

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

29巻 3号 1967

綜 説

内 山 孝 一：生理学の伝統と創造について..... 99

原 著

雪 吹 周 秀：有髄神経髄鞘部のスパイク.....107

畑 滋 二：胆汁に発見された Plasminogen activator について 116

速 報

Hide nobu Mashima and Hisako Tsuchiya : Mechanical responses generated by alternating
current in the frog skeletal muscle 127

池 田 正 一・山 中 祥 弘：電気刺激による嘔吐中枢の局在性の検討.....129

Jap. J. Physiol. 抄録

Vol. 16, No. 2 (1966. 4).....131

日 本 生 理 学 史

大阪市立大学医学部生理学教室史.....135

短 報

〔会報〕 坂本嶋嶺教授略歴，坂本嶋嶺先生を偲ぶ

生理学将来計画委員会：生理学研究所案（草案）.....139

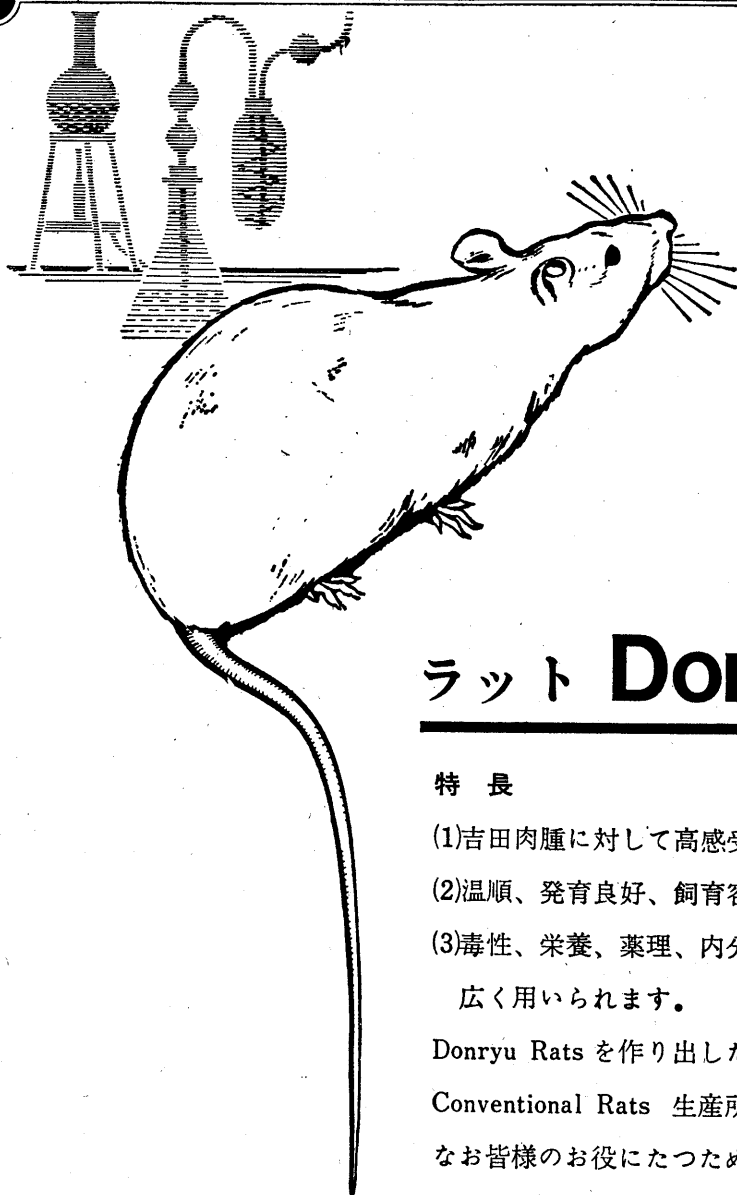
内 蘭 耕 二：生理学研究所案（草案）に対する追加私案.....142

会員移動.....142

編集後記.....144

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



坂本 嶋 嶺 教 授 略 歴

本籍 茨城県新治郡出島村大字加茂2000番地

明治24年 6月26日本籍地に生る

明治42年 7月 県立土浦中学校卒業

明治45年 7月 第八高等学校卒業，在学中特待生に選ばれる

大正 7年12月 東京帝国大学医科大学卒業，直ちに同学生理学教室研究員

大正11年 9月 東京帝国大学助手

大正13年 6月 千葉医科大学附属医学専門部教授，千葉医科大学講師

大正14年 4月 東京帝国大学医学部生理学教室研究員

大正15年 6月 医学博士の学位を授与さる
学位論文：補助電流開放後に於ける蛙の電流性皮膚反射

昭和 2年 2月 文部省在外研究員としてドイツに留学，
Leipzig の Gildemeister 教授の下で研究

昭和 4年 4月 帰朝，東京高等歯科医学校講師

昭和 4年 5月 東京高等歯科医学校教授

昭和 5年12月～昭和 6年 5月 同校生徒主事

昭和16年 5月 東京帝国大学教授，医学部生理学第二講座担当

昭和16年 6月 日本生理学会編集幹事

昭和19年～昭和26年 同会常任幹事

昭和20年 9月 勲三等瑞宝章を授与さる

昭和21年 2月 従四位に叙せらる

昭和22年 3月 学校法人順天堂医科大学理事

昭和22年 1月 順天堂医学専門学校講師（兼任）

昭和26年 5月 第13回日本医学会総会，第3分科会当番幹事

昭和27年 3月 東京大学教授退任，順天堂大学教授

昭和29年10月 新潟大学教授，同大学大学院設置に尽力す。この間順天堂大学教授を兼任

昭和31年10月 新潟大学教授退任，順天堂大学教授専任

昭和37年 3月 順天堂大学理事および教授退任

昭和41年11月12日 午後9時30分，脳軟化症のため逝去
同日従三位，勲三等旭日中綬章を授与さる

坂本嶋嶺先生を偲ぶ

坂本嶋嶺先生は1891年茨城県の医家坂本家の次男として誕生された。長男は医学博士坂本輯氏、三男も医学博士坂本征夫氏、兄弟揃って医学に秀でられた。嶋嶺先生は土浦中学・旧制八高を経て東京帝国大学に入れ病気で休学されて1918年に卒業、生理学を志して東大生理学教室に入られた。最初電流皮膚反射に興味を持たれて蛙を材料として研究また模型実験を行なわれ、また橋田教授と共同研究をなされた。1926年学位を受けた。これより前、1924年千葉医大に赴任されたが翌年辞して東大の研究室に帰られた。官立の東京高等歯科医学校が設置されるため1926年海外留学生理学研究を命ぜられて渡独し、Gildemeister 教授の許で2年間研究の後、英伊米の研究室を歴訪して帰国、同校教授に就任された。ドイツでは単一神経線維を摘出せずに分離刺激する Pratt の電極を用いて神経線維を刺激し、電流の強さと時間との関係を求めて電流刺激の理論を検証しようという精密な実験的理論的研究を行なわれた。その後研究室の新築されるに当り電気生理学の研究室として遺漏のないものを作るために心を使われ、竣工した実験室で鋭意同じ研究を発展してゆかれた。その主な部分は生理学講座中の「被刺激性と興奮性」の中に収められている。先生が日本に帰られた後で Gildemeister 教授が彼は Ein grosser Mathematiker であると評されたそうであるが、坂本先生の数学の造詣の深いことを物語るものといえよう。当時日本で電流刺激の問題は東大で神中・東両氏の実験、北大宮崎教授研究室の実験ならびに数学的理論の発表、また北大朴沢教授の生体分極に関する精細な実験と数学的処理が報告せられた。坂本先生の刺激理論の研究は先生の一生を貫かれることとなったもので、東大教授に就任後は他の問題についても教室員を指導されはしたが先生自身の興味は執念のようにこのテーマから外れることがなかった。この理論のために特殊な函数表を作る必要に迫られそれを作成せられた。東大生理学教室図書室にある十桁の対数表を実際の役に立てられたのは先生一人であろう。先生はまた研究室に電動式の計算機を輸入されて愛用されたが、修理に出すと却て毀されるということでもいつも御自身で手入されたのでどこよりも永く使用に耐えた。しかし先生はこのような計算にばかり心を奪われる方ではなく、生理学実験についても実にきびしいものがあった。Helmholtz 振子の取扱い・室内電線のひき方・Pratt 電極の用い方、どれ一つも実験物理学者の心

ならざるはなく、その上実験材料とする蛙の標本にも実験生理学者としてのきめの細かい注意を払われた。刺激実験で何よりも悩まされるのは刺激閾の不安定であるが、物理的条件から蛙の飼育に至るまで喧しい注意をされたので神経線維の閾値は1パーセントまで安定させることができた。Helmholtz 振子のような構造の単純で機能の精密な装置を使いこなされた方は日本では当時坂本先生と朴沢教授くらいで世界でも多くはなかったのであるまいか。

先生はこまぎれのような研究を目先をかえてやるようなことはできない方でトピックを追うことはなさらず、一途にひと筋に電流刺激論から刺激および興奮の基礎的研究（これは先生が企図された研究課題名であった）に没頭されたのである。先生は人に見せるために研究するのでなく学問のために学問する天成の学者であった。

先生の生涯で先生を最も悩ましたのは東大就任後の戦時戦後の困難であり、殊に終戦直後物資困窮のさなかに軍から解放された若人たちが一時に教室に入ってきた頃であつたらう。御自身の設計された医歯大の研究室を去って東大に移られ、物情騒然の間に50歳から60歳に至る先生の貴重な歳月が流れたことは何とも残念である。

東大を定年退職の後、順天堂大学教授に就任され10年の間教室員を指導して再び実験を継続された。その途中新潟大学に2年間専任教授となって同学大学院設置に貢献された。順天堂大学では理事としてその発展のため尽されたが1962年病を得て辞任され、1966年まれなる生理学者としての生涯を閉じられた。

先生は橋田邦彦先生の最古の門下生の一人で深く橋田先生を尊敬して居られた。戦争直後東大の研究室に入り先生に生理学の手ほどきを受けて学者となった人に内蘭耕二・高橋恵・市岡正道・高木貞敬・真島英信・斎藤忠義・平尾武久・円谷豊・田中英彦・藤本克己・附田恵の諸氏がある。松本政雄氏は高等歯科時代からの先生の最古の高弟である。

先生は学問に志して世俗を顧みずほんとうに清潔な生涯を送られた。学問のことは喧しかったが、口には出さずに若い人達のことを心配された。お若い時には寸鉄人を刺す趣きがあったが晩年は鋭鋒が飄逸のうちに隠れ好好爺の風貌を具えられた。76歳の御生涯は短いといえないかも知れないが先生を失ったわれわれは淋しい。

(若林 勲)

〔綜説〕

生理学の伝統と創造について

On the tradition and the creation of physiology

内 山 孝 一 (Koichi Uchiyama)*

現代生理学は William Harvey (1578~1657) の血液循環の研究からはじまる。それ故、Harvey は生理学の父 (The Father of Physiology) といわれるのは当然であろう。

A. William Harvey の先駆者

1. G. Fabricius の静脈弁の発見

W. Harvey には、しかし、先駆者があった。そのうちで、彼がイタリアの Padua 大学において研究を学んだ Gerolamo Fabricius (1533~1619) は、Harvey にとっての直接の先駆者で Fabricius の静脈弁の研究 (De venarum ostioli, 1603) から強い刺激を受けた。これが Harvey が循環生理学の研究に着手するようになった直接の動機といってよいであろう。

イギリス生まれの Harvey がイタリアの Acquapendente 生まれの Fabricius について人体解剖学と生理学の研究をするようになったことは、今から 350 年前の昔としては、奇しき因縁という外はあるまい。弟子よく師を知り、師もまた弟子を知って、そこに学の授受が行なわれた。すなわち Harvey と Fabricius の関係は師の学を伝統として弟子が生理学の創造をしたのであって、まさに師資相承といってよいであろう。ここにすでに生理学の伝統と創造の関係をみることができる。

2. Leonardo da Vinci の Dell'Anatomia

W. Harvey の先駆者には意外の人が少くない。芸術家としての Leonardo da Vinci (1452~1519) を知らない人はないが、彼が解剖学者 Marcantonio Della Torre (1473~1506, 一説に 1512 歿) と協力して人体の解剖学について研究した事実を知る人は少いであろう。Leonardo の

解剖記録は解剖学手稿 (Dell'Anatomia) といわれ、系統的なものではなく断片的であったため散逸したものもあるが、その大部分は London 郊外の Windsor 王立図書館にある、Folio 本の大冊で犢の皮で表装され、すべて 234 葉、997 図よりなるという。

その大部分は普通の紙にペンで描かれているが、中にはセピア、青または赤い紙も用いられ、赤または黒のチョークが使われているものがあり、また色紙に銀色鉛筆で描かれ、そのうちには淡彩がなされ、白で調子が強められているといわれる。

Leonardo の解剖図には彼の覚え書きがある。鏡文字といわれるように右から左へ横書きされ裏返し文字となっている。文字の省略、略号、脱字などもあって研究するには困難が少なくない。Windsor 以外にも Milano の Ambrosian Library および Institute de France にも一部が保存されているという。

私は 1961 年 5 月 London から Windsor 王室図書館に行き Leonardo のものをみせてもらいたいと申し出たが王立のため特別の許可がなくてはみせられないということで残念に思った。王宮の庭の一隅に紫の鉄線の花が咲いていた。気のついた人は少ないようだったが、Leonardo の手稿は医学史上では知られないままであった。

私は 1961 年 5 月 18 日スイスの Bern に S. Weidmann の家庭に招かれたとき彼と夫人と 3 人の子達とともに庭で写真をとったが庭に紫の鉄線の花が咲いていた。翌日 Bern 大学の生理学研究室を訪ねた。その入口の右手に研究室の創設者 Albrecht von Haller (1708~1777) の胸像があり、私は Weidmann とともに仰ぎみた。Weidmann は研究室が Haller の名を負っていることに誇りをもっている。Haller の生理学は

* 日本大学医学研究所
Nihon University, Institute of Medical Science

Weidmannの創造にとって重要な伝統となっていることを知り、生理学の研究の年輪がわがくにのそれと比べて著しい異りがあることを思った。

Leonardo は忘れられていたが、しかしさすがに Sir William Bayliss は見のがさなかった。私の手元に古い彼の *The Principles of General Physiology*, 1920があるが彼の名著の中に Leonardo の解剖手稿から 2 枚の図をえらんで載せている。その一つは人体の心臓血管系であり、他のものは心臓についての実験的研究で多くの note が記されている。いずれもページいっぱいのにせてあるがそこに多くの覚え書きが記されている。なお da Vinci の手稿の詳細は医史学者として有名な Charles D. O'Malley と John B. dec. M. Saunders の共著 *Leonardo da Vinci on the Human Body*, 1952 に記されている。

3. Michael Servetus の肺循環の研究

Harvey にとっての先駆者のひとりに肺循環を明らかにした Michael Servetus (1511~1553) がある。彼は Leonardo の *Dell'Anatomia* よりさらに一層数奇な運命をたどった。このことは Renaissance 時代の忘れることのできない悲劇である。Servetus はスペイン生まれの医学者で、パリ時代には、Andreas Vesalius とともに、人体解剖学を学んだこともあった。しかし彼の志はキリスト教神学にあった。したがって解剖学の研究は、神の知恵にいたる道のために行なったのであった。彼は神の霊を知るためには人の魂を知らなければならないし、人の魂を知るためには、魂の宿っている身体の構造とはたらきを知らなければならないという信念をもっていた。それは真実を把み真理を明らかにするという目的ではなかった。

このような理由から Servetus は神学上の著作の中に解剖学の論文を入れこんだ。彼の著書として今日知られているものは、三位一体の誤りについて (*Trinitatis Erroribus*, 1531) と、キリスト教の復活 (*Restitutio Christianism*, 1553) の 2 巻がある。前者は唯一神教説の先駆的役割りを演じたものとして有名である。後者は人体

解剖に深い関係があるもので 1553 年より以前に、すなわち 1546 年に原稿はできていたといわれる。彼は三位一体説を否定したために 1553 年宗教改革運動をしていた J. Calvin (1509~1564) の命によってとらえられ、焚刑に処せられた。これは信仰上のことからであったので著書キリスト教の復活の大部分も焼きすてられたと伝えられる。

Servetus の著述の中には C. Galen (129頃~199) と A. Vesalius とに直接関係のある部分がある。彼によれば、血液が生命に深い関係があることを理解するために、第一に吸気と血液とによって栄養を受けた生命プノイマの発生を知らなければならない。生命プノイマは左心室にその元があり、肺は特にその仕上げるに協力する。それは吸気と右心室から左心室へ移った血液との混合によって発生するが、その混合は肺の中でなされる。しかし右心室から左心室への交通は、Galen によって提唱されその当時一般に信じられていたように、心室中隔を介してなされるのではない。素晴らしいからくりで血液は肺を通ずる長い道を通れるのである。生命プノイマは肺によって準備され、肺動脈から肺静脈へと注ぎこまれる。次に肺静脈中で吸気と混じ、呼気によってその有毒性がとり除かれる。このようにして完全に混合物となった血液は心臓の拡張期に左心室によって吸引されるのであるが、これが生命プノイマとなるに適当な材料となるわけである。血液の交通と生命プノイマの準備ということが肺を介して起ることは、肺動脈と肺静脈との種々の吻合がこれを示している。この見解は肺動脈が他と異った型をしていることによって確認される。この動脈様静脈はそれほど大きくも丈夫にもつくりされていない。また心臓から受け入れた純粋な血液を、肺を養うという目的のために肺内に注ぎ入れられるのではない。

Galen の学説は古く 2~3 世紀 A. D. に提出され、血液は心室中隔にある眼に見えない小さな間隙を通して右心室から左心室へ直接移るということであった。このような誤った観念論は

W. Harveyの研究によって完全に否定された。

Servetusが明らかにしたように血液は肺循環によって右心室から左心室へ運ばれる。彼は肺循環の発見によって、中世の永い年月に亘って信じられていた Galen の誤った説を打ち破ったといつてよいであろう。しかし古代エジプト医学からはじまり古代ギリシャから Galen へと伝えられたプノイマ説は打破することができなかった。このような誤りは W. Harvey によって打ち破られた (7)。

4. Andreas Vesalius の人体解剖学の創始

ベルギー生まれの Andreas Vesalius は現代解剖学の父であり、創始者である。Vesalius は少年時代から生物学、医学の研究に興味をもちベルギーの故郷の大学から当時名声の高かったフランスの解剖学者 J. Sylvius (1478~1555) と J. Günter (1487~1574) に学んだが、彼らは Galen の説を述べるだけで、人体の解剖観察にもとづいていないので Vesalius は失望した。Vesalius は少年時代からの研究を深めて行くに従って Galen の説が真実から遠いことを知り、自ら人体解剖学を創始するようになった。

Vesalius の最初の著書は1538年に刊行された6枚の解剖図表 (Tabulae anatomicae sex) で、1539年に Epistola を、そして1543年に主著人体の構造についての7つの本 (De Humani corporis fabrica Libri septem) の初版とその要略 (Epitome) が刊行された。主著は Fabrica (3) と略称され、彼の23~27才の5年間に研究した結果成ったものである。Fabrica は Vesalius の28才のときに出版された。これより先き彼は23才の若さでイタリア Padua 大学の解剖学と外科学の教授に任ぜられた。Fabrica の第2版は1555年 (3) に出版されたが、Vesalius には多くの反対があり、そのために彼は Padua 大学を去らなければならなかった。彼は Carol 5世の侍医となって大学教授の地位を去ったのは惜しまれる。しかし Fabrica によって現代解剖学の基礎が作られたのである。

私が特に関心を寄せているところは、Fabrica の終りの巻に記された生体解剖についての部分

である。Von M. Roth 教授は Andreas Vesalius Bruxellensis, 1892の中に、Vesalius は解剖学とともに生理学の研究をした (mit Vesal Anatomie geht Hand in Hand die Physiologie) と記している。また Sir M. Foster の名著 Lectures on the History of Physiology, 1901 (1) には、A. Vesalius から書きはじめ、W. Harvey とその後の生理学の発達を記し、終りに再び筆をかえして Vesalius におよんでいる。このように Roth 教授も Foster 教授とともに Vesalius の研究を重くみていることが明らかである。しかも、Vesalius はエルサレム巡礼の帰途、イオニア海の孤島ザンテ (Insel Zante) でまだ50才にみえない生涯を、彼の傍に一人の友もなく孤独のうちに寂しく終った (1, 2)。

Vesalius の生理学に関係のある部分の一つは第6巻に10図に近い心臓とその断面図がのせてあるけれども、Galen の説、厚い心室中隔に目にみえない多くの小間隙を右心室から血液が左心室へしみ出るのであると述べている。この記載は、Vesalius が Galen の説に深い疑問をもちながら Galen の説から脱却することができなかったことを物語るものである (5, 6)。

神経の切断または結紮実験がなされている。神経を切断または結紮すると筋のはたらきがなくなることを観察し、結紮した後に弛めると再び筋の収縮することをみている。かくして彼は筋の収縮は筋に行っている神経によることを証明した。これは神経の実質によるもので神経鞘または神経膜によらないことを証明した。

彼は脊髄を露出して横断すると、切断部以下から出ている神経によって支配されているすべての部分の知覚と運動は消失する事実をみている。彼は脳についてもサル・イヌ・ウマ・ネコのような動物ならびに鳥類、魚類について比較研究している。それらの研究は今から400年以前に行なわれたのであるから精密でないのは止むを得ないことであろう。しかし Vesalius が人体解剖学を創造したばかりでなく断片的ではあるが生理学の研究にも手をつけていたことがわかる。それ故 Vesalius は Harvey の先駆者

であることは明らかである。

W. Harvey は現代生理学の創始者であるが彼の先駆者として Leonardo da Vinci, Andreas Vesalius, Michael Servetus 特に Gerolamo Fabricius のような人々のいたことは忘れることができない。

Padua 大学を去った後 Vesalius は Carol 5 世の侍医となっていたが1556年に5世は隠退し修道院に入ってしまったので5世の息子の Philip 2世がスペイン国王になったので Vesalius は彼の侍医となってマドリッドに住んだ。しかも Philip は科学者にとって恐ろしい人物であった。

そのころ Vesalius は Gabriele Falloppio (1523~1562) の著わした解剖学上の諸観察 (Observationes anatomicae, 1561) を手にした。Falloppio は Vesalius が Padua を去った数年後の1551年に Padua 大学教授になった。Vesalius は他の一切をすてて Falloppio の本を息もつかずに読み、試論 (Examen) と題した原稿をスペイン駐在のヴェネチア大使の帰任するのに托した。しかし Falloppio は1563年に急逝したために Vesalius の試論はその手に渡らないでしまった。このことを彼はエルサレム巡礼の途次ヴェネチアに立ち寄って知った。そのような事情から彼の試論は1564年5月に出版された。Vesalius の解剖学はFalloppioに継承され、Falloppio から Fabricius へそれから Harvey へと創造が伝統となり、さらに新らしい創造となって行った。

