育および実験はすべて日本生理学会の「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」により行なった²⁴⁾。すなわちペントバルビタール腹腔内麻酔下のモルモットから速やかに右室乳頭筋を摘出した。乳頭筋は5 mm以上の長さで分枝のないものを使用し

た。標本を灌流槽に移し細胞外液量を極力減らすためにナイロン網で標本を覆った後、既報³⁾のごとく切断端に刺激電極を、標本縦軸に沿って3本の記録電極(3 M KCl 充填下の細胞内微小電極1本および先端鈍でやはり3 MのKClを充填した細胞外ガラス電極2本;電極間距離は3 mm前後)を実体顕微鏡下に位置設定した。乳頭筋は酸素化タイロード液で灌流下に0.5 Hzで定常刺激した。タイロード液の組成は、NaCl 125 (mM), KCl 5.4, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1.05, NaHCO₃ 24, NaH₂PO₄ 0.42, glucose 5.0とし、外液K⁺, Ca²⁺濃度を变化させる時はNaClを各々KCl, CaCl₂で置換し、全体の溶液イオン強度は常に一定とした。細胞内電極の安定性を考慮して、K⁺濃度は2.7から15.0 mM,

Ca²⁺濃度は0.9から5.4 mMまでとした。

三本の記録電極を用いて静止膜電位(RMP), 伝導性活動電位および細胞内外電位(各々のピーク値を V_m , V_i , V_o とする)を記録した。細胞外電位は2本の細胞外電極間の電位差, 活動電位は細胞内微小電極と近接する細胞外電極間の電位差, さらに細胞内電位は細胞内微小電極と遠隔部の細胞外電極間の電位差とした(図1A)。厳密な意味での細胞内電位は2本の細胞内微小電極の同時刺入によって得られるが、便宜的に上記で代用可能であることは既に報告されている³⁾。また活動電位と細胞外電位の微分波形から各々最大立ち上がり速度(\dot{V}_{max})と細胞外電極間伝導時間(CT)を評価した(図2A)。実体顕微鏡下に測定した細胞外電極間距離をそ

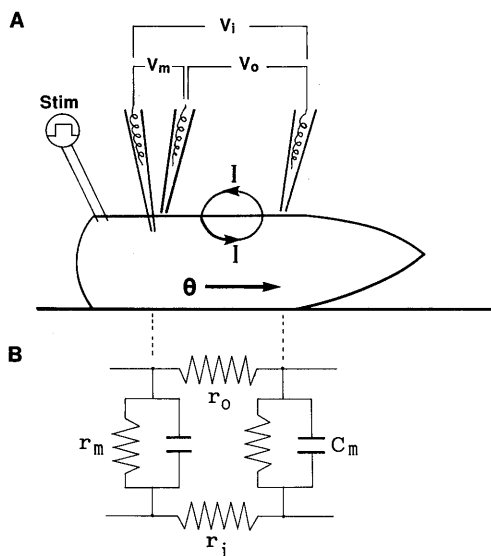


Fig. 1. Experimental illustration (A) and corresponding equivalent electrical circuit (B). Differential potential (V_i , V_o , V_m) were recorded between the two respective electrodes. Local circuit current (I) flows in both intra- and extracellular compartments in the opposite direction according to the voltage gradient in each compartment. Based on this theory, electrical propagation is assumed to occur at a certain conduction velocity (θ). Unit membrane is composed of the membrane resistance (r_m) and capacitance (C_m). Contiguous unit membrane is connected by intra- and extracellular resistance (r_i , r_o). Stim, stimulation.

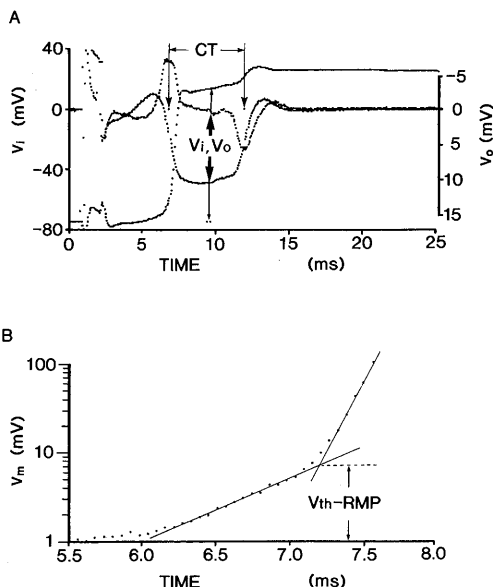


Fig. 2. A; Actual recording of V_i , V_o and the differentiated V_o . The amplitudes of V_i (thin line) and V_o (thick line) were measured simultaneously. The differentiated V_o was utilized to assess the interelectrode conduction time (CT). Note that the voltage scale is different between V_i and V_o . B; The upstroke of the conducted transmembrane action potential (V_m) replotted semilogarithmically. Note that the upstroke contains two exponential components and the breakpoint corresponds theoretically to the threshold membrane potential (V_{th}). Resting membrane potential (RMP) is located at the baseline.

の伝導時間で除して興奮伝導速度(Θ)を計算した。さらに活動電位立ち上がり部分は片対数表示して、その変曲点の膜電位を測定した。この変曲点は電気緊張電位から Na チャネルの活性化による急峻な脱分極への変換点、すなわち閾膜電位(V_{th})と考えられた^{6,7)}(図 2 B)。RMP と V_{th} との電位差(V_{th} -RMP)から、興奮伝導の安全率(S)を以下の式により評価した¹⁰⁾。

$$S = \frac{V_m}{2(V_{th}-RMP)} - 1$$

Weidmann のケーブル解析³³⁾によれば、興奮伝播に与る局所電流を I 、細胞内外の単位長さ当りの抵抗を r_i 、 r_o とすると図 1 B の等価回路を用いた興奮伝導の局所回路説から、

$$V_i = V_m - V_o = I \times r_i$$

$$V_o = I \times r_o$$

が成立し、これらを除すると、

$$V_i/V_o = r_i/r_o$$

が導かれる。また r_i と r_o は等価回路上並列に接続されるので伝導方向における単位長さ当りの全組織抵抗を r_{total} とすれば、

$$1/r_{total} = 1/r_i + 1/r_o$$

となる。これらより、

$$r_i = r_{total} \times [1 + (V_m - V_o)/V_o]$$

が得られる。すなわち標本両端において細胞外から閾値下定電流通電(10 nA)を行なった際の電圧降下から r_{total} を算出すると、既知の r_{total} と測定可能な V_m 、 V_o から r_i を予測することが

できる。しかしこれらの理論式が成立するためには 1) 乳頭筋標本が十分細長く、2) 興奮伝導の局所電流は伝導方向(長軸方向)に平行に流れ、3) 標本一端が興奮状態の時他端は静止状態で、両端の電位勾配は一定であることなどの仮定が必要である。

V_m および V_o は前置増幅器(日本光電, MEZ-7101)を介してメモリーオシロスコープ(日本光電, VC-10)に表示し、同時にテープレコーダ(TEAC, RD-101)にてテープに記録した。再生したテープは市販のコンピューター(NEC, PC 9801)を解析専用プログラム(Canops, DSS 98-SV)で駆動させて解析を行なった。実験のプロトコールはランダムな順序で外液の K^+ と Ca^{2+} 濃度を变化させた。細胞内微小電極は実験中安定して同一部位に刺入され、細胞外電極も実験中位置が変わらなかったデータのみを解析した。統計解析は繰り返しのある分散分析(ANOVA)法により、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

外液 K^+ 濃度を種々に变化させた時の各種パラメーターの变化を表 1 に示す。 K^+ 濃度を低下させると、心筋細胞膜は過分極して \dot{V}_{max} は増大した。この時 V_{th} はほぼ一定傾向を示したため、結果的に(V_{th} -RMP)は増大した。また V_m も増大傾向を示したが相対的に(V_{th} -

Table 1. Electrophysiological parameter during the alteration in $[K^+]_o$.

$[K^+]_o$	2.7	5.4	7.0	9.0	11.0	13.0	15.0
RMP	-86.1 ± 2.8	-84.5 ± 2.5	-79.5 ± 2.8*	-73.0 ± 4.6#	-64.2 ± 6.4#	-55.5 ± 10.9#	-48.7 ± 12.8#
V_m	128 ± 5	124 ± 6	119 ± 4	113 ± 5*	82 ± 4#	61 ± 3#	43 ± 4#
V_{th} -RMP	10.8 ± 2.2	9.6 ± 2.0	8.2 ± 1.9	6.9 ± 2.2*	5.2 ± 2.4*	4.1 ± 2.0#	3.1 ± 2.3#
S	4.92 ± 0.89	5.49 ± 0.95	6.28 ± 1.06	7.25 ± 1.20*	6.85 ± 1.09	6.42 ± 0.84	6.05 ± 0.68
r_i	20.7 ± 1.8	20.8 ± 1.3	20.8 ± 1.9	20.9 ± 1.8	21.0 ± 1.4	21.3 ± 1.5	21.5 ± 2.6
\dot{V}_{max}	212 ± 49	209 ± 43	198 ± 40	190 ± 43*	140 ± 38#	104 ± 33#	71 ± 24#
Θ	55.0 ± 6.4	60.0 ± 5.1	64.0 ± 3.3	66.0 ± 4.7*	58.0 ± 2.4	48.0 ± 5.2#	39.0 ± 6.3#

Values are means ± S.D. (n = 10). $[K^+]_o$, external potassium concentration (mM); RMP, resting membrane potential (mV); V_m , conducted transmembrane action potential amplitude (mV); V_{th} -RMP, threshold potential amplitude (mV); S, safety factor of conduction; r_i , internal longitudinal resistance per unit length ($K \Omega/cm$); \dot{V}_{max} , maximum upstroke rate of action potential (V/sec); Θ , conduction velocity (cm/sec). * $p < 0.05$ and # $p < 0.01$ vs. 5.4 mM $[K^+]_o$.

Table 2. Electrophysiological parameter during the alteration in $[Ca^{2+}]_o$.

$[Ca^{2+}]_o$	0.9	1.8	3.6	5.4
RMP	-81.8 ± 2.7	-81.5 ± 2.6	-81.0 ± 2.0	-80.0 ± 3.5
V_m	$116 \pm 7^*$	123 ± 8	128 ± 8	$132 \pm 9^{\#}$
V_{th-RMP}	8.25 ± 2.5	9.04 ± 2.7	10.49 ± 2.9	$11.79 \pm 3.1^*$
S	6.03 ± 1.21	5.81 ± 1.03	$5.10 \pm 0.98^*$	$4.60 \pm 0.84^*$
r_i	20.8 ± 1.7	21.0 ± 1.3	21.9 ± 1.5	22.5 ± 1.6
\dot{V}_{max}	207 ± 29	200 ± 42	$189 \pm 37^*$	$184 \pm 33^*$
Θ	61.3 ± 3.4	59.5 ± 3.3	$54.2 \pm 2.4^*$	$51.0 \pm 5.4^{\#}$

Values are means \pm S. D. ($n=8$). $[Ca^{2+}]_o$, external calcium concentration (mM); RMP, resting membrane potential (mV); V_m , conducted transmembrane action potential amplitude (mV); V_{th-RMP} , threshold potential amplitude (mV); S, safety factor of conduction; r_i , internal longitudinal resistance per unit length ($K\Omega/cm$); \dot{V}_{max} , maximum upstroke rate of action potential (V/sec); Θ , conduction velocity (cm/sec). * $p < 0.05$ and $\#p < 0.01$ vs. 1.8 mM $[Ca^{2+}]_o$.

RMP)の増加率には及ばなかったため、Sは結果的に軽度減少した。 Θ は \dot{V}_{max} の増加にもかかわらず低下傾向を示した("subnormal" conduction)。 K^+ 濃度を増加させると細胞膜は

漸時脱分極し、これにより \dot{V}_{max} および V_m も減少した。しかしRMPの減少に比べて V_{th} の減少が小さいため、(V_{th-RMP})は漸時減少傾向を示した。ともに減少傾向を示す(V_{th-RMP})と

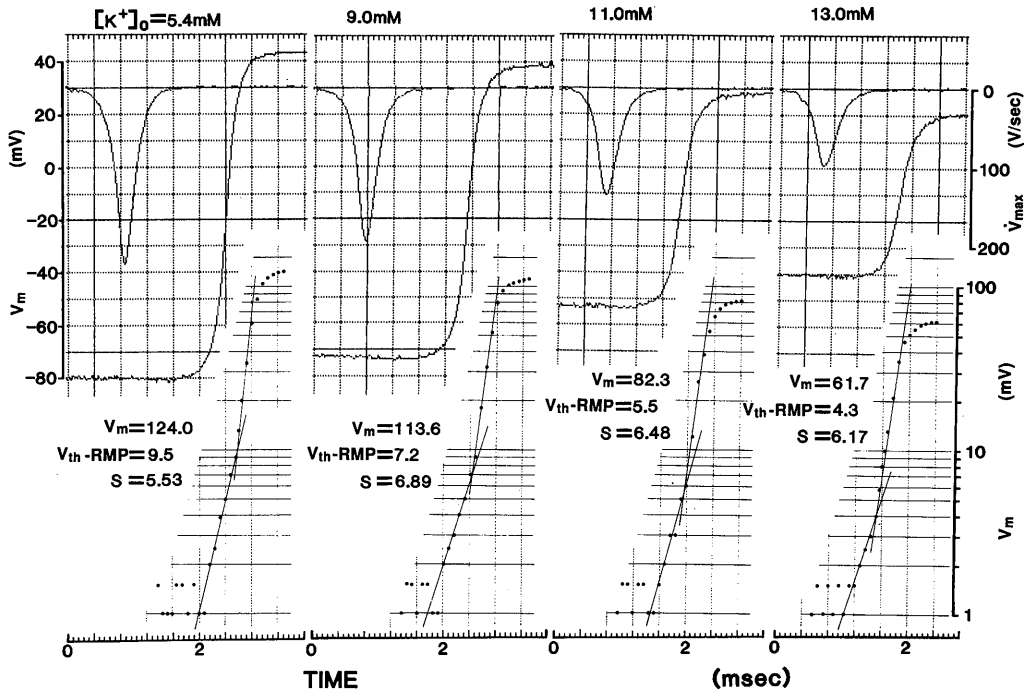


Fig. 3. The actual recording of the conducted action potential upstroke, its semilogarithmic replotting and its first time derivative during the alteration in $[K^+]_o$. \dot{V}_{max} , the maximum upstroke rate of action potential; V_m , amplitude of conducted action potential; V_{th} , apparent threshold potential; RMP, resting membrane potential; S, safety factor.

