

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

55巻

1号

1993

総説

香山雪彦, 小山純正: 睡眠・覚醒にかかわる脳幹部の神経機構	1
学会抄録	
第25回東北生理学談話会	15
第39回中部生理学談話会	22
生理学の広場	
生理学領域で実験動物としての犬, 猫の使用状況についてのアンケートの 集計結果について	39
お知らせ	
千里ライフサイエンスセミナーブレインサイエンスシリーズ第5回 脳のトランスポーターとその機能	40
千里ライフサイエンスセミナー老化と老年病(2)―最近の進歩―	40
第31回国際臨床視覚電気生理学学会開催のご案内(最終)	41
第34回日本神経学会総会のお知らせ	42
第33回日本先天異常学会学術集会予告	44
第71回日本生理学会大会当番幹事よりお知らせ	44

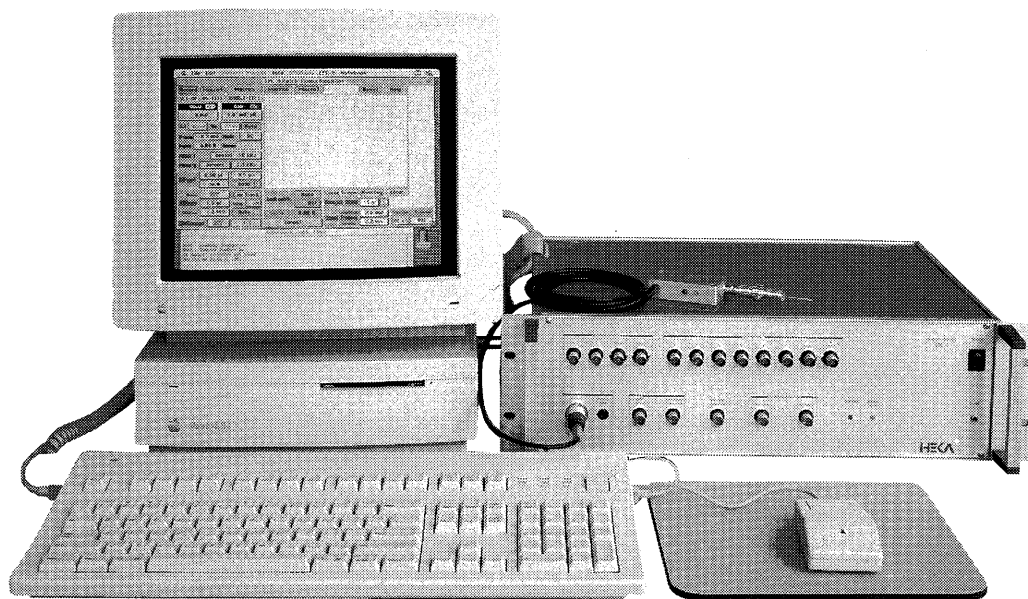
日本生理学会会則, 投稿規定

コンピュータ関係論文投稿の皆様へ

生理学領域における動物実験に関する基本的指針

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



リスト=ヘカ/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、リスト社の技術と、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。

※詳しい資料を下記へご請求ください

リスト社 日本総代理店
EPC-9 西日本総発売元

 **ショーシンEM株式会社**

〒444-02 愛知県岡崎市赤渋町蔵西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
コイイダビル4F

TEL. 03-3258-1641

FAX. 03-3258-1657

*製造中止で長らくご迷惑をおかけしておりましたPCM-DP16型に代わるデジタル・レコーダの取扱いを始めました。資料をショーシンEM(株)までご請求ください。

睡眠・覚醒にかかわる脳幹部の神経機構

香山雪彦・小山純正

(福島県立医科大学生理学第二講座)

Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness.

Yukihiko KAYAMA and Yoshimasa KOYAMA

(Fukushima Medical College, Department of Physiology)

I. はじめに

睡眠・覚醒という非常に基本的な生命現象のコントロールに脳がかかわっていることは容易に想像されるところであるが、睡眠や覚醒を科学的に捉えようとする研究が本格的に行われるようになったのはただかこの50年のことである。

しかし、第二次世界大戦後の神経生理学の発展の中で、睡眠・覚醒に関する研究は大きなテーマの一つであった。この研究には大きく分けて2つの流れがある。一つは Dement and Kleitman⁹⁾ による、後に REM 睡眠とか逆説睡眠とか名づけられた状態の発見から始まる、睡眠自体の研究である。この研究は、松果体や視床下部の視交叉上核がかかわる生体リズムの研究の発展とも相伴して、臨床医学の面からも強い関心を呼んでいる。これに関しては、ここではこれ以上ふれない。

もう一つの流れは睡眠・覚醒の神経機構に関する研究である。これに関しては、上行性網様体賦活系²⁰⁾や睡眠のモノアミン説¹⁴⁾など、魅力的な学説が提出されてきた。この総説では前半部でそれらの、脳幹に睡眠・覚醒の制御の中心機構を考えた学説の歴史をふり返る。そこで述べるように、脳幹に起始するノルアドレナリン (NA), セロトニン (5HT), アセチルコリン (ACh) 作動性投射系が睡眠・覚醒のコントロールに重要なかわりを持っていることはまちがいないが、モノアミン説や上行性網様体賦活系といった古典的な学説自体は今ではかなり重大な誤りを結論に含んでいると言わざるをえない。

上行性網様体賦活系の正体や睡眠中枢があるとしたらその中枢にふさわしい神経細胞は、ある特定の部位間を連絡するような細胞でなく、脳の広汎な部位を同時に支配するようなもの (汎性投射系) が適しているのは言うまでもない。その汎性投射系の起始核や投射形態が解剖学的にはほぼ完全に明確にされた現在、その知識を最大に利用して、単一ニューロン活動のレベルでのより詳細な研究が古典的学説の修正には必要であると思われる。そこで後半部ではこのレベルでの研究成果を私達の研究を中心に解説することにした。

私達の研究は二種類にわかれる。一つは網様体といった漠然とした部位ではなく、明確に同定した汎性投射系起始核の電気刺激の効果を、脳波や行動といった巨視的なレベルの現象ではなく、性質を明確にできる単一ニューロンの活動の変化として捉えようとするものである。もう一つは、それら汎性投射系の起始核ニューロンの活動を記録して、その睡眠・覚醒に伴う変化や感覚刺激に対する反応を観察するものである。

このようにして、上行性網様体賦活系などの古典的学説が現在どのように受けとられているか (というより、受けとられなければならないか)、そして睡眠・覚醒の神経機構がこの20年ほどの間に発展した神経解剖学、生理学の知識でどう説明されるようになってきているかについて、現状を解説することにした。

II. 上行性網様体賦活系

睡眠・覚醒の神経機構の研究にとってもっともエポックメイキングであったのは Magoun

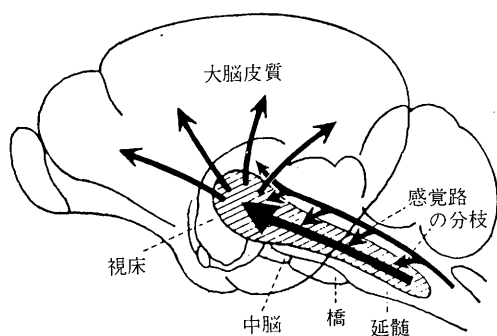


図1. 上行性網様体賦活系を説明する模式図。Magoun らが描いて教科書等に広く掲載されている図を基に著者が改変した。斜線部分が脳幹網様体とその興奮を大脳全体に中継する視床非特殊核。

のグループによる上行性網様体賦活系 (ascending reticular activating system) という学説の提唱であった²⁶⁾。この学説はまさに一世を風靡し、神経生理学のみならず臨床医学や心理学にも大きな影響を与えて、一時はどの教科書にも図1のようなこの学説を説明する模式図が出ていた。

Magoun らがこの学説のもとになる研究を始める頃までに、大脳の覚醒状態の維持には脳幹部が必要なことが、Bremer による脳幹切断実験によって明らかにされていた(注1参照)。この研究で明らかになったことは次のとおりである。

(1) 上位離断脳 (cerveau isolé) と称する、中脳で切断してそれ以下の脳幹・脊髄との連絡をなくしたネコの離断脳標本では、大脳皮質の脳波は徐波・紡錘波が連続するパターン、すなわち後に徐波睡眠 (non-REM 睡眠と呼ぶこともある) と名づけられた状態の時にみられる脳波となり、これはいかに感覚刺激を加えても変

化せず、急性実験条件下で動物が死亡するまで持続する (すなわち昏睡状態に陥る)。

(2) 延髄尾側端で切断して脊髄との連絡を遮断した脳標本、すなわち下位離断脳 (encéphale isolé) では、上と同じ徐波パターンと覚醒時の時にみられる低振幅速波パターンが大脳皮質脳波に交代して出現する。

これらの結果は、少なくとも三叉神経など脳神経からの感覚入力による興奮が大脳にまで伝えられることによって覚醒が生じることを示すと解釈された。(中脳切断で残る視・嗅覚入力だけでは覚醒を起こすには不十分と考えられた。)

Magoun らが問いかけたのは、この覚醒を起こすのに必要なのは感覚入力そのものか、という点である。彼らはさまざまな刺激、破壊実験から、皮質脳波の脱同期化に示される大脳の覚醒反応に重要なのは感覚入力そのものではなく、感覚神経の側枝による中脳を中心とした網様体 (reticular formation) (注2参照) の興奮が上行性に伝えられることであると考えに至り、上行性網様体賦活系という考え方を提出した。これならば上位離断脳で視・嗅覚入力が大脳の方に残っても昏睡が生じることもうまく説明できる。彼らはこの感覚側枝入力による網様体の興奮は centromedian, parafascicular nuclei を中心とした視床非特殊核群を介して大脳皮質全体に伝えられて、覚醒を維持するのに必要な皮質の興奮を引き起こすと考え、図1のもとになった模式図を書いた。

Magoun のグループがこのように中脳網様体を中心に考えるに到った根拠となったのは次のような実験結果である。

(1) 中脳のさまざまな部位を電気刺激すると

注1) これら、古い時代の脳幹の切断、破壊に関する研究のオリジナルの論文には手に入れ難いものも多い。Moruzzi による総説²⁶⁾を参照されたい。これ以外にも、この総説では文献はすべてを網羅するのではなく、重要なもの以外は、一人の著者についての論文はできるだけその人による総説を引用することにしたい。

注2) この(中脳)網様体と名づけられる部位が具体的にどこをさすのか(どこまで含むのか)は、人によってかなり考え方に差があるようで、なかなか正確に捉え難い。広くとる人は被蓋 (tegmentum) 全体を含むような意味でこの語を使っているように受けとれる場合もあるが、ここでは、被蓋の中で明確に区別できる核や線維束を除いた、方向性なく縦横に走る線維の中に神経細胞が散在する、他には名づけ難い部位と定義しておきたい。

皮質脳波の脱同期化という覚醒反応を起こすが、その閾値は網様体（特に内側部の中心灰白質に隣接した部分）で一番低い。

(2) この時、慢性実験標本の動物では行動的覚醒も生じる。

(3) 感覚神経線維の上行する線維束を破壊しても覚醒は生じるが、網様体を広汎に破壊すると昏睡に陥り、感覚刺激を加えても覚醒しない。

このように、刺激・破壊両実験とも、脳幹の外周部を走る感覚線維による脳への入力よりも、内側部の網様体の方が覚醒に強くかわることを示した。

ところが、この考えに都合の悪い事実が明らかになってきた。それは網様体の広範な破壊（この手術は当然麻酔をかけた急性条件下で行われる）によって昏睡に陥った動物でも、人為的に水バランスと栄養の補給を維持してやると、いずれ覚醒の時期が見られるように回復してくることである。同じことは上位離断脳標本を作製した後にその動物の生存をはかった場合にも見られる。もちろん正常な睡眠・覚醒パターンが回復するわけではないが、脳幹からの影響なしでも何らかの睡眠・覚醒リズムが生じることは、前脳にもそれを保つ機構、特に覚醒を生じさせる機構が存在すると解釈せざるをえない。それはふだんは脳幹からのコントロール下にあって、そのコントロールがはずれることによって独自に動き出すものと考えられる。

この上行性網様体賦活系説では、睡眠はこの系による上位脳へのドライブのない受動的な状態と理解されることになる。この説が最初に提唱された頃にはそれで問題がなかったであろう。しかし、それから数年後に前述の逆説睡眠が発見されると、徐波睡眠はまだ受身の状態と説明しえたとしても、逆説睡眠は説明のしようはなく、睡眠・覚醒のすべてを上行性網様体賦活系で理解することはできないことが明らかとなった。さらにまた、下位脳幹、中隔核、視床正中核群などを頻度などのパラメーターを工夫しながら電気刺激すると、自然の徐波睡眠類似

の状態を脳波にも行動にも誘導することができることが示されて、徐波睡眠もまた、例えば疲労物質の蓄積などによる網様体賦活系の抑制というような受動的な機序だけでは説明できない、すなわち睡眠中枢といった部位が存在するという可能性も簡単には否定できない。

中脳網様体には脳の非常に広い領域に枝を出すニューロンが存在することはかなり古くから知られていたが、睡眠・覚醒といった脳全体をまきこんだ状態の制御に適したこのような形態のニューロンが、しからばどのような性質を持ったものなのかわからないことには、上行性網様体賦活系の正体も明らかにされたとは言えないことも合わせ、以上のようにこの一世を風靡した学説もさまざまな欠点を含んでいる。Magoun の研究室にも学んだ Jouvett はその後睡眠のモノアミン説¹⁴⁾を提起するのにも、このような点を念頭に置いていたものと思う。しかし、そのような学説の展開のためには神経解剖学、特に伝達物質の同定された系についての解剖学の発展が必要であった。よって、モノアミン説等について触れる前に、解剖学的に明らかにされた投射系について次章に簡単に解説しておきたい。

Ⅲ. モノアミン、コリン作動性汎性投射系

汎性投射系の起始となる神経細胞の集団として現在までに明らかにされているのは次の4種の投射系である^{6,7,28)}。

(1) 青斑核 (locus coeruleus, LC) より発するノルアドレナリン (NA) 作動性投射。

(2) 背側縫線核 (dorsal raphe nucleus, DR), 一部はさらに腹側の正中縫線核 (median raphe nucleus, MR) より発するセロトニン (5HT) 作動性投射。

(3) 後部視床下部の乳頭体周囲 (tuberomammillary nucleus, TM) より発するヒスタミン (HA) 作動性投射。

(4) 中脳尾側から橋吻側にかけての中心灰白質内にある外背側被蓋核 (laterodorsal tegmental nucleus, LDT), およびその外吻側への延長

として上小脳脚周囲に散在する細胞（この部を pedunculopontine tegmental nucleus, PPT と呼んだり, peribrachial nucleus と呼んだりする）から発するアセチルコリン (ACh) 作動性投射。

この中で HA 作動性投射系だけはその細胞体が後部視床下部にあって脳幹からの投射系ではない²⁸⁾。よってこれが上行性網様体賦活系の正体であることはありえないが、従来抗ヒスタミン剤と称されてきた H_1 ヒスタミン受容体遮断薬が非常に強い眠気を誘導することから考えて、この系も覚醒の神経機構にかかわっていることは想像に難しくない。前述の、中脳網様体の広汎な破壊や上位離断脳の急性期の昏睡状態からの覚醒脳波の回復は、この HA 作動性投射系の働きによるものではないかと考えることも可能である。ただ、この系の生理的機能に関する研究は進んでおらず、ここでもこれ以上は言及しない。

脳幹からのこれらの投射の様子を図 2 (左) に模式的に示す。ただし、DR からの 5HT 作動性投射については図が繁雑になるために省略してある。この系は核から出た最初の部分が NA 作動性投射系のような太い線維束（背側 NA 線

維束）を形成しないこと、および下行性投射について明確な報告をみないことを除いては NA 作動性投射系と類似の投射形態を持っている。この中で最初に明らかにされたのは組織蛍光法を利用することのできた NA 作動性投射系で、1970年前後のことである。これはカテコラミンに無水状態でホルマリンを作用させると緑色の蛍光を発する物質に変化することを利用したもので、スウェーデンの研究者達がカテコラミンニューロンのグループに脳幹の下部の方から A を付した番号をつけ、A1-A7 が NA 作動性ニューロン、A8 以上はドーパミン作動性ニューロンからなることが後に判明した。A6 が青斑核に相当する。5HT も同様の方法で黄色の蛍光物質となる（このニューロン群には B を付した番号がつけられた。B7 が背側縫線核に相当する）が、この蛍光はきわめて褪色しやすく、投射先の詳細な構造の研究は1980年代に 5HT 自体に対する抗体が作られるまで待たねばならなかった。ACh 投射系については、古くはアセチルコリンエステラーゼ組織化学法によって研究されたが、この方法では確定的な結果は得られず、1980年頃になってようやく純化された ACh 合成酵素 (choline acetyltransferase)

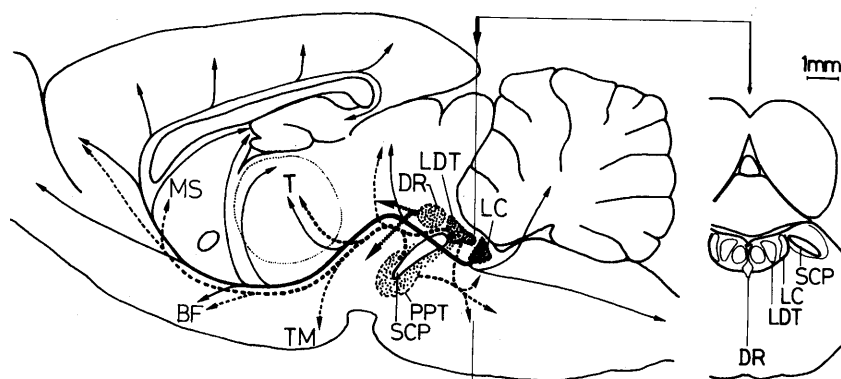


図 2. ラット脳の傍正中断面図上に描いた脳幹からの汎性投射系の概観図。背側縫線核 (DR) からの 5HT 作動性投射については、青斑核 (LC) からの NA 作動性投射 (実線) と類似の形態であるため、起始部のみを示した。外背側被蓋核 (LDT) および上小脳脚 (SCP) 周囲網様体 (PPT) 由来の ACh 作動性投射 (破線) のうち、下行性投射はどこまで到着するのかまだ明確でない。太い矢印で示す中脳・橋境界部付近の前頭断面図を右に示す。大部分の大脳皮質に ACh 作動性投射は直接には到達しないが、視床 (T) 中継細胞、内側中隔核 (MS) や前脳基部 (BF) の ACh 作動性ニューロン、および乳頭体付近 (TM) の HA 作動性ニューロンを介して影響しうると考えられる。

の免疫組織化学法によって1980年代なかばにその起始細胞の分布や投射形態が明らかにされた。

これらの投射系の細胞は上行、下行の軸索を出し、それらの軸索は枝分かれを繰り返して、しかも軸索の途中にも伝達物質を放出する機能を持つ膨大部 (varicosity) が連なっていて、脳の広い部分を支配する。一つの神経細胞からの軸索が脳全体を覆うわけではないが、全く無関係な遠隔部に枝を延ばしている場合も多く^{16, 19, 27)}、一つの投射系全体とすれば、特に前脳ではほとんどすべての部位を網のように覆って支配する。ただし ACh 投射系だけは例外で、内側前頭皮質以外の大部分の脳皮質 (辺縁皮質も含め) には直接投射はない³⁰⁾。しかしこの系も、(1)視床の特殊・非特殊核中継細胞、(2)前脳基底部の内側中隔核からマイネルト基底核・無名質などに散在する ACh 作動性細胞、および(3)後部視床下部の HA 作動性細胞、の三種の投射路を介して脳の活動状態の制御にかかわっていると考えられる。

ラットの脳幹では、NA、5HT、および PPT 以外の ACh 作動性ニューロンの集中する核 (すなわち、LC、DR、LDT) は中脳尾側部から橋吻側部にかけての中心灰白質 (中脳水道周囲灰白質) の水道/第4脳室腹側に隣接して存在している (図2右)。ただしこれらの核へのそれぞれの伝達物質を持つ細胞の集まり方は動物によってかなり差があり、ラットではこのようにきれいに分離しているが、ネコやモルモットでは特に NA 作動性細胞がラットの青斑核のような小さい核に密集せずに橋の上小脳脚周囲に散在し、そこでは PPT 後部の ACh 作動性細胞と混在が生じる。このため、従来の睡眠・覚醒関係の研究の大部分に使用されたネコでは刺激、記録実験ともに NA、ACh 投射系をうまく分離しての研究が困難となってしまう。一方、それがうまく分離しているラットでは、常に他の動物に襲われることを警戒して生きる動物のために、少しでもストレスのかかるような実験室の環境では十分に睡眠に入ってくれず、この

ような点に睡眠の神経機構研究の難しさがある。(後述の私達の実験では、ラットを前もって断眠することによってこの点を克服する必要があった。)

Ⅳ. 睡眠のモノアミン説

脳幹の NA、5HT 作動性ニューロンの分布が組織蛍光法で明らかになったのをいち早く生理学の実験にとりこんだ Jouvet は、それらの核の破壊実験やさまざまな薬理学的実験に基づいて、1970年頃までに睡眠のモノアミン説を提唱した¹⁴⁾。この説の結論は次の2点である。

(1) 縫線核群の 5HT 作動性ニューロンの活動によって睡眠が生じる。(特に背側縫線核を中心とした吻側の縫線核が徐波睡眠に関係し、尾側の縫線核は逆説睡眠の準備・導入にかかわる。)

(2) 青斑核を中心としたカテコラミンを含むニューロンは逆説睡眠、および脳波・行動両面の覚醒維持の実行系である。(ただし ACh 作動性ニューロンもこの両方の実行系である可能性もある。)

この両方とも現在では明らかな誤りを含んでいることがわかっているが、長く伝達物質が不明のままであった中枢神経系のニューロンの中で、ようやく確定された伝達物質を持つ投射系の機能的意義を説明するものとして、発表当時は大きな衝撃となり、その後の研究の方向にも多大の影響を与えた。これらの結論を導いた実験結果の要点と、何故この説が誤っていると現在では考えられているかについて以下に概説する。

5HT 作動性投射系の機能については、まずこの伝達物質の合成を阻害する p-chlorophenylalanine (PCPA) の全身投与によって追求された。この薬剤 (400 mg/kg) の一回投与によって、約一日後に脳内の 5HT 量は正常の15%くらいまでに激減するが、それに伴って動物はほぼ完全な不眠に陥り、痕跡的な睡眠のみしかみられない状態が2~3日続いた後、しだいに正常の睡眠が回復する。この減少は徐波睡眠、逆説睡眠の両方について同時にみられる。

PCPA は tryptophan hydroxylase の阻害剤であるので、この過程をバイパスして 5-hydroxy-tryptophan (2~5 mg/kg) をこの最大効果の時期に投与すると、6~8 時間にわたって 5HT 量は正常の 60% くらいに回復し、それと同時に質的にも量的にも正常の睡眠状態が回復する。また同様の不眠は縫線核群の破壊によっても生じる。この破壊手術による不眠の程度は、組織学的に確かめられた残存縫線核の量や脳内の 5HT 量と逆比例する。

以上の実験結果は縫線核の 5HT 作動性ニューロンがなければ睡眠が生じないことを示す。すなわち縫線核群は睡眠中枢ではないかと思わせる。ところがこの考えに不都合なことが明らかになってきた。一つは、PCPA を連続投与して脳内の 5HT を枯渇させた状態を維持しても、睡眠量は一時的な完全に近い不眠状態から回復してくることである。もう一つ、より決定的に縫線核睡眠中枢説を否定することになったのは、単一ニューロン活動の記録である。後に詳述するように、縫線核群の 5HT 作動性ニューロンは例外なく覚醒時に持続的に発火するが、発火は徐波睡眠時に減少し、逆説睡眠時にはほぼ完全に停止してしまうことがわかった。このため、このニューロン活動によって睡眠が導入される可能性は全く考えられない。

青斑核に発する NA 作動性投射系が逆説睡眠の実行系と考えられたのは、青斑核周辺部の破壊によって逆説睡眠もしくはその部分症状（筋緊張消失など）が生じなくなるという実験結果が中心となった。しかし薬理学的実験は必ずしもこの結果を支持せず、例えば α -methyl-p-tyrosine 投与による NA 枯渇によって、覚醒の減少は共通して見られたが、逆説睡眠に対する影響は動物によって異なったものであった。この青斑核を逆説睡眠実行系の中核とする考え方も、単一ニューロン活動の記録によって完全に否定されることになった。すなわち、青斑核の NA 作動性ニューロンも、縫線核の 5HT 作動性ニューロンと全く同じように、例外なく覚醒時に持続性の発火を示し、その活動は徐波睡

眠時に低下して、逆説睡眠時にはほとんど完全に停止してしまう。このことは逆に、この系は覚醒維持の実行系であるという方の仮説は支持する。

ACh ニューロンの存在は、Jouvet がモノアミン説を提唱した頃にはまだ十分に実証されておらず、この投射系が逆説睡眠の実行系ではないかというのは彼も可能性として述べているにすぎない。しかし、その後たくさんのグループが ACh 作動薬であるカルバコールの橋のある部位への注入で逆説睡眠が導入されることを示し^{29,34)}、その有効部位がグループによって少し異なっているという問題点もあるが²⁾、逆説睡眠に ACh 作動性ニューロンがかかわっていることが強く示唆されるようになった。一方、覚醒を保つための上行性網様体賦活系も明確な根拠のないまま ACh 作動性であろうと想像されてきた^{10,32)}。これらの説を検証する単一ニューロンレベルの研究については次章以後に述べる。

V. 汎性投射系起始核の刺激

Magoun らが覚醒の中核として中脳を中心とした網様体を考えたとき、彼らはその網様体内にある細胞に由来する上行投射系を想定した。しかし、網様体の刺激や破壊はそこにある神経細胞だけでなく通過線維にもその効果は及ぶ。例えば橋にある青斑核から発する NA 作動性の上行線維（背側 NA 線維束）は、中脳部では中心灰白質の腹外側の網様体内を上行し⁶⁾、そこは Magoun らが刺激効果の最も強いとした部位の中に含まれる²⁶⁾。他の投射系の上行線維も、少なくとも一部は同じ部を通過していると思われる¹⁶⁾。そこで私達のグループは網様体といった漠然とした部位ではなく、同定されたそれぞれの上行汎性投射系の起始細胞の密集した核、すなわち青斑核、背側縫線核、外背側被蓋核の電気刺激を試みた^{18,22,23)}。（この実験にはネコでなくラットが用いられた。前述の如く、ネコでは NA, ACh 作動性ニューロンの分離が不完全であるためである。）

その個々の起始核刺激の効果を調べるのに、私達は視覚系の視床中継核である外側膝状核(背側核)の単一ニューロン活動を記録した。それは二つの理由による。一つは、視床にはNA, 5HT, ACh 作動性投射とも脳幹から直接の投射が証明されていることである。この点で視床は大腦皮質より有利である。なぜなら、皮質にはACh 作動性ニューロンの直接投射はなく(注3参照)、直接投射のあるNA, 5HT 作動性ニューロンでもその影響は視床や前脳基底部で中継された間接の影響と混在することになるからである。

もう一つの理由は、視床の中でも外側膝状核はその局所回路網が解剖学的にも生理学的にも最もよく研究されていることである。その局所回路は外側膝状核内の中継細胞と介在細胞、およびこの核のすぐ外にある視床網様核細胞の三種のニューロンのみで構成されており、しかもラットでは視神経電気刺激に対する反応によってこの三種のニューロンを簡単に明確に同定して記録できるという利点がある³¹⁾。私達はこの三種のニューロンそれぞれに対する脳幹部刺激の影響を調べたところ、ある一つの投射系は異なった種類のニューロンには異なった作用を及ぼしたが、一つのニューロン種に対してはほとんど例外なく同じ作用を及ぼした。ここでは最終的に視床の出力となる中継細胞についてのみ述べることにする。

