

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

平賀久治：犬の視床下部の血圧に及ぼす影響.....	527
渡部昭三：運動時の呼吸促進機序に関する研究.....	536
簡景春：家兎筋原線維における ATP 弛緩効果の物理化学的条件.....	557
猪俣建太郎：興奮素量としての生活基本単位と筋超原線維並に筋原線維.....	564
亀山博：正常妊娠各期に於ける QRS 環及び T 環の方向に就いて.....	578
本山十三生：冷血動物の心臓の構造.....	585
高橋正：機械曲線の超拡大法による心筋の潜伏時に関する基礎的研究.....	594
長島璋：大脳皮質誘起電位に対する γ -Aminobutyric acid (GABA) の作用.....	605
難波良司：大腸内容輸送に対する腸内粘膜反射の役割について.....	615
杉俊二：家兎の海馬の電氣的活動.....	625
浅野正夫：大脳皮質切片に於けるアミノ酸の代謝に関する研究.....	644

Originals

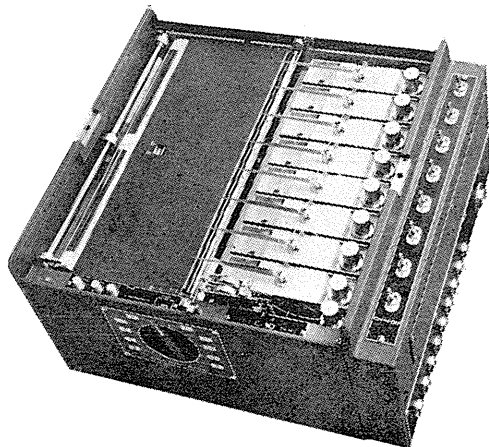
HIRAGA-Hisaharu : The changes of blood pressure following stimulation in the diencephalon of dogs	527
WATANABE-Shozo : Studies on the mechanism of exercise hyperpnea.....	536
CHIEN-Ching-Chun : Studies on the relaxation of the glycerol treated muscle fibers with ATP at 0°C	557
INOMATA-Kentaro : Elementary unit of life as an excitatory unit, protomyofibrile and myofibrile	564
KAMEYAMA-Hiroshi : A direction of QRS loop and T loop in each stage of normal pregnancy	578
MOTOYAMA-Tomio : Myocardial architecture of the amphibian heart.....	585
TAKAHASHI-Tadashi : Studies on the mechanical latency of cardiac muscle by means of ultra-high amplification of mecanogram	594
NAGASHIMA-Akira : Effect of γ -amino butyric acid (GABA) on evoked potential in the cerebral cortex	605
NANBA-Ryozi : The role of the intrinsic musosal reflex in the fluid transport through the denervated colonic loop	615
SUGI-Shunji : Electrical activity of rabbit's hippocampus.....	625
ASANO-Masao : Studies on amino acid metabolism in guinea pig brain cortex slices.....	644

日 本 生 理 学 会

Physiological Society of Japan

インク書き

オシログラフ IR-201型



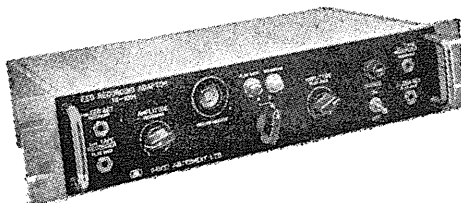
広汎な用途・安定な動作

- ・エレメント数 2, 4, 6, 8
- ・記録ペンの最大振巾 $\pm 20\text{mm}$, $\pm 25\text{mm}$
- ・記録速度の電氣的切換 1, 2, 5, 10, 25, 50, 125, 250mm/sec
- ・電 源 AC 100V, 50又は60c/s

直流増巾器 DA-103型

ラックパネル方式を採用

- ・電圧測定範囲 0.001~500V
- ・最高感度 インク書きオシログラフと組合せて 1.5mA/mV
- ・周波数特性 0~3.000c/s



レチノグラフ用

直流増巾器 DA-131型

心電図、ニスタモグラフ、レチノグラフ等の生体電気現象を忠実に増巾する。

- ・高感度
 - ・電源はすべて交流
 - ・広範囲の電源電圧変動に対して安定
 - ・インク書きオシログラフ
 - ・電磁オシログラフ
 - ・ブラウン管オシロスコープ
- と組合せることができる
- ・時定数 ∞ , 1.5, 0.2sec

主 要 製 品

脳波計・脳波分析装置・筋電計・麻酔監視装置・電気刺激装置・電気衝撃治療器・インク書きオシログラフ・電磁オシログラフ・直流増巾器・二現象オシロスコープ・ブラウン管連続撮影装置

誌名記入お申込次第カタログ呈



三栄測器株式会社

本社 東京都新宿区柏木 1-95 TEL (371) 7117-8・8114-5
工場 東京都武蔵野市吉祥寺 1635 TEL 武蔵野 (022-2) 7825・4941

ご注意 当社は三栄製作所とは無関係でございます。

犬の視床下部の血圧に及ぼす影響 612.14:612.826.4

The changes of blood pressure following stimulation in the diencephalon of dogs

平 賀 久 治 (HIRAGA-Hisaharu)*

I. 緒 言

Karplus & Kreidl²⁶⁾ (1909) が視床下部と自律神経との問題を提起して以来、視床下部刺激と血圧に関する研究論文は甚だ多い。我教室においては、高濃度クエン酸ナトリウム微小刺激法を用いて大脳と呼吸運動変化に就いての一連の研究¹⁷⁾³²⁾³⁷⁾の一環として血圧との関係を調査しているが²⁵⁾、視床下部刺激による実験成績により、いささか知見を得たのでここに報告する。又同時に継起した体制運動、血圧以外の自律神経系反応をもあわせて観察したので副次的に記載した。

II. 実験方法

実験動物は6~15kgの成犬92頭を使用した。

視床下部の露出方法は、すでに教室正木³²⁾が詳細に報告しているので割愛する。血圧測定には股動脈から水銀 manometer をかいて行ない、気管にカニューレを挿入して得た呼吸曲線を同時に描記した。麻酔は Penthal sodium を用い、深度はなるべく一定にすることとし、一応脳莖をもって大脳を挙上したり、あるいは硬膜に触れても血圧や呼吸に変化をおこさない最小限度を示標とした。

微小刺激に用いた化学物質は 2mol クエン酸ナトリウム溶液で、その 0.01~0.02cc を特殊な Tuberculin 注射器を使用し、注入方法は教室正木の方法を踏襲した。同一実験動物に頻回注入することをさけ、それぞれの注射部位は互にかなり離れて行ない、したがって1頭の動物での注入は、せいぜい 2~3 回にとどめざるを得なかった。実験終了後直ちに Penthal sodium 過

量静注による麻酔死、または Formalin 水の血管内急速注入による中毒死をおこさせて、すみやかに脳を取り出し、10% Formalin 水固定後、型の如く Paraffin 包埋、Haematoxylin-Eosin 重染色をなし、クエン酸ナトリウムとともに混じた良質の墨汁および注射針刺入軌跡を目標に鏡検し、注入された部位を決定した。

血圧変化の判定基準として Kabat, Magoun & Ranson²⁴⁾ にならい、20mmHg 以上の上昇ならびに下降を高度上昇あるいは下降とし、10~19mmHg の上昇または下降を中等度上昇あるいは下降となし、9mmHg 以下の上昇または下降を軽度上昇あるいは下降と定めた。また注入部位の決定にあたっては、Ingram, Hannet & Ranson¹⁸⁾, Winkler & Potter⁵¹⁾ の猫の図譜を基本に、更に Grünthal¹⁴⁾, Rioch⁴⁰⁾, Morgan³⁵⁾, 石井¹⁹⁾, 坂中⁴²⁾ および清水⁴³⁾ 等の犬における図を参照し、小池上²⁷⁾ の論文を参考にした。

III. 実験成績

高濃度クエン酸ナトリウム微小刺激を行なうにあたり、予備実験としてすでに教室成田³⁷⁾, 石和田²⁰⁾ および神野²⁵⁾ が内頸動脈内、椎骨動脈内、脳底槽内ならびに脳室内への注入実験成績を詳細に報告しているが、要するに我々の慣用する注入量では、内頸動脈、椎骨動脈および脳底槽への注入では殆んど変化がなく、ただ側脳室あるいは第IV脳室に注入された時は、他にみられない急激な劇的な血圧、呼吸変化を起こすので、結局容易に鑑別し得る脳室内注入だけを考慮に入ればよいということになる。したがって過って脳室内に注入されたと考えられるもの、あるいは慣用する注入量より多量が刺入されたと思われるものを皆な実験成績から除いたので、意外に実験頭数が少くなったのは遺憾で

* 東京歯科大学市川病院野口外科学教室
〔昭和35年3月11日受付〕

ある。

A. 刺戟実験

1) 視床前領野 (Area preoptica)

視床前部は元来大脳皮質の眼窩回に属するものであるが、自律神経系と密接な関係があるた

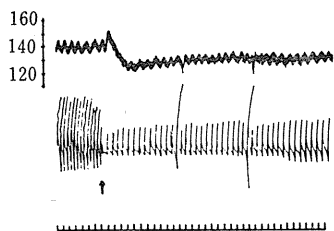


Fig. 1.

Kymograph showing a remarkable fall of blood pressure (top tracing) and respiratory change (middle tracing) after minimal amounts of injection of 2mol sodium citrate solution into the medial preoptic area. Time interval (under tracing), 3 seconds.

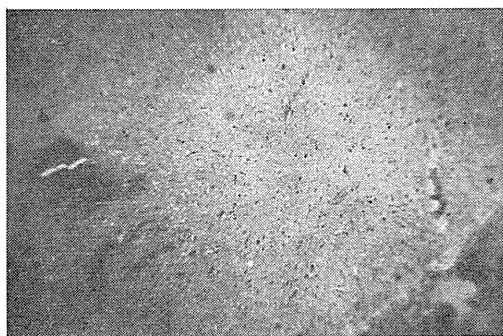


Fig. 2.

Microphotograph (the same material as Fig. 1.) showing the injected point in the Nucl. lateralis laminae terminalis (Winkler & Potter), the cerebral base being seen at the right under corner, an indian ink mixed in the solution of sodium citrate simultaneously and the resulted hemorrhage being observed at the left side.

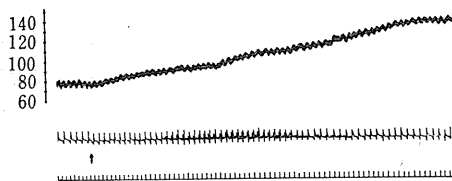


Fig. 3.

Kymograph showing a gradual rise of blood pressure after injection into the middle area of the hypothalamus.

め、視床下部を論ずる際に一連のものとして言及する習慣にしたがってまずここに述べる。

内側視床前領野では、終板内側核 (Nucl. medialis laminae terminalis, Winkler & Potter⁵¹⁾), において、大部分中等大乃至著明な血圧下降がみられて、軽度血圧上昇がその間に2カ所散点している。又終板外側核 (Nucl. lateralis laminae terminalis, Winkler & Potter) にも著明な血圧下降がみられている (Fig. 1, 2)。一般に視床前領野では血圧は徐々に下降する傾向がある。

終板外側核の前交連に近い所と、それに近い終板内側核部に口を閉じる運動がみられ、同じ終板内側核でも、その延長で被殻に近い部では、徐々に顔面の同方運動が現われているが、正中線近接部では顔面の反方運動がみられ、又一般に終板内側核から顔面の間代性痙攣 (以下 K.K. と略す) がみられ、嚥下運動も出現している。

2) 視床下部前部領野

視床下部前部領野は一般に血圧の下降を認める。Nucleus ovoides 附近の脳室に近接している部に軽度の上昇をみたほかは殆んど皆血圧の下降を示している。

Nucleus tangentialis に注入されたものは1例もないので、これに対する言及を避けるが、Nucleus supraopticus diffusus に刺入されたものは、軽度ないし中等度の血圧下降を、視床下部前野からも中等度の血圧下降を認め、視床下部背内側核領野からは著明な血圧下降が出現している。

一般に視索上野領野刺戟によって瞳孔極度に散大し、口を閉じて顔面の同方運動がおこり、同時に顔面に K.K. をみる。

3) 視床下部中部領野

この部では血圧下降と血圧上昇との両反応がみられる。血圧上昇部は視床下部腹内側核 (Nucl. hypothalamicus ventromedialis) を中心とした領域からみられており、しかも血圧が急激に上昇することは少く徐々に上昇する場合が多い (Fig. 3, 4)。これに反し血圧下降部は一

般に血圧上昇部の背側部の内側および外側 (Fig. 5, 6) に認められた。

第Ⅲ脳室の近接部、視床下部腹内側核および視床下部外側の脳弓腹外側部から口を閉じる運動があり、脳弓の腹側より一時的に顔を細かく振る運動が起り、視床下部腹内側核の1例では



Fig. 4.

Microphotograph (the same material as Fig. 3.) showing the injected point in the hypothalamic ventro-medial nucleus, the third ventricle being seen at the right side.

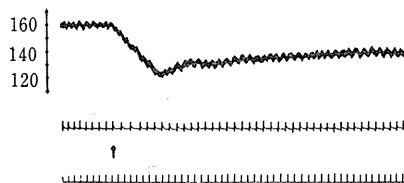


Fig. 5.

Kymograph showing a marked fall of blood pressure after injection into the middle area of the hypothalamus.

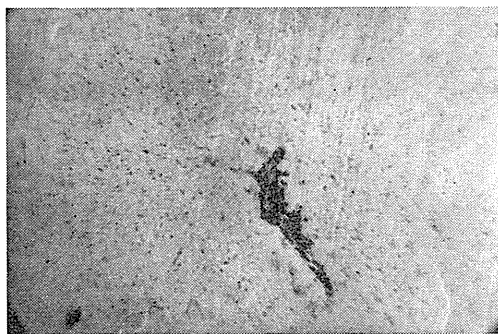


Fig. 6.

Microphotograph (the same material as Fig. 5.) showing the injected point in the region ventral to the fornix seen at the upper center.

顔を同側に傾斜し、又腹内側核の腹内側の1例では顔を時々瞬同側に傾斜する運動を反復したものがある。

視床下部腹内側核の内外縁ならびに脳弓直腹外側部より顔面 K.K. が出現している。散瞳は視床下部腹内側核の内縁から得ており、同時に放尿を認め、視床下部腹内側核およびその腹内側より眼球震盪をみ、第Ⅲ脳室壁に接した背側より不整脈を目撃した。

4) 視床下部尾端領野

内側乳頭体核そのものは血圧変化に関係しなかったが、その上縁および外縁に血圧の著明上昇、第Ⅲ脳室の腹側の乳頭上間質核 (Nucleus interstitialis supramammillaris) の正中線およびそれに続く腹側縫線および視床下部後核腹側 (Fig. 7, 8) に血圧下降を認めた。一般に血圧上昇するときは徐々に起る場合が多く、内側乳頭体核の腹外側刺激では血圧上昇とともに脈圧増

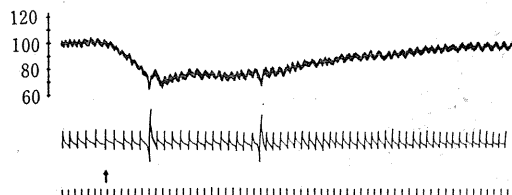


Fig. 7.

Kymograph showing a considerable fall of blood pressure after injection into the caudal end of the hypothalamus.

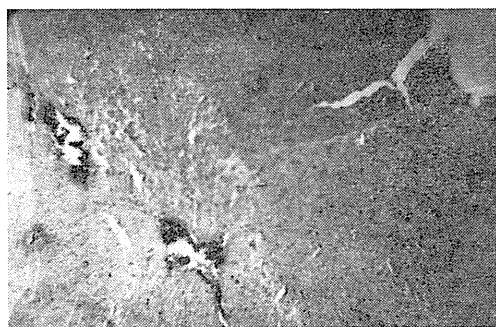


Fig. 8.

Microphotograph (the same material as Fig. 7.) showing the injected point in the region ventral to the hypothalamic posterior nucleus, the third ventricle being seen at the upper right corner.

大、軽度の徐脈があり、その部及び同じく血圧の上昇する内側乳頭体核背縁に不整脈がみられた。

内側乳頭体核の背側より口を閉じる運動がみられ、内側乳頭体腹外側から一瞬首をすくめる運動があり、内側乳頭体核背縁およびその背側からは徐々に顔の同方運動があり、縫線背部および内側乳頭体核背縁ならびに視床下部後部腹側から口を堅く閉じる運動を認め、脳室直下縫線では眼球震盪をみ、同部と内側乳頭体核背縁および乳頭体背側に顔面 K.K. をみとめ、脳室直下の縫線に嚥下運動を観察した。

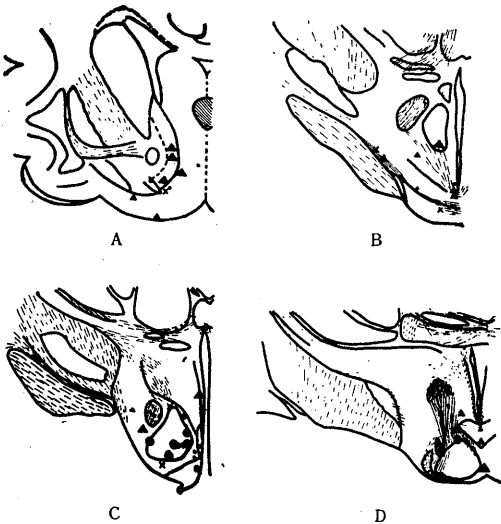


Fig. 9.

Large solid circles indicating marked rises of blood pressure (more than 20mmHg); Solid circles of middle size indicating moderate rises of blood pressure (10-19mmHg); Solid small circles indicating slight rises of blood pressure (less than 10mmHg). Large solid triangles indicating marked falls of blood pressure (more than 20mmHg); Solid triangles of middle size indicating the moderate falls of blood pressure (10-19mmHg); Solid small triangles indicating slight falls of blood pressure (less than 10mmHg).
A. Maps showing reactive points for blood pressure on the medial preoptic area.
B. Maps showing reactive points for blood pressure on the rostral area of the hypothalamus.
C. Maps showing reactive points for blood pressure on the middle area of the hypothalamus.
D. Maps showing reactive points for blood pressure on the caudal end of the hypothalamus.

[刺戟実験成績総括]

これらの成績を総括すると、視床前領野および視床下部前部領野の如く視床下部の前端においては主として血圧下降がみられ、視床下部中部領野では血圧下降部のみならず血圧上昇部も存在し、血圧下降部は視床下部の背内側および外側から血圧上昇部はその中央腹側、ことに視床下部腹内側核を中心として認められた。視床下部尾端領野では血圧下降部が第Ⅲ脳室腹側縫線および視床下部後核腹側に、血圧上昇部は内側乳頭体核の周辺（内側を除く）にみられた (Fig. 9)。

B. 刺戟直後刺戟局所破壊実験

内側視床前領野および視床下部前端において高濃度クエン酸ナトリウムの微量を注入すると前記のごとく血圧下降を来たすが、注入して注射針をそのままにして血圧下降をみるや否や針を動かしてその部を破壊しても依然として血圧は下降しており、又視床下部中央部の血圧上昇部も同様に、血圧上昇して直ちにその部を破壊しても依然として血圧は上昇している。したがってこれらの視床下部の刺戟点は下位血圧調節中枢に対して、刺戟の発動作用のみあって継続作用はないと考えられる。

C. 大脳皮質除去後の視床下部刺戟実験

大脳の皮質を広範に機械的に除去、あるいは焼灼による除去後、しばらく時間をおいて血圧の一定するのを待って（当然出血のためある程度血圧は下降するが）、視床下部前部領野に高濃度クエン酸ナトリウム微量を注入すると、やはり血圧は下降し、視床下部中央の腹内側核に相当する部に注入すると、皮質除去をしない場合に等しく血圧は上昇する原則には変りがない。したがって視床下部の血圧反応部は大脳皮質とは一応独立していると云える。

Ⅳ. 考 察

周知の如く、視床下部は自律神経系現象、殊に血圧調節の高次中枢として知られているが、血圧上昇あるいは下降の局在については未だ諸家の意見の一致をみない所である。

Karplus & Kreidl²⁶⁾は大脳脚の内背隅のLuys体附近を電気刺戟して交感神経系反応の起ることを認めて交感神経中枢と想定し、Bard²⁾は間脳の中央より吻側の綫での脳又は視床背側を除去しても視床下部後部が温存されていれば必ずいわゆる sham rage 反応をみるが、四丘体上丘吻端から脳下垂体茎後部と乳頭体尾端とに引いた線に囲まれた三角形の視床下部後部を破壊すると起らない事実から視床下部後部に交感神経系領野があり、それより前方の視床下部に副交感神経系領野があるとし、Fulton & Ingraham¹²⁾も視床前野を破壊して chronic sham rage を発生せしめ、Beattie, Brow & Long⁴⁾, Beattie³⁾, Beattie & Sheehan⁶⁾, Beattie & Kerr⁵⁾は視床下部の前部および視床前領野の刺戟で瞳孔収縮、血圧下降、胃の内圧と蠕動の増加、胃液分泌の増量、心搏緩徐、膀胱の蠕動と緊張の増大をみるに反し、視床下部後部の刺戟により瞳孔散大、血圧上昇、胃内圧および胃液分泌減少、胃蠕動停止、頻脈、膀胱弛緩を認めて、視床下部前部を副交感神経中枢、視床下部後部を交感神経中枢とした。この Beattie の甚だ割切った分類に対し諸家の諸説紛々甲論乙駁帰するを知らない有様で、ある学者はそれをあるいは全面的に、あるいは部分的に承認し、あるものは一方を肯定して他方を否定したり、あるいは両者をも否定するのみならず反対の結果を挙げているものもある。たとえば Hess¹⁵⁾は Beattie の所説に近い説をなし、血圧上昇部は後交連の外側から第Ⅲ脳室壁に沿うた所にあり、同時に速脈を伴ない、血圧下降部は視床下部前部と視床前領野にあって遅脈を合併するとし、Stravinsky⁴⁸⁾は視床下部の背後側より血圧上昇を、視床下部前部、ことに灰白結節の腹側および腹外側より血圧下降をみとめている。Clark & Wang⁸⁾は視床下部前部、視床下部腹内側核あるいは視索上部・脳下垂体路を刺戟すると血圧上昇がみられ、その血圧上昇部の背尾側(Subthalamus と視床内)から著明血圧下降を得た。Ranson 等²²⁾²³⁾²⁴⁾³⁰⁾³⁸⁾³⁹⁾は視床下部刺戟では交感神経系反応のみが起り、膀胱反応を除い

ては明らかな副交感神経系現象は起らないと説え、Crouch & Elliott⁹⁾も Ranson 等の所説に賛し、交感神経系反応の起る部は視床下部の前部及び後部ともにどの部からも起るが、最も顕著にみられる所は前核群と外側核群であるという。Ectors¹⁰⁾, Ectors, Brookeus & Gerard¹¹⁾も視床下部の前部、後部ともに交感神経系のみがみられ、膀胱収縮を除いては副交感神経系反応は起らないとし、Van Bogaert⁷⁾も視床下部底の前部でも後部でも出現する成績はほぼ同様に交感神経系現象、すなわち血圧上昇、頻脈、期外収縮、血糖上昇等のみ、又 Masserman³³⁾は視床下部の前部刺戟より排尿、徐脈等の副交感神経反応と散腫、立毛、血圧上昇等の交感神経系現象をみている。Morrison & Rioch³⁶⁾は慢性皮質除去猫での実験で、主として交感神経系反応が視床下部の後部、中隔の尾半および嗅結節刺戟によって発現するに反し、前記交感神経系現象と反対の反応が視床下部前部刺戟により発現したにも拘わらず、この反応が甚だ弱いので視床下部前部に皮質下交感神経抑制作用のあることを認めながら、Beattie の副交感神経中枢の存在の確認をせず、Rioch & Brenner⁴¹⁾は慢性皮質除去猫で視床下部後部に交感神経系反応を観察しているには拘らず、必ずしも視床下部前部の副交感神経中枢の存在を肯定していない。

以上の如く諸家の諸説は一致をみないところであるが、交感神経系反応に関しては、諸家の所論の多くは視床下部後部にその存在を確認しているもののようである。もっとも Leiter & Grinker²⁹⁾の如く、視床下部の呼吸および血圧変化は視床下部刺戟によって起る体制変化の随伴現象でしかないというものもあるが、諸家および我教室の業績に徴しても明らかに誤りであり、視床下部刺戟によって起る呼吸および血圧変化は視床下部固有のものであることは疑い得ない所である。

黒津²⁸⁾は Grünthal¹⁴⁾に従って第Ⅲ脳室壁より外方に向って3種の細胞区に分け、最内側a区と最外側c区とは副交感帯、中央の部b区を

交感帯と名付けており、伴等¹⁾、操等³⁴⁾もこれを裏付けているが、著者の成績は視床下部の中部に関する限り、これに似た成績を得ている。

Kabat, Magoun & Ranson²⁴⁾ は猫の視床下部の電気刺激により次の如く述べている。血圧上昇部は視床下部の視索上領野の最吻端から始まり、視索交叉の尾縁を過ぎると視床下部全体にひろく拡がり、ことに視床下部外側野、内側前脳束の脳弓下部 (Subfornical component of the medial forebrain bundle), 視索上交連 (Supraoptic commissure) に占拠せられる部および第Ⅲ脳室壁近接部にみられ、その尾側にゆくにしたい血圧上昇点が視床下部外側野に集合し、さらに尾側にゆくと背側および内側に拡がり、外側野のみならず Forel 野及び乳頭体・視床路の尾内側の視床下部後核を含むようになり、視床下部最尾端では正中線に近くみられるが、この事は乳頭体上交叉 (Supramammillary decussation) と室周線維群刺激を物語るものである。かくて視床下部の最吻端部に血圧上昇中枢ともいふべきものがあって、これが刺激された興奮が主として内側前脳束及び室周線維群を経て下降するものとし、視床下部で全く無反応のところとして、Nucl. ovoides, Nucl. filiformis anterior, Nucl. filiformis principalis, Nucl. hypothalamicus parvocellularis, Nucl. periventricularis dorsalis, Nucl. mammillaris medialis, Nucl. supramammillaris を挙げている。

著者の成績によると、視索交叉後縁を過ぎて尾側にゆくと急激に血圧上昇部が出現し、視床下部中部の中央腹側、ことに視床下部腹内側核を中心として認められる事は Clark & Wang⁸⁾ の所説と一致しているが、Kabat 等の所説に反しむしろ外側部での血圧下降をみている。さらに尾側に進むと血圧上昇部は乳頭体の周辺部に移行する。内側乳頭体核は血圧に関係なく、その点 Hoff & Urban¹⁶⁾ の所論と異にしている。又 Karplus & Kreidl²⁶⁾、篠崎等⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾ は Luys 体附近が血圧に関係しているというも、著者の実験ではその部に刺入されたものがなかったでここに言及しない。又一般に視床下部

の血圧上昇する場合中脳²⁵⁾と異なって徐々に上昇することが多いのは、Magoun, Ranson & Hetherington³¹⁾, Clark & Wang⁸⁾, Suzuki & Arai⁴⁹⁾ のいう如く視床下部刺激による Adrenalin の分泌と関係があるかも知れない。

又 Kabat, Magoun & Ranson²⁴⁾ は、血圧下降路が脳より始まり Gyrus genualis とそれに隣接する白質、脳梁膝とその腹側部、正中線からあまり隔たらない前交連、中隔および視床前領野にみられ、Wallenberg⁵⁰⁾ のいわゆる Tractus neocorticoseptalis と一致し、又血圧下降路は視床腹側を通るらしいが視床下部を経由しないという。

著者の成績では血圧下降部が視索交叉より吻側の大脳底にかなり広く観察され、内側視床前領野のみならず前交連附近にも見出され、視索交叉尾側では視床下部の背側の内外側に存在し、視床下部尾端では視床下部後核腹側と第Ⅲ脳室腹側の縫線上にある。この縫線上に血圧下降がみられることは教室神野²⁵⁾ が中脳吻側の縫線上に血圧下降を認めていることと相応じている。

以上の成績が諸家の成績とかなり異にしているのは、従来の研究方法がもっぱら節細胞も神経線維もともに刺激され、あわせて電気滑走の考えられる電気刺激法を用いているに反し、著者の方法は節細胞にのみ働いて線維には作用しない化学物質を採用したためと思われる²¹⁾。

V. 結 論

著者は成犬92頭の視床下部に 2mol クエン酸ナトリウム微小刺激法を用いて次の結果を得た。

1) 視床前領野と視床下部前部領野では大部分血圧下降を認めた。

2) 視床下部中部領野では、血圧上昇と血圧下降とがみられ、血圧上昇部は腹側中央、ことに視床下部腹内側核を中心として認められ、血圧下降部は血圧上昇部の背内側および外側において観察された。

3) 視床下部後端領野においては、第Ⅲ脳室腹側の縫線および視床下部後核腹側に血圧下降

がみられ、内側乳頭体核の周辺（縫線を除く）に血圧上昇が発現した。内側乳頭体核は血圧に関係はない。

4) 以上の諸点は刺激直後にその部を破壊しても、依然として血圧下降部ならば下降を血圧上昇部ならば上昇を続けるから、下位血圧調節中枢に対し刺激の発動作用のみがあって継続作用はないといえる。

5) 大脳皮質を除去しても視床下部の各刺激点の血圧効果は原則的には変化しない。

擱筆に臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った慶大生理学教室、林藤教授に深甚なる謝意を表するとともに、常に直接御指導、御鞭撻ならびに御校閲を賜った当教室野口好之教授に満腔の感謝を捧げます。

文 献

- 1) 伴 忠康・正井秀夫・堺 章・富士田慶 (1949) 視床下部の電気刺激による血圧の変化に就いて 阪大医誌 1, 69
- 2) Bard, P. (1928) A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Am. J. Physiol.* **84**, 490
- 3) Beattie, J. (1932) Hypothalamic mechanisms. *Canad. med. Assoc. J.* **26**, 400
- 4) Beattie, J., Brow, G. R. & Long, C. N. H. (1930) Physiological and anatomical evidence for existence of nerve tracts connecting the hypothalamus with spinal sympathetic centres. *Proc. roy. Soc. Lond. B.* **106**, 253
- 5) Beattie, J. & Kerr, A. S. (1936) The effects of diencephalic stimulation on urinary bladder tonus. *Brain*, **59**, 302
- 6) Beattie, J. & Sheehan, D. (1934) The effects of hypothalamic stimulation on gastric motility. *J. Physiol.* **81**, 218
- 7) Bogaert, A. Van (1936) Hypothalamus et réactions cardio-vasculaires d'origine centrale. *Arch. internat. Pharmacodynamie.* **53**, 137
- 8) Clark, G. & Wang, S. C. (1939) The liberation of a pressor hormone following stimulation of the hypothalamus. *Am. J. Physiol.* **127**, 597
- 9) Crouch, R. L. & Elliott, W. H. Jr (1936) The hypothalamus as a sympathetic center. *Am. J. Physiol.* **115**, 245
- 10) Ectors, L. (1937) Stimulation of the hypothalamus in chronic hemidecorticated monkeys. *Am. J. Physiol.* **119**, 301
- 11) Ectors, L., Brookens, N. L. & Gerard, R. W. (1938) Autonomic and motor localization in the hypothalamus. *Arch. Neurol. Psychiat.* **39**, 789
- 12) Fulton, J. F. & Ingraham, F. D. (1929) Emotional disturbances following experimental lesions of the base of the brain (prechiasmatal). *J. Physiol.* **67**, 27
- 13) Greving, R. (1935) Makroskopische Anatomie und Histologie des vegetativen Nervensystems. Handbuch der Neurologie von Bumke u Foerster Bd 1. 812, Berlin, Julius Springer.
- 14) Grünthal, E. 1) (1929) Der Zellaufbau des Hypothalamus beim Hunde. *Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.* **120**, 157 2) (1930) Vergleichend anatomische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über die Zentren des Hypothalamus der Säuger und des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* **90**, 216 3) (1931) Der Zellaufbau im Hypothalamus des Kaninchens und des Macacus Rhesus nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über dieses Organ. *J. Psychol. u. Neurol.* **42**, 425
- 15) Hess, W. R. 1) (1936) Hypothalamus und die Zentren des autonomen Nervensystems; Physiologie. *Arch. f. Psychiat.* **104**, 548 2) (1938) Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung. Leipzig, Georg Thieme.
- 16) Hoff, H. & Urban, H. (1933) Experimentelle Studien zur Frage des essentiellen Hochdruckes. *Klin. Wschr.* **12**, 1366
- 17) 堀 佐喜子 (1956) 1) 犬の大脳皮質の呼吸抑制並びに促進領野について 日本生理誌 **18**, 948 2) 犬の大脳海馬回皮質の呼吸抑制並びに促進領野について 日本生理誌 **18**, 958
- 18) Ingram, W. R., Hannett, F. I. & Ranson, S. W. (1932) Topography of the nuclei of the diencephalon of the cat. *J. Comp. Neurol.* **55**, 333
- 19) 石井武一 1) (1934) 間脳に於ける所謂自律神経中枢灰白質核の局所並びに細胞構築学的関係に就いて 日本生理誌 **24**, 326 2) (1937) 間脳基底部分神経核群の局在的關係に関する比較解剖学的研究 医学研究 **11**, 1936
- 20) 石和田 清 (1959) 高濃度クエン酸 Na 脳室内注入により惹起せられる肺水腫及び肺出血について 日本生理誌 **21**, 1036
- 21) 石塚 保 (1942) 運動現象を標示とする大脳灰白質微小刺激法 条件反射 **4**, 455
- 22) Kabat, H. (1936) Electrical stimulation of points in the forebrain and mid-brain: The resultant alterations in respiration. *J. Comp. Neurol.* **64**, 187
- 23) Kabat, H., Anson, B. J., Magoun, H. W. & Ranson, S. W. (1935) Stimulation of the hypothalamus with special reference to its effect on gastrointestinal motility. *Am. J. Physiol.* **112**, 214
- 24) Kabat, H., Magoun, H. W. & Ranson, S. W. 1) (1935) Electrical stimulation of points in the forebrain and mid-brain. The resultant alterations

- in blood pressure. Arch. Neurol. Psychiat. **34**, 931
- 2) (1936) Reactions of the bladder to stimulation of points in the forebrain and mid-brain. J. Comp. Neurol. **63**, 211
- 25) 神野 一 (1960) 犬の中脳刺激による血圧の変動 日本生理誌 **22**, 28
- 26) Karplus, J. P. & Kreidl 1) (1909) Gehirn und Sympathicus. I. Mitt. Zwischenhirnbasis und Halssympathicus. Pflüger's Arch. ges. Physiol. **129**, 138 2) (1910) Gehirn und Sympathicus II. Mitt. Ein Sympathicuszentrum im Zwischenhirn. ibid. **135**, 401 3) (1927) Gehirn und Sympathicus. VII. Mitt. Über Beziehungen der Hypothalamuszentren zu Blutdruck und innerer Sekretion. ibid. **215**, 667
- 27) 小池上春芳 1) (1938) Beiträge zur Kenntnis der Kerne des Hypothalamus bei Säugetieren. Arch. f. Psychiat. 2) (1940) Hypothalamus に就いて その 1 解剖学的研究 (綜説と 2, 3 の自家所見) 北越医学誌 **55**, 738
- 28) 黒津敏行 1) (1949) 自律中枢について 脳研究 **3**, 35 2) (1950, 1951) 自律中枢 自然 **5**, (11) 2; **6**, (1) 48; **6**, (12) 34 3) (1953) Our experimental method for studies on hypothalamus. Med. J. Osaka Univ. **4**, 171
- 29) Leiter, L. & Grinker, R. R. (1934) Rôle of the hypothalamus in regulation of blood pressure; Experimental studies, with observations on respiration. Arch. Neurol. Psychiat. **31**, 54
- 30) Magoun, H. W. (1938) Excitability of the hypothalamus after degeneration of corticofugal connections from the frontal lobes. Am. J. Physiol. **122**, 530
- 31) Magoun, H. W., Ranson, S. W. & Hetherington, A. (1937) The liberation of adrenin and sympathin induced by stimulation of the hypothalamus. Am. J. Physiol. **119**, 615
- 32) 正木光児 (1955) 視床下部の呼吸運動に及ぼす影響 日本生理誌 **17**, 649
- 33) Masserman, J. H. 1) (1937) Effects of sodium amythal and other drugs on the reactivity of the hypothalamus of the cat. Am. Neurol. Psychiat. **37**, 617 2) (1938) Destruction of the hypothalamus in cat; Effects on activity of the central nervous system and its reaction to sodium amythal. ibid. **39**, 1250
- 34) 操 垣道・木村 登・浜田俊景・一瀬 仁郎・岩本勝之助・中村 裕・藤下邦夫 (1954) 脳幹の研究. 時に視床, 視床下部破壊が末梢血, 心電図, 皮質脳波に及ぼす影響 脳と神経 **6**, 67
- 35) Morgan, L. O. (1930) Cell groups in the tuber cinereum of the dog, with a discussion of their function. J. Comp. Neurol. **51**, 271
- 36) Morrison, R. S. & Rioch, D. McK. (1937) The influence of the forebrain on an autonomic reflex. Am. J. Physiol. **120**, 257
- 37) 成田 稔 (1956) 1) 中脳と呼吸運動 日本生理誌 **18**, 919 2) 中枢神経系内クエン酸 Na 微小刺激による呼吸運動変化に関する基礎的研究: 呼吸制止領野, 脳室及び血管内注射の呼吸抑制閾値について 日本生理誌 **18**, 935
- 38) Ranson, S. W., Kabat, H. & Magoun, H. W. (1935) Autonomic responses to electrical stimulation of hypothalamus, preoptic region and septum. Arch. Neurol. Psychiat. **33**, 467
- 39) Ranson, S. W. & Magoun, H. W. 1) (1933) Respiratory and pupillary reactions induced by electrical stimulation of the hypothalamus. Arch. Neurol. Psychiat. **29**, 1179 2) (1939) The hypothalamus. Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie **41**, 56
- 40) Rioch, D. McK. (1929) Studies on the diencephalon of carnivora. Part. I. The nuclear configuration of the thalamus, epithalamus and hypothalamus of the dog and cat. J. Comp. Neurol. **49**, 121
- 41) Rioch, D. McK. & Brenner, C. (1938) Experiments on the corpus striatum and rhinencephalon. J. Comp. Neurol. **68**, 491
- 42) 坂中只一 (1939) 犬脳視丘下部の細胞構築学的研究 精神々経学誌 **43**, 396
- 43) 清水政治 (1942) 犬間脳に就いて (その 1) 解剖学誌 **19**, 265
- 44) 篠崎哲四郎 1) (1929) Reizversuche zur zentren Pupilleninnervation am Corpus Luysi. Zschr. f. ges. exper. Medizin. **66**, 171 2) (1938) 脳幹の生理及び病理 実験的方面 日本内科誌 **26**, 473 3) 脳幹の生理及び病理 実験治療 **21**, 341, 389
- 45) 篠崎哲四郎・稲田宣男・重松尚義・伊東俊一・三木 栄・桜井之一 (1929) 間脳, 特にリキス体に関する実験的研究 日本内科誌 **17**, 215
- 46) 篠崎哲四郎・稲田宣男・伊東俊一・三木 栄・桜井之一 (1930) 灰白結節機能に関する実験的研究 日本内科誌 **18**, 379
- 47) 篠崎哲四郎・稲田宣男・伊東俊一・三木 栄・桜井之一・東郷直男・吉原 寛・谷山幸男・財田 重 (1931) 再び灰白結節機能に関する実験的研究 日本内科誌 **19**, 372
- 48) Stravsky, G. W. (1936) Response of cerebral blood vessels to electric stimulation of the thalamus and hypothalamic regions. Arch. Neurol. Psychiat. **35**, 1002
- 49) Suzuki, T. & Arai, T. (1953) Effect of hypothalamic stimulation on adrenalin secretion of the adrenal glands in cats. Tohoku J. Exper. Medicine **58**, 105
- 50) Wallenberg, A. (1934) Bemerkenswerte Endstätten der Grosshirnfaserung bei Säugern (Verlauf und Endigung der Faserung aus der Neurinde des Frontalpol beim Meerschweinchen, insbesondere

ihre Beziehung zum Septum pellucidum) Jahrb.
Psychiat. **51**, 295
51) Winkler, C. & Potter, A. (1914) An anatomical

guide to experimental researches on the cat's
brain. Amsterdam Versluyt

Summary

The author examined changes of blood pressure by injections of minimal amounts of 2mol sodium citrate into the dogs' hypothalamus. The results are as follows:

1. Marked or moderate falls of blood pressure are mostly observed at the preoptic area and the rostral area of the hypothalamus.
2. In the middle area of the hypothalamus rises of blood pressure are observed at the ventrocentral region, especially the hypothalamic ventromedial nucleus, on the contrary falls of blood pressure are elicited at the region dorsomedial or lateral to the former.
3. While in the caudal end of the hypothalamus falls of blood pressure are produced at the raphé ventral to the third ventricle and the ventral region of the hypothalamic posterior nucleus, rises of blood pressure are produced around the medial mammillary nucleus, the latter itself showing no change of blood pressure.
4. Effects of blood pressure continue invariably in spite of lesion of the injected points immediately after injections of 2mol sodium citrate, therefore, it is concluded that these points have only initial functions but no continuing ones upon the lower regulatory center of blood pressure.
5. Also, at the above mentioned reactive points for the blood pressure the same effects occur principally after decortication.

(Surgical Clinic of Tokyo Dental College)

運動時の呼吸促進機序に関する研究 612.763:612.2-063

Studies on the mechanism of exercise hyperpnea

渡 部 昭 三 (WATANABE-Shozo)*

1. 緒 言

運動時に呼吸が促進することは周知の事実であり、この問題をめぐって古くから多くの研究がなされているが未だに解決されていないことは Grodins の総説 (1950)³¹⁾ や Hoff によって Fulton の Textbook (1955)²³⁾ に記載されている。

運動時の呼吸促進の様相を詳細に観察すると、その換気量が運動開始直後から著明に増大している。このことの原因をめぐって2つの考え方が対立している。その1つはこれを所謂神経性要素とする考え方であり、他の1つはこれを所謂化学的要素とする考え方である。この問題については Geppelt u, Zunz (1888) 以来約70年間論争が続いており、ごく最近でも、Kao (1956)³⁹⁾ と Dejours 等 (1957)¹³⁾¹⁴⁾ とは全く相異なる結論を出している。前者はこれを四肢の筋の中の機械受容器に求め、後者はこれを四肢の筋の中の特殊な化学受容器の存在によって説明しようとする。又その他に Krogh等 (1913)⁴⁰⁾ の如く、上位中枢から延髄呼吸中枢への神経要素のみで説明しようとする考え方もある。

然し乍ら、これ等すべての研究を通じていえることは、運動開始後極く初期に於ては、まだ CO₂ や乳酸などの筋代謝産物の血中濃度の変動は小さく、且つ、それ等の物質の血中への発現が換気量増大に比して遅く、それ等化学物質の呼吸中枢の細胞や大動脈洞の化学受容器への作用を以ては換気量の増大を適当に説明することが出来ないことである。

運動時、特にその初期の呼吸促進の原因について考察してみれば、考え得る要素が3つある

ことに気付く。即ち、1) 上位中枢から延髄呼吸中枢へ向けて送られる遠心性神経衝撃、2) 四肢から呼吸中枢へ向けて送られる機械的又は化学受容器からの求心性神経衝撃、及び 3) 筋運動に伴なって起る血圧変動に應ずる血管壁の圧受容器からの求心性神経衝撃である。

1) の要素の存在にいつは Krogh等 (1913)⁴⁰⁾ の実験や大脳各部の刺激実験、例えば Anand等 (1956)²⁾ の大脳辺縁系 limbic system の刺激実験等から最早疑う余地はない。

それに反して 2) の要素はその解析が著しく困難なために、種々の試みが行なわれて来たにもかかわらず、未だに解明されていない。又 3) の要素に関してはやや等閑に附されている感がある。

2) の要素についての研究の中で最も注目すべきは Harrison (1932)³²⁾ である。彼は臨床的に心臓病患者の脉搏数が上肢又はその指の受働的屈伸によって増加する事から、同様の事が呼吸にも見られるに違いないと推定して、動物の下肢を速やかに屈伸させる所謂 passive exercise によって呼吸が直ちに促進すること、及びそれが脊髄を切断することによって消失するのを確かめた。しかし彼はそれ以上詳しく研究することが出来なかったのも、その求心性衝撃を送り出すものは恐らく筋の中の筋紡錘であろうという想像に止まった。

Comroe & Schmidt (1943)¹⁰⁾ はこの実験を追試確認し、更に多くの他の実験を加味して、その受容器の決定を試みた。彼等の実験結果は、その受容器が化学受容器ではないという点ではやや満足し得る結果をみているようであるが、膝関節の機械的受容器を重視した点では誤っている。この誤りは Gardner (1948)²⁷⁾ の実験によって指摘された。なおこの点に関してはす

* 東京大学医学部生理学教室 (若林研究室)

[昭和35年3月15日受付]

でに Harrison (1932)³²⁾ も同様に膝関節の受容器には重きを置く必要はないという意見を持っており、Grodins (1950)³¹⁾ も同様である。

ここで筋の中の受容器について考えてみれば、呼吸促進に関係するものは 1) 機械受容器であるか、または 2) 特殊な化学受容器であるか、或いは 3) その両者が同時に働くかの 3 つの中の何れかである。

1) に属するものとしては、筋紡錘、腱紡錘、パチニ小体等が主なもので、2) に属するものについては満足すべき証明はない。但し、温血動物で下肢の筋から発して後根を通る神経線維について詳細な生理学的分析を行なった Hunt (1954)³⁵⁾ の実験結果を見ると、猫の腓腹筋から発する神経線維は伝導速度から 3 群に分たれ、その分類は組織学的に神経線維の直径からするものと可成りによく一致する。その中第 I 群 A (筋紡錘から発するもの)、第 I 群 B (腱紡錘からのものが主) 及び第 II 群 (筋紡錘) の線維は、何れも機械受容器から発するもので、第 III 群は前者に比して数の少ない細小無髓神経線維を主として構成され、その機能については不明である。従ってもしも化学受容器が存在するとすれば、その求心性神経線維はこの第 III 群の中に含まれる筈である。

又、化学受容器の存否及びその働き方について解決が困難なのは、その受容器が筋の中にあると考えねばならぬことから起る。即ち、筋の活動によってその中に起る化学的变化がどのようなものであるかを正確には決定し難いこと、例えば、筋の代謝産物は普通に知られている乳酸及び CO_2 とは限らぬかもしれぬし、又それ等がどのような濃度で受容器に作用するかも分らない。更に運動開始後の極く初期には一時的に ischemia も起り得るであろうが、その程度もわからない。

その様に多くの未知の要素を含む複雑な変化が実際には起っているのです、その状態を実験的に再現した上で呼吸の変化をみなければ正確な判断を下すことは出来ない。

従って Comroe and Schmidt (1943)¹⁰⁾ の行

なった諸種の薬物の環流や、筋を活動させてその代謝産物を含む静脈血を他側に注入するような実験は、受容器に働く化学物質の種類、組合せ及び濃度等の点での再現が不完全であるという意味で、かなりの傍証は与えるが決定的な結果はもたらさない。

以上のような事情を十分に考慮すると、従来行なわれたような実験方法では到底この問題の根本的な解決は望まれない事は明らかであり、それ等と全く異なる方法が必要となってくる。そこで著者は、筋紡錘を刺激したものと、それ以外の全部の要素が同時に活動した時との呼吸曲線上の差異を比較することを考えた。もしも筋紡錘のみが筋から発する神経性呼吸促進要素であれば、この方法によってこの問題は解決されねばならないからである。

そのようにして得られた実験結果は、筋の中に存在する呼吸促進要素は筋紡錘であり、他の受容器は呼吸に無関係であると結論してよいと考えられる。

更にこれを最近の Granit 等 (1953)²⁰⁾ によって得られた γ -system の中枢支配の知見および運動時の呼吸促進要素に関して行なわれて来た諸家の研究の中の主要なものと考え合わせるとき、従来のこの問題に対する見方を修正して別の立場から総合的考察を下す必要があると思われるので、ここに自動制御論的な考え方を多少導入しながら運動時の呼吸促進要素の中の主要なものを採り上げて 4 型に分類そのし、各々の要素の運動開始後の働き方及び運動の激しさと各要素の働き方との関係を求め、更にそれ等の要素と総換気量との関係をまとめてみた。

II. 実験方法

1) 麻酔

体重 10~15kg の犬に、Nembutal 20~30mg/kg を皮下又は筋内に注入した。これによって 6 時間以上にわたって略安定な麻酔状態が得られるが、その中実験を開始するのは麻酔状態に入ってから約 2 時間後であり、実験に要する時間は 30 分乃至 1 時間であった。

但し、余りに麻酔が深過ぎると脊髄反射の減弱が起る。この様な例では末梢からの求心性神経衝撃の呼吸に及ぼす影響は著しく減弱し、時にはその効果が見られなくなることすらある。又、麻酔効果には動物の生理的状态や個体差が重要な因子になる様である。又他方、動物の受ける手術的侵襲が大きいので、手術完了後に呼吸の軽度の異常を認めるものが屢々あり、その様な例は本実験には不適当なのでことごとく除外した。従って、使用した犬25頭中で実際に記録を取ったものは15頭であった。

2) 固定法

実験操作上の要求から、背位に固定することは避けなければならなかったため、その為に特殊な固定器を作製した。即ち動物の上顎部を上下から、側頭部及び骨盤を両側方から金具で圧迫固定し、更に背部の皮膚を少し切開して第5胸椎あたりの棘突起を鉋子で強く挿んで適当に挙上して、動物を正常の立位の姿勢のまま空間に吊上げた。

3) 手術法

動物の背部を $L_1 \sim S_1$ に互って切開し、強力な骨鉋子で脊椎骨の背側半分を完全に除去する。次にその部に生じた凹部に流動パラフィンを流し込んでプールを作る。これは露出した脊髄の乾燥を防ぎ、出血をある程度防ぎ、同時に電気的な絶縁の役目も果たす。

その後脊髄を傷つけない様に十分な注意を払い乍ら硬脳膜を除去すると、脳脊髄液の中に侵ったままで脊髄を露出し得る。

この際貯溜した血液は、スポイトで軽く吸い取る。次いで先端を軽く鉤状に曲げたガラス消息子2本を使用して、後根を傷つけないように十分に注意しながらかき分けて、その下にかくれている前根を鉤部で引懸けて軽く挙上し、細い手術用鉋でそれが脊髄から出るところで切斷する。このようにして脊髄から切り離された前根は ($L_6 \sim S_1$)、3~5cm の長さを持つ。なおこの手術は両側共に行なう。脊髄から切り離した前根は、各根毎に脊髄神経節のところで別々にまとめて1つの束にして後根線維の隙間から挙

上して、パラフィンプールの中で両側の背部の筋の上に横たえる。

4) 刺激法

アースから十分に浮かせた矩形波電流刺激装置、時としては Porter's inductorium を用いた。刺激電極は直径 0.5mm 位の銀線2本の先端を鉤状に曲げたものを使用し、パラフィンプールの中で1本の前根をそれに引懸けて吊り上げた形で刺激した。

刺激の強さを判定するには、坐骨神経から活動電位を導出して、その高さ及び形を以て判定する方法が考えられるが、この際にはこの方法は適当ではない。何故ならば、導出される活動電位が小さいために、刺激によって筋が活動する際に起る生体の機械的振動が見掛け上の電位変動として混入して真の活動電位の高さの判定を困難にする恐れがあり、更に筋の中にある受容器から発する求心性神経の活動電位がこれに加わって、一層混乱を生じ得る。従ってこの方法は採用しないで次の方法を取った。

即ち、刺激されている前根の支配する下肢筋の中で、最も強く活動している筋を選んで、絶縁してない針電極を2本刺入し、その部の活動電位を導出して、これを筋電図用オシロスコープで観察するようにした。この際観察される活動電位の高さは、電場其他の関係から必ずしも電極周辺の筋の活動電位の絶対値の総和とはいえないが、本実験では別にそれが支障とはならない。

この方法で刺激の強さの判定を行なうには、最初に 10~20cps の頻度で弱刺激を行なって活動電位を観察しながら次第に刺激強度を増して、活動電位の高さが最高になったところを以て α 線維の全部が刺激されている状態と考える (α_{100} 又は α 線維の 100% 刺激)。

更に刺激強度を上げると γ 線維の活動が著明に加わってくるので、当然その支配する筋紡錘の錘内筋線維の活動電位が発生するのであるが、この電位は普通の骨格筋に比して著しく小さいのと、その数が後者に比して遙かに少く殆んど無視し得るという2つの理由から、本実験

では実際に筋から導出されている活動電位は骨格筋線維のもののみの集合と考えて少しも支障はない。又この方法は、直接に神経線維から活動電位を導出するのよりも操作が遙かに簡便であるのと、活動電位の絶対値が大きくてその高さの判定が容易であるという2つの点で遙かに優れている。但し、 r 線維が刺激されたか否かは直接には観察出来ないで、更に次のような操作を行なった。即ち、Leksell (1945)⁴³⁾、Hunt and Kuffler (1951)³⁷⁾によれば r 線維の閾値は α 線維に比して3倍以上高いから、多数の r 線維を刺激するためには、刺激強度を α_{100} の2～3倍にする（これは刺激装置の出力調整目盛のみを頼りにして行なう）。又、刺激強度をこのように選んだのは他の理由も含む。即ち極く少数の筋紡錘が興奮しても換気量には見るべき変化を生じないから、1本の前根の含む r 線維の中の出るだけ多数のものを興奮させる事が必要であるが、他方余りに刺激強度を大にすると、刺激電極近傍の神経線維が熱による変性破壊をうけたり、刺激電極からの電流滑走によって後根線維が直接に刺激されたりし得るからである。

又他方、筋の活動電位が最高の部分(α_{100})では α 線維の全部が刺激されているとしても、それに加うるに幾らかの r 線維が同時に刺激され得る。その理由は、1本の前根は相当に大きな束をなしているために、刺激電極に附着している部分はその中の少数の線維であるに過ぎず、このような仕方では刺激した時には、たとえ1本の前根の中でも刺激電極近傍の線維とそうでないものとは、作用する電流密度に相当な差があり、又 Leksell (1945)⁴³⁾によれば r 線維の閾値も相当に広い幅をもつから、その中で閾値の低いものや刺激電極の極く近傍にあるものは当然 α 線維と同時に刺激され得る。従って刺激される α 線維の数を出来るだけ多くし、同時に刺激される r 線維を出来るだけ少くするために、筋から導出される活動電位の高さ又は刺激装置の出力目盛からみて、最大刺激の70%を選び(α_{70})、これを全部の α 線維の刺激された状態

(α_{100})に代えた。

実際の呼吸曲線上での効果はこれで十分満足され得るし、Matthews (1933)⁴⁵⁾の実験結果からみて（猫で α_{70} 以上にすると r 線維が同時に刺激される割合が急激に増加する）、 α_{70} を選んだことは r 線維の同時刺激を避けるという意味で妥当であった。又このことは、逆に、多数の r 線維を刺激するには α_{100} の2～3倍の刺激強度で足りることをも意味する。

なお、 r 線維が刺激されたか否かの直接的判定には、後根神経線維から筋紡錘の求心性神経の活動電位を導出して、それによって判定することも考えられるが、活動電位が小さいのと（最高約100 μ V）、刺激による artefact 及び動物の動きによって妨害を受け易いので、技術的に相当な困難があるのみならず、同時に数本の求心性神経の活動電位を導出し得るに止まり、同時に全部のものについて調べる事は不可能である。又、この活動電位を導出するためには、少く共後根の一部分を切り離さなければならないが、この際後根線維を減少させることは実験の目的からみて好ましくない。

5. 記録法

動物の喉頭部を切開して大小2分岐の気管カニューレを挿入し、その大きい方に同口径の太いゴム管をつけ、その口径を必要に応じて任意の大きさに調節し得るようにした。このようにすれば、呼吸気の組成は正常と殆んど変わらないようにできる。細い方の管には前者に比して小さい口径のゴム管を附し、これを容量2lの呼吸嚢に導き、更にそこから出た他のゴム管をタンブールに導いて麦藁製の杆桿を介して煤煙紙上に呼吸曲線を描かせた。この曲線は直接に換気量を描記するのではなく、気流の速度を時間で微分した形にほばなっているが、本実験ではこの曲線の振巾及び頻度（呼吸頻度）から呼吸量の変化を判定できる。又、時間の記録にはクロノメーターの1秒目盛を用いた。

なお、本実験では血圧の同時記録は実験の施行に附随する種々の理由から断念せざるをえなかった。但し、下肢筋が強直を起した時に血圧

の変動の起るのは当然であるが、本実験ではその絶対値の変動の如何が問題になるのではなく、それが血管壁の圧受容器を介して呼吸に如何なる変化を起すかが問題なのである。従ってこの際血圧測定を省略することは実験の目的からみてさほど問題にはならない。

(附)

呼吸の変化を記録する方法としてはその他に幾つかの方法が考えられるが、それ等について一応検討してみた。即ち、最近の進歩した電気生理学的方法として、延髄呼吸中枢の活動様式を観察するのに、

1) 直接に呼吸中枢に微小電極を刺入する方法。

2) 呼吸筋を支配する神経線維束から1又は数本の線維を含む分岐を作り、これから活動電位を導出する方法。

3) 呼吸筋の筋電図から2次的に呼吸中枢の細胞の興奮状態を観察する方法がある。これ等の方法は何れも優れた特色を有するものであるが、本実験に採用するには不適當であった。その理由としては、

i) 上述の方法は何れも呼吸中枢の細胞の微細な変化を観察するには優れた方法であるが、その反面、機械的振動によって妨害を受け易い。本実験では動物の下肢全体を急激に刺激するために、場合によっては相当強い振動すら一時的に起り得る。このことは特に上述の1)に於いて甚しい。

ii) 上述の1)及び2)の方法は長時間にわたって同一の細胞の活動様式を追跡するには不適當であり(電極の位置が変る等)、2)の方法は動物を背位にしなければ実施不能である。

iii) 呼吸中枢の1個の細胞の電氣的活動の頻度と換気量との間には、正確な直線的関係はあり得ない。

iv) 本実験では換気量の変化を観察するのが主たる目的で、その意味でみれば、たとえ呼吸中枢の1個又は数個或いは全体の細胞の活動性に変化が起ったとしても、それが換気量に変化を及ぼさない限りは採り上げる必要はない。例

えば吸息筋及びその拮抗筋たる呼気筋が同時に緊張すれば、呼吸中枢の細胞の活動が如何に高まっても、換気量は却って減少する場合すら考え得る。従って余りに局部的な微細な変化のみを追求することは、この際大局的な変化についての錯誤をもたらすことになりかねない。

4) 他方、換気量を直接に測定する方法も考えられるが、運動初期の換気量はその値の変動が著しいために余り信頼できないことが諸家の定説となっている。

Ⅲ. 実験結果

A) 予備実験

四肢からの求心性神経衝撃が呼吸を促進させることを証明した Harrison (1932)³²⁾の実験は、Comroe and Schmidt (1943)¹⁰⁾の追試によって確認されたが、更に後者は前根を3~4 cpsで刺激して得られた結果が、前者の所謂 *passive exercise* と等価的であることを示した。

著者も3例について一応この前根刺激を行なってみて、その正しいことを認めた。但しこの様にして下肢を屈伸させる際に動物体の全体的な振動は極力避けなければならない。

その理由は恐らく下肢以外の部分の受容器が興奮するために、脊髄切断後の実験においてもなお軽度の呼吸促進が起り、そのために対照との間の差異が不明瞭となり、実験結果の判定を惑わせるからである。なお、この解釈は Gardner (1948)²⁷⁾のそれと一致する。

更に筋から発する求心性神経衝撃が呼吸促進作用を有することを確かめるために、腓腹筋を支配する坐骨神経筋枝を50~100cpsで刺激して、直ちに軽い呼吸促進の起ることを認めた。Grodins 等 (1950)³⁰⁾や Kao (1956)³⁹⁾の実験は、この方法の変化したものと考えられる。

しかし、これ等2種類の方法は、その作用を起しているのが如何なる受容器であるかについては何等の解答も示すものではない。

又、これ等の実験では、得られた呼吸促進は軽度であった。但しこのことから直ちに筋の中の受容器の呼吸に及ぼす効果は非常に小さいと

いう結論を導き出すことは警戒しなければならぬ。その理由は後述する。

B. 実験

1) α 線維の50~70%を 30cps で刺激した際に起る呼吸の変化

8例について記録を取り、それぞれ対照と組合せて15対の結果をみた。

前述したごとく、1本の前根に含まれる全ての α 線維を刺激するのに代えて、その70%を30cps、時として40cpsで刺激した。

刺激頻度をこの様に選定した理由は、

1) 筋に完全強直を起させることによって動物体の振動を無くすると共に、関節の運動を固定してしまうと、関節に存在する機械受容器の効果(但しこの受容器の呼吸に及ぼす効果は無いものとしてよいことが既に証明されている)の混入を避けることが出来る。

2) γ 線維を同時に刺激する際に、低頻度の刺激では、錘内筋線維の収縮が遅いか又は不十分になるから、呼吸への影響が小さくなる。

3) 50cps以上の頻度になると、下肢筋の神経筋接合部に速やかに伝導遮断が起り、そのために実験結果が不安定になるが、他方30cpsでは5分間位は下肢筋の活動電位の高さに何等の変化も起らない。つまり神経筋接合部に遮断が起らない。

そのようにして前根(L_6 , L_7 , S_1 最も多く L_7 を用いた)の1本を α_{70} , 30cps で刺激した時

に得られた呼吸曲線は第1図Aに示すようなものであった。即ち、刺激開始後常に7~15秒の潜時を置いて後、突如として呼吸曲線の振巾の増大及び呼吸頻度の増加が現われる。この際、最初の潜時は屢々却って軽度の呼吸抑制が現われる。又呼吸頻度の増加はそれ程著しくないのに比して、呼吸曲線の振巾の増加の仕方は非常に著明であり、又急激であった。

これ等の原因については後でまとめて考察するが、さしあたって検討しておくべきことが2つある。その1つは、前根から発して下肢筋にまで達しない中に、他の経路、例えば自律神経節を迂廻して中枢に戻り、呼吸に影響を与えるものがありはしないかと云う疑問である。これについては、骨盤から出て下肢を支配する全部の脊髄神経を切断して後に、その前根を刺激して呼吸の変化を観察しても、何等の変化も起らなかったから、そのような回路の存在は考慮する必要のないことがわかった。

第2の問題の方が前者よりも重要である。それは刺激電極からの電流滑走によって後根の種々の線維が直接に刺激される可能性である。これの検討には前者と同様骨盤から出たところで神経を切断し、前根を種々の強度で刺激してみればよい。この方法で前根の出来るだけ中枢寄りの部に刺激電極を置く時は α_{70} の場合のみならず、 α_{100} の2~3倍の刺激強度にしても呼吸に何等の変化を起すものでないことを確かめ

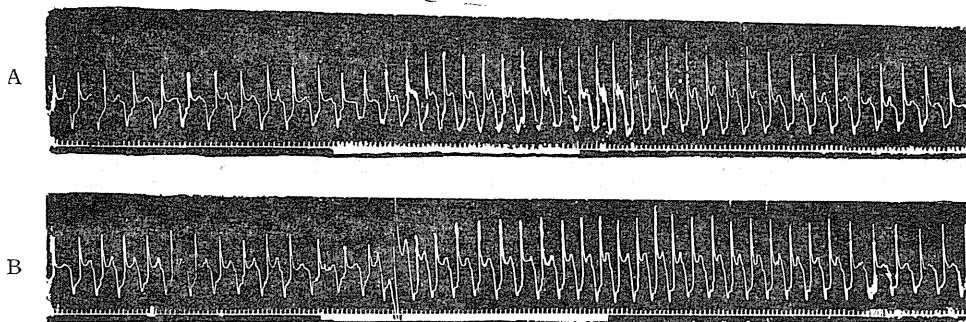


Fig. 1.

