

日本生理誌・第33巻1,2号・昭和46年2月1日発行（毎月1日発行）
昭和27年5月6日 第3種郵便物認可

日本

生理学

雑誌

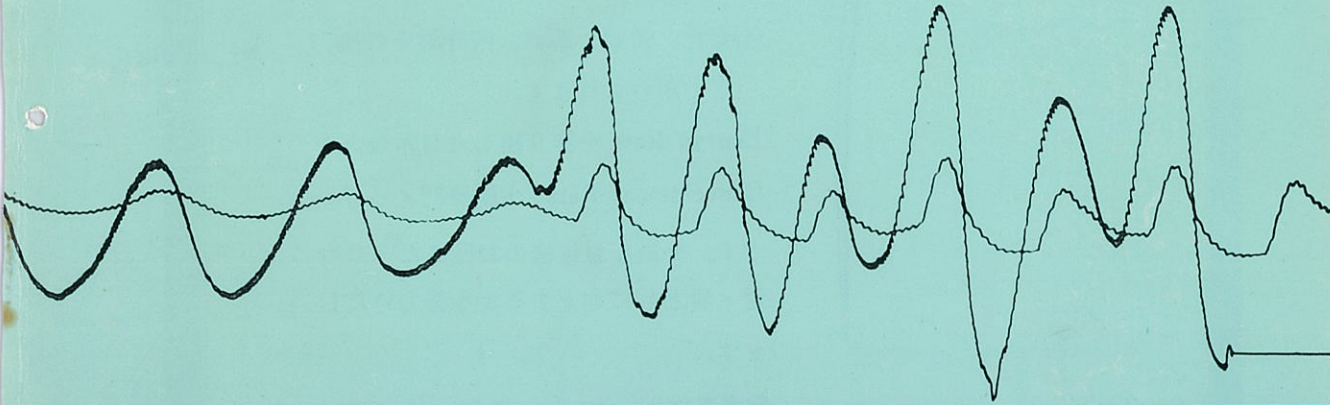
JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

33巻 1,2号 1971

特集

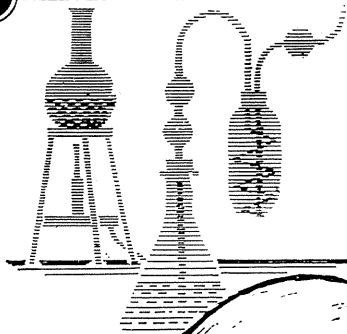
生物リズム

トランス



日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



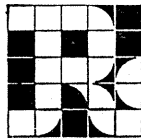
ラット Donryu

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

《新製品》

正しい 記録に挑む



二要素直記式心電計 オール・トランジスタ SCC-2

SCC-2は、心電図の2誘導同時記録はもとより、脈波やその他の生体現象と心電図との同時記録に便利な、オール・トランジスタの2要素心電計です。

小形・軽量化されていて、移動性・即時性に富み、シンプルなパネル面と合わせ、使いやすい心電計として、好評です。



フクダ電子株式会社

本社 東京都文京区本郷3-39-4 ☎ 815-2121(大代表)
工場 東京都文京区本郷2-35-8 ☎ 814-1211(代)

OLYMPUS

自動写真撮影装置付き
フォトマックス
高級臨床・研究用
FH、EHをはじめ
各クラスに豊富な
製品ラインアップを
誇っています
顕微鏡のご用命は
品質・性能・価格の
マッチした
世界のブランド
〈オリンパス〉と
ご指定ください



- 迅速・確実なアフターサービスに定評があります。
- 顕微鏡のご相談、修理、下取りなど、気軽にご連絡ください。
ブランド、種類を問いません。

岩崎顕微鏡株式会社

東京／文京区本郷3-6-4 ☎〈813〉2231

文 光 堂

視 床 下 部

—基礎と臨床—

東京大学名誉教授 沖中重雄
東京大学教授 小林 隆 編
東京大学教授 時実利彦

視床下部はわれわれ日常生活の生物学的活動の要的地位を占めている。身体的病氣もこの視床下部と色々な意味で関連するのは自然の理と思われ、この理をきわめるため視床下部の構造と機能とそして色々な病氣とのつながり、しくみの様子を具体的にわれわれの眼前に解明展開してみせたのが本書で、わが国はじめてのモノグラフである。

B 5・668P・図300・7,000円 千150

生 理 学

順天堂大学教授 真島英信

本書は初めて人体生理学を学ぶ人のために書かれたもので、初版発行以来好評を博し、すでに版を重ねること15版に達した。この間、度々訂正されて今日にいたったが、ここ数年の学問の進歩発展は各分野において矚目すべきものが多い。生理学もまた例外でなく、実にめざましい進展をとげつつある。したがって本書も、もはや姑息的改訂では間にあわぬ状態となったので、全面組みかえて内容を豊富にした。この際医学生だけでなく、広く生物学や理学・体育学薬学等の研究者で人体生理学に興味をもたれる方々にお薦めする。

B 5・540P・図450・2,500円 千120

心理学の生物学的基礎

東京大学講師 平井富雄 訳

本訳書は、一代の績学が彼の精魂を傾けて書きあげたものだけに、時代が変わり、新しいテンポで動く学問・技術の進歩のなかでも、生き続けてきたし、またこれからも生き続けることであろう。この4年間に本訳書が多くの学問分野の人々に読まれ、関心をもたれてきた。とくに最近では、ソフト・ウェアを勉強したい方々、あるいは改革途上にある研究体制の中で方法論を模索し、脳生理学、心理学、精神医学、人類学など、各専門分野の統合を考えておられる方々に広くお勧めしたい。(訳者の改訂版序より)

A 5・190P・2,000円 千90

ELECTROPHYSIOLOGY AND ULTRASTRUCTURE OF THE HEART

東京医科歯科大学教授 佐野豊美
東京医科歯科大学教授 水平敏知 編
東京大学教授 松田幸次郎

心臓研究の最先端をゆく微小電極および電子顕微鏡的形態学的研究の論文集。わが国のみならず広くアメリカ・ドイツ・メキシコ・ルーマニア等の第一線の権威の最新の研究成果をもった。

B 5・298P・図198・3,600円 千110

文 光 堂

1113 東京・文京・本郷・7-2-7 振替東京578 電話東京(03)813-5411番(代)

日本図書館協会選定図書

細胞化学

B. D. Davis ほか編 東大教授 積田 亨 監訳

A5 320p/¥4,000 円90

—表面膜の特異性—

米国生理学会主催のシンポジウムをまとめたもので、広領域にわたり細胞膜研究に携わってきた人達による細胞表面研究のユニークな13論文を収載。近年生体の基本的な機構が、分子レベルで解明され、著しい進歩をとげつつあり、本シンポジウムでも、分子レベルでの細胞研究の高度な問題が豊富にとりあげられています。生理学・生化学専攻の研究者・学生をはじめ、ウィルス学・細菌学・免疫学・発生学から癌研究の領域まで、広範囲に活用される好著です。

血液酸-塩基平衡

H. W. Davenport 著

熊本大学医学部 北原 怜 訳

A5 136p/¥1,300 円70

的確にヴィジュアルライズされた図表と例題をもって、一見複雑にみえる酸-塩基平衡の現象を簡潔に説明。段階的に理解が進むように編集されており、最近の進歩をもとりこんで厳密な編集がなされています。欧米では学生・医師にもっとも愛読されているものの一つであり、1947年に本書の原版が発行されて以来、この方面の学問の普及に果たした役割は計り知れません。最良の入門書であるとともに、医学生、研究者、臨床家にもくりかえし読まれるべき好著です。

《医科学実験選書》

物理学的実験手法

東京大学名誉教授 木村雄吉 監修

本橋 均 著

B5 198p/¥2,500 円90

—測定・変換・歪補正—

本書は、多彩な物理学的実験手法を述べて委細を尽くし、しかも著者の深い経験に裏打ちされた批判的姿勢に貫かれています。とくに、多岐にわたる実験手法の羅列にとどまらずに、簡潔な部類分けを与え、さらに、各類の物理学的諸量の間の相互変換を強調することによって立体的な組織化を試みています。医学・生物学における実験手引き書としてユニークな位置を占める好著。

機能的脳波学

久留米大学教授 稲永和豊 編

B5 302p/¥3,900 円110

臨床脳生理学の歴史的な発展と現状の研究の動向を総説的に展望し、精神障害を機能的に解明しようと試みたもの。脳波が脳の機能と直接むすびつくように、精神科領域のあらゆる脳波と脳波の賦活法をのべ、加えて人の頭皮上からの誘発電位、光眼輪筋反射、Transcephalic D. C. potential, Rheoencephalogramにまで及んでおり、このような種々の問題を「精神神経科における脳波および臨床生理学の応用」という企図のもとにまとめて編集しています。

皮膚電気反射

早稲田大学教授 新美良純 ほか著

A5 324p/¥2,600 円90

—基礎と応用—

皮膚電気反射研究の歴史にはじまり、電気反応の諸様相のそれぞれの性質や発現機序を詳細に述べ、次いで代表的な回路図多数を使用して、皮膚電気反射実験の意義を簡潔にまとめています。後半は精神神経医学、心理学を中心とした応用的課題を扱っており、巻末には過去発表された代表的な内外の文献800余を掲載しています。

【図書目録】
進呈

東京都文京区本駒込

1-7-10 ☎113

医歯薬出版株式会社

電話東京(03)944-3131(大代)

振替東京 13816

「生物リズム」刊行によせて

日本生理学会編集幹事

真 島 英 信

日本生理学会の編集委員会で、単に生理学会の会員ばかりでなく、一般に生命現象に興味を持つ人々を対象とする“特集”を出版してはという提案がなされてからもう久しい。このことは編集委員ばかりでなく、会員の多数も望んでいることであることは、その後のアンケート調査によりはっきりした。とくにその主題については、「生物リズム」のほか「自律神経活動の中樞機序」や「興奮性膜」あるいは「シナプス伝達機序」などが希望として高いものであることがわかった。これらの主題のうち、生物リズムは生命の示すリズム現象一般を対象としているという意味で、他の主題に比べて多様な内容を有している点や、最近のように非常に勢いで物理学、化学、工学などが生理学の分野に入り込みつつある段階では、従来ほとんど分析的研究の立入る余地がなく、時に神秘的とさえ見られていた生命の示すリズム現象に対しても、各分野から次第に立ち入った研究が行なわれるようになってきている点などを考え、まず「生物リズム」がとり上げられることになった。

生命の鼓動としての心臓拍動や、生命の息吸きとしての呼吸運動、あるいは体温や月経周期など、リズムは生命体のしるしであるように見える。このようなリズムはどのようにして形成されているのだろうか。このような生体のリズム性の機序について、まず思い当ることは、生体を構成する個々の細胞にそのような自発的なリズム興奮性があるのではないかとすることで

あろう。しかし細胞生理学的研究によれば、そのような細胞は意外に少なく、心臓や内臓臓器の一部にみられる“歩調とり細胞”だけがそのような性質を有している。したがってリズム興奮性が問題になるとき、研究の方向としては二つに分けられる。一つは歩調とり細胞におけるリズム発生の機序を研究するものであり、もう一つは個々の細胞には自発的にリズムを形成する作用がないのに、それが細胞の集団となったときには周期的に興奮するようになるものについて、そのリズム形成の機序を研究するものである。もっとも、この二つの立場は一見異なるようであるが、純粋に機序を考えていく段階では、細胞内の現象といっても結局はいくつかの要素の組み合わせによってリズムが発生するのであるから、それらの要素間の相互作用を考えていくことになり、細胞集団の現象について個々の細胞を一つの要素とみなし、それらの組み合わせによるリズム形成を考えていく立場と、形式的には似たようなものとなる。そうしてこのような分析を行なうに当たっていつも引き合いに出され、基礎理論を提供するものは、自然界における無生物のリズム現象、たとえば時計のふりこや海辺に打ち寄せる波のような、いわゆる振動現象であろう。素性の知れた振動を扱っている振動学の理論を生物リズムの解析に応用してみたらどういふ結果になるのであろうか。

そのような疑問や興味に手がかりを与える試みとして、本書は生物の示すいろいろなリズム

現象をもれなくとり上げ、その一つ一つについてそれぞれその方面の第一線の研究者に解説して頂いた。またとくに生物現象に応用しうると思われる非線型振動論の基礎についても解説し

て頂いた。全体を読めば生物リズムの多様性と精妙さに驚ろかされ、改めて生命現象のすばらしさに頭を垂れざるをえなくなるだろう。



目 次

第1章	生物リズム概論	畠山 一平	1
第2章	非線形振動とは	桑原 道義	11
第3章	生化学的過程における振動	棟方 研 古賀 正三	20
第4章	細胞内の振動現象 (線毛運動)	内藤 豊	30
第5章	興奮性膜におけるリズム興奮		
	I. リズム興奮総論	若林 勲	40
	II. シナプス伝達	古河 太郎	46
	III. 起動電位	伊藤 文雄	50
	IV. 順応作用	佐々木和夫	55
	V. 歩調とり電位	栗山 熙 長 琢朗	59
第6章	神経集団のリズム興奮		
	I. 神経回路のリズム現象	伊藤 正男	66
	II. 脳波のリズム	藤田安一郎	69
	III. 振戦とクローヌス	大江 千広	72
	IV. 睡眠と覚醒	鳥居 鎮夫	74
第7章	心拍リズム	菅野 富夫	78
第8章	呼吸リズム	畠山 一平	89
第9章	血圧の周期的動揺	宮川 清	102
第10章	蠕 動	市河 三太	116
第11章	性周期	井上昌次郎	126
第12章	生体時計		
	I. 体内時計と生体リズム	緒方 維弘	135
	II. 内分泌系の日内リズム	伊藤 真次	142
	III. 生気象学における生体リズム	伊藤 真次	148

執筆 者 紹 介 (執筆順)

- 富山 一平** 横浜市立大学医学部生理学教授
 1922年生，東京帝国大学医学部，1946年卒。循環，呼吸生理，生物サイバネチクス専攻
- 桑原 道義** 京都大学工学部教授
 1924年生，京都大学工学部，1948年卒。制御工学，医用生体工学専攻
- 棟方 けん研** 農林省農業技術研究所生理遺伝部研究員
 1933年生，東京農工大学農学部，1958年卒。作物生理（光合成）専攻
- 古賀 正三** 東京大学応用微生物研究所教授
 1921年生，東京大学農学部，1943年卒。生物物理学，計量微生物学専攻
- 内藤 豊** 東京大学理学部動物学助手
 1931年生，東京大学理学部，1955年卒。細胞の生理学，細胞の電気発生と細胞の運動の関係（特に線毛運動）専攻
- 若林 つとむ** 東京医科大学生理学教授
 1901年生，東京大学医学部医学科，1924年卒。動物性機能の基礎生理学，特に神経衝撃の生理学専攻
- 古河 太郎** 大阪市立大学医学部生理学教授
 1922年生，京都大学医学部，1946年卒。神経生理学（シナプス伝達，聴覚受容機序）専攻
- 伊藤 文雄** 愛知学院大学歯学部生理学教授
 1929年生，名古屋大学付属医学部専門部，1950年卒。感覚生理学専攻
- 佐々木 和夫** 京都大学医学部脳神経研究施設教授
 1924年生，京都大学医学部，1954年卒。中枢神経生理学専攻
- 栗山 ひろし** 九州大学歯学部生理学教授
 1928年生，九州大学医専，1950年卒，Oxford 大学院，1960年卒。平滑筋の興奮と収縮ならびに薬物の効果，口腔内横紋筋の機能専攻
- 長塚 朗** 九州大学歯学部生理学助教授
 1932年生，九州大学医学部，1957年卒。平滑筋の電気生理学専攻
- 伊藤 正男** 東京大学医学部生理学教授
 1928年生，東京大学医学部，1953年卒。神経生理学とくにニューロンの生理学専攻
- 藤田 安一郎** 日本医科大学生理学助教授
 1931年生，東京大学大学院（生物系），1960年卒。海馬，小脳の電気生理学専攻
- 大江 千広** 群馬大学医学部脳神経外科学講師
 1932年生，東京大学医学部，1960年卒。定位脳手術，神経生理学専攻
- 鳥居 鎮夫** 東邦大学医学部生理学助教授
 1924年生，名古屋大学医学部，1948年卒。神経生理学専攻
- 菅野 とも夫** 北海道大学獣医学部獣医生理学教授
 1933年生，福島医科大学，1958年卒，東京大学大学院（生物系），1963年卒。獣医生理学，心臓の電気生理，分泌機構の生理専攻
- 宮川 きよし** 信州大学医学部生理学教授
 1922年生，東京大学医学部，1947年卒，東京大学大学院，1954年卒。血圧振動，周期性呼吸，嚥下機構専攻
- 市河 三太** 昭和大学医学部生理学教授
 1921年生，東京慈恵会医科大学，1946年卒。平滑筋生理学，消化管の運動専攻
- 井上 昌次郎** 東京医科歯科大学医用器材研究所助教授
 1935年生，東京大学理学部，1960年卒。性現象の内分分泌生理学専攻
- 緒方 維弘** 熊本大学体質医学研究所生理学研究部教授
 1905年生，満洲医科大学，1932年卒。体温調節生理学専攻
- 伊藤 真次** 北海道大学医学部生理学教授
 1912年生，名古屋医科大学，1935年卒。内分泌，適応生理専攻

第1章 生物リズム概論

横浜市立大学医学部第一生理学教室

島山 一平

生物リズムを論じる前に、一体リズムとは何だろうかを考えよう。それは周期的におこる現象をいうのだろうか、律動的あるいは反復的な現象なら何でもリズムがあると考えてよいのであろうか。逆に反復的でない現象とはどんなものだろうか。またリズムの生ずる原因やそれが変化する場合の調節機構にはどのようなものが考えられるだろうか。これらのことは生体現象と相似のモデルを考えることにより理解が容易になるだろう。(編者)

1. リズムとは何か

われわれを取り巻く世界は果てしなく広大であり、そこに起る現象は手のつけようがないほどに複雑で変転きままりないように見える。しかもそこには神秘的調和と永遠の秩序が保たれているかのようなのである。古代から人々は雄大な自然の摂理を身をもって体得し、それを明確な像としてつかまえようとした。古代の遺跡や古文書を探るとき数千年も前の人類があるいは信仰的な立場から、あるいは実用上の目的のために、そして知を愛するがゆえに展開した世界観を知って今昔の感に打たれない人はいないであろう。そしてさらに古今を通じて人類が注目してきた現象のいくつかを知り、数千年前の人類との間に親近感さえ覚える。そのようなものの一つが周期的現象である。

地球上に住むわれわれ人類は他の地球上の生物と同様に地球の自転に伴う周期1日の明暗のくり返しの中に生きている。古代から人類は時間の単位の基準をこの周期に置き、そして月の満ち欠け、四季の移り変わりから1月、1年という周期をつかんできた。天文学や、地質学の進歩に伴い、自然現象にはさらに長い周期の律動的現象のあることがわかって来たし、科学の進歩は数ナノセカンド (ns, 10^{-9} 秒) の周期まで問題にするようになった。一方われわれの体内にも規則正しいくり返し現象のあることは呼吸、心拍をはじめ古代から人類の知るところであった。

しかし律動、周期的現象、リズムなどのことばで呼ばれうるものは規則正しいくり返し現象だけではない。むしろ絶対的に規則正しい周期現象を見付け出すことの方が困難である。たとえば地球の自転をとりあげて見ても、周年のように年間変

動があり、しかもきわめてわずかではあるが、自転周期が少しずつ伸びている。細かく見ると1自転周期の間の回転速度は一様でなく、さらにこの不等性は毎日毎日違っている。われわれが日常触れている周期的現象の中でも地球の自転はもっとも安定恒常なものに属するのであるから、ほかの周期的現象は相当のゆらぎを持っていると見なければならぬ。

すなわちある現象が律動的であるかどうかという判定は、それがどの程度絶対安定な律動的現象に近いかという点に注目してなされるべきである。しかし絶対こうでなければならぬという判定基準がないので律動的と非律動的との間に明確な線を引くことはできない。そこで一つの立場から考察して見よう。

一定の条件を満たす関数 $f(x)$ が領域 $(-\infty, +\infty)$ で定義されているとき (ここにいう条件は現実の物理的現象を表す関数にすべて当てはまるとみてよい)、これは Fourier (フーリエ) 変換と称する一種の積分変換により種々の周期の正弦関数の和として表現することができる。たとえば

$$f(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} A(\omega) e^{i\omega t} d\omega \dots\dots\dots (1)$$

と表現することができる。ここに ω は角周波数である。正弦波を複素数表現しているのだからわかりにくいかもしれないが、 $A(\omega) = A_1(\omega) + iA_2(\omega)$ とするときこの式は

$$f(x) = 2 \int_0^{\infty} (A_1(\omega) \cos \omega t - A_2(\omega) \sin \omega t) d\omega \dots (2)$$

となることから、たしかに $f(x)$ は正弦波の集りであることがわかるであろう。ただしここに $\cos \omega t$ が加わっているのは位相のずれを考慮せねばなら

ぬからである。問題は $A(\omega)$ を求めることであるが、その方法が Fourier 変換であって

$$A(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)e^{-i\omega x} dx \dots\dots\dots(3)$$

である。式 (1) では積分の形となったが、もしも $A(\omega)$ が $\omega = \omega_0, 2\omega_0, 3\omega_0, \dots$ 以外で 0 ならば、この式は Fourier 級数となり、実際、関数 $f(x)$ は周期 $\frac{2\pi}{\omega_0}$ を持って規則正しい律動性を示す。 ω_0 以外で $A(\omega)$ が 0 ならば直角座標にプロットした $f(x)$ は当然正弦波で $2\omega_0, 3\omega_0$ 等の成分が大きいほど見掛上正弦波から遠ざかった波形を示す。

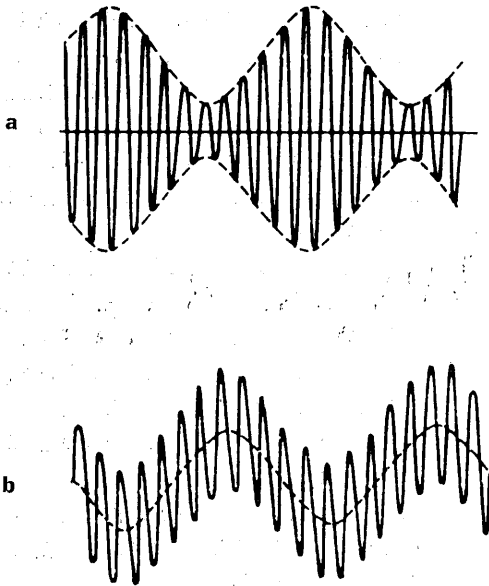


図 1. 2重リズムの二つの型。点線で示した低い周波数の波が実線のように高い周波数の波と振幅変調(a)や単純な重ね合わせ(b)の形で混合している。

要するに $A(\omega)$ はいわゆる周波数スペクトルを意味しているのであるから、それぞれの ω に対応する関数値はその周波数成分の大きさを示す。したがってたがいに整数比を示さない種々の ω について $A(\omega)$ が 0 以外のかかなり大きな値を持っているということは、 $f(x)$ が規則正しい律動的性質からかけ離れた特性を持っていることを暗示している。

律動性の程度やその周期を Fourier 変換だけにしたがって判定することは実際上若干の疑問のあ

ることを付け加えたい。たとえばいわゆる振幅変調 (図 1 a) において信号波の周波数を f 、搬送波の周波数を f_0 とするとき、 $f_0 + f$ 、 $f_0 - f$ という周波数成分を生じるが、直角座標中の曲線上ではこのような周波数が存在するように見えない。常識的には周波数 f と f_0 の二つだけを問題としただけでよいかのようである。ところが図 1 b に示すような重ね合わせでは周波数スペクトルには f と f_0 しか出ない。このような二重周期は後述のように“周期形成”と呼ばれているが、この「二重」ということにもいくつかの異なった形のあることがわかるのである。

このように現象を一般的に眺めて見るとむしろまったく無周期の現象を見付け出すことの方が困難なことに気付く。不正確な表現のようであるが、要するに“比較的規則正しい周期的現象”を以ってリズムとみなすよりほかにないであろう。

ここではリズムの概念に深入りすることを避ける。ただ x が時間変数である必要のないこと、また多変数の関数 $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ について多次元の周波数という概念が生まれて来ることを付け加えるにとどめる。

2. 生物リズムの諸相

生物リズムに注目しそれを論じた記述については古代にさかのぼることができるが、系統的な研究はそのわりに少ない。1937年7人の科学者(5人の物理学者と動物学者植物学者各1名ずつ)によって国際的な学会“Society for Biological Rhythm”が基礎づけられそのメンバーを中心としてしだいに体系づけが行なわれているが、まだ決定的なところには到達していない。この学会の一員 Sollberger は比較的最近“Biological rhythm research”と題するかなり大部の著書を公にした。ここでは主として彼の指示した分類体系を基本として生物リズムを展望して見たい。

a) リズム発生の原因から眺めた分類

上述のようにわれわれは種々の周期的変化を持った環境に取り囲まれている。生命現象にとどまらず環境に依存する諸変数がこのような周期的現象につれて同一周期で変動していることはいうまでもない。しかし生体は巧妙な調節機構を働かしてこのような周期的変動に対抗する。ある変量は環境要因の変動にもかかわらず恒常に保た

れ、またある変量は積極的にこのような周期性を活用すべくみずからも同一周期で反応する。

環境要因の変動にかかわらず一定値を示す調節は制御工学的に定値制御と呼ばれる。Cannon によって homeostasis と命名された生体の能力はこれに対応するものであるが、これは現在の話題ではない。環境要因による単なる受動的なリズムと、環境要因に応じて発動した積極的なリズムが問題なのであって、これを外源性リズム (exogenous rhythm) と呼ぶことにしよう。周期的環境要因の中でも代表的なのは地球上にあっては地球の自転に伴う日周変動であり、いわゆる24時間リズム、日周リズム、としてひじょうに多くの研究が報告されている。海浜に生息する動植物にとっては潮の満ち干が大きな環境要因となっているので、約半日の周期が考慮されねばならないばかりでなく、この干満の程度は月の運動と関係するので半か月の周期 (大潮は満月の時と新月の時にある) も問題となる。月の明るさが原因となるので1か月の周期も考えねばならない。時の物指しを大きくとると年周期活動は当然のこと天文学的周期、地球物理学的周期も生物リズムと関係のあることが知られている。たとえばバッタの大発生は太陽の黒点と密接に関係しているという。

このような外源性のリズムのすべてが受動的とはいえないことは環境要因の周期性が失われてもほぼ同一リズムの変動の続くことから理解することができる。24時間リズムとして報告されている生物学的現象にはむしろほぼ24時間の周期を持つ内因性リズム発生機構が外因性原因により誘発されていると思われるものが多い。Halberg は1959年このような日周リズムを circadian rhythm と呼んだ。これは *circa diem* なるラテン語に基づくもので「about a day, ほぼ1日」の意味である。日本語としては概日リズムなどがこの意味に使われている。つまり生理的時計 (physiological clock, Büning, 1964) あるいは生物学的時計というべき生体内の機構がほぼ24時間リズムを持つ。この不正確な時計が外部リズムにより正確な24時間リズムに規正されていると考えられる。このようなものを外部同期性リズムと呼ぶことにしよう。

いかなる生体現象も外部環境の影響を受けざるをえないけれど、律動的現象の周期がすべて外的要因の周期と同期しているわけではない。心拍、

呼吸、神経のインパルス、震えなどのリズムは生体本来の機構によるものであるといえる。すなわちその周期性はまったく律動性のない環境においても長く保たれ、周期の長さは主として生体それ自身の特性によって定まり、外部要因は単なるパラメータに過ぎない。このようなリズムは内源性リズム (endogenous rhythm) と呼ばれる。

内源性リズムの中には細胞単位だけでも保たれているものから、神経系や内分泌系を含む生体全体としてのシステムとして生起しているものまで種々の段階がある。体から取り出した部分としての器官以下の単位でも保たれている律動性があるとき、それはしばしば自動性 (automatism) と呼ばれている。自動性ということばの一般的な意味からすれば律動的でなくとも自発的に興奮すればどんな形式の現象であってもよいはずであるが、特に自動的な律動性興奮についてのみこのことばを用いることが多い。またこのような律動性が外部環境によって誘発されるものと、外部環境と関係なく生体固有の能力によって発生するものとがある。前者を誘発性リズム、後者を自発性リズムと呼ぶことにしよう。上述の生理時計の中には外部環境の突発的変化がただ1回与えられるだけでも動作するものがあるが、そのような状態だけを取り上げると、生理時計としての律動現象は内因性リズムの誘発形になる。circadian rhythm は24時間リズムとしての外部要因に影響されそれと同期しているから外因性リズムである。

b) 時間的リズムと空間的リズム

律動性を表わすための独立変数は必ずしもふつつ使われているような時間だけに限らない。横紋筋に見られるようなしま模様では独立変数が距離を表わす空間変数である。このような律動性は従来時間を独立変数とするものとは別のものとして扱われてきたが、最近では空間周波数ということばさえ使われるようになり、広くリズムとして一般的なつかまえ方をすることがふつつとなった。ホログラフィーという新しい光学的技術の発達もあり、この空間変数は3次元としてつかまえられるようになった。事実生体においても中枢活動の解析に、このような立体的リズムの概念が活用されている。つまり時間的リズム (temporal rhythm)、空間的リズム (spatial rhythm) という分類が行なわれるわけであるが、両者の大きな違い

は前者においては因果率が重要な意味を持つが ($t_1 < t_2$ のとき時点 t_2 の原因は時点 t_1 の現象を規定しえない), 後者では原理的にはそれが問題とならぬことである。ただし本書における生物リズムはいわゆる時間生物学 (chronobiology) 的問題に限っている。

c) 律動性と周期性および多重周期性

ドイツの生理学者 Bethe は1938年に発表した生物リズムに関する一般理論の中で Rhythmik と Periodik とを区別した。ここでは前者を律動性、後者を周期性と訳して置く。古くから生理学者は Periodenbildung (周期形成) ということばで複雑な周期的現象を表現していた。たとえば心拍動の異常として知られている Wenckebach の周期形成がそれである。一般に基本的な周期現象がそれよりも長い周期で律動的変動を行なうとき、このような表現が用いられる。Wenckebach の周期形成を模式的に示すと図2のようになる。これは第Ⅱ型という細分類に属するものであるが、心室の

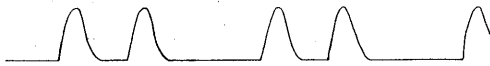


図2. 周期形成の1例 (Wenckebach の周期形成).

拍動が数回につき1回脱落する現象である。したがって脱落がないとしたときの心拍周期を T_1 とすると、脱落が n 回につき1回あったとしたとき、さらに nT_1 なる周期を持った現象が認められる。周期形成はいわば二重周期性であるということが出来る。この例では二重周期性を時間変数の変化としてつかまえることができる。後述するようにこれは周波数変調やパルス時変調に属する現象であるが、さらに振幅的要素に基本周期よりも長い周期的変動の生じる場合があり、これも周期形成と呼ばれている。心拍で交互脈 (Alternans) と呼ばれている現象は大きな収縮と小さな収縮とが交代してあらわれるものであるが、この場合基本周期 T_1 のほかに $2T_1$ の周期が存在している。異常呼吸としての Cheyne-Stokes の呼吸もそうである。

このような事実を参考にして Bethe はほぼ単一周期しか持たぬ律動性と複雑な周期現象としての周期性を分けたのであった。しかしすでに述べたように、あらゆる変動はそれを Fourier 解析すれ

ば無限個におよぶ種々の周期を持った正弦波の和として表現することができるのであるから、数学的見地からいえば二つあるいは数個の周波数成分だけがきわだっている現象が周期形成であると呼ばれていることになる。

電気工学上重要な実用的技術に変調法があるが、周期形成を諸種の変調法と比較すると、よく現象の性質を理解することができる。変調は一般に低い周波数の変化 (信号と呼ぶ) を、高い周波数の波 (搬送波という) を変化させることによって、低い周波数のままでは伝わり難い道を伝えようとするものである。連続的な波動、たとえば正弦波が搬送波の場合このような変調のやり方として振幅変調、周波数変調、位相変調が考えられ、前2者は広く無線通信に應用されている。生体でもこの2種を多く観察することができる。たとえば動脈血圧の第2級動揺 (呼吸性動揺) および第3級動揺は振幅変調的要素と単なる重ね合わせの要素とを持っている。重ね合わせとは二つの関数 $f_1(x)$, $f_2(x)$ の単なる和 $f_1(x)+f_2(x)$ であって図1bに示した通りであるが、振幅変調では両波の差が周波数スペクトル上に現われることが特徴となっている。周波数変調としては、たとえば心拍周期の呼吸性変動すなわち呼吸性不整脈を挙げることができる。ただし心拍動現象のつかまえ方によっては上述の振幅変調なども考慮せねばならない。周波数変調とはいわば搬送波の周波数が信号の関数となるような変調のしかたであって、この場合信号の乗った被変調波の周波数スペクトルは至って複雑である。したがって周波数スペクトルから直観的に信号の周波数をつかまえることは困難である。前述の振幅変調も含めて、信号の周波数を知るためには復調によって搬送波を除き信号成分だけを取り出すのが最善の策である。これは不明確な周期形成を解析するのに有力な手段となるであろう。

パルス変調も生体の律動性と比較することができる。いわゆる全か無の法則にしたがう興奮は振幅の変化を示さないが、反復興奮における各興奮間の時間間隔は変動する。たとえ振幅が変わったとしても、このような時間間隔すなわち周期的要素だけに注目すれば、それぞれの興奮は同一振幅同一波形のパルスとみなすことができる。通信用パルス変調法としてはむしろパルス間隔が不変で

パルスの性質が変るパルス幅変調, パルス符号変調とパルスの位相関係が信号によって変るパルス位相変調がよく用いられているが, 生体ではむしろパルス間隔が変るパルス周波数変調とみなすべき場合が多い. このような現象の周期性はパルス周波数変調の復調法にしたがい, パルス間隔を振幅とみなすとよく理解することができる. 直観的につかまえられるときでも Fourier 解析が役に立つ. このことは他の変調法についても一般的にいえることであるが, このような数学的解析によってえられる多重リズムと直観的につかまえた周期性との関係および, その意味づけについては慎重な考慮が払われなければならない.

3. 同期現象

すでに述べたように外源性リズムのなかには circadian rhythm のように生体内に自発的なリズム発生機構があり, それが外部の周期的要因と同期を一致させるものがある. これを外部同期性と呼んだが, このような同期現象は生体内部でも見られる. たとえば心筋はそれ自体いわゆる自動性の可能性を持っているが, 正常状態では歩調とり部のリズムに合わせて心房も心室も同一周期で収縮している. 同期現象にはつきに述べるような基本的性質がある.

(1) 高周波数の支配

二つ以上の固有リズムを持った系がシナプスを介する伝導のような方向性の結合ではなくてたがいに作用をおよぼし合っているとき, それぞれの固有リズムのうちでもっとも高い周波数に合わせてすべての系が興奮するという事実がしばしば見られる. たとえばカエルの心臓では歩調とり部としての静脈洞のリズムは遊離した心房の示す自動性リズムよりも高い周波数を持っている. また遊離心室が示す自動性リズムの周波数は心房のそれよりもさらに低い. しかし正常状態では心房も心室も静脈洞と同じリズムで収縮している. ところが静脈洞および心房部を冷却すると全心臓が心室のリズムに合わせて収縮するようになる. 正常状態では静脈洞→心房→心室という順序で少しずつ遅れてそれぞれが収縮するが, このような状態ではまったく逆に, まず心室が収縮し, ついで心房→静脈洞というように収縮するのである. 温血動物でも洞房結節のリズムが房室結節のリズ

ムを支配するというこれに対応する事実がある.

Bethe も先に引用した論文の中で, 低い周波数が高い周波数の個有リズムを支配しえないことが生体リズムの基本原理であるかのように記しているが, この原理は絶対的なものではない. たとえば呼吸リズムは肺からの求心性インパルスの影響を受けるが, 求心性の迷走神経線維を固有の呼吸周期よりも長い周期を持ったくり返しパルスで刺激すると, 適当な周期とじゅうぶんな強度において, 呼吸運動は刺激と完全に同期するようになる. つまり呼吸が緩和となる.

一般に相互に干渉し合っている律動的な二つの系があるとき, それぞれの固有周期が比較的近いと, いずれかの周期あるいは両者の中間の周期に統一される傾向があるといえる. これは引き込みといわれる現象であって物理系にも見られる. von Holst は手足の運動のリズムのように, 生体

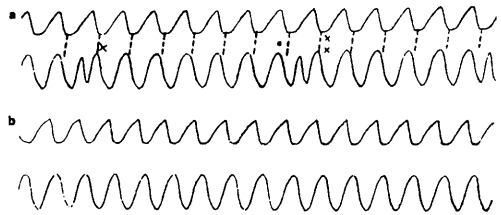


図3. サカナ (Labrus) の胸びれ (上の曲線) と背びれ (下の曲線) における相対協調 (a) と絶対協調 (b).

の異なる部分のリズムに相互協調が行なわれていることを広くとりあげ, このような現象を相対協調 (relative Koordination) と呼んだ. なんらかの経路を通じて二つ以上の生体リズム系が相互につながっていると, 比較的近い周期を持っている系はそれぞれの周期あるいはその倍数の中間の周期でいっせいに周期的な律動活動を行なう. しかしそれぞれの周期がある程度かけ離れているときや相互の結合が弱いときは一方が主導的となったり, 同期が崩れたりする. von Holst は前者のような同期があるときを絶対協調 (absolute Koordination) と呼び, 後者のような同期すなわち相対協調とを区別したのである. たとえばサカナの背びれと胸びれの運動には両方の型の協調があることは図3に示す通りである. 両手両足の運動リズムの間にもこのような事実が見られる.

(2) 不応期と $m:n$ リズム

不応期は生理学の基本的事項であるからここで改めて説明する必要もないであろう。正常状態では自動性を示さない筋や神経線維のような被刺激性の生体システムを続けて2回刺激するとき、第1回目の刺激による興奮から一定時間たった後でないと第2回目の刺激の効果がないことや自動性を持ったシステム、たとえば拍動する心臓を刺激するとき、そのシステムの自発性興奮が始まってからある時期を経過しないとまったく刺激効果が見られないことは、生理学の基本を修めた者ならば誰でも知る事実である。この不応期よりも短か

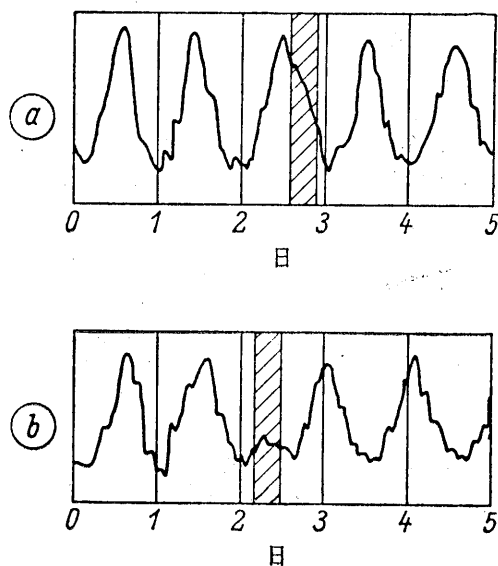


図4. 連続弱光照明下でも持続している日内リズムとしてのベニバナインゲンの葉の運動(曲線の上向きは葉の下降に対応する)が、一時暗くすることにより変動するか(b)、しないか(a)は、その時点が1日のどの時刻であるかによってきまる(Bünningによる).

い周期のくり返し刺激を行なうと、一般に興奮を生じた刺激パルスに続く刺激パルスは無効であるが、早ければ一つ飛んだつぎの刺激パルス、遅くともなん個か先の刺激パルスが有効となる。したがって刺激周波数を f_s 、生体の興奮の周波数を f_B とすると一般に f_s/f_B は 1, 2, 3, ……などの整数となる。自動性を持ったシステムの刺激のときは定常状態において一定の刺激周波数の範囲で両周波数は一致するが、この範囲より高い周波数では $f_s/f_B = m/n$ (m, n は整数 $m > n$) となることが多い。このような現象はたと

えば心房粗動で心房の収縮周期がいちじるしく短かくなったときの心房心室の収縮リズムの間に見られる。実験的に心室筋に電氣的なくり返し刺激を与えると、刺激周波数の低いときには $f_s : f_B = 1 : 1$ であるが、周波数が高いと $f_s : f_B = m : 1$ となったり、 $f_s : f_B = m : n$ ($m > n$) となったりする。たとえば上記の Wenckebach の周期形成を生じ、三つの刺激のうち一つは無効となり $f_s : \bar{f}_B = 3 : 2$ となる (\bar{f}_B は平均周波数を意味する)。

実はここでは自動性のあるものとならないものを対置し、後者では常に $f_s/f_B = n$ であるかのように記したが、自動性の有無は興奮性形態としては相対的のものであり、いずれの場合も $f_s/f_B = m/n$ と一般的にまとめるべきものである。ただし現に自動性を示しているものについてはつぎに述べるように単一の外部要因が、自動性リズムのどの位相に与えられるかによって効果の変化的なことが興味の対象となる。

(3) 代償性休止あるいは同期後遅延

いかにも受動的現象のように見える circadian rhythm が実は生体における固有律動性の外部同期によるものであること、そしてその律動性がどのような機構で起こるのかということなどはこのような位相関係からもある程度明らかにすることができる。たとえば植物(ベニバナインゲン)の葉の日周運動は一定の連続弱光下でも10日以上継続するが、このとき数時間だけ暗黒にするときの効果はある時期では無効で、ある時期では有効であった(図4)。効果のあったときはそれに続くつぎの過程の始まりに遅れが見られる。これは心臓においてもいわゆる期外収縮のあるときに見られ、この場合の遅れを代償性休止と呼ぶのがふつうであるが、一般的には同期効果のあった後の遅れであるから同期後遅延ともいうべきものである。

4. 自発性リズムの発生機序

自発性リズムといってもその様相は様々であり、簡単にまとめることはむずかしい。いかなるリズムでもその根底には一般発振機構の備えるべき条件があることはいまでもない。次章に述べられるように生体の自発性リズムは一種の非線形振動に属するものであり、原理的に弛緩振動

(relaxation oscillation, 緩和振動ともいう)であるといつてよい。代表的な弛緩振動は二つの状態が飛躍的に切りかわる振動である。筋の収縮と弛緩、呼吸運動の呼息と吸息など二つの対立状態を考えればよく理解できるであろう。一般に振動は正フィードバック系としての閉回路によって生じるのであるが、弛緩振動はとくに幅広い周波数範囲にわたる比較的強い正フィードバック系として実現する。この点については次章にある程度の解説があるが、生体機能として問題となる重要な点は、このような基本的な発振機構がどこに存在するかということである。

リズムの根源を構成単位の細かいところまで追っているいは原子のレベルまで問題にせねばならぬときがくるかも知れない。しかし現在多くの研究者が明確な主題として取り上げているのは生化学的現象としての細胞下レベルにおける現象からである。細胞内の化学的現象、とくに酵素化学的現象の中に色々なフィードバック現象のあることが知られている。Monod および Jacob は遺伝子の生化学において、酵素阻害効果である repression などによる生化学的閉回路を提示し振動の可能性を示唆した。現在では具体的な測定データもつぎつぎと発表されるようになった。たとえば Betz はイースト細胞における解糖過程において NADH その他中間代謝産物のレベルに約30秒の周期の振動があることを示した。この種の生化学的調節における振動については制御系の安定性という点から自動制御理論的に解析され数学的な理論体系も展開されている (Walter など)。

細胞レベルの律動性についてはとくに神経細胞についての研究が多い。心臓の歩調とり細胞に関してもくわしい検討が行なわれている。このような周期性興奮についてはとくに興奮性膜の電気化学的現象が注目されている。電気刺激の3要素といわれているなかでも傾き要素 (強まり方要素、あるいは Hill の定数 λ) の大きいものが、周期的興奮を起こしやすいということや、歩調とり細胞の活動電位の波形から、脱分極および再分極過程の時間特性などが律動性を持ちうるか否かをきめる要因となっていることがわかる。

細胞群の相互連絡によって閉回路が作られその結果正フィードバック系としての振動の起こることについての理論的実験的研究も少なくない。神

経細胞群の閉回路結合によって生じる興奮の循環は reverberation と呼ばれ、これが神経中枢の持続興奮の原因であるとする考えはむしろ常識的であるとさえいえる。記憶や条件反射を説明する重要な学説のなかにこのような原因による神経細胞の持続的興奮を根拠としているものがある。病的現象としてはたとえば心臓に見られる WPW 症候群がこのような細胞連絡からなる局所興奮循環であると考えられている。いわゆる旋回説によると房室結節に右室からの興奮がフィードバックして心筋細胞からなる閉回路が作られ、心頻拍などの症状がひき起されるという。

細胞群どうしの結合による閉回路も発振の可能性を持っている。呼吸中枢の律動性の起因を吸気ニューロン群と呼気ニューロン群の相互結合によるフィードバック発振であるとする学説がある。

神経系および内分泌系を介する生体調節系は当然閉回路を作る。従来反射弓と呼んでいた反射調節系も実際の生体にあつては効果器による効果が受容器により検出されているのであるからむしろ反射弓と呼ぶべき閉回路系である。このような調節系は工学的な自動制御系とよく相似している。最近生体調節の研究のためにこの点に注目した自動制御理論的な手法が導入され成果を挙げつつある。サイバネチクスの一分野としてのこの方面の研究の将来には期待すべきものが多い。

閉回路が振動現象を示す条件は制御系としては一般に好ましくない状態である。このようなとき制御系は不安定であるといわれる。ことに振動の大きさがある程度以上になると制御系は本来の目的をはたさなくなり、最悪の場合は破壊にまで至る。そこで与えられた制御系の安定性を検討判別する方法が色々考えられている。生体調節系にこの種の手法を適用することは必ずしも容易ではないが、かなりの成果を挙げている研究もある。制御系の動的特性として遅れや進みが見られるとき、それがあつた条件を満たすと、全制御系の開ループゲイン (閉回路をある点で切断し、その一端から信号 x を入れ、他の断端から出力 y を導き出したとき、 y/x の定常値) が大きいほど、また一定周波数変化における遅れや進みの大きいほど、系は不安定となり易い。すでにサイバネチクスの唱導者 Wiener はその最初の著書中に筋の震えがこのような原因によって生じうべきことを述べて

いる。動脈血圧は心拍や呼吸に伴って動揺しそれぞれは第1級および第2級動揺と名付けられているが、そのほかに多くはこれらよりは長周期の動揺のあらわれることがあり、第3級動揺と呼ばれている。その原因はさまざまであるがその中に血圧反射系のループゲインが増加することによって起こる制御系の振動が含まれると思われる。たとえば脳脊髄圧上昇時に見られる血圧動揺は動脈血圧と脳血流を結ぶ伝達ゲインの増加（血管の弾性に起因する力学的な増幅効果による）に伴って脳乏血反射ループのゲインが高まって生じる振動であることをわれわれは示した。

内分泌系による調節ループの時間遅れはかなり長い。しかし細胞の増殖や代謝活動はそれ自身余り早い変化である必要がないばかりか、場合によってはむしろある程度ゆっくりした過程であることが望ましい。上記の circadian rhythm あるいはそれより長周期の生体リズムの根源に内分泌器官が重要な働きを持っている場合のあることが示されている。性ホルモンや甲状腺のホルモンの分泌は下垂体ホルモンの分泌と相互にそれ自身のホルモンにより結合し、純粋な内分泌系による閉ループを形成している。さらに中枢神経系の左右する閉回路も考慮されねばならない。しかしホルモン分泌の周期的動揺がこのような閉ループの振動現象であることが確実な場合はまだ知られていないようである。正常な性周期現象の起因でさえ、すぐ解決できそうで、まだ明快な結論には達していない。

さらに大きな系、すなわち生物集団および広く外部環境との相互作用を考えたときにもこのような閉ループとしての振動が観察解析されている。

5. リズムの調節

律動現象は要するに周期、波形、振幅の3成分によって特徴づけられている。すでに述べたように Fourier 解析の立場から見ると任意の波形は種々の周波数の正弦波の合成であり、それらの正弦波の振幅比、相互の位相関係が定まれば波形が定まるといえる。したがってすべての律動現象はこのようなスペクトル成分の振幅のそれぞれを目的に合うように変え、さらに成分相互の位相関係を変えればよいといえる。音色を聞きわけてみずからの声を調節するときなどに多少はそういうこと

が中枢過程で行なわれているかも知れないが、現実に現象としてつかまえられるリズムの中で、もっとも代表的なものはほぼ同じ波形のくり返しであり、リズムの調節とはその周期の調節であるとするのが基本的に重要な考である。振幅の変化は周期との関連において考察すべきであろう。

振幅波形には大きな変化がなく、周期だけが変る調節は間接的な過程により容易に実現しうる。それには同期によって維持されているリズムが当てはまる。同期入力としてのリズムの周期を変えればよいのである。たとえば心房心室の収縮周期を変えるのに歩調とり部の周期を変えれば、ある範囲では心房心室の収縮高に変化がなく収縮周期だけ変る。ただしこのような場合ある程度同期入力の周波数が高くなるとそれに 1:1 には応じなくなり、また余り周波数が低くなり調節対象の固有周波数より遅くなると無効になることもある。

直接リズム発生機構に作用してほぼ周期だけしか変えない調節も存在しうる。その機構は色々であるが、もっとも基本的な例は弛緩発振における状態切り換えを定める状態量の上限度を変えずに状態変化の速度だけを調節する過程である。視床下部を刺激したときの呼吸促進効果に見られる振幅不変の呼吸数変化はこのような機構によって説明することができる。

振幅波形が律動周期に伴って変わる現象はむしろ一般的といえるが、相互がどのように関連し合っているかが明快に解析されている例は余り多くない。上記の視床下部刺激効果としての呼吸運動、したがって呼吸ニューロンの興奮（活動電位の発射周波数でその量をあらわす）の中には呼吸促進と振幅増加を伴うもの、逆に呼吸促進と振幅減少の伴うものがあった。筆者はその理由として吸気ニューロン群あるいは呼気ニューロン群の興奮の促進によって両群の結合からなる閉ループのゲインが高まり、したがって発振のための状態量の上限度下限の変化することを主張している。

6. 生体リズムのモデル

生体における周期的現象と物理系に見られる振動現象には現象論的に多くの類似点が見られる。振動論によって統一される共通原理を抽象し数学的に処理することはたいへん有効であって、ことに電子計算機によるシミュレーションを行なうに

はこのような理論的処理がぜひ必要である。しかし生体リズムの多くは非線形振動に属するため数学的処理は容易でない。次章に非線形振動論の基本的問題が解説されるが、直視的な理解をえて、さらに高い立場に到達するためのモデル作りは単なるデモンストレーションでもなければ遊びでもない。

非線形振動としての生体リズムモデルを電気回路として提示した van der Pol および van der Mark (1928年) の研究は生体リズムの機構を探るためのモデル論のきっかけを作ったものとして有名である。

かれらは電子回路としてのモデルを示したが、もっとも直視的なものは水力学的モデルであろう。図5に示したサイフォンは自動的な振動を示す。容器内の水位がサイフォン管の高さ a 以上ならばこの管を通しての流出量が流入量より多い限りにおいて高さ b に水位が下がるまで流出が続いた後流れは突如停止し、再び水位 a に達するまで容器内に水が溜まる。そうして同じことをくり返す。このような機構は実生活では水洗便所に应用されているので Bethe はこれを WC モデルと名づけた。現実の水洗便所機構ではボールタップという自動止水機構がついておりやや構造が異なっている。その方が実際の生体に近いと思われるが、ここではもっとも簡単な場合を示した。このサイフォンの振動周期は流入量 i_1 と漏れの流出量 i_2 の差 ($i_1 - i_2 > 0$ であるが、 i_2 は一般に水位に依存する) と容器の容量、水位 a 、 b の位置によって異なる。流入量を増せば振幅がほぼ等しく振動周期が短くなる。 a を下げるか b を上げると振幅の減少を伴って周期が短くなる。抵抗 R を減らして漏れ i_2 を増すと、しだいに周期が延長し、ついに振動が停止する、このような現象は生体におけるリズムの調節機構を探る手がかりを与える。しかしこれだけでは周期現象その他をすっきりと説明することはできない。そこで Bethe はこの容器の上に釣鐘状の浮きを浮かばせたモデルを考えた。図中に破線で示してあるのがそれであって、この浮きを急に上に持ち上げると、その中の水位が一時上昇しサイフォンが作動するという仕組みである。それによって生体に見られる多くの同期現象の特性、たとえば高周波数支配の法測などを説明することができる。現在わ

れわれの持っている技術のレベルを考えるとこの水力学的モデルは余りにも原始的といえる。ただ直視的な点はほかのモデルにない長所である。そこで筆者は新しく開発された流体素子を用いて水力学的モデルを作った。この素子は electronics の電子管やトランジスタに対応する素子であり、したがってこのモデルは fluidics モデルといえることができる。

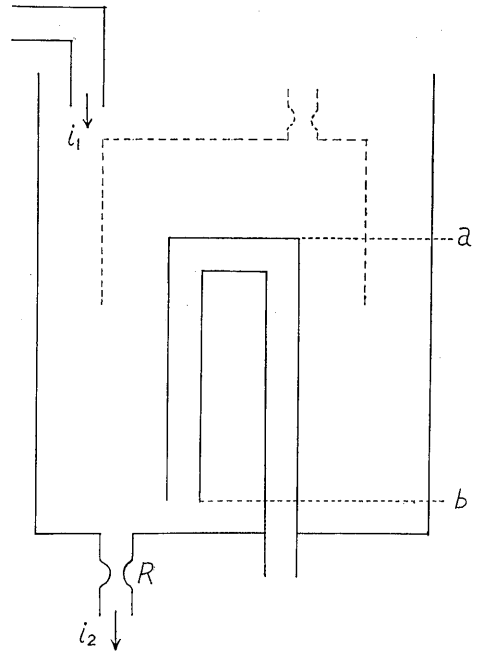


図5. 生物リズムのサイフォン模型。

そのほかにも電気化学モデル、拡散系モデルなど有用なモデルが作られているが、なんといっても応用力があるのは電子回路モデル、すなわち electronics モデルである。発振は電子回路の中でも増幅とならんでもっとも実用性があるので、その回路例は無限といってよいほど多く、その特性の観察、理論的解析も高度のレベルで行なわれている。van der Pol らが最初に呈示したモデルはいわゆる multivibrator であった。これは二つの状態が相互に広く変わりうる発振現象であって呼吸中枢の機序などを考えるのに有効であるが、生体における律動現象では一方の状態がパルスの短時間しか持続しない場合が少なくなく、このときはむしろのこぎり波発振回路がよいモデルとなる。

電子計算機の発達により生体モデルの作成も飛躍的に高いレベルに達した。生体リズムのシミュレーションと呼ばれているもののなかにはかなり大型の電子計算機によって始めて可能なものもある。たとえば脳の各微小部分の興奮の伝播と相互の干渉を考えた脳内リズムのシミュレーション (Farley) などがそれである。

ここにはこのように高度に発達したモデルを紹介する余裕はないが、もっとも簡単なサイフォン・モデルでも多くのことが示唆されることからわかるように、生体リズムの機構の研究のためにモデルの設定は大きい価値を持っている。

参 考 書

生体リズムに関するすべての問題および資料 (文献や関連学会、シンポジウムなど) は、

1) Sollberger, A. (1965) *Biological rhythm research* Elsevier, Amsterdam, London & New York.

に尽くされているといつてよい。

日本語のものとしては今のところ生物リズム一般を広く取り扱った本格的な単行書がない。かなり古いが、

2) 森 圭一 (1948) *動物の週期的活動*, 北方出版社, 札幌。

はかなり広く生命リズムを扱っているが今では入手し難いであろう。フランスの文庫本 *Que sais-je?* の,

3) Reinberg, A. & Ghata, J. (1957) *Rhythmes et cycles biologiques*. Presse Univ. France, Paris.

の邦訳が「生命のリズム」と題して白水社 (東京) 版「文庫クセジュ」第280巻として出版されている。基本的な知識と理解をうるのに役立つであろう。

なお興奮現象に関しては、

4) 若林 勲 (1951) *週期的興奮*, 生理学講座 第2巻 C, 中山書店, 東京。

がある。

そのほか、

5) 若林 勲 (1956) *生命現象とリズム*, 現代生理学 (I) 河出書房, 東京。

6) Cloudsley-Thompson, J. L. (1961) *Rhythmic activity in animal physiology and behavior*. Academic Press, New York.

第2章 非線形振動とは

京都大学工学部附属オートメーション研究施設
桑原道義

生物リズムの特徴はその非線形性にあるといわれる。ある振動現象について入力と出力との間に直線関係があれば線形振動であるが、直線関係のない非線形振動は非線形微分方程式の形で表現される。この場合解析的な解は一般的にはえられない。それならば電子計算機を用いれば数値解はえられるのだろうか。(編者)

1. はじめに

生体には心臓の拍動、呼吸作用、神経パルスなどいろいろな振動が存在しているし、パーキンソン氏病のように病気による振動もあるが、これらの振動はいずれも生体の非線形性の影響を受けており、非線形振動と考えることができる。

工学分野における非線形振動についてはすでに多くの研究があるが、本稿では主として工学的な立場に立って、非線形振動とはどのようなものであるかを例を挙げて解説し、非線形振動解析のために多く用いられているアナログ計算機についても簡単に触れ、この問題に関心の深い読者諸賢の御参考に供したい。

2. 線形システムと非線形システム

いま何らかの目的があって、この目的を果たすように適当な構成要素が集まって動作するとき、これをシステムという。またこのとき個々の構成要素をサブシステム、さらにサブシステムの構成要素をサブ・サブシステムという。

システムあるいはサブシステムはそれぞれ固有の特性をもっており、この特性はこれらに対する入力と出力とから定まる。通常入力をきわめてゆっくりと変化させるときの入力と出力の関係を静特性といい、図1 (a) に示すように静特性が直線で与えられるシステムを線形システムという。線形システムにおいてその入力を x_1 としたときの出力を y_1 、入力を x_2 としたときの出力を y_2 とすれば、 k_1 および k_2 を定数として $x = k_1 x_1 + k_2 x_2$ なる入力に対する出力 y は

$$y = k_1 y_1 + k_2 y_2 \dots \dots \dots (1)$$

となる。このような関係を重ね合せの理という。一方静特性が図1 (b) に示すように直線でない

システムを非線形システムといい、この場合には入力と出力の間に比例関係がないので、重ね合せの理は成り立たない。そこで線形システムとは重ね合せの理の成り立つシステムであるということができる。

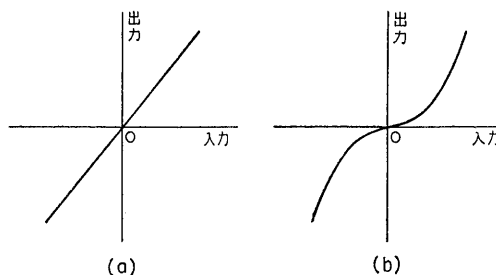


図1. 線形特性と非線形特性.