実験はすべてウレタン麻醉下のラットで行った。青斑核、背側縫線核、外背側被蓋核をねらって刺入した刺激電極の位置は実験後に組織標本上で同定した。(これらの核を明確に染め出すのに Nissl 染色および NADPH-diaphorase 組織化学法を用いた。) 青斑核については、背側NA 線維束刺激による逆行性誘発電位も位置の同定に利用した²⁷⁾。それぞれの起始核の刺激には、Moruzzi and Magoun²⁶⁾ の実験にならっ

て高頻度(200 Hz)のパルスを数秒間加えた。もっと低頻度のパルス(5~20 Hz)でも同じ効果が得られたが、より強い刺激が必要であった。

青斑核の刺激によっては、外側膝状核中継細胞のスパイク発火の増加、すなわち興奮が起きた(図3A)¹⁸⁾。この興奮は刺激開始後多少の遅れをもって始まり、刺激を止めた後徐々に消失した。(私達がこの研究を行った1980年当時、NA は中枢内では抑制性の伝達物質として働いているという考え方が支配的で、この結果は当初は解釈に困った。)

ACh 作動性ニューロンの密集している外背側被蓋核の刺激によっても、青斑核と同じように中継細胞の興奮が起きた(図3C)²³⁾。ただし、青斑核の刺激の場合と異なって、刺激をやめるとその効果はすぐ停止し、また刺激を長く続け

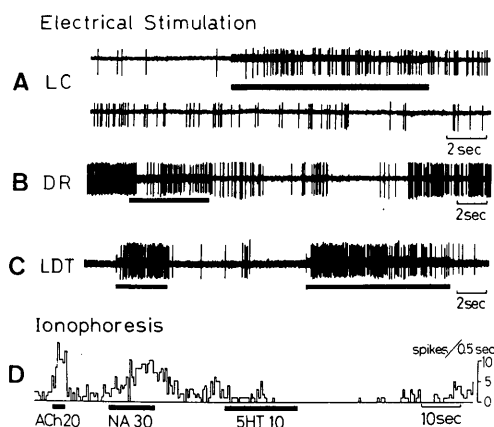


図3. 青斑核(A)、背側縫線核(B)、外背側被蓋核(C)それぞれの高頻度刺激、およびそれらの投射系の伝達物質の微小電気泳動の投与(D)による外側膝状核中継ニューロンの活動の修飾。A-Cでは単一ニューロン活動のオシロスコープ記録を、Dではその発火頻度(0.5秒毎)のパルスカウンター出力を示した。刺激や薬剤投与の持続期間を各記録の下に太線で示した。Dの薬剤名の後の数字は投与に用いた電流値(単位は nA)。Kayama et al., 1990より転載。

注 3) 大腦皮質(新皮質系、辺縁系とも)にACh 作動性の投射は来ているが、それは脳幹からでなく、前脳基底部(内側中隔核、対角核、マイネルト基底核、無名質などの一連の構造)に散在するACh 作動性ニューロンに由来するものである。この前脳基底部には脳幹のNA, 5HT, ACh 作動性ニューロンとも投射している。

ると、刺激が続いているにもかかわらず発火頻度は減少してしまうことも多かった。

背側縫線核刺激については、刺激中には一定の効果がみられなかったが、刺激終了後に一定して中継細胞の活動の抑制が生じ、長い場合には2分くらい続いた(図3B)²²⁾。この抑制は皮質脳波の徐波の増強と一致して出現することが多かった。

一つの中継細胞についてこれらの三つの投射系の作用をくらべるのは、起始核が近接しているために技術的に困難である。そこで三種の投射系の伝達物質を微小電気泳動的投与方法(microiontophoresis)で一つのニューロンに作用させて比較してみたところ(図3D)、起始核電気刺激と同様に、AChとNAはスパイク発火の増加、5HTはその減少を起こした²²⁾。やはり起始核電気刺激の場合と同様に、効果の出現と投与中止後の効果消失はAChでは非常に早く、NAではもっとゆっくりとしたものであった。5HTの効果も出現、消失ともさらに長い時間がかかるものであった。

これらの実験から、上行性網様体賦活系は上位中枢の興奮を起こすものと考えている以上、縫線核-5HT作動性投射系がその正体であることは考えられない。残る二つの投射系、すなわちNA作動性投射系とACh作動性投射系のどちらが上行性網様体賦活系の正体であろうか。あるいは、一方は持続性の、もう一方は相動性の成分を受け持つ、両方がその正体なのだろうか^{17, 20)}。このような点をさらに追求するために

は、それらの投射系の起始ニューロンのふるまいを知る必要がある。

VI. モノアミンニューロンの活動と睡眠・覚醒

上行性網様体賦活系説が提唱されて後、中脳網様体のニューロン活動を睡眠・覚醒と関連させて記録する研究も行われたが¹⁵⁾、そのニューロン種を同定しての研究には到らなかった。一方、青斑核や縫線核が組織蛍光法で同定され、その核内での単一ニューロン活動の記録の試みが積み重ねられることによって、さまざまな生理学的特徴でもってNA、5HT作動性ニューロンの活動が同定して記録できるようになったが^{5, 13)}、それらは最近まで上行性賦活系と関連づけて考えられることは少なかった。

青斑核のNA作動性ニューロン、縫線核の5HT作動性ニューロンはよく似た性質を持っている。例えば、共に皮質や視床で一般的に記録されるものにくらべると明確に幅の広い活動電位を発し¹⁾、伝導速度は遅くて無髄線維の範囲にあり^{16, 19)}、低頻度(数Hz以下)のかかなり規則的な持続性発火があり、またそれぞれの伝達物質のアゴニスト(NAに対してはclonidine、5HTに対しては5-methoxy-N, N-dimethyl-tryptamineが用いられることが多い)投与により発火活動がautoreceptorを介して抑制される¹³⁾。

これらの特徴によって同定されたNA、5HT作動性ニューロンは、睡眠・覚醒に関してもき

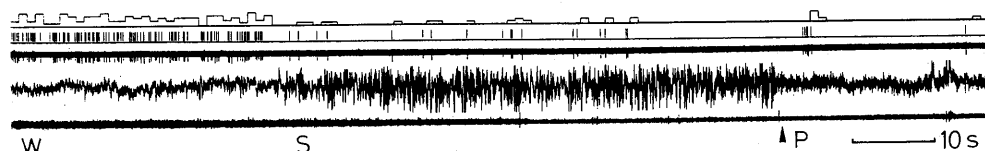


図4. 無麻酔ラットで記録した5HT作動性ニューロンの一例。上から3列目が実際に記録された単一ニューロン活動で、睡眠・覚醒相を判定するための皮質脳波(4列目)および頸筋筋電図(一番下の列)と共に、サーマルアレイレコーダーで直接に記録用紙上に記録した。スパイクが小さいので、それでひっかけたシュミット回路の出力(上から2列目)およびそれで数えた1秒毎の発火頻度(一番上の列)も同時に記録した。この記録は覚醒状態(W)で始まり、高振幅徐波で示される徐波睡眠(S)を経過して、脳波脱同期と筋電図消失を伴う逆説睡眠(P)へと推移した。筋電図は矢頭の時点で消失したが、この図では心電図が重なっているため平坦に見えない。Kayama et al., 1992より改変して転載。

わめて似たふるまいを示すことが明らかになった。すなわち、これらモノアミン作動性ニューロンは覚醒時に数 Hz ないしはそれ以下の頻度で持続的に発火し、その活動は徐波睡眠時には低下、逆説睡眠時にはさらに低下してほとんど停止してしまう(図 4)^{4,5,13)}。これは動物種にかかわらず共通した性質である。

しかし NA, 5HT 作動性ニューロンはどんな場合にも同じようにふるまうのではない。これらのニューロンは麻酔下の状態でも疼痛刺激のような強い感覚刺激には反応するが、青斑核の NA 作動性ニューロンはほとんど例外なく図 5 A に示すように興奮性の反応を示すのに対し¹⁹⁾、背側縫線核の 5HT 作動性ニューロンの反応はニューロン毎に異なっており、図 5 B のように抑制性であることが多いが興奮性であるものもある(明確な反応を示さないものもある)¹⁶⁾。

この青斑核ニューロンの反応(図 5 A)を脳波と同時記録してくわしく眺めると、次のようになる。数秒間続けた疼痛刺激の開始時には非常に強い相動性の発火の増加とほぼ同時に麻酔で除波化していた脳波の脱同期化が起こり、発

火頻度は 1~2 秒で少し減少するが刺激の加わっている間は高いまま持続する。刺激をやめると、一瞬発火が停止した後にコントロール状態の発火に戻るが、それと同時に脳波に徐波が回復する。このような経過は、青斑核の活動が脳波に示されるような大脳の活動の感覚刺激による賦活、特に持続的な活動に強い関係を持っていることを示唆している。

感覚刺激に対する反応の違いは、投射形態や睡眠・覚醒に関するふるまいが類似していると言っても、NA, 5HT 作動性投射系は異なった機能を持っていることを示す。青斑核-NA 作動性投射系については、上にのべた起始ニューロンのふるまいも、青斑核刺激の視床出力に対する効果も、この系が上位中枢の興奮・覚醒レベルを上げるように機能していると考えて特に矛盾しない。この投射系は、細胞体は厳密に言えば網様体内にはないが、まちがいに上行性(網様体)賦活系の正体、ないしはその重要な要素の一つであろう。Moruzzi and Magoun²⁶⁾による中脳網様体の刺激の効果は、この投射系の上行線維を刺激したものであったことは十分考えられる。最初は「網様体」という言葉にひっぱられて青斑核からの投射系を覚醒系と結びつけるのに抵抗を示す人も多かったが、この考えを支持する人は増加していると感じられる。

一方、背側縫線核-5HT 作動性投射系については、感覚刺激で抑制されるニューロンが多いこと、起始核の刺激が視床出力の抑制や皮質脳波の徐波増強を起こすこと、さらには睡眠モノアミン説の元になった 5HT 枯渇実験の結果などと、睡眠時に 5HT 作動性ニューロンの活動が低下するというこのニューロンの性質とが、この投射系の機能についてうまく整合した説明を困難にしている。この系についてはまだ謎が多いと言わざるをえない。LSD などの催幻覚剤は 5HT 類似の作用を持っている物質が多いと言われ、単純な睡眠・覚醒との関連とは質的に異なった機能を考えなければならないのかもしれない。

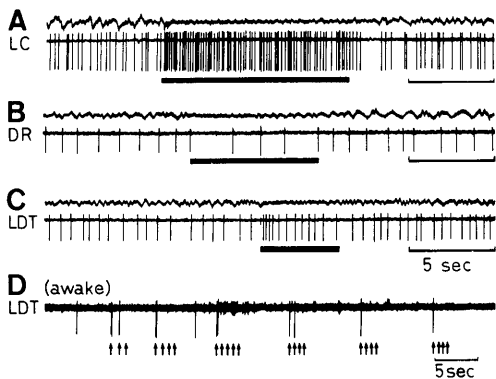


図 5. A-C, 麻酔下のラットで記録した青斑核(A), 背側縫線核(B), 外背側被蓋核(C)ニューロンの痛覚刺激(tail pinch)に対する反応の各一例。単一ニューロン活動を脳波と同時にオシロスコープ記録したもので、下の太線は刺激の期間。Dは無麻酔、覚醒状態のラットで記録した外背側被蓋核ニューロンの軽い触刺激に対する反応の一例。小矢印のタイミングで尾部に軽く触れた。A-Cは Kayama et al., 1990より転載。

VII. アセチルコリンニューロンの活動と 睡眠・覚醒

前述のように、古くから上行性網様体賦活系は ACh を伝達物質としていると想像されていた^{10,32)}にもかかわらず、ACh 作動性ニューロンの局在や投射が明らかにされたのは1980年代のなかばであったため、脳幹の ACh 作動性ニューロンの性質が調べられたのも最近である。まず私達は、麻酔下のラットを用いて、ACh 作動性ニューロンが密集している外背側被蓋核で上述のモノアミンニューロンときわめてよく似た幅の広いスパイクが記録できることを見つけた(図6)^{16,19)}。その付近ではそれよりも幅の狭いふつうのスパイクも記録できるが、上行投射ニューロンの比率の解剖学のデータとの比較などから、幅の広いスパイクが ACh 作動性ニューロンのものであると結論した。このことはスライス標本における細胞内記録+細胞内色素注入の研究で支持された²⁴⁾。

外背側被蓋核および上小脳脚周囲の ACh 作動性ニューロンの活動を睡眠・覚醒に関連させて記録した2つのグループの研究の論文が私達よりも先に報告された^{9,33)}。この2つの研究と

も、ネコで金属製の微小電極を用いて記録が行われたために、私達が使ったガラス管微小電極の場合と異なってスパイク幅による分類はできず、ACh 作動性ニューロンの同定は不十分であった。しかし、その結果には、私達が上述の麻酔下の実験と同じガラス管微小電極を用いて、頭のみを無痛固定した無麻酔ラットで行った実験結果²¹⁾と共通した点が多く、それらをまとめると次のような点が ACh 作動性ニューロンの性質として浮かび上がってくる。

(1) 睡眠・覚醒に関連する活動に関して、ACh 作動性ニューロンは、青斑核の NA 作動性ニューロンや背側縫線核の 5HT 作動性ニューロンのような均質な性質を持つものでなく、いくつかのグループに分けられる。

(2) その中で最も特徴的なものは、図7に示すような、覚醒時には非常に低い活動状態にあって、徐波睡眠が深くなるに従ってしだいに発火頻度が増し、逆説睡眠に入る20~30秒前からその発火頻度増加が急にスピードアップして逆説睡眠開始時には最高レベル(と言っても通常10 Hz 以下)に達し、逆説睡眠の持続中は少しゆるやかに変動しながらもそのレベルの活動が維持されるという一群のニューロンである。こ

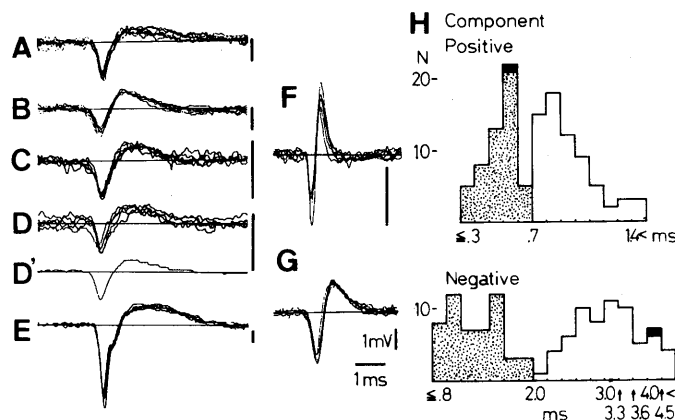


図6. A-G, 外背側被蓋核内または周囲部で記録された単一ニューロンスパイクの例。デジタルメモリーに記憶した後に X-Y レコーダーで重ね書きした。A-E の幅の広いスパイクは ACh 作動性ニューロンのものと考えられ、この形は青斑核、縫線核の NA, 5HT 作動性ニューロンに類似している。F-G は皮質や視床で一般的に記録されるのと同じような幅の狭いスパイク。H はこれらのスパイクの陽性(下向きの振れ)および陰性(上向きの振れ)成分の幅のヒストグラム、黒で示した一例を除き、スパイク幅はきれいに2群にわかれる。Kayama et al., 1992より転載。

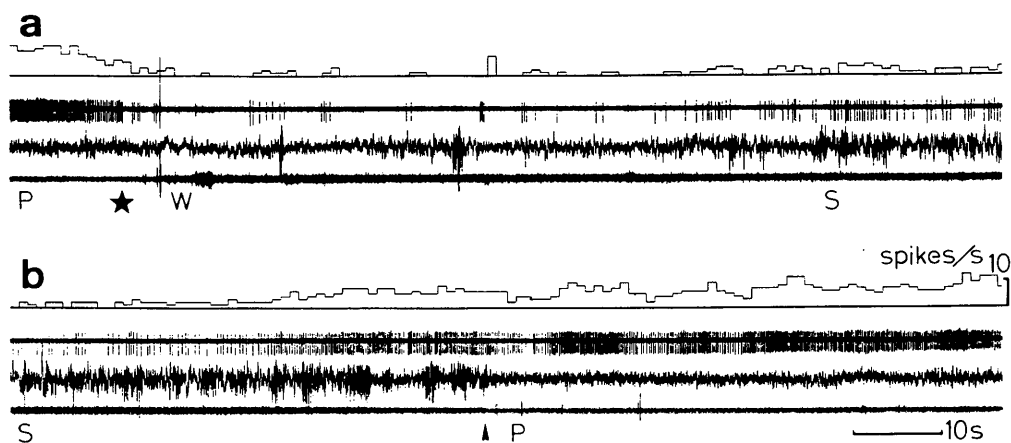


図7. 無麻酔ラットで記録した ACh 作動性と考えられる外背側被蓋核ニューロンの一例。上から、1秒毎の発火頻度、単一ニューロンスパイク、皮質脳波、頸筋筋電図（心電図が重なっている）。a, b は連続した記録の異なった部分。P, 逆説睡眠。W, 覚醒。S, 徐波睡眠。星印は海馬由来と考えられるシータ波がくずれ、逆説睡眠が終了したと考えられる時点。（筋電図出現は遅れる。）矢頭は筋電図の消失時点（通常、逆説睡眠開始よりも遅れる）。Kayama et al., 1992 より改変して転載。

れは他の汎性投射系ニューロンに全くみられない特異的な性質であるが、これが ACh 作動性ニューロンの中で大きなグループをなしている。

(3) もう一つ大きなグループを形成するニューロンは、覚醒時と逆説睡眠時に同じように活動レベルが高く、徐波睡眠時に低い。これは大脳や視床で一般的によく見られる変化と同じであるが、ACh ニューロンの場合はそれらと違って、覚醒および逆説睡眠の開始に先行して発火活動の増加がみられる。

(4) その他、覚醒や逆説睡眠の開始時に一過性に活動が高くなるニューロンが少数ある。覚醒時にのみ活動するニューロンも少数ある可能性も否定できない。

(5) ネコの場合は、逆説睡眠時にみられる PGO wave に関連した発火を示すニューロンが多数みられる。ラットでは PGO wave 自体が明確でなく、この点は明らかでない。

このように、ACh 作動性ニューロンの一つのグループは明らかに逆説睡眠の導入と維持に関係していることが明らかになった。このことは、橋吻側部に ACh 作動薬であるカルバコールを微量注入すると逆説睡眠が導入されることを示

した研究^{2,29,34)}と対応して、逆説睡眠の神経機構にこの ACh 作動性ニューロンが重要な意味を持っていることを示している。

一方、当初想像されていたように、ACh 作動性投射系が覚醒を起こすシステムとしての上行性網様体賦活系に関係しているか否かはなかなか結論し難い。NA, 5HT 作動性ニューロンのように特異的に覚醒に関連して活動する ACh 作動性ニューロンは、徐波睡眠からの覚醒にさいして一過性に発火する少数のものを除けば、ほとんどないか、あってもきわめて少数であるが、逆説睡眠と覚醒の両相で活動するニューロンは多数存在していて、これがモノアミンニューロンに比してどのくらい強く覚醒の導入、維持に関係するのか、目下のところわかっていない。

また、私達のプレリミナリーなデータでは、ACh ニューロンの感覚刺激に対する応答は覚醒時でも麻酔下でも相動性の場合が多く、繰り返し刺激では強い慣れ (habituation) を示すことが多い(図 5 C, D)。このことと、外背側被蓋核電気刺激の効果が刺激を持続しても減弱すること (図 3 C) を考え合わせると、ACh 投射系は持続的な状態としての覚醒よりも、注意集

中といった一時的な脳の興奮レベル上昇の方により強く関係している可能性がある」と私達は考えている^{17, 20)}。(ただし、この考えについては、青斑核ニューロンも新規刺激に対して強く反応するが慣れを生じるという研究もあって、必ずしも強い支持は得られていない。)

VIII. お わ り に

以上、上行性網様体賦活系説の提唱から始まった覚醒・睡眠の神経機構の研究の歴史をふり返ってきた。まだまだ未解明の点も多いが、多少とも明確なことの言えるようになったのは、1980年代なかばに ACh 作動性投射系が解剖学的に同定されて以降にその生理学的研究が行われるようになった、ごく最近のことであると言ってよいと思う。その中で、次のような点を現在までの一応の結論としておきたい。

(1) 青斑核から発する NA 作動性投射系は上行性網様体賦活系の有力な候補の 1 つである。(ただしこれ以外の投射系の関与もあるかもしれない。)

(2) 逆説睡眠の中核というものがあるとすれば、そこでは ACh 作動性ニューロンの一つのグループが重要な役割を演じている。

(3) 徐波睡眠の中核というものがあるか否かは不明であるが、あるとしても脳幹にはない。(この中核の可能性があるとすれば、それは視床下部・視索前野であろう。)

いずれにしても、脳幹に発する NA, 5HT, ACh 作動性投射系が、睡眠・覚醒といった脳全体の活動レベルの制御に関与していることはまちがいのないところで、この三つの投射系の間の相互作用も重要な問題である。Hobson らは、モノアミン作動性ニューロンは ACh 作動性ニューロンを抑制し、逆に ACh 作動性ニューロンはモノアミン作動性ニューロンを興奮させるという、相互作用についての仮説を提出したが^{11, 12)}、そこでは NA 作動性ニューロンと 5HT 作動性ニューロンは一括して扱われている。しかし、上にも述べたように、この 2 種のモノアミン作動性ニューロンはそのふるまいに

も、上位中枢に及ぼす作用にも違いがあって、一括して扱うべきではない。実際、私達は、微小電気泳動的に投与した ACh が青斑核の NA 作動性ニューロンは興奮させるが、背側縫線核の 5HT 作動性ニューロンは抑制することを確認して、学会で報告したところである (Soc. Neurosci. Abstr. vol. 18, p. 880, 1992)。(この学会ではこの三投射間の相互作用に関する研究が他にも多数報告されていた。) NA 作動性ニューロンと 5HT 作動性ニューロンとの相互作用も考えなければならない³⁾。このように修正の必要な Hobson の仮説にかわる新しい仮説をまだ完成できる時期でないが、数年内にはこの汎性投射系間のお互いの関係についても新しい視点が開けるであろう。

さらに、現在のところ解決の手がかりもつかめていない問題も残っている。例えば、逆説睡眠からの覚醒を起こす神経機序については、現在まで逆説睡眠の終了に先行する活動変化を認めたニューロンの報告はない^{4, 21)}。すなわち、NA, 5HT 作動性ニューロンの発火開始も、ACh 作動性ニューロンの発火停止も、逆説睡眠終了に伴う筋電図出現には先行して生じるが、逆説睡眠時に特徴的な非常に規則的な海馬シータ波のくずれるタイミングを逆説睡眠終了とみなすと、これに先行しては生じない。

このように、脳幹の ACh 作動性ニューロンが同定されたことによって睡眠・覚醒の神経機構の研究は新しい段階に入ったといえるが、まだまだ不明なことは多い。今後、視床下部との相互作用や睡眠物質との関連の研究等も必要で、発展が期待される。

文 献

- 1) Aghajanian, G. K. & Vandermaelen, C. P. (1982) Intracellular identification of central noradrenergic and serotonergic neurons by a new double labeling procedure. *J. Neurosci.* 2, 1786-1792
- 2) Anonymous, J. & Anonymous, M. (1992) Overheard in the hall. *World Fed. Sleep Res. Soc. News Lett.* 1, 21-22
- 3) Aston-Jones, G., Akaoka, H., Charléty, P. &

- Chouvet, G. (1991) Serotonin selectively attenuates glutamate-evoked activation of noradrenergic locus coeruleus neurons. *J. Neurosci.* **11**, 760-769
- 4) Aston-Jones, G. & Bloom, F. E. (1981) Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J. Neurosci.* **1**, 876-886
 - 5) Aston-Jones, G., Chiang, C. & Alexinsky, T. (1991) Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog. Brain Res.* **88**, 501-520
 - 6) Björklund, A. & Hökfelt, T. (1984) *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 2, Classical Transmitters in the CNS, pt. I. Elsevier, Amsterdam
 - 7) Björklund, A., Hökfelt, T. & Kuhar, M. J. (1984) *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 3, Classical Transmitters and Transmitter Receptors in the CNS, pt. II. Elsevier, Amsterdam
 - 8) Dement, W. C. & Kleitman, N. (1957) Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **9**, 673-690
 - 9) El Mansari, M., Sakai, K. & Jouvet, M. (1989) Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Exp. Brain Res.* **76**, 519-529
 - 10) Godfraind, J. M. & Veraart, C. (1978) Possible role of acetylcholine in the mediation of non-retinal input to the lateral geniculate nucleus region. *Arch. Ital. Biol.* **116**, 262-272
 - 11) Hobson, J. A. (1990) Sleep and Dreaming. *J. Neurosci.* **10**, 371-382
 - 12) Hobson, J. A., Lydic, R. & Baghdoyan, H. A. (1986) Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain center to neuronal populations. *Behav. Brain Sci.* **9**, 371-448
 - 13) Jacobs, B. L. & Azmitia, E. C. (1992) Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol. Rev.* **72**, 165-229
 - 14) Jouvet, M. (1972) The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.* **64**, 166-307
 - 15) Kasamatsu, T. (1970) Maintained and evoked unit activity in the mesencephalic reticular formation of the freely behaving cat. *Exp. Neurol.* **28**, 450-470
 - 16) Kayama, Y., Ito, S. & Koyama, Y. (1991) Properties of "possibly" cholinergic neurons ascending from the rat ponto-mesencephalic area: comparison with noradrenergic and serotonergic neurons. *Fukushima J. Med. Sci.* **37**, 75-93
 - 17) Kayama, Y., Ito, S., Koyama, Y. & Jodo, E. (1991) Tonic and phasic components of the ascending reticular activating system. *Fukushima J. Med. Sci.* **37**, 59-74
 - 18) Kayama, Y., Negi, T., Sugitani, M. & Iwama, K. (1982) Effects of locus coeruleus stimulation on neuronal activities of dorsal lateral geniculate nucleus and perigeniculate reticular nucleus of the rat. *Neuroscience* **7**, 655-666
 - 19) Kayama, Y. & Ogawa, T. (1987) Electrophysiology of ascending, possibly cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus: comparison with monoamine neurons. *Neurosci. Lett.* **77**, 277-282
 - 20) Kayama, Y., Ohta, M. & Ito, S. (1990) Ascending cholinergic and monoaminergic systems in the brainstem: Do they constitute a reticular activating system? In: Nagatsu, T., Fisher, A. & Yoshida, M., *Basic, Clinical, and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases*, vol. 1, Plenum, New York, 683-687
 - 21) Kayama, Y., Ohta, M. & Jodo, E. (1992) Firing of 'possibly' cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus during sleep and wakefulness. *Brain Res.* **569**, 210-220
 - 22) Kayama, Y., Shimada, S., Hishikawa, Y. & Ogawa, T. (1989) Effects of stimulating the dorsal raphe nucleus of the rat on neuronal activity in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* **489**, 1-11
 - 23) Kayama, Y., Takagi, M. & Ogawa, T. (1986) Cholinergic influence of the laterodorsal tegmental nucleus on neuronal activity in the rat lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* **56**, 1297-1309
 - 24) Leonard, C. S. & Llinás, R. R. (1990) Electrophysiology of mammalian pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental neurons in vitro: implication for the control of REM sleep. In: Steriade, M. & Biesold, D., *Brain Cholinergic Systems*, Oxford University Press, Oxford, 205-223
 - 25) Moruzzi, G. (1972) The sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.* **64**, 1-165
 - 26) Moruzzi, G. & Magoun, H. W. (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 155-173
 - 27) Nakamura, S. (1977) Some electrophysiological properties of neurones of rat locus coeruleus. *J. Physiol.* **267**, 641-658
 - 28) Pollard, H. & Schwartz, J.-C. (1987) Histamine neuronal pathways and their function. *Trends*

- Neurosci. **10**, 86-89
- 29) Sakai, K. (1988) Executive mechanisms of paradoxical sleep. *Arch. Ital. Biol.* **126**, 239-257
- 30) Satoh, K. & Fibiger, H. C. (1986) Cholinergic neurons in the laterodorsal tegmental nucleus: efferent and afferent connections. *J. Comp. Neurol.* **253**, 277-302
- 31) Shosaku, A., Kayama, Y., Sumitomo, I., Sugitani, M. & Iwama, K. (1989) Analysis of recurrent inhibitory circuit in rat thalamus: Neurophysiology of the thalamic reticular nucleus. *Prog. Neurobiol.* **32**, 77-102
- 32) Shute, S. S. D. & Lewis, P. R. (1967) The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory and subcortical projections. *Brain* **90**, 497-520
- 33) Steriade, M., Datta, S., Paré, D., Oakson, G. & Curró Dossi, R. (1990) Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J. Neurosci.* **10**, 2541-2559
- 34) Yamamoto, K., Mamelak, A. N., Quattrochi, J. J. & Hobson, J. A. (1990) A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: locus of the sensitive region. *Neuroscience* **39**, 279-293

第25回東北生理学談話会

日 時：平成4年10月16日(金), 17日(土)
場 所：山形大学医学部第5講義室
当 番：山形大学医学部生理学教室
当番幹事：土居 勝彦, 加藤 宏司

*は非会員を示す

1. 運動時の心拍・呼吸・歩行リズムの同調と相互連関

新関久一, 河原剛一, 山内芳子, 宮本嘉巳(山形大, 工, 電子情報)

通常, 心拍, 呼吸, 歩行運動はそれぞれが異なる機能目的のために独自にリズムをきざんでいる振動現象とみなせるが, ある条件下でそれらが同期化する場合がある. リズム間の同期現象と生体機能との関連を推定する目的で, 運動時におけるヒトの心拍, 呼吸, および歩行リズム間の同期と各リズム振動子間の相互関係, ならびに代謝との関連を相関・スペクトル解析を用いて検討した. トレッドミルスピード 4~8 km/h の運動で, 心拍リズムと歩行リズムはそれらの周期がほぼ 2:1 付近で自発的に同期した. 心拍リズムが歩行リズムに同期して, それらの振動子間の結合が強い時には, コヒーレンスで評価した心拍リズムゆらぎの呼吸性変動が減弱する傾向を示した. この傾向は随意的に歩行リズムを心拍リズムに同期させた時も同様に認められた. 心拍リズムと歩行リズムの同期現象は, 上下動の少ないサイクルエルゴメータ運動においても観察されたため, 同期の発現に物理的な vertical acceleration はそれほど重要な因子ではないことが推察された. 酸素摂取量は心拍リズムと歩行リズムの同期, 脱同期時の間に有意な差異は見られなかった. 心拍と歩行リズム振動子間の coupling の強化は心拍と呼吸リズム間の結合を変化させることが示唆された.