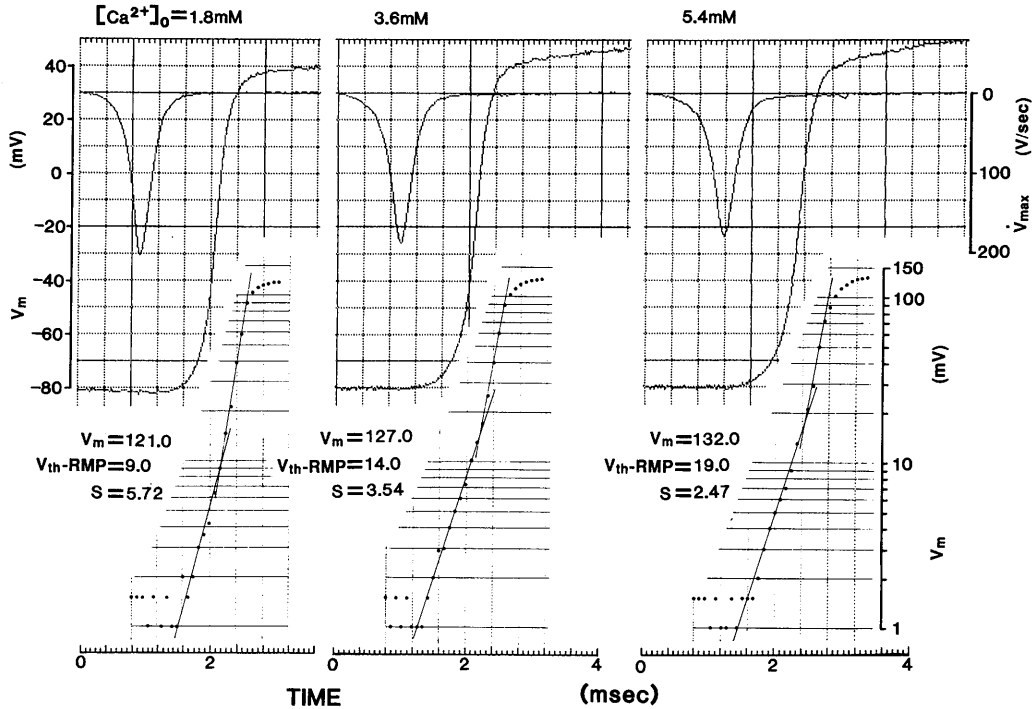


Fig. 4. The actual recording of the conducted action potential upstroke, its semilogarithmic reploting and its first time derivative during the alteration in $[Ca^{2+}]_o$. Note that V_{th} became less negative as $[Ca^{2+}]_o$ rose.

V_m を比較すると、 K^+ 濃度が上昇するほど V_m の減少の方が著しくなるため、 S は外液 K^+ 濃度の増加にともない漸増から漸減へ転じ、9.0 mM で最大となった(図3)。 Θ は既報のごとく¹¹⁾、 K^+ 濃度の増加にともなう \dot{V}_{max} の減少にもかかわらず、 K^+ 濃度が9.0 mM 付近で最大となり(“supernormal” conduction)、それ以上の K^+ 濃度では急速に低下した。また r_i は K^+ 濃度の増加にしたがってわずかながら増加傾向を示したが有意ではなかった。外液から K^+ を完全に除去すると Na^+-K^+ ATPase の抑制による細胞内 Ca^{2+} の増加をきたすと考えられ⁹⁾、自動能の出現をししば認めて、微小電極の安定が悪くなった。また逆に外液 K^+ 濃度を極端に増加させると K^+ 拘縮の状態となり、同様に微小電極の刺入は不安定となった。以上より外液 K^+ 濃度変化は2.7 mM から15.0 mM までとした。

他方外液 Ca^{2+} 濃度を漸時増加させると表2

に示すように RMP は変化しないのに対して V_{th} は漸時脱分極方向へシフトしたため、($V_{th}-RMP$) は有意に増大した。また過去の報告³⁵⁾と同様に V_m は有意に増加した反面、 \dot{V}_{max} は明らかに抑制された。すなわち K^+ 濃度変化の場合と異なり、 \dot{V}_{max} と V_m の解離がみられた。相対的に ($V_{th}-RMP$) の増加率が V_m のそれを上回ったため、 S は Ca^{2+} 濃度の増加にともなって漸時低下した(図4)。また r_i は漸時増大傾向を示し、他方 Θ は有意に低下した。細胞内微小電極の安定性を維持するために外液 Ca^{2+} 濃度の上限は5.4 mM までとした。また無 Ca^{2+} 溶液は一般に細胞膜の電気的興奮性に障害をもたらすため²³⁾、外液 Ca^{2+} 濃度の下限は0.9 mM までとした。

これらの二種のイオン濃度の変化の影響を対比し、さらに各々の興奮伝導のケーブル解析を行なうために、 Θ^2 と Θ の最も重要な規定因子である \dot{V}_{max} との関係プロットした。外液

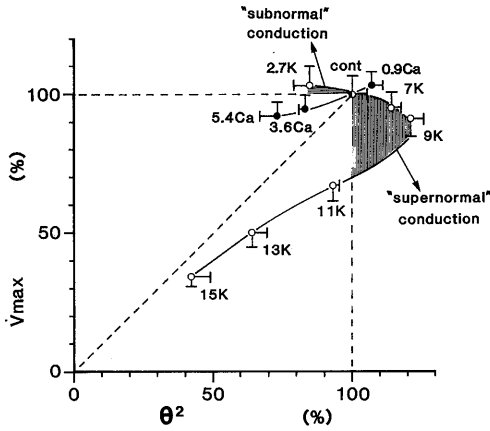


Fig. 5. The relationship between the square of conduction velocity (Θ^2) and \dot{V}_{max} . Lowering $[K^+]_o$ reduced Θ associated with slight increase in \dot{V}_{max} ("subnormal" conduction), whereas mild $[K^+]_o$ elevation caused conduction speeding in spite of the slight fall in \dot{V}_{max} ("supernormal" conduction). Alteration of $[Ca^{2+}]_o$ also deviated the \dot{V}_{max} - Θ^2 relation from the linearity with a slope factor of 1. $[K^+]_o$ and $[Ca^{2+}]_o$ are expressed as, for example, 2.7 K ($[K^+]_o = 2.7$ mM) and 0.9 Ca ($[Ca^{2+}]_o = 0.9$ mM), respectively. cont, control (i. e., 5.4 K and 1.8 Ca).

K^+ および Ca^{2+} 濃度がそれぞれ 5.4, 1.8 mM の状態での \dot{V}_{max} と Θ^2 を各々 100% とした。 K^+ 濃度が 2.7 から 9.0 mM までの増加範囲では \dot{V}_{max} と Θ^2 の変化には負の相関を認めた。これ以上の K^+ の増加は \dot{V}_{max} , Θ^2 をともに著しく減少させ、両者の正の相関を認めた。一方 Ca^{2+} 濃度を増加させてゆくと、 \dot{V}_{max} , Θ^2 ともに減少してはゆくが、その相関は傾き 1 の直線には従わなかった(図 5)。すなわち K^+ 濃度変化時の興奮伝導様式は \dot{V}_{max} 以外に K^+ 濃度 9.0 mM 付近で二相性に変化する指標で規定され、 Ca^{2+} 濃度変化時のそれも \dot{V}_{max} 以外の何らかの規定因子が作用すると考えられた。これら二つのイオン濃度変化にともなう、 \dot{V}_{max} 以外の Θ の規定因子が共通である保証はないが、表 1 での受動的膜特性のうち r_i がこの条件に合致しないのは明らかであり、 S が K^+ 濃度 9.0 mM を頂点として二相性に変化することより、 S を Hunter ら¹⁷⁾ のケーブル方程式に組み込んで、 S で重み付けした \dot{V}_{max} と Θ^2 と

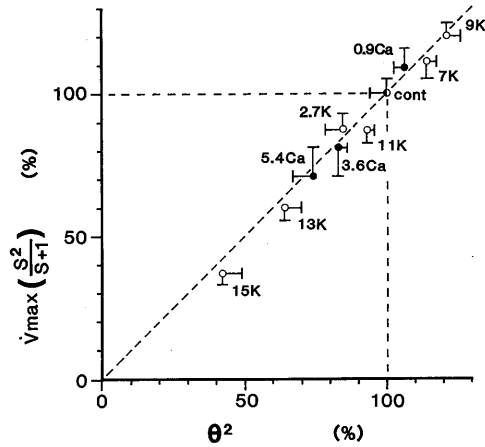


Fig. 6. The relationship of Θ^2 and \dot{V}_{max} corrected by the safety factor (S) according to the cable equation. Note that the linear relation between the two variables was resumed in both cases of external cationic alteration.

を対比させた。図 6 にみられるようにこれら二つの指標は K^+ , Ca^{2+} どちらのイオン濃度変化の場合もほぼ傾き 1 の直線関係になり、これらのイオン組成の変化時の興奮伝導特性に \dot{V}_{max} 以外に興奮伝導の安全率(S)が大きく関与していることが示された。

考 察

従来心筋組織での興奮伝導を解析するのに Hodgkin & Huxley (1952)¹⁵⁾ 以来の膜興奮のイオン説に基づくケーブル理論が広く応用されてきた^{10,17,18,26,27,31,33)}。すなわち心筋は単位膜から構成されるものとみなすと、各単位膜は膜抵抗と膜容量が並列に接続される等価回路で置き換えられる。各単位膜は細胞内および細胞外抵抗を介して連続的に連なるケーブル構造をとると考えることができる。この細胞内外抵抗は各々連続的かつ均質で bidomain 構造をとるものと仮定する。一般に興奮伝導を規定する因子には能動および受動的な膜特性が考えられる。近年、電氣的興奮伝導は能動的膜特性(局所電流の source)や種々の受動的膜特性(局所電流の sink)といった個々の因子でなく、これらを総体として捉えた電気生理学的な matrix

により規定されるとの考え方が広がりつつある。そしてこの matrix を実験的に評価し得る指標のひとつとして興奮伝導の安全率が挙げられる¹⁾。

過去種々の条件下での心筋組織の興奮伝導の性質を検討した報告は多数見られる。臨床でも広く使用される抗不整脈薬の Vaughan-Williams 分類の I 群薬である lidocaine, quinidine および procainamide は受動的膜特性をほとんど変化させることなく \dot{V}_{max} を選択的かつ頻度依存性に抑制することによって伝導を遅延させる⁴⁾。これはこれらの薬剤作用下でも $\dot{V}_{max} \propto \theta^2$ 関係が傾き 1 の正相関を維持することから理解できる。他方臨床的にも重要な心筋虚血や代謝阻害時の興奮伝導遅延はおもに RMP の減少から予測される以上の \dot{V}_{max} の抑制と、受動的膜特性のひとつである r_i をパラメーターとした細胞間結合の抑制(uncoupling)とに起因する^{21, 22)}。今回の外液 K^+ , Ca^{2+} イオン濃度の変化時の興奮伝導の変化は従来より報告はあるが^{8, 11, 29, 32)}、その詳細な電気生理学的機序は明らかでない。

はじめに外液 K^+ 濃度の変化時における興奮伝導の変化は \dot{V}_{max} の変化のみでは全く説明不可能であることは従来より知られていた。今回の実験でも K^+ 濃度の低下時には \dot{V}_{max} の増大にも拘らず伝導は若干遅延したり(“subnormal” conduction)、逆に K^+ 濃度の軽度増加時には \dot{V}_{max} の明らかな減少にも拘らず伝導の促進を認めた(“supernormal” conduction)。これらの現象は従来細胞外 K^+ による細胞膜の興奮性の変化で説明されていた^{8, 11, 29)}。事実 Dominguez & Fozzard⁸⁾ (1970) はヒツジのプルキンエ線維にて、 K^+ 濃度の軽度上昇時の (V_{th} -RMP) の減少は、興奮伝導時の未興奮部位の細胞膜容量(sink)の充電に要する電荷の減少につながると結論している。また Gettes ら¹¹⁾ (1985) もモルモット乳頭筋で同様の知見を得て、(V_{th} -RMP) は K^+ 濃度の増加とともに小さくなり、11 mM 以上ではほぼ一定に達することを報告している。前者は細胞内通

電法にて、また後者は細胞外刺激電極による long pulse 法¹²⁾を用いて、 K^+ 濃度依存性に変化する (V_{th} -RMP) を膜興奮性の指標としているが、ともに外液 K^+ 濃度の軽度上昇にともなう (V_{th} -RMP) が減少しているのは今回の結果にも合致する。Sperelakis ら²⁹⁾ (1970) はさらに興奮伝導の安全率(S)が外液 K^+ 濃度に依存すると予測し、最大の S を与える K^+ 濃度は生理的 K^+ 濃度よりやや高濃度側であると推察している。これらは K^+ 濃度変化時の興奮伝導が膜の興奮性に依存することを指摘した点で注目すべきであるが、膜興奮性自体がまだ概念的であり、観察された興奮伝導の複雑な変化を膜興奮性を考慮したケーブル理論によって定量的に説明するには至らなかった。

