

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

31巻 4号 1969

原 著

- 山岡貞夫：褐色脂肪組織と脳活動 第Ⅱ報 脳の電気刺激と褐色脂肪組織の活動……199
- 貴邑富久子：辺縁諸核から視床下部への誘発電位に対するゴナドトロピンおよび卵巣ホルモンの影響……209
- 伊藤稔：細胞内記録によるカエル縫工筋膜の連続刺激時における電氣的活動について…224

速 報

- Yoshiyuki Honda and Nariko Takano : Effect of hyperventilation on breath holding time in hypoxia 235
- Mamoru Kumada and Kiichi Sagawa : Aortic nerve activities during mild blood volume changes 237
- Akihiro Kuroshima・Katsuhiko Doi and Shinji Itoh : In vivo lypolytic action of biogenic amines, especially on brown adipose tissue of the rat 239

日 本 生 理 学 史

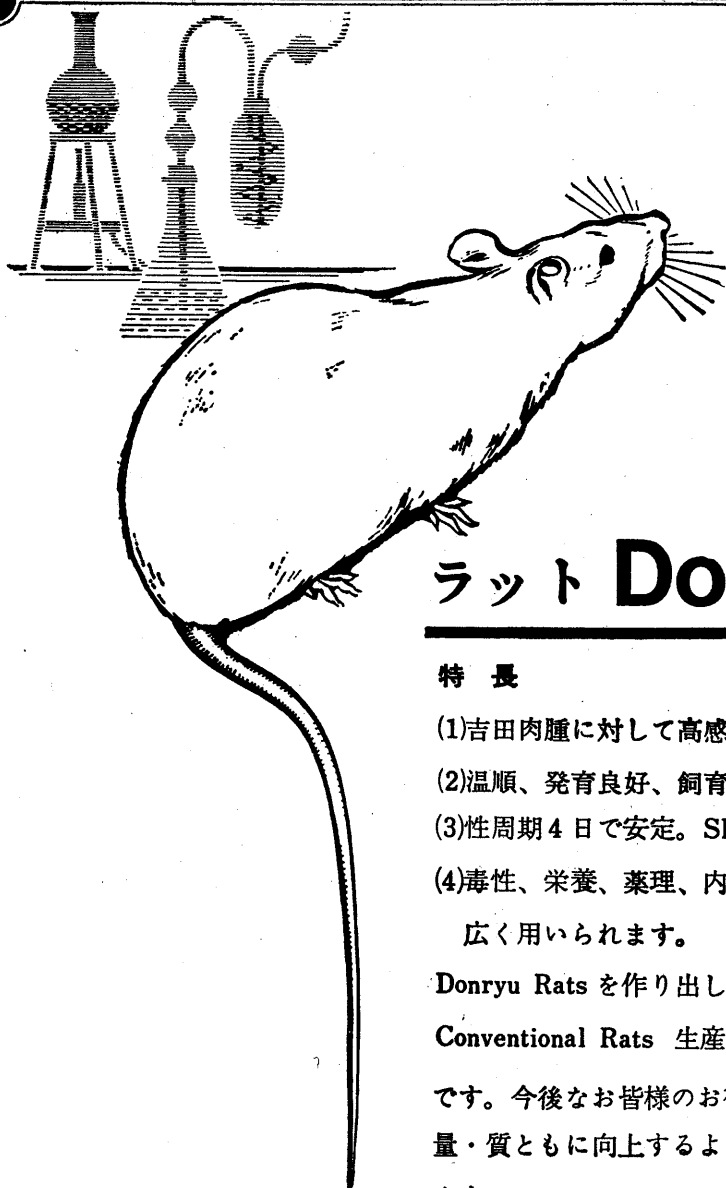
- 東京女子医科大学生理学教室史……241

短 報

- 〔会報〕 山極一三教授略歴 山極一三先生を追慕する
将来計画シンポジウム——人体基礎生理学研究所をめぐって……255
- 〔編集後記〕……256

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



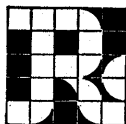
ラット Donryu

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)性周期4日で安定。Skin Grafto 高率。
- (4)毒性、栄養、薬理、内分泌その他、
広く用いられます。

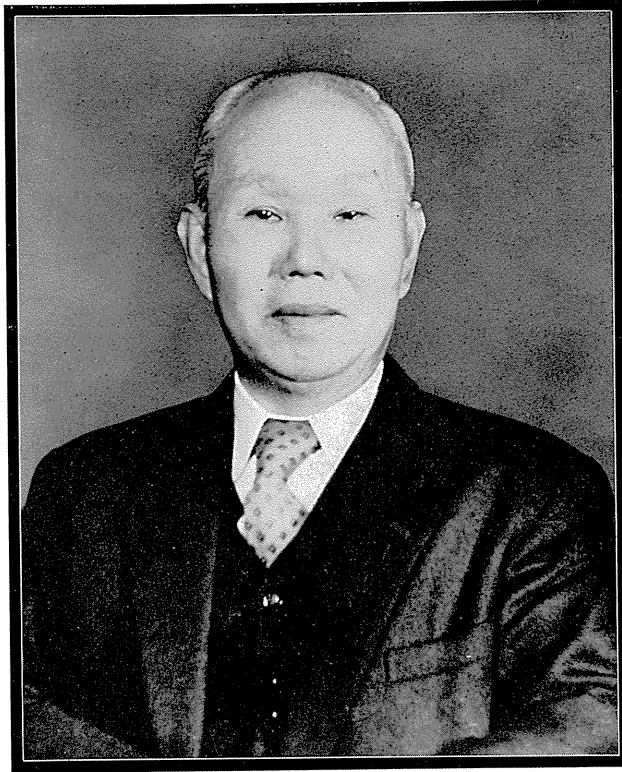
Donryu Rats を作り出した日本最大の
Conventional Rats 生産専門メーカー
です。今後なお皆様のお役にたつため
量・質ともに向上するよう努力いたし
ます。

飼育系統——〈Donryu〉〈Wistar〉〈Buffalow〉



日 本 ラ ッ ト (株)

埼玉県浦和市根岸608-3
TEL (0488) 61-6850



(昭和38年)

山 極 一 三 教 授 略 歴

明治30年 4月26日	長野県小県郡西塩田村に生る	昭和23年 6月	東京医科歯科大学予科長の併任を解かれる
大正 4年 3月	東京府立第三中学校卒業	昭和24年 5月	東京医科歯科大学教授（歯学部生理学講座担当）
大正 4年 4月	第一高等学校入学	昭和25年 8月	東京医科歯科大学教授（医学部兼任）
大正 8年 3月	第一高等学校卒業	昭和27年 6月	療養
大正 8年 4月	東京帝国大学医学部医学科入学	昭和28年 4月	新制東京医科歯科大学教授（歯学部生理学講座担当）
大正13年 3月	東京帝国大学医学部医学科卒業	昭和28年 6月	療養より復帰
大正13年 4月	東京帝国大学医学部副手	昭和29年 1月	再び療養
大正13年 8月	東京帝国大学医学部助手（医学部勤務）	昭和30年 3月	療養より復帰
昭和 6年12月	東京帝国大学医学部助教授（医学部勤務）	昭和30年 7月	大学院歯学研究科口腔生理学担当（併任）
昭和 8年 5月	生理学研究のため英吉利国，伊太利国および独逸国に留学．主として Adrian 教授（Cambridge）の下で研究	昭和35年12月	退職
昭和11年 3月	帰朝	昭和39年 4月	日本生理学会特別会員に推選さる
昭和13年 1月	医学博士の学位授与さる	昭和43年 5月19日	午前 6 時20分心筋梗塞症にて逝去．行年71歳． 5月19日従三位に叙せられ，勲三等瑞宝章を授与さる．
昭和16年 7月	東京高等歯科医学校教授		
昭和21年 4月	文部教官東京医学歯学専門学校教授		
昭和22年11月	東京医科歯科大学予科教授（兼任）		
昭和22年11月	東京医科歯科大学予科長		

山 極 一 三 先 生 を 追 慕 す る

われわれの敬慕措くあたわざる山極一三先生には、昭和43年5月19日午前6時20分、心筋梗塞症のため、先生を知るすべての人々の深い悲嘆のうちに71才の御生涯を閉じられました。昭和40年頃よりパーキンソン病に苦しまれ療養に専念されておられましたが、青天の霹靂の如く5月17日早朝第1回の狭心症の発作に見まわれ、18日、19日と2回の発作のあと、その類稀な精神とそれを包んだ肉体とはわれわれの眼界から永久に消え去ったのであります。生きとし生けるものの定めとはいえ、先生の死においていまさらの如くわれわれの生のはかなさ、かなしさを痛切に感ずるものであります。

先生は明治30年4月26日、長野県下に御生誕、2～3才の頃東京に移られたとのことでした。大正4年に旧制一高に入学されましたが、同期には簗島教授、故細谷教授が居られ終生親交を結ばれておられました。関東大震災の翌年、すなわち大正13年3月、東京帝国大学医学部を御卒業(同期には鈴木正夫教授がおられ、やはり終生親しく交際されておられました)、直ちに橋田先生の膝下に参じられました。「生理学要綱」第2版の筆写校正に協力されつつ、昭和6年、橋田先生、東先生と共に「核電導体模型第3報」を發表されたのが先生の処女作であります。昭和8年、イギリスに留学されましたが、「私はあなたのところで研究させてもらう積りではるばる日本からやってきたのだ」といって有無をいわずCambridgeのAdrian教授の研究室に入られたと伺っております。Adrian教授のところでは丁度その頃脚光を浴び始めた脳波を研究されました。Adrian研究室の人のうちで先生の脳波が一番よかったのではしばしば被検者となられたそうです。しかし先生は初心忘じ難しとでもいいますか、脳波よりは生理学専攻の当初から強く惹かれていた、そしてより純粹であり解析し易い興奮伝導の問題の方に関心を傾けられました。そして在英中に発芽した考をまとめられ昭和15年、本誌5巻に發表された「刺激としての動作流」こそは先生の一生を貫ぬく研究の礎石となりました。実際、先生は一生を通じてこの論文を出発点とした興奮伝導の問題以外の問題は何も研究されなかったといつてよい位でありました。

昭和16年、当時の東京高等歯科医学校へ転任されて数カ月後に太平洋戦争が勃発しました。先生は終始鉄と硝酸を用いたLillieの模型に関する実験に没頭されておりました。敗戦後、1年間ほど霞ヶ浦に設けられた予科の長を命ぜられ、「ゲートルにリュックサックで鈴なりの汽車にぶらさがり毎週1回出張」されました。責任感の旺盛な先生のことゆえ、これがどんなにか先生の御健康を損じたことでしょうか。昭和27年春、結核性脳膜炎(ただし、病理解剖の結果ではビールス性脳炎とのことでした)に罹られた一因もこの辺にあるのではないかと思います。しかしこの大患から奇蹟的に軽快され、病床にあっ

て生涯の研究である興奮伝導に関する理論的研究に専念され、逝去されるまでの15年間に衝撃発足の原則を中心として14篇の論文(主として英文)を發表されました。先生は模型実験や理論的研究の意義と限界とを充分弁えられていて、当時一部にあった無理解な批判には一顧だけを与え、その余は鋭利な頭脳と精細な論理とで独自の研究を進められ、超然として自己の道を歩まれました。

山極先生を語るのに橋田先生を語らずには済まされません。それほど両先生は稀にみる強い師弟の絆で結ばれておられました。この絆はこの世に存在するとは考えられないほど美しく尊い絆で、寡聞の私はKöber博士と久保勉博士とにその近い例を知るのみであります。「はじめて聞いた大学の講義が橋田先生の講義で、言外にあふれる豊かな滋味。これでもってもう橋田先生という目標ができ、同時に、おのずから生理学専攻の決心が固まった。この簡単さ、単純さのなかにかえて大きな因縁を感じる」と書かれた先生は、「師とは絶対なもの」、「師弟関係は師匠と弟子との個人的な魂のつながりであって一種の“情熱”である」と考えられました。しかもこれを口先でなく身をもって実行されて、周囲に師弟の規範を示されたのであります。このような橋田先生に対する山極先生の随順は、道元に対する懷葬の如しと人口に膾炙したものであります。

山極先生は純一無雜・誠実真摯・温和謙抑な方であり、功利・打算・不正・かけ引きを何よりも憎まれました。責任感がお強く、自己犠牲的な方であられました。自己には厳しく、他人には温かく、他人の困しきはこれをわが事のように思い悩まれる方でした。禪僧のように洒脱枯淡であり、江戸っ子的気っぶもおもちで、冗談をとばされては呵々大笑され、時には辛辣な皮肉をいわれては相手を畏縮させられました。しかし、この場合でも棘のある意地わるさなどは微塵もなく、頂門の一針として相手を反省させ、後日却って相手から慕われるという具合でありました。長い年月、病魔に苦しめられながら不平や愚痴らしいことは露ほどもこぼされることのない、強靱な精神力をお持ちでした。先生は世俗的な意味での榮譽にはめぐまれませんでしたが、しかし、汚濁に満ちた俗事に煩わされることなく、御自分の心の内の広い世界に自由闊達に生き通され、学究として、また人間として稀に見る清潔な、そして仰ぎ尊ぶべき御生涯を送られました。Adrian 卿の弔電「Distressed by Death of Prof. Yamagiwa, Old and Valued Friend and Colleague, Sympathy for All, Adrian」は先生を送る異国の碩学の気持のあらわれとして強くわれわれの胸にせまるものがあります。

慕わしくなつかしい先生がいつまでもわれわれの心に生き続けられますようお願いつつ、先生の御冥福を衷心より祈ります。

(市岡正道)

〔原著〕 褐色脂肪組織と脳活動 612.397.1:612.822.3

第Ⅱ報 脳の電気刺激と褐色脂肪組織の活動

山 岡 貞 夫*

Relationship between brown adipose tissue and brain activity
II. Effect of electrical stimulation of the brain on brown adipose tissue

Sadao Yamaoka (*Second Department of Physiology, Yokohama City University School of Medicine*)

Electrical stimulation was applied to various brain sites through bipolar electrodes in mature male rats weighing 200~250 g, and the changes in retroperitoneal temperature and the weight of brown adipose tissue was examined.

The parameter of stimulus consisted of square pulses, duration 0.5 ms, 100 Hz, and 1~2.5 V, which was applied intermittently (30 s on and off) for 1 hour. The brown fat was weighed after stimulating twice a day for 7 days. The temperature was measured during and after stimulation.

Retroperitoneal temperature elevated by stimulating the limbic structures and the hypothalamic nuclei, which were observed as excitable area in the brain under extreme cold environment or by administration of lipids from brown fat (See report I).

This changes were increased after denervation of the nerves of interscapular brown adipose tissue pads. Furthermore, stimulation of hippocampus or medial preoptic area resulted decrease of interscapular brown fat weight in hypophysectomized animals.

These results may suggest that some factor in the brown fat increase the activity of the limbic structures and the hypothalamus, and conversely excitation of these areas in the brain directly via the neural innervation, or indirectly via the pituitary-adrenal system, facilitate the release of fat from the brown adipose tissue.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1969) 31, 199-208〕

I. 結 言

褐色脂肪組織は、多くの冬眠動物やラット、マウスおよび幼若ウサギなどの頸部背部、特に肩胛間、腋窩、腎の周囲、胸部の大血管の周囲、脊椎および胸骨の周囲などに分布し、黄色から黄褐色の色彩を呈し、周囲の白色脂肪とは明白に区別できる。褐色脂肪組織の組織学的検討は多くの研究者により光学顕微鏡的および電子顕微鏡的に行なわれ、非常に多くの成果がえられている¹⁾。すなわち褐色脂肪組織は小葉に分葉し、細胞は多角形で細胞内脂肪顆粒は白色脂肪が単胞性 (monolocular) であるのに対して多胞性 (multilocular) である。核も白色脂肪の

如く辺縁に存在せず多くは中央にある。

褐色脂肪組織の種々の条件下における生理学的反応態度に関しては、第1報²⁾ 緒論で文献的考察を加えてあるとおりである。環境の変化、体液性変化による褐色脂肪組織の形態学的変化についても多くの報告があり¹⁾、季節変化に関しては冬眠動物の褐色脂肪組織が冬眠に入る直前が最も大きく、冬眠中には殆んど変化なく、冬眠から覚醒した時が最小になっているといわれる³⁾。キクガシラコウモリで8月にも強い脂肪減少が見られ、熱産生器官としての機能が休止することを暗示するとの報告もある (Umahara⁴⁾)。

非冬眠動物であるラットの寒冷曝露による褐色脂肪組織の形態学的変化に関して、Cameron and Smith⁵⁾ は、寒冷6~12時間で多胞性細胞はその脂質顆粒を失い、細胞の大きさを減ずる

* 横浜市立大学医学部第2生理学教室

〔昭和43年12月19日受付〕

が、24時間で対照と同程度に戻り、autoradiograph 法によって検討した寒冷曝露中の細胞分裂は4日目に最大となり、16日で対照に戻るといふ。また Robert and Smith⁶⁾ によると、体重当り褐色脂肪細胞総量は寒冷3時間目位より増加し、8日間の寒冷曝露まで増加しつづけるという。内分泌機能と褐色脂肪組織の形態学的変化については、第1報で述べた Romer⁷⁾ の組織化学的方法による報告、Jones and Fawcett⁸⁾ の報告などがある。

第1報²⁾において著者は、寒冷曝露実験および褐色脂肪脂質投与実験から褐色脂肪組織とラットの海馬、外側中隔野、扁桃核内側主核など辺縁系領域や、内側視束前野、視床下部後部乳頭体前野などの視床下部領域との間にポジティブフィードバックの関係が成立することを推定した。

本実験においては、これら脳内各部位を電氣的刺激により、その興奮性を高めた際、(1) 褐色脂肪組織の活動性に対する影響を、褐色脂肪組織重量を指標として検討し、合せて脂肪染色による組織像を参考とした。同時に、(2) 脳内各部位の刺激による熱産生の有無の指標として後腹膜腔温測定を行なった。

Ⅱ. 実験材料および方法

実験動物には 200~250 g の Wistar 系成熟雄ラット 136 匹を用いた。ラットの飼育環境は、6時から20時まで明、20時から翌日6時まで暗の人工照明下、室温 $20 \pm 3^\circ\text{C}$ の環境下であり、固型飼料 (オリエンタル酵母工業株式会社製 MF) で飼育した。電気刺激用電極は第1報に記載した電極と同じ平行型双極電極を用いた。電極の植込みは、第1報と同一の方法で行なった。刺激は三栄測器製電子管刺激装置 (ES-103) を用い、刺激頻度 100 Hz、持続 0.5 ms の矩形波で30秒間刺激、30秒間休止を1時間反復した。刺激強度は2~3 V としたが、発作波誘発閾値の低い海馬刺激の場合に限り 0.75~1 V とした。

後腹膜腔温測定には第1報と同一の方法を用

いた。電気刺激と体温の関係の検討は、第1報の脂質投与で後腹膜腔温を検討した場合と同様に、総て電気刺激は午前2時から3時にかけて行なった。

褐色脂肪組織重量の検討のための電気刺激は、上記と同じ刺激条件で1日2回計2時間の刺激を連日7日間行ない、断頭の後、肩胛間褐色脂肪組織を取り出し、torsion balance を用いてその重量を測定した。組織学的検索には Baker のホルマリンカルシュウムにて固定の後、グelaチン包埋を施し、凍結切片とし、染色はズダンⅢで行なった。

Ⅲ. 結 果

A. 脳内各部位刺激に対するラット後腹膜腔温の変化

1. ラット後腹膜腔温の日内リズム

ラットを6時から20時が明、20時から翌朝6時まで暗の人工照明下で後腹膜腔温の測定を行なうと、明時は低温相を示し、暗時は高温相を示す2相性の日内変動を呈した。暗時の0時から4時の間に高温相は一つのピークを有し、明時の14~16時に谷を有する。1日の温度差は $1 \sim 1.5^\circ\text{C}$ で、平均 1.3°C であった。この日内変動は使用したラット24匹総てが同様の傾向を示した (Fig. 1)。

2. 辺縁系の刺激と後腹膜腔温の変化

電気刺激は日内変動の最も安定していると思われる暗時、午前2時から午前3時の間に行なった。

a. 海馬

海馬を刺激頻度 100 Hz、持続 0.5 ms、強度 1.25 V で30秒毎の on-off 刺激で1時間反復刺激すると刺激中後腹膜腔温は変化しないか、 $0.2 \sim 0.5^\circ\text{C}$ の下降傾向を示した。刺激終了後は、徐々に上昇傾向を示し刺激後1時間位で刺激前のレベルに戻り、刺激後1.5~4時間ではコントロールより $0.2 \sim 0.5^\circ\text{C}$ 高い値を示した。この結果は根来のウサギの実験と一致した。刺激後5時間後の午前8時には後腹膜腔温はその個体の日内リズムの変動の範囲内に入った。海

馬刺激で上記変化を示した例は8例中6例に見られた。電気刺激による行動上の変化は、明時における別実験で観察したところ、瞳孔、呼吸などほとんど変化は認められなかったが、頭を上げて周囲を見まわし、歩きまわるような一種の探索反応を示した (Fig. 2)。

b. 扁桃核

扁桃核内側核群を 100 Hz, 0.5 ms, 2 V, の条件で刺激すると、5例中4例までが刺激中後腹膜腔温の上昇を続けた。上昇の程度は 0.6~1.2 °C であった。刺激後上昇した後腹膜腔温は4例中3例がゆっくりした経過で下降し、刺激終了後7時間目の午前10時頃に刺激前のレベルに戻り、日内リズムの変動の範囲に入った。1例は刺激終了後1時間で刺激前の温度に戻り、直ちに日内リズムの変動の範囲に入った。

扁桃核の他の核に電極のあった例では、刺激による変化は殆んど認められなかった (Fig. 2)。

c. 中脳部中心灰白質

中脳部中心灰白質を電気刺激 (100 Hz, 0.5 ms, 2 V) すると、刺激中後腹膜腔温の 0.2~0.6 °C の低下を示す例が4例中3例に見られたが、他の1例は変化を認めなかった。刺激終了後直ちに刺激前の温度に戻るが、1時間後より再び下降の経過をとり、刺激後2.5~3時間目に当たる午前5時30分より6時には 0.8~1.1 °C の後腹膜腔温低下を認めた。その後軽度上昇して日内変動の範囲に入った (Fig. 2)。

3. 視床下部の刺激と後腹膜腔温の変化

a. 内側視束前野

100 Hz, 0.5 ms, 2.5 V の条件で本部位の30秒づつ on-off 刺激を1時間行なうと、刺激中ラット後腹膜腔温は上昇し続け、刺激終了直前には 0.4~1.4 °C の上昇を認めた。刺激終了後は30分から1.5時間で刺激前の温度に戻った。2時間後からは再度上昇の傾向を示し、刺激終了後3時間から4時間目に当たる午前6時から7時には、0.4~0.8 °C 高い値を示す。その後徐々に下降し、日内リズムの変動範囲に入った。ラットにおける上記の後腹膜腔温変動傾向は、使用した5例総てに認められ、根来ウサギの

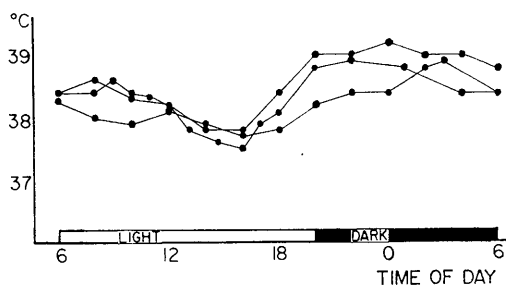


Fig. 1. Diurnal variation of retroperitoneal temperature of the rat. Ordinate: Retroperitoneal temperature (Centigrade).

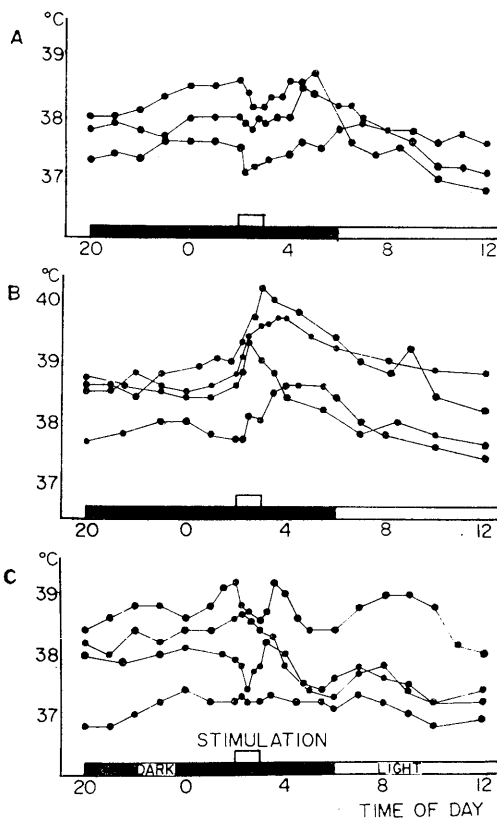


Fig. 2. Effect of brain stimulation on retroperitoneal temperature. Ordinate: Retroperitoneal temperature. A. Stimulation of hippocampus (100 Hz, 0.5 ms, 1.25 V). B. Stimulation of medial principal nucleus of amygdala (100 Hz, 0.5 ms, 2 V). C. Stimulation of central gray (100 Hz, 0.5 ms, 2 V).

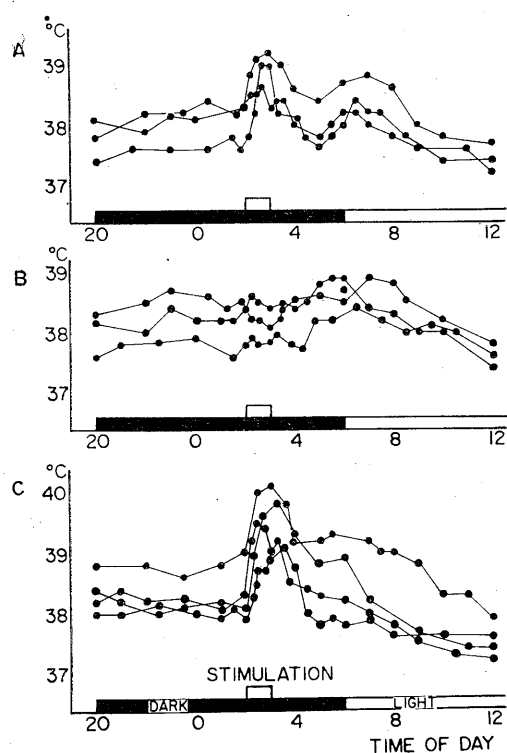


Fig. 3. Effect of brain stimulation on retroperitoneal temperature. Ordinate: Retroperitoneal temperature. A. Stimulation of medial preoptic area (100 Hz, 0.5 ms, 2.5 V). B. Stimulation of ventromedial hypothalamic nucleus (100 Hz, 0.5 ms, 2 V). C. Stimulation of posterior hypothalamic nucleus (100 Hz, 0.5 ms, 2 V).

実験の如く高い値を維持する例は認められなかった (Fig. 3).

b. 腹内側視床下核

100 Hz, 0.5 ms, 2 V の刺激条件で刺激したところ、刺激中全例 (5 例) 共、後腹膜腔温の変化を認めないか、 0.4°C 以内の低下傾向を示した。刺激終了後徐々に後腹膜腔温は上昇の傾向を示し、3~4 時間目にあたる午前 6~7 時に刺激前より $0.4\sim 0.6^{\circ}\text{C}$ 高い温度を示した。その後徐々に下降し、午前 10 時頃には日内リズムの変動範囲に入った (Fig. 3).

c. 視床下部後部

頻度 100 Hz, 持続 0.5 ms, 強度 2 V の 30 秒間づつの on-off 刺激を 1 時間、視床下部後部に対して行なうと、明時の別実験で観察したところ、ラットは立ち上がり、頭を上方に向けて身構えるような体位をとった。また、多少立毛の見られる例もあった。後腹膜腔温を検討した 6 例は、全例とも刺激中顕著な上昇傾向を示し、 $1.1\sim 1.6^{\circ}\text{C}$ の後腹膜腔温上昇をきたした。刺激終了後は、比較的ゆるやかな経過で下降傾向を示し、刺激終了後 2~4 時間で刺激前の温度に戻り、日内リズムの変動範囲に入った (Fig. 3).

d. 外側視床前野ならびに弓状核

外側視床前野および弓状核を 100 Hz, 0.5 ms,

Table 1. Effect of brain stimulation on the weight of brown adipose tissue

Site of stimulation	No. of rat	Body weight g	Weight of brown adipose tissue	
			mg	mg/100 g B. W.
Control	9	247.2 ± 19.6	254.7 ± 41.7	110.7 ± 21.7
HPC	8	235.7 ± 5.8	122.8 ± 14.0	56.2 ± 4.4
AME	6	213.3 ± 3.4	267.0 ± 39.6	126.0 ± 4.4
AL	6	202.4 ± 22.5	176.0 ± 14.0	88.0 ± 3.6
CG	5	276.7 ± 18.4	218.0 ± 21.4	80.0 ± 10.3
MPO	7	210.0 ± 14.2	138.6 ± 16.7	66.0 ± 6.4
VMH	6	212.6 ± 10.9	248.0 ± 24.7	116.5 ± 10.4
LHA	5	223.4 ± 12.5	303.4 ± 16.2	136.0 ± 3.6
PHY	7	260.6 ± 12.3	202.0 ± 13.5	77.8 ± 4.3
PMA	7	200.0 ± 4.3	144.2 ± 24.5	72.1 ± 11.7

Mean $\pm$ S. D.

Abbreviations: HPC, Hippocampus. AME, Medial principal nucleus of amygdala. AL, Lateral nucleus of amygdala. CG, Central gray. MPO, Medial preoptic area. VMH, Ventromedial hypothalamic nucleus. LHA, Lateral hypothalamic area. PHY, Posterior hypothalamic nucleus. PMA, Premammillary area.