2. 除脳ネコにおける心拍および呼吸リズムゆらぎのスペクトル解析

山内芳子, 河原剛一, *吉岡俊宏, 新関久一(山形大, 工, 電子情報)

心拍および呼吸の基本的なリズムは内因性の神経振動子によって形成されている. これらのリズムは生体内部の様々な要因によって変調を受けている. 従って, 神経振動子に対して影響を及ぼす要因を除脳, vagotomy, 無動化などによってひとつずつ取り除いてい

ば, 神経振動子本来の発振特性を推定することが可能である.

本研究では, 自発呼吸下にある無麻酔・除脳ネコにおいて心拍および呼吸リズムゆらぎの相関・スペクトル解析, およびフラクタル次元解析を行ない, 心拍, 呼吸リズムゆらぎのダイナミクスとゆらぎの起源を明らかにすることを目的とする.

例えば, 心拍リズムゆらぎと呼吸リズム間のコヒーレンスは, 両側迷走神経の遮断後にはそのピークが減少し, 心拍リズムゆらぎのフラクタル次元も減少する傾向が認められた. さらに gallamine の静脈内注入により動物を無動化し, 人工呼吸下において, 吸入気中の CO_2 分圧や人工呼吸器の周波数を変えることにより動脈血 CO_2 分圧を変化させることによって, 体液性パラメータに依存して呼吸および心拍リズムゆらぎ特性がどのように変化するかも解析した. その結果, 動脈血 CO_2 分圧の上昇に伴って心拍リズムゆらぎと呼吸リズム間のコヒーレンスは増大する傾向が認められた.

3. 経皮的静脈穿刺による脈拍数の変化—ヒトにおける観察—

丹野正敏, 菅野隆浩, 山崎将生, 清水 強 (福島県立医大, 第一生理)

経皮的静脈穿刺に際し失神発作に遭遇する事があるがその機序は不明である. 著者らは血管穿刺による循環系の反応とその機序を追及するために, まず種々の対象者に対する静脈穿刺時の脈拍数の変化を測定した. 全血献血者 127 例と成分献血者 72 例, および各種疾患をもつ老年患者の静脈注射例 25 例の計 224 例で, 触診法にて 15 秒間測定した. 測定は安静時, 穿刺直前, 穿刺直後, 穿刺中, 抜針直後及び抜針後安静時に行なった. 経皮的静脈穿刺直後の脈拍数は採血, 静脈注射, 年令, 健康, 病態等にかかわらず, 穿刺直後に大多数が減少を示し, 不整脈を来す例もあった. この穿刺直後の徐脈は持続し抜針により回復した. 従って, 本徐

脈反応は自律神経の関与するものと思われ、交感神経の反射性抑制か、迷走神経の緊張増加か、いずれにしても迷走神経系の相対的優位を来たすためであろう。但しその刺激の入力部位については特定しえず、今後、動物実験での追及も必要と考えている。

4. ウサギの持続的脳供血遮断に伴う腎神経活動の変化

永山忠徳, 金井浩三*, 松本茂二, 清水 強(福島県立医大, 第一生理・日本ペーリンガーインゲルハイム川西医薬研*)

麻酔下のウサギで脳への供血をほぼ完全に遮断すると、体血圧の上昇、反射性徐脈および無呼吸等の循環呼吸反応が催起された後、遮断の延長に伴い体血圧は低下し、やがて心停止に至る。今回は、このような持続的脳供血遮断を行った時の腎神経活動の変化について検討した。脳供血の遮断は、ウレタン (1.0 g/kg, i. p.) 麻酔後、予め両側椎骨動脈を頸部で圧迫遮断しておき、両側総頸動脈を遮断することにより行った。腎神経の活動は、腹部を正中切開してパラフィンプールを作製し、銀塩化銀双極電極を用いて記録した。腎神経活動は脳供血遮断直後から非常に増加したが、2～4分後には次第に減弱していった。しかし、遮断後4～6分から再び徐々に増加した。この腎神経活動の再燃は低下してきた体血圧を再度大きく上昇させることはなく、遮断後10～15分からは次第に減弱していった。この持続的脳供血遮断に伴う交感神経活動の消長は、脳幹部に存在する循環中枢の虚血に対する耐久性を反映していると思われるが、無呼吸後進行的に強くなるハイポキシアによる交感神経のニューロン自体の反応性の変化に影響される可能性も考えられる。

5. LTP と LTD 発現機構の統合モデル

原 健一, *北嶋龍雄(山形大, 工, 電子情報・共通講座*)

1973年, Bliss と Lomo は、うさぎの海馬歯状回の顆粒細胞において、LTP を発見したが、その後、視覚野、大脳新皮質においても、同様の現象が観測されている。LTD に関しては、Ito らによって小脳プルキンエ細胞において明らかにされたが、近年、海馬や大脳視覚野においても、LTD が発現することが報告されている。また、Levy, Sejnowski らは、入力刺激条件に応じて LTP あるいは LTD が発現することを明らかにした。さらに、Artola, Tsumoto らは LTP

と LTD の切り替に関する実験結果から、彼らは、シナプス後細胞の膜電位あるいは Ca^{2+} 濃度が LTP あるいは LTD の発現に重要な役割を果たすものと推測している。

以上のような生理学的、生化学的知見に基づいて、先に海馬における LTP と LTD の発現機構の詳細なモデルを提案しているが、ここでは、その詳細な統合モデルの本質的な特性を定式化した簡単化モデルを構成した。さらに、LTP と LTD の切り替に関する Tsumoto らの実験結果は本モデルにより定量的に説明できることを示した。

6. ラット視覚野スライス共培養標本における神経伝達とその *in vitro* における発達

山田勝也 (秋田大, 医, 第一生理)

視覚野を含むスライス共培養標本は *in vitro* においても正常に類した神経結合を形成する事が知られている。また通常のスライスによる方法に比して特定の線維をある程度選択的に刺激することも可能である。そこで生後2～3日令のラット視覚野 (VC) 及び胎生16～17日令の外側膝状体 (LGN) の組み合わせ (LGN-VC)、或は VC-VC の組み合わせのスライス共培養標本を用いて、細胞内記録により視覚野における単シナプス性の興奮性シナプス後電位 (EPSP) に対する NMDA 受容体の寄与について調べた。その結果、LGN-VC において LGN を刺激し皮質における入力層である III-IV 層で記録した場合、NMDA 成分は培養開始後12～16日で一過性に増大するが18日以降ではほとんど消失すること、また VC-VC においては記録する層および時期によって寄与の程度が異なる事がわかった。一方メタボトロピック型受容体 (mGluR) の活性化の効果についても検討した。mGluR の特異的アゴニストである trans-ACPD はいずれの組み合わせにおいても EPSP を減少させたが、一般にその効果は培養初期で大きく、後期では小さかった。また膜電位、入力抵抗およびスパイクアコモデーションにも影響を与えたが、trans-ACPD の二つの光学異性体を用いた結果からこれらの膜特性に対する効果が互いに独立である可能性が示唆された。

7. エタノール急性投与によるラット下垂体からのプロラクチン分泌に対する視床下部離断 (MBHD) の効果

佐藤文夫, 中村一芳, 安田直毅 (岩手医大, 第二生

理)

エタノール(E)急性投与のプロラクチン分泌に対する効果,あるいは,その作用部位について,視床下部離断 (medial basal hypothalamic deafferentation; MBHD) モデルにて検討した。非手術コントロールラットでは,血漿免疫活性プロラクチン(iPRL)濃度は, E(200~500 mg/100 g B. W.) i. p. で用量依存的に上昇し ($p<0.001$), 15~30分で最大となり60分ではほぼ基礎値に戻った。また,この上昇はドーパミン(1 mg/rat)によってほぼ完全 ($p<0.01$) に抑制された。Sham 手術群では, E投与後の iPRL 上昇は生理食塩水投与に比し10.1倍 ($p<0.001$) であったのに対し, MBHD 群では, 3.3倍 ($p<0.05$) に留まった。また, iPRL の基礎濃度は MBHD 群 5.3 ± 0.9 ng/ml で, Sham 手術群 17.2 ± 5.9 ng/ml に比較して, 有意 ($p<0.05$) に減少した。Eによる iPRL の増加量は, MBHD 群では Sham 群の 1/13 であった。

【結論】 (1) Eの急性投与によって下垂体からのプロラクチン分泌は用量依存性に上昇する。(2) Eによるプロラクチン分泌促進作用は視床下部,あるいは下垂体に対する直接作用のほか,視床下部より上位の中樞を介する作用も関与している。

8. サル上丘電気誘発サッケードに眼の位置がおよぼす影響

東 正夫, 小高 泰, 鈴木寿夫 (弘前大, 医, 第二生理)

サルの上丘を微小電気刺激して誘発されるサッケードが眼の位置によって受ける影響を調べた。無麻酔のサルの頭を動かぬよう固定し, 赤外反射像法で眼の動きを記録した。エルジロイ微小電極を上丘に進め, 視覚刺激に反応する細胞または眼の動きに先立って活動する細胞の記録できた場所で $70\mu\text{A}$ 以下の電気刺激を行った。主に上丘の中間層の刺激で反対側に向かうサッケードが生じた。上丘前部の刺激は振幅の小さいサッケードを, 後部刺激は大きいサッケードを引き起こした。内側部刺激は上向き成分の加わったサッケードを, 外側部刺激は下向き成分サッケードを引き起こした。いずれの部位でも, 生じたサッケードの振幅と方向は刺激毎にかなり変動した。約70%の刺激場所で, 各サッケードの水平または垂直成分の振幅と刺激時の眼の位置との間に密接な直線関係が見られた。眼の位置が同側に寄っているほどサッケードの水平成分は大きく, 眼が上に寄っているほど下向き成分は大, 上向

き成分は小であった。眼の位置がサッケード各成分におよぼす影響は上丘後部の大きな水平サッケードが生じる場所で顕著であり, 10° 眼の位置変化によって各成分は $5\sim 11^\circ$ 変化した。

9. サル大脳補足運動野の四肢領域と一次運動野の遠位及び近位上肢領域に投射する視床細胞の多重標識法による解析

*進藤克博, 嶋 啓節, 丹治 順 (東北大, 医, 第二生理)

サル大脳補足運動野(SMA)と一次運動野(MI)は, それぞれ, 大脳基底核から視床 VLo 核を, 小脳から視床 VPLo 核を介して, 別々の入力を受けていると考えられてきたが, 視床内における SMA, MI 投射細胞の空間的位置と相対的位置関係の詳細はまだ知られていない。今回, 2頭のニホンザルを用い, SMA の上肢領域と MI の遠位 (MI-DIST) および近位 (MI-PROX) 上肢領域を生理学的に同定した後, それぞれの部位に3種のトレーサー (Fast Blue, Diamidino Yellow, WGA-HRP) を注入し, これらの部位に投射する視床細胞を逆行性に多重標識した。その結果, VLo 核中~後部においては, 内側から外側へかけて, SMA, MI-DIST, MI-PROX 投射細胞がこの順に配列していることがわかり, しかも SMA, MI-DIST 投射細胞はかなりの割合でオーバーラップしており, その程度は前後方向に相違のあることが判明した。この結果より, MI が小脳だけでなく大脳基底核からも入力を受けていることが強く示唆される。

10. 医学生に対する実験動物教育—生理学実習での実施例—

清水 強, 片平清昭*, 松本茂二, 永山忠徳, 山崎将生, 菅野隆治, 丹野正敏 (福島県立医大, 第一生理・実験動物研究室*)

実験動物の福祉と倫理および動物実験の是非に関する論議は動物実験の歴史の中でくりかえし行われてきたが, 今日では広く世界的に, かつ様々な分野の多数の人々によってなされている。動物実験廃止を求める声も決して小さくはない。それらの論議の根底には医学の進歩発展と人類の福祉にとっての必要性の認識や生命観, 倫理観の違いなどがあるであろう。しかし, 現在の社会においては, 動物実験は医学界のみならず産業界, 教育界等社会全体に関わることであり, その位置づけは自然環境の保護も含めた人類, 生物ならび

に地球の未来を考える中でなされるべきであろう。こうした状況を考えて、医学生には実習のためというのみでなく、将来動物実験に携わる研究予備集団として、実験動物と動物実験の在り方について学び考える時間が必要と思う。著者らの行った医学生や研究従事者達へのアンケート調査の結果もそれを支持していた。しかし、その時間を捻出することは時間割上容易ではない。著者らは実験動物研究室と共同で4年前から生理学実習の時間を活用して実験動物教育を試み、幾分の成果も得つつある。これもひとつの現実的な方策ではないかと考えている。

11. 福島県立医科大学における論文発表と雑誌刊行の現状

香山雪彦 (福島医大, 第二生理)

福島県立医科大学では1991年度より学位審査制度改革され、原則として投稿前の論文について、その研究を指導した人以外の人による実質的な審査が行われるようになった。学位を授与された人はその研究論文を一年以内にいずれかの雑誌に掲載することとなっている。それ以後、複数の眼を通ることによって質が高くなったと思われる学位論文は、申請締切日までにアクセプトされる必要もなくなったこともあり、ほとんどすべて各学会誌等に投稿されるようになった。それに伴って、大学の雑誌 (正式には大学の外郭団体である福島医学会の刊行で、和文の福島医学雑誌と英文の Fukushima J. Med. Sci. とがある。発表者はその編集主幹を任じられている。) への投稿が皆無に近くなったため、この雑誌の運営は危機に頻することになった。特に英文雑誌はもとより投稿も少なく、廃刊すべきとの声もあったが、当大学の論文生産係数 (科学61:544, 1991) が非常に低いことが衝撃となって、Index Medicus 等の Data Base に採録されているこの雑誌を何とかして維持することとなった。和文雑誌は各種の「講座」や「総説」等を中心に編集する。現在、教授陣が大幅に若返ったことにも伴い、研究およびその論文発表は徐々にではあるが活性化されつつあるように思われる。

12. グラミシジンチャンネル主鎖の構造

物井宏之 (東北大, 医, 第一生理)

グラミシジンチャンネルのペプチド主鎖の立体構造を分子力学にもとづいて検討した。使用した力場は、基本的には Scheraga 等の ECEPP 83 だが、水素結合

力場などについて改良を行なった。末端および側鎖の影響を無視した場合、主鎖のエネルギー極小構造は、右巻ヘリックスの場合、次の二面体角をとることがわかった： $\phi_L = -116^\circ$, $\phi_L = 122^\circ$, $\phi_D = 131^\circ$, $\phi_D = -111^\circ$, $\omega_L = 173^\circ$, $\omega_D = -173^\circ$ (左巻に対しては、これらの鏡像値をとる)。このヘリックスは、一卷あたり 6.30 残基よりなり、ピッチは 4.97 Å であった。すべての α -炭素は、一本の螺旋上に並んでいた。注目すべきことに、ペプチド結合の平面構造を仮定すると、エネルギー極小に到達できない。極小構造においては、ペプチド結合は平面構造より 7° だけずれている。この平面からの僅かなずれによって水素結合がより安定化され、また、 α -水素とカルボニル酸素とのファンデルワールス接触をさけることができる (H. Monoi, Bio-phys. J., 1993)

13. カエルの卵細胞に発現させた受容体の電気生理と分子生物学

松本光比古, 藤田玲子, *E. A. Barnard*, 佐藤 誠 (岩手医大, 医, 第一生理・NMU MRC Cambridge UK*)

元来、卵細胞の形質膜上には固有の受容体や陽イオンのチャンネルはほとんどないが、数種類の GTP 結合蛋白を含めた 2nd messenger 系が存在する。温血動物の脳細胞から抽出した mRNA をカエルの卵巣から取り出した卵細胞へ注入すると、形質膜に多種類の受容体やイオンチャンネルが発現する。形質膜に発現した受容体は種々の GTP 結合蛋白とカップルしてそれぞれ effector enzyme やイオンチャンネルを活性化し、酵素化学的あるいは電気生理学的な応答を発生させる様になる。今後、どのタイプの GTP 結合蛋白がどの種類の受容体あるいはイオンチャンネルと特異的にカップルしているかを研究する場合、また異なった 2nd messenger 系の間の相互作用を研究する場合にカエルの卵細胞は最も適した実験系である。実際に形質膜に発現した受容体を例にこれらの研究の一端を紹介する。

14. 5HT による Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流の増大作用

川崎 敏*, 千葉 修, 樋口浩文, 佐々木和彦, 高島 浩一郎, 佐藤 誠 (岩手医大, 医, 第一生理・岩手女子看護短大, 物理*)

アメフラシ腹部神経節には、静止膜電位に電位固定下セロトニン (5HT) 受容体刺激をすると、コレラ毒

素 (CTX) 感受性 G 蛋白の活性化を介して、電圧依存性 Na^+ チャネルが開いてゆっくりとした内向き電流応答を発生する細胞がある。この応答の最中、大きな脱分極パルスで発生する Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流は 5 HT によって有意に増大した。この 5 HT による Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流の増大効果は、(1) $\text{GDP}\beta\text{S}$ や CTX を細胞内注入すると不可逆的に抑制された、(2) C-kinase の活性化剤 (PDBu) を投与するとそれだけで Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流は増大し、5 HT による増大効果は消失した、(3) C-kinase の阻害剤 (Staurosporine) を細胞内注入すると 5 HT および DBu の効果を共に抑制した、(4) phosphatase 抑制剤 (オカダ酸) を注入すると 5 HT, PDBu の両者の効果は増強された、(5) 静止膜電位で Ca^{2+} を細胞内注入して引き起こされる Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流は、5 HT 存在下でも PDBu 存在下でも却って減少した。上の結果から、5 HT 受容体刺激後、CTX 感受性 G 蛋白、C-kinase の活性化を介して電圧依存性の Ca^{2+} 電流が増大する結果、 Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流が増大することが示唆された。

15. α_2 -ブロッカーによる膵 β 細胞の ATP-感受性 K^+ チャネルの抑制

泉井 亮, *大根田綱子*, *大根田昭**, 富士靖江, 西山明德(東北大, 医, 第一生理・第三内科*・保健管理センター**)

膵 β 細胞膜に存在する ATP-感受性 K^+ チャネル ($\text{K}(\text{ATP})$) はインスリン分泌を調節する重要なチャネルと考えられている。一方、 α_2 -アドレナリン拮抗薬が β 細胞よりインスリン分泌を促進することが知られており、この場合も K^+ チャネルの関与が指摘されている。そこで、この拮抗薬の作用機序を知るため、単離したマウス膵 β 細胞にパッチクランプ法を適用して、イオン性膜電流を測定した。無グルコース下に細胞内の ATP 濃度を減少させると、 K^+ 電流が増大した。この電流を、細胞外投与した yohimbine は 100 μM で、midaglizole は 200 μM で、およそ 50% 抑制した。シングルチャネル電流の測定では、およそ 20 pS のコンダクタンスをもつ $\text{K}(\text{ATP})$ 電流が記録された。膜の外側に上記薬物を投与すると、このチャネルの開口確率は、全膜電流の場合と同程度減少した。膜の内側に投与すると yohimbine の効果はほとんど変わらなかったが、midaglizole は 10 μM でほぼ完全に抑制した。

yohimbine および midaglizole は $\text{K}(\text{ATP})$ を直接

抑制することで結果的にインスリン分泌を促進すること、imidazoline の $\text{K}(\text{ATP})$ 結合部位は膜の内側に存在することが示唆される。

16. ラット心室筋の ATP 応答

金田 誠, 土居勝彦 (山形大, 医, 第一生理)

単離ラット心室筋にホールセルクランプ法を適用し、ATP を急速灌流法で投与した時に記録される ATP 電流応答を検討した。細胞内外の K^+ イオンを Cs^+ イオンに置換して ATP を投与すると、一過性の内向き電流に続いて外向き電流が記録された。外向き電流は時間と共に消退し、外向き電流の消退後には持続性の内向き電流が記録された。持続性の内向き ATP 電流は、細胞内外の一価の陽イオンをすべて N-メチル-D-グルカミンに置換しても出現し、その逆転電位は外液 Cl^- 濃度を変化させるとネルンストの式に従って移動した。また用量反応曲線から求めた内向き ATP 電流の閾値は 300 nM, Kd 値は 5 μM , Hill 係数は 0.98 であった。内向き ATP 電流は ADP によっても誘発されたが、AMP, アデノシンでは誘発されなかった。以上のことからラット心室筋で見られる内向き ATP 電流は、 P_2 受容体を介して発生する Cl^- 電流であると結論した。外向き電流応答に関しては K^+ イオンの関与が考えられた。

17. ラット肝細胞のカフェイン惹起電流

山下由朗, *畠山寿之, 河 和善, 赤池紀扶(東北大, 医, 病態生体情報)

ラット肝臓から 2 段階灌流法により単離した肝細胞にホールセル・パッチクランプ法を適用し、カフェイン応答を解析した。カフェインは、保持電位 -40 mV でコンダクタンスの増大を伴う持続性内向き電流を惹起した。その閾値は 0.1 mM で、30 mM 付近で最大反応値に達し、Hill 係数は 0.93 であった。本電流の大きさは外液の Na^+ , K^+ や Ca^{2+} をそれぞれ除去しても変化しなかったが、低 Cl^- 溶液で置換すると電流値が増大し、0.3 mM DIDS (Cl^- チャネルブロッカー) 存在下で半減した。カフェイン応答は Cl^- の平衡電位付近で逆転し、その逆転電位は外液 Cl^- 濃度に依存した。種々の 1 価陰イオンの透過性の大きさの順は、 $\text{NO}_3^- = \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{HCOO}^- > \text{propionate}^-$ であった。このカフェイン惹起 Cl^- 電流は、A キナーゼ阻害剤 (H-8), BAPTA, $\text{GDP}\beta\text{S}$, $\text{GTP}\gamma\text{S}$ により影響されず、out side-out パッチクランプ法によっても記録

出来た。以上のことより、ラット肝細胞表面膜にはG蛋白や2次メッセンジャーを介さず、カフェインで直接開口するCl⁻チャネルの存在が示唆された。

18. ラット線条体神経細胞におけるヒスタミン応答

宗形光敏, 坂田利家*, *渡辺建彦**, 赤池紀扶 (東北大, 医, 病態生体情報・大分医大, 第一内科*・東北大, 医, 第一薬理**)

ヒスタミン性線維の投射を受け、運動の制御やカタルプシー等の病態に関わる線条体においてヒスタミン応答を検討した。2週齢ウィスターラットの尾状核被核領域より形態、大きさ、電気的膜特性から介在神経細胞と考えられる細胞を急性単離し、ニスタチン法により膜電位固定下 (保持膜電位 -40 mV) にヒスタミンを投与すると膜抵抗の上昇を伴う内向き電流が観察された。用量応答関係は10⁻⁸より10⁻⁵Mの広範囲にわたり、10⁻⁶Mを堺に2相性を示した。10⁻⁸から10⁻⁶Mの応答はH₁拮抗薬のピラミン、トリプロリンに抑制され、H₁作動薬の2-メチルヒスタミン、2-サイアゾリルエチルアミンが同様の応答を惹起したことからH₁受容体を介すると考えられた。一方10⁻⁶Mより加わる応答はピラミンに抑制されず、H₂拮抗薬のランチジンにより抑制され、H₂作動薬のイムプロミジンは弱い内向き電流を惹起した。イムプロミジンとヒスタミンとの同時投与はヒスタミン応答を抑制しイムプロミジンは部分活性薬であると判明した。なおH₃拮抗薬のチオペラミドは効果がなかった。これらの事実から、高濃度のヒスタミン応答にはH₂受容体も関与すると考えられた。電流電圧特性からH₁, H₂受容体惹起電流の逆転電位はいずれもKの平衡電位に一致し、細胞外のK濃度の10倍変化に対し約58 mVのシフトを示したことからKチャネルが抑制される事が判明した。

19. CO₂ 負荷による培養頸動脈小体細胞の[Ca²⁺]_i 増加

佐藤 実, 岩崎 斉, 吉崎克明*, 古谷野速雄(秋田大, 医, 第二生理・医療短大*)

新生兎頸動脈小体の培養主細胞におけるCO₂ 負荷に対する細胞内Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) の反応性をFura-2 蛍光顕微測定法で調べた。CO₂ や有機酸を負荷すると、[Ca²⁺]_i が上昇し、負荷の間一定レベルに維持されるという持続型の[Ca²⁺]_i 増加反応が生じた。又、これに対応して[H⁺]_i (BCECF) も同様な持続型で増加し

た。この[Ca²⁺]_i 増加反応には、外液のCa²⁺ の除去によって消えるものと消えないものがあった。これらから、CO₂ 負荷による[Ca²⁺]_i 増加反応は[H⁺]_i の上昇がトリガーとなって起こることが示唆され、そのCa²⁺ 動員に外からの流入と細胞内からの放出の両経路が関与することがわかった。さらに、このCO₂ 負荷による持続型の[Ca²⁺]_i 増加反応はCO₂ 負荷量に比例して増大したが、その負荷量を細胞外pH (pHe) が6.5以下になるまであげると、約半分以上の細胞において、一過性型の[Ca²⁺]_i 増加が持続型の前部で現われ、結果として両者が混合した2相性の[Ca²⁺]_i 増加がみられた。しかし、この一過性型の[Ca²⁺]_i 増加はCa²⁺ 除去下では出現しなかった。これから、この一過性型の[Ca²⁺]_i 増加は、既に報告した弱酸 (pHe 6.5以下) で誘起され、Ca²⁺ やNa⁺ の除去及びCd²⁺ の添加によって抑制される一過性型の[Ca²⁺]_i 増加反応によって生ずると考えられる。

20. Comparison of Calcium Signals Induced by ACh and CCK on Single Pancreatic Acinar Cells of the Mouse

*Yang Yan-hua, M. Wakui, Y. Fukushi, A. Nishiyama (Department of Physiology, Tohoku University School of Medicine)

Microfluorimetric calcium measurement with Fura-2 and calcium activated chloride currents with whole-cell patch-clamp method were used to monitor a change in intracellular calcium concentration evoked by acetylcholine (ACh) and cholecystokinin (CCK) on single mouse pancreatic acinar cells. Both agonists at relatively low concentrations evoked oscillating, while at higher concentrations, sustained Ca²⁺ responses. However, there were clear differences between those agonists induced Ca²⁺ signals, (1) the onset of CCK responses were always delayed, (2) CCK-induced Ca²⁺ oscillations were consisted of more waves, (3) CCK-induced Ca²⁺ responses lasted longer after cessation of the stimulation. When IP₃ or GTP γ S was applied intracellularly, IP₃ mimicked the effect of ACh at least partly, while GTP γ S, the effect of CCK, suggesting that the differences come from different GTP-binding proteins activated, although pertussis toxin (PTX) treatment did not alter ACh or CCK re-

sponses. TPA, a PKC activator, only delayed the onset of ACh responses, whereas staurosporine showed little effect on either ACh or CCK responses. The results suggest that CCK shows differences in Ca^{2+} signals from ACh through activation of PTX-insensitive G-proteins. Involvement of PKC in the differences is negligible.