実在のシステムやサブシステムの動作はこれを線形システムとして取り扱うことができる場合が多いが、これを微視的にみると、大なり小なり非線形性をもっている。生体の場合にも飽和特性や閾値特性など種々の非線形性が存在する。この非線形性がシステムの動作に影響を与えない範囲ではこのシステムを線形システムとして取り扱ってもよいのであるが、その動作範囲によっては非線形性の影響を大きく受けることがあり、この場合には線形理論で取り扱うと大きなあやまちをおかしたり、また線形理論では説明ができない場合がおこる。

3. 非線形振動

A) 自励振動

生体調節系は負フィードバック作用によって巧妙に生体機能を維持しているが、このような負フ

フィードバック制御系においても場合によっては振動を発生することがある。もしこの制御系が線形システムであれば、その動作は大い線形常微分方程式で記述され、その振動の様子は図2(a)に示すように、その振幅が指数関数状に増大してゆく。しかしながら実在する制御系では、その非線形性のために、同図(b)に示すような、一定振幅、一定周波数の自励振動となる。この振幅や周波数を知ることは実際問題としては非常に重要なことであるけれども、線形理論によってはこれを明らかにすることはできない。

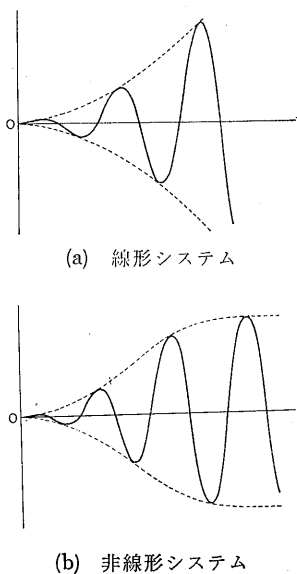


図2. 自励振動.

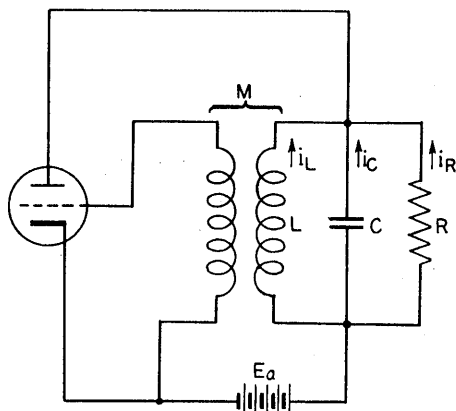


図3. 電子管式発振器.

非線形システムにおける自励振動の代表例は van der Pol によって解析された図3に示す電子管式発振器の振動であって、これは

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \mu(x^2 - 1) \frac{dx}{dt} + x = 0, \quad \mu > 0 \quad \dots(2)$$

であらわされる。この式は van der Pol の微分方程式と呼ばれ、その減衰係数は $\mu(x^2 - 1)$ であって振動の振幅に依存している。そこで、 x が小さい場合には減衰係数が負になってシステムは不安定となり、その結果 x はしだいに大きくなる。一方この x が大きくなると減衰係数は正になり、システムは安定になるので振幅 x は減小する。したがってその中間に一定振幅の自励振動が存在することが予想される。図4には μ の種々の値に対す

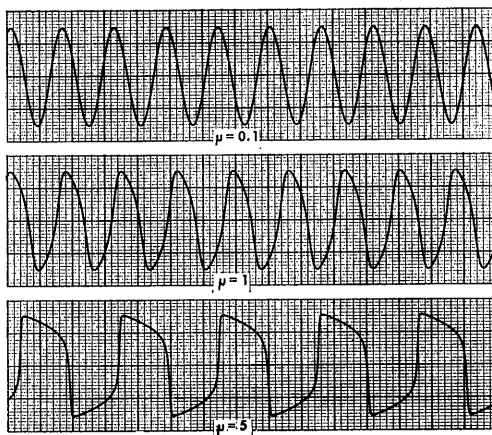


図4. 自励振動波形.

る自励振動波形が示してある。 μ がきわめて小さい場合には正弦波に近く、 μ が大きくなると波形は正弦波からはずんで、いわゆる弛緩振動となる。なお μ の値の如何にかかわらず振幅はほぼ2となる。

$$\frac{d^2x}{dt^2} = \frac{dx}{dt} \frac{d}{dx} \left(\frac{dx}{dt} \right)$$

なる関係を用いて van der Pol の微分方程式を書きなおすと、

$$\frac{d}{dx} \left(\frac{dx}{dt} \right) = - \frac{x}{dx/dt} + \mu(1 - x^2) \quad \dots(3)$$

となるので、これを用いて自励振動を x と dx/dt を両軸とするいわゆる位相面上の位相面軌道として表現することができる。図5に示す位相面軌道がこれであって、閉曲線はリミット・サイクルと

呼ばれて自励振動をあらわす。位相面上のリミット・サイクルの存在は非線形システムの特徴であって、線形システムの振動はしだいに発散する対数はい線となる。その波形から類推すれば、生体の振動には van der Pol 形の弛緩振動が多いと考えられ、van der Pol の微分方程式を用いて脳波の一部の振動を説明しようとする試みもある。

負フィードバックのある制御系にオンオフ動作をするリレー要素が含まれる場合には、必ず自励振動を発生する。このことは電気コタツの例を見ても明らかであろう。この振動はリレー要素の特

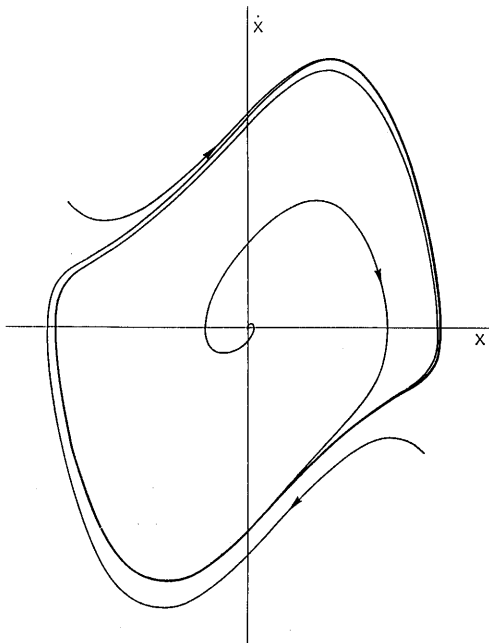


図5. 位相面軌道とリミットサイクル。

性に起因するものであって、適当な補助周期信号を外部から加えることによってオンオフ特性を平滑化すれば、この振動を除去することができる。この補助周期信号をディザといい、正弦波あるいは三角波が用いられることが多い。

いまリレーのオンオフ特性を図6(a)のような理想的なものとし、これに入力信号 $x(t)$ のほかに

$$\left. \begin{aligned} F\{\omega(t+\pi/\omega)\} &= -F(\omega t) \\ \max |F(\omega t)| &= 1 \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots(4)$$

なる性質をもつディザ $AF(\omega t)$ を加えるものとするれば、ディザの周波数が入力信号 $x(t)$ の周波数に比べて十分高ければ、その1周期の間 $x(t)$ はほと

んど変化しないと考えられる。そこで $x(t)$ を定数 x_c とおけば

$$x_c < A$$

であれば、 $x_c + AF(\omega t)$ は周期的にその符号が変わり、リレーの出力 $y(t)$ も周期関数となって、これらは図6(b)のように変化する。そこで $y(t)$ をフーリエ級数に展開してその直流成分をとれば、これは $y(t)$ の平均値 y_m となり、 x_c と y_m との関係は図7のようになる。すなわちオンオフ特性が平滑化され、このためシステム全体としてのゲインが低下するので、システムは安定化され自励振動は除去されることになる。これは信号安定化と

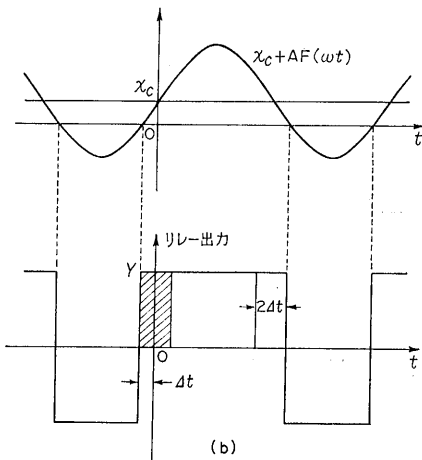
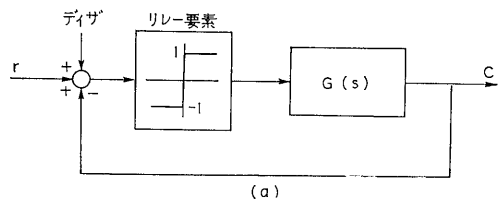


図6. リレー制御系とリレー要素の入出力信号。

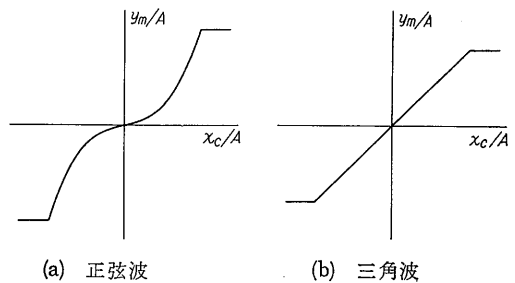


図7. リレー特性の平滑化。

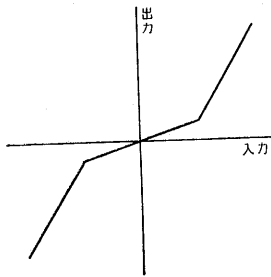


図 8. 非線形特性.

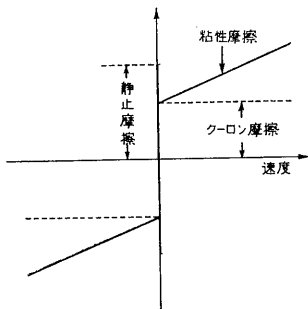


図 9. 非線形摩擦特性.

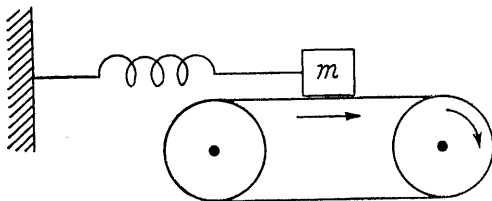


図10. Jerking motion の発生.

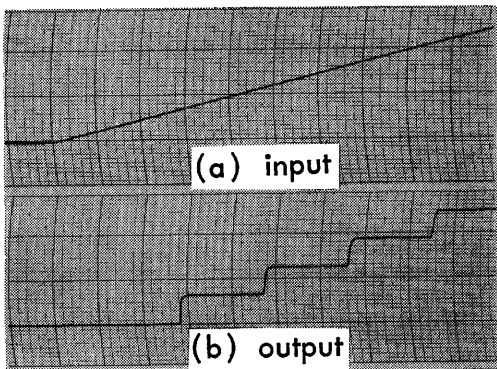


図11. Jerking motion.

呼ばれ、用いられる周期信号の周波数はシステムの出力にはほとんど影響を与えないくらい高いものでなければならない。

システムの中に図 8 に示すような入出力特性をもつ非線形要素が含まれることがある。これに似たものに閾値素子がある。このようなシステムに発生する自励振動は入力大きさによってゲインが変化することになるので、システムの初期条件やこの要素への入力大きさによって発生する自励振動が異なってくる。入力が小さい場合でも発生する自励振動を「軟かい自励振動」、入力が大きくなければ発生しない自励振動を「硬い自励振動」という。このように自励振動が入力や初期条件の大きさに左右されることは非線形システムの特徴であって、線形システムではこのようなことは起らない。

機械系における摩擦現象もまた非線形振動を発生する原因となる。すなわち摩擦には静止時に発生する静摩擦、運動時の速度に無関係にほぼ一定であるクーロン摩擦および速度に比例する粘性摩擦が考えられる。したがってその特性は図 9 に示すようになる。図 10 のように移動するベルト上におかれた質量 m の物体が壁にバネを介して固定されており、この物体とベルトの間の摩擦特性が図 9 に示すようなものであれば、この非線形摩擦特性とベルトの移動速度如何によっては、物体はがたつきのある振動状の運動をくり返すことがある。すなわちまず静摩擦のために物体はベルトとともに移動するが、ある点ではばねの復原力が摩擦に打ちかかって、物体はもとの位置に引きもどされる。これをベルト上の最初の点からみれば、最初の間静止していた物体が新しい点まで動いたことになり、この運動がくり返されることになる。したがってこれは図 11 に示すように入力の直線的な運動に対して、出力が自励振動状に運動することになる。これはある速度で摩擦が減少し、これが負性抵抗効果をもつという非線形性のために発生するものであって、機械系ではこれを stick-slip motion または jerking motion と呼んで、しばしば遭遇するものである。

周期係数をもつ微分方程式の代表例としては、Mathieu の微分方程式

$$\frac{d^2x}{dt^2} + (\theta_0 + 2\theta_1 \cos 2t)x = 0 \dots\dots\dots(5)$$

および Hill の微分方程式

$$\frac{d^2x}{dt^2} + (\theta_0 + 2 \sum \theta_n \cos 2nt)x = 0 \dots\dots\dots(6)$$

がある。これらの式は線形であるけれども、パラメタの $\theta_0, \theta_1, \dots$ 値によってはその解としては振幅が一定あるいは時間とともに増大する自励振動がえられるので、非線形微分方程式の仲間に入れて論じられることが多い。この場合の自励振動はすでに述べた自励振動の場合のように、一つのシステム内での運動エネルギーと位置エネルギーの授受や負性抵抗によって発生するものではなく、パラメタの周期的な変化に起因するものであるから、このような振動を係数励振（パラメタ励振）形自励振動という。図12は Mathieu の微分方程式の解の安定領域と不安定領域をパラメタの値で示したものであって、不安定領域で自励振動が発生する。

実在のシステムとしては、例えば (5) 式に減衰項および非線形復原力をもつ係数励振形自励振動系が考えられ、その動作は

$$\frac{d^2x}{dt^2} + 2\zeta \frac{dx}{dt} + (\theta_0 + 2\theta_1 \cos 2t)x + \beta x^3 = 0 \dots\dots\dots(7)$$

で与えられる。この振動の安定性は $x=0$ の近傍での動作を調べることによって確かめることができ、その場合は βx^3 の項を無視して

$$\frac{d^2x}{dt^2} + 2\zeta \frac{dx}{dt} + (\theta_0 + 2\theta_1 \cos 2t)x = 0 \dots\dots\dots(8)$$

について考察すればよい。この場合の不安定領域は減衰項の存在のために狭められ、図12の破線で示すようになる。

B) 強制振動

Duffing の微分方程式

$$\frac{d^2x}{dt^2} + 2\zeta \frac{dx}{dt} + k_1x + k_3x^3 = B \cos \omega t \dots\dots\dots(9)$$

は非線形振動論においてよく知られている。この式は左辺の第4項が非線形であって、この項がなければ線形微分方程式であって、線形システムに強制外力 $B \cos \omega t$ を印加したときの動作をあらわす。このように外部から周期的な信号を入力として加えたときにシステムに発生する振動を強制振動という。

線形システムの強制振動は外力と同一の周波数となり、その振幅は外力の振幅に比例する。これに対して非線形システムの強制振動は、その非線

形性のために、外力と同一周波数の振動が発生する場合でもその振幅は外力の振幅や初期状態によって変化し、振幅が小さい非共振状態と振幅の大きくなる共振状態とがある。したがって、外力の周波数を変化させたときの振幅特性は、線形システムの場合のように単純にならず、例えば図13に示すようになり、周波数を増減する方向にしたがって、その振幅特性に不連続的な跳躍現象を生ずる。このような基本調波振動の振幅は、定常状態におけるこの振動を

$$x(t) = X \sin(\omega t - \phi) \dots\dots\dots(10)$$

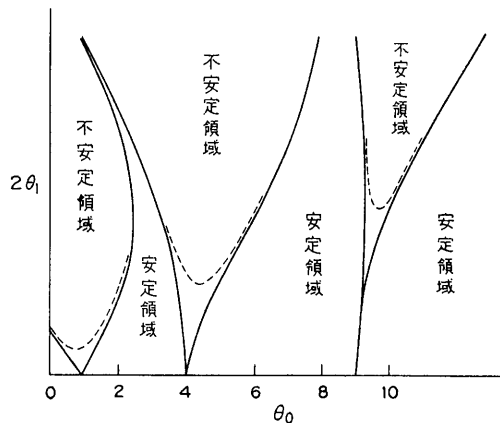


図12. Mathieu の微分方程式の不安定領域。

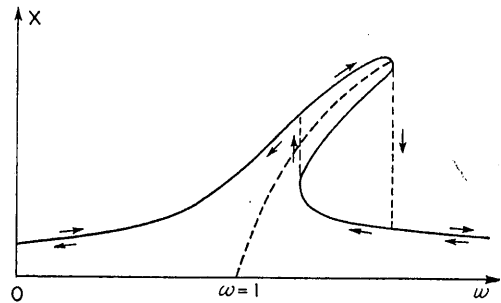


図13. 基本調波振動の振幅特性。

とおき、これを (9) 式に代入して左右両辺の $\sin \omega t$ および $\cos \omega t$ の項の係数を等しいとおいて決定することができる。この解法は harmonic balance 法と呼ばれ、上に示したような周期解を求めるのに好都合である。このほかに解析的な近似解法としては、摂動法、くり返し法、平均法などがあり、いずれも非線形項が小さいとして、単振動の解から出発して周期解を求めるものである。図式解法として位相面法が用いられることも

多いが、位相面法は周期解だけでなく過渡解を求めるのにも適している。

周期解が安定であるかどうかは、その振動が実在するかどうかを決定するので重要である。これには周期解を $x_0(t)$ とし、これからの微小変分 $\eta(t)$ を考え、

$$x(t) = x_0(t) + \eta(t) \dots\dots\dots(11)$$

をもとの非線形微分方程式に代入して $\eta(t)$ に関する変分方程式を導き、その解の性質から $x_0(t)$ の安定性を考察する。例えば Duffing の方程式〔(9)式〕の場合には、 $\eta = \exp(-\zeta t) \cdot \xi$ なる変換を用いて η の高次の項を無視すると、変分方程式として

$$\frac{d^2\xi}{dt^2} + (k_1 - \zeta^2 + 3k_3x_0^2)\xi = 0 \dots\dots\dots(12)$$

をうる。この式は周期係数をもつ微分方程式であって、すでに述べた Mathieu あるいは Hill の微分方程式に該当する。これらの式の解の性質については詳しく調べられているので、その結果を用いて周期解の安定性を論ずることができる。この式の解が安定であれば ξ は消滅するので、周期解 $x(t) = x_0(t)$ となって実在する振動を与え、不安定であれば ξ が増大して振動は不安定になり、物理的に実在しないことになる。なお歩行時の脚の振動はその支点となる大腿骨大転子が歩行にともなって上下するので、必然的に周期係数をもつ微分方程式となるが、(12) 式よりはるかに複雑なものとなる。

非線形システムに周期的外力を加えると、システムの条件如何によってその強制振動として、外力の周波数の何倍かの周波数をもった高調波振動を発生したり、また外力の周波数の何分の一かの周波数をもった分数調波振動を発生することがあり、これもまた非線形システムの特徴である。これらの振動の中には当然外力の周波数の成分すなわち基本調波成分も含まれるので、harmonic balance 法によって周期解を求める場合には、周期解を

$$x(t) = X_1 \sin \omega t + Y_1 \cos \omega t + \dots + X_n \sin n\omega t + Y_n \cos n\omega t \dots\dots\dots(13)$$

あるいはこれと似た形において、これをもとの微分方程式に代入して係数を決定すればよい。高調波に対しては n は整数となり、分数調波に対しては整数分の 1 となる。

すでに述べた非線形自励振動系に周期的外力を

加えた場合に、同期化現象および概周期振動が発生する。すなわち自励振動の角周波数を ω とし、このシステムに外部から角周波数 ν の正弦波入力を加えたとき、 $\nu \neq \omega$ であっても外力の振幅がある程度大きければ、このシステムは外力の角周波数 ν のある範囲にわたって角周波数 ν の振動をすることがある。この現象を同期化あるいは周波数引込みという。非線形システムでは外力角周波数に対して基本調波振動のほかに高調波振動や分数調波振動も発生するので、基本調波同期のほかに高調波同期や分数調波同期もあらわれる。例えば

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \mu(x^2 - 1) \frac{dx}{dt} + x = B_1 + B_2 \cos \nu t \quad (14)$$

のような van der Pol 形自励振動系に外力を加えた場合を考えると、この自励振動角周波数は大たい 1 であるが、 B_2 が十分大きければ広範囲の ν にわたって基本調波同期がおこり、さらに $\nu = 1/3, 1/2, 2, 3, \dots$ の近傍で、それぞれ第 3 高調波、第 2 高調波、1/2 調波、1/3 調波、…の周波数引込み領域があらわれる。生体の心臓の心拍数が毎分 60 のとき、これに毎分心拍数 65 の補助循環用人工心臓をつけたとき生体の心拍数が 65 に同期する現象は基本調波同期と考えることができるであろう。

同期化現象の発生しない領域の振動は、外力を加えてから十分時間の経過した後にもその振幅と位相が一定とならず、時間に対してゆるやかに変動する。この振幅と位相の変動は周期的にならず、振幅変動の周期と外力の周期の比は有理数にならない。このような振動を概周期振動という。

4. アナログ計算機

非線形振動の解析解を一般的に求めることはできない。そこで、すでに述べた自励振動や強制振動の波形、振幅、角周波数、発生領域などを知りたい場合には、その数値解を求めるために、電子計算機が用いられる。なかでもアナログ計算機は非線形振動問題を解くのに非常に好都合であって、非線形性は掛算機や関数発生器を用いて構成される。次にはアナログ計算機の主構成要素とこれを用いた応用回路について簡単に述べておこう。

A) 線形要素

(1) 加算係数器

加算係数器は図 14 (a) のようにあらわれ、高

利得低ドリフト演算増幅器と入力抵抗およびフィードバック抵抗によって構成される。入力信号 x_1, x_2, x_3, \dots と出力信号 y との間には

$$y = -(a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots) \dots\dots\dots(15)$$

なる関係が成立し、符号が逆になる。係数 a_1, a_2, a_3, \dots としては、1, 4, 10が多く用いられる。入力信号が x_1 ただひとつでかつ $a_1 = 1$ のときには、出力は

$$y = -x_1 \dots\dots\dots(16)$$

となる。すなわち加算係数器は符号変換器として動作する。

(2) 加算積分器

加算係数器のフィードバック抵抗をコンデンサに変えると加算積分器がえられ、図14 (b) のよう

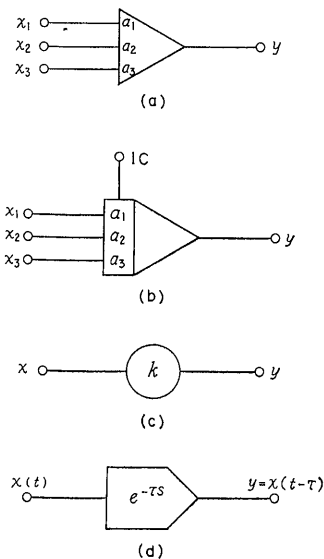


図14. アナログ計算機の線形要素.

にあらわされる。入力 x_1, x_2, x_3, \dots と出力 y の関係は

$$y = -(a_1 \int x_1 dt + a_2 \int x_2 dt + a_3 \int x_3 dt + \dots) \dots(17)$$

となって、この場合も符号が逆になる。加算積分器では、適当な回路を付加して微分方程式を解く場合の初期値をフィードバックコンデンサの端子電圧として与えることができるようになっている。

加算係数器の入力抵抗をコンデンサでおきかえると微分器となるが、アナログ計算機では動作が不安定になるので通常は用いない。

(3) 係数ポテンシオメータ

加算係数器や加算積分器の倍率は普通整数であ

るが、実際に微分方程式を解く場合にその係数がすべて整数になるとは限らない。そこで1より小さい係数 k を乗ずる場合に係数ポテンシオメータが用いられ、図14 (c) のようにあらわされる。入力 x と出力 y の間には

$$y = kx, \quad 0 \leq k \leq 1 \dots\dots\dots(18)$$

なる関係がある。

(4) むだ時間要素

むだ時間要素とは入力信号 $x(t)$ に対して、出力 y が時間 τ だけおくれて

$$y = x(t - \tau) \dots\dots\dots(19)$$

となるものであって、図14 (d) のようにあらわされる。 τ がむだ時間であって、生体系でしばしば遭遇するものである。

B) 非線形要素

(1) 掛算器

掛算器の代表的なものとして、サーボ方式のものと1/4自乗差方式のものがある。図15 (a) のよ

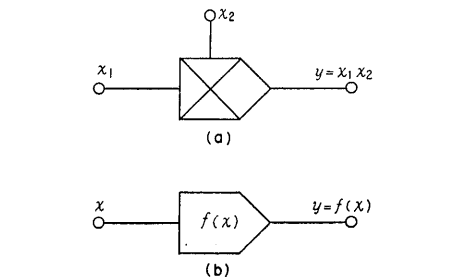


図15. アナログ計算機の非線形要素.

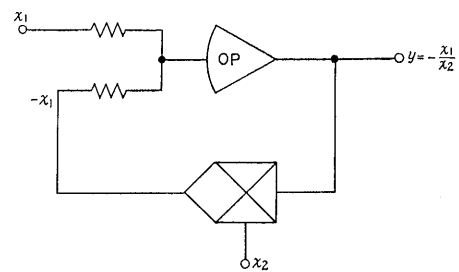


図16. 割算回路.

うにあらわされ、2変数あるいはそれ以上の変数の積が出力としてえられる。掛算器と演算増幅器を用いて割算回路が構成できる。図16はその1例である。

(2) 関数発生器

関数発生器にもサーボ方式のものとダイオード方式のものがあり、また特殊な非線形関数を発生

する専用のものもあって、簡単に図15 (b) のよう
にあらわされる。

C) 応用回路

線形振動の基本形は単振動で、微分方程式

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \omega_n^2 x = 0 \dots\dots\dots(20)$$

であらわされる。この式の解析解は容易に求めら
れるが、アナログ計算機でこれを解くには、

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -\omega_n^2 x$$

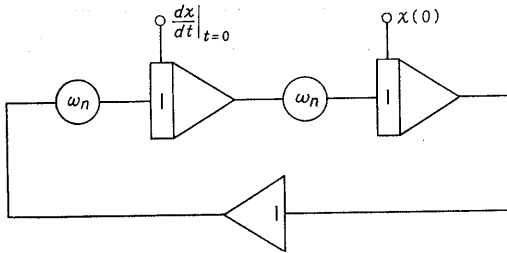


図17. 単振動発生回路。

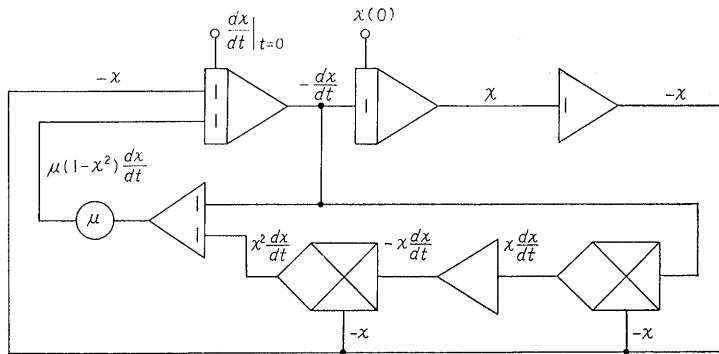


図18. van der Pol の微分方程式を解く基本回路構成。

の左辺を2回積分すれば x がえられるので、その
計算機回路構成は図17のようになる。ポテンシ
オメータによって ω_n を変化させれば角周波数の異
なった振動を得ることができるし、初期値を変え
ることによって振動の振幅と位相を変化させるこ
とができる。この振動 x は強制振動を考える場合
の正弦波外力として用いることができるし、また
この x を周期的に変化する係数としても用いるこ
とができる。

先にあげた van der Pol の微分方程式

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \mu(x^2 - 1) \frac{dx}{dt} + x = 0, \quad \mu > 0$$

を解くために、この式を変形すると

$$\frac{d^2x}{dt^2} = \mu(1 - x^2) \frac{dx}{dt} - x$$

となる。アナログ計算機において左辺を1回積分
すると $-dx/dt$ 、さらに1回積分すると x が得ら
れるので、 x を求めるための計算機の基本回路構
成は図18のようになる。実際の演算に当っては適
当な電圧係数変換が必要であり、先に示した図4
および図5の結果はこのようにして得たものであ
る。

5. むすび

非線形振動の解析は一般に極めて困難である
が、その重要性のために多くの研究者によってそ
の解析が進められている。すなわち、現在非線形
振動に関しては各種の振動波形とその発生領域、
振動の安定問題などの平衡状態に対する研究のほ
かに、多自由度の非線形振動、非線形振動の過渡
状態の解析、非線形偏微分方程式であらわされる
振動の研究などが各方面で行なわれている。

参 考 書

- 1) 南雲仁一, 古屋 茂(1957) 非線形振動, 岩波
講座, 現代応用数学.
- 2) 樫木義一(1958) 非線形振動論, 共立出版.
- 3) カプチンスキー(1959) 電子回路と振動論, 商
工出版.
- 4) ボゴリュエボフ, ミトロポリスキー(1961) 非
線形振動論, 共立出版.
- 5) Hayashi, C. (1964) Nonlinear Oscillations in
Physical Systems, McGraw-Hill.
- 6) Andronov, A. A., Vitt, A. A. & Khaikin,
S. E. (1966) Theory of Oscillators, Pergamon
Press.

第 3 章 生化学過程における振動

農林省農業技術研究所生理遺伝部

棟 方 研

東京大学応用微生物研究所

古 賀 正 三

生物リズムの根底には生化学過程のリズム性がなければならない。それもつきつめれば酵素を主とする代謝調節系の働きによる物質代謝のリズム性である。このような生化学過程のリズム性はどのような機構で形成されるのだろうか、また、それがマクロの生物リズムとどのように結び付くのだろうか。(編者)

生物の様々な現象領域において、各種の周期を持ったリズム現象がかなり古くから観察されてきた。これらの多くは、その背景に何らかの意味で生化学的過程を含んでいるものと想像される。しかし残念ながら、これらマクロレベルでのリズム現象の時計機構を、分子のレベルで解明しようと云う試みは今のところ充分の成功をみるに至っていない。

一方、これとは別箇に、生物をある条件下におくと、ある種の物質代謝系の中間代謝物質の濃度が、秒あるいは分単位の周期を持って変動すると云う現象が観察されている。それらの中には、組織をすりつぶしてその代謝系を抽出してもなお試験管内で振動が見られるものもあり、試験管系材料を中心として生化学的過程における振動現象の研究が急速に進展しつつある。

本章で取扱うのは、このような部分代謝系の振動であり、かならずしも巨視的リズム現象の生化学的解明を直接目的としたものではない。しかしながら、このようなミクロの物質代謝系振動の解析は、各種の巨視的リズム現象の解明にとって今後次第に大きな力となってゆくものと思われる(本章の4項参照)。

1. 生化学過程における振動例

生化学過程における振動が観察されたのはそれほど古い話ではない。van der Veen がトマトなどで光照射直後の光合成速度(CO₂吸収速度)の振動現象を見たのが1949年であるが、これが振動を意識的にとらえた最初と思われる(図1a)。

生化学レベルの周期現象の発見がこのように遅れたのは、振動周期が比較的速いのでそれを観察できるだけの測定器の発達が必要であったためであろう。van der Veen の場合はその当時開発されたCO₂濃度を電氣的に連続計測できる diaferometer という新兵器(当時)によったわけである。

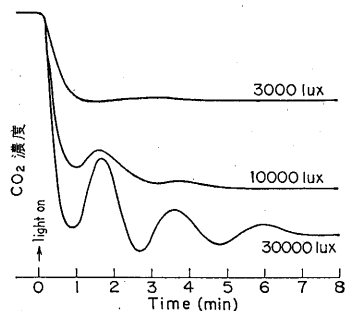
光合成系の振動については、その後 Calvin 一派が行なった炭素同化の代謝経路に関するアイントープ実験(1955年)の中で、CO₂ガス濃度環境の急激な変化直後、各種中間代謝物質(PGA, RuDP など)の濃度が減衰振動的に変化することが見られたが、深い追求は行なわれなかった。最近 Bannister (1965年)はクロレラを用い、光照射直後のO₂発生速度がやはり振動することを観察し、この振動の振幅の大きさや回数が、照射前の暗期の長さや化学物質処理(KCN), CO₂, O₂などのガス濃度条件によって変化することを見ている。

光合成系の振動に関しては今のところ現象論的段階にとどまったままであるが、生化学系の振動として近年とみに注目をあびているものに解糖系の振動現象がある。この系については、細胞抽出液を用い試験管内で振動を再現させることが比較的容易であることもあって、かなり詳細な研究が行なわれており、この系に対する反応速度論的な数学モデルもいくつか提出され、さらにはコンピュータによるシミュレーション(模擬実験)も行なわれている。100年ほど前に L. Pasteur はイーストを用い、無酸素条件下における多量の糖消費、好気条件下での解糖の阻害現象を発見したが

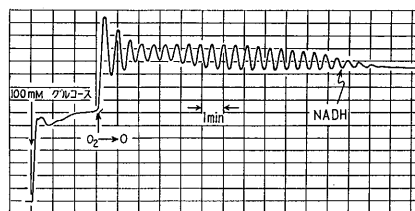
(1876年. これがいわゆる“パスツール効果”と呼ばれるもの), ATP 生成効率の良い酸素吸収 (酸化的磷酸化) の場合は ATP の過剰生産をおさえるため原料 (糖) の無駄な消費を防ぐと云う, 生物にとってきわめて具合の良い代謝調節機構として多くの関心が寄せられてきた. 1954年になって, B. Chance は同様にイーストを用い好気条件から嫌気条件への移行実験を行なっているうちに, 電子の伝達体である NADH^(註1)の量が周期的変動を示しながら新しい定常状態に落ち着くことをたまたま観測した. この場合もやはり Chance の研究室で新しく完成した高感度の複光路型分光光

うな条件では, ほとんど全ての解糖系の中間代謝物質 (グルコース磷酸, フラクトース磷酸など) が同様に振動していることが明らかになった. なおこの系の振動機構などについては後節で詳しく述べる (図 1 b).

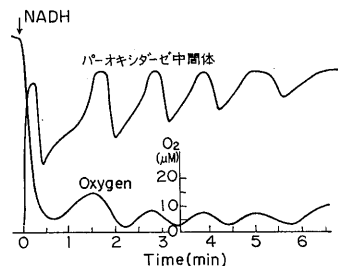
1965年, Yamazaki らは西洋ワサビから抽出したペルオキシダーゼによる NADH の酸化反応機構を研究中, その反応が振動を引き起すのに好都合であることに気付き, 連続通気するなどして反応系をより開放系に近づけることによって, ペルオキシダーゼ中間体および O₂ 濃度の明瞭な振動現象を観測することに成功した (図 1 c). この振



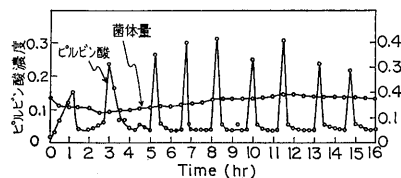
a) 光照射直後の光合成速度の振動, 材料: シラゲガヤの葉 (van der Veen 1949).



b) 解糖系の NADH 濃度の振動例 (Pye 1969より), 材料: イースト菌.



c) パーオキシダーゼ-NADH 系の振動, 材料: 西洋ワサビ抽出酵素 (山崎ら 1965).



d) 大腸菌 (*Escherichia coli*) 培養液中のピルビン酸濃度の振動 (B. Sikyta ら 1965).

図 1. いろいろな代謝系の振動例.

度計 (1951) が偉力を発揮したのである. この系の場合には NADH の振動が発見の発端であったが, 研究が進むにつれ NADH が振動するような条件——すなわち嫌気的条件下, または KCN など呼吸系 (酸化的磷酸化系) が阻害を受けるよ

動系は単一酵素によって触媒されており, 反応機構の制御論的考察から逆に予測的に振動を引き起こさせた例として興味深い.

以上三つの例は, その周期が長くてもせいぜい数分 (室温) で比較的早い振動に属する. これらは後 (3項) で述べるように中間代謝物質の濃度が反応系のある酵素の“活性度”をコントロールすることによって振動が起った場合であるが, 一

註 1) ニコチン酸アミド-アデニン-ジヌクレオチドの還元型

方代謝生産物質が酵素の“生産量”を制御しているため振動が引き起されていると想像される例も知られている。この場合の振動周期は一般に長く時間オーダーである。

B. Sikyta ら (1965) 年は、乳酸を基質として大腸菌 *Escherichia coli* B を連続培養した場合、培養条件が一定であるにもかかわらず、ピルビン酸濃度が1~1.5時間周期でパルス状に変化することを見ている (図1d)。

また D. E. F. Harrison ら (1967年) は、やは

り、*Klebsiella aerogenes* の低酸素連続培養条件下で、呼吸能力が約2時間周期でパルス状に弱まることを見ている。連続発酵法はまだ広く工業的実用化段階に至っていないが、生物体側のこのような周期現象は工業的にも重要な意味をもつであろう。

その他、ある条件下でグルタミン酸脱水素酵素量、ミトコンドリアの K^+ , H^+ 濃度などが周期的変動を示す事実も知られている。

生化学的過程における振動の主要な観察例を一

表1. 生化学過程における振動観察例

代謝系	振動物質	刺激(条件)	周期の長さ	振動回数	材料	温度	実験者	
光合成系	CO ₂ 吸収	light on	3min	2	タバコの葉	20℃	van der Veen ('49)	
	CO ₂ 吸収	light on	2min	3	シラゲガヤ	20℃		
	光合成中間代謝物質	CO ₂ free	3min	2	クロレラ	6℃		
	(PGA, RuDPなど)	CO ₂ on		5min	2	"	6℃	Willsonら ('55)
		CO ₂ free		65sec	3	"	6℃	
		O ₂ 発生	light on KCN	10sec	8	クロレラ	室温	Bannister ('65)
解糖系	NADPH	O ₂ -free	30~37sec	3~24	イースト菌	室温	Chanceら ('65)	
	解糖系中間代謝物質	O ₂ -free	37sec	6	イースト菌	室温	Betzら ('65)	
	NADPH	O ₂ -free トレハロース	400sec	42	イースト抽出液	室温	Pye ('69)	
パーオキシダーゼ-NADPH系	パーオキシダーゼ中間体 酸素濃度	NADH 滴加	80sec	5	西洋ワサビ抽出酵素	25℃	山崎ら ('65)	
TCA cycle?	ピルビン酸	乳酸基質	1.5hr	—	大腸菌	室温	Sikytaら ('65)	
呼吸系?	O ₂ 吸収	低酸素域	2~8hr	—	<i>Klebsiella aerogenes</i>	30℃	Harrisonら ('67)	

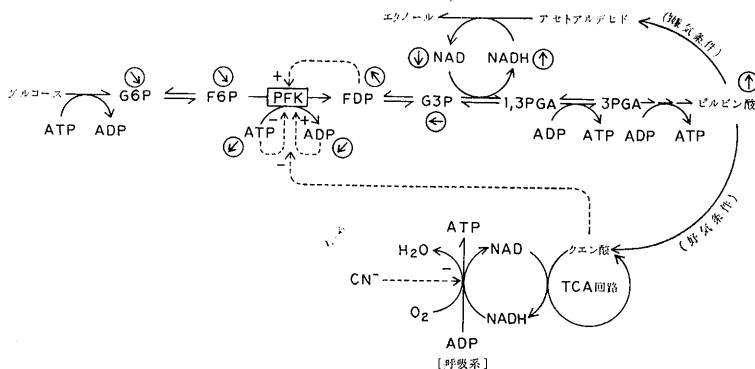


図2. 解糖系および呼吸系の模式図。註1) 点線矢印はフォスホフラクトキナーゼ (PFK) 活性調節の作用方向を示す。+は促進的效果, -は阻害的效果の意。註2) マル内の矢印は、嫌気条件下で解糖系が振動した場合の位相(角度)を、各中間代謝物質ごとに示めたものである。矢印は時計まわりとする。ATP, ADPの位相は、他のステップのATP, ADPとも共通であるので一部省略。

覧表にして表1に示しておく。

本文では紙面の都合上、このうちもっとも研究の進んでいる解糖系を中心に振動の様子や機構などを紹介することにする。

2. 解糖系の振動現象

解糖系は図2に示すようなグルコースからピルビン酸までの一連の複雑な糖分解プロセスをさす。この系が流れるためには O_2 を必要としないが、ATPの生産性は低くグルコース1分子からさし引き4個のATPが作り出されるだけである。好気条件ではピルビン酸がTCA回路を通り、さらに呼吸系にたどりついて多量のATPを生産するが、嫌気条件ではピルビン酸からエタノール(酵母)や乳酸(動物)が作られる(図2)。

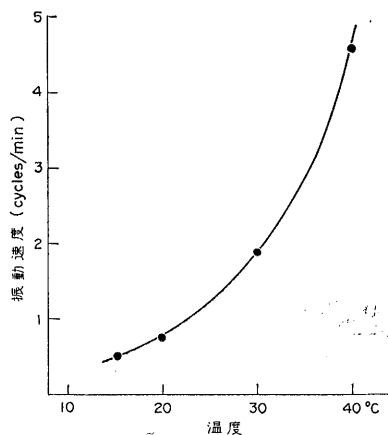


図3. 解糖系の振動速度(周波数: cycles/min)と温度との関係 (Hommes, 1964 から算出).

ATP生産を解糖系だけにたよる嫌気条件ではATP生産効率が低いので(目的論的でない方をすれば)そのかわりとして多量の糖を分解消費する。このような条件は必ずしも嫌気条件にしなくともKCNなど呼吸阻害剤を加えることによって作り出すことができるが、いずれにしても、呼吸系がストップしている状態で解糖系は非常に振動しやすいという事実が知られている。このような状態でなぜ振動しやすいのか、その機構については後に述べることにして、振動の現象面として現在までに知られていることを列挙すると次のようになる。

(1) 周期の長さ 温度が高くなると周期の

長さは短くなる。すなわち振動数(周期の逆数: サイクル/分)は高温ほど多くなり(図3)、これを Q_{10} で表わせば $20\sim 30^\circ C$ の間で $2.2\sim 2.4$ の値をとる。これは通常の酵素反応の温度特性に等しい。基質であるグルコースの初濃度を増しても周期の長さはほとんど変化しないが、deoxyglucose, NH_4^+ , fluoride など フォスホフラクトキナーゼ(PFK, 図2参照)の活性を増す物質を加えると周期はやや短くなるといわれている。細胞抽出液の場合の周期は生菌にくらべ約20倍に間のびする。これは稀薄効果によるためとの考えもあるが何が稀薄された結果なのか明らかでない。

(2) 波形 NADH 量の変動を分光光度計、蛍光光度計で連続的に計測した結果では、生菌、抽出液いずれの場合も多くは正弦波に近い

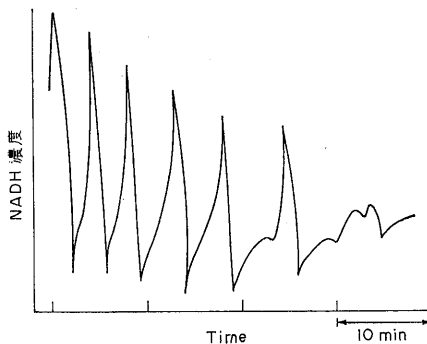


図4. 解糖系のパルス状振動の例 (Pye 1969 より) 材料: イースト菌の細胞抽出液.

が、抽出液では形がくずれてパルス状に近づいている例も見られている(図4)。その他の中間代謝物質もNADHの波形に準ずるものと考えられているが、完全な連続測定が(今のところ)できないので詳細については不明である(図6)。

(3) 持続性 振動回数は実験によって異なり、3回から長くとも24回程度であって、いずれも減衰している。グルコースより反応ステップが一つ前にあるトレハロースを基質として、これを充分加えてやると持続性は著しく高まる(図5)。

(4) 菌相互の同調性 生菌の場合の減衰は、細胞同志の同期性が乱れるため見かけ上減衰しているように見えるだけで、一個一個の細胞の振動は持続しているという考えもある。単細胞の分光分析が可能になればこの点を明らかにすることができるであろう。同調については、最近細胞

間になんらかの連絡があり、強制同調が行なわれていることを示す実験が報告されている。Pye (1969年) は、ある処理によって位相が180度ずれた二つの菌集団を作り、これをまぜ合せたところ NADH の振動信号は消えることなく続いて観察され、しかもまぜ合せの時に NADH が減少しつつある集団に振動位相が強制的に統一されることを見ている。

(5) 各中間代謝物質の振動位相の相互関係

NADPHが振動する条件では解糖系に関するすべての代謝物質が振動を始めていることはすでに述べたが、その位相はそれぞれ少しずつ異っている(図6)。A. Betz らの実験データをもとにして、図2に各中間代謝物質の位相ずれを取りまとめて示した。注目されるのは F6P→FDP の所の位相がすぐ隣同志にもかかわらず180度ずれていることである。通常の化学反応であれば基質濃度が高まれば生成物質の生成速度がそれに比例して

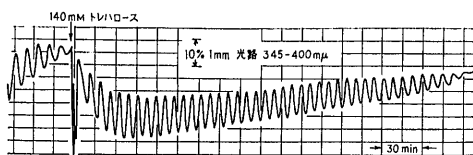


図5. トレハロースを基質とした場合の振動持続性の増大例 (Pye, 1969より)。

高まるのが当然なのに、このステップでは F6Pが増加するとき FDP が減少し、F6P が減少するとき FDP が逆に増加しているのである。このことからここを触媒する酵素 PFK の活性度が時間的に変化しており、何か別の物質によって“調節”されている疑いもたれるわけである。

3. 代謝調節システムと振動

前節までの話から、振動と代謝の調節機構との間に何か関係があるのではないかと、ということが相像されるであろう。そこで解糖系の振動機構を考える前に、細胞内の代謝調節システムには一般的にどんなタイプのものがあるのか、またそれらのタイプと振動とはどういう関係にあるのかを見ておこう。

簡単な無機化学反応であろうと、網の目のように複雑な回路をもった細胞内の酵素反応群であろうと、個々の反応を取り出してみれば、反応物質の量が多いほど生成速度はより大きくなるという

原則は、あくまで“原則”として一般的に成り立っている。これは、たとえば水が高い所から低い方へ流れるようなものであって、これも一種の調節といえはいるが、実は生物はもっと高級な調節を行なっていることが近年の研究によって明らかにされている。水が高さから低さへ流れるという原則だけならば、酵素反応系のモデルとして、

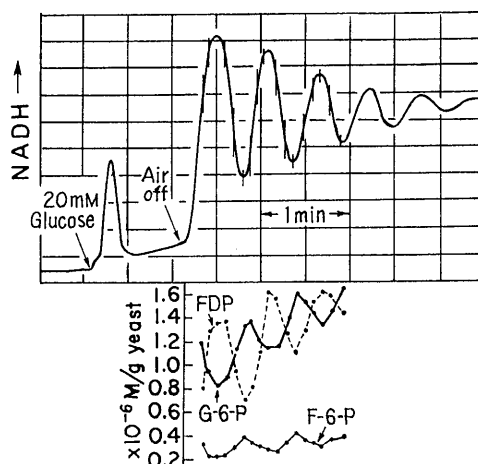


図6. 解糖系中間代謝物質、G6P、F6P、FDP、NADH の振動周期のずれ (A. Betz ら 1965)。

註) 材料: イースト菌, NADH は蛍光測定, 他は化学分析。

多少起伏のある山の斜面に並べられたいくつかの樽の底を相互にビニールパイプで連結したようなものを考えれば良いが、しかしこのような系ではいくら連結の仕方を複雑にしても、樽の中の水量が周期的に増減するようなことは起らないのである。

生細胞内の物質代謝系では、このような樽系モデルに加えて、パイプの所々にコックがついており、裾の方の樽の水量に応じて上流のコックの開き具合を調節したり、また上流の樽の水量が多くなり過ぎると下流のコックをより広く開けたり、まことにたくみな自動制御を行なっている。代謝振動はまさにこのような系で起るのである。

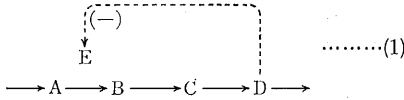
しかし調節装置があれば必ず振動が起るというわけではない。後で述べるように、生体の代謝系には色々な調節システムがあるが、それぞれシステムの型によって、もともと振動を起しえないものと、振動可能なものがある。さらに振動可能なシステムでも、実際に振動が起るかどうかは、

パイプの太さなど細部にわたる条件に左右される。

さて、生体内物質代謝の代謝物質による調節機構にはまず大別して、(a) 存在する酵素の“活性度”の直接制御方式と、(b) 生体内の酵素の“存在量”すなわち酵素の“生産量”を通しての間接的制御方式とに分けられる。(b)は(a)に比べゆっくりした応答を示し、したがって振動する場合の周期も長い。ここでは前者(a)の場合を中心に話を進めよう。

代謝物質による酵素活性調節には、主として次のような五つのパターンがある。

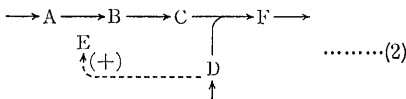
(1) 代謝生成物による阻害的調節



A, B, C, ...は各代謝物質名(またはその濃度), Eを酵素, 実線矢印を反応の方向, 点線矢印を酵素活性調節の作用方向, (-)を阻害的作用, (+)を活性化的作用を表すものと約束する。

このタイプは、代謝生成物Dがそれ自身の過剰生産を阻止するシグナルとして、代謝系の源流に関与する酵素活性に対して阻害的に働くという、生物にとってまことに都合の良い調節システムである。こまかくいうとさらにいくつかの合目的な規則性を持っているがここではふれない。スレオニン脱アミノ酵素活性のL-イソロイシンによる阻害をはじめ、多くの例がある。解糖系では、クエン酸によるフォスホラクトキナーゼ(PFK)の阻害が(少し拡大解釈をすれば)この仲間に入るであろう(図2参照)。

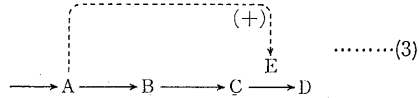
(2) 代謝生成系物質による活性化調節



代謝生成物質Cと反応して次のFを作るときの反応相手Dが、Cの生産源の酵素Eの活性化を促進する場合である。これをポジティブ・フィードバックと呼んでいるが、Cの生成が多いとDが減少し、Cの生成が少いとDが蓄積すると考えられるので、結果的にはCの増大が酵素Eの活性化を低めることになり、C側から見ればEに対するネガティブ・フィードバックであるともいえ、した

がって機能的には1)と類似する。例としては、ATPaseに対するATP, dATP(RNA前駆物質)による促進、スレオニン脱アミノ酵素に対するL-バリンによる促進などがある。系によっては1)と2)の調節装置を合せ持っているものもある。広義には、解糖系におけるPFKに対するADPの促進作用もこの例に入るであろう(図2)。

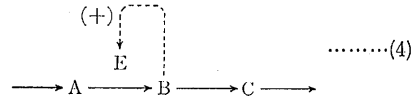
(3) 前駆物質による活性化調節



前駆物質Aが、下流のC→Dを触媒する酵素Eを活性化する場合である。例はあまり多くない。グリコーゲン合成系の中でのUDP-グルコース→グリコーゲンの所の酵素を前駆物質グルコース-6-リン酸が活性化する例と、TCAサイクルにおけるイソクエン酸→オキサロコハク酸を触媒する酵素を前駆物質クエン酸が活性化する例が知られている。このシステムの合目的性について明確な説明がないが、前駆物質Aの過剰蓄積を防止するためともいわれている。

(4) その他の調節システム

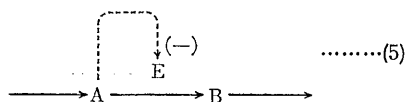
以上の1)~3)が代謝調節の主流であるが、少数例として次のようなタイプも知られている。



生成物質が自らの生成源を活性化している場合で、解糖系の調節ポイントであるF6P→FDPを触媒するPFKをFDPが活性化する例がこれに当る。この自己増殖型の調節装置は調節をあやまると暴走する心配があるので、はたして実際の生細胞内でどの程度効力を持っているか疑わしい点もある。なお、この系は後で述べるように非常に振動しやすい。

この外、前駆物質が次の反応の進行を阻害する例もある。前出のF6P→FDPは図2にも示したようにATP→ADP反応と共役しており、したがってATPをFDPの基質と考えることもできる。この基質であるATPがこの反応を触媒するPFKへおよぼす効果ははなはだ変っていて、ATPが低い濃度ではプラスの効果を示し、ある濃度以上では阻害的に働くのである。したがって高濃度域

では



$$\left. \begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= P(X, Y) \\ \frac{dY}{dt} &= Q(X, Y) \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots(6)$$

ということになる。もっとも解糖系においてATPは色々のステップで消費されたり生産されたりしており(図2), FDPより下流で生産されているATPを中心に考えれば(1)で取り扱った「代謝生成物による阻害」の例に分類することもできる。

酵素量による調節の場合も、タンパク合成という廻り道をするだけで制御パターンは前述のものと大略同じであるといえよう。例えばアスパラギン酸→ウレイドコハク酸→→ウラシルの合成系にウラシルを添加すると、アスパラギン酸→ウレイドコハク酸を触媒する酵素の生産が抑制されることが知られており、これは前述の(1)のタイプに相当する。つぎにいままでに述べた代謝システムのパターンから、それぞれについて振動の可能性の有無を判別する方法を述べてみよう。

これには二つの方法があって、一つは数学的に解く方法、もう一つはコンピュータを使ってシミュレートする方法である。シミュレーションについては後節で述べることにして、ここでは数学的方法、とくに生化学システムが振動するための数学的必要条件にふれてみたい。なお振動理論についてはすでに前章で詳しく述べられていると思われるので、ここでは早わかり法を述べるだけにする。

さて、いままで見てきた代謝系は、一つの系に代謝物質が多いのになると五つもあるから、数学的には5連の連立微分方程式を解くことになる。しかもそれが非線型(前章参照)である場合が多いので、そのままの型ではともに手に負えない。そこで系のミニ化をはかることにする。例えば(1)の代謝系のB→C→D反応部分は瞬間的に進行してしまうと考えてこれを省略するなどの方法で、関係する代謝物質を2種類にしぼって検討することにする。この2元モデルと実際の系を比較する場合、省略化のための限界が生じるが一つの見通しをつけることに役立つであろう。

いまこの二つの代謝物質の濃度をそれぞれX, Yとし、それぞれの反応速度式を

としよう。

振動の第1条件は、X, Yともに相手側になんらかの影響をおよぼしていることである。式(6)でいうならP(X), Q(X, Y)であったり、P(X, Y), Q(Y)であっては振動は決して起らない。先にあげた(1), (2), (4), などフィードバックを持つ系は一般的にこの条件を満足するが、(3), (5)などの基質がエフェクターになっている系では、逆反応がないかぎりこの第1条件を満足できないわけである。

振動が起るための第2の条件は、相手側の効果が逆関係になければならないということである。例えば、Xの増加がYの増加にプラス(促進)の効果を持っているならば、Y増加はXの増加に対して必ずマイナス(阻害)の効果を与えていなくてはならない。数学的に表現するならば、X, Yのある変域で

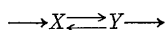
$$\frac{\partial P}{\partial Y} \cdot \frac{\partial Q}{\partial X} < 0 \dots\dots\dots(7)$$

であることが振動がおきるための必要条件である。実際の代謝系でこの条件を満足するものは意外に少い。調節装置を持たない、水は高きから低きへ流れるだけの系では、相手側からの効果は常にプラスで、これでは決して振動しない(表2のシステム1)の場合)。

以上の2条件は振動の必要条件であって充分条件ではないが、振動系発見の第1スクリーニングには役にたつ。

さてある系が振動することが明らかになったとして、次にその振動のタイプが発散型か減衰型か持続型かを判別する方法について述べよう。この振動タイプに関与するものが、各物質の自己に対する効果の正負である。自己に対する効果は、それぞれの速度式(1)を自己の濃度で偏微分した量、 $\partial P/\partial X, \partial Q/\partial Y$ であらわされるので、この微係数を自己結合項と呼ぶことがある。

例えば、調節機構を持たない次のような通常の反応系では



Xの濃度が増せばXが別の物質になる速度が増

表 2. 代謝調節システムと振動 (2元モデル)