一方外液 Ca^{2+} 濃度の変化にともなう興奮伝導の変化は K^+ 濃度のそれほど注目されていない。今回外液 Ca^{2+} 濃度の上昇にともない \dot{V}_{max} も減少したが、興奮伝導は \dot{V}_{max} の減少から予想される以上に低下することが明らかになった。Weidmann³²⁾ (1955) はその理由として細胞外 Ca^{2+} イオンの膜安定化作用を挙げている。すなわち Ca^{2+} は電気的興奮性膜に対して細胞外からは局所麻酔剤と同様に興奮性を低下させる方向に作用することをプルキンエ線維に細胞内通電を行なって証明した。この膜安定化作用の原因として Hille¹⁴⁾ (1992) は外液 Ca^{2+} による細胞膜表面電荷の修飾作用を提唱している。興奮性膜表面は元来固定電荷を持ち、生理的 pH ではこれは負に帯電している。この負の表面電荷には溶液中の陽イオンが吸着しているため、膜表面とバルクの外液との間には拡散二重層による電位差が生じる(界面電位)。元来 RMP は細胞内とバルクの外液間の電位差で表面電荷の影響は少ないのに対して、膜興奮時の V_{th} は表面電荷の影響を強く受ける。このため外液の Ca^{2+} 濃度を増加させてゆくとこの負の表面電荷が遮蔽されてゆき、RMP はほぼ一定であるのに対して V_{th} が脱分極側にシフトして (V_{th} -RMP) は増大することになる。また Ca^{2+} の膜安定化作用に関する他の説明とし

て、細胞内からの Ca^{2+} イオンによる電気生理学的修飾がある。外液 Ca^{2+} 濃度の増加は形質膜上の $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交換機転を介して細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇をきたすとされる²⁶⁾。これは今回、細胞内 Ca^{2+} 濃度を最大の規定因子とする r_i の上昇傾向が外液 Ca^{2+} 濃度の増加により観察されたことから推察される。この細胞内 Ca^{2+} イオンの増加は、 V_{th} を脱分局側へシフトさせ、膜の興奮性を抑制することが報告されている²⁾。他方外液 Ca^{2+} イオンの枯渇もまた細胞膜の興奮性の維持に障害をもたらす²³⁾、同時に細胞骨格の維持や隣接細胞との機能的な coupling も障害される。Haas ら¹³⁾ (1983) は EGTA を含有する外液の灌流にてこの点を確認したが、今回は標本の不可逆的障害を避けるためこの点については検討しなかった。

興奮伝導の安全率(S)という概念は以前から提唱されているが、その電気生理学的な定義に関しては文献上の混乱もみられる。すなわち実際の興奮伝導時の局所電流が供給する電荷に対する興奮伝導を維持するのに必要な最小限の電荷の比率^{7,20)}、伝導性活動電位の最大振幅に対する閾膜電位の大きさ ($V_{th} - \text{RMP}$) の比率^{10,17)}、有効不応期直後の興奮に必要な最小限の通電量に対する先行興奮から十分回復した時点での興奮に必要な最小限の通電量の比率¹⁶⁾ などである。今回これら三者の中で電位の大きさの比率、とりわけ Hunter ら¹⁷⁾ (1975) の cubic model で導かれた定義に従ったのは、Walton & Fozzard³¹⁾ (1983) も提唱したいくつかの伝導モデルのなかでこの cubic model において \dot{V}_{max} と速い内向き Na 電流 (I_{Na}) との定量的な相関性が最も良好であり、この良好な相関性は \dot{V}_{max} を I_{Na} のパラメーターとする際の必須条件となるからである。かつ実際この方法により評価された S は生理的条件下で 5 前後となり、他の文献的報告とも一致する^{16,27,30)}。また膜の興奮性が増す外液 K^+ 濃度 9.0 mM 付近で S が最大値をとるのも、今回の S の評価法があながち理に反していないことを示唆すると考えられる。また今回重要な受動的膜特性の指標と

した r_i の本法による評価には若干の問題点も指摘されるところである。第一には同時に評価し得る r_o は、Kléber ら¹⁸⁾ (1987) の冠動脈灌流下の乳頭筋でのそれに比して明らかに小さいことである。これは標本表面を被覆したナイロン網を灌流するタイロッド液のシャント抵抗を測定しており、細胞外間質や冠動脈内腔などに由来する真の r_o を測定しているものではないことを示唆している。 r_o の低値は V_o の減少となり、 V_i/V_o 比に由来する r_i の評価自体をも若干不正確にする可能性がある。第二には標本表面を灌流することによる深部虚血の可能性である^{5,25)}。心筋虚血自体が r_i を増加させることは今回と同様の実験系でも明らかなので²¹⁾、細胞内微小電極は表層に刺入し、外液灌流速度は 3 ml/分と通常より速くした。このような方法論上の限界にも拘らず本法を使用したのは微小電極による \dot{V}_{max} の正確な測定が可能で、これはケーブル解析上必要不可欠だからである。深部虚血の恐れのない冠灌流乳頭筋での正確な r_i の評価は確かに重要ではあるが、floating 電極により測定された \dot{V}_{max} はコントロール時で 130 V/sec 程度である¹⁸⁾。これは今回の \dot{V}_{max} より明らかに小さく、電極の安定性という問題点を克服し得る電位感受性色素により測定された \dot{V}_{max} の約二分の一である³⁴⁾。冠灌流乳頭筋では標本周囲を飽和水蒸気で満たした状態で標本遠隔部に不関電極を置いている。このため r_o が大きくなり、不関電極自体かなりの細胞外電位を生じる可能性があり、理想的な不関電極とはいえない。既に著者らは実測した \dot{V}_{max} を細胞外電位により補正した場合、補正前の \dot{V}_{max} は 20~30% も過小評価されていることを報告した¹⁹⁾。したがって不関電極における細胞外電位の影響は考慮すべきものの一方でこのような小さな \dot{V}_{max} は floating 電極自体の安定性にも一抹の疑問を投げかけると言わざるを得ない。

謝 辞

稿を終えるにあたり、貴重な助言を頂きました

North Carolina 大学循環器内科の L. S. Gettes 教授, Duke 大学 Biomedical Engineering 部門の S. B. Knisley 博士に深謝致します。また本研究の機会を一部賜りました大分医科大学臨床検査医学講座の伊東盛夫教授, 本研究の遂行時終始激励頂きました九州大学第一内科の仁保喜之教授にも心より感謝致します。

文 献

- 1) Arnsdorf, M. F. (1989) Cardiac excitability and antiarrhythmic drugs: A different perspective. *J Clin Pharmacol* **29**, 395-404
- 2) Brown, R. H. & Noble, D. (1978) Displacement of activation threshold in cardiac muscle by protons and calcium ions. *J. Physiol. (Lond)* **282**, 333-343
- 3) Buchanan, J. W., Oshita, S., Fujino, T. & Gettes, L.S. (1986) A method for measurement of internal longitudinal resistance in papillary muscle. *Am. J. Physiol* **252**, H 210-H 217
- 4) Buchanan, J. W., Saito, T. & Gettes, L. S. (1985) The effects of antiarrhythmic drugs, stimulation frequency, and potassium-induced resting membrane potential changes on conduction velocity and dV/dt_{max} in guinea pig myocardium. *Circ. Res.* **56**, 696-703
- 5) Cranefield, P. F. & Greenspan, K. (1960) The rate of oxygen uptake of quiescent cardiac muscle. *J. Gen. Physiol.* **44**, 235-249
- 6) Davson, H. (1964) Excitability of cardiac muscle. In: "A Textbook of General Physiology", ed by Davson, H. pp. 843-866
- 7) Delgado, C., Steinhaus, B., Delmar, M., Chialvo, D. R. & Jalife, J. (1990) Directional differences in excitability and margin of safety for propagation in sheep ventricular epicardial muscle. *Circ. Res.* **67**, 97-110
- 8) Dominguez, G. & Fozzard, H. A. (1970) Influence of extracellular K^+ concentration on cable properties and excitability of sheep cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.* **26**, 565-574
- 9) Eisner, D. A. & Lederer, W. J. (1979) Inotropic and arrhythmogenic effects of potassium-depleted solutions on mammalian cardiac muscle. *J. Physiol (Lond)* **294**, 255-277
- 10) Fozzard, H. A. (1979) Conduction of the action potential. In: "Handbook of Physiology. Cardiovascular System I", ed by Am. Physiol. Society, pp. 335-356
- 11) Gettes, L. S., Buchanan, J. W., Saito, T., Kagiya, Y., Oshita, S. & Fujino, T. (1985) Studies concerned with slow conduction. In: "Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias", ed by Zipes, D. P. & Jalife, J. pp. 81-87
- 12) Goto, M. & Brooks, C. M. C. (1969) Membrane excitability of the frog ventricle examined by long pulses. *Am. J. Physiol.* **217**, 1236-1245
- 13) Haas, H. G., Meyer, R., Einwächter, H. M. & Stockem, W. (1983) Intercellular coupling in frog heart muscle: Electrophysiological and morphological aspects. *Pflügers Arch* **399**, 321-335
- 14) Hille, B. (1992) Elementary properties of ions in solution. In: "Ion Channels of Excitable Membranes", ed by Hille, B. pp. 261-290
- 15) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond)* **117**, 500-544
- 16) Hoffman, B. F., Kao, C. Y. & Suckling, E. E. (1957) Refractoriness in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* **190**, 473-482
- 17) Hunter, P. J., McNaughton, P. A. & Noble, D. (1975) Analytical models of propagation in excitable cells. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **30**, 99-144
- 18) Kléber, A. G. & Riegger, C. B. (1987) Electrical constants of arterially perfused rabbit papillary muscle. *J. Physiol. (Lond)* **385**, 307-324
- 19) Knisley, S. B., Maruyama, T. & Buchanan, J. W. (1991) Ventricular interstitial potential during propagation. *Biophys. J.* **59**, 509-515
- 20) Leon, L. J. & Roberge, F. A. (1991) Directional characteristics of action potential propagation in cardiac muscle: A model study. *Circ Res* **69**, 378-395
- 21) Maruyama, T., Cascio, W. E., Knisley, S. B., Buchanan, J. W., Gettes, L. S. (1992) Effects of ryanodine and BAY-K 8644 on membrane properties and conduction during simulated ischemia. *Am. J. Physiol.* **261**, H 2008-H 2015
- 22) 丸山 徹, 榎本克明, Gettes, L. S. (1993) 心筋代謝阻害時における細胞間 uncoupling. *心臓* **25**, 1261-1267
- 23) Muir, A. R. (1967) The effects of divalent cations on the ultrastructure of the perfused rat heart. *J. Anat.* **101**, 239-261
- 24) 日本生理学会 (1994) 生理学領域における動物実験に関する基本的指針. *日生誌* **56**, 巻末
- 25) Paradise, N. F., Schmitter, J. L. & Surmitis, J. M. (1981) Criteria for adequate oxygenation of isometric kitten papillary muscle. *Am. J. Physiol.* **241**, H 348-H 353
- 26) Pressler, M. L., Elharrar, V. & Bailey, J. C. (1982) Effects of extracellular calcium ions, verapamil, and lanthanum on active and passive properties of canine cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.* **51**, 637-651
- 27) Sakamoto, Y. & Goto, M. (1970) A study of the membrane constants in the dog myocardium. *Jpn. J. Physiol.* **20**, 30-41
- 28) Sperelakis, N. (1979) Propagation mechanism in heart. *Ann. Rev. Physiol.* **41**, 441-457
- 29) Sperelakis, N., Mayer, G. & MacDonald, R. (1970) Velocity of propagation in vertebrate cardiac muscles as functions of tonicity and $[K^+]_o$. *Am.*

- J. Physiol. **219**, 952-963
- 30) Ushiyama, J. & Brooks, C. M. C. (1963) The safety factor for conduction in cardiac muscle. *Jpn. J. Physiol.* **13**, 231-239
- 31) Walton, M. K. & Fozzard, H. A. (1983) The conducted action potential: Models and comparison to experiments. *Biophys. J.* **44**, 9-26
- 32) Weidmann, S. (1955) Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibres. *J. Physiol. (Lond)* **129**, 568-582
- 33) Weidmann, S. (1970) Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart. *J. Physiol. (Lond)* **210**, 1041-1054
- 34) Windisch, H., Müller, W. & Tritthart, H. A. (1985) Fluorescence monitoring of rapid changes in membrane potential in heart muscle. *Biophys. J.* **48**, 877-884
- 35) Windisch, H. & Tritthart, H. A. (1981) Calcium ion effects on the rising phases of action potentials obtained from guinea-pig papillary muscles at different potassium concentrations. *J. Mol. Cell. Cardiol* **13**, 457-469

第 87 回 近畿生理学談話会

日 時：平成 6 年 9 月 17 日(土)

会 場：大阪医科大学第 1 講義室

当番幹事：大阪医科大学生理学教室 今井雄介・藤本 守

×は非会員を示す

1. 上皮細胞の細胞内 pH 感受性機構の生理的意義

藤本 守, 森 禎章, 萩原暢子, 窪田隆裕, 小寺邦彦(大阪医大, 第二生理)

