

日本

# 生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

32巻 4号 1970

原 著

- 白石武昌：Glucose-sensing cell (gastric type) に関する研究 .....203  
相馬紀夫：各種動物における高フェニールアラニン血症と脳組織遊離アミノ酸，特に  
シスタチオンの変化について .....219  
田上三雄：心臓血管系の興奮伝導に関する生理学的，組織学的研究 .....229

短 報

- FUJIMOTO, M. : Determination of intracellular pH of erythrocytes by DMO method .....247  
ITO, F. : Spindle potential of the frog muscle spindle depending upon the  
exclusion of extrafusal muscle fiber .....249

海外だより

- 運動の中枢制御 (伊藤正男) .....251  
アメリカの医学教育 (佐川喜一) .....253  
アメリカ雑感 (林 秀生) .....256

会 報

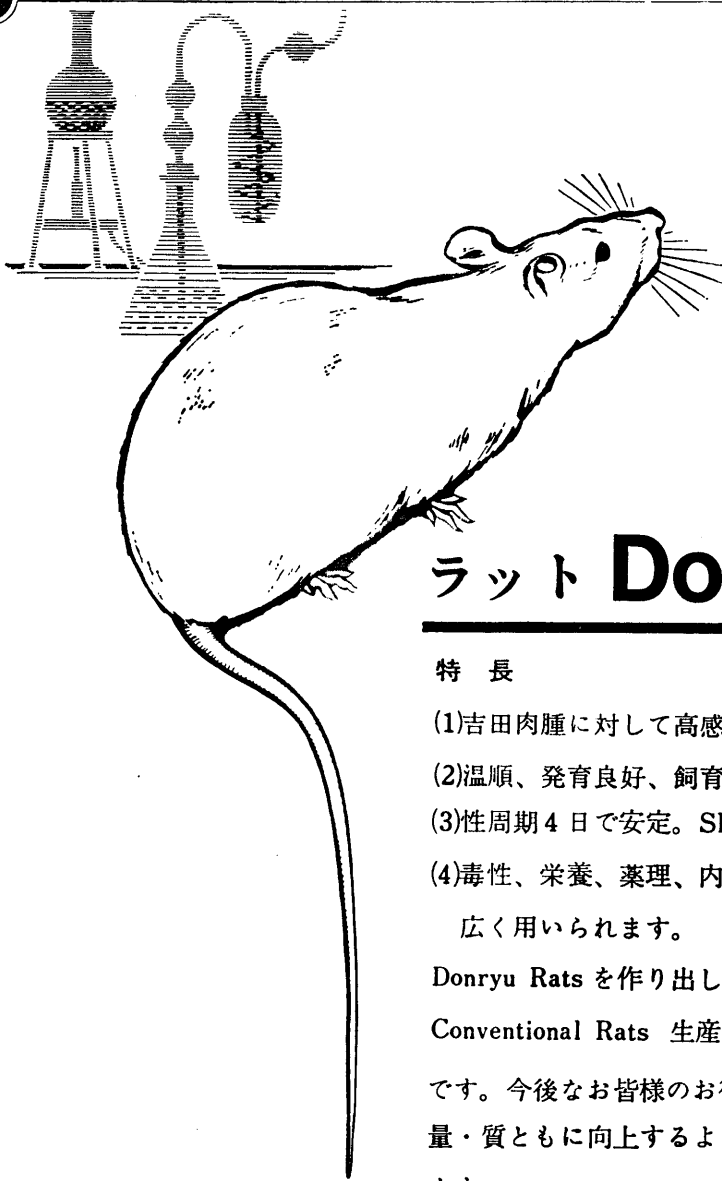
- 第7回人体基礎生理学研究所設立準備委員会議事録 (勝木保次) .....258  
人体基礎生理学研究所設立第16回業務専門委員会議事録 (勝木保次) .....259  
教育委員会報告 (第9回) (高橋 恵) .....260

ニ ュ ー ス

- 国際生理科学連合温熱生理学委員会 (中山昭雄) .....261  
日本生物物理学学会年会 .....261

日本生理誌  
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



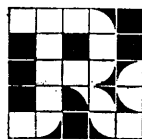
## ラット Donryu

### 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・6401

## Glucose-sensing cell (gastric type) に関する研究 612.82 : 612.014.3

白 石 武 昌 (東京医科大学第一生理学教室)

**Studies on the glucose-sensing cell (gastric type)** Takemasa SHIRAISHI  
(Department of Physiology, Tokyo Medical College)

The present study was undertaken in order to reveal some characteristics of the glucose-sensing cell of the rat.

Insulin-hypoglycemia or the inhibition on glucose utilization by 2-desoxy-D-glucose (2-D-G) induced a conspicuous gastric acid secretion in the rat. Dose-response curve for insulin or 2-D-G had a highly significant regression.

These actions of insulin and 2-D-G disappeared following ablation of the hypothalamus or vagotomy. In addition, atropine, hexamethonium (C<sub>6</sub>), morphine and methamphetamine had a powerful inhibitory action on insulin or 2-D-G induced acid output. Gastric acid output under their actions was extremely decreased in the adrenalectomized rats and increased in the hypophysectomized rats. The insulin-related gastric acid secretion in adrenalectomized rats reappeared following the hypophysectomy.

On the other hand, ACTH decreased remarkably the insulin-related gastric acid secretion, while cortisone increased it tremendously.

The author concluded that the glucose-sensing cell (gastric type) exists in the hypothalamus and is sensitive to blood-glucose level and its sensitivity and the negative feed-back mechanism are controlled by the adrenohypophyseal system.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 33, 203-218]

### I. 結 言

高等動物の細胞一般にとって酸素と glucose が極めて重要な意義を有することは勿論であるが、脳細胞が特にこの両者に敏感なことも衆知の事実である。

一方、脳細胞と酸素、glucose との関係は生命に欠く可からざる要素という、いわば単純な代謝的意義のみにあるのでないことも早くから知られている。例えば、酸素不足、血中の glucose 濃度の低下が一過性に脳の神経細胞の興奮状態を生ずることは、窒息性痙攣、insulin ショック等としてよく知られた事実である。

さらに最近に至って、insulin 投与によって惹起された低血糖によって生ずる胃液分泌（胃酸分泌、pepsin 分泌等）、成長ホルモン分泌、aurothioglucose 投与による肥満症等の分析から、脳内に血中の glucose 濃度の変化に対応する、glucose に特に敏感な細胞の存在が示唆されるに至り、glucose-sensing cell<sup>1)</sup>なる仮称を

与えられるに至った。

一方、食欲、飢餓感、肥満等の研究から glucoreceptor<sup>2)3)4)</sup>が視床下部に存在することが示唆されている。

著者は glucose-sensing cell と呼びうる如き細胞が果して脳に真に存在するのか、存在するとすれば如何なる特性を有するものであるのかについて興味を引かれ、insulin による低血糖で生ずる胃酸分泌に関して、本論文に記載する実験を計画した次第である。

### II. 実 験 方 法

実験動物としてはすべて Wistar-三島の雌ラットで、一般には体重 190~220 g のものを約 250 匹使用した。

胃酸分泌の測定は次の二方法で行なった。

#### 1. Shay ら<sup>5)</sup>の方法の変法

48時間絶食の後、ether で麻酔、切皮、開腹の後、幽門狭窄部を結紮、縫合し、創面保護の意味から、コロジオンで固定、絆創膏を貼布、その後、個室ケージで飼育、その間、水は自由に摂取させたが飼料は与えなかった。その後、

18~19時間後に、nembutal または ether で麻酔し、開腹、噴門上部 0.5~1 cm の食道部のところで結紮、幽門狭窄部より下方 0.5~1 cm の十二指腸部に切斷し、全胃を取り出し、胃内容物を採取した後、大湾に沿って胃を切開し、胃壁の肉眼および実体顕微鏡下で病理解剖学的検索の後、胃内容物について検査した。

胃内容物は採取後、速やかに遠心分離し、固形成分と上清の容量を測定し、上清の pH をガラス電極により測定し、一方、液状胃内容物(胃液)の総酸度を phenolphthalein で遊離塩酸々度を Töpfel 法で測定した。

## 2. Schild ら<sup>6)7)</sup>の方法の変法

25% urethane を体重 100 g 当り 0.5~0.6 ml 筋注で麻酔を行ない、胃洗滌の後、呼吸の変化と体温の下降に充分注意し、直腸温を、30°C (測定は日本文化工業研究所製サーミスタ温度計)に安定させるために、手術台を下より20 W, 上から40Wの電球により温ため、体温を維持した。

手術は外径 2.5 mm 長さ 11 mm の polyethylene tube を気管に、外径 1 mm のものを頸静脈に挿入した。胃灌流液導入のために、食道部および十二指腸部へチューブを装着した。

胃灌流液はクエン酸-リン酸緩衝液で、pH 7.1~7.3 に調整したもので、クエン酸 24 g, 第一磷酸カリウム 15.6 g を蒸留水で 1000 ml に

し、これを原液とし、この原液 20 ml に 1 規定苛性ソーダ 8.1~8.4 ml を加え、pH を調整し、全量を 2000 ml にしたものを灌流した。

灌流は手術台の上方約 1 m の処より、毎分約 2 ml の速度で流下し、胃灌流液の pH をガラス電極により連続的に測定し、これを連続記録した(図 1 参照)。

胃酸分泌量は胃灌流液の pH の変化曲線で囲まれた面積をプランイメータで測定し、それを胃酸分泌量(単位は任意)とした。

本実験に使用した pH meter, 記録装置は東亜電波工業株式会社製のものを、電極はトキワ科学機械株式会社製の結合型ガラス電極を使用した。

検体は静脈内注射の場合、頸静脈カニューレ内に 0.2 ml を注入した後 0.1 ml の生理的食塩水を注入し注射器およびカニューレ中に残らないようにした。

Insulin はデンマーク NOVO 社製の insulin regular (40 I. U./ml) を、hexamethonium (C<sub>6</sub>) は山之内製薬株式会社のメトプロミン、atropine は岩城製薬株式会社の硫酸アトロピン、morphine は三共株式会社の塩酸モルヒネ、methamphetamine は大日本製薬株式会社のヒロボン、chlorpromazine は塩野義製薬株式会社の塩酸クロールプロマジン、2-desoxy-D-glucose (2-D-G) および cortisone は酢酸コルチゾンで東京化成工業株式会社製のものを、reserpine は第一製薬株式会社のアポブロンを、ACTH はオランダ N. V. Organon-DSS の cortrosyn を用いた。Actinamin は第一製薬株式会社のアクチナミンを使用した。

なお、insulin の大量投与の実験の場合に痙攣の発現する例が、多少あったが、これらに対しては10~20%のブドウ糖液の静注で直ちに鎮痙されたが、勿論これらの例は実験から除いた。

血糖値の測定は Somogyi-Nelson 法で行ない、Somogyi 銅試薬および

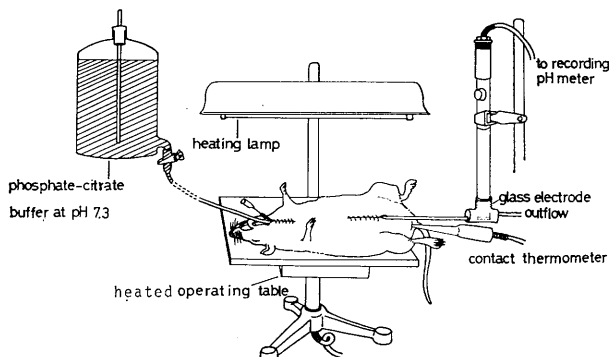


Fig. 1. Stomach perfusion assembly for a continuous recording of acid secretion in the rat (rf. to text for further details).

Nelson 呈色試薬は第一化学薬品株式会社製のものを用いた。

両側迷走神経切断は頸部において施行した。

下垂体剔出法は、竹脇<sup>8)</sup>、Selye<sup>9)</sup>の周咽頭法を本間ら<sup>10)</sup>が改良した方法をやや修飾して行なった。なお、実験終了時に剖検を行ない、下垂体剔出の結果を確認した。また、下垂体剔除には時に小山、左近<sup>11)-14)</sup>の方法も用いた。この場合も、実験終了時、剖検し、確認を行なった。

副腎剔出法は Grollman<sup>15)</sup>の方法を多少修飾して行なった。なお、副腎剔出後のラットには1~2%食塩水を飲用させ、Naの再吸収低下を防いだ。

脾臓剔出法は背位固定後、胃および十二指腸周囲の脂肪組織を充分に取り除いた後、脾臓を剔出したが、ラットは他の動物以上に周囲脂肪組織と識別し難いものもあるため、完全な全剔出の確認不能なものは成績に採用しないこととした。なお、本実験は亜急性実験で行なわれたため、いわゆる脾管結紮法は用いなかった。

中枢断位実験は、麻酔下のラット(この実験に限り体重240~250gのものを供試した)の頭部を正中線で切皮、筋層を骨膜剝離子で剝離の後、齒科用ドリルで小孔(0.5mm)を穿け、破骨鉗子で頭蓋骨を除き、眼科用鉗にて脳を露出し、DeGroot<sup>16)</sup>とAlbe-Fessardら<sup>17)</sup>のマップを参照にして目的とする部位を電気メスではぼ脳幹に垂直に切断した。切断後、約2時間後に胃灌流実験を行なった。

実験終了後、腹大動脈より10%ホルマリン液で灌流した後、脳を剔出した、さらに10%ホルマリン液で脳を固定した後、断面の写真撮影を行ない、その後、パラフィン包埋、連続切片を作成、切断面周囲の組織学的検索を行なった。

### Ⅲ. 実験成績

#### A. ラットの胃酸分泌測定法の検討

##### 1. Shayの方法

胃液のpHの変化と総酸度ならびに遊離塩酸々度および胃内容物の状態の測定の結果を表1に示したが、この方法の場合、Shayら<sup>5)</sup>、白石

Table 1. Gastric acid secretion in normal rats measured by Shay's method

No. of rats	Gastric fluid vol. (ml)		Acid (mEq./l)		pH
	total	solids	total	free	
10	8.4 ±2.7	1.8 ±0.9	109.0 ± 37.0	24.8 ± 9.7	3.0 ±1.5

ら<sup>18)</sup>も報告しているように、本法により胃粘膜組織の出血、さらには潰瘍が発生するという最大の欠点がある。この潰瘍の発生の詳細と発生した潰瘍の状態は著者ら<sup>18)</sup>がすでに報告しているので参照されたい。

その他に、胃酸分泌の状況および結果を、精確に、またその経時的変化を連続的に測定不能なことが欠点の一つとして挙げられ、また、唾液嚥下の程度で、その結果にかなり変化することが知られており<sup>19)</sup>、本法で測定の場合に個体差が極めて大きく、その結果、信頼度がかなり低下するという欠点があることから、小動物の胃酸分泌を測定するには不適當であると判じた。

#### 2. Schildの方法

本方法は、前法と異なり、胃酸分泌を灌流液のpHの変化として、その時間経過を精密に、連続的に測定できるという最大の利点があり、その結果はかなり信頼度が高いものである。が、その反面、胃壁の緊張の変化により灌流液の速度が変動し、基線の動揺があり、殊に、胃収縮を生ぜしむるような薬物投与の場合には特にそれが大きかった。しかし、Shayの方法に比較すると、本法の方が、今回の実験には適當と思われたので、このSchildの方法を用いることにした。

以下、本実験の結果はすべて、本法により胃酸分泌を検討したものである。

#### B. Insulinによる胃酸分泌作用

##### 1. 用量と反応の関係

Insulin 20, 40, 80 U./kgの公比2で増減する3用量を皮下注射し、胃酸分泌を測定し、6例について行なった成績をまとめたものが表2

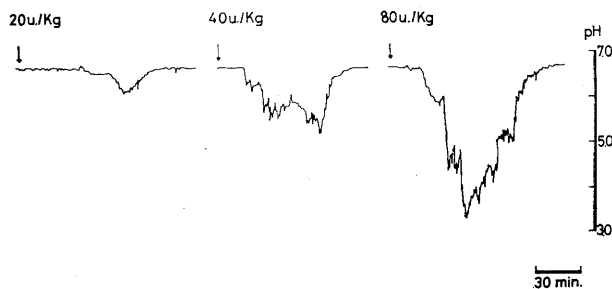


Fig. 2. An example of dose-response relationship for insulin. Three graded doses of insulin were successively given subcutaneously to a rat (204 g).

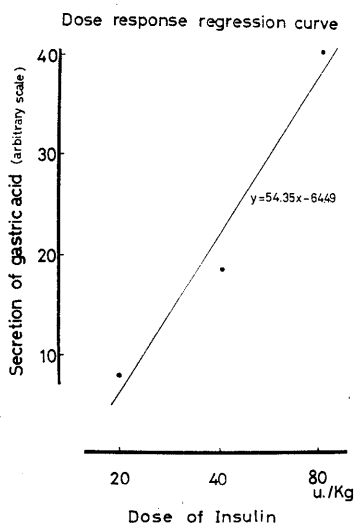


Fig. 3. Log dose-response for insulin. Each point represents the average acid output calculated from experiments in 6 different rats. Acid outputs are given in arbitrary scale. The straight line is drawn by the method of least squares and has a highly significant ( $p < 0.01$ ) regression.

Table 2. Gastric acid secretion in response to graded doses of insulin administered subcutaneously

Rat's No.	Acid output (arbitrary scale)		
	Dose (U./kg)		
	20	40	80
1	6.4	18.6	41.8
2	6.7	14.1	33.1
3	12.3	22.5	45.4
4	7.2	15.9	38.9
5	7.4	19.9	46.3
6	8.1	21.1	41.5
mean $\pm$ S. D.	8.0 $\pm$ 2.2	18.7 $\pm$ 3.2	41.2 $\pm$ 4.8

である。また、図2はその1例を示したものである。図3には insulin の用量反応直線を示した。黒点は実測の平均値で、直線は最小自乗法でえられたものである。直線回帰は推計学的に極めて有意 ( $p < 0.01$ ) であった。

## 2. 迷走神経切断の影響

両側迷走神経切断前後の insulin の作用を比較すると、図4に示す如く、迷走神経切断による胃灌流液の pH の変化、すなわち胃酸分泌は完全に消失した。

## 3. Atropine, hexamethonium ( $C_6$ ), morphine, methamphetamine, reserpine, chlorpromazine 投与の影響

図5は、insulin 80 U./kg (s. c.) 投与による胃酸分泌に対する atropine, hexamethonium ( $C_6$ ), methamphetamine, morphine 静注投与の影響について示したものである。図には、insulin の単独投与の場合と各薬物投与後の insulin による胃灌流液の pH の変化を重ねてトレースしてある。各薬物は insulin 投与直前に静注された。Atropine 2  $\mu$ g/rat,  $C_6$  5  $\mu$ g/rat, morphine 2  $\mu$ g/rat, methamphetamine 2  $\mu$ g/rat で insulin の作用は殆んど完全に抑制された。

また、reserpine 25  $\mu$ g/rat の静注によって、insulin の胃酸分泌の潜時は著明に延長し、反応もかなり抑制された。

一方、chlorpromazine 25  $\mu$ g/rat の静注では潜時は reserpine と同様に著明な延長を見たが、反応の抑制は見られなかった(図6)。

以上の実験に見られた各薬物の抑制効果については表3に総括した。

## 4. 胃酸分泌と血糖低下との関係

胃灌流実験の場合と同様に、胃洗滌により胃内容物をとり除いた後、in-

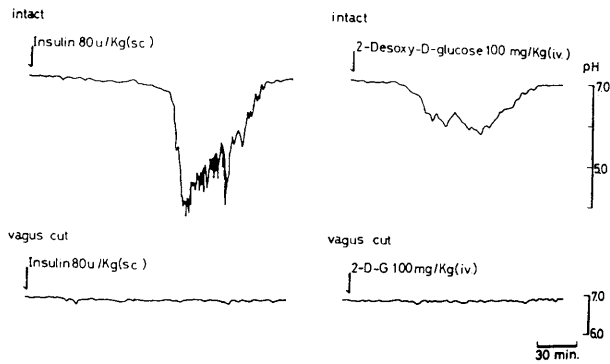


Fig. 4. Effect of vagotomy on the acid secretion induced by insulin and 2-D-G. Tracings on the left side illustrate the insulin experiment in one rat and those on the right side the 2-D-G experiment in the other rat.

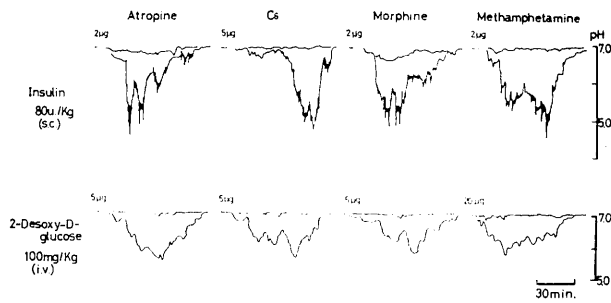


Fig. 5. Inhibitory effects of atropine, hexamethonium ( $C_6$ ), morphine and methamphetamine on the acid secreting action of insulin and 2-D-G. Each set of tracings represents single experiment in one rat. Doses of drugs are given in  $\mu\text{g}$  per rat units. Body weights of the rats were within the range of 198~220 g (rf. to text for further details).

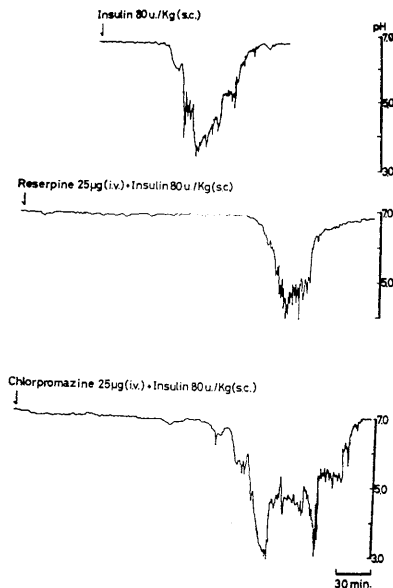


Fig. 6. Effect of reserpine or chlorpromazine on the acid secreting action of insulin. Both drugs prolonged remarkably the latency (rf. to text for further discussion).

ulin 80 U./kg を皮下注射し、尾静脈血の glucose 濃度を、30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240分に測定した。

なお、生理的食塩水投与の対照群については60分おきに5回血糖値を測定した。

対照群8例と投与群5例の glucose 濃度の各測定時における平均値は表4に示した。

Insulin 投与後の血糖レベルを追跡すると、投与後30分では血糖値は変化なく、60分後に軽度の低下が認められた。その後、血糖は180分

Table 3. Inhibitory effects of various substances on the acid output induced by insulin

Compounds	Inhibition (%) on the acid output induced by insulin 80 U./kg (s. c.)			
	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g	5 $\mu$ g	25 $\mu$ g
Atropine	80	100 100 100		
Hexamethonium (C <sub>6</sub> )		50	100 100	
Morphine	30	98		
Methamphetamine		100 100		
Reserpine				50
Chlorpromazine				0

Table 4. Development of the hypoglycemia induced by 80 U./kg insulin injection (s. c.) in rats

	Time course in minutes of blood glucose concentration (mg/dl) after injection								
	0	30	60	90	120	150	180	210	240
Control (Saline)	98.8 $\pm 10.6$		85.0 $\pm 17.5$		87.8 $\pm 18.6$		90.7 $\pm 6.4$		85.9 $\pm 14.2$
Insulin		102.5 $\pm 11.8$	79.9 $\pm 7.5$	69.2 $\pm 11.5$	62.1 $\pm 10.8$	44.7 $\pm 8.9$	22.9 $\pm 6.1$	22.6 $\pm 5.8$	20.0 $\pm 5.1$

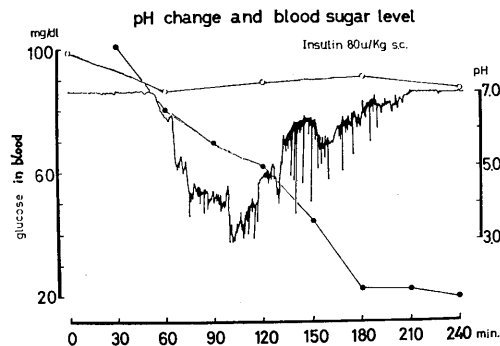


Fig. 7. Progress of the hypoglycemia and the acid secretion after the administration of insulin (80 U./kg, s. c.). The tracing indicates the course of pH changes of the perfusing fluid after insulin injection. White circles represent average levels of blood sugar calculated on 10 control rats at times indicated and black circles those of blood sugar calculated on 5 rats after the administration of insulin (rf. to text for further details).

まで急速に低下を続け、180分以後は極度に低い値が維持された。

一方、1回だけ insulin 80 U./kg (s. c.) を投与した場合の胃酸分泌の潜時は  $51.0 \pm 16.6$  分、そのピークは  $108.5 \pm 24.7$  分、持続時間  $162.3 \pm 28.6$  分であった (表7参照)。

Insulin 80 U./kg (s. c.) 投与後の glucose 血中濃度と胃酸分泌の経過を見やすくするため、図7には insulin 80 U./kg (s. c.) 投与の典型的な1例の胃灌流液の pH の変化と、各時点の血糖値 (各5例の平均値) を示した。

胃酸分泌と血糖値の低下の関係を見ると、両者の潜時はほぼ等しいが、胃酸分泌は血糖低下よりも、かなり早く (約90分) 最高に達する。また、血糖値の低下がなお急激に進行するにもかかわらず、胃酸分泌は急速に減少し始め、血糖が著しい低い値を維持している時に胃酸の分泌は停止する。

C. 2-Desoxy-D-glucose の胃酸分泌作用

1. 用量と反応の関係

2-Desoxy-D-glucose (以下 2-D-G と省略) 66.7, 100, 150 mg/kg の公比 1.5 で増減する3用量を静注し、胃酸分泌を測定した (表5)。その1例については図8に示した。図9は 2-D-G の用量-反応曲線を示した。黒点は実測の平均値で、直線は最小自乗法でえられたものである。直線回帰は1%以下の危険率で有意であった。

2. 迷走神経切断の影響

2-D-G の胃酸分泌作用は両側迷走神経切断後には完全に消失した。図4に両側迷走神経切断前後の 2-D-G の作用を検討したものの1例と、前に記載した insulin の例とを比較して示した。

3. Atropine, hexamethonium (C<sub>6</sub>),

Table 5. Gastric acid secretion in response to graded doses of 2-Desoxy-D-glucose administered intravenously

Rat's No.	Acid output (arbitrary scale)		
	Dose (mg/kg)		
	66.7	100	150
1	7.1	17.7	25.7
2	6.9	12.1	22.2
3	8.7	18.5	27.3
4	11.9	17.8	25.5
5	5.8	12.6	25.0
6	7.5	17.2	23.8
mean $\pm$ S. D.	8.0 $\pm 2.1$	16.0 $\pm 2.8$	24.9 $\pm 1.7$

2-Desoxy-D-glucose (i. v.)

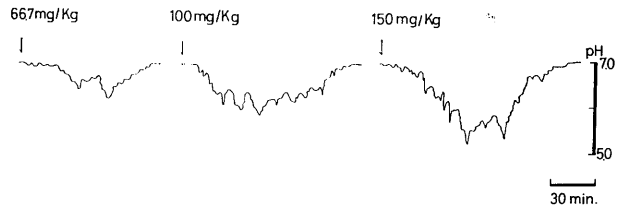


Fig. 8. An example of dose-response relationship for 2-D-G. Three graded doses of 2-D-G were successively given intravenously to a rat (198 g).

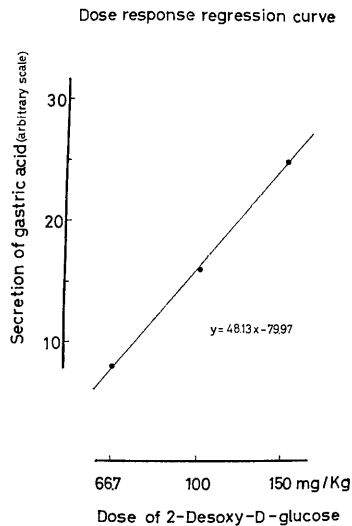


Fig. 9. Log dose-response for 2-D-G. Each point represents the average acid output calculated from experiments in 6 different rats. Acid outputs are given in arbitrary scale. The straight line is drawn by the method of least squares and has a highly significant ( $p < 0.01$ ) regression.

morphine, methamphetamine 投与の影響

Atropine, hexamethonium (C<sub>6</sub>), morphine, methamphetamine 投与の 2-D-G の胃酸分泌作用に対する影響は, methamphetamine の場合を除き, insulin の場合と殆んど同様であった。

図 5 には, 2-D-G 100 mg/kg (i. v.) 投与による胃酸分泌に対する上記物質の影響と insulin の場合とを比較して示してある。

Atropine 5 µg/rat, C<sub>6</sub> 5 µg/rat, morphine 5 µg/rat, methamphetamine 20 µg/rat を静注すると, それぞれの場合に, 2-D-G の胃酸分泌作用は顕著に抑制された。表 6 には上記物質の投与量と抑制作用を示してある。Methamphetamine の場合は, insulin に対する抑制作用に比

し, 2-D-G に対する作用はかなり弱いことが注意を引いた。

D. Insulin の胃酸分泌作用と 2, 3 の内分泌腺との関係

#### 1. 下垂体剔出の影響

急性的に下垂体を剔出したラット 6 例に, insulin 80 U./kg (s. c.) を投与し, 対照の場合との比較から, insulin の胃酸分泌作用に対する下垂体の影響を検討した。その実験成績を表 7 に記載した。同一動物に insulin を反復注射する場合, 胃酸分泌の潜時, ピークタイム等はかなり変動するので, 剔出動物との比較の対照は特別にとった。すなわち, 対照群も 1 動物に 1 回だけ 80 U./kg (s. c.) を投与した。下垂体剔

Table 6. Inhibitory effects of various substances on the acid output induced by 2-desoxy-D-glucose (2-D-G)

Compounds	Inhibition (%) on the acid output induced by 2-D-G 100 mg/kg (i. v.).				
	1 µg	2 µg	5 µg	10 µg	20 µg
Atropine	70	100	100		
Hexamethonium (C <sub>6</sub> )		60	100		
Morphine		30	100		
Methamphetamine				20	100

Table 7. Effects of some endocrine glands on the acid output induced by insulin

Group	No. of rats	Latency (min. ± S. D.)	Peak time (min. ± S. D.)	Duration (min. ± S. D.)	Acid output (arbitrary scale)	
Insulin 80U./kg injection (s. c.)	Intact	10	51.0 ± 16.6	108.5 ± 24.7	198.0 ± 39.7	48.3 ± 11.4
	Hypophysectomized	6	7.7*** ± 2.1	51.3*** ± 9.8	175.0 ± 26.5	72.4* ± 14.5
	Pancreatctomized	4	38.5 ± 15.4	92.5 ± 18.4	162.3 ± 28.6	38.9 ± 5.2

\* Significant increase as referred to control ( $p < 0.05$ ).

\*\*\* Significant decrease as referred to control ( $p < 0.001$ ).