Effects upon the respiration by stimulation (30cps) of α -fibers of 70 per cent. A: before section of dorsal roots, B: after section of dorsal roots. Note no difference between A and B. Time scale: 1sec. Thick bars beneath the time scale indicate the interval of stimulation.

た。

2) 後根又は脊髄切断後に、前根の α 線維の 50~70% を 30cps で刺激した時に起る呼吸の変化

実験 1) に使用したものと同一の動物で、刺激される前根と同側の後根を L_3 又は L_4 以下全て切断するか、又は L_4 の後根の脊髄に入る部分より上で脊髄を切断し、他の条件は実験 1) と全く同一のまま実験を行なう。

この際に起る呼吸の変化は第 1 図 B に示したようなものであり、これと同一の動物で得られた第 1 図 A との間の時間的間隔は、最大限 30 分以内であるようにした。これは麻酔深度その他、生体の条件が変化することを極力避けんが為である。幸に Nembutal 麻酔はこの厳しい要求を満足させてくれた。勿論この間に於いて種々の原因の為に呼吸状態に少しでも異常を起したもののからの記録は一切採り上げなかった。

このようにして得られた 2 種類の実験記録 (実験 1) 及び 2)) を、8 例 15 対 (各例各々 1 乃至 3 対) について比較すると、それ等の間には平均して何等の差異をも認めることは出来なかった。但し、この比較を行なうに当っては、余りに微細な測定は行なう必要がない。その理由は、呼吸に関与する因子は甚だ多く、生体の状態の微細な変動はあり得るから、余りに精密に測定すれば、すべてが全く同一ということはいふ得ないからである。要はその微細な変動が呼吸曲線の比較に妨げとならないように、記録を採る前にカニューレの口径を多少調整するか、

或いはそれを無視しう程度の巨視的な測定法を使えばよいことになる。従ってこの際は両種の記録を上下に並べて、必要に応じて呼吸頻度及び呼吸曲線の振巾について簡単な計測を加え乍ら、適当な距離をおいて肉眼的に比較判定するに止めたが、それでこの実験について要求し得る精度および実験の目的からみて十分であった。又この際刺激前の呼吸曲線の頻度及び振巾と刺激開始後のそれとの比率にも一応の考慮を払った。

更に又、ここで注意すべきことは、この際呼吸曲線の変化の様相の比較的精密な肉眼的比較は同一個体についてののみ意味のあることである (即ち同一個体について同一条件下で数回反復して得られた記録される精度からは同一と見做してよいが、各個体別に比較すれば、前述したような一般的傾向は同じでも、その呼吸曲線から受ける印象には可なり著しい差異があり、何等かの係数を求めるような処理の仕方も一応は考えられるが、この際強いてそれを行なう必要もない)。

然し乍ら、一般的傾向としての潜時、呼吸頻度、振巾等の変化の仕方については、全例に於て共通するところがある。従って、本論文に於て掲載する記録は、すべてその代表的な傾向を示すものを用いた。

3) α 線維 100% に γ 線維を加えて同時に刺激したときの呼吸の変化

実験 1) と同じ動物で後根又は脊髄を切断し

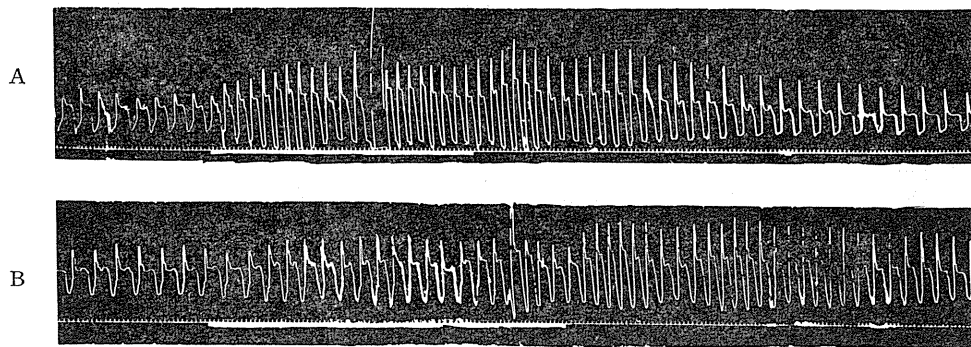


Fig. 2.

A: Effects upon the respiration by stimulation (3 times intensity of α_{100} , 30cps) of α -fibers of 100 per cent on the same animal of Fig. 1. B: The same experiment after section of dorsal roots,

ないで α 線維及び出来るだけ多くの γ 線維を同時に刺激してみた。このためには刺激強度を α_{100} の 2~3 倍にした。刺激頻度は前と同様 30cps である。

このようにして得られた記録は、第 2 図 A に示すようなものである。

次に、これと同一動物について脊髄の後根を切断したものについて得られた記録は第 2 図 B に示す如きものであり、その傾向は実験 1) 及び 2) と同様である。このことは筋紡錘が γ 線維の刺激によって求心性神経衝撃を発する以外には、筋全体から発する活動電位および張力に何等影響するところがないことから理解出来る。

$\alpha_{100} + \gamma$ の刺激で後根切断の前後の記録を同一動物について比較してみると直ちにわかることは、筋紡錘からの求心性神経衝撃が加わった時の呼吸曲線の特徴は、実験 1) 2) 及び 3) の後根切断動物に於て共通して見られる潜時が

全く見られないで、時として最初の 1 呼吸に軽い振巾の抑制が見られるが、大部分の例で刺激開始直後から直ちに呼吸頻度及び呼吸曲線の振巾の著明な増大が現われ、第 2 図 A と第 2 図 B とを比較すれば一見してわかるように、対照との間に歴然とした差異の存在することである。

このことは本実験中で最も重要な意義を有する事柄である。なお、この結果は実験を行なった 7 例 10 対について見られた。

4) α 線維 30~50% に γ 線維を加えて刺激した時の呼吸の変化

実験 3) では γ 線維を刺激せんがために、すべての α 線維を刺激した。しかし、実験 1) 2) では α 線維は 70% しか刺激されていない。

従って厳密に考えれば、 $\alpha_{70} + \gamma$ の刺激実験を行なってみなければならぬ。更に又、他方に於て γ 線維と同時に刺激される α 線維の数を出るだけ減らした時の効果も観察したい。そのような要求を満足させるために、特別な刺激方

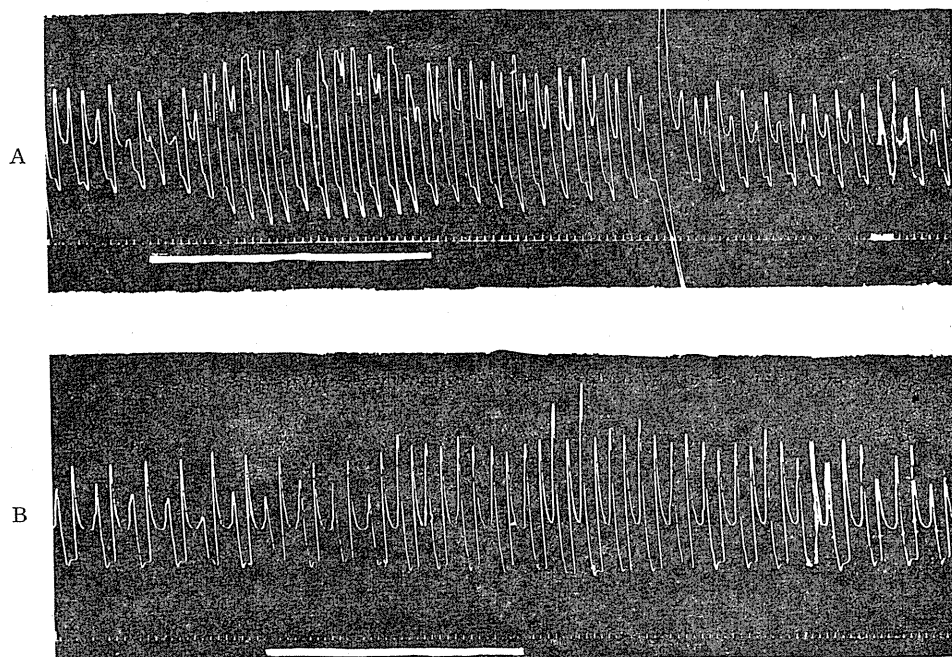


Fig. 3.

A: Effects upon the respiration by stimulation (3 times intensity of α_{100} , 40cps) of 50 per cent reduced α -fibers by ventral root compression. In this case γ -fibers are stimulated simultaneously. B: The same experiment after section of the spinal cord at the level of L₄. Note the obvious difference between A and B.

法を採用した（勿論この際純粋に r 線維のみを刺激する方法があれば極めて好都合であるが、そのようなことは技術的に望むべくもない）。但し、ここで用いた 2 つの方法は何れも成功率の少ないものであり、その意味では得られた結果の判定には特別な考慮を加えなければならない。それについては各々の場合について詳述する。

i) 前根 α 線維の挫滅

これは Leksell (1945)⁴³⁾、及び Granit (1952)²⁶⁾ 等によって行なわれたものであり、その方法は前根線維束をスポンジ又は指先等で適度に圧迫するのである。

この様にした場合、直径の太い α 線維が先に挫滅せられて、細い r 線維が残る。

但しこの方法は彼等も述べているように、成功率の少ないものであり、単に前根線維束を挫滅しただけでは、そこに必ず r 線維が多数残っていると云い切れない。つまり α 線維と同時に r 線維も挫滅してしまう場合が少くないのである。この場合に r 線維がどの位残っているかを判定するには、神経線維束からの活動電位の様相で判断することが普通に考えられる方法であるが、本実験では前述したような理由で（実験方法の項参照）この様な方法は使わず、この実験の場合にのみ成立し得る特別な判定法を使った。即ち、実験 1) 2) をみればわかる様に、 α 線維のみを刺激した場合には呼吸促進が起るまでに相当時間の潜時が存在する。しかるに予備実験及び実験 3) ($\alpha + r$ 刺激) をみれば呼吸促進は刺激開始直後から現われている。これ等と同様の事が、 α 線維の数を 70% 以下に減少させた場合に起り得れば、それは r 線維の刺激、即ち、筋紡錘からの求心性衝撃による効果と判定してよい。

実験の結果は、3 例中の 1 例で 4 回反復して第 3 図 A に示す様な記録を得た。対照としては第 3 図 B に 5 分後に脊髄を切断して同様な操作を繰返したものを掲げておく、ここで注意すべきは、実験 3) (第 2 図) の記録と比較してみると直ちに気附くことであるが、対照との差異が非常に顕著であることである。これは恐らく r

線維が余り傷められていないのに比して α 線維が 50% にまでも減少しているためであろう（前述した様に、潜時を伴う呼吸促進は、 α 線維のみの刺激で起るのだから）。

ii) 陽極性伝導遮断を用いる方法

この方法は Kuffler (1954)⁴²⁾ の用いたもので、 α 線維と r 線維との伝導速度の差（前者が早く、後者が遅い）と、陽極下での伝導遮断を巧妙に利用したものである。これを行なうには次の様にする。

まず 1 本の前根を刺激電極で吊り上げ、これの末梢側を陰極として 10cps 位の頻度で刺激し、下肢筋の中で最も強く働いているものに針電極を刺入して、 α_{100} の時の活動電位の高さを見ておく。その後、興奮の起る方の電極即ち陰極を中枢側、陽極を末梢側に切り換え、電極間距離を 3cm 位にする。次いで刺激強度を α_{100} の 2～3 倍となし（刺激装置の目盛を使う）、刺激矩形波電流の持続時間（巾）を次第に小さくしてゆくと、陰極下で興奮した全部の α 線維の中で、陽極下を通過するものが 30～50% で、しかも矩形波の巾が最小となる場所が存在する。この時、 r 線維は伝導速度が α 線維よりも遅いために、刺激電流が止んで後に陽極下に到達するのと、陽極電気緊張に対する抵抗力が大きいために比較的伝導遮断の起る率は少い。このようにして得られた状態は前記の前根挫滅法と同様である。但しこの方法の欠点としては、Kuffler も述べているように、長時間の連続刺激に耐え得ないということである。著者の実験中の経験によると、刺激頻度 30cps で 30 秒乃至 1 分位は α 線維の伝導遮断の起る率は一定しているが、その中に神経線維の興奮性に変化が起り（電気緊張性の変化と思われる）、陽極下での α 線維の伝導遮断が不完全となる。

然し乍ら、今この実験で求めるところは、前記の挫滅法と同様であり、その目的は刺激直後から呼吸促進が現われるか否かを見ることのみに限られているから、これでも十分に使用価値がある。

この方法を使って、著者の実験では、5 例中

3例で刺激直後からの呼吸促進の現われるのをみた（この際電流滑走について十分な注意を払ったことは云うまでもない）。但しその呼吸促進の程度は対照と比較したときに、前根挫減法によるものの如く著しくはなかった。これは恐らく陽極下を通過する γ 線維の数も矢張り減少しているためであろうと思われる。

5) ischemia の下での前根刺激の効果

前述の実験 1), 2), 3), 4) によってこの研究の目的は達成されているのであるが、なお、これを補足するところがあるので、この実験を追加した。Dejours 等 (1957)¹³⁾¹⁴⁾の実験は、これと類似のものであるが、著者とは結論が異なる。

この実験が他のものと異なる所は、刺激する下肢へゆく動脈を腹大動脈分岐部附近で一側又は両側共に閉鎖して一時的に下肢を ischemia の状態にした上で、前根の α 線維又は γ 線維をこれに加えて ($\alpha+\gamma$) 同時に刺激したことである。

血管を閉鎖するには手術用血管鉗子を用いた。

3例について行なった実験で、先ず注意すべき事は、血管を急激に閉鎖した直後及び十分な時間を置いて後、再びこれを開放した直後から起る呼吸の変化である。それは第4図Cに示すように、最初に軽い呼吸抑制、次いで著明な呼吸促進が現われ、それがその様な操作を加える以前の呼吸状態と略同様な定常状態に達するのに2~4分間を要し、しかも血管閉鎖時の呼吸の変化と開放時のそれとを同一動物について比較してみると、両者は殆んど見分け難い程に類似している。いまこれを Comroe and Schmidt (1945)¹⁰⁾に倣って on 及び off-effect と名づけることにする。

この現象は脊髄切断動物における前根刺激の際の呼吸の変化（実験 2）は可なりに類似している。このことからみれば、両者共に同じ原因即ち急激な血圧の変化が血管壁の圧受容器を介

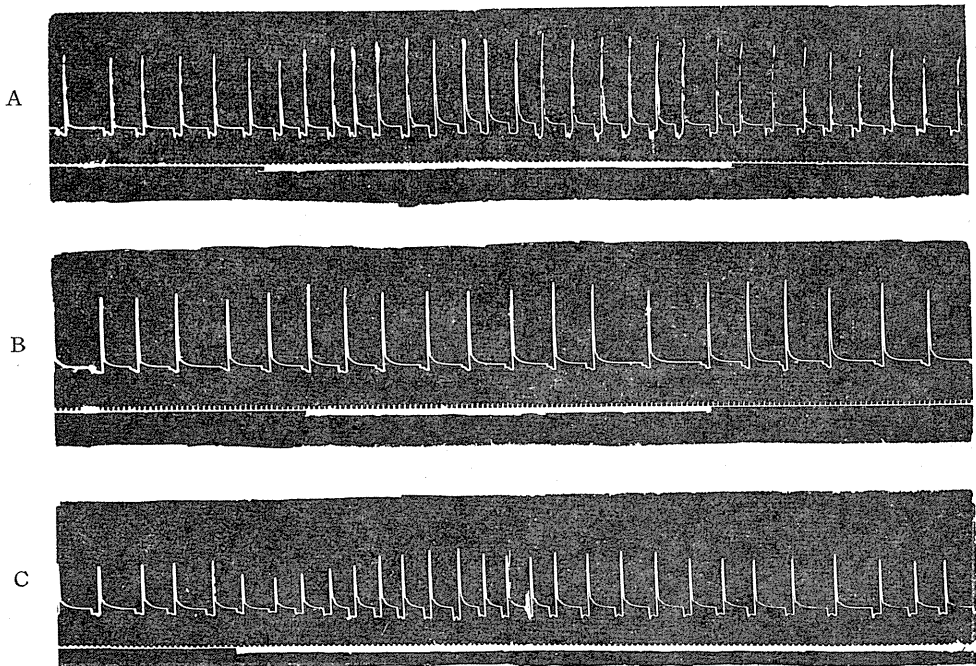


Fig. 4.

The experiments under obstruction of the abdominal artery. A: Hyperpnea by stimulation of α -fibers of 100 per cent and γ -fibers. B: No change of the respiratory by stimulation of α -fibers of 50 per cent. C: Change of the respiration (on-effect) by abrupt obstruction of the abdominal artery.

して呼吸中枢に影響を与えたためと考えられるが、Matthews (1933)⁴⁵⁾ の猫についての実験から考えれば、前者には多少筋紡錘の異常興奮の影響も混入しているかもしれない。

又、ischemia を起した下肢は、全く正常のそれとは状態が多少異なる。従って、この状態で前根を刺激すれば、前述の諸実験とは異なる結果が得られるかもしれない事が予想される。それ故、この点に関しては十分な注意を払う必要がある。

Lewis 等 (1929)⁴⁴⁾ は、人の上肢で単に動脈を結紮したのみでは10分間以上にわたって何等痛みを生じないことを証明している。又、著者の実験中の観察によれば、下肢に分布する動脈を閉鎖して約5分後から前根を30cpsの頻度で刺激しても (α_{100})、5分間以上にわたって筋の活動電位の高さに何等の変化をもみとめなかった。従ってこの時の α 線維の神経筋接合部及び筋には異常は無いと考えてよい。

Matthews (1933)⁴⁵⁾ は、猫では ischemia を起すと、筋紡錘の興奮性が異常に高まるのをみている。このことは一応考慮に入れなければならないが、それが本実験でどれ位の意味を有するかは、用いた実験動物も異なるから、実験の終局的な目的に照らして論ずることにする。

実験を行なうに当っては、時として血管の閉鎖によって呼吸状態の全く変化するものもあったが、この様な例はすべて捨てた。

前述した on-effect が全く去って呼吸が定常状態に達した後、即ち血管閉鎖後3～5分たってから前根刺激を開始した。但しこの際、1回(刺激して)記録を取る毎に必ず血管を開いて血流を恢復させて5～10分間休んだ後に、次の実験を行なう様にした。

3例について(対照と組合せて)7対の実験結果をみると、刺激強度が α 線維の30～50%で刺激頻度30cpsでは、その中2例では第4図Bに示す如く全く呼吸曲線の変化を認め得なかったが、1例に於ては刺激直後から中等度の呼吸促進をみた。然し乍ら後で刺激持続を5～20秒でやめると、呼吸促進は直ちに止んで、30秒

位で刺激前と全く同様の状態に復した。この場合の呼吸促進の原因について推察してみれば、若しもこれが Dejours 等 (1957)¹³⁾¹⁴⁾ の云う如く筋中に存在するかもしれない化学受容器の刺激又は Lewis 等 (1929)⁴⁴⁾ の云う如く痛み(人の上肢の血流を遮断して筋運動を行なうと25～40秒で持続的な痛みを生じ、血流を恢復させない限り長時間に亙り消失しない)の起った為とすれば、刺激を止めた後に直ちに呼吸促進の止むことが説明出来ない。従ってこれは筋紡錘の異常興奮と解するのが妥当と思われる。この事について更に詳しく文献によって考察を進めれば、Matthews (1933)⁴⁵⁾ は猫の下肢に ischemia を起すと、その部の筋紡錘の興奮性が異常に高まるが、その際筋紡錘から発する求心性神経衝撃が大凡100cpsを超えない中に筋の刺激を止めると直ちに復元し、それ以上刺激を続けると急速に350～500cpsの高頻度に達した後急速に発射が止む。これと同様の現象が犬で起ったとしても、350～500cpsの高頻度では中枢内で synapse の伝達遮断が急速に起ることも考えられるから、両者何れの場合が起るとしても、前述の呼吸の変化の様相を説明出来ると思われる。

更に Comroe and Schmidt (1943)¹⁰⁾ の実験結果によって考察を進めてみれば、彼等が除脳又は麻酔した犬および猫で下肢に ischemia を起してから、それを支配する前根を4cpsで刺激した時に、犬では何等呼吸に変化を来たさないが、猫では呼吸促進の起るのをみている。このことは多分犬の筋紡錘が猫のそれよりも異常興奮を起し難いことによるのであろう。

又、彼等の実験結果によれば、ischemia を起したものと及び然らざるものに於ける passive exercise の結果は、猫よりも犬の方が遙かに人間に於ける結果に近い。著者が実験動物として犬を用いた理由もここにある。

IV. 考 察

i) 実験結果に対する考察

前述した種々の実験結果を総合分析するため

に、その呼吸促進要素となる可能性のあるものを全部挙げて、而る後前記の実験結果と一致しない要素を消去してゆくことにする。

考え得る要素としては次のものが分類出来る。

- 1) 筋紡錘の興奮 (active 又は passive)
- 2) 腱紡錘の受働的興奮
- 3) パチ=小体の興奮
- 4) 痛みの神経終末の興奮
- 5) その他の存在するかもしれない機械的受容器の受働的興奮

6) 筋の中に存在するかもしれない化学受容器の興奮

7) 下肢の筋の強縮により生じた血圧の変動による血管壁の圧受容器の受働的興奮である。

その中 1) 2) 3) 4) 5) 6) は筋の中にその存在が証明又は想像されるものであるが、更にその中で、1) を除いて他のものは全て受働的にのみ興奮するものであり、更に後者の中で 2) 3) 4) 5) は正常の体内では機械的刺激に応ずる受容器である。従ってここではこの4つのものを一括して、その呼吸に及ぼす効果の有無を考察することにする。

又ここで注意すべきことは、これ等の受容器は筋が活動を開始すると同時に全部が働き出すと考えられるが、前述した如く呼吸曲線に変化を及ぼさない程度の呼吸中枢の興奮性の変動、又は吸気並に呼気筋が互いに効果を減殺した結果、呼吸曲線に変化が現われない場合があるとしても、この際強いてそれを採り上げる必要はなく、この実験条件下に於ける呼吸促進にのみ着目すればよいと云うことである。

前述した実験 1) 及び 2) に於て、前根の α 線維の70%を刺激した時に起る呼吸曲線の変化の仕方が、後根を切断する前後に於て全く差のないことは、4) の痛みの受容器 (呼吸促進的に働く) 及び筋の代謝産物に鋭敏に反応して呼吸中枢に向けて強力な神経衝撃 (促進的) を送る様な化学受容器の活動の無いことを示し、更に 2) 3) 5) の受働的に働く機械受容器が実際に筋が活動した時に (その各々がどの様に働いて

いるかは、この実験中に実際に観察することは出来なかったが)、少く共その各々の効果の総和としては、呼吸に対して実際上何等の効果も現わさないことを示すものである。

以上の結論は実験 5) の ischemia を起して α 線維を刺激した時の効果によって更に強められる。

従ってこの際 7~15秒の潜時を置いて現われる呼吸促進は 7) 即ち急激な血圧の変動が血管壁の圧受容器を介して呼吸中枢に作用を及ぼした結果であると結論出来る。

更に又、実験 3) 4) 及び 5) に於て γ 線維をも同時に刺激した際に、刺激直後から著明な呼吸促進が現われ、それが対照に比して著明な差を示すことは、筋の中に存在する受容器の中で呼吸促進効果を持つものは、少く共実際の運動時には、筋紡錘のみであることを示す (筋紡錘の錘内筋線維の equational region の伸展によって受容器から発した求心性神経衝撃が呼吸促進を起している)。

以上でこの実験から導き出される結論は終っているが、今少し詳しく考察を加えれば、Matthews (1933)⁴⁵⁾、Hunt (1955)³⁵⁾ の猫の下肢筋からの求心性神経線維の詳細な分析の結果、その大部分は筋紡錘から発するものであり、腱紡錘から発するものがそれより遙かに少いけれどもそれに次ぎ、さらにそれ以外の機械受容器から発する線維の数は極めて少く Matthews (1933)⁴⁵⁾ によれば4%である。従って前根 α 線維のみを刺激した時に筋の中で求心性神経衝撃を最も強力に送っているのは恐らく腱紡錘であろうが、刺激直後からの呼吸曲線の様相が脊髓切断前後に於て差のないことから、呼吸中枢には運動時に於いて何等の作用も及ぼしていないと考えられる。

又化学受容器の存在は厳密に云えば、筋の代謝産物によってのみ興奮する神経終末があるか否かを筋から発する求心性神経衝撃によって検討しなければならないが、本実験の結果からみれば、たとえそれが少数は存在したとしても呼吸に作用を及ぼす様なものではなく、實際的に

云ってそれは存在しないと考へて支障ない。更に又除脳動物に於て筋の代謝産物と思われる種々の薬物を下肢血管へ注入した場合、及び下肢筋を活動させた時の大腿静脈血を他側の下肢筋に注入した場合に、それ等が呼吸曲線に変化を起さないという Comroe and Schmidt (1943)¹⁰⁾ の結論は、多少不完全な点はあるにしても前述の結論を更に強化するものである。

又、前根 α 線維刺激の際に最初の 3 呼吸位に軽い呼吸抑制が現われる事が多いが、これは脊髄切断前後に於いて全く同様であるから、血管壁の圧受容器の呼吸促進効果が減ずるか、或いは呼吸中枢に対して抑制的な効果を持つ圧受容器の効果が優先したかであろう。最近 Douglas 等 (1956)¹⁶⁾ によって、大動脈球から発する求心性神経線維に数種類あり、その呼吸に及ぼす効果は促進と抑制との両種があり、それぞれの線維が中枢に対して有効刺激頻度を持つことが明らかにされたことは、上述の説明の妥当性を裏づけるものであると考えられる。

ii) r -system についての考察

以上の事実によって筋紡錘から発する求心性神経衝撃が呼吸促進効果を持つことが明らかにされたが、最近 Granit 等 (1953)²⁰⁾ の研究によって筋紡錘の錘内筋線維が r -system と呼ばれる特殊な遠心性神経経路によって中枢から active な神経支配を受けている事が明らかになった。これは運動の調節に関する筋紡錘の役割の重要性を示した劃期的な研究である。又、臨床的に

周知の事実である脊髄癱の著明な ataxia は、この r -system の運動調節に果す役割の重要性を示す好例である。

従来筋紡錘に関しては筋緊張反射に於ける役割にのみ視力が注がれていたが、その自律性機能に及ぼす影響についての研究は殆んど例を見ない。

わずかに Harrison (1932)³²⁾ の慧眼が筋の中の受容器の持つ意義を洞察したにすぎない。然し乍ら、彼の実験ではそれが筋紡錘であるとの直接的証明とはならなかったし、又彼及びその追試者等即ち Comroe and Schmidt (1943)¹⁰⁾, Gardner (1948)²⁷⁾ 等は、それが筋の運動に附随して passive に働く場合の事のみ考へて、それが中枢から支配をうけて (r -system, 錐体外路系) active に働くことには考へ及ばなかった。この事が Gardner (1948)²⁷⁾ や Grodins (1950)³¹⁾ 等にその呼吸に及ぼす効果を過少評価せしめたり、又その過少なるに不審の念を抱かせた原因の 1 つである。更に亦他の原因としては、彼等は一側下肢又は上肢の passive exercise の換気量に及ぼす定量的効果を直ちに全身の筋を以てする随意運動時の個体にあてはめて考へたことにある。これが彼等の誤った点である。但し r -system の実際の生体内での働き方の詳細及びその呼吸に及ぼす効果の定量的な研究は行なわれていない。然しそれが呼吸に及ぼす効果は一側下肢の passive exercise の際の効果とは遙かに距りがあることは推察に難くない。

更に又、この r -system によって支配される筋紡錘からの求心性神経衝撃が脈管系に及ぼす効果についての詳細な研究は今後に残された問題であるが、Harrison (1932)³²⁾ が呼吸に及ぼすその効果の存在を推察して、実験的にそれを証明するに至つたことの出発点は、或る種の心臓病患者に於て上肢の部分的な受働的運動によって心搏数の増加することであつたことから逆に推定すれば、恐らく筋紡錘からの求心性神経衝撃は呼吸及び循環系に同時に影響を与えるものであり、恐らく脳幹網様体にその主要な線維結合があるのであろう。

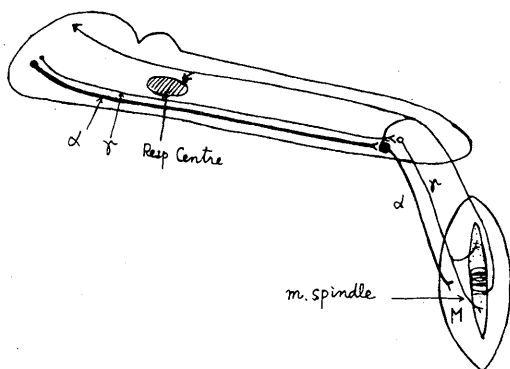


Fig. 5.

Schematic illustration of the r -system upon the somatic and autonomic systems.

更にこの筋紡錘からの求心性神経衝撃の呼吸に及ぼす作用の速やかなことは、それが上位中枢からの神経支配と相俟って、未だ体内に筋代謝産物の貯溜が起らず、目的論的に考えれば、生体がより多くの酸素を必要とする状態に入ると同時にその作動を開始して換気量を増大せしめ、心臓の促進に伴う肺血流量増大と相俟って酸素の供給の万全を期すると共に、炭酸ガスの排泄を増して、やがて来る体内炭酸ガス増加を予め防ぐ作用をしていると云える。又更に運動が激しくその時間が長引いて体内炭酸ガス貯溜が起った後にも、頸動脈洞の化学受容器及び呼吸中枢の細胞の炭酸ガス感受性等と共に、ガス代謝の調節に重要な役割を果たしていると考えられる。又このことは、Bannister 等 (1954)³⁰⁾ のいう如く激しい運動を開始して3~5分以後に呼吸が定常状態に達した時の換気量が、体内炭酸ガス濃度其の他、神経要素以外のものの効果のみを以てしては説明出来ぬ位大きいという事実の説明に重要な役割を果たすことを物語っている。

iii) 運動時の呼吸促進要素についての総合的考察

前述した如く筋の中に化学受容器が存在して運動時の呼吸促進要素として強力な作用をするという説は否定されて、筋紡錘がその作用を受持つことが明らかになつてみると、運動時の呼吸促進要素の主要なものは、現在迄に(微細な点を除いては)すべてわかったことになる。何故なら筋の中の受容器の問題が最後まで残った問題であって、他の問題に関しては古くから現在に至るまで詳細な分析がなされているからである。

従ってこれ等の要素をできるだけ単純で分り易い形に分類して総合し、各要素の実際の運動時に於ける働き方及びその程度を出来るだけ明らかにすることが必要となる。そしてそのような試みは既に Gray (1946)²⁹⁾ の multiple factor theory から出発した Grodins (1950)³¹⁾ によって行なわれている。而かも運動時の呼吸促進とゆうものは、Krogh 等 (1913)⁴⁰⁾、Bannister 等

(1954)³⁰⁾ によれば、その大部分が無意識の中に行なわれている。従ってここに機械論的な自動制御の概念を可成りの程度に導入しうるのであると思われる。

ここでやや詳しくこの問題について立ち入ってみれば、生体は機械論を以て説明し尽されるものではないが、生体を構成する細胞が物質代謝の面からみて動的平衡を保っている以上、これに関与する様々な物質の働きの相互関係を説明するのに機械論的な考え方が深く浸透するのは当然であろう。

いまここではこのような個々の細胞の問題に立ち入らずに、巨視的な立場に立って多細胞生物である高等脊椎動物について考えてみれば、先ず直観的に云って睡眠時の生体の自律系の働きによる調節作用は殆んど完全に機械論を以て説明し得るであろうが、更にここから出発して覚醒時の動物についてみれば、そこには明らかに意識現象がみられ、特に人間に於いては随意的運動や創造的精神作用等の存在がみられ、このことは明らかに全ての面に於ける機械論の完全な侵入を拒否する。然しながら、人間は自己の内界及び外界のすべてのことを意識して行動しているのではなく(例えば、やや粗雑な表現をすれば、内臓には感覚神経線維が分布しているが、内臓感覚は特殊な場合を除いては意識の表面に浮ばない)、人間の意識の表面に上っているのはその極くわずかな部分にしか過ぎない。人間の意識的行動をその底から支えている巨大な部分は、その殆んど全てが何等かの意味で機械論的な解釈を許すものであると考えてよからう。意識下に於ける体性系及び自律系の自働的調節作用がその好例である。

而して随意運動時に於ける r -system の体性系及び自律系の調節作用に果たす役割の重要さは前述した通りである。而もこれは大脳からの active な神経作用を末梢受容器を介して再び中枢に伝えているという意味に於いて決して単なる反射ではない。即ち r -system は随意運動の際に錐体外路系の一部として active に働き、その遠心性神経衝撃が筋紡錘からの求心性神経

衝撃として再び中枢に復った時には中枢の各 level に於いて反射的に四肢の運動調節を司るのみではなく、自律系の中枢にも作用を及ぼして随意運動時の生体の機能の全体的な調節に関与し、以て生体の外界への適応に重要な役割を果たしているのである。

普通体性系の脊髄反射と云われるものは、この r -system の中枢性支配を断って脊髄のみでみられるものであり、そこでも筋紡錘が重要な役割を果たす。

Granit (1955)²⁵⁾ は、この r -system の体性系に影響を及ぼす求心性神経衝撃（筋紡錘からの）の作用形式を現わすのに“feed back”という言葉を使った。これは自働調節という概念を念頭に置いて漠然と使ったものであるが、この用法は当を得たものと思われる。何故ならば、生物の神経系に於ける調節作用の経路及び神経衝撃の中枢各部に於ける量的研究は何れも不完全であり未知の部分が多く含むのみならず、生物が完全な機械ではないと云う意味に於いてもこの言葉を工学者の使うような意味で厳密に使用して完全に当てはめ得るか否かは大きな疑問があるからである。

従って以下“feed back”と云う言葉は生体の

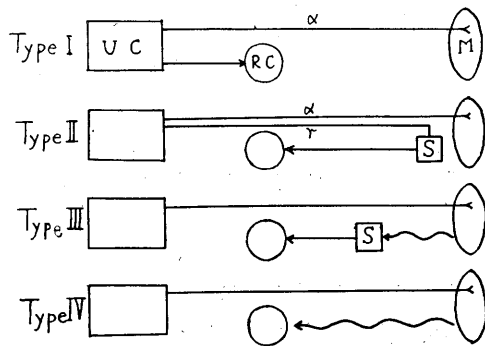


Fig. 6.

Main four types producing exercise hyperpnoea. RC: Medullary respiratory center, UC: higher center, S: Sensory receptor, M: Somatic motor system innervating skeletal muscles, r : r -system innervating muscle spindles. Solid lines: efferent and afferent pathways, wave lines: physical or chemical changes of body fluid in the vascular system produced by muscular activity.

自働調節を司る為は何等かの意味で末梢から中枢へ伝わって行くものを意味するものとして使うことにする。つまり Granit (1955)²⁵⁾ の様に r -system の求心性神経衝撃のみに限らずに、広く神経性及び液性調節の両相に於て使用するのである。

運動時の呼吸促進機序について総合的考察を行なうに当っては、上述の著者の研究に加うるに、Bernthal の総説 (1944)⁵⁾、Bannister 等 (1954)³⁾、Diamond and Howe (1956)¹⁵⁾、福原 (1954)²²⁾、Grodins (1950)³¹⁾、Ingle (1944)³⁸⁾、Krogh 等 (1913)⁴⁰⁾ 等の研究の内容を批判検討して適当に取捨選択した。その結果、運動時の呼吸促進要素として重要なものは、上位中枢から延髄呼吸中枢へゆく遠心性神経衝撃、及び筋紡錘、血管壁の圧受容器並に血管壁の化学受容器からの求心性神経衝撃、及び血液組成の変化の呼吸中枢に及ぼす直接的効果の 5 つの要素であることがわかった。

今ここでこれ等の要素について更に考察を加えてみると、換気量に直接関係するのは呼吸筋の働き方であり、それ等の筋を支配する神経線維群の最終共通路を作るのは延髄呼吸中枢である。

運動時の呼吸促進要素はすべて此の延髄呼吸中枢の興奮性の変化を介して換気量の変化として現われる。而も此等の要素は延髄呼吸中枢を中心として考えれば、それよりも上位の中枢からの神経衝撃と、骨格筋の活動に伴って起る末梢での神経性又は液性要素の変動（体液の圧及び組成）を何等かの形で feed back するものとの 2 つとなる。更にこの feed back の様式をみると、3 つの型式に分けることが出来るのに気附く。

即ち、運動時の主要な呼吸促進要素を全部で 4 つの型式に分けることが出来る。これを図示すれば第 6 図に示す如きものとなる。

この図の中で RC は延髄呼吸中枢 UC はそれよりも上位の中枢を一括して示す。又 S は感覚受容器、M は骨格筋、 α はそれを支配している体性運動性神経、 r は筋紡錘を支配する

γ -system を示す。又図の中の実線は遠心性及び求心性の神経線維をあらわし、波型の線は骨格筋の活動によって脈管系に起る体液の物理的又は化学的变化を示す。

a) 各型の性質

第Ⅰ型には上位中枢から延髄呼吸中枢へゆく神経衝撃を示す。これについては古くから中枢刺激実験や切断実験がある。前者については近年ますます詳細に行なわれてきているが、この方法は脳の色々な部位に刺激されることによって呼吸に影響を及ぼす部分があるということを示すに止まり、それ等の部位の神経細胞が、正常の運動時にどの様に働いているかの詳細については何も教えてくれない。

運動時の換気量を測定するには、Krogh(1913)⁴⁰⁾、Bannister 等 (1954)³⁾ によれば原則として被検者の意識が、運動することそのものに吸収されて、自己の呼吸状態について意識しない状態にあるのを前提とする。つまり、その時の呼吸は不随意的なのである。但し、これがemotionや努力感と関係のあることは、ergometerのloadを無くして、而も被検者には重いloadがかかっていると予め思い込ませて動作を開始させた時に、直ちに著明な呼吸促進が起るというKrogh(1913)⁴⁰⁾の実験からもわかる。その他、それに似たような条件反射的要素も一応は考慮する必要がある。

第Ⅱ型は脳から発する遠心性 γ -systemによって支配される筋紡錘からのfeed back systemである。これは前述した様に、中枢の各 levelで体性反射を起すと共に、呼吸中枢にも線維結合を持ち（その経路の詳細は不明）、呼吸を促進し、最後に脳に上って筋感覚、重量感覚等に関与する。

第Ⅲ型は骨格筋の活動によって血液の中に生じた変化を血管壁に於いて捕えて、これを神経衝撃の形にして呼吸中枢へ送るfeed back systemであり、更に2つの要素、即ち、血圧の変化と血液組成の変化に應ずるものとに分けられる。これ等を各々第Ⅲ型a及び第Ⅲ型bとする。

第Ⅲ型aは頸動脈洞や大動脈球のみに限ら

ず、広く血圧変動の及ぶ限りの大血管壁の圧受容器を示す。場合によっては心臓壁の圧受容器もこれに加えてよいと思われる。但し、これ等の受容器の分布の様相や機能の詳細については将来の研究に待つところ少くないであろう。

第Ⅲ型bは頸動脈洞、大動脈球の化学受容器をしめす。但しこれ等は、Comroe (1939)⁹⁾、Diamond 等 (1956)¹⁵⁾ によれば、CO₂の増加よりは、むしろO₂欠乏に敏感である。

第Ⅳ型は骨格筋の活動によって起った血液組成の変化が循環系を経て直接に呼吸中枢の活動性に影響を及ぼすもので、これも広い意味でのfeed back systemとする。これは完全に液性のものである。呼吸中枢の細胞は骨格筋から生じた代謝産物の中でCO₂に最も敏感で、他の因子例えば乳酸等にはさほど敏感ではない。

b) 所謂神経性要素と液性要素としての分類

Grodins (1950)³⁾ 等によれば古くから呼吸調節機構を神経性及び液性要素に分ける人が多いが、この分類に従えば、第Ⅰ型と第Ⅱ型はactiveに延髄呼吸中枢を調節している所謂神経性要素である。然し乍ら、完全な意味での神経性要素は第Ⅰ型のみであり、第Ⅱ型は一旦筋紡錘の錘内筋線維を介して機械受容器の神経衝撃となって呼吸中枢へfeed backして来るものであり、又遠心性神経衝撃を受けなくて単に錘内筋線維の受働的伸展によっても反応するものであるから、厳密な意味で（後述の化学受容器等と特に区別して）神経性要素と云えるかどうか疑問である。

その逆の意味で同様なことが第Ⅲ型及び第Ⅳ型についても云える。即ち第Ⅳ型は血液組成の変化が直接に呼吸中枢の興奮性に影響するのだから、完全な意味での液性要素と云えるが、第Ⅲ型は一旦末梢の受容器を介して、求心性神経衝撃としてfeed backするのであるから、厳密な意味で液性とは云い難い。但しこの2者は骨格筋活動の影響を単に受働的に受けていることが前者と異なる点である。

この様に呼吸調節機構を神経性及び液性の2つの要素に分つことは、一面に於て妥当とは云

い難い。

従ってここでは単に第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型と別ける方が厳密には妥当であると云えよう。

c) 運動の激しさと、それに伴う各型の要素の活動様式

各々の型の要素は、運動の激しさ及び運動開始後の時間と共に、それぞれ独自の働き方をする。Grodins (1950)³¹⁾や Bannister 等 (1954)³⁾によれば、軽度の運動及び激しい運動の初期には、第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ型が働いて呼吸の調節を行なうが、この時には骨格筋の代謝による血液組成の変化が呼吸に大きな影響を与える程大きくはないので、第Ⅲb及びⅣ型はこの際特別に大きな呼吸促進要素としては働いていない。

然るに、激しい運動の際は、通常3～5分後位で体内炭酸ガス濃度が高まり、従って第Ⅲ型b及び第Ⅳ型が呼吸調節に関与してくる。

d) 各型の要素の作動開始時間

運動開始と共に第Ⅰ、Ⅱ型が活動を始める。これ等はどれもその興奮の発生の起源が大腦にあり、途中の伝導速度が速いので、呼吸に及ぼす効果の発現も非常に速やかである。

次いで第Ⅲ型a (圧受容器) の効果が発現する。これは著者の実験から推定したものがそのまま当てはまるとすれば、約10秒後に始めて呼吸促進的に働き出す。但しこの要素は、血圧の変動の大きさ及び周期がその呼吸に及ぼす効果を右左するであろうと思われるから、今少し詳しく研究する必要がある。

軽度又は中等度の運動の時は、前述した要素のみが参与するが、激しい運動の際は、3～5分後に於て体内血液組成の変化が第Ⅲ型b及び第Ⅳ型 (但し、この際両者を一括して扱う、理由は後述) を作動させて呼吸促進効果を起させるに十分なだけ高まる。

従って激しい運動を開始して約5分後に呼吸が略定常状態に達した時の呼吸促進要素としては、全ての型のものが参与しているわけである。

猶、この他に一応体温及び hormone の影響が検討されねばならないが、体温の変化は全身

の殆んど全ての細胞に何等かの変化を起し得るものであるけれども、Grodins (1950)³¹⁾によれば運動時の体温上昇の換気量に及ぼす効果は、その発現が遅く (約10分) 且つ小さい。

又、Ingle (1944)³⁸⁾の研究から推定すれば hormone についてみても同様のことが云える (発現が遅く、効果微少)。従ってこの2つの要素はここで無視した。

e) 運動時の呼吸促進要素の一応の定性的分析は前述したが、その各々の要素の換気量におよぼす定量的効果の分析は、Gray の multiple factor theory (1946)²⁹⁾を出発点として行ない得る。彼は全く独自の立場から血液内の化学的成分の組成と換気量との関係を求めて、実験結果とよく一致することを発見した。彼の研究の特色は、血液内の O_2 、 CO_2 の分圧及び pH が、それぞれ独立したものとして働き (但し、実際はこれ等の要素の何れか1つが変動すると、他のものも変動する。即ち互いに函数関係にあるが)、それ等の要素の部分的効果の代数和が全換気量となることを明らかにした点にある。このことは、前述の第Ⅲ型b (化学受容器) と第Ⅳ型 (中枢細胞) とを切り離さないで1つのものとして見て、その活動性に関与する化学的な因子を変動させて、その時の換気量との関係を求めることに相当する。

(但し、この際の換気量は定常状態のもののみを取扱い、過渡的現象は一切取扱わない、否、変動が激しく不安定なので取扱えないことに注意しておく必要がある)。

即ち、

$$V = A \cdot pO_2 + B \cdot pCO_2 + C \cdot pH$$

なる関係が成立する。

ここに V は定常状態に達した時の換気量、 pO_2 、 pCO_2 はそれぞれのガスの血液内の分圧。

A 、 B 、 C はそれぞれ個有の常数を表わす。

Grodins (1950)³¹⁾ は更にこれを運動時の換気量に应用することを考えた。この際も、運動初期の過渡的な呼吸変化は取扱わず、5～10分後即ち定常状態に達したもののみについて分析を行なう。

その結果,

$$V = A \cdot pO_2 + B \cdot pCO_2 + C \cdot pH + D \cdot N$$

という式が得られた。

但し, Dは常数は,

Nは所謂神経性要素即ち第Ⅰ型及び第Ⅱ型と一緒にしたものの呼吸促進効果である。

猶, 血圧変動及び体温変化による効果は他のそれに比して無視してよいものとして, この式の中には入れてない (但しこの結論を出すのに用いた data は不完全である)。

即ち, 定常状態に達した後の運動時の換気量は, 主として第Ⅰ, Ⅱ, Ⅲb, 及びⅣ型の働きによる。

但しこの際第Ⅰ, Ⅱ型は1つのものとして取扱い, 第Ⅲ, Ⅳ型も同様1つのものとしてみる。

第Ⅲ型aはこの際無視されているが著者の実験から推定すれば, 過渡的な時期に於いては相当大きな因子となり得るであろうと思われる。

但し, この方程式は粗雑な近似式であって, 運動時の換気量の変化の全範囲にわたって適用出来るものではない。

更に注意すべきことは, この式が只単に運動時の呼吸促進要素と換気量との関係を極く表面的に求めたものであるにすぎず, それ等の要素が延髄呼吸中枢の細胞群に対してどのように働いた結果, 前述の単純な代数和の型の式が成立するかと云う疑問に対しては, 何も示すものではないことである。

次にこの式の内容を更に詳しく検討してみるために, 先ずこの式を次の様な形に書き直してみる。即ち,

$$V = A(poO_2 + 4pO_2) + B(poCO_2 + 4pCO_2) + C(pHo + 4pH) + D(No + 4N)$$

ここで poO_2 , $poCO_2$ 及び pH は各々被検者の静止仰臥時の O_2 , CO_2 の分圧及び pH の値を示し, $4pO_2$, $4pCO_2$, $4pH$ は運動開始後に呼吸が定常状態に達した時の O_2 , CO_2 , pHo の変化量をあらわす。又, No , $4N$ は同様にそれぞれ静止仰臥時及び運動時に神経要素の換気量に及ぼす効果を示すものとする。

然し乍らここで更に No , $4N$ の内容につい

てさらに深く分析してみるために, 先ず $No = No_1 + No_2$, $4N = 4N_1 + 4N_2$ と置いてみる。この際, No_1 , No_2 はそれぞれ上位の中枢及び筋紡錘から発して延髄呼吸中枢に達する神経衝撃の換気量に及ぼす効果, $4N_1$, $4N_2$ は同様に各々運動時の上位中枢及び筋紡錘からの神経衝撃の効果を示すものとする。

Gray の方程式は Grodins の式で $No = 0$ と置いたものになっているが, 実際には延髄呼吸中枢は自働性を持ち且つ静止仰臥時に於てもそれより上位の中枢自働性の影響および恐らく多少は, 筋紡錘からの求心性神経衝撃をうけている。つまり, Gray の方程式は, それを成立させている生体の内部機構には全く触れないで, 単に静止状態で, 生体の血液の化学組成を変えて, その時々 pO_2 , pCO_2 , pH の値を換気量との間の関係を求めたものにすぎない。

更に, $4N$ を $4N_1$ と $4N_2$ とに分けて実験的にその効果を定量することが出来るか否かについて考察してみれば, 実際に運動している時には筋は必ず活動しているし, 又, その時筋紡錘は単純な *passive exercise* とは異なる様式で働いている。従って, 筋を活動させないで運動時の上位中枢からの神経衝撃の効果を測定しようとする事は無意味であるし, 又 *passive exercise* の呼吸に及ぼす効果から随意運動時の筋紡錘からの求心性神経衝撃の効果を推定することも不可能である。

故に実際的には, $4N$ を $4N_1$ と $4N_2$ とに分けて, それ等の効果を別々に測定することは不可能と云う結論に到着する。

V. 結 論

四肢の筋の中に存在して呼吸促進的に働く受容器の種類を決定し, これと関連して運動時の呼吸促進機序について総合的解釈を試みた。

1) 犬の前根 (L_6 , L_7 又は S_1) の α 線維の 30~70% を 30cps の頻度で刺激した時の呼吸曲線は, 7~15秒の潜時の後, 急激に振巾並に頻度を増加するが, その変化の様相は後根又は脊髄を切断する前後に於いて差異を認めなかつ

た。

2) 前根 α 線維 100% に γ 線維を加えて刺激したとき、及び α 線維 30~50% に γ 線維を加えて 30~40cps で刺激したときの呼吸曲線は、刺激直後から振巾、頻度共に著明に増大し、後根又は脊髄切断後のものに比して、潜時の存在しないこと、及び呼吸促進の程度の遙かに著明なのを認めた。

3) 腹大動脈又は一側大腿動脈をその分岐部の附近で急激に閉鎖すると、始め呼吸に軽い抑制、次いで著明な呼吸促進を認め、これが略正常に復するまでに 2~4 分を要した (on-effect)。次いで血管を開放した時にも同様のことが見られた (off-effect)。

4) 下肢に ischemia を起して後に、前根 α 線維の 30~50% を 30cps で刺激すると、呼吸に全く変化を認めないか、又は直ちに中等度の促進を認め、後者は刺激を 5~20 秒でやめると直ちに減衰した。

5) 上述の実験結果から、四肢の筋の中に存在して運動時の呼吸促進要素となるのは筋紡錘からの求心性神経衝撃のみであり、他の機械受容器は呼吸には影響を及ぼさないと考えてよいこと、及び特殊な化学受容器の存在を考える必要のないことがわかった。

6) 現在までに行なわれた運動時の呼吸促進機序についての多くの研究の中から主要なものを採り上げ、更に著者の実験結果を加えて批判検討して、運動時の呼吸促進要素を 4 型に大別して、その各々の要素の働き方について種々の角度から総合的な考察を試みた。

稿を終るに臨み、御校閲並びに御助言を戴いた若林及び時実両教授、実験技術の御指導を戴いた Dr. C. C. Hunt. 並びに色々と御助力を戴いた東大生理学教室の皆様には深甚の感謝の意を表します。なお、本研究は 1957 年日本生理学会で発表した。

文 献

- 1) Asmussen, E., Christensen, E. M. and Nielsen, M. (1943) Humoral or nervous control of respiration during muscular work. *Acta. Physiol. Scand.* **6**, 160-167
- 2) Anand, B. K. and Dua, S. (1956) Circulatory and respiratory changes induced by electrical stimulation of limbic system (visceral brain). *J. Neurophysiol.* **19**, 391-400
- 3) Bannister, R. G., Cunningham, D. J. C. and Douglas, C. G. (1954) The carbon dioxide stimulus to breathing in severe exercise. *J. Physiol.* **125**, 90-117
- 4) Bannister, R. G. and Cunningham, D. J. C. (1954) The effects on the respiration and performance during exercise of adding oxygen to inspired air. *J. Physiol.* **125**, 118-137
- 5) Bernthal, T. (1944) Respiration. *Ann. Rev. Physiol.* **6**, 155-194
- 6) Burke, W. and Ginsborg, B. L. (1956) The electrical properties of the slow muscle fibres membrane. *J. Physiol.* **132**, 586-598
- 7) Boyd, L. A. and Roberts, T. D. M. (1953) Proprioceptive discharges from stretch receptors in the knee-joint of the cat. *J. Physiol.* **112**, 38-58
- 8) Comroe, J. H. and Schmidt, C. F. (1938) The part played by reflexes from the carotid body in the chemical regulation of respiration in the dog. *Am. J. Physiol.* **121**, 75-97
- 9) Comroe, J. H. (1939) The location and function of the chemoreceptors of the Aorta. *Am. J. Physiol.* **127**, 176-191
- 10) Comroe, J. H. and Schmidt, C. F. (1943) Reflexes from the limbs as a factor in the hyperpnoea of muscular exercise. *Am. J. Physiol.* **138**, 536-547
- 11) Cotes, J. E. (1956) The role of body temperature in controlling ventilation during exercise in one normal subject breathing oxygen. *J. Physiol.* **129**, 554-563
- 12) De Burgh Daly, M., Lambertsen, C. J. and Schweitzer, A. (1954) Observations on the volume of blood flow and oxygen utilization of the carotid body in the cat. *J. Physiol.* **125**, 67-89
- 13) Dejours, P., Mithoefer, J. C. and Raynaud, J. (1957) Evidence against the existence of specific ventilatory chemoreceptors in the legs. *Am. J. Physiol.* **10**, 367-371
- 14) Dejours, P., Mithoefer, J. C. and Raynaud, J. (1957) Influence of local chemical change on ventilatory stimulus from the legs during exercise. *Am. J. Physiol.* **10**, 372-375
- 15) Diamond, J. and Howe, A. (1956) Chemoreceptor activity in the aortic bodies of the cat. *J. Physiol.* **134**, 319-326
- 16) Douglas, W. W. and Schaumann, W. (1956) A study of the depressor and pressor components of the cat's carotid sinus and aortic nerves using electrical stimuli of different intensities and frequencies. *J. Physiol.* **132**, 173-186
- 17) Douglas, W. W., Ritchie, J. M. and Schaumann, W. (1956) Depressor reflexes from medullated

- and nonmedullated fibres in the rabbit's aortic nerve. *J. Physiol.* **132**, 187-198
- 18) Eccles, J. C. (1953) The neurophysiological basis of mind. Oxf., The Clarendon press
 - 19) Eccles, J. C. (1957) The physiology of Nerve Cells. Baltimore: The Johns Hopkins. Press
 - 20) Eldred, E., Granit, R. and Merton, P. A. (1953) Supraspinal control of the muscle spindles and its significance. *J. Physiol.* **112**, 498-523
 - 21) Feldberg, W., Minz, B. and Tsudzimura, H. (1934) The mechanism of the nervous discharge of adrenaline. *J. Physiol.* **81**, 281-304
 - 22) 福原 武 (1954) 呼吸中枢について. 呼吸と循環 **2**, 1-16
 - 23) Fulton, J. F. () A. Textbook of Physiology. 17th ed.
 - 24) Fulton, J. F. (1949) Physiology of the nervous system. 3rd ed. Oxford University Press
 - 25) Granit, R. (1955) Receptors and sensory perception. Yale University Press
 - 26) Granit, R. (1952) Reflexes to stretch and contraction of antagonists around ankle joint. *J. Neurophysiol.* **15**, 269
 - 27) Gardner, E. and Jacobs, J. (1948) Joint reflexes and regulation of respiration during exercise. *Am. J. Physiol.* **153**, 567-579
 - 28) Gesell, R. (1939) Respiration and its adjustments. *Ann. Rev. Physiol.* **1**, 185-216
 - 29) Gray, J. S. (1946) The multiple factor theory of the control of respiratory ventilation. *Science* **103**, 739-744
 - 30) Grodins, F. S. and Morgan, D. P. (1950) Regulation of breathing during electrically induced transection of spinalcord. *Am. J. Physiol.* **162**, 64-73
 - 31) Grodins, F. S. (1950) Analysis of factors concerned in regulation of breathing in exercise. *Physiol. Rev.* **30**, 220-239
 - 32) Harrison, W. G., Jr., Calhoun, J. A. and Harrison, J. R. (1932) Afferent impulses as a cause of increased ventilation during muscular exercise. *Am. J. Physiol.* **100**, 68-73
 - 33) Harrison, T. R., Harrison, W. G., Jr., Calhoun, J. A. and Marsh, J. P. (1932) Congestive heart failure; mechanism of dyspnea on exertion. *Arch. intern. Med.* **50**, 690-720
 - 34) Howe, A. (1956) The vasculature of the aortic bodies in the cat. *J. Physiol.* **134**, 311-318
 - 35) Hunt, C. C. (1954) Relation of function to diameter in afferent fibres of muscle nerves. *J. Gen. Physiol.* **38**, 117-131
 - 36) Hunt, C. C. and Kuffler, S. W. (1951) Stretch receptor discharges during muscle contraction. *J. Physiol.* **113**, 298-315
 - 37) Hunt, C. C. and Kuffler, S. W. (1951) Further study of efferent small-nerve fibres to mammalian muscle spindles, multiple spindle innervation and activity during contraction. *J. Physiol.* **113**, 283-297
 - 38) Ingle, D. J. (1944) The quantitative assay of adrenal cortical hormones by the muscle-work test in the adrenalectomized-nephrectomized rat. *Endocrinology*, **34**, 191-202
 - 39) Kao, F. F. (1956) Regulation of respiration during muscular activity. *Am. J. Physiol.* **185**, 145-151
 - 40) Krogh, A. and Lindhard, J. (1913-14) The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J. Physiol.* **47**, 112-136
 - 41) Kuffler, S. W. and Vaughan Williams, E. M. (1954) Small-nerve junctional potentials; the distribution of small motor nerves to frog skeletal muscle, and the membrane characteristics of the fibers they innervate. *J. Physiol.* **121**, 289-317
 - 42) Kuffler, S. W. and Vaughan Williams, E. M. (1954) Properties of the "slow" skeletal muscle fibres of the frog. *J. Physiol.* **121**, 318-340
 - 43) Leksell, L. (1945) The action potential and excitatory effects of the small ventral root fibres to skeletal muscle. *Acta. Physiol. Scand.* **10** (Suppl. 31): 1-84
 - 44) Lewis, T., Pickering, G. and Roshschild, P. (1929-31) Observation upon muscular pain in intermittent claudication. *Heart*, **15**, 357-383
 - 45) Matthews, B. H. C. (1933) Nerve ending in mammalian muscle. *J. Physiol.* **78**, 1-53
 - 46) Morgan, D. P. and Grodins, F. S. (1950) Regulation of breathing during electrically induced muscular work in the intact anaesthetized dog. *Am. J. Physiol.* **162**, 54-63
 - 47) Nielsen, M. (1936) Die Respirationsarbeit bei körperruhe und bei Muskularbeit. *Skand. Arch. Physiol.* **74**, 299-316
 - 48) Nielsen, M. (1936) Untersuchungen über die Atem Regulation beim Menschen. *Skand. Arch. Physiol.* **74**, (suppl. 10) 87-208
 - 49) Schmidt, C. F. and Comroe, J. H. (1941) Respiration. *Ann. Rev. Physiol.* **3**, 151-184
 - 50) Smyth, D. H. (1937) The study of the carotid sinus respiratory reflexes by means of chronic experiments. *J. Physiol.* **88**, 425-435
 - 51) Swann, H. G. (1940) The pituitary-adrenocortical relationship. *Physiol. Rev.* **20**, 493-521

Summary

This experiment was performed in order to decide the kind of receptor which existed in the limb muscled and cause the exercise hyperpnea.

Obtained results and conclusions were as follows.

1) When a ventral root (L_6 , L_7 or S_1) was stimulated with the intensity of α fibres of 30~70 per cent (α_{30-70}) and with frequency of 30 c.p.s., there was considerable latency of 7~15 sec and no difference was distinguished between the respiratory curves of dorsal roots intact and cut animals practically.

2) With the stimulus intensity of $\alpha_{100}+r$ or $\alpha_{50}+r$ (2~3 times of α_{100}), there was remarkable difference between the respiratory responses of dorsal roots intact and cut animals.

3) When a ventral root was stimulated after obstruction of abdominal artery with the intensity of α_{30-50} , there were no change on the respiration or the hyperpnea which decreased after the cessation of stimuli of 5~20 sec.

4) From the results above described, it is practically able to conclude that the receptor which exists in the limb muscle and causes the exercise hyperpnea is the muscle spindle alone and other receptors, at least, do not play an important role; and further, the existence of specific chemoreceptors may be practically denied.

5) Many important studies which have been performed on the exercise hyperpnea, were selected and classified into four main types by their mode of action to the medullary respiratory centres.

(Department of Physiology, School of Medicine Tokyo University)

家兎筋原線維における ATP 弛緩効果の物理化学的条件 612. 741. 15-083

Studies on the relaxation of the glycerol treated muscle fibers with ATP at 0°C

簡 景 春 (CHIEN-Ching-Chun)*

1. 序 論

1939年, Engelhard & Ljubimova¹⁾はmyosin分子に, アデノシン三リン酸(ATPと略称)を分解する酵素能が局在することを発見した. 以来筋蛋白を中心とする筋収縮機構の研究はめざましく発展し, 今日までに龍大な知見を貯えるにいたった. しかしながら本質的な点においては, 今尚多くの疑問を残している. これらの現代的な課題のうちでは, 筋モデルの弛緩機構の研究はとくに注視を浴びつつある問題と言えよう.

1949年, これらの一連の研究の初期に, A. G. Szent-Györgyi²⁾は, 所謂グリセロール処理筋にATPを加えると短縮するが, この短縮は不可逆的である事をしめした. しかし1950年にはVarga³⁾が, ついで1954年にはWeber & Portzehr⁴⁾が, グリセロール筋のATP短縮は, 環境を0°Cに近づけることによって, 弛緩に転ずることを報告した. また1952年にPortzehrその他⁵⁾はATPaseの阻害剤を加えたのちにATPを加えれば, グリセロール処理筋は弛緩することを発見した. A. G. Szent-GyörgyiあるいはWeber等は上記の諸事実にもとづいて, ATPの加水分解反応と共軛する短縮効果の外に, ATPそのものが, いわゆる物理化学的に筋原線維の弛緩効果をもつ, という命題をほぼ確立したかに見えた.