B. Renaissance 時代

Leonardo da Vinci から William Harvey 迄の時代は Renaissance 時代であることは注目すべき事である。この時代は文化史上みのがすことができない。Renaissance は humanity を根柢とする運動であるためイタリアからはじまりヨーロッパの諸国におよんだ。Renaissance 運動を要約すれば、時に文芸復興と訳されるように、古代ギリシャ文化に帰ろうとする運動でもあった。Renaissanceは本来の意味が再生 (born

again) であるから古代ギリシャ文化に憧れ再現しようとしたことは確かである。また中世が暗黒時代ともいわれるようにキリスト教会によってキリスト教がその生命を失うとしたとき Martin Luther (1483~1546) が1517年宗教改革 (reformation or revival) の烽火をあげた。これも再生運動としてヨーロッパ諸国にひろがって行った。今から丁度450年前のことで、本年はその記念行事が行なわれるという。Luther は今も生きている (6)。

しかし Renaissance は再生だけに終わらないで新生 (new born) という重要な面をもっている。自然科学の新生がそれである。前述したベルギー生まれの A. Vesalius による人体解剖学の創造とポーランド生まれの Nicolaus Copernicus (1473~1543) の地動説の提唱である。この二つの研究はともに1543年に公刊された。Copernicus の地動説は天体の回転 (De revolutionibus orbium coelestium, 1543) に記されている。地動説は Galileo Galilei (1564~1642) その他の学者の支持を受けるようになった。しかし Galileo はそのために宗教裁判にかけられ、わずかに死を免れた。

C. William Harvey 血液循環

W. Harvey は Cambridge 大学で学んだ後19才で Padua 大学に留学し G. Fabricius について解剖学を研究した。それは1598~1602年の5年にすぎなかったが、この研究生活が Harvey の一生を決定したといつてよいほど強い影響を受けた。

1603年にロンドンに帰り、1607年に Royal College of Physician の Fellow となり、1609年に St. Bartholomew の医員となり、1615年に Royal College の講師となり、その翌年から講義をはじめた。

1616年からその都度 W. H. の頭字をもって書かれた手記がある。手記は後に出版された彼の主著の内容とほぼ同じである。彼は考え深い学者であったので、1616年から主著出版までの約12年間、彼の血液循環の研究は公表されな

った。因みに1616年には劇作家 Shakespeare がなくなっている。すなわち Harvey の生きた時代はイギリスの Renaissance 時代であった。

かくして Harvey の主著、動物の心臓および血管についての解剖学的研究 (*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*) が1628 (4) に公刊された。小さな folio 本でわずかに72ページにすぎないこの本が、血液が心拍動によって動脈系に拍出され、静脈系によって再び心臓へ流入するという血液循環をはじめて明らかにした。彼は諸種の動物を用いてそれを量的に明らかにするとともに帰納法の論理も用いて結論するに至った。附図は4図でしかもそれは Fabricius の静脈弁と血液の流れる方向を示したもので Fabricius の図とほぼ同様のものである。いかに Harvey が Fabricius の研究を重くみていたかがわかるであろう。私も、William Harvey を生理学の父と呼び開拓者というのは当然であろう。

Harvey の主著は *de motu cordis* と略称される。これに対する反対ははげしかったが、Vesalius の *Fabrica* に対するほどではなかった。これは生理学の創造にとって幸いであった。もし Vesalius のように Harvey がその地位を去らなければならないような事態が起っていたならば、生理学にとって不幸なことが起ったと考えられる。しかも Harvey の *de motu cordis* は1651ころから一般に認められるようになり、ヨーロッパ大陸にあって指導的地位にあった解剖学者も受け入れるようになった。かくして Harvey は1657年7月3日、その輝かしい80年の生涯を終った。

因みに Vesalius と Harvey についての研究は今もなおイギリス、ベルギー、U.S.A. など盛んに行なわれている。主著の英訳と註釈、解説はもとより Harvey の手記の英訳とその研究、Harvey の肖像集が出版されている。その他の各国語に訳出されている。また Vesalius の *Fabrica* の初版本がベルギーにおいてオフセット版で1964年に出版された。これらの事実によっても Vesalius が解剖学で、Harvey が生理

学で行なった研究がいかに尊重されているかがわかるであろう。新しい研究の創造の背景には輝かしい伝統があることがわかるであろう。

D. 日本生理学の先駆者、伏屋琴坂

私は日本の生理学を生理学前史と生理学史に分けることが適当と考えている。生理学前史は中国の医学がわがくに伝えられたところからはじまっている。しかしそれは実証的生理学である現代生理学と根本的に異ったもので、いわゆる観念的生理学であった。この時代は6世紀の末から18世紀の中頃にいたる約1200年の永い間であった。

このようなことはヨーロッパの生理学にもみられることは前述した。すなわち C. Galen の観念的生理学が Renaissance 時代に W. Harvey により実証的生理学が創造されるまで約1200年の永い間行なわれていた。西洋における生理学前史の時代といつてよいであろう。このことは、人間が自然科学の道を見出し、何が true か何が fact かを見出すためには、多くの迷路を経なければならなかったことを示している。

江戸時代は17世紀のはじめからで、1543年 A. Vesalius の *Fabrica* によってヨーロッパにおいて人体解剖学が創始されていたのであるが、わがくにでは1543年ポルトガル人が種ヶ島に渡来し、1549に Francis Xavier の来朝により切支丹が伝えられ多くの信者ができた。しかし1638年島原の乱の後にはポルトガルおよびスペインの交易も打ち切られ、オランダとの交流はじまった。

1628年 W. Harvey が血液循環を実証したが、わがくにでは、山脇東洋がはじめて1754年人体解剖を観察し、1759年その記録が蔵志として出版された。A. Vesalius の人体解剖学についての精細な研究 *Fabrica* が出版されてから200余年後である。しかも蔵志の記載はわずかな素朴な観察で、その一部に生理的機能が記されている。また前野良沢、杉田玄白、中川淳庵などによって解体新書がオランダの本から和訳出版されたのは1774年である。これにより、は

じめて西洋の人体解剖学と簡単な生理機能が紹介された。

しかし解体新書5巻の出版が機縁となって江戸時代の後期約100年間に多くの生理学の本が邦訳されるようになった。私はこの時代をオランダ本の和訳時代と呼んでいる。けれども、この邦訳時代に生理学の実験的研究が行なわれたことは特記しておく必要がある。1800年、浪速の町医者によって行なわれた人体についての観察と動物実験である。私どもが寛政の婦人解剖図(1800)と呼んでいるものは未刊に終ったが現在この図は数部発見されている。これは2代目の大矢尚斎、各務文献などによって、腎にカニューレを入れ、墨汁または藍液を注入した結果、墨汁は腎にとどまり膀胱に達しないが、藍液は達することをみている。

伏屋琴坂によって1805年和蘭医話2巻が出版された。この本の中には動物の腎動脈にカニューレを入れ、墨汁を流し込む方法によって腎機能について実験し、膀胱には澄んだ水だけが出てくることを観察し、腎は血液から尿を濾し分けるところであるといっている。いずれも素朴な研究であるが独創性がある面白く、伏屋琴坂の濾過説は Sir William Bowman (1816~1892) の1842年に提唱した濾過説より約35年前である。しかし伏屋の研究は Bowman に比べれば素朴である(8, 9, 10, 11, 14)。

私は伏屋琴坂の覚え書きのあることを直感し、このことを琴坂の住んでいた大阪府下を探すことを提案したところ、大阪堺の三木 栄博士が熱心に探索し、遂に富田林市の青谷正亀のところで発見した。それは美濃紙約50枚に毛筆でオランダの解剖図の写しとともに伏屋の研究の覚え書きが発見された。私は寛政の婦人解剖図と伏屋琴坂の和蘭医話の生理学にとって貴重な研究であることを明らかにした。また伏屋の覚え書きの発見は私の考えにより、三木 栄博士が発見し、さらに中野 操博士もまた伏屋琴坂の事蹟を明らかにするために協力した(14)。

E. 大沢謙二：日本生理学の父

1868年は明治維新の年、今から丁度100年前で、イギリス、アメリカ、フランスおよびドイツの医学が、それまでのオランダから伝来した医学と交代することとなった。明治維新から、いわゆる文明開化の時期に、急速にヨーロッパ文明を摂取したが、一方において日本古来の文化が軽視された時代でもあった。わがくにの生理学は著しい転換を示すに至った。

このような状態のもとに、日本生理学の開拓者大沢謙二(1852~1927)が生まれた。大沢謙二は1852年7月3日に大林美濃の子として生まれ、11才のとき豊橋藩医の大沢玄竜家に迎えられ、漢学者小野湖山について学び大きな影響を受けている(8, 9, 10, 15)。

謙二15才(1866)のとき、江戸幕府の医学所、後に西洋医学所となったところに入った。そこに学ぶこと15~17才の3年であった。医学教育はまずオランダまたイギリスの本の和訳と文法を学ぶことからはじめられた。解剖学を学ぶにも標本は少なく紙製のものもあり、実習などは殆んど行なわれなかった。仕方なくイヌ、ネコの解剖を行なう状況であった。生理学は島村鼎につき島村がオランダの本を和訳した生理発蒙14巻によって学んだ。

1870年、大沢謙二19才のとき、明治政府から留学を命ぜられ、ベルリン大学に留学した。はじめの2年間はドイツ語を学び、後の約2年半医学を学んだ。ベルリン大学の生理学の教授は電気生理学の開拓者 Emil Du-Bois Reymond であり、当時すでに物理学の教授となっていた Hermann Helmholtz の講義をきいた。大沢は後年記しているところによれば、いずれも講義の内容を理解するのは困難であったという。

大沢がドイツ留学約4年半を経た頃、日本政府は大沢その他の留学生に帰朝命令を出したので、大沢は1874年8月19日に23才で帰朝した。

一方において大沢謙二が1870年ドイツ留学に旅立った翌年1871年に、日本政府は日本の医学教育をドイツ医学によることを決定した。例えばドイツ軍外科医の Leopold Müller が来朝して、後の東京大学となる医学校で外科学と生理

学の講義をした (1871~1874)。

大沢謙二は1874年11月9日付で東京大学講師を命ぜられ、1876年10月7日25才で医学校教授を命ぜられたが1878年2月12日彼の27才のとき私費で再びドイツ留学のため出発した。

彼がドイツへ出発する2年前1876年にドイツの生理学者 Ernst Tiegel が来朝した。生理学者としてわがくに招かれたはじめての人である。そこで大沢は Tiegel の助手となって生理学の実験的研究に着手するようになった。これが大沢謙二が生理学者になる動機となったといっていであらう。

Tiegel が来てから学生のために生理学実習はじめて行なわれるようになったが、実習用の機械器具が足りないので、Tiegel とともに大沢は木や竹なども利用して用具を作ったと彼自身記している。

このようにして Tiegel と大沢の共同研究がドイツの有名な Pflüger's Archiv に掲載されることとなった。この論文は爬虫類の脊髄機能について観察したもので、日本人としてはじめてのことである。

K. Osawa und E. Tiegel (1877) Beobachtungen über die Funktion des Rückenmarks der Schlangen, aus dem Physiologische Laboratorium zu Tokyo, Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie, Band 17.

大沢謙二は1876年 Strassburg 大学に留学し、生理学は Friedrich L. Goltz に、生化学は Felix Hoppe-Seyler について研究した。Goltz は Tiegel の先生であったので大沢は Tiegel の紹介で Strassburg 大学で研究するようになったのである。大沢はこの大学でも脊髄の生理について研究した。Goltz は当時有名な中枢神経系の生理学者であったことはいうまでもない。ここでは大沢はイヌの脊髄伝導路について研究した。

K. Osawa (1882) Untersuchungen über die Leitungsbahnen im Rückenmark des Hundes, Strassburg.

この年彼は Doctor of Medicine の学位をド

イツで与えられた。このとき彼は30才。かくして1882年11月18日約4年半ぶりで帰朝した。前回の留学とあわせて彼は前後9ケ年ドイツで研究したので、帰朝後も例えば彼の弟の解剖学者大沢正太郎教授夫人はドイツの女性であったが、彼は自由にドイツ語で話し合うことができた。

大沢謙二は帰朝して間もなくその年の12月15日に東京大学医学部の生理学の教授に任ぜられた。このとき彼は31才。生理学者としての活動を本格的にはじめることとなった。彼の大学における講義の筆記も現存する。それは相当程度の高いものであった。日本女子大学での講義は単行本として出版された。私は大沢謙二が E. Tiegel と共著で論文を発表した1877年をもって日本生理学のはじめと考えるのが適当と思う。しかし大沢の生理学の研究はそれ以前からはじまっていたことはいうまでもない。大沢謙二は名実ともに日本生理学の父であり開拓者である。実際においてその後の日本の生理学は、彼を創始者として彼の門に俊秀が集まり、初期の日本生理学はそれらの人々によるところが多い。例えば、生沼曹六、藤田敏彦、永井潜、橋田邦彦は大沢の創始した生理学を伝統として新しい創造を成した。そしてこれらの人々はドイツ、イギリスなど海外に留学し研究したから、必ずしも大沢だけに負うものではないが、大沢の創造が原動力になっていることは事実である。

大沢より少しおくれで天谷千松が京都大学が創設されるに当り教授となった。彼の門から石川日出鶴丸、久野寧、佐武安太郎その他の生理学者を生んだが、それらの人々もドイツ、イギリスに留学し、ドイツ、イギリスの生理学者の指導を受け研究者となった。いずれにしても大沢謙二はドイツの生理学の伝統によって日本生理学を創造したのであるが、その後の日本生理学の発達をみるとドイツばかりでなくイギリス、フランス、アメリカ、ロシアその他の諸国に留学して研究し帰朝して日本の大学の教授となったものが大部分を占めている。第二次世界

戦の後には外国で研究する日本の生理学者がさらに多くなった。このことは日本の生理学の発達をみてゆく上からいって見のがすことのできないところである。

大沢謙二により日本生理学が創造され、それらが今日まで伝統となって新しい創造がなされ、その新しい創造が伝統となってさらに新しい創造がなされて約 100 年断絶することなく発展してきて無限に創造がなされて行く。しかし伝統と創造は生理学者の個性によるところが多い。伝統をつぐといっても師の創造をさらに発展させる場合もあり、全く異った創造の道に進むものもある。それはすべてそれぞれの生理学者の個性によって決定される。いずれにしても個性に根ざした新しい生理学の創造は、彼が研究に打ち込んでいる間に自然にその方向が定って行くものであって、生命の秘奥はどこまで行っても究尽することのできないところに最も深い魅力がある。腕を拱いていて何かを思いついてやったようなものでは私どもの探究しようとする true は探究することではできない。これこそ fact だというような生理学の認識は生まれてこない。研究している間にひらめくものがあり、それを把んではなさないところから生理学は新しく創造されることは確かなことであろう。——1967年1月20日——

追記：イギリスの生理学は Sir M. Foster とその学徒により、ドイツでは例えば J. Müller とその学徒により伝統と創造がなされ、今でも際立って回想される。それらについても記述したかったのであるが、あまり長くなるので他の機会に述べることにした。

同じ演題で日本生理学会総会で発表した。

文 献

- 1) Sir M. Foster (1901, 1924) Lectures on the History of Physiology.
- 2) Von M. Roth (1892) Andreas Vesalius Bruxellensis.
- 3) A. Vesalius (1543, 1555) De Humani corporis fabrica Libri septem.
- 4) W. Harvey (1628) Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus.
- 5) 内山孝一 (1949) 生物科学の創始者、ヴェサリウスの生涯 中央公論社
- 6) 内山孝一 (1961) ルネサンス時代における医学の革新 日本科学史学会編 科学の革命 299-324 森北出版KK
- 7) K. E. Rothschuh (1953) Geschichte der Physiologie, Springer-Verlag
- 8) 内山孝一 (1955) 明治前日本生理学史 日本医学史第2巻 85-327 日本学士院
- 9) K. Uchiyama (1961) An outline of the historical development of physiology in Japan, The Nihon University J. of Medicine, 3 (4), 1-27
- 10) K. Uchiyama (1965) Synopsis of the history of Japanese medicine and physiology, Nihon University J. of Medicine. 7 (3), 1-37
- 11) Japanese Physiology, Present and Past (1965) XXIII International Congress of Physiological Sciences, Tokyo.
- 12) 内山孝一 (1965) 歴史的人間、特に日本生理学の伝統と創造について 日本医史学会総会講演 抄録
- 13) 内山孝一 (1966) 生命体験、その自覚と反省 日本医史学誌 12 (3), 7-11
- 14) 内山孝一 (1954-1955) 和蘭医話の研究 日本医史学誌 5, 1-4
- 15) K. Uchiyama and Chandler McC. Brooks (1965) Kenji Osawa, a Pioneer Physiologist of Japan, J. History of Medicine & Allied Sciences. 20 (3), 277-279

〔原著〕

有髄神経髄鞘部のスパイク 612. 813 : 612. 816

雪 吹 周 秀 *

Spike response of single internode

Chikahide Ibuki (*First Department of Physiology, Nippon Medical School*)

Applying double air gap method to the toad's nerve fibres, spike responses could be evoked from the single internodes.

They were elicitable in 5 cases (9.8%) out of the 51 experiments on single internodal preparations.

The internodal spikes were found similar in general features to those of the nodal ones, but smaller in the amplitude and the maximum rate of rise of the action potential. Under the use of hypertonic solutions, the plateau formation of spikes was observed.

The source of these responses and the role of the Schmidt-Lanterman cleft were discussed.

[J. Physiol. Soc. Japan (1967) 29, 107-115]

緒 論

有髄神経線維の髄鞘は、その高電気抵抗・低電気容量のゆえに働作電流にたいしいわば絶縁体として作用し、絞輪から絞輪へのいわゆる跳躍伝導を可能ならしめ、以て興奮伝導速度を大ならしめる働きをもつと解せられている。しかしそのさい髄鞘部は、単なる絶縁体としての働きに終始してしまうものではなくて、絞輪興奮の発生伝導にたいして本質的寄与はしないながらも、自身が微弱な電氣的興奮をおこすのではないだろうか (Yamagiwa 1951, 13)。髄鞘はひっきょう Schwann 氏細胞——ノイロンと同じ外胚葉性起源、中枢神経系における神経膠細胞と相同——の細胞膜から成り、それが軸索を幾重にも螺旋状にとりまたい構造物にほかならないから、このことは考え得ないことではない。近時、イカの無髄巨大線維をとりまく Schwann 氏細胞から、静止膜電位が検出されているし (-33~-46 mV, Villegas et al., 1963, 12)、蛙有髄線維では髄鞘部が直接の強刺激にたいし excitable であることがみられており (Konishi 1959, 6)、更に近時は、その髄鞘部の小スパイクと考えられる電位変化が細胞内電極で記録されている (雪吹, 小西 1966, 4)。以上はいずれ

も髄鞘部の微弱興奮説に有利な所見を提供するものであるが、他方否定的見解もあり (Spyropoulos & Tasaki 1960, 9)、問題ははまだ結着していないと云うべきである。

著者がかつて別の目的で分離単一線維の実験をおこなっていた際、絞輪スパイクに比較し得る程の可成り大きなスパイクが髄鞘部から誘導されることを、たびたび経験していた。かかる例は絞輪存在の見損じによるものとして検査対象に採り上げなかったのであるが、その後、顕微鏡写真を撮って絞輪欠如の確認される線維部 (絞輪間髄鞘部) にスパイクの発生あることを知った。かかる例は甚だ少数であるけれども、上述の問題に関連して生物発電機作を考察するうえに重要な手掛りを与えるものであるから、新たに研究対象に採り上げ、茲に報告することにした。

実 験 方 法

蟻の坐骨神経からなるべく太い (直径10~15 μ) 有髄線維をえらび、2個の Ranvier 氏絞輪が露出されるように 2~3 mm の長さにわたって1本に分離した。

誘導は二重空気間隙法によった (Fig. 1)。分離した線維の中央髄鞘部を中央の標本小板 (透明 Polystyren 製、幅約 0.7 mm) の上に、隣接2絞輪はそれぞれ左右の側方小板上に位置せしめた。2つの空気間隙の幅は共に 0.3~0.4 mm

* 日本医科大学第1生理学教室

〔昭和42年1月4日受付〕

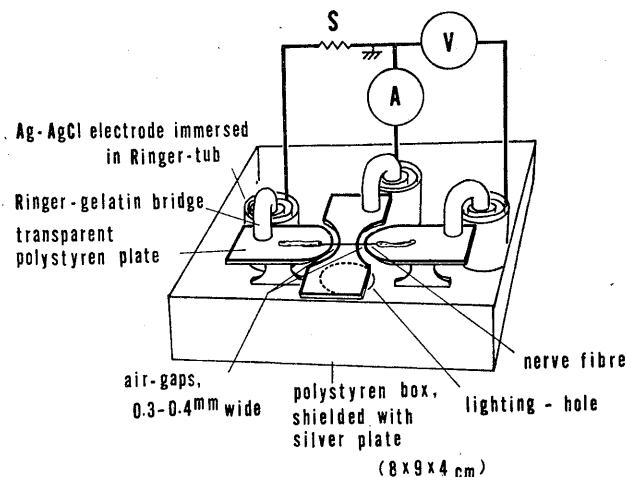


Fig. 1. Experimental arrangement for recording internodal responses with a double air-gap device. The middle pool (about 0.7 mm wide) contained only an internodal part, the nodes being located in the lateral pools. S denotes the output of a square pulse generator; V and A, the potential and the current recording apparatus, respectively.

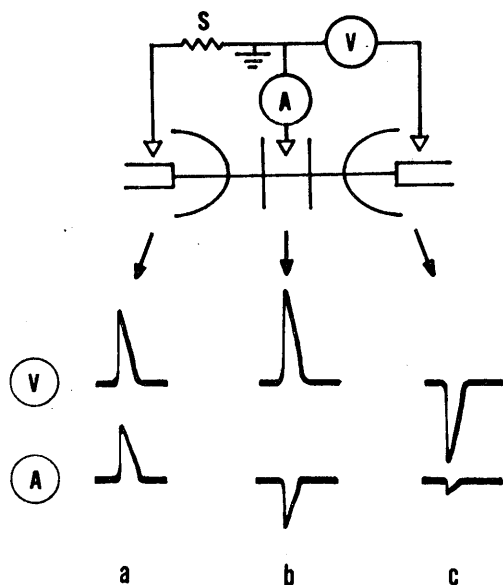


Fig. 2. Simultaneous records of the action potential (upper trace) and the action current (lower trace) deriving from three different parts of a nerve fibre. Note that an active internode in the middle pool (b) causes an upward deflection in the upper, potential beam and a downward deflection in the lower, current beam.

