

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

29巻 1号 1967

綜 説

中馬 一郎：酸素平衡機能におけるヘモグロビンサブユニットの意義……………1

原 著

上田五雨・別府芳雄・酒井秋男・阿部洋太郎・柳平垣徳・
田中瑞穂：幾何学的錯覚について…………… 11
宮尾賢爾：DMO法による細胞内pHの測定と組織緩衝能の研究…………… 18

速 報

Hidenobu Mashima and Hiroshi Washio: The changes in membrane potential produced by
alternating current in the frog skeletal muscle fibres…………… 29

地方小学会報

北海道医学会生理系分科会；日本生理学会北海道地方会…………… 31

シンポジウム

興奮・収縮連関研究…………… 36

日本生理学史

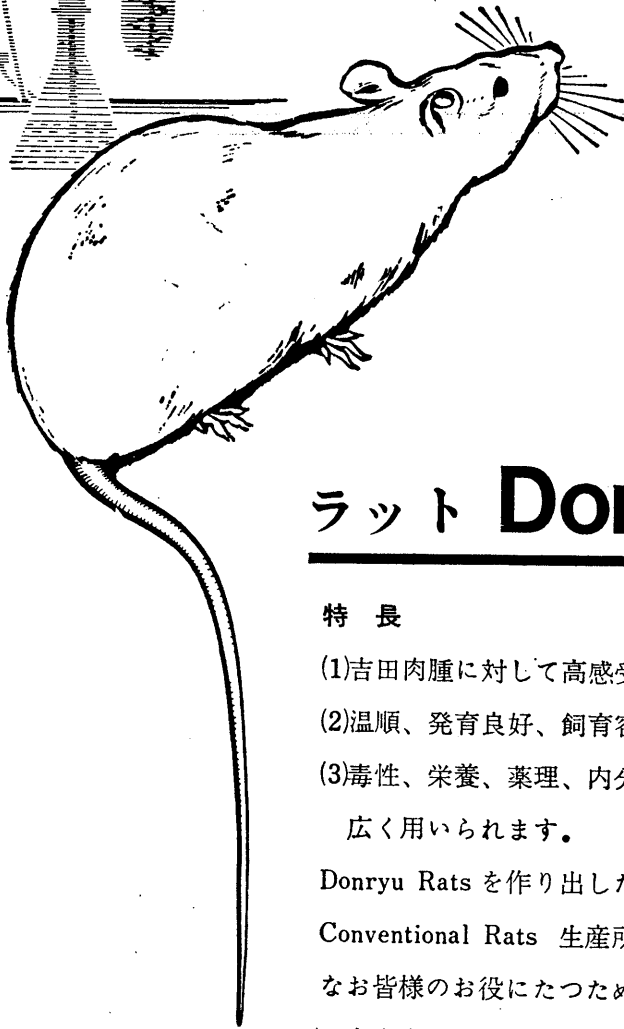
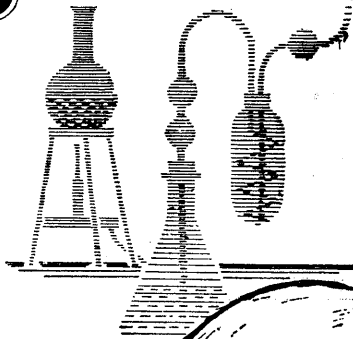
金沢大学医学部生理学教室史…………… 40
台北帝国大学医学部生理学教室史…………… 46

短 報

〔班研究便り〕 富田恒男：網膜の電気活動とその基礎構造…………… 47
〔会報〕 お知らせ…………… 47
 会員移動…………… 48
〔編集後記〕…………… 49

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



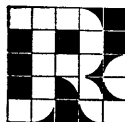
ラット Donryu

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

〔綜説〕 酸素平衡機能におけるヘモグロビン・サブユニット
の意義 612. 111. 16 : 612. 015. 11.

Role of hemoglobin subunits in oxygen equilibrium function

中 馬 一 郎 (Itiro Tyuma)*

I. はじめに

ヘモグロビンの酸素平衡機能は次の三つの特性, (1)酸素親和性, (2)ヘム間相互作用, (3)Bohr効果であらわされる. 定量的には, 酸素飽和百分率 y に対し酸素分圧 p をプロットした酸素平衡曲線に対する Hill (20) の経験式

$$\frac{y}{100} = \frac{Kp^n}{1+Kp^n}$$

において, (1) は $y=50$ に対応する酸素分圧, p_{50} ($K=1/(p_{50})^n$) で, (2) は n 値により, (3) は $\Delta \log p_{50}/\Delta pH$ で表現することができる. (2), (3)の特性は酸素運搬というヘモグロビンの使命によく合致しているのみならず, いわゆる allosteric な機能であって, その発現機構は生理学的にとくに注目されているものである.

構造的には, ヘモグロビンはそれぞれ 2本の α および β ポリペプチド鎖からなる 4量体 ($\alpha_2\beta_2$) であるが, 酸素を結合した状態 (O state) としない状態 (R state) では高次構造に著明な差が存在する (Muirhead & Perutz, 25).

現在までの知見を総合すると, ヘモグロビンの特性は, 酸素化過程において酸素に対する親和性の低い R state から親和性の高い O state へ高次構造が allosteric transition をおこすことに基因すると解釈される (Benesch & Benesch, 4, 中馬, 33). 一方, 最近 Monod et al. (24) は熱力学的考察から, 一般に機能蛋白質が allosteric 効果を発現するためには, それがサブユニットから構成されていること, および配位子 (基質) に対して親和性を異にする二つの状態をとりう

ることが必要条件であると述べている. したがって, ヘモグロビンの酸素平衡機能を基本的に理解するためには, 各サブユニットの機能上の意義を明らかにし, 高次構造変化の実体を解明することが必須であると考えられる. 以下, この線に沿った研究の現況を筆者らが行った研究を中心にして綜説する.

II. ヘモグロビン・サブユニット
の単離とその酸素平衡機能

ヘモグロビンの単量体に相当するミオグロビンでは, 酸素親和性が非常に高く, ヘム間相互作用, Bohr 効果共に認められないことから, ヘモグロビン酸素平衡機能の特殊性はヘモグロビンが 4量体であって, 各サブユニット間に相互作用が働くことに基因するものであると漠然と考えられていた. しかし, ミオグロビンをヘモグロビンの単量体とみなすことについてはアミノ酸組成などの差違から異論があり, より直接的なアプローチとしてヘモグロビンから単離した α , β 鎖についての研究が望まれる.

この方面の研究の端緒として, Benesch et al. (8) および Horton et al. (21) はそれぞれ β 鎖ならびに胎児ヘモグロビン (Hb F) の β 鎖に相当するサブユニット, γ 鎖, のみからなる異常ヘモグロビン, すなわち Hb H (β_4) および Hb Barts' (γ_4) では, ミオグロビン同様酸素親和性が高く, ヘム間相互作用, Bohr 効果を共に欠くという興味ある成績をえているが, 正常ヘモグロビンから分離した各鎖もそれと同じ性質を示すかという点に疑義が残されていた.

他方, ヘモグロビンのサブユニット間の結合は強固なものではなく, 酸, アルカリ, 高イオン強度などの要因によって容易にサブユニット

* 大阪大学医学部第 1 生理学教室
Department of Physico-Chemical Physiology, Medical
School, Osaka University

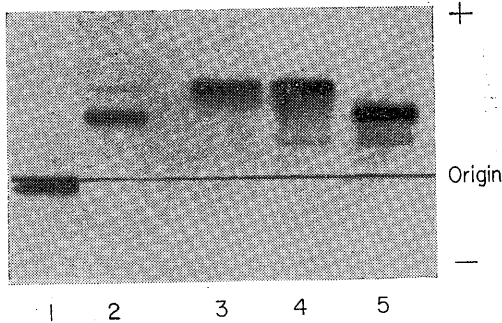


Fig. 1. Starch gel electrophoresis of hemoglobin and subunits. 1. α chains, 2. $(\alpha+\beta)$ recombined, 3. β chains, 4. Hb H, 5. Hb A.

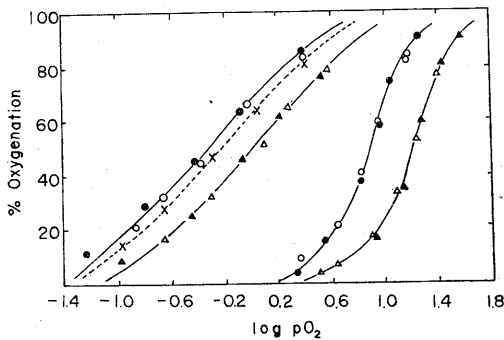


Fig. 2. Oxygen equilibrium curves of isolated α chains, β chains, hemoglobin H, native and reconstituted hemoglobin A.

Left : \circ β chains, pH 7.53. \bullet β chains, pH 7.02. \times Hb H, pH 7.02. \triangle α chains, pH 7.53. \blacktriangle α chains, pH 7.02.

Right : \bullet Native Hb A, pH 7.53. \blacktriangle Native Hb A, pH 7.02. \circ $(\alpha+\beta)$ recombined, pH 7.53. \triangle $(\alpha+\beta)$ recombined, pH 7.02.

Table 1. Oxygenation parameters of hemoglobin and its subunits

	$\log p_{50}$		n	$\frac{\Delta \log p_{50}}{\Delta \text{pH}}$
	pH 7.02	pH 7.53		
α chains	0	+0.01	1.0	0
β chains	-0.34	-0.32	1.0	0
Hemoglobin H	-0.24	—	1.0	—
$\alpha+\beta$ recombined	+1.22	+0.88	2.7	0.67
Hemoglobin A	+1.22	+0.88	2.7	0.67

に解裂することが従来から知られ、最近 Enoki & Tomia (14) および Bucci & Fronticelli (10) は水銀、銀化合物を作用させると中性においてもヘモグロビンがサブユニットに解裂することを報告した。筆者ら (Tyuma et al. 34) は p-mercuribenzoate (pMB) を用いる後者の方法に改変を加え、成人ヘモグロビン (Hb A) から α , β 鎖を単離し、結合 pMB はそれぞれ SH-Sephadex (Eldjarn & Jellum, 13) およびメルカプトエタノールによって完全に除去することに成功した。

この方法でえられる α , β 鎖は、クロマトグラフィ、デンプンゲル電気泳動法 (Fig. 1), 超遠心法により単一成分であり、遊離 SH 基量はヘムあたり α 鎖 1.03, β 鎖 2.01 と理論値に等しい。超遠心法による分子量は β 鎖 67,000, α 鎖はその濃度に依存して 23,000~30,000 であって、前者は 4 量体 (β_4), 後者は主として単量体 ($\alpha \rightleftharpoons 2 \alpha_2$) の平衡状態にあると考えられる。 β 鎖の分子量および電気泳動易動度は Hb H のそれと一致する (Benesch et al. 8, および Fig. 1)。両鎖が物理化学的に native な状態であることは、単に当量混合することにより容易に再結合して、遊離 SH 基量がヘムあたり 0.62 と Hb A の値にまで減少し、超遠心、電気泳動によっても Hb A と同一像の単一成分となることから保証される (Fig. 1)。

さて、単離 α , β 鎖の酸素平衡機能は Fig. 2 および Table 1 に示すように、両者共ヘム間相互作用、Bohr 効果の allosteric 効果を全く欠いている。酸素親和性は β 鎖のほうが α 鎖よりも高いが、共に母分子 Hb A に比べて 10~20 倍高い。すなわち、たとえ 2 または 4 量体であっても同名鎖のみからなる場合にはヘモグロビンの生理的特性は全く発現しないのである。一方、Hb H の酸素平衡曲線は β 鎖のそれとほとんど一致し、Hb H は構造的にも機能的にも正常 β 鎖の 4 量体であることが確認された。さらに、 α , β 鎖から再構成した Hb A の平衡曲線は native Hb A のそれと完全に一致するから、単離した両鎖が機能的にも native であること

が確証される。なお、最近 Ranney et al. (27) は Hb A を酸性処理して単離した α 鎖と Hb H およびそれらから再構成した Hb A について、Antonini et al. (2) は Bucci & Fronticelli (10) の原法で単離、脱 pMB した α , β 鎖ならびにそれらから再構成した Hb A について、上述の成績と定性的に一致する結果をえているが、共に同条件における native Hb A との比較がなく、各鎖がどの程度正常機能を保持していたかを判定することができない。とくに後者では β 鎖の遊離 SH 基量 (ヘムあたり 1.1~1.5) および再構成 Hb A の n 値 (約 1.9) が異常に低いことから、相当量の pMB が残存していると推測される。

以上の単離 α , β 鎖の酸素平衡機能から、酸素親和性を生理的範囲に維持し、allosteric 効果を発現するためには、ヘモグロビン分子が異名鎖から構成されることが必須条件であると考えられ、Hb H では酸素化に伴う高次構造の変化がみられないという Perutz & Mazzarella (26) の成績もこれを支持する。

III. ヘモグロビン M および部分酸化

ヘモグロビンの酸素平衡機能

ヘモグロビン M (Hb M) は α , β いずれか一方の鎖のヘムが 3 個のメト型で固定され酸素結合機能を失った異常ヘモグロビンである。本邦で発見されたものとして Hb M_{Osaka} (=Hb M_{Boston}, $\alpha_2^{58}\text{Tyr}\beta_2$), Hb M_{Iwate} (=Hb M_{Kankakse}, $\alpha_2^{87}\text{Tyr}\beta_2$), および Hb M_{Kurume} (=Hb M_{Saskatoon}, $\alpha_2\beta_2^{63}\text{Tyr}$) がある。これらにおいてアミノ酸置換のみられる 87 α (および 92 β) のヒスチジンはヘムと直接結合しているため近位ヒスチジン、58 α および 63 β のそれはヘムの第 6 配位座に近く位置しているため遠位ヒスチジンと呼ばれている。Wyman (35) によれば、この 2 種のヒスチジンのイミダゾール基が oxygen-linked acid group でその pK が酸素ヘモグロビンと脱酸素ヘモグロビンで異なることが Bohr 効果の原因であるという。Hb M ではこれらのヒスチジンがチロシンによって置換されているため、

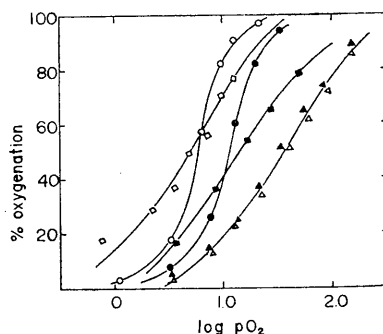


Fig. 3. Oxygen equilibrium curves of hemoglobin A, M_{Kurume}, and M_{Osaka}. ○ Hb A, pH 7.40. ● Hb A, pH 6.51. □ Hb M_{Kurume}, pH 7.33. ■ Hb M_{Kurume}, pH 6.60. △ Hb M_{Osaka}, pH 7.38. △ Hb M_{Osaka}, pH 6.49.

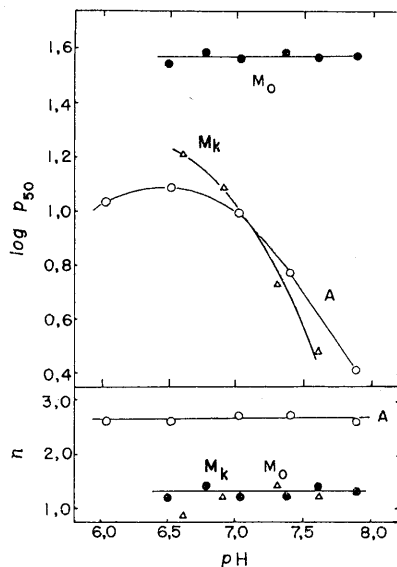


Fig. 4. Oxygen affinity and n values of hemoglobin A, M_{Kurume}, and M_{Osaka} at various pH. ○ Hb A, △ Hb M_{Kurume}, ● Hb M_{Osaka}.

ヘム鉄が酸化されて 3 個となり、これとチロシンのフェノール残基間に安定な phenolate complex が形成されると想像されている (Gerald & Efron, 16)。

Hb M の置換のないほうの正常鎖は酸素と可逆的に結合しうるから、その機能を検索するこ

とにより4量体としての正常ヘモグロビン分子内における α 、 β 両鎖の意義について有力な情報がえられると期待される。Fig. 3 および4に示したように、Hb M_{Osaka}の正常 β 鎖はヘム間相互作用およびBohr効果がほとんど認められない点においては単離 β 鎖と同様であるが、これと逆に酸素親和性は非常に低く、Hb Aの $1/5 \sim 1/10$ にすぎない (Suzuki et al. 31). Hb

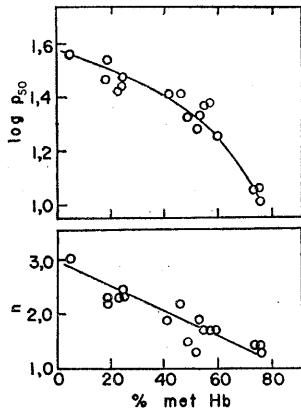


Fig. 5. Oxygen affinity and n values of hemoglobin A in relation to the oxidation levels.

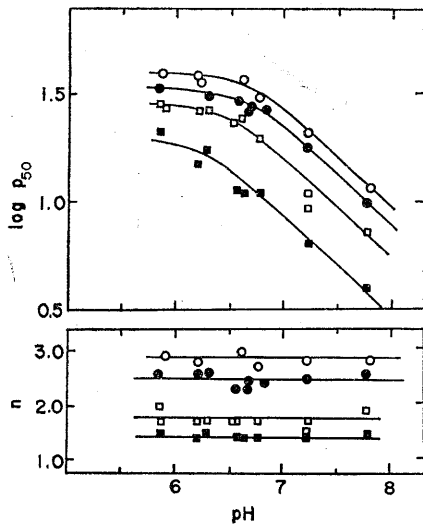


Fig. 6. Bohr effect curves and n values of hemoglobin at different levels of oxidation in wide range of pH. ○ control. ● 25% oxidized. □ 50% oxidized. ■ 75% oxidized.

M_{Iwate}についてもほぼ同様の成績が報告されている (Kikuchi et al. 23). これに対し、Hb M_{Kurume}の正常 α 鎖ではヘム間相互作用を欠如する点のみ単離 α 鎖と一致し、Bohr効果はHb Aよりむしろ強く、酸素親和性はHb Aと同程度である (林ら, 19).

このように同じく遠位ヒスチジンのチロシンによる置換でありながら、 α と β 鎖では非常に異なった結果をもたらすことは極めて興味があり、これから多くの論議をすることもできるが、現時点では次の推論に止めるのが妥当であろう。(1)異名鎖からなる4量体であっても、一方の鎖が非常に変化している場合にはヘム間相互作用は発現しない。(2)しかしBohr効果については必ずしもそうではない。(3) β 鎖の遠位ヒスチジンはすくなくとも直接的にはBohr効果に寄与していない。(4)酸素親和性からみて、Hb Mの正常鎖は分子内で独立しているのではなく、異常鎖から強い影響を受けている。

Hb Mと関連した現象として、正常ヘモグロビン分子の4個のヘムのうちのいくつかを一酸化炭素と結合させるか、または酸化してメト型とすると、のこりのサブユニット間の相互作用が減少し酸素親和性が増加することが古くから知られ、それぞれHaldane (12) およびDarling-Roughton効果 (11) と呼ばれている。これはallosteric酵素が低濃度の拮抗的阻害剤によって活性化される (Gerhart & Pardee, 17) のと類似の現象であって、近年ふたたび注目されるようになった。

その1例として徳井 (32) がHb Aについて被酸化の程度と n 値およびBohr効果の程度との関係を定量的に追及した成績によると、被酸化の程度が増加するにつれて p_{50} 、 n 値共に減少する (Fig. 5) が、Bohr効果はまったく変化しない (Fig. 6). また、 n 値は被酸化の程度のみによって規定され、pHの影響は受けない。なお酸化されたヘムにシアンを配位させ、過剰荷電を除いてシアンメト型とした場合についても同様の成績がえられている。

部分酸化に伴う p_{50} および n 値の低下は、

従来 Adair (1) の中間体説から説明されていた。すなわち、酸化ヘムを酸素化ヘムの特殊な場合（永久的に酸素化された状態）と仮定し、これはのこりの酸素を結合していないヘムに対しては酸素との結合を阻止する相互作用をおよぼさないと考えると、部分酸化の結果相互作用すべきヘムの数が減少し、 n 値ならびに p_{50} を低下せしめると解釈される。現在では、ヘムの酸化は酸素化と同様の allosteric 効果をヘモグロビン分子の高次構造に与えて O state に変化させ、のこりのサブユニットの酸素親和性が増大すると考えることにより、より容易に理解される。一方、75% 酸化された状態においても Bohr 効果の程度が正常と変りがないということは、その原因となる高次構造の変化度がこの場合も正常と同じであることを意味するもので、ヘム間相互作用と Bohr 効果を一元的に説明することは困難である。

なお、部分酸化、たとえば50%酸化の場合、全ヘモグロビン分子について被酸化度がどのように分布するかの問題を無視しても、いずれか一方の鎖が2本とも酸化された状態（非対称的酸化）と、 α , β のそれぞれ1本ずつが酸化された状態（対称的酸化）の二つが考えられる。もし、 α , β 両鎖のヘムの被酸化性に差がなく、各ヘムがランダムに酸化されるとすると、後者の状態をとる確率のほうが高い。また、Vで述べるサブユニットの交換がおけるとすると、対称的酸化されたヘモグロビン分子の割合が平均値50%にかなり近づくと推測される。

IV. Hybrid ヘモグロビンの 酸素平衡機能

異種のヘモグロビン、たとえばロバ・ヘモグロビン ($\alpha_2^D\beta_2^D$) とハツカネズミ・ヘモグロビン ($\alpha_2^M\beta_2^M$) を混合し、pH 4.7 に長時間放置すると各分子はサブユニットに解裂する。そこで pH を中性に戻すと各サブユニットがランダムに再結合して、次の4分子種が生ずる。

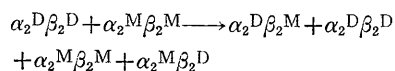


Table 2. Properties of donkey and mouse hemoglobins and their hybrids

Component	p_{50} (mmHg) at pH 7.10	$\frac{\Delta \log p_{50}}{\Delta pH}$	n	ΔX^*
Mouse $\alpha_2^M\beta_2^M$	12.3	0.93	2.4	3.7
Donkey $\alpha_2^D\beta_2^D$	4.7	0.53	2.3	2.1
Hybrid I $\alpha_2^D\beta_2^M$	14.4	0.75	2.0	3.0
Hybrid II $\alpha_2^M\beta_2^D$	4.7	0.41	2.0	1.6

* The number of protons released during the oxygenation of one hemoglobin molecule.

Hybridization と呼ばれるこの手技は Itano ら (22, 29) によって開発され、異常ヘモグロビンの異常鎖の帰属決定に利用されたのであるが、機能上からも新たに生ずる hybrid 分子、 $\alpha_2^D\beta_2^M$ および $\alpha_2^M\beta_2^D$ の性質は興味をひくものである。

Table 2 にまとめた Riggs & Herner (28) の先駆的研究によると、 $\alpha_2^D\beta_2^M$ の機能は $\alpha_2^M\beta_2^M$ に酷似して酸素親和性が低く、Bohr 効果が大きいのであるのに対し、 $\alpha_2^M\beta_2^D$ は $\alpha_2^D\beta_2^D$ に類似して酸素親和性が高く、Bohr 効果が小さい。すなわち、hybrid 分子の酸素平衡機能はその β 鎖が由来する母ヘモグロビンのそれとよく似ている。このことから、かれらは β 鎖が4量体全体としての生理機能、なかんずく Bohr 効果、を支配するものであると結論した。

しかしながら、その後 Antonini et al. (3) および Enoki & Tomita (15) によってえられたイヌ・ヘモグロビン ($\alpha_2^{can}\beta_2^{can}$) と Hb A ($\alpha_2^A\beta_2^A$) の hybrid 分子についての成績はこのような単純な結論が一般には成立するものではないことを示している。たとえば、両母ヘモグロビンの機能は、イヌのほうが酸性側の逆 Bohr 効果が強い点を除いて、ほとんど等しいのであるが、 $\alpha_2^A\beta_2^{can}$ hybrid には逆 Bohr 効果が全然認められず、アルカリ側の Bohr 効果は母ヘモグロビンのいずれよりも大きく、酸素親和性は逆に両母ヘモグロビンよりも小さい。また、 $\alpha_2^{can}\beta_2^A$ hybrid の Bohr 効果の程度は両母ヘモグロビンの中間の値を示し、酸素親和性はそのいずれよりも大である。なお、両 hybrid の n 値は母へ

モグロビンのそれよりやや小さいが、いずれの pH においても 2.0 以上で、ヘム間相互作用は明らかに保存されている。

Hybridizationの際に一方のヘモグロビンにシアンメト型 (*印) を用いると、次のように一方の鎖のみがシアンメト型となった hybrid が

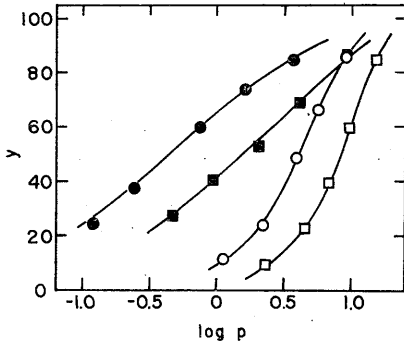


Fig. 7. Oxygen equilibrium curves of half-metcyano hybrid hemoglobins.

□ $\alpha_2^A\beta_2^{\text{can}}$, ○ $\alpha_2^{\text{can}}\beta_2^A$, ■ $\alpha_2^A(\beta_2^{\text{can}})^*$, ● $(\alpha_2^{\text{can}})^*\beta_2^A$. *metcyano derivatives.

