

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

27巻 11号 1965

原 著

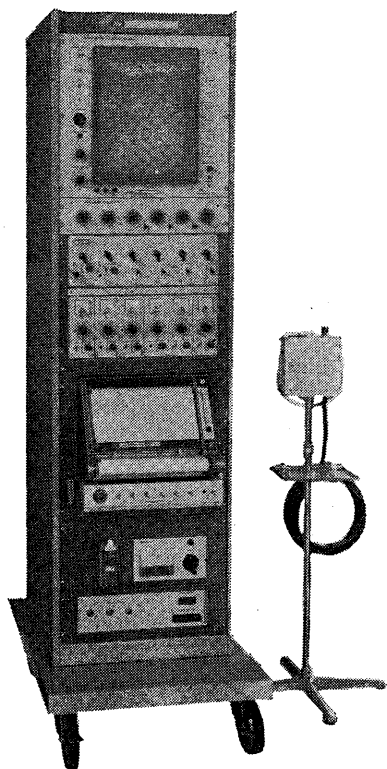
- 藤田敬四郎：家兎排卵試験における性器温の研究.....523
- 林 泰 正：海馬脳波の変動について 脳幹刺激及び低温の影響.....533
- 今野 則 道：甲状腺機能に対する食塩摂取の影響.....543
- 竹 宮 隆：ヒキガエル及びカメ灌流心臓に対する酸素化コバルトヒスチジンの酸素運
搬能に関する研究.....550
- 腰野 富 久：SU-4885の家兎の脳波に及ぼす影響とその解析 ACTH 分泌調節中枢に
関する研究.....562

短 報

- 〔会報〕 浦本政三郎君逝去のお知らせ.....577
- 第43回日本生理学会総会のご案内（第2報）.....577
- 〔編集後期〕.....577

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



基礎医学の研究に
最高水準のエレクトロニクスを！
ポリグラフ PG-602形

脳心筋血呼吸呼吸気精神呼吸指單位心酸素体
電電
波図図圧速流量現象曲線波電位音温度

主要製品

脳波計 脳波分析装置 筋電計 ポリグラフ ベッドモニター ハートスコープ フィジオグラフ 医用テレメータ オシログラフ各種



三栄測器株式会社

東京都新宿区柏木1-89(伊藤ビル) Tel (363)8251代

LABORATORY



ANIMALS

実験動物

マウス, ラット

ウサギ, モルモット

ハムスター, その他

CLEA 固型飼料

CA-1 マウス, ラット繁殖用

CE-2 マウス, ラット飼育用

CR-1 ウサギ, モルモット飼育用

犬用 (ビタワン)

ケージその他器具の御用命に応じます。

北山商店

京都市南区吉祥院西ノ庄向田町43

電話 京都 (37) 6 9 5 3

家兎排卵試験における性器温の研究 612. 621. 9 : 612. 563

藤 田 敬 四 郎 *

Studies on fluctuation of temperature of genital organs in
female rabbits in relation to the ovulation test
in obsteric and gynecologic field

FUJITA-Keishiro (*Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon
Medical School, Tokyo, Japan*)

The thermo-radio-capsule or the echo-capsule was set intra-abdominally in the matured unmated female rabbits so as to be surrounded with the loops of the uterus and ovaries and the fluctuation of the local temperature was continuously recorded for more than 24 hours, while keeping the rabbit in the normal posture.

1) When 10 ml of urine of pregnant women was given intra-venously, the temperature was begun to be elevated in 6 to 10 hours after the injection and the elevation in a range of 0.6-1.0°C (the difference between the highest and the lowest temperature) lasted for more than 24-48 hours.

2) In case no urine or non-pregnant urine was given, no marked fluctuation of the temperature was observed, only with the slight daily fluctuation.

3) Histologic examinations were made to see the changes of the uterus and the ovaries in relation to the time passed after the injection.

4) The vaginal temperature vis à vis the rectal temperature was measured in 119 unmated matured rabbits to see the influence of the urine of pregnant women on the local temperature.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 523-532〕

緒 論

妊娠の生物学的診断は, Aschheim-Zondek¹⁾による幼若雌 mouse 卵胞の成熟, 出血, 黄体形成に始まり, ついで, 白井²⁾, Friedman³⁾が, 家兎に妊婦尿を投与して 24-48 時間後に, 卵胞の出血, 膨隆を認めて以来, 本反応はその的中率の高いことから, 妊娠の診断のみならず, 胞状奇胎或は絨毛性腫瘍など, gonadotropine 定量にも応用されている. このように, 本検査方法は, 産婦人科臨床上極めて重要であるが, しかし一方, 家兎卵巣の基礎的な生理学的研究は少なく, 僅かに, 平賀⁴⁾, 牟田⁵⁾などが, 排卵時における卵巣の活動電流を検索したのみである. このため, 本反応の非開腹的应用は, 臨床面から強く望まれているにかかわらず進展せず, むしろ黒田⁶⁾の眼前房内への卵巣植込みという方向に向かったが, それも操作複雑なため

実地応用にはいたっていない.

他方 Fricke, Rubenstein⁷⁾が見出した排卵時における基礎体温上昇の事実から, 家兎卵胞出血, 膨隆時にも, 同様の温度変化が予想される. 加うるに, Klinefelter⁸⁾らは, LH 投与時, ラットの子宮重量の増大することを見出して居り, この点からも, 家兎卵胞出血時に, その周囲の血流増加, 温度上昇が予想される. しかしながら, 体温測定には, 自然状態を維持することが要求され, 体内局所温度の測定には, 従来この点に困難があった. 最近 electronics の進歩からこの種の測定に適した radiocapsule, echocapsule が完成されたので, 著者は, これを用いて, 家兎排卵試験に伴う子宮卵巣近傍の温度変化を記録し, その裏付けとして, その組織学的検索および直腸温, 膈温の比較検討を行ない, この方法が産婦人科臨床検査上に応用し得ることを明らかにした.

実 験 方 法

体重 2-2.5 kg の成熟非妊家兎を 1 週間以上

* 日本医科大学産婦人科教室

〔昭和40年 8 月 5 日 受付〕

他の家兔より隔離し、自然排卵の起らないように注意して、実験に供した。

実験に先だち、開腹より両側卵巢に排卵のないことを確かめたのち、次に述べるradiocapsuleまたは、echocapsule を第2図に示すように、子宮卵巢によってとりまき、capsule の感温部を被検部表面に密着せしめた。この際、子宮卵巢は軽く絹糸でとめ、閉腹後感染防止のため、Penicillin 10万単位を筋注した。

使用した装置は、radiocapsule と echocapsule

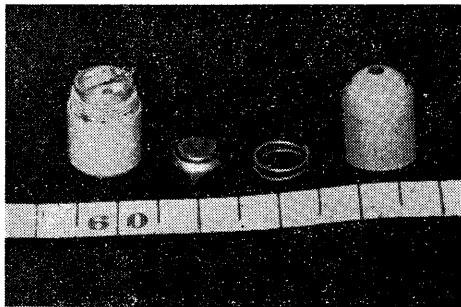
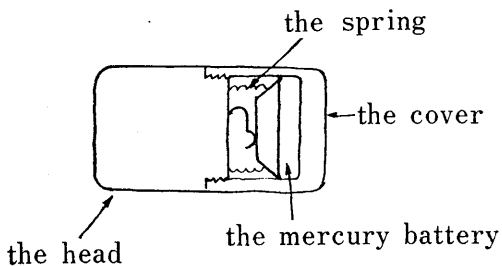


Fig. 1 a.

The structure of the thermo-radio-capsule

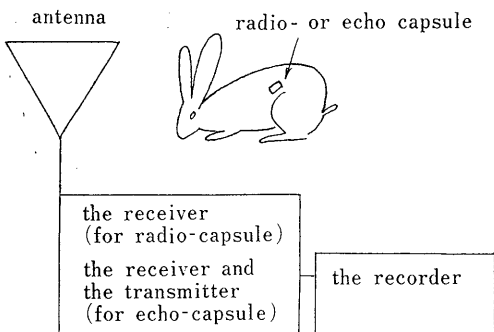


Fig. 1 b.

The schematic illustration for measuring temperature in the surrounding of the rabbit's uterus and ovaries with the radio or the echocapsule

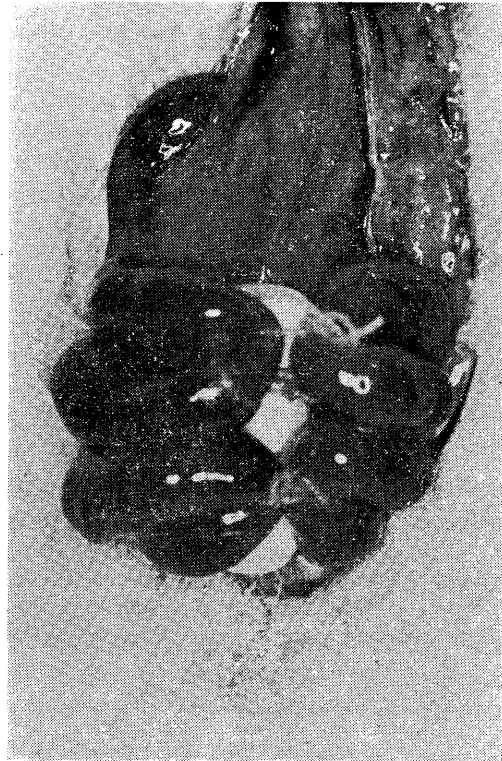


Fig. 2.

The radio-capsule set in the loop of the rabbit's uterus

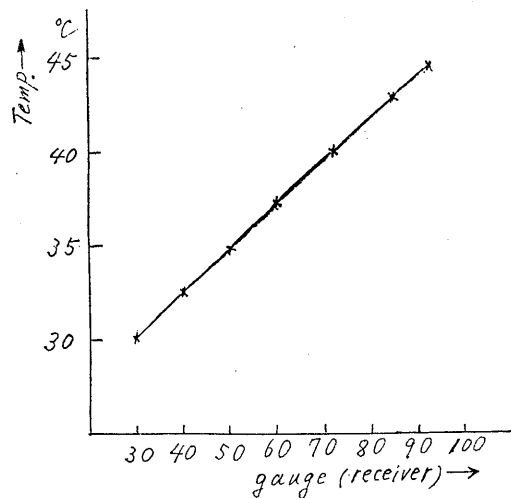


Fig. 3.

The calibration in the measurement with the radio-capsule

で、前者は、日本電気製 NBT 196 B で、第 1 図に示すように、感温部、1.4 Volt の超小型水銀電池、高周波送信器からなっており、約 1.8 Mc の高周波磁界電波を出し、感温体としては thermistor を使用し、温度が変わると thermistor の抵抗値が変わり、これによって送信電波の変調周波数が変化する。その温度校正曲線は第 3 図に示す通りである。

記録装置は自動平衡型で、最も安定してをり antenna は、次に述べる箱の表面、家兎の胴に相当する部分にまきつけた。

箱は、家兎の向きも、前後の位置も変わらない程度に狭いものとし、それ以外は、全く無拘束で、手足は勿論、頭部が自由に動かせるようにした。

Capsule を装置した家兎は、箱内に戻して、飼料を与え、自由状態においた。Radiocapsule の有効使用時間は 72 時間で、始めの 24 時間は、何等処置を加えずに記録し、感染などの病的状態のないことを確かめた。べつに、いずれの場合にも、直腸温が 38.8–39.8°C の正常範囲内にあることを確かめた。

被検尿は、耳静脈から注入し、其の後の変化を 24–48 時間連続記録した。また参考のため、直腸温、膈温を電子体温計または、直腸体温計で自然姿勢のまま測定した。

実 験 結 果

家兎 30 羽について、radiocapsule または echo-capsule で検査した成績は、第 1 表に示す通りであり、妊婦尿 10 ml 投与の 12 例では、全例において、投与後 6–10 時間目から温度が上昇し 0.6–1.0°C の上昇が 24–48 時間以上持続した (第 1 表、第 4, 5 図)。

他方、非妊婦尿投与の 9 例と何ら尿を投与しなかった 9 例とでは、全例において、処置による影響は勿論、capsule 埋没手術による影響と思われる変化も認められず、僅かに 0.2–0.4°C の日差がみられたのであった (第 2 表)。

Radiocapsule の温度精度は、0.2°C であるから、0.6–1.0°C の温度上昇は、本装置により確実

Table 1.

Changes of temperature in the surroundings of rabbit's uterus in the ovulation test, detected with the radio-thermo-capsule or echo-capsule

No.	kinds of treatment	continued elevation of temp.(°C)	time passed up to the elevation(h).	remarks
the experimental group	1 u.p.w.	1.0	9.30	4.g.m.
	2 u.p.w.	0.6	7.00	5.g.m.
	3 u.p.w.	0.6	10.30	4.g.m.
	4 u.p.w.	0.6	7.40	4.g.m.
	5 u.p.w.	0.6	10.00	3.g.m.
	6 u.p.w.	0.6	10.00	3.g.m.
	7 u.p.w.	0.6	9.30	4.g.m.
	8 u.p.w.	0.8	6.00	4.g.m.
	9 u.p.w.	0.6	8.00	4.g.m.
	10 u.p.w.	0.6	7.00	4.g.m., E.C.
	11 u.p.w.	0.8	8.00	4.g.m., E.C.
	12 u.p.w.	0.6	8.30	3.g.m., E.C.
the control group	13 u.n.p.	0	x	
	14 u.n.p.	0	x	
	15 u.u.p.	0	x	
	16 u.n.p.	0	x	
	17 u.n.p.	0	x	
	18 u.n.p.	0	x	
	19 u.n.p.	0	x	
	20 u.n.p.	0	x	
	21 u.n.p.	0	x	
	22 n.t.	0	x	
	23 n.t.	0	x	
	24 n.t.	0	x	
	25 n.t.	0	x	
	26 n.t.	0	x	
	27 n.t.	0	x	
	28 n.t.	0	x	
	29 n.t.	0	x	E.C.
	30 n.t.	0	x	E.C.

* u.p.w.; intravenous injection of urine of pregnant women, u. n. p.; i. v. of urine of non-pregnant women, n. t.; non-treated, g. m.; gestational month. No. 19; uterine myoma, No. 20; preoperative specimen in cancer of uterine cervix, No. 21; the postoperative specimen, E. C.; echo-capsule, all others are radio-capsules.

に判定することが出来た。

Echocapsule の場合は、温度上昇は第 4 b 図に示す通りで、記録紙の上でも、明らかに上昇の有無を判定出来るが、この場合の温度精度は 1.0°C であるから、radiocapsule に較べると誤差が大きい。しかし本装置を使用すれば、同一家兎について、capsule を半永久的に装置したまま卵巣の状態の許す限り、一定の休止期間を置いて、本実験を反復し得る利点がある。

次に妊婦尿投与前、投与後 6–10 時間、24–48 時間に於ける卵巣、子宮の組織所見を調べると、第 7, 8 図に示す通りで、卵胞においては、

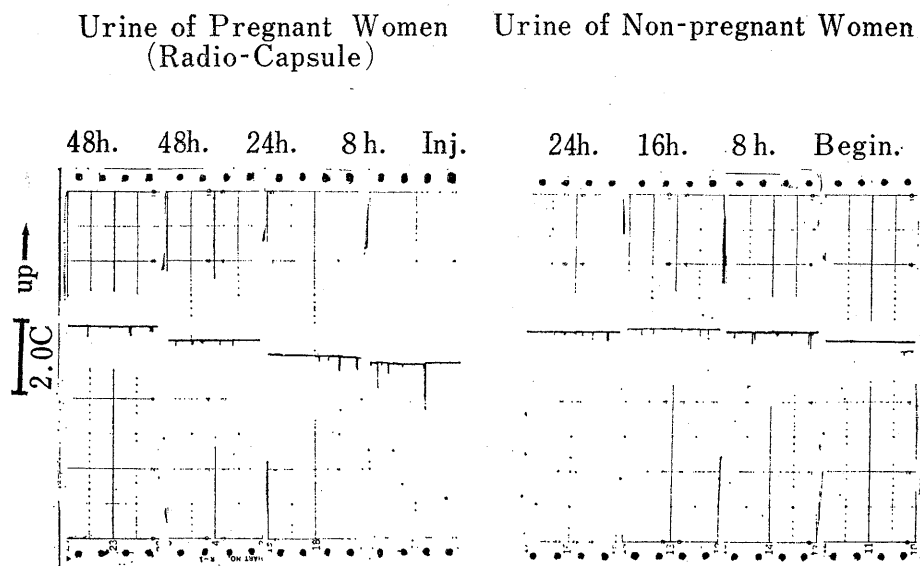


Fig. 4. (a)

Changes of temperature in the surroundings of the rabbit's uterus

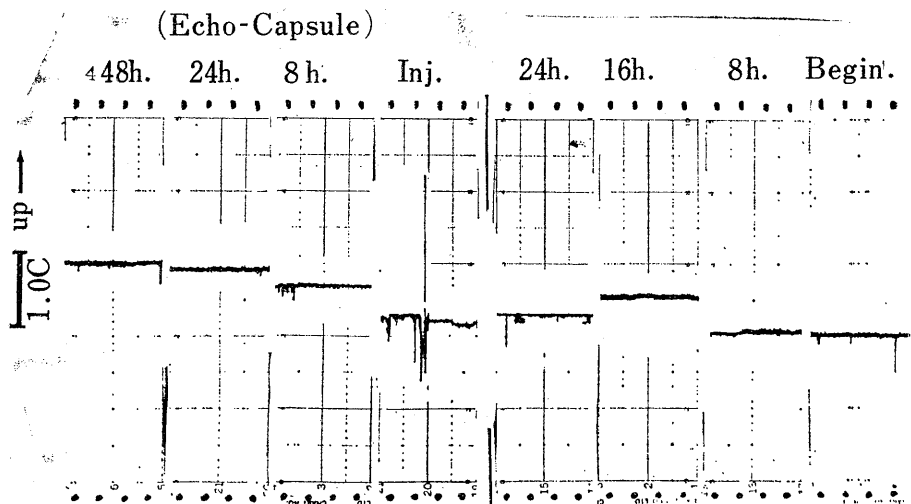


Fig. 4. (b)

Changes of temperature in the surroundings of the rabbit's uterus

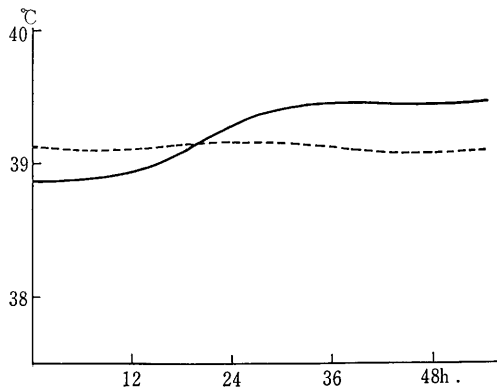


Fig. 5.

Schema of fluctuation of temperature in the surroundings of the rabbit's uterus in relation to the time course, detected with the radio- or the echo-capsule (solid line; the experimental group, broken line; the control group)

Table 2.

The daily fluctuation of temperature in the surroundings of the rabbit's uterus, detected by the telemetering capsules

No. of Rabbits	daily (°C) fluctuation	highest time	lowest time
13	0.4	7.30 p.m	9.30 a.m
14	0.4	2.50 p.m	6.30 a.m
15	0.2	4.30 p.m	9.00 a.m
16	0.2	12.00	6.00 p.m
17	0.2	10.00 p.m	2.50 p.m
18	0.4	6.00 p.m	2.00 p.m
19	0.4	10.00 p.m	11.00 a.m
20	0.4	6.00 p.m	10.00 a.m
21	0.4	4.30 p.m	12.00
22	0.4	9.00 p.m	10.00 a.m
23	0.4	10.00 p.m	10.30 a.m
24	0.4	4.00 a.m	4.00 p.m
25	0.4	11.00 p.m	4.30 p.m
26	0.2	2.50 p.m	3.00 p.m
27	0.2	9.00 p.m	11.00 p.m
28	0.4	6.00 p.m	9.00 a.m
29	0.2	4.00 a.m	12.00
30	0.4	5.00 a.m	1.00 p.m



The rabbit's uterus
Non-treated

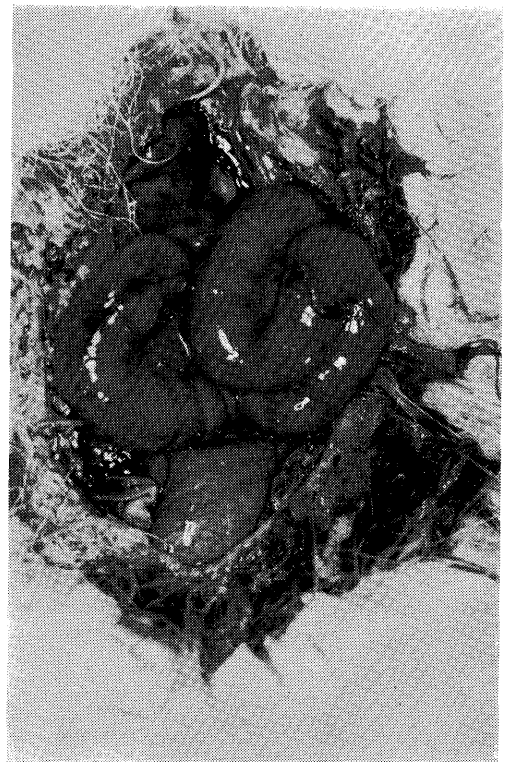


Fig. 6.

24 hours after the intravenous injection of urine of pregnant woman; enhyperemia of the uterus is clearly seen.

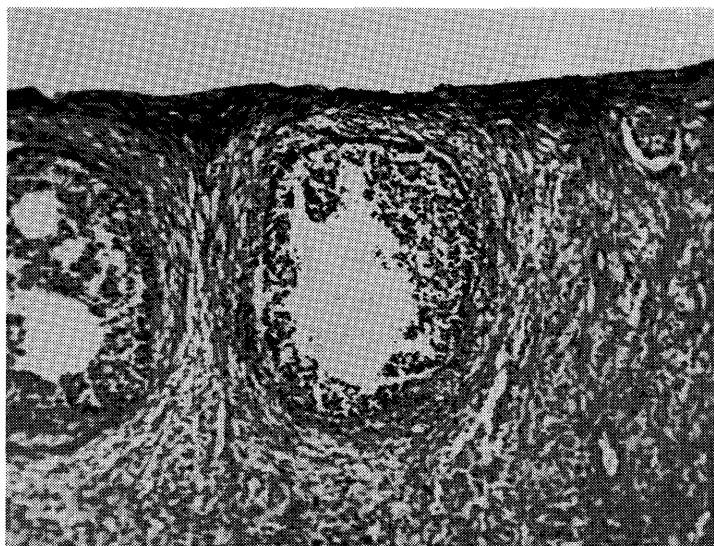


Fig. 7.
The histologic findings of the rabbit's ovaries ;
Fig. 7. (a)
Non-treated



Fig. 7. (b)
10 hours after the intravenous injection of urine of pregnant women ; no marked change is observed.

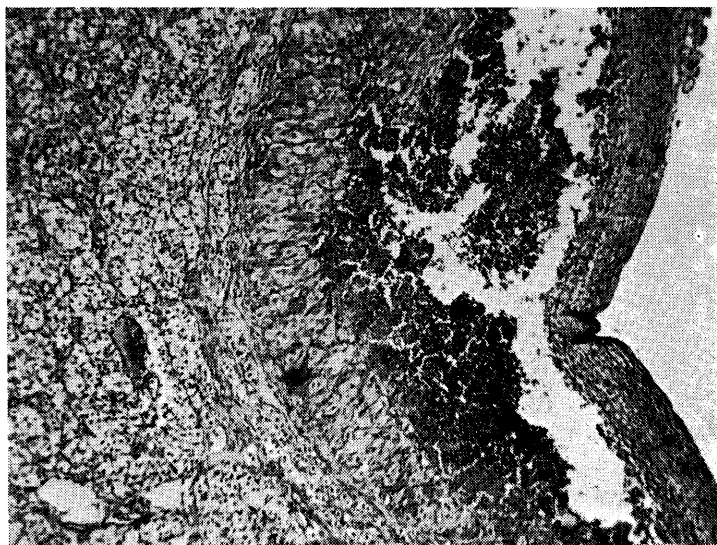
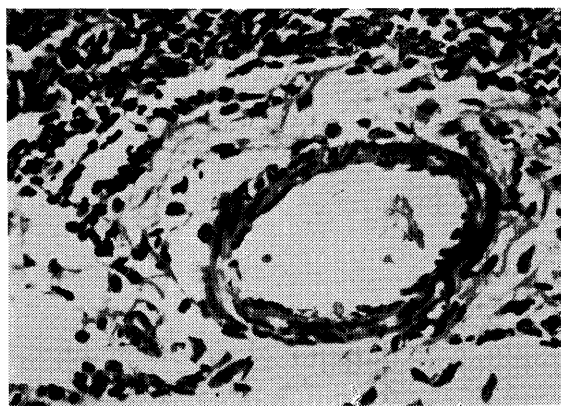
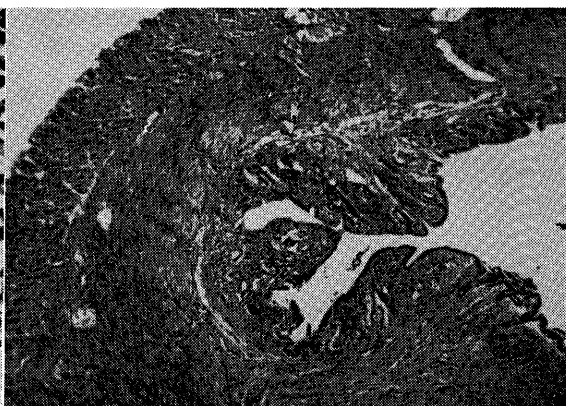


Fig. 7. (c)

48 hours after the injection ; the formation of corpus luteum is apparently seen.



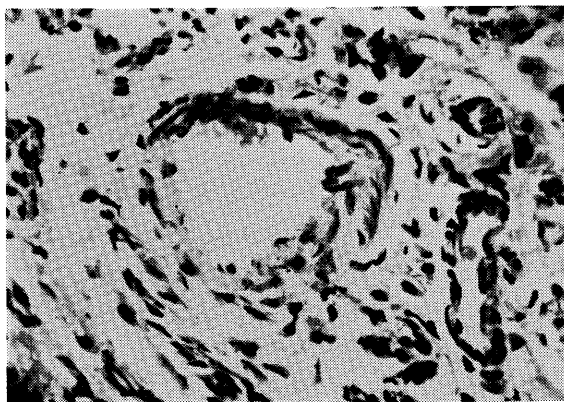
600×



50×

Fig. 8. The histologic findings of the rabbit's uterus

Fig. 8. (a) Non-treated,



600×



50×

Fig. 8. (b) 10 hours after the intravenous injection of the urine of the pregnant women ; irregular thickness of the walls of the arterioles is seen.

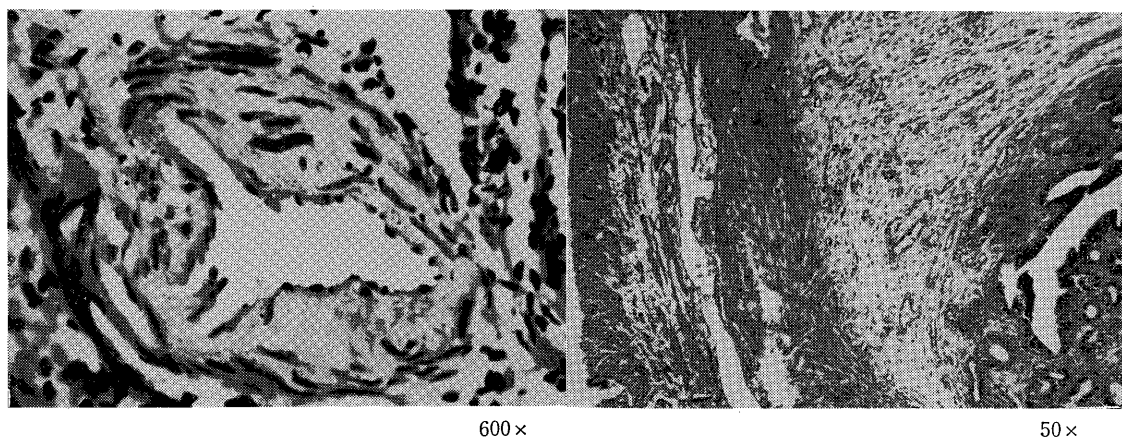


Fig. 8. (c) 48 hours after the injecton; the changes of the walls of the arterioles, particularly the edematous dilatations are clearly observed.

6-10時間後には、出血、黄体細胞の出現はまだみられない（第7図）。即ち子宮卵巣周囲温度の上昇する時期は、従来の排卵試験判定時期に先立っていることが明らかである。子宮については、その肉眼的変化は第6図に示す通りで、投与24時間後には既に肥大し、暗赤色水腫状で柔軟化しており、これを投与前の子宮に比較すると、その充血の著明なことが認められる。

組織学的には、小動脈壁の核の配別が不規則になり、小動脈壁の厚さが不均一になって、充血が著明であることは一見して明らかである。この変化は妊婦尿投与後10時間目の標本に於ても著明に現われており、これらの所見からこの部分の温度上昇の原因として、確定的のことは言えないが、動脈血流量の著明な増加に基く因子も重視してよいのではないかと推定される。

次に家兎119羽について、直腸温と陰温とを比較した成績は第3表に示す通りである。

即ち、被検尿10mlを家兎に静注し、投与前、

Table 3.

