

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

55巻

3号

1993

総説

山下 博, 長友敏寿: 神経分泌ニューロンの電氣的性質と化学感受性…………… 85

原著

鎮西邦彦: ラット顎下腺の誘電挙動—静止時と分泌刺激時の比較……………100

教育

第69回日本生理学会大会教育シンポジウム「医学部教育課程の改革と生理学教育」……………115

学会抄録

第44回日本生理学会中国四国地方会……………124

お知らせ

第6回学協会共通問題に関する討論会……………137

公益信託成茂神経科学研究助成基金1993年度助成先の募集について……………137

第8回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会……………138

第4回日本微量元素学会予告……………138

第18回運動療法研究会……………139

第27回日本てんかん学会弘前……………139



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、スティミュレータ、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。

神経分泌ニューロンの電氣的性質と化学感受性

山下 博・長友 敏 寿
(産業医科大学第一生理)

Electrical properties and chemosensitivities of neurosecretory cells. Hiroshi YAMASHITA, and Toshihisa NAGATOMO (*Department of 1st. Physiology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health*)

I. はじめに

オキシトシン (OXT) およびバソプレッシン (AVP) は視床下部神経分泌ニューロンで産生され、下垂体後葉から循環血液中に放出され、乳汁分泌、子宮収縮作用および抗利尿作用と血管収縮作用により体液調節因子として機能している。これらホルモンの放出量あるいは血中濃度は、神経分泌ニューロンの放電活動と密接に関係しておりその活動は神経性あるいは体液性入力によって修飾される。ノルアドレナリン (NA), アセチルコリン (ACh), ドーパミン (DA), γ -アミノ酪酸 (GABA) 等のいわゆる古典的神経伝達物質が脳内においてもシナプス間隙における情報伝達を担う化学物質として知られている。1970年代には、P物質の神経伝達物質様作用が中枢神経ペプチドとして初めて報告された。これを契機に、それまでホルモンとして末梢器官だけに作用すると考えられていた物質が脳内にも存在していることが明らかになってきた。下垂体ホルモンも末梢器官で効果を発現するばかりでなく脳内神経細胞にも作用し、神経ペプチドとして働いていることが判明した。本稿では *in vitro* 標本を用いて得られた神経分泌ニューロンの電氣的性質を概説し、次に古典的伝達物質や神経ペプチド (下垂体後葉ホルモン, アンギオテンシン II, ナトリウム利尿ペプチド, エンドセリン, オピオイド物質), さらに免疫サイトカインに対する神経分泌ニューロンの感受性について述べる。循環系との関連については、著者らの総説を参照されたい¹¹⁸⁾。

II. 神経分泌ニューロンの電氣的性質

下垂体後葉ホルモン (AVP, OXT) を分泌する神経分泌ニューロンは、視床下部の視索上核 (SON) と室傍核 (PVN) およびその周辺の垂核にあり、軸索を下垂体後葉あるいは正中隆起に送っている直径 15~30 μm の大型ニューロン (magnocellular neuron) である。SON 内のニューロンの多くは神経分泌ニューロンである。一方、PVN では大型の神経分泌ニューロンと小型のニューロン (parvocellular neuron) がかなりはっきりした局在分布を示している。視床下部を厚さ 400~450 μm のスライス標本にし、下からの透過光により実体顕微鏡を用いて観察すると大型ニューロンの多い SON や PVN は結合組織が少なく、わずかであるが透けて見えるので確実に電極を刺入することができる^{49, 114)}。

神経ペプチドの作用機序を電気生理学的に詳細に調べる一つ的手段として、単離したイオン電流に対する神経ペプチドの効果を調べる方法がある。1989年に高橋らによってスライスパッチクランプ法が紹介された⁸²⁾。従来、細胞膜のイオン電流の研究は急性単離後もしくは培養した神経細胞を用いて行われてきたが、単離細胞標本では酵素的あるいは機械的処理による細胞の単離過程において、神経ペプチドの受容体が消失したりする。また、単離培養神経細胞では受容体を再生させることは可能であるが、培養できるニューロンは、ほとんどの場合胎児か新生児からのニューロンに限られており、発達段階や培養条件で受容体の性質が変化するため *in situ* の状態を反映しているとはいいがたい。

さらに、今まで報告されてきた多くの視床下部の化学感受性に関する研究は成熟動物のスライス標本からのものであり、データの比較は困難である。このような観点から、我々は視床下部神経分泌ニューロンの膜電流解析および神経ペプチドによる膜電流の調節に関する研究は、成熟ラットからのスライス標本を用いて行なっている¹¹⁵⁾。

1. 神経分泌ニューロンの放電パターン

SON および PVN の神経分泌ニューロンの含有ペプチドと放電型には一定の関係があり、間欠型放電 (Phasic bursting) を示すニューロンは AVP 産生ニューロン、非間欠型放電 (Non-phasic bursting) を示すニューロンは OXT 産生ニューロンとされている (図 1)。

このことに対する実験的根拠は、ラットにおいて授乳刺激は非間欠型放電を示す神経分泌ニューロンの放電を増加させるが間欠型放電を示すニューロンの放電を増加させないことや、ラットで出血や頸動脈閉塞は選択的に間欠型ニューロンの放電を増加させることである⁸⁴⁾。また、

スライス標本において SON および PVN の神経分泌ニューロンから細胞内記録した後、記録電極に充填していた蛍光色素 (Lucifer Yellow: LY) をニューロン内に注入して標識し、AVP あるいは OXT 抗血清を用いてそのニューロンを免疫組織化学染色すると間欠型放電を示すものの多くは AVP 産生ニューロンであり、この主張を直接証明するものである^{24, 108, 109)} (図 2)。しかしながら、この放電パターンは種によって幾分異なっているようである。例えばサル⁴²⁾、ヒツジ⁵⁰⁾、ウサギ⁸²⁾やモルモットでは同じような放電型が観察されているが、イヌ、ネコでは典型的な間欠型放電が観察されていない⁵⁸⁾。これは間欠型放電を維持する Ca^{2+} 依存性 K^{+} 電流 (後述) が欠如しているからと考えられている³³⁾。

2. 間欠型放電

(1) 間欠型放電の成立機序

間欠型放電は脳スライス標本の他、摘出標本、組織培養標本、単離培養した神経分泌ニューロンでも観察される。また、灌流液中の Ca^{2+} 濃

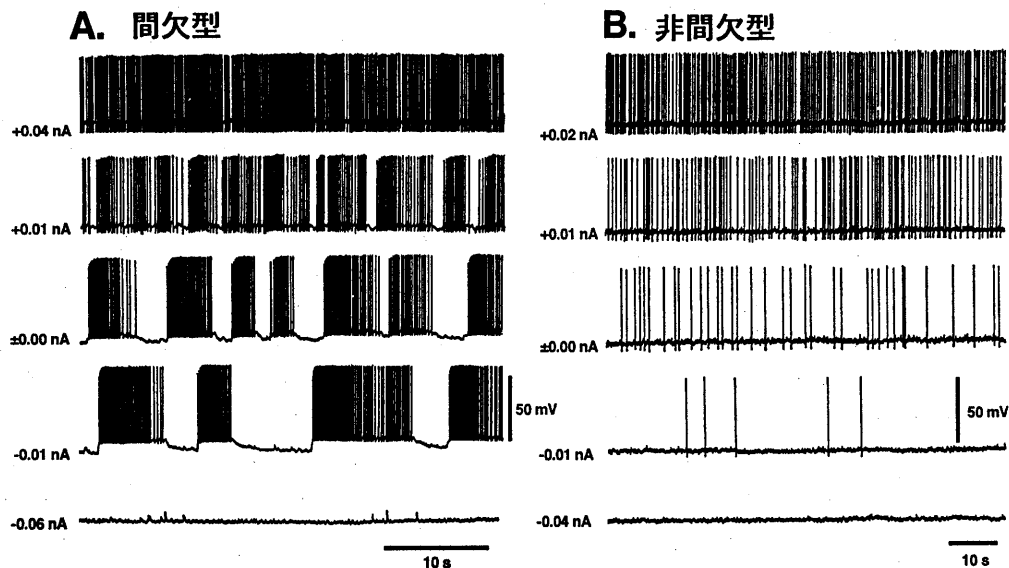


図1. 神経分泌ニューロンの細胞内記録で得られた二つの放電型。Aのニューロンは膜電位レベルを変えることによって間欠型放電を示した。放電中、しだいに放電頻度の減少する現象 (spike adaptation) およびプラトー相の形成が観察される。Bは膜電位レベルを変えても特徴的な間欠型放電は観察されなかった。(文献 48) Inenaga, et al. より改変)

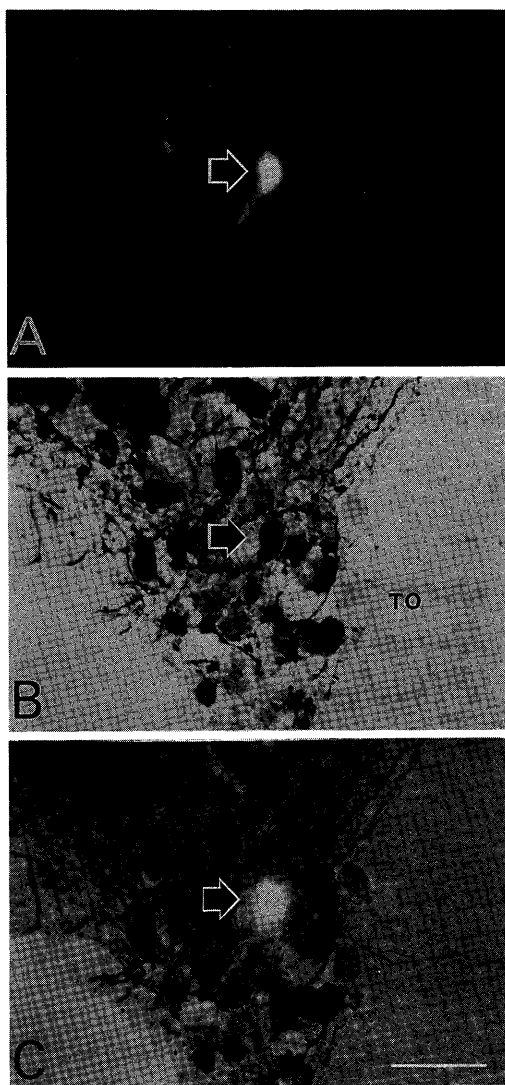


図2. A. 間欠型放電を示したニューロンを蛍光色素 (LY) で標識. B. AVP 抗血清を用いて SON ニューロンを免疫組織化学染色. C. A と B を重ね合わせた写真. 矢印は同じニューロンを示す. TO; optic tract. Calibration bar: 50 μm (文献 109) Yamashita, et al. より引用)

度を低くしたり、テトロドトキシン (TTX) を含む溶液で処理してシナプス入力をほぼ完全に遮断した後にも観察されることから、間欠型放電を示す神経分泌ニューロンには内因性の電気生理学的機序すなわちペースメーカー活動 (pacemaker activity) が存在すると考えられる^{4,40)}. 実際、TTX 処理後膜電位を活動電位発

生閾値付近に保持すると、EPSP とは明らかに異なる矩形のスパイク (non-synaptic depolarizing potential, TTX insensitive spike, 図 4 B) を生じ、これは Ca^{2+} および膜電位依存性であることが証明されている¹⁶⁾. このスパイク発生の詳細な機序については未だに不明である. Ca^{2+} 電流⁴¹⁾あるいは Na^{+} 電流⁴⁸⁾によってもたらされる内向き電流により Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出が起こり、 Ca^{2+} 誘発性の非特異的陽イオンチャネル (Calcium-activated non-specific cation channels, CAN channels) の活性化や、細胞内 Ca^{2+} プール間で Ca^{2+} オシレーションが発生する可能性が示唆されており、実際、細胞内を EGTA でキレートすると間欠型放電は消失する⁴³⁾ (図 3). また、SON の神経分泌ニューロン間にギャップ・ジャンクション構造 (gap-junction) が見られることや^{6,113)}、海馬においてはアストロサイトが膜電位のオシレーションを起こす⁶⁵⁾ことからニューロンやグリア間の相互関係によって生じる可能性も示唆される.

しかし、実際のバースト放電の開始は以上述べたような内因性のもののほかシナプス入力³⁰⁾、⁴¹⁾や次章に述べるような神経調節因子によっても影響される.

(2) 後過分極、過分極性後電位、脱分極性後電位

活動電位の発生後に生ずる過分極性後電位 (hyperpolarizing after potential, HAP) や、バースト放電後に生ずる後過分極 (after hyperpolarization, AHP) は、 Ca^{2+} 依存性 K^{+} 電流によって形成される^{5,13)} (図 4 A). HAP の形成には一過性外向き電流 (transient outward current, A 電流, I_A) も関与している. 高頻度で放電中には次第に放電頻度が減少する現象 (spike adaptation) が観察される (図 1 A). 同様な現象は OXT 産生ニューロンにおいて、乳汁分泌に先行するバースト放電の際にも認められる⁶³⁾. これらの後電位の生理学的意義としては、 K^{+} コンダクタンスを上昇させることによる放電数増加の自己抑制機序であり、細胞毒でもある

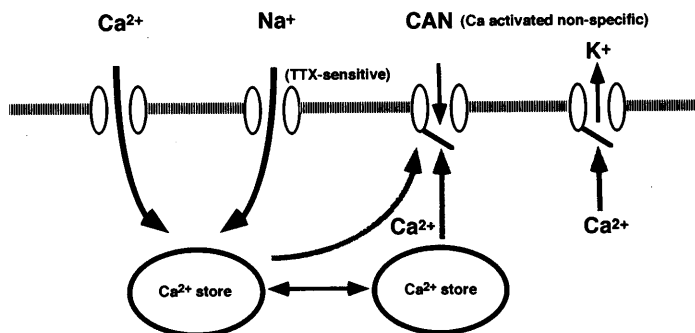


図3. Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出の機序. CAN channels: Calcium-activated non-specific cation channels. 詳細は本文参照. 一方, 上昇した細胞内 Ca^{2+} によって Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネルが活性化され過分極性後電位および後過分極を生ずる.

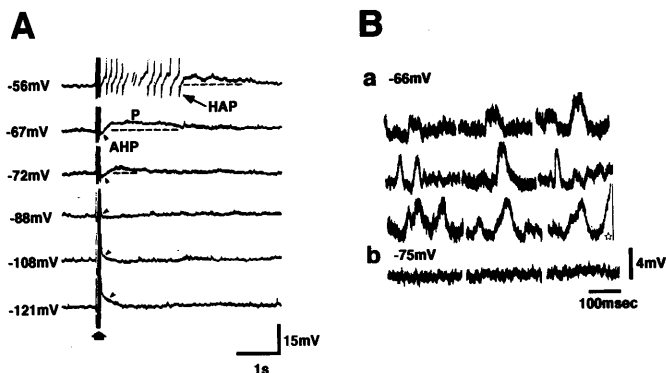


図4. A. 細胞内記録 (3 M カリウム酢酸電極) において, 連続する脱分極刺激 (太い矢印) 後に生ずる後過分極 (AHP). AHP の逆転電位は K^+ の平衡電位に (-90 mV) に近い. P: プラトー電位. HAP: 過分極性後電位. 詳細は本文参照. B. 活動電位発生閾値付近で観察される矩形のスパイクと誘発された活動電位 (☆). 膜電位が深くなる (-75 mV) と観察されない. (文献4) Andrew, et al. および16) Bourque, et al. を改変)

Ca^{2+} イオンが心要以上に細胞内に蓄積するのを防止していると考えられ, 神経分泌ニューロンの巧みな仕組みと言える.

HAP はそれに続く脱分極性後電位 (depolarizing after potential, DAP) を伴い, これによってプラトー相 (図1 A, 図4 A) が形成されバースト放電が持続される. この DAP は内因性の Ca^{2+} 依存性内向き電流によって形成されると考えられており膜電位依存性である¹⁴⁾.

(3) 活動電位の幅の延長化 (Action potential broadening)

神経分泌ニューロンの活動電位は後述するように, Na^+ 電流および Ca^{2+} 電流によって形成される. 後者の Ca^{2+} 電流は活動電位の再分極

相に特徴的なコブ (notch, shoulder) を形成する. 間欠型放電の際にはバースト放電の持続時間および放電頻度に依存して活動電位の幅が延長する (図5). この現象は Ca^{2+} チャネル拮抗薬投与や低 Ca^{2+} 液中では消失する¹⁷⁾. これは活動電位の発生毎に Ca^{2+} 流入あるいは Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出が起こっていることが考えられる. 同様の現象は下垂体の神経分泌ニューロンの軸索終末でも観察され, 実際にホルモンの分泌は規則正しい放電よりも間欠型放電時の方が増加することが実験的に確かめられている³¹⁾.

3. 神経分泌ニューロンのイオン電流

パッチクランプ法の進歩により神経分泌ニューロンにおいてもイオン電流の解析は急速に進

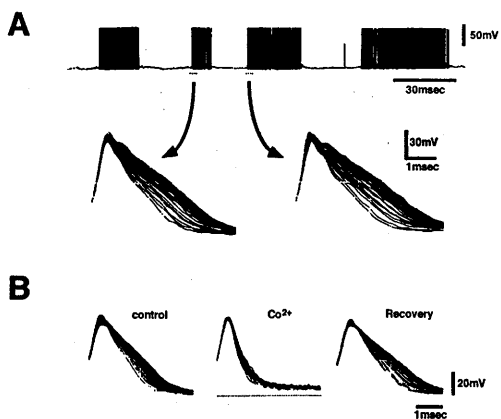


図5. A. 間欠型放電を示す SON ニューロン. バースト放電の持続時間および放電頻度に依存して活動電位の幅が延長する. B. Ca^{2+} チャンネル拮抗薬投与中この現象は消失する. (文献 17) Bourque, et al. および 86) Renaud を改変)

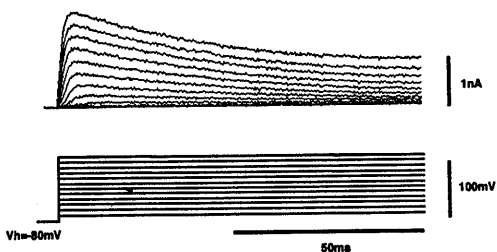


図6. パッチクランプ法を用いた SON ニューロンからの A 電流記録 (Whole cell recording). 細胞外液は無 Na^+ 液とし, Co^{2+} (2 mM) で Ca^{2+} 電流をブロック, さらに TEA にて遅延性外向き電流を抑制した. (文献 115) 山下ら, より引用)

歩している. 神経分泌ニューロンの細胞体からの活動電位はほとんどのニューロンで見られるように Na^+ 電流, K^+ 電流, Ca^{2+} 電流から成っている. 単離培養した神経細胞の標本を用いた実験では, 三つの K^+ 電流すなわち遅延整流外向き電流 (IK), 一過性外向き電流 (IA)¹¹⁵⁾ (図 6), Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流 (IK(Ca)) が存在する²²⁾. 一過性外向き電流は Ca^{2+} 依存性の成分もある¹⁵⁾. また, Ca^{2+} 電流については low voltage activated (LVA, low threshold, T-type) Ca^{2+} 電流, high voltage activated (HVA, high threshold, L-or N-type) Ca^{2+} 電流が存在する³⁾. HVA- Ca^{2+} 電流は細胞体に多く, LVA-

Ca^{2+} 電流は発達段階で樹状突起に多く出現することから, HVA- Ca^{2+} 電流は主にシナプス伝達やバースト形成に関与し, LVA- Ca^{2+} 電流はネットワーク形成に関与すると考えられている⁷⁷⁾.

Ⅲ. 神経分泌ニューロンの化学感受性

1. 古典的神経伝達物質

神経分泌ニューロンの電気活動に影響を与える古典的神経伝達物質としてノルアドレナリン (NA), アセチルコリン (ACh), ドーパミン (DA), ヒスタミン, セロトニン (5-HT), γ -アミノ酪酸 (GABA) 等が知られている.

(1) ノルアドレナリン (NA)

視索上核や室傍核には延髄の A1 および A2 領域から内側前脳束を通して NA 線維が投射しており⁹²⁾, A1 領域の電気刺激によって NA が増加することが観察されている. NA の AVP 放出に対する作用については長い間意見の一致を見ず, 放出を促進あるいは逆に抑制するという結果が報告されていた⁹⁰⁾. すなわち, 麻酔下のラットで, 電気泳動的に NA を投与すると神経分泌ニューロンの電気活動が抑制された^{9, 27, 76)}が, A1 領域を電気刺激すると興奮性反応が誘発された^{26, 28, 52)}. 脳スライス標本を用いた実験では, SON ニューロンの活動は投与した NA に対して容量依存性に増加した. しかも, 低 Ca^{2+} 高 Mg^{2+} 灌流液によりシナプスを遮断しても興奮反応は認められた¹⁰⁷⁾. また, 細胞内記録では膜の脱分極が濃度依存性に起こり, この作用は主に $\alpha 1$ および β 受容体を介して, 膜を脱分極させ興奮を引き起こすことが示唆された⁴⁴⁾ (図 7). 一方, β 受容体を介して抑制性反応を起すことを示唆する報告もある⁷⁹⁾. これについては, 低濃度の NA では $\alpha 1$ 受容体が刺激され高濃度の NA では β 受容体が主に刺激されるため, NA の低濃度投与では神経分泌ニューロンは興奮し高濃度投与では抑制され则认为られている²⁷⁾.

(2) アセチルコリン (ACh)

コリン作動性ニューロンは視索上核の腹外側

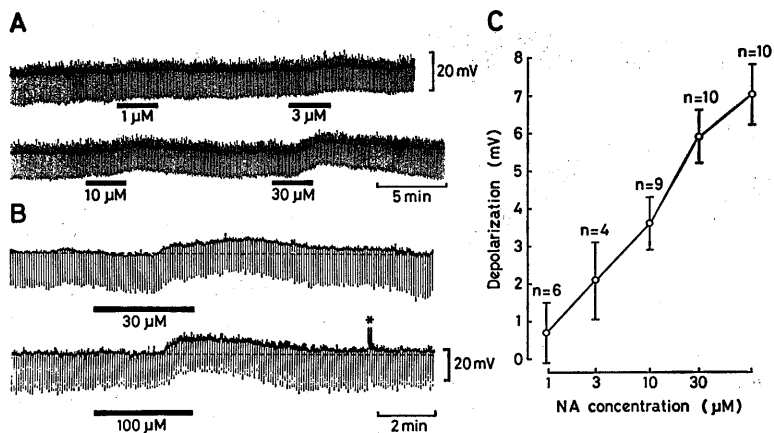


図7. SON ニューロンに対するノルアドレナリン (NA) の効果

A. B. 二つの異なったニューロンからの細胞内記録. 濃度依存性に脱分極反応が強くなっている. 間欠型および非間欠型いずれのニューロンに対しても同様な反応が得られた. C. 11個の SON ニューロンから得られた濃度反応曲線. (文献 107) Yamashita, et al. より引用)

部に存在し, AVP 産生ニューロンに投射していることが知られている⁴¹⁾. また, ニコチン性受容体に対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色では主に AVP 産生ニューロンが選択的に染色された⁶⁸⁾. ラット視床下部・下垂体摘出培養標本では, ACh は AVP 分泌を促進させ, この作用はニコチン性受容体拮抗薬で阻害された⁹¹⁾. ACh の作用は OXT 産生ニューロンには影響を与えず AVP に特異的であると考えられる⁶⁹⁾. 電気生理学的には神経分泌ニューロンに対して電気泳動的に ACh を投与するとニコチン性受容体を介して興奮反応を引き起こす^{9, 29, 76)}. また摘出培養標本やスライス標本では ACh の灌流液への投与により濃度依存性反応が観察される²³⁾.

(3) ドーパミン (DA)

DA ニューロンは AVP 産生ニューロンや下垂体後葉に投射しており²¹⁾, 下垂体後葉ではホルモン放出に関して D1 受容体を介して促進性に, D2 受容体を介して抑制性に働いている⁸⁵⁾. DA の脳室内^{19, 35, 104)}および SON⁹⁷⁾への微量注入により血中の AVP 濃度を上昇させる. DA の脳室内投与により乳汁分泌反射の頻度やこの時の OXT 産生ニューロンの放電頻度の増加が観察され, その反応は拮抗薬で阻害される⁷⁴⁾.

これらのことから DA は後葉ホルモン放出に対しては促進的に働くと考えられる. スライスや摘出標本を用いた実験によると DA は直接神経分泌ニューロンに働き, D2 受容体を介して膜を脱分極させ興奮性作用を示すことがわかってきた⁶⁷⁾. 一方, 脳室内微量注入実験で後葉ホルモン放出に対して抑制作用や無効果であるという観察結果も報告されている²⁵⁾.

(4) ヒスタミン

ヒスタミン線維は視床下部後部に細胞体を持ち視索上核に投射し AVP 放出に関与している^{87, 100)}. また, SON や PVN には受容体結合部位が存在することがわかっている⁸³⁾. ヒスタミンの脳室内投与⁹⁶⁾あるいは SON 内投与¹⁰⁾により AVP 放出の増加や抗利尿作用が観察される. 脳スライス標本を用いた実験では, AVP 産生ニューロンは H1 受容体を介して興奮性反応を示すことが明らかとなっている^{7, 102)}.

(5) セロトニン (5-HT)

セロトニン (5-HT) 線維は主に中脳縫線核を起始核として PVN に収束しており⁸⁸⁾. 血中 AVP 濃度を増すように働いている⁸⁷⁾. 中脳縫線核の電気刺激により室傍核神経分泌ニューロンの興奮が観察され⁵⁴⁾, マイクロダイアリシス法を用いた測定では実際に室傍核内の 5-HT 濃

度の上昇と血中 AVP 濃度の上昇が観察された⁵⁴⁾。この興奮性反応は 5-HT₂ あるいは 5-HT_{1c} 受容体を介していることが示唆されている。

(6) γ -アミノ酪酸 (GABA)

中枢神経系で抑制性作用を示す伝達物質として良く知られている γ -アミノ酪酸 (GABA) は神経分泌ニューロンにも多くの神経終末が存在し、AVP および OXT 産生ニューロンの細胞体および樹状突起等にシナプスを形成している^{55,93,95)}。線条体、側坐核、diagonal band of Broca がこれらの GABA 線維の起始核として考えられているが、まだ特定されていない。GABA ニューロンの細胞体は SON や PVN 内にも存在するが、数は少ない。電気生理学的には、神経分泌ニューロンに対して GABA を電気泳動的に投与すると強い抑制作用が認められる⁸⁾¹²⁾。in vitro の実験では、GABA の投与により、自発放電の減少、膜の過分極および膜コンダクタンスの増加が観察される⁷⁰⁾。同様の反応が GABA_A 作動薬であるムシモールで誘起され、この作用は GABA_A の拮抗薬であるピククリンで抑制される。膜電位固定法を用いた実験では、GABA の投与により誘起される電流の逆転電位は Cl⁻ の平衡電位に近く、膜電位依存性であった⁴⁶⁾。これらのことから SON ニューロンへの GABA 性線維は GABA_A 受容体を介し

て Cl⁻ チャネルを活性化し、ニューロンの電気活動を抑制していると考えられる。これらの GABA 線維の機能の一つとして、圧受容器からの入力の中継し神経分泌ニューロンの電気活動を抑制する経路に関与していることが示唆されている⁵¹⁾。

2. 下垂体後葉ホルモン (AVP・OXT)

神経分泌ニューロンの放電活動調節の一つに、神経分泌ニューロン自身から放出されたペプチドによって自己調節を行っていることが明らかになりつつある。これは神経分泌ニューロンが反回抑制および促進機構を持っているのではないかという考え方に始まる^{57,58)}。Renshaw 型の機構を考えるか否かは意見の分れるところである。Leng らはこの点に関して、SON の神経分泌ニューロンの反回抑制の存在を否定している⁶⁰⁾。しかし、PVN の神経分泌ニューロンでは、その存在が示唆されている²⁾。OXT 産生ニューロンは促進、AVP 産生ニューロンは抑制機構を介して放電頻度の自己調節を行っている可能性が示唆されている。解剖学的に OXT 産生ニューロン上には OXT 線維が豊富に存在するということ⁹⁴⁾、また OXT の脳室内投与で OXT 産生ニューロンの放電頻度が増加すること⁷²⁾および直接電気泳動的に投与した OXT で神経分泌ニューロンの放電頻度が増加する⁷⁵⁾ことがその根拠である。我々は脳スライス標本を

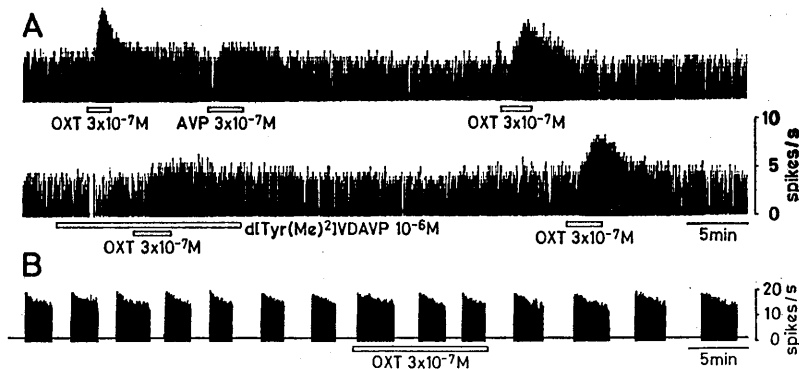


図8. SON ニューロンに対する OXT・AVP の効果 (細胞外記録)

A. 非間欠型ニューロンに対して OXT は興奮作用を示すが、AVP はほとんど効果がない。また、OXT レセプター拮抗薬にてこの作用は抑制された。B. 間欠型放電を示すニューロンに対しては OXT はほとんど効果はない。(文献 111) Yamashita, et al. より引用)

用いて灌流液中に投与した OXT は非間欠型放電を示す SON ニューロンの放電頻度を、選択的にかつ濃度依存性に増加させることを報告した¹¹¹⁾(図 8)。非常に興味あることに OXT 産生ニューロンの OXT に対する感受性は雌雄差があり、血中の性ホルモンによって異なる。一方、AVP 投与は膜の脱分極を誘起するが放電頻度を減少させるという報告がある¹⁾。この反応は V_2 型の受容体を介して、adenylyl cyclase を活性化すると考えられている。自律神経節ニューロンのシナプス性入力(EPSPs)が AVP によって減少するという報告⁵⁶⁾もあり、AVP による SON ニューロンの抑制も同じ機構による可能性がある。

3. アンギオテンシン II (AII)

従来からよく知られている腎臓由来の レニン・アンギオテンシン系に加えて脳内にもこれとは独立したレニン・アンギオテンシン系が存在し、AII は中枢内で神経伝達物質あるいは修飾物質として作用することが示唆されている。実際、脳弓下器官 (SFO) や第 3 脳室前腹側部 (AV3V) には血液由来の AII に対する結合部位が認められる⁹⁸⁾、脳内には広範に AII 含有繊維の投射が観察されている⁶⁴⁾。また、SFO、AV3V および SON ニューロンに AII を電気泳動的に投与すると興奮性反応を示すことや、これらの部位に AII を微量投与すると血中 AVP の濃度上昇が報告されている。しかし、AII によって誘起される AVP 分泌に関して、どの部位が一番感受性が高いのか不明であった。そこで我々は視床下部スライス標本を用いて、同一条件下 SFO、AV3V および SON ニューロンの AII に対する感受性を比較検討した⁸⁰⁾。その結果、44% の SON ニューロンと 66% の SFO ニューロンおよび 33% の AV3V ニューロンが各々濃度依存性に興奮性反応を示した。反応の閾値濃度について調べてみると、SON では $10^{-9}M$ であり、SFO と AV3V では $10^{-10}M$ であった。このことから SFO には、比較的低濃度で反応するニューロンが多く存在することが示唆された。また、AII は SON ニュー

ロンに直接働いて AVP および OXT 分泌の調節を行っている可能性が示唆された。従って、現在のところ AII の AVP 放出に対する作用機序としては、i) 脳弓下器官および第 3 脳室前側壁部領域ニューロンが循環血中の AII を検出し、直接にあるいは正中核等を中継核として神経分泌ニューロンの電気活動を調節する機構と、ii) 神経分泌ニューロンが神経性に AII を感受する機構が考えられている。脳弓下器官では AII ニューロンが AII を受容する可能性も考えられる。末梢臓器では AII は Ca^{2+} の透過性を亢進することあるいは K^+ チャネルを遮断することにより脱分極することが示されている。中枢のニューロンでは、まだ AII の作用機序は解明されていない。我々の実験では、SFO においては非特異的陽イオンチャネルのコンダクタンスを上昇させるか K^+ チャネルのコンダクタンスを減少させることにより⁴⁷⁾、加えて、SON では A 電流を抑制することにより細胞の興奮性を高めているようである⁷⁸⁾。最近、非ペプチド性の拮抗薬が開発され AII の受容体にも 2 種類あることがわかり、視床下部ニューロンの AII 感受性機構および受容体のサブタイプを調べることが今後の課題である。

4. ナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP, CNP)

ナトリウム利尿ホルモン (ANP, BNP, CNP) は血中に分泌され作用し、強力なナトリウム利尿作用や血管拡張作用を発揮する。ANP と CNP は視床下部に多く存在し、またその結合部位も多く認められている²⁰⁾。中枢性作用として、ANP, BNP を脳室内に投与すると飲水行動や食塩摂取量が抑制されること、AVP や ACTH 分泌が抑制されることが知られている。われわれの脳スライス標本を用いた実験結果では、ANP と BNP は第 3 脳室前腹側部ニューロンに対しては同程度に抑制反応を示すが、SON ニューロンの AVP 産生ニューロンと考えられる間欠型ニューロンに対しては BNP は ANP より強く抑制反応を示すことが分かった。しかし、両者とも OXT 産生ニューロンである

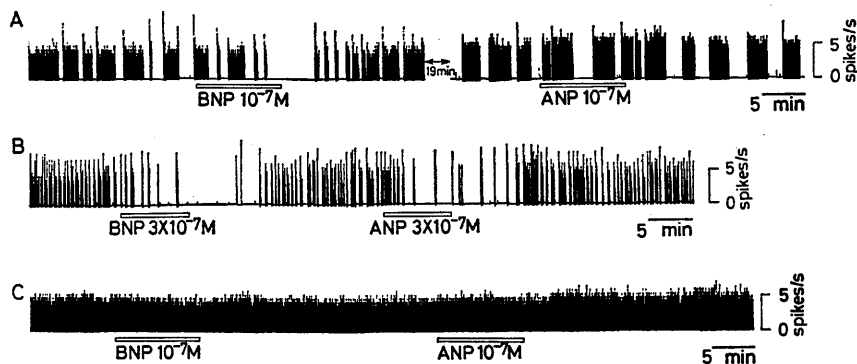


図9. SON ニューロンに対する ANP, BNP の効果 (細胞外記録)

A, B. BNP は間欠型ニューロンの約80%を抑制した. 一方, ANP は間欠型ニューロンを約28%抑制した. C. 非間欠型ニューロンは ANP および BNP により抑制されなかった. (文献 106) Yamamoto, et al. を改変)

非間欠型ニューロンには全く反応を示さなかった^{81,105,110}(図9). ANP および BNP により cyclic GMP の細胞内濃度が上昇するところから, ナトリウム利尿ペプチドは直接神経分泌ニューロンに作用し, cyclic GMP の細胞内濃度を上昇させ電気活動およびホルモン放出の抑制を行なっていると考えられる. CNP は脳内に多く存在しており, その中枢作用の解明が期待されるが, 現在のところ不明である.