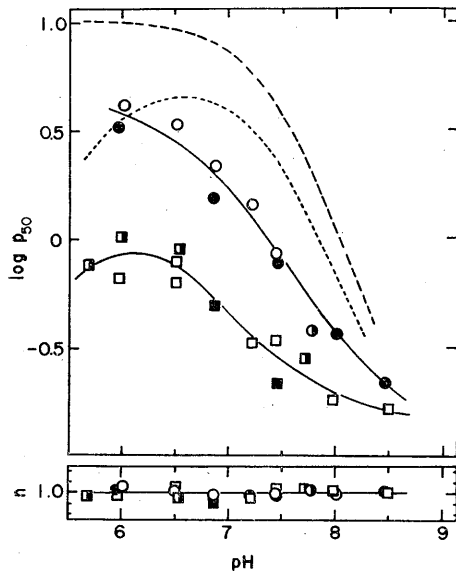
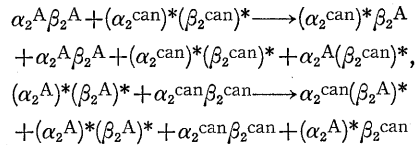


Fig. 8. Oxygen affinity and n values of half-metcyano hybrid hemoglobins at various pH.

--- $\alpha_2^A\beta_2^{\text{can}}$, ---- $\alpha_2^{\text{can}}\beta_2^A$, ○, ●, ● $\alpha_2^A(\beta_2^{\text{can}})^*$, □, ■, ■ $(\alpha_2^{\text{can}})^*\beta_2^A$.

えられる (Enoki & Tomita, 15).



人工的 Hb M というべきこの半シアンメト化 hybrid の酸素平衡機能は、1例を Fig. 7 および 8 に示すように非常に特異なものである。まず、全 4 分子種、 $(\alpha_2^{\text{can}})^*\beta_2^A$, $\alpha_2^A(\beta_2^{\text{can}})^*$, $\alpha_2^{\text{can}}(\beta_2^A)^*$, $(\alpha_2^A)^*\beta_2^{\text{can}}$ に共通して n 値は 1.0 で完全にヘム間相互作用が消失している。この点は Hb M と同じであるが、これとは逆に、4 分子種とも酸素親和性は対応する正常 hybrid, $\alpha_2^A\beta_2^{\text{can}}$, $\alpha_2^{\text{can}}\beta_2^A$ よりも非常に高く、Bohr 効果はこれと同程度である。酸素親和性の増加は Darling-Roughton 効果から予測されるところであるが、1.0 という n 値は 50% 酸化 Hb A の値約 1.9 (Fig. 5) に比し非常に低い。後者の場合対称的酸化であるとする、4 量体において残存する正常サブユニット対が異名鎖から構成されている場合にはヘム間相互作用がかなり保存されるが、同名鎖からなる場合には完全に消失するということになり、異名鎖間相互作用の意義がさらに強調される。

一方、半シアンメト化 hybrid 相互間を比較すると、まず酸素親和性について、 $\alpha_2^A(\beta_2^{\text{can}})^* \approx (\alpha_2^A)^*\beta_2^{\text{can}} < (\alpha_2^{\text{can}})^*\beta_2^A \approx \alpha_2^{\text{can}}(\beta_2^A)^*$ という関係がえられる。Bohr 効果についても、 $\alpha_2^A(\beta_2^{\text{can}})^* \approx (\alpha_2^A)^*\beta_2^{\text{can}}$, $(\alpha_2^{\text{can}})^*\beta_2^A \approx \alpha_2^{\text{can}}(\beta_2^A)^*$ が成立し、とくに前者の組み合わせにおいていずれの鎖がシアンメト化されていようとも、対応する正常 hybrid, $\alpha_2^A\beta_2^{\text{can}}$ と同様に逆 Bohr 効果を欠如する点が注目される。これらの関係は酸素親和性に限るならば、4 量体に incorporate された状態において、 β^A は α^A よりも、 α^{can} は β^{can} より酸素親和性が高いという単純な考え方で説明できる。この考えを採用するならば、すくなくとも α^A , β^A については単離状態における機能差が 4 量体においても保存されていることになる。他方、酸素親和性、Bohr 効果ともに $\alpha_2^A(\beta_2^{\text{can}})^* \approx (\alpha_2^A)^*\beta_2^{\text{can}}$, $(\alpha_2^{\text{can}})^*\beta_2^A \approx \alpha_2^{\text{can}}(\beta_2^A)^*$

であるという事実を重視するならば、これらの機能は4量体としての高次構造の特殊性によって規整され、単離状態における各鎖の個性というものは消失しているとも考えられる。とくに、Bohr効果については、その原因を一方の鎖に帰属せしめることはできない。むしろ、ヘム間相互作用とは異なり、異名鎖からなる4量体構造さえ保持されれば、一部のサブユニットのヘムが酸化ないしシアンメト化されようともBohr効果は維持されるものであり、Hb M_{Osaka} (31) および Hb M_{Iwate} (23) は α 鎖の異常置換がBohr効果発現に必須な異名鎖間の正常相互作用を阻止している特別な場合であるとするほうが妥当であろう。すなわち、同じくallosteric効果ではあるが、ヘム間相互作用のほうがBohr効果よりも高次構造の integrity に対する依存

度が高いと考えられる。

V. サブユニット交換説

Darling-Roughton 効果をたくみに利用した実験成績から、最近 Benesch et al. (7) は酸素との結合に際しヘモグロビン分子の間でサブユニットの交換が起こるといふ大胆な仮説を提唱した。その実験的根拠は次のようである。

いま、総ヘモグロビンの50%が3価のメト型となったHb A溶液を次の二つの方法で作製する。(1)総Hb A量の1/2当量のフェリシアン化カリウムを加えて50%だけ酸化する。(2)2価のHb AとメトHb Aを当量混合する。(1)の場合Darling-Roughton効果を生ずることは当然であるが、(2)の場合には実験温度とイオン強度により異なった結果がえられる (Fig. 9)。まず、低

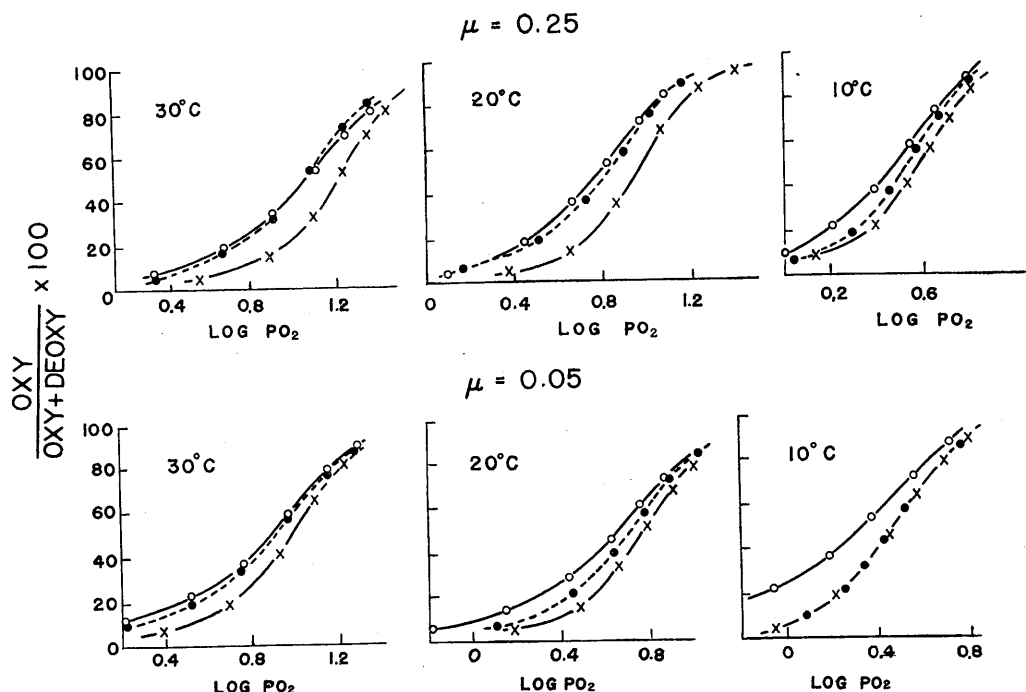


Fig. 9. Influence of temperature and ionic strength on the exchange reaction between ferri- and ferrohemoglobin.

× 100% ferrohemoglobin. ○ 50% ferrihemoglobin prepared by oxidation with 1/2 equivalent of ferricyanide. ● 50% ferrihemoglobin prepared by mixing equal parts of ferri- and ferrohemoglobin.

温, 低イオン強度下では混合液の酸素平衡曲線は2個のHb Aのみのそれと完全に一致する. すなわち, 共存するメトHb A分子は2個Hb A分子に対しなんらの影響を与えない. これに反し, 高温, 高イオン強度下では, (1)の場合とまったく同様のDarling-Roughton効果が出現する. 換言すれば, この条件下ではメトHb A分子と2個Hb A分子間に交換反応がおこるのである. この交換現象はシアンメトHb Aと2個Hb A間にも認められるのみならず(Fig. 10), 異種のヘモグロビン間, たとえばHb AとHb S ($\alpha_2\beta_2^{6Val}$), Hb C ($\alpha_2\beta_2^{6Lys}$), およびHb F ($\alpha_2\gamma_2$) との間, においてもまったく同様に観察される(Benesch et al. 5).

3個と2個のヘモグロビン分子間の交換反応の機作としては三つの機構, (1)電子の交換, (2)ヘムの交換, (3)サブユニットの交換, が考えられる. このうち, (1)は電子運搬体の共存が交換反応速度を増加しないこと, 電子交換反応は一般にイオン強度や温度の影響をあまり受けないこと, および非常に還元されにくいシアンメトヘモグロビンについても交換反応がみられることから, (2)については交換反応の速度がヘム交

換の速度(半減期が時間のオーダー)にくらべて非常に速いこと(数分以内に完了)などから, 共にその可能性が疑われるが, 次の実験成績から両可能性を完全に否定することができる. すなわち, Fig. 10に示すように, 2個Hb Aと単離 α , β 鎖およびHb Hのシアンメト型との間にはまったく交換反応がおこらない. 同様に, 2個Hb Aとメトミオグロビン間, およびFig. 10と逆の組み合わせの2個 α , β 鎖とメトHb A間にも交換反応は認められない. これらの事実ならびにヘモグロビン分子のサブユニットへの解裂が非常に速やかで, とくに高温, 高イオン強度下では促進されることから, この交換反応はサブユニット単位で行なわれると結論してさしつかえないであろう.

ヘモグロビン・サブユニットの解裂様式については従来論議があったが, 現在では対称的, すなわち $\alpha_2\beta_2 \rightleftharpoons 2\alpha\beta$, であることに大方の意見が一致している(Rossi-Fanelli et al. 30). 単離 α , β 鎖とHb A間に交換反応がみられなかったこともこれを支持するもので, このことを考慮に入れると, サブユニット交換は $\alpha\beta$ 2量体単位, すなわち

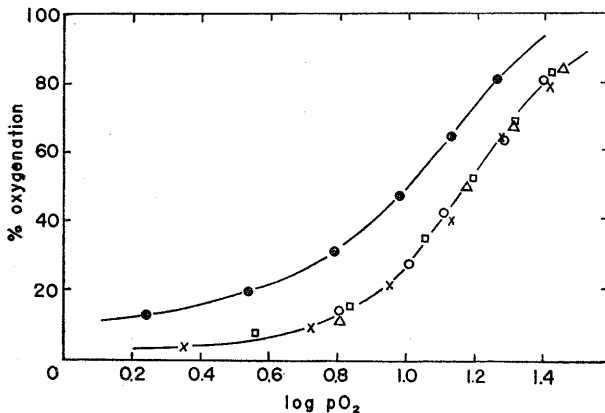
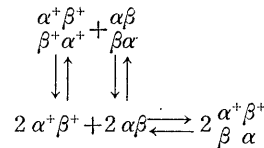


Fig. 10. Effect of the metcyano derivatives of hemoglobin and its separate chains on the oxygen equilibrium of hemoglobin A.

x ferro-Hb A. ● ferro-Hb A+metcyano-Hb A. ○ ferro-Hb A+metcyano α chains. Δ ferro-Hb A+metcyano β chains. □ ferro-Hb A+metcyano-Hb H.

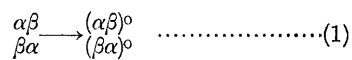


のように行なわれると考えられる.

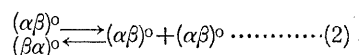
Benesch et al. (5, 7) は酸化ヘムと酸素化ヘムの類似から, この考えをさらに発展させ, 正常の酸素化過程においてもサブユニットの交換が行なわれると仮定し, 次の模式を提出した.

Oxygenation of R state :

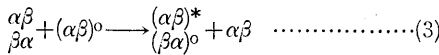
Low affinity



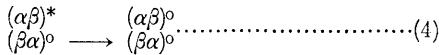
Dissociation



Exchange : Transformation of R state to O state



Oxygenation of O state : High affinity



ただし、 $\alpha\beta$ および $(\alpha\beta)^o$ はそれぞれ脱酸素および酸素化サブユニットを、 $(\alpha\beta)^*$ は次に説明するように O state の脱酸素サブユニットをあらわすものである。まず、酸素化の第1段階の反応は酸素親和性の低い R state にある脱酸素ヘモグロビンが Adair (1) の仮定したように段階的に酸素化されると考える [反応 (1)]。これが酸素平衡曲線のはじめの平坦部に対応する。酸素分圧が上昇するにつれて少量ながら全ヘムが酸素化された4量体が生成され、これが解裂して酸素化2量体となる [反応 (2)]。ヘモグロビンが酸素化されると解裂しやすくなることは実験的に証明されている (Benesch et al. 6, 9)。

次の反応 (3) はこの模式で最も重要な段階で、ここで酸素化2量体と脱酸素4量体間にサブユニットの交換がおこり、半酸素化ヘモグロビン分子が生成される。この hybrid 分子が形成されると脱酸素サブユニットの高次構造が酸素化サブユニットの影響を受けて R state から O state へ allosteric transition する。つまり配位子の結合していない O state を想定するのである。この仮定は次の二つの事実から支持される。第一に、一酸化炭素ヘモグロビン (HbCO) から閃光照射によって CO を急速に脱離させると、その後ごく短時間の間 Hb の CO に対する反応性が非常に昂進することが知られており (Gibson 18), これから CO が離れた直後短期間ではあるが Hb が CO と結合した状態の高次構造 (すなわち O state) を維持していると考えられている。第二に、R state と O state では β 鎖間の距離が異なるので、一方の $\alpha\beta$ サブユニットが R state で他方が O state という4量体構造は存在しえないと思われる。

最後に、酸素親和性の高い半酸素化サブユニットがのこの配位座に酸素を結合して一応反応は完了するが [反応 (4)]、これがさらに反応 (2) により解裂して、反応 (3) を誘起し、次に反応 (4) と、連鎖的に反応が進行する。すなわち、酸素化が進むにつれて、主体となる反応が (1) から (4) に移動する。このように考えると、酸素化に伴ないヘモグロビンの酸素親和性が増加すること (酸素平衡曲線の立ち上りの部分の傾斜が急峻であること) が容易に理解される。

サブユニット交換説の要点は、単に配位子 (基質) のみならず、配位子-サブユニット複合体も allosteric effector となりうるという考えで、一般の allosteric 効果の際にもこの可能性が考えられる。現在までのところ、この説に対する決定的な反論は出されていないが、Bohr 効果をどのように説明するか、また n 値といかにして定量的に関係づけるか、など多くの問題が将来にのこされている。

VI. おわりに

ヘモグロビンの酸素平衡機能の特性は Haldane, Barcroft らの研究により、すでに1930年代に確立されたといえるであろう。しかし、その分子論的実体については上述のように現在やっと解明の手がかりがえられたという段階である。もっとも古くから知られかつもっとも代表的な allosteric 蛋白質であるヘモグロビンの諸機能を分子のレベルで具体的に把握するためには、なお多くのデータを集積する必要があると思われる。

文 献

- 1) Adair, G. S. (1925) The hemoglobin system. VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. J. Biol. Chem. **63**, 529-545
- 2) Antonini, E., Bucci, E., Fronticelli, C., Wyman, J. & Rossi-Fanelli, A. (1965) The properties and interactions of the isolated α and β chains of human hemoglobin. III. Observations on the equilibria and kinetics of the reactions with gases. J. Molec. Biol. **12**, 375-384
- 3) Antonini, E., Wyman, J., Bucci, E., Fronticelli, C., Brunori, M., Reichlin, M. & Rossi-Fanelli,

- A. (1965) The oxygen equilibrium of the hybrids of canine and human haemoglobin. *Biochim. Biophys. Acta* **104**, 160-166
- 4) Benesch, R. & Benesch, R. E. (1963) Some relations between structure and function in hemoglobin. *J. Molec. Biol.* **6**, 498-505
- 5) Benesch, R., Benesch, R. E. & Tyuma, I. (1966) Subunit exchange and ligand binding II: The mechanism of the allosteric effect in hemoglobin. *Proc. Natn. Acad. Sci.* **56**, 1268-1274
- 6) Benesch, R. E., Benesch, R. & Macduff, G. (1964) The dissociation of hemoglobins A and H in concentrated sodium chloride. *Biochemistry* **3**, 1132-1135
- 7) Benesch, R. E., Benesch, R. & Macduff, G. (1965) Subunit exchange and ligand binding: A new hypothesis for the mechanism of oxygenation of hemoglobin. *Proc. Natn. Acad. Sci.* **54**, 535-542
- 8) Benesch, R. E., Ranney, H. M., Benesch, R. & Smith, G. M. (1961) The chemistry of Bohr effect. II. Some properties of hemoglobin H. *J. Biol. Chem.* **236**, 2926-2929
- 9) Benesch, R. E., Benesch, R. & Williamson, M. E. (1962) The influence of reversible oxygen binding on the interaction between hemoglobin subunits. *Proc. Natn. Acad. Sci.* **48**, 2071-2075
- 10) Bucci, E. & Fronticelli, C. (1965) A new method for the preparation of α and β subunits of human hemoglobin. *J. Biol. Chem.* **240**, PC 551-552
- 11) Darling, R. C. & Roughton, F. J. W. (1942) The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Amer. J. Physiol.* **137**, 56-58
- 12) Douglas, C. G., Haldane, J. S. & Haldane, J. B. S. (1921) The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. *J. Physiol.* **44**, 275-304
- 13) Eldjarn, L. & Jellum, E. (1963) Organomercurial-polysaccharide, a chromatographic material for the separation and isolation of SH-proteins. *Acta Chem. Scand.* **17**, 2610-2621
- 14) Enoki, Y. & Tomita, S. (1965) Recombination of human adult and canine haemoglobins at neutral pH. *J. Molec. Biol.* **11**, 144-145
- 15) Enoki, Y. & Tomita, S.; Unpublished results
- 16) Gerald, P. S. & Efron, M. L. (1961) Chemical studies of several varieties of hemoglobin. *Proc. Natn. Acad. Sci.* **47**, 1758-1767
- 17) Gerhart, J. C. & Pardee, A. B. (1963) The effect of the feedback inhibitor, CTP, on subunit interactions in aspartate transcarbamylase. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **28**, 491-496
- 18) Gibson, Q. H. (1959) The photochemical formation of a quickly reacting form of haemoglobin. *Biochem. J.* **71**, 293-303
- 19) 林 昭・清水 章・鈴木友和・山村雄一 (1966) ヘモグロビンMの構造と機能, 特に各種リガンドに対する反応性を中心として 医化学シンポジウム **5**, 23-26
- 20) Hill, A. V. (1910) The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *J. Physiol.* **40**, iv.
- 21) Horton, B. F., Thompson, R. B., Dozy, A. M., Bechtman, C. M., Nichols, E. & Huisman, T. H. J. (1962) Inhomogeneity of hemoglobin. VI. The minor hemoglobin components of cord blood. *Blood* **20**, 302-313
- 22) Itano, H. A. & Singer, H. J. (1958) Dissociation and recombination of human adult hemoglobins A, S, and C. *Proc. Natn. Acad. Sci.* **44**, 522-529
- 23) Kikuchi, G., Hayashi, N. & Tamura, A. (1964) Oxygen equilibrium of hemoglobin M_{Iwate}. *Biochim. Biophys. Acta* **90**, 199-201
- 24) Monod, J., Wyman, J. & Changeux, J. P. (1965) On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *J. Molec. Biol.* **12**, 88-118
- 25) Muirhead, H. & Perutz, M. F. (1963) Structure of haemoglobin: Three-dimensional fourier synthesis of reduced human haemoglobin at 5.5 Å resolution. *Nature* **199**, 633-638
- 26) Perutz, M. F. & Mazzarella, L. (1963) A preliminary x-ray analysis of hemoglobin H. Structure of hemoglobin. *Nature* **199**, 639
- 27) Ranney, H. M., Briehl, R. W. & Jacobs, A. S. (1965) Oxygen equilibria of hemoglobin α^A and of hemoglobin reconstituted from hemoglobins α^A and H. *J. Biol. Chem.* **240**, 2442-2447
- 28) Riggs, A. & Herner, A. E. (1962) The hybridization of donkey and mouse hemoglobins. *Proc. Natn. Acad. Sci.* **48**, 1664-1670
- 29) Robinson, E. A. & Itano, H. A. (1960) Identification of the recombinant products of canine and human hemoglobins. *Nature* **188**, 798-800
- 30) Rossi-Fanelli, A., Antonini, E. & Caputo, A. (1965) Hemoglobin and myoglobin. *Adv. Protein Chem.* **19**, 73-222
- 31) Suzuki, T., Hayashi, A., Yamamura, Y., Enoki, Y. & Tyuma, I. (1965) Functional abnormality of hemoglobin M_{Osaka}. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **19**, 691-695
- 32) 徳井 宏 (1966) 部分酸化ヘモグロビンの酸素平衡について 日本生理誌 **28**, 629-642
- 33) 中馬一郎 (1962) ヘモグロビンの構造と機能 生体の科学 **13**, 231-242
- 34) Tyuma, I., Benesch, R. E. & Benesch, R. (1966) The preparation and properties of the isolated α and β subunits of hemoglobin A. *Biochemistry.* **5**, 2957-2962
- 35) Wyman, J. (1948) Heme proteins. *Adv. Protein Chem.* **4**, 407-531

〔原著〕

幾何学的錯覚について 612. 821. 89

上田五雨・別府芳雄・酒井秋男・
阿部洋太郎・柳平坦徳・田中瑞穂*

On the geometrical illusion

Gou Ueda, Yoshio Beppu, Akio Sakai, Yōtarō Abe, Yasunori
Yanagidaira and Mizuho Tanaka (*Institute of Adaptation Medicine,
Faculty of Medicine, Shinshu University, Matsumoto*)

Geometrical optical and tactile illusions of Müller-Lyer type were studied under various conditions.

1. The 1st test which is related with changes of the slope and length of oblique lines indicated that the amount of illusion was greater in aged subjects than in adults and psychotics.

2. The 2nd test in which the length of standard line was altered from 4 to 24 cm revealed that the relative amount of illusion was nearly constant over the test range of 12 to 24 cm for adults while no constant values were shown over the test range for aged and psychotic subjects.

The relative amounts of illusion for normal and neurotic subjects were less than those for aged and schizophrenic subjects. The standard deviation of the amount of illusion was greater for the aged subjects than for the other groups.

3. In the 3rd test where the illusional figures and the disturbance were presented successively, the coefficients of correlation between b (the slope of a line indicating the result) of the test A and b of the test B were 0.67 (significant at 5% level) for psychotics, 0.45 for adults and 0.11 for aged people.

4. If the two fields of Müller-Lyer figure were painted respectively with each of complementary colours, the amount of illusion was greater than when painted with similar colours. The difference of the amount of illusion due to the colour was less than that caused by the geometrical illusion.

5. The amount of illusion caused by a tactile sensation was similar to that caused by an optical illusion.

6. A coefficient of variation for the optical illusion of Müller-Lyer type without baseline was the least, compared with those of other types of illusion such as original Müller-Lyer figure, coloured figures and tactile stimulation.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1967) 29, 11-17〕

序 論

幾何学的図形による錯視は、古来生理学的または心理学的な立場から、種々検討されているが、最近では専ら心理学の分野でこの研究は続けられている¹⁾。筆者等はこの問題をとり上げ、従来の研究にみられない観点から資料を集め、若干の知見が求められたので、それらの一部は既に公表した²⁾³⁾⁴⁾。最初は視覚による図形

認識の問題であったが、後には触覚による錯覚についても考え、さらに両者を比較検討することによって、錯覚の現象論的な特徴を明かにすることが可能となった。刺激図形としては Müller-Lyer 図形を基本としたが、種々に変形して、それらの効果の差異についても追求した。此等は単に感覚生理の問題となり得るだけではなく、精神生理学の問題としてとり扱うこともでき⁵⁾、また病者を対象としている点も考慮すると、精神の病理学にもいささか関与していると考えられる。ただし、今回の発表では、錯覚発生のメカニズムについては言及していな

* 信州大学医学部順応医学研究施設
〔昭和41年10月11日受付〕

い。

実験方法

ケント紙に烏口を使用して黒色の図形を記し、左に基準線を含む図形をおき、右にテスト図形を配置した。その中で、第一検査としては Müller-Lyer 図形を用い、その羽の長さは固定し、斜線と水平線のなす角度を可変として、左

のものと同長感を与える右の図形の長さを実測した(第1図 上半分参照)。

第二検査としては、相似的に大きさの変る図形を用い、基準線はそれぞれ、4, 8, 12, 16, 20, 24 cm とした(第1図 下半分参照)。

第三検査は、図に示した順序のように行なった。

また、色つき図形の錯視検査に用いた図の地の色の配合は次の如くである。すなわち、コントラストを強めるためには、莖色と黄緑、橙々色と淡青色、黄色と藍色、または赤と緑の配合を行なった。逆にコントラストを弱めるためには、黄色とレモン色、藍色と淡青色、黄緑と緑、または赤と橙々色の配合を行なった。

この他に触覚テスト用として、ガラス製の内向きまたは外向き図形を作製した。各々の辺のなす内角は 60° であり、辺の長さは 4 cm である。此等のガラス片をスケールに沿って滑らせながら、基準の内向き図形と等長感を起させる外向き図形の長さを、前腕掌側面の接触感のみによって、求めて、後に実測した。

被検者は、正常とみなせる成人としては20~50才(大多数は20~30才)の信州大学職員および学生、老人としては松本市立養老院の65才以上の者、精神の疾患者としては年令的には成人に相当する者で、信大神経科、八王子市某病院の患者を利用した。

MÜLLER-LYER FIGURE

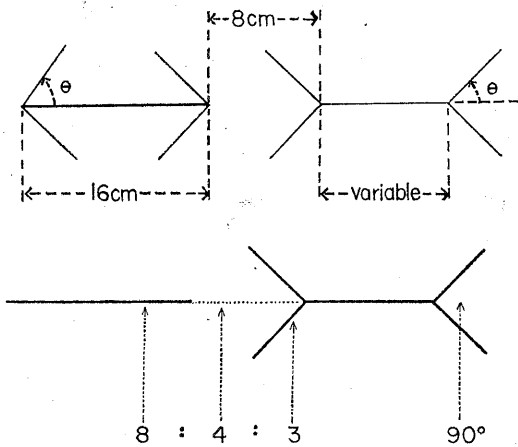


Fig. 1. Müller-Lyer figure for the 1st test. θ is the slope of oblique line. The upper half is the figures for the 1st test. The lower half is the figures for the 2nd test.