Comparison of the vaginal and the rectal temperature in relation to the ovulation test in rabbits

Temp.	vag. > rect.	vag. ≤ rect.	Total
Experimental group	38	0	38
Control group	10	39	49
nonpregnant	3	29	32
nontreated			
Total	51	68	119

投与後24時間目、48時間目、72時間目の4回両温度を測定比較した。測定には、家兎を自然姿勢のまま背部をもつてこれを静止せしめ、安静に近い状態で電子体温計または直腸体温計により測定した。陰温は陰口部より、直腸温は肛門より、それぞれ5cmの部位において測定した。

妊婦尿を10ml投与した38羽については、全例投与後72時間までの間に、陰温の方が直腸温より上昇する時期がみられた。これに対して、非妊婦尿10ml投与の49羽では、39羽まで、投与後72時間の間、陰温が直腸温より上昇しなかったが、10羽において、妊婦尿投与の場合と同様陰温が直腸温より上昇した。また何ら尿を投与しなかった未処置家兎32羽では29羽まで直腸温の方が陰温より高く、逆のものは僅か3羽であった。

以上の成績から、妊婦尿を雌性成熟家兎に投与すると、投与後72時間迄の間に、陰温の方が直腸温より高くなる。しかし非妊婦尿投与の場合、その大部分（80%）に於て、陰温が直腸温より上昇しないが、例外が存在した。ただし、これらの例外例は、卵巣機能不全、更年期障害各1例、両側卵巣剔除1例、産褥婦1例、卵管炎1例、月経異常2例、胞状奇胎後1例、其の他2例の尿を静注した場合であって、この中胞状奇胎後および更年期障害の各1例では、Friedman 排卵試験100単位陽性であった。

考 按

排卵時における卵巢の生理学的研究は今日まで幾つかみられているが、その検索方法が極めてむづかしいだけに、それらの業績は、その後発展していない。1935年 Bull, Hill, Allen⁹⁾ は始めて家兎排卵時に卵巢に著しい電位変動の起ることを見出した。すなわち電極を恥骨および腔にあて、交尾後 9-12 時間に著明な電圧上昇を認めている。この成績は、本調査における温度変化が 6-10 時間目より起っている事実とよく一致して興味深い。その後、Reboul, Friedgood, Davis¹⁰⁾ (1937) はこれを開腹家兎について追試し、電位差は卵胞破裂時に最高 6-10mV にまで達し、5-25分で排卵前の電位に房と報じた。このように短時間の電位変動であるから、これを診断に応用し難い。その後、更に、Burr, Musselman¹¹⁾ (1937) は赤毛猿について数カ月の連続観察から排卵現象を電氣的に捕え、腔、腹壁誘導から排卵日に著明な電位変動の peak を認め、無排卵性周期には之を認めないことから、排卵特有のものと考えた。本邦でも、平賀⁴⁾、牟田⁵⁾ は家兎について、妊婦尿、下垂体および胎盤 emulsion, synahorin などの投与により、卵巢に於ける電位変動を記録している。

排卵時における上述のような卵巢の生理学的変化は、理想的には、被検動物が自然の状態で検査されるのでなければならない。近年の電子工学の発達には著しいものがあり、この目的のために telemeter 技術が応用され、生体内諸量の情報を体外で計測出来るように小型 capsule が考案された。すなわち、1959年、Mackay¹²⁾、Jacobson¹³⁾、Nöller¹⁴⁾、Farrar¹⁵⁾ など、西欧諸国において、それぞれ独立に超小型発信器を作成 endoradiosonde, radio-telemetering capsule, Heidelberger kapsel, radio-pill などの名称で主として、消化管内検査に使用され、本邦でも南雲、内山¹⁷⁾ らは、無電池式の echocapsule を作成して、綿貫¹⁸⁾、須磨¹⁹⁾ はこれを消化管診断に用いている。

生体内ことに子宮卵巢に於ける生理学的変化を、自然に近い状態のまま体外で計測するには、本装置が適しているが、現在の capsule の性質からいうと、温度測定が最も正確に実施出来る。Fricke, Rubenstein⁷⁾ の基礎体温の臨床価値が認められている現在なお、子宮卵巢温の検索はまだ報告されておらないので、本実験を行なった。その結果は前述の通りで、妊婦尿投与による子宮、卵巢温の上昇は、組織学的所見をも併せ考えて、ほぼ確定的のものと考えられる。

横井²⁰⁾ は家兎体温の日差変動を諸録して、凡そ 0.2-0.5°C と述べ、その最低時刻は、午前 6 時から 11 時まで、最高は午後 10 時より翌早朝 5 時までの間にあるといい、本実験の場合も、ほぼこれに一致した。本実験において妊婦尿投与により、子宮卵巢周囲に 0.6-1.0°C の持続的温度上昇がみられたのは、明らかに妊婦尿投与によるものであり、非投与例には全例この範囲の温度上昇が認められなかった。

腔温と直腸温との比較では、非妊婦尿投与例でも、直腸温が腔温より高くなる場合があるので、Friedman 排卵試験の結果を推測することは出来ない。妊婦尿投与によって腔温が直腸温より上昇する期間は、子宮卵巢周囲温の上昇時期と必ずしも一致せず、両者の上昇時期に関して明らかな相関関係は認められなかった。

妊婦尿投与後 6-10 時間ではまだ卵巢の肉眼的変化はなく、組織学的にも、卵巢、子宮内膜は著変はないが、Zondek のいうように、子宮は肥大し暗赤色水腫状、柔軟化の傾向を示すことは前述の通りである (第 6 図)。同一時期において、組織学的には、子宮壁小動脈壁の細胞核配列の不規則化、その厚さの不均一化がみられ、充血の所見が著明である。これが、子宮卵巢への血流量の増大をとまなうことは当然であつてこのための子宮卵巢局所温の上昇は考えられる所である。以上のことから、HCG が子宮卵巢温を二次的に上昇せしめる作用があると考えてよいものと思われる。なおこの温度上昇は、Friedman 排卵試験の判定に際しての卵胞の出

血、膨隆などの肉眼的所見の発現に先立って探知可能であり、その意味において、この種の検査は、臨床上参考になると思われる。

臨床検査への応用の点から考えると、radio-capsule は温度精度の上からは申し分ないが、電池交換の必要から、長期間または反復使用のためには再開腹を必要とし、このため臨床への応用には困難がある。これに反し、echocapsule は、温度精度はやや落ちるが、電池を必要とせず、埋込みのためのただ1回の開腹のみで充分である。しかも記録紙上での判読は容易である。それ故、温度精度がさらに向上すれば、充分実用化の可能性はある。

総 括、結 語

1) 雌性非妊成熟家兎に radiocapsule または echocapsule を子宮卵巢周囲に埋込んで、家兎の状態の自然回復をまち、その部分の温度を、家兎を自然状態においたまま記録した。妊婦尿を投与すると、投与後 6-10 時間目から温度上昇し、0.6-1.0°C (最高最低温度差) の持続性の温度上昇がみられた。

2) 非妊婦尿投与または、尿を投与しない例では、子宮周囲温度の日差変動は 0.2-0.4°C でそれ以外著明な上昇はみられなかった。

3) 妊婦尿投与例の子宮、卵巢の肉眼的所見、組織学的所見を併せ検索すると、妊婦尿投与後、6-10時間の本温度の上昇開始時には、まだ卵巢の肉眼的変化が認められないが、子宮壁においては、小動脈の充血が極めて著明であることが判った。すなわち、この温度上昇は、Friedman 排卵試験の判定時期より早期に発現する徴候で、恐らく子宮壁内の小動脈の著明な充血によるものと思われる。

4) 雌性成熟家兎 119 羽について、陰温と直腸温とを比較測定した。妊婦尿を投与した38羽の家兎全例が、投与後24時間目、48時間目、72時間目のいずれかの測定時において、陰温の方

が直腸温より高くなった。しかし、非妊婦尿投与の49例では、39羽まで直腸温の方が陰温より高いか、または同じであるが、10羽に於てこれに反する結果となり、また尿を投与しなかった32羽の成績でも、29羽まで直腸温の方が陰温より高いが、3羽においてこれに反する結果となった。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を戴いた恩師真柄正直教授に深謝します。尚日本医科大学戸塚名誉教授、同生理学教室高橋教授、同病理学教室矢島教授の御校閲戴き、また、室岡助教授から終始、本研究に御援助を戴きました。日本電気医用電子部長、大内淳義氏、渡辺弘氏からは、実験装置について多大の便宜を得た。ここに併せて深く感謝いたします。最後に教室員各位の御協力に深謝いたします。

本研究の要旨は、第17回日本産婦人科学会総会、第6回国際 ME 学会に於て発表した。

文 献

- 1) Aschheim, S. u. Zondek, B. (1928) Klin. Wschr. **7**, 1452
- 2) 白井貞次郎 (1928) 近畿婦会誌 **11** (6), 1341
- 3) Friedman, M. H. (1929) Am. J. Physiol., **90**, 617
- 4) 平賀洋明 (1952) 北海道産婦会誌 **3** (2), 45
- 5) 牟田春一 (1937) 日本生理誌 **2**, 103
- 6) 黒田八洲雄 (1935) 日婦会誌 **30** (6), 1017
- 7) Rubenstein, B. B. (1937) Am. J. Physiol. **119**, 635
- 8) Klinefelter, H. F. et al. (1943) J. clin. endocrinol. **3**, 529
- 9) Bull, Hill, Allen (1935) Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., **33**, 109
- 10) Reboul, Friedgood, Davis. (1937) Am J. Physiol., **119**, 387
- 11) Burr. a. Musselman (1938) Am. J. Obst. **35**, 743
(1936) Yale J. Biol., **9**, 155, (1937) Science **86**, 312
- 12) Mackay, R. S. (1959) Med. Elect. ME-**6**, 100
- 13) Jacobson, B. (1957) Lancet **1**, 1224
- 14) Nöller, H. G. (1960) Mschr. Kinderheilk. **108**, 103
- 15) Farrar, J. J. (1957) Science, **126**, 975
- 16) Hochberg, K. a. Nöller, H. G., (1964) MMw. **17**, 789
- 17) 南雲仁一・他 (1962) Biol-Med. Elect. **9**, (3)
- 18) 綿貫詰 (1962) 日外誌 **63** (10), 893
- 19) 須磨幸蔵・他 (1963) 診療 **16** (1), 28, (1963) 綜合医学 **20** (4), 39
- 20) 横井泰生・他 (1960) 日本生理誌 **10** (4), 351

海馬脳波の変動について 612. 822. 3 : 612. 826

脳幹刺激および低温の影響

林 泰 正*

On the hippocampal EEG

Influences of brain stem stimulation and hypothermia

HAYASHI-Yasumasa (*Second Department of Physiology, Faculty of Medicine, Osaka University*)

The effects of brain stem stimulation under normal and hypothermic conditions were studied on hippocampal electrical activity of cat immobilized with Flaxédil.

1) Two types of electrical activity, synchronization and desynchronization, were found in the dorsal and the ventral hippocampus by the stimulation of the posterior hypothalamus and the midbrain reticular formation.

2) Flattening pattern of the hippocampal electrical activity was found in the ventral hippocampus by the stimulation of the midbrain reticular formation.

3) The desynchronization pattern of the hippocampal electrical activity was observed easily by the reticular stimulation rather than by the hypothalamic stimulation. It was found readily in the ventral hippocampus than in the dorsal hippocampus. The hippocampal desynchronization appeared in the early stage of stimulation, and its threshold was higher than the synchronization pattern, the resistance to hypothermia was stronger in the desynchronization system than in the synchronization one.

4) On the other hand, the hippocampal synchronization easily induced by the posterior hypothalamic stimulation, clearly recorded in the dorsal hippocampus, which appeared in the late stage of stimulation. Its threshold was lower and the resistance to hypothermia was weaker than that of the desynchronization pattern.

5) The characteristics of the hippocampal electrical activity were discussed in comparison with previous reports.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 533-542〕

1. 緒 言

Jung & Kornmüller¹⁾ が痛覚刺激および聴覚刺激により家兎の海馬に 5-6 c/s の律動波が見出されることを報告して以来、この θ 波は動物の行動上の覚醒反応とほぼ対応関係にあることが知られ、海馬覚醒波と名付けられた (Green & Arduini²⁾, Liberson & Akert³⁾, Gangloff & Monnier⁴⁾, Mac Lean⁵⁾ etc). これに対し、海馬脳波の脱同期速波化は precommissural medial septum を刺激することによって生じることが Brücke et al.⁶⁾ によって見出され、条件反射⁷⁾、或は自律神経活動⁸⁾ と関連があることが報告されている。Torii⁹⁾ は海馬脳波と自律系の脳内分

布と結びつけ、海馬の電気活動を支配する 2 つの機能系、即ち徐波誘発系と速波誘発系を提唱した。また Yokota & Fujimori¹⁰⁾ は海馬脳波の脱同期に速波の増すものと徐波の減少するもののあることを示し、海馬の電気活動を体運動、皮膚電気反射、血管運動と関係づけて報告した。

また背側海馬と腹側海馬における構造上、機能上の分化に関しては、背側海馬と腹側海馬で血管構造が異なり¹¹⁾、過呼吸に対する感受性¹²⁾ 或は嗅内野で記録した誘発反応においても差異がある¹³⁾。Elul¹⁴⁾ は背側および腹側海馬を刺激して生じる特殊発作波と誘発電位の分布をしらべ、海馬の構造分化について報告した。また Votaw & Lauer¹⁵⁾ は、海馬刺激による血圧、脈拍、呼吸数の変化が海馬内の刺激部位によって異なることを見出している。

* 大阪大学医学部第 2 生理学教室
(吉井直三郎教授)
〔昭和 40 年 8 月 6 日受付〕

中枢機能解析の一手段として低体温をとり上げて、鈴木¹⁶⁾は海馬覚醒波が低体温と共に周波数を減じ、23°C以下では認められなくなことを示した。

そこで私は、脳幹刺激による2つの海馬機能系の活動を特に背側海馬と腹側海馬について研究し、更に低脳温による影響をしらべたので、ここに報告する。

II. 実験方法

実験には17匹の猫を用いた。

エーテル麻酔のもとに猫を脳研式脳定位固定装置に固定した後、気管カニューレを挿入し、また股静脈に静脈カテーテルを留置した。次いで両側頸動脈を遊離し、必要に応じて引出せる様にした後、エーテル麻酔を中止し、Flaxédilを静注して不動化した状態で以下の手術操作を行なった。先ず頭皮を切開して頭骨をひろく路出し、皮質脳波記録の目的で前頭および後頭部の頭骨に鋼針を打込んで、単極誘導を行なった。不関電極は鼻骨上においた。深部電極は直径200 μ の絶縁被覆したステンレス線の先端のみ絶縁をはがし、2本を接着して使用し、頭骨に定位的にあけた小孔を通して脳内に刺入した。刺激電極は脳幹網様体、後部視床下部に、誘導電極は両側の背側および腹側海馬に挿入し、上記深部構造の矩形波電気刺激(0.5-15V, 100cps, 0.1-1 msec)によって脳波覚醒反応を誘発したところで固定した。脳波記録には6素子脳波計を使用した。

脳温および体温はサーミスター(東洋電子製)の測定針の1つを尾状核に定位的に刺入し、他の1つを直腸内に挿入して測定した。低脳温は露出した両側頸動脈に冷却した生理食塩水をあてることによって得た。尚実験終了後は脳を摘出し、クリオスタット(東芝製)により連続切片をつくり、記録電極および刺激電極の位置を組織学的に検索した。

III. 実験結果

1) 海馬脳波の覚醒刺激による変動

無麻酔 Flexédil 不動状態で、脳温および直腸温が 35-37°C の常温下にあるとき、前頭部皮質脳波に 10-12 c/s の紡錘波が見られ、海馬脳波は背側、腹側共不規則徐波を示したが、中脳網様体、床底部後部の高頻度刺激によって容易に皮質脱同期、海馬覚醒型同期波を示した。

この刺激効果は刺激強度を高める程著明になり、海馬同期波の周波数をまし、更には脱同期化が見られた。このような強い刺激を続けると脱同期化の時期に続いて、低振幅同期波が混り、或は振幅の不均一な同期波が周期的に現われる様になり、次いで典型的な同期波が見出された。この同期波周波数は刺激の初期にもっとも高いが、急速に減少し、典型的同期波の出現と共に安定した周波数を示す様になった。この典型的同期波は刺激を続けても安定して長く続くことが多いが、種々の時間を経過した後、皮質脳波に徐波が混入するときは、ほぼ同時に同期波の振幅、持続が規則性を失なう様になり、次第に不規則徐波の様相を呈して来た。

中脳網様体、視床下部後部いずれの刺激を用いても、刺激強度を高めると海馬同期波が脱同期化することは Torii⁹⁾ が報告しているが、中脳網様体背外側部の刺激の方が海馬脱同期化を生じ易い傾向があった。

中脳網様体、視床下部後部の刺激強度が弱いときは、海馬脳波は同期波を示し、強いときは脱同期化し、刺激強度によって両者を分離しうるから、Torii⁹⁾の示唆した如く、両者が2つの異なる系の働きを示し、同期波系は閾値が低く、脱同期化系は閾値が高いと考えられる。しかしながら脱同期化は刺激強度を強めることにより得られるのみでなく、海馬内の記録部位を変えることによって容易に得られた。しかも脱同期化のみを生じる部位は背側海馬よりも腹側海馬に多く見出された。

Fig. 1, Fig. 2 は中脳網様体および視床下部後部の高頻度刺激による海馬同期波および脱同期化を示したもので、時標停止時点が刺激時点である。中脳網様体刺激 (Fig. 1) 1.5 V, 100 cps,

0.3 msec で、右背側海馬に 3.5 c/s の同期波が見られるが、左右の腹側海馬では脱同期の傾向が見られ、後者は 2.5V, 100cps, 0.3msec, 刺激の初期に脱同期を示した。右背側海馬は刺激強度を 4 V, 100 cps, 0.3 msec に挙げると脱同期化を生じ、刺激終了後になって著明な同期波 (4 c/s) が認められた。

Fig. 2 は同じ動物で視床下部後部を刺激したもので、0.8 V, 100 cps, 1 msec 刺激で刺激開始後しばらくして右背側海馬に 4 c/s 位の同期波を見るが不明瞭であり、1.5V, 100cps, 1msec になって始めて著明な 5 c/s の同期波を示し、左右の腹側海馬にも同期波が持続して認められた。後二者では 7 V, 100 cps, 1 msec 刺激で脱同期化傾向を見るが中脳網様体刺激程明瞭でなく右背側海馬においては 12 V, 100 cps, 1 msec に刺激を強めても脱同期化を示さなかった。

脳内刺激による海馬脳波の脱同期化には、速波化するものばかりでなく、徐波成分の減少によるものがあることは Yokota & Fujimori¹⁰⁾の報告にみられるが、中脳網様体を刺激して脱同期平坦化を示す例が認められた。Fig. 3 では中脳網様体 4 V, 100 cps, 1 msec 刺激によって左背側海馬では同期化、左腹側海馬では脱同期速波化脳波が見られるが、右腹側海馬では明瞭な脱同期平坦化が認められる。

Fig. 4 はこれを周波数分析にかけたもので、1 c/s から 30 c/s に至るすべての周波数成分の減

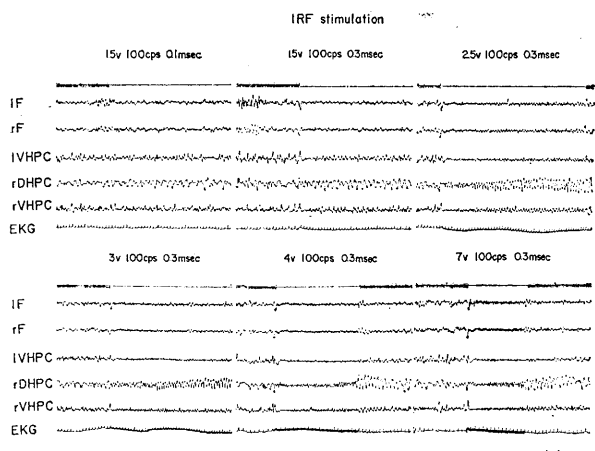


Fig. 1.

Effects of changing stimulus voltage and duration of the left midbrain reticular stimulation on the cortical and hippocampal EEGs.

Voltage and time are 100 μ V and 1 sec in this and succeeding figures.

Abbreviation :

lF : left frontal cortex.

rF : right frontal cortex.

lDHPC : left dorsal hippocampus.

rDHPC : right dorsal hippocampus.

lVHPC : left ventral hippocampus.

rVHPC : right ventral hippocampus.

lRF : left reticular formation.

rRF : right reticular formation.

lHp : left posterior hypothalamus.

rHp : right posterior hypothalamus.

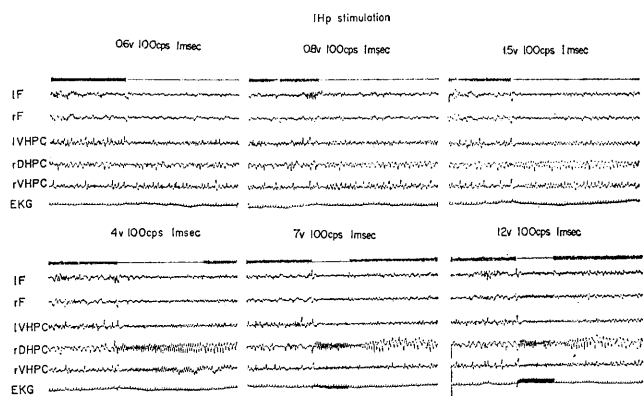


Fig. 2.

Effects of changing stimulus intensities of the left posterior hypothalamic stimulation on the cortical and hippocampal EEGs.

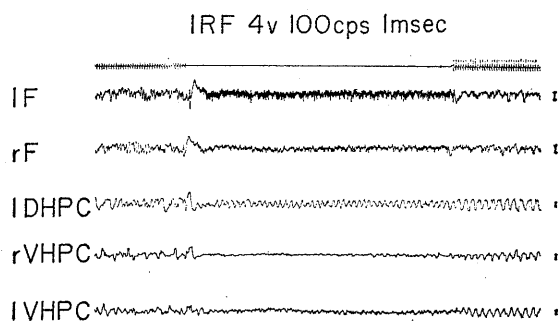


Fig. 3.

Hippocampal synchronization and flattening patterns of EEG induced by the repetitive stimulation of the midbrain reticular formation.

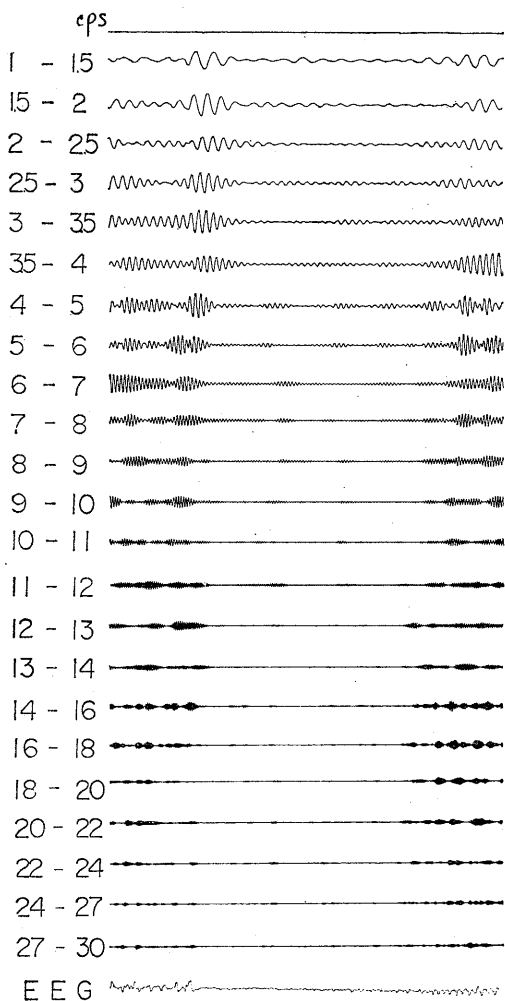


Fig. 4.

Frequency analysis record of the right ventral hippocampal EEG in Fig. 3.

少が見られる。

これらの成績は、上行賦活系に属する部位の刺激によって生じる海馬脳波が、刺激部位ばかりでなく海馬内の記録部位によって、同期化および脱同期化（速波化および平坦化）パターンを示すことを明らかにしたものである。

2) 海馬脳波の低脳温による影響

種々の強度の刺激によって得られる海馬同期波および脱同期化は背景脳温によって異なる態度を示した。脳温 28-32°C（直腸温 32-35°C）、脳温 24-28°C（直腸温 29-32°C）、脳温 24°C以下（直腸温 24-29°C）をそれぞれ低脳温Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期として、それぞれの背景脳温に対する特徴的な変化を次に示す。

低温Ⅰ期（脳温 32-28°C）では、脳幹刺激によりやや速波化が見られ、同期波は周波数の減少を見ることが非常に多いが、時には同

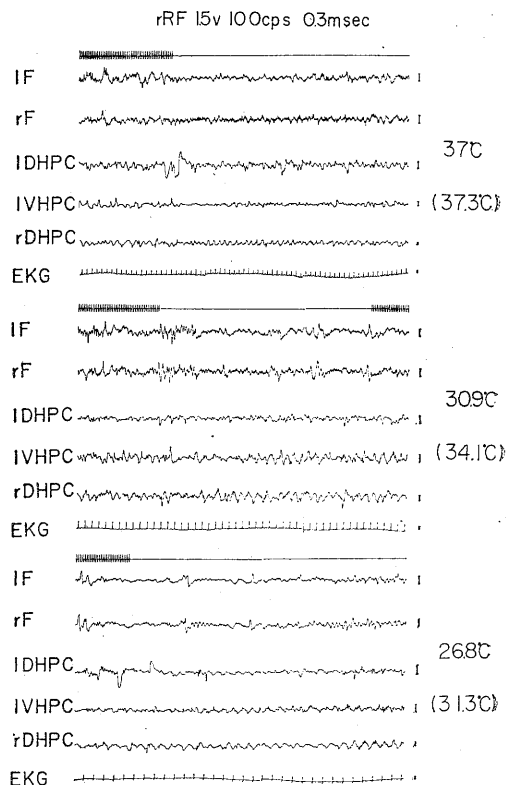


Fig. 5. (A)

期波周波数の増加を見ることがあった。刺激強度を増した場合にも常温（脳温 35-37°C）で見られる如き著明な周波数の増加は見られず、また脱同期速波化の出現閾値の低下も見られなかった。低温Ⅱ期（脳温 24-28°C）では、刺激による脱同期速波化が常温下よりずっと著明に見られるが、やはり閾値の低下は見られず、また刺激を長く続けるとその後半に 2 c/s 前後の同期波が現われた。但し高周波数の同期波は刺激を強くしても得られなかった。低温Ⅲ期（脳温 24°C 以下）では発作波を生じ、刺激によって稀には発作波が変化することがあったが、影響をうけない例が圧倒的に多かった。

Fig. 5 A, 5 B, 5 C は中脳網様体の弱、中等度、強刺激による海馬同期波および脱同期化の

対照、低温Ⅰ期、Ⅱ期の変化を示したものである。

Fig. 5 A, では中脳網様体 1.5 V, 100 cps, 0.3 msec 刺激で右背側海馬および左腹側海馬にみられる同期波および脱同期化は低温Ⅰ期およびⅡ期で、同期波は周波数を減じ、脱同期化は不明瞭になっているが、皮質脱同期もそれぞれ不明瞭になり、または消失した。Fig. 5 B では、中脳網様体の 2.5 V, 100 cps, 0.3 msec 刺激で右の背側海馬に見られる脱同期および低振巾同期波は低温Ⅰ期に於て利得を 2 倍にしても尚著明な脱同期速波化を示し、常温下でもっとも同期波 (5 c/s) の著明な左背側海馬に於ても、振巾不整な同期波に加えるに脱同期化が見られ、同期波周波数の減少が見られた。また左腹側海

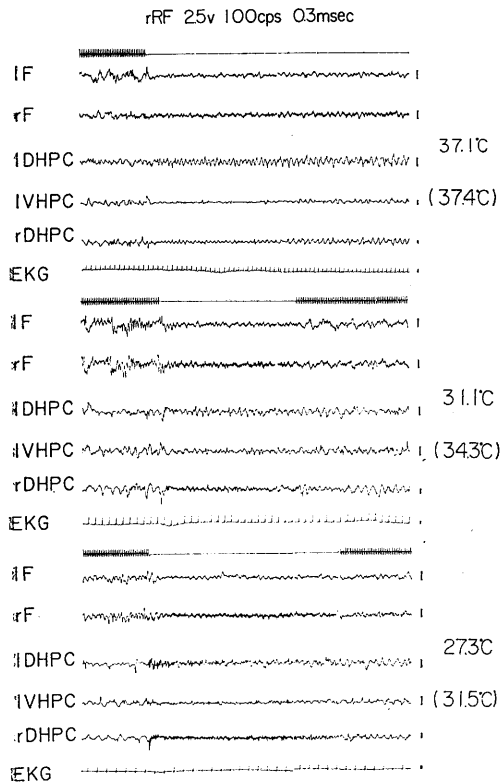


Fig. 5. (B)

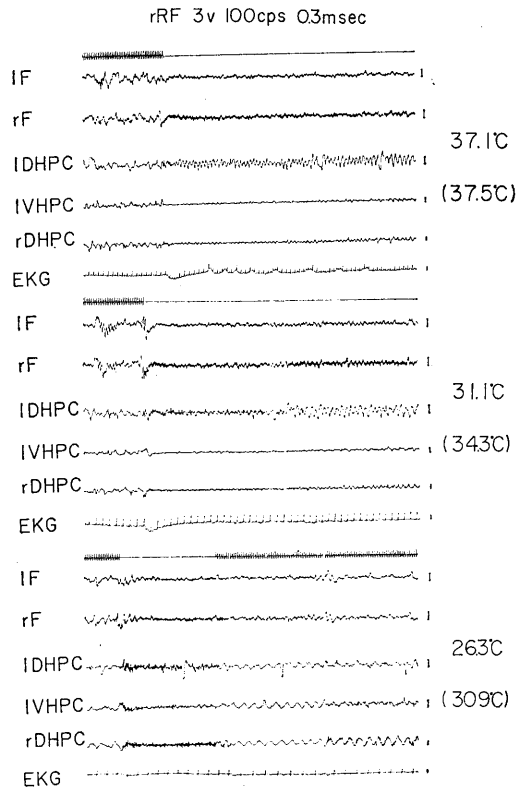


Fig. 5. (C)

Fig. 5.