Table 8. Development of the hypoglycemia induced by 80 U./kg insulin injection (s. c.) in hypophysectomized rats

Min. after injection	60	120	180
Blood glucose concentration (mg/dl)	83.7 ± 11.4	58.7 ± 10.3	26.7 ± 3.0

出ラットにおいては、insulin 投与による胃酸分泌は、潜時が intact ラットに比べ、約 1/7 に短縮 ( $p < 0.001$ ) し、ピークタイムも約 1/2 に短縮 ( $p < 0.001$ ) した。一方、胃酸分泌自体は著明に増加 ( $p < 0.05$ ) したが、分泌持続時間は変化なかった (表 7)。

図10は無処置ラットと下垂体別出ラットに対する insulin 40 U./kg および 80U./kg の胃酸分泌作用を例示した。

表 8 は下垂体別出ラットに対して insulin 80 U./kg を投与した場合の血糖値を経時的に測定した成績で、血糖低下の進行状況は無処置のラットの場合と大差ないことを示している (表 4 参照)。

したがって、上述の如き現象の出現は分泌単位の glucose 濃度低下に対する反応閾値の下降により招来されたものである。

2. 膵臓別出の影響

膵臓別出後、最短48時間、最長 120 時間を経過したラットに対する insulin の作用を検討し

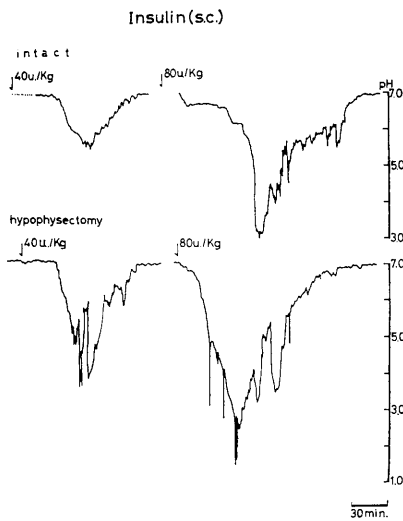


Fig. 10. Effects of hypophysectomy on the acid secreting action of insulin. The upper tracings illustrate an example of acid secretion induced by 2 graded doses of insulin in an intact rat. The lower tracings indicate that induced by the same doses of insulin in a hypophysectomized rat (rf. to text for further discussion).

た。表 7 に insulin 80 U./kg (s. c.) の胃酸分泌作用の潜時、ピークタイムおよび持続時間を示した。いずれの例においても胃酸分泌までの潜時、ピークタイム、持続時間は無処置対照群の場合に比し、有意の差は認められなかった。また、胃酸分泌の大きさは、無処置の場合と大差なかった。

3. 副腎別出の影響

本実験の多くは副腎別出後最短24時間、最長 72時間を経過したものについて行なった。Insulin 80 U./kg (s. c.) 投与による胃酸分泌作用は、副腎別出後には全く認められなかった。

副腎別出後の insulin 投与による血糖低下を副腎別出後48時間のラット 4 例について、投与前、投与後60分、120分、180分、に測定した。

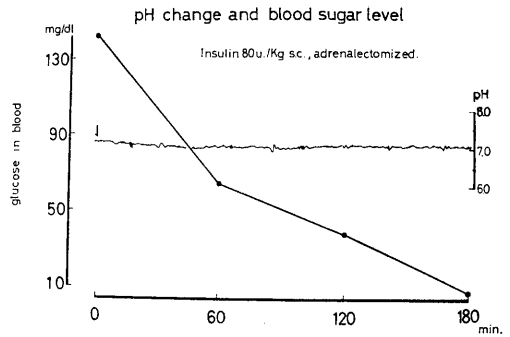


Fig. 11. Progress of the hypoglycemia and the acid secretion following a single injection of insulin in adrenalectomized rats. The tracing indicates pH change of the perfusate. Black circles represent average blood sugar levels calculated on a few adrenalectomized rat at times indicated.

Table 9. Development of the hypoglycemia induced by 80 U./kg insulin injection (s. c.) in adrenalectomized rats

	Blood glucose concentration (mg/dl)
Before injection	142.2 ± 4.9*
60 min. after injection	65.1 ± 6.0
120.	38.8 ± 24.7
180.	8.5 ± 3.4

\* In this experiment neither fasting nor lavage of the stomach was carried out.

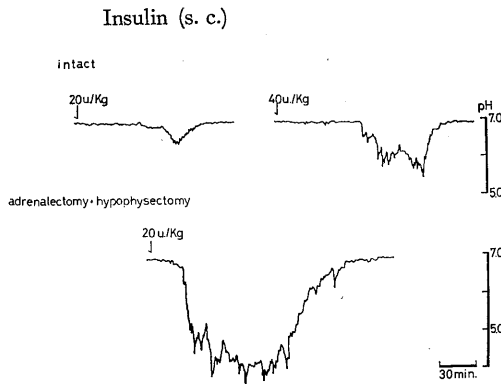


Fig. 12. Comparison of the acid secreting action of insulin in an intact rat with that in an adrenalectomized-hypophysectomized rat (rf. to text for further discussion).

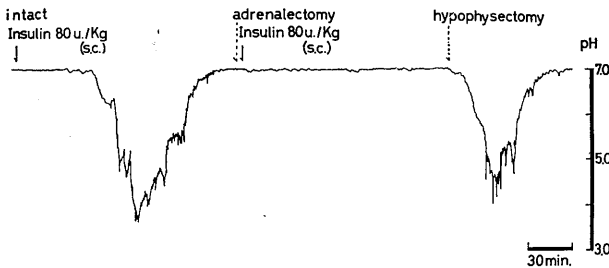


Fig. 13. Effect of successive ablation of the adrenals and the hypophysis on the acid secreting action of insulin. A rat (218 g). At first, insulin (80 U./kg, s. c.) induced a pronounced secretion of acid, then the adrenals were ablated and insulin was again injected. After the second injection there did not occur any acid secretion, while a sudden secretion appeared following the hypophyseal destruction that was done about 2.5 hrs. after the adrenal ablation.

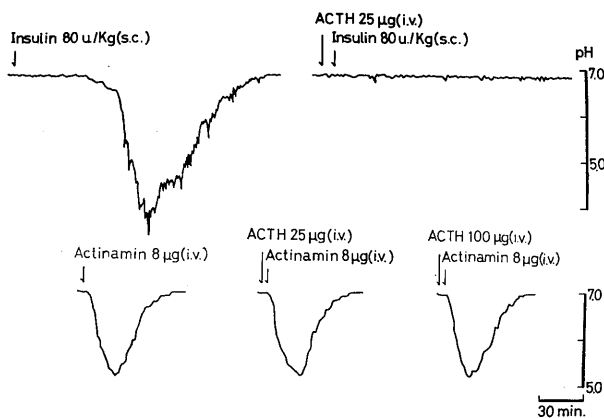


Fig. 14. Effect of ACTH on the acid secreting action of insulin and of actinamin (rf. to text for further details).

ただし、180分の測定は1例が死亡したので3例について行なった。その成績は表9に示した如く、無処置の場合(表4参照)に比し、血糖低下は遙かに大きかった。

なお、insulin 投与前の血糖値の平均値が  $142.2 \pm 4.9$  mg/dl とやや前記の無処置のラットの成績よりも高い値を示しているのは、この場合には胃洗滌を行なわなかったからである。

副腎剔出ラットにおける insulin 投与の胃酸分泌と血糖低下の関係は図11に示した。副腎剔出ラットにおいては、著明な血糖低下が存在するにもかかわらず、胃酸分泌の変化は認められない。

#### 4. 副腎剔出と下垂体剔出の影響

上述の如く、副腎剔出により insulin の胃酸分泌作用が消失するという注目すべき成績をえたので、その機作の分析を行なった。

まず第一に考えられることは、下垂体-副腎系の関与である。したがって、副腎と下垂体を同時に剔出したラットおよび副腎剔出後、さらに下垂体を剔出したラットに対する insulin の胃酸分泌作用を検討した。

副腎と下垂体を同時に剔出したラットでは insulin の胃酸分泌作用は、無処置ラットの場合に比し、潜時の著明な短縮と分泌量の極めて著明な増大を示した。

図12には、無処置ラットに対する insulin 20 U./kg と 40 U./kg の胃酸分泌作用と副腎下垂体剔出ラットに対する 20 U./kg の胃酸分泌作用を比較した実験を示した。

下垂体と副腎の両者を剔出したラットでは胃酸分泌は無処置ラットは勿論、下垂体のみ剔出したラットの場合に比しても、なお増強されている傾向

が見られた。しかし、実験成功例が少ないので推計学的検討は行なわなかった。

図13には、無処置ラットに insulin を 80 U./kg (s. c.) 投与し、胃酸分泌を観察した後、副腎を剔除し、さらに insulin 80 U./kg (s. c.) を投与して胃酸分泌が全く生じないことを確認した後、下垂体を剔除すると、数分内に胃酸分泌が出現することを示す実験例を示したものである。すなわち、体重 218 g のラットに、まず insulin 80 U./kg (s. c.) を投与すると、約60分の潜時の後、胃酸分泌が見られ、約 100 分でピークに達し、150 分頃に、概ね投与前の pH に回復の後、約30分して、胃灌流セットをそのまま、両側副腎を可及的速やかに剔除して、約

20分後、再び 80 U./kg (s. c.) の insulin を投与した。投与後約 150 分間観察するも、胃酸分泌は殆んど認められなかった。そこで、小山、左近<sup>11)-14)</sup>の方法で、下垂体を剔除すると、約5分を経過した後、胃灌流液の pH が急速に低下し、無処置ラットの insulin 投与の場合とほぼ同様の胃酸分泌が認められたものである。

なお、実験終了時、剖検を行ない、下垂体が完全に剔除されていることを確認した。

これらの実験から、副腎剔除による insulin の胃酸分泌作用抑制は下垂体の存在によることが明らかにされた。

### 5. ACTH と cortisone の影響

下垂体-副腎系が insulin の胃酸分泌作用に重大な影響をおよぼすことが明らかになったので、ACTH と cortisone の影響を検討した。

ACTH 静注により insulin の胃酸分泌作用は劇甚な抑制をうけた。すなわち 15  $\mu\text{g}/\text{rat}$  の投与ですでに胃酸分泌量の明らかな減少が見られ、25  $\mu\text{g}/\text{rat}$  の投与では完全な抑制が生じた(表10)。一方、ACTH は末梢性に作用するといわれる actinamin<sup>20)</sup> の胃酸分泌に対しては何等の影響もおよぼさなかった(図14)。

Cortisone は insulin の胃酸分泌作用の潜時を著明に短縮し、分泌量を激しく増大した(表10)。

図15には cortisone 10, 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$  (i. v.) の影響を示す実験例を示した。図の上は、insulin の胃酸分泌作用に対する cortisone の影響をみや

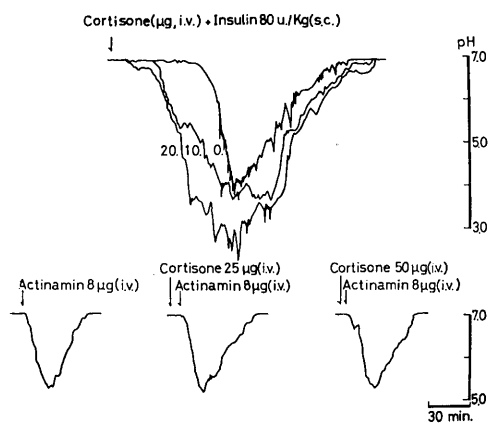


Fig. 15. Effect of cortisone on the acid secreting action of insulin and of actinamin (rf. to text for further details).

Table 10. Effects of ACTH and cortisone on the acid output induced by 80 U./kg insulin injection (s. c.)

Treatment	No. of rats	Latency (min. $\pm$ S. D.)	Duration (min. $\pm$ S. D.)	Acid output (arbitrary scale)
Insulin alone	10	51.0 $\pm$ 16.6	198.0 $\pm$ 39.7	48.3 $\pm$ 11.4
Insulin + ACTH (25 $\mu\text{g}/\text{rat}$ )	3	—	—	0
Insulin + Cortisone (20 $\mu\text{g}/\text{rat}$ )	4	12.3 $\pm$ 6.1**	203.8 $\pm$ 48.2	113.6 $\pm$ 11.6***

\* Significant decrease as referred to control ( $P < 0.01$ ).

\*\*\* Significant increase as referred to control ( $P < 0.001$ ).

すくするために重ねてトレースしたもので、10, 20は cortisone の投与量で、それぞれ10, 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$  (i. v.) を意味し、0 は insulin 単独投与の意味である。

一方, cortisone 25  $\mu\text{g}/\text{rat}$  および 50  $\mu\text{g}/\text{rat}$  (i. v.) は actinamin の胃酸分泌作用には何等の影響を示さなかった (図15). なお, cortisone 25  $\mu\text{g}/\text{rat}$  および 50  $\mu\text{g}/\text{rat}$  (i. v.) 自体には胃酸分泌作用は全く認められなかった。

#### E. 中枢断位と insulin および 2-D-G の胃酸分泌作用

電気メスにより脳を種々のレベルで切断したラットに切断後、約2時間経過の後、insulin 80 U./kg (s. c.) および 2-D-G 100 mg/kg (i. v.) を投与し、胃酸分泌と中枢断位との関係を検討した。図16に実験成績を総括的に図示した。

すなわち、視神経交叉より約1.5 mm 尾方で

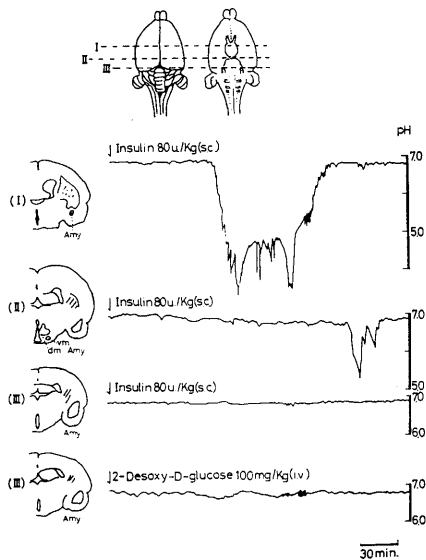


Fig. 16. Acid secreting actions of insulin and 2-D-G after ablation of the brain at various levels. The upper sketches indicate the levels of lesion viewed dorsally (left) and ventrally (right). The sketches in the left column indicate transverse sections through destructured area. (dm. --- N. der-somedialis, vm. --- N. ventromedialis, Amyg. --- N. Amygdala). The tracings in the right column indicate pH change of the perfusate after insulin or 2-D-G injection.

脳幹にほぼ垂直に切断を加えた標本では、視床および視床下部の前部に多少破壊がおよんでいにもかかわらず、insulin による胃酸分泌は潜時分泌量共に、無処置ラットの場合に比し、殆んど変化なかった。さらに尾方、漏斗の高さで切断された標本では、視床下部、特に問題となると思われる腹内側核 (Nuc. ventromedialis) の過半が破壊されたが、この標本では、insulin の胃酸分泌の潜時は著明な延長 (185分) を受け、分泌量も極めて小さかった。さらに尾方、四丘体上丘の上縁と大脳脚を結ぶ面で切断された標本では insulin の胃酸分泌は完全に消失していた。

2-D-G の場合にも、四丘体上丘の上縁と大脳脚を結ぶ面で脳幹を切断した標本では反応は消失した。

したがって、延髄の迷走神経核は、この胃酸分泌に直接には関与していないと思われる。

#### IV. 考 察

Insulin の胃酸分泌作用について、まず第1に問題になるのは、この作用が insulin の直接作用であるか、それとも血糖低下による2次的なものであるかということである。

Insulin による血糖低下により glucose 利用の阻害が刺激になるという仮説を支持する成績は、2-D-G の投与によっても胃酸分泌が生じ、その機序、薬物の影響が両者で、ほぼ等しいということである。ただ、methamphetamine にみられた量的差異については、その理由は目下不明で将来の研究課題である。

Insulin の胃酸分泌作用が血糖低下によるものであることは tolbutamide 投与によっても胃酸分泌が生じることによっても支持される<sup>21)</sup>。

なお、Bremer<sup>22)</sup> は insulin による胃酸分泌の刺激が glucose の静注により停止されることをイヌの実験において報告している。

2-D-G の胃酸分泌作用は Hirschowitz ら<sup>23)</sup> のヒトにおける経験以来、他の動物にも試みられている<sup>24)</sup>。

中枢断位の実験成績、迷走神経切断実験、

atropine,  $C_6$  の作用から、血糖低下に反応する細胞は視床下部に存在し、延髄の迷走神経核と連絡し、胃腺の傍細胞の分泌を促進することが推定される。

ラットにおいて、lateral hypothalamus の刺激により胃酸分泌が増加し、迷走神経切断により効果が消失することが報告されている<sup>25)</sup>。また、腹内側核 (ventromedial nucleus) の電気刺激により胃酸分泌が抑制されることも報告されている<sup>26)</sup>。これらの成績は著者の上述の推論の傍証となりうる。

視床下部には血糖低下に反応して、胃酸分泌を生ずる細胞の存在が推定されるが、著者は、胃酸分泌に関係する細胞が、摂食や成長ホルモンの分泌に関係するものと同一であるという根拠が必ずしも強固でない現状においてはこれを glucose-sensing cell (gastric type) と仮りに呼ぶことにする。Gastric type としたのは、insulin 投与で胃酸分泌のみならず pepsin 分泌も生ずることが報告されているばかりでなく、胃壁筋の収縮が生ずることが観察されているからである<sup>27)</sup>。

この glucose-sensing cell (gastric type) と血糖低下の関係は複雑で、単純に胃酸分泌量と、前者の絶対値、あるいは低下速度を関係づけることはできなかつた。しかしながら、胃酸分泌と血糖低下の潜時がほぼ等しいこと、初期相では両者に平行関係が認められること、および insulin の用量-反応間の直線回帰から、血糖値の低下速度あるいは絶対値と胃酸分泌との関係は否定できない。初期の酸分泌を支配する因子が低下速度か、絶対値かの問題は、Davis ら<sup>28)</sup> によってもイヌで追究されたが明瞭な結論はえられなかつた。この問題についても将来検討する必要がある。

しかし、もっとも当惑するのは、血糖値が急速に低下を続けるにもかかわらず、胃酸分泌がかえって減少し、血糖が著るしく低い値を維持しているときに分泌が停止してしまうことである (Fig. 7)。かかる現象が生ずる機序としては、下記の可能性が考えられる。

1. 血糖値がある値以下になると glucose-sensing cell は反応しなくなる細胞の全機能停止→死と関連する問題である。

2. 適 応 } この区別は少なくとも、一部  
3. 疲 勞 } は定義の問題である。

4. 神経性抑制の発動——例えば、視床下部の腹内側核 (ventromedial nucleus) の関与等。

1 の問題はしばらく置くとして、2, 3, 4 は生理的範囲の血糖低下でも関与が問題となる。これらの因子は単独でなく、同時に関与することも考えられる。

Reserpine, chlorpromazine の如きいわゆる major tranquillizer の低濃度で insulin の胃酸分泌が抑制された時、潜時の極端な延長が生じ、insulin 投与後 150~180 分で胃酸分泌が開始された。このことは時間と共に進行する insulin の血糖低下作用が、ほぼ飽和に近い、あるいは飽和した時期、すなわち、最低血糖値が持続する時期に分泌が開始されていることを示している。

したがって、上述の 1 の機序の介入は否定される。

内分泌腺と glucose-sensing cell (gastric type) との関係は、下垂体と副腎あるいは下垂体-副腎系との関係が特に注目を引いた。下垂体別出による反応の増強は、ACTH の反応抑制から説明できないこともない。

Cortisone の反応増強も ACTH の抑制効果との関連するものと考えうる。ACTH の投与は、corticosteroids の分泌を高め、ACTH の分泌は抑制に傾くであろうから、ACTH 本来の抑制効果は減弱した値で実現される。

一方、cortisone 投与は ACTH の分泌抑制により、胃酸分泌を増強するであろう。しかしながら、副腎別出下垂体別出を同時に行なったラットの方が下垂体別出のみを加えたラットよりも胃酸分泌増強が著明なことは、これらの実験成績をすべて ACTH の抑制効果のみで説明することに不安を抱かせる。

Baker ら<sup>29)</sup> は下垂体別出後 3~7 日で胃酸分泌の 80% 減少が始まっていると述べているが、

著者の実験は急性実験である点、および insulin による酸分泌を問題とした点が成績を異にしたものと思われる。

Hirschowitz ら<sup>30)</sup> および Bralow<sup>31)</sup> は慢性標本で自発的な胃酸分泌が副腎剝出後に著明に減少することをみた。また、Hirschowitz らは ACTH の投与が胃酸分泌に影響を与えないと述べている。ACTH 投与の成績が著者の insulin 胃酸分泌に関する成績と異なる点である。ACTH の抑制効果が末梢性でないことは、actinamin に対する影響がないことから証明された。自発性胃酸分泌は主として末梢性のものであろうから、著者の成績と不一致は当然であらう。

ACTH の抑制効果の機序の分析も残された問題である。

Cortisone 投与、下垂体剝出、下垂体-副腎剝出等による反応の増大は、現象的には glucose-sensing cell の閾下降、同期化（ピークの増大）と回復過程の遅延によるものであった。この点からも無処置ラットの酸分泌の停止回復機序から 1 および 3 の疲労という仮説は除かれる。潜時の著明な短縮 および同期化には glucose-sensing cell の反応閾値の下降、脱制止の関与が考えられる。

これらの点を考慮すると無処置ラットでの insulin による酸分泌には陰性フィード・バック系 (negative feed-back system) の関与が益々可能性を強めることになる。このフィード・バック機構には、神経性と体液性のものが考えられるが、この点に関しては検討が開始されている。

最後に glucose-sensing cell の問題であるが、肥満症の研究からもこの概念は発展した。しかし、視床下部の腹内測核 (ventromedial nucleus) の領域を破壊したラットにおいて、摂食と胃酸分泌の間に密接な関係が存在することが指摘されている<sup>32)</sup>。

したがって肥満症に関与する glucose-sensing cell も著者の提唱する gastric type に属するものと考えるのは理に適っている。この点につい

ては詳細な実験が当研究室において進行中である。

さらに、成長ホルモンの分泌に関する glucose-sensing cell の存在が示唆されている<sup>33)</sup>。

この細胞も insulin による低血糖および 2-D-G 投与によって反応する。しかし、断食、種々のストレス等でも成長ホルモンの分泌は昂まるといわれる。

この成長ホルモンに関係する glucose-sensing cell が gastric type のものと全く同一のものかあるいは全く別のものかについては今後の研究にかかっているのである。

## V. 総 括

ラット (Wistar-三島, 体重 190~220 g, 雌) を約 250 匹用い、胃酸分泌を標示 (分泌測定は Schild の方法によった) として、glucose-sensing cell (gastric type) について検討を行なった結果、大要次の如き成績をえた。

1. Insulin の胃酸分泌作用の用量-反応の直線回帰は極めて有意であった。
2. Insulin の胃酸分泌作用は、両側迷走神経切断により完全に消失した。
3. Atropine, hexamethonium ( $C_6$ ), morphine, methamphetamine, reserpine, chlorpromazine の少量静脈内投与により、insulin の胃酸分泌作用は、潜時の著明な延長、あるいは——およびほとんど完全な分泌抑制効果が認められた。
4. Insulin の胃酸分泌作用と、低血糖の発展について検討し、胃酸分泌と低血糖は、潜時はほぼ等しいが、ピーク、回復等には全く平行関係の存在しないことを確認した。
5. 2-Desoxy-D-glucose (2-D-G) の胃酸分泌作用の用量-反応関係の直線回帰は極めて有意であった。
6. 2-D-G の胃酸分泌作用は 両側迷走神経切断により完全に消失した。
7. Atropine, hexamethonium ( $C_6$ ), morphine, methamphetamine の少量静脈内投与により、2-D-G の胃酸分泌作用は極めて著明に抑制された。

8. 下垂体剔除により, insulin の胃酸分泌作用は, 無処置の場合に比し, 潜時, ピークまでの時間と極めて有意 ( $P < 0.001$ ) に短縮し, 胃酸分泌を著明 ( $p < 0.05$ ) に増大した. なお, 下垂体剔除ラットに対する insulin の低血糖の進行状況は, 無処置ラットの場合に比し, 大差なかった. したがって, 上述の現象は分泌単位 (glucose-sensing cell) の glucose 濃度低下に対する反応閾値の下降, 恐らくはその脱制止により惹起されたものであろう.

9. 膵臓剔除後の insulin の胃酸分泌作用は無処置に比し, 大差なかった.

10. 副腎剔除ラットでは, insulin 投与により著明な血糖低下が認められるにもかかわらず胃酸分泌は全く認められなかった.

11. 副腎と下垂体を同時に剔出したラットでは, insulin による胃酸分泌は無処置ラットに比し, 潜時が著明に短縮し, 分泌量が極めて著明に増大した.

12. 副腎剔除後 insulin を投与して胃酸分泌作用が生じないラットの下垂体を剔出するとただちに胃酸分泌が出現した.

13. ACTH は insulin の胃酸分泌作用を著明に抑制するが, 末梢性胃酸分泌にはなんらの影響もおよぼさなかった.

14. Cortisone は insulin の胃酸分泌作用を著明に増強するが, 末梢性胃酸分泌にはなんらの影響もおよぼさず, それ自体の胃酸分泌作用も全く認められなかった.

15. Insulin および 2-D-G を投与したラットに種々のレベルで, 中枢断位実験を行なった結果, これらの胃酸分泌作用に重要な関与を示す細胞は視床下部に存在することを推定した.

16. 以上の実験成績より, 視床部には, 血糖低下に反応して, 興奮し, 延髄の迷走神経中枢を介して, 胃の反応を支配する glucose-sensing cell (gastric type) が存在することを推定した. また, この細胞の血糖反応閾値および陰性フィード・バック系 (negative feed-back system) はホルモン-平衡 (特に下垂体-副腎系) により著明な影響をうけていることが推定された.

摺筆に当り, 御懇篤なる御指導, 御校閲を賜った高橋日出彦助教授に衷心より謝意を表し, さらに論文の御校閲と御鞭撻を賜った若林 勲教授に深甚なる謝意を表し, 併せて, 本研究に対し, 実験費用, 器具の供与を受けた薬理学中央研究所ならびに種々の御協力を下さった所員の方々に深く感謝の意を表します.

## 文 献

- 1) Edelman, P. M., Schwartz, I. L., Cronkite, E. P. & Livingston, L. (1965) Studies of the ventromedial hypothalamus with autoradiographic techniques. *Ann. New York Acad. Sc.* **131**, 485-501
- 2) Mayer, J. (1953) Genetic, traumatic and environmental factors in the etiology of obesity. *Physiol. Rev.* **33**, 472-508
- 3) Mayer, J. & Bates, M. W. (1952) Blood glucose and food intake in normal and hypophysectomized, alloxan-treated rats. *Am. J. Physiol.* **168**, 812-819
- 4) Marshall, N. B. & Mayer, J. (1954) Energy balance in goldthioglucose obesity. *Am. J. Physiol.* **178**, 271-274
- 5) Shay, H., Sun, D. C. H. & Gruenstein, M. (1954) A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology.* **26**, 906-913
- 6) Ghosh, M. N. & Schild, H. O. (1958) Continuous recording of acid gastric secretion in the rat. *Brit. J. Pharmac. Chemother.* **13**, 54-61
- 7) Rosenoer, V. M. & Schild, H. O. (1962) The assay of urogastrone. *J. Physiol.* **162**, 155-162
- 8) 竹脇 潔 (1947) 内分泌学の諸問題. 193-198 北隆館, 東京
- 9) Selye, H. (1949) Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinologica Inc.* 231-234 Montreal, Canada.
- 10) 本間運隆, 志賀陽一 (1953) ダイコクネズミ下垂体除去操作. *医学と生物学* **28** (2), 94-96
- 11) 小山良修 (1929) シロネズミの大脳下垂体剔出および大脳下垂体前葉エキスに関する実験的研究. *児科雑誌* 351号 1337-1361
- 12) Koyama, R. (1931) Experimentelle untersuchungen über die Hypophysenexstirpation an ratten und die wirkung des Vorderlappenextraktes. *Jap. J. Med. Sc. IV. Pharmacol.* **5**, 41-60
- 13) 左近さくら (1957) 去勢尿有効成分と脳下垂体剔出. *日本薬理誌* **49**, 101§-102§ (抄録)
- 14) 左近さくら (1957) 去勢尿ホルモン作用. *日本薬理誌* **49**, 296-313
- 15) Grollman, A. (1959) Biological assay of adrenal cortical activity. *Endocrinol.* **29**, 855-861
- 16) DeGroot, J. (1959) The rat forebrain in stereo-

- taxic coordinates. Tweede Reeks, Deel LII, No. 4 N. V. Nooed-Hollandsche Uitgevers Maatschappij, Amsterdam.
- 17) Albe-Fessard, D., Stutinsky, F. & Libouban, S. (1966) Atlas stéréotaxique du diencéphale du rat blanc. Editions du centre national de la recherche scientifique. Paris.
- 18) 白石武昌, 森田克子 (1968) 9-[N-methyl-3-piperidyl] methyl]-thioxanthene hydrochloride の消化管に対する薬理作用について. 日本生理誌 **30**, 30-36
- 19) Levine, R. J. (1965) Effect of histidine decarboxylase inhibitor on gastric acid secretion in the rat. *Federation Proc.* **24**, 1331-1333
- 20) 早川近一: 日本生理誌に掲載予定
- 21) Weiss, A. & Sciales, W. J. (1961) The effect of tolbutamide on human basal gastric secretion. *Ann. Internal. Med.* **55**, 406-415
- 22) Bremer, A. (1959) Contribution a l'étude des mécanismes de stimulation de la sécrétion acide de l'estomac. *Acta Gastro-Enterol. Belg.* **22**, 389-526
- 23) Hirschowitz, B. I., Duke, W. W. & Sachs, G. (1956) Vagal stimulation of gastric secretion in man by 2-Deoxy-D-glucose. *Lancet*, **2**, 871-876
- 24) Hirschowitz, B. I. & Sachs, G. (1965) Vagal gastric secretory stimulation by 2-Deoxy-D-glucose. *Am. J. Physiol.* **209**, 452-460
- 25) Mischer, A. & Brooks, F. P. (1965) Augmented interdigestive gastric secretion during electrical stimulation of the lateral hypothalamus. *Federation Proc.* **24**, 406
- 26) Misher, A. & Brooks, F. P. (1964) Inhibition of gastric secretion during electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus. *Physiologist.* **7**, 207
- 27) Bachrach, W. H. (1953) Action of insulin hypoglycemia on motor and secretory functions of the digestive tract. *Physiol. Rev.* **33**, 566-592
- 28) Davis, R. A., Brooks, F. P. & Robert Jr. McN. C. (1965) Gastric secretory response to graded insulin hypoglycemia. *Am. J. Physiol.* **208**, 6-8
- 29) Baker, B. L. & Abrams, G. D. (1954) Effect of hypophysectomy on the cytology of the fundic glands of the stomach and on the secretion of pepsin. *Am. J. Physiol.* **177**, 409-412
- 30) Hirschowitz, B. I. & Underhill, W. G. (1959) Synthesis and secretion of pepsinogen in the rat; effects of alteration of adrenal activity and body hydration. *Am. J. Physiol.* **196**, 837-840
- 31) Bralow, S. P., Komarov, S. A. & Shay, H. (1964) Effect of total adrenalectomy on gastric secretion in chronic gastric fistula rats. *Am. J. Physiol.* **306**, 1309-1314
- 32) Ridley, P. & Brooks, F. P. (1965) Alterations in gastric secretion following hypothalamic lesions producing hyperphagia. *Am. J. Physiol.* **209**, 319-323
- 33) Glick, S. M., Roth, J., Yalow, R. S. & Berson, S. A. (1965) The regulation of growth hormone secretion. *Recent Prog. Horm. Res.* **21**, 241-283

## 各種動物における高フェニールアラニン血症と脳組織遊離アミノ酸, 特にシスタチオニンの変化について 612.82:612.014.2

相馬 紀夫 (東邦大学医学部第二生理学教室)

### Experimental hyperphenylalanaemic animals and cystathionine contents in brain tissues Norio SOHMA (*Department of Physiology, Toho University School of Medicine*)

It is well known that hyperphenylalanaemia, inherited disorder of amino acid metabolism, causes mental retardation. In order to investigate metabolic disorder of phenylalanine, amino acids metabolism in brain tissues were studied in albino rats, miniature pigs and monkeys.