であった。中央小板上の線維部分がまさしく絞輪を含め髄鞘部でなければならぬこと、そのように標本を小板上に架さねばならぬことは本実験の前提条件であるので、これにたいする検査は綿密に行なった。すなわち、実験の前後において顕微鏡(対物10×, 接眼15×)的に標本を観察したほか、全例に顕微鏡写真(10×, 10×)撮影をおこない、中央小板上に絞輪存在が疑われる実験例は廃棄した。その撮影用照明には、小板上に線維をのせたまま、下方からの透過光を用い(このために、標本箱の底面に小孔が穿ってある)、一部の例では金属顕微鏡用鉛直照明装置による上方よりの投射光も併用した。

刺激には、持続 8 msec 又は 0.1 msec 前後の直角パルスを用いた。Fig. 1 に示されてあるように、それはすべて中央髄鞘部にたいする直接刺激であり、いわゆる伝導刺激は本実験では用いなかった。測定器としては2現象用オシロスコープを使用し、低入力抵抗(2 MΩ)の直流増幅器④と高入力インピーダンス前置増幅器⑦とを図におけるごとく配置した。④は動作電流記録用であり、一見したところ絞輪間部からの膜電流記録の配置に似ているが、本実験では右隣りの絞輪との間が短絡されず、代ってここに高抵抗の⑦が挿入してあるから、④で記録されるのは髄鞘部膜電流の一部であって全部ではない。⑦は動作電位記録用であり、その入力抵抗 10,400 MΩ, 格子電流 5×10^{-12} A 以下、浮游容量に対する補償器を含む。

Fig. 3 以下(すべて8~10回の掃引重畳)において、上下の同時記録

のうち上は⑦による電圧記録を，下は④による電流記録をあらわし，両者とも上向きの振れがグリッド電極の電氣的陽性を示す．従って中央小板上にある線維部の電氣的活動は，上の記録で上向きの振れ，下の記録で下向きの振れとして描記され，これ以外の組合せの振れは左右どちらかの小板上にある絞輪の活動をあらわす (Fig. 2). 電流および電圧測定用増幅器を図の様に配置した理由は，このように2つの同時記録の振れの方によって興奮発生部を的確に同定しうるからである．

標本浸液には正常Ringer液を用いたが，一部の試験ではスパイクの形状を修飾する目的で，saponin 加 Ringer 液と種々の高張液 (NaCl, CaCl_2 , 蔗糖, glycerin) が使用された．実験温度は室温 ($16.0 \sim 28.0^\circ\text{C}$).

結 果

A. 髄鞘部スパイクの記録

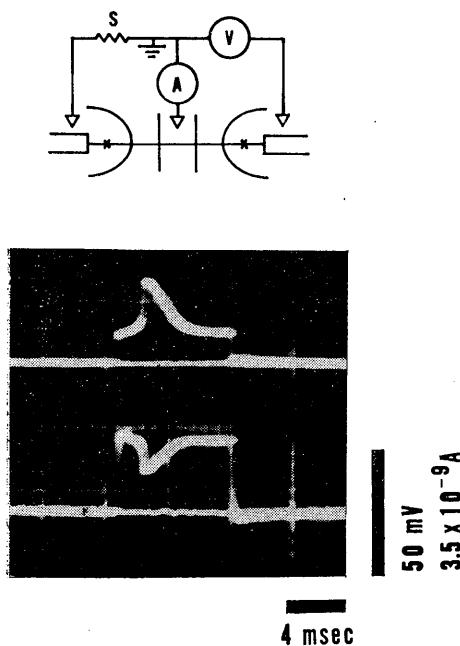


Fig. 3. Internodal spikes (about eight superimposed records) evoked by an outward pulse current (30 mV and 8 msec). All pools, normal Ringer. Toad's fibre, 13μ thick. Temperature 18.5°C .

Fig. 3 に問題の髄鞘部スパイクを示す．すなわち，絞輪間髄鞘部（中央プール）にたいし陰極性の刺激パルス (8 msec) によって，電圧記録 (上) で上向き，電流記録 (下) で下向きに振れるスパイクがそれで，棘高 (30 mV, $0.94 \times 10^{-9} \text{ A}$) 並びに最大立上り速度 (230 V/sec) が小さいことを除けば，その形状・持続時間は絞輪スパイクと区別がつかない．ただ，刺激強度が基電圧附近 (30 mV) であるため潜時が長く，かつ多少動揺している．

刺激の極性を逆 (即ち左側プールに陰極性) にすると (Fig. 4), 先ず左側絞輪のスパイクが現れ，それに続いて中央髄鞘部のレスポンス (電圧記録で上向き，電流記録で下向き：矢印) が引き起こされる．この髄鞘部レスポンスは，内向き刺激電流の経過中に生じたものであるから，隣接左側絞輪 (第一のスパイク) より伝導

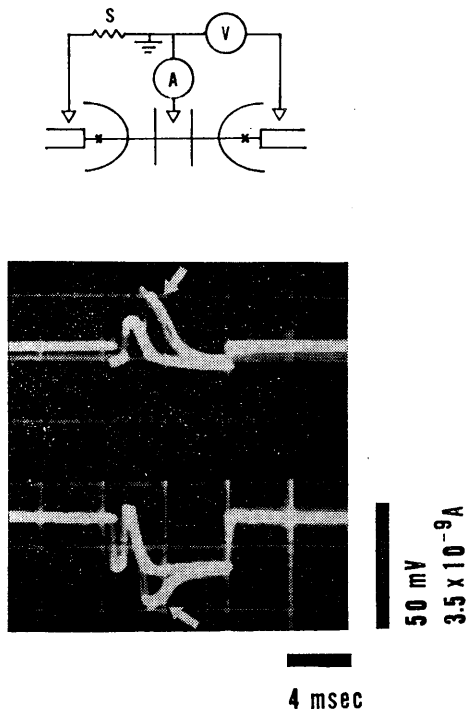


Fig. 4. Internodal responses (arrows) following a nodal spike. Cathodal pulses applied to the node immersed in the left pool. The same preparation as Fig. 3.

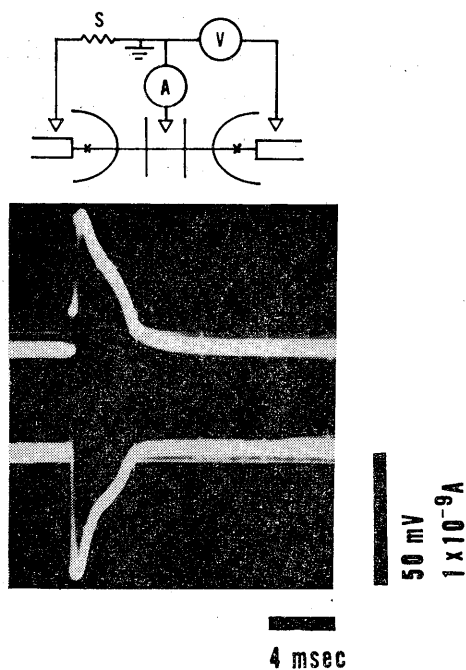


Fig. 5. Internodal spikes evoked by a pulse of short duration (ca. 0.1 msec). 12 μ fibre, 22.5°C.

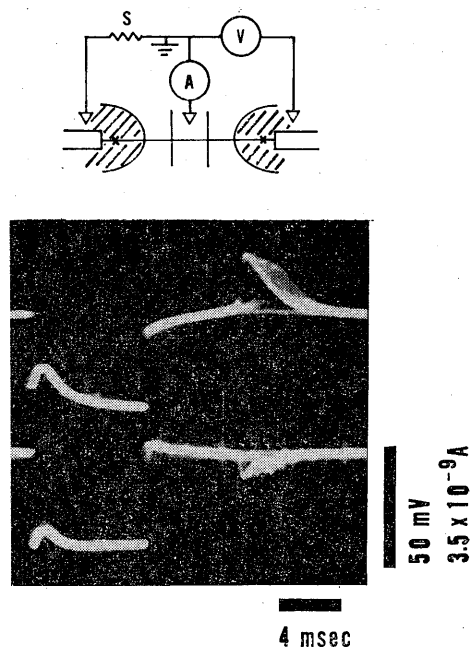


Fig. 6. Anode break responses of an internode. Records were taken soon after replacing the fluid in both side pools with a 4 % saponin-Ringer. The same preparation as Fig. 3. 20.5°C.

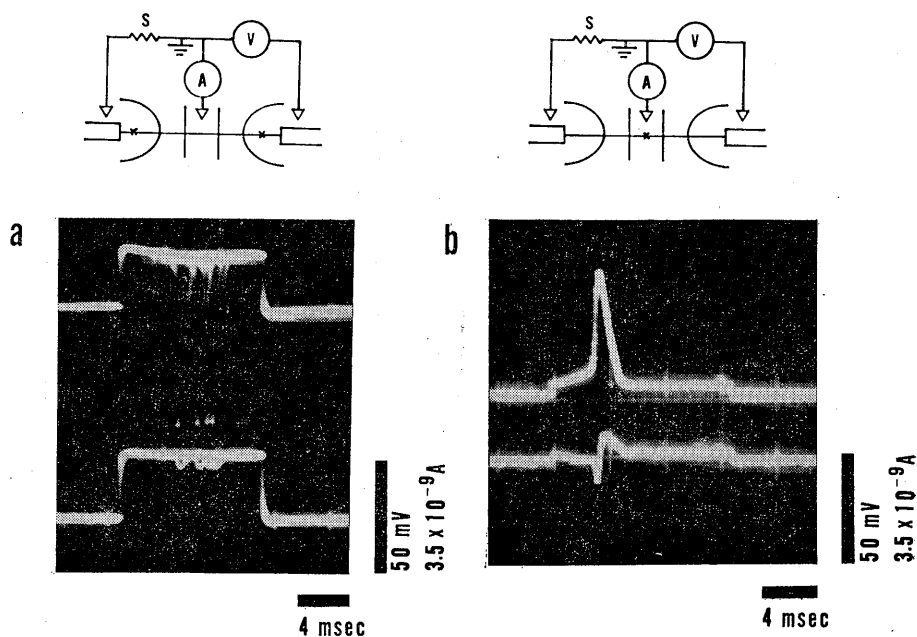


Fig. 7. Nodal spikes, taken as controls. a, spikes elicited from the fibre region lying in the right-hand pool; b, responses of a node laid on the middle pool.

されたものであることがわかる。換言すれば本図は、髄鞘部レスポンスが最寄り絞輪の活動により催起されることを示している。なお、本図において髄鞘部スパイクが未発に終わっているもののあることが見られるが、その未発と発現との間に段階的レスポンスがみられない。即ち、刺激としての左側絞輪のスパイク電流にたいして髄鞘部が悉無的に反応しているのである。この悉無的反応は、Fig. 3 における如き陰極性電流を用いて確かめられている。

髄鞘部の電氣的活動は、絞輪スパイクと同じく刺激条件には寛大であった。0.1 msec 前後の短いパルスも (Fig. 5), また陽極開放刺激も (Fig. 6) 有効であった。Fig. 6 は左右両側プールの Ringer 液を 4% saponin 加 Ringer 液に置き換えた直後に記録したもので、刺激パルス持続中のスパイクは左側絞輪に由来するもの。このあとの陽極開放髄鞘部スパイクに潜時の動揺ならびに棘高の非悉無性が看取される。

B. 髄鞘部スパイクと絞輪スパイクとの比較

以上の様に電圧電流同時記録と後述の顕微鏡検査とから、髄鞘部におけるスパイク発生の認められた例 5 例を得たのに対し、発生の認められなかった例 (Fig. 7 a) は 46 例あった。即ちその発現率 (51 例中 5 例, 9.8%) は甚だ低いと云わなければならない。一般に、長さ 1~2 mm の単一髄鞘部を二重空気間隙で仕切って更にその一部分 (0.6~0.7 mm の長さ) の髄鞘部を対象とする以上の実験は、技術的に大きな困難をとまう。このことと上の低発現率とを考えあわせると、髄鞘部の電気活動が検出の網にきわめてかかり難いものであることが理解される。

さて、得られた髄鞘部スパイク (5 例) の性質を明らかにするために、対照として単一絞輪のスパイク (Fig. 7 b) を 50 例誘導記録し、両者の刺激条件、スパイクの諸性質を比較した (Fig. 8): —1) 既にみたように、刺激パルスは長短ともに有効であり、極性興奮の法則が妥当し、陽極開放興奮も催起可能であること絞輪の場合と同じ。2) 基電圧、スパイクの大きさ、持続時間、最大立上り速度は、絞輪スパイクの例にお

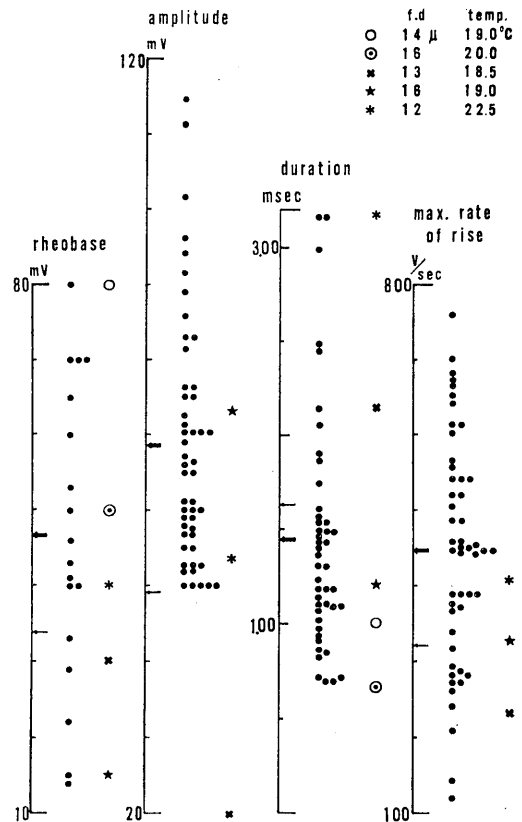


Fig. 8. Comparison of the properties between the nodal and internodal spikes. Dots refer to the nodal spikes, the other marks to the internodal (5 cases in current recording and 3 cases in potential examination). Arrows indicate the mean value measured on the nodal (thicker arrows) and internodal spikes (thinner arrows).

いてすでに大きな変動を示したが、髄鞘部スパイク例も此の変動に追随した。ただ、スパイクの大きさおよび最大立上り速度は、絞輪スパイクのそれに比し低値をとる傾向がみとめられた。

C. 高張液の作用

単一絞輪を高張液 (正常 Ringer 液滲透圧の 2~3 倍) に浸すと、基電圧の上昇と共にスパイク持続時間の著明な延長乃至プラトーの形成がみられることは良く知られており、絞輪興奮の発生機作に関して多くの示唆を与えている (Henatsch et al. 1956, 1; Mueller 1958, 7; Kitamura 1960, 5; 雪吹ら 1965, 3)。同様に、

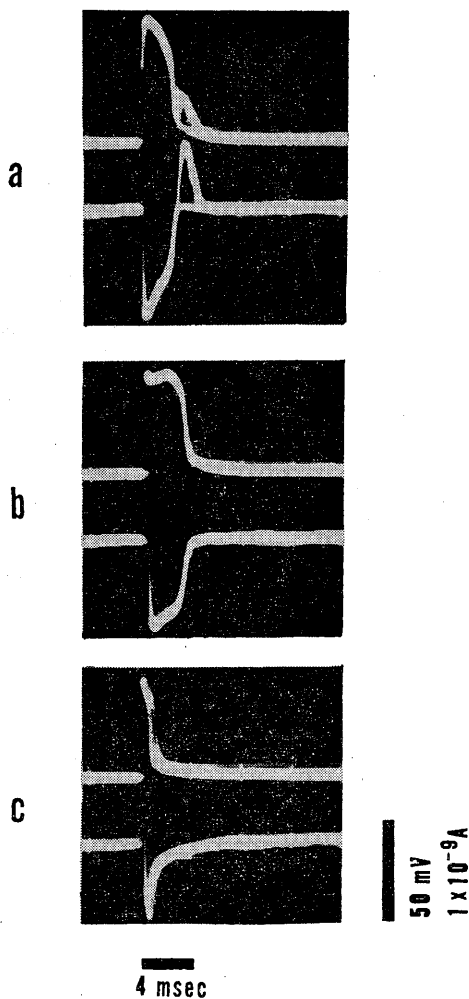
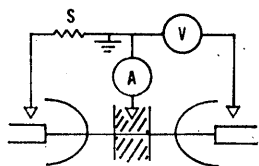


Fig. 9. Effect of hypertonic solution upon configuration of internodal spikes. Records were taken successively under application of a 1 M CaCl_2 solution to the middle pool. The same fibre as Fig. 5. 22.5°C.

髄鞘部の高張液に対する振舞いを知ることは、その興奮性を考察する上に重要であるので、筆者は、髄鞘部を浸すRinger液を種々の溶液（食塩、塩化カルシウム、蔗糖、glycerin-Ringer）の高張液（正常 Ringer 液の 3～15 倍）に置き換え灌流しつつ刺激し、その反応を時間を追って記録した。一部の実験には、髄鞘板層膜を溶かす目的を以て saponin-Ringer 液を用いた。

1. Ringer液中で髄鞘部スパイクの発生をみた 5 例中、1 例は高張液置換後棘高の減少とスパイク持続時間の軽度の延長（Ringer液中の 2 倍弱）を来たし、他の 1 例は Fig. 9 に示すように、スパイク持続時間の延長せぬままプラトーを形成し（Fig. 9 b），次いで急速に短縮した。絞輪スパイクでは、その下降相にプラトーの形成あるときは同時にその持続時間も延長するのが常であるから（雪吹ら 1965, 3），此の点に髄鞘部スパイクの反応の相異がみられる。

2. Ringer液中で髄鞘部レスポンスの発生なき標本では、高張液置換後もスパイクを催起し得なかった。Saponin 液を適用しても亦催起不能であった。

D. 中央髄鞘部の顕微鏡写真による検索

Fig. 10 a は Fig. 3, 同図 b は Fig. 5 の標本であり、両図とも高張液適用の実験終了後に撮影されたものであるが、絞輪の有無を知る目的にはこれで差支えない。図にみられる通り、軸索の萎縮、線維表面における不規則な小結節の形成、Schmidt-Lanterman 氏切痕の拡張がみられるが、絞輪の存在せぬことは明らかである。絞輪は観察でも容易に識別し得るもので、参考のためその像を Fig. 10 c に示す。これらの写真では、標本小板辺縁部の土手（空気間隙における線維の乾燥を良好ならしめる目的で設けられた）のために、左右両端部が暗くて観察を妨げているが、金属顕微鏡用鉛直照明装置の利用によって、この部に絞輪の存在せぬことが確認されている。仮にこの辺縁部に絞輪が存在したとしても、それはたちまち乾燥の影響を受け、本実験における如き長時間再現性の良いレスポンスは得られないものである。

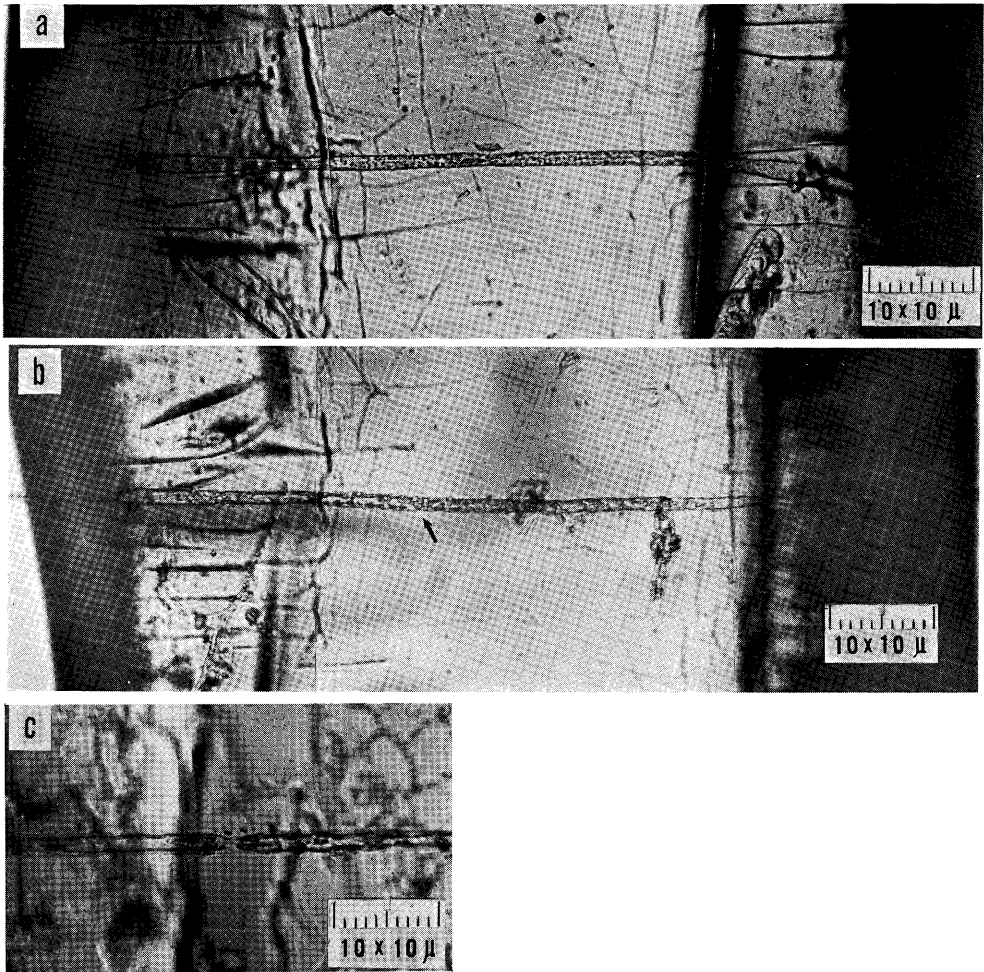


Fig. 10. Microphotographs of the fibres examined in this study. a and b, internodes, photographed to reconfirm that the middle pool contained no node of Ranvier; c, a node of Ranvier, taken as a control. Arrows indicate the Schmidt-Lanterman cleft.