Effects of hypothermia on the cortical and hippocampal EEG responses induced by the repetitive stimulation of the right midbrain reticular formation.

Room (in bracket) and brain temperatures are indicated on the right side of the EEGs.

馬では利得を2倍にしたためもあって、常温下で見られる脱同期平坦化は不完全な脱同期化として見られるが、低温Ⅱ期ではこれら3カ所の海馬脳波は著明な脱同期速波化を示し、同期波は周波数の低下した不明瞭なものが刺激後半にわずかに左背側海馬にみられたのである。このような誘発海馬脳波の他、常温で皮質に認められる11-12 c/sの紡錘波は持続時間が長くな

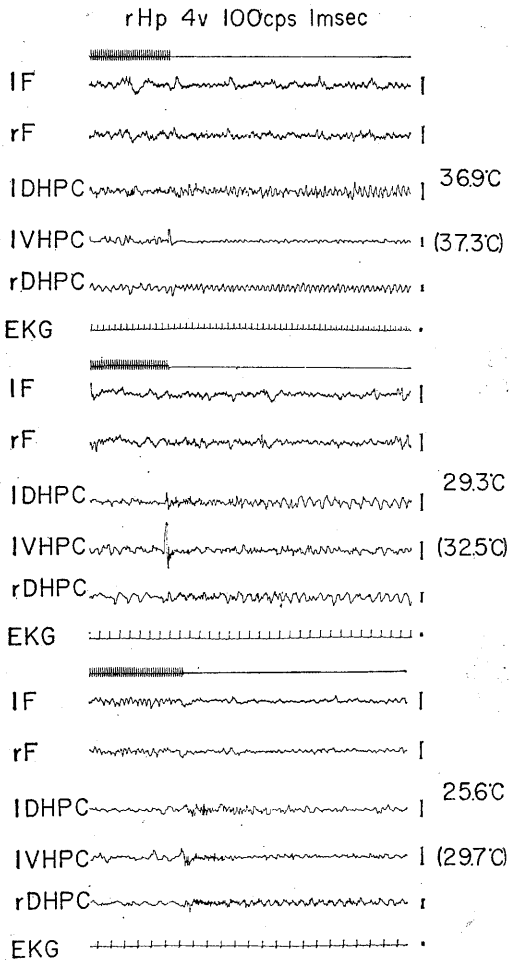


Fig. 6.

Effects of hypothermia on the cortical and hippocampal EEG responses induced by the repetitive stimulation of the right posterior hypothalamus (4V, 100 cps., 1 msec). Room (in bracket) and brain temperatures are indicated on the right side of the EEGs.

り、低温Ⅱ期では6 c/s となって更に持続時間が長くなるのが認められた。

中脳網様体の刺激強度を3 V, 100 cps, 0.3 msec に高めた Fig. 5 C では、低温Ⅰ期において Fig. 5 B で見られた変化が更に著明となり、常温で6 c/s の同期波が見られる左背側海馬では、低温Ⅰ期で著明な脱同期速波化が現われた。右背側海馬に認められる脱同期脳波はやや速波化するが、左腹側海馬の脱同期平坦化には著変は見られない。低温Ⅱ期ではいずれも更に著明な脱同期速波化を示すが、刺激後に見られる同期波は2 c/s 前後の低周波数となり、時に速波が重畳するのが見られた。

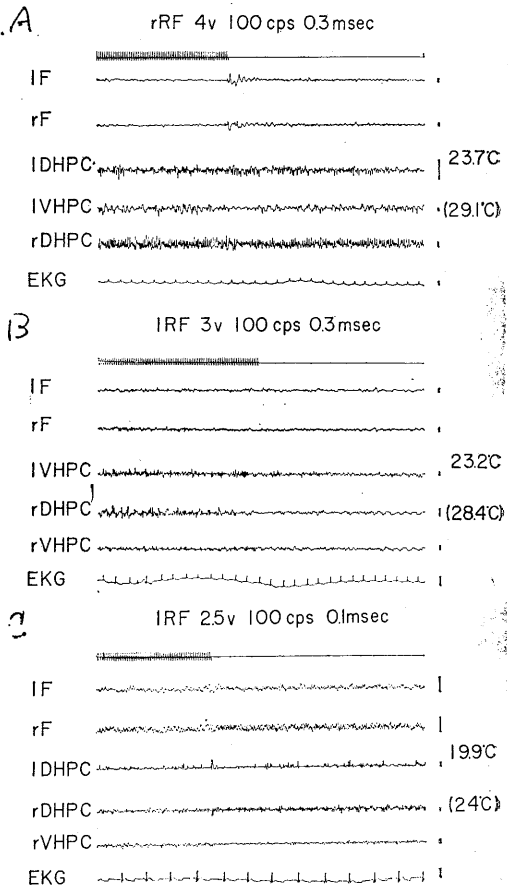


Fig. 7.

Effects of Ⅲ grade hypothermia on the cortical and hippocampal EEG responses induced by the stimulation of the left midbrain reticular formation.

Fig. 6 は視床下部後部を刺激した場合の同様の低脳温の変化を示したもので、この場合低温Ⅱ期に於ても脳幹網様体刺激に比べ脱同期速波化の傾向が少ない。

Fig. 7 は低温Ⅲ期に属する3例を示したもので、海馬発作波は出現し易くなるが、各誘導に一樣に出るものではない。この発作波は脳内刺激に反応しない場合(A)がもっとも多いが、同期波によって出現し、刺激によってやや抑えられるもの(B)、また棘発作波様のパターンを示し、刺激によってやや周波数をますもの(C)も認められた。

これらの成績を Torii⁹⁾, Yokota & Fujimori¹⁰⁾の考えに則り、同期化系と脱同期化系に分けて整理し、その特徴を概括的に示すと table 1. の如くなる。すなわち刺激部位としては脳幹網様体は視床下部後部より脱同期速波を示す傾向が強い様であり、逆に視床下部後部は脳幹網様体より同期化をおこす傾向が強い様であった。

記録部位としては腹側海馬から脱同期速波がより容易に得られ、背側海馬からは同期波がより容易に得られる傾向があった。また刺激により脱同期速波を見る場合は同期波より早期に見られ、閾値が高く、低温に強い抵抗性を示した。同期波を誘発する場合はその逆に刺激によって脱同期速波に続いて現れ、閾値が低く、低温に対する抵抗性が弱い。

Ⅳ. 考 察

1) 海馬脳波の覚醒刺激による変動

前川¹⁷⁾は家兎で、中脳網様体刺激等の中枢覚醒刺激或は感覚刺激の強度を高めて行くと、海馬覚醒波の振巾が次第に減少し、周波数を増

し、新皮質覚醒反応と類似した低振巾速波パターンに移行すると報告し、中尾¹⁸⁾は猫の視床下部内側部の、また伊藤¹⁹⁾は鼠の視床下部外側部の電気刺激によるスイッチ切り行動の際に出現する海馬覚醒型脳波が刺激電圧を高めて行くとその周波数を増すことを見ている。Sailor & Stumpf²⁰⁾ は兎の中脳網様体電気刺激によって現われる海馬覚醒型同期波の周波数が、刺激電圧の対数と直線関係にあると述べている。

Torii⁹⁾は家兎の視床下部およびその周辺の刺激で生じる海馬電気活動が速波、徐波、中間型の3つの type に分けられることから、脳内には海馬の電気活動を規定する2つの機能系即ち速波誘発系と徐波誘発系があり、中間型の反応は、速波誘発系と徐波誘発系に属する細胞や線維が入り混った中脳網様体や視床下部刺激で見られたもので、両系の刺激の違いに基づく移行型であると説明した。

私の用いた中脳網様体、視床下部後部の刺激では table 1 に示したように同期波は弱い刺激で見られ、脱同期速波は強い刺激で見られた。刺激部位では、中脳網様体の方が視床下部後部(主としてb交感帯に相当する)よりも脱同期速波を生じ易かった。これらの成績は刺激強度を高めて行くと海馬同期波の周波数を増すことと共に以前の成績を裏付けるものである。

脳幹刺激を数十秒に亘る長時間続けると、刺激の初期に見られた脱同期速波は、種々の移行型を経て、安定した典型的同期波に変わった。即ち、脱同期速波に続いて、低振巾高周波数の同期波が速波に乗って周期的に出現し、しかもその同期波が一様な振巾を示さない時期を経て、周波数を減じて安定した同期波に変るものおよ

Table 1.

Differences in characteristics between "hippocampal desynchronization system" and "hippocampal synchronization system."

	Desynchronization system	Synchronization system
Stimulation	RF>Hp	Hp>RF
Recording	Ventral>Dorsal	Dorsal>Ventral
Appeared in	Early stage	Late stage
Threshold	Higher	Lower
Resistance to hypothermia	Stronger	Weaker

び、脱同期速波に次いで速波を伴わない高振巾同期波が出現し、漸次振巾を減じ、前者より低振巾で一定した周波数を示す同期波に変るものが認められた。中脳網様体刺激を続けると、出現していた皮質脱同期が抑えられて同期波が出現し、それとほぼ同時に安定していた海馬同期波に崩れが見出された。これは Dell, et al.²¹⁾のいわゆる延髄網様体の上行抑制系が駆動されたことによるものと思われる。しかしながら海馬脳波変化は皮質程明瞭に認められず、上行性抑制系は海馬賦活系よりも新皮質賦活系としての中脳網様体に特に強く働くものと考えられる。

海馬の記録部位は Elul¹⁴⁾の fig. 1 の背側海馬と腹側海馬にほぼ相当するが、明らかに腹側海馬で脱同期速波を生じ易く、背側海馬で同期波を生じ易かった。中脳網様体の刺激で腹側海馬に脱同期速波化の他に平坦化の見られる場合があり (Fig. 3), 周波数分析によってすべての周波数成分の減少が見られたが, Yokota & Fujimori¹⁰⁾の延髄網様体刺激により徐波成分が減じて生じる脱同期との関係は刺激部位、記録部位の違いもあり今後の研究に俟たねばならない。

比較層的電位分析法を用いた研究では、前川¹⁷⁾は誘発電位と覚醒波の消長は必ずしも一致しないと報告しているが、Green & Petsche²²⁾は両者が非常によく似ていると述べている。また覚醒波の振巾極大点は、前者によれば海馬角上葉錐体細胞層であり、後者によれば stratum-moleculare-lacunosum および stratum radiale と全く異なる。いづれにしろ、振巾極大点を経て位相逆転が見られるということでは一致している。従って比較的弱い刺激で脱同期化或は平坦化を生じ、刺激終了後にも、刺激強度を挙げた場合にも同期波を生じないものは、電極の両極が位相逆転部位をはさんでいる可能性が考えられる。しかし fig. 3 のように刺激後海馬同期波が見られるもの、また視床下部後部刺激では海馬同期波が見られるものにはかかることは考えにくく、Elul¹⁴⁾の報告にみられる如き背側海馬と腹側海馬への上行投射路の明確な相違が関係あると考えられる。しかしながらこれらの

点には未だ十分に納得できる組織学的、生理学的証明は得られていない様である。

第1表にまとめた私の成績は Torii⁹⁾の考えをもとにして誘発海馬脳波に対する脱同期化系、同期化系の働き方を概括的に整理したものであり、長時間脳内刺激時の複雑な海馬脳波の推移もこの脱同期化系と同期化系の相互作用にもとづくものと考えられる。但し自律系の関与や代謝系の変化が如何に関係するかは今後の研究に俟たねばならない。

2) 海馬脳波の低脳温による影響

低体温中の中樞神経系の活動については諸成績に完全な一致が見られない。即ち体温が下るにつれて皮質脳波の周波数、振巾が減少するという説²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾と、体温低下中に興奮性上昇と発作波を見するという報告²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾³³⁾とがある。これは実験方法および麻酔法の相違によるものと考えられて来た。

Hori, et al.³⁴⁾の方法に従って比較的選択的低脳温を求めた今回の成績では、皮質脳波および新皮質賦活系の閾値は、脳温の低下につれてそれぞれ周波数低下、閾値上昇を示した。これに対して海馬脳波は脳温 28-32°C (直腸温 32-35°C) の低温Ⅰ期では同期波周波数が減少することが多いが、脱同期速波は刺激強度を高めても著変は見られなかった。脳温 24-28°C (直腸温 29-32°C) の低温Ⅱ期では、脱同期速波は常温下より出やすくなったが、閾値の低下は見られず、また同期波は更に周波数を減じ、刺激に反応しにくくなった。脳温 24°C 以下 (直腸温 24-29°C) のⅢ期では、発作波を生じ、刺激に反応を示さない場合が多かった。これらの成績から低温に対する抵抗性は脱同期化系の方が同期化系よりも強いと推測される。従って、海馬脳波について言えば、体温低下中には脱同期型と発作波が現われやすいのであり、皮質脳波を対象とした賦活系の成績との間に分離が見られることは興味深い。

福井³⁵⁾は 3.5-6 (約5) c/s を特徴とする海馬覚醒系と、18-23 (約20) c/s を特徴とする海馬発作系が互に独立の系であること、および

Table 2.
Effect of hypothermia on the cortical and hippocampal EEG patterns

	EEG Brain Temp.	Neocortex			Hippocampus		
		Seizure pattern	Desynchronization pattern	Synchronization pattern	Seizure pattern	Synchronization pattern	Fast wave
control	35-37°C	++	+	+	±	+	+
I	32-28°C	+	±	++	+	+	++
II	28-24°C	±	+	++	++	+	±
III	24°C-	-	-	-	seizure ++ seizure	-	-

小振巾で現われる 20 c/s 波を海馬基本波とした。鈴木¹⁶⁾もまた低温実験から両系の特徴を明らかにし、海馬発作波が 20°C 程度の低温で、即ち、他のすべての脳波活動が消滅し平坦化する時期においても現われる（この如き低温では 20 c/s 波となる）ことから、この脳波型は特定の機能を行っていないところの脳の最低（基本）活動時の脳波型と想像している。私の脳幹刺激実験は福井³⁵⁾および鈴木¹⁶⁾が示した考えの間隔をうずめたもので、私の成績から鈴木¹⁶⁾の表を整理すると Table 2 の如くなる。

V. 総 括

海馬の電気活動に対する脳幹刺激効果および低脳温の効果を Flexédil で不動化した無麻酔猫で検べた。

1) 中脳網様体と視床下部後部の刺激により、海馬には 2 種の電気活動、即ち同期波と脱同期化を生じた。これらの電気活動は海馬の記録部位を変えることによっても得られた。

2) 海馬電気活動の平坦化は中脳網様体の刺激によっても見出され、腹側海馬でより容易に得られた。

3) 海馬電気活動の脱同期化は、視床下部後部刺激より中脳網様体の刺激によって容易に得られ、背側海馬よりも腹側海馬で容易に見出された。又海馬脱同期化は刺激の初期に現われ、出現閾値は同期波より高く、低脳温に対する抵抗性は同期波より強かった。

4) 海馬同期波は視床下部刺激によってより容易に得られ、背側海馬でより著明に見られ、また刺激の後期に見出された。出現閾値は脱同

期化より低く、低脳温への抵抗性はより弱かった。

5) 海馬電気活動の特徴およびその出現条件について考察した。

稿を終えるに当り、終始御懇篤なる御指導を賜った吉井教授、並びに実験研究に際して労を惜しまず御協力下さった教室員諸兄に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Jung, R. u. A. E. Kornmüller (1938) Ein Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. Arch. f. Psychiat. Nervenkrh. **109**, 1-30
- 2) Green, J. D. & A. A. Arduini (1954) Hippocampal electrical activity in arousal. J. Neurophysiol. **17**, 533-557
- 3) Liberson, W. T. & K. Akert (1955) Hippocampal seizure state in guinea pig. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **7**, 211-222
- 4) Gangloff, H. & H. Monnier (1956) Electrographic aspect of an "arousal" or attention reaction induced in the unanesthetized rabbit by the presence of a human being. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **8**, 623-629
- 5) MacLean, P. P. (1957) Chemical and electrical stimulation of hippocampus in unrestrained animals. A. M. A. Arch. Neurol. & Psychiat. **78**, 113-142
- 6) Brücke, P., Petsche, H., Pillat, B. u. Deisenhammer, E. (1959) Ein Schrittmacher in der medialen Septumregion des Kaninchengehirns. Pflügers. Archiv. **269**, 135-140
- 7) Grastyan, E., Lissak, K., Madarasz, I. & Donhoff, H. (1959) Hippocampal electrical activity during the development of conditioned reflexes. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **11**, 409-430
- 8) Torii, S. & Kawamura, H. (1960) Effects of amygdaloid stimulation on blood pressure and electrical activity of hippocampus. Jap. J. Physiol.

10. 374-384
- 9) Torii, S. (1960) Two types of pattern of hippocampal electrical activity induced by stimulation of hypothalamus and surrounding parts of rabbit's brain. *Jap. J. Physiol.* **11**, 147-157
- 10) Yokota, T. & B. Fujimori (1963) Effects of brain stem stimulation upon hippocampal electrical activity, somatomotor reflexes and autonomic functions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **16**, 375-382
- 11) Nilges, R. G. (1940) The arteries of the mammalian cornu Ammonis. *J. comp. Neurol.* **80**, 177-190
- 12) Dunlop, C. W. (1957) Effects of Carbon dioxide on deep structures of temporal lobe of the brain in the marsupial pharanger. *Am. J. Physiol.* **190**, 172-176
- 13) Adey, W. R., Sunderland, S. & Dunlop, C. (1957) The entorhinal area ; electrophysiological studies of its interrelations with rhinencephalic structures and the brain-stem. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 309-324
- 14) Elul, R. (1964) Regional differences in the hippocampus of the cat.
I. Specific discharge patterns of the dorsal and ventral hippocampus and their role in generalized seizures.
II. Projections of the dorsal and ventral hippocampus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **16**, 470-502
- 15) Votaw, C. L. & E. W. Lauer (1963) Blood pressure, pulse and respiratory changes produced by stimulation of the hippocampus of the monkey. *Exptl. Neurol.* **7**, 502-514
- 16) 鈴木重隆 (1960) 低体温時の脳波
(1) 発作波について
(2) 動員反応について
阪大医誌 **12**, 1465-1478
- 17) 前川杏二 (1960) 海馬単一ニューロンの覚醒反応について *精神神経誌* **62**, 371-396
- 18) 中尾弘之 (1962) 動物の脳刺激と行動 *総合医学* **19**, 507-512
- 19) 伊藤宗之 (1964) スイッチ切り行動の脳波的研究 *日本生理誌* **26**, 461-473
- 20) Sailor, S. & Ch. Stumpf (1957) Beeinflussbarkeit der rhinencephalen Tätigkeit des kaninchens. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. exp. Path. Pharmk.* **231**, 63-77
- 21) Dell, P., Bonvallet, M. & A. Hugelin (1961) Mechanism of reticular deactivation. *Nature of sleep.* **86**. CIBA Foundation Symposium, J. & A. Churchill, Ltd. London.
- 22) Green, J. D. & H. Petsche (1961) Hippocampal electrical activity. II. Virtual generators. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 847-853
- 23) 岡崎欽一 (1959) 低体温時の大脳電気活動について *阪大医誌* **11**, 1189-1198
- 24) Callaghan, J. C., McQueen, D. A., Scott, J. W. & Bigelow, W. G. (1954) Cerebral effects of experimental hypothermia. *Arch. Surg.* **68**, 208-215
- 25) Scott, J. W., McQueen, D. & Callaghan, J. C. (1953) The effect of lowered body temperature on the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **5**, 465
- 26) Stevenson, G. C., Collins, W. F., Randt, C. T. & Saurwein, T. D. (1958) Effects of induced hypothermia on subcortical evoked potentials in the cat. *Am. J. Physiol.* **194**, 423-426
- 27) Ten Cate, J., Housten, G. P. M. & Koopman, L. J. (1949) The influence of the body temperature of the EEG of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 231-235
- 28) Lipp, J. A. (1964) Effect of deep hypothermia on the electrical activity of the brain. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 46-51
- 29) Ferrari, E. & Amantea, L. (1955) Convulsive electrocortical discharges in hypothermic dog. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **7**, 441
- 30) Juvet, M., Benoit, O., Courjon, J. & Tanche, M. (1956) The EEG during hypothermia in paralysed cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 708
- 31) Libet, B., Fezekas, J. F., Meirousky, A. M., Campbell, E. H. & Himwich, H. E. (1940) Control of electrical and oxidative activity of brain by temperature. *Am. J. Physiol.* **129**, 404
- 32) Weinstein, W., Kendig, J. H., Goldring, S., O'Leary, J. L. & Lourie, H. L. (1961) Hypothermia and electrical activity of cerebral cortex. *Arch. Neurol. (Chic.)* **4**, 441-448
- 33) Lourie, H. L., Holmes, T. G., Weinstein, W., Schwartz, H. G. & O'Leary, J. L. (1960) Observations on selective brain cooling in dogs. *Arch. Neurol. (Chic.)* **3**, 163-176
- 34) Hori, Y., Yoshii, N., Hayashi, Y. & H. Takeguchi. (1963) Unit activities of medial thalamic nuclei under hypothermia. *Med. J. Osaka Univ.* **13**, 425-435
- 35) 福井健二 (1959) 各種電解質の皮質及び脳幹脳波に及ぼす影響 *阪大医誌* **11**, 5465-5482

甲状腺機能に対する食塩摂取の影響 612. 441 : 612. 392. 61

今 野 則 道 *

Effect of sodium chloride on the thyroid function of mouse

KONNO-Norimichi (*The First Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo*)

In an attempt to study the role of sodium chloride on thyroidal activities as well as thyroid hormone metabolism in response to cold exposure, 2 % NaCl solution was given to mice fed on low and relatively high iodine diet in cold or relatively warm environment.

The increase in thyroid-serum iodide ratio (T/S) resulted from cold exposure was enhanced by an increase of salt intake in the animals fed on a low iodine diet. This tendency was also seen in those animals in warm ambient temperature. The effect of NaCl on T/S, however, was not observed in mice fed on a relatively high iodine diet.

A marked decrease in Triiodothyronine Resin Sponge Uptake due to NaCl load was seen only in mice fed on a relatively high iodine diet irrespective of ambient temperature.

In vitro L-thyroxine-¹³¹I deiodination by kidney slices was not affected by all experimental conditions employed.

These results indicate that the augmentation of thyroidal activity by excessive salt intake during cold exposure is the result of an increased loss of iodine into urine, the latter causing a shortage of material for the thyroid hormone.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 543-549〕

緒 言

緒方¹⁾の報告によると、寒冷下で大量の食塩を摂取すると、BMR が上昇し、凍傷に対する抵抗が亢進するなど、耐寒性の増強が得られるという。更に前田²⁾、この機序の1つとして、甲状腺ホルモンの分泌増加をあげた。

寒冷曝露によって、甲状腺機能の亢進をきたすことは疑いの余地がなく³⁾、また、大量の食塩摂取が甲状腺機能に変化をもたらす点についても、幾つかの報告がある⁴⁾⁻⁸⁾。Axerlad ら⁴⁾は、マウスに長期間食塩を与えると、甲状腺の肥大がみられ、これは飼料中のヨード含有量を下げることにより一層著明なることを観察した。Isler⁵⁾によると、食塩の大量摂取によっておこる基本的な変化は、ヨードの尿中への排出増加であり、このため血中のヨード量が減り、その結果、甲状腺ホルモンの産生が減少するという。従って寒冷曝露に際して、大量の食塩を摂取することが、果して、甲状腺機能亢進を一

層顕著にし、代謝をたかめて、耐寒性を増強するかどうか疑問である。この点を検討するため、我々はマウスを用い、比較的高温および低温下での甲状腺機能並びに、甲状腺ホルモン代謝におよぼす食塩摂取の影響を観察した。

実験材料および実験方法

実験動物は、体重 18-25 g の d-d 系雄マウスを使用した。飼料は比較的ヨード含有量の高いものとして、オリエンタルラット用固形飼料 M-F を用い、低ヨード飼料は、Isler の処方⁵⁾による、89% とうもろこし粉、10% 乾燥酵母 (サポロビール K.K.)、1% 炭酸カルシウム、から成る粉末飼料を用いた。これら飼料中のヨード含有量は、それぞれ約 200 $\mu\text{g} \%$ および 11 $\mu\text{g} \%$ であった。動物は無作為に二分し、一群にオリエンタル固形飼料 M-F を、他群に低ヨード飼料を与え、いずれも 26-28°C の比較的高温環境にて 7 日間飼育し、水は任意摂取させた。この間、体重増加の認められないマウスは、実験から除外した。次に上記各群を更に 4 群宛に分け、2 群を同じ温度下で、他群を 6-8°C の寒冷環境下に移し、3 日間上記の各飼料を継続し

* 北海道大学医学部第 1 生理学教室 (伊藤真次教授)

〔昭和 40 年 8 月 18 日受付〕

て与えた。この3日間、対照群には水道水を、実験群には、2%食塩水を自由にのませた。また、この3日間は5-7匹のマウスを1ケージに入れて飼育した。

T/S [^{131}I] 測定方法；

Silverstein ら⁹⁾の方法に準じ、次の如く行なった。

上記10日間の処置を行なったマウスに methyl-mercaptoimidazole (Mercazole, 中外製薬) 2.5 mg/0.5 ml in saline を皮下注射し、1時間後、carrier-free sodium iodide ^{131}I 1 μC /0.5 ml in saline を腹腔内に注射した。更に1時間後、エーテル麻酔を行ない、ヘパリンでぬらしたガラス毛細管を用い、眼静脈叢から血液約0.4 mlを採取、しかる後甲状腺を左右別に摘出し、トーションバランスにて各々の重量を測定し、放射能測定に供した。一方得られた血液は、遠沈後血漿を分離、0.1 ml を正確にとり、放射能測定に供した。 γ -線測定は、東芝製の Well-type scintillation counter を用いた。T/S値は、左右甲状腺について別々に算出し、その値が著しく異なったものは除き、左右の平均値をもって、T/S [^{131}I] とした。

Triiodothyronine resin sponge uptake の測

定方法；

Triosorb (Abbott's T_3 diagnostic Kit, Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois) を用いた。血液はマウス眼静脈叢から上記の方法にて、麻酔せずに2分間以内に採取し、4-6四分を合せて遠沈後血漿を分離し、その1 ml を用いた。測定温度は20°Cとし、1時間 incubation を行なって求めた。

腎切片による L-thyroxine 脱ヨード活性の測定方法；

Yamazaki ら¹⁰⁾の方法に準じて、次の如く行なった。断頭屠殺したマウスから腎臓を摘出し、被膜をとり除いた後、皮質、髓質を分けることなく、厚さ0.3-0.5 mm の切片を作製した。各切片重量は300 $\pm$ 10 mgで、2匹のマウス腎臓の一侧ずつのものを合わせて使用した。Incubation は metabolic shaker を用いて37°C、3時間振盪 (96 cycle/min) して行なった。また incubation medium は Krebs-Ringer phosphate buffer pH-7.4 (Galton ら¹¹⁾による) 3 ml を使用した。L-thyroxine ^{131}I (Abbott Laboratories) は各フラスコに、10 μC ($1.4\text{--}2.8 \times 10^{-7}$ M, 0.07-0.14 ml in volume) を incubation 開始と同時に加えた。3時間 incubation を行なった後、各フラスコに人血漿0.5 ml を加え反応を停止させ、medium 切片共に glass homogenizer で homogenize し、その20 λ を東洋濾紙 No. 50 にスポットし、ペーパークロマトグラフィーを行なった。展開溶媒には n-butanol : 酢酸 : 水 (78 : 10 : 12) を用い、下降法で約8時間展開した。以上の incubation およびクロマトグラフィーの各操作は出来るだけ光を避けて行なった。クロマトグラムは paper chromatogram scanner (Aloka) で scanning を行ない、その% fraction にて得られた I^- 分画の全体に対する%から、脱ヨ-

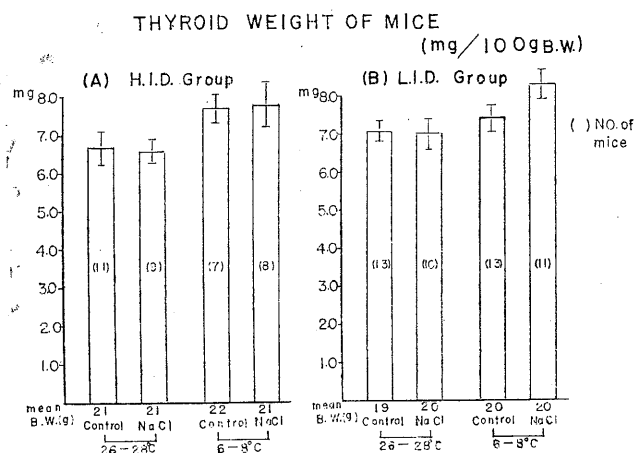


Fig. 1.

Effect of 2% sodium chloride administration on thyroid weight of mouse.

Each bar is the mean of thyroid weight in terms of mg per 100 g body weight. Vertical lines depict the range of 2 S.E.