21. 顎下腺腺房細胞における刺激時、非刺激時のストロンチウムイオンの挙動

富士靖江, 泉井 亮, *林 曠*, 西山明德 (東北大, 医, 第一生理・医療短大*)

顎下腺細胞の刺激に対する Ca^{2+} 動員は, 細胞内プールからの放出と, 細胞外からの流入によってなされる。 Ca^{2+} 放出は IP_3 による放出と, 更には放出された Ca^{2+} によって Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出が起こると考えられている。流入機序に対しては, Ca^{2+} ストアが空になることによって何らかの流入経路が活性化されると考えられている。この両者のイオン通過経路の特異性を調べる目的で, 外液 Ca^{2+} を Sr^{2+} に置換して, 蛍光色素による Ca^{2+} , Sr^{2+} の測定および2価イオン依存性膜電流の測定を行い以下のことを得た。1) 非刺激時における Ca^{2+} 流入経路 (leak) を Sr^{2+} は通る。この経路は, 血球で Ca^{2+} 流入を抑制することが知られている SKF 96365 では抑制されず, Ni^{2+} によって抑制される。刺激時における Ca^{2+} 流入の通過経路を Sr^{2+} は通る。その際, 両者が共存している場合は互いに競合する。SKF 96365 および Ni^{2+} はこの経路を抑制する。2) 細胞内に入った Sr^{2+} は Ca^{2+} 放出をおこしうる。3) Sr^{2+} は Ca^{2+} 反応を妨害しない。4) Sr^{2+} のプールからの放出はほとんどみられない。これらの結果は, 細胞外からの流入機構は, Ca^{2+} , Sr^{2+} を区別しないが, プールへのとりこみあるいは放出機構は Ca^{2+} に対して高い選択性をもつことを示唆している。

22. 単離心筋細胞内酸素レベルの可視化

高橋英嗣, 土居勝彦 (山形大, 医, 第一生理)

細胞内の酸素レベルは一様ではなく, 酸素消費部位であるミトコンドリアの近傍で急激に低下し, 局所的な酸素不足を形成している可能性がある。我々は, 虚血や低酸素による細胞内局所酸素レベルの変化と細胞死の関係を調べるために, ラット単一心筋細胞を用い, 細胞質ミオグロビン (Mb) を酸素プローブとした顕微分光法により細胞内酸素分布の画像化を試みてい

る。細胞を透過した光を CCD カメラで光電変換した後, 実時間画像積算可能なフレームバッファ (浜松ホトニクス, ImageQuest) に取り込んだ。3種の波長 (406, 420, 436 nm) で得られた透過光強度と酸化および還元 Mb の分子吸光係数から, 細胞質 Mb の酸素飽和度を画像上 $0.2 \mu\text{m}/\text{pixel}$ の分解能で計算した。細胞の平均吸光度は, 細胞の雰囲気酸素分圧に応じ, 理論予測にはほぼ合致する変化を示した。本法では画像上で細胞質 Mb による吸光とミトコンドリア (Mt) のチトクローム (Cyt) による吸光を識別できる。低酸素により Mb の酸素飽和度と Cyt の酸化度が同時に低下し, 細胞質と Mt 間の酸素分圧勾配の存在が示唆された。

23. 腸一部切除後の大腸醗酵変化と下痢

三条敏郎*, 鈴木裕一 (山形大, 医, 第二生理・第一外科*)

ラットの回腸と盲腸を切除すると, 糞便の水分含量が増える (下痢)。この機序につき検討した。大腸内容物につきコントロール群と切除群で比較したところ, pH には差がなかったが, 有機酸組成は, 前者が主として短鎖脂肪酸からなるのに対し後者では乳酸が主であり, 著明な差があった。大腸水吸収に及ぼす管腔内の有機酸組成の効果を反転腸管を用い *in vitro* で検討したところ, 近位中位遠位いずれの部位においても, 短鎖脂肪酸存在下でのみ液吸収が増加し, 乳酸存在下では増加しなかった。切除群より切り出した大腸を用いてもこの関係は変わらず, また液吸収速度は, コントロール群とほぼ等しいか, むしろ大きかった。以上より, 切除後の下痢の主要な原因のひとつとして, 大腸醗酵が変化し短鎖脂肪酸産生から乳酸産生に変化し, その結果短鎖脂肪酸の液吸収促進効果が失われたことが示唆された。

【特別講演】

G 蛋白とイオンチャネル

佐藤 誠 (岩手医大, 第一生理)

ホルモン, ニューロトランスミッター, オータコイド, サイトカインなどの情報伝達物質は, 標的細胞の受容体 (receptor) を介して様々な細胞応答を発現する。例えば, 特定のイオンチャネルが開いたり閉じたりして神経の興奮性が変化したり, 同時に特定の酵素の活性が高まって所謂, セカンドメッセンジャーを産生し, それが物質の放出, 輸送, 分泌などを起こす。

近年の metabotropic receptor 研究によれば, どのイオンチャネルが開くか, どの酵素が活性化されるかを決定しているものは受容体そのものではなくそれと直結している GTP-結合蛋白 (G 蛋白) の種類で決まる事が多いという事実が明らかとなった. 生体には伝達物質の種類よりも多くの受容体があるわけで極めてその数は多いがそれら受容体と直結している G 蛋白の

種類は僅か十種位しか同定されていない. 即ち, ある種の G 蛋白は数多くの受容体に共通して使われている事が判明した. 今回, 私はこの新しい情報伝達のメカニズムについて, 実例をあげて解説し受容体と G 蛋白, G 蛋白とイオンチャネルなどの coupling とそれらの生理的意義, あるいは将来への展望に触れてみたい.

第 39 回 中 部 生 理 学 談 話 会

日 時: 1992年10月5日(月), 6日(火)

場 所: 松本マウントホテル

当 番: 信州大学医学部生理学教室 小 山 省 三

* は非会員を示す

1. MR イメージング用ファントム開発への基礎研究—合成高分子ゲル内の水構造の研究—

恵良聖一, 中村浩二, 桑田一夫, 曾我美勝*, 亘弘** (岐阜大, 医, 第二生理・藤田保健大, 総医研, 分子生理*・生理研, 分子生理**)

MR イメージングを撮像する場合, 得られるイメージングの性能評価用のファントムが必要であり, そのファントムの素材はできるだけ生体に近い性質をもつ材料であることが望まれるが, 現在のところ PVA ゲルによるファントムが一般に使用されている. 我々は水構造研究の一環としてソフトコンタクトレンズ (SCLs) 内の水構造研究の際, SCLs の組成を種々に変化させることで, できるだけ生体に近い水構造を示す材料を検討し, マウス水晶体内水構造と比較研究した. SCLs は NVP-MMA 系, NVP-GMA 系, HEMA-AHEMA 系コポリマー (含水量, 18.4~80%) を用い, マウス水晶体は 2, 4, 8 週齢の ddy マウス水晶体を, 360 MHz ^1H -NMR により, T_1 , $T_{1s}(f_2; 7.13$ または -4 ppm, $\gamma\text{H}_2/2\pi \sim 69$ Hz) を測定した. T_{1s} は水構造変化を鋭敏に反映することが知られているが, $1/T_{1s}$ vs 乾燥重量 (%) プロットの結果から, マウス水晶体の測定結果と良く一致している SCLs は NVP-GMA 系コポリマーであり, このことより, NVP-GMA 系コポリマー内の水の存在状態は NMR 的にみて, 生体組織のそれに類似していることが示唆され, MR イメージングのファントムとしての有用性が示唆された.

2. ウシ血漿アルブミンの溶液→ゲル変換における水構造変化の研究

曾我美勝, 恵良聖一*, 桑田一夫*, *恵良田知樹**, *田崎 明**, 松本元一, 中上 寧, *高崎昭彦, 江尻和隆, 梶原孝彦, 亘 弘*** (藤田保健衛生大, 総医研, 分子生理・岐阜大, 医, 第二生理*・筑波大, 物工**・生理研, 分子生理***)

ウシ血漿アルブミン (BPA) の溶液→ゲル (BPA*-gel) 変換により $T_1(\text{HDO})$, $T_2(\text{HDO})$, 特にタンパク質より水への分子間交差緩和時間 ($T_{1s}(\text{HDO})$) が大幅に減少する. $T_{1s}(\text{HDO})$ 短縮の機序について下記の方法を用いて研究した. [I] 動的光散乱法による粒径分布の測定, [II] 固体用 ^1H -NMR (Bruker 社 MSL 400 型) による BPA*-gel の ^1H -NMR スペクトルの Lorentz 型吸収線への成分わけ, [III] f_2 照射強度 ($\gamma\text{H}_2/2\pi$), f_2 照射位置を変えタンパク質より水への飽和移動 (作用スペクトル, Bruker 社, AM 500 型), 及び -8.79 p. p. m., $\gamma\text{H}_2/2\pi \sim 69$ Hz の f_2 照射により求めた $1/T_{1s}(\text{HDO})$ vs タンパク質濃度 ($W(\%)$), [IV] $T_{1s}(\text{HDO})(f_2, 7.13$ p. p. m.; 69 Hz), $T_{1s}(\text{HDO})(f_2, 8.65$ p. p. m.; 107 Hz) の $1/T_{1s}(\text{HDO})$ vs $W(\%)$ を用いて, 溶液→ゲル変換による水構造変化を研究した. タンパク質より水への交差緩和において BPA*-gel 内の高分子量の BPA* 集合体の寄与の重要性を見出した.

3. ポリアニオンによるリンパ球凝集の原因について

森 啓至, 中島 昭, 佐々木勸 (藤田保健衛生大,

医, 第一生理学)

リンパ球が、ヘパリンなどのポリアニオンにより凝集せしめられる際のメカニズムを解明しようとした。

マウス腸間膜リンパ節より分離したリンパ球を HANKS 液に浮遊せしめ、これにポリアニオンを加え、画像解析装置により観察した。リンパ球凝集は3分以内に完了し、かつ凝集度はポリアニオンの量に比例した。この際、浮遊液の粘度が異常に上昇した。走査電顕により、凝集リンパ球が、繊維状ないし無構造な物質により互いに接着されていることが認められた。一方、コンカナバリンAによるリンパ球凝集ではこのような接着物質は、認められなかった。また、ポリアニオンは赤血球を全く凝集させなかった。

この現象は、ヘパリン、デキストラン硫酸、ポリアネトールスホン酸、シクロデキストリンリン酸、ポリアクリル酸の全てに共通に認められ、同分子量の中性多糖では認められなかった。以上からこのリンパ球凝集は、コンカナバリンAによる凝集とは全く違った物であり、物質の構造とは無関係に、陰性荷電によってのみみきおこされると結論された。

4. 水浸運車負荷による線溶系の変動

酒井淳一, *徐 堅, 松井卓哉, 塩野裕之, 岡田忠, 梶江 勇 (愛知医大, 第一生理)

血液凝固線溶系は運動負荷によって変動することが知られている。水浸負荷に対しての反応を検討し、血漿 tissue plasminogen activator(t-PA)に対する特異的阻害物質である plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) の減少による線溶亢進がみられた。今回、水浸時に軽度な運動負荷を与え、線溶系因子の変動について更に検討した。健康成人男子8名を2時間水浸し(水温34℃)、その後心拍数120拍/分になる様にもも挙げ運動を25分間継続した。水浸前、30分、水浸2時間、水浸運動負荷後、水浸実験終了後に肘静脈より各10ml採血した。線溶活性はユーグロブリンクロット溶解時間(ECLT)を測定し、また血漿 t-PA 及び PAI-1 抗原量は Imulyse t-PA/PAI-1 (Biopool) にて行なった。ECLTは水浸前値(698±95分)に比べ2時間水浸で短縮し(481±90分; $p<0.05$)、その後運動負荷によっても更に短縮(292±80分; $p<0.05$)がみられ、線溶活性の亢進が観察された。t-PA 抗原量(水浸前: 4.8±0.5 ng/ml)は水浸によって顕著な変動はみられなかったが、運動負荷により上昇した(5.9±0.6 ng/ml; $p<0.01$)。PAI-1 抗原量(水浸前: 20.3±2.5

ng/ml)は水浸直後より減少がみられたが(13.4±2.9 ng/ml; $p<0.05$)、運動負荷では著しい変動はみられなかった。今回行なった水浸運動負荷では、陸上での約 60% $\dot{V}O_2$ max 負荷強度でみられる線溶亢進に相当すると考えられた。

5. サル脳内各部位の脳虚血による組織学的変化

田淵英一, 福田正治, 西条寿夫, 小野武年 (富山医薬大, 医, 第二生理)

哺乳類では、海馬体(CA1)、大脳皮質(III, V, VI層)、線条体、小脳プルキンエ細胞が虚血により損傷され易い脳部位として知られている。本研究では、サルを用いて、両側の椎骨、総頸、内頸および外頸動脈の計8本を同時に閉塞して脳虚血を行い、脳虚血の時間を5, 10, 13, 15, 18分間に分け、脳虚血時間と脳内各部位の虚血性神経細胞壊死との関係を調べた。組織学的検索はパラフィン包埋した脳全体を100~200 μ m 毎に6 μ m の厚さで前頭断し、Klüver-Barrera 染色法(cresyl violet および Luxol fast blue 染色)を用いて行った。5分間虚血では、大脳皮質 III, V, VI 層や線条体にグリア細胞が軽度増加しただけで神経細胞壊死は観察されなかった。10~15分間虚血では、海馬体 CA1 の 1/3~1/2 にほぼ限局した神経細胞壊死が起こった。18分間虚血では、海馬体の CA1 ほぼ全体、CA3 および歯状回多形細胞層の 1/2、大脳皮質 III, V, VI 層、線条体、視床背内側核などの広範な部位に神経細胞壊死が観察された。これらの結果から、脳虚血時間と組織学的変化には正の相関がみられること、10~15分間虚血では、海馬、とくに CA1 に限局した神経細胞壊死が起こること、および15分間を越えた脳虚血では損傷が広範囲に波及することが明らかになった。

6. ヒトの能動的静止立位における体液量変動1分波と筋ポンプ作用

稲村欣作, 間野忠明, 岩瀬 敏 (名大, 環医研, 高次神経統御, 自律神経・行動科学)

体内の静脈血貯留部で、血管平滑筋の自動収縮により発生し血液貯留を補償する体液量変動1分波には、筋ポンプ作用と交感神経性反応が関与する。本研究では、能動的立位における下腿部と大腿部及び腹部の筋ポンプ作用と体液量変動1分波との係わりを明らかにすることを目的とした。

健康な男子13名と女子1名(18~21歳)に、ラバー・

ストレインゲージ・プレチスモグラム法による体流量変動1分波の測定と表面誘導による下腿部と大腿部及び腹部の筋電図測定を行い、クロス・スペクトル分析により検討した。その結果、体流量変動1分波は、下腿ばかりではなく大腿部と腹部にも発生し、上方に伝播することが明らかになった。また、それらの1分波はそれぞれの部位の筋放電の1分波と同期すること、さらにそれらの1分波は、立位時の不随意的な身体動揺を示す足圧中心動揺の1分波と下腿、腹部、大腿の順の強度でカップリングしていることが明らかになった。能動的立位では、身体動揺により引き起こされるこれらの部位の筋ポンプ作用が、体流量変動1分波による静脈還流の維持に重要な役割を果していると思われる。

7. 筋細径神経入力による CCK 放出の可能性

只木英子*, 小崎康子, 熊澤孝朗 (名大, 環医研, 神経性調節・金城学院大*)

筋細径神経を求心性に刺激した場合、刺激終了後にナロキソンで拮抗される呼吸抑制反応が生じ、この抑制現象は刺激の繰り返しによって減弱することをこれまでに報告した。この速成耐性様の現象は、筋細径神経入力を介して、内因性オピオイドが放出されると同時に、内因性コレシストキニン(CCK)も放出され、オピオイドの作用が減弱されるためではないかと考えている。両側迷走神経、頸動脈洞神経を切断、非動化した、クロラローズ・ウレタン麻酔下のネコで、筋細径神経刺激の繰り返しによる呼吸抑制現象の減弱傾向を確かめた後、CCK-B拮抗剤(L-365, 260)の効果を検討した。L-365, 260(0.03, 0.1, 0.2, 0.3, 1.0 mg/kg i.v.)の前処置により、刺激の繰り返しにより生じた速成耐性様の現象は濃度依存性に拮抗された。CCK拮抗剤の効果は呼吸の大きさではなく、頻度への影響が主であった。また、速成耐性様現象の度合いが大きい個体ほど、L-365, 260による拮抗の度合いも大きく($r=0.745$)、速成耐性様現象はCCK-B受容器を介することが示唆された。

8. 運動時における呼吸様式の変化が SaO_2 に及ぼす影響

寺沢宏次, 酒井秋男, 柳平坦徳 (信州大, 医, 環境生理)

1990年チベット高原での学術調査において、換気量(VE)が一定にもかかわらず、随意的陽圧呼吸(VPPB)

は、 SaO_2 を有意に改善することを見出した。そこで本現象をさらに詳細に検討する目的で、人工気象室(海拔4000m相当)において、呼出抵抗制御法による呼吸様式が、運動時の SaO_2 改善に及ぼす影響を検討した。

実験は、3分間のコントロールの後、3分間のエクササイズ(踏台昇降運動)そして、3分間のリカバリーといった設定で行い、普通呼吸と負荷をかけた場合の呼吸とを比較した。 $\%\text{SaO}_2$ は、呼吸に負荷をかけた場合は、コントロールとリカバリーで普通呼吸を上回ったが、エクササイズ中では変化が見られなかった。また、換気量(VE)を見るとコントロール、リカバリーでは、負荷をかけた場合と普通呼吸ではほぼ同じ値を示していたが、エクササイズでは、負荷をかけた場合の方が換気量が少なかった。これより、もし同じ換気量であった場合には、負荷をかけた呼吸の方が、運動中においても SaO_2 が改善されることが推測される。しかしながら、運動中負荷をかけた場合の呼吸の方は、息苦しく、不適當との被験者からの指摘もあり、今後追試実験を行い、運動中におけるより良い呼吸方法を検討していきたいと考えている。

9. 特定栄養素(リジン)欠乏状態経験ラットにおける視床下部外側野ニューロンの味覚応答性

近藤高史, *T. Voynikov, 田淵英一, *鳥居邦夫, 小野武年* (新技術事業技団, 鳥居プロジェクト・富山医薬大, 医, 第二生理*)

動物の嗜好性発現には栄養状態だけでなく、過去の経験学習が関与することが知られている。われわれは、すでに高蛋白食およびリジン欠乏食飼育条件下ラットの視床下部外側野(LHA)には、それぞれグルタミン酸ナトリウムおよびリジンの摂取期に特異的に応答するニューロンが存在することを報告している。本研究では、まず、ラットを高蛋白食またはリジン欠乏食で2~3週間飼育し、各種アミノ酸溶液、生理食塩水および水を自由に選択させて摂取することを経験させた後、各溶液の予告音期および摂取期におけるLHAニューロンの応答性を解析した。その結果、1)リジン欠乏状態では、リジンと生理食塩水に応答するニューロンが増加し、アルギニンに応答するニューロンが減少する、2)味覚識別型ニューロンは複数の味刺激に応答する、3)ニューロン応答を起こす溶液の組み合わせが過去の栄養状態の経験により変化することが明らかとなった。これらのことから、LHAには、栄養

欠乏状態になると、嗜好性の発現と体内の恒常性の維持に關与するニューロンが存在することが示唆される。

10. 侵害的輻射熱刺激の繰返し投与によるヒトの一次痛減弱

*安井広尊, *熊澤和彦, 水村和枝, 熊澤孝朗 (名大, 環医研, 神経性調節部)

痛みは、心理的、物理的要因の影響を受けやすく、その定量的な評価は極めて困難である。従来より我々は、皮膚温検出型の輻射熱痛覚計 (工藤電気, NYT-55) を用い、ヒトの痛覚の定量的な測定を試みてきた。今回は、パルス状輻射熱刺激を繰返し投与した場合の一次痛の変化を調べることを目的として本実験を行った。測定は室温25℃、湿度50%の人工気候室内で、健康男性3名の前腕屈側中央部、下腿内側下部で行った。予備測定として熱感が一点に絞られた感じ、一次痛を学習させ、閾値温度を測定した。本測定は、480 mcal/sec/cm²の熱量で、閾値付近のピーク温度のパルス刺激を19秒間隔で6パルス繰返し投与し、それを1試行として5分間隔で試行を繰返し投与した。一次痛を感じた時点でスイッチを押してマーカーとした。一次痛は、1試行中においてパルスの繰返しにより減弱し、その傾向は試行の繰返しによりさらに強められ、3回、4回目の試行で消失した。しかし刺激部位を3cm移すと再現した。ところが再現した一次痛の出現頻度は第1試行目に比し減少していた。以上により一次痛は、繰返し刺激により、末梢性のみならず、中枢性機序による抑制も受けることが示唆された。

11. 黒質破壊ラット線条体組織抽出液のPC12D細胞に対する栄養作用

飛田秀樹, *ロバート・ペトロスキー*, 中島京也, 端谷 毅, 西野仁雄 (名市大, 医, 第二生理・R. W. Johnson Med. Sch.)*

移植黒質細胞は、正常線条体よりも6-OHドーパミン黒質破壊線条体中においてよりよく成長する。一方、黒質破壊線条体組織抽出液は、培養胎仔ラット中脳チロシン水酸化酵素陽性細胞の生存・維持を促進する。本研究では、正常ラット線条体組織抽出液(N-extract)及び黒質破壊ラット線条体組織抽出液(L-extract)を調製し、PC12D細胞の成長に対する作用を調べた。

1. 両 extract は濃度依存的に突起伸展を促進し、コロニー形成をもたらしたが、その作用はL-extractの

方が強かった。また熱処理した extract では突起伸展作用が認められなかった。2. NGF投与では分岐の多い樹状様の突起伸展力が見られたが、L-extract投与では分岐の少ない直線状の突起伸展が認められた。

3. 分子量3万以下での分画に比べ、1万以下の分画及び全分画がより強い突起伸展をおこした。4. 抗NGF抗体によってL-extractの突起伸展作用は軽度には減弱した。5. 抗NGF抗体投与によりドーパミン-β-水酸化酵素強陽性細胞が多く認められ表現型の変化が示唆された。

12. ニジマス松果体のドーパミン受容体分布

鮫島道和*, *H. K. Happe, *L. C. Murrin, *R. F. Pfeiffer, *M. Ebadi (浜松医大, 第一生理*・Univ. Nebraska, College of Medicine)

哺乳類の松果体には、D1, D2ドーパミン受容体が存在し、ドーパミンによるメラトニン合成の調節が行なわれていることが知られている。また、網膜ではドーパミンを持つアマクリン様細胞が視細胞の感度調節や、水平細胞の gap junction の結合を変えていることが知られている。脊椎動物の松果体は光受容細胞を持つと共に、メラトニンの合成も行なっている。この松果体がドーパミン受容体を持っているかどうか、ニジマスの松果体を用いて検討した。厚さ16 μmの未固定・凍結切片を作り、[N-methyl-³H] SCH 23390 と [phenyl-4-³H] spiperone を用いたオートラジオグラフィを行い、D1, D2ドーパミン受容体の量と分布を調べた。その結果、D1受容体(5.34±0.65 fmol/mg tissue)より、D2受容体(82.5±9.7 fmol/mg tissue)を多く検出した。D1受容体は松果体の基部から遠位部まではほぼ均等に分布していたが、D2受容体は基部に少なく(51.4±5.9 fmol/mg tissue)、遠位部に多かった(117.6±16.6 fmol/mg tissue: 有意差あり, P<0.01)。このことから、脊椎動物の光感受性を持つ松果体で、ドーパミンが何らかの役割を果している可能性が示された。

13. アセチルコリン (ACh) あるいはノルエピネフリン (NE) 神経伝達物質ならびにシアル酸化合物刺激で変動する白鼠上頸交感神経節 (SCG) 内トランスグルタミナーゼ (TG) 活性におよぼす神経切断手術の影響

安藤正人, 國井修一, 立奈廷族, 永田 豊 (藤田保健衛生大, 医, 第二生理)

摘出 SCG を脱分極剤の ACh (0.1 mM) を含む生理溶液中で incubate すると、組織内可溶性タンパクの非流動化を促進する TG 活性は約 8.7 倍に上昇した。また、NE (50 μ M) 添加で SCG を過分極状態にすると、節内 TG 活性の有意な低下(約 28%)が見られた。しかし、節後神経を切断(axotomy)一週間後の節内交感性ニューロンが脱落した SCG 標本では、これら ACh による TG 活性の促進と NE による酵素抑制の相反効果は完全に消失した。つまり、神経伝達刺激に依存した TG 活性調節は節後ニューロンで発現し、その興奮と回復過程に対応した変動であることが明確となった。一方、神経シナプス部位に濃縮して存在する GM1 糖脂質(5 nM)、あるいは合成シアル酸コレステロール(20 μ M)は、非手術あるいは axotomized SCG 内 TG 活性を著明に促進したが、この効果は節前神経切断により神経末端の変性を生じさせた標本では消失した。従って、シアル酸化合物は SCG 節前末端に作用して、興奮性のシナプス伝達過程を修飾する過程と密接に関連して、TG 活性化応答を引き起こしている可能性が強く示唆された。