5. エンドセリン (ET)

ET は21個のアミノ酸よりなるペプチドで, 他のいかなる物質より強力な血管収縮・昇圧作用を有する物質である. また, ET は中枢神経系のニューロンに局在し⁵⁹ 神経ペプチドとして, 神経系に直接作用することが示唆されている⁷¹. 視床下部摘出標本を ET を含む液で灌流すると AVP の分泌が促進されることが報告されている^{36,89}. しかし, 脳スライス標本を ET で灌流すると AVP の分泌は濃度依存性に抑制された¹⁰⁶. 脳スライス標本を用いた電気生理学の実験では SON ニューロンに対しては抑制反応を示した¹¹². すなわち, ET の AVP 分泌ニューロンに対する作用は抑制性であると考えられる. 視床下部摘出標本で得られた ET による AVP 分泌の促進効果は, ET の情報が他のニューロンを介して入力している可能性がある. いずれにしろ, ET は神経ペプチドとして視床下

部に作用することが明らかとなった.

6. 免疫サイトカイン

AVP, OXT, CRF 放出は神経ペプチドばかりでなく免疫サイトカインによって液性および神経性に直接調節されている可能性が示唆されている. サイトカインの一種であるインターロイキン 1β (IL- 1β) あるいはインターロイキン 6 は免疫・炎症・発熱反応等に関係しているばかりでなく, これらのペプチドの血中濃度を増加する. 循環血液中の IL- 1β の作用部位として終板器官が考えられており⁸⁹, ここで検出された液性情報が神経性情報に転換され, その一部はプロスタグランジン系を介して AVP・OXT 産生ニューロンに入力している可能性がある. このような核外からの神経性入力ばかりでなく, 視床下部には IL- 1β 免疫陽性線維¹⁸ や結合部位^{34,35} また IL- 1β の mRNA が存在し⁷³ IL- 1β の合成, 分泌³⁸, 受容が行なわれている. スライス標本を用いた実験では, IL- 1β は神経分泌ニューロンに直接作用して脱分極性反応を引き起こし, この反応はプロスタグランジン合成阻害薬のサリチル酸で抑制される⁶¹(図10).

7. オピオイド物質

オピオイド物質のいくつかは神経分泌ニューロンの放電活動に影響を及ぼすことが報告されている¹¹. 現在まで, オピオイド物質は OXT

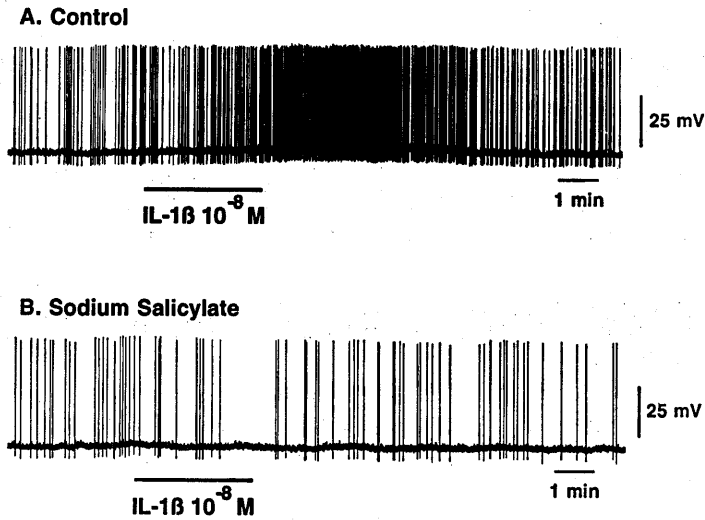


図10. SON ニューロンに対する IL-1 β の効果 (細胞内記録)

A. IL-1 β による膜の脱分極性反応と放電頻度増加. B. この反応はプロスタグランジン合成阻害剤であるサリチル酸で抑制された. (文献 61) Li, et al. より引用)

産生ニューロンに選択的に作用しているとされ, この反応は μ または δ 受容体を介すると考えられてきた⁹⁰⁾. 一方, AVP 産生ニューロンは免疫組織化学¹⁰¹⁾や *in situ* ハイブリダイゼーション⁶²⁾により κ 受容体作動薬であるダイノルフィン (Dyn) と共存すること, オートラジオグラフィー法により⁶⁶⁾結合部位が視索上核ニューロンに存在することがわかってきた. 脳室内への κ 作動薬の微量注入により AVP および OXT 放出が抑制された¹⁰³⁾. 我々はオピオイド (κ -受容体作動薬) の SON (特に AVP) ニューロンに対する作用を明らかにするために脳スライス標本を用いて検討したところ, 内因性オピオイド物質の一つである リューモルフィン (LM) により SON の間欠型・非間欠型ニューロンともに約50%の割合で抑制された. その閾値濃度は 10^{-8} M であった. κ -受容体拮抗薬である MR-2266 はその抑制反応を打ち消し, しかも持続的かつ強力であった. Dyn の効果も LM とほぼ同様であった. この抑制反応は Ca^{2+} チャネルの透過性あるいは興奮性シナプス後電位を減少させることによるものと考えられた. また, シナプス入力に対する効果から κ -受容体作動薬の働きは前シナプス性に抑制効果を発

揮することが分かった. μ -受容体作動薬であるモルフィンと δ -受容体作動薬であるエンケファリン (DADLE) は, OXT 産生ニューロンのみに抑制効果を示したが AVP 産生ニューロンに対しては全く反応を示さなかった⁴⁵⁾.

Ⅳ. ま と め

神経分泌ニューロンの持つ電気生理学的性質についての概略および化学的感受性について紹介した. 神経分泌ニューロンは内因性の巧妙な放電調節機序を有するとともに, 古典的神経伝達物質や神経ペプチド, 免疫サイトカイン, オピオイド物質によって調節されている. このことは神経-内分泌-免疫という生体の恒常性を維持する機構の中で神経分泌ニューロンもまた重要な役割を果たしていることを示している.

文 献

- 1) Abe, H., Inoue, M., Matsuo, T. & Ogata, N. (1983) The effect of vasopressin on electrical activity in the guinea-pig supraoptic nucleus *in vitro*. *J. Physiol.*, **337**, 665-685
- 2) Akaishi, T. & Ellendorff, F. (1983) Electrical properties of paraventricular neurosecretory neurons with and without recurrent inhibition. *Brain Res.*, **232**, 151-154

- 3) Akaike, N., Kostyuk, P. G. & Osipchuk, Y. V. (1989) Dihydropyridine-sensitive low-threshold calcium channels in isolated rat hypothalamic neurones. *J. Physiol.*, **412**, 181-195
- 4) Andrew, R. D. (1987) Endogenous bursting by rat supraoptic neuroendocrine cells is calcium dependent. *J. Physiol.*, **384**, 451-465
- 5) Andrew, R. D. & Dudeck, F. E. (1984) Intrinsic inhibition in magnocellular neuroendocrine cells of rat hypothalamus. *J. Physiol.*, **353**, 171-185
- 6) Andrew, R. D., Mac Vicar, B. A., Dudeck, F. E. & Hatton, G. I. (1981) Dye transfer through gap junctions between neuroendocrine cells of rat hypothalamus. *Science*, **211**, 1187-1189
- 7) Armstrong, W. E. & Sladek, C. D. (1985) Evidence for excitatory actions of histamine on supraoptic neurons in vitro: mediation by an H₁-type receptor. *Neuroscience*, **16**, 307-322
- 8) Arnould, E., Cirino, M., Layton, B. S. & Renaud, L. P. (1983) Contrasting actions of amino acids, acetylcholine, noradrenaline and leucine enkephalin on the excitability of supraoptic vasopressin-secreting neurons. *Neuroendocrinology*, **36**, 187-196
- 9) Barker, J. L., Crayton, J. W. & Nicholl, R. A. (1971) Noradrenaline and acetylcholine responses of supraoptic neurosecretory cells. *J. Physiol.*, **281**, 19-32
- 10) Bennett, C. T. & Pert, A. (1974) Antidiuresis produced by injections of histamine into the cat supraoptic nucleus. *Brain Res.*, **78**, 151-156
- 11) Bicknell, R. J. (1985) Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurones. *J. Endocr.*, **107**, 437-446
- 12) Bioulac, B., Gaffori, O., Harris, M. & Vincent, J. -D. (1978) Effects of acetylcholine, sodium glutamate and GABA on the discharge of supraoptic neurons in the rat. *Brain Res.*, **154**, 159-162
- 13) Bourque, C. W. (1985) Calcium-dependent potassium conductance in rat supraoptic nucleus neurosecretory neurons. *J. Neurophysiol.*, **54**, 1375-1382
- 14) Bourque, C. W. (1986) Calcium-dependent spike after-current induces burst firing in magnocellular neurosecretory cells. *Neurosci. Lett.*, **70**, 204-209
- 15) Bourque, C. W. (1988) Transient calcium-dependent potassium current in magnocellular neurosecretory cells of rat supraoptic nucleus. *J. Physiol.*, **397**, 331-347
- 16) Bourque, C. W., Randle, J. C. R. & Renaud, L. P. (1986) Non-synaptic depolarizing potentials in rat supraoptic neurons in vitro. *J. Physiol.*, **376**, 493-505
- 17) Bourque, C. W. & Renaud, L. P. (1985) Activity dependence of action potential duration in rat supraoptic neurosecretory neurons recorded in vitro. *J. Physiol.*, **363**, 429-439
- 18) Breder, C. D., Dinarello, C. A. & Saper, C. B. (1986) Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science*, **240**, 321-324
- 19) Bridges, T. E., Hillhouse, E. W. & Jones, M. T. (1976) The effect of dopamine on neurohypophysial hormone release in vivo and from the rat neural lobe and hypothalamus in vitro. *J. Physiol.*, **260**, 647-666
- 20) Brown, J. & Czarnecki, A. (1990) Autoradiographic localization of atrial and brain natriuretic peptide receptors in rat brain. *Am. J. Physiol.*, **258**, R57-R63
- 21) Buijs, R. M., van Vulpen, E. H. S. & Geffard, M. (1987) Ultrastructural localization of GABA in the supraoptic nucleus and neural lobe. *Neuroscience*, **20**, 347-355
- 22) Cobbett, P., Legendre, P. & Mason, W. T. (1989) Characterization of three types of potassium current in cultured neurons of rat supraoptic nucleus area. *J. Physiol.*, **410**, 443-462
- 23) Cobbett, P. C., Mason, W. T. & Poulain, D. A. (1986) Intracellular analysis of control of rat supraoptic neuron (SON) activity in vitro by acetylcholine (ACh). *J. Physiol.*, **371**, 216 P
- 24) Cobbett, P. C., Smithson, K. G. & Hatton, G. I. (1986) Immunoreactivity to vasopressin-but not oxytocin-associated neurophysin antiserum in phasic neurons of rat hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.*, **362**, 7-16
- 25) Crowley, W. R., Shyr, S. -W., Kocsoh, B. & Grosvenor, C. E. (1987) Evidence for a stimulatory noradrenergic and inhibitory dopaminergic regulation of oxytocin release in the lactating rat. *Endocrinology*, **121**, 14-20
- 26) Day, T. A., Ferguson, A. V. & Renaud, L. P. (1984) Facilitatory influence of noradrenergic afferents on the excitability of rat paraventricular nucleus neurosecretory cells. *J. Physiol.*, **355**, 237-249
- 27) Day, T. A., Randle, J. C. R. & Renaud, L. P. (1985) Opposing alpha- and beta-adrenergic mechanisms mediate actions of noradrenaline on supraoptic vasopressin neurons. *Brain Res.*, **358**, 171-179
- 28) Day, T. A. & Renaud, L. P. (1984) Electrophysiological evidence that noradrenergic afferents selectively facilitate the activity of supraoptic vasopressin neurons. *Brain Res.*, **303**, 233-240
- 29) Dreifuss, J. J. & Kelly, J. S. (1972) Recurrent

- inhibition of antidromically identified rat supra-optic neurones. *J. Physiol.*, **220**, 87-103
- 30) Dudek, F. E. & Gribkoff, V. K. (1987) Synaptic activation of slow depolarization in rat supra-optic nucleus neuron in vitro. *J. Physiol.*, **387**, 273-296
 - 31) Dutton, A. & Dyball, R. E. J. (1979) Phasic firing enhances vasopressin release from the rat neurohypophysis. *J. Physiol.*, **290**, 433-440
 - 32) Edwards, F. A., Konnerth, A., Sakmann, B. & Takahashi, T. (1989) A thin slice preparation for patch clamp recordings from neurons of the mammalian central nervous system. *Pflügers Arch.*, **414**, 600-612
 - 33) Fagen, M. & Andrew, R. D. (1991) Intracellular study of calcium-related events in cat magnocellular neuroendocrine cells. *J. Physiol.*, **434**, 337-349
 - 34) Farrar, W. L., Kilian, P. L., Hill, J. M., Ruff, M. R. & Pert, C. B. (1987) Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in the brain. *J. Immunol.*, **139**, 459-468
 - 35) Forsling, M. L. & Williams, H. (1984) Central effects of dopamine on vasopressin release in the normally hydrated and water-loaded rat. *J. Physiol.*, **346**, 49-59
 - 36) Fuller, F. (1988) Atrial natriuretic peptide clearance receptor. *J. Biol. Chem.*, **263**, 9395
 - 37) Gibbs, D. M. & Vale, W. (1983) Effect of the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on corticotropin-releasing factor and vasopressin secretion into hypophysial portal blood. *Brain Res.*, **280**, 176-179
 - 38) Giulian, D., Baker, T. J., Shih, L. -C. N. & Lachman, L. B. (1986) Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J. Exp. Med.*, **164**, 594-604
 - 39) Hashimoto, M., Ishikawa, Y., Yokota, S., Goto, F., Bando, T., Sakakibara, Y. & Iriki, M. (1991) Action site of circulating interleukin-1 on the rabbit brain. *Brain Res.*, **540**, 217-223
 - 40) Hatton, G. I. (1982) Phasic bursting activity of rat paraventricular neurons in the absence of synaptic transmission. *J. Physiol.*, **327**, 273-284
 - 41) Hatton, G. I., Ho, Y. W. & Mason, W. T. (1983) Synaptic activation of phasic bursting in rat supraoptic nucleus neurons recorded in hypothalamic slices. *J. Physiol.*, **345**, 297-317
 - 42) Hayward, J. N. & Jennings, D. P. (1973) Osmosensitivity of hypothalamic magnocellular neuroendocrine cells to intracarotid hypertonic D-glucose in the walking monkey. *Brain Res.*, **57**, 467-472
 - 43) Inenaga, K., Akamatsu, N., Nagatomo, T. & Yamashita, H. (1992) Intracellular EGTA alters phasic firing of neurons in the rat supraoptic nucleus in vitro. *Neurosci. Lett.*, **147**, 189-192
 - 44) Inenaga, K., Dyball, R. E. J., Okuya, S. & Yamashita, H. (1986) Characterization of hypothalamic noradrenaline receptors in the supra-optic nucleus and periventricular region of the paraventricular nucleus of mice in vitro. *Brain Res.*, **369**, 37-47
 - 45) Inenaga, K., Imura, H., Yanaihara, N. & Yamashita, H. (1990) Kappa-selective opioid receptor agonists leuorphan and dynorphin inhibit supraoptic neurons in rat hypothalamic slice preparations. *J. Neuroendocrinology*, **2**, 389-395
 - 46) Inenaga, K., Legendre, P. & Mason, W. T. (1987) GABA activated chloride channels in cultured neurones from the supraoptic area of neonatal rats. *J. Physiol.*, **388**, 467-472
 - 47) Inenaga, K., Nagatomo, T., Kannan, H. & Yamashita, H. (1992) Angiotensin II depolarizes neurons in the subfornical organ of rat in vitro. *Soc. Neurosci. Abst.*, **18** (1), 822
 - 48) Inenaga, K., Nagatomo, T., Kannan, H. & Yamashita, H. (in press) Inward sodium current involvement in regenerative bursting activity of rat magnocellular supraoptic neurones in vitro. *J. Physiol.*
 - 49) Inenaga, K. & Yamashita, H. (1986) Excitation of neurones in the rat paraventricular nucleus in vitro by vasopressin and oxytocin. *J. Physiol.*, **370**, 165-180
 - 50) Jennings, D. P., Haskins, J. T. & Rogers, J. M. (1978) Comparison of firing patterns and sensory responsiveness between supraoptic and other hypothalamic neurons in the unanesthetized sheep. *Brain Res.*, **149**, 347-364
 - 51) Jhamandas, J. H. & Renaud, L. P. (1987) Bicuculline blocks an inhibitory baroreflex input to supraoptic vasopressin neurons. *Am. J. Physiol.*, **252**, R947-R952
 - 52) Kannan, H., Yamashita, H. & Osaka, T. (1984) Paraventricular neurosecretory neurons: synaptic inputs from the ventrolateral medulla in rats. *Neurosci. Lett.*, **51**, 183-188
 - 53) Katsuura, G., Arimura, A., Kovacs, K. & Gottschall, E. (1990) Involvement of organum vasculosum of lamina terminalis and preoptic area in interleukin 1 β -induced ACTH release. *Am. J. Physiol.*, **258**, E163-E171
 - 54) Kawano, S., Osaka, T., Kannan, H. & Yamashita, H. (in press) Excitation of hypothalamic paraventricular neurons by stimulation of the raphe nuclei. *Brain Res. Bull.*
 - 55) Kimura, H. & Kuriyama, K. (1992) Monoclonal

- antibody against GABA_B receptor. *Neurosci. Res. Suppl.* **17**, S74
- 56) Kirlay, M., Audigier, S., Tribollet, E., Barberis, C., Dolivo, M. & Dreifuss, J. J. (1986) Biochemical and electrophysiological evidence of functional vasopressin receptors in the rat superior cervical ganglion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 5335-5339
- 57) Koizumi, K., Ishikawa, T. & Brooks, C. M. (1973) The existence of facilitatory axon collaterals in neurosecretory cells of the hypothalamus. *Brain Res.*, **63**, 408-413
- 58) Koizumi, K. & Yamashita, H. (1972) Studies of antidromically identified neurosecretory cells of the hypothalamus by intracellular and extracellular recordings. *J. Physiol.*, **221**, 683-705
- 59) Koseki, C., Imai, M., Hirata, Y., Yanagisawa, M. & Masaki, T. (1989) Autoradiographic distribution in rat tissues of binding sites for endothelin: a neuropeptide? *Am. J. Physiol.*, **256**, R858-R866
- 60) Leng, G. (1981) The effects of neural stalk stimulation upon firing patterns in rat supraoptic neurons. *Exp. Brain Res.*, **41**, 135-145
- 61) Li, Z., Inenaga, K., Kawano, S., Kannan, H. & Yamashita, H. (1992) Interleukin-1 β directly excites hypothalamic supraoptic neurons in rats in vitro. *Neuro Report*, **3**, 91-93
- 62) Lightman, S. L. & Young III, W. S. (1987) Vasopressin, oxytocin, dynorphin, enkephalin and corticotrophin-releasing factor mRNA stimulation in the rat. *J. Physiol.*, **394**, 23-39
- 63) Lincoln, D. W. & Wakerley, J. B. (1974) Electrophysiological evidence for the activation of supraoptic neurones during the release of oxytocin. *J. Physiol.*, **242**, 533-554
- 64) Lind, R. W., Swanson, L. W. & Swanson, D. G. (1985) Organization of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. *Neuroendocrinology*, **40**, 2-24
- 65) MacVicar, B. A., Crichton, S. A. & Hatton, G. I. (1987) Membrane conductance oscillation in astrocytes induced by phorbol ester. *Nature*, **329**, 242-243
- 66) Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M. E., Akil, H. & Watson, S. J. (1988) Anatomy of CNS opioid receptors. *TINS*, **11**, 308-314
- 67) Mason, W. T. (1983) Excitation by dopamine of putative oxytocinergic neurones in the rat supraoptic nucleus in vitro: Evidence for two classes of continuously firing neurones. *Brain Res.*, **267**, 113-121
- 68) Mason, W. T. (1985) Staining of the magnocellular nuclei of the rat hypothalamus by a monoclonal directed against the α -subunit of the nicotinic cholinergic receptor. *Neurosci. Lett.*, **59**, 89-95
- 69) Mason, W. T., Hatton, G. I., Ho, Y. W., Chapman, C. & Robinson, I. C. A. (1986) Central release of oxytocin, vasopressin and neurophysins by magnocellular neuron depolarization: evidence in slices of guinea pig and rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*, **42**, 311-322
- 70) Mason, W. T. & Leng, G. (1987) γ -Aminobutylic acid as an inhibitory neurotransmitter in the rat supraoptic nucleus intracellular recording. *Neurosci. Lett.*, **73**, 259-265
- 71) Matsumoto, H., Suzuki, N., Onda, H. & Fujino, M. (1989) Abundance of endothelin-3 in rat intestine, pituitary gland and brain. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **164**, 74-80
- 72) Meyer, G., Freund-Mercier, M. J. & Richard, P. (1987) Facilitatory effect of oxytocin on oxytocin cell background activity in the rat is suckling dependent. *Neurosci. Lett.*, **75**, 80-84
- 73) Minami, M., Kuraishi, Y., Yamaguchi, T., Nakai, S., Hirai, Y. & Satoh, M. (1991) Immobilization stress induces interleukin-1 β mRNA in the rat hypothalamus. *Neurosci. Lett.*, **123**, 254-256
- 74) Moos, F. & Richard, P. (1982) Excitatory effect of dopamine on oxytocin and vasopressin reflex release in the rat. *Brain Res.*, **241**, 249-260
- 75) Moss, R. L., Dyball, R. E. J. & Cross, B. A. (1972) Excitation of antidromically identified neurosecretory cells of the paraventricular nucleus by oxytocin applied iontophoretically. *Exp. Neurol.*, **34**, 95-102
- 76) Moss, R. L., Urban, I. & Cross, B. A. (1972) Microelectrophoresis of cholinergic and aminergic drugs on paraventricular neurons. *Am. J. Physiol.*, **223**, 310-318
- 77) Müller, T. H., Misgeld, U. & Swandulla, D. (1992) Ionic currents in cultured rat hypothalamic neurons. *J. Physiol.*, **450**, 341-362
- 78) Nagatomo, T., Inenaga, K., Ueta, Y., Izumi, F. & Yamashita, H. (1992) Effect of angiotensin II on supraoptic neurons of the adult rats with slice patch clamp method. *Soc. Neurosci. Abst.*, **18** (1), 824
- 79) Ogata, N. & Matsuo, T. (1986) The effect of catecholamines on electrical activity of neurons in the guinea pig supraoptic nucleus in vitro. *Brain Res.*, **385**, 122-135
- 80) Okuya, S., Inenaga, K., Kaneko, T. & Yamashita, H. (1987) Angiotensin II sensitive neurons in the supraoptic nucleus, subfornical organ and anteroventral third ventricle of rats in vitro. *Brain Res.*, **402**, 58-67
- 81) Okuya, S. & Yamashita, H. (1987) Effects of

- atrial natriuretic polypeptide on rat hypothalamic neurones in vitro. *J. Physiol.*, **389**, 717-728
- 82) Paisley, A. C. & Summerlee, A. J. S. (1984) Activity of putative oxytocin neurons during reflex milk ejection in conscious rabbits. *J. Physiol.*, **347**, 465-478
 - 83) Palacios, J. M., Wamsley, J. K. & Kuhar, M. J. (1981) The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. *Neuroscience*, **6**, 15-37
 - 84) Poulain, D. A. & Wakerley, J. B. (1982) Electrophysiology of hypothalamic magnocellular neurons secreting oxytocin and vasopressin. *Neuroscience*, **7**, 773-803
 - 85) Racké, K., Meuresch, J., Trapp, B. & Muscholl, E. (1986) Modulation by fenoldopam (SKF 82526) and bromocriptine of the electrically evoked release of vasopressin from the rat neurohypophysis. Effects of dopamine depletion. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **332**, 332-337
 - 86) Renaud, L. P. (1987) Magnocellular neuroendocrine neurons: update on intrinsic properties, synaptic inputs and neuropharmacology. *TINS*, **10** (12), 498-502
 - 87) Roberts, F. & Calcutt, C. R. (1983) Histamine and the hypothalamus. *Neuroscience*, **9**, 721-739
 - 88) Sawchenko, P. E., Swanson, L. W., Steinbusch, H. W. & Verhofstad, A. A. J. (1983) The distribution and cells of origin of serotonergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Brain Res.*, **277**, 355-360
 - 89) Shichiri, M., Hirata, Y., Kanno, K., Ohta, K., Emori, T. & Marumo, F. (1989) Effect of endothelin-1 on release of arginine-vasopressin from perfused rat hypothalamus. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **163**, 1332-1337
 - 90) Sklar, A. H. & Shrier, R. W. (1983) Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol. Review*, **63**, 1243-1280
 - 91) Sladek, C. D. & Joynt, R. J. (1979) Characterization of cholinergic control of vasopressin release by neurohypophyseal system. *Endocrinology*, **104**, 659-663
 - 92) Swanson, L. W., Sawchenko, P. E., Berod, A., Hartman, B. K., Helle, K. B. & Vanorden, D. E. (1981) An immunohistochemical study of the organization of catecholaminergic cells and terminal fields in the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. *J. Comp. Neurol.*, **196**, 271-285
 - 93) Tappaz, M. L., Wassef, M., Oertel, W. H., Paut, L. & Pujol, J. F. (1983) Light- and electron-microscopic immunocytochemistry of glutamic acid decarboxylase (GAD) in the basal hypothalamus: morphological evidence for neuroendocrine gamma-aminobutyrate (GABA). *Neuroscience*, **9**, 271-287
 - 94) Theodosis, D. T. (1985) Oxytocin-immunoreactive terminals synapse on oxytocin neurons in the supraoptic nucleus. *Nature*, **313**, 682-684
 - 95) Theodosis, D. T., Paut, L. & Tappaz, M. L. (1986) Immunocytochemical analysis of the GABAergic innervation of oxytocin- and vasopressin-secreting neurons in the rat supraoptic nucleus. *Neuroscience*, **19**, 207-222
 - 96) Tuomisto, L., Eriksson, L. & Fyhrquist, F. (1984) Plasma vasopressin levels after I. C. V. infusion of histamine agonists in the conscious goat. *Agents Actions*, **14**, 558-560
 - 97) Urano, A. & Kobayashi, H. (1978) Effects of noradrenaline and dopamine injected into the supraoptic nucleus on urine flow rate in hydrated rats. *Exp. Neurol.*, **60**, 140-150
 - 98) van Houten, M., Schiffrin, E. L., Mann, J. F. E., Posner, B. I. & Boucher, R. (1980) Radioautographic localization of specific binding sites for blood-borne angiotensin II in the rat brain. *Brain Res.*, **186**, 480-485
 - 99) Wakerley, J. B., Noble, R. & Clarke, G. (1983) Effects of morphine and D-Ala, D-Leu enkephalin on the electrical activity of supraoptic neurosecretory cells in vitro. *Neuroscience*, **10**, 73-81
 - 100) Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., Kubota, H., Terano, Y., Tohyama, M. & Wada, H. (1984) Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res.*, **295**, 13-25
 - 101) Watson, S. J., Akil, H., Fishli, W., Goldstein, A., Zimmerman, E., Nilaver, G. & van Wimersma Greidanus, T. B. (1982) Dynorphin and vasopressin: common localization in magnocellular neurons. *Science*, **216**, 85-87
 - 102) Weiss, M. L., Yang, Q. Z. & Hatton, G. I. (1989) Magnocellular tuberomammillary nucleus input to the supraoptic nucleus in the rat: anatomical and in vitro electrophysiological investigations. *Neuroscience*, **31** (2), 299-311
 - 103) Yamada, T., Nakao, K., Itoh, H., et al. (1988) Inhibitory action of leuromorphin on vasopressin secretion in conscious rats. *Endocrinology*, **122**, 985-990
 - 104) Yamaguchi, K. & Hama, H. (1989) Facilitatory role of central dopamine in the osmotic release of vasopressin. *Brain Res.*, **481**, 388-391
 - 105) Yamamoto, S., Inenaga, K. & Yamashita, H.