実験成績

1. 第一検査

Müller-Lyer 図形において、羽の長さが2~6 cm に変る際、羽の長いものほど錯視量は大きであった。また、斜線の傾斜が水平に近いほど錯視効果は大で、垂直に近いほど効果は少なくなった。これらの点は既知の事柄であるが、ここでは、老人群の錯視量が大きく、6 cm の羽の図形に対してはとくにこの点が著明であることが明かにされた。器質的疾患をもたない精神疾患群と成人群の間には、それほど大きい差は認められなかった。次に示す第3~第5図を第一検査に対する錯視図と名づけ、その比較によ

ORDER OF SUCCESSIVE METHOD (B)

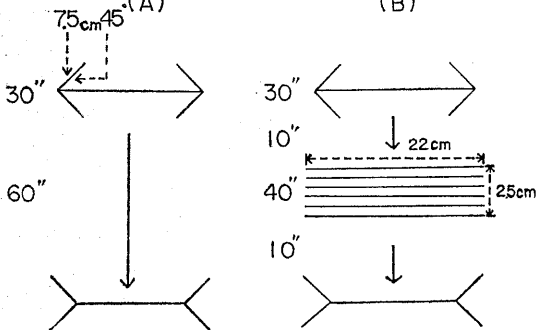


Fig. 2. The 3rd test. The length of the test line was altered in random orders from 14 cm to 19 cm.

て、個々の例の錯視の起り方の特徴を把握するように試みた。

2. 第二検査

Müller-Lyer 原因では、内向き羽の効果と外向き羽の効果が相重なって錯視量が決定されているが、この検査では条件を単純化するため、基準線 R は単なる直線とした。外向き羽をもつ線を R と等長にみえるように調整して、その長さを計測し、R' が得られれば、その差 R-R' すなわち錯視量 ΔR が求められることになる。これに対し、相対錯視量 (%) は次のように定義される。

$$\frac{\Delta R}{R} \times 100 (\%)$$

この値を成人と老人で比較すると、第 6 図のようになる。両者の相異は、精神疾患群における神経症群と精神分裂症群との相異点とよく似ていた。この点は、第 6 図と第 7 図を比較することにより明かとなる。また、R=12~24cm で $\frac{\Delta R}{R}$ は成人ではほぼ constant となったが、他のグループでは constant となる部分が認められ

なかった。

各々の基準長で測定した値の標準偏差については、老人グループのみが特に大であり、他の

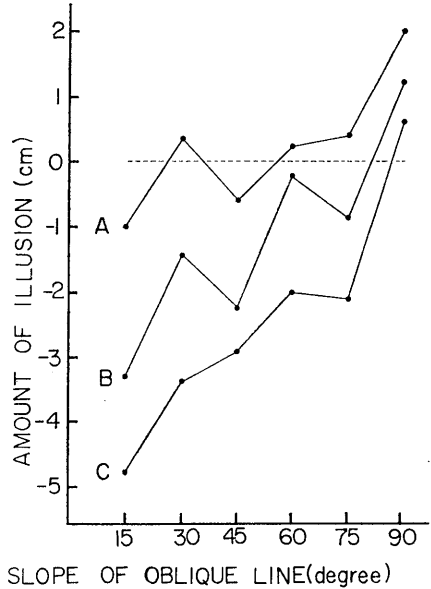


Fig. 4. The result of aged people for the 1st test.

A, B, & C are the same as in Fig. 3.

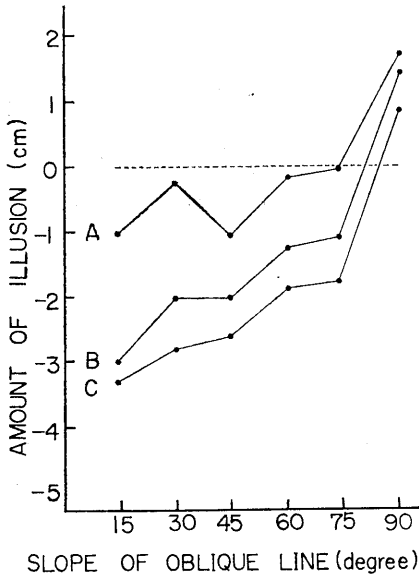


Fig. 3. Optical illusion for the 1st test. The length of oblique line was 2 cm for A, 4 cm for B and 6 cm for C. The subjects were adults.

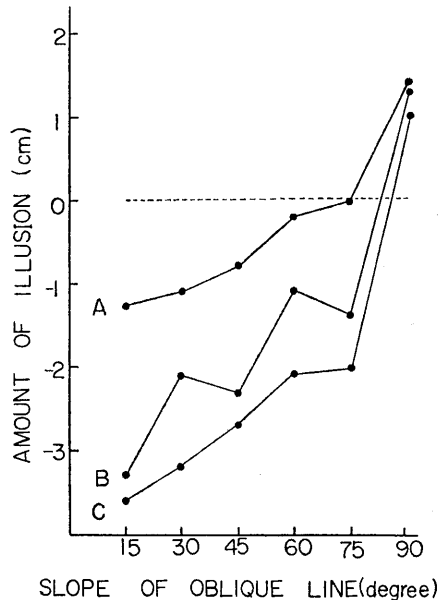


Fig. 5. The result of psychotics for the 1st test. A, B, & C are the same as in Fig. 3.

3種のグループでは大差が認められない。老人ではその値が10~20%であり、他のグループでは5~10%位であった。

3. 第三検査

この検査は、継時的に図形をみて形成される錯視に対し、特定の図形の残効がどの程度の影響をおよぼすかをみたものである。

第2図に示したテストの左半分の方法に対す

る結果を最小自乗法で一直線(A)として示し、右半分に記した方法に対する結果もさらに直線(B)で代表し、第8図にみられるような結果が求められる。そこで横軸17cmのところから垂線をたて、BがAより上にある時は(+), 逆の時は(-)とした。その結果、老人と精神疾患患者では、(-)の出現率が成人に比し、やや大であった。

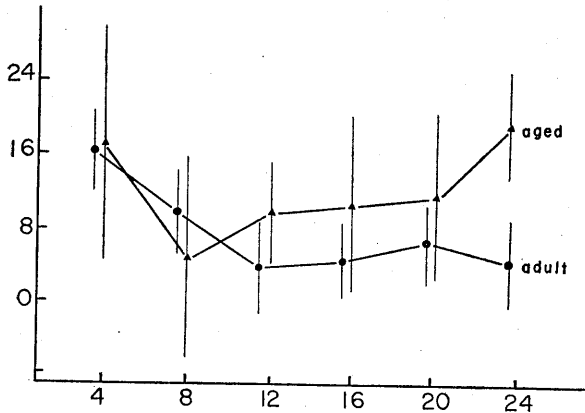


Fig. 6. The result for the 2nd test. Each vertical line around the dot indicates the 95% confidence limit.
Ordinate : amount of illusion (%).
Abcissa : length of standard line (cm).

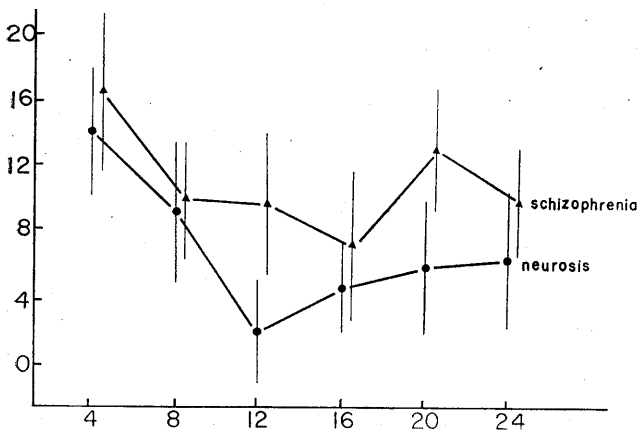
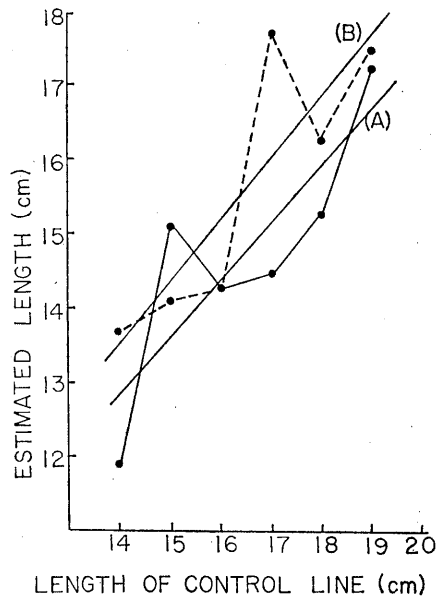


Fig. 7. The result for the 2nd test. Each vertical line around the dot indicates the 95% confidence limit.
Ordinate : amount of illusion (%).
Abcissa : length of standard line (cm).



LENGTH OF CONTROL LINE (cm)
TEST, Oct. 15, 1965,
HEALTHY SUBJECT, aged 24

Fig. 8. One of the examples for the 3rd test.

Table 1. Correlation coefficient of values b for disturbance test

Group	N	Correlation coefficient
ADULT	N=12	0.453
AGED	N=9	0.109
PSYCHOTICS	N=12	0.669*

*Significant at 5% level

Test A と Test B の結果求められる直線を $y=a+bx$ と表わし、その勾配 (b) の相関関係を求めると次のようになった。直線Aと直線Bが絶えず平行になれば、相関関係が高くなることは言うまでもない。

4. 色の錯視に対する影響

これまでの Müller-Lyer 図形では基準線と比較用の線の間に空間を残したが、内向きのフ

ールドと外向きのフィールドを色でぬりつぶし、色の差によって図形の感覚を生ずるようにした。従って地の境界を示す線は全く用いていない。図形は帯状となって、例えば赤の内向き図形に対しては、左右に緑の外向き図形があり、右側の図形で長さを調整するように試みた。

その結果、類似色の配合より余色的な色の配

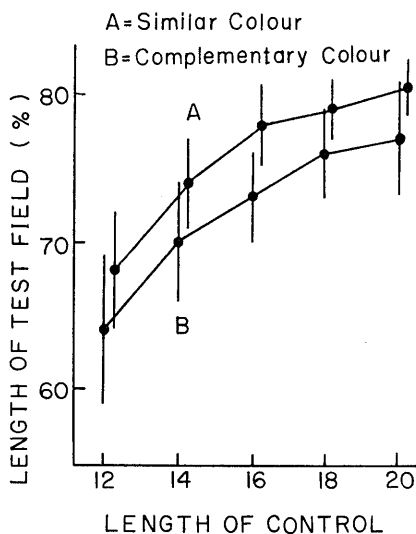


Fig. 9. Effect of colour fields. Vertical lines indicate the 95% confidence limit. Combinations of colours are as shown in the text.

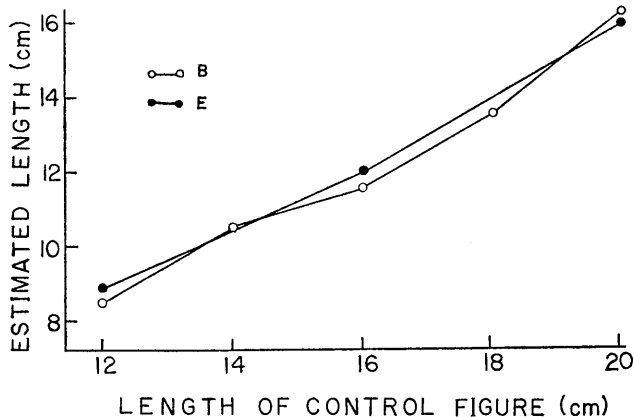


Fig. 10. Comparison between nobase-line optical illusion (B) and tactile illusion (E). Data are respectively means of ten subjects.

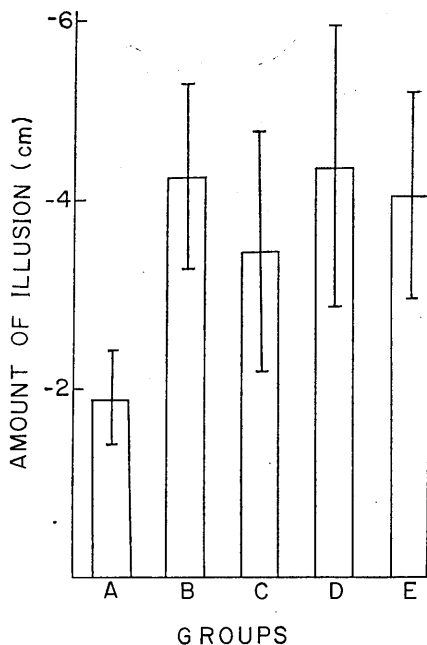


Fig. 11. Amount of illusion for various test groups.

A : Müller-Lyer figure.
 B : The same without base-lines.
 C : Similar colours.
 D : Complementary colours.
 E : Tactile illusions.
 The vertical lines are 95% confidence limits.

Table 2. Coefficient of variation

A	54.0	N = 18
B	33.6	N = 10
C	53.3	N = 10
D	49.2	N = 10
E	40.9	N = 10

合の方が、より強力な錯視効果をおよぼすことが分った。しかし、錯視の大部分は幾何学的な図形の効果により決定されるものであり、物理光学的な色の違いによる影響は極めて僅かなものであることもまた、明かにされた。勿論、2種の配色の差による結果の違いは、統計的处理では有意と言える程のものではないが、必ず一定方向の差を生ずることも見逃がせない。

5. 触覚効果

基準線を 12~20 cm に変え、触覚に対する錯覚量を求め、次に幾何学的には全く等しい Müller-Lyer の中棒抜き図形に対する錯視量と比較すると、両者の大きさは極めてよく一致していた。

6. 錯覚相互の比較

Müller-Lyer 原図、中抜き図、類似色による中抜き図、余色による中抜き図、触覚を通しての中抜き図等の5種類の刺激に対する錯覚を比較すると、第11図の如き結果が求められる。

これをもととして、さらにそれぞれの変異係数を求めると、次のようになる。すなわち、Bのみが40%以下であり、他は全て40%以上となっている。これから、Bが最もばらつきの少い、安定して錯覚を起させることが、明かとなった。

考 察

幾何学的錯覚、図形残効等の現象は、精神疾患により影響されないかの如き記述もあった⁶⁾が、そうではなく、性格や欲望などさえ影響をおよぼすと考える者もあり⁷⁾、さらにそれらの現象を応用している例もあり⁸⁾、その意義に関する解釈はさまざまである。筆者等の実験から明かにされた点は、疾患群により錯視反応に差異が認められ、特徴ある症状には特定の錯覚現象が呈されるという事柄である。

また、高木等⁹⁾の紹介のデータには、若年者に対する錯視量の値が記されているだけで、老人に関するものは記されていない。今回の実験では、老人の錯視量が大きで、ばらつきも増大していることが確かめられた。

もちろん、筆者等のデータで、成人群が必ずしも全員正常ではなく、一養老院の老人が全老人の特徴を忠実に示すものでもなく、精神疾患群ではテスト可能な者を選択してから検査を行なうというような点から、患者の選び方に公平さが欠けるという点は考えられる。人体を被検材料とする場合には、ある程度社会的制約も加わるので、全く生物学的な解釈のみでは割り切れない点が残される。第1表で、精神疾患患者のテスト間の相関係数が高い値を示したことは、その1例であるとも考えられる。

また、小保内は図形残効について、先行図形が大きい時は次にみるものが過小視されるとしているが¹⁰⁾、前述の第三検査の結果からは、必ずしもそう単純に一義的なものとは言えないことが分る。

錯視は判断の不確かさによるばらつきの上に構成されるという Guilford の解釈¹¹⁾によれば、老人における第二検査の成績のばらつきは、判断を下す際の不正確さに依存することが多いともみなされる。また、第二検査の際に定義した $\frac{\Delta R}{R}$ は、Weber の法則における刺激 (R に相当する) と弁別閾 (ΔR に相当する) との関係と相対応し、類似している。すなわち錯視形成のための羽が線図形の周りに存在する場合にも、Weberの法則が保存されながら、錯視現象が起っていることになる。

なお、錯視の練習効果については、あるとも言われているが⁹⁾、約1週間にわたって筆者等の一人が被検者となり、検討した結果は、基準長が 16 cm 以上の時には一定の傾向が表われるとは考えられなかった。基準長が 12~14 cm の時には錯視量は漸減するような傾向がみられた。これとは別に、第一検査をくりかえすと、錯視図の線の動揺が少くなるような傾向は、幾分か経験されている。

錯視は網膜等の末梢性要因によって起り¹²⁾、触覚による錯覚は皮膚の受容器によって形成されるが、中枢性の要因がそれらを若干修飾すると考えられる。強いて模式的に分類すれば、第一検査には感情的な要素、第二検査では検査に

対して constant な態度でのぞむ必要がある
ので、意志的な要素、第三検査では記憶の再生
等を必要とするので智的な要素が混入する可能
性がある。

結 論

Müller-Lyer 図形またはそれを変形した図形
を用い、幾何学的錯視の生ずる 度合を検討し
た。

1. 羽の長さや角度を変える第一検査では、
老人は、成人および精神科患者に比し、錯視量
が大であり、錯視図では動揺が大であった。

2. 相似的に図形の大きさをかえる第二検査
では、成人は相対錯視量が一定となる範囲が広
く、老人、精神疾患患者ではそれがみられなか
った。また神経症は成人に似て、分裂症は老人に
似ていた。ただし相対錯視量のばらつきは老人
のみが大であった。

3. 図形残効を組合わせた継持的錯視に関す
る第三検査で、テストAの結果の直線の勾配 b
と、テストBの b の間の相関係数 r は、精神疾
患群では $r=0.67$ (5%危険率で有意)、成人で
は $r=0.45$ 、老人では $r=0.11$ であった。

4. 中抜きの内向き図形と外向き図形を類似
色でぬりつぶした場合に比し、コントラストの
強い余色を配した場合の方が、錯視効果は大で
あった。ただし色の違いによる錯視量の差は、
幾何学的図形による錯視量に比し、僅かである。

5. 前腕掌側皮膚面の触覚による中抜き図形
の錯覚は、対応図形の視覚による錯覚と比べ、

高度の類似性が認められた。

6. Müller-Lyer 原図、中抜き図、色を配合
した中抜き図形、触覚用図形等にもとづく錯覚
を相互に比較し、中抜き視覚による錯覚量の変
異係数が最小で、他のものは全て、係数が大で
あることが分った。

稿を終るに臨み、患者の利用に関し、協力いた
だきました信州大学医学部神経精神医学教室西丸四万
教授および、老人の検査に協力いただきました宮沢
伝次郎氏に、謝意を表します。

文 献

- 1) 今井省吾 (1959) 幾何学的錯視に関する現状 心理
学研究 30, 366-375
- 2) Ueda, G., Beppu, Y., Sakai, A. and Abe, Y.
(1965) Fundamental properties on the geometrical
illusion. Med. J. Shinshu Univ. 10, 129-134
- 3) 上田五雨・別府芳雄・酒井秋男・阿部洋太郎 (1966)
幾何学的錯視について 日本生理誌 28, 368
- 4) 上田五雨・別府芳雄・酒井秋男・阿部洋太郎・柳
平坦徳・田中瑞穂 (1966) 幾何学的錯覚について
(第172回東京生理談話会) 日本生理誌 28, 598
- 5) 福田邦三 (1949) 精神の生理学 p24 文光堂 東京
- 6) 村上 仁 (1963) 異常心理学 p81 岩波書店 東京
- 7) 中村 秀 (1957) 心理学 p134 朝倉書店 東京
- 8) Benton, A. L. (1961) Visual memory test. Archives
of general psychiatry 4, 79-83
- 9) 高木貞二・城戸幡太郎 (1957) 実験心理学提要 第
2巻 p155 岩波書店 東京
- 10) 小保内虎夫 (1953) 視知覚 p36 心理学講座 4 I,
VII 中山書店 東京
- 11) Guilford, J. P. (1954) Psychometric methods, Mc
Graw-Hill Book Comp., New York 訳 秋重義治
(1959) 精神測定法 p112 培風館 東京
- 12) Nakagawa, D. (1958) Müller-Lyer illusion and
retinal induction. Psychologia I, 167-174

〔原著〕

DMO 法による細胞内 pH の測定と組織緩衝能

の研究 612. 014. 1 : 612. 014. 421

宮 尾 賢 爾 *

The measurement of intracellular pH by DMO method and the buffering capacity of the tissue after acid infusion

Kenji Miyao (*Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*)

1) Intracellular pH of dog's skeletal muscle, rat's muscle, liver, kidney and skin was determined by Butler's DMO method.

2) The time course of intracellular pH of skeletal muscle after acid infusion was examined in relation to that of blood pH determined by the glass electrode. The intracellular pH decreased gradually over three hours after acid infusion, while the blood pH which had fallen deeply by acid infusion, gradually restored, showing a mirror image curve to the intracellular pH. The intracellular pH of the liver was kept at a lower level than the normal at 24 hours after acid infusion, conforming to Yoshimura's hypothesis of three step regulation of acid-base balance in experimental acidosis.

3) The homogenate of muscle, liver, kidney, skin or bone of the rat was titrated to compare the buffering capacity of these tissues. The buffering capacity of the whole organ was the largest in the bone, while that of tissue per unit weight did not show much difference between tissues. The buffering capacity of the whole organ was the smallest in the pH range of 7-8 with most of the organs, while it increased considerably both in the lower and higher pH ranges.