14. 運動および摂食時の肝循環調節における α 受容体の役割

長尾光城, 寺田信幸*, 小山美樹子, 堀内城司, 寺島久, 竹内 亨 (山梨医大, 第二生理・実験実習機器センター*)

交感神経系を賦活すると考えられる摂食や運動負荷に対する肝循環系の調節機構は、充分明らかにされていない。今回、摂食及び運動負荷時の肝循環におけるカテコールアミン α 受容体の役割について検討した。実験には、ビーグル犬を使用し、体血圧、右心房圧、門脈圧を測定するためのカテーテル及び外腸骨動脈血流量(EIAF)上腸間膜動脈血流量(SMAF)肝動脈血流量(HAF)門脈血流量(PVF)を測定するための超音波血流プローブは、実験の10日以上前にあらかじめ埋め込んでおいた。トレッドミルの 8 km/h, 9% grade, 5分間の運動負荷により、SMAF, HAF, PVF は低下するが、HAF の低下反応はカテコールアミン α_2 受容体遮断剤であるヨヒンビンの静脈内前投与により明らかに増強された。また摂食により SMAF, HAF, PVF は著しく増加するが、HAF の摂食開始直後の増加反応は、ヨヒンビンの前投与により明らかに抑制された。これらの成績は、肝臓の循環調節系にカテコールアミン α_2 受容体を介するネガティブフィードバック

機構が存在することを示唆しており、この機構が運動時の肝動脈血流量低下を抑制し、また摂食時には、肝動脈血流量の増加に関与しているものと考えられた。

15. 軽運動時の筋交感神経活動経時変化

齊藤 満 (豊田工業大, 体育, 応用生理)

筋収縮時の骨格筋支配交感神経活動(MSA)の亢進には活動筋化学受容器からの上行性入力に関与するが、その活動は、運動様式(静的、動的運動)や運動強度、時間の影響を受けるとされる。動的運動時の MSA の経時変化を明らかにする目的で、自転車運動時の MSA を記録した。同時に心拍数、血圧を測定した。MSA は正中神経からタングステン針電極により記録し、1分間のバースト発射数(BR)として定量的に表した。運動は、5分間の安静測定の後、2分間の無負荷運動に続いて、最大酸素摂取量の30または50%強度の自転車運動(座位)を6分間実施した。運動開始にともない心拍数、血圧ともに上昇し、30%運動では3分後には定常状態に達したが、50%運動では、6分まで上昇を持続した。MSA, BR は30%運動の際には安静値の59%に低下し、明確な経時変化はみられなかった。しかし、50%運動では、運動の1分目には安静値の73%に低下したが、時間経過とともにBRは上昇し、6分には安静値の128%に増加した。30%運動の際のMSA抑制には、心拍数、血圧上昇に伴う圧受容反射の影響が、50%運動では、時間経過とともに筋化学受容器反射の効果が圧受容器反射の効果を凌駕した可能性が考えられる。本結果から、動的運動時のMSAの経時変化には運動強度が大きく関与することが示唆された。

16. インターフェロン- α の発熱反応

大橋健二, 三枝岳志, 入来正躬*, *塩澤全司, *女屋敏正 (山梨医大, 第三内科・第一生理*)

内因性発熱物質(EP)として位置付けられている Interferon 投与時の発熱反応及び交感神経応答について無麻酔家兔を用いて記録し、あわせて同じ条件で代表的な EP である Interleukin-1 (IL-1) 投与時の反応も記録したので、両者を比較検討した。

実験の5日以上前に、腎交感神経記録用電極の慢性埋込み手術を行った。直腸温(Trec), 耳介皮膚温(Tear), 平均動脈圧(MAP), 心拍数(HR), 及び体深部交感神経活動の指標の1つとして腎交感神経活動積

分値 (RSNA) を連続記録した。IL-1 β 50 ng/kg 投与により Tear の急激な低下を伴う Trec の上昇, MAP の一過性の上昇, HR の上昇, RSNA では1峰目の発熱に一致した活性化を認めた。これは以前報告したウレタン麻酔下家兎における結果と, MAP, RSNA において逆の結果となっており, 麻酔による影響がなくなったためと考えた。Interferon- α 2×10^5 IU/kg 投与時には, Tear は変化せず, Trec の上昇を認め, MAP は変化せず, HR の上昇を認め, RSNA は変化しなかった。以上より Interferon と IL-1 では, 発熱時の生体反応を引き起こすメカニズムが, 完全には一致していないということが, 示唆された。

17. 暑熱負荷時の血中 vasopressin レベルの変動とその年齢差

菅屋潤壹, 小川徳雄, 大西範和, 夏目恵子, 今井一乃 (愛知医大, 第二生理)

生体に短時間の比較的軽度の暑熱負荷を加えたときの血中 vasopressin (AVP) レベルの変動を若年者と高齢者で比較した。6名の若年者 (21~28歳) と7名の高齢者 (72~78歳) を安静仰臥位で40℃40%の暑熱環境に60分間暴露し, その後28℃40%の環境において120分間にわたって回復状態を観察した。この間, 20~30分毎に採血し, ヘモグロビン (Hb)・ヘマトクリット (Ht)・血漿浸透圧 (Osm)・血漿 AVP 量などを測定した。Hb と Ht から血漿量変化 (Δ PV) を算出した。局所発汗量・皮膚血流量・鼓膜温・食道温を連続記録した。暑熱負荷中, 高齢者群では若年者群にくらべ発汗発現がおそく, 発汗量・皮膚血流量が少なく, 深部温の上昇度はより大きくなった。AVP は両群とも暑熱負荷中増加したが, 上昇の度合いは高齢者の方がゆるやかであった。AVP の深部温に対する関係は直線的で, 回帰直線の勾配は高齢者群の方が有意に小さかった。 Δ PV は暑熱負荷の40分までは増加したが増加の程度は高齢者がやや低かった。Osm は暑熱負荷中有意に変化しなかった。以上から, 体温上昇が AVP の分泌刺激となること, 高齢者群では体温上昇時の AVP 分泌の反応性が低下していることが示唆された。

18. 高温水浸時におけるヒトの発汗及び循環動態の変化

美和千尋, 松川俊義, 岩瀬 敏, 間野忠明, 杉山由樹, 木田光郎, 山口浩司*, *奥山誠之*(名大, 環医研, 自律神経行動科学・東邦ガス(株*))

水温41℃の20分間高温水浸がヒトの循環動態と体温調節に与える影響を検討した。年齢23~25歳の健康成人男性10名を対象として, 競技用パンツを着た状態で水浸前5分間, 水浸20分間, 水浸後5分間の心拍数, 皮膚血流量, 皮膚温, 呼吸数, 発汗量を測定した。水浸直後に心拍数, 皮膚血流量, 皮膚温, 呼吸数は急激に増加し, 血圧は急激に低下したのち水浸10分位までは, すべての循環動態が緩徐な変動を呈した。水浸10分後に心拍数, 呼吸数, 発汗量は再び急激に上昇し, 皮膚血流量は上昇してプラトーに達した。はじめの変化は水浸時の血管拡張による静脈還流の低下と温熱ストレスによるものと考えられ, 次の変化は発汗による血漿量の減少が静脈還流をさらに低下させたものであると思われる。また今回, 20分間の高温水浸中に水浸の中断を希望した群としなかった群があり, 両群間には発汗量に差異がみられ, 非希望群において高温水浸中の発汗量が希望群に比べ多かったが, これは発汗による体温調節能の差に基づくことが示唆された。

19. 高齢者の水浸時心拍出量の変化

杉山由樹, 美和千尋, *薛 叶祥, *鈴木初恵, 松川俊義, 岩瀬 敏, 間野忠明 (名大, 環医研, 自律神経・行動科学分野)

高齢者の血圧調節における神経性調節機能を明らかにする目的で, 高齢者および若年者に中立温の頸下水浸を負荷して, その循環動態を比較検討した。69歳から78歳のスポーツ教室に通う健康高齢者7名および23歳から31歳の健康な学生8名を対象として, 中立温でのへそおよび肩峰までの段階的水浸を負荷した際の心拍数, 血圧および一回拍出量を測定した。心拍出量は Bohmed 社製 NCCOM 3-R7 を用いて胸廓電気的インピーダンス法によって測定した。頸下水浸負荷5分目において, 一回拍出量, 心拍出量および心拍数は, 若年者群でそれぞれ, +52%, +20%, -23%の有意な変化がみられたが, 高齢者群でそれぞれ+14%, +13%, -3%の変化にとどまり, 有意な変化ではなかった。他方, 高齢者群では, 血圧が収縮期血圧で7 mmHg, 拡張期血圧で4 mmHg, 有意に上昇した。

また, へそまで水浸した際の心拍出量は若年者においても変化せず, 肩峰までの水浸とは体液移動の面で異なっていた。心拍出量は静脈還流量に同じであると考えられるので, 高齢者では水浸負荷による体液移動そのものが少なく, さらに, 動脈圧受容器反射の感受性が低下していると考えられた。

20. ウサギ洞結節細胞において Na-K pump 抑制後 Na 除去によって誘発される過分極

後藤鹿島, 宮前俊一, 須藤眞平, 桂田富也 (金沢医大, 第二生理)

ウサギ洞結節細胞が分離された後, K free 液あるいは 20 μ M ouabain 含有の K free 液中で Na-K pump を抑制した条件下で, 微小電極を使用して intracellularly に自発の活動電位を記録すると間もなく自発放電が止む. その時外液 Na を除去すると (Li 置換) 膜電位は -32 ± 1 mV から -55 ± 1 mV へ過分極した. この際 4 μ M Verapamil と 1 mM lidocaine をそれぞれもって使用してもその過分極に影響はなかった. これに反して 50 μ M quinacrine と 10 mM Cd^{++} それぞれ使用した時は, Na 除去による過分極は起こらなかった. K free と 20 μ M Ouabain 含有の液を用いて, ひきつづいての Na 除去は, 過分極 (-29 ± 1 mV から -48 ± 1 mV) を生じた. 更に 20 mM NH_4Cl に暴露した後にこれを wash out して, 細胞内酸化を高めると Na 除去による過分極は抑制された. 10 mM Cd^{++} は Na 除去による過分極を完全に stop した. 以上の成績から Na 除去による過分極は, electrogenic Na-Ca exchange 機構すなわち Ca^{2+} , 1 に対して Na^+ , 3 の割合で交換する裏付けをしていると思われる.

21. 細胞内 Ca イオンによる神経膜イオンチャネル活動の制御

山岸俊一, 古家喜四夫, 筒井泉雄 (生理研, 生体膜部門)

細胞内灌流イカ巨大神経を用いて, 細胞内 Ca イオン添加による, Na チャネル, K チャネル, Cl チャネル活動に及ぼす制御効果を検討した. 通常細胞内 Ca イオン濃度は 10^{-7} M のレベルにあり, 活動時には膜近傍で 10^{-4} M のレベルに達すると推定されている. 本実験では, 10^{-4} M $\sim 3 \times 10^{-2}$ M の範囲の高い濃度を用いて, 各チャネル活動に対して明瞭にあらわれる膜効果を検討した.

Na チャネル活動については, 膜電位固定法でみた Na 電流の I-V 曲線の低電位側へのシフトが起り, Na チャネルが極めて活性化しやすくなること, そして同時に Na 電流のピーク値が時間とともに抑制されるといふ 2 重の効果が見られた. K 電流に対しては最大 K 電流の抑制効果が見られた. Na 電流抑制と K 電流抑制の K_D は, それぞれ 2.3 mM および 5.8 mM であった.

更に, Ca イオンの細胞内灌流により静止時の Cl コンダクタンスが K コンダクタンスを上廻る変化を示すことが明らかとなった. 以上の様に細胞内では 1 mM を超える Ca イオンにより, 各チャネルの活性は大きな変化を受けることが示された.

22. 筋ジストロフィー症 dy マウス: 激しい病変 (炎症?) 部分にあっても一見正常な筋紡錘

戸塚 武, 渡辺貴美, 浦本 勲, 嶋田勝彦* (愛知県コローニー研, 生理・名古屋市立女子短大*)

dy マウスの発症機構として, 筋一骨不均衡説を提唱してきた: 1. 初期病態は, 筋線維の成熟・成長障害である. 2. 発症は, 発育に伴う筋一骨不均衡の増大 (骨成長はほぼ正常) により, 伸筋と屈筋の協調作業が巧くいなくなるためである. 筋病変の発生機序として, 通説 (筋線維変性 $\rightarrow$ 筋萎縮) の逆, 筋萎縮 (成長障害による見掛けの萎縮) $\rightarrow$ 筋線維変性 (機械的損傷) が考えられた. 筋線維の損傷が広範囲に及べば, 炎症が起こるであろう. この説から, 一つの可能性として, 骨成長一依存性一筋成長機構 (?) の異常が考えられる. 筋の伸縮感受器である筋紡錘に異常はないであろうか. そこで, dy 筋の凍結横断切片 (H 染色) を作製し, 筋紡錘 (主として赤道部分) を光顕で観察したところ, 目立った異常は見られなかった. dy 筋では, 後肢発症 (14 日齢頃) 後, 25 日齢頃から, 炎症らしい病変が目立つようになる. この頃 (20 $\sim$ 30 日齢) は, 正常マウスでは, 急成長期にあたる. 成獣では, 炎症的病変は殆ど見られない. 成長期には, 抗炎症剤に, 対症療法的効果が期待される. このような病変部分でも, 一見正常な筋紡錘が認められた. 錘内線維の伸縮状態などに異常がないか, 興味深い.

23. モルモット胃輪走筋における低浸透圧液による収縮

*Chowdhury, J., *黄 樹明, *厩 亦慰, 富田忠雄 (名大医, 第一生理)

モルモット胃輪走筋は底部で緊張性の, 幽門部で相動性の収縮を自発性に発生する. 内因性の prostaglandin の産生を阻害して緊張性の収縮を抑えた条件で, 正常 Krebs 液中の NaCl の濃度 (127 mM) を 95 $\sim$ 70% に下げると (他のイオン濃度は一定), 浸透圧の低下に応じて細胞膜の弱い脱分極および細胞内 Ca 濃度 (fura-2 による測定) の上昇を伴った持続性の収縮を起こした. 幽門部では相動性収縮の頻度をわずかに上

昇させ、その振幅を強く抑制した。蔗糖や N-methyl-D-glucamine で浸透圧を補正すると緊張性収縮は非常に弱くなり、相動性収縮は逆に増大したので、NaCl の濃度の減少よりも低浸透圧の影響が主であると考えられる。低浸透圧による収縮は外液の Ca を除くと完全に消失したが、verapamil などの Ca チャネル遮断剤では10~20%しか抑制されないで、膜電位依存性の Ca チャネル以外の経路による Ca 流入が主役を演じていると考えられる。この収縮は forskolin (1 μ M) あるいは nitroprusside (10 nM) により膜の再分極を伴って強く抑制された。細胞膜の機械的伸展で活性化するチャネルを抑えるとされる gadolinium (10 μ M) は低浸透圧による収縮をある程度抑制するが、その程度は prostaglandin $F_2\alpha$ (100 nM) で起こした同程度の収縮に対する抑制よりも弱かった。

24. サル体幹部静脈におけるアセチルコリンの内皮非依存性弛緩反応

福嶋幸代, 大橋俊夫 (信州大, 医, 第一生理)

サルの体幹部静脈標本を用いて、アセチルコリン (ACh) の弛緩反応の反応特性とその作用機序の解析を行った。あらかじめ $PGF_2\alpha$ 5×10^{-6} M で前収縮させた静脈標本に ACh を累積的に投与し、用量-反応曲線を求めた。更に内皮剥離標本、cyclooxygenase 阻害薬 aspirin (5×10^{-5} M) 前処置標本、NO 合成阻害薬 $N\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) (3×10^{-5} M) 前処置標本、guanylate cyclase 阻害薬 methylene blue (10^{-5} M) 前処置標本、K channel 阻害薬 glibenclamide (3×10^{-6} M)、TEA (10^{-3} M) 前処置標本で同様の方法で ACh の用量-反応を得た。あわせてムスカリン受容体の拮抗薬 atropine (10^{-9} M, 10^{-8} M) を用いて受容体解析を行った。また ACh 反応性の内皮依存性を再確認するために、内皮依存性弛緩反応を誘起する事が既に証明されている Ca-ionophore A 23187 (5×10^{-7} M) を用いて同様の実験を行なった。これらの結果、サル体幹部静脈における ACh 弛緩反応は aspirin, L-NAME, glibenclamide, TEA で抑制されず、内皮剥離標本でも対照とほぼ同様の弛緩反応が観察される内皮非依存性の反応であることが判った。その反応は静脈平滑筋細胞のムスカリン受容体を介して発生しており、その平滑筋細胞内における cGMP 産生亢進作用の関与している事が示唆された。

25. モルモット門脈の平滑筋細胞の膜電流に対するシアンの影響

徳納博幸, 富田忠雄, 岡城孝志* (名大, 医, 第一生理・第一内科*)

平滑筋を含め、いろんな細胞で細胞内 ATP 濃度が減少してくると開口率が高くなる K チャネル (ATP-regulated K channel, K_{ATP} チャネル) の存在が知られている。この実験ではモルモット門脈から単離した平滑筋細胞において nystatin を利用した whole-cell clamp 法で記録した膜電流に対するシアンの作用を調べ、 K_{ATP} チャネルが活性化される可能性について調べてみた。膜電位を -80 mV に保持し、400 ms の脱分極パルスによって測定した膜コンダクタンスはシアン ($0.5 \sim 1$ mM) によって約3倍に増加する。 K_{ATP} チャネルを活性化するとされる cromakalim (10 μ M) によってもほぼ同様の変化がみられる。これらのコンダクタンスの増加は K_{ATP} チャネルの遮断剤である glibenclamide (1 μ M) や tetraethylammonium (30 mM) で抑制される。これらの結果から、シアンによって ATP 濃度が減少し K_{ATP} チャネルが活性化されると考えられるが、シアンは筋小体の活動を反映する自発性の一過性外向き電流 (STOC) を抑制し、fura-2 による測定では細胞内 Ca 濃度も増加させるので、細胞内の Ca によって活性化される K チャネルが関与している可能性も存在する。

26. 家兎の門脈平滑筋に対する細胞内酸性化の影響

飯野重夫, 岡城孝志, 徳納博幸*, 松本俊広*, 富田忠雄* (名大, 医, 第一内科・第一生理*)

家兎の門脈平滑筋では外液 (pH 7.4) に $10 \sim 20$ mM の propionate などの弱酸を与えると細胞内は酸性側に、 NH_4Cl を与えるとアルカリ側に傾く。このように細胞内 pH (pH_i) を変えたとき whole-cell clamp 法で記録した平滑筋単離細胞の内向き膜電流がどのように影響を受けるかを調べた。外液には Ba (10 mM) と TEA (30 mM) を加え Ca を除いた液を用い、pH は Hepes buffer で 7.4 に保った。電極には nystatin (100 μ M) を加えた Cs 電極を用いた。膜電位を -80 mV に保持し、脱分極パルス (400 ms) を15秒毎に与えたときの内向き電流を測定した。Propionate 投与時には内向き電流は減少し、 NH_4Cl 投与時には増加した。しかし、内向き電流が発生する閾電圧や最大に達する膜電位、不活性化曲線の傾きや50%の不活性を起こす膜電位、内向き電流の減衰の時定数には変化はみられなか

った。弱酸の投与によって張力の発生がみられるが、この収縮は nifedipine などの Ca チャネル遮断剤に抵抗性を示した。細胞内の酸性化は Ca チャネルを抑えるだけでなく、筋小胞体や細胞膜の Na-Ca 交換過程などにも影響を与えている可能性が考えられる。

27. 分子内切断を受けたアクチン線維の運動性

*保住 哲, *藤田杉江*(名市大, 医, 第一生理・名大, 理, 分子生物*)

G-アクチンに蛋白質消化酵素を用いて限定分解することにより、分子内に切断を入れ、その切断が滑り運動にどのように影響するかを調べた。用いた消化酵素は subtilisin(Sub), proteinase K(Pro)で、いずれも G-アクチンの Met 47-Gly 48 の間で切断を入れ、C 端側 35 kDa ポリペプチド鎖を生じる。Pro-アクチンはヘビーメロミオシンの ATPase を非常に弱くしか、活性化しなかった。In vitro motility assay による骨格筋ミオシン上の滑り速度は F-アクチンでは約 $5\sim6\ \mu\text{m/s}$ に対し、Sub-アクチン、Pro-アクチンはそれぞれ $2\sim3\ \mu\text{m/s}$, $0.5\sim1\ \mu\text{m/s}$ と分子内切断により遅くなった。一方、車軸藻より絞り出した細胞質(車軸藻モーター蛋白質(ミオシン))上では F-アクチンは約 $60\ \mu\text{m/s}$ の速度で滑った。これは車軸藻内における原形質流動の速度と同程度である。また Sub-アクチン、Pro-アクチンも F-アクチンと同じ速度約 $60\ \mu\text{m/s}$ で滑った。ATPase 活性においても、Sub-アクチン、Pro-アクチンは車軸藻ミオシン ATPase を F-アクチンと同程度に活性化することがわかった。これらのことは車軸藻ミオシンの F-アクチンとの相互作用部位が、骨格筋ミオシンとのそれと異なっている事を示唆する。

28. 骨格筋横行小管 Ca チャネル蛋白質内の SH 残基と筋収縮

大羽利治, 越田 信, 青木貴子*(名市大, 医, 第一生理・岐阜女短大, 食物栄養*)

単一筋線維への Ag イオン投与は一過性の筋収縮を誘起する。この収縮発生機序をカエル骨格筋単一筋線維とウサギ骨格筋から抽出した Ca チャネル蛋白質を用い調べた。Ca チャネル阻害剤のジヒドロピリジン(DHP)誘導体は横行小管に存在する電位センサーを抑制する。DHP 誘導体の一つであるニフェジピンは Ag 収縮を完全に抑制した。しかし、 $-90\ \text{mV}$ に電位固定した筋への Ag イオン投与で発生する膜電流は一

部抑制されたに過ぎなかった。一方、Cd イオンによる電流抑制後、および外液 Ca 除去後でも Ag 収縮は抑制されなかった。電位センサー賦活剤(Bay K 8644, Perchlorate)は Ag 収縮を増強した。Ag イオンは濃度依存性にウサギ骨格筋の Ca チャネル蛋白質への DHP($^3\text{H-PN 200-110}$)の結合 ($\text{IC}_{50}=1.1\ \mu\text{M}$)と蛍光性 SH 試薬の反応性($\text{IC}_{50}=0.11\ \mu\text{M}$)を抑制した。その作用濃度は興奮・収縮連関を修飾する濃度範囲と一致していた。 H_2O_2 による SH 残基の酸化、および DTNB, DACM 処置は Ag 収縮を抑制し、DTT による還元後収縮は回復した。

以上の結果は横行小管の Ca チャネル蛋白質 SH 残基への Ag イオンの結合が電位センサーの機能を修飾し、収縮の発生と抑制を引き起こすことを示唆している。

29. 視覚連合領局所破壊と輻輳運動

原 直人, 安藤誠男, 戸田春男, 板東武彦(新潟大, 医, 生理・北里大, 医, 眼科*)

ネコの視覚連合領(外側シルビウス上領, LS 皮質と略す)中心視領域の刺激により輻輳運動が誘発されること、この領域から輻輳運動と相関して活動するニューロンが記録されることは既に報告した。今回、接近する視標に対して輻輳眼球運動を行うよう訓練したネコ4匹を用いて、LS 皮質局所破壊の前後で輻輳運動の大きさ・速度を測定し比較したので、その結果を報告した。

両眼の眼球運動は磁気サーチコイル法を用いて連続的に記録した。局所破壊のためには、タングステン微小電極を通じて $0.5\sim1.0\ \text{mA}$ の直流電流を5分間、両側 LS 皮質中央部を中心に脳固定座標 P2-A6 の範囲で合計12~24箇所通電した。破壊部位と程度は組織学的に確かめた。

LS 皮質破壊後も視標接近に伴い輻輳運動が誘発された。破壊前と比較すると、すべての標本で輻輳運動の最大速度が有意に減少した(t -検定, $P<0.01$)。大きさは破壊領域が大きいときには減少傾向を示したが、その変化は有意ではなかった($P>0.05$)。

本研究の結果から、LS 皮質は輻輳運動の動的制御(例えば比較的高速で接近する視覚対象を輻輳運動で追従すること)に貢献することが示唆された。

30. ネコの顔面神経核ニューロンに対する舌咽神経性入力の電気生理学的解析

田中 任, 浅原俊弘, 西村嘉洋 (三重大, 医, 第二生理)

ネコブタル麻酔ネコの舌咽神経を刺激して, 主として顔面神経ニューロンに生ずる電気活動を記録し, 舌咽神経—顔面神経反射回路を解析した. 舌咽神経の単一電気刺激により顔面神経の各筋枝神経から潜時 5~6 ミリ秒の反射放電が記録された. また脳幹の顔面神経核に舌咽神経誘発性の陰性電場電位が発生した. さらに同側舌咽神経刺激により, 86% (74コ) の顔面神経ニューロンに平均潜時 4.6 ± 1.0 ミリ秒 (範囲 3.0~7.5 ミリ秒) の多シナプス性の興奮性シナプス後電位 (EPSP) が生じた. 残りの 14% (12コ) のニューロンには抑制性シナプス後電位 (IPSP) が誘発された. 反対側舌咽神経刺激の場合も約 80% (32コ) の顔面神経ニューロンに平均潜時 5.2 ± 1.1 ミリ秒の多シナプス性の EPSP が生じた. 孤束核刺激により 17コの顔面神経ニューロンに単シナプス性 EPSP が, また 45コのニューロンに多シナプス性の EPSP が生じ, さらに結合腕傍核腹側部の刺激で単シナプス性 (平均潜時 0.9 ミリ秒, 66コ) の EPSP が顔面神経ニューロンに発生した. したがって舌咽神経—顔面神経反射路は脳幹内で孤束核より直接に, あるいは結合腕傍核を介して顔面神経ニューロンに入力することが示唆される.

31. ヒトの垂直性視運動性後眼振と耳石入力との関係について

鈴木啓之, 渡邊 悟 (名大, 環医研, 平衡適応)

垂直性視運動性後眼振 (OKAN) は刺激の運動方向 (向重力—反重力) による非対称性が著しく, 耳石入力の関与が示唆されている. そこで, 体位を静的に後方に傾斜させることで耳石系にかかる重力ベクトルの向きを操作し, OKAN に及ぼす耳石入力の効果について検討した. 姿勢傾斜条件は, 直立位を 0 度として, 後方へ 30, 60, 90, 120° の 5 姿勢とした. ランダムドットパターンによる垂直性等速度視運動性刺激を両眼に 20 秒間提示し, 引続く 60 秒間の暗視野下で OKAN を観察した. 下向き刺激により生起する OKAN 第 1 相の持続時間は 30° 以上の体傾斜により著しく短縮した. また, sampled OKAN 法により, 刺激提示時間増加による OKAN 第一打緩徐相平均速度増加は, 姿勢傾斜により低下し, 30 秒ほどで飽和するとの結果を得た. これらの結果から, 耳石入力が OKAN 駆動の時定数

およびゲインに関与していることが示された.