- (1991) Inhibition by brain natriuretic peptide of vasopressin neurons in the supraoptic nucleus and neurons in the region of the anteroventral third ventricle in rat hypothalamic slice preparations. *J. Neuroendocrinology*, **3**, 45-49
- 106) Yamamoto, S., Morimoto, I., Yamashita, H. & Eto, S. (1992) Inhibitory effects of endothelin-3 on vasopressin release from rat supraoptic nucleus in vitro. *Neurosci. Lett.*, **141**, 147-150
- 107) Yamashita, H., Inenaga, K. & Kannan, H. (1987) Depolarizing effects of noradrenaline on neurons of rat supraoptic nucleus in vitro. *Brain Res.*, **405**, 348-352
- 108) Yamashita, H., Inenaga, K. & Kawata, M. (1983) Phasically firing neurons in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus: immunocytochemical and electrophysiological studies. *Neurosci. Lett.*, **37**, 87-92
- 109) Yamashita, H., Inenaga, K., Kawata, M., Sano, Y. & Kannan, H. (1984) Lucifer yellow-filled neurosecretory cells in the supraoptic and paraventricular nuclei. *Biomedical Res.*, **5**, 105-114
- 110) Yamashita, H. & Kannan, H. (1992) Inhibition of hypothalamic neurons by the atrial natriuretic peptide family. *NIPS*, 75-79
- 111) Yamashita, H., Okuya, S., Inenaga, K., Katai, M., Uesugi, S., Kannan, H. & Kaneko, T. (1987) Oxytocin predominantly excites putative oxytocin neurons in the rat supraoptic nucleus in vitro. *Brain Res.*, **416**, 364-368
- 112) Yamashita, H., Yamamoto, S., Inenaga, K. & Kannan, H. (1991) Endothelin-3 directly affects neurons in the anteroventral third ventricle region and supraoptic nucleus of the rat hypothalamus in vitro. *J. Cardiovas. Pharm.*, **17** (Suppl. 7), S200-S202
- 113) Yang, Q. Z. & Hatton, G. I. (1988) Direct evidence for electrical coupling among rat supraoptic nucleus neurons. *Brain Res.*, **463**, 47-56
- 114) 稲永清敏, 山下 博 (1983) 簡単にできるスライス作成装置. *生体の科学*, **34**, 64-69
- 115) 山下 博, 稲永清敏, 長友敏寿 (1992) 視床下部—下垂体系におけるインビトロ研究の現状と展開 II. *ブイレンサイエンス*, **3** (4), 97-101
- 116) 山下 博 (1992) 循環系の内分泌調節. *神経科学レビュー*, **6**, 155-174

ラット顎下腺の誘電挙動——静止時と分泌刺激時の比較

鎮 西 邦 彦

(高知医科大学耳鼻咽喉科学教室・第二生理学教室)

Dielectric behavior of isolated rat submandibular glands: Simulation with a vesicle-inclusion cell model. Kunihiro CHINZEI (*Departments of Physiology and Otorhinolaryngology, Kochi Medical School, Nankoku, Kochi 783, Japan*)

In an attempt to correlate the passive electrical properties of the secretory tissue with its structure, I measured AC admittances for isolated rat submandibular glands, over the frequency range between 100 Hz and 500 MHz. Animals were divided into three groups: control and treatment with two different secretagogues, isoproterenol and pilocarpine. Dielectric dispersions observed from control glands had two characteristic frequencies at 2.6 kHz and 59 kHz; the former was of the α -type and the latter of the β -type. Secretagogue-stimulated glands exhibited broader β -dispersion curves. These dispersion data were analysed on the basis of a "two-shell model" with vesicle inclusions, in which two concentric shells represent the cell membrane and the nuclear envelope, and membrane-bounded vesicles are meant for secretory granules dispersed in the inter-shell space. Simulation by this model generated a good fit to data from the three groups. The analyses revealed that: (i) electric capacities for the cell and granular membranes were 2.1 and 0.9 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$, respectively; (ii) the conductivity of extracellular matrix was close to that of blood plasma; (iii) the conductivity ratio between cytoplasm and extracellular matrix was approx. 0.4; and (iv) the conductivity ratio between intragranular space and cytoplasm was approx. 0.7.

key words: rat submandibular gland, dielectric behavior, dielectric modeling, isoproterenol, pilocarpine

I. は じ め に

唾液腺は大量の一あるいは適切に調節された一水・電解質の膜輸送を介して口腔内に“唾液”を供給することにより、咀嚼のみならず構音・発話の円滑化を援けるなど、重要な機能を担う外分泌腺である。また耳鼻咽喉科学領域においても、通常の唾液腺関連疾患のほかに、たとえば顎下腺は鼓索神経の支配をうけるのでその唾液流量や pH の変化を指標として顔面神経麻痺の予後判定^{13,19,24)}に役立てるなど、比較的なじみの深い器官といえよう。とくに臨床応用の立場からは、唾液腺における全臓器レベルでの機能動態が侵襲なしに把握できれば、たいへん有意義である。

唾液腺組織のインピーダンス測定はすでに

1920年代よりなされてきた非侵襲的アプローチの一つである。その結果、分泌刺激後の顎下腺では電気抵抗が大幅に増えることが見出されている^{2,30)}。最近 Nakahari らは神経刺激下のイス顎下腺^{20,22)}インピーダンスの *in situ* 測定、さらにラット顎下腺²¹⁾の摘出灌流標本を用いた *in vitro* 測定をおこない、分泌時のインピーダンス変化と細胞体積変化との相関について詳細な報告をおこなった。後者の測定²¹⁾では組織の誘電率と導電率が周波数とともに変わる現象(“誘電分散”)を顎下腺でははじめて記載している。しかしながら Nakahari らの用いた周波数走査域は $10^2 \sim 10^7$ Hz に限られており、生体組織特有のいわゆる“ β -分散”の全貌をみているわけではない。

そこで、摘出顎下腺の広帯域($10^2 \sim 5 \cdot 10^8$ Hz)誘電測定を通じて、①静止期(正常)唾液腺の誘電率・導電率はどうのような周波数依存性を示す

か、②分泌刺激により腺の誘電挙動はどう変わるか、③実質細胞の形態学的特徴を考慮してモデル化した場合、顎下腺誘電特性の全体像をどこまで再現できるか、さらに④このシミュレーションの結果として定まる“細胞モデル”の最適パラメータ値は生理学的にどのような意味をもつか—以上4つの問いに答えることを本研究の目標とした。

Ⅱ. 方 法

A. 動物と試料作成

Wistar 系の成熟雄ラット (体重 260~320 g) 17匹を用いた。動物は無処置の正常群(11匹)と分泌刺激群(6匹)とにランダムに分けたが、いずれもペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg 体重)の腹腔内投与により麻酔し、ただちに気管切開、室内気による人工呼吸 (レスピレータ: シナノ製作所 SN-480-7型, 一回換気量 3 ml, 呼吸数 60回/min) をおこなった。

実験のプロトコルは以下の通りである。まず、一匹について、同一個体の顎下腺の誘電挙動に左右差がほとんどないことを確認した。次に、静止時の唾液腺の誘電挙動を知るために、10個体の各々から無作為に一側の腺組織を取り出し、計10個分のデータを収録した。残りの6匹を2群に分け、それぞれ3匹ずつについて2種類の分泌刺激をおこなった。その一つについて詳述すると、レスピレータを装着し動物の状態が安定したのち、一側の顎下腺をそれに付着する舌下腺とともに一塊として周囲より剥離し、動静脈および導管を結紮してから離断・摘出した。ひきつづき塩酸イソプロテレノール (ナカライテスク, 100 mg/kg) を腹腔内に注射し、口腔内に相当量の唾液湧出を認めたのち、刺激開始60分後に他側 (残存) 顎下腺を摘出した。この間、保温に注意しつつ人工呼吸によりラットの状態を維持した。その待ち時間を利用して先に取り出した静止時 (刺激前) の腺の誘電測定をおこなった。

残りの1群 (3匹) に対して、同様の手順により、塩酸ピロカルピン (ナカライテスク,

10 mg/kg, ip) 刺激を試みた。

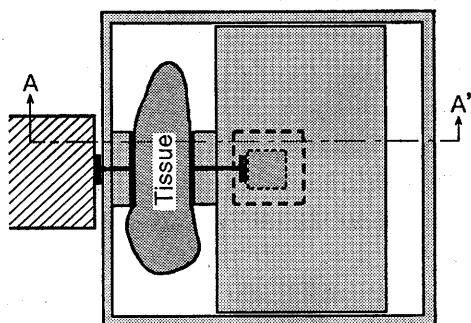
正常群, 被刺激群, いずれの場合にも、摘出腺組織の結合繊維性被膜を肉眼的に識別可能な範囲で慎重に除去し、ただちにその湿重量を記録した。また組織は常に生理食塩水に浸した湿綿に包んで乾燥を防ぎ、測定直前に濾紙を用いて表面の過剰な水分を除去した。誘電測定に供した摘出顎下腺の湿重量は、正常群 240~300 mg, イソプロテレノール投与群 200~250 mg, ピロカルピン投与群では 230~240 mg であった。

B. 誘電測定

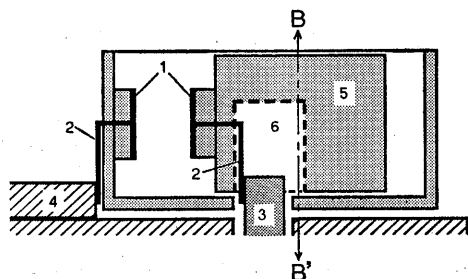
摘出組織を対象とする測定システムの構成は、すでに Watanabe ら (水晶体)³¹⁾および小桜 (甲状腺)¹⁸⁾が報告したものと同一である。すなわち、周波数走査式のインピーダンス・アナライザを用いて広帯域 (100 Hz~500 MHz) かつ高速 (2 min 以内) のアドミッタンス測定をおこない、コンピュータにとり込んだキャパシタンス C とコンダクタンス G より、被測定物の誘電率 ϵ および導電率 κ を周波数の関数として求めた。ただし測定セルについては、再現性を重視して今回あらたに試作したので、その特徴を以下に述べる。

このセル (図1) は前報^{18,31)}と同じく極板間隔可変の平行板コンデンサー型であるが、組織にかかる電極面からの圧力が常に一定となる“定圧”式のセルを設計した。図1に示すように、向かい合う1対の白金電極 (5 mm ϕ , 白金黒付き) はそれぞれの支持ブロック (アクリル樹脂製) と一体となって完全に分離できる。まず箱型の固定ブロックを電極面を上方に向けて置き、そこへ摘出試料の重心が電極の中心に重なるように試料を載せる。次に可動ブロック (図1の5) をはめこみ、その自重 (4.8 g) と試料組織の膨圧とが釣り合った点で両ブロックを固定する。このとき組織にかかる圧は 24 gwt/cm² であった。セル定数の決定に必要な電極間距離はマイクロメータで測ることができる。このセルの製作に当たっては、両ブロックが液洩れなしにしかも滑らかにスライドできるよう、工作精度と仕上げの研磨には十分注意した。

Top view



Side view (section A-A')



Side view (section B-B')

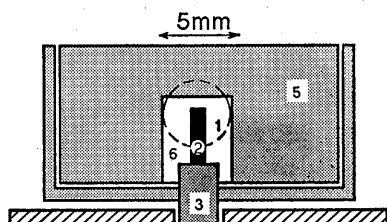


Fig. 1. Schematic diagram of the cell assembly employed. (1) Platinized Pt electrodes; (2) brass leads; (3, 4) high- and low-impedance input ports of HP 16092 A fixture; (5) sliding Lucite block; (6) recess for the high-impedance terminal and port.

誘電測定はすべて室温(25℃)でおこない、唾液腺の摘出後10分以内に終えた。

C. 電極分極の補正

低周波域とくに 1 kHz 以下の領域では、周波数が低くなると ϵ は急上昇するが、これは主に電極分極の影響と考えられる。そこで、これ

を除くために Schwan の置換法²⁵⁾を用いて補正した。すなわち、低周波域で組織試料と同じ導電率をもつ KCl 溶液を調製し、そのインピーダンス Z (アドミタンスの逆数) を周波数 f の関数として実測し、これを $Z(f)$ とする (図 2 一点線に例示)。いま問題となる低 f 域においては KCl 水溶液のインピーダンス Z_{KCl} は f 依存性を示さないことが知られているので、電極分極インピーダンス $Z_F(f)$ は $Z_F(f) = Z(f) - Z_{KCl}$ の関係より評価できる。組織インピーダンス $Z_T(f)$ に対しても低 f 領域では同一の $Z_F(f)$ が重畳するとみなせば、組織の実測値からこれをベクトルの的に差し引くことにより分極に対する補正が可能となる。 $10^2 \sim 10^4$ Hz 域での実測値に対しては常にこの補正を実施した。

D. カーブ・フィッティング

実測値の現象論的整理およびそれ以後のモデル解析はいずれもカーブ・フィッティング法により実施した。フィッティングの良否は次式で定義される実測値と計算値との差 (“%残差”: $R(\epsilon)$ および $R(\kappa)$) から判定した。すなわち、残差の和 $R(\epsilon) + R(\kappa)$ が最小となる点をもって best fit とした³¹⁾。

$$R(\epsilon) = \frac{\sum |\log \epsilon_{\text{obs}} - \log \epsilon_{\text{theor}}|}{\Delta \log \epsilon_{\text{obs}}} \times \frac{100}{n} \quad (1)$$

$$R(\kappa) = \frac{\sum |\kappa_{\text{obs}} - \kappa_{\text{theor}}|}{\Delta \kappa_{\text{obs}}} \times \frac{100}{n} \quad (2)$$

ここで Δ はフィッティングをおこなう周波数域内での実測値の最大値と最小値の差を示し、 n は当該周波数域に含まれる測定点の数である。

E. 形態計測

正常(対照)群、イソプロテレノール投与群、ピロカルピン投与群の顎下腺よりそれぞれ1個を選び、誘電測定直後の試料から Garrett ら⁸⁾の方法に従い顕微鏡標本を作成した。組織を～1 mm 角に細切したのち 1% グルタルアルデヒドと 1% パラホルムアルデヒドを含む 0.1 M カコジル酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.2) 中にて 3 時間室温で前固定した。洗浄の目的で、7.5% 蔗糖を含む 0.05 M の同緩衝液 (0～4℃) 中

に一晩静置したのち、1%オスミウム酸を含む0.15 M 同緩衝液中で1時間、後固定した。上昇エタノール系列にて脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。光顕用には、0.5 μm 厚の切片をトルイジンブルーにて染色した。電顕用には90 nm 厚に薄切し、酢酸ウラニル/クエン酸鉛による二重染色ののち透過型電子顕微鏡 JEM-1200 EX (日本電子) で観察した。

唾液腺は一般に腺房と管腔構造から成る。成熟ラットの場合、腺実質は組織学的には腺房以外に介在部・顆粒管・線条部・外分泌導管などが区別される²⁹⁾。しかし本研究ではこれらを“腺房”と“導管”に二大別し、まずそれぞれが2次元の切片上で占める面積の相対比率を低倍率光顕像より求めた。上皮細胞成分の体積分率(Φ)は、無作為に選んだ10枚の光顕写真に含まれる細胞断面積(プロフィール)の総和をデジタイザーにて計測し、これの全体に対する比率として求めた。その際、合計500個以上の細胞を測った。

同じ写真から、腺房細胞、導管細胞およびそれらの核をすべて球形と仮定し、それぞれの等価半径を推定した。その手順としては、まず細胞の実測プロフィールと等しい面積を持つ円の半径を計測し、そのデータを10~12の階級に分けて度数分布を得たのち、標本の厚さを考慮に入れたステレオロジーによる補正^{9,18)}をおこなった。各階級に属する細胞成分の誘電挙動への寄与のしかたは“長さ”ではなく“体積”が関係するため、ヒストグラムの縦軸として“度数”の代わりに“体積分率”をとり、“体積平均”としての平均半径 R (細胞)および R_n (核)を得た。

分泌顆粒の細胞質内における体積分率(Φ_v)と平均半径(R_v)は、無作為に選んだ10個の細胞の透過電顕写真から、 Φ , R , R_n と同じ手法を用いて求めた。個々の腺房細胞のプロフィールには30~150個の顆粒がみられ、導管細胞(主に顆粒管細胞)では30~100個の顆粒が確認できた。

形態パラメータに対する統計学的検討は t -検定によった。モデル解析の際必要となるその

他の形態パラメータは細胞膜厚(d)、核膜厚(一重膜として、 d_n)、顆粒膜厚(d_v)であるが、これらは $d=d_v=8\text{ nm}$, $d_n=40\text{ nm}$ と仮定した。

Ⅲ. 結 果

A. 静止時(対照)顎下腺の誘電挙動

1. 左右差および個体差の検討

同一個体から摘出した左右の顎下腺の誘電挙動を図2に示す。誘電率・導電率ともに左右の

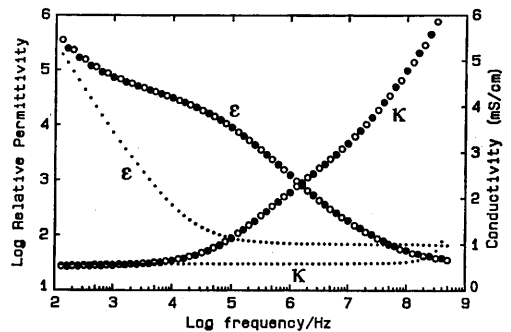


Fig. 2. Frequency dependence of relative permittivity (ϵ) and conductivity (κ) for submandibular glands isolated from a single animal. Open circles, left gland; filled circles, right gland. Dotted lines represent data from a simple salt solution isoconductive with the glands at low frequencies.

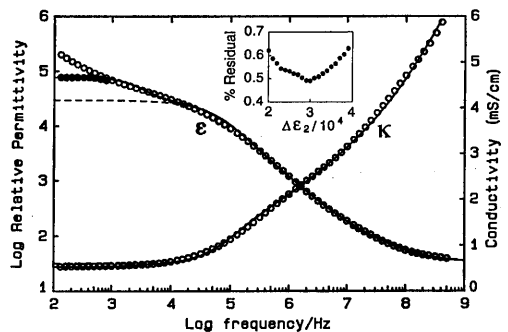


Fig. 3. Frequency dependence of relative permittivity (ϵ) and conductivity (κ) for isolated submandibular glands. Open circles, means of 10 glands from separate animals. SDs are smaller than the circles. Filled circles, corrected for the 'electrode polarization' effect at low frequencies. Solid lines, best fit to Eq. 3 using parameters listed in Table 1 (control). Broken lines, low-frequency limiting levels of ϵ and κ for dispersion 2 (see text). Inset: Plots of percent residuals against $\Delta\epsilon_2$, the permittivity increment for dispersion 2.

組織の差はほとんどなく、よい一致が見られた。図3は10個体からとり出した顎下腺の測定結果である。“平均値±SD”をプロットしてあるが、 ϵ と κ のいずれの測定点においても個体差は無視しうる程度のものであった。このような優れた再現性は方法に記した可動電極ブロックの自重による“定圧”法を採用して初めて得られたものである。手加減で試料を載せたときには測定値がばらつき、 ϵ 、 κ ともに安定しなかった。

2. 拡張 Cole-Cole 式によるシミュレーション

図3は電極分極効果を補正する前(○)と後(●)の実測値を周波数に対してプロットしたものである。誘電率 ϵ は1 kHz以下の低周波域で $\sim 10^5$ 、周波数の上昇につれて漸減し、100 MHz以上の高周波域では水の値($\epsilon=78$)をはるかに下まわる ~ 30 に収斂した。導電率 κ は周波数の増加関数であり、このような広帯域測定をおこなうと、唾液腺組織は他の組織と同じく典型的な“誘電分散”を生ずることが見出された。

その特徴を定量的に表現するために次の拡張 Cole-Cole 式⁴⁾に基づくカーブ・フィッティングをおこなった。

$$\epsilon^* - \frac{\kappa_l}{j(2\pi f)\epsilon_{vac}} = \sum_{k=1}^n \frac{\Delta\epsilon_k}{1 + (jf/f_{c_k})^{\beta_k}} + \epsilon_h \quad (3)$$

ここに ϵ^* は試料の複素誘電率($=\epsilon - j\kappa/2\pi f\epsilon_{vac}$)、 $j^2=-1$ 、 f は周波数、 ϵ_{vac} は真空の誘電率($=8.854$ pF/m)、 $\Delta\epsilon$ は誘電率増分、 f_c は特性周波数、 β は Cole-Cole パラメータ、添字 l , h

はそれぞれ低周波・高周波の収斂値、 k は分散 k を示す。

式(3)で $n=1$ とおいたもの、すなわち通常の Cole-Cole 式を用いた場合、観測された分散曲線の全体像を再現できなかった。そこで、 $n=2$ の2項 Cole-Cole 式を導入することにより図3(実線)に示す best fit が得られた。そのパラメータ値を表1(control)に示す。ちなみに、フィッティングの際 $\beta_1 (0 < \beta_1 \leq 1)$ を β_2 同様に独立のパラメータにとると自由度が増えすぎてカーブ・フィッティングの一意性(uniqueness)が期待できないので、ここでは $\beta_1=1$ と仮定した。また、全体の誘電率増分は $\Delta\epsilon=78,000$ であったが、これを $\Delta\epsilon=\Delta\epsilon_1+\Delta\epsilon_2$ の条件下に2つの分散に分割する場合の一意性については、図3(挿入図)に示す残差の最小となる点より判定した。

これら2つの分散の特性周波数(f_c)・誘電率増分($\Delta\epsilon$)に注目し、Schwan の基準²⁵⁾に従って分類すると、分散1は α 分散に、分散2は β 分散に相当する。今回の解析ではこの“ β 分散”に焦点をさしぼるので、分散2の低周波での値を図3(破線)に示した。

B. 分泌刺激後の誘電挙動

刺激の前に摘出した対照側の誘電挙動が静止時の平均データ(図3)に近いことを確かめたのち、刺激後の顎下腺の測定をおこなった。イソプロテレノールあるいはピロカルピン投与後の実測誘電挙動および式(3)によるシミュレーションの結果を図4にまとめて示す。それぞれ3個の腺の平均をとったが、再現性に問題ない点

Table 1. Fitted values for the parameters of a modified Cole-Cole expression (Eq. 3).

	ϵ_h	κ_l (mS/cm)	Dispersion 1				Dispersion 2		
			$\Delta\epsilon_1$	$\Delta\kappa_1$ (mS/cm)	f_{c1} (kHz)	β_1	$\Delta\epsilon_2$	f_{c2} (kHz)	β_2
Control	32	0.53	48,500	0.07	2.6	1*	29,500	59	0.801
Isoproterenol	30	0.23	66,500	0.05	1.4	1*	21,500	58	0.767
Pilocarpine	30	0.43	44,000	0.07	2.8	1*	28,000	52	0.791

*Assumed.

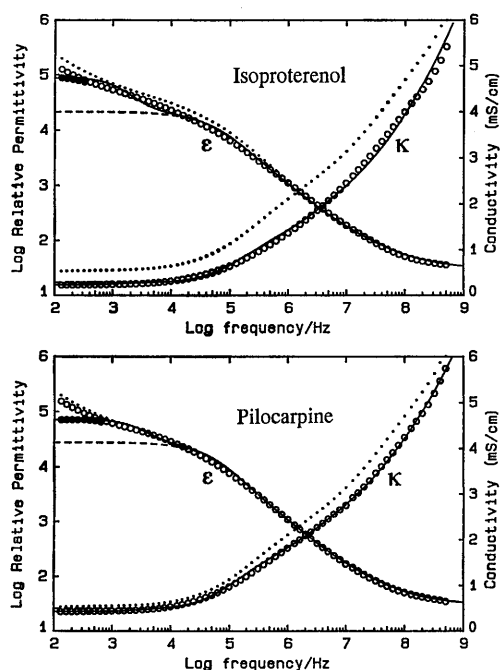


Fig. 4. Frequency dependence of relative permittivity (ϵ) and conductivity (κ) for submandibular glands isolated from rats injected with isoproterenol (top) or pilocarpine (bottom). Open symbols represent means of three glands from three separate animals, the range of scatter being smaller than the symbols. Filled symbols, corrected for the 'electrode polarization' effect at low frequencies. Dotted lines, control. Solid lines, best fit to Eq. 3 with parameters listed in Table 1. Broken lines depict the low-frequency limiting levels of ϵ and κ for dispersion 2.

は対照の場合 (図 3) と同様である。最適誘電パラメータの値を表 1 に示す。

分泌刺激の後では、 ϵ , κ いずれも全周波数域において低下した。この傾向はイソプロテレンール刺激の際とくに顕著である。また、分散 2 の Cole-Cole パラメータ " β_2 " をみると、イソプロテレンール刺激の前後で 0.80 から 0.77 まで有意に減少しており、より broad な分散に移行したことがわかる。その理由については、次項の形態学的検討の結果を踏まえ、のちに V で考察する。

C. 形態計測

ラット顎下腺では、腺房細胞も導管細胞 (主

に顆粒管細胞) もともに多数の分泌顆粒を含むことが知られており^{23,29)}, 著者もこれを確認した (図 5 A)。イソプロテレンール投与後 1 時間経過した腺房細胞 (図 5 B) では、細胞質中に大小さまざまな空胞形成 (顆粒とはほぼ同じ染色性を示したので、ここでは細胞内の大顆粒とみなす) がみられ、電顕写真では粗面小胞体の領域が拡大していた。一方、ピロカルピン投与後の腺房細胞には対照との間に著明な変化は認め

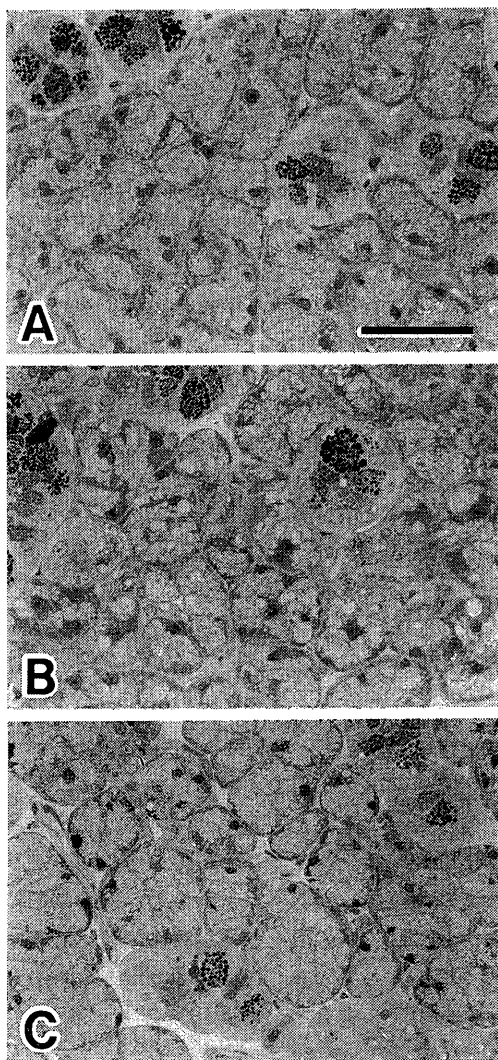


Fig. 5. Light micrographs of submandibular glands isolated from: (A) control, (B) isoproterenol stimulated, and (C) pilocarpine stimulated rats. Same magnification. Bar, 50 μ m.

Table 2. Equivalent radii (R 's) and volume fractions (Φ 's) stereologically determined for the epithelial cells of the rat submandibular glands.

	Control	Isoproterenol	Pilocarpine
Φ	0.86 ± 0.03	0.91 ± 0.02	0.88 ± 0.02
<Acinar cells>			
R (μm)	$8.83 \pm 1.16(335)$	$8.11 \pm 1.23(314)^*$	$7.73 \pm 1.40(326)^*$
R_n (μm)	$2.54 \pm 0.46(155)$	$2.55 \pm 0.44(151)$	$2.23 \pm 0.36(161)^*$
Φ_n §	0.024	0.031	0.024
R_v (μm)	$0.61 \pm 0.14(1068)$	$0.61 \pm 0.16(650)$	$0.63 \pm 0.16(982)^*$
Φ_v	0.55 ± 0.05	$0.49 \pm 0.06^\dagger$	0.57 ± 0.05
<Duct cells>			
R (μm)	$8.04 \pm 1.23(222)$	$7.08 \pm 1.22(285)^*$	$6.84 \pm 1.37(295)^*$
R_n (μm)	$3.13 \pm 0.31(120)$	$3.18 \pm 0.33(149)$	$3.07 \pm 0.34(138)$
Φ_n §	0.059	0.091	0.090
R_v (μm)±	$0.74 \pm 0.21(762)$	$0.84 \pm 0.27(665)^*$	$0.97 \pm 0.36(620)^*$
Φ_v ±	0.60 ± 0.09	0.59 ± 0.09	0.60 ± 0.04

Values are means $\pm$ SD. (n), no. of sample profiles.

, $\dagger$ Significantly different from control at $P < 0.01$ () and $P < 0.05$ ($\dagger$).

Figures without mark, not significant at $P < 0.05$.

§ $\Phi_n = (R_n/R)^3$.

± Sampled from granular duct cells only.

なかった(図5C)。

各群の形態計測の結果を表2に示す。分泌刺激後の Φ (組織中での細胞の体積分率)は二種類の刺激群いずれにおいても増加しており、細胞外スペースの相対的縮小を意味する。これはNakahariら^{20,22)}が犬の鼓索神経刺激時に観察したのと同様である。イソプロテレノール投与後の Φ_v (細胞質内の顆粒の体積分率)の減少は腺房細胞内部で粗面小胞体領域が拡大²⁷⁾したためである。分泌刺激後の細胞径は腺房部・導管部ともに縮小しており、これはNakahariら²¹⁾によるラット顎下腺腺房細胞(アセチルコリン刺激)のビデオによる観察、あるいはCope & Williams⁵⁾による兎の耳下腺腺房細胞(イソプレナリン刺激)での所見と大差ない。分泌顆粒については、刺激後その径が特に顆粒管細胞において増大しており、これはHazen-Martin & Simson¹²⁾によるマウス顎下腺での報告と同じである。

ここで、表2にあげた体積分率(Φ)および細胞体積($4\pi R^3/3$)を用いて、刺激前後における腺の総体積の変化率を試算してみる。細胞径

(R)は腺房部と導管部とで異なるが、それぞれの部域の体積比は対照群・刺激群ともに約3:1であるから、この“重み”をつけた腺細胞の“平均体積”は、対照群を1とすると、イソプロテレノール投与群で0.75、ピロカルピン投与群で0.66となる。これらの体積値を各群の Φ で割れば腺組織全体としての体積の相対値が得られる。結果は、対照群(100%)に比べてイソプロテレノール刺激後では71%、ピロカルピン刺激後では64%と計算される。すなわち、上記の細胞形態計測値から推定すると、分泌刺激1時間後の顎下腺は30~35%程度収縮したことになるが、その定量性の当否に関しては摘出腺そのもののvolumetryに俟たねばならない。

IV. Shellモデルによる解析

A. 唾液腺組織の誘電体モデル

形態計測の結果(表2)のうちモデル設定に直接関係する事実は次の4点である。

[M-1]組織体積の約90%($\Phi = 0.86 \sim 0.91$)を上皮細胞が占める。

[M-2]腺房細胞と導管細胞の総体積の比はほぼ

3 : 1 である.