No.	代謝システム	微分方程式	振動の可能性	振動のタイプ
1)	$X \xrightarrow{k_1} \xrightarrow[k_3]{k_2} Y \xrightarrow{k_4}$	$\begin{cases} \dot{X} = k_1 - k_2X + k_3Y \\ \dot{Y} = k_2X - (k_3 + k_4)Y \end{cases}$	なし	——
2)	$X \xrightarrow{k_1} \xrightarrow[k_3]{k_2} Y \xrightarrow{k_4}$ (YがXに阻害作用を及ぼす)	$\begin{cases} \dot{X} = k_1 - k_2 \frac{X}{Y+b} + k_3Y \\ \dot{Y} = k_2 \frac{X}{Y+b} - (k_3 + k_4)Y \end{cases}$	なし	——
3)	$X \xrightarrow{k_1} \xrightarrow{k_2} Y$ (YがXに阻害作用を及ぼす)	$\begin{cases} \dot{X} = k_1Y - k_2XY \\ \dot{Y} = k_3 - k_2XY \end{cases}$	なし	——
4)	$X \xrightarrow{k_1} \xrightarrow[k_3]{k_2} Y \xrightarrow{k_4}$ (YがXに阻害作用を及ぼす)	$\begin{cases} \dot{X} = k_1 - k_2X^2 + k_3Y \\ \dot{Y} = k_2X^2 - (k_3 + k_4)Y \end{cases}$	なし	——
5)	$X \xrightarrow{k_1} \xrightarrow[k_3]{k_2} Y \xrightarrow{k_4}$ (YがXに促進作用を及ぼす)	$\begin{cases} \dot{X} = k_1 - k_2XY + k_3Y \\ \dot{Y} = k_2XY - (k_3 + k_4)Y \end{cases}$	あり	減衰振動 (持続振動)
6)	$X \xrightarrow{k_1} \xrightarrow[k_3]{k_2} Y \xrightarrow{k_4}$ (YがXに阻害作用を及ぼす)	$\begin{cases} \dot{X} = k_1 + k_3Y - k_2 \frac{X}{X^2+a} \\ \dot{Y} = k_2 \frac{X}{X^2+a} - (k_3 + k_4)Y \end{cases}$	あり	減衰振動 (持続振動)

註 1) システム 1) は、調節装置を持っていない。 2) X, Y は代謝物質濃度, $k_1 \sim k_4$ は反応速度定数, a, b は定数。 3) 点線矢印は調節作用の方向を意味する。 + は促進的作用, - は阻害的作用の意。

し、結局 X の減少量が増すわけで、自己結合項は常にマイナスである。

2物質系では、それぞれの自己結合項の正負の組合せによって、振動する系を次の三つの型に分類できる。

$\frac{\partial P}{\partial X}$	$\frac{\partial Q}{\partial Y}$	振動のタイプ
+	+	発散振動
-	-	減衰振動
+	-	}持続振動 ¹⁾
-	+	

生体代謝系では一般に自己結合項がマイナスの場合が多いので、どうしても減衰振動になりやすいし、持続振動のチャンスはあまり多くない。

以上の判別法を用いて、2種類の物質で構成された代謝調節系の振動の有無、そのタイプを計算してみた。その結果を表 2 にしめす。同表の 2), 3), 4) は、さきに述べた代謝調節システムのうちの代表的な (1), (2), (3) をモデル化したものであるが、いずれも振動の可能性がないことに注目

註 1) 自己結合項が異符号であれば持続振動になるというのは、必要条件で充分条件ではない。

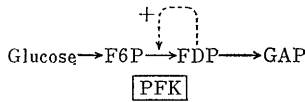
されたい。振動の可能性が示された表 2 の 4), 5) のシステムは、生体代謝調節系の中でどちらかといえば例外的なものである。

もっとも、それだけでは振動の可能性のない 2), 3), 4) の調節装置も、それらが二つ以上組合せられた場合に振動の可能性が生じることも考えられる。

4. 解糖系振動の機構

解糖系の調節機構は極めて複雑で、多くの研究にもかかわらず、その振動機構についても最終的な結論を出すに到っていない。問題点の一つは解糖系の key enzyme であるフォスホフラクトキナーゼ (PFK) の活性に影響をおよぼす代謝物質 (effector) の数が非常に多いことである。促進的に働くものとして AMP, ADP, F6P, FDP, Pi, K⁺ など、阻害的に働くものとして ATP (ある濃度以上)、クエン酸, Mg⁺⁺ などが知られている。これらのうち細胞内で実際に effector として主導権を握っているのはどれなのか、議論の多いところである。

Higgins (1964年) は、PFK の反応生産物である FDP が PFK を活性化するという正のフィードバック調節機構で振動を説明しようとした。



この系を化学式で表わすと次のようになる。

- (1) $\text{Glu} \rightarrow \text{F6P}$
- (2) $\text{F6P} + \text{E}_1^* \rightarrow \text{E}_1 + \text{F6P}$
- (3) $\text{E}_1 + \text{F6P} \rightarrow \text{E}_1^* + \text{FDP}$
- (4) $\text{FDP} + \text{E}_1 \rightarrow \text{E}_1^*$
- (5) $\text{FDP} + \text{E}_2 \rightarrow \text{E}_2 + \text{FDP}$
- (6) $\text{E}_2 + \text{FDP} \rightarrow \text{E}_2 + \text{GAP}$

E_1 は PFK であり, E_1^* はその活性型を表わしている。このタイプの調節系はすでに示した表2の5)に属するもので、振動の可能性を持っているわけである。しかしこんどの場合、関与する物質が七つあり数学的には少くとも5連の非線形微分方程式を解かねばならず、手計算による求解はほぼ不可能に近い。

そこで登場するのが電子計算機である。電子計算機はパラメータ(反応速度定数と各物質の初期濃度)さえ数値で与えられていればこの種の問題は何の苦もなく答を出してくれる。Higgins も上のモデルをアナログ型の電子計算機(高速くり返し型)に入れ、各種のシミュレーション実験を行っている。図7aは基質(グルコース)濃度が一定の場合の解で振動は減衰せず持続している。図7bは基質が消費されただけ減少する場合で、生体実験と同じく振動は減衰することを示している。

しかし、ATP供給を一定にしたいという解糖系調節の合目的性から考えると、生産物FDPに正のフィードバックを行なわせるHigginsのモデルは多少無理があるとも云える。

著者らは、ATPが生成物であると同時にF6P→FDPに共役してFDPの原料の一部にもなっており、またATPがある濃度以上でPFKに阻害的に働くことから、表2のシステム6)のモデルを使って解糖系のシミュレーションを行っている。

Higginsのモデルも著者らのモデルも、いずれも振動は見られるが、解糖系振動の真のモデルを明らかにし、この機構の全貌が解明されるためにはまだまだ多くの生体実験が必要であろう。しかし同時に、関係する物質の数も多くその関係の仕

方も複雑な系の動きを理解するためには、コンピューターによるシステマチックな解析法が不可欠であることもたしかである。

5. 温度変化に強い生化学時計モデルの例

生物には非常に正確な時計機構を持っているものがある。植物を一定不変の環境下に移すと、大

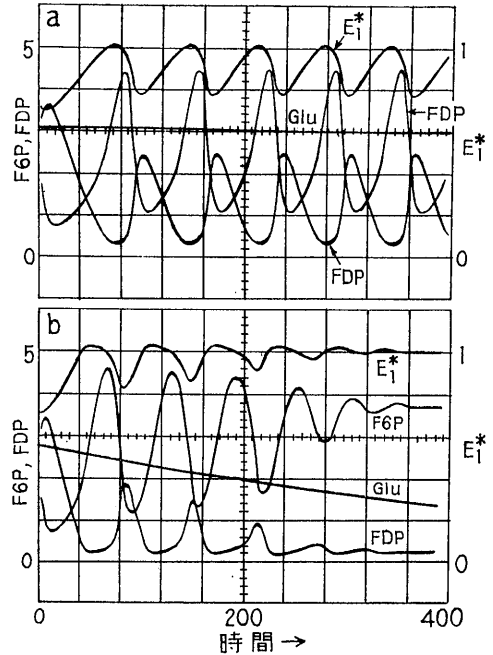


図7. 解糖系のコンピューター・シミュレーション(Higgins, 1965より)。

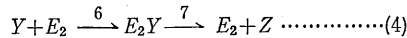
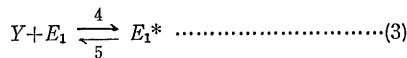
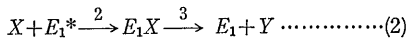
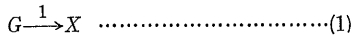
註) Higginsモデル(本文参照)をアナログ型電子計算機(高速くり返し型)で解いたもの。答は、各中間代謝物質濃度の時間変化が、オシロスコープのブラウン管上に画として現われる。7-a:基質(グルコース)濃度が常に一定であるとした場合で振動は持続している。7-b:グルコース濃度が、消費されただけ減少しているとした場合で、振動は減衰している。

抵20~30時間の各植物固有のリズム周期を示す(circadian rythm),例えば、アマジグサは24.8時間周期で光合成能力が正確に変動している。この不思議な現象は別章で述べられるように生物界にかなり広範に見られ、生物の基本的な生活機能の一つと考えられるが、そのメカニズムはほとんど明らかにされていない。

すでに述べたような生化学反応の振動機構が明らかにされるにつれ、生化学振動モデルで生物の長周期リズムを説明してみたいという欲望が当然でてくる。

しかし、この場合問題になるのは温度との関係である。これらの内生リズムの周期はほとんど温度の影響を受けない。例えばインゲンマメの葉の運動周期の長さに対する温度係数 Q_{10} は 1.08 である。一方すでに見たように解糖系周期に対する Q_{10} は約 2 で、通常の生化学反応と同じく温度の影響が非常に大きい。このギャップを埋めるため色々工夫をこらしている人達がいる。

T. Pavlidis ら (1969年) は、解糖系の振動モデル (Higgins のモデル) を借用し、これがある条件 (仮定) のもとでは温度の影響が非常に少なくなりうることを、したがって生物の circadian rhythm の機構として生化学的モデルを考えても良いのではないかと主張している。その考えはまず次のような反応モデルから出発する。



G, X, Y, Z は代謝物質、 E_1, E_2 は酵素、 E_1^* は E_1 の活性化型である。 G は常に一定の補給を受けているものとする。解糖系では、 G はグルコース、 X は F6P、 Y は FDP、 E_1 は PFK に相当する。式 (1)~(4) の反応を微分方程式で表わすと、

$$\frac{dX}{dt} = k_1 G - v \dots\dots\dots(5)$$

$$\frac{dY}{dt} = v - \frac{k_7 \cdot W_2 \cdot Y}{Y + k_7/k_6} \dots\dots\dots(6)$$

但し

$$v = \frac{k_3 \cdot W_1' \cdot X \cdot Y}{Y(X + k_3/k_2) + (k_3/k_2)(k_4/k_5)} \dots\dots\dots(7)$$

となる。 W_1', W_2 は酵素量である。 k_1, k_2, \dots は反応速度定数で、温度の関数として

$$k = A e^{-E/RT} \dots\dots\dots(8)$$

と表わすことができる。

次に彼らはこのシステムから温度の影響を消すために次のような仮定をもうける。

1) 反応の第 1 ステップ (1) は常温で温度の影

響の少ない拡散過程であるとする。したがって (5) 式の k_1 は温度の影響が無視される。

2) 式中のパラメータの大部分は二つの速度定数の比の形で入っている。これは温度の影響を小さくする原因となる。分子、分母の k の活性化エネルギー E がほぼ等しければ、見かけ上温度に無関係にもなりうる。

3) しかし、まだ式 (2) の k_7 、式 (3) の k_3 が残っている。これに対しては、酵素タンパク (W) の温度上昇による不活性化が、反応速度定数値の増加分を打ち消す場合を想定している (詳細は省略する)。

以上は生化学の立場から一つの可能性を示した例である。Pavlidis らの考えはかなりこったものであるが、これとは全然別のしくみも可能であると思われる。一般に非線形振動論によれば、パラメータのかなり広い範囲でほとんど一定の周期を示したり、あるいはほとんど一定の振幅をもったりする型式があることが知られている。著者らは生物の場合もこれに類した非線形振動の組合せで温度に強いシステムを作り出した方が、話に無理がないのではないかという感じをもっている。

おわりに

生化学過程における振動は、一般にかなり異常条件下、または異常条件へ移行直後、過渡的に見られるものが多く、これら秒ないし分単位の周期を持った振動がそれ自体として生物の生活にどんなかわりを持っているのかについて、今のところ明確な解釈はない。ある種の調節系が持つ必要悪のようなものにすぎないのかも知れない。

しかし少なくとも生化学過程の振動を“研究”することは、次のような意義があろう。

1) 振動はその系の調節装置と密接な関係をもっており、振動現象に関する周期、波形などもろもろの豊富な情報はその系の生化学的解明に大いに役立つであろう。テレビの出力をオシロスコープで波形解析し、故障箇所を診断するように、生化学システムをブラックボックスと見なし、色々な入力 (刺激) に対する系からの出力を解析して複雑な生化学系の働きを明らかにする手法が発達するためにも、生化学系振動の研究がさらに進むことが望ましいと考える。

2) もう一つは、4項で述べたように、生物の

生活に深いかかわりを持っている生物の内生リズムに対するモデルを考える上に、この生化学系振動の研究が大いに役立つのではないかということである。現在までに発見された生化学過程の振動系そのものが、長周期の生物時計の振子の役目をはたしているという考えにはむしろ疑問の点が多いが、それにもかかわらず生化学過程の振動モデルは、生物時計の生化学的機構を考える上に今後

とも大いに参考となるであろう。

参 考 文 献

- 1) 山崎勇夫 (1966) 周期反応を触媒する酵素系. 生化学, **38**, 1-9
 - 2) Higgins, J. (1967) The theory of oscillating reactions. J. Ind. Eng. Chem. **59**, 19
- 本文も両書に負うところが大きい。



第4章 細胞内における振動現象

— 特に線毛運動について —

東京大学理学部動物学教室
内 藤 豊

一見極めて単純な線毛の運動も、詳細に観察するとそのリズム性、打つ方向、運動の大きさなどにいろいろ複雑な点がある。そしてこの一見単純な線毛運動をたどってゆくと骨格筋の収縮につながっている。だから線毛運動の解明が骨格筋を含めて細胞一般のリズミカルな運動を統一的に理解するのに重要なステップとなるかもしれない。(編者)

1. はじめに

細胞における振動現象は (1) 細胞自体または細胞器の機械的振動, (2) 細胞の膜 (形質膜) における電気的振動, (3) 細胞内 (膜も含めて) の生化学的レベルでの振動などに分けて考えることができよう。

(1)は細胞運動と総称されるもので、細胞または細胞器の収縮、線毛運動、アメーバ運動 (原形質流動) などがある。

どんな種類の生きている細胞をとっても、これ等の運動の何れかは必ず示しており、細胞が動くということはそれが生きていくことに本質的に関係しているように思われる。

これ等の現象は外見上互いに異っているが、何等かの形で力を発生して物を動かしたり、自身が動いたりするという共通の性質を持っている。このような力の発生に関係する細胞内の構造や物理化学的な機構についての知見は最近非常に増えつつある。特に骨格筋の収縮に関するものは非常に多い。それに較べると他の細胞運動についての知見はかなり少ない。細胞の本質的な要求である運動をうるために、おそらく最も原始的な運動方法と考えられる不定形なアメーバの運動から、一つの細胞構造に由来する線毛運動、さらに構造的にも生化学的機構の上でも最も分化発達したと考えられる骨格筋の収縮に至るまで、細胞がそれぞれの問題をどのように解決して来たかを知ることが、細胞運動を統一的に理解する上に、さらに生体の進化とか、細胞の分化とかを考える上に重要であると思われる。

(2)は神経、筋などにおける活動電位の発生が最

も顕著な例であろう。

細胞内外にイオン濃度差があり、形質膜がある種のイオンに透過的であり、しかもそれが種々の刺激で変化しようという性質は生きている細胞に普遍的なものである。したがって電気発生は神経、筋に限らず、殆んど総ての種類 of 細胞に見られるものである。

形質膜における電気発生が、生体機能の制御に関係している例としては、神経系がその頂点にあることはいまさらいうまでもない。筋収縮が活動電位による制御を受けていることもまたよく知られていることである。さらに最近単細胞の原生動物においても、その線毛運動や原形質収縮などの細胞運動が活動電位により制御されていることがわかって来ている。

生細胞に普遍的な電気発生が、細胞の分化または生体の進化の過程で、どのように生体機能の制御に役立てられて来たかを知ることでもまた細胞運動の制御機構を統一的に理解するのに役立つであろう。

(3)は (1), (2) に示した機械的エネルギー、または電気的エネルギー発生に直接に結びついている化学的反応と、それ等を維持するための代謝系の反応などである。その他生化学的レベルでのリズムとしては、日周期とかその他の周期 (性周期など) に伴う代謝系のリズミカルな変化が考えられよう。

この総説においては、細胞運動の中で特に振動的動きを示す線毛運動について、そのリズムの機構、およびその制御機構に関する現在までの知見を簡単にまとめてみた。

2. 線毛運動の基本的性質

a. 線毛の形態と構造

線毛 (cilium, 複 cilia) は細胞から突出した微小な線状の細胞器官で、それを振動させることにより外界に力をおよぼす。線毛を担っている個体や細胞が小さくて自由に動きうる時には、その個体や細胞が液中を遊泳する結果になり、大きくまたは何かに固定されている時には、その周囲に液流 (ciliary current) が生ずることになる。

線毛は動物界のほとんど総ての門 (Phylum) にわたって見られ、動物体の移動、食物の摂取、消化、呼吸、分泌、生殖細胞の輸送、組織表面の清掃、感覚受容等数多くの生体機能に関係している。

線毛の数、長さ、太さ、そしてその打ち方は、動物により、組織により、またその部分によって実に多くの差が見られる。数が少なく比較的長い場合には鞭毛 (flagellum, 複 flagella) と呼ばれることがある。

線毛の単位であるいわゆる単一線毛 (single cilium) の電子顕微鏡的微小構造は、どの線毛でもほとんど差がない。その太さは 0.2μ 内外で長さは線毛により異なる。この単一線毛の細胞表面における幾何学的配列の違いにより、形態上または機能上異なった種類の線毛の群ができる。この線毛の群を線毛系 (ciliary system) と呼ぶことがある。

単一線毛が細胞 (または組織) 表面に多数生えている場合、各線毛が規則正しい列を作っていることが多い。これを線毛列 (ciliary row) と呼ぶ。かなり密に並んで一見して膜のように見える時、それを膜板 (membranelle) と呼ぶ。単一線毛が多数集まって、全体として太い1本の線毛として行動することがしばしばあるが、これは複合線毛 (compound cilium)、また時に棘毛 (cirrus, 複 cirri) と呼ばれる。このような複合線毛がさらに横に並んで大きな板状の構造を作ることがクシクラゲ類で見られるが、これを特に櫛板 (comb plate) と呼ぶ。特殊な例として、膜のない単一線毛が多数集まって全体が共通の膜でつまれた構造を持つ大線毛 (macrocilium) がある。

b. 線毛運動の3要素

線毛運動は次の三つの要素に分けて考えることができる。(1) くり返し打つこと。(2) 打つ形が変

ること。(3) 打つ方向が変ること。(1) はさらに線毛が曲ることとそれがくり返されることに分けて考えられよう。(2) は(1)と同様に、線毛が曲ることとその曲りが線毛の長軸に沿って伝わることに関係しよう。線毛打の一周期の間に、線毛の形は一定のパターンをもって変る。生ずる水流の方向 (したがって線毛を担っている個体の遊泳方向) はこのパターンによって決まる。線毛が水流を起す方向に曲る時それを有効打 (effective stroke) と呼び、その反対の方向にもどる時回復打 (recovery stroke) と呼ぶ。有効打は液を押すのに都合のよい形をとり、回復打は液の流れに逆らわないような形を示すのが普通である (図1)。

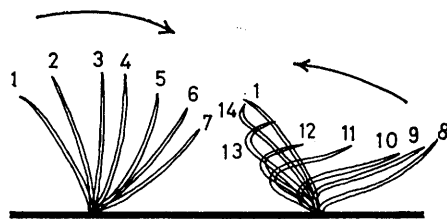


図1. 線毛打一周期における形の変化。イガイの鰓の large abfrontal cilium の動きを高速映画 (450フレーム/秒) で撮影したものを重ね合せて画いたものである。数字は線毛打の時間的变化の順序を示しているが、各番号の間の時間は一定にはとっていない。有効打の方向は向って右である。一応形の変化から、1-7を有効打、8-14を回復打として示したが、線毛軸の細胞膜面となす角度を見ると、11ですでに有効打の方向に打ち始めていることが判る。時間的経過から見ると、8→14→3はずばやく一連の動きを示すので、この経過を回復打と見る人もいる [馬場と平本 (1970) 動物学雑誌79, 8-13より]。

この線毛打の一周期の間の形の変化は線毛系により異なり、実に様々のパターンがある。通常この変化は三次元的である (このことが線毛運動の正確な記録を困難なものにしている) が、有効打は一つの平面内で行なわれることが多く、また有効打も回復打も同一平面内で行なわれる線毛系もある (図1)。

(3)は有効打の方向が変ることを指している。すなわち、有効打の作る平面と細胞の表面との接線の方向が変ることを意味する。多くの後生動物の線毛系ではこの方向は決まっておき、起こされる水流の方向は変らない。所が多くの原生動物の

線毛虫、またある種の後生動物の幼虫などの線毛においては、この方向は容易に変化し、結果として動物の遊泳方向が変わる。したがって線毛のこの機能は、これ等の動物の行動にとって重要な意味を持っている。

c. 線毛運動の様相

線毛運動は外界からの刺激によって変化する。これは線毛に、前述の諸機能を制御する機構が存在することを示している。

線毛を担っている細胞の形質膜は、線毛運動の制御に深い関係がある。すなわち、膜電位の変化(活動電位)は線毛打の頻度 (beat frequency), 形 (beat form), 方向 (beat direction) の変化をひき起こす。したがって、膜電位変化を起こさせるような刺激は、線毛運動を変えさせるのに効果的である。またある種の線毛系は神経の支配を受けてお

り、その神経を刺激すると線毛打の頻度が変化する事が知られている。線毛を高粘度の液に入れると、線毛打の頻度の低下が見られる。機械的抵抗の増大によって線毛の曲る速さが減少し、それが頻度の低下につながると考えられる。このことは、線毛が自己調整的な制御機構を備えていることを示している。

線毛のもう一つの重要な性質は、線毛同士で運動の協調 (coordination) が行なわれることである。多数の線毛がお互いに近い位置をしめて打つ場合、各線毛が勝手に打つことは普通無く、同時に打つとか、次から次へと少しずつ遅れて (線毛打の位相がずれて) 打つ場合が多い。これは線毛が液を運ぶという本来の機能を能率よく行なうために極めて重要な性質である。

線毛打の位相がずれていると、線毛打の方向に並んでいる線毛列において、隣り合った線毛同士の重り合いが密な時期と粗な時期とが出てくる。単一线毛の太さは、普通の光学顕微鏡の分解能以下であるから、その1本1本の運動は見え難いが、線毛の集りの粗密は、かなり明瞭な模様となって区別される。もし有効打の方向に見て、次の線毛の打つ位相が遅れていると、有効打の時に密な部分が出来て、それは有効打の方向に進んで行く (図2B)。もし位相が進んでいる場合には、回復打の時に密な部分が出て、それは有効打とは反対の方向に進んで行く (図2C)。これは一見して線毛の群の上を波が伝わるように見えるので、線毛波 (ciliary waves) または継時波 (metachronal waves) と呼ばれる。隣り合った線毛打の位相のずれは、有効打の方向と直角の方向に並んだ線毛列においても見られる。この場合線毛波は、有効打の方向の右に進む場合と左に進む場合とがあり、線毛系により決まっていることが多い。

線毛波形成の機構については、細胞内を神経におけるインパルスのようなものが伝わり、次々と線毛打を起こして行くことによるという説と、全く線毛打の機械的干渉によるという説とがある。

線毛細胞の形質膜が、線毛波と同じ、かなりゆっくりとした ($0.1\sim 0.7\ \mu\text{m/s}$) 速さで活動電位を伝える可能性は、線毛細胞の電気的性質から考えてありえない。線毛基部を連結する複雑な細胞内微小線維系がこれに関係するという考え方もある

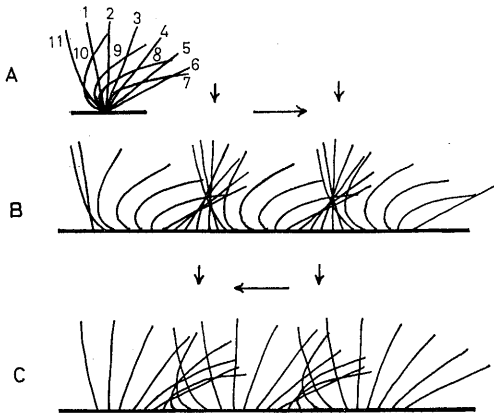


図2. 2種類の線毛波を模型的に示す。1本の線毛はAに示すような順序と形で一周期の線毛打を行なうとして、有効の方向に並んだ線毛列で、隣り合った線毛同士がどのように重り合うかを示したものである。B: Symplectic waves, 有効打の方向(右)に見て、次の線毛の位相が遅れている場合で線毛の重りは有効打の部分で起り(下向きの小さい矢で示す)、その部分(すなわち線毛波)は時間と共に有効打の方向に進む(大きな横向きの矢で示す)。C: Antiplectic waves, 有効打の方向(Bと同じく右)に見て次の線毛の位相が進んでいる場合で、線毛の重りは回復打の時に起り、その部分は回復打の方向(左)へ進む。実際には重なり合った部分の線毛打の形は、お互いに影響し合っ変わるが、この図では便宜上全く変らないように書いてある(著者原図)。

が、現在の所それを支える証拠はない。線毛自体の機械的刺激受容性と、自己調整的反應機構とが、継時波形成に最も関係深いように思われる。

神経支配のある線毛系においては、神経インパルスに対応して線毛打が起こることが知られている。このように継時波形成機構は複雑で、線毛系によりかなり異なっている。

3. 線毛の電子顕微鏡的構造と線毛打の機構

電子顕微鏡と超薄切片技術の進歩によって、各種線毛の微細構造の研究が進み、その基本的構造はどの線毛でも同じであることが明らかにされた。その構造は、今日ではどの生物学の教科書にも図示されており、馴み深いものになっている。すなわち、線毛の長軸に沿って、中心に2本の、そしてそれを囲むように周辺に9本の原線維が配列し、外側は細胞の形質膜の延長でつまれている。また、1本の周辺原線維は2本の小管よりなっている。この基本構造がどの線毛でも共通である事実は、各種の線毛で、この構造に関係する共通の運動の機構の存在を暗示している。そこで、線毛運動を、この線毛構造と関係づけようとする試みがなされて来ているのは極めて自然なことといえよう。

a. 線毛の曲る機構

まず線毛が曲ることについて、周辺原線維が収縮すると仮定し、その収縮の程度が線維によって異なれば線毛全体として曲りが生ずると考える仮説がある。一方筋収縮の滑走説の影響を受けたものとして、原線維の長さは変わらずに、その間に能動的にずれが生じて曲ると考える説がある。

何れにしても実際に原線維の長さを比較することは不可能である。したがって、線毛打の形やその変化がうまく説明できるかどうか、原線維が生化学的レベルで収縮可能な物質からできているかどうか、といった間接的証拠により検討しているのが現状である。

電子顕微鏡により、曲っている線毛の先端に近い部分の周辺原線維を調べると、小管の間にずれがあり、しかもその程度は、線毛の曲りから予想されるずれとほぼ等しいという事実はある。これは線毛の曲りがずれによるという仮説を支持するかに見えるが、他に曲る機構があつて、周辺原線

維が受動的に曲げられたとしても、ずれの程度は同じになるわけであるから、この事実はずれ説を支持する強い証拠にはならない。

分離した線毛がATP加水分解酵素活性を示すことは古くから知られていたが、電子顕微鏡による細胞化学的方法により、その活性が周辺原線維に局在することが示されている。一方線毛から一種の収縮性蛋白(dynein)が抽出されており、これはATP加水分解酵素活性を示し、しかも周辺原線維に付随する腕(arm)と呼ばれる構造に関連していることが判っている。

このような事実から、線毛の曲る機構が、周辺原線維に関係することはまず疑いないことであろう。

b. 線毛の曲る場所

次に線毛の曲る能力は線毛の一部に局在するのであろうか、それとも線毛の全長にわたって存在するのであろうか。いい換えると、線毛の根本だけが曲って先の部分は全く受動的に動くのか、先の方も能動的に曲るのか、ということである。周辺原線維は、線毛の基粒体(basal body)と呼ばれる細胞内(突出していない部分の意)から線毛のほぼ先端に至るまで連続してあり、構造的にも、生化学的活性も一様であると考えられるので、曲る能力は線毛全長にわたっていると考えるのが自然である。線毛打の形の時間的変化を正確に記録し、線毛の各部位の曲り方と動く速さから、線毛の各部の出す力を計算することができ、これは線毛自体が小さいこと、動きの速いこと、動きが三次元的であることなどから、極めて困難な仕事である。しかし特殊な、大きな複合線毛や、精子の尾、ある種の鞭毛虫の線毛の運動の記録から、ほとんど線毛の全長にわたって、能動的に曲る能力があると考えた方がよいという結論に達している。

2本の中心原線維の線毛の運動に対する役割については、現在の所よく判っていない。単に線毛の機械的支持構造とも考えられているが、感覚受容に関する線毛にはこの構造がないこと、またこの2本の原線維の並ぶ方向と有効打の作る平面の方向とが一定の関係にあるという事実等から、とにかく何等かの形で線毛の運動に関係している可能性は強い。

c. 線毛のくり返して打つ機構

次に線毛がくり返して打つ機構はどのように考えられているのであろうか。

線毛を（その基部構造も含めて）細胞から切り離しても暫く打ち続けることは古くから知られていた。この事実は、線毛がくり返し打つという機構が線毛自身の中にあることを示している。グリセリン処理により細胞体より分離した線毛が、ATP によって活性化され、線毛打を示すこともこの考えを支持する。この事実はまた、形質膜はこのくり返し運動には直接関係がないことを示している。

線毛打のくり返しと線毛の原線維系との関係は現在の所全く推定の域を出ない。

1本の周辺原線維の基部から収縮が始まり、長軸に沿って先端に向かって伝導して行くのと平行して、一定の時間的遅れを以て次々と隣の線維に収縮が伝わって行くと考えると一周期の線毛打が説明されうるとする仮説がある。これがくり返されるためには、はじめの収縮を起こさせる線毛外からのインパルスか、線毛自身の中くり返しのインパルスの発生機構を仮定しなければならない。

周辺原線維が機械的なのびに対して反応し、一定の時間的遅れを以て収縮が起こると仮定すると、自動的に周期運動がくり返されることが予想される。これは原線維の機械的刺激に反応する性質とその幾何学的配列にくり返し運動の原因を求めようとしているわけで、なかなか魅力的である。線毛が外から与えられた機械的刺激に対し敏感に反応することはよく知られている。例えば、線毛の一部をガラス針ではさんだりひっぱったりすると線毛打の頻度が変わったり停止したりする。またガラス針で線維をたたいて線毛打を開始させることもできる。この線毛の機械的刺激受容性が原線維の性質ではなくて、線毛をつつんでいる形質膜に由来する可能性もある。しかし、グリセリン処理により膜が破壊されたと考えられる線毛上皮においても、ATP で活性化されて起こった線毛打が継時的であるという事実は、原線維系自体に機械的刺激受容性があることを支持するものである。

4. 線毛打の制御機構

前節で述べたように、線毛はそれ自身でくり返し打つ性質があるが、線毛打の頻度、形、有効打

の方向等は刺激によって複雑に変化する。外部からの刺激が直接線毛の収縮機構に影響を与える場合、形質膜に影響を与え、その変化（例えば膜電位の）が線毛打の機構に関係する場合、神経系を介して影響を与える場合などに分けて考えることができる。

a. 線毛打と外液の粘度

緒論で述べたように、外液の粘度を高めると、線毛打の形が変化し、頻度も低下することが見られる。これは外液の粘性抵抗の増大が線毛の曲りの時間を延長させ、結局線毛打一周期の時間が延長される。また線毛長軸に沿った収縮波の伝導も抑制され、打つ形が（能動的にも）変化すると考えられる。つまりこの線毛打の変化は、線毛の機械的刺激受容性と収縮性に依存する自己調整的制御作用によると考えられるわけである。しかしある種の線毛系においては、粘度の増大は線毛打の振巾だけを減少させ、その頻度は変えない。このような場合頻度の決定は、線毛外からのインパルスによると考えられよう。

b. 線毛打と活動電位

クシクラゲの櫛板におけるように、各線毛打に脱分極性活動電位が対応している場合がある。この脱分極は、櫛板を作っている数多くの単一線毛を同時に打たせるために役立っていると考えられている。しかもこの脱分極は神経のインパルスに対応して発生すると考えられている。

一方原生動物の線毛虫においては、各線毛打に対応する活動電位は見出されない。しかし静止電位のレベル（細胞内が負極性）と線毛打の頻度とはある範囲で比例し、静止電位が大きな程頻度は大きなことが知られている。

膜電位が線毛打頻度を制御する機構は全く解明されていない。

ある種の線毛上皮（例えば、前述のクシクラゲの櫛板、二枚貝髭の上皮、カエルの口蓋上皮など）は神経支配を受けている。その神経を切断したり、電気刺激したりすると、線毛打の頻度が変わったり停止したりする。このような線毛系では、神経活動が線毛運動の制御に重要な役割を持っているのである。

c. 線毛打とアセチルコリンおよびATP

古くから線毛細胞や線毛上皮にアセチルコリンやアセチルコリンエステラーゼなどの存在が知ら

れており、これ等の物質と線毛運動との関係が論じられてきた。また現在セロトニンが線毛運動の制御に関係しているという有力な証拠もある。何れにしても、これ等の神経物質が、直接線毛の収縮系に働いてその運動を制御するのか、シナプスにおける膜電位変化を介して制御するのか、あるいは、線毛運動のエネルギー供給系を介して働らくのかなどいろいろ可能性があるがよく判っていない。おそらく線毛系によって異なるであろう。

グリセリン処理線毛の線毛打頻度は、ある範囲で、与えた ATP の濃度の増大にしたがって増大する。このことは ATP 供給系の活性化が線毛打頻度の制御に関係することを暗示している。

5. 有効打方向の制御機構

a. 有効打方向の変換

多くの後生動物の線毛系においては、有効打の方向が一定しており変ることがない。しかしある種の後生動物や原生動物においては、線毛の有効打の方向が変ることが知られている。例えば、イソギンチャク類の口唇部の線毛は、普段は口から外へ向って水流が起こる方向に打っているが、小動物、肉片などの食物がその上に乗ると、有効打の方向が逆転し、水流は内向きとなって食物を胃腔に取り入れる助けとなる。原生動物線毛虫の線毛は、通常動物体が前進するように後方を向いて打っている(図3の1)。ところが動物が固い物体にぶつくと、線毛打の方向は逆転して前方を向いて打つようになる(図3の2)。この結果、動物体は後退運動を示す(図3の3)。一時的に逆転した線毛打の方向は、次第にもとの後向きにもどって行くので、後退動物の速さは次第に遅くなり、遂に一時遊泳を停止する。この時開口部の線毛打により、体軸は口と反対の方向に回転し(図3の4)、新しい方向に向って前進運動が再開され、動物は固い物体を避けて通過することになる(図3の5)。この一連の線毛虫の行動は、逃避反応(avoiding reaction)と呼ばれ、またこの有効打方向の逆転は、線毛逆転(ciliary reversal)と呼ばれている。

逃避反応は、動物が前進遊泳中に、化学組成の異なる液との境界面に出くわした時にも生ずることが知られている。また、池の水や、培養液中を

遊泳している時に自発的に起こって遊泳方向が変ることも観察される。

線毛逆転反応は、細胞体を K^+ 濃度の高い液に入れた時や、細胞膜を通して外向き電流を流した時にも生ずることが古くから知られており、この反応が、いわゆる細胞の興奮と相同な、または相似な現象であると推察されてきた。

b. 線毛打と有効打方向変換との関係

線毛の打つ機構と有効打の方向を変える機構が互に独立していることが、次のような事実から判っている。すなわち、

線毛虫を薬物で麻酔すると、線毛打は続いているが逆転反応が起らなくなる時期がある。また、外液に Ni^{++} を加えて線毛虫の線毛打を完全に停

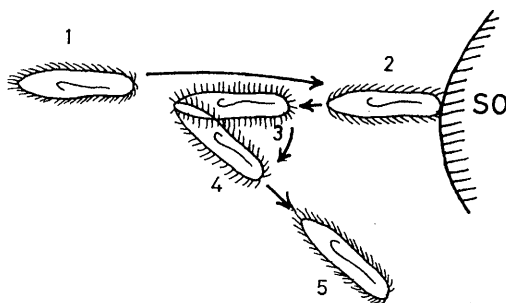


図3. ゾウリムシの逃避反応を示す模式図。前進運動をしているゾウリムシ(1)が、固い物体(SO)にあたると、線毛打の方向が逆転して(2)後退運動を示す。線毛打の方向は次第にもとにもどり、動物は後退運動を停止する(3)。体軸の方向が変る(4)。新たな方向に前進運動を再開する(5)。線毛打の方向に注目してほしい〔著者原図〕。

止させたものでも、 K^+ や電気刺激によって、正常な線毛虫と同じように逆転反応が起こる。すなわち、 Ni^{++} により線毛打を停止した線毛の指す方向は動物体の後方、つまりその方向で線毛打が開始されると動物体は前進運動を示す方向であるが、外液の K^+ 濃度を高めたり、外向き電流を与えると、停止している線毛の指す方向は前向き、つまりその方向で線毛打が開始されると動物体は後退運動を示すであろう方向に変る。また、グリセリン処理をした線毛虫が、ATP と Ca^{++} の存在下で、(pH 9 付近で)線毛打は起こらないが、線毛の指す方向が逆転するという事実もある。

この有効打の方向(線毛の指す方向)を変える機構が、線毛の原線維系に関係しているのか、線

毛基部構造も含めた細胞内の線維系に関係しているのかは現在のところ不明である。後に述べるように、形質膜の脱分極と線毛逆転反応は密接な関係がある。一方、前述の如く、線毛打の頻度もま

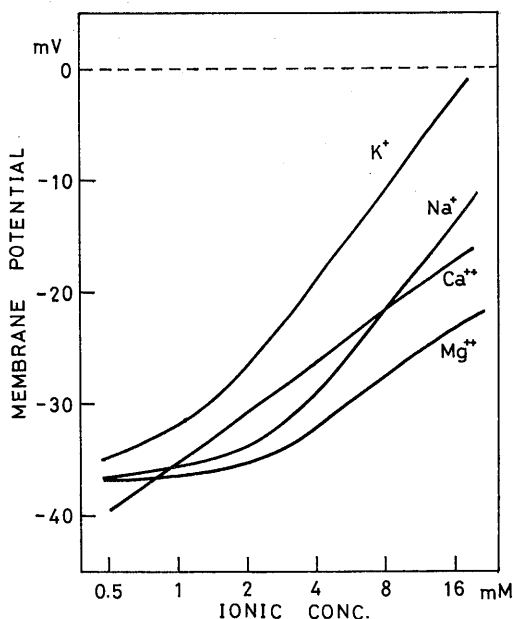


図4. 各種陽イオンのゾウリムシ膜電位に対する濃度効果. Ca^{2+} 以外の場合は常に最終濃度 1 mM の Ca^{2+} が共存している条件下で膜電位の測定が行われた. Ca^{2+} 欠如溶液中ではゾウリムシはすぐに死ぬためである [Naitoh and Eckert (1968) Z. vergl. Physiologie, 61, 427-452 より].

た膜電位レベルと関係がある。さらにまた、線毛逆転反応は、普通線毛打の頻度の増大を伴う事実もあるので、この二つの機構には共通な部分もあることが推察される。

c. 有効打の方向と膜電位

次に、膜電位による有効打方向の制御について話を進めよう。

線毛虫、例えばゾウリムシの静止膜電位の大きさは、外液の陽イオン組成によるが、池の水や培養液中では 20~30 mV で、細胞内が負である。静止膜は種々の陽イオンに対して透過性を持っているので、電気的には、これ等の陽イオンによる複合電位と考えてよい(図4)。

細胞内電極により膜を通して外向きの電流を流すと、電流値が小さい場合 (5×10^{-10} A 以下)、膜は全く受動的で、生ずる脱分極の立上りは、並

列容量 ($4 \sim 8 \mu\text{F}/\text{cm}^2$) により指数関数的となり、最終的には、細胞の入力抵抗 ($15 \sim 25 \times 10^6 \Omega$) と与えた電流の積に相当する大きさとなる。脱分極の程度が大になると、一過性の、 Ca^{2+} に対する透過性の増大が見られる。通常細胞内の Ca^{2+} 濃度は低いので、内向きの Ca^{2+} 電流が生じ、これは膜をさらに脱分極させる。

電流の注入によって脱分極を起こさせると、数十ミリ秒の潜伏時を経て、線毛逆転反応が必ず生じ、その程度や継続時間は、脱分極の程度やその継続時間に比例していることが知られている。

池の水や培養液中では、不規則な時間間隔で自

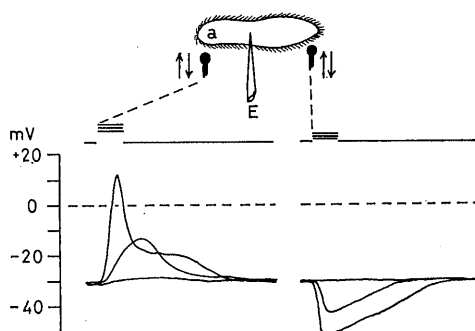


図5. ゾウリムシにおける機械的刺激受容電位. 左は細胞体の前端をつついた時に生ずる脱分極性電位. 右は後端をつついた時に生ずる過分極性電位である. 電位の記録は細胞体の中央部より行なった [Naitoh and Eckert (1969) Science, 164, 963-965 より].

発的に脱分極性活動電位が生ずることが見られる。これは膜の Ca^{2+} に対する透過性の自発的増大によるもので、この活動電位には必ず逆転反応が伴ない、大きな長い脱分極に対しては、強く長い反応が生ずる。これが自発的に見られる逃避反応である。

ゾウリムシの前端部を細いガラス針でつくと、その部分の膜の Ca^{2+} に対する透過性が一時的に高まり脱分極が生ずる。この大きさは段階的で、刺激が強い程大きく長く続く(図5)。この細胞先端における脱分極は、ゾウリムシ細胞体のケーブル様性質によって、ほとんど時間的なずれ、大きさの減衰なく、全細胞面に伝わり(図6)、さらに膜電位依存の自己再生的 Ca^{2+} 透過性の増大によって強調され、大きな一過性の脱分極性活動電位(通常段階的)となる。この結果細胞全面の線

毛はほぼ同時に逆転反応を起こし、動物は一時後退運動を示す。脱分極が終ると有効打の方向はもとにもどり、動物は前進運動を再開する。これが固い物にぶつかった時に生ずる逃避反応の機構である。

化学組成が異なった液との境界面で生ずる逃避反応も同様の機構による。すなわち、動物体の先端がその化学物質に触れた時に、その部位に化学受容電位とも呼ぶべき脱分極が生じ、それが細胞全面に伝わり、逆転反応が起こって動物が後退する。その結果その化学物質から離れ、膜電位が正

に対する透過性の一時的な高まりにより生じた外向きの K^+ 電流によることが確かめられている。この過分極は、勿論細胞全面に拡がり、線毛逆転反応の抑制や線毛打の頻度の増大をひき起こす。したがってゾウリムシは、後端に受けた機械的刺戟から急いで逃れようとする行動反応を示すことになる。また、ゾウリムシの後端は前端よりも機械的刺戟に対してはるかに敏感であるから(図5)、ごく弱い機械的振動は過分極反応のみ生じさせる。ゾウリムシの飼育槽を軽くたたくと、ゾウリムシが急速に泳ぎ始めるのはこのためである。

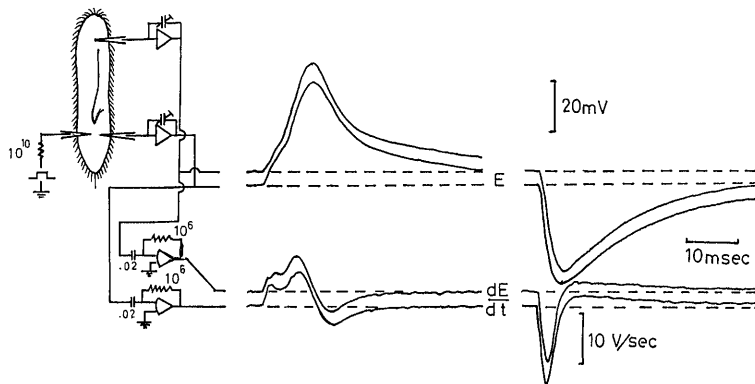


図6. ゾウリムシ細胞内の等電位性を示す実験。ゾウリムシの前端と後端にそれぞれ電極を挿入して電位変化を同時に誘導する。1 msec のパルス細胞後端に挿入した別の電極から注入する。この時の電位変化を細胞の前後で比較して見る。電位変化は、その大きさも時間的な変化も(時間微分でも示されているように)殆んど変りない。すなわち、ゾウリムシ細胞内は事実上等電位であると結論される〔Eckert & Naitoh (1970) J. Gen. Physiol. 55, 467-483より〕。

常にもどり、逆転反応は終って前進運動が再開することになる。この化学受容電位のイオン機構については判っていない。

内向き電流に対して、ゾウリムシの膜は全く受動的な性質を示す。すなわち、生ずる過分極の大きさは与えた電流と入力抵抗の積となる。この間有効打の方向は、動物体が前進運動を示す方向のまま、線毛打の頻度が増大することが見られる。結果として前進遊泳速度の増大となる。逆転反応を示している(脱分極を起している)動物体に内向き電流を与えると、有効打の方向は直にもともどり、前進運動を示すようになる。

過分極性の活動電位は自発的にも見られ、前進運動速度の増大を伴っている。また、機械的な刺戟が細胞体の後端に与えられた時にも過分極性の電位発生が見られる(図5)。これは、膜の K^+

d. 線毛間の同時的反應

一つの細胞面でお互いに離れて生えている線毛が、ほとんど同時的に有効打の方向を変えたり、打つ頻度を変えたりする線毛間の協調的な反応は、いままで述べてきたように、その線毛細胞内が等電位を保つという性質に依存しているわけである。線毛虫においては、各線毛間の基部を連結する、複雑な細胞内微小線維系が知られており、それが離れた線毛間の協調的運動の制御に役立っていると考えられていたが、それはいまでは全く否定されている。

緒論で少しふれたが、形質膜を伝わる活動電位が線毛波の形成に役立っているという考え方も、この細胞の電気的性質から全く否定される。言い方を換えると、線毛は、電気的変化が細胞のどの部位で起こったか知るすべがないのである。

e. 線毛逆転反応とその機序

ゾウリムシ膜に一定の大きさの脱分極を起こさせ、その時に生ずる線毛逆転反応の潜伏時やその程度を細胞全面にわたって調べると、細胞の部位によって差のあることがわかる。すなわち、細胞の前半の線毛の方が、潜伏時を短くまた反応の程度も大きい。脱分極の程度は細胞全面で等しいわけであるから、この差は、線毛自身の膜電位感受性や反応性が、それが生えている細胞の部位によって異なっているためによると考えられる。

複雑な線毛虫の行動の一部は、いままで述べてきたように、細胞膜の受動的な電気的性質、電気発生、そして線毛自体の電位感受性や反応性の細胞の部位による差などによって説明が可能である。

一定のイオン組成を持った液中に平衡させておいたゾウリムシを、他のイオン組成を持つ液に移した時、線毛逆転反応が起こり、動物は後退運動を示す。この逆転反応は、細胞の局部的脱分極が電気緊張的に広がって生ずる反応と本質的に異なっている。すなわち、外液のイオン組成の変化によって生ずる脱分極は、細胞全面で同時に起こり、膜電流は平列容量が新しい膜電位に達するまでの放電電流だけで、その継続時間は、膜の電気定数から考えて短いものである。脱分極の程度が大きいと、一過性の内向きの Ca^{++} 電流が加わるが、線毛逆転反応の継続時間は、このいずれの時間経過とも無関係である。さらにイオン組成を適当に選ぶと、膜が過分極を起こすようなイオン組成の変化でも線毛逆転反応を起こさせることができる。このように、イオン組成変化による逆転反応は、膜電位変化とは直接関係のない機構によって生ずるらしい。

一方、一つのイオン組成を持つ液中で平衡状態に達しているゾウリムシで、膜に結びつく陽イオン濃度と、外液中のそのイオンの濃度との量的関係を種々の陽イオンについて求め、各イオンのゾウリムシ膜に対する親和性が求められた。これをもとにして、外液のイオン組成を変えて線毛逆転反応が生ずる際の、膜におけるイオンの種類と濃度との変化が求められた。その結果、線毛逆転反応は、膜に結合した Ca の量が減少するように外液組成を変えた時にのみ起こることが判った。言い換えると、外液のイオン組成を変えた際に、そ

の組成によって決まる新しいイオン平衡に達するまで Ca^{++} が放出され、その時に逆転反応が生じ、平衡に達すれば勿論 Ca の放出は止んで反応も止む。さらに、放出された Ca^{++} は、線毛逆転に関係する（未知の）収縮系を活性化し、ATP よりエネルギーをえて収縮し、その収縮が（未知の機構によって）有効打の方向を変えたと考えられている。

では、外向電流の注入や、他の刺激によって生じた脱分極は、どのような機構で線毛逆転反応を起こすのであろうか。脱分極は膜からの Ca の放出をひき起こすのであろうか。それには活動電位発生時における Ca^{++} 電流が関係するのであろうか。それとも受動的な外向き電流の担い手である K^+ 電流が問題なのであろうか。今のところ全く不明であるが、外向電流注入による線毛逆転反応は、 Ca 活性化の起こらない程度の脱分極でも生ずる事実を付け加えておこう。

ゾウリムシに外向き電流を与え続けていても、またイオン組成を変えた場合でも、生ずる逆転反応は一時的である。これは、逆転した有効打の方向をもとにもどす一種の弛緩系の存在を暗示するものである。

ATP と Ca^{++} で起こしたグリセリン処理ゾウリムシにおける線毛逆転は、外液から ATP と Ca^{++} を取り去っても続き、EDTA 処理によってもとにもどることが見られる。したがって、この弛緩系はグリセリン処理でこわれる部分、おそらく膜に関係していると思われる。

膜の過分極が能動的に逆転反応を弛緩させる事実があるので、弛緩系もまた膜電位による制御を受けているのであろう。

6. む す び

以上述べたように、線毛における逆転反応という機械的反応が、筋における機械的反応（収縮）と同様に、膜電位による制御を受けており、しかもその反応の機構に Ca^{++} が重要な役割を持っているという事実は、細胞の分化の上でも、また進化の上でも、ひどく隔たっているこの二つの系に極めて共通な機構が存在することを示しており興味深く思われる。

今後、線毛の収縮蛋白質系の生化学的、生物物理的研究と平行して、細胞の膜による線毛運動の制

御機構の研究を進めることは、複雑な線毛運動の機構の解明に重要である。

これまでにえられた筋収縮に関する見事な成果は、これからの線毛運動の研究にとってよい指針となるであろうし、また今後えられるであろう線毛運動の研究成果は、筋収縮も含めた総ての細胞運動の解明に役立つものと思われる。

この総説においては、線毛波形成に関する線毛相互の協調作用について詳しくは触れなかった。この問題は、線毛打そのものの問題と同様に、線毛自体の刺激受容性、反応性、そして膜や神経による制御機構などが関係しており、線毛運動の解明に極めて重要なものである。また線毛運動の生化学的機構についても殆んど触れなかった。これは著者が門外漢であるためである。

参 考 文 献

ここでは、一つ一つの事実についての文献はあげない。さらに詳しいデータを必要とされる方のために二、三の本や総説を上げておきたいと思う。

線毛運動一般や微細構造に関しては、

1) Sleight, M. A. (1962) The biology of cilia and

flagella. MacMillan, New York.

2) Fawcett, D. W. (1961) Cilia and flagella. In: The Cell, edited by Brachet and Mirsky. Academic Press, New York and London.

線毛運動の制御機構については、

3) Kinosita, H. & Murakami, A. (1967) Control of ciliary motion. *Physiological Reviews*, **47**, 53-82

線毛細胞の電気的性質と線毛の協調に関しては、原著ではあるが文献を調べるのに役立つと思われるものとして、

4) Eckert, R. & Naitoh, Y. (1970) Passive electrical properties of *Paramecium* and problems of ciliary coordination. *J. Gen. Physiol.*, **55**, 467-483

線毛波の形成に関しては、

5) Sleight, M. A. (1969) Coordination of the rhythm of beat in some ciliary systems. *International Review of Cytology*, **25**, 31-54

日本語の総説としては次のものが大変に優れたものである。

6) 村上 彰 (1966) 纖毛運動の機構Ⅰ. 纖毛打. *動物学誌* **75**, 191-196

7) 村上 彰 (1966) 纖毛運動の機構Ⅱ. 纖毛波. *動物学誌* **75**, 219-226

第 5 章 興奮性膜におけるリズム興奮

I. リズム興奮総論

東京医科大学第一生理学教室

若 林 勲

ある興奮性膜はリズムを生じ難く、あるものはリズム興奮を起し易い。一体リズム興奮はどのような条件で発生し、その機序はどのようなものであろうか。またそれは物理的な、あるいは機械的な振動現象と類似したものなのだろうか。生体に特異的な機序によるものだろうか、そして、その生理的意義は何だろうか。(編者)

1. まえがき

生理学の歴史を顧ると刺激と興奮または興奮発生機序がさかんに研究されて来たが、生体内筋神経興奮の実状はほとんどすべて律動的な興奮すなわちリズム興奮として生起しており、リズム興奮の機序ならびにその生理学的な意義は重要なものと考えられる。古くは Garten, (1908) が冬のカエルの神経に直流を流し、Dittler と Tichomirov (1908) はカエルの除神経筋で、Dittler と生沼 (1911) はカメの筋で、Fröhlich (1919) はタコ網膜を照明してリズム興奮の起る研究を行った。後 Adrian, Matthews 等により神経における律動興奮の生理学的意義が明らかにされはじめた。

ここにいうリズム興奮とはもちろん内因的のものを指すので、律動的すなわちリズムカルに発生する興奮ということである。リズムとは音楽的な意味ではなく周期的なものをいうが、厳密な周期をもたなくてもおおよそ周期を以て反復する——いわば準周期的なものを指す。筋の終板に見られる微小電位のような無作為的に発生するものは反復的であっても律動的ではない。なお、ここにいう興奮とは現代の慣用にしがたい電氣的側面を指すことにする。

筋や神経に多く見られる自発的律動現象はいずれも同じ機序であるとはいえないかも知れない。もともとリズム興奮を起し易い甲殻類神経とか多くの平滑筋などいわゆる iterative の組織よりも、むしろ普通には静止していて興奮が起っても

反復しにくい骨格筋や神経などがどのような条件の下でリズム興奮に入るのであろうかということだが、通電、イオン環境の変化、薬物作用などにより数多く試みられた。たとえば Ca^{++} を除くことにより順応し易い神経も順応性を失い律動性発火が起る。感覚神経などは正常状態ですでにまさに発火しようという状態にあるものとして Lapique はその性質を autorhythmicity と名付けた。なお参考文献の10) なども参照して頂ければ幸いである。

興奮性組織もある時は単一興奮、ある時は律動的に興奮する。増幅器を自作する時、発振に悩まされた経験のある者はむしろ生体内でどうして発振が起らないかと思うだろう。生体は単細胞の段階ですでに律動的に活動するので、Fröhlich (1912) のように律動性は原形質の基本的性質であると考えた者もあった。

一体律動的な興奮のペースメーカーになるものは何だろうか。あるいはまた個体内の通信路となっている神経系の隅々までを駆け廻る律動的なインパルスの列は、現実いかにして起り、伝わり、または変化を蒙るのだろうか、このような問題についての詳細：(1) たたとえば歩調とり電位発生生理学、(2) 感覚神経に律動性興奮を起す受容器の発動器電位、(3) 運動ニューロンの興奮的シナプス後電位あるいは循環神経網について、(4) リズムの周期が時間的に変ってゆくいゆる順応現象などの問題については本章のⅡ～Ⅴに述べられることであろう。

受容器電位 (receptor potential) と発動器電位

(generator potential) については, Davis にしたがえば, 後者は感覚ニューロンの initial segment の全か無かの反応を発動させる電位を指し, 前者は刺激のエネルギーが受容器の特殊細胞に電気的反応を起して生じた電位で, 刺激と神経衝撃との間にいくつかの電気的過程が介在するとき両者が区別される. 区別の必要のない時は両者は一つのものとなる.

A-D 変換: 直流的な発動器電位によって感覚ニューロンにインパルスの時系列が発生することを, 生理学ではしばしば A-D 変換などという. しかしこれは連続的な変量が一見不連続的なパルスに変換されたに過ぎず, 後者の周波数はやはり連続的に変化することができるのでデジタル系ではなくアナログ系に属する. 神経のスパイク電位にデジタルというのは言葉の誤用であると, Rosenblith の Sensory communication という本のなかで Elias, P. ('61) は指摘している. 南雲仁一教授もこれに同意された. もしも n 回のスパイク到着によってはじめて何かが発現するようなことでもあればデジタルといえるであろう. Elias は神経スパイク発生は pulse-operated であるという.

全か無かの法則: この法則にしたがって興奮するシステムを Verworn が isobolisch (等興奮系), したがわかないものを heterobolisch (不等興奮系) といい, 石川日出鶴丸教授がよく用いられた古語ではあるが今でも二, 三の教科書に採用されている.

神経線維はその代謝系のはたらきによって場所場所にエネルギーを貯蓄していて, 伝導によって変形することなくパルスを伝える. バイオニクスの方面では active line と称して注目されていると聞く.

順応: Adaptation といえば元来 sensory adaptation, 感覚閾の変化を意味したと思うが, Nernst (1911) は電流刺激閾の上昇を Akkommodation と名付けた. von Kries に始まる漸増電流刺激の傾斜閾の決定により minimal current gradient とか, フランス学者たちは pente limite と呼んで accommodation を測った. さらに感覚神経のインパルス列のパターンで間隔のひろがってゆくことを accommodation とよ

ぶようになったが, これを adaptation と呼ぶ人もあり, さらに刺激中に発動器電位の下ることをも adaptation と呼ぶ. いずれも感覚閾の変化と何かの連関をもつものではあるが, 用語が不統一で, これを日本で順応と呼ぶにしても, この調子でゆけばまだまだいろいろな事象を順応という言葉でよぶことにもなりかねない. 一つの事象は複数の要因によって起るものであるから, A, B, C... 等別々の名でよばれる事象が共通基本的な一つの原則 X で理解されるといったような学問的な用語規定が望ましい. とにかくリズム興奮の頻度を変える二次的要因としての順応は興味のある問題である.