32. ハトの温度刺激による外側半規管膨大部圧変化 和田佳郎, 鈴木啓之, 渡邊 悟 (名大, 環医研, 高次神経統御平衡適応)

温度性眼振は従来, 半規管内リンパ液の対流説によって説明されてきたが, 対流の生じえない無重力状態の宇宙においても温度性眼振が観察されたことから, 対流説以外の機序も存在することが明らかとなった. 今回われわれはその一つである局所熱膨張・収縮説を確認するため, 温度刺激に対する内リンパ圧測定を試みた. 実験は微小圧測定装置 Micro Pressure System (WPI900 A) を用いて, ハトの外側半規管を温・冷刺激した際の膨大部内リンパ圧を測定した. 結果は大きく 2 つのタイプに分類できた. ①半規管を冷刺激すると内リンパ圧は上がり温刺激すると内リンパ圧は下がる一相性タイプが 10 例, ②半規管を冷刺激すると内リンパ圧は一度下がった後上がり温刺激すると内リンパ圧は一度上がった後下がる二相性タイプが 2 例認められた. いずれもハトの頭位によってその圧変化の程度は変わらなかった. 以上の結果は半規管温度刺激によって内リンパ圧が変化することを示しているが, 内リンパ液の膨張・収縮効果だけでは説明できず, その外側にある膜や外リンパ液等の影響も考慮にいれなくてはならないと思われる.

33. Fish Neurovestibular Response to Changing Gravity Vectors

Griffy, C. C., Watanabe, S., Takagi, S., Takabayashi, A., Satake, H.** (Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University • Fujita Health University* • School of Medicine, Gifu University**)

In order to elucidate neurophysiological mechanisms underlying adaptation to microgravity both normal and labyrinthectomized goldfish (*Carassius auratus*) were exposed to gravity conditions ranging from 1 to 5 times the normal gravitational pull. Skylab 3 results and other work suggests that fish present a good simplistic model for deciphering this complex mechanism of sensory-motor interaction. Specifically, fish show a "Dorsal Light Response (DLR)", positioning their dorsal surface toward a lateral light stimulus (Von Holst, 1935)

directly indicating sensory-postural environmental interaction.

This investigation analyzed the mechanism of compensation using normal goldfish, and goldfish with the otolithic organs removed (labyrinthectomy). Both acute (4 days post-operative) and chronic (6 months post-operative) bilaterally and unilaterally labyrinthectomized fish were used. After anesthetization using a 1:40,000 solution of methanesulfate in water, a small hole was drilled in the skull and the otolith of the utricle and semicircular canals was removed during labyrinthectomy.

A CCD video camera placed in front of a 18×10×10 cm plexiglass fish tank recorded DLR when illumination was switched from top to left or right. The entire apparatus was mounted in an animal

centrifuge at Gifu University which precisely controlled the step wise gravitational incrementation. Illumination switching occurred every 10 seconds and tilting responses were measured frame by frame.

Both bilaterally and unilaterally labyrinthectomized fish in the acute stage show a change in body tilt relative to gravitational intensity. At each gravitational level the proprioceptors compensate for the lost gravity input from the otoliths indicating proprioceptor sensitivity to small gravitational changes. This work indicates that proprioceptors play a far more crucial role than expected in postural compensation and gravitational adaptation.

ポ ス タ ー セ ッ シ ョ ン

P 1. 脳幹ニューロン移植後の線条体 GFAP 陽性アストロサイトの動態

熊崎路子, 周 西任, *櫻井輝美, 西野仁雄(名市大, 医, 第二生理)

6-OHDA の注入により黒質のドパミン (DA) 細胞を破壊すると, GFAP 陽性アストロサイトが線条体に多数出現する。一方, 脳幹の DA 細胞は, 正常線条体内よりも DA 入力を欠如した線条体内に移植する方がよく成長する。本研究では, GFAP 陽性アストロサイトの出現と移植脳幹 DA 細胞 (TH 陽性細胞) の生存との関係について調べた。ヘミパーキンソン病モデルラット (6-OHDA ラット) の線条体に胎仔ラットからえた脳幹細胞を移植し, 移植前後の回転運動及び TH, GFAP 免疫陽性細胞の動態を調べた。移植3日後では, GFAP 陽性アストロサイトは track 内外ともに多数認められ, TH 陽性細胞はまだ未熟であった。1~2週間後では, 回転運動は1/3に低下し, track の内外で強い GFAP 免疫反応が見られ, TH 陽性細胞は突起を伸展した。GFAP 陽性アストロサイトは TH 陽性細胞が生着した部位により多く出現した。1~2カ月後では, 回転運動は消失し, TH 陽性細胞は十分に成長し, GFAP 陽性反応は減弱した。GFAP 陽性反応は, 6~8カ月後では track と宿主の境界部だけに見られ, 1~2年後では消失した。これらの結果より, GFAP 陽性アストロサイトは移植 DA 細胞の成長に

影響を与えることが推察された。

P 2. 標高差 1,400 m の乗鞍山岳自転車レースにおける心肺機能

竹岡みち子, 藤原孝之, 酒井秋男, 柳平坦徳, 樫村修生, 金子みち代, 浅野功治, 長田 博, 柳沢 健, 寺沢宏次, 上田五雨 (信州大, 医, 環境生理)

スタート地点の標高が 1,400 m, ゴール地点の標高が 2,800 m と, 1,400 m の標高差を持つ山岳コースを走り上がる第3回乗鞍自転車レースにおいて, 男性参加選手 2,841名の中から無作意に 16才から 43才の協力者 36名をつのり, 心肺機能について種々の検討を行った。

I. レース開始直後の各自の最高心拍数を HRmax とみなし, 解析を行った。競技時間中の平均 %HRmax とタイムには有意の相関があり ($r=0.721$, $p<0.01$), 同じく平均 %HRmax と年齢でも 1% で有意の相関があった ($r=0.753$)。そこでレース中の平均 %HRmax に対して, タイムと年齢のどちらが大きく寄与しているかを重回帰分析で検討したところ, 今回のレースでは年齢がタイムの 1.20 倍と, わずかに平均 %HRmax への寄与率が大きいたことが示された。

II. ゴール直後の動脈酸素飽和度 (SaO_2) とタイムの間に, タイムが良い者程 SaO_2 は低いという傾向がみられた。

Ⅲ. ゴール後1分, 2分で, 心拍数は回復過程であるが, SaO_2 は回復しているという結果が得られた.

Ⅳ. ゴール後30分の肺機能検査では, $\text{V50}(\%)$ はコントロール値より有意に高かった ($p < 0.05$).

P 3. 強大静磁場 (8 T) が血液・脳関門に及ぼす影響

小西朝隆, 佐竹裕孝, 川島 卓, *山田重行, *丸山清史*, *木戸義勇**, 松波謙一(岐阜大, 医, 放射研・教養, 化学*・東北大, 金研**)

血液・脳関門は種々の生理的ストレスにより開門することが報告されている.

【目的】 強大静磁場という環境が血液・脳関門に及ぼす影響—即ち透過性亢進—を血管内に注入された色素により脳組織が染色されることを観察し検討した.

【方法】 ウサギ(SPF; KBL; JW 或は NZW, 北山ラベス) を大口径超伝導マグネット SM-3(東北大, 金研) によりつくられる静磁場内(8 T)に2時間放置し, トリパンプルー (0.2% 3 ml/kg) を耳介静脈より注入, 深麻酔後, 脳を灌流固定した. 取り出した脳の切片(厚さ 200 μm) を作成し単波長 ($\lambda = 565 \text{ nm}$) にて吸光度を測定し脳内に取り込まれたトリパンプルーの定量化を試みた.

【結果】 安静臥位においたコントロール群及び対照として行った-1 Gz 負荷群との比較では, 静磁場曝露群のトリパンプルーの取込量はむしろ少なく, また-1 Gz 負荷群に観られたような皮質の濃く青染した領域はなかった.

【まとめ】 従来, 数 T 程度の静磁場の生体に対する影響は極めて小さいと考えられており, 今回の実験でも静磁場が血液・脳関門を開門したとする所見は得られなかった.

P 4. ラット嗅細胞のアデニル酸シクラーゼおよび環状ヌクレオチド・ホスホジエステラーゼ活性の組織化学

浅沼直和, 野村浩道 (松本歯大, 口腔生理)

近年, 匂の受容過程における細胞内メッセンジャーとして, cAMP の役割が注目されている. 本研究では, ラット嗅細胞におけるアデニル酸シクラーゼ (AC) およびホスホジエステラーゼ (PDE) 両活性の局在を組織化学的に調べ, cAMP の合成ならびに作用部位等について考察した. AC 活性は嗅線毛で特に強かったが, 嗅小胞にも若干認められ, いずれも 30 μM GMP-

PNP 或いは $\text{GTP}\gamma\text{S}$ で促進された. 活性は軸索にも見られた. PDE は, 強い cAMP 分解活性が嗅線毛, 嗅小胞, 軸索の形質膜に見られ, また, 樹状突起, 細胞体の膜にも多少認められた. cGMP 分解活性は低かった. 以上のことから, 匂物質—匂受容器複合体は G 蛋白質を介して AC を活性化すること, および cAMP は大部分嗅線毛で作られて同部位の環状ヌクレオチド依存性イオンチャンネルに作用するが, 若干は拡散して樹状突起・細胞体のチャンネルにも働く可能性があること等が示唆される. また, 嗅小胞でも AC 活性が見られたことから, ここにも匂受容器が存在している可能性がある. 嗅軸索における cAMP の役割は不明であるが, 嗅細胞から嗅球への情報伝達に何らかの修飾を行っているのかも知れない.

P 5. 中脳以上の脳に存在する昇圧ニューロンと吻側延髄昇圧ニューロンの機能的連絡

堀内城司, 寺島 久, 長尾光城, 小山美樹子, 寺田信幸*, 竹内 亨(山梨医大, 第二生理・実験実習機器センター*)

中脳以上の脳だけを選択的に虚血すると, 脳全体を虚血にした際の反応と同等の交感神経活動の増加と昇圧反応が得られる. このことは, 中脳以上の脳にも虚血を受容して, 昇圧反応を引き起こすニューロンが存在することを示している. そこで, この昇圧反応に対する延髄昇圧野の役割の大きさを明らかにするために, 延髄をカイニン酸で選択的に破壊した. ウレタン麻酔下のウサギを非動化し, 人工呼吸を行った. 脳底動脈の吻側端と両側内頸動脈を閉鎖して, 橋・延髄の血行は正常に保ったまま, 中脳以上の脳だけを虚血にした. 中脳以上の脳の虚血によって現れる昇圧反応は, 吻側延髄腹外側野 (RVLM) の昇圧部位の破壊によって $34 \pm 4\%$ (mean $\pm$ SE) に, 腎交感神経活動 (RNA) の増加反応は $30 \pm 5\%$ にそれぞれ減少した. さらに, RVLM の破壊に加えて吻側延髄腹内側野の昇圧部位を破壊すると, この昇圧反応と RNA の増加反応は, ともに $17 \pm 2\%$ に減弱した. このことから, 中脳以上の脳の虚血にもとづく昇圧反応の発現には, 吻側延髄の腹側部の昇圧ニューロンが重要な役割を果たしており, その反応の 70% は RVLM の昇圧ニューロンと synaptic relay を形成することが明らかになった.

P 6. 高温および中性温入浴時におけるヒトの循環動態の比較

松川俊義, 美和千尋, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹*, 山口浩司**, 間野忠明, 杉山由樹, *薛 叶祥, *Karl A. Kirsch*** (名大, 環医研, 自律神経行動科学・愛知医大, 第二生理*・東邦ガス㈱**・ベルリン自由大***)

高温(40℃)入浴がヒトの循環動態に及ぼす影響について, 中性温(34.5±1℃)入浴と比較検討した。20～25歳の健康男性8名を対象に, 高温または中性温入浴を行った前後で皮膚血流量, 血圧, 心拍数および深部体温を測定した。皮膚血流量は Laser-Doppler 血流計により, 血圧は Finapres により, 心拍数は心電図により連続的に測定した。深部体温として食道温と鼓膜温を測定した。10分間の安静の後に, 通常のユニットバスに膝屈伸座位をとらせて高温または中性温入浴を1時間行い, 水浸後1時間安静にした。

【結果】 皮膚血流量は中性温入浴では変化を示さなかったが, 高温入浴では10分後から上昇した。血圧は中性温入浴では有意の変化を示さなかったが, 高温入浴では10分後から有意に低下した。心拍数は中性温入浴では軽度低下したが, 高温入浴では10分後から上昇した。食道温および鼓膜温は中性温入浴では著明な変化を示さなかったが, 高温入浴では10分後から急激な上昇を示した。

【結語】 高温入浴により約10分後から循環動態の変化が起るが, これらの変化に深部体温の上昇が関与していることが示唆された。

P 7. 慢性炎症モデルにおける運動の影響

鈴木重行, *井関朋子, 水村和枝, 熊澤孝朗(名大, 環医研, 神経性調節)

慢性炎症モデルとしてアジュバント関節炎ラットを作成し, ポリモーダル受容器の興奮によって生ずる神経原性炎症が関節炎の程度を修飾するかどうかを機械的刺激を用いて検討した。実験動物は Lewis 系ラット雄13匹を用い, 8週齢で実験を開始した。起炎剤は結核死菌(M. butyricum, DIFCO)による Freund's complete adjuvant と, 流動パラフィン(0.1～0.6 mg/0.1 ml)の割合で懸濁したものを4種類用いた。投与量は各ラットに0.1 cc, 投与部位は尾部遠位1/3の皮内とした。機械的刺激として起炎剤投与日より48時間毎に持続的に1時間ずつ, 一側の後肢足関節を80°/2秒屈伸させた。炎症の指標は足容積の変化とした。

運動直前の足容積の変化は0.2, 0.1 mg 群だけが一

貫性のある運動の影響を示した。0.2 mg 群の足容積は運動側が運動直前, 直後ともに大きく, 運動48時間後においても運動の影響が運動側に残存していた。このことは起炎剤の Dose が炎症の程度を表すとすれば, 炎症のある状態では機械的刺激によりポリモーダル受容器が興奮し, 神経原性炎症がおこると考えられた。

P 8. キンドリングラット海馬における Ca²⁺/カルモデュリンキナーゼ II (CaMK II) のリン酸化

周 西任, *鈴木龍雄*, *清水秀夫**, 西野仁雄(名市大, 医, 第二生理・第一生化*・共同研**)

キンドリングラットの痙攣発現メカニズムの一端を解析するため, 海馬 CaMK II のリン酸化についてキンドリングラット stage 2 から各段階で調べた。Wistar 系ラットの左の扁桃体に慢性電極を設置し, 60 Hz, 200 μ sec, 600 μ A の刺激を, 1日1回2sec間与えた。CaMK II のリン酸化活性は, Thr²⁸⁶ が自己リン酸化した α -, β -, β' -subunits に特異的に反応する抗-PY-66 抗体を用いて免疫組織学的に検出し, 光顕および電顕で調べた。キンドリングラットでは, 光顕で CA₁ および CA₃ 野の錐体細胞の細胞体と樹状突起が本抗体に対し, 強い陽性反応を示したが, 歯状回では細胞体だけに反応が見られた。本反応は, キンドリングラットの stage 2 以降認められ, キンドリング完成直後, 2日後, 2週間後および1か月後にも認められた。しかし抗-PY-66 吸収抗体使用時及び正常ラットでは認められなかった。一方, 電顕で観察するとキンドリングラット CA₁ 樹状突起にリン酸化 CaMK II 陽性シナプス構造が多数認められた。これらの結果より, CA₁ および CA₃ 野錐体細胞の樹状突起における CaMK II のリン酸化が, キンドリングにおいて重要な役割を果しているものと考えられる。

P 9. ラットのリジン嗜好性発現と血中リジン濃度

上野照子, 西条寿夫, 田淵英一, *鳥居邦夫*, 小野武年(富山医大, 医, 第二生理・新技団鳥居プロジェクト*)

ラットにリジン欠乏食飼育を与えると, 通常好まないリジン溶液に対する嗜好性が発現する。本研究では, リジン欠乏食飼育またはリジン分解酵素(lysine- α -oxidase, LYOD)の腹腔内投与により, 血中リジン濃度を低下させたときの各種アミノ酸や食塩水などの摂取行動の変化を調べた。高蛋白食飼育下では, リジンの摂取量は少なかったが, リジン欠乏食開始後3日目

にはリジンに対する嗜好性が発現した。高蛋白状態では、LYODの腹腔内投与により、血中リジン濃度を低い状態に維持しても、リジン溶液の選択摂取行動は発現しなかった。リジン欠乏状態では、リジンの腹腔内投与により、血中リジン濃度を高蛋白食飼育下と同じレベルに維持しても、リジン溶液の選択摂取行動が発現した。血中リジン濃度を非経口的に変化させても、リジンの選択摂取行動にはほとんど影響しなかったことから、ラットにおけるリジンの選択摂取行動の発現には、味覚情報を含む消化管からの情報が重要であると考えられる。すなわち、リジン嗜好性の変化は、単に血中リジン濃度の減少によるのではなく、口腔から消化管の末梢神経系、およびこれら末梢神経系から投射を受ける視床下部外側野などの中樞神経系の可塑的な変化によることが示唆される。

P 10. 平滑筋の細胞内 pH と Cl-HCO_3 交換過程
松本俊広, 富田忠雄 (名大, 医, 第一生理)

平滑筋における細胞内 pH の調節機構における Cl-HCO_3 交換過程の関与を検討するため、外液の Cl を他の陰イオンで置換したときの細胞内 pH の変化を測定した。モルモットの下大静脈を用い、細胞内 pH の経時変化は Me^2CF (4', 5'-dimethyl-5-land-6-) carboxyfluorescein の吸光スペクトルの変化から求めた。測定は 35°C 、 6 mM HCO_3 (10 mM Hepes) 存在下で外液の Cl を gluconate または isethionate で置換すると、外液の Cl 濃度が低くなるほど、細胞内はアルカリに傾き、 7 mM-Cl で $\text{pH } 7.1$ から $\text{pH } 7.4\text{--}7.5$ に達する。外液の Cl を isethionate で置換した場合は、gluconate の場合のアルカリ化の約半分以下であった。外液の HCO_3 を除去するか、 Cl 輸送系の阻害剤である DIDS ($200\text{ }\mu\text{M}$) を与えると、低 Cl 液のアルカリ化は消失するが、炭酸脱水酵素の阻害剤である acetazolamide (0.1 mM) を与えても消失しなかった。また低 Cl 液中でも NH_4Cl (20 mM) の投与や Na 除去 ($\text{N-methyl-D-glucamine}$) (sucrose で置換) による細胞内の酸性化からの回復は影響を受けなかった。このように外液に HCO_3 が存在する場合のみ Cl 除去により細胞内はアルカリになるので、細胞内 pH は Cl-HCO_3 交換過程によって影響を受けるといえる。Acetazolamide はこの過程に影響を与えないので、細胞代謝で生ずる HCO_3 の細胞内 pH への関与は小さいといえる。

P 11. モルモット胃輪走筋における slow wave に対する Na , K , および Ca イオンの影響

*黄 樹明, 富田忠雄 (名大, 医, 第一生理)

モルモット胃の幽門部の輪走筋は1分間に3~5回の自発性の脱分極(slow wave)を伴った収縮がみられるが、slow wave の発生機序についてはまだ不明である。本実験では微小電極による細胞内電位を指標にして、外液の Na , K , および Ca イオンを除いたときの影響を調べてみた。 Na を除くときは $\text{N-methyl-D-glucamine}$ (NMDG) で置換した。 Na , K , Ca のどのイオンを除いても膜は 10 mV 程度脱分極し、slow wave の振幅は減少し、これに伴って相動性収縮は減少したが、 Na 除去の場合には緊張性収縮が現れた。 Na のみ、あるいは K と同時に Na を10分程除いても slow wave の振幅は減少するが消失はしなかった。しかし、 K のみを除くと数分で、 Ca のみを除いたときも10~20分で次第に消失した。 Na を5分以上除いた後では Na の再投与で slow wave は膜電位の変化なしに1分程度停止し、その後膜は再分極を始め過分極を得て回復した。この過分極期には slow wave の著明な増大がみられた。 Ca を除き slow wave が消失した後も caffeine によって slow wave を発生させることができた。Slow wave の発生にはこれらのすべてのイオンが複雑に関与し、さらに筋小胞体における Ca 遊離の過程も関係している可能性が推測される。

P 12. 小腸絨毛下の筋繊維芽細胞の形態変化と細胞内 Ca^{2+} 反応

古家喜四夫, *古家園子*, 山岸俊一 (生理研, 生体膜・組織培養*)

小腸絨毛下でネットワークを形成している筋繊維芽細胞はアクチンに富み、絨毛や毛細血管との間の物質、情報等のやりとりにも関与していると考えられている。この細胞を分離培養しその性質を調べた。この細胞はエンドセリン (ET) をはじめ、各種血管作動性物質の受容体を持っている。また通常は扁平な形態を示すが血清濃度を下げ dBcAMP (1 mM) で処理すると十数分以内に突起のある星状に変化する。そこに ET (1 および 3) を作用させると再び扁平に戻る。この形態変化は Ca^{2+} 除去液中でもみられた。Fura-2 蛍光法によると、ET 投与によって一過性の細胞内 Ca^{2+} 増加や振動が引き起こされた。この Ca^{2+} 反応の初期相は Ca^{2+} 除去液中でもみられたが、持続相は消失したことから、細胞内 Ca^{2+} ストアーからの遊離と外液か

らの流入が寄与していると考えられる。形態変化と細胞内 Ca^{2+} の同時測定の結果、形態変化は Ca^{2+} 上昇が観測されなかった細胞においてもみられた。また BAPTA を取り込ませた細胞では Ca^{2+} 反応は消失したが、形態変化は同様に誘起された。また dBcAMP 灌流によっては細胞内 Ca^{2+} に変化はみられなかった。以上のことからこの細胞でみられる形態変化は細胞内 cAMP 濃度に依存するが Ca^{2+} には依存しない過程によっていると考えられる。

P 13. 高温および中立温入浴時における深部体温・発汗の変化

岩瀬 敏, 美和千尋, 松川俊義, 菅屋潤壹*, 山口浩司**, 間野忠明, 杉山由樹, *薛 叶祥, *Karl A. Kirsch*** (名大, 環医研・愛知医大, 第二生理*・東邦ガス**・ベルリン自由大***)

高温(40℃)の入浴がヒトの体温, 発汗, 尿量, 体重に与える影響について中立温(34℃)水浸を対照として比較・検討した。20~25歳の健康男子8名を被験者とし, 皮膚温を前腕, 前胸部, 大腿外側部で, 深部温として食道温と鼓膜温を記録した。手掌と前腕の発汗量を, カプセル換気法により, 指尖, 前腕, 前額部の皮膚血流量をレーザードップラー血流量計により測定した。60分安静位を取らせた後, 浴槽内に40℃あるいは34℃の入浴を60分負荷し, 排水後室温28℃で60分膝屈座位を保った。

【結果】 1時間の入浴により, 40℃では平均1.6%, 34℃では平均1.1%の体重が減少した。40℃入浴により, 深部温は僅かな低下の後, 10分後に上昇し始め, 39℃まで上昇した。前腕部発汗は入浴10分後より急激に増加し, 対照値の10倍にまで上昇した。皮膚血流量は, 入浴10分後より上昇し始め, 対照値の3~4倍まで増加した。

【結論】 高温入浴時の心血管系・体温調節系の変化の機序としては, 10分までは静水圧による末梢血液の中心化がその原因となるが, 10分後からは末梢血液の温度上昇と血管拡張がその主役をなす。この10分の遅延をもって上昇する深部温が二段階変化の原因と考えられた。

P 14. 細動脈内皮透過性と血管反応性に及ぼす $\text{TNF}\alpha$ の影響

松木孝道, 大橋俊夫 (信州大, 医, 第一生理)

抵抗血管のモデルである hamster cheek pouch の細動脈(内径 50~70 μm)内皮には, 血管作動性物質の

親水性に依存した透過性障壁が存在することが薬理的に想定されている。例えば, 内腔から投与された水溶性の血管作動性物質 phenylephrine(PE)はその外膜側投与に比べ100倍以上もその反応性が低い。今回我々は Duling の方法に基づき細動脈(内径 50~70 μm)の摘出灌流標本を作製し, (1)細動脈壁における低分子水溶性蛍光色素 (fluorescein; Flu) の移動を指標として, この透過性障壁をより直接的に評価することにより, この障壁に対する tumor necrosis factor α (TNF α) の影響を観察した。その結果, 次の4点が判明した。TNF α (0.625 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の内腔側からの前処置により, (1)内腔投与の PE の反応性は処置時間依存性に有意に上昇した。(2)外膜側投与の PE の反応性は何ら影響を受けなかった。(3)Acetylcholine による内皮依存性弛緩反応は何ら影響を受けなかった。(4)Flu の細動脈壁における移動速度は処置前と比較して処置時間依存性に有意に上昇した。

P 15. ラット胃平滑筋から記録される接合部電位の性質

*薛 麟, *大野真朋, *福田裕康, 山本喜通, 鈴木光 (名市大, 医, 第一生理)

ラットの胃は粘膜層の色の違いから前胃(上部約1/2)と腺胃(下部約1/2)とに区分されたが, 粘膜層除去後には, 平滑筋層に両部位を識別し得るような区分は認められなかった。細胞内微小電極を用いて記録した平滑筋細胞の膜電位は前胃より腺胃において高く(前胃部, -40~-50 mV; 腺胃部, -50~-60 mV), 特に幽門部において高かった。前胃平滑筋は自発活動が殆どなく, 一方腺胃平滑筋細胞は緩電位 (slow wave) を自発的に発生しており, さらに幽門部では緩電位上に1~数個の活動電位の発生が認められた。筋を経壁的に矩形波パルス(持続0.05~0.2 ms, 10~30 V)で電気刺激すると, 前胃や腺胃上部では脱分極反応に引き続き過分極反応が誘発され, 腺胃下部では過分極反応が誘発された。これらの反応はふぐ毒で可逆的に抑制されたので, それぞれ興奮性および抑制性接合部電位 (EJP 及び IJP) であると判断した。EJP はアトロピンで抑制され, IJP はアトロピンや交感神経遮断薬で変化せず, アバミンによって部分的に抑制されたので, ラット胃平滑筋はコリン作動性興奮神経と非アドレナリン非コリン作動性抑制神経の支配を受けていることが判った。ニトロアルギニンは EJP の振幅を数倍に増大させ, IJP を僅かに抑制した。

P 16. 地域住民健康調査における P 300 の測定について

楊箸隆哉, 藤原孝之, 宮石 香, *百瀬公人, *藤本一雄 (信州大, 医短)

地域住民健康調査の一環として, oddball 課題試行中に誘発される P 300 を測定した。対象は, 和歌山県西牟婁郡串本町有田地区における一般地域住民で40歳以上の男女16名とし, 現地に機材を持ち込んで測定を行った。1 KHz (90%) と 2 KHz (10%) の純音による Oddball 課題で, 低頻度の音刺激に対してその数のカウントとボタン押し課題を課した。頭頂部から脳波を導出し, DAT データレコーダに記録した。また, 同時にその場で A/D 変換し, ラップトップ型パソコンにより20回平均加算し, さらに波形処理を加え, 各頂点の潜時と振幅, 頂点間の区間積分値などを求めた。脳波の取込みと波形処理には誘発電位研究用プログラム (EP-WORKS) を用いた。P 300 の振幅および陰性頂点間の区間積分値は共に年齢との間にかなりの負の相関関係があった (それぞれ $r = -0.565$, -0.584) が, P 300 の頂点潜時と年齢との相関関係は $r = 0.365$ と弱かった。地域においてもこのようなパソコンを活用した携帯型の測定システムにより, 被験者を簡単にシールドするだけで安定した事象関連電位の測定が可能であることが確認され, 40歳以上の一般健常人の P 300 においては, 加齢と共に陽性電位が浅くなるという先行研究の結果が支持された。