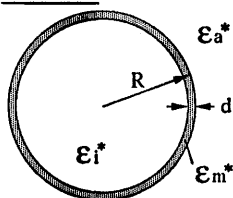
[M-3]細胞内における核の体積分率 (Φ_n) は腺房細胞で3%に過ぎず, 導管細胞でも9%以下である.

[M-4]細胞質に占める顆粒成分の体積分率 (Φ_v) は50~60%である.

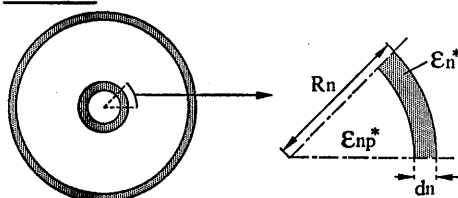
ここで次の仮定をおく.

- ① 上皮細胞とその核はすべて球形.
- ② 細胞の等価的均質誘電率 (ϵ^*_{cell}), 細胞径 ($2R$) および体積濃度 (Φ) などが与えられると, Hanai¹⁰⁾ の濃厚分散系の誘電理論 (式の形式は小桜¹⁸⁾ の式(11)と同じ) により, 組織全体の複素誘電率 ϵ^* が計算できる.

model A:



model B:



model C:

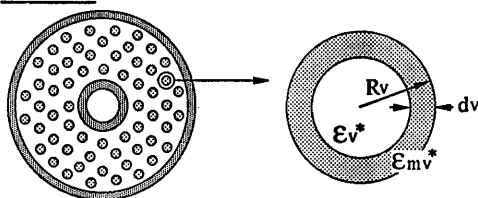


Fig. 6. Models for the parenchymal cells of the salivary gland. (A) One-shell model. The cell interior of homogeneous permittivity ϵ_i^* is demarcated by a limiting membrane of ϵ_m^* and surrounded by extracellular matrix of ϵ_a^* . (B) Two-concentric-shell model. A smaller shell, meant for the nuclear envelope, is embedded inside model A. (C) Two-shell model with vesicle inclusions. Membrane-bound vesicles are dispersed in the inter-shell space of model B.

③ 核および核膜のパラメータは培養リンパ芽球¹⁴⁾のそれと同じ.

仮定①を必要とする理由は, 形態計測から stereology を実行するとき対象をすべて“球”とみなしたこと, またここで用いる誘電理論じたいも球形粒子を予想して構成されているからである. 仮定②の根拠は上記[M-1]である. 仮定③を採用しても後述のシミュレーションの結果にほとんど影響しないが, その根拠は[M-3]に求められる.

以上の仮定のもとに次のような3通りのモデル化を試みる(図6). 最も単純な model A では細胞の限界膜(形質膜)のみを, model B ではさらに核膜を取り入れてあり, 最後の model C では cytosol 内に多数の vesicles が懸濁する系を考えている. いずれのモデルについても均質誘電率 ϵ^*_{cell} の計算手順はすでに著者の研究室においてルーチン化されており¹⁷⁾, 各モデルを構成するパラメータの値を順次変更しつつ ϵ^* の周波数依存性を描かせカーブ・フィッティング^{11,15)}をおこなった.

B. 対照群のシミュレーション(図7, 表3)

まず, フィッティングの対象を前述の分散2(図3の破線)に限り, 細胞モデルの形態パラメータとして腺房細胞(顎下腺の3/4を占める)のみを考慮した場合について述べる.)

1. model A および model B

ϵ_i の実測値と理論値が一致するように ϵ_m を選ぶ. (以下この操作を $[\epsilon_i \rightarrow \epsilon_m]$ の形で略記する.) κ_a は $[\kappa_i \rightarrow \kappa_a]$ により, ϵ_a , ϵ_i はそれぞれ $[\epsilon_h \rightarrow \epsilon_a]$, $[\epsilon_h \rightarrow \epsilon_i]$ により決められる. ただし, ϵ_a と ϵ_i はいずれも ϵ_h の成立に寄与するパラメータであるから, 完全に独立に得られるわけではない. これについては次項で述べる. κ_i は誘電率の変化が最も急峻な点, すなわち $f_{1/2}$ ($\epsilon(f) = \epsilon_h + 4\epsilon/2$ となる周波数) の点を目標にすれば求められる. しかし model A および B では細胞内を均質相とみなしているため, 極端に小さな値 (0.7 mS/cm) となっている. このようにして図7の曲線 A および B がいちおうの best fit となったが, 残差の大なることは一見

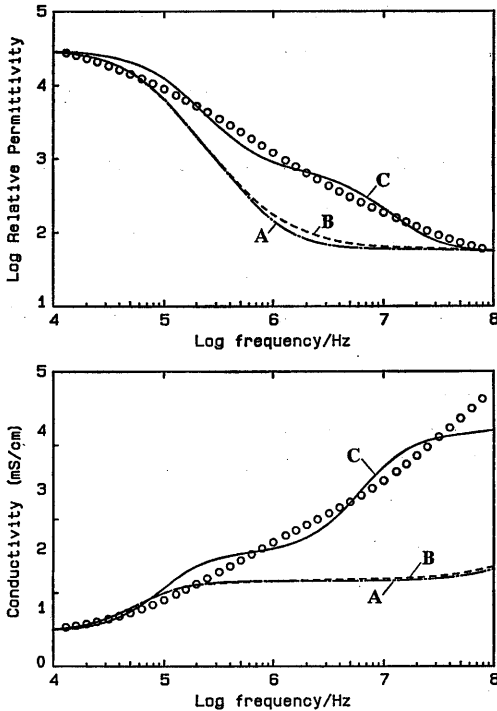


Fig. 7. Best-fit curves calculated from models A-C (Fig. 6) with the parameter values given in Table 2 (control) and 3. Circles, observed dispersion curves for control glands.

して明らかである。

2. model C

ϵ_m と κ_a の決定手順は model A および B に対するものと同様である。 κ_i , κ_v , ϵ_{mv} については, $10^4 \sim 10^8$ Hz 間(この周波数域を採用した根拠については考察で述べる)での残差が最小となるように定めた。この場合にも各パラメータの間には相互依存性が認められるので, その関係を図 8 A に示す。例えば $\epsilon_{mv}=8$ のとき, $\kappa_i + \kappa_v \approx \text{const.} (=7 \text{ mS/cm})$ の関係があるが, この定数は ϵ_{mv} の値とともに変化する。図 8 B には残差を κ_i の関数として示した。この残差の極小点を ϵ_{mv} に対してプロットしたのが図 8 C であり, この図より $\epsilon_{mv}=8$ が最適値と定まった。そうすると, 図 8 B, 図 8 A の関係を逆にたどることによって順次 $\kappa_i=4.1 \text{ mS/cm}$, $\kappa_v=2.8 \text{ mS/cm}$ が得られた。

ϵ_a , ϵ_i , ϵ_v はそれぞれ $\{\epsilon_h \rightarrow \epsilon_a\}$, $\{\epsilon_h \rightarrow \epsilon_i\}$, $\{\epsilon_h \rightarrow$

Table 3. Phase parameters employed for fitting in Fig. 7 (control).

Model	A and B	C
κ_a (mS/cm)	11.5	11.5
ϵ_m	18.9	18.9
κ_i (mS/cm)	0.7	4.1
κ_v (mS/cm)	—	2.8
ϵ_{mv}	—	8.0
ϵ_a	60	60
ϵ_i	50	50
ϵ_v	—	50

Other phase parameters are assumed as follows¹⁴⁾: $\kappa_m = \kappa_{mv} = 0.1 \text{ nS/cm}$, $\epsilon_n = 20$, $\kappa_n = 7 \mu\text{S/cm}$, $\epsilon_{np} = 300$, and $\kappa_{np} = 8 \text{ mS/cm}$.

ϵ_v)により求められ, これら三者の間には図 8 D に示す関係があるが, それ以上には確定できない。その理由は, これらのパラメータ値が主として影響する領域は 100 MHz 以上であり, 後述(考察)のように, この領域は“ β 分散”を扱う今回の解析の範囲外だからである。水の $\epsilon=78$ (25°C) を念頭におき, ここではひとまず $\epsilon_a=60$, $\epsilon_i=50$, $\epsilon_v=50$ という値を採用した。このとき, 図 7 C に示すように理論値と実測値の間の不一致は残るもののかかなり近づいており, 以後このモデルを採用して解析を進める。ここで求めるべき各相の電気的パラメータ(以後“相パラメータ”とよぶ)は, それぞれ異なる周波数域で決定される。そのため, 求めた相パラメータは周波数域の低い順に 3 群に分けて示した(表 3)。

細胞膜の膜容量(C_m)は $2.09 \mu\text{F/cm}^2$, 顆粒膜の C_m は $0.89 \mu\text{F/cm}^2$ と計算される。なお, C_m は次式から計算した。

$$C_m = \frac{\epsilon_m \epsilon_{vac}}{d} \times \frac{4R(R-d)}{(2R-d)^2} \quad (4)$$

以上は腺房細胞でもって腺組織全体を代表させたときのフィッティングである。次に腺房および導管細胞の両者を考慮にいれて誘電体モデル(2種類の model C)を設定した場合について述べる。形態パラメータとしては表 2 にあげた腺房・導管部の値を用いたが, 相パラメータ

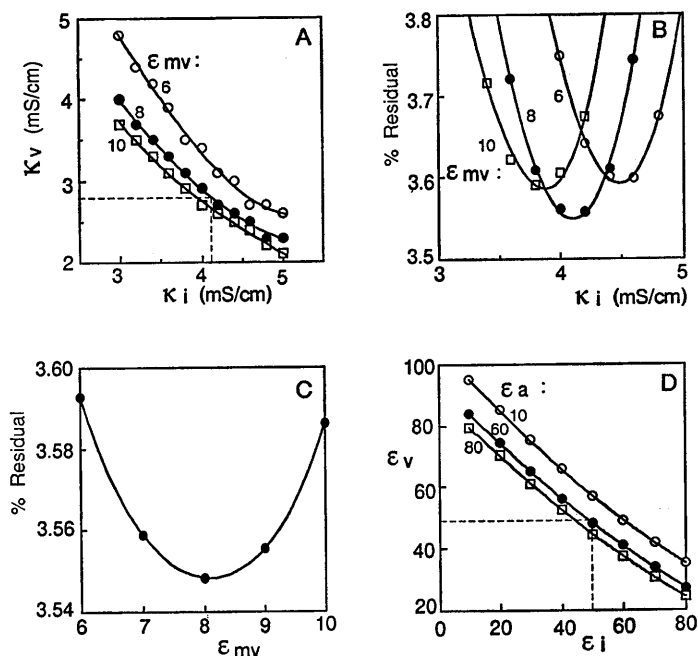


Fig. 8. (A) Relationships between κ_v and κ_i , required for the best fit, when the other parameters are fixed. (B) Plot of residuals as function of κ_i with the other parameters fixed excepting κ_v , which is a variable obeying the relation, $\kappa_v + \kappa_i \approx \text{const}$. (C) Plot of relative minima of residuals (determined from B) as function of ϵ_{mv} with the other parameters but for κ_v and κ_i fixed. (D) Relationships between ϵ_v and ϵ_i , required for the best fit, when the other parameters are fixed.

は両細胞群で共通とした。それは、異なる値を許したとすれば、自由度の増大により却って曖昧さが増すからである。解析の結果、本項前半に述べたような腺房細胞のみを考慮したフィッティングに比べて、最終の最適曲線には大した改善がみられなかった（残差で0.08%の減少のみ）。このことは、1種類の細胞モデルでもって腺組織全体を代表させた今回の解析が、第一近似としては許容できるものであることを示唆する。

C. 分泌刺激群のシミュレーション (図9, 表4)

イソプロテレノール群、ピロカルピン群の β 分散 (図4の破線) に対して、対照群と同様の手順でフィッティングをおこなった。まず腺房細胞のみを考慮し、表4の(a, b, c)で区別される3種類のシミュレーションを試みた。この場合にも、前項で指摘したように、 ϵ_a , ϵ_i , ϵ_v の

三者はある関係以上には絞り込めないこと、また分泌刺激の影響が最も強くでるのは ϵ_i (細胞質) に対してであり ϵ_a (細胞外) と ϵ_v (顆粒内) はそれほど変化しないと考えられるので、 ϵ_a と ϵ_v にはいずれも対照群と同じ値を採用した。表4(a)は対照群と同じ手順を経た場合の結果であるが、イソプロテレノール群の κ_v (顆粒内相) と ϵ_{mv} (顆粒膜) が対照群よりも高くなった。そこで(b)では、分泌刺激後の κ_v が対照群と変わらないと仮定した。その結果、 ϵ_{mv} は(a)の場合よりも減少し対照群の値に近づいた。さらに(c)では、 κ_a も分泌刺激の影響を受けないと仮定したが、 κ_a 以外のパラメータ値は(b)の結果とほぼ同じであった。また(a, b, c)のいずれにおいても、 κ_i と ϵ_i は対照群より低下した。

次に、対照群の場合と同様に、腺房部：導管部 $\approx 3:1$ という2種類の細胞構成を考慮した解析をおこなった。その結果、腺房細胞のみを

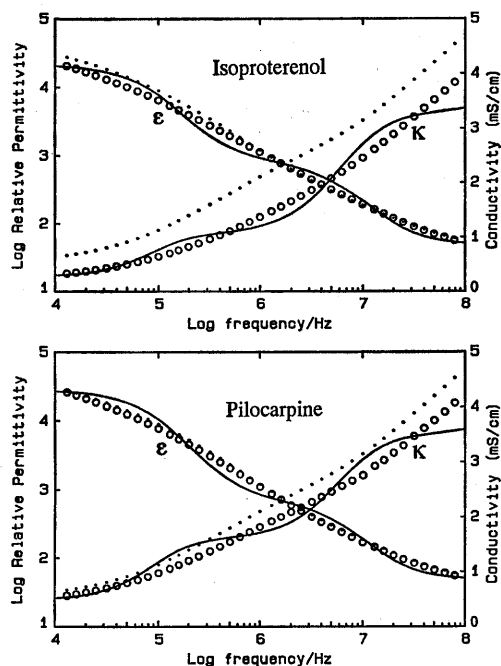


Fig. 9. Best-fit curves calculated from *Two-shell-with-vesicle-inclusion model* with the parameter values given in Table 2 and 4. Circles, observed dispersion curves for stimulated glands. Dots, observed dispersion curves for control glands.

考えた場合と比較してイソプロテレノール投与群では残差にほとんど変化はなく、ピロカルピン投与群においても残差の減少は0.11%に過ぎなかった。

V. 考 察

測定の実現性、組織における誘電分散のメカニズム、モデルの特徴と限界、モデル解析から得られるパラメータの生理学的意義、正常群と分泌刺激群の比較などについて、以下順に考察する。

A. 再現性

誘電測定に影響するいくつかの技術的要因を予備実験で確認した。それにより、①たとえ同一試料であっても、組織周辺部と中心部とは測定値が異なる。②試料を過度に圧迫すると、高周波領域での導電率が增大する。③組織摘出後、乾燥を防ぎ室温に保存した場合、1時間以内であればそれほど変化しないが、3～4時間後には、全周波数域において、 ϵ 、 κ ともに減少することがわかった。以上の3点を踏まえ、本研究では、試料の中心部を選び、“定圧”法によってセルへ固定し、しかも摘出後10分以内に測定完了というプロトコルを採用した。特に

Table 4. Phase parameters employed for fitting in Fig. 9.

Simulation scheme	Control	Isoproterenol			Pilocarpine		
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
κ_a (mS/cm)	11.5	10.4	10.4	11.5*	12.0	12.0	11.5*
ϵ_m	18.9	14.5	14.5	14.5	20.2	20.2	20.2
κ_i (mS/cm)	4.1	2.1	2.5	2.4	3.7	3.5	3.6
κ_v (mS/cm)	2.8	4.2	2.8*	2.8*	2.5	2.8*	2.8*
ϵ_{mv}	8.0	11.4	9.9	9.8	7.7	7.8	7.8
ϵ_a	60	60*	60*	60*	60*	60*	60*
ϵ_i	50	41	44	43	40	40	40
ϵ_v	50	50*	50*	50*	50*	50*	50*
C_{m-c} ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)§	2.09	1.60	1.60	1.60	2.24	2.24	2.24
C_{m-g} ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)§	0.89	1.26	1.10	1.08	0.85	0.86	0.86

For *a*, *b* and *c*, see text.

* Asterisked figures, same as those of control.

§ Membrane capacitances for cell membrane (C_{m-c}) and granular membrane (C_{m-g}).

“定圧”法の導入が重要である。これにより個体差のごく少ないよい再現性が得られ、この点は分泌刺激群においても同様であった。

B. α -, β -分散の分離およびフィッティング周波数域の選定

結果で述べたように、分散1は α 分散に、分散2は β 分散に分類される。 α 分散の機構としては、膜表面に束縛される対イオンの拡散効果、周波数依存性の表面電導、あるいは後述のMaxwell-Wagner効果の可能性もあげられるが、現在なお未解決の問題である⁷⁾。しかし、 α 分散に比べると β 分散の成因ははるかに単純であり、主としてMaxwell-Wagner効果⁷⁾、すなわち細胞膜やオルガネラ膜と液相との間に生じる“界面分極”である。しかも、細胞サスペンションでの経験によれば、 β 分散は一般に10 kHz以下の低周波域には出現しない。そこで本研究では、その起源の明確な β 分散のみを解析の対象とした。すなわち、腺細胞の形質“膜”や顆粒“膜”の存在を分散現象の主要因とみなす立場である。もちろん、100 MHz以上の高周波領域では、水分子双極子の緩和に由来する γ 分散($f_c \approx 20$ GHz²⁶⁾)の起始部やタンパク水と水の分散なども重畳するので、実測曲線には単純な“shellモデル”のみでは対応しきれない要素も含まれている。以上の理由により、モデルによるフィッティングの対象域を上記の α 分散や γ 分散が混入するおそれの少ない $10^4 \sim 10^8$ Hzの範囲に限定した。

C. モデル化の問題点

生体組織の誘電挙動をその構成細胞の特性にまで立ち入って解釈する試みは従来ほとんどなされていない。一部の例外を除き“組織”の細胞構築はまさに複雑そのものなので、そのモデル化などは一見無謀な努力と映るであろう。この問題に迫る最初の試みとして、Watanabeら³¹⁾は眼水晶体をとり上げ、主要成分である線維細胞を楕円体shellモデルの立場から解析し、いちおうの成功例を得た。ついで小桜¹⁸⁾は甲状腺を扱い、濾胞構造のモデル化により初めてその特徴的な誘電挙動が説明できることを示し

た。

本研究の対象である唾液腺は、構造・機能ともに、上記の2例とは全く異なる。したがって、ここでは第3の類型、すなわち腺組織を1種類の球形細胞より成る“高濃度サスペンション”とみなす立場をとった。その際、モデルに含まれるパラメータの種類を極力ふやさないように努めた。さもないと、カーブ・フィッティングの一意性がたちまち低下して判定不能となるからである。それにもかかわらず、シミュレーションの結果(図7, 図9)は、少なくとも $10^4 \sim 10^8$ Hzの周波数域内に関する限り、 ϵ , κ ともに顎下腺誘電挙動の大略の傾向を再現しうることを示している。

実測値と理論曲線との残差をより小さく抑えるには、細胞径やモデルの各種パラメータに適当な分布をつけてやればよい³¹⁾。しかし本研究では、顎下腺の細胞モデルとしてvesicle-inclusionモデル(図6, model C)が有効であることを指摘するにとどめた。

D. パラメータの意味

まず正常顎下腺をとりあげる。細胞膜の厚さを8 nmとしたとき、 $\epsilon_m = 18.9$ あるいは膜容量になおすと $C_m = 2.09 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ であり、これは生物物理定数の一つである $C_m \approx 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ という値³¹⁾の約2倍となっている。これは膜のinfoldingsによる細胞表面積の増加²⁹⁾を反映したものであろう。一方、顆粒膜では $C_m = 0.89 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ となっており、その膜表面の滑らかさを反映している。

細胞外基質の導電率 κ_a は血漿あるいは原唾液のそれに近いものと考えられる。ラット顎下腺の原唾液は等張に近く、かつ血漿に類似のイオン組成³²⁾を持つことが知られている。ちなみにラット血漿の導電率を実測すると12.0 mS/cmであった。したがって今回のシミュレーションで得られた $\kappa_a = 11.5$ mS/cmは妥当な値といえよう。

細胞質の導電率は $\kappa_i = 4.1$ mS/cmであり κ_a の約40%となっている。また顆粒内相のそれ($\kappa_v = 2.8$ mS/cm)は細胞質の κ_i よりも約30%低

い。一般に、ある水溶液の κ 値は総イオン濃度 (あるいは活量) を反映するが、たとえ同一イオン強度であっても溶液の粘性が増大すれば、 κ 値は低下する (Walden の規則²⁸⁾)、したがって、誘電解析より得られた κ_i や κ_v の解釈は簡単ではないにしても、イオン濃度の大小それ自体およびタンパク含量の多寡による粘性効果など、両者を総合した一つの指標と理解すべきであろう。

E. 分泌刺激の効果

刺激後の誘電分散曲線はより broad になっており、これは緩和周波数の分布が静止時よりも強くなったことを意味する。その主な原因は、イソプロテレノール刺激後の組織像にみられるように、細胞質中における大きささまざまな空胞形成や粗面小胞体領域の拡大という、顎下腺を構成する各種膜構造の多様性がより強まったためと考えられる⁷⁾。また低周波域での導電率の減少は、細胞サスペンションでの経験から類推して、細胞密度 Φ の増加を反映したものである¹⁶⁾。

今回の形態計測においては、体積分率 (Φ) よりも細胞の大きさ (R) の方に不確かさの入る余地が大きい。その理由は、 Φ の算出に際してはサンプリング時に混入する不確実性しかないのに対し、 R の算出においては、サンプリングの他に、細胞の形状を“球”と仮定した上でステレオロジー処理をおこなうという曖昧さが加わるためである。そこで、別の手法により R の変化を計算してみた。すなわち、刺激前後での平均腺重量の変化を用いて、顎下腺の比重および顎下腺一個あたりの細胞数がともに不変という仮定のもとに、腺房細胞のみを考慮したときの R を計算した。その結果、方法の項で述べた手続きで算出した値と比較して、 R は、イソプロテレノール投与群で 5%，ピロカルピン投与群で 11% 増加した。この新たな R 値を入れてカーブ・フィッティングをおこなうと、 ϵ_m (あるいは C_m) はそれぞれ 5%，11% 減少したが、そのほかの相パラメータにはほとんど変化はみられなかった。つまり、 R の算定に誤差が含ま

れる場合、それはそのまま ϵ_m (あるいは C_m) の誤差に直結するが、その他のパラメータにはほとんど影響を及ぼさない。

では、分泌刺激前後の ϵ_m (あるいは C_m) の変化は妥当であろうか。細胞の変性や壊死がなければ、これらは本来それほど大きく変化する量とは思えないが、ピロカルピン投与後は軽度増加するだけなのに対して、イソプロテレノール投与後は 20% 程度減少する。その原因として 2 つあげることができ、いずれも本研究で採用した手法の限界を示している。第一は形態計測の方法論に起因するものである。イソプロテレノール投与後の細胞質中にみられた空胞を、今回の形態計測では、小顆粒の融合した細胞内構造物 (すなわち大顆粒) とみなした。しかしこの空胞を腺腔に連続するものとみなし、唾液分泌充進時の細胞体積の減少とともに、腺腔が細胞質内へ拡大してきたものと解釈する立場もある^{1,6)}。その場合、細胞半径 R はより小さくなり、カーブ・フィッティングをおこなえば、前述の如く R の減少率と同程度に ϵ_m (あるいは C_m) は大きくなるはずである。さらにこの場合には、今回用いた細胞モデルからの解離は一層著しくなり、そのことは当然 ϵ_m の値にも反映される。第二は、 β 分散の分離法に起因するものである。分離された β 分散の ϵ_i の大きがそのまま ϵ_m の大小に直結するからである。

分泌刺激後、とくにイソプロテレノール投与後、 κ_i は減少する。この理由としては、前述したイオン濃度の大小や粘性効果のほかに、電顕写真にて観察されたような粗面小胞体などの膜構造物の占める領域の拡大も一因であろう。というのは膜の導電率が極度に小さいからである。

β 分散の分離法や相パラメータの決定法などの今回用いた具体的手順は、可能な限り主観性を排除する目的で採用したものである。得られた正常群、分泌刺激群の相パラメータを比較・検討するためにも、この客観性は重要である。両群のパラメータとも、生理学的にはほぼ妥当な値となったことは、この手法全体の有用性を示

している。

Ⅵ. 要 約

① 摘出正常ラット顎下腺の誘電挙動を広い周波数域 (100 Hz~500 MHz) にわたって測定し、特徴的な“誘電分散”現象を良好な再現性のもとに観測した。

② 分泌刺激薬であるイソプロテレノールおよびピロカルピンの投与により正常群とは異なる誘電分散が観測され、これらの変化は2項Cole-Cole式を用いて定量化された。

③ 顎下腺の形態と誘電挙動との関連を調べるため、形態計測をおこなった。分泌刺激1時間後、上皮細胞の体積分率は増加し、細胞径は縮小していた。

④ 細胞内顆粒を考慮した細胞モデル (vesicle-inclusion shell モデル) を用いて、顎下腺の誘電挙動を解析した。その結果、細胞膜の膜容量は $2.09 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 、顆粒膜のそれは $0.89 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 、細胞外基質の導電率 (κ_a) は血漿のそれに近く $11.5 \text{ mS}/\text{cm}$ 、細胞質内導電率 (κ_i) は $4.1 \text{ mS}/\text{cm}$ (κ_a の約40%)、顆粒内導電率は $2.8 \text{ mS}/\text{cm}$ (κ_i の約70%) であり、組織の非侵襲測定から得られる量としては、いずれも reasonable なものである。

⑤ 細胞質内の κ_i と ϵ_i は、イソプロテレノール刺激後それぞれ60%と85%に、ピロカルピン刺激ではそれぞれ88%と80%に減少した。いずれの分泌刺激によっても細胞外の κ_a は正常群に比べほとんど変化しなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました高知医科大学第二生理学教室入交昭彦教授および耳鼻咽喉科学教室齋藤春雄教授に深謝致します。さらに、実験に際し御協力、御援助をいただきました第二生理学教室安藤元紀助手、眼科学教室渡辺牧夫助手、耳鼻咽喉科学教室小桜謙一氏、並びに各教室員の皆様に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Bogart, B. I. (1975) Secretory dynamics of the rat submandibular gland. An ultrastructural and cytochemical study of the isoproterenol-induced secretory cycle. *J. ultrastruct. Res.* **52**, 139-155
- 2) Bronk, D. W. & Gesell, R. (1926) Electrical conductivity, electrical potential and hydrogen ion concentration measurements on the submaxillary gland of the dog recorded with continuous photographic methods. *Am. J. Physiol.* **77**, 570-589
- 3) Cole, K. S. (1968) *Membranes, Ions and Impulses*, University of California Press, Berkeley-Los Angeles, California, 6-59
- 4) Cole, K. S. & Cole, R. H. (1941) Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics. *J. Chem. Phys.* **9**, 341-351
- 5) Cope, G. H. & Williams, M. A. (1980) Restitution of granule stores in the rabbit parotid gland after isoprenaline-induced secretion. A stereological analysis of volume parameters. *Cell Tissue Res.* **209**, 315-327
- 6) Cutler, L. S. & Chaudhry, A. P. (1973) Release and restoration of the secretory granules in the convoluted granular tubules of the rat submandibular gland. *Anat. Rec.* **176**, 405-420
- 7) Foster, K. R. & Schwan, H. P. (1989) Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **17**, 25-104
- 8) Garrett, J. R., Suleiman, A. M., Anderson, L. C. & Proctor, G. B. (1991) Secretory responses in granular ducts and acini of submandibular glands in vivo to parasympathetic or sympathetic nerve stimulation in rats. *Cell Tissue Res.* **264**, 117-126
- 9) Goldsmith, P. L. (1967) The calculation of true particle size distributions from the sizes observed in a thin slice. *Brit. J. Appl. Phys.* **18**, 813-830
- 10) Hanai, T. (1960) Theory of the dielectric dispersion due to the interfacial polarization and its application to emulsions. *Kolloid Z.* **171**, 23-31
- 11) Hanai, T., Asami, K. & Koizumi, N. (1979) Dielectric theory of concentrated suspensions of shell-spheres in particular reference to the analysis of biological cell suspensions. *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.* **57**, 297-305
- 12) Hazen-Martin, D. J. & Simson, J. A. V. (1986) Ultrastructure of the secretory response of male mouse submandibular gland granular tubules. *Anat. Rec.* **214**, 253-265

- 13) 東辻英郎(1981)顔面神経麻痺の予後診断における顎下腺唾液流量検査の有用性について—各種検査との対比において—耳鼻臨床**74**, 増1, 657-697
- 14) Irimajiri, A., Doida, Y., Hanai, T. & Inouye, A. (1978) Passive electrical properties of cultured murine lymphoblast (L 5178 Y) with reference to its cytoplasmic membrane, nuclear envelope, and intracellular phases. *J. Membrane Biol.* **38**, 209-232
- 15) Irimajiri, A., Hanai, T. & Inouye, A. (1979) A dielectric theory of "multi-stratified shell" model with its application to a lymphoma cell. *J. Theoret. Biol.* **78**, 251-269
- 16) Irimajiri, A., Hanai, T. & Inouye, A. (1975) Evaluation of a conductometric method to determine the volume fraction of the suspensions of biomembrane-bounded particles. *Experientia* **31**, 1373-1375
- 17) Irimajiri, A., Suzaki, T., Asami, K. & Hanai, T. (1991) Dielectric modeling of biological cells. Models and algorithm. *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.* **69**, 421-438
- 18) 小桜謙一(1992)濾胞構造に着目したラット甲状腺の誘電解析. *日本生理誌***54**, 353-371
- 19) May, M. & Harvey, J. E. (1971) Salivary flow: A prognostic test for facial paralysis. *The Laryngoscope* **81**, 179-192
- 20) Nakahari, T., Miyamoto, M., Yoshida, H., Tanaka, H. & Imai, Y. (1988) Continuous measurements of tissue impedance during secretion in dog submandibular gland. *Jpn. J. Physiol.* **38**, 699-712
- 21) Nakahari, T., Murakami, M., Yoshida, H., Miyamoto, M., Sohma, Y. & Imai, Y. (1990) Decrease in rat submandibular acinar cell volume during ACh stimulation. *Am. J. Physiol.* **258**, G 878-G 886
- 22) Nakahari, T., Yoshida, H., Miyamoto, M. & Imai, Y. (1986) Measurement of extra-cellular fluid change in salivary gland using an impedance method. *Jpn. J. Physiol.* **36**, 565-583
- 23) Pinkstaff, C. A. (1980) The cytology of salivary glands. *Rev. Cytol.* **63**, 141-261
- 24) Saito, H., Higashitsuji, H., Kishimoto, S., Miyamoto, K. & Kitamura, H. (1978) Submandibular salivary pH as a diagnostic aid for prognosis of facial palsy. *The Laryngoscope* **88**, 663-666
- 25) Schwan, H. P. (1963) Determination of biological impedances. In: *physical techniques in biological research*, 1st. Ed., Academic Press, New York, **6 B**, 323-407
- 26) Schwan, H. P., Sheppard, R. J. & Grant, E. H. (1976) Complex permittivity of water at 25°C. *J. Chem. Phys.* **64**, 2257-2258
- 27) Takahama, M. & Barka, T. (1967) Electron microscopic alterations of submaxillary gland produced by isoproterenol. *J. ultrastruct. Res.* **17**, 452-474
- 28) 玉虫伶太(1967)電気化学. 東京化学同人, 55
- 29) Tamarin, A. & Sreebny, L. M. (1965) The rat submaxillary salivary gland. A correlative study by light and electron microscopy. *J. Morphol.* **117**, 295-352
- 30) van Harreveld, A., Potter, R. L. & Sloss, L. J. (1961) Electrical conductivity and electrolyte distribution in a secreting salivary gland. *Am. J. Physiol.* **201**, 1002-1006
- 31) Watanabe, M., Suzaki, T. & Irimajiri, A. (1991) Dielectric behavior of the frog lens in the 100 Hz to 500 MHz range. Simulation with an allocated ellipsoidal-shells model. *Biophys. J.* **59**, 139-149
- 32) Young, J. A. & van Lennep, E. W. (1979) Transport in salivary and salt glands. In: *Membrane Transport in Biology, IV. Transport Organs*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, and New York, 563-692