2.5 V の条件で刺激したところ、刺激中、刺激後いずれも有意な変化を示さず、日内リズムの変動範囲を上下したにすぎなかった。

e. 外側視床下部

100 Hz, 0.5 ms, 2 V, の条件で本部位を刺激すると、後腹膜腔温は刺激中一過性に 1°C 前後の上昇を示すが、刺激終了後直ちに刺激前の温度に戻り、その後の変化は全く見られなかった。この体温上昇は、動物が刺激中の活動量が増加したためと考えられるが、暗黒中のため観察できなかった。

B. 脳内各部位刺激に対する褐色脂肪組織重量変化

辺縁系、視床下部各領域を刺激頻度 100 Hz, 持続 0.5 ms, 刺激強度 1 V (海馬) および 2.5 V (その他の部位) で30秒間づつ on-off 刺激を1時間、1日2回、連日7日間行ない、断頭の後肩胛間褐色脂肪組織を取り出し、重量を測定しあわせて、また、組織学的検索を行なった。

その結果、(Table 1) および (Fig. 4) に示す如く、海馬、扁桃核外側部、中脳部中心灰白

質、内側視束前野、視床下部後部乳頭体前野などで刺激後褐色脂肪組織重量の減少をみた。特に海馬刺激の場合、コントロールの51%、内側視束前野刺激の場合、コントロールの60%に達し、可成高度の減少であった。一方扁桃核内側核群刺激、腹内側視床下核刺激は、褐色脂肪組織重量の変化は認められなかった。外側視床下部刺激では重量増加の傾向を示した。ズダンⅢ染色による組織学的検索では、海馬刺激、内側視束前野の刺激で強い細胞体の縮小、脂肪顆粒の縮小を観察した。しかし多胞性の細胞形態には変化はなかった (Fig. 5)。

視床下部後部、乳頭体前野の刺激による褐色脂肪組織の変化は、前述の海馬刺激の場合ほど顕著ではないが、細胞体縮小の傾向が見られた。扁桃核外側核群、中脳部中心灰白質刺激による変化は、褐色脂肪組織重量の減少が見られるにも拘らず、組織学的所見では細胞体の大きさ、脂肪顆粒の大きさなどにコントロールとの有意な差をみつけることはできなかった。外側視床下部刺激の組織学的所見もコントロールと

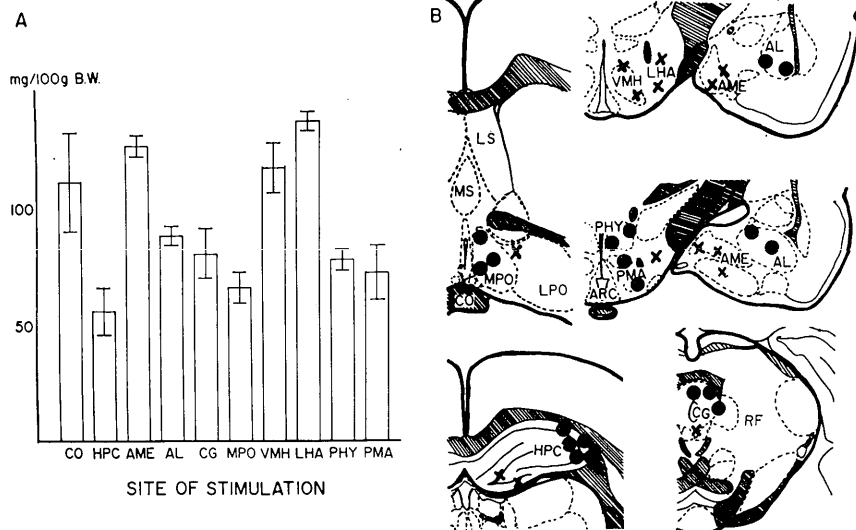


Fig. 4. A. Effect of brain stimulation on the weight of interscapular brown adipose tissue (mg/100 g B.W.). CO : Control. Abbreviations : See Table 1. B. Transverse reconstruction of rat brain indicating the site of stimulation. Note closed circles, decrease in the weight of interscapular brown adipose tissue. Crosses, no effect upon the weight of brown adipose tissue.

の有意な差は見つけられなかった。

C. 褐色脂肪組織支配神経切除と脳内電気刺激の褐色脂肪組織重量におよぼす影響

B項の刺激による変化が神経系を介して直接褐色脂肪組織に作用したものか、あるいは体液性に間接的に作用したものであるのか明かにするため次の実験を行なった。

褐色脂肪組織内に入る神経を一側性に肉眼的にできうる限り切除した。刺激電極を海馬内側視束前野、視床下部後部に両側性に留置した。手術後2週間以上経て手術侵襲より充分回復した

後実験に供した。刺激は前述と同じ条件で両側同時に行ない、1週間の刺激の後断頭して褐色脂肪組織重量を測定した。その結果を Table 2 に示す。すなわち、コントロールにおいて脱神経側と非脱神経側との間に褐色脂肪組織重量の差は認められなかった。ズダンⅢによる組織学的検索においても有意な差は認められなかった。しかし海馬、内側視束前野、視床下部後部の両側刺激の結果、脱神経側の褐色脂肪組織は全くその形態をとどめずに消失し、非脱神経側はB項の刺激実験と同様、褐色脂肪組織重量の

減少、脂肪細胞体の縮小などの変化が観察された。この結果、褐色脂肪組織は、中枢刺激に基く体液性変化によって大きな影響を受けることが推定される。

D. 下垂体除去後の海馬、内側視束前野刺激による褐色脂肪組織重量の変化

C項にて体液性変化が褐色脂肪組織に重要な変化をおよぼすことが推定されたが、中枢よりの直接作用の有無に関しては明らかでない。そこで、下垂体摘出により内分泌系の影響を除外した後、海馬、内側視束前野の刺激をB. C. の刺激条件と同じ条件で行ない、褐色脂肪組織重量を測定し、Table 3 に示すような結果をえた。

すなわち、下垂体除去後コントロールと刺激との間に体重には有意な変動は認められなかった。しかし、褐色脂肪組織重量は、海馬刺激群および内側視束前野刺激群共に顕著な減少を示した。したがって、下垂体除去後25日を経て副腎、甲状腺など内分泌腺の

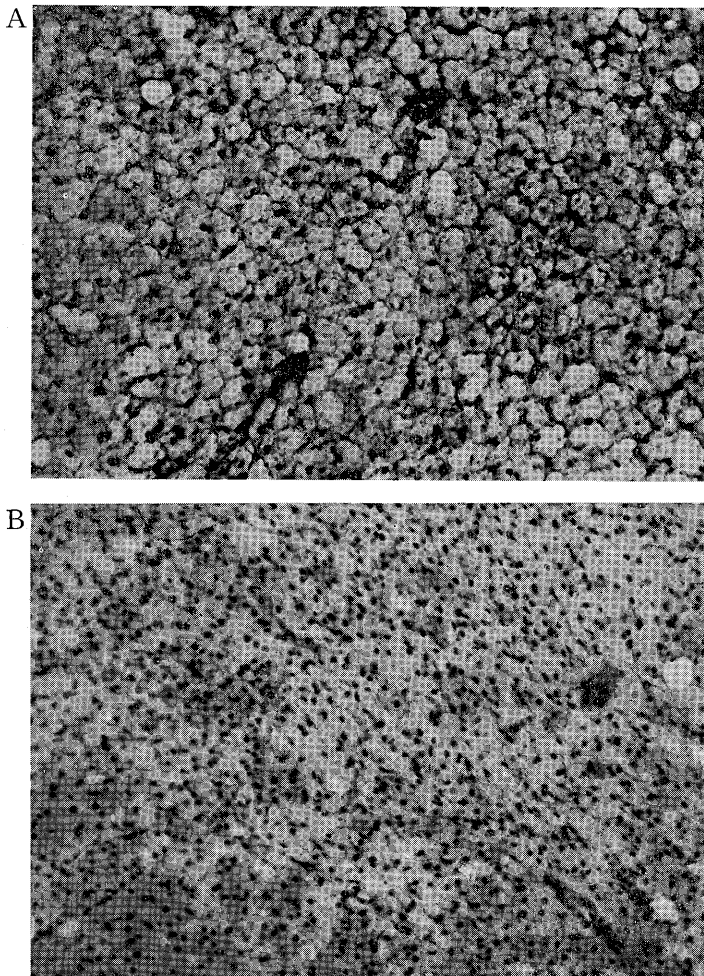


Fig. 5. Effect of brain stimulation on the histological appearance of interscapular brown adipose tissue. Baker-formalin calcium, Sudan Ⅲ. A. Control. B. Stimulation of hippocampus. $\times 250$.

機能が脱落したと考えられる状態においても辺縁系、視床下部の刺激が褐色脂肪組織の機能に影響をおよぼすことが明らかとなった。この事実は、神経系を介して直接に褐色脂肪組織に作用がおよんでいるものと考えられる。

Ⅳ. 考 察

褐色脂肪組織の神経支配に関して、古くは Hausberger⁹⁾ が成熟マウスの肩胛間褐色脂肪組織に入る一側の神経を切除して、脱神経側の褐色脂肪組織の飢餓による脂肪減少が遅延することを報告している。この事実は、Sidmann and Fawcett¹⁰⁾ によっても寒冷環境下の絶食による脂肪減少が脱神経により阻止されることで確められている。また、Beznák and Hasch¹¹⁾ は、成熟飢餓ネコの腎周囲脂肪組織からの脂肪の動員が内臓神経切除により減少する事実を報告し、Hausberger の結果は、肩胛間褐色脂肪組織中に含まれる交感神経切除によるものであろうと推測している。Hull and Segall¹²⁾¹³⁾ は、新生仔ウサギを用い、30°C の冷環境に48~72時間曝露し、同時に飢餓させた時の褐色脂肪組織よりの脂肪減少を指標に、肩胛間褐色脂肪組織周辺の脱神経、頸部交感神経切除、星状神経節切除を行ない、肩胛間褐色脂肪組織の神経支配は上方の胸部交感神経であると結論している。また頸部交感神経の刺激により頸部褐色脂肪組織温度の0.2~0.6°Cの上昇を観察している。褐色脂肪組織と交感神経の関係について今井¹³⁾ は、褐色脂肪組織の膜電位を測定し、静止電位が交感神経刺激、またはノルアドレナリン投与で10 mVの脱分極をすることを報告し、熱産生亢進の trigger になることを推測している。形態学的にも電子顕微鏡的所見より、Napolitano and Fawcett¹⁵⁾, Bergman et al.¹⁶⁾, Umahara⁴⁾ は、褐色脂肪組織内に無髄神経を見出し、この終末と褐色脂肪細胞との間のシナプス形成を観察して、シナプス内部にアドレナリン作動性終末に特有なシナプス小胞の存在することを報告している。

さらに佐野¹⁷⁾ は、Fuxe¹⁸⁾ の行なったmonoamin

Table 2. Effect of brain stimulation on the weight of brown adipose tissue after the unilateral denervation of interscapular brown adipose tissue

Site of stimulation	No. of rat	Weight of brown fat (mg/100 g)	
		Denervated side	Innervated side
Control	6	41.3±2.6	43.3±4.5
HPC	6	undetectable	22.5±1.5
MPO	6	undetectable	26.5±5.5
PHY	6	undetectable	32.7±5.7
Mean±S. D.			

Abbreviations: See Table 1.

Table 3. Effect of brain stimulation on the weight of brown adipose tissue of hypophysectomized rat

Site of stimulation	No. of rat	Body weight g	Weight of brown fat (mg/100 g)
Control	5	133.4±23.6	98.3± 9.5
HPC	4	142.5±20.5	46.8± 8.0
MPO	4	138.3±11.8	53.5±12.7
Mean±S. D.			

Abbreviations: See Table 1.

染色法を用いて褐色脂肪細胞に接する神経終末に蛍光性物質を証明している。したがって、褐色脂肪組織には末梢交感系によるアドレナリン作動性調節が存在することを推測せしめる実験事実が多い。

第Ⅰ報²⁾においては、褐色脂肪から中枢への影響について論じた。本実験においては、辺縁系および視床下部の興奮性を高めた際の体温変動および褐色脂肪組織の反応について検討した。

脳内諸部位の刺激による後腹膜腔温の変化は、根来¹⁹⁾のウサギにおける直腸温の変化と同様、その反応の仕方に即時反応と遅延反応が観察された。即時反応は、神経性因子あるいはアドレナリンのような速効性体液性因子によると考えられ、遅延反応は、副腎皮質や甲状腺のホ

ルモンのような遅効性体液性因子によると考えられる。本実験による後腹膜腔温の変動と、第Ⅰ報の結果とを比較検討すると、寒冷曝露時および褐色脂肪よりの脂質投与によって脳波活動の亢進の見られた海馬、扁桃核内側核群、内側視束前野、腹内側視床下核、視床下部後部の刺激では後腹膜腔温は上昇した。このうち海馬、腹内側視床下核の刺激の際、即時反応は認められなかった。一方、脳波活動で低下傾向の観察された中脳部中心灰白質の刺激では、後腹膜腔温の下降が認められた。これらのことより、前者の諸部位は熱産生に対して促進的に作用し、中脳部中心灰白質は熱産生に抑制的に作用して、褐色脂肪組織および副腎甲状腺などと体温維持に関与していると推定される。

また、脳内諸部位の刺激に対する褐色脂肪組織の反応をみると、海馬、内側視束前野、視床下部後部、乳頭体前野など褐色脂肪組織脂質投与により脳波活動に促進的变化の現われた諸部位の刺激で、褐色脂肪組織重量の顕著な減少を認めた。この事実は、上記諸部位の興奮が直接あるいは間接的に褐色脂肪組織よりの脂肪放出に促進的影響をおよぼしているものと考えられる。したがって上記諸部位と褐色脂肪組織との間には閉鎖ポジティブ・フィードバック調節機構の存在が考えられる。一方中脳部中心灰白質は、寒冷曝露、褐色脂肪組織よりの脂質投与のいずれによっても脳波活動上抑制的效果を示し、この部位の刺激によって後腹膜腔温の低下を認めた。しかし褐色脂肪組織重量は、中脳部中心灰白質刺激で減少し、Endoröczi and Lissák²⁰⁾によると、イヌ、サルの中脳水道周囲部の刺激で ACTH 分泌が亢進するといわれる。これらの事実より、海馬などと褐色脂肪組織の間にポジティブ・フィードバックの存在を考えると中脳中心灰白質と褐色脂肪組織の間には熱産生に関するネガティブ・フィードバック調節機構の存在が推定されるが、この点に関してはさらに今後検討を試みることにする。

肩胛間褐色脂肪組織の支配神経を一側性に脱神経して2週間後に断頭、褐色脂肪組織重量を

測定すると脱神経側、非脱神経側とも有意な差は見られず、Sidmann and Fawcett¹⁰⁾の結果とは一致しなかった。しかし海馬、内側視束前野、視床下部後部の両側刺激によって脱神経側の褐色脂肪組織は全く消失し、非脱神経側は褐色脂肪組織重量の減少を認めた。この事実から脱神経により褐色脂肪組織が体液性影響に対する反応が容易になり、強い脂肪放出のため組織の消失にまで至ったと考えられる。一方支配神経の残っている側では、一見神経性の脂肪放出が抑制された如く見られる。しかし下垂体除去後に海馬や内側視束前野を刺激すると、同様、褐色脂肪組織重量の減少が見られる。したがって褐色脂肪組織は脂肪放出機序に関しては、神経性にも体液性にも促進的影響を受け、脂肪産生に関しては神経性に促進的作用を受けていると推定することができる。しかし、この点に関しては、現在までのところ直接的証明がなく、今後の研究に待たねばならない。

以上の事実および第Ⅰ報²⁾で報告した実験結果より、褐色脂肪組織は、海馬、扁桃核内側核群、外側中隔野等の辺縁系領域および内側視束前野などの視床下部領域に対して、その脳波活動上、促進的效果をおよぼし、これらの部位からは直接に、あるいは下垂体副腎系を介して間接に褐色脂肪組織の脂肪放出に促進的作用を示す。一方、中脳部中心灰白質に対しては、脳波からみて局所の活動レベルを抑制するような働きを示し、逆に中心灰白質の興奮は褐色脂肪組織に対しては脂肪放出に対して促進的作用を示す。そして上記関係のうち、前者は熱産生に促進的に働き、後者は抑制的に働いて互いに体温維持機構に関与しているものと推測できる。

V. 要 約

慢性的に脳内各処に刺激電極を留置したラットを用い、刺激頻度 100 Hz、持続 0.5 ms、の矩形波、刺激強度 1.25~2.5 V で30秒刺激、30秒休止の on-off 刺激を1時間行ない、後腹膜腔内に留置したサーミスタで体温を測定した。また同様刺激を1日2回、計2時間、連日7日間

続け、褐色脂肪組織重量を測定した。さらに褐色脂肪組織支配神経切除後刺激による変化、および下垂体除去後刺激による変化についても検討した。

その結果、後腹膜腔温の変化は海馬刺激では刺激中下降または無変化であり、1～4時間後上昇する遅延反応のみ見られた。扁桃核内側核群刺激では、刺激中上昇し、刺激後も高い温度を示し、4時間目に刺激前の値に戻る即時反応と遅延反応の重畳した後腹膜腔温上昇過程をとった。中脳部中心灰白質刺激では刺激中および刺激後2～3時間目に後腹膜腔温下降を示した。内側視束前野刺激では、刺激中および刺激後、3～4時間目に後腹膜腔温上昇反応を示した。腹内側視床下核刺激では3～4時間目の遅延上昇反応のみ示した。視床下部後部刺激は、扁桃核刺激と同様、即時反応と遅延反応の重畳した後腹膜腔温上昇反応を示した。

脳内諸部位刺激による褐色脂肪組織重量の変化は、海馬、扁桃核外側、中脳部中心灰白質、内側視束前野、視床下部後部、乳頭体前野の刺激で減少し、脂肪の放出を推定させた。支配神経切除によって海馬、内側視束前野、視床下部後部の刺激による褐色脂肪組織重量減少が強く起り、体液性影響の優位性を推定させた。しかし、下垂体除去後も海馬、内側視束前野の刺激により同様、褐色脂肪組織重量の減少が起ることより、神経性影響も除外できないことを明らかにした。

以上より、褐色脂肪組織は、海馬、中脳部中心灰白質、内側視束前野、視床下部後部、乳頭体前野からのインパルスにより、脂肪放出に促進的效果を受けることが分った。また、第Ⅰ報の結果より褐色脂肪組織より放出される脂質成分により、海馬、扁桃核内側核群、内側視束前野、視床下部後部、乳頭体前野などの領域はその脳波活動の亢進をもたらされ、中脳中心灰白質は脳波活動の低下をもたらされる。そして前者の諸領域は、熱産生に促進的に働き、中脳部中心灰白質は抑制的に働き、共に体温維持機構に関与していると推定される。

おわりに本研究の御指導御校閲をいただきました川上正澄教授に深く感謝致します。また終始適切な御助言、御鞭撻を賜りました瀬戸勝男助教授、並びに当教室の皆様にも篤く御礼申し上げます。さらに下垂体摘出手術に関しましては、農林省家畜衛生試験場小笠博士に御援助頂きましたので、ここに附記し、篤く御礼申し上げます。

本研究の一部は、第24回国際生理学会、第7回日本生気象学会に発表した。

本研究は文部省科学研究費（特定研究「生物園の動態」耐熱性、耐寒性の分析とその測定法、1966、1967、1968）の補助によって行なわれた。

文 献

- 1) Johansson, B. (1959) Brown fat: A review. *Metabolism* **8**, 221-240
- 2) 山岡貞夫 (1969) 褐色脂肪組織と脳活動 (第Ⅰ報) 脳波的活動 日本生理誌 **31**, 127-154
- 3) Kayser, C. H. (1961) The physiology of natural hibernation. 254-257, Pergamon Press.
- 4) Umahara, Y. (1968) Light and electron microscopic studies on the brown adipose tissue in the bat. *Arch. histol. jap.* **29**, 459-509
- 5) Cameron, I. L. and Smith, R. E. (1964) Cytological response of brown fat tissue in cold-exposed rats. *J. cell biol.* **23**, 89-100
- 6) Roberts, J. C. and Smith, R. E. (1967) Time-dependent responses of brown fat in cold-exposed rats. *Am. J. Physiol.* **212**, 519-523
- 7) Romer, T. W. (1965) The influence of ACTH and hydrocortisone treatment and the adrenalectomy on the structure and some histochemical reaction in the brown fat tissue of white rats. *Endokrinologic Polska*, **16**, 387-406
- 8) Fawcett, D. W. and Jones, I. C. (1949) The effect of hypophysectomy, adrenalectomy and of thio-uracil feeding of the cytology of brown adipose tissue. *Endocrinology* **45**, 609-621
- 9) Hausberger, F. X. (1934) Über die Innervation der Fettorgane. *Zschr. f. mikrosk.-anat. Forsch.* **36**, 231-266
- 10) Sidman, R. I. and Fawcett, D. W. (1954) The effect of peripheral nerve section on some metabolic responses of brown adipose tissue in mice. *Anat. Rec.* **118**, 487-507
- 11) Beznák, A. B. L. and Hasch, Z. (1937) The effect of sympathectomy on the fatty deposit in connective tissue. *Quart. J. exp. Physiol.* **27**, 1-15 (Hull, D. and Segall, M. M. (1965) Sympathetic nervous control of brown adipose tissue and heat production in the new-born rabbit. *J. Physiol.* **181**, 458-467 より)
- 12) Hull, D. and Segall, M. M. (1965) The effect of sympathetic denervation and stimulation on brown

- adipose tissue in new-born rabbit. *J. Physiol.* **177**, 63-64
- 13) Hull, D. and Segall, M. M. (1965) Sympathetic nervous control of brown adipose tissue and heat production in the new-born rabbit. *J. Physiol.* **181**, 459-467
- 14) 今井雄介 (1968) 褐色脂肪細胞の熱産生と膜電位 *日本生理誌* **30**, 559-560
- 15) Napolitano, L. and Fawcett, D. W. (1958) The fine structure of brown adipose tissue in the new-born mouse and rat. *J. Biophysic and Biochem. Cytol.* **4**, 685-692
- 16) Bergman, W., Hehn, G. V. and Linder, E. (1968) Über die Zellen des braunen Fettgewebes und ihre Innervation. *Zschr. Zellforsch.* **85**, 601-613
- 17) 佐野 豊 (1968) 褐色脂肪の交感神経支配について
の形態学的根拠, 文部省科学研究医学関係特定研究耐熱性・耐寒性の分析とその測定法, 第7回協議会報告集 20-21
- 18) Fuxe, K. (1964) Cellular localization of monoamines in the median eminence and the infundibular stem of some mammals. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* **61**, 710-724
- 19) 根来英雄 (1968) 寒冷曝露時の辺縁系, 視床下部の活動に関する研究, 第2報: 辺縁系視床下部電気刺激の体温におよぼす影響に関する内分泌学的研究 *横浜医学* **19**, 317-326
- 20) Endoröczy, E. and Lissák, K. (1960) The role of mesencephalon, diencephalon and archicortex in the activation and inhibition of the pituitary-adrenocortical system. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **17**, 39-55



[原著] 辺縁諸核から視床下部への誘発電位に対するゴナドトロピン

および卵巣ホルモンの影響 612.826 : 612.014.469 : 612.822.3

貴 邑 富 久 子 *

Effects of gonadotrophin and ovarian hormone upon evoked potentials in hypothalamus by stimulation of limbic structures

Fukuko Kimura (*Second Department of Physiology, Yokohama City University School of Medicine*)

Coaxial bipolar and monopolar electrodes were chronically implanted into the brain of the ovariectomized adult New Zealand white rabbit except in pregnancy experiments. Simultaneous EEG recordings were made from the cortical and intracerebral electrodes. In this experiment, responses of evoked potentials (EVPs), consisting of an initial small wave (1st component) of short latency, followed by a broad wave (2nd, 3rd...components), were recorded.

In summarizing these results it may be suggested that functional reconstruction of synaptic circuits in the brain occurs in response to changes in the hormonal condition accompanying the estrous cycle, copulation and pregnancy. For instance, the synaptic chains conducting the hippocampal impulses to the periventricular arcuate nucleus (ARC) were inhibited at estrus or by estrogen, FSH and PMS, while the amygdalar impulses to the ARC were facilitated. The former were facilitated and the latter inhibited after copulation or administration of progesterone. Moreover, detailed analysis of the changes in the fast and slow components of the EVPs in hypothalamus by stimulation of hippocampus (HPC-HTH EVPs) and by stimulation of amygdala (AMYG-HTH EVPs) under different hormonal conditions suggest the delicate reorganization of the functional circuits. Namely, in the HPC-HTH EVPs it was the fast component that was affected by the hormonal changes in estrus or after copulation, but it was the slow component that was affected in the AMYG-HTH EVPs.

[J. Physiol. Soc. Japan. (1969) 31, 209-224]

I. は じ め に

従来から行なわれている数多くの研究によって下垂体ホルモンの分泌調節の神経性調節部位として、大脳辺縁系、視床下部がこれに関与していることが明らかにされつつある¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

一方、体液性調節の面では、最近下垂体前葉ホルモン放出因子が, Schalley and Bowers⁷⁾, McCann et al.⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾, Harris and Campbell¹¹⁾, Guillemin et al.¹²⁾によって抽出され、しかもそれらは視床下部の特定部位に存在し、これが下垂体前葉ホルモンの貯留放出に関与していることが知られるに至った。しかしながら、自発性排卵動物においても、また反射性排卵動物においても、排卵ホルモンを放出する神経機構に関

しては殆んど知られていない。そこで著者は、その機構解明の一端として反射性排卵動物における排卵誘発に関与すると思われる辺縁系の一部から視床下部に至る興奮の伝導状態を電気生理学的に調べた。

II. 実験方法と材料

本研究には、ニュージーランド種の成熟雌ウサギ (2.5~3.0 kg) を用い、去勢処置をしたウサギを含めて 115 羽使用した。これらのウサギの脳内諸部位に脳波記録用同心双極電極および銀球電極、誘発電位記録用単極電極、ならびに刺激用同心電極を留置し、長時間にわたり脳内における誘発電位、ならびに脳波の変化を観察した。慢性植込み電極には、26ゲージのステンレススチールチューブを外針に、直径 180 μ のステンレススチール線を内芯とした同心型のものを用いた。これらの電極は Sawyer et al. のウ

* 横浜市立大学医学部第2生理学教室

[昭和43年12月25日受付]

サギ脳地図¹³⁾を用いて脳内諸部位に定位的に留置し、歯科用セメント (Bio-rebase) をもって頭蓋に固定した。

大脳新皮質表面からの脳波は、銀球電極を用いて誘導し睡眠深度の判定に用い、誘発電位の記録には、単極誘導をもって行ない、不関電極は後頭結節に置いた。なお、その誘導線と電極との接続は、実験用コネクタ (Whinchester Electronics Co.) をもって行ない、実験時以外はこの接続をはずすことができるように装置した。実験中ウサギは、摂食、飲水は勿論のこと自由に行動できるよう留意した。照明は朝6時から晩8時までの14時間照明をもって行なわれた。なお脳波の記録にはポリグラフ (日本光電製 RM-150型) を用い、誘発電位の観察ならびに写真撮影には、dual beam の陰極線オシログラフ (日本光電製 VC-7 型) と連続撮影装置 (日本光電製 PC-1 B 型) を用いて反応波を経時的に観察撮影し、反応波の潜時、波形、振巾の変化について比較検討した。刺激は電気刺激装

置 (日本光電製 MSE-3 型) によって単発矩形波を使用した。刺激持続時間は 0.01~0.1 ms, 刺激電圧は 18 V を越えることはなかった。本実験において用いられたホルモン製剤は、帝国臓器製の progesterone propionate, estradiol benzoate, HCG (Human Chorionic Gonadotrophin), PMS (Pregnant Mare's Serum Gonadotrophin), Armour 製の LH (Lot No. R 377242 H), FSH (Lot No. R 377201) および American Home Products Corporation Ayerst Laboratories 製の premarin (Conjugated estrogen) である。なお電極の位置は組織切片を作り、チオニン染色をもって確認した。

Ⅲ. 実験結果

一般に脳内における誘発電位 (EVP) の反応波は、潜時の短い、振巾の小さい波の第1要素およびそれにつづく持続の比較的長い、いわゆる巾の広い波である第2, 第3, 第4要素などから構成されている。本実験でもその反応は4~6要素まで含む波から構成されている。その1例を Fig. 1 に掲げる (Fig. 1)。EVP の実験にあたっては、被験動物の覚醒レベルの変化に伴う EVP の変化を極力排除するため常に大脳皮質前頭部の脳波のパターンを記録するとともに、動物の姿態に注意し、原則としてウサギが安静覚醒状態にある時に限って記録した。本実験で観察した脳内諸部位の代表的な EVP のパターンは、Fig. 2, Fig. 3, Fig. 11 にそれぞれ1例を示した。

A. 視床下部以外の部位の電気刺激による視床下部の誘発電位の記録

1. 扁桃核 (AMYG) および海馬 (HPC) 刺激による視床下部底部弓状核 (ARC) の誘発電位

a. 発情状態

ウサギに estradiol benzoate (0.1 mg 落花生油溶解, 皮下注射) を2日間連続投与し、次いで第3日目に progesterone propionate (2 mg 落花生油溶解, 皮下注射) を投与するとウサギは発情状態を呈する (この3日間にわたる estrogen, progesterone 処置を EEP と略す)。

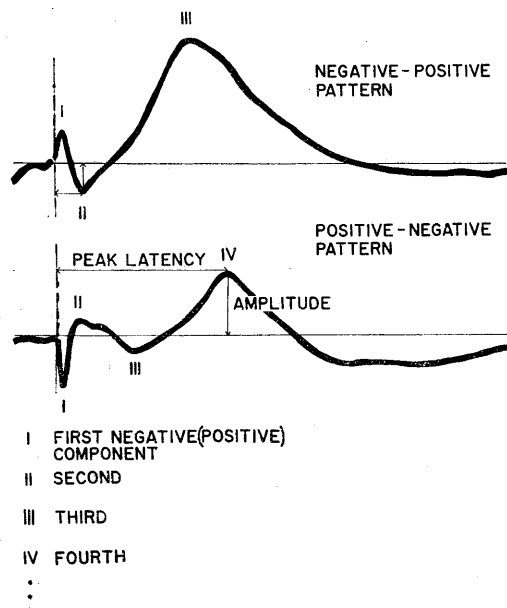


Fig. 1. Schematic drawing of measurements made of evoked potential recorded in the brain: upper trace is negative-positive response, and lower trace positive-negative response.