しかしながら, グリセロール筋のATP短縮は生理的温度条件に近い温度においては, 不可逆的であると見なされて来たが, Bozler⁶⁾は1951年抽出期間の短いグリセロール筋標本に, 高濃度のATP(約20mM)を加えると, 弛緩するという事を見出した. 一方1952年Marsh⁷⁾

及びBendall⁸⁾は生筋の抽出液中に, グリセロール筋のATP弛緩を容易にする因子があることを見出し, それをmyokinaseと略同定した. 更にGoodall & A. G. Szent-Györgyi⁹⁾及びLorand¹⁰⁾は夫々1952年に, Creatine phosphokinaseの作用が筋モデルの弛緩に必要であるという根拠を示した. つづいて1957年Ebashi等¹¹⁾は, Mg-ATPaseをふくむ筋顆粒の共存も筋弛緩に必要であるとし, 弛緩因子の多元性を主張した. 他方すでにWatanabe¹²⁾¹³⁾はEthylenediaminetetraacetic acid(EDTAと略称)及びMgイオンの存在下にATPを加えれば, 弛緩作用がおきることを見出している(1955年及び1957年).

このように現在, 筋モデル弛緩因子の研究はきわめて複雑なものになりつつあり, 且つこれらの因子のうち, 何が本質的なものであるかについては, 単なる推察の閥を脱していないのである.

しかしながら, すでにPerry¹⁴⁾がその論説にのべているように, 弛緩因子の多くはATPase作用を抑制するか, あるいは又ADPからATPを生成する反応を促進するものである. 古江¹⁵⁾, Okamoto等¹³⁾は, EDTAの存在下におこる弛緩も又, この範ちゅうに属するものであることを推論している. ここにATPそのものもつ弛緩効果について, 再び検討する必要があると著者は考えて実験し, 一連の研究成績を得たので, ここに報告する.

II. 実験方法

A. 材料

実験材料としては, 家兎の大腰筋を用いて, Szent-Györgyi型のグリセロール筋と, EDTA処理グリセロール筋とを作製した.

* 慶応義塾大学医学部生理学教室
〔昭和35年4月5日受付〕

即ち、頸動脈より出血死させた家兔の大腰筋の細束を出来るだけ速やかにガラス棒に固定し、 0°C の 50%グリセリン (特級試験) で 24 時間抽出し、さらにグリセリンを更新して、再び 0°C で 24 時間抽出し、そのまま -20°C に調整した deep freezer 内で、最短 4 日、最長 4 カ月にわたる抽出をつづけた標本を使用した。

EDTA 処理グリセロール筋は、50%グリセリンの代りに 10mM Ethylenediaminetetraacetic acid を含む 50%グリセリンを用いて抽出した。

ATP は Sigma Chemical Company の Adenosine-5' Triphosphate desodium salt $3\text{H}_2\text{O}$ Crystalline Sigma を用い、その水溶液は pH を 6.8 から 7.6 に調整し、冷室に保存して使用した。

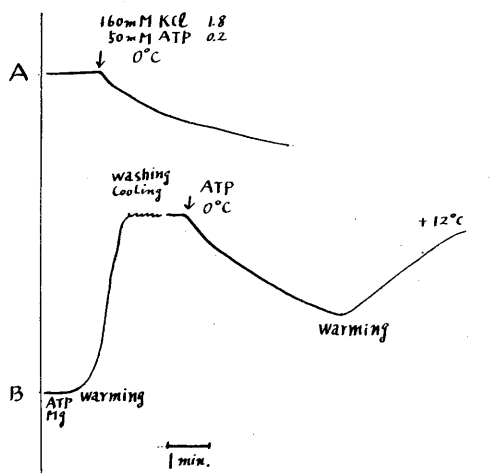


Fig. 1.

Relaxing effect of the added ATP to the glycerol treated psoas muscle fibers of rabbits.

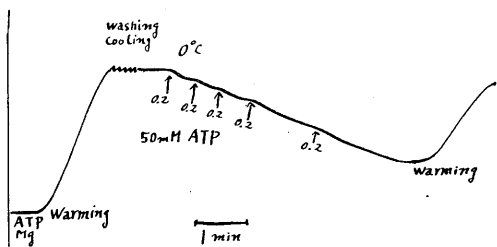


Fig. 2.

Relation between the relaxing effect and the concentration of the added ATP.

アデノシン二リン酸 (ADP と略称) は Sigma Chemical Company の Adenosine-5' Diphosphate Sodium salt sigma を用いた。

アデノシン一リン酸 (AMP と略称) は Sigma Chemical Company の Adenosine-5' Phosphoric acid sigma, Crystalline を用いた。

それぞれの溶液の調整は ATP に準じた。

B. 方法

上述のグリセロール筋並びに、EDTA 処理グリセロール筋を、 0°C の 160mM KCl 溶液中で、30分乃至60分洗滌し、長さ 15mm、太さ 0.5mm 乃至 0.8mm にして、200~400mg 前後の荷重下に等張性伸縮を描画した。

実験はすべて 0°C に調節した低温室で行なった。反応液の一時的加温には、小型電熱器の熱線を反応液の一時的加温には、小型電熱器の熱線を反応管にあてて、それぞれの目的に適合させた。低温室内に電気ファンを回転させ、冷却効果を高めた。反応液の温度は、直接に液中に浸した水銀寒暖計による。

Ⅲ. 実験成績

1) 低温に於ける ATP 弛緩

複雑な酸素反応の影響をのぞき、ATP そのものの弛緩作用を 0°C の条件下にて検討してみた。

第 1 図は 88 日間抽出した EDTA 処理グリセロール筋を使用したもので、160mM の KCl 1.8ml, 50mM ATP 0.2ml (ATP 最終濃度 5mM), 0°C の条件下で明らかに A に示す如く弛緩が見られた。B は、一度温度をたかめて収縮させて収縮の状態にある処理筋における ATP の弛緩効果をみたものである。最終濃度 5mM の ATP で、やはり著明な弛緩を認めた。この筋を更に加温 (12°C) すると、再び緩やかな収縮がみられた。普通の 50%グリセロール筋においても上記の成績と全く同じ結果が得られた。

次にこの ATP の弛緩効果と、ATP の濃度との間に如何なる関係があるかを追求してみたのが第 2 図で、48 日間抽出した 50%グリセロール筋を用いている。著明な弛緩状態を示すため

に、1 度加温して収縮させ、収縮の状態にあるグリセロール筋に、20乃至30秒毎に50mM ATP を 0.2ml ずつ 5 回加えた所、第 2 図の如く著明な弛緩傾斜が示された。

即ち、グリセロール抽出筋を収縮させた状態にしても、収縮させないままでも、0°C における ATP の弛緩作用は認められた。またその弛緩効果は ATP の濃度に比例して、増強される傾向が見られた。

2) 低温における ATP 弛緩とイオンとの関係

室温におけるグリセロール筋の収縮弛緩に対して、Mg イオン、Ca イオン等のイオンが重大な影響を及ぼすことはよく知られている。ではこれらのイオンは低温における ATP の弛緩に、如何なる影響を及ぼすであろうか。

第 3 図は 89 日間抽出した EDTA 処理グリセロール筋を用いた成績である。A では、最終濃度 5mM の ATP で弛緩をおこしている所へ、50mM の MgCl₂ を 0.2ml 加えてみたもので、弛緩傾向はほとんど変化していない。しかしこれを加温すると、急激に収縮を生じる。B は、ATP とともに 50mM の CaCl₂ を 0.2ml 加えたものである。Ca イオンも Mg イオンと同様に弛緩をとめず、又これを促進もしていない。更にこの筋を収縮させ、KCl でよく洗滌して CaCl₂ を除き、これに 50mM, MgCl₂, 50mM, CaCl₂ を夫々 0.2ml ずつ、又 50mM ATP を加え、それぞれの最終濃度を 5mM にしても、やはり同じように弛緩を生じる。これを加温すると急激に収縮を示した。

即ち、収縮させた状態にある筋においても、収縮させない筋においても、0°C の条件下における ATP の弛緩は、Mg イオン或いは Ca イオンによりとまらず、又著明に促進されることもおこらない。

3) 低温における ATP 弛緩と EDTA, Zn の関係

低温における ATP の弛緩効果に、Mg イオン、Ca イオン等のイオンは著明な影響を及ぼさないが、所謂弛緩因子として知られている、

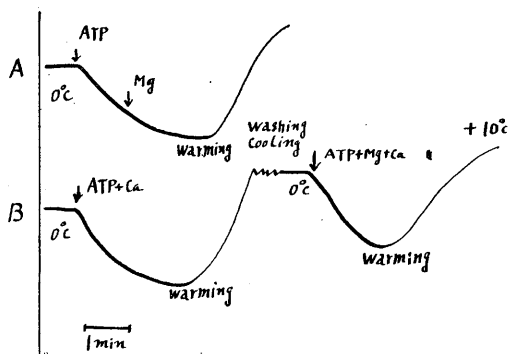


Fig. 3.

Relation between the relaxing effect of the ATP and the added ions.

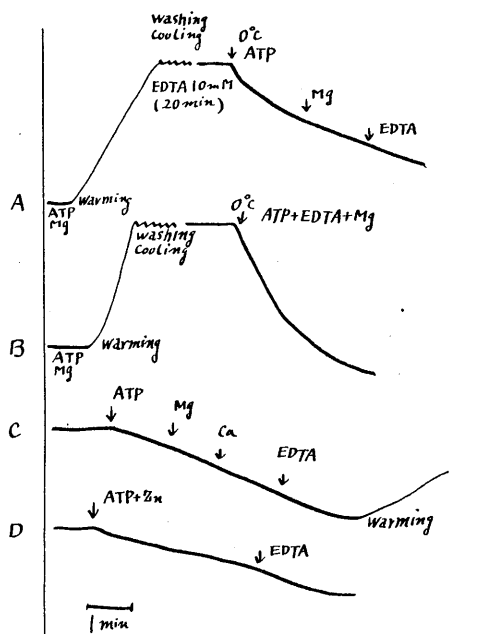


Fig. 4.

Relation between the relaxing effect of the ATP and the added EDTA and Zn.

EDTAを加えた場合如何なる変化が生ずるかを示したのが第 4 図である。44 日抽出した EDTA 処理グリセロール筋を用いている。

A では筋原線維を一度収縮させた後、Mg イオンを十分に除くために、10mM の割に EDTA を加えた 0.6M KCl でよく洗滌し、其の後この EDTA をよく洗いおとし、0°C の条件下で ATP,

Mg で弛緩をおこしている所に、50mM の EDTA を 0.1ml 加えたもので、弛緩はとまらず弛緩傾斜が少しく深くなる傾向が見られる。

B は、同様に前もって収縮させた筋に ATP, Mg, EDTA を一度に与えてみたもので、著明な弛緩傾斜を示している。

C は、収縮させない筋で実験したもので、これでも EDTA の添加が弛緩傾斜の変化を示さない。即ち EDTA を加えた場合、低温における ATP 弛緩は抑制されず、むしろ時により促進される傾向さえ見られる。

Zn^{++} は室温で EDTA 弛緩をとめると言われている。0°C の条件下で ATP に Zn を加え

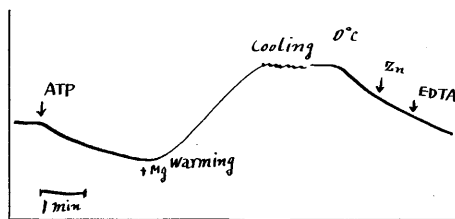


Fig. 5.

The ATP relaxation of the muscle fibers incubated for 60 min. at 37°C.

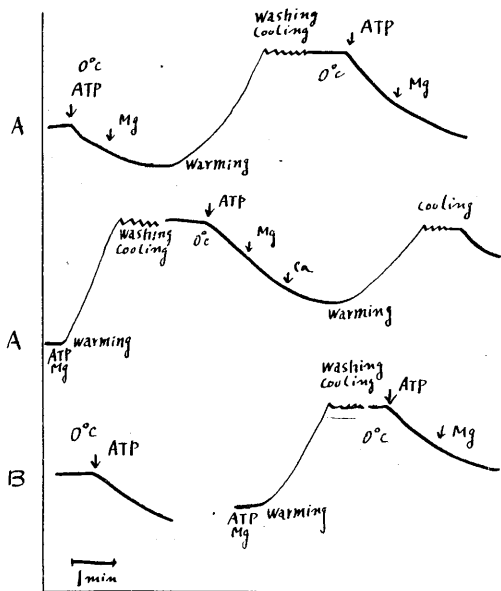


Fig. 6.

The ATP relaxation of the muscle fibers treated with desoxycholic acid.

てみたが、D の如く筋はやはりなだらかな弛緩を示し、これに EDTA を追加しても弛緩傾斜はほとんど変化しない。

4) 37°C 処理筋における ATP の低温弛緩

低温条件でグリセロール筋における ATP の弛緩効果は著明である。このグリセロール筋を 37°C の孵卵器で処理した場合、ATP の弛緩効果はどのように変るであろうか。

第 5 図は抽出 42 日目の EDTA 処理筋を、ばらばらに細分し、160mM KCl でよく洗い、更に 37°C の孵卵器内に 1 時間放置したのち、0°C に冷却して行なった実験成績である。最終濃度 5mM の ATP で緩慢な弛緩を示し、これを加温すると、収縮が生じた。更に 0°C に冷却すると又弛緩が見られた。この弛緩は Zn^{++} でとまらず、又 EDTA でも弛緩がみられた。即ち 37°C の孵卵器で 1 時間処理したグリセロール筋でも ATP の弛緩がみられた。

5) desoxycholic acid 処理筋における ATP の弛緩効果

Ebashi らによるとイオン表面活性剤で処理した筋線維は、Kielley-Meyerhof's granule が共存しないと弛緩しないと言っている。

しかし、著者はこれを検討してみて、少くとも低温では Ebashi らの成績はあてはまらないことをみた。

第 6 図 A は、49 日間抽出したグリセロール筋を、ばらばらに細分して 0.1% の desoxycholic acid 溶液中に投入し、室温 (20°C) で 30 分間放置したのち、0°C の条件で実験を行なったもので、5mM ATP 並びに $MgCl_2$ で著明な弛緩のあることを認めた。又あらかじめこの筋線維を収縮させ、収縮の状態にあるものについて、同様の実験を行なったが、やはり ATP の弛緩効果がみられた。

B 図は対照として 160mM の KCl 中に投入して室温 (20°C) にて 30 分間放置したのち、0°C の条件下で実験を行なったもので、同様に ATP の弛緩作用のあることがみられた。すなわち、desoxycholic acid でいわば変性させた筋においても 0°C の条件下で ATP の弛緩効果がみら

れたと言えよう。

6) 低温における ATP 弛緩と ADP, AMP 等の関係

第7図は室温では ATP 短縮をやや抑制する AMP が低温において如何なる態度を示すかを見たものである。

32日間抽出した EDTA 処理筋を用いている。即ち 0°C の条件下で、AMP は最終濃度 5mM でも筋線維の弛緩はみられず、これに ATP を加えてはじめて弛緩を生じている。

序論にすでに引用したように、ADP から ATP を生成する反応を促進すると弛緩が生ずるのであるということを、Perry は指摘している。そこで著者は ADP を低温条件にグリセロール筋に与えてみた。

第8図は32日間抽出した EDTA 処理筋を用いている。ADP 最終濃度 5mM で殆んど弛緩がなく、あってもごく僅かな程度にすぎない。これに ATP を加えた所、ATP の弛緩効果がみられない。即ち ATP の弛緩効果は ADP を加えることにより抑制されたのである。しかしこの条件の反応液に Mg イオンを加えると著明な弛緩がみられた。即ち ATP 弛緩にたいする ADP の抑制が、Mg イオンの介在でのぞかれたのである。

一方 C 図の如く、ADP の次に Mg イオンを加えたが、弛緩はやはりおこらないが、これに ATP を加えるとはじめて著明な弛緩がみられた。これらの現象は、ADP と ATP の競合作用が、Mg イオンにより影響をうけると考えることによって説明が与えられよう。

IV. 総括並びに考察

以上の実験より次の如き結論が導かれる。

1) ATP の低温弛緩効果

0°C の条件にて、各種のグリセロール処理筋並びに EDTA 処理筋に於いて、生理的な濃度の ATP は弛緩効果をしめす。而もこの弛緩は ATP の濃度に比例するものと見做され、ATP の濃度が濃い程弛緩傾斜は大きくなる。Mg イオン、Ca イオン、EDTA、Zn 等はこのような低

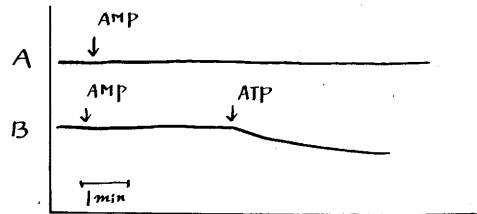


Fig. 7.

The effect of the added AMP and its effect to the ATP relaxation.

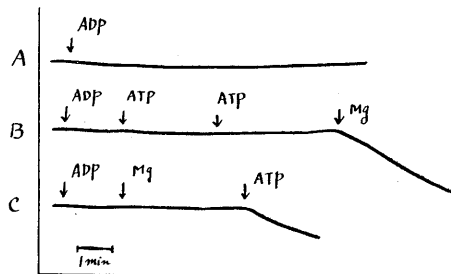


Fig. 8.

The inhibition of the added ADP to the relaxation with ATP.

温に於ける ATP の弛緩作用を抑制することはない。又 Mg イオン、Ca イオン等は ATP の弛緩効果を増強することもない。EDTA は時に僅かながら ATP による弛緩傾斜を深くする傾向があるが、総じて ATP の低温における筋原線維弛緩効果は、これらの諸物質により認むべき影響をうけない。

2) desoxycholic acid 処理筋に於ける ATP の弛緩効果

0°C における ATP の弛緩効果は、37°C の孵卵器で1時間処理したグリセロール筋に於いてもほとんど同じ様に観察された。

又 Ebashi らは、desoxycholic acid 等のイオン表面活性剤で処理した、いわば変性させたグリセロール筋は、Kielley-Meyerhof's Granule が共存しないと弛緩を生じないと報告している。しかし著者の実験では、このような筋原線維でも 0°C で ATP を与えれば充分な弛緩を示したことは注目される事実である。

3) 0°C の条件における ADP の ATP 弛緩抑制

AMP は 0°C の条件では、グリセロール筋に弛緩効果を示さない。これに ATP を加えてはじめて弛緩が見られた。

ADP もほとんどみるべき弛緩効果を示さない。しかしながら 0°C の条件において、弛緩効果を示さない ADP に ATP を加えた場合、ATP の弛緩はおこらない。即ち以上のべた様な ATP そのものの物理的作用による弛緩効果は、ADP の介在により抑制されるという新しい事実がここに発見されたのである。しかしこの ADP の拮抗作用は Mg イオンの存在で除かれるという事実も注目に値する。このような ATP, ADP, Mg イオンの 3 者の関係は厳重に 0°C 又はそれ以下で調べられたので、この現象は酵素反応的なものであるよりは、物理的な結合段階の問題とみなされる。

先に教室の古江はグリセロール処理筋の伸縮とアンモニア生成の研究に於いて、無機磷生成に比べて、アンモニア生成量の比較的多い場合に、弛緩が多かれ少なかれ発生していることから、アンモニア生成が筋の弛緩を促進するのだらうと論じている。

又升沢、岡本らはグリセロール処理筋において、ATPase の外に myokinase, AMP deaminase が十分に存在していることを認め、Engelhardt の示唆した所謂 adenylic acid cycle がグリセロ

ール処理筋に実在することを証明している。そしてグリセロール筋は ATP を ADP にするばかりでなく、AMP, IMP へと階段的な分解を行なうと報告している。

実際、ATP と筋原線維の反応によって生ずる ADP が一方では ATP の拮抗物質として収縮を妨害し、他方著者の実験がしめすように、ADP が ATP の物理的弛緩作用をも妨害しうることになると、升沢、岡本らの提示した adenylyate breakdown の pattern (第 1 表) について 1 歩すすんだ理解が導かれる。すなわち ATP から生じた ADP が除かれる事は、筋の伸縮の能率を充めることに役立つものであると見做される。いいかえてみれば、収縮時には、ATPase の活性がたかく、myokinase 以下の反応は、生じた ADP を除去し ATPase 活性をよりにたかめることにより収縮の能率をたかめる。弛緩時には myokinase 以下の活性がたかく、生じた ADP からの再合成がたかまる。また AMP deaminase は生じた AMP を除去することにより、myokinase の ATP 再合成反応をたかめ、結果として ATP 濃度をたかくし、筋の弛緩を増強するものと思われる。特に進化論的に進化した筋にのみ、ADP 処理機構が発達していることは興味ある問題である。

この様に従来のいき方を変えて、酵素反応の背後にある adenylyate の物理的作用を注目することは、現在一種の混乱期にある筋の収縮弛緩に関する研究に、新しい糸口を与えうるものであるという可能性に著者の特別の注意が払われている。

V. 結 語

1) 各種のグリセロール筋に於いて、0°C の条件で生理的濃度の ATP は弛緩効果を示す。この ATP の弛緩効果は ATP の濃度に比例し、Mg イオン、Ca イオン、EDTA 等のそれぞれ又は任意の組合せにより、認むべき影響をうけない。

2) desoxycholic acid の如き、イオン表面活性剤でいわば変性させた筋原線維でも、0°C

Table 1.
Pattern of adenylyate breakdown.

	I	II	III	IV
chemical reaktion	ATP ↓ ADP	ATP ↓ ADP	ATP ↓ ADP ↓ AMP ↓ IMP	ATP ↓ ADP ↓ AMP ↓ IMP
the added ions		Ca	Ca Mg	Mg
mechanical effect	none	none	relax	cont

の条件で ATP を加えると, Kielley-Myerhof's Granule なしで十分な弛緩を示す。

3) 単独で与えられた AMP は, 0°C の条件で筋原線維の弛緩効果を示さない。又 AMP は 0°C の条件下では ATP 弛緩効果に影響を与えない。

4) 単独で与えられた ADP は 0°C の条件で, 筋原線維の弛緩効果をほとんど示さない。

5) しかし ADP は 0°C の条件下で, ATP の弛緩作用を抑制する。ADP のこの抑制効果は, Mg イオンの介在に於いて除かれる。すなわち, 0°C の条件下で, ADP が十分に存在していても, ATP は筋原線維の弛緩をもたらす。

6) 上記の諸成績と adenylic acid cycle との関係が討論された。

稿を終るに際し, 終始御懇篤なる御指導, 御校閲を賜った林 麟教授, 岡本彰祐助教授 (現神戸医大教授) に心から感謝すると共に, 岡本歌子講師の御助言並びに御鞭撻を頂いた加藤元一教授, 富田恒男教授に衷心より謝意を表します。

文 献

- 1) Engelhardt, V. A. & M. M. Ljubimova (1939) *Nature*, **144**, 668
- 2) Szent-Györgyi, A. (1949) *Biol. Bull.* **96**, 140
- 3) Varga, L. (1950) *Enzymol.* **14**, 196
- 4) Weber, H. H. & H. Protzehl (1954) *Progress in Biophys.* **4**, 60
- 5) Weber, H. H. & H. Protzehl (1952) *Ergeb. Physiol.* **47**, 367
- 6) Bozler, E. (1951) *Am. J. Physiol.* **167**, 276
- 7) Marsh, B. B. (1952) *Biochem. et Biophys. Acta.* **9**, 247
- 8) Bendall, J. R. (1953) *J. Physiol.* **121**, 232
- 9) Goodall, M. C. & A. G. Szent-Györgyi (1953) *Nature*, **172**, 84
- 10) Lorand, L. (1953) *Nature*, **172**, 1181
- 11) Ebashi, S. (1957) *Conference on the Chemistry of Muscular Contraction*. Tokyo, 89
- 12) Watanabe, S. (1955) *Arch. Biochem. Biophys.* **54**, 559
- 13) Watanabe, S. & W. Sleator (1957) *Arch. Biochem. Biophys.* **68**, 81
- 14) Perry, S. V. (1956) *Physiol. Rev.* **36**, 1
- 15) 古江生子 (1958) *日本生理誌* **20**, 287-295
- 16) Okamoto, S., U. Okamoto, I. Masuzawa (1957) *Conference on the Chemistry of Muscular Contraction*. Toyko, 101

Summary

It was first reported by Valga that the glycerol treated muscle fibers undergo the relaxation when the temperature of the medium solution is lowered to 0°C . However, the details of the conditions to produce the relaxation at such a low temperature were remained obscure until today. Therefore, the relations of the relaxing effect of ATP to some other conditions such as the addition of divalent ions or some adenylyates were investigated by the author in a cold room at 0°C .

It was confirmed that ATP of the physiological concentration shows a marked relaxing effect of the glycerol treated muscle fibers at 0°C , and that the mentioned effect is scarcely influenced by the addition of Mg ion, Ca ion, EDTA and others, either respectively or in any combination.

The results obtained by the author indicated that the muscle fibers, denaturated by a ion surface-active-agent such as desoxycholic acid, undergo a marked relaxation with the addition of ATP and without the addition of Kielly-Myerhof's granule and that AMP alone does not show any influence to the relaxing effect of ATP so far as the experiments were carried out at 0°C .

A special attention of the author was paid to the evidence 1) that ADP alone shows little or very slight relaxing effect of the muscle fibers at 0°C , 2) that ADP, added with sufficient amount of ATP, inhibits the relaxing effect of ATP at low temperature, 3) and that the presence of Mg ion removes the inhibition of ADP to the relaxing effect of ATP, suggesting some significant interaction between ATP, ADP and Mg in the system.

(Department of Physiology, School of Medicine, Keio-gijuku University)

興奮素量としての生活基本単位と筋超原線維並に筋原線維 612.014.31

Elementary unit of life as an excitatory unit, protomyofibrile and myofibrile

猪俣 建太郎 (INOMATA-Kentaro)*

[本論文の要旨は、京都大学医学部生理学教室、小倉、王業績の要旨とともに、之等を一括して、笹川により第15回日本医学会総会第三生理学分科会（第36回日本生理学総会）に於いて発表された。]

1. 緒 言

軸索伝導学説 (Axonlehre) によれば、神経線維に於ける興奮伝導の主体は、神経原線維 (Neurofibril) とせねばなるまいが、神経原線維なるものは光線顕微鏡査術式による一種の所謂 Artefact 様な認識であって、興奮伝導なる機転にとっては本質的重要な構造でなく、機能的に重要なものは神経超原線維 (Protoneurofibril) でなければならぬことが、金沢 (隆治) の業績によって指摘された (1953)¹⁾。然れば連珠学説 (Perlentheorie; 実は仮説) の興奮素量 (Molekularer Bau der Erregung) なる興奮乃至興奮伝導の普遍妥当論的元基も、神経組織では神経超原線維に於ける生活基本単位 (即ち生活基本小体) Elementary unit (or body) of life にその実体概念を求めねばならぬことになる (笹川生活基本小体論²⁾³⁾。

このことは独り神経漿に於けるのみならず、一般に、即ち生機学的普遍妥当の見解からみれば、筋漿に於ても然りとせねばならぬ。随って筋に於ける興奮乃至興奮伝導も、生活基本小体論によれば、筋漿を形成する筋超原線維 (Protomyofibril) を元基的の構成とし、その本体を生活基本小体論が指摘する所の「筋の生活基本小体」とせねばなるまい。処が筋に於いても神経同様、生機学ではその興奮乃至興奮伝導の元基的構造として、筋原線維 (Myofibril) が考えられてきたので、ここに金沢業績 (即ち神経の軸索に於ける微細構造に対する) と同様な疑義

が筋原線維に対しても生じて当然である。即ち「筋原線維 (Myofibril) とは何ぞや」と。

斯かる疑義に関してはさきに電子顕微鏡査術式がなお幼稚の域を脱しなかった頃、鍋島⁴⁾ がそれを指摘し、又それらの業績をもって笹川が電子顕微鏡学会及び超薄切片委員会に於いてそれに言及したことがあるが、当時電子顕微鏡査術式の未発達等の事情から、それを科学的正確な主張となし得ずに過ぎて来たというのが実状である。更にさかのばれば1949年細見の筋超原線維認識と、それに対する笹川、細見の生理学原論的見解の発表にも及び得よう。彼らの主張は、生活基本小体を生体の普遍妥当的構成元基とする見地から、「形能不離」の推論をもって筋

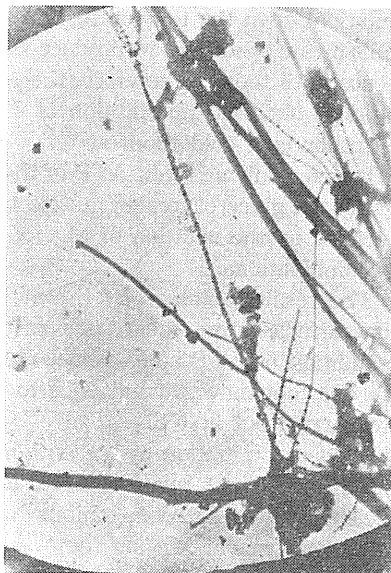


Fig. 1 a).

Protomyofibriles stood in line (photographed by Hosomi in 1948).

* 大阪医科大学生理学教室 (笹川久吾講師)
〔昭和35年3月8日受付〕

超原線維をば筋漿の機能的元基と推断したものであるが、直接に筋原線維の機能的意義に疑義を抱くべき事実を有していない、いわば論理の飛躍を想わしむべき提唱であったと言われる憾あるものである。

即ち、彼らが筋の極微構造に就いて最初に得た認識は第1図⁵⁾の如き細見業績の数種であって、これでは筋原線維の有無に言及すべき何物もなく、筋超原線維とそれを構成する生活基本小体の認識だけである。それだけの事実から、ただ従来組織学が教え、且つ生機学が信じてお

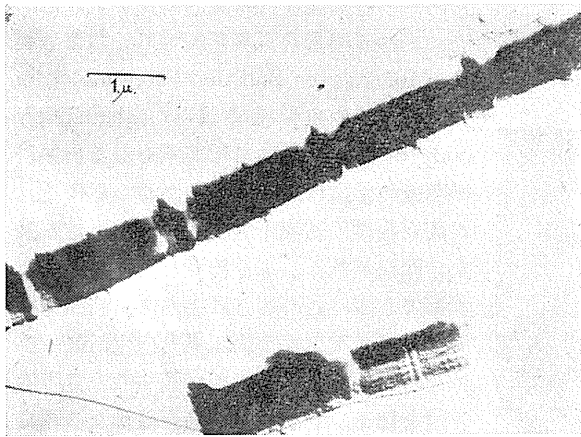


Fig. 1 b).

Protomyofibrile and myofibrile demonstrated by chrome shadow casting (photographed by Nabeshima and Hosomi).

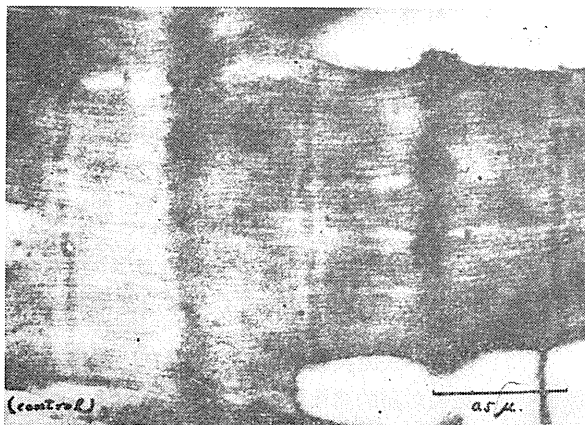


Fig. 1 c).

Protomyofibrile, so-called myofibrile and myomere in osmium tetroxide treated muscle. Unfixed preparation (photographed by Iguchi).

った筋原線維なるものを漫然既存の事実としてそれを強拡大して分析すれば、その組成元基の極微構造として第2図の如き微細構造の様相を示し得られるものと考えたらしい。それは彼らが当時示した筋超原線維から筋原線維更に筋線維へと筋線維内構造が生成されることをしめした模型図にこれを想わしめるものを図示している⁶⁾のでも明らかである(第2図)。

かかる飛躍の考察とは異なり、鍋島はオスミウム酸染色で明らかに筋原線維の電顕認識像の得られる事を示し⁴⁾、かかる所見は光線顕微鏡像に共通する性格をもった artefact 的、認識物とせねばなるまい事に言及しているのであるが(第3図)、上記の如く電子顕微鏡査術式上未だ定かならざる憾を残した時代の所見であった。即ち当時彼等の取扱った電顕供試標本は磨潰法(細見)による極微局所的認識であったり、その他殆んど総てが第4図に示す如き脱包埋像(鍋島)であって、超薄切片法未熟の頃とて、筋超原線維内に方向性をもって一列に並ぶ生活基本

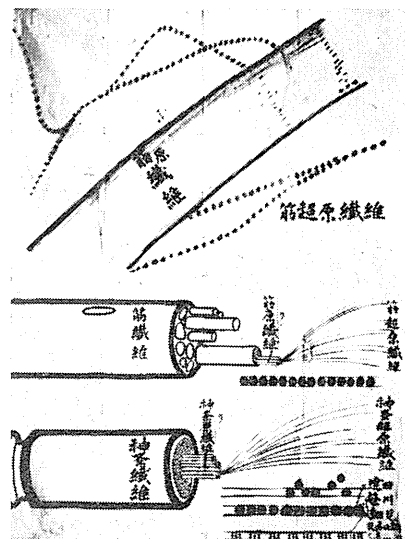


Fig. 2.

Schema of the elementary body of life, protomyofibrile, protoneurofibrile, myofibrile, neurofibrile, muscle and nerve fiber of those days when the theory concerning the elementary body of life was expressed for the first time.

小体の認識を模型的に著明に示し得る条件ではあるが、筋超原線維とその構成基本体たる生活基本小体との相関に対する認識には多分の標本取扱条件的検討を必要とした頃であった。この頃これらに引き続き木村(克己)¹⁷⁾ また同様の所見を発表している。

尙筋超原線維に関しては、かくのごとく認識条件不十分な時代の事として単なる Actomyosin-filament に過ぎまい⁷⁾ 等の見解もあって、京大生理学研究室の電顕研究としては、筋の極微構造認識条件の検討 Verifikation は、筋以外の他の生体諸組織の認識条件検討と共に重要な事柄の1つであった。独り同教室のみならず、斯界も亦電顕供試標本乃至それを中心とした鏡査術

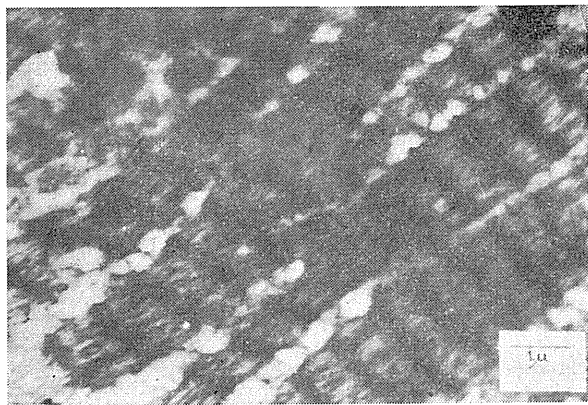


Fig. 3 a).

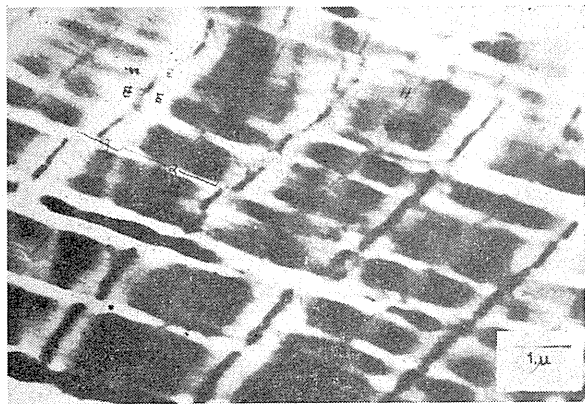


Fig. 3 b).

Myofibrile demonstrated in the preparation treated equally as optical microscopic one. Each myofibriles are irregular in size (photographed by Kimura and Nabeshima).

式の検討に入った時代であるが⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、笹川の生活基本小体論研究では学説建設の必要上、特にその認識条件精探の研究が進み、田中⁹⁾(加瑞子)等核蛋白の電顕認識条件の検討研究等から始まって研究員各個の研究テーマ毎にかかる認識条件の検討に多大の努力を払った跡の歴然たるものがあつた。就中、小倉¹⁰⁾¹¹⁾等一連の研究進捗に至り、その検討の成果は大いに進み、生体原形質の認識に漸く正確を期し得る様になって来た。

よって著者は斯の時代の鏡査術式に則り、認識の精討、学説根拠の再確認の研究を試みた。即ち筋に於ける興奮乃至興奮伝導の元基たる興奮素量 (Molekularer Bau der Erregung) なる

仮説的記載や生活基本小体 (Elementary body of life) が果して形能不離なる自然科学研究の常道に即したのか否か更にそれが筋原線維、筋超原線維等と如何なる認識上の関係があるか等を精探しようと企てた次第である。このことにより 1) 筋超原線維に於ける興奮素量的認識乃至生活基本小体なる元基的認識の当否に関する決定版的検討を加え、併せて 2) 筋原線維なる認識についてもたれる上記の疑義に対しても科学的正確な検討見解を得てこれに関する報告を為し、斯界の批正を乞わんとするものである。

蓋し Experimenta conclusiva なる成績は、自然科学に於いて至難のことではあるが、此種元基に対する極微的自然認識が上述の如く、複雑多岐となった場合、吾人は Methodologie の進歩を待って、せめてこれに近いものを庶希するからである。

Ⅱ. 検討方法とその成績及び考按

1) 決定実験的電顕検鏡並びに撮影と、比較対照的諸検討及びそれらの方法

形能不離の建前から生体の形態の検索を行なうにしても供試標本はその固定脱水包埋截断等電顕鏡査術式を施す以前に在った状態に、更に欲を言えば、供試生理組織が

生体から剔出される前の状態にできるだけ近い状態で固定される事が望ましいが、現在の電顕的研究方法では、殊に電顕鏡査術式の進歩の現状としては、それは不可能に近い事である。それで上記鏡査術式の諸操作条件を能う限り十分に吟味する事によって所謂 Artefactなる Deformation が能う限り少い様に注意して標本を取扱わねばならぬ。この見地から京大の生理学教室乃至電顕センターの電子顕微鏡標本操作術式は京大生理法⁽¹¹⁾⁽¹²⁾なる自ずと1つの型を生ずるに至ったと観てよからう。

その方法は神経や腺組織については優秀なる成績を挙げているが、筋組織についてもそれにも優る成績をもって組織の極微認識ができるものようである。即ち、Osmium 固定後アセトン脱水合成樹脂包埋重合、標本取扱条件によっては隣タングステン酸染色、切断は日本ミクロトーム研究所製超ミクロトーム (R11~5) を用い、ガラスナイフで $0.02\sim 0.05\mu$ に超薄切片とする。截断された試料は Collodion 膜を張ったメッシュの上に掬い上げ乾燥後検鏡撮影する手法をもってし、截断に際してはアルコール、アセトンのごとき有機溶媒はこれを使用せざるは勿論、化学的脱包埋は行なわぬのをもって原則とするが、比較対照の必要や実験目的によっては脱包埋での認識を試みた。使用電子顕微鏡 (Type Huio) であって筋に関する限り、その構成元基に対する最終決定版的撮影をしたと信ずるものであるが、第8図、第9図はそれらの代表的両例である。この例示の場合は隣タングステン酸使用のものである。ここまで検討するに至る道程として後記文献に見るごとき各種々の術式による各種認識を比較対照の資とした。その中には島津製作所電子顕微鏡、日本電子光学研究所高性能電子顕微鏡使用の成績をも含んでいる。但し供試成資料たる生体は何れも蟄の腓腹筋組織の筋漿である。

2) 比較検討成績及び考按

1948年提出された生活基本小体論 (笹川²⁾) の有力な Sache の1つは、細見³⁾が磨潰法によって蟄の腓腹筋から得た所の筋超原線維の中に

方向性をもって1列に並ぶ生活基本小体と名付ける、 $15\sim 25m\mu$ 大の顆粒であった。即ち蟄や家兔の腓腹筋、縫工筋や半膜様筋等の横紋筋或いは 10% Folmalin alkohol 液で処理し瑪瑙の乳鉢内で磨潰した乳濁の上清を Hu-4型 (日立) 電子顕微鏡で (加速電圧 50kV 電子電流 $10\mu A$, 直接倍率 7,000~7,500, 写真拡大30,000~40,000 倍) 検鏡すると、筋線維内の筋漿には約 $20\sim 30m\mu$ 中の線維が多数平行に直走し、その中に Sarcoplasm 様物質及びその他の顆粒は殆んど認められず、上記の様な極微線構造の基本体と看做される顆粒の連続が認識される事を発見した事によるのである。前者は筋超原線維、(Protomyofibril)、後者は生活基本小体 (Elementary body of life) と名づけられた。かかるサブミクロの顆粒認識を与える本体に何故生体生機創生的の単位を考えたか、それはその後彼らの検討成績で、又続いて発表された外国の諸業績によっても、凡そ生命力を有すると思惟される生体組織細胞の原形質には共通に如斯顆粒状認識が得られ、血清リンパ浸出液等の如く、生命力がないか、又はそれが旺盛でないと思惟される組織にはこの認識を欠くと言う処から考え出されたものである。殊に筋神経のごとき分化発達の結果、外見上形や機能を大いに異にするものでも、或いは腺細胞でもはた又細菌類をはじめ細胞原形質でも、各々形や機能こそ異なれ、共通にその基盤的構造としての認識は上記筋によって発見された様な顆粒学說的認識である。而もこうした顆粒認識は生機学が形態学から導入した生機の元基的構想たる Molekularer Bau der Erregung や Biogen molekül (n. Verworn) 等の見解や学説思想に対しても一致している。乃ち、普遍妥当の命題を帰納し得べき Sache たりしめ得ると言うので、これを Elementary unit of living system (生活基本単位) となし、その電顕認識形が即ち Elementary body of Life (生活基本小体) だとしたものである。

細見はこれをもって興奮素量仮説の検証成れりと発表した。が、笹川はかかる認識は即興奮素量の検証となし得るか否かに学問の論理化の点

からなお多少の躊躇をしているもののようである。但し、笹川自身も興奮素量と生活基本単位の両者は生機学的にみて極めて近い存在たる事は否定しておらない¹³⁾。

この生活基本小体学説の濫觴を成した生活基本小体はその後彼らの穿鑿した精力的な膨大な研究によって細胞内構成としてはこれよりも下級のオーダーには、もはや元素又は高分子だけであって、それは単なる物質で生命ありとせねばならぬ組成が見当らぬという事がわかったので、この小体こそ正に生機成立の創めだとし、細胞内構造のミセル構成の初階段的な存在とした。筋神経の如き分化の最も発達した生体組織では、両者ともこれが方向性をもって1列に並んで筋神経超原線維を構成するというのである。

これだけのことは彼らの電顕的認識の上に立って⁵⁾の帰納的所論だから、そして又生活基本小体なる電顕的認識を与える生活基本単位が生機成立の場たる事も彼らのその後の量子論的物性論的研究によってこれを肯定できるが、その論文の中に Rauber Kopsch (1934) の記載を根拠として述べられている様な疑義が存する。即ち、彼らは筋超原線維が集って、筋原線維を形成するとしているのである。笹川、細見等が生活

基本小体論提唱の当初、説明模型として好んで引き合いに出した第2図が有弁にそれを物語っている。この段は然し吾人の承服しかねる処であって当時彼らの業績にはこれを立証する事実はなく、Rauber 等の示した模型を前提とした単なる推論に過ぎない。その後、同教室の鍋島¹⁴⁾は Cromshadowing method により、筋超原線維に於ける生活基本小体を著明に示し得る電顕像を得 (第4図) 尙この他該教室の数多い電顕写真¹⁵⁾の中にも、その認識条件の適正下に於けるかくの如き元基の明瞭なる認識が発表されたが、それ等の中にも筋超原線維が筋原線維を形成することを如実にしめたものはなかったが、然し、この教室の生活基本小体論建設途上の研究として、筋に於ける生活基本小体認識のために Cromshadowing method を好んで使用する頃から、Osmic 酸染色時代にかけて鍋島⁴⁾、金沢¹⁶⁾、木村 (克己)¹⁷⁾等は光線顕微鏡査術式的の系統をひく電顕標本操作に際して筋線維が恰も筋原線維で充たされていると思われる様な電顕像を得ている (第3図)。その所見は恰も加工

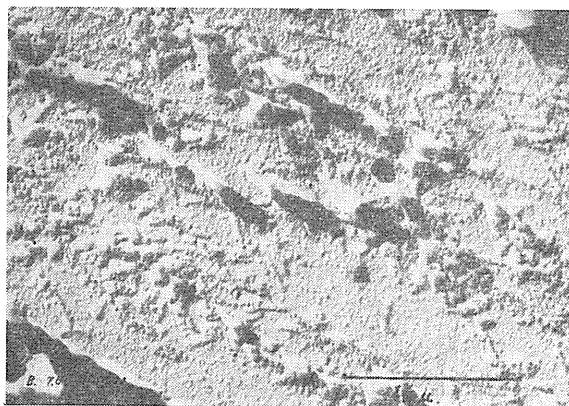


Fig. 4.

The elementary body of life in muscle fiber demonstrated by chrome shadow casting. Protomyofibrils as well as myofibrils are hardly observable. They are shadowed and exaggerated by chromium (photographed by Nabe-shima).

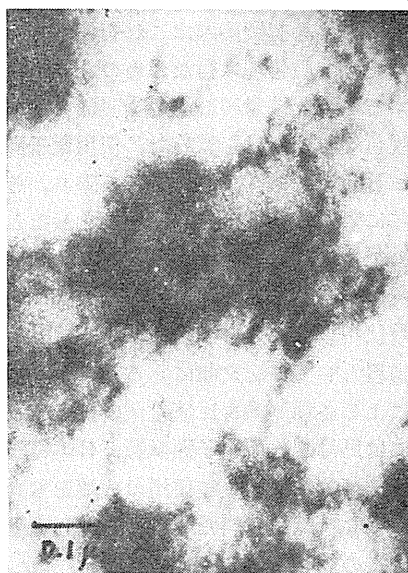


Fig. 5 a).

Miscellaneous manifestations of fine structure of neuromusculature caused by changes of medium condition (photographed by Ogura). a) grainy, pH=12

「スルメ」を見るが如く、ある範囲内に於いてはほぼ原線維の大きさはあまり変らぬ様に見えるが、尙個々の原線維はかなりの大きさの相違をしめす点その他で興奮乃至興奮伝導の元基的構造物たるを疑わしめるに十分なものである。これらの文献に散見する筋原線維認識は容易であり、且つ認識の条件はかなり広範囲であって、



Fig. 5 b). wavy or coil-like, pH=12

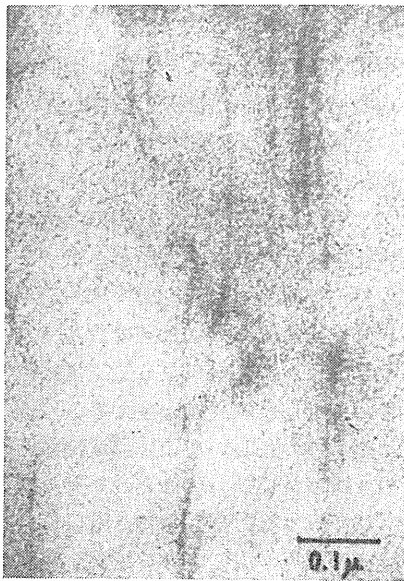


Fig. 5 c). filamentous, pH=7

該教室の電顕鏡査術式の標本取扱諸条件の何れにおいても認識されうる処であるが、これをもって興奮伝導の元基とするにはあまり個々不平等の大きさであって不当の形態的所見なる事はそれらの何れの文献からも看取し得る処であるのみならず、それらの筋原線維認識像の中には筋超原線維が厳存して居る。之れと前記各原線維の太さの不同をも併せ考え、筋原線維をもって機能的元基とは愈々もって考え得ないものがある。形は機能を律するとはいえ、然しこれだけ多くの形態的疑義の存在下では、まだ興奮伝導の元基としてあまりにも推論の域を出で得ないのそしりは免かれ得まい。ただ筋超原線維の或る数本乃至数十本がアトランダムに何か構造上の確固さを得るがために集合するものではないかの感を支えるだけの像の様にも見えるのである。それ等の検討の中でも木村(克己)は最もこの問題について研究を深く進めてはいるが¹⁷⁾、この筋原線維なる認識を与えるものと筋超原線維との機能的相異にまで推論し得るところまでに達していなかった。標本取扱法としてはPeace Baker に始まって Ashley, Porter, Philpot, A. St. Györgyi 等の良く使用したFractionation 法から超薄切片法にまで至り、供試標本としては各種の生物につきその各種筋組織の Alcohol, Formalin, Ether, Glycerin 等種々の固定包埋に関する鏡査術式をもって比較検討が行なわれているが、尙標本扱い条件就中供試標本の medium condition の検討が不十分な時代だったのでそれ等多くの業績は、鍋島、金沢、木村等の業績の如く此の核心に関しては隔靴搔痒の感に止まらざるを得なかったといつて良からう。

供試標本の medium condition によって端睨すべからざる電顕像を示す事については、既に笹川教室でも田中(加)⁹⁾小倉、田代¹⁸⁾の研究の時代から苦心工夫の跡がみられる処であるが該教室としては同時に世界の電顕研究の趨勢¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾にも俟って長足の進歩を来たした。就中、小倉¹⁰⁾、田代、古田¹¹⁾、田村、森¹²⁾、井口²²⁾、佐藤(章)²³⁾等の業績の筋神経標本に対する電顕鏡

査術式の研究に至って、非常に非難の少ない電顕像が得られるようになった。小倉、田代、古田等の研究は神経や腺組織にも及んでいるが、神経漿の如き medium condition の pH が僅か許り移動することにより、神経漿は或いは粒状に或いは filamentös に様々の認識を与えることが小倉²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾等によって検討され、生活基本小体なる認識を与える好条件としては、等電点の僅か許り左右のところ過ぎないので、生体組織に於いて生活基本小体認識を得る事は深甚の注意を要することをこれらの業績が示唆している(第5図A, B, C)。此等の研究による medium condition を適正にして標本を取扱えば、軸索内に於て(金沢²⁷⁾の如く)明瞭に神経

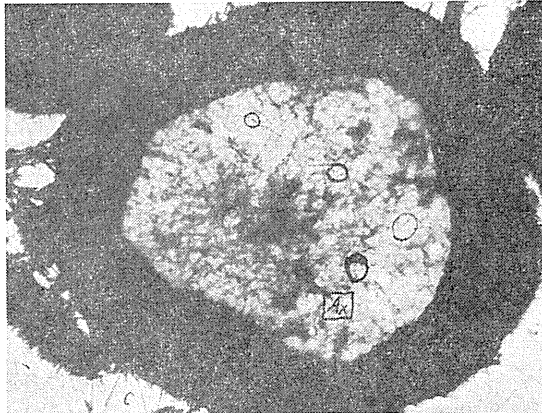


Fig. 6.

Protoneurofibrile in axon (photographed by Kanazawa).

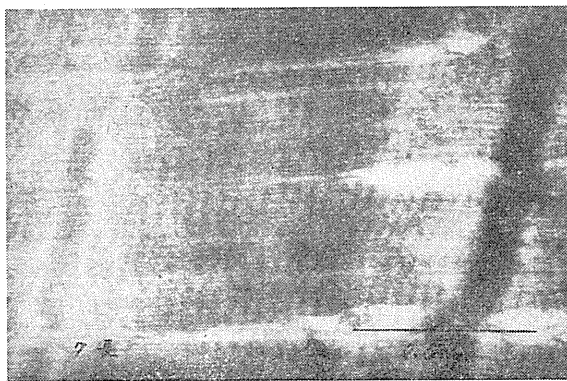


Fig. 7.

The slender elementary body of life and incommma in fatigued muscle under restriction to twitch (photographed by Mori).

超原線維が神経興奮の元基たるを想わしめるに十分な像が得られる事などがわかって来た(第6図)。例えば組織の陳旧か新鮮かによって又炎症その他の病変の進行度によって組織の pH が異なる様になり、それにつれて生活基本小体が極めて schematish に認識できたり、反対に全くそれが認識できない等、様々な事実を電顕写真によって示し得るようになった(慈大病理高木、電顕学会展示)等その適例である。この他に死後の腐敗組織とか、病的の生体組織が正常な生体組織に対比して、生活基本小体認識の相違を指標として区別できる(井上硬、古田一男)ような内外の業績が漸く多くなり、供試標本の pH 条件が重視されねばならぬ等 medium condition が pH のみならず組織液や原形質の濃度や温度とともに重要な Factor となる事等も漸次分明し来たり、生体組織の極微構造認識に対し愈々知見を加えて来た(広田、松本、小倉、田代等²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾。

かくして電子顕微鏡査術式は研究者の研究目的に向っては、漸くその使命達成上殆んどこの進歩の恵沢に浴し、遺憾を感じない程度の進展を見せて来つつある。この進歩の恵沢に浴し京大生理学教室の電顕研究でも上記の如く所謂京大術式なるものに進んだ¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁸⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾。その要点は上述記載の如きものであって、これにより正常筋の極微構造は勿論、疲労筋の如き非正常筋との対比検討¹²⁾も可能となった(第7図森業績)。

ここに於いて前述の目的で、旁々生活基本小体検討の意企をもちかね、十分なる実験条件の検討をもって、先ず生活基本小体の再確認的検証に入った訳であって、生活基本単位はかかる厳正なる鏡査術式条件下にあって如何なる認識を与えるか(即ち生活基本小体の正しい電顕認識形は如何なるものであるか)、ひいてはそのミセル構築の状態如何等の検討をも企てた所以である。以下はそれ等の成績であるが筋原線維なるものは機能的意義のある正当なミセル認識

の一種なりやの検討もその途上の一問題なのである。決定的実験 *Experimenta conclusiva* なるものの自然科学研究に於いて如何に難事なるかは吾人よく知る処であるが、一面これに拘泥しても *scientific pessimismus* に陥るもの、著者等は今日の *Anschauung* として上記の如き見解を以て今日最も正確を期し得る認識を得んと志念する訳である。そこで京大生理法なる鏡査術式をもって検討的に藁腓腹筋の電顕像を撮ってみた。それらの検討成果の1例としてここに第8図(縦断)および第9図(横断)をしめしこれに就き詳説を試みよう。この例は日本電子光学研究所製高性能電子顕微鏡で撮影したものの、当該試料独自の取扱条件としては(両図附記の如く)、写真引伸倍率約12乃至15万倍、筋端を固定せず自由にして固定包埋截断、その他型の如き条件(写真引伸倍率等)である。

イ) 縦断像 (132,000倍) における所見とその考按

筋超原線維は、その構成元基たる生活基本小体があまりに明瞭に認められるので、却ってその正確な巾を記載しがたいが、大略 $30\text{m}\mu$ 乃至 $40\text{m}\mu$ と看做し得べく、その中に約20乃至 $30\text{m}\mu$ 大の顆粒状認識を与える生活基本小体が方向性をもって一列に並んでその内容を成している。それらのうち比較的 *electrondens* なものと然らざるものとがあり、各々は同類をもって横に並び連なり、そのためにM帯、Z帯等横紋形式の *Andeutung* が窺える⁵⁾⁹⁾ (第1図及び第8図参照)。横紋は強拡大の故をもって却って第1図 b, c でみられる如く、或いは京大生理の有するこの種の文献が示す定型的のものよりも不明瞭の所見を与えている。



Fig. 8.

A longitudinal section of muscle fiber of *M. gastrocnemius* of toad, treated by phosphorus tungstate.
magnification: $\times 11,000$, enlarged to $\times 13,200$, explanation in text.

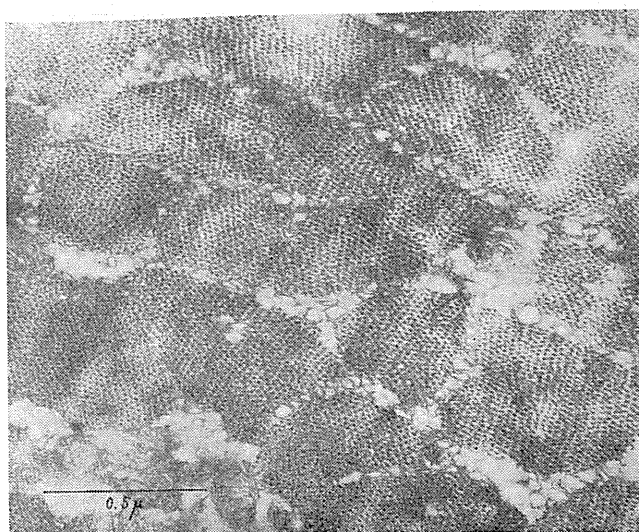


Fig. 9.

A cross section of muscle fiber of *M. gastrocnemius* of toad, treated by phosphorus tungstate.
magnification: $\times 11,000$, enlarged to $\times 15,300$, explanation in text.

然し、鏡査術式がここ迄進んだ今日、それによって得た正確な認識像が(その大略の形状大きさ等)、術式の *primitiv naiv* な1948年当時(磨潰法をもって認識したもの)と大差のないという事実を示していることは実に驚くに足るべく、学説建設当初の認識と考按を偉とせねばな

るまい。鍋島が cromshadowing method をもって個々の生活基本小体を明瞭にしめた(第4図)小体の大きさはやや異なるが、それは認識方法の相違によるもので第4図の顆粒がこれに比してやや大なる認識を与えているのは当然である。両者の比較により、crom をもって shadow されたそのクロームの厚さが大略窺い得られよう。森(良視)の疲労筋に於ける個々の生活基本小体(第7図)が本図よりも楕円形の傾向を帯びているのは、森(良視)標本が副木によって供試筋を固定してその攣縮を制限したためであって、これは、それに比して円味を帯びている。それは鏡査術式における操作上の刺激に対して本実験供試例では筋が自由に攣縮

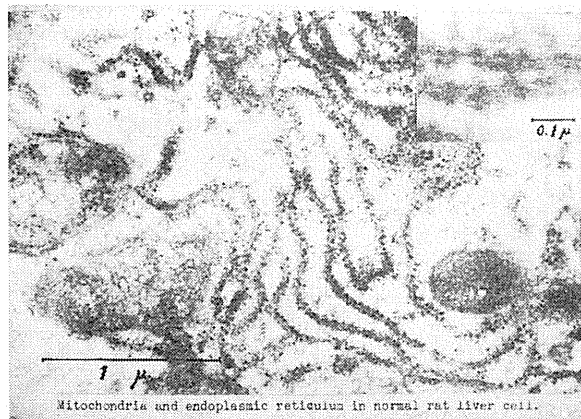


Fig. 10.

Mitochondria and endoplasmic reticulum in liver cell
(photographed by Ogura).

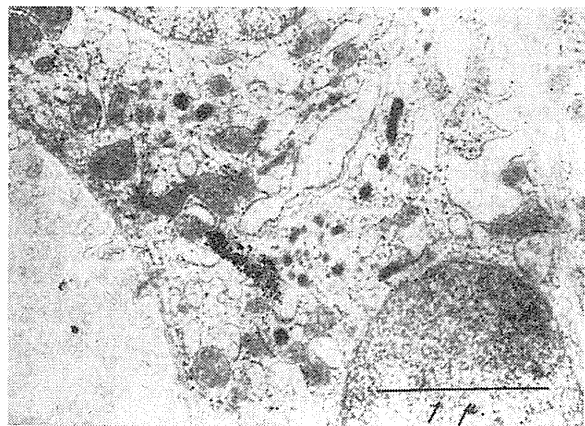


Fig. 11.

Mitochondria and endoplasmic reticulum in thyroid cell.

し得たからであらう。

筋超原線維を形成する個々の基本小体の Electrodensity が平等でないのは、生活基本小体論後半の命題を想うべき興味ある所見とせねばなるまい。すなわち、生活基本単位の組成は Liponucleoprotein なる高分子が二次結合をした複合体であって、高分子の Interaction は蛋白を中心としてこれに脂質と核酸とが結合³¹⁾³²⁾³³⁾したもの、その結合の様式は笹川の提唱によれば次に掲示する Schema¹⁸⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾の如く、看做されるものなるが故である。電顕像で比較的 electrodens の性格を示すものはオスミウム酸又は隣タングステン酸処理の蛋白成分であって、脂肪はその反対に比較的明るい所見が得られ、核酸はそれらの中間の像が得られる。

この理から考察すれば、基本小体自身の濃淡ある電顕像を首肯できよう。すなわち腺細胞原形質に於けるミセル構築の初階たる Endoplasmic reticulum (第12図のA), 神経におけるそれとみられる神経超原線維(同B), 筋における筋超原線維(同C) 各々何れも、その構成元基たる生活基本小体は Electrodensity において平等であり得ないことは容易に考えられる処である。独り筋における場合のみならず、腺における基本小体認識においても同様の所見である(第10図, 古田, 小倉)。斯の種模型では、一層複雑な濃淡像を見るべきは、写真でよくこれが窺われる処である。即ち、筋腺両者における両基本小体個々の Electrodensity の異なる電顕像は Schema の A と C との比較でまた容易に首肯できるであらう。同じく腺細胞のうち内分泌を営む甲状腺細胞(第11図, 王業績)の小胞体と外分泌腺たる肝のそれとがまた小胞体の電顕像を異にするのがみられる。かかる所見から内外両分泌腺細胞原形質の基本小体が、その組成をなす高分子の結合を異にするだろう事も推せられよう。

縦断面中、筋超原線維が10本内外から数十本迄の不定の集束様構成をなす所見が見

られるが、これが抑も筋原線維なる認識を与えるものの様である。このことは横断像において特に著明であるから、この事についての記載は次述に譲ろう。それ等集束と覚しいものの間、即ち境界には糸粒体 Mitochondria と看做されねばならぬ小構造の点在が認められる。この糸粒体の大きさは大小形状かなり不同があり、その標本取扱時に抜けたと思惟される像中の穴にも大小不同がある。

〔腺、神経、筋における生活基本小体
構成の各種相（模型図）〕

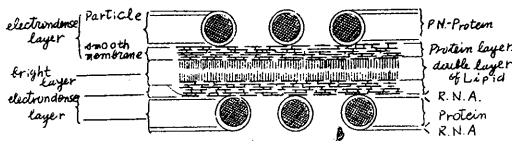


Fig. 12 A).

Constitutional unit of the elementary body of life in gland cells, viz. endoplasmic reticulum.