考 察

単一髄鞘部を対象とする従来の実験の大部分は、興奮伝導にさいして該部を出入する膜電流を記録したものであり (Tasaki 1955, 11), その場合得られる2峯性外向き電流とそれに続く小さな内向き電流成分はいずれも、絞輪動作電流の髄鞘部における洩れとして解釈された。その後、この内向き電流成分が髄鞘部の微弱興奮のあらわれであることを主張し、少なくとも髄鞘部は強刺激に対して応答することを示す刺激実験

があらわれた (Konishi 1959, 6). そのレスポンスはしかし、持続の長い (0.5 msec 以下では無効) 強い刺激パルス (基電圧 450 mV, 即ち絞輪スパイクの約15倍) で初めて催起可能であり, しかも刺激電流の持続中持続する遅電位型の非悉無性電流変化であった。これに対し本実験で得られたレスポンスは、「スパイク」電位であった。しかもそれは、刺激条件からみても、仔細の点は別として、絞輪スパイクと相同のものであった (極興奮の法則, 悉無的反応, 15~80 mV の基電圧, およそ 1~3 msec のスパイ

ク持続時間、大さ20~73 mV)。ただ、その出現頻度は甚だ小であった(51標本例中5例, 9.8%)。このゆえに、そしてこの種の実験の技術的困難と相俟って、髄鞘部スパイクはこれまで刺激実験の検出網をのがれていたのではなかろうか、と考えられる。

さて、低出現率ながら髄鞘部スパイクは如何なる条件の下に発生するのか。この問いに対して先ず第一に考えられるのは髄鞘膜の傷害である。即ち、単一線維の分離操作中に誤って髄鞘膜を傷つけ、その損傷部を通して最寄りの絞輪のスパイクが誘導されるのではないかの可能性である。分離に際して線維に無理な伸展がかかり離断することが屢々あるが、奇異なことにその断裂は髄鞘を欠く絞輪部でなくて、殆ど専ら厚い髄鞘部に起ることは我々のよく経験するところである。このことから髄鞘部は絞輪部よりも機械的侵襲に弱いと云える。それ故、髄鞘膜に微細な欠損部を生じ、その電気抵抗減弱部が絞輪スパイクのfullの誘導を可能にすることは考え得る。事実、絞輪間部に故意に傷害を与えて、そこから電氣的活動を捕捉せんとを試みも行なわれている(竹内 1961, 10)。しかし乍ら本実験で得たスパイクはこの種のものでない。何故ならば、標本の顕微鏡的検索によって膜の人工的傷害像は認められなかったし、得られたスパイクは、標本の配置誘導法からみて絞輪発生のもものと明らかに区別され得た。しかもこれら両種のスパイクとも長時間にわたり安定に再現し得た。損傷のある線維は短時間のうちに脱分極して行くものである。

髄鞘の膜構造は一つの絞輪間節(internodal segment)全般にわたって均一連続的ではなくて、Schmidt-Lanterman氏切痕なる不連続構造を示すことは良く知られている。かつてはこの構造物が標本作製時の人工産物ではないかと問題にされたが、近時は太い(径4 μ 以上の)有髓線維に常在のものとされ、その微細構造も電子顕微鏡的検索で次第に明らかにされつつある(Honjin et al. 1962, 2; Scanga 1964, 8)。それによれば、髄鞘の単位膜が相互に開離して、そ

の間隙をSchwann氏細胞の細胞質が充しているものであり、従って、内は絞輪膜の続きである軸索-Schwann膜、外は組織液に接するSchwann氏細胞の細胞限界膜、この両者を連絡する細胞質性の通路をなす。いわば髄鞘膜の生理的疎開部であるこの切痕の意義について、Honjin et al. (2)は、Schwann氏細胞が髄鞘膜を養うための代謝路であると云うが、然るとき同時に外液・軸索間のイオン交換を媒介するものと想定することも、上記の組織構造から考えて無理ではない。その化学的組成乃至電氣的性質は全く未知に属するけれども、髄鞘部スパイクの発生源としてSchmidt-Lanterman氏切痕を除外する積極的理由もない。ただこの場合、本実験におけるスパイク出現率が10%弱という低率であったこと、云い換えれば、単一髄鞘部の刺激実験において何故もっと高率に発現しないか、に対する疑問が残る。理由はおそらく、髄鞘乾燥法を基とする従来の実験法に存すると考えられる。単一髄鞘部から電気現象を誘導するためにはその一部を空気(本実験)又は蔗糖のgapに渡して電氣的絶縁部を作らねばならぬ。この方法は絞輪電気現象の誘導には極めて有用であること周知の通りであるが、gapに架せられた髄鞘部は非生理的環境に置かれる。長さ1~2 mmの一つの絞輪間部に数個しかなくて、しかも線維長軸に対し斜走するSchmidt-Lanterman氏切痕——その数は線維により一定せず、傾斜方向は同一絞輪節内でも不定である——がこのgapに架かり、その生理的機能を失なう公算は大きい。

最後に、髄鞘部スパイクの発生源がSchmidt-Lanterman氏切痕に在るとして、レスポンスはこの切痕部のどの膜から生ずるのか。興奮性膜として最も考え易いのは、切痕部最内層膜、即ち軸索-Schwann膜(絞輪膜の続きである軸索膜とSchwann氏細胞の最内層の限界膜との結合せるもの)であるが、本実験において高張液乃至saponin液を適用してもなおレスポンスの催起不能であった事実(112頁 C. 2)は、この膜のみが興奮の座ではないことを思わせる。おそら

くその外側の、疎開した髄鞘単位膜のいくつかが関与するのではなかろうか。何故ならば、斯かる薬物の適用下では、myelin単位膜は時間と共に外層のものから溶解乃至その機能を失って行くと考えられ、従って Ringer 液下にレスポンスなき標本でも薬物作用下の或時期には最内層の膜から催起し得る筈である。事實は、初めから催起不能のものは遂に催起不能であった。なお、高張液下に、スパイク持続時間の延長なきままプラトーを形成せる事実 (Fig. 9 b) は、外側単位膜の脱落 (膜抵抗の低下) とともに内側単位膜の recruitment と解し得るであろう。

総 括

1. ガマ坐骨神経の分離線維を用い、単一髄鞘部からスパイク・レスポンスを催起し得た。

2. その催起し得た例は、催起し得なかった46例に対して、5例 (発現率は9.8%) であった。

3. 髄鞘部スパイク催起のための刺激条件、ならびに得られたスパイクの性質は、絞輪スパイクのものと類同であった。ただ、棘高および最大立上り速度は低値をとる傾向がみられた。また、高張液の適用によりスパイク形状を修飾し得た。

4. 髄鞘部スパイクの発生源及び Schmidt-Lanterman 氏切痕の役割に就て考察した。

終りに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った小西喜久治教授に深甚なる謝意を表するものであります。

文 献

- 1) Henatsch, H. -D, Loss, M. und Mühl, N. (1956) Über Plateau-Verlängerungen der Aktionströme isolierter Ranvierknoten in hypertonischem Milieu. *Pflüg. Arch. Physiol.* **262**, 562-572
- 2) Honjin, R., Takahashi, A., Nakamura, A. and Taniguchi, H. (1962) Electron microscopy of nerve fibres. V, On the fine structure of the small myelinated nerve fibres in the peripheral nerve. *Okajimas Folia Anatomica Japonica* **38**, 387-409
- 3) 雪吹周秀・川崎了二・小西喜久治 (1965) 単一有髄線維動作電位のプラトー 日本生理誌 **27**, 102
- 4) 雪吹周秀・小西喜久治 (1966) 細胞内誘導による有髄神経線維活動電位 日本生理誌 **28**, 428
- 5) Kitamura, S. (1960) Osmotic pressure and electrical activity. *Jap. J. Physiol.* **10**, 51-63
- 6) Konishi, K. (1959) Electrical activity of single internode. *Jap. J. Physiol.* **9**, 8-19
- 7) Mueller, P. (1958) Prolonged action potentials from single nodes of Ranvier. *J. gen. Physiol.* **42**, 137-162
- 8) Scanga, F. (1964) Atlas of electron microscopy. Biological applications. Elsevier Publishing CO., London.
- 9) Spyropoulos, C. S. and Tasaki, I. (1960) Nerve, excitation and synaptic transmission. *Ann. Rev. Physiol.* **22**, 407-432
- 10) 竹内貞助 (1961) 単一有髄神経線維髄鞘欠損部の衝撃伝導時に於ける電流変化に就いて 日本生理誌 **23**, 123-132
- 11) Tasaki, I. (1955) Nervous transmission. C. C. Thomas, Springfield, Illinois.
- 12) Villegas, R., Villegas, L., Giménez, M., and Villegas, G. M. (1963) Schwann cell and axon electrical potential differences. Squid nerve structure and excitable membrane location. *J. gen. Physiol.* **46**, 1047-1064
- 13) Yamagiwa, K. (1951) The electro-saltatory transmission of nervous impulse (Model experiments and theoretical considerations). *Jap. J. Physiol.* **2**, 79-92

〔原著〕

胆汁に発見された plasminogen activator

について 612. 357 : 612. 015. 1

畑 滋 二 *

A plasminogen activator found in bile

Shigeji Hata (*Department of Physiology, Kobe University School of Medicine*)

Proving the existence of plasminogen activator in bile according to the Ca-containing standard fibrin plate method (modified Astrup's method) or heated fibrin plate method (Lassen's method), the study for isolation and characterization of the activator has been performed by Gel-filtration technique using Sephadex G-75 or G-200. Some of the enzymatic as well as physicochemical properties of the activator (hereinafter called as bilokinase) have been revealed as summarized as follows :

1. Bilokinase is in the non-dialysable protein fraction which can be precipitated with 50% saturated ammonium sulphate.
2. Bilokinase has such heat labile nature that it is easily inactivated by heating of 60°C for 30 min. Bilokinase is observed to show its activating activity near neutral pH, but over pH 10.0 or under pH 4.0 no activity is observed.
3. Bilokinase is regarded as a proteinase which capable of caseinolytic activity in per se.
4. The proteinase activity which formed from the precursor, human or bovine euglobulin fraction by the action of bilokinase shows fibrinolysis much more preferably than caseinolysis, while it is noted that the above enzyme did not show esterase activity toward TAME or LEE at all so far in the experiment.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1967) 29, 116-126〕

序 論

線溶現象の主役を演ずるものは、plasmin と呼ばれる蛋白分解酵素であって、正常では不活性の前段階物質 plasminogen として主として循環血中に存在している。

生体内に於ては種々の条件下に生理的に、或いは病態生理的に線溶現象が発現すると見做されているが、plasminogen を plasmin に転換させる引金として作用するものは、activator と称せられるものである。

Activator は単に血液中に存在するのみならず、種々の組織内に存在することが、1947年 Astrup & Permin¹⁾ によって見出された。又組織のみならず、尿²⁾、唾液³⁾、精液⁴⁾、乳汁⁵⁾、涙⁶⁾、汗⁷⁾ 等の種々の体液中にも存在する事が明らかにされた。

しかし胆汁の線溶現象に関する研究は、今日まで意外に少ない。胆道手術等に際し腹腔内に

漏出した胆汁が、しばしば局所のフィブリン沈着を溶解するという現象は、古くより知られていたが、Benedetti-Valentini⁸⁾ らは人胆汁中に線溶活性を証明しようとして失敗した (1957)。

1960年に二つの対立する見解が発表された。一つは胆汁酸塩が activator 様作用を持つという Oleson⁹⁾ の報告であり、他は胆汁酸塩は単純なフィブリン溶解作用を示すが、activator 様作用は示さず胆汁中には activator は存在しないという Fleming & Norman¹⁰⁾ の報告であった。以来胆汁中の線溶因子の存在に関する問題は最近まで等閑視された憾みがあった。

1963年、大柴 及び 畑¹¹⁾¹²⁾ は動物 (犬及び家兎) の胆汁中に plasminogen 活性化因子が存在する事を見出し、このものは胆汁酸塩とは別種のものであり、熱に不安定な因子であると報告した。

以上のような背景に於て、著者は胆汁から plasminogen activator を単離する事、及びこの activator の酵素化学的特徴の若干を解明する事を目的として本研究を行なった。言うまでもなく、Fleming & Norman の実験方法に対し

ての再吟味は、本研究の初期の段階に於て行な
った。

実験方法

I. 実験材料

1. 胆汁：実験に使用した胆汁は、正常な
成犬および成熟家兎の胆嚢胆汁である。胆汁の
採取に際しては、剔出した胆嚢表面を生食でよ
く洗い表面に附着している血液或いは組織液が
胆汁内に混入しないように注意した。得られた
胆汁は濾紙にて沈澱物を除去した後、直に実験
に使用するか或いは -20°C にて保存し、随時
溶解して使用した。実験に使用した胆汁は、
Thioglycollate Medium および Trypticase Soy
Broth の培養試験の結果は陰性を示し、細菌類
の混入は認められなかった。

2. Euglobulin fraction (plasminogen)：ミ
ドリ十字製の乾燥人血漿より血清を得る。こ
れを純水にて20倍に稀釈し、よく攪拌しながら
1%酢酸を徐々に滴下し pH 5.2 とした。これ
を30分間放置した後遠心分離操作を行ない、得
られた沈渣に最初の血清の半量の純水を加え、
同時に重炭酸ソーダを添加して pH 7.4 に調整
すると共に、この沈渣を完全溶解させた。この
溶液を plasminogen 液として使用した。

3. フィブリンノーゲン：Armour 社製の牛
の Cohn's fraction I を borate saline buffer
(pH 7.4) にて溶解し、凝固可能蛋白量として
0.13% の溶液を作成して使用した。

4. トロンビン：ミドリ十字製の人トロン
ビンおよび持田製薬製の牛トロンビンを生理食
塩水にて20単位/ml に溶解して使用した。

5. ストレプトキナーゼ(SK)：Lederle 製
の Varidase を生理食塩水にて種々の単位に溶
解して使用した。

6. カゼイン：E. Merk 製の Hammersten
カゼインを Norman¹³⁾の記載した方法に従って
精製し、4%溶液を作成して使用した。

7. Tosylarginine methyl ester (TAME)：
ミノファーゲン製薬製の合成基質であるTAME
を純水にて0.1 M 溶液を作成して使用した。

8. L-Lysine ethyl ester (LEe)：Mann 社
製の合成基質である LEe を純水にて0.2 M 溶
液にして使用した。

9. ϵ -Amino caproic acid および trans
amino methyl cyclohexane carboxylic acid
(EACA および AMCHA)¹⁴⁾¹⁵⁾：第一製薬株式
会社提供の EACA および AMCHA を純水にて
種々の濃度に溶解して使用した。

10. Sodium desoxycholate：Difco 社製の
ものを緩衝液にて種々の濃度に溶解して使用し
た。

11. 緩衝液：borate saline buffer (pH 7.4)
を Norman¹³⁾の記載した方法にて作成し、フィ
ブリン分解測定法、カゼイン分解測定法および
LEe 分解測定法に使用した。更に0.2 M トリス
緩衝液は TAME 分解測定法に使用した。

II. 測定法

1. フィブリン溶解能測定法

a. 標準フィブリン平板法：Astrup &
Müllertz¹⁶⁾の記載方法に準じてフィブリン平板
を作成した。この平板上に被検液 0.03 ml を滴
下し 37°C で20時間放置後フィブリン平板上の
溶解面積を測定した。面積は溶解面の長径×短
径(mm^2)にて表現した。また CaCl_2 (最終濃度
0.01 M) 添加のフィブリン平板を用いて同様な
測定を行なった。

b. 加熱フィブリン平板法：Lassen¹⁷⁾の
方法に従った。上記の標準フィブリン平板を
 85°C 30分間加熱して基質に混在している plasmi-
nogen, proactivator 等を加熱破壊したフィブリ
ン平板を作った。この加熱平板を用いて上記と
同じ測定を行なった。

2. カゼイン分解能測定法：Norman¹³⁾の
方法に従った。カゼインの4%溶液 1 ml に被
検液 1 ml 加えて 37°C で30分間乃至20時間加
温した。これに10% trichloroacetic acid 3ml を
加え攪拌して冷蔵庫内に一晚放置した。これを
濾過して得た上清の 280 $\text{m}\mu$ における absorb-
ance を光電比色計で測定した。

3. TAME 分解能測定法：Troll¹⁸⁾の方法
に従った。0.1 M TAME 1 ml に 0.2 M トリ

ス緩衝液 (pH 9.0) 3 ml を加え、これに被験液 1 ml を加えて 37°C 30分間乃至20時間加温した。これより 1 ml を取り出し、37%ホルマリン液 (pH 8.0) 1 ml を加えてこの液を苛性ソーダにて滴定した。TAMe 分解能は遊離した酸のアルカリ中和量 (μ M) にて表現した。

4. LEE 分解能測定法: Troll の変法¹⁹⁾に準じた。即ち 0.2 M LEE 1 ml に被験液 1 ml を加え、borate saline buffer (pH 7.4) 3 ml を加えて 37°C 30分間乃至20時間加温した。これより 1 ml を取り出し、これに 10 ml のアセトンを加え攪拌し30分間放置した後、遠心分離 (3000回転10分間) によって得た沈渣を純水 2 ml に溶かし、次に37%ホルマリン液 (pH 7.0) 2 ml を加えて、1/40 N 苛性ソーダにて滴定した。但し著者は予備実験に於て imidazole buffer の代りに borate saline buffer を用いても十分に LEE の分解を測定し得る事を確めたので、本実験に於ては borate saline buffer (pH 7.4) を用いた。

III. その他

1. ゲル濾過: 0.9 % NaCl 液にて平衡させた Sephadex (G-75, G-200) カラムを作成した (カラム直径 1.2 cm 高さ 22.0 cm のものとカラム直径 2.5 cm 高さ 18.0 cm のものを使用した)。この上端に 2 ml の試料を静かに置き、0.9 % NaCl で溶出を行なった。本操作中は温度は 2°~5°C に保った。流出速度は 1 分間 0.28 ml および 0.1 ml に調節した。

2. 硫酸分画: 被験液に飽和硫酸溶液を加えて 2°C 30分間放置後、遠心分離操作 (7000回転10分間) によって上清と沈渣とに分ける。こ

の上清に更に飽和硫酸溶液を加えるという方法を取った。即ちその加える割合を10%ごとに区切って増加させてそれぞれ遠心分離を行ない、硫酸飽和度10%から90%までの沈渣を得る。この沈渣を元の被験液量と同量の生理食塩水に溶解して試験に供した。

実験成績

I. 胆汁の plasminogen activator 活性

1. Ca 添加標準フィブリン平板法および加熱フィブリン平板法による胆汁のフィブリン溶解能測定

胆汁のフィブリン溶解作用の有無を検査する目的で、Ca 添加標準フィブリン平板法および加熱フィブリン平板法を採用し、家兎および犬から採取した胆嚢胆汁についてフィブリン溶解能を調べた。その結果を表1に示した。即ち新鮮な胆嚢胆汁 0.03 ml を 0.01 M CaCl₂ 添加標準フィブリン平板および加熱フィブリン平板に滴下し、37°C 20時間加温後の溶解面積を測定した。表1に示される如く、Ca 添加標準フィブリン平板のみに溶解がみられ、加熱フィブリン平板には溶解が認められない。この事は家兎および犬の胆汁が、明らかに plasminogen の活性化作用を有している事を示すものである。この実験に於て著者は、胆汁のフィブリン溶解能の検索に特に Ca 添加標準フィブリン平板法を採用した理由は、Astrup の標準フィブリン平板は胆汁酸塩等の detergent や高濃度の中性塩によって、しばしば単純な物理化学的な溶解を来す事が知られて居り、この種の溶解は Ca イオンのフィブリン中への添加によって防ぎ得る事が既に指摘されているからである¹⁰⁾²⁰⁾。この点についての詳細は考察の頃に於て述べる。

胆汁中の activator の存在については、更に次の実験によっても明らかに示された。即ち被験液として家兎および犬より採取した個々の新鮮胆嚢胆汁を 0.03 ml とり、これを加熱フィブリン平板に滴下した。同時に人 plasminogen 液 0.2 ml に各胆汁 0.1 ml を加え 37°C 10分間加温後、これより 0.03 ml とって加熱フィブリン平

Table 1. Fibrinolytic activity of bile of rabbit and dog

Expt. No.		Standard plate (containing 0.01M CaCl ₂)	Heated plate
Rabbit	1	121	100 (mm ²)
	2	68	67
	3	60	50
Dog	1	100	81
	2	90	80
	3	85	80

板に滴下し、20時間加温後の両平板上の溶解面積を比較測定した。その結果を表2に示した。表にみられる如く胆汁のみでは、全く溶解を示さないか或いは示しても被験液の周囲を厚さ1~2mm程度の輪状の表面的な溶解を示す程度であって、この種の溶解を trace と記載した。一方胆汁と plasminogen の混合液は著明にフィブリン溶解を示し、試料によってはその大きさにバラツキはあるが、39~120 mm² の溶解面積を示した。以上の成績は家兎および犬の胆汁中には、明らかに plasminogen activator が在存し、この activator によって牛および人の plasminogen が活性化されて活性酵素 plasmin が形成され、これによってフィブリンが溶解された事を示すものである。

2. 胆汁の activator 活性

に対する EACA および AMCHA の効果

以上の如き胆汁の示す activator 活性に対して、抗 plasmin 物質である EACA および AMCHA が、果して抑制作用を有するか否かについて検討した。実験は EACA 最終濃度 10^{-2} M 或いは AMCHA 最終濃度 10^{-3} M 含む Ca 添加標準フィブリン平板および、同じく EACA 或いは AMCHA を含む加熱フィブリン平板を用い、対照として此等の抗 plasmin 物質を含まないフィブリン平板を作製し、各平板上に家兎胆汁および家兎胆汁人 plasminogen 混合液を滴下し、20時間加温後の溶解面積を測定した。その結果を示したのが表3である。表に示される如く対照に対し EACA 及び AMCHA を含む標準平板上には、胆汁によるフィブリン溶解は認められない。また同様に加熱フィブリン平板上には、家兎胆汁と人 plasminogen の混合液によってフィブリン溶解は示されるが、

Table 2. Fibrinolytic activity of bile with or without plasminogen measured by heated fibrin plate

Expt. No.	Lysis area (mm ²)		
	Bile	Plg. + Bile	
Rabbit	1	0	120
	2	0	70
	3	trace	68
	4	0	64
	5	trace	64
	6	0	60
	7	trace	48
	8	0	42
Dog	1	0	64
	2	0	56
	3	0	56

Table 3. Effect of EACA or AMCHA on the fibrinolysis with bile

Test materials	Fibrin plate	Standard plate (containing 0.01M CaCl ₂)			Heated plate		
		Control	EACA (10^{-2} M)	AMCHA (10^{-3} M)	Control	EACA (10^{-2} M)	AMCHA (10^{-3} M)
Bile		36 mm ²	0	0	0	0	0
Bile + Plg.		80 mm ²	0	0	72 mm ²	0	0

EACA および AMCHA を含む加熱平板上では認められない。即ちこの加熱平板上の成績は、EACA および AMCHA が、胆汁中の activator によって活性化されて作られた plasmin のフィブリン溶解活性を抑制する事を示している。しかし此等の抗 plasmin 物質が胆汁中の activator の plasminogen 活性化過程に対して、抑制的に作用するか否かについては、以上の実験結果からは明らかでないが、一般に EACA および AMCHA が SK による plasminogen の活性化作用や多くの組織 activator の plasminogen 活性化作用に対して、抑制的に働く事が明らかにされているので²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾、恐らく胆汁中の activator 作用に対しても同様な作用機転に基くものであらうと相像される。

II. 胆汁から activator の分離

胆汁中には activator 以外に、胆汁酸塩や胆汁色素を始め多数の有機および無機物質が含

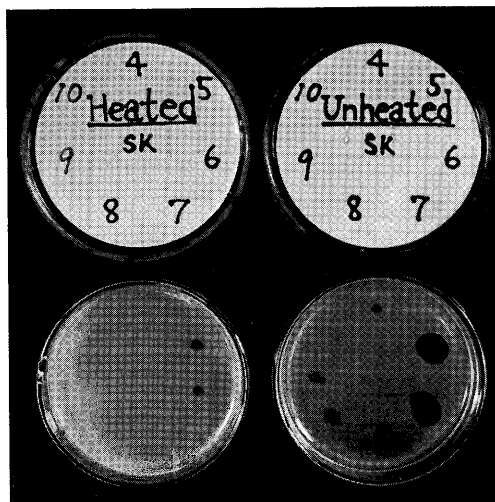


Fig. 1. Activator activity of the fractions of bile obtained by Gel-filtration. Number in the photograph indicates the fraction number. SK marked in the photograph indicates the place where SK (100 units/ml) was dropped resulting in no lysis.