〔教育〕

第 69 回 日本生理学会大会教育シンポジウム

「医学部教育課程の改革と生理学教育」

S-1 はじめに

名古屋大学医学部生理学教室

教育委員会委員長 富田 忠雄

6 年間一貫教育の重要性については従来より議論されていながら、大学によってその実施の程度にかなりな差がみられている。これには、それぞれの大学の歴史的背景の違い、あるいは国立、公立、私立という基盤の違い、さらには一般教育と専門教育の場所が距離的に離れている大学が存在することなどの要素も含まれている。しかし、平成 3 年 7 月 1 日付けの法令の改正に伴い、医学教育における 6 年間一貫教育に向けてのカリキュラムの見直しが行われようとしている大学も多くなってきているようである。

制度上の医進課程は廃止されるにしても、医師を育てるに当たっての一般教養の重要性は従来にも増して強調されなければならない。高等学校における教育が大学入試のために歪みを受けていることを考えると、この点に関して充分考慮すべきであろう。しかしながら、現実には臨床教育の充実の必要性から、教養科目の授業が削減されて、生理学を含め、基礎医学の教育が低学年へ移行されつつある。いかに効率良く専門的知識を習得させるかということが中心課題になってきているように感じられるが、大学における教育は知識を増すということよりも、むしろ学問に対する動機付けや、論理的思考あるいは自主的勉学の習練の場を提供するという役割の方が重要であるといえる。このような面からは効率的な教育でなく、むしろ無駄で、非能率的なような繰り返し、違った領域の重複教育も大切であるように思われる。勿論、大学によって、それぞれ独自の理念の基に教育がなされ、医師が養成されるのは当然のことである。

このシンポジウムでは医学教育における最近の変化について、いろいろな観点から討議して頂ければ有り難いと考えている。生理学は一般教養である数学、物理、化学、生物学を土台にして、生体機能を理解させ、臨床医学の理解を助けるという非常に重要な領域である。大学入試に含まれている科目のみを勉強して入学してきた学生を対象としたり、教養課程における科目

の選択の指導が適切でなかったりするため、生理学を理解させる場合の難しさも存在すると考えられる。このようなことから、6 年間の一貫教育を考える場合、生理学独自の教育だけでなく、教養課程ならびに臨床教育まで含めた、幅広い立場から検討されなければならない。このシンポジウムでは文部省の喜多医学教育課長にこの度の教育改革の主旨について、相川先生からは主に一般教養と生理学教育の関連性について、小澤先生からは生理学の教育のありかたを中心に、頼瀬先生には少し高い視点から、医師の人格形成や生理学の後継者養成まで含めた生理学の教育について触れて頂ければと希望している。

S-2 6 年一貫教育の中での一般教育と生理学教育の関連性

長崎大学医学部第一生理

相川 忠臣

はじめに

長崎大学医学部は戦前いわゆる旧六の医科大学の一つであり、戦後長崎大学として統合されました。その時、教養部が発足し、医進課程 2 年、専門課程 4 年に医学教育は分断され、大きな改革もなく今日まで過ぎてまいりました。新設の医科大学が少ない陣容ながら 6 年一貫教育の実を挙げておられる一方、教養部をもつ大学の医学部の多くは大学に豊富な教育を擁しながら有効利用できずにおおむね旧態依然とした医学教育が続けられております。本医学部において病室実習重視のカリキュラム変更など専門課程でできる改革はこれまでに実施してきました。平成 2 年には推薦入学と一般選抜に面接を導入するなど入学制度改革をし、6 年一貫教育の検討を開始しました。そのようなとき平成 2 年 10 月学長の教養部を廃止し新文系学部を設立する全学改組案が提示され、各学部独自の一般教育のカリキュラムを組むように指示されました。教養部を廃止すれば一般教育の責任母体を失うこととなります。医学部はカリキュラムの作成を進めると同時に平成 3 年 2 月同じキャンパスにある歯学部と医歯系教育検討委員会を発足させ、医学部、歯学部、熱帯医学研

究所の3者により一般教育を協議していました。平成3年5月一般教育の行く末に不安を感じた教養部は全学協力方式による一般教育カリキュラム構想を発表しました。教養部廃止後一般教育は全学の教官が出動して協力しながら実施するという内容です。

医学部と歯学部は協調して教養部と6年一貫教育の達成をめざして話し合いを進めてきたところ、平成3年7月の法改正を契機に教養教育と専門教育が楔型に相互乗入れした6年一貫教育が平成4年度から実現できる運びとなりました。

6年一貫教育に向けての教養部と医学部歯学部との取り決めた内容

医学部歯学部の進学課程と専門課程の区分の廃止を内容とした平成3年7月1日から施行された学校教育法改正にともない、教養部、医学部、歯学部の取り決めた内容は次の通りで、平成4年度から教養部改組までの移行期はこのような形態で6年一貫教育が行われることになりました。

1) 基礎教育科目は全廃し、従来の基礎教育科目は一般教育科目として学生の自由選択とする。医系教官の担当分は専門科目の中に組み入れる。将来どうしても必要な科目は学部指定科目とする。

2) これまで基礎教育科目33単位、外国語16単位、保健体育4単位、選択科目24単位あわせて77単位であったが、選択科目36単位、外国語16単位、保健体育4単位あわせて56単位とする。

3) 1年次に専門教育を導入し、学生に早期に専門教育にふれさせるとともに3年次にも教養教育をいれ、専門教育と教養教育の相互乗入れをおこなう。1週あたりの教養部の担当する日数は1年次4日、2年次2日、3年次1日とする。1週当りの医学部の担当する日数は1年次1日、2年次3日、3年次4日とする。

4) 2年次の終わりに緩やかな移籍制度を設ける。56単位の内48単位以上を履修していなければならない。但し外国語12単位以上履修していること。

6年一貫教育の専門教育の内容

上述の取り決めにより週休2日制を導入し、教養部における教養教育は1年生週に4日、2年生2日、3年生1日に実施し、医学部に於ける専門教育は1年生週に1日、2年生3日、3年生4日に実施するように週の日割りを行いました。それぞれ教養部と医学部の教授会が独立して責任をもつ事になりました。専門教育として1年週1日には early exposure を含む医学

入門、人間の構造と機能、人間を取り巻く環境及び医学を俯瞰する人間生物学それに生化学と解剖学の一部が置かれます。2年週3日には人体の構造と機能を詳細に教える解剖学、生理学、生化学の三科目に相当する内容が置かれます。3年以降は基礎後期科目と臨床科目を融和させた臓器別講義、病室実習2回回り、基礎配属等の内容になる予定で現在立案中です。

A) 医学入門

医学・医療の持つ魅力、社会的役割を(1)医療現場への参加、(2)脳死、移植等耳慣れた医学テーマについて経験豊かなオーガナイザーの指導のもとにおこなわれる学生間の討論を通して理解させようというものです。若手医師と1日生活を共にする early exposure は入学したばかりの学生に強烈な印象を与えるようです。

B) 人間生物学

これから学ぶ医学を容易に受容できるようにするため、(1)人間の諸器官のミクロからマクロにいたる構造とその生理機能、ライフサイクル、及び分子細胞レベルでの生命活動の基本的知識を学んで、人間という生命の全体像を大まかに俯瞰し、把握する。(2)地球というバイオスフェアのなかで、進化し、社会生活を営む人間は環境と調和して存在しなければならないことを理解する事を目的としています。Sylvia Mader 著の Human Biology を教科書として使います。浅く広く医学的内容に解れている本です。カリキュラム作成と教官の人選は運営委員会がおこない、学生の毎時間提出する講義評価表を教官にフィードバックさせ、内容の向上をはかります。受験科目が生物でなかった学生の生物学の知識を埋め、医学への関心をたかめ、医学英語になじませて、次年度から始まる人体の構造と機能にスムーズに適応させようというものです。しかし内容が浅く、生理学にとって二度手間になり、やりにくい面があります。

C) 人体の構造と機能—解剖学、生理学、生化学の緩やかな統合

神経生理と神経解剖、植物性機能と組織解剖の組合せ(一部生化学も参加)で、同一テーマを時間を合わせて進行させると学生の理解に役立つだけでなく重複を避けることができます。2、3の教室間の打ち合わせでできるだけ統合化をはかる予定にしております。

6年一貫教育に於ける教養教育

A) 基礎教育科目の廃止

本医学部の学生の必須の基礎教育科目の単位は33単

位であり、自然科学の必須科目が多いのが特徴でした。教養の1年には必須の基礎教育科目として生物概論1, 物理化学, 統計学, 基礎数学, 物理学があり, 2年には生物実験, 化学実験, 物理実験, 生物概論2があり, 教養部教官の担当でした。2年には医系教官の担当する基礎教育科目として自然人類学, 生物化学, 動物学1(遺伝学), 動物学2(神経解剖学)がありました。この必須科目全てについてカリキュラム委員の学生が専門課程1年生にアンケートをとったところ, 学生は医学と無関係な数学, 物理, 物理実験を嫌い, 医系教官の授業を待ち望んでいる事がわかりました。このような結果もあって基礎教育科目すべてを必須から選択に移し, やる気のある科目を履修させるようにしました。将来は学部指定科目として有機化学と無機化学を必須化する予定です。また歯学部は卒業生にも教養科目の評価をアンケートでとったところ, 統計学, 化学等の重要性を指摘しており, 専門1年の評価とは異なる結果が得られていました。今後医学部の指定科目にどんなものを加えていくかが残された課題です。

B) 選択科目

自然科学, 人文科学, 社会科学, 総合科目を対象として医学部の選択単位数は24単位と少ないものでしたが, 必須をなくして他学部と同じく36単位に増加させました。自分の興味ある科目を勉強したほうが必須科目をいやいややるよりはよい結果が得られるでしょう。総合科目の中には医学部が主導してきた現代の生命像があります。生命のメカニズムと人間の生と死について24回の講義を教養部, 医学部, 歯学部の各教官が分担し, 全学の学生が受ける事ができます。医学部学生だけでなく他学部の学生が数多く参加し, むしろ他学部学生の方が力作のレポートを提出するとの事でした。

C) 教養部改組後の全学協力方式

医学部と歯学部には平成4年に1～3年生に楔型の一般教育が概に設定され, 平成5年には他の4年生の各学部にも1～3年生の楔型の一般教育が設定される予定です。これまで一般教育と専門教育の乖離を起してきた横割制と教養部教員のみ的一般教育から, 1～3年生にわたる楔型の一般教育を全学部教員による全学協力方式で置き換えようとするものです。教養部廃止までは一般教育は教養部が責任をもち, 教養部廃止の時点で全学教育が実行される予定です。大学全体の知的資産を有効に使えたらよいが, 責任母体が無

いために戻すばみに終わらないかとその将来に期待と不安が交錯しています。

一般教育の科目分類を弾力的に改めて次のような内容です。

1) 入門科目: 高校から大学への転換教育を少人数教育で行う。

2) 個別科目: 従来の人文科学, 社会科学, 自然科学というわけ方を変え, 全学部教員から提供されるテーマを2分野10系に区分する。全学教育で最も大きな部分を占める。

3) 開放科目: 学部独自の授業を他学部の学生にも開放する。単位互換の道を開く。

4) 一般情報処理科目: 情報処理科目を重視する。

5) 外国語科目の間口を広げて社会のニーズに応える。

6) 保健体育科目を改良し, 健康科学としての意義を持たせる。

全学教育の実施責任体制として次のようなシステムが考えられています。

1) 教務部を設け, 教務部長を新設する。

2) 全学教育委員会を設置し, 全学教育の円滑な運営と学部間の調整を行う。

全学教育の最低修得単位数は50単位で次のものを含んでいる必要があります。

・個別科目20単位そのうち開放科目4単位迄, 学部指定科目6単位迄

・総合科目2単位または4単位

・一般情報処理科目(I) 2単位, 一般情報処理科目(II) 2単位

・入門科目 2単位

・外国語科目及び外国語関連科目 8単位または14単位
・健康コンディショニング科目 2単位

最後に

6年一貫教育検討委員会で珠玖 洋教務委員長の提示した医学を学ぶ, 科学を学ぶ, 人間を学ぶの3原則を実現するため次々と高学年のカリキュラムを立案中です。近代西洋医学を初めて日本に導入したボンペフェン マーデルフォールトは医師は自分自身のためでなく, 病める人のためにあると明言しています。3原則の中で最も重要なのは人間を学ぶ, 人間性の教育であります。言葉で教えられるよりは体験で会得すべき事ではありますが, これが最も困難なしかし実現しなくてはならない事です。既に医学部では1年生に医学入門と人間生物学を実施中であり, 平成5年には移行

期カリキュラムとして2年生と3年生に解剖学、生理学、生化学を新しいカリキュラムにあわせながら教えるなければなりません。その中で生理学実習はただ蛙の首を落とす残酷さを教えていただけてはいないかと反省し、どのように変えたらよいものか思案中です。

S-3 卒前医学教育における生理学教育のあり方

群馬大学医学部第二生理学教室

小澤 滯 司

昭和40年代以降に新設された医科大学・医学部ではすでに6年一貫カリキュラムに基づく教育が行われているが、それ以外の大部分の大学では教養課程2年、医学専門課程4年は完全に区分されていて教養課程の2年間は“聖域”として専門課程とは独立に教育が行われてきた。しかし平成3年の学校教育法等の一部改正により教養課程と専門課程の区分規程が廃止され、6年一貫教育体制の構築が緊急の課題となった。これを契機に従来の医学教育全般を見直し、抜本的なカリキュラム改革を行う動きが群馬大学でも進行している。ここでは新しいカリキュラムの作成にあたって生理学またはより一般的に基礎医学系科目の担当者として日頃考えていること、群馬大学で作成中の新カリキュラムの概要などについて述べてみたい。

1. 統合カリキュラムの必要性

従来私達の多くは生理学の教育で、単に臨床医学教育の前座としての基礎知識を与えるだけでなく、生理学の学問としての素晴らしさを伝えることに努めてきたように思われる。これは生理学に限らず基礎系各科目の教官もそれぞれの分野の学問としての魅力を熱心に伝えようとしてきた。しかしこのような教官の努力にもかかわらず基礎医学教育に多くの批判のあることも事実である。批判の主なものとしては、次のようなことがあげられる。

1) 教官の手前勝手な判断、一方的な興味によって、医学生にとって不必要なほど深すぎる専門的知識をつめこもうとしている。2) これらの知識の伝達が主として、教育的な講義として天下り式に行われているので、多くの場合教官側の自己満足に終わっているだけで学生側には教官の意図する所は少しも伝達されていない。3) 個々の教官が連係なく講義を行うので、内容の重複、また時には教育すべき重要な内容の欠落がおこる。これらの批判に答えるためには、医学生の卒業時の到達目標を定めた上でそれに見合う一貫した統合カリキュラムを組むことが必要である。この到達

目標に基づき、一般教養、基礎医学、臨床医学教育を担う教官の間で十分な意志疎通を行い教育内容を検討すること、また各科目たとえば生理学ではどの範囲までのことをどの程度まで深く教えればよいのかについて一定の基準を作成することが望まれる。

2. 選択科目の導入

前項で基礎系科目の教育目標を平均的医学部卒業生が必要とする最小限度の知識と技能を効率よく教育することだけに限定すれば、活発な研究活動を行っている意欲的な教官にとっては、医学教育はあまりやりがいのある仕事と感じられないであろう。また医学がきわめて未完成な学問であり、新しい研究成果により日々変貌をとげていることを学生に体得させることも医学教育の重要な一面である。従って学生が関心をもつ科目を選択させ、その科目を選択した少数の学生を対象として、より高度な知識・技能を教育し、場合によっては研究の一部にも参加させることが意欲的な教官・学生の双方により結果をもたらすことが期待される。このような試みはすでにいくつかの大学で、選択基礎医学実習、フリークォーター、基礎配属などの名称で実施されているが、実施時間にかなりの制約のあるのが実情である。今後効率的な6年一貫カリキュラムを組むことになれば、今まで必修とされてきた講義時間はかなり削減できる筈であり、そこに選択コースを設定することは学生の自主性をひき出す上でも有効であると考えられる。

3. 群馬大学の新カリキュラムの概要

上記1, 2の点もふまえて、群馬大学では平成5年度入学生から実施する6年一貫新カリキュラムを作成中である。その骨子となる項目は以下の通りである。

1) 入学直後の1年次から、細胞生物学、環境科学、医学概論(医学史、医倫理、地域保健など)、医療施設の見学と体験実習などを組み入れ、早期に医学への動機づけを行う。

2) 一般教育科目は主として1年次に行うが、4年次まで週1日をとって、一般教育科目の単位として算定される選択科目の取得を可能とする。従って、一般教育科目と専門科目は1～4年次の間クサビ型に配置されることになる。

3) 生理学、解剖学、生化学は2年次で行う。

4) その他の基礎医学系科目、臨床系統講義、診断学実習は3～4年次で行う。

5) 5年次1年間は全日制臨床実習にあてる。

6) 従来必修とされていた講義の数を削減すること

により5年次までに必修科目のすべてを終了する。6年次には多くの選択コース（基礎、臨床の両方の科目）を設定して、そのうちの複数科目を取得させる。また選択基礎医学実習を3年次で基礎系全科目を終了した時点で行う。

7) 進級・卒業の可否判定は合計3回、生理学・解剖学・生化学の終了する2年次末、臨床実習に入る直前の4年次末、および卒業時に行う。

S-4 医学教育における教養課程の意義

久留米大学学長
額 額 教 三

はじめに

久留米大学医学部では平成4年4月から医学部一貫教育を始める。この教育課程は、従来の進学課程（教育課程）を廃止し、6年間の医学部教育課程を再編成することにより、よりよき医師の養成を目指すものである。

本来医学部は、医師という専門職に従事するものを養成するプロフェッショナル・スクールである。しかし、医師としての専門職の対象は人間、特に病める人間であるということに特殊性がある。即ち、医師には専門の知識・技術の習得とともに人間性の涵養が求められる。従来の医学教育においては、専門知識と技術は専門課程で教授し、進学課程は人間性の教育の為にあるものと考えられていた。進学課程を廃止した新しい医学部一貫教育において人間性の教育が可能か否かについて考えてみたい。

1) よりよい医師像とは

新しいカリキュラムはよりよき医師の養成の為にすれば、その目指す医師像というものを把握する必要がある。

よりよき医師としてまず当然考えられることは医師として必要な医学の知識をより正確に、より幅広く習得するとともに、医師として必要な医療の技術をより高度により広い分野で熟達することである。医学と医療技術の急速な進歩により医学教育の充実の為に改革は当然望まれるところである。

しかし、医学の知識と技術の充実と向上のみによってよりよき医師が養成出来るものではない。即ち、よりよき医師とは知識と技術の教育だけで決して養成されるものではなく医師として最も必要なのは人間性の涵養である。

医師として求められる人間性については、古くから、

「ヒポクラテスの誓い」の言葉の中に見事に述べられている。ヒポクラテスの誓いの中には、例えば次の如き言葉がある。

- 医業に携わることを許されたからには全生涯を人道のために捧げる。
- どんな強い圧力に遭っても人道に反した目的のために自分の知識を悪用しない。
- 人間の生命を受胎の初めから至上のものとして尊敬する。
- 患者の健康と生命とが第一の関心事である。
- 患者の打ち明けるすべての秘密を厳守する。
- 人種や宗教や国籍や政党政派や社会的地位の違いによって患者を差別待遇しない。

これらの言葉のように、近頃の若い人達の自己中心主義的な考えなどは、求められている医師像とは全く相容れないものである。医業を志す学生は、他人あつての自分、社会あつての自分、人類あつての自分という心に徹しなければならない。医師たるものは患者あつての自分という心を大切に、ヒューマニズムを貫く人間性を涵養しなければならない。よりよき医師像とは病気と対決する以上に患者の心を大切にする事、即ち、病気より病人に接する医師、患者の立場になりきる医師、患者を師と思う医師こそよりよき医師像である。医学教育にはこのような医師を養成する使命が与えられている。医学部の学生の人間形成の為に教育こそ、医学部の教員に与えられている重大な使命と思われる。

2) 大学教育の目的

大学はいろいろの学問分野において専門的な教育を行い、社会においてその機能に貢献出来る人材を養成することを目的としている。特に自然科学分野に属する学部においては最新の知識と技術の教授が求められている。かくの如く大学とはそもそも最高レベルのプロフェッショナル・スクールである。

わが国の学校教育法においては、学校教育法52条において大学の目的を定めている。学校教育法52条は次の如く述べている。「大学は、学術の中心として、広く知識を授けるとともに、深く専門の学芸を教授研究し、知的、道德的及び応用的能力を展開させることを目的とする。」

これによると、大学は最高学府として専門の知識と技術を教授するとともに、道德的な人間性の伝授もその役目として課せられている。大学において最新にして最高の知識を教授することは可能としても、問題は

はたして学生に対して人間性形成の為の道徳的教育が可能であろうかということである。可能であれ不可能であれ、大学において学生の道徳教育が必要であるということは、最近大学に対して社会から最も強く要求されていることと思われる。大学の学部の中でも特に医学部は最も厳しく人間性の涵養が要求されていることは、医師としての専門職を考えれば当然のことである。

医学教育の改善を行うに当り最も重要であり、また最も困難なテーマは新しい医学教育の中で、よりよき医師を養成する為に、学生にどのような道徳的教育を行うかということである。前述の如く、従来の大学教育においては大学の学生の道徳的・人間教育は教養課程(進学課程)において行い図があった様である。

3) 教養課程の意義

従来の医学教育においては、その6年間の過程の最初の2年間は教養課程に相当する進学課程が設けられていた。これは大学教育法で規定された必須課程であるが、その必要性に対する疑問と、後期4年間で、近年急速な進歩と分野拡大を伴っている医学の専門教育を行うことの時間的不足に基づく要望から、多くの大学で進学課程の期間を2年から、1年半、更に1年に短縮しようという試みが行われてきた。そして進学課程の期間短縮は一部の大学で実行に移されるとともに、その正当性、妥当性などについて多くの大学において議論がなされてきた。

ちなみに、進学課程の教育科目は次の如きものである。

進学課程 (教養課程)	{	一般教育科目	{	人文科学
		外国語科目		社会科学
		保健体育科目		自然科学

一般教育科目は専門教育の基礎としての知的教育とともに、人間性涵養の為の教養的教育として期待されていた。何れにせよ、進学課程における教育の真の目的は将来医師となる学生の人間形成にあったことは否定出来ない。

大学の教育課程の中に教養課程を設けた理由は旧制高校における人間形成教育の成果を高く評価することにより、同じような教育効果を新制の大学における教養課程において再現することを期待したことによるものと考えられる。

新制の大学の教養課程において、旧制高校において行われたような若者の人間形成を行うことは不可能で

はないかと思われる。事実、日本の何れの新制大学においても、教養課程の中で学生の人間形成の為に効果ある教育が行われたと評価することは難しいのではないだろうか。

その理由はいろいろ考えられる。まず旧制高校が存在していた頃と終戦後は、時代が変わっている。世界の状況は全く変わり、日本も敗戦後の経済的高度成長により社会の状況は激変している。若者の意識は変化し、新制大学の教養課程の先生の意識も旧制高校の先生の意識とは異なっていると思われる。

新制大学に入学してくる学生の意識は旧制高校の学生の意識とは異なっている。まず旧制高校に入学する動機と、新制大学に入学する動機が異なっている。このことは学生の心構えの相異となって現われる。新制大学に入学してくる学生には既にプロ意識がある。学生は将来の自分の職業としての専門分野を選択し、自分の目指す大学に入学している。今更、目指す専門分野と全く関係ないと思われる科目を強制的に教授されることに意義を見出すことは当然困難なことであろう。

特に医学部の学生は、既に将来の自分の専門職として医師になることを決めて大学に入学してきている。彼等の勉学に対する意欲を損なうことのないようなカリキュラムが初年度から必要と思われる所以である。彼等の医師としての人間形成の為の道徳教育は、専門教育と常に関連しながら実施されるべきではないだろうか。

4) 本学における医学部一貫教育の実情

ここで久留米大学医学部一貫教育の実情について述べる。

大学設置基準の一部を改正する省令が、平成3年7月1日から施行されたことにより、大学の教育課程については従来の一般教育科目、専門教育科目等の授業科目の区分に関する規定が廃止された。これに伴い、各大学は創意工夫をもって特色ある教育課程を編成することにより、学生に専門教育を教授するとともに、幅広く深い教養と総合的な判断力を培い、豊かな人間性を涵養することが求められることになった。

久留米大学医学部においては早くから医学教育における進学課程の意義について教授会で検討を始め、いわゆる医学部一貫教育の実施に向けて努力を重ねてきた。しかし一つの学部における教育課程の改革は、総合大学の場合、総ての学部の教養課程を担当する教員によって組織されている教養学部または教養部の存在

がまず解決すべき大きな課題となることは当然のことであり止むを得ないことである。

教育課程の改革には教員組織の改革が必須であり、課程の改革の成否は教員組織の改革が可能か否かにかかっていると言っても過言ではないと思われる。しかし大学教育の改革にそれ以上に重要なことは改革の理念について全教員のコンセンサスが存在することと、その理念に向けての全教員の意識改革であろう。

本学での大学教育課程の改革が比較的円滑に行われた理由は、改革の時機に合せて、文系学部を増設が出来たことである。学部増設を契機にして教育課程改革に向けて全学の教員の意識改革が進展したことは幸いなことであった。また、大学設置基準の一部改正の省令は本学にとって誠にタイミングよく発令された。

本学は総合大学である教養学部はなく、教養課程の科目を担当する教員は各学部适当地に配置され、これらの教員を一括して大学組織としては所謂教養部を構成していた。教養課程を廃止するに当たり、一般教育科目である人文科学を担当する教員は新設の文学部の国際文化学科に、社会科学を担当する教員は文学部の人間科学科に、自然科学を担当する教員は医学部に配置することになった。また外国語科目を担当する教員は大学直属であり学部と組織上同格として新しく設置された外国語教育研究所に配置、同じく保健体育科目を担当する教員は新しく設置された保健体育センターに配置した。

学部、センター、研究所を問わず、すべての教員は同じく大学の教授またはその他の教職であり、専門課程の教員、教養課程の教員という区別は一切廃止された。

大学一貫教育により教養課程は廃止されたが教養科目が廃止されたわけではない。医学部における新しいカリキュラムには人文科学、社会科学、自然科学などの一般教育科目は勿論、外国語科目、保健体育科目なども一部必須科目として残されている。重要なことは進学課程が廃止されたことにより基礎医学など医学教育に直接関連ある科目が医学部の初学年から始めることが出来、学生の医学に対する興味は勿論、医学生としての自覚を与えることが出来ることは進学課程廃止の大きな利点である。また専門教育の充実とともに、医学の基礎教育科目として、細胞学、遺伝学、高分子学、医学概論、医の倫理、医療心理学、看護学、終末医療看護学、医療行政、医療管理、医事訴訟など多くの重要なカリキュラムが考えられている。

5) 医学教育と道德教育

よりよき医師の養成を目指して、従来の進学課程を廃止し、医学部一貫教育を実施するに当たり、その目的を達成する為には医学部の教員としてどのような心構えが求められるであろうか。

医学部における教育目的は、第一に日々急速に進歩している医学の最新の知識と最高の技術の教授と、第二に医師としての人間性を涵養する為の道德的教育であることは既に繰り返して述べた。この2つの教育、即ち 1) 知的教育と、2) 道德的教育を行う為の教員の心構えが肝要である。

まず、大学とは学生にとっても、教員にとっても共に自ら学ぶ場であることを認識すべきであろう。大学の使命は教育と研究であることはよく知られ、理解されているが、この2つの使命は決して分離出来るものではないことは忘れられがちである。研究をしていない教員は大学においては知的教育の資格はない。大学における知的教育を支えているのは自ら学ぶ心構えをもって研究に従事している教員である。言い換えれば、教員は研究をして勉学に努めていれば知的教育は実施可能であり、この意味で知的教育は容易なことと言えるであろう。難しいのは第二の道德的教育である。

しかし、道德的教育も基本的には知的教育と同じである。即ち教員自身がまず人間性の涵養に努力し、よりよき医師像に一步でも近づくべく自ら道德的研鑽にはげむならば道德的教育も可能であろう。患者の心も理解できない、または理解しようとしもない医師(教員)が、如何に学生にヒューマンイズムを説きヒポクラテスの誓いについて講義してもその道德的教育効果は発揮出来ないであろう。

医学教育の知的、道德的教育ともにその成果は、教育過程とかカリキュラムによって決まる以上に医学教育に従事する教員(特に医師)の意識、即ち自ら学び研鑽する心構え如何によって決まるものと思われる。医学部の教育効果は、繰り返して述べるように、医学部の総ての教員が、学問的にも、道德的にも、よりよき医師像に自ら常に一步でも近づこうと研鑽努力して行くことにより達成されるものである。

むすび

時代の流れとともに医学は急速に進歩し、社会の状況も終戦以来激変してきた。医師の養成を目指す医学教育においても、時代の変化に対応すべく、その教育課程とカリキュラムの改変を求められるのは当然のこと

とである。かくして従来の医学部における進学課程を廃止し、医学部一貫教育という新しい教育課程とカリキュラムにより、よりよき医師を養成することが期待されている。

久留米大学医学部においてはいち早く、進学課程を廃止し、医学部一貫教育を確立することに努力してきたので、その実情について述べた。

医学部には、医学という専門知識と技術の教授とともに、医師としての人間性を養成する道徳的教育が求められている。一貫教育の課程の中で、かかる知的、道徳的教育を可能にする為には、医学部の総ての教員、(特に医師)が自ら医学を研究し自ら人間性を研鑽することが必要にして不可欠なことである。