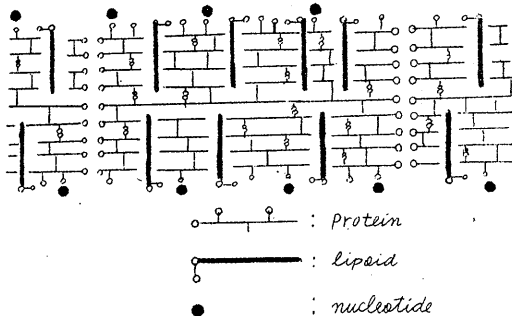


Fig. 12 B).

Molecular arrangement of the elementary body of life in neuroplasm, viz. protoneurofibrile.

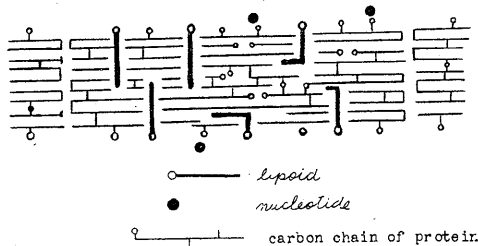


Fig. 12 C).

Molecular arrangement of constitutional unit of the elementary body of life in sarcoplasm, viz. proto-myofibrile.

糸粒体の内部構造は、この種標本としてはかなりの明瞭度があるものと看做し得べく、その中特に明瞭な部分では、基本小体級の顆粒の連続が想像できる紐状構成物が糸粒様集合纏絡をなしているとせねばならない。これらを通じて、Mitochondria (糸粒体) の内部構造として Cista mitochondrialis なる膨潤を想わせる非正常像は見られない。又、所謂 Mitochondrial-membran なる構造も認められない。笹川がかって超薄切片委員会で提唱した様に、糸粒体の構造をこれら2つの認識を与えるのは、已に糸粒体そのものが何としかの膨潤を来たしたもので、新鮮正常の組織のそれはここで記載するような、即ち生活基本単位様のものの連続、換言すれば筋 (神経) 超原線維様紐状構造物の糸粒体様集団とせねばならぬもののようである。随って Mitochondria が、井上 (硬) 等の言うごとく、肝機能推論の指標たり得るは首肯できるが、活力源としてか或いは細胞構成基本単位体への協力者として役立つものかは、これだけの形態的所見からはそうした機能にまでは及びがたいとせねばならぬ。

□ (横断像 (写真引伸倍率 154,000 倍) における所見とその考按

前者 (縦断) と引伸倍率をやや異にするので、一見この横断面にみられる諸要素諸像が前者のそれよりも大なるが如き観を呈するが、計測上顆粒の直径は前者のそれとほぼ同大であるから、筋を自由に攣縮せしめると基本小体はほぼ球形を呈するものと解したい。但し攣縮を制限した標本では楕円形である (第7図、森)。個々の基本小体の Electron density の濃淡差は前者よりも更に明瞭に現われており、顆粒体中央の Density が何れも大なる事は、顆粒体が球形なることによって現われる現象か、蛋白質組成分の多いためのものかは遽かに判断はつけられない事であろう (上掲模型図示参照)。

またこの図により、横断面にみられる総ての基本小体が殆んど同大同形なる事が考えられ、電子透過的にほぼ各個の生活基本小体が等質等量的な事も想像される。偶々若干個々の球形群

に歪曲のみられるのは、筋漿成分の受ける力学的の不平等から来る標本製作時の力学的の産物とせねばならぬ事は、これ以外の他の標本における所見を参照して容易に考えられる処である。縦断面に於いて認められた（10本内外から数10本）1束とみられた平面の奥行が、この横断面ではほぼ詳細に数え得る。即ちほぼ平面における1束の数と同数の奥行きが集束に数えられ、各集束の切り口の形は円形は少いが、これに近いものを想わしめ、第3図で考えられる集束の大きさの不平等性程のことは考えがたいが、とに角等大ではない。集束の間、即ち束の境界には Mitochondria 乃至これに近い電子の透過し易い（脂肪の如き）単なる Mass と思惟せられるものがみられ、それは薄いが、これによって集束を区切っているかの感を与えている。その境界 Masse の中に絲粒体が点在し、大小の絲粒体とかかる Masse の種々相とが混在している視野が（第9図では）1箇認められるが、他のこの種電顕像にもかかる混然たる集合箇所は処々に散見されるので、Goldi 野であるまいかと思われる。Goldi 野をはじめゴルジ小体なるものを想わしめられる様な、この種混合集団の横断面に現われた絲粒体の内部構造は、大体縦断面図におけるそれと類似しているが、2, 3軽度の膨潤を想わしめられるものもあり、それに比例して小胞体内絛状構造物に顆粒認識が乏しくなっているように思われる。他の知見と総合して絲粒体の膨潤は供試標本の条件の些細な変化によって生ずる現象と解される節がある。この事は一般に Mitochondria の取扱と解像に際して注意すべき事柄の様である。横断面では縦断面以上に顆粒認識の度が（また集束も）、明瞭に認められ、各集束の境界には少量の Electron-density の低い物質が詰っている様な感を明確に与えられる。かかる所見から、著者は次の如き見解を持ちたい。即ち i) 大体その数不平等の数百本の筋超原線維は、それらの機能を何らかの意味で助けるだろう事の考えられる絲粒体や機能に対する活力源たるべき Masse に取り囲まれて1群（乃至1集束）をなしていると解

さねばならぬものの様である。だからこうした構造（即ち筋原線維と看做されるような構築）は、筋超原線維なる生機発現の単位的（乃至ミセル形成の初階的）構造物の機能を営む上に役立つ構造であろうが、この集束をもって筋原線維と名づけ以て筋体乃至筋攣縮の原基的構造と看做して機能にまで直結さすのは妥当の考えでない様に思われる。而も斯かる集束と光線顕微鏡的所見たる筋原線維と同じものか否かにも疑義がある。

また ii) 集束をもって筋漿が、大小不同ではあるが、適当と思われる様に区切られるのは筋漿全体が筋超原線維の一大集束をなすよりも、構造上力学的にも目的論的にみて都合のよい事であるまいか。それは丁度原形質が細胞という1個の団体を形成しつつ組織を形成して行くことと類似の事象が已にかかる下級の細胞内構造として現われているものと解すべきであるまいか。然りとすれば、ここにもまた筋原線維という認識は少くとも形態的事実ではあるが、機能的元基と看做すのは適当でないと思ねばならぬ所以が考えられよう。

とに角生活基本小体と考えねばならぬもの（或いは少々別の表現ではあるが、興奮素量という考えで取扱われるような生機の単位体）が、筋超原線維形成の原基的構造物としてかくも明瞭に認識されしかも神経や腺におけるそれと照合対照して色々の意味の符節が合する如き存在であることは、甚だ興味あり且注目すべき事柄であって、生活基本小体論の核心をなす単位体の認識が単なる仮説的のものでない事を想わせられる。しかして、この認識形よりも小さい単位を考えるとそれはもはや個々の高分子又は極めて簡単な高分子複合体（脂質と核酸は結合せぬので核蛋白乃至脂肪蛋白）を考えねばならぬので、蛋白生命論、核酸生命論等が生命の根本を説明し得るものでない今日、脂質、蛋白、核酸系といった様なコロイドのデメンジョンにおける高分子複合体の認識に該当する大きさにまず何等か生物学的、即ち生機創生に関係のある構築を考えねばなるまい。それはこのオーダ

よりも低い認識、即ちこの基本小体よりも小さいものでは、その大きさから高分子量の計算をすると単なる物質になってしまわねばならぬから（高浪、広田等）また別に大腸菌破壊培養実験成績³⁷⁾³⁸⁾からも知られる如く、また高浪³⁴⁾、広田³⁵⁾等の化学的乃至生化学的検討でも考えられる如く、この大きさのオーダーにおいて生体生機の最小単位を考えねばならぬ節がある事を強調したい。即ち高分子複合体という物質から生体を創生する単位体を考える所以である。しかれば Pflüger の興奮素量 (Molekularer Bau der Erregung n.Pflüger), Verworn の Biogen molekül 果ては石川 (日出鶴丸) の根本興奮 (Urerregmy) 等の概念乃至仮説は、かかる顆粒学說的認識を与えるものをもってその実体概念表現と考え得るのであるまいか。如斯高分子複合体を組成主材とするコロイドのデイメンジョンにおける単位が規定され得るとすれば、筋神経線とともに、その細胞内構造の初階梯として、筋（神経）超原線維、乃至小胞体（あるいはさらに線粒体）を考えて然るべきであろう。細胞内構造進展の跡を熟視すれば、「筋（神経）原線維」なる構造は、形態的には何がしかの意義を有するとしても（即ち生体としての活力源、即ち栄養上、或いは構造強化上等）、筋攣縮なる生機（生活現象）の元基的構造と看做するのは妥当でないとせねばなるまい。形能不離は自然科学研究の常道とは謂え、筋原線維と筋攣縮の元基を連関づけるよりは、上記の形態学的事実からその機能との連関を推論する方が不当であるまいと考えられる。

以上は電子顕微鏡査術式が漸くこの種検討的研究の目的に添い得るようになつて進歩した現今の Methodologie をもって認識した事実であつて、生活基本小体論帰納の Sache をば認識論的に最も tadellos に確実にしたものたるを信ずるのであるが、向後電顕鏡査術式が進み電顕的認識の優秀なるものが現われるにつれ、著者と同様な或いは更に優れた Sache が学界に出るであろうことを信じ且つ期待するものでもある。最近 Sjöstrand³⁶⁾が筋漿について検鏡した事実等

は電子顕微鏡査術式的には著者の此の近業を凌ぐものがある等は、その例である。遮莫この第 8, 9 図の 2 つの事実をもってしても、興奮素量的乃至生活基本単位の認識を肯定しないとか、機能的元基としての筋原線維を否定しないとなれば、それは自然懷疑論に陥るのそしりを免かれざるべきものであろう。

Ⅲ. 結 論

興奮素量を初め、学説提唱当初の生活基本単位等生機の元基と考えた仮説に対する実体概念検討の目的をもって、超薄切片法と高性能電子顕微鏡とを中心とした電子顕微鏡査術式（京大法）により、各種の温血冷血両動物から得た種々の横紋筋漿の極微構造を精討して次の結論に到達し得る。即ち、

1) 生体少くとも筋漿に関する限り、その極微構造として径約 15~30m μ の顆粒が方向性をもって 1 列に相連接着して並ぶ Filament を形成し、それが互に直行して数百本宛不同数の集束をなし、集束の境界には Electrone-density の比較的少ない Masse が薄層をなして充填し、この薄層に Mitochondria 乃至 Goldi 野と観得る少数を混在せしめる像が認識される。

2) これらの形態は、生活基本小体論が示す生活基本単位と筋超原線維とを想わしむべき認識が基盤的の構造であつて、細見、鍋島、木村、金沢等が生活基本小体論帰納の Sache を提供した磨潰法乃至京大法に至る迄の認識方法をもつてした成績と認識の条件方法を異にしながら結果は酷似し一致しているが、形態学生機学が興奮乃至興奮伝導の元基として来た筋原線維なるものには一致しがたい。即ち筋原線維は光線顕微鏡査術式的 artefact で機能的には意味のない細胞内構造的認識とせねばならぬ。

但し、生機学的にみた筋漿の構成元基たる生活基本小体乃至筋超原線維をもって、細見の提唱したような連珠学説 (Perlentheorie) の核心たる興奮素量及びそれに立脚した興奮伝導の実体概念の検証とはなし難い。何となれば、連珠学説における興奮素量は其の形態大きさ及び素

量の相互関係等を明示しない概念的の説明模型であるが、生活基本小体及び筋超原線維は電子顕微鏡認識によるところの具体性を有する記載と考えるから。

撰筆に当り懇篤なる指導と綿密なる校正をたまわった恩師笹川教授に深謝し、併せて、電子顕微鏡的研究に便宜補助を惜まれなかった京都大学医学部生理学教室並びに京都大学病院電子顕微鏡センターに満腔の謝意を表します。

文 献

- 1) 金沢隆治 (1954) 電子顕微鏡学会第10回学術講演会並びに、第8回細胞化学シンポジウム (講演要旨) 及び第10回電顕学会予稿
- 2) Sasagawa, K., Hosomi, T. (1949) *Acta Scholae med. Univ. Kioto.* **27**, 26
- 3) 笹川久吾 (1950-6) *Elementary body of life*. 日本生理誌 (学会号) **12**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**.
- 4) 鍋島 泰 (1954) 電子顕微鏡 **4**, 86, (1954) 第5回超薄切片委員会資料
- 5) 笹川久吾・細見泰三 (1952) 筋肉組織の微細構造に関する電子顕微鏡的研究「電子顕微鏡」**2**, 107
- 6) 細見泰三 (1952) 笹川久吾編纂「電子顕微鏡」(電子顕微鏡の生物医学的応用) **2**, 107
- 7) 藤原 忠 (1954) 電顕学会関西支部講演会予稿, (1952) 大阪市立医大誌 **2**, 33
- 8) Palade, G. E. (1952) *J. Exp. Med.* **95**, 285, (1956) *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**, 171
- 9) 田中加瑞子 (1955) 第11回電子顕微鏡学会予稿
- 10) 小倉光夫・王 竜三 (1957) *Endoplasmic reticulum* の微細構造と機能 (細胞化学シンポジウム 6)
- 11) 小倉光夫・古田幸男 (1956) 電子顕微鏡 **5**, 103
- 12) 田村喜弘・森 良視 (1957) 自律神経誌 **6**, (3), 1
- 13) 笹川久吾 (1958-9) 形而上下の極微と生命 (日本学士会学術月報 *Academia* 第34号-第38号)
- 14) 鍋島 泰 (1954) 電子顕微鏡 **3**, 29, (1953) 第8回電子顕微鏡学会予稿集 5
- 15) 笹川久吾・小倉光夫・王 竜三 (1959) 第15回日本医学総会第3分科会 (第36回日本生理学総会) 日本生理誌 **21**, (8号)
- 16) 金沢隆治; 生体組織細胞原形質における生機成立に関する電子顕微鏡的研究 (生活基本小体学説前半の命題検証) (日本生理誌に掲載の予定)
- 17) 木村克巳; 筋神経線維の光学顕微鏡の所見に対する電子顕微鏡的検討, 第2篇 (機能的元基としての筋原線維に対する疑義より筋超原線維に及ぶ) (日本生理誌に掲載の予定)
- 18) 小倉光夫・田代 裕 (1957) *Microsom (Endoplasmic reticulum)* の高分子構造 細胞化学シンポジウム 6
- 19) Kaff, Hogeboom. & Dalton (1956) *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**
- 20) Littlefield, Keller, Gross. & Zamernik (1955) *J. Biol. Chem.* **217**
- 21) Palade, & Siekevitz (1956) *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**
- 22) 井口洋平 (1959) 筋超原線維 *Protomyofibril* の生活基本小体 *Elementary body of life* における Lipoid の役割 日本生理誌 **21**, (8号)
- 23) 佐藤 章 (1959) 原形質の高分子構造における Lipoid の形態的並びに機能的意義 日本生理誌 **21**, (8号)
- 24) 田代 裕・小倉光夫 (1956) *Acta Scholae Med. Univ. Kioto*
- 25) 田代 裕・小倉光夫 (1957) 細胞化学 **5**, 17
- 26) 田代 裕・小倉光夫 (1957) 細胞化学シンポジウム 6
- 27) 金沢隆治; 生体組織細胞原形質における生機成立に関する電子顕微鏡的研究——生活基本小体学説前半の命題検証——(第1編)(日本生理誌に掲載の予定)
- 28) 笹川久吾・広田隆夫; 生活系の機能と形態の物理化学的關係 (日本生理誌に掲載の予定)
- 29) K. Sasagawa, & T. Hirota. (1960) On the physico-chemical correlation between function and contraction (Elementary unit) of the living system. *Acta Scholae medicin. Universit. in Kioto* (in print)
- 30) 広田猛夫; 生活基本小体の高分子統計力学的論証 (後篇) (日本生理誌に掲載の予定)
- 31) 山根彦二 (1955) 日本生理誌 **17**, 555, (1955) 日本生理誌 **17**, 549
- 32) 井上康夫 (1957) 日本生理誌 **19**, 72, (1957) 日本生理誌 **19**, 67, (1957) 日本生理誌 **19**, 64
- 33) T. Aoyama (1958) Studies on the effect of physico-chemical factors upon the biological activity. *Journ. Phys. Soc. Japan.* **20**, (No. 4)
- 34) M. Takami, & T. Hirota (1951) *Cell Fractionation. Ann. Meet. Zool. Soc. Japan*
- 35) 広田猛夫 (1953, 1955, 1956) 細胞化学シンポジウム, (1956) 蛋白, 核酸及び酵素 1
- 36) Sjöstrand, F. S. & Hanzon, V. (1954) *Exp. Cell Res.* **7**, 393
- 37) 高浪 満 (1955) 超遠心法の生物学への応用 生物々理化学 **2**, 4
- 38) 中島 大 (1959) 原形質内生機成立単位の電顕的並びに生物学的検証 (超音波を以てする菌体の破壊とその極微細片の増殖能) 日本生理誌 **21**, 661

Summary

The purpose of the present study is to verify the existence of the elementary body of life in skeletal muscle fiber. The fine structure of sarcoplasm of *M. sartorius* and *M. gastrocnemius* of toad were studied by means of a electron microscope. Results obtained were as follows.

1) A protomyofibrile was composed of granules which were in file to a certain direction. Diameters of each granules ranged from 15-30m μ . They were considered as elementary body of life in skeletal muscle cell.

2) Several hundreds of the protomyofibrile were made into buudles which were resembled to optical microscopically observed myofibrile. They were surrounded by a fatty substance of which electron density was low and in which a few mitochondrias and goldi fields were scattered.

3) As to recognition of the elementary body of life through electron microscope, it is quite necessary to take prudent care of medium condition. If not, the body could no longer be observable.

These findings led to the conclusion that the elementary structure essential to the excitation of skeletal muscle is the protomyofibrile; myofibrile is nothing but an artefact induced by optical microscopic technique.

(Department of Physiology, Osaka Medical School)

正常妊娠各期に於ける QRS 環及び T 環

の方向に就いて 612.172.4:612.63.01

A direction of QRS loop and T loop in each stage of normal pregnancy

亀 山 博 (KAMEYAMA-Hiroshi)*

I. はじめに

妊娠により、母体の循環器系がその影響を受けている事は、古くから各方面より検討されている。解剖学的心臓長軸と心電図ベクトルとの方向は、必ずしも一致していないが、各妊娠月数別、及び個人経過観察の心電図を取り、ベクトルの方向の変動に就いて比較検討した。

II. 検査方法

心電計は、1素子で、増巾器は C-R 結合、時定数 2.7 秒、写真式である。心電図は、正常妊産婦を無選択に臥位でとった。QRS 環および、T環のベクトルの方向を決めるために、前額面では、第Ⅲ誘導と V_R 誘導との2方向より算出した。即ち、第Ⅲ誘導を垂線に、 V_R 誘導の $\sqrt{3}$ 倍を底辺に取り、その正接の角度を以って、ベクトルの方向とした。QRS 棘では、R と Q又は Sとの差、T波では、2相性の場合はその差を以って、それぞれのベクトルの値とした。尚、QRS 棘では、第Ⅰ誘導と反比例して呼吸性変動をするものは、棘の4つの平均値を取った。この方法によって得られた前額面ベクトルの方法は、水平軸より30度少なく傾斜しているので、求められた角度に30度を加えれば水平よりの角度となる。水平面では、胸部単極誘導の V_2 を垂線に、 V_6 誘

導を底辺にとってその正接の角度を求めれば、ほぼ水平よりの角度が得られる。前額面ベクトルの方向を求める際、第Ⅲ誘導と V_R 誘導とより得たのは、文献に第Ⅲ誘導に多くの変化が見えているので、その方式を選んだ。ベクトル環は、正円形や極端な不正形でないと仮定した。

III. 検査成績

A. 妊娠月数別集団

1) 前額面 QRS 環の角度

妊娠2カ月、13例。妊娠3カ月、27例。妊娠4カ月、24例。妊娠5カ月、19例。妊娠6カ月、26例。妊娠7カ月、29例。妊娠8カ月、33例。妊娠9カ月、29例。妊娠10カ月、41例。分娩後、26例。合計267例が求められ、縦軸に角度を取り、横軸に妊娠各月数を取ったのが、図1である。その角度の分散は80度もあるが、其等の平均値は、図2の下段であり、妊娠4カ月と妊娠

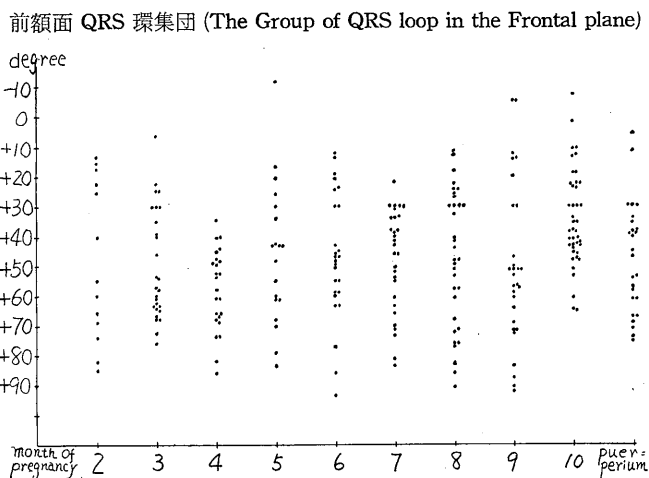


Fig. 1.

Shows the group of the angle of the QRS loop in the frontal plane, in each stage of pregnancy.

* 日本医科大学生理学教室
〔昭和35年4月12日受付〕

10カ月を除いた月数期では、48度前後の近似値を示し、妊娠4カ月では、58度、妊娠10カ月では、約34.5度である。各妊娠月数間の平均値の検定の結果、妊娠4カ月と妊娠5カ月との間と、妊娠9カ月と妊娠10カ月、妊娠10カ月と分娩後の間に於いて、 t 分布の危険率を0.01にとっても、

妊娠4～5カ月間、 $t=2.609 > t_{30}(0.01)=2.5758$

妊娠9～10カ月間、 $t=2.964 > t_{30}(0.01)$

妊娠10カ月分娩後間、 $t=2.812 > t_{30}(0.01)$

となり有意の差が認められた。

2) 前額面 T 環の角度

この集団は、図3であり、平均値は図2の上段に示される。妊娠2カ月では、約35.5度で妊娠月数の進むにつれて水平軸に近づくが、各妊娠月数間の数値の差は小さく、ほぼ一直線状であるが、妊娠9カ月、妊娠10カ月、分娩後に於いて、妊娠10カ月に減少し、分娩後に増加する多少の変動が見られる。併し、それ等の平均値の検定では、 t 分布の危険率を0.05にとった。 $t_{30}(0.05)=1.9599$ よりも小さく有意の差は無かった

3) 水平面 QRS 環の角度

この集団は、図4に示す。この平均値は、図5の上段に示される。妊娠2カ月では、-26.5度であるが、妊娠月数が進むにつれて、水平に近づき、妊娠7カ月では、+8.7度と水平を越え、其の後は順次水平より負の方に遠退いて行く。併し、それ

前額面 QRS 環平均値 T 環 (The Average value of QRS loop and T loop in the Frontal plane)

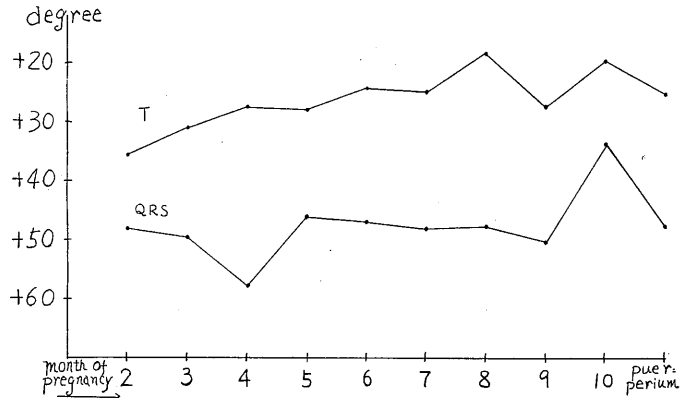


Fig. 2. Shows the average value of the angle of the QRS loop and the T loop, in the frontal plane.

前額面 T 環集団 (The Group of T loop in the Frontal plane)

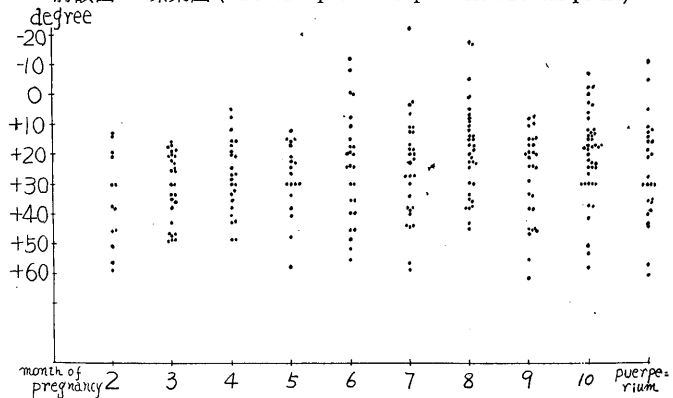


Fig. 3. Shows the group of the angle of the T loop in the frontal plane, in each stage of pregnancy.

水平面 QRS 環集団 (The Group of QRS loop in the Horizontal plane)

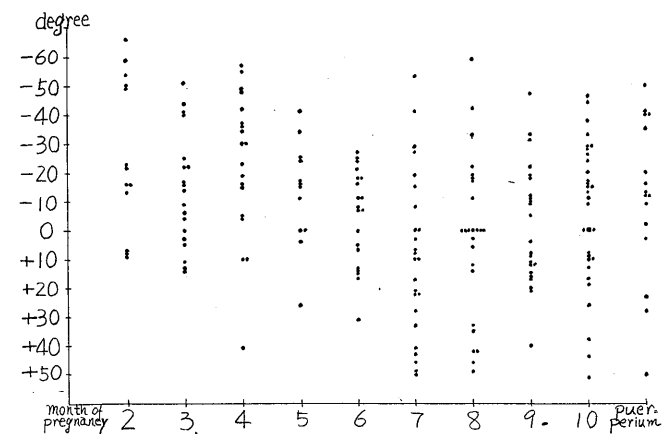


Fig. 4. Shows the group of the angle of the QRS loop in the horizontal plane, in each stage of pregnancy.

等の検査では、 t 分布の危険率 $(0.05)=1.9599$ よりも小さく、有意の差は見られない。

4) 水平面 T 環の角度

この集団は、図 6 である。これ等の平均値は、図 5 の下段に示す。妊娠 2 カ月では、約 47 度。妊娠 5 カ月より妊娠 8 カ月迄は約 32 度に減じ、其の他の月数時期は、42 度前後を示している。此等の検定でも、 t 分布の危険率を 0.05 にとった。1.9599 よりも小さく有意の差は認められなかった。

水平面 QRS 環平均値 T 環 (The Average value of QRS loop and T loop in the Horizontal plane)

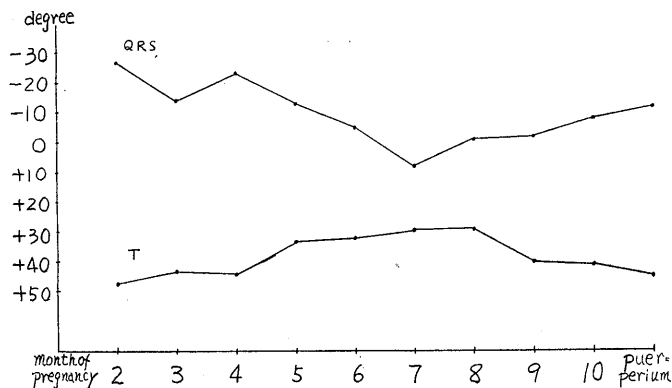


Fig. 5.

Shows the average value of the angle of the QRS loop and the T loop, in the horizontal plane.

水平面 T 環集団 (The Group of T loop in the Horizontal plane)

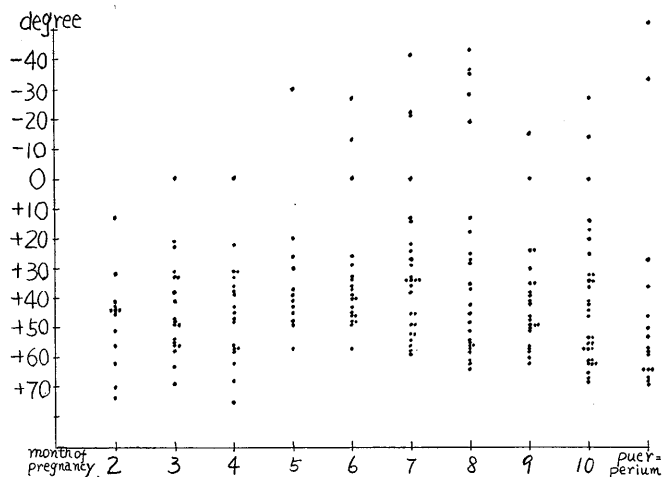


Fig. 6.

Shows the group of the angle of the T loop in the horizontal plane, in each stage of pregnancy.

B. 個人経過観察

同一人の妊娠初期より分娩迄の検査を多数とする事が困難であったので、連続 3~4 回の検査をし、分散分析にて検討を加えた。

1) 前額面 QRS 環の角度

この経過は、表 1 に示す。妊娠 8 カ月と妊娠 9 カ月との間の分散分析をした。尙、石○苗○例は、自己例の差が大きいの、棄却検定の結果これを除外した。

$$F_2^2 = 6.41 > F_2^2(5\%) = 5.05$$

個人差あり

$$F_1^2 = 2.40 < F_1^2(5\%) = 6.61$$

となり妊娠 8 カ月と妊娠 9 カ月との間では、増減一定傾向はみられない。

妊娠 9 カ月と妊娠 10 カ月との分散分析では、

$$F_1^2 = 16.18 > F_1^2(5\%) = 3.79$$

個人差あり

$$F_1^2 = 12.80 > F_1^2(5\%) = 5.59$$

となり妊娠 9 カ月から妊娠 10 カ月になる時減少する。尙、妊娠 10 カ月から分娩後になる時は増加する。

2) 前額面 T 環の角度

この経過は、表 2 である。前額面 QRS 環例と同じものの分散分析を行なった。

妊娠 8 カ月と妊娠 9 カ月とでは、

$$F_2^2 = 22.21 > F_2^2(5\%) = 5.05$$

個人差あり

$$F_1^2 = 0.76 < F_1^2(5\%) = 6.61$$

となり増減一定傾向はない。

妊娠 9 カ月と妊娠 10 カ月との間では、

$$F_1^2 = -2.85 < F_1^2(5\%) = 3.79$$

$$F_1^2 = -0.52 < F_1^2(5\%) = 5.59$$

となり有意の傾向はみられない。

妊娠 10 カ月と分娩後とは、

[illegible][illegible]

3) 水平面 QRS 環の角度

4) 水平面 T 環の角度

[illegible][illegible]

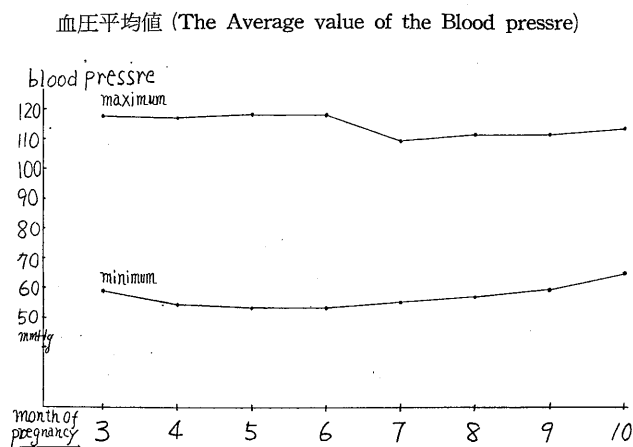


Fig. 7.

Shows the average value of the blood pressure in each stage of pregnancy.

この経過は、表4に示す。これ等の妊娠8カ月、妊娠9カ月、妊娠10カ月の分散分析も分散分析表(5%)の数値以下で、有意の傾向はみられない。

C. 各妊娠時期に於ける血圧

それ等の平均値を図7に示す。著明な変動は見られず、平均値では、最高血圧 117.5~109.3mmHg, 最低血圧 65.2~53.6mmHg. 正常血圧の範囲内の変動がある。

IV. 考 案

成書¹⁾²⁾⁷⁾によれば、妊婦の心臓の変化に関して、概して2つの影響がある。

1) 生理的に起る代謝機能の増加、体重増加、胎盤血行および子宮血行増加、腹圧亢進等により、心臓は非妊娠時より一層働かねばならない為、に多少の肥大、殊に左心室肥大を来す。

2) 子宮の増大により、横隔膜は挙上され、心変位は心臓の前後軸に対して時計針と逆方向に廻転し、同時に心臓の長軸に対しては、心尖より見て、右方の廻転を伴う。又胸壁に近づき、妊娠末期の心電図に於いて左位型がみられる。

妊婦の心電図に於いて、秦、広田³⁾は、左位型は横隔膜の挙上する程度によって増加し、子宮底の最も高い妊娠9カ月に著明に増加すると

云い、南⁴⁾は、妊娠8カ月以後では左位型が多く、妊娠9カ月、妊娠10カ月で右位型を示したものは無いと述べ、若林⁵⁾は、妊娠前半と妊娠後半とに大別し、その位置型の百分率の差の検定を行ない、有意の差を認め、妊娠後半期に左位型が増加すると述べている。高安⁷⁾は、人間に於ける気腹による横隔膜高位の心電図で、QRS群の変化を検討し、R波は、第I誘導では増大し、第III誘導では縮小する外、Q₃ 或いは、S₁ の出現乃至増大を述べ、横位心の左位型を取る説明をしている。併しながら左位型の多い時期に就いては、多

少のずれがある。Feldman⁶⁾等は、QRS 棘より Einthoven の正三角法で心臓の電気軸の角度を算出し、T波では、陽性陰性の分類により、妊娠8カ月末より妊娠9カ月末迄の心電図と分娩後第1週の心電図とを比較検討し、電気軸では、妊娠8カ月~妊娠9カ月末で平均値19度、分娩後で平均値57度を示し、38度の差があり、T波では、妊娠8カ月~妊娠9カ月末例に陰性が多いと述べているが、他の妊娠月数時期は検査を行っていないので、子宮底が一番高い時期に心臓電気軸の変動を見ると云っているのは、著者の妊娠10カ月に著明に変動がみられているのと多少違っている。操、木村⁸⁾等のベクトル心電図の研究では、健常者の前額面ベクトルでQRS環と水平軸との成す角度は、平均65.9度であり、妊娠9カ月と妊娠10カ月の妊婦例では、平均値33度で著者の妊娠10カ月のベクトルの角度の平均値34.5度と近似値である。併し、彼等のT環では、平均値-7.8度、著者例では、約20度であり可成りの差がある。又、QRSベクトルとTベクトルとの成す空間角は、健常者では、平均値19.7度、彼等の妊婦例では、平均値91.7度、著者例では、平均値14.5度であり健常者の数値に近い。

前額面のQRS環とT環との平均値の間には両者の全経過(妊娠2カ月より分娩後迄)には、

相関係数 $r = 0.43$ となり意味は無い。併し、前半（妊娠 2 カ月より妊娠 6 カ月迄）には、 $r = -0.09$ で意味が無いが、後半（妊娠 7 カ月より分娩後）は、 $r = 0.62$ となり、正の相関関係があり、QRS 環の角度が減少する妊娠 10 カ月に T 環の角度も減少することが推測される。水平面に於ける QRS 環と T 環との各妊娠時期の平均値の関係は、相関係数 $r = -0.8$ となり逆の相関関係が認められた。著者の妊娠月数別集団の前額面及び水平面に於ける QRS 環と T 環の方向の変動に就いては、横位心による心電図への影響は、前額面の QRS 環では、妊娠 9 カ月と妊娠 10 カ月との間で平均値にて約 16 度の著明な減少があり、分娩後に約 13 度の増加がある。それ等は皆、検定及び、個人別経過観察の分散分析にても証明し得た。妊娠 9 カ月迄に横位心があるにも拘わらず、QRS 環の角度の平均値に変動が少なく、妊娠 10 カ月になると著明に減少する事は、妊娠 10 カ月では、子宮底の高さでは剣状突起よりの高さが、妊娠 9 カ月の時より下るが、子宮自体の増大は妊娠 9 カ月の時より著明であり、横隔膜挙上が著明であることが伺える。即ち、心変位が妊娠 10 カ月になると著明になると心臓電気軸の方向もその方向に向う事が知れる。又、分娩後に QRS 環の角度が増加するので、横位心から開放されたことが判る。分娩後第 1 週の子宮の大きさが、妊娠 4 ～ 5 カ月時の大きさを持っているが、その平均値が近似であるのは興味がある。妊娠 4 カ月に平均値が約 10 度増加しているのは、子宮の増大によるものとは考えられず、何か他の影響によると思われる。南⁴⁾は聴診上、心音に妊娠 4 カ月から統計学的にも有意のある雑音の聴かれる変化が現われると述べ、有馬⁹⁾も妊娠 4 カ月に絨毛組織水解物の乳酸菌発育促進作用が最も強いと述べ、この時期に基礎代謝及び循環系に変化が最も強く現われると考えられる。併し、個人別観察例に於いては、心電図上の変化は不明である。

前額面 T 環に於いては、妊娠 9 カ月、妊娠 10 カ月、分娩後で QRS 環と正の相関関係があり、

検定では有意の差は無かったが、個人観察でも、9 例中 6 例にその傾向を認められるので、妊娠 10 カ月に T 環の角度が減少するとみたい。

水平面の QRS 環および T 環の方向に就いては、横位心によるベクトルの方向の変動は見られない様であるが、平均値では QRS 環に於いて、妊娠が進むにつれて水平軸に近づき妊娠中期より後半には次第に遠退いている。T 環ではそれと逆相関の曲線を描いている。

個人観察に於いて、妊娠経過中に可成り差のあるベクトルの方向を示めすものがあり、正常心も種々の影響により、ベクトルの方向が一定していない事が知れる。

血圧に関しては、九島¹⁰⁾は、推計学的に妊娠 9 カ月迄は略々同高を維持し、妊娠 10 カ月になると上昇する。併し、妊婦の血圧は最高血圧が妊娠初期で 114～107mmHg 末期で 117～110mmHg であり、正常血圧と有意の差は見られない。江川¹¹⁾は、妊娠初期は低下し、妊娠 5 カ月で一時的に上昇し、末期に著明に上昇すると述べ、阿方¹²⁾は、正常婦人より低血圧が多く、殊に妊娠 6 ～ 7 カ月のものに低血圧が多く、妊娠月数が進むにつれてその数を減じ、分娩前に大体正常となる。此等 3 者共に 3 様に述べているのは、血圧の年間四季による変動の為かと思われる。著者例では、九島の統計と略々一致し、血圧は正常範囲内の僅かな変動しか見られず、心電図への影響は考えられない。

V. 結 語

妊娠各期及び、分娩後第 1 週の正常妊産婦を無選択に心電図を取り、前額面及び、水平面の QRS 環と T 環の水平軸よりの角度を算出し、同時に血圧を測定、妊娠月数別及び、個人別に比較検討した。

1) 前額面 QRS 環の角度に於いて、平均値では、妊娠 4 カ月に約 10 度増加し妊娠 10 カ月に約 16 度の減少があった。その他の月数時期は約 48 度の近似値である。個人経過観察では、妊娠 4 カ月時有意の差は無いが、妊娠 9 カ月、妊娠 10 カ月、分娩後の間には有意の差があり、妊娠

10カ月に角度を減ずる。

2) 前額面T環, 水平面 QRS 環及び, T環には, 横位心による心臓ベクトルの方向の変動は, 平均値並びに個人観察でも見られないようである。併し, 前額面T環と QRS 環とでは, 妊娠後半期に於いて陽性の相関関係はあった。また, 水平面 QRS 環とT環の角度の平均値には, 全経過 (妊娠2カ月より分娩後迄) に負の相関関係があった。

3) 妊婦の血圧の変動も, 横位心になった影響は見られず, 正常血圧の範囲内の僅かであり, 心電図への影響は考え難い。

掲筆するに当り, 御懇切なる御指導並びに御校閲を賜った戸塚武彦教授に深く感謝致します。併せて加藤漸講師並びに教室員各位の御援助に対して深謝致します。

文 献

- 1) Lee, Greenhill (1947) Principles and practice of obstetrics 81
- 2) 上田英雄・榎田良精・木村栄一(1956)臨床心電図学 (第10版) 110
- 3) 秦 良麿・広田耐熙(1943)実地医学と臨床 20, (1) 28
- 4) 南 茂夫・猿橋 泰(1951)臨床婦人科産科 5, (6) 221
- 5) 若林博司(1957)十全医学誌 59, (8) 715
- 6) Feldman, L. and Hill, H. H. (1934) Electrocardiogram of normal heart in pregnancy. Am. Heart. J. 10, 110
- 7) 高安正夫(1936)日本循環器病学誌 2, (1) 26
- 8) 操 垣道・木村登・ほか (1949) 日本循環器病学誌 13, (3) 113
- 9) 有馬敬典(1957)産婦人科の進歩 9, (1) 15
- 10) 九島璋二(1954)産婦人科の世界 6, (12) 1385
- 11) 江川義雄(1951)産婦人科の進歩 3, (1)
- 12) 阿方雄二(1957)通信医学 9, (10) 901

Summary

The electrocardiograms of normal pregnant women in each stage of pregnancy and the puerperium first week were taken without choice, and the angle of QRS loop and T loop from the horizontal axis in the frontal and horizontal plane was calculated. The angle was studied comparatively in every stage of pregnancy. A few cases of same women were observed along the course of pregnancy.

1) The angle of QRS loop in the frontal plane was about 48 degrees in the average but it showed the increase of about 10 degrees in the fourth month of pregnancy and the decrease of about 16 degrees in the tenth of pregnancy. In the observation of the course of the same woman, the angle of the fourth month of pregnancy showed few difference but the decrease of the angle in the tenth month of pregnancy was observed.

2) The T loop in the frontal plane, the QRS loop and the T loop in the horizontal plane showed no remarkable change of the direction of the cardiovector, in spite of a rising diaphragm, in the average value and in the course of the same woman; however T loop and QRS loop in the frontal plane had a positive correlation in the latter half of pregnancy. The average of the angle of QRS loop and T loop in the horizontal plane had a negative correlation in the whole course (from the second month of pregnancy to the puerperium).

3) The change in the blood pressure of the pregnant woman was within the scope of the normal blood pressure, the influence by a rising diaphragm was not seen, and it was difficult to assume its influence to the electrocardiogram.

(Department of Physiology, Nippon Medical School)

冷血動物の心臓の構造 612.172.4:611.124.2/3

Myocardial architecture of the amphibian heart

本 山 十 三 生(MOTOYAMA-Tomio)*

I. ま え が き

カエル類の心臓は古くから心臓の生理学的研究の材料として用いられてきたが、興奮の伝導体である心筋の走行、構造については殆んど注目されて居らず、Gompertz⁴⁾の概念的な研究、内山¹⁹⁾の静脈洞の研究などがあるのみである。これに反して哺乳動物の心臓の構造は MacCallum¹¹⁾, Mall¹²⁾, Benninghoff¹³⁾, Tandler¹⁷⁾, 日高⁵⁾, 池田⁶⁾ 等によって繰返して詳細に研究され、近年に至って、毛細管電極による興奮伝導の状態より得られる機能的構造も追求されるようになってきた¹⁸⁾。著者は心臓の電気生理学的研究の基礎の一環として、カエル類の心臓を特殊な方法で処理し、静脈洞と心房の構造、組織像、心筋の走行を追求した。

II. 実 験 方 法

実験動物としてニホンヒキガエル (*Bufo vulgaris japonicus*), シュレーゲルアオガエル (*Rhacophorus sch. schlegelli*), トノサマガエル (*Rana nig. nigromaculata* H.) を用いた。

心臓は摘出心臓、拡大固定心臓を用いた。拡大固定心臓は次のようにして得られる。カエルを開胸し、心膜、心外膜を剝離し、下大静脈に canula を挿入して、予め作っておいた gelatin-寒天-Ringer 氏液を心臓内に強圧をかけて注入する。gelatin-寒天-Ringer 氏液は gelatin 約 0.5g, 寒天約 0.5g, Ringer 氏液約 50cc の割合で混じて加熱融解し、gauss で固形残渣を濾過し、温度が20~30度くらいに下った時に、canula を通して注射器

で注入する。注入後内容が充分固まる迄数時間放置してから心臓周囲の血管を切断して、10% formalin で固定する。4~5日固定した後内容を除去する。この時心臓は長時間の固定によって弾力性を失ない、内容を除去しても拡張された状態を保っている。拡大率は容積比にして約10倍くらいなので、各筋束は相当離解していて、心筋の走行、心臓の構造を容易に追求できる。多くの場合、拡大固定心臓を hematoxylin-eosin で染色して、肉眼及び双眼顕微鏡で観察した。

組織学的検索は心臓の各部分、或は心臓全体の10μの連続切片を作って顕微鏡で観察した。包埋は celloidin, 染色は hematoxylin-eosin である。

III. 所 見 と 考 察

心臓各部の呼称は拡大固定心臓をもとにした。即ちカエルの心臓は静脈洞、心房、心室よりなり、生体にあつては静脈洞は心室の腹側に位置しているが (Fig. 1 B), 拡大固定して摘出された状態では心房の稍々頭側にくる (Fig. 1 A)。この状態における心臓の正中線を含む前額面を境とし、カエルの腹部に面する心臓面を腹側、背部に面する側を背側とした。従って本論

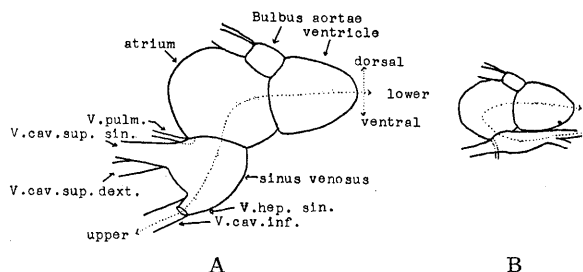


Fig. 1.

Diagrams of the amphibian heart in the left transverse view. A, dilated heart. B, in vivo.

* 日本医科大学第1生理学教室
〔昭和35年4月13日受付〕

文で使用する静脈洞の腹側、背側という呼称は、生体に於ける位置関係と正反対である。又下大静脈に近いほうを上方、心尖に近いほうを下方とした。

カエルの心臓は静脈洞、心房、心室よりなり、心房は心房中隔によって左右に分かれている。静脈洞には下大静脈、左右肝静脈、左右上大静脈が開口し、右心房には肺静脈が、心室には大動脈が開口している。

A. 静脈洞

静脈洞は心臓の最上部に位置する1つの chamber であって、上部に1つの下大静脈、時

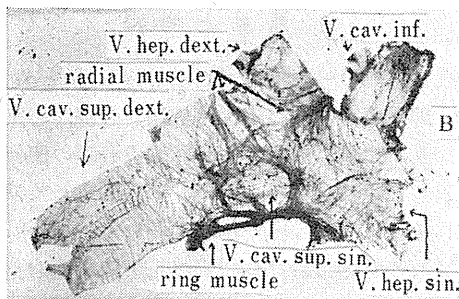
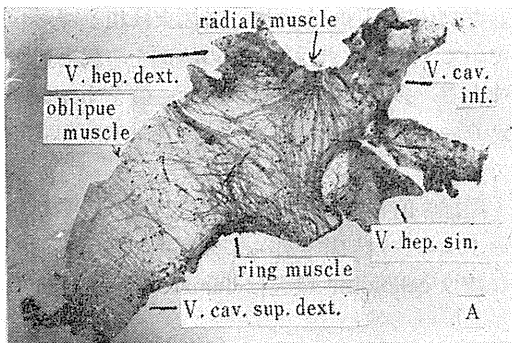


Fig. 2.

Photographs of the sinus venosus. A, external aspect of the ventral side. B, internal aspect of the dorsal side.

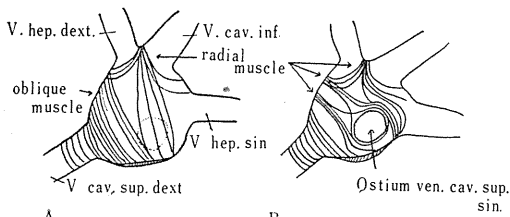


Fig. 3.

Diagrams to show the running direction of the sinus muscles. A, ventral side. B, dorsal side.

にはもう1つの細い下大静脈が開口し、その左右に左右肝静脈、最下部即ち洞房境界の上部に左右上大静脈が開口している。

静脈洞筋の筋細胞は巾約 $5\sim 7\mu$ で、染りが稍淡く、原線維は他にくらべて粗である。核は巾 $3\sim 4\mu$ 、長さ $10\sim 15\mu$ の杆状乃至細長い dew drop 状である。後に述べる洞房輪状筋も組織学的に他の静脈洞筋との区別は判然としない。しかし *in vivo* の状態では他の静脈洞筋と比較して少々黄色を帯びているが、それは輪状筋の筋束が非常に密である為であって、各々の筋細胞の相異に依るのではない。勿論これらの静脈洞筋は明らかな横紋像をしめしている。Keith and Flack⁸⁾ によると、ヒトの洞結節筋細胞は紡錘形で著明に長い核をもっており、カエルの静脈洞と似ている。更に Keith and Flack⁸⁾ によると、ヒトの洞結節は血管分布が多く、迷走及び交感神経も密に分布しているが、カエルの静脈洞は chamber をなして直接血液に接し、心臓内神経も静脈洞にのみ細かく分布していることに甚だよく似ている。

カエルの静脈洞及び心房の心筋の走行には共通した傾向がある。それは共に腹側では単純な走行を示し、背側では複雑な走行を示すという事実であって、これは生体に於ける解剖学的或いは機能的要請によるものである。即ち Fig. 1 B の如く背側壁は心臓全体の彎曲の外側にあって且つ面積も広いので、心臓壁の収縮、拡張という働きの上で、より複雑な構造を必要とするのである。

静脈洞筋は腹側では1つの斜走筋群と1つの放線筋群からなっている。この斜走筋群は非常に整然と平行に走る筋束群で、腹側洞房境界から右上方に斜走し、右肝静脈と右上大静脈の間を通過して背側に入り4つの筋群に分れる。上方からⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ群とすると、Ⅰ群は背側で右肝静脈の開口部を横走して背側放線筋の右側の部分を構成し、下大静脈と右肝静脈の間から腹側に入って放線筋の一部を構成する。Ⅱ群は背側にある上から2番目の放線筋を構成し、一部は先に述べた放線筋の一部となり、他は左上

大静脈開口部を取り巻き、更に分れて上大静脈に入るか、左背側洞房境界に終る。Ⅲ群は背側で下部の放線筋を形成し、2番目の放線筋の下方を平行して走り、一部は左上大静脈に入り、他は左上大静脈開口部を取り巻いて左側洞房境界に終っている。Ⅳ群は背側でもその儘斜走している筋で、右背側の洞房境界及び右上大静脈に入る。背側ではこの様に腹側斜走筋が4つに分れるが、斜走筋を除くと吻合が多く、かなり複雑である。腹側の放線筋は下大静脈と右肝静脈の間から下方に向かって広がり、右側は右肝静脈開口部を横走して背側に入り、背側放線筋の

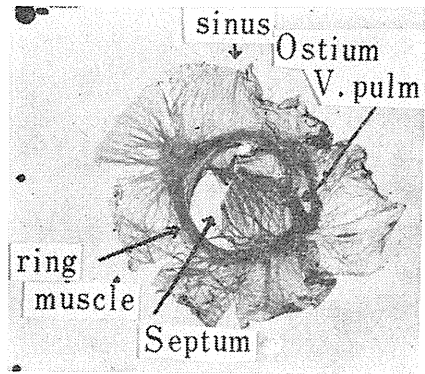


Fig. 4.
Photograph of the sinuatrial ring muscle.

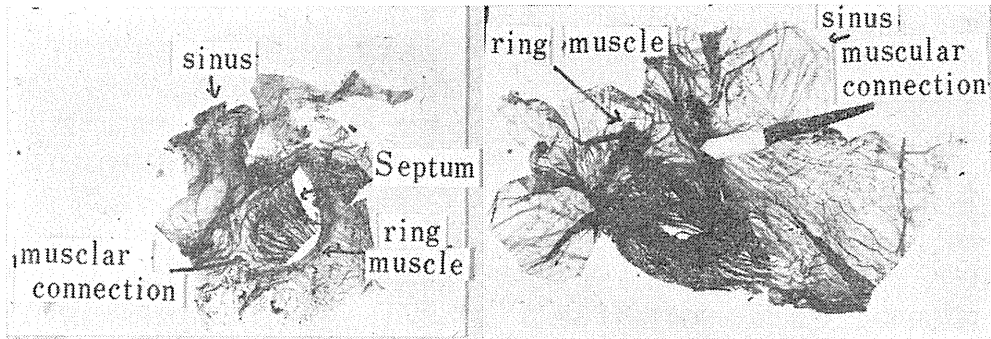


Fig. 5.
Photographs of the sinuseptal muscular connection. Part of the sinuatrial ring muscle and cardiac nerves have been removed to show distinctly the sinuseptal muscular connection.

一部を構成し、中央部では一部斜走筋と吻合、一部は洞房境界の左側へ入る。左側部の筋は一部左肝静脈開口部を通して洞房境界左側に入り、最も左側の筋は下大静脈と左肝静脈の間を背側に向い、背側放線筋の左側になっている。腹部放線筋は下大静脈と右肝静脈の間で集束して背側に入り、背側で広がって上部放線筋を構成する。その右側の筋は右肝静脈背側を廻って腹側放線筋に入り、左側の筋は一部左肝静脈開口部、一部左側洞房境界に終る。中央部の筋は一部前述の2番目の放線筋に入り、左側に近い筋は左側洞房境界に終る。以上の如く背側は3つの放線筋と1つの斜走筋よりなるが、左上大静脈開口部の左側は3つの放線筋の末梢と腹側斜走筋の起始部の一部が互いに不規則に交叉し、複雑な網目状を示している。

以上静脈洞筋をその走行から放線筋と斜走筋

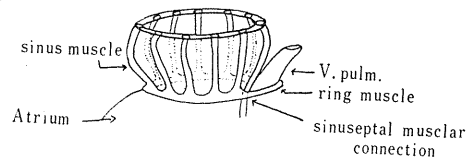


Fig. 6.
Scheme of the sinuseptal muscular connection.

として扱ったが、平行して走る各筋束の間にも細い交通枝があって互に連絡しあっている。

静脈洞の洞房境界部に巾 0.3~0.5mm の輪状筋群がある。組織像は前に述べた様に静脈洞筋と同様である。この輪状筋は閉鎖環なので、静脈洞筋は全て輪状筋に移行しているが、背側の肺静脈が右房に開口する附近で輪状筋は静脈洞壁から遊離し、肺静脈の背側を迂廻している。従って肺静脈の腹側に面した静脈洞壁は輪状筋と連っていないので、静脈洞筋は此の部分で直

接中隔に移行している。このような洞房筋性連絡はヒキガエル52匹中41匹、トノサマガエル11匹中8匹に見られた。筋性連絡は生体では非常に見にくいので、拡大心臓を hematoxylin 染色し、輪状筋と遊離している静脉洞壁の背側に密着している肺静脉壁を注意深く剥離すると、容易に見ることが出来る。この洞-中隔移行部は1対の心臓神経が両上大静脈外側から入り込む部分であって、神経は遊離壁を通して中隔内へ入っている。心臓神経は心房、中隔内で分岐していないが、遊離部で静脉洞背部に数本の分岐した細神経が走っている。時には顕微鏡で注意して観察しないと筋連絡と神経の区別が判然としないことがある。多数の例に(63匹中49匹)洞房筋性連絡があるということは非常に重要で、注目すべきことであるかも知れない。何故なら、若し洞房間の輪状筋が内山¹⁹⁾の云う第1次刺激伝導系であるならば、房室間にある輪状筋、哺乳動物でいう房室結節に機能的に相当するわけで、洞房間の筋性連絡は静脉洞と心房間を、興奮伝導系を介さないで直接連絡する心筋と云えるのであって、哺乳動物に於ける Kent 束に相当することになる。勿論 Kent⁹⁾の報告は心房と心室間の筋性連絡であり、Tawara¹⁸⁾、Pace¹⁵⁾、Blair²⁾、Kistin¹⁰⁾等の批判もあるが、興奮伝導系の介在する1つの chamber と他の chamber を直接結ぶ筋性連絡が、カエルでは静

脉洞と中隔の間にあるのである。しかし本研究では洞房間の解剖的筋連絡の存在を報告することに止め、その機能についてはふれないでおく。

静脉洞に開口する静脉の中で、左右上大静脈には静脉洞から 5~7mm くらいの深さまで明らかに横紋像を示す心筋が、輪状に入り込んでいる。機能的にも心臓と同様収縮運動を行なうことは、Skramlik¹⁶⁾ その他多くの人の認めることであって、正常心臓の pace-maker は左上大静脈にあるという人¹³⁾もある。他の静脉には心筋は認められない。

B. 心房

心房は静脉洞と心室の間に位置し、房中隔によって2房に分かれている。心房の上部は静脉洞筋、より正確に云うと洞房輪状筋に連なり、背部の一部は肺静脉の背側壁に移行している。下部は房室輪状筋を介して心室に接している。中隔の上部は洞房輪状筋、一部洞筋と肺静脉腹側壁に始まり、下部は心房下部及び房室弁に至り、一部分は腹側及び背側房室弁の間に遊離している。

洞房境界の遊離縁に数ヶ乃至10数ヶの舌状突起が存在する。屢々中隔上部の遊離縁にも数ヶ認められる。洞房弁といわれているが、内山¹⁹⁾は Eskimo の帽子と呼んでいる。透明な膜様の組織で、中に無数の 3~8 μ くらいの顆粒があり、筋組織は存在しない。Gaupp³⁾の成書によると、心房の洞開口部に薄い膜様の鎌状の洞弁(Sinuskappen, Valvulae ostii sinus)が2ヶあると記載されていて著者の所見と異なっている。Gauppの記載したカエルは *Rana esculenta* L., *Rana fusca* Rösel, *Rana arvalis* Nilsson であって著者の材料と異なるが、著者の観察したヒキガエル、トノサマガエル、アオガエルのうち、アオガエルは Gaupp の記載したカエルと科を同じくする赤蛙科(Ranidae)であり、トノサマガエルはさらに属をも等しくする赤蛙属(*Rana*)なので、観察結果の相異は或いは種の相異によるのかも知れない。

心房筋を大別すると、その走行から縦走筋と

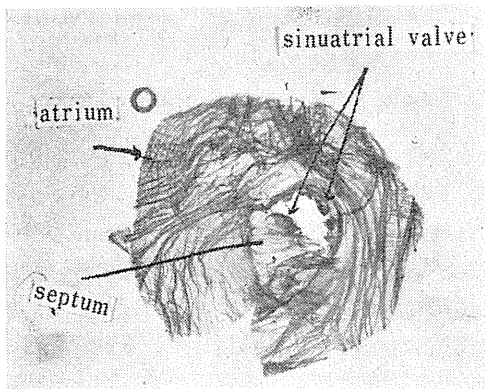


Fig. 7.

Upper aspect of the sinus orifice. The whole of the sinus have been removed to show the sinuatrial valves.

横走筋に分けられる。縦走筋は太さ約 10μ で核は巾約 3μ 、長さ約 10μ で、形は静脈洞筋の核に似るが、長さが約 $1/2$ なので細長い楕円形に近い。横走筋の太さは $6\sim 8\mu$ で縦走筋より細く、核の形態は縦走筋とは明確に区別出来ない。心筋は心房壁をほぼ縦と横に格子の様に走っているが、各々筋束中の筋線維の数は縦走筋のほうが多い。

静脈洞と同様心房でも心筋の走行は腹側では単純で、背側では複雑である。腹側の縦走筋は房室境界からほぼ垂直に上方に走り、このうち房中央の数ヶの縦走筋は直接洞房境界に至っている。即ち房壁の縦方向に最も短い部分を走り、洞と室を直接に結ぶ唯一の筋群であり、且つ洞房間の最短線維束である。興奮の伝播が心房を通過して、洞から室に達する経路として最も近路であることは、著者¹⁴⁾の実験で確かめられた。その両側の縦走筋は中央部の縦走筋の外側をほぼ平行して走り、静脈洞開口部の外側で背側上部の横走筋に移行している。左右外側の縦走筋は上背側に斜に走り、背側で横走筋に移行している。一般に縦走筋は内層を、横走筋は外層を走っている。縦走筋が横走筋に移行するときは分岐して放線状に広がりつつ、多数の横走筋に移行する。数は少ないが、縦走筋はその途中でも他の縦走筋や横走筋と吻合している。

横走筋は腹側ではほぼ整然として水平に走っている。その起始は腹側房室境界にあるものも

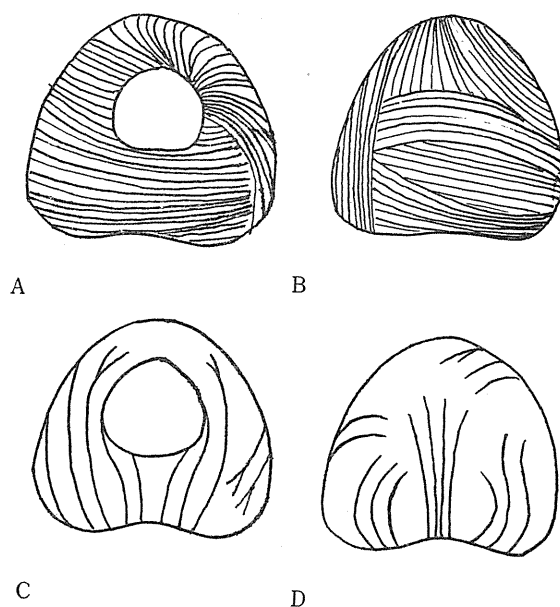


Fig. 8.

Schemes to show the running direction of the atrial muscles. A, transverse muscles in ventral. B, transverse muscles in dorsal. C, longitudinal muscles in ventral. D, longitudinal muscles in ventral.

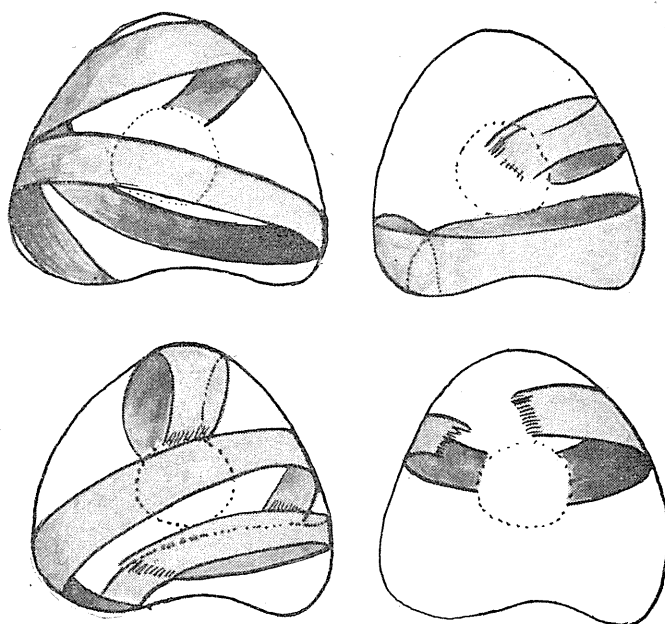


Fig. 9.