ド活性の程度を判定した。なお、毎実験、対照として、腎切片を 100°C、5 分間加熱したものおよび、組織を加えないフラスコについて同様の操作を行なった。

実験結果

1) 食塩投与、寒冷曝露の甲状腺重量におよぼす影響。

寒冷曝露が甲状腺の肥大をおこすことが知られているが³⁾、Fig. 1 に示す通り、本実験即ち 3 日間の寒冷曝露では、まだ有意の変化が得られていない。

2) 食塩投与、寒冷曝露の T/S におよぼす影響、

食塩投与の T/S に与える影響は、比較的ヨード含有量の高い飼料で飼育した場合（以下 H.I.D と略）と、低ヨード飼料を与えた場合（以下 L.I.D と略）とで明らかに異なった結果が得られた。

先ず H.I.D と L.I.D における T/S の変化のうち、26-28°C で飼育した場合についてみると、Fig. 2 に示す通り、H.I.D 対照群の T/S は、 154 ± 20.4 (mean $\pm$ S.E.) であり、L.I.D 対照群の T/S は 173 ± 18.4 で

あって、両者の間に有意の差はない。このことは、我々の実験条件下では、低ヨード飼育自体が T/S に影響をおよぼすに至っていないことを示している。しかるに、これに食塩水を 3 日間投与すると、L.I.D 群では 327 ± 34.8 と明らかに T/S の上昇を示した ($p < 0.01$) のに対し、H.I.D 群では、 131 ± 16.5 となり、対照群との間に差がなかった。

同様の傾向は、6-8°C の寒冷下でも認められた。すなわち H.I.D 対照群の T/S は $291 \pm$

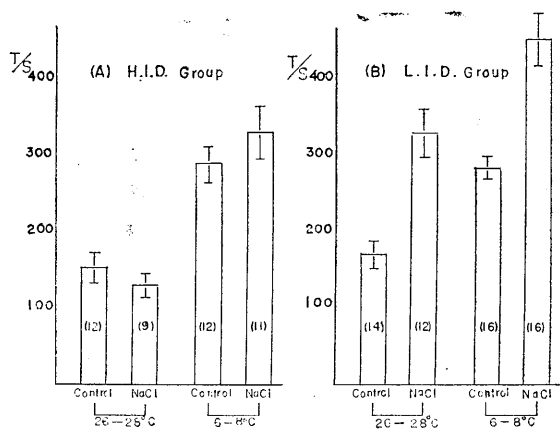


Fig. 2.

Influence of administration of 2% sodium chloride on thyroid-serum ratio for ^{131}I in mice.

The mean values are shown with S.E. The number of mice used is shown in parenthesis.

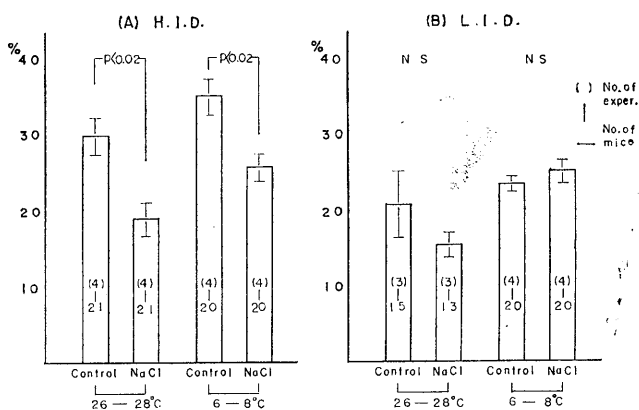


Fig. 3.

Resin uptake of ^{131}I -triiodothyronine in mouse plasma.

Each bar is the mean of uptake for 1 hour period of incubation at 20°C.

25.0 であり、L.I.D 対照群の T/S は 283 ± 15.3 で両者の間には、全く差がなかった。ただし、この 2 つの値は、26-28°C 対照群の T/S と比べると明らかに上昇しており、寒冷曝露が T/S の上昇をひきおこすことは明らかである。次に食塩を投与した時の T/S を比較すると、H.I.D 食塩投与群の T/S は 329 ± 35.1 となり、対照群との間に差異を認めなかったのに反し、L.I.D 食塩投与群の T/S は、 450 ± 35.7 と、対照群に比し明らかな上昇を示した ($p < 0.01$)。

3) T_3 -resin sponge uptake 値に対する影響
Isler⁵⁾ が述べている食塩摂取による甲状腺ホルモンの減少する機構を検討する目的で、 T_3 -resin sponge uptake をしらべた。Fig. 3 に示す様に、Triosorb uptake 値は、H. I. D 群と L. I. D 群との間で、明らかに異なった結果を示した。即ち、H. I. D 群では、26-28°C およ

び 6-8°C のいずれの環境温度下においても、食塩の投与によって、uptake 値は明らかに低下した。この際、寒冷曝露群の値は、26-28°C における値にくらべて、対照群でも食塩投与群でも、共に若干増加の傾向を示したが、その値は推計学的に有意ではなかった。一方 L. I. D 群では、H. I. D 群と異なり、26-28°C でもまた 6-8°C でも食塩の投与によって uptake 値に有意の変化は認められなかった。ただ、L. I. D 対照群の値は、対応する H. I. D 各対照群に比し、明らかに低い値を示した点は注目に値する。

4) 腎切片による L-thyroxine 脱ヨード活性に対する影響

甲状腺ホルモンの末梢臓器における代謝経路として、脱ヨード反応が最も重要なものの一つとされている¹²⁾。Tata¹³⁾によれば、ラットでは主として肝、腎、筋、脳において甲状腺ホルモンが脱ヨードされるといい、中でも肝、腎が最も脱ヨード酵素を多く含んでいるといわれる。我々は寒冷曝露および食塩の大量摂取が末梢臓器における甲状腺ホルモンの崩壊に如何なる影響を与えるかについて、検討するために、腎臓の L-thyroxine 脱ヨード活性をしらべた。結果は Table 1. Fig. 4 に示す通り、すべての実験群の間に全く差異を認めなかった。なお、これらの値は、後述する様に Tata のいう、thyroxine dehalogenase と同じ酵素活性を測定したと考えられる。

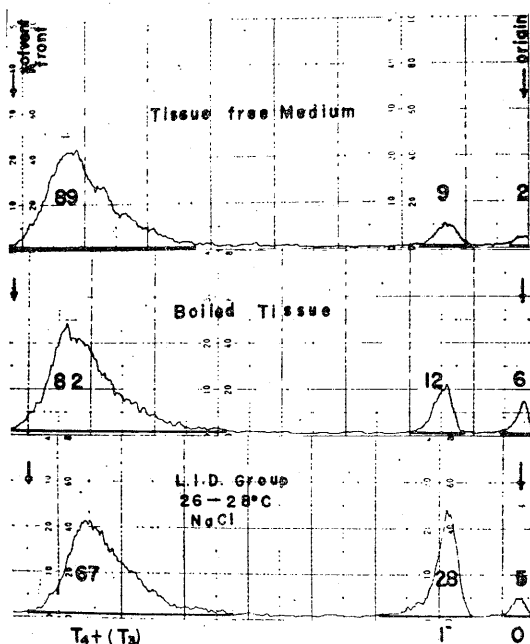


Fig. 4.

A typical radioactive scan of chromatographic strip of mouse kidney homogenate.

Descending paper chromatography was made by n-BuOH : acetic acid : water (78 : 10 : 12).

Table 1.

Effect of 2% sodium chloride administration on deiodinating activity of L-thyroxine-¹³¹I by mouse kidney slices.

			% total distributed as (mean±S.E)				
			No. of exper.	No. of mice	Origin	I ⁻	T ₄
H. I. D.	26-28°C	{Control	4	8	3±0.4	23±1.5	75±1.0
		{NaCl	4	8	4±0.4	21±0.8	75±0.5
	6-8°C	{Control	4	8	3±0.4	24±1.7	73±2.7
		{NaCl	4	8	3±0.5	21±1.7	76±1.9
L. I. D.	26-28°C	{Control	4	8	4±0.4	23±1.5	73±1.2
		{NaCl	4	8	4±0.5	25±1.0	70±1.7
	6-8°C	{Control	4	8	3±0.2	22±0.9	75±1.0
		{NaCl	4	8	3±0.6	22±1.8	74±2.3
Tissue free medium					1±0.4	10±0.7	89±0.6
Boiled tissue					6±0.9	14±1.1	80±1.0

考 察

Axerlad ら⁴⁾ はマウスに長期間食塩を与えた場合、飼料中のヨード含有量が低いと、より著しい甲状腺機能亢進を生ずると報告している。本実験における T/S 測定の結果もこの点で一致している。T/S は甲状腺の血中からの I⁻ 摂取能を示し、T/S に影響を与える諸因子の中でも、血中 TSH レベル、および甲状腺内ヨード含有量はその主たるものであるといわれる¹⁵⁾。我々が用いた実験条件において、L.I.D, H.I.D 両群における対照マウスの T/S 値には、全く差異を認めなかったことは、甲状腺重量測定の結果 (Fig. 1) と共に、10日間の低ヨード飼料投与が、甲状腺ヨード摂取能に影響をおよぼさなかったことを示している。このことからみると、血中の TSH レベルには、特に大きい変化がなかったものと推測される。これに反し、L. I. D 食塩投与群では T/S 値の上昇が証明されたから、この場合は、血中の TSH レベルが上昇しているのであろうと考えられる。当教室の小関¹⁶⁾が、S-M 系マウスについて測定した 26-28°C における各条件下の血中 TSH レベルは、L. I. D 食塩投与群にのみ明らかな上昇を認め、その他の群には、全く変化を証明できなかった。この結果は、用いたマウスの系統はちがっているにしても、我々の得た T/S に関する実験結果を、血中 TSH レベルによって説明することができる、という有力な根拠となると考えられる。

T₃-resin sponge uptake は、血中甲状腺ホルモンの蛋白との結合能を間接的に示すものとされ¹⁸⁾、血中 PBI レベルとの間に、正の相関々係があるといわれる¹⁷⁾。また、in vitro で加えた thyroxine の量と、uptake 値の間に正の相関々係のあることも報告されている¹⁹⁾。したがって血中甲状腺ホルモン濃度を確実に測定する方法が確立されていない現在、この uptake 値は、定性的に血中甲状腺ホルモン濃度の変化を知る目的で利用されている。Isler⁵⁾ はマウスについて行なった実験結果から、食塩の大量投与によ

っておくる基本的な変化は、ヨードの尿中への排出増加であり、この結果、血中のヨードレベルが下り、血中の甲状腺ホルモンが減少すると推測した。我々の得た T₃-resin sponge uptake に関する結果では、H. I. D 食塩投与群の uptake 値が対照群にくらべ、著しく低下しており、このことは、食塩投与が血中甲状腺ホルモン濃度を著しく低下させることを暗示している。しかし、この場合、各群の T/S が対照群に比し、上昇しなかったのであるから、この程度の血中甲状腺ホルモン濃度の低下では、feed back による TSH の分泌亢進を惹起しないと考えるべきであろう。一方、L. I. D 群においては、H. I. D 群においてみられた様な食塩投与の効果は証明されていない。Isler⁵⁾⁻⁷⁾ によれば、食塩投与による尿中へのヨード排出増加は、低ヨード状態においても明らかに認められたとしている。それ故、L. I. D に関して得られた我々の結果は、次の2つの点から説明することが、最も合理的であると考えられる。1つは、低ヨード状態のマウスに食塩を与えた場合、血中甲状腺ホルモンが低下していても、この測定方法によっては証明できないのかも知れない。あるいは、一旦、著しい血中甲状腺ホルモンレベルの低下が生じ、これが刺激となって、feed back によって TSH の分泌の亢進をきたし、甲状腺ホルモンの産生が促進された結果、みかけ上の uptake 値には差異を生じないということもあり得る。L. I. D 対照群の uptake 値が H. I. D 対照群のそれにくらべ、明らかに低下していることは、低ヨード状態自体が、血中甲状腺ホルモンレベルの低下をきたしていることを示すものであって、この状態において、食塩を投与した結果 T/S が上昇したことからも、第2の可能性は十分に想像される。この場合、腎切片による L-thyroxine 脱ヨード活性の結果 (Table 1) から、分泌された甲状腺ホルモンの脱ヨード速度の変化は、関与してはいないであろうと考えられる。

甲状腺ホルモンが腎組織で代謝されるという報告は多く、しかもこの反応が酵素的におこる

という点についても幾つかの報告がある¹²⁾。Tata¹³⁾によると、ラット肝の thyroxine dehalogenase は 4.12 unit/mg protein であり、腎のそれは、2.06 unit/mg protein で、腎は肝の約 1/2 の酵素活性を有しているといわれる。我々が今回用いた方法で、マウス肝について測定した結果は、H. I. D 26-28°C 対照群で47%の I-分画を得ており（未発表データ）、腎の約2倍の活性を示した。また、腎組織を、5分間加熱した後 incubate した場合、14±1.1%と、実験群にくらべ、明らかに低かったことから、今回我々の得た値は、nonenzymatic に生じる thyroxine 脱ヨード反応でなく、Tata のいう、thyroxine dehalogenase を間接的に測定したものと考えられる。Feldman²⁰⁾ は、ラットを用い、投与した thyroxine の血中からの消失速度をしらべて、低ヨード状態が甲状腺ホルモンの末梢臓器での代謝に影響を与えないことを、報告しており、また Tata¹⁴⁾ は、dehalogenase 活性の測定から同様の報告をしている。マウスを使った我々の結果も、この点で一致している。更に table 1 に示した様に、食塩投与の如く、血中甲状腺ホルモンの著しい低下をきたす場合、また、寒冷曝露の様な甲状腺機能亢進状態においても、この活性に変化を認めなかった。Isler⁵⁾ は腎摘出を行なったラットに食塩を与えたのでは、血中ヨードレベルの低下が生じないことから、食塩は直接腎機能に働くとした。しかし、この場合、腎による甲状腺ホルモンの分解速度には、変化がみられないから、ヨードの尿中への排出増加だけが主要な問題となるのであろう。

次に、寒冷曝露下で食塩を投与した場合の甲状腺機能の変化について、考えてみると、寒冷に曝露した動物の甲状腺機能の変化については、極めて多くの報告があるが、T/S については、しらべた報告は少ない。Arimura ら²¹⁾ はラットを用い、寒冷曝露によって T/S 値が上昇したと報告している。我々のマウスについて得た結果も同様であった。寒冷下で食塩を投与した結果は、26-28°C の場合と同様、飼料中のヨード含有量によって、T/S が異なることがわかっ

た。低ヨード状態下で寒冷曝露時に食塩を与えると、T/S は最も著しく上昇したが、この変化も、26-28°C の場合と同様に、血中の甲状腺ホルモンの減少によるものと考えられる。したがって、食塩投与による T/S 値の上昇の発現機序は、環境温度の相異に関係なく、尿中へのヨード排出増加であると考えられる。

前田²⁾ は、経口的に食塩を与えた動物の臓器別酸素消費量を測定し、食塩投与による Q_{O_2} の上昇には、甲状腺の存在が必要であることを見出し、このことから、食塩投与による耐寒性の増強に、甲状腺ホルモンが関与しているであろうと述べている。しかしながら、我々の得た結果からは、食塩投与によって、甲状腺ホルモンの分泌が増加するとは考えがたく、緒方¹⁾、前田²⁾ らの説明に疑問をいだかざるを得ない。

要 約

マウスに大量の食塩を投与した際の甲状腺機能の変化を、飼料中のヨード含有量の高低、環境温度の相異によって検討した。

1) T/S は、低ヨード状態下で食塩を投与した場合にのみ上昇し、比較的高ヨード状態下では、食塩投与の効果は認められなかった。

2) T_3 -resin sponge uptake は比較的高ヨードの状態では食塩を投与した場合に、明らかに低下した。しかし、低ヨード状態下では、この効果は、明らかでなかった。

3) 腎切片の L-thyroxine 脱ヨード活性は、すべての実験群で変化がなかった。

4) 寒冷曝露は、T/S の上昇をひきおこしたが、この際に食塩を投与すると、26-28°C におけると同様、低ヨード群にのみ、T/S の上昇をみた。また、 T_3 -resin sponge uptake も 26-28°C の場合と同様、食塩投与によって低下した。

欄筆するに当り、御指導御校閲を賜った恩師伊藤真次教授に衷心から感謝致します。また終始直接の御指導御協力をいただいた有村章博士に深甚なる感謝の意を表します。

以上の論文の要旨は第38回日本内分泌学会総会において示説発表した。

文 献

- 1) Ogata, K., N. Nasu, K. Harada & M. Kamota (1952) Influence of a large amount of sodium chloride ingestion on the basal metabolism and on resistance to cold and frost-bite. *Jap. J. Physiol.* **2**, 303
- 2) 前田多聞(昭和33年)食塩多量負荷による産熱増進機序に関する研究 体質医学研究所報告 **8** (第4号), 385
- 3) Smith, R. E. & D. J. Hoijer (1962) Metabolism and cellular function in cold acclimation. *Physiol. Rev.* **42**, 60
- 4) Axerlad, A. A., C. P. Leblond & H. Isler (1955) Role of iodine deficiency in the production of goiter by the Remington diet. *Endocrinology* **56**, 387
- 5) Isler, H., C. P. Leblond & A. A. Axerlad (1958) Mechanism of the thyroid stimulation produced by sodium chloride in the mouse. *Endocrinology* **62**, 159
- 6) Isler, H. (1959) The acute effect of salts on the urinary excretion of radioiodide in mice. *Endocrinology* **64**, 769
- 7) Isler, H. (1959) The effect of adrenal and pituitary hormones on the urinary excretion of iodide in mice. *Endocrinology* **64**, 807
- 8) Yamada, T. & K. Shichijo (1962) Role of iodine, sodium chloride and antithyroid drugs in the development of goiter in the rat. *Endocrinology* **70**, 314
- 9) Silverstein, E., L. Sokoloff, O. Mickelsen & G. E. Jay (1960) Thyroid function in various strains of mice: T/S ratio, PBI and thyroid weight. *Am. J. Physiol.* **199**, 203
- 10) Yamazaki, E. & D. W. Slingerland (1959) The in vitro metabolism of thyroxine, triiodothyronine and their acetic and propionic acid analogues. *Endocrinology* **64**, 126
- 11) Galton, V. A. & S. H. Ingber (1961) The mechanism of protein iodination during the metabolism of thyroid hormones by peripheral tissues. *Endocrinology* **69**, 30
- 12) Stanbury, J. B. (1960) Deiodination of the iodinated amino acids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **86**, 417
- 13) Tata, J. R. (1960) The partial purification and properties of thyroxine dehalogenase. *Biochem. J.* **77**, 214
- 14) Tata, J. R. (1961) The physiological significance of thyroxine dehalogenase. *Acta Endocr.* **37**, 125
- 15) Wolff, J. (1964) Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol. Rev.* **44**, 45
- 16) Koseki, T.; personal communication
- 17) 三宅儀 (1964) 甲状腺の疾患 日内会誌 **53**, 507
- 18) Sterling, K. & Tabachinick (1961) Resin uptake of ^{131}I -triiodothyronine as a test of thyroid function. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **21**, 456
- 19) Mitchell, K. & A. B. Harden & M. E. O'Rourke (1960) The in vitro resin sponge uptake of triiodothyronine- ^{131}I from serum in thyroid disease and in pregnancy. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **20**, 1474
- 20) Feldman, J. D. (1960) Peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in iodine deficient rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* **103**, 68
- 21) Arimura, A., A. Kuroshima, H. Takahashi & S. Itoh (1963) Influence of the posterior pituitary hormone on the thyroidal iodide pump and ^{131}I uptake. *Jap. J. Physiol.* **13**, 500

ヒキガエルおよびカメ灌流心臓に対する酸素化コバルトヒスチジンの 酸素運搬能に関する研究

612. 171 : 612. 014. 469

竹 宮 隆 *

Studies on the physiological effect of oxygen-carrying capacity
of cobalthistidine solution upon the isolated heart
of toad and tortoise

TAKEMIYA-Takashi (Department of Physiology, Tokyo Womans
Medical College)

It is known that the cobaltous complex of histidine combines reversibly with molecular oxygen in aqueous solution. Physiological effects of the oxygenated cobalthistidine-Ringer solution (Abbr. Co-His) on the isolated hearts of toads and tortoises were studied by recording electrocardiogram and isometric tension developed during activity under aerobic and anaerobic conditions.

The results obtained are as follows :

- 1) Comparing to normal Ringer fluid, Co-His increased the height as well as the duration of isometric tension at any temperature.
- 2) With the increase in Co-His concentration, the isometric tension increased with its height and duration.
- 3) A marked change in T-wave of electrocardiogram was observed in the course of heart performance under perfusion of normal Ringer fluid, but the change was minute with Co-His during the same period.
- 4) Under anaerobic condition application of MIA caused a progressive decrease in the height and duration of the isometric tension. This was recovered by applying a droplet of sodium lactate into the perfusate in the existence of Co-His, but was not in normal Ringer solution.
- 5) Color change in Co-His perfusate was observed. Initial deep amber turned gradually to final light yellow under anaerobic condition, but by exposing this solution to air it recovered again.

From the above results it was suggested that the Co-His was able to release molecular oxygen in the tissue and played an important role as an oxygen carrier.

[J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 550-561]

I. 緒 論

1946年, Burk & Hearon¹⁾²⁾ らは試験管内の実験で cobalthistidine 錯体 (Co-His) の水溶液が分子状酸素と可逆的に結合することを報告した. その後, Michaelis³⁾, Hearon⁴⁾⁵⁾⁶⁾ らはこれに物理化学的な検討をくわえ, 1分子の酸素が2分子の Co-His と配位結合することを認め (bis-histidino $\cdot$ Co⁺²), Co-His の酸素飽和度が酸素分圧と関数関係にあることをしめた. これは, ちょうど生体内で天然に存在する酸素運

搬物質ヘモグロビン (Hb) に現象的に近似した特性をしめすことから箕島らの生理学的関心をひくところとなった⁷⁾⁸⁾.

箕島⁹⁾ は試験管内の追試を重ねた結果, この Co-His 錯体を人工血色素¹⁰⁾ と称し, 人工血液の主成分として広く動物実験を試みた. すなわち, 谷内⁸⁾, 箕島⁷⁾ らは Co-His が生体内でも酸素運搬能のあることを認めたが, その後, 箕島¹¹⁾ らはウサギを用いた動物実験で結果の不一致を報告した. それによると, 無麻酔条件では動物の呼吸, 循環機能, 体温などに対する Co-His の作用について十分な考慮がはられなかったことをあげている. このように, 高等動物による機能の総和的な検討はおこなってい

* 東京女子医科大学第1生理学教室
[昭和40年8月30日受付]

るが、生体の個々の器官組織に対する酸素化 cobalthistidine 溶液（以下に Co-His と略称する）の影響をしらべた例はない。

著者は、従来から用いられているヒキガエルおよびカメの摘出灌流心臓標本（Straub-八木法）を中心に心臓の等尺性張力、心電図、灌流液の色調変化などを測定し、灌流液の温度、濃度、非気密灌流、気密灌流の諸条件下の心臓に対する Co-His の影響を追求した。とくに心臓の活動に伴う心筋の酸素代謝について Co-His のなかの酸素の心筋組織への拡散、mono ヨード酢酸による解糖過程の阻止に対する乳酸添加と酸素の関係など、酸素化 cobalthistidine 液のもつ遊離可能な酸素の存在と組織への酸素の供給能を検討した。

II. 実験方法

A. 実験動物と灌流法

体重 200-300 g のヒキガエル (*Bufo vulgaris formosus*) および腹甲 (plastron) の長径 8-12 cm のカメ (*Clemmys japonica*) を雌雄の区別なくもちいた。ヒキガエル心臓標本の場合、その心筋代謝と酸素消費との関係は季節的に変化のあることが知られているため¹²⁾、冬期の一定期間に実験を行なった。

Straub-八木法による灌流心臓標本は Fig. 1 のとおり Ringer 液の恒温槽内に固定し、実験の性格上主として流動パラフィン層 (5-7 mm) による気密閉鎖灌流のかたちにもちいた。動脈カニューレは静脈側のパラフィン層下に入りこんでおり、酸素化灌流のときはガラス細管を先端が静脈カニューレの底部に達するように逆U字形に固定して酸素ガスを通気した。純酸素の通気速度および気泡の大きさは一定になるよう注意した。閉鎖灌流の液量についてはとくに心筋の酸素消費が灌流時の拡張期容量により影響されることから各実験を通じて灌流量一定の条件をとった。灌流液温の変化は標本の恒温槽を調節することにより達せられた。Co-His 灌流液の濃度変化については、静脈カニューレ内の Ringer 灌流液を一定量の Co-His 液で交

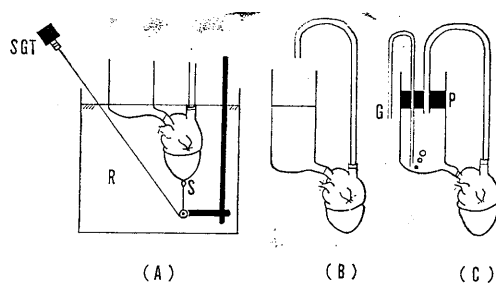


Fig. 1.

Experimental arrangement for perfusion and recording. A : device for isometric tension recording and preparation after Straub-Yagi method. B : aerobic closed perfusion. C : anaerobic closed perfusion. SGT : strain gauge transducer. R : Ringer fluid bath. S : serre-fine. G : gas bubbling. P : paraffine layer.

換する方法をとった。

B. 酸素化 Co-His 灌流液

対照の灌流液にもちいた Ringer 液の組成は次の通りである¹³⁾。NaCl 0.650%, KCl 0.021%, CaCl_2 0.025%, NaHCO_3 0.020%, pH 7.0-7.2。

Co-His 灌流液の調製は上記の Ringer 液に酸素化 Co-His 粉末を 392 mg/100 ml 溶解させたもので、酸素 10 ml を可逆的に結合している。これについては histidine 1,000 分子が 1 分子の酸素と可逆的に結合するという実験を基礎にした⁶⁾¹⁴⁾。pH は 6.8-7.5 であった。

酸素化 Co-histidine は L-histidine と cobalt (II) chloride の所要量を一定量の水に溶し、窒素ガス下でスターラーにて攪拌後 1 W-NaOH で pH を 7 附近に調整し、種々の操作の後デシケーター内で乾燥させて結晶をえたものである¹⁵⁾。

灌流液に添加する乳酸 (sodium lactate solution) は 50%, 0.02-0.04 ml, mono ヨード酢酸の中性液の添加による最終濃度は約 0.5 mM であった。pH 7.0-7.4。

C. 測定と分析

当実験で測定する張力は自発性の灌流心臓全体の収縮状態をあらわしている。標本のカニューレ側固定と心尖に附着させたセルフィンを介して strain gauge transducer (SGT) にいたる

他端で発生する等尺性張力を DC 増幅, ペン書き記録器で記録した. Ringer液と Co-His 液の灌流に伴う張力(収縮高)を経時的に比較するため, 測定液の交換または酸素ガスの通気による3分以内の一過性最大張力のレベルを対照として続く経時変化量をパーセントで表わし

Table 1.

Repeatability of oxygenation and deoxygenation of cobalthistidine-Ringer solution (Co-His). (in vitro, wave length 385 m μ , absorbancy $\times 100$).

	Time in hours					
	1	2	14	62	110	255
Oxygenation	182	182	175	177	175	189
Deoxygenation	15	16	16	14	15	14
Color change	amber →light yellow	//	//	//	//	//
Temperature (°C)	16.0	16.5	17.5	17.0	17.5	20.0

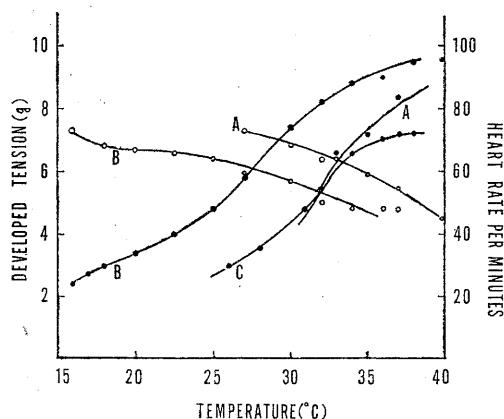


Fig. 2.

Isometric tension and heart rate of the perfused heart in relation to the temperature of the perfusion fluid. A-B: tortoise heart. C: toad heart. Oxygen supplied. ○: isometric tension. ●: heart rate.

Table 2.

The temperature coefficient of the frequency of tortoise heart beat.

Temperature (°C)	Q ₁₀
27-17	2.14
30-20	2.18
30-25	2.38
37-27	1.62
37-32	1.31
37-34	1.24

た. 心電図は静脈カニューレ末端と心尖を結ぶ方向に配置した銀線電極より導出し, AC 増幅からペン書き記録器で記録したもので, S-T-T 波形の変化を中心に, 変化量を mV で測定して変化までの時間を算出した. 心電図と同時に記録した張力はグラム (g) であらわした.

Co-His 灌流液の色調測定は, 試験管実験では島津ボシュロム回折格子型光電比色計 (波長 385 m μ) で, また灌流時では肉眼観察による方法でおこなった.

Ⅲ. 実験成績

A. Co-His 灌流液の酸素遊離に関する試験管内実験

灌流心臓の実験に先だち, Co-His の試験管内における特性 (酸素遊離性), とくに Ringer 組成液のなかでの Co-His の酸素化と脱酸素化を検討した. 酸素化 Co-His 結晶粉末 392 mg を 100 ml の Ringer 液に入れて室温 (18-22 °C) で調製し, 比色および肉眼観察の目的でこの 1 ml を 10 ml Ringer 液で希釈して Kugeltometer で攪拌した.

純酸素 (約10分) および窒素 (10-20分) の通気による酸素の結合および遊離の状態は table 1 の通りである. O₂↔N₂ 反復通気による吸光度は blank を Ringer 液とした場合約80%の変動をしめした.

肉眼で観察した色調は酸素ガスの通気によるコハク色 (amber color) から窒素ガスの通気による淡黄色 (light yellow) に変化し, 可逆的であった.

氷室 (5°C) 保存 255 時間後も同じ結果が得られた. すなわち, 1度調製した Co-His 液は空気下で氷室貯蔵 255 時間の経過によっても酸素の遊離性を低下させることがなかった.

B. 灌流液温の変化と張力, 色調

はじめにカメ灌流心臓による Co-His 液灌流時の温度の影響をみた. 温度による等尺性収縮および心拍動数の変動は fig. 2 の通りである. 心拍数や心筋の刺激頻度で張力はかわるが, 図でも温度上昇による心拍動数の増加につ

Table 3.

Percentage tension of the whole heart perfused with Ringer and Co-His solution, taking the initial maximum tension as 100. A-E : tortoise, F : toad. Perfusion volume, 5 ml.