1. Continious high phenylalanine feeding was possible to produce experimental hyperphenylalanaemia in albino rats and monkeys. In miniature pigs, artificial supplement of excess L-phenylalanine milk from birth to infant caused a marked increase of serum phenylalanine and large amount of excretion of phenylpyruvic acid in urine. However, tyrosine level in serum was much lower than that of phenylalanine, as in the case of monkeys group.

2. In experimental hyperphenylalanaemic animals, phenylalanine level clearly elevated in brain tissues.  $\gamma$ -Aminobutyric acid contents in brain tissues decreased in all of these hyperphenylalanaemic animals. Cystathionine contents in brain tissues were clearly decreased in both hyperphenylalanaemic and hyperprolinaemic monkeys and also in phenylalanaemic miniature pigs.

3. Enzyme activities of cystathionine synthetase, partially purified from brain tissues of control monkeys were inhibited by high concentration of phenylalanine and proline, but both amino acids did not effect on the activities of cystathionine cleavage enzyme.

[J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 219-228]

### I. 緒 言

脳組織は多量の遊離アミノ酸を含有しており, 組成の上からも物質代謝の上からも, 他の組織とは異った特徴を示すばかりでなく, これらのアミノ酸が直接に脳の機能と関連することも考えられている. 一方フェニールアラニンは, 必須アミノ酸の一つとして, 栄養学的にも不可欠なアミノ酸であるばかりでなく, チロジンを経て, DOPA, アドレナリン, メラニン, など機能と密接に関与する物質の基質として必要欠くべからざるアミノ酸であることも知られている. しかし高フェニールアラニン血症の場合, 特に乳幼期に, 高フェニールアラニン血症が続いた場合は, 先天代謝異常の一つであり, フェニールケトン尿症として知られているように, 脳の機能障害を随伴することが知られてい

る. このように, フェニールアラニンの代謝異常は, 脳組織の機能障害と密接に関連することが充分考えられるので, 実験動物を用い, フェニールアラニンの代謝異常を, 直接に脳組織について, 生理学的な面から研究することが意図され, 先ず, 実験的に高フェニールアラニン動物の製作が近年多く, 試みられるようになった. 1958年 Auerbach & Waisman<sup>1)</sup> は実験的フェニールアラニン血症動物の製作を, 先ず, シロネズミで, さらに, 塚田<sup>2)</sup>, 平野<sup>3)</sup>等は, シロネズミ, 続いて, サルによって, 高フェニールアラニン血症動物の, 脳組織アミノ酸代謝が変化することを明らかにした. さらに進んで, その他の動物<sup>4)5)6)</sup>についても広く実験的な高フェニールアラニン血症が作られ, ヒトのフェニールケトン尿症と対比させながら, 脳組織の物質代謝が追究されてきている. ヒトのフェニールケトン尿症<sup>7)</sup>は, 乳幼期に低フェニールアラニンミルクで, 育てることによって, 精神

薄弱が起こるのを、予防しうることが明らかにされたが、一方乳幼期以後でなお、神経障害が残った場合は、低フェニールアラニン食で、高アミノ酸血症を抑えても、脳の障害を改善することは、不可能である。このことは乳幼期のフェニールアラニン血症が、脳の正常な、発育を障害していることを示唆している。ミニチュアピッグは、人工的に哺乳しながら、飼育を続けることが可能であり、発育に伴う生理化学的変化を容易に追究<sup>8)</sup>することができる。著者は、この点に着目し、ミニチュアピッグを用いて、出産直後からの、高フェニールアラニン血症動物の製作をも試み、従来作られてきた、シロネズミ、サルと対比させながら、脳組織のアミノ酸代謝について、追究を行なった。

一方、シスタチオンは、ヒト、サルの脳内に高濃度<sup>9)</sup>に含まれ、人においては、新生児脳では低く、成熟時に高いことから、脳シスタチオンは、脳の高次の機能と関連することが、充分考えられる。そこで、著者は、シロネズミ、ならびに、ミニチュアピッグおよび、サルを用い、高フェニールアラニン血症動物を作り、脳組織のアミノ酸代謝に対する高フェニールアラニンの影響を、特にシスタチオンの変化に注目して、追究を進め、脳アミノ酸代謝と機能の関連を明らかにしようと考えた。

## II. 実験方法

### A. 飼育条件

シロネズミは、体重 150 g から 200 g までの、Wistar 系の雄を用いた。高フェニールアラニン食では、シロネズミ用固形飼料（オリエンタル酵母社製）に、重量当り 7% の L-フェニールアラニンを、高プロニン食の場合は、L-プロリンを重量当り、10% および、30% に含有するように調整し、室温 20° ± 3°C の環境下で、飼育し、高アミノ酸血症動物の製作を行なった。ミニチュアピッグの場合は、Pitman-Moor 系の雄のブタ（日本生物科学研究所より購入）を、出産と同時に（体重約 800 g）、ブタ飼育用ミルク、コロフード（アミノ飼料社製）に、

重量当り、5% になるように L-フェニールアラニンを混合し、1 か月間哺乳瓶で人工的に飼育し、以後はコロミルク（日清飼料社製）に変え、L-フェニールアラニン含有量を同じく 5% にして、飼育を続けた。コロフードおよびコロミルクで両者の差については、コロフードが液状でコロミルクは粉末状であり、コロフードには、リジンが多く含まれている。サルの場合は、出産後 6 か月目のカニクイザル (*Mucacus Irus*) をサル用固形食（オリエンタル酵母社製）で飼育し、アミノ酸の負荷を与える場合は、固形寒天中に L-フェニールアラニン、あるいは、L-プロリンを混合したもので与え、L-フェニールアラニンは、体重 1 kg 当り、1 日 1.0~1.5 g の割で、高プロリン負荷群には、体重 1 kg 当り、1.0~1.5 g の割で、L-プロリンを負荷した。

### B. 試料の調整

#### 1. 採血ならびに採尿

採血に当っては、シロネズミの場合は、眼瞼鼻側に、毛細管を穿し、顔面後静脈叢より随時採血した。ミニチュアピッグについては、耳静脈より、サルの場合には、肘静脈より採血し、血液の化学測定の試料として用いた。採尿の際は、採尿瓶に 18 N 硫酸を 0.3 ml 入れ、流動パラフィンを重ねし、空気を遮断した状態で採尿した。

#### 2. 組織の採取

シロネズミは瀉血後断頭屠殺し、直ちに脳と肝臓を剔出した。ミニチュアピッグはラボナールを体重 1 kg 当り 200 mg 皮下注射し軽く麻酔し、サルもまた Sernylan (Park Davis 社製) で全身麻酔を行ない、その後瀉血して、脳、肝臓を各々取り出し、試料として用いた。

### C. 化学的定量法

#### 1. 血液ならびに脳内遊離アミノ酸の定量

遊離アミノ酸の分析に当って、血液の場合は、先ず血清を分離し、最終濃度 75% になるようにエタノールを加え除蛋白を行なった。脳組織の場合は、組織を 75% エタノールでホモゲナイズし、除蛋白した。これら除蛋白後の上清を

40°C 以下の温風で乾燥し、クロロホルムで脱脂した後、さらに蒸留水に溶かしその一定量をアミノ酸自動分析器（日立LK型）によって、分離定量した。特に血中のフェニールアラニン値、チロジン値については、随時採血し測定した。採血量が微量である為、フェニールアラニンは、トリクロール酢酸で除蛋白後、Macaman-Robins<sup>10)</sup>の方法にしたがい、チロジンは、トリクロール酢酸で除蛋白後、Udenfriend & Cooper<sup>11)</sup>の方法によって定量した。

### 2. フェニールピルビン酸ならびにホモゲンチジン酸の定量

フェニールピルビン酸の定量は Saifer & Harris<sup>12)</sup>の方法に準じて行ない、随時フェニチップ（第一化学社製）をも併用した。ホモゲンチジン酸の定量は、平野等の方法<sup>3)</sup>にしたがい、除蛋白後の尿を、n-ブタノール：酢酸：水（20：3：5）を溶媒としたペーパークロマトグラム上で分離し、濾紙上に Ammonical-Nitrate Reagent を軽く噴霧してホモゲンチジン酸の位置を確認した後、その spot のみを切出し、塩酸中にホモゲンチジン酸を抽出し定量した。蛋白は Lowry<sup>13)</sup>の方法で定量した。

### 3. 酵素活性の測定

フェニールアラニン水酸化酵素は Udenfriend & Cooper の方法<sup>14)</sup>にしたがい、肝臓組織を 0.9% KCl でホモゲナイズしたものを酵素標品として用い、37°C、30分保温振盪し、チロジンの生成量として酵素活性を表わした。シスタチオン合成酵素の調整と活性測定は Selim & Greenberg の方法<sup>15)</sup>に準じた。本酵素は肝臓では強い活性を示すが、脳組織では弱い。硫安濃度30%と50%の間でえられる蛋白分層をさらに Calcium Phosphate Gel で精製したものを酵素標品とした。比活性としては、最初のホモジェネートでえられる活性の約10倍に増加する。活性測定には、反応液中は 0.15 M borate buffer (pH 8.3),  $5 \times 10^{-5}$  M pyridoxal phosphate,  $5 \times 10^{-4}$  M EDTA,  $1.3 \times 10^{-4}$  M mercapto ethanol, 1.0 mM serine, 1.25 mM homocysteine を含み、酵素標品 1 mg 蛋白当り、セリンの消費量

を以って表わしたセリンの定量は Frisell の方法<sup>16)</sup>にしたがった。なお、シスタチオン合成酵素の際、serine dehydratase の混在も考えられるが、反応液中にホモシステインが 5 mM 存在した場合、serine dehydratase の活性は、殆んど認められないことが報告されており、この場合もピルビン酸の生成は同定できなかった。シスタチオン分解酵素は Greenberg<sup>16)</sup>の方法にしたがい、熱安定で硫安濃度55~78%の間でえられる蛋白分層を酵素標品とした。酵素活性は、 $\alpha$ -ケトグルタル酸の生成量をもって表わし、その反応液組成は、0.1 M phosphate buffer (pH 7.5),  $1 \times 10^{-4}$  M L-cystathionine,  $7 \times 10^{-4}$  M EDTA,  $7.5 \times 10^{-4}$  M mercapto ethanol,  $5 \times 10^{-5}$  M pyridoxal phosphate である。

## III. 結 果

### A. 実験的高フェニールアラニン血症動物

シロネズミを7%フェニールアラニン食で4週間飼育した後、瀉血し、血液中のフェニールアラニンならびにチロジン値を定量してみると、表1のごとくである。フェニールアラニン値は対照に比し、約70倍に増加し、チロジン値も対照の5倍に増加した。すでに、塚田等<sup>2)</sup>によって指摘されているように、このような飼育条件では血中のフェニールアラニンは対照に比し明らかに上昇しており、高フェニールアラニンの状態を示しているが、チロジン値の上昇も認められた。しかし、血中フェニールアラニン値の上昇はチロジンの増加に比し、著しく高く、ヒトのフェニールケトン尿症と酷似した高フェニールアラニン血症状をつくりえたことを

Table 1. Amino acids contents in rat serum

Condition	Phenylalanine ( $\mu$ moles/ml)	Tyrosine ( $\mu$ moles/ml)	Proline ( $\mu$ moles/ml)
Control	0.07	0.05	0.33
7% Phe	4.95	0.23	0.28
10% Pro	0.05	0.04	0.84
30% Pro	0.04	0.04	2.07

Phe : Phenylalanine, Pro : Proline.

示している。シロネズミにプロリンを高フェニールアラニン血症シロネズミを作る場合と同じく、10%および30%の含有量で、4週間飼育すると、血中のプロリン値は、10%負荷で対照の2.4倍に、30%負荷群では約7倍に増加するのが認められた。

ミニチュアピッグの場合には、出産後、直ちに、5%フェニールアラニン含有ミルクで、人工的に哺乳を続けており、表2は6週間後にえられた血中のアミノ酸値を示したものである。対照群の血清フェニールアラニン値は、0.1  $\mu\text{moles/ml}$  であり、シロネズミの対照群と比べ、やや高値を示していた。フェニールアラニン負荷群では、2.11  $\mu\text{moles/ml}$  の値を示し、対照群の21倍の値であった。血清チロジン値についてみると、対照群では、0.14  $\mu\text{moles/ml}$  でシロネズミのそれよりやや高く、ブタの正常フェニールアラニン値よりも高値を示している。シロネズミおよび、サルなどで血中チロジン値はフェニールアラニン値とほぼ等しいかやや低値を示しているが、ブタの場合にチロジン値がフェニールアラニン値より高く、このことは、飼料中のアミノ酸組成に基づくものか、または動物種によるものかは、さらに検討しなければならない。また高フェニールアラニン負荷群のチロジン値はフェニールアラニン値が21倍に増加しているのに比べ、約4倍にすぎず、明らかに高フェニールアラニン血症ブタを作ることができ

た。特に注目すべきことは、シロネズミでは出産直後より、高アミノ酸負荷を行なうと、その大部分は生後約10日迄に死亡し、生存率が極めて低いが、ミニチュアピッグにおいては、管理を充分に行なえば、出生直後からも、実験的に高フェニールアラニン血症を起こすことが可能であり、6週間、さらにその後まで飼育を続けることも可能な点である。また血清中の遊離アミノ酸の変化については、グリシン、アラニン、バリンなどが、フェニールアラニン負荷群で増加する傾向を認めた。サルの血清遊離アミノ酸値は表3に示してある。生後6カ月のサルを6カ月間に亘り高フェニールアラニン負荷で飼育すると、血中フェニールアラニン値が対照群の約100倍の値を示し、血中チロジン値の増加は4倍にすぎなかった。フェニールアラニン値は著しく高い値を示すが、チロジンの増加は軽度で、シロネズミに比し、ミニチュアピッグと同様、よりヒトの高フェニールアラニン血症に近い様相が認められた。またサルにプロリンを約6カ月間負荷すると、血中プロリン値は、対照の8倍に増加し、シロネズミの場合と同様高プロリン血症サルを作ることができた。

血液中のフェニールアラニン濃度が著しく増加すると、フェニールピルビン酸生成酵素によって、フェニールアラニンの異常代謝産物であるフェニールピルビン酸が尿中に排泄されることが知られている<sup>2)16)</sup>。一方血中チロジンの増

Table 2. Amino acids contents in serum of L-phenylalanine feeding miniature pigs

Condition	Asp	GM*	Glu	Gly	Ala	Val	Meth	Tyr	Phe
Control	0.30	4.18	2.27	3.47	2.19	3.80	1.05	0.14	0.10
L-Phe	0.30	4.80	2.86	4.50	3.41	4.89	1.90	0.52	2.11

Amino acid content :  $\mu\text{moles/g-wet weight}$ .

\* GM : Glutamine + Threonine.

Table 3. Amino acids contents in monkey serum

Condition	Phenylalanine ( $\mu\text{moles/ml}$ )	Tyrosine ( $\mu\text{moles/ml}$ )	Proline ( $\mu\text{moles/ml}$ )
Control	0.13	0.10	0.15
L-Phe	9.99	0.47	0.16
L-Pro	0.08	0.06	1.25

加はパラヒドロキシフェニールピルビン酸を介し、ホモゲンチジン酸の尿中排泄をひき起こすことも知られている。高フェニールアラニン血症動物について、血中フェニールアラニン値および、チロジン値と、フェニールピルビン酸、ホモゲンチジン酸値を対比させたものが表4である。血液中のチロジンは肝組織中のフェニールアラニン水酸化酵素によって、生成されることが知られているが、血液中チロジン値は、サルで血中フェニールアラニン値に比し、最も低く、シロネズミで最も高い。またフェニールアラニンの異常代謝産物として知られるフェニールピルビン酸の尿中排泄量は、血中フェニールアラニン値に比し、ミニチュアピッグ、およびサルで、高く、シロネズミで低い。ミニチュアピッグ、サルでは、血液中に高まったフェニールアラニンは、チロジンに代謝されるよりむしろ、容易にフェニールピルビン酸生成として利用されることが考えられる。尿中ホモゲン

チジン酸はシロネズミに最も高く、サルで最も低い。シロネズミにおいては、血中チロジン値が高いことに起因することも考えられる。シロネズミでは、他の動物に比較して、血中フェニールアラニン値に比し、チロジン濃度が高かったが、これらの動物の肝臓組織のフェニールアラニン水酸化酵素の活性も、シロネズミが最も高かった。本酵素活性はミニチュアピッグがサルよりも低いという報告もあるが、シロネズミについて、低値を示した(表5)。

#### B. 脳の遊離アミノ酸代謝

脳組織は他の組織と異なって、多量の遊離アミノ酸を含有しているが、これらのアミノ酸は単に物質代謝の上から重要視されているばかりでなく、機能との関連も注目されている。そこでこのような高アミノ酸血症動物の場合に、脳組織のアミノ酸代謝に対し、いかなる影響を与えるかについて検討を進めた。

実験的高アミノ酸血症動物の脳組織中の遊離

Table 4. Amino acids contents excreted in phenylalanaemic urine

Animal	in Serum		in Urine	
	Phe ( $\mu$ moles/ml)	Tyr ( $\mu$ moles/ml)	Homog ( $\mu$ moles/ml)	PPA ( $\mu$ moles/ml)
Rat	2.50	1.75	3.21	2.99
Miniature pig	2.11	0.52	0.66	5.71
Monkey	4.80	0.85	0.13	6.22

Table 5. Phenylalanine hydroxylase activities in liver tissues

Animal	Enzyme activity (Tyrosine formed $\mu$ moles/g/hr)
Rat	2.75
Miniature pig	1.50
Monkey	1.05

Table 6. Amino acids contents in brain tissues of amino acid feeding rats

Condition	Asp	GM*	Glu	GABA	Phe	Tyr	Pro
Control	2.54	3.60	9.29	3.84	0.10	0.08	<0.01
7% Phe	3.34	3.25	9.12	1.75	0.80	0.21	<0.01
10% Pro	3.29	3.45	10.1	3.85	0.08	0.07	0.02
30% Pro	3.60	4.20	9.08	4.28	0.10	0.08	0.45

Amino acid content :  $\mu$ moles/g-wet weight.

\* GM : Glutamine+Threonine.

アミノ酸組成あるいは、シロネズミでは表6にみられる変化を示した。血液中のフェニールアラニン、チロジンの増加に対応して、脳組織中にも、フェニールアラニンは8倍、チロジンは4倍の蓄積が認められた。他の遊離アミノ酸については、すでに塚田等<sup>2)3)</sup>によって、報告されているが、脳組織中にのみに存在する、 $\gamma$ -アミノ酪酸が半減することが確かめられた。高プロリン負荷群の場合には、プロリン10%の負荷群では、脳組織中のプロリン増加も僅かであったが、30%負荷群では、その増加は明らかに認められなかった。しかし、7%フェニールアラニン負荷群で見られた $\gamma$ -アミノ酪酸の減少は認めることが、できなかった。

一方、ミニチュアピッグの脳組織中遊離アミノ酸については、血中フェニールアラニン、チロジンの上昇に伴い、シロネズミの場合と同様に、脳組織にもフェニールアラニンおよびチロジンの増加蓄積がみられたが、フェニールアラニン値の増加は特に著しかった。

また $\gamma$ -アミノ酪酸も対照に比し、減少が認

められた。ヒトやサルなどの高等動物の脳に多量に存在することが知られている<sup>9)</sup>シスタチオニンは、ミニチュアピッグの脳組織中にも認められており、フェニールアラニン負荷群では対照に比し、減少の傾向が認められた。

サルの高アミノ酸血症では、高フェニールアラニン血症群の脳組織中に、フェニールアラニン、チロジンの増加蓄積が明らかにみられた。また、 $\gamma$ -アミノ酪酸、シスタチオニンも対照に比し、明らかに減少する。プロリン負荷群でも負荷アミノ酸は脳内へ、明らかに増加蓄積する。脳組織中の $\gamma$ -アミノ酪酸は、フェニールアラニン血症の場合と異り、減少しないが、シスタチオニンは、フェニールアラニン血症時のサル、ミニチュアピッグの場合と同様に明らかに減少することが認められた。

### C. シスタチオニン合成ならびに分解酵素

シスタチオニンは、ヒト、サルなどの脳組織中に多量に遊離の形で含まれることが知られているばかりでなく、高フェニールアラニン、高プロリン血症の際に共に、減少することから、

Table 7. Amino acids contents in brain tissues of L-phenylalanine feeding miniature pigs

Condition	Asp	GM*	Glu	GABA	Cysta	Pro	Tyr	Phe
Control	3.05	4.69	5.91	1.60	0.30	0.39	0.12	<0.01
L-Phe	3.74	6.49	5.49	0.89	0.18	0.49	0.41	4.40

Amino acid content :  $\mu$ moles/g-wet weight.

\* GM : Glutamine + Threonine.

Table 8. Amino acids contents in brain tissues of amino acid feeding monkeys

Condition	Asp	GM*	Glu	GABA	Cysta	Pro	Tyr	Phe
Control	3.42	2.76	9.46	1.90	1.36	0.01	<0.01	<0.01
L-Phe	1.64	5.09	7.37	1.43	0.27	0.01	0.76	1.42
L-Pro	2.46	2.64	8.16	1.95	0.17	0.45	<0.01	<0.01

Amino acid content :  $\mu$ moles/g-wet weight.

\* GM : Glutamine + Threonine.

Table 9. Cystathionine synthetase activities in brain and liver tissues

Animal	Brain ( $\mu$ moles/mg protein/hr)	Liver ( $\mu$ moles/mg protein/hr)
Miniature pig	0.19	0.35
Monkey	0.28	1.40

シスタチオニンの代謝系に注目して検討をすすめた。シスタチオン合成酵素活性を脳および肝臓組織についてみたのが、表9に示されている。合成酵素の活性は肝臓および脳組織ともにサルに最も高い。またミニチュアピッグ、サルの肝臓組織および脳組織を比較すると両群とも肝臓に活性は高かった。シスタチオン分解酵素は肝臓組織に多く、脳組織では極めて低い<sup>17)</sup>ことが報告されている。特に部分的に精製された本酵素標品の場合はミニチュアピッグの比活性は 0.05  $\mu\text{moles/g/hr}$  以下であった。

また、シロネズミについては、その活性は低く、測定する事が困難であった。脳組織中のシスタチオン合成酵素の活性に対するフェニールアラニン、チロジンの影響をみたのが、図1である。正常サル脳から精製されたシスタチオン合成酵素に対しては、フェニールアラニン、ならびにプロリンの濃度を増加するにしたがい、シスタチオン合成酵素の活性は抑制されることが示された。シスタチオン分解酵素も正常脳から部分的に精製されたものであるが、本酵素に対する、フェニールアラニン、プロリンの影響はアミノ酸濃度 5 mM で、特に対照と差がほとんど認められなかった (表10)。

IV. 考 察

シロネズミ、ミニチュアピッグ、サルを高フェニールアラニン食で飼育を続け、実験的に高フェニールアラニン血症動物を作り、脳のアミノ酸代謝、特にシスタチオニンの変化に注目して、検討を加えた。

シロネズミについては、Waisman<sup>1)6)</sup>、塚田等<sup>2)</sup>によって、報告されているごとく、7%のフェニールアラニン負荷で、実験的に高フェニールアラニン血症シロネズミを作りうることができた。またサルの場合も、平野等<sup>3)</sup>の報告とほぼ

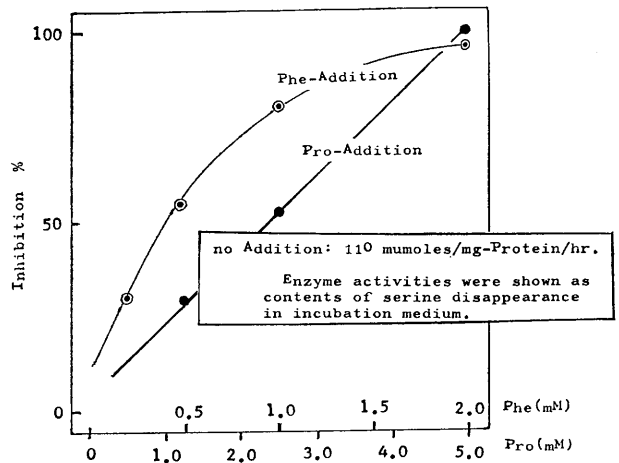


Fig. 1. Effect of phenylalanine or proline on cystathionine synthesis activities.

Table 10. Effect of phenylalanine or proline on brain cystathioninase activities

Condition	Activity ( $\mu\text{moles/mgProtein/hr}$ )
None	28.0
+L-Phe (5 mM)	23.9
+L-Pro (5 mM)	27.3

同様にフェニールアラニンの著しい増加を認めている。著者はさらにミニチュアピッグを用いて、実験的高フェニールアラニン血症ブタを作ることを試みた。1967年、McKean<sup>18)</sup>がミニチュアピッグで高フェニールアラニン血症を作りえることを示唆しているが、本実験では、シロネズミ、サルの場合と同様にアミノ酸を添加したミルクで人工的に出産直後より、哺乳を続け高アミノ酸血症ブタを作ることに成功した。これらの実験的高フェニールアラニン動物の血中のアミノ酸パターンと尿中フェニールピルビン酸およびホモゲンチジン酸量を比較すると、シロネズミでは、血中のフェニールアラニン値に比し、血中チロジン値が他の実験群より高く、表5に示す肝臓組織中のフェニールアラニン水酸化酵素の活性がシロネズミで最も高いことと一致する。尿中フェニールピルビン酸の排泄量はシロネズミで最も低く、ミニチュアピッグ、サルで、高い値を示した。血液内に直接

フェニールピルビン酸を投与した場合にも、血液中でフェニールピルビン酸を同定することは、不可能であるが、尿中には明らかに排泄されることから、フェニールピルビン酸の腎クリアランスは極めて、高いことが考えられる。ミニチュアピッグで血中のフェニールアラニン値に比し、尿中フェニールピルビン酸の排泄が高いことは、フェニールピルビン酸生成酵素がブタにおいて、高いことを考えさせる。またホモゲンチジン酸はミニチュアピッグも、サルと同様に排泄量は極めて少なかった。平野等<sup>3)</sup>は、サルの高フェニールアラニン血症が、学習能力の遅滞や、血中フェニールアラニン値、尿中のフェニールピルビン酸排泄量が著しいことから、ヒトのフェニールケトン尿症と酷似することを報告しているが、ミニチュアピッグの高フェニールアラニン血症もまた、ヒトのフェニールケトン尿症と類似した代謝系を示すことが考えられる。近年ヒトのフェニールケトン尿症に随伴して起こる精神障害を乳幼期に低フェニールアラニン食で育てることで、予防しうることが、明らかにされた。また乳幼期を高フェニールアラニン血症状として経過した場合は、その後、低フェニールアラニン食で、高フェニールアラニン血症を治療しても、精神障害を改善することは不可能であることも知られている。このことは乳幼期の正常な神経系の発育を高フェニールアラニン血症が阻害することを示唆している。これらの点を明らかにする為には、乳幼期の高フェニールアラニン血症動物の製作が不可欠と考えられた。ミニチュアピッグは、出産直後から人工栄養によって、飼育が可能であること、および、高フェニールアラニン血症が、ヒトのフェニールケトン尿症と酷似する点で好適な材料と考えられる。

また他のアミノ酸血症の一つとして、プロリン負荷を、シロネズミ、サルについて行なったが、プロリンの血液中の増加が認められ、プロリン血症のシロネズミ、ならびにサルも作ることが出来た。脳内遊離アミノ酸についてみると負荷されたアミノ酸は、シロネズミ、ミニチ

ュアピッグ、さらにサルについても、いずれも増加し、フェニールアラニン負荷の場合は、フェニールアラニンの増加と同時にチロジンの増加も各動物で認められた。特にミニチュアピッグの場合は、脳組織のフェニールアラニン値は著しく増加しており、出産直後から高フェニールアラニン食で、飼育しうることから、血液-脳関門が、未完成であることによるなど、乳幼期のフェニールアラニン血症が強く、脳代謝に影響をおよぼすことが考えられる。さて、塚田等<sup>2)</sup>によって、報告された如く、 $\gamma$ -アミノ酪酸の減少がシロネズミ、サルに認められると共に、ミニチュアピッグにも同様認められている。この事に関して、Tashian<sup>19)</sup>等は  $\gamma$ -アミノ酪酸生成酵素であるグルタミン脱炭酸酵素が、フェニールアラニン、および、その誘導体で、阻害されることによって、説明したが、野口<sup>20)</sup>は、フェニールアラニンの増加が、解糖系、および、TCA サイクル兩代謝系の抑制により、 $\gamma$ -アミノ酪酸生成系の抑制と、 $\gamma$ -アミノ酪酸分解系である GABA トランスアミラーゼの促進作用により、 $\gamma$ -アミノ酪酸の低下が起こることを明らかにした。しかしプロリン血症の場合には、 $\gamma$ -アミノ酪酸の低下は認められず、アミノ酸による代謝阻害の態度は各々異なることを示している。ヒトやサルの脳に多量に存在することが、知られているシスタチオンは、高フェニールアラニン、高プロリン血症で共に減少することが認められミニチュアピッグの場合にもやはり、その減少が認められた。そこで、シスタチオンの代謝系について、著者らは、合成酵素および分解酵素に対する、フェニールアラニン、プロリンの影響について、検討をすすめた。サルならびにミニチュアピッグの肝臓、脳組織のシスタチオン合成酵素活性は、サルが、ミニチュアピッグに比して、脳、肝臓共に、高い活性を示しており、シロネズミでは、その活性は、極めて低い。一方シスタチオン分解酵素の活性は、肝臓組織に高く、脳組織では低いことが知られている。合成酵素に対する分解酵素の活性は、サルの脳組織では、表10、