生理現象の解析には能う限り単純な条件や材料が選ばれるが, 場合によれば一步飛躍して数学的・物理的模型を用いる. Lillie, 山極, 松本, などの鉄の神経模型は周知のことである. 周期現象というだけならば物質界にその類例は限りなくある. 文献 (6) などに示すようにこれらを数学的に取扱うことは頗る興味があるが, 問題はそれが生理現象の解明にどこまで役立つかに存する. わずかの不一致に目をつぶり根本法則を単純化してあらわすと考えれば安全である. 物理学者は生体の複雑性を知らず, ともしれば模型を過信する傾向があり, 生物学者は模型の意味や単純化ということを理解せず, 事実との僅かの不一致を気にして模型の利益を過小評価し勝ちである. さらに生体リズムを説明するのに多くの equally possible な模型が可能である. よい model making には多くの試みが必要であると Sollberger ものべている. 一つの実験事実に対する物理学の理論も唯一とは限らない. 模型はその目的に適ったものでなければならず, あまりに形式的な神経系のシミュレーションに対し Békésy は皮肉にも non-Euclidian nervous system といっている. Wiener, N. (1947) が意図振戦を機械的振動のハンテイングに比較したのはすぐれた模型的思考といってよいであろう.

律動的なものの集った複合波とか雑音の混じった波形に対し, ペリオドグラム法・調和解析法・自己相関法などを適用する場合には, 普通, 生体では弾性体のような正弦波の潜在が予想されな

いことを考える必要がある。視察によって波の特徴が把握され、必ずしも分析をしなくとも必要な知識のえられる場合もあるであろう。すべては生理学の知識をうる手段である。電位振動の大きさがしばしば振幅とよばれるが、完全周期的でないものに平均周期とか周波数をうんぬんしてみてもそれは便宜的なもので、実は波の大きさまたは高さというべきであり、Sollberger は bioamplitude といっている。

それにしても筋・神経のリズム興奮の中心問題は何か。たとえていえば、巨大な起重機が反復して土を揚げているとする。その起重機は材料工学とか起重の力学とかでなく、もっぱらその反復動作を指令する、いわゆる情報の目に見えない機序、そしてそれがいかにして安定して反復するかといったような問題を論ずるのがリズム興奮論の核心であろうと思う。しかし生体では機能と物理的・化学的構造とが密接に関係しているのが特徴である。

2. 機序論

物質界で筋・神経のリズム活動に類似したものとして振子や電気振動がまず挙げられる。そこでは安定位からの変位に応じた復元力が変位を安定位に引戻して行き過ぎ、反対方向の変位となり復元力となって過程が繰返されるので、慣性・インダクタンスが重要な因子となる。生体にこれに類似した要素はないかと誰でも考える。Fröhlich (1912) は膠質中の物質拡散の遅いことに関係がありはしないかと考えた。Cole と Baker (1941) はイカの神経の縦方向のインピーダンスについて、インピーダンス軌跡を記録し、膜を短絡する 0.2 H cm^2 のインダクタンス等価のものがあるという結論になったが、正常神経では存在しないらしい。Arvanitaki (1939) は遊離 Ca^{++} を減らすとコウイカの神経の膜電位にほとんど完全な美しい正弦波的な振動(閾下振動)の現れるのを見た。

非正常態で閾下刺激により局所電位に減衰振動の起る事実がある。予じめクエン酸ソーダで処理してあれば閾下刺激で起った局所電位変動が滑らかに静止位に戻らず減衰振動を示し、クエン酸ソーダを増せば増すほど振動の大きさが増して周期が短くなり長く振動が続くようになる。正常態で

は抑えられている膜電位の刺激後不安定の傾向をクエン酸が顕現させると見る。普通興奮閾を下げるといわれるクエン酸の効果——溶液中の遊離 Ca^{++} 減少がこれである。力学的模型で考えれば弾性モデュラスと慣性によって振動が永続するか、減衰するかが決まり、減衰が一定値またはそれ以下になると振動しないケースとなる。膜の電気的等価回路では容量と直列に小さい抵抗があり、全体が比較的大きな抵抗で短絡されていることになる。閾下刺激により容量はそのままで並列抵抗が若干減る。インダクタンスの方は不明であるが、Cole は非正常態の影響がここにあらわれ、正常態 (Ca^{++} 十分の条件下) ならインダクタンス要素は無視してよいが、非正常 (Ca^{++} 欠乏の条件) ではこの要素が著しく増加して振動の好適条件ができ上る、また陰極通電も Ca^{++} 欠乏条件と同様、膜の un-stabilizer としてはたらくと考えた。

局所的に外向電流を流して電位を下げても同様な振動が起る。コウイカ、ヤリイカやある種のカニの神経で振動周波数は $100 \sim 400 \text{ Hz}$ 、多くは 200 Hz である。Adrian と Gelfan (1933) はカエル筋で 20 Hz ばかりのものを見た。

Arvanitaki によればクエン酸処理が長びくと、単一刺激による閾下振動が減衰せず却って振幅・周波数ともに増し、その振動の何回おきかに活動電位が発生伝導するようになり、遂には毎回の閾下振動の陰性半周期の頂点で伝導性活動電位が出るようになる。模型正弦振動の一般方程式にすれば摩擦項の符号を逆にし、減衰因子(正抵抗)の代わりに増強因子(負抵抗)を用いねばならない。

Erlanger と Blair (1935) や Monnier と Coppée (1939) は脊椎動物の神経で、閾下刺激により興奮性の振動的な変化が起るのを見ていた。後者はカエルの坐骨神経の最も太い線維群を刺激しこれを等質の集団と見て統計的に扱った。活動電位の大きさが興奮線維数に比例する枠内で、条件刺激を加えた後の種々の時点で、発火を起させうる弱い試験刺激を加えてみると、その時点で動員される線維数の大小により興奮性の平均レベルの動揺が把握される。えられた曲線は減衰の強い振動をして静止レベルに戻る。その周波数は 200 Hz 前後であった。陽極刺激では減衰効果が強く陰極刺激ではそれが弱い。クエン酸処理は陰極と同様

で、減衰は少く振動が長く続く。電気的要素で $1 \mu\text{F}$ の容量に 0.2H の自己感応を並列にすると共振周波数は 360Hz となるが、直列および並列に抵抗を入れると周波数は下るからこの一致は注目された。

Coppée はカエルの坐骨神経その他の

交流刺激で最適周波数をしらべ、周波数の対数と閾との曲線をつくれれば左右対称になることを見出した。これが Coppée の共振曲線である。彼は電気的共振回路をつくって比較したがどこまで有意義のものかは不明である。

容量やインダクタンスに等価なものが神経や筋の膜にあって律動的活動の因子となる可能性を考えてみる。純容量では位相角が 90° 進み、純インダクタンスならば 90° 遅れ、純抵抗ならば零となる。三種のインピーダンスが含まれて位相角は $+90^\circ$ と -90° との間に来る。位相角が零となるのは純抵抗の場合と共振の場合とである。共振は与えられた回路に定った周波数で成立する。電流の位相が電圧の位相よりも遅れるようなことは化学系でどのようにして起るか。

Cole や Curtis (1941) はイカの神経膜に 15mV の脱分極を維持するためには同じだけの過分極を保つ場合よりも20倍ほど大きい電流を流さなければならないという、いわゆる整流作用を見出した。この作用は著しい遅れを以てあらわれる。整流と遅れは Goldman (1943) により理論的にも予期せられ両側に濃度差ある溶液を仕切る人工膜で見られていた事実である。イカ神経活動電流の場合には即時に Na^+ 透過性が増すが、 K^+ 透過性は遅れて増す。Cole (1947) の理論では膜の非線型的な性質の結果としてインダクティブな抵抗が出てくる。Inductive reactance というアイデアは受け入れ難いとして批判されたが、Hodgkin (1951) はColeの説を受入れ、inductive reactance と種々の振動現象とは共通の原因によるのかも知れないといっている。しかし Schmitt はそのようなリアクタンスは膜にはないと反対しているし、Mauro (1961) の総説では“anomalous reactance”と称してその基礎過程については留保されている。Hodgkin (1951) はその総説のなかで次のように述べた。活動態に入った膜では短絡されたように K^+ が濃度勾配にしたがって外に流出するが、この時には膜

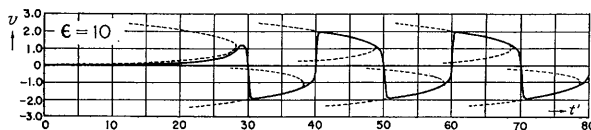


図1. $\epsilon=10$ の時の式 (3) の v の振動、これが緩和振動で、曲線の形は正弦曲線とは著しく異り、周期的に急激なジャンプを持つ不連続的な振動が起る。

は脱分極されて K^+ 透過性が増し、 K^+ 透過性が増すと K^+ 電流が大きくなり、あたかも電池がインダクタンスをとおって放電するように時間と共に電流が増大する振舞いをする。 Na^+ 電流が電位や時間と共に変化することも振動を助けるかも知れない。

部分的脱分極により膜電位に閾下振動の発生することは神経の生理学に重要な事実である。弱流通電によるカニ神経の反復放電、神経の負傷放電、脊髄弱流通電によるニューロンの律動的放電、感覚神経終末の放電発生などなど、膜を不安定にする限界値までの脱分極が律動的に起ることに外ならない。脱分極の膜透過性変化に対する効果は Carrier 仮説で説明され、Hodgkin (1951) によればそれには Ca^{++} が関係する。

次に van der Pol, B. (1928) の緩和振動 (relaxation-oscillations, Kippschwingungen) に触れたい。彼はこれを心臓拍動にも適用しようと試みた。力学系でも電気系でも deep seated analogy があって、同じ微分方程式の言葉で表される如く、緩和振動は生体系のリズム活動にも適用されるのではないかという。周知の振動の線形微分方程式の形は

$$\ddot{x} + \alpha \dot{x} + \omega^2 x = 0 \dots\dots\dots(1)$$

で、 $\alpha > 0$, $(\alpha^2/4) < \omega^2$ なら減衰振動となる。

系の抵抗を負にすれば

$$\ddot{x} - \alpha \dot{x} + \omega^2 x = 0 \dots\dots\dots(2)$$

となり、振幅が無限大となる。もしも振幅がある値を超えると抵抗の係数が正になる； α の代りに $(\alpha - 3\gamma x^2)$ となる如く、抵抗係数が振幅の関数であるならば、式の形は $\omega t = t'$, $x = \sqrt{\alpha/3\gamma} v$ とすれば

$$\ddot{v} - \epsilon(1 - v^2)\dot{v} + v = 0 \dots\dots\dots(3)$$

となって、振幅の無限大となることが救われ、振動解がえられる (γ も ϵ も定数)。

$\epsilon \gg 1$ の時は、正弦波とは著しく異った不連続的な振動となる。図1は $\epsilon=10$ の場合で、はじめ曲

線は漸進的に上るが、ただの一周期で最終状態に達し $v=2$ からゆるゆると 1 へと振幅が変り、そこで急に -2 まで下る。次に -2 から -1 へゆるゆる増加し、また急に 2 まで跳躍する。このサイクルがいつまでも続く。その $v-v$ 平面を図 2 に示す。物理的な緩和振動の例はマルチバイブレータ (図 3) の特殊な振動であるが、振動の維持を説明

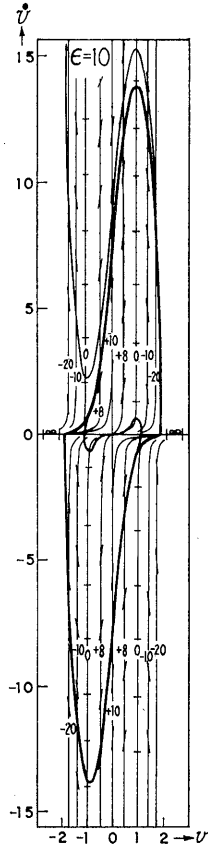


図 2. $\epsilon=10$ の時の式 (3) の解で、最終定常的閉曲線が振動解で、一周期だけでそれに達せられる。

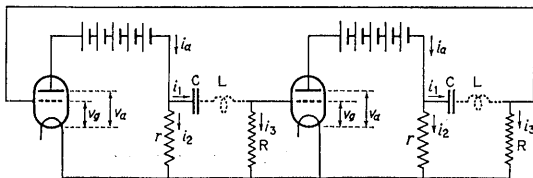


図 3. Abraham と Bloch がマルチバイブレーターと名付けて示した緩和振動の 1 例。振動周期が RC の積に等しい。Van der Pol がこれを理論づけた。振動を維持するのに小さくとも L が必要となる。

するには微小であっても系に residual inductance (図の点線) を考えなければならない。

物理系でいえば正抵抗はエネルギーを消費するものであるが、負抵抗はエネルギーを蓄えるもので、このような系には外部からのエネルギー供給が必要である。はじめ不安定な状態で勢よく振動が増大するが、振幅がある大きになれば抵抗が正となるような性質が、系のなかに含まれなければならない。

力学系でいえば緩和振動の周期は質量×弾性で決まるのではなく、ある形の緩和時間 (relaxation time) で決まるのでこの名を生じたのであるが、この周期は厳密に一定ではなく抵抗要素によって変化する。外部要因は質量や弾性よりも抵抗に影響することが多いであろう。

このようなことは生体系にとっても興味あることである。Van der Pol と Van der Mark (1929) は、心臓の洞・房・室に該当する緩和振動回路を作った報告で、緩和振動の外部周期現象に対する“同調し易さ”について述べている。外部振動周期が緩和振動のそれと同じならばもちろん同期するが、系の緩和振動を 1 オクターブ下げても外部周期に合った振動で同期する。緩和振動数をさらに下げると系の振動数は跳躍して外部周波数のちょうど 1/2 となる。もっと下げると第 3 のハーモニックで同期する。このような周波数の demultiplication は 200 : 1 までも起った。このようにして模型で心臓の伝導異常が数学的物理的に解析せられ、新しい異常型の出現可能性が論ぜられた。

最近ではエレクトロニクスによるシミュレーションがさかんに行なわれるようになった。これはエレクトロニクスを駆使することにより、神経細胞、神経伝導、神経回路などの機能をシミュレートする方法で、あるものは概括的に、あるものは真に迫るようにシミュレートされている。リズム興奮も当然そのなかに取扱われており、順応に該当するものまで含まれている。

3. リズム興奮の生理的意義

心筋の自動部については高頻度律動性の部位が他に対して優位となる。遠心神経の律動性興奮頻度は筋その他の活動の強弱に関係する。神経を実験的に律動的に刺激して所属器官の活動

を検すると、多くの場合最適周波数が見られる。多くの場合には神経の追従しうる刺激頻度に差があるからで、神経線維は高頻度刺激に対しては一对一に対応して発火していない。またニューロン間または終板部で見られる failure, summation にもあるいは何かの生理的意義があるかも知れない。

筋の収縮はそれに含まれる多数の運動神経のインパルスが同期しないことと筋弾性によって平滑化される。

求心径路では、カエル筋の単一張力受容器で刺激の強度が感覚神経のインパルス列に変換され、律動性興奮という信号になり (coding) 中枢に伝えられることが Adrian (1928) によって明らかにされたのは40年以上前である。感覚生理学における Weber-Fechner の法則、あるいは Stevens の“べき法則”は中等度の刺激に対して適用されるが、これは non-linear な目盛でひろい範囲の刺激を測るという巧妙な生体の設計であるといえよう。さらに Matthews (1931) は筋紡錘で、Hartline と Graham (1932) は途中で神経要素の介在しないで光受容器と単一神経線維が直接接触するカプトガニの単眼を材料として実験し、刺激強度の対数と感覚神経単位時間のインパルス数とが直線関係を示すことを報告して注目せられた。この所見は Weber 法則と比較して興味あるものであるが、刺激強度が増せば動員される感覚神経数も増加する。聴神経で見られるインパルス数は低音では音波の振動数に対応するが、高音ではインパルスが毎回追従できず、刺激の強度は動員される神経線維数によっても伝えられると考えられている。

順応の早い神経では感覚刺激が来ると、過渡的にはインパルス頻度が高くともやがて頻度の低い定常状態に移行する。このことは感覚情報の loss であるかのような感じを与えるが、考え方によれば、その上に新しい刺激の加わる場合に、順応の起っていることによって新刺激を受取るのに都合がよくなる——感覚情報の gain となることも可能であろう。

インパルス列が情報の担い手となる場合、刺激の強弱だけでなく、モールス信号などのようにそのパターンを変えることによって異質の情報を伝えるというようなことがありはしないか。異質の感覚が同じ神経線維のなかを異ったパターンとして伝えられ、中枢で解読されるとか、パターン

異ったインパルスが同じ神経線維を伝わり、求心路の途中で異った径路に振り分けられるとか、複数の線維がちがったパターンのインパルスを中枢に伝え、時間的空間的パターンの全体が感覚を決定するという説としては大変面白い。

なおまたオン・オフ効果などと感覚経験との結びつきも生理学の問題となる。Békésy は感覚神経の伝導路は決して融通のきかない単純な一本道でなく、そこを伝わる律動インパルス列に途中で集中や抑制が行なわれることを指摘している。たとえば、勝木によればネコ聴覚路の単一神経で周波数・音圧閾値曲線を作成すると、聴神経レベルではひろい周波数帯にわたるやや平坦な曲線であるが、下丘レベルに到るとせまい周波数の範囲の鋭な曲線となって周波数が選別される。このような集中や抑制の効果は生理学の上で意味深い事柄である。

神経の律動的インパルスはそれが感覚情報を中枢領域に伝える時の感覚体験との対応の問題となれば感覚生理学また中枢生理学の中心課題の一つというべきであろう。

絶えずリズム興奮は末梢・中枢神経系を伝わることにより数知れぬ無意識反射を可能ならしめて個体を制御するが、反射径路を単純な反射弧として説くのは不十分で、フィードバック径路を含んだ閉ループとして説かれなければならないということもサイバネティックスの教訓であろう。

中枢領域に入ったインパルス列が一定の秩序にしたがって整理され、いわゆる情報処理が行なわれるのが中枢生理学の基本的問題と思われる (ECG のようなものを生体情報といって、それを解析して診断材料をえようとするのも (生体) 情報処理といわれるが、まぎらわしい表現である)。

視覚で網膜近接部から発する二つの律動パルス列がコントラストに関係するとか、両眼を発する律動パルスが両眼立体視に関係するとか、両耳聴からは方向覚が生ずるかというような問題に Colin Cherry のような相互相関を考えて見ると興味深い。

附：未知の要素に満ちた神経系の生理で、不明の部分をそのままブラックボックスに祭り上げ、内部構造に目をつぶって、入力と出力との

関係をつかまえて理解を進める途はないものか。生体を、入力刺激を受けて運動その他を出力として放出する一種のオートマトンと見てはどうか。オートマトンの重要な概念——内部状態・入力・出力も有限で、次の瞬間の出力と内部状態は現在の内部状態と入力とから一義的に定まることは生体についてもいえそうである。とすれば遷移図、内部構造、入力などに対する反応法則を結びあわす数学が研究されていないだろうか。しかし普通行なわれるような、遷移図が与えられてオートマトンを設計するというのではなく、入力に対するそれぞれの出力は知っているけれども遷移図は不明であるというオートマトン——中味のわからぬオートマトン——の遷移図を決定しようという問題は将来に残されていると聞いているから、刺激と反応から神経系の内部構造を求める望みは今後に期待しなければならない。さらに生体オートマトン素子にフラクティがあれば統計的要素も考慮されよう。斯界の研究者に大きな期待をかけるゆえんであ

る。

参 考 文 献

- 1) Békésy, G. von. (1969) Sensory Inhibition. Princeton Univ. Press. 勝木保次監訳 感覚と抑制. 医学書院.
- 2) Cole, K. S. (1968) Membranes, Ions and Impulses. Univ. of Calif. Press.
- 3) Hensel, H. (1966) Allgemeine Sinnesphysiologie. Springer-Verlag.
- 4) 市岡正道(1969) 味覚. 生体の科学 20, 213.
- 5) 南雲仁一(1966) バイオニクス. 情報科学講座 B. 9. 1. 共立出版.
- 6) Rosenblith, W. A. (1961) Sensory Communication. The M. I. T. Press. & John Wiley & Sons, INC.
- 7) 佐藤昌康(1969) 味覚. 生体の科学 20, 196
- 8) Sollberger, A. (1965) Biological Rhythm Research. Elsevier Publ. Co.
- 9) Van der Pol. B. (1928) On "Relaxation oscillations" Phil. Mag. 51, 978-992
- 10) 若林 勲(1951) 周期的興奮. 日本生理学会編 生理学講座. II-2 C. 生理学講座刊行会, 中山書店.

II. シ ナ プ ス 伝 達

大阪市立大学医学部第一生理学教室

古 河 太 郎

神経を伝わるインパルス列は、ニューロンとニューロンの接合部であるシナプスでどのように変換されていくのだろうか。シナプス前部の神経線維末端に達したインパルスによって、シナプス後部の神経細胞膜には発動器電位のようなシナプス後電位が生ずる。この電位変化がその細胞のリズム興奮をひき起している。(編者)

1. ま え が き

神経あるいは筋細胞の興奮は全か無かの法則にしたがって生じるもので、1回の興奮(活動電位、あるいはスパイク電位)の持続時間は極めて短い。すなわち持続的な興奮あるいは活動電位というものはなく、神経あるいは筋細胞が一定の期間にわたって活動をいとむという時には短持続の活動電位が反復して生じるわけである。このことはいろいろの自然刺激に対する感覚神経の応答、あるいは随意収縮をいとむさいその筋にゆく運

動神経の活動をそれぞれの単一神経線維から記録すると直ちに判明する。そのうちでも調べやすいのは後者で、針電極を用いて単一運動単位(1本の運動神経とそれにより支配される筋線維とを合したものを運動単位という)の筋電図を記録すると、随意収縮を行なう時その強さに応じて運動単位の反復活動の頻度の増加することがわかるのである。このような運動ニューロンの活動は上位中枢すなわち脳から、あるいは脊髄レベルでの反射経路からの作用がシナプスを介して運動ニューロ

ンに働きかけることによって引き起こされる。以下シナプスによって駆動されて反復活動の生じる機構を見てみよう。

2. シナプスの種類

シナプスとはニューロンが接触し、そこを通じ作用の伝達が行なわれる部位を指す。最も典型的なのは一つのニューロンの軸索終末と他のニューロンの細胞体あるいは樹状突起との間に形成されるシナプスであるが、無脊椎動物の神経系等では軸索相互間のシナプスも多い。またニューロン間ではないが、運動神経の終末と筋線維との連絡部すなわち神経筋接続部も広義のシナプスにふくめられる。

シナプスでの伝達の特徴の一つは作用の伝達が一方方向性である点で、上の例では軸索終末（シナプス前線維）から細胞体あるいは筋線維（シナプス後細胞）に向けて伝達が行なわれる。それと共に重要なことはシナプス前線維は終末近くで多数に分枝して沢山のシナプス後細胞に接続し、あるいは逆に一つのシナプス後細胞に多数の前線維終末が集中して終ることである。

前者の関係を発散といい、後者は集中と呼ばれる（図1）。神経筋接続部では発散のみ見られ、運動神経線維が1回興奮するとそれに接続した筋線維にも興奮が1回生起されるといった比較的単純な関係になっているが、中枢神経のシナプスでは発散も集中もみられ、また興奮性シナプスだけでなく抑制性のシナプスも存するので、シナプス前線維の活動と後細胞の活動との関係はより複雑である。ちなみに抑制シナプスとは前線維が活動することにより後細胞が抑えられるものをいい、興奮性シナプスの作用を（+）であらわすと抑制性シナプスの作用は（-）であらわされるといった関係になる。このようなわけで中枢ニューロンではしばしば一つの細胞に多くの入力が入射し、そこで作用の統合が行なわれる。

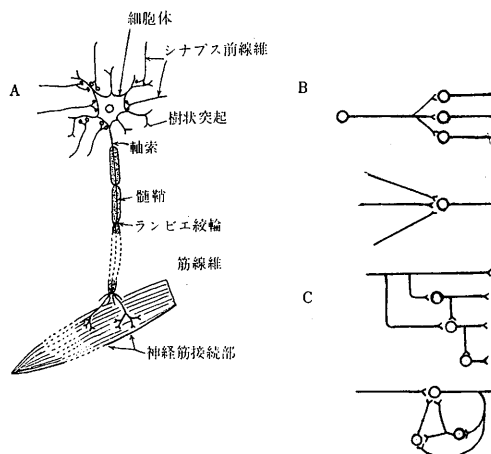


図1. A: 運動ニューロンのシナプス。運動ニューロンの細胞体や樹状突起上には多数のシナプス前線維が終る。図では興奮性線維の終末は白丸で、抑制性線維の終末は黒丸で示されている。運動ニューロンの軸索は枝わかれして多数の筋線維に接続する。B: 発散(上)と集中(下)。C: より複雑なニューロン回路。

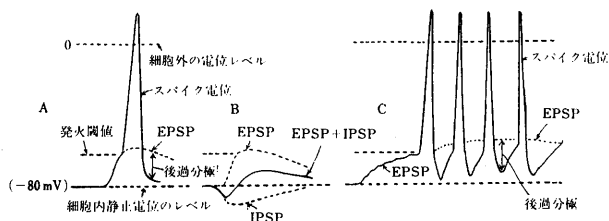


図2. A: EPSP によるシナプス後細胞の発火。B: EPSP と IPSP との干渉。C: シナプス前線維のランダムな活動によりつくられる長持続の EPSP とそれによるニューロンの反復興奮。

3. シナプス伝達の機序

シナプスは伝達機序の上から電気的シナプスと化学的シナプスとに分けられるが、大多数のシナプスは後者に属する。それで化学的シナプスであるが、そこではインパルスがシナプス前線維終末に到達するとその部から特別な化学物質、すなわちシナプス伝達物質が放出されそれがシナプス間隙をとおりシナプス後細胞の膜に結合して作用がおこされることになるが、その作用が興奮性シナプスと抑制性シナプスとで大いに異なる。すなわち前者では伝達物質が動くときシナプス後細胞の膜に興奮性シナプス後部電位 (EPSP) と呼ばれる脱分極性の電位変化が生じる。EPSP による脱分極が一定以上に達するとシナプス後細胞のスパイク電位が発生する。しかしこれと逆の作用をもつ抑制

性シナプスにおいては伝達物質の作用により抑制性シナプス後部電位 (IPSP) と呼ばれる過分極性の電位変化を生じる。すなわち IPSP は EPSP の作用を打ち消し、EPSP による細胞の発火を抑える作用がある。このように EPSP あるいは IPSP はともに伝達物質が膜に作用する結果生じるもので、その点で神経の興奮あるいは活動電位とは異っている。すなわち後者は膜の脱分極がきっかけとなっており、全か無の法則にしたがう反応であるが、前者はそれと異り反応の大きさが作用する伝達物質の量の多寡によりどのようにでも変化しうる。

さてシナプス前線維が1回だけ活動する時に生じる EPSP あるいは IPSP の波形はほぼ図 2 A, B に示す様なものである。神経筋接続部では1回の神経刺激により十分に大きな EPSP (この場合は終板電位と呼ばれる) を生じそれにより筋線維の活動電位が引き起こされるが、中枢シナプスでは1本のシナプス前線維の活動によりつくられる EPSP あるいは IPSP は普通極めて小さく、相当数の前線維を電気刺激で同時に活動させる場合に始めて図 2 A, B のような大きな EPSP あるいは IPSP を生ぜしめることができる。しかし自然の状態ではシナプス前線維が同期して働くことは比較的まれで、それらが時間的なずれをもって活動するのが普通である。もちろんこのずれの程度はいろいろで、筋活動について考えても比較的急速に変化する運動 (これを相的活動という) と持続的な力を加える場合、すなわち緊張性活動とが区別されるように、中枢ニューロン (たとえば運動ニューロン) に入射するシナプス前線維の活動—すなわち活動する線維の数と個々の線維が活動する程度すなわち頻度—が比較的急峻に増加することもあり、またそれとちがって一定度の入射活動が維持される場合もあるわけである。後者の場合、すなわち運動ニューロンへの興奮性インパルスが入射がランダムで一定のレベルに維持される場合を考えると、個々の EPSP は平均されてもはや認められず、運動ニューロンの膜電位が静止のレベルから入射活動の程度に応じた持続的な脱分極のレベルまで持ち上げられることになる。

4. リズム興奮の頻度

そしてその脱分極のレベルがニューロンの発火

閾値を越える場合にはそのニューロンにリズム興奮がひきおこされる。このようなリズム興奮はニューロンに細胞内電極を通じて通電を行ない持続的な脱分極を与える場合にもほぼ同様に観察されるもので、その頻度は与えられた脱分極が大きい程大となるが、頻度の決定には次の因子が大いに関係する。図 2 C でスパイク電位に引続き一定期間過分極の状態があり、それが終って次のスパイク電位の発生に導かれるが、この後過分極はニューロン膜の K^+ に対する透過性の増大によって生ずるものである。リズム興奮の頻度はこの後過分極の長短により影響をうける。その他リズム形成に関する因子として不応期の影響や、スパイク電位発生のため必要とされる膜の Na^+ 運搬機序が膜の持続的な脱分極のため不活性化されること等があげられる。運動ニューロンでも相対的な運動に参与する大型のニューロンは後過分極が短く、その反面不活性化の影響を受け易い。すなわち短期間は高頻度で活動しうるのが順応が早い。ところが緊張性の小型運動ニューロンではそれとは逆に後過分極が長い代りに順応は少く長期間にわたり一定のリズムでの活動を維持しうるといわれている。

5. インパルス発射の様式

シナプス前インパルスが同期して入射する場合でもシナプス後細胞の活動が1回きりで終るとは限らない。伝達物質の作用は普通 EPSP の上昇期に一致する短い期間に終り、EPSP の下降期は膜に充電された荷電が放電される受動的な過程であるとされているが、伝達物質の作用時間が長くて長持続の EPSP あるいは IPSP がえられる場合もある。たとえば神経筋接合部にアセチルコリン分解酵素の阻害剤 (エゼリンなど) を作用させると終板電位の持続が延長する。EPSP の持続時間に比しスパイク電位や後過分極の経過がすみやかであれば1回の前線維活動により後細胞では何回か繰返し発火が起こりうる。一般に入射が強力であれば後細胞の発火も反復して起こることが多い。一般にニューロンの発火は細胞体から始まるのではなく、最初に興奮を発するのは軸索の起始部で興奮はそこから軸索に向けて伝導されると同時に、細胞体や樹状突起に向けて逆に侵入するといわれている (図 3)。細胞体に比すると軸索はより高頻度の活動を行なう能力があり、強力な入射をうけ

ると軸索起始部から軸索にむけ高頻度の発射が出てゆく場合がよくある。それとニューロンによっては興奮を発するといつでも数個のインパルスが群になって生じる型のものがあり、このようなものでは当然それが後細胞からの発射の単位となる。

破傷風の患者では全身的なけいれんが繰返し発生する。このけいれん発作は極く軽微な感覚刺激をきっかけとして始まるもので、一度始まると疲労その他の理由で自然と停止するまで続く。動物で破傷風毒素あるいはストリキニンを作用させてけいれんを引きおこし、その時の神経活動をしらべると運動神経に高頻度の発射が群となって毎秒5~10回の割合で出てゆくのがみられる。そして顕著なことは脊髄のすべての前根でその群発射の出現がほぼ同期していることである。これらの毒物は脊髄および脳幹の抑制シナプスを無効にする作用があり、おそらく一定以上の感覚入力があると中枢神経内部でのニューロン活動が急激に高まり制御されなくなるため上記のようなけいれん発作に到るのではないかと想像される。

6. 筋でみられるリズム活動

正常筋電図でみられる運動単位のリズム活動は単に支配運動ニューロンの活動のリズムを示すにすぎない。しかしいろいろの場合に筋独自の自発活動（自発収縮）がみられるので、以下それについて簡単にふれておく。

a) 除神経筋にみられる細動

運動神経が外傷などで切断されると運動神経は切断部から末梢部で退行変性に陥る。この時随意運動ができなくなるのはもちろんであるが、骨格筋そのものにもいろいろ変化がおこる。その一つは細動で、各個の筋線維が不規則な自発活動を示す。正常な神経支配を受けている筋では伝達物質（この場合アセチルコリン）に感受性を有するのは神経筋接続部だけに限られているが、除神経筋ではその感受性が筋線維全長に拡がり、全体としてアセチルコリンに対する感受性が著しく高まって

いる。その他電気刺激に対する感度も高まり、自発的な活動をいとまむのである。

b) 剔出カエル筋等でみられる自発性収縮

カエルの縫工筋を剔出し、 Ca^{++} をふくまない Ringer 液 (Biedermann 液が適している) に浸漬すると自発性の収縮がおこって来る。これは膜の興奮性が過敏になったためと考えられるが、それとちがって筋を NH_4^+ を多量にふくんだ Ringer 液 (NaCl を NH_4Cl で置換する) に浸す場合にみられる自発性収縮はシナプス伝達と関係が深い。

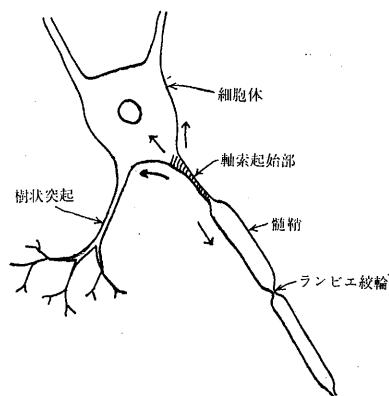


図3. 軸索起始部は細胞体や樹状突起より興奮性が高く、ニューロンがシナプスを介して駆動される時インパルスはこの部から始発し、矢印に示されるように両方向にひろがる。

すなわちこの液中にしばらく置くと運動神経終末からのアセチルコリンのランダムな自発的放出（これは正常なものでも若干は存する）が極めて盛んとなり、その結果として自発的に収縮活動を繰返すようになるのである。

参考文献

- 1) 問田直幹, 内菌耕二編(1965)新生理学上巻, 医学書院, 東京.
- 2) 本川弘一, 和田正男編(1969)生理学講義, 下巻, 南山堂, 東京.
- 3) エックルス(東京大学生理学教室訳)(1965)シナプスの生理学, 医学書院, 東京.

Ⅲ. 起動電位（発動器電位）——筋伸展受容器のリズム興奮——

愛知学院大学歯学部生理学教室

伊藤文雄

感覚神経に見られるリズム興奮としてのインパルス列はその神経の末端から発生している。だからその部で観察される起動電位こそ、リズム興奮の鍵を握るものである。ここでは筋にある張力受容器に達している感覚神経線維の末端部、すなわち筋伸展受容器を例にとって起動電位とそれによって生ずるインパルスとの関係を調べる。(編者)

1. まえがき

一般に筋肉内に終っている感覚神経線維の末端部を筋受容器と呼び、その中で特に筋の伸張に対して反応する神経末端を伸展受容器と呼んでいる。視覚・聴覚・味覚等の感覚器では特殊な受容器細胞がまず刺激に反応し、次いで感覚神経末端が興奮する仕組みになっている。しかし筋伸展受容器にはそのような受容器細胞はなく、感覚神経末端で直接刺激を受け入れる。無脊椎動物では感覚神経細胞体が筋肉の極く近くにあり、そこから出る短かい樹枝状突起（受容器部分）が筋線維表面に接着している。しかし脊椎動物では神経細胞体

が脊髄後角神経節に集められ、そこから出た長い末梢神経の末端が筋線維の表面に付着している。脊椎動物の筋伸展受容器には囊（capsule）で覆われている筋紡錘および腱器官（腱にある伸展受容器）と、それで覆われない自由神経終末とがある。それらの受容部分は神経末端部のみであるが、筋伸張刺激はそれが付着しているか撓回する組織をとおして神経末端部に与えられるために、その部分の構造が機能の解析に重要になる。

これから屢々例に挙げるカエルの筋紡錘の構造は比較的簡単な構造である（図1A）。数本の錘内筋は囊で覆われた赤道部で収縮性を失ない、網様

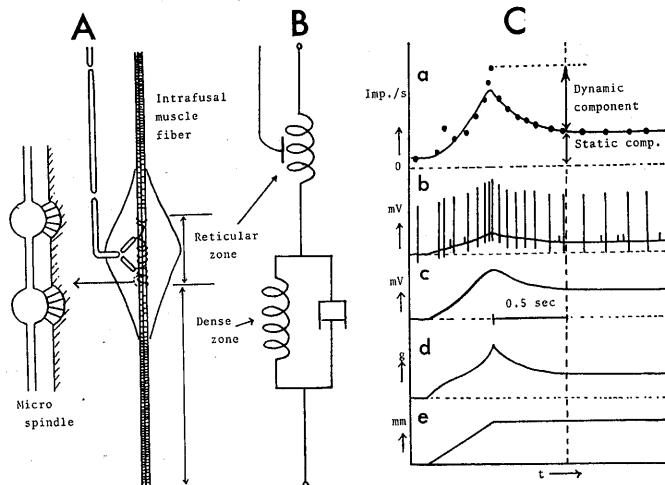


図1. カエル筋紡錘の模式図 A, 力学模型 B および筋伸長に対するその反応 C を示す。C において筋伸長の変化は e に、その間の筋張力の変化を d, 感覚神経末端から記録された起動電位（紡錘電位）を c, その起動電位の上に現われる伝播性および abortive spike を b, さらにその伝播性 spike の頻度を a に示した。C a に示した実線は力学模型 (B) を同様に伸張した時の reticular zone の伸びからインパルス頻度を simulate したものである。

構造になっていて (reticular zone) その表面に感覚神経末端が附着している。神経の無髄末端は数珠状で (microspindle), その膨大部は筋側の陥凹部に結合されている。Reticular zone の両端には収縮性があり (dense zone), それを支配する運動神経 (γ または fusimotor system と呼ぶ) の活動により reticular zone の緊張が保たれている。この筋紡錘はそれと並列に配列する一般の骨格筋線維 (α 運動神経で支配) で困撓され, その収縮で筋紡錘は弛緩して筋伸長に対する感度は悪くなる。哺乳動物の筋紡錘は複雑で, 2種類の錘内筋およびそれらを支配する2種類の γ 運動系, さらにその囊内の赤道部には2種類の感覚神経末端が分布している。

図1Cは α および γ 運動系の制御のない状態で, 筋を定速で伸長し, ある期間その伸長位に保った時の筋紡錘の反応を示す。筋の張力は伸長中急に上昇し, ある筋長に停止した後徐々に低下して約0.5秒後には一定のレベルに達する (図1C d)。筋紡錘へ分布する感覚神経末端から記録された脱分極電位 (紡錘電位 spindle potential) の振幅はこの筋張力の変化にほぼ並行して変り (図1C c), インパルス放電頻度はこの紡錘電位の振幅に大体比例する (図1C a, b)。これらの所見から錘内筋の reticular zone には弾性のみを, またその両端の収縮性部分には弾性と粘性の並列した力学模型が考えられる (図1B)。すなわち外部から与えた筋伸長はこれらの粘弾性をもった transformer (変成器) を介して, 神経末端の transducer membrane (変換器膜) を変形する。その膜の変形に応じた脱分極電位が発生し, その振幅にほぼ比例した頻度で神経軸索膜 (電気的興奮膜) からインパルスが起る。多くの人がこの模型を使って筋紡錘反応を simulate している。図1C a の実線はその計算から得られたもので, 伸長の初期と伸長の完了時点での放電頻度の over shoot 部分を除いて大体一致している。

これらの筋伸展受容器の機能のうち本来の生体リズム (内因性リズム) はインパルスの発生という点だけである。しかし γ および α 運動神経制御またはその失調によっておこる筋のリズム収縮 (振戦) も本題と関係がある (調節性リズム)。これらに対して外因性リズムも考えてみる必要がある。

2. 外因性リズムと起動電位 (紡錘電位)

B. Katz (1950) はカエルの筋紡錘を伸張中にその遊離感覚神経末端が脱分極されることを見出し, spindle potential (紡錘電位) と名付けた。彼がこの言葉を用いたのは, その当時起動電位 (generator potential) という用語が一般的でなかったためと, その脱分極電位には変換器の活動以外の未知の要素が含まれている可能性が考えられたためであろう。その後 C. Eyzaguirre と S. W. Kuffler (1955) がエビ, ザリガニの筋伸展受容器の細胞体から起動電位を記録し, それが変換器の活動を示しているものと断定した。

図2Aは甲殻類の伸展受容器とカエルおよびネコの筋紡錘について, 筋を正弦波振動させた時の反応を示したものである。この実験ではインパルス頻度を観察しているが, 起動電位の振幅も並行して変っているものとみなしうる。図1Bの模型を振動させ, その頻度を高めると粘性の効果が大きくなり, ある頻度以上では dense zone は不動になる。すなわち図2Aに点線で示すように, ある程度以上の頻度で振動すれば, インパルス頻度は一定値に近づく (カエル筋紡錘での例)。ネコの筋紡錘で高頻度の振動までインパルス頻度が増し続けるのは, dense zone の粘性が比較的小さいことを意味する。またインパルス頻度が他の受容器に比して高いのは reticular zone の伸張性が良いか, 起動電位への変換能率が高いか, あるいは各インパルス後の不応期が短いためであろう。しかし甲殻類の伸展受容器では 5 c/s の振動でインパルス頻度は最高に達し, それ以上の頻度で振動させると低下する (図2Aの破線)。これは伸展受容器が付着している筋部分にも収縮性があり, 特に粘性が少なくないためである (図2B)。図2Cのように受容器付着部にも弾性と並列に粘性があるとすれば, 5 c/s 以上の振動に対して徐々にその粘性の効果が現われ, インパルス頻度が低下すると考えられる。

3. 内因性リズム (abortive および conductive spike)

B. Katz はカエル筋紡錘からのインパルス放電の間隙に小さな振幅の spike が出現することを認め, abortive spike と呼んだ (図1C b)。この

abortive spike が連続して出現する試料で、それらの間の interval histogram を作ると図 3 Ba に示すように律動性はなく、個々の abortive spike

の後に不応期も認められない。しかし連続記録された中から伝播性 spike を重ねると、図 3 A のようにその spike 後 50~10 msec の間は神経末

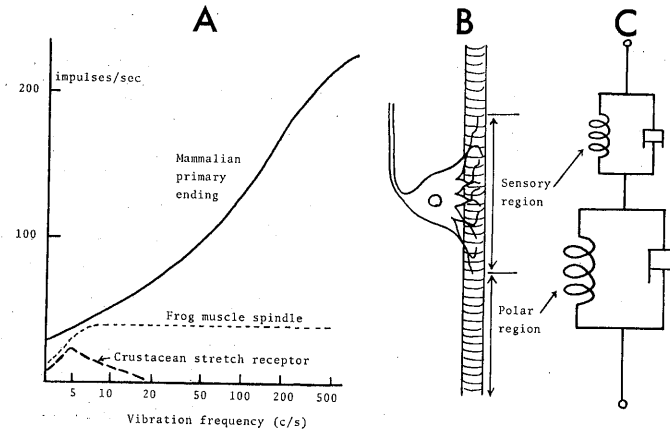


図 2. A; 哺乳動物筋紡錘の primary ending (実線), カエルの筋紡錘 (点線) および甲殻類伸張受容器 (破線) をそれぞれ色々な頻度の正弦波で振動 (横軸) した場合の感覚放電頻度 (縦軸) を示す。B および C; 甲殻類伸張受容器の模式図 (B) および力学模型 (C) を示す。感受部分の筋線維に横紋 (収縮性) があるため (B), 模型でも粘性が挿入されている (C)。

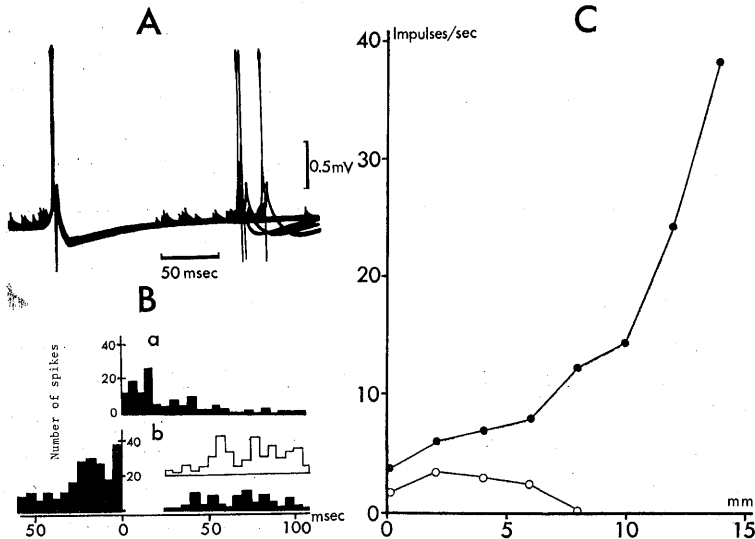


図 3. A; ある単一遊離したカエル筋紡錘からの記録のうち任意に選んだ 7 個の伝播性 spike を重ね (図の左端近く), その前後の abortive および伝播性 spike の発現状況を示す。写真から透写した。Ba; 生体内の長さより 2 mm 筋を伸長した時に記録された感覚放電の中から連続して現われた abortive spike を選んでその interval histogram を描いた。Bb; Ba と同じ筋長での記録のうち, 各伝播性 spike を中心にして (横軸の 0 点), その前後に発現する abortive spike (黒部) および次に現われる伝播性 spike (空白部) までの各 interval histogram を示す。C; ある 1 個のカエル筋紡錘からの abortive spike (○) および伝播性 spike (●) の頻度を, 筋の伸長に対してプロットした。

端部が過分極して, abortive も伝播性 spike も抑制される. さらに注意すると伝播性 spike の発現に先き立って, abortive spike の発現頻度が高まる. 図 3 B b は筋を生体内の長さより 2 mm 伸ばした長さに保った時, 反復発生する伝播性 spike の前・後に現われる abortive spike との interval histogram (黒部), および次に現われる伝播性 spike との interval histogram (空白部) を示した. この図から abortive spike 発現の確率は伝播性 spike の発現に先んじて高まることははっきりする. 図 3 C にはカエル筋を色々の伸張位に保った時, 単一筋紡錘からの abortive と伝播性 spike 各頻度を示した. Abortive spike は生体内の長さ(約 30 mm) より 2~4 mm 伸長した時に最高頻度

して abortive spike を起すと共に, 有髄部の絞輪膜も脱分極し, それに abortive spike の電気緊張電流が重なって引き金となり, 伝播性 spike が発生する. 脱分極および電気緊張電流の集合する絞輪(すなわち有髄神経の分枝部)が最初に閾値に達するのであろうが, 普通それより 1・2 中継寄りの絞輪からもインパルスが発生しうることが判っている. しかし強く刺激された場合には一層中継寄りの絞輪からインパルスが発生する証拠もある. かくして伝播性インパルスが発射すると一時的に神経末端部は過分極になり, 次の spike の発生は抑制される. これがインパルスの律動的に発生する一因であろう.

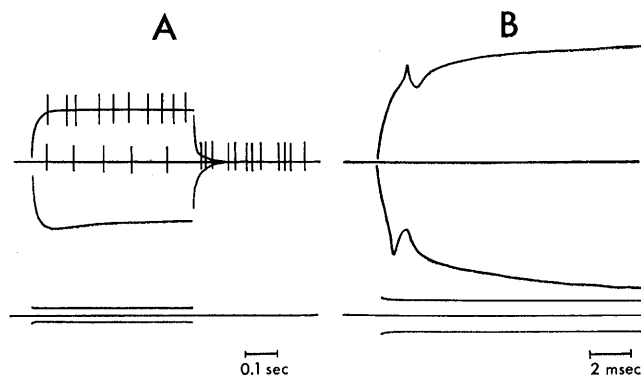


図 4. 単一に遊離したカエル筋紡錘の囊に近い 1 mm 以内の神経線維部に陰性通電した時(電位の上向偏位), 自発性放電頻度は正常時(電位の基線)より高くなり陽性通電した時(下向偏位)低くなるかまたは停止した(A). 囊の近くで神経線維を挫滅した後は自発性放電はなく, 通電量を増しても単一 spike または早く順応する放電が出るだけであった(B). 各 A, B の図の上の記録は電位(筋紡錘受容器末端が陰性のとき上向き)を, 下の記録は通電々流(末端に対して陰性通電のとき上向き)を示す.

となり, 8 mm の伸長で消失した. この時伝播性 spike の頻度は急峻に増大した. この急峻な頻度の増大は abortive spike が伝播性 spike に変換される確率が急激に高まるためと考えられる. 以上の結果から abortive spike が伝播性 spike の trigger(引き金)になっているものと推定される.

Abortive と伝播性 spike は共に tetrodotoxin で消滅する. そこで神経末端無髄部を伝播するインパルスは有髄部への伝播の安全率が低い(軸索が分枝しているためと, その直径が有髄部で太くなるため)ためにインパルスは遮断され, 電氣的拡がりか囊外の記録部位に達するものと考えられる. 要するに紡錘電位は神経末端無髄部を脱分極

4. 適応と内因性リズムの持続

一定の強さの刺激を持続的にある感覚器に与えると, その感覚神経の活動電位の頻度は時間と共に低下する. これを順応 adaptation と呼ぶ. 一般に力学受容器からの放電の適応にはその受容器を構成するか構圍している組織の粘弾性に原因する部分(generator adaptation)と, 起動電位からインパルスへ変換される段階でおこる神経膜の電氣的興奮性に原因する部分(spike adaptation)とが区別されている. 前者はすでに外因性リズムと起動電位の項で述べられたので, ここでは後者について記す.

筋紡錘感覚線維を脊髄後根部で分離して陰性通

電しても、筋紡錘の囊のすぐ外側で神経線維を挫滅した後に同様の通電をその神経に与えても単一線維は速く適応する放電を起すにとどまる (図 4 B). すなわち末端部以外の軸索膜の spike adaptation は他の感覚神経や運動神経のそれと大差ない。しかし筋紡錘は生体内で最も適応の遅い放電をしており、またその持続性放電の頻度は神経末端に対する陰性通電で増大し、陽性通電で低下する (図 4 A). 甲殻類の筋伸展受容器でも、その細胞体近くに対する陰性通電で遅い適応の放電を起しうるが、数百マイクロン中枢寄りの神経線維部に対する陰性通電では速い適応の放電しか起さない。すなわち 1 本の神経線維でも部分的に適応の速さが違うのか、あるいは適応の速度は早くとも筋紡錘神経の末端部には持続性放電を起す何らかの機構が附加されているものと考えられる。前者は適応と持続性放電とが同じ機構であると考え、後者はそれら両者の機構を区別しようという考えである。このいずれであるか未だわかっていない。

先きに述べたごとく、もし強く筋を伸張して囊外のさらに中枢寄りの絞輪から発生した伝播性インパルスは通常の刺激で発生したそれより一層速く適応する。筋粘弾性模型で放電パターンを simulate した時、放電頻度の最高時点 (over shoot 部分) で実験結果と一致しない原因はここにあるものと考えられる。

5. 筋紡錘の制御と調節性リズム

ある運動時に、その正常随意筋収縮でさえ 8 ~ 12 c/sec の頻度の振戦 (tremor) が起り、次第に目

的に近づく (正常調節リズム). この振戦は筋伸展受容器からの信号にもとづく反射回路にある種の発振が起っていることを示す. この発振をできる限り小さくするためには筋収縮または伸張の速度とその大きさを適確に知らなければならない. 筋伸張中の筋紡錘の反応のうち (図 1 C a 参照), dynamic component は特に伸長の速さに応じて増減し, static component は伸長量の報知に役立っている.

普通は運動に先き立って当該筋の錘内筋線維は緊張してその感覚器の感度を高め、しかる後筋収縮がはじまる. 特に哺乳類運動系では機能的に dynamic と static fusimotor system の 2 種類があり、それらの興奮によって dynamic と static component の感度をそれぞれ選択的に高めている. この γ 運動制御は錘内筋線維の違った部分を違った程度あるいは様式に収縮させ (別種の錘内筋線維を収縮させるとの考えもある), 図 1 B の模型の粘弾性、すなわち transformer (変成器) の性質を変えることによって目的を達している.