このように処置して発情状態を呈したウサギの AMYG (扁桃核内側核群) 刺激による ARC の EVP は、第 1 要素は陽性波で潜時が 0.4~0.5 ms, 第 2 要素は陰性波で潜時が 1.5~2.5 ms, 第 3 要素は陽性波で潜時が 4.0~4.5 ms, 第 4 要素は潜時が 10.0~13.0 ms の陰性波である。この EVP の第 2, 第 3, 第 4 要素は EEP の後、約 1 時間から振巾を増し始め、およそ 7~12 時間以上持続したが、第 1 要素はほとんど変化しなかった。

HPC (CA_2+CA_3) 刺激による ARC の EVP の第 1 要素は陽性波で潜時が約 2.0 ms および

第 2 要素が陰性波で潜時が 4.0~6.0 ms, 第 3 要素が陽性波で潜時が 8.0~14.0 ms である。この EVP は EEP の後、約 1 時間して振巾を減じ始め、この低振巾の変化は第 1 要素では約 6~8 時間続き、元に復するが、第 2 要素は 20 時間以上にわたり著明な振巾の減少を持続した。AMYG から ARC, HPC から ARC のいずれの場合の EVP においても、EEP 処置後、潜時の変化はほとんど見られなかった (Fig. 4)。

b. 交尾

交尾後の EVP の変化を追究する目的で、去勢雌ウサギに EEP 処置をほどこして発情せ

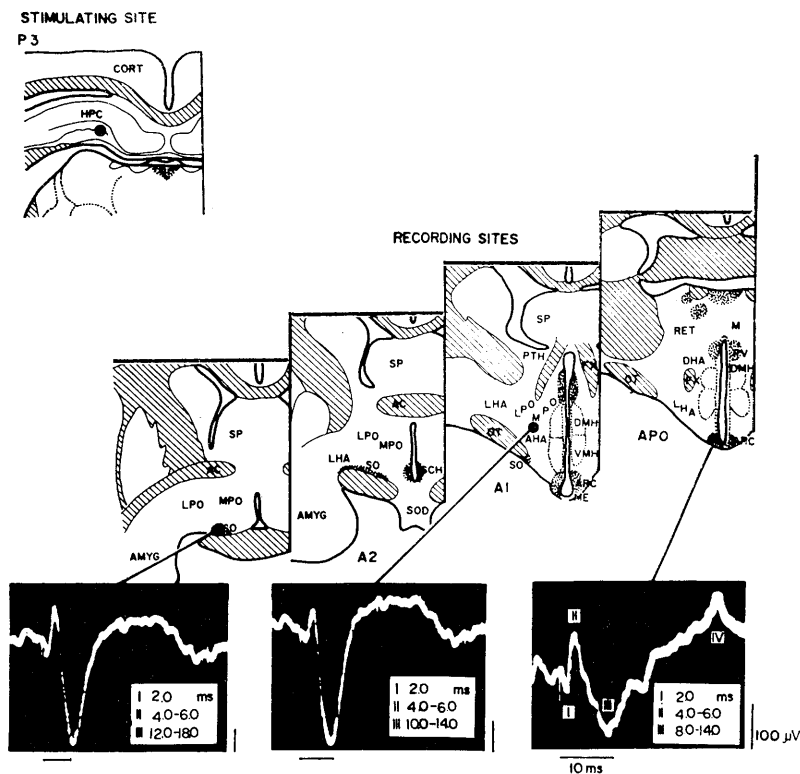


Fig. 2. Representative examples of evoked potentials recorded in suproptic nucleus (left), anterior hypothalamic area (middle), and periventricular arcuate nucleus (right) in hypothalamus by stimulation of hippocampus (CA_2+CA_3). Coordinates were taken from the atlas by Sawyer, Everett and Green¹³⁾. Abbreviations: AC, anterior commissure; AHA, anterior hypothalamic area; AMYG, amygdala; ARC, periventricular arcuate nucleus; CORT, cortex; DHA, dorsal hypothalamic area; DMH, dorsal hypothalamic nucleus; FX, fornix; HPC, hippocampus; LHA, lateral hypothalamic area; LPO, lateral preoptic area; ME, median eminence; MPO, medial preoptic area; OT, optic tract; PTH, prethalamic nuclei; PV, paraventricular nucleus; RET, reticular nucleus; SCH, suprachiasmatic nucleus; SO, supraoptic nucleus; SOD, nucleus supraopticus diffusus; SP, septum pellucidum; VMH, ventromedial hypothalamic nucleus.

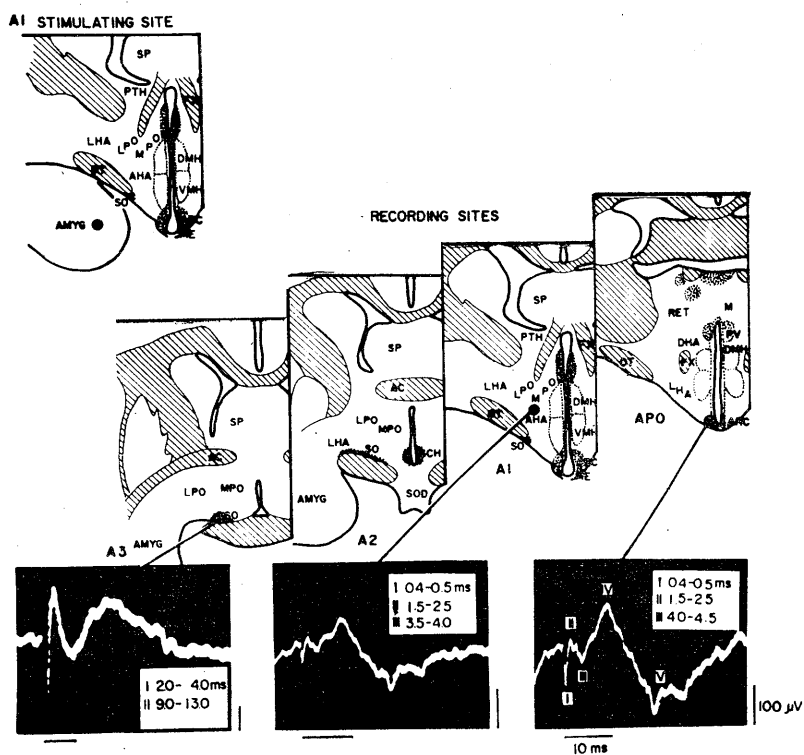


Fig. 3. Representative examples of evoked potentials recorded in supraoptic nucleus (left), anterior hypothalamic area (middle), and periventricular arcuate nucleus (right) by stimulation of amygdala (medial nuclei).

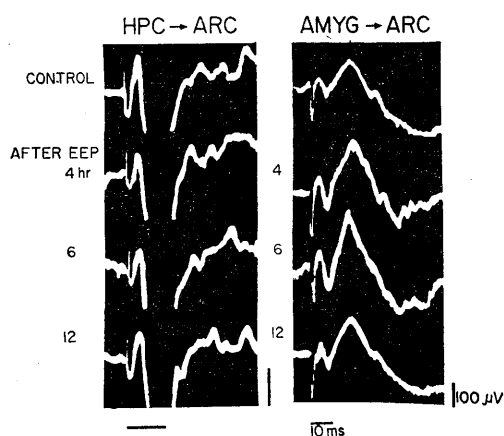


Fig. 4. Changes in evoked potentials recorded in periventricular arcuate nucleus during estrus. Four to six hours after estrogen-progesterone treatment, ARC response to hippocampal stimulation (HPC→ARC) decreased in amplitude, while ARC response to amygdalar stimulation (AMYG→ARC) increased.

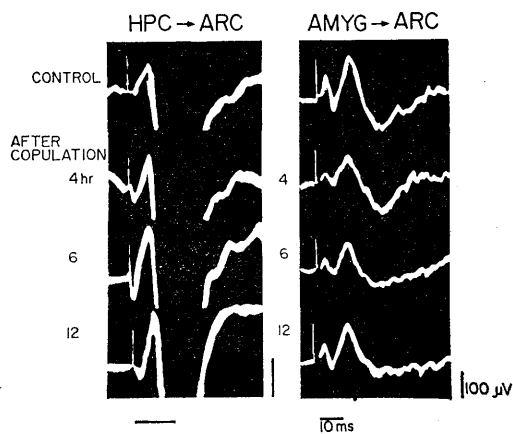


Fig. 5. Changes in evoked potentials recorded in periventricular arcuate nucleus after copulation. Four to six hours after copulation, ARC response to hippocampal stimulation (left) increased in amplitude, while ARC response to amygdalar stimulation (right) decreased.

しめ、progesterone 投与後4時間目に交尾させた。

AMYG 刺激による ARC の EVP は第2, 第3, 第4要素ともに交尾後2時間して振巾を減じ始めた。この変化は著明であって, 12時間にわたり持続した。一方 HPC 刺激による ARC の EVP は第1, 第2, 第3要素ともに交尾後著明に振巾を増大し, 4時間後からほぼ24時間持続した (Fig. 5)。

c. 妊娠

妊娠ウサギに関する実験に限り, 正常卵巣をもつウサギを用いた。

分娩の3~4日前に LH (35 μ g 静注) または HCG (80 I.U. 静注) を投与することによって HPC 刺激による ARC の EVP の第1, 第2要素と, AMYG 刺激による ARC の EVP の第3, 第4要素はその振巾を減じた。AMYG から ARC への EVP の第1, 第2要素はほとんど変化しなかった。さらに, 分娩の3~4日前に conjugated estrogen (premarin 0.5 mg 静注) を投与すると, HPC 刺激による ARC の第1, 第2, 第3要素は振巾を増し, AMYG 刺激による ARC の第2, 第3要素は振巾を減じた。

以上, 発情, 交尾またはホルモン投与による内分泌環境の変化に伴う上記誘発電位の変化を要約すると, HPC から ARC への EVP は比較的速い要素, AMYG から ARC の EVP は比較的遅い要素が変化を受けやすかった。

これは妊娠時におけるホルモン投与でも同様で, HPC 刺激による ARC の EVP は比較的速い要素, AMYG による ARC の EVP では比較的遅い要素も影響を受けやすかった。

網様体刺激による大脳皮質よりの EVP の諸要素のうち nembital によって遅い要素が速い要素よりも強く影響をうけるという事実¹⁴⁾¹⁵⁾, またさらに副腎摘除の影響は, 坐骨神経刺激による中脳部網様体で記録した EVP の遅い要素に強く影響をおよぼす¹⁶⁾¹⁷⁾ことが知られている。

一方, 本実験結果は, 性周期のある時期や血中 estrogen 濃度の高まった場合に, 介在シナ

プスの少ない, すなわち従来からの概念では影響を受け難いシナプス経路, 例えば HPC から ARC への EVP の第1要素 (潜時約 2.0 ms) に示されるシナプス経路や AMYG から ARC への EVP の第2要素 (潜時 1.5~2.5 ms) に示されるシナプス経路などが, 多シナプス経路よりも強い影響をうけることを示すものである。この事実は, 扁桃核内側核群や海馬の CA₂, CA₃ の一定部分の興奮活動が性周期のある時期にはかなり直接的に強く視床下部弓状核に影響をおよぼしうる状態にあることを推測せしめる。

d. 生殖腺刺激ホルモンおよび卵巣ホルモンの発情, 非発情ウサギに単独投与した場合の影響

上記実験における EVP の変化が, 下垂体の活動を誘起する神経活動の反映であるのか, またはホルモンの脳内シナプス経路に作用する直接的な影響であるのかを明らかにするため, 生殖腺刺激ホルモンならびに卵巣ホルモンを投与して, 脳内諸シナプス経路の EVP の変動を追究した。

非発情ウサギに FSH (85 μ g 静注) または PMS (80 I.U. 静注) を投与すると, AMYG から ARC への EVP は, 比較的潜時の長い第4要素がその振巾を増大し, HPC から ARC の EVP では, 第1および第2要素が振巾を減じた。

次に premarin (0.5 mg 静注) 投与では, AMYG から ARC への EVP はほとんど変化を示さず, HPC から ARC への EVP は第1および第2要素が振巾を減じた。

LH (35 μ g 静注) または HCG (80 I.U. 静注) の投与では, AMYG から ARC の EVP は, ウサギが発情状態にある場合でも, 非発情状態の場合でも, 第3要素と比較的潜時の長い第4要素がその振巾を減じたが, 一方 HPC から ARC への EVP は, 第1および第2要素の振巾が増大した。さらに progesterone propionate (5~10 mg 皮下注射) 投与によって AMYG から ARC への EVP は, LH または HCG 投与の場合と同様第3, 第4要素が振巾を減じた。

また、HPC から ARC への EVP では、第 1, 第 2 要素の振巾が増大した。

e. Estrogen 連続処置

Estrogen (1 日 1 回, 0.3 mg 皮下注射) を連続 7 日間投与したウサギは、行動上、発情状態にあるが、これが交尾を受け入れた場合、交尾

後の AMYG から ARC への EVP は、ほとんど影響を受けないか、あるいは非常にわずかの振巾の増大を示したにすぎなかった。また、同様の処置をしたウサギに LH または HCG を投与した場合にも、AMYG から ARC への EVP は影響を受けなかった。

HPC から ARC の EVP は正常の発情ウサギにおいては、前に述べたように著明な促進的变化を示すが、estrogen 連続処置したウサギにあっては交尾あるいは LH 投与によっても著明な変化が認められなかった。このように行動上からみて非常に長時間の発情状態を持続したウサギでは、AMYG や HPC 等の辺縁系から ARC へのシナプス経路は、LH や HCG あるいは交尾等によっても全く反応しないようにみえた。

2. AMYG および HPC 刺激による視床上核 (SO) および視床下部前野 (AHA) の誘発電位

a. 発情状態

AMYG から SO (内側視床前野底部から視床上核にかけての領域) (Fig. 6) への EVP は第 1 要素が陰性波で潜時が 2.0~4.0 ms, 第 2 要素は陽性波で潜時が 9.0~13.0 ms および第 3 要素は陰性波で潜時が 20.0~25.0 ms である。この EVP の第 1, 第 2 要素は、EEP 処置により発情が進行するとその振巾を増し始め、7~12 時間にわたって高振巾の反応状態を持続した (Fig. 7)。

AMYG から AHA (内側視床前野内側底部より視床下部前野にわたる領域) (Fig. 6) への EVP は、第 1 要素は陽性波で潜時が 0.4~0.5 ms, 第 2 要素は陰性波で潜時が 1.5~2.5 ms, 第 3 要素は陽性波で潜時が 3.5~4.0 ms, 第 4 要素は陰性波で潜時は 10.0~12.0 ms であり、第 1, 第 2, 第 3 要素は EEP 後 6~10 時間にわたって振巾が減少した (Fig. 8)。

HPC から SO への EVP は、第 1 要素が陽性波で潜時が約 2.0 ms, 第 2 要素が陰性波で潜時が 4.0~6.0 ms, 第 3 要素が陽性波で潜時が 12.0~18.0 ms であり、第 1 要素と第 2 要素が

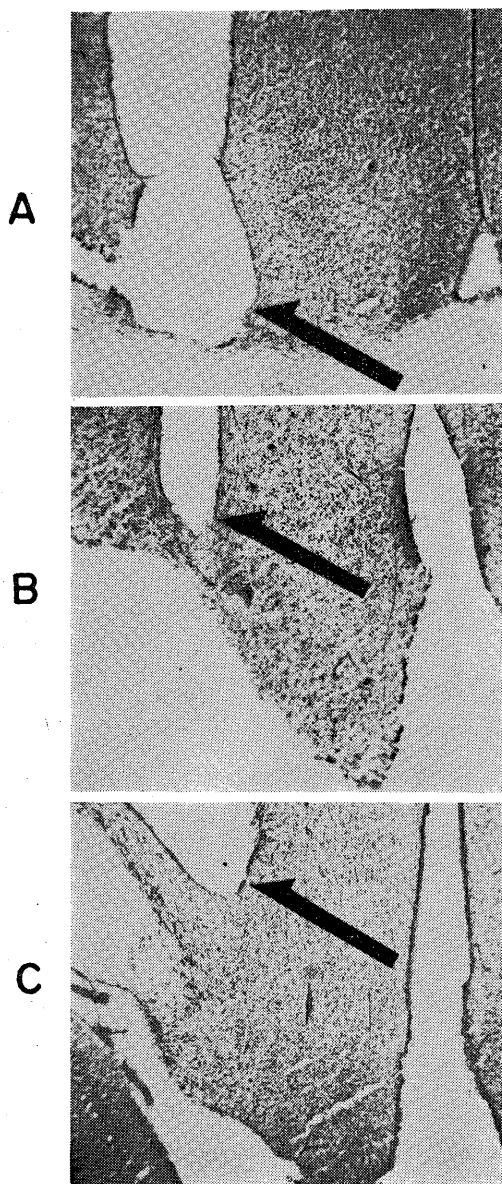


Fig. 6. Site of electrode in the brain: supra-optic nucleus (A), anterior hypothalamic area (B), basomedial site of medial preoptic area (C).

EEP 処置後約12時間にわたってその振巾が増大した (Fig. 7). HPC から AHA への EVP は、第1要素は陽性波で潜時が約 2.0 ms, 第2要素は陰性波で潜時が 4.0~6.0 ms, 第3要素は陽性波で潜時が 10.0~14.0 ms であり、第1要素は EEP の後、約1時間から減じ始めて、約 6~10時間持続し、第2要素は12~20時間持続した (Fig. 8).

b. 交尾

AMYG から SO への EVP は、EEP 処置後における変化と同様に交尾後においても第1要素が振巾を増大した。この変化は、交尾後30分から始まり18時間から24時間持続した。第2要素は、ほとんど変化しなかった。一方、AMYG から AHA への EVP では、ほとんど変化を示さなかった。また、HPC から SO への EVP は、交尾後においても変化を示さなかったが、HPC から AHA への EVP は、交尾後3~10時間後にかけて第1、第2要素ともに振巾の低下を示した。このように発情状態または交尾後のような内分泌的条件下においては、AMYG から SO へのシナプス経路と、AMYG から

AHA へのそれとでは、ほぼ逆の反応を示し、HPC から SO, HPC から AHA へのシナプス経路においても同様にほぼ逆の反応を示した。 (Fig. 9, Fig. 10).

c. 生殖腺刺激ホルモンおよび卵巣ホルモンを発情、非発情ウサギに単独投与した場合の影響

AMYG 刺激による SO, AHA への EVP は非発情ウサギに FSH または PMS を投与した場合、その第4要素の振巾が増大し、HPC から SO, AHA への EVP は、第2要素が振巾を減じた。Premarin (0.5 mg 静注) 投与では、AMYG から AHA への EVP は第2、第3要素が振巾を減少し、第1要素は著明な変化が認められなかった。一方 SO で記録された EVP は、第3要素がわずかに振巾を増大するにすぎなかった。HPC から AHA への EVP では、第2要素が振巾を減じ、SO への EVP には変化を認めなかった。言い換えると、premarin の働き方は、AMYG から AHA への EVP に対して、FSH および PMS のそれとは相反した。

LH または HCG の投与では、AMYG から

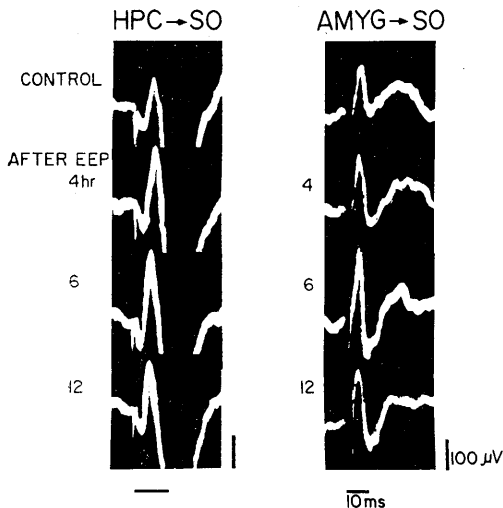


Fig. 7. Changes in evoked potentials recorded in supraoptic nucleus during estrus. Four to 6 hours after estrogen-progesterone treatment, SO response to hippocampal stimulation (left) increased in amplitude, while SO response to amygdalar stimulation (right) decreased.

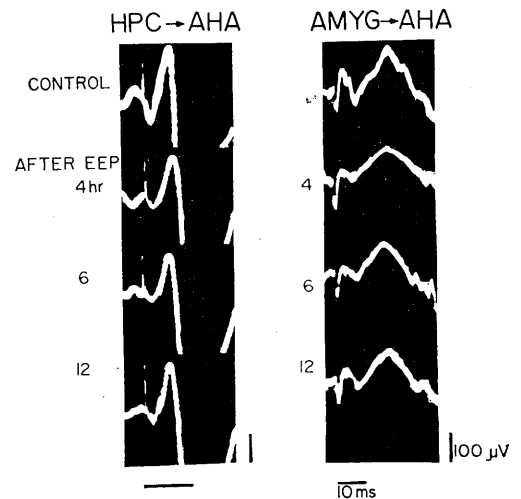


Fig. 8. Changes in evoked potentials recorded in anterior hypothalamic area during estrus. Four to 6 hours after estrogen-progesterone treatment, AHA response to hippocampal stimulation (left) decreased in amplitude, while AHA response to amygdalar stimulation (right) increased.

AHAへのEVPの第3要素が振巾を減じたが、AMYGからSOへのEVPでは逆に振巾の増大を示した。一方、HPCからAHAへのEVPでは、第2要素がLHまたはHCG投与によってその振巾を増したが、HPCからSOへのEVPは振巾を減じた。非発情ウサギにLHまたはHCGを投与した場合と同様に、progesterone投与によっては、AMYGからAHA、SOへのEVPは、LHまたはHCG投与時の変化とほぼ同様であった。しかしHPCからAHAへのEVPは、第2要素が減少を示した。HPCからAHAへのEVPに関しては、progesteroneはLHまたはHCGの作用とは逆の作用を演ずることが認められた。

d. Estrogen 連続処置

Estradiol benzoate (1日1回, 0.3 mg, 落花生油溶解)を以て連日7日間にわたり予かじめ処置した場合には、AMYGからAHAへのEVPは、LH (35 μ g 静注)を投与して30分前後よりわずかに振巾を増し、その変化は3~4時間程度持続したが、SOでのEVPは投与後8時間までの観察においてほとんど影響をうけなかつ

た。交尾を受け入れた場合には、AMYGからAHA、SOへのEVPは、ほとんど変化を示さないか、あるいは極めてわずかな振巾の増大を示したにすぎない。一方、HPCからAHAへのEVPでは、LHまたはHCG投与後ほとんど変化を示さなかったが、HPCからSOへのEVPでは、LHまたはHCG投与後1時間前後より振巾の増大を示した。この変化は、EEP処置による発情状態のウサギにLHおよびHCGを投与した場合とは逆の反応態度であった。交尾による影響は、HPCからAHA、SOへのEVPではほとんど認められなかった。

B. 前部視床下部の電気刺激による底部視床下部の誘発電位

1. SO および AHA 刺激による ARC の誘発電位

a. 発情状態

SO刺激によるARCでのEVP第1要素(陽性波, 潜時 0.8~1.0 ms), 第2要素(陰性波, 潜時 2.0~2.5 ms)は、EEP処置後の12時間にわたり振巾はほとんど変化しないが、第3要素(陽性波, 潜時 9.0~10.0 ms)は、progesterone

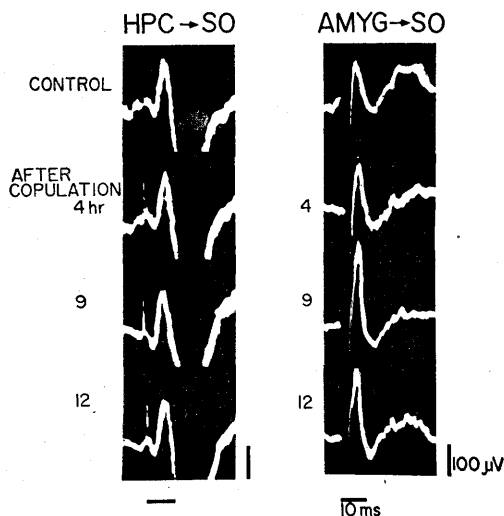


Fig. 9. Changes in evoked potentials recorded from supraoptic nucleus after copulation. SO response to hippocampal stimulation (left) showed unappreciable changes, while SO response to amygdalar stimulation (right) increased in amplitude 4 to 12 hours after copulation.

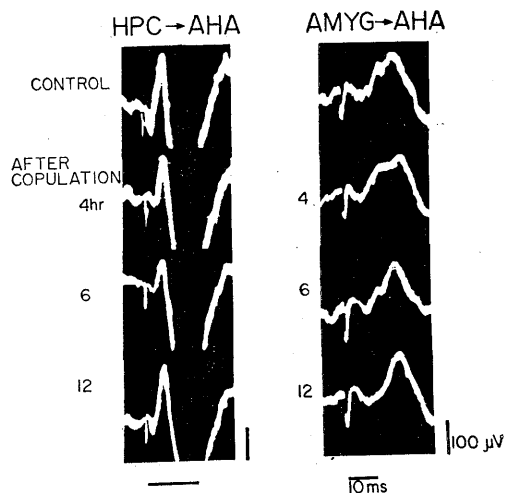


Fig. 10. Changes in evoked potentials recorded in anterior hypothalamic area after copulation. Four to 6 hours after copulation, AHA response to hippocampal stimulation (left) decreased in amplitude, while AHA response to amygdalar stimulation (right) showed unappreciable changes.

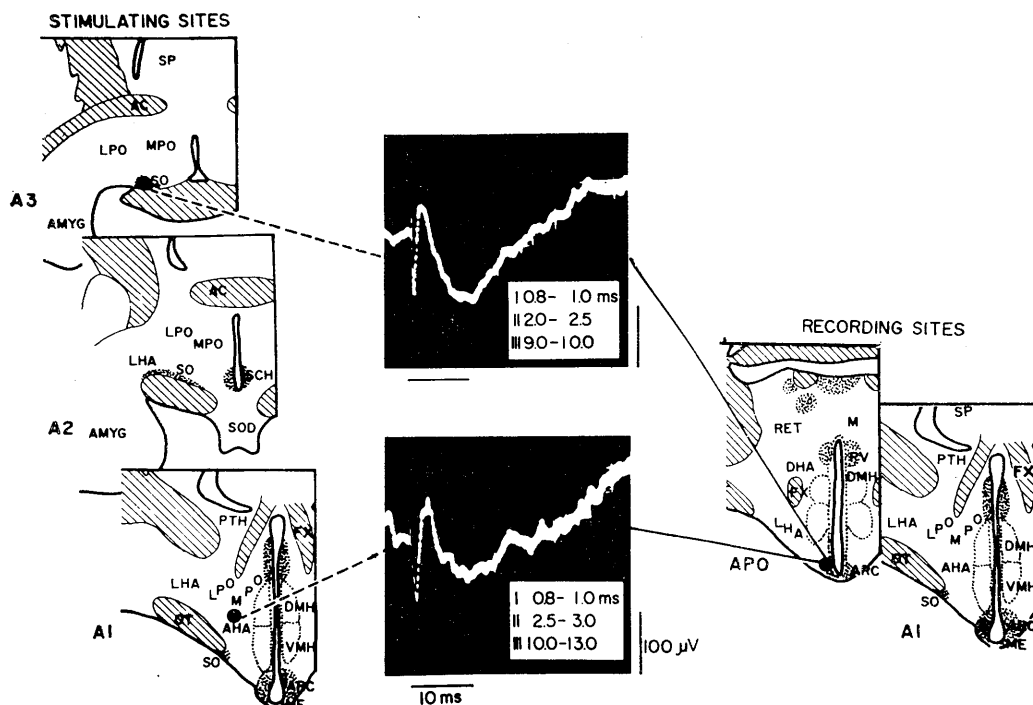


Fig. 11. Representative examples of evoked potentials in periventricular arcuate nucleus by stimulation of supraoptic nucleus (upper trace) and stimulation of anterior hypothalamic area (lower trace).

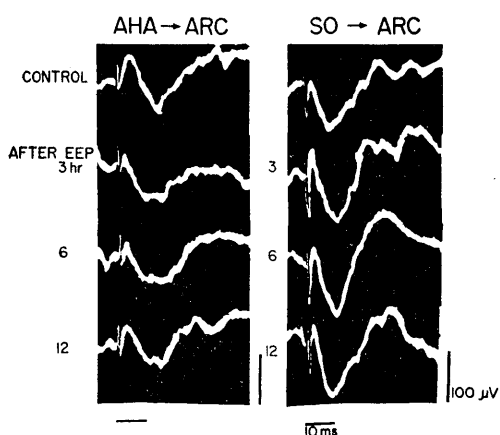


Fig. 12. Changes in evoked potentials recorded in periventricular arcuate nucleus during estrus. Three to 6 hours after estrogen-progesterone treatment, ARC response to AHA stimulation (left) decreased in amplitude, while ARC response to SO stimulation (right) increased.

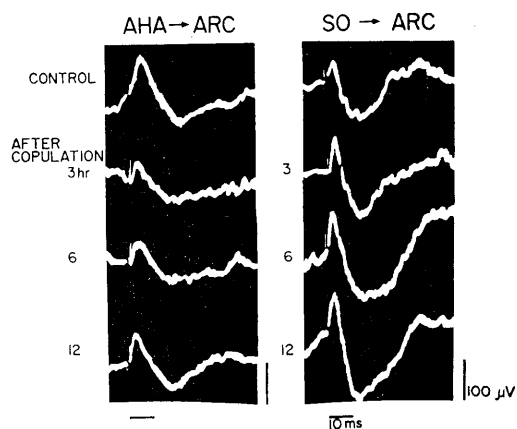


Fig. 13. Changes in evoked potentials recorded in periventricular arcuate nucleus after copulation. Three to 6 hours after copulation, ARC response to AHA stimulation (left) decreased in amplitude, while ARC response to SO stimulation (right) increased.