Solutions	Perfusions	Temperature (°C)	Time in minutes															
			0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
A	{Ringer	20	100	93	90	80	73	70										
	{Co-His aerobic	20	100	100	100	100	100	100	100	continued								
B	{Co-His aerobic	37	100	100	92	92	92	92	92	92	85	85	continued					
	{Ringer	26	100	89	89	78	67	56										
C	{Co-His anaerobic	26	100	100	100	93	93	93	93	continued								
	{Ringer anaerobic	38	100	100	80	35												
D	{Co-His (O ₂ bubbling 5 minutes)	38	100	100	94	94	89	72	44	28								
	Co-His color changes		deep amber				light amber				light yellow							
E	{Co-His anaerobic	37	100	100	100	100	100	93	87	87	87	87	80	80	80	73	60	
	O ₂ bubbling																	
F	{Co-His anaerobic	15	100	100	100	100	100	91	82									
	(O ₂ bubbling 5 minutes)																	
	Co-His color changes		deep amber				light amber											

れて心筋張力はほぼ指数関数的に低下した。温度差15°C (15-30°C) での張力は平均35%の変化をしめた。標本により多少の差はみられるが、例えばAを平行移動させるとBに重なるごとく変化の傾向は似ている。心臓拍動のQ₁₀はtable 2の通りであった。

Table 3中のAは20°Cにおける新鮮Ringer液(Ringerと略称する)と酸素化Co-His液(Co-His)を空気下で経時的に比較したものである。Ringer灌流約30分で心筋張力の低下と心拍動の停止がみられたが、Co-Hisではほぼ開始時収縮力を維持できた。一連の実験完了後は必ず標本の良否を新鮮Ringer液の灌流による収縮力の応答および拍動の正常リズムで確認している。

Table 3中のBはCo-Hisのみを空気下37°Cの条件で灌流したものである。灌流後60分で開始時より平均15%の張力低下をしめたが、洞性および心室性ブロックの発生はみられなかった。

Table 3中のCは気密灌流の結果である。灌流液温は26°CであるがA,Bと比較するとRingerの著しい収縮張力

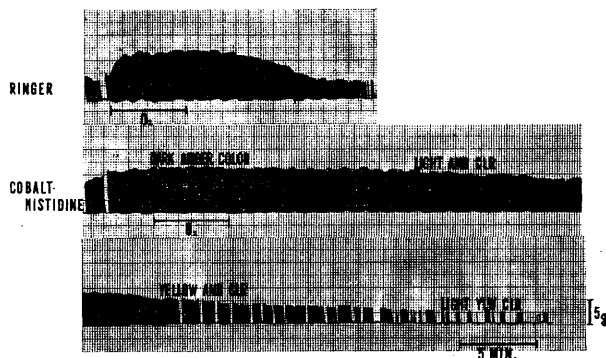


Fig. 3.

Effects of Ringer's and oxygenated cobalthistidine solution (Co-His) upon isometric tension of perfused heart of tortoise, and color changes of Co-His. Oxygen was supplied for 5 minutes at certain periods as indicated by bars. Anaerobic perfusion, perfusion volume 5 ml, temperature 38°C.

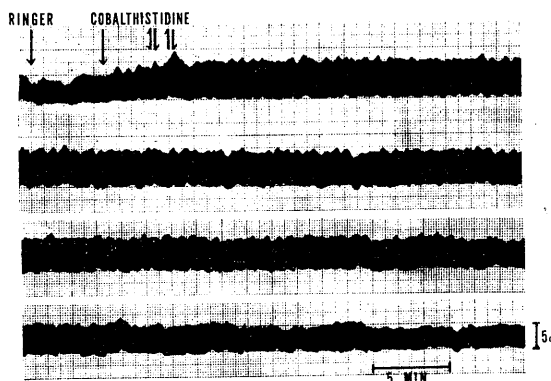


Fig. 4.

Effect of Co-His on the isometric tension of the perfused heart of tortoise. Oxygen was supplied continuously, 5 ml, 37°C.

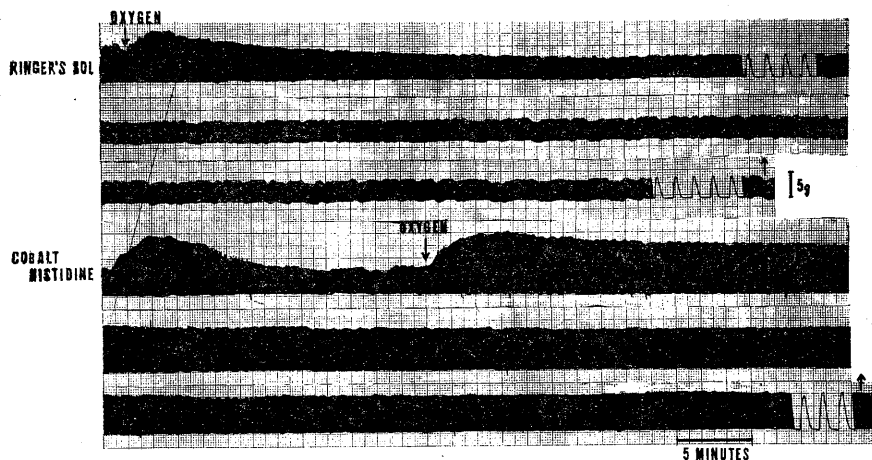


Fig. 5.

Effects of Ringer and Co-His on the isometric tension of the perfused heart of toads. Oxygen supply is indicated by arrows. 5 ml, 20°C.

低下に対し, Co-His では低下率が少ない。

Table 3 中のD, fig. 3 は 38°C における気密灌流の結果である。両液ともはじめの5分間は純酸素の供給を受けている。Ringerでは酸素供給の中止後10分で張力の低下は65%に達したが, Co-His では60%の低下をしめすまでに約40分を要した。このときの灌流液の色調は開始直後の黒褐色から, 収縮リズム(洞性)のみだれと張力低下に至る60分頃の淡黄色に変化した。

Table 3 中のE, fig. 4 は37°C, 純酸素供給下でカメ心筋の収縮状態を長時間にわたり記録して Co-His の影響をみたものである。酸素供給が同じであっても Ringer と Co-His では張力にこのような差が生じた。Co-His の灌流で心筋張力は徐々に高まり, 約3分で最大になる。最大値よりの低下率は1時間後で13%, 2時間後で40%であった。

Table 3 中のFはヒキガエル心臓標本の結果であるが, 温度が 15°C のため張力の低下率はわずかであった。そのかわり, 張力持続の時間は延長した。灌流液の色調変化はカメ心と同じ傾向が観察された。ただ, ヒキガエル心では色調が黒褐色から淡黄色に変わると, とくに20°C以下の温度(本実験では 15-20°C)では張力の

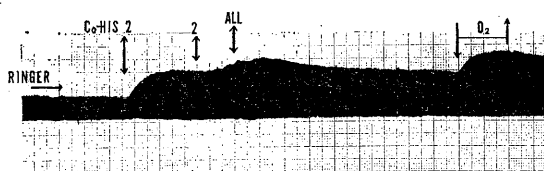


Fig. 6.

Effects of partial (2 ml) or total (all) replacement of the perfusate by Co-His and of oxygen supply. 5 ml, 21°C. See text.

低下が顕著でなく, 灌流末期では心拍緩徐の傾向とともに張力の増大する例がみられた。

Fig. 5 はヒキガエル心臓に酸素供給を行ないながら Ringer と Co-His を長時間灌流した結果である。灌流2時間後の低下率を比較すると, Ringerでは約60%, Co-His では約40%であった。先の報告¹⁶⁾でも示した通り, Ringerよりも Co-His では張力が高い。この図の Co-His 灌流液のところで, はじめのピークは酸素供給を行わず, 液交換だけによる変化である。

C. 灌流液の濃度変化と張力

非気密灌流の Ringer 5 ml から 2 ml をとりだし, 代りに 2 ml の Co-His を置換すると fig. 6 のように張力は増大する。Ringerを Co-His で全量置換すると心筋張力はいっそう増大

する。さらに、ある程度の張力低下後に純酸素を通気すると経時的に再び増大する。この結果は fig. 5 の場合とも一致する。同じく table 4, 5 も液の部分置換による Co-His の濃度変化の結果である。表中の ± 1 等の記号はその時間の Ringer 灌流液を Co-His 1 ml で部分置換した

ことをしめし、All は全量置換を、 $\pm 1R$ は新鮮 Ringer 液 1 ml で部分置換したことを意味する。

Table 4 の結果から、自発性の心搏動数は Co-His 灌流液の濃度の変化に影響されなかった。酸素通気の場合、張力は滴加後 0.5-1 分で

Table 4.

Effect of partial replacement of Ringer solution by Co-His on isometric tension and heart rate of toads. IT : percentage tension taking the initial maximum as 100. HR : heart rate. Oxygen, supplied continuously. Perfusion volume, 5 ml. Volume (ml) replaced by Co-His is indicated at the shoulder of figures.

Temperature (°C)	Isometric tension (IT) & heart rate (HR)	Time in minutes																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	25			
15.5	{ IT			∓ 1		∓ 2																				
	HR	100	100	109	127	127	136	146	146	155	155	164	164	164												
18.0	{ IT								∓ 1		∓ 1					All										
	HR	100	100	106	106	106	106	106	113	119	119	125	125	131	131	131	138	144	150	163	169	169	169	169		
		26	26	26	26	25	24	24	24	24	24	24	25	24	24	24	24	25	26	26	26	26	27			

Table 5.

Effect of partial replacement of Ringer fluid by Co-His and Ringer fluid on isometric tension of toads. ± 1 or $\pm 1R$; volume of replacement by Co-His or Ringer (ml). Without oxygen supply. Perfusion volume, 5 ml.

Temperature (°C)	Isometric tension (IT)	Time in seconds																		
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
20.0	IT	100	163	188	163	138	125	125	125	113	100	88	150	175	188	163	150	138	138	150
		190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	
	IT	150	138	138	138	125	88	138	150	188	150	150	125	113	150	200	138	125	125	

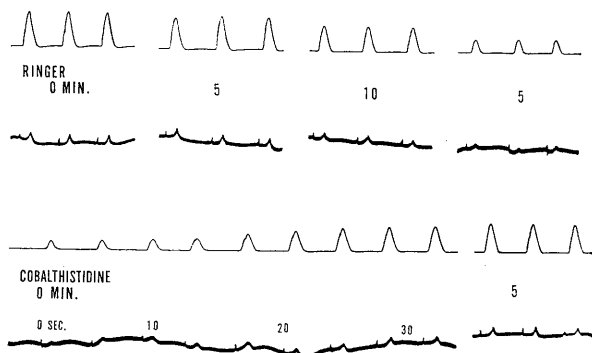


Fig. 7.

The changes of isometric tension and electrocardiogram of the tortoise heart perfused with Ringer's solution and Co-His. Anaerobic perfusion, 4 ml, 35°C.

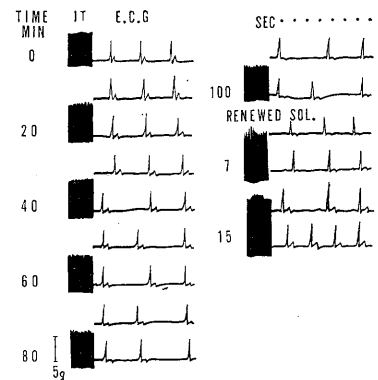


Fig. 8.

The changes of isometric tension and electrocardiogram of the toad's heart perfused with Co-His. Anaerobic perfusion, 4 ml, 19°C. See text.

Table 6.
Time elapsed up to marked changes of electrocardiogram by hypoxia.

	Solutions	Perfusions	Temperature (°C)	Volume (ml)	Time in minutes up to T-wave change
Tortoises	Ringer	aerobic	25	5	10-20
	Co-His	aerobic	25	5	50-55
	Ringer	anaerobic	23	5	10-13
Toads	Ringer	aerobic	20	5	10-15
	Co-His	aerobic	20	5	50-55
	Co-His	anaerobic	20	5	50-53

増大をしめし、2-3 分で安定する。すなわち、15.5°C の条件で滴加前の状態を対照にして変化を順にみると、はじめの ∓ 1 では 2-3 分で 27%, ∓ 2 で 64% の張力増大がえられた。18°C の場合、 ∓ 1 で 13%, 続く ∓ 1 で 25%, 全量交換で 63% 増大した。

Table 5 は Co-His と Ringer の部分置換による影響を数分間に限ってしらべた結果である。

酸素の通気はおこなわれておらず、従って部分置換による一過性の増大後に必ず一過性の低下が続く。すなわち、置換前値

(以後の対照値は等しい) を対照として表をたどると、はじめの Co-His ∓ 1 で 88% の増大、続く ∓ 1 で 100% 増大、 $\mp 1R$ で 12% の増大、続く 30 秒後の $\mp 1R$ で 0—50% と低下した。再び Co-His を置換した ∓ 1 で 100% の増大、続く 1 分後の ∓ 1 でも 87% の増大をしめした。Co-His と Ringer の部分置換では明らかに差のあることが分った。

D. 灌流の時間的経過と心電図変化

Ringer および Co-His の灌流を続けると心電図の波形に変化が現われた。

Fig. 7 は張力と心電図を同時に記録したものである。Ringer の気密灌流 10-15 分で心電図の S-T レベルは negative 型になるが、Co-His に置換すると 1-5 分でもとの波形に回復する。

(Ringer でも回復するが、Co-His よりおそく数回置換を繰返さないで充分回復しない)。

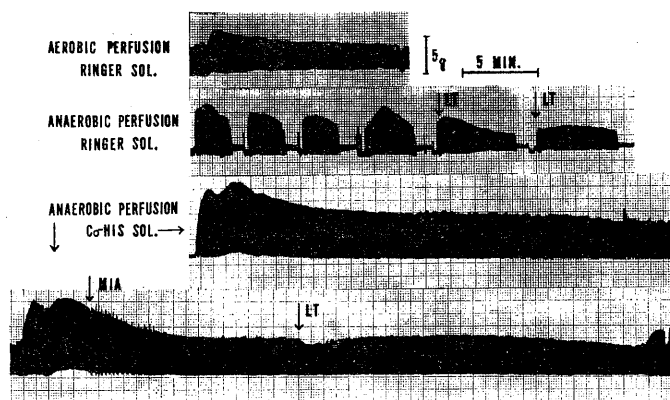


Fig. 9.
Effects of sodium lactate (LT) and of monoiodoacetate (MIA) on isometric tension of perfused heart of toads. MIA 0.5 mM (pH 7.5) in final concentration, LT 40% 0.02-0.04 ml, anaerobic perfusion, 4 ml, 23°C. See text.

S-T, T 波の下降と共に張力も低下し、波形が回復すると増大する。

Fig. 8 は Co-His 灌流による hypoxia の発現を時間的に記録したものである。温度が 20°C 以下の場合、このように張力と T 波変動は平行しなかった。新鮮 Co-His 液に置換すると T 波も回復したが張力ははじめより増大した。

一般に Ringer で hypoxia をおこす実験では標本によって T 波が時間的に増高する positive 型と下降する negative 型がえられた。Positive 型について心尖部の電極を移動させてみたがこの傾向はかわらなかった。しかしながら、全例を通じて hypoxia では S-T レベルに変化があり、T 波に顕著な変化が現われた。

心電図変化と灌流液の色調変化はかなり一致した。また、張力との関係も時間的経過において変化の傾向は似ているが、20°C に達しない温

度条件では S-T・T 陰性化に伴って張力の増大するものもみられ、同時に心拍緩徐の傾向が随伴した。

Table 6 は Ringer および Co-His の灌流による hypoxia 発現 (心電図 T 波の変動) までのおよその時間を比較したものである。灌流液温 20-25°C の範囲では灌流方法のいかに問わず、Ringer では灌流約 10 分頃に、Co-His では約 50 分後に T 波の変動が顕著であった。

E. 乳酸および mono ヨード酢酸の添加に伴う張力の変化

Co-His 灌流液に mono ヨード酢酸および乳酸を添加した結果は fig. 9 の通りである。対照の Ringer について心室収縮の停止を指標に液交換を数回繰返すと、気密灌流では同じような傾向がえられた。この Ringer 灌流液に乳酸 (LT) を添加すると張力はやや低下したが張力持続の時間は約 2 倍に延長した。Co-His を 2-3 回 洗滌灌流後 (初期のダブルピーク) に気密灌流すると Ringer よりも張力は初期で約 47% の増大をしめし、収縮持続の時間も約 13 倍に延長した。乳酸添加ではこれよりも幾分張力持続の延長がみられた。

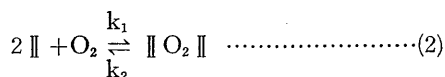
mono ヨード酢酸 (MIA) の添加により心室性期外収縮が現われ、同じ対照液の Co-His にくらべると添加 5 分で張力は約 10%, 10 分後で 17% の低下をしめした。このあと乳酸を添加すると張力は添加前のレベルに回復し、しばらくこのレベルを維持する。従って張力持続の時間は対照の Co-His より幾分延長した。灌流末期で hypoxia が予想されるとき、図のように拍動数減少やリズムの不整による張力のやや増大するものがみられた。

L-histidine だけの作用をみるために、histidine-Ringer 液の灌流実験をおこなったが、心拍動および張力にとくべつ変化はみられなかった。

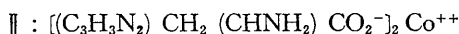
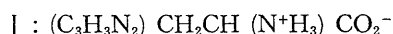
IV. 考 按

A. 灌流液の温度変化の影響について
Michaelis³⁾によると、次式のように bis-

histidino Co^{++} 2 分子が 1 分子の酸素と結合する。



但し



(2) 式の平衡恒数は $K = k_1/k_2$ であらわせる。

次式はヘモグロビンの酸素解離曲線をしめす式¹⁷⁾であるが、 $n=1$ とした場合の Co-His の解離曲線は双曲線状を呈する¹⁴⁾。

$$\frac{y}{100} = \frac{Kp^n}{1 + Kp^n} \dots\dots\dots (3)$$

y は飽和度%, p は酸素分圧をあらわす。

Co-His 溶液の試験管内実験では温度が大になると K は小さくなる。すなわち、Hb 溶液の解離曲線に似た右下偏移をしめし、酸素の結合量は低下する。逆に温度が減少すると、解離曲線は左上方に移動し、酸素の結合量は増加する。

Co-His を摘出心臓で灌流する場合、灌流液の温度が上昇すると酸素の結合量は低下するため低温時にくらべて張力持続の時間は短縮するものと考ええる。また、温度の上昇により拍動数は増大し (Fig. 2), しかもその温度での張力持続は全体として仕事量の増大になり消費されるエネルギーも大となる。

いっぽう組織に於ては温度の上昇が酸素化 Co-His の酸素の遊離を促進することは推察され、炭酸ガス、乳酸発生などによる pH の減少は同じく酸素の遊離をうながすことも考えられる。このように灌流心臓の張力および張力持続に対する温度の影響を Co-His の酸素解離曲線より理解できる。

B. 灌流液の濃度変化の影響について

酸素化 Co-His 液のなかの酸素が可逆的量として存在する場合、気密灌流ではその酸素が心筋代謝に利用されうる。ヒキガエルおよびカメの如き冷血動物の心臓では冠循環の発達が充分でなく、従って摘出心臓の心筋代謝に必要な酸

素は主として心臓の内壁に接する灌流液から直接摂取される。酸素が心筋内におくられ、酸化の場に達する mechanism は本質的には酸素の拡散現象による。それ故、灌流液の酸素分圧は酸素消費のおこなわれている中心にむかって順次減少する。組織の酸素消費が酸素分圧に無関係と仮定すると、分圧と表面からの距離の関係をしめす曲線は拋物線になる。

Gerard¹⁸⁾ は組織の酸素分圧がゼロになるときの表面からの距離を (4) 式のようにあらわした。

$$u = C - \frac{a}{4D}(R^2 - r^2) \dots\dots\dots (4)$$

但し、

u : 組織内酸素分圧 (atm).

r : 組織の中心からの距離 (cm).

R : 組織の半径 (cm).

C : 組織外液の酸素分圧 (atm).

D : 拡散恒数 (ml, O_2 /cm²/min. atm).

a : 心筋の酸素消費 (ml, O_2 /g/min).

ここで、 $r=0$ で $u=0$ のときは、

$$C = \frac{aR^2}{4D}$$

故に

$$R = \sqrt{\frac{4DC}{a}} \dots\dots\dots (5)$$

灌流液の Co-His は全飽和の場合、約 10 ml の酸素と可逆的に結合している。この溶液は、Hearon⁶⁾、草地¹⁴⁾等の酸素飽和度—分圧曲線から大気圧で少なくとも 150 mmHg の酸素分圧を有する故、 $C \approx 0.2$ 気圧となる。Krogh¹⁹⁾ が骨格筋で算出した拡散恒数を温度補正すると 1.4×10^{-5} ml/cm²/min (21°C) となる。ガマ心筋の酸素消費を 0.017 ml/g/min²⁰⁾ として Co-His 液全量交換時 (Fig. 6) の酸素の拡散距離を計算すると $R=256 \mu$ になる。カエルの肉柱 (trabecula) は直径が約 40μ といわれるから拡散距離は 20μ であり、ガマではこれより幾分大きいとみても Co-His の灌流初期には心筋に殆んど anoxic core²¹⁾ は存在しないものと考えられる。ただ、心筋は活動時に静止筋より酸素消

費が数倍も高いといわれるが、3-5 倍としても初期濃度のときの R は約 114μ より大きくはなく、やはり anoxic core を予想しにくい。しかしながら張力持続の末期には細胞内の酸素分圧が少なくとも 5 mmHg 程度²²⁾ と仮定すると、その組織の平均分圧からそのときの外液の酸素分圧を算出することができる。

(4) 式より

$$\bar{u} = \frac{1}{R} \int_0^R u dr$$

故に

$$C = \bar{u} + \frac{aR^2}{6D} \dots\dots\dots (6)$$

組織の平均分圧 $\bar{u}$ を 5 mmHg とすると、 $C \approx 6$ mmHg になる。Co-His-Ringer 液の解離曲線 (20°C)¹⁵⁾ より、6 mmHg のときの酸素飽和度は 15% で、全量置換時の灌流液 (150 mmHg) では 70% とみられるところから、利用されうる酸素量は収縮末期までに約 55% と推定される。物理的溶存酸素量は灌流初期で約 0.6% とすると、気密灌流による Ringer と Co-His の張力持続の差は上記 Co-His 結合酸素量の影響によるところが大きいものと判断する。

Ringer 液の部分置換で張力はふえず、同量の Co-His で張力の増大する事実は Co-His の増量に伴う結合酸素量の増大、従って Hearon、日高らの酸素解離曲線の酸素の増加による酸素分圧の増大から心筋組織への酸素の拡散距離が延長するための影響と思われる。

C. 心電図の変化について

酸素不足による心筋の hypoxia 状態では、その変化が活動電位²³⁾ または心電図^{24) 25) 26)} のうに著しく現われる。この事実を基礎にすると、心電図 T 波の変化は組織の hypoxia すなわち酸素動態の指標になる。ただ、心電図の T 波変動には酸素^{23) 27)} のほかに種々の要因が報告されており、とくに温度²⁸⁾ や収縮頻度²⁹⁾、Na, K, Ca などの電解質イオン³⁰⁾ の影響が本実験に関係するところから、測定時の温度はできるだけ変動を少なくし、また Ringer, Co-His ともその電解質組成は同じにした。

心筋組織の hypoxia 状態は気密灌流で加速度的に進行する。hypoxia による T 波の変化は Ringer でも Co-His でも発現するが、発現までの時間は前者が数倍早い。T 波の変化は Ringer, Co-His とともに新鮮液の置換で回復するが後者のほうが幾分早い。また、張力の低下とともに心電図の T 波に変化が現われるが 20°C 以下の心拍緩徐の例ではこの傾向は同じでない。Ringer での hypoxia に色調観察はできないが、Co-His 液の灌流では色調の変化とともに心電図 T 波に変化が現われる。

このような変化については、灌流液の酸素分圧が低下して心筋組織が酸素欠乏におちいると個々の細胞の膜電位が過敏に影響を受け、従って膜電位の総和である心電図の波形も変るものと考えられる。Co-His の T 波変動に与える影響が経時的に Ringer よりおそく現われるという事実は恐らく酸素化 Co-His 液のなかに遊離可能な酸素が存在し、組織の酸素消費に対する供給が灌流液の酸素分圧低下による分圧差の消失まで続けられることに依るものと推察する。

D. 乳酸および mono ヨード酢酸の影響について

Co-His に遊離可能な酸素が存在すれば心筋収縮のエネルギー源としての組織代謝（生体酸化過程）による酸素の利用が予想される。気密灌流実験の結果、Ringerにくらべて Co-His では心筋の張力および張力持続に相当高い能力をしめすことが分った。電解質組成は両液とも同じであるが Ringer では張力持続がみられない。Co-His の持続時間からみて、筋グリコーゲンの消失とも考えられない。

ところで、心筋が hypoxia におちいると ATP は急速に減少するといわれる³¹⁾。ADP や AMP の濃度も hypoxia の初期には 1 度増加するが経時的に低下する。筋収縮のエネルギー源である ATP がこの場合も減少していることが予想され、これの再合成には解糖により生ずるピルビン酸や乳酸の酸化が必須となる。Co-His の酸素がピルビン酸の酸化過程である Krebs cycle に関与すると考えると、当然のことながら酸素

の利用が予想される ($C_3H_4O_3 + 5O \rightarrow 3CO_2 + 2H_2O$)。

mono ヨード酢酸は解糖過程の 1,3-diphosphoglycerate $\rightarrow$ 3 phosphoglycerate を調節する triose phosphate dehydrogenase の SH 基をブロックし、ピルビン酸の生成を抑制する³²⁾³³⁾。結局乳酸の生成をも減少させ、ATP やクレアチン燐酸の再合成を抑制する結果となろう。生体外の人工灌流心臓では肺組織による解糖促進の現象は随伴しない。酸素化 Co-His 液のなかに利用されうる酸素があり、外部からの乳酸補給が加われば、乳酸 $\rightarrow$ ピルビン酸 $\rightarrow$ TCA cycle の過程が進行し、エネルギー源の再合成が達せられるものと考ええる。

E. 灌流液の色調変化について

灌流心臓にさきだつ実験として、Co-His の酸素化および脱酸素化を tonometer 内で行ない、溶液の色調を観察したところ、酸素の通気でコハク色 (amber color) に、窒素で淡黄色 (light yellow color) に変化した¹⁾⁸⁾³⁴⁾³⁵⁾。

色調のこのような変化は摘出心臓の灌流の場合にもヒキガエルおよびカメの区別なく観察された。すなわち、非気密灌流でも気密灌流でも色調変化の発現の時間的差こそあれ、灌流初期のコハク色 (deep amber color) から amber $\rightarrow$ light amber $\rightarrow$ light yellow へと傾向に相似する現象が認められた。この過程はとくに温度の上昇により加速される。また、気密灌流直後の淡黄色の Co-His 液のパラフィン層下よりとりだし、空气中にピーカーで振盪すると数秒でコハク色 (amber color) に変る。

このような色調の変化について、とくに灌流心臓の場合では 2 つのことが予想される。その 1 つは、気密灌流のとき灌流液内の遊離可能な酸素が周囲の心筋組織で消費され、その結果色調が変化するのであり、非気密灌流でも色調が変るのは空气中での酸素化が充分でないからともいえよう。他は Co-His 灌流液内の Co-His 量自体が心筋組織に吸着されて減少するというものである。この場合の実験例として、灌流末期の淡黄色の Co-His を空気に曝しても amber

にかかわるが灌流初期の deep amber にならないことがあげられる。しかし、これについての組織学的な検索はなされていない。むしろ吸着はあっても極くわずかで、組織液などによる灌流液の稀釈のほうがより大きく影響するとも考えられる。これらについて、著者等³⁶⁾の cobalt-chlorophyll 灌流液(緑色)の実験では、心筋組織が緑色に着色され(肉眼観察)、Ringer で数回洗滌灌流しても脱色されなかった。いっぽう Co-His では心筋組織にコハク色は肉眼的に全然みとめられていない。しかしながらこれに対しては、Co-His が仮に組織に吸着されても組織の酸素分圧が低下するいっぽうであるから Co-His と結合している酸素が完全に遊離されて無色になり、色調が肉眼ではみとめ難いためかも知れない。

とにかく、この点についてはいまだ充分でないが、ヒキガエルおよびカメの心臓組織に関する限り、37-15°C の範囲で、2 時間前後の実験条件ではむしろ可逆的酸素の影響を強調してよいものとする。

V. 総括および結語

ガマおよびカメの摘出灌流心臓の自発性収縮に伴う張力および心電図に与える酸素化 cobalthistidine 液 (Co-His) の影響を温度、濃度、気密灌流および非気密灌流の条件で追求した。その結果は次の通りである。

1) Co-His および Ringer 液とも灌流液温の上昇により (15→38°C), 心筋の等尺性張力は低下し、張力持続の時間も短縮したが、Co-His は Ringer 液より張力を高め、張力持続の時間を延長した。

2) 灌流 Ringer 液を Co-His で部分置換すると張力に顕著な増大が現われたが、同量の Ringer 液では変化が認められなかった。

3) 心筋が hypoxia におちいると心電図の T 波は変化する。これを指標にすると、気密灌流および非気密灌流とも Ringer 液で変化が早く、Co-His で数倍おそく現われた。

4) 気密灌流の Ringer 液に乳酸を添加して

も変化は僅かであるが、Co-His に同量の乳酸を添加すると張力の増大にくわえて張力持続の時間もかなり延長した。

Co-His に mono ヨード酢酸を添加すると、張力は幾分低下するが乳酸の添加で再び増大し、張力持続の時間も延長した。

5) Co-His の色調は灌流の時間的経過とともに濃褐色→淡褐色→淡黄色と変化することが観察された。気密灌流末期の灌流液(淡黄色)を装置外にとりだして空気に曝すと褐色にかわった。

6) 酸素化 cobalthistidine 液による張力増大や張力持続の影響を Co-His の結合酸素の作用として検討し、摘出灌流心臓に対する Co-His の酸素運搬能を考察した。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った簗島高教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また、直接御指導をいただいた草地良作助教授及び実験にいろいろ御協力くださった日高紀子氏に心から感謝の意を表します。