および図1にみられるように約1/10であるが、肝臓では、脳に比べ、その値はさらに高いことが知られている。このことは、脳組織のシスタチオンが、肝臓組織に由来するものでなく、脳組織で生成され蓄積されることを示唆している。脳組織のシスタチオン合成酵素に対する、フェニールアラニン、プロリンの影響を *in vitro* でみると、フェニールアラニン、プロリンの増加に伴って、シスタチオン合成酵素の活性は、次第に抑制された。また分解酵素の活性については、フェニールアラニン、プロリン共に 5 mM でも、ほとんど影響を与えなかった。したがって、高アミノ酸血症による脳内シスタチオンの低下は、脳組織内のシスタチオン合成酵素の活性が、フェニールアラニン、プロリンにより、阻害される為と理解された。シスタチオン尿症<sup>21)</sup>は、脳組織中にも、シスタチオンの増加が認められ、知能障害を伴う場合もあることが、知られており、脳内シスタチオンの低下が、必ずしも知能障害と直接に関連することは考えられ難い。しかし、シスタチオン尿症にしても、これらの高フェニールアラニン、高プロリン血症の場合も、脳のシスタチオン量の変化をきたしており、少なくとも、含硫アミノ酸代謝の異常が知能障害に結び付く事は十分に考慮されなければならない。知能障害との関連において、さらに、検討をすすめなければならない。

## V. 総 括

1. シロネズミ、ミニチュアピッグ、サルを高フェニールアラニン食で、飼育し、高フェニールアラニン血症動物を作ることができた。特にミニチュアピッグでは、出産直後より、人工的に高フェニールアラニンミルクで、哺乳し、高フェニールアラニン血症を作りえたが、血中フェニールアラニン値、および尿中フェニールピルビン酸の排泄量は、著明であり、血中チロジンの上昇、尿中ホモゲンチジン酸の排泄量は、サルと同様少なかった。

2. これらフェニールアラニン血症動物の脳

組織の遊離アミノ酸は、フェニールアラニン、チロジンの増加と、 $\gamma$ -アミノ酪酸の減少が認められた。高プロリン食飼育により、高プロリン血症サルをつくりかえたが、高フェニールアラニン血症、高プロリン血症、サルならびにミニチュアピッグでは共にシスタチオンの減少をみた。

3. シスタチオン合成、分解酵素の活性は、サルが他の動物よりも高かった。また、サルの脳からえられたシスタチオン合成酵素、および、分解酵素の活性については、フェニールアラニン、プロリンで、合成酵素は抑制され分解酵素には変化を与えなかった。

稿を終るに臨み、終始御指導、御鞭撻を頂き、且つ御校閲を賜った恩師東邦大学医学部平野修助教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また日々適切な御助言、御協力を頂いた、植村慶一助教授、松谷天星丸講師、および、第二生理学教室員の各位、総研の皆様感謝の意を表わします。

## 文 献

- 1) Auerbach, V. H. (1958) Phenylketonuria in the rat associated with decreased temporal discrimination learning. *Nature*, **182**, 871-872
- 2) 塚田裕三, 平野修助, 松谷天星丸 (1963) 実験的フェニールケトン尿症の神経化学的研究。神経研究の進歩 **7**, 721-725
- 3) 平野修助, 野口鉄也, 塚田裕三 (1965) シロネズミおよびサルによる実験的フェニールケトン尿症の研究。神経研究の進歩 **9**, 467-474
- 4) Yuwiler, A. & Louttit, R. T. (1961) Effects of phenylalanine diet on brain serotonin in the rat. *Science*, **134**, 831
- 5) Boggs, D. E. & Waisman, H. (1962) Effects in the offspring female rats fed phenylalanine. *Life Sciences*, **8**, 373
- 6) Waisman, H. A. (1960) Phenylketonuria in Infant Monkeys. *Nature*, **188**, 1124
- 7) Lyman, L. Frank (1963) Phenylketonuria, c. c. Thomas.
- 8) Platt, B. S. (1965) Experimental protein calorie deficiency. *Develop. Med. Child. Neurol.* **7**, 9
- 9) Tallan, H., Moor, & Stein, W. H. (1958) L-cystathionine in Human brain. *J. Biol. Chem.* **230**, 707
- 10) McCaman, M. W. & Robbins, E. (1962) Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum. *J. Lab. Clin. Med.* **59**, 885-890

- 11) Udenfriend, S. & Cooper, J. R. (1952) The Chemical estimation of Tyrosine and Tyramine. *J. Biol. Chem.* **196**, 227-233
- 12) Saifer, A. & Harris, A. E. (1959) Studies on the photometric Determination of phenylpyruvic Acid in Urine. *Clin. Chem.* **5**, 203-217
- 13) Lowry, O. H. (1951) Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275
- 14) Udenfriend, S. & Cooper, J. R. (1952) The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J. Biol. Chem.* **194**, 503-511
- 15) Selim, A. S. M., & Greedberg (1959) An Enzyme that Synthesizes Cystathionine and Deaminates L-Serine. *J. Biol. Chem.* **234**, 1474
- 16) Matsuo, Y. & Greenberg, D. (1957) A Crystalline Enzyme that Cleaves Homoserine and Cystathionine. *J. Biol. Chem.* **230**, 545-560
- 17) Mudd, H. S. (1965) Transsulfuration in Mammals. *J. Biol. Chem.* **240**, 4382-4392
- 18) Mckean, C. M. (1967) Experimental phenylketonuria in Infant Pigs. *Develop. Med. Child. Neurol.* **9**, 541-543
- 19) Tashian, R. E. (1961) Inhibition of brain glutamic acid decarboxylase by phenylalanine, valine and leucine derivatives. *Metabolism*, **10**, 393
- 20) 野口鉄也 (1967) フェニールアラニン, チロシンの生体内における代謝調節とフェニールアラニンの脳内アミノ酸代謝におよぼす影響. *神経化学* **6**, 131-146
- 21) Stanbury, B. J. (1966) *The Metabolic basis of Inherited Disease.* McGRAW-HILL Book Company.



心臓血管系の興奮伝導に関する生理学的, 組織学的研究 612.172.6

田 上 三 雄 (九州大学医学部第一内科学教室: 柳瀬敏幸教授)

**A physiological and histological study on the excitation conduction in the cardiovascular system of the rabbit** Mitsuo TANOUÉ (*Department of Medicine Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Prof. Toshiyuki YANASE*)

The purpose of the present study is to elucidate the mechanism of the cardiovascular conduction, which involves the conduction of excitation from the heart to the proximal veins, from the both physiological and histological view points.

After recording the intracellular action potentials from the heart and proximal veins of the rabbit by a microelectrode filled with 3M KCl solution containing 0.5% CoCl<sub>2</sub>, direct current of 0.5 V was applied through this electrode for about three seconds to transfer cobalt ion into the cells.

After this procedure, these tissues were cut into a series of sections of 10 microns in thick, each of which was treated with  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naphthol reagent (Okamoto-Sonoda's method) and stained with hematoxylin. Then, the preparations were examined microscopically.

Next, a systematic histological examination of the proximal arterial and venous tissues was performed with the purpose of ascertaining the cell-to-cell conduction of excitation from the heart to the vessels.

The cobalt ion was demonstrated in the cells where action potentials characteristic of the respective part were recorded.

The histological features of these cells were non-specific and regarded as those characteristic of the corresponding tissues. The cells in the superior vena cava and pulmonary vein, from which action potentials were recorded, were those of striated musculature, and these cell populations were continuously extended from the atrial myocardial tissue.

The configuration of such action potential was similar to that from the cardiac cell. Any specific muscle cell which may be responsible for the excitation conduction could not be demonstrated in the proximal veins. [J. Physiol. Soc. Japan (1970) 32, 229-246]

I. 緒 言

1939年 Hodgkin & Huxley<sup>1)</sup>によりヤリイカの巨大神経線維の膜電位が記録され, さらに1949年 Ling & Gerard<sup>2)</sup>により細胞内微小電極法が開発されて, 単一細胞の活動電位を適確に記録することが可能になった. 以来, この方法を応用して心筋線維の電気生理学的研究が数多く行なわれた<sup>3)4)</sup>.

これら一連の研究において, 心筋の興奮の発生, 伝導, または電気生理学的特性が検討されて来たが, 1963年に Mashiba et al.<sup>5)</sup>は, 微小電極法を用いて家兎の大静脈の筋線維の細胞内電位をはじめて記録し, 洞結節におこった興奮は心房に伝播するのみならず, 血行とは逆の大

静脈方向にも伝播することを観察し, 洞興奮の大静脈への伝播を洞大静脈伝導 (sinocaval conduction) と名づけた. 以来, 著者の研究室で近心部大静脈を中心にその電気生理学的性質に関する研究がいくつかなされたが<sup>6)-14)</sup>, 最近にいたり, 著者<sup>15)</sup>は, 同じく家兎で肺静脈の左心房開口部より末梢へ向い約3mmの部位で活動電位が記録されることを認めた.

一方, 心・血管系のこれらの部位における組織学的構成についても種々検討され, これと興奮伝導との関係が論じられて来た<sup>12)-22)</sup>. しかし, 従来これらの心・血管系の種々の部位における興奮伝導について生理学的観察と組織学的観察とは, 多くの場合個々別々になされている. 両者を対比観察したものとしては, 部分的には microelectrophoresis 法を応用した Sano et al.<sup>23)</sup>, Kanazu<sup>24)</sup>, 河村<sup>25)</sup>らの研究があるが,

心・血管系の興奮伝導全般にわたって系統的に追究したものはまだない。

そこで著者は、microelectrophoresis 法を用い、家兎の心・血管系の興奮伝導全般に関して、系統的に生理学的所見と組織学的所見とを対比して観察することを目的として、この研究を行なった。とくに近心部上大静脈、肺静脈から記録される細胞内活動電位は、その部位の血管壁を構成している横紋筋、平滑筋のいずれの筋線維に由来するか、さらにその所見と興奮伝導との関係を検討した。

## II. 実験方法

体重 2.0~2.5 kg の成熟家兎を対象とし、その腹腔内に pentobarbital sodium を 30mg/kg 注射後、気管内に管を挿入して人工呼吸を行ないつつ開胸した。心房静脈系および洞結節に関連する実験では、心臓、大静脈および肺静脈を

露出し、次のごとく切断した。

大静脈、洞結節の場合には、大静脈はそれぞれの心臓開口部より末梢に向い約 30 mm の部位で切断し、他の血管は適宜の部位で切断した。肺静脈の場合は、肺門部より約 5 mm 末梢部まで肺組織をつけて切断し、その他の血管は同様に適宜の部位で切断して心臓とともに摘出し、さらに心室の自由壁の大部分を除去した後、微小電極用恒温槽の筋槽内に背側を上方向け、かつ血管は生体時の長さとはほぼ等しくなるように注意して伸展し、虫ピンで固定した。

筋槽 (Fig. 1 参照、心筋標本用恒温液槽) は酸素を飽和した 35~37°C の Tyrode 液 (NaCl 137 mM, KCl 2.68 mM, CaCl<sub>2</sub> 1.82 mM, MgCl<sub>2</sub> 1.05 mM, NaHCO<sub>3</sub> 11.9 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42 mM, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> 5.56 mM, pH 7.6) で一定速度で持続的に灌流した。

また房室結節、乳頭筋、心室内外膜面に関連

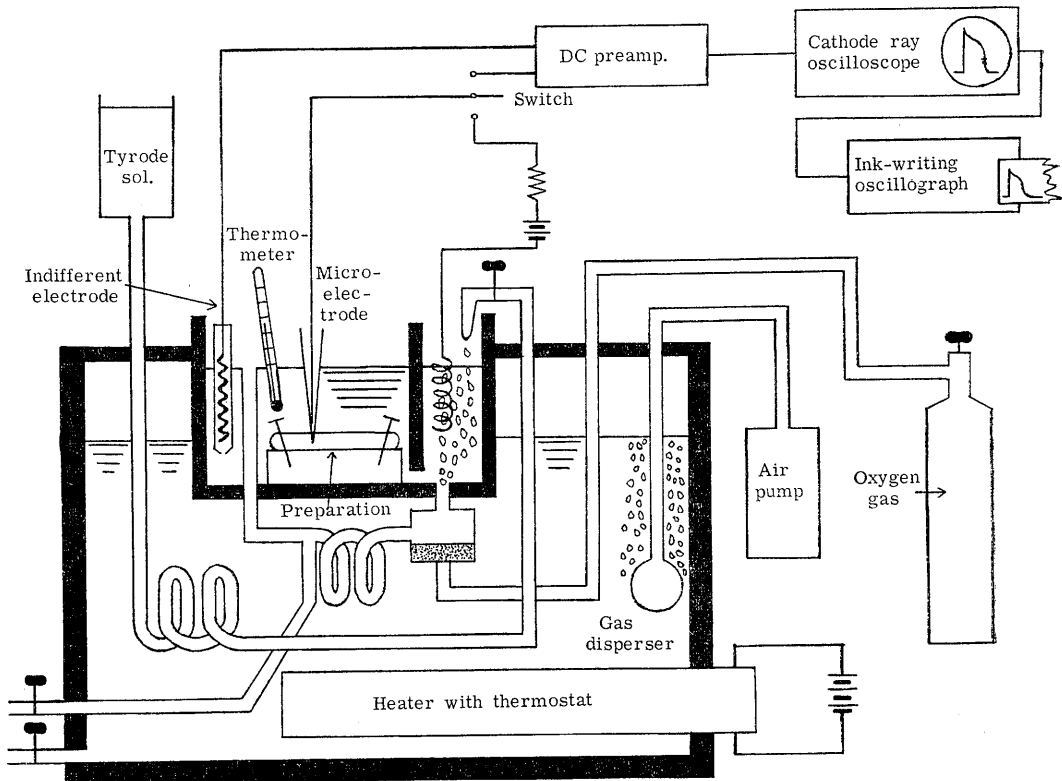


Fig. 1. A diagrammatic representation of the experimental apparatus.

する実験では、血管を適宜の部位で切断して心臓のみを摘出し、実験部位を傷害しないように目的に応じて切開き、それぞれの部位が直視下にもたらされるように固定した。

電気生理学的特性に関する実験は、洞調律での自発興奮により、あるいは電気刺激装置（日本光電社製 MSE-3）によって毎秒1~2回、電圧2~10 V、持続3~5 msecの矩形波で標本を駆動しながら行なった。

微小電極は、0.5% CoCl<sub>2</sub> 含有の3 M KClを充填した Ling-Gerard 型のもので、抵抗が25~50 MΩ のものを選び、cobalt ionの細胞内注入には Fig. 1 に示すような装置を用いた。細胞内電位は、静脈系または洞結節では常に標本の外側面から記録し、前置増巾器（日本光電社製 MZ-3 B）を通じ陰極線オシロスコープ（日本光電社製 VC-6）に導き、写真撮影した。

かくして、各部位において特徴的な活動電位が記録されることを確かめた後、その部分に0.5 voltの直流電圧で cobalt ion を3~4秒間注入、注入後も注入前と同じ活動電位が記録されることを確認した後、その部分の小組織片を無水エタノールで固定、パラフィン包埋した後、房室結節では A-V ring に直角、かつ心内膜面とは垂直の方向に、またその他の部位では心臓の長軸に直角、かつそれぞれの表面とは垂直の方向に厚さ10 μ の連続切片を作り、benzene で脱パラフィン後、岡本・園田の方法<sup>26)</sup>により α-nitroso-β-naphthol 法で約4分間処理、hematoxylin で染色して観察した。

近心部静脈系または動脈系については、10%ホルマリン液で約10日間固定した後、パラフィン包埋し、厚さ6~8 μ の連続切片を作って hematoxylin-eosin 染色を施し、それぞれの部位を組織学的に検索した。

### Ⅲ. 実験成績

#### A. Cobalt ion 注入実験

活動電位を記録した後、cobalt ion を細胞内に注入した標本では、細胞内に注入された cobalt は、注入されたそれぞれの部において赤褐色を

呈して観察される。以下各部位における所見の詳細を述べる。

#### 1. 左右上大静脈

家兎の上大静脈で活動電位が記録できる範囲は、右上大静脈では、その右心房開口部から末梢に向い約10~15 mm まで、左上大静脈では、冠状静脈洞との境界より末梢に向い約20~30 mm までであるが、これらはそれぞれの心嚢付着部より末梢に向い約3 mm の部位に相当する。これらの部位から記録される活動電位の波形は、心房筋のそれにきわめて類似して一定の静止電位を示し、大きさが大で、脱分極速度が迅速である。Fig. 2 (A)-(D) に標本の各部位から記録された細胞内活動電位と、これら細胞部位に対応する組織学的所見を示す（組織学的所見はカラー写真として末尾に一括して示す。以下同じ）。

Fig. 2 (A) は左上大静脈の冠状静脈洞との境界より末梢へ向い約10 mm の部位、(B) は約15 mm の部位、(C) は右上大静脈の右心房開口部より末梢へ向い約6 mm の部位、(D) は約8 mm の部位の組織および細胞の所見とその活動電位である。Cobalt ion によって標識されたこれら細胞はすべて上大静脈の表層近くに存在し、縦走筋、輪状筋など種々であるが、その周囲の同種細胞に横紋が見られる組織学的所見および一般に同種筋線維は束をなして存在するという傾向があることからみて、心筋様横紋筋であると思われる。

#### 2. 肺静脈

家兎の肺静脈は左右に2個ずつ計4個あるが、活動電位が記録できる範囲は、いずれもそれらの左心房開口部より末梢約3~4 mm の心嚢付着部附近までで、これらの部位から記録される活動電位波形は心房筋および上大静脈のそれにきわめて類似している。Fig. 2 (E) は、左肺静脈の左心房開口部より末梢へ向い約3 mm の部位で記録された活動電位と、これに対応する細胞部位の組織学的所見を示す。上大静脈における所見と同様、周囲の同種細胞に明らかに横紋が見られ、これは心筋様横紋筋であると考

えられる。

### 3. 洞結節および房室結節

これらの部位の細胞内活動電位の波形およびそれらに対応する組織学的所見を Fig. 3 (A)-(C) に示す。洞結節の活動電位 (A) は著明な diastolic slow depolarization を示し、大静脈や心房の活動電位に比較すると、大きさが小さく、脱分極速度が遅い。房室結節の活動電位 (B), (C) にも同様の傾向が見られるが、(B) は結節の上部と思われる部分、(C) は結節の His 束に近い部分で記録された活動電位である。これらの活動電位に対応する細胞は心房、心室などの固有心筋のそれとは異なった配列を示し、一般に心房筋よりも細い筋線維がそれぞれ結合織

につつまれて不規則に配列し、網状となっている。従来よりこれら結節特有の組織像とされてゐる所見と一致する。

### 4. 心室内外膜面

心室各部位の細胞内活動電位はそれぞれの部位に特徴的な波形を呈するが、左右両心室自由壁の内膜側と外膜側の活動電位を比較すると、resting potential, action potential, overshoot などについてはさほど差が見られない。ただし、その持続時間は場所によってかなりの差が見られた。一般に持続時間は左右心室共に内膜側が外膜側よりも長かったが、左右心室でその活動電位波形の差異は顕著でなかった。Fig. 4 (A), (B) はそれぞれ右心室の外膜側および内膜側で

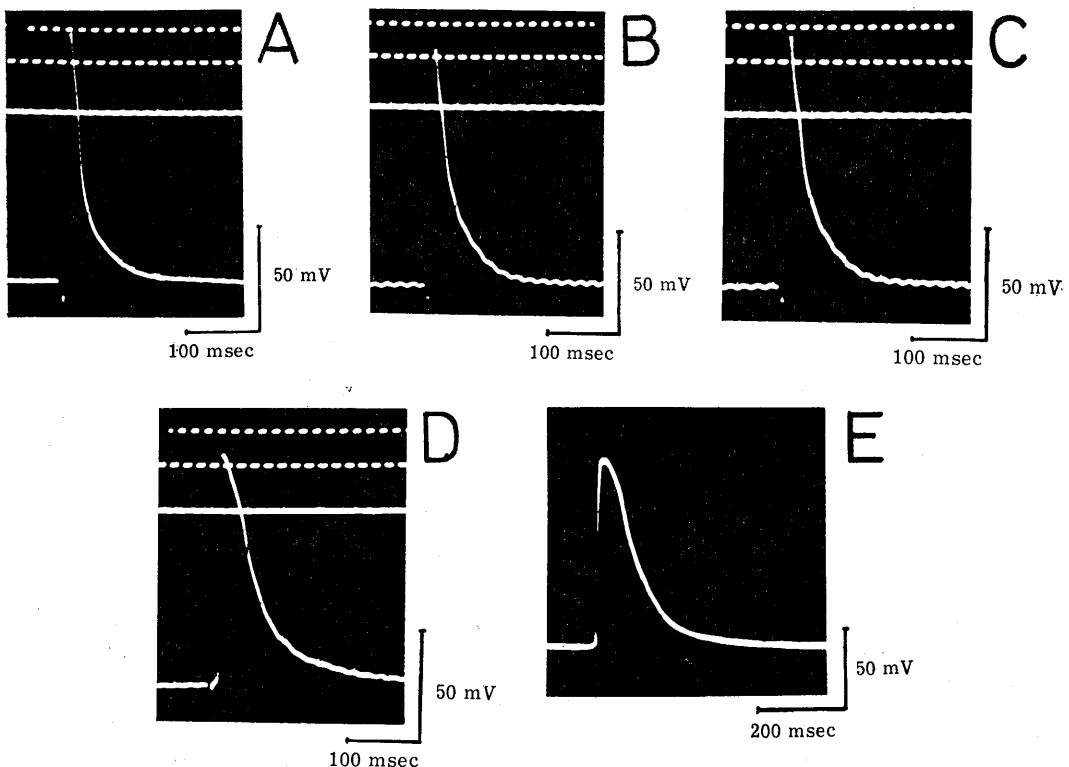


Fig. 2. The transmembrane action potential recorded from the venous system proximal to the heart in a rabbit. (A) A site at the left superior vena cava, about 10 mm distal from the coronary sinus. (B) A site at the left superior vena cava, about 15 mm distal from the coronary sinus. (C) A site at the right superior vena cava, about 6 mm distal from the cardiac orifice. (D) A site at the right superior vena cava, about 8 mm distal from the cardiac orifice. (E) A site at the left pulmonary vein, about 3 mm distal from the cardiac orifice.

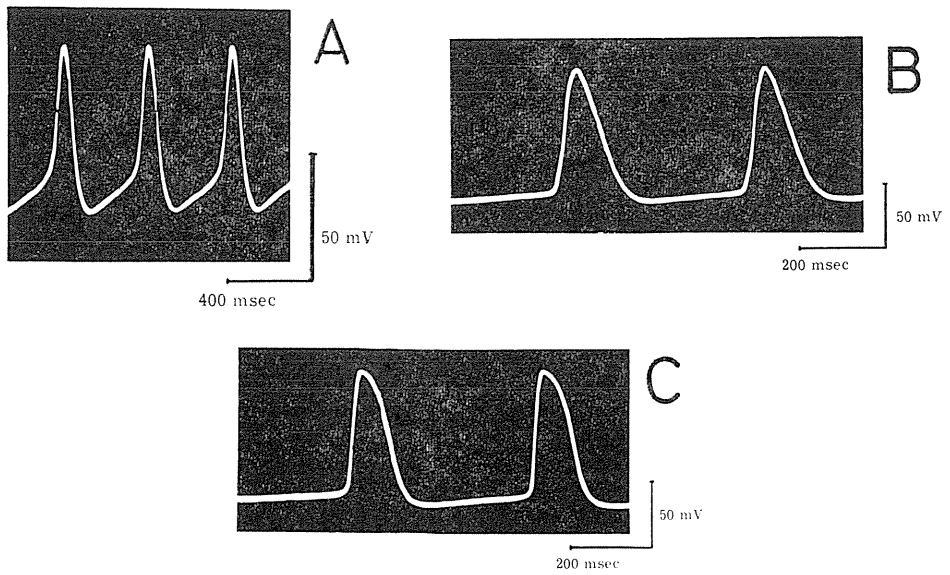


Fig. 3. The transmembrane action potential recorded from the sinus node and the A-V node. (A) Sinus node. (B) A-V node (the upper region of the node close to the atrial musculature). (C) A-V node (the region close to the His bundle).

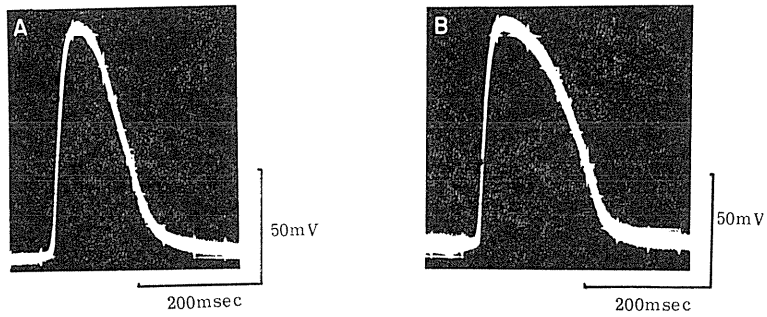


Fig. 4. The transmembrane action potential recorded from the right ventricle. (A) Epicardial side. (B) Endocardial side.

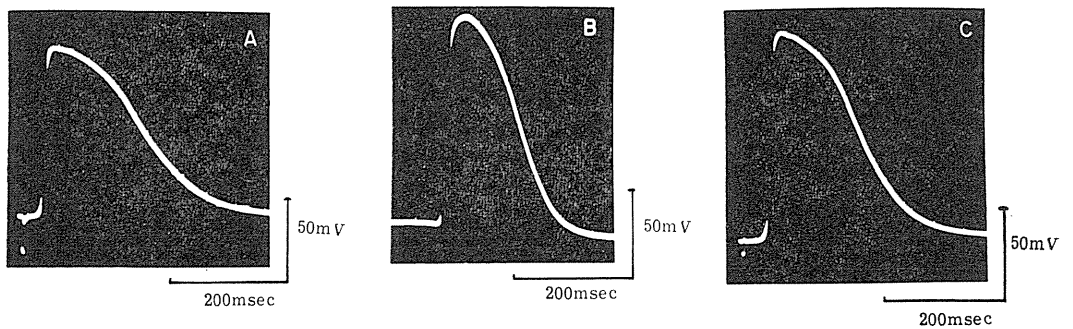


Fig. 5. The transmembrane action potential recorded from the papillary muscle of the left ventricle. (A) Tip part. (B) Middle part. (C) Basis part.

記録された活動電位と、これらの部位に対応する組織学的所見を示す。いずれについても組織学的に特殊心筋の特徴はみられず、すべて固有心筋と考えられ、これらの細胞から記録される活動電位もすべて固有心筋特有の波形を示している。ただ、内膜側と外膜側では、その細胞の配列状態が明らかに異なっており、核の大きさや細胞質の状態も異なるように思われたことは興味深い。しかし、これらについては、さらに電子顕微鏡などによる一層の組織学的検索が必要であろう。

### 5. 乳頭筋

左右両心室乳頭筋の各部位から細胞内活動電位を記録した結果、すでに福島および真柴<sup>27)</sup>が報告したごとく、活動電位の大きさはほぼ100 mV前後で部位により余り差はみられなかった。しかしその持続時間は部位ごとに異なり、一般に先端部が最も長く、中間部が最も短かく、内膜側に付着する附近ではその中間に位する値を示し、心室内膜面とほぼ同じ持続時間を示した。しかし時として部位が異なるにもかかわらず、その持続時間に差のないものも記録された。

Fig. 5は左心室乳頭筋の各部位で記録された活動電位およびそれらに対応する組織学的所見を示し、(A)は先端部、(B)は中間部、(C)は付着部に相当する。Cobalt ionによって標識されたこれらの細胞は、いずれも表面から3～

6層程度の表層に存在し、その組織学的所見よりみて、すべて固有心筋と考えられる。とくに乳頭筋付着部(C)の細胞の配列状態がFig. 4(B)に示す心室内膜面の細胞の配列状態に類似し、さらに、両者の細胞の核の性状や細胞質の状態も類似しているように思われたことは、それらから記録された活動電位持続時間が類似していることと平行し、興味深い。右心室乳頭筋についても同様の所見がえられた。

### B. 近心部静脈系および動脈系の組織学的所見

家兎の近心部静脈系の組織学的所見については、すでに落合<sup>16)</sup>、James<sup>17)</sup>の報告があるが、これらの部位の、とくに心筋様横紋筋の存在範囲、走行などについて、cobalt ion注入実験との関連において検討した。また近心部大動脈、肺動脈については、近心部静脈系に対比させる意味で、その血管壁における心筋様横紋筋存在の有無について検討した。

#### 1. 左右上大静脈

上大静脈については組織学的に左右でさほど差は見られず、ほとんど同様の所見であった。左右上大静脈とも、それらの右心房開口部には、両者をへだてる隔壁、弁様組織などはまったくみられず、心房筋線維が連続してそのまま上大静脈壁に入りこんでおり、その血管壁の厚さは一様ではない。概して腹側が厚く、背側が薄い。

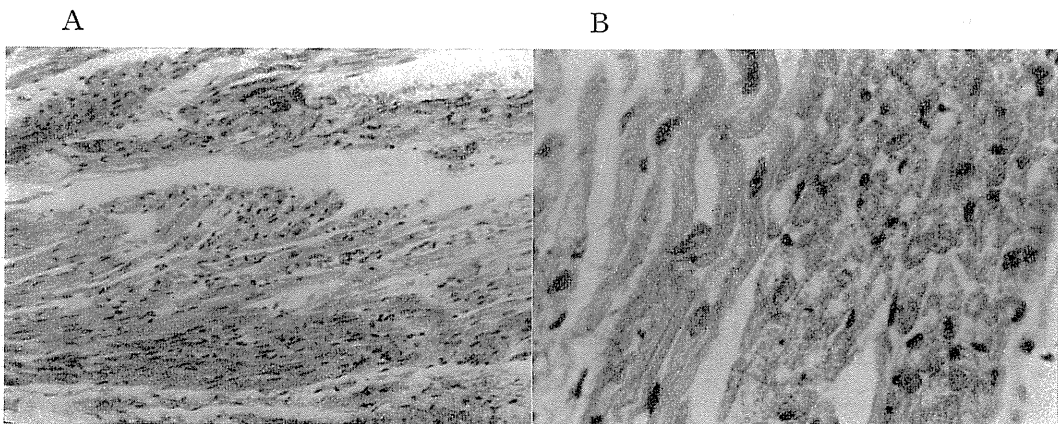


Fig. 6. The histological finding of the sinocaval area in the left superior vena cava. (A) longitudinal section (100 ×), (B) cross section (400 ×).