投与後3時間頃より約12時間にわたり著明な増大をみた (Fig. 12). AHA 刺激による ARC での EVP の第1要素 (陽性波, 潜時 0.8~1.0 ms), 第2要素 (陰性波, 潜時 2.5~3.0 ms) および第3要素 (陽性波, 潜時 10.0~3.0 ms) はともに振巾を減じ, その変化は第1要素においては, 1時間以内に始まり, 5~6時間にわたり低いレベルを持続した. 第2要素は約5~6時間後に振巾を減じ, その後5時間以内に対照レベルに戻った (Fig. 12).

b. 交尾および妊娠

SO から ARC への EVP の第2, 第3要素の振巾は, 交尾後3時間で増大し始め, それから4~8時間高振巾の状態を持続した (Fig. 13).

逆に交尾後 AHA から ARC への EVP の第2, 第3要素は, 振巾を減じ, この変化は交尾後1時間以内に始まり, 6~8時間持続した (Fig. 13). そして分娩3~4日前に LH または HCG を投与すると, AHA から ARC への EVP の第1要素の振巾は減じた. 一方 SO から ARC への EVP のそれは増大した. LH または HCG の投与を妊娠中に行なうと, 総ての他の EVP が抑制されたのとは対比して, 後者の変化は注目すべきものと思われる.

c. 性腺刺激ホルモンと卵巣ホルモンの発情, 非発情ウサギに単独投与した場合の影響

FSH, PMS, premarin の投与後の, 非発情ウサギの SO から ARC, AHA から ARC への EVP の変化は, SO 刺激による ARC の EVP が premarin によって振巾が減じたのを除いて EEP 処置後の変化とほぼ同様であった. LH および HCG の投与によっては, AHA 刺激による ARC の EVP の第1要素は変化をしないが, 第2要素はわずかに振巾が増大し, SO から ARC への EVP は振巾が減じた. このような変化は, EEP 処置の影響とは逆のものであることが判った. Progesterone propionate (5~10 mg 皮下注射) 単独投与によっては, AHA から ARC への EVP は影響をうけないか, あるいは振巾をわずかに減じた. 一方, SO から

ARC への EVP は著明に振巾を増大した. この変化は, HCG 投与による EVP の変化とは逆であり, 多少 EEP 処置によって誘引された発情時の反応態度に類似している.

d. Estrogen 連続処置

Estrogen (1日1回, 0.3 mg 皮下注射) を7日間投与した動物では, 交尾は AHA から ARC および SO から ARC への EVP には著明な変化を起こさず, これは EEP 処置によって発情した動物にみられる著明な変化とは対照的であった. 他方, HCG 投与は, AHA から ARC への EVP に対して振巾の増大をもたらし, SO から ARC への EVP に対しては, 振巾の減少を来たしたが, これは正常動物の反応とは逆のものであった.

以上に述べた発情, 交尾, 妊娠あるいは生殖腺刺激ホルモン, 卵巣ホルモン投与に伴う各シナプス経路の EVP では, 反応波の振巾が変化を受けやすかったが, 潜時の変化はほとんど認められなかった. また反応波の極性が逆転するなどの波形の変化も全く見られなかった.

IV. 考察

海馬の海馬角槽 ($CA_2 + CA_3$) の電気刺激は排卵を誘発し, 卵巣中での progestin 生合成を促進することが知られている. また海馬の海馬角 (CA_3) の電気刺激でも排卵は誘起できないが, progestin 生合成は促進される¹⁸⁾¹⁹⁾. 扁桃核の中間主核および内側核の電気刺激によっても, 海馬同様に排卵を誘発²⁰⁾, 卵巣内 progestin 生合成も促進される. また視床下部底部の弓状核でも同様に電気刺激で progestin 生合成の促進が認められている. とりわけ海馬の電気刺激による progestin 生合成能の増加が最も著明であり, 扁桃核および弓状核では同程度に増加することがわかっている¹⁸⁾¹⁹⁾.

誘発電位は, 感覚受容器または直接 neuron の機械的刺激や電氣的刺激によって脳の局所から記録された mass potential である. 言い換えると, 多くの細胞の集りの部分より記録された集合電位であり, その発生源は脳波の成因と同

様、未だ明らかでない。しかしながら、潜時の変化は主として刺激部位と記録部位の2点間を結ぶシナプス遅延として理解され、また振巾の変化は刺激に対する刺激部位と記録部位および2点間を結ぶ経路に関与する個々の neuron の impulse に対する反応性と同期化の程度に基くことが知られている。

海馬刺激による弓状核での誘発電位では、progesteroneの単独投与による血中progesterone増加時に、潜時に変化は見られないが、その反応の振巾は増大し、この系に関与する neuron の興奮レベルが上昇していることを示した。一方扁桃核から弓状核への誘発電位では、海馬から弓状核に至る経路における反応態度とは逆に、振巾の減少を示し、この経路の興奮レベルが低下したことは実験結果の項に記載した通りである。したがってこれらの経路に関与する neuron 群中には、progesterone に極めて強い感受性をもつ neuron が存在していると思われる。ここで注目すべき点は、progesterone が血中に増加した場合には、海馬より弓状核へのシナプス経路は、その活動レベルを高めることにより、ますます progesterone の生合成を促進する方向に動き、いわゆる progesterone の正のフィードバック機構に重要な役割を演ずるものと考えられる。反対に扁桃核より弓状核へのシナプス経路は、progesterone により負のフィードバック作用を受け、progesterone 血中増加時にはかえって progesterone の分泌放出を抑制するように働くものと思われる。

次に、これら海馬、扁桃核、弓状核を電気刺激した場合の卵巣内 estrogen についてみると、海馬の場合はやや増加する程度で、著明な促進は認められないが、扁桃核の場合には著明に増加し、その増加率は脳の他部位の電気刺激に比べて最も顕著である。弓状核の電気刺激では、ほとんど変化しないことが知られている。しかし本実験の結果では、発情の進行に伴い、あるいは estrogen 単独投与により海馬から弓状核に至るシナプス経路では、潜時の変化は認められないが、振巾は著明に減少し興奮レベルの低

下を示した。また扁桃核より弓状核に至る経路においては逆に振巾が著しく増大し、この神経興奮伝導路の興奮レベルが著しく高められることが分った。したがって海馬より弓状核へのシナプス経路は estrogen の生合成能は弱いながらも、血中に増加した estrogen によって抑制的影響を受けるのではないと思われる。一方扁桃核より弓状核へのシナプス経路は、血中 estrogen の増加に対し正のフィードバック調節の機序の中心的な役割を演じているものと推測される。すなわち卵巣内 progesterone と estrogen の分泌放出という立場からの海馬より弓状核へのシナプス経路、扁桃核より弓状核へのシナプス経路の働き方をみると、海馬より弓状核へのシナプス経路は progesterone に促進的、estrogen に抑制的に反応し、progesterone, estrogen の各々の分泌放出ならびにそれらによるフィードバック作用に対し、海馬より弓状核へのシナプス経路、扁桃核より弓状核へのシナプス経路は互に逆の関係で作用しあうものと思われる。

Estrogen 投与発情ラットにおける単位放電活動の面からみた実験では、海馬の電気刺激によって弓状核の放電活動は促進され、反対に扁桃核刺激では抑制される傾向がみられた²¹⁾。したがって弓状核の単一細胞の発射活動に対して、海馬と扁桃核は互に逆の作用をおよぼしていると考えられる。さらに電気刺激によって発情時における海馬と扁桃核の after discharge の誘発閾値を調べた実験では、発情の進行に伴い、扁桃核の after discharge 閾値は発情前に比べ約30%低下し、他方海馬の閾値は著明には変化しない部位と、わずかに上昇する部位、下降する部位などがあり、この場合にも海馬と扁桃核の一部ととの間には発情に際して互いに逆の反応態度を示す傾向がみられる²²⁾²³⁾。

海馬、扁桃核から視束上核、視床下部前野への誘発電位では、EEP 処置による発情時、海馬と視束上核、扁桃核と視束上核を結ぶ神経興奮伝導路(各々海馬より視束上核系、扁桃核より視束上核系)においては、その興奮レベルは上

昇し、視床下部前野に入る求心性神経興奮伝導路のうち、海馬からの経路(海馬より視床下部前野系)、扁桃核からの経路(扁桃核より視床下部前野系)では、発情の進行に伴い興奮レベルは逆に低下する。したがって発情時には、視束上核に入る海馬、扁桃核からの神経興奮伝導路の反応態度は同じであり、視床下部前野に対する海馬系、扁桃核系の神経興奮伝導路も同じ反応態度であるが、海馬より視束上核系、扁桃核より視束上核系と、海馬より視床下部前野系、扁桃核より視床下部前野系とは、全く逆の反応態度を示した。

また、発情時における上記視束上核と視床下部前野から弓状核への誘発電位の反応態度からみると、視束上核から弓状核への神経興奮伝導路の興奮レベルは上昇し、視床下部前野から弓状核への神経興奮伝導路では低下することが分った。

前部視床下部の視束上核、視床下部前野を介して海馬、扁桃核から弓状核に入る求心性神経興奮伝導路のうち、視束上核を介して impulse を伝達する海馬から弓状核へのシナプス経路と扁桃核から弓状核へのシナプス経路では、発情に伴う血中 estrogen 増加時には興奮レベルが上昇し、反対に視床下部前野を介して impulse を伝達する海馬から弓状核、扁桃核から弓状核のシナプス経路では、逆に低下することが分った。

扁桃核より弓状核系および海馬より弓状核系の発情時における反応態度と合わせ考えると、発情時、視束上核、視床下部前野などの前部視床下部諸核は、海馬、扁桃核などの辺縁系から弓状核に至る興奮伝導路を通る impulse に対し、特異的に制禦調節していると思われる。すなわち、弓状核の興奮レベルに対して海馬と視床下部前野、扁桃核と視束上核とは協同的に、海馬と視束上核、扁桃核と視床下部前野は拮抗的に作用し合うものと思われる。

また、脳波の周波数分析の結果では、発情時には発情の進行に伴い、背側ならびに腹側海馬に特徴的な高振巾 4～8 Hz の一連の規則的な

正弦波が減少してくる。この変化は、premarin 1 mg を静脈内に単独投与しても 4～8 Hz の基本波の減少をみた。扁桃核については、発情時に 13～30 Hz の低振巾速波と高振巾速波からなる紡錘波の群発がみられ、活動レベルの上昇を思わせるが、premarin 1 mg を静脈内に単独投与したときにも同様の所見をえた。したがって mass potential の変化としての脳波活動の面からも海馬と扁桃核の一部の変化は対照的である⁴⁾²⁴⁾²⁵⁾。

発情状態にあるウサギが、交尾を受け入れた場合、実験結果のところで述べたように、扁桃核より弓状核への経路では興奮レベルが低下し、海馬より弓状核への経路では上昇する。これらの変化は、発情時のこれらの系における変化と全く逆であるが、この二つの系が相反的に作用するという点では発情時の場合と同じである。またこれらの変化は、発情状態にあるウサギに LH ないし HCG を投与した場合の変化と類似している。発情時に交尾し、その刺激によって排卵が誘起されるような場合には、海馬の脳波は 4～13 Hz の周波数帯域波の出現が著明になるが、これは排卵に際して下垂体から放出された LH が血中に著増した結果による反応、ないしは LH により卵巣から分泌された progesterone の血中増加に反応した結果であり、このことは去勢雌ウサギの非発情時や EEP 処置後に LH (0.5 U/kg) を投与したときに特徴的な θ 波の出現が著明になること、海馬の一部(海馬角槽)を一定時間電気刺激すると排卵が誘起されるが、刺激後に現われる脳波の変化は、LH (0.5 U/kg) 投与時の変化と類似していることなどの結果と一致すると云う⁴⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。また、扁桃核(内側主核)の脳波では、発情時 20～30 Hz の低振巾速波に重畳した高振巾速波からなる紡錘波の群発が見られるが、交尾後、速波成分が減少し、この変化は発情時に LH を投与したときと同様であると云う²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。したがって本実験での誘発電位の変化は現われる時間経過と脳波の結果から、交尾による下垂体からの生殖刺激ホルモンのフィードバック作用で

あろうと思われる。

海馬や扁桃核刺激による視束上核あるいは視床下部前野で記録した誘発電位の変化は、もし交尾が行なわれずにそのまま発情状態が持続した場合には、扁桃核から視床下部前野への誘発電位では振巾が低下し、海馬から視束上核への誘発電位では振巾が増大することは実験事実から容易に推測しうる。言い換えると、これらのシナプス経路では、交尾による振巾の変化が、ほとんど認められなかったということは、むしろ交尾後の分泌条件下で扁桃核から視床下部前野へのシナプス経路は興奮レベルが上昇する傾向にあるが、発情時に優位に作用する *estrogen* のフィードバックによるこの系の興奮レベル低下に拮抗し、誘発電位の反応波では変化が認められなかったと思われる。同様に海馬から視束上核へのシナプス経路は、興奮レベルが低下する傾向にあるのではないだろうか。したがって海馬から視束上核、視床下部前野への神経興奮伝導路では、交尾により興奮レベルが低下し、扁桃核から視束上核、視床下部前野への経路では逆に上昇すると思われる、前部視床下部に対する海馬、扁桃核の反応態度は相反的である。

また視束上核、視床下部前野から弓状核へ入るシナプス経路では、交尾により視束上核から弓状核への経路では興奮レベルの上昇、視床下部前野から弓状核への経路では興奮レベルの低下を思わせる変化を示した。結局、交尾によって視床下部前野を介して海馬から弓状核へ至る経路を考えると、この経路では興奮レベルが低下し、視束上核を介して扁桃核から弓状核に至る経路では興奮レベルが上昇する。これは海馬から弓状核へのシナプス経路で興奮レベルが上昇し、扁桃核から弓状核への経路で低下することと相反関係にあり、海馬、扁桃核から弓状核に入る *impulse* を視束上核、視床下部前野で調節しているのではないと思われる。

Estrogen 0.3 mg を7日間連続投与したウサギでは、交尾後、海馬、扁桃核から視束上核、

視床下部前野、弓状核への誘発電位はほとんど影響をうけない。

Sawyer and Markee²⁷⁾は、1日 0.08 mg の *estrogen* を3日間投与したウサギ25例中2例に自然排卵を、10例中4例にガラス棒による陰刺激によって排卵を認めた。しかし数日間多量の *estrogen* を投与すると、上記の如き排卵促進効果は発展しない。Zondek and Sklow²⁸⁾によれば、1日 1 mg の *estrogen* を数日間投与したウサギでは、電気刺激によっても排卵を起すことは困難だという。

また川上²³⁾によれば、去勢したウサギに 0.2 mg の *estrogen* を5日間投与した場合、投与前雄ウサギとの交尾を避けていた雌ウサギは雄ウサギの交尾を受け入れる行動を示した。一方、脳波覚醒反応の閾値および EEG afterreaction の閾値には、3例中2例まで著変なく1例のみ交尾後に EEG afterreaction を示した。0.5 mg、5日間連続投与の場合は *estrogen* 処置後脳波覚醒反応の閾値は20~30%低下し EEG afterreaction は比較的に発生しにくかった²³⁾。

また視床下部腹内側核の低頻度刺激による EEG afterreaction の閾値も約2~6倍上昇したと報告している。これは *estrogen* が間脳下垂体系の EEG afterreaction 発生動機をなす機能の興奮レベルを低下せしめ、交尾刺激によって下垂体から放出される生殖腺刺激ホルモン等に反応しなくなったことによるものと考えられている。本実験における1日1回、0.3 mg の *estrogen* で7日間処置したウサギも、雄ウサギの交尾は受け入れ、発情状態にあると考えられるが、辺縁系から視床下部の前方領域と弓状核への誘発電位および視床下部の前方領域から弓状核への誘発電位が交尾によりほとんど影響されないことから、この場合も *estrogen* の連続投与によりこれらのシナプス経路が交尾後に大量に放出される下垂体ホルモンとくに LH のフィードバックに対して反応しにくくなっているのではないと思われる。

V. ま と め

雌ウサギの発情時および交尾後の辺縁系と視床下部とを結ぶ神経興奮伝導路と、前部視床部と弓状核を結ぶ神経興奮伝導路における誘発電位の変化と、生殖腺刺激ホルモン、卵巣ホルモン投与によるそれらの神経興奮伝導路の誘発電位に対する影響を検討した。

1. 発情時における誘発電位の変化：海馬から弓状核へのシナプス経路と、扁桃核から弓状核へのシナプス経路の反応態度は、その興奮レベルの面から相反的であり、前者は低下し後者では上昇する。海馬から弓状核へのシナプス経路は、視床下部前野を介して海馬から弓状核へ入るシナプス経路の反応態度に、扁桃核から弓状核へのシナプス経路は、視床上部核を介して扁桃核から弓状核へ入るシナプス経路の反応態度に類似しており、海馬の影響は視床下部前野を介し、扁桃核への影響は視床上部核を介して弓状核の興奮レベルを調節していると考えられる。

2. 交尾後における誘発電位の変化：海馬から弓状核へのシナプス経路と、扁桃核から弓状核へのシナプス経路の興奮レベルは、前者では上昇し、後者では低下する。また、視床下部前野を介して海馬から弓状核へ入るシナプス経路は低下し、視床上部核を介して扁桃核から弓状核へ入るシナプス経路は上昇する。ゆえに弓状核に対して海馬と視床下部前野および核扁桃と視床上部核とはそれぞれ拮抗的に作用していると思われる。

3. 海馬から弓状核へのシナプス経路と扁桃核から弓状核へのシナプス経路の興奮レベル：各々発情時と交尾後では逆になる。また、海馬と視床下部前野、扁桃核と視床上部核は、弓状核の活動に対して発情時には協同的に、交尾後には拮抗的に作用している。

4. 発情時および交尾後におけるこれらの各シナプス経路の興奮レベルの変化は、発情時には主に estrogen, 交尾後においては生殖腺刺激ホルモン (主に LH) と卵巣ホルモン (主に progesterone) によるフィードバックによる

ものである。

5. Estrogen 連続投与で発情ウサギが交尾を受け入れた後の各シナプス経路の興奮閾値は上昇し、その反応性は極めて低下していると思われる。

以上の諸事実より、辺縁系から視床下部へのシナプス経路は、常時、卵巣ホルモンの血中濃度変化に影響を受けて、その興奮レベルを変え、一方その興奮レベルは下垂体から卵巣の活動に影響をおよぼすことがわかった。

おわりに本研究に御懇篤なる御指導、御校閲下さいました川上正澄教授ならびに瀬戸勝男助教授に深く感謝致します。また当教室員の諸先生方に終始御親切、御適切な御助言、御尽力をいただきましたことをここに附記し、感謝致します。

文部省科学研究費、脳障害特定研究「脳機能と自律内分泌障害」の補助によって行なわれた。

なお本研究の一部は、第3回国際内分泌学会 (1968年、7月、メキシコ) において発表した。

文 献

- 1) 川上正澄・寺沢 瑩・斎藤英郎・貴邑富久子・石田孜郎 (1968) 辺縁-視床下部系と黄体形成ホルモンおよび性ホルモンのフィードバック調節 脳機能と生殖 II 109-132
- 2) Kawakami, M. and Sawyer, C. H. (1959, a) Induction of behavioral and electro-encephalographic changes in the rabbit by hormone administration or brain stimulation. *Endocrinology* **65**, 631-643
- 3) Kawakami, M. and Sawyer, C. H. (1959, b) Neuroendocrine correlates of changes in brain activity thresholds by sex steroids and pituitary hormones. *Endocrinology* **65**, 652-668
- 4) Kawakami, M., Terasawa, E., Tsuchihashi, S. and Yamanaka, K. (1966) Differential control by sex hormones of brain activity in the rabbit and its physiological significance. In *Steroid Dynamics*. p. 237-302, Ed. by G. Pincus and K. Nakao, Academic Press, New York.
- 5) Sawyer, C. H. and Kawakami, M. (1961) Interaction between the central nervous system and hormones influencing ovulation. In *Control of Ovulation*. p. 79-97. Ed. by C. A. Ville, Pergamon Press Ltd., London.
- 6) Kawakami, M. and Saito, H. (1967) Unit activity in the hypothalamus of the cat. Effect of genital stimuli, luteinizing hormone and oxytocin. *Jap. J. Physiol.* **17**, 466-486

- 7) Shally, A. V. and Bowers, C. Y. (1964) Purification of luteinizing hormone-releasing factor from bovine hypothalamus. *Endocrinology* **75**, 321-325
- 8) McCann, S. N., Taleisnik, S. and Friedman, J. M. (1960) LH-releasing activity in hypothalamic extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol.* **104**, 432
- 9) McCann, S. M. (1962) A hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor. *Am. J. Physiol.* **202**, 395-400
- 10) Igarashi, M. and McCann, S. M. (1964) A hypothalamic follicle stimulating hormone-releasing factor. *Endocrinology* **74**, 446-452
- 11) Harris, G. E. and Campbell, H. J. (1966) The regulation of the secretion of luteinizing hormone and ovulation. In *The Pituitary Gland*. Vol. 2, p. 99-194. Ed. by G. W. Harris and B. T. Donovan. University of California Press. Berkeley.
- 12) Guillemin, R. (1964) Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. *Progr. Hormone Res.* **20**, 89-121
- 13) Sawyer, C.H., Everett, J. W. and Green, J. D. (1954) The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* **101**, 801-824
- 14) French, J. D., Verzeano, M. and Magoun, H. W. (1953, a) An extralemniscal sensory system in the brain. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.* **69**, 505-518
- 15) French, J. D., Verzeano, M. and Magoun, H. W. (1953, b) A neural basis of the anesthetic state. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.* **69**, 519-529
- 16) Feldman, S. (1962) Electrophysiological alterations in adrenalectomy. *Arch. Neurol.* **7**, 460-470
- 17) Feldman, S., Todt, J. C. and Porter, R. W. (1961) Effect of adrenocortical hormones on evoked potentials in the brain stem. *Neurology* **11**, 109-115
- 18) Kawakami, M., Seto, K. and Yoshida, K. (1966) Influence of the limbic system on ovulation and on progesterone and estrogen formation in rabbit's ovary. *Jap. J. Physiol.* **16**, 254-273
- 19) Kawakami, M., Seto, K. and Yoshida, K. (1968) Influences of the limbic structure on biosynthesis of ovarian steroids in rabbits. *Jap. J. Physiol.* **18**, 356-372
- 20) Koikegami, H., Fuse, S., Yokoyama, T. and Watanabe, T. (1954) Contributions to the comparative anatomy of the amygdaloid nuclei of mammals with some experiments of their destruction or stimulation. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* **8**, 336-370
- 21) 川上正澄・久保勝知 (1968) 膈刺激の脳幹、辺縁系、視床下部の発射活動に及ぼす影響 第17回日本脳波学会総会抄録集 p. 81
- 22) Terasawa, E. and Timiras, P. S. (1968) Electrical activity during the estrous cycle of the rat: cyclic changes in limbic structures. *Endocrinology* **83**, 207-216
- 23) 川上正澄・吉田三知：未発表
- 24) 川上正澄・寺沢 瑩・高橋俊安・土橋招一・植村次雄 (1964) 脳波からみた発情、排卵、妊娠時における脳活動の変化について 臨床脳波 **6**, 181-197
- 25) Kawakami, M., Seto, K., Terasawa, E. and Yoshida, K. (1967) Mechanisms in the limbic system controlling reproductive functions of the positive feedback of progesterin to the hippocampus. *Prog. Brain Res.* **27**, 69-102
- 26) Kawakami, M. and Terasawa, E. (1967) Differential control of sex hormone and oxytocin upon evoked potentials in the hypothalamus and mid-brain reticular formation. *Jap. J. Physiol.* **17**, 65-93
- 27) Sawyer, C. H. and Markee, J. E. (1959) Estrogen facilitation of release of pituitary ovulating hormone in the rabbit in response to vaginal stimulation. *Endocrinology* **65** (4), 614-621
- 28) Zondek, B. and Sklow, J. (1942) Further investigations on the mechanisms of oestrone production in the ovary. *J. Endocrinol.* **3**, 1-4

[原著] 細胞内記録によるカエル縫工筋膜の連続刺激時における
電気的活動について 612.743 : 612.744.21

伊 藤 稔*

The intracellularly recorded electrical activity of frog sartorius muscle evoked by repetitive stimulation

Minoru Ito (Section of Health and Physical Education, Kobe University of commerce)

The action potential of the excised frog sartorius muscle evoked by direct and indirect stimulation was recorded intracellularly. Stimulation parameter and method were as follows; pulse duration, 3 msec; frequency, 50 c/s; strength, supramaximal. With such stimuli the preparation was repetitively stimulated for 3 sec, stimulation being interrupted for 5 sec, until the complete abolishment of spikes had ensued.

The results obtained were:

1. In general, by both indirect and direct stimulation (with or without treatment by d-tubocurarine) appearance of abnormality in the electrical activity was in the following order.
 - a. Decrease in spike amplitude with or without appreciable depolarization.
 - b. Alternative appearance of a larger followed by a smaller spike, the latter arising from a negative after potential.
 - c. Every other drop of spikes.
 - d. Complete abolishment of spikes.
2. In case of indirect stimulation, initial facilitation phenomenon was usually observed.
3. After complete abolishment of spikes by indirect stimulation, the muscle could yet be initiated normal action potential for a fairly long time, if stimulated directly.

It was concluded that, although the appearance of the abnormal electrical activity caused by repetitive indirect stimulation was mainly due to transmitter exhaustion, alteration of muscle membrane characteristic could not be neglected.

[J. Physiol. Soc. Japan (1969) 31, 224-234]

I. 緒 言

持続的筋作業時の疲労の原因については、古来多くの研究が行なわれ、幾つかの説が唱えられているが、大別すると、主として中枢性(中枢神経)に基因するもの、主に末梢性(神経筋接合部または筋自体)に原因があるとするものの2説にわけられる。

Mosso¹⁾, Reid²⁾らは、指エルゴメーターによるヒトについての実験から前者の説をとり、矢部³⁾らもこれを追試して、作業放棄後に支配神経の電気刺激によってさらに他動的に作業が続けられることから、疲労は中枢性に生ずると報告している。

他方、Merton⁴⁾は、やはり指エルゴメーターによる実験を行なって、疲労時にも筋の活動電位振幅は正常に保たれているのに、筋力が低下することから、疲労は末梢性しかも筋細胞自体に生ずるとのべ、また Mashima et al.⁵⁾は、カエルの縫工筋を使った低頻度刺激実験から疲労に際しては、“化学-機械連関”の異常の活動電位振幅低下に先行するとのべて、後者の説を支持しているものとみられる。

われわれは、この複雑な要因を持つ疲労の原因の一部を解明するために、カエルの摘出した神経筋標本を用い、超微小電極を筋細胞内に刺入し、間接または直接の電気刺激によって筋活動電位の変化を求めると共に、筋の張力を同時に記録して、頻数刺激時における疲労の本態の追求を試みた。

勿論、この実験結果を直ちに複雑な人体の疲

* 神戸商科大学保健体育教室

[昭和43年11月29日受付]

労現象に結びつけて考えることはできないが、
 少なくとも末梢性疲労に関しては、一つの有力な
 手がかりを与えてくれるものと思う。

II. 実験方法

実験材料には、ヒキガエル (*bufo vulgaris formosus*) の縫工筋の神経筋標本を用いた。

筋を支配神経をつけたまま注意深く摘出し、
 筋線維の走行にそって細くさばき、巾1 mm 程
 度の神経筋標本を作り、実験に先だち約1時
 間 Ringer 液中に放置した。

実験装置の概要は、Fig. 1 に示すとおりであ
 り、標本を生体内の120~130%の長さに伸展し
 て、O₂ 95%, CO₂ 5% の混合気をととした
 Ringer 液 (18°C) 中に図の如く固定した。細胞
 内電位の記録は、Ling and Gerard⁶⁾ の超微小
 ガラス電極法を用いた。電極は、抵抗値15~20
 MΩ の尖端部の比較的短いものを選び、これを
 タングステン線ワイヤーで作ったホルダーに
 とりつけて、いわゆる floating electrode 法⁷⁾
 によって筋細胞に刺入した。

筋束の一端はピンで固定し、他端は挺を通じ
 てストレイン・アンプ (日本光電社製) に連結
 し、筋収縮時の張力の変化も同時に記録した。

電気刺激の方法としては、神経をととして筋
 を刺激する間接刺激法と、筋自体に直接電極を
 当てて刺激する直接刺激法の二つの方法を試み
 た。直接刺激の場合には、標本の筋束全体が刺
 激に応じて興奮するように、刺激針の先端で筋
 束を巻くようにした。つまりフィールド刺激法
 である。この場合刺激の artifact は、不関極の
 位置を適当に動かすことによって最小に止める
 ように努力した。

次に、間接刺激の場合の適当な刺激頻度を決
 定するために、刺激用矩形波のパルス巾を3
 msec, 刺激強度を一応2 V に一定にして、頻度
 を5 c/s から徐々に上げて筋の発生張力を調べ
 てみた。その結果は Fig. 2 のとおりであり、
 張力は40 c/s からほぼ一定の値を示し、60 c/s
 より高い頻度ではかえって若干の低下をみた。
 したがって、完全強縮を生ずる値としては、50

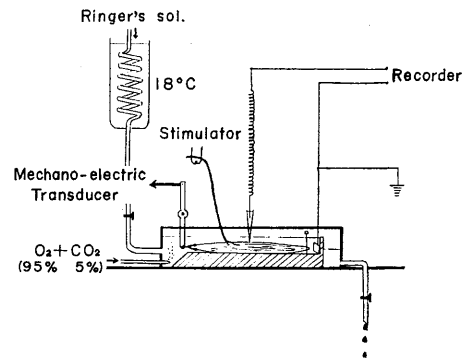


Fig. 1. The arrangement of experimental setup.