文 献

- 1) Burk, D., J. Hearon, L. Caroline and A. L. Schade (1946) Reversible complexes of cobalt, histidine, and oxygen gas. *J. Biol. Chem.* **165**, 723-724
- 2) Burk, D., J. Hearon, H. Levy and A. L. Schade (1947) Reversible oxygenation of cobaltodihistidine to oxy-bis (cobaltodihistidine), and comparison with other metal-amino acids, oxyhemoglobin, and oxyhemocyanin. *Fed. Proc.* **6**, 242
- 3) Michaelis, L. (1947) The magnetic properties of the cobalt-histidine complex before and after oxygenation. *Arch. of Biochem.* **14**, 17-21
- 4) Hearon, J. Z. (1948) The configurations of cobaltodihistidine and oxy-bis (cobaltodihistidine). *J. Nat. Cancer Inst.* **9**, 1-11
- 5) Hearon, J. Z. (1947) The tetrahedral configuration of cobaltodihistidine. *Fed. Proc.* **6**, 259-260
- 6) Hearon, J. Z. and D. Burk (1946) Physicochemical studies of reversible and irreversible complexes of cobalt, histidine, and molecular oxygen. *J. Nat. Cancer Inst.* **9**, 337-377
- 7) 簗島 高 (1957) 生理学論文集 北海道大学第 1 生理学教室 **11**,
- 8) 谷内敏雄 (1952) 蛋白性酸素運搬体に関する研究 北海道医誌 **28**, 239-251
- 9) 簗島 高 (1957) 人工血液 外科研究の進歩 特集—輸血, 輸液 246-257

- 10) 小田輝子 (1960) 人工血色素に関する研究 (I) Cobaltdihistidine の酸素運搬作用に関する研究 東女医大誌 **30**, 1433-1443
- 11) 簗島 高 (1964) 人工血液について 東女医大誌 **34**, 698-712
- 12) 橋本虎六・森田淑子 (1956) 心臓の新陳代謝に関する研究 (第7報) 冷血動物心臓の炭水化物代謝の特性 日薬理誌 **52**, 176-177
- 13) 福原 武 (1956) 生理学実験法 p150-151 南山堂
- 14) 草地良作・竹宮 隆・佐瀬クララ (1963) 人工血色素に関する研究 (II) Cobaltdihistidine の酸素結合能の可逆性について 東女医大誌 **33**, 520-528
- 15) 日高紀子; 未発表
- 16) 簗島 高・竹宮 隆・日高紀子・草地良作 (1965) 人工血色素の応用に関する研究 (III) ガマの摘出心臓標本に対する人工血色素溶液の効果について 東女医大誌 **35**, 238-243
- 17) Hill, A. V. (1910) The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. J. Physiol. **40**, 4-7p
- 18) Gerard, R. W. (1927) Studies on nerve metabolism. 11. Respiration in oxygen and nitrogen. Am. J. Physiol. **82**, 381-404
- 19) Krogh, A. (1929) The anatomy and physiology of capillaries. p. 30. Yale Univ. Press New Haven. Connecticut.
- 20) Clark, A. J., M. G. Eggleton, P. Eggleton, R. Graddie and C. P. Stewart (1938) The metabolism of the frog's heart. P. 308. Oliver & Boyd, London.
- 21) Lentini, E. A. (1964) Myocardial developed tension and oxygen supply. Am. J. Physiol. **207** (2), 341-346
- 22) Thews, G. (1960) Die Sauerstoffdiffusion im Gehirn. Ein Beitrag zur Frage der Sauerstoffversorgung der Organe. Pflügers Arch. **271**, 197-226
- 23) Trautwein, W., U. Gottstein und J. Dudel (1954) Der Aktionsstrom der Myokardfaser im Sauerstoffmangel. Pflügers Arch. **260**, 40-60
- 24) Schütz, E. (1936) Elektrophysiologie des Herzens bei einphasischer Ableitung. Erg. Physiol. **38**, 493-620
- 25) Lëpeschkin (1951) Modern electrocardiography. **1**, 266-291
- 26) 橋本洋子 (1960) 実験的輸液に関する研究 (III) 急性出血性ショックに対する輸液効果の心電図学的考察 東女医大誌 **30**, 2093-2114
- 27) Küchler, G., J. Neudel and L. Zett (1963) Einfluss des Sauerstoffs in verschiedenen druckbereichen (0 und 10 at.) auf Funktionstähigkeit und Ionen-gehalt isolierten Froschskelettmuskeln. Pflügers Arch. **278**, 395-407
- 28) Trautwein, W. und J. Dudel (1954) Aktionspotential und Mechanogramm des Katzenpapillarmuskels als Funktion des Temperatur. Pflügers Arch. **260**, 104-115
- 29) Trautwein, W. und J. Dudel (1954) Aktionspotential und Mechanogramm des Warmblüterherzmuskels als Funktion der Schlagfrequenz. Pflügers Arch. **260**, 24-38
- 30) Lüttgau, H. C. and R. Niedgerkerke (1958) The antagonism between Ca and Na ions on the frog's heart. J. Physiol. **143**, 486-505
- 31) Bing, R. J. (1965) Cardiac metabolism. Physiol. Rev. **45**, 171-213
- 32) Cantarow, A. and B. Schepartz (1962) Biochemistry. (Third edition) W. B. Saunders Company.
- 33) Merrick, A. W. (1961) Responses of cardiac tissue to certain stimulants and inhibitors. Am. J. Physiol. **200**, 229-232
- 34) 簗島 高・草地良作・日高紀子・竹宮 隆・佐瀬クララ (1965) 人工血色素に関する研究 (III) 人工血色素溶液の可逆的酸素結合能に関する光電比色的研究 東女医大誌 **35**, 220-223
- 35) Martell, A. and M. Calvin (1956) Chemistry of the metal chelate compounds. Prentice Hall, INC. Englewood cliffs. N. J.
- 36) 草地良作・竹宮 隆; 未発表

SU-4885 の家兎の脳波におよぼす影響とその

解析 612. 822. 3 : 615. 363. 453 (612. 825 26 : 612. 433/. 453)

ACTH 分泌調節中枢に関する研究

腰 野 富 久 *

Effects of SU-4885 upon electrical activity in different
regions of the brain in rabbits

Studies of the neuro-humoral feed-back regulation for ACTH secretion

KOSHINO-Tomihisa (*Postgraduate Student Yokohama University
School of Medicine*)

In order to study the roles of the brain in the regulation of adrenocorticotropin secretion by corticoids, two different kinds of "chronic" experiments were performed in rabbits. First, the electrical activity in different regions of the brain was recorded through chronically implanted bipolar concentric electrodes, before and after the intravenous injection of 75 mg/kg of SU-4885 or 0.3 I. U./kg of ACTH. Second, the stress response to 6 hours' immobilization was measured (as indicated by the decrease of blood lymphocytes, the increase of urinary Porter-Silber chromogen excretion and the inhibition of paradoxical sleep) before and 2 weeks after the bilateral implantation of minute amounts of crystalline hydrocortisone acetate or 3 weeks after making the bilateral electrolytic lesions in different areas of the brain.

The results were as follows : A marked increase in the electrical activity of the arousal stage, limited to anterior tuberal area of the hypothalamus and nucleus ventromedialis hypothalami, was induced about 30 minutes after the administration of SU-4885 lasting for about 150 minutes, while a slight decrease in electrical activity about 30 minutes after the injection of ACTH.

The inhibition of the adrenal stress response was seen in rabbits with the hydrocortisone implants or the electrolytic lesions in the regions mentioned above. The inhibitory effect of the stress on paradoxical sleep was negative 2 weeks after the implantation. However, 3 months after the implantation the observation revealed a positive reaction.

These results provide added support for participation of the hypothalamus besides the pituitary-adrenal system in the negative feed-back control of corticoids. Further, in the regions mentioned above, the increased electrical activity was seen at the corticoid-decreased condition evoked by SU-4885, and it is considered to be the factor influencing the pituitary-adrenal system by the negative feed-back control.

[J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 562-576]

I. 緒 論

生体に種々のストレスが負荷された場合に ACTH が分泌され、これが副腎皮質ホルモンの分泌を促して生体にストレスに適応する態勢が形成されることは周知の事実であるが、これとは別に生体内においては副腎皮質ホルモンの

血中濃度を一定に保たせようとする、いわゆる negative feed-back 機構の作動により、ACTH の分泌を調節しているのである。かかる ACTH と副腎皮質ホルモンの分泌調節機構は、生体にとっては極めて重要な問題であり、近年、その分泌調節の中枢をめぐって盛んに研究が進められるに至った。

Sagers 等¹⁾は下垂体を、Fulford 等²⁾は上視床下垂体路を重視し、Shapiro 等³⁾はステロイド投与法を用いて、下垂体より上位に中枢を想定した。

* 横浜市立大学医学部大学院学生
(整形外科教室 土屋弘吉教授)
(第2生理学教室 川上正澄教授)
〔昭和40年9月9日受付〕

一方ステロイドを脳内に直接留置し限局性に作用させて、その結果からそのステロイドに特異的に感受性をもつ脳内の部位を探る研究が副腎皮質ホルモンについても行なわれはじめて来ている。Smelik 等⁴⁾ は家兎に hydrocortisone acetate 結晶を脳内留置しストレス反応に影響する部位として、視床下部前内側をあげ、Davidson 等⁵⁾⁶⁾ はラットにて同様に副腎重量の変化から中央部隆起の重要性を報告している。

上記の如く、副腎皮質ホルモンの negative feed-back 調節を行なう中枢として、視床下部が一般に想定されているが、その明確な部位については単に推測の域を出ていない。

他方、最近下垂体の ACTH 予備能検査の目的で SU-4885 [2-methyl-1, 2-bis-(3-pyridyl)-1-propanone] が盛んに使用されはじめている。この SU-4885 の作用に関しては、Liddle 等⁷⁾ および Jenkins 等⁸⁾ により主に内分泌学的方面より詳細に研究され、SU-4885 が副腎に直接働き 11 β -hydroxylation を阻害することにより 11-キシコルチコイドの産生を抑制し、その結果、これの血中濃度が減少するため、negative feed-back 機構の作動により、ACTH 分泌を促すとされている。

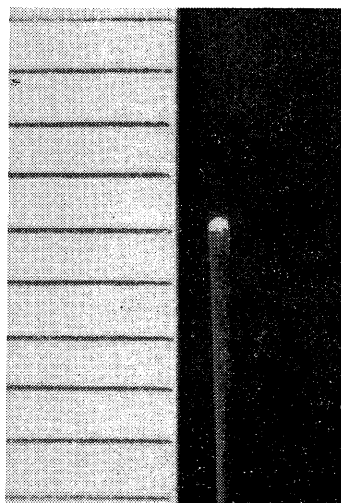


Fig. 1.

Implantation tube bearing crystalline hydrocortisone.
One unit of scales represents 1 mm.

この SU-4885 によって惹起するコルチコイドの negative feed-back 現象を利用して脳におけるその調節部位を追求した電気生理学的方面的研究は皆無である。そこで著者は電気生理学的研究方法、なかんずく家兎の脳波を用いてこの問題を追求した。さらにその局在を明らかにしようと試み、脳内 hydrocortisone 慢性植込のストレス反応におよぼす影響について、内分泌学的考察と Kawakami 等⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ により発見された逆説睡眠現象 (emotional EEG arousal response, EEG after reaction または paradoxical sleep) を指標とした考察を加えた。

II. 実験材料および方法

実験動物には 2.5-4.0 kg の雄家兎 (ニュージールランド種) を 53 羽使用しすべて慢性実験で行なった。

電極は、脳波記録用には外径 0.5 mm ステンレスチューブの外筒に直径 0.2 mm のステンレス線を挿入固定した同心型双極電極を用い、外心内心とも絶縁塗料をもって被覆した。皮質脳波記録用には先端のみ約 1 mm 直径に残して絶縁塗料を被覆した銀球単極電極を用いた。破壊用電極は外径 0.8 mm または 0.5 mm のステンレスチューブを用いた先端 1-1.5 mm を除き絶縁塗料をもつて被覆した。ステロイド植込には第 1 図に示す如く外径 0.5 mm のステンレスチューブの先端に hydrocortisone acetate 結晶 (Organon, Holland) 約 0.2 mg を融着したものをを用いた。

電極植込には Labtronic type の脳定位固定装置を用いて、Sawyer, Everett & Green の家兎脳地図¹³⁾ に従って電極を定位的に刺入し脳波記録用電極および破壊用電極はその誘導線をハンダにてソケットの足に付け、これを頭蓋骨に打込んだ小ビスと共に即時重合性樹脂にて固定した。

電気破壊は視床下部の場合は直流 (5 mA, 15-25 sec) を、その他の部位は高周波 (25 V, 25-40 sec) を用いて行なった。

脳波パターン記録は脳波記録用電極を脳内諸

部位に定位的に慢性植込した家兎を用い、恒温防音装置付脳波室に家兎を自然の状態で放置して十分慣らして後、安静臥位覚醒相を主に脳波記録を行なった。脳波計は日本光電工業のRM-150型を使用した。SU-4885 (Metopirone, CIBA, Switzerland) は75 mg/kgを2 mlの生理的食塩水に、ACTH (第一製薬) は0.3 I.U./kgを0.5 mlの生理的食塩水に溶かして用いた。これらはすべて耳脈静より投与した。SU-4885の場合は投与後5時間、ACTHの場合は2時間まで、投与前と同様に、脳波記録を行なった。

周波数分析にはヒストグラム法¹⁴⁾を用い安静臥位覚醒相10秒間の分析成績を示した。ただし10 μ V以下の波は捨てて計算から除外した。

ストレッサーには6時間の背臥位四肢緊縛固定を用い、水をよく飲む様に訓練した家兎を大型採尿ケージに入れ、これを恒温防音装置付脳波室に移して3日以上十分慣らしてから、ストレス負荷前日の早朝8時に蓄尿を開始し同時に脳波を12-20時間にわたって記録した。次にストレス負荷当日早朝8時に(ストレス前リンパ球数測定を行ない)、固定台にて6時間の背臥位四肢緊縛固定を開始し、午後2時に緊縛解除し(ストレス後のリンパ球数測定を行ない)、もとの採尿ケージに戻し、直ちに解放後の脳波記録(逆説睡眠発現観察のための)を8-24時間行なった。尚、採尿は連日早朝8時に行ない、ストレス負荷前日も含めて4日間採取した。このストレス負荷実験は、hydrocortisone 植込後2週目または限局性破壊後3週目に、手術または組織破壊に伴う侵襲の去るのを待って行なった。

リンパ球算定には、まず白血球用メランジュールに目盛1まで血液を、次に11までTürk氏液を吸い300回振ってから、Bürker-Türk型計算盤にて流血1 mm³中の白血球数を求め、8回はかって平均し、同時に塗抹標本を数枚作り、May-Giemsa複染色法により染色し、白血球を 3×10^3 かぞえてリンパ球の割合を求め、上記総数より流血1 mm³中のリンパ球数を算定した。尿中Porter-Silber chromogen (以下P.S. chrと略す)測定には神戸川の方法¹⁵⁾を用いた。

Ⅲ. 実験方法

A. SU-4885による脳波パターンの変化

前述の如くSU-4885 75 mg/kgを静脈内投与して、覚醒相の脳波パターンを時間経過に従って観察し、その所見を以下の如く、部位別に記述した。またその周波数分析の結果は2-4, 4-8, 8-13, 13-20 および20-30 サイクル (以下cpsと略す)の5つに区分して、各成分毎に振巾和をもって示した。

1. 前隆起部 (Anterior tuberal area, ATA)

SU-4885投与前の脳波パターンは30-80 μ Vの不規則な波を基本波とし、それに20-30 cpsの波が重畳し、散発的に棘波の混入が認められた。周波数分析のヒストグラムでは8-13 cps成分を頂とする山形を呈した。第2図に上記変化を示す1例を掲げた (以下同様)。

投与後5-10分では上記基本波はくずれて20-50 μ Vの低振巾な不規則波によって占められ、周波数分析では投与前と同様の山形を呈するも各帯域成分は各々15-30%減少した。

しかるに、投与後30分では50-100 μ Vの高振巾な不規則波が認められ、これに20-30 cpsの波の重量が認められた。棘波の混入も投与前に比して増加した。周波数分析でも、投与前に比して8-13 cps, 13-20 cps および20-30 cpsの速波成分の増加が認められた。その後この高振巾速波化の傾向は棘波の混入の増加とともに次第に著しくなり投与後90-120分では第2図の脳波パターンに示す如く最も著しくなり、周波数分析でも上記速波成分の増加は最高を示した。投与後150分でもこの高振巾速波化の傾向が認められた。投与後240分では不規則波の振巾も30-80 μ Vと変化し、ほぼ投与前の脳波パターンに近い状態を示した。

以上、時間経過に従って脳波パターンを観察したが、本部位における変化は二相性である。

投与後30分より起りはじめた高振巾速波化および棘波の増加の所見は本部位の活動水準の上昇を意味するものであるが、これはIshizuka等¹⁶⁾の報告にみられる脳の活動水準上昇時にお

ける脳波上, 速波の増加, 棘波の出現の所見によっても裏付けられるものである。

他方, ACTH 投与により血中コルチコイドが増加することは周知のことであるが, このACTH 0.3 I.U./kg を静脈内に投与した場合の本部位における脳波パターンの変化を第2図と同一例について第3図に掲げた(以下同様)。

投与後15-20分では著明な変化は認められず, 投与後30分では投与前に比して, 低振巾化が認められ, 時間経過とともに著しくなり投与後60-90分では最も著しい低振巾徐波化の傾向

を示した。

この低振巾徐波化の所見は本部位の活動水準の低下を意味するものであるが, このことは川上, 植村¹⁷⁾が家兎に瀉血時, すなわち脳の活動水準の低下時に本部位の脳波パターンの変化が低振巾徐波化であるとしていることから支持される。

またこの ACTH 投与後30分以後の低振巾徐波化に見られる活動水準の低下は, 前述のSU-4885 投与後30分以後に認められた高振巾速波化, すなわち活動水準の上昇とは逆の関係が見られた。

以上, 本部位はコルチコイドのnegative feedback調節に重要な関係があると推測される。

2. 視床下部腹内側核 (N. ventromedialis

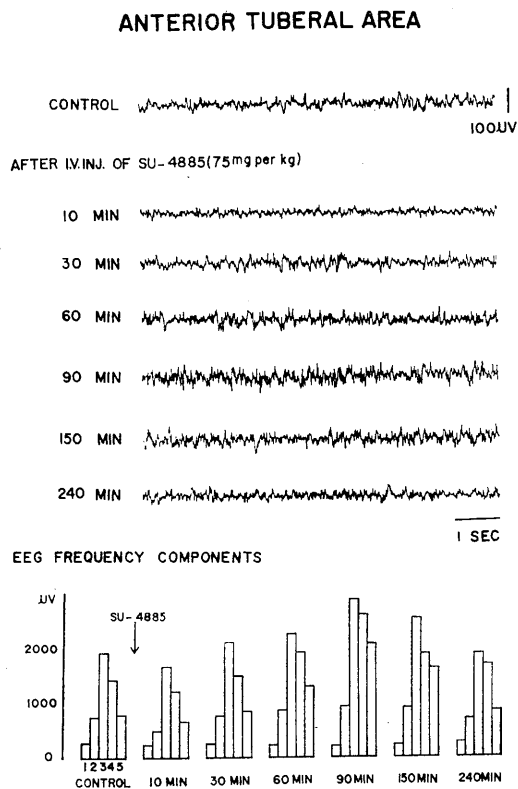
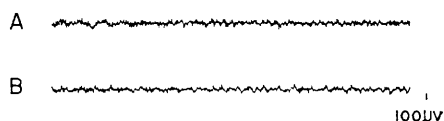


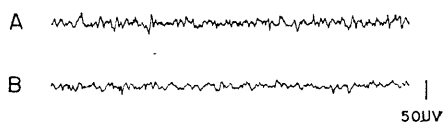
Fig. 2.

Records of electrical activity in anterior tuberal area of the hypothalamus in the arousal stage, before and after the intravenous injection of SU-4885 at a dose level of 75 mg/kg body weight. The EEG was analysed at the 10-second period to five frequency components as follows: 2-4 c/sec, 4-8 c/sec, 8-13 c/sec, 13-20 c/sec and 20-30 c/sec, and each of them is denoted by following signs, 1, 2, 3, 4, and 5 respectively. The height of the column represents the sum of the amplitude in each component.

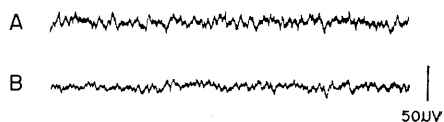
FRONTAL CORTEX



N. SUPRAOPTICUS



ANTERIOR TUBERAL AREA



N. VENTROMEDIALIS HYPOTHALAMI

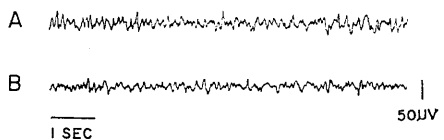


Fig. 3.

Records of electrical activity in frontal cortex, nucleus supraopticus, anterior tuberal area and nucleus ventromedialis hypothalami, in the arousal stage.

A: before injection.

B: 60 min after the intravenous injection of ACTH at a dose level of 0.3 I.U./kg body weight.

hypothalami, VMH)

SU-4885投与前の脳波パターンは20-30 cpsの波を重畳した20-50 μ Vの不規則な徐波を基本波とし、それに4-13 cps, 30-60 μ Vの規則正波とし、それに4-13 cps, 30-60 μ Vの規則正しい鋸歯状波の混入が認められた。周波数分析では8-13 cps成分を頂とする山形を呈した(第4図)。

投与後5-15分では上記投与前の脳波パターンに比して著変は認められなかった。

前述の前隆起部における高振巾速波化の著しくなりはじめた投与後60分では、本部位においては第4図の脳波パターンに示す如く、上記鋸歯状波は著しく増加し、周波数分析では2-4 cpsの徐波成分が減少し、4-8 cps成分が増加

して、これを頂とする山形を呈した。この傾向は前述前隆起部の変化の時間的推移と同じく、投与後90-120分で最も著しくなり、脳波パターンは、ほとんど上記鋸歯状波で占められ、周波数分析では4-8 cps成分の増加は最高を示した。この鋸歯状波の優勢は投与後150分にも認められた。投与後240分では、不規則な徐波が再び優勢となり、投与前の脳波パターンに近い状態を示した。

以上、本部位における投与後の脳波パターンの変化は基本波である不規則な徐波の後退とそれにかわって、より高振巾な4-8 cpsの鋸歯状波の優勢であり、換言すれば高振巾速波化である。このことから、前述の前隆起部と同様に本部位においても脳波上、活動水準の上昇が認め

N. VENTROMEDIALIS HYPOTHALAMI

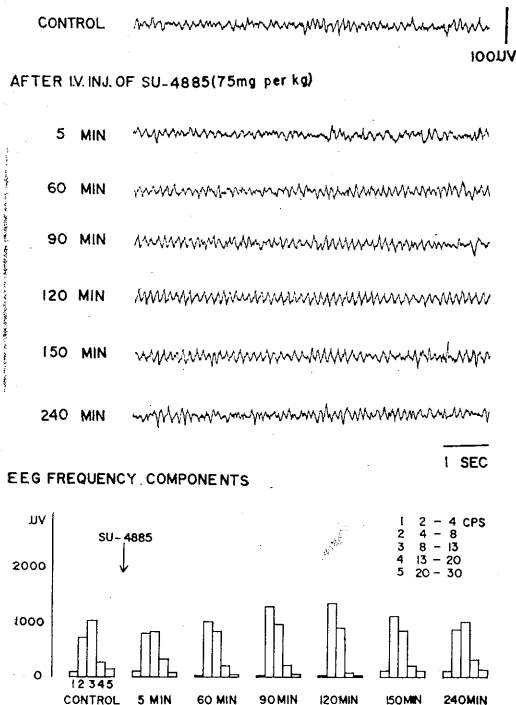
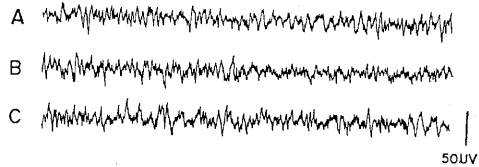


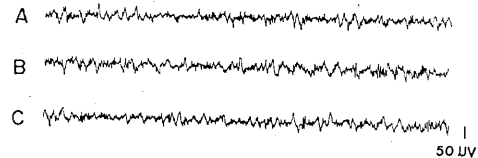
Fig. 4.

Records of electrical activity in nucleus ventromedialis hypothalami in the arousal stage, before and after the intravenous injection of SU-4885 at a dose level of 75 mg/kg body weight.

N. SUPRAOPTICUS



POSTERIOR HYPOTHALAMIC AREA



MEDIAL PREOPTIC AREA

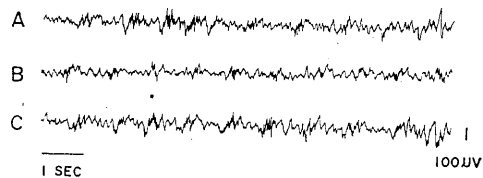


Fig. 5.

Records of electrical activity in nucleus supraopticus, posterior hypothalamic area and medial preoptic area in arousal stage.

A : before injection.

B : 5 to 10 min. after the intravenous injection of SU-4885 at a dose level of 75 mg/kg body weight.

C : 90 min. after injection.

られた。

他方、これに ACTH を投与し、脳波パターンの変化を観察すると、前述前隆起部と同様に投与後30分では投与前に比べて不規則な徐波の低振幅化と鋸歯状波の後退が認められ、投与後60分では更に著しくなり、投与後90分においてもこの傾向が認められた (第3図)。

この ACTH 投与後の低振幅化と鋸歯状波の後退は本部位の活動水準の低下を意味し、SU-4885投与後の鋸歯状波の優勢の所見と逆の関係が本部位においても見られた。

これらのことから本部位においてもコルチコイドの negative feed back 調節と重要な関係にあり、これによる ACTH 分泌に関して、前

隆起部と同様の働きをもつものと推定される。

3. 視束上核 (N. supraopticus, SO)

SU-4885投与後5-20分では投与前に比べて、鋸歯状波の減少が認められたが著明でない。周波数分析では 4-8 cps 成分の減少と 8-13 cps 成分の増加が認められた。投与後40-150分でも上記変化が続き、投与後 240 分では投与前に近い状態を示した (第5図, 第6図 SO)。

ACTH 投与後 30-60 分において低振幅化の傾向が認められた (第3図)。

4. 後部視床下部 (Posterior hypothalamic area, PHY)

SU-4885 投与後 5-30 分では、投与前に比べて、高振幅化と軽度の速波化が認められた。周波数分析では、8-13 cps および 13-20 cps の速波成分の増加が認められた。投与後60-240分で

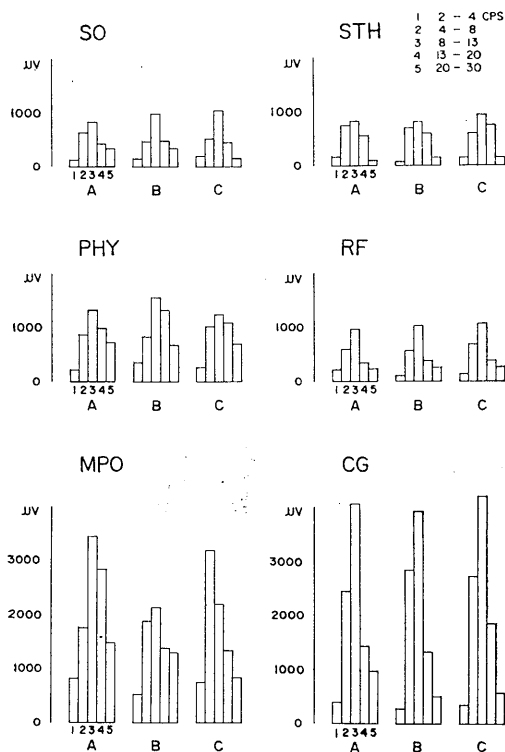
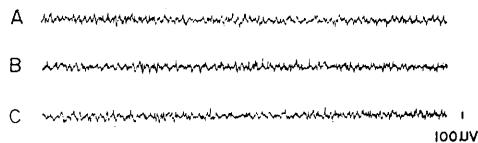


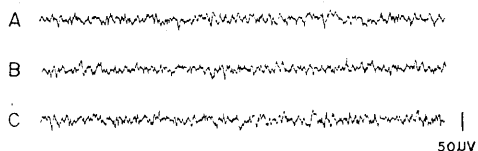
Fig. 6.

Histograms of the EEG analysis to five frequency components, in n. supraopticus (SO), posterior hypothalamic area (PHY), medial preoptic area (MPO), subthalamus (STH), reticular formation (RF) and central grey (CG). A, B and C correspond to those in Fig. 5, Fig. 7 and Fig. 9.

LATERAL HYPOTHALAMIC AREA



SUBTHALAMUS



N. VENTROMEDIALIS

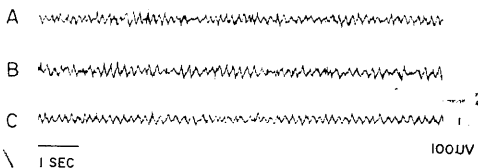


Fig. 7.

Records of electrical activity in lateral hypothalamic area, subthalamus and nucleus ventromedialis, in the arousal stage.

A : before injection.

B : 5 to 15 min. after the intravenous injection of SU-4885 at a dose level of 75 mg/kg body weight.

C : 90 min. after injection.

は、ほぼ投与前に近い状態が認められた (第5図, 第6図 PHY)

5. 内側視束前野 (Medial preoptic area, MPO)

SU-4885 投与後 5-15 分では投与前に見られた 1-2 cps, 100-150 μ V の大きな基本波は 50-100 μ V と低振幅化を来し, 重畳した 8-20 cps の小波の低振幅化および棘波混入の減少が認められた. 周波数分析では, 8-13 cps および 13-20 cps 成分の著しい減少が認められた.

投与後 40-150 分では上記基本波は投与前の振幅に回復が認められたが, 上記重畳小波は著しく減少し, 4-8 cps, 80-120 μ V の波の増加および棘波の減少が認められた. 周波数分析では, 4-8 cps 成分の増加と 8-13 cps, 13-20 cps およ

び 20-30 cps 成分の著しい減少が認められた (第5図, 第6図 MPO).