右心房開口部に接した部分では、その血管壁の全周を横紋筋線維がとり囲み、その洞-大静脈領域<sup>6)</sup>では筋線維の走行がやや複雑に交錯しているが (Fig. 6), より末梢側においても横紋筋線維の走行は必ずしも一様ではなく、縦走筋、輪状筋の両者が見られる。その血管壁の厚い部分は、右心房開口部附近からほとんど縦走筋線維でしめられるが、薄い部分には右心房開口部附近では、縦走筋、輪状筋の両者が見られ、一般に内膜側には縦走筋、より外膜側に輪状筋がみられる。しかし、時には外膜側に縦走

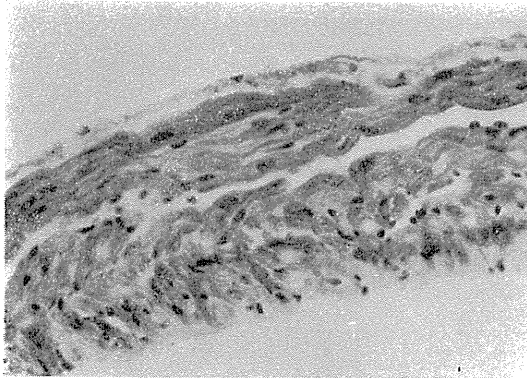


Fig. 7. The histological finding of the left superior vena cava proximal to the heart (cross section, 200 ×). This shows the existence of the longitudinal striated musculature in the external side and the annular one in the internal side.

筋の存在することもあり、その組織学的所見は被検個体により一様ではない (Fig. 7).

薄い血管壁の部分では末梢に行くにしたがい、内膜側の縦走筋が次第にその数を減じ、やがて消失して輪状筋が主体となる (Fig. 8). この輪状筋も次第に薄くなり、代って平滑筋線維が出現し、横紋筋と平滑筋の混在した形で観察されるようになる (Fig. 9). さらに間もなくこの大静脈壁の薄い部分の輪状筋も消失して平滑筋のみとなり、横紋筋は厚い血管壁の部分の縦走筋のみとなる (Fig. 10). この部分はほぼ心臓の付着部位に相当するが、この縦走する横紋筋線維も急速にその数を減じ、やがて大静脈壁から横紋筋線維は消失して、その壁の全周は平滑筋線維のみから構成されるようになる。これら縦走、輪状の横紋筋線維は心房筋から連続し、組織学的には両者の間に差はみられず、cobalt ion 注入実験でみられた上大静脈壁の心筋様横紋筋は心筋と同一のものと考えられる。

左心房と左上大静脈の junction に沿った部分には、特殊心筋と思われるものは見出せなかった。横紋筋と平滑筋は混在しているが、両者の移行型に相当する細胞、または両者の間の連結などについては、明確な所見はえられなかった。これらの点については、電子顕微鏡によるさらに精密な観察が必要であろう。

## 2. 下大静脈

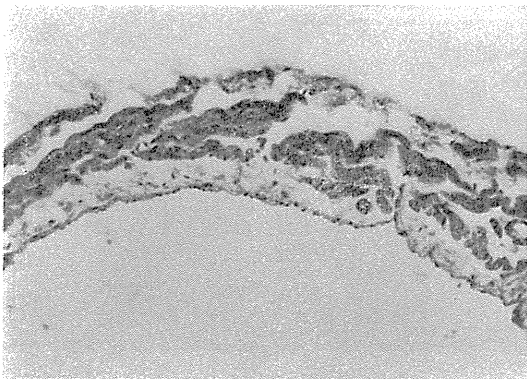


Fig. 8. The more distal part of the same vessel as in Fig. 7 (cross section, 100 ×). The wall of the vessel is mostly composed of the striated muscle of annular structure.

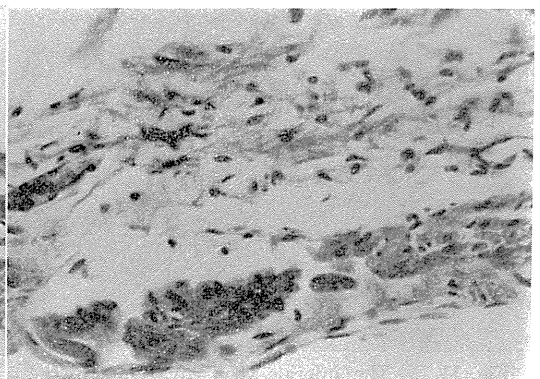


Fig. 9. The more further distal part of the same vessel as in Fig. 7 (longitudinal section, 200 ×). This shows the mixed structure with the striated muscle and the smooth muscle.

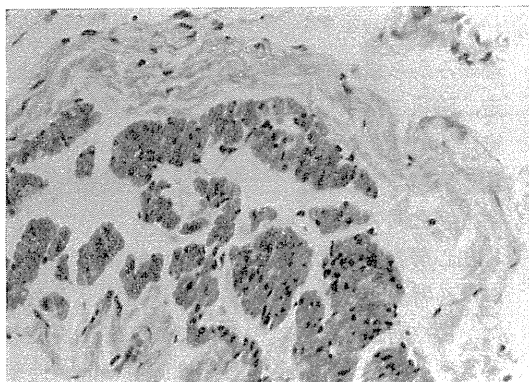
下大静脈の右心房開口部附近には、心房から連続して縦走する横紋筋線維が散在性に存在するのみで (Fig. 11), 全周は主として輪状の平滑筋線維よりなり (Fig. 12), その右心房開口部には肉眼でも認められる微小な突出部が認められ、弁膜を形成している。これが一般にいわれる Eustachian valve<sup>16)</sup>であろう。また下大静脈でも、その全周は平滑筋線維のみからなるにもかかわらず、血管壁の厚さは一様ではない。

### 3. 肺静脈

肺静脈は左右に2個ずつ計4個あるが、いず

れについても、左右上大静脈におけると同様、左心房開口部には両者をへだてる隔壁、弁様組織などはみられず、左心房筋が連続してそのまま肺静脈壁に入りこんでおり、その横紋筋線維の走行は一般に輪状で心嚢付着部まではほぼ壁の全周にわたって存在しているが (Fig. 13), それより末梢におよぶと横紋筋線維は急速に減少して壁の一部にのみ平滑筋線維と混在した形で存在するようになる。肺門部附近ではそれらも消失して壁の全周は平滑筋線維のみでとり囲まれるようになる。

A



B

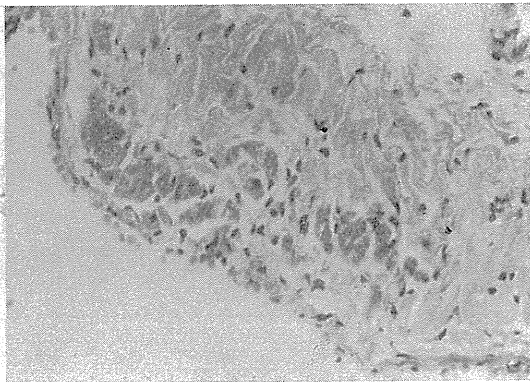


Fig. 10. This shows the thick wall in the left superior vena cava (cross section, 200 ×). (A) This part is composed of the longitudinally arranged striated muscle mixed with the smooth muscle. In this part, the annular structure of the striated muscle cannot be found. (B) The more distal part from the one in (A).

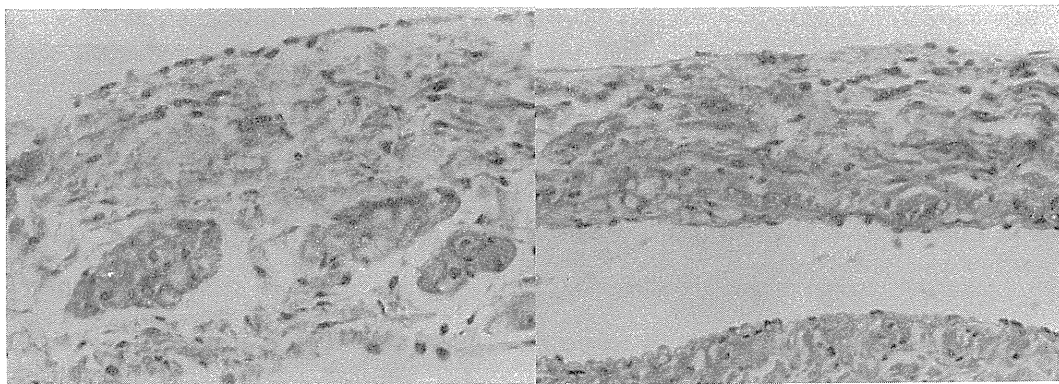


Fig. 11. The inferior vena cava close to the cardiac orifice (cross section, 200 ×). The longitudinally arranged striated muscle is found scarcely in the wall of this vessel. The main structure is composed of the smooth muscle.

Fig. 12. The more distal part from the one in Fig. 11 (cross section, 200 ×). The wall of the vessel is composed of the smooth muscle only.

これらの肺静脈壁に存在する横紋筋線維も、左右上大静脈におけると同様、左心房筋から連続したもので、組織学的に両者の間に差はみられず、心筋と同一のものとみなされる。また、肺静脈と左心房との接合部に相当する部分にも特殊心筋を思わせるものは見出せなかった。

#### 4. 近心部動脈系

近心部静脈系に対比させる意味で、近心部大動脈、肺動脈についても検索した。動脈は静脈と異なり、その構造は比較的明瞭で、内膜、中膜、および外膜の3層からなる。収縮にとくに関係の深いものは中膜に存在する輪状筋である

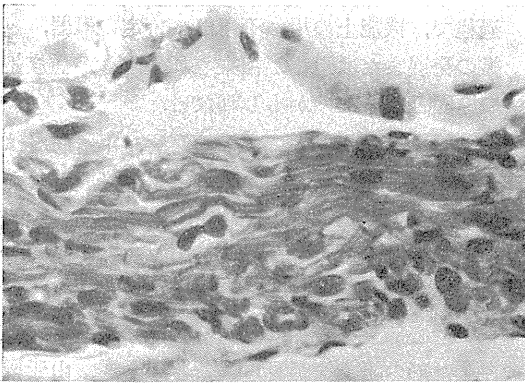
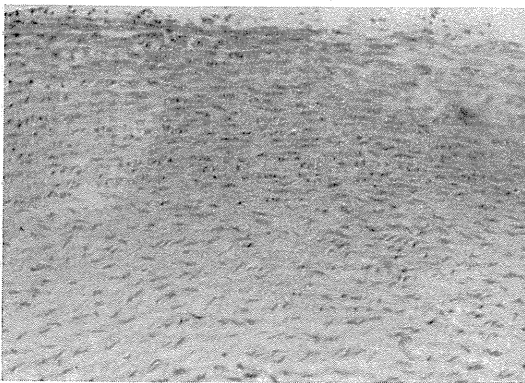


Fig. 13. The left pulmonary vein proximal to the heart (cross section, 400 ×). This shows the annularly arranged striated muscle found mostly in this part.

A



が<sup>22)</sup>、これら近心部動脈系の中膜には主として輪状に走る平滑筋線維のみしか認められない (Fig. 14). 内膜、外膜の部分にも心筋様横紋筋は存在しない。

#### IV. 考 察

##### A. 近心部静脈系および動脈系

近心部大静脈に自動的かつ律動的な収縮運動が存在するという事実は、古くから指摘されている<sup>16)28)-32)</sup>。1897年 Engelmann<sup>30)</sup>は、大静脈の心房開口部が心臓搏動の起点であろうという推定のもとにカエルについて実験を行ない、この部分が心房と同時に収縮することを観察した。さらに落合<sup>16)</sup>、西本<sup>32)</sup>は、哺乳類でも大静脈または肺静脈の心房開口部には筋線維が心房から延長した形で存在していて、かつこの部に自動性がみられることを報告している。落合<sup>16)</sup>、James<sup>17)</sup>は、家兎をはじめ多くの哺乳類について心および大血管を組織学的に検索し、近心部大静脈および肺静脈には血管固有の平滑筋と心房から延長したと考えられる心筋様線維が混在し、この部分にみられる搏動は後者の筋線維に由来するであろうと報告している。

洞興奮が心房に伝播する過程についての研究は少なくなかったが<sup>33)-37)</sup>、大静脈側への伝播についてはほとんど注目されることがなかつ

B

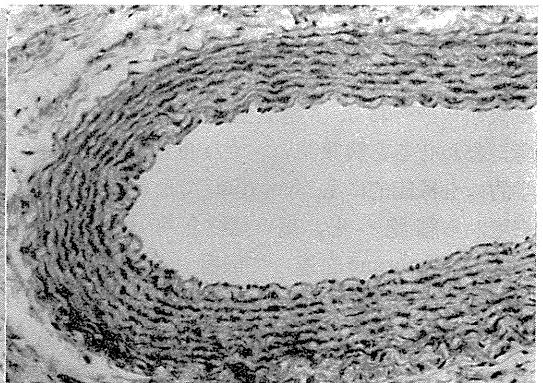


Fig. 14. (Cross section, 100 ×). (A) The histological finding of the aorta close to the cardiac orifice. The wall of the vessel is composed of the almost annularly arranged smooth muscle. (B) The histological finding of the pulmonary artery close to the cardiac orifice. This shows the same finding as in the aorta of (A).

た。しかるに、Mashiba et al.<sup>5)</sup>, Ito et al.<sup>9)</sup>は、洞興奮が心房のみならず大静脈にも伝播することをはじめて観察し、洞房伝導と対比して、洞-大静脈伝導 *sinocaval conduction* なる概念を導入した。さらにその後、家兎を用いて近心部大静脈について電気生理学的立場から種々検討し、このような大静脈筋の電氣的活動は大静脈に存在する心筋様横紋筋に由来するであろうとしている<sup>6)7)8)</sup>。

本研究は、これまで組織学的または生理学的に個々別々に確認されて来た事実を同時に対比して観察したものであり、その結果、家兎の上下大静脈で活動電位が記録できる範囲がほぼ心筋様横紋筋の存在範囲に一致し、心筋様横紋筋の存在しない下大静脈では活動電位の記録されないことが確認され、以上の事実を裏がきした。

近心部大静脈系の電気生理学的実験から推測される心筋様横紋筋<sup>6)7)8)</sup>とは、心房から連続して存在する心房心筋と同一の横紋筋線維であり、近心部大静脈より記録される活動電位はこれら心筋に由来する。すなわち近心部大静脈の示す心筋様の電気生理学的諸性質はこれらの心筋にもとづくものと考えられる。とくに、筋線維の走行がやや複雑に交錯している左右の洞-大静脈領域では、興奮伝播速度が遅延する事実<sup>6)</sup>、また右心房開口部附近の上下大静脈の厚い方の壁には、最初から縦走する比較的大きな心筋線維束が存在し、これらが上下大静脈のより末梢部で壁の他の部位に心筋が存在しなくなってもなお見られる事実を、最近の電子顕微鏡による観察<sup>38)39)40)</sup>および電気生理学的研究<sup>41)-44)</sup>と考え合わせると興味深い。すなわち心筋は組織学的にも機能的にも *syncytial* でなく、興奮は細胞から細胞へと、高い抵抗を有する *junctional membrane* を通って伝播するという *cell-to-cell conduction* の観点と一致している。

発生学的には、心臓と血管とは同一原基から由来するが、3個の大静脈のうち左右上大静脈は胎生期の前主静脈に由来するのに対し、下大静脈は後主静脈が退化した後、種々の末梢静脈が融合し合いつつ心臓に向って延長してゆき、

右心房と癒着して生じたものである<sup>45)</sup>。この点から上大静脈が、下大静脈に比較して、より心筋に近い性質を有し、下大静脈に横紋筋線維が存在しないのうなづけるが、他方、家兎よりも種族発生学的に下等なハトにおいては、下大静脈にも横紋筋線維が存在し、しかも肝臓下部にまでおよんでいるという<sup>16)</sup>。この事実からみると、家兎の上下大静脈の組織学的構成の相違を発生学的観点からだけでは解釈できないように思われる。また、発生学的には同一過程にぞくさない左心房と肺静脈間に興奮の伝播があり、肺静脈壁に左心房筋が入りこんでいるという事実も発生学的に解釈が困難である。進化の過程で、機能上の用、不用から特定の臓器、組織の発展または退化が招来され、それが種族差の原因となったのかもしれない。

一般に、動物体内では横紋筋層、平滑筋層は純粋に同一種の筋細胞の集りにより構成されているが、哺乳類の食道壁筋層やある種の無胃魚類(コイ、キンギョなど)の中腸起始部筋層では、横紋筋と平滑筋とが漸次交代してゆき、家兎の近心部上大静脈におけると同様、両者が混在した形の組織像が見られるという<sup>46)</sup>。山元<sup>46)</sup>は、キンギョの中腸起始部筋層の電子顕微鏡所見にもとづき、横紋筋層から平滑筋層への移行部に存在する横紋筋は、一般の骨格筋にみられる横紋筋の構造とは微細構造においてかなり異なるものが多く、骨格筋にみられる性質を少しずつ失っており、その筋細胞の構造と態度から考えると、次第に平滑筋の性質に近い生理的機能を営むようになると考えられるとしている。かくしてその横紋筋と平滑筋との接合状況からみて、それらの密接部のいわゆる *ephaaptic connection* を通じて横紋筋から平滑筋へ電氣的興奮が伝達する可能性があることを指摘している。

この知見は、家兎の近心部上大静脈で心筋から血管平滑筋へ移行している事実と対比して考えると、興味深い。事実、生理学的性質において近心部大静脈と心筋とは類似しているにもかかわらず、薬物に対する感受性などの点で差が

認められる<sup>47)</sup>。このことは、機能的にはこの部が心筋と血管平滑筋との中間的性質を有していることを示している。

以上のごとき右房-大静脈系における興奮伝導の知見に加えて、左房-肺静脈系についても同様の所見がみられる。すなわち、これまでにダイコクネズミや家兎の肺静脈から活動電位が記録され、左房より肺静脈へ向って興奮伝導があると報告されている<sup>8)12)15)</sup>。一方、落合<sup>16)</sup>は組織学的観点から、家兎の肺静脈に心筋様横紋筋が存在すると述べ、Kramer & Marks<sup>18)</sup>は、齧歯類で肺静脈のかなり末梢まで心筋が認められると報告している。また Karrer<sup>19)20)</sup>も、マウスの肺静脈を電子顕微鏡で観察し、この部に心筋とまったく同一の横紋筋が存在することを確認して、pulmonary myocardium と呼ぶことを提唱している。

本研究では、肺静脈についても、上大静脈に同様の組織学的所見と生理学的所見とが完全に対応する結果がえられたが、この部に存在する横紋筋線維も心筋と同一の性質を有するものと考えられる。ただ、上大静脈に比し、肺静脈では輪状筋線維が多いという所見がえられたが、機能上小循環では、大循環に比して逆流防止作用が強くと考えられるので、この構造上の特徴は、機能上の問題とも密接な関連があると推定される。

これらの事実より、心房-静脈系に興奮伝導が存在することは明らかであり、本研究の結果は、1966年真柴<sup>12)</sup>が洞大静脈伝導の概念をさらに拡張して、興奮伝導の場は心臓のみに限局するものではなく、心臓血管系をふくめて考えるべきであるとした、心臓血管興奮伝導 cardiovascular conduction なる概念を生理学的、組織学的に裏づけたものといえるであろう。すなわち洞房伝導、房室伝導等の心臓内での興奮伝導に対比して、興奮が心臓から血管系へも連続的に伝導し、その興奮伝導の本態は cell-to-cell conduction であるということが出来る。

一方、心室と動脈系との関係については、組織学的にすでに確認されているごとく<sup>16)</sup>、家兎

の大動脈、肺動脈には平滑筋のみしか存在しなかった。一般に、哺乳動物においては、大動脈、肺動脈いずれも微小電極を外膜側より刺入することが困難で、十分な記録がえられていない<sup>12)</sup>ので、これらの部位における興奮伝導については言及できない。しかし Su et al.<sup>48)</sup>によれば、家兎の肺動脈から 51.5 mV 程度の静止電位が記録されたが、活動電位は記録できなかったという。したがって、近心部静脈系における所見と併せ考えると、心室-動脈系に興奮伝導は存在しないといえるかもしれない。しかし、この点については、さらに、他の種々の動物について左心室と大動脈との関係をもふくめて検討する必要がある。

発生学的に心臓血管系は同一原器に由来し、もっとも原始的な心臓は個体発生の過程では cardiac tube であり、種族発生的には pulsating vessel である<sup>45)</sup>、心臓と血管とがこのように形態学的(組織学的)にも機能的にも未分化な段階にあっても、電気的興奮の発生と伝播が行なわれている<sup>49)50)</sup>。したがって成熟哺乳動物における cardiovascular conduction は、このような胎生期や下等動物におけるその残遺とも考えられるという説<sup>6)</sup>がある。本研究の結果では、近心部大静脈や肺静脈の組織学的所見と生理学的所見とは完全に一致し、心筋のそれにきわめて類似していることが明らかになったが、上述の報告と併せて、心臓とその近傍部の血管は、発生学的、組織学的、または電気生理学的にもきわめて近縁の関係にあるといえるであろう。この観点から、先に提唱された cardiovascular conduction なる概念<sup>6)12)</sup>は、興奮伝播の場を心臓に限局して考えていた従来の概念よりも、合理的であると考えられる。

このような心臓血管興奮伝導の生理学的意義として、これまでもいわれてきたように<sup>12)</sup>、逆流防止のための弁様作用、静脈血の心房への還流調節としての循環調節作用があげられよう。Brunton & Fayrer<sup>29)</sup>、落合<sup>16)</sup>は、大静脈開口部における静脈弁は動物種によっては欠如したり不完全である場合があり、そのような場合、大

静脈搏動が心房収縮によって当然生ずると考えられる右心房から大静脈への血液逆流を阻止するのであろうと述べている。

心房大静脈標本の各部分が律動的収縮を営む場合、同一心周期でそれらの部分が同時、一斉に収縮するのではなく、部位によって収縮開始時期にかなりのずれがあり、もっとも早く収縮する部位は上大静脈の右心房開口部、すなわち分界稜附近であり、右心房より 20~30 msec 早く収縮を開始する。しかも、この部からえられる活動電位と収縮張力が心房筋のそれに酷似していることから、この部分で攣縮張力を発生させる筋が心筋類似の横紋筋であることも充分推測され<sup>7)</sup>、本研究でえられた結果も以上の推定を裏づけている。また大静脈開口部の律動的収縮が、右心房から延長した形で存在する心筋に由来するとする考え<sup>51)</sup>、あるいはそれらが逆流防止のための弁様作用にあずかっているとする考えをも具体的に裏づけるものであろう。

肺静脈に関しても、古く Arnstein<sup>52)</sup>が、肺静脈壁の横紋筋が収縮して静脈弁の代用として働いており、この機構は短小な肺循環系を持つネズミやコウモリなどではとくに必要であるとしている。事実、これら小動物肺静脈では、横紋筋線維が末梢まで存在するという報告<sup>18)</sup>もある。Burch & Romney<sup>53)</sup>、Braun<sup>54)</sup>も、肺静脈開口部の絞り弁作用やポンプ作用について述べ、これらが肺血行動態の調整に重要な意義を持っていることを強調しているが、一方、肺静脈の横紋筋線維が肺組織から血液を迅速に心房に輸送する目的の装置であるとみなす説<sup>55)</sup>もあり、小循環系における肺静脈収縮の重要性は、そのまま大循環系における大静脈収縮にもあてはめらるであろう。

本研究の結果、家兎の下大静脈には、心筋線維が見出されなかった。このことは、興奮の伝導は下大静脈起始部で杜絶して活動電位もえられず<sup>6)9)10)</sup>、自動的収縮はもちろん、電気刺激を与えても上大静脈にみるがごとき攣縮を発生させることができなかった所見<sup>7)</sup>とも対応していると考えられ、また組織学的所見もそれに合

致している。また、家兎の下大静脈壁に心筋線維が存在しない代りに、開口部には静脈弁 (Eustachian valve) がある。このことも上大静脈開口部においては、弁を欠く代りに周辺血管壁に心筋様線維が存在し、これが弁様作用を営むという推定を間接的に支持するものかもしれない。

収縮が近心部静脈系の心房開口部より末梢にむかって波及している事実<sup>16)28)~32)</sup>からも、上述のごとき循環調節作用があることが推定されるが、有田<sup>7)</sup>は、家兎の近心部大静脈には大別して律動的収縮と持続的収縮の二つが存在し、前者は心筋様横紋筋に由来し、後者は血管平滑筋に由来するとしている。この攣縮張力の発生は、逆行性の搏動として血液還流調節を能動的に営む上に何らかの役割をはたしていると考えられ、また静止張力に関する現象は、大静脈の右心房開口部周辺の口径に関係して還流血液量の調節にその生理的意義を有すると考えられる。このことは、肺静脈と左心房間でも同様であると考えられ、これまでに家兎の大静脈で明らかにされたごとく<sup>7)8)</sup>、家兎の近心部静脈系は少なくとも機能的には心筋と血管平滑筋の両方の性質、またはその中間的性質を有するものと思われる。それらの近心部静脈系に心筋と平滑筋とが混在している所見はこの事実を裏づけるものであろう。

#### B. 洞結節および房室結節

洞結節、房室結節の活動電位の特徴は、前者では diastolic slow depolarization が、後者では脱分極過程に特徴ある hump がみられることである。これらの活動電位は、大静脈や右房の活動電位に比較すると、大きさが小さく、脱分極速度が遅く、脱分極相から再分極相への移行部は滑らかな丸みを帯びた曲線を示す<sup>4)6)56)57)</sup>。また、組織学的にもこの両者は類似の構造を示し、心房筋よりも細い筋線維がそれぞれ結合織によってつつまれ、不規則に交錯して網状に配列していると報告されている<sup>17)21)58)</sup>。本研究の成績もこれらの所見に一致し、生理学的、組織学的にこれら所見を結合して証明した点に意義

があらう。

Carvalho & Almeida<sup>59)</sup> は、房室結節を細胞の配列や大きさによって3部分に区別しているが、Fig. 3(B) は彼等のいう結節の心房心筋に接する部分に、Fig. 3(C) は結節の His 束に続く部分に相当するであろう。これら結節内においては興奮伝播速度が小さく、また房室間の興奮伝導が一般心筋内の伝導に比べて安全率が低く、ややもすればブロックに陥りやすいことはよく知られているが<sup>47)60)</sup>、組織学的にみてこれらの部には結合織が多く、筋線維の配列が不規則であることは、cell-to-cell conduction の観点から興味ある知見である。松田および上山<sup>60)</sup> も、房室結節近傍の興奮伝導異常の原因として、その部の細胞の特有な電気的性質と細胞構築性の複雑さとをあげている。

#### C. 心室内外膜面および乳頭筋

生体の電気的現象はすべて細胞の興奮性膜の活動によって発生し、心電図は個々の心筋細胞膜の興奮の総和であるといえることができる。したがって心電図上の変化は細胞膜の変化に帰して考えることができよう<sup>61)62)</sup>。ことに哺乳動物の心臓では、心室は発電部として最強力である。このような観点に立って、心室内外膜面および乳頭筋についてその活動電位とそれの記録された細胞とを対応して観察してみた。

本研究では心室内外膜面で記録された活動電位はいずれも固有心筋からの波形を示し、松田ら<sup>63)</sup>のいう乳頭筋型であったが、cobalt ion で標識された細胞もその組織学的所見から固有心筋であった。一般に心室筋の活動電位持続時間は内膜側が外膜側よりも長いといわれているが<sup>27)63)64)</sup>、本研究の結果も同様であった。

心室筋活動電位は室壁表面の第1層と深層部とで若干相違し、これは両者の環境の相違（たとえば  $O_2$  拡散度その他）というよりはその筋細胞の生理的特性の相違によると考えられている<sup>63)</sup>が、本研究では cobalt ion により標識された細胞の組織学的所見からも明らかなく、心外膜の活動電位の方が明らかに深い層で記録されているので、その持続時間が内膜側よ

りも短く、心内外膜の持続時間の差がよりはっきりと現われたのかもしれない。しかし上述のごとく、一般に内膜側の方が外膜側よりもその持続時間が長いとされており、これはその両者の細胞形態が異なる様に思われる点からみても、両者の生理的環境の差（血流分布、 $O_2$  分圧差、機械的条件の差、その他）によるというよりは、その細胞本来の発電性の差などの細胞特性を示していると思われる。この所見は、Wilson et al. の gradient theory<sup>65)</sup>、すなわち、正常心では心内膜側が心外膜側よりも、また心尖部が心基部よりも興奮持続時間が長いという説にも一致し、心室全体としてみると、興奮の伝播は心内膜部よりおこるが、興奮の消退が心外膜側より始まるとみられていることにも一致する<sup>63)</sup>。

乳頭筋についても、時として活動電位持続時間にあまり差のないものもみられたが、一般に活動電位は部位によって異なり、先端部で最も長く、中間部が最も短く、また内膜側付着部ではそれらの中間に位する値を示し、内膜側とほぼ同じ活動電位持続時間であった<sup>27)</sup>。これら活動電位が記録された細胞は、組織学的には表面から3~6層程度の比較的表層に存在する固有心筋で、部位による活動電位持続時間の差異は、時として異なった部位から余り差のないものも記録された点、および松田ら<sup>63)</sup>が心室筋の細胞層による活動電位の差異を指摘した点などから考えて、その記録細胞の表面からの深さもある程度関係しているのかもしれない。事実、本研究結果では中間部の細胞が一番深層にあった。

また一般に乳頭筋は表層と深層とで線維の走行が異なっており、深層は主として縦走する線維からなっているが、活動電位は主として表層の筋線維より記録されている。活動電位持続時間のもっとも長かった先端部で、表層の筋線維がもっとも薄かったという事実は、その興奮伝播に関して深層の縦走線維の影響を受けやすいとも解釈され、cell-to-cell conduction の観点からは興味ある知見である。臨床的にも、心室

筋の活動電位持続時間の差が心電図 ST-T の成立機序に密接に関係しているといわれていることは<sup>66)67)</sup>注目に値する。

## V. 要 約

1. 家兎の心臓血管系の興奮伝導全般について、生理学的所見と組織学的所見とを系統的に対比して観察することを目的とし、micro-electrophoresis 法を用いて次のごとき研究を行った。とくに、近心部上大静脈、肺静脈から記録される細胞内活動電位が、それらの血管壁に含まれる横紋筋、平滑筋のうちいずれの筋線維に由来するかに重点をおいた。

2. 左上大静脈の冠状静脈洞との境界より末梢に向い約 15 mm の部位、右上大静脈の右心房開口部より末梢に向い約 8 mm の部位で記録された活動電位波形は心房筋のそれとほぼ同じ波形で、これに対応する細胞は上大静脈の表層近くに存在する心筋様横紋筋のそれであった。

3. 同様に、左肺静脈の左心房開口部より末梢に向い約 3 mm の部位で、心房筋とほぼ同じ波形の活動電位が記録された。これに対応する細胞も心筋様横紋筋であった。

4. 左右上大静脈、肺静脈で心筋様横紋筋の存在する範囲は、ほぼその活動電位の記録される範囲に一致した。これら近心部静脈系には心房との間に隔壁、弁様組織などはなく、心房筋が連続してその血管壁に入りこんでいる。これらは心筋のものと同一の横紋筋とみなされる。これら心筋様横紋筋の走行は、上大静脈では縦走、輪状など種々であるが、肺静脈では輪状が主体であった。またこの横紋筋は、心房開口部附近では血管壁の全周を取囲み、末梢に行くに当たって平滑筋と混在した形で観察されるが、横紋筋、平滑筋が混在している部位では、両者の移行型と思われる細胞、または両者の間の連結などについては、明確な所見はえられなかった。