S-5 まとめ

東京慈恵会医科大学第二生理学教室

教育委員会副委員長 栗原 敏

各シンポジストがこの教育シンポジウムでお話になった内容については、喜多医学教育課長のお話を除いてすでにまとめられているので、私の感想を簡単に述べまとめたい。

平成3年7月1日付けの法令改正の主旨は、次のようなところにあるという喜多医学教育課長のお話があった。それは、これまで設けられていた医学進学課程を廃止し、医学教育カリキュラムを6年間の中で自由に組むことができるようにし、医学教育にゆとりと特色をもたせ、個々の大学の独自性を発揮できるようにしたというものである。その主旨を伺い、この法令改正は各大学の教育理念を十分に考慮した生理学教育のあり方を検討するよい機会でもあったと感じた。このような法令改正に先立ち、長崎大学では全学改組が行われ、平成4年度から、教養教育と専門教育が楔型に相互乗り入れしたカリキュラムを実施していることが相川先生から発表され、すでに積極的に医学教育カリキュラムを見直す動きがあることを実感させられた。

これまで一般的には、教養科目を履修した後に、生理学教育がおこなわれ、生理学と前後して基礎専門科目を学び、その後、臨床専門科目を学ぶというカリキュラムが多く大学の採用されているのではないかとと思われる。生理学は教養科目、他の基礎専門科目および臨床専門科目との接点をもっているため、考慮すべき問題も多い。しかし、これらの科目との関係を十分に考慮すれば、特色のあるカリキュラムをつくることも可能であろう。相川、小澤両先生がお話の中で共通

して指摘しているのは、医学部入学後早い時期に学生に専門科目を教え、モチベーションを高めるという点である。長崎大学では人間生物学の時間を設け、広く浅く医学の世界に触れさせ、その中で、生理学のごく初歩についても教育し、動機づけをしているようである。このように医学生の方々は将来、医師になるというかなり明確な目的をもっているため、教養科目を履修してから専門基礎科目を学ぶという伝統的なカリキュラムでは学生も医学に対する興味を失いがちであることを、額先生も指摘されておられる。

専門科目を早くから教育するとなると、教養科目の教育は圧縮され削減されるか、あるいは楔型のカリキュラムにより、高学年でも教養科目を学ぶ機会を設けるかという選択が迫られることになる。相川、小澤両先生のお話では楔型カリキュラムにより教養科目は高学年でも学ぶということである。また、長崎大学では選択制を導入している。このような配慮は両大学とも医師になるための教養科目の重要性を十分に認識しているからであろう。医学は人間を対象とした幅広い学問であり、その分野も広い。いわゆる医学専門科目の知識と技能の教授をおこない、単なる医療技術者の育成を教育目標にするなら、教養科目、特に人文科学系の科目は必要ないと考えられるかもしれない。しかし、額先生がご指摘の人間形成を重視した医学教育には、教養科目を軽視することはできない。問題はいかに魅力ある教養科目の教育をおこなうかという点にある。これについては、教育する側の問題も大きいのではないかと感じた。

小澤先生は、魅力ある基礎医学、生理学の教育を考えられ、基礎専門科目に選択制を採用入れ、より高度な知識と技能の教育を可能にすることにより、生理学に対する学生の興味を引き出すと共に、教育する側の動機も高められるのではないかと考えておられる。生理学が臨床専門科目を学ぶ前にある、越えなければならない単なるバリアーでなく、学生が魅力を感じ、将来、生理学の道に入る者が一人でも増えるよう願うなら、このようなカリキュラムも有効であろう。しかし、小澤先生が指摘されているように、直接教育に携わるスタッフの意識改変がまず必要であり、それにより学生の反応も異なるものと思われる。

この点については額先生がご指摘になっているように、医学教育の根幹にあるのは人間性の涵養にあり、専門教育をするなかで人間形成をおこなわなければならないということと関係している。生理学教育が

単なる知識や実験手技の伝達ではなく、生理学教育を実践するなかで、人間形成がなされるのが望ましい姿であり、生理学教育に携わるものの人間性が重視されなければならないということであろう。かつて、生理学会の先輩である、故西丸和義先生は、ある講演会で次のように話された。我々一人一人は、かけがえのない存在で、同僚、後輩あるときには先輩といった、周囲の人に多大な影響を及ぼしていることに注意しなければならない。先輩の背中をみて後輩は育っていく。額額先生のお話を伺いながら、西丸先生の言葉を思いだした次第である。

ここで発表された生理学のカリキュラムの特徴は、第一に教育時期、教育期間を従来のものから変え、教養科目、他の基礎専門科目あるいは臨床専門科目との連携を考慮し、学生のモチベーションを高める。第二には、選択科目の中に生理学の実習などの一部を入れ

学生を啓発する、ということになる。しかし、両先生のご指摘にある教育する側の問題と意識改革の重要性については、額額先生が整然と明解に述べられている。生理学の教育と研究に長い間かかわってこられ、現在、学長の要職についておられる先生のご経験から得られた深い洞察が伺われる。

このシンポジウムを富田委員長と司会して強く感じたことは、生理学教育に携わるものの責任がいかに重いかということである。カリキュラムをはじめ、このシンポジウムで指摘された問題を今後も考え続けなければならない。また、教養科目の問題も、教養が単なる知識の集積でなく、ものごとに対する深い洞察力と創造力を養うことを意味するのであれば、豊かな教養科目をいかに医学教育カリキュラムのなかに活かすかといったことが問題となろう。

第44回 日本生理学会中国四国地方会

日 時：平成4年11月13日(金)
 場 所：自由民権記念館
 当 番：高知医科大学生理学教室
 瀬戸勝男，入交昭彦

*は非会員を示す

1. カエル心筋 Na チャネルにおける代謝性制御は存在するか

住居晃太郎，瀬山一正（広島大，医，第一生理）

蛋白キナーゼによる Na チャネルの修飾が電流を変化させるという報告があるが，代謝性制御の機序は明らかでない。今回我々はプロテインキナーゼ A (PKA) やプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化により Na 電流がいかに作用をうけるか検討した。

【方法】 Na 電流はクランプの良いカエル単一心筋細胞を用い，ホールセルクランプ法で記録した。外液は低 Na (41 mM)，K，Ca，Cl フリーとし，内液は K，Cl フリーとした。Na 電流の薬剤作用をみる際， h_{∞} カーブのシフトの影響を受けないように保持電位 -80 mV から -120 mV の電位にした後テストパルスを与えた。

【結果】 h_{∞} カーブが時間経過で過分極側へシフトするという報告があり我々の標準で検討したところ，ホールセル完成後10分から30分の間ではほとんどシフトがなかった。PKA の刺激剤としてイソプロテレノール (ISO)，フォルスコリンを投与したが I-V カーブ， h_{∞} カーブ共変化しなかった。薬のホジティブな作用をみるため外液に Ca を加え 2 段階パルスで Na 電流，Ca 電流を記録した場合 Ca 電流のみ増加した。PKC の刺激剤であるフェニレクリン，OAG，TPA を投与しても同様に変化なく，ドパミンにても変化を認めなかった。

【結論】 カエル心筋 Na チャネルは蛋白キナーゼにより代謝性制御を受けなかった。

2. Frequency augmentation-potential に対する vesamicol analog の効果

前野 颯，榎本浩一（島根医大，生理）

vesamicol はコリン作動性神経終末部におけるシナプス小胞のアセチルコリン取込み機構 (vesicular acetylcholine transporter: VAT) を強力に抑制することで有名である。この vesamicol がカエルの神経筋伝達でみられる終板電位の frequency augmentation-potential (FAP) に対し刺激頻度依存性成分 (K)

だけを選択的に抑圧することは既に発表した，この場合の vesamicol の有効濃度は高く，VAT について生化学的に報告された数値の100~500倍にもなる。最近，VAT よりも vesamicol affinity の低い vesamicol binding protein (VBP) が神経終末部に存在するという報告を見つけたので，vesamicol analog 3 (VA3) を用いて実験を行った。この実験結果から，VA3 は FAP に対して vesamicol と同等の K の選択的抑制効果を示すことが確認された。生化学的に知られている VBP の VA3 に対する結合特性から考えると，FAP に VBP が関与する可能性が高い。VBP はコリン作動性神経のマーカーになると期待されているが，神経終末部におけるアセチルコリン放出の可塑的調節という機能的役割を担っているのかも知れない。

3. 補体成分 C5a による腹腔マクロファージの電流応答

一ノ瀬充行，原 伸正，澤田正史，前野 颯（島根医大，生理）

補体成分 C5a をチオグリコレート刺激のマウス腹腔マクロファージに投与したところ，whole-cell clamp 下で2種の外向き電流を生じた。1つは，緩徐に増加し持続的で振幅の小さな外向き電流であり，他方は反復性スパイク状で持続時間の短い振幅の大きな外向き電流であった。Ca²⁺ 依存性 K⁺ チャネルブロッカーであるキニジン，テトラエチルアンモニウムによって両電流とも抑えられたが，large, intermediate size Ca²⁺ 依存性 K⁺ チャネルブロッカーであるカリブドトキシンではスパイク状の成分のみが顕著に抑えられた。両外向き電流とも生理食塩水中で逆転電位は -83 mV であり，外液の K⁺ 濃度変化に依存性が観察された。スパイク状成分は外液に BAPTA-AM を添加し，細胞内 Ca²⁺ をキレートしたときに抑えられたが，持続性成分は消失しなかった。免疫機能抑制物質として知られるプロスタグランジン E2 によって持続性外向き電流が抑制された。single channel 分析により 29 pS のチャネルが活性化された。以上のデータより，C5a は Ca²⁺ 依存性・非依存性の2つの K⁺

チャンネルを活性化することが明らかとなった。

4. モルモット単離心室筋細胞の Ca^{2+} transient に及ぼす低酸素状態の影響

田中淳二, 田村敬二, 井上省三, 豊田弘子, 松村幹郎 (川崎医大, 第一生理)

モルモット心室筋細胞を単離し, Fura-2/AM を用いて収縮中の Ca^{2+} transient を測定し, 低酸素状態を負荷してその Ca^{2+} 動態に及ぼす影響を検討した。低酸素状態は, 前もって 100% N_2 ガスを充分に通気した Tyrode 液を灌流することによってもたらされた。他方, 別の細胞を使って 100% O_2 を通気して得られた有酸素状態において Ca^{2+} transient を記録し, これを対照とした。30~60分間 N_2 Tyrode 液を灌流した後に, 1秒間隔で刺激する時に得られる Ca^{2+} transient は, 対照と比較してその half time は短縮されているが, その振幅は僅かに減少されるに過ぎない。200 msec 間隔で刺激を加えるとき, 対照では Ca^{2+} transient は加重されてその頂きは徐々に上昇し5~8回の刺激で定常に達する。低酸素状態に30~60分間おいた細胞では, 高頻度刺激に対する Ca^{2+} transient は対照と比較して, その頂きの上昇の程度に差はないが, 90~120分間低酸素状態を持続するとき, Ca^{2+} transient は加重することなく, その頂きのかえって減弱される。 Ca^{2+} 電流の減少, 筋小胞体 Ca^{2+} 貯蔵量の低下あるいはその放出機構の障害などに起因すると考えられた。

5. 単離心筋細胞における張力・筋節長関係についての検討

田村敬二*, 田中淳二, 井上省三*, 奥山博司, 松村幹郎 (川崎医大, 第一生理・循環器内科*)

単一の心筋細胞の力学特性は, その固定が困難であるが故に, 筋節長(筋長)・張力関係という基本的性質に関する報告も非常に少ない。この関係を明らかにするため, モルモット単離心室筋細胞を用い, 細胞長・張力関係を検討した。単離した心室筋細胞の一端をガラス電極で吸引固定し, 他端を poly-L-lysine で先端を処理した半導体張力トランスジューサーに接着した。1・2秒間隔で細胞外刺激を与えつつ, 細胞長を約 10 μm ずつ段階的に伸展させた。潜時は細胞長に依らず一定で約 30 msec であるが, 最大張力までの時間は細胞長が長い程長く, 約 120 msec であった。溶液に浮遊した静止状態での筋節長は 1.7 μm であり,

伸展とともに増大するが, さらに進展するときは細胞が損傷されてしまった。そのため張力の極大値は求められなかったが, 測定できた張力の最大値は 0.19 μN であった。細胞とトランスジューサーとの接着が部分的であるために, 細胞の進展される距離は接着部の移動距離と必ずしも一致せず, 筋節長・張力関係を正確に求めるまでに至っていない。しかし, 細胞長・張力関係の上行脚は, 乳頭筋などで得られている従来の結果と定性的に同じであり, 上行脚の性質は単離心筋細胞においても保持されていることが明らかにされた。

6. ラット子宮筋における β 作用に対する Mg, Mn の影響

井上浩義, 岡部幸司, 長 琢朗 (山口大, 医, 第一生理)

Oestrogen 処理を施したラット子宮縦走筋は部位(卵巣側, 中間部)により, 活動電位の形, 持続時間並びに β 作働薬の収縮抑制能が異なる。今回 db cyclic AMP 並びに forskolin の作用に対する Mg および Mn の影響について, 部位差を考慮に入れて実験を行った。

実験は, 筋収縮性, 膜活動性を Mg-free の Krebs 溶液中, 0.2 mM の Mg または Mn の存在下, 及び, 0.6 mM の Mn の処理前後において, また後者の条件で protein kinase A の活性を測定した。

子宮縦走筋の活動電位は卵巣側では, プラトー型が多く, 中間部ではスパイク型を示すものが多かった。またその持続時間は, 卵巣側が, 中間部より約 1.7 倍長い。 β 作働薬の収縮抑制能は, 中間部の方が大きく, 外液の 0.2 mM Mg, Mn の存在下でより強められた。0.6 mM の Mn の前処理により db cyclic AMP の収縮抑制作用は減弱したが, forskolin では逆に増強された。この時, protein kinase A の活性は収縮性の変化と対応した。このことより, 外液 Mn は細胞内に取り込まれ, 酵素活性等に影響を与えることにより薬物効果が修飾されることが示唆される。

7. 試験によるストレスがヘルパー T・サブレッサー T 細胞に及ぼす影響

亀井 勉, 橋本道男, 原 俊子, 榊村純生 (鳥根医大, 第一生理)

試験による精神的・身体的ストレスが細胞性免疫能に与える影響を男性の医学生を被験者として調査した。

【方法】物理学（前半分）再試験の該当者のうちの6名と環境保健医学再試験の該当者のうちの3名の計9名を被験者とし、試験開始の1～2時間前と1週間後の同時刻に食事等の条件をそろえて採血し、細胞性免疫能（CD 4, CD 8, NK 細胞活性）を測定した。

【結果】物理学の試験前でサプレッサーT細胞の有為な増加（CD 8の上昇）がみられ（ $P<0.005$ ），CD 4/CD 8比も有為に低下していた（ $P<0.02$ ）。環境保健医学の試験前でもサプレッサーT細胞の増加とヘルパーT細胞（CD 4）の減少がみられたが、統計的には有為差は得られなかった。NK細胞活性は、両者の試験の前後で有為差は認められなかった。医学生試験によるストレスは、ヘルパーT細胞を減少させ、サプレッサーT細胞を増加させると考えられ、細胞性免疫能に抑制的に影響すると考えられる。

8. 加齢ラットの血小板凝集能におよぼす運動の影響

橋本道男, 原 俊子, 亀井 勉, 榊村純生（島根医大, 第一生理）

加齢ラット（100週齢）を非鍛練群と鍛練群に分け、各群につき血小板、大動脈を分離・摘出し、トロンボキサン（ TXA_2 ）、プロスタサイクリン（ PGI_2 ）および血小板凝集能を比較検討した。

【方法】下大静脈より採血し血小板を分離、胸～腹大動脈を摘出した。血小板凝集能はSysmex AA-100凝集計で、 TXA_2 、 PGI_2 はEnzyme Immunoassay kitで測定した。

【結果】鍛練群の血小板 TXA_2/PGI_2 はアラキドン酸による凝集前で非鍛練群に比べて4.6倍、凝集後で3.3倍有意に増加した（ $p<0.05$ ）。血小板凝集能（Y）と TXA_2/PGI_2 （X）の間に有意の相関が認められた（ $Y=127X+17.3$, $r=0.452$, $p<0.05$ ）。鍛練群の大動脈 TXA_2/PGI_2 は単位時間（min）当り、湿重量（mg）当りの産生量で測定した場合、非鍛練群の値の44%となり有意に減少した（ $p<0.05$ ）。加齢時の運動は血小板凝集を促すが、大動脈壁はこれを抑制すると考えられる。

9. 赤血球膜タンパク質の酸化的重合化と微小循環動態の変化

惣谷昌夫, 鈴木洋司, 立石憲彦, 前田信治（愛媛大, 医, 第二生理）

赤血球は毛細血管を通過する時に外力により受動的

に変形する。その変形能は赤血球の微小循環を維持する上で重要であり、赤血球の膜構造タンパク質によって調節されている。我々は赤血球をdiamideによって処理することにより、膜タンパク質を酸化的に重合化させ、膜タンパク質の重合化の程度と赤血球変形能との関連性や微小循環動態に与える影響を観察した。

赤血球変形能はレオスコープ装置を用いて測定し、微小循環動態は単離したウサギの腸・腸間膜に赤血球浮遊液を灌流して観察した。赤血球の膜タンパク質はSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法によって分析した。

(1) diamideの用量に依存して膜タンパク質のspectrinの重合度が増加した。(2) spectrinの重合化度と変形能の低下の程度との間にはよい相関を得た。(3) 微小循環では、spectrinの重合化に伴い赤血球は同じ灌流条件下で変形しにくくなり、血管壁に沿って形成される血漿層の厚みが減少した。

以上のことから赤血球膜タンパク質が酸化的に重合化されると、赤血球の変形能が低下し、微小循環動態に対して影響を与えることが観察された。

10. 細胞内 K^+ 濃度と細胞周期について

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

K^+ を Rb^+ で置換した無血清培地（Rb-CDM）でHeLa細胞を同調培養し、cell cycle進行に及ぼす K^+ と、細胞成長促進物質の作用について検討した。autoradiography法による解析から、Rb-CDM中ではS期開始は顕著に抑制されたが、insulinとLDLを添加すると回復し、12時間後にS期へ進行した。また、添加の時期を種々に変えても添加後12時間でDNA合成を開始したので、Rb-CDMではG1の初期で休止している。一方、上記物質を含む培養液で、3, 6, 9時間培養後にRb-CDMに交換すると、単独添加ではS期開始の遅れが見られ、組合せ添加では抑制効果は減少した。またG1期の初期、中期、後期にcycloheximideを1.5時間作用すると、insulin, LDL単独添加ではS期開始の遅れがみられ、同時添加では初期の3時間作用させると抑制効果が認められ、6, 9時間作用ではS期開始の遅れは生じなかった。また、Rb-CDMでは、G1期の初期で休止しているが、培養12時間以降の蛋白質合成速度に差はみられなかった。従って、低 K^+ 条件下では、DNA合成は抑制されるが、bulk proteinの合成は完全には抑制されない。以上の

結果から、S期開始に必要な蛋白質の合成はG1初期の3時間以内に無 K^+ 条件下でもinsulin, LDLの存在下で合成されることが示唆された。

11. 細胞周期に伴う Ca^{2+} 依存性 K^+ current の変化

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

プラスチックトレー上に単層培養したHeLa細胞を用いて、M期選択採取法により、その同調培養を行った。写真撮影法により、細胞増殖速度を求めるとpopulation doubling timeは24時間であり、M期選択採取法により選られた細胞のうち、90%以上が培養後24時間以内で分裂した。この同調培養した細胞を用いて、細胞周期に伴う平均細胞容積、平均細胞表面積、細胞膜容量、内向き Ca 依存性 K^+ currentを求めた。平均細胞容積、平均細胞表面積は、trypsin処理によりsuspension細胞にして測定した。これらの測定値は、細胞周期の進行と共に増加し、細胞周期進行の良い指標になることが分かった。また細胞膜容量、内向き Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流は、patch-clamp法を用いて測定した。細胞膜容量は細胞周期の進行と共に増加した。一方内向き Ca^{2+} 依存性 K^+ currentは、同調培養後2hで最も大きく、その後徐々に減少し、18hで最も小さくなった。以上よりHeLa細胞の内向き Ca^{2+} 依存性 K^+ currentは、細胞周期に伴って変化することが分かった。

12. 螢光色素排出からみたラット唾液腺の分離腺房における分泌現象

杉田 誠, 柴 芳樹, 菅野義信 (広島大, 歯, 口腔生理)

ラット耳下腺及び顎下腺を摘出し、コラゲナーゼ処理により腺房細胞を分離した。細胞内に螢光色素カルセインを取り込ませ、各種の分泌刺激物質により生ずる、細胞内カルセインの細胞外への排出量を螢光測定により求めた。また耳下腺ではアミラーゼの分泌も測定し比較した。耳下腺、顎下腺ともにカルセインの排出はカルバコール及びノルアドレナリン刺激によって生じ、それぞれ、アトロピン及びフェノキシベンザミンで抑制した。また β 刺激薬であるイソプロテレンールで排出しなかった。一方アミラーゼの分泌は、主に β 刺激で惹起した。次にカルセインとアミラーゼ分泌について、カルシウムイオノフォアA23187とdbc

AMPの効果を調べた。カルセインはA23187により排出し、アミラーゼはdbcAMPにより強く分泌した。双方の分泌ともA23187とdbcAMPをともに加えることにより、相乗効果がみられた。今回観察した螢光色素カルセインの排出は、ムスカリン性受容体および α 受容体を介し、細胞内カルシウムを動員することにより起こり、水分分泌との関連が示唆された。またcAMPを介する情報伝達系により排出は増強した。

13. 口蓋刺激による三叉神経運動ニューロンの興奮と抑制

高田 充, *富岡重正* (徳島大, 歯, 口腔生理・歯科麻酔*)

口蓋圧刺激で閉口反射が誘発されるが、本研究は軽麻酔ネコで閉口反射時における側頭筋および顎二腹筋支配運動ニューロン(Temp. および Dig. Mns)の興奮と抑制をしらべた。Temp. および Dig. Mnsの同定は筋刺激で誘発するIS-SDスパイクを記録後、Mnの自発性放電と筋活動を同時記録することで側頭筋前部および顎二腹筋前腹支配のMnを同定した。Temp. Mnsでは後方部口蓋の圧刺激で膜は脱分極し、スパイクを発射するが、Dig. Mnsでは過分極し自発性放電の抑制が生じた。誘発された閉口反射時にはTemp. Mnsでは閉口前120~160msでEPSPが惹起された。反射時の顎運動をClosing, OcclusalおよびOpening Phase(A, BおよびC相)にわけると、Temp. MnsはスパイクをA相に発射するグループとB相に発射するグループに大別できた。また、記録した3分の1のTemp. Mnsでは閉口前にスパイクを発射した。Dig. Mnsでは反射時にはIPSP-EPSPが惹起された。なおIPSPは閉口前140msに生じ、B相まで持続し、C相ではEPSPにスパイク発射が重疊した。上記結果より閉口反射時にはボタン発生器よりTemp. MnsにはEPSP, Dig. MnsにはIPSP-EPSPが送られると結論される。

14. モノカルボン酸による細胞内pH低下と局所麻酔増強作用の関係

*香月 博, *高崎眞弓, 日地康武 (鳥取大, 医, 第一生理)

モノカルボン酸による局所麻酔増強作用がモノカルボン酸の細胞内pH低下作用と関係があるかどうかを検討した。局所麻酔薬は非イオン化型で細胞内に入り、イオン化してNaチャンネルをブロックするので、

モノカルボン酸により細胞内 pH が低下すると細胞内のイオン化型局所麻酔薬が増え、さらに細胞内の非イオン化型が減少するので、細胞内への局所麻酔薬の流入も増加して麻酔作用が強まるのではないかと考えた。pH 感受性微小電極法を用いて各種有機酸の細胞内 pH 低下作用をアメリカザリガニの腹側巨大神経で調べたところ、モノカルボン酸は細胞内 pH を低下させるが、麻酔増強作用のない他の有機酸では細胞内 pH は低下しなかった。また、細胞内へのプロカイン流入に対するサリチル酸 Na の影響を調べたところ、2.5 mM のプロカインにより細胞内プロカイン濃度は 6.5 分で 0.18 mM になったのに対し、2.5 mM のプロカインに 30 mM のサリチル酸 Na を加えると、細胞内プロカイン濃度は 6.5 分で 0.68 mM になった。以上の実験からモノカルボン酸は細胞内 pH を低下させ、また局所麻酔薬の細胞内への流入を増加させると考えられた。

15. 遺伝性肥満ラットに対するギムネマ・シルベスタ葉水抽出物の長期投与の効果

*寺澤 光, *加藤達生, 井元敏明, 日地康武 (鳥取大, 医, 第一生理)

インド原産ガガイモ科植物ギムネマ・シルベスタ葉から抽出されるギムネマ酸が腸管からの糖吸収を抑制することを急性実験により既に報告してきた。今回遺伝性肥満を伴い、高血糖を示す Wistar・fatty ラット (高インスリン血症, 高脂血症, 過食) を用いて、ギムネマシルベスタ水抽出物 (以下 GS と省略) の慢性投与効果を検討した。体重, 血糖値, インスリン値, 中性脂肪, 総コレステロールにおいて, GS の有効性が示唆されたため報告する。体重変化において, GS 投与により肥満ラット, 正常ラットともに有意な肥満抑制効果を見とめた。次に, 糖代謝においては, GS 投与により蔗糖負荷後の血糖上昇抑制効果を 12 週齢および 21 週齢での肥満ラットにおいて見とめた。持続的高血糖状態が改善され, 耐糖能における何らかの改善機構がはたらいたものと考えられた。最後に脂質代謝においては, 週齢をおった変化について, 肥満ラットは正常ラットにくらべ中性脂肪, 総コレステロールともに高値であり, さらに GS 投与した肥満ラットは, 有意ではなかったが, 低下作用がみとめられた。

16. ストレスと脳内 CRF

中森知毅, 森本恵子, 丹 信介, *森本昭生, 村上

恵 (山口大, 医, 第二生理)

ストレス時には, 循環器系の活動亢進, 体温の上昇, 各種ホルモンの放出など, 様々な生理的反応が観察される。また, ストレス時に, corticotropin releasing factor (CRF) が下垂体からの ACTH 分泌を刺激することはよく知られている。一方, 近年脳内 CRF が交感神経系の活動発現に関与するニューロペプチドとして重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。そこで今回私共は, ストレス時に発現する循環器系, 体温, 行動量の変化にも, 脳内 CRF が関与しているか否か検討した。実験にはウィスター系雄ラットを用いた。ストレスとして, ラットを通常の飼育ケージから室温と同じ温度の水を約 1 cm の深さに入れた別のケージへ移すというケージ交換ストレスを採用した。ケージ交換ストレス負荷により, 血圧, 心拍数, 体温の上昇及び行動量の増加が観察された。これらの変動は CRF の receptor antagonist である α -helical CRF₉₋₄₁ を脳室内に前投与することにより, 著明に抑制された。次に安静時のラットの脳室内に CRF を微量投与することにより, ストレス負荷時と類似した諸反応が発現することを確認した。以上のことから, ストレス時に観察される循環器系, 体温及び行動量の変化には脳内 CRF が関与していることが明らかとなった。

17. 発熱と脳内 CRF

*森本昭生, 森本恵子, 丹 信介, 中森知毅, 村上恵 (山口大, 医, 第二生理)

インターロイキン (IL-1) 投与時には, ストレスと同様に, 血圧, 心拍数, 体温の上昇や血中 ACTH 濃度の上昇が観察される。今回はラットに精神性ストレスを負荷したときあるいは IL-1 や PG を投与した時に見られる血圧, 心拍数, 体温の変動に, 中枢神経系内の corticotropin-releasing factor (CRF) が関与しているか否かを, CRF のレセプターアンタゴニストである α -helical CRF₉₋₄₁ (α -hCRF) を用いて検討した。精神性ストレスとして, ケージ交換ストレスを 60 分間負荷した。ケージ交換ストレス負荷により, 血圧, 心拍数, 体温の上昇が観察されたが, α -hCRF (10 μ g) を第 3 脳室内に前投与すると, これらの反応は著明に抑制された。しかし IL-1 (2 μ g/kg) を腹腔内投与した時あるいは PGE₂ (100 ng) を第 3 脳室内投与した時発現する反応には, α -hCRF (10 μ g) の影響は認められなかった。第 3 脳室内に IL-1 β (20 ng) を投与した際観察された血圧及び心拍数の上昇は, α -hCRF

(10 μ g) の第3脳室内投与によって著明に抑制された。今回の結果から、比較的軽度なストレス時にも、中枢神経系内で CRF が、循環調節系や体温の変動に関与していること、末梢で産生された IL-1 は中枢神経系内の CRF を介さずにこれらの変動を起こすことが明らかとなった。しかし中枢神経系内に直接 IL-1 が作用した場合に生じる血圧や心拍数の上昇には、脳内 CRF が関与していることが示唆された。

18. 延髄縫線核における呼吸ニューロンの発射様式と局在

細貝正江*, *松尾 聡*, 中尾召三 (鳥取大, 医, 第二生理・耳鼻科*)

縫線核の呼吸運動への関与を示唆する報告は、多くあるが、縫線核における呼吸ニューロンについては、きわめて少数の報告しかない。本研究では、延髄縫線核の呼吸ニューロンの発射様式と局在について調べた。

実験には、除脳覚醒またはネブタール麻酔、自発呼吸下のネコを用いた。延髄正中中部において、正中線から外側に 0.5 mm、顔面神経膝の中央から obex の尾側 1 mm までの範囲で、呼吸運動に同期して発火する単一ニューロンの細胞体スパイク活動を細胞外記録により系統的に探索した。ニューロン発射と呼吸位相との関係を知るために横隔膜筋電図も同時記録した。Obex より吻側で呼吸ニューロン活動が記録され、これらは吸息相に群発射を示す吸息性ニューロン、呼息相に発射をする呼息性ニューロン、呼息相にも低頻度発射が持続するが吸息相には発射頻度を増す発射頻度変調型ニューロンに分類された。多くの吸息性ニューロンに混在し、呼息性ニューロンも少数存在した。発射様式から、吸息性ニューロンは漸減型と漸増型にさらに分類され、漸減型が多く、漸増型を示すものは少数であった。呼息性ニューロンは漸増型のみが記録された。記録した呼吸ニューロンは組織学的に不確縫線核と淡蒼縫線核に局在した。

19. 単一後半規管抑制性前庭神経核ニューロンの上行性軸索投射様式

松尾 聡, 細貝正江, 中尾召三* (鳥取大, 医, 耳鼻科・第二生理*)

単一後半規管 (PC) 興奮性前庭神経核ニューロンは動眼神経核、垂直性眼球運動の発現に重要なカハル間質核、フォレルH野そして中心灰白質に軸索を伸ば

し、さらに吻側の前庭迷路感覚の中継核である視床にも軸索を伸ばすことを昨年の本学会で報告した。今回の実験では、単一抑制性 PC ニューロンの中・間脳の複数領域への軸索投射様式を調べた。前回と同様、麻酔ネコを用いて、同側前庭の電気刺激と頭部の垂直性 nose-up 回転により賦活され、しかも同側上行性 MLF と動眼神経核の上直筋神経核刺激によって逆行性に賦活される単一抑制性 PC ニューロンを同定し、これらの単一ニューロンについて微小電流 (<30 μ A) 刺激電極を中・間脳において系統的に移動して逆行性スパイクを生じる閾値とスパイク潜時を個々の刺激点で測定し、組織学的に軸索走行を再構成した。単一抑制性 PC ニューロンの軸索の多くは、上直筋神経核のほか、主に中心灰白質、カハル間質核そしてその近傍の網様体に限局して投射しており、視床への軸索投射は確認できなかった。これらの軸索投射様式は興奮性 PC ニューロンと比べて明らかに異なることがわかった。