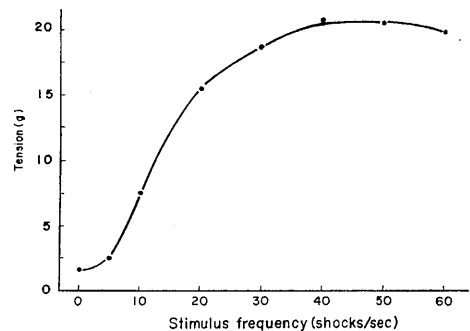


Fig. 2. Relationship between stimulus frequency and tension. Pulse wide, 3 msec; strength, 2.0 V (indirect stimulation).

c/s で充分であろうと考えられる。

パルス巾を3 msec としたのは、これによっ
 て神経は勿論、筋刺激にも充分に有効であるこ
 とによる。

また、刺激強度としては、標本によって最大
 刺激値に若干の個体差があるので、実験の都度
 予め測定して過最大刺激値を採用したが、刺激
 頻度を50 c/s とした場合には、強縮高からみて
 過最大刺激値は間接刺激で1~2 Vであり、直
 接刺激の際には3~4 Vを要した。

以上のパラメーターによって、3秒間刺激を
 行なって5秒間休憩を挟み、これをくり返す方
 法 (以下間歇的反復刺激法という) と、休憩を
 入れずに連続して刺激を続ける方法 (以下連続
 刺激法という) の両者を試みた。

本実験に用いた灌流液の組成は; NaCl 111.2,
 KCl 2.68, CaCl₂ 1.80, glucose 2.78 mM であ

り, pH は 7.2~7.4 である。

なお, 実験期日は, 1966年5月~1968年5月にわたっており, 気温が 25°C を越える期間は実験を避けた。

Ⅲ. 結 果

A. 間接刺激時の活動電位の変化

1. 間歇的反復刺激の場合

Fig. 3 は, 間接刺激で3秒間刺激を続けてその後5秒間の休憩を挟み, 完全に刺激に応じなくなるまで, 10回刺激を反復した例である。上段は刺激中の張力の推移を, 下段は活動電位を示しており, 上から1回目, 3回目, 4回目, ……10回目の頻数刺激時の反応を表わしている。張力の大きさや時間的経過は, 5回目までは殆ど変化なく, 6回目の終りには僅かながら低下しており, 8回目では著しく低下し, 10回目には全く反応していない。

一方, 活動電位の振巾は, 初回には徐々にその大きさが減少する以外は, 大きな変化は認められないが, 3, 4回目では, これに加うるに

刺激中に膜電位の若干の減少と, これに応じた活動電位の振幅低下が認められ, さらに4回目の終りには, 一つおきに活動電位の大きいものと小さいものが交互に出現する。この場合, 小さい方の spike は幾分浅い膜電位から立上っており, 大きい方は少しく過分極の状態から立上っている。5回目にはこの傾向が一層顕著になり, 後半では spike の脱落が生じている。6回目では, 活動電位の脱落が激しく, 2~数回の脱落の後に spike を生じているが, その際には活動電位の振幅は5回目のものよりむしろ高くなっている。8回目の刺激時には, 全刺激期間を通じて2発の spike しか発生せず, 10回目では全く活動電位は認められない。

Fig. 4 は他の1例であり, 9回の反復刺激で張力曲線の低下は著しく大きくなっている。活動電位の変化も前の例よりは早く生じ, 1回目の頻数刺激時の半ばから, すでに活動電位の著しく低いものと脱落とが認められ, 張力もやや低下している。2回目, 3回目の刺激の際には, 初めのうちは5秒間の休憩の影響で張力も

活動電位振幅も回復しているが, 次第に活動電位の脱落の出現が早くなり, 脱落の間隔も広くなって, 3回目の後半では活動電位は全く認められなくなっている。5回目の刺激時には, 初めから刺激に対して1対1で活動電位を生じなくなり, 間もなく刺激を続けても活動電位が全くみられなくなる。7回目の刺激時には上の傾向がますます著しくなり, 僅かに5発の活動電位が認められるにすぎず, 収縮曲線も僅かに上昇するのみである。9回目の刺激時には, 張力は僅かに増加しているが, 活動電位は全くみられない。

Fig. 5 は, Fig. 4 と同じ活動電位を掃引速度を速くして記録した例である。1回目の初めの

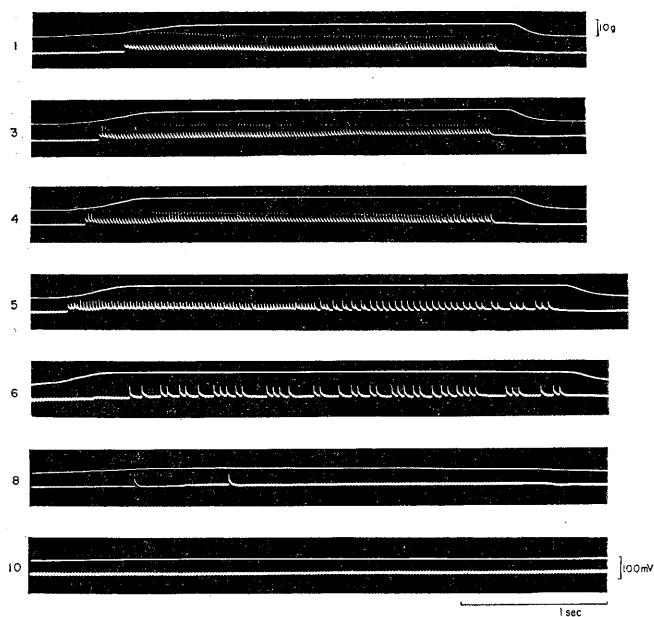


Fig. 3. The effect of indirect, intermittently repetitive stimulation (50 c/s) on the action potential and tension. Train duration 3 sec, train interval 5 sec. Upper trace, tension; lower, action potential.

うちは、規則正しく spike が出ているが、刺激を続けるうちに spike 巾は増し陰性後電位がやや大きくなり、振幅は次第に小さくなってゆく。また、spike が1~数回抜けた場合には、次の spike はやや高い値を示しているが、この場合には膜電位の深い所から立上っている。しかし、膜電位が充分深く戻っているのに、次の刺激で発火しない例が多くみられる。

注意すべきは、各回の刺激初期においては、数回の不発火期をへて放電を生ずることである。つまり促進 (facilitation) の現象がみられる。また、この不発火期数は、反復放電に著しい異常を認めない限り、回を追って減少する傾向にある (Fig. 3-1, 3, 5)。

2. 連続刺激の場合

次に、休憩を挟まずに連続して頻数刺激を与えた場合を調べてみた。Fig. 6 は活動電位の振巾が次第に低下して、脱落期をへて全くみられなくなるまで約18秒間連続刺激を続けた場合の、張力 (上段) と活動電位 (下段) の変化を記録したもので、Fig. 7 はこれを、Fig. 5 と同様に掃引を速くして記録したものである。刺激の開始から5秒間ぐらいまでは、膜電位ならびに活動電位振幅に大きな変化はなく、その後徐々に膜電位が浅くなり、それと対応して活動電位の振幅が徐々に低下している。10秒前後から、spike の大きいものと小さいものとが現われて、次第に小さい spike が消失して、刺激に対して1対1で応答しなくなる。12秒を過ぎると、小さい spike が全く脱落して2度の刺激に一つの spike しか認められなくなり、その振幅も次第に低下して、14秒過ぎから活動電位の発生は全く認められなくなっているが、なお弱い局所反応と思われるものが刺激の期間中存在している。この際張力曲線は刺激を続けている間上っている。これは電極を刺入している細胞以外の細胞が、なお活動を続けているためと考えられる。

B. 直接刺激時の活動電位の変化

1. 神経の影響の遮断

筋束に含まれている神経末梢の刺激効果を完

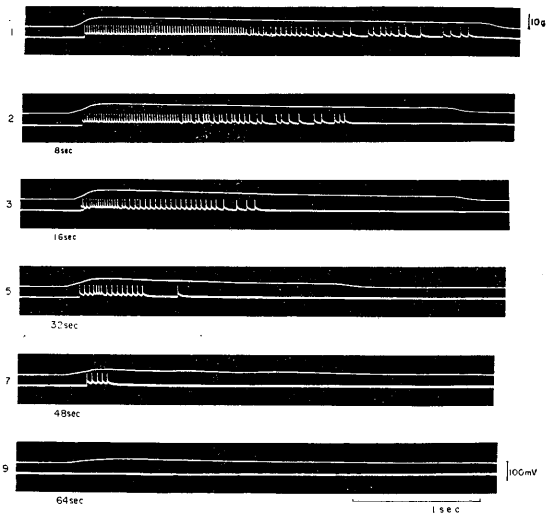


Fig. 4. A similar experiment as shown in Fig. 3.

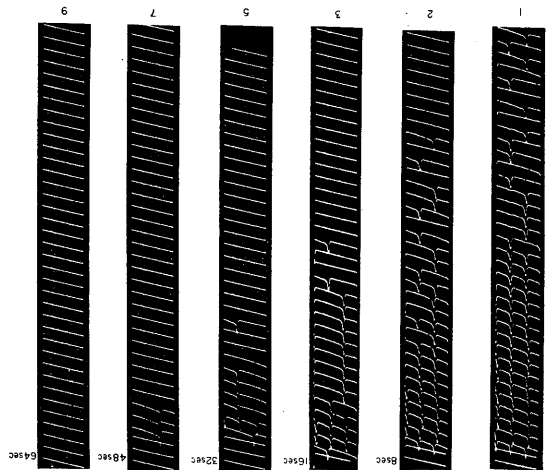


Fig. 5. The same records as Fig. 4, but at faster sweep.

全に遮断するために、d-tubocurarine (amerizol) を加えた Ringer 液を使用した。Fig. 8 は、 5×10^{-6} g/cc の tubocurarine 溶液で灌流した際の脱神経効果を、時間を追って調べたものであり、対照(A)は普通の Ringer 液で灌流したもので、前項と同様に間接刺激時の張力曲線と活動電位を示している。

以下、tubocurarine 溶液に切替えて10分おきに間接刺激を行ない、その効果を確めた。10分

後(B)には、刺激の途中から著しい活動電位の脱落がみられ、張力もやや低下する。20分後(C)、30分後(D)には、刺激の初期に数発の活動電位が認められるのみである。しかし、前記の実験と

異り、大小の spike および規則的脱落が発生しないことは注意を要する。これは、筋細胞膜自身の性質には変化を生じていないことを意味する。40分後(E)には spike が1発発生している

が、50分後(F)には活動電位は認められない。しかしながら、張力はなお僅かに増加しているが、これは前記の場合と同様に、他に未だ活動している細胞があるためであろうと推定される。60分後(G)には、両者とも完全に反応が認められず、tubocurarine が標本全体に効いたことを示している。

なお、次の直接刺激の実験に当っては、倍量の 1.0×10^{-5} g/cc の d-tubocurarine を加えた灌流液を用い、1時間放置して神経を刺激しても完全に収縮しないことを確めた上で実験に供した。

2. 直接刺激の効果

Fig. 9 は、tubocurarine によって処置した標本を用い、間歇的反復直接刺激時の張力曲線と活動電位の変化を記録したものである。

活動電位は、3回目の刺激時までは、刺激中の膜電位の僅かの減少と活動電位の振幅の若干の漸減以外に、大きな変化は認められないが、3回目の刺激の終りごろから spike の大小が出現しはじめ、4回目には、刺激の半ば頃から大小が生じ、小さい方の spike はやがて消失して、2度の刺激に対し1度しか応答しなくなる。5回目には、この傾向がさらに激しくなり、7~10回目には刺激の始めから脱落を生じている。10回目にはさらに脱落が甚だしくなり、後半では、膜電位は回復した状態にもかかわらず3~6回の刺激に1回の活動電位しか出現しなくなっている。

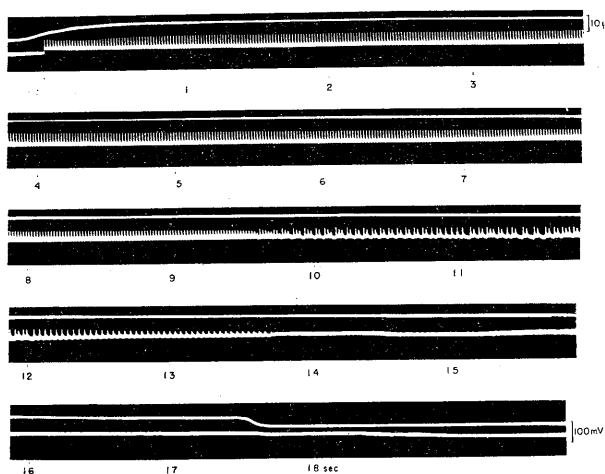


Fig. 6. The effect of continuous indirect stimulation on the action potential (lower record), and tension (upper record).

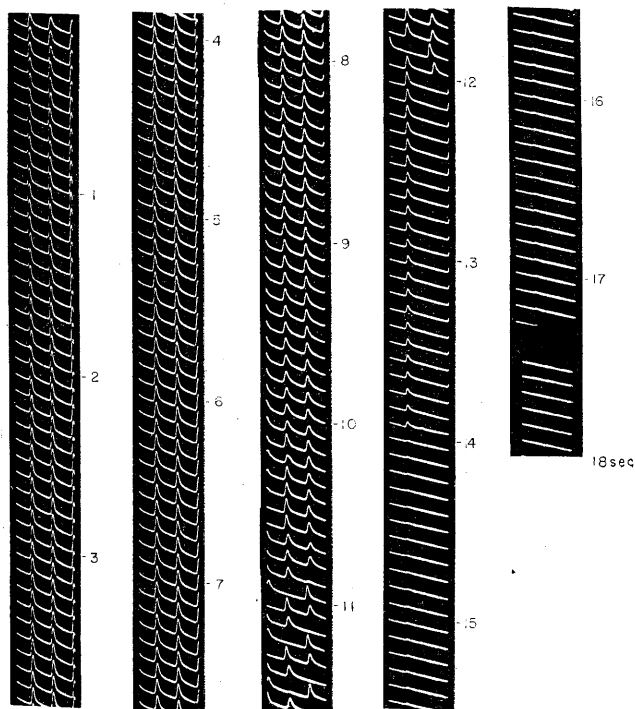


Fig. 7. The same records as Fig. 6, but at faster sweep.

発生張力の推移も、活動電位が正常に出ている間は僅かの低下に止っているが、spike の脱落が生ずる頃から、張力の低下が著しくなり、10回目の刺激時には、1回目の発生張力の50～60%に減じている。

直接刺激時の活動電位や張力の変化を、間接刺激の場合と比較してみると、その変化の過程は両者ともに似通っているが、直接刺激では、spike の大小や脱落が早目に現われる場合でも、一つおきに spike が現われる期間がずっと長く続いている。これは、直接刺激の際には、膜電位が一定の深さまで回復すれば必ず次の spike が発生するせいである。しかし、10回目の末期には、膜電位が回復しても spike を生じなくなっている。

Fig. 10 は、この時の活動電位を掃引を速くして記録したもので、刺激の回を重ねるにしたがって、spike の立上りや復元

もおそくなり、陰性後電位も段々大きくなってきて、spike の巾が広がってゆく様子ははっきりわかる。

C. 間歇的間接刺激の直後の直接刺激 (tubo-

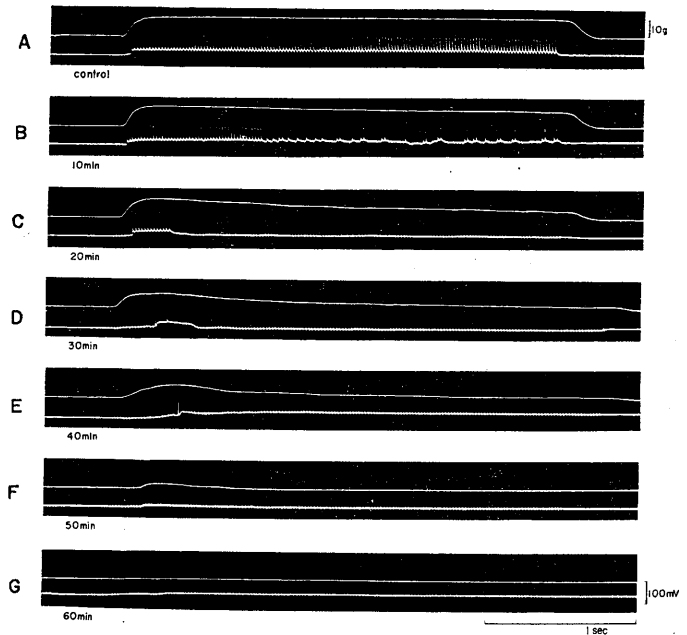


Fig. 8. Time course of mechanical and electrical responses to indirect stimulation after treatment by d-tubocurarine (5×10^{-6} g/cc).

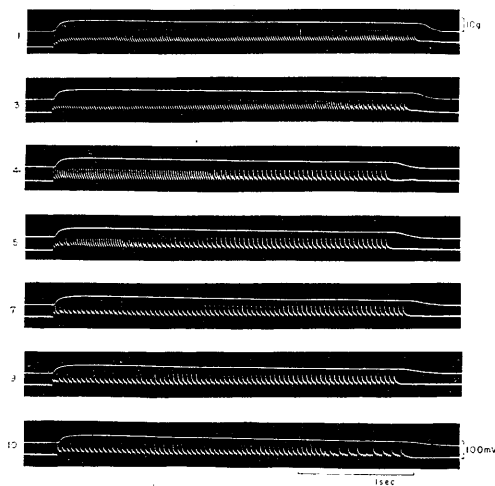


Fig. 9. The mechanical and electrical responses to direct stimulation after completely blocked by d-tubocurarine (1.0×10^{-5} g/cc).

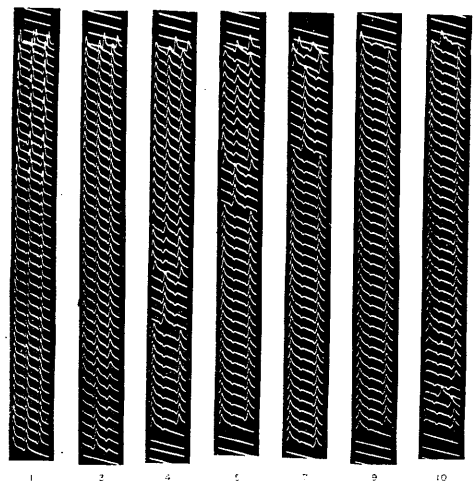


Fig. 10. The same records as Fig. 9, but at faster sweep.

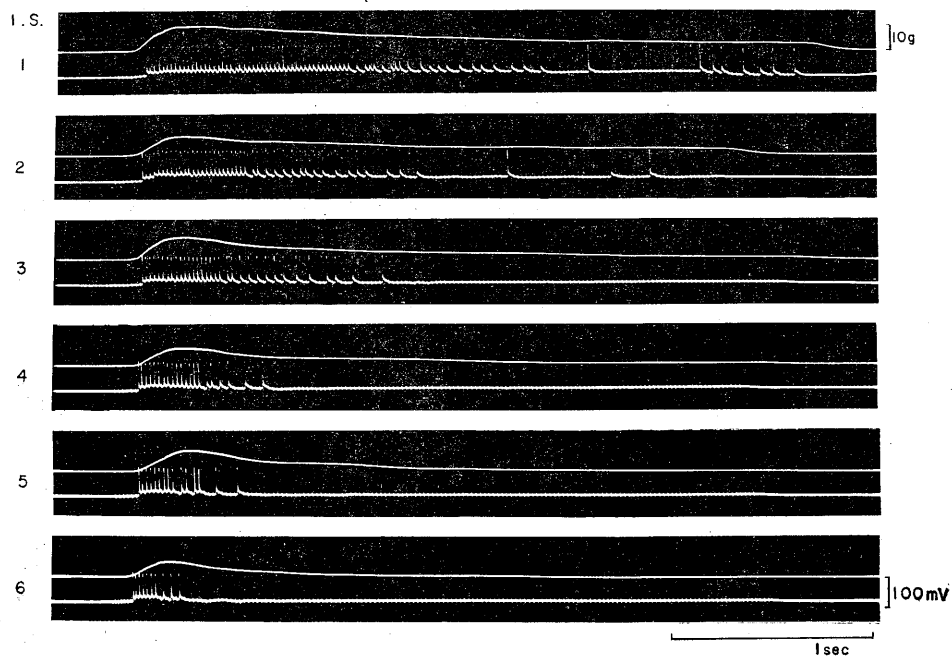


Fig. 11. A similar experiment as shown in Fig. 3.

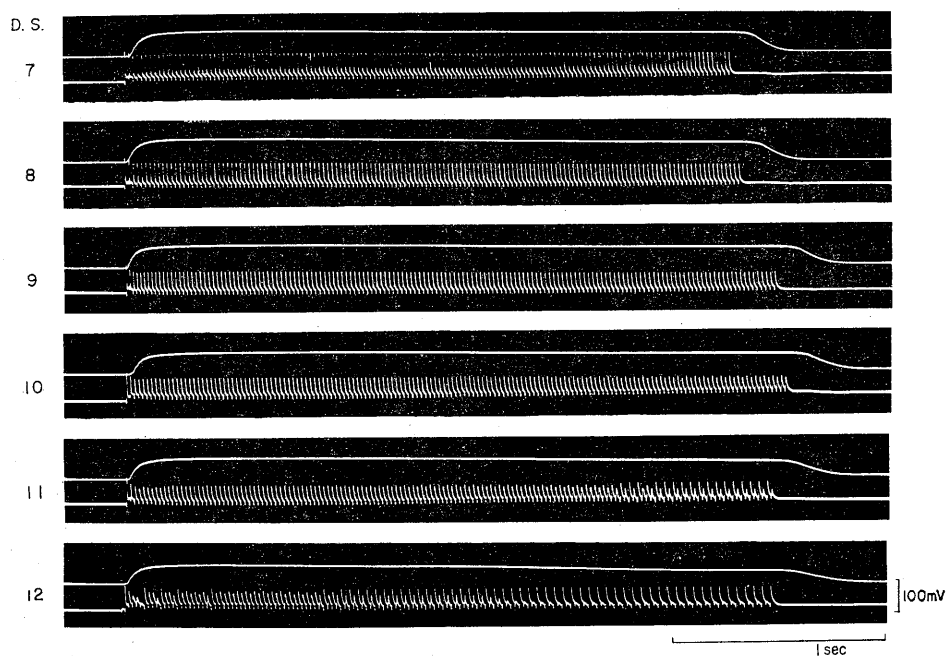


Fig. 12. Continued from Fig. 11, records taken 10 sec after the last record in Fig. 11. Now direct stimulation was applied.

curarine 無処置) による活動電位の変化

間接刺激によって活動電位に顕著な変化が生じた後に、直接刺激を試みた例が Fig. 11, Fig. 12 である。刺激方法は、間歇的反復刺激法により、また、刺激のパラメーターはすべてそれぞれ従前の値を用いた。

間接刺激によって、すでに1回目の刺激の半ばから spike の脱落を生じており、Fig. 4 の例と同様に、回を追うにしたがって活動電位の脱落が激しくなり、4, 5, 6 回の刺激時には刺激開始直後しか活動電位が認められない。張力曲線も、活動電位の出ている間しか増大せず、すぐに低下している。つまりこの標本では、各細胞の活動パターンが比較的揃っていることを意味している。また、この図では spike の大小の発生がみられず、all or none で spike を生じており、しかも異常が早期から現われている点が Fig. 8 の例とよく似ており、この標本では、transmitter の游離障害が早期から始まっていることを思わせる。

7 回目の刺激時から直接刺激に切替えたが (Fig. 12, 切替えに要した時間は 10 秒である)、6 回目の刺激時はわずかに最初に数発しか認められなかった活動電位が、この回では再び全刺激期間にわたり毎常出現している。7 回目から 9 回目までは大きな変化は認められないが、10 回目の刺激の終了前から大小 2 様の spike が現われており、11 回目ではこれが顕著になり、12 回目には後半 spike の脱落が生じている。筋の発生張力は、直接刺激に切替えた直後には、第 1 回目の刺激時と同じ最高の張力を生じているが、活動電位の低下や脱落に関連して減少を示している。しかしながら、直接刺激に切替えてからは、刺激の全期間にわたり張力増加をかなり維持しているのが、間接刺激の場合と対照的である。

以上の結果から、6 回の間接刺激によって、活動電位の上でも、筋の発生張力にも顕著な異常を生じた後でも、筋自体はなお数シリーズにわたって収縮を行なうだけの充分な余力を蓄えているといえることができる。

IV. 考 案

頻数刺激時における筋細胞活動電位の異常発生を、神経をとおしての間接刺激の場合と、d-tubocurarine 処置ならびに無処置下の筋の直接刺激の場合とについて記録し、且その際に発生する張力の推移との関係について研究した。

次に、活動電位の異常パターンの発生を類別し、その原因について考察してみよう。まず、頻数刺激時の活動電位の異常を、その発生順にならべると次の如くである。

1. 頻数刺激継続中の活動電位振巾の若干の低下もしくは漸減
2. 反復刺激中に現われる大小 2 相の振幅の異なる spike (後者の場合は局所電位と思われるものも含む)
3. Spike の脱落
4. Spike の持続的消失

なお、間接刺激の場合のみに認められる異常として、刺激開始直後に短時間の不発火期を持つ筋線維が多い。

これらの異常発生の要因としては、直接刺激の場合には頻数刺激の結果、細胞膜のイオン透過性に異常が生じたものと考えられ、間接刺激の際には膜自体の異常のほか、神経-筋間の刺激伝達機構の障害も考慮しなければならない。

骨格筋の活動電位発生に関与するイオンについて考えると; Nastuk et al.⁹⁾ は、骨格筋においても活動電位の大きさは細胞外 Na^+ 濃度の対数に比例するといひ、また、Desmedt¹⁰⁾ も骨格筋活動電位は細胞内 Na^+ 濃度によって変化すると述べている。以上から、骨格筋においても活動電位の立上りは Na^+ に関係していることが類推される。再分極もまた、頭足類巨大神経の場合と同じく、 K^+ の一時的な膜透過性増大に帰せられるという。しかしながら、陰性後電位の発生については上記の巨大神経の場合と異り、 K^+ 透過性増大は膜電位が一定度増加すれば止み、以後の再分極は、膜の静止時電氣的性質によって受動的に行なわれるという¹¹⁾¹²⁾。

また、神経-筋間の刺激伝達の障害としては、神経線維内での活動電位のブロックと、神経末端における transmitter の放出障害、ならびに終板膜のアセチルコリン感受性の低下の三つの要因が考えられる。われわれは神経の活動電位を同時記録していないので、はっきりした結論を出すことができないが、真島（私信）によれば頻数刺激時には神経の活動電位の脱落は殆どないとされている。また、Katz⁸⁾は、神経-筋伝達障害の主役は transmitter の消耗であり、transmitter の放出は初めは facilitation 次いで depression を生ずるといふ。

以上の観点から、先にあげた四つの活動電位異常発生の原因について考察しよう。

1. の頻数刺激中の活動電位の若干の低下については、Fig. 3-3~4 の例にもみられるように、明らかに脱分極に伴っている場合と、膜電位に急変がみられずに、各回の終りの部分にみるように漸減の場合とがある。前者の場合は自明なことであるが、後者の場合ではその発現機序はやや複雑である。恐らく、連続放電の結果、 Na^+ 透過機構に障害を生じたものか、若くは Na^+ の細胞内蓄積が増加して、 Na^+ 濃度勾配の減少、したがって Na^+ 平衡電位の減少によるものと思われる。事実、Fig. 5-1 の初めと中頃、または Fig. 7 の 1 秒と 9 秒前後の spike のパターンを較べてみると、振幅の低下は rate of rise のパターンを較べてみると、振幅の減少は rate of rise, rate of fall が共に減少し、spike duration の延長に伴って現われている。Rate of fall の減少すなわち陰性後電位の増大については K^+ イオンの活動時における conductance 増大度の減少も考えられる。また、間接刺激の場合には、終板膜のアセチルコリンに対する感受性の低下も考慮しなければならない。

次に 2. の大小の振幅の異った活動電位の出現について考えてみる。大きい方は活動電位であることは明らかであるが、小さい方は Mashima¹³⁾によれば、局所電位であるという。しかし、Fig. 9 の直接刺激の実験の場合を例にとると、導出電極は刺激電極より 5 mm 以上離

れていて、しかも小さい方も大きい spike の半分以上の電位変化がしばしば記録されることから、筋の長さ常数 (space constant) から考えて、必ずしも伝導性がないとはいえない。本実験では、その何れであるかを実証していないが、便宜上一応小さい spike と呼ぶことにする。この大小 2 相の spike は、間接刺激の場合は勿論、tubocurarine 処置後の直接刺激の際にもみられるところから、transmitter の障害とは直接関係がないことは明らかである。また、小さい spike に先行する spike の陰性後電位は必ず大きくなっており、小さい spike はその上に重畳した形で立上っている。これは、膜電位の再分極に関する K^+ イオンの透過性異常のため、先行する spike の陰性後電位の回復が遅れ、次の活動電位は浅い膜電位から立上り、 Na^+ 不活性化のため小さい spike が現われるものと考えられる。

3. の spike の脱落については、Fig. 3-5 の一連の spike の出方からも明らかのように、脱分極の前に大小の spike が発生して、その小さい方の spike が段々低くなり、遂には脱落してゆく場合と、Fig. 4-2~3, Fig. 8-B, Fig. 11-1~6 の例のように、前もって大小 2 相の spike を出すことなく、一応膜電位は元の深さまで戻っているにもかかわらず、突然 spike の脱落が生ずる場合との二つの事例が認められる。後者の場合には、陰性後電位は Fig. 5 にみられるようにほぼ正常な形をしており、Fig. 8 の tubocurarine 処置下の spike 脱落時と類似した傾向にあるので、脱落の原因としては、神経-筋接合部における transmitter 放出が不十分で閾値に達しないためか、終板膜の transmitter に対する感受性の低下が原因であろうと考えられる。前者の場合には、上の理由も完全には否定はできないが、連続刺激によって細胞膜のイオン透過性に異常が生じ、その結果、一方において先行する spike の陰性後電位が著しく、次の刺激時に膜電位が閾値に達しないことが、他方において、膜電位変化とは別に生じた Na^+ の透過性不活性化（つまり不応期の延長）

が主な原因と考えられる。ことに Fig. 9-10 に示すごとく, transmitter の要因を全く除いた直接刺激の場合にもこれが認められるので, 筋細胞膜自身に主たる原因を求めるべきであると思われる。