P 17. 地域住民健康調査における胸廓拡張差と肺機能について

宮石 香, *百瀬公人, 藤原孝行, *西村尚志 (信州大, 医療技術短大)

加齢にともなって全身機能が低下すると同時に呼吸機能も低下する。この原因として, 気道抵抗増加, 肺線維化, 呼吸筋筋力低下などが推測される。そこで, 今回我々は, 和歌山県西牟婁郡串本町の40歳以上の住民60~80名に対し, 毎年1回行っている「地域住民健康調査」の一貫として行っている肺機能検査と胸廓拡張差 (CE) 測定をもとに検討したので報告する。

対象は同町有田地区に住む40歳以上の女性34名で, 1名は拘束性肺機能障害と診断されたため対象から除外した。結果は年齢と FVC ($r = -0.640$), FEV1 ($r = -0.643$), MMF ($r = -0.590$) でかなり相関がみられ, CE ($r = -0.255$), VC ($r = -0.399$) でやや相関がみられた。また, CE とは, FVC ($r = 0.267$) と FEV1 ($r = 0.219$) でやや相関がみられたのみであった。

今回の研究において, 呼吸機能は加齢にともなって低下し, 特に呼吸筋や気道抵抗の影響を受けるとされる努力性呼吸でかなりの負の相関があったが, 下部胸廓拡張差 (主働作筋; 横隔膜) と年齢, 努力性呼吸の間には, やや相関があったのみであった。肺機能の低下について, 肺や気管支そのものの問題とともに, 胸廓や腹部の筋力, 拡張差なども今度検討していきたい。



〔生理学の広場〕

生理学領域で実験動物としての犬、猫の使用状況に ついてのアンケートの集計結果について

日本生理学会「動物実験に関する委員会」

「動物実験に関する委員会」からのアンケートに対し170の生理学教室・研究室（一部薬理学教室を含む）と22の実験動物施設から回答を頂きました。皆様のご協力に感謝申し上げます。

集計の結果は下記の通りである。なお、101教室からは使用していないとの回答であった。

生理学教室・研究室 (69教室)

	5年間の 使用総数 1987～1991	年 平 均 (数)	研 究 用	教 育 用	譲 渡	市 販	年間希望 総 数
犬(頭数)	11,791	2,358	8,138 (69%)	1,133 (9.6%)	10,136 (85.9%)	772 (6.5%)	2,136
猫(匹数)	12,329	2,465	10,884 (88.2%)	310 (2.5%)	5,027 (40.7%)	4,991 (40.4%) 自繁 100 を含む	2,200

実験動物施設 (22機関)「参考」

	使用総数 (1987～1991)	年間平均	施設あたり年平均
犬	50,567	10,113	460
猫	14,371	2,874	130

要 約

- 1) 日本の生理学関係の研究室では年間犬、猫共に 2,500 頭近くが使用されている。
- 2) 研究用の使用が圧倒的であり、犬は10%程が教育用に使われている。
- 3) 譲渡、市販の別では、犬は譲渡が85%以上を占めており、譲渡が無くなった場合の影響は大きい。猫の場合は市販のものが半数を占めている。
- 4) 各施設の年次使用動向をみると入手や使用環境が困難になってきていることを反映して使用頻度が減少してきているし、今後は使用を中止する方向で検討しているとの回答も数件あった。
- 5) 生理学領域の研究には犬、猫の使用が必須で国家プロジェクトとして供給体制を確立することが必要であるとの意見が多数あった。そしてこれには日本生理学会からの働き掛けを望む声が強かった。
- 6) 価額については、犬で 5,000～10,000 円、猫では 2,500～10,000 円で入手したいとの希望が大多数であった。

平成 4 年12月19日

〔お知らせ〕

**千里ライフサイエンスセミナー
ブレインサイエンスシリーズ 第5回
脳のトランスポーターとその機能**

日 時：平成5年3月12日(金)
午前10時～午後4時50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：大阪大学医学部教授 遠山正彌

プログラム：

1. 神経伝達物質のトランスポーターの構造・機能・
分布—ドーパミントランスポーターを中心に—
(大阪大学医学部解剖学第二講座助手)
島田昌一
(広島大学歯学部歯科薬理学講座助手)
北山滋雄
2. GABA トランスポーターとその制御機構
(神戸大学医学部薬理学講座講師)
齋藤尚亮
3. ベタインおよびミオイノシトールトランスポー
ター
(大阪大学医学部内科学第一講座医員)
山内 淳
4. グルコーストランスポーター
(京都大学医学部臨床代謝栄養学講座助教授)
清野 裕
5. シナプス小胞における H^+ -ATPase と伝達物質
の濃縮機構

(大阪大学産業科学研究所生合成化学工業
部門教授) 二井 将 光

6. トランスポーターのイメージング
(大阪大学医学部トレーサー情報解析学
講座教授) 西村 恒彦

受講料：(講演要旨集含む)

会 員	5,000円
(但し、大学、官公庁、当財団賛助会 員、主催・協賛団体会員)	
非会員	7,000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③振込予定日を
明記の上、郵便またはFAXで下記宛お申
し込み下さい。参加費は申込後に三和銀行
千里中央支店・普通預金 No. 3656634・財
団法人千里ライフサイエンス振興財団口座
宛開催日の3日前までにお振込下さい。な
お振込の際振込者名の前にB5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
「ブレインサイエンス」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
TEL (06)873-2001
FAX (06)873-2002
担当：江口・松尾

**千里ライフサイエンスセミナー
老化と老年病(2) —最近の進歩—**

日 時：平成5年4月23日(金)
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改札すぐ)
(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・座長：

大阪大学医学部教授 荻原俊男

大阪大学名誉教授 熊原雄一

プログラム：

1. 加齢と疾病—老年病の現状—

(東京都老人医療センター院長) 蔵本 築

2. 老化の生理学

(山梨医科大学副学長) 入来正躬

3. 老年痴呆の生化学

(大阪大学医学部教授) 西村 健

4. アルツハイマー病の分子生物及び分子遺伝学

(東京医科歯科大学教授) 宮武 正

5. 長寿の疫学的考察

(琉球大学医学部教授) 松崎 俊久

受講料：(講演要旨集合含む)

会 員 5,000円

(但し、大学、官公庁、当財団賛助会
員、主催・協賛団体会員)

非会員 7,000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③振込予定日を明記の上、葉書またはFAXで下記宛お申し込み下さい。参加費は申込後に三和銀行本店営業部・普通預金 No. 1811008・財団法人千里ライフサイエンス振興財団口座宛開催日の3日前までにお振込下さい。なお振込の際振込者名の前にR2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

「老化と老年病」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

T E L (06)873-2001

F A X (06)873-2002

担当：松尾・江口

第31回国際臨床視覚電気生理学会開催のご案内(最終)

The 31 st Symposium of the International Society for
Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)

日 時：平成5年5月25日(火)～29日(土)

会 場：日本エアロビクスセンター・

長柄「ふるさと村」研修センター

千葉県長生郡長柄町上野526-8

T E L 0475-35-3333

会 長：千葉大学医学部眼科学教室 安達恵美子

公 用 語：英 語

スケジュール：

5月25日(火) 午前

午後 登録、理事会

夜 歓迎パーティー

症例検討会

5月26日(水) 午前

口 演

午後 運動会(スニーカー持参)

夜 ビュッフェ・サバー

シンポジウム2

5月27日(木) 午前

口 演

午後 懇親旅行(成田)

夜 晩餐会

5月28日(金) 午前

口 演

シンポジウム1

午後 ポスターセッション

夜 ISCEV 会員総会

ガーデンパーティー

5月29日(土) 午前

口 演

Topic areas：

1. Retinal degeneration

2. Topography and Origins of ERG and VECF

3. Free papers

Invited speakers：

G. Fishman (USA)

J. Heckenlively (USA)

A. Kaneko (Japan)

D. Lehmann (Switzerland)

D. Hamasaki (USA)

A. Kafka-Lützow (Austria)

P. Lachapelle (Canada)

Symposia：

1. Corneal Transplantation and
Electrophysiology

moderator : Yoguchi (Japan)

2. Senior ISCEV

moderator : LH van der Tweel
(The Netherlands)

symposists :

E. Dodt (Germany)

J. H. Jacobson (USA)

A. Nakajima (Japan)

H. E. Henkes (The Netherlands)

M. Nagata (Japan)

N. Schweitzer (The Netherlands)

Clinical Cases Session :

発表者は会員とし、1名1症例に限ります。珍しい症例や、診断不明例など電気生理検査を中心として約2〜3分口演し、その後討論とします。

moderator : M. Marmor (USA)

演題募集および事前登録：平成5年1月31日締切り

	事前登録料	当日登録料
ISCEV 会員	50,000円	60,000円
ISCEV 非会員	60,000円	70,000円
同伴者	35,000円	40,000円
Grant recipient	10,000円	15,000円

登録料には昼食、夕食、懇親旅行等も含まれます。

宿 泊：

ふるさと村内にあるコテージが宿泊施設となります。二人部屋のみですので、原則として1室2名で宿泊してください。(朝食・税・サービス料込)

1室2名宿泊時の1名料金 7,500円/日

1室1名宿泊時の1名料金 11,500円/日

宿泊予約も平成5年1月31日締切りです。予約料は10,000円/名です。

支払方法：

下記の口座に振込とします。

千葉県千葉市中央区長洲1-22-3千葉銀行長洲支店
第31回国際臨床視覚電気生理学学会 (ISCEV)

安達恵美子

口座番号：2205143

Grant 希望者は査読がありますので、締切りが平成5年1月15日となります。詳細は事務局までご連絡ください。

事務局：

〒260 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学医学部眼科学教室

第31回国際臨床視覚電気生理学学会事務局

柿栖米次, 佐伯雅基

T E L 043-222-7171

F A X 043-227-1810

第34回 日本神経学会総会のお知らせ

会 期：1993年6月9日(水)・10日(木)・11日(金)

会 長：平 山 恵 造(千葉大学神経内科)

会 場：日本コンベンションセンター

(千葉市・幕張メッセ)

参加費：13,000円

《会長講演》

若年性一側上肢筋萎縮症

—その発見から治療まで—

平 山 恵 造(千葉大学)

司会：豊 倉 康 夫(東京大学)

《招待講演》

Athétose et Dystonie, double-face d'un même syndrome ou fausse-indentité ?

アテトーゼとジストニー，同一の病態の二つの側面か異なる病態が同じように見えるだけか？

Pierre Rondot(Paris 大学)

司会：平 山 恵 造(千葉大学)

《特別講演》

J. -M. Charcot と三浦謹之助

—Charcot 歿後100年に当たり—

三 浦 義 彰(千葉大学)

安 芸 基 雄(虎ノ門病院)

司会：平 山 恵 造(千葉大学)

《教育講演》

神経変性のメカニズムと神経栄養因子

司会：亀 山 正 邦(住友病院)

◇神経成長因子ファミリーと神経機能修復

古 川 昭 栄(岐阜薬科大学)

◇神経変性疾患と線維芽細胞成長因子

遠 山 育 夫(滋賀医科大学)

◇運動ニューロンの細胞死と栄養因子効果

久野 宗(京都大学)

《シンポジウムⅠ》

本邦における脊髄小脳変性症

—最近の進歩と今後の展望—

司会：高柳 哲也(奈良県立医科大学)

金澤 一郎(東京大学)

◇本邦脊髄小脳変性症の疫学調査からみた特徴

北 耕平(千葉大学)

◇遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子連鎖解析

佐々木秀直(北海道大学)

◇脊髄小脳変性症の神経生化学的アプローチ

金澤 一郎(東京大学)

◇脊髄小脳変性症の免疫生物学的アプローチ

宮 武 正(東京医科歯科大学)

◇MRI 所見からみた脊髄小脳変性症の臨床

病型 小島 重幸(千葉大学)

◇脊髄小脳変性症の治療と評価

高柳 哲也(奈良県立医科大学)

《シンポジウムⅡ》

特異な運動障害—その症候と病態機序—

司会：高橋 和郎(鳥取大学)

平井 俊策(群馬大学)

◇運動無視

鳥居 方策(金沢医科大学)

◇Motor impersistence (運動維持不能)

平井 俊策(群馬大学)

酒井保治郎(群馬大学)

◇加速とすくみ

今井 壽正(順天堂大学)

◇歩行失行と起立・歩行障害

柳 沢 信夫(信州大学)

◇Astasia without abasia

(歩行可能—停立不能)

中島 雅士(千葉大学)

《ラウンドテーブルディスカッション》

脳死判定の現場から

司会：竹内 一夫(杏林大学)

◇脳死の診断基準

水野 美邦(順天堂大学)

◇脳死例でみられる臨床所見

広瀬源二郎(金沢医科大学)

◇脳死判定の臨床的問題点

福武 敏夫(千葉大学)

◇脳の機能消失と血流停止

塩 貝 敏之(杏林大学)

◇無呼吸テスト

前川 剛志(山口大学)

◇「脳死」の剖検例にみられる変化から

生田 房弘(新潟大学)

《ビデオフォーラム》

司会：間野 忠明(名古屋大学)

柴崎 浩(京都大学)

6 題予定

《教育セミナー》

◇痴呆の病態生理と治療の動向

池田 久男(高知医科大学)

◇てんかん

清野 昌一(国立療養所静岡東病院)

◇言語機能の神経生理学

H. O. Lüders(Cleveland Clinic)

◇記憶と記憶障害

河内 十郎(東京大学)

◇眼球運動障害のみかたとその臨床的意義

小松崎 篤(東京医科歯科大学)

◇構音障害のみかた

広瀬 肇(東京大学)

◇脊髄の画像検査

橘 滋国(北里大学)

◇神経・筋疾患の画像検査

川井 允(東京大学)

《サテライトシンポジウム》

ボツリヌストキシンによる神経内科疾患の治療

司会：木村 淳(京都大学)

問い合わせ先：

千葉大学医学部神経内科

〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1

T E L 043-222-7171 内2226~2229

F A X 043-222-7853

第33回日本先天異常学会学術集会予告

第33回日本先天異常学会学術集会を下記のごとく開催いたします。多数の方々の演題応募と学術集会へのご参加をお待ちいたします。

第33回日本先天異常学会学術集会

会長 三 浦 隆 行

(名古屋大学医学部整形外科学教授)

記

会 期：平成5年7月21日(水)・22日(水)・23日(金)

会 場：名古屋市中心企業振興会館(吹上)

学術集会：

1. 会長講演

「手の先天異常」

三 浦 隆 行(名古屋大学整形外科)

2. 招待講演

「Cellular positional information in
chemical and genetic teratogenesis」

Nigel A. Brown, Ph. D.

(St. George's Hospital Medical School)

3. シンポジウム

(1)先天異常における最近の染色体研究

(2)顎顔面先天異常の臨床

(3)先天性骨系統疾患の基礎と臨床

—小人症を中心に—

(4)臓器別胎児異常の出生前診断とその治療

(5)神経提細胞と先天異常

(6)四肢の先天異常

—その基礎的・臨床的研究の発展—

※学会出席、研修講演など、各科の臨床認定医資格継続申請に必要な手続きを行っております。詳細はプログラムに掲載いたします。

演題募集：

日本先天異常学会誌「先天異常32巻4号(12月発行予定)」に綴込みの案内に従い、同誌に綴込みの用紙を使用してください。なお2題以上出題予定の方、未入会で出題希望の方は送付先住所・氏名を明記して、返信用切手 ¥175 を同封のうえ12月1日以降に下記事務局まで直接応募用紙を請求してください。

演題応募締切り：平成5年3月31日(水)必着

連絡・問い合わせ・応募用紙請求先：

〒461 名古屋市東区白壁1-45白壁ビル6階

(株)セントラルコンベンションサービス内

第33回日本先天異常学会学術集会事務局

T E L 052-971-5552

F A X 052-951-3600

第71回日本生理学会大会当番幹事よりお知らせ

第71回日本生理学会大会は香川医科大学が当番幹事で行い、会期は平成6年3月24日(木)より26日(土)の3日間の予定です。また新しい試みとしてタイトル及びオーガナイザー公募によるシンポジウムを開催します。少し早めの開催であることと、上記シンポジウムの公募のため、ご案内を従来より早めの号に掲載しますのでご注意ください。なお第1報は、日生誌第55巻第2号に掲載します。

〔編集後記〕

第55巻1号をお届けいたします。遅ればせながら、会員の皆様がよく平成5年をお迎えのこととお慶び申し上げます。本号がお手元に届く頃は、2月中旬をも過ぎるかと思いますが、今さら間の抜けたような新年の挨拶をどうか勘弁下さい。

本号には、福島県立医科大学生理学第二講座香山雪彦・小山純正先生からお寄せいただきました総説「睡眠・覚醒にかかわる脳幹部の神経機構」が掲載されております。労作を賜りました香山・小山両先生に厚くお礼申し上げます。学会抄録として第25回東北生理学談話会と第39回中部生理学談話会の抄録を掲載しました。各談話会での多彩で活発な研究活動に深く感銘しております。

さて、平成6年春に開催される第71回日本生理学会

の当番幹事である香川医科大学生理学講座畠瀬 修教授から編集委員会にお知らせが届きましたので前もってご紹介いたします。

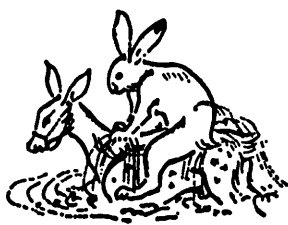
第71回日本生理学会は香川医科大学が当番幹事で行い、会期は平成6年3月24日(木)より26日(土)の3日間の予定です。また新しい試みとしてタイトルおよびオーガナイザー公募によるシンポジウムを開催します。少し早めの開催であることと、上記シンポジウムの公募のため、ご案内を従来より早めの号に掲載しますのでご注意ください。なお第1報は日生誌第55巻2号に掲載します。

2・3月は入学試験や学年末試験などなど何かと多忙を極める季節です。どうぞご健康に留意して下さい。本年のご多幸をお祈りいたします。

(松井洋一郎)

編 集 委 員

酒 井 敏 夫(幹 事)	松 井 洋 一 郎	野 口 鉄 也
野 村 正 彦	神 田 健 郎	内 野 善 生
藪 英 世(北海道)	丹 治 順(東 北)	本 間 信 治(関 東)
松 波 謙 一(中 部)	藤 本 守(近 畿)	片 岡 喜 由(中・四国)
有 田 眞(九 州)		



日 本 生 理 学 会 会 則

(平成2年4月4日改定)

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

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

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

名誉会員は、本会に多大の貢獻のあった外国人で、評議員から推薦され総会の賛同によって定められる。名誉会員の会費は免除される。

6. 本会の役員には評議員、常任幹事、当番幹事がある。
7. 評議員は本会の中核となる会員であって、評議員の推薦により選考委員会を経て評議員会に附議して決定される。
評議員会は毎年大会の際開催され本会に必要な事項を評議する。
評議員会は地区別に定数の常任幹事を選出し、日常および緊急の会務を委嘱する。
8. 常任幹事の中に庶務・会計・編集等幹事をおく。
9. 当番幹事は大会の開催を引受けた評議員であって、大会の一切の事務を行なう、大会終了後次回当番幹事に事務引継を行なって任期を終わる。この任期中は常任幹事会の一員に加わる。当番幹事は大会開催中常任幹事会・評議員会および総会を招集しこ

れを司会する。

10. 常任幹事会は必要に応じて各種の専門委員会を設け委員を委嘱することがある。必要に応じその委員は常任幹事会に出席し専門事項の審議に参加する。
11. 本会の会計年度は毎年1月に始まり12月に終わる。
12. 本会の事務報告は総会および日本生理学雑誌に発表する。
13. 本会の事務所は東京都文京区本郷3-30-10布施ビル(4階)内におく。
14. 本会則を変更するには評議員会の決議を経て総会の承認を得なければならない。

附 則

＜常任幹事会に関する事項＞

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

幹事の選出区分	定員 (計30名)
北海道地区	2名
東北地区	2名
関東地区 (新潟を含む・東京を除く)	5名
東京地区	7名
中部地区	5名
近畿地区	4名
中国四国地区	2名
九州地区	3名

内 規

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

あるもので本会評議員の推薦がなければならない。

2) 評議員は The Japanese Journal of Physiology を購読するものとする。

3) 会費滞納の会員は会員の資格が自然消滅する。

4) 庶務幹事は必要な場合に限り日本生理学会代表と称することができる。

5) 常任幹事会で選ばれた 2 名の監事が本会の会計を監査する。

6) 本会に次の常置委員会をおく。日本生理学雑誌編集委員会, The Japanese Journal of Physiology 編集委員会, 評議員選考委員会, 選挙管理委員会。

7) 文部省科学研究費補助金審査委員候補者の選出方法は別に定める。

8) 臨時会費として 3,500 円を納めたものは、当該年度のみ、本会の主催する大会および地方会に会員と連名で業績を発表することができる。

日本生理学雑誌投稿規定

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

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

I. 原著

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

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

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

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

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

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

G. 文献記載の様式

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

例1: 高木ら¹⁾によれば……

例2: Hodgkin & Huxley²⁾によれば……

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

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

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

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

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

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

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

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

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

H. 校正は投稿者の責任において、再校までとします。

II. 短報・研究方法

A. 和文短報

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

2. 図、表は4個以内です。

3. 文献リストはスペースの関係で表題名を省略することができます。

4. その他必要事項はすべて原著の項を参照して下さい。

B. 英文短報

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

2. 図表は4個以内です。

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

4. 文献リストはスペースの関係で表題名を省略することができます。

5. 和文要旨をつけて下さい。

6. その他必要事項はすべて原著の項を参照して下さい。

C. 研究方法

執筆要領は原則として短報に準じます。

Ⅲ. 総説・解説

A. 内容は専門外の人にもわかるように留意して下さい。

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

C. 執筆要領は原則として原著の項に準じますが、下記の点に留意して下さい。

1. 原稿は1部提出して下さい。

2. 英文摘要をつける必要はありません。

3. 表紙の表題、著者名、所属には英文もつけて下さい。

4. 図、表の説明文は日本語とします。

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

Ⅳ. 学生教育・学会印象記・資料など

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

B. 執筆要領に特別な指定はありません。

Ⅴ. 談話会抄録

A. 談話会英文抄録

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

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

Ⅵ. その他

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

ピンク頁:大会案内、特別な学会からの通知。

イエロー頁:生理学会会則、日本生理誌投稿規定など(各巻1号に掲載)。

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

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

Ⅶ. 印刷費用

A. 雑誌印刷費には、組代、凸版代、紙代、別刷代などが含まれます。

B. 原著、短報はすべて著者負担になります。

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

D. 任意投稿の総説、解説などは印刷費を頂くことがあります。

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

〒113 東京都文京区本郷3-30-10、布施ビル 4階

日本生理学会 日本生理誌編集委員会 宛

註:原稿作成に当たって以下の論文が参考になることを付記します。

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

コンピュータ関係論文投稿の皆様へ

日本生理誌編集委員会

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

コンピュータ関係論文の日本生理誌受理の基準

原則

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

内容

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

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

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

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

査読

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

もし公開出来ない部分があるようなプログラムの場合には受理しない。

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

昭和63年12月19日制定

「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」

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

日 本 生 理 学 会

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

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

Ⅰ. 基 本 的 事 項

(1) 動物実験の目的が生理学的知識の向上と人類福祉に役立ち、動物の福祉にも配慮したものでなければならない。

(2) 動物実験にあたっては、科学的な観点から最も適正な種属と数量を選択しなければならない。

(3) 実験にあたっては、保定や麻酔薬の投与などにより実験動物に不必要な苦しみや痛みを与えないよう十分な配慮をしなければならない。特に痛覚の研究や実験の性質上、軽い麻酔しか用いられない実験を行う場合には、予め動物実験委員会などの意見を聞いた上、倫理的な観点から動物に与える苦痛を最小限にする配慮が必要である。

(4) 実験終了後、動物を処分する場合には「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年)に定められているところに従い、速やかに安楽死させなければならない。

(5) 実験動物には適切な給餌、給水を行い、可能な限り清潔で快適な環境で飼育するよう心がけなければならない。

Ⅱ. 特 記 事 項

(1) 動物実験を実施するにあたっては、専用区域を設け、動物の福祉に配慮した整備された施設で行わなければならない。又、施設の管理、運営のため必要な組織や体制を整備して、有能な専従の飼育技術者を配置して動物飼育に万全を期する必要がある。

(2) 実験者は科学的な計画を立案し、適正な供試動物の選択、実験方法の検討、必要な飼育条件の確保をはかる必要がある。実験計画の立案にあたっては実験動物学の専門家などの助言をもとめることが望ましい。

(3) 供試動物の選択にあたっては、実験目的に則して遺伝学的及び微生物学的品質を考慮する必要がある。飼育管理については管理者の指示に従わなければならない。

(4) 実験者は動物の入手にあたり、検収と検疫を的確に行い、入手時及び飼育期間中の動物の状態を記録し、保管しておく必要がある。この作業は管理者に委嘱する事ができる。

(5) 物理的、化学的に危険な物質、あるいは病原体等を扱う動物実験においては、人の安全の確保や、飼育環境の汚染により動物が障害を受けたり、実験結果の信頼性が損われないよう配慮する必要がある。なお、実験施設周辺の汚染防止についても十分に注意を払う必要がある。

(6) 実験者は各研究機関の「動物実験委員会」の規定、指示にしたがわなければならない。

(7) 研究成果の論文発表にあたっては、本指針のうって実験を遂行したことを付記することが望ましい。

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

The Physiological Society of Japan

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

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

'International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, CIOMS, 1984' ;

'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, DHEW Publication No. (NIH) 85-23, 1985' ;

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

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

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

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

I. General Principles

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

the objective of the experiment.