Diagrams showing the running direction of the transverse muscles as seen in dorsal side.

あるが、大部分は背側の房室境界、縦走筋の背側に於ける分岐に始まるものが多い。池田⁶⁾によると哺乳動物の心房筋の走行は、静脈に入ってきた筋束が内面を縦に走って房室口に至り、その外層を Fasciculus interauricularis horizontalis を中心とした筋束が前面をほぼ平行して



Fig. 10.

Left profile view of the septum. Wall of the atrium have been removed.

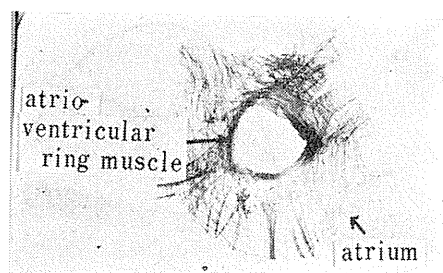


Fig. 11.

Photograph of the atrio-ventricular ring muscle.

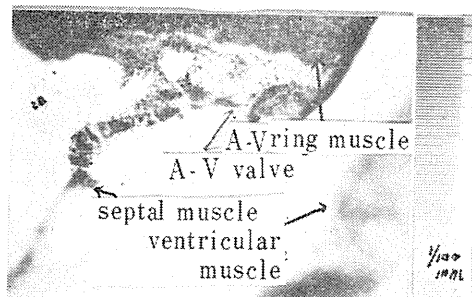


Fig. 12.

Photomicrograph of the section passing through the atrio-ventricular junction.

走り、後壁で終って居る。この走行は概観的にカエル類の基本的走行と一致していて興味深いことである。カエルでは横走筋の起始は洞房境界、房室境界にあるが、随所で縦走筋に移行している。即ち外層を横走しながら縦走筋に移行すると共に内層に入っていく。その縦走筋への移行は吻合の形で背腹側を問わず見られるが、横走筋が群として内層の縦走筋に移行するのは、背側に於いてのみ見られることで、特に背側の中隔附着部から左側の間に著しい。従って横走筋が縦走筋と細い交通枝のみで連絡している場合には、洞房境界から房室境界まで螺旋状に走るが、横走筋が心房を1廻りしないうちに内層の縦走筋に移行すると、半環状の横走筋を形成することになる。このようにして横走筋は螺旋状、環状、半環状の走行を示している。背側の横走筋は下部に水平に走る横走筋が3群、上部に縦に走る横走筋群が1つ、左側に斜走する筋群が1つ、からなりたっている。上部の縦に走る筋群は洞房境界の背側から出たもので、背側で稍広がって放線状をなし、水平に走る横走筋群の上縁で、内層の縦走筋群に移行している。水平に走る3つの横走筋群は腹側で水平に走る横走筋の連続であって、右側で腹側に入り、左側では斜走する横走筋の内層で縦走筋に移行している。左側の斜走する横走筋は腹側左側の縦走筋、背側左側の縦走筋から移行したもので、背側の左側を斜走して洞房境界の右側に終っている。

以上の如き心房筋の走行は個体によって多少の相異はあっても、各個体に共通の基本的走行である。

中隔筋細胞は太さ $6\sim 8\mu$ 、核の中 3μ 、長さ約 20μ で、核の長さが他の心房筋よりも長い点で異なる。中隔筋の最上部は洞房輪状筋に始まっているが、前述した如く、肺静脈開口部の中隔は、肺静脈の腹側壁と静脈洞壁の2層よりなり、静脈洞壁中の洞筋が直接中隔筋に移行している場合が多い。肺静脈には心筋組織を認めない。中隔壁は洞房口の辺縁に附着しているが、附着部の長さは辺縁の60~70%に及んでいる。

中隔上部の中隔筋は洞房輪状筋から移行しているが、洞房輪状筋から分かれた数ヶの筋束が集まって1つの中隔筋束を作っている。従って各々の中隔筋束は洞房輪状筋から分岐した直後の筋束よりも数倍太い。中隔筋は洞房輪状筋より始まるものの他に心房壁の筋の出入によるものがある。一般に洞房輪状筋に始まる中隔筋束は

心房よりくる筋束よりも太く、その大部分は中隔の中央部背側で1カ所に集中して心房壁に移行し、一部は中央部背側で心房筋に移行する筋と吻合して、網状の走行をしめしてから下方に走り、房室輪状筋、房室弁に終っている。心房筋は中隔のあらゆる場所で交通し、中隔の中で互に吻合したり交叉したりして網状に走ってい

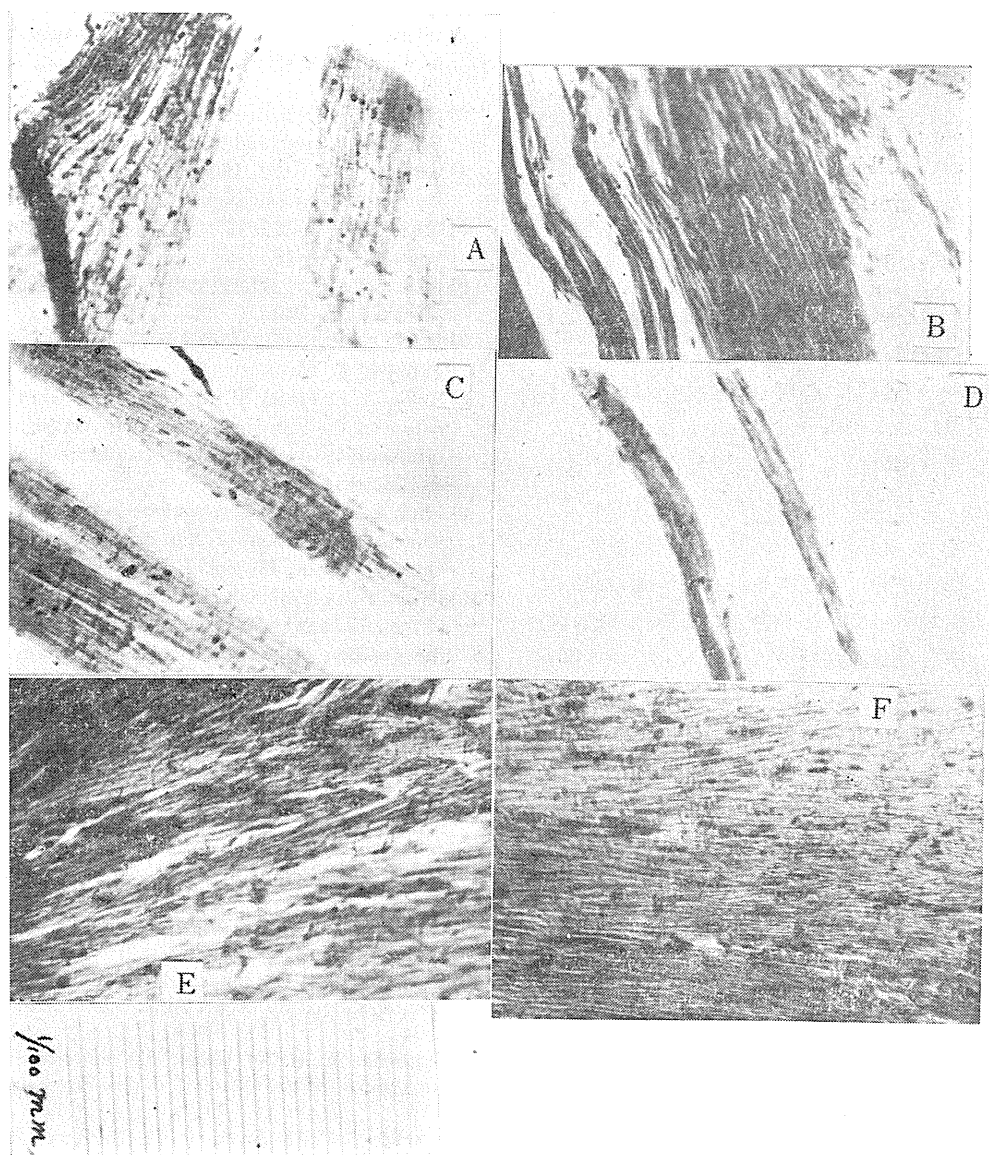


Fig. 13.

Photomicrographs of the section of the various parts.

A, sinus muscles. B, sinuatrial ring muscles. C, longitudinal muscles of the atrium. D, transverse muscles of the atrium. E, atrio-ventricular ring muscles. F, muscles of the bulbus.

る。心房の背側の心筋走行が複雑であるということは、心房中隔背側で心筋が多数集中して心房筋と移行していることによるのである。房室境界に輪状筋がある。筋細胞の太さは 5μ くらい、核の巾約 2μ 、長さ 6μ くらいで、他の筋細胞より細く、核も小さい。筋束は非常に密で細胞間の吻合も多い。房室輪状筋は上方で心房筋、中隔筋、下方で心室筋と連なり、内側に2対の房室弁が附着している。背腹側の弁は大きく、左右側の弁は小さく、むしろ痕跡程度のことが多い。組織構造は洞房境界あるいは中隔上部にある舌状突起と同様で、 $3\sim 5\mu$ くらいの顆粒が充満し、僅かに中隔筋が入っている。

IV. 結 論

カエルの心臓を拡大固定或いは連続切片にして心筋の構造、走行を追求した。

カエルの静脈洞、心房の心筋走行は何れも腹側では単純で、背側では複雑である。

静脈洞は腹側に1つの斜走筋群と1つの放線筋群が、背側には1つの斜走筋群と3つの放線筋群がある。洞房境界の洞側に輪状筋があって洞筋と房筋の間に介在するが、肺静脈の腹側に遊離洞壁があって、その中を走る静脈洞筋は静脈洞壁中を走り、直接中隔内に入っている例が多い。

心房は内層を太い縦走筋が、外層を細い横走筋が走っている。腹側では横走筋が水平に走り、背側では水平、斜め、縦方向に走っていて複雑である。縦走筋も背側では縦、斜めに走り、何れも横走筋に移行している。腹側中央では縦走筋が洞房境界から房室境界まで心房壁の最短距離を走っている。

中隔筋は洞房輪状筋に始まるものと、心房壁と移行するものとがあり、特に背側中央部では集中的に1カ所で心房と出入りしている。心房の下端に房室輪状筋があり、2対の弁が附着している。

心臓内神経は左右上大静脈壁から静脈洞の背側に入り、洞房輪状筋との遊離部から中隔に入り、房室輪状筋に終わっているが、遊離部に於い

てのみ細い分岐を作って静脈洞背側内に分布して居る。

本研究に関し終始御指導して下さいました戸塚 武彦教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Benninghoff, A. (1954) Lehrbuch der Anatomie des Menschen. G. F. Lehmann (München).
- 2) Blair, D. M. & Davies, F. (1935) Observations on the conducting system of the heart. J. Anat. **69**, 303
- 3) Gaupp, E. (1899) Anatomie des Frosches. Bd. II Friedrich Vieweg und Sohn (Braunschweig)
- 4) Gompertz, C. (1884) Ueber Herz und Blutkreislauf bei nackten Amphibian. Arch. f. Physiol. **242**
- 5) 日高暎二 (1957) 温血動物心室筋線維の走行について 日本生理誌 **19**, 535
- 6) 池田弘志 (1956) 哺乳動物の心筋筋の機能的構造 日医大誌 **23**, 989
- 7) 加藤春雄 (1946-47) 墓心静脈洞心電図の研究 環境医研年報 **1**, 61
- 8) Keith, A. & Flack, M. W. (1907) The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. J. Anat. & Physiol. **41**, 172
- 9) Kent, A. F. S. (1913) Observations on the auriculo-ventricular junction of the mammalian heart. Quart. J. Exper. Physiol. **7**, 192
- 10) Kistin, A. D. (1949) Observations on the anatomy of the atrioventricular bundle (bundle of His) and the question of other muscular connections in normal human hearts. Am. Heart J. **37**, 849
- 11) MacCallum, J. B. (1900) On the muscular architecture and growth of the ventricle of the heart. Johns Hopk. Hosp. Rep. **9**, 307
- 12) Mall, F. P. (1911) On the muscular architecture of the ventricles of the human heart. Am. J. Anat. **11**, 211
- 13) 松田幸次郎 (1959) 「心臓生理の集い」に於ける発言から
- 14) 本山十三生; 心房内興奮伝播 日本生理誌 (掲載予定)
- 15) Pace, D. (1924) Dix années de recherches sur le tissu spécifique du coeur. Arch. mal. coeur. **17**, 193
- 16) Skramlik, E. (1920) Ueber die automatischen Rhythmen. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. **133**, 109
- 17) Tandler, J. (1913) Anatomie des Herzens. Bd. III G. Fischer (Jena)
- 18) Tawara, (1906) Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. G. Fischer (Jena)
- 19) 内山孝一 (1950) 心臓の生理学的研究 日大医誌 **9**, 53

Summary

Observation was made for an analysis of the muscular architecture of the sinus venosus of the amphibian heart from a functional point of view, in relation also to its conduction of excitation.

The excised heart of the Japanese toad was dilated with the cramming of the "gelatin-agar-Ringer's solution" and was fixed in formalin for 4 days or more, and then it was observed with the naked eye and microscopic method.

Results can be summarized as follow:

In general it is concluded that the running direction of the muscle bundle of the amphibian sinus and atrium is arranged in a very orderly manner which is more simple in ventral than in dorsal.

In the ventral side of the sinus venosus, muscular architecture was constructed by an oblique muscle bundle and a radial muscle bundle, and in the dorsal side of it was by an oblique muscle bundle and three radial muscle bundles.

The sinuatrial ring muscle bundle is situated between the caudal portion of the sinus venosus and the cephalic portion of the atrium. The sinus muscles have connection with the ring muscle bundle in the caudal portion. A few muscles, however, directly connect with the septal muscles, because the free wall of the sinus venosus is present in front of the V. pulmonalis as shown Fig. 5 and Fig. 6.

In the atrium the muscle bundles fall into two groups: a) transversal muscle bundles in the superficial layer; b) longitudinal muscle bundles in the deep layer. The latter were more slender than the former in diameter. In the middle part of the ventral side, a few longitudinal muscle bundles run directly from the sinuatrial border to atrio-ventricular border, in the other part, the wall of the atrium forms an irregular network by longitudinal and transverse muscle bundles which anastomose each other.

(Department of Physiology, Nippon Medical School)

機械曲線の超拡大法による心筋の潜伏時に関する基礎的研究 612.172.3

Studies on the mechanical latency of cardiac muscle by means
of ultra-high amplification of mechanogram

高 橋 正 (TAKAHASHI-Tadashi)*

刺激から反応開始迄の間に潜伏時と名付けられる無反応時間があることは一見平凡な事実のように見えるが、それはあく迄注目している反応についてのみ無変化ということであって1つの因果関係がある以上何等かの変化が表面にあらわれぬ過程を辿って進行しているはずである。従って潜伏時がいかなる値を有し、いかなる原因によりいかに変るかということは重要且つ基礎的な問題である。中でも筋収縮の機械的潜伏時については種々の点で検討すべき点が多い。実際骨骼筋の機械的潜伏時については古くから多くの研究報告があり Helmholtz の古典的実験から始まって描記装置の改良による収縮曲線の拡大倍率及び速応性の増大に伴ない次第に短い潜伏時が測定されるようになって来た。Roos¹²⁾ は 0.4msec 以下の極めて短い潜伏時を得、その値が実際は零ではないかという意見さえある。

しかし同じ筋肉でありながら心筋の機械的潜伏時に関する研究は甚だ少なく、例えそれに関する報告があっても他の研究の一部にふれていただけで特に機械的潜伏時のみを取上げて精密に研究した報告は皆無に等しい状態である。近年筋生理化学の分野に於ける発展に伴ない、筋収縮機構の基礎的諸現象の観察が問題になりつつあるが、それらはすべて実際筋短縮が行なわれる過程に関したものでありそれ以前の問題には殆んどふれていない。しかし問題の重要性は潜伏時内といえども同じであり、この点に関する詳しい検討は必要でこそあれ無意味ではない。筆者はそこで心筋の機械曲線を現代的な精巧な方法により極力精密に可能なかぎり強大に

拡大して心筋の機械曲線の初期を分析し、潜伏時に関する基礎的な問題を検討した。

1. 実験方法

従来筋標本についてその収縮曲線を描記する場合、筋から描記系に至る迄の力学系に種々の問題を孕んでいる。途中の compliance や mass 等の為の時間おくれや歪みがあらわれては到底正確な描記曲線は得られない。しかし機械的变化をなるべく介在要素少なく mechanoelectric transducer に導き電氣的に拡大するならば一定の注意を払う限り高忠実度に動作させる事は難かしくなく、機械的描記装置では得られなかった正確な曲線を描記する事が出来る。

そこで筆者は次に述べるような標本を用い、その収縮を flexible な剛体系としての液体を用い、高感度の capacitance manometer に連結して電子管回路により電圧出力として Braun 管 oscillograph に記録した。

標本としてはヒキガエルの心筋の袋状遊離心室標本を用いた。第1図のように心房の一端を切除して標本をガラスカニューレに挿入し、

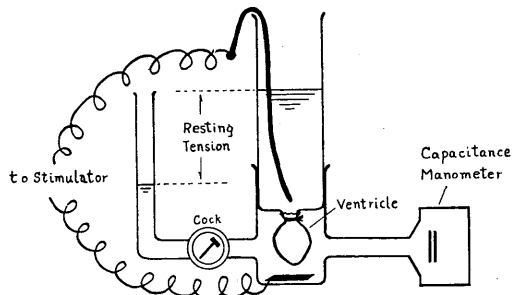


Fig. 1.

Schematic representation of the cannulated ventricular preparation connected with capacitance manometer.

* 横浜市立大学医学部生理学教室 (島山一平教授)
〔昭和35年4月11日受付〕

sulcus coronarius の部位でカニューレに結紮し心室部以外は出来る限り除去した。又このカニューレはさらにガラス製の容器に気密に結合しその内腔を Ringer 氏液で満たす。心室標本に与える静止圧はあらかじめ心室のカニューレ内部の液面と外部の側管との液面の差として設定しておき、描記に際してピンチコックで閉じる様にした。又心筋の収縮に際して発生する内腔液圧は compliance の殆んど零と考えられる高感度 capacitance manometer に導いた。この際ガラス容器と capacitance manometer とは長さ約15mmの厚肉ビニール管で連絡したが、主としてこの compliance による描記系の時間的遅れは実験条件の室温で 0.5msec 以下である。

刺激は電子管刺激装置により第1図のように銀電極棒及び電極板を介して心室の外から内へ 3msec 内外の幅を有する矩形波電流を用いた。心筋の収縮に際しては、この場合水は剛性率無限大と見なし得るから標本の外部容積は実用的に不変と考えられる。即ちこの意味においては心筋は等尺性収縮をいとなむことを意味する。

ここに示めた capacitance manometer は昌山⁵¹ の考案になるもので第 2 図の断面図に示すような構造をもち、心筋の収縮に際しこの発生張力はガラス容器内腔の Ringer 氏液及び capacitance manometer 内の流動パラフィン^{Fig.}を介してチタン金属膜に微小電気容量の変化として与える。チタン膜は厚さ 0.02mm, 実効直径 10mm, 入力 0 の時の対応金属との間隙 6.9 μ である。膜の振動に伴う微小容量変化は第 3 図に示す微小電気容量変化を記録する為の電子管装置に導かれ、先ず電圧変化に変換されさらに 2 段の直流増巾を行なう。この装置は ECPG²⁾ (electrocapacitograph) を利用した回

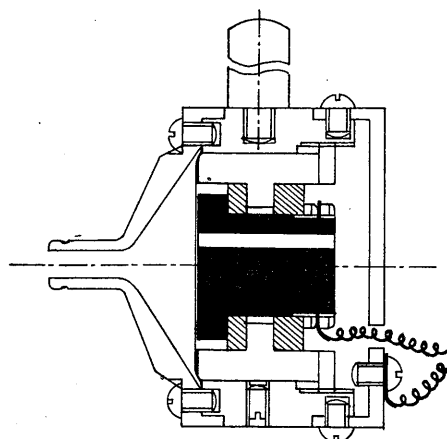


Fig. 2. Longitudinal section of a capacitance manometer.

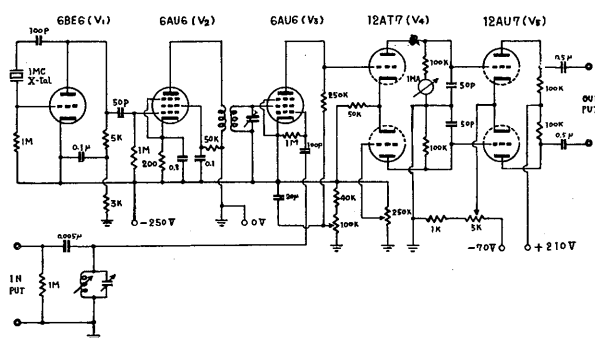


Fig. 3.

Diagram of the circuit for measuring minute change of electric capacitance.

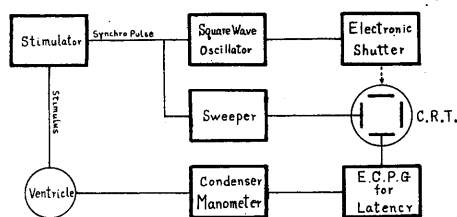


Fig. 4. Block diagram of the whole experimental system.

路で、 V_3 に於いて電気容量変化を電圧変化に変換し、push pull 直流増巾を通し、0.5sec の時定数を持つ唯一の CR 結合で Braun 管 oscillograph の垂直軸に結合させた。途中を CR 結合にすると過大入力に伴う格子電流のためいわゆる blocking 現象を起し早い連続観察を行なうことが出来ない。

第4図はこの実験に用いた種々の装置の系統

図を示すものである。電子管刺激装置より発生する周期的同期 pulse によってすべての実験装置が自動的に動作するように考案したもので、先ず同期 pulse は Braun 管連続撮影装置の lens shutter を任意時間開閉させる為の矩形波発生装置の trigger として用いて自動的に写真撮影を行なわせた。又この同期 pulse は同時に畠山の考案による水平軸掃引装置³⁾の trigger としても動作させた。刺激電圧は同期 pulse から任意の時間的遅れを以て心室筋に与えられ、capacitance manometer から微小電気容量変化の記録装置を介して Braun 管の垂直軸に与えてある。即ち刺激装置に任意の刺激週期及び時間遅れを予め設定しておけばよいことになるが実際の場合、生体の収縮残遺、弾性変化及び装置の drift 等の為に時折人為的な装置の修正を行なう必要があった。

本研究は潜伏時を調べるのが主な目的である

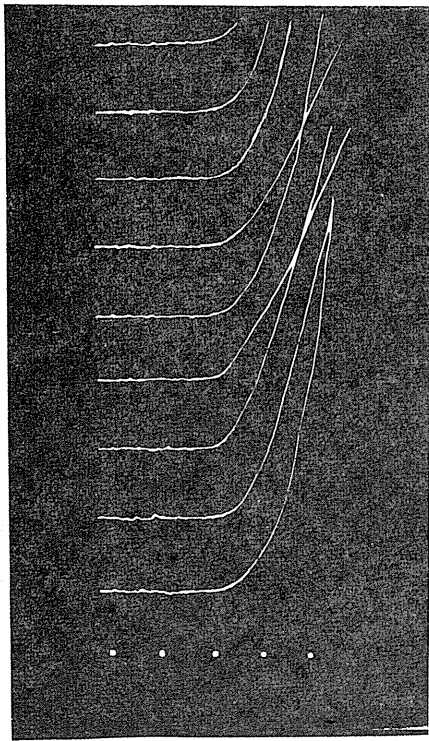


Fig. 5.

The initial phase of mechanogram of ventricular preparation which contracts repetitively, time scale; 20msec.

から記録は収縮の極く初期だけを時間的に展開して記録した。得られた記録は例えば第5図に示すようになる。

本法によると水圧にして $10\mu \text{H}_2\text{O}$ が Braun 管上 3mm の大きさのふれとしてあらわれるが、この程度の圧力変化は空気及び地面の振動として絶えず存在する background noise の程度である。空気振動の方は機械的 impedance の点から伝播し難いが、大地の振動を防ぐことは非常にむづかしい。

本実験においては収縮初期のみが空間的にも時間的にも拡大されているわけであるが、多くの場合このような超拡大でも収縮の開始は静止位から切線を以て立ち上るか、或いは一度弛緩して後再び収縮に転じた。後者は詳細に取扱う価値があると思うが、あらわれる例が少ないので先ず前者のような収縮型式を示したもののついでに系統的な実験結果について述べよう。ここに注意しておきたいのは潜伏時の測定であるがこれの精密な測定には色々な問題を含むことが少くなかったが、本実験ではすべて切点を目測して判定することとした。これについては次の A 以下 E の項目迄に述べる実験すべて同様である。

II. 実験結果

A. 長時間一定週期の連続くり返し刺激を行なった場合

例 1: (週期 5 秒の収縮をくり返した例, 1959 年 3 月 17 日, 16°C , 静止圧 $3\text{cmH}_2\text{O}$)

この例は閾値 (幅 3msec の矩形波, 高さ 3.5 ボルト) 決定の為 3 回の収縮を行なわせた他は標本製作後全く休止していた新鮮な標本に、週期 5 秒の刺激を与えて同週期の収縮を長時間行なわせたもので、刺激強度は閾値の約 3 倍で 10 ボルトである。既に畠山⁴⁾その他の報告に見られるように収縮高や crest time 等が刺激くり返しと共に変り、本記録法でも第 5 図に示すように収縮初期の形に相当の違いが見られたが、ここでは潜伏時のみをとり上げる。

第 6 図に見られるように潜伏時は最初の 5 搏

動の間に急激に減少しその後はしばらくの間一定値を示す。今第 n 回目の収縮における潜伏時を L_n であらわすことにすると、 L_1 の 56msec に対し L_5 は 30msec で約半分にも短縮したことになる。このようにして数回の収縮の後、潜伏時は最小の値に達するがこの値は筆者の行なった刺激週期の範囲において最小 27msec から最大 198msec の間にわたっている。畠山⁴⁾によると一般に刺激週期の短かい方が潜伏時が小さくなるというが、この問題についての実験は後に述べる。さてこの最小の潜伏時は暫らくの間維持され収縮高の漸増があっても殆んど変化しないが、30分も経過すると今度は次第に延長するようになり、この延長の傾向は最初ゆるやかで後急激となり 100 分後には 1 秒にも達する程となった。勿論この時は収縮高は減少し初期の立ち上りもゆるやかである。こうして遂に収縮の見られぬ状態となるわけであるが、その直前の潜伏時は或る例では 2.4 秒にも達した。

B. 数分の休止間隔をおいて一定週期の連続刺激をくり返す場合

例 2 : (週期 8 秒の連続刺激, 1959年11月 9 日, 15°C, 静止圧 3cmH₂O)

この例においては閾値決定の為 3 回の収縮を行なさせた後 3 分の休止間隔をおいて週期 8 秒で 20 ボルト (閾値の 4 倍), 幅 3msec の矩形波刺激を 15 回くり返し収縮を行なわせる実験を 1 系列として合計 20 系列の実験を行なった。第 7 図に各系列ごとの潜伏時の変化を図示した。何れの系列においても A において述べたような潜伏時の漸減が見られるが、各系列の L_1 と L_{10} とを取上げて夫々実線および破線で表わすと第 8 図のようになる。各系列の L_1 は変動が多いが、その時間的傾向としては L_{10} の漸次変化と同じで何れも A の実験で見られた機械的潜伏

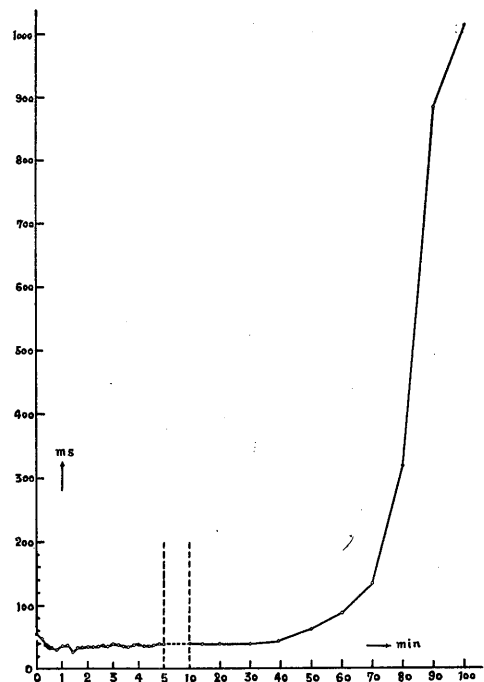


Fig. 6.

The progressive change of mechanical latency with the successive contractions. Abscissa; duration from the beginning of 1st contraction, ordinate; mechanical latency.

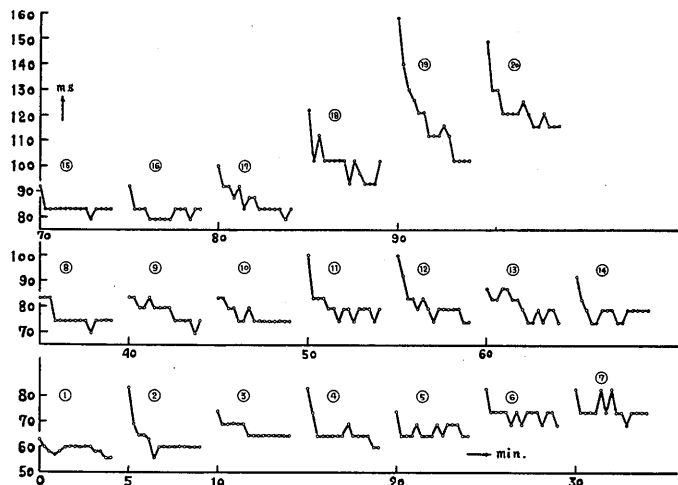


Fig. 7.

The initial progressive changes of latency with the successive cardiac contraction. 1, 2, ... indicate the number of experimental series. Abscissa; duration from the beginning of 1st contraction, ordinate; mechanical latency.

時の時間的变化と全く同じ所見である。

C. 種々の週期の連続刺激をくり返す場合

例 3 : (1959年 6 月 2 日, 19°C, 静止圧 3cm H₂O)

この実験例では最初刺激閾値決定の為 3 回の

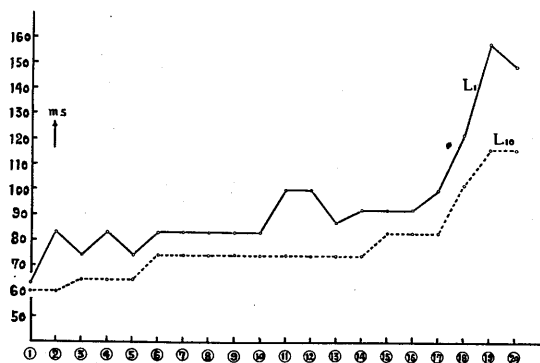


Fig. 8.

The mechanical latency of the first contraction (L_1) and the 10th contraction (L_{10}) of each series in fig. 7. Abscissa; series number; ordinate; mechanical latency.

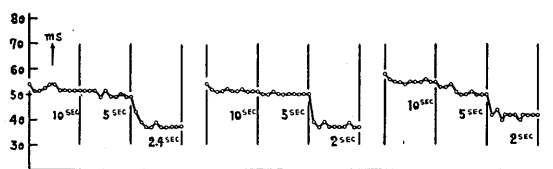


Fig. 9.

The change of mechanical latency with the successive contractions in various periods (10, 5, 2.4 and 2 sec). Ordinate; latency; abscissa; duration from the beginning of contraction.

収縮を行なった後 7~10 分の休止時間において 10, 5, 2.4 乃至 2 秒の週期の連続収縮を行なわせた。週期 3 秒以下の連続収縮を行なわせると収縮残遺のため拡大された収縮曲線が Braun 管面外に逸脱し完全な実験を行なうことが困難で、この例は最も早い週期での連続収縮を観察し得た例である。第 9 図に示すように、各刺激週期に約 10 回の収縮を行なわせたところ、週期 10 秒では潜伏時の漸次変化がほとんど見られず、週期 5 秒では僅か漸減、2 秒或いは 2.4 秒では急激な漸次短縮を見た。従って L_1 は殆んど同じであるから L_{10} は収縮週期の短い程小さくなる。

D. 週期一定のくり返し刺激の系列における刺激強度の影響を調べる実験

例 4 : (1959年 11 月 20 日, 16°C, 静止圧 3cm H₂O)

週期 8 秒の刺激を 15 回くり返すことを以て 1 系列とする。各系列の間に 3 分の休止間隔をおきその間に刺激強度のみを変える。強度は閾値に近い 4.5 ボルトから 90 ボルトの間において変化させた。刺激電流は幅 3 msec の矩形波である。第 10 図に示すように各系列共潜伏時の時間的漸減現象が見られることは前の実験と同じであるがその値は刺激強度により変化する。

第 11 図に示すように L_1 も L_{10} も刺激強度

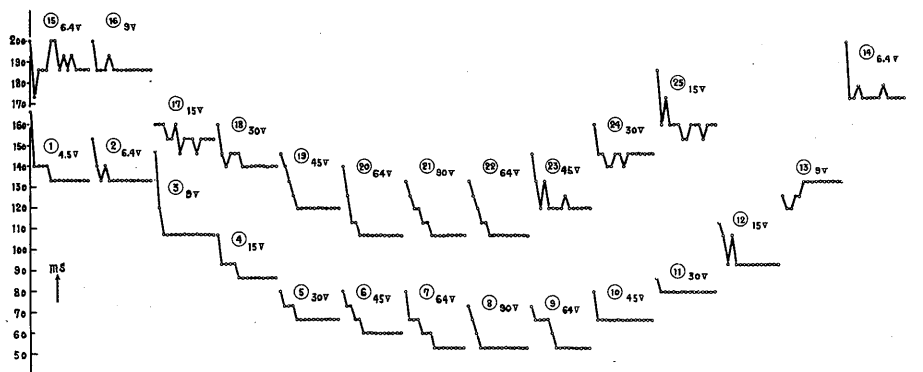


Fig. 10.

The effect of intensity of stimulation on the mechanical latency. Ordinate, latency; abscissa, duration from the beginning of 1st contraction. 1~25 indicate number of experimental series, and 4.5V, 6.4V etc. show the stimulation intensity.

の大きい方が小さい傾向がある。Aの実験で明らかなように長期にわたる刺激のくり返しによる漸次延長の傾向があるため、同じ強度でも後の系列の方が長い潜伏時を示すが上の傾向は変わらない。

E. 種々の初期圧の下に連続刺激を行なう実験

例5:(1959年6月6日, 18°C)

刺激閾値を決定する為3回の収縮を行なわせた後先ず静止圧を $6\text{cmH}_2\text{O}$ として刺激週期9秒, 強度9ボルト(閾値の5倍), 幅5msecの矩形波で10回刺激した後5分の休止を置き, この間に $3\text{cmH}_2\text{O}$ の圧に変え同様の刺激を行ない, 更に5分の休止をおいて $1\text{cmH}_2\text{O}$ の圧で同様な刺激を行ない, これを4通りくり返した。第12図に各潜伏時を示したが(図中④では記録の不備のために測定が行なわれていない)何れの場合にも潜伏時の漸次短縮が見られる。然しその値そのものは同じでなく L_1 には一定の傾向は見られるようなものの L_{10} は第13図に示すように静止圧の大きい程潜伏時が短い傾向が見られた。

F. 収縮前の極微弛緩現象についての観察

先に述べたように本実験では潜伏時を正確に測定する為収縮初期のみを強拡大したわけであるが, その大部分はたとえ極端な強拡大を行なったとて収縮曲線は単純な立ち上りを示したのみであったが, 一部(75例中4例)に先ず極微な弛緩を示した後に収縮に移行するものがあ

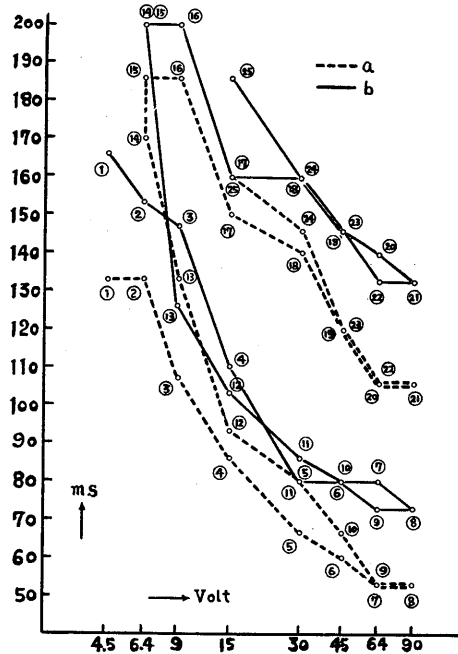


Fig. 11. The relationship between the latency (L_{10} , a and L_1 , b) and the stimulus intensity (abscissa).

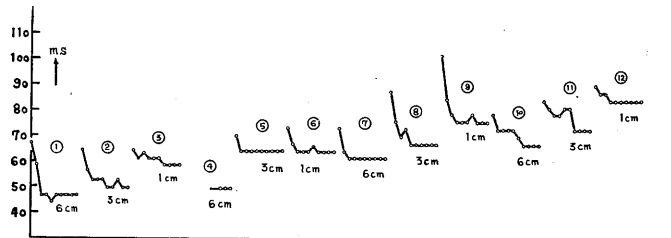


Fig. 12. The effect of resting pressure on the latency period (ordinate). 1, 2, ..., and 6cm, 5cm, ... indicate respectively series number and resting pressure.

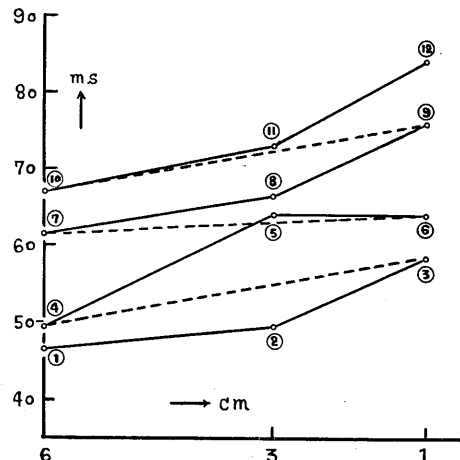


Fig. 13. Relationship between L_{10} (ordinate) and resting pressure (abscissa).

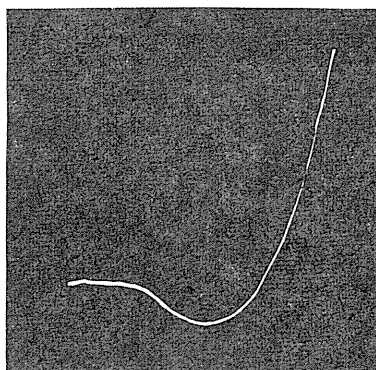


Fig. 14. An initial mechanogram with a minute relaxation.

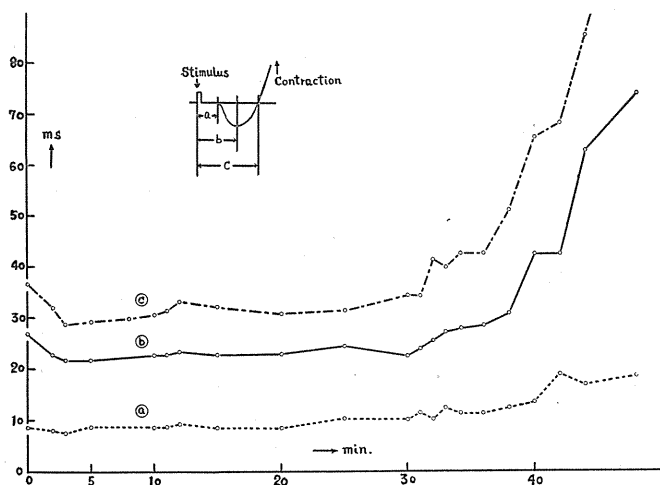


Fig. 15.

The progressive changes of the duration of a, b, c (showed in the scheme above the curves) with the successive contractions accompanying the minute initial relaxation. Ordinate; latency. Abscissa; duration from the 1st contraction.

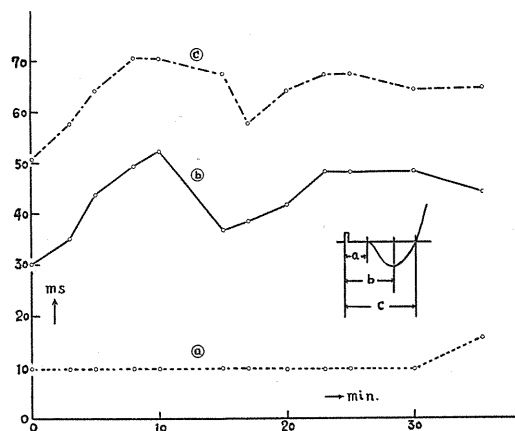


Fig. 16. Explanation is same as that of fig. 15.

った。例数は極く少いが非常に興味ある現象なので以下に記載する。第14図にその初期収縮曲線の1例をかかげたが、その形状は従来骨骼筋について Sandow¹³⁾が報告している latency relaxation を伴う初期収縮曲線と全く相似している。弛緩の大きさは4例中最も大きいものでも圧力値であらわした発生張力は約 $0.0045\text{cmH}_2\text{O}$ であり収縮高の数万分の1に過ぎない。然し正確な大きさは生体の可塑性の影響、収縮残遺の影響又大地の振動による drift その他の noise の為増幅器の直線部から入力を外れることがあり、連続収縮に際しての漸次変化の測定は困難である。しかし収縮を重ねるに従って漸次的に減少し遂に消失することは確実と思われる。

そこで第15図の上部に示すように刺激開始から弛緩に至る迄の時間、いわば全く収縮曲線に変化を認めぬ絶対的な潜伏時を a, 刺激開始から弛緩頂点迄の時間を b, 同じく刺激開始から収縮開始迄の時間、いわば収縮の潜伏時を c と置きこれらの漸次的変化を調べてみた。第15図及び第16図に示すように b, c は最初短縮ついで暫く比較的一定の値をとりやがて延長に移行するが、a は第15図のように最初殆んど不変で後やや延長するか、或いは第16図の例のように弛緩の消失する迄殆んど不変に止まった。この際興味のあることは弛緩の消失した時の単純な意味における潜伏時は消失直前

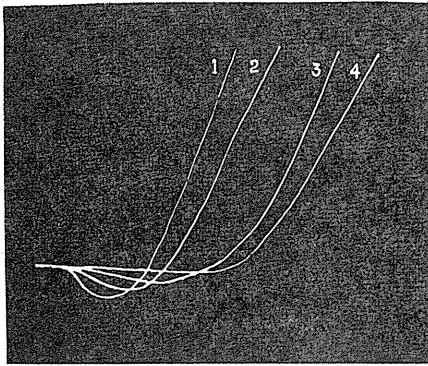


Fig. 17.

The initial high-amplified contraction curves with minute relaxation. The contraction curves (1, 2...) are overlapped with the coincidence of stimulating time point.

のcに一致することである。弛緩消失の形は第17図に示すような経過を辿るわけである。弛緩現象の見られた例が非常に少ないし刺激のくり返しにより消失して再びあらわれることがない為、刺激条件や静止圧等の条件を細かく調べることは出来なかったが、強度を閾値の3倍から90倍迄変えてもこの現象が見られたので、強度が根本的な発生原因を作るとは思われない。しかし観察された4例のうち3例が4月及び5月に行なった実験の中のものであるから何等かの意味で季節的条件或は環境温度が関係しているかも知れない。

Ⅲ. 考 察

従来骨骼筋及び心筋のいわゆる機械的潜伏時を正確に測定する為に描記系に達する迄の伝導系の影響を少くする努力が行なわれており、実際機械装置の改良や機械的変化の電気的変換の取り入れによる人工的な時間遅れの減少により、時代と共に報告される筋の機械的潜伏時の値は段々短縮されるようになった。遂にEinthoven 学派は機械的潜伏時は殆んどないというような極端な見解を持つに至った。又 Roos¹²⁾ は M. gastrocnemius の厚さの変化を描記させて 0.4msec 以下の潜伏時を報告しているし、de Jongh⁸⁾ の如きは潜伏時は描記誤差によって見

られるものであり実際は潜伏時は零であるという極論を吐いている。

然しこのような極端な論議はその後の研究者 (Sandow¹³⁾ や Schäfer¹⁴⁾ 等) により逆に測定誤差をあやまって報告しているものという反論にあっている。

心筋についてはこのような精密な研究報告を見ないが de Jongh⁸⁾ や Duchosal¹⁾ は機械曲線が電気曲線よりも先に始まると述べ、又多くの人々により数 10msec という値が報告されている。その他にも心音その他の機械的現象についての潜伏時の報告、或いは電気曲線との関係からの色々な論議が行われているが、ここに報告する研究は摘出した心筋についての収縮曲線の超強拡大法による観察であるから、これ等のものと全く桁はずれの精度をもつものと信ずる。又最も問題になる機械系の惰性についても方法のところに述べたように液体という flexible でありながら compliance が極端に小さい物質を介して compliance の非常に小さい電気的 manometer に導いているので、いわゆる方法の潜伏時 (Latenz der Methodik) は測定された潜伏時に対して無視出来る。

筆者の測定値によって最小 27msec という値が得られたが、この値が測定し得べき最小のものであるかどうかは分らない。収縮高が数 100m に及ぶ超拡大記録においてさえ収縮の始まりは急激でなく、静止位に対し切線をなすからである。然しこれ以上の拡大はもはや macro の立場を離れて分子の領域に入るのであり、全く別個の方法によらぬ限り測定の道がない。

尙この報告における機械的潜伏時としては、便宜上刺激の始まりの瞬間から筋の収縮の始まり迄の時間として測定したが、このことはここにいう潜伏時の中にいわゆる利用時が含まれたことになる。この問題については後に刺激強度の影響に関して論ずるが、心筋内の興奮伝導時間とも関係しており更にくわしい検討の余地を残している。

心筋の律動的収縮に際しての機械的潜伏時の漸次変化については Hofmann⁷⁾, Nubbaum¹⁰⁾

が簡単な機械曲線描記法によって得られた実験結果の一部について触れているが、時間経過と共に漸減し又刺激頻度の大きい程その傾向が著しいという。又畠山⁴⁾は等尺性収縮曲線を光学的に記録することによって種々の心筋収縮の漸次変化に伴ない、先ず潜伏時の漸減ついで安定期を経て次第に延長することを報告しているが、筆者の実験結果についても得られた潜伏時の絶対値はこれらの報告よりは極めて短いがやはり畠山⁴⁾の示したと同じ時間的変化の傾向を示した。ここで注目すべきことは筋の疲労に伴ない潜伏時が1~2秒というような極端に長い値をとることであり、畠山⁴⁾が見ている同一の結果は収縮曲線の平坦化のための測定誤差ではないことを示している。刺激から収縮に至る迄の過程については到底想像すらできないが、刺激中だけではなく刺激後も次第に進行して何等かの蓄積過程のあることを意味する。

Nußbaum¹⁰⁾は刺激強度を変えて心筋の機械的潜伏時の変化を見、強い刺激で短く弱い刺激で長い潜伏時を得ている。筆者の場合も他の条件を一定にして刺激強度のみを変えて律動的収縮をくり返した場合に、刺激強度の強い程潜伏時の短くなる傾向が見られた。殊に L_{10} は閾附近の刺激に対しその20倍の強度では3分の1近くにも短縮する。刺激強度の影響については殊にその強度の弱い時には心筋全体が同時に刺激されていない可能性があり、最初に収縮した線維から他の部分に興奮が伝わって行く為の影響が否定できない。しかしこれについては既に畠山⁴⁾が述べているように本実験の手法では電流密度がひろがり比較的広い部分が同時に刺激されている可能性が強く、実際収縮曲線の初期立ち上りの傾斜や収縮高は殆んど全く変わらぬので伝導時間の影響は無視できるかも知れない。若しこのような強拡大でも極く一部の収縮のみでは曲線の立ち上り時期への影響が認められぬのであり100msecにも及ぶ伝導時間があるのだとするのならば、当然立ち上りの傾斜にかなりの変化があり、crest timeその他が相当変るはずである。従って先に論じた収縮くり返しに

よる漸次変化についても伝導時間によって現象を説明することは非常に難かしい。

次に刺激頻度と機械的潜伏時との関係について Hofmann⁷⁾、Nußbaum¹⁰⁾がその傾向について僅かに触れ、畠山⁴⁾は刺激間隔を1秒以下から数秒迄の間に变化させて測定した結果、収縮週期が早い程短い潜伏時が得られるが或る程度以上週期が短いと却って延長することを報告している。筆者の実験装置においては、僅かの収縮残遺により曲線が Braun 管の螢光板面から逸脱するため刺激間隔を2秒以下にすることは不可能であったが、週期10秒から2.4~2秒迄の間で週期の短い程潜伏時(L_{10})の減少する傾向が見られた。

静止圧の心筋の機械的潜伏時に及ぼす影響については全くその報告に接しない。骨骼筋においては Sandow¹³⁾が予め筋に種々の張力を与えてその際の機械的潜伏時を調べているが、或る張力を境として弱い張力又は強い張力を与えるにつれて潜伏時が短くなる事を報告している。筆者の心筋の場合の1cmから6cmH₂O迄の静止圧変化において、静止圧の大きい程僅かに機械的潜伏時が短くなる傾向が見られた。これは筋の粘弾性その他の影響が関係していると思われるが、詳しい理由については推論することが難かしい。

最後に収縮直前の極微弛緩について検討してみたい。骨骼筋においては、従来その機械曲線を強拡大することによって収縮直前に微小な弛緩のあるという若干の報告がみられる。すなわち Rauh¹¹⁾は純力学的手法でこれを観察して“Nasenbildung”とよび、Kleinknecht⁹⁾の光挺子の使用によるもの、Schäfer¹⁴⁾等のmechano-electric transducerを使用したものなどあり、中でも Sandow¹³⁾の crystal pick up による記録は有名である。彼はこの弛緩を“latency relaxation”とよび、潜伏期内の筋化学的過程によるものだと考えているが、Szent-Györgyi¹⁵⁾はこれは異常のものだとしている。又比較的最近 Hill⁶⁾は張力発生と共に透光性の変化を調べ、初期弛緩と時期を同じくして透光度の減少

するに先立って増加がある事を報告している。Sandow¹³⁾, Hill⁶⁾ の場合常に必ず latency relaxation が見られたのかどうかは不明であるが, Rauh¹¹⁾, Kleinknecht⁹⁾, Roos¹²⁾ 等は極く少数例においてこれを観察しているにすぎない。心筋における筆者の例においても収縮直前の極微弛緩が観察されたのは75例中4例のみでその発現は稀であった。例数が少ない為精しい検討はできないが, 先に述べたように刺激強度は余り関係しないようであるし, 又3例が4月末から5月始めにかけて, 又他の1例が7月の始めに観察されているが季節と何等かの関係があるかどうかは不明である。例数があまりにも少いため統計的处理は困難であるが弛緩曲線の見られた標本の閾値は他の多くの標本のそれに比べて低い傾向が見られた。

興味深いことにはこの弛緩が刺激を重ねることにより漸減し遂に消失することであり, 又第15図に示した時間要素の中cが最も大きく変化し, a はあまり変化していない。弛緩のなくなった場合の機械的潜伏時はこのcに相当するものと思われるが, どうして多くはこれ以前に機械的变化がないのか又aより先にはどういうことが起っているのか, 更に初期弛緩の原因は何であるか等の問題はいわゆる筋分子生理学の立場と結びつき非常に重要な問題である。然し本論文はこの意味において潜伏時における過程を研究するためにその扉をたたいたというに過ぎず, 今後の深い研究の出発点となるものである。

Ⅳ. 要 約

ヒキガエルの袋状遊離心室標本に電気刺激をあたえて律動的等尺性収縮を行なわせ, その発生張力曲線を電気容量式 mechano-electric transducer を介して特殊電子管回路により超拡大し, Braun 管 oscillograph に収縮高の大きさを実効的に数100mに拡大し, 初期のみを時間的に伸展して記録し, この曲線から心筋の機械的潜伏時を精密に測定して種々の条件によるその値の変化を検討したところ次のような結果

が得られた。

- 1) 従来の拡大率の小さい実験方法で求められた同一条件での同一標本についての機械的潜伏時の値 (60~100msec) に比して相当短かい値 (30msec 以下) が得られた。
- 2) 律動的連続刺激によって機械的潜伏時は始め数秒内は減少, ついでしばらく一定値をとりやがて延長するが最後には1~2秒以上にもわたる長い値となった。
- 3) 刺激強度の大きい程潜伏時は短かい。
- 4) ここに行なわれた刺激週期 (2.4~10秒) の間においてはくり返し刺激後の潜伏時の安定値は週期の短かい程小さい。
- 5) 静止灌流圧の増加によりわずかながら潜伏時の減少する傾向がみられた。
- 6) 少数例ではあるが収縮の直前に極微の弛緩がみられた。この弛緩の最も大きいものでも収縮高の数万分の1に過ぎない。この際刺激時点から弛緩の始まり迄の時間はくり返し刺激により余り変らぬが, 弛緩の頂点迄の時間及び収縮曲線と水平軸との交点迄の時間はくり返し刺激により次第に延長した。この際弛緩の大きさは漸減し遂に消失した。

稿を終るに当り, 御懇篤なる御指導御校閲を賜わった畠山一平教授に衷心より感謝致します。

文 献

- 1) Duchosal, P., J. Lambert et V. Hatieganu (1935) Etude expérimentale des relations chronologiques de l'électrocardiogramme avec le mécanogramme. C. r. Soc. Biol. **119**, 255
- 2) Hatakeyama, I. (1959) Electrocapacitography. A method for recording changes in volume of body and organs. Jap. J. Physiol. **9**, 387
- 3) 畠山一平 (1958) 超緩速度掃引可能の直線性のよい陰極線 oscillograph の時間軸掃引装置 生体の科学 **9**, 287
- 4) 畠山一平 (1956) くり返し収縮による心筋収縮状態の漸次変化について 日本生理誌 **18**, 1
- 5) 畠山一平 (1959) 循環系の力学的現象の電氣的測定 医用電子装置研究専門委員会資料 電気通信学会
- 6) Hill, D. K. (1949) Changes in transparency of muscle during twitch. J. Physiol. **108**, 292
- 7) Hofmann, F. B. (1901) Über die Änderung des Contractionsablaufes am Ventrikel und Vorhofe des Froschherzens bei Frequenzänderung und

- im hypodynamen Zustande. Pfl. Arch. **84**, 130
- 8) Jongh de, C. L. (1923) E. Schütz. Physiologie des Herzens. Springer-Verlag, Berlin (1958) より引用
- 9) Kleinknecht, F. (1924) Das zeitliche Verhältniss zwischen Beginn des Elektrogramm und Mechano-gramm bei Unterkühlung. Zeit. f. Biol. **81**, 5
- 10) Nußbaum, M. (1938) Vergleich der rhythmischen Fähigkeiten des Vorhofs mit denen der Kammer und die abhängigkeit der mechanischen Latenz der Kammer von Frequenz und Stärke künstlicher rhythmischer Reize, untersucht an Amphibienherzen. Pfl. Arch. **239**, 21
- 11) Rauh, F. (1922) Die Latenzzeit des Muskelelementes. Zeit. f. Biol. **76**, 25
- 12) Roos, J. (1932) The latent period of skeletal muscle. J. Physiol. **74**, 17
- 13) Sandow, A. (1944) Studies on the latent period of muscular contraction. Method. General properties on latency relaxation. J. Cell. Comp. Physiol. **24**, 221
- 14) Schäfer, H. u. H. Göphert (1937) Aktionstrom und optisches Verhalten des Froschmuskels in ihrer zeitlichen Beziehung zur Zuckung. Pfl. Arch. **238**, 684
- 15) Szent Györgyi, A. (1953) Chemical physiology of contraction in body and heart muscle. Academic Press Ins., Publishers New York.

Summary

The mechanical latency of cardiac muscle was measured from the mechanogram which was recorded by ultra-high sensitive electric procedure.

An electric capacitance manometer was used as a mechano-electric transducer and the pressure change caused by isometric contraction of isolated ventricular preparation of Japanese toads was observed and photographed on the surface of the Braun tube where the change of pressure of $100\mu\text{H}_2\text{O}$ corresponds to the deflection of 3cm. The results obtained were as follows:

- 1) The latency period obtained by the ultra-high sensitive method is much shorter than that of the low sensitive method. The shortest value obtained was under 30msec.
- 2) By repetitive contractions, initially the latency decreased gradually and reached to the steady state. However, sooner or later, it elongated gradually and at last it had a very large value such as 2sec.
- 3) The strong stimulation shortened the mechanical latency. The cause of this effect is not considered the conduction time.
- 4) The increase of contraction frequency resulted in the shortening of latency.
- 5) The elevation of resting pressure caused the shortening of latency.
- 6) In few examples, a minute relaxation before contraction was observed. The highest value of this relaxation estimated was only one ten thousandth of contraction height. Although the absolute quiescent period (a in fig. 15, 16) did not change with the successive contraction, the time between stimulus and the peak of relaxation (b in fig. 15, 16) and the duration from the stimulus to the beginning of contraction (c) diminished initially and increased after several contractions with the successive of contractions.

(Department of Physiology, Yokohama University School of Medicine)

大脳皮質誘起電位に対する γ -Amino butyric acid

(GABA) の作用 612.825.1:612.813

Effect of γ -amino butyric acid (GABA) on evoked potentials in the cerebral cortex

長 島 璋 (NAGASHIMA-Akira)*

温血動物の脳灰白質にかなりの高濃度でふくまれている特異なアミノ酸, γ -アミノ酪酸 (GABA)¹⁾²⁾³⁾ が, 大脳皮質の機能に如何なる關係を有するかは, 最近多くの研究者の注目する処となっている。

既に古く, 1952年, 高橋と塚田⁴⁾は一連の ω -アミノ酸を大脳皮質に直接作用させ, ϵ -アミノカプロン酸により Seizure の発生することを発見したが, GABA に就いては, 抑制作用を示すものか, 興奮作用をしめすものか結論を下すことを差しひかえた。その後1957年, 岩間とJasper⁵⁾, 続いてPurpura⁶⁾⁷⁾⁸⁾等は, GABA の皮質誘起電位に対する影響を詳細に報告している。

彼等によると GABA の特徴ある作用は, 誘起電位の表面陰性成分を抑制し, 表面陽性成分を増大させ, 所謂位相逆転を生じさせることであった。GABA のこの位相逆転作用は極めて再現性にとむ現象であるが, その作用機序の解釈は, 研究者により異なり, 従って, GABA の大脳皮質に対する作用の本態に就いても, にわかに結論を下せない状態である。

著者は, GABA の大脳皮質に対する作用を明らかにし, 諸研究者の見解を実験的に批判, 検討することを目的として, 以下報告する実験を行なった。

1. 実験方法

家兎および猫を使用した。エーテル麻酔下で, 気管へカニューレを挿入後, 開頭, 硬膜を切開して, 誘導すべき皮質部位を露出した。エーテル麻酔の自然消失後, 実験はウレタン又は

Thiopental麻酔下で行なった。

皮質の刺戟および誘導電極としては, 先端を0.5mm直径のボール状にした銀線を使用した。皮質深層, 視床諸核の刺戟には, 先端1mmをのぞいて絶縁した同心円電極を用いた。視床の目的とする核への電極の定位は, Jasper等⁹⁾の地図を参考として行なった。

刺戟には, 出力に絶縁変圧器を有する電子管刺戟装置を用いた。刺戟電圧は, 矩形波で, 持続は0.05~2.0msec のものを用いた。

皮質表面よりの誘導には, 前述のボール状銀線を使用した。皮質深層よりの誘導には, 先端15 μ 位の鋼鉄線の微細電極を用いた。皮質深層より誘導には, Phillips¹⁰⁾の方法を参照して, 下方凸面のポリスチロールの輪で, 皮質に軽い圧を加えて, その部の運動を制限した。誘導は全て単極誘導を行なった。誘起電位の誘導には, 時定数0.5秒の前置増巾器を用い, 記録にはオシロスコープを使用した。自発性発火の記録には, 脳波測定装置を用いた。

化学物質は, 全て, 適当な濃度の水溶液を浸しました約2mm平方の濾紙を皮質表面に貼付することによって適用した。

II. 実験成績

1. 皮質直接刺戟により誘起される電位に対する GABA の作用

皮質表面を直接刺戟することによって誘起される表面陰性の電位は, 誘導部位に GABA を適用することにより, 表面陽性の電位に逆転した。

外筒の直径約0.3mmの同心円電極を皮質内に約1mm挿入して刺戟し, 刺戟電極の極の近傍の皮質表面より誘導すると, 殆んど純粹の表

* 東京医科大学生理学教室
[昭和35年4月13日受付]

面陽性の電位が記録された。GABAはこのようにして誘起された皮質表面陽性の電位を著明に増大した。皮質表面陽性電位の振幅増大は、GABA 適用直後に、最も著明で、1分以内に少しく減少するが、やがて、一定の増大状態に安定した。又、皮質表面陽性電位の増大は、GABAの濃度を高めることによって更に著明になった(第1図)。

皮質表面陽性電位に対する GABA の疎通作用は、一側の皮質部位を刺激した時に、他側の対象部位から誘導される電位、所謂Transcallosal response にたいしても明らかにみとめられた。Transcallosal response は、陽性-陰性の両成分からなるが、GABAは、陰性成分の抑制を生ずるに先だって、既に陽性成分の増大と延長を生じた。濃度を高めると、陽性成分の増大と延長は更に著明になるのみならず、陰性成分は抑制された(第2図)。

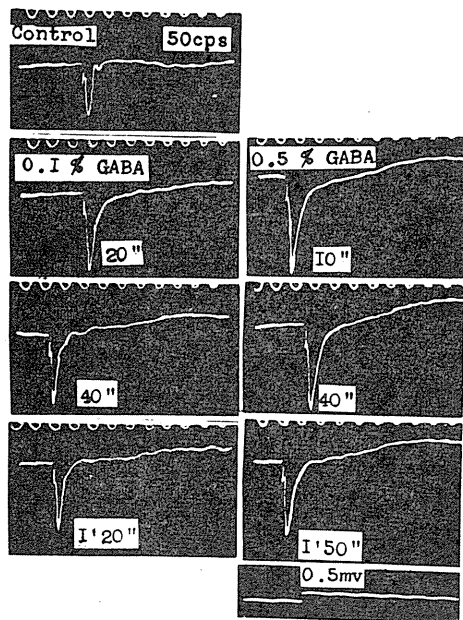


Fig. 1.