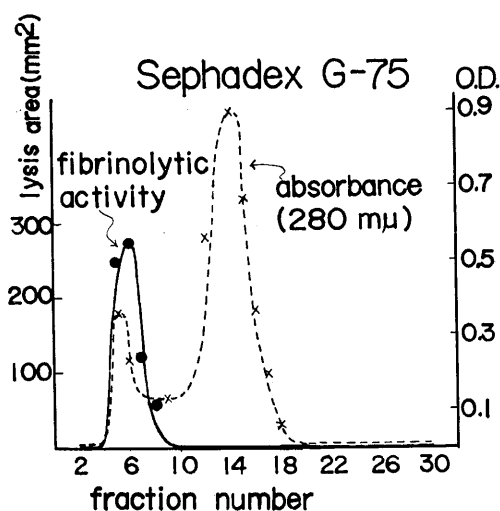


Fig. 2. Gel-filtration of dog bile by Sephadex G-75, 1.2 × 21.7 cm. Flow rate : 17 ml/h., Eluant : 0.15 M sodium chloride each 2 ml taken. Ordinate indicates (1) optical density representing protein concentration, (2) lysed area on 0.01 M CaCl_2 containing standard fibrin plate. Abscissa indicates the fraction number.

まれており, activator そのものの性質を調べるためには, 胆汁中から此等の夾雑物を除き可及的に純化された型で activator を取り出す事が必要である。

著者は予備実験の結果, 胆汁 activator が非透析性の物質である事を認めたので, Sephadex G-75 および G-200 を使用して次のような activator 分離の実験を行なった. 試料は犬の新鮮胆汁を生理食塩水で2倍に稀釈したもので, この 2 ml を Sephadex G-75 カラムの上端に置いてゲル濾過を行なった. 得られた各分割液について Ca 添加標準フィブリン平板法および加熱フィブリン平板法によって, フィブリン溶解能を検討した (図1). 図の右側の平板は Ca 添加標準フィブリン平板であり, 左側の平板は加熱フィブリン平板である. 数字は分割液番号を示したものである. 図に示される如く右側の平板上 5, 6, 7 番の分割液に著明なフィブリン溶解がみられる. 左側の平板では痕跡的溶解が 5, 6 番の分割液に認められる. なお両平板上に SK (100単位/ml) による溶解はみられない. 以上の成績は胆汁 activator が 5, 6, 7 番目の分割液中に豊富に含まれている事を示している. また各分割液の波長 280 $\text{m}\mu$ に於ける吸光度を測定し, Ca 添加標準フィブリン平板上の溶解面積と共に図中にプロットした (図2). 図中の点線は各分割液の 280 $\text{m}\mu$ における吸光度を示したもので, 二つの山が示されている. 280 $\text{m}\mu$ 吸光度の第一の山と, フィブリン溶解面積を示す実線の山とが重り合っている. しかし 280 $\text{m}\mu$ 吸光度の第二の山の部分に相当する分割液は, activator 活性を示さない. この後者の山に相当する分割液は, 塩酸酸性によって白濁を生ずる. 恐らく蛋白質以外のもので, 胆汁酸塩がその主成分と推定される. 次に図2で示される如く activator を豊富に含んでいる第 5, 6, および 7 番の分割液を試料とし, この中から一定量を取り Sephadex G-200 カラムを使用してゲル濾過を行なった. 得られた各分割液について波長 280 $\text{m}\mu$ に於ける吸光度と Ca 添加標準フィブリン平板上の溶解面積を測

定して、それぞれ点線および実線で表わしたのが図3である。図にみられる如く各分割液の280 m μ に於ける吸光度を示す曲線は、一つの山を持つパターンで示されており、その部分と activator 活性が全く一致している。この事は胆汁 activator の構成々分が単純である事を示唆する。

III. 胆汁 activator の物理化学的性質

著者は上記の如く胆汁から activator を分離抽出し得たので、次に Sephadex G-75 カラムを使って得られた胆汁 activator を試料にして、pH および熱耐性と溶解度の三項目について検査した。

1. pH および熱耐性

胆汁 activator を含む分割液の pH を 2.0 から 11.0 まで変化させ、これ等について 37°C および 60°C それぞれ30分間加温して標準フィブリン平板に滴下し、20時間加温後溶解面積を測定した。表4に示される如く胆汁 activator は 0°~37°C の温度下にては中性附近に於て最高の活性を示し、pH 4.0 以下の酸性或は pH 10.0 以上のアルカリ性では全く活性は認められない。また60°C30分間の加温によって、中性附近においても完全に失活している。

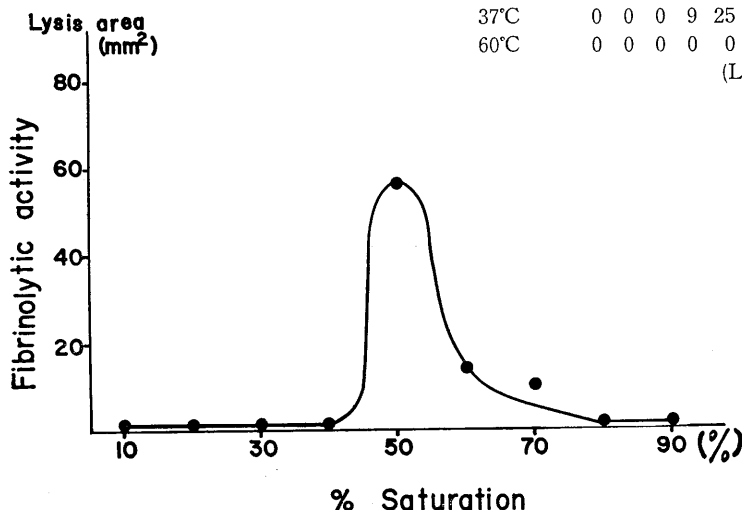


Fig. 4. Fractionation of Bile-activator with $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

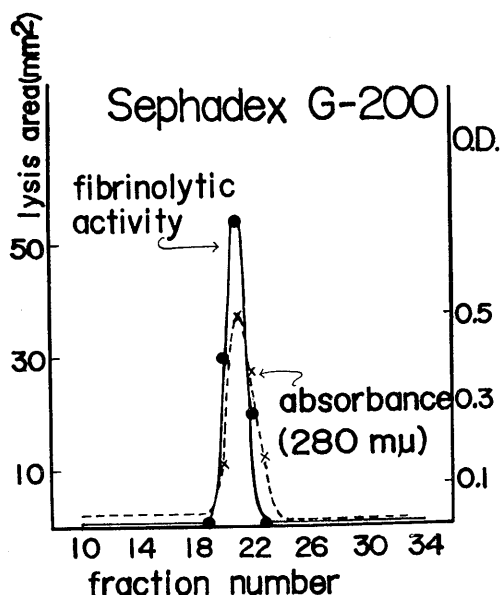


Fig. 3. Gel-filtration of bile-fraction by Sephadex G-200, 2.5 $\times$ 28cm. Flow rate: 4ml/h., Eluant: 0.15 M sodium chloride each 2 ml taken. Ordinate indicates (1) optical density representing protein concentration, (2) lysed area on 0.01 M CaCl_2 containing standard fibrin plate. Abscissa indicates the fraction number.

Table 4. Fibrinolysis of Bile-activator at various pH and temperature

Temp. \ pH	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0°~2°C	0	0	0	0	37	37	36	31	0	0
37°C	0	0	0	9	25	24	24	25	0	0
60°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(Lysis area : mm²)

2. 硫酸アンモニヤ溶液による塩析

飽和硫酸溶液を使って胆汁 Activator を含む Sephadex 分劃液を塩析し、各硫酸飽和度で得られた沈渣を生理食塩水に溶解してこれを被験液とし、標準フィブリン平板に滴下し溶解面積を測定した。溶解面積と硫酸飽和度との関係を図4に示した。Activator 活性は図に示される如く、50%飽和硫酸アンモンで沈澱する分層中に存在することが認められた。

IV. 胆汁 activator の種々の基質に対する酵素活性様式

以上の実験はフィブリン分解活性を示標にして胆汁 activator 活性を測定したものであるが、基質を異にして activator 活性を測定した場合、果してフィブリン分解活性と同じ程度の活性が示されるか否かについて実験を行なった。試料は犬の胆汁を Sephadex G-75 カラムでゲル濾過して得た胆汁 activator 分劃液で、標準フィブリン平板上約 80 mm² の溶解を示すものを使用した。

1. フィブリン分解活性

胆汁 activator の activator 活性については、

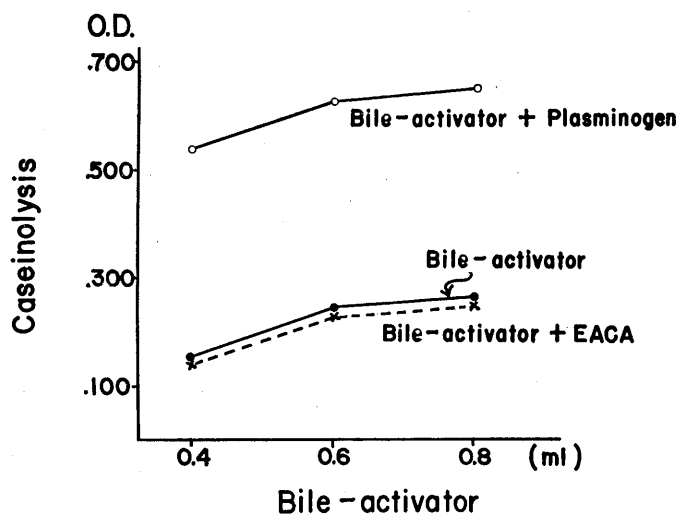


Fig. 5. Activator activity and proteolytic activity of Bile-activator measured by caseinolysis after 20 hours incubation. Ordinate : Optical density representing caseinolysis. Abscissa : Amount of Bile-activator employed

既に述べた如くフィブリン溶解を示標にした場合、明瞭に認められる。しかし activator そのもののフィブリン溶解活性は、一般には加熱フィブリン平板法では認められ難いが、サンプルによって僅かながら認められる場合もあり、従って胆汁 activator は本質的に蛋白分解酵素の一種と見做されるものであろう。事実次に述べる如く胆汁 activator それ自身明らかにカゼイン分解活性を示した。また activator 活性は抗 plasmin 物質である EACA および AMCHA によって明らかに抑制された。

2. カゼイン分解活性

胆汁 activator, およびこの activator によって活性化された plasmin のカゼイン分解能を測定した。まづ胆汁 activator 分劃液を被験液とし、0.4, 0.6 および 0.8 ml についてカゼイン分解能を 37°C 30分および20時間加温後測定した。37°C 30分間加温後ではカゼイン分解は認められないが、20時間加温すれば明らかにカゼイン分解能が認められた。第5図には20時間加温の成績を示した。この際抗 plasmin 物質である EACA が反応液中に最終濃度 10⁻²M 存在

していても胆汁 activator のカゼイン分解能に何らの影響も与えていないことが図に示されている。このことは胆汁 activator そのものが、plasmin とは異なる蛋白分解酵素であることを示唆している。次に各量の胆汁 activator 分劃液に人 plasminogen 液を 0.5 ml づつ加え 37°C 10分間加温した後、この混合液のカゼイン分解能を測定した。結果は図の Bile-activator + plg. 曲線に示されており、胆汁 activator 自身が示すカゼイン分解能よりも著しく亢進した値を示している。この両カゼイン分解能の差は、胆汁 activator によって活性化されて形成された plasmin によるものと理解される。

3. TAME分解活性

胆汁 activator, およびこの activator によって活性化された plasmin の TAME 分解能を測定した。まづ表 5 に示す如く胆汁 activator 分割液 0.1 ml から 1.0 ml までを被験液とし, TAME 分解能を 37°C 30分および20時間加温後測定した。しかし表に示される様に, 何れの試料にもTAME分解活性は認められなかった。次に人 plasminogen 液 0.6ml に胆汁 activator 分割液 0.1 ml から 0.4 ml まで加えて 37°C10分間加温後, この混合液の TAME 分解能を37°C90分および20時間加温後それぞれ測定した (図 6)。即ち斜線のカラムに示されている如く90分間加温後ではこれ等の混合液の TAME 分解値は, 対照の plasminogen 液のみの TAME分解値と比較して差異は認められない。また20時間後の成績も図の如く対照と比べて, 殆ど差が認められない。以上の成績は胆汁 activator と plasminogen の混合液は, 37°C20時間加温によっても TAME 分解作用を現わさないことを示している。

4. LEe分解活性

次に胆汁 activator およびこの activator によって活性化された plasmin の, LEe分解作用の有無について検討した。まづ胆汁 activator 分割液 0.5 ml および 1.0 ml について, 37°C30分および20時間加温後の LEe 分解活性を測定した (表 6)。しかし何れにおいても分解能は認められなかった。また人 plasminogen 液と胆汁 activator 分割液の混合液を, 37°C10分間加温後

Table 5. Bile-activator and it's unproved TAME-lytic activity

Bile-activator	Incubation time (37°C)	
	30 min.	20 hr.
0.1 (ml)	0 (uM)	0 (uM)
0.2	0	0
0.3	0	0
0.4	0	0
0.5	0	0
1.0	0	0

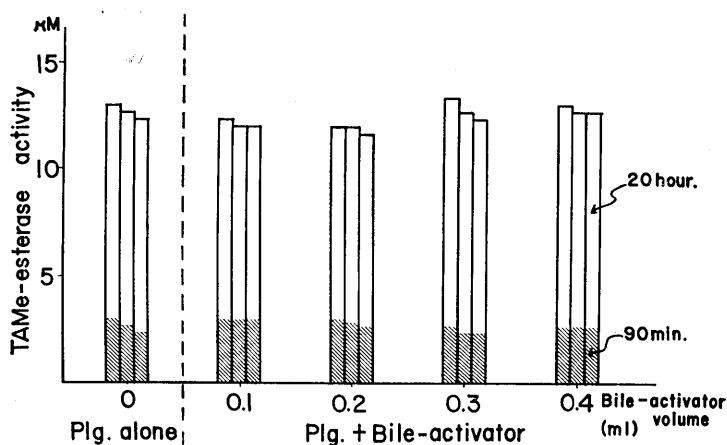


Fig. 6. Comparison of TAME-lysis of plasminogen with or without Bile-activator.

Table 6. Bile-activator and it's unproved LEe-lytic activity

Test material	Incubation time (37°C)	
	30 min.	20 hr.
Bile-activator	(μM)	(μM)
(0.5 ml)	0	0
(1.0 ml)	0	0
Bile-activator+Plg.		
(0.5 ml) (0.5 ml)	0	0

LEe分解能を37°C30分および20時間加温後それぞれ測定した。しかし表に示す如く LEe 分解能は全く認められなかった。

考 察

胆汁が activator 作用を示すか否かに関しては, 序論において述べた如く, Oleson⁹⁾と Fleming¹⁰⁾らの対立した報告がある。Oleson⁹⁾はモルモットの血清が, sodium taurocholate,

sodium glycolate, sodium cholate 等の胆汁酸塩の存在下に pH 5.4 で等電沈澱して得た分層が、加熱平板を溶かすことを観察した。このことから彼は胆汁酸塩が activator 作用を持つことを主張した。

一方これに対して Fleming & Norman¹⁰⁾は、胆汁中の activator の存在を否定した。彼等の説の実験的根拠は、1) 胆汁酸塩を plasminogen に作用させても、カゼイン分解活性の出現を証明出来なかったこと。2) 人の胆汁, sodium taurocholate, sodium glycolate 等が標準フィブリン平板上で溶解を示したが、0.01 M CaCl_2 添加したフィブリン平板上では溶解を示さなかったことの2点であった。以上の成績から、彼等は胆汁酸塩による標準フィブリン平板上の溶解は、高濃度の尿素や中性塩による溶解と類似の非酵素的な溶解であると見做した。また人胆汁で見られた標準平板上の溶解も、Ca イオン添加によって消失したことから、胆汁酸塩による見かけ上の溶解と結論した。

所で上記の如き非酵素的単純フィブリン溶解が、Ca イオンの添加によって何故に防止されるか。この点に関して彼等は次の様に説明している。即ちフィブリン塊には、Lorand²⁵⁾や

Laki²⁶⁾の言う如く 5 M 尿素可溶性のいわゆる fibrin-s と不溶性のいわゆる fibrin-i との2種類あるが、fibrin-s は胆汁酸塩に対しても可溶性である。しかし fibrin-s に Ca イオンが添加されれば、この Ca イオンの存在下にフィブリン中に吸着されて存在している fibrin stabilizing factor (XIII 因子) が作用して、fibrin-s は fibrin-i に転換し、従って尿素、胆汁酸塩、ヨード酢酸等の solubilizing agent に対して抵抗を示す様になるというのである。

著者の実験において使用したフィブリノーゲン は、Armour の fraction I で、40~50% クエン酸ソーダを含んでおり、Ca イオンの含量は非常に少ない。従ってしばしば fibrin-s を形成することがあるので、彼等の指摘する如く胆汁酸塩を含む試料の activator 作用を検索するためには、Ca を含む標準平板法を採用せねばならない訳である。或いは試料を plasminogen に作用させ、これを加熱平板上に置いて溶解の有無を検すべきである。加熱フィブリンは 5 M 尿素不溶性であり、同じく胆汁酸塩にも不溶性であるから、この場合は CaCl_2 を加える必要はない。

著者は表 1, 表 2 に示した如く、Ca 入り標準平板法においても加熱平板法においても、明らかに胆汁中に activator が存在することを証明した。

Fleming & Norman は、彼等の実験の初期の段階において、胆汁を 60°C, 80°C, 100°C にそれぞれ 1 時間加熱しても、標準フィブリン平板を溶解することをみて、heat resistant な因子として胆汁酸塩のみ注目して実験を進めたために、不安定な易熱性の因子を看過したものと思われる。更にまた彼等が胆汁酸塩を plasminogen に作用させてその酵素活性をカゼイン分解作用を示標にして検出しようとした点にも誤謬があった。著者は別の実験において胆汁酸塩が plasmin, trypsin, chymotrypsin 等の蛋白分解酵素のカゼイン分解作用に対して、抑制作用を示すことを認めた。図 7 は SK activated plasmin のカゼイン分解に対し、sodium desoxycholate

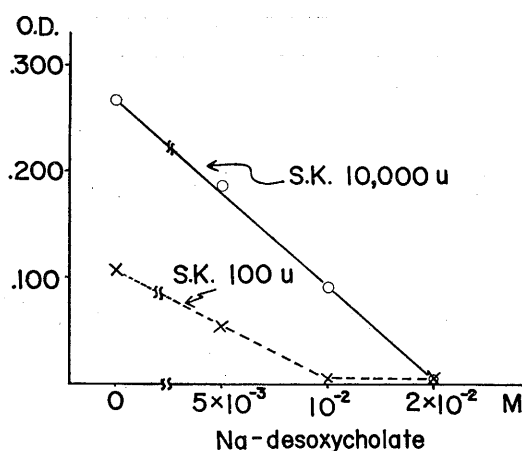


Fig. 7. Inhibition of sodium desoxycholate on caseinolysis with SK-activated plasmin. Abscissa indicates final concentration of sodium desoxycholate. Ordinate indicates optical density.

が抑制効果を示した成績である。従ってカゼインを基質にした測定系の系の中に、胆汁酸塩が存在したまま酵素活性を検出しようとすることは理論的に間違いであって、この測定結果から論拠を引き出すことは出来ない。

著者は Sephadex G-75 を用い、胆汁から胆汁酸塩、胆汁色素、塩類等を除去した試料に activator が存在することを見出した。このものは表 4 に示す如く、易熱性であり、非透析性の因子であった。硫酸 50% 飽和で沈澱するので、恐らく pseudoglobulin または albumin に属するものと思われる。胆汁 activator に関しては以後 bilokinase (略して BK) と呼称することにする。

BK はそれ自身、長時間の反応によってカゼイン分解活性を示す様な蛋白分解酵素であることが示された。しかし TAME 或は LEe 等の合成基質を分解する esterase 作用は、著者の実験範囲内では示されなかった。体液 activator として代表的なものと思倣される urokinase (UK) は、それ自身 TAME-esterase 作用を示すと云われるから²⁷⁾、BK は本質的に UK とは異ったものと思われる。

著者の実験において BK によって活性化された plasmin が、SK activated plasmin とは異った酵素活性様式を示したことは興味深い。SK activated plasmin は少量の SK によって fibrinolytic 活性を示すが、TAME-esterase 活性を示さない。しかし多量の SK によっては TAME-esterase 活性は出現する²⁸⁾。これに対して BK activated plasmin の特徴は、BK を大量与えても TAME-esterase 活性の出現が認められなかったことである。

以上の成績は、plasmin の酵素活性の多様性を示すものであると考えられる。この多様性の本態に関しては、plasmin が単一なものではなく二種以上の酵素より成る複合体と考えることは最も単純な理解である。しかし単一な酵素であっても、基質親和性の多様性が出現する可能性は否定出来ないから、実体的な理解に関しては議論がある。

さて著者が実験に使用した胆汁は胆嚢胆汁であったが、この胆汁中に存在する BK は、果してどこから由来したものか、また胆汁中に BK が存在すると云うことの生理学的意義は何か、と云う問題は今後に残された興味ある問題であらう。

Albrechtsen²⁹⁾³⁰⁾および Todd³¹⁾の報告以来、肝組織のホモジネートおよびその抽出液中には、activator の存在は一般に認められていない。寧ろ肝組織には強力な anti-plasmin が認められている³²⁾³³⁾。しかし一方、肝細胞の細胞内顆粒のレベルにおいては activator があるともいわれ³⁴⁾³⁵⁾、また肝硬変の際には細胞の線維化に伴って、組織 activator が出現するという報告がある³⁶⁾³⁷⁾。従って正常時に於ては肝組織に強力な anti-activator が存在して、activator 活性をカバーしているものと考えられる。大柴および福本³⁸⁾は肝胆汁を直接採集して、この中に非常に強力な activator が存在することを見ている。以上の事実から正常においても、肝においては activator の生成と胆汁中への放出の過程が働いているものと思われる。従って bilokinase の肝における生成の場所と胆汁中への放出の機転は、今後の興味ある問題と思われる。

総 括

動物(犬および家兎)の胆汁に plasminogen の activator が存在することを、Ca 添加標準フィブリン平板法を用いて証明し、更にゲル濾過法(Sephadex G-75, G-200)を用いて activator の分画を得た。この plasminogen activator を bilokinase (BK) と呼称する。

BK の物理化学的性質および酵素化学的特性について、次の様な諸点を明らかにした。

1. BK は非透析性の蛋白成分で、50% 飽和硫酸にて沈澱する分層中に存在する。
2. BK は易熱性で、60°C 30 分間の加温によって失活する。また pH は中性附近で最高の活性を示し、pH 4.0 以下および 10.0 以上では失活する。