[*J. Physiol. Soc. Japan* (1967) 29, 18-28]

I. 緒 言

従来より細胞内の pH 測定は種々の方法によって行なわれているが、いずれもその technique の困難なこと、誤差や精度の上で問題がある。例えばその方法の一つとして細胞内に存する弱酸の解離平衡より計算によって求めんとする方法がある。この化学的測定法として Wallace & Hastings (1) や Conway & Fearon (2) 等は細胞内外の重炭酸塩の分布を調べることによって細胞内液 pH を測定しようと試みた。しかしながら炭酸ないし重炭酸塩は生体細胞によって産出される成分であり、且つ揮発性成分であるから、その分析過程に種々の誤差がおりやすいという欠点がある。一方超微小 pH ガラス電極法による pH の測定は Caldwell (3, 4), Spyropoulos (5) や平川 (6) 等によってカニ筋肉、巨大神経細胞、植物細胞などの大きな細胞につい

て測定が行なわれた。この方法は直接的ではあるが哺乳類の組織細胞のごとき小さな細胞には未だ成功していない。電極の微小化には限界があるからである。また測定に際して細胞を損傷するという欠点もある。そこで無傷の細胞でしかも何れの組織にても適用し得る様な正確な測定法が望まれるわけである。DMO 法は以上に記した両者の欠点を補った方法として近来各方面において利用せられている細胞内 pH の化学的測定法である。即ち Butler (7, 8) 等はてん痛治療剤 trimethidine すなわち tridione 代謝性物質である 5,5 dimethyl-2,4-oxazolidindione (略して DMO と記す) の組織分布の研究過程で DMO がアルカリ溶媒にはなほだ速やかに移行することをつきとめ、これが細胞膜を介してその pH 勾配に応じて分布することを見出した。そしてこれを指示物質として細胞の内側の液の pH を測定する方法を発表した。

今世紀の始め Henderson (9), Hasselbalch (10) や Van Slyke (11) は血液のアルカリ予備の概念を確立し、アシドーシスやアルカローシスに

* 京都府立医科大学第1生理学教室

〔昭和41年10月11日受付〕

において血液重炭酸塩（即ちアルカリ予備）は正常 pH の維持に重要な役割を演じることを報告し、また Swan & Pitts (12), Schwartz (13) そして Elkinton (14) は犬や人間の代謝性アシドーシスにおける細胞外緩衝作用の量的役割を明らかにし、また細胞内緩衝作用が体内における酸塩基平衡の調節に関与することを強調している。一方 Darrow (15) 等はこの緩衝機構を研究し、アシドーシスの鼠の血中水素イオンが細胞内カチオンと交換して細胞内に入り得ることを確かめ、且つ血清重炭酸塩が細胞内 Na ときんみつに関連し、また細胞内 K は細胞内 Na と反対の動きを示し得ることを見出している。細胞内液、外液の間のこのようなイオン交換機構は 1956年 Tobin (16) によってアシドーシスの摘腎鼠で確証されている。その上アシドーシスに際しては呼吸機能は促進し、それと共に酸性尿の形成が促進せられること、またアルカローシスでは反対にこれらが抑制せられることはよく知られたことである。かくしてアシドーシスに於いてもアルカローシスにおいても次の 4 つの機能が総合積分せられて体液の正常 pH 維持が可能となる。

1) 細胞外液、特に血液の緩衝作用、2) 細胞内液による緩衝作用、3) 呼吸機能による調節、4) 体内に存する過剰の酸根または塩基根を体外に排泄する腎機能。吉村等は体液酸塩基根の調節機構を犬を用いて HCl や NaHCO_3 等の注入による実験的アシドーシス、アルカローシスにおいて研究し、それぞれの場合におけるこの 4 つの因子の量的な組合せとその時間的消長を追求した。そして体内に酸性物質が過剰に与えられた時の酸塩基平衡の調節は、1) まず第一に細胞外液の緩衝作用と呼吸調節によって行なわれ、2) ついで細胞内液の緩衝作用が現われて細胞外液の酸塩基平衡のひずみを修正し、3) 最終的には過剰の酸根が腎臓から排泄されてしまつて、細胞内液の酸塩基平衡の歪みを修復する。即ちアシドーシスに対する生体の酸塩基平衡調節は以上の 3 段階の調節過程によると言ういわゆる three step regulation の理論

を打ちたてた。しかしながらこれは未だ推論の域を脱しない点が少ないので著者は鼠および犬にて DMO 法を用いて酸投与前後の筋組織ならびに皮膚、肝、腎、等の組織の細胞内 pH を測定して、果して、a) 吉村の言う様な細胞内液の酸塩基平衡の変化（内液の緩衝作用の発現）による細胞外液の pH の修復がおこっているかどうかを究明し、さらに、b) このような細胞内液緩衝作用が働くとするばいずれの組織の緩衝作用が最も強力であるかを明らかにせんとした。a) の研究に対しては次の如き A, B 2 群の実験を行なった。A) 犬についてその大腿筋の細胞内 pH と血液 pH を測定しつつ HCl を過剰に投与して、その後 2 時間に渉って両者の pH 変化を追求したもの。B) ネズミについてその筋、皮膚、肝臓、腎臓の 4 つの臓器組織の細胞内 pH を DMO 法にて測定し、これを HCl 投与前と投与後 24 時間においてそれぞれ各臓器細胞内 pH と血液 pH の差を求めたもの。また b) の研究に対してはネズミについて各種臓器の homogenate を HCl および NaOH にて摘定して pH 5~9 の範囲に渉ってその緩衝価を計算した。

II. 実験方法

A. 細胞内 pH の測定実験

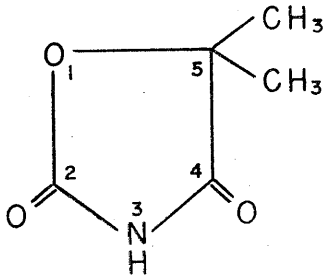
犬の実験では 8~12 kg の成犬 6 匹を使用した。動物はチオペンタールソーダで軽く麻酔し、まず約 1 時間後に体重 kg 当り 200 mg の DMO の生理食塩水溶液を静脈血に注入し、以後これを 2 時間以上平衡せしめた後に細胞外液 pH 測定用の採血と同時に大腿部の筋肉から筋肉組織試料を採取した。イヌリン間隙を正確に求めるために実験の直前に腎血管を完全に結紮し、その後イヌリンを食塩水にといて約 (4%) 40 mg/kg の割合に静注し、また犬にはあらかじめヘパリン 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注してその凝固を止めておいた。

ネズミの実験では体重 200~250 g の成長ネズミを 30 匹使用した。DMO およびイヌリンは犬と体重当り同じ割合の量を使用した。これら

の溶液はチオペンタールソーダで軽く麻酔したネズミの大腿静脈から注入し、同時に腎血管を完全に結紮した。酸負荷群については、酸負荷 24 時間後にこの処置を加えた。このように処置されたネズミは注入物質が体液中に平衡した(約 2 時間)後にその腹部を切開して、これより血液を採取、その後ただちに各臓器を摘出分離する。血液はただちに遠沈してその血清を分離して測定に供した。血液 pH 測定のための試料は流パラのもとにて操作した。

DMO による細胞内 pH 測定法

DMO は Fig. 1 に示したような化学構造をもちこれと同一の物質は生体内には生理的には存在しない。言い換えればこれは異物であるの



(5, 5-dimethyl-2, 4-oxazolidinedione)

Fig. 1. Structural formula of DMO.

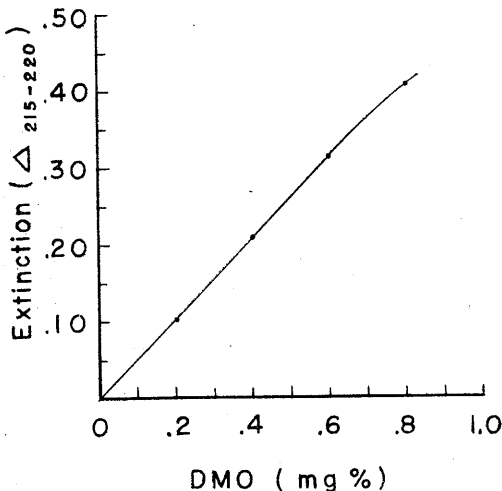


Fig. 2. Standard curve of DMO.

で同定は極めて容易である。DMO は Fig. 1 のような構造式でピロール核の 5 の位置にメチル基が 2 つ付き 2 と 4 の部にケトン基がついた oxazolidine であって、5,5 dimethyl 2,4 oxazolidinedione となる。アルピアチンの名で知られた Tridione はこの 3 の位置にエチル基がもう一つついている。DMO は融点 76~78°C, 37°C で酸解離指数 pKa' が 6.13 の弱酸であり、且つ非常に安定である。Butler 等によると 250 mg/ml 以下の血漿濃度で動物に使用しても何等毒性を示さないと報告しているが、本実験でも犬やネズミに使用して、この程度で何等毒性を示さなかった。さらに DMO は血漿アルブミンや筋ホモジネートとも結合しないことも確かめられている。DMO は体内で代謝されることなく、排泄は酸性尿中に行なわれるが、非常に遅く、また平衡に達したのちの 1 時間あたりの減少率は 1~2% である。DMO のイオン型は紫外部で吸光が強く、最大吸収波長は 210mμ 以下に存在し、且つこの吸収は波長の増加とともに急激に減少する。その分子吸収係数は 215mμ で 1.1×10^4 , 220mμ で 0.4×10^4 であるので、これを用いて容易に分析することが出来る。

a. DMO の測定法

標準曲線

DMO の測定は次の如き DMO 濃度種々なる標準液と吸光度との関係を調べておいて検量線を描き、これを用いて検量する。標準液は 10 mg% DMO 液 (I) と pH 9 のホウ酸緩衝液 (II) とで次の組合せを作り相混和してつくる。

(I) と (II) の混合液の DMO 含有量 (mg%)	(I) 10 mg % DMO 溶液 ml	(II) エーテル飽和ホウ酸緩衝液 ml
10	10	0
9	9	1
8	8	2
7	7	3
6	6	4
5	5	5
4	4	6
3	3	7
2	2	8
1	1	9
10 (盲検)	0	10

上記 I, II の組合せの混合溶液が出来上ったら, それぞれの DMO% のものを 2 つに分け, 一方を一定量の塩酸にて酸性にし, 他方は一定量のホウ酸緩衝液にてアルカリ性にする. これらの試料を分光々度計 (Beckman) の 215 m μ と 220 m μ の波長をもちい, この 2 つの波長の異なる単色光で吸光度の測定をし, その差の差をとる. すなわち [Δ acid (215-220) - Δ alkali (215-220)] を求める. ここに Δ acid (215-220) とは酸性液について求めた波長 215 m μ と 220 m μ の吸光度の差を意味し, Δ alkali (215-220) とは同様にして求めたアルカリ性液における吸光度の差である. この両液の吸光度の差の差 Δ (215-220) が DMO の濃度と直線関係を示す.

Fig. 2 は縦軸に吸光度の差の差をとり, 横軸は DMO の濃度を mg% で示したものである. この標準曲線から明らかなように, 0.6 mg% 以下では DMO 濃度とその吸収度は直線的である.

組織および体液の DMO 分析法

Fig. 3 は組織および体液の DMO の分析法を簡単にシェーマで示したものである.

最初一定重量の組織をとり一定量の水で稀釈してホモジェネートをつくる. その一定量 2 ml を栓付遠心管にとり 5 M のリン酸 4 ml とエチルエーテル 25 ml を加え, 振盪して遠心分離する. 次にそのエーテル分画の一定量 20 ml をとり, これに前もってエーテルで飽和された 0.05 M, pH 9 のホウ酸緩衝液 5 ml と振盪混和し (約 5 分), 同様に遠心分離する. これらの操作により試料中の DMO は定量的にエーテル相に移行し, 次に ether 飽和ホウ酸液が遠心分離せられた時には DMO は遂にホウ酸液相に移行して来る. そこでここに分離せられたホウ酸溶液より 4 cc を取り出して, これを 2 つに分け, その 1 つ (2 ml) にエーテル飽和 0.05 M pH 9 のホウ酸緩衝液 2 ml を加え, 他方の 2 ml には 0.1 N HCl 2 ml を加え, この 2 つの液それぞれをアルカリ性または酸性に保ちつつ, それぞれの試料について 215 m μ と 220 m μ の波長で吸光度を測定する. かくて Δ acid (215-220)

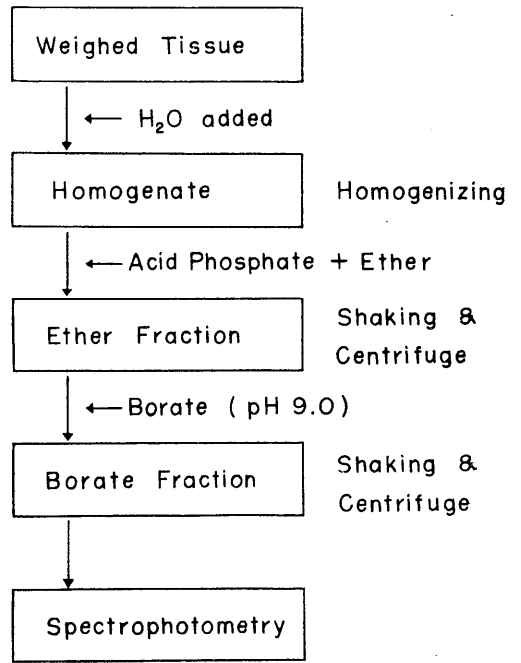


Fig. 3. Procedure for DMO analysis.

と Δ alkali (215-220) を上記の如くにして求め, これより吸光度 extinction の差の差 Δ (215-220) [= Δ acid (215-220) - Δ alkali (215-220)] を計算する (詳しいことは Waddell & Butler の原著を見よ).

なお血漿試料の場合は上記の処置で 2 ml ホモジェネートを血漿で置き換えることの外は上記と全く同様の方法で測定する. DMO の血漿濃度が 10 mg% を越す場合は最終抽出液をホウ酸緩衝液で稀釈することが望ましい. 以上の操作により生ずる DMO の回収率は 97% 以上であった. また同一ホモジェネートからの測定誤差率は 3% 以下である.

組織水分量の測定と細胞内 pH の計算

定量した組織ホモジェネート中の DMO よりその細胞内 pH を求めるには Fig. 4 に示した計算式を用いる. ここに示されたように細胞内 pH (pHi) を求めるためには細胞外 pH (pHe), 組織の ICF 量 Vi (細胞内液量), Ve (細胞外

液, ECF 量), 細胞水分中の DMO 濃度, 細胞外液水分中の DMO 濃度を求めなければならぬ. そこで細胞外液中の DMO 濃度は血漿水分中のそれに等しいと考えて, まず上記の方法により血漿または血清中の DMO 濃度を測定する. 血清水分は Butler のもちいた 0.93 g/g (血清) を血漿と血清の差を無視して使用した. そして細胞外液 ECF 中の DMO 濃度を計算する. 次に細胞内液中の DMO 濃度を求めるためには, まず組織の inulin space を求めその組織の ECF 量は inulin space に等しいと考えて, ECF 中の濃度にその ECF 量を乗じて ECF の全 DMO 量を計算する. 組織ホモジェネート全量中の DMO 量より ECF 中の全 DMO 量を引差った残りが細胞内液中に存する全 DMO 量である. 一方また組織水分量は次の如くにして求める. 摘出分離した組織の一部をとり, その重量を秤量してのち, それを 120°C の乾燥器に 24 時間入れて乾燥させ, その重量を再三秤量してこれが変化しないことを確かめてから, 湿性組織と乾燥組織の重量差を求め, これを以って組織水分量を計算する. そこでこの組織水分中よりその組織の inulin space すなわち ECF を除いたものを ICF 量とする. そして ICF 量を以ってさきに求めた細胞内全 DMO 量を除したものを以って細胞内液 DMO 濃度とする.

Inulin space の測定にはあらかじめネズミで

$$pH_i = pK' + \log \left\{ \left[\frac{C_t}{C_e} \left(1 + \frac{V_e}{V_i} \right) - \frac{V_e}{V_i} \right] \times \left[10^{(pH_e - pK')} + 1 \right] - 1 \right\}$$

pH_i : pH of ICF

pH_e : pH of ECF

pK' : 6.13 at 37°C

V_i : Volume of ICF

V_e : Volume of ECF

C_t : DMO Concentration in Total Tissue H_2O

C_e : DMO Concentration in ECF H_2O

Fig. 4. Calculation formula of DMO method to determine intracellular pH.

は 0.5% NaCl に溶かした 1% inulin 溶液 1 ml を腹腔内に注射しておくし, 犬では inulin 40 mg/kg を生理食塩水に溶かして静脈より投与し, これが平衡したのちに切り出した組織のホモジェネートまたは採血した血漿を除蛋白し, その濾液 2 ml に resorcin alcohol 2 ml, HCl 5 ml を加えて十分に振盪混和し, 80°C の温水に 25 分間ひたして発色せしめた後, ただちに流水に 3 分間放置して, 分光々度計にて 490 m μ の波長をもちい比色測定する (Deane の記載による). このようにして求めた inulin space を ECF と考えて組織重量当りの % として示しておく. 最後に細胞外液 pH の測定 (23) は吉村の注射器型ガラス電極をもちい, 堀場 pH メーター Model P で全血 pH を測定した. かくて以上によって各測定値が出揃ったところで Fig. 4 の式をもちいて細胞内 pH (pH_i) を計算するのである.

B. ネズミの各組織の緩衝価の測定

体重 200~250 g のネズミを総数 30 匹雌雄の別なくもちいた. まず細胞内 pH 測定法の項にて述べたと同様の方法で各組織を分離し, その重量を測定する. 一定重量の組織に一定量の水を加えてホモジェネートをつくる. このホモジェネートの一部を滴定にもちいた. 此等の操作はすべて空中で行なったから炭酸の揮発による緩衝能の減少はやむを得ないこととした. したがってここに求められたものは炭酸とか重炭酸塩の緩衝価を除いたものまたはこれがはなはだしく減殺されたものと考えてよい.

滴定装置は恒温槽付マグネテックスターラー, 型のガラス電極 (堀場製作所), 連続滴定器 (教室にて自作製), pH メーター (島津製作所), 記録計 (島津製作所) を使用して滴定曲線を連続記録した. 滴定液としては 1/500N HCl と 1/500 N NaOH 液を使用した.

緩衝価の計算は滴定液量 (mEq) ΔB と滴定曲線から求めた滴定による pH の変化量 ΔpH を求め次の式をもちいて緩衝価を算出した。

$$\beta = \frac{\Delta B}{\Delta pH}$$

ここに β は緩衝価である。

今被検液 Vml に n 規定の少量の強酸または強塩基 bml を加え、その pH が pH_1 より pH_2 に変化したとすれば、

$$\Delta B = \frac{nb}{V} \text{ となる。}$$

また $\Delta pH = pH_2 - pH_1$

であるから $\beta = \Delta B / \Delta pH$ として計算出来る。しかし酸の滴加に際しては b に負号を附して計算する。

C. その他の測定法

Na, K は Lange 炎光光度計にて測定した。Cl は Schales & Schales 氏水銀法 (19) にて測定し、総炭酸量は Van Slyke 装置 (20) を使用した。

III. 実験成績

A. 実験的酸負荷時の細胞内 pH の時間的推移と血液 pH

1. 正常筋の細胞内 pH

Table 1 に正常ネズミと犬について得た大腿骨格筋の細胞内 pH の値を示す。ネズミでは平均値は 7.03 で標準偏差 ± 0.09 、犬では 7.09 で標準偏差 ± 0.14 であった。このように細胞内 pH は血液の pH より約 0.3 pH 程度低いことがわかる。この値は文献に現われた筋細胞内 pH の値 (Waddel & Butler, 21) とよく一致している。

2. 酸注入時の筋細胞内 pH の変化と血液 pH の時間的経過

Fig. 5 は犬をもちいた成績の 1 例であるが、

Rat		Dog	
1	7.01	1	7.23
2	6.92	2	6.99
3	7.17	3	7.05
4	6.98	4	7.04
5	7.05	5	7.13
6	6.91	Mean	7.09 \pm 0.14
7	7.06		
8	7.21		
9	7.01		
10	6.95		
Mean	7.03 \pm 0.09		

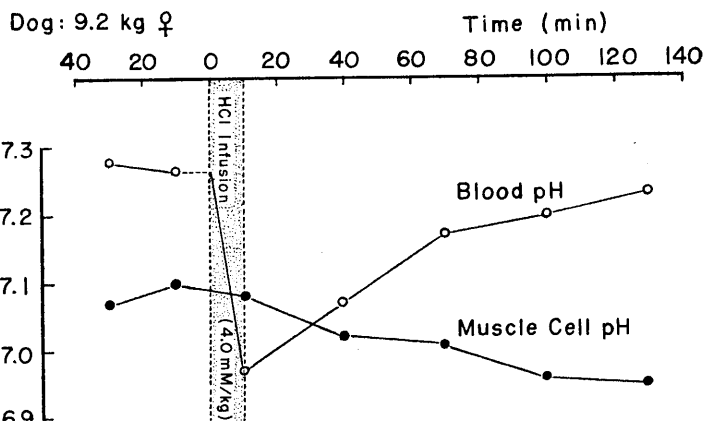


Fig. 5. Change of blood and muscle pH after acid loading.

横軸に時間をとり縦軸に pH をとってある。時間 0 分で 0.3 M HCl, 4.0 mM/kg を静脈内に注入し、経時的に筋肉細胞内外の pH を測定した。血液 pH は HCl 注入によって最初著しく低下するが、以後次第に回復の方向に向っている。しかし細胞内液の pH は最初の 30 分では余り著明な変化はないが、以後時間の経過と共に徐々に低下していき 3 時間後もまだ低下をつづけている。ここで血液 pH と細胞内 pH の変化を比較してみると丁度鏡像をなして変化していることがわかる。この変化をもう少し詳しく調べた成績を次の Fig. 6 に示す。

この Fig. 6 では横軸に時間、縦軸にそれぞれ重炭酸イオン濃度、細胞外液 pH (pHe) および細胞外液の K 濃度 $[K]_e$ 、Na 濃度 $[Na]_e$ 、Cl

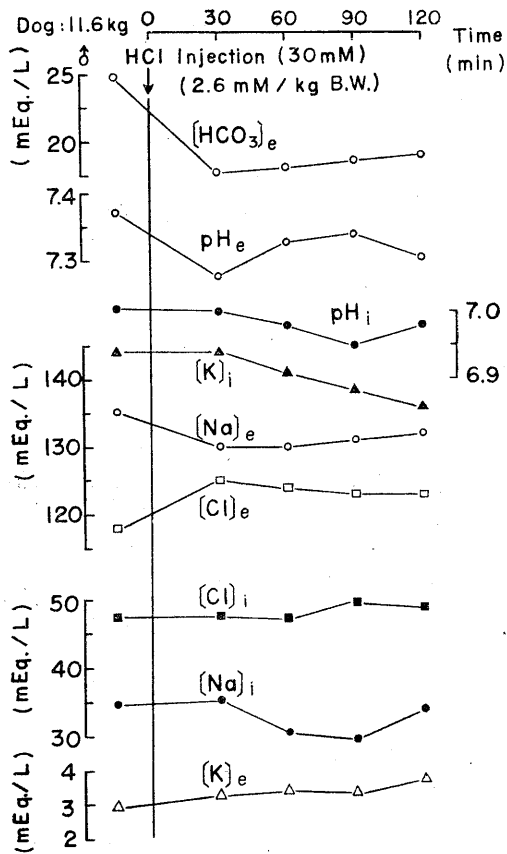


Fig. 6. Effect of acid loading on plasma and muscle electrolytes in dog.

Table 2. Comparison of intra- and extra-cellular pH of rat muscles.

Rat	Control group			Acidotic group (24 Hrs. after HCl Loading*)		
	pH _e	pH _i	Difference	pH _e	pH _i	Difference
1	7.40	6.91	0.49	7.36	6.93	0.43
2	7.44	7.06	0.38	7.40	7.13	0.27
3	7.40	7.21	0.19	7.34	6.90	0.44
4	7.37	7.01	0.36	7.42	7.02	0.40
5	7.45	6.95	0.48	7.45	7.10	0.35
Mean	7.41	7.03	0.38	7.39	7.02	0.38
±S.D.	±0.02	±0.10	±0.11	±0.04	±0.09	±0.06

(* 5 mM/kg B. W., i. v.)

Table 3. Comparison of intra- and extra-cellular pH of rat kidneys

Rat	Control group			Acidotic group (24 Hrs. after HCl Loading*)		
	pH _e	pH _i	Difference	pH _e	pH _i	Difference
1	7.40	6.91	0.49	7.36	6.70	0.66
2	7.44	6.88	0.56	7.40	5.90	1.50
3	7.40	6.20	1.20	7.34	6.16	1.18
4	7.37	6.53	0.84	7.42	6.62	0.86
5	7.43	6.43	1.00	7.45	6.75	0.70
Mean	7.41	6.59	0.82	7.39	6.43	0.97
±S.D.	±0.02	±0.27	±0.27	±0.04	±0.30	±0.32

(* 5 mM/kg B. W., i. v.)

Table 4. Comparison of intra- and extra-cellular pH of rat livers

Rat	Control group			Acidotic group (24 Hrs. after HCl Loading*)		
	pH _e	pH _i	Difference	pH _e	pH _i	Difference
1	7.40	7.20	0.20	7.36	6.69	0.67
2	7.44	7.33	0.11	7.40	7.02	0.38
3	7.40	7.26	0.14	7.34	6.70	0.64
4	7.37	6.79	0.58	7.42	6.57	0.85
5	7.43	6.92	0.51	7.45	6.86	0.59
Mean	7.41	7.10	0.31	7.39	6.87	0.63
±S.D.	±0.02	±0.21	±0.20	±0.04	±0.19	±0.15

(* 5 mM/kg B. W., i. v.)

Table 5. Comparison of intra- and extra-cellular pH of rat skin

Rat	Control group			Acidotic group (24 Hrs. after HCl Loading*)		
	pH _e	pH _i	Diff.	pH _e	pH _i	Diff.
1	7.37	6.67	0.70	7.56	7.36	0.20
2	7.50	7.40	0.10	7.40	7.40	0
3	7.44	7.39	0.05	7.34	7.18	0.16
4	7.40	7.15	0.25			
Mean	7.42	7.15	0.27	7.42	7.31	0.12
±S.D.	±0.07	±0.34	±0.28	±0.11	±0.12	±0.11

(* 5 mM/kg B. W., i. v.)

濃度 $[Cl]_e$, 細胞内液の pH (pH_i), K 濃度 $[K]_i$, Na 濃度 $[Na]_i$, Cl 濃度 $[Cl]_i$ を示した. この例では注入酸は 0.3 M HCl を 2.6 mM/kg の割合に注入したのであるが, 細胞外液の重炭酸塩および pH は低下し, 外液の Cl 濃度は HCl 注入によって当然上昇して, 明らかに高クロール性アシドーシスを起している (中央の印は細胞内液のイオン濃度を示す). 筋細胞内 pH はやはり外液の pH と鏡像を示すが, それと同時に細胞内の Na 濃度が pH_i と同様の変化を示すことがわかる. また細胞内の K 濃度も低下している. 一方筋細胞内の Cl 濃度は注入約 2 時間までではごくわずかに上昇の傾向をみせるのみで, ほとんど無変化であった. また注入によって一時的に増加した細胞外 Cl 濃度は以後徐々に低下の傾向を示している.

3. 各臓器別細胞内 pH

与えられた酸が特定の臓器に固定される可能性がないかどうかを確かめるために, 次にネズミをもちいて酸注入 24 時間後の細胞内 pH を筋, 肝, 腎, 皮膚などの臓器について調べて見た.

Table 2 はネズミの骨格筋の細胞内外の pH を示す. 酸負荷群とは 24 時間前に酸を 5 mM/kg B. W. の割合に静脈内に注入したものである. 筋の細胞内 pH は 7.02 ± 0.09 であって対照群の細胞内 pH 7.03 ± 0.10 とは余り違っていない. また骨格筋についての細胞内外の pH 勾配も酸負荷群 0.38 ± 0.06 , 対照群 0.38 ± 0.11 と酸負荷の有無によっては影響がないようである. つまり 24 時間にして細胞内 pH は元値に回復している.

Table 3 は同様に測定せる腎の細胞内外の pH を示す. 対照群では細胞外液 pH は平均 7.41 ± 0.02 , 細胞内 pH は 6.59 ± 0.27 , その差は 0.82 ± 0.27 であって酸負荷グループでは細胞外液 pH 7.39 ± 0.04 , 細胞内液 pH 6.43 ± 0.30 で酸を負荷した方がやや低いように思われるが, 偏差が大であり推計学的の有意差は出ていない.