この γ 運動神経細胞の活動は小脳および錐体外路系を含む広義の網様体により調節されており、運動中に起る発振を止めるように働いている. もし中枢の制御不全により static comp./dynamic comp. の比率が正常値より増大すると振戦がおこることが実験的に証明されている. すなわちある動作をする時、筋伸展の速度の情報が少ないため、必要以上に筋が収縮し、それを補正するために逆の大きな筋収縮が起って振戦となる. このリズムは中枢神経障害による病的調節性リズムである

VI. 順 応 作 用

京都大学医学部脳神経研究施設
佐々木 和 夫

神経を伝わるインパルス列の頻度は時間と共に次第に減少していく。これが順応である。順応はインパルスが伝導していく間に起こるのではなく、それを発生させている興奮性膜の性質である。だからリズム興奮をする性質と順応作用とは切り離して考えることのできないものである。とすると順応作用の生理的意義は何だろうか。(編者)

1. 興奮性細胞の順応作用

神経細胞にシナプス電位が発生したり、感覚受容器に刺激が加って、発動器電位が引起されて、それ等の細胞の膜電位に持続的な脱分極が生ずると、その脱分極値に応じて律動的な活動電位の発生が見られる。すなわちアナログ的な膜電位の変化が、all or none のデジタルなパルスに変換される。一般に脱分極が大ならばリズムの頻度も大きいといえる。また脱分極が一定値を持続してもリズム興奮の頻度は普通減少していく。これは順応作用のためである。後に述べるように、興奮性細胞の膜に持続的な脱分極が加わった場合、順応作用を起しやすい細胞ではリズム興奮が生じにくく、逆に順応作用が弱い場合はリズム興奮が起り易くその頻度は減少しにくい。

いま神経線維に2本の電極を当てて、閾値以下の定常的な電流を流すと、初めに陰極の所で興奮性が上昇し陽極の所では低下することはよく知られている。しかし、この電流がさらに持続すると、これ等の興奮性の変化は元通りにもどって来る。これが順応 (accommodation) と呼ばれる現象である。順応を起した細胞に活動電位を発生せしめるには平常の場合より強い電流密度が必要となり、閾値が上昇したことになる (図1A参照)。

順応作用は、図1Bに示したごとく、漸増電流で刺激した場合にも顕著に見られる。すなわち、種々の傾斜で直線的に増加する脱分極性電流を興奮性細胞に流すと、細胞の種類や部位により (たとえばカエル等の末梢神経線維) 傾斜がゆるやかになるにつれ活動電位を発生するのに必要な電流密度が大になり、ある一定の傾斜 (Lucas の minimal gradient) 以下ではいくら強い電流を流しても興

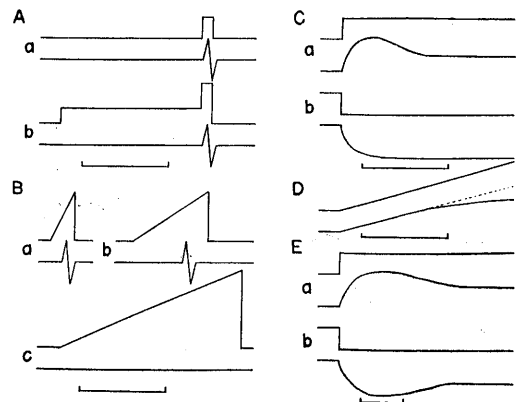


図1. A: aの上の線で示されるような短い脱分極性矩形波電流が、下の線の二相性スパイクで示される活動電位を発生させる閾値とする。bの上の線のように、予め閾値下の脱分極性電流を比較的長時間流しておいた場合、その順応作用により、活動電位発生のためより大きな電流の矩形波を必要とする。B: a, b, c 各々上の線のように脱分極性の直線的漸増電流を種々の勾配で神経線維に与えると、傾斜がゆるやかになるにつれ活動電位発生のための潜時が長くなり、必要な閾電流量が増加する。ある傾斜よりゆるやかになると、cのようにいくら電流量が大になっても活動電位を発生せしめない。C: 脱分極性 (a) および過分極性 (b) の定常電流 (a, b 共に上の線) をネコの α 運動神経線維に流し、その際の細胞内電位記録を模式的に示したもの (a, b 下の線)。細胞内電位の基線は細胞外電位に対し約数十 mV 負 (静止電位) であるが、この図では通電による膜電位の変化だけが示されている。D: 脱分極性漸増電流 (上) を加えた場合の神経線維からの細胞内記録模式図。点線で示した直線的脱分極からはずれて遅延整流作用を示す。E: ネコ脊髄運動神経細胞の脱分極性 (a) と過分極性 (b) 定常電流 (a, b 共に上の線) を加えた場合の膜電位の変化 (下の線) を模式的に示す。それぞれ記録の下の横線は 10 msec を表す時間軸。模式図であり、大略の値を示すに過ぎない。電流と電圧 (縦軸) の較正は特には示さない。

奮しなくなる。これは電流の忍び込み (creeping in) と呼ばれる現象で、順応作用の端的な現れである。しかし、細胞の種類や部位により、極めて緩徐に上昇する脱分極性電流に対しても応じるものがあり (例えば大部分の中樞神経細胞の細胞体)、“實際上”順応作用が殆んど認められない (図 3 A 参照)。

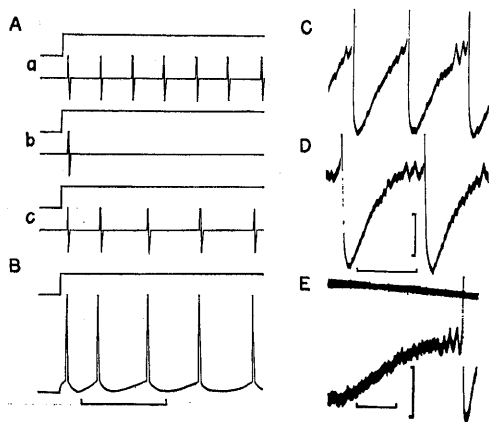


図 2. A: 脱分極性定常電流を流した場合の律動的興奮を起すもの (a), 起さないもの (b), その中間 (c) を示す模式図。本文参照。B: 脊髄運動神経細胞の細胞体に定常電流を流した場合の律動的興奮の細胞内記録を模式的に示す (本文参照)。C, D: ネコ脊髄運動神経細胞の自発的反复放電の細胞内記録。増巾度が大きいためスパイク電位の大部分は記録から外れている。C, D は同一の細胞からの記録であるが、C の方が D より発射頻度が大きい時である。E: ネコ脊髄運動神経細胞に脱分極性の直線の漸増電流を流した場合の細胞内記録。ここでは脱分極性電流 (上の線) を下向きに記録してある。スパイク電位は大部分記録から外れている。各 A-B, C-D, E の時間軸は総て 100 msec。C-D, E の縦方向の較正電圧は 2 mV。

2. 順応作用の機序

順応作用の強い神経線維の膜電位を細胞内記録でしらべ、定常電流を流してみると図 1 C のようになる。すなわち、同じ量の脱分極性電流と、過分極性電流を流すと、過分極性電流は大体膜の持つ電気抵抗と容量の積の時定数にしたがって指数関数的な膜電位の過分極を引起しているが (図 1 C b), 脱分極性電流は初の脱分極値がやがて減衰しある値に近づく (図 1 C, a)。すなわち遅延整流作用 (delayed rectification) が現れる。したがって遅延整流作用が起ってしまった時点において

活動電位を発生しうる脱分極値 (臨界電圧) に達せしめるには、初期の遅延整流作用の起っていない時点の場合より多くの電流密度を要することになる。すなわち、刺激の閾値が上昇したことになる (図 1 A 参照)。漸増電流による脱分極の場合でも同様な遅延整流作用が見られる (図 1 D)。細胞により、またその部位により、遅延整流作用は必ずしも顕著でないものもある。一方、図 1 E に示すように、脱分極および過分極性通電の何れに対しても遅延した膜抵抗の変化が認められるものもある (脊髄運動神経細胞等)。

順応を起しやすい細胞膜の遅延整流作用が順応現象を説明する重要な機構であることは間違いないと思われる。しかし、順応作用を起した時点において、活動電位発生の臨界電圧が順応を起さない時点での臨界電圧より脱分極側に上昇している場合が見られる。したがって、臨界電圧自体の上昇も順応作用の一つの要因と思われる。

順応作用に関する膜のイオン機構として、Hodgkin 等の説明は次のごとくである。すなわち、興奮膜の Na イオンの透過性が閾値下の脱分極で上昇するが、時間の経過と共にやがて K イオン透過性も増大し、一方 Na イオンの透過性は持続的脱分極による sodium carrier mechanism の不活性化 (inactivation) により低下する。かくして、活動電位発生のための条件である「Na イオンの透過性が K イオンの透過性を越えること」が一層困難になるという。

3. 順応作用とリズム興奮

順応作用とリズム興奮との関係は、持続の長い閾値以上の定常電流で興奮性細胞に脱分極を与えた場合に明らかとなる。図 2 A に示すように、一定の脱分極性電流が興奮性細胞に加ったとすると、極端な場合二つの反応様式が考えられる。一つは脱分極性電流の強さに応じて一定の放電間隔で反復的に活動電位を発生するもの (図 2 A, a) と、脱分極の初期のみ活動電位を発生し、後は脱分極が無効になるもの (図 2 A, b) である。大部分の興奮性細胞はこの両極端の中間にあるが、前者に近いものとして、中枢神経細胞の細胞体部、筋紡錘、種々の平滑筋、カニの神経線維などがあり、後者に近い例として、ネコ、カエル、イカ等の末梢神経線維 (軸索)、骨格筋などがある。

いま具体的な例をネコの脊髄運動神経細胞にとってみる。この細胞は軸索の終末が横紋筋（骨格筋）に接しており、律動的な活動電位を送って横紋筋の収縮を引起す。その平滑な収縮のため、支配する筋の特性と収縮の強さに応じて毎秒5～30回のなるべく規則正しいリズムの活動電位を送る。初にもふれたように、アナログ的なシナプス電位を受けてデジタルなパルスに変換するのは、神経細胞でも特にシナプス接触を受ける細胞体（樹状突起と軸索起始部を含めて考える）の部分である。軸索は通常シナプス接触を持たず、細胞体で発生した活動電位を忠実に末梢に伝導するのみである。したがって、細胞体の順応作用の強弱が律動的興奮性に関連して重要であり、軸索の方は順応作用が強くても伝導の役割を果す上には支障がない。事実、一般に軸索は順応作用を起しやすいが、むしろこのことは時値（chronaxie）が短いことと関連して、その反応の急速性、伝導速度の大なること、全か無の法則にしたがった活動電位の確実な伝導等の諸特性と表裏一体をなすように思われる。

脊髄運動神経細胞の細胞体を閾値以上の定常電流で脱分極させると、通常図2A cに示されるように、初期に放電頻度が高く、その後少し頻度が下って反復放電を示すが、細胞内記録では図2Bのような膜電位の変化が見られる。一つの活動電位発生後大きな後過分極相があり、それから回復してゆるやかな脱分極が進行し、これがある程度に達すると次の活動電位が発生するといった変動が繰返される。放電頻度とパターンを決定するのは、脱分極性電流の強さと、各細胞固有の後過分極相の持続時間と、順応作用の強弱が主な要因である。後過分極相の持続は赤筋支配の長いもので200 msecを越え、白筋支配の短いもので100 msecを切るが、長いもの程頻度が低くても規則正しい律動的興奮を起しうる。後過分極相の長さや脱分極性電流の強さに応じて毎秒5～30回の律動的興奮をすることとして、その個々の活動電位発生過程に注目すると、約30～200 msecの間に漸増的な脱分極が加って活動電位が発生する場合と同様と見な

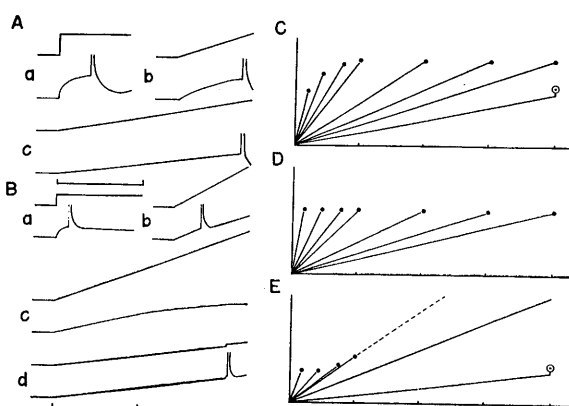


図3. ネコ脊髄運動神経細胞の順応。A: 細胞体に脱分極性の矩形 (a) および直線の漸増電流 (b, c) (共に上の線) を加えた場合の細胞内電位の模式図。活動電位は何れも一部だけを示す。横軸, 20 msec. B: 軸索の場合。d はゆるやかな漸増電流に小さい矩形電流のステップを重畳させた場合、横軸, 20 msec. C, D: 細胞体の順応。縦軸は活動電位発生の際電流。横軸は活動電位発生の潜時 (一目盛 100 msec)。種々の傾斜をもつ脱分極性の直線の漸増電流を加えて黒丸の所で活動電位が発生したことを示す。E: 軸索の場合。C, E 中、二重丸は小さい脱分極性矩形波電流のステップで活動電位が発生したことを示す。E の点線は Lucas の最小勾配。

してよいであろう。実際の細胞内記録として、図2C, D に律動的な自然放電, E に直線の漸増電流を脊髄運動神経細胞に直接加えた場合を示すが、一つの活動電位が発生するに到る膜電位の変動の様子が両者で似ているのが覗かれるであろう。このような事情から、実験的に種々の傾斜をもつ脱分極性漸増電流を細胞に加えた場合の活動電位発生機序や順応作用をしらべることが、律動的興奮と順応の問題をみる一つの手がかりになると思われる。

図3Aに略示したように、ネコの脊髄運動神経細胞内に刺入した電極から種々の傾斜をもつ漸増電流を通じて、活動電位発生に必要な電流の強さと潜時の関係をしらべて図表にしてみると、図3C, Dのごとくなる。これで示されることは、Cのように多少順応を起して閾電流が潜時と共に上昇するものと、Dのように殆んど順応を起さない場合とが見られることである。後者の場合、定常的な脱分極に対し緊張性反復放電を起しやすく、律動性が高い。前者のような例では、相性放電の傾向があり、定常的脱分極の初期に放電頻度が高

く、やがて頻度が下って一定値に落ち着くもので(図2A, cおよびB参照), 脱分極が十分強くなければ初期の放電だけで律動的な興奮は停止する傾向にある。もっとも, 順応作用を示す例でも, 図3Cに見られるように潜時が100 msecを越す辺りから, 上昇した閾値もほぼ一定になっており, いくらゆるやかに電流を上昇させてもそれが一定の強さに達すれば, 結局は活動電位が発生している。この点, 図3BとEに示されたように, 同じ細胞の軸索の場合と著しく違っている。すなわち軸索の場合には, Lucasの最小勾配(minimal gradient)が認められ, ある傾斜よりゆるやかな上昇電流では, いくら強い電流に到達しても活動電位を発生せしめえない。このような軸索では, 定常的な脱分極により初期の放電をうるのみであり, 反復興奮性は極めて乏しい。以上, 個々の細胞や部位の順応作用の強弱が, 反復興奮の頻度と時間的パターンを規制する要因であることが示された。

それでは, ここに挙げた例のような神経細胞の細胞体と軸索では, 順応作用の点で膜が本質的に異った性質をもつのであろうかという疑問がわく。これに対し明確な解答を与えることは現在なお難しい。ただ, たとえ両者の膜自身が同じ順応作用を示すとしても, 漸増電流や定常電流で脱分極を受けた場合, それに対する順応を防止する2~3の要因が細胞体では認められる。

図2Eで見られるように, 細胞体に漸増電流で脱分極を引起し, それがある値に近づくと, 微小ながら棘状の電位変動が急に著明になる。そしてその急峻な脱分極相から活動電位が発生しているのがわかる。軸索ではこのような現象は普通認められない。細胞体では同様のことが自然な反復興奮の場合でも常に見られる(図2C, D参照)。この小さい棘状の電位変動が活動電位発生の引金として有効であることは, 人為的に小さな脱分極性矩形電流を漸増電流に重畳してみると, その矩形電流により容易に活動電位が誘発されることでわかる。例えば, 順応を多少認めうる脊髄運動神経細胞の細胞体に, ゆるやかな漸増電流を与え, わづかの矩形波を重畳すると, 順応を認めなくなる(図3C参照)。さらに, 軸索の場合でさえ, 小さな矩形波電流を重ねた漸増電流を与えると順応作

用を認め難くなる(図3B, dおよびE参照)。小さい矩形波電流によるステップの脱分極値が1 mV以下でも十分有効であり, 自然放電や漸増電流による活動電位発生の場合の棘状の電位はしばしば1~2 mVもある上に, 立上りの脱分極相が矩形波電流によるよりも急峻なことが多いから, 微小な棘状波が活動電位発生のための引金作用を果しうるとは十分考えられる。

この小さな棘状波は, 数多くの, 時間的に無作為的に神経細胞に集中する求心性インパルスにより引起された興奮性および抑制性シナプス電位に基くものと考えられ, これが臨界電圧附近では局所応答等により増幅されると解釈される。事実, 同一の脊髄運動神経細胞で, これに集中する求心性インパルスを人為的に増加させてやると, それが発興奮性シナプス電位あるいは抑制性シナプス電位を与えるものの何れであっても, 上記のような棘状波が増加して順応作用を著明に取除く。逆に, 求心性インパルスを減少させた状態では, 漸増電流または定常電流による順応作用がより明らかとなる。すなわち一つの神経細胞において, 順応作用の強弱や律動性等の特性は固定的なものではなく, 条件によって大きく変りうることを示している。

順応作用に関して, たとえば遅延整流作用といったような興奮膜の特性自体が細胞体と軸索では異なることもありうるが, 上述のように, 同一の興奮膜でも, シナプス衝撃による膜電位の細かい変動を受けるかどうか, この細かい変動が局所応答等により増幅され易いか否か等も, “實際上”の順応, すなわち律動性を決定する重大な要因になると考えられる。またその他に, 活動電位発生後の後過分極相が順応作用を取除き, 規則正しい律動的な興奮を引起す重要な働きをもっており, これ等数多くの要因が全体として一つの興奮性細胞の順応作用と反復興奮に関与していると考えられる。

順応作用は, リズム興奮を起し易くするという観点からすると, 上に述べたように好ましからぬ存在に見えるが, 順応作用によりリズム興奮が抑えられることが, 逆にある種の機能にとっては大切な意味がありうることも考え合わせるべきであろう。

V. 歩調とり電位 — 平滑筋および心筋について —

九州大学歯学部生理学教室

栗山 潤, 長 琢 朗

心筋や平滑筋のような自動的にリズム興奮する細胞からは、歩調とり電位あるいは slow potential が周期的に発生しているのが記録される。神経のような自動興奮性のないものに持続的な刺激が加わる時は、順応のあるリズム興奮が起るが、刺激作用自体が規則正しい周期をもっていれば、それによるリズム興奮には順応がない。歩調とり電位の性質を調べることはリズム興奮性と同時に自動能の本態を衝くことになる。(編者)

1. まえがき

温血動物の平滑筋は Bozler によって単元筋 (single unit) と多元筋 (multi unit smooth muscle) の 2 種類に分類されている。勿論厳格に二つの型に分類することは困難であるが後者にはネコの瞬膜、一部の血管や立毛筋などがあり、前者には消化管、子宮、輸尿管および大部分の末梢血管が属している。この分類のめやすとしては細胞および組織構築上や機能上の相違点が種々列挙されているが、その一つとして自動能の有無も指標となっている。すなわち多元筋は自動能がなく神経刺激によってのみ興奮し、単元筋は自動能があり平滑筋細胞間の興奮伝導がおこる。

興奮膜生理学の立場にたつて自動能を考察する場合ただちに心筋の歩調とり電位が連想されよう。すなわち心特殊筋では固有筋と異なり特異な膜脱分極が外界からの刺激なしに発生し、その部分を歩調とりとして興奮の発生および伝導を行なう。ところが平滑筋の自動能はただちに心筋の自動能と同一視できないような複雑な要因が種々存在する。そこで平滑筋の自動能の特異性について心筋と比較しながら 2・3 の例についてのべてみることにする。

2. 平滑筋における、いわゆる歩調とり電位と slow wave

心筋では大静脈洞部、プルキンエ線

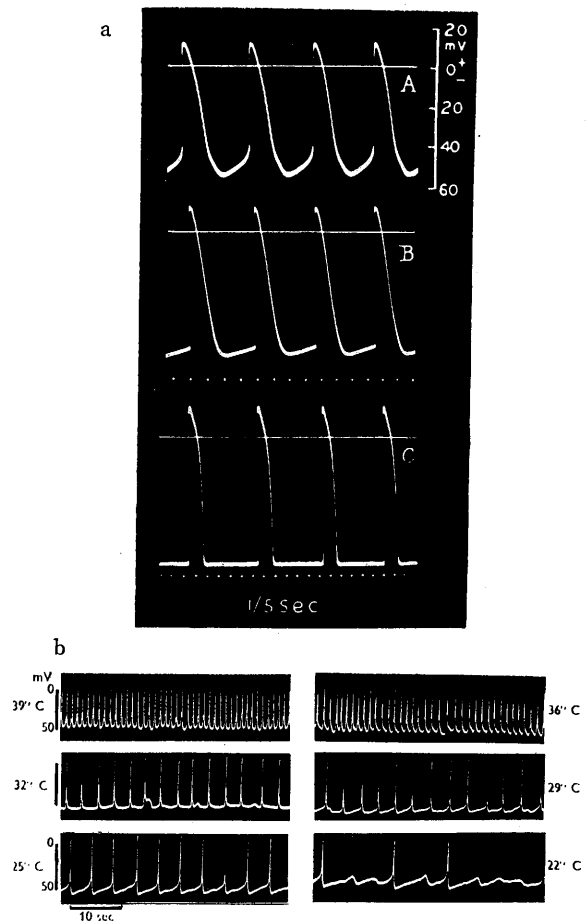


図 1. a) カエルの心房の活動電位。A と B は静脈洞の近くで記録したものであり C は心房筋から記録したもの (Hutter と Trautwein)。b) モルモットの結腸紐で記録された活動電位におよぼす温度効果。この図の 25°C で記録したものは、図 1 a) の A と類似の波形を示している (Bilbring と Kuriyama)。

維, 心房, 心室固有筋などでそれぞれ特有の波形を示す活動電位が記録できるので微小電極を細胞内に挿入し, 活動電位の波形から部位の選択すらも可能である. ところが平滑筋では多くの場合歩調とり細胞が伝導性細胞 (follower cell) の機能をも維持するために特定な部位で特有の波形をもつ活動電位を記録することは困難である. 図1はモルモット結腸紐から記録された活動電位とカエル心筋から記録された活動電位を示している. 図示されたように, たしかに平滑筋細胞からも心筋の歩調とり電位と同波形の活動電位を記録できるが発生の頻度は不規則であり, その周辺細胞に挿入した電極から記録した活動電位が必ずしも歩調と

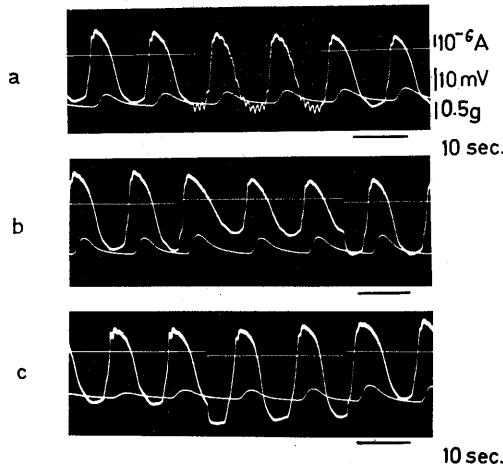


図2. 二重蔗糖隔絶法で記録されたモルモット胃輪状筋の slow wave. a: Slow wave の発生経過中の膜抵抗の変化. b: 脱分極通電効果. c: 過分極通電効果 (坂本康二).

り電位から伝導したものととは考えられない発生様式をしめす場合が多い.

そこでこの波形を示すものがほんとうの歩調とり電位であるかについては疑問が残されている. しかし平滑筋組織についても興奮の発生に特定の部位が存在しないというのではなく, 輸尿管では腎盂端に, エストロゲン処理した子宮では卵巢側か頸部側に, そして腸管では十二指腸の総胆管開口部附近に興奮の発生源があるといわれている. 例を消化管にとって詳述しよう. 多くの哺乳動物の腸管からいわゆる slow potential change, slow wave, basic electric rhythm (BER), A-波とよばれるゆるやかな電位変動 (約 5~10 sec. の経過で

20~40 mV の脱分極) が記録できる. この電気現象は細胞外および細胞内記録法によっても観察される. この発生頻度はイヌの十二指腸 (18回/分) から回腸 (10~13回/分) へと段階的に発生頻度が減少する. この slow wave のうねり活動電位が発生する場合もありまた slow wave のみ発生する場合もある. この slow wave はあたかも受容器から発生する generator potential のように slow wave による脱分極によって活動電位が発生するような場合もあるが, 時には slow wave の上に心筋のような歩調とり電位をもつ活動電位が発生する場合もある.

現在まで知られている腸管平滑筋の slow wave の性質について列挙してみると,

(1) Slow wave は腸管平滑筋の縦走筋で発生し, 輪状筋には電気緊張電位が伝播する (Bortoff) か輪状筋にも二次的に発生しうる (Prosser 達).

(2) Slow wave のいわゆる伝播速度はスパイクの伝導速度よりも速い場合がある (十二指腸 19~20 cm/sec, 空腸上部 14 cm/sec, 回腸下部 0.3 cm/sec).

(3) 生体内記録法によってより高い頻度で発生し, 摘出標本では発生頻度が抑制される.

(4) Slow wave の伝播は一方向性で腸管上部から下部に伝播する.

(5) Slow wave が腸管下部で頻度が低下するのは slow wave のうねり現象 (waxing and waning) によるものである. すなわち腸管のある一定の長さにわたり slow wave は一定の頻度で発生し, うねり現象によって脱落した slow wave は頻度を低下させたまま一定距離では同頻度の slow wave が発生する (plateau stage). このうねり現象は発生によって段階的に発生頻度を減少させてゆくという (図3参照).

(6) Slow wave の伝播は電気緊張電位によるものではないが単一細胞よりもむしろ unit としての細胞群の周期的電位変動と考えられる.

(7) Slow wave には収縮のひきがね作用はなく, 収縮はスパイク放電によってのみ発生する.

(8) Slow wave の発生機序としては筋原性を支持する研究者が神経原性を支持するものより多い.

(9) サルやモルモットでは slow potential が発生しない.

以上のような研究成果から理解できるように slow wave が腸管における歩調とり電位であると断定できる結果もまだ充分にはえられていない。また逆に、いわゆる歩調とり電位を発生する細胞が心筋のそのような特殊細胞であるという根拠も充分えられていない。そこでいわゆる歩調とり電位と slow wave の発生機序についての研究結果を述べることにする。

3. いわゆる歩調とり電位と slow wave の発生に関するイオン機構

心筋の歩調とり電位の解析は電位固定法 (volt-

age clamp method) を用いて詳細な研究がつけられている。ヒツジのプルキンエ線維 (Prukinje fibre) に例をとって述べよう。

1960年 Hutter と Noble は Na なしの条件下で電流-電圧曲線から K-conductance (G_k) の相対的な値をえたが、この結果によるとイカの巨大神経と異なり膜の脱分極により G_k の減少が起こり、異常整流 (anomalous rectification) につづいて遅延整流作用 (delayed rectification) が起こった。1961年に Trautwein と Kassebaum は電位固定法 (voltage clamp method) によって緩徐な脱分極期の G_k が膜電位と時間の関数であること

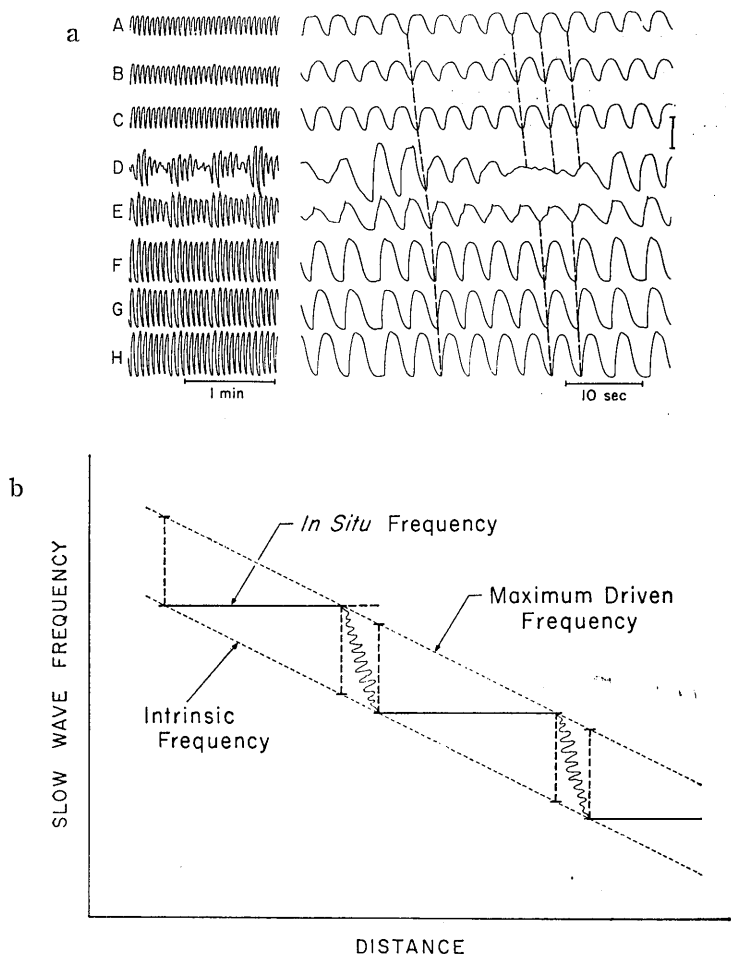


図3. a) ネコ腸管 slow wave の発生頻度の変調様式. 8個の吸引電極を2cm 間隔に空腸に挿置してある. b) 上述の図で見られる slow wave の頻度の減少様式を图示したものである (Diamant と Bortoff).

をたしかめた。すなわち活動電位の下降期（再分極相）で増加した G_k が徐々に減少し、膜が脱分極し閾値に達すると静止期の I_{Na} が興奮の発現要因 (generator) となると考察した。

その後 Noble はイカの巨大神経の興奮性の解析に用いられた Hodgkin & Huxley 式 (H-H 式) を用いてプルキンエ線維の活動電位の方程式を電子計算機を用いて導いた。その結果、K-電流は G_{k1} と G_{k2} の二つの通路があり、 G_{k1} は膜電位のみ関数として脱分極で低下し G_{k2} は膜電位と時間の関数で脱分極でゆるやかに大きくなる成分であるとした。この G_{k1} はプラトー発生に、そして G_{k2} が歩調とり電位の発生要因と推定した。その後 Trautwein 達は voltage clamp 実験によって I_k は初め大きく後で小さくなるという結果をえて K^+ の透過性について Noble 達と全く逆の結果をえている。最近 Noble と Tsien, Hauswirth と Noble などまた Noble 夫人達に

よって、電位固定法によって測定される外向き電流は I_{k1} , I_{k2} , I_{x1} および I_{x2} とに分類され I_{k1} と I_{k2} は正常時の膜電位のレベル ($-90 \sim -65$ mV) で、そして I_{x1} と I_{x2} は -40 mV \sim $+10$ mV で活性化されるものであるとした。そして I_{k2} が歩調とり電位と関係をもち、 I_{x1} と I_{x2} は oscillatory potential の発生に関与する要素で、この電流は Cl^- に関係がなく大部分は K^+ 電流であるが、正常時の歩調とり電位に關係する K-電流とこの脱分極によっておこる oscillatory potential の発生機序は全くことなるものであると述べている (図 4 参照)。

近年種々の興奮膜で問題を提起している能動輸送とくに electrogenic Na-pump は、Vassall によるとこの歩調とり電位の発生には関係ないという。

歩調とり電位の脱分極勾配は種々の要素により影響をうけ、acetylcholine は静止電位の増大と

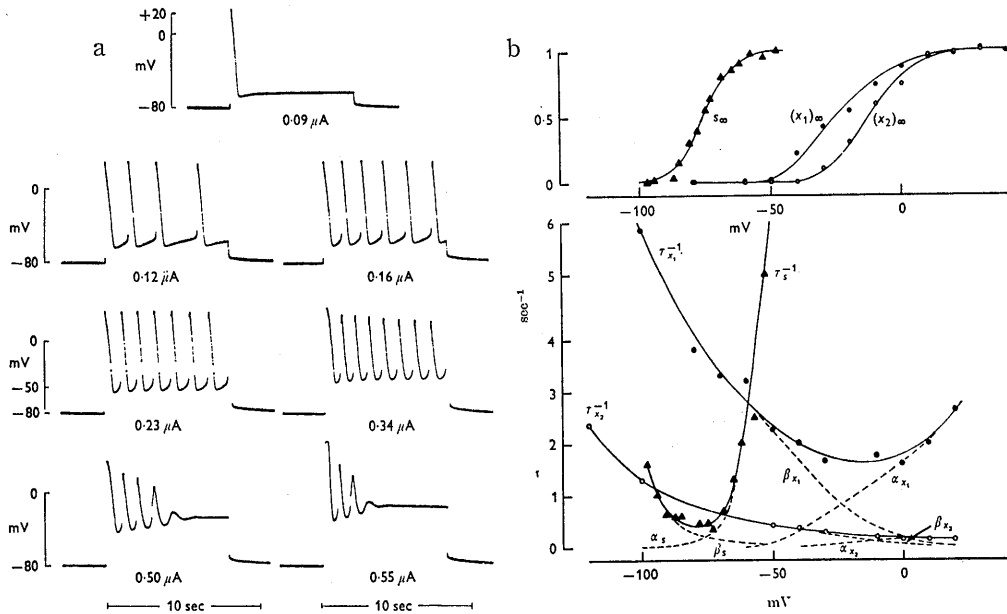


図 4. a) カエルの心筋洞部の電気現象におよぼす脱分極通電の効果。活動電位の最大発生頻度は約 -50 mV の膜電位でえられた。記録方法は蔗糖隔絶法を用いている (Brown と Noble)。b) プルキンエ線維膜の時間依存性外向き電流の特性。上図: S_∞ , $(x_1)_\infty$ および $(x_2)_\infty$ の膜電位との相関。正常時の膜電位 (約 -50 mV) では $S_\infty = 1$, $(x_1)_\infty$ と $(x_2)_\infty = 0$ であるために歩調取りとプラトー相で活性化される要素は分離できる (Noble と Tsien 1968 と 1969 参照)。下図: 上述の S , x_1 および x_2 の時定数の逆数 τ_s^{-1} , $\tau_{x_1}^{-1}$ と $\tau_{x_2}^{-1}$ と膜電位との関係。破線は Hodgkin-Huxley がイカ巨大神経で用いた速度係数 α や β 値を求める式を使用して実線部分から計算した値 (たとえば $\tau_s^{-1} = \alpha_s + \beta_s$, $(S)_\infty = \alpha_s / (\alpha_s + \beta_s)$ など) (Noble と Tsien)。

G_{K2} の抑制により勾配を低下させ拍動数を減少させ興奮を抑制し, noradrenaline は勾配を増加することにより拍動を増加させるが, しきいや不応期には影響しないという。この脱分極過程は温度変化に敏感で, 温度係数は 5.6~6.2 であり, イヌのプルキンエ線維は 15~26°C で自動性を停止する。

歩調とり電位は各種のイオンによって勾配が変化する。たとえば Na^+ の減少や K^+ の増加は電位勾配を低下させ, Ca^{++} はしきい電位を変化させることによって自動興奮の周期を変化させる。このような心筋における歩調とり電位の定量的かつ数理的な解析は平滑筋ではまだ行なわれていない。

平滑筋の活動電位の発生は I_{Na} の増加による(子宮)という報告や I_{Ca} によるという(消化管, 精管, 尿管)という報告もあり, 組織により活動電位の発生機構が必ずしも同様でないことが考えられる。しかし再分極相は一般に I_K によると考えられている。モルモット消化管平滑筋の自発放電の頻度は $[Na]$ の減少により低下し $[K]$ の増加で上昇し, $[Ca]$ の増加で低下する。また温度変化にも敏感でその係数も 3~4 という高い値を示す。

自律神経刺激によって腸管平滑筋の自発放電の頻度を変化させることはできるが, この場合も神経の単発刺激ではなく, くり返し刺激によってのみ反応する。副交感神経刺激で膜電位を低下させ自発放電の頻度が増加し, 交感神経刺激によって過分極をおこし自発放電の頻度の減少または停止がおこる。この場合, 自発放電の波形が歩調とり電位を示さない細胞でも膜の脱分極および過分極が記録される。

腸管の slow wave の発生機構について近年数多くの研究が報告されている。すなわちネコの腸管の slow wave は, (i) $[Na]_0$ を除去すると消失し, (ii) slow wave の振幅は $[Na]_0$ と比例して増減し, (iii) Ouabain によって消失するが, Ouabain による膜の脱分極は slow wave の peak よりも低い。 (iv) $[Na]_i$ の増加により増加する。 (v) Na^+ の内向き流束は slow wave の脱分極相で最大値を示し再分極相で Na^+ の外向き流束は最大値を示す。流束の抑制は Ouabain や代謝毒によっても起こる。このような結果から Job や Prosser 達

(1969) は slow wave の脱分極相は Na の内向き流束により, そして再分極相は Na の能動輸送によるという。Casteels (1969) によるとモルモットの結腸紐で記録される膜電位は約 $-55 mV$ であるが, 約 $20 mV$ はイオンの能動輸送によって発生すると推定している。

坂本達 (1970) によると slow wave の発生にともない膜抵抗は減少するが, この場合平滑筋膜が脱分極電流によって著明な整流作用を示す事も考慮しなくてはならない。また過分極通電を行ない, 膜電位を $-70 mV$ に過分極すると slow wave は発生しなくなる。また坂本達によると slow wave は Na, K, Ca よりも Cl により敏感に反応し, NO_3^- や Br^- で置換されると振幅と頻度を増加することなどが知られており, slow wave の発生機序については今後の研究にまたなくてはならない。

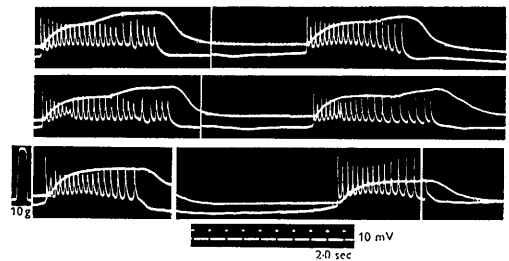


図 5. マウス妊娠子宮 (18 日目) の収縮と電気現象。電気現象は単一細胞から, 収縮は全標本から記録されたものである (Kuriyama)。

4. リズムの頻度決定因子

そこで平滑筋の歩調とり電位または周期的な興奮性の変動の頻度決定因子に関する 2, 3 の研究について述べてみよう。ネコの小腸縦走筋で Job は slow wave の発生は Na の内向き流束と electrogenic Na pump との相関によって決定されると述べている。そこで slow potential のリズムの頻度決定因子は能動輸送の周期的発生, または Na イオンの透過性の増加の周期性によると考えられる。一般に興奮膜では, electrogenic pump の発生を促進する要因としては興奮膜が定常な状態ではなく, たとえば Na^+ の細胞内注射, テタヌス刺激後, 低温からの回復過程, 細胞内に Na^+ を負荷した場合 (K -free-Ringer での負荷など), 代謝毒を与えた後の回復機構などで著明になる。ま

た pump の発生に必要な外液のイオンとしては K^+ , Rb^+ , Cs^+ や Thallium などが報告されている。また膜の過分極が electrogenic Na pump であると断定する要因としては, (i) 膜の過分極が K -平衡電位 (E_k) よりも大きい, (ii) 膜電位と E_k の差は温度変化に敏感で Ouabaine の投与で消失する, (iii) K の流束を抑制する薬物の存在下で膜の過分極は増加する, (iv) $[Li]$ の増加で pump による膜電位の変化は消失する, (v) 膜の過分極は Cl に無関係, (vi) 酸素分圧や酸素消費量は electrogenic Na pump と関係がある。しかしながら slow wave の発生と pump との関係を考察するにはまだ十分な結果は集積されていない。またすでに述べたようにモルモット結腸紐での膜電位は -50 mV であり, そのうち約 20 mV が pump による過分極であると考えられるならばこの pump の活性化の変化の度合が頻度決定因子となりうるだろう。

それではなぜこの slow wave の周期がある一定の長さの腸管で一定であり (plateau stage), その頻度の減少がうねり現象によって発生するかについては現在の知識からはまだ説明することはできない。

上述の腸管とほぼ似た現象は子宮平滑筋でも観察できる。未妊娠マウス子宮の自発放電の発生には周期性がとぼしいが, 妊娠子宮では自発放電は周期的に発生し, 分娩直後には子宮角全長にわたり同期した放電が発生し, さらに放電数もほぼ一定である。長 [Osa] によるとこの放電群のうち初発のスパイクは伝導性のものでありそれにつづく放電群はそれぞれの細胞から発生するものである

という。さらに周期の休止期に刺激を与えても放電群は観察されないで伝導性のスパイクのみ発生する。そこで殆んどの子宮細胞は歩調とり細胞と同様な興奮性の周期性変動をもっていることを暗示しているだろう。Taylor たちによるとラッテ妊娠子宮平滑筋でも膜電位 (-50 mV) は electrogenic Na pump によって強く影響されていると報告しているし, また長 (Osa) は $[Na]$ の減少により放電群の頻度の減少と放電中の脱分極の減少を観察している。そこで子宮筋における周期的興奮にも代謝系が関与した膜現象が頻度決定因子となりうるだろう。この代謝系のメッセンジャー系としてホルモンが重要な役割りを示すだろう。子宮筋の周期的興奮のリズム決定因子についても今後の研究にまたなくてはならない

5. むすび

おもに消化管平滑筋について心筋の歩調とり電位と比較して述べたが, 平滑筋におけるイオン機構の解明はまだ初期の段階にあることが理解されよう。

従来消化管運動は振子運動 (pendular movement), 蠕動 (peristalsis) や分節運動 (segmenting movement) などに分類されている。このような機械的運動が消化管の縦走筋と輪状筋との電気的相互関係とどのように結びついているのかについてはほとんど理解されていない。すでに述べたように縦走筋で発生した電気現象が電気緊張的に輪状筋の興奮を誘発するものとするれば, 振子運動でみられるような縦走筋の興奮と, 蠕動運動でみられる縦走筋と輪状筋との興奮によって発生する運動とはどのような興奮発生機序に相違があるかは今後の問題として残されている。また消化管内容の輸送の機序として福原教授により神経性要素の関与する一要因として粘膜内反射 (mucosal intrinsic reflex), すなわち, 消化管粘膜の刺激によって口側では興奮性が高まり, 尾側では低下する現象が報告されている。

この機序の電気現象との関連についての研究も今後の課題であろう。

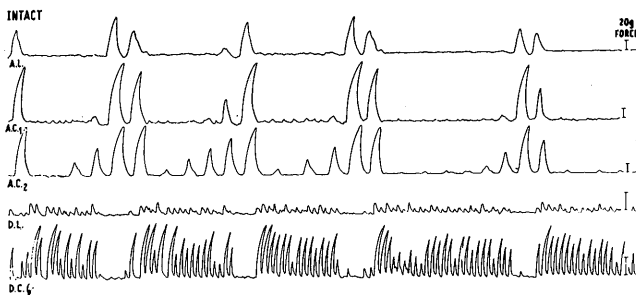


図6. イヌの胃, 十二指腸間の収縮様式の差異. AL (antral longitudinal region), AC_1 と AC_2 (proximal and distal antral circular muscle) DC と DL (circular and longitudinal duodenal). 胃幽門部の収縮は十二指腸の弛緩をもたらす。生体内埋込み電極によって記録されたもの (Ludwick, Wiley と Bass)。

生体組織としての平滑筋のいわゆる自動能がはたして筋原性のものか、あるいは神経性のものか、または機械的刺激によるものかを再検討の必要があろう。たしかに胎児の腸管は神経叢の発達する以前に筋自動能による収縮が報告されている。また自動能の筋原説を支持する実験が多くは摘出標本で行なわれており、かつ完全な神経性要素の除去がないままに行なわれているためにはたして生体内の機序の忠実な再現であるかについても慎重に考慮しなくてはならないだろう。

参 考 文 献

- I. 平滑筋に関する参考書と総説
 - 1) Bülbring, E., Brading, A., Jones, A. & Tomita, T. (1960) Smooth muscles. London: Edward Arnold press.
 - 2) Bürnstock, G., Holman, M. E. & Prosser, C. L. (1963) Electrophysiology of smooth muscle. *Physiol. Rev.* **43**, 482-527
 - 3) Code, C. F. ed. (1968) Handbook of physiology; Alimentary Canal 1 V. Motility. American Physiol. Soc. Washington.
 - 4) 後藤昌義, 玉井忠著 (1960) 細胞内電位よりみた平滑筋心筋の諸問題. 201頁 金芳堂.
- 5) 榎 哲夫, 鈴木奏三編 (1965) 平滑筋電図の基礎と臨床. 300頁 金原書店.
- II. 心筋に関する文献
 - 1) Brown, H. F. & Noble, S. J. (1969) Membrane currents underlying delayed rectification and pace-maker activity in frog atrial muscle. *J. Physiol.* **204**, 717-736
 - 2) Deck, K. A. & Trautwein, W. (1964) Ionic current in cardiac excitation. *Pfügers Arch. ges. Physiol.* **280**, 63-80
 - 3) Dudel, J., Peper, K., Rüdell, R. & Trautwein, W. (1967 a) The dynamic chloride component to membrane current in Purkinje fibres. *Pfügers Arch. ges. Physiol.* **295**, 197-212
 - 4) Hauswirth, O., Noble, D. & Tsien, R. W. (1969) The mechanism of Oscillatory activity at low membrane potentials in cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* **200**, 255-265
 - 5) Noble, D. (1966) Applications of Hodgkin-Huxley equations to excitable tissues. *Physiol. Rev.* **46**, 1-50
 - 6) Taccardi, B. & Marchetti, G. ed. (1965) *Electrophysiology of the heart*. Oxford, Pergamon press.
 - 7) 山岸俊一 (1966) 自動興奮性細胞——特殊心筋細胞を中心に——生物物理 **5**, 1-12

第 6 章 神経集団のリズム興奮

I. 神経回路のリズム現象

東京大学医学部第一生理学教室

伊藤正男

神経細胞は下等動物では神経節とよばれる塊状の集団をつくる。脊椎動物では中枢神経の外にできた集団を節、内にできた塊状の集団を核と呼ぶ。集団化の形態が進むと網膜や上丘等の層状構造の配置がみられ、その極致は大脳・小脳の皮質である。リズムはこれら集団それぞれに局所的にもおこるし、いくつかの集団構成される系の性質としても発生してくる。(編者)

1. 閉鎖回路のリズム

中枢神経系で発生するリズム現象の代表的なものの一つとして後発射がある。これは1回の電気刺激を神経系に与えたあと連続したインパルスが発生する現象である。その一部は前章で扱われた神経、筋接合部や交感神経節のシナプスのように、単にシナプス作用が長びくため、これによりシナプス後部の細胞にインパルスが何発も発生するという場合もあるが、いくつかのニューロンが組合された回路の性質により発生すると考えられるものも多い。

Sherrington が古く記載しているようにイヌの趾の皮膚に刺激を与えると、膝をおりまげ、足を体に向って引っこめる、いわゆる屈曲反射がおこるが、図1に示すようにこの反射は刺激がやんだあと30~60秒もかかってゆっくり消失する。これは刺激がやんだあとも屈筋を収縮させるインパルスがあとからあとから脊髄から送り出されるため、この後発射を説明するため Forbes (1922) は図2に示す閉鎖回路の考えを提出した。この図のようにいくつかのニューロンが環状につながれるとインパルスは自己再刺激のかたちでこの環をぐるぐると回りつづけ、次々と外へ打ち出されることになる。同様の考え方は Lorente de Nó (1933) が動眼神経核での後発射を説明するのに使い、その後いろいろな部分について用いられてきた。最近塚原ら (1970) は小脳中位核と橋核の細胞群の間の相互結合で自己再刺激型と思われるインパルス発射用のおこることを見出しているが、この二つの核の間をインパルスが一巡するに要する時

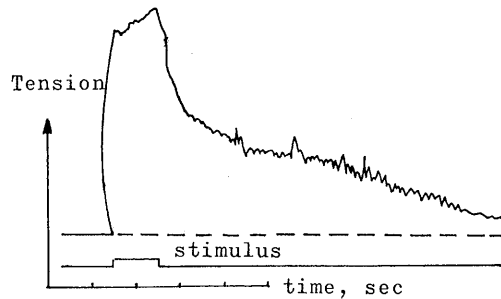


図1. 屈曲反射の時間経過。Stimulus 趾に加えた皮膚刺激。横軸、時間軸。縦軸、膝屈筋の張力 (Sherrington による)。

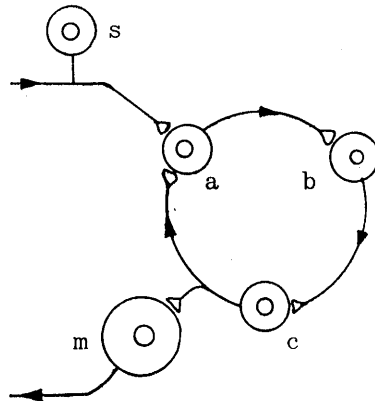


図2. 脊髄内の自己再刺激回路。s, 脊髄神経節細胞。a, b, c, 脊髄内介在ニューロン。m, 運動ニューロン (Forbes による)。

間は約4ミリ秒と算出された。

大脳の皮質内でも同様の閉回路があることが Lorente de Nó により指摘され、Burns らの大脳片（血流を保ったまま周囲から切りはなされている）での後発射の説明に考慮されているが、以上の閉回路による自己再刺激型の後発射は興奮性の細胞だけが環状につながってはじめておこるもので、抑制性の細胞が環中に挿入されればおこりえない。この点からみて中枢神経系のどこにでもやたらにおこるものとは考えられない。

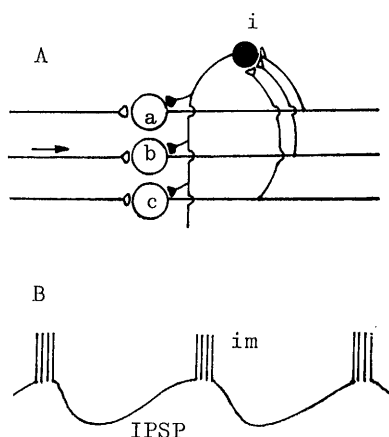


図3. 抑制性同期回路。A, 結合様式。a, b, c, 興奮性の中継ニューロン。i, 抑制性ニューロン。以下抑制性ニューロンおよびそのシナプス終末は黒く塗りつぶして、中空の興奮性要素と区別する。B, Aの回路における発射様式。IPSP, 抑制性シナプス後電位。im, スパイク電位。a, b, c……の何れかから細胞内誘導をした形で示してある (Andersen らによる)。

2. 抑制性同期回路

ネコの視床部に知覚路を介してインパルスを持ち込むと10サイクル程度の頻度で多くの細胞が同期して興奮-静止をくりかえすことが知られ、これが脳波発生と関係があるのではないかとわれている (藤田・脳波の節参照)。この機序として考えられているのが抑制性ニューロンを含む環状の結合である。例えば図3Aの a, b, c……とある多数の興奮性ニューロンのうち b にインパルスが到着して (図3A矢印)、b が興奮したとすると、b のインパルスは他へ送られると同時に反回側枝を通じて近くの抑制性ニューロン i に送られ、i に

より a, b, c……には持続時間的100ミリ秒の長い抑制性シナプス後電位 IPSP が発生する (図3B)。i の発射がやむと a, b, c……の IPSP は減少し、これの終わった所で再び自らのインパルス発射をおこす (図3B)。この最後の過程は a, b, c……が普段に周囲から受けている興奮性インパルスによるか、あるいは単に神経の膜で知られている陽極開放性興奮と呼ばれる、比較的長い時間つづいた過分極が終る時生ずるインパルス発射と同列の過程によることが考えられる。この閉鎖回路は抑制性ニューロンによるネガティブフィードバック

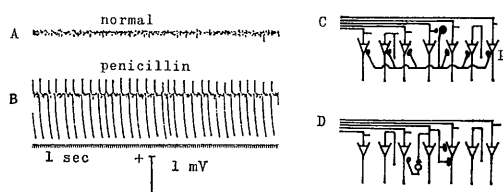


図4. 海馬皮質の二重反回結合。A, 正常時海馬皮質表面より記録される脳波。B, ペニシリンの塊りを表面につけた時おこる律動的な波。C, 海馬錐体細胞 (p) 間の反回性抑制結合。D, 反回性興奮結合。興奮性の介在ニューロンを含む結合と直接の結合と両方示してある。結合の空間的なひろがり C の方が D より大きいと仮定されている (Spencer らによる)。

が、フィードバックの位相おくれのためにポジティブフィードバックに変わって発振をおこすものと考えることができる。

3. 二重反回結合によるリズム

海馬とよばれる系統発生的に古い大脳皮質の部分にペニシリンの塊りを粘布すると、その周りの部分に多くの細胞の同期したインパルスの発射がくり返しておこるようになり、皮質表面においた電極で陰-陽二相性で200~500ミリ秒の持続をもつ電位が周期的におこることが観察される (図4A, B)。この電位発生メカニズムをしらべた結果 Spencer らは図4Cの抑制性の反回結合と図4Dの興奮性反回結合が組合ったモデルを提出し、コンピューターによるシミュレーションを行っている。

4. 相反結合による交番リズム

歩いたり走ったりする時、四肢の伸筋と屈筋は

交互に収縮して関節を曲げたりのぼしたりするし、セミやバッタのとぶ時も二つの筋が交互に収縮して羽を動かしている。このような場合二つの筋あるいは筋群を支配している運動ニューロンの間に抑制性の結合があり、一方がインパルス発射を行う時、他は抑えられるような過程が考えられてきた。

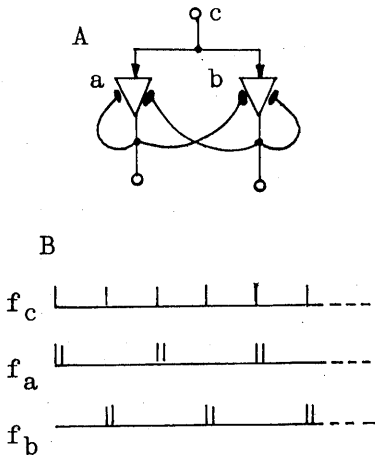


図5. 相反結合による交番発射回路。A, 人工ニューロンによる結合。a, b人工ニューロン。c, aとbに対する共通の興奮性入力路。a, bからa, bへの結合は抑制性。B, Aにおけるインパルス発射。fc, cへの共通入力インパルスを示し、毎秒8~22発の頻度の場合。fa, aからの発射。fb, bからの発射 (Harmon による)。

図5Aは Harmon が人工ニューロン (neuro-mime) を使い、二つのニューロンが相互に、そしてまた自分自身に抑制結合をもち、他の入力からこの二つのニューロンに共通の入力信号を受けとるように設計したモデルである。適当な周波数で共通信号が入力すると、二つのニューロンの出力がリズム的に交番するのがみられる。一方のニューロンが発火をやめて静止するのはそのニューロンに加えられている自己抑制のためである。

このような結合が歩行・走行運動のもとになるいわば中枢内の固定プログラムであるとの考え方は Lundberg らにより推し進められている。脊髄での実験をもとにして彼らの考えているニューロン結合は図6に示されているが、屈筋、伸筋を支配する興奮性の介在ニューロンがあり、これら相互間に相互的な抑制のあることが仮定されてい

る。古く Graham-Brown の実験で、四肢の運動ニューロンを含む脊髄節の上・下を離断し、後根入力を切断しても、何かの刺激が加わると四肢の交番運動がおこることが知られているし、Weiss によっても脊髄への求心路を切断したカエルなどが正常と同様に歩いたり、およいだりすることが示されているが、これらは脊髄内の固定プログラムの存在をつよく示唆するもので、外界からの刺激や、上位中枢からの指令はいくつかのプログラムを切りかえる形で運動に影響するものと思われる。

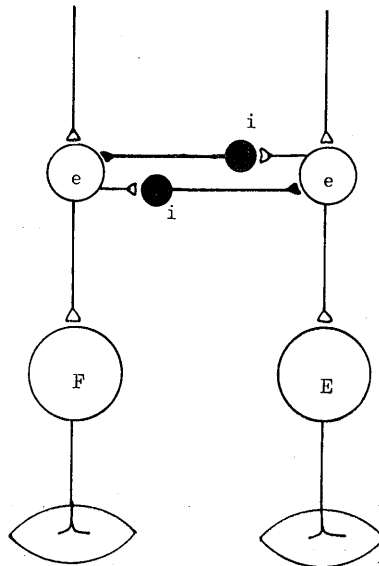


図6. 二重相反性結合。e, 興奮性介在ニューロン。i 抑制性介在ニューロン。F, 屈筋の運動ニューロン。E, 伸筋の運動ニューロン (Lundberg らによる)。

5. 均一なニューロン網のリズム

Farey (1962) は多数のニューロンが二次元の平面に分布し、その間に近い、あるいは遠い結合のある網をコンピューターでシミュレートし、これに脳波のα波とよく似たリズムの発生することを示した。南雲は鉄・硝酸の2次元神経モデルで興奮波が発生、波及するさまを示した。

しかし脳皮質を平面上に分布した均一のニューロン集団と考えることは単純にすぎよう。生理学の立場からは、大脳・小脳の皮質は多種類のニューロンが何らかの法則で多元的に結合したものであり、この結合の法則をしらべ出すことが急務とされている。

参 考 文 献

- 1) 神経の生物物理, 生物物理学講座第10巻, 吉岡書店.
- 2) Burns, B. D. (1958) The Mammalian Cerebral Cortex Edward Arnold, London.
- 3) Jasper, H. H., Ward, A. A. & Pope, A. (1969) Basic Mechanisms of the Epilepsies, Little Brown Co., Boston.
- 4) Harmon, L. D. & Lewis, E. R. (1966) Neural Modeling, Physiological Reviews 46

II. 脳 波 の リ ズ ム

—そのパターンと発生機序—

日本医科大学第二生理学教室

藤 田 安 一 郎

脳波は1929年 Berger により発見され, その基本的な性質は1940年から1950年代にかけてよく知られた。今日では脳の状態を示すインディケータールとして脳研究に用いられるのみならず, 脳外科, 精神科, 神経科等における臨床診断にもひろく用いられている。その発生機序についても最近いろいろと考えられている。(編者)

脳波は脳の自発性電気現象で, いろいろな種類の動物で脳波の研究が行われているが, ここでは話をヒトを含む温血動物に限ることにした。

1. 新皮質の脳波

ヒトの頭皮上導出の脳波をはじめとして, 新皮質の脳波は動物においてもよく研究されている。その周波数は一般に 1.5~30 cps の範囲内にあるが, 同一動物の脳波でも動物の状態や年齢によって大きな影響をうける。例をあげると, 覚醒時にはいわゆる低振幅速波 (15~30 cps, ヒトの場合 β 波) が主であるが (図 1 A の 0 以降), 睡眠時には徐波 (1/2~3 cps, δ 波や 4~7 cps, θ 波) が主体となり, 睡眠の時期によっては睡眠紡錘波 (ヒトの場合は 13 cps 前後, 他の動物では 6~12 cps) がこれに加わる (図 1 B)。しかし病的状態の脳 (例えばテンカン) では覚醒時でも徐波がみられることがあり, また特殊な波も出現する。幼若の動物では成熟した動物に比して徐波が多い。

導出する部位によっても脳波のパターン (周波数, 出現様式等) や性質は著しく異なることがある。例えば図 1 A の前半にみられる 10 cps のいわゆる α 波は, 頭頂部から後頭部にかけて著明に出現する。 α 波は通常閉眼安静時に出現し, 開眼, 光

刺激, 思考すること等によって消失する (α -blocking, 図 1 A の 0 以降)。これは動物の状態によって脳波のパターンが変化する一つの例でもある。

一方脳波の基本的性質やパターンは, 温血動物に関する限りどの種類の動物をとっても同じであり, また性による差も, 特殊な条件下の脳波を除けば, 一般的には認め難い。例をあげると, 浅い睡眠時にはヒトでもイヌ・ネコでも, また男でも女でも同様に睡眠紡錘波が出現する。しかし周波数や紡錘波の持続時間等は動物の種類によって差がある。またヒトの α 波に相当する脳波が他の動物にも存在するかどうかは明かでない。

一般に脳波は細胞外に電極をおいて記録したものであるから, 電極の形状や状態, 特定の脳波をだしている皮質の部位と電極との間の距離等によって大きな影響をうける。頭皮上より脳波を導出した場合にはその振幅は通常数十 μV 以下であるが, 適当な電極を用いて大脳皮質から直接脳波を導出すると, その大きさは数百 μV 以上にも達することがある。

2. 海馬 (古皮質) の脳波

海馬には覚醒状態で 3~8 cps の律動的徐波が出現する (図 2 A, B の上の記録)。すなわち現象

的には新皮質と丁度逆で、新皮質に速波が出現しているような状態のとき海馬には徐波がみられるわけである。海馬律動波は動物が覚醒状態にあるときに出現することが多いので、海馬覚醒波とも呼ばれ、またその周波数がヒトの θ 脳波の帯域に相当するので海馬 θ 波とも呼ばれている。一方睡眠時には、海馬の脳波は速波や不規則な徐波に変る。海馬律動波はウサギではよくみられるが、動物が高等になると出現しにくくなり、サルやヒトでは認め難い。

海馬律動波は正弦波様の単純な波形をもっており、かつ海馬は細胞構築学的にも新皮質に比しはるかに簡単なことから、脳波発生の機序をしらべるのに都合のよい対象であると考えられ、1954年の Green & Arduini による海馬律動波の再発見以来、多くの研究がある。海馬律動波は海馬の主

細胞である錐体細胞の尖頭樹状突起にそって位相の逆転を示し、また細胞内電極を使用することによって、海馬律動波に対応して錐体細胞の膜電位が変化することが証明されている (図2)。

3. 脳波の発生機序

脳波の発生機序について考える場合、二つの問題がある。一つは脳波を構成している電位は何かという問題であり、もう一つはリズムは如何にして発生するかという問題である。まず最初の問題について考えてみる。脳波を構成する電位の候補としては、脳の神経細胞の活動電位、興奮性または抑制性シナプス後電位、脱分極性スパイク後電位等がある。また別の立場から考えれば、脳波の形成に寄与する電気現象を発生しているのは神経細胞のどの部分か (細胞体か、樹状突起か、ある

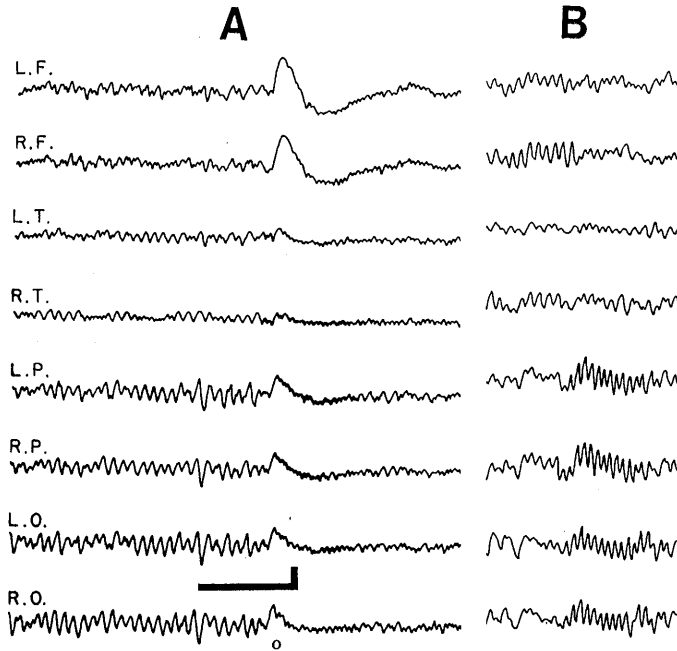


図1. F. A. Gibbs & E. L. Gibbs: Atlas of Electroencephalography. vol. 1. Methodology & Controls (1958, Addison-Wesley publishing Company, INC, Mass, U. S. A.) より引用。LF. (左前頭部), R. F. (右前頭部), LT. (左側頭部), RT. (右側頭部), LP. (左頭頂部), RP. (右頭頂部), LO. (左後頭部), RO. (右後頭部) の各部位より導出したヒトの頭皮上脳波。脳波のパターンは左右では殆んど差がないことがわかる。A は18才の正常男子の覚醒時脳波。O で眼を開けると10 cpsの α 波は消失することがわかる。開眼時にみられる徐波は artifact。B は26才の正常女子の浅い睡眠時の脳波。14 cpsの紡錘波が頭頂部と後頭部にみられる。前頭部では紡錘波は11~12 cpsである。図Aにおける横線は1秒を示し、縦線は50 μ Vを示す。