5. 下大静脈、大動脈、肺動脈の血管壁には心筋様横紋筋は存在せず、平滑筋線維のみからなっており、下大静脈にも肉眼でも認められる

微弱な突出部があって不完全な弁膜ないし弁膜の遺残構造を形成している。

6. 洞結節、房室結節でそれぞれに特徴的な活動電位波形が記録された。これらに対応する細胞はおのおのが結合織につつまれて不規則に配列した心房筋よりも細い筋線維であって、従来よりそれらの結節の特徴としていわれていた組織学的所見に一致した。

7. 心室内外膜面で記録された固有心筋に特徴的な波形の活動電位は、resting potential, action potential, overshoot などに関してはあまり差がみられなかったが、その持続時間は一般に内膜側が外膜側よりも長く、それらに対応する組織学的所見は、内外膜面でその細胞構築性、形態に差異があるように思われた。

8. 乳頭筋の各部位で記録された細胞内活動電位は、心室内外膜面におけると同様に、その大きさなどには余り差がなかったが、その持続時間だけは部位によって異なり、一般に先端部が最も長く、中間部が最も短く、内膜側に付着する附近ではその中間に位する値を示したが、これらの部位に対応する細胞はいずれも表面から 3~6 層程度の表層に存在する固有心筋であった。

9. 乳頭筋の内膜側に付着する附近と心室内膜面で記録された活動電位は、一般にほぼ同じ持続時間を示したが、それらに対応する細胞もその形態が類似しているように思われた。しかし、これらの組織学的所見については、さらに電子顕微鏡などによる一層の検索が必要であろう。

稿を終るにあたり、御教示を賜った前教授山岡憲二博士、柳瀬敏幸教授、御校閲を賜った中村元臣教授、後藤昌義教授、御指導頂いた真柴裕人博士、および御協力頂いた研究室の諸兄に感謝する。

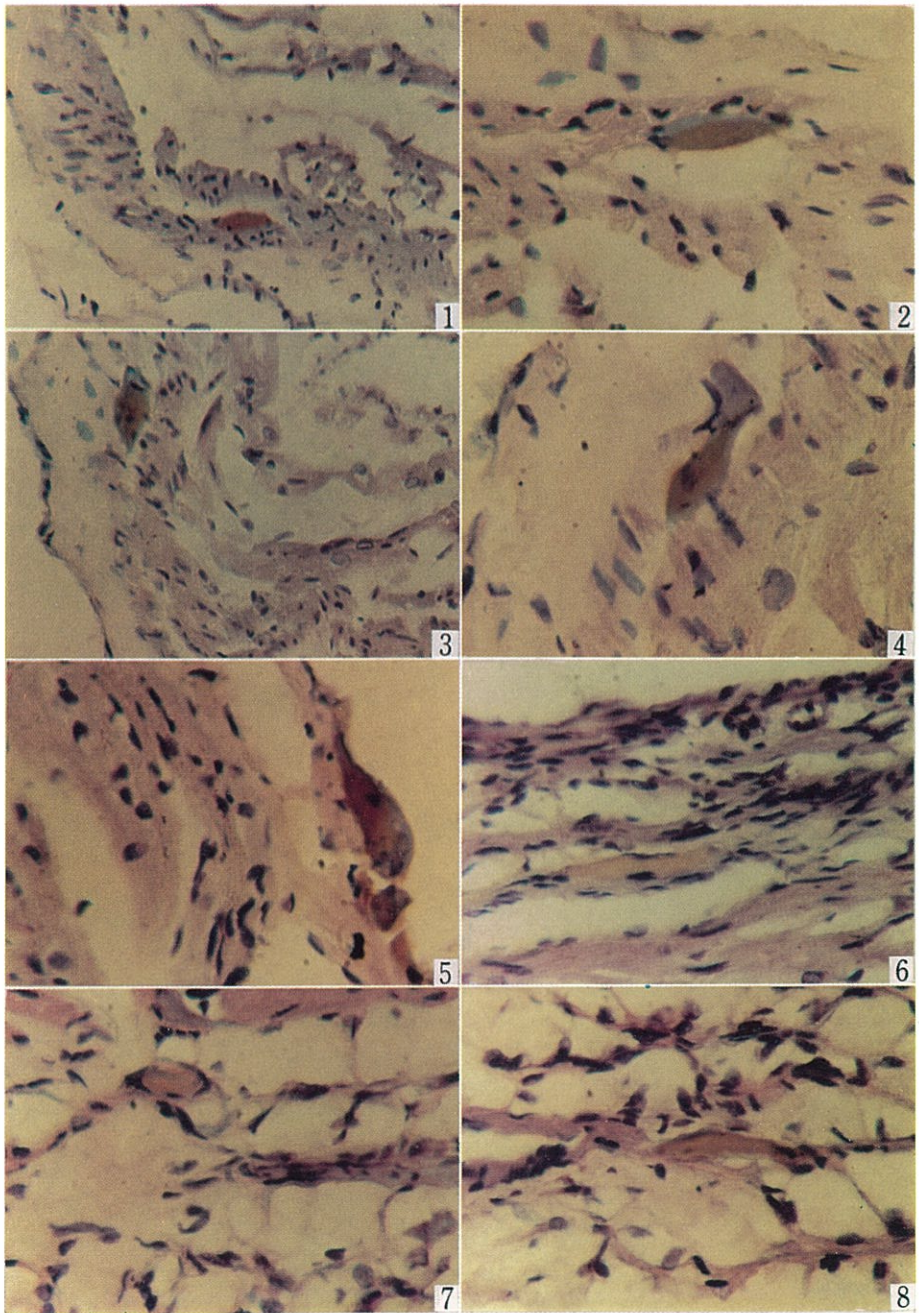
本論文の要旨の一部は昭和42年第44回日本生理学会総会において、また全体の要旨は昭和44年第33回日本循環器学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F., (1939) Action potentials recorded from inside a nerve fiber.

- Nature **144**, 710-712
- 2) Ling, G. & Gerard, R. W. (1949) The normal membrane potential of frog sartorius fibers. *J. Cell. Comp. Physiol.* **34**, 383-396
  - 3) Weidmann, S. (1957) *Elektrophysiologie der Herzmuskelfasern*, Japanese translation by K. Matsuda. Kinpodo publishing Co. Ltd., Tokyo, 1-90
  - 4) Hoffman, B. F. & Cranefield, P. F. (1960) *Electrophysiology of the heart*. Mc Graw-Hill Book Comp., Inc., New York. 1-289
  - 5) Mashiba, H., Yanaga, T. & Ito, M. (1963) Studies on transmembrane action potential of mammalian vascular smooth muscle and myo-myocardial excitation transmission between cardiac and vascular smooth muscle. *Kyushu J. Med. Sci.* **14**, 121-130
  - 6) 伊東盛夫 (1966) 微小電極法による家兎洞大静脈伝導の研究. *日本循環器誌* **30**, 597-607
  - 7) 有田 真 (1966) 近心部大静脈の興奮と収縮に関する研究. *日本循環器誌* **30**, 1605-1621
  - 8) 佐伯和之 (1967) 家兎近心部大静脈筋の細胞内電位に関する研究. *日本循環器誌* **31**, 683-692
  - 9) Ito, M., Yanaga, T., Saeki, K., Arita, M., Ishihara, M. & Mashiba, H. (1964) Studies on sinocaval conduction of the rabbit with microelectrode. *Jap. J. Physiol.* **14**, 439-449
  - 10) Ito, M., Yanaga, T. & Mashiba, H. (1963) Studies on transmembrane potential and sinocaval conduction in mammalian cardiac and vascular smooth muscle. *Kyushu J. Med. Sci.* **14**, 393-402
  - 11) Arita, M., Saeki, K., Tanoue, M., Ito, M., Yanaga, T. & Mashiba, H. (1966) Studies on transmembrane action potentials and mechanical responses of the venae cavae and atria of the rabbit. *Jap. J. Physiol.* **16**, 462-480
  - 12) 真柴裕人 (1966) 心臓血管興奮伝導. *医学のあゆみ* **56**, 575-580
  - 13) Yanaga, T. (1966) Studies on sinocaval conduction. *Jap. Circul. J.* **30**, 154-155
  - 14) Ito, M., Arita, M., Saeki, K., Tanoue, M., Fukushima, I., Yanaga, T. & Mashiba, H. (1967) Functional properties of sinocaval conduction. *Jap. J. Physiol.* **17**, 174-189
  - 15) Tanoue, M., Fujino, T., Fukushima, I., Arita, M. & Mashiba, H. (1968) Studies on the cardiovascular system with microelectrophoresis (forth report). Presented before the 25th Kyushu regional meeting of the Japanese Circulation Society (in Japanese)
  - 16) 落合国太郎 (1931) 哺乳動物胸腔内大静脈ノ組織学的研究. 特ニ静脈壁ノ横紋筋纖維ニ就テ. *愛知医学誌* **38**, 843-896
  - 17) James, T. N. (1967) Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbit. *Circul. Res.* **20**, 638-648
  - 18) Kramer, A. W., Jr., & Marks, L. S. (1965) The occurrence of cardiac muscle in the pulmonary veins of rodentia. *J. Morph.* **117**, 135-150
  - 19) Karrer, H. E. (1959) The striated musculature of blood vessels. I. General cell morphology. *J. Biophysic. and Biochem. Cytol.* **6**, 383-403
  - 20) Karrer, H. E. (1960) The striated musculature of blood vessels. II. Cell interconnection and cell surface. *J. Biophysic. and Biochem. Cytol.* **8**, 135-150
  - 21) Torii, H. (1962) Electron microscope observation of the S-A and A-V node and Purkinje fibers of the rabbit. *Jap. Circul. J.* **26**, 39-77
  - 22) 西丸和義 (1966) 脈管の収縮性とその機転. *広島医学* **19**, 353-373
  - 23) Sano, T., Tasaki, M. & Shimamoto, T. (1959) Histologic examination of the origin of the action potential characteristically obtained from the region bordering the atrioventricular node. *Circul. Res.* **7**, 700-704
  - 24) Kanazu, I. (1963) The relation between the specific conduction systems and its action potentials in the rabbit atrium (I). *Mie Medical Journal* **12**, 287-294
  - 25) 河村元郎 (1968) 家兎心房におけるPacemaker Shiftに関する微小電極法による研究. *日本循環器誌* **32**, 41-61
  - 26) 岡本耕造, 園田秀穂 (1944) 「コバルト」ノ顕微化学的證明法. *日本体質医誌* **13**, 62-65
  - 27) 福島 勇, 真柴裕人 (1969) ST-T 変化の成立機序に関する実験的研究. *心臓* **1**, 552-556
  - 28) Franklin, K. J. (1937) A monograph on veins. Charles C. Thomas, Springfield and Baltimore, 292-297
  - 29) Brunton, T. L. & Fayrer, J. (1876) Note on independent pulsation of the pulmonary veins and vena cava. *Proc. Roy. Soc.* **25**, 174-176
  - 30) Engelmann, T. W. (1897) Über dem Ursprung der Herzbewegungen und die Physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. *Pflügers. Arch.* **65**, 109-214
  - 31) 銭場武彦 (1941) 大静脈近心部ニ於ケル自動的収縮性ニ就イテ. *日本生理誌* **5**, 370-378
  - 32) 西本和夫 (1951) 大静脈近心部の自動的収縮性に就て. *広島医学* **4**, 643-646
  - 33) Peuch, P., Esclavissat, M., Sodi-Pallares, D. & Cisneros, F. (1954) Normal activation in the dog heart. *Am. Heart J.* **47**, 174-191
  - 34) Van der Kooij, M. W., Durrh, D., Van Dam, R. T. & Van der Tweel, L. H. (1956) Electrical activity in sinus node and atrioventricular node. *Am. Heart J.* **51**, 684-700

- 35) Paes de Carvalho, A., de Mello, W. C. & Hoffman, B. F. (1959) Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium. *Am. J. Physiol.* **196**, 483-488
- 36) Horibe, H. (1961) Studies on the spread of the right atrial activation by means of intracellular microelectrode. *Jap. Circul. J.* **25**, 583-593
- 37) Miyauchi, A. (1962) Electrical events in specialized muscle fibers of a mammalian atrium: S-A node. *Jap. Heart J.* **3**, 357-372
- 38) Moore, D. H. & Ruska, H. (1957) Electron microscope study of mammalian cardiac cells. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **3**, 216-267
- 39) Fawcett, D. W. & Selby, C. C. (1958) Observations on the fine structure of the turtle atrium. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **4**, 63-72
- 40) Sjöstrand, F. S., Anderson-Cedergren, E. & Dervey, M. (1958) The ultrastructure of the intercalated discs of frog, mouse and guinea pig cardiac muscle. *J. Ultrastructure Res.* **1**, 217-286
- 41) Hoshiko, T., Sperelakis, N. & Berne, R. M. (1959) Evidence for nonsyncytial nature of cardiac muscle from impedance measurements. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **101**, 602-604
- 42) Sperelakis, N., Hoshiko, T. & Berne, R. M. (1960) Nonsyncytial nature of cardiac muscle: membrane resistance of single cells. *Am. J. Physiol.* **198**, 531-536
- 43) Sperelakis, N., Hoshiko, T., Keller, R. F. & Berne, R. M. (1960) Intracellular recording from frog ventricular fibers during hypertonic perfusion. *Am. J. Physiol.* **198**, 135-140
- 44) Tarr, M. & Sperelakis, N. (1964) Weak electrotonic interaction between contiguous cardiac cells. *Am. J. Physiol.* **207**, 691-700
- 45) Patten, B. M. (1953) Human embryology. Blaiston Co., Inc., New York. 656-673
- 46) 山元寅男 (1965) 横紋より平滑筋への移行の問題, 細胞間結合, 神経筋接合様式. *医学のあゆみ* **54**, 32-36
- 47) 真柴裕人, 佐伯和之, 有田 真, 伊東盛夫, 田上三雄, 矢永尚士, 福島 勇 (1966) 洞結節周辺組織の生理. *医学のあゆみ* **59**, 169-175
- 48) Su, C., Bevan, J. A. & Ursillo, R. C. (1964) Electrical quiescence of pulmonary artery smooth muscle during sympathomimetic stimulation. *Circul. Res.* **15**, 20-27
- 49) Eyster, J. A., Krasno, M. R. & Hetter, J. P. (1937) Electrical potentials of the heart of the chick embryo. *Am. J. Physiol.* **120**, 173-178
- 50) 落合正直 (1959) マイクロ電極による下等動物心筋細胞内電位の比較生理学的研究. *医学研究* **29**, 4589-4602
- 51) Vaughan Williams, E. M. (1958) Some observation concerning the mode of action of acetylcholine in isolated rabbit atria. *J. Physiol.* **140**, 327-346
- 52) Arnstein, C. (1877) Zur Kenntnis der quergestreiften Musculatur in dem Lungenvenen. *Centr. Med. Wissensch.* **15**, 692-694
- 53) Burch, G. E. & Romney, R. B. (1954) Functional anatomy and "throttle valve" action of the pulmonary veins. *Am. Heart J.* **47**, 58-66
- 54) Braun, K. (1966) Pumping action of pulmonary veins. *Am. Heart J.* **71**, 286-287
- 55) Martin, P. (1915) Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. II, zweite Hälfte, 788-928
- 56) 松田幸次郎 (1963) 房室刺激伝導系研究の趨勢. *診断と治療* **51**, 535-544
- 57) Matsuda, K., Hoshi, K. & Kameyama, S. (1958) Action potential of the atrioventricular node (Tawara). *Tohoku J. Exptl. Med.* **68**, 8
- 58) 森 優 (1965) 心臓の刺激伝導系に関する綜説. *医学研究* **35**, 1-35
- 59) Carvalho, A. P. & Almeida, D. F. (1960) Spread of activity through the atrioventricular node. *Circul. Res.* **8**, 801-809
- 60) 松田幸次郎, 上山章光 (1965) 房室伝導系末梢における興奮伝導—心電図基礎生理における新知見—*綜合臨牀* **14**, 754-761
- 61) 真柴裕人, 福島 勇 (1966) 心電図と心筋細胞内活動電位—心電図の膜電位的解釈. *医学のあゆみ* **59**, 425-428
- 62) 真柴裕人 (1962) 心電図の臨床生理学的検討—心電図の膜電位的解釈について—*臨床と研究* **39**, 1215-1219
- 63) 松田幸次郎, 星 猛, 亀山重徳 (1956) 哺乳動物心室筋の細胞電位. *生体の科学* **7**, 379-391
- 64) Moore, E. N., Preston, J. B. & Moe, G. K. (1965) Durations of transmembrane action potentials and functional refractory periods of canine false tendon and ventricular myocardium: comparisons in single fibers. *Circul. Res.* **17**, 259-273
- 65) Wilson, F. N., Garrard, A., Barkar, P. S. & Johnston, F. D. (1935) The determination and the significance of the ares of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am. Heart J.* **10**, 46-61
- 66) Reynolds, E. W. & Van der Ark, C. R. (1959) An experimental study on the origin of T-wave based on determinations of effective refractory period from epicardial and endocardial aspects of the ventricle. *Circul. Res.* **7**, 943-949
- 67) 佐野豊美 (1964) 新臨床心電図学, 第3版. 医学書院, 東京, 大阪, 23-45



The photographs show the corresponding cells in the heart and proximal veins of the rabbit from which action potentials were recorded.

The reddish orange cobalt compound was demonstrated in the cells where action potentials characteristic of the respective part were recorded.

(Fig. 2 — Fig. 5).

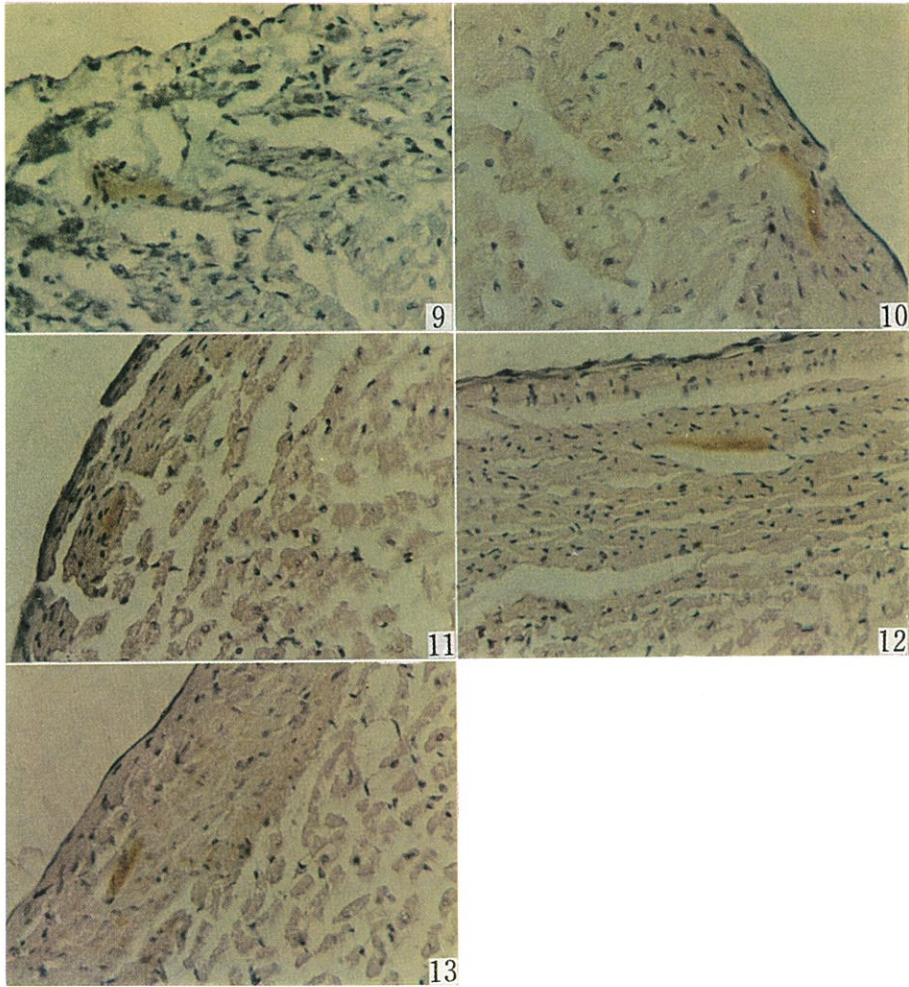


Fig. 2. The histological findings corresponding to the venous system proximal to the heart, from which action potentials were recorded. 1. Fig. 2(A) A site at the left superior vena cava, about 10mm distal from the coronary sinus. 200X. 2. Fig. 2(B) A site at the left superior vena cava, about 15mm distal from the coronary sinus. 400X. 3. Fig. 2(C) A site at the right superior vena cava, about 6mm distal from the cardiac orifice. 200X. 4. Fig. 2(D) A site at the right superior vena cava, about 8mm distal from the cardiac orifice. 400X. 5. Fig. 2(E) A site at the left pulmonary vein, about 3mm distal from the cardiac orifice. 400X.

Fig. 3. The histological findings corresponding to the sinus node and the A-V node, from which action potentials were recorded. 6. Fig. 3(A) Sinus node. 400X. 7. Fig. 3(B) A-V node (the upper region of the node close to the atrial musculature). 400X. 8. Fig. 3(C) A-V node (the region close to the His bundle). 400X.

Fig. 4. The histological findings corresponding to the right ventricle from which action potentials were recorded. 9. Fig. 4(A) Epicardial side. 200X. 10. Fig. 4(B) Endocardial side. 200X.

Fig. 5. The histological findings corresponding to the papillary muscle of the left ventricle from which action potentials were recorded.

11. Fig. 5(A) Tip part. 200X. 12. Fig. 5(B) Middle part. 200X.

13. Fig. 5(C) Basis part. 200X.

## Determination of intracellular pH of erythrocytes by DMO method

Mamoru FUJIMOTO \*

*Department of Physiology, Gifu University School of Medicine, Tsukasamachi 40, Gifu*

Intracellular pH of the human red cells as determined by means of 5,5-dimethyl-2, 4-oxazolidinedione (DMO) has been reported to be  $7.285 \pm 0.066$  (S. D.)<sup>1)</sup>. On the other hand, the values of intracellular pH determined by hemolytic method<sup>2)</sup> or CO<sub>2</sub> method<sup>3)</sup> are known to be 7.22-7.24. Paymaster and Englesson<sup>4)</sup> discussed the difference between values of the red cell pH determined by the DMO method and that of hemolyzed red cells. As for the DMO method, most workers<sup>1)4)5)</sup> who studied with this method used a conventional hematocrit value, instead of the exact ratio of intracellular to whole blood water volume, to calculate the cellular DMO concentration. The error in the ratio causes an upward deviation by approximately 0.02-0.1 unit in intracellular pH of red cells. This paper deals with the above error and a modification of procedures in the DMO method in order to improve its accuracy.

The blood sample taken from 8 healthy human male subjects was served for testing whether or not the DMO method gives an accurate estimate of intracellular pH of red cells. The blood was anaerobically collected from the cubital vein into syringes containing heparin, into which DMO (1 mg/ml blood) and NaF ( $2.4 \times 10^{-5}$  M/ml blood) were added. After immediate determination of whole blood pH with a glass electrode, well-mixed and 20-min-equilibrated blood specimen was divided into several fractions in order to measure separately hematocrit and water content, and to separate plasma and cells and to produce hemolysis. Effect of hemolytic procedures on the value of intracellular pH was examined by means of freezing-and-thawing method and saponine method. Further, blood samples were taken from

22 anestheized male rats which had previously been administered with DMO (1 g/kg i. v.) and 3-4 mM/kg of 0.3 N HCl or 0.15 N NaHCO<sub>3</sub> for the purpose of being made either acidotic or alkalotic. A control group of rats were infused with 0.15 N NaCl instead of HCl or NaHCO<sub>3</sub> solution. After two hours of equilibration time, the blood was collected from the abdominal aorta. Extraction and spectrophotometric measurement of DMO were carried out in a similar way to that of Thomason<sup>1)</sup>. The intracellular pH (pH<sub>i</sub>) was calculated from the following equation :

$$\text{pH}_i = 6.13 + \log \left\{ \left[ 1 - \frac{w_b}{w_c \cdot \text{Hct}} \left( 1 - \frac{C_b}{C_p} \right) \right] \cdot [10^{\text{pH}_e - 6.13} + 1] - 1 \right\}$$

where pH<sub>e</sub> is pH of plasma (whole blood) at 37°C; ; Hct is hematocrit value corrected for trapped plasma volume of 1.8% of whole blood (3.8% of ordinary hematocrit at 3,000 rpm, 30 min)<sup>6)</sup>; w and C represent water content and DMO concentration in water phase, respectively. Suffix b, c, and p represent whole blood, red cell and plasma, respectively.

The average value of human red cell pH in 36 observations was  $7.250 \pm 0.067$  (S. D.) with NaF and  $7.238 \pm 0.025$  without NaF at plasma pH of  $7.383 \pm 0.017$ , while the pH of hemolyzed cell (NaF added, freezing-and-thawing method) measured by a glass electrode was  $7.243 \pm 0.026$ . The red cell pH determined by the DMO method after hemolysis by freezing-and-thawing and by addition of saponin (5 μM/ml) was  $7.236 \pm 0.038$  and  $7.229 \pm 0.039$ , respectively.

On rat blood, DMO was analyzed after adding NaF and being hemolyzed by the freezing-and-thawing method. Table 1 summarizes the experimental data obtained from acidotic, normal and alkalotic rats. Although the change in the intracellular pH is less than that of the extracellular pH, the intracellular pH declines

\* 藤本 守 : 岐阜大学医学部第二生理学教室  
[Received for publication January 19, 1970]

Table 1. Intracellular pH of rat erythrocytes 2 hours after acid or alkali loading

	Acidotic	Normal	Alkalotic
Loading	0.3 N HCl (4 mM/kg)	0.15 N NaCl (3 mM/kg)	0.15 N NaHCO <sub>3</sub> (3 mM/kg)
No. of observ.	18	14	12
Blood pH	7.153±0.114	7.344±0.109	7.467±0.063
Erythrocyte pH	7.102±0.114	7.207±0.060	7.282±0.092

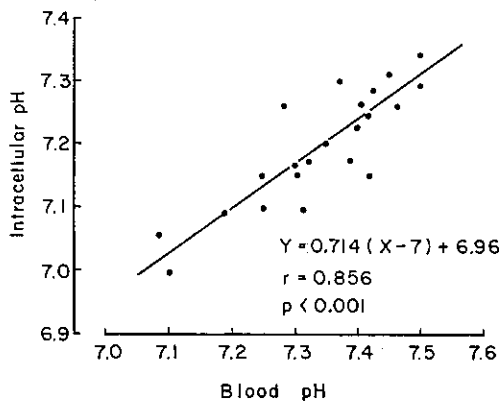


Fig. 1. Relationship between blood pH and intracellular pH of erythrocyte in the rat.

as extracellular pH falls, and vice versa. The slope of in vivo change in the intracellular pH of rat red cell due to extracellular metabolic acid-base imbalance is presented in Fig. 1. Its regression equation is  $Y = 0.714(X - 7.000) + 6.960$ , the slope being slightly less than that obtained by Hilpert and his associates<sup>7)</sup> by CO<sub>2</sub> titration. This result is consistent with the concept that the intracellular pH can be altered

readily by metabolic acidosis or alkalosis as well as respiratory acidosis or alkalosis<sup>8)</sup>. Thus, the DMO method is useful in estimating the intracellular pH, though it might still be of limited accuracy as well as the other method.

It is concluded that (1) the use of exact volume ratio of intracellular to whole blood water in place of conventional hematocrit value can reduce the difference between the values obtained by hemolytic method and the DMO method; (2) glycolysis can be suppressed by addition of NaF, but no significant difference is found in the values under conditions tested; (3) hemolytic procedure does not cause any appreciable change in the intracellular pH; (4) application to small animal, such as the rat, is possible and reasonable results are obtained in vivo experiments.

#### References

- 1) Thomason, R. (1963) *Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest.* **15**, 45-51
- 2) Battaglia, F. C., Behrman, R. E., Hellegers, A. E. & Battaglia, J. D. (1965) *J. Pediat.* **66**, 737-742
- 3) Purcell, M. K., Still, G. M., Rodman, T. & Close, H. P. (1961) *Clin. Chem.* **7**, 536-541
- 4) Paymaster, N. J. & Englesson, S. (1965) *Acta Anesthesiol. Scand.* **4**, 219-224
- 5) Sanslone, W. R. & Muntwyler, E. (1964) *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **116**, 582-585
- 6) Fujimoto, M. & Higaki, K. (1970) *J. Physiol. Soc. Japan*, **32**, (in press)
- 7) Hilpert, P., Fleischmann, R. G., Kempe, D. & Bartels, H. (1963) *Am. J. Physiol.* **205**, 337-340
- 8) Bromberg, P. A., Theodore, J., Robin, E. D. & Jensen, W. N. (1965) *J. Lab. Clin. Med.* **66**, 464-475

## Spindle potential of the frog muscle spindle depending upon the exclusion of extrafusal muscle fiber

Fumio ITO \*

*Department of Physiology, School of Dentistry,  
Aichi-Gakuin University, Nagoya*

Since a local depolarization was recorded from the sensory axon at a point close to the frog muscle spindle during stretch of the muscle and termed 'spindle potential' by Katz<sup>1)</sup>, many investigators have studied it as a kind of generator potential which elicits afferent discharges in the parent axon. The author has also observed the spindle potential by means of a paraffin gap method and reported its ionic mechanism in preliminary notes<sup>2)3)</sup>. In these experiments, following observations were obtained concerning this spindle potential. 1) When the muscle was stretched from a slack state, a hyperpolarizing spindle potential was often observed, and after cessation of the stretch a few spikes superposed on a small depolarization (off response) appeared at the bottom of the tension decrement<sup>4)</sup>. 2) The amplitude of the spindle potential depended upon a steady potential at the sensory nerve ending (usually 1-2 mV positive against the proximal portion of the axon), e. g., the spindle potential tended to show a positive deflection on the background of the negative steady potential caused by electrotonic current or by excessive extracellular potassium concentration<sup>3)</sup>. In the present study, following phenomenon was observed in spindle receptors in sartorius muscles of the frog (*Rana nigromaculata*).

A single afferent nerve fiber of a spindle receptor was isolated along its intramuscular course until the capsule was distinguished from the neighbouring muscular tissue. The muscle spindle at the border of the muscle was selected to be isolated, and so as to minimize the damage of the muscular tissue. The paraffin gap method was essentially the same as described previously<sup>5)</sup>. The muscle was stretched by 2 mm at a

constant velocity of 2.5 mm/sec from its *in situ* length, and was kept at this condition for 2 sec after completion of the stretch. The negativity at the sensory nerve terminal relative to the proximal end of the nerve was displayed on an oscilloscope as an upward deflection.