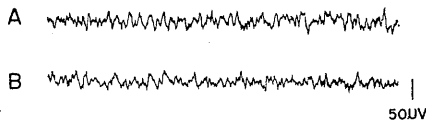
以上本部位は SU-4885 投与後, 速波成分の減少を示し, 活動水準の低下した状態がみられた.

6. 外側視床下部 (Lateral hypothalamic area, LHA)

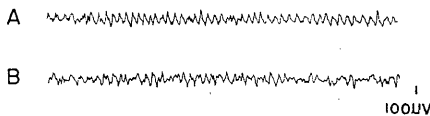
SU-4885 投与後 5-180 分では脳波パターンに著明な変化が認められず, 投与前に近い状態が続いた (第7図).

以上, 視床下部における, 視束上核, 後部視床下部, 内側視束前野および外側視床下部の所見について述べたが, 内側視束前野では SU-4885 投与後約 150 分間にわたって前述前隆起部および視床下部腹内側核の場合とは逆に活動水

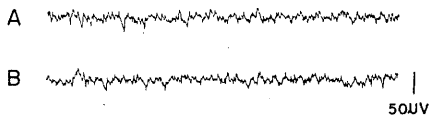
SUBTHALAMUS



CENTRAL GREY



RETICULAR FORMATION



DORSAL HIPPOCAMPUS

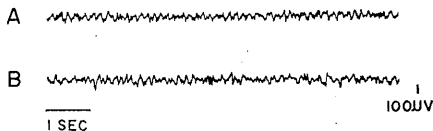


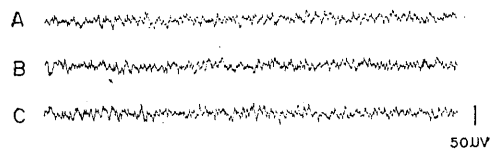
Fig. 8.

Records of electrical activity in subthalamus, central grey, midbrain reticular formation and dorsal hippocampus, in the arousal stage.

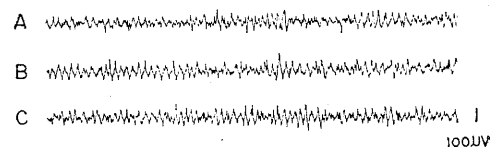
A : before injection.

B : 60 min. after the intravenous injection of ACTH at a dose level of 0.3 I.U./kg body weight.

RETICULAR FORMATION



CENTRAL GREY



DORSAL HIPPOCAMPUS

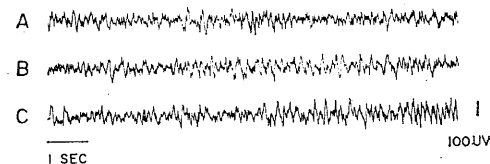


Fig. 9.

Records of electrical activity in midbrain reticular formation, central grey and dorsal hippocampus, in the arousal stage.

A : before injection.

B : 5 to 15 min. after the intravenous injection of SU-4885 at a dose level of 75 mg/kg body weight.

C : 90 min. after injection.

準の低下した状態が認められた。また他の部位においては著しい脳波パターンの変化はみられず、後部視床下部では、SU-4885 投与後 5-30 分に軽度の活動水準上昇の状態が認められた。

7. 視床下野 (Subthalamus, STH)

SU-4885 投与後 5-15 分では、投与前に比して不規則波の軽度の低振幅が認められ、周波数分析では 2-4 cps の徐波成分の減少が認められた。投与後 40-240 分では、投与前の脳波パターンに近い状態を示し、周波数分析でも著変を認めなかった (第 7 図, 第 6 図 STH)。

他方, ACTH 投与後 10-90 分でも投与前に比して著変は認められなかった (第 8 図)。

8. 視床腹内側核 (N. ventromedialis)

SU-4885 投与後 5-180 分では脳波パターンに著明な変化は認められず、投与前に近い状態が続いた (第 7 図)。

9. 中脳部網様体 (Reticular formation, RF)

SU 投与後 5-240 分では脳波パターンに著明な変化は認められず、周波数分析でも各成分に著変は認められなかった (第 9 図, 第 6 図 RF)。また, ACTH 投与後 10-90 分でも脳波パターンの著しい変化は認められなかった (第 8 図)。

10. 中心灰白質 (Central grey, CG)

SU-4885 投与後 10-150 分にて投与前に比して θ 波の軽度の増加を認めたが、周波数分析では著明な変化は認められなかった (第 9 図, 第 6 図 CG)。他方, ACTH 投与後 30-60 分にて投与前に比して θ 波の軽度にくずれた脳波パターンを示した以外に著明な変化は認められなかった (第 8 図)。

11. 背側海馬 (Dorsal hippocampus, DHPC)

SU-4885 投与後 5-240 分にて脳波パターンに著明な変化は認められず (第 9 図), ACTH 投与後も 15-90 分にて著変は認められなかった (第 8 図)。

以上, Nauta¹⁸⁾ のいう中脳辺縁部と海馬を結ぶ系においては前述した視床下部領域の前隆起部および視床下部腹内側核に見られた著しい脳波パターンの変化は見られなかった。このこと

から、中脳辺縁部と海馬を結ぶ系はコルチコイドの negative feed back による ACTH 分泌調節に重要な関係はないと推測される。

以上, SU-4885 を投与して、血中コルチコイドの減少した状態における、脳内諸部位の活動水準についてのべ、前隆起部および視床下部腹内側核に著しい活動水準の上昇を見たが、これを更に裏付けるために、脳内諸部位に、hydrocortisone 植込または限局性破壊を行なって、緊縛ストレスによる、流血中リンパ球減少、尿中 17 OHCS 増加および逆説睡眠発現抑制等のストレス反応におよぼす影響を検討した。

B. 脳内 hydrocortisone acetate 結晶植込または限局性破壊のストレス反応におよぼす影響
実験方法の所で述べた如く 両側性に hydrocortisone acetate 結晶植込または限局性破壊を行なった家兎に 6 時間の背臥位四肢緊縛固定ストレスを負荷し、ストレス反応の指標として、流血中リンパ球数、尿中 P. S. chr. 排泄量および逆説睡眠の発現量を同時に測定して、上記脳内処置の影響を検討した。

1. リンパ球の変動について

まず、対照群 5 例に前述の緊縛ストレスを 6 時間かけ、リンパ球変動の時間的推移をみると第 10 図に示す如く、ストレス開始後 4 時間半までリンパ球は急激に減少し、その後 6 時間まではほぼ横這い状態をつづけストレス解放後再び急激に回復する。対照群 22 例につき、6 時間緊縛ストレスによるリンパ球の減少率をみると、平均 65.7 ± 9.0 % であった。

第 1 表には脳内 hydrocortisone 植込または限局性破壊を行なった家兎に、実験方法の所で述べた如く、6 時間の緊縛ストレスを負荷した場合のリンパ球の減少率を植込または破壊前と比較して示した。表中に示す如く、前隆起部 (hydrocortisone 植込 5 例) および視床下部腹内側核 (植込 1 例, 破壊 1 例) においてはストレスによるリンパ球の減少は著しく抑制され、表中の ratio に示す如く、植込または破壊後の減少率の植込または破壊前のそれに対する比は、それぞれ 0.5 以下であった。

これに反し、透明中隔（破壊1例）、後部視床下部（植込1例、破壊2例）、中心灰白質（破壊1例）および中脳部網様体（植込1例、破壊1例）においては、前述二部位でみられた。リンパ球減少の著しい抑制はみられず、上記の比は0.7-1.1の間にあった。

2. 尿中 P. S. chr 排泄量の変動について

まず、対照群5例に ACTH-Z（第一製薬）5 I.U. を筋肉内投与した場合の尿中 P. S. chr. 排泄量の変動をみると、第11図に示す如く、投与日に120-190%の著しい増加を示し、第2日目には、投与前に回復の傾向を示した。

次に、対照群14例に、前述緊縛ストレスを6時間負荷し、尿中 P. S. chr. 排泄量の変動をみ

ると、ストレス負荷日またはその翌日に最高値をもった増加の傾向を示した。

第2表には、前述の第1表と同様に、尿中 P. S. chr 排泄量の増加率を植込前または破壊前と比較して示した。尚、増加率(%)は、上記緊縛ストレス負荷時の P. S. chr. 排泄量増加の推移から $1/A \times \{(B-A) + (C-A)\} \times 100$ とした。但しAはストレス負荷前日、Bはストレス負荷日、Cはストレス負荷翌日の尿中 P. S. chr. 排泄量をそれぞれ表わす。

第2表に示す如く前隆起部 hydrocortisone 植込5例中3例および視床下部腹内側核破壊1例においては、ストレスによる P. S. chr. 排泄量の増加がみられず、むしろ減少を示した。また前隆起部植込の他の2例および視床下部腹内側核植込2例においても、P. S. chr. 排泄量の増加は著しく抑制され、植込後の増加率の植込前に対する比 (ratio) は 0.3 以下であった。

しかるに、透明中隔（破壊1例）、後部視床下部（植込2例、破壊1例）、中心灰白質（破壊1例）および中脳部網様体（植込1例、破壊1例）

Table 1.

Effect of hydrocortisone implants or electrolytic lesions in different regions of the brain upon the decrease of blood lymphocytes after 6 hours' immobilization stress.

Location	Rabbit	Treatment	Decrease rate		Ratio
			Before treatment	After treatment	
SP	No.106	Lesion	78.4%	58.9%	0.75
	No.114	Implant	60.0	16.3	0.27
ATA	No.125	Implant	61.0	11.9	0.20
	No.126	Implant	69.4	30.9	0.45
	No.127	Implant	54.8	0.0	0.0
	No.128	Implant	65.9	17.9	0.27
VMH	No.124	Implant	47.0	16.6	0.35
	No.147	Lesion	66.4	9.4	0.14
PHY	No.120	Implant	58.6	54.1	0.92
	No.133	Lesion	73.3	71.5	0.98
	No.153	Lesion	66.0	71.3	1.08
CG	No.119	Lesion	87.4	74.9	0.86
RF	No.112	Lesion	74.3	72.3	0.97
	No.116	Implant	62.2	58.9	0.95

Abbreviations : SP, septum pellucidum ; ATA, anterior tuberal area ; VMH, n. ventromedialis hypothalami ; PHY, posterior hypothalamic area ; CG, central grey ; RF, reticular formation.

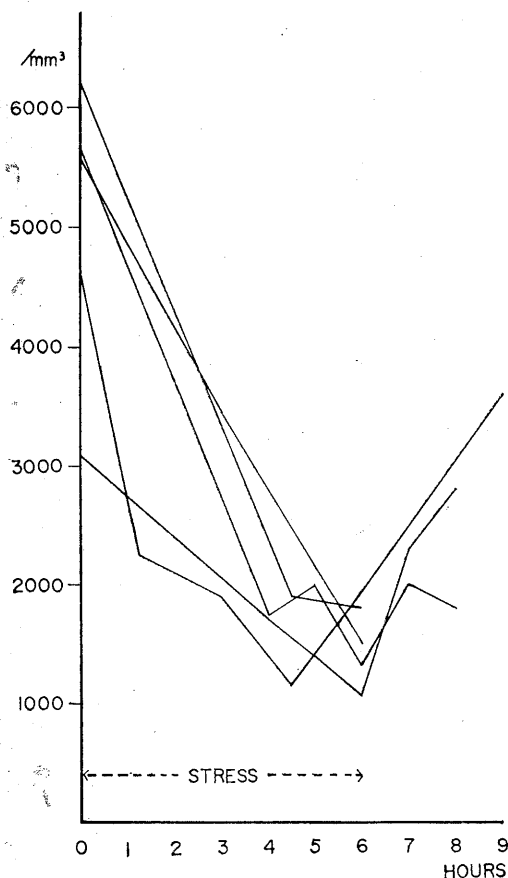


Fig. 10.

Changes in blood lymphocytes in 5 rabbits during 6 hours' immobilization stress.

では、おのおの植込前、破壊前に比して、上記前隆起部および視床下部腹内側核でみられた P. S. chr. 排泄増加に対する著しい抑制はみられず、比は 0.7-2.0 の間にあった。

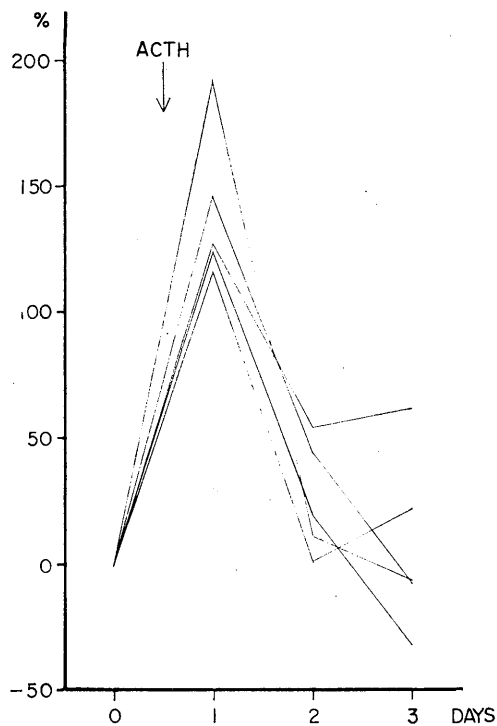


Fig. 11.

Changes in urinary Porter-Silber chromogen excretion in 5 rabbits after the intramuscular administration of 5 I.U. of ACTH-Z. The excreted amount of urinary Porter-Silber chromogen is plotted as a per cent change from the control value.

尚、前隆起部の破壊は5例に施行されたが、全身状態悪く、全例1週間以内に死亡し、慢性実験による成績は得られなかった。

3. 逆説睡眠発現量の変動について

この現象は家兎においては、瞳孔縮小、血圧低下、呼吸数の減弱、眼瞼、耳翼の下垂、頸部および四肢の筋緊張減弱を来し、同時に姿勢は腹臥位または横臥位をとり、あたかも睡眠時の如き様相を呈しながら、脳波上は睡眠時に見られるパターンと異なり、覚醒波パターンと似た脳波を示すことが Kawakami 等⁹⁾¹⁰⁾ によって見つけられている。

Table 2.

Effect of hydrocortisone implants or electrolytic lesions in different regions of the brain upon the increase of urinary Porter-Silber chromogen after 6 hours' immobilization stress.

Location	Rabbit	Treatment	Increase rate		Ratio
			Before treatment	After treatment	
SP	No.106	Lesion	111	83.2%	0.75
	No.114	Implant	139	-52.4	-0.38
	No.125	Implant	53.2	-39.2	-0.74
ATA	No.126	Implant	58.9	16.2	0.27
	No.127	Implant	81.6	-15.8	-0.19
	No.128	Implant	53.2	13.2	0.25
VMH	No.124	Implant	78.3	13.6	0.17
	No.147	Lesion	109	-73.0	-0.67
	No.150	Implant	64.3	8.4	0.13
PHY	No.120	Implant	40.1	80.0	2.00
	No.133	Lesion	54.6	98.6	1.81
	No.149	Implant	56.2	40.0	0.71
CG	No.119	Lesion	77.8	78.8	1.01
RF	No.112	Lesion	108	77.4	0.72
	No.116	Implant	72.8	73.0	1.00

Table 3.

Effect of 6 hours' immobilization stress upon the amount of paradoxical sleep episode during the first 4 hours after stress, in the rabbits with minute amounts of hydrocortisone implanted in the hypothalamus.

Location	Rabbit	Paradoxical sleep	Paradoxical sleep during	first 4 hours after stress
		before stress min./4 hours	2 weeks after implantation	3 months after implantation
		A	B	C
ATA	No.115*	5.1min.	4.4min.	0.0min.
	No.125	14.5	12.7	0.8
	No.126	6.5	6.5	1.5
	No.127	10.4	6.5	3.0
VMH	No.124	9.4	3.5	
PHY	No.120	6.9	0.0	

* unilateral

この現象は視床下部一下垂体系の活動水準とも深い関係を有し、性腺刺激ホルモンおよび性ホルモンの血中濃度などの体液性因子にも、影響されるものであるが、とりわけこの発現は、ACTH により抑制されることが、川上および著者等の研究²⁰⁾²¹⁾²²⁾により明らかにされている。

また、上記川上の報告²⁰⁾によれば6時間の緊縛ストレス負荷により、家兎における逆説睡眠は、ストレス解放直後約5時間にわたって、ほとんどその発現をみていない。これはまたストレスによる ACTH 分泌のみと推察されている。

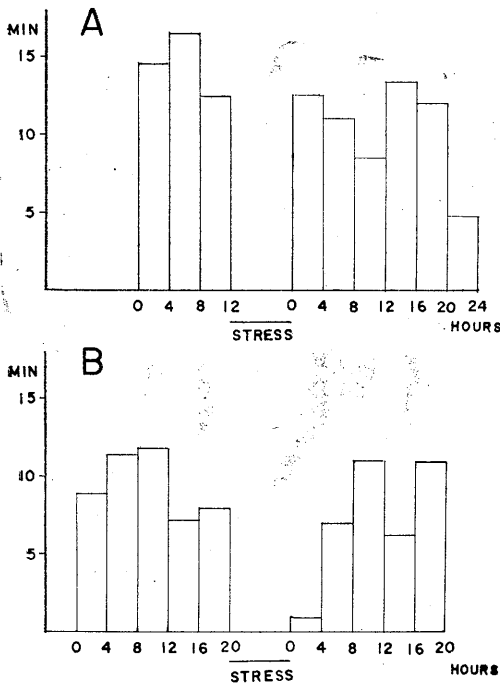


Fig. 12.

Effect of 6 hours' immobilization stress upon the distribution of paradoxical sleep in rabbits No. 125, with minute amounts of crystalline hydrocortisone bilaterally implanted in anterior tuberal area of the hypothalamus.

A : 2 weeks after implantation.

B : 3 months after implantation.

Abscissas : time in hours.

Ordinates : time in minutes.

The height of the columns represents the amount of paradoxical sleep (min./4 hours).

本実験においては、実験方法の所で述べた如く、ストレス前後にわたって記録した脳波を4

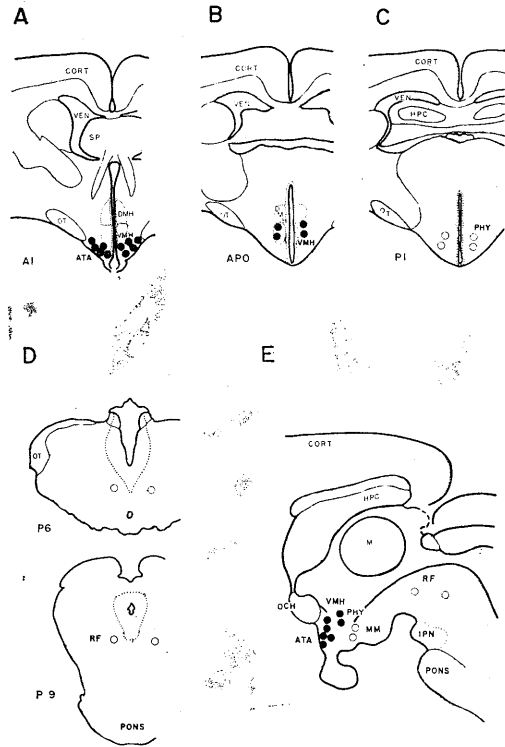


Fig. 13.

Location of crystalline hydrocortisone implanted in the brain. Solid circles represent the cases with the 'Ratio' in Table 1 and/or Table 2 less than 0.5, while open circles represent the others.

A, B, C, D : frontal sections at A1, APO, P1, P6 and P9 according to the atlas of Sawyer et al (13).

A : No. 114, No. 125, No. 126, No. 127 and No. 128.

B : No. 124 and No. 150.

C : No. 120 and No. 149.

D : No. 116 with bilateral implantation into two different regions.

E : sagittal section through the brain stem.

Abbreviations : Cort, cerebral cortex ; VEN, ventricle ; SP, septum pellucidum ; OT, optic tract ; DMH, n. dorsomedialis hypothalami ; VMH, n. ventromedialis hypothalami ; ATA, anterior tuberal area ; HPC, hippocampus ; PHY, posterior hypothalamic area ; RF, reticular formation ; M, massa intermedia ; OCH, optic chiasma ; MM, n. mammillaris medialis ; IPN, n. interpeduncularis.

時間毎に区切って、各区分内の逆説睡眠発現時間を求めた。尚、ストレス負荷後は、解放時刻より4時間毎に区切った。

Hydrocortisone 植込例における、緊縛ストレス後の逆説睡眠発現の消長は、第3表Bに示す如く、前隆起部に植込んだ4例では、全例にストレス解放後最初の4時間において、それぞれ、ストレス負荷前の平均4時間発現量（第3表A）の60%以上の発現をみた。また、視床下部腹内側核に植込んだ1例においても、同様に

30%以上の発現をみた。

これに反し、後部視床下部に植込んだ1例においては、全く抑制され、ストレス解放後最初の4時間に逆説睡眠の発現は認められなかった。

また、上記前隆起部植込の4例について、3カ月後に、同様に前述6時間の緊縛ストレスによる逆説睡眠発現の抑制について検討した。その結果、第3表Cに示す如く、ストレス解放後の逆説睡眠発現は、上記植込2週間後の結果に

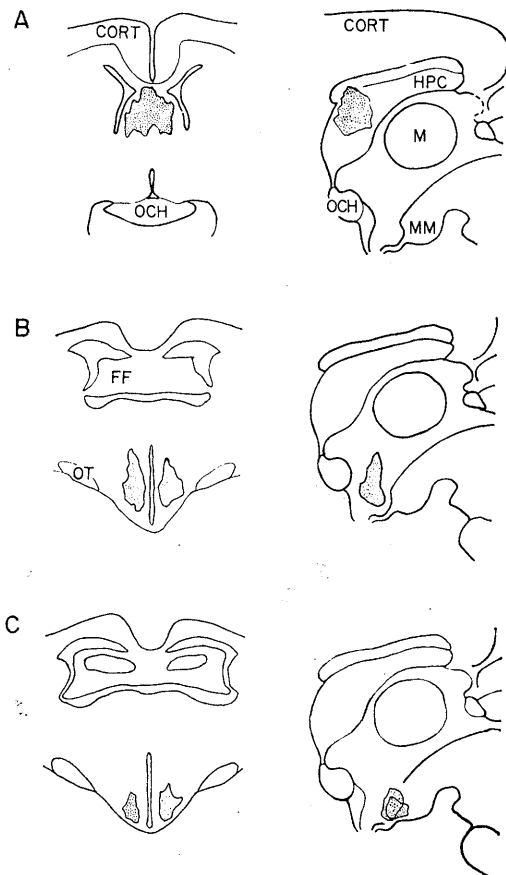


Fig. 14-I.

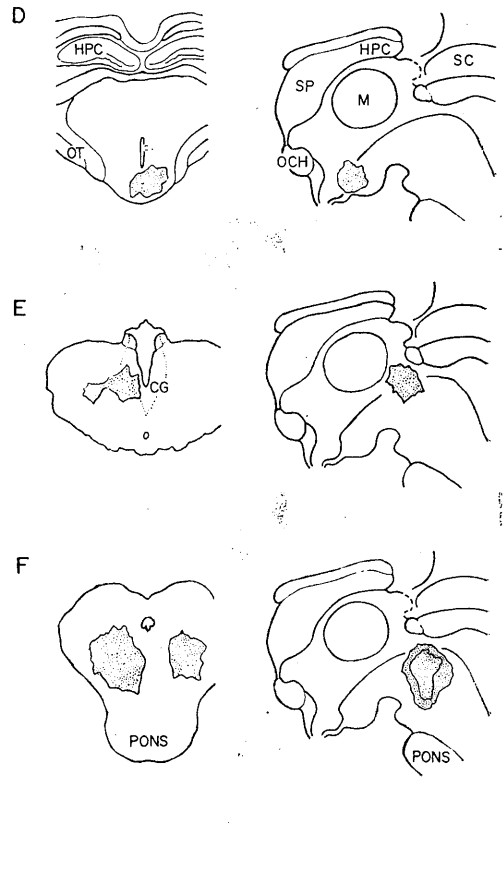


Fig. 14-II.

Fig. 14-I, II.

Localized lesions in the brain.

A : transverse and sagittal sections through septum pellucidum showing lesioned areas in stipple (No. 106).

B, C, D : transverse and sagittal sections through the hypothalamus showing lesioned areas in stipple (No. 147, No. 133, No. 153).

D, E : transverse and sagittal sections through the midbrain showing lesioned areas in stipple (No. 119, No. 112).

比し、著しく抑制された。また、これら4例を実験後直ちに、開頭した結果では、チューブの先端に hydrocortisone 結晶が認められなかった。このことから、局所に植込んだ hydrocortisone がこの時期にはすでに消失して、同部位に与える効果を失なったものと推測される。

第12図に、上記前隆起部に hydrocortisone を植込んだ4例中の1例における、緊縛ストレスによる逆説睡眠発現抑制の推移を示した。

以上、前隆起部および視床下部腹内側核の処置例においては、緊縛ストレスに際し、流血中リンパ球減少、尿中 P.S.chr. 排泄増加および逆説睡眠発現阻止等のストレス反応は抑制された。このことは緊縛ストレスによる ACTH 分泌が抑制されたことを推測せしめ、換言すれば、上記部位が hydrocortisone に特異な感受性をもつ部位であり、緊縛ストレスの際の ACTH 分泌に重要な関係をもつものと推定される。

これに反し、後部視床下部等においては、かかる重要な関係はないと推定される。

尚、第13図に hydrocortisone 植込全例の脳内における、植込位置を図示した。また、第14-I図、第14-II図に限局性破壊全例の脳内における破壊部位を図示した。

IV. 考 察

SU-4885 の実験から、次のことが明らかとなった。すなわち緒論で述べた如く、SU-4885により、血中コルチコイドが減少するが、この状態がコルチコイドを増加させようとして、negative feed-back 機構を作動し、下垂体から ACTH が分泌される。このとき、前隆起部および視床下部腹内側核つまり視床下部の前中部内側では、脳波上、活動水準の上昇を示した。また、ACTH 投与により、血中コルチコイドが増加するが、この状態が今度は、コルチコイドを減少させようとして、同様に ACTH 分泌を抑制する。このとき、逆に上記部位は活動水準の低下を示した。これを hydrocortisone 植込および限局性破壊の実験結果と関連づけて、以下の如く考察を進めた。すなわち上記の部位

に植込または破壊を行なった場合には、下垂体のストレスに対する反応、すなわち ACTH 分泌が抑制され、同部位がコルチコイドに特異な感受性をもつことが推定された。

このことから、上記部位が血中コルチコイドの増減を感知することにより ACTH 分泌調節に関与し、上記脳波上の活動水準の変化はこれに関係した電気活動の現われと推測され、上記部位にコルチコイドの negative feed-back による ACTH 分泌調節に関与する中枢の存在を推定出来る。

また、この結果は Smelik 等⁴⁾の主張する視床下部の広い領域を更に小さく限定したものである。

また、SU-4885 の実験の時間的關係についても、Jenkins 等⁸⁾は SU-4885 75 mg/kg の投与で投与後3時間以内に犬の副腎静脈血中コルチコイド減少が投与前の75%迄回復したことを報告している。著者の実験では家兎を用いたものであるが、75 mg/kg の投与で、投与後150-240分程度で、脳波パターンが回復の傾向を示し、上記報告のコルチコイドの推移とほぼ一致した。

他方、勝木等²³⁾は、犬の副腎静脈血中 17 OHCS を指標として、SU-4885 を投与し、視床下部前部、中部および後部とも破壊例にその反応の抑制されたことを報告しているが、本実験の結果からは、家兎の後部視床下部には、コルチコイドの negative feed-back による ACTH 分泌調節に関して、重要な関係は見出されなかった。

また、Porter²⁴⁾は猫および猿の急性実験で、epinephrine 投与により、後部視床下部に脳波パターンの変化を認め、epinephrine が後部視床下部に作用して、ACTH の分泌を惹起するとし、ACTH 分泌における後部視床下部の重要性を結論づけているが、本実験の結果からは、後部視床下部では、SU-4885 による脳波パターンの変化は認められず、hydrocortisone 植込または限局性破壊を行なった実験でも、ストレス反応の抑制は認められなかった。

Negative feed-back 機構およびそれに関係した ACTH 分泌調節に関する実験は、急性実験では実験そのものが大きなストレスとなり、その影響する因子、すなわち麻酔、外傷、緊縛、脱水等が枚挙にいとまなく、川上が指摘している²⁵⁾如く、慢性実験により行うのが、最もよいと考える。

本実験はすべて慢性で行ない、実験動物は行動に何ら拘束されることなく、自由に起寝飲食し、完全なる生理的条件の下に行なわれ、急性実験の際に生ずる、上記影響因子の問題は極めて少い。特に脳波により活動水準をみる場合には、非生理的条件下では、種々な影響が入り易く、慢性実験以外では、推察の域を出ないのみならず、誤った現象をとらえる危険性が多い。

また、著者の緊縛ストレス負荷による長期慢性実験においては、時間的に長いストレスの方が ACTH 分泌によるストレス反応の出現において、時間的な個体差を除く上に都合よく、指標として用いた、流血中リンパ球、尿中 P. S. chr. 排泄量および逆説睡眠発現量の変動からも、6時間緊縛が本実験の場合、最もよいと思われる。

本実験の結果から、次の如き想定も可能である。脳波パターンにも示された如く、ACTH 分泌調節は前述、視床下部の前中部内側における活動水準の高低にあり、血中コルチコイドの増加は、その活動水準を低め、逆にコルチコイドが減少することにより活動水準が高められ、ACTH 分泌が促されると想定出来る。また、緊縛ストレスの負荷により、末梢からの刺激が同部位の活動水準を高め、これが、上記血中コルチコイドによる抑制を越えた場合に、ACTH の分泌が促されるとの想定も可能である。