20. 上丘から垂直性眼球運動ニューロンへの神経経路の分析 ——細胞内記録法を用いて

*佐々木勇二, *松井博美, 玉井剛彦, 中尾召三 (鳥取大, 医, 眼科・第二生理*)

サッケードの発現に関して、上丘は感覚情報を運動命令に変換するという重要な役割を果たすと考えられている。また上丘にはこのサッケード発現に関係する motor map が存在することも知られている。今回われわれは、麻酔ネコの上丘各部位を刺激し、上・下直筋運動ニューロンに誘起された細胞内応答を記録した。そして、その反応様式と上丘 motor map との関連を調べることによって、上丘から垂直性外眼筋運動ニューロンへの神経経路の分析を行った。その結果、両側の上および下直筋運動ニューロンから得られた細胞内応答はいずれも、単シナプス性 EPSP、2 または 3 シナプス性 EPSP あるいは IPSP および多シナプス性 EPSP の複合であり、またこのうちの 2 または 3 シナプス性および多シナプス性成分は上丘 motor map にほぼ一致して出現することが分かった。これらの結果から、上丘から垂直性外眼筋運動ニューロンまでの経路の中で 2 または 3 シナプス性経路および多シナプス性経路が上丘による垂直性眼球運動制御に関与していることが結論された。

21. 収縮蛋白カルシウム感受性増強薬は心筋収縮性のエネルギーコストを減ずるか?—シミュレーション

菅 弘之, 高木 都, 藤井わか子, 明石拓爾, 趙凌雲, 松下毅彦 (岡山大, 医, 第二生理)

心筋エネルギーは, 基礎代謝の他に, 主として興奮収縮連関におけるイオン (Ca, Na, K) 輸送と, 機械的収縮におけるクロスブリッジ運動に消費される。収縮蛋白 Ca 感受性を増強すれば, より少ない細胞内 Ca イオン濃度で同じ収縮性が得られるので, そのための筋小胞体などにおける Ca 輸送のエネルギーコストが少なくて済むという期待がある。しかしその直接的証明は未だない。そこで今回は, 細胞内 Ca キネティクスをシミュレートして, その可能性を検討した。筋小胞体から放出された Ca イオンは, トロポニンにその Ca 感受性に与る速度定数で結合, 解離し, クロスブリッジが張力を発生する。その際, トロポニンの Ca 感受性が増すにつれて, 低い自由 Ca 濃度でも, トロポニンに同じ量の Ca が結合し, 収縮張力も増加する。したがって, 同じ張力を発生するために必要な Ca イオン量が, トロポニンの Ca 感受性が高くなるにつれて非線形に減少するような結果が得られた。このことは, トロポニン Ca 感受性増強によって, 心筋の興奮収縮連関のエネルギー消費が減じる可能性を示唆する。

22. 連続的局所血流測定による脳血流自動調節能の検討

*設楽兼司, *関 誠, *渡部徹也, *山下史朗, *長町恵磨, 森田啓之, 細見 弘 (香川医大, 生理学講座第二生理)

麻酔下雑種成犬において, 動脈血圧の変化に対する脳皮質局所血流及び側頭筋局所血流の変化を新しく改良したプラスチックファイバー製プローブを取り付けたレーザー血流計を用いて調べた。下行大動脈と下大静脈に装着したバルーンを膨らませることにより動脈血圧を変化させると, 側頭筋局所血流量は血圧に応じて変化した。脳皮質局所血流量は一定に保たれており, 自動調節能の存在が示された。さらに, 脳皮質局所血流と側頭筋局所血流の調節に圧受容器反射が関与しているかどうか調べた。側頭筋局所血流の調節には圧受容器反射の関与が観察されたが, 脳皮質局所血流の調節には圧受容器反射の関与はなく自動調節能が保たれていた。この脳皮質局所血流の自動調節は, どのようなメカニズムで行われているか調べるため, 内因

性オピオイドに着目し実験を行い検討した。その結果, オピオイドブロッカーであるナロキサンを静注したのも動脈血圧を変化させると, 脳血流自動調節能は有意に抑制され, その効果は動脈血圧低下時に顕著に観察された。以上により脳血流自動調節能に対する内因性オピオイドの関与が示唆された。

23. 出血と hindquarter compensator

寺西泰弘, 入内島十郎 (広島大, 医, 第二生理)

Hindquarter (HQ) compensator とは, 無麻酔のラットの血圧が下ろうとするとときに HQ の血管抵抗が圧受容器反射等による交感神経の興奮により真先に増加して補償するので, この抵抗に対して与えられた名である。HQ とは腹部大動脈末端から血流を受ける流域であり, この部位に電磁流量計プローブを埋め込んで HQ 血流を測定し, 血圧を血流で割って HQ 抵抗を算定する。

HQ compensator の発動はネブタール麻酔の際および亜硝酸剤, 上腸間膜動脈 (superior mesenteric, SM) 抵抗が下るときに相反的に HQ 抵抗が上昇する現象としてすでに観察された。このような補償機構は失血のときに最も有効に働く管であるので, 無麻酔のラットに体重 100 g 当り 0.3 ml の脱血を負荷し, HQ 血流または SM 血流を血圧と共に観察した。

脱血により血圧はほとんど変化せず, HQ 血流は減少, HQ 抵抗は増加した。このあと, ヘキサメトニウム (C6) による神経節遮断により HQ 抵抗は減少した。脱血なしに C6 を与えたのでは HQ 抵抗はほとんど変化しないのであり, 脱血により HQ 領域に交感神経緊張が発生したことが分る。脱血とこれに続く C6 投与により SM 抵抗はほとんど変化しなかった。すなわち, HQ 抵抗は失血に対しても, first defence compensator であることが示された。

24. 無麻酔・無拘束ラットの大槽内に注入した GABA による腹部大動脈末端血管抵抗の減少

竹本裕美 (広島大, 医, 第二生理)

GABA による中枢性降圧作用時の末梢血管の寄与を評価するために, 無麻酔・無拘束ラットの大槽内に GABA 10 μ モルを注入し, 慢性的に留置したカニューレと電磁流量計用プローブを用いて血圧・心拍数・局所血流を観察した。血圧・心拍数は, 注入後, 109 $\pm$ 8.4 mmHg, 376 $\pm$ 46 beats/min (n=27, mean $\pm$ SD) から徐々に低下し10分後に最小 (81 $\pm$ 16, 286 $\pm$ 55) とな

り60分後には回復した (113 ± 8.6 , 377 ± 63 , $n=25$). 血圧/血流で求めた血管抵抗は、血圧が最も下がった GABA 注入10分後、主に後肢に血液を送る腹部大動脈末端で $-31 \pm 23\%$ ($n=14$) と減少し、投与前及び人工脳脊髄液を注入したコントロールによる10分後の値 $-4 \pm 19\%$ ($n=18$) に対して有意に減少した ($p < 0.01$). 腎動脈及び上腸管膜動脈血管では有意な変化がなかった. GABA の大槽内注入10分後の血圧・心拍数・末梢血管抵抗の変化は、節遮断薬の chlorisondamine chloride (2.5 mg または 5 mg) を静注したときの変化と腎動脈以外では同様の傾向を示した. これらの結果より、GABA の大槽内注入による降圧効果は、心拍数の低下と共に、おもに後肢域血管への交感神経活動の抑制を介した腹部大動脈末端血管抵抗の減少によるものと考えられる.

25. モルモット腸管筋間神経細胞に対するキャプサイシンの効果のアデノシンによる抑制

高木 都, 菅 弘之 (岡山大, 医, 第二生理)

モルモット摘出回腸の筋間神経細胞は、キャプサイシン $10 \mu\text{M}$ により P 物質の遊離を介する緩徐な脱分極反応を起こすことは既に報告した (Takaki & Nakayama, 1989). 今回はこのキャプサイシンの脱分極反応に対するアデノシンの効果を筋間神経細胞 ($n=50$) で検討した. キャプサイシンによる脱分極反応はアデノシン $1 \sim 10 \mu\text{M}$ の前処置により濃度依存性に抑制された. 一方、外因性 P 物質による脱分極反応は、アデノシン $10 \mu\text{M}$ でも抑制されなかった. このアデノシン $10 \mu\text{M}$ によるキャプサイシンの脱分極反応の抑制作用に対する P1-ブリン受容体の拮抗剤である 8-フェニルテオフィリン (8-PT) $1 \sim 10 \mu\text{M}$ の効果を検討した. 8-PT はそれ自身で脱分極反応を起こすが、アデノシンの抑制作用には拮抗しなかった. また、細胞内の c-AMP 濃度を高める 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX) $50 \mu\text{M}$ の前処理によっても拮抗されなかった.

従って、筋間神経細胞におけるキャプサイシンの効果に対しアデノシンは、どのタイプの受容体を介するかは決定できなかったが、前シナプス性に抑制作用を示すと考えられる.

26. イヌの迷走神経背側核刺激で引き起こされる肝外胆道系の反応に対する cholinergic antagonists の効果

古川直裕, 岡田博匡 (川崎医大, 第二生理)

クロラロース麻酔、頸髄切断イヌの迷走神経背側核の種々の部位の刺激により、胆嚢・Oddi 括約部にそれぞれ促進、抑制、および混合効果の三様の反応が誘発された. atropine sulfate ($30 \mu\text{g}/\text{kg}$) の全身投与により、胆嚢の収縮反応は $1.24 \pm 0.24 \text{ mmHg}$ の増加から $0.33 \pm 0.15 \text{ mmHg}$ ($n=7$) に、抑制反応は $2.54 \pm 0.51 \text{ mmHg}$ の減少から $0.51 \pm 0.19 \text{ mmHg}$ ($n=8$) に減弱した. atropine による胆嚢の基礎圧の低下は僅か ($0.50 \pm 0.16 \text{ mmHg}$) であった. また、胆嚢の抑制反応は atropine $40 \mu\text{g}$ (約 $6 \mu\text{g}/\text{kg}$) の胆嚢への局所動脈投与によっても消失した. 胆嚢の促進反応には 2 mg の hexamethonium の胆嚢への局所動脈投与により消失し、同量の全身、あるいは十二指腸への局所動脈投与では消失しないものがあった. 一方、多くの Oddi 括約部の促進反応は $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ の atropine 全身投与で消失したが、抑制反応は $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ の atropine でも消失しなかった. また、Oddi 括約部の促進反応には $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 以上の hexamethonium の全身投与後にも残存し、頸部迷走神経切断により消失するものがあった. これらの結果から、胆嚢支配迷走神経経路については、これまで報告のない十二指腸付近でのシナプスの存在や atropine 感受性の抑制経路の存在が示唆された.

27. イヌの骨盤神経膀胱枝と直腸枝の遠心性活動に対する吻側部橋の電気刺激の効果

山根正信 (川崎医大, 第二生理)

膀胱収縮時には排便反射は抑制され、直腸収縮時には排尿反射が抑制されることは報告されている. しかし、これらの相互抑制に橋排尿中枢が関与しているかどうかは明らかでない. そこで本実験はケタミン麻酔後、上丘の吻側部で除脳したイヌを用い、左右の骨盤神経膀胱枝と直腸枝をそれぞれ膀胱と直腸から分離した後、左骨盤神経膀胱枝と直腸枝の遠心性活動に対する吻側部橋の電気刺激 ($50 \mu\text{A}$, 30 Hz , 1 msec) の効果を検索した. また、抑制反応を検索するためには、右骨盤神経膀胱枝と直腸枝の切断中枢端を電気刺激し、排尿反射あるいた排便反射を生じさせた状態で橋を電気刺激した. 排尿中枢が存在すると考えられている青斑核 α およびその周辺の電気刺激では、全例で骨盤神

経膀胱枝と直腸枝の遠心性活動は共に促進され、膀胱枝の活動促進に伴う直腸枝の活動抑制は見られなかった。このような例は上小脳脚の背側で1例のみ確認できた。また、青斑核 α より腹側部には膀胱枝、直腸枝共に抑制反応を示す刺激点が存在した。その他、数例で膀胱枝か直腸枝の一方のみを促進させる刺激点や、直腸枝には無効果で、膀胱枝を抑制させる刺激点が存在した。この結果は膀胱枝と直腸枝の相互抑制に橋排尿中枢が関与していない事を示唆する。

28. 胃伸展刺激に対する結合腕傍核での応答

末森一彦, 足立 明 (岡山大, 歯, 口腔生理)

胃からの感覚情報は迷走神経知覚枝を通り、延髄孤束核、最後野に入力し、結合腕傍核を経て視床下部に投射する。一方、最後野は脳血管閥門の欠如する部位で、悪心を誘発する chemoreceptor trigger zone として知られており、またグルコース応答性ニューロンが存在することなどから摂食との関連性も示唆されている部位である。我々は、ラットの胃にバルーンを挿入し胃伸展刺激を与え、結合腕傍核での応答を調べるとともに、最後野を同心円刺激電極にて電気刺激し結合腕傍核での応答を同定し、胃伸展刺激での応答との関連を調べた。その結果、胃伸展刺激に対し放電頻度の増加するニューロン、減少するニューロン、無応答のニューロンが見られ、放電頻度の減少するニューロンの割合が、増加するニューロンより多いことがわかった。また、胃伸展刺激に対し応答するニューロン18例中17例は最後野電気刺激に対し無応答であったが、1例のみ最後野電気刺激と胃伸展刺激の両方に応答するニューロンが見られた。このことより、胃からの感覚情報を伝える主な経路は、最後野を経由せず孤束核を経由するが、一部の情報は最後野を経由して伝えられている可能性が示唆された。

29. 先天性脳梁欠損及び人工的脳梁離断マウスの学習能力について

三好貴美子, 榎本鈴代, 伴 邦晃, 森 仁志, 岡田泰士, *根木哲郎*, 村上哲英 (香川医大, 生物・保健体育*)

先天性脳梁欠損マウスは、左右の大脳皮質から誘導した脳波は左右非同期性を示し、又、光誘発電位は、対側の視覚野に入った光情報は脳梁欠損のため同側に伝達しない。これらは、人工的脳梁離断マウスでも、先天性脳梁欠損マウスと同じ傾向を示すことは既に報

告した。今回、八方迷路を用いて学習の成立に関する脳梁の役割を調べた結果、先天性脳梁欠損マウス及び脳梁膝部離断マウスは、脳梁正常マウスに比べ有意に八方迷路学習の成立が遅れていた。これは、jump-box型回避学習では、先天性脳梁欠損マウスと脳梁正常マウスとの間に差が見い出されなかったのと異なり、学習の成立に関し、正の強化は脳梁、特に脳梁膝部が関与しているのではないかと考えられる。

30. コバルト誘導てんかん活動における cAMP 合成系の関与

服部幸雄, 森脇晃義, 林 泰資, 陸 雲飛, 堀 泰雄 (岡山大, 医, 第一生理)

ラット大脳皮質の一侧感覚運動野に $5 \mu\text{l}$ の 0.1 M 塩化コバルト溶液を注入することによって、てんかん性異常脳波活動を誘導した。これらのコバルト誘導てんかん活動を示すラットから大脳皮質切片を作製し、アデノシン感受性サイクリック AMP (cAMP) 合成系の応答を調べた。アデノシンあるいは2-クロロアデノシンに対する cAMP 合成応答はコバルト塩溶液注入点近傍皮質で大きく、他の皮質部位ではそのような応答変化はみられなかった。これらの cAMP 合成応答はアデノシン・アンタゴニストである8-フェニルテオフィリンによって強く抑制された。コバルト塩溶液注入点近傍皮質における cAMP 合成応答の増加は、アデノシン取込み阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤あるいはアデノシン・デアミナーゼの有無に関係なく観察された。また、cAMP 合成応答の増加は、脳波学的知見と一致して、コバルト塩溶液注入の8日後にはすでに認められ、応答はその後なおわずかに増加し、注入の17~19日後に最高になった後、40~50日後には対照群と同じレベルに戻った。これらの結果は、コバルト誘導てんかん活動のメカニズムに大脳皮質第一次焦点領域におけるアデノシン感受性 cAMP 合成系の機能変化が関与していることを示唆する。

31. 優勢焦点形成における最適電流強度とくり返し通電の効果

陸 雲飛, 服部幸雄, 林 泰資, 森脇晃義, 堀 泰雄 (岡山大, 医, 第一生理)

家兎大脳皮質運動前野へ微弱表面陽性直流をくり返し通電すると、優勢焦点 (dominant focus) が形成され、前肢運動が長時間亢進される。本研究は、この優勢焦点形成の最適な通電条件を決定するため、特に電

流強度と通電回数に着目して検討した。家兎大脳皮質の一側運動前野に 0.3, 1, 3, 10, 30 μ A の陽性直流を一回30分間、2～3日の間隔で、合計10回くり返して通電した。通電の効果を検討するために、前肢の運動を flexion (屈曲運動) と struggle (もがき運動) に大別した。1あるいは3 μ A の通電により、対側前肢の flexion が通電中と通電終了後に著しく増加した。これらの増加は5～7回目の通電で最高に達した。一方、10あるいは30 μ A の通電は両前肢の struggle を抑制し、鎮静的な効果を示した。また、0.3 μ A では如何なる効果も認められなかった。これらの結果は、1～3 μ A の電流強度が優勢焦点形成に最も適当であることを示している。また、最適電流強度でも、通電のくり返し回数が重要な因子であると思われる。さらに10 μ A と30 μ A のようなやや強い電流は皮質活動に対して抑制的な効果を持つことが示唆された。

32. 佛教音楽聴取時の脳波

堀 泰雄,*片山 昭, 柳原文文*, 難波良司** (岡山大学, 第一生理・教育, 特殊教育*・養護教育**)

眞言宗僧侶3名を被検者として一種の佛教音楽、眞言声明と黒人霊歌「深い河」の violin 曲をそれぞれ聴取させ磁気録波した脳波を各導出部位について各帯域ごとのパワーを求め、2種類の音楽聴取の効果を比較検討した。脳波解析は F_{P1} , F_8 , C_8 , P_8 , O_1 すなわち左側の導出部位について行った。 α_1 帯域 (8～10 Hz) パワーは声明聴取時にはほとんど変化せず、「深い河」聴取時、全導出で著明に増大した。この結果はかつて素人大学生にクラシック音楽を聴取させた時の脳波変化とこととなった。また θ_2 帯域 (6～7.5 Hz) パワーは音楽聴取時に O_1 でのみ著明に増大した。また声明聴取時には F_{P1} でのみ一たん増大し、のち時間経過とともに漸減した。このように同一被検者の僧侶において声明あるいは音楽聴取の効果がことなるのは声明が言語を含んだ音楽であり、さらに佛教の教義に関するものであることによると推測された。また通俗音楽聴取の効果が一般大学生と僧侶でことなるのは精神修養の有無と関係するのではないかと想像された。

33. ダントロレン脳室内投与による虚血性神経細胞死防護効果

増田晴造, 章 龍, 三谷 章, 片岡喜由 (愛媛大学, 第一生理)

我々は、海馬 CA1 錐体細胞に特異的に発現する虚

血ニューロン死のメカニズムに、リヤノジン型細胞内カルシウムプールからのカルシウム動員が大きな役割を演ずるという仮説を立てている。この仮説の妥当性を検証するため以下の実験を行った。

脳温37℃下で、3分間の一過性前脳虚血を負荷したスナネズミの両側側脳室へ、虚血前あるいは虚血後30分より5分にわたって、DMSO に溶解した 1600 μ M, 3 μ l のダントロレンを注入し、一週間後に海馬 CA1 ニューロンの生存細胞数を計測した。その結果、虚血後投与では約70%以上の海馬 CA1 ニューロンが遅発性ニューロン死を免れていた。一方、虚血前投与または DMSO のみ投与対照群では、生存ニューロンの割合は、約20%であり、その差は統計学的に有意であった。このことから、海馬 CA1 ニューロンには筋肉で確認されているような、リヤノジン型細胞内カルシウムプールが存在し、同プールからのカルシウム動員をダントロレンが抑制することにより、ニューロンが虚血性壊死を免れたと考えられる。この結果はまた、上記の作業仮説の妥当性を支持するものである。

34. 虚血性脳温変動：小型テレメーターによる長期間脳温記録法の試作

章 龍, 三谷 章, 片岡喜由 (愛媛大学, 第一生理)

脳機能の重要なパラメーターの一つである脳温を長時間にわたって測定記録する技術は従来開発されておらずそのため脳温変動が脳機能に与える影響に関する知見はほとんどない。本研究では、重さ約1gの小型テレメーター (Mini-Mitter 社製) を用いて自由行動下のスナネズミの脳温を連続モニターする方法を試作し、脳温変動を誘発するために虚血負荷あるいは低脳温化作用が報告されている NMDA 型グルタミン酸受容体チャネルブロッカー MK-801 を投与して、本方法の有用性を検討した。その結果、5分間の一過性脳虚血により発生する 1℃程度の虚血中低温化および虚血後発生する 1℃程度の一過性高脳温化 (posts ischemic hyperthermia), さらに MK-801 投与により発生する約24時間の体温調節機能障害を正確に時間経過を追って観察することができた。以上の結果から、本方法は虚血性の脳温変化および薬物投与により発生する脳温変化を正確にモニターできるものであり、脳機能に及ぼす脳温の影響に関する基礎的知見を得るための有用なシステムであると考えられる。

35. ラット脳内アセチルコリン遊離に及ぼす頭部通電賦活刺激の影響—脳内微小透析法による検討

妹尾広正, *阿瀬川孝治, 森田雄介, 佐藤謙助* (徳島大, 医, 第二生理・生体情報研究所*)

高齢化社会を迎え, 老年期痴呆が大きな社会問題となっており, その発症機構の研究が精力的になされているが, 未だ十分に解明されていない。われわれは既に睡眠・覚醒研究の蓄積から, 周波数漸増型低電圧パルスを用いた頭部通電賦活刺激装置を開発し, 同刺激がネコの覚醒度を高めるのに有効であることを見出している。また大川, 稲永らによって臨床応用研究がなされ, 痴呆老年者の睡眠障害の改善, 自発性の亢進, 問題行動の減少など同刺激法の有効性が報告されている。今回われわれは, 上記刺激法の神経化学的作用機序を解明するために, 脳内神経伝達物質をインビボ状態で測定できる微小透析法を用いて, 無麻酔・無拘束状態のラットにおいて検討したところ, 線条体内アセチルコリン濃度が有意に増加することを確認した。その神経化学的作用機序を詳細に解明するためには, 関連する脳内各部位で, 各種神経伝達物質を同時に測定し, それらの相互関係を検討しなければならないが, 本研究によって, 少なくとも脳内アセチルコリン遊離の回復をもたらすことによって, 痴呆老年者の臨床症状改善に対する積極的役割を演じている可能性が示された。

36. 肝臓における MARCKS 蛋白質とその肝癌病態における変動

正木 勉, 徳田雅明, *大西 誠, *藤村貴志, 松井秀樹, 板野俊文, 畠瀬 修 (香川医大, 第一生理)

肝癌病態における MARCKS (myristoylated alanine-rich C kinase substrate) の関与を解析するため, 肝癌及びその前癌病変である過形成結節や肝硬変について MARCKS の各病態における動態を調べた。肝癌発症ラット (LEC) 肝の肝癌部位, 過形成結節, また正常対象としての LEA, Wistar 系ラット肝より部分精製した MARCKS 画分を用い, Western blot を行った。その結果 LEC の過形成結節及び癌部において MARCKS が増加していた。またプロテインキナーゼ (PKC) によるリン酸化は LEC (癌部) 及び LEC (過形成結節) で認められたが, LEA (正常) ではほとんどなかった。MARCKS の局在解析は LEC, LEA 各5匹の他, ヒト正常肝5例, 肝硬変10例, 肝癌10例について行った。LEA, ヒト正常肝では MARCKS は肝細胞

膜直下の細胞質辺縁部に片側性に認められたが, LEC の過形成結節及び癌部, ヒト肝硬変及び肝癌部では, びまん性の分布様式に変化していた。F アクチンとの結合を介して, MARCKS が細胞骨格系の調節に関与していることから, 前癌病態からはじまる肝細胞の形態変化に係わっている可能性がある。更に PKC によるリン酸化が, この MARCKS の働きをコントロールしている可能性が示唆された。

37. ラット精巣内カルシニューリンの developmental study と生理作用

宮本一広, 西尾 元, 松井秀樹, リゾマルモイア, 富沢一仁, 徳田雅明, 板野俊文, 畠瀬 修 (香川医大, 第一生理)

カルシニューリンは, α , β サブユニットよりなる Ca^{2+} /カルモデュリン依存性脱リン酸化酵素で, 中枢神経やリンパ球をはじめ広く全身に存在する。 β サブユニット特異的な単クローン抗体 (Va1) を用いたイムノブロットでは, ラット脳で1本, ラット精巣で2本のポリペプチドバンドが検出された。分子量の小さい $\beta 2$ は全身に広く分布するのに対し, 分子量の大きい $\beta 1$ は精巣特異的に存在していた。また, マウス, モルモット等の齧歯類の精巣にも $\beta 1$ を検出したが, その分子量は種により変動がみられた。ウェスタンブロットによるラット精巣の developmental study では, $\beta 1$ が精子産生の開始される生後3週より出現次第に増加していた。Va1 抗体を使用してのラット精巣の免疫組織染色では, spermatogonia や spermatide が非常によく染まったがセルトリ細胞は染まらなかった。このことから, カルシニューリン β は精子産生細胞に特異的に存在し, 減数分裂と関連する事が示された。 $\beta 1$ をコードする cDNA をプローブとしたノーザンブロットによる developmental study では, 3.5 kb と 0.8 kb の2種の信号が見出され, alternative splicing の可能性が示唆された。

38. 終脳神経上皮内「腹・背側」勾配の培養系における検討

宮田卓樹, 小川正晴 (高知医大, 第二生理)

【目的】 マウス終脳のニューロンは胎生10日 (E 10) より腹側→背側部の順に発生してくる。ニューロン未発生時期の神経上皮が均質な細胞で構成されているか, 異なる性質の前駆細胞が混在しているかを知る。

【方法・結果】 E 9-10 由来の終脳細胞塊 (50~100

μm 径)を培養し, fibronectin(FN)をコートした dish 上での細胞シートの広がり方と, 抗 MAP2 及び抗 BrdU 抗体を用いて解析したニューロン産生の様式から, この時期の神経上皮細胞を分類できた. 組織採取時点での前駆細胞の性質の違いが, 培養系に移すことで異なるパターンとして観察できたものと観釈した. E9-13 の stage を胎仔の体節数に応じて細かく区切り, 腹・背側部別に終脳組織を培養し, 現れるパターンの割合を調べることで, 培養下の異なるパターンとして区別できた前駆細胞の性質の, 本来の発生過程に

おける前後関係を検討した. その結果① FN に強く依存して dish 上で偏平な形態, 活発な移動性を示すがニューロン産生能のない細胞群, ② 偏平なシートを作り培養初期にのみニューロン産生可能な群, ③ FN の有無に影響されない細胞密度の高いシートを作り, 継続的に多数のニューロンを産生する群, という順に前駆細胞の性質の移行が, ニューロン出現以前の終脳神経上皮内において腹側から背側に向けて進んでいることがわかった.