いは軸索か)ということも問題になる。

図2は海馬律動波と錐体細胞の膜電位の変化を同時に記録したものである。この図でわかるように、海馬律動波に対応する錐体細胞の膜電位の変化は二種類に分けることができる。すなわち膜電位の変化が30 mV以上に達し、その時発生するスパイクの大きさが膜電位の変化の大きさに対応して減少する(すなわち spike inactivation を伴う)場合(図2 A, B)と、膜電位の変化が小さくスパイクに殆んど影響を与えない場合(図2 C, D)である。前者は細胞内通電その他の方法によって興奮性シナプス後電位であることが確められているが、後者については明かでない。前者に類似の脱分極性電位は生理的条件下では海馬の外に小脳でもみられるが、薬物または電気刺激によって発作波を発生させると新皮質でみられるようになる。その本態については、脱分極性スパイク後電位が加算したものであるという説 (Spencer & Kandel), 興奮性スパイク後電位説 (Eccles とその協同研究者), 樹状突起電位説 (Fujita) 等があるが、まだはっきりしない。上述の如く海馬律動波の形成には脱分極性シナプス後電位が関与しているが、新皮質でも誘発脳波の一種である動員反応や漸増反応(これらは、睡眠紡錘波と本質的に同じものであると考えてよい)の形成に興奮性または抑制性シナプス後電位が関与しているとの報告がある。

細胞内電極は主として神経細胞の細胞体の電位をひろっているわけであるが、細胞内電極によって観察された神経細胞の膜電位の変化と脳波との間には、上述の如く海馬でも新皮質でも対応関係が認められている。しかし一方海馬律動波は錐体細胞の尖頭樹状突起にそって位相の逆転を示し、しかも振幅の絶対値は樹状突起層の方が細胞体層よりも2~3倍大きい。したがって樹状突起の電位が脳波の形成に寄与している可能性も十分に考えられるが、樹状突起がシナプス後電位のみを発生するのか、それとも他の特殊な電位を発生するかという事に関しては未だ定説がない。

脳波のリズム発生機序については、いくつかの考え方があがるが、その中で最近特に注目されているのは Eccles およびその共同研究者達の説である。脊髄で発見された Renshaw 型抑制細胞は脳においてもひろく存在することが解剖学的また

は生理学的研究によって確かめられているが、Eccles 説ではこのような抑制細胞がリズムの発生に主役を演じていると考えている。

この研究は Eccles 等の視床における実験からでてきたもので、何等かの原因によって視床-皮質中継細胞 (thalamo-cortical relay cell, 以下 TCR 細胞) が発射すると、その軸索側枝を介して抑制性細胞を発射させる。この抑制性細胞は TCR 細胞に軸索を送って居り、したがって 100 msec 内外

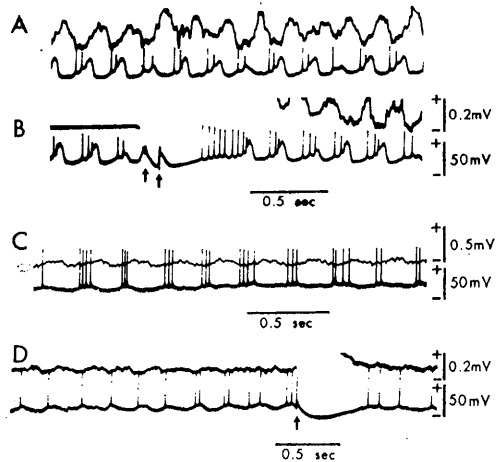


図2. J. C. Eccles: Inhibition in thalamic and cortical neurones and its role in phasing neuronal discharges (Epilepsia, Vol. 6 pp.89-115, 1965) より引用。ウサギ海馬における細胞外 (A, B, C, D 上の記録) および錐体細胞内 (A, B, C, D, 下の記録) よりの同時導出。細胞外記録はいわゆる脳波に相当し、4~5 cps の海馬律動波がみられる。A, B, C, D の下の記録は、いずれも異なる錐体細胞よりの記録であるが、脳波に対応する膜電位の変動がみられる。B, D, における矢印は、Schäffer の側枝に電気刺激を与えた時点を示す。この刺激で持続時間数百ミリ秒の過分極性電位が出現することがわかる。

の間 TCR 細胞は抑制をうけることになる (Renshaw 型抑制, または反回抑制)。この抑制細胞が多数の TCR 細胞に軸索を送っているとすれば、TCR 細胞の多数はほぼ同期して抑制をうけることになる。この抑制が消滅するころには TCR 細胞の興奮性が高まり (postanodal exaltation), TCR 細胞が発射するようになる。すると再び Renshaw 型抑制細胞を介して TCR 細胞が抑制をうけるようになる。すなわち、Renshaw 型抑制細胞の働きによって興奮と抑制が周期的にくり返されること

になる、すなわちリズムの発生である。

Eccles 説は二つの問題を含んでいる。一つはリズムの発生に重要な役割を演じていると考えられている抑制終了後の興奮性の高まりが果して正常な細胞にもあるかどうかという問題であり、もう一つは多くの細胞を同期させる担い手としての抑制細胞の存在である。前者に関しては、何等かの理由により脱分極した細胞では一般にその存在が認められているが、正常な細胞に関しては明かでない。

海馬では図 2 B の下の記録にみられるように、過分極による抑制の終了前後にスパイク発射の増加が認められるが、海馬律動波に関しては、そのリズムを発生させる場所が海馬にはなく、中隔にあることが明かにされている (Petsche およびその共同研究者達)。したがって抑制細胞によるリズムの発生という考え方は少くも海馬にはあてはまらない。一方海馬における Renshaw 型抑制細胞は籠細胞であると考えられておりこの細胞は多くの錐体細胞に軸索を送っている。海馬律動波に対する錐体細胞の膜電位の変化の中で、大きな脱分極性の変化の場合 (図 2 A, B) は通常そのあとに過分極性の変化を伴っている。したがって、この過分極が籠細胞によるものだとすれば、Renshaw 型細胞によって、多くの海馬錐体細胞が同

期させられる可能性は十分にある。通常脳波として観測されているものは上述の如く、細胞外導出によるものであり、これは多くの神経細胞の活動を同時に観察していることを意味する。したがって脳波として一定のリズムが出現している場合には、多くの細胞が同期的に活動していると考えられるわけで、同期するメカニズムを知ることは脳波発生の機序を知る上で重要な事柄の一つになる。Eccles の説は同期するメカニズムの説明としては実に魅力的なものであるが、これが実際にあてはまるかどうかさらに調べてみる必要がある。

新皮質でみられる誘発脳波 (前出) は視床で発生したリズムの反映にすぎないと報告がある (Andersen その他)。もしそうだとすれば、長い間問題にされた Chang その他によって提唱された新皮質と視床をぐるぐるまわるインパルスによってリズムが発生するという説 (Reverberating circuit) はその存在意義を失うことになる。さらにまた、新皮質に対する視床の関係は、海馬に対する中隔の関係と同じという事になり、中隔におけるリズムの発生が、視床におけるリズムの発生と同様な機序によるものであるかどうか調べて見る必要がある。

III. 振 戦 と ク ロ ー ナ ス

—そのリズム発生の機序—

群馬大学医学部脳神経外科学教室

大 江 千 広

運動系におこってくるリズムにはいろいろなものがある。寒い時におこるふるえをはじめ、各種の神経疾患、脳性小児麻痺、脳卒中などではいろいろの特徴的なふるえがおこってくる。その基本的な性質をしらべ、メカニズムを探ることは中枢神経系の運動制御機構を理解する上で大きな助けとなり、またこれらのふるえをどうやってとめるかは医療上大問題でもある。(編者)

振戦、クローヌスといった律動性をもった反復運動は病的状態でのみみられるものでいわば異常

運動です。その他にも病的状態で出現する律動反復運動としては眼振がよく知られていますがここ

では四肢の異常反復運動の代表的なものとして振戦とクローヌスを生体リズムという観点からとり上げてみます。

「クローヌス」は殆んどの場合下肢でみられる現象で例えばいわゆる痙性マヒの患者で下腿の伸筋群に急激な伸展を加え、さらにそのまま伸展を持続すると起って来る6~10サイクルの律動反復運動です(図1A)。その発生機序としては筋肉の伸展が誘因となることから容易に想像されるように、伸張反射が重要な役割を果していると考えられています。実際下肢を支配する神経の本幹である坐骨神経を局所麻酔剤であるプロカインの低濃度のもの(0.2%位)で浸潤麻酔をしてみますと、まだ運動神経線維は健在で、随意運動による筋力は十分に保たれている時期に、クローヌスが消失するという事実が知られています。他の色々な実験から低濃度プロカインは、伸張反射の根源である筋の伸張受容器の感度を調節しているガンマ運動神経線維(普通の運動神経線維の約1/4位の細い線維)の伝導を選択的に遮断するということが知られているので、先に述べた事実は伸張反射の起源である伸張受容器の感度が低下したのが原因であると考えられます。

そこでクローヌス発生の神経生理学的機序として普通に考えられているのは次のようなことです。つまり脊髄そのものの損傷、あるいは上位中枢からの支配様式の変化によって脊髄の運動神経細胞が異常な興奮状態にある時に、筋肉の急激な伸展により伸張受容器から同期性の信号が後根をとって脊髄の最も単純な反射回路である単シナプス反射によりその筋の運動神経細胞群に同期した興奮発射を誘発し、これが筋肉の収縮を引き起す。すると筋収縮に伴って伸張受容器からの発射がなくなる。次にその筋が収縮をやめて弛緩してくる時、筋には持続伸展がかかっているため、再び伸張反射が起り、はじめと同じ過程をくり返すというわけです。したがってクローヌスは運動神経がある異常な興奮水準にあるか、または伸張受容器の感度が異常にたかまっている状態で伸張反射が反復して引き起されるのです。

「振戦」はクローヌスと一見現象は似ていますが事情が色々複雑になって来ます。先ず臨床的には極めて様々なタイプが記載されています。例えば病気の面かみると小脳性疾患、パーキンソ

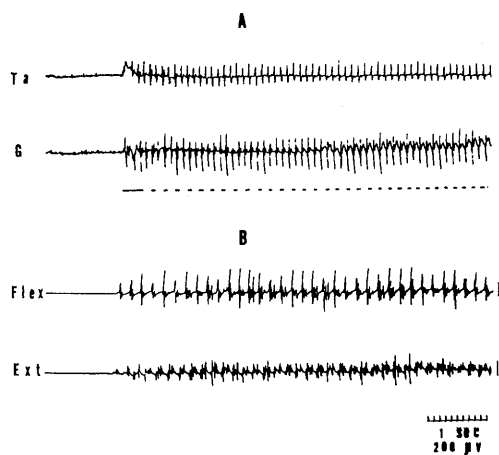


図1. A: 脳性マヒの患者から記録した下腿のクローヌスの筋電図(表面電極による) Ta: 前脛骨筋. G: 腓腹筋. 実線は早い伸展を、点線は持続した伸展を意味する. B: パーキンソニズムの患者から記録した前腕の振戦の筋電図(表面電極による) Flex: 浅指屈筋. Ext: 指伸筋.

ズム、バセドウ氏病、ある種の中毒症、ウィルソン氏病等々多くのものがあり、さらに正常人でも疲労、感情激動時に振戦を生じることがあります。また症候学的にみれば企図振戦、静止振戦、姿勢振戦、活動振戦等にわけることができます。このように表現型は様々であり、発生機序に関しては殆どがまだ未知のもです。ここではそのうちでも比較的良好に研究されているパーキンソニズムの振戦について論ずることにします。

この振戦は多くは5~6サイクルで拮抗筋間では交互に収縮を示し(図1B)、安静時でも出現するのが一つの特徴ですが(睡眠時は消失する)軽い随意収縮や精神的緊張で増強します。

さてパーキンソニズムの振戦が最も良く研究されているのは、サルで極めて類似した振戦をつくることのできるからで、このために解剖、薬理、生理と各方面からの研究が進行しています。先ず解剖学的に重要だと思われる所見は中脳の黒質の変性です。この変性の程度と線条体(尾状核、被殻)のドーパミンの量が併行して変化することから黒質から線条体へ行く系がドーパミンの生産と輸送にあづかっていると考えられています。所でドーパミンは最近注目をあびている生体アミンの一つで脳中では線条体に特殊的に分布しており、

その作用は抑制であろうと考えられていますが、パーキンソニズムでは正常人に比して著しく量が低下していることが知られており、何らかの重要な要因になっているに違いありません。若干脳道へそれますが実際このドーパミンの不足を補う目的で始められたエルドパー療法（ドーパミンの前駆物質を与える）は、目下パーキンソニズムの最も有効な薬物療法として世界中で試みられているのです。

パーキンソニズムで振戦が出現するには黒質線条体の障害、したがってドーパミンの低下ともう一つは脊髄運動神経細胞への下行路に何か障害が加わることが必要だとされています。振戦を誘発したサルで色々しらべた結果、中脳の小細胞性赤核→同側延髄のオリーブ核→反対側の小脳皮質→小脳歯状核→さらに交叉してはじめての中脳の小細胞性赤核に至る経路はそのどの部分に障害を加えてもドーパミンの低下が同時に起るならば振戦を誘発することがわかってきました。この二つの条件下でどのような機序で、どこに律動性発射が始発するのかはまだ謎です。しかしパーキンソニズムの定位脳手術中の電気生理学的検索とサルの実験で、視床の腹外側核の近辺（正確にはその後方および後上方）に末梢の振戦と同期した細胞活動が見出され、しかもそれは末梢からの上行性の発射ではなく下行性であることも確かめられています。これが振戦の源であるかどうかはともかく、どこかで始った律動性発射活動は最終的には脊髄

の運動神経細胞に伝えられて筋肉の収縮が起るのですが、その経路もまだ充分にわかっていません。一時は大脳の運動領域からの下行路、すなわち皮質脊髄路が最も関係があると考えられていましたが今は否定的です。それはこの経路の途中を切断しても振戦は変化しないからです。末梢の脊髄反射回路も本質的に重要でないことは後根を切断しても振戦は殆ど変化を受けず、相反性収縮まで完全に保たれていることで示され、リズムの源が上位中枢にあることを物語っています。振戦を止めるという方からみてみますと、パーキンソニズムでは現在知られている最も有効な方法は視床腹外側核下部の定位的破壊です。何故有効であるかは一般に考えられているところでは、振戦の元になるリズムを脊髄運動神経細胞に伝える道を間脳のレベルで切断するというのが概要ですが、破壊の場所そのものには律動性発射が見出されていないのでそう簡単なことではなさそうです。

以上、表現型としてはよく似ていますが、クロームスが脊髄の反射回路の異常な興奮性の増大で生じるのに反し、パーキンソニズムの振戦は、上位中枢の特定部の解剖学および薬理学的変化に伴ってどこか、やはり上位中枢に律動性活動が発生し、それが錐体路以外の道をとって脊髄の運動神経細胞に伝えられるもので、律動反復性を維持するものは脊髄の反射回路ではないという本質的違いをもっているのです。

IV. 睡眠 と 覚 醒

東邦大学医学部第一生理学教室

鳥 居 鎮 夫

睡眠と覚醒の交替は生物体の示すもっとも基本的なリズムである。睡眠中には体細胞、とくに脳細胞は休養をとり覚醒時の活動に備える。このリズムのおこり方についての研究は最近〇おおいに進歩したが、メカニズムの解明はまだ今後の問題である。（編者）

すべての生物には活動期と休止期がくりかえしている。そこで覚醒と睡眠のリズムの研究に動物の活動と休止を指標として用いることがある。

しかし水槽のなかで泳いでいるときの金魚は覚醒していることに異論はないとしても、藻のあいだでじっとして動かないときは眠っているかと

ということになると結論がえられないであろう。

このような混乱をさけるために、現在睡眠の最も客観的な指標と考えられている脳波が用いられている。それは睡眠の各段階に対応してそれぞれ特徴的な変化をするからである。さらに脳波だけでなく、呼吸、血圧、心拍動、眼球運動など多数の生理機能をも同時に記録するというポリグラフの方法が睡眠の研究に不可欠のものとなって来た。それは脳波だけを記録していた時期には気がつかなかった特殊な睡眠がこのポリグラフ法によって発見されたからである。この睡眠は外観は明らかに眠っているにもかかわらず、脳波は覚醒時のパターンを示すし、また急速な眼球運動 rapid eye movement, REM が頻発するという特長をもっている。この睡眠は研究者によって、逆説睡眠、パラ睡眠、賦活睡眠などと、いろいろな名前ではばれているが、最近 Association of Psychophysiological Study of Sleep, APSS の用語委員会で、新しく見出された睡眠を REM 睡眠、普通の睡眠を NREM 睡眠と呼ぶことを提案している。

いま、一晩の睡眠の全経過をポリグラフ法で連続的に記録して行くと、睡眠は均質なものでなく、NREM 睡眠と REM 睡眠がくりかえして出現することがよくわかる。従来は覚醒と睡眠の周期的なくりかえしが論ぜられていたが、現在は2種類の睡眠のリズムに研究者の関心が移って来たといえる。

まず睡眠のポリグラフ的観察から NREM 睡眠と REM 睡眠のリズムがどのようなものであるかを考えてみたい。

図1は正常人のポリグラフ的睡眠図で、睡眠は脳波パターンから1：入眠期、2：軽睡眠期、3：中等睡眠期、4：深睡眠期の4段階に分類してある。1から4までが NREM 睡眠になる。REM 睡眠は脳波パターンは1の入眠期に相当するが、眼球運動が出現することで区別できる。黒部で示してある。この図から各睡眠期がくりかえして出現して、睡眠のリズムが形成されているのがわかるであろう。しかもその現れ方に順序があって、眠りはじめは、1→2→3→4の順に深睡眠にまで進んだあと、REM 睡眠があらわれることもあり、中等睡眠と深睡眠が何度かくりかえしたあと、REM 睡眠になることもある。REM 睡眠のあとまたうへの順序がくりかえす。そこで入眠期から

REM 睡眠までを単位睡眠周期とすると、一晩のうちこの周期が3内至5回くりかえされる。なお深睡眠は比較的睡眠前期に多く、REM 睡眠は比較的後期に多い傾向がみられる。

図2は REM 睡眠のみをとり出し、その出現様式を示してある。aの上段の細い線は睡眠時間で、太い部分が REM 睡眠である。aの下段はこれを自然時間軸に全例の REM 睡眠を重ねたもので、午前4時頃以後に多くなっていることがわかる。bは各睡眠の入眠時点よりの時間にかさねたもので、入眠1時間半ぐらいのところに山がある。これは入眠後1時間半に第1回の REM 睡眠

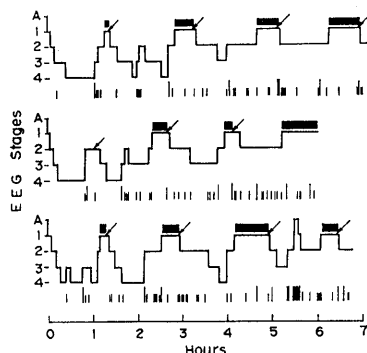


図1. ポリグラフ的睡眠図 (Dement による)。

が出現することが多いことを示している。cは第1回の REM 睡眠の始まるの時刻を基点にして重ねたもので、ここで REM 睡眠の出現周期がはっきりと出ている。6ヶの山があっても1時間半か2時間の間隔である。すなわち一晩の睡眠経過中に REM 睡眠は約90～120分の間隔で規則正しく出現することがわかる。

ヒトの場合24時間のうち1回の睡眠相をもつので、これを単相性のリズムをもつという。動物では、サルがヒトと同じく単相性であるが、ネコ、ウサギ、ラットなどは24時間のうち数回の睡眠相があって、2～3時間の睡眠相と1～2時間の覚醒相とがくりかえしている。これを多相性のリズムという。多相性睡眠の場合も一つの睡眠相のなかに数回の睡眠周期があることはヒトの場合と同じである。ただ1回の睡眠相が短かいために、そのなかでくりかえされる睡眠周期が短かくなっている。系統発生的に比較してみると、ヒト：90～120分、サル：30～60分、ネコ：10～20分、ラッ

ト: 5~10分で, 系統発生的に高等になるほど睡眠周期が長くなるという傾向がみられる. また個体発生的にも成熟するにつれてこの周期が長くなることが観察されている.

Kleitman は高等な動物の中枢神経系の活動に

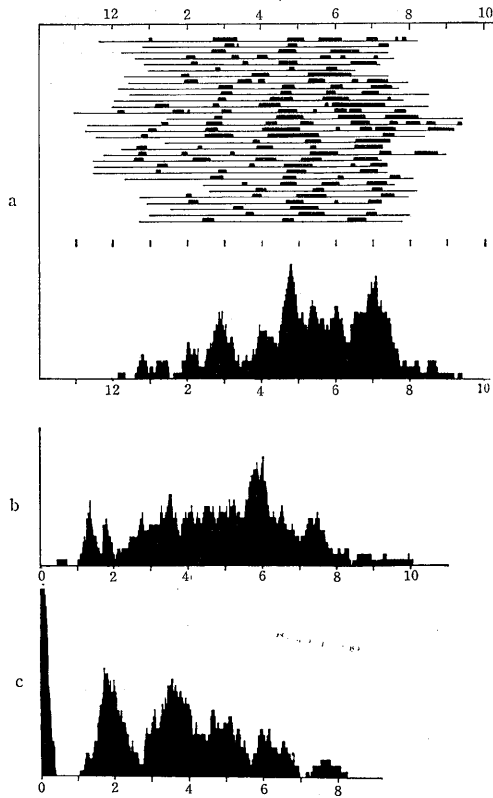


図2. REM睡眠の出現様式(古閑による).

短い周期のサイクルがあって, これを basic rest-activity cycle (BRAC) と名付けている. この周期の長さは系統発生的また個体発生的に長くなる傾向があるという. たとえば, ヒトの乳児では45~60分の間隔でくり返すが, 幼児では60~70分, 成人では85~95分と次第に長くなる. そしてこの BRAC は睡眠中にあらわれると, 休止相は NREM 睡眠, 活動相は REM 睡眠に相当するという. この考え方を押し進めると, NREM 睡眠と REM 睡眠のリズムは睡眠にのみ特有なものではないという考え方が生れる. 実際にヒトの24時間連続ポリグラフ観察から, REM は睡眠中ばかりでなく, 覚醒中でもみられ, 24時間にわたって

周期的に発現することが見出されている.

これらのことから, ポリグラフ的睡眠図から見出された睡眠周期は Kleitman のいう BRAC に相当すると考えることができるであろう. 彼はこの BRAC は中枢神経系の内因性のサイクルと考えている. このサイクルの pacemaker は脳幹の橋部にあつて, 神経体液性の調節を受けているらしいことが, 2, 3の研究者から示唆されている.

ヒトの覚醒と睡眠のリズムは24時間の周期でくり返されているが, このリズムは経験によって身体が学んだものと考えられている. 生れたばかりの赤ん坊には24時間のリズムはみられない. Kleitman によると約60分の周期の休止と活動のサイクルがみられるという. これについては BRAC と

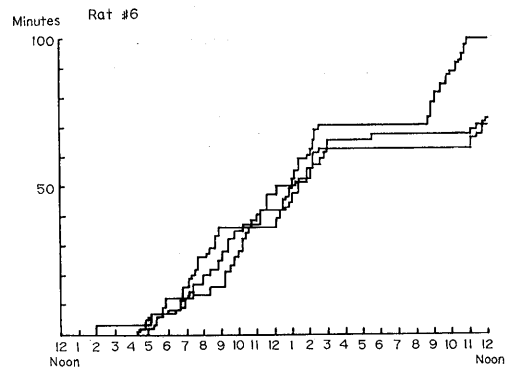


図3. ラットの REM 睡眠の累積度数曲線.

して既に述べた. また厳格な時間割にしたがわないうで, 赤ん坊が要求するまま授乳させると3~4時間の周期で乳を要求して泣くようになるという. つまり時間の単位の胃の活動のサイクルもあるらしい. これらの内因性のサイクルに, 生活様式からの規制や昼夜のくり返しの影響がかみあつて, 段々夜動くことが減少し, 昼間おきているのが長くなり, ついには24時間のリズムを獲得するに至ると考えられている.

ヒト以外の動物では多相性のリズムをとり, 24時間の周期とは無関係に見える. しかしこれらの下等動物でも詳しくみると, 24時間のうちでも睡眠相が優勢な時間と覚醒相が優勢な時間とが区別できるようである.

図3はラットの24時間中の REM 睡眠の10分毎の出現度を累積曲線で表はしたものである. 同一

ラットの3回の値を重ね合わせてあるが、24時間の経過が極めてよく一致しているのがみられる。曲線の平坦なところはREM睡眠が出現しない時期で、覚醒相が優勢な時期である。この平坦な部分が24時間に1回みられる。このことは昼夜のくりかえしや、生活条件などによって不完全ながらも24時間のリズムが形成されていることを示すものである。

24時間の覚醒と睡眠のリズムは獲得性の現象であるとするれば、学習するために大脳皮質が必要であろう。たとえばイヌも睡眠覚醒の24時間リズムを学習によって獲得しているが、イヌの大脳皮質を除いてしまうと、学習で獲得したリズムは失われてしまう。手術から回復したあと、イヌは大部分眠って過し、不規則な間隔で覚め、排尿したり、食事をとったりして再び眠ることが報告されている。

しかし、一旦24時間の睡眠覚醒のリズムが完成されたあとは、生体に固有のリズムのように振舞う。たとえばAschoffによると、ヒトを外界の刺激から完全に遮断した地下の穴倉で生活させた場

合、24時間より少しずれた周期(約25時間)で睡眠覚醒のリズムを繰り返すから、外界の昼夜の24時間の周期とは独立した内因性の固有周期があるという。この内因性周期はおよそ24時間の周期をもっているため、Halbergはcircadian rhythmと呼んでいる。これに対してREM睡眠のリズムのような、24時間より短い周期をもつものをultradian rhythmと呼ぶことがある。現在、覚醒睡眠のcircadian rhythmに関しては獲得性のものとする立場と生体にそなわった固有のものとする立場とがあって結論が出ていないが、REM睡眠の発見が解決の緒口になることが期待される。

参考文献

- 1) Kleitman, N. (1963) Sleep and Wakefulness. University of Chicago Press.
- 2) Oswald, I. (1962) Sleeping and Waking. Elsevier.
- 3) 朝比奈一男(1965)ねむりの生理学. 中外医学社.

第7章 心拍リズム

北海道大学獣医学部獣医生理学教室

菅野 富夫

心拍動は生体に存在する多くのリズム現象の中でもっとも規則正しくかつ胎生初期から死に至るまでほとんど絶え間なく続いている。このリズムはいわゆる歩調とり部の自動性として発生し全心臓に伝わるのである。このような歩調とり部では活動電位はどのようにして発生してくるのだろうか。またその発生周期はいろいろな原因で変化する。その原因と変化の機構はどのようなものであろうか。(編者)

動物体内の数多くの生理的機能の中でも、最も規則正しく、しかも胎生初期から死がその活動を停止させるまでの最も長い期間、周期的に活動し続けているものは心臓拍動である。しかし、日常のわれわれの生活では、心臓が一定リズムで絶えず拍動して血液を循環させている時にはその活動は感覚にのぼらず、不安、驚き、悲しみ、喜びといった感情の動揺があつて心臓の周期的活動、すなわち心拍リズムに変動が起つてはじめてその活動が意識される。このようなことから、心臓を意味する世界各国の言葉が同時に「心」に相当する精神的あるいは感情的意味をもっており、約300年前までは心臓は心の座とされていたのである。最近話題となっている心臓移植が他の臓器例えば腎臓等の移植とは質的に違ったもののように一般にうけとられているのは、法律的な問題にとどまらず人間の生活感情として心臓を単なる血液循環のポンプ以上のものとしているところがまだまだ根強いからであろう。

心臓が心の座、少なくとも精神の窓と考えられていたものを、精神の支配から独立した自律的な周期性活動をもった血液循環のポンプとして働いている一臓器であることを明らかにしたのは、近代生理学の創始者であるかの William Harvey である。彼が生きている動物から心臓をとりだし、外から全く刺激を与えなくとも拍動し続けることを示したのは約300年前のことである。正常の心拍が大静脈と心房の境界の限局した領域にはじまり特殊な興奮伝導路をつたわって心臓の他の部分に興奮を伝え収縮させる経路を明らかにしたのは、Gaskell, Erlanger, Lewis および同時代の多くの生理学者の今世紀に入ってからの研究成果で

ある。その頃 His, Purkinje, Keith と Flack, 田原等の解剖学者が、静脈洞(洞房)結節からはじまり心室に到る心臓の興奮伝導路を形成するいろいろな部分を形態学的に明らかにし、その後僅か修正を加えられただけで今日われわれが有している心臓の興奮発生と伝達の全体像が完成された。

1. 心拍の周期

脊椎動物の心臓は、各動物固有のリズムで収縮、弛緩を周期的にくりかえしている。リズムは動物の種類によって著しく遅速の差があり、例えばマウスの安静時心拍数は毎分500もあるが、ゾウの安静時心拍数は毎分35にすぎない。ゾウの25~50年間の全心拍数をマウスは1~2年間でこえてしまうことになる。このような心拍リズムはどの脊椎動物でも大静脈と右心房の境界部或は静脈洞にある特殊な心筋群(洞房結節)自身の自動性興奮のリズムによって支配されているもので、この意味から洞房結節を正常心臓の“歩調とり pace maker”と呼んでいる。洞房結節(あるいは静脈洞結節、洞結節、Keith-Flack 結節と呼ばれる)に生じた興奮波は右心房左心房(僅かの時間差)を興奮収縮させ、心房の収縮の終りまたは少し前に左右の心室が収縮し、次いで弛緩して休止期に入り再び洞房結節の自動性興奮によって次の収縮期に入る。心房と心室の興奮の間には特有の時間的な遅れがあり房室興奮伝導時間と呼ばれ、心電図の上では P-R 間隔に相当する。これは人間では平均0.16秒ある。

洞房結節における自動性興奮の機構および心房心室間の特殊な興奮伝導の機構に関する精密な知

見が得られたのは殆んど最近約10~20年間のことである。それは硝子管微小電極を直接各々の心筋線維細胞内に刺しこみ、その部の細胞内電位を記録することができるようになり、一方電子顕微鏡によって細胞の形態学が一段と発展したからである。それまで心電図あるいは特殊な細胞外電位導出法によってさえPR 間隔に出現する極めて小さい電位のふれとしてしか記録することのできなかつた房室興奮伝導部のいろいろの部分からそれぞれ特徴的な電位が記録され、洞房結節からは振動性の電位が記録されるようになった(図1)。硝子管微小電極は直径1~3mmの硬質硝子柱を熱し

て急激に引っぱることによって先端直径0.5 μ 程度の針状のものをつくり、内部に3M KClをつめて電導性をもたせたもので、先端がきわめて細いことから細胞を傷つけることなく細胞内に刺入できる。細胞形質膜の電氣的抵抗が充分に高いことから周辺部の心筋活動による外因性電位を殆んどひろわず、記録局所の興奮に伴う電位変化を精密に記録できる。

図1に示したように洞房結節と房室結節の活動電位は他の部の電位と著しく異った形のものである。このような電位の特徴が洞房結節の自動性興奮、房室結節の著しくのろい興奮の伝導の機構と

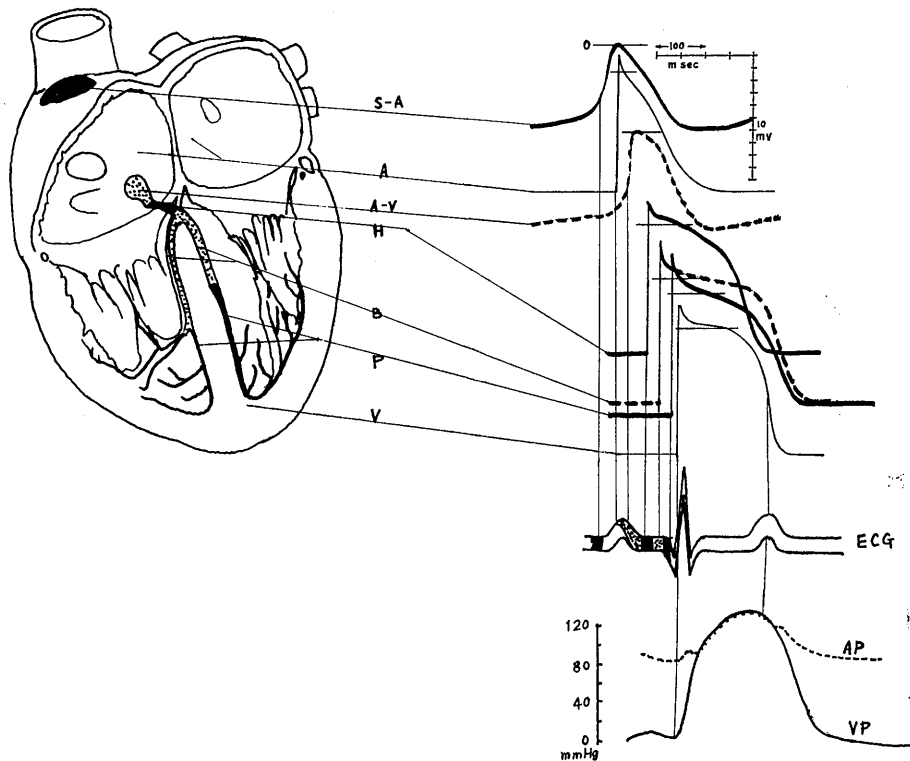


図1. 心臓特殊心筋の位置、それぞれの細胞内活動電位およびそれらと心電図、動脈圧、心室内圧の時間的な関係。ヒトの心臓前壁部を切除し右心房、左心房、右心室、左心室が同時にみえるようにした模型図(左側)に特殊心筋の位置を画いてある。右側の図は上段に心臓各部の細胞内活動電位の波型の模式図を示したもので、太い実線と点線で画いたものは特殊心筋の電位であり、細い実線は心房筋と心室筋の固有心筋の電位を示している。各電位頂点付近の横線は、細胞外の電位、すなわち基準零電位をあらわす。心臓各部の活動が心電図上のどの部分に相応しているかを示したものが中段の心電図であり、それが動脈圧と左心室内圧の時間的な変化とどのように対応しているかを表わしたのが下段である。A; 心房. AP; 動脈圧の変化. A-V; 房室結節(田原結節). B; 右脚および左脚. ECG; 心電図. H; ヒス His 束(房室束). P; プルキニエ Purkinje 線維, S-A; 洞房結節. V; 心室. VP; 左心室内圧の変化,

密接に関係しているのであるが、それについては後程述べることにしてしよう。

2. “歩調とり”の発生

自動性興奮の生ずる歩調とり部分が形成される時期は胎生期の相当初期段階であり、動物の誕生よりも大部早期に歩調とりが発生し活動を開始している。

ヒトの胎児では、胎生6カ月ではすでに1分間156という速い心拍リズムが記録されているが、組織学的には体長8mm以前(少くとも胎生2箇月以前)の早期に洞結節原基が静脈洞右角部の壁に認められる。

最もよく調べられているニワトリでは胎生約30時間にはもう第1回の心拍が開始する。微小電極によって調べてみるとまだ心拍が認められない28時間(8原節)にすでに心臓の洞房境界部近傍で緩い立ち上り相をもった特徴的な活動電位が記録される。映画撮影によって収縮をくわしく調べてみると心筋の律動的な収縮は右心室から始まるように見え、(この段階でも心拍リズムを支配しているのは洞房境界部であるがその収縮は認めにくい)、数時間後にはそれまで心室にかくされていた右心房、心耳が拍動し始める。心房の収縮リズムは次第に速くなり心室は右心房の歩調にしたがうようになる。胎生3日目(25原節、45時間)には、血球がはじめて心臓の中を流れ、心房の後壁にはっきりと静脈洞が生じ、この洞が心臓全体の歩調とりとなり一生の間心拍リズムを決定することになる。心臓の他の部分は歩調とり部分の周期的興奮のリズムによって支配されそれら自身の内在性の心拍発現能力を失うのである。

何らかの原因で洞房結節の自動性興奮が止まるかあるいは房室結節に伝わらなくなるとしばらくしてから房室結節が自動的に興奮しはじめるがその拍動数は洞房結節の約 $\frac{1}{2}$ という低頻度である。房室結節に自動性興奮がおこるまでの間、人間ではしばしば失神、痙攣、呼吸障碍等の症状が発作的に現れ、これをアダムス・ストークス症候群と呼んでいる。冷血動物ではさらに第3の自動興奮部として大動脈起始部にある動脈球が存在する。一般に特殊心筋、すなわち温血動物では洞房結節、房室結節、房室束、右脚、左脚、Purkinje線維、冷血動物では静脈洞結節、房室漏斗、動脈球は自

動性興奮を発生させる能力を有しており、正常では一番高頻度のリズムで活動している洞房(静脈洞)結節が全体を支配しているのである。心房・心室個有筋には自動性興奮は生じないと考えられている。

心臓各部分がそれぞれ内在的な心拍リズムをもっていないながら歩調とり部によって統制されている事実は大変興味深い。イモリ胎生の管状心臓を切断してみると心臓の長軸にそって少くとも8箇の心拍数の異なる部分に分けることができ静脈洞に近い部分ほど高頻度の内在心拍数を有しているという実験がある。さらに、内在的な心拍リズムの差は組織単位にとどまらず細胞単位にまでさかのぼることができる。以前は心臓は一つの合胞体と考えられ心筋細胞は密着しあってあたかも一箇の細胞単位のように一箇所で起った興奮は、池に投げられた一石の波紋が広がるように全心臓に伝播してゆくものと考えられていたが、ここ10~20年間の研究によって心臓もまた、明瞭な細胞境界によって分けられた個々の心筋細胞の連合体であることが明らかにされた。ただ生理学的には細胞間の興奮伝導性は一般には極めて高いので機能的には合胞体様の反応を示しているのである。しかしトリプシン等の酵素によって細胞間の接着をはがし、ばらばらにして細胞培養してみると、細胞の各々が、主に心臓のどの部分からとり出された心臓細胞であるかによってそれぞれ個有のリズムで拍動することがわかっている。胎生5~7日目のニワトリ胎児の心臓をばらばらにして培養してみると培養皿の底面に細胞が附着した段階ではそれら細胞のうち約10%ぐらいが自動的に興奮しているが、2~3日培養をつづけると細胞が平らになり増殖し網状の単層細胞群を形成してきて、細胞の各々が隣接するいくつかの細胞と手をつなぎあうようになる。この段階では2~3の自動興奮部を焦点に約50%の細胞が各々の焦点の歩調に同期して拍動するようになる。初めに自動性興奮を示す細胞は胎生心臓の中にあった特殊心筋細胞であって、その他の多くのものは固有心房・心室筋細胞と考えられている。このような考えは出生後の哺乳類心臓でも確かめられており、幼若ラット心臓の細胞培養でもまず自動性興奮を示す細胞は全体の2%しかないという。初めちがったリズムで拍動しているそれら個々の自動興奮細胞あるいは

組織片を互に密接に接触させてやると同調して収縮するようになる。この際、常に心拍数の最も多い細胞が歩調とりとなる。しかし歩調が単一細胞によってのみ決められるものではないらしい事実があり、隣接する他の細胞も何らかの影響をもっていて、実際の心拍数は隣接細胞全体の合意の結果定まるものようである。

胎児心臓の静脈洞歩調とり部は幾百幾千の細胞から成立っており、その内部での統御が行なわれて全体として一定リズムの歩調で心臓の他の部の拍動を支配している。胎児内にあるか、胎児細胞外液成分に似た一定温度の液中におくと心臓は幾

時間にもわたって一定拍動数で拍動しつづける。酸素不足のような環境条件の変化は心拍数を下げることが元の状態に戻すと再び歩調とりはその基本リズムを回復する。動物はその種属ごとに一定の心拍数の歩調とりをもっており、この一種の基準拍動数は心臓環境条件の変らないかぎり一定である。

ここに面白い実験がある。トラサンシヨウウオとブチサンシヨウウオの二種類の動物をつかい心臓が拍動しはじめる前に一方のサンシヨウウオ心臓を他の種に移植するのである。移植された心臓はもとの種の個有心拍数で拍動するものであろうかあるいは移植された方の種の個有心拍数にしたがるのだろうか。一方の心臓が他種の心臓とおきかえられて血液を拍出するようになって、あるいは尾部に移植されて第二心臓となっても、心臓はもとの種個有の心拍数で拍動しつづけ胎生発育がすすんでも移された種には影響されずもとの種の心臓本来の拍動数発育変化パターンを示すものである。このように歩調とりの個有心拍数はそれぞれの動物特有の定まったものなのである。いろいろの動物の心拍数の数例を表1に示す。その他の多くのデータは参考書2等を参照されたい。

表1. 脊椎動物（人間については図2参照）の心拍数

種 類	体 重	心 拍 数 (1 分間当り)
ウ シ	500 kg 38°C	46—53
幼 若		106 (100—115)
新 生 児		(141—160)
胎 児		161
イ ヌ	5—20 kg	90 (72—200)
幼 若	1 kg	208 (145—275)
新 生 児		(160—180)
胎 児		(120—170)
ヤ ギ	33 kg 39°C	81 (70—135)
新 生 児		(145—240)
胎 児		(120—246)
モルモット	300—750 g	(230—300)
インドゾウ	2,000—3,000 kg 36°C	(25—50)
ウ マ	380—450 kg	(34—55)
幼 若		63 (60—71)
新 生 児		(100—120)
ネ コ	2.5 kg	(110—240)
幼 若	117 g	300
新 生 児		300
マ ウ ス	10—20 g 38.4°C	624 (480—738)
ラ ッ テ	252 g	352 (260—450)
新 生 児		161 (121—201)
胎 児		(95—256)
ヒ ツ ジ	50 kg	(70—80)
ウ サ ギ	1.3 kg	251 (167—330)
ブ タ	100 kg	(60—80)
新 生 児		227
ハ ト	240—370 g	185 (141—225)
ニワトリ	2 kg	312 (178—458)
シチメンチヨウ	8.8 kg	93
スズメ	20 g	640—910
アメリカワニ		38
ガ マ		(40—50)
サンシヨウウオ		(30—40)

3. 心拍リズムと年齢

心拍数はどの動物でも年齢増加につれて変り、一般には胎生後期程増加し、年齢増加につれて心拍数は減少する。上述の実験の示す如く、移植された心臓はトラサンシヨウウオのものであればその種属の、ブチサンシヨウウオのものであればその種属の、それぞれ特有の年齢増加にしたがる心拍数変化のパターンを示す。したがって、ある種属の歩調とりのリズムが定められているというよりは、その種属が一生の間に変化する歩調のプログラム全体が付与されているものなのである。胎生早期に心臓組織が分化して拍動を始める前に、将来歩調とり部となる組織にこのプログラムがすでに付与されていることは上述の移植実験からもわかる。

ヒトの場合は図2に示すように胎生6箇月でほぼ最大値に達した心拍数は生長し誕生後年齢を加えてゆくにしたがって次第に低頻度心拍となり成人に達してほぼ一定値におちつく。

4. 心拍リズムと自律神経

ラット胎児は胎生10日目に拍動しはじめるが、その時期には心臓に作用する神経はまだ入りこんでいないので、心拍数をかえる因子は温度、酸素、血液供給の変化にかぎられる。胎児が1日1日と生長するにしたがって個有心拍数は上昇するが、胎児の歩調よりは外因性の影響に対して比較的的感受性が低く、胎生16日目に自律神経（交感神経と副交感神経）末端が心臓組織に入りこみ、心臓神経ができあがってからでさえ、心臓自身の感受性のぶさは誕生近くまで（22日目まで）残っている。

成熟後の動物の心拍は交感神経と副交感神経の強い影響を常時うけるようになる。イヌについて自律神経の影響をしらべた次のような実験がある。イヌの安静時心拍数は毎分約90である。副交感神経の作用をブロックする薬物であるアトロピンを与えると心拍数は毎分250にも上昇する。このことから正常状態でも、延髄にあると考えられている循環調節中枢から副交感神経を通じてたえずインプルスがおくられてきており、副交感神経末端から常に少量のアセチルコリンが放出されて歩調とり部の自発性興奮のリズムを抑えていることがわかる。これに対して交感神経は促進性の効果をもっているもので、この神経を切断すると心拍は毎分65に下る。延髄の循環調節中枢から交感神経をつたわってくるインプルスは、交感神経末端からノルアドレナリンを常時放出して心臓歩調とり部を常に促進しているのである。交感神経と副交感神経は正常条件下では互に拮抗しあってそれらの影響をおよぼしているのであり、両神経を全部切断してしまえば毎分110の拍動数となる。成犬の歩調とり自身本来の心拍数はおそらくこの程度であろう。小犬では交感神経系が副交感神経系よりも強い影響力を有し、成犬ではその反対になる。このことから表1 および図2 に示した各種脊椎動物とヒトの年令と心拍数の関係も、出生後は歩調とり部本来のリズムを示しているのではなくて心臓神経の持続的な影響（緊張性神経支配）をうけている状態での心拍数であり、年令によって本来のリズムが変ることを直接示しているのではない。ラットの安静時心拍数は胎生後期から上昇しつづけて生後10日でも最大値をとらず35日目まで上昇しつづける（毎分約550）が、

交感神経作用をブロックするプロプラノロールを投与するとこの年令に伴う心拍数上昇は殆んどおこらずどの年令でも毎分250～350の間にとどまる。ラットでは交感神経は誕生前1～2日で効果をあらわすが、副交感神経は生後16日まで効果をあらわさない。その後心拍数はこれら二つの神経の支配下であり交感神経の方が僅かに強い効果を保ちつづける。

要するに、心臓は胎生初期に拍動をはじめたときは神経の支配をうけない独立の器官として自動性興奮をくりかえしている内在性の歩調とりによってのみ駆動されているが、生長するにしたがって、心臓外から神経系が一つずつ入ってきてそれ

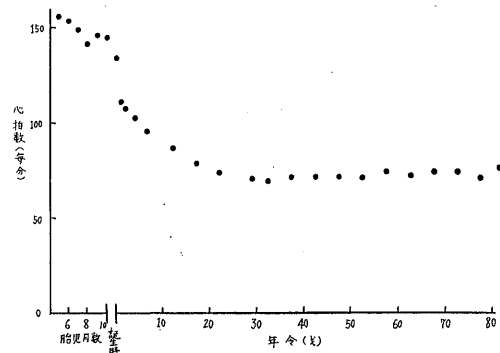


図2. 年令と心拍数の関係（ヒト）. この図には胎生6箇月までしか示されていないがこれより初期にはかえって心拍数は少ないものと考えられる。

らの影響をうけるようになる。その支配神経（心臓神経）を介して体の他の多くの器官の活動の要求に応じて、心拍をはやめたりのろくしたり、心臓の収縮を強めたり弱めたり、心房と心室間の興奮伝達時間——それは心房内から心室内への血液のおくりこみ時間となるのだが——をちぢめたりのぼしたりして血液循環全体の調節に関与するのである。交感神経はそれら調節のうち促進的効果をうけもち副交感神経は抑制的効果をうけもっている。このようにして成熟動物の心臓は体全体の要求に対して広範囲の変化に応じうるのである。これら調節機構は生後大部時間がたってから完成されるが、そのめばえは動物誕生前にすでに認められる。

安静時心拍リズムはほぼ一定であることはすでにのべてきたが、精密にしらべてみると正常動物

安静時にも僅かながら常に動揺がある。この動揺は呼吸に伴った周期的な変化で、息を吸いこむ時心拍数増加、はきだす時減少する。正常動物でもこのことは認められ呼吸性不整脈と呼んでいる。呼吸が激しく深くなると動揺も著しくなる。この動揺は延髄にある循環調節中枢が呼吸中枢の近くにあつて直接その影響を受け、また呼吸に伴う肺運動によって反射性にも影響を受け心臓神経を介して心拍リズムに効果があらわれた結果なのである。

表 2. カメ (*Pseudemys scripta*) の心拍数と温度との関係

A. 外界の温度 (°C)		心拍数 (毎分平均)	
15—20		5	
20—25		19.3	
25—30		17.1	
30—35		10.2	
B. 体温 (°C)		心拍数 (毎分平均)	酸素消費 (平均 cm ³ /g/h)
5	5		
10	5		0.01
20	12		0.022
30	33		0.043

表 3. いろいろの品種の犬についてみた体重、代謝および心拍数の関係

体重 (kg)	代謝 (kcal/kg)	脈拍数 (毎分)
19.80	45.9	—
20.00	—	85
6.5	66.1	120
3.19	88.1	—
1.75	—	180

表 4. オカダンゴムシ *Armadillidium* の体型の大小と酸素消費

体重 (mg)	15	33	50	100	160
酸素消費 mm ³ /h	3.0	5.2	7.2	11.2	15.2
体重 g/h 当り	200	174	144	112	94
体表単位面積当り	48.5	54.2	53.0	49.9	51.6

表 5. いろいろの状態の人間の心拍数と拍出量

状態	心拍数 (毎分)	心拍出量 (l)
安静時	72	4.9
睡眠時	60	
	65	
運動時	92	14.75
暖かい部屋の中	73	6.5
寒い部屋の中	57	8.6

5. 心拍と体温

心拍数に直接影響する因子として体温の変化がある。脊椎動物の中でも冷血 (あるいは変温) 動物は、殊に外界の温度変化の影響を受けやすい。陸上の気温は常に大きく変動するため大きな効果をおよぼすことになる。カメの一種 *Pseudemys scripta* について測定した値は表 2 に示してある。外界の温度の上昇により体温が上昇し、体内の代謝も盛んになって酸素消費が増大することと心拍数の増加は密接に関連している。身体各部の酸素消費増大の需要を満たすためには循環血流量を増加させる必要がある。心拍数上昇の機構は歩調とり細胞の自動性興奮リズムが速くなることに求められるもので、このことについては後にふれる。

6. 心拍数と体の大きさとの関係

温血動物では特に体の大きさと心拍数との間にも密接な関係が認められる。いろいろの品種の犬について体重、代謝と心拍数とを比較したのが表 3 であるが、小さな動物ほど体重当りの体表面積が大となり、体表からの熱損失が大となるのでその熱損失をおぎなうために代謝が盛んとなり、心拍数も多くなるという機構が考えられる。各種の動物についてみても大略そのような関係が認められることは表 1 についても云える。

冷血動物のデータは少ないが最近の文献ではカメの体重が大なる程心拍数が少ないという結果が発表されている。

体表面積が酸素消費すなわち代謝に直接的な関係があることは等脚類のオカダンゴムシについて調べたデータがある (表 4)。

体重、体表面積のみならず体型も心拍数に関係していることは、例えばキリンについて考えてみるとわかりやすい。キリンの心拍数は毎分 60~66 であるが、心臓から約 3 m 上まで血液をおしあげて脳に血液を循環させ、下方は趾の先まで血液をめぐらせているのであるから体重よりも体型が心機能に関係しているものと考えられる。

7. 運動と心拍数

運動時に心拍数もふえ心拍出量も増加することはいろいろの動物のいろいろの運動状態についてはいろいろの動物のいろいろの運動状態についてしらべられているその 1 例を表 5 に示す。このときの心拍数の増加は、体温上昇、血中成分の変化

も関係するが主には循環中枢を介する反射性の促進効果によるもので、迷走神経活動の抑制と交感神経効果の増大の両方がおこっているものである。

心拍数を著しく減少させる状態としては潜水がある。これまで研究されているすべての陸生動物、殊に水中にもぐる生活をしているアザラシ、イルカ、カバ、ジュゴン、ビーバー、アヒル、ペンギン、ウミガラス、ナイルワニやカメでは潜水時の徐脈が著しく強くおこる。魚類の場合は逆に水中からひきあげると徐脈がおこる。水中にもぐる生活をしていないイヌ、ネコやヒトでも潜水させると徐脈はおこるがアザラシ等に較べるとその程度は軽い。アザラシが水にもぐり息をこらえている間は水上にあった時毎分80ぐらいの心拍数が1/10にも減少する。心電図でみると心臓収縮期の延長はあまりおこらず、弛緩期の著明な延長がおこっていることがわかる。潜水時の徐脈はヒトでは海女についてよく調べられている。潜水時徐脈も、おそらくは反射性機構が最も主要な因子であると考えられるが、その本性、潜水時の全身循環との関係等についての興味ある結果が最近ますます多く集められている。

8. 細胞内電位記録法による心拍リズム 発現機構の解析

心拍リズムを決定する歩調とりは冷血動物では静脈洞、温血動物では静脈洞と心房の境にある特殊な結節組織であることはすでに述べた。しかしこの洞結節を形成している細胞のすべてが歩調とり細胞ではなく、その中の限られた数の、おそらく数個の、細胞だけが真の歩調とりであり、その細胞の自動性興奮リズムが洞結節、ひいては心臓全体のリズムを決定している。真の歩調とり部が結節内のどこにあるかを調べるには単極あるいは双極細胞外導出によって各部の活動電位を記録してみる方法がとられてきたが、近年細胞内電位が記録されるようになって飛躍的に精密な解析がなされてきている。図1に示すように洞房結節と房室結節の細胞内活動電位の型は他の部分のそれとは著しく異っている。静止電位すなわちその細胞が興奮する前の電位は結節以外の部分の細胞では細胞外に対して負の90 mV以上もあるが、結節部では60 mVぐらいの低い電位しかもたない。

結節部は静止電位から緩やかに活動電位に移るのに対し他の部の細胞は瞬間的に+20 mV以上まで移行(オーバーシュート Overshoot)する。結節電位は興奮時にも(+)に移行する部分はおそらく僅かであるかあるいは殆んど細胞外電位(零電位)を最高値として再び(-)に移行する。これら2種類の結節のうち、房室結節は正常では洞房結節から心房をへて送られてきた興奮によって受動的に興奮させられているもので、形は似ているが歩調とり細胞電位ではない。洞房結節の電位は活動電位の終りから再び緩やかに上昇しはじめ、その緩徐な脱分極がある程度進行すると閾値電位に達しそこから再び活動電位に移行する。活動電位前のこのゆるやかな脱分極過程こそ自動性リズムの根源ともいえるもので、これを歩調とり電位と呼んでいる。閾値とは(1)興奮性細胞に伝播性の反応をおこさせるに必要な最も小さい刺激の強さ、すなわち電気で刺激した場合は μA で表わされる電流の強さ(電流閾値)、および(2)伝播性の反応をひきおこすに十分な膜電位脱分極の臨界点(電位閾値)と定義される。したがって自動性とはその細胞の電位閾値に達するまで自己脱分極をおこす興奮細胞の内在的能力であると表現できる。どの興奮性細胞も隣接する細胞の興奮によって受動的に脱分極されるがこれは自発的な興奮ではない、というのは静止電位と閾値電位とが安定していて両者の値が十分にひらいているかぎり周期的興奮は発生しないからである。正常状態では心房と心室の個有筋は弛緩期にはそのような安定な静止電位を保持しているものであり、自動性興奮を示すことはない。隣接する細胞によって受動的に興奮させられた瞬間突然折れ曲がったように立ち上って活動電位に移行する(図1)。房室束、右脚、左脚、およびプルキニエ線維も心房・心室個有筋とほぼ同様の活動電位型を示しているが、これら特殊筋線維細胞は他の細胞からの興奮伝達ブロックされたり、切り出されてRinger液などの人工液中にしばらく放置されるとだんだん静止電位が浅くなり遂には洞房結節の電位に似た経過で自動性興奮を示すようになるが、そのリズムは通例洞房結節の1/3以下である。房室結節の一見歩調とり電位に似たゆるやかな脱分極相はその部の極めて低い伝導速度に関係しているものであるが(詳細は参考書7を見られたい)、この細胞は本来静止電

位が低いので閾値電位との差も少なく自動性興奮を起しやすい。

9. 心拍リズム変調因子と自動興奮活動電位

いろいろの心拍リズム変調因子が歩調とり細胞の活動電位におよぼす効果には三つの基本型がある(図3)。リズムが低下するのは閾値があがるか(A-A)、歩調とり電位がさらにゆるやかになるか(A-B)、あるいは静止電位が深くなるか(A-C)である。逆にリズム上昇には閾値下降か(B-A)、歩調とり電位が急峻になるか(B-B)、あるいは静止電位が浅くなること起因となる。これらのうちの一つあるいはそれ以上の変化がおこって心拍数が変わるのである。

温度を下げると心拍リズムが低下するのは、図4に示すように歩調とり電位の傾斜(脱分極速度)

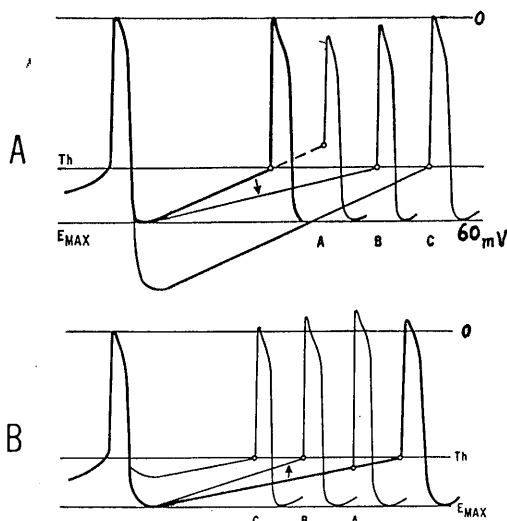


図3. A: 歩調とり細胞活動電位のリズム低下機構を示す模式図。正常リズム時の電位は太線で画いてある。(A) 閾値(Th)の上昇か、(B) ゆるい弛緩期脱分極(歩調とり電位と呼ぶ)が一層ゆるやかになるか、あるいは(C) 再分極後の最大弛緩期電位(Emax; この細胞の静止電位に相当し約60 mVの値を示す)が深くなるかによってリズム低下が起る。B: リズム上昇機構を示す模式図。太線は正常リズム時の活動電位を示す。(A) 閾値(Th)下降か、(B) 歩調とり電位傾斜が急峻になるか、あるいは(C) 静止電位が浅くなることによってリズム上昇が起る。