前回は、腎尿細管細胞の自己保全活動における細胞内 pH の役割を、食用蛙流腎のイオン電極実験と、単離近位尿管細胞および Opossum 腎培養(OK)細胞によるパッチクランプ実験の成績を基にして、pH 感受性 K^+ チャネルおよび Cl^- チャネルを論じた。今回は、酸塩基変化に伴う諸変化のうち、上皮細胞間隙、細胞容積、細胞内の緩衝力、細胞内 pH と Ca^{2+} と Na^+ など他イオンの関係、イオン駆動力(細胞膜電位やポンプ等)の変化等、実験的に検証し得た事実を総合して、上皮一般の細胞内 pH 感受性機構の生理的意義を考察した。通常、細胞外 pH を下げると、細胞間連絡が低下し、 Na^+ ポンプの作用が低下し、 Na^+/H^+ の働きは一時的に下り、チャネルの多くは活性化が減少し、細胞の調節的活動が減退する。しかし健康な細胞では、細胞内プロトン濃度がそれ以上増えぬようにする防御機構が一斉に作動し、その回復の引き金を引く。これには組織特有の要素も加わり、例えば腎近位尿管では、 HCO_3^- の特異的な輸送の他、電気化学的なフィードバック特性が調整的意義をもつ。一般上皮細胞では、酸塩基平衡の変化に応じて、pH 感受性イオンチャネル(K^+ や Cl^-)の動員、ATP 感受性輸送機構(細胞内小器官によるプロトンポンプ活性化等)によるプロトン処理、適応性代謝(細胞増殖等)の変化が含まれると考えられる。

2. マウス膵 β 細胞のスパイクバーストの持続時間制御における Na^+/Ca^{2+} 交換輸送の役割

北里 宏, 丁 維光, ×何 莉萍, 服部政憲(滋賀医大, 第二生理)

膵 β 細胞は細胞外グルコースに反応して脱分極し、スパイクバーストと静止期が繰り返し現れる。グルコース濃度が高くなるに従ってスパイクバーストの持続時間は長くなり、静止期は短縮する。スパイク列が中断され静止期に移行する機構を調べるために、細胞外 Ca^{2+} を取り除いたときに見られる持続的脱分極現

象を解析した。

実験には ICR マウスを使用した。細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定には Fura-2 を用いた。ルシフェリン・ルシフェラス法で細胞内 ATP 濃度を測定した。膵島細胞を 30 分間 Ca^{2+} -free 溶液中でインキュベートすると、細胞内 ATP 濃度は約 2 倍に上昇した。細胞外に Ca^{2+} が存在する条件下でも、 Na^+ 濃度を 25 mM に下げた溶液の中では、細胞内 ATP 濃度は更に上昇した。また、細胞外から Ca^{2+} を取り去ると、ATP 感受性 K^+ チャネルの活動が抑制され、細胞外 Na^+ 濃度を 25 mM に下げても、同様に K^+ チャネル活動の抑制が認められた。これらの実験結果は、スパイク発生による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は Na^+/Ca^{2+} 交換輸送を介して細胞内 Na^+ 濃度の上昇をもたらし、細胞内 Na^+ 濃度の上昇が細胞内 ATP レベルを低下させ、細胞内 ATP レベルの低下がスパイク列を中断させることを示している。

3. ラット褐色脂肪細胞におけるインスリンによる GLUT 4 移送促進に対する細胞外アデノシンの作用

尾松万里子, ×Samuel W. Cushman* (滋賀医科大学, 第二生理・National Institutes of Health (Diabetes Branch/NIDDK) *)

単離したラット褐色脂肪細胞に 200 nM アデノシンを与えると 3-O-methyl-D-glucose (30 MG) 取込みはインスリンによって約 30 倍増大したが、酵素処理によってアデノシンを取り除くとインスリンによる 30 MG 取込み増大はアデノシン存在下の約半分であった。しかし、インスリンに対する感受性に変化はなかった。photoaffinity labeling によって細胞膜外側からグルコース輸送体をラベルし、免疫沈降法によって GLUT 4 を定量すると、アデノシンによってインスリンによる GLUT 4 増大が倍になり、30 MG 取込みの結果と一致した。ところが、膜分画を調整し、Western Blots によって GLUT 4 の分布を調べてみると、アデノシンはインスリンによる GLUT 4 移送に影響を与えないことがわかった。またアゴニストを用いた実験から、アデノシンは A1 受容体に結合すること

が示唆された。以上のことから、インスリンによって細胞内から細胞膜へ GLUT 4 を含んだ vesicle が移送促進される時にアデノシンは Gi 蛋白を介して vesicle の細胞膜への最終的な fusion に関与し、fully functional GLUT 4 の出現を促進させている可能性があると考えられた。

4. 有髄神経線維の容量変化における Na^+/K^+ ポンプの役割—膜電位固定法による研究—

瀧川 智子, 北里 宏(滋賀医大, 第二生理)

従来より赤血球膜, 腎由来の上皮膜において種々のイオンチャネルやポンプが高浸透圧環境下での細胞容量の変化の影響を受けることが報告されている。今回、有髄神経線維での容量の変化に伴うイオン電流の変化と Na^+/K^+ ポンプの役割を検討した。雄性 SD ラットの坐骨神経から単一神経線維を分離し、ワセリンギャップ法を用い、ランヴィエ絞輪部の膜電位及び膜電流を測定した。細胞外液に D-Glucose 及び L-Glucose を加えると3分後に活動電位の振幅は Glucose 濃度に依存して低下した。細胞外に 30mMD-Glucose 及び Sucrose を加えた場合、活動電位及び Na^+ 電流は3分後に低下し、30分後にはコントロールより増大し、60分にはコントロールレベルまで回復した。30mMD-Glucose に 0.1mM Ouabain を加え細胞外に与えると活動電位は3分後に低下し、5分後には回復傾向を示すが以後進行性に活動低電位は低下し、活動電位の低下に伴い著明に Na^+ 電流は減少した。また外向き電流は徐々に増大した。Ouabain 存在下では Ouabain 非存在下に比べ、高濃度 glucose の活動電位及び Na^+ 電流抑制効果が大きかったことから、細胞膜容量及び細胞内 Na^+ 濃度の是正には、 Na^+/K^+ ポンプが非常に重要な役割を果たしていることが示唆された。

5. 鶏胚毛様体神経節杯状シナプス前終末に対するノルアドレナリンの促進作用

八尾 寛, 遠藤克昭(京都大, 医, 第一生理)

鶏胚毛様体神経節の杯状シナプスのコリン性興奮性シナプス電流 (EPSC) はノルアドレナリン (1~10 μM) により平均1.8倍に増強される。この増強作用は、アセチルコリン受容体の感受性の増大をとまわず、杯状シナプス前終末からのアセチルコリンの素量放出の増大により説明される。この促進作用は、ノルアドレナリン投与下に徐々に始まり、ノルアドレナリン除

去後も10分以上促進が持続することが認められた。ノルアドレナリンの促進作用は、 α 受容体の拮抗薬 phentolamine 10 μM 存在下においても認められた。また、 β 受容体拮抗薬 propranolol 1 μM による抑制も受けなかった。 α_1 受容体アゴニスト, phenylephrine, β 受容体アゴニスト isoproterenol には、ノルアドレナリン様作用は認められなかった。 α_2 受容体アゴニストの clonidine は、伝達物質の放出を抑制した。以上により、ノルアドレナリンの伝達物質放出促進作用は、 α とも β とも異なる未知の受容体を介していることが示唆される。シナプス前終末の活動電位にともなう Ca^{2+} 濃度上昇は、ノルアドレナリンによりむしろ抑制された。ノルアドレナリンの促進作用の作用部位は Ca^{2+} 濃度上昇以後のステップにあることが示唆される。

6. 視覚野のシナプス長期抑圧における代謝型グルタミン酸受容体の役割

上下智之, 春田博之, \times 鳥居信夫, \times T. P. Hicks, 津本忠治(大阪大, 医, 神経生理)

大脳皮質視覚野におけるシナプス可塑性に代謝型グルタミン酸受容体の関与が想定されていたが、選択的拮抗薬がなかったためその関与の検証は困難であった。最近、(RS)- α -methyl-4-carboxyphenylglycine (MCPG) が選択的拮抗作用を示すことが海馬で報告された。そこでこの拮抗薬を用いて、視覚野におけるシナプス長期増強 (LTP) や長期抑圧 (LTD) への代謝型グルタミン酸受容体の関与を調べた。

幼若ラット視覚野切片標本を用いて、IV 層のテスト刺激に体する II/III 層からの集合電位を記録した。シータバースト状テタヌス刺激 (100 Hz 4 発のパルスを 5 Hz で 10 回繰り返す、さらにそれを 10 秒間隔で 5 回繰り返す) を与えたところ、GABA 拮抗薬なしで高頻度に LTP が誘発された。一方、底頻度連続刺激 (1 Hz 900 発のパルス) を与えた場合には、高い確立で LTD が誘発された。これらの変化に対する MCPG (500 μM) の作用を調べたところ、LTP の誘発は阻止されなかったが LTD の誘発は阻止されることが判明した。この結果は、代謝型グルタミン酸受容体が視覚野における LTD 誘発に重要な役割を果たしていることを示唆するものである。

7. 上丘切片の神経伝達に対するアデノシンの興奮作用

岡田安弘, 平井宏和(神戸大, 医, 第一生理)

一般にアデノシンは神経伝達に対し抑制作用をもつことが知られている。しかし上丘切片の神経伝達に対しては興奮作用しかもない。本研究においてはその興奮作用の諸性質について検討した。すなわち, 上丘切片において視神経層の刺激で浅灰白質層からシナプス後電位(PSP)を記録した。この電位の振巾はアデノシン($>10^{-8}$ M)の投与によって10~15分の経過で緩徐な増大を示した。また電気刺激時の切片からのグルタミン酸の放出もアデノシンを加えることによって約2.5倍に増加した。アデノシンのPSPおよびグルタミン酸放出に対するアデノシンの増強作用は, 選択的c-AMP依存性タンパクキナーゼ(PKA)抑制薬により抑制を受け, この興奮作用にPKAが関与しているものと考えられた。PSPはアデノシン受容体アゴニストのCHAあるいはCGS21680によっても増大した。またアデノシン受容体アンタゴニストであるCPT, DMPX, CGS15943によっても増大した。これらの結果は上丘にはアデノシンの興奮性の受容体のみが存在し, その作用はPKAを介してグルタミン酸の放出を増大させるためと考えられた。また興奮作用に関与するアデノシン受容体に関しては従来のA₁, A₂受容体とは別の可能性が示唆された。

8. In vivo ラットの 上丘神経伝達におけるアデノシンの興奮作用

平井宏和, 岡田安弘(神戸大, 医, 第一生理)

アデノシン(Ad)は上丘の神経伝達に対し興奮作用をもつ。一方, 上丘ではAdトランスポーターが高密度に存在し, Adを分解するアデノシンデアミナーゼ(ADA)活性が極めて高い。上丘におけるAdの興奮作用を解明するためにin vivo ラットにおいて視神経刺激により上丘に誘発される集合シナプス後電位を指標にしAdトランスポーターやADA阻害剤の効果を検討した。Ad(10 μM)を電位記録部位に注入すると電位は著明に増大した。電位の増大はADAの抑制剤であるEHNA(5 mg/kg s.c.), Adトランスポーターの阻害薬であるジピリダモール, あるいはニトロベンジルチオイノシンの投与によっても観察された。細胞外のAd濃度を減少させるL-ホモシステインチオラクトンは, Ad投与による電位の増大をブロックした。マイクロダイアリシス法を用いた研究で, Adの灌流

あるいはEHNA投与により, 上丘局所のグルタミン酸の放出量は約2.5倍に増加することが明らかになった。これらの結果より, 上丘に高密度に存在するAdトランスポーターと高レベルのADA活性は, 細胞外に放出されたAdの興奮作用を調節する役割をもっており, その興奮作用はグルタミン酸の放出の増大に関与することが明らかとなった。

9. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8) による精神の安定性

伊藤真次(北大, 名誉教授)

大脳皮質には極めて大量のcholecystokinin(CCK)が含まれているが, その90%以上はoctapeptide(CCK-8)で, tetrapeptide(CCK-4)は5%以下にすぎない。生理学的に重要なことは, CCK-8が精神安定性に作用するのに反して, CCK-4は逆に興奮性に働くことで, 健常なヒトにCCK-8(40 μg程度)を抹消投与しても精神的な影響がないのに反し, CCK-4を25 μgだけ静脈内に注射するといわゆるパニック状態に陥ってしまう。

その機序を知るため前頭葉皮質を吸引除去したラットで, CCK-8とCCK-4の行動を調べたところ, 対照の偽手術ラットではCCK-8によって行動に変化をみなかったが, CCK-4では異常な行動が発現することを知った。ところが前頭葉除去ラットについて同様のテストを行うと, CCK-8で顕著な異常行動が多発した。これは正常な前頭葉による皮質下領域に対する抑制効果がなくなるためであろう。一方, 前頭葉除去ラットでCCK-4の投与は何らの反応をも示さなかった。すなわち, CCK-4は前頭葉のニューロンに特異的に作用して“mentalpanic”をおこすと考えられる。

10. 忘却にかかわる血管作動性小腸ペプチド

伊藤真次(北大, 名誉教授)

Vasoactive intestinal peptide(VIP)はCholecystokinin(CCK)と共に脳に多く, 大脳皮質をはじめ海馬その他の神経核に高濃度であり, VIP特異的結合部位は線条体, 海馬, 大脳皮質などで高い。

CCK-8が記憶能を増進し, 各種の実験的記憶喪失を回復することは, 受動性ならびに能動性回避反応, Morris水迷路法によってラットで明らかである。NMDA拮抗物質, protein kinase C阻害剤, タンパク質合成阻止剤による強い記憶障害もCCK-8の類似体caeruleinによって, かなりの程度回復した。これに