〔お知らせ〕

第6回 学協会共通問題に関する討論会

日 時：1993年4月21日(水)13:30~16:50

会 場：鹿島 KI ビル地下大会議室

T E L 03-5561-2111

東京都港区赤坂6-5-30

(地下鉄千代田線赤坂駅下車徒歩5分)

協 賛：日本工学会加盟87学協会

幹事学会：可視化情報学会・土木学会・日本化学会・
日本機械学会・日本建築学会・日本分析化
学会

— プログラム —

13:30~14:10

日本複写権センターの発足と学協会の対応

日本複写権センター常任理事 神 森 大 彦

1. 日本複写権センターの発足としごとについて
2. 経団連の複写権権利行使に対する姿勢
3. 企業(産業)団体および各企業との折衝について
4. 許諾契約について
5. 学協会の複写権委託状況
6. 学著協と学協会との複写許諾契約について
7. 企業発行技術雑誌の複写権受託について
8. 質疑応答

— 休 憩(10分) —

14:20~16:50

会員増強と広報活動一開かれた学会を目指して—

- (1) 会員構成の解析からみた会員拡充策
文字より視覚の理解を求めて (ビデオ上映)
日本分析化学会常務理事 藤 貫 正
- (2) 「土木」のピーアール6年
土木学会企画広報室長 河 村 忠 男

(3) 見えないものを視る科学 (ビデオ上映)

可視化情報学会・中央大学理工学部講師

大 橋 正 和

(4) 日本化学会の広報活動と学会の活性化

日本化学会常務理事 中 西 敦 男

(5) “EXCITING WORLD” 機械学会

(ビデオ上映)—物作りの楽しさ—

日本機械学会・東京大学教授 吉 識 晴 夫

(6) 次世代へのメッセージ (ビデオ上映)

日本建築学会・日本大学生産工学部教授

若 木 滋

(7) 質疑応答

— 参加申込みについて —

参 加 費：1,000円

参加申込：往復ハガキに氏名・勤務先・同住所・同電話番号・所属学協会名・会員番号を明記した上、返信ハガキ表に通信先住所・氏名を必ずご記入下さい。

(FAXでのお申込みは受付ません)

申込期日：平成5年4月10日(土)必着

申 込 先：〒107 東京都港区赤坂9-6-41

社団法人 日本工学会

「学協会共通問題討論会」係宛

参 加 証：参加証(返信ハガキ)を順次お送りいたしますので、当日ご持参下さい。

主 催：〒107 東京都港区赤坂9-6-41

社団法人 日本工学会

T E L 03-3475-4621

F A X 03-3403-1738

公益信託 成茂神経科学研究助成基金

1993年度助成先の募集について

当基金は、下記募集要項により助成先を募集します。

記

募集要項

1. 助成対象

(1) 神経科学の研究に対する研究費の補助、奨励金の交付。

助成金額：40万円程度

(2) 神経科学に関する講演会・研究集会等の開催、外国学者の招聘又は論文発表、図書の刊行等に

対する費用の補助。

助成金額：30万円程度

- (3) 神経科学に関する海外の学会に参加するための
渡航費の補助。

助成金額：30万円程度

2. 応募資格

特に制限はないが、若手研究者を優先する。

3. 応募期限 1993年5月31日(月)

4. 応募要項請求先

下記にハガキにて請求してください。

〒100 東京都千代田区丸の内1-4-5

三菱信託銀行本店営業部法人相談室

第8回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会

会 期：平成5年6月12日(土)

午前9時30分～午後6時

会 場：順天堂大学有山記念館講堂

東京都文京区本郷2-1-1

(JRお茶の水駅下車)

招待講演：

神経系の発生・分化の分子細胞生物学的解析

御子柴克彦(東京大学医科学研究所教授)

発表(口演およびポスター)：

神経組織の成長・再生・移植に関する演題を募集します。演者、共同発表者とも本研究会会員に限りますので、未入会の方は下記にご連絡の上、入会手続きをお取りください。演題申し込み用紙等をお送りします。

演題申し込み締切り：平成5年4月17日(土)

参加費：4,000円

懇親会費：3,000円

参会者も会員に限りますので、未入会の方は当日入会手続きをお取りください。

入会申込みおよび演題申し込み用紙請求先：

〒113 東京都文京区本駒込5-16-19

財団法人 日本学会事務センター

神経組織の成長・再生・移植研究会係

TEL 03-5814-5810

FAX 03-5814-5825

演題送付および問い合わせ先：

〒113 東京都文京区本郷2-1-1

順天堂大学医学部第二解剖学教室

第8回学術集会

世話人 新井康允

TEL 03-3813-3111 内線 3506

FAX 03-3814-9300

第4回日本微量元素学会 予告

会 期：平成5年7月3日(土)～4日(日)

会 場：自治医科大学研修センター

〒329-04

栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1

TEL 0285-44-2111

FAX 0285-44-8465

JR東北線(愛称宇都宮線)

自治医大駅下車徒歩7分、バス2分

プログラム：

第1日

教育講演「臨床研究における疫学方法論」

自治医科大学公衆衛生学教授 柳川 洋

ポスター要望課題：

- 1) 測定法の開発, 2) 微量元素と病態,

- 3) 相互作用を利用した微量元素代謝異常の治療, 4) 治療薬としての金属錯体開発, 5) 微量元素代謝異常モデル動物

会長講演「カドミウムによる腎機能異常：発症機序と治療」

自治医科大学衛生学教授 野見山一生

第2日

教育講演「測定精度管理」

自治医科大学臨床病理学教授 河合 忠

シンポジウム「微量元素の所要摂取量」

演者：

東北大学農学部栄養化学教授 木村 修一

京都大学医学部衛生学教授 糸川 嘉則

自治医科大学学生化学教授 香川 靖雄
シンポジウム「微量元素と病態」

演者：

熊本大学小児科教授 松田 一郎
大阪大学小児外科教授 岡田 正

連絡先：〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺
自治医科大学衛生学教室内
第4回日本微量元素学会事務局
TEL 0285-44-2111
内線 3139, 3140
FAX 0285-44-8465

第 18 回 運 動 療 法 研 究 会

日 時：平成5年7月10日(土)
会 場：鹿屋体育大学水野講堂
〒891-23 鹿児島県鹿屋市白水町1番地
TEL 0994-46-4111

会 長：倉田 博(鹿屋体育大学教授)

特別講演：

『運動適応の加齢変化と、その種々相について』
(日整会教育研修単位申請中)

小野 三 嗣(川崎医療福祉大学教授)

座長：広橋 賢次(鹿屋体育大学教授)

シンポジウム：

『中高年者に対する運動処方』

座長：酒 匂 崇

(鹿児島大学医学部附属病院長・教授)

『糖尿病における運動療法の実践』

藤井 曉(大阪市立桃山市民病院副院長)
『中高年本態性高血圧に降圧反応を生じる運動』

進藤 宗洋(福岡大学体育学部教授)

『心不全に対する新しい減負荷療法；

温熱性血管拡張療法』

鄭 忠和(鹿児島大学医学部講師)

『中高年者の腰痛疾患に対する運動処方

—水中運動療法を中心に—』

赤嶺 卓哉(鹿屋体育大学助教授)

『骨粗鬆症の治療に運動は必要か？』

乗松 尋道(香川医科大学医学部教授)

問い合わせ先：

鹿屋体育大学内第18回運動療法研究会事務局

倉田 博

TEL 0994-46-4111 ex. 536, 530, 594

第 27 回 日 本 て ん か ん 学 会 弘 前

期 日：1993年10月1日(金)・2日(土)

会 場：弘前文化センター

〒036 弘前市下白銀町19-4

TEL 0172-33-6571

ホテルニューキャッスル

〒036 弘前市上鞘師町24-1

TEL 0172-36-1211

特別講演：A. V. Delgado-Escueta 先生 (UCLA)

シンポジウム：「側頭葉てんかん」

スペシャルセッション：「てんかんの治療中止」

神経科学セッション：

「てんかんの病態解明への新しいアプローチ—分

子生物学的研究を中心に」

ランチタイムセミナー：「妊娠・出産・育児」

演題申し込み締切日：

1993年6月12(土)(当日消印有効)

問合せ先：第27回日本てんかん学会(弘前)事務局

〒036 弘前市在府町5

弘前大学医学部神経精神医学教室

TEL 0172-33-5111 ex. 2663

FAX 0172-36-4966

日本生理学会評議員 特別会員 東京大学名誉教授 松田幸次郎
君は、平成5年2月14日にご逝去されました。ここに謹んで哀悼
の意を表します。

〔編集後記〕

先生方におかれましては、入学試験、卒業式、入学式と多忙な学校の年度替わりの日々をお過ごしになられたことと思います。その中で、今回の山梨医科大学当番の第70回日本生理学会大会は爛漫と咲きはこる桜と雪に被われたアルプス山系のもとで盛会に開催され、出席された先生には多くの学問的収穫と人的交流が得られたと同時に、ひと時の憩をもたれた事と存じます。主催をされました山梨医科大学と生理学会事務局の皆様へ深く感謝を申し上げます。来年度は香川医科大学主催により高松での開催が予定されております。先生方との再会を楽しみに、一年間、研究に励みたいと心に誓っているところです。

本刊には山下、長友両先生による総説が載っており

ます。長年に亘るご研究の成果が極めて重厚な論文となり掲載されました。「神経分泌ニューロンの最新の知識」を得るためには必読の最適な論文と存じます。

また、本刊には残念なことに松田幸次郎名誉教授の訃報が出されております。学生のころ、先生の教科書を使って生理学を勉学したことを思い出しております。謹んで哀悼の意を表わしたく存じます。

甲府では桜の満開の中で皆さんとお会いすることが出来ました。しかし、南北に長い日本列島です。未だ、雪に閉ざされている地域もあるかと存じます。しかし、桜前線は確実に北上しております。何かを期待できるような気持ちになるのもこの季節です。期待を裏切らないよう仕事に励み、ご健康に留意され、高松での再会を楽しみにしております。 (野口鉄也)

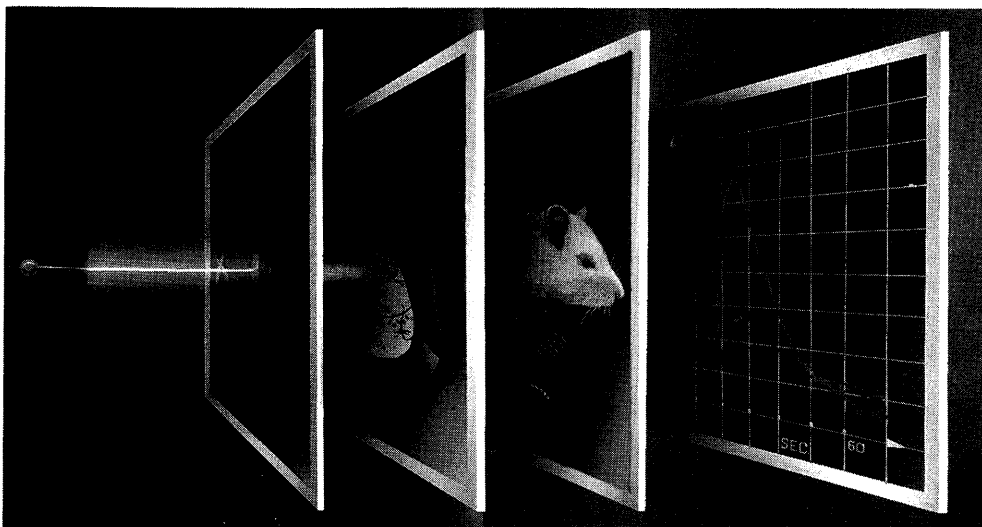
編集委員

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
薮英世(北海道)	丹治順(東北)	本間信治(関東)
松波謙一(中部)	藤本守(近畿)	片岡喜由(中・四国)
有田眞(九州)		

ニューロトランスミッタ濃度測定装置

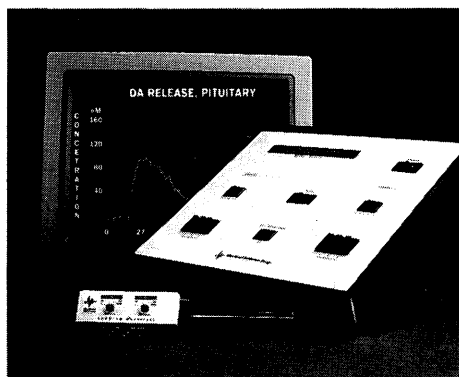
新登場

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番(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。

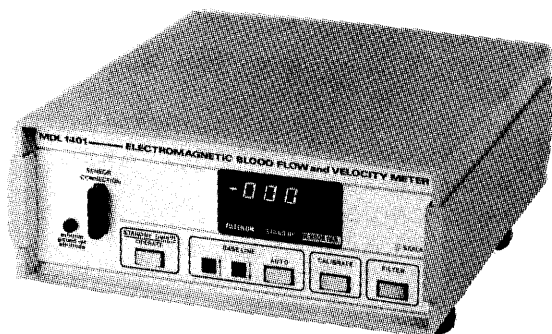


株式会社 アクトME研究所

〒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

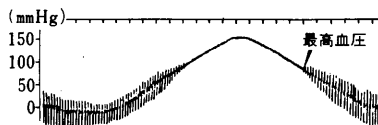
非観血式血圧測定装置

PE-300

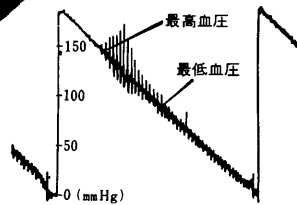
本装置は高感度トランスジューサーを用いてラット及びマウスの尾動脈よりパルスを検出し、非観血的に最高血圧を自動測定するものです。PE-300は発売以来、研究者の皆さまに好評を得ており、さらにアクセサリーを交換すれば各種動物の最高および最低血圧を自動測定できます。

■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)

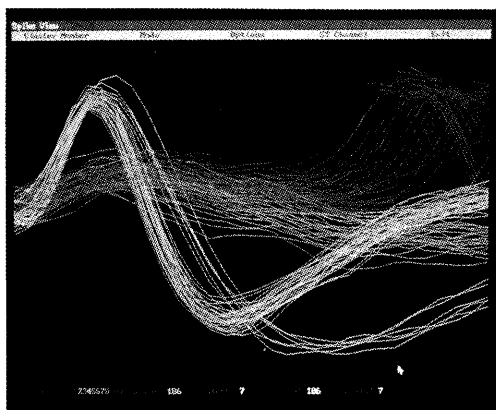
多チャンネル用
シングルユニット解析システム

Discovery™

BrainWave社製

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

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

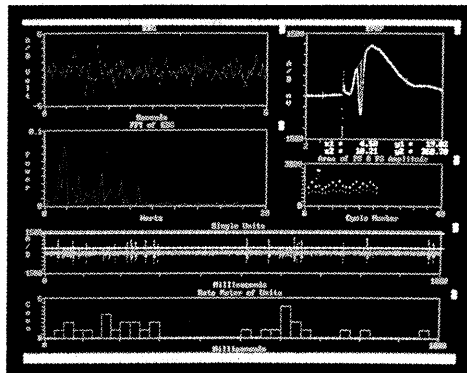


- 各種ヒストグラム、スパイクソート、アベレージング等の解析処理の他に、TTL入出力により外部機器と連動させて測定できます。
- 25種類のスパイクソート・ライブラリーを用意。
- 交叉相関ヒストグラム(XCR)。
- ペリイベント・スティムヒストグラム(PETH, PSTH)。
- インタースパイク・インターバルヒストグラム ISIT。
- ジョイントヒストグラム。
- 各種イベントフラグのメッセージ。
- アベレージ、スパイクソート。
- カットファイル、各種データのASCIIファイルの作成。
- 波形パラメータリストの作成。
- ハードコピーに対応。
- Spike Channelは4ch/EEG、EMG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

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)。
- アベレージング、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	

《応用》

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

BrainWave社
日本総代理店

BRC

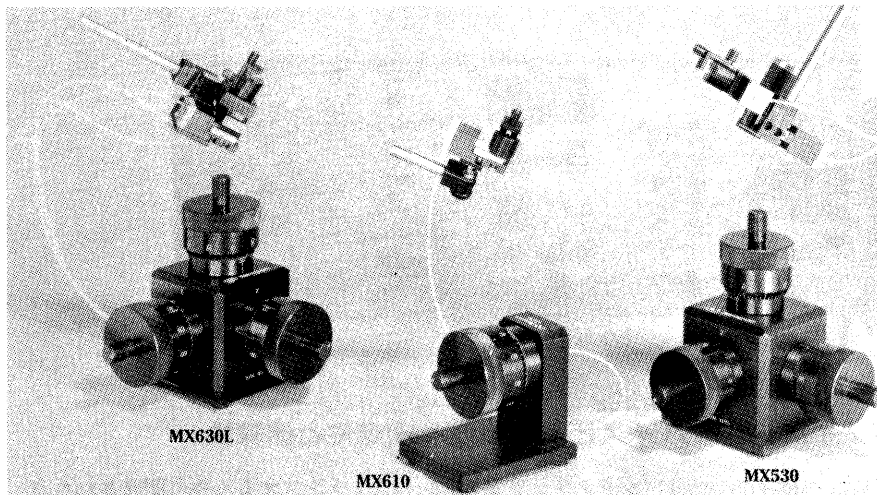
バイオリサーチセンター株式会社

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

水圧式マイクロマニピュレータ



Newport
Bio-Instruments



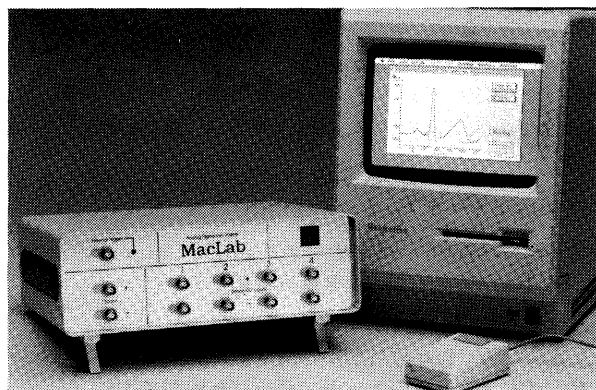
- コンパクトで遠隔操作型
- 低ドリフトで驚くべき安定性
- 高い分解能
- スムーズで応答性に優れた駆動
- 顕微鏡や粗動マニピュレータへのセッティングが簡単

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。



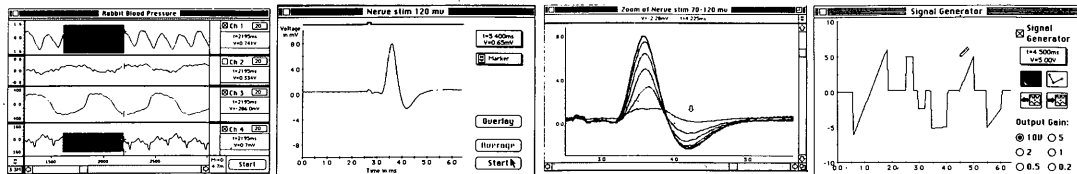
アナログデジタル Inst.

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



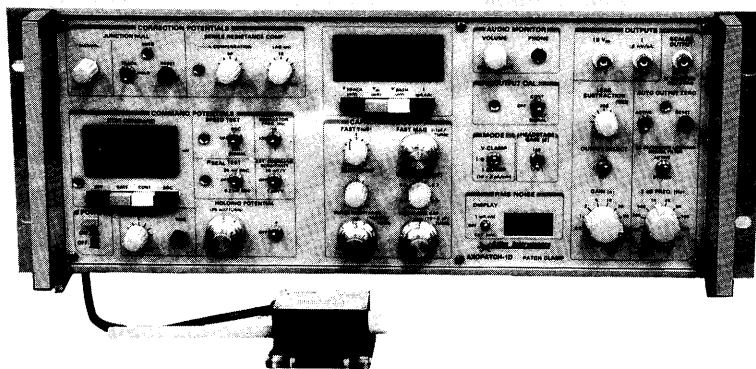
日本総代理店

BRC

バイオリサーチセンター株式会社

本社 名古屋市中区東栄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

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の特徴としています。重要な部分はハイブリッド化により完全シールドされています。

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

CV4ヘッドステージは下記の3種類があります。

AXOPATCH-1Dの特徴

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

AXOPATCH-1Dのヘッドステージ

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

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

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

西日本地区発売元



INTER MEDICAL CO., LTD.

株式会社 インターメディカル

本社/〒461 名古屋市東区葵一丁目25番1号
TEL (052) 937-7060 FAX (052) 937-5423
TLX 444-3603 WDMEC J
東京支社/〒157 東京都世田谷区粕谷三丁目32番16号
アビタシオン千歳鳥山102号
製造営業部
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

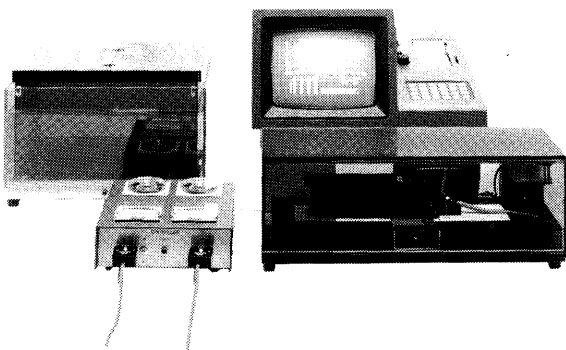
〒101 東京都千代田区内神田3丁目10番3号
コイダビル4F

TEL (03) 3258-1641 (代)

ラット・マウス用 非観血式血圧測定装置

MODEL MK-1100

- * 収縮期血圧 /
- * 平均血圧 /
- * 拡張期血圧(計算値) /
- * 脈拍数 / の安定した測定に



■特長

- 脈拍信号を音で聞くことができます。(音量の調節可)
- 連続測定機能及び高速測定機能の追加により測定時間が大幅に短縮。
- 400mmHg 迄加圧可能ですので SHRSP も測定できます。
- 高速印字機能 / 全ての測定データは、音の静かな高速一マルプリンタにより約1秒間で打ち出されます。また、平均値の他にSD値も打ち出されます。
- タイムスタンプ機能 / データ印字の際に計測時の時間も印字されます。
- 画面コピー機能 / 付属のプリンタで画面のハードコピーを行なえます。
- マーモセットやスングスの測定を行なうこともできます。
- R232C出力が標準装備されています。
- センサーの感度はMK-1000型と比較して約5倍アップしています。

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：大阪市淀川区木川東4-5-3 長谷興産新大阪ビル
〒532 TEL 06(302)1277 FAX 06(302)5026

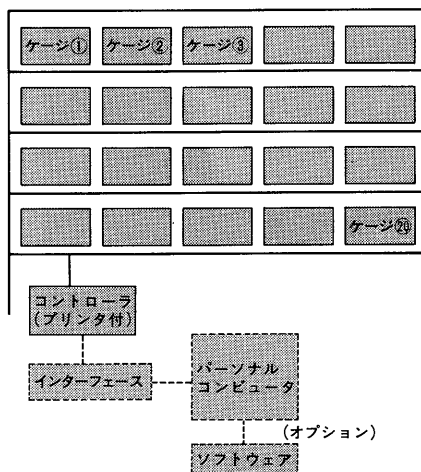
ホームケージ・アクティビティ システム

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

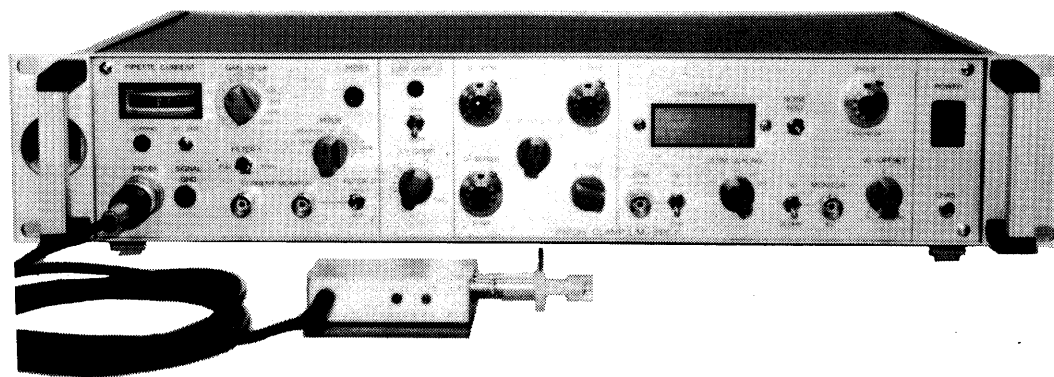
総発売元 **室町機械株式会社**

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。★##!

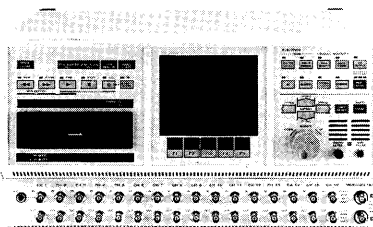
★それを、わずか2時間53分で高速再生。●*!!

★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。
- ▶ デジ・アナ混在記録。▶ 強力なGPIB。

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

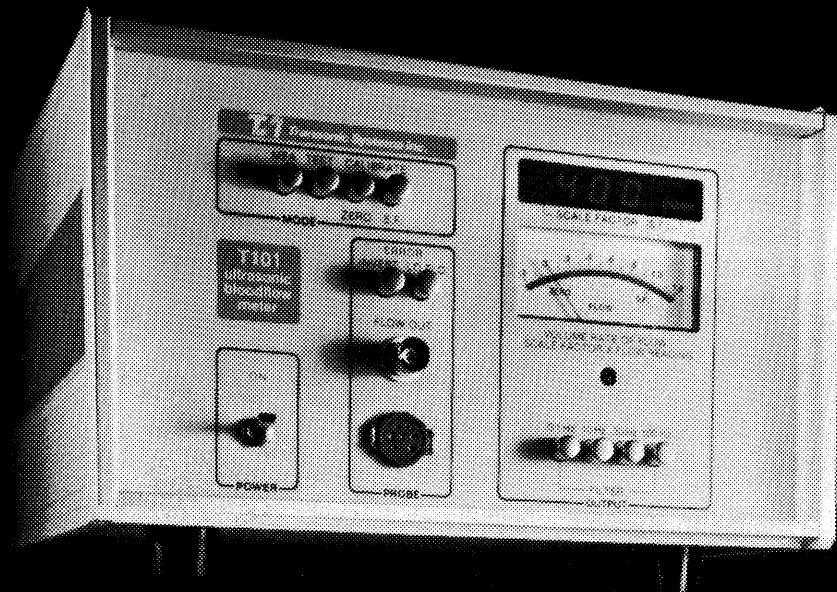
エヌエフ

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)

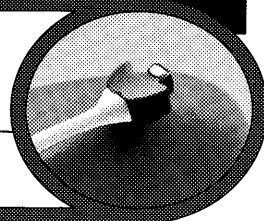


ラットの血管径0.5mmから 血流量測定が可能に!!



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。

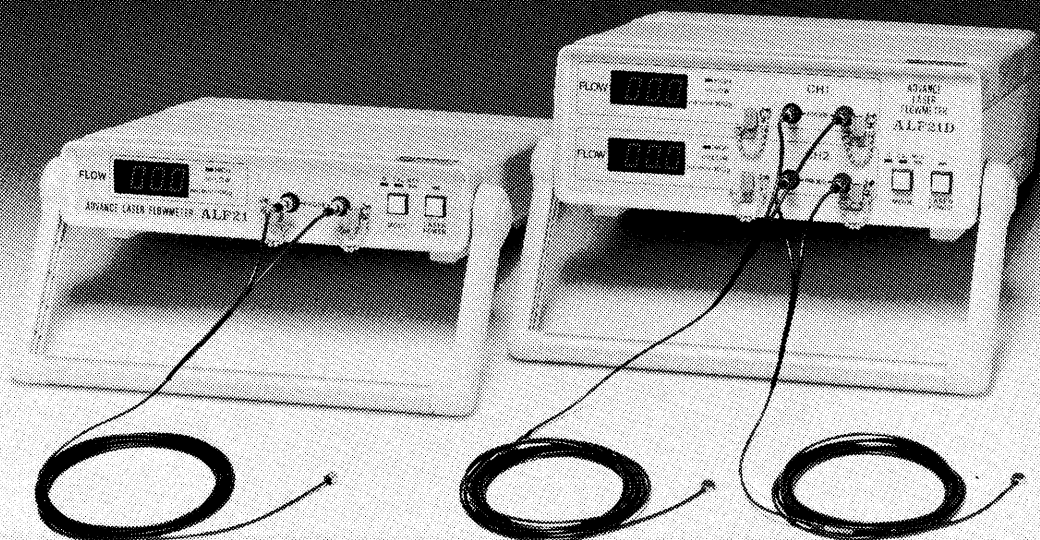
- ・ラットのMESENTERIC・A, RENAL・A及びFEMORAL・Aなどの小血管測定に最適です。
- ・急性・慢性(埋め込み)での測定が可能です。
- ・測定状態を知らせるメッセージ機能内蔵

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ありません。
- レーザー光なので電磁ノイズの影響を受けません。
- マルチプローブ、温度センサー付プローブ等多くのバリエーションを準備し、幅広い用途への対応が可能です。

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

カタログ・資料請求及びデモ、試用の御要望は弊社ME事業部まで



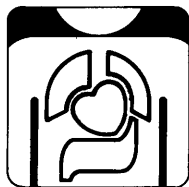
株式会社アドバンス ME事業部

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

TOTAL PLANNING

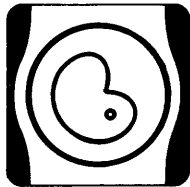
トータル・プランニング

- 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

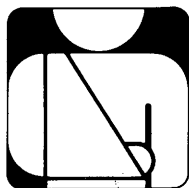


■総 合

- 化・理・工学
- 医科器械・設備・病院



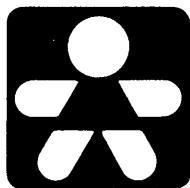
- 薬 学
- 保健・体育・産業衛生
- 栄養・食品学



■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

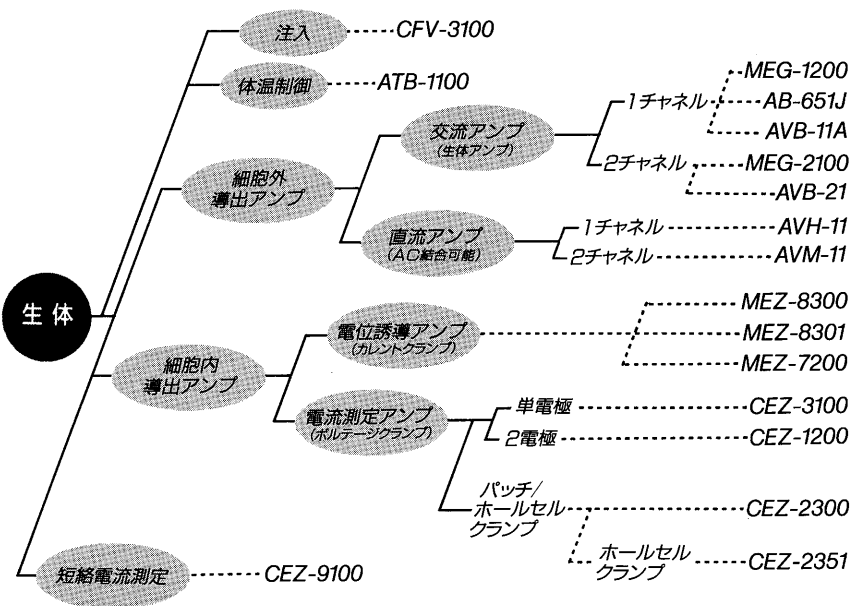
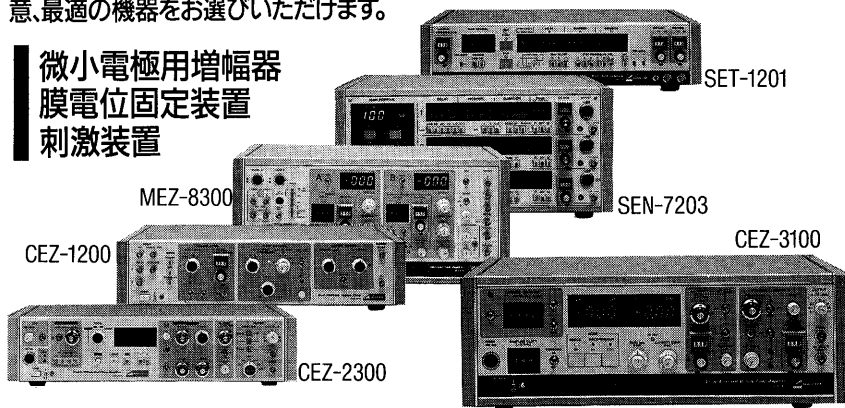
日本医学広告社

〒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

エレクトロニクスで病魔に挑戦
NIHON KOHDEN

電気生理学分野では刺激・反応誘導という手法だけでなく、人為的に細胞膜を制御して膜電流を詳細に分析する方法が広く行われています。
 これらに応えるべく、日本光電ではアンプ・刺激装置など各種実験用機器を豊富に用意、最適の機器をお選びいただけます。

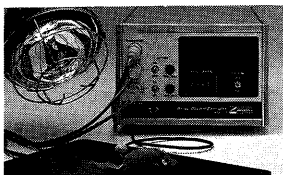
**微小電極用増幅器
 膜電位固定装置
 刺激装置**



動物実験関連装置

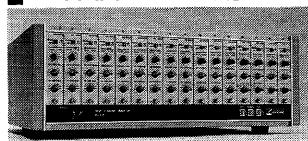


動物用シリンジ式
 輸液ポンプ
 CFV-3100



体温制御装置
 ATB-1100

生体信号一般用



多チャンネル増幅器 MEG-6100



高感度増幅器 MEG-1200

実験研究用機器の

トータル供給をめざして！

日本光電

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

カタログをご希望の方は宣伝課宛ご請求下さい。

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 55, No. 3 (1993)

Review

YAMASHITA, H. and NAGATOMO, T.: Electrical properties and chemosensitivities
of neurosecretory cells 85

Original

CHINZEI, K.: Dielectric behavior of isolated rat submandibular glands: Simula-
tion with a vesicle-inclusion cell model 100

編集
兼
発行人

酒井敏夫
東京都文京区本郷三丁目一〇
番地ビル（四階）
日本生理学会

印刷者
印刷所

平岡印刷株式会社
〒九九七
山形県鶴岡市山主町一四二四

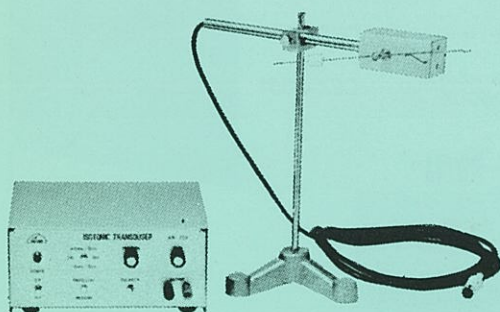
発行所

日本生理学会
〒一三
東京都文京区本郷三丁目一〇
番地ビル（四階）

振替電
A 話
替X 〇〇
東三
京五
定三八
価一八
一四
八五
六二
千四
三二
〇三
二
円番九四

KN-259 生体用変位計 PAT.P

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