4. の持続的に一連の spike が消失する場合については, 不活性化の増強も一因であろうが (Fig. 9-10), 間接刺激の場合に比較的早期にこの状態が現われ (Fig. 4, Fig. 5), tubocurarine 処置をするとこの変化が促進されることからみて, 恐らく神経-筋接合部の伝達障害に主な原因を求めるべきであろう。これは, 間接刺激によって持続的な活動電位の脱落を生じた後, 直接刺激に切替えば, なお長時間にわたり連続刺激に応じて spike を生ずることや (Fig. 11, Fig. 12), tubocurarine 処置下の直接刺激の場合には, spike の連続的消失は極めて遅くに現われる (Fig. 9) ことから明らかである。

以上の変化は, 時間的な差こそあれ間接刺激の場合にも直接刺激の場合にも認められるが, 刺激開始直後のごく短時間の不発火期は, 間接刺激の際にのみ認められる異常である。短い場合には2~3回, 長いものでは十数回にもおよぶ刺激パルスに対する不発火の筋線維が認められ, 間歇的反復刺激の場合には, この不発火期は回を重ねるにしたがって若干短縮する傾向がある。これは, 神経若しくは終板伝達に問題があり, Katz⁸⁾ が示したように促通の現われであろう。真島によれば, ガマの筋には促通を生じ易いものと促通を起さずにすぐに発火する性質の終板があるといわれ, 刺激初期の不発火とその不揃いの原因は, 終板伝達の促通に原因があると考えられるべきであろう。また, 間歇的反復刺激の際に, 回を追うにしたがって不発火期が短縮する傾向にあるのは (但し放電に著変が生じない範囲で), post-tetanic potentiation と関係があるものと思われる¹⁴⁾。

以上を要するに, 頻数刺激下における spike 放電の変異は, transmitter 放出の障害の外, 終板膜のコリンに対する感受性の低下, 筋細胞自身のイオン透過性異常, または Na^+ 平衡電位

の減少等の原因に起因するものと考えなければならない。

最後に, 活動電位の変化と発生張力の間の関連について検討した。Lüttgau¹⁵⁾ は単一筋線維を用い細胞外電位と張力の変化を記録して, 張力の低下よりも活動電位振幅の低下の方が早く生ずるとのべているが, われわれの実験例では, 発生張力は一定で活動電位の高さが減じている場合 (Fig. 3-1~5) と, 両者共に低下する場合 (Fig. 4-1~3), あるいは活動電位は消失しているのに張力だけが残っている場合 (Fig. 8-D~F) などの色々な例があり, はっきりした傾向は見い出せなかった。これは, 張力曲線は電極を刺入した細胞以外に他の細胞の張力の総和が記録されているためであり, 今後 E-C カップリングを論ずる際には, 疲労時の単一刺激による変化を検討するか, 単一細胞を用いて実験を行なうなどの工夫を試みる必要がある。

V. 要 約

カエルの摘出した神経筋標本を用い, 神経をとおして間接的に, あるいは筋を直接に連続刺激して, 細胞内電位および筋の張力を記録し次の結果をえた。

1. 間接頻数刺激の場合には, 活動電位は次の如き異常を呈する。

- a. 刺激開始直後に短時間の不発火期を呈する細胞がある。
- b. 膜電位の減少と活動電位振幅の低下
- c. 大小2相の spike の出現
- d. Spike の脱落
- e. Spike の持続的消失

2. 直接頻数刺激の場合には, 活動電位は間接刺激の際と類似の変化を辿るが, 刺激開始直後の不発火期はみられず, 且また, 不規則な spike の脱落が認め難い。

3. 間接刺激で活動電位に著しい異常を生ずるまで刺激を続けた後に, 直接刺激を試みると, なお充分に正常な活動電位を生ずる。

4. 間接頻数刺激下における spike 放電の異変は, 終板部における刺激伝達障害のほか, 筋

細胞自身の膜透過性の異常も原因となる。

稿を終るに当って、終始御懇篤な御指導を賜った山口大学医学部丹生治夫教授、ならびに、研究の便宜をお与え下さった京都大学体育教室の各位に衷心より感謝の意を表します。

文 献

- 1) Mosso, A. (1890) Über die Gesetze der Ermüdung. Untersuchungen an Muskeln des Menschen. Arch. f. Physiol., u. supplement-Band., 89-168
- 2) Reid, C. (1928) The mechanism of voluntary muscular fatigue. Quart. J. Exp. Physiol., **19**, 17-42
- 3) 矢部京之助 (1966) 最大筋力と疲労, 体育学研究 **11-2**, 77-85
- 4) Merton, P. A. (1954) Voluntary strength and fatigue. J. Physiol., **123**, 553-564
- 5) Mashima, H., Matumura, M. and Nakayama, Y. (1962) On the coupling relation between action potential and mechanical response during repetitive stimulation in frog sartorius muscle. Jap. J. Physiol., **12**, 324-336
- 6) Ling, G. and Gerard, R. W. (1949) The normal membrane potential of frog sartorius fibers. J. Cell. Comp. Physiol., **34**, 383-396
- 7) Woodbury, J. W. and Brady, A. J. (1956) Intracellular recording from moving tissues with a flexibly mounted ultramicroelectrode. Science, **123**, 100-101
- 8) Katz, B. (1966) Nerve, muscle and synapse. McGraw-Hill comp. New York, 139-140
- 9) Nastuk, W. L. and Hodgkin, A. L. (1950) The electrical activity of single muscle fibers. J. Cell. Comp. Physiol., **35**, 39-73
- 10) Desmedt, J. E. (1953) Electrical activity and intracellular sodium concentration in frog muscle. J. Physiol., **121**, 191-205
- 11) Falk, G. and Landa, J. E. (1960) Prolonged response of skeletal muscle in the absence of penetrating anions. Am. J. Physiol., **198**, 289-299
- 12) Frank, G. B. (1957) Negative after-potential of frog's skeletal muscle. J. Neurophysiol., **20**, 602-614
- 13) Mashima, H. and Washio, H. (1968) The changes in membrane potential produced by alternating current or repetitive pulses in the frog skeletal muscle fibres. Jap. J. Physiol., **18**, 403-416
- 14) Ruch, T. C. and Patton, H. D. (1965) Physiology and Biophysics. 19 ed, 133
- 15) Lüttgau, H. C. (1964) The effect of metabolic inhibitors on the fatigue of the action potential in single muscle fibres. J. Physiol., **178**, 45-67

Effect of hyperventilation on breath holding time in hypoxia

Yoshiyuki Honda and Nariko Takano *

*Department of Physiology, Kanazawa University School of Medicine,
Kanazawa*

Breath holding time (BHT) is presumed to be progressively shorter as the degree of hypoxia increases, owing to well-known potentiating effect of CO_2 on hypoxic drive. This potentiation is also reported to occur in the P_{ACO_2} range higher than a certain level, which is admitted to be little below the normal resting P_{ACO_2} . Accordingly, when vigorous hyperventilation is conducted before hypoxic breath holding, BHT is expected to prolong due to absence of CO_2 -hypoxia potentiation. This advantage of hyperventilation in the BHT was previously experienced in the high altitude study by one of the present authors¹⁾. The well-trained alpinist, who was habitually hyperventilating to prepare for exertion, showed much longer BHT than the ordinary subjects at altitude of 4560 m.

The present experiment was undertaken to investigate the effect of hyperventilation on BHTs in varying degrees of hypoxia. Four laboratory staffs (2 males and 2 females), who were well accustomed to the breath holding test, served as the subjects. The breath holding was conducted on the inhalation of gas mixtures containing 13, 10, 7, 4, and 0 % O_2 in N_2 after the maximum expiration. The amount inhaled was close to the vital capacity. Alveolar airs at the beginning of breath holding and at breaking point were taken by the Haldane-Priestley method. Breath hold trials with any given gas were conducted five times with the same procedure, interrupted by a 10 minute rest after each breath holding. The results were presented as the mean $\pm$ standard error.

Two experimental series were conducted as follows :

1. Hypercapnia series : Breath holding was started with normocapnia in varying degrees of

hypoxia. To obtain normal P_{ACO_2} level at the beginning of breath holding, the hypoxic gas mixtures containing 5.6 to 5.8% CO_2 were inhaled, instead of the hypoxic gases without CO_2 . During breath holding, therefore, hypoxic-hypercapnic potentiation on ventilation was assumed to have occurred. After full expiration, the test gas was inhaled and then immediately exhaled to obtain the initial alveolar sample indicating alveolar air at the beginning of breath holding. A 2 minute rest was followed, and the breath holding procedure described above was performed.

2. Hypocapnia series : Hyperventilation was performed at the rate of 15 to 18 times per minute with the deepest tidal volume. At the end of a 2 minute hyperventilation, the hypoxic test gas was inhaled and immediately exhaled. Thus, the initial alveolar air for the breath holding was obtained. Hyperventilation was, then, continued for another one minute and the breath holding procedure was performed as described above. During the period of hyperventilation, alveolar P_{CO_2} was depressed to about 20 mmHg.

In most cases the BHT in hypocapnia series was more than two times of the one in the hypercapnia series in every hypoxic level studied. Though the absolute BHT progressively decreased as the hypoxic degree increased, the differences in BHT (Δ BHT) between two series were nearly unchanged (Fig. 1 A, solid line). The ratio of Δ BHT to the BHT in hypercapnia series (BHT_R), therefore, became greater as hypoxia increased (Fig. 1 A, broken line).

Alveolar gas tensions at the initial and breaking points were illustrated in the P_{ACO_2} - P_{AO_2} diagram (Fig. 1 B). The solid lines show the hypercapnia series and the broken lines the hypocapnia series. The squares in the figure represent the range of standard errors of the mean in P_{ACO_2} and P_{AO_2} . The breaking points in the hypocapnia series were noted to show

* 本田良行・高野成子：金沢大学医学部生理学教室

[Received for publication November 21, 1968]

a tendency to concentrate in the limited area. And this area was located at or close to the normal resting P_{ACO_2} level which was indicated as the horizontal bar with the width of standard error of the mean in the figure. This signifies that during the period of hypocapnia series the breath was held almost without CO_2 drive. When P_{ACO_2} -ventilation response curves hit-

herto reported during hypoxia^{2,3,4}) are observed, the magnitude of ventilatory drive by the present hypoxic stimulation seems to be at most 2~3 times the resting normoxia level. This is far less than the magnitude necessarily to be attained to the breaking point which is generally admitted to be about 8 times the resting ventilatory drive⁵). In one of the present subjects (Y. H.), the P_{ACO_2} -ventilation response curve in hypoxia and hyperoxia⁴), and the P_{ACO_2} level at the breaking point in hyperoxic condition⁶) were previously determined. Accordingly, the breaking point predicted in terms of the chemical ventilatory drives was drawn in Fig. 1 B as the "B.P. line calculated from the P_{ACO_2} - $\dot{V}$ response curve". This B.P. line is clearly shown to be above the actual breaking points obtained in the hypocapnic series. It has also been reported, however, that when the subject is allowed to rebreathe a given amount of the gas mixture one can tolerate to much higher P_{ACO_2} level than in a simple breath holding^{7,8}). Therefore, the apparent incompleteness in the magnitude of the chemical drive obtained in the present investigation could partly be explained by the absence of the respiratory movements which might inhibit the ventilatory drive in the respiratory centers.

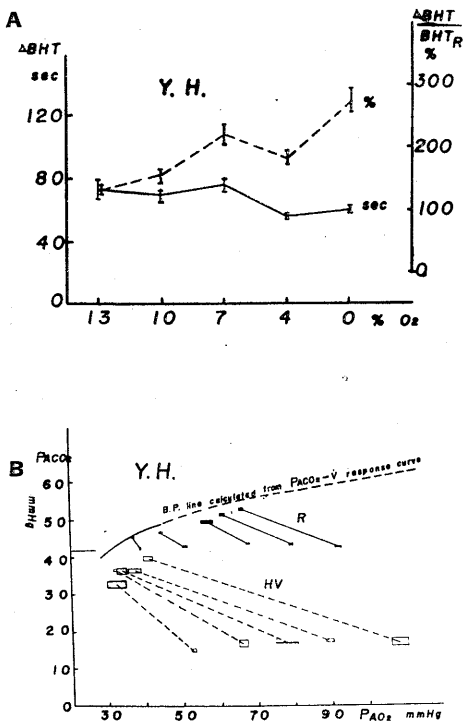


Fig. 1. A: Effect of hyperventilation on BHT in varying degrees of hypoxia. Abscissa: O_2 concentration of the gas mixture inhaled for breath holding. ΔBHT (solid lines): differences between BHT both in hypocapnia and hypercapnia series. $\Delta BHT/BHT_R$ (broken lines): ratio of ΔBHT to BHT in hypercapnia series. B: Alveolar P_{CO_2} and P_{O_2} . R (solid lines): hypercapnia series. HV (broken lines): hypocapnia series. The squares in the figure indicate the range of the S.E. of the mean in P_{ACO_2} and P_{AO_2} . N: normal resting P_{ACO_2} . The width of horizontal bar indicates S.E. of the mean.

References

- 1) Kreuzer, F. and Honda, Y. (1966) Fed. Proc. **25**, 1388-1391
- 2) Nielsen, M. and Smith, H. (1952) Acta Physiol. Scand. **24**, 293-315
- 3) Kizuki, K. (1956) Annual Report of the Research Institute of Industrial Medicine. Yamaguchi Medical School. **4**, 44-51 (in Japanese)
- 4) Honda, Y. and Natsui, T. (1967) Respir. Physiol. **3**, 220-228
- 5) Otis, A. B. et al. (1948) Am. J. Physiol. **152**, 674-686
- 6) Takano, N. and Honda, Y. (1969) J. Physiol. Soc. Japan, **31**, 180-181
- 7) Kobayashi, S. and Sasaki, C. (1967) Jap. J. Physiol. **17**, 43-56
- 8) Remmers, J. E. et al. (1968) Respir. Physiol. **4**, 78-90

Aortic nerve activities during mild blood volume changes

Mamoru Kumada and Kiichi Sagawa *

Department of Physiology, Tokyo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan, and Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, U. S. A.

It is known that a mild hemorrhage does not cause any significant arterial pressure fall despite the proportionately decreasing cardiac output¹⁾²⁾. Underlying this has to be some compensatory mechanism which, in the face of reduced cardiac output, maintains arterial pressure by increasing the systemic arterial resistance. Neil presented the following hypothetical mechanism to explain this non-hypotensive hemorrhage³⁾. Arterial baroreceptors are not only sensitive to mean arterial pressure, but also to the rate of change of arterial pressure, and, furthermore, this rate sensitivity is asymmetric to the direction of change of pressure. Because of these properties of arterial baroreceptors, reduced stroke volume following hemorrhage will diminish impulse discharge of the receptors and will increase systemic arterial resistance to maintain mean arterial pressure.

For the purpose of examining this hypothesis, multifiber electroneurogram of the aortic nerve of the rabbit was recorded and the nerve activity was compared before and after non-hypotensive hemorrhage and non-hypertensive dextran infusion. After the animal was anesthetized with sodium pentobarbital (40 mg/kg i. v.), the right or left aortic nerve was exposed at the middle neck level, desheathed, and placed on a pair of platinum wire electrodes. The nerve signal was amplified by a differential, a c-coupled preamplifier (cut-off frequencies 80 and 2,000 Hz). It was then rectified and transformed into an envelope through an active low-pass filter (the corner frequency 30 Hz), and displayed on an ink-writing recorder (Sanborn, Model 64-1300). Such an envelope of the aortic neurogram will be called aortic nerve activity (ANA). The area under ANA curve was

measured per beat (stroke ANA) and per one minute (minute ANA) and correlated with imposed changes in blood volume (BV).

Assuming BV of the rabbit is 55 ml/kg body weight⁴⁾, 2.5% of the calculated BV was withdrawn in steps until the total bled volume amounted to 10%. To expand BV by 5, 10, 15 and 20% of the calculated BV, an isotonic dextran solution (MACRODEX, DEXTRAN 70, Pharmacia Lab. Inc.) was used. Mean arterial pressure (MAP), pulse pressure (PP), and heart rate (HR) were determined from the iliac arterial pressure curve. In the following description, Δ MAP signifies a change in MAP. Δ HR, Δ stroke ANA etc. are used in a similar manner.

The results of 12 hemorrhage and 13 infusion experiments were collectively presented in Table 1. In response to 10% bleeding, -6% of Δ MAP occurred accompanied by -22% of Δ stroke ANA (3.7 times of Δ MAP). Since Δ HR was in most cases less than 2% of the control, Δ minute ANA comparable to Δ stroke ANA was observed. Thus Δ minute ANA following 10% bleeding was -21% or 3.5 times as much as Δ MAP. Even at the stage when Δ BV was -2.5% and $-\Delta$ MAP was less than 2% of the control, marked changes in stroke ANA (-8%) and minute ANA (-8%) were observed. In most cases, $-\Delta$ PP was larger than $-\Delta$ MAP (11% vs. 6% following 10% bleeding).

Δ stroke ANA and Δ minute ANA again surpassed Δ MAP (by 5 to 6 times) in response to BV expansion. After the 20% infusion, Δ MAP was 6% while Δ stroke ANA and Δ minute ANA were 38% and 31%, respectively. Less than 3% of Δ MAP following the 5% infusion was associated with 13% of Δ stroke ANA and 11% of Δ minute ANA. Δ PP was again larger than Δ MAP (8% vs. 6% for the 20% infusion).

All the changes in measured hemodynamic

* 熊田 衛・佐川喜一：東京大学医学部生理学教室，ケース・ウェスタンリザーブ大学工学部生体医用工学教室

[Received for publication January 22, 1969]

Table 1. Changes in the hemodynamic and electroneurographical variables following blood volume changes. Results are given as mean and standard error of mean

Amount of blood volume change (% of control blood volume)	Mean arterial pressure (mmHg)	Pulse pressure (mmHg)	Heart rate (beats/min)	Stroke aortic nerve activity (%)	Minute aortic nerve activity (%)
hemorrhage					
Control	109±14	39±12	268±21	100	100
- 2.5	107±14	37±12	270±22	92± 7	92± 7
- 5.0	106±13	36±12	271±21	86± 9	87± 9
- 7.5	104±14	36±11	273±24	84±11	85±11
-10.0	102±14	35±11	273±25*	78±11	79±12
infusion					
Control	111±21	39±18	288±14	100	100
5	114±22	41±18	282±13	113±12	111±12
10	116±23	42±18	277±12	124±12	120±13
15	117±21	42±17	274±14	131±13	125±13
20	118±21	42±17	272±15	138±21	131±18

* The difference from the control value statistically insignificant ($P<0.01$). The significance test was performed only for the differences after 10% hemorrhage and 20% infusion.

and electrophysiological variables, following the 10% bleeding and the 20% infusion were statistically significant ($P<0.01$), except Δ HR following the 10% of bleeding.

Two methods are commonly used to evaluate activity of the arterial baroreceptor nerve: single- and multifiber methods. The former is advantageous in the identification of the baroreceptor fiber, whereas it is disadvantageous in respect to a great variation in the threshold, saturation level, and static and dynamic characteristics from fiber to fiber⁵). Consequently, in order to correlate the result obtained in a single-fiber preparation to the entire baroreceptor system, an inordinate number of samples would be required, which is impractical. On the other hand, a wider operating range of the forcing pressure (from 80 to 240 mmHg of MAP) and a smaller variation of the arterial pressure-nerve activity relation among different individuals are found in the multifiber preparation of the aortic nerve⁶). The multifiber method, when applied to the arterial baroreceptor nerve, is risky with respect to contamination of the signal by various noises including those associated with chemoreceptor fibers, and ballistic movement. However, the aortic nerve of the rabbit is confirmed to be free from contamination by

chemoreceptor activity^{7,8}), and, in this study, the noises due to 60 cycle hum and ballistic movement was filtered by setting the low cut-off frequency of the amplifier at 80 Hz.

The results obtained in this study confirm the capability of arterial baroreceptors in detecting a mild blood volume change even when alteration of MAP is minimal.

The work was supported by PHS NIH grant Nos. HE 09644 and HE 12389.

References

- 1) Chien, S. and Billing, S. (1961) *Am. J. Physiol.* **201**, 475
- 2) Chalmers, J. P., Korner, P. I. and White, S. W. (1967) *J. Physiol.* **189**, 367
- 3) Neil, E. (1952) *Arch. Middlesex Hospital.* **4**, 16
- 4) *Biology Data Book* (1964) ed. by P. L. Altman and D. S. Ditter, Washington, D. C., Fed. of Ame. Soc. Exper. Biol. p 264
- 5) Heymans, C. and Neil, E. (1958) *Reflexogenic Area of the Cardiovascular System*, Boston, Little, Brown.
- 6) Ninomiya, I. and Irisawa, H. (1967) *Am. J. Physiol.* **213**, 1504
- 7) Germandt, B. (1946) *Acta Physiol. Scand.* **11** (suppl. 35)
- 8) Schmidt, E. M. (1968) *Am. J. Physiol.* **215**, 1488

In vivo lipolytic action of biogenic amines, especially on brown adipose tissue of the rat

Akihiro Kuroshima, Katsuhiko Doi and Shinji Itoh *

Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

Much evidence has been accumulated to indicate physiological role of brown adipose tissue in the thermogenic response of homeotherms to cold exposure and in the arousal response of hibernators¹⁾. Calorigenic shunts, lipolysis-fatty acid esterification cycle, uncoupled oxidative phosphorylation and combinations thereof have been suggested as biochemical mechanisms underlying the thermogenic activity of this tissue²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾, although concepts are not yet conclusive.

It has been shown that rat brown adipose tissue contains appreciable amounts of norepinephrine and serotonin⁶⁾ which are effective in inducing lipolysis in brown as well as white adipose tissue²⁾⁷⁾⁸⁾. Therefore, it may be possible that the thermogenic activity of brown adipose tissue in cold takes place via humoral control of norepinephrine and serotonin. The present paper is dealt with *in vivo* lipolytic action of these amines, especially on rat brown adipose tissue.

Adult male rats of Wistar strain, weighing 200 to 300 g, were used. They were housed at a constant ambient temperature of 20°C and fed rat biscuit (Oriental MF) and water *ad libitum*. The animals were fasted for about 24 hours prior to the experiment. Infusion of amines were performed by a constant infusion pump through the external jugular vein under pentobarbital anesthesia (Nembutal, 5 mg/100 g intraperitoneally). Blood specimens were collected into heparinized syringes from the external jugular vein of the opposite side and overflowed blood through cut ends of the Sulzer's vein which is a direct connection between interscapular brown adipose tissue and the azygous vein. Plasma free fatty acids (FFA) was determined by the ultra-micro method of Novák⁹⁾.

The effect of norepinephrine and serotonin infusion on the mobilization of FFA are shown in Table 1. Plasma FFA level in the systemic venous blood in saline-infused control rats was $680 \pm 68 \mu\text{Eq/l}$ which was significantly less than in the venous drainage from interscapular brown adipose tissue ($925 \pm 81 \mu\text{Eq/l}$). It should be noted that higher levels of plasma FFA in the venous drainage from the brown adipose tissue than in the systemic blood persisted throughout experimental conditions studied.

Norepinephrine infusion at a rate of $2 \mu\text{g/rat/min}$ for 30 min caused a marked elevation of plasma FFA both in the external jugular and Sulzer's veins. Increment ratios of FFA levels in the two veins were, however, not different with each other, 1.8 and 1.7 respectively. On the other hand, serotonin infusion at two rates of 0.75 and $1.50 \mu\text{g/min}$ for 30 min was found not to modify the plasma levels of FFA in the both veins.

As well known, catecholamines stimulate the *in vivo* mobilization of FFA to increase systemic plasma levels of FFA¹⁰⁾. This was also shown in the present experiment not only in the systemic blood but also in the venous blood from brown adipose tissue, endorsing the *in vitro* work²⁾ and supporting the assumption that norepinephrine is the neurohumoral mediator of brown adipose tissue¹⁾.

Serotonin has been recently found to promote *in vivo* lipolysis in human and dogs¹¹⁾. However, we failed to demonstrate the *in vivo* action of this amine in the rat. Our result as to the action of serotonin was of somewhat embarrassment in considering the observation of Bieck et al.¹²⁾ that the *in vitro* lipolytic action of serotonin was brought about in a similar manner to that of catecholamines by stimulation of adenylyl cyclase in white adipose tissue. Failure of serotonin to mobilize FFA in the present study might be due to its rapid inactivation by monoamine oxidase, since serotonin has been

* 黒島晨汎・土居勝彦・伊藤真次：北海道大学医学部第1生理学教室

[Received for publication February 7, 1969]

Table 1. Effect of norepinephrine and serotonin on plasma FFA levels in venous blood from the external jugular and Sulzer's veins

	No. of rats	Plasma FFA, $\mu\text{Eq/l}$ (mean $\pm$ S. E.)	
		External jugular vein	Sulzer's vein
I Saline control (0.05 ml/min, 30 min)			
	9	680 $\pm$ 68	925 $\pm$ 81
II Norepinephrine (2 μg in 0.05 ml/rat/min, 30 min)			
	9	1236 $\pm$ 48	1575 $\pm$ 33
P vs I		<0.001	<0.001
III Serotonin (0.75 μg in 0.05 ml/rat/min, 30 min)			
	6	657 $\pm$ 25	926 $\pm$ 93
P vs I		NS	NS
IV Serotonin (1.50 μg in 0.05 ml/rat/min, 30 min)			
	10	555 $\pm$ 46	886 $\pm$ 107
P vs I		NS	NS

NS : not significant

shown to be deaminated by both white and brown adipose tissues several times more rapidly than norepinephrine¹²).

Possible role of serotonin in cold-induced thermogenesis has been proposed by some investigators^{13,14}), while we could not indicate any fluctuations in the storage and metabolism in white and brown adipose tissues in animals exposed to cold¹⁵). Why brown adipose tissue is provided with high levels of serotonin⁶) is to be answered by further investigations.

References

- 1) Hull, D. (1966) Brit. Med. Bull. **22**, 92
- 2) Ball, E. G. (1965) Ann. N. Y. Acad. Sci. **131**, 225
- 3) Smith, R. E., Roberts, J. C. and Hittelman, K. J. (1966) Science **154**, 653
- 4) Lindberg, O., De Pierre, J., Rylander, E. and Afzelius, B. A. (1967) J. Cell Biol. **34**, 293
- 5) Guillory, R. J. and Racker, E. (1968) Biochim. Biophys. Acta **153**, 490
- 6) Stock, K. and Westerman, nnE. O. (1963) J. Lipid Res. **4**, 297
- 7) Bieck, P., Stock, K. and Westermann, E. O. (1966) Life Sci. **5**, 2157
- 8) Yoshimura, K., Hiroshige, T. and Itoh, S. : Jap. J. Physiol. (in press)
- 9) Novák, M. (1965) J. Lipid Res. **6**, 431
- 10) Brodie, B. B., Maickel, R. P. and Stern, D. N. (1965) Handbook of Physiol. V. Adipose Tissue. p. 583, Am. Physiol. Soc., Washington, D. C.
- 11) Carlson, L. A., Ekellund, L.-G. and Orö, L. (1967) Life Sci. **6**, 261
- 12) Bieck, P., Stock, K. and Westermann, E. O. (1967) Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac. **256**, 218
- 13) Gordon, P. (1961) Nature **191**, 183
- 14) Toh, C. C. (1960) J. Physiol. **151**, 410
- 15) Kuroshima, A., Doi, K., Yoshimura, K. and Itoh, S. : Jap. J. Physiol. (in press)

東京女子医科大学生理学教室史

沿 革

本学の歴史は、明治33年12月(1900)吉岡荒太、弥生夫妻により東京市牛込区飯田町の至誠医院の一室に学生数僅か4名の東京女医学校が創設された時に始まる。もちろん生理学教室がその形体を整えたのはずっと後のことである。また現在の2講座2教室となったのはさらに新しく、昭和32年(1957)新制大学院が設置された時以来のことである。しかしながら、教室の歴史を記す場合に、創立当初はどんな状態で生理学の講義が行なわれたか、また学校の発展とともにどんな人々が講義と実習にたずさわってたかということから始めるべきだと思う。以下本学の沿革にしたがって各時代に区分して簡単に述べ、次いで各教室史を記したい。

I. 東京女医学校より東京女子医学専門学校(明治33年～大正9年, 1900～1920)

創立当時は校舎というものもなく、教室は至誠医院の奥の6畳1室で、集った学生は4名であった。講義は、校長の吉岡弥生が生理学と解剖学を、また夫君荒太が物理学と化学およびドイツ語を担当した。しかし、吉岡荒太はすでに明治26年(1893)に神田の至誠堂から医師試験用に編んだ「簡明生理学」上下を発行しただけでなく、大正8年(1919)頃までは時折実際の講義も行なっていると伝えられる。

明治34年(1901)には学生数20名となり手狭となったので、34年5月に市谷仲之町に校舎を移転し、次で翌36年3月(1903)には牛込区河田町の陸軍獣医学校跡に再び移転した。これが本学の位置を現在地に定めた端緒である。この間、明治35年(1902)には速水猛(明治33年、東大卒、後京大病理学教授)と稲葉良太郎(明治32年、東大卒)の両氏が生理学を受持った。河田町に移って徐々に学校らしい形体を整えて来たが、明治36年4月(1903)から41年7月(1908)までは生沼曹六(後慈恵医大、岡山医大生理学教授)が講じ、さらに明治39年



長谷川鉄一郎 教授

(1906)にはドイツ留学から帰朝したばかりの永井 潜が講義に参加した。永井 潜は、その後昭和初年(1926)まで講師として生理学教室の創設その他に援助を与えている。

明治45年3月(1912)に専門学校令による医学専門学校に昇格し、さらに大正9年3月(1920)に至って東京女子医学専門学校は医師法による文部大臣の指定を受け、卒業生は無試験検定で医師の資格をえることになった。この間、講師陣には田村利雄(大正2年、東大卒)と神中正一(大正3年、東大卒、後九大外科教授)の両氏が参加した。

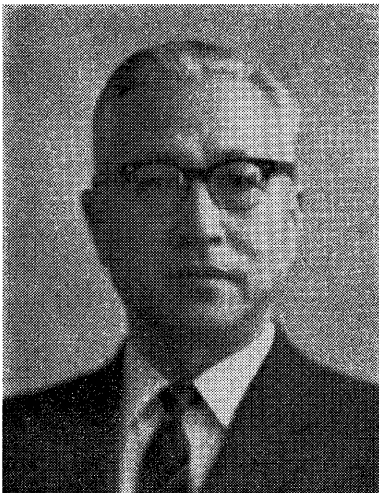
II. 東京女子医学専門学校(文部大臣指定)(大正9年～昭和13年, 1920～1938)