反して、VIP の脳室内投与によって記憶障害のおこることがわかった。能動性回避反応の消去が促進し、受動性回避反応、Morris 水迷路法でも顕著な記憶低下が認められた。しかし、VIP がどんな機序で記憶の低下をおこすかについては今後の検討にまたなければならぬ。

脳の血管に対して拡張性に働く VIP が記憶を妨げ、血管収縮性に作用する神経ペプチド Y に CCK-8 と同様な記憶増進効果があるのはなぜか、きわめて興味ある問題である。

11. 妊娠、授乳期ラットの視床下部ニューロンの形態学的可塑性

林 世華, 宮田清司, 中島敏博, 清原壽一(京都工芸繊維大, 応用生物)

ラット視床下部の視索上核 (SON) や室旁核 (PVN) にあるオキシトシン (OXT) やバソプレッシン (AVP) を分泌する大細胞系ニューロン (MNC) は、妊娠期から授乳期にかけて形態学的変化 (可塑性) を示すことや、その発現に卵巣ホルモンが必要であることが報告されている。

本研究では、形態学的変化の維持に及ぼす卵巣の影響を検討した。授乳期には AVP より OXT ニューロンが肥大化していることがわかった。さらに、卵巣を除去しても SON ニューロンの形態学的変化は維持されていることから、授乳期における SON ニューロンの形態学的変化の維持には卵巣自身より、乳児による吸引刺激の方が重要な役割を持つと思われる。

出産直後の MNC に多くの C-fos 免疫陽性細胞が一過的に発現することから、出産直後に MNC に大きな変化が生じることが推測される。二重免疫染色により、OXT ニューロンは SON, PVN 両部位とも C-fos 陽性反応を示したが、AVP ニューロンは SON でのみ陽性反応を示し、出産直後の AVP ニューロンの C-fos 発現に SON と PVN で差があることが解った。

12. エストロゲンによる視索上核オキシトシン・ニューロン反応の修飾の雌雄差

真継 航, 中島敏博, 宮田清司, 清原壽一(京都工芸繊維大, 応用生物)

我々はバージン雌ラットの視索上核 (SON) のオキシトシン (OXT) ニューロンに OXT を投与すると、その発火活動は抑制されるが、出産時に反応方向が逆転して促進反応を示し、授乳中促進反応は維持され、離乳

すると再び抑制反応に戻る事を明らかにしてきた。

更に、この OXT ニューロンの反応の逆転には、卵巣から分泌されるエストロゲンが関与している事も、去勢実験や蛋白質合成阻害剤による実験から明らかにした。

一方、雄ラットの OXT ニューロンは OXT に対して促進反応を示すことが知られているが、雄ラットの OXT ニューロンもエストロゲンによって反応の逆転が起きるか否かを調べた。去勢2週間後の雄ラットの OXT ニューロン活動を細胞外記録しながら OXT を投与したところコントロール群と同様の促進反応が見られた。

次に、去勢ラットに雌ラットの実験と同じようにエストロゲン 40mg を投与しても反応の逆転は起こらず、促進反応が見られた。

以上の結果から、ラット SON の OXT ニューロンの OXT に対する反応の方向性へのエストロゲンの修飾には雌雄差があると考えられる。

13. 低温環境における中枢適応機構の C-FOS を用いた解析

石山正弘, 宮田清司, 中島敏博, 清原壽一(京都工芸繊維大, 応用生物)

低温環境におけるほ乳類の体温調節反応を C-FOS の免疫組織化学を用いて調べた。雄ラットを10℃の低温環境に3~24時間及び14日間暴露した後、C-FOS の発現を中枢神経の各部位において調べ、C-FOS 免疫陽性細胞数を形態定量的に測定した。

低温環境に暴露しなかったコントロールラットと比較して、刺激により特異的に C-FOS 発現が増大した部位がみられ、これらの部位は C-FOS 発現の時間的消長の差位から3群に分けられた。中隔、小細胞性室傍核、後視床下部、上乳頭体、青斑核、背側被蓋核、前庭神経核、弧束核では寒冷暴露後3~24時間に C-FOS の発現が認められるが、14日間ではほとんど発現がなかった。視策前野・前視床下部、視床室傍核、垂束傍核、腹側中心灰白質、背側中心灰白質、小細胞性被蓋核、外側毛帯核、背側腕傍核、脊髄、小脳では3~24時間から14日間まで持続して発現が認められた。腹内側核では3時間でわずかに発現が認められるが、14日間刺激で C-FOS 陽性細胞が顕著に増加した。

これらの結果は、低温環境に対するラットの体温調節中枢経路と寒冷適応機構への神経系の関与を解明する重要な手がかりになると考えられる。

14. 2-Deoxy-D-Glucose 投与時のラットのエネルギー代謝と自律神経活動

三木健寿(奈良女子大, 生活健康学)

(目的) 2-Deoxy-D-glucose (2 DG)が糖代謝を阻害することを利用し, エネルギー源としての脂肪・糖質の利用比率の調節に関与する自律神経系の役割について検討した。

(方法) 意識下のラットを用い, 動脈圧及び中心静脈圧, 腹腔内体温, 腎交感神経活動および尿中窒排量を測定した。1時間のコントロール期の後, 2 DG (750 mg/100 g 体重)を静脈内投与し, 後8時間の回復経過を観察した。

(結果) 2 DG 投与により, 酸素消費量はコントロールに比べ有意な変化を示さなかった。しかし, 二酸化炭素産生量が低下したため, 非タンパク呼吸商は, 2 DG 投与後3~4時間後に対照群に比べ有意な低下を示した。心拍数は2 DG 投与により119拍/分低下した。腎交感神経活動は2 DG 投与直後一度低下し, 一過性の上昇を示した後, 最大約50%の低下を示した。

(考察) 2 DG 投与は交感神経活動を長期に抑制し迷走神経活動を上昇が示唆された。これら自律神経系の変化は, 体内のエネルギー源としての糖と脂質の利用比率の調節に関与していることが示唆された。

15. 遺伝子組換えヒト・インスリン様成長因子-I に対するモノクローナル抗体の作成とその性状に関する研究

×山本和守, ×寺野由剛, 木下喜博, 富永恵子, 富永宗近, 羽藤文彦(大阪市大, 医, 第二生理)

遺伝子組換えヒト・インスリン様成長因子-I (rh-IGF-I)をハプテン抗原として32種類のモノクローナルハイブリドーマを作成し, 生産するモノクローナル抗体(MAb)の特異性, クラス, サブクラスおよびタイプを同定した。MAbの反応性による分類では, (a) IGF-I 特異的 MAb:4 種類 (IgG1- κ :3, IgG 2 b- κ :1), (b) IGF-I および II を認識する MAb:19種類, (c) IGF-I, II およびインシリンを認識する MAb:2種類, (d) IGF-I, II, インシリンおよびプロインシリンを認識する MAb:7種類であった。4種類の IGF-I 特異的 MAb の認識部位は, 交差性および分子構造からC領域と推定した。IGF-I 特異的 MAb と, ビオチン化した IGF-II 交差性 MAb とを組み合わせることにより, 2抗体酵素標識免疫測定法(ELISA-Sandwich法)を検討し, 検出感度:0.1 ng/ml, 測定濃度範囲:1.0~100

ng/ml のアッセイ系を作成した。この系では, 血清中 IGF-I 濃度を IGF-II と区別して定量することが可能である。本研究で得られた IGF-I 特異的 MAb は, 今後さらに正常細胞と腫瘍細胞の増殖をめぐる IGF-I に関する細胞生理学的研究, 免疫組織学的研究や臨床診断的応用にも役立つものと考えられる。

16. 抗 insulin-like growth factor-I (IGF-I) 単クローン抗体を用いた IGF-I 定量ラジオイムノアッセイ系の設定に関する研究

富永恵子, 木下喜博, 富永宗近, ×寺野由剛, ×山本和守, 羽藤文彦(大阪市立大, 医, 第二生理)

Insulin-like growth factor-I (IGF-I)は, 70個のアミノ酸を有し, A, B, C及びD領域からなる polypeptide である。そのA, B領域は insulin のA, B鎖と酷似し, insulin と類似の機能, 即ち, 線維芽細胞のDNA合成を亢進誘導性を有する。また, insulin, proinsulin, IGF-II 等と共に IGF family を構成する。現在血清中 IGF-I の定量は, polyclonal 抗体を用いた radioimmunoassay (RIA) によるが, IGF-I と共通の epitope を有する, IGF-I 以外の IGF family を同時に検出する可能性が高く, IGF-I のみを定量する RIA 系を設定する必要性が生じた。

(方法) IGF-I 以外の IGF family と交叉性を示さない抗 IGF-I monoclonal 抗体 (MoAb, IgG1- κ) を試験管に吸着させ, 標準試料 (IGF-I) と [125 I] IGF-I を添加し洗浄後, 各試験管の放射活性を測定し, 検量線を得た。標準試料に代わり, 検体 [血清及び酸エタノール処理血清 (結合蛋白から IGF-I を遊離する為)] を添加し, 同様の操作後, 放射活性を検量線に照合し, 検体中の IGF-I を定量した。

(結果と考察) ①ヒト (平均年齢24歳) は, 遊離型約 50 ng/ml, 結合型約 200 ng/ml であった。②ラット (6, 12, 24週齢) では, 本法は全ての週齢で遊離型約 50 ng/ml, 結合型約 100 ng/ml, 従来法は遊離型は 6, 12週で約 500 ng/ml, 24週で約 200 ng/ml, 結合型は全ての週齢で約 1,000 ng/ml であった。③MoAb と hot IGF-I の結合は IGF-I の C-peptide により競合的に阻害され, この MoAb が IGF-I の C 領域を特異的に認識する抗体であることが明らかとなり, IGF-I のみを定量する RIA 系を設定することが可能となった。

17. 組換えヘモグロビンを用いたヘモグロビン α 鎖 Thr-38 残基の役割の研究

今井清博, \times 橋本雅一*, \times 石森浩一郎* (阪大, 医, 第一生理・京大, 工, 分子工学*)

ヘモグロビン α 鎖の38番目の Thr 残基は種の間では高度に保存されており, 分子内では $\alpha 1-\beta 2$ 界面にあって, デオキシ型では水分子を介して Asp-99 β と水素結合を形成する. 今回, ヒト・ヘモグロビンのこの残基を Ser または Val 残基に置換した2つの組換えヘモグロビン(Hb T38 α S, Hb T38 α V)を合成し, それらの機能や構造を解析することによって, Thr-38 α の役割を検討した.

正常ヘモグロビンに比べて, Hb T38 α Vの酸素親和性は3倍程度高く, 酸素結合の協同作用(ヘム間相互作用)と Bohr 効果は少しずつ減少, イノシトール六リン酸の効果はほぼ正常であった. Hb T38 α Sの場合は, これらの機能的変化はわずかであった. 紫外域差スペクトルと微分スペクトル, プロトン NMR, 共鳴ラマン散乱などによる蛋白部分の構造解析データは, デオキシ型, オキシ型はそれぞれ T 型, R 型四次構造であることを示した. これらの結果は, Thr-38 α と Asp-99 β との間の水素結合は, Tyr-42 α と Asp-99 β との間のそれとは異なって, T 型四次構造の安定化には重要な役割を演じてはいないことを示している. 水素結合を介したサブユニット間相互作用は高度に部位特異的であるといえる.

18. Plasminogen activator による線溶系活性化に対する血小板の影響

岡田清孝, \times 湯浅晴之, 高石知明, 深尾偉晴, 上嶋繁, 松尾 理(近畿大, 医, 第二生理)

[目的] 血小板は止血時に重要な役割をはたすが, その血小板内に線溶系因子も存在している. そこで線溶系に対する血小板の影響について検討した.

[方法] 健康成人のクエン酸加血から洗浄血小板を調整した. 洗浄血小板中の PA について enzymography 法で, PAinhibitor (PAI)を reverse fibrin autography (RFA)法と ELISA 法で, plasminogen (plg)を免疫電気泳動法でそれぞれ解析した. 血小板存在下での各種 PAs [t-PA, 一本鎖 u-PA (Pro-UK), 二本鎖 u-PA (UK), streptokinase (SK), staphylokinase (SAK)]による plg の活性化は合成基質法を用いて測定した.

[結果] 洗浄血小板抽出液から u-PA, t-PA, PAI-1 および plg が検出された. この plg は二次元免疫電気泳

動法においてヒト血漿中の plg とは移動度が異なる二峰性のピークを示した. 血小板の plg は PA により活性化され plasmin 活性を示した. 洗浄血小板は各種 PAs による plg の活性化に対し増強を示し, 特に t-PA と Pro-UK が顕著であった.

[考察] 血小板上での各種 PAs による plg の活性化は, 血小板内に存在する線溶系に関与する因子との反応性により異なることが示唆された.

19. 最大刺激条件下での骨格筋の $PvO_2-\dot{V}O_2$ 関係におよぼす血液酸素運搬能とくに血流量の影響

上月久治, 榎 泰義, 清水 悟, 坂田 進, 松村一仁, \times 岸 隆司(奈良医大, 第二生理)

単離イヌ骨格筋の酸素消費量($\dot{V}O_2$)と静脈血酸素分圧(PvO_2)の間には安静時および種々の収縮条件下で特異的な関係がみられる. 我々は PvO_2 (横軸)- $\dot{V}O_2$ (縦軸)ダイアグラムでの $PvO_2-\dot{V}O_2$ 直線(一定血流量, 灌流圧下で血液酸素運搬能に関与する血流以外の因子を変化させたときの $PvO_2-\dot{V}O_2$ 点を結ぶ直線)の勾配は拡散制限性の酸素消費成分に対する組織の酸素拡散能を反映すると考えている. 今回は高血流が酸素拡散能を低下させる可能性について検討するため, 1 Hz の等尺性強縮中の腓腹筋-浅趾屈筋群を用いヘマトクリット低下(30% Ht, 対照45%), 吸入低酸素(11% O_2 in N_2 , 対照空気)の条件下で流量をそれぞれ3~2段階(160, 130, 50; 120, 80 $ml \cdot min^{-1} \cdot 100 g^{-1}$)に変化させその影響を調べた. 低 Ht では灌流圧の低下が有意であるので組織酸素拡散能を示す指標として $\dot{V}O_2/PvO_2$ 比で, 低酸素実験では $\dot{V}O_2/PvO_2$ 比および $PvO_2-\dot{V}O_2$ 直線の勾配($ml \cdot min^{-1} \cdot 100 g^{-1} \cdot Torr^{-1}$)で評価した. 結果は $PvO_2-\dot{V}O_2$ 直線の勾配は高流量で低下し $\dot{V}O_2/PvO_2$ 比は中流量で最大値を示し, 高流量での酸素拡散能低下の可能性を示唆している.