Effect of GABA on the surface-positive spike induced by stimulation of the deep cortical layer. Rabbit under urethane-anesthesia. The layer about 1mm underneath the surface was stimulated by a concentric electrode. Evoked potential was led on the surface near the stimulating electrode. GABA was applied to the site of leading.

GABA は、上述の如く皮質表面陰性電位を抑制するが、表面陽性電位の増大を生ずる時には、しばしばその増大に続き、経過のゆっくりした皮質表面陰性波が出現した(第1図、第2図参照)。

2. 視床諸核の刺激による皮質誘起電位に対する GABA の作用

視床諸核の刺激によって皮質表面に誘起される電位に対する GABA の作用は、Iwama と Jasper⁵⁾によって、recruiting response の場合については、既に報告された。著者は、特殊視床投射系及び汎性視床投射系に属する核群の刺激による皮質誘起電位に対する GABA の作用を検討した。これらの核の刺激によって誘起される電位は、陽性-陰性の両成分よりなるが、GABA はまず初相の陽性成分を増大し、やがて陰性成分を抑制した。

第3図には、N. ventralis postero-lateralis (VPL 核) の刺激により皮質に発生した電位に対する GABA の作用を示した。

GABAによりまず陽性波の増大を生じたが、

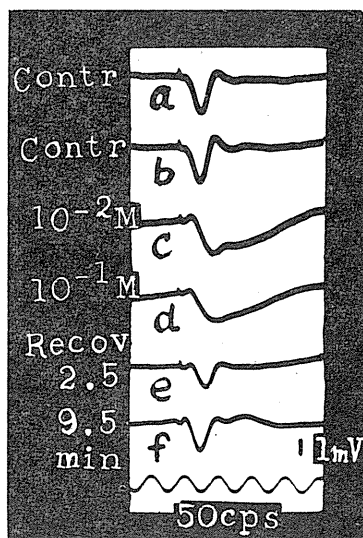


Fig. 2.

Effect of GABA on the transcallosal response in a rabbit. Records a, b, control; record c, after $10^{-2}M$ GABA; record d, after $10^{-1}M$ GABA; records e, f, 2.5 and 9.5 min. after washing. Time scale 50cps., amplification 1mV.

この時には陰性波は減少を示したものの、まだ明瞭にみとめられ、GABA の濃度を増すと、陽性波の増大が更に著明になり、陰性波も強く抑制された。注意すべき事は、この場合にも、経過のゆっくりした陰性波が最後の相に出現し、それに重畳して after discharge 様の陽性波が繰り返し認められることであった。Ringer で GABA を洗いのぞくと、これらの変化はすべて消失し、GABA の作用の様相に恢復した。

3. GABA による皮質陽性波の出現と低濃度ストリクニンの協力作用

GABA を無麻酔の家兎の皮質に適用すると、時に反復性の陽性波が惹起された。この GABA の作用による反復性陽性波の出現は、後頭葉では、比較的容易に観察できるように思われる。第4図は、家兎の後頭葉に GABA を適用した場合に観察し得た陽性波を示す。

然しながら、GABA のみの適用では、常に陽性波の出現を見ないわけにはいかなかった。但し、それだけでは明瞭な電位変動の

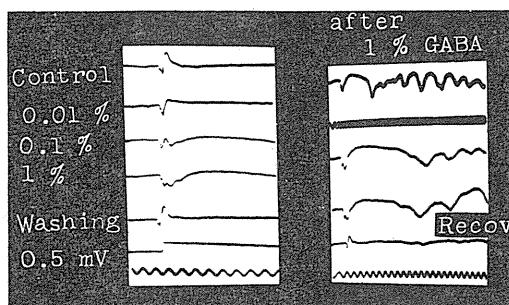


Fig. 3.

Effect of GABA on the evoked potential. Cat under thiopental-anesthesia. The VPL nucleus was stimulated by a square-wave of 2msec. duration. Evoked potentials were led in the gyrus postcruciatu.

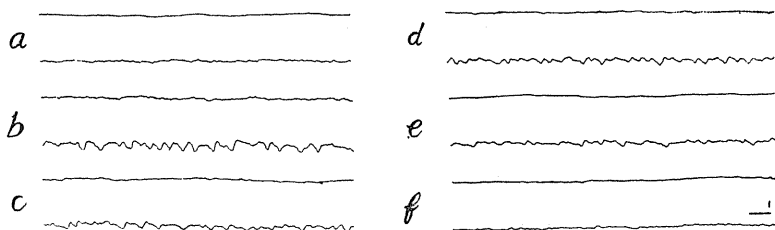


Fig. 4.

Surface positive waves elicited by GABA in the occipital area of a unanesthetized rabbit. a: control, b: after 0.05% GABA, c: after 0.1% GABA, d: after 0.5% GABA, e: after 1% GABA, f: after washing. Upper tracing was recorded on the parietal area, lower tracing on the occipital area. If otherwise not described, upward deflection indicates surface negativity; the vertical bar and the horizontal bar represent respectively 1mV and 1sec. in this and all the following figures, unless otherwise described.

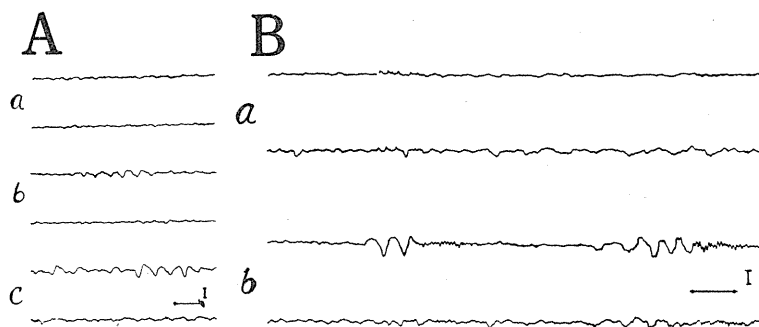


Fig. 5.

Synergetic action between GABA and low strychnine in elicitation of positive waves. A, a: after application of 0.005% strychnine, b and c: 1 and 2.5 min after 0.005% strychnine and 0.1% GABA. Upper tracing was recorded on the parietal area, lower tracing on the occipital area. Test solutions were applied topically to the parietal area. B, a: after application of 0.05% strychnine and 0.01% GABA to the postcentral area, b: after 0.05% strychnine and 0.1% GABA. Upper tracing was recorded on the postcentral area, lower tracing on the parietal area.

認められないような低濃度のストリクニンと共に GABA を与えると、常に反復した陽性波が出現した (第5図)。

4. 皮質電位に対する GABA とストリクニンの関係

皮質直接刺激によって、その近傍に生ずる反応、即ち、direct cortical response は、primary negative spike と secondary negative wave から成り、ストリクニンは primary negative spike にたいしてはあまり影響を与えないが、secondary negative wave にたいしては、その振巾を著明に増大する (Chang¹¹⁾¹²)。GABA は、ストリクニンによって増大した secondary negative wave を容易に抑制し、それと同時に、primary spike と secondary wave との間の positive phase を著明に増大した (第6図)。

又、GABA の抑制効果は primary spike に対してよりも、secondary wave に対して、より著明であった。

GABA とストリクニンの関係で、興味ある

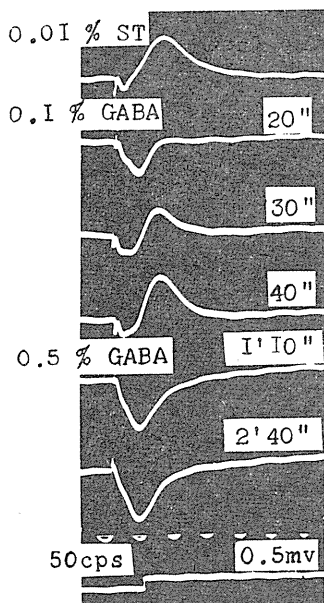


Fig. 6.

Effect of GABA on a direct cortical response of a strychnized focus. Rabbit. Responses were recorded on the postcentral area. The concentration of strychnine was maintained constant in all the proceedings.

今1つの現象は、低濃度の GABA の作用は、一過性で、すぐストリクニンの作用におされてうことであった。

Transcallosal response も陽性波-陰性波という様式を示すが、矢張りストリクニンは陽性波にはあまり作用せず、陰性波を著明に増大する (Chang¹³)。GABA はストリクニンによって増大した陰性波を容易に抑制し、同時に陽性波を著明に増大した (第7図)。

上述のごとく、Transcallosal response に対する GABA とストリクニンの関係は、単純に拮抗的なものに見えるが、詳細に検討すると、Transcallosal response の陽性波は GABA によって増大するが、ストリクニンが共存する場合には、陽性波の振巾増大は更に著明になり、同期化が著明になった (第8図)。

5. ストリクニン-spike に対する GABA の作用

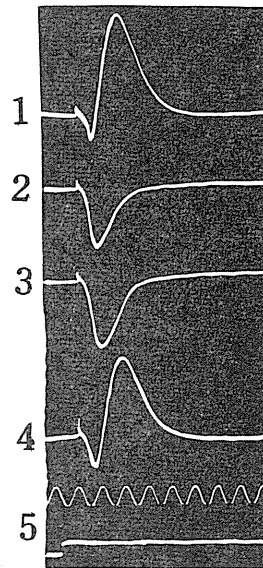


Fig. 7.

Antagonistic action of GABA against strychnine on the transcallosal response. Rabbit under thio-pental-anesthesia.

1: 40sec. after 0.01% strychnine.

2: 20sec. after 0.01% strychnine and 0.1% GABA

3: 2.5min after 0.01% strychnine and 0.1% GABA

4: 40sec. after washing out with Ringer solution

5: calibration, 0.5mV, 50cps.

適当な濃度のストリクニンを皮質に適用すると、自発的興奮が反復して生ずる。この所謂ストリクニン-スパイクは、典型的には3相-初相(小陽性スパイク)-次相(大陰性スパイク)-終相(小陽性波)-からなる。GABAは低濃度では、まず初相の陽性スパイクの振幅を増大した。GABAの濃度を増すと、初相の陽性スパイクは更に振幅を増大すると同時に、次相の陰性スパイクを抑制した。併し、ストリクニンとGABAを重畳百分率濃度で5:1の割合に加えた時には、このGABAの作用は、一過性であった。更にGABAの濃度を増すと、GABAの作用は恒久的になり、初相-大陽性スパイク、次相-小陰性波からなる2相性のストリクニン-GABAスパイクが出現した(第9図)。

第9図のAの下の方の曲線は、ストリクニン-GABAを適用した部位から4mmの処で誘導したスパイクであるが、この伝導して来たスパイクは低濃度のGABAで適用部位のストリクニン-スパイクの極性変化が生じて

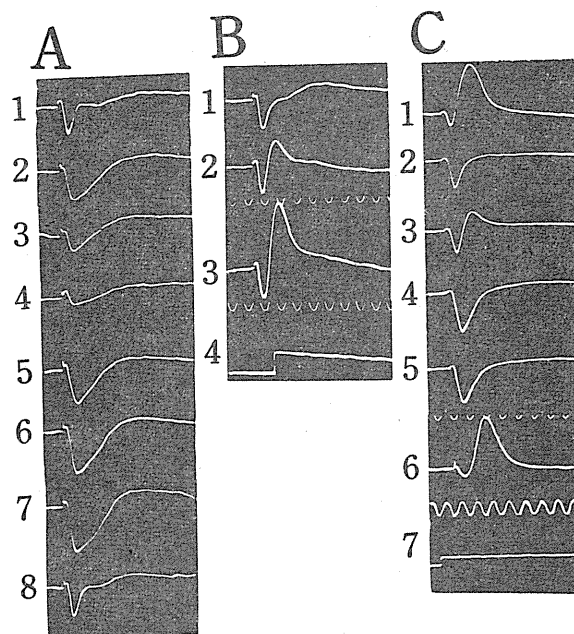


Fig. 8.

Effect of GABA, strychnine and strychnine GABA on a transcallosal response. Rabbit anesthetized deeply with thiopental. Column A, 1: control, 2, 3 and 4: respectively 10, 15 and 50sec. after 0.05% GABA, 5, 6 and 7: respectively 10sec., 1min and 1.5min after 0.1% GABA., 8: recovery in 3min after washing. Column B, 1: control, 2 and 3: 100sec. and 7min 10sec. after 0.01% strychnine. Column C, 1: 11min 10sec. after 0.01% strychnine, 2 and 3: 20 and 60sec. after 0.05% GABA (strychnine was applied at the same concentration as before), 4 and 5: 10 and 30sec. after 0.1% GABA the concentration of strychnine was the same), 6: 5min after washing out. Time scale 50cps, amplification 0.5mV. Notice lower amplification in column C.

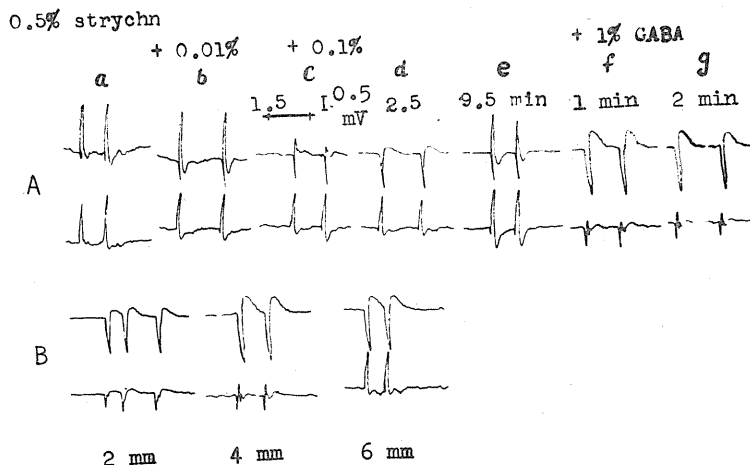


Fig. 9.

Effect of GABA on strychnine spike observed in the postcentral area of rabbit. A, a: spikes after 0.5% strychnine, b: after 0.5% strychnine and 0.01% GABA, c, d and e: 1.5, 2.5 and 9.5min after 0.5% strychnine and 0.1% GABA, f and g: 1 and 2min after 0.5% strychnine and 1% GABA, lower tracing was recorded on the spot 4mm. distant from the active site. B, after 0.5% strychnine and 1% GABA, lower tracings were respectively recorded on the spots 2, 4 and 6mm. distant from the active site. Vertical bar represents 0.5mV.

いる場合にも、変化は認められないが、高濃度の適用では、極性変化、振巾の減少が認められた。

尚、この影響は、適用部位 4mm 位の範囲に限られ、6mm 以上離れると、最早 GABA の影響は認められなくなる (第9図B)。

上述のごとく、平面的には GABA の影響は少くとも 4mm の範囲に及ぶが、深さの点では GABA のストリクニン-スパイクにたいする影響は如何であろうか。この問題を検討するために、電解研磨で尖端直径を 15μ にし、尖端部以外を絶縁した鋼鉄の微細電極を皮質内に微動装置で挿入し、ストリクニン-スパイクとストリクニン-GABA-スパイクの電位分布を調べた。

ストリクニン-スパイクの場合には、表面より 2mm にわたって、唯振巾の減衰が生ずるのみで、極性の変化はみとめられなかったが、ス

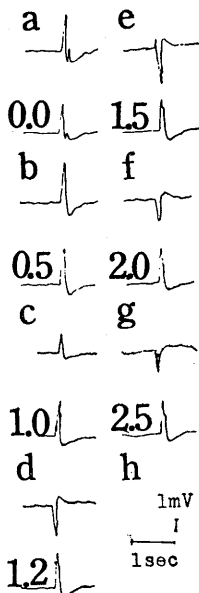


Fig. 10.

Potential distribution in different depths of strychnine-GABA spike Rabbit. Parietal area. The concentrations used were respectively 0.5% of strychnine and 1% of GABA. Upper line of each record was taken with a steel microelectrode of about 15μ in tip diameter from various depths indicated by figure on left side. Lower line of each record was taken from the cortical surface close to the microelectrode.

トリクニン-GABA-スパイクの場合には 1.2~1.5mmの処で、陽性スパイクは陰性スパイクに変じた。1.0mm附近では陽性、陰性ほぼ等しい大きさの2相性のスパイクも観察された (第10図)。

1.2mm附近で極性の変じた陰性スパイクは、電極を更に深く挿入するにつれて大きさを減じて行くが、最早極性の変化は生じなかった。再び電極を抜いて行くと、挿入した時と全く逆の経過で、電位分布が変って行き、表面に達すると、最初と同じ陽性のストリクニン-GABA-ス

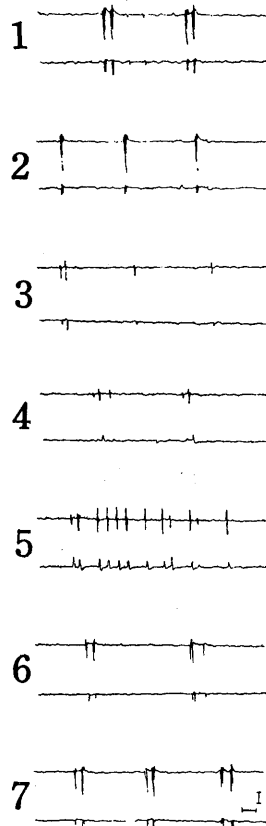


Fig. 11.

Effect of intracarotid GABA on strychnine spikes evoked in the postcentral area of a rabbit (2.2kg.). Upper tracings were led on a strychnized spot, lower tracings on a spot 3mm. distant from there. 1: control, 2, 3, 4, 5, 6 and 7: respectively 2, 3, 4.5, 4.8, 5.5 and 7min after the administration of 2mg. of GABA (1%, 0.2cc). Notice that phase reversal started in about 3min. In this figure, upward deflection indicates surface positivity.

パイクが認められた。

処で、これまでの実験はすべて、皮質表面に GABA を適用したものであったが、GABA の位相反転作用は、GABA を表面に適用した場合にしか生じないであろうか。GABA の大量を静脈注射した際にも、時にストリクニンスパイクの位相逆転が生じる事もあった。併し、GABA を頸動脈に少量注射する場合は常に位相の反転が見られた。頸動脈注射後2分して、ストリクニンスパイクは振幅を減じ、1つの陰性スパイクの代りに、継起する陽性スパイクと陰性スパイクが出現した。この部分的位相反転の場合には、常に発火頻度の増加があった。又、ストリクニン適用部位附近のスパイクには、殆んど完全な位相反転が見られた(第11図)。

以上の現象が生じた後、再び小振幅の陰性スパイクが出現し、次第に振幅が増し、最初の大きさに恢復した。全経過は6~7分で終了した。再び GABA を注射すると同様の現象が見られたが、何度も GABA を注射するとやがて GABA は無効になった。

GABA を側脳室に注入した場合には、ストリクニンスパイクの位相反転は、更に著明であった。即ち、GABA の注入により、スパイクは直ちに減少し、30秒内に位相反転がはじまり、1分内に完全に反転し、陽性スパイクの大きさも最高に達した。その後、再び小振幅の陰性スパイクが出現し、次第に最初の大きさに恢復した。他の様子は頸動脈注射の場合と同様であった(第12図)。

6. 大脳皮質に対する metrazol と GABA の作用

大脳皮質電位に対する metrazol の作用と、それに及ぼす GABA の影響については、ストリクニンの場合の如く、詳細には検討しなかった。併しながら、direct cortical response に対する metrazol の作用を見るとストリクニンの場合の如く、secondary negative wave を著明に増大し、その作用は、GABA によって容易に抑制された。その際、primary negative spike に続いて、明瞭な陽性波が出現した。

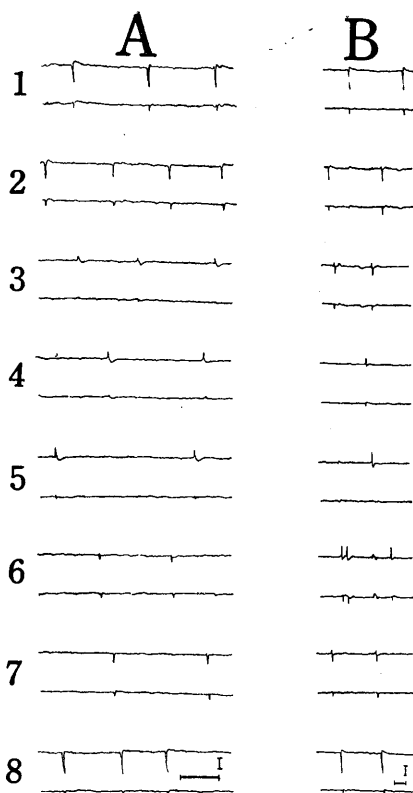


Fig. 12.

Effect intraventricular GABA on strychnine spikes elicited in the anterior suprasylvian gyrus of a cat (2.1kg.). Upper tracings were led on the strychninized site, lower tracings on a spot 3mm. distant. Upward deflection indicates surface positivity. Column A, 1: strychnine spikes (control), 2: 10sec. after 0.8mg. of GABA (2% 0.04cc. into the ipsilateral ventricle), 3, 4, 5, 6, 7 and 8: respectively 20sec. 1, 2, 4.3, 9 and 17min after application. Column B, another similar experiment. 1: control, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8: respectively 15sec., 1, 2, 3.3, 4.7 and 5.5min after the administration of 0.8mg. of GABA. Strychnine spikes were at first reduced strikingly in the amplitude and then inverted in the polarity. Notice that phase reversal was observed more easily in the active site.

又、metrazol-スパイクも GABA の低濃度の溶液によって、容易に位相を逆転した。唯、ストリクニンスパイクと異なり、metrazol-スパイクは、高濃度の GABA の作用で完全に消失した。

Ⅲ. 考 察

化学物質を神経組織に作用させた場合、あまり高濃度の溶液を使用すると、多くの物質が無差別に全て抑制効果を示しがちなことは、多くの研究者の経験している処である。ある物質の独自の作用を知るためには、十分に稀薄な溶液を使用する必要がある。大脳皮質に濾紙法で物質を適用する場合、どの位の濃度までが適当であるかは、必ずしも明らかではない。併し、誘起電位にたいする影響を云々する場合には、これまでの経験から見て、1% 以下の濃度を使用することが安全と思われる。この程度の濃度の GABA の作用を問題にするとすれば、どうしても、位相反転作用こそ、GABA 独自の作用ということになる。従って、GABA が大脳皮質で如何なる生理的役割を演じているかということの解答は、この位相反転作用の機作をどう解するかという事にかかってくる。

岩間等¹⁴⁾は、GABA を皮質表面に適用した場合には、当然皮質内部に GABA の濃度勾配が生じ、GABA の作用が表面の興奮要素しか抑制できない結果、皮質内部の電位は比較的に影響されずに残存することが、位相反転の生ずる機序であるとした。

この岩間等の解釈は最も常識的なものであるが、1) あらゆる物質が位相反転を生ずるものではなく、例えば KCl⁸⁾、GABA-Choline¹⁵⁾¹⁶⁾ の如きものは抑制のみを示し、決して位相反転は生じないこと、2) ストリクニン-スパイクの GABA による位相反転の場合には、ストリクニンのみが皮質内部に充分な濃度で浸透し、GABA は浸透できなければ説明がつかないこと、および 3) 頸動脈、側脳室等へ GABA を入れた場合にも位相反転が生ずる等のことにより、GABA の位相反転の本質を説明するものとは云い難い。

岩間等の見解は、GABA が無差別的に中枢シナプスに対して抑制効果を示すという考えに基づいているが、Purpura⁸⁾等は、大脳皮質表層に興奮性シナプスと制止性シナプスの

存在を仮定し、GABA は興奮性シナプスのみを抑制し、制止性シナプスには作用しないとした。従って、Purpura等の見解では、GABA を作用させると、制止性シナプスの過分極は妨げられずに残るため、表面陽性電位が記録されることになる。

Purpura 等の見解は、1) 皮質深層の刺激によって生ずる表面陽性電位が GABA によって増大すること、2) 制止性シナプスの選択的抑制を生ずるとするストリクニン¹⁷⁾と GABA が協力して陽性電位を発生させること、3) ストリクニン-スパイクが GABA の作用で位相を逆転した場合、皮質 1.2mm 附近に sink があること等により、甚だ疑わしいものと思われる。

一般に皮質表面陽性電位は、深層の興奮によって深層に sink が発生した場合に生ずるものとされている¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。従って、著者の成績は GABA が皮質深層の neuron のあるものに対して、現象的には、興奮性に作用するとすべきである。従って、著者の成績では、GABA は皮質表層の neuron に対しては、抑制的に、深層の neuron のあるものに対しては、興奮的に作用するものと云うことになる。この GABA の二重的性格が、GABA 自体の特徴なのか、作用を受ける皮質構造の問題なのかは、尙、充分に研究すべきで、今は結論を下すわけにいかない。

Ⅳ. 総 括

家兎及び猫の大脳皮質に対する γ -アミノ酪酸の作用を検討し、下記の成績を得た。

1. GABA は direct cortical response の陰性成分を抑制、陽性成分を増大し、所謂位相逆転を生じた。皮質内約 1mm の深さに同心円刺激電極を刺入して、深部を刺激して得られた表面陽性電位も、GABA により増大した。

2. Transcallosal response の陽性成分も GABA により増大した。GABA の濃度を高めると陰性成分の抑制は著明になった。

3. 視床核群の刺激によって、皮質に誘起さ

れる電位も、GABA により陽性成分は増大し、陰性成分は抑制された。

4. 皮質誘起電位にたいする GABA の影響は、上述の外に、陽性波に続いたゆっくりした陰性波の出現であった。VPL 核刺激の場合、この陰性波に重畳して、反復する after discharge 様の陽性波が出現した。

5. 無麻醉家兎の大脳皮質に GABA を適用した場合、反復した陽性波が間けつ的に出現する場合があった。GABA の陽性波惹起作用は、それ自体では電位変化を生じない低濃度のストリクニンにより助長された。

6. direct cortical response の secondary negative wave にたいするストリクニンの作用は、GABA により抑制された。この場合、primary negative spike に続く陽性波は著明に増大した。

7. Transcallosal response の陰性成分に対するストリクニン作用も、GABA により容易に抑制されるが、陽性成分に対しては、ストリクニンと GABA は協力的に作用し、振巾増大、同期化が著明となる。

8. ストリクニン-スパイクは GABA により容易に位相逆転した。この場合位相逆転も陽性成分の増大、陰性成分の抑制による。

9. ストリクニン-スパイクは、GABA を頸動脈及び側脳室に注入することによっても影響を受けた。この適用法の場合は、皮質直接適用の場合に比し、抑制効果と位相逆転が分離して出現する傾向があった。即ち、まず陰性スパイクの振巾減少が生じた後、陽性スパイクの出現が見られ、再び小振巾の陰性スパイクになり、結局最初の大きさに回復した。

10. 皮質表面に GABA を適用した場合には、ストリクニン-スパイクは作用点より 6mm 内で影響され、それ以上では影響を受けなかった。

又、位相逆転したストリクニン-GABA-スパイクの sink は皮質内 1.2~1.5mm にあった。

11. metrazol に対する GABA の作用も検討したが、本質的にストリクニンに対する GABA の作用と差異は認められなかった。

12. 以上の成績より、GABA の大脳皮質に対する作用、特に位相反転の機序について、議論した。

稿を終るに当り、久保教授の御鞭撻と高橋助教授の御指導を深謝する。

文 献

- 1) Awapara, J., A. J. Landua, R. Fuerst and B. Seals (1950) J. Biol. Chem. **187**, 35
- 2) Roberts, E. and S. Frankel (1950) J. Biol. Chem. **187**, 55
- 3) Udenfriend, S. (1950) J. Biol. Chem. **187**, 65
- 4) 高橋日出彦・塚田裕三 (1952) 日本生理誌 **14**, 227
- 5) Iwama, K. and H. H. Jasper (1957) J. Physiol. **138**, 365
- 6) Purpura, D. P., M. Girado and H. Grundfest (1957) Science, **125**, 1200
- 7) Purpura, D. P., M. Girado and H. Grundfest (1957) Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **95**, 791
- 8) Purpura, D. P. (1959) Report in the GABA conference held in California
- 9) Jasper, H. H. and C. Ajmone-Marsan; A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. The national research council of Canada, Ottawa, Canada.
- 10) Phillips, C., G. Quart (1956) J. Exp. Physiol. **41**, 58
- 11) Chang, H. T. (1952) Cold Spring Harbor Symposia on Quant. Biol. **17**, 189
- 12) Chang, H. T. (1951) J. Neurophysiol. **14**, 23
- 13) Chang, H. T. (1953) J. Neurophysiol. **16**, 117
- 14) Iwama, K., C. Yamamoto and T. Yuyama (1957) Kagaku **27**, 463
- 15) Takahashi, H., A. Nagashima, C. Koshino and H. Takahashi (1959) Jap. J. Physiol. **9**, 257
- 16) Takahashi, H. (1959) Report in the GABA conference held in California.
- 17) Purpura, D. P. and H. Grundfest (1959) Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol. **9**, 162
- 18) Curtis, H. J. (1940) J. Neurophysiol. **3**, 414
- 19) Adrian, E. D. (1936) J. Physiol. **88**, 127
- 20) Eccles, J. C. (1953) The neurophysiological basis of mind. Oxford university press.
- 21) Li, C. L., C. Cullen and H. H. Jasper (1956) J. Neurophysiol. **19**, 11

Summary

The author investigated the action of GABA on the cerebral cortex of cats and rabbits and obtained the following results.

1. GABA enhanced the amplitude of the positive component and at the same time depressed the negative component of the direct cortical response. As a result, there occurred phase reversal in the polarity of the potential. The surface-positive potential induced by stimulation of the deeper layer of the cortex was also augmented by GABA.

2. The facilitatory action of GABA on the positive wave of the trans-callosal response was evidently demonstrated. At higher concentrations, its inhibitory action on its negative component became apparent.

3. The surface-positive components of the cortical potentials evoked by stimulation of the various thalamic nuclei were augmented following the cortical application of GABA. At the same time, their surfacenegative components were depressed.

4. Following the application of GABA, there appeared a slight late slow negative wave in the evoked potentials. By the stimulation of the VPL nucleus, there occurred repetitive positive waves superimposed on the late slow negativity, following the administration of GABA.

5. In unanesthetized rabbits, GABA induced sometimes spontaneous repetitive positive waves which appeared intermittently. This action of GABA was promoted by low strychnine which alone could not induce any electrical disturbances.

6. The augmenting action of strychnine on the secondary negative wave of the direct cortical response was easily counteracted by GABA. In this case, too, the enhanced positive wave appeared following to the primary negative spike.

7. The facilitatory action of strychnine on the negative component of the trans-callosal response was also antagonized with GABA. However, they showed synergetic action on its positive component, enhancing its amplitude and synchronizing.

8. GABA caused phase reversal in the polarity of strychnine spike. This phase reversal was due to augmentation of the positive component and depression of the negative component.

9. This phase reversal was induced following the administration of GABA into the carotid artery or the lateral ventricle.

10. Phase reversal in strychnine spike was limited to the neighborhood of the spot where GABA was applied.

11. The relation between the actions of GABA and metrazol was similar to that between the action of GABA and strychnine.

(Department of Physiology, Tokyo Medical College)

大腸内容輸送に対する腸内粘膜反射の役割について 612.367:612.334

The role of the intrinsic mucosal reflex in the fluid transport through the denervated colonic loop

難 波 良 司 (NANBA-Ryozi) *

I. 緒 言

近年、福原等⁷⁾はイヌの小腸内反射について研究した結果、内反射には2種類、すなわち粘膜内反射と筋内反射がみとめられることを報告した。ついで福原、三宅⁸⁾¹⁸⁾はイヌの大腸においても前述の2種の反射があり、前者では粘膜に刺激をあたえると、その口側に亢進を、尾側では抑制をおこすことを確認した。一方、後者では筋に刺激をあたえると、その刺激点の口側および尾側の両方に抑制をひき起すことをしめた。つぎの報告は、これらの反射が大腸内容の輸送にたいし重要な役割を演ずるであろうと推論し、その正否を実験的に検討したものである。

II. 実験方法

実験動物として雑種のイヌ(23頭)がもちいられた。麻酔はUrethane 1g/kg及びMorphine 3mg/kgを皮下注射することによりおこなわれた。

大腸の観察を安易にするために、動物の腹壁を正中切開によりできるだけ広く開き、十二指腸下部から下部回腸までの小腸を除去し、さらに脾臓も剔出した。

多くの実験では(15例)、榎田¹⁷⁾のいわゆる sphincter coli を起点として口側にむかって長さ約8-10cm 尾側に向って長さ

約4-5cm、肛門の口側約10cmのたかさまでの大腸部位(長さ約15cm)を分離し、その両端にそれぞれガラスカニューレを挿入した。この場合には、この部位を支配する大腸外来神経(Fig. 1)はあらかじめ次のような手術操作によって切断された。すなわち大、小内臓神経は背側から腹膜外で、結腸神経、下腹神経及び骨盤神経は腹腔内で切断した。少数の実験(8例)では近側結腸をも含めた大腸部位で実験をおこなった。この場合には口側端のカニューレは回盲括約部より約5cm口側の回腸に作られた切開口から回盲瓣を通して近側結腸内に達せしめた。またこの際にはあらかじめ上述と同様の神経を切断するのみならず、さらに両側の迷走神経を、頸部において、あるいは胃噴門部の高さにおいて切断した。これは大腸の初部に分布しているこの神経の影響を遮断するためである。

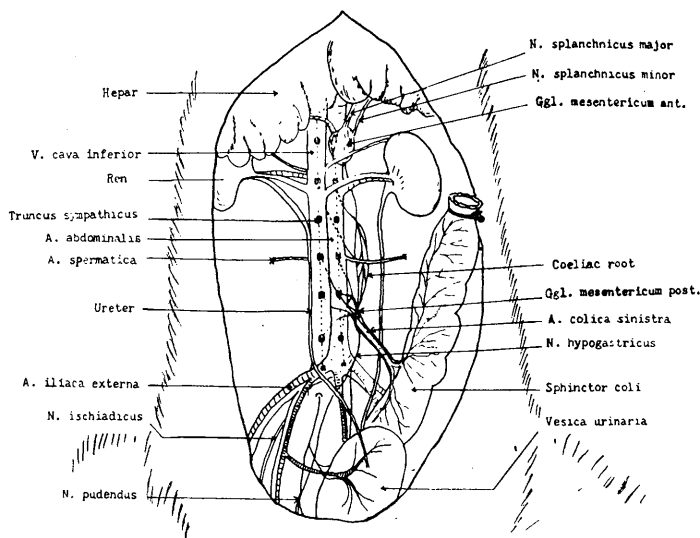


Fig. 1.

Schema indicating the extrinsic nerves of the colon in the dog.

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和35年4月18日受付〕

実験装置は Fig. 2 に示すが、口側のカニューレは Mariotte 瓶(M) ならびに水圧力計 (W_1) に連結され、尾側のものは Volume recorder (V) と水圧力計 (W_2) に連結されている。なお、Mariotte 瓶から流れ出る灌流液は恒温槽 (TS) のなかに沈められた蛇管を通る間に $37-39^{\circ}\text{C}$ にあたためられる。また大腸片の圧は Mariotte 瓶と排出口 (O) を上下に、しかも任意の高さに移動してたかめることができる。灌流液が排出口から U 型の Volume recorder (V) の太い側枝に流れ込むと、それに応じて細い側枝に浮いているウキ (F) が上昇する。Volume recorder のなかの液面が a 点にまで上昇すると、液は Syphon (S) により外に流出する。これによって液面は b 点にまで下ってゆき、これに応じてウキが下降する。そしてウキの昇降はキモグラフィオン上に記録される。この際曲線の高さ 1cm の変化は 3.4ml の流出液量に相当する。

実験室内は $30-32^{\circ}\text{C}$ に保温され、大腸片は Tyrode 液で潤されたガーゼでおおわれ、さらに上から電燈で温められた。灌流液は普通 0.9% NaCl sol. をもちいたが、他に粘膜内反射を強化する目的で N/40, N/80 或いは N/100 HCl-0.9% NaCl sol. をもちい、ときには 0.1% 5-HT-0.9% NaCl sol. または N/40, N/80 HCl をゴム管のなかに注入した。また粘膜内反射を除外する目的で 0.4% Cocaine sol. をもちいて研究

をおこなった。

なお、実験をはじめめるのに先立って灌流液を大腸片のなかに流し、側排出口 (E) を開いて糞塊を一掃したのち、5-10 分間休み、しかるのちに実験をはじめた。

Ⅲ. 実験結果

A) 0.9% NaCl 液による正方向灌流

大腸片の口側端を Mariotte 瓶に、尾側端を排出口に接続し、大腸片排出口及び Mariotte 瓶を同一水平面においた後、後 2 者を 5-6 分間隔でそれぞれ 2cm ずつたかめる。このようにして大腸片の内圧を次第にたかめるときは、大腸片の運動並びに灌流液排出につぎのような変化がみられる。

内圧 $0\text{cmH}_2\text{O}$ のときには、外来神経切断の結果と思われるが大腸片は非常に緊張が強く細かくなっている。そして Sphinctor coli の部位は 10-12 秒の週期をもってくりかえし弱く搏動し、その度毎に弱い波が口側及び尾側にむかって伝播する。相次いで送り出される波の相互間隔は緊張の程度によって異なるが $0.5-1.5\text{cm}$ である。この現象は相羽¹⁴⁾¹⁵⁾、樹田¹⁷⁾等が腹窓法等によって観察し、さらに福原、三宅⁸⁾が大腸における腸内反射の研究において認めているものと一致する。この際、波が非常に弱いので液の排出は全くみられず、またキモグラフィオン

の上にはほとんど何等の動揺もみられない。内圧を次第にたかめてゆくと大腸片の緊張は不規則に動揺し、それに伴って律動波の振巾も動揺する。そして緊張の上昇時には波は強くなり下降時には弱くなる。内圧が $10\text{cmH}_2\text{O}$ にたかめられると、この動揺がかなりはっきりみとめられ、また Sphinctor coli よりも尾側の部位が口側部位にくらべて幾分膨れた状態になる。しかしなお、液の排出は認められない (Fig. 3 A)。内圧 $12\text{cmH}_2\text{O}$ ではこのような動揺 (小動揺) がさらに著しくなってくる。そしてこの小動揺のほかにも大動

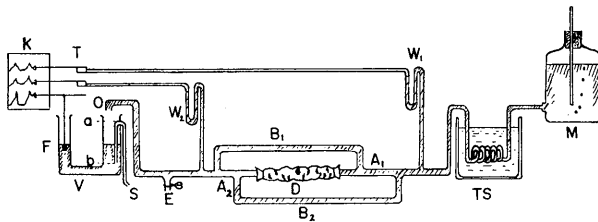


Fig. 2.

Arrangement of the experimental apparatus.

D: Colonic loop. E: Side tube. F: Float with writing lever. K: Kymograph. M: Mariotte's bottle. O: Outflow orifice. S: Syphon. T: Marey's tambour. TS: Thermostat. V: Outflow volume recorder. W_1 and W_2 : Water manometers. When the collateral pathways are clamped at B_1 and B_2 , the perfusing fluid flows from oral to anal, while the direction of flow is reversed, when the main pathways are clamped at A_1 and A_2 .

揺が現われ、これに小動揺が重畳している。またこの際特異な現象が現われる。

すなわちSphincter coliより約 5cm 口側部位に緊張性収縮輪が現われ、また Sphincter coli より尾側における膨隆はさらに著しくなり、また前述の上行波のほかに口側端から下行波が上行波と同じ週期で現われる。この下行波は、はじめは弱い

が動揺をくりかえすたびに次第に強くなって来る。そしてこの実験では第3の動揺期に、しかもその緊張上昇期において連続3つの波が強力となり、上行波を全く圧倒して尾側端まで伝播するにいたり、最後の波によって約9mlの灌流液が排出された。

そして排出がやむと大腸片の緊張は下降しはじめ波も弱くなる (Fig. 3 A)。内圧 14cm H₂O では前述と同じような現象がより著明になる。そして約90秒の週期、すなわち緊張上昇期約60秒、緊張下降期約30秒をもって大動揺期がくりかえされ、その緊張上昇期には前述のように3ケの波が著しく強力となるので毎回液の排出をみるようになる。

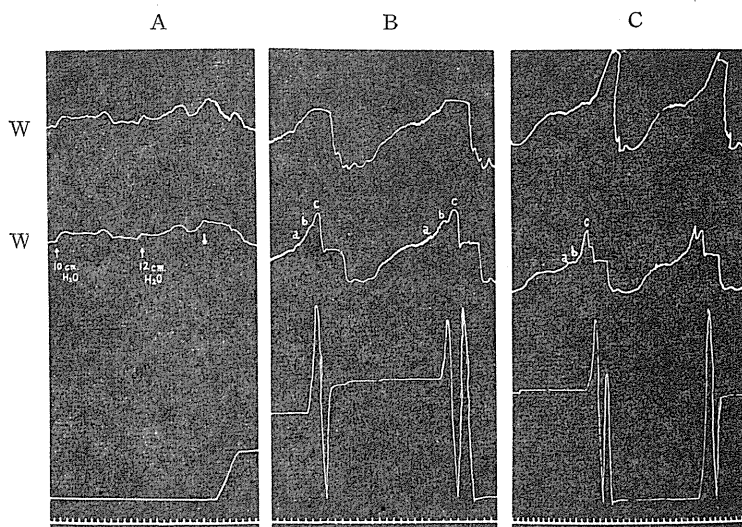


Fig. 3.

Effect of the various intraluminal pressure in the orthodromic perfusion upon the movements and the outflow volume of the colonic loop.

A: At the intraluminal pressure of 10cm.H₂O, at both oral and anal end of the loop (W₁ and W₂) the smaller and greater fluctuations of tone are recorded, but those of the strength of the antidromic waves are not. The outflow of fluid does not occur. At the intraluminal pressure of 12cm. H₂O, the fluctuations above discribed are remarkably increased, resulting in the outflow of the fluid. B: At the intraluminal pressure of 16cm.H₂O, there can be seen very remarkable undulation superimposed by several reinforced orthodromic waves, resulting in a marked outflow. C: At the intraluminal pressure of 20cm.H₂O, both the motility and the outflow are further increased. Time: 6sec.

2 (b 波), 第3 (c 波) の波は上記の下行波よりもわずかに弱いが相当に強く約 1cm の間隔で前の下行波を追うてゆく。そしてこれが最初の波の収縮に重畳するので、ために大腸片は紐のように細くなる。そしてこのような運動によって大腸片内腔の灌流液が一掃される (排出曲線参照)。そしてこの現象は前よりも少し長い約 120 秒の週期、すなわち緊張上昇期72秒、緊張下降期42秒をもってくりかえされる。さらに内圧を 18, 20, 22cmH₂O とたかめても、起ってくる現象は本質的には前述 (16cmH₂O) のものと変りはない。しかしながら内圧をたかめればたかめる程、大腸片の膨隆、下行波の強さ及び排出量が増加する。なお、大動揺並びに排出の週期はいずれの内圧においても恒常で約90秒であった。

内圧の上昇と排出量との関係は、Fig. 4 に示

すようである。図で明らかなように内圧 12cm H₂O においてはじめて排出をみてから 16cm H₂O までの排出量は内圧に比例して急激に増加するが、これから 18cmH₂O までその増加が停止し、その後再び急激に増加する。完全に行なわれた実験例（4例）では常に内圧 16-18cm H₂O のところで排出量増加の停止がみとめられた。しかしその意味は不明である。

B) 正方向灌流時における粘膜内反射の液排出に及ぼす影響

粘膜内反射を強化したり、あるいは除外すると灌流液の排出にいかなる変化を及ぼすかを検討した。

1) 粘膜内反射の強化

a) 塩酸

福原、三宅⁸⁾及び越智¹⁹⁾の研究によれば、塩酸は粘膜内反射を強く惹起する。そこで大腸片粘膜内反射を強化する目的で N/100, N/80 或いは N/40 HCl-0.9% NaCl solution で灌流し、その対照として同一大腸片を 0.9% NaCl solution

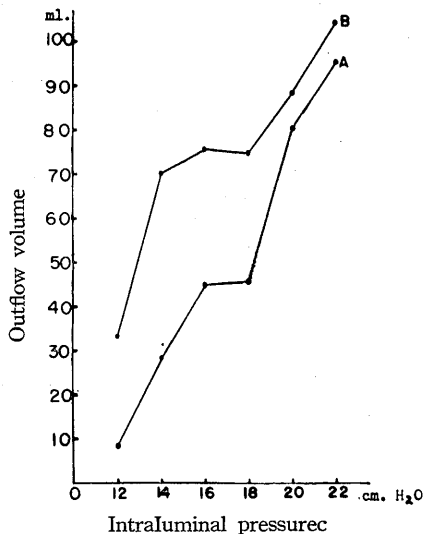


Fig. 4.

Diagram indicating the relation of the intraluminal pressure with the fluid flown out in the orthodromic perfusion of the dog's colon. Curve A indicates the result obtained in the perfusion of a colonic loop with 0.9% NaCl solution, and B that obtained in the perfusion of the same loop with N/100 HCl-saline solution. At the same intraluminal pressure the outflow volume in the latter case is always greater than that in the former one.

で灌流し、両者の排出状況を比較検討した。

まず 0.9% NaCl solution で灌流したのち N/100 HCl-0.9% NaCl solution で灌流した。大腸片の内圧を 0cmH₂O より次第にたかめてみるに、対照における同内圧の場合よりも大腸片の緊張変動が著明であり、Sphinctor coli から約 10-12 秒の週期で発生する律動波の振巾も大きい。しかし液排出は対照の場合と同じように内圧 12cmH₂O で起る。この際大腸片の運動は非常に力強く、約 90 秒の週期をもって大動揺をくり返す。その緊張上昇期は約 60 秒であるが、その後半期に 3 ケの波が重畳し、これによって毎回液の排出が起る。この状態は対照の内圧 16cmH₂O における状態に相当する。さらに内圧をたかめると前述の運動はさらに強くなり排出量も増大する。この場合の内圧-排出曲線を描けば Fig. 4 B のようである。この曲線と対照 A とくらべると直ちにわかる事は、塩酸灌流の場合の排出量は内圧が中等度 (12-18cm H₂O) であるならば対照のそれにくらべてはるかに大量であるが、内圧が高度 (20cmH₂O 以上) になれば排出量には大した差がなくなる。また排出曲線の途中 (14-18cmH₂O) 対照の曲線におけると同じように台地が認められる。

つぎに示す Fig. 5 は粘膜内反射が大腸の運動及びその液排出にいかに甚大な影響を及ぼすかを示すためのものである。まず大腸片の内圧を 16cmH₂O とし 0.9% NaCl solution で灌流した場合、約 25 秒の週期でくりかえされる緊張動揺があり、その緊張上昇期の後半において 2-3 ケの波によって液排出が起っている (Fig. 5 A)。つぎに N/100 HCl-0.9% NaCl sol. に切り換えると、Fig. 5 B にみるように運動も、そして排出量も著明に増大する。すなわち約 120 秒の週期を有する大きな緊張動揺が起り、その緊張上昇期において 3 ケの強い波が重畳して大量の液が排出される。この際の排出量は対照のその約 3 倍にも達する。この量は対照ならば内圧が 20cmH₂O の時の量に相当する。塩酸濃度がより大きい場合、たとえば N/80 あるいは N/40 の塩酸をもちいた場合には、内圧 12cm

H₂Oで排出がおこるが、この排出は2-3回で終る。それに続いて大腸片全体にわたって緊張がたかまり液の排出は停止する。それ以後、内圧をあげても排出はおこらない。つぎに0.9% NaCl sol. と交互に切り替えながら内圧をたかめ灌流したが大腸片の緊張がたかまり液の排出は停止したままである。

b) 5-HT (5-Hydroxytryptamine, Serotonin)

我々の研究¹⁰⁾によると5-HTも腸粘膜内反射を強化する物質である。大腸片を12cmH₂O以上の内圧で0.9% NaCl sol. で灌流し、液が排出されることを確かめたのち0.1% 5-HT-0.9% NaCl solution 5mlを口側端のゴム管 (Fig. 2のAの部位)の中に徐々に注入すると大腸片の緊張は急激にたかまり、液排出を2-3回起し、続いて大腸片は一体に白くちぢんで液の排出は停止してしまう。これは塩酸濃度の大きい場合 (N/80あるいはN/40)とよく似た現象である。なお、これより濃度のうすいものでは実験を行なわなかったが、稀薄濃度の塩酸の場合と同じような結果になるものと思われる。

2) 粘膜内反射の除去

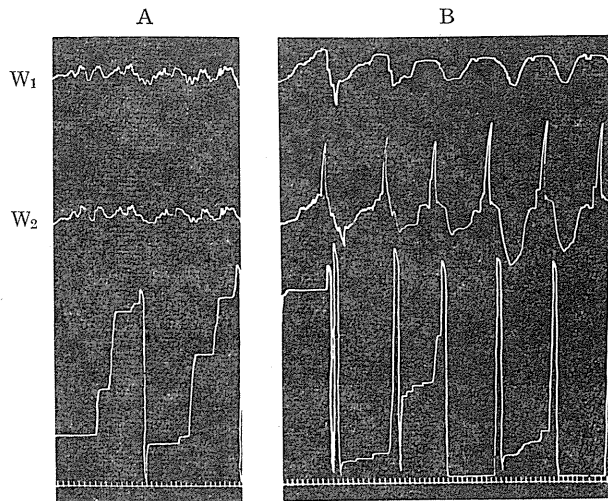


Fig. 5.

Effect of reinforcement of the mucosal reflex upon the colonic motility and the flow of fluid.

In A, the loop is perfused orthodromically with the saline solution at the intraluminal pressure of 16cm.H₂O. The outflow occurs with a time interval of about 34 seconds. When the fluid is exchanged with N/100 HCl-saline solution (B) the outflow occurs with a time interval (90 seconds) longer than that in A, but in an amount enormously larger than in A. Time: 12sec.

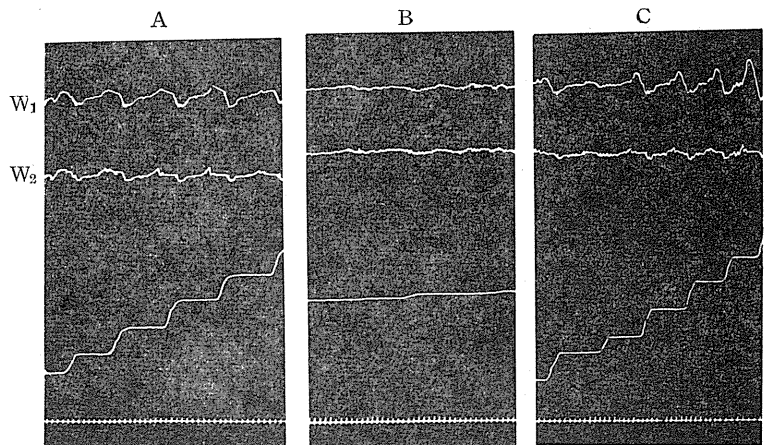


Fig. 6.

Effect of exclusion of the mucosal reflex upon the colonic motility and the flow of the fluid.

A: The colonic loop was orthodromically perfused with the saline solution under the intraluminal pressure of 15cm.H₂O (control).

B: The loop was perfused under the same condition as in A 10 minutes after the application of 0.4% cocaine hydrochloride.

C: 85min. after the application of cocaine. Explanations in text. Time: 12sec.

Cocaine 適用によって粘膜内反射が完全に除外されることは他の論文⁹⁾で報告されている。そこでこの事実を利用することによって、粘膜内反射除去の大腸の運動及び液排出に及ぼす影響をしらべた。

まず大腸片を 15cmH₂O の内圧で 0.9% NaCl sol. で正方向に灌流し、液排出が起ることを確かめたのち、一時灌流を中止し 0.4% cocaine hydrochloride-0.9% NaCl solution を腸内腔に満し10分の後に再び食塩水で灌流を行なった。Cocaine の適用前には Fig. 6 A に示すように、約 100 秒の週期をもって大動揺があり、その緊張上昇期に 3 ケの波が重畳して液排出を起している。Cocaine の適用後においては、Fig. 6 B にみるように、いままであった大動揺は姿を消しキモグラフィオンの上には微弱な動揺があるのみで液の排出は起らない。すなわち、大腸片には Sphinctor coli からごく弱い上行波と下行波が発生し液排出に関係する下行波はみられない。この際、大腸片に落差を与えれば液の排出

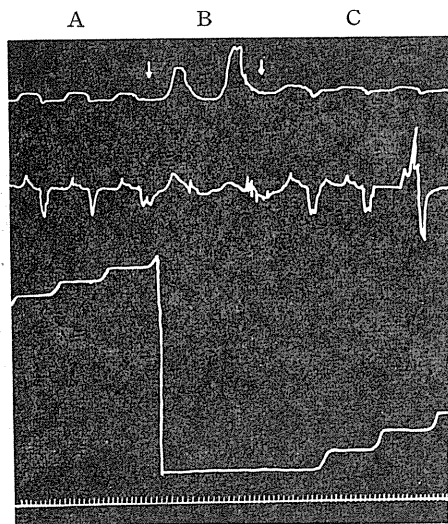


Fig. 7.

Effect of the antidromic perfusion upon the colonic motility and the outflow. In A, the loop is orthodromically perfused under the intraluminal pressure of 16cm.H₂O and between two arrows (in B) the direction of the perfusion is reversed, the outflow of the fluid being instantaneously stopped. When the loop is orthodromically perfused in C, the outflow occurs again. Time: 12sec.

が起る。このような状態は約70分続くが、この頃から Sphinctor coli の附近が搏動しはじめ、それが次第に強くなる。またそれにしたがって Sphinctor coli から発生する上行波及び下行波も強くなり、さらに十数分後には大腸片の口側端から下行波が現われはじめ、Fig. 6 C に示すように Cocaine 適用前の状態にもどる。

c) 逆灌流における排出

灌流方向を上述とは逆に、大腸片の尾側端から口側端にむかって流すとき、灌流液の排出はいかなる変化をもたらすかを検討した。

まず内圧を 16cmH₂O として 0.9% NaCl sol. で大腸片を正方向に灌流する。この際には約120秒の週期をもって大動揺があり、その緊張上昇期には液排出が認められる (Fig. 7 A). ここで逆方向灌流に切り替えると、ただちに大腸片や中央部に 2-3 ケの緊張性収縮輪が現われ、それよりも口側部では急激に緊張がたかまり内腔は狭少になる。これよりも度合は小さいが尾側部もまた緊張がたかまり細くなる。この結果、口側端から発生していた下行波は見られなくなり灌流液の排出は全く停止する (Fig. 7 B). そこで灌流方向を再び正にもどすと、間もなく大腸片の緊張は低下し、最初にみられたように液の排出が起る (Fig. 7 C). 0.9% NaCl sol. の代りに N/100 HCl を用いた場合には、逆方向灌流に際して上述の大腸片の緊張は強烈にたかまるので、大腸片は灰白色の細い棒ようになる。これは粘膜内反射が強く起っていることを示めており液の排出は全く起らない。

また、あらかじめ Cocaine で粘膜内反射を除外しておいてから逆灌流にすると、すでに粘膜内反射除去の項で述べたように大腸片の運動には、大動揺がなく、わずかに Sphinctor coli から発生する上行波と下行波がみられる。しかしこの波は非常に弱く液排出は起さない。

Ⅳ. 論 議

1958年に福原、山上等⁷⁾はイヌの小腸について腸内反射が性質の全く異なる2種の反射、すなわち粘膜内反射と筋内反射が存在することを

報告したが、さらに1959年には福原、三宅⁸⁾¹⁸⁾が大腸に、また足立¹³⁾は胃にも小腸と同様に粘膜内反射が存在することを明らかにした。また小腸内容輸送に対して粘膜内反射が演ずる役割については福原、中山、角⁹⁾が最近明らかにした。

著者は、この粘膜内反射が大腸内容輸送にいかなる役割を演ずるかについて研究した。大腸内圧が $12\text{cmH}_2\text{O}$ 以下ならば、相羽¹⁴⁾¹⁵⁾、榎田¹⁷⁾、あるいは三宅¹⁸⁾らが観察しているように *Sphincter coli* に搏動が生じ、これから口側端にむかっては上行波が、尾側には下行波が送り出されるが、内圧を $12\text{cmH}_2\text{O}$ にたかめると大腸片の緊張がたかまると共に、口側端にあらたに下行波が発生し、これが次第に強くなり、ついには上行波を圧倒して尾側端にまで伝播しこれによって灌流液が排出される。内圧をさらにたかめてゆけば下行波はますます強くなり排出量も増加してゆく。上述の現象は次のような意味をもっているものと考えることができる。すなわち内圧が比較的到低い場合には内容を滞留させるに都合のよい運動が起っているが、内圧がある程度以上にたかまると内容を排出する運動がひきおこされるのである。つぎにこの現象生起の機序は次のようなものであろう。すなわち大腸粘膜全体が内圧上昇によって伸展されると粘膜内反射が惹起され、その総合効果として大腸筋の興奮性がたかまる。そして緊張上昇はその表徴の1つとみなすべきである。その際、興奮性のたかまりは大腸の口側部において最も高度となり、これがある限界に達すると口側端に強力な下行波が出現し、これが尾側へ伝播するのであろう。

上述の説明の根拠としては、a) 灌流液として $\text{N}/100 \text{ HCl}-0.9\% \text{ NaCl sol.}$ をもちいることにより粘膜内反射を強化すると、下行波は著明に強力となり、したがって排出量も増加すること、および、b) 粘膜に $0.4\% \text{ Cocaine}$ 液適用によって粘膜内反射を除外すると内圧をたかめても、*Sphincter coli* から発生する上行波が多少強められるのみで下行波は決して発生しない

し、また液の排出もないということをあげることができる。なお、塩酸濃度をたかめることによって、粘膜内反射を異常に強くひきおこすと下行波の振幅が小さくなるために液の排出は全くみられなくなる。ここに附言したいのは、小腸の場合には塩酸濃度が稀薄でもこの排出遅滞現象が起ってくることである。これは小腸では一般に緊張が上昇すると直ちに波の振幅が縮少するからである。換言すれば大腸には波の効果が出現するのに、小腸では緊張増大による効果、すなわち遅滞が現われてくるからである。

なお、著者の実験結果に関連のある研究としては次のようなものがある。すなわちCannon⁴⁾のレントゲン線による研究によると、ネコの大腸では内容物が少量のときには上行波がみられるのであるが、排便時には横行結腸と下行結腸の境界部に緊張性収縮輪がくり返し発生し、ゆっくりと尾側へ伝播し、そのうちの1つが強い収縮をおこない、これによって下行結腸内の内容が排出されたと言う。この現象は著者の実験で内圧をたかめた時に現われる現象とよく一致している。また、大腸内圧をたかめた時、強い下行波（大蠕動、*mass peristalsis*）がおこることはBergmann等が人においてレントゲン線で観察している。すなわちBergmann及びLenz³⁾は人の大腸に造影剤等を注入して回盲部附近より強い下行波が起きたことを報告し、Fischl及びPorges⁶⁾らは脾彎曲（*Flexura coli lienalis*）のところから、また時には上行結腸と横行結腸の境界部肝彎曲から強い下行波が起ることを、またSchwarz¹¹⁾¹²⁾は横行結腸と下行結腸の境界部から強い下行波が起きたことを報告している。

これらは大腸に造影剤を注入することにより内圧をたかめた結果によるものであり、また注入の際に腹痛を訴えたのは、著者の逆灌流実験の場合においてみられる大腸の激しい緊張上昇によるものであろう。また福原¹⁶⁾はイヌで内圧を $20-30\text{cmH}_2\text{O}$ にしたとき、回盲瓣附近に強力な緊張性収縮がおこり、これが肛門まで達し、内圧をそのまま保っておくと再び同じ箇所

に同様に強力な収縮が発生するのをみている。以上述べたように各研究者によって下行波の発生個所が異なっているのは、大腸の内圧、あるいは状態によるものであろう。

他方 Bayliss と Starling²⁾ らの研究、また Auer¹⁾ らの研究は大腸片に Bolus を挿すると Bolus が尾側に運ばれることを報告し、さらに Elliott⁵⁾ はネコの大腸で同じようなことをみているが、これらはいずれも Bolus を挿入することにより粘膜を強く刺激し、それによって強い粘膜内反射を誘起し、その結果下行波が発生し、これが Bolus を尾側にむかって運ぶものと考えられる。しかしながら Bayliss 等の実験は不自然なものであり、普通の状態では所謂大蠕動は大腸内圧の上昇によって起るものと考えられる。

V. 結 論

1) 大腸内容運搬に対する粘膜内反射の役割を明らかにするために、イヌの外來神経を切断した大腸片をもちい、その内圧をたかめながら運動及び排出量を記録測定した。

2) 腸片を 0.9% NaCl solution で満たし尾側端に排出口を設け内圧を次第にたかめる場合、内圧が 12cm H₂O 以下ならば Sphincter coli に搏動が生じ、これから口側端にむかっては上行波が、尾側にはごく弱い下行波が送り出されるが排出はない。内圧を 12cmH₂O にたかめると大腸片の緊張がたかまり、口側端からあらたに下行波が発生し、これが次第に強くなりついには上行波を圧倒し尾側端にまで伝播、これにより液の排出が起る。内圧をさらにたかめると下行波はますます強くなり排出量も増加する。

3) しかるに大腸片を 0.9% NaCl solution で満たし、ただ 2) におけるとは逆に口側端に排出口を設けると、内圧を閾内圧より十分にたかめても、たとえば 15cmH₂O、緊張上昇により管腔が著しく狭少となるため液の排出が起らない。あらかじめ Cocaine 液を適用しておけば上述の緊張上昇はみられず 5) の場合と同様の運

動が認められる。

4) 粘膜内反射を強化する目的で N/100 HCl-0.9% NaCl solution をもちいて上述 2) と同じように操作すると、液排出の閾内圧は 0.9% NaCl sol. の場合と同様であるが、口側端に発生する下行波は強力であり緊張上昇及び波の振巾の増大が著しく、また 1 回の排出量も増大する。しかし塩酸濃度をさらにたかめると (N/40, N/80) 緊張上昇が過度となるため下行波の振巾が小さくなり液の排出はみられなくなる。

5) 粘膜内反射を除去する目的で 0.4% Cocaine hydrochloride-0.9% NaCl solution を大腸片に 10 分間満たした後に、2) に述べたと同様の実験を行なうに、内圧をたかめても Sphincter coli から発生する微弱な上行波と下行波がみられるのみで、口側端に下行波は発生せず液の排出も起らない。この際、落差を与えると液の排出が起る。

6) 上述の結果から粘膜内反射は収縮波の強さ及び方向を調整する。すなわち低内圧では内容の滯溜を、高内圧では排出をひきおこすように運動を調節しているものと結論される。

稿を終るに臨み、福原武教授の御鞭撻、御教導そして御校閲に対して深甚なる謝意を表すると共に、直接御指導と御援助を頂いた中山沃助教授および教室員諸氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Auer, J. and Krueger, H. (1947) Experimental study of antiperistaltic and peristaltic motor and inhibitory phenomena. *Am. J. Physiol.* **148**, 350-357
- 2) Bayliss, W. M. and Starling, E. H. (1900) The movements and the innervation of the large intestine. *J. Physiol.* **26**, 107-118
- 3) Bergmann, G. V. und Lenz, E. (1911) Ueber die Dickdarmbewegungen des Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* Nr. 31 1425-1432
- 4) Cannon, B. W. (1902) The movements of the intestines studied by means of the Röntgen rays. *Am. J. Physiol.* **6**, 251-277
- 5) Elliott, T. R. (1904) Antiperistalsis and other muscular activities of the colon. *J. Physiol.* **31**, 272-304
- 6) Fischl, L und Porges, F. (1911) Zur Frage der Dickdarmperistaltik im Röntgenbild. *Münch. med.*

- Wschr. Nr. 39. 2063-2064
- 7) Hukuhara, T., Yamagami, M., and Nakayama, S. (1958) On the intestinal intrinsic reflexes. Jap. J. Physiol. **8**, 9-20
 - 8) Hukuhara, T., and Miyake, T. (1958) The intrinsic reflexes in the colon. Jap. J. Physiol. **9**, 49-55
 - 9) Hukuhara, T., Nakayama, S. and Sumi, T. (1959) The role of the intrinsic mucosal reflex in the fluid transport through the denervated intestinal loop. Jap. J. Physiol. **9**, 406-418
 - 10) Hukuhara, T., Nakayama, S. and Nanba, R. (1960) Effect of 5-hydroxy-tryptamine on the mucosal intrinsic reflex (in press).
 - 11) Schwarz, G. (1911) Zur Physiologie und Pathologie der menschlichen Dickdarmbewegungen. Münch. med. Wschr. Nr. 28 1489-1494
 - 12) Schwarz, G. (1911) Zur genaueren Kenntnis der grossen Kolonbewegungen. Münch. med. Wschr. Nr. 39 2060-2063
 - 13) 足立 勲 (1959) 幽門に近接する胃, 十二指腸における内反射 日本生理誌 **21**, 1099-1104
 - 14) 相羽 昭 (1933) 大腸の運動 日新医学 **22**, 1684-1708
 - 15) 相羽 昭 (1935) 大腸運動とその神経支配 日新医学 **24**, 102-116
 - 16) 福原 武 (1953) 消化管運動の生理 医学書院
 - 17) 榊田亀次郎 (1937) 大腸の運動 日本生理誌 **2**, 196-212
 - 18) 三宅隆雄 (1958) 大腸における腸内反射について 日本生理誌 **20**, 863-872
 - 19) 越智邦夫 (1959) 腸内反射誘起物質 III 酸及びアルカリについて 日本生理誌 **21**, 1316-1320

Summary

1) In order to study the role of the intrinsic mucosal reflex upon the transport of the fluid through the colon, the movement and the outflow volume of the decentralized colonic loop of dogs are recorded in orthodromic and antidromic perfusion under the various intraluminal pressure.