専門学校への昇格、さらに文部大臣指定校となるために校舎増築され、教授陣の充実も計られたが、大正10年(1921)長谷川鉄一郎(大正4年、東大卒)と田中広志(大正8年、東大卒)を迎えた。田中は1925年(大正14年)帝国女子医学専門学校教授に転出した。長谷川は昭和3年(1928)専任教授となり、フランス、ドイツ、イギリスに留学して昭和6年8月(1931)帰朝したが、留守中は戸塚武彦(大正11年、東大卒)が代講した。長谷川は帰国とともに生理学の講義

と実習に力を注ぎ、当時の外科手術室を改造して生理学教室、実習室および教授室を設け、また実験器具も東大生理学教室と同様なものを備えるなど、大いに教育研究体制の充実をはかった。長谷川は東大では橋田邦彦教授の下で、またパリでは Lapique の下で蛙心の迷走神経および交感神経の刺激生理学的研究を行なった。帰国後昭和7年(1932)人見和子(昭和7年、本校卒)を助手とし、また12年(1937)頃に衛生学教室の研究生、立野君子(昭和2年、本校卒)とともに人体の体力測定、体温および血沈に関する研究を行なった。これは後に立野の学位論文となった。このようにして本大学生理学教室の基礎はこの時代長谷川教授によって固められたが、昭和13年1月(1938)に長谷川教授は予てから関係のあった通信省技師に転出のため退職された。(以上、渡辺記す)

Ⅲ. 東京女子医学専門学校——東京女子医科大学(昭和13年～昭和32年, 1938～1957)

昭和13年4月(1938)長谷川教授の後任として富田恒男(現、慶大医学部教授)が、着任した。研究設備も殆んどなく助手1名に研究補助員1名だけの総勢3名で、各クラス200名を越える1年および2年の学生に生理の講義から実習まで全部を担当した。手初めの研究は「超極大刺激による収縮残遺について」で後にこれが



富田 恒男 教授

岩本(旧姓吉岡)助手の学位論文となった。赴任後2年余りで昭和15年6月(1940)富田は応召となり、昭和20年9月(1945)に終戦復員するまで慶応大から須田博士(現、神戸大学教授)の応援をえて教育は支障なく進んだ。

富田教授は復員後、僅かばかりの研究設備と共に基礎校舎も焼失して無一物となった病院地下の一室に仮寓、辛うじて学生への講義が続けたが、やがて軍からの払い下げの電磁オシログラフ1台に電気部品少々を入手しえて聴覚の研究に入った。研究の動機は応召期間中の後半の勤務場所であった陸軍第七技術研究所で音の masking 効果を調べていたが、Helmholtz の共鳴学説だけが実験結果を極めてよく説明することを見、これを単一聴神経線維について実証しようとしたもので、毛細管微小電極を作りネコの単一聴神経からの誘導に成功したが、海外からの文献入手可能となるにおよんで戦時中すでに Galambos and Davis が同様な方法でこれに関する詳細な研究を行っており、富田らのえた成果もその1部に過ぎないことが分り、研究続行の断念を余儀なくさせられた。ここにおいて折角の微小電極を適用すべき適当な実験材料はないかと思案の末、これを網膜内に刺入しうれば ERG の発生層を直接決定しうるのはないかとの着想をえて、鋭意その準備に着手した。(昭和23年, 1948)。

その第1は ERG 研究の現状を先ず把握するということであり、そのために Kohlrausch の *Electrische Erscheinungen am Auge* (1931), および当時出版されたばかりであった Granit の *Sensory mechanisms of the retina* (1947) を熟読した。後者は中々手に入らず、東大から短期借用したものを精読し、また特に主要と考えられた箇所は当時只一人の助手であった入沢(旧姓船石)が徹夜で type し保管した。

その第2は入力インピーダンスの高い前置増幅器と d.c. 主増幅器の組立であり、前者は UX-54 を用い、また後者には荻野氏(現日本光電社長)の紹介で井深氏(現ソニー社長)を北品川の東通工(ソニーの前身)事務室に訪ね、

室の1偶にあった chopper 式増幅器を無期限借用の形で快く貸与をうけ修理して当初の実験に役立てた。

材料はガマの眼盃標本、微小電極の微動操作には古い顕微鏡の架台を用いた。記録は横河電磁オシログラフのドラム1回転の中に納めなければならず、この為に光刺激の on, off は回転ドラムの縁を on-off の期間に相当する部分だけを除いては他は紙で絶縁し、ここを刷子でこすって光刺激用の豆電球を点滅させた。やっと実験開始に漕ぎつけたのが1948年の夏であったが当時は双眼実体顕微鏡の便利さすら知らず、電極が網膜内に入れば少なくとも ERG の波形が変化する筈と考えて盲目的に電極の刺入を繰り返したが、電極が折れるだけで悉く不成功、ERG の反転像を想わせる波形が始めて記録されたのは同年の11月であった。今から考えると気温の高い夏期から初秋はこの種の実験には最も不適当な時期であったわけである。その後この種の変形 ERG の記録は比較的容易となったが、微小電極先端と網膜との相対位置関係を知るための決め手がなく、したがって深さと ERG 波形との関係を見ることはできなかったが、やがて硝子体の微小電極を網膜に向かって下してゆくと、その先端が網膜表面に触れた瞬間に小さな電気的変動が現われること、またこの点からさらに電極を少しく進めると急に20 mV を越すような大きな負の振れが生ずることを知るにおよんで研究は大いにはかどった。かくして電極の深さと ERG の波形との関係を J. J. P. の第1巻(1950)に、また薬物の影響、微小照射に対する応答等をその第2巻に合せて3篇の論文として報告しうるところまで進んだ。

上記実験を通じて不可能であったのは網膜表層からえられる筈の視神経線維の放電が1度も記録されなかったことであったが、やがて電極抵抗の高いためと考え、毛細管でカバーして銀針電極を工夫して容易に放電が記録できうようになったのもそのころである(1952年の J. Neurophysiol. に発表)。上記諸実験の結果を概括すると次の如くである。

1. ERG 中の P I は網膜の最深層(色素上皮層と視細胞層との間位)に由来する。

2. P II および P III は両極細胞層に由来する。

3. 放電は神経節細胞およびその突起の存在する層だけから記録される。

以上の結果をえたところで富田の米国留学となり1カ年間(1952~3)を Hartline 教授の下でカプトガニ網膜の研究に専念したが、その間、Ottoson および Svaetichin はカエル網膜に微小電極を刺入した類似の研究の結果、ERG は悉く視細胞に由来するものであるとの成績をえてわれわれの研究を真向から否定、そしてわれわれの誤った理由が 10μ 前後の太い電極を用いたことによると指摘、これが帰国後のわれわれの研究に一つの動向を規定した。尚留学先の Hartline 研究室では MacNichol が超微小電極でカプトガニ複眼中の単一視細胞内から光刺激に対する応答を記録中でその技術を親しく習得した。また微小電極法の遂行に双眼実体顕微鏡が如何に便利かを知ったのもこの時である。

富田の帰国後は実験設備も人容も次第に整い、一方ではカエルの ERG 発生層を超微小電極で再検する研究を進めながら、他方では留学中細胞外電極だけを用いて行なってきたカプトガニ光受容器における興奮と抑制に関する研究を細胞内電極法を加えてさらに進めた。

上記兩種研究に対し等しく寄与したものにペンシル型微小電極法の創始がある(1955)。このものは Ringer 液を満した先端外径 $5\sim 10\mu$ の毛細管電極中にいわゆる超微小電極をとおして同心型とし、内部極を外部極の先端から任意の距離だけ出し入れできるような装置に取付けたものである。内外両極から同時誘導された電位の前置増幅管として市販の 12 AU 7 が極めて優れていることを見出してこれを採用し、また内外両極間容量および個々の入力容量の補償が同時にできるような補償回路も完成した(1956)。

本法によりえられた成果の概略を箇条的に示せば大体つぎの如くである。

1. カプトガニ複眼を構成する個眼内の細胞

から内外同時に誘導によりえた緩電位、いわゆる ommatidial action potential (OAP) は細胞内外で極性が反対である。このことは緩電位の発生源が電極の内外両極間にあること、すなわち個眼内細胞の形質膜に由来するものであることを示す。他方この緩電位に重畳する放電の極性は細胞内外で等しく、したがって放電々位は他部に発生したものが電気緊張的に誘導部位に影響したものに過ぎないことを示す。別の方法で放電々位の発生部位は、視神経線維が個眼を出た直後の附近であることが確められた。

2. 一つの個眼を照射中に現われる放電は近傍個眼の照射により抑制を受ける (Hartline) が、この抑制時の緩電位を細胞内外から同時誘導すると極性の等しい過分極方向の電位変化が内外両極からえられ、このことからこの場合の抑制効果は緩電位の発生機構に対する直接抑制ではないことが示された。別の方法でこのものが放電の発生部位に直接作用する抑制効果であることがわかった。

3. カエルの ERG 発生層を決定するためにペンシル型電極の外部極を網膜表層におき、内部極を突出して網膜内に刺入すると、表面誘導と網膜内誘導とによる ERG の同時観察が可能となる。この方法で ERG の発生層が視細胞よりも中枢側網膜層にあることを確認した。

4. Svaetichin が魚の網膜からえたいわゆる錐体電位につき、ペンシル型電極の内外極を一定の距離だけ離してセットしたものを網膜内に刺入する方法により、それが錐体からでなくそれよりも中枢側網膜層に由来するものであること、および電極間距離 30μ 以内では両極同時に同様の電位しか記録しないことからそれを細胞内誘導であるとする考えに疑問を提起した。

(以上、富田記す)

研究グループのメンバーは1, 2年の単位で変ったので研究内容を主としてのべることにする。

富田がカエルの網膜に微小電極を刺入して電氣的応答を追求している間に同教授の案出した

低抵抗電極を使って嗅覚受容器の活動様式を追求する研究が、水野、田中、鳥浜等によって進められた。Zwaardemaker の分類にしたがって各種の嗅物質を集め、それに対する嗅球より単一 element の反応を記録したが、刺激方法、強さの変化、刺激物質を変えた場合、前の刺激物質の残存などで他の刺激方法にはない困難もあった。

こうしてえられた結果を要約すると、嗅 element の反応は必ずしも Zwaardemaker の分類およびその他の分類に一致していない。また、少数の特定の嗅物質に特異的に反応する element は約半数を占め、殆んど大部分の嗅物質に反応を示す element も10%以上あった。また嗅物質により自発性放電の増加するものと減少するものがった。嗅の discrimination もこうした element の反応様式を充分考慮すべきことがわかったが、これは味覚受容器などについてもみられる反応様式で共に感覚の discrimination という点で問題が残された。

1953年微小電極を使用しはじめた頃は、Johns Hopkins 大学の MacNichol の回路を基にして前置増幅器用真空管に 6 BE 6 を使用した細胞内誘導の増幅器が米満 (現在都立大助教授) により組立てられた。これはシャーシ、パネルに至るまで手製で、塗装も数日かかって行なったものであった。

当時日本で微小電極技術を行っていたのは勝木、大谷、古川等のグループ位で名古屋大学で学会 (昭和29年, 1954) が行なわれた時の供覧には現在容易に誰にでもできる微小電極も、果して良い電極が会場で作られるかどうか心配で、アルマイト製おかず入れに 3 M KCl を満したものを利用して電極を学会まで持参無事供覧を終了するという笑えない状況であった。また細胞内誘導増幅器として1組しかなかったものでこれを2グループで交代して使用した。

1955年夏、富田教授の設計で手分けして作った他の一組の実験装置が出来上ってからこの最初の増幅器は田中グループ (山中好子、現在女子医大眼科講師、横田庸男、眼科専攻) によって

1958年まで心筋に関する実験に使用されていた。

富田グループ（待山昭二，現在外科専攻；山中好子，現在東京女子医大眼科講師；田沢美弥（現在，鷺津）小児科専攻，在西独マインツ）は *ommatidial action poteutial* (OAP) とスパイク電位との関係および制止現象についての実験を行っていた一方，菊地，田中グループはカプトガニの OAP の発生機序，特にイオンとの関係について実験したが，OAP もスパイク電位同様発生には Na^+ が必要であるという結論をえた。

1955年研究室の隣接部の工事があったため日中は電気も水道も止るため実験は専ら夜間行なった。その上冬期であったため極地探険のようないでたちで実験を行なう有様であった。標本保持のためには低温の方が良いと考えて，室温も10度前後の時もあったがその割に成績はかんばんしかなかった。後の実験で（1958～59）OAP の温度係数は非常に大きいことが分かったので，その後は冬期実験室を温めたが，知らないということはいかに大きな無駄を招くかをしみじみと味わった。（以上，富田，菊地記す）

これより先き，昭和22年6日（1947）には大学令による大学の設置が認可され，25年3月（1950）に至って大学学部が開設された。さらに昭和27年2月（1952）には学校教育法による新制医科大学の設置が決った。昭和32年7月（1957）に学位令による東京女子医科大学学位規定が認可されたが旧制学位審査権の期限は昭和36年3月であって，それまでに新制大学院を設置することが必要であった。このためそれに必要な教授以下の充実と基礎教室の拡充など着々と準備が進められた。昭和32年2月，田中一郎（昭和26年，東京医大卒）が講師に就任し，さらに生理学も2講座とする目的で同年4月，北大医学部簗島高教授（大正11年，東大卒）が迎えられた。富田教授は母校慶大医学部に転出のため同年3月末で退職したが，同年9月富田の門下菊地鎌二助教授（昭和20年，慶大医卒）が教授に昇任し，ここに生理学は2教室2講座となった。



簗 島 高 教授

Ⅳ. 生理学第一講座

すでに述べたように，昭和32年9月（1957）第一講座主任簗島，第二講座主任菊地の2講座制となったが，これより前，同年4月に北大から赴任されて以来簗島教授は鋭意教室研究生の充実を計られ，同年8月には34名の研究者を集めるに至った。その当時の様子を簗島教授は次のように書いている。

斯様に本大学生理学教室も他大学の教室と同等の体制ができたので，女子医学生の実習と教育と，多数の研究科学生の研究の現場の指導のために教室のスタッフを揃える必要に迫られ，幸に東大生理若林勲教授，生化学の島蘭順雄教授，脳研究所の時実利彦教授の理解と協力をえて，また本学耳鼻咽喉科の佐藤イワヨ教授，窪敦子教授の賛同をえて，次の諸氏が生理学に入室した。すなわち昭和32年9月には耳鼻科助手の小田輝子（昭和30年，本学大学卒）が生理教室の助手に勤務替えとなり，32年11月には青島雄吾（昭和24年，東大付属医専卒，生化学），清原迪夫（昭和25年，東大付属医専卒，生理学）を専任講師として迎え，32年10月には吉岡正明教授，北大藤森聞一教授の推薦によって本間伊佐子（昭和22年，本校卒）が非常勤講師として教室を助けられた。さらに同年11月には藤田紀威（昭和26年，東京高等師範生物学科卒，東大生理）が東

京教育大学杉 靖三郎教授および清原講師の推薦で非常勤講師となり、また神谷知弥（昭和29年，東大卒，生化学）および小峰仙一（昭和23年，北大農畜産科2部卒，生化学）の両氏が東大島蘭教授の推薦により助手として就任した。このようにして名実共に第一生理学教室の陣容は完全に整ったことになり，昭和32年12月に催された教室忘年会には主賓の若林，島蘭，時実3教授を加え約50名が参加する盛況を呈し，同席で筆者の提案による教室同人会「明道会」が発足した。この名称は筆者が恩師橋田先生が文部大臣の時に依頼した書幅の「明斯道」の学句によって付けたものである。

昭和33年4月（1958）には文部省より新制による大学院設置が認可され，第一生理学教室でも旧制と新制の2本建の学位論文を提出することになり，最盛期には45名の研究科学生が研究した。

研究遂行に必要なスタッフは揃ええたが，これに必要な器械および器具はその当時専門家に聞かれて恥かしい位に貧弱極まるものであった。久慈直太郎学長をはじめ大学当局の理解と教室運営によって教室の研究テーマの実験に必要な器械器具はある程度揃えることができ，さらに研究の場として，昭和33年5月に生理，生化学，病理，放射性同位元素室を含めて総合研究所が完成し，第一生理学教室としては，手術室およびその準備室，生物電気生理研究室，医学物理化学研究室などを管理使用するに至って教室の研究業績には見るべきものがあつた。

筆者は研究の総師となり，研究面を大別して，生理学部門と生理化学部門に別け，夫々の主任に清原講師，青島講師を揃え，前者では人工血液，電気容量脈波計による脈波の研究，オキシグラフによる研究を目指し，後者では実験的動脈硬化症，血漿ヘパリンの測定，濾紙電気泳動法によるポリプロテインの研究など，概して老化の生理およびその予防を目ざす研究であるが，両部門は共通な研究面で相協力したことはもちろんである。例えば人工血液の調製は両部門の合作を必要とした。両部門をさらに細別

して研究項目にし，そのいくつかを前記の講師，助手が受持つて，実際に研究科学生の研究実験を助け成果の進展を期した。

昭和34年4月（1959）神谷は九大癌研の助手として転出し，同年6月には青島博士が東大附属小石川分院の産婦人科助手（医局長）に転出のため専任から非常勤となり，分院に勤務の側ら研究を指導することになった。

昭和35年4月1日（1960）には北大獣医学部生理学教室の草地良作（昭和23年，北大医卒）が現職の助教授から本学の助教授に就任し，教室は教授，助教授，講師，助手という正規のメンバーを完全に整えた。

このようにして教室の陣容と研究設備は簗島教授の努力によって徐々に整備され，研究も，中心になった人工血液と輸液に関する基礎および応用の問題からオキシグラフの応用，人体老化の生理学とその予防，其他甚だ多岐にわたって遂行された。これらは，第一生理学教室論文集として昭和35年6月（1960）に第1巻，翌36年3月に第2巻，また40年6月に第3巻にまとめられ計100編を超えている。この間に，昭和35年4月から9月まで清原講師は私学振興会の研修員として東大工学部電気工学科の阪本捷房教授の下で医学エレクトロニクスを研修のため内地留学をし，青島講師は米国アラバマの内分泌教室の Kochachian 教授に招かれ，同年9月から2年間 research fellow としてステロイドホルモンの研究のため渡米した。また，草地助教授は，昭和36年10月から翌37年7月（1961～62）まで Göttingen の Max Planck 研究所の Schaedel 教授の下に留学し，気管枝循環系と肺循環系の吻合に関する機能的問題および肺の O_2 消費について研究を行なった。昭和37年3月清原講師は東大麻酔科に転じた。

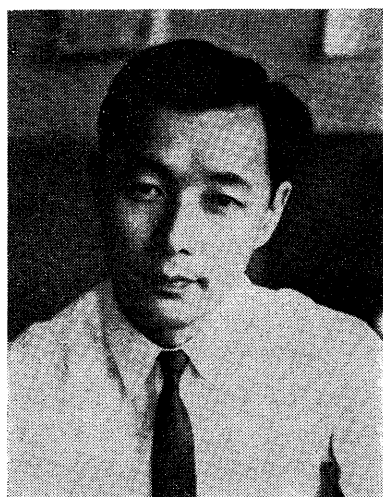
昭和40年3月末（1965），簗島教授は（停年により退職したが，同教授の人工血液の研究の集大成として著書「人工血液」が医学書院から出版された（昭和43年）他，これより先き昭和33年3月には技報堂より「日本人人体正常数値表」が刊行された。これは昭和29年から31年ま

で約20名におよぶ吾国の解剖、生理、生化学、栄養学、内科学および外科学の教授達が担当し、同教授が編者として苦心の未完成した集成であって、日本で初めての日本人の計数表である。

昭和40年5月渡辺宏助(昭和26年、慶大医卒)が第2講座より転じて箕島教授の後任となった。渡辺着任当時の教室人容は、草地助教授、竹宮 隆助手(昭和32年、東京教育大卒、体育生理)、小野坂紀子助手(昭和37年、本学卒)、山下雄平助手(昭和36年、北大大学院理学修士、動物生理)のほか青島、本間、藤田の3非常勤講師と5名の研究科学生であった。

渡辺は教室を大別して2つの研究グループとし、第1グループは渡辺を中心に網膜の電気生理、第2グループは草地を中心に呼吸と血液の研究を行なうこととして、これまでの研究科学生中心の研究体制をスタッフ中心に改めた。同年6月橋本葉子(昭和31年、本学卒)が第二講座より転じて専任講師となり、渡辺、橋本らのグループはそれまで使っていた実験室(総合研究室1階)と実験設備をそのまま第2講座より借用して、主としてコイのS電位に関する研究を続けた。翌41年10月には基礎校舎第1期工事として講堂、図書館、実習室を主とした地上9階地下1階の建築が完成したので、その6階の生理学実習準備室の1室にまず刺激装置を移転して、これを研究室として兼用することにした。その後もしばらくは第二講座より借用した設備で実験を行なうことを余儀なくされていたが、幸い文部省研究助成金あるいは機関研究などの補助金により徐々に記録装置も更新することができ、昭和43年には漸くすべてを返還することができた。この間研究を中断することなく続行しえたことについて、菊地教授をはじめとする第二講座の諸兄と本教室の諸君ならびに大学当局の厚情に深謝するものである。

この間の研究の大略は次の如きものである。渡辺は第二講座時代から主としてフナおよびコイのS電位を中心に研究をつづけていたが、当時使用した網膜標本は専ら剝離網膜かまたは剔



渡 辺 宏 助 教 授

出した眼球盂標本であった。これらの標本は微小電極を適用するには非常に扱いやすいが、明暗順応のような長時間の実験には適さない。一方在米中に使用したサル、ネコなどの温血動物の intact eye は長時間の実験に耐えるものの超微小電極の適用は非常に難しい。この両者の長所だけをとろうとして工夫したのが人工呼吸を行なったコイの露出眼球盂標本であった。この標本では、網膜血流も脈絡膜血流も保たれているので、明暗順応により網膜の色調が変化し、もし部分的剝離があればその部分だけ色調変化が不可逆的になるため標本の良否も容易に判定できるという利点がある。またよくできた標本では記録の安定度もよく、単一のS小胞から約2時間、電位を繰返えし誘導した記録もある。

それで以後は主にこの標本を使用して研究が進められた。明暗順応の影響は要約すれば次のようになる。すなわち、暗順応によりいわゆる静止電位は浅くなり、S電位そのものは大きくなる。この時の特徴的変化は off 応答が著明に緩徐になって時間的にも延長することであるが、この時スペクトル応答には Purkinje shift が認められない。したがって、錐体——杆体の機能転換の関与はほぼ否定された。

その頃名大環医研の御手洗教授(当時助教授)

や慶大富田教授のグループなどによる電極先端の染め出し法の改良のほか、電子顕微鏡的にも視細胞水平細胞——のシナプスの存在が明らかにされるなど、S電位の発生部位として水平細胞がほぼ決定的となったが、その発生機序は不明で幾多の問題があった。S小胞のいわゆる膜抵抗の問題もその一つであった。すでに渡辺と登坂（現東京医大助教授）らは剝離網膜でその測定を試みたが、静止時、活動時共抵抗変化は認められず、また直流通電によっていわゆる膜電位を変えてもS電位の形、大きさに変化なしという結果をえていたが、この問題を前記の血流を保ったコイの眼球盂標本について再検討を行なった。その結果、白色光刺激による過分極性応答の時はいわゆる膜抵抗が増大し、C型のS小胞で赤色刺激による脱分極性応答では膜抵抗が減少するという成績をえた。しかも抵抗の変化分はある範囲で刺激光強度の対数に比例する、したがって応答の大きさとも直線関係があることが判明した。

しかしながら多くのS小胞で必ずしも抵抗変化を示すとは限らず、これまでの結果と同様全く変化しないものも多数あり、成績は一定でない。この問題に限らず、数十ミリボルトの大きな典型的S電位が誘導されていても、その性質を調べると実験成績がなかなか一定しないことがS電位研究での最大の悩みである。しかしながら、いずれはそれらの一見矛盾するようなデータも統一的に解釈できるようになることを信じて研究を続けている。

特に最近になってS電位発生機序の解明に有力な手掛りとなりそうなのは、transretinalに短い電気刺激を与えると、S小胞から一過性の脱分極性応答がえられるのをカメの網膜でByzovが発見したことである。渡辺らはコイの網膜でも同様な電氣的応答があることを認め、この応答と光刺激との関係のほか、この応答は恰も神経細胞膜のように明らかな絶対および相対不応期をもっていることを発見した。現在これらの応答の性質を検討してS電位発生機序に関して一つの仮説を組立てるに至っている。

一方草地らのグループは、簗島教授時代から人工酸素運搬体として研究されてきた histidinato-cobalt (II) (His-Co) について、呼吸生理学的な立場から2, 3の問題の再検討を継続した。簗島教授時代に用いられた His-Co は多くは純化されたものでなかったため、1960年 His-Co が結晶化されるとともにその酸素化の性質についても再検討を迫られていたのであったが、多くの問題を残したまま簗島教授は去られたのであった。

呼吸生理学的にみて His-Co について興味ある問題は、(1) その酸素解離曲線、(2) 可逆性の維持、および (3) 酸素化脱酸素化の速度の3つの問題である。第3の問題は測定装置の困難から未解決のまま残されたが、前2者は主として草地、小野坂によって追求された。His-Co の酸素解離曲線を、各種温度、pH、イオン濃度、緩衝液、His-Co 濃度の下で測定し、 K_{O_2} を求めた結果次のことが明かとなった。解離曲線は直角双曲線に極めて類似しているが、詳細に検討すると、酸素分圧の低いところでは双曲線で予想されるより急峻であること、またイオン濃度の増加は K_{O_2} を減少させ、pH および His-Co 濃度の増加は K_{O_2} を増大させること、さらに解離曲線に対する溶媒効果が大きいことなどが明かとなった。

以上の結果から、溶媒の透電恒数の影響を除外して考えると、既知の K_{O_2} から殆どの条件下の解離曲線を予想することが可能となった。さらに、His-Co の酸素結合の可逆性維持については、温度、His-Co 濃度の増加など一般に His-Co の K_{O_2} を増加させる条件は可逆性維持時間を短縮させることが明かにされた。また Sephadex による不可逆性物質の分離が試みられ、不可逆性物質は酸素化 His-Co の一種の重合機転により生じ、これには少なくとも2段階の反応物質生成があるものと推定された。

一方純化された His-Co の動物実験の検討として、竹宮により酸素化 His-Co が心筋に対して inotropic action を有することが確認された。その inotropic action には His-Co の濃度

依存性があり, His-Co は心筋に対して酸素運搬体としての作用をもつと考えられる. さらに草地らは, ウサギを用いて血中 His-Co の維持時間を測定してその消失曲線の解析から消失機序には2種の要因が働いていることを明かにした. この結果は His-Co を plasma expander に混合して投与しても His-Co の酸素運搬作用を血中で期待することはできないことを示している. この他草地らは完全脱塩稀釈 Hb 溶液の解離曲線が双曲線になるか, また Hb 離曲解線には濃度依存性があるかという問題について追求した.

以上が簗島教授時代の研究の継続としてなされたものであるが, これらの問題が一段落すると同時に草地, 山下は血液の rheological な問題に興味を向け, 広い stress 範囲の血液誘導曲線を測定し, 酸素分圧の影響, 赤血球の flexibility 寄与の度を調べた. 現在, 草地は延髄疑核にある下喉頭神経細胞と呼吸中枢との機能的関係の問題に着手して研究中である.

昭和44年2月(1969)現在の教官人容は次の如くである.

教授: 渡辺宏助, 助教授: 草地良作, 講師: 橋本葉子, 非常勤講師: 青島雄吾, 助手: 竹宮隆, 山下雄平, 須田行雄(昭和42年, 東海大卒, 通信工学), 片桐康雄(昭和40年, 北大大学院理学修士, 動物生理), 他に専攻生4名, 研究補助員1名, 事務員1名である.

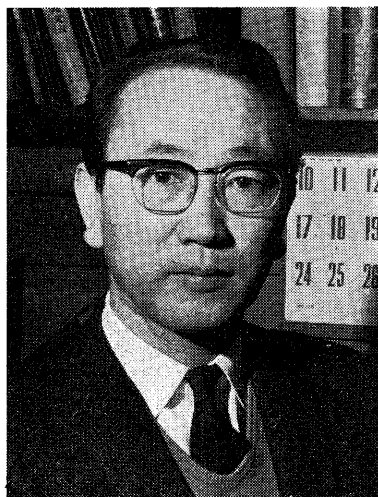
(以上, 渡辺, 草地記す)

V. 生理学第二講座

菊地は同年2月田中一郎と共同で富田教授在任中の研究7編を東京女子医大誌一卷にまとめ, 謝恩記念号として同年9月発表した.

新たに渡辺宏助(現在第一生理教授, 昭和26年, 慶大医学部卒)を助教授として迎え, 田中, 菊地, 渡辺は各々異った研究を進めることとなった.