20. 筋ジストロフィー症 dy マウスの筋: 目立つ中心核の大きさ

戸塚 武, 渡辺貴美, 浦本 勲*, 吉田 豪** (愛知県コロニー, 研究所, 筋生理・中枢生理*・三重大, 医, 第一生理**)

dy マウスの初期病態は, 筋変性ではなく, 筋成熟成長障害(骨成長依存性筋成長障害?)であり, 全身(骨)の成長を抑制することが一種の対症療法になるらしいことを明らかにした(筋-骨不均衡説). さて, 顕著な dy 筋病変像である中心核筋線維(正常筋線維は

周縁核)は再生不全筋線維と片付けられてきたが、我々は、中心核筋線維が、必ずしも細くも未熟でもなく、再生不全筋線維とは考えられないことを明確にした。有名な Erb の描写した中心核筋線維が立派な太さを持っている (1891) ことなども、多くの研究者に奇妙に見逃されてきた。

dy 生筋の凍結横断切片をヘマトキシリンで染色して見ると、中心核は、周縁核と比べて大変目立つ。そこで、見掛けの大きさを比較するため、固定筋をエポキシに包埋し、厚さ $1\ \mu\text{m}$ の横断、縦断切片を作製し、トルイジンブルー染色し、光顕写真で、核の長径と面積を計測した。

固定筋で見た中心核は、周縁核より少し大きめの傾向にあった。ただ、生筋の凍結横断切片の観察から予想されたような顕著なものではなかった。我々は現在、骨成長依存性筋成長機構を担う mechano-chemical transducer の一候補として、筋核を考えている。

21. 心筋の内向き整流 K チャネルの開閉反応に伴うエントロピー変化

光家 保・品川泰子・野間昭典(京大, 医, 生理)

inside-out patch (patch 内外共に $140\ \text{mM-K}$ イオン濃度) でモルモット単一心筋細胞内向き整流 K チャネル電流を広い温度範囲 ($37^\circ\text{C} \sim 5^\circ\text{C}$) で記録した。開時間ヒストグラムに指数関数を当てはめて得た時定数の逆数は Arrhenius プロット上で直線的に分布した。一方、閉時間ヒストグラムに 2 つの指数関数の和をあてはめて得た 2 つの時定数の逆数は Arrhenius プロット上で、共に 17°C 付近に変曲点をもつ直線上に分布した。閉反応のエントロピー変化はすべての温度で負の値を示した。一方、2 つの閉反応のエントロピー変化は高温域 (17°C 以上) では負の値を示したが、低温域 (17°C 以下) では正の値を示した。

22. 心洞房結節ペースメーカー電位のイオン機序

野間昭典, ^x 過 集慶(京大, 医, 生理)

洞房結節ペースメーカー細胞には内向き整流カリウムチャンネルが存在していないため、その膜電位は $-35\ \text{mV}$ 位で比較的浅い。活動電位による脱分極は遅延整

流 K 電流を活性化し、再分極による最大拡張期電位をもたらす。続いて K チャネルの脱活性化が緩徐な脱分極を導き、最後に L 型 Ca チャネルの活性化による自発活動電位を発生する。カテコラミン刺激は緩徐脱分極速度を上昇するが、膜電位固定実験下では過分極で活性化される陽イオン電流と L 型 Ca 電流が増大する。前者は $-70\ \text{mV}$ より過分極側で活性化し、後者は $-30\ \text{mV}$ より脱分極側で活性化するので、緩徐脱分極への関与は考えにくい。最近我々は、 $-80\ \text{mV}$ の保持電位から脱分極パルスを加えると、 $-70\ \text{mV}$ 付近に活性化の閾値を示す内向き電流を記録することができた。この電流の薬理学的な性質は L 型 Ca チャネルとよく一致するが、外液の Ca 濃度変化よりも、 Na イオン濃度変化によって強い変化を示した。

23. 代謝の熱力学：生体のエクセルギー

今井雄介, 吉田秀世(大阪医大, 第一生理)

エネルギー代謝は熱力学第一法則の保存則の時間割の概念と一致する。代謝概念には第二法則の係わる有効エネルギーと無効エネルギー(エントロピー)という価値判断は含まれていない。

システムの有効エネルギーとしてラントや押田はエクセルギーを提唱した。生体のエクセルギー変化を考察すると、有効入力パワーはシステムの蓄積パワーとパワー散逸の和になるという“パワー釣合”の熱力学的根拠が得られる。ここでパワーとは有効エネルギーの流または変化速度をいう。有効入力パワーとはエントロピー流から無効エネルギー(環境温度 \times エントロピー流) 流を差し引いたものである。この入力パワーはシステムにおけるパワー散逸 Φ および蓄積パワーとしての熱エクセルギー変化速度 dE_Q/dt 、仕事エクセルギー変化速度 dE_W/dt とギブスの自由エネルギー変化速度 $\sum_i dG_i/dt$ の和になる。

$$P_{ex} = dE_Q/dt + dE_W/dt + \sum_i dG_i/dt + \Phi \quad (1)$$

この“パワー釣合式”は一定の環境媒体に置かれたあらゆるシステムに適用でき、システムをモデル化するときの根拠になる。適用においては流入有効パワー、システムでの変化速度、散逸の他にエネルギー変換を考察する。

〔編集後記〕

今年も師走になりました。また1年の年を送り、新たな新年を迎えると思うと、年々この1年365日が早く過ぎ去るように思えます。これは自分の年齢が高くなる為なのでしょう、20代30代には感じなかった事です。

56巻12号をお届けします。最後の締めくくりになるこの号を、年内にお届けするよう編集後記が書けるのは、編集委員長をはじめ皆様のおかげと感謝しています。

INFORMATION では来春名古屋での医学会総会を前後して、生理学会も日英の合同会合がもたれ、名古屋に岡崎にと、この時期忙しいが愉しみのお知らせです。RECORDS では生理学会教育委員会委員長の栗原教授と生理研の岡田教授から生命科学実験技術トレー

ニングコースのアンケート調査結果の報告を頂きました。これを、若手の諸君が積極的に将来の研修に役立てて下さる様に期待します。PROFILE では金沢医大の西尾教授と岡山県立大の田内教授の抱負を伺いました。TRENDS では本田教授の OXFORD を愉しんで下さい。大森教授がチャンネルノイズ解析法を詳細に説明頂きました、皆様大いに参考にして下さい。原著では心筋の興奮伝動の論文を、また地方会は近畿生理学談話会の抄録を頂きました。盛りだくさんの12号で平成6年の幕を閉じる事が出来ないました。

最後に、原稿が全てフロッピーディスクで提出して頂くようになった事を再度申し添えて、会員の皆様よいお年をお迎え下さい。

(野村正彦)

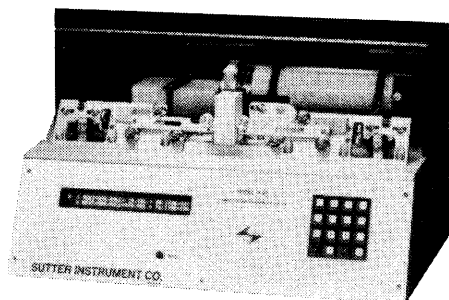
編 集 委 員

金子章道(幹事)	野口鉄也	野村正彦
神田健郎	野崎修一	中島祥夫
青木藩(北海道)	土居勝彦(東北)	工藤典雄(関東)
松波謙一(中部)	福田淳(近畿)	片岡喜由(中・四国)
山下博(九州)		

孤高の境地に到達するサッターのプラ (ガラス電極作製装置)

P-97 **NEW**

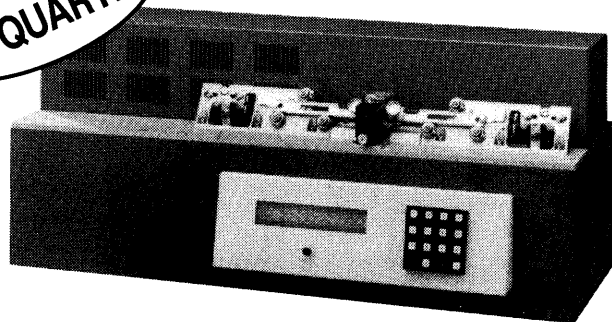
各界で圧倒的な支持を得た
銘器P-87をさらにブラッシュ・アップ。
再現性とユーティリティにいっそう
磨きをかけました。



- ◇日本で特に再現性の敵となる湿度の影響を最小限に抑えるフィラメント・ハード・カバーを装備
- ◇ヒーター電流25%強化・冷却エア能力強化により大径・肉厚ガラスにも余裕の対応
- ◇メモリ可能なプログラム数を一挙に100まで増加
- ◇P-87で立証されたすぐれたメカニカル・ハードウェアを踏襲

P-2000 **for QUARTZ**

計り知れないポテンシャルを
もつクォーツ・ガラスからの電極
作製を可能としたサッター会心
のプラ。



- ◇従来のガラスとは比較にならない強度をはじめ、数々のメリットを持つクォーツ・ガラスからあらゆる形状のガラス電極を作製します。通常のガラスにももちろん対応
 - ◇レーザー光線を熱源としながら、金属フィラメントと同様の高操作性・安全性を達成
- ※クォーツ・ガラスの数々のアドバンテージをお知り頂くためにサンプルをお作りしています。
下記へお問合わせ下さい。

◆詳しい資料をご請求下さい



サッター社 日本総代理店

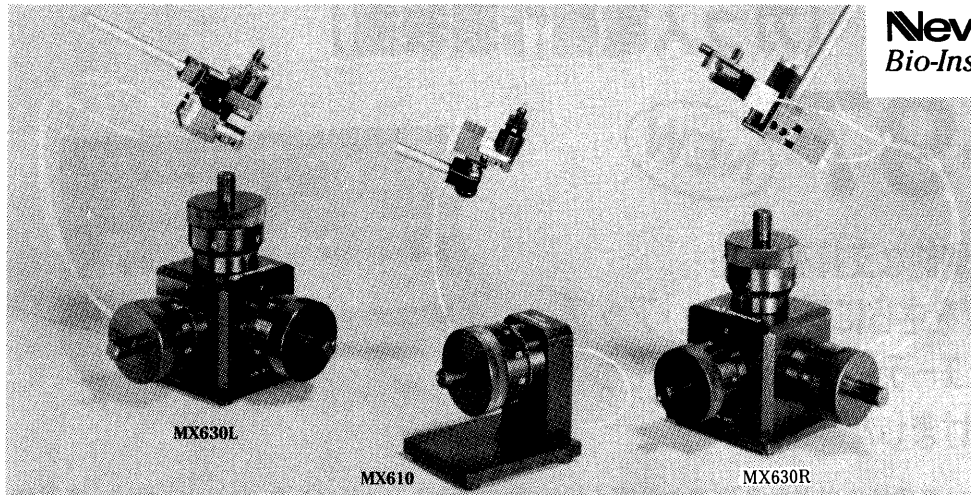
ショーシンEM株式会社

〒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番(代表)
FAX. (0564) 54-3207番

水圧式マイクロマニピュレータ



Newport.
Bio-Instruments



- コンパクトで遠隔操作型
- 低ドリフトで驚くべき安定性
- 高い分解能
- スムーズで応答性に優れた駆動
- 顕微鏡や粗動マニピュレータへのセッティングが簡単

ニューポート社の高性能、低ドリフト型MX-610及びMX-630シリーズの水圧式マイクロマニピュレータは、他社で見られる多くの技術的な問題点を解消しました。手動調節による駆動は円滑で応答性に優れ、Intracellularやパッチクランプの長時間記録をはじめ、マイクロインジェクションや超精密細胞刺入に理想的なマニピュレータです。同社独自の設計により定温下でのドリフトを1 μ m/時以下に抑え、精密なポジショニングが十分な駆動距離から得られます。水圧式のメリットは、油圧システムに比べ熱膨張率が2~3倍低い水の特性を利用したものです。

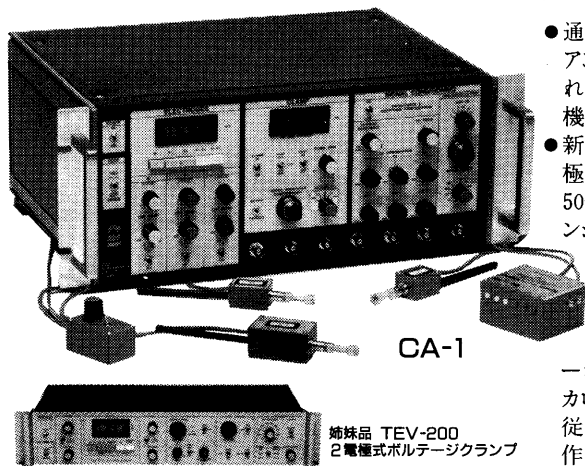
High Performance Oocyte Clamp

高性能Oocyteクランプ装置

CA-1 クランプエータワン **Dagan社製**

* CA-1は最も低ノイズで高速度のOocyteクランプシステムです。

* 従来の2電極モードと最新のCut-Open Vaseline Gap法によるクランプができます。



姉妹品 TEV-200
2電極式ボルテージクランプ

- 通常の2電極クランプモード(TEVモード)を、コンプライアンス電圧145V、3タイムコンスタントで容量補正します。これにより従来に無いバスクランプが高精度で得られ、従来機種種の2倍以上高速でクランプします。(当社比)
- 新しい技法である“Cut Oocyte Vaseline-Gap法”は、極めて低ノイズでかつ従来のOocyteクランプ法に比べて50倍以上速くクランプが可能です。(20~100 μ sで膜ポテンシャルを変化させる)。