Fig. 1 A shows a simultaneous record of responses of an isolated spindle and tension changes of the muscle. During stretch of the muscle, high frequency discharges appeared on a small spindle potential of approximately 60  $\mu$ V. When a half of muscle fibers in the muscle was cut in a wedge-shape toward the receptor position, leaving intact the other half surrounding the receptor, the amplitude of the spindle potential increased to approximately 180  $\mu$ V but the frequency of the spike discharges was seen to be unchanged. The tension development during muscle stretch was slightly lower than that in Fig. 1 A (Fig. 1 B). After severance of three fourths of total muscle fibers in the muscle, the amplitude of the spindle potential enhanced to 280  $\mu$ V and the frequency of the spike discharges increased (Fig. 1 C). It is a matter of course that the amount of the tension development during muscle stretch decreases with reduction of the number of muscle fibers. After cutting the muscle fibers except about 30 fibers surrounding the spindle receptor, both the amplitude of the spindle potential and the frequency of the spike discharge decreased to a level similar to those in Fig. 1 B (Fig. 1 D). When the number of extrafusal muscle fibers surrounding the receptor was reduced to four, higher frequency discharges appeared superposed on a spindle potential of approximately 100  $\mu$ V during muscle stretch (Fig. 1 E). The amplification of the tension records in Fig. 1 E and F was two times as high as those in the other records. Fig. 1 F shows the response of a naked spindle

\* 伊藤文雄：愛知学院大学歯学部生理学教室  
[Received for publication February 7, 1970]

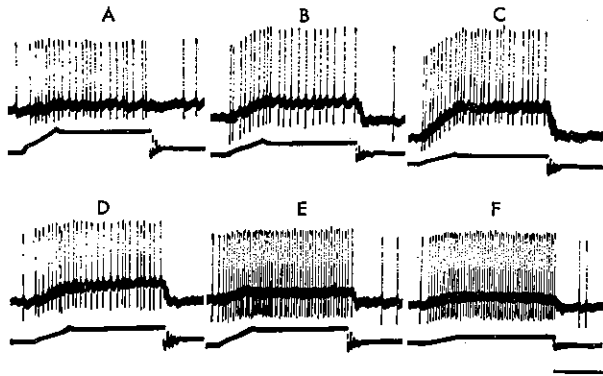


Fig. 1. Simultaneous records of responses of an isolated spindle receptor and tension changes during stretch of the muscle by 2 mm from its *in situ* length. A : About 10 muscle fibers were cut off in the course of the isolation of the spindle afferent nerve fiber. B and C : About half and three fourths of muscle fibers in the muscle were removed respectively. D and E : Approximately 30 and 4 muscle fibers surrounding the receptor, respectively. F : A naked receptor without surrounding muscle fibers. Time : 1 sec. Amplitude of response : 200  $\mu$ V. Tension : 0.2 g for A-D ; 0.1 g for E and F.

receptor without surrounding muscle fibers. The frequency of the spike discharges and the amplitude of the spindle potential resembled those in Fig. 1 E. Similar changes in the spindle responses according as the reduction in the number of the extrafusal muscle fibers were observed in nine out of thirteen preparations tested. In the remaining four preparations, the amplitude of the spindle potential increased gradually with reduced number of the muscle fibers and attained the maximum of approximately 150  $\mu$ V for a naked spindle receptor, without any decrement according as the damages. These results suggest that spindle potential

is a composite potential of the generator potential and other unknown potentials. It seems that a part of the unknown potential may be due to an injury current of muscle fibers spreading into the isolated spindle nerve.

A part of this work was supported by a grant from the Ministry of Education, Japan (97112).

#### References

- 1) Katz, B. (1950) *J. Physiol.*, **111**, 261-282
- 2) Ito, F. (1968) *Proc. Japan Acad.*, **44**, 852-855
- 3) Ito, F. (1969) *Proc. Japan Acad.*, **45**, 409-412
- 4) Ito, F. (1968) *J. Physiol. Soc. Jap.*, **30**, 753-754
- 5) Ito, F. (1969) *Jap. J. Physiol.*, **19**, 373-391

## 〔シンポジウム紹介〕

## 運動の中枢制御

伊藤正男\*

1970年1月11日から13日にかけてボストン郊外の神経科学研究プログラムセンターで表記の題の会合があった。主催者は F. O. Schmitt, 実際の企画, 進行係は E. V. Evarts, 15人の口演者とほぼ同数の討論者から成る会であった。会の主旨として強調されたのは次のようなことである。

「60年前シエリントンは比較心理学の方法と実験生理学の方法を組合せることにより, 脳の働きのあらわれとしての運動について知るための重要な新しいデータがやがてえられるものと期待されると述べている。その後の進歩は期待された程速やかではなかったが, 今やシエリントンの希望を充たす時が最終的に到来したようにも思われる。

この会は如何にしてシエリントンの言葉を実行に移すかについてメンバー各自のアイデアを聞くためである。したがって通常のデータ発表は一切行わず, 各参加者がそれぞれに予めあたえられた原則論的, 方法論的な質問に対して答え, その応答にしたがってさらに議論が発展して行くという形をとりたい。質問は Evarts と Bizzi, Burke, Delong, Thach の4人の書記役で作り, 各セッションの座長 Brookhart, Mountcastle, Teuber が修正し, 最終的には各参加者に送られて加筆された。」

要するに一種の brain storming であった。脱線してわけのわからぬ議論になることも多かったが, いくつかの点で重要な議論が沸騰し, 緊張する場面を展開した。この討論の内容をここで限られた紙面で紹介するのは困難で, やがて整理, 編集されて NRP Bulletin に発表されるのを待ちたいが, このような趣旨の会が行なわれたことは現在神経生理学の直面している問題と困難さと, それを乗り越えるための大きな努力が世界中で払われていることを端的に示すものと思われ, どのような問題がとり上げられたかを報告するだけでも

ある程度の参考になる向きもあると思うので, 以下に簡単に紹介することにした。

第1セッションは1月11日夕食のあと, 前座として Bullock が比較生理学の重要性について述べ, ついで Paul Weiss が後根切断により四肢の知覚求心路を切断したカエル, サラマンダーが正常と区別のつかない歩行, 走行, 起き上り動作をする様子を映画でみせた。このような基本的な運動は脊髄内の固定プログラムにしたがって行なわれるもので, 知覚性のフィードバックは不用であり, 知覚性あるいは中枢より下行する信号は固定プログラムを実施するためのトリガーとして働くものと解釈される。

第2セッションは1月12日午前, 「運動制御における平行過程」についてであった。動物に刺激要因が与えられると, 単に短時間の単純な反射的な出力を呼びおこすだけでなく, 随意運動的な遅れた変化しやすい調節までの一連の反応がひきおこされ, これら一連の出力成分は平行して進行する。この平行過程の解析により運動制御の階層的構造について何か知ることが出来るのではないかということをも主題にして次のような質疑・応答が行なわれた。

John Brookhart は無傷の立位をとっている犬が適当な刺激に対して示す行動的な動運反応をしらべ, 運動系の入出力関係を分析する試みをつづけてきた。水平偏位を加えた時の姿勢反応はいつもクリティカルな遅延時間をおいておこるし, 別々の犬での反応も多かれ少なかれ型にはまった性質を示すことから, 反応が外部へ表出される過程の根底には一定のパタンの神経性変化が存在していることが明確になった。この系を用いて脊髄性, 上位中枢性の神経機構についてどこまでアタックすることが可能であろうか。Brookhart は立位をとっている犬の姿勢制御反応には小脳も, 前庭系も関与せず, 脊髄内での負帰還型の制御系が主要な役割を果していることが判ったこと, 周波

\* 東京大学医学部第一生理学教室

数応答、筋電図分析により実験を拡大して行く方向について語った。

筆者に対しては、比較解剖学的にみると小脳は本来前庭器官に附随して発達してきたもので、一次前庭求心線維は運動ニューロンへ向けてと、小脳へ向けてと平行に2方向へ投射し、小脳からは運動ニューロンへまた直接、間接に投射がある。これら二つの径路は単に安全のための重複なのだろうか。二つの路から運動ニューロンに至る信号は同等のものなのか違うのか。違うとするとどんな径路で、どんな方法でどんな目的で違ってくるのか。これらの点を考えることにより小脳により与えられる特別な機能的な利得が何であるか判るだろうか。また小脳が重要な役割を果たすと思われる正常な運動について小脳の特殊な機能的役割を示すような特別な実験を行なうことができるか、との質問があった。筆者からは前庭・眼球反射系のニューロン結合からみて、小脳がフィード・フォワード制御系のコンピューター部分に対応する働きをもつとの見解を示した。

Charles Phillips の実験ではヒヒの前中心回の錐体細胞から脊髄の $\alpha$ 運動ニューロンのみならず、 $\gamma$ 運動ニューロンへも直接投射のあることが示された。これにより大脳皮質から $\alpha$ 、 $\gamma$ 両運動ニューロンへは別々に、あるいは同時に興奮性の影響がおよぼされる場合が考えられるが、それはそれぞれどのような運動に対応しているのであろうか。ヒトあるいは動物で正常の随意運動を行なっている間、 $\alpha$ および $\gamma$ 運動ニューロンのコントロールに大脳皮質が果たす役割を示す実験的アプローチがあるだろうか。Phillips は指を急速に動かすような運動では $\gamma$ 系によるサーボが固定レベルで働いては邪魔になるので $\alpha$ 系への指令と同時に $\gamma$ 系をも動かすのであろうとの考えを述べた。

Anders Lundberg は脊髄節レベルに存在する反射機構を明らかにし、それらの相互結合および脊髄上位からの制御を示すことを目標にしてきた。最近では伸・屈筋を支配する $\alpha$ ・ $\gamma$ 運動ニューロンに関連する介在ニューロンレベルでの二重相反支配が、律動的な足踏み運動の、いわば固定プログラムであると考えている。上位からの指令はこのような脊髄節レベルの反射機構を随時中断させたり、適当に利用するのであろうが、それはどのようにしておこなわれるのか。脊髄節でのオーガ

ニゼーションは下等動物の「command cell」と同様、比較的簡単な脊髄上位よりの指令により、固定プログラムとして内在する複雑な運動を実行する系であるとみてよいか。Lundberg は屈筋運動ニューロンに対する拮抗筋からの抑制を中継するIa抑制ニューロンに前庭脊髄路が接続しており、この径路のインパルスにより脊髄節でのIa群線維による相反支配が伸筋への一方的な賦活に転換されるとの最近の知見を示した。

Elwood Henneman は除脳ネコでいろいろな興奮性入力を屈筋運動ニューロンプールに与えると細胞の発火が一番小さい $\alpha$ 細胞に始まって大きな細胞におよび、いろいろな求心線維からのインパルスで抑制する時にも大きな細胞から抑えられることを観察し、いろいろな運動に際しても $\alpha$ 細胞は大きさと関係のある定った序列にしたがって発火するとの考えを強調した。

第2セッション、1月12日午後は「入力・出力間の翻訳機構」と題し、大脳皮質への各種入力路と運動領からの出力路の間が、如何に連絡されており、入力情報が如何に出力情報に転換されるかが問題になった。

Vernon Mountcastle は長い間体性感覚について、末梢感覚受容器と大脳感覚領の間の伝達経路の各段階での情報処理をしらべてきたが、感覚領へ伝えられた神経活動のパターンがさらに大脳皮質内で次々と転換される過程を決定したいとの希望をも表明してきた。ではそのような研究を大脳構造のどこについて行なおうと考えているのか。また場所とは別にどんな論理操作によって感覚入力信号が運動出力信号に転換されると思うのか。入力路の言語と出力路の言語は甚だしく違うように思われるが、この間の翻訳はどのように行なわれるかについてわれわれはどのようなことを考えればよいのか。Mountcastle はこれまでの皮質ユニットのサンプリングが比較的均一な皮質構造を考えて行なわれてきたことを反省し、皮質内層状構造と関連して皮質内情報処理の問題を考えることの重要性を強調した。

Vernon Brooks らは皮膚および深部感覚が大脳運動領に送られてくる様子を調べ、これによりおこなわれる一種の大脳反射は、触覚性のplacing reactionなどの運動では、脊髄での反射機構が大脳により変調されるとするLundbergらの考える過程よ

り、重要な役割を果たしているだろうと考えている。ではどんなカテゴリーの運動が脳反射的におこり、どんな運動ではこの反射は他からの影響で中断させられてしまうのであろうか。また実際に脳反射が運動中に働いている様子を実験的に示すことはできないだろうか。Brooks はこれらの質問には答えられないとして、サルの小脳歯状核を急速に冷却した時腕の運動について加速、減速のコントロールが失われるとの知見を紹介した。

Olov Oscarsson に対しては小脳の下オリーブ核の働きについての質問があり、脳からの指令と、これに応じておこった運動についての末梢からの報告を照合する一種の comparator であるとの考えが示されたがこれを実験的に示すことの困難さも指摘された。

### 〔海外だより〕

## アメリカの医学教育

Division of Bio. & Med. Engineering  
School of Engineering, Case Western  
Reserve Univ. Cleveland, Ohio 44106

佐川喜一

ごぶさたしました。世界中で大学運営の体制が学生の側からきびしく批判されている昨今、日本の生理学者諸兄の御生活はいかがかとあれこれお察ししています。今迄のところ私の研究生活はまずまず平穏かつ順調です。

1964年の夏に渡米して以来4年間世話になったミシシッピ州立大学医学部生理学教室を昨年(1968年)辞して表記の教室に転任いたしました。医学部と工学部の両方に附属するこの新しい教室の雰囲気やと馴れたところですが、以下の短文は、私の個人生活をめぐる「海外だより」というよりは、ここケース・ウェスタンリザーブ大学医学部で実施されている医学教育を中心に書いてみました。何かのお役に立てば幸いです。

始めに Biomedical Engineering 教室についてすこし。Wiener による Cybernetics の提唱以来、工学者の間で生物系に対する興味が次第に強まり、医学者の間でも工学的手法を応用すること

Arnold Towe は運動領と感覚領をはっきり分けて、その間のつながりを追うという考え方に反対し、運動領は他の脳皮質を経由せずに感覚信号を受けている事実を強調した。又彼の持論として錐体路が単純な運動路でなくて知覚路と呼ぶべき部分の大きいことを述べた。しかし Towe が運動領、錐体路の働きについて総括的に如何に考えているかについての答えは明確ではなかった。

第3セッション、1月13日午前は「運動制御機構」の比較研究という題で、Donard Kennedy のザリガニにおける「command cell」の考え、Donald Wilson の昆虫の運動の固定プログラム「motor tape」の考えを始めとして Harvey Karten の鳥の線条体の解剖学、Peter Marler の鳥の発声について、Hans-Lucas Teuber が高等、下等動物の随意運動についての考察をのべた。(昭和45年2月)

によってもたらされる発展の可能性が認識され始めたのは御承知の通りですが、1960年代に入ってからあちこちの大学でそういう研究に従事するグループのための場が設けられるようになり、現在二、三の大学では正式の教室として運営されています(例えば、ヴァージニア大学、南カリフォルニア大学等)。私の教室も1967年、ケース工科大学とウェスタンリザーブ大学が合併した際、最も重点をおく教室の一つとして発足したばかり。建物は工学部の中にありますが医学部との距離は歩いて3分、同じキャンパスの中です。それまで工学部のシステム研究所内の中で仕事をしていた生物系グループの人達が主要メンバーになり、現在教室専任職員の数約12人。その中 MD が3人、生物系の Ph. D. が5人、残りは工学方面の Ph. D. です。

主任のドナルド・ギャン教授は当年36才、元来外科出身でホルチゾール分泌調節機構のプール代

数モデルで知られていますが、全く民主的お人柄で教室員は皆彼を「ダン」と呼んでいます。教室の性格上、研究方向は甚だ多彩あるいは雑然としています。純数学的なオプティミゼーション理論に専心している制御論屋もいれば、ヒドラの分裂増殖過程の生理をやっている生物屋もおり、信号処理の問題なら何でもござれという計算機屋もいれば、神経細胞の組織培養をやっている人もいます。といった按配です。兼任教室員としては工学部関係者が多く、生体埋込用多併列回路微小テレメトリ電極系をやっている電気屋グループ、各種物質の生体反応を総合的にやっている材料化学屋、小児麻痺患者の人工神経支配をやっているコントロール屋、気道抵抗や肺コンプライアンスの計算機診断をやっている医者グループ等々といった人達が合計約15人。

私は従来通り循環系の調節を研究の対象にしていますが、別に心臓や血管そのものに興味があるのではなく、できればホメオステシスのモデルを作ることによって多数の調節系の総合協働のあり方を探ってゆくというのが本当の念願です。けれども「日暮れて道遠し」で、せめてそういう大きな目標につながるような循環調節系のモデルの、その基礎工事的な仕事ができれば大満足です。当面の目標は正常な犬と、神経や内分泌系による調節機構をできるだけ除去した犬とで、失血その他の循環ストレスに対する反応を比較してゆくことで、Claude Bernard や Cannon のやった実験の定量的なやり直しのような仕事です。東大生理から留学した熊田衛学兄が2年半一緒に研究してくれました。

研究費の主要源は NIH, NSF (学術会議)、一部は産業機関、軍部などですが、いずれも数年来非常に緊縮され、NIH の申請認可率は現在20%前後ということです。研究費を切られた時一番苦しいのはせっかく訓練した技術員に辞めてもらわねばならなくなることです。正規の職員の給料の一部も各自のもらっているグラントから支払われているのがふつうですから場合によっては政府研究費の削減が減俸につながることもありうるわけです。戦時中のあらゆる国でそうであるように、理論的、基礎的な研究には薄く、人工内臓関係や臨床医学に直結した研究、新しい技術などに厚い配

分が行なわれています。学会出張費なども殆んど全額けずられているので、私も昨夏の万国生理学会は米国で開かれたのに出席できませんでした。

さて話を医学教育における生理学の役割りに移します。この大学医学部が全米に先がけて器管系統による縦割りカリキュラムを編成実施したのは1952年のことですが、爾来この新しい伝統は数人の専任職員からなる「医学教育研究部」を中心に円満な充実発展をとげてきたようです。この縦割りカリキュラムというのは解剖、生理、生化学というよう従来の基礎(および臨床)教室による分類を全く無視して、基礎医学を細胞生物学系<sup>\*</sup>、総合生物学系の2大分野にわけ、総合生物学系では消化器系、呼吸器系、循環系、代謝系、体液調整系、神経内分泌系などの各委員会が医学部1年2年を通じてのカリキュラムを編成します。各委員会は各教室からの専門家によって構成され、各教室の主任は、カリキュラムに関する限り自分の教室員達の活動について何らコントロールできないようになっています。

この縦割り委員会と併行して学年別(精しくは学期別)委員会があり、学生の時間的成長と縦割りのカリキュラムとの間の問題点の監視調整などを主な仕事にしています。

こういう改革の原動力となったのは、卒業生の70%が純臨床家として活動するという事実の率直な認識で、それから出発して従来の医学(殊に基礎医学)教育の徹底的な検討を若い卒業生、学生からの意見を重視しながら慎重に行なった結果が現在のカリキュラムを産むに到ったようです。革新の骨子となった点を箇条書きにしてみると、

1. 教授する側のアカデミックな自己満足を徹底的に排撃し、臨床医学に直結しない基礎的事項は思いきって割愛する。殊に1年生の場合。

2. 授業は1年、2年を通じ(実習も含めて)午前中だけにし、午後は学生が主体的に各自の素

\* 単一筋、神経、分泌細胞の形態、生理、生化学、薬理などが、筋とか神経細胞とか毎に各専門家の緊密な連絡下に教えらる。中枢神経系は1年では殆んど全く教えられず、2年になって、内科神経病学が始まる時その一部として教えらる。

質に合った方法で勉強する。これは鉄の原則\*。

3. 午前中の授業も講義は必要最少限にとどめ討論会形式による学生の自主的な修練，理解の自己確認に主力をおく。このためには90人のクラスをさらに30~20人の小クラスに分割して複数の教官による併行的授業を行なう。

4. 教授は，講義にせよ，討論会にせよ，学生に対する要求を明確にする。すなわち何をどの程度理解することを要求しているかを明確に提示する。そのために1回の講義または討論につきタイプにして5~10頁程度の詳細な Syllabus を用意して遅くも1週間前に学生に配布する義務を負う。討論の場合は，適当な質問を予め用意し，この Syllabus の中に記載しておく。学生は Syllabus, 参考書，文献，ビデオテープ，映画，シリーズもののスライド等豊富に準備された資料\*\* を使って，充分な事前の勉強により各自の解答を準備する。講堂では，教授に「自分の理解」を確かめてもらうのが主眼である。したがって自習によって自信のある学生は午前中の授業にも出席しなくてよい。出欠席は一切不問。

5. 試験は中間および期末の2回に限定する。1年2学期制なので年間4回の試験になる。勿論，器管系統別の試験採点である。

6. より専門的知識を要求する医学生，または Ph. D. コースの大学院生のためには選択授業を午後に行なう。これもまた縦割り制。ここで始めて基礎医学研究者の真面目が発揮されるような講義，討論が行なわれる。各コースへの医学生の出席率は2~3名程度が現状。

7. 実習は必修とし，量よりも質に重点をおき

可能な限り進歩的な補助教育装置を駆使する。実習には必ず討論会が伴なう。

私が特に感心したのは，学生の素質，したがって教育方法に対する要求が多様であることを念頭において，複数の併行的な教育手段を準備するという individualistic approach です。カリキュラム委員会は毎年2月から4月にかけて毎週1回，朝8時から9時まで極めて率直，熱心な討論が行なわれます。その他，年1回，6月中にその年度の教育測定評価を中心とした全職員討論会が，丸2日間（朝9時から夜9時まで）にわたって開かれ，学生代表も多数招かれて出席します。

学生の意見を反映させる feedback path は公式非公式に多数あり，生理学教室の主任教授は毎週1回数人の学生と食事を共にしながらその週の授業全般についての学生の批判に耳を傾けています。学生の意見の中で最も強力なのは，生理生化学の授業や教科書が研究者としてのアカデミックな興味にとらわれて臨床医学への基礎課程としての意味を見失っている場合が多いという点です。そして臨床家による基礎医学の教授の方が，基礎医学者によるものよりもはるかに要領をえて居り有意義だという評価が，学生と教授側の双方からなされています。これは私の予測ですが，恐らく次の10年の間に，基礎医学者は殆んどこの大学の医学生の必修授業には顔を出さなくなり，専ら前記の選択コースで教えるということになりそうです。ここで一言つけ加えたいのは臨床家といっても実に立派な基礎的研究者としての実力，業績をもった人が多勢いて，例えば循環の領域では，私の歯が立たないような研究者が数人，臨床の教室にいるという事実です\*\*\*。こういう人達には心血管系の生理の基本事項の授業を引き渡すことに私自身は何の不安も感じないどころか，やはりその方がよからうと考えている次第です。

入学志望者選択委員会がこの数年考えていることは，今までの基準が余りに基礎自然科学に重点をおきすぎてはしなかったか，という反省で，人文科学，殊に社会への関心，現実的な問題処理能力や人間学としての医学への志向性の強い学生をもっと多くとらねばならないと感じ，そういう選択を実施しているようです。その他，学業基準の二重化という危険を侵しても学生の1割は黒人学生を選択的に受け入れようとしています。クリ

\* はっきりした計算ではないが，授業時間数は私のいた頃の日本の大学医学部のその約半分以下かと思う。だから系統的な講義をする時間は全くなく，学生もそんなものは本で充分，あるいは本の方がよいという者が過半数。

\*\* 医学部図書館内に医学教育のための視聴覚教育研究部があり，3人の専任職員が勤務している。教育用の映画，ビデオテープ，TVなどは教授側の注文に応じ，無料でこの人達が作製してくれる。

\*\*\* 例えば1年生に対する心臓の講義はループ構造をもった循環系の中でのポンプ特性に限局し，EKG，心筋の力学，代謝，冠血流の諸問題は2年で心疾患と一緒に学ばせる。

ーブランド市はニューヨーク、ロサンゼルス、シカゴについて黒人貧民社会の激動している都市だからでしょう。私のまだ未熟な印象ですが、この大学では医学部の方が教授も学生も、工学部の方より進歩的なようです。ただし医学生態度は極めて紳士的で、その理由を聞いたら「20年も前から教授側が我々に積極的に接近し、我々の知的人格を認めてくれてきたから、われわれも紳士的ならざるをえないし、こういう伝統をもった大学医学部に入ったことを満足に思っている」という返事が返ってきました。学生に強要される前に、教授側が改革を実行しつづけるということが大切だったのでしょう。

最後に未来の話を書き。今真剣に考えられている問題の一つは、医学部基礎教室の殆んど完全な解体と再編成です。上に述べた医学生教育に対する基礎教室の役割の縮小や、基礎医学研究者に加わりつつある多面的基礎訓練(multidisciplinary)に向っての圧力を直視すればむしろ自然な方向かも知れませんが、例えば生理学教室と生化学教室の壁を研究施設の上でも行政区分の上でも完全にとり払って、膜研究班とか、体液輸送班とか、平滑筋班とかいう研究対象による流動的な units に再編成し、それらの総合として Division of Biological Sciences という学部に準ずる部を作ろうというのが一つの腹案です。勿論、理学部の生物学教室もこれに吸収されます。こういう形の再編成が実現すれば、私の所属教室などは真先きに解放される教室の一つで、そうなったら私はホメオステ

ーシス班を組織して、システム生理学を鼓吹しなければならぬと考えています。流動進展する医学研究体制の中で古い形式が発展的に解消してゆくのは当然の話で、「2年前に生まれたこの Biomedical Engineering 教室が3年後に解消するとしてもそれはむしろ素晴らしいことかもしれない」とダン(ギャン教授)と話しました。こういう新しい Division が医学部とどういう風に協力してゆくかが大きな問題点ですが、医学部長の顧問として大変若いシステムエンジニアがこの問題の専門担当者として最近任命され、まず医学部の現在の運営機序のモデル作りに手をつけたところです。また上記の新しい Division の腹案審議の最高責任者はこの4月に転任したばかりの増殖生物学教室の主任教授です。今までの行きがかりには一切無縁な人がよいというのがこの人選の一因だそうです。この増殖生物学教室というのは、実はこの6月まで産婦人科教室であったものですが、分子遺伝学から世界人口問題までの広いレパートリーをもった新しい教室として再出発したもののようです。臨床諸教室の研究教育両面での質の充実と計画の進歩性には、機会あるごとに感心しています。そういう医学部臨床部門の実態をお眼にかけずに、ただ改革の表面だけはしゃべってお伝えするのは色々誤解を産む可能性があり、いささか不安な気持ちでこの筆をおきます。お元気で、日本の医学生理学の前途とよりよき医人教育の達成に御奮発下さることを祈りつつ、

## ア メ リ カ 雑 感

林 秀 生\*

アメリカにおける生理学教室の現況については、先人の多くの詳細な紹介がありますので、いまさら系統的な紹介記事は不必要でありましょう。ここでは私なりの渡米の印象を、これから出かけられる人を対象に若干述べてみます(滞米中の私の仕事に関しては、日生誌の教室業績集を参照していただければと思います)。

まず気付いたことは、米国の研究室というか研究室が実に流動的であることでした。これは割合定着性が見られる日本の場合と比較して(たとえば、日本医大生理戸塚名誉教授は日本医大に連続42年間在職された)、興味深く感じました。私は3年間滞米し、4個所の研究室で仕事をしたことになりましたが、私は Fulbright exchange visitor でいわばアメリカの客でしたから問題にならないので、もちろん米國に仕事の本拠をもっている研究

\* 日本医科大学第二生理学教室

者の話です。これを統計的に論じるのではなく、私の bosses (sponsors) を例にしてみます。

私は1966年9月から1967年9月まで Portland, Oregon の Oregon Medical School にいました。生理の主任は Dr. Brookhart で J. Neurophysiol. の編集者で、平尾・久保田・森の諸氏が共同研究されたので、事情はよく知られていると思います。当時の私の boss は Dr. G. Austin で Neurosurgery の中に研究室があり、アメフラシの水透過性と電気生理をやっていました。臨床の教室に基礎医学の研究室があるのはめずらしいことではなく、つまり grant (1口がおおよそ1万5,000ドル程度で、NIH, NSF 等の政府機関または私立の財団から出る) 申請が認められれば (Vietnam 戦争で不承認、保留、削減が多くなったといわれるが2件に1件以上の割に申請は通るようです) それで機器の購入も研究者の雇用も可能となり、研究主題は grant 申請者の自由で決められることとなります。Austin は、私の行く前年の sabbatical year (数年間勤務すると1年間有給でその大学の duty が免除される。その期間は研究・再教育にあてられる) で London の理論化学の教室に行っていました。そして私の去った1967年の秋に彼は Loma Linda Univ. Calif. に移りました。

1967年9月から1968年8月までの間、私は San Diego の Univ. of California (UCSD) の Dr. S. Hagiwara の所にいました。Ca spike の pioneer としてあまりにも有名ですから、これには触れません。さて associates は中・秩父・中島・高橋・酒田・林・小池・外山・城所と年々交代するので、「なにかが何年に起ったかは、誰と一緒にやったかを憶いませばすぐわかる」というほどです。Dr. Hagiwara のいた Neurobiology Facility は Scripps Institution of Oceanography に属しており、ここにガス分析器で有名な Dr. Scholander があります (今は組織の negative pressure がテーマです)。彼はこの研究所附属の生理専用の実験船 ( $\alpha$ -Helix) の組織者で、実験目的に応じて北はアラスカから南はアマゾンまで、自由に実験 (標本採集だけでなく、船に実験設備を積んでいる) を最適の場所でやれる体制を作っています。Hagiwara and Takahashi の魚の筋のイオン透過性の仕事は、この船で Australia で行なわれたものでした。現在 Dr. Hagiwara は私が行った翌年

の1969年に Los Angeles の Univ. of California (UCLA) の Department of Physiology にさらに仕事を進めるため移られました。私の San Diego 滞在中、Hawaii 大学におられた Dr. Y. Katsuki が UCSD にちょうど夏の間だけこられ、週の半分を Drs. Bullock and Suga と実験され、あとの半分は UCLA に行かれて連続講演されるという schedule でその精力的活動に感歎したことも憶い込まれます。

1968年9月から1969年9月まで、私は New York の Columbia University の Dr. H. Grundfest の所にいました。膜の電気生理の大家で、Dr. Watanabe 他多くの日本の生理学者が研究した場所です。本誌前号に山岸氏の紹介がある如く、6月になると Grundfest 研究室は、技術者と機械ぐるみ Woods Hole, Mass. の Marine Biological Laboratory に移り、9月半ばまで滞ります。ここには割合近くは Washington, D. C. (NIH の Dr. Tasaki 等) やさらには North Carolina (Duke の Dr. Narahashi) から常連が毎夏現われ、果ては西海岸は San Diego の海洋研究所からもくる人がいます。もっとも Dr. S. Kuffler とそのグループは夏の間逆に Boston から San Diego, Calif. (Salk Institute) に行くのですから驚いていられないのかも知れません。

身近な例に限ってみましたが、上述のように研究にその時の最適の場所を求めて、季節または年を単位に移動・離合集散するというのがアメリカの研究室の流儀のようで、それを支えているのが grant system ではないかというのが一応の結論です。もちろん幾つかの附帯的条件が必要で、たとえば電気生理の領域なら相当多種の機械が標準化され直ちに研究に使用でき、故障の際には器械ごととりかえるから時間の損失が全くないとか、図書室・電気技術者・機械技術者・写真家・製図家・タイピストが、どの大学・研究所にも高い水準で備っているので直ちに研究者の要求を満たしうる等といったことがあるからとも思います。