2) When the colonic loop is perfused in the orthodromic direction with 0.9% NaCl solution under the intraluminal pressure below 12cm.H₂O, there can be seen at the region (Sphincter coli) about 4cm. oral to the pelvic orifice a pulsating ring, wherefrom the antidromic waves as well as the very weak orthodromic waves are started, the fluid not being flown out from the outflow orifice. At the intraluminal pressure of 12cm.H₂O, the tone of the loop increases and the orthodromic waves successively originate in the oral end, overcoming the orthodromic waves above described and resulting in the outflow of the fluid. With further increase of the intraluminal pressure the orthodromic waves become stronger, producing further increase of the outflow volume.

3) In the antidromic perfusion, on the other hand, the outflow of the fluid does not occur, despite that the intraluminal pressure is increased highly than 12cm.H₂O (for example 15cm.H₂O). This phenomenon is due to the enormous rise of tone of the loop, resulting in an extreme narrowing of its lumen.

After applying 0.4% cocaine hydrochloride-0.9% NaCl solution to the mucosal surface, the increase of the intraluminal pressure does not produce any rise of the tone of the loop, the colonic movements being as feeble as before.

4) When the intrinsic mucosal reflex is reinforced by perfusing the loop with N/100 HCl-0.9% NaCl solution in the orthodromic direction, the orthodromic waves are elicited at the same intraluminal pressure as that observed in 2), but their amplitude are far more increased than those observed in 2), resulting in enormous increase of the outflow volume.

With increase of the concentration of HCl (N/80, or N/40), the amplitude of orthodromic waves become smaller than that in lower concentration, and the flow of the fluid are

retarded. This phenomenon is due to the enormous rise of tone of the loop.

5) When the intrinsic mucosal reflex is at first excluded by applying 0.4% cocaine hydrochloride-0.9% NaCl solution to the mucosal surface and then the loop is perfused with the saline solution in the orthodromic direction, there can be seen feeble antidromic and orthodromic waves originating from the Sphincter coli, but the orthodromic waves are not originated in the oral end and the fluid is not flown out, even though the intraluminal pressure is remarkably elevated.

6) From the results described above, it may be concluded that the intrinsic mucosal reflex regulates the strength and the direction of the contraction waves of the colon: The reflex reinforces the antidromic waves in the lower intraluminal pressure, favoring the contents to accumulate and elicits the orthodromic waves in the higher one, propelling the contents anally.

(Department of Physiology, Faculty of Medicine, Okayama University)

家 兎 の 海 馬 の 電 気 的 活 動 612.825.2:612.821.313

Electrical activity of rabbit's hippocampus

杉 俊 二 (Sugi-Shunji)*

(本論文要旨は第8回日本脳波学会総会, 第36回日本生理学会総会で報告した)

I. 緒 言

1878年 Broca¹⁾ が, 現在大脳辺縁系と呼ばれているもののうち, 主として皮質部を解剖学的に規定したが, その後, Cajal²⁾ により, 線維連絡についての研究が始められ, さらに1951年 Kaada³⁾ が, 大脳辺縁系のモノグラフを報告するに及んで, 各方面での注目をひき, ようやくその研究が活潑に行なわれる様になったのである.

始め, 大脳辺縁系は, 嗅覚系と特に密接な関係を持っている部位と考えられ, 嗅覚の感覚中枢と見なされて, 嗅脳 *olfactory brain* と呼ばれていた. しかし, その後研究が進むにつれ, 線維連絡, 刺激実験, 切除実験等により, 嗅覚系の外, 体性運動系, 自律系, 情動, 記憶にも関係がある事が想定されて, 古皮質系は, 内臓脳 *viseral brain* とか, 情動脳 *thymencephalon* と呼ばれる様になり, 海馬を含む大脳辺縁系のもつ意義が重要視される様になった.

Mac Lean⁴⁾ 等によれば, 海馬は海馬回から, 嗅覚, 視覚, 性器, 聴覚, 内臓, 味覚等の求心性インプルスを受けていると云われており, Brodal⁵⁾ は, 自律神経の調節に重要な役割を持つものと推定している.

又一方, 電気生理学的な立場からも研究が進められ, 海馬の電気的活動については, 1939年 Renshaw and Forbes⁶⁾ により始めて記載されたが, その後, Kaada³⁾, Mac Lean⁴⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾, Green and Arduini¹⁰⁾, Green and Shimamoto¹¹⁾, Green and Machne¹²⁾, Cragg and Hamlyn¹³⁾, Green and Adey¹⁴⁾, von Euler and

Green¹⁵⁾ 等により脳波, 誘発電位, 細胞単位放電等について興味ある報告がなされている.

海馬脳波に関しては, 始めに Renshaw and Forbes⁶⁾ が, 海馬に 20~70msec 波が現われる事を報告しており, 又 Green and Arduini¹⁰⁾ は, 種々の刺激により海馬に 5~7cps の規則正しい徐波の現われる事を述べ, そのパタンが他部脳波とは異なった特殊なものである事を指摘した.

著者は, この様に海馬脳波が他部脳波に比して, 極めて特徴的なパタンを示し分析し易い事を利用し, 又海馬を含む大脳辺縁系が, 系統発生上新皮質よりも古くから動物に存在し, 動物が進化しても, 大脳辺縁系は絶対量では決して退化してない事 (Mac Lean) から, なるべく新皮質の発達していない動物を用いれば, 海馬の脳波もより細かく分析出来ると考えた. この目的に従い, 実験動物として家兎を使用して, 新皮質脳波と海馬脳波を対応させつつ観察すれば, 海馬の機能を調べる上の1つの指標となるのではないだろうかとの推定のもとに本実験を行なった.

脳の電気的活動或いは脳波の発生機序については, 殆んど何も分ってはいないが, 脳波と behavior との対応関係を検討する事により, 脳の機能を解明する手掛りの1つが得られる事は疑いがない. 故に著者は, 海馬内に慢性に電極を植え込み, 動物の behavior を観察して海馬脳波の level を規定し, 更に種々の刺激, 薬物等の影響を調べた.

又一方, 海馬の構造の特異性に注目して, 海馬の電気的活動との関係について, 2, 3 の所見を得た.

* 東邦大学医学部第1生理学教室(朝比奈一男教授)
[昭和35年4月20日受付]

Ⅱ. 実験方法

実験動物は 3kg 前後の成熟家兎で、急性実験に37羽、慢性実験に56羽を使用した。

急性実験は東大脳研式脳定位固定装置を用い、更にアメリゾール 1mg/kg 静注のもとに大脳皮質を露出し、電極を海馬に挿入した。電

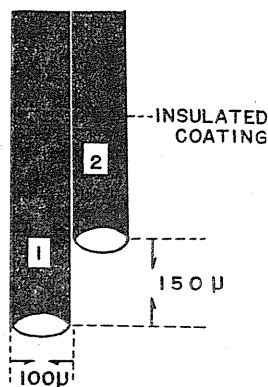


Fig. 1.

Electrodes—the microscopic pair shown on the figure. Use for acute experiments.

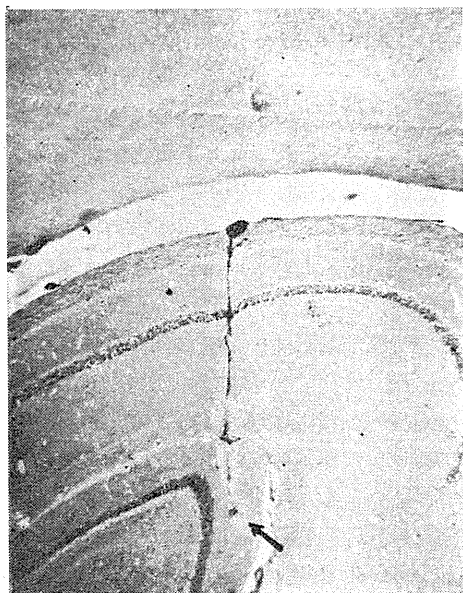


Fig. 2.

Photograph of a parasagittal section through the hippocampus of a chronically electrode-implanted rabbit. A showing lesion, indicated by an arrow, made by inserting a pair of electrodes (tip diameter about 250 μ).

極は市販のアンマ針を電解研磨して、先端直径 100 μ 位としたものを micromanipulator で挿入した (第1図)。

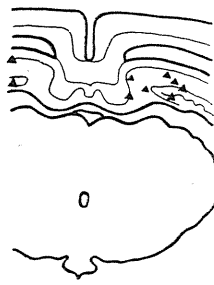
慢性実験は、電極としてアンマ針 (直径250 μ) を絶縁したものを、先端のみ約 0.5mm 位露出して2本上下に 1mm ずつずらし1組にして双極誘導とした。電極挿入方法は、無麻酔の状態で Sawyer の脳地図¹⁶⁾によって、頭頂骨に小さな穴をあけ、海馬、脳幹網様体、扁桃核、新皮質運動領等に挿入したが、何れも同側大脳半球に挿入してある。

挿入電極は、歯科用セメントを用いて頭頂骨に固定し、記録時には、電極よりあらかじめ引き出してあるリード線により、8素子インク書き脳皮計に導いた。電極を挿入して1週間位たつと、脳波も安定して来て実験可能となり、普通数カ月は充分使用し得る。

電極の位置は、急性、慢性実験共、実験終了後生体固定を行ない、取り出した脳を paraffin 包埋して 10 μ の連続切片を作り、Carrazzi の方法で染色して電極刺入部位を確認した。

第2図に慢性実験に於ける、海馬の電極挿入部位の顕微鏡写真を示す。時に脳膜炎の像を認める事があるが、多くは写真の如く余り重篤な合併症を示さないので、脳組織の間にきれいな針のあとを示している。

第3図は、同じく慢性実験に於ける海馬の記録部位を模式的に示したものであるが、電極は



P₄

Fig. 3.

Sites of recording of chronically electrode-implanted rabbits. A diagrammatic parasagittal section described by Sawyer rabbit map p4. ▲ marks show tips of electrodes.

Sawyer の脳地図の P_4 (bregma から 4mm 後方前額断) の部位に挿入した。

Ⅲ. 実験成績

A. 海馬の電氣的活動と海馬構造との関連性について

著者は、緒言に述べた様に海馬脳波が正弦波に近い形を示し分析し易い事、及び海馬の構造が他部に比して簡明である事を利用して、海馬の電氣的活動と構造との関係について比較検討した。

1. 損傷発射 (Injury discharge)

従来より辺縁系に属する扁桃核、梨状葉、海馬は、機械的刺戟や電氣的刺戟に非常に敏感で、電極を挿入しただけでも損傷発射を起す事が知られているが、構造との関係については報告がない。

著者は先ず損傷発射と海馬の構造の関係を調べる目的で、電極をクラーレ処置した家兎海馬に挿入した。電極は太いと損傷発射に引続き発作発射 seizure discharge を起し易いので、なるべく破壊が少くなく、しかも損傷発射が記録出来る太さとして先端約 100μ の電極を用い、micromanipulator を用いて挿入した。

海馬よりの損傷発射は、錐体細胞層と顆粒細胞層に於て見られ、それぞれ特徴あるパターンを示した。

a) 錐体細胞層

電極が上部錐体細胞層 (CA_1 , CA_2) に刺入されると、30~40cps の損傷発射が 3~10秒続き、同時に海馬に見られる規則的徐波 regular slow wave の振幅が、損傷発射の途中より増大し、損傷発射の起る前の振幅に比し、2-3 倍の

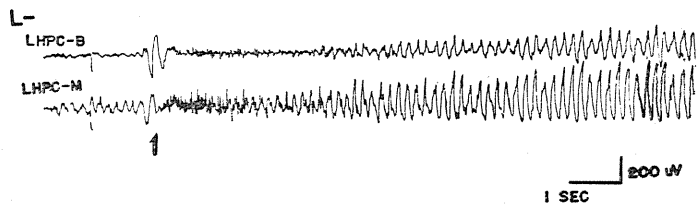


Fig. 4. Injury discharge.

Recorded from upper layer of pyramidal cell in the hippocampus proper. The record shows high amplitude of hippocampal regular slow wave activity followed by injury discharges.

Arrow mark shows tip of electrode pushed into upper pyramidal cell layer. Electrodes—the microscopic pair shown on the figure 1.

LHPC-B: lateral part of hippocampus (CA_2), bipolar lead.

-M: monopolar lead.

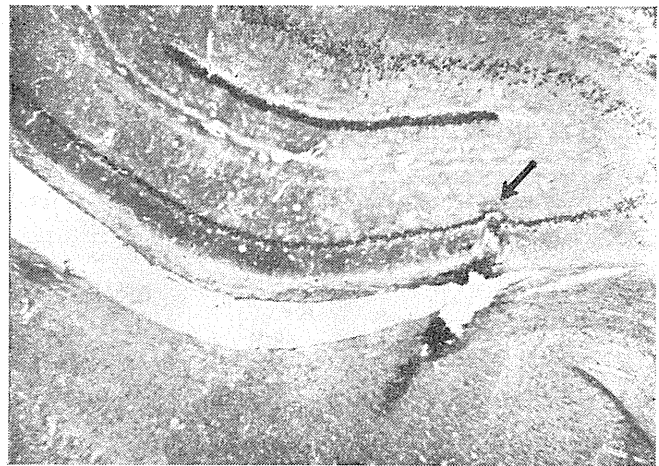


Fig. 5.

Photograph of a parasagittal section through the hippocampus of a rabbit. Showing a lesion, indicated by an arrow, made by tip of electrode pushed into upper pyramidal cell layer (tip diameter about 100μ).

高振幅を示した。

この高振幅波は、約10~20秒続き又もとの振幅にもどった (第4図, 第5図)。

規則的徐波の振幅増大は、電極が太いか又は兎の状態が悪いと、損傷発射のあと depression になったり、発作発射が引続いて起ったりするが、その他の場合は常に見られた。

損傷発射及び徐波の振幅増加は、同時に 150μ はなして挿入した電極 (第1図) よりの記録には波及せず、又同時に数 mm はなれた錐体細胞層、及び limbic cortex よりの記録にも影響な

く、非常に限局した現象と思われる (第6図)。

下部錐体細胞層 (CA_3 , CA_4 , CA_5) に挿入した場合は、損傷発射に伴う規則的徐波の振幅増大は認められず、下記顆粒細胞層と同じ様なパターンを示した。

b) 顆粒細胞層

顆粒細胞層に於ける損傷発射は、50cps 前後で、上部錐体細胞層の如く、損傷発射に伴う規則的徐波の振幅増大は見られず、規則的徐波に重畳し、約20秒位持続する (第7図, 第8図)。

上部錐体細胞層の損傷発射に比し、頻度、振幅、持続時間共多く、現象として著明であるので、普通電極を海馬に挿入した際見られる損傷発射はこの細胞層によるものが多いのではないと思われる。

2. 海馬の規則的徐波

海馬に見られる規則的徐波は、種々の感覚刺激により引き起されるものであり、arousal pattern と云われている。

海馬の構造と誘発電位の関係については、Renshaw⁶⁾をはじめとし、Cragg and Hamlyn¹³⁾, von Euler and Green¹⁵⁾ 等により報告されているが、この多くは薬物により level の下った状態で記録されている。

著者は、海馬の規則的徐波が所謂 arousal pattern であると共に、はなはだ分析し易い事に注目して海馬構造との

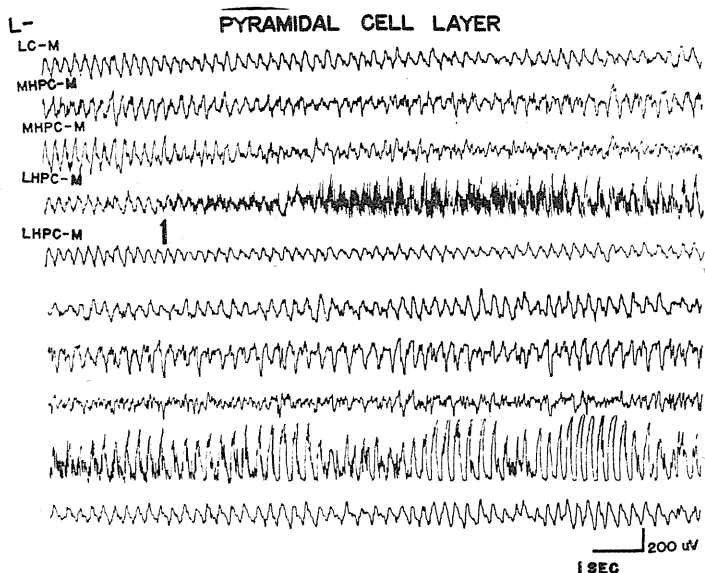


Fig. 6. Injury discharge.

Recorded from upper layer of pyramidal cell in the hippocampus proper. The record shows localized injury discharge and high amplitude of hippocampal regular slow wave activity followed by injury discharges. LC: limbic cortex. MHPC: medial part of hippocampus (CA_1).

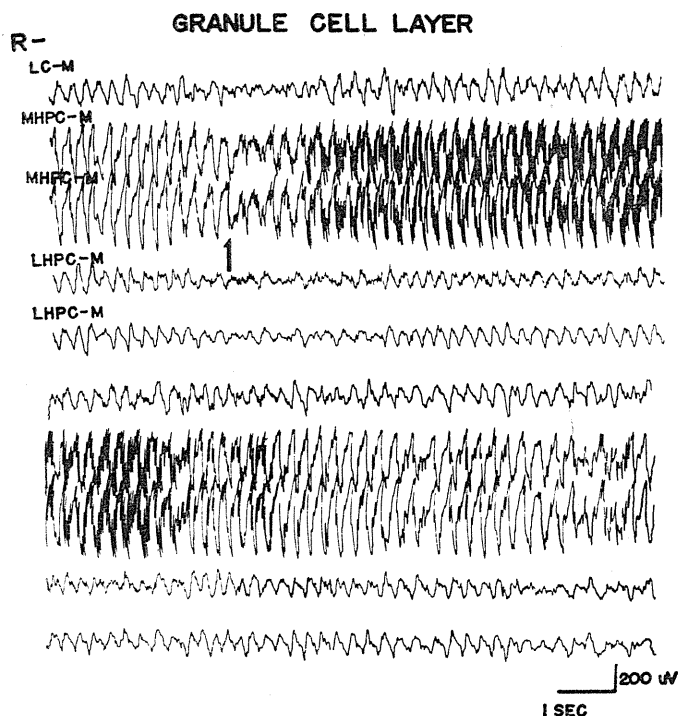


Fig. 7. Injury discharge.

Recorded from granule cell layer in the hippocampus proper.

關係を調べた。

実験方法は上記損傷発射の場合と同じであるが、海馬表面に電極を固定して対照とし、1乃至4本の電極を micromanipulator で海馬に挿入して比較した。

第9図は、海馬表面より電極を挿入した時の規則的徐波のパターンを示している。第9図にある surface は海馬表面に固定した電極から誘導したもので、下の2つの記録は直径 100μ の電極を上下に 150μ ずつずらして密着したものを海馬内に挿入して得られたものである（第1図参照）。即ち1は先端電極を示し、2は1より 150μ 上方にある電極よりの記録である。図中の数字は先端電極の深さを示している。

電極が海馬表面にある時は、規則的徐波は全部同相をしめしているが、電極を挿入するに従って徐々に振幅を減じ、先端電極が海馬表面より 500μ (上

部錐体細胞層より約 200μ) の位置に達すると、徐波は全く消失した。この時痛み刺激等の感覚刺激を行なっても先端電極からは徐波は出現しなかったが後端電極及び海馬表面電極には徐波が現われている。 650μ の深さになると、先端電極の記録は徐々に振幅を増すと同時に、海馬表面記録に対し位相の逆転が見られる。後端電極は先端電極と同じ経過をとり、規則的徐波が見られなくなっている。 800μ となると、先端、後端電極の記録共、表面記録に対し逆相をしめす。

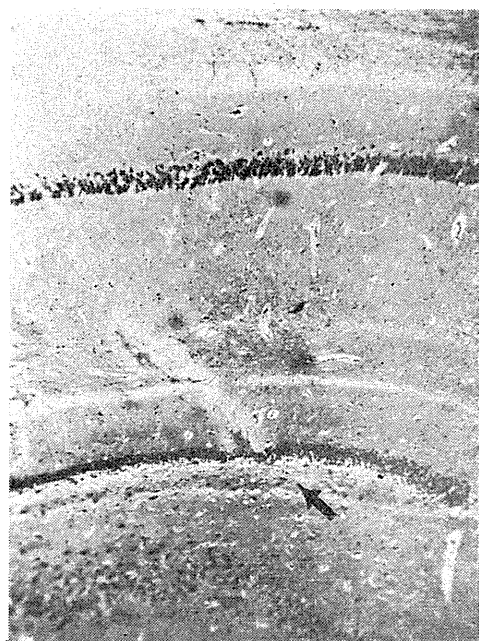


Fig. 8.

Photograph of a parasagittal section through the hippocampus of a rabbit. Showing a lesion, indicated by an arrow, made by tip of electrode pushed into granule cell layer (tip diameter about 100μ).

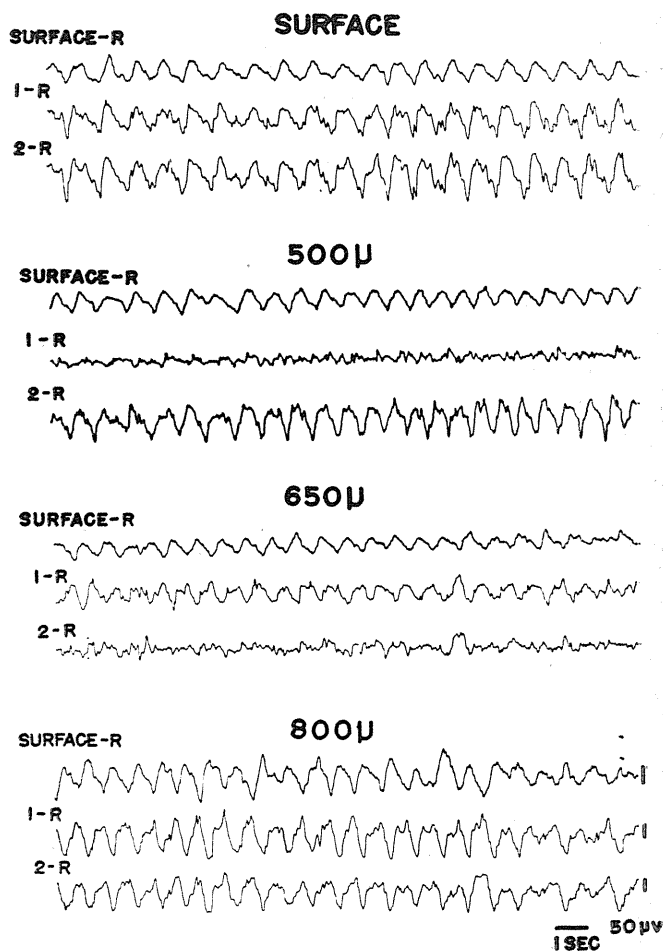


Fig. 9.

Hippocampal regular slow wave activity recorded with a pair of electrodes at the various depths of hippocampus proper. Electrodes—the microscopic shown on the figure 1. R: reference electrode.



Fig. 10.

Photograph of a parasagittal section through the hippocampus, showing the lesion made by a tip of electrode pushed into the 500μ under from hippocampal surface. Phase reversal of hippocampal regular slow waves were recorded from this position.

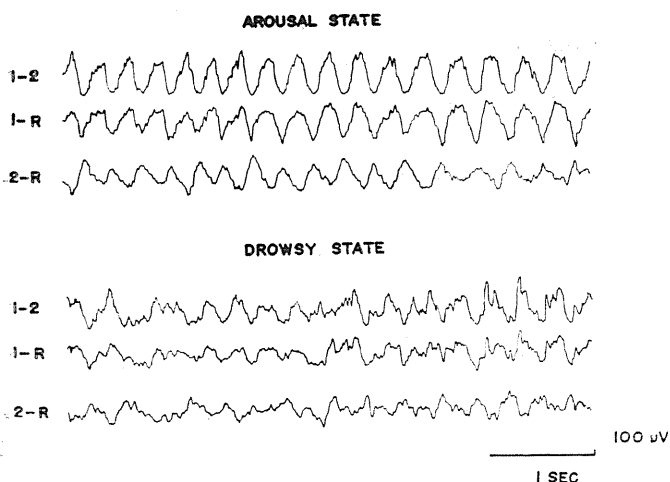


Fig. 11.

Patterns of hippocampal regular slow wave activity. Arousal state and drowsy state under inversion between "1-R" and "2-R".

更に電極を刺入して顆粒細胞層, 下部錐体細胞層を通り, 海馬を通過しても規則的徐波の位相は逆転したままであった。

徐波の逆転した位置は, 第10図に示すように全例に於いて, Temporo-ammonic tract と上部錐体細胞層の中間 (stratum radiatum) に位置している。

第11図は, 電極間隔を長くして (500μ) 上下の電極よりの記録が丁度逆相を示す位置で記録した。規則的徐波が出現している状態, 即ち arousal pattern を示している時はきれいに逆相を示しているが, drowsy pattern になって規則的徐波が出現なくなると位相の逆転は区別つけにくい。

第12図は, 規則的徐波の振幅と海馬構造の関係を表わしたもので, 徐波の電位勾配は4つの type が認められた。しかし, 上部錐体細胞層附近では全く同様な曲線を描いた。即ち, 徐波の振幅は上部錐体細胞層で $200\mu V$ 位の小さい peak をしめし (損傷発射に伴う徐波の振幅増大は, $300\sim 400\mu V$ にも達するが, $10\sim 20$ 秒でもとの振幅にもどる) 更に刺入すると徐々に振幅を減じて, 上部錐体細胞層より $150\sim 200\mu$ の所でほとんど消失し, $50\sim 100\mu$ 位同じ状態が続いてから徐々に振幅が増大して来るが, この時は位相が逆転している。その後, 徐波は $600\sim 800\mu V$ の高振幅をしめすが, この電位勾配は, temporo-ammonic tract, 顆粒細胞層, 下部錐体細胞層, 顆粒細胞層及

び下部錐体細胞層，でそれぞれ peak を示す4つの type に分類された。

第13図は，limbic cortex及び海馬の内側部，外側部から同時に記録した arousal pattern であるが，いずれも同じ周波数を示し海馬の部位による差異は認められなかった。

B. 慢性電極挿入 家兎の各 level に於ける海馬脳波

1. 海馬の電氣的活動と家兎の行動について

海馬の脳波と，海馬の働きを結びつける手段として，家兎を自由に動ける様にしておき，その現わす種々の behavior を観察しつつ，同時に海馬の脳波を記録して，正常な状態に於ける海馬脳波の activity level を規定する目的で行なった。また新皮質の電氣的活動を同時に記録し，海馬の脳波の特異性をより明瞭にせんとした。

第14図は，多数の家兎の behavior を観察して，その表わす代表的な behavior を一応 A から F まで分類したものである。

第15図は，これらの behavior を示した時に同時に記録したもので，それぞれに対応する海馬と新皮質の脳波の pattern を示している。

第14図，(A) は家兎が何かを探している様な behavior を示している所であるが，多くの兎は始めての場所に来ると，この様な behavior を示して歩き廻る事が多い。この時の海馬脳波は，8cpsの規則的徐波が連続して見られる [15図 (A)]。8cps波は，この他何かに注意を向けている様な時に見

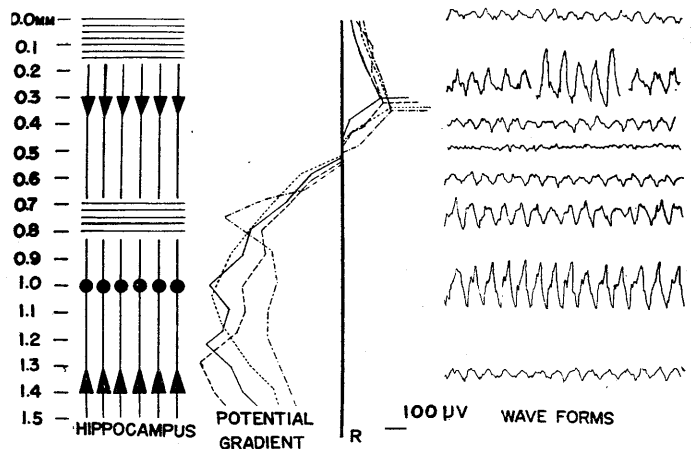


Fig. 12.

A correlation between the histological structures at different depths and regular slow wave activity in hippocampus.

Diagram represents the approximate position of the various parts of the pyramidal cell layer (▼) and granule cell layer (●). Family of curves representing regular slow wave amplitude gradient at successive depth in hippocampus. The curves are arranged in four groups.

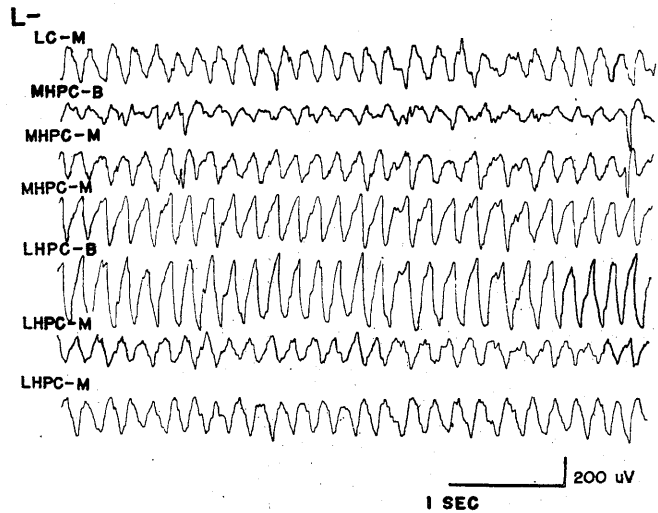


Fig. 13.

Patterns of electrical activity of hippocampus at various parts.

られるが，その他の場合は正常な状態では見られなかった。又著者が観察した限りでは，8cps以上の波は，どの様な behavior を示す時にも見られない。

(B) は，顔や前足等を盛んになめている状態

であり、他の動物でも多く観察される behavior である。この時の海馬脳波は 7cps か 6cps を示した。

(C) は、餌を喰べている状態であって、海馬脳波は (B) と同様に、7~6cps、時に 5cps の事もある。餌を喰べ終って更に餌を探す時は、直ちに 8cps の波となるが、餌を見つけて喰べ始めると、再び 7~6cps の波になる。

(D) は、写真の様な状態のまま、周囲に関心を示さないでじっとしている時で、一見放心状態を思わせるが、この時は徐波がやや不規則になり、速波の混入が見られる。

兎を長時間放置しておくと、周囲に関心を示さなくなり、(E) の如く横になってしまう、海馬脳波は (D) よりも更に徐波の規則性を失ない、速波が主となり、新皮質脳波も、紡錘波及び徐波が見られて来る。

(F) は、目を閉じ頭を落している状態で、恐らく浅い睡眠と思われるが、この時の海馬脳波は 2-3cps の徐波が主となり、新皮質脳波も徐波の出現頻度が一そう多くなっている。

この様に、種々の behavior に対応する海馬脳波の頻度は、どの兎についても

同じで個体差は見られなかった。

海馬脳波は、以上の様に細かく分類する事が出来るが、新皮質脳波は (A)-(D) までほとんど区別出来ず、(E), (F) となり始めて区別をつける事が出来る程度である。若し、(A) の状態を excited, (B), (C) は relaxed, (D), (E) は drowsy, (F) は asleep と想定するならば、人間の頭皮上脳波によって分類出来た脳の activity level¹⁷⁾が、家兎の場合は海馬脳波を指標とする事により、その様な分類も可能と思われる。

2. 刺激による海馬脳波の変化

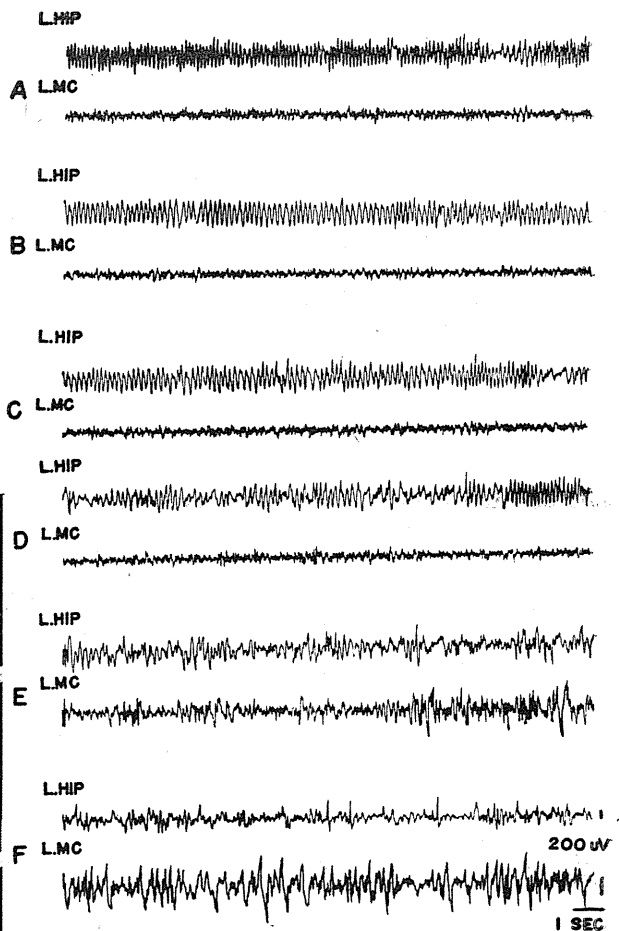


Fig. 15.

Patterns of electrical activity of neocortex and hippocampus. The correlation between patterns of rabbit's behavior (Fig. 14) and electrical activity of neocortex and hippocampus.

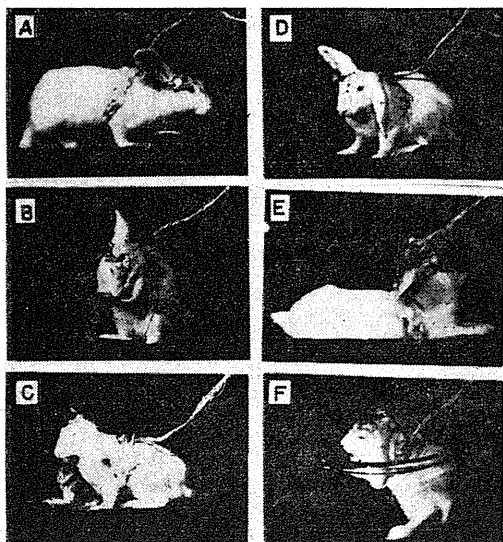


Fig. 14. Patterns of rabbit's behavior.

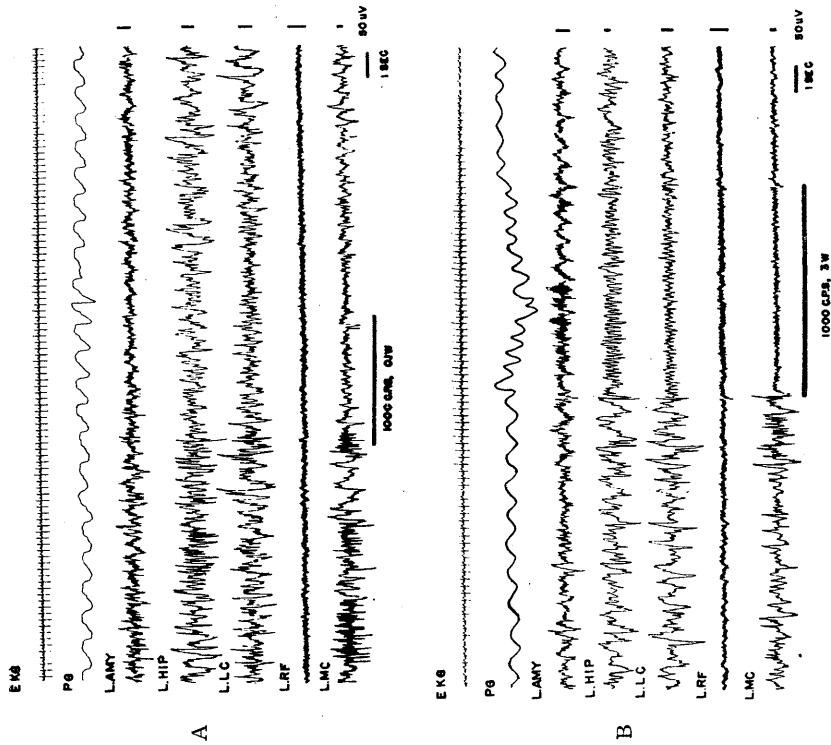


Fig. 16.

Arousal pattern of hippocampus elicited by the auditory stimulation in chronically electrode-implanted rabbit.

A: 1000cps. 0.1W B: 1000cps. 3W

AMY: amygdaloid nucleus. RF: reticular formation. MC: motor cortex.

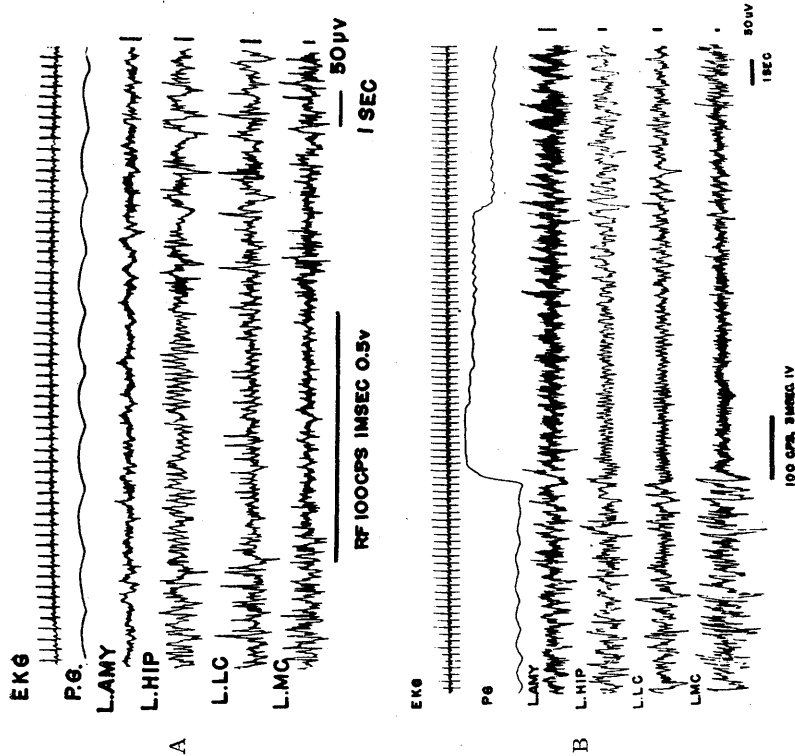


Fig. 17.

Arousal pattern of hippocampus elicited by the midbrain-reticular stimulation in chronically electrode-implanted rabbit.

A: 100cps, 1msec, 0.5V. B: 100cps, 3msec, 4V.

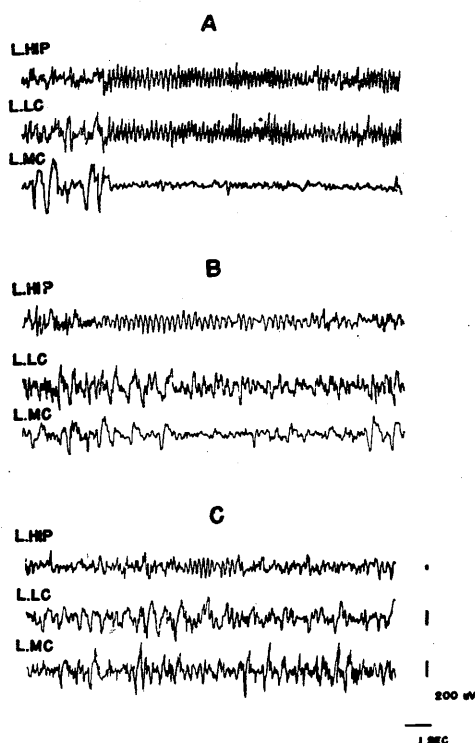


Fig. 18.

Spontaneous arousal pattern of chronically electrode-implanted rabbit. A: Arousal pattern is simultaneously shown in electrical activity of neocortex and hippocampus. B: More quickly aroused pattern in hippocampus and later arousal pattern in neocortex. C: Arousal pattern in hippocampus and simultaneously drowsy pattern in neocortex.

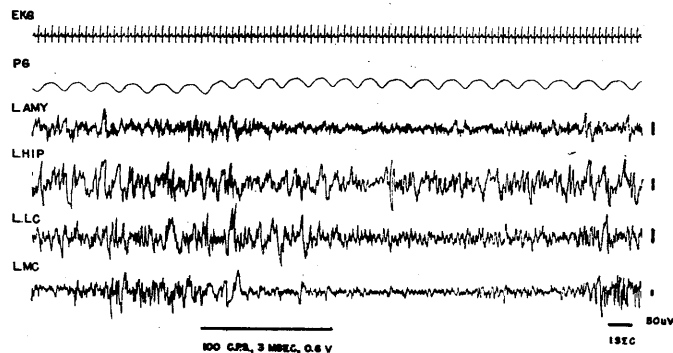


Fig. 19.

Arousal pattern of hippocampus elicited by the midbrain-reticular stimulation in chronically electrode-implanted rabbit.

100cps, 1msec, 0.6V.

Neocortex shows more quickly normal low voltage fast pattern, and hippocampus the regular slow waves its arousal pattern successively.

海馬に種々の感覚刺激を行なう事により、電氣的活動の変化が起る事は多くの人によって報告されているが、著者も慢性に電極を挿入した家兎を用い、音、光、痛覚、脳幹網様体刺激等により海馬脳波に所謂 arousal pattern の起る事を見た。

第16図、第17図は音刺激及び脳幹網様体刺激により引き起こされた arousal pattern で刺激を強くすると海馬の規則的徐波の頻度が多くなっているのが見られる。

即ち音刺激では、1000cps, 0.1W の刺激では海馬脳波は 4~5cps の規則波が徐波と共に出現しているが、刺激を強くして 1000cps, 3W 刺激により、7cps の規則波が見られた。脳幹網様体の刺激も同様に、100cps, 1msec, 0.5V 刺激の時は、海馬脳波は 5cps 波を示しているが、1V 刺激により 7cps になり、刺激を強くする事により、海馬の arousal pattern の頻度が多くなる事を示している。

その他、種々の感覚刺激を行なっても、海馬脳波は最高 8cps まで示したが、それ以上の頻度を示すパターンは現われなかった。

同時に誘導した新皮質脳波では、刺激を強くしても同じ様なパターンを示し、海馬脳波の様に明確な区別はつけにくかった。

以上の様に、先に観察した兎の示す behavior と海馬脳波との対応したパターンは、刺激実験に於いても同様な関係のある事が分った。

3. 海馬脳波と新皮質脳波の分離について

新皮質脳波と海馬脳波は、多くの場合上記の如く相対応するものであるが、必ずしも平行して移動せず、あるものは覚醒のパターンに止まっているのに他は睡眠のパターンになっていると云った、いわゆるパターンの分離 dissociation が起ることは、時実¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾により指摘されているが、兎に於いても同様の所見を

得た。

第18図は、防音、暗室に慢性家兎を放置して記録した例で（内部にマイクロホンを入れて内部の雑音を、また身体の動きも同時に記録した）、新皮質と、海馬の電氣的活動を比較してある。多くの場合、両者は同時に arousal pattern になるが（A）、この場合は身体が動いている事が多い。外来の刺激がないと思われる状態で身体が動いていない時に spontan に arousal を示した場合は、（B）の如く海馬の arousal pattern が新皮質より先行したり、（C）の如く海馬のみ arousal pattern を示す事もある。又脳幹網様体刺激、音刺激でも arousal pattern の現われる閾値附近の弱い刺激を与えると、分離が見られる事がある。

第19図は、脳幹網様体を100cps, 1msec, 0.6Vで刺激したもので、新皮質は刺激により arousal pattern を示しているが、海馬は、規則的徐波の出現を見ない。この様に脳幹網様体刺激、音刺激の場合は、新皮質脳波の方が先に arousal になる事が多く見られた。

4. 麻醉薬、静穏薬の影響

新皮質脳波と古皮質脳波のパタンの分離は、正常家兎でも上記の如く見られる事があるが、麻醉薬、静穏薬の投与により一層著明に分離を見ることが出来た。

第20図は、慢性電極挿入家兎に、nembutal を 25mg/kg 静脈注射した直後に見られた、海

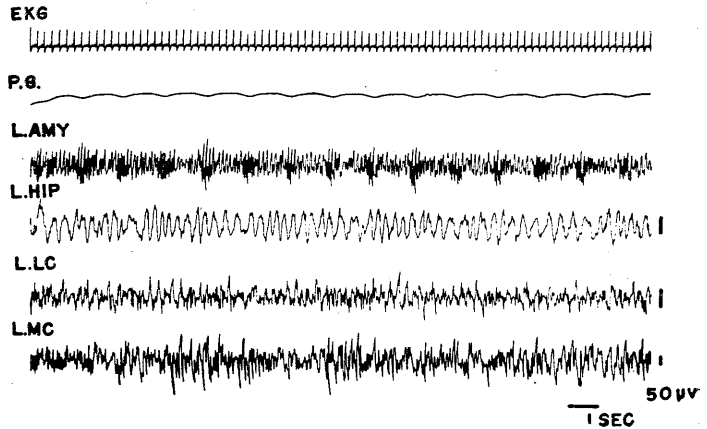


Fig. 20.

Influence of nembutal immediately after the injection. Neocortex shows sleep pattern and hippocampus arousal pattern simultaneously.

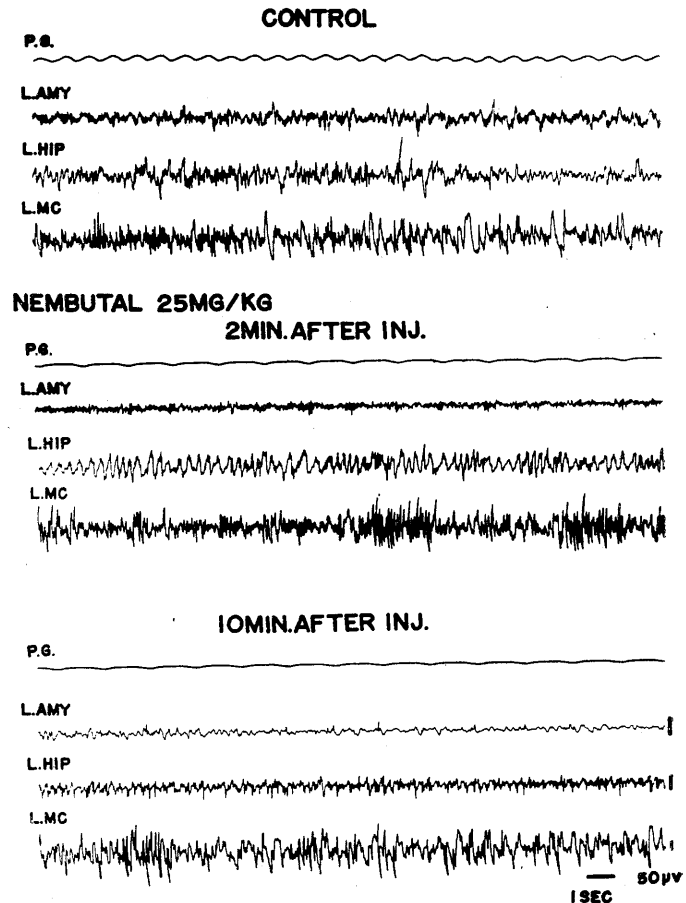


Fig. 21. Influence of nembutal.

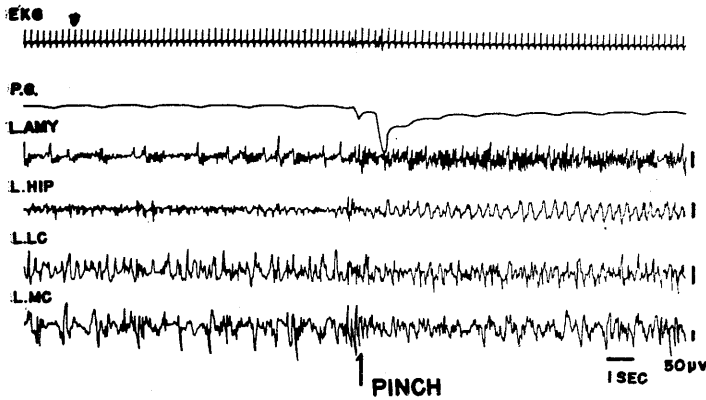


Fig. 22.

Arousal pattern of chronically electrode-implanted rabbit's hippocampus under nembutal elicited by the pinch stimulation.

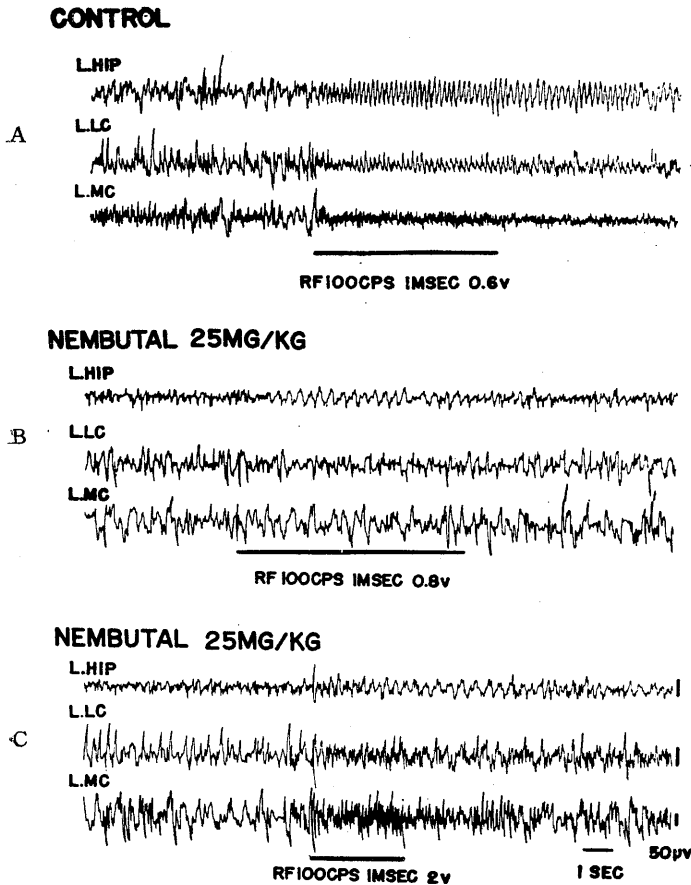


Fig. 23.

A: Arousal pattern of hippocampus and neocortex elicited by the midbrain-reticular threshold stimulus in chronically electrode-implanted rabbit. 100cps, 1msec, 0.6V. B: Arousal pattern of hippocampus under nembutal elicited by the midbrain-reticular stimulus. 100cps, 1msec, 0.8V. C: Arousal pattern of hippocampus and neocortex under nembutal elicited by the midbrain-reticular stimulation. 100cps, 1msec, 2V.

馬脳波と新皮質脳波のパタンの分離である。海馬脳波は、興奮時に見られる規則的徐波が連続しているが、それに反し、新皮質脳波は徐波成分が主体となって、sleep pattern を示している。

この様に麻酔のかかりはじめや、薬の量が少くない時は、そのままの状態で見られる事があるが、麻酔が深くなると一般にパタンの分離は波形の観察だけでは見られなかった。

第21図は、nembutal 25mg/kg 静脈注射した時のパターンを示している。注射後2分経過すると、control に示している安静時脈波よりも呼吸数がおそくなり、新皮質脈波は紡錘波が著明になり徐波と交互に出現している。海馬脳波は、第20図の如く注射直後は arousal pattern が続いているが、2分後は、徐波の規則性がくずれかかって来ている。注射後10分位経過すると、海馬脳波は 14cps 前後の低振幅速波が主体となり、新皮質脳波は 3~4cps の高振幅徐波が主体となっている。

この様に、波形の観察から分離が見られない様な時でも、痛覚、脳幹網様体の刺激を行なうと、明瞭にパタンの分離を見る事が出来る。

第22図は、痛み刺激により見られた分離で新皮質脳波はほとんど変化ないが、海馬脳波は刺激により 3~4cps の少し level の落ちた arousal pattern を示している。

第23図は、nembutal 麻酔下

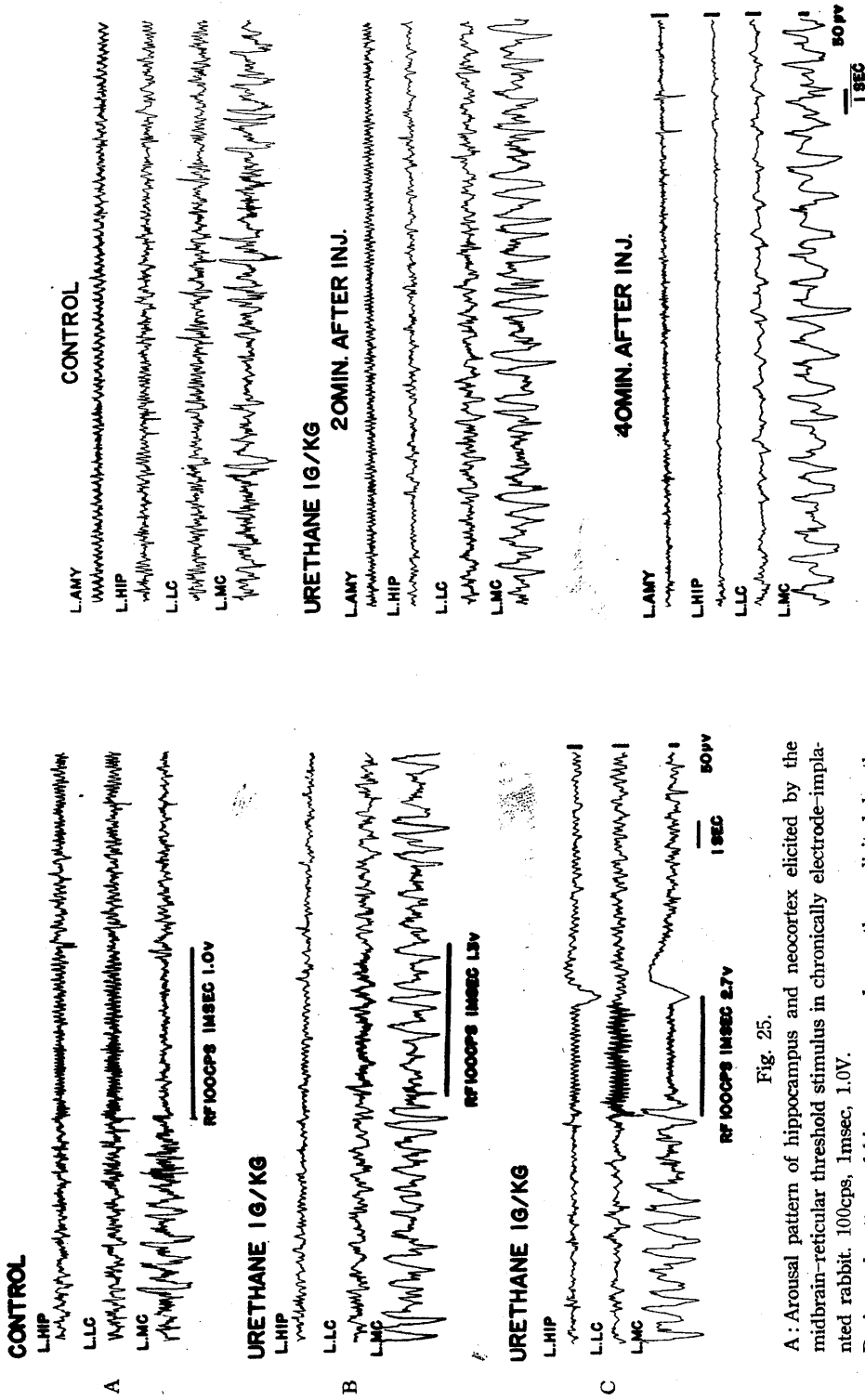


Fig. 24. Influence of urethane.

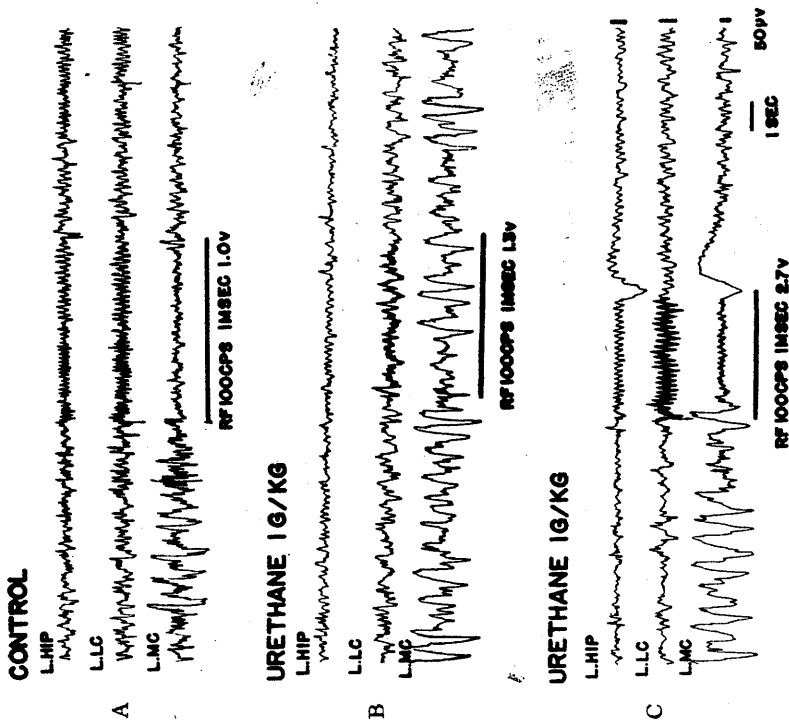


Fig. 25.

A: Arousal pattern of hippocampus and neocortex elicited by the midbrain-reticular threshold stimulus in chronically electrode-implanted rabbit. 100cps, 1msec, 1.0V.

B: Arousal pattern of hippocampus under urethane elicited by the midbrain-reticular stimulus. 100cps, 1msec, 1.3V.

C: Arousal pattern of hippocampus and neocortex under urethane elicited by the midbrain-reticular stimulation. 100cps, 1msec, 2.7V.