3. BK はそれ自身カゼイン分解能を有する蛋白分解酵素と見做される。

4. BK によって活性化された plasmin は、フィブリン溶解活性およびカゼイン分解活性を示す。然し TAME, LEE のエステル分解活性は示さなかった。

稿を終るにあたり、御懇篤な御指導と御校閲を賜った岡本彰祐教授、終始御鞭撻、御指導を賜った大柴進講師に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) Astrup, T. and Permin, P. M. (1947) Fibrinolysis in the animal organism. *Nature*, **159**, 681-682
- 2) Astrup, T. and Sterndorf, I. (1952) An activator of plasminogen in normal urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **81**, 675
- 3) Albrechtsen, O. K. and Thaysen, J. H. (1955) Fibrinolytic activity in human saliva. *Acta physiol. Scand.*, **35**, 138-145
- 4) Rasmussen, J. and Albrechtsen, O. K. (1960) The fibrinolytic activity in the human seminal plasmin. *Fertil. and Steril.*, **10**, 264-277
- 5) Astrup, T. and Sterndorf, I. (1953) A fibrinolytic system in human milk. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **84**, 605
- 6) Storm, O. (1955) Fibrinolytic activity in human tears. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **7**, 55-58
- 7) Albrechtsen, O. K., Storm, O. and Classen, M. (1958) Fibrinolytic activity in some human body fluids. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **10**, 310
- 8) Benedetti-Valentini, S. and Luminari, M. (1957) Esiste un potere fibrinolitico nella bile? *Minerva Med. (Torino)*, **48**, 2462
- 9) Oleson, E. S. (1960) Activation of fibrinolysis in guinea-pig serum by bile salts. *Thromb. Diath. Haem.*, **4**, 473-481
- 10) Fleming, W. H. and Norman, P. S. (1960) Non-Enzymatic lysis of fibrin s by bile. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **104**, 636-638
- 11) 大柴 進・畑 滋二 (1964) 胆汁中に発見せられた specific protease inhibitor それによる plasmin 系の分析 第29回近畿生理談話会報告 日本生理誌 **26**, 517
- 12) Oshiba, S., Hata, S. et al. (1965) Inhibition by bile on esterolytic activity produced with streptokinase in blood plasma. XXIII Int. Cong. of Physiol. Sci., abst. paper 208
- 13) Norman, P. S. (1957) Studies on the plasmin system. *J. Exp. Med.*, **106**, 423
- 14) Okamoto, S. et al., Refer to British patent (filed in 1954) Refer to American patent (filed in 1953)
- 15) Okamoto, S. and Okamoto, U. (1962) Aminomethyl cyclohexane carboxylic acid, AMCHA, a new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J. Med.*, **11**, 105
- 16) Astrup, T. and Müllertz, S. (1951) The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem.*, **40**, 346-351
- 17) Lassef, M. (1952) Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. *Acta physiol. Scand.*, **27**, 371-376
- 18) Troll, W., Sherry, S. and Wachman, T. (1954) The Activation of plasmin on Synthetic Substrates. *J. B. C.*, **208**, 85-93
- 19) Troll, W., Sherry, S. (1955) The activation of human plasminogen by streptokinase. *J. B. C.*, **213**, 881
- 20) 大柴 進・三浦躬登雄・福本 龍 (1964) KSCNによる Fibrin の溶解-組織 activator 測定法の吟味 日血会誌 **27**, 273
- 21) Alkjaersig, N., Fletcher, S. P. and Sherry, S. (1959) ϵ -amino caproic acid: Inhibition of plasminogen activator. *J. B. C.*, **234**, 832
- 22) Ablondi, F. B., Hagan, J. J., Philips, M. and De Renzo, E. C. (1959) Inhibition of plasmin, trypsin and the streptokinase-activated fibrinolytic system by ϵ -amino caproic acid. *Arch. of Biochem. and Biophysics.*, **82**, 133
- 23) Oshiba, S. and Okamoto, S. (1962) Influence of AMCHA on the activity of fibrinolysin (plasmin). *Keio J. Med.*, **11**, 117-125
- 24) 岡本彰祐他 (1966) 総説 線溶現象の基礎と臨床 線溶の生理と病態 67-103 医学書院 東京
- 25) Lorand, L. and Jacobsen, A. (1958) Studies on the polymerization of fibrin. The role of the globulin: Fibrin-stabilizing factor. *J. B. C.*, **230**, 423
- 26) Laik, K. and Lorand, L. (1948) On the solubility of fibrin clots. *Science*, **108**, 280
- 27) Ploug, J. and Kjeldgaard, N. O. (1957) Urokinase on activator of plasminogen from human urine. *Biochem. Biophys. Acta*, **24**, 278-289
- 28) 大柴 進 (1964) 私はプラスミンをかく考える 第3回 プラスミン研究会報告集 *Medical Digest*, 73-G2-5
- 29) Albrechtsen, O. K. (1957) The fibrinolytic activity of human tissues. *Brit. J. Haemat.*, **3**, 284
- 30) Albrechtsen, O. K. (1957) The fibrinolytic activity of animal tissues. *Acta physiol. Scand.*, **39**, 28
- 31) Todd, A. S. (1958) Fibrinolysis autographs. *Nature*, **181**, 495
- 32) Macfarlane, R. G. and Biggs, R. (1948) Fibrinolysis. Its mechanism and significance. *Blood*, **3**, 1167-1187
- 33) Kaulla, K. N. (1964) Liver in regulation of fibrinolytic activity. *Lancet*, **1**, 1046
- 34) Lack, C. H. and Ali, S. Y. (1964) Tissue activator of plasminogen. *Nature*, **201**, 1030-1031
- 35) Sugiyama, Y. (1965) Plasminogen activator in the cytoplasmic granules from different organs of mammals: Studies on intracellular localization releasing and molecular size of two kinds of the activators. *Kobe J. Med. Sci.*, **11**, 151-167
- 36) Astrup, T., Rasmussen, J., Amery, A. and Poulsen, H. E. (1960) Fibrinolytic activity of cirrhotic liver. *Nature*, **185**, 619-620
- 37) Yamamoto, S. (1965) Tissue plasminogen activator and cirrhosis of the liver. Symposium on fibrinolysis in Tokyo, in press
- 38) 大柴 進・福本 龍 (1966) 私信

Mechanical responses generated by alternating current in the frog skeletal muscle

Hide Nobu Mashima and Hisako Tsuchiya

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

Katz and Lou¹⁾ (1947), Sten-Knudsen²⁾ (1954) and Csapo and Wilkie³⁾ (1959) have shown the contraction of non-propagating muscle in excess potassium solution by the application of alternating current (AC). They suggested that local responses near the electrode would be summated and result in the contraction. Recently, Mashima and Washio⁴⁾ (1967) showed the changes in membrane potential during AC stimulation. At more than 200c/sec the spike potential could not follow each depolarizing cycle and turned out to simple oscillation of membrane potential in 100 msec. The oscillation of membrane potential was superimposed upon the repetition of Na-dependent local responses, and the mean depolarization was about 30 mV, regardless of the change in resting potential. The present study was undertaken in order to separate the mechanical responses due to spike potentials, local responses and other variations in membrane potential.

The semitendinosus muscle of the frog (*Rana nigromaculata*) was laid horizontally between a pair of platinum foil electrodes placed on the opposite walls of the Ringer bath, and stimulated by transverse or longitudinal AC field.

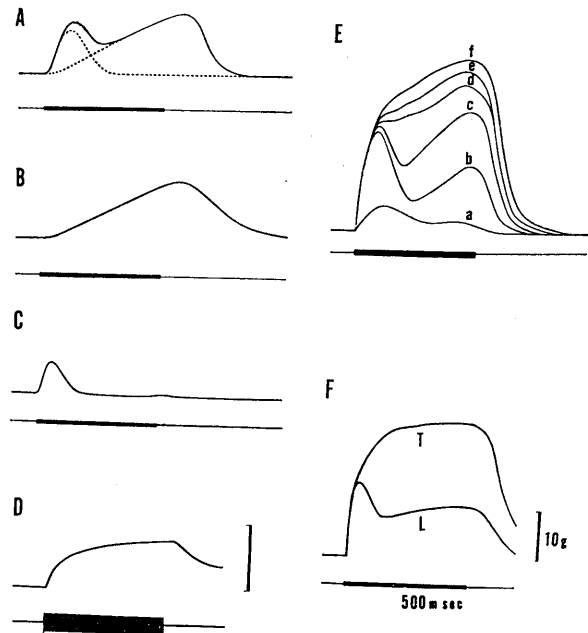


Fig. 1. Various contractions generated by AC in the frog semitendinosus muscle.

Upper curve, tension; lower curve, stimulus. 20°C. A, longitudinal field, 2 V/cm, 200 c/sec; B, in excess potassium solution, 6 V/cm, 200 c/sec; C, 2 V/cm, 1000 c/sec; D, in Na-free solution, transverse field, 10 V/cm, 50 c/sec; E, longitudinal field, 300 c/sec, a: 0.5 V/cm, b: 1 V/cm, c: 2 V/cm, d: 3 V/cm, e: 4 V/cm, f: 6 V/cm; F, 2 V/cm, 300 c/sec, L: longitudinal, T: transverse field.

The duration of AC stimulation was 500 msec. The isometric tension was recorded, using RCA 5734.

The frequency characteristics of tension development by AC were as follows: for the weak field strength (2 V/cm), the tension began to decline at 100 c/sec either in longitudinal or transverse field and no tension was observed at

more than 2000 c/sec; for the strong field strength (8 V/cm), it began to decline at 500 c/sec in longitudinal and at 5000 c/sec in transverse field and only small tension was developed at 2000 c/sec and 10000 c/sec, respectively.

The time course of contraction obtained by longitudinal AC (200 c/sec, 2 V/cm) was separated into two phases (Fig. 1, A). The early contraction is obviously an ordinary tetanus due to spike potentials, but the late contraction is considered as a contracture-like response due to local responses (or mean depolarization) from the following evidence. Firstly, when the external Na was replaced by choline, both the mean depolarization and the late contraction disappeared. Secondly, raising the field strength in normal Ringer solution, the peak tension of the early response was almost unchanged, but the tension of the late response showed a graded increase with field strength (Fig. 1, E). Thirdly, when the external potassium concentration was increased up to 9–12 mM, the early contraction disappeared (Fig. 1, B), conforming to the disappearance of spike potentials. The simple late contraction thus obtained also showed a graded increase with field strength. On the other hand, when the frequency was raised up to 1000 c/sec (2 V/cm), the late contraction was exclusively minimized (Fig. 1, C), probably because the lack of the duration of each depolarizing half cycle for the local excitation. The control curve was easily reconstructed as a sum of the simple early and late contractions (Fig. 1, A=B+C). Fourthly, the transverse field was more effective to generate the late contraction than the longitudinal field, not only in excess potassium

solution as pointed out by Sten-Knudsen²⁾(1954) and Csapo and Wilkie³⁾(1959), but also in normal Ringer solution (Fig. 1, F).

However, small contraction was obtained even in Na-free choline-Ringer solution by the application of extremely strong field (Fig. 1, D). This contraction was probably generated by each depolarizing half cycle of AC. Actually this contraction was increased with decreasing frequency. But at less than 100 c/sec, more tension was developed by square pulses than AC under the same peak depolarizing current. According to Lee et al.⁵⁾ (1966), monophasic current was more effective than biphasic one for the Ca-release from sarcoplasmic reticulum. Therefore, the possibility still remains, that strong current directly stimulates the sarcoplasmic reticulum. It is concluded that three types of mechanical responses were generated by AC stimulation in the frog skeletal muscle: the tetanus due to spike potentials, the contracture-like response due to the Na-dependent local depolarization and the small contraction probably due to the passive depolarization without accompanying the Na-dependent excitation of membrane.

References

- 1) Katz, B. and Lou, C. H. (1947) *J. Physiol.* **106**, 30 P
- 2) Sten-Knudsen, O. (1954) *J. Physiol.* **125**, 396–404
- 3) Csapo, A. and Wilkie, D. R. (1959) *J. Physiol.* **134**, 497–514
- 4) Mashima, H. and Washio, H.^{*} (1967) *J. Physiol. Soc. Japan* **29**, 29–30
- 5) Lee, K. S., et al. (1966) *J. gen. Physiol.* **49**, 689–715

〔速報〕

電気刺激による嘔吐中枢の局在性の検討

Electric stimulation study on localization of the vomiting center

池田正一・山中祥弘

Masakazu Ikeda・Yoshihiro Yamanaka

京都府立医科大学第2生理学教室

Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

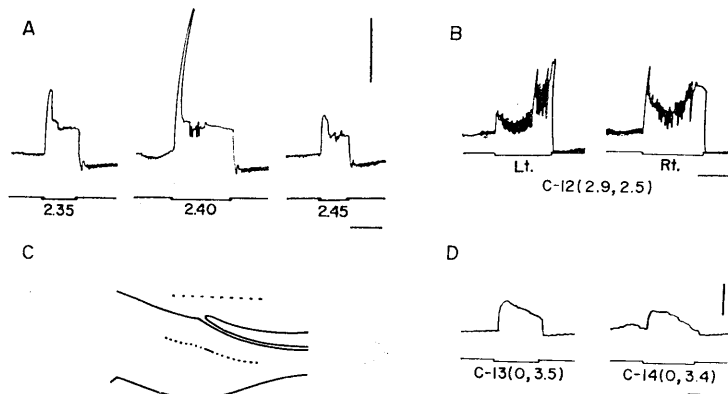
〔昭和42年2月7日受付〕

嘔吐に関する統合の機構を説明するために、1865年 Giannuzzi (1) が嘔吐中枢という概念を導入して以来、この中枢の局在性をめぐって行なわれた破壊または刺激実験の歴史は古い。1948年以後、Borison と Wang (2, 3) によって発表された一連の研究結果が、現在広く承認されているが、我々は嘔吐に関する情報処理についての研究の前提として、嘔吐中枢の局在性の問題を電気刺激により再検討したところ、興味ある結果を得たので報告する。

実験は、上下丘間で脳幹を切断した無麻酔イヌを用い、刺激として、先端約 10μ の鉄針を陰極とし、6~10 V, 50~60 c/s, 持続 0.1 msec の矩形波を15~30秒間単極的に通電した。嘔吐現象の特徴と考えられる胃噴門の弛緩開放 (4) の有無を知るために、食道、噴門、胃の内壁を、ひとつづ

きの軟いゴム囊で覆い、水で充し、食道切開口より外界に導き、嘔吐による囊内の圧および容積の変化分を、空気系を介してタンブールで燐煙紙上に記録した。この方法によると、嘔吐は上向きの大きい振れとして記録されるが、単なる努嘔や咳嗽は小さい振れとして記録されるので、両者を鑑別できる。

Borison と Wang の報告 (2) には、電気刺激により嘔吐を起し得る部位として、比較的広範囲に分布する種々な点が図示されている。解剖学的には「孤束、孤束核および延髄外側網様体の背外側縁の狭い領域」に相当する。我々は、まず Borison と Wang によって示された一般的領域を、Lim-Liu-Moffitt (5) の atlas に従い、脳定位装置を用いて電氣的に刺激した。この実験においては、刺激点の差異により、努嘔を主体として、呼吸その他に関して、多様な反応が得られ、一見嘔吐とみなされるような現象をしばしば認めることができる。しかし努嘔に加えて噴門の弛緩開放および胃内容の排出を確かめ得る我々の記録装置によっても、真に有効な嘔吐現象を電気刺激に同期して得ることは決して容易ではないことがわかった。我々の実験によると、電気刺激に同期して真の嘔吐を起し得る点の分布は、Borison と Wang によって図示されたような広範囲のものではないという印象がつよい。そこで嘔吐類似の現象を、よりつよく、より恒常的に起し得る場所を集中的に精査したところ、刺激に同期して胃内容の排出を起し得る極めて限局された部位を見出し得た。すなわ



嘔吐の記録の示標は、縦軸は 100 cm 水柱、横軸は15秒を示す。

ち刺激に同期して嘔吐を起し得る確率の最も高い部位は個体により差異はあるが、obex の高さで正中線より側方 2.9~3.0 mm, 延髄背表面より深さ 2.3~2.7 mm にある領域 [C-12 (2.9~3.0, 2.3~2.7) と示す] である。解剖学的には延髄外側網様体の背外側縁の狭い領域に含まれており、孤束核の腹外側に位置する。各個体について、この嘔吐誘起点は極めて限局されており、図Aに示すように、誘起点の近傍で電極の深さを 0.05mm 移動させると、反応の大きさに明らかな差異を生ずる。このことから考えて、誘起点は径 0.2mm 内外のものであろうと推定される。

またこの嘔吐誘起点は両側に存在し、図Bに示すように、正確に対称点を刺激することによって同様の嘔吐反応を得ることができる。

このように両側に嘔吐誘起点が存在することから、両者の間に交連線維性の連絡がある可能性を想定し、延髄正中線に沿って電気刺激を行ない、嘔吐を起し得るか否かを検討した。

検索を行なったのは、obex より吻側 3.0 mm, 尾側 6.0mm の範囲である。それぞれの高さにおいて、第四脳室底表面または脊髓中心管前壁を刺激すると、開口、声門閉鎖、努嘔、呼吸保留、舌の捲き上りや強直、などが起る。さらに電極を進めて、第四脳室底または脊髓中心管前壁より 1.3~1.6mm の深さの点を刺激すると、これらの反応が最も激烈となる。図Cはこのような激烈な反応を呈する点を示しており、これらの点が、殆んど常に脳室底または中心管前壁から 1.3~1.6mm の深さに並んで存在することは興味深い。刺激範囲のうち、obex より吻側 1.0 mm, 尾側 6.0 mm の範囲では、これらの激烈な反応と共に、胃内容の排出を認めることがある。とくに obex より尾側 1.0~2.0 mm の範囲では、中心管前壁より 1.3~1.6mm の深さの点を刺激すると、激しい努嘔、開

口と共に、ほとんど恒常的に胃内容の排出、すなわち嘔吐を認めることができる。図Cにおいて短い実線で示された部位であって、図Dはこの部位の電気刺激によって起こされた嘔吐の記録である(括弧内の後の数字は延髄背表面からの深さをmmであらわす)。延髄正中線の電気刺激において認められる嘔吐現象の特徴は、反復性ではなく、刺激期間中持続する持続性の嘔吐であって、動物の状態の観察からは、極めて激烈な嘔吐であるという印象を受ける。延髄正中線の刺激の際に、刺激される構造としては、左右嘔吐誘起点間の交連線維のほかに、両側孤束核またはその近傍の細胞群からの第二次求心ニューロンが構成する内弓状線維が正中線と交叉する部分などが考えられる。

以上の刺激実験に基づいて、嘔吐の情報処理機構の解明を今後の課題とする予定である。

文 献

- 1) Giannuzzi, G. (1865) Untersuchungen über die Organe, welche an dem Brechakt teilnehmen, und über die physiologische Wirkung des Tractus solitarius. Zbl. med. Wiss., 3, 1-4
- 2) Borison, H. L. & Wang, S. C. (1949) Functional localization of central coordinating mechanism for emesis in cat. J. Neurophysiol. 12, 305-313
- 3) Wang, S. C. & Borison, H. L. (1952) A new concept of organization of the central emetic mechanism: Recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides. Gastroenterol. 22, 1-12
- 4) Best, C. H. & Taylor, N. B. (1950) The Physiological Basis of Medical Practice. Williams & Wilkins Comp., Baltimore, p. 574
- 5) Lim, R. K. S., Liu, C. N. & Moffitt, R. L. (1960) A Stereotaxic Atlas of the Dog's Brain. C. C. Thomas, Springfield, I 11.

[Jap. J. Physiol. 抄録]

Vol. 16, No. 2 (1966. 4)

筋紡錘インパルスの解析

外山敬介 (名大第2生理)

カエル縫工筋を種々の速度で伸展し、その際に生じる単一筋紡錘からのインパルス放電を筋紡錘の粘弾性モデルに基いて解析した。このモデルは一つのパネ (G_2) とこれに並列に連なるダッシュポット (η)、更にこれに直列に連なるもう一つのパネ (G_1) からなる。 G_1 は錘内筋の知覚部の弾性を表わし、 G_2 と η はそれぞれ筋肉部の弾性と粘性を表わす。更にインパルス放電は G_1 に発生する張力に比例する頻度で起るものとする。筋紡錘からのスパイク放電の頻度は筋伸展の前 (F_i)、伸展が最終値に達した時 (F_s)、その後十分な時間を経た後 (F_b) の三時点で測定された。モデルから得られる予想に一致して、 F_i と F_b は各々それが測定された時の筋長に比例し、($F_s - F_b$) として得られる F_b は筋伸展の速度によって規定される。実際の筋紡錘の反応の時間経過はモデルより得られる理論曲線に良く対応する。モデルのパラメーターは F_i および F_b と筋長との関係、 F_d と伸展速度との間の関係より決定することができる。かくして得られたモデルの反応曲線と実際の筋紡錘のそれとの間に二つの点で不一致が認められる。第一に実際の筋紡錘には初期の過度的なインパルス放電頻度の上昇がある。これは多分隣接する錘外筋により筋紡錘が一過性に圧迫されるためであろう。第二に伸展停止後の放電頻度の下降が伸展速度の増加とともに早められる。これは錘内筋のチクソトロピー的な性質によるものと思われる。

ストリキニンの皮質ニューロンへの作用

沢 政一・丸山直滋・梶 鎮夫・中村久吾 (新潟大精神医学・同脳研生理)

バルビタール麻酔下の猫の左側前S字回内の錐体路並びに非錐体路細胞の細胞内記録を行ない、同皮質表面に適用したストリキニンの効果を観察した。

これ等神経細胞の自発的電位変動に於いては、

ストリキニンの適用により、1) 脱分極波 (EPSPs) の漸増と、2) 過分極波 (IPSPs) の初期増加、後期減退が認められる。延髄錐体の単一電撃によりこれを誘発する場合もストリキニン適用後の時間の経過とともに同様な変化が見られる。

これ等のことからストリキニンは興奮性並びに抑制性の両方のシナプス伝達を助長するが、この為抑制シナプスのブロックが起った後もなを興奮性のシナプス伝達は依然として助長されたままの状態がつづくものと考えられる。

カブトガニ心筋の電気的活動について

田中一郎・佐々木 優・新村日出夫 (東京女子医大第2生理)

カブトガニ *Tachypleus tridentatus* の心臓を、心臓神経索と共に剔出し、自発興奮時の筋の膜電位を記録した。また必要に応じて発生張力或は神経放電の同時誘導を行なった。更に直接並びに間接刺激、細胞内直流通電、および化学物質等の効果を観察し、次のような結果を得た。

1. 得られた静止電位は35~45mV であった。活動時脱分極の持続は約 3 sec, 周期は 10/min (25°C) で、その経過は初期脱分極相とそれに続く小電位変動が重なった緩徐な再分極相よりなる。初期極大は 25~35 mV で overshoot は認められなかった。静止時および活動時の膜電位は部位により差違を認めず、活動時の小電位変動は神経放電に対応して出現した。また活動時脱分極と発生張力との時相の相対的關係は脊椎動物心のものに類似していた。

2. 自発興奮時の心臓に間接刺激を与えると脱分極および張力が発生し自発活動と加重したが、直接刺激では活動電位は得られなかった。活動時脱分極は過分極流で増大、脱分極流で減少し、一定の平衡電位を有することがわかった。また活動時に膜の電気抵抗が減少した。また活動時脱分極は d-tubocurarine で障害されず、TEA イオンで著しく増強された。

3. 実験結果から神経終末は筋表面のかなり広い範囲に分布し、活動時脱分極は殆んど膜全体に生じ、生理的条件下では心筋固有の形質膜における伝導性の活動電位は存在しないと考えられる。即ち心筋活動の持続性脱分極は個々の神経放電に対応する脱分極が加重したものである。それは心