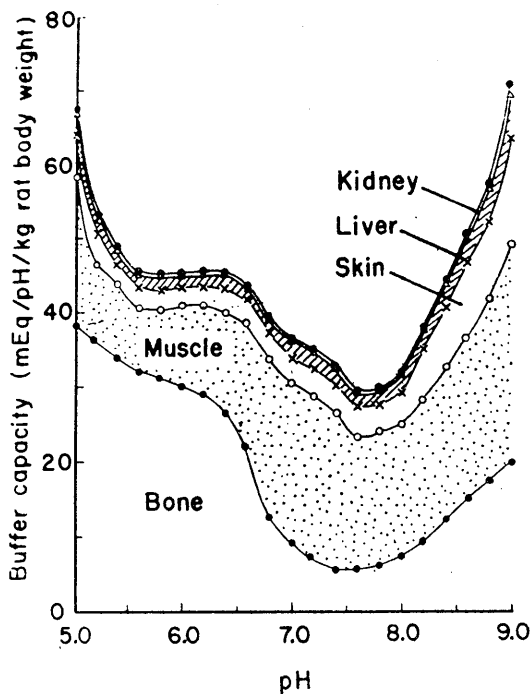


Fig. 7. Tissue buffer capacity of the rat.

Table 4 はネズミの肝細胞の pH であるが細胞内 pH の正常値は無処置群で 7.10 であり酸負荷群で 6.87 と若干の差を見出す. すなわち肝臓では 24 時間後も酸の固定が見られる. その他皮膚真皮部分の細胞内 pH を測定してみたが, control 群; 7.15 ± 0.34 , 酸負荷群; 7.31 ± 0.12 であって, 24 時間後はむしろ細胞内 pH は上昇の傾向を示す (Table 5).

B. 各組織の緩衝能

Fig. 7 は各組織の緩衝能を pH 5 から 9 の範囲で HCl と NaOH で滴定した滴定曲線から計算したもので, 縦軸は組織重量あたりの緩衝能に臓器重量を乗じて, これを更に体重当りの値に換算した体重当りの各臓器別緩衝能を示し, 横軸は pH を示す.

この図から明らかな如く, 組織の緩衝能は骨が一番高く, 次いで筋が高い. そして皮膚, 肝, 腎の順に小さくなる. もっとも各組織の g 当りの緩衝能の間にはそれ程大きい差はなく,

また酸性とアルカリ性側とで差がある。すなわち酸性側における組織 1g 当りの緩衝価は骨>筋>肝、腎>皮膚の順に減少しているが、アルカリ性側では、腎、筋>骨、肝>皮膚の順となる。しかしこの g 当り緩衝価に次のような実測せる器官重量の体重当り比率 (筋 29.3%, 骨 20.9%, 皮膚 16.2%, 肝 2.9%, 腎 0.9%) を乗じてこれを体重 kg 当りになおしたものが Fig. 7 である。図に示したように pH 7.0~8.0 の範囲ではいずれの組織も緩衝価は最低でその範囲を越えてアルカリ性に傾いても、酸性に傾いても著明に増加している。つまり生体組織の緩衝作用は細胞外液 pH が生理範囲を逸脱しないようにまもるのに都合よく働くと言える。

IV. 考 察

以上の実験を要約すると Butler (7) の紹介せる DMO 法をもちいて犬およびネズミの大腿骨格筋の正常時の細胞内 pH を測定するとネズミでは 7.03 ± 0.03 、犬では 7.09 ± 0.14 で Waddell & Butler (21) の測定せる 7.02~7.07 の値に一致した。これはまた Caldwell (3) のカニの筋線維の値 6.90~7.10 に類似する。DMO 法による細胞内 pH の測定法は我々の実験結果からみても微小ガラス電極による直接法に比べて、この方法に関係して細胞外液量の測定や細胞外液の pH の測定等々の種々の測定を必要とするとはいえ、微小ガラス電極法による細胞内 pH の測定の技術上のむずかしさを考えるならば現在もちいられている細胞内 pH の測定方法の内では最も信頼できるものといえる。

体液酸塩基平衡の調節機転について吉村等はアシドーシスに際しては three step regulation の現われることを唱えている。すなわちその第 1 は注入された酸が細胞外液で中和を受けると同時に呼吸による代償が起る (第 1 相)。第 2 は注入された酸が細胞内の緩衝物質によって中和を受ける (第 2 相)。第 3 は徐々に腎臓から酸根が排泄されることである (第 3 相)。そこで今犬に塩酸を体重あたり 4.0 mM/kg 注入し、この時の第 2 相を細胞内 pH 測定によって経時的に

追跡した結果は、前記の如く細胞内 pH の漸減を示し、且つそれと共に Na^+ , K^+ の細胞内濃度の減少を示した。このことは H^+ が細胞内に入るのと交換に Na^+ と K^+ が細胞外に出ることを意味する。またこのような細胞内の緩衝作用の発現は Fig. 6 にて示したように注入後から徐々に起り始め、約 3 時間後でもその作用は持続していることを確認した。同量の酸をネズミに負荷し 24 時間後の各組織の細胞内 pH をみたところ筋細胞ではほとんど正常と差はみられなかったが、腎細胞では細胞内 pH は 6.43 ± 0.30 (対照 6.59 ± 0.27) でやや低いように出ているが偏差が大であり有意とは言えない。しかし酸注入後 24 時間頃には吉村等によると、腎による酸の排泄が本格的に始まる時期であるから酸性尿の生成機転の発動が腎細胞内 pH に関係して表われたのであろう。

肝細胞内 pH は無処置群で 7.10、酸処置群で 6.87 と若干の差がある。塩酸を注入したネズミでは肝細胞は正常群に比べ ^{36}Cl 間隙も 29% から 38% に増加することが確かめられているので (檜垣 24) 注入せる HCl の Cl が細胞内に入っている。この意味でも肝は酸が容易に侵しやすい臓器または酸を固定してその緩衝作用に役立つ臓器といえる。しかし肝重量は体重の 3~4% にすぎないから到底注入した Cl のすべてがここに入るとは考えられない。しかしこれら 3 つの臓器の内肝のみが 24 時間後も酸を固定していることは明らかである。吉村等 (17) はその three step regulation の学説において、酸注入後の第 2 相末期には細胞内への酸の侵入することまた第 3 相が注入後 24 時間より始まってくることを述べたが、それは動物全体についての一般的傾向を述べたに過ぎず、個々の臓器について見れば、早く第 2 期を脱するもの、おくれるもの等色々あって差支えない訳であり、また酸の侵入が何れの臓器組織にも現われることは限らないのであって、要するに第 2 相末期にはそうした機構を以て細胞内緩衝作用を説明することが必要であると述べたものである。この成績はその考え方の正しいことを実証した

ものと言えよう。一方 Van Slyke & Cullen (11), Swan & Pitts (12), その他の研究者は注入酸のただ 15~20% のみが血液の緩衝物質で中和され、またそれよりやや多いための酸が組織間液で中和され、残りの大部分は細胞内の緩衝物質および骨によって中和されていることを報告している。そこで著者はネズミの各組織のホモジェネートの緩衝価をその滴定曲線より算出したのであるが、その結果は Fig. 7 に示したように、骨が各組織の中で最も強い緩衝価を有することが明らかとなった。この骨の緩衝作用が如何なる形でおこっているかはこれだけでは判らないが、吉村等の計算によると、細胞内液緩衝作用はまず細胞内アルカリオンが細胞外液の H^+ と交流せられ、ついでそのアルカリが細胞内に回収せられると共に酸根も細胞内に固定せられて酸中和が行なわれると言うのであるが、この酸の固定は僅かに肝臓にて証明せられたのみであるから、吉村等の balance study の結果が正しいとすれば、それは骨における酸中和過程について言えることであろう。つまり骨に大量の酸の固定が行なわれるのである。次にこの緩衝価曲線について気をつくことは、これらの緩衝価が細胞内液 pH の正常範囲 pH 7~8 では低く、それを越えてアルカリ性に傾いても酸性に傾いても強力な緩衝作用を示すことである。またここに注意すべきは pH 7~8 の範囲は丁度重炭酸塩がその緩衝作用を発揮する範囲である。重炭酸塩の緩衝作用はこの曲線中に僅かしか含まれていないが、実際の生体内ではこれがかなり強力に働くに違いない。したがって生体はその細胞内 pH を生理的には重炭酸塩の緩衝作用によって維持するが、その作用が発揮出来ない pH 範囲にあっては他の緩衝物質（主として蛋白とか骨組織）の作用によって強力にその pH を生理的範囲に止めんとするであろう。

V. 総 括

1) Butler 等により紹介された DMO 法を用い細胞内 pH を犬の筋細胞およびネズミの筋、

肝、腎、皮膚の各組織にて測定した。その値は Butler (21) 等の同一方法によるものと一致し、また Caldwell (3) の微小ガラス電極法で得た値に類似した。

2) 次に吉村 (17) 等の唱える酸塩基平衡の three step regulation の第 2 相、すなわち細胞内緩衝作用の機序を解明するために経時的に DMO を使用して骨格筋の細胞内 pH を測定した。その結果酸注入後に漸次に細胞内への著明な水素イオンの侵入があることを確かめ、細胞内緩衝作用は注入後 20 分ぐらいから現われ、約 3 時間後にも作用していることを実証した。またこの細胞内液の緩衝作用は、少なくともその初期には細胞内アルカリオンと細胞外 H^+ イオンの交流により行なわれると考える事が妥当であることまた酸の一部は細胞内（肝）にかなり長く（24 時間）固定されることを明らかにした。

3) 最後に酸性物質がどの組織で一番強く緩衝されるかを確かめるために皮膚、筋、肝、腎、骨の緩衝価を測定し骨の緩衝作用が非常に強く作用して体液内的環境維持に大きな役割を演ずることを証明した。

稿を終るに臨み、終始御懇切なる御指導ならびに御校閲を頂いた恩師吉村教授に厚く感謝致します。同時にこの研究に全面的な援助を頂いた藤本守講師に感謝致します。

文 献

- 1) Wallace, W. M. & Hastings, A. B. (1942) The distribution of the bicarbonate ion in mammalian muscle. *J. biol. chem.* **144**, 637
- 2) Conway, E. J. & Fearon, P. J. (1944) The acid-labile CO_2 in mammalian muscle and the pH of the muscle fibre. *J. Physiol.* **103**, 274
- 3) Caldwell, P. C. (1954) An investigation of the intracellular pH of crab muscle fibres by means of micro-glass and micro-tungsten electrodes. *J. Physiol.* **126**, 169
- 4) Caldwell, P. C. (1958) Studies on the internal pH of large muscle and nerve fibres. *J. Physiol.* **142**, 22
- 5) Spyropoulos, C. S. (1960) Cytoplasmic pH of nerve fibres. *J. Neurochem.* **5**, 185
- 6) Hirakawa, S. & Yoshimura, H. (1964) Measure-

- ments of the intracellular pH in a single cell of *nitella flexilis* by means of micro-glass pH electrodes. *Jap. J. Physiol.* **14**, 45
- 7) Butler, T. C. et al. (1954) Metabolic demethylation of 3, 5, 5-trimethyl-2, 4-oxazolinedione (trimethadione, Tridione). *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **34**, 334
- 8) Butler, T. C. (1953) Quantitative studies of the demethylation of trimethadione (Tridione). *J. Pharmacol. exp. Ther.* **108**, 11
- 9) Henderson, L. J. (1908) *Amer. J. Physiol.* **21**, 422
- 10) Hasselbalch, K. A. (1910) *Biochem. J.* **30**, 317
- 11) Van Slyke, D. D. & Cullen, G. W. (1917) Studies of acidosis. I. The bicarbonate concentration of blood plasma, its determination as a measure of an acidosis. *J. biol. chem.* **30**, 289
- 12) Swan, R. C. & Pitts, R. F. (1955) Neutralization of infused acids by nephrectomized dogs. *J. Clin. Invest.* **34**, 205
- 13) Schwartz, W. B. et al. (1957) The internal distribution of hydrogen ions with varying degree of metabolic acidosis. *J. Clin. Invest.* **36**, 373
- 14) Elkinton, J. R. & Danowsky, T. S. (1955) The body fluids, Williams and Wilkins Co., Baltimore.
- 15) Darrow, D. C. et al. (1956) Kidney electrolyte in rats with alkalosis associated with potassium deficiency. *Amer. J. Physiol.* **172**, 55
- 16) Tobin, R. C. (1956) Plasma, extracellular and muscle electrolyte responses to acute metabolic acidosis. *Amer. J. Physiol.* **186**, 131
- 17) Yoshimura, H. et al. (1961) Three step regulation of acid-base balance in body fluid after acid load. *Jap. J. Physiol.* **11**, 109
- 18) 吉村寿人 (1954) pH の理論とその測定法 140-141, 丸善, 東京
- 19) Shales & Shales, J. (1941) *Biol. Chem.* **140**, 879
- 20) Van Slyke, D. D. (1939) *Quat. Clin. Chem.* **2**, 283
- 21) Waddel, W. & Butler, T. C. (1959) Calculation of intracellular pH from the distribution of DMO., Application to skeletal muscle of the dogs. *J. Clin. Invest.* **38**, 720
- 22) Deane, N. (1952) *Methods in Medical Research.* The year book publishers Inc. Chicago
- 23) 仁木偉瑛夫・平川千里 (1962) 血液 pH 測定の実際 *臨床病理* **10** (8), 423
- 24) Higaki, K. (1966) *Jap. J. of Nephrology* **8** (1), 61

The changes in membrane potential produced by alternating current in the frog skeletal muscle fibres

Hide Nobu Mashima and Hiroshi Washio

Department of Physiology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo.

Although a number of investigations have been done on the threshold of excitation to alternating current (AC) in the nerve fibre (Hill et al.¹⁾, 1937; Tasaki and Sato⁷⁾, 1951), little information have been submitted about the repetitive responses to the suprathreshold AC in the muscle fibre. Rosenbluth et al.⁶⁾ (1940) pointed out the change in resting polarization near the AC poles in the cat nerve. Katz and Lou³⁾ (1947) suggested that the cathodal half-cycles at each stimulated point caused a local depolarization which summed during successive cycles and the effective stimulating electrodes covered the whole length of the fibre. Recently, Hirsch²⁾ (1965) reported the repetitive responses to AC stimulation in squid giant axon. When the frequency of stimulation increased, the spike responses became to appear corresponding only to every second, third or fourth cycle. The present study deals with the change produced by AC in the electrical properties of muscle membrane.

Two intracellular microelectrodes were impaled into a fibre of the semitendinosus muscle of the frog, *Rana nigromaculata*. One was a stimulating electrode, the tip resistance was 5-10 M Ω , for current application, and the other was a recording electrode, the tip resistance was 10-15 M Ω . In order to avoid the movement, the muscle was immersed in the hypertonic Ringer's solution (2.5 times the normal) made by

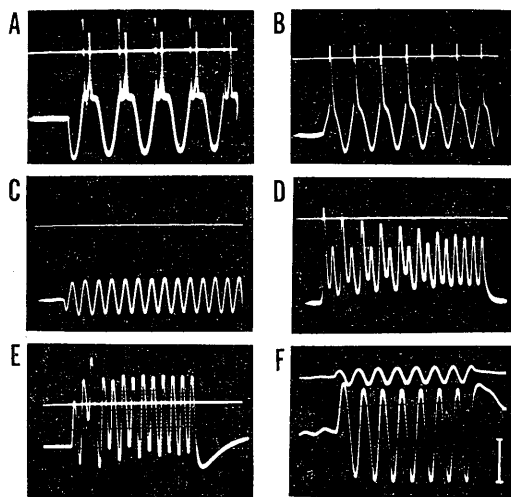


Fig. 1. Changes in membrane potential produced by alternating current with various frequencies. A : 25c/sec, B : 50c/sec, C : 100c/sec, subthreshold, D : 200c/sec, E : 500c/sec, F : 200c/sec, in Na-free Ringer's solution. Upper curve in F is current, peak to peak value is 3.5×10^{-7} A. Temperature, 20-25°C. Potential calibration, 50 mV.

the addition of sucrose.

Applying the subthreshold AC (50-500 c/sec) stimulation, the sinusoidal oscillation of membrane potential was observed. The amplitude of depolarizing half-cycle was equal to that of hyperpolarizing one. Therefore, the mean level of membrane potential was not altered (Fig. 1, C). For the suprathreshold AC stimulation, spike potential was generated by every depolarizing half-cycle at the frequency less than 150 c/sec, but by every second one at 200 c/sec (Fig. 1, B, D). At less than 50 c/sec two or three spikes appeared for each cycle (Fig. 1, A), and at more

than 500 c/sec only one spike was generated by the first suprathreshold depolarization (Fig. 1, E). The maximum frequency to obtain the spike potentials at each depolarizing cycle, was varied with temperature and season. At 200 c/sec, the spike potential and the spike-like depolarization appeared alternatively, but after about 100 msec they diminished into the simple oscillation of membrane potential. The mean depolarization, which is the amount of depolarization from the resting potential to the mean level of this oscillation, was about 30 mV.

The amount of the mean depolarization during suprathreshold AC stimulation was independent of the intensity or frequency between 200–500 c/sec. When the resting potential was changed by adding potassium in the external solution, the amount of the mean depolarization was always about 30 mV, regardless of the resting potential ranging between 50–80 mV. But when the resting potential was lower than 45 mV or the external sodium was replaced by choline, the shift of mean membrane potential was disappeared, and the depolarization during each cycle was never summated (Fig. 1, F). Therefore, the shift of mean membrane potential during AC stimulation is mainly based on the increase in sodium permeability of the membrane, in another words, on the local excitation.

The current-voltage relation was examined, using the same technique as Tasaki and Hagiwara⁸⁾ (1957). According to Mashima and Washio⁴⁾ (1964), the membrane resistance was $3741 \Omega\text{cm}^2$ and capacitance was $3.7 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ at 22°C in the frog semitendinosus muscle. Then, the reactance for 500 c/sec is about $86 \Omega\text{cm}^2$; this figure is relatively small, compared with the pure resistance. So, the peak current would almost represents the capacitive one. The ratio of the peak voltage to the peak current was of the order of $10^5 \Omega$ and did not alter with

intensity of the current applied, although the membrane potential depolarized by 30 mV for the current more than $3 \times 10^{-7} \text{A}$. No sign of the change in membrane capacitance was observed during AC stimulation.

As for the AC stimulation of 500 c/sec, the second depolarizing cycle applied in the early relative refractory period of the first spike potential could raise the sodium permeability so much as to evoke the local excitation but not enough to generate the spike potential. Because the sodium inactivation process is only partially removed in the refractory period. Afterwards, the local excitations are repeated by the successive depolarizing cycles. Thus, the spike potential is inhibited and the membrane is maintained in the depolarized state. It is plausible that the Wedensky's inhibition is based on the same mechanism.

The mechanical response of the skeletal muscle to AC stimulation (20–1000 c/sec, for half second) was separated into two phases (Mashima et al.⁵⁾, 1965). The early phase is a tetanus, corresponding to the spike potentials and the later phase would be interpreted as a contracture response due to the mean depolarization lasting after the cessation of spike potentials.

References

- 1) Hill, A. V., Katz, B. and Solandt, D. Y. (1937) Proc. Roy. Soc. **B 121**, 74–133
- 2) Hirsch, H. R. (1965) Nature **208**, 1218–1219
- 3) Katz, B. and Lou, C. H. (1947) J. Physiol. **106**, 30 P
- 4) Mashima, H. and Washio, H. (1964) Jap. J. Physiol. **14**, 538–550
- 5) Mashima, H., Nakayama, Y., Washio, H. and Tsuchiya, H. (1965) Abstracts XXIII ICPS 345
- 6) Rosenbluth, A., Reboul, J. and Grass, A. M. (1940) Amer. J. Physiol. **130**, 527–538
- 7) Tasaki, I. and Sato, M. (1951) J. gen. Physiol. **34**, 373–388
- 8) Tasaki, I. and Hagiwara, S. (1957) Amer. J. Physiol. **188**, 423–429

[地方小学会報]

北海道医学会生理系分科会：日本生理学会北海道地方会

日時 昭昭41年9月24日(土)

所と当番 北海道大学応用電気研究所大講堂 宮崎英策

1. 脊椎動物平滑筋細胞における筋フィラメントの電顕的研究

宮崎英策・高橋良造・高橋正樹・藪 英世(札幌医大第2生理)

今日迄のところ、脊椎動物平滑筋細胞においては、生化学的検索により、骨格筋における actomyosin 系と同様な収縮蛋白が証明されているにもかかわらず、電顕的には、その存在様式が、特に myosin については全く不明である。生筋および glycerol 短期処理筋の報告ではいずれも 60~80 Å の thin filament のみを確認するだけである。

この点について吾々もかねてより研究実験を重ねて来たが、比較的長期処理 glycerol 筋において巾約 200~300 Å の中等度 density を有する "thick filament" 様の構造体を確認した。

そこでこの処理筋を Hasselbach-Schneider 液によって抽出を行なったところ、この巾の広い filamentous な構造体は消失し、50~80 Å の network 状の細線維のみが残った。この抽出筋は ATP 短縮も示さない。

これから先の "thick filament" を myosin であろうと考え、また残った細線維を ATP-ascorbic acid で処理したところすべての filamentous な構造は消失したのでこの細線維が actin であろうことを示唆した。

2. 骨格筋における可溶性弛緩因子について

佐々木順一・谷口元也・高氏 昌(札幌医大第1生理)

骨格筋 homogenates から分離した上清(100,000 × g, 60分間)の弛緩活性を検討して、次の結果を得た。

1. 上清は myofibrillar ATPase およびグリセロール筋に対してそれぞれ55, 35%の弛緩活性を示した。

2. 透析によって得られた dialyzate は、上清とほとんど同程度の弛緩活性を示した。

3. 上清をゲルろ過して得られた各分画のうち、蛋白を含まない分画に弛緩活性が認められ

る。

4. 上清, dialyzate, ゲルろ過分画はともに反応混液中 10 vol% の場合 0.89, 0.84, 0.5 mM の Pi を含む。しかし 0.84 mM 第1磷酸カリウムは myofibrillar ATPase を16%阻害し、1 mM のそれはグリセロール筋をたかだか10%弛緩させるにすぎない。

5. 上清および dialyzate の弛緩活性は、2 mM Ca^{++} の添加によって十数%抑制されるにすぎない。また、100°C 5分間の熱処理に対して比較的安定であった。

6. 以上の弛緩活性は aging により減少するが、ともに7~11日後においてもなお活性は認められた。

7. 赤筋から分離した上清にも弛緩活性が認められた。この弛緩活性は白筋のそれと比較して1/3程度の強さであった。

以上の成績より、骨格筋における可溶性弛緩因子の存在が認められた。

3. 骨格筋 microsomes の Ca 結合ならびに Ca 遊離に対する caffeine の影響

谷口元也・佐々木順一・高氏 昌(札幌医大第1生理)

従来、caffeine 拘縮は筋収縮、特に興奮-収縮連関の機構を解明するための有力な手段として広く使われているが、caffeine の作用機序としては、caffeine が筋小胞体に結合している Ca を遊離させることが考えられている。

われわれはこれまでに、家兎骨格筋の microsomes に対する caffeine の作用を種々の角度から検討して来たが、今回は caffeine の作用を顕著にするために、oxalate を含まない条件下で、主として caffeine による microsomes からの Ca 遊離について実験を行ない以下の成績を得た。

1) Caffeine (7.5~15 mM) は、20および 200 μM ^{45}Ca 存在下の microsomes の Ca 結合能に対してほとんど影響を与えない。

2) Microsomes により弛緩した glycerol 筋(単

一線維)は caffeine (7.5~12.5 mM) により再収縮を示す。これに近い条件下では, microsomes に結合した Ca の約10%が caffeine (10 mM) により遊離されるにすぎず, A. Weber (1965) が蛙筋の場合について報告しているほど著明ではない。またこの遊離した Ca のみにより glycerol 筋の caffeine 収縮を説明することは出来ない。

3) さらに, microsomes を millipore filter で除去した濾液 (millipore filtrate), ならびに cellulose column 法により蛋白を除いた active eluate による glycerol 筋の弛緩が, caffeine により収縮に転じ, また同様の結果が myofibrillar ATPase の面からも確かめられたことは, 2) に述べたことを支持する。

4. ゾウリムシの化学的受容

中谷 勇 (北大理動物生理)

ゾウリムシの走化性の研究で従来の方法は滴下する試験液の量が, ゾウリムシ懸濁液の量に比べ少なすぎるので, 正確な試験液で実験したことになる。それで, ガラス細管に試験液を満し, この一端をゾウリムシ懸濁液へ入れておくという方法をとった。これにより, 従来, ゾウリムシは食塩を逃避すると思われていたが, 5×10^{-3} M 以下の濃度で正に反応し, $10^{-10} \sim 10^{-11}$ M でも正の反応がみられることが明らかになった。

ゾウリムシは糖類には致死的な濃度である 1M 溶液にも正に反応し, 砂糖・グリセリンには $10^{-9} \sim 10^{-10}$ M まで正に反応した。ズルチンには正にサッカリンには負に反応した。また, 牛乳・澱粉・酒類にも正の走化性を示し, キニーネには負の走化性を示した。

種々の試験液中における墨汁のとりこみや各試験液でゾウリムシの培養を試みることににより, 牛乳はゾウリムシにとって栄養的価値を有し, 澱粉・糖類などは栄養的価値をほとんどもたないように思われる。

ゾウリムシは pH 7.2 の溶液中において, 甘味・栄養的価値を有するものや線毛運動を促すものに集まり, 苦味や線毛運動を抑制するものを逃避すると結論できる。

5. 心臓搏動とクラゲの搏動機構の比較

玉重三男・山口恒夫 (北大理動物生理)