このモードでは、Oocyteの内部還流による細胞内環境の管理が可能で、これにより、数時間に亘り安定した記録が実行できます。

この方法の利点は、速いイオンカレントやゲートチャージカレントの経過時間分解能が著しく向上します。カレントノイズは3KHzで僅か1nARMS以下です。従来の2電極法に比べ大幅に改善されます。CA-1は操作が簡単で、幅広く応用でき優れた性能が得られます。

CA-1のオリジナル設計はBaylor医科大学のDr.Enrico StefaniとUCLA医学部のDr.Francisco Benzanillaとの業績によるものです。

日本総代理店

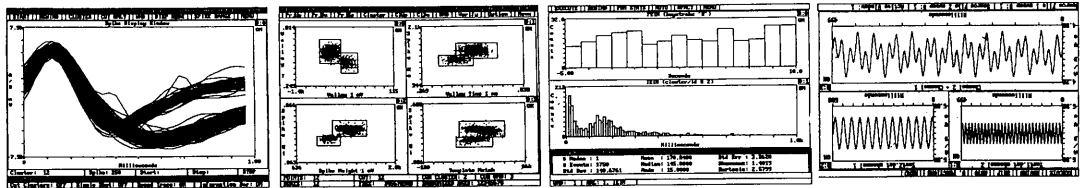


バイオリサーチセンター株式会社

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6-4-10(第6棟長ビル203号) ☎ 03(3878)6471

WorkBench & Discovery

ワークベンチ&ディスカバリーシステムは、EEG、ECG、EMG等のアナログ信号、ユニット信号を取り込み、リアルタイムで多種多様な解析が可能な優れたシステムです。豊富なコマンドファンクションを持ち、マウス操作で画面表示、データ記録、演算・解析処理、ユニット分離、印刷等が簡単に自動化できます。

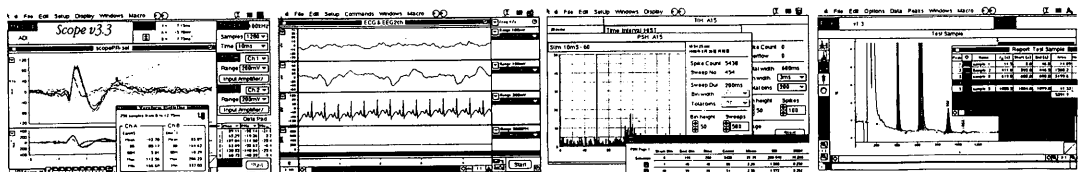


- **ユニット分離** 1つのユニットより12項目の値を抽出し、最大12のグループに区別します。
- **ヒストグラム** PETH, IEIH, XCRR, Rate Meter, JPST, Replay, Periodic PETH。
- **波形演算処理** アベレージング、スムージング、FFT、微積分、刺激誘発反応、可変面積、他多数。
- **波形数値抽出** Peak to Peak, dv/dtをはじめ、70種類にも及ぶデータ抽出が可能です。
- **ディスプレイ** オシロスコープ、ヒストグラム、XYプロット、デジタル表示、他多数。

動作環境	IBM PC-ATまたは100%互換機 (486DX-33MHz推奨)	
最大サンプリングレート	150KHz (1chに限定)	標準装備
	500KHz (1chに限定)	オプション
最大同時入力チャンネル数	16ch (A/Dボード1枚使用時)	標準装備
	32ch (A/Dボード2枚使用時)	オプション

マックラブシステム

MacLab/8 (8 ch)
MacLab/4 (4 ch)
MacLab/2e (2 ch)



マックラブシステムはアンプ、CPUを搭載したインテリジェントタイプのA-D、D-A インターフェイスです。

《機能例》

	マクロによる自動記録	ハードディスクレコーディング
Scope	ストレージオシロスコープ FFT、X-Yプロット 面積計算	加算平均 ピーク自動読み取り プレ・ポストトリガー
Chart	チャートレコーダー ピークホールド タイムスケジュール記録	レートメーター 周波数カウンター ペリオドメーター
Peak	クロマトグラフ	エリア、リテンションタイム測定
Histogram	ペリスティラスヒストグラム	タイムインターバルヒストグラム BINカウント
		スティムレーター dv/dt波形 シグナルジェネレーター カウンター 最高、最低トレンドグラフ オートイベント

《仕様》

アナログ入力	xch Max. ±10V	サンプリング	100KHz (Max 1ch)
アナログ出力	1ch Max. ±10V	(シングルパルス、バイポーラ、ランプ、ステップ、自在波形)	
デジタル入力	8ch (/4, /8), 2ch (/2e)	TTL5V (Ver. 3.3)	
デジタル出力	8ch (/4, /8), 2ch (/2e)	TTL5V (Ver. 3.3)	

A. D. I. 社
日本総代理店



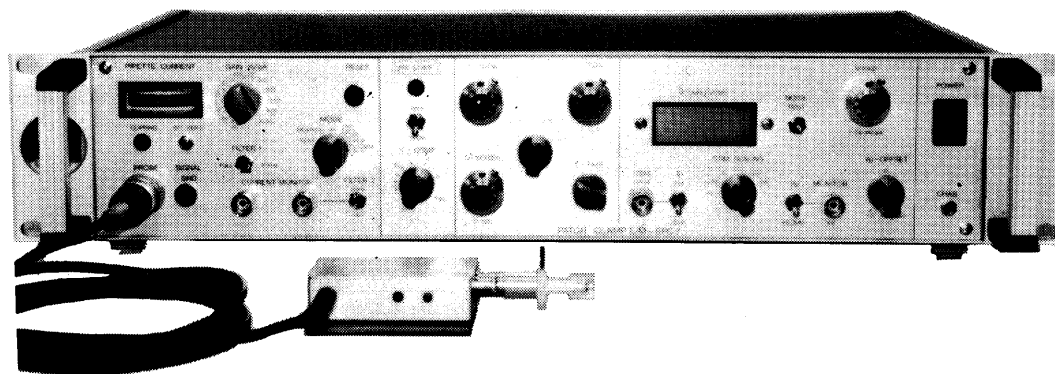
バイオリサーチセンター株式会社

本社 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6-4-10(第6頼長ビル203号) ☎ 03(3878)6471

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 (50GΩ), 20nA (500MΩ)
- 周波数応答 : 100KHz (500MΩ)
- 電位増幅度 : X10
- 測定モード : VC, CC, CC+COMM
- Rs補償 : 1-100MΩ
- 容量補償 : 0-10pF (First)
: 0.2-10pF, 2-100pF (Slow)
- ホールド電位 : ±200mV
- オフセット電位 : ±50mV
- コマンドレベル : 0, .1, .05, .001, -.1, -.05

日本総代理店 / 西日本地区発売元



ショーシンEM株式会社

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

東日本地区発売元

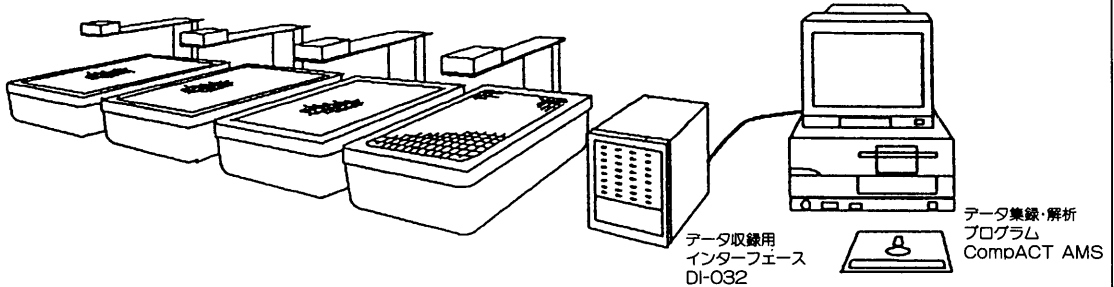
(Physio-Tech)

株式会社 フィジオテック

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

ローコスト型 自発運動量測定システム

スーパーメックス PAT. P. SUPERMEX

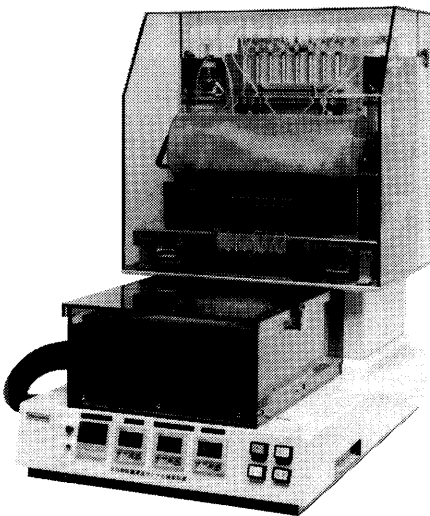


- 飼育ケージを使用することができます。
- 小動物(マウス、ラット、マーモセット等)から大動物(イヌ、サル、ブタ等)までの自発運動量を測定することができます。
- 感度調整等の煩わしい操作は不要です。
- 従来の自発運動量測定装置に比べ少ない予算で多チャンネルのシステム構成が可能です。
(例：4chのシステム価格 ¥1,500,000.- 8chで¥2,100,000.-)
- 標準で32ch、オプションで最大80chまでのターターを集録し、附属の運動量解析プログラム(CompACT AMS)及び周期解析プログラム(オプション)にてデータの集録・解析を行います。
- 増設は簡単にでき、1ch増設の費用は約15万円です。
- 測定場所から離れた所でデータ集録を行なうことができます。(パソコンとインターフェースの最大距離は約1km)
- 自発運動量に加え、飲水量及び餌の摂取量の測定システムも御見積り致します。

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4-2-1 大辻ビル
TEL 03(3241)2444 FAX 03(3241)2940
大阪営業所：〒532 大阪市淀川区木川東4-5-3長谷興産新大阪ビル
TEL 06(302)1277 FAX 06(302)5026



全自動 細胞灌流サンプリング装置 MK-4000

脳スライス切片の各部位を灌流しながら、生体内で行なわれている化学的刺激及び、電気的刺激により灌流液中に放出される物質(サイクリックAMP、神経伝達物質、代謝産物等)を捕集することを目的とした装置です。

従来より行なわれていたレセプター結合実験(RRA)と併用することで、より効果的な神経伝達物質、セカンドメッセンジャー間の相互作用の研究が行なえます。

■主な特長

- 脳切片を専用チャンバーにセットするだけで予め設定した灌流操作をし、専用ラックに灌流液を捕集します。
- 切片を入れるチャンバー数及びチャンバーは、ご指定に応じて作成いたします。
- 各チャンバーは、独立した系になっており、コンタミネーションは一切ありません。
- 本体フロントの設定スイッチにより、全ての設定ができます。

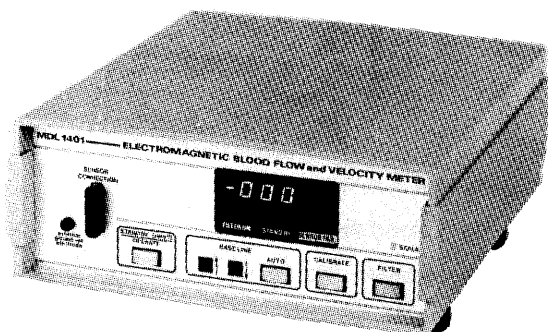
Muromachi

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4-2-1 大辻ビル
TEL 03(3241)2444 FAX 03(3241)2940
大阪営業所：〒532 大阪市淀川区木川東4-5-3長谷興産新大阪ビル
TEL 06(302)1277 FAX 06(302)5026

SKALAR サイン波 電磁血流計 MDL 1401

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



サイン波電磁血流計 MDL 1401

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

日本総代理店

LMS
Laboratory & Medical Supplies

株式会社 エル・エム・エス

デモのご依頼等、お気軽にご相談下さい。

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

ラットから犬までの血圧を自動測定できます！

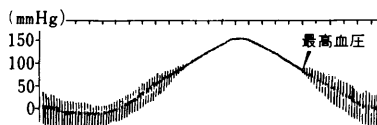
米国 NARCO 社製

非観血式血圧測定装置 PE-300

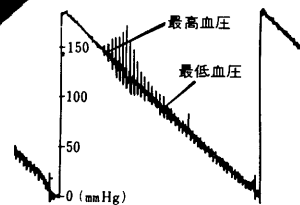
本装置は高感度トランスジューサーを用いてラット及びマウスの尾動脈よりパルスを検出し、非観血的に最高血圧を自動測定するものです。PE-300は発売以来、研究者の皆さまに好評を得ており、さらにアクセサリーを交換すれば各種動物の最高および最低血圧を自動測定できます。