筋における神経筋接合部のシナプス電位であり、神経末端よりの伝導物質によりその部のイオン透過性が高まることによって生ずるものである。更に収縮はこのシナプス電位によって直接引き起こされるものと結論した。

KClで脱分極されたザリガニ神経線維における過分極反応

富田忠雄・細美照明・問田直幹 (九大第1生理)

1. アメリカザリガニの歩行肢の長節から無髓の運動神経線維を分離し、過分極反応についてしらべた。

2. この線維の膜をあらかじめ等浸透圧のKCl液で脱分極しておいたのち、膜に50 msecの内むき矩形テストパルスを通じてやると、膜電位が臨界電位のレベルをこえるときいわゆる過分極反応(田崎, 1959)が発生し、さらにパルス電流が強くなると hump または反復スパイク様電位発生が見られた。この反復電位発生は KCl による脱分極開始後2分以内でおこるようになり、30分もたつとかわって起らなくなる。

3. あらかじめ KCl で脱分極させた膜に内むき条件電流を流して再分極させておき、その間に短い内むきテストパルスを通してやると、テストパルスが強い場合は過分極 hump が発生する。パルスの開放後、膜電位はもとの電位(条件電流による過分極の電位レベル)に戻る前に一たんこの電位をこえて脱分極される。すなわち開放時脱分極が見られる。この脱分極は急速に発達して極大に達したのち、ゆるやかにもとのレベルに戻る。この脱分極はテストパルスの持続が長いほどまたパルス電流が強いほど大きく、その降下相は脱分極の大きいほどはやい。

4. 同じ強さの矩形パルスを膜に上記のいろいろな相を通じて連続的に通電し、膜の抵抗をしらべた。そして上述の過分極反応現象は主として膜抵抗の変化によって説明されることを論じた。

万能引張圧縮試験機による血管の機械的諸特性に関する研究

後藤昌義・木元良子 (九大第2生理)

万能引張圧縮試験機 TOM/Type 30 を医学研究に導入し、gamma大動脈および腹大静脈の機械的諸特性を定量的に追跡した。

血管の長さ-張力曲線は、その初長、伸展速度、伸展回数、反復頻度、休息時間、stretch と releaseの各相により異なるから、定量実験には血管摘出後の原長から直ちに等速、等長、等頻度、無休息の反復伸展を行ない、全経過を記録する必要があることを指摘した。

以上の条件下で hysteresis loop は大動脈よりも腹大静脈で著明であり、初期長の変化は専らこの hysteresis loop の上行脚に変化を与え、伸展長の変化は下行脚に変化を与えた。さらに伸展速度、伸展回数、休息時間などの条件の変化による hysteresis loop の変化は、専らその上行脚の変化に起因し、下行脚は再現性に富み、ほとんど完全に重畳することを明らかにした。電気刺激による血管平滑筋の収縮は hysteresis loop を増大し、主として上行脚の勾配を高めた。蟻酸処理による elastin を主とする血管標本では弾性率が低下し、hysteresis loop は消失するが、一方 trypsin 処理による collagen を主とする血管標本では、hysteresis loop はかなり大きく、かつ弾性率も増加した。この様に hysteresis loop の上行脚は主として平滑筋の機能に起因し、下行脚上半部は collagen 要素に、その下半部は elastin 要素に起因することが明らかとなった。

つぎに伸展の程度を変えた時の応力緩和曲線は3つの部分に区別され、緩和時間の分布函数では、1) 初期 ($10^{-2} \sim 10^0$ 秒)、2) 中期 ($10^0 \sim 10^3$ 秒)、3) 末期 ($10^3 \sim$ 秒) の late rise の部分に区別できる。正常血管と蟻酸および trypsin 処理血管の分布函数を比較することによって、collagen 要素は正常血管の応力緩和の初期に、筋要素は中期に、elastin 要素は末期に関与することを明らかにした。

コレシトカイニン標品の胃・小腸運動への効果

中山 沃・福田博之 (岡山大第2生理)

Ivy が胆嚢の収縮ホルモンといわれるコレシトカイニン (CCK) を発見して以来、このホルモンが小腸筋の収縮をひき起すかどうかについて色々と論議されてきた。しかしながらこれまで用いられた CCK の標品は粗製のものであった。近年 Jorpes と Mutt は非常に高単位の CCK を含み、臨床的にも用いることの出来る標品を抽出するこ

とに成功した。これを人あるいは実験動物に用いた人々は、この標品が胆嚢の収縮のみならず、小腸の運動を亢進することを認めた。このことから小腸亢進作用は CCK の固有の作用と考えている人が多い。

そこで純粋の CCK は胆嚢のみを収縮させ、小腸運動には何等の作用をおよぼさないものか、あるいは亢進作用を持つものかどうかを検討するため、CCK の発見の端緒となった Ivy の実験を再試し、あわせて Jorpes および Mutt の抽出した CCK 標品 (Cecekin Vitrum) を用い、胆嚢、胃および小腸運動に対する効果を研究した。

総括

1. Pentobarbital sodium で麻酔したイヌに 0.5~1.0 Ivy dog unit/kg の Cecekin Vitrum を静脈内に注射すると胆嚢、胃および小腸の運動を著しく亢進させる。

2. ウサギおよびイヌの摘出小腸片に 0.05~0.1 Ivy dog unit/ml の Cecekin Vitrum は著明な収縮の増大をひきおこした。

3. 他方生体において他の腸管から分離した十二指腸の内腔を N/10 HCl 溶液で灌流すると、約 1 分 30 秒後胆嚢は収縮しはじめ、数分後最大の収縮に達する。しかし空腸の運動には何等の変化もおよぼさない。

4. 以上の結果から純粋の CCK は小腸運動には何等の効果もなく、Jorpes および Mutt の得た CCK 標品は純粋のものではなく、胃、小腸運動亢進作用をもつ未知の物質を含んでいるものと考えられる。

ゴンズイの味覚神経

小西治兵衛・打田允英・森 幸子 (三重大水産生理生態)

海産硬骨魚の味覚機能を調べるため、ゴンズイ (*Plotosus anguillaris* (Lacépède)) の extra-oral 味受容器の種々な味刺激に対する応答を顔面神経の unit 放電を記録することによって調べた。顔面神経に含まれる知覚線維には、触線維の他に触鬚を特定の方向 (遊泳時、水流を受けて屈曲する方向) に人為的に曲げる時のみ発射する線維が見られるが、ゴンズイは触鬚 (口の周りに 4 対ある) を自発的に動かさないで、触鬚中の機械受容器は水流知覚、rheotropic orientation に関連をもつ

ものと思われる。

用いた顔面神経分枝は、被験側の上唇および 2 本の触鬚 (nasal と maxillary) の味受容器からの情報を伝えるが、本報告では上唇部の味受容器のみについて調べた。唇、触鬚ともに触刺激に極めて鋭敏なため、全神経束で integrator を用いて味覚応答を調べることは困難である。味受容器は海水よりも高張な NaCl (0.5 M 海水溶液)、0.005 M HCl 海水溶液、0.01 M Quinine-HCl 海水溶液に応ずるが多くの receptor-unit は淡水魚 (コイ) や他の動物で見られたと同様に 2 種以上の味質に応じ、NaCl と Quinine 両者に応じる型のものが比較的多く見られた。調べた範囲において、蔗糖 (0.5 M 海水溶液) に明らかに反応すると思われる unit は見出されなかった。蒸留水が刺激すると思われるような場合も稀に見られたが、その効果が有意なものかどうか今のところ明らかでない。唇味受容器中には、魚の好餌であるイトメの熱水抽出液に応じる unit が多数見出され、そのような線維はまた常に血清 (人、兎、コイ) にも応ずるが、人唾液や牛乳はこの unit を刺激したり刺激しなかったりする。このような unit は、調べた範囲では NaCl, HCl, Quinine-HCl, 蔗糖, 蒸留水には応じなかった。イトメ抽出液や血清は多くの場合刺激的であるが、時には spontaneously active な線維の活動を強く抑制するような作用が観察された。

頭足類網膜の水平および垂直偏光の識別

田崎京二・刈田啓史郎 (東北大学第 2 生理)

頭足類 (タコ、イカ) 網膜の平面偏光刺激に対する ERG を調べた。網膜は表面が平面になるように鞏膜を下にして銀板上に広げ、偏光を網膜に垂直に当てる。偏光の振動方向は、in vivo の網膜の水平方向 (規準線) に対する角度で表わした。規準線に対し種々の方向の振動面をもつ持続時間の短かい偏光 (テスト光) で網膜を照らすと、ERG の大きさ、形は不変で、或る特定方向の偏光に対し特異的反応を示すことはない。然しこの実験の前に、長時間持続する偏光 (順応光) で前照射すると、例えば 0° の順応光を与えておくと、0° のテスト光に対しては最小の、90° のテスト光には最大の ERG が見られる。順応光の振動方向を変えて同様の実験を繰返えし、撰択的順応を調

くることにより次の結論を得た。

頭足類網膜には *in vivo* の水平方向に振動する偏光とこれに直角方向の偏光に対して撰択的に反応する機能的単位が存在する。これら二つの機能的単位に相等する構造としては、視細胞外節から突出している rhabdmere を考えるのが最も妥当である。

ネコの自然睡眠と腰部運動ニューロンの膜の興奮性の変化

久保田 競・城所良明（東大脳研生理）

無麻酔・無拘束のネコで腰部脊髓を刺激して誘発される下肢の伸筋および屈筋の単一運動単位（神経筋単位）を指標にして脊髓運動ニューロンの興奮性をしらべ、閾値の変化を徐波睡眠と、それに

続く賦活睡眠とで比較した。運動単位が運動ニューロンの直接刺激によって興奮したものかどうかは、

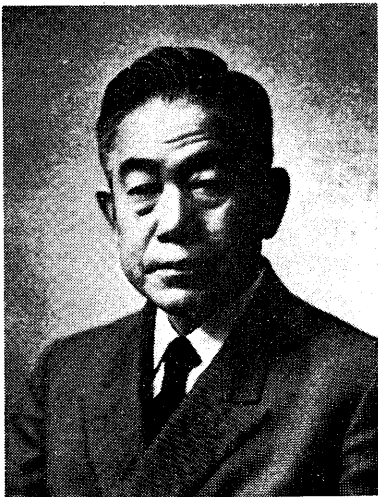
1. 動物を犠牲にする時に前根を刺激して得られる筋電図の潜時より運動単位の脊髓内刺激の潜時が 0.4 ミリ秒以上おそくないこと、または、

2. 慢性実験中、坐骨神経を刺激してえられる筋電図の潜時と脊髓内運動ニューロンの逆行性電位の潜時との和が運動単位の潜時より 0.4 ミリ秒以上おそくなることで判定した。

賦活睡眠のときには、徐波睡眠のときにくらべて、運動ニューロンは興奮しにくくなり、下肢の屈筋・伸筋とも、平均11~12%の閾値の上昇を認めた。閾値上昇の機序について論じた。

大阪市立大学医学部生理学教室史

本教室は大阪市立医学専門学校生理学教室より発足し、次のように変遷して現在（1962）におよんでいる。すなわち、大阪市立医専は昭和19年（1944）創立され、校舎には旧扇町商業学校の建物を改造して使用した。当時は大谷卓造（当時京大助教授）が非常勤講師として生理学講義を担当し、実習は京大生理学教室から応援を得て行なった。昭和21年5月（1946）には高木作治が専任講師に就任して教室の責任者となり、昭和22年6月（1947）学制改革により医専が大阪市立医科大学に昇格、翌年4月開学（1948）、同年10月に古河太郎が助手に任命され、次いで昭和24年9月（1949）細谷雄二が教授の任に就き、同25年1月（1950）木村英一が助教授として来任し、次第に教室陣容の整備をみた。高木講師は昭和25年退職したが、大谷講師は京大教授に昇任後も講義に協力して、昭和33年3月（31～32年を除く）までその職にあった。これよりさき、大阪市阿倍野区旭町に新築中の基礎学舎北館が昭和28年（1953）に竣工して、教室は西扇町の仮校舎から新装成った建物に移転した。一方、基礎各教室における教育並びに研究設備も漸く備わり、昭和30年（1955）4月市立医大は大阪市立大学に編入され医学部となった。



細谷雄二教授

昭和32年度（1957）から、生理学二教室制を布き、同年4月木村助教授が教授に昇任、生理学第二教室の主任となった。第一教室の方は細谷が主宰したが、昭和32年10月細谷の市大学長就任に伴い、同33年4月古河太郎がその後任教授となった。これと前後して33年3月大学院医学研究科が認可された。昭和35年10月（1960）細谷は学長任期満了ののち、教授として第一生理教室に復帰し、現在（1962）における教室は

第一生理 教授細谷雄二、教授古河太郎、助教授青木一郎、講師浅沼 広、助手深見 安、谷岡涼子

第二生理 教授木村英一、助教授塙 功、助手木下喜博、久家 清、後藤英二

の人々によって運営されている。

教室員の研究概観。医専時代の研究業績には、高木講師の尿の緩衝能に就いて（1951, 日本生理誌13）、尿酸の解離恒数に就いて（1951, 日本生理誌13）がある。大谷講師の研究については京大生理学の項を参照されたい。

細谷雄二は大正12年（1923）東北大卒業後、藤田敏彦教授の門に入り、昭和11年（1936）まで同教授の下にあって研究を行なった。細谷の助手、助教授時代の研究は筋神経生理、感覚生理等多岐にわたっているが、台北大教授に赴任（1936）いらい、現在に至るまで主力を注いだのは視物質の研究で、その成果のうち、新知見を得たものは、Pflüger's Archiv ; Tohoku J. Exp. Med. ; Jap. J. Physiol. ; 日本生理誌その他に掲載しており、また第14回国際生理学会（ローマ、1932）、第19回国際生理学会（モントリオール、1955）において発表した。これらの業績のうち昭和32年（1957）までに欧文で発表した主要なものは細谷の選暦記念論文集“Y. Hosoya : Collected Papers in Physiology of Vision, 362 pp, 1957”にまとめて教室から出版し、広く内外の学者に頒布した。この編著に対して欧米の同学者から多くの讃辞を呈された。なお、視物

質についての綜説は、細谷単独または木村英一と共著で生物化学最近の進歩 (1955), 日本生理誌 (1957), 生物物理化学シンポジウム (1958), 蛋白質核酸酵素 (1960) 等に掲載している。なお最近、視紅について Kühne (1878) くらい不可能とされたアルコール抽出法を発見して視紅単分子膜の実験に成功した (Nature, Vol. 193, 1962)。

そのほか、心臓の活動電流、嗅粘膜の生物電気現象に関する研究もあり、研究員を指導して成った研究論文をも含めて東北大時代 (1925) から現在 (1962) まで通算すると約 120 編にのぼっている。

木村英一は昭和15年3月 (1940) 台北大学医学部卒業後、細谷教授の門に入り、主として視紅の抽出および純化に関する細谷の研究に協力し、さらに、昭和25年1月 (1950) 大阪市立医科大学勤務後も、細谷教授との協力を続け、網膜杆体外節分離法 (Jap. J. Physiol. 3: 25, 1952) や錐体視物質 (Jap. J. Physiol. 6: 1, 1956) などの研究を行なった。その後、杆体外節分離に考案した重層遠心分離法を応用し、血球と等滲透圧のアラビアゴム溶液を用いて各種血球の純粋分離を企て、家兎骨髓より顆粒球系および赤芽球系幼弱細胞 (阪市大医誌 6: 234, 1957), 末梢流血中より白血球 (Osaka City Med. J. 6: 49, 1960), および網状赤血球 (Nature 188: 1201, 1960) の分離に成功し、各種血球の特性や機能などに関し検討を進めている。

古河太郎は京大医学部昭和21年 (1946) の卒業である。在学中笹川教授の教室に出入を許されたことがあったが、卒業後は大谷教授の門下に入り、昭和23年 (1948) に大阪市立医大に助手として赴任した。その後間もなく米国で細胞内電位記録の方法が案出され昭和26年頃にはほぼつぼつその報告が入手できるようになっていたが、古河は我国では比較的早くこの方法を取り入れ研究を始めた人である。その頃の彼の研究は主として蛙の神経筋接合部についてで、Jap. J. Physiol. Vol. 3-9 に7篇の論文が出ている。

彼は昭和33年 (1958) 秋より1年半にわたり、Rockefeller 財団の Fellow として Kuffler 教授の研究室に滞在、そこでキンギョの Mauthner 細胞について神経生理学的の研究を開始した。この研究はかなり成功し J. Neurophysiol. 25: 732 等に掲載され現在も続行中である。

(以上 細谷雄二記す, 1962)

第1生理学教室史

大阪市立医専の設立は昭和19年 (1944) であって、1948年の医科大学に昇格した。初代教授として細谷雄二が着任したのは1949年であって、それまで医専時代を通じて大谷卓造 (兼任講師) および高木作治 (専任助教授) が生理学の教育を担当した。

昭和28年 (1953) 大学は西扇町の旧校舍より阿倍野の新校舍に移転、昭和30年 (1955) には大阪市立医科大学は大阪市立大学に編入され、その医学部となった。昭和32年 (1957) 講座の増設があり、助教授木村英一が増設講座 (第2生理学) の教授に就任した。1957年秋、細谷雄二は大阪市立大学の学長に選任され、生理学教授を兼任することになった。昭和33年4月 (1958) 兼任がとかれ、助教授古河太郎が教授に昇任した。細谷雄二は昭和35年秋 (1960) 学長の任を終え、再び教授となり、1963年退官するまで在職した。古河は神経生理学の専攻であるが、昭和33年秋 (1958) に渡米し、ハーバード大学 Kuffler 教授の下で研究を行ない昭和35年3月 (1960) 帰朝、現在、引続きその職にある。現在教室在籍者は次の通り。

古河太郎 (教授) 専攻; 神経生理学
青木一郎 (助教授) 専攻; 化学的生理学
酒田英夫 (助手, 外遊中)

専攻; 中枢神経の生理学
宮本ジュリオ (助手) メキシコからの留学者
で、専攻は循環生理学および脳生理学

松裏修四 (助手) 専攻; 神経生理学

以前古河の下で神経生理学の研究に従事した者に講師として在籍した浅沼広 (現在 New York

Medical College の副教授) と、助手として在籍した深見安(現在、京大助教授)とがある。一方1960年には新制大学院が設置され、すでに課程を終了した者3名、現在在籍中の者2名がある。

主要な業績の要約

古河は我が国に微小電極法を導入し早期から研究に使用した者の一人であって、教授就任後も研究の方向を微小技術による神経生理学の研究においてきている。教授就任後現在までの主要な業績は次の通りである。

1. Mauthner 細胞におけるシナプス機序の研究

Mauthner 細胞は硬骨魚類脳幹に左右一対だけ存する大形の神経細胞であって、その働きについて以前から種々興味をもたれていた。古河は米国留学当時 Dr. Furshpan と共同でこの細胞について研究を開始し、種々重要な知見をえたのであるが帰国後も研究を続けて現在に到っている。その聞えられた主要な知見は次の論文にまとめられている。

- 1) 古河太郎・深見 安・朝田芳男: Mauthner 細胞に於けるシナプス抑制の解析 生体の科学 14, 110-128, 1963
- 2) Taro Furukawa: Synaptic interaction at the Mauthner Cell of Goldfish, Progress in

Brain Res. 21 A, 44-70, 1966

- 3) 浅沼 広・酒田英夫: 錐体路細胞の一般的性質およびその機能的配列, 脳と神経 17, 22-27 1965

2. 魚類聴器の電気生理学的研究

これは上記 Mauthner 細胞についての研究から発展したものであるが、現在まで全く電気生理学的研究の行なわれていなかった硬骨魚類の聴覚につき、詳細な研究を行なったものである。魚類の聴器活動の特異な様相を解明しただけでなく、有毛細胞と第8神経線維との間の興奮伝達が化学伝達であることを疑問の余地なく立証することに成功した。論文は印刷中である。

3. 大脳知覚および運動領野のニューロン構成の研究

大脳皮質の機能を単一ニューロンのレベルで解明しようとするもので、この方面の研究は浅沼により始められ、現在は酒田および宮本が引継いでいる。

次のものの外に印刷中の論文がいくつかある。

H. Asanuma and O. Okuda: Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat, J. Neurophysiol. 25, 198-208, 1962

(以上 古河太郎記す, 1966)

第2生理学教室史

昭和32年4月1日(1957)

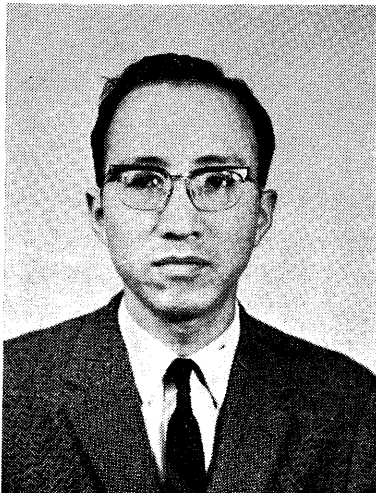
大阪市立大学大学院医学研究科設立に伴い、第2生理学教室が開講された。

昭和32年度教室員

教授	木村 英一
講師	塙 功
助手	黒坂 正
助手	木下 喜博
技術員	木村 修平
大学院学生	後藤 英二

昭和41年12月(1966) 現在教室員

教授	木村 英一
助教授	塙 功



古河太郎教授

講師 木下 喜博
 助手 伊藤 洋一郎
 助手 行友 笙子
 技術員 木村 修平
 大学院学生 小野 時雄
 上田 晏弘
 原田 礼子
 松村 克彦
 竹下 正

主な研究テーマ

1. 視物質に関する研究

杆体外節を分離し、デギトニン、8%エタノール等で抽出したロドプシン溶液の光電気現象ESR（電子スピン共鳴）を測定し、視細胞における光覚第1過程を追究している。本学生物物理研究室の表野助教授らと共同研究。

2. 網膜電気現象の研究

剝離網膜を特殊な保持器内に長時間保存することに成功したので、環境イオン濃度や薬物の網膜電気現象に対する影響を追究し、光刺激に対する網膜電気反応の機作を追究している。

3. 分離細胞の機能に関する研究

重層遠心分離法により、下記の細胞を高い純度で分離することに成功したので、カーテシアンダイバー検圧計により、酸素消費を測定し、更に培養を行い、細胞の成熟、分化に伴う機能の変遷を追究している。

末梢血：白血球、網状赤血球

骨髓細胞：巨核球、顆粒球系幼若細胞、赤芽球系細胞



木村英一教授

胸腺 }
 リンパ節 } : 比重の異なる三種のリンパ球
 扁桃腺 }

腹水細胞：白血球、リンパ球、肥胖細胞

腫瘍細胞：外科手術により摘出した腫瘍組織より、特に低比重の腫瘍細胞を分離

4. Coil planet 型遠心分離器の開発、応用に関する研究

伊東助手の発明した Coil planet 型遠心分離器を試作改良し、細胞分離、赤血球浸透圧抵抗試験、微量物質のカウンターカレント分離に関し、新しい方法を開発している。1966年 Nature 誌（印刷中）