が低下して閾電位に達するのに時間がかかるためであることがわかる。この実験は切り出したヒッジのプルキニエ線維が自動性興奮をあらわしてきてから、その中の歩調とり電位を示す細胞から電位を記録して実験したものである。

心臓神経の効果も歩調とり細胞の活動電位の変化で説明される(図5)。副交感神経の心拍抑制作用は歩調とり電位傾斜の低下と静止電位がさらに深くなるということに起因するものである。しかしウサギの洞房結節の中で歩調とり電位が最も著明にあらわれている“真の歩調とり細胞”におよぼす迷走神経刺激の効果は、静止電位にはほとんど変化をおこさず歩調とり電位傾斜を著しく低下させることがわかっている。したがって、歩調

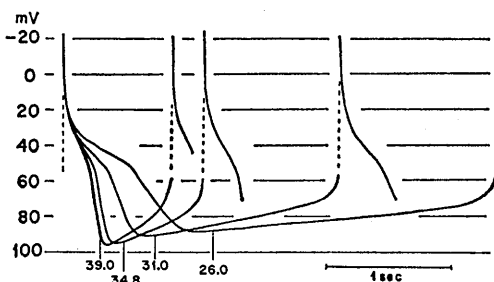


図4. プルキニエ Purkinje 線維が自動性興奮を示している時その線維内の歩調とり細胞から活動電位を記録し、温度を下げた際の効果を示す。各記録の下に記した数字は温度(°C)を示す。

とり電位傾斜低下が脊椎動物一般に共通する機構なのであろう。交感神経の効果は歩調とり電位の傾斜上昇と電位振幅(静止電位と活動電位頂点との間の電位差)の増大によって説明されるが、ウサギの実験では振幅が変わらないので、交感神経の場合も歩調とり電位傾斜上昇が基本的な機構であると思われる。

心臓神経刺激実験の際しばしば見られることは、刺激前に“真の歩調とり細胞”であったものが、刺激中あるいは刺激後に歩調とり電位があまりみられなくなるか全く失われて静止電位から急に折れ曲って活動電位に移行する型の電位になり、他の細胞によって駆動される細胞に変わってしまうことである。このような現象を歩調とりの移転と呼んでいる。洞房結節部内の心臓神経分布の濃淡は一樣でないで、常に神経の作用をうけている心臓は正常でも歩調とり移転がひんぱんに

きているものと考えられる。結節が幾千という細胞から成立していることも、この移転機構とあわせて、あまりにも強い抑制神経効果時の長時間の心拍停止を防ぐ一種の安全弁をなしているのかもしれない。

10. 歩調とり電位の発現機序

歩調とり電位はどのような機序で発現するものか。興奮性細胞形質膜がどのような抵抗（インピーダンス）をもち、それが活動時にどう変るかについてのイカ巨大神経の実験結果に基づいて、Hodgkin, Huxley を中心とするイギリスの生理学者がいわゆるイオン学説（Na 説）をたてた。それによると膜をとる電流は主として Na と K イオンによって運ばれ、それぞれのコンダクタンス値は膜電位と時間の関数として一定の微分方程式によって表わされる（Hodgkin & Huxley の方程式）のである。興奮性細胞は一般に細胞外液に較べ細胞内 K イオン濃度が高く Na イオン濃度が低い。このようなイオン濃度差は代謝エネルギーを用いてたえず K イオンを外にくみ出す一種の能動輸送機構によって維持されている。静止時には K イオンに対する選択的透過性があるので細胞内外の K イオン濃度差に基く濃淡電池として計算される値（約 -100 mV）の静止電位を保っている。活動時には瞬間的に Na イオンに対する透過性が高まるので今度は細胞内外の Na イオン濃度差に基く濃淡電池として計算される

値（約 +40 mV）の overshoot が発生する。K 電池にシリーズにつながる抵抗のコンダクタンスを g_K , Na 電池のそれを g_{Na} として等価回路模型をつくり、1本の線維としてとり出せるヒツジのプルキニエ線維についての実験結果からえられるかぎりでの定数を計算し、それらの価を Hodgkin & Huxley の微分方程式に入れて電子計算機によって Noble 等が計算した結果は図 6 A に示してある。Deck & Trautwein は同じくプルキニエ線

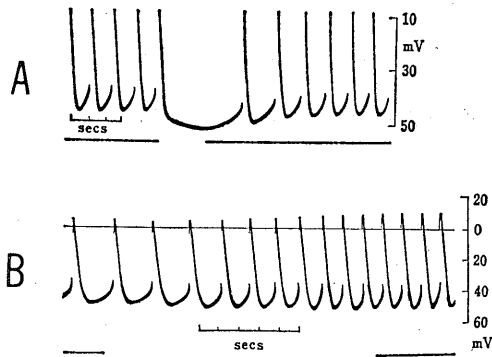


図 5. カエル静脈洞心臓歩調とり電位に対する迷走神経（副交感神経）(A) および交感神経 (B) の作用。最下段の線のきれめの間神経を刺激している。A では歩調とり電位がゆるやかになり、静止電位も深くなって心拍の停止、リズムの低下がみられ、B では歩調とり電位の傾斜が急になり活動電位振幅も増大しリズムの上昇がみられる。

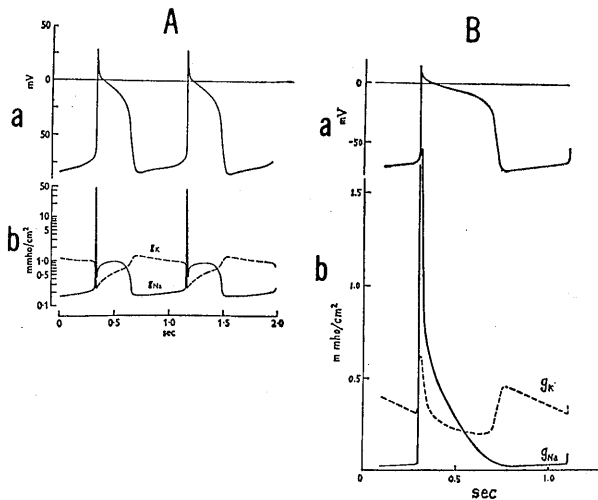


図 6. Hodgkin & Huxley の説にもとづく自動興奮 Purkinje 線維の活動電位の Noble の計算値 (A) と Deck & Trautwein の実験結果 (B)。それぞれの図の a は活動電位 b はコンダクタンス変化の時間経過を示す。

維で実験を行なったのであるが、実験条件が幾分異なるため結果も異なり、その結果を図示してみると図 6 B のようになる。両者のちがいはまず B では Na コンダクタンスがゆっくりとなだらかに元に戻る (g_{Na} の不活性化が緩い) に対し A では急に戻って再び少し上昇し活動電位のつづく間上っているとしている点である。さらに大きなちがいは K コンダクタンスの変化が全く反対であることだ。しかし歩調とり電位部分についてだけ注

目すれば両者の間に質的な差はない。時間的経過と共に自然に脱分極してゆくこの歩調とり電位は (1) その時相における Na コンダクタンスの上昇 (Na 依存電流の上昇すなわち Na 電流漏れ) と (2) K^+ イオン透過性に対する膜抵抗の漸増 (K コンダクタンスの漸減) の二つの変化が同時に進行しているとしている点である。閾値で急に Na コンダクタンスが上昇することの機構は不明であるが、(1) と (2) の因子が歩調とり組織の形質膜自身の物理化学的構造をかえて、閾値をこえたところから急激に上昇するのだろうかという莫然とした推測しかできない。根源的な説明例えば歩調とり細胞形質膜の分子構造を明らかにしてその物理化学的变化によって発生機序を明らかにするには、基本的な実験事実があまりにも少なすぎる実情である。もし大胆な仮説が許されるならば、細胞形質膜の必須構成単位としての Ca^{++} イオンと磷脂質の結合あるいはキレートの量的なあるいは質的な特異性が他の非自動性興奮細胞形質膜におけるそれらとの比較において明らかにされてゆくのではないかと推測している。

前述のように、数個の歩調とり細胞の相互作用によってその細胞群の統一した歩調とりリズムが生みだされているとすると、細胞1箇の形質膜の性質にとどまらず相互効果、微細構造の問題を含め、他の自発性興奮細胞興奮の知見も参照にしながら総合的に解明してゆく方向にすすむものであろう。その一つの示唆は膜の化学的モデルの研究からえられるかもしれない。Sphingomyelin を主に含む特殊な脂質薄膜の人工モデルについて実験的に振幅 40 mV 毎分約 100 の頻度の自動性興奮歩調とり電位様の変化を示す電気現象を生みだすことに成功したという発表 (1967年) もみられる。

歩調とり部としての役割を演じている洞房結節細胞は光学顕微鏡のレベルでも心臓の他の部分とは著しく異った特徴が認められるが電顕でも、(1) 筋原線維が少なくその配列もばらばらで、(2) ミトコンドリアも少なく、(3) 個々の細胞膜が二重基底膜によって密に接着しあっている等の特徴が認められる。しかしこれらの形態学的特徴が歩調とりの必須の特質であるとはいえないのは、このような特徴がそれ程著明ではないプルキニエ線維、冷血動物例えばガマの房室漏斗の線維も、洞(房)

結節の支配から脱すると容易に歩調とり機能をもってくることからわかる。

11. 無脊椎動物心拍リズム発現のしくみ

これまでほとんど脊椎動物の心拍リズムについてのべてきたが、無脊椎動物の心拍リズムについても少しふれておきたい。

軟体動物の心臓は胎生初期のニワトリ心臓のように未分化で、優勢な歩調とり部が分化していない段階のまま一生をすごす。

しかし脊索動物被囊類では、はっきりした歩調とり活動があることが以前からわかっている。この動物はいろいろの点で特異な海産動物である。その小さな心臓には二つのはっきりした歩調とりが心臓の両端にあり、正常では収縮が一方の端から出発し心臓の蠕動運動を開始させる。しばらくしてこの脈動が次第におさまり 2~3 秒後には今度は他の端から自然に心臓収縮が始まる。こうして循環が全く逆の方向にかわる。このように心臓拍動方向の逆転は昆虫類を含めて無脊椎動物ではあまり珍しいことではない。これらの心臓のリズム発現は本質的には心筋起源性の歩調とり機構に属するものである。

節足動物の心臓は強い神経支配下にある。

心臓拍動の逆転も含め、切りだした心臓の自発性収縮は、節足動物の多くの種類では心筋源性的自動性よりも心臓神経節と運動ノイロンの活動が優位にたつものである。このことは、心筋源性心臓でみられた特徴的な歩調とり部が存在せず、歩調とりリズムの発生は心臓に隣接する神経節の神経構造の中に局在している。心臓からは歩調とり細胞の特徴的な活動電位は記録されず、神経節内の歩調とり神経細胞から周期性放電が記録されている。

参考文献

- 1) Ann. N. Y. Acad. Sci. 127 (1965) Part I. Comparative morphology of the cardiac conduction system and the comparative physiology of cardiac excitation. 比較生理学的見地からのべられた多数の総説が含まれている。
- 2) Buddenbrock, W. V. (1967) Vergleichende Physiologie. Band IV. Blut und Herz. Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart. 比較生理学叢書の一冊。年令、体重、温度等と

心拍リズムの関係の記述は詳しいがリズム発現の機構についてはあまりふれられていない。

- 3) Noble, D. (1966) Applications of Hodgkin-Huxley equations to excitable tissues. *Physiol. Rev.* **46** (1).

心拍リズムについての解析は、この中に引用してある Noble の原著を見る必要があるが、一般的なイオン学説の展開はユニークなものがある。

- 4) Paes De Carvalho, A., De Mello, W. C., & Hoffman, B. F. (1960) The specialized tissues of the heart. Elsevier, Amsterdam.

国際シンポジウムの報告集であるが、シンポジウムに参加した各研究者の考え方を知るにはかえって原著よりもよく、論文後にある討論も参考になる。

- 5) Wessells, N. K. Vertebrate adaptations. *Readings from Scientific American.* W. H.

Freeman & Co., San Francisco.

きわめてわかりやすく科学知識を解説してる点で優れた記事が集められている。心拍について、概説的なことを知るには最も要をえている。

- 6) 松田幸次郎 (1963) 心筋の電氣的性質と活動電位, *医用電子と生体工学* **4**, 264-276

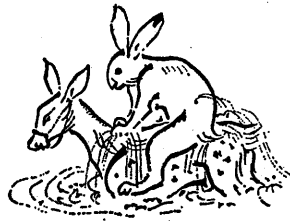
電気生理学的な心筋の性質を殊に専門外の人が理解するに最もわかりやすい総説であろう。

- 7) 松田幸次郎編 (1969) 生理学大系 第Ⅲ巻, 循環の生理学, 医学書院.

循環の生理学全体については、我国で最も詳しいものといえる。

- 8) 山岸俊一 (1965) 自動興奮性細胞, *生物物理* **5**, 113-124

特殊心筋細胞を中心に、Hodgkin & Huxley 説に基く解説である。本文の図 6B はこの中から引用した。



第 8 章 呼 吸 リ ズ ム

横浜市立大学医学部第一生理学教室

島 山 一 平

呼吸運動のリズム機構は生命の象徴として古代からいろいろの考察が加えられたが、現在では延髄およびその上位中枢の総合的活動を根源とすることがわかってきた。いわゆる呼吸中枢の活動の様相は脳の破壊、刺激、活動電位の記録、呼吸反射の解析によってかなり明らかになった。一方呼吸リズムは非線形振動のよい例で、それに対する上位中枢や末梢からの調節機構はこのような見地に立つと、かなり明快に理解することができる。(編者)

1. 呼吸リズムの認識

呼吸運動は生命に直結する直観的な生命現象であるからおそらくは原始時代の人類でもこれに強い関心を持ったであろう。“息をひきとる”ということばは死を意味する日本語であるが英語の *expire* ドイツ語の *ausatmen* も“息を吐く”のほかに“死ぬ”という意味も持っている。

現在、呼吸 *respiration* ということばは古代人が認識していた“呼吸運動”すなわち外呼吸だけでなく広く細胞レベルのガス交換をも含めて使われるようになったが、それは空気の化学的成分が明らかとなり呼吸運動の意義が明確となった19世紀以降のことであって、学問の花が咲いた古代ギリシアでは当然外呼吸としての認識しかなかった。当時のギリシアの哲学者の多くは生と死の根源を探ろうとして呼吸について色々の考察を行なっている。プネウマ *pneuma* を仮想して作り上げた古代の生体機能像は現代人から見ると荒唐無稽に思われるが、2000年以上も前のわれわれの祖先の思索の道をたどると、なにか胸に打たれるものを感じざるをえない。

アリストテレスは呼吸(運動)は体内における“熱分の増大”によって引き起こされると考えた(呼吸について *Περί αναπνοής* 第21章)。すなわち熱分の増大により胸が膨脹し、空気が吸いこまれ、これにより冷却が行なわれると胸は収縮する。そして空気が出て行く。つまり彼の考え方を現代の物理的概念に置き換えると、体内における発熱をエネルギー源とする熱膨脹現象としての振動であるということになる。またエンペドクレスは“血管の中で血液が上下するとき空気が出入するのである”と水時計の中の空気と水の運動

を例にあげて主張した。ただしこの血液運動がどうして起こるかは説明していない。アリストテレスの説が呼吸運動の自動性を意味するのに対し、エンペドクレスの考え方は他に歩調とり部を想定するものといえよう。

現代科学に立脚した知識は呼吸運動が熱放散に役立つことを、また呼吸運動と血液循環が密接に関係し合っていることを示している。しかし呼吸リズムの起源については神経中枢にその座を追跡しえたのであり、われわれ現代生理学者は相当の自信をもって「魚類から人類に至るまでの動物の示す呼吸運動は呼吸中枢の自動性 (*automaty*) あるいは自律性 (*autonomy*) によるものである」と断言することができる。

2. 呼吸運動の自動性と自律性

Wyss (1964) は自動性と自律性を明確に区別して呼吸リズムを論じている。彼によると“自律性”は内因によって細胞内に自発的に生じる現象だけを示す用語であり、反射や内部環境などが関与して生じる“自動性”とは区別すべきものである。過去において呼吸リズムの自律性と呼ばれているものは、しばしば本質的には自動性であるという。

いうまでもなく呼吸運動はある程度意志の働らきで制御することができる。一方それはいわゆる自律機能の代表的な一種として意志の関与なく円滑に行なわれ微妙に調節されている。生の象徴であるこの運動はわれわれ人間が誕生した時から死に至るまでほとんど休みなく行なわれている。それは休むことなく拍動を続ける心臓と同じくほぼ規則正しい律動的な運動である。ただし心拍動は誕生以前の胎児の頃から続いているのであるが、

呼吸運動は呱呱の声をあげるといふことばに象徴されているように、われわれ胎生動物としては母の胎内をでてから始まるのである。

19世紀初頭の古典的な研究においても呼吸運動には延髄に主座を持つ呼吸中枢が重要不可欠であることはわかっていた。しかし呼吸リズムが神経細胞それ自身の持つ律動性によるのか、神経細胞同志その他の相互関係によって発現し維持されているのかは明確化されていなかった。どちらかといえば末梢部と中枢部の相互連関に注目する研究が多かった。すなわち Wyss のことばを借りると呼吸運動は自動的に行なわれていると考えられていた。

3. 破壊法による呼吸中枢の探索

多くの解説が呼吸中枢は Le Gallois (1812) によって発見されたと記している。その論文の題目“Expériences sur le principe de la vie, notamment sur celui des mouvements du coeur, et sur le siège de ce principe.”(生命の原理、特に心運動のそれ、および生命の座に関する実験) からわかるように、彼の研究の目的は生命維持の原理を探ろうとするところにあった。心拍動と呼吸運動の回復不能の停止は死を意味すると考える。彼は脳幹に生命の座を求めて脳の色々な部位に切を入れ実験動物が死ぬかどうかを観察した。延髄の迷走神経の出口よりも尾側に横切を入れると吸息運動が停止する。そこで彼はこの部分より上に吸息中枢が存在し、それにより律動的に吸息が行なわれて、おり呼息運動は2次的なものであると考えた。

Le Gallois の後を継ぐ研究者として Flourens (1842) の挙げられることが多い。Le Gallois の研究も Flourens の研究もパリで発表されている。Flourens の研究は20年間にわたり行なわれているが、彼の研究の特徴は延髄の狭い部位に生命の座の存在することを指摘したところにある。切断でなく局所破壊による呼吸運動の停止はそれが筆尖 (calamus scriptorius) の高さで行なわれたときに見られる。この部分を彼は生命点 (point vital) あるいは生命結節 (noeud vital) と呼んだ。その後もこの種の中枢破壊実験は多くの研究者によって相継いで行なわれてきた。Flourens と同時代人の生理学者 Volkman は彼に先立つ1年前の1841年に、Longet は同じ年1842年に、破壊実験に

より延髄の限局した場所に生命の座、すなわち律動的な呼吸運動の起点“呼吸中枢”が存在することを論文として発表している。

Flourens の実験事実については幾多の疑問が投げかけられた。たとえば Brown-Séguard (1858, 1860) は呼吸停止は局所破壊ではなく機械的な刺激効果であると批判した。また延髄よりも下位の脊髄に呼吸中枢が存在すると主張する者も現われた。たとえば Brown-Séguard (1860) Langendorff および Nitschmann (1880), 近くは Szkolnikowicz (1935) は新生動物の呼吸が純脊髄性に維持されることを述べているし、脊髄動物にも呼吸運動が見られたとする報告は古来少なくないが、その運動は正常のものとかかなりかけ離れており、注意深い実験では胸廓運動あるいは横隔膜運動を脊椎動物で見ることはできないという (Hermann et al. 1933)。ともかく脊髄に呼吸リズムをある程度維持しうる中枢が存在するとしても低次元のものであるといえよう。

実際 Flourens の実験を追試して見ても狭い部分の破壊では完全に持続的な呼吸停止を招くことのできぬことは、19世紀中頃から後半にかけての多くの研究者の報告するところである。そこで延髄およびその周辺の中枢部位を色々な場所で色々な範囲にわたり破壊する実験が数多く行なわれたが、その知見は依然としてなかなか一つの結論でまとめることが困難であった。

一般にあるシステムにリズム現象があるとき、そのシステムの中のある部分を破壊することによりこの律動的現象がまったく失なわれたからといって、その部分がリズムの発生源であるとは断言できない。電子回路としての発振器の重要結線が切れたり、その回路素子が劣化したりしても発振は止まりうる。しかもこの回路は全体としてこそリズム源でありうるものであり、これを構成するどの抵抗もどの電子素子もまたどの配線もそしてそのほかのいかなる素子も一般には単独としてはリズム源ではないのである。Flourens その他の破壊実験による呼吸中枢の座の探索はこの考え方からすると、それだけでは余り意味を持たないのではないかという不安を内包している。たとえば呼吸リズムは要するに一種の反射系としてのリズムなのであってこの反射系の発振条件に影響を与えるとりズムの性質が色々変化し、事情によらば発

振停止すなわち呼吸停止が行なわれるのだということも考えられる。つまり呼吸リズムは自律的ではなく自動的に行なわれるのであるとする考え方である。

このような呼吸リズムの捕え方はすでに19世紀の中頃からあった。たとえば Schiff (1858) は全延髄にわたり正中断を加えたときにも呼吸は止まらないことから、反射性の呼吸リズム維持を想定している。迷走神経を切断するかしないかが中枢破壊による呼吸停止の有無に密接に関係しており、したがって破壊により迷走神経が傷つけられるかどうかは重要な意味を持っている。たとえば古典的な Le Gallois の実験においては迷走神経根より尾側部において延髄が切断されており、当然迷走神経を介する呼吸運動反射路も断たれているわけである。迷走神経切断下の中枢破壊により一見呼吸運動が停止したと見られるときでもいわゆる頭呼吸、すなわち頭部に見られる呼吸運動、喉頭、鼻翼などの動きの残っていることがある。このあたりをどう理解するかは学説により違うが、要するに呼吸リズムが心臓における洞房結節のような歩調とり部によって維持されているのではないことが想像されるのである。

このように破壊実験は素朴な思考による誤まった結論を導きやすい欠点はあるが、手法としては簡単であるし、系統的な手順によって行なわれる限り、さらにつき進んだ研究の土台となる知識を与えてくれるであろう。この意味において Lumsden (1923-1924) の一連の研究はそれ以前の数多くの研究報告にくらべて、すっきりとまとまっており、それゆえにこそ現在の教科書などにも紹介されているのであろう。Lumsden の観察した個々の事実は必ずしもま新しいものではないが、いわば勘所をきっちり押さえているので、その後の追試もほとんど同様な事実を見ている。

Lumsden はまずネコについて、続いてイヌ、ウサギ、サルにおいて脳幹の切断を行なった。Marckwald (1890), Lewandowsky (1896) などの報告とは違い四丘体の後部で橋と中脳との連絡を絶っても呼吸運動への影響は認められなかった。(図 1 A, 1) ところがそこからやや下がった橋上部

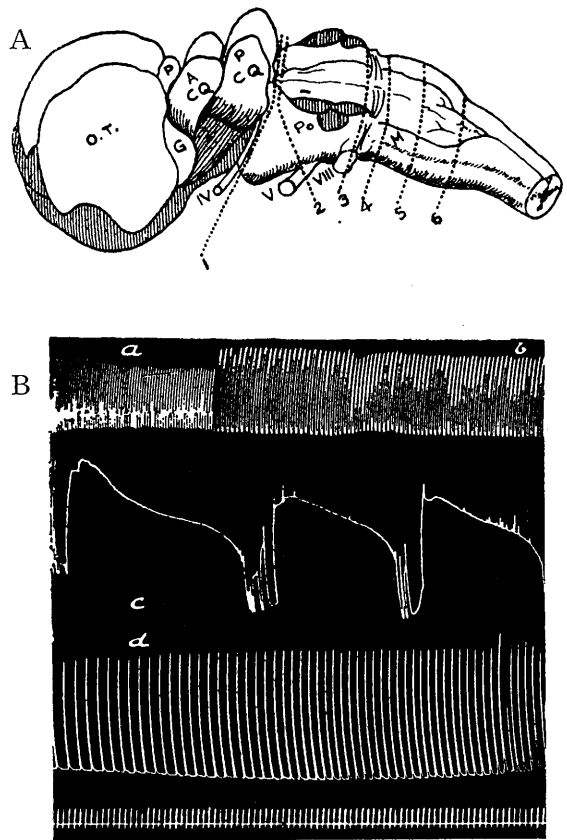


図 1. Lumsden の脳幹切断実験。切断部位 (A) と切断に伴う呼吸効果 (B)。ネコについての実験。CQ…四丘体, Po…橋, M…延髄。

から聴条にかけて橋を横に切ると(図 1 A, 3)正常呼吸運動は突如変化する。いちじるしく長い吸息相とあえぎ様の吸息運動を伴った相対的に短い呼息相とのくり返しが見られる(図 1 B, C)。この特異な呼吸運動は“apneusis (吸息持続様呼吸)”と呼ばれる。さらに図 1 A に見られるように延髄の下部に向かって順次横切を加えて行くとある場所の切断(図 1 A, 4)からは特異な短かい散発的な吸息運動(gasping, あえぎ呼吸)に移行する。さらに下部(図 1 A, 6)の切断に伴い呼吸運動は停止する。このような事実から彼は橋から延髄にかけて“pneumotaxic center (呼吸調律中枢)”, “apneustic center”, “expiratory center”, “gasping center”を分節構造として区別した。この分類は素朴な直列的思考法にもとづくものであり、要するに pneumotaxic center が下位の延髄部を制御して呼吸リ

ズムを発生するのであるとする。すなわちここからのインパルスが“apneustic center”を周期的に抑制して吸息相を短縮させ正常吸息運動とするとするのである。

したがって呼吸リズムの主座は橋に存在することになる。Stella (1938), Pitts et al. (1939)はこの点の追試を行ない細かい場所の違いはあるが原則的には Lumsden の考え方を支持している。一方 Lumsden のいう apneusis は去脳硬直の随伴現象に過ぎないとするなど幾つかの反論がある。Henderson および Sweet (1930) は Lumsden の研究発表後間もなくこのような疑問を投げかけているが、事実 myanesis 投与により apneusis が一過性ではあるが正常な呼吸運動へと転換する。Breckenridge et al. (1950) は apneustic center は Rhines および Magoun のいう reticular facilitatory system にほかならないと述べている。迷走神経を切断し橋と延髄を切り離しても血圧調節神経を切断するなどすると呼吸運動が維持されることを Hoff et al. (1950) は見いだした。Hoff および Breckenridge (1952) によるとこのような延髄性呼吸には“eupnoe”と“sighing”の二つの型をわけることができる。前者は正常呼吸に後者は Lumsden のいう gasping に対応する。延髄呼吸として色々な形が観察されているが、これはこの2型の混合状態がさまざまに変化するからであるとして説明した。また福原および中山 (1959) は迷走神経をいつ切断するかが脳幹切断実験の結果に大きく影響すると論じた。

こうして呼吸リズムの発現部位は橋か延髄かという問題が論議の対象となる。そこで古典的な Flourens の実験にさかのぼり、これを現代的な手法で検討し直すことも意味がないことではあるまい。比較的最近報告されている脳の局所破壊は電気凝固法によるものが多い。延髄の呼吸中枢に關したのものとしては Vasella (1961) の報告が注目になる。ウサギについての細かい検討の結果 formatio reticularis 中、舌下神経核のやや側方で前方腹側部ほぼ前後2 mm 左右1 mm の部分を両側で破壊すると呼吸運動は直ちに停止し呼側に傾くことが示された。彼に先立ち福原ら (1952) はネコとイヌで同様な破壊実験により聴条の高さで側方よりの formatio reticularis の対称破壊で同様な呼吸停止を観察した。これらの研究者の実験

結果は Le Gallois のものも含め呼吸性の呼吸停止としての呼吸リズムの消失を見ている。しかしこの呼吸性効果は呼吸停止と同時に生じるのではなく、吸息性停止から徐々に呼吸性停止に移行するのであり、場合によっては過渡的に弱い呼吸運動の再び現われることがある。

4. 刺激による呼吸中枢の探索

大脳皮質から脊髄に至る中枢各部位を点状に刺激すると多くの場所で呼吸の変化を生じる。破壊実験の結果から第一次呼吸中枢は延髄あるいはその付近に存在することが予想される。そこで延髄の各部位を電氣的に刺激したときに見られる呼吸効果に注目することにしてしよう。

この種の実験は電気刺激法の発達と共にしだいに細かく詳しく行なわれるようになった。Kronecker および Marckwald (1879) はインダクトリウムを用いウサギの延髄を刺激して横隔膜の運動を観察した。適当な条件下で横隔膜は開放誘導電流の個々のパルスに伴いそれぞれに対応した収縮を示し、くり返し刺激では持続的に収縮した。彼らよりやや遅れて行なわれた Langendorff および Gürtler (1881) の研究では延髄の電気刺激により吸息効果も呼息効果もえている。ここにいう吸息効果呼息効果とは呼吸運動のレベル (呼吸中位) が吸息側にずれるか呼息側にずれるか、あるいは吸息性停止か呼息性停止かということであるが、類似の効果は迷走神経の求心性刺激によってもうることができる。そこで Langendorff らは延髄には反射弓の一構成要素としての呼息中枢が存在し、吸息中枢は頸髄に存在するのではないかと考えていた。

その後延髄表面の刺激 (Aducco, 1890; Spencer, 1892) により主として吸息性の効果が見られていたが、彼等の用いた電極は接触面積が大きく局所刺激とはいいい難かった。Gad (1893) は針電極を用い比較的狭い部分の刺激、いわゆる点状刺激をウサギの延髄に行ない著明な呼吸効果を観察した。このような延髄の点状刺激効果の報告はかなり多い。その中でも Pitts et al. (1939) によって行なわれた研究は有名である。刺激条件に注意するといちじるしい吸息性停止 (正常呼吸運動の最大吸息位よりもさらに深く息を吸った位置で止まる、図6参照)、あるいは明確な呼息性停止をひき起こ

す刺激部位は延髄網様体に広く分布している。図2は教科書にもよく引用されている図であるが、上記の吸息効果がよく現われた場所と呼息効果が現われた場所を左右に区別して示している。この領域はほぼ左右対称と見てよい。吸息効果を現わす点は腹側網様体で下オリーブ核を大部分含む位置に局在し、それに対し呼息効果を示す点はその背面でやや前方におおいかぶさるように局在している。しかし前者の部位が吸息中枢、後者の部位が呼息中枢であると呼称するためには概念の確立およびもっと詳しい検討が必要である。

Lilljestrand (1953) は延髄の広い場所につき刺激条件を吟味しながら微小電極で刺激を行ない呼吸効果を検討した。Pitts らの研究は最大吸息効果最大呼息効果に注目して行なっているが、刺激部位によってはそのような二つの割り切った状態のいずれにも分類できぬ効果を生ずる。たとえば呼息と吸息の中間位での停止を生じる。しかも明確な吸息効果と呼息効果に対応する点に注目してもその局在性は Pitts らのいうほどには明確でない。また孤束の近くの背外側部位の刺激では刺激周波数による呼吸効果の吸息性呼息性の転換があった。孤束および孤束核付近の刺激効果は Andereggen et al. (1946), Wyss et al. (1946) の報告にはじまり Zürich 学派により詳しく検討された。それによると孤束系の嘴側部では呼息性効果が、尾側部では吸息性効果が出現する。この部位は形態学的にもまた迷走神経刺激効果との関係や効果の性質から見ても迷走神経を介する反射系の中枢部分を受け持つものであり、自律性を持つ呼吸中枢のまわりにおいて吸息性の運動ニューロンに作用するものであると Wyss は考えている。

延髄の刺激によってひき起こされる呼吸運動の変化はこのように単に吸息性、呼息性、中間性というカテゴリーに分類し切れるものではない。たとえば Borison et al. (1948) は延髄の背外側部の刺激で深い急速な呼吸運動を観察し Spasmodic respiratory responses と呼んだ。Borison は後に Brodie (1957) と共に去脳動物の菱形窩底部の表面刺激で gasping 様の呼吸をもひき起こしている。

上述のように Lumsden によると橋には呼吸リ

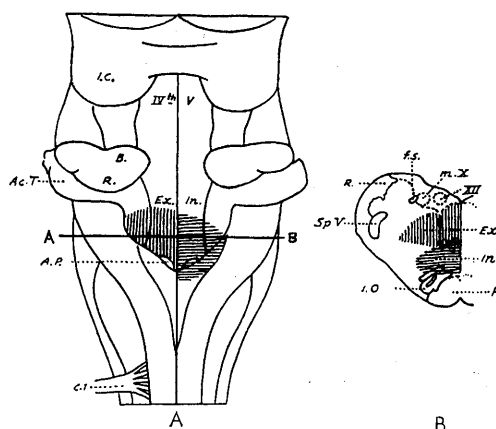


図2. Pitts が刺激実験によってえた延髄における呼吸中枢の位置。(A) 背面から延髄を見る。この図の中央に A-B で示した線に沿った横断面が (B) である。刺激によって最大吸息反応がえられた場所は横線による影、最大呼息反応がえられた場所は縦線による影で示す。前者は後者より腹面やや尾側に位置する Ac. T. … 聴結節, B. … 結合腕, I. O. … 下オリーブ核, f. s. … 孤束。

ズムの第1次中枢 pneumotoxic center が存在するという。しかし橋の刺激実験の報告は余り多とはいえない。Ngai および Wang (1952) の報告が最初のものと思われるが、彼らによると橋の尾側では正中領域で吸息性、外側部位で呼息性の効果が見られ、嘴側部位では背外側部位に種々の呼吸効果を見る。彼らは後に (1957) この研究をまとめ、tegmentum pontis の網様体部に吸息性、尾側では正中部位中間部では外側部位に呼息性の活動部位があると結論している。また最近 Palz および Honsperger (1968) は低い周波数の刺激で吸息性、高い周波数の刺激で呼息性の効果を示す部分が橋にも散在していることを示し迷走神経路との関連を論じている。

5. いわゆる呼吸中枢の活動電位

上述のような破壊および刺激実験の結果を説明するためには呼吸リズムの発生機序をどのように理解したらよいであろうか。素朴な思考過程のままではこのように複雑な現象をうまく説明することができない。破壊は余りにもおおまか過ぎる手法であり、これによってえられた結果だけからはなにも論じられぬであろう。刺激は一見精密のように見えるが、刺激された範囲が不明確であり、

刺激部位の興奮がマクロな呼吸運動の変化へとつながる機構はさっぱりわからないままに、単なる対応を追ってしまう危険をはらんでいる。

そこで他の生理機能の研究と同じく活動電位の観察記録により狭い部位の活動状態を知ろうとする試みがしだいに広く行なわれるようになった。

なかでも Adrian および Buytendijk (1931) がキンギョの有離脳の迷走神経葉から呼吸性と思われる律動的な電位変化を記録したことは古典的な研究として有名である。福原および岡田 (1956) はナマズおよびフナの有離脳幹において、Baumgarten および Salmoiraghi (1962) はキンギョの有離延髄において、また Bucher (1945) はウサギの遊離人工灌流延髄、Euler および Söderberg (1952) は完全に神経切除したネコの菱脳において、呼吸性と思われる周期的な電位変化を記録した。このような実験はちょっと考えると呼吸中枢の自動性の直接的証明のように見えるが、決して結論を早まってはならない。遊離したといっても最後の実験を除いては完全な神経切除は行なわれていないようであるから、たとえ脊髄を介する遠心路の切断により呼吸運動が消失しているように見えても、残った神経路を介する閉回路としての反射路が残っていないとはいえないからである。しかしこの種の実験が“脳だけで呼吸リズムを発生しうる”という考え方のよい状況証拠になっていることは確かである。

脳幹における呼吸性ニューロン、すなわち呼吸運動に同期した放電リズムを持つニューロンの電気生理学的探究は Gesell et al. (1935) に始まる。彼らは当時の技術レベルとしては記録の困難であったスパイク電位をイヌの脳幹から記録し、吸息時にインパルス周波数の増す吸息性ニューロンと、反対に呼息時に放電周波数の増す呼息性ニューロンを区別している。しかし明確な局在性を指摘するには至らずアーツファクトを記録しているおそれがないとはいえなかった。その後しばらくの間この問題について本格的な検討を加える人はいなかったが1950年 Woldring が新しい研究データを報告して以来、多くの研究がつきつぎに発表されるようになった。Amoroso et al. (1951), Achard および Bucher (1954) 福原ら (1954), Baumgarten (1955) などは主として延髄における検討を行なったが、刺激実験から期待されるほど

には呼吸性活動を示すニューロンは分布しておらず、また刺激実験や破壊実験から期待される延髄網様体の正中部からは余り明確な記録をうることができなかった。

すでに Achard および Bucher によりある程度示唆されてはいたが、Baumgarten は呼吸性インパルスが延髄においては外側網様体から導出されることを明確に示し、その後の報告もこの点ではほぼ一致している。ただし吸息性ニューロンと呼息性ニューロンの局在性を見付けることはできなかった。Baumgarten はその後も共同研究者と検討を続け1957年には孤束の嘴側1/3の高さで腹側よりの網様体に吸息性ニューロンが、疑核領域に呼息性ニューロンの存在していることを示した。

Salmoiraghi は Baumgarten あるいは Burns などと呼吸性ニューロンの活動電位を微小電極による導出で検討していたが1961年には Baumgarten と共同してネコで延髄の呼吸性ニューロンの細胞内電位導出に成功した。51例中7例が吸息性、1例が呼息性であった。延髄から記録される呼吸性ニューロンとしては一般に吸息性のものに当たる確率の方が呼息性のものよりも大きい。しかし呼息性放電導出例/吸息性放電導出例という比は研究報告によってかなり違う。ほぼ1/2から1/1(すなわち同数)の間に分布している。

橋においても呼吸性放電を導出することができる。Cohen および Wang (1956) によると吸息性放電が locus coeruleus および brachium conjunctivum 付近から導出されるという。一方吸息から呼息へ、呼息から吸息への移行相で活動する過渡活動形 (transitorily active) なニューロン群が見付かった。前者(吸→呼)は nucleus reticularis 領域において、後者(呼→吸)は延髄への移行部 nucleus reticularis gigantocellularis で多く観察されたという。このような移行型あるいは渡相型 (phase-spanning) のニューロン活動は高木および中山 (1958) その他も導出している。

6. その他の中枢における呼吸性領域

延髄を中心として橋、脊髄にわたり呼吸と密接に関係する場所の存在することは今まで述べたところからみて疑いを入れれない。さらに他の中枢部位でも呼吸と関係する場所が若干見付け出されて

いる。その中でも自律機能調節上重要な役割を持つのは視床下部でありまた刺激実験により明確な呼吸効果がひき起こされる場所としては前頭葉眼窩面である Area 13があり帯状回 (gyrus cinguli) すなわち Area 24がある。そのほかの自律神経中枢, Area 4, Area 6などについても多かれ少なかれ多くの自律機能と関連した呼吸効果が見られている。小脳においても同様に自律発動系の一つとしての呼吸反応が観察されている。また筆者らは後述するように視床腹側部で特徴的な呼吸反応を示す部位を見いだした。

このような中枢部位の機能を考えるためには呼吸リズムだけでなく、広く自律機能全般を見渡す必要がある。ここでは紙面のつごう上視床下部ならびに視床領域における呼吸促進および呼吸抑制について記述するにとどめる。

Hess は1948年 “Das Zwischenhirn” と題する著作を出版し1925年以來のネコについての間脳刺激実験の成果をまとめた。間脳の刺激実験はすでに Christiani が1880年に行なっていたが、その頃までには余り多くの研究データは発表されていなかった。呼吸については Kabat(1936)の業績を出発点とする Ranson 一

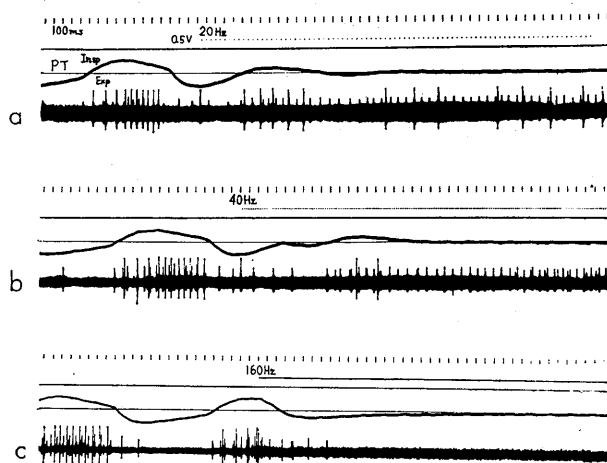


図3. 迷走神経の求心性刺激効果. 刺激周波数 20 Hz (a), 40 Hz (b), 160 Hz (c) に伴い吸気性停止, 中間性停止, 呼気性停止を生じる. 曲線は上から時標 (100 ms), 刺激記号, 呼吸流速曲線 (上が吸気), 横隔膜筋電図.

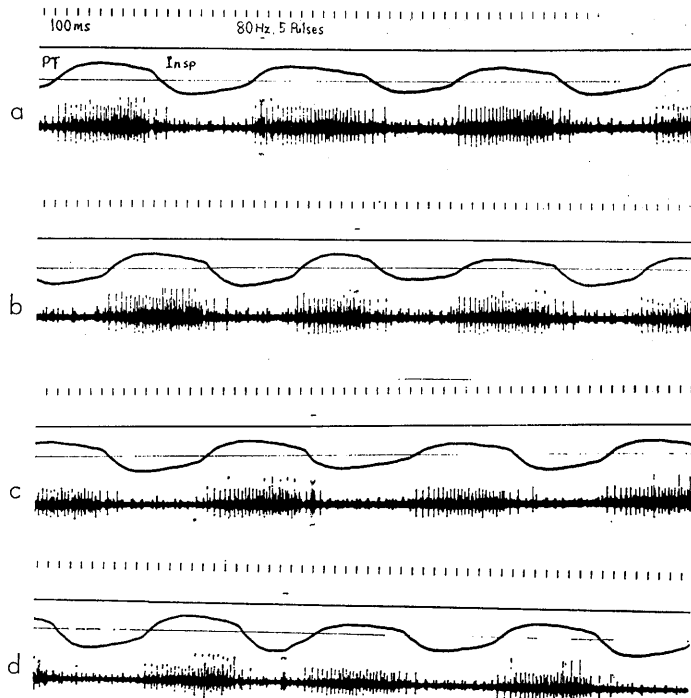


図4. 迷走神経に求心性に群パルス刺激 (80 Hz のパルス5個) を加えたときの呼吸効果, (ウサギ). 刺激の与えられた時点が吸気の初期ではその吸気の延長 (a), 吸気がある程度進行した時期ではその吸気の呼気への切り換え (b), 呼気の初期では著明な効果がなく (c), 呼気がある程度進行した時期では吸気への切り換えが早められる (d). 曲線の説明は図3に同じ.

派の研究のほか見るべきものがなかった当時としては貴重なデータを提供したものであった。Hessの実験結果によると視床下部前部視束前野付近では Ranson 派のいう panting に相当した激しい呼吸促進 (paroximale Tachypnoe) を見ている (図7を参照) ほか後部背側では中等度の促進で、また中間質付近や視床下部外側では呼吸抑制がひき起こされるという。激しい呼吸促進はすでに教科書的な知識となっているように体温調節と密接に関係している。しかし呼吸抑制については余り注目されぬまま現状に至った。島山ら (1953) は当時としてはほとんど考慮が払われていなかった刺激条件による効果の変転に注目してウサギについて間脳各部の刺激を行なった。その際視床下部だけでなく視床腹側部においても呼吸反応を観察したが、その際刺激の増強と共に呼吸数の増加反応が呼吸停止に移行する刺激点と、同じく刺激の強いとき呼吸停止となるが、それは弱刺激による抑制がそのまま増強されると理解される刺激点とをえた。また頻呼吸とはいっても振幅 (すなわち呼吸筋の収縮力) が増加するもの、不変なもの、減少するものが区別されることを示した。刺激開始から反応最大に至る時間にも刺激点による大きな差がある。刺激開始から10秒近くも経ってからやっと呼吸運動に変化の見られるものもあ

たが、多くは呼吸周期にくらべて無視できるくらいの短い潜伏時間で呼吸ニューロン活動に影響を与えた。

7. 呼吸相吸息相の切り換えと刺激パルスの加えられた位相との関係

呼吸リズムに関し求心性インパルスがいかに重要な意味を持っているかは、すでに述べたところからも明らかである。たとえば脳破壊により呼吸運動が停止するかしないかに迷走神経の存否が決定的な役目を持っている。迷走神経の求心性刺激の効果はよく知られているように刺激周波数によってかなり違う。刺激が弱いと呼吸周期が短くなることが多いが、呼吸停止が起こるような強い刺激では低い周波数で吸息性停止、高い周波数で呼息性停止である (図3)。この効果の変転はいわゆる Hering-Breuer の反射の説明に使われるのがふつうのようであるが、連続刺激効果からのこの種の推論には少々疑問が残る。実際記録されている迷走神経の求心性インパルスは連続的ではなく、呼吸相のある期間に集中して発生している。このような形で迷走神経を刺激したらどうなるであろうか。

島山および景 (1953) は迷走神経の単一パルス刺激を行ない、刺激の行なわれる時点が吸息の初期に位置するとその吸息の持続時間、すなわち吸息相の長さが延長するが、刺激パルスが吸息相のある時点より後にはいるとその吸息が直ちに呼息へと切り換えられることを報告した。また呼息相においても延長効果ははっきりしなかったが呼息から吸息への切り換え効果は明確であった。その後単一パルスを群パルスとしたときの検討を行ない、この効果の本質を解析した (図4)。

さらに上喉頭神経についての検討も行なったが (山本が1967年に発表)、この場合には吸息から呼息への切り換え効果しかなかった (図5)。

続いて中枢各部について群パルス刺激に伴う呼吸反応の検討が行なわれた。しかしその結果は多岐にわたるのでここでは個々の説明は省略し、若干の実験データを図6, 7, 8として提示するとどめ

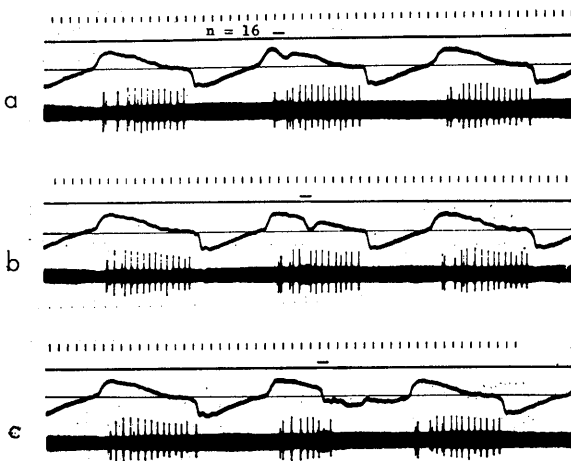


図5. 上喉頭神経に求心性に群パルス刺激 (60 Hz 16個) を加えたときの呼吸効果。吸息の初期から中期にかけて吸息抑制が一時的に起こるが (a, b), ある程度吸息が進行したところでは完全な呼息に切り換えられる (c)。曲線の説明は図3に同じ。

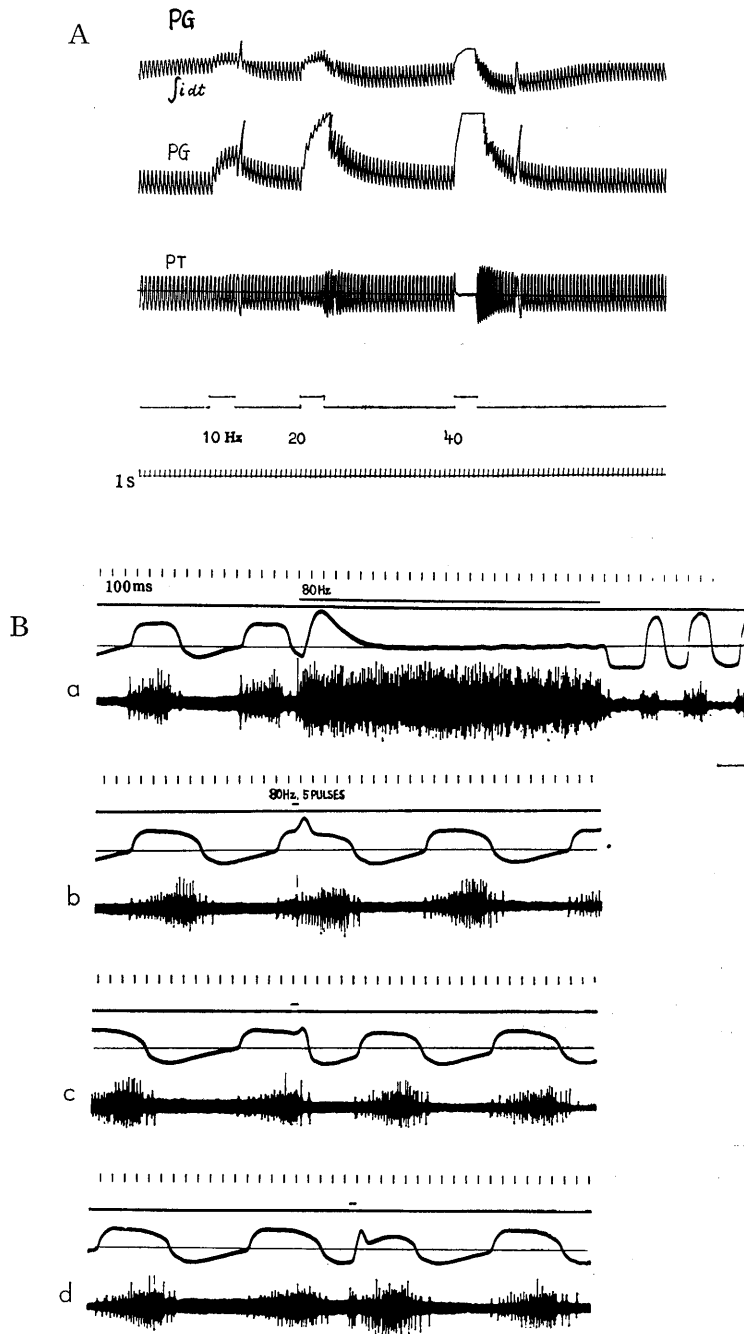


図6. いわゆる延髄吸息中枢の一点(下オリーブ核の直上)の刺激効果(ウサギ). Aは上から呼吸流速曲線の積分としての肺容積曲線, 蛇管プノイモグラフによる呼吸曲線, 呼吸流速曲線, 刺激時点, 時標(1秒)を示す. くり返し刺激に伴いいわゆる吸息性効果があらわれ, 刺激周波数が高いと最大吸息性停止をきたすことがわかる. Bには群パルス刺激の効果が示されているが, いかなる呼吸位相に刺激が加わっても吸息筋活動の増強が認められる. とくに呼息相に刺激が加えられるとその呼息はただちに吸息へと切換えられる(d). この図の曲線の説明は図3に同じ.

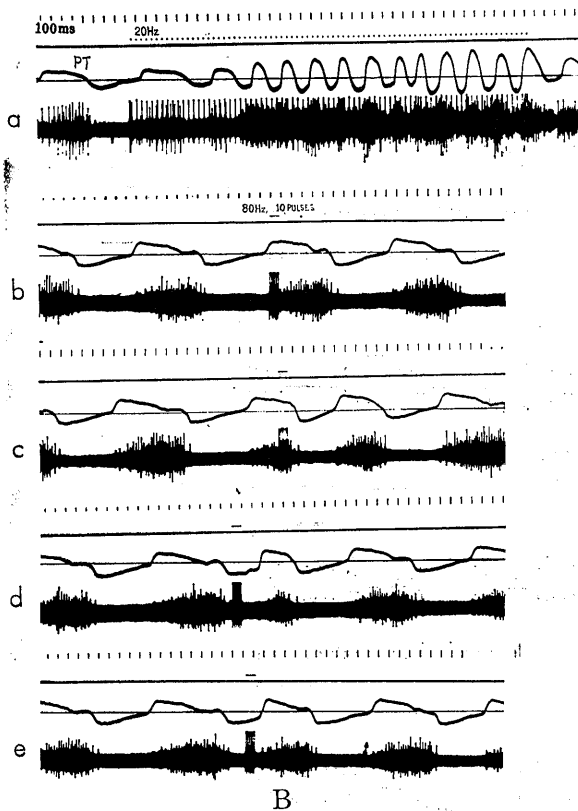
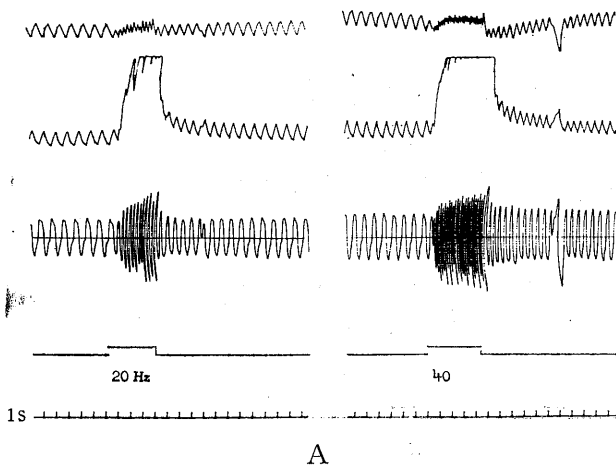


図7. 視床前野の点状刺激に伴う呼吸促進(ウサギ). Aの各曲線の意味は図6Aと同じであるが刺激に伴う呼吸促進のいかに著明であるかが察せられるであろう. Bではaでくり返し刺激効果. b, c, dに群パルス刺激効果が示されている(曲線の説明は図3と同じ). 吸息のある程度進行した時期, あるいは呼息のある程度進行した時期に刺激が与えられると, 吸息→呼息, あるいは呼息→吸息の切りかえが促進される.

る. 延髄のいわゆる吸息中枢では刺激に対応する呼吸筋収縮の増強と呼息から吸息への切り換え効果があることが明確に示されている(図6)が, 間脳領域では呼吸促進部位(ここではいわゆる panting 中枢部位の例が示されている)であろうと(図7), 呼吸抑制部位であろうと, 呼吸の切り換えと刺激位相との間に密切な関係のあることがわかる. 吸→呼切り換えだけがいちじるしいもの, 逆に呼→吸切り換えが著明なもの, いずれの方向への切り換え効果も見られるものなどさまざまであるが, それは連続刺激効果が呼吸促進か抑制か, また吸息性か呼息性かという事実とは直接関係しておらず, 連続刺激効果から単純に結論を導き出すことの危険性が示唆されている.