旗口水母の一つアカクラゲ *Dactylometra* では, 傘縁感覚器が放射対称に 8 ケある。各傘縁感覚器からインパルスを出し, 下傘筋を搏動させている。インパルスは傘縁から出されているにも拘わらず, 下傘筋の収縮は傘中央側からはじまって, 収縮波が傘縁に向って伝播する。これは傘中央側と傘縁側の両筋肉の動きをカイモグラフに記録してみて明瞭である。傘縁感覚器はクラゲの搏動の pacemaker であり, 平衡胞を含んで傘筋の出力の監視者であり, 搏動を調節してクラゲの体位平衡を保つようにフィードバック系を成している。

花水母類は平衡胞を持たない。その一つのキタカミクラゲ *Polyorchis* は放射対称は 32 等分に切断しても, 各分離片は搏動を続ける。しかし触手の基部にある眼点を一つだけでも残しておけば鐘体全体を搏動させることができる。また眼点に光の陰影を与えることにより, 自然のリズムの搏動収縮の上に extrasystole を形成する。しかし脊椎動物の心臓と異なり, compensatory pause がない。繰返し陰影刺激によって疎通が起り, 鐘筋収縮の加重も見られる。その有様は脊椎動物心臓伝導系の pacemaker 部を電気刺激した時の性状に似ている。キタカミクラゲは放射対称に 96 ケの眼点が鐘縁近くにある。これを 1 ケ残し後は切除した標本では, 残された眼点側を下に, 切除された側を上, 45 度も体は傾斜する。対称に眼点を 2 ケ残すと, 2 眼点の方向と直角の方向に動揺し傾く。放射対称に 4 ケあるいは 8 ケ眼点を残した標本では, 1 昼夜以上体を正常に保ち, 遊泳・搏動・浮沈を続けた。したがって, キタカミクラゲでは平衡胞がない代わりに, 眼点あるいは極くそれに近い神経細胞が pacemaker で, 眼点が光の影響を受けて搏動調節者となり, 体位の平衡を保ち搏動遊泳するものと結論する。

6. 四肢からの求心性インパルスのダイテルス氏核細胞におよぼす効果について

加藤正道 (北大第 2 生理)

Chloralose-urethane 麻酔を施し, 小脳を除去したネコを用い, 四肢末梢神経刺激のダイテルス氏核細胞におよぼす効果を検討し, 以下の成績を得た。

1) 前庭脊髄路を構成する線維の伝導速度は 20~120 m/sec であった。

2) 約60%の細胞は“spontaneous”に発射しており、その頻度は10~80 imp/secで、その発射は極めて規則的であった。

3) 約80%の細胞において、四肢末梢神経からの促通効果がみられ、残りは何の影響もみられなかった。なお抑制効果は極めて稀にしかみられなかった。

4) 促通効果は皮膚神経あるいは混合神経刺激でよくみられ、筋神経刺激では効果がみられないか、あるいは極めて弱かった。なお促通効果は同側および反対側の上下肢からほぼ同程度にみられ、上行性インパルスは“diffuse”にダイテルス氏核細胞に影響を持っていることを示している。

5) 上行性経路は多シナプス性で、少なくともその一部はオリブあるいは網様体を經由している。

この促通効果はダイテルス氏核細胞の“background”の興奮性を維持する働きが主たるものと考えられる。

7. ニワトリとネコにおける迷走神経の反射性電位の比較

中里幸和・大賀 皓 (北大獣医薬理)

私達は、ネコで一側の頸部迷走神経大内臓神経ならびに坐骨神経の切断中枢端に単一刺激を加え、反対側迷走神経の頸部、胸部、横隔膜直上部および反回神経からは反射性電位を導出し、その特徴、反射経路およびに薬物による影響をしらべ報告した。

今回は、chloralose 50mg/kgの静注で麻酔し、Flaxedilで無動化したニワトリを用い、迷走神経の反射性電位をしらべ、以下の成績を得た。

(1) 一側の頸部迷走神経の切断中枢端に単一刺激を加えると、反対側の頸部迷走神経から潜時、振巾の異なる第1、第2の2群の反射性電位が得られた。これに対して、坐骨神経を刺激した場合は、ネコと異なり、ほとんど反射性電位は得られなかった。

(2) 頸部迷走神経の刺激によって得られた、上記の2群の反射性電位発現に関する線維の最高伝導速度は、それぞれ第1電位に関する求心線維で6.7~16.0 m/sec、遠心線維で7.7~16.7 m/sec、および第2電位に関する求心線維で0.83~1.3m/sec、遠心線維で4.5~12.7 m/secであった。

(3) この2群の反射性電位は、短時間の高頻度刺激後、振巾、持続時間が増強する効果がみられ、この効果は長いもので20分以上も続いた。

(4) 無呼吸に対して、第2電位がより速く影響を受け、第1電位より速く消失した。

以上の成績から、ニワトリの頸部迷走神経から得られる反射性電位には、ネコの場合にみられたような伝導速度の速い反回神経性の電位は混在しないものと考えられる。

8. 皮膚温変動におよぼす体液性因子 特に副腎髓質の影響について

本間慶蔵・原田悦守・斎藤篤志 (北大獣医生理)

外界諸条件の変化に応じて皮膚温が変動することは周知のことであるが、中間室温域のある範囲内で、室温が一定でも皮膚温は動揺することを我々は報告してきた。この皮膚温動揺が、温度刺激のない中間室温域で著明に出現することから、これは温度因子と異なる他の因子が作用するためのものと考えた。したがって、この動揺に副腎髓質由来のアドレナリン、ノルアドレナリンがどの程度関与しているかをウサギで両側副腎摘出を行ない、人工気象室内で耳翼皮膚温をめやすに検索し次の結果を得た。

1) 室温 20°Cでの皮膚温動揺は、正常群、摘出群共に2~4分間の周期波が多く、同様の傾向を示した。

2) 温動揺に際し、上昇、下降共に不規則性で、且つ0.2~17°Cに至る多様性を示すが、その出現頻度は、摘出群で1~2°C(下降温度は1°C)のものが多く、5~9°Cのものが少なかった。

3) 室温降下(30°→10°C)、あるいは室温上昇(10°→25°C)に対する皮膚温の反応には、術前と術後に差はみられなかった。

4) 5°C以下の低温域でも両者の皮膚温に差はなく、0~30°Cの各一定室温下の温度曲線は共にS字形を示した。

以上の結果から、皮膚温に対する副腎髓質の影響は、室温変化に対してはほとんど認められないが、1~2°Cおよび5~9°Cの温動揺に副腎摘出群が正常群と有意の差を示したことは注目すべき点と考える。

9. ラットの褐色脂肪組織の血流量

黒島辰汎・今野則道・伊藤真次 (北大第1生理)

近年褐色脂肪組織が動物を寒冷に曝露した際の体温維持に重要な役割を果たすことが注目されつつある。我々はこの点に関し、ラット肩甲骨間褐色脂肪組織の血流量 (以下 BAT-BF) の変化を指標として実験を行ない下記のごとき知見を得た。

動物を5°Cの寒冷に2週間曝露すると、褐色脂肪組織重量は増加し、この際のBAT-BFは組織全体として約15倍に増加した。また、3°Cに30分間曝露した場合も、BAT-BFは2.4倍に増加した。一方norepinephrine (NE) の静脈内持続注入によっても、BAT-BFは約6倍上昇した。そこで寒冷曝露によるBAT-BFの増加がNEによるものか否かをしらべるために、hexamethoniumを投与して3°Cに30分間曝露したが、やはりBAT-BFは増加した。したがって寒冷曝露によるBAT-BFの増加はNE以外の因子によるものであることが示唆されるが、この点については更に検討中である。

次にmethyl-thiouracil (MTU) 投与、甲状腺摘出の影響をしらべた。甲状腺摘出またはMTU投与ラットを5°Cに2週間曝露すると、BAT-BFの増加が認められなくなったが、3°C、30分間の寒冷曝露の際には、MTU投与、甲状腺摘出の影響はなく、BAT-BFは上昇した。

以上の結果は、甲状腺ホルモンがBAT-BFに対して、間接的に作用していることを示すものと考えられ、この点に関して若干の考察を加えた。現在、血流量の変化と体温維持との関連、血流量の変化を支配する因子について検討中である。

10. 空気カテーテル法の試み

小山富康 (北大応用電研生理)

心臓カテーテルは従来の液体に代えて空気を満たしておくことにより性能が飛躍的に向上することが明らかとなった。構造は簡単で、先端を閉じ側孔を作った金属製小円筒を心カテにとりつけ、シリコンの薄膜で覆うのである。側孔に加わった圧は空気を介して体外へ導出された圧変換器により記録される。本法によって正弦圧波を導出するときは位相振特性とも甚だ良好になり、最大共振点が定法における10 cpsから35 cps以上に上昇する。また外力による心カテの振動によっても出力はほとんど影響されない。これらの理由によ

り血圧波形が歪む可能性は大いに減じたと考えられる。実際犬にて動脈圧、心内圧を導出するとき定法によるものとはかなり相異した圧波形を与えるのである。また中腔内へ血液が侵入しないので血液凝固に悩まされることなく生体内に数時間放置できる。このように圧波形の測定および一定温度下での血圧動揺の監視に便利と思われる。本法の欠点は温度による基線の動揺であるが、温度補正法を工夫する予定である。

11. 放電型連続CO₂分析器の試作とその応用

高橋秀一・新田啓次郎 (北大応用電研生理)

従来からCO₂の分析法として、化学的ガス分析法と、熱伝導度法、赤外線吸収法等の物理的ガス分析法とがあったが、その操作の複雑性、感度その他において難点があった。最近従来のものより分析時間が短かく、しかも操作が簡単で感度もすぐれている新しい放電型ガスクロマトグラフ検知器が、望月、川上らによって開発されたが、これに更に種々の改良を加え連続CO₂分析器を試作し呼気分析への応用を試みた。

原理は、ガス体を低圧中で高電圧を負荷することによって、グロー放電を起こさせ、その時生ずる電子電流を測定するものである。

空気をキャリアーガスにした時、O₂濃度が5~30%位では電流変化を起こさず、したがって呼気CO₂の分析には、キャリアーガスとしては空気で十分であった。またCO₂の電流値は、放電電圧やサンプル流量によって、かなり変化するが、キャリアーガス流量や真空度には、ほとんど影響されなかった。実際の測定には、サンプル流量4ml/min以下、放電電圧は、1.7 kV附近が最適であることがわかった。また水蒸気の影響は、約3~4%あり測定の際考慮しなければならなかった。装置のtime lagは、0.1 secで、90% response timeは0.2 sec、再現性はmean% SDが1%以内であった。

呼気分析の応用として、呼気流量と呼気CO₂を同時に連続的に測定し、死腔の測定を行なった。その結果、安静坐位における平均死腔量は、男子165 cc (BTPS)、女子134 cc (BTPS)で、身長、体表面積、換気量と死腔との関係を見たが、かなりの相関が見られた。

12. 絨毛腫瘍患者の尿中ホルモンの排泄について

酒井 潔・水元修治・佐竹 実・川岸俊作・山野 幸・田中昭一（札幌医大産婦人科）

絨毛腫瘍患者で、多量の絨毛性 gonadotropin (HCG)が産生されることは、周知の事実である。しかし、それが、体内のホルモン環境にどのような影響を与えるか、判然としない点が多い。我々は、尿中に排泄される、ステロイド・ホルモンを総合的に観察し、次のような所見を得た。

1) Estrogenは、ばらつきの中が大きいですが、大部分、正常黄体期よりも高値を示した。妊娠時と

異なり、estriol の特異的な排泄増加は認められなかった。

2) 17 OHCS, および 17 KS は、非妊婦人に比較して、かなり低く、正常の下限、乃至はそれ以下であった。

3) 更に、17 KS の分画値では、副腎由来と考えられるⅢ分画、およびⅥ+Ⅶ分画の比較的減少を認め、副腎皮質機能の低下が示唆された。

4) しかし、ACTH 負荷試験、およびソーンテストを施行し、副腎皮質予備能は、正常に保たれていることを知った。

〔シンポジウム抄録〕

興奮・収縮連関研究会

時 昭和41年8月23日(火)10時より

所 東京慈恵会医科大学 座長;名取礼二

世話人 酒井敏夫・緒方道彦

昨年(1965)国際生理科学会議の折、外国研究者をまじえて興奮・収縮連関のシンポジウムを箱根で、A. Sandow 博士を chairman として開いた。これが契機となりわが国にはこの分野の研究者が比較的多く、国内でも十分高いレベルの研究會を開く事が出来るので、明年(1966)度も開こうとの要望がおこった。

盛夏の候と informal な会ではあったが多数の参加者が得られ、formal な会では見られない気楽さと、自由さがあり、しかも内容的には未発表の実験成績等の発表があり充実したものがあつた。

来年度も開催する予定である。

1. 温度と静止張力の関係について

酒井敏夫(慈恵医大第2生理)

Caffeine 処理筋が環境温度の変動で、収縮・弛緩 cycle を起し、温度変動勾配が大きければ、収縮の立上りは速やかである。

Caffeine 処理を行なわなくても、骨格筋は環境温度によりその静止張力を変える。この静止張力は微小な変化量ではあるが、caffeine を与えることにより、上述の如き dynamic tension に移行する。

このような事実から、温度の変動が収縮機転の activation に対し何らかの関係を有していることが考えられる。各種の勾配で温度下降を行なうと、一定の温度(10°C前後)までは静止張力の減少、その温度を越えると増加の傾向をとり、5°C前後で立上りの速い張力を示す。

これらの事実から sarcoplasmic reticulum が低温になると、bound Ca を release するであろうと想定した。

2. 単一筋線維の収縮におよぼす Caffeine の作用

松村幹郎(順天堂大第2生理)

Caffeine は 1 mM 濃度でカエル骨格筋線維の単収縮を増強し、2.5 mM ないし 10 mM の範囲

で可逆的拘縮を起す。単一筋線維を用い、外液の組成を1秒以内に交換する方法によって、caffeine の持つこれらの作用が出現する時間的経過を調べた。単収縮は caffeine を含む液に交換した直後より増強され始め、10秒後に最大に達する。また caffeine 拘縮の張力が最大に達するにも約10秒を要し、拘縮張力の大きさは強縮張力とほぼ等しい。K⁺ 拘縮が終了した後 caffeine を含む Ringer 液にもどすと、単収縮の回復には数秒の時間を要するが caffeine 拘縮はただちに始まる。以上の結果から、caffeine は、それが単収縮を増強する場合でも拘縮を起す場合でも、筋形質内に入るといふよりも、tubular system において興奮収縮連関の過程に作用することが推測された。

3. Caffeine と microsomes の Ca 遊離

高氏 昌・永井寅男(札幌医大第1生理)

従来、われわれは、骨格筋の microsomes に対する caffeine の作用を反応混液中に oxalate が存在する条件下で検討してきたが、今回は caffeine の効果を顕著にするために、oxalate の無い条件下で主として caffeine による microsome (家兎骨格筋)からの Ca 遊離の実験を行ない以下の成績を得た。

1) 200 μ M の Ca 存在下で microsomes に十分結合した Ca は、7.5~15 mM caffeine により遊離されない。

2) Microsomes により弛緩した glycerol 筋(単一線維)は、7.5~12.5 mM caffeine により再収縮を示す。Ca 濃度に関しこれと近似した条件として 20 μ M Ca 存在下で microsomes にあらかじめ Ca を結合させた場合には、7.5~12.5 mM caffeine により microsomes に結合した Ca の約10%が遊離されるにすぎず、A. Weber (1965) が蛙の場合について報告している程著明でない。また、この遊離 Ca により glycerol 筋の caffeine による再収縮を全部説明出来そうにもない。このことは以下の実験からも示唆される。

3) Millipore filter ならびに cellulose column により microsomes を除去した filtrate および active eluate による glycerol 筋の弛緩が, caffeine により収縮に転ずる。同様の結果が myofibrillar ATPase の面からも確かめられた。

4. E-C coupling と筋原形質電導度

緒方道彦 (九大教養体育生理)

筋原形質の電導度が収縮にともなって増加する現象の本質を cell-free system について検討してみた。

その結果, a) Muscle-cell fragment の caffeine や calcium による収縮, b) Muscle homogenate の ATP 収縮, c) Myofibril の ATP 収縮, d) Myosin B 溶液の透明化-超沈殿。

上記の各 system について電導度の変化を交流ブリッジにより測定してみると, やはり収縮に対応して電導度の増大がみられる。その程度は, $a > b > c > d$ であり, system の蛋白濃度に比例している。

したがって intact muscle fibre でみられた筋原形質抵抗 (Ri) の減少は, 筋線維内の収縮蛋白の状態変化と密接な関係があるといえるだろう。この現象が E-C coupling においてどのような意味をもつかという点について, さらに研究を進めている。

5. 腸平滑筋の Caffeine 拘縮

砂野 哲 (札幌医大生理)

ネズミ腸平滑筋では低温下で caffeine 拘縮が観察され, その拘縮曲線は二峰性を示す。K-Ringer 液中では, K 拘縮による張力が元に戻った後では第1峰のみの一峰性拘縮を示すが, K 拘縮中に caffeine を作用させると逆に弛緩する。

Sucrose-Ringer 液中では正常と同様か, あるいは増強された caffeine 拘縮が観察される。しかし高張液中では caffeine 拘縮は観察されないし, Ca-free 液中でもみられなくなる。これをモルモット結腸紐をもちい sucrose-gap 法で検討してみると, 正常 Ringer 液中 38°C では spike 頻度その他に対する caffeine の影響はさまざま, あまり影響を受けないことが多かった。低温下では caffeine により一時軽く脱分極し消失していた spike が現われ同時に張力が発生する。しかし,

やがて膜は脱分極に傾き spike は持続するが張力は低下して来る。Sucrose-Ringer 液中では消失した spike が caffeine により現われだし, 低温下の正常 Ringer 液におけると同様の経過をたどる。K-Ringer 液中では caffeine による膜電位の変化はほとんどない。

6. 二枚貝心筋への Ca^{++} イオン作用

入沢 宏 (広島大第1生理)

二枚貝カキの心筋を Na 無しの状態におき, 外液の Ca^{++} を増すと, 心周期に同期して起る活動電位の振巾は Ca^{++} 濃度に比例して増加し, 2.2 mM から 45 mM の範囲で10倍の濃度変化に対してほぼ 29 mV の変化を示した。これと同時に活動電位の立上り速度も増した。心筋の自発収縮は 5×10^{-7} という高濃度の tetrodotoxin で影響されず, 10 mM Mn^{++} によって作用後20分以内に活動電位と共に機械的収縮も消失した。同様の実験を二枚貝イガイの心筋に就て行なうと, 更に高濃度の Ca^{++} イオンに就てのみ活動電位の振幅が 29 mV の線と一致した。心筋の種類により僅かな差はあるが, 萩原, 中, 秩父, 中島らが研究したフジツボの巨大筋と同様な現象が, 軟体類心筋にも観察できることが明らかになった。

7. ミミズ縦走筋膜の性質と収縮

栗山 熙・日高 徹・伊藤祐之 (九大生理)

ミミズ縦走筋は長径約 1 mm, 直径 5-10 μ の oblique striated muscle であり, 筋小胞体が非常に発達している。膜電位は 35 mV であるが Na-free (Tris) 液中では 58 mV に過分極する。膜電位は K^+ および Na^+ イオンの分布および透過性に依存し Cl^- は関係しない。活動電位は damped oscillation を示す train discharge で overshoot potential および afterhyperpolarization が著明である。活動電位は Ca^{++} の内向き移動により発生し, 後電位は K^+ の外向き移動による。活動電位の発生は Mn^{++} によって抑制され tetrodotoxin では影響をうけない。電気刺激によって収縮を誘起できる。弛緩期はきわめて長く catch 様の sustained tension を示す収縮を誘起する。臨界膜電位は 25 mV で約 10 mV の脱分極によって収縮が発生する。Sustained tension は Na^+ の減少, Ca^{++} の増加, Cl^- の減少で増強される。Caffeine は膜抵

抗を約50%に減少させ細胞内通電による活動電位の発生も抑制するが、いわゆる *caffeine contracture* は発生する。この縦走筋細胞膜は組織学的にあたかも筋小胞体と似た構造を示し、その機能も横紋筋や平滑筋とかなり異なることを示している。

8. 交流刺激による膜電位変化

鷺尾 宏 (順天堂大第2生理)

カエルの半腱様筋線維に細胞内電極を刺入し正弦波交流刺激によって生ずる膜電位変化を観察した。閾値以下の刺激では膜電位は電流に対し位相のずれをもって正弦波的に変動し充分強い刺激によっては交流の脱分極性半サイクルによりスパイクが発生する。20°Cでは 150 c/sec 迄各サイクル毎にスパイクを生じるが 500 c/sec では最初の2スパイクのみで後は最初の静止電位より30~40 mV だけ脱分極したレベル (平均脱分極) を中心として変動する膜電位のみが記録された。この平均脱分極は Na 除去 Ringer 液中や 20 mM K-Ringer 液中では生じない。矩形波と交流 (500 c/sec) とについての電流-電圧関係から筋細胞膜のインピーダンスを求めてみると、交流に対しては整流作用は見られず、そのインピーダンスは常に直流に対するそれより小さかった。

9. 交流刺激による骨格筋の収縮

真島英信・土屋尚子 (順天堂大第2生理)

カエルの半腱様筋に交流電場刺激を加え、膜電位の変化を考慮しつつ収縮曲線の分析を行なった。筋の長軸方向電場 (L型) に対して収縮曲線は2峰形となるが、第1峰は活動電位を伴う強縮である。200 c/s 以上の周波形では活動電位の抑制が起こり第1峰は弛緩に向う。しかし交流刺激による膜の平均脱分極により拘縮様の第2峰が続く。外液の Na を除去すると平均脱分極は発生しないが、このときも 1000 c/s 以下で正常収縮の20%程度の収縮がみられた。また同じ電圧の刺激ならば矩形波刺激によりえられる収縮は交流刺激によるそれよりも小さい。以上の事実から平均脱分極によらない刺激電流直接の収縮に対する効果は交流の方が直流に比べて大きいこと、その原因は過分極側半周期の回復促進効果にあることが考えられた。

10. 交流通電による心筋の持続収縮と通電周波数の影響

河田 博・後藤昌義 (九大生理)

食用ガエル心室筋条片に交流電場刺激を行なうと、単収縮ないしその summation とは明らかに区別出来る特異な持続性収縮が発生する。この持続性収縮の大きさは通電電圧上昇に伴って増大し、また交流周波数を 20 cycle から 1000 cycle の間で変化させるとき、周波数減少に伴って増大を示す。一般に 20 cycle, 10 V/cm 程度の通電で最大の収縮の発生をみる。外液の Na を除去すると持続性収縮は著明に増大し、Ringer中における単収縮の3倍程度の大きさのものが得られた。外液の Na および Ca 濃度を種々変えると、持続性収縮は $[Ca^{++}]_0/[Na^+]_0^2$ の比にはほぼ比例して変化し、単収縮と異なった経過をとる。外液の Na を K で置き換えた溶液中でもなお持続性収縮の発生をみ、これは K 拘縮よりもはるかに大きい。直流を持続的に通電すると、通電の初期に速かな収縮が得られるだけで、持続性収縮は発生しない。以上から、持続性収縮は、交流通電により主として細胞内膜要素が刺激される結果発生すると考えられる。

11. 平滑筋の興奮収縮に対する遷移金属イオンの効果

野々村禎昭 (東大薬理)

平滑筋の興奮収縮を Mn^{++} が抑制することは既に我々が報告したが、 Mn^{++} のみならず、いわゆる典型的な遷移金属イオン、 Ni^{++} , Co^{++} , Fe^{++} , Cr^{+++} , Fe^{+++} などは Mn^{++} 同様 0.3から0.5 mM でモルモット輪精管の自発性放電を止めることを *sucrose gap* 法並びに微小電極法で確かめた。さらにこれらイオンの抑制効果は外液 Ca^{++} によっていることをみた。即ち外液 Ca^{++} が2倍、4倍、6倍と増加すれば、それに応じて抑制に必要な Mn^{++} イオンの濃度も2~6倍にと増加せねばならず、 Ca^{++} が減少した時はそれに応じて低濃度 Mn^{++} で効果を表わす。さらに K^+ 脱分極下 (等張 K^+ -液) での ACh 収縮、 Ca^{++} , Ba^{++} , Sr^{++} 収縮などを上記の遷移金属イオンは 5 mM 以上で抑えることから、恐らく平滑筋の細胞膜上に Ca^{++} とこれらイオン拮抗が生じていると考えられる。

12. 腸管平滑筋 Myosin-B の超沈澱

宮崎英策・藪 英世 (札幌医大第2生理)

腸管平滑筋ホモジネートより Weber-Edsall 液で natural actomyosin (myosin B) 様蛋白質を抽出、精製、低 KCl 側で ATP 添加により起る超沈澱を turbidometry により観察した。その結果 1) 抽出条件、2) 超沈澱生起の条件、a) KCl 濃度、myosin B 蛋白濃度、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 濃度および ATP 濃度依存性、b) ATP および Mg^{++} 、 Ca^{++} 濃度の相関、c) 蛋白質の新鮮度、などの点につき、骨格筋のそれと量的にはすこしことなるが、質的には似た傾向を示す事が分った。この事からすくなくとも腸管平滑筋 myosin B の超沈澱生起については、骨格筋と似た mechanism が考えられる。しかし in vivo における収縮機構が Sliding説によるという保証はまだない。

また、超沈澱の程度は同一条件下のそれに比べ約 1/2 であるが、これはおそらく actin, myosin の比がことなるためと思われる。これについては viscosity test の結果が示唆的である。すなわち viscosity number は 0.35 で骨格筋のそれとほぼ同じ。ATP sensitivity は骨格筋の 150~180% に比べ、100~120% 程度である。