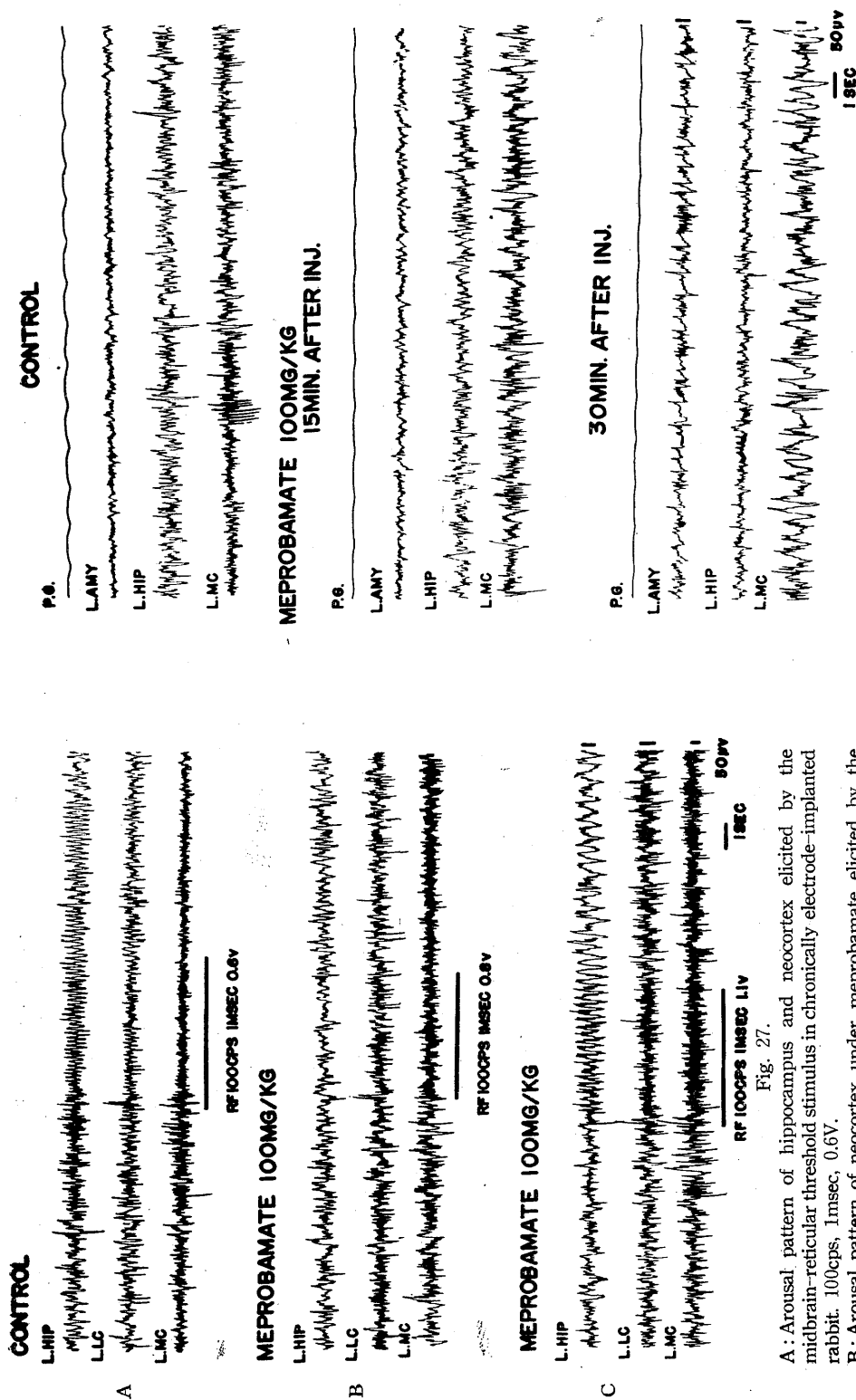


Fig. 26. Influence of meprobamate.

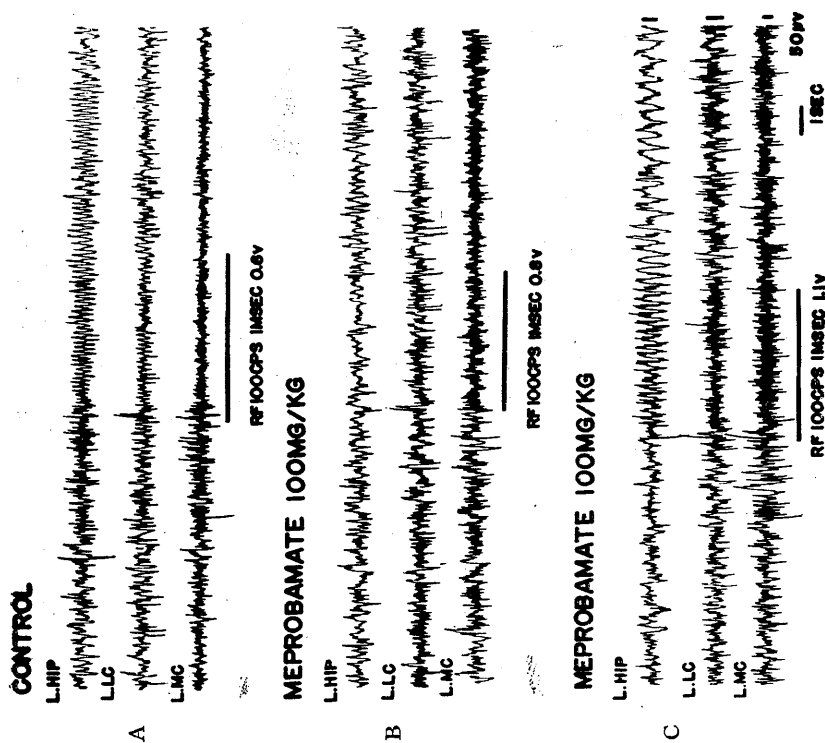


Fig. 27.

A: Arousal pattern of hippocampus and neocortex elicited by the midbrain-reticular threshold stimulus in chronically electrode-implanted rabbit. 100cps, 1msec, 0.6V.

B: Arousal pattern of neocortex under meprobamate elicited by the midbrain-reticular stimulation. 100cps, 1msec, 0.8V.

C: Arousal pattern of hippocampus and neocortex under meprobamate elicited by the midbrain-reticular stimulation. 100cps, 1msec, 1.1V.

に、脳幹網様体刺激を行なって得られた分離で、同一家兎の nembutal 麻酔前の刺激では、新皮質、海馬脳波共ほとんど同時に arousal pattern を示し、閾値は 0.6V を示している (A). nembutal 投与後 5～10分経過し新皮質、海馬脳波共、sleep pattern が出現して来ると閾値は上昇し、0.8V 刺激により始めて海馬に arousal pattern が現われるが、新皮質脳波は全然変化を示さない (B). 更に刺激電圧をあげて、2V になると新皮質脳波も arousal pattern を示す様になり (C), 海馬脳波は 0.8V, 新皮質脳波は 2V と閾値に大きな差を示している。

第24図は、urethane 1g/kg 静注時のパターンである。注射後20分経過すると、新皮質脳波は 1～2cps の高振幅徐波が著明に見られ、海馬脳波は 3～4cps 低振幅徐波に速波が重畳している。40分後には海馬脳波は振幅が非常に減じ、新皮質脳波は 1cps 前後の徐波が主体となっており、全体に速波成分のすくないパターンを示している。

第25図は、urethane 静注20分後に脳幹網様体刺激を行なったもので、注射前は 1.0V で arousal pattern を示しているが、20分後には、1.3V刺激で海馬脳波に arousal pattern が見られる。更に 2.7V 刺激により新皮質脳波は始めて arousal pattern を示し、nembutal と同じ様な傾向が見られた。

第26図は、meprobamate 100mg/kg 静注時のパターンを示している。注射後15分で新皮質脳波は 4～5cps 波に 15～20cps の速波が重畳し、海馬脳波は 4～6cps の不規則徐波に 20cps の低振幅速波が重畳している。30分後には、海馬脳波は 12～15cps 低振幅波に 4～8cps 不規則徐波が重畳し、新皮質脳波は、2～4cps の徐波が主体となり 15cps 速波がそれに重畳しており、全体に速波成分は大きな変化を示さない。

第27図は、meprobamate 静注15分後に、脳幹網様体刺激を行なったもので、注射前の海馬脳波、新皮質脳波は、0.6V の刺激で arousal pattern を示した。注射15分後、0.8V刺激により新皮質脳波は arousal patternが見られたが、

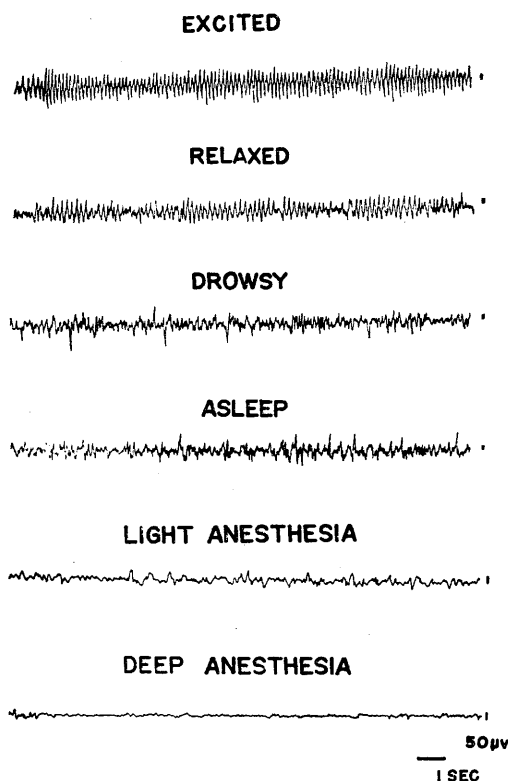


Fig. 28.

Patterns of electrical activity of hippocampus in chronically electrode-implemented rabbit.

海馬脳波は変化を示さないで、1.1V 刺激により始めて arousal pattern を示した。nembutal, urethaneに比し、閾値の大きな上昇は示さないが、これらの麻酔薬と反対に新皮質脳波はほとんど変化なく、海馬脳波の閾値がやや高くなっている。

5. 海馬と新皮質の activity level

以上の如く、新皮質脳波と海馬脳波を対応させつつ、家兎の各 level に於ける脳波の変化を見て来たのであるが、一応それを整理すると第28図、第29図の如くなる。

多くの場合、新皮質の脳波と海馬の脳波は、同じ level で移動するが、時にはパターンの分離があり、脳の activity level を規定する場合、多くの場所よりの電氣的活動を対応させて、観察する必要のある事を唆している。

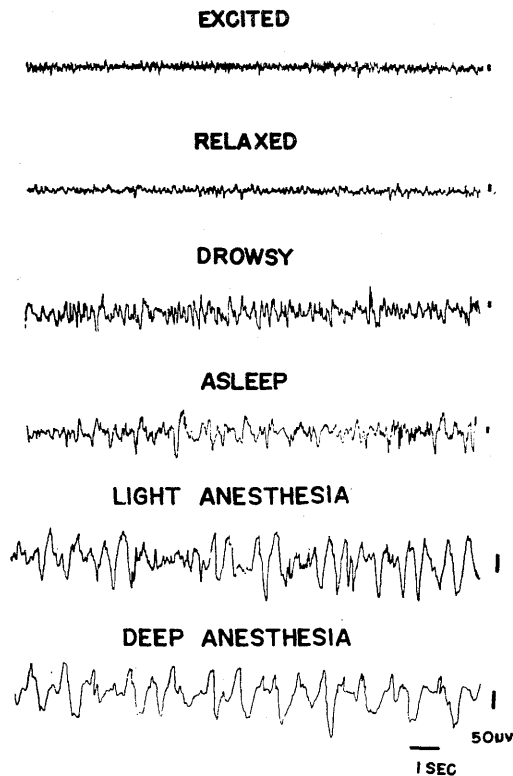


Fig. 29.

Patterns of electrical activity of neocortex in chronically electrode-implemented rabbit.

IV. 総括 及び 考察

急性実験では上述の如く、海馬に特異的に見られる電氣的活動と、海馬構造との関連性を調べる目的で行なわれた。

海馬に機械的、電氣的の刺激を加える事により起る損傷発射は、錐体細胞層と顆粒細胞層で、特徴あるパターンを示している。即ち上部錐体細胞層 (CA₁, CA₂) では、ほとんど全例に於いて、電極挿入により引き起こされた損傷発射に引続いて海馬に見られる規則的徐波の振幅が2~3倍に増大した。この振幅増大は一時的なもので、10~20秒でもとの振幅にもどるが、これに反して、顆粒細胞層、及び下部錐体細胞層では、この様な現象は見られず徐波に重畳した損傷発射が見られただけであった。

この様に、損傷発射に伴う徐波の振幅増大は、上部錐体細胞層に特異的なものであり、ど

の様な機序で起るものかは明らかでないが、更に規則的徐波が stratum radiatum で逆転を示す事と考え合せて、少なくとも dendrite を含む上部錐体細胞は、海馬の規則的徐波発生に関係している事を思わしむる。

脳波の起源に関しては、個々のノイロンのスパイク放電の envelope であるとする考え方があるが、Jung²¹⁾ は、大脳皮質のスパイク放電と脳波と対応させて観察し、両者は関係ある場合とない場合が見られたと云い、また Green¹²⁾ は、海馬の錐体細胞層よりスパイク放電を記録し、同時に同じ電極で slow wave activity を記録した結果、両者の関係は必ずしも一致して見られず、小数例に於て良く一致したと報告しており、必ずしも相関関係があるとは断定出来ない様である。

一方、もっとおそい持続時間のものを脳波に結びつけ様とする考え方があり、これに相当するものとして、Dendritic Potential (D. P) を想定した。これは、Chang²²⁾, Bishop²³⁾, Eccles²⁴⁾, Purpura and Grundfest²⁵⁾, 田崎²⁶⁾等によりそれぞれの実験結果により支持されている。もっとも、D. P そのものの発生機序については、Ochs²⁷⁾, Purpura and Grundfest²⁵⁾, Eccles²⁸⁾, Cragg¹³⁾等は後シナプス性電位であるとする説をとり、又、Burns²⁹⁾, Bishop³⁰⁾, Chang³¹⁾等は、apical dendrite が直接電気刺激された結果生ずると考えており、意見の一致を見ていない。

Renshaw⁶⁾ は、海馬で、area entorhinalis から海馬に至る afferent fibre を刺激し、得られた response が stratum radiatum の ventral region で逆転する事を見、例外的に錐体細胞と錐体細胞の dendrite を含む部分、海馬表面より 0.3~0.5mm の深さで逆転が見られたと報告しているが、von Euler and Green¹⁵⁾は同じく海馬で、dorsal fornix の刺激で、上部錐体細胞層より 100~200 μ (海馬表面より 400~500 μ) の所で逆転を見ており、著者の見た海馬の規則的徐波の逆転場所とほぼ一致しているのは興味深い。

stratum radiatum は、上部錐体細胞層 (CA₁, CA₂) より、dendrite が垂直に規則正しく temporoammonic tract までおりており、錐体細胞層に平行に走っている Schaeffer collaterals 又は他の afferent axon が、錐体細胞、錐体細胞基底部及び apical dendrite と多数のシナプスを作っている場所であり、或いはこれらの後シナプス性電位が集まって、海馬の規則的徐波を作っていると考えられる可能性もあるのではないだろうか。

海馬の規則的徐波の振幅を計測して海馬構造と対応して見ると、上部錐体細胞層では多くの例とも多少のずれはあるが gradient をしめした。海馬の規則的徐波の計測からは位相のみしか分らず陰性変動、陽性変動の区別は出来ないが、上記の von Euler and Green が evoked response の振幅を計測して得られた curve とほとんど同一の gradient を示している。彼らは上部錐体細胞のレベルに於て陰性変動を見ているので、同じ要素から成るものとすれば上部錐体細胞層では陰性変動を表わしていると思われる。しかし顆粒細胞層、下部錐体細胞層では各例共、同一の gradient を描く事が出来なかった。これは、上部錐体細胞層に比して細胞の配列、線維結合が単純でないことなどのためにこの様な結果を示したと思われる、現在の所では解析出来なかった。

次に著者は、海馬の機能を調べる手段として、海馬の脳波を最も自然な条例で観察するために、家兎に慢性に電極を挿入して、各レベルに於ける海馬脳波を整理した。

体知覚、視覚、聴覚、皮膚、角膜、味覚、脳幹網様体等の刺激によって、海馬に電氣的活動の変動が起ることは、Green and Arduini¹⁰⁾, Green and Adey¹⁴⁾, Gerard, Marshall and Saul³²⁾, Robinson and Lennox³³⁾, Mac Lean, Horwitz and Robinson³⁴⁾ 等により報告されている。著者も上記の刺激を行ない、海馬に規則的徐波の起る事を観察したが、更に量的に表示出来るものとして、脳幹網様体刺激、音刺激を選び、刺激を強くすると、海馬の規則的徐波の

規則性が増し、且つ周期が早くなることを観察し、刺激の強さと平行して海馬脳波が変化する事を確認した。

又同時に、兎の示す behavior を観察して、同時に記録した海馬脳波を比較した所、兎の behavior に対応して、海馬脳波はかなり詳細に分類する事が出来たが、同時に記録した新皮質脳波は、海馬脳波の様に細かく分類する事は不可能だった。

この事は、発生学的見地から見て齧歯目に属する家兎は、新皮質が完全に発達してなく、古皮質が主体となっているため、この様に細かく分類出来ると考えられ、家兎の場合は、海馬の脳波を基準とすれば、兎の脳の activity level を規定する事が可能となった。

Kaada, Jansen and Andersen³⁵⁾は猫を自由に運動し得る状態にして、海馬を刺激し、その直後注意的、警戒的になり目を開き、瞳孔は散大して、耳翼を動かし、目及び頭による探索運動の起るのを見た。著者も兎に於いて同様の事を観察したが、時実¹⁸⁾はこれを、反応行動から見て幻覚 hallucination の様なものが呼び起されて、これに対応して誘発された反応行動と見做し、貯えられていた印象或いは記憶のパターンが呼び出されたと解釈した。

Mac Lean 等は、海馬の薬物刺激実験より、海馬の機能を種属保存に大きな役割を果していると考えているが、種属保存とか自己保存という生物にとって最も基本的な活動も、条件付けという事がないと完全でない。そして条件付けが可能のためには、注意、記憶という事が必要であろう。

兎の behavior と海馬脳波とを対応させて観察した著者の例でも、餌等の対称物に注意を向けている時の方が、摂食行動等の様に act そのものよりも海馬脳波は、最も高振幅で、最も高頻度になる事は興味あることである。

多くの場合、新皮質脳波と海馬脳波は、同じレベルで相対応して変化するが、時には両者の間に分離が起る事がある。時実²⁰⁾は、分離の原因として、夫々の皮質系に対し別個の賦活系の

存在を予想し、猫を用いた刺激実験の結果、網様体-視床非特殊核-新皮質、網様体-視床下部-大脳辺縁系の様な特異的賦活作用を明らかにしている。又高等な感覚刺激は新皮質系に対し強い賦活作用を示し、基本的生命活動に関係のある感覚刺激は大脳辺縁系に対し強い賦活作用を来たすと述べているが、著者も、第19図に示す如く、音刺激とか、脳幹網様体の閾値附近の弱い電気刺激による時は、新皮質脳波の方が先に arousal になり、又、防音、暗室の条件のもとに放置し外来刺激がなく、兎が動かないで spontan に arousal をしめした時は、しばしば海馬の方が先に arousal になる傾向を見ており、家兎に於ても上記の賦活系の存在を予想出来る。

分離は、nembutal, urethane, meprobamate 等の麻酔薬、静穏薬の投与により更に著明に見る事が出来た。即ち脳幹網様体の刺激により、urethane, nembutal 麻酔時は新皮質の賦活の閾値が非常に高くなっており、主として新皮質系の機能を低下させる事を思わしむる。

これに反し、静穏薬と云われている meprobamate を投与した時は、新皮質系はほとんど閾値に変化を示さないのに反し、古皮質系の賦活の閾値が高まっており、古皮質系の機能を低下させる方向に作用していると考えられる。

この様に麻酔薬、静穏薬などの脳に対する作用機序も、時実の主張する一定の皮質系に対する賦活効果の差異とすれば、家兎に於いても、それぞれの皮質系に対する別個の賦活系の存在を肯定出来る。

V. 要 約

curareを投与した家兎の海馬体に、直径100 μ の電極を挿入し、次の所見を得た。

1. 上部錐体細胞層 (CA₁, CA₂) に、電極を刺入した際の損傷発射 injury discharge は、30~40cps で3~10秒位持続するが、それに伴ない、海馬に見られる規則的徐波の振幅が著明に増大し、10~20秒位でもとの振幅にもどった。

下部錐体細胞層、顆粒細胞層ではこの様な現象は見られず、50cps 前後の損傷発射が規則的徐波に重畳して見られた。

2. 海馬の規則的徐波は、stratum radiatum でのみ位相の逆転を示し、下部錐体細胞層、顆粒細胞層では逆転しない。

3. 海馬の規則的徐波の振幅の gradient は、上部錐体細胞層で、200 μ V位の小さい peak を示し、stratum radiatum でほとんど消失し、位相が逆転して、また振幅が増大し、temporo-ammonic tract, 下部錐体細胞層、顆粒細胞層で、600~700 μ V に達する大きな peak を示した。

次に、慢性に脳内に電極を植え込んだ家兎について、海馬の電氣的活動を検討した。

1. 海馬の電氣的活動と、動物の行動との対応関係を観察し、家兎の場合は、海馬の電氣的活動が動物の行動と非常に良く対応し、且つ詳細に分類出来る事が分った。

2. 大脳辺縁系に属する海馬と、新皮質に属する運動領の電氣的活動の level を決定し、正常状態では夫々相対応すべきであるが、実際にはしばしば分離 dissociation が起ることを見、更に、2~3の薬物を投与した際の分離について、時実の2つの賦活系が家兎の場合にもあてはまる事を論じた。

稿を終るに際し、終始御懇篤なる御指導御校閲を頂きました朝比奈教授、鳥居助教授に深甚の謝意を表します。又実験に際し種々御助力を頂いた教室の馬場先氏に感謝します。

文 献

- 1) Broca, P. (1878) Rev. anthrop. **7**, 385-498
- 2) Ramón Y., S. Cajal (1911) Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. A. Maloine, Paris.
- 3) Kaada, B. R. (1951) Acta physiol. scand. **24**, 83
- 4) Mac Lean, P. D. (1949) Psychosomat. Med. **11**, 338-353
- 5) Brodal, A. (1947) A Review, Brain. **70**, 179-222
- 6) Renshaw, B., A. Forbes and B. R. Morrison (1940) J. Neurophysiol. **3**, 74-105
- 7) Mac Lean, P. D. (1952) EEG. Clin. Neurophysiol. **4**, 407-418

- 8) Mac Lean, P. D. (1954) *J. Neurosurg.* **11**, 29-44
- 9) Mac Lean, P. D. (1957) *Ann. Rev. Physiol.* **19**, 397-416
- 10) Green, J. D. and A. Aruduini (1954) *J. Neurophysiol.* **17**, 533-557
- 11) Green, J. D. and T. Shimamoto (1953) *Arch. Neurol. Psychiat.* **70**, 687-702
- 12) Green, J. D. and X. Machne (1955) *Am. J. Physiol.* **181**, 219-224
- 13) Cragg, B. G. and L. H. Hamlyn (1955) *J. Physiol.* **129**, 608-627
- 14) Green, J. D. and W. R. Adey (1956) *EEG. Clin. Neurophysiol.* **8**, 245-262
- 15) Von Euler, C. and J. D. Green (1958) *Acta physiol. scand.* **42**, 87-111
- 16) Sawyer, C. H., J. W. Evertt and J. D. Green (1954) *J. Comp. Neurol.* **101**, 801-824
- 17) Penfield, W. and H. Jasper (1953) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* Little, Brown and Company, Boston.
- 18) 時実利彦 (1958) 最新医学 **13**, 1959-1982
- 19) 時実利彦 (1959) 日本生理誌 **21**, 903
- 20) 時実利彦 (1959) 医学のあゆみ **31**, 259-268
- 21) Jung, R. (1953) *Allgemeine Neurophysiologie.* In: *Handbuch der Inneren Medizin.* Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer. V. V/I Neurologie. 1-181
- 22) Chang, H. T. (1951) *J. Neurophysiol.*, **14**, 23
- 23) Clare, M. H. and G. H. Bishop (1955) *EEG. Clin. Neurophysiol.* **7**, 85
- 24) Eccles, J. C. (1952) *Neurophysiological Basis of Mind*, Oxford.
- 25) Purpura, D. P. and H. Grundfest (1956) *J. Neurophysiol.*, **19**, 573
- 26) Tasaki, I. (1954) *J. Neurophysiol.*, **17**, 454
- 27) Ochs, S. (1956) *J. Neurophysiol.*, **19**, 513
- 28) Eccles, J. C. (1951) *EEG. Clin. Neurophysiol.*, **3**, 449
- 29) Burns, B. D. (1950) *J. Physiol.*, **111**, 50
- 30) Bishop, G. H. and M. H. Clare (1953) *J. Neurophysiol.* **16**, 1
- 31) Chang, H. T. (1951) *ibid.*, **14**, 95

Summary

It is generally agreed in hippocampal record, that a train of regular slow waves with a frequency of 5 to 8 per second were observed, when an animal was aroused by various stimuli, and random fast activity of low voltage appeared when an animal was drowsy. However, correlation between regular slow waves and structures of hippocampus was still a matter of controversial discussion.

It was inserted the recording electrodes, having an external tip diameter of less than 100μ , successively into the dorsal hippocampus, to penetrate through the alveus, the layer of hippocampal pyramidal cells, the fibers of the perforant temporoammonic tract and the granule cells of the dentate gyrus. During progressive penetration of the hippocampal formation, electrographic changes were observed. With these techniques, it was examined to know the correlation between regular slow waves and definite structures of hippocampus.

Results obtained are as follows:

1. In regular slow waves, gradient curves revealed that peak positions are observed at the level of upper pyramidal and also temporoammonic tract and granule cells at successive depth in hippocampus along the electrodes track. While phase reversal is seen between upper pyramidal cell layer and its apical dendrites, but was not reversed in the region of the lower pyramidal and granule cell layer.

2. Injury discharges of the hippocampus were elicited both at the pyramidal and granule cell layer by insertion of electrodes, but then augmented regular slow waves followed by injury discharges, solely in upper pyramidal cell layer.

The electrical activities of the hippocampus have been studied, in rabbits with chronically implanted electrodes.

1. It was revealed that the behavioral manifestations were correlated with the electrical activity of the hippocampus, but not that of the neocortex, by simultaneous observation on the electroencephalographic and behavioral changes in the unrestrained rabbits.

2. It was pointed out and discussed the dissociation and its mechanism of cortical and hippocampal electrical activities, under various conditions and from the phylogenetical standpoint of view.

(1st Department of Physiology, School of Medicine, Toho University)

大脳皮質切片に於けるアミノ酸の代謝に関する研究 612.823.612.015.3

Studies on amino acid metabolism in guinea pig brain cortex slices

浅 野 正 夫 (ASANO-Masao)*

I. 序 言

脳髄は生体内でもその複雑な機能に対応して、旺盛な力源代謝を営んでいることは既によく知られている。そして脳組織を摘出すれば、その機能は直ちに消失するけれども、大脳皮質切片をブドウ糖を含む Ringer 液中で incubate する時は尚旺盛な酸素消費と乳酸形成を営み、*in vitro* で長くその物質代謝を維持する¹⁾²⁾。又、基質を与えない場合でもその内在呼吸は高く、脳組織の代謝面での特質の1つと見做されている³⁾。脳組織での力源としては、ブドウ糖が最も適したものであり、*in vivo* でも *in vitro* でもブドウ糖の酸化によって生ずるエネルギーによりその維持代謝が営まれている¹⁾。

又一方、脳組織には遊離の形で比較的大量のアミノ酸が含まれ、その種類も本組織に特長あるものである⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。即ち、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸、 γ -アミノ酪酸、及び N-アセチルアスパラギン酸がそれで、これらのアミノ酸をめぐる酵素系も十分に分布しているのである。そして、 γ -アミノ酪酸、N-アセチルアスパラギン酸は、脳にのみ特異的に存在するアミノ酸であり、これらのアミノ酸の代謝系の研究は近年盛んに行なわれるようになり、同時にこれらの物質の生理学的意義についても注目を集めつつある⁸⁾⁹⁾。

著者は Organized System としての大脳皮質切片を用い、糖代謝と、これらアミノ酸の代謝との関係を追究し、脳組織に於けるアミノ酸代謝の特質を明らかにしようとした。また、上記のアミノ酸群は脳組織で代謝されるばかりでなく、脳切片に能動的に取り込まれることから、

この機構をも解明する目的で一連の研究を行なったのでここに報告する。

II. 実験方法

実験材料は成熟モルモットを用い、浮血後直ちに脳を摘出し、低温下に、その大脳皮質切片を手製の Slicer で厚み 0.3~0.4mm の薄切片として使用した¹⁰⁾。100mg 前後の切片を Krebs-Ringer Phosphate, pH 7.2 の Medium 中に移し incubate した。

1. 酸素消費は Warburg 検圧計直接法で、反応温度 37°C で測定、気相は純酸素で置換した。反応時間は通常60分とした。用いるアミノ酸は予め Ringer 液に溶解し、中和したものを終末濃度 5mM となるようにした。

2. ブドウ糖の定量には Koehler の Anthron¹¹⁾ 法で、乳酸は Barker & Summerson¹²⁾ の方法で比色定量を行なった。

3. アミノ酸の定量¹³⁾²³⁾は、切片を75%アルコール中で homogenize し遠沈、上清を分離した後、更に1回アルコールで抽出を行ない、全抽出液を通気下に乾燥する (70°C 以下)。之れに一定量 (0.5ml) の蒸溜水を加え、更に水飽和 Chloroform (3ml) を加え残渣を溶解した後、遠心分離し、その水相 0.1ml を定量的に濾紙 (東洋濾紙 No. 51 40×40) 上に 3cm の幅に塗布する。通常資料4個、アミノ酸標準液2個を同一濾紙上に塗布し、同一条件下で以下の操作を行なうようにする。展開溶媒は水飽和 Phenol、時に n-Butanol: 醋酸: 水 (4:1:3) を使用し 12~18時間室温で展開する。展開後、通気下に溶媒を完全に飛ばした後、0.15% Ninhydrin 無水アルコール溶液にひたし、通気下に 65°C 30分加温、発色させた後、標準液及び試料のアミノ酸のスポットを切り取った後、60%アルコー

* 東邦大学医学部第2生理学教室 (塚田裕三教授)
〔昭和35年4月30日受付〕

ル 5ml で抽出を行ない、570m μ で比色定量を行なった。また、同一濾紙にて必ず盲検値を求める必要がある。incubate した Medium についても標準液と同様の方法でその都度その値を求めた。

Ⅲ. 実験成績

A. 各種アミノ酸の脳切片での糖代謝に及ぼす影響

モルモット大脳皮質切片を基質を含まない Medium 中で好氣的に代謝させた時、各種アミノ酸の添加により、その酸素消費に及ぼす影響及びブドウ糖を基質として加えた時の酸素消費、糖消費及び乳酸形式に対する効果とを検討してみると第1表に示す如くである。即ち、L-グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸は糖基質の有無にかかわらず酸素消費の増加を示し、L-アスパラギン酸、 β -アラニン、N-アセチルアスパラギン酸等はブドウ糖の存在下

にのみ酸素消費の増加がみとめられた。L-グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸以外のアミノ酸では、ブドウ糖基質の存在しない場合には、酸素消費は抑制される傾向を示した。全般的に糖消費には大きな変化は認められなかったが、之れを乳酸形成の面からみると、L-及び D-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、 β -アラニン等は乳酸

Table 1.

Effect of various amino acids on glucose metabolism of guinea pig brain cortex slices.

Conditions Amino Acid: 5mM	Oxygen Consumption (μ M/gm./hr.)		Glucose Utilization (μ M/gm./hr.)	Lactate Formation (μ M/gm./hr.)
	No Substrate	With Glucose		
Control	40.6 $\pm$ 2.11 (6)	51.9 $\pm$ 4.40 (6)	32.2 $\pm$ 2.07 (6)	26.9 $\pm$ 5.23(10)
L-Glutamic Acid	57.0 $\pm$ 2.27 (3)	70.8 $\pm$ 2.41 (4)	28.2 $\pm$ 1.63 (4)	36.3 $\pm$ 1.78 (4)
D-Glutamic Acid	22.1 $\pm$ 7.85 (3)	47.2 $\pm$ 2.52 (6)	30.5 $\pm$ 4.56 (4)	45.2 $\pm$ 1.47 (6)
γ -Aminobutyric Acid	51.1 $\pm$ 2.53 (3)	63.5 $\pm$ 1.94 (3)	22.5 $\pm$ 5.36 (3)	22.4 $\pm$ 2.03 (3)
L-Aspartic Acid	33.9 (2)	63.8 $\pm$ 3.59 (3)	26.9 $\pm$ 3.65 (3)	35.7 $\pm$ 6.69 (3)
N-Acetylaspartic Acid	34.6 $\pm$ 2.27 (6)	60.8 $\pm$ 6.14 (6)	28.3 $\pm$ 5.57 (6)	30.2 $\pm$ 5.19 (5)
β -Alanine	29.8 $\pm$ 1.33 (4)	64.9 $\pm$ 7.97 (4)	28.0 $\pm$ 5.62 (6)	53.1 $\pm$ 1.29 (6)
Tryptophan	33.8 (2)	44.9 $\pm$ 7.66 (4)	27.8 $\pm$ 3.26 (4)	33.5 $\pm$ 1.35 (4)
ϵ -Aminocaproic Acid	28.0 (2)	54.7 $\pm$ 6.24 (4)	31.1 $\pm$ 0.06 (3)	41.6 $\pm$ 2.30 (3)
Histidine	24.5 $\pm$ 1.37 (4)	50.2 $\pm$ 6.89 (4)	32.8 (2)	36.2 $\pm$ 4.02 (3)
L-Lysine	38.0 $\pm$ 1.31 (3)	52.4 $\pm$ 7.54 (5)	38.5 $\pm$ 10.7 (5)	49.9 $\pm$ 15.9 (5)
Taurine	31.2 $\pm$ 3.86 (4)	55.3 $\pm$ 5.39 (3)	25.6 $\pm$ 7.95 (3)	27.4 $\pm$ 1.76 (3)
Glycine	32.5 $\pm$ 4.42 (6)	55.4 $\pm$ 7.14 (5)	21.7 $\pm$ 8.65 (6)	36.3 $\pm$ 7.48 (7)
L-Valine	33.8 (2)	51.8 (2)	19.1 (2)	26.0 (2)
Methionine	34.7 $\pm$ 3.71 (3)	50.0 $\pm$ 9.87 (4)	20.0 (2)	11.8 $\pm$ 9.35 (4)
Phenylalanine	34.8 $\pm$ 1.62 (3)	54.1 $\pm$ 6.24 (4)	25.4 $\pm$ 5.32 (4)	32.1 $\pm$ 4.23 (4)

Table 2.

Comparison between the effect of various amino acids on glucose metabolism of guinea pig brain, kidney and liver slices.

	Oxygen Consumption (μ M/gm./hr.)		
	Brain	Kidney	Liver
No Substrate	45.6 $\pm$ 2.11 (6)	80.3 $\pm$ 3.60 (4)	27.3 $\pm$ 8.20 (3)
+L-Glutamic Acid (5mM)	57.0 $\pm$ 2.27 (3)	91.0 $\pm$ 8.20 (3)	34.7 $\pm$ 11.2 (3)
+D-Glutamic Acid (5mM)	22.1 $\pm$ 7.85 (3)	79.2 $\pm$ 13.1 (3)	29.6 $\pm$ 11.0 (3)
+L-Aspartic Acid (5mM)	33.9 (2)	80.0 (2)	
With Glucose (100mg/dl)	51.9 $\pm$ 4.40 (6)	78.3 $\pm$ 4.60 (4)	36.3 $\pm$ 5.00 (3)
+L-Glutamic Acid (5mM)	70.8 $\pm$ 2.41 (4)	101 $\pm$ 3.91 (3)	36.2 $\pm$ 11.7 (3)
+D-Glutamic Acid (5mM)	47.2 $\pm$ 2.52 (6)	89.7 $\pm$ 18.3 (3)	26.5 $\pm$ 11.9 (3)
+L-Aspartic Acid (5mM)	63.8 $\pm$ 3.59 (3)	108 $\pm$ 4.08 (5)	48.1 $\pm$ 3.07 (5)
Glucose Utilization (μ M/gm./hr.)			
With Glucose (100mg/dl)	32.2 $\pm$ 2.07 (6)	18.9 $\pm$ 2.70 (6)	> +1.0 (6)
+L-Glutamate (5mM)	28.2 $\pm$ 1.63 (4)	15.6 (2)	> +5.3 (2)
+D-Glutamic Acid (5mM)	30.5 $\pm$ 4.56 (4)	17.3 $\pm$ 3.40 (3)	> +4.7 (3)
+L-Aspartic Acid (5mM)	26.9 $\pm$ 3.65 (3)	9.4 $\pm$ 0.46 (4)	> +8.4 (4)
Lactate Formation (μ M/gm./hr.)			
With Glucose (100mg/dl)	26.9 $\pm$ 5.23(10)	25.5 $\pm$ 3.80 (6)	6.0>(2)
+L-Glutamic Acid (5mM)	36.3 $\pm$ 1.78 (4)	20.3 $\pm$ 2.31 (3)	4.7>(3)
+D-Glutamic Acid (5mM)	45.2 $\pm$ 1.47 (6)	24.6 $\pm$ 6.30 (3)	5.0>(3)
+L-Aspartic Acid (5mM)	35.7 $\pm$ 6.69 (3)	22.9 $\pm$ 4.20 (4)	5.6>(3)

形成を明らかに増加する。そして ϵ -アミノカプロン酸、L-リジンでは酸素消費には変化なく、乳酸形成の上昇が見られ、 γ -アミノ酪酸やN-アセチルアスパラギン酸では、糖基質の存在下で酸素消費の上昇があるのに対し、乳酸形成には大差を認めなかった。L-グルタミン酸の光学異性体であり、脳組織では全く代謝されな

い D-グルタミン酸は、無基質の場合の酸素消費は明らかに抑制するけれども、ブドウ糖存在下では大きな影響がなく、乳酸形成は L-グルタミン酸と同様に増加するのが認められたのである。これらの事実はアミノ酸の種類により糖代謝に及ぼす効果もそれぞれ異なることを示すものである。

B. 脳, 肝, 腎切片に於けるアミノ酸代謝の比較検討

脳切片の代謝に対しては各種のアミノ酸がそれぞれ特長ある効果を示すことが明らかになったので、次に L-アスパラギン酸, L- 及び D-グルタミン酸について、肝, 腎切片に対する効果を比較検討してみると第2表に示す如く、酸素消費は無基質の場合に L-グルタミン酸では、脳, 腎切片で促進的であり、D-グルタミン酸は脳では抑制的に働き、腎では変化を与えない。肝では何れのアミノ酸でも著変を認めなかった。しかし糖を基質に加えた場合、L-グルタミン酸と L-アスパラギン酸は脳, 腎何れも20%以上の酸素消費の増大が見られる。肝に於いては、やはり無基質の場合と同様に大した変化を認めなかった。

糖消費の面では、脳では著変を認めないが、腎では L-グルタミン酸, D-グルタミン酸は変化なく、唯、L-アスパラギン酸のみ著明に減

少するのが見られる。肝では著変なく、組織内より Medium 中に糖が漏出する傾向が認められた。

次に乳酸形成は、脳ではいずれの場合にもその増大が認められたが、肝, 腎では大した変化を認めない。以上の実験では動物は24時間絶食させたものを用いた。

以上のことから、L-グルタミン酸, L-アスパラギン酸は脳, 腎何れの組織でも酸化され、呼吸酵素系の基質となり得る可能性がしめされた。しかし、脳切片と腎切片とでは、組織内の酵素系の Organization の差から糖代謝の様式が若干異なることがうかがわれるのである。

C. 脳切片への各種アミノ酸の能動的蓄積

前述の成績より脳に特異的なアミノ酸は、その代謝様式を変化させ得るものであることが明らかになったが、これらのアミノ酸は又脳切片内に active に取り込まれるのである。このような現象は腎, 肝の切片では認められないことであり脳組織のアミノ酸代謝の上で特長あるものである。

そこで脳に特異的に存在するアミノ酸やその他のアミノ酸に就いて、その Active Transport の機構を追究してみたのが第3表である。

表中、Slice/Medium Ratio は組織中のアミノ酸量を incubation 後の Medium 中のアミノ酸量 (実測値) で除したもので、Ratio 1.0以上のものは能動的にアミノ酸が組織内にとり入れられたことを示している (加えるアミノ酸は通常 5mM と規定した)。グルタミン酸については、既にその組織内含有量が5~6μM/g Wet Slices であるので、Ratio は少くとも2.0 以上となることを要する。γ-アミノ酪酸に就いては、1~2μM/

Table 3.
Accumulation of various amino acids into guinea pig brain slices.

	Amino Acid Content in Medium (μM/L)	Amino Acid Content in Slices (μM/gm.)	Slice/Medium Ratio
L-Glutamic Acid (5mM)	(No Sub.) 3.04 (3) (Glucose) 2.73 (3)	18.1±1.38 (3) 48.8±6.06 (3)	5.95 (3) 17.8 (3)
D-Glutamic Acid (5mM)	(No Sub.) 4.10 (3) (Glucose) 2.92 (4)	17.6±3.38 (3) 52.8±4.56 (6)	4.30 (3) 18.1 (6)
γ-Aminobutyric Acid (5mM)	(No Sub.) 4.50 (3) (Glucose) 4.90 (5)	10.5±3.08 (3) 16.7±1.97 (5)	2.33 (3) 3.42 (5)
L-Aspartic Acid (5mM)	(No Sub.) 7.03 (3) (Glucose) 4.35 (3)	12.4±0.46 (3) 25.3±2.01 (3)	1.76 (3) 5.84 (3)
β-Alanine (5mM)	(No Sub.) 5.30 (3) (Glucose) 3.73 (4)	7.85±2.75 (5) 18.3±4.20 (5)	1.48 (5) 4.90 (5)
ε-Aminocaproic Acid (5mM)	(No Sub.) 4.10 (3) (Glucose) 4.46 (4)	4.85±0.38 (3) 13.0±0.92 (4)	1.18 (3) 2.91 (4)
Glycine (5mM)	(No Sub.) 6.35 (3) (Glucose) 5.00 (3)	12.1±2.13 (3) 18.1±1.28 (3)	1.90 (3) 3.61 (3)
L-Valine (5mM)	(No Sub.) 7.24 (2) (Glucose) 5.96 (2)	7.15 (2) 7.90 (2)	0.98 (2) 1.32 (2)
Phenylalanine (5mM)	(No Sub.) 5.60 (3) (Glucose) 5.70 (3)	5.76±1.08 (3) 5.65±0.91 (3)	1.03 (3) 0.99 (3)

g Wet Slices であり他のアミノ酸では Slice 中の含有量は零か又は極めて低いので、Active Transport がなければ Ratio は 1.0 以下となるべきである。

好気的な条件で各種アミノ酸の取り込みを無基質の場合と、糖添加の場合に就いて比較

検討してみると、L-グルタミン酸は無基質の場合でも Ratio 5.95 を示し、糖添加により 17.8 と多量に取り込まれ、 γ -アミノ酪酸も 2.33 より 3.42 に上昇する。そして、D-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、 β -アラニン、グリシン、 ϵ -アミノカプロン酸等でも、その取り込みは糖添加により何れも Ratio の著しい上昇をみとめるのである。しかし、L-ヴァリン、フェニールアラニン等は無基質、糖添加何れの場合でも大差なく Ratio は 1.0 附近で能動的な取り込みはないものとみられる。

以上の事実は、ブドウ糖を力源とするエネルギー供与系に共軛してアミノ酸の取り込みが能動的におこることを示している。

D. アミノ酸蓄積に対する代謝阻害剤の影響

代謝阻害剤として 2-4: DNP (0.05mM), と Azide (0.5mM) を用いて D-グルタミン酸 (5mM), γ -アミノ酪酸 (5mM) の脳切片内への取り込みに対する阻害効果を検討したのが第 4 表である。

D-グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸いずれの場合でも Slice/Medium Ratio は 2-4: DNP, Azide 添加により明らかに減少し、アミノ酸の取り込みが脳切片の糖代謝に依存していることを示している。

E. 脳切片での γ -アミノ酪酸の取り込みと漏出

脳切片での γ -アミノ酪酸の取り込みの状態を時間と共に観察すると第 1 図の如くで、30分の

Table 4.
Effects of inhibitors on accumulation of D-glutamic acid and γ -aminobutyric acid in guinea pig brain cortex slices.

Amino Acid in Medium	Inhibitors	Amino Acid in Slices (μ M/gm.)	Slice/Medium Ratio of Amino Acid
D-Glutamic Acid (5mM)	None	52.8 $\pm$ 4.56 (6)	18.1
	2,4-DNP (0.05mM)	43.3 (41.3, 45.3)	10.7
	Azide (0.5mM)	28.7 (28.1, 29.2)	6.55
γ -Aminobutyric Acid (5mM)	None	16.7 $\pm$ 1.97 (5)	3.42
	2,4-DNP (0.05mM)	11.8 (11.9, 11.8)	2.57
	Azide (0.5mM)	12.4 (12.7, 12.2)	2.20

Brain slices were incubated aerobically at 37°C with glucose (100mg/dl) for 60 minutes.

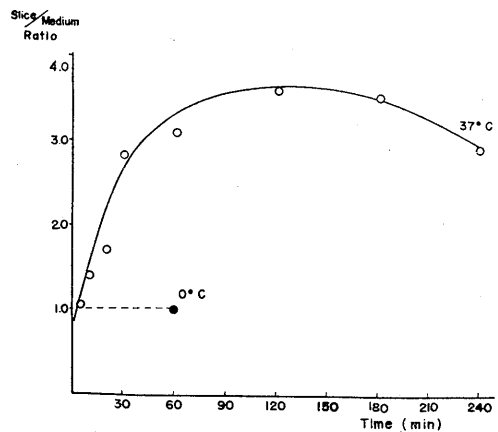


Fig. 1. GABA Accumulation Curve into Brain Slices.

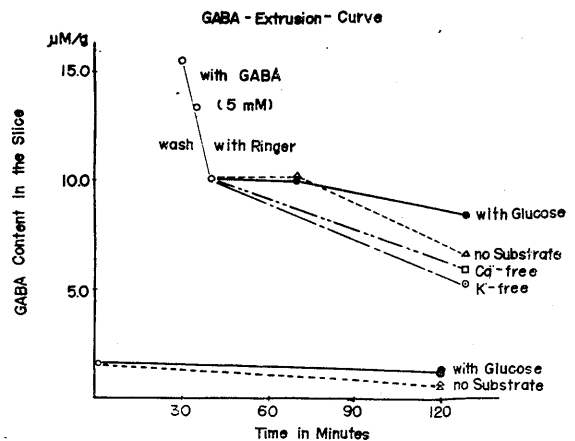


Fig. 2.

Incubation でアミノ酸はほぼ直線的に組織内に取り込まれる。時後、漸次とり込みは低下しながらも、2 時間に亘って認められた。4 時間

後には組織内のアミノ酸量は少々低下の傾向を示しており、このことは組織の破壊や酵素活性の減弱と平行している。又、 0°C ではアミノ酸の取り込みは全く認められなかった。

次に、一度組織内に accumulate したアミノ酸は、今度はアミノ酸を含まない Medium 中に移した場合、逆に Medium 中に切片からアミノ酸が漏出するか否かを γ -アミノ酪酸の場合に就いて検討してみた。第2図に示す如く、30分間 γ -アミノ酪酸 (5mM) を加えた Medium で Preincubate した後、一定温度下で、2分、5分と γ -アミノ酪酸を含まない Ringer 液で洗滌すると、extracellular の γ -アミノ酪酸が除かれ、組織内の γ -アミノ酪酸含有量は、 $15.5\mu\text{M/g}$ から $10.1\mu\text{M/g}$ に急速に減少して、後者はほぼ細胞内に取り込まれた γ -アミノ酪酸のみと見做すことが出来る。この切片を更に種々組成の異なる Medium で 37°C で incubate すると、ブドウ糖を含む Ringer 液の場合は、 γ -アミノ酪酸の含有量は1時間半に亘って殆んど漏出せず、相当多量に保たれる。無基質、 Ca^{++} -free, K^{+} -free の場合では、正常の Ringer 液に比し γ -アミノ酪酸の漏出は大であるが、尙組織固有の γ -アミノ酪酸の含有量に比し相当高い値を維持している。このことは、アミノ酸の取り込み機構が不可逆なものであり、一度取り込まれたアミノ酸は容易には細胞外に漏出しないものであることを示すとともに、漏出機構が取り込み機構とは全く異なるものであることを示すものである。

IV. 考 察

脳組織の遊離のアミノ酸の分布は特異なものである事は既によく知られたことである¹⁾⁶⁾。そして脳組織では最も多量に含まれる L-グルタミン酸のみが酸化基質として役立つことが Weil-Malharbe により報告されている¹⁴⁾。又グルタミン酸の脱炭酸物質である γ -アミノ酪酸も、脳切片に於て代謝されることが塚田¹⁵⁾らにより認められている。

そこで著者は第1表のごとく、15種のアミノ

酸につき脳切片の呼吸、乳酸形成に対する影響を比較検討してみた。基質を加えない脳切片では、L-グルタミン酸と γ -アミノ酪酸のみがその酸化基質たり得ることを追試確認した。その他のアミノ酸では脳切片の内在呼吸に対しては殆んど影響を与えないか、又は軽度の酸素消費の抑制が見られる。このことは、脳切片の内在呼吸の基質酸化に対し、或る種のアミノ酸は抑制的に作用することを示している。中でも L-グルタミン酸の光学異性体である D-グルタミン酸は、脳切片の内在呼吸を強く阻害するのである。

ブドウ糖を基質に加えた場合には、L-グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸の酸素消費上昇作用は更に強力となり、L-アスパラギン酸、N-アセチルアスパラギン酸、 β -アラニンも酸素消費を増大せしめる。

以上の事実は、糖代謝の中間代謝物質が、之等アミノ酸のアミノ基受容体となり、アミノ基転移反応を経て、之等アミノ酸の酸化が促進されたものと解される。その他のアミノ酸で酸素消費に影響がみられないのは、それらのアミノ酸が脳切片でアミノ基転移反応を受けない為であろうと考えられる。

内在呼吸を強く抑制した D-グルタミン酸は、糖基質存在下の呼吸に対しては大きな効果を持たず、糖代謝に対しては直接的な阻害効果を持たないことを示している。

L-グルタミン酸、D-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、 β -アラニン等のアミノ酸は、脳切片の乳酸形成を増強するが、この作用は解糖酵素系のある段階を促進する結果であると考えられるが、 γ -アミノ酪酸にはこの作用がない事も興味がある。

次に、肝及び腎切片に対する之等のアミノ酸の影響を比較検討してみると、脳切片とは趣きを異にし、腎切片及び肝切片の内在呼吸は、D-グルタミン酸により抑制を受けないのである。このことは、脳切片の内在呼吸に伴うアンモニア形成をも D-グルタミン酸が強く抑制する事実³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、そしてまた、肝、腎切片では内在

呼吸に伴ない脳切片に見られる如きアンモニア形成がないことと併せ考え、内在呼吸の基質は各々異なったものであろうことを示唆する。

また、糖基質の存在下で、L-グルタミン酸及び L-アスパラギン酸は腎切片の酸素消費を増大せしめるけれども、乳酸形成には大きな変化を与えないことも脳切片と異なる点であり、之等の事実は脳切片に於ける糖代謝およびアミノ酸代謝に関与する一連の酵素系の存在様式が、腎、肝切片と異なるものであることを示すものと思われ、脳組織の代謝的特質の一部が追加された¹⁸⁾。

脳切片では L-グルタミン酸が旺盛に代謝されると共に、Medium 中の L-グルタミン酸は同モルの K イオンを伴なって切片内に、その濃度勾配に逆らって蓄積されるものであることが Krebs¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾ らにより既に報告されている。そしてこの現象は好气的条件で糖基質の存在するときのみ認められる、いわゆるアミノ酸の Active Transport である。また γ -アミノ酪酸は、L-グルタミン酸と同様に脳切片で能動的に蓄積され、この場合には無機イオンの出入りなしに中性アミノ酸として γ -アミノ酪酸そのものが蓄積され、細胞の膨化することが塚田ら²³⁾により報告されている。また Elliott²⁴⁾ は γ -アミノ酪酸の脳切片への蓄積を Factor I として定量し、同様の現象を認めている。

著者は更に種々のアミノ酸を用いて、脳切片での Active Transport を比較検討してみた。Medium 中に加えるアミノ酸濃度は 5mM と規定し、一定時間 incubate した後、組織全体のアミノ酸と incubate 後の Medium 中のアミノ酸を定量し、その比を求めてみると、アミノ酸の能動的蓄積に関して1つの Index (Slice/Medium Ratio) が求められる。測定された組織内のアミノ酸は細胞外液として Medium から由来したアミノ酸と、細胞内に蓄積したアミノ酸の両者を含んでいる。塚田ら²³⁾の研究によれば incubate された切片の細胞外液量は切片の全湿重量の60%前後であるので、Medium 中に加えられたアミノ酸が全く細胞内に入らない

場合は Slice Medium Ratio は 0.6 前後となるべきである。しかし、グルタミン酸や γ -アミノ酪酸の如く既に細胞内に存在しているアミノ酸では、Slice Medium Ratio の計算に当り考慮されねばならない。即ち、incubate した脳切片のグルタミン酸含有量は 6.0 μ M/g Wet Wt., γ -アミノ酪酸は 1.5 μ M/g 前後(その他のアミノ酸ではその内在含有量を考慮する必要はない)であるので¹⁵⁾¹⁶⁾、グルタミン酸の場合には Slice/Medium Ratio が 2.0 以上、 γ -アミノ酪酸の場合は 1.0 以上の場合に細胞内への能動的な蓄積があるものと考えられる。

第3表に見られる如く、グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸、アスパラギン酸、 β -アラニン、 ϵ -アミノカプロン酸、グリシン等のアミノ酸は糖基質の存在下に旺盛に切片内に取り込まれる。しかし、ヴァリン、フェニルアラニンでは殆んどその取り込みはみられない。又脳組織で全く代謝されない D-グルタミン酸でも、糖基質の存在下に多量の蓄積が認められ、その量は L-グルタミン酸を凌駕する。このことは脳切片で L, D-グルタミン酸を全く区別することなく、代謝されると否とにかかわらず、その輸送系にのせられて取り込みが行なわれることを示しており、D-グルタミン酸の場合には取り込まれたものがそのまま代謝されることなく細胞内に蓄積されているものと考えられる。之等の現象は脳切片でのみ認められ、腎、肝切片には認められないものであり、脳切片の特質なのである。

之等アミノ酸の取り込みは代謝阻害剤である 2-4: Dinitrophenol や Azide で抑制され、また 0°C の環境では全く認められず、力源代謝に共軛した Active Transport であることを物語っている。

次にアミノ酸の取り込みと、一度取り込まれたアミノ酸の組織外への漏出を γ -アミノ酪酸を用いて追究してみると、第1、第2図のごとくでアミノ酸の取り込みは30分まではほぼ直線的に上昇し、2時間に互って継続する。しかし4時間後にはむしろアミノ酸量の減少がみられるが、このことは incubation による切片の破壊

或いは酵素系の失活に起因するものと思われる。この外、アミノ酸の取り込み現象には基質の存在、Kイオンの存在が必須でありMedium中のCaイオンを除くと、むしろその取り込みの増強される事が塚田ら²³⁾により示されており、これらの因子がアミノ酸のActive Transport特にCarrier Systemに対し重要な役割を果していることを指摘している。

しかし一方、一度細胞内に取り込まれたアミノ酸はアミノ酸-freeのRinger液に戻しても容易にその漏出はみられず、比較的長時間に亘って細胞内にとどまることが認められ、アミノ酸漏出に就いてはRinger液の組成を変えても何れの場合にも、むしろアミノ酸の漏出を促進する傾向がみられた。これらのことからアミノ酸の取り込み機構は能動的であり、しかも不可逆的な反応として細胞膜での輸送系の働きによるものであると見做さなくてはならない。

この様な現象が脳切片でのみ特異的にみられることは、被興奮性組織としての脳細胞群の特殊な機能と何らかの関連を持ち得るものであらう。また最近に至り脳切片でのアミノ酸の能動輸送に共働して脳組織に多量に存在し、また細胞膜の構成成分である磷脂質の代謝廻転が亢進することから、脳内の特殊な磷脂質分割がアミノ酸輸送系の担体の一部であらう事が塚田ら²⁵⁾により考えられているのである。

V. 結 論

15種のアミノ酸につき、モルモット大脳皮質切片に於ける糖代謝とアミノ酸代謝の相関につき検討し次の結果を得た。

1) L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、 β -アラニンは糖基質の存在下で、酸素消費、乳酸形成を増加する。 γ -アミノ酪酸、N-アセチルアスパラギン酸では糖基質があるとき酸素消費を増加せしめるが、乳酸形成には変化がない。D-グルタミン酸は無基質の場合の酸素消費を抑制し、糖基質のある場合には ϵ -アミノカプロン酸、L-リジンと同様に乳酸形成のみ増大せしめる。その他のアミノ酸では著明な変化は認めら

れない。

2) L-及びD-グルタミン酸、L-アスパラギン酸につき脳、肝、腎切片での代謝様式を比較検討したところ、腎切片ではL-グルタミン酸は酸素消費を増加するけれども、乳酸形式は増加せず、D-グルタミン酸は無基質で呼吸に変化を与えず、基質存在下の乳酸形成を増さない。L-アスパラギン酸は酸素消費を増大するけれども乳酸形成には変化を与えず、糖消費の減少がみられる。肝切片では上記のアミノ酸は大きな変化を与えない。

3) 脳切片の代謝に変化を与えたアミノ酸は、又脳切片でのみ、その組織内に能動的に取り込まれる。この反応は力源代謝と共働した能動的なものであり、無基質又は代謝拮抗剤によって抑制されるし、0°Cでは全くみとめられない。

4) 脳切片でのみ認められる能動的なアミノ酸(γ -アミノ酪酸)の取り込みは37°Cで2時間に亘って進行し、時後4時間まで略々一定値を保つ。

5) 既に取り込まれたアミノ酸(γ -アミノ酪酸)に就いて、逆にアミノ酸を含まないMedium中でふり出しを行なうと、一度入ったアミノ酸は容易には切片外に漏出せず、アミノ酸の取り込み機構とは異なるものである。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導を頂き、且つ御校閲を賜った恩師塚田裕三教授に深く感謝致します。尚併せて、日々御支援、御鞭撻を頂いた平野講師、永田博士、並びに松谷学士に対し衷心より感謝の意を表します。

文 献

- 1) McIlwain, H. (1955) Biochemistry and central nervous system. J. A. Churchill LTD., London.
- 2) 中脩三編(1958)神経化学第2版 医学書院
- 3) Takagaki, G., Hirano, S. and Tsukada, Y. (1957) Endogenous respiration and ammonia formation in brain slices. Arch. Biochem. Biophys. **68**, 196
- 4) Weil-Malharbe, H. (1950) Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. Physiol. Rev. **30**, 549
- 5) Waelsch, H. (1951) Adv. in Protein Chem. **6**, 299
- 6) Weil-Malharbe, H. (1952) Glutamic acid and its relation to the nervous system. Biochemical Society

- Symposia **8**, 16
- 7) Tallan, H. H., Moore, S. and Stein, W. H. (1954) Studies on the free amino acids and related compounds in the tissues of the cat. *J. Biol. Chem.* **211**, 927
 - 8) Roberts, E. (Edited) (1960) Inhibition of nervous system. Pergamon Press INC.
 - 9) Jacobson, K. B. (1959) Studies on the role of N-Acetylaspartic acid in mammalian brain. *J. Gen. Physiol.* **43**, 323
 - 10) 塚田裕三 (1955) 酵素研究法 **1**, 60 朝倉書店
 - 11) Koehler, L. H. (1952) Differentiation of carbohydrates by anthron reaction rate and color intensity. *Anal. Chem.* **24**, 1576
 - 12) Barker, S. B. and Summerson, H. W. (1941) The colorimetric determination of lactic acid in biological material. *J. Biol. Chem.* **138**, 535
 - 13) 塚田裕三・永田 豊 (1960) ペーパークロマトグラフィによる脳内遊離アミノ酸の分離定量についての検討 神経進歩 **4**, 518
 - 14) Weil-Malharbe, H. (1936) Studies on brain metabolism: The metabolism of glutamic acid in brain. *Biochem. J.* **43**, 665
 - 15) Tsukada, Y., Nagata, Y. and Takagaki, G. (1957) Metabolism of γ -aminobutyric acid in brain slices. *Proc. Jap. Acad.* **33**, 510
 - 16) Takagaki, G., Hirano, S. and Nagata, Y. (1959) Some observations on the effect of D-glutamate on the glucose metabolism and the accumulation of potassium ions in brain cortex slices. *J. Neurochem.* **4**, 124
 - 17) Takagaki, G., Hirano, S. and Tsukada, Y. (1958) Effects of some inhibitors on the metabolism of guinea pig brain slices. *J. Biochem. (Tokyo)* **45**, 41
 - 18) 塚田裕三・高垣玄吉郎 (1954) 脳 Slice における酵素系の活動様式 **10**, 165
 - 19) Stern, J. R., Eggleston, L. V., Hems, R. and Krebs, H. A. (1949) Accumulation of glutamic acid in isolated brain tissue. *Biochem. J.* **44**, 410
 - 20) Turner, C., Eggleston, L. V. and Krebs, H. A. (1950) The role of glutamic acid in the transport of potassium in brain and retina. *Biochem. J.* **47**, 139
 - 21) Davis, R. E. and Krebs, H. A. (1952) Biochemical aspects of transport of ions by nervous tissue. *Biochemical Society Symposia* **8**, 77
 - 22) Ames, B. N. (1956) Studies on water and electrolytes in nervous tissue. II Effect of glutamate and glutamine. *J. Neurophysiol.* **19**, 213
 - 23) 塚田裕三・平野修助・永田 豊・松谷天星丸 (1960) 動物組織に於ける γ -アミノ酪酸の代謝—主として脳切片での GABA の能動輸送について— 神経進歩 **4**, 487
 - 24) Elliott, K. A. C. and Von Gelder, N. M. (1958) Occlusion and metabolism of γ -aminobutyric acid by the brain tissue. *J. Neurochem.* **3**, 28
 - 25) Tsukada, Y., Nagata, Y. and Hirano, S. (1960) Active transport of γ -aminobutyric acid in brain cortex slices with special reference to P^{32} turnover on phospholipids in cytoplasmic particulates. *Nature*, **186**, 474

Summary

Amino acid metabolism on guinea pig brain cortex slices was studied in relation to carbohydrate metabolism on it and the following results were obtained:

1. In the presence of glucose as a substrate, oxygen consumption and lactate formation were increased by the addition of L-glutamic acid, L-aspartic acid or β -alanine to the medium. But when γ -aminobutyric acid or N-acetylaspartic acid was added to the medium, only oxygen consumption was increased and lactate formation did not change much. D-glutamic acid inhibited oxygen uptake in the case of omitting glucose from the medium while it increased the formation of lactic acid alone in the presence of glucose without any changes of oxygen uptake as same as in the case of ϵ -aminocaproic acid or lysine. No remarkable changes on oxygen consumption and lactic formation in the brain slices were seen by other amino acids.

2. Comparison was made among the effects of L- or D-glutamic acid or L-aspartic acid on the pattern of carbohydrate metabolism of brain, kidney and liver slices of guinea pig, and the characteristics of metabolism of brain slices were discussed.

3. When there amino acids which are effective on glucose metabolism of brain

slices were added to the medium containing glucose, they were accumulated actively into brain slices under the aerobic condition. However, this active transport of amino acid against its concentration gradient was clearly inhibited in the absence of glucose or by the addition of metabolic inhibitors. Also the accumulation of amino acid was completely abolished at 0°C.

4. Active transport of amino acid on the slices which was found only on the brain slices not others proceeded continuously during the period of 2 hrs. at 37°C under aerobic condition, and amino acid accumulated stayed constant almost up to 4 hrs. On the contrary, the amino acid which was already accumulated in the slices was hardly leaked out to amino acid free-medium during the incubation for 1 hr.

From this result, the differences between accumulation mechanism and extrusion one were pointed out, and also possible mechanism of amino acid transport were discussed.

(Second Depart. of Physiology, School of Medicine, Toho University)