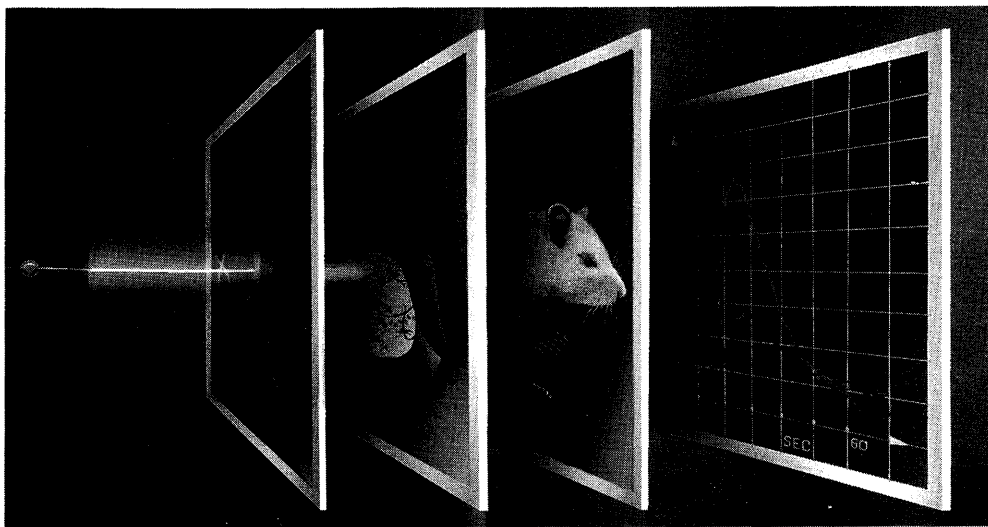
- (4) When animals are to be disposed of after experiments have been completed, they should, in accordance with notification issued from Prime Minister's Office (1980), be killed humanely by administering a lethal dose of anesthetic or by some other recognised means taking into account their species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

II. Specific Recommendations

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

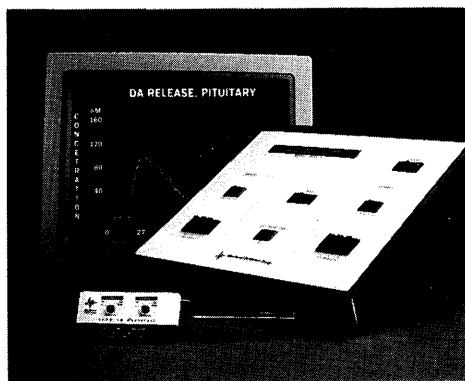
ニューロトランスミッタ濃度測定装置

新登場 IVEC-10



IVEC-10は、神経科学において非常に重要なドーパミン、セロトニン等の各種モノアミン類ニューロトランスミッタの濃度変化を、酸化／還元電流の測定によりin vivo、in vitroを問わずハイ・スピード、リアルタイムでモニタする画期的なシステムです。

- 毎秒1-25回の測定により、急速な現象変化にも追従
- コンピュータによるリアルタイム・データディスプレイおよびデータストレージ
- 低濃度まで測定可能な高感度ハードウェア
- 各種の刺激波形による確実なアミン類の確定
- 個々のカーボン電極のバラツキを完全に克服する、独創的な電極キャリブレーション法
- データの取得から解析、編集、プリントアウトまで、一貫したコンピュータ・コントロール
- 培養細胞、in vivo、in vitroと広い応用範囲



メディカル・システムス社 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番地14(ショーシンビル)

TEL. (0564) 54-1231(代表)

FAX. (0564) 54-3207番

Whole-Cell Clamp System

MODEL

TM-1000

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



※2点支持タイプ(メカニカルドリフトフリー)の電極ホルダー標準装備。



株式会社 アクトME研究所

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

SKALAR サイン波 電磁血流計 MDL 1401

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



サイン波電磁血流計 MDL 1401

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

日本総代理店

LMS
Laboratory & Medical Supplies

株式会社 エル・エム・エス

デモのご依頼等、お気軽にご相談下さい。

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

ラットから犬までの血圧を自動測定できます！

米国 NARCO 社製

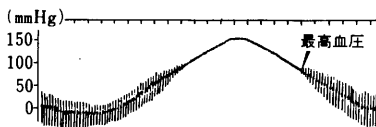
非観血式血圧測定装置

PE-300

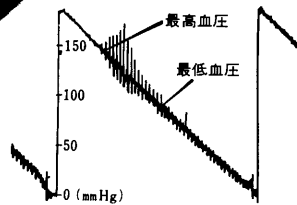
本装置は高感度トランスジューサーを用いてラット及びマウスの尾動脈よりパルスを検出し、非観血的に最高血圧を自動測定するものです。PE-300は発売以来、研究者の皆さまに好評を得ており、さらにアクセサリーを交換すれば各種動物の最高および最低血圧を自動測定できます。

■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

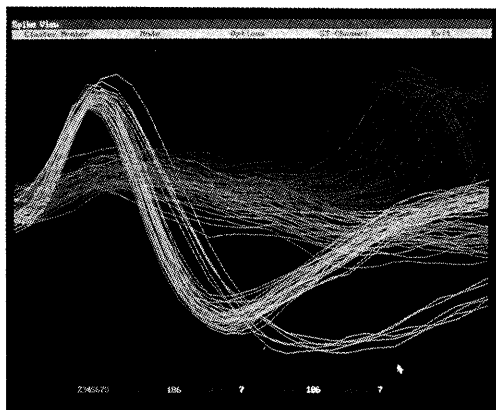
〒113 東京都文京区湯島2丁目22番10号 後藤ビル
TEL (03)3833-0910(代) FAX (03)3833-5910(代)

Discovery™

BrainWave社製

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

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

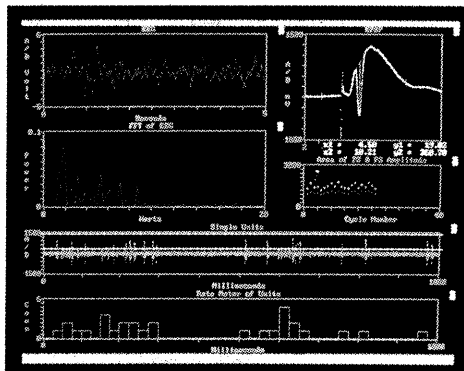


- 各種ヒストグラム、スパイクソート、アベレージング等の解析処理の他に、TTL入出力により外部機器と連動させて測定できます。
- 25種類のスパイクソート・ライブラリーを用意。
- 交叉相関ヒストグラム(XCR)。
- ペリイベント・スティムヒストグラム(PETH, PSTH)。
- インタースパイク・インターバルヒストグラム ISIT。
- ジョイントヒストグラム。
- 各種イベントフラグのメッセージ。
- アベレージ、スパイクソート。
- カットファイル、各種データのASCIIファイルの作成。
- 波形パラメータリストの作成。
- ハードコピーに対応。
- Spike Channelは4ch/EEG、EMGの連続記録は8ch。
- プログラムのカスタムナイズも可能。

脳波及び生体信号記録解析システム(IBM-AT仕様)

Experimenter's WorkBench™

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



- Peak及びPeak to Peakの検出。
- 刺激誘発反応の解析。
- 周波数解析 (FFT)。
- アベレーシング、スムージング。
- プロット及びカーブフィッティング。
- イベントディテクション。
- レートメータ、各種ヒストグラム解析。
- 微分、積分、可変エリア値、面積等の波形演算処理。
- タイム及びループコントロール。

《メインコマンド》

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

《应用》

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

BrainWave社
日本総代理店

BRC

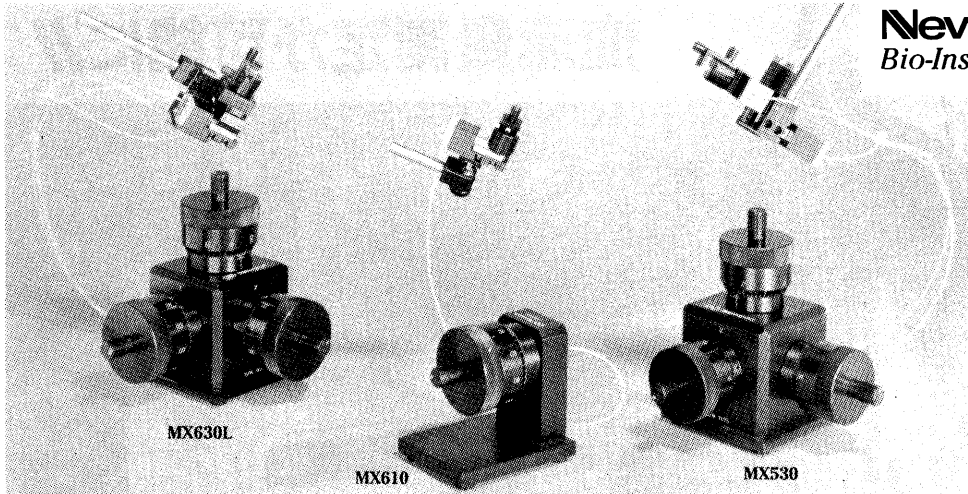
バイオリサーチセンター株式会社

本社 名古屋市東区東桜2-10-21(錦見ビル2F) ☎052(932)6421 FAX052(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

水圧式マイクロマニピュレータ



Newport.
Bio-Instruments

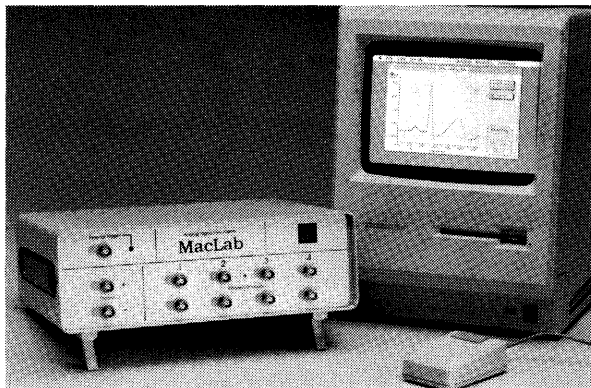


- コンパクトで遠隔操作型
- 低ドリフトで驚くべき安定性
- 高い分解能
- スムーズで応答性に優れた駆動
- 顕微鏡や粗動マニピュレータへのセッティングが簡単

ニューポート社の高性能、低ドリフト型MX-500及びMX-600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 $1\mu\text{m}/\text{時}$ 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。

MacLab™ マックラブ システム

コンピューターコントロールによるデータの収集から解析、処理まで…… MacLabは単なるA-Dコンバーターではありません/ A-D、D-Aコンバータ、CPU、RAM、差動アンプを内蔵したインターフェイスです。



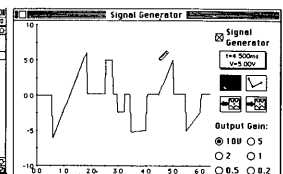
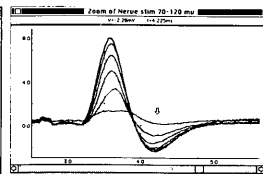
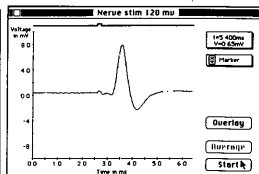
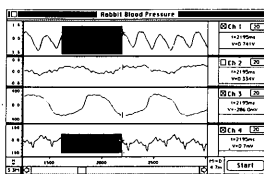
アナログデジタル Inst.

使いやすさで定評のある
マッキントッシュコンピュータシステムとの
連係でデータの収集から処理までOK!

- ストレージスコープ、シンクロスコープ機能
- シグナルジェネレーター、スティムレーター機能
- オーバーレイ、多機能トリガー機能
- 多チャンネルチャートレコーダー
- X-Yレコーダー
- シグナルエディター
- ズーム、微分、積分、その他

現在開発中

- 高速フーリエ変換(FFT)
- FFT & X-Yプロット
- インターバルヒストグラム等ニューロパッケージ



日本総代理店

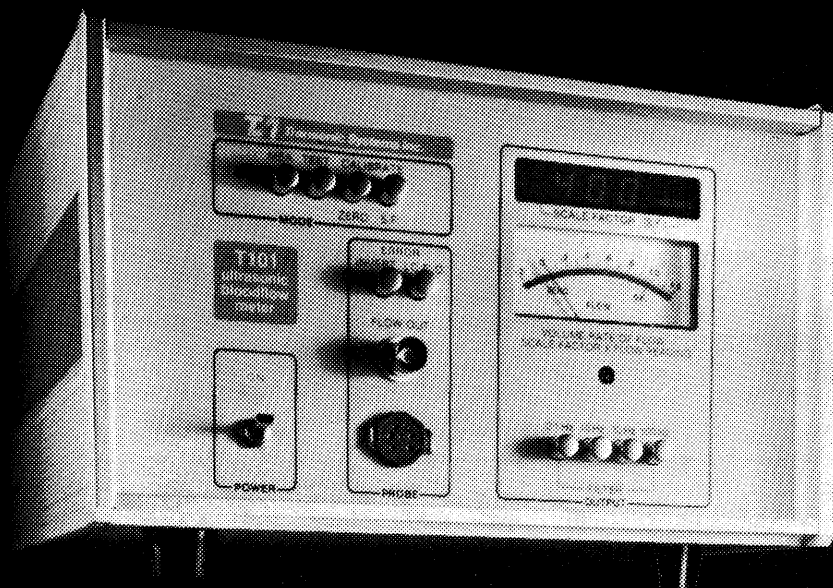
BRC

バイオリサーチセンター株式会社

本社 名古屋市東区東桜2-10-21(錦見ビル2F) ☎052(932)6421 FAX052(932)6755
東京 東京都江戸川区東葛西6-4-10(第6類長ビル203号) ☎03(3878)6471

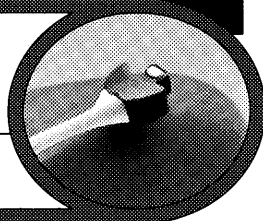


**ラットの血管径0.5mmから
血流量測定が可能に!!**



Newラット用超音波トランジットタイム血流量計

TRANSONIC T106・T206



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

〈特長〉

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

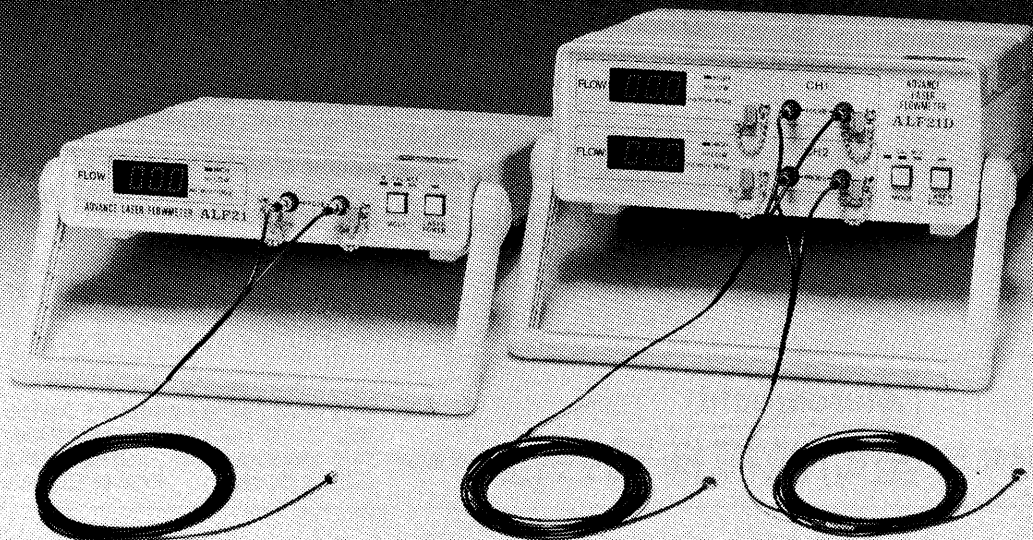
- ラットのMESENTERIC・A, RENAL・A及びFEMORAL・Aなどの小血管測定に最適です。
- 急性・慢性(埋め込み)での測定が可能です。
- 測定状態を知らせるメッセージ機能内蔵

お問い合わせは、ME事業部直通

TEL. (03) 3664-6271

アドバンスレーザー血流計

ALF21シリーズ



ALF21

(シングルチャンネルモデル、FLOW×1チャンネル)

ALF21D

(デュアルチャンネルモデル、FLOW×2チャンネル)

ALF21R

(リサーチモデル、FLOW, MASS, VELOCITY表示)

ALF21M

(モニターモデル、アラーム機能付)

特長

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

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

カタログ・資料請求及びデモ、試用の御要望は弊社ME事業部まで



株式会社アドバンス

ME事業部

〒103 東京都中央区日本橋小舟町5-7
TEL.03(3664)6271 FAX03(3667)9523

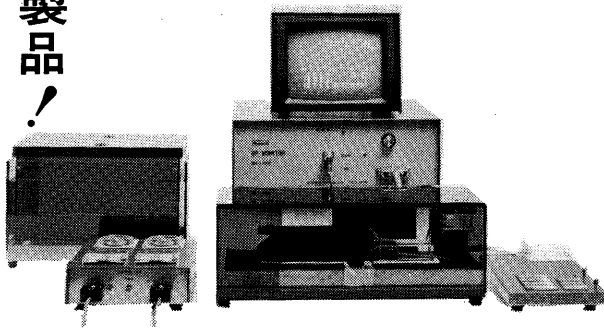
BP MONITOR MK-1000

マウス・ラット用

非観血式血圧測定装置

●収縮期血圧/●平均血圧/●拡張期血圧(計算値)/●脈拍数……を測定する

新製品!



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

モード1	自動	加圧時	BP _s	—	—	HR
モード2	自動	減圧時	BP _s	—	—	HR
モード3	手動		BP _s	—	—	HR
モード4	自動	減圧時	BP _s	BP _m (BP _d)		HR
モード5	手動		BP _s	BP _m (BP _d)		HR

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

Muromachi

総発売元 室町機械株式会社

本社：〒103 東京都中央区日本橋室町4-2-1 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

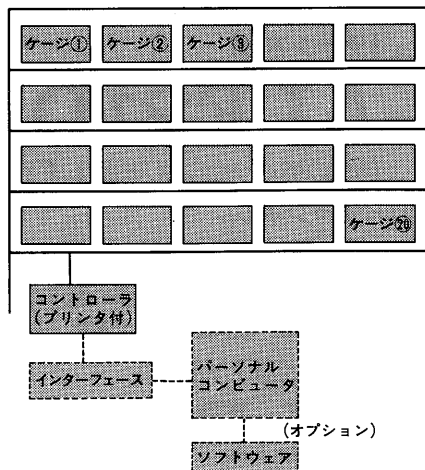
ホームケージ・アクティビティ システム

MODEL MK-3000

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

《主な特長》

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



Muromachi

総発売元 室町機械株式会社

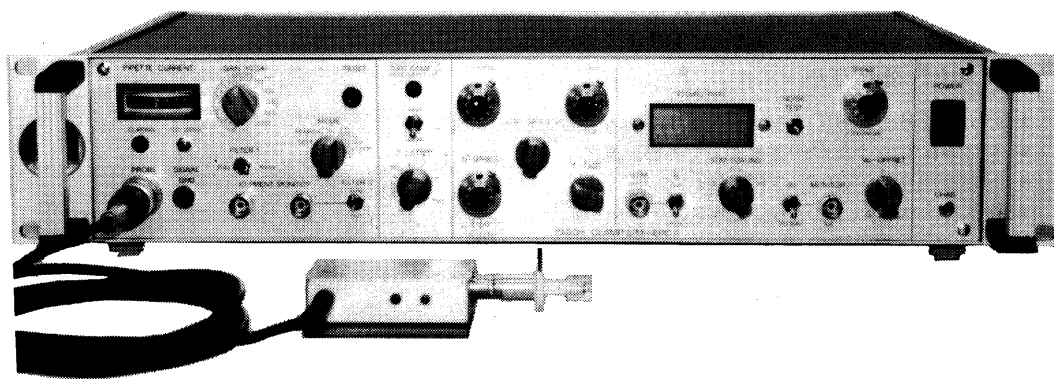
本社：〒103 東京都中央区日本橋室町4-2-1 大辻ビル
TEL 03(3241)2444 FAX 03(3241)2940
大阪営業所：〒532 大阪市淀川区木川東4-5-3長谷興産新大阪ビル
TEL 06 (302)1277 FAX 06 (302)5026

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)

サヨナラ 紙記録。

★DATテープ1本に、最長120日間も連続記録。★##!

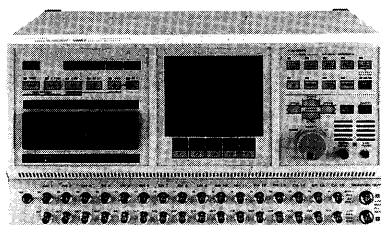
★それを、わずか2時間53分で高速再生。●★!!

★トリガ/タイマ記録で、異常現象だけの自動記録もOK。!!!

5881PCMデータレコーダは、DAT技術を応用した
PCM(パルス符号変調)方式のデータレコーダで、
★##! ●★!! !!!のほか、

- ▶ S/N比(信号対雑音比)は80dB(約10,000倍)を上回る素晴らしい精度。
- ▶ パワフル&ユニークなメモリ波形表示で外部計測器不要。
- ▶ テープ交換中でも次のテープに記録。
- ▶ 見たいデータがすぐ見つかる縦横無尽のサーチ機能。
- ▶ ディジ・アナ混在記録。▶ 強力なGPIOB。

などをはじめとする記録&解析にやさしい機能を、
このスペースでは書ききれないほど満載しています。



5881 PCM DATA RECORDER



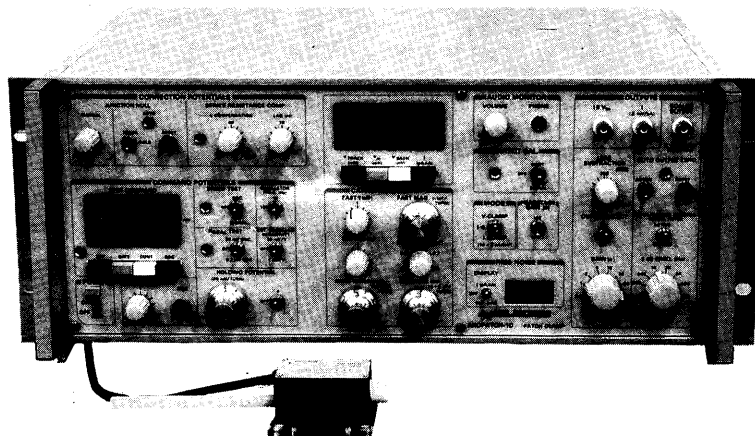
●お問い合わせはお気軽に。
045-545-8111

エヌエフ

株式会社 エヌエフ回路設計ブロック

横浜市港北区綱島東6-3-20 〒223 ☎045(545)8111(営業直通)

AXOPATCH-1D PATCH CLAMP



低ノイズ ハイスピード 安定性と信頼性

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

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

CV4ヘッドステージは下記の3種類があります。

AXOPATCH-1Dの特徴

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

AXOPATCH-1Dのヘッドステージ

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

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

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

西日本地区発売元



INTER MEDICAL CO., LTD.

株式会社 インターメディカル

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

〒101 東京都千代田区内神田3丁目10番3号

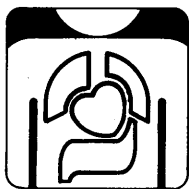
コイダビル4F

TEL (03) 3258-1641 (代)

TOTAL PLANNING

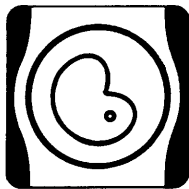
トータル・プランニング

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



■内科

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

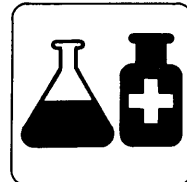


■産婦人科

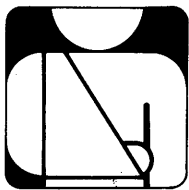


■総合

- 化・理・工学
- 医科器械・設備・病院



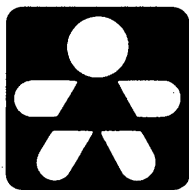
- 薬学
- 保健・体育・産業衛生
- 栄養・食品学



■外科・整形外科



■脳・精神・神経科



■小児科



■放射線・画像診断・レーザー

Medical Advertising Agency

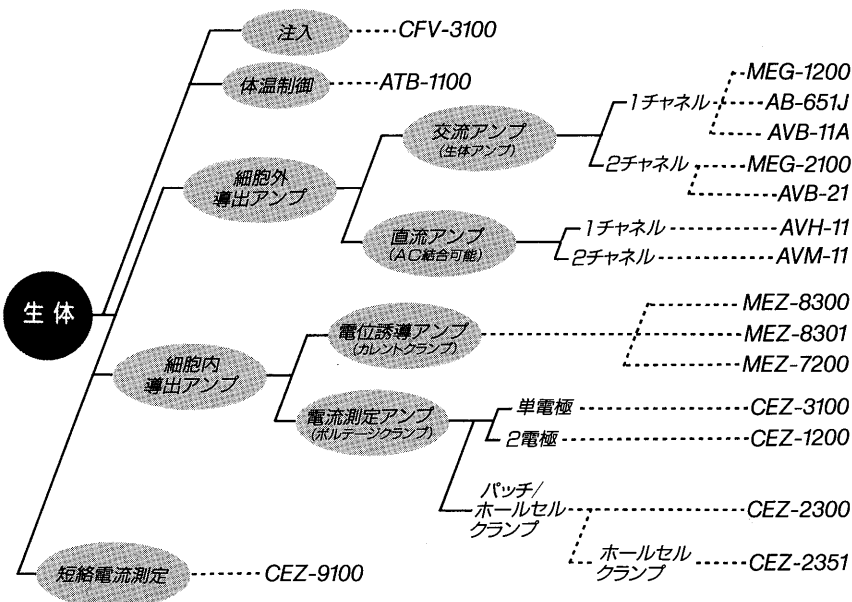
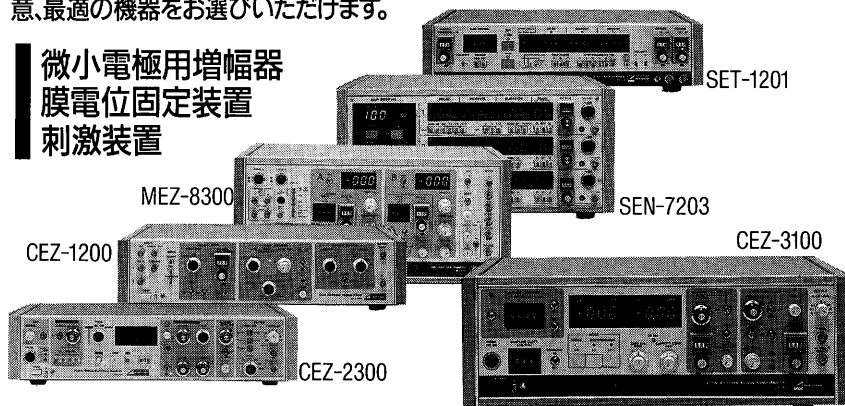
日本医学広告社

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

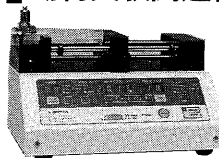
電気生理学分野では刺激・反応誘導という手法だけでなく、人為的に細胞膜を制御して膜電流を詳細に分析する方法が広く行われています。

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

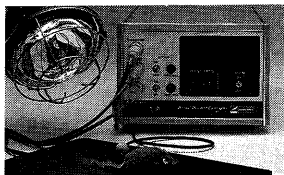
**微小電極用増幅器
膜電位固定装置
刺激装置**



動物実験関連装置

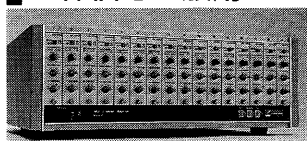


動物用シリンジ式
輸液ポンプ
CFV-3100



体温制御装置
ATB-1100

生体信号一般用



多チャンネル増幅器 MEG-6100



高感度増幅器 MEG-1200

実験研究用機器の

トータル供給をめざして!

日本光電

〒161 東京都新宿区西落合1-31-4

☎03(5996)8028 宣伝課

カタログをご希望の方は宣伝課宛ご請求下さい。

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 55, No. 1(1993)

Review

KAYAMA, Y. and KOYAMA, Y.: Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness 1

編集
兼
発行人

酒井敏夫
東京都文京区本郷三丁目一〇
市施七(四世)
日本生理学会

印刷者
印刷所

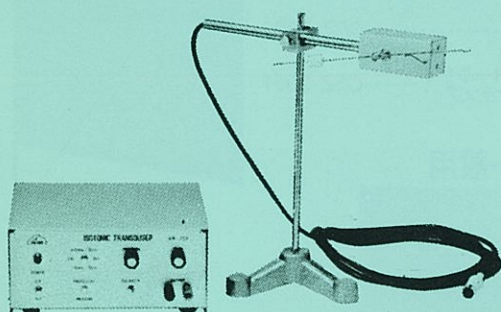
山形県鶴岡市山王町一四二四
〒九九七
平岡印刷株式会社 正

発行所

〒一三三
東京都文京区本郷三丁目一〇
日本生理学会

振替
A
替X
東京(〇〇三三)三八一
定価 六八四一
六四三
千四三〇三
円番九四

KN-259 生体用変位計 PAT.P



トランスジューサーと増幅器からなる、微小変位測定装置です。これまでキモグラフィオン・ヘーベルを用いて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