13. 平滑筋のフィラメント構造

鈴木泰三 (東北大応用生理)

骨格筋のフィラメント構造の所見は筋の収縮機構を考える上に大きく貢献しているが、平滑筋細胞については未だ充分な知見を得るに至っていないので、この点をまず検討した。フィラメント構造はいづれの平滑筋細胞でもみとめられるが、特にウサギの大腸平滑筋は好材料である。それによると、約 80\AA の太いフィラメントが筋細胞の長軸方向に沿って、約 100\AA の間隔で列んでいる。分布は比較的均一であるが、骨格筋のような配列の特異性はない。また、従来、均質な電子密度の高い部位とみられていた dense body は、実はこの太いフィラメントの集合体であって、恐らく太いフィラメント (ミオンフィラメント) が走行の途中で集合していると考えられる。アクチンフィラメントに相当する細いフィラメントの存在を追究しているが、哺乳動物の平滑筋ではそれをはっきりみとめる様な所見は得られていない。

14. 紫外線による骨格筋線維の拘縮

遠藤 実 (東大薬理)

紫外線照射によって限局した筋拘縮が起こる (Azuma 1927) が、その機序を検討した。カエルの骨格筋単一線維を用い、顕微鏡下にマイクロビームの紫外線を照射して、その局所の拘縮を観察した。拘縮は正常 Ringer 下のみでなく K-Ringer で完全に脱分極しても、さらに外液の Ca^{++} を除いても起こった。従って細胞膜の機能とは関係のない機序で拘縮が起こっている。ATP, Mg^{++} および EGTA を加えた K-Ringer 液中で筋鞘を除いた筋原線維束に紫外線を照射すると、EGTA の濃度が高いときには拘縮は起こらず、低いときのみ起こった。従って Ca^{++} の遊離が拘縮の機序と考えられる。筋弛緩因子は紫外線によってその Ca 結合能を失うと報告されているので (Nagai et al. 1960, Muscatello et al. 1962) 生筋でも筋小胞体の機能が紫外線によって破壊されたものと推論される。さらに A 帯と I 帯とを別々に照射してみると、I 帯照射では収縮は強く起こったが、A 帯照射では非常に弱かった。このことから triad からの Ca^{++} 遊離が強い収縮を起こしているものと考えられる。

15. Contracture 時の細胞内遊離 Calcium

藤野和宏 (札幌医大第1生理)

Excitation-contraction linking mechanism の最後の段階は筋細胞内 bound Ca の遊離であり、この Ca が収縮を control するものと現在大多数の学者が想定している。私は Chionoecetes opilis fabricatus の meropodite から単一骨格筋線維を取り出し、これらを直接的に証明しようと企てた。

1. 筋線維両端よりガラス毛细管電極を挿入し、持続性の caffeine contracture を生起させて、電気泳動的に Ca を一極に集め、ペーパークロマトグラフィー法により Ca を detect した。結果は上記 contracture 時に Ca が遊離した事を証明している。

2. 次に比較的短時間に経過する contracture, 例えば K-contracture 時の細胞内遊離 Ca の状態を細胞内液採取法により観察した。Ca の detect は上記に同じ。結果は contracture の time course と overlap する time course で Ca が細胞内に遊離する事を示した。

金沢大学医学部生理学教室史

今から100年前の文久2年(1862)金沢に開設された種痘所が金沢大学医学部の萌芽となり、これが近代的医学教育機関に発展して金沢藩医学館となったのは、明治3年(1870)であった。すなわち一般から医学生を公募し、館則を定め、教課を5等に分ち、1~3等を本科、4、5等を予科とした。生理学の講義は本科の始め、すなわち第3等の後期に履習することになっている。翌明治4年(1871)、和蘭一等軍医ペイア・スロイスが来任し、教則を改め、修業年限を5年とし生理学は第2年で教えられることになった。

その後廃藩置県に遭遇し医学館は一時廃校の危殆に瀕したが、地元の援助によって命脈を保ち、名称も金沢病院、金沢医学所、金沢医学校、石川県甲種医学校と幾度か改められ、明治20年(1887)に至った。この間生理学の授業に参与した人々は、先のスロイス、和蘭人ドクトル、ホルトマン、オーストリア人ドクトル・ローレンツ、稲坂謙吉、上田計二、大井玄洞などであった。

明治20年(1887)文部省は第4高等中学校を金沢(仙石町37番地)に設置し、これに医学部を附設して医学教育をこれに移した。明治27年(1894)第4高等学校医学部と改称され、明治34年(1901)金沢医学専門学校として独立するまで存続した。

当時生理学の授業を担当した人々は有松戒三(明治21~28年)、医学士野田忠広(明治29~31年)、医学士高山正雄(明治31年)、上田計二(明治32年以降)らで、有松は内科、精神病学、診断学を、野田と上田は衛生学を兼担していた。これら教授の外には助手または副手1名が授業を補佐していたが、明治33年(1900)には講師岩田一の名が見えている。当時の生理学の授業時間数は200時間を越えていて、今日とくらべて余り遜色はない。

明治26年(1893)には第4高等中学校および医学部の新築落成式が行なわれ、一般、学生生

徒に校内縦覧を許している。この際展示された器械標本として、C. Ludwig 血流計、ホリクラフ蛙心臓器、フライシュル氏眼底光線屈折験器、検糖器、Hering氏スペクトロスコープ、弾発筋記器、ホーレル氏電気変流器、ツァイト・マグネット、キモグラフィオン、検流器、アポクロマート顕微鏡、比重計、兎および犬固定器、動物解剖手術器等があった。

明治34年(1901)金沢医学専門学校が創設され、上田計二教授が引きつづき生理学理論および実習を担当したが、その外に細菌学および衛生学の教授をも兼ねていた。生理学教官の陣容は創立当初には教授の外、講師および副手が1~2名にすぎず、教室員は3名を越えることはなかった。明治45年(1912)には新校舎が現在の金沢大学医学部の位置に建設され、生理学、細菌学、病理学、薬物学、衛生学および医化学の教室が竣成された。生理学教室に当てられたのは僅かに一室であったが、独立した教室としての形を整えたのはこの時からといえよう。

これより先き、明治41年(1908)から東京帝国大学出身の医学士石坂伸吉(1881生)が生理学担当の講師に名を列ねているが、大正元年(1912)外国留学中に教授に昇進し、大正3年(1914)より本校内外の多大の期待を担って生理学の授業を専任することとなった。それまで生理学の授業を担当していた上田教授は細菌衛生学の専任となった。大正9年(1920)には本校出身者坂東三範(大正6年卒業)が初めて助教授に任ぜられている。

金沢医学専門学校では1学年の学生数は100~130名で、生理学の授業項目は理論と実習に分かれたり、第1学年または第1、2学年にわたり二百数十時間がこれに当てられていた。

石坂教授は大正12年(1923)金沢医学専門学校が金沢医科大学に昇格するまでの9年間生理学教室を主宰したが、その間教室の生理学に関する実験研究の報告は見当たらない。同教授は大正12年より薬物学研究のため2ヶ年欧州諸国に

留学し、帰朝した後、金沢医科大学の薬物学担当の教授となった。昭和7年(1932)より24年(1949)まで金沢医科大学長、さらに昭和24年(1924)より29年(1954)まで金沢大学医学部長の要職にあって、当金沢大学発展史上に不滅の足跡を残した。現在金沢大学名誉教授として東京に健在である。

上野一晴教授時代

大正12年(1923)4月金沢医学専門学校は金沢医科大学に昇格し、これに附属医学専門部を置いて在来の学生を教育し、これら学生の卒業と共に大正14年医学専門部は廃止された。大正12年12月(1923)上野一晴(1893~1948)が生理学担当の教授として着任した。同教授は大正7年(1918)東京帝国大学医科大学を卒業し、翌8年東京帝大生理学教室の永井潜教授の下に助手となり、9年9月より約3ヶ年間欧州に留学、主として英国のJ. N. Langley教授の下で研鑽を重ね、12年10月帰朝し、直ちに金沢へ赴任した。当時30才の新進気鋭の教授であった。翌大正13年(1924)には生理学教室が新築され、ここに始めて生理学の実験研究が開始された。この建物は今日第1、第2生理学教室として存続している。

上野教授の下で行なわれた研究業績を通覧すると、研究は幾つかの系統に分かたれるが、最も重要なものは心臓に関する研究であって、これに取扱われた主題は、心臓刺激伝導系の機能とその回復、心筋の興奮性とその回復、これらに対する自律神経、諸種薬物や無機イオンの影響に関するもので、研究試料には各種の温血、冷血動物の心臓が用いられ、実験成績に加えられた縦横の検討は詳細を極めている。これらの業績は数十篇の論文として昭和6~24年(1931~1949)にわたり主として十全医学会誌と日本生理学会誌に発表され、また上野教授の総括的論説も二三発表されている。

また心電図に関する研究が大正13年(1924)頃新に購入したケンブリッジ製心電計を用いて開始され、心臓各部の心電図に関する新知見が



上野一晴教授

得られている。

昭和7~13年(1932~1938)にかけて各種の神経に含まれる神経線維の太さの頻度分布に関する統計学的研究、神経線維の太さと機能の関係についての研究が盛んに行なわれた。十数篇の論文、綜説として報告されている。

その他昭和の初期には血管反射、呼吸、腎臓灌流実験、骨格筋の仕事などの研究が行なわれ、第二次世界大戦から終戦後にかけては神経終末の液性伝導、骨格筋と平滑筋に対するアセチルコリンおよびニコチンの作用の研究がある。

上野教授の著書としては、人体の科学(昭和6年)、生理学(昭和8年)、最新小生理学(昭和15年)がある。後二者は当時の生理学の教科書、参考書としては最も勝れたものであった。

第12回日本生理学会総会が昭和8年7月10~12日(1933)にわたり、上野教授の当番幹事の下に金沢医科大学大講堂で開催された。出演総数206、参会者約200名であった。

上野教授在職中の教室職員の定員は教授1、助教授1、助手2であったが、昭和14年(1939)臨時付属医学専門部が金沢医科大学に設置され、生理学教室より講師をだして授業した。昭和19年5月より21年8月(1944~1946)の間芳野貞章が専門部の専任教授に就任し、生理学を

講じた。専門部は昭和22年をもって入学を打ち切り、昭和27年3月廃止された。上野教授在職中、助教授として在籍した人々とその在籍期間は次の通りである。

坂東三範 (大正13年10月～昭和3年12月)

沖山政一 (昭和10年3月～昭和13年2月)

平位順一郎 (昭和14年6月～昭和21年7月)

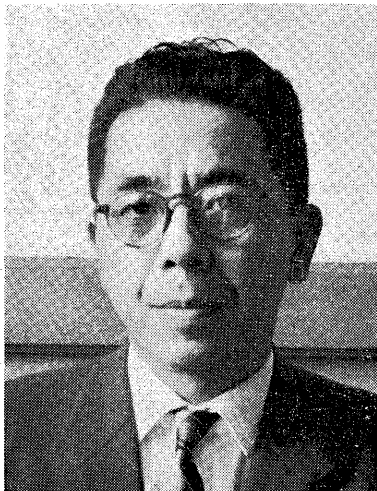
大井成之 (昭和22年3月～昭和30年4月)

沖山氏は昭和13年(1938)より北京大学の生理学教授として渡支し、その後、終戦後も引きつづき華北に止まり教育や診療に従事していたが、昭和31年8月(1956)病をえて帰朝、昭和33年2月1日(1958)石川県能登島で逝去した。平位助教授は昭和19年12月23日(1944)南方戦線で戦死した。

上野教授は昭和22年(1947)暮頃より病床につき、昭和23年3月7日(1948)胃癌のため金沢医科大学附属病院で逝去された。金沢市天徳院に葬る。

斎藤幸一郎教授時代に入る

上野教授の後任として昭和24年6月(1949)斎藤幸一郎(1908生)が就任した。斎藤教授は昭和6年京都帝国大学医学部を卒業し、生理学教室に入り正路倫之助教授の下で血液、呼吸の生理学を専攻した。その後陸軍技師、京都帝大



斎藤幸一郎教授

臨時附属医学専門部、山口県立医科大学、長崎医科大学の教授を歴任している。

金沢医科大学は昭和24年5月(1949)設立された金沢大学に包括されて金沢大学医学部となり、新制大学として発足したが、金沢医科大学も併存し、昭和29年に最終の卒業生を出し、昭和35年3月廃止された。

昭和29年(1954)には大学院設置の機運が熟し、生理学を1講座増設するため東北大学より岩間吉也教授を迎えて第2生理学教室を創設し、従来の教室を第1生理学教室と呼ぶこととなった。翌昭和30年7月(1955)には金沢大学大学院医学研究科が設置された。併しこの頃より専門医制度制定近しとの噂が流布されたためか、医学部卒業生の基礎医学教室に入る者は激減し、当教室でも教室職員の欠員は他学部の卒業生で補充して授業しなければならない状況に立ち至った。大井助教授が金沢市衛生部長に転出し、そのあとをうけて本田良行が昭和31年5月(1956)就任して現在に至っている。

斎藤教授就任後、昭和24～28年(1949～1953)において尿に現われる Donaggio 反応陽性物質の本態とその排泄機転について研究が行なわれ、それまで疲労判定法として広く用いられていた本反応の価値が批判された。これと平行して赤血球浮游液の Catalase 能と Catalase の不活性化および再活性化、赤血球浸透抵抗等の研究が行なわれた。昭和30年(1955)頃微量用ガラス電極の考案と循環動脈血 pH 測定用ガラス電極の試作に成功してから、血液や生体の酸塩基平衡の研究、さらに循環動脈血用ガラス電極を応用した呼吸生理学の研究に進み、呼吸の化学的調節の解析にある程度の成功を収めた。目下呼吸調節機構の感受性に対する体液の諸条件の影響の究明に進みつつある。

昭和33年(1958)遠心限外濾過法を考案し、これを用いて血漿蛋白質と Ca, Cl, 色素, パラミノ馬尿酸等との結合、および溶血々液中における非透過性 CO₂ の測定より Hb と CO₂ の結合を研究した。

昭和33年5月3～5日(1958), 第35回日本生

理学会総会が、齋藤、岩間両教授当番幹事の下に金沢市において開催された。会場には旧金沢城内にある金沢大学法学部の5つの講堂が当てられ、出題総数 402、参加者は約 800 名の盛況であった。

(以上、齋藤幸一郎記、1966年)

第二生理学教室史

金沢大学医学部は旧制度の金沢医科大学が戦後の学制改革に伴って、そのまま新制度の医学部となったものである。旧制時代には、生理学教室はただ一つであり、創立（大正13年、1924）以来、故上野一晴教授がこれを主宰し、昭和24年（1949）以降は齋藤幸一郎教授がそのあとをうけていた。

新制度の金沢大学医学部が誕生し、やがて新制大学院を開設するにあたっては、当然大学院開設に必須の要件である生理学の二講座制をとる必要があった。このことは、昭和29年（1954）の当初以来問題となり、いろいろな経過をへた後に、当時東北大学助教授であった岩間吉也を新たな生理学講座の主任として任用すべきことが決定された。岩間が「金沢大学教授（医学部）に昇任する」との辞令をうけた日附は昭和29年12月1日（1954）である。岩間の新任によって、金沢大学医学部における生理学の専任教授は齋藤幸一郎教授とあわせて2名となり、ようやくして旧制帝国大学医学部なみの体制となり、新制大学院開設の準備が整えられたのであった。

岩間は、昭和30年1月に仙台から来任し、直ちに新教室開設にとりかかった。当時の人員は講師下川末夫および助手奥出幸伸である。建物としては特に新たらしいものを求める必要がなかった。というのは、旧制医科大学以来上野教授ならびにその後の齋藤教授の生理学教室が占めていた面積はほぼ2教室分を収容するに足りる程度であったからである。そこで従来の生理学教室を折半し、これまでの生理学教室を第一生理学教室とし、新設のものを第二生理学教室とした。建物はともかくとして、実験設備は皆



岩間吉也教授

無であったので、教室経常予算および学内操作で捻出配当された教室創設の特別予算によって、設備を整えることに意を用いたが、満足すべきものから程遠かった。なお教育面における二つの生理学教室の分担は、齋藤幸一郎教授および岩間の従来の研究領域からして、第一生理学教室が主として植物性機能の生理学を、第二生理学教室が主として動物性機能の生理学を担当することとなり、この区分は現在にいたるまでかわらない。

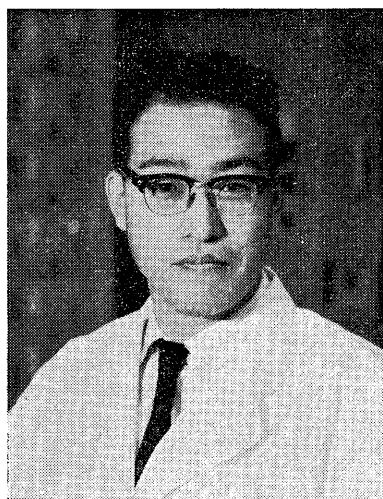
教室創設がようやく軌道にのり、わずかながら実験が可能になった頃、昭和30年8月（1955）岩間はアメリカに向けて留学の旅に出た。昭和30年9月以降からペンシルヴェニア大学医学部解剖学教室において昭和31年7月以降、モンリオール神経学研究所に滞在し、神経解剖、神経生理の基礎的技術について習得するところがあった。ことに、モンリオール神経学研究所のジャスパー教授のもとで、 γ -アミノ酪酸の中樞作用について実験を行なったが、これは岩間の帰国後行なった同一系統の実験のきっかけをなすものであった。

岩間の在外中、教室の留守をあずかったものは、湯山勉および山本長三郎の二名の助手であった。不十分な体制ながら、条件反射およびその脳波的研究を試みている。この研究は、主と

して岩間が前任地である東北大学において本川弘一教授の指導のもとで展開した条件反射の脳波的研究の延長とみられるものである。なおこの間、林藤教授が主宰する条件反射の研究班に参加し、いささか寄与するところがあった。

岩間は昭和31年3月(1956)帰国した。これと前後して、昭和31年1月以降浅野智秋が教室員に参加した。浅野は昭和27年7月以来ロチェスター大学およびロックフェラー研究所に留学し、興奮性組織の電解質代謝について研究していたものである。31年4月(1956)浅野は助教授に昇任したが、その後現在にいたるまで一貫してこの方面の研究を続けている。この間昭和29年以来吉村寿人教授を班長とする研究班に参加している。

昭和31年岩間の帰国以後、教室は次第に整備の度を加えてきた。主として山本長三部を協力者として、 γ -アミノ酪酸の中樞作用、深麻酔下における広範性誘発電位(フォーブスの二次放電)の分析的研究、知覚受容の遠心性制御の機序等の問題をとりあげて今日におよんでいる。また昭和29年以降山本によって嗅脳の電気活動に関する研究が創められた。これらを主要研究テーマとして、本川弘一教授の「細胞とシナプス伝導」研究班、吉井直三郎教授の「辺縁系の機能」研究班、時実利彦教授の「網様系の機能



大村 裕 教授

分化」研究班等に参加した。教室創設は昭和30年初頭であるが、教室から原著論文がはじめて出版されたのは、昭和33年であって、現在にいたるまで15篇(条件反射に関するもの3篇、 γ -アミノ酪酸に関するもの3篇、誘発電位に関するもの3篇、嗅脳電気活動に関するもの4篇、知覚受容の遠心性制御に関するもの1篇、電解質代謝に関するもの1篇)となっている。昭和36年8月(1961)現在の教室人員は、教授岩間吉也、助教授浅野智秋、助手山本長三郎、大崎晃三、沢田正史、大学院学生山本猛重の6名の他、用務員2名、技術者1名である。

(以上、岩間吉也記、1961年)

1963年、岩間吉也教授が阪大高次神経活動研究施設教授として転任し、鹿児島大学より大村裕教授が着任し、教室の内容も一新されて、3年になる。

教室構成メンバーは大村裕教授、大山浩助教授、竹田公久講師、沢田正史助手、中文彦助手、山本鉄郎助手、小野武年、小林宣泰(いずれも大学院学生)米田那雄技師の計9人で中樞から末梢にわたる幅広い神経生理学の分野で各人の努力が続けられている。

教室の仕事の主力は視床下部の摂食および飽満中枢の研究にそそがれている。ネコおよびラットの視床下部の腹内側核(飽満中枢)と外側野(摂食中枢)から単位放電を記録し、急性実験では大脳辺縁系や、中脳網様体との関係を調べ、また多連微小電極から電気泳動的に与えた種々の薬物の効果を調べている。

慢性実験では行動と単位放電様式との関係を追求している。これらの実験より得られたデータは大村教授および大山助教授の考案による放電間隔読取機(ROSIK, Reader of spike Interval of Kanazawa)で迅速かつ正確に読み取られ、自動的に電子計算機用紙テープにさん孔され、電子計算機により各種の推計学的処理を行なっている。当教室のこのような研究は、最近とくに注目されている生体情報処理の機構の解明という新分野の開拓につらなるものである。

視床下部の両中枢では、ニューロン活動で単位放電時系列の分布様式が多くの場合、ガンマ分布および指数分布をすること、麻酔深度、電気刺激、薬物投与などによりニューロンの活動性が変化すると、放電頻度とともに分布様式が変化すること、両中枢は食欲について相反的な制御を行なっているというようなことが明らかになってきた。また腹内側核と外側野とのニューロンの単位放電の間には負の相関が見られ、同一核内のニューロン間には正の相関が見られることなどが解った。時系列の相互相関関数は数学においても現在、開拓されつつある分野でわれわれの結果は数学の基礎的部門にも材料を提供しつつある。現在、無拘束動物から同様に単位放電を記録分析しつつあるが、方法的にもいろいろ新しい技術を開拓し、興味ある結果が得られている。

つぎに海産軟体動物の一種、イソアワモチの神経節を用いて基礎神経生理学的方面の研究が大村教授はじめ大山助教授、沢田助手の三人によって進められている。このニューロンは直経約 500 ミクロンで、現在二種類の化学的抑制機

構を確めた。この二種類の機構は同一ニューロン上に存在することもある。すなわちアセチルコリンによって Cl^- 透過性増大のおこるものと、グルタメートで K^+ 透過性増大のおこるいずれも抑制性の二種類のシナプスが存在するものと推測される。最近この種の細胞のスパイク発生の機構が Na^+ 依存性でないこと、ある程度、 Ca^{++} に依存することを確め、さらに詳しい分析をすすめようとしている。

このように高等動物のより複雑な中枢の機能の研究と、下等動物の神経細胞とが筋肉のスパイク発生のメカニズムに関する基礎的な研究とが平行して進められている点が、この教室の大きな特徴の一つといえる。

さらに電気生理学的実験にとまない、新しい技術の開発が必要で、その方面でかなりの業績があげられている。とくに増幅器については大村教授はじめ大山助教授、米田技師の努力がたむけられており、すべての増幅器のトランジスタ化が進められている。

(以上、大村 裕記、1966年)

〔付記〕 金沢大学医学部には黒川良安 (1817~1890) の relief (胸像に近い) が正面玄関の壁面に掲げられている。良安は富山の生まれで、自然とも号した。12才のとき、父に随って長崎に赴き、吉雄権之助にオランダ語を学び、P. F. von Siebold について医学を学び、長崎に10年餘を生活し、24才のとき一旦郷里に帰った。間もなく江戸に出て坪井信道について医学を学ぶこと5年、金沢の前田侯は、良安の人となり医学の実力あることを認め、侍医として招いた。良安は加賀藩の壮猶館の創立と種痘所の建設につくした。その後、江戸詰めとなり、一方において江戸幕府の藩書取調所の教授にも関係した。殊に加賀藩の病院養生所を建設し、更に明治3年(1870)医学館を創建し、医学の教授を行なった。これらが金沢大学医学部の源流となった。

黒川良安は私の好きな type の先覚者で、良安のいた関係から、金沢大学生理学教室史のはじめの方に記されているオランダ人その他の海外の医学者が

金沢の地において医学教育と治療に当たったものと考えられる。金沢大学図書館には今も多くのオランダの医書、化学書などの本が保存されている。

良安は自然ともいったように、金沢大学医学部にとって忘れることのできない人であるばかりでなく良安はその晩年には世のちりを離れて風月を友とし、前記の医学館を創建してから約20年の後、すなわち明治23年(1890)に静かにこの世を去って昇天して行った。

したがって金沢大学医学部は長崎大学および東京大学が創立100年餘の歳月を経たのに近い古く永い歴史をもって今後の発展が期待される。大阪大学医学部なども上記の大学に近い歴史をもっている。現代の生理学者がそれらのことを反省し自己に照らし見て自覚と誇りと精進を喜びとし新しい創造に向うことが先覚者と生理学に報ゆる結果を招来することに自然に成るのだと思っている。

(内山孝一記す)

台北帝国大学医学部生理学教室史

台北帝大医学部生理学教室は昭和11年(1936)、台北帝大(大正14年(1925)創立)に医学部が増設された際に誕生し、その年の1月、北海道帝大助教授箕島高と東北帝大助教授細谷雄二とが生理学教授に任命され、両者はそれぞれ第1および第2講座の担当者として赴任して新設教室の整備にあたった。これよりさき、台北には台北医学校(明治32年(1899)開設)の後身である台北医学専門学校があったが、台北帝大医学部開設にともない附属医学専門部として大学に併置されることになった。この専門部生理学教室には医専時代からの設備があり、ことに図書は相当に充実していて、大学生理学教室を整備する上に役立った。

創設期の生理学教室のメンバーは

第1講座 箕島高教授、竹中繁雄助教授、石井稔助手、畠山靖夫助手、中西宏副手

第2講座 細谷雄二教授、中村勉助教授(医専教授兼任)、吉田甫助手、大喜多孝助手、阿久根徹副手

であったが、箕島教授は在任約1年半のち、北大第一生理宮崎彪之助教授の後継者として転任し、間もなく東大名誉教授永井潜が来任して医学部長と第1講座教授を兼任した。しかし永井医学部長も約1年のち、北京大学顧問として渡支し、竹中助教授がそのあとをうけて教授となった。これと前後して、第2講座にも移動があり、中村助教授は専門部専任の教授兼学生主事となり、大喜多助手は専門部教授に転出、畠山助手は第2講座講師に昇任、これと同時に木村英一が助手に任命された。さらに昭和16年12月8日(1941)に宣戦が布告されてからは、