8. 呼吸運動の週期性動揺

呼吸運動そのものは一種の週期的現象であるがこの週期よりも長い週期で振幅その他が変動するいわゆる週期形成(Periodenbildung)の生じることがある. それは血圧の第3級動揺に対応するもので事実しばしば血圧の第3級動揺の起こっているとき, 呼吸にも同一週期の変化が観察される. ふるくから知られているもの一つは呼吸困難時などに見られる Cheyne-Stokes の呼吸である. 脳膜炎時などに見られる Biot の呼吸は相当不規則であるから週期形成とはいい難いかも知れないが, 動物実験でもかなりこの型の呼吸運動が観察されている. この波状動揺の発現機序はまだ明確になっていないし, 種々の原因のものを一つの理論でまとめることは無理であろう. 加藤(1947)はウレタン投与

により呼吸曲線の基線が血圧の第3級動揺と平行して週期的に動揺することをウサギについて観察報告し、川坂(1950)は lumin (cyan系感光色素) の投与により確実に長期(数十日)にわたりこの種の呼吸曲線動揺を同じくウサギで観察している。中枢刺激や中枢破壊によっても週期性呼吸が誘発される。図8は視床下部の刺激により血圧と呼吸の波状動揺の誘発された例である。

化学的呼吸調節路に遅延を生じさせる(たとえば頸動脈分岐部と心臓との間の循環路を故意に長くすることなど)によっても波状動揺をひき起こすことはできるがほとんど無処置の動物(ヒトも含めて)にも波状動揺が不安定ながら発現しうることから、この問題については相当高次の呼吸運動調節機構を考慮すべきものと思われる。

9. 呼吸系以外の現象の呼吸リズムとの同期

呼吸運動に伴う機械的変化、ガス交換の律動性に伴う動脈血酸素飽和度の変化、そしてこれから2次の3次的に派生する生体现象の呼吸性動揺が存在することは当然であり、数多くの事実が報告されている。しかしなんとといっても重要なのは血液循環に関係するものであろう。血圧の第2級動揺、心拍における呼吸性不整脈などは医学の基本知識となっている。しかしそれが単に末梢的なものか(純機械的力学的なものも含め)、中枢を介するもの、あるいは中枢における呼吸循環の連関によるものかは明らかになっていない。図9に示したものは Hinderling (1968) の報告に見られるヒトの心拍(心電図)と呼吸との同期を示すものであるが、このような同期は人工呼吸による呼吸運動と心拍との間には認められないという。すなわち循環中枢と呼吸中枢とを概念的に考えると、両者の中枢における連関が考えられる。

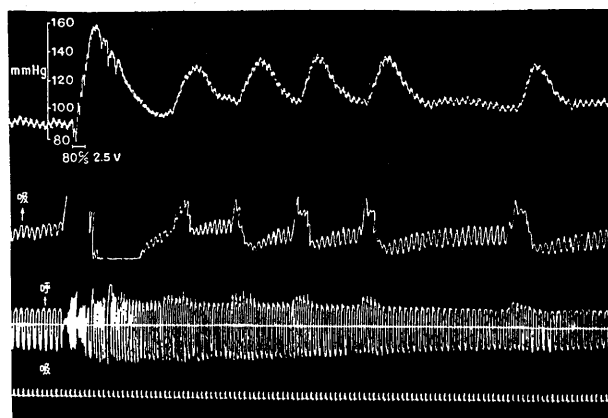


図8. 視床下部の短時間刺激によって誘発された血圧の第3級動揺(最上部の曲線)と、それに伴う呼吸の波状動揺(中段…プノイモグラム、下段、呼吸流速曲線)。最下部は時標(1秒)。ウサギについての実験。

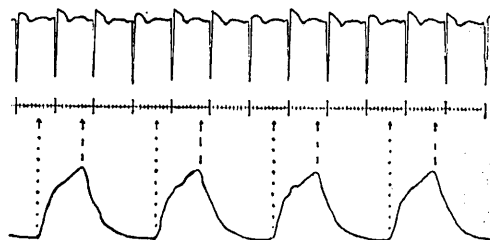


図9. ヒトにおける心拍(上段、心電図)と呼吸(下段、トラコグラム、上向きに吸)との同期、心電図のRスパイクの発生時点は吸息の頂点と一定位相だけずれている。すなわち心拍3、呼吸1の対応がある(Hinderlingによる)。

10. 呼吸リズムの発現機序

呼吸リズムはどのようにして発現するのであろうか。ある中枢部位に一種の歩調とり部としての律動性興奮細胞あるいは細胞群が存在するのであろうとする考え方は余にも素朴で、歴史的な意味しか持たないのであろうか。しかし末梢反射路と中枢との形成する閉回路によるいわば発振であるとする考え方もやはり古典的である。フィードバック理論の衣をつけるといかにも近代的ようであるが、少し深く考えると矛盾が多く単純な思考原理に過ぎないという感じがする。まことに簡約化された形ではあったがここに述べてきた多くの事実をすべて矛盾なく説明しようとする、どうしても複雑なモデルを提示しなくてはならなくなる。

図10は Wyss の提示したものであるが、吸息中枢 (I) を中心としてこれと呼息中枢 (E), apneustic center (APC), pneumotoxic center (PTC) との間のフィードバック・ループを仮定している。I から他の中枢へは促進的に、E および PTC から I へは抑制的、APC から I へは促進的な連絡があるという。一方末梢へ向っては呼吸筋 (M) にインパルスを送り、末梢の肺伸展受容器 S から促進的および抑制的な求心性インパルスが I に向って送られているとする。また他の自律神経機能との連関を説明するため、I は自律神経基質 V 中に位置しているという。ここで I は一次的には緊張性に興奮しているという Lumsden 以来の考え方が残されているが、PTC に律動性があるとはせず、いわばフィードバック発振を考えているかのようである。このモデルは中枢破壊実験による呼吸リズムの消失出現を説明する素朴な加除的思考としてはよいが、呼吸リズムの周期、呼吸振幅その他の呼吸様式に関するものについては漠然としたものしか与えず、フィードバック回路

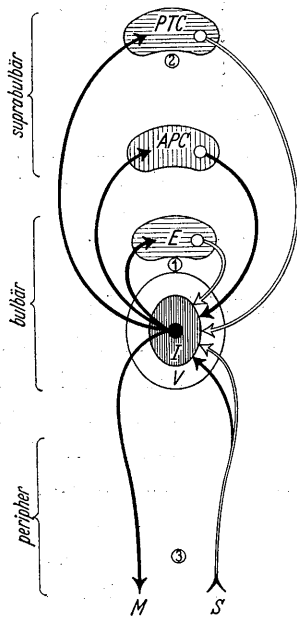
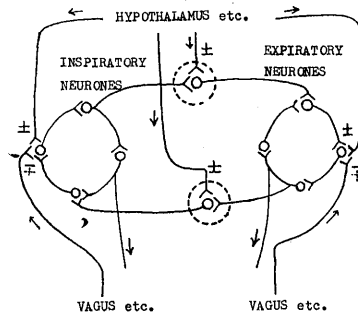


図10. Wyss の呼吸中枢モデル。上から延髄より上位の中枢部位、延髄、末梢というように呼吸調律中枢 (PTC), apneustic center (APC), 呼息中枢 (E), 吸息中枢 (I) を配置する。黒い太線は促進的、白い太線は抑制的な連絡を示す。くわしくは本文を見よ。

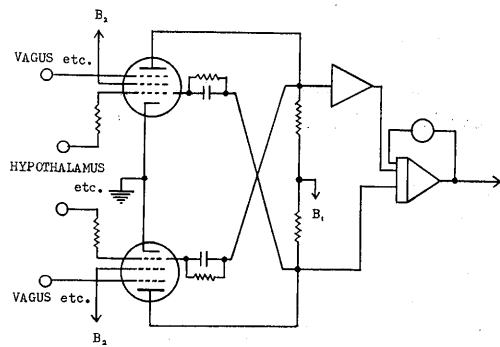
を示しているのかかわらず、たいせつな“発振条件”が明らかにされていない。

そのほか呼吸中枢を研究対象にしている者の多くはなんらかの意味での呼吸リズムモデルを仮定しているが、モデル論的な基礎から見て完備性に乏しく、ましてや定量的検討に耐えるものはないかのようである。

そこで筆者は 図11 A のようなモデルを提出した (1966)。このモデルの特徴は吸息ニューロン群と呼息ニューロン群が介在ニューロン群によって相互抑制的につながっているとす。呼吸リズムの周期を決定する主役はこの介在ニューロン群であるとする。すなわちこのニューロン群は順応性を持っている (いわばパルス周波数としての入出力関係から見て不完全微分特性である) と考えると、その時間的特性により吸息時間、呼息時間



A



B

図11. 畠山の提示した呼吸リズム発生機序および調節機序を説明するモデル。A はニューロン群の結合様式を B はそれに等価な電子管 (マルチ・パイプリータ) モデルを示す。B の右端出力はプノイモグラム波形に対応する。くわしくは本文を見よ。

が定まり、したがって呼吸週期が定まる。このニューロン群の特性は先に述べた橋における過渡活動形に対応している。正常ではこの四つのニューロン群から成る閉ループが発振条件を満たすことによりリズムが発生しているのであるが、なんらかの意味でこのループの構成素子の特性が変化するとリズムはもちろん、吸息呼息の強さやその持続時間が変わる。吸息あるいは呼息ニューロン群の活動が促進（抑制）されると吸息相あるいは呼息相の持続時間が延長（短縮）し、呼吸周期も延長（短縮）する。この事実は迷走神経の求心性刺激効果、他の中枢部位の迷走神経様効果と細かい点まで一致する。すなわち迷走神経が吸息および呼息を共に抑制するとして、これに連続刺激を与えると（異常であるが）、その強さに応じて吸息あるいは呼息が抑制されると共にリズムが速くなる。刺激が強いと吸息性あるいは呼息性の停止を生じる。ここにいう刺激の強さには刺激周波数も含まれている。吸息ニューロン抑制線維呼息ニューロン抑制線維の閾値とその作用の飽和値を適当に仮定すれば迷走神経刺激効果の細かい点までよく説明できる。単一あるいは群パルスによる吸息相あるいは呼息相の延長および呼吸切り換えの促進も実験事実そっくりである。

一方間脳刺激効果でよく見られる呼吸筋の活動増強と呼吸リズム促進とは吸息および呼息ニューロン群への促進作用として説明できる。この場合モデルの上では刺激強度を増しても呼吸停止はないはずで実験事実もそのとおりである。また呼吸振幅不変で呼吸リズムだけが変わる場合は介在ニューロン群への作用を考えると理解できる。この場合刺激が強いと呼吸停止の生じることが予想されるが、実験事実もそのとおりである。

極端な場合としてこの基本ループが切れても、図には示していない閉ループが存在するならば呼吸リズムが発現するかもしれない。たとえば介在ニューロン群のいずれか一組が完全に破壊したとしても、残る介在ニューロン群、吸（呼）息ニューロ

ン群、末梢の反射路（呼吸筋→肺容積→伸展受容器）（いわゆる collapse fibre をも含む）→呼（吸）息ニューロン群という閉ループが発振条件を満たしていれば律動的な呼吸運動が可能である。畠山（1967）は常識的に死と判断された動物について肺容積検出装置と刺激装置を用い肺容積の変化に応じて迷走神経を刺激するような系を作ったところ、相当長くじゅうぶんな大きさの呼吸運動を保つことができた。この新しい生体プラス機械系は一つの閉ループを作る。刺激は相当強力に行なったので、肺伸展受容器を介する場合にくらべ、この閉ループのゲインがかなり高くなっているためと思われる。

このような呼吸リズムの発生機序モデルは電子管回路（図11 b）によって簡単に模擬することができる。このような簡単な回路にかかわらず、従来報告されているまとめようもなく見える複雑な実験事実がよく説明できることは注目し値するであろう。加除的な思考過程で研究を進める段階はすでに過ぎ去っている。呼吸リズムの本態は新しい思考原理に立って計画された実験とその結果の解析によってしだいに明らかになって行くであろう。

参 考 文 献

本文中にかなり多くの研究業績を紹介したがその大半は、

- 1) Wyss, O. A. M. (1964) Die nervöse Steuerung der Atmung. *Erg. Physiol.* **54**, 1-479 に引用されている。これには豊富な文献表が付いているのでそれを参考にされたい。かなり古いが日本語の総説としては、
- 2) 高木健太郎 (1949) 呼吸の調節, 生理学の進歩, 第1集 127-197 が参考になるであろう。ほかに、
- 3) Liljestrand, A. (1958) Neural control of respiration. *Physiol. Rev.* **38**, 691-708
- 4) 福原武彦 (1966) 呼吸運動の神経性調節, 特にその中枢性機構について. *生体の科学* **17**, 66-88 などを参照にされたい。

第 9 章 血圧の周期的動揺

信州大学医学部第二生理学教室

宮 川 清

動脈血圧には心拍に応じたリズム，呼吸に応じたリズムが見られるが，特定の状況下で多くは呼吸よりも長周期の波動動揺，すなわち第三級動揺がおこる。その成因については従来いくつかの説が提出されていた。著者はフィードバックを主体とし補助的な意味で脳幹の固有リズムを考える立場をとっているが，その立場から第三級動揺の生起状態，発現時の循環系パラメータの変化，求心情報，脳幹活動の状態などが追求されている。(編者)

1. 周期的血圧動揺

血液は左心室からでて大循環系の動脈系，毛細血管，静脈系をへて右心房にもどってくる。さらに右心室から小循環系をへて左心房に帰ってくる。このように血液は循環しているので，大動脈のなかの圧が最も高く，右心房の手前のところが最も低くなっている。普通血圧とは比較的太い動脈のなかを支配している圧のことを指している。1733年，血圧は初めて測定された。イギリスの Teddington の教区牧師をしていた Rev. Stephen Hales が，垂直に立てた真鍮管をウマの総頸動脈に接続し，血液が昇ってくる高さを測った。また動物の血圧の連続描記に成功，血圧が時間的にどのように変動するか最初にみたのは Ludwig である。1825年 Poiseuille は U 字形の硝子管に水銀を入れ，水銀圧力計を作った。1847年 Ludwig はキモグラフィオンを考案した。そして水銀圧力計を動物の動脈に連結，水銀面の動きを浮標を介してキモグラフィオン上に描記した。このことによって血圧の時間的変動が記録されるようになった。この方法は 100 年以上の永い間，生理学者に親しまれた方法で，現在でも使用されている。このようにして麻酔した動物の血圧の連続描記を行なってみると，まず血圧がきわめて一定の値に保たれていることに驚かされる。血圧値は心拍出量，末梢血管の抵抗，血圧の粘稠度によって定められる値である。短期的には前二者の状態によって定められるといってよい。心臓，末梢動脈ともに独立して自動的に運動することができる。しかし両者とも中枢神経からの神経支配を受けており，これによってその働きが調整されている。一方血管壁には戦略的に重要な数個処に血圧を感受する

メーターがついていて，血圧値に関する情報が神経によって中枢神経内の循環中枢に送られている。循環中枢はこれらの情報にもとづいて，末梢動脈や，心臓に指令をだし，血圧の調整を行なっている。このような機構のおかげで血圧値は驚くほど一定に保たれているのである。

血圧の連続描記を行なってみると，通常必ず 2 種類の周期的動揺がみられる。一つは心拍と同一リズムのものであり，他は前者を載せた呼吸運動と同一リズムの周期的動揺である。この 2 種類の周期的動揺は常にみられるものであるが，何かのはずみで，呼吸性動揺を多数載せた，呼吸リズムよりも周期の大きな周期的動揺が現れる。この動揺は時にはきわめて綺麗な正弦波状を示めし，研究者を魅了する。

これら 3 種類の周期性動揺のうち，後の二つのものについて，Traube-Hering の波，Mayer の波等とか呼ばれ命名上甚だしい混乱があった。ここでは混乱を避けるために，心拍と同一リズムのものを第一級動揺，呼吸と同一リズムのものを第二級動揺，これらの動揺を多数載せた動揺を第三級の動揺と呼ぶ分類の方法にしたがう。

第一級の動揺とは左心室から血液が大動脈に押し込まれることによって生ずる圧脈波をとらえたものである。近年末梢動脈への血管運動神経の活動電位が記録されるようになり，心拍と同一リズムのインプルの群発が見られている。これが第一級動揺にどのような役割を持っているか，今後検討する必要がある。

第二級動揺の発生機序についても多くの問題がある。まず物理的な問題である。胸廓内静脈へもどってくる血流量は呼吸運動とともに変動する。

このような心臓への血液供給の変動は心拍出量に呼吸リズムと同一の周期的変動を惹起する。これが血圧の第二級動揺出現に関与していると考えられている。この考え方は十分な実験事実によって裏付けられている。しかしこれですべて解決したわけではない。血管運動神経から活動電位を記録してみると呼吸と同一リズムのインプルの群発がみられる。実際に末梢抵抗も呼吸と同一リズムで増減を示すので、これも第二級動揺の発生に関係していると考えられる。このような神経性の調整は心臓にもおよんでおり、呼吸性不整脈の場合のように、心臓のはたらしにも呼吸リズムが印加され、第二級動揺発生に関係する可能性も考えなくてはならない。

これら延髄の循環中枢に何のようにして呼吸リズムの形成が行なわれるか、つぎのような考え方があり、いずれとも決着していない。古くTraubeのように循環中枢にも呼吸と同一の固有リズムを持っているというもの、Heringのように呼吸中枢のリズムが循環中枢に波及するとするもの、脳幹にリズム形成センターがあり、呼吸、循環両中枢に影響をおよぼしているとの考え方があり。また Hering-Breuer の反射のように、肺その他からの求心性インプルスが反射的に循環中枢に影響を与えているとの考え方もある。

以上血圧の第一級、第二級動揺の発生機序について述べたが、ついでこれらの動揺を多数載せた第三級の血圧周期性動揺について述べる。さきに述べたように麻酔動物の血圧の連続描記を行なっていると、何かの拍子で第三級の動揺が現われる。ウサギの場合、周期は数秒から20数秒に涉っている。この場合一つ一つの動揺の周期、波高を測定してみると、驚く程一定している。波形は乱れた場合もあるが、見る眼を疑わせるような整った正弦波であったりする。初めて血圧の連続描記を行なった Ludwig がすでにみているといわれており、この第三級動揺は百数十年の歴史を持っていることになる。この血圧周期性第三級動揺の発生機序は未だに解決をみていないが、これに関する考え方を便宜上三つにわけて述べることにする。まず第一に feedback control の機構から説明しようとする立場が挙げられる。ついで循環中枢の固有リズム、末梢血管の周期的自動性から説明しようとする立場である。

1. Feedback control mechanism 説

先に述べた血管壁の血圧のメーターからの神経の一つである減圧神経は1866年 Cyon および Ludwig によって発見された。もっとも彼等は左心室から起ると考えていたが、1902年大動脈壁から起っていることが明らかにされた。いま一つの調圧神経である洞神経の働きは Hering によって1923年に明らかにされた。したがって血圧の周期性第三級動揺を血圧調節機序の立場から説明しようとの試みは古くから行なわれていた。

その考え方の代表的なものの一つとして Cyon の考え方があり。1898年彼は窒息状態で現われる周期性血圧第三級動揺をつぎのように説明した。まず炭酸ガスの過剰が循環中枢を興奮させ、血圧を上昇させる。これに対して減圧神経が拮抗する。その結果血圧に振動が起ると考えた。

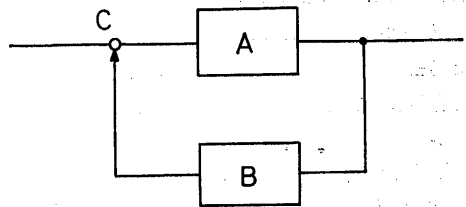


図1. Feedback 機構による発振。

第二次世界大戦中に起ったサイバネティクスが戦後本格化するにつれて、調節機構が模型化され、定量化されるようになった。血管壁の圧受容器を介しての反応の静特性のみならず、動特性が追究されるようになった。そして、周期性血圧第三級動揺を調節系内のハンチング (hunting) 現象として説明しようとの試みがなされた。

この考え方の基本はつぎのようなものである。図1に示すようにある系に入力と出力を考える。出力の一部が入力に feedback される。静的な入力に対しては negative feedback するような系であるとする。この系が発振する条件および発振時の周波数はつぎのようにしてきまる。第一にある周波数のとき feedback 回路を一巡して C 点にもどってきたとき、位相が 180° 遅れる。第二に一巡してもどってきたときの振幅が、入力のそれに対し 1 以上の比を持つ。このときこの系はその周波数に対して positive feedback を行なうことになり、その周波数で発振する。

血圧調節の場合、図1で A を体血圧、B を洞

神経、減圧神経等と考えればよい。この場合、上に挙げた条件の一つである一巡利得が1以上ということに充たすことは差程無理な注文ではない。しかし一巡して180°位相がずれるということはむづかしい。ずれは確かに起すことはできる。しかし、そのずれの生物学的現象としての原因、ついでこれをいかにシュミレートすべきかは大きな問題である。図1のような単純な回路で盛りうるかどうか、複雑化するなら何のような理念で複雑化すべきか問題は残ろう。

この線にそって畠山は洞神経に関して研究を行なっている。洞神経は静的には **negative feedback** を行なっている。この受容器を介しての反応が180°ずれを生ずる周波数での利得は0.3程度であって、とても発振できないことを証明している。このような研究が調節系に対して今後とも多く行なわれるようになるであろう。

以上述べた **feedback** 機序とは多少趣を異にした第三級動揺がつぎのようにして生ずる。動物の脳脊髄液圧を体血圧以上に上昇させると第三級動揺が血圧に現われる。この現象は1881年 Naunyn, Schreiber によって観察され、Roy とともに Sherrington もみていた。1901年に Cushing が同様の実験をし、つぎのような説明を試みた。液圧の上昇が循環中枢の乏血をもたらす、ついで興奮させ、血圧を上昇させる。血圧の上昇は脳血流を再開させ、血圧を下降させる。血圧の下降は再び脳を乏血に曝らす。こういった **feedback oscillation** がこのときの周期性第三級動揺であるというのである。上に述べた場合に比べれば素朴な形の **feedback** 学説である。この周期性第三級動揺の発生機序についてはあとで仔細に検討する。

このような脳血流を **feedback** とする **oscillation** に対して、Sagawa は脳血流と体血圧との関係の定量化、この関係の動特性について明らかにし、上に述べた **feedback** 系の **hunting** として、この第三級動揺の発生が説明ができるとしている。

2. 循環中枢固有リズム説

循環中枢が延髄にあることが発見されたのは1871年である。それより以前に Traube, Hering によって第二級動揺が中枢性のものであると考えられたことはすでに述べた。周期性第三級動揺が中枢が固有リズムで興奮することにもとづくと考えたのは Mayer (1876) である。彼はさらに呼吸

中枢と血管運動中枢の間に介在中枢の存在を想定している。引き続いて Knoll (1886) などこの立場を取っている。

このような中枢でリズム形成が行なわれて、これが血管運動神経を介して、周期性血圧第三級動揺を起すという考え方を暗示したりまたは明らかに支持するような所見はその後数多くえられている。しかし現状ではこうした中枢の固有リズムの存在を証明する積極的な手段に欠けている。このため第三級動揺発生の考え方としては根強く存在しているが、百年程前の位置から一步も進んでいないのが実情である。一般に中枢神経の機能のうち、反射中枢としての役割りは定量的な形で分析されて急速な進歩が行なわれている。中枢のもつ自動能、特にこうした何かの拍子であらわれる自動能に関しては、これを追究する適当な手段が開拓されない限り、現状は打開できそうにない。この第三級動揺の場合、あらゆる発生機序を想定し、ひとつひとつその可能性を除去していつてこの考え方へどり着いているようなわけである。

3. 末梢血管起源説

1880年 Roy は脾臓の容積変動と血圧変動との関係を調べている。その後多くの人々が、末梢臓器血管の周期性収縮と血圧動揺との関係について研究を行なっている。とくに脾臓について仔細に研究したのは Barcroft, Nisimaru (1932) である。神経支配を除去した脾臓が自動的に周期的収縮を行ない、その結果血圧に第三級動揺が起るといのである。

たしかに神経支配を除去した末梢血管に、自動性の周期的収縮がみられるのは事実である。体内の一部の血流床でこのような現象が起きているとき、これを血圧の変動の原因とするためには、末梢抵抗の変化、心臓への血液帰還の変化として厳密な定量的吟味が必要であろう。また体内各処でこのような末梢血管の自動運動が起っているとき、周期や位相が神経以外の何で統合されて、血圧第三級動揺として現れてくるか検討する必要がある。

以上問題点を明らかにするため三つの考え方を対立させて書いた。Feedback control 機構説にしても、何も彼もハンテングの形に生物界の現象をあてはめて行くにも限度があるろう。中枢固有リズム説も何時までも現状のような素朴な階段にとど

まっているわけには行かない。このリズム形成をノイロン単位まで掘り下げ、システム分析と手が結べるような形にしなければならない。末梢血管の自動的律動も他の二つと総合されて、血圧第三級動揺発生に役立っているかも知れない。

このように周期性血圧第三級動揺はその存在が発見されてから百年以上の年月が流れている。しかもその発生機序に関して結着をみない原因の一つとして、第三級動揺出現の気まぐれを挙げなければならない。

この点百発百中といつてよい程、周期性血圧第三級動揺をだす方法に脳脊髄液圧上昇法がある。この方法をさらに要約化したものに、側圧負荷実験という方法がある。これは脳に行く血流を他の動脈は結紮し1本の総頸動脈のみで司らされる。この総頸動脈を外部から一定の側圧で圧迫するわけである。すると血圧に第三級動揺が起ると同時

に呼吸にも Biot ならびに Cheyne-Stokes 呼吸を含む周期性呼吸が出現する。

この方法によると適確に第三級動揺を起すことができ、現在少くともこの種の第三級動揺についての発生機序の解明が進みつつある。以上述べた立場から血圧第三級動揺が何のようにして起るか考察を行なつてみたい。

2. 側圧負荷実験による血圧振動

側圧負荷実験を簡単に説明する。実験はすべてカイウサギを対象としている。まず第三ないし第四の頸椎の横突起前面に穴をあけ、横突起管内にガーゼを充填、椎骨動脈の血行遮断を両側で行なう。ついで動脈クレンメで一側の総頸動脈の血行遮断を行なう。このようにして脳に行く血行を1本の総頸動脈のみで司らしめ、この総頸動脈に一定の容積弾性率をもった側圧負荷装置でもって、

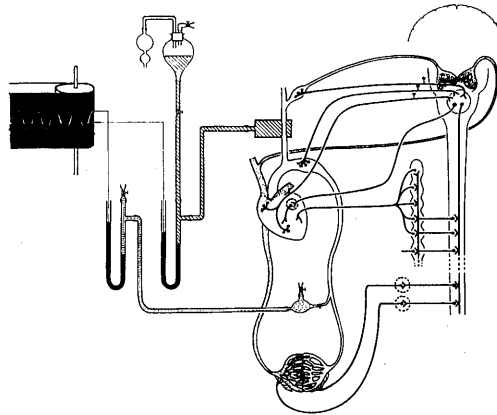


図2. 側圧負荷実験の原理を示す模式図。原理に関しては本文参照。

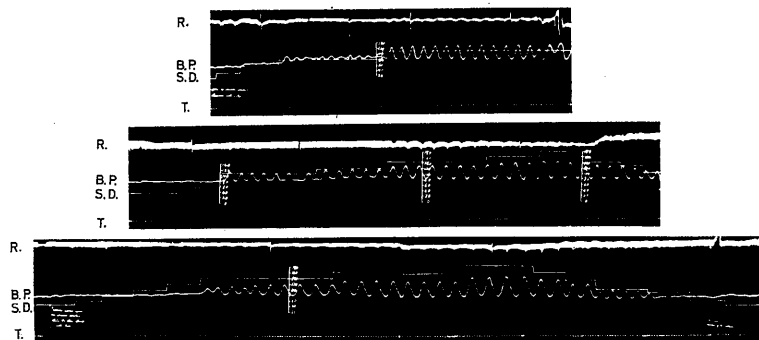


図3. 側圧負荷実験成績(煤紙記録)。上段：血圧調節神経無傷時。中段：両側洞神経切断後。下段：さらに両側減圧神経切断後。R：呼吸運動(下が吸息)，B.P.：水銀マノメーターにより大腿動脈から記録，S.D.：負荷側圧値，T：時標(3秒)。

一定の側圧を負荷する。すると上に述べたように大循環系血圧に振動が起り、BiotならびにCheyne-Stokes呼吸を含む周期性呼吸が出現する(図2)。

図3に実際の実験結果を示す。この図に示すように側圧を階段状に上昇して行くと、側圧値が平均127.3 mmHg、すなわちcontrolの平均血圧値の139.6%に達すると整った安定した血圧振動が出現してくる。実験開始当初の31匹に対する155回の側圧実験で、周期の平均は 26 ± 18.8 秒(平均値 \pm 標準偏差)(この書き方は後述のものにも通用する)。波高の平均は 51.0 ± 20.0 mmHgであった。波形は比較的整った正弦波状のものから、鋸歯状波までいろいろの形がある。数では鋸歯状波が圧倒的に多かった。血圧振動に伴う呼吸運動の周期形成は、粗密、振巾、水準の3要素を以て行なれていた。負荷側圧値と血圧振動の周期、波高との相関は低く、相関係数はそれぞれ0.18, 0.03であった。個々の例では系統的な関係を示すものも少数みられた。後で述べるが血圧調節神経はこの現象催起に対して本質的に必要なものではない。

この血圧振動現象はつぎのような事態が繰り返して起るものと考えられる。脳への血流を司どっているただ一つの血管である総頸動脈が、負荷した側圧によって閉ざれる。このため延髄の循環中枢が興奮を起し、インパルスが末梢細動脈に送られる。末梢細動脈は収縮し、血圧は上昇する。この血圧上昇によって側圧負荷地点の血流は再開され、脳に血液が供給され、循環中枢の興奮は解除される。末梢動脈は弛緩し、血圧は下り、側圧負荷地点での血流は遮断される。このような状態が繰り返えされて血圧に第三級動揺が起る。

ついでこのような事態が果して起っているのか、血管系、心臓の順序で述べてみることにする。

3. 血圧振動時の血管系の振舞

1. 大循環系の振舞

そこで血圧振動時の末梢血管の振舞をしらべるため、1例として腎臓をとり、oncometerを用いて血圧振動時の腎容積の変動を記録した。腎神経切断前では容積変動の波高は平均0.14 mlで、位相は28例中24例(86%)において血圧振動の頂と容積変動の谷とが対応していた。腎神経切断後では容積変動の波高は平均0.24 mlで位相関係は逆

転した。すなわち19例中19例において血圧振動の頂が容積変動の頂に対応していた。この実験結果からつぎのことが明らかになった。第1に腎血流床は腎神経を介して血圧振動催起に積極的に参加していること、および第2に液素性の要因、腎上体からのアドレナリン、ノルアドレナリンは何等かの影響を与える可能性はあっても、血圧振動催起に直接関係のないことである。

ついで腎神経によって中枢との連絡を保った腎を全血によって定圧灌流実験を行なった(図4)。流入量、流出量は滴数に変化して記録した。側圧負荷により母体に血圧振動を起す。血圧振動に伴って中枢から腎神経をとおして血流床の抵抗が変化を受ける。そのため灌流腎の流入量にはきわめて規則正しい変化が現れた。すなわち、母体に起る血圧振動の谷に対応して流入滴は最も密であり、頂に対応して最も粗であった。流入抵抗値を計算する。まず腎神経切断時の流入抵抗を1とする。母体の大循環血圧が平均波高57.7 mmHgで振動するとき、血圧振動の頂付近の平均流入抵抗値は2.14であった。谷付近のそれは1.23であった。これに対して流出側の滴数は母体の血圧振動の位相との間に特定な関係が見出し難かった。血圧振動時半数近くが滴数間隔が均一で周期形成がみられなかった。この実験によって血圧振動時の末梢抵抗と血圧との関係を数値的に把握することができた。

ついでこのような末梢抵抗の形成を組織学的なものに対応させるために、血圧振動時の頂、谷の時点で腎臓を急激に -78°C に凍結し、組織学的検索を行なった。多くの実験では脳血行遮断時とcontrol時で同様のことを行ない、つぎの結論をえた。積極的に抵抗形成を行なうのは内径 50μ 以下の細動脈で、内径が小になるほど収縮が著しい。小葉間動脈では内径が半減、輸入動脈では内腔がほとんど閉塞された状態である。内径 50μ から 200μ の動脈では、血圧がこのような大きな変化をするにも拘わらず内径を変えないのである。これよりも大きな動脈では、つぎに述べる大動脈と同じように血圧上昇下降に対応して、内径がそれぞれ拡大縮小するものと考えられる。

ついで大動脈の径が血圧振動時何のように変化するか、特別の測径器を作って記録を行なった。血圧上昇時に拡大、下降時に縮小という顕著な変

化を繰り返した。

このようにして血圧振動時、神経支配によって血圧変動形成に動員される部位、そのされ方、また形成された血圧によって影響される部位とされ方が定量的に明らかになった。

つぎに静脈であるが細静脈から葉間動脈と平行して走っている部位までは動脈血圧の変動時その

内径に有意な変化を示していない。

2. 小循環系の振舞

大循環系に著しい血圧振動がきわめて安定して起っているとき、小循環系すなわち全血液量の12分の1から17分の1を取り扱う系がどのように振舞うかがつぎの問題になる。そこで肺動脈圧を気胸を起さないようにして開胸状態で記録を行なっ

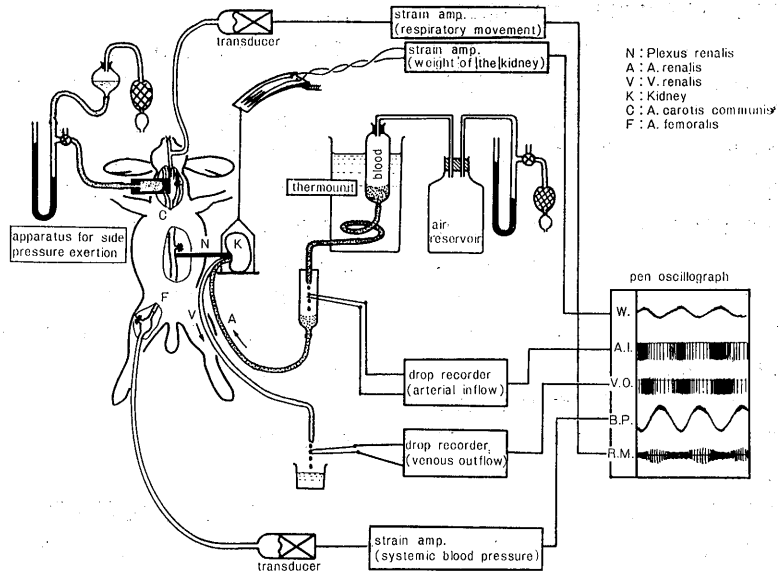


図 4 A. 側圧負荷実験によって血圧振動が出現している際の腎定圧灌流実験方法。

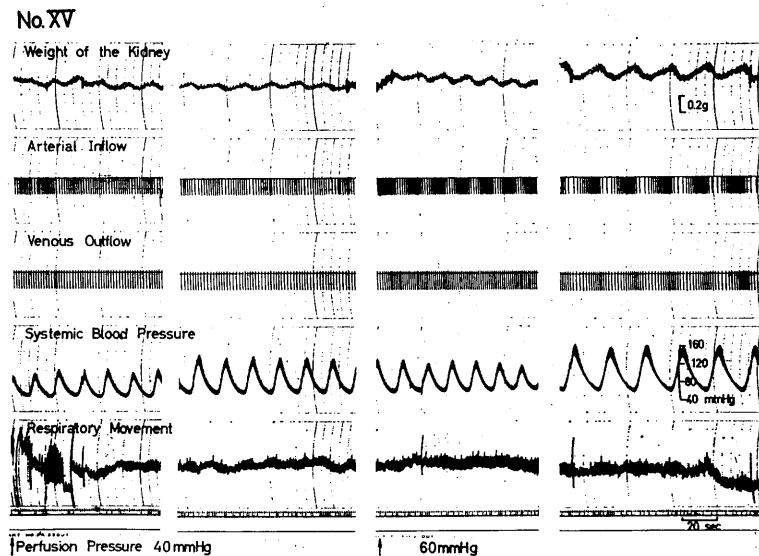


図 4 B. 血圧振動時の腎定圧灌流実験成績。記録上から腎重量、流入滴、流出滴、母体の体血圧、呼吸、時標、灌流圧、

た。大循環系の血圧振動と対応したあまり烈しくない振動を示すものや、全く変動を示さないものがあった。肺循環の末梢血管の交感神経支配の意義については古く François-Franck によって研究されているが、その決定的なことについては未だに明らかになっていない。

この肺動脈圧に振動が出現する場合、大動脈の血圧振動と何のような route で結びつけられているのであろうか。いままでの印象では大循環系の血圧振動に伴う周期性呼吸との間に何らかの関係がありそうである。小循環系のこうした振舞が、大循環系の血圧振動発生に協力的な意味を持っているか、その逆なのか興味ある処である。

3. 脳血流床の振舞

つぎに問題になるのは血圧振動時の脳血管の振舞いである。これは二つの見地から興味がある。一つは血圧振動催起の feedback 環で feedback される因子を定量的に取り扱うとき問題になる。いま一つは末梢血流床の一つとして、脳血流床は血圧振動時に何か特別な振舞を示すのではないかという見地である。前者については後で述べることにし、ここではもっぱら後者を問題にする。

外頸動脈の結紮を行ない、総頸動脈に電磁血流計の probe を装着する。いうまでもなく血圧振動時、間歇的血液が行なわれている。このような間歇流をならして、側圧負荷装置をつけないときの値、すなわち control の値と比較してみるとつぎのような結果になった。9例中7例までは血圧振動時脳血流は半減している。例外の1例では、血圧振動時 control の値と等しく、他の1例では control の値の倍以上になっていた。

脳血流曲線と血圧曲線と比較するとつぎのようである。多くの例にあっては血圧振動のおおの上昇脚の半ば附近から血液が再開され、頂附近で最高値に達している。腎血流床の場合、血圧振動の頂附近といえば定圧灌流で最も抵抗が高く血液が杜絶している時期である。振動血圧で灌流しても頂から後続する部分にかけてが最も血液が減少している。このような事実から脳血流は他の血流床と比較して特異な振舞を示すと考えてよいであろう。これはまず脳血管に血管運動神経支配があっても、きわめて弱いものであるということである。ついで脳は間歇的に血液を受けているため、遮断時期に代謝物質が蓄積して血流床抵抗を

減じていることが考えられる。しかし他の血流床の例からみて前者の理由が大部分を占めていると考えざるをえない。

このような脳血流床の血管運動神経支配の特異性から、つぎのような結論を下さざるをえなくなった。もしも血圧振動時に脳血管が腎血管のように振舞ったならば、側圧負荷実験で血圧振動をえることは不可能だった筈である。血圧振動時腎血管は上に述べたように収縮し、血圧上昇に貢献している。余りに貢献して、その結果できた血圧を灌流圧として利用できない程なのである。

すでに述べたように側圧負荷実験によって血圧に振動が起る場合、脳へは間歇的な血液が行なわれている。この間歇的血液は血圧振動を非常に増巾した形になって行なわれている。この点 Sagawa がすでに指摘している。

側圧負荷実験によって血圧振動が催起される機序のなかに feedback ということが核心になっていることは事実であるが、feedback を可能ならしめている解剖学的な要因がそれ以前にあることを忘れてはならない。

4. 血圧振動時の心拍出量

血圧振動時、血圧変化の要因として働く変化量は上に述べた末梢抵抗といま一つは心拍出量である。したがってつぎに血圧振動時の心拍出量の変化が問題になる。

側圧負荷実験によって血圧振動を起す。そのときの動脈基部の血流量を電磁流量で記録を行なった(図5)。拍出量は血圧振動のおおの頂附近に対応して、縮小を示していた血圧が谷の高さが平均86 mmHg、頂の高さが平均123 mmHg の間を振動しているとき、毎秒血流量は谷に対応して平均3.9 ml、頂に対応して3.5 ml の変動を示していた。

ついでこのような血圧振動時の拍出量の変動を確かめると同時にその増減のメカニズムを明らかにするために、脳血行遮断時の心拍出量の測定を色素稀釈法ならびに電磁流量計によって行なった。まず色素稀釈法によると脳血行遮断前の control の毎分血流量は平均305 ml、単位体表面積あたり平均160 ml、拍出量は1.0 ml であった。これに対し脳血行遮断時には、毎分血流量は110 ml、単位面積あたり54 ml、拍出量は0.61 ml であった。脳

血行遮断によって毎分血流量は control の値の3分の1近くまで減少し、拍出量は半分近くまで減少した。拍出量の減少の少ないのは脳血行遮断時に起る徐脈のためである。

ついで電磁流量計を用いて、毎分血流量ならびに拍出量の変化の時間的経過について研究を行なった。脳血行遮断によって最大血圧は平均 86 ± 31 mmHg から 170 ± 17 mmHg まで上昇し、そこで plateau 形成を行なった。そのとき毎分血流は 270 ± 56 ml から 110 ± 66.0 ml まで減少した。すなわち遮断前の値の約45%に減少した。血圧上昇開始と拍出量の減少は一致しない。血圧上昇半ばすなわち遮断時点から 8.6 ± 2.1 秒後に拍出量の減少が開始する。極小値に達するのは脳血行遮断後 24 ± 5.8 秒であった。

これらの成績からまず血圧振動時、振動形成に対して心臓は積極的な協力をしていないとの結論になる。拍出量の極小値は血圧振動のおおのの頂から幾分前のところに対応していることから、振動催起を多少なりと打ち消す方向に作用しているとも考えることもできる。血圧振動時の拍出量の減少の機序に関しては、心臓へ行く神経の働きよりは静脈からの血液帰還量の方が問題になってい

る。

さきに述べたように、脳血行遮断時に血圧は control の値の倍に上昇し、そこで維持される。この最高値に達したあとでも、末梢血管はさらに続けて収縮していることが顕微鏡で観察される。循環系という閉鎖回路にあっては、末梢抵抗の増大と心拍出量の減少は、末梢抵抗値がある限度を超えると絡み合うようになり、新たな一つの平衡状態が出現してくる。これが脳血行遮断時の平常の値の約倍の血圧値で示される。すなわち閉鎖循環系にあって血圧はただ単に Poiseuille の法則を適用して、末梢抵抗の関数として示しえない場合があるということである。この辺の事情は閉鎖循環系で、末梢抵抗を増大することによって、動脈血圧を何処まで高めうるかという命題に要約される。すなわち閉鎖循環系にあっては起しうる最大の大循環血圧が存在するということである。そこで血圧振動のおおのの頂の上限はこの最大の大循環血圧によって定められ、谷の下限はその時の control の平均血圧より少し低い値ということになる。このような事情は単に血圧振動の上限と下限を規定するのみでなくつぎのような意味も持っている。末梢抵抗増大による血圧上昇に対し、拍出量は減少し、血圧を下げるように作用する。その結果相反する力場が生じ、元来ならば弛緩振動としての鋸歯状波である可きものが、時には驚くような整った単振動としてでてくるのに役立つのかも知れない。

5. 血圧振動時中枢へ feedback される因子

側圧負荷実験によって血圧振動が発生しているとき、脳は間歇的血流を受けている。すでに述べたように脳血行遮断により血圧が上昇、血行再開が契機となって下降する。これは脳血行遮断実験といった静的な実験結果であり、直ちに血圧振動というような dynamic な現象の原因と考えるのは慎重を要する。さらに脳血行遮断、血行再開をさまざまな頻度、比率で繰返し、事態を多少とも dynamic な状態に進展させる。このとき頻度と比率によって系統的なずれが生ずるが、間歇流の回数と血圧振動の回数は一致している。血圧振動時の脳血流曲線からも、脳血行遮断が血圧上昇を、脳血行再開が血圧下降

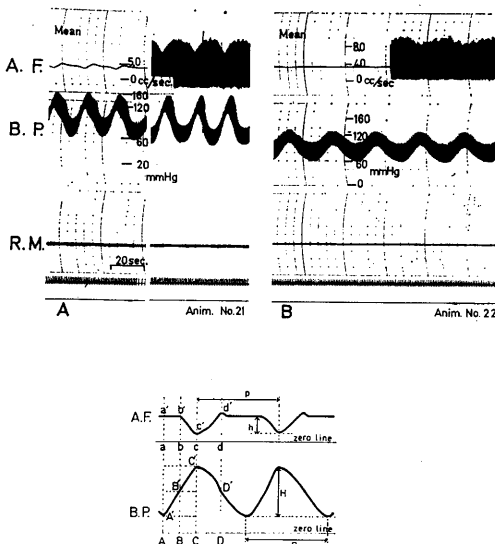


図5. 血圧振動時の大動脈血流量。上段AおよびB: 異なった2個体からの記録。下段: 大動脈血流量と血圧との対応関係模式図。A.F.: 大動脈血流量, B.P.: 血圧 (strain gauge manometer で記録) R.M.: 呼吸運動。

をとという関係が、いろいろの事情で変形されているが、中核になっていることは間違いない。

そこで問題になるのは、血行遮断という操作によって起される、循環中枢ニューロンの環境変化の如何なる因子が血圧上昇に結びつくかという点である。考えられる因子は減圧、酸素欠乏、炭酸ガス過剰の何れか、あるいはそれらの因子の合併した状態である。そのうち減圧が因子でないことは初期の実験結果からわかってきた。

脳血行遮断実験時、血圧上昇と呼吸停止とがあらわれるが、呼吸停止が長く続いて、動脈血が静脈血に近い状態になると、脳血行を再開しても血圧はすぐには下降しない。また脳血行を遮断し、総頸動脈の末梢端から無酸素 Dextran 溶液で定圧灌流を行なう。この場合灌流圧如何に拘らず、体血圧は上昇したままであった。もしも減圧ということが因子であればこの時下降がみられるはずである。

このような事実から酸素欠乏、炭酸ガス過剰の二つの因子にしぼられたわけである。当初これらの因子を代表するような血液で脳の灌流実験を行なった。しかし低酸素血で灌流を行なったのでは動物が直ちに死んでしまい、繰り返しのきく実験にならなかった。そこで考えだしたのがつぎの方法である。

酸素と窒素で種々の濃度の低酸素気を作り、これを吸入させて、側圧負荷実験による血圧振動への影響を観察した。側圧負荷実験中、脳は体の他の部位より、低酸素、炭酸ガス過剰状態におかれている。したがって適当な濃度の低酸素気を用いれば、体全体に対する低酸素の影響に煩わされずに中枢に対する効果をみる事ができる。99回の実験のうち77回において、低酸素気の吸入により周期が縮小した。その77回のうち37回では波高が増大、振動学的に励起状態になった。波高の増大をさらに仔細に検討するとつぎのような傾向のあることがわかった。普通の空気の吸入を行なっているとき波高が小さな場合は、低酸素気吸入により波高が増大する。空気吸入のさいすでに波高が大きなものは低酸素気の吸入によって振動水準の上昇のため波高が縮小する。空気吸入時波高が32 mmHg 附近にあるときは低酸素気吸入によって波高に変化がみられない。このことはこのような波高のとき血管運動ニューロンが最大の活動と、無

活動を繰り返していると考えられる。

炭酸ガス混入気の吸入の場合、91回の実験中、周期縮小、波高増大例は僅かに3回、周期波高ともに縮小が40回、周期増大波高縮小が34回、周期波高ともに増大が14回であった。すなわち炭酸ガス吸入は血圧振動に対して、抑制的な影響を与えることがわかった。

血圧振動では周期と波高とは相補的な関係にあるため、吸入実験の結果が判然としない。そこで計画された頻度と比率で脳血行遮断と再開を行ない、吸入実験を行なった。低酸素気の吸入では速

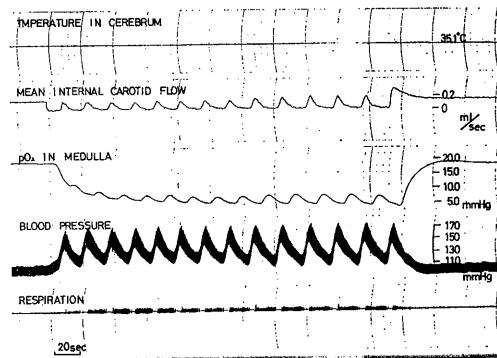


図 6 A. 側圧負荷実験による血圧振動時の延髄組織内酸素分圧。記録上から、大脳の温度、総頸動脈血流量、延髄組織内 PO_2 、血圧、呼吸運動、時標 (1 秒)。

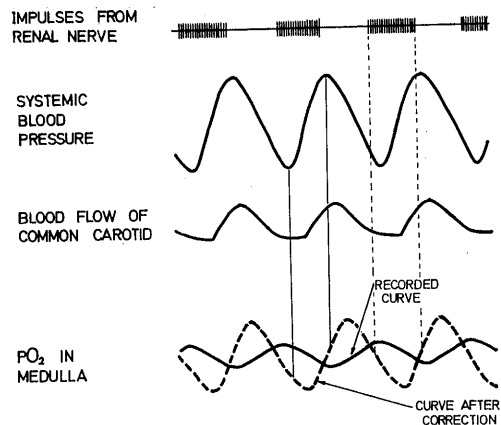


図 6 B. 延髄の酸素圧、総頸動脈血流量、血圧、腎血管運動神経インパルスとの対応関係を示す模式図。酸素圧曲線は microelectrode の周波数応答曲線から補正を行なったものも示してある。これは点線で示し、実線は補正しない記録された曲線を示す。

断時の血圧上昇の著しい増加が認められ、炭酸ガス混入気、とくに9%混入の場合著しい血圧上昇の減小をみた。この実験結果から、酸素欠乏が循環中枢の興奮をもたらすことが明らかになった。

さらにこの問題をたしかめるため、酸素飽和全血と無酸素 Dextran 溶液を交互に、適当な比率と頻度で脳の灌流を行なった。この方法で側圧負荷でえられる血圧振動と同様のものをえた。この実験から酸素欠乏が循環中枢の興奮を起し、血圧振動時 negative に feedback される因子は酸素であることが明らかになった。低酸素によって循環中枢内の血管運動ニューロンが脱分極を起し、インプルスを放出させると考えるのが、現在のところ最も妥当である。

以上の実験は循環中枢の酸素濃度という点からは定性的なものである。この関係をより定量的なものにする第一歩として、血圧振動時の脳内とくに脳幹組織内の酸素分圧変化の記録を行なった(図6)。Po₂測定にはベックマン製の Po₂ micro-electrode を用いた。この酸素電極の周波数応答はつぎのようであった。血圧振動の周期に近い周期20秒では $\pi/2$ radian すなわち5秒の後れがみられる。このとき振幅は本来の大きさの40%で応答していた。

図6に示すように、側圧負荷実験による血圧振動時の脳内 Po₂、脳血流量、体血圧、脳温の記録を行なった。Po₂の成績については上に述べた線に沿って補正を行なう。周期20秒の血圧振動発現時、延髄の Po₂ は、総頸動脈側圧負荷地点での血行開始時点より0.5秒遅れて上昇する。血流の極大にやや遅れて Po₂ も極大になる。慣性の強い血圧変化をこれと比較するよりは、血管運動神経のインプルスとの関係を見る可きである。後で述べるように血圧振動の頂に少しく先だつて、silentの時期が始まり、頂過ぎて暫らくの間持続するのが特徴である。この silent の時期はすべての線維にみられるが、持続時間はまちまちである。きわめて silent の時期の長い、phasic な線維を選んで Po₂ 曲線と比較するとつぎのような関係がみられた。Po₂ 曲線の下降半ばでインプルスが現れ、その上昇半ばにして消失する。腎神経線維にインプルスが発現して4~5秒遅れて血圧は上昇を開始していた。血圧振動時の血管運動神経のインプルスの現れ方は仔細な点を問題にする

とかなりいろいろのものがある。それに Po₂ 曲線の補正は記録されたものを正弦波と見做して行なつてある。酸素電極の周波数応答も非線型的でなお問題がある。しかし少くとも、延髄組織内の酸素分圧と血管運動神経とインプルスとの関係については、酸素分圧低下がインプルス発生に対応、酸素分圧の上昇が、インプルス抑制に対応していることはいえるようである。この場合のインプルスの silent な時期は postanoxic hyperpolarization によるのかも知れない。

6. 求心性情報と血圧振動

側圧負荷実験による血圧振動催起のメカニズムのなかに、血圧調節神経を介しての求心性情報が組み込まれているのではないかと疑問の起るのは当然のことである。

両側の洞神経をまず切断する。側圧負荷実験によって切断以前と同じように容易に血圧振動を起すことができ、出てきた血圧振動の特徴に変化はみられない。さらに両側の減圧神経を切断しても同様に切断実験開始以前と変わらない。さらに片方の迷走神経を切断しても血圧振動は依然として催起される。しかし残された一本の迷走神経の切断を行なうと平均血圧は上昇すると同時に、これまでのように平坦でなくなり、きわめて変化し易くなる。洞減圧神経を切断したあとでも、僅かながら血圧の水準は上昇していたが、最後の迷走神経切断によって水準という言葉が使用できないほど不安定になってくる。これと同時に側圧負荷によっての血圧振動は出ることは出るが、きわめて出難くなる。この目的で実験を行なった14例中2例においてのみ成功した(図8)。実験前の血圧値は血圧調節神経の累積的切断で次第に上昇するが、脳血行遮断時の血圧値は変化を蒙らない。

血圧調節神経の切断順序をいろいろと変えてみても、両側迷走神経切断後は血圧振動を起すのが困難になる。この原因は脳血行遮断により血圧は上昇するが、血行再開により下降が急速かつ十分に行なわれなくなるためである。

血圧振動時減圧神経からの求心性のインプルスの記録を行なった(図7A)。血圧振動の谷のところでは血圧の第一級動揺の頂のところ相当して一つか二つ出ているが、血圧が上昇するにつれてその数が増し、頂付近では粗密はあっても殆んど

連続して現れる。血圧上昇と下降との間に特別な差違はみられず、ただ血圧値の変化に忠実に反応している。

一方腎神経内の血管運動神経の働きは最も tonic な型の線維を選んで図 7B に示してあるが、血圧振動の谷から頂にかけて漸増しており、silent な時期は最頻状態で突如として起る。したがって血圧調節神経からの求心性インプルスによる抑制が行なわれているとは考えられない。

以上の結果からつぎのように結論できよう。血圧調節神経のインプルスによる抑制よりも、hypoxia による循環中枢神経の興奮の方が圧倒的に優位である。しかしながら postanoxic

hyperpolarization にもとづくと思われる silent な時期以後にあっては、この抑制はきわめて有効であって、血圧振動の出易さに対して大きな影響を持っている。

7. 血圧振動の周期決定要因

1. 周期が決定される場所。いままでに述べてきた実験成績から、血圧振動催起の原動力の実体が明らかになってきた。側圧負荷実験によって生ずる血圧振動は周期、波高ともに均一で、同一の波が繰り返えされる。単にいままでに述べてきた negative feedback 機構のみでこの規則正しいパターンを説明するならば、条件がきわめて一定

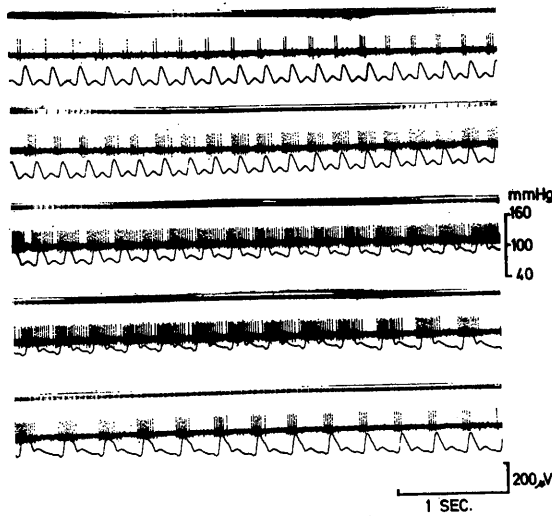


図 7A. 血圧振動時の減圧神経・求心性線維からのインプルス。

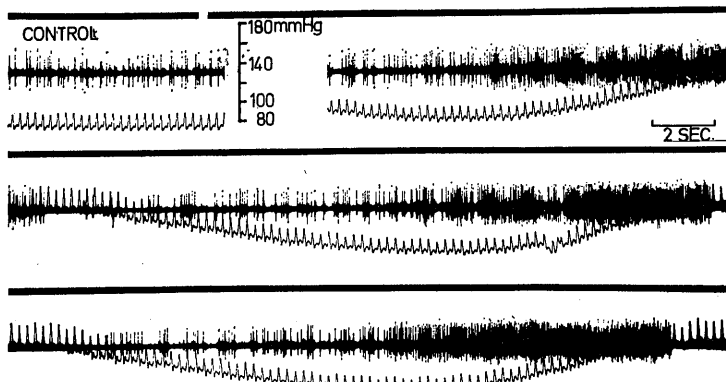


図 7B. 血圧振動時の腎神経の遠心性線維からのインプルス。Control とは側圧負荷実験以前の状態。この例はきわめて tonic な傾向の強い例である。

である必要があろう。実際にこの条件すなわち feedback 環の常数を変化してもこの周期はあまり変化を示さない。すでに述べたように負荷側圧値と周期、波高との相関はきわめて低い。たとえば側圧負荷装置の容積弾性率をかえて、脳に送られる血流量を変化させても周期はあまり変化しない。また動物の動脈系に種々の大きさの Windkessel をつけて、容積弾性率をかえ脳への血流量を変えても、波高は系統的に大きく変化するが、周期に系統的变化はみられない。

このように feedback される因子が定量的に大

きく変化しても血圧振動の周期が大して変化しないということになればこの feedback 回路のいずれかの場所に pacemaker 的なものを考えざるをえなくなってくる。この pacemaker の位置は循環中枢、末梢血管その他回路のいずれの場所にあってもよいわけである。

側圧負荷実験によって血圧振動を起しているとき、腎容積変化を oncometer を用いて記録した。このとき腎容積に固有の周期的変動のあることが見出された。その周期は平均 19.7 ± 4.2 秒、波高は平均 0.20 ± 0.09 ml であった。この容積の増減は

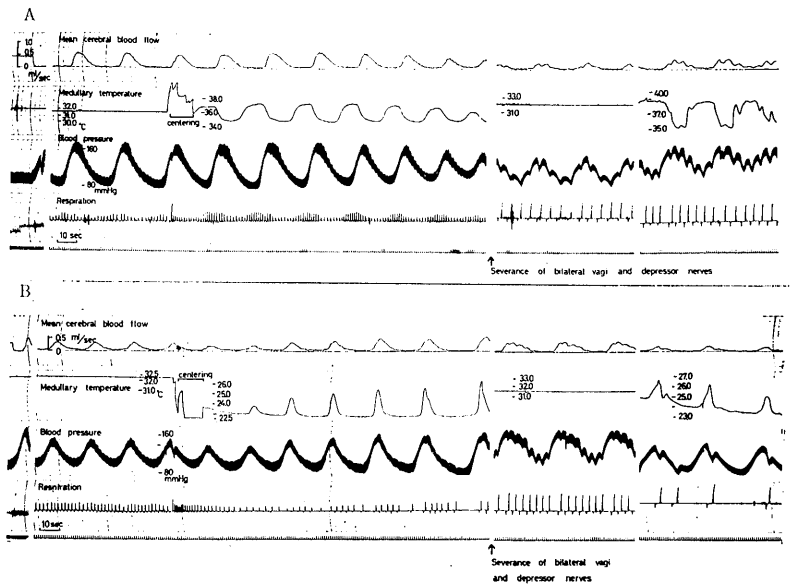


図8. 延髄加温冷却の血圧振動におよぼす影響。A, B 両例とも洞神経、減圧神経、迷走神経の両側切断後側圧負荷実験によって血圧振動を起すことに成功している。記録上から脳血流量、延髄温度、血圧、呼吸運動、時標(1秒)。両側洞神経切断後実験開始、矢印のところで両側の減圧、迷走神経切断。

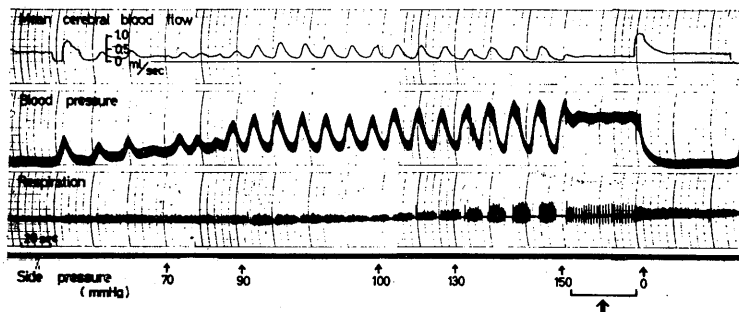


図9. 脳への間歇的血流を伴わない血圧振動。記録上から、脳血流量、血圧、呼吸運動、時標(1秒)、その下の数字は負荷側圧値。矢印のところで間歇的血流を伴わない波高の小さな血圧振動が出現している。

尿排出とは無関係で、細動脈の運動と関連づけざるをえなかった。この変動は腎神経切断後も存続している。もしもこのような末梢血管の運動が、他の組織にもみられ、同期するならば十分 *pace-maker* となりうるものである。この固有の腎容積の変化は血圧振動時にはつぎのようになる。このとき腎神経を介してインプルの群発が周期的に細動脈にくる。これにもとづいて容積は周期的な変化をする。先の固有