田中はその後山中, 横田と共同で心筋の電気的活動について研究を進め, またカプトガニの眼に関しては神経末端における興奮性の変化,



菊地 録二 教授

またスパイクの silent period については細胞内に種々の傾きの電流を与えて実験的に silent period を出現させその発生条件を調べた. 菊地は田沢, 内藤恵一, 皆川と順次に協同して OAP と刺激の強さ, 照射時間, 照射間隔との関係, 通電実験による反転と Na イオンとの関係, TEA イオン, Ba, Li イオン等の陽イオンおよび陰イオンの効果を調べた. 現在までのところ Na イオンに代りうるのは Ba イオンのみであり, この場合 OAP およびスパイクの著明な延長がみられた. TEA により Na イオンの存在でイカの巨大神経線維, 甲殻類の筋で報告されているような魚のひれ状の電位が発生するがこの発生部位は外部誘導と通電実験の結果から OAP の発生に与る形質膜ではなく, スパイク電位の発生部位に対応するという結果をえた. またこの細胞外部から投与した TEA による電位は大きさが対照となる正常カプトガニ用 Ringer 液中のスパイクの2倍に達することの説明は困難である. この TEA の効果についての結果は1964年5月の日米科学協力会議の神経生理のシンポジウムと同年6月ミュンヘン大学生物のセミナーで講演された. 一方陰イオンの効果であるが1価の塩素イオン以外の陰イオン(ハロゲン)も塩素イオンに代りうるという結果がえられた. これはあくまで OAP の形だけか

らの推定で、塩素イオンが活動時に関与しているかどうかまだ十分検討されていない。これら一連の実験は緩電位およびスパイク電位を発生する形質膜の性質の異同をイオンに対する効果から研究したもので、当時の細胞生理学の動向が示されている。

現在は富田が1953年帰国後始められたカプトガニ個眼の電氣的活動の研究も菊地が中心となり、主としてイオンの役割がテーマとなって進められている。1963年東京理科大、大学院物理の修士課程を修了した植木キク子が入室し、組織的な検索を分担し、細胞内から記録電極の跡づけから出発して、個眼中の異った2種細胞間の性質の相違を明かにすることにより、他の節足動物の光受容器の構造との比較形態学的な面も次第に明かになりつつある。この方向の研究は現在電顕による研究として進められカプトガニ個眼のもつ光受容器としての機能と構造の対応関係の検討がなされつつある。

1967年11月、前年に本学卒業の藤波淑子が入室したが、この入室時期の遅れは全国医科大学卒業生の国試ボイコット運動と関連したためである。戦後変革された医学教育制度や研究体制の不備が指摘され、改革運動が全国的に広がり、その影響が基礎医学教室にも波及し、研究室への入室者数も減少し学生教育に必要でしかも適当なスタッフを確保するのが困難な状況になってきたことは本講座だけの問題ではないだろう。

1968年8月下旬ワシントンにおいて Fenn 教授の会長の下に第24回国際生理科学会議が開催され、菊地は一般演題の *invertebrate vision* の座長をつとめたが、植木、藤波も参加した。植木はこの機を利用してコロンビア大の眼科学研究所の Smelser 教授の下に短期留学し、温血網膜の電顕技術を学ぶことができたのは、先に述べたようにこれからの研究方向と関連しているので幸いであった。

田中らは昭和31年(1956)春より、心筋形質膜の電氣的性質に関する研究を始めた。実験に先だち、細胞内微小電極の電気抵抗が通電によ

りどのように変化するかをしらべた。また2連式の微小電極についてもその結合抵抗について詳細な予備実験を行なった。その後ガンマ心房筋線維についてその静止および活動電位、それらに対する温度効果、Kイオン効果、不応期等について定量的研究を行ない、ついで静止時および活動時における形質膜の抵抗を測定した。その活動時を通じての心筋形質膜抵抗の変化は1951年 S. Weidmann が温血動物の刺激伝導系を用いて測定して以来、心筋活動電位の基礎としてのイオン流を考える上に非常に重要な問題として興味をもたれてきたもので、心固有筋については初めての研究として意義のあるものである。この結果は Woodbury らの心筋における Na イオン説の重要な基礎となった。さらに昭和32年(1957)以来種々の温血動物心筋について膜抵抗、興奮性、pacemaker, vulnerability 等の研究が進められた。田中は心筋の電氣的性質に関する研究のため1958年10月～1960年3月までワシントン州立大学医学部 Dr. Woodbury の協同研究者として留学した。田中は帰国して登坂および北条と平滑筋に関する研究を行っていたが、協同研究者登坂は新たに東京医大に臨床検査課生理部門の設置が決定したので転室した。その後新たに入室した佐々木 優と内地留学として入室した荻野(現慶大内科)と心筋の電氣的性質およびカプトガニの神経——心筋間の接合部の電氣的性質を明らかにする研究に従事することになった。富田教授の開発したペンシル型超微小電極を用いた心筋の電氣的性質の解析結果によれば、Sperelakis 等の結論と異り、心筋線維の細胞縦軸方向の細胞間抵抗は低く、線維内は一樣の抵抗よりなっていると見做しうることであった。心筋のような枝分れした線維と見做される組織における電氣的緊張電位の分布はユニホームなケーブル中のものと異り、ベッセル関数に従うという結論がえられた。Weidmann よりの私信によれば、彼はこの結果に深い関心を示しているので今後問題として取上げられるだろう。

1965年7月佐々木は加州工科大学 MacCavn

教授の下にて研究するため2年間渡米した。この年の9月初旬東京で行なわれた第23回国際生理科学会議と、勝木教授の主催された比較神経生理学のシンポジウムには教室員がいろいろの面で積極的に参加し、学問的ならびに個人的な交流を深めるのに大いに役立った。

佐々木渡米後1年間内地留学にきた新村日出夫（当時東京医大内科大学院）とウサギの心固有筋を用い、長時間休止後スパイク状となり、活動電位の形が著しく変化し、反復刺激の経過中にある一定のプラトーの長い形に到達する現象を見出し分析を行なった。この一連の研究は新村帰局の後新たに東京教育大大学院修士課程を終えて入室した斎藤建彦と協同でなお進められている。

1957年当時魚類網膜で最も大きな問題であったいわゆる S-電位（現在は *graded photopic response*, 略して GPR と呼ばれる）の発生部位は、富田を中心とする慶応および女子医大の研究グループの主張のように視細胞より上位恐らく双極細胞層付近であるということがほぼ決定されていた。新たにできた渡辺宏助、登坂恒夫（現在東京医大助教授）のフナの網膜研究グループは、富田が東京女子医大在任中に作製したスペクトル掃引装置を使って、直ぐこの問題の追求を始めた。翌1958年4月には大学院設置に伴って総合研究室内に二つの実験室を整備することになり、その1室は脊椎動物網膜研究室として設備した。上記のスペクトル掃引装置も若干手を加えて手許ですべての操作ができるようにした。それ以前は逆方向の掃引をするため、モーターのところまでとんで行って逆向きに回転の方向を変換させるというように、二人だけのグループでは実験中は実に忙しい思いをしなければならなかった。特に暗室中で動き廻るので、これはと思う記録を度々とりながすことがあった。当時えられた成績は、要約すると次のようなものである。フナの網膜に約2 mmの間隔で2本の微小電極を刺入し、大きな S-電位がえられる位置で色光刺激の微小照射を行なうと、各電極からえられるスペクトル反応型は、電極

の刺入部位により決り、色光刺激を与える場所には無関係である。このことから視細胞と上位ニューロンとの間の機能的連絡構造について一つの模型を提出すると共に、S-電位の誘導部が視細胞層よりも中枢側であることをさらに確認した。このころ S-電位の発生部位に関する内外での論争は漸く下火になった。

つぎに問題となったのは、S-電位が細胞内のものであるか、細胞外のものであるかを決定することであった。これは現在でもなお判然とは決定できないが、渡辺、登坂が2連式微小電極を用いて通電実験を行なった結果では S-電位を誘導する部位のいわゆる膜は電氣的に全く不活性であること、S-電位にはいわゆる平衡電位が認められないことから、これが通常形質膜の活動に由来するものであるとは非常に考え難いということになる。もし細胞内誘導であるとすれば、現在まで見出されていないような特殊な細胞膜でなければならない。最近では水平細胞の活動に由来するという考えが有力であるが、この点はなお追求すべき問題としてのこされている。

渡米した渡辺は2年余（1960年11月～1963年1月）に涉り K. T. Brown と主としてサル (*Rhesus macaque*, *Cynomolgus* と *Autuo trivirgatus*) 網膜の共同実験を行なった。これらの網膜の視細胞層より遠心部に血液循環は中心動脈によらないことに着目して、*optic disc* をステンレス製の先端の丸い棒で圧迫することを試みた。この方法により網膜に部分的に *ischemia* をおこすことによって、*a-wave* が由来する *receptor* の活動と見做される PⅢ成分の分離に成功した。この詳細は Cold Spring Harbor Symposium に発表された (1965)。

1963年1月渡辺が帰国し、4月に1年の米国留学を終えて生理富田研究室に帰った橋本葉子（本学出身、現在第一講座講師）と、同富田教授の下で大学院課程を終了した佐々木 優（現在本講座講師）が入室した。

橋本は渡辺と冷血脊椎動物、特に魚の網膜に関する研究を続行し、1965年6月渡辺第一講座

主任に指名され、移動に伴って同講座の講師として就任現在に至っている。

以上述べたように富田教授の在任中に始められた感覚器の電氣的応答、あるいは coding といった研究、特に網膜を中心とした一連の研究がその後も続けられている。一方新たに田中が開始した心筋線維に関する電気生理学的研究も教室の一つの大きなテーマになっているが、主なる興味の中心は興奮性細胞形質膜の性質という問題である。

思い起してみれば戦争終了後20年余となった。戦争で病院一つだけを残して一切の建物設備を焼失した本学も再建されつつあり、近年面目を一新したが、筆者が戦後1年後富田教授を研究室に訪れた時は病院の地下の1室に当時船石(現在入沢)助手と古い部品を集めて組立てた機械で実験を行っていた。当時は勿論暖房もなく手製の木製の机の下に電気ヒーターをとりつけ、木綿の布をかけて暖をとっていたが、この状態が1953年筆者が赴任後も続き実験室を暖めるガスストーブを購入するのさえ困難な有様であった。そのため実験装置は殆んど手製で、毎夏休中に手分けして刺激用リレー、ブラウン管オシロスコープの掃引回路高圧電源、電子スイッチ、アンプ、ラックといったものを組立て、あるいは改造などが行なわれた。

昭和29年8月(1954)に日本光電が電子管刺激装置の1号機としてMS-1Aを発売、その1台を購入したが出力の絶縁が不十分で isolation unit を組立てて用いたが、新鋭機として実験に役立った。

1955年日本光電よりVC-5の2連式ブラウン管オシロスコープ1台を初めて購入した頃よ

り大学財政も幾分良好になり、1958年頃より文部省からの私学助成金も増加し、理科助成金によって学生実習と兼用の装置を購入でき、研究は容易になってきた。しかし一方で研究者自身手製の装置は財政的援助をうけにくいため、造る意志を失わしめる結果になった。最近では多くの装置も精度規模からいって専門メーカーに頼らざるをえなくなってきた。こうして研究室の歴史も日本の科学政策はじめ工業技術特にエレクトロニクスの進歩と結びついている。戦後の影響は現在ほとんどなくなったようだが、戦災をうけた私学が如何に困難な状態から立上ってきたかを研究室生活を通じてしみじみ味ってきたので、つぎの世代にはこのようなことがないように願って筆をおく。(以上、菊地記す)

(後書)東京女子医科大学生理学教室史の原稿は、昭和35年10月当時の箕島教授から1度生理学会に送られたが、印刷に至らぬうちに年月が経ったので、その後のことを書加えるようにとのことで全体の長さなどのことも勘案して書き更めたものである。箕島教授の原稿では、学校創立当時の模様や創立者吉岡夫妻のひととなりなど非常に詳しく書かれてあったのであるが、先生の御諒解をえてそれらは最小限度に止めた。しかしながら、吉岡荒太著の「簡明生理学」などについては先生御自身が方々を調べられた結果、上野の図書館に現物を発見されたなど、この教室史のためになみなみならぬ御努力を払われたのであって、この稿も古い時代のことは殆ど箕島教授の原稿によって書かれたものである。同教授に御礼を申し上げます。

(以上、渡辺宏助記す)

附記：東京女子医科大学は19世紀の末年に名もない吉岡弥生夫妻によって創立されたのがそのはじめである。それから70年、いまではわがくにおける唯一の女性医学教育と研究および診療機関である。ひところ帝国女子医専があったが、いまでは東邦大学医学部として女性よりは男性の学生が多くな

な。吉岡弥生さんとは、お元気のころ、会議などでよく一緒になったが、卓れた識見の女性で親しくしてもらった。この人が東京女子医科大学を創建したことが私にはよくわかる。しかしいばらの道であった。それでもわがくのに医学界に女性が必要だということを身をもって味わってきた彼女はいばらの道を歩いたのだと思う。

本学の生理学教室史は冨田、簗島、菊池、渡辺の諸教授その他の人々が書いてくれたが、生理学の研究と教育の歴史はいばらの道であったことが手にとるように活写されている。弥生女史が生きていたならば申し訳ありませんが、そのうち私の意願してきたような研究室にしますから頑張ってください、お願いします、というだろうと思う。

愛する心があっても、その愛をみのらせることがなければ、その愛は成就しない。女性特有の病状、母性として赤ちゃんの病態、それに対し限らない愛情があっても、それだけではどうにもならない。診療し、健康状態にすることができて愛は成就する。吉岡弥生さんが医に志し、後身の女性を医に導くことに一生をささげ、弥生さんの愛は実ったと思う。これが本学の建学の目的であり、彼女の使命観であったと思う。Future is in the beginning ということを本学の創建とそののちの発展の中に明らかにすることができる。本学の生理学の発展の礎をおいた長谷川鉄一郎は遂に逝くなってしまった。盟友暉峻義等の後を遂うように。このふたりは橋田邦彦にめぐり会って楽しく物語りしていることであろう。

私は長谷川さんんに手をとるようにして教えてもらったことがある。私は両生類心臓に迷走交感神経が静脈洞の背側部にある一對の Remak 神経節のところニューロンを交代し、シナプスを形成しているが、迷走神経と交感神経を別々に刺激してみる必要があった。

迷走神経は頸静脈神経節のところで一緒になってしまうので、両神経を別々に刺激するには頭蓋内に入る必要がある。このことを丹念にやった人として長谷川さんの研究のあることを知っていた。

そこで長谷川さんにどうすればうまくやれるのかについて教えるを乞うた。長谷川さんは時間を割いて東大の生理まできて下さって実際にガマカエルを用いてその丹念な手技を私にみせて下さった。私は長谷川さんと一緒に別のガマカエルでその手技をならった。長い時間がかかった。

長谷川さんに教えてもらって渡辺美寿とともに、迷走神経と交感神経を別々に刺激できるようになった。延髄の迷走神経核から頸静脈神経孔を通して頸静脈神経節に入っているまでは約 3 mm にすぎない。In situ で正常の循環状態の露出心臓を用いるので、できるだけ出血しないように、神経を傷つけないように細心の注意を払わなければならない。はじめのころ迷走神経の部分を出して実験にかかるまでに約 3 時間を要した。手に入ってから 2 時間を要した。

そして静脈洞、心房および心室の拍動を三段描記法により記録すると共に心電図についても研究した。迷走神経刺激により歩調とりのある静脈洞の拍動は保たれているときでも、心房と心室の拍動は抑制することを知った。すなわち迷走神経の刺激の効果は、洞房伝導系と房室伝導系に対し先ず現われることがわかった。

また心電図においても抑制が明らかに現われることを知り、これを負性変電位作用 (negative electrotropic action) と命名し、従来からの inotropic, chronotropic action その他に新らしく迷走神経の作用の一つとして加えた。

生理学者長谷川鉄一郎博士の丹念な研究と、後学の私に対する親切な教えの一端を記し感謝の意を表する。

(以上、内山孝一記す)



〔短報〕

〔会報〕

将来計画シンポジウム——人体基礎生理学研究 所をめぐって

日 時：昭和44年4月2日

会 場：皆生温泉会館

人体基礎生理学研究so設立業務専門委員会事務局

4月2日米子皆生温泉会館にて、多数(84名)の出席者をえて、6時半より10時まで、人体基礎生理学研究so設立案をめぐってシンポジウムが開催された。先ず内菌耕二教授(人体基礎生理学研究so設立実行委員長)より経過ならびに現況報告があり、引続き活発な討論が行なわれたが、主として、研究所の運営、任期性、大学院設置などに議論が集中した。以下議論の内容をひろってみる。

1. 準備委員会の案では、研究所の研究員の職名は、教授、助教授および助手という講座制の職階制をとっているが、このような職階制が批判の対象になっているときに、あえてこれを取り入れることの理由が問われた。これに対して業務専門委より、研究所での研究および運営の自由を保障するために、教育公務員特例法の適用もしくわ準用が不可欠である。したがって上記の職階制は単なる形式的なものである。しかし内部での運営はプロジェクト別に研究グループが編成されており、プロジェクトの責任者として、教授、助教授および助手の一部は同等に選出されうる権利をもつことが指摘された。これに対して、本質的には法改正をしても、研究員を主体とした組織で最初から出発すべきであるとの意見もあった。法改正をするために、研究所の実現の時期が遅れても、その間の準備活動を通じて、学会内に流動と交流の基礎ができれば、意義があるという意見がこの立場から出された。このように、現行法律の下で可能な限り流動性と共同性をもった研究所を早急に実現することを目標に据えた準備委員会の案は、理念と現実をにらみ合せて出来たものである。

り、その運用如何では極めて理念に近いものになることが強調された。

2. 任期性の円滑な運用には、学会内の教授選考委員会の拡充や、学会事務の強化、そのため学会会則の一部変更の必要性が確認されたが、任期性の現実的な運用にはかなり悲観的な意見も出された。

3. 学会、学術会議、関連学会より選出された運営委員会で研究所の運営を行なうという準備委員会の案に、研究所内での自由でかつ自主的な個人の研究が中央集権的な運営機構のもとで圧迫されるのではないかという危惧が出された。業務専門委から、むしろこの研究所は、大型プロジェクト遂行のために、個人個人の独立した研究より現在の講座制の枠をやぶった大規模組織が必要であり、チームワークのとれたグループ研究を推進していくという面が強調された。しかし、このグループ研究内での個人とグループとの関係は、極めて重要な問題であり、これを制度上保障していくことが是非必要であろう。

4. 具体的に私立大学の職員が短期間、国立の研究所に所属し、その私立大学にあと円滑に戻れるための法的裏付けの有無についての質問があり、内菌教授より、研究所内での流動部門に2年所属し、その間公務員として勤務し、その後私立大学でのポストを確保して勤続を保障することは技術的に可能であることが指摘された。

5. 霊長類研究所を例に、共同利用研で独立したものをつくるためには、事務部門の職員、特に事務長を研究所で選べるような配慮が必要であること、附属施設や図書施設を研究部門に先立ってつくることの必要性が指摘された。

6. 再び講座制にもどり、助手の名称や地位について、学会としても法改正に努力していくことが確認され、生理学会に属している学術会議会員の佐藤教授より、今後努力する旨の確認があった。

最後に、準備委員会から生理学会で行なっている設立準備運動への献金が約25万に達した旨報告があり、この紙面を借りて各位に感謝の意を表するとともに、今後とも御協力をお願いします。

(文責 塚原仲晃)

〔編集後記〕

20数年の長きにわたって日本生理学雑誌編集にほとんど御一人であたってこられた戸塚武彦先生から、私共が業務を引きついだのはつい4年前のことであった。たまたま戸塚先生がその学問的生活の殆んどすべてを捧げておられた日本医科大学を御退職になったという事情があったからである。停年制というものがなければ、先生は日生誌の編集にいつまでも情熱をそそぎこまれたことと思われる。

学術雑誌の編集は扼介なものである。ことに月刊誌の場合には、編集者は常に緊張を強いられざるをえない。原稿の集まり具合、出版者との連絡、原著者との質疑応答、校正等々、その業務の内容は多岐にわたっている。これらの業務内容は常に不定である。工場で製品をつくるのとは大違いである。どのひとつをとっても、ベルトコンベアに乗せうようなものでない。この不特定な編集業務に20数年に亘り、うまずたゆまず不平をもちることなくたずさわってこられた戸塚先生の御熱意に改めて感銘を深くする。編集責任者としての地位を御退職後も編集の一メンバーとしてわれわれのグループで引きつづきお働きしていただいて今日に至っている。

4年前に単一編集から集団編集に、日生誌の編集形態も変って行った。常任幹事会で私が編集責任者ということになってからである。私は単独で日生誌の編集ができる程の力量も経験も全くなく、いわば編集に関しては素人であった。編集メンバーとして東京および近郊の数名の若手の教授の方々の御協力がえられたことは、まことに幸せであった。

生理学会にはその機関誌として、日本生理学雑誌の外に Japanese Journal of Physiology があって、internationally-minded の著者の原著は J.J.P. およびその他の国際誌の方に流れて行く傾向はむしろ当然のことで、和文原著を日生誌に投稿する例は激減し、早晚日生誌はその存立の意義を失なうのではないかと憂えられたこともあった。4年たってその後をふりかえてみると、このことは、杞憂に過ぎなかったようである。日生誌の中で主流をなしているのは、未だに和文原著である

ことは何を意味しているのだろうか。

戸塚先生から引きついだ編集業務は、常に集団の合議により進められ、その間に多少の起伏はあったにしても、先ず大過なくその責任を果たしてきたものといつてよからう。戸塚先生の時代から影の形に添う如く、その編集業務の援助をしてきた人に、元日本医大の佐々木祐治氏と生理学会の野口秋水氏のあったことは忘れてはならない。御二人とも戸塚先生と同様に20数年にわたって日生誌と共に歩いてこられた方である。4年前に私共が日生誌編集を戸塚先生から引きついだから、この御二人からの援助がえられて今日に至っている。さらにこの間当教室の附田恵博士の協力をえていることも特筆しておきたい。

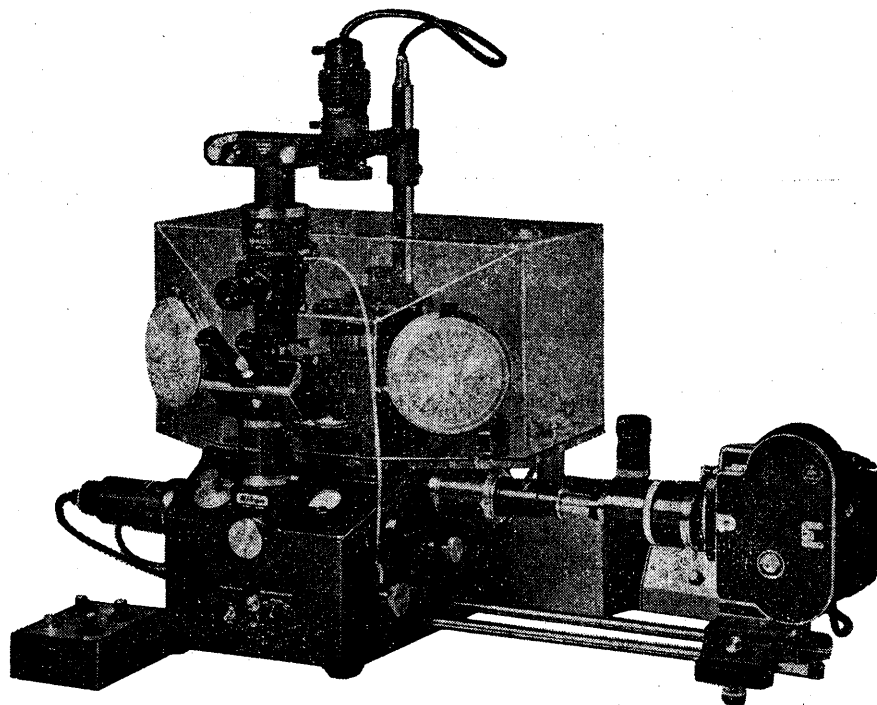
先般の生理学会常任幹事の選挙によって新たに常任幹事とされた順天堂大学の真島英信教授が、私に代って編集長として日生誌を引きつづことになったことを御報告しておきたい。同教授は4年前から私どもの編集メンバーの一員であられ、常に活発な意見を述べそれを実行してこられた方である。新しい編集長として私共は大いに期待している。学術誌の生命を常に新鮮に保持するためには、定期的な体質改善が必要であろうとの考えから、私は編集長の責を負った4年前からメンバーの交代を主張してきた。そのことが実現したことを喜びたい。

日生誌は嘗てその存在理由を問われたことがあった。今後にも、またそのようなことがあるかも知れない。日生誌と J.J.P. の二つの機関誌のあり方は、生理学会にとっては常に大きな関心事である。

日生誌に英文速報をのせるようになったのは、私共が戸塚先生から編集を引きついだからのことで、当初はその永続が危ぶまれたものであった。しかし真島教授の英文速報が始めて日生誌にのり、その別刷を見た時に、私はこの企画は半ば成功したと思った。原著と同じように英文速報の投稿は定常的になっている。本来ならば J.J.P. で取扱われるべき原稿であるので、近く発足することの期待される J.J.P. の新しい編集陣と日生誌の編集者間で、このことについても充分に考慮していただきたいものである。(内蘭耕二)

Nikon

倒立顕微鏡のよさを集大成しました



世界中の医学・生物学界からその完成が待たれていた、倒立顕微鏡の決定機です。従来の各種顕微鏡で開発し、磨いてきたニコン独自の技術を集大成…これまでの顕微鏡では不十分だった組織培養の観察などに、驚異的な機能を発揮します。

- 操作が簡単、安定性のあるボックス型
- 独自の光学系によるシャープな像
- 目の位置より低い合理的なステージ
- 鏡基前面の使いやすい微動ハンドル
- 付属の装置によりデータの挿入が可能
- 組織培養用の長焦点位相差装置付き
- 透過照明と反射照明の同時観察が可能

〈定価〉 セット A ¥1,695,000 / B ¥1,552,800 / C ¥847,200
D ¥748,900 / E ¥700,000

倒立顕微鏡MD型

販売代理店

御いわしや 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)

新発売

動物実験に理想的な非動性を得られる

非脱分極性筋弛緩剤

2%ガラミン注射液“テイサン”

(1 ml中20mgのガラミントリエチオダイドを含有)

〔特長〕

1. 理想的な筋弛緩が得られ、持続性あり、完全に可逆性。
2. 循環系に対して副作用が少ない、一過性に脈搏数の増加と血圧の軽度上昇をみるのみ。
3. 非常に安定で経年変化が少い。
4. 拮抗剤により拮抗される。

〔包装〕 20ml (400mg)バイアル
5ml (100mg)10管

販売

長瀬産業株式会社化学品第二部

製造

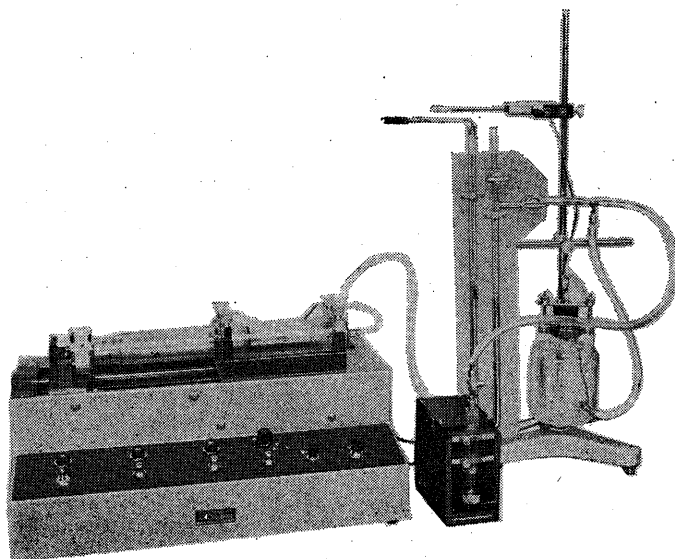
帝国化学産業株式会社

大阪市西区北堀江上通1-10(大阪中央ビル)

HAFFNER法

鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導

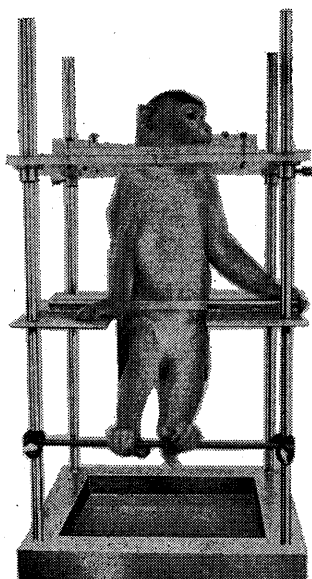


本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

尾部に加わる圧力はモーターにより加圧されマノメーターにより記録されますので常に一定の加圧速度が得られ、かつ反応閾値を記録紙上で求めることができます。

モンキーチェヤ

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導



- 本装置チェヤに依るモンキーの体重は3 kg～6 kg迄使用可能です。
- 汚物を取り出す引出しが下部後方に付いています。
- ステンレス製 上部はアクリル盤

特別附属品

- チェヤ固定盤 600×600×21mm (木製)

特別附属品

- 移動用固定盤 600×600×21mm キャスター4ヶ付 別途附属註文に応じます。

使用目的

- (1) 薬物の投与
- (2) 採血及採尿
- (3) 生体電気現象の誘導
- (4) 其の他無麻酔下で処置を加へる場合

KANO 株式会社 野上器械店

郵便番号113 東京都文京区本郷3丁目44～6 TEL(03)813-4811(代)

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 31, No. 4 (1969)

Originals

- Sadao Yamaoka : Relationship between brown adipose tissue and brain activity. II. Effect of electrical stimulation of the brain on brown adipose tissue.....199
- Fukuko Kimura : Effects of gonadotrophin and ovarian hormone upon evoked potentials in hypothalamus by stimulation of limbic structures.....209
- Minoru Ito : The intracellularly recorded electrical activity of frog sarstorius muscle evoked by repetitive stimulation.....224

Short communications

- Yoshiyuki Honda and Nariko Takano : Effect of hyperventilation on breath holding time in hypoxia 235
- Mamoru Kumada and Kiichi Sagawa : Aortic nerve activities during mild blood volume changes.....237
- Akihiro Kuroshima · Katsuhiko Doi and Shinji Itoh : In vivo lypolytic action of biogenic amines, especially on brown adipose tissue of the rat.....239

昭和四十四年三月二十日印刷

編集
人兼

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
 内 蘭 耕 二

印刷
所

山形県鶴岡市山王町一四の二四
 平 田 貢
 鶴岡印刷株式会社

発行
所

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

振替
東京八六四三〇
 価
式
百
円

光電 医学のあらゆる分野に活躍する

データ処理用電子計算機

ATAC-501-20型

主なプログラム

- 加算平均
- 自己・相互相関
- 時間ヒストグラム
- 移送平均
- 振幅ヒストグラム
- データ移送
- メモスコープ
- 微積分
- プログラムプッシュボタン切換式
- On-line方式
- 出力アナログデジタル両方式



日本光電工業株式会社

東京都新宿区西落合1-31-4 (953) 1181大代