第1および第2講座いずれにおいても、講師および助手の若手教室員がつぎつぎに召集令状をうけて戦線に赴き、苦心してその補充を行なっても、これもまた召集をうけるというありさまで、その席は目まぐるしく移動した。この移動期における教室員としては、助教授紅林康、助教授丹野循彦、助教授立山清祐(以上第1講座)、講師斎藤英太郎、助手小河清里(以上第2講座)の諸氏があった。

研究概略、第1および第2両講座協力して、感覚生理学方面と生理機能の風土馴化に関する実験を行なった。その成果は日本生理学雑誌、台湾医学会雑誌、Jap. J. Med. Sci. III. Biophysics; Tohoku J. Exp. Med.; Act. Jap. Med. Trop. 等に発表されているが、各教授の研究内容については箕島高(北大第1生理、東京女子医大第1生理);細谷雄二(大阪市大生理);竹中繁雄(岐阜大生理);中村勉(弘前大生理)の項を参照されたい。

なお、II次世界大戦を5ヶ月の後にひかえた昭和16年7月(1941)に第20回大日本生理学会総会が、当生理学教室を当番として開催されたことを附記する。

教室の終末、昭和20年(1945)終戦にともなって台北帝大は中国政府に接收され、それと同時に生理学教室も終末を告げて、間もなく中国国立台湾大学医学院生理学研究科となった。

細谷は接收後も台湾大学教授として留用され、昭和24年7月(1949)まで生理学研究科を主宰し、後任教授の養成、研究の指導、学生の教育に尽力して、同年8月故国に帰還した。

(以上、細谷雄二記、1966年)

〔付記〕台北帝国大学は今はない。私の老友(50年に近い交友ゆえに)細谷雄二が自ら台北大の生理学教室史を記してくれたことを多とする。老友細谷はその一生を通じて視覚生理学の研究に打ち込み、多くの新しい発見と創造をなした事は内外の専門学

者のよく知るところである。しかし細谷の研究については他のところで記されることだから触れない。

台北大と同様の運命が、満洲医大、京城帝大その他にもあり、これらを省うとき胸の痛い感に打たれる。
(内山孝一記す)

〔短報〕

〔班研究便り〕

網膜の電気活動とその基礎構造

富田恒男（慶大生理）

視覚の末梢受容器である網膜は、種々の感覚器の中でも古くから最も活発な研究が行なわれてきたものの一つである。1865年に Holmgren が Electroretinogram (ERG) を発見して以来 100 年余、光刺激に対する電気的応答には上記 ERG の他に、数段階の異った細胞群の活動が記録されているが、その発生源および機序は必ずしも明らかでない。これは最近の微小電極法による電気的記録技術には著しい進歩が見られるにもかかわらず、応答が発現する基盤となる網膜微細構造に関する知見が必ずしも十分でないこと、および生理学者と形態学者との間の意見の交換が不十分であったことによるところが大である。最近の微小電極技術および電子顕微鏡技術の進歩はこの分野において多くの新知見を生みつつあり、両者協力して網膜の電気的活動とそれを発現する細胞との関係、更にそれらの網膜内での機序を解明しようとして昭和41年この総合研究班が結成された。

メンバーは生理学者 6 名、形態学者 5 名、計 11 名で形成されていて下記の通りである。

生理学関係：木村英一、藤本克己、田崎京二、御手洗玄洋、渡辺宏助、富田恒男

形態学関係：飯沼守夫、山本敏行、山田英智、浜清、本陣良平

研究計画：網膜活動の第 1 段階は視物質の光化

学的反応であるが、これは脊椎動物では視細胞外節に含まれ、また無脊椎動物でもこれに類似する構造の rhabdomere にあると考えられる。この光化学反応から視神経放電に至る過程は、高等動物になる程その構造に比例して複雑となる。したがってこの間の各段階における電気的活動を明らかにするために、簡単な網膜構造をもつ下等動物から比較的高等な脊椎動物に至る各種の動物を、夫々の特徴と実験目的に応じて使用し、その結果を対比する予定である。即ち、藤本、田崎、山本はヒル、イソアワモチ、アワビ、タコ等の視細胞電位および特に視細胞と支持細胞間の機能と構造との関係を追求し、脊椎動物に関しては、木村は視物質濃度と網膜電気活動の関係を直接調べ、富田は冷血動物の単一視細胞電位とそれより上位の構造から発現すると考えられている S 電位および ERG との関係に重点をおき、渡辺、御手洗は主として魚類 S 電位の発生機構と網膜明暗順応の問題を電気生理学的に追求し、飯沼はこれを組織化学的に追求する。また、浜、本陣は各種細胞の膜および細胞間結合様式の微細構造を検し、更に山田は上記動物の他にヒトの網膜の微細構造を各胎生時期を追って探索し、これらから電気生理学的には取扱い得ないヒトの網膜各種細胞の活動を解明するための基盤を与えようとするものである。

本研究班の継続期間中に何かまとまった成果を残すことが出来れば幸いと考えている。

研究会議：去る 6 月 25 日（土）に虎の門の教育会館で第 1 回班会議、また 11 月 27 日（日）には東京女子医大で第 2 回班会議を開き、各メンバーの研究発表、情報の交換をした。

（昭和41年12月15日）

〔会報〕

お知らせ

1) 国際学術会議出席の旅費の申請について

1967年度国際学術会議に出席希望者の旅費全額国費、又は私費外貨枠の申請については、例年通り日本学術会議事務局学術局学術課（東京都台東区上野公園、電話 821 局 3751 番）へ御問合せ下さい。申請用紙も同課に請求して下さい。なお学会から推薦御希望の向は学会事務局へ御申出下さい。

い。

2) 実験動物研究連絡委員会の設置について（日本学術会議より昭和41年12月16日付）

標記の委員会は従来第 7 部付置の小委員会として運営されておりましたが、本年 4 月に開催された本会議第 46 回総会において設置され、第 7 部世話担当の委員会（委員長午場大蔵君）として発足しました。実験動物問題に関する事項については今後とも御連絡下さい。

3) 邦文以外の速報の掲載のお知らせ

日本生理学雑誌に邦文以外（英・独・仏・エスベラント等）の速報を無料で掲載することになりましたので御投稿下さい（28巻12号会報欄および本誌の速報欄参照）。掲載は編集委員会の常任委員が選択の上適当とみとめたものを掲載しますからこの点御承知願います。

事務室からのお願い

1) 新年度に当り新会員の御紹介を頂きたいをお願い致します。本会の規定により、入会には必ず

評議員の紹介によることとなっていますから御手数ながらよろしくお願い致します。

2) 原著原稿が不足していますからどしどし御投稿下さいませようお願い致します（投稿規定は27巻12号に掲載してありますが、御一報次第お送りします）。学会で負担の頁は従来通り組上り2頁（400字詰原稿用紙で約8枚）です。

3) 会員の方々の異動は速にお知らせ下さい。なお会報欄に会員の動静および留学中の情報等を掲載しますから、お知らせをお願いします。

本会評議員 船木三郎君（大阪医科大学生理学教室）逝去せられました。謹んで哀悼の意を表します

本会会員 松田 実君（松山市道後）全日空機事故にて逝去せられました。謹んで哀悼の意を表します。

本会特別会員 暉峻義等君（前労働科学研究所所長）12月7日に逝去せられました。謹んで哀悼の意を表します。

〔会員異動〕（41年12月末まで）

転任転居

東 健彦君 東大医学部第1生理から信州大学医学部第1生理学教室の教授に栄転しました。

榎 泰義君 奈良医科大学生理学教室の教授に栄進しました。なお、1967年1月末より約1カ年海外出張します。

中浜 博君 慶応大学医学部生理から東北大学医学部脳疾患研究施設の教授に栄転しました。

鈴木寿夫君 東北大学医学部第2生理から同大学の脳疾患研究施設に移られました。

竹林 弘君 和歌山医科大学第1外科学教室から和歌山労災病院へ転任しました。

森田之大君 昭和37年より西独 Bad Nauheim の Kerckhoff-Institut d. Max-Planck-Ges. に留学していましたが、この度広島大学歯学部口腔生理学教室勤務となりました。

山本信二郎君 金沢大学医学部第1外科学教室から同大学医学部脳神経外科学教室へ移られました。

未包慶太君 京大医学部内科第三講座から天理病院麻酔科部長兼中央手術部長に転任しました。

木村敏夫君（東大医学部精神科）水戸市愛宕町

1977に転居しました。

山岡誠一君 京都学芸大学が京都教育大学と大学名が変更となりました。

小谷 覚君（岡山大医学部生理）大阪市天王寺区上本町七丁目2の1に転居しました。

西田悦郎君 金沢大医学部第1生理から同大学医学部産婦人科教室に移られました。

平野源一君（東大医学部精神科）東京都中野区から調布市染地3の1多摩川住宅ハ16の102に転居しました。

河田 溥君（九大医学部生理）福岡市御所ヶ谷から福岡市小笹団地4733に転居しました。

星山正夫君（田辺製薬研究所）大宮市から所沢市こぶし団地615に転居しました。

鷲尾 宏君（順天堂大学医学部生理）この度オレゴン大学生物学教室の共同研究員として約1カ年筋肉生理の研究のため12月30日横浜より出発しました。

松田幸次郎君（庶務幹事）約7カ月欧米に出張していましたが12月10日帰国しました。

畠山一平君（横浜市大医学部生理）約3カ月欧州に出張していましたが12月21日帰国しました。

【編集後記】

年が改まってちょうど3週間経ったところで第29巻第1号の編集が終了しました。総説、原著、速報そして日本生理学史と新年号にふさわしい立派なものが勢揃いし、1年前の第28巻第1号とくらべると見違えるものがあります。特に英文速報をも掲載することになったのは本誌の国際的地位を高めるのに大いに役立つものと信じます。現在本誌の海外発送部数は毎号100部足らずというわずかなものですが、今後この部数は増すでしょうし、また増させるように努力せねばなりません。そのためには何といても立派な内容のもの、独創的指導的なものが掲載されることです。まとまった論文をJ. J. P. その他の国際誌に投稿する前に本誌で速報し、priorityを確保すると共に広く意見を問うことがいかに有意義であるかはいうまでもありません。

なお今年からJ. J. P. (The Japanese Journal of Physiology) 掲載論文の抄録が掲載されることとなります。これは以前から企画されていたのですが原稿の集まりが悪いため伸び伸びになっていたものです。本誌を通じ日本の生理学者による英文および邦文の生理学研究論文の内容をすべて知ることができることは一つの理想で、本誌創刊当時この試みがありました。2巻(昭和12年)あたりで中止となりました。現今では研究論文の数が当

時とはくらべものにならない位に多く、本誌の規模では到底実現不可能であり、その意味で理想といたったのですが、少くとも日本生理学会関係誌に発表された研究の内容を本誌が紹介することは義務といってよい程当然のことであったわけです。

わたくしは昨年秋から冬にかけ約100日間欧米を旅して来ました。外遊中彼の地の新聞で飛行機事故のことなどは知りましたが、いわゆる黒い霧事件があったことは帰国後始めて知り暗い気持ちになりました。今回の外遊はある研究室に滞在しての研究という目的は従であり、その国の文化、とくに大学に対する国民の考え方、政治のあり方に興味を中心があったのですが、改めて外地を踏むまでもなく、為政者の知性の高さや国民の政治意識の高さが、その国の文化の高さにいかに影響するところが大きいかをしみじみと感ぜざるを得ませんでした。生理学振興、生理学将来計画の聲が高まれば高まる程、日本の政治がどういかならないかと思ひ、氾らんする大学と大学生と科学論文の数を眼の前にしその質の低さを見るたびに、ふと憂国の情に似たものを抱く自分を見つけ出し、あ然とします。9月には米国でベトナム問題についての切々たる科学者の憂国の声を聞き、11月にはドイツの選挙戦と選挙場光景のきびしさを見ました。そして今故国日本で候補者名の連呼を聞きながら編集後記をしたためた次第です。

(島山一平)

日本生理学会会費のお払込みのお願い

昭和42年度会費から1カ年、2000円となりました(昭和41年5月の評議員会及び総会において承認)何卒お払込みを頂きたいお願い致します。

前年度会費の未納の方は特に至急お払込みをお願いします。なお、教室、研究所ではまとめてお払込み頂きたいと存じます。

お払込みは必ず振替又は現金書留で願います(普通郵便に現金又は小為替等の同封は紛失の例があります)。本誌に振替用紙を挿入しましたから御利用願います。

東京都文京区(本郷局区内)本郷七丁目

東京大学医学部生理学教室内

日 本 生 理 学 会

振替口座 東京 86430 番

電話 812-2111 (代) 内線 6325



第17回 日本医学会総会 会員募集 (第2次公告)

- 期 間** 昭和42年4月1・2・3日 (うち3月30・31日、4月4・5日は分科会)
- 開 催 地** 名古屋市
- 総会内容** 学術集会 総会講演 (日本人 57題 外国人 16題)
シンポジウム (80題)
その他 学術展示、医療機械・図書展示、公開展示、医学映画映写など
- 日 程** 4月1日 開会式 (午前) 学術集会 (午後)
2日 学術集会
3日 学術集会 閉会式
- 入会方法** 学術展示会、その他の展示会などの催物は3月30日から4月5日まで所定の振替口座用紙 (第17回日本医学会総会入会申込書) にご記入のうえ総会事務局宛お申し込みください。会費振り込みと同時におり返し会員証及び資料引換券をお送りいたします。
- ▲会費 会員 2,000円 家族会員 500円
- ▲第17回日本医学会総会誌 定価 1,500円 (昭和42年12月発行予定)入会申込書の所定の箇所にご記入の上お申し込み下さい。
- ▲振替口座用紙 各大学の医学部各教室、各研究所、各都道府県の医師会に備えてありますが総会事務局宛所要枚数をご請求くださってもけっこうです。
- ▲申込期日 昭和41年4月1日から
昭和41年12月31日までに申し込まれた方には昭和42年2月中にプログラムを発送します。総会開催時の申し込みは業務の混乱が予想されますのでできるだけ昭和41年12月31日までにお申し込みください。
- 宿泊予約** 宿泊予約のお申し込みは今後、すべて
名古屋市中村区広井町2の5交通ビル
- 申 込** 日本交通公社中部支社内
第17回 日本医学会総会宿泊事務局
電話名古屋 (052) 571-1461
宛、所定申込書でお願いします。総会本部宿舎部では一切お取り扱いいたしておりません。
(宿泊予約申込書は、各大学の医学部各教室、各研究所、各都道府県の医師会にございます。)
- 行 事** 観光・見学、レクリエーション、などの内容につきましては、「風見鳥ニュース」No. 9をご覧ください。

昭和41年11月

第17回日本医学会総会 会 頭 故 勝 沼 精 蔵
副 会 頭 神 田 善 吾
萩 野 柳 太 郎
準備委員長 橋 本 義 雄

連絡場所 第17回日本医学会総会事務局
名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部内 電話(741)2111(大代表)・4086(直通)



第17回 日本医学会総会 観光・見学・レクリエーション決る

A. 観光・見学コース

コース別	コース	会費
産業と観光見学コース	名古屋(9.30)→瀬戸陶磁センター→長久手古戦場→愛知用水池→松栄舎(昼食)→名古屋港→伊勢湾防潮堤→名古屋(18.00)	850円 (昼食つき)
医学の史跡コース	名古屋(9.30)→名古屋城→伊藤圭介出生地→徳川美術館→張振甫遺跡→日泰寺・泰安塔→自由ヶ丘団地→ガンセンター(昼食)→平和公園→名古屋大学→名古屋市立大学医学部→名古屋大学医学部→名古屋港→名古屋(17.20)	780円 (昼食つき)
文化と史跡コース (平日用イ)	名古屋(9.30)→日本陶器→名古屋城→徳川美術館→松栄舎(昼食)→安藤七宝店→大須文庫→熱田神宮→宮の渡跡→名古屋(17.30)	780円 (昼食つき)
文化と史跡コース (平日用ロ)	名古屋(9.30)→熱田神宮→大須文庫→松栄舎(昼食)→安藤七宝店→日本陶器→名古屋城→徳川美術館→名古屋(17.00)	780円 (昼食つき)
文化と史跡コース (日曜日用)	名古屋(9.30)→名古屋城→徳川美術館→松栄舎(昼食)→安藤七宝店→大須文庫→熱田神宮→宮の渡跡→名古屋(17.30)	780円 (昼食つき)
明治村と日本ライン下りコース	名古屋(9.30)→田県神社→大県神社→犬山明治村(昼食)→日本モンキーセンター→美濃太田(ライン下り)→犬山橋→名古屋(18.50)	1,650円 (昼食つき)

申込場所 名古屋市千種区泥江町1の24 (第二中経ビル7階)
名鉄観光サービス株式会社 電話(052)ー(561)5211

申込締切 昭和42年2月末日

B. 観光コース

コース別	コース	会費
日帰りコース	名古屋駅前(8.30)→名古屋港 本中 渡船 → 鳥羽港 鳥羽商遊覧 → 真珠島 → 鳥羽 → 鳥羽国際ホテル 伊勢志摩スカイライン → 朝熊山 → 内宮 → 宇治山田 → 近鉄名古屋(17.49)	3,900円
伊勢志摩一泊コース	近鉄名古屋(9.50)→松阪→松阪城跡→鈴酒舎→和田金(昼食)→外宮前→内宮前 伊勢道路 → 賢島(志摩観光ホテル泊) (9.00) → 鳥羽 鳥羽商遊覧 → 真珠島 → 鳥羽国際ホテル(昼食) 伊勢志摩スカイライン → 宇治山田(15.00解散) 参考 名古屋方面 宇治山田発(15.20)特急→近鉄名古屋(16.49) 大阪方面 宇治山田発(16.22)特急→上本町(18.20)	10,500円

申込場所 名古屋市千種区覚王山通(新今池ビル)
近畿日本ツーリスト株式会社 今池営業所 電話(052)ー(731)4265-6

申込締切 昭和42年2月末日

C. レクリエーション

●ゴルフ

期 日 4月3日(月)
 会 場 春日井カントリークラブ(東西36ホール)
 競技方法 18ホールメダブルプレー
 参加人員 申込者は先着380名で締切り
 (最低ハンデ-30)
 申込方法 住所、氏名(所属学会、所属医師会を併記)
 年令、性別、ハンディキャップを明記
 参加料 2,000円
 (不参加の場合は返却いたしません。な
 お、グリーンフィー、キャディーフィーは自
 己負担)

●硬式テニス

期 日 4月2日(日)午前9時より
 会 場 名城コート
 競技方法 ダブルストーナメント
 参加資格 第1部(一組数え年合計100才以上)
 第2部(一組数え年合計99才以下)
 申込方法 ペアで氏名、生年月日、住所、電話番号、
 勤務先を明記
 参加料 一人2,000円

●囲碁

期 日 4月1日(土)午後1時より(3回戦まで)
 4月2日(日)午前10時より(4回戦より優
 勝決定まで)
 会 場 日本棋院中部総本部
 競 技 ・医師十傑戦 ・一般選抜戦

●剣道

期 日 4月1日(土)午後1時より
 会 場 名鉄体育館
 競技方法 ・東西対抗 ・個人優勝戦
 申込方法 氏名、生年月日、住所、出身校、段位、称
 号を明記
 参加料 300円(日本医師剣道連盟会費)

●弓道

期 日 4月2日(日)午前10時より
 会 場 瑞穂グランド弓道場

申込場所 名古屋市中区南久屋町1の10
 愛知県医師会各部
 電話 (052)-(241)4136~9
 申込締切 昭和42年1月末日

●能 楽

期 日 4月1日(土)午後2時より
 会 場 熱田神宮能楽殿
 演 目 能一番、舞囃子一番ほか
 ※ 当日多数ご観覧下さい。

●ラグビー

期 日 4月2日(日)午前10時30分より
 会 場 瑞穂グランド
 参加予定 関東ドクターズ・ラグビークラブ
 チーム 関西ドクターズ・ラグビークラブ
 九州ドクターズ・ラグビークラブ
 東北ドクターズ・ラグビークラブ
 ※ 当日多数ご観覧下さい。

●観能会

期 日 4月2日(日)午後6時より
 会 場 熱田神宮能楽殿
 演 目 能楽・羽衣 梅 若 猶 義
 和合之舞
 狂言・梟山伏 野 村 又三郎
 能楽・葵上
 梓之出 梅 若 猶 義
 空之折

会 員 券 2,000円
 申込場所 名古屋市千種区千種局私書函54号
 名古屋梅猶会
 または 名古屋市昭和区鶴舞町65
 名古屋大学医学部内
 第17回日本医学会総会事務局
 ※ 会員数には、制限がありますのでお早目にお申し
 込み下さい。

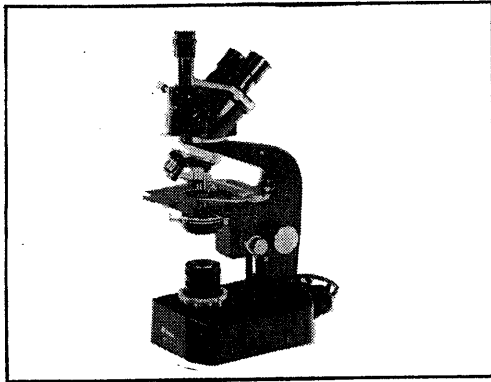
その他の観光コース

下記のようなコースも考えております。——— お申し込みは、最寄りの日本交通公社の各営業所で
 お取り扱いいたしておりますので、こちらの方のコースもせいぜいご利用くださいますようお願い申しあげま
 す。

- 富士五湖・箱根コース(1泊) ■北陸コース(1泊又は2泊) ■下呂温泉コース(1泊)
- 比叡山・京都遊覧コース(1泊) ■南紀めぐりコース(2泊) ■伊豆めぐりコース(2泊)

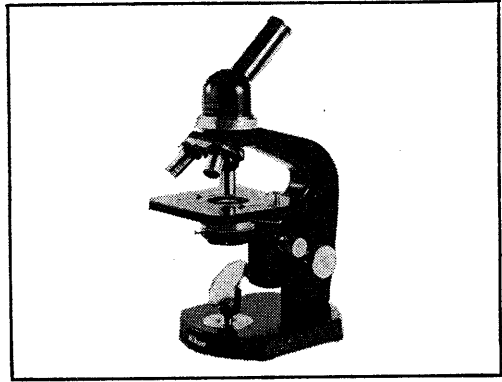
Nikon

あらゆる分野で〈ニコン〉は最高級機です



研究用 顕微鏡 S型・S-Ke型

ニコン顕微鏡の代表選手としてすぐれた性能を発揮いたします。分解力抜群のレンズ系と小ネジ一本にまで精密技術の粋を駆使したメカニズムを有します。用途別に使い分けのできる豊富なアクセサリも大きな特色です。顕微鏡写真・映画撮影装置・金属・干渉位相差装置・プロジェクションスクリーン・投影装置などのため、52種の対物・接眼レンズと32種の付属品をもち、万能のための条件をそろえております。この一台で、基礎医学から応用科学まで、あらゆる分野の顕微鏡観察ができます。



G 型 顕 微 鏡

S型顕微鏡の高性能を受けついだ普及型顕微鏡として学校教師用に学生実習用に最適です。S型顕微鏡の豊富な付属品のほとんどが使用でき、金属装置を装着して金属顕微鏡としても使用できます。

G-1型	
本器のみ	¥31,000
G-2型	
本器のみ	¥38,500
G-M型	
本器のみ	¥70,100
格納箱	¥2,000

販売代理店

(株)いわしや 森田器械店	札幌市北八条西5の1	TEL (71) 3231-2-4649
株式会社 三 啓	東京都文京区本郷2の17-7	TEL (813) 5501-5
株式会社 小沢製作所	名古屋市中区東袋町2の2	TEL (95) 5331
大阪光学機械株式会社	大阪市北区梅田7の3(梅田ビル5階)	TEL (312) 6031
猪原商会	広島市国泰寺町65の1	TEL (41) 2703-7737
大熊商会	福岡市馬出大学前1の1108	TEL (65) 4831(代)

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 29, No. 1 (1967)

Review

Itiro Tyuma : Role of hemoglobin subunits in oxygen equilibrium function..... 1

Originals

Gou Ueda, Yoshio Beppu, Akio Sakai, Yōtarō Abe, Yasunori Yanagidaira and Mizuho
 Tanaka : On the geometrical illusion11

Kenji Miyao : The measurement of intracellular pH by DMO method and the buffering
 capacity of the tissue after acid infusion18

Comment

Hidenobu Mashima and Hiroshi Washio : The changes in membrane potential produced
 by alternating current in the frog skeletal muscle fibres29

昭和四十一年十二月二十日印刷

編集兼
 発行人

戸塚武彦
 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

印刷者
 印刷所

平田眞
 鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会
 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

振替
 東京八六四三〇
 価
 式
 百
 円



ME機器総合メーカーが誇る

光電の

データ処理用電子計算機

ATAC-402型

- ・ デジタル型 ON-LINE 処理方式
- ・ 4 現象の平均値化解析
- ・ 時間及び振幅についてのヒストグラム解析
- ・ アナログデジタル両出力方式
- ・ 諸アクセサリーの完備

日本光電工業株式会社

東京都新宿区西落合 1 ~ 31 ~ 4 (953) 1181
 札幌・弘前・仙台・福島・新潟・前橋・千葉・東京・横浜・松本・名古屋・金沢
 大阪・徳島・岡山・広島・福岡・長崎・熊本・鹿児島