■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〉

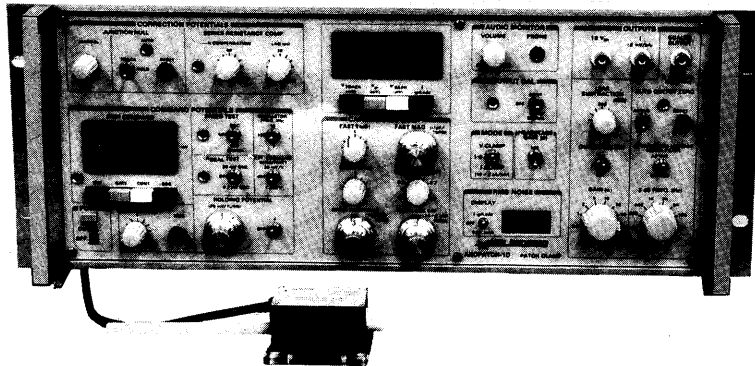


〈DOGの血圧データ〉

株式会社 エル・エム・エス

〒101 東京都千代田区外神田2-2-19ロクゴウビル
TEL: (03)5296-0950 FAX: (03)5296-0945

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 千461 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 千157 東京都世田谷区柏谷三丁目32番16号
製造営業部 アビタシオン千歳鳥山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

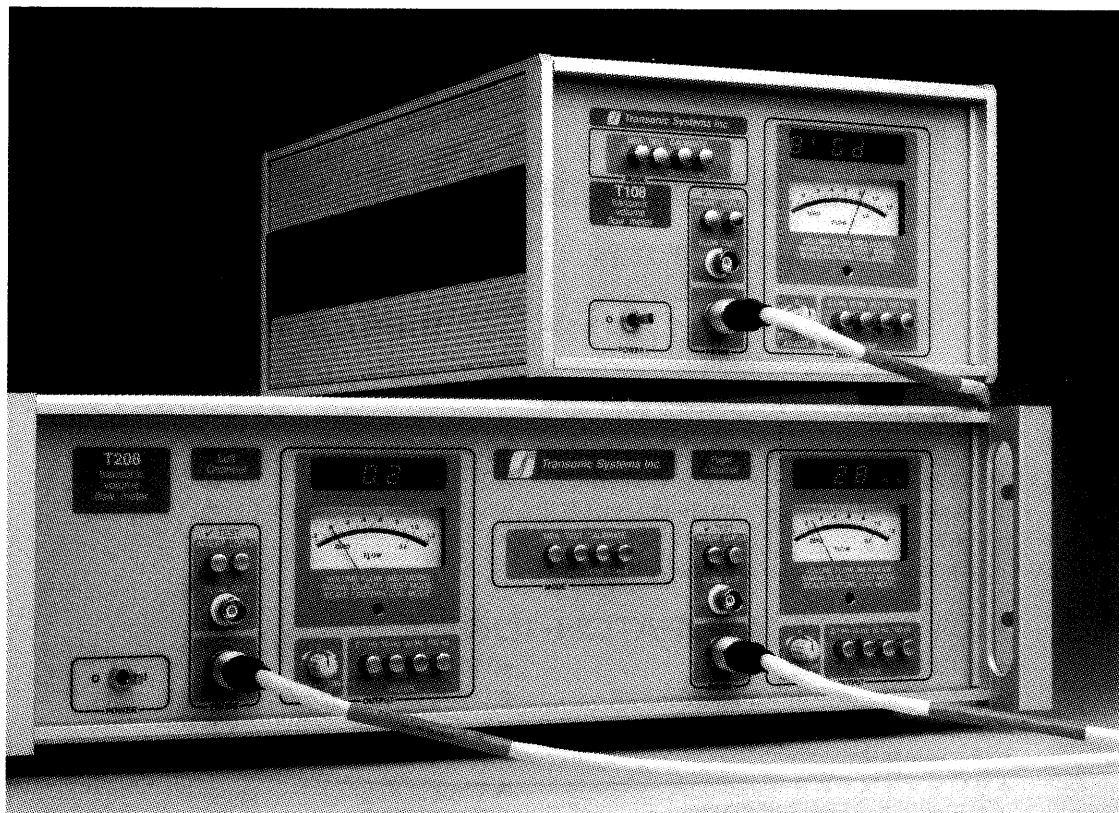
千101 東京都千代田区内神田3丁目10番3号
コイダビル4F

TEL (03) 3258-1641(代)

超音波トランジットタイム血流量計

Volume Flow in ml/min

T106/206 HT107/207 T108/208 HT109



実験動物の小型化に対応してトランソニック社ではコーネル大学と協力して微小血管(0.25mm φ)の定量測定用(ml/min)超小型プローブを開発致しました。

特長

- 血管に対して無拘束で血流量(ml/min)を連続測定できる。
- 最小血管径0.25mm φから最大48mm φまで測定できる。
- ラット等小動物の微小血流のモニタリングができる。
- 急性、慢性(長期埋込み)測定ができる。
- 血管の形状に左右されないので静脈も測定できる。
- 血管に無拘束なので正確な拍動波形が測定できる。
- 体外循環などチューブの上からも測定できる。
- 2チャンネルでは同時に2ヶ所の血流量測定ができる。
- 超音波トランジット方式なので血液以外の流体でも測定できる。

(株)トランソニック システムズ ジャパン

〒350 埼玉県川越市山田1621-1 Tel. 0492-26-0557 Fax. 0492-23-0028

Transonic Systems Inc. Ithaca, NY, USA

顕微鏡用透明加熱・冷却板(-25°C~500°C)

KITAZATO®

マイクロウォーム・プレート®

マイクロクール・プレート®

加熱・冷却 兼用プレート®

Micro warm Plate

Micro cool Plate

Micro warm-cool Plate

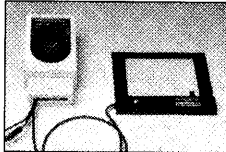
マイクロウォーム・プレートは、透明なガラス面全体が発熱体ですのでおらのない均一な表面温度を保ち、透明プレート面は設定した温度に自動制御されます。マイクロクール・プレートは、透明なプレート表面中央部の霜(曇り)を防止した状態で、電子冷却方式により設定した温度で自動制御されます。

両タイプ共に100ボルト電源のみで使用でき、しかも加熱・冷却部表面積が広いので、微生物や細胞培養、一定温度でのマニピレータ操作時等の生体試料の研究、観察や、半導体、セラミックス、紙、繊維、液晶、金属、複合材、バイオ、食品等の研究開発、品質管理に手軽にお使い頂ける画期的な顕微鏡用透明加熱・冷却板です。

マイクロウォーム・プレート

汎用タイプ◆◆◆室温~50°C

- MP10DM (標準タイプ) 小型で取扱が容易
- MP30DM (中型タイプ) 90mmシャーレ・マイクロプレートが置けます
- MP100DM (大型タイプ) ホットプレート代わりに
- MP300DM (大型・重量試料用)
- 高温タイプ◆◆◆室温~250°C
- MP30DMH (高温タイプ標準型)
- MP300DMH (高温タイプ大面積、強度アップ型)
- MP250DMSH (高温タイプ250°C)



精密タイプ

- DC-MP10DM (精密タイプ標準型)
- DC-MP30DM (精密タイプ中型)
- DC-MP100DM (精密タイプ大型)
- DC-MP300DM (精密タイプ大型)

(noise level : 0.3PA at 1KHz Filter)

丸型タイプ

◆◆◆倒立顕微鏡用

■TC³MP10DM

※対応顕微鏡機種

ニコン : ダイアフォトTMD

オリンパス : IMT?

マイクロプレートタイプ

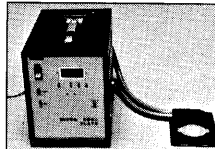
- MPW-10DM (4, 6, 96穴マイクロプレート) 固定ステージに簡単にセット可能
- 超高温タイプ最高500°Cもあります。

主要機種仕様抜粋

	型式	温度設定 (室温22°C)	温度精度 (°C/at 23°C, 10°C)	プレート寸法 縦×横(%)	透明部寸法 縦×横(%)	ガラス厚 (%)
汎用タイプ	MP-10DM	室温~50	±0.5	128×145	84×106	1
	MP-30DMH	室温~100	±1	173×225	130×130	1
高温タイプ	MP-250DMH	室温~250	±1	100×105	40×40	4
冷却タイプ	MC-10F	3~室温	±0.5	プレート形状図 参照		2
	MC-100F	-25~室温	±1			2
加熱・冷却 兼用タイプ	MD-10F	3~45	±0.5			2
	MD-100F	-25~45	±1			2

※仕様その他記載内容は予告なしに変更する場合がありますのでご了承下さい。

マイクロクール・プレート



冷却タイプ◆◆◆室温~-25°C

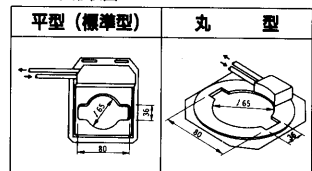
- MC-10F (冷却タイプ・平型)
- MC-10R (冷却タイプ・丸型)
- MC-100F (冷却タイプ・平型)
- MC-100R (冷却タイプ・丸型)

加熱・冷却 兼用プレート

◆◆◆45°C~-25°C

- MD-10F (加熱冷却タイプ・平型)
- MD-10R (加熱冷却タイプ・丸型)
- MD-100F (加熱冷却タイプ・平型)
- MD-100R (加熱冷却タイプ・丸型)

プレート形状図



*詳細カタログ・特殊品等のご要望は営業部宛にご相談下さい。

製造・株式会社 北里サブライ

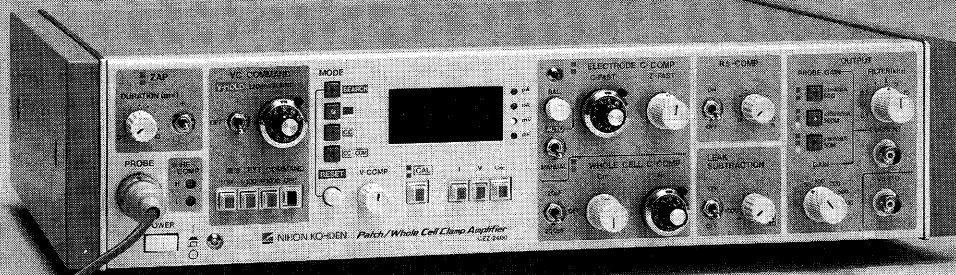
発売元・株式会社 北里サブライ

本社営業部 静岡県富士宮市三島平1429 〒418

Tel.0544(27)8831 Fax.0544(27)8080

東京出張所 Tel.03(3903)7410

パッチクランプ / ホールセルクランプの 測定に威力を発揮!



細胞膜の研究に

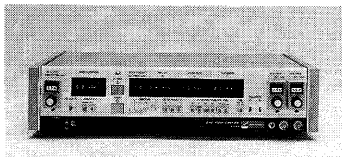
パッチ/ホールセルクランプ用増幅器 CEZ-2400

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

- 同一プローブ内で50GΩ / 500MΩ の電流検出抵抗が切り換え可能。
- トランジェント補正完了時に、膜容量・シリーズ抵抗が測定可能。
- 4次ベッセルフィルタを内蔵、更にノイズの低減を実現。

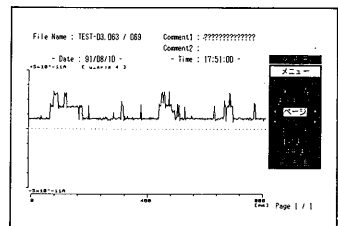
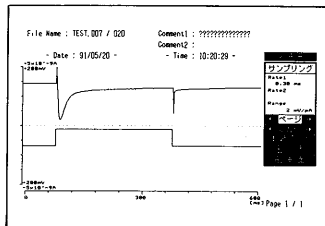
ステップパルスジェネレータ SET-1201

高精度のパルス発生回路と、ステップ電圧発生回路を組み合わせ、パッチ/ホールセルクランプに必要なコマンド信号を高い精度で発生できます。



パッチ/ホールセルクランプ用処理プログラム QP-120J

パッチクランプ法及びホールセルクランプ法により測定された微小イオン電流のデータを、パーソナルコンピュータ（PC-98シリーズ）を使用して、保存・解析するためのプログラムです。



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. 56, No. 12 (1994)

Original

TORU MARUYAMA, JUN-ICHI EJIMA, YOSHIKAZU KAJI, YASUO TSUDA,

SHOZO KANAYA and TAKEHIKO FUJINO : The Nature of the

External Ionic Modulation of the Myocardial Electrical Propagation :

Importance of the Safety Factor 415

編集
兼
行人

金子章道

印刷者
印刷所

〒114
山形県鶴岡市日町一丁目四
平岡印刷株式会社

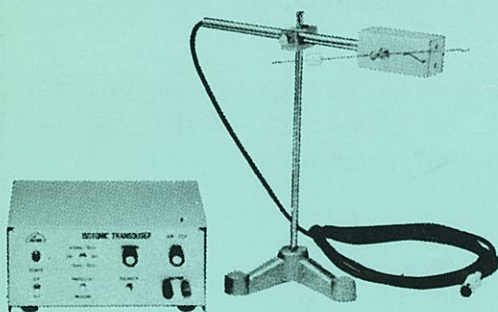
発行所

〒100
東京都文京区湯島三丁目一
日本生理学会

振替
A
替X
東京
〇〇
三三
五三
三六
八六
八四
六二
千四
三三
〇三
円番九

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 | 5KΩ以下 |
| 校正器 | 10mm
極性切換スイッチ付 |

理化学器械・基礎医学器械・実験動物飼育機械器具・薬学研究器械・医科器械一般



株式会社 夏目製作所

〒113 東京都文京区湯島2丁目18番6号
 電話 03(3813)3251 FAX 03(3815)2002
 千里技術開発室(千里ライフサイエンスセンタービル11F)
 〒565 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
 電話 06(873)3251 FAX 06(873)2045

(31)