（以上 木村英一記す、1966年）

附記：細谷教授が東北大学の藤田敏彦教授のもとで研究に入って間もないころ、生理学会総会でウシの網膜をシャーレに入れ、ひとりひとりに美しい紫紅色の視物質を見せてくれたことを、私は昨日のように想い起している。それから細谷君は台北帝大、大阪市立大と研究室はちがったけれども、今まで40餘年の永年間に亘って終始視物質の研究ひとすじに、これを深く深く掘り下げてきた。『君の脚下を掘り下げよ、さらば清き泉が湧き出るであろう』という言葉があるが、細谷君にぴったりである。内外の

同学者が細谷君の創造に対し高く評価しているのは当然である。また細谷君の研究に協力してきた木村教授をはじめ数人の生理学者が国内でも参加するようになった。生理学者は生理学を創造する人であり、人を棚上げにして生理学の創造は考えられない。

細谷雄二教授は多少違和を感じているようだが一日も早く健康になれることを期待する。

（内山孝一記す）

〔短報〕

〔会報〕

生理学研究所案（草案）1967年1月

生理学将来計画委員会

I. 設立の趣旨

1. 生理学はどういう科学か

生理学は生体の機能を物理的・化学的方法、時にまた数学的手段によって研究する学問であり、その広汎な研究領域は、例えば細胞膜の物理化学的性質や、細胞内酵素、物質輸送の研究などの微視的な追求から血液循環やホルモンによる生体調節のダイナミックス、光や音や匂いなど、感覚受容の機構、さらにそれらの情報をいかに脳に送りこみ、これを処理するか脳の機能の研究など器官や個体のレベルでの調節機能の研究をも包含し、およそ臨床医学研究の大部分は生理学を土台としたものである。その発展のためには、まことに広い分野の専門家を必要とし、諸外国、先進国においては、あらゆる生体の機能が、その分野の専門家によって特長を生かして相互扶助的に研究され、極めて重要視されている現状である。臨床各学科における問題の生理学的説明の援助、およびそれに含まれる基礎的問題の説明は医学部の生理学研究の大きな使命であり、この種の基礎的研究なしには、医学そのものの健全な発展はありえないとさえ極言できるのである。

他方、生理学は人間工学、生体工学等の工学や労働生理学のような産業界、スポーツ生理学のような分野にいたるまで社会的要請をもち、宇宙生理学のように人類の未来をになった宇宙開発の課題にも欠くことの出来ない役割をもっている。このように生理学の分野は益々拡大し、生理学研究者の社会的需要は益々増加の一途をたどっており、生理学研究者は医学、歯学部のみならず農、理、工学部や民間の研究施設に分布している。

生理学の方法や技術は近年の物理、化学、工学の目覚ましい進歩によって飛躍的な進歩をとげた。例えば、エレクトロニクスの導入による電気生理学の進歩は、生体の機能状態を電気現象として捉える技術をきずきあげた。また工学理論の導入によって、血液循環の動力学的研究は一段と進歩を

とげ、これによって人工臓器の製作などに不可欠の基礎資料を提供しうることになった。また複雑さの故に最も立ち遅れていた脳の機能の研究も電気現象や物質過程を分析していくことにより、かなり詳細な機構が明らかにされており、逆にこれを模倣することにより高次の機能を備えた機械の製作までが考えられるにいたっている。

また生物物理や分子遺伝学のめざましい発展に伴ってその方法と理論が生理学を細胞レベルから、分子レベルまで掘りさげようという趨勢にあり、大規模な研究方法、研究施設が必要とされるにいたっている。このことは、生理学が生物科学の重要な一分野として、これらと交流しつつ高い水準の基礎研究を推進していくという面をもっていることを意味している。このような強力な基礎をもつことによってはいじめて先にのべたような応用面の発展が可能となるであろう。

2. わが国の生理学研究の現状

わが国の生理学の現状をみれば、いくつかの分野で優れた業績を挙げ数多くの世界的水準の研究者を生み出して来たことは確かである。1965年9月には東京において第23回国際生理科学会議が開催されその中で多数の研究発表により他の先進国に比してもわが国の生理学研究者の研究水準が決して劣っているものではないことが証明された。しかし、これらのことは一応の成果ではあるが、その底辺を支える基礎は極めて弱く、その業績の多くが個々の研究者の才能と苛酷な研究条件のもとでの努力に負うところが多いと考えられるのである。また日本人研究者が外国の研究室で研究を行なっている期間にすぐれた業績をあげて帰るといった例がむしろ数多く見られ、わが国の生理学研究体制のあり方に深刻な問題をなげかけている。

これまでの調査によって、次の諸点が明らかになった。

A. 研究分野の不均衡

生理学者が選んでいるテーマのうち神経および筋に関するものが68%で最も多く、その中の大部分が電気生理学的な方法によっている。これはわが国の伝統的基盤による点も多いが一面では比較的低廉な設備のもとで成果のあげられる分野に研究者が集中したこと、および新しい分野での人材養成の機関が欠けていたことが大きな原因と思わ

れる。医学生物学の教育のためにも、また研究者相互の水準向上にとっても均衡のとれた発展が切望されている。

B. 研究および教育制度上の問題点

生理学の研究者は大部分医学部出身者なのが現状である。しかも医学部における教育には卒業後の研究生生活の基礎となる系統的訓練が殆んど含まれていないし、大学院の制度は有名無実で内容に乏しい。一方近年の生理学の発展は化学、物理学的な基礎を要求して居り、また生化学、生物々理学、情報科学との提携を必要としている。このため、単に医学部出身者のみならず多方面から研究者を求め、伝統的な講座制に止まらず、研究の要請に対応した新しい研究組織を編成してゆく必要がある。更に研究定員は絶対に不足しており研究者養成のための大学院制度は現在殆んどその機能を果していないと云えるのである。この定員不足は流動性、共同性をもった研究計画の推進をも著しく妨げており、研究意欲をもちながらも十分な進展を見ずに滞りがちになる原因を招いている。

C. 研究費および設備の不足

經常研究費の絶対額の不足は他の基礎科学とも共通の問題であり、生理学の最近の急速な進歩により、多くの精密機器が必要とされている趨勢にあるとき、この条件が満たされなければ、たちまち諸外国の水準から取り残されてしまうのは論をまたない。

一研究室内の充実と併せて一研究室や一大学ではまかなえない大型計機や資料調整、動物飼育供給、文献資料センター等、設備は現在皆無であり、如何にしてこれらを充実するかが研究の進展を左右する重大な問題となってきた。

3. 生理学研究所設立の必要性

以上のようなわが国生理学研究所の現状に照らして、生理学研究所の設立は研究者にとっての緊急の強い要請となっている。大学における研究条件の整備と相伴って、相互の交流と高い研究水準を目ざす生理学研究所を設立することができるならば、わが国の生理学研究所の現状の改善に大きな役割を果たすことが出来るであろう。すなわち、不均衡な研究状況の打解、生理学研究者相互および他の分野との活発な交流、研究者の養成、大型機器の利用等の条件が叶えられ、高水準の研究の場

となることのできるならば、それは研究所自体における研究の推進に役立つのみならず、全国的にも各々の研究室の進歩発展にも好影響を与えるものとなるであろう。

II. 生理学研究所の組織

1. 名称と所属

生理学研究所（仮称）

国立の共同利用の研究所とする

2. 研究所設置の目標

A. 水準の高い生理学研究の場とする。多くの生理学研究者にとって魅力のあるものとならなければ無意味である。また高度の研究水準が長期にわたって維持されるような方策に配慮を払う。

B. 研究員はひろく生理学、生化学、生物学、生物々理学、その他の関連分野から求め、勿論国公私立の区別はない。また共同利用の実をあげ得る研究体制をとる。

C. 研究所には大学院を設置する。

D. 研究所にはアイソトープ室、計算機室、化学室、工作室、動物飼育室、会議室、宿舍等近代的な生理科学研究に必要な設備を整える。

E. 生物科学領域の諸研究所と密接に提携しながら研究を推進する。設置場所も他の研究所群に隣接していることが望ましい。

F. 研究所の大局的な研究方針は全国の代表委員および研究所員によって構成される評議会により民主的に審議される。

3. 部門の構成

A. 生体情報研究部

第1部門 情報処理部門

第2部門 情報受容部門（感覚器）

第3部門 情報伝達部門（ニューロン、シナプス）

第4部門 情報統御部門（中枢神経系）

第5部門 流動部門

B. 生体調節研究部

第1部門 自律神経調節部門

第2部門 液性調節部門（体液ホルモン）

第3部門 環境適応部門（体温、汗、代謝）

第4部門 生体モデル部門

第5部門 流動部門

C. 器官、細胞機能研究部

第1部門 生体膜部門

第2部門 能動輸送部門（肝、腎、消化器）

第3部門 筋部門 (横紋筋, 平滑筋)

第4部門 呼吸, 循環部門

第5部門 流動部門

D. 分子生理研究部

第1部門 細胞内代謝部門

第2部門 高分子生理部門 (レオロジー生体膜 II)

第3部門 放射線生理部門 (アイソトープ研究を含む)

第4部門 分子下生理部門

第5部門 流動部門

4. 人員構成

	教 授	助 教	助 手	技 官	技 術 員	雇 員	計
研究部門 (16)	16	16	64	16	32	16	160
客員部門 (4)				8	8	4	20
附属工場 (金工, 木工, 電気, ガラス)	1		1	8	8	1	19
電子計算機室	1	1	1	1			4
化学機器室	1	1	1	2	1		6
電子顕微鏡室	1	1	1	2			5
アイソトープ室	1	1	1	2	1		6
γ線照射室				1	2	1	4
写真製図室	1	1	2	3	1		8
実験動物センター	1	2	1	1	5		10
薬品貯蔵室				1	1		2
低温室					1		1
事務室 (食堂職員を含む)				6	6	18	30
図書室	1			1	2		4
	23	17	72	47	70	52	281

(司)…司書 (事)…事務員

5. 運営の組織

下記別表参照*

6. 研究所施設

研究部門 1000m²×20部門=20,000m²

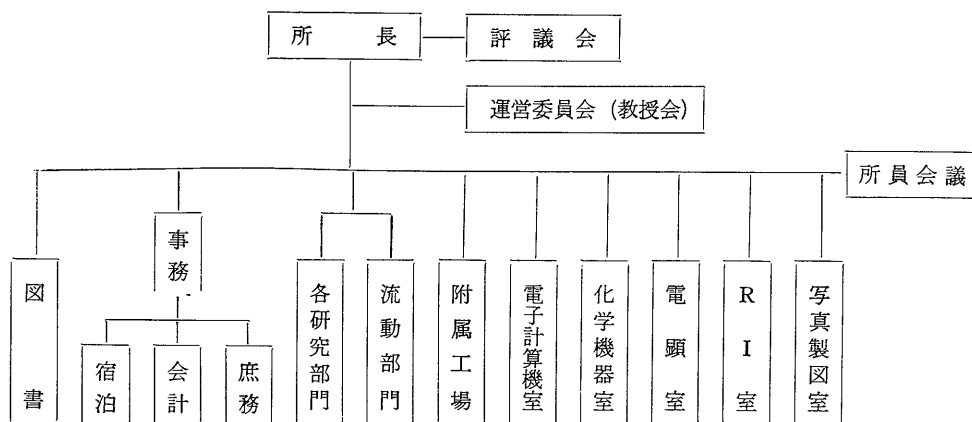
工 場	電気工作	50×2	} 350
	金 工	50×2	
	木 工	50×2	
	ガラス工	50×1	

電子計算機室	220
電子顕微鏡室	220
図書室	700
アイソトープ室	450
γ線照射室	50×2 100
写真製図室	50×4 200
動物飼育室	50×5 250
低温室	50×2 100
薬品貯蔵室	50×3 150
化学機器室	50×3 150
事務室	50×10 500
大講義室 (200名用)	500
小 (50名)	200
大会議室 (60名)	170
小 (20名) -2	65×2 130
食 堂	300
実験動物センター	1000
客員宿舎 収容人員24×10m ² +附属設備	660

計 26,150m²

他に { エレベーター (人, 機器, 動物用)
エアコンディショニング設備
Ringer, 蒸溜水, 圧さく空気, 供給設備

*〔別表〕 運営の組織



(註) 評議会は研究所代表委員および全国の生理学者から選ばれた代表委員より構成され、研究所の性格や学問的方向を審議する機関となる。

7. 機器の設備

電子計算機	digital	大 1	}	10,000万円
	analog	小 1		
		2		
電子顕微鏡	大 型	1	}	2,500
	中 型	1		
R I 機器				4,000
γ 線照射器				5,000
化学機器 (超遠沈, 赤外 X 線)				4,000
写真製図室 (顕微撮影を含む)				4,000
工場設備機械				8,000
低温室設備				1,000
動物飼育設備				3,000
図書室設備				4,000
事務室設備				1,000
講義室, 会議室設備				2,000
宿舍設備				1,000
空気調整				4,000
計				53,500万円

III. 生理学研究所の設立予算案

研究所建設費	79,950万円
機器設備費	46,000
研究部門創設費 (2,600万円×20)	52,000
年間経常費	19,700
(内訳)	
部門経常費・設備更新費	785万×20部門=15,700
共同施設・事務費	5,000
計	208,650万円+ α
(土地人件費は含まない)	

生理学研究所案 (草案) に対する追加私案

内菌耕二 (東大生理)

別稿の生理学研究所 (草案) は生理学将来計画委員会の working group の原案をもとにして同委員会でつくられたもので, 現時点において実行可能な案たらしめようとの苦心がもられているように思います。私はこの草案の原案の審議に参加したものの一人ですが「部門の構成」の欄に第5部門として, 機能・形態相關研究部門の追加を強く希望したいと思います。理由は, 将来の研究分野として, 生物物理, 分子生理学等他の研究分野でとり上げられつつあるフィールドとの交流をよりよくし, 機能だけを抽出し, その背景への顧慮がいちじるしく欠如している生理学に, 新し

い研究分野を開拓するにあります。例えば興奮膜の macro-molecular structure あるいは molecular structure に関する新しい知見の開発なしには, これに関する研究は一步も先進できない現状であるからです。私の私案は次のようなものです。

(5) 機能・形態相關研究部

第1部門 興奮膜部門

第2部門 化学伝達部門

第3部門 細胞動態部門 (代謝をふくむ cell dynamics)

第4部門 conformation (一次構造～三次構造) 部門

第5部門 流動部門

〔会員異動〕(敬称略)

入 会 (42年1月31日現在)

土谷 澄 奈良女子大文体育
丹羽 宏 名大農水産
笹川総逸 京大医整形外科
塩原和夫 日本医大第1生理
松田宏一 松山市道後石手629
青木秀暢 鳥取大医第2生理
宮下 敏 金沢大医第1生理

中川宏明 神奈川歯大第2生理
大沢京子 神奈川歯大第2生理
中西昌美 北大医第1外科
西村昭男 北大医第1外科
小野寺加代子 順天堂大医第1生理
谷口寿雄 千葉大医第2内科
角張雄二 千葉大医第2内科
前田信治 奈良医大第2生理
三田道雄 奈良医大第2生理
古原和美 信州大医順応医学研

山口 勲 東大医薬理
 斎藤秀昭 NHK 放送科学基礎研
 近藤正彦 岐阜大医眼科
 松井洋一郎 広島大歯口腔生理
 関口益次郎 日大歯生理
 片桐 誠 日大歯生理
 村上 元 日大歯生理
 佐藤 匡 岩手医大第1生理
 相沢 力 東大医吉利内科
 竹内秀夫 群馬大医第2生理
 伊藤勝広 群馬大医第2生理
 渡部 敏 日大農獣医家畜生理
 境 一成 東北大医薬理
 山本悦生 京大医耳鼻咽喉科
 角田興一 千葉大医第2内科
 田中 順 群馬大医第1生理
 天野仁一郎 大阪歯大生理
 平 光雄 神奈川歯大第2生理
 福永哲夫 東大教育体育
 藤手田英彦 東大教育体育
 田口貞美 東大教育体育
 森 英樹 神戸大医第2生理
 山鳥 重 神戸大医第2生理
 竹上貞之 京大医第3内科
 高見沢達夫 東北大医第2生理
 米本恭二 慈恵医大第2生理
 早矢仕芳昭 阪大歯口腔生理
 大沢 昭 神奈川歯大第2生理
 藤井義信 岡山大医第1生理
 岡 常直 日大医衛生
 堀米真一 日大医衛生
 千田英三 日大医衛生
 佐藤直樹 東大医第2生理
 五十嵐勝郎 弘前大医第1生理
 根田芳昌 弘前大医第1生理

退 会

岩井英昭 (大阪)	竹田義次 (金沢)
佐藤 栄 (東京)	佐藤 宏 (千葉)
安芸謙嗣 (徳島)	大岩 寛 (東京)
阪上親子 (群馬)	松田信子 (大阪)
堀 昭 (横浜)	相場 均 (東京)
乗松雅嗣 (東京)	松本一夫 (東京)
松岡脩吉 (東京)	古川達雄 (和歌山)
坂井友吉 (東京)	鈴木慎次郎 (東京)
池上美雄 (長野)	島田良幸 (熊本)
浅川守胤 (群馬)	内田倅喜 (北海道)
早川兼通 (埼玉)	柴田昌昭 (熊本)
島田良幸 (熊本)	黒原 哲 (熊本)
清水秀一 (熊本)	脇田 進 (東京)
岩本清美 (埼玉)	田中建吾 (東京)
平方義信 (東京)	岡田敏秋 (岐阜)
増山幸男 (東京)	石川幸重 (東京)
植村三良 (東京)	田原 権 (東京)
愛甲軍雄 (東京)	野間伊豫 (神奈川)
加賀慎一郎 (東京)	林 泰三 (東京)
高杉紀雄 (東京)	西山 亨 (大阪)
真島利雄 (大阪)	石川誠男 (東京)

転任・転居・出張

檜垣 鴻 奈良市鳥見町 3-20-7 へ転居 (前奈良市二名町)
 小川徳雄 新潟大学医学部生理学第2教室へ転任 (前名大医学部第1生理)
 奥村修三 国立岡山病院に新設の脳神経外科医長に赴任 (前岡山大学脳神経外科)
 今井英夫 大阪学芸大学養護教諭養成所へ転任 (前同大保健研究室)
 青木 健 東北大学に新設の歯学部口腔生理学担任教授に転任 (前同大医学部第1生理)
 栗山 照 (九大第1生理) 2月中旬より約1カ月間ヨーロッパに出張
 吉村寿人 京都府立医大学長に就任

【編集後記】

長らく御病床にあられた坂本嶋嶺教授が昨年11月に御逝去されたことは会員各位におかれては既に御承知のことと存じます。本号巻頭には同教授の御遺照をかかげ、若林教授の追悼の辞によって坂本教授の御生前を偲びつつ、改めて御冥福を祈り上げ度いと存じます。坂本教授には長らく病臥され社会から退かれていたような有様であったので、いかにも静かに逝かれたという感じが致します。しかしそれだけにまたわれわれの愛惜の懐いても深く、人の世のさだめとはいえ、明治の人がまた一人なくなられたという淋しさを痛切に感ずるものであります。

本号には内山教授の綜説を頂くことができました。従来の本誌からみますと異色の論文であります。今後この種の論文を掲載するようになれば、従来生理学の実験的研究の論文のみでうずまっていた本誌の性格も多彩になるのではないかと思います。Harvey が偉大であるのは「長い実験と忍耐強い観察とから得られたいくつかの事実を深く考察すると、血液循環という考え方はどうしても到達せざるを得ない a logical necessity であるということを示した彼の精神」であると評されています。この精神が350年後の今日のイギリスの生理学界に生き続けていることは、われわれを深く反省させるものがあります。Harvey の偉大さは偉大さとして、アヴィケンナ (Avicenna) という名前位しか知られていないイスラムの医学は果たしてギリシヤの医学を保持したにすぎなかったのだろうか、そのなかに Harvey の思想や方法の萌芽はなかったのだろうかといったことなど知り度いことと思います。

速報、特に欧文速報は会員各位の関心を可成り惹き、編集委員一同大変嬉しく思っております。昭和40年12月に決めました投稿規定には欧文速報の規定がのっておりますので、いずれ近いうちに投稿規定の改訂を行ない公表する予定ではあり

ますが、とりあえず欧文速報の規定の要点を申し上げますと、パイカ、ダブルスペース、タイプ用紙 2.5 枚以内、図 1 個以内、文献は表題不要ということになっております。こうして刷り上がりを2頁以内におさめることを厳守致し度いと存じます。この規定ではいくらか無理な場合があるかと思いますが、速報という性格を御賢察の上、何卒御協力下さいますようお願い申し上げますと共に多数の御投稿をお待ちしております。なお、この欧文速報の別刷はアート紙使用の美事な出来栄のものであることを申し添えます。また、欧文速報を載せることに関連して、本誌の記事で、行末にきた外国語単語が次行にまたがるような場合は、区切り方を正しくするよう、投稿者各位において従来より一層御留意下さるようお願い申し上げます。

昭和41年度論文表題集未着の教室、研究室が30数カ所もございまして編集事務に渋滞を来たしております。何れ学会終了後、当該教室等へ催促の御通知を差し上げる手筈になっておりますから、御多忙中と存じますがその節は間違いなく表題集を御提出下さいますようお願い申し上げます。おそくとも4月末日までに御返事頂けるよう、御心積りして頂き度く存じます。

地方会会報の掲載が遅れているような印象をもたれている方がおありかと存じますが、これはかつてのように地方会会報を2号以上に分割して掲載することを避け、同一号に載せるように綜説・原著・速報等の原稿とわりふりを按配しているからであります。

かねてからの懸案であった会員名簿をいよいよ本年の夏頃作成しようということになっております。それについては何かと御協力をお願いすることとなると存じますが、何卒よろしく願い申し上げます。

(市岡正道記)

比色計の価格で 分光計の性能！

340～800 $m\mu$

合金鑄造の筐体中に密封されたモノクロメーターはリトロー式マウンティングで重フリントプリズム使用により340～800 $m\mu$ の範囲で常に高い分解能を示します。すなわち可視域中心部で波長巾5 $m\mu$ のスペクトル純度が得られます。他器と比較してください。

電源には本器のために開発した光電式定電圧回路を採用、 $\pm 10V$ の変動に対し0.3%におさえ、周波数変動の心配ありません。

検出管には光電子増倍管を使用しています。

吸収液槽は10mm角硝子、同時に4本セット。

分光光電比色計スペクトロー5



¥ 155,000

伊藤超短波株式会社

東京都文京区白山1丁目23番15号

電話 03 (812) 1216 (代表)

営業所 大阪市住吉区苅田町11の7 電話 06 (691) 1163

営業所 名古屋市中区大池町5の2 電話 052 (701) 1906

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 29, No. 3 (1966)

Review

Koichi Uchiyama : On the tradition and the creation of physiology..... 99

Originals

Chikahide Ibuki : Spike response of single internode 107

Shigeji Hata : A plasminogen activator found in bile 116

Short communication

Hideobu Mashima and Hisako Tsuchiya : Mechanical responses generated by alternating
 current in the frog skeletal muscle 127

Masakazu Ikeda • Yoshihiro Yamanaka : Electric stimulation study on localization of the
 vomiting center 129

昭和四十二年二月二十日印刷

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

平田貢
 山形県鶴岡市馬場町甲三
 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

振替東京六四三〇
 価 式 百三円



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