一般に seminar は非常に盛んで、大学院や若い研究者の教育用の work shop もよくやられているようです。また他大学・研究所の人達がよく講演に来て情報の交換をやっていますが、この費用は1回 50~500 セントほどが招待者の grant か

ら正規に講演者に支払うことができるので、例えば砂漠の中の Arizona 大学でも人を呼べるということになります。

医学部の学生の教育について一言ふれると、紛争のあった Columbia 大学 (医学部では紛争は起きていない。私の知る限りでは、米国のどの医学校にも学生ストはみられなかった) では学生が各学年 1~2 名ずつ委員をだし、教職員 (faculty member) 側の委員と協同してカリキュラム編成にあたるということがやられています。講義は生理のスタッフが分担してやるわけですが、いかなる人を faculty member にするかについては、chairman の意向が強く反映するようで、教授 (full professor) が 1 であとは associate か assistant professors 以下しかない所とか、数人以上の full professors を

かかえて一人あたり僅かしか講義の duty のない所などまちまちのようです。

生理実習については、どうも流行は関連諸学科 (たとえば生理と薬理といった具合で、生化・解剖・病理・細菌等も共同にしてはとの提案もある) と、実習室・実験機・器具等を共通にして共同管理し、実習室の専属の技術員を置いて絶えず器具の点検をし、各々の科の実習の際には、その instructor が現われて説明すれば直ちに全員その実習が可能であるといった方式のようです。しかし私は背写真のみで實際を知らないで充分には御報告できません。

以上研究、教育についての雑感で恐縮です。御参考になれば幸いです。(1970年3月2日)

## [会 報]

### 第 7 回人体基礎生理学研究所設立準備委員会議事録案

勝 木 保 次

日 時 12月20日 午後 1 : 25 ~ 3 : 30  
 場 所 東京大学医学部好仁会  
 出席者 秋田, 朝比奈, 内箇, 卜部, 大沢, 勝木, 高木 (健), 田崎, 中馬, 名取, 藤森, 本川, 吉川 (以上準備委員)  
 岩崎, 菅野 (義), 北里, 竹中, 竹宮, 塚原, 坪田, 村田, 八木, 山岸, 亘 (以上業務専門委員)  
 委任状 井上, 今道, 上田, 浦城, 黒田, 鈴木 (勝), 鈴木 (善), 高木 (貞), 高橋, 塚田, 間田, 時実, 富田, 中尾, 樋口, 福原, 真島, 宮木, 山川, 吉村

#### 議 事

##### 1. 初代所長予定者選出の件

###### a. 経過報告

本川委員長, 内箇実行委員長より, 第 6 回準備委員会以降の経過が報告された。

###### b. 審 議

i) 郵便投票によって初代所長予定者を決めるという前回準備委員会の決定には, ①技術的困難があった。②郵便投票という方式に疑義が提起された。ため, 本川委員長より「今回の準備委員会には, 出席者が多く, また欠席者からの委任

状があるので, 本準備委員会の席上で初代所長予定者を決定する」方法が提案され, 可決された。

ii) 関連学会より提出された 11 名の候補者の中から決定するという提案がなされ, 可決された。

iii) 業務専門委員会より勝木氏を推薦する旨が報告された。

iv) 単記無記名による投票が行なわれた。

結果 勝木氏 12票

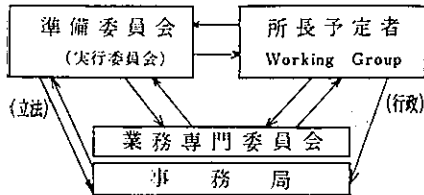
他 0票

勝木保次氏が初代所長予定者に決定した。

v) 勝木委員より設立のために努力する旨、挨拶があった。

## 2. 今後の体制について

a. 次の新体制が業務専門委員会より提案された。



これについて審議され、原則としてこの方式を採用するが、勝木委員（初代所長予定者）の意見をさらにとり入れて、具体化することになった。

b. 業務専門委員会を一旦解散する提案が業務専門委員会よりだされた。初代所長予定者決定を機会に、人体基礎生理学研究所案を立案した業専が、その信を問うと共に学会の若いエネルギーを新たに吸い上げ、新体制をつくる必要があるというのがその理由である。これについては、新業務専門委員会が発足するまで協力するという条件の下に、辞表が受理された。

c. 新業務専門委員は勝木委員により選考され、本川委員長より委嘱されることとなる。

d. 事務局を東大から東京医科歯科大学へ移すこととなった。

## 3. 会計

来年度の財政について報告があった。

## 人体基礎生理学研究所設立第16回業務専門委員会議事録

勝 木 保 次

日 時 昭和45年1月24日 午後2時～25日正午まで

場 所 大学セミナーハウス 中セミナー室

出席者 勝木、田崎 各実行委員  
菅野（富）、山岸、広重、秩父、岩崎、塚原、竹中、石田、高垣、八木、橋本、鈴木、遠藤、本田、品川、北里、磯本、岡田、前野、村田、竹宮、各業務専門委員

議 事 司会 村田委員

### I. 報告

#### 経過報告

1. 本研究所設立計画の発端から現在に至る設立活動の概要が当時の事務局担当者より順次報告された（報告者 山岸、岩崎、菅野（富）、塚原、竹中代村田各委員）。

2. 12月23日、事務局を東京医科歯科大学医学部生理学教室に移転した旨、報告された。

3. 12月20日、第7回準備委員会で、業務専門委員全員の辞表が受理されたのに伴い、新たに委員が委嘱された経過が報告された。

#### 渉外報告

1. 1月6日、文部省を訪問、担当官に研究所設立を要望し、第二次案について説明した（勝木、岩崎、塚原、村田各委員）。

2. 1月17日、学術会議長期計画委員会（松

尾委員会）で当研究所の必要性を強調した（朝比奈、藤森各委員）。

3. 1月19日、学術会議長期計画委員会（福島委員会）長期計画説明会で、当研究所設立準備状況を説明した（勝木委員）。

4. 1月22日、伏見学術体制委員長を訪問し、研究所設立を要望し、第二次案について説明し、研究所の必要性を強調した（勝木、塚原、村田各委員）。

### II. 協議事項

1. 「何故研究所が必要か」との根本問題を中心に論じ、研究所の設立が望まれる主な要因として、

- a. 個人研究の限界
- b. 大学と違った研究機関
  - プロジェクト研究
  - 研究者の能力の総合

- 学部教育の負担から脱して、研究に専念しうるところ
- 新しい研究者の養成
- 研究課題の決定および研究予算の公開ならびに公募による人事

- 人体機能の解明を最終目標とした総合研究機関
2. 次回予定  
2月14, 15日

## [資料]

### 教育委員会報告，第9回定例常任委員会議事録

高 橋 恵

日 時 昭和45年1月26日 午後5時30分～8時30分  
場 所 学士会分館  
出 席 高橋，本間，市岡，島山，伊藤各委員  
(菊地委員欠席)  
事務：野口，小松

#### 議 事：

1. 12月常任委員会議録が諒承された。

なお，12月常任委員会において検討された「医学大学院制度の改革について(第2次)」案およびその検討結果が，教育委員のみならず，全国医学・歯学関係生理学教室に配布され，その意見が求められたことが委員長から報告され，諒承された。

2. 文部省科学研究費申請の状況

12月常任委員会にて決定したこの件につき，準備したが，特定研究「科学教育」に予定した申請は，これが進学課程以下の一般教育に属することが明らかとなったのでこれをやめ，これを含めて，総合研究(B)1本としたことが報告され，これには全教育委員のほか，広島大歯学部菅野義信教授にご協力願うことになったと報告された。

3. 慶大北里図書館の「医学教育文献速報」を

購入することになった。

4. 医学大学院制度の改革意見について，佐藤(熊本)，菅野(広島)，川端(山口)，藤森(北海道)岩瀬(京都府立)，熊沢(名古屋)各教授から寄せられた意見，および教育委員会案について検討し，この両資料を全教育委員に送付して，その意見をまとめる作業が委員長に一任され，次回常任委員会にて決定の上生理学雑誌および日本学術会議第7部に提出されることが諒承された。

5. 昭和45年度教育委員会予算として20万円(委員会旅費10万円，調査費10万円)を請求してもらったこととなった。

6. 次回の常任委員会を2月21日(土)午後2時から，東大医学部生理学教室において開き，菊地委員提案の「実験動物に関する調査」を含めてアンケートの準備をすることとなった。

## 国際生理科学連合温熱生理学委員会について

中山 昭 雄\*

この度国際生理科学連合 (IUPS) に温熱生理学委員会 (Commission on Thermal Physiology) が設立されました。委員は IUPS Newsletter に記載されていますが次の通りです。

J. D. Hardy (米, 委員長), J. Bligh (英), B. Andersson (スウェーデン), L. Carlson (米), R. Thauer (独), Ch. Kayser (仏), C. Wyndham (南アフリカ), T. Nakayama (日本)

IUPS 会長 Fenn 博士からの1970年2月16日付公式書状によりますと「委員会の義務は大部分委員会自身によって決められます。委員の多数が出席する学会やシンポジウムの際に会合を持つことは可能ですが、でなければ多分すべての事務は文通によって行なわれると思います。おおまかにいって、IUPS としては委員会が温熱生理学全般

の領域における諸活動について助言を与えてくれることを望んでいます。これはシンポジウム, 招待講演, 講演旅行, 開発途上国その他における会議, 特定題目についての概観, 研究者の交換などです。IUPS は富裕な団体ではありませんが, 価値ある試みには少額の金額を支出することはできるでしょうし, また価値あるプロジェクトのために特定の機関から財源を得るのを強力に援助することができるでしょう」ということです。

以上のような次第ですので, 温熱生理学の国際的な諸問題に関する御意見や御希望あるいはお問合せはいつでも私宛御一報下さればと存じます。なお今年9月フランスのリヨンで開催される“行動性温熱調節国際シンポジウムの際に, この委員会の第1回会合が持たれる予定です。

(昭和45年2月24日)

\* 名古屋大学医学部第一生理学教室

## 日本生物物理学会年会講演会開催お知らせ

下記のように講演会を開きます。講演申込その他詳細については会員または事務局迄お問合せ下さい。

名古屋市千種不老町 名古屋大学理学部内  
日本生物物理学会事務局

記

1. 日 時 昭和45年10月15, 16, 17日
2. 場 所 名古屋大学教養部
3. 講演申込〆切 6月25日

### 【編集後記】

2号と3号には編集後記が載りませんでしたので本号で3号分をまとめて書きます。

- 2月の編集会議で新しく投稿規定を決めました。今までの規定は42年9月に改訂されたものですが、これはそれまでの規定に手を加えた程度でありましたので今回大改訂を行なったわけがあります。ここ3、4号毎号掲載致しますので御覧下さいませよう、また、今後本誌へ投稿されるときは、原著であれ海外だよりであれ、本規定に則られるようお願い申し上げます。
- 3月中旬の集計では総説原稿は脱稿予定が5月中旬のものから10月下旬のものまで39篇のリストができ上がりました。この原稿が予定通り順調に頂ければ本誌も一段と充実し読みごたえがあるものとなると思います。執筆される先生方の御協力に大いに期待している次第です。
- 特集「生物リズム」の原稿は99%集まりました。整理編集して本年9月頃には刊行し度いと目下努力中であります。刊行のあかつきには身近かの学部学生や大学院学生に参考図書として推選して頂き度いと今からお願い申し上げます。
- 本誌の発行が依然として遅れているのはもちろん印刷所の方にも原因はあるのですが、われわれの側としては原稿不足が何よりの弱点なのです。今年の後半には上記の特集号と多数の総説とで何とか遅れをとり戻し度いと念じているところです。総説執筆の先生方の御協力を重ねてお願い申し上げます。
- 3月末締め切りで各研究室毎にお願い致しておりました、昭和44年度業績目録が相当数未着であります。今からでは少し遅すぎるかもしれませんが提出するだけ提出して頂き度いと学会事務局当局からのお願いであります。

○ 4月の生理学会総会の前日に昭和大学病院会議室で定例編集委員会が開かれました。第31巻の編集に対する反省、第32巻の企画、特集「生物リズムについて」等を議題として種々意見の交換が行なわれ、邦文誌である本誌の無用論から、啓蒙誌にしてはどうか、総説を主としたらどうか等々、いろいろの意見が述べられました。

○ 4月1日の評議員会では真島編集幹事から本誌の編集に関して報告が行なわれました。その内容は31巻5号以後の編集後記に書かれていることを要約したものでありますので、ここでは省略させて頂きます。なお同時に昨年5月につくられました本誌の編集内規(案)が承認されました。ただこのとき一評議員から編集委員の選出方法に関して批判的意見が陳べられました。もっともこの御意見は編集委員の選出だけを問題にしているのではなく、生理学会に設置されている各種委員会委員の選出方法から、ひいては生理学会の体質自体に対する批判が主でありました。なるほど御意見は一応御尤もではありますが、現行の本会会則にしたがえば、常任幹事会のなかに庶務、会計、編集の業務担当幹事がおかれ(会則第8条)、各種委員会委員は常任幹事会が委嘱する(会則第10条)ことになっております。したがって現行の会則によれば編集委員を初め各種委員の選出方法は別に違法ではなく、むしろこれ以外に方法がないわけであります。しかし、真島幹事が31巻5号の編集後記に書かれているように、今日では編集委員を含め各種委員会委員を選出する現在の方法は再検討されるべき時期になっているといえましょうし、さらに生理学会のあり方自体も反省されるべき段階でありましょう。この意味で問題は会則の検討にあるということになり、その作業が順調に進むことが切望される次第です。(市岡正道)

### 編 集 委 員

真島英信(幹事)	市岡正道	伊藤正男
菊地録二	高橋 鷹	戸塚武彦
島山一平	望月政司(北海道)	星 猛(東北)
新島旭(関東)	東健彦(中部)	品川嘉也(近畿)
入沢宏(中・四国)	栗山 熙(九州)	

## 日本生理学雑誌投稿規定

本会の会員は誰でも本誌に投稿することができますが、下記の規定にしたがって下さい。原稿の採否は編集会議で決定します。

### I. 原著

A. A 4 版 (21×29 cm) の 400 字詰原稿用紙を用いて書き、別にコピーを 1 部つけます。

長さに制限はありません。しかし刷り上り 2 頁までの費用は学会負担ですがそれ以上は著者負担となります。また図版代や特別の費用を要するものは著者負担となります。

B. 表紙 (原稿第 1 枚目) の上半には表題、欄外見出し、著者名、所属およびその所在地、国際十進分類 (UDC, 日本語版: 国際十進分類法, 日本ドクメンテーション協会, 1967 参照) などを書き、下半には原稿の枚数、図表の数、別刷請求部数、編集者への希望などを書きこみます。

C. 英文の摘要 (表題, 著者名, 所属および 200 語以内の抄録からなる) をダブルスペースでタイプしてつけます。これは 2 部 (1 部はコピー) 必要です。

D. 本文とくにローマ字などではできるだけ読み易く書き、イタリック指定をしたいところはアンダーラインをしてその下にイタリックと書きます。動物名などは原則として片かなを用います。単位および単位記号はなるべく国際単位系 (本誌 28 巻, 141 頁, 1967 参照) によって下さい。

E. 図表の説明は Fig. 1, Table 1 など英文で書きます。本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定しておきます。

F. 項目分けは I, II, ……さらに A, B, ……さらに 1, 2, ……さらに a, b, ……というように分けて下さい。

G. 文献表の作り方

1. 本文中に引用文献の著者名を書きこみ、その右肩に番号をつけます。3 人以上連名の場合には“たち”または“*et al.*”を用います。

例 1: 高木たち<sup>3)</sup>によれば……………

例 2: Hodgkin & Huxley<sup>2)</sup>によれば……………

2. 末尾文献表は著者名の ABC 順に整理し、本文中の番号と照合します。著者名は *et al.* と略さず全員を掲げます。

3. 雑誌は著者名 (西暦年数) 表題・雑誌名巻, 頁 (始-終) の順に記します。

例 1: 藤本 守, 宮尾賢爾 (1969) 電磁流量計の応用による腎血行調節機転の研究. 日本生理誌 31, 65-75

例 2: Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. & Katz, B. (1952) Measurements of current voltage relations in the membrane of giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116, 424-448

4. 単行本は著者または編者名 (西暦年数) 書名, 版数, 章名, 発行所, その所在地, 引用頁の順に記します。論文集などの場合は雑誌に準じますが雑誌名のところに上記単行本の項が入ります。

例 1: Conway, E. J. (1957) Microdiffusion analysis and volumetric error, 1st Ed., Carbon monoxide, Crosby Lockwood, London, 326-330

例 2: Scher, A. M. (1965) Electrical correlates of the cardiac cycle. In: Ruch, T. C. & Patton, H. D. *Physiology and Biophysics*, 19th Ed., Chap. 30, Saunders, Philadelphia, 365-599

5. 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献およびその引用頁を明らかにし, “より引用”と明記します。

6. 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従がい, 決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧 (1969, 日本医学図書館協会編, 学術書出版会) または *Index Medicus* によって下さい。これらにないものについては国際標準化機構のとり決め ISO R 4 (ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省大学学術局編, 東京電機大学出版局, 39-42 頁参照) にしたがって下さい。

### II. 総説または解説

A. 長さに制限はありませんが 400 字詰原稿用紙 40 枚以内を希望します。専門外の人にもわかるように注意して下さい。

B. 図表の数は原稿 4 枚に 1 個以内です。

C. 原著の規定 B~G に準じます。ただしコピーおよび英文摘要をつける必要はありません。その代り表紙の表題, 著者名, 所属などは英文もつ

けて下さい。

### Ⅲ. 短 報

速報や研究方法，教育法などの原稿は大略原著規定に準じます。

#### A. 和文短報

1. 刷り上り2頁以内とします。400字詰原稿用紙約8枚です。

2. 図表は2個以内です。

3. 表紙をつけ，表題，著者名，所属を和文と英文と両方記入します。

#### B. 英文短報

1. 刷り上り2頁以内とします。ダブルスペースでタイプ用紙約4枚です。コピーを1部つけて下さい。

2. 図表は2個以内です。

3. 表紙をつけ，表題は英文で，著者名，所属は和文と英文と両方記入します（原著の規定B参照）。

4. 文献表はスペースの関係で表題名を省略することができます（原著の規定G参照）。

5. 和文要旨をつけて下さい。

### Ⅳ. 抄録または講演要旨

A. 原則としてその集会の幹事の定める規定にしたがって下さい。

B. 抄録は通常，表題，著者名，所属，本文を含めて400字詰原稿用紙2枚以内（図表は不可）です。

C. 講演要旨は通常400字詰原稿用紙10枚以内，図表4個以内です。

### Ⅴ. その他

集会などの内容紹介，海外だより，ニュース，討論，意見，書評，随筆など生理学または生理学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎します。すべて図表，写真などを含めて400字詰原稿用紙10枚以内にまとめて下さい。（1970，2月）

### 正 誤 表 (31, 12号, 総目次)

頁	行	誤
1	9	$\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) の脳栓塞症における脳波の変化と $\alpha$ -chloro- $\gamma$ -amino-butyric acid ( $\alpha$ -Cl-GABA) の影響について

正
$\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) の脳機能に対する生理学的意義に関する研究 IV. 実験的脳栓塞症における脳波の変化と $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -aminobutyric acid ( $\alpha$ -Cl-GABA) の影響について

# 皮膚感覚

D. シンクレアー 著 東区歯大歯学部教授 市岡正道 訳

1,200余の文献を基として、生理学・解剖学・組織学・心理学をたて系に、その歴史的展開・研究方法・感覚器と感覚系の形態と構成・感覚自体・皮膚感覚の知見の現状と将来の展望をよこ糸として、ヒトの皮膚感覚に関する現時点における知見を簡潔に述べたものである。皮膚感覚の確認されている点、未解決の点を明快に示しながら手際よくまとめあげ、さらに各項目ごとに要約し、できるだけ多数の用語や事項についても訳注を付している。

【内容目次】 全般的な背景 主要な学説 VON FREYの説 HEVRY HEADの説 “パターン”説 研究方法 解剖学的方法 生理学的方法 精神物理学的方法 数学的方法 神経装置 神経終末 解剖学 生化学 生理学 要約 一次感覚ニューロン 末梢神経の解剖学 興奮と伝導 刺激特異性と神経直経との関係 実験的神経ブロック 変性と再性 神経支配のパターン 中枢にみられる終末 要約 中枢伝導路 伝導路系 網様体 要約 感覚末梢神経装置に対応する感覚の性質 終末器 要約 中枢神経装置に対応する感覚の性質 伝導路系 網様体と視床 大脳皮質 要約 内視と感覚の性質 内視による分類 感覚の性質を弁別するための基礎 要約 刺激と感覚 閾(しきい) 感覚点 矛盾感覚 感覚の強さ 要約 空間因子 感覚の局在 2点弁別 連問感覚 幻影現象 要約 時間因子 反問時間 第2の痛覚 感覚の特長 要約 全般的な展望 現在の学説と将来の研究 行業性説の見解 二元説の見解 パターン説の見解 研究の沿革像 要約

## 水と電解質

—細胞外液の化学的構成 その生理および病理—  
J.L. キャンブル 著 東大田原内科 高橋忠雄 はか訳  
水分代謝の問題点をとりあげて平易に記述したものである。ことに随所に使った模型図はすこぶる的確で、豊富な内容を単的に把握するに大いに役立っている。原著は研究者必読の入門書として世界中で歓迎されている名著。

第7版 B 5判 168p/¥1,300 円90

## 環境生理学

—東大教授 大島正光 著—  
光・振動などが人体にいかなる影響を及ぼすかについて、豊富なデータを基にそれらを様々な環境条件を設計するための資料に使えるようまとめられている。

B 5判 194p/¥1,000 円90

## 医歯薬出版株式会社

東京都文京区本駒込 1-7-10  
電話東京(03)3944-3131(代)/医歯薬東京13816

A 5判 396p/¥4,000 円90

## E-672A エルマ超微量炎光光度計 UF-1型

### 驚異的な微量のNaとKを 定量するエルマ超微量炎光光度計

本器は東大生理学部の御指導のもとに完成されたものです

本器の特長

1. 超微量の測定

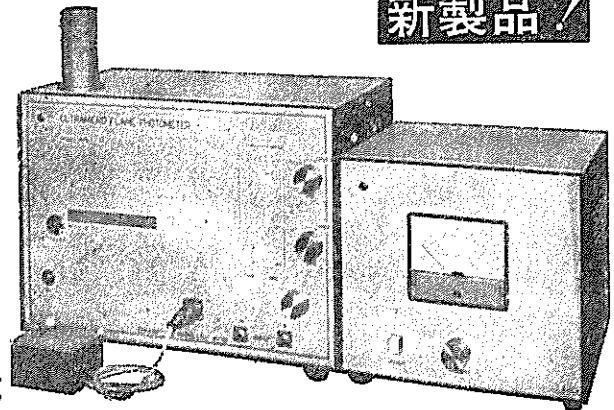
$$\begin{cases} \text{Na } 1\text{mEq}/\ell \times 10^{-2}\ell \\ \text{K } 1\text{mEq}/\ell \times 10^{-2}\ell \end{cases}$$

2. 稀釈操作不要

3. Na, K 同時測定

4. 再現性±2%以内

新製品!

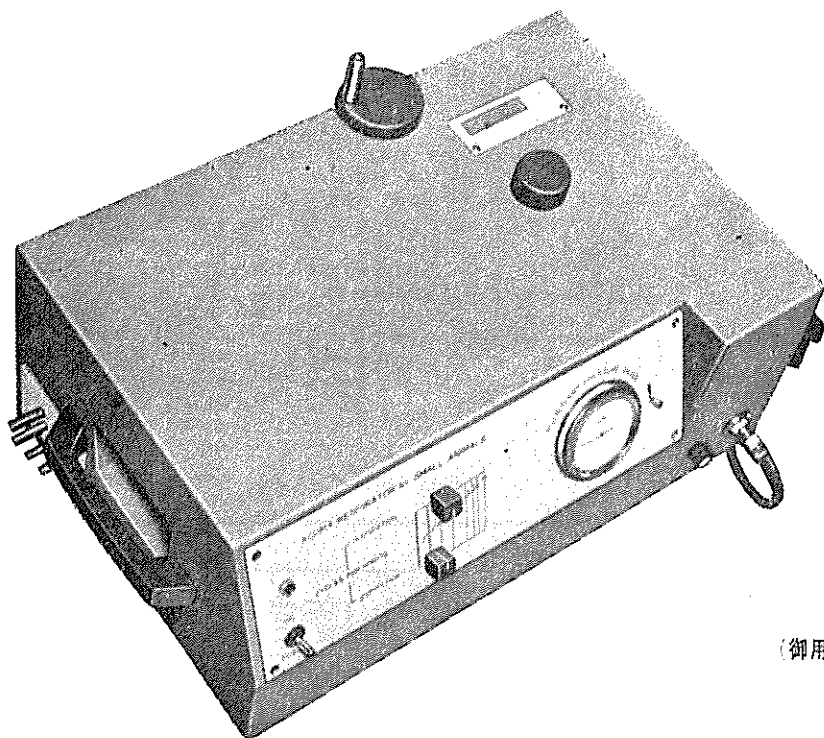


## エルマ光学株式会社

東京都千代田区神田鍛冶町 2-4  
TEL (256) 0911 (代)

## 小動物よりうさぎ、猫までのレスピレーター完成 アコマ AR100

血圧計、麻酔器のメーカーとして広く御受用を願って居りますアコマが数年  
前より研究致して居りました、小動物用レスピレーター(A R100) を完成致し  
ました。従来製品と一変し其の機能が高く評価されて居ります。貴院の研究  
室に是非一台御備え下さい



大きさ 520×330×210cm

重量 22kg

(御用命は全国有名医理化器械店へ)

### レスピレーター (アコマ A R100) 特長

- (1) 呼吸相比が自由にえられる (1 : 3 - 3 : 1)
- (2) 1回換気量が10cc-100ccと広いので小動物よりうさぎ、猫迄使用出来ます。
- (3) 換気量を変えても腔隙は全く変わりません。
- (4) 呼吸回数は10~60回まで連続可変です。
- (5) 電動式のため経済的です。AC100v 35w
- (6) 麻酔器に連動できます。

注 犬用は別にAR. 300 (20~300cc) を御使用下さい

**ACOMA**

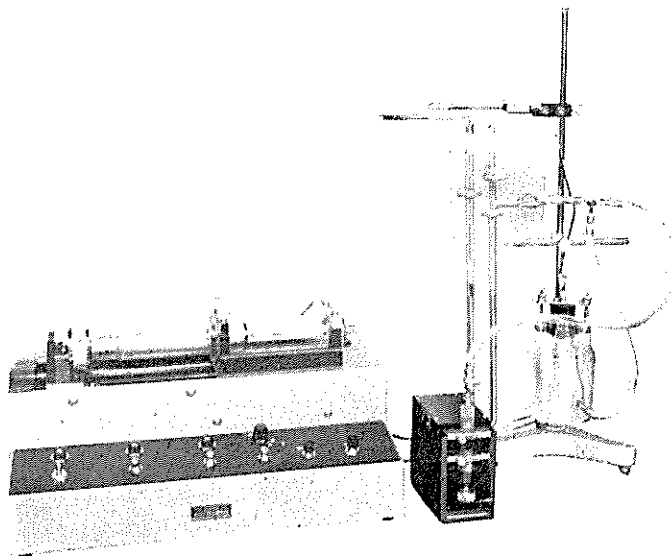
**アコマ医科工業株式会社**

東京都文京区本郷2-14-14 TEL03(811) 4151

HAFFNER法

# 鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導

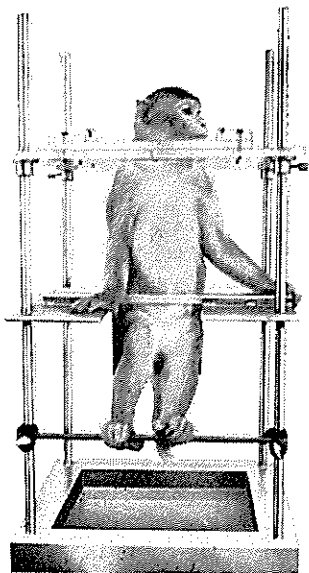


本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

尾部に加わる圧力はモーターにより加圧されマン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出来ます。

## 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3kg～6kg迄使用可能です。
- 汚物を取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. 32, No. 4 (1970)

**Originals**

Takemasa SHIRAIISHI : Studies on the glucose-sensing cell (gastric type) .....203

Norio SOHMA : Experimental hyperphenylalaemic animals and cystathionine contents  
 in brain tissues .....219

Mitsuo TANOUE : A physiological and histological study on the excitation conduction  
 in the cardiovascular system of the rabbit .....229

**Short communications**

Mamoru FUJIMOTO : Determination of intracellular pH of erythrocytes by DMO  
 method .....247

Fumio ITO : Spindle potential of the frog muscle spindle depending upon the  
 exclusion of extrafusal muscle fiber .....249

昭和四十五年三月二十日印刷

編集兼  
 発行人

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

印刷者  
 印刷所

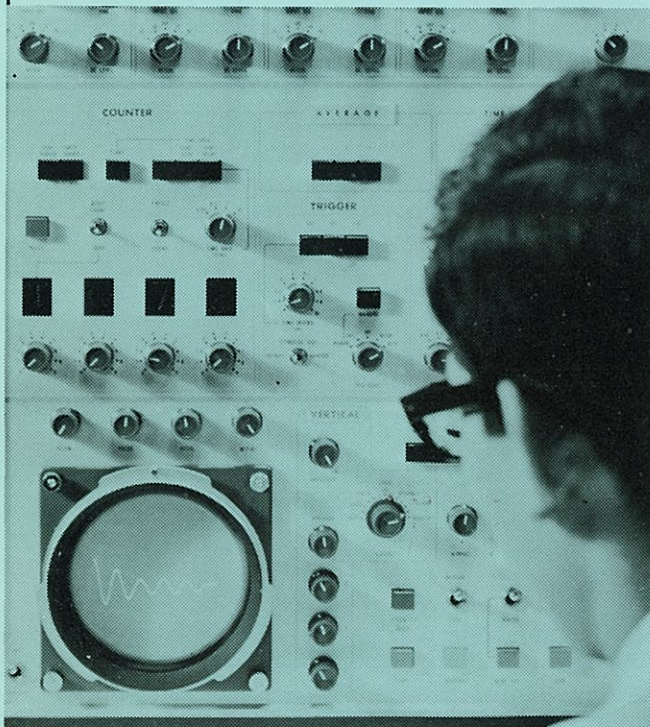
山形県鶴岡市山王町一四の二四  
 平田貢  
 鶴岡印刷株式会社

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  
 郵便番号一〇一三  
 日本生理学会

定振替  
 価東京八六四三〇  
 参百円

生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ



ア タ ッ ク  
**ATAC**

 **NIHON KOHDEN**

データ処理用電子計算機  
 ATAC-501-20

医学の研究に、臨床にぜひ  
 1台——  
 使いやすく、プログラムの  
 種類が豊富です。

\*カタログ、使用例集お送りし  
 ます。

**日本光電工業株式会社**

東京都新宿区西落合1-31-4 〒161  
 ☎ 03 (953) 1181 大代表