以上のことから、SU-4885によるコルチコイドの negative feed-back においても、緊縛ストレスにおいても、その ACTH 分泌に至る機構は同じであって、上記部位の活動水準と血中コルチコイドの濃度との釣合によって、支配されるものと想定される。

V. 結 論

SU-4885 の家兎の脳波におよぼす影響を、脳波パターン分析の立場から、脳内諸部位の活動水準について検討し、副腎皮質ホルモンの negative feed-back について考察を加えた。

また、脳内 hydrocortisone acetate 結晶慢性留置または、限局性破壊を行なった実兎を用いて、そのストレス反応及び逆説睡眠発現におよぼす効果を検討して、上記の negative feed-back についての考察を加えた。

その結果、次の結論を得た。

1. SU-4885 投与により、投与後30分以後に前隆起部および視床下部腹内側核において、脳波上、活動水準の上昇が認められた。これは SU-4885 投与により惹起された血中コルチコイドの減少に基く、脳における negative feed-back 機構の作動の為と考えられる。

2. 内側視束前野においては、SU-4885 投与後、脳波上、活動水準の低下が認められた。

3. ACTH 投与により、上記1の部位において、逆に脳波上、活動水準の低下が認められた。これは ACTH 投与により惹起された、血中コルチコイドの増加に基く、脳における negative feed-back 機構の作動の為と考えられる。

4. これに反し、後部視床下部においては、SU-4885 投与により、脳波パターン上に著変は認められなかった。

5. 上記1の部位に hydrocortisone 植込または限局性破壊を行なった例においては、緊縛ストレスに対する、ストレス反応の著しい抑制が認められた。このことから、上記部位は、hydrocortisone に特異な感受性をもつものと推定される。

6. これに反し、後部視床下部においては、hydrocortisone 植込または限局性破壊による、上記ストレス反応の抑制は認められなかった。

7. 前隆起部へ hydrocortisone 植込3カ月後には、2週間目の場合と逆に、緊縛ストレスにより、逆説睡眠の発現は、無処置例と同じく

著しく抑制された。これは植込んだ hydrocortisone が消失した為、上記部位におよぼす効果を失なった為と推定される。

8. 上記 SU-4885 の実験結果と hydrocortisone 植込の実験結果とは、脳における副腎皮質ホルモンの negative feed-back による、ACTH 分泌調節という点で一致を見た。このことから、副腎皮質ホルモンの negative feed-back の中枢の局在に関して、前隆起部から視床下部腹内側核にわたっての視床下部の前中内側部の重要性について論じた。

最後に稿を終るに臨み、本研究を通じて、絶えず懇切な御指導と御校閲をいただいた第2生理学教室の川上正澄教授に対して、深く感謝の意を表わすとともに整形外科教室及び第2生理学教室の教室員の方々の御親切を感謝致します。又、副腎皮質ホルモン定量にあたって種々御指導をいただいた帝国臓器生研部の神戸川明博士に深く敬意を表します。

尚、本論文の要旨は、第41回日本生理学会総会、第37回日本内分泌学会総会、第13回日本脳波学会総会、及び第38回日本内分泌学会総会にて分割報告した。

文 献

- 1) Sayers, G. and M. A. Sayers (1947) Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress. *Endocrinol.* **40**, 265
- 2) Fulford, B. D. and S. M. McCann (1955) Suppression of adrenal compensatory hypertrophy by hypothalamic lesions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **90**, 78
- 3) Shapiro, S., J. Marmorston and H. Sobel (1958) The steroid feedback mechanism. *Am. J. Physiol.* **192**, 58
- 4) Smelik, P. G. and C. H. Sawyer (1962) Effects of implantation of cortisol into the brain stem or pituitary gland on the adrenal response to stress in the rabbit. *Acta Endocrinol.* **41**, 561
- 5) Davidson, J. M. and S. Feldman (1962) Adrenocorticotropin secretion inhibited by implantation of hydrocortisone in the hypothalamus. *Science* **137**, 125
- 6) Chowder, L., S. Feldman and J. M. Davidson (1963) Effect of intrahypothalamic crystalline steroids on acute ACTH secretion. *Am. J. Physiol.* **205**, 671
- 7) Liddle, G. W., D. Island, E. M. Lance and A. P. Harris (1958) Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11 β -hydroxylation. *J. Clin. Endocrinol.* **18**, 906
- 8) Jenkins, J. S., J. W. Meakin and D. H. Nelson (1959) A comparison of the inhibitory effects of 2-methyl-1,2-bis (3-pyridyl)-1-propanone and Amphenone B on adrenal cortical secretion in the dog. *Endocrinol.* **64**, 572
- 9) Kawakami, M. and C. H. Sawyer (1958) Characteristics of "emotional EEG arousal" in the rabbit. *Fed. Proc.* **17**, 83
- 10) Sawyer, C. H. and M. Kawakami (1959) Characteristics of behavioral and electro-encephalographic after-reaction to copulation and vaginal stimulation in the female rabbit. *Endocrinol.* **65**, 622
- 11) Kawakami, M. and C. H. Sawyer (1959) Induction of behavioral and electro-encephalographic changes in the rabbit by hormone administration or brain stimulation. *Endocrinol.* **65**, 631
- 12) Kawakami, M. and C. H. Sawyer (1959) Neuroendocrine correlates of changes in brain activity thresholds by sex steroids and pituitary hormones. *Endocrinol.* **65**, 652
- 13) Sawyer, C. H., J. W. Everett and J. D. Green (1954) The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* **101**, 801
- 14) 若林 勲・藤森聞一 (1957) 脳波分析とその応用 101頁 医学書院 東京
- 15) 神戸川明・本間誠次郎 (1964) ACTH, SU-4885 投与によるラット, モルモット, 兎の尿中 17 KS, 17 OHCS, 17 KGS 値の変化について 日内分泌誌 **40**, 372
- 16) Ishizuka, N., K. Kurachi, N. Sugita and N. Yoshii (1954) Studies on the relationship between EEG of the hypothalamus and sexual function. *Medical Journal of Osaka University* **5**, 729
- 17) 川上正澄・植村次雄; (私信)
- 18) Nauta, W. J. H. (1958) Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain in the cat. *Brain* **81**, 319
- 19) 川上正澄 (1964) Paradoxical sleep (EEG after-reaction) 発現機構における体液性因子の重要性 脳と神経 **16**, 828
- 20) 川上正澄 (1963) 脳の働きとホルモン ホルモンと臨床 **11**, 989
- 21) 川上正澄・腰野富久 (1964) Stress 緩衝作用と視床下部 日内分泌誌 **40**, 376
- 22) 川上正澄・根来英雄・石田孜郎・腰野富久 (1964) ストレスの中樞神経系におよぼす影響 第13回日本脳波学会総会講演抄録集 45頁
- 23) 勝木司馬之助・湯地重王 (1963) ACTH 分泌調節機構に関する一考察 ホルモンと臨床 **11**, 927
- 24) Porter, R. W. (1952) Alterations in electrical activity of the hypothalamus induced by stress stimuli. *Am. J. Physiol.* **169**, 629
- 25) 川上正澄; (私信)

短 報

〔会報〕

特別会員浦本政三郎君は昭和40年10月8日逝去せられました。謹んで
哀悼の意を表します。

第43回日本生理学会総会開催のご案内(第2報)
下記より第43回日本生理学会総会を開催いたします。

1. 会 場

松本市信州大学構内

2. 日 程

	24日(火)	25日(水)	26日(木)	27日(金)
午 前		一般講演	一般講演	一般講演
昼食時			記念撮影 評議員会	
午 後	常 任 幹事会	一般講演	一般講演	一般講演
夜				総 会 懇親会

3. 開催要領並びに参加、宿泊の申込み

1) 今回は一般講演のみとし、一演題につき口演12分、討論3分の予定です。

2) 申込演題数は1講座(またはこれに準ずる単位)2題以内とし、各演題について研究報告の概要を記した予稿用抄録(同封の200字詰原稿用紙使用)を添えて下さい。

3) 学会当日には各発表演題につき800字以内の抄録を提出して下さい。

4) 演題、宿泊、参加申込みは昭和40年11月30日まで。

5) 参加申込書は、各教室または、これに準ずる単位でまとめて記入して下さい。

6) 宿泊、参加の申込みは演題と同時に郵送して下さい。

7) 実験、学生実習供覧および展示をご希望の方は演題と同時に申し込み下さい。

8) 申込み先 松本市旭町109

信州大学医学部 生理学教室内
第43回日本生理学会係

9) 参加費(600円)、懇親会費(400円)、評議員会昼食費(100円)は同封の振替用紙を使用して演題申込と同時に払込み下さい。

10) 演題の申込は演者および共同発表者のいずれも日本生理学会会員に限ります。

11) 申込みは必ず同封の用紙を使用して下さい。

昭和40年10月

当番幹事

信州大学医学部 第1生理学教室 和合卯太郎
第2生理学教室 宮川 清

〔編集後記〕

昭和40年の暮から正月にかけて本誌27巻11号を会員諸氏の許におとどけいたすことになりました。本来ならば12号を年末迄に発行しなければならなかった訳であります。編集上の不手際のため、遂に今年も例年の轍をふむことになったことをお詫び申します。会員諸氏に納入していただく会費によって運営されている学会誌でありますので、このような不手際から脱け出せないのは道義的にも、郵政法上も遺憾なことであります。御承知のように本誌は定期刊行物として第三種郵便の

指定を受け、月刊誌としての体制をとってきております。年間12号発行が建前になっており、年間11号しか出せない本誌に対して幾度か当局からの注意がありました。勿論この不手際は我々編集にたずさわるものの責任であり、甘んじて批判を受けたいと思います。会員諸氏に上記の事情を御理解いただき、本誌への積極的な御関心を喚起したいと思います。発行がおくれる最大の原因は原稿難であります。原著の中で Japanese Journal of Physiology へかなりの編集が吸収されますので、邦文日誌への投稿はどうしても少くなることは止むを得ないと思います。本誌の改裝第1号

で戸塚先生が編集後記で述べておられる通り、本誌の性格は徐々に変わって来ており、原著を主体とする基本方針は変わりませんが、会員相互間の交見や、速報的なもののためにもかなりの頁数を割く方針がうち出されております。先月号には篠島先生に綜説を寄せていただきました。毎月1編宛綜説をのせることを年頭に当ってうたった訳でしたが、昭和40年度はこのプランは総り多い成果を挙げたとは云い得ないようであります。会員諸氏の許に編集部から原稿依頼の御手紙が参ることがあると思いますが、何卒本誌のために御協力いただきたいと思ひます。近く正式の投稿規定も制定され、本誌に発表される段階に近づきつつあります。

第23回国際生理科学会議は非常に盛会裡に終了いたし、その反響が世界の各地から加藤委員長の許によせられて来ているようであります。先月号にその一部がのせられております。その後も引つづき同種のものが寄せられているとのことで、この大会が非常に成功であったことは内外の等しく認める所だと思ひます。莫大な費用と時間と努力とが投入されて、始めてあれだけの成功が勝ち得られた訳であります。恐らく日本で再びこのような学会が開かれることは生理学に関してはここ当分あり得ないことと思ひます。現在の会員諸氏が再び日本で同種の会合を主催する日はまずないという意味で、我々にとっては未曾有の経験だった訳であります。国際学会はお祭り騒ぎで、後には何ものこらないというそしりを受けない為にも、我々は去る9月の大会の成果を十二分に生かしたものであります。学術振興会の学術月報の特集号によって大会の全貌が伝えられると聞いております。大いに期待いたしたいと思ひます。国際学会のためのプログラムや proceedings は学会の1年近く前のデーターによるため、実際に学会で発表されるものと、既に印刷されて予め会員に渡されるものの間にはかなりの gap が起こります。我々の手許にあるものはすべて予稿に属するもので、大会での発表が必ずしも完全な形で印刷でのこされとは限らないようであります。また国際学会を機にして非公式なシンポジウムが多くの人々によって企画され、大きな成果を挙げたと云われておりますが、これらの会合はすべて非公開で限られた人々のためのものでした。恐らくこの種の会合は10指を下らないものと思ひますが、関

係者以外にはどこで何が行なわれたかも判らないままに消えてしまうものがあると思ひます。これらの会合を主催された方々によって会合の内容が印刷物として後にのこるような形にしたいものと編集委員会では希望いたしております。こうすることによって直接にはその会合に参加できなかった会員にも何がしかの information が与えられることになりましょう。

学会後外国の著名な学者が広く日本各地の研究所を見て廻ったようではありますが、いずれも日本の生理科学研究を見直したようであります。語学のハンデキャップで日本人の発表はどうしても質量ともに欧米人におとるようと思われ勝でありました。海の向うから日本を見ている欧米の学者の目には、日本の学界は局地的な意味しかたず、そこで行なわれている研究成果にそれ程関心をそそいでいなくとも事足りていた訳であります。しかし、国際学会を経た後では事情は徐々に変わっているように思ひます。日本の各地で若い人々によって長年ちみちに行なわれてきている研究にいいものがあることをもらしている外人が2~3にとどまりません。

「まごまごしていると自分の研究は日本人に追いつめられる。急いで自分は研究室にかえりたい。これ程多くの競争者が日本にしようとは思ひなかつた」といって、学会終了と同時に急いで帰国した学者もあったと聞いております。これでいよいよ日本の生理科学は全面的に世界の舞台へ出るようになりました。Language barrier も次第に口実としては通用しなくなると思ひます。若い人々の前途は洋々たるものでありますが、その責任は一層重くなりつつありといわなくてはなりません。

本誌が新しい装いのもとに再発足して早くも一年を経過しました。当初の理想はその半ばにも満たされておりませんが、何がしかの変化とそして多少の進歩があったといえれば自画自賛でありましょうか。

会員諸氏の御協力によって本誌を質量ともに進歩させることが我々に課せられた責任であると自戒する次第であります。

よき年を送り、また新しきよき年を迎えられるよう願って止みません。

(12月3日 内菌記)

*世界に進出する

Shimadzu MICROSCOPE

ひんばんな使用に耐えて、感度敏感な微動装置！

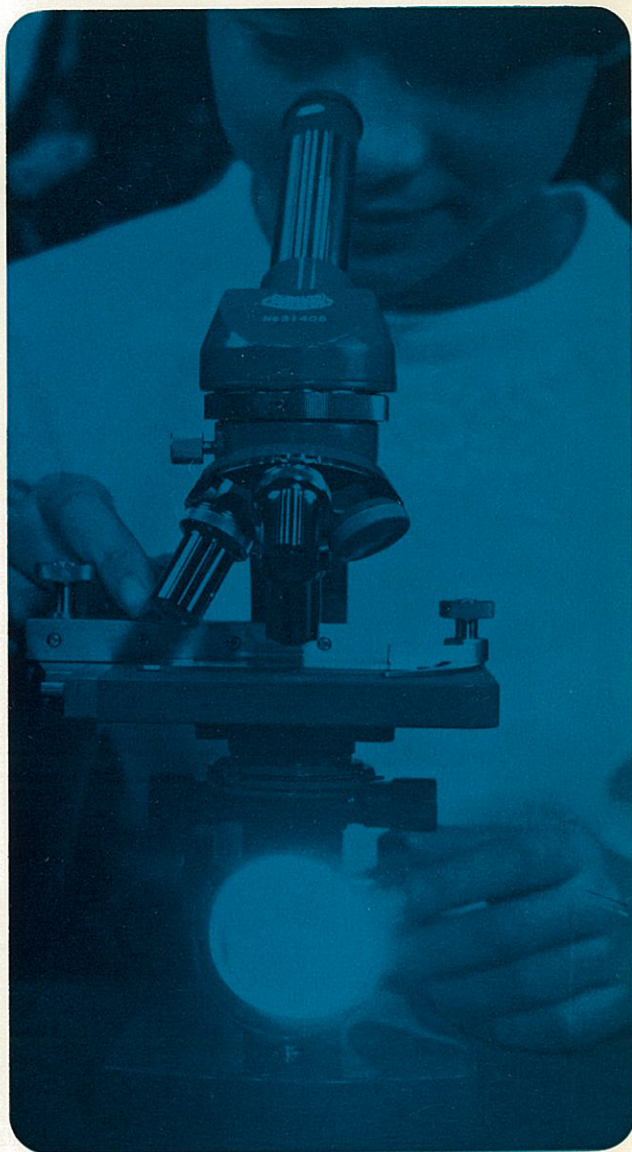
大形生物顕微鏡

PL形



PL形は各部に交換性を持った安価な高級顕微鏡であります。

1. 交換可能、回転自由の傾斜鏡筒
2. 高機構・高感度微動装置
3. 写真撮影に適したスマートで、安定性ある鏡基



形 名	PL-S1	PL-S2
ステージ	角形固定式	角形二軸十字動式
接眼レンズ	H5×, H10×, H15×	H5×, P10×, P15×
対物レンズ	10×, 40×, H1100×	
拡大力	50×~1500×	
定 価	¥36,900	¥45,400

〈カタログ進呈〉

科学器械事業部 京都市中京区西ノ京桑原町18 京都81-1111
本社 京都・支社 東京・支店 大阪 福岡 名古屋 広島 札幌 仙台

島津製作所

Shimadzu MICROSCOPE

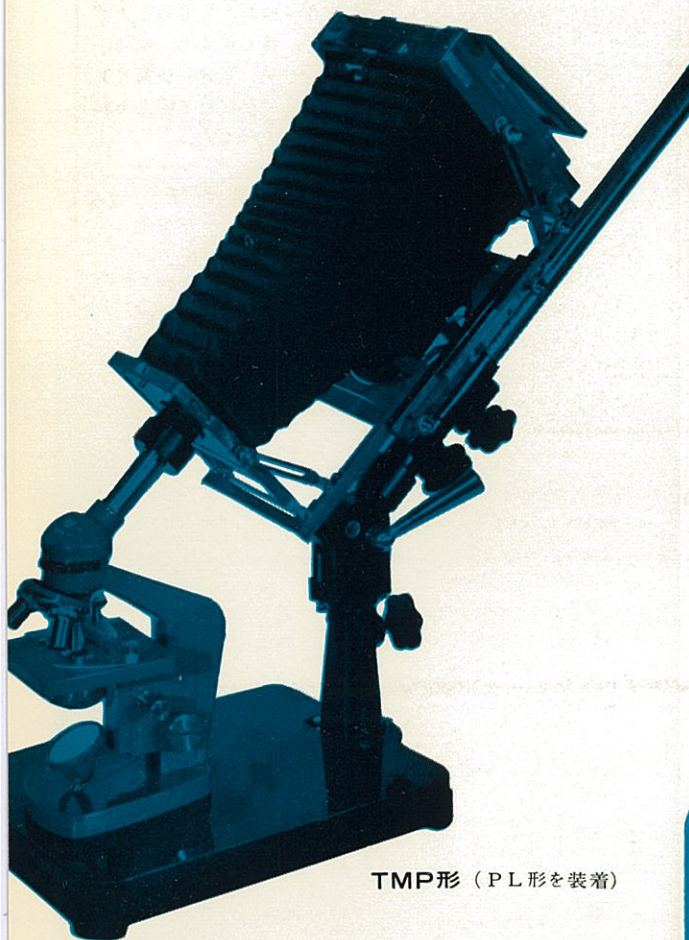
みたまの像が写真にとれる！

顕微鏡写真装置

TMP形



島津顕微鏡写真装置TMP形は精密なよい構図を得るための顕微鏡写真の撮影 および図書の複写、ふかん写真、無陰影写真などあらゆる撮影に応用できる万能写真撮影装置であります。



TMP形（PL形を装着）

● 特 長

1. 撮影倍率は検鏡倍率と同じ
2. すべての顕微鏡に使用できる
3. 安定な基台
4. 顕微鏡へ重量がかからない
5. 利用範囲の拡大
6. 安全な付属品

定価 ¥ 43,200 円

〈カタログ進呈〉

科学器械事業部 京都市中京区西ノ京桑原町18 京都81-1111
本社 京都・支社 東京・支店 大阪 福岡 名古屋 広島 札幌 仙台



TMP形

島津製作所

牧草栽培から固型飼料まで一貫した作業で作製される
船橋農場の

モルモット・ウサギ用
マウス・ラット用
サル用 イヌ用
ヤギ・ヒツジ用

固型飼料



船橋農場牧草栽培地

新鮮な自家農場製ルーザン(アルファルファ)牧草粉末を主原料としておりますので、香りもよく、動物の嗜好に適し栄養も豊富です。なにとぞ御試用の程をお願い申し上げます。

包装価格

ポリエチレン防湿袋入

10kg. 1250円

20kg. 2500円

(地方発送は送料)
実費加算

御一報次第

試供品送呈

株式会社 船橋農場

本社工場 千葉県船橋市上山町2-465 TEL市川 0473(3)4161~6

京都営業所 京都市東山区山科御陵橋戸 46-6 TEL 京都(58)3000

日本人並に日本産医学実験動物の 解剖学及び生理学計数

岡山大学教授
医学博士

林

香

苗著

日本人と日本産医学実験動物(猿、犬、猫、家兎、モルモット、白鼠、廿日鼠、蟾、蛙)についての正常値を、林香苗教授が集成編輯して「解剖学及び生理学計数」として1956年に出版された。この初版は発行部数が限られていた為必要とされる方々の需要を満すことが出来なかつた。

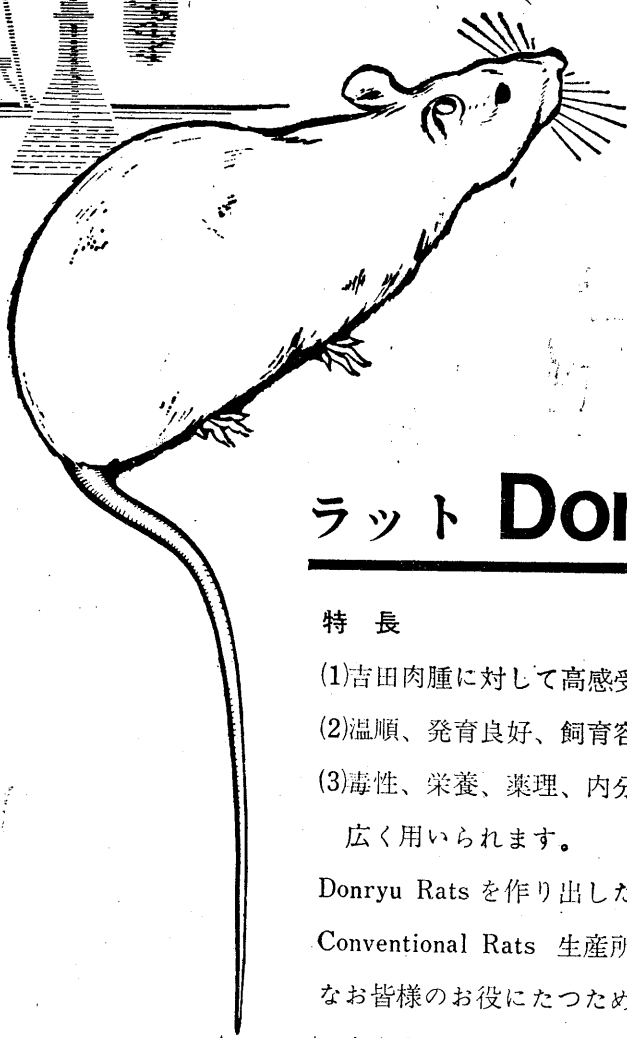
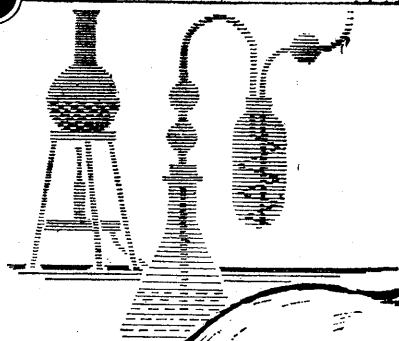
此の度前版の内容を正誤し、さらにその後1958年までに発表された文献を加えて第2版として出版しました。序文にもある如く林教授が昭和10年以来30年間の長い年月を費して摘録しつけられた文献を一冊に編輯されたもので、基礎および臨床医学、薬学、生物学、農学等の領域の方々に有用な資料を提供するものであります。研究者の座右の架として備えられることをおすすめいたします。

B 5 判 740頁 上製 定価 3,500円 〒 100円

第2版

文京書院

東京都文京区本郷4丁目9-3 電話東京(811)6530 振替東京 31851



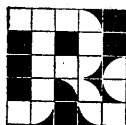
ラット Donryu

特 長

- (1)吉田肉腫に対して高感受性を有す。
- (2)温順、発育良好、飼育容易。
- (3)毒性、栄養、薬理、内分泌その他、
広く用いられます。

Donryu Rats を作り出した日本最大の
Conventional Rats 生産所です。今後
なお皆様のお役にたつため量・質とも
に向上するよう努力いたします。

飼育系統——〈Donryu〉 〈Wistar〉



日 本 ラ ッ ト (株)

埼玉県浦和市根岸 608-3
TEL (0488) 22-7493

生物物理学講座

全10巻

● 日本生物物理学会 編集

★第6回配本★ 12月15日発売

量子生物学II

—内 容—

核酸の電子構造……………永田親義
 蛋白質の電子構造……………右衛門佐重雄
 生体物質の電子スペクトル……………田仲二郎
 ポリフィリンの電子スペクトル
 と電子構造……………小林 宏
 ATPの電子状態とその生体内に
 おける役割……………今村 詮
 ヘムの電子論……………小谷正雄
 非等方的溶液の旋光性と円二色性…郷 信広
 薬理作用と酵素反応の電子状態の

理論—量子薬理学序説—……………井上 章
 ………………品川嘉也
 ………………品川泰子

〈400頁・予価2,000円〉

発売元 東京 丸 善

—全 巻 内 容—

1. 遺 伝 情 報 I ￥ 1,800円
2. 遺 伝 情 報 II ￥ 2,000円
3. 遺 伝 情 報 III 第8回配本
4. 生 体 高 分 子 I ￥ 1,800円
5. 生 体 高 分 子 II 次回配本
6. 生 体 機 能 の 分 子 論 ￥ 2,400円
7. 量 子 生 物 学 I ￥ 1,400円
8. 量 子 生 物 学 II 予価 2,000円
9. 膜 の 生 物 物 理 第9回配本
10. 神 経 の 生 物 物 理 第10回配本

A5判／特製クロス・ケース入／
 各巻300～470頁／¥1,400～2,400

京都市左京区田中門前町
 振替京都4624

株式
 会社

吉岡書店

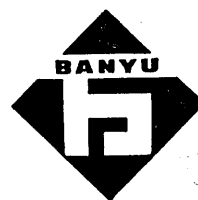
各科領域における

耐性

ブドウ球菌感染症に

健保適用

37.10.1より



医薬は萬有

内服用・注射用・新合成ペニシリン

スタフシリン-V

STAPHICILLIN-V (メチルフェニルイソキサゾリルペニシリンナトリウム)

内服用(錠剤・カプセル)・筋注用

製造発売元 萬有製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町 2-7

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 27, No. 11 (1965)

Originals

FUJITA-Keishiro : Studies on fluctuation of temperature of genital organs in female rabbits in relation to the ovulation test in obstetric and gynecologic field	523
HAYASHI-Yasumasa : On the hippocampal EEG—Influences of brain stem stimulation and hypothermia	533
KONNO-Norimichi : Effect of sodium chloride on the thyroid function of mouse	543
TAKEMIYA-Takashi : Studies on the physiological effect of oxygen-carrying capacity of cobalt histidine solution upon the isolated heart of toad and tortoise	550
KOSHINO-Tomihisa : Effect of SU-4885 upon electrical activity in different regions of the brain in rabbits (Studies of the neuro-humoral feed-back regulation for ACTH secretion)	562

昭和四十年十月二十日印刷

編集兼
発行人

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内
 戸塚武彦

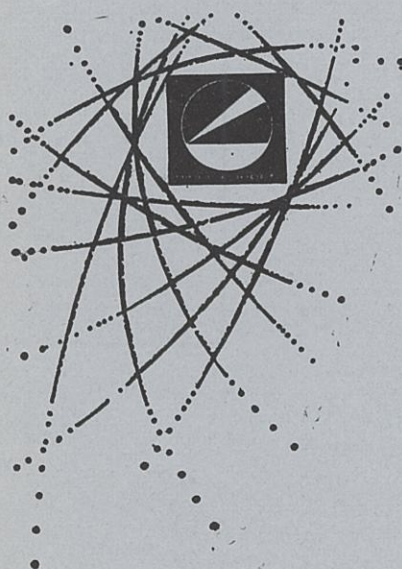
印刷者
印刷所

山形県鶴岡市馬場町甲三
 中村作右衛門
 鶴岡印刷株式会社

発行所

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内
 日本生理学会

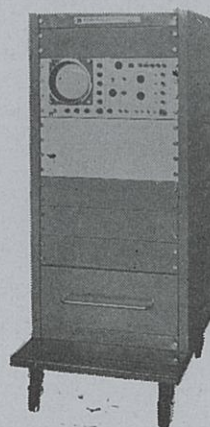
振替東京八六四三〇
 定価百五拾円



専門メーカーが誇る 医用電子装置

デジタル型 ON-LINE 方式の データ処理用電子計算機

- 入力信号は直ちに演算されブラウン管上で結果が直続できる。
- 誘発反応の加算の他、外部トリガーによる加算も容易。
- 4つの現象の同時解析が可能。
- アナログ及びデジタル出力が取り出せる。
- 関連する各種付属装置の組合わせにより用途が広範。



日本光電工業株式会社

札幌営業所	札幌市豊平三条3-12 美好ビル	TEL (81) 5706	大阪営業所	大阪市北区南森町11 第一ビル	TEL (351) 2531-7
仙台営業所	仙台市二日町1番 新産業ビル	TEL (25) 1395	広島営業所	広島市中町9番3-301 新川場ビル	TEL (21) 2506
東京営業所	東京都新宿区角筈2-84 スタンダードビル	TEL (342) 0231-8	福岡営業所	福岡市浜小路 浜小路ビル	TEL (29) 7931-4
名古屋営業所	名古屋市千種区覚王山通り7 田代ビル	TEL (751) 7068	出張所	弘前/新潟/金沢/岡山/熊本/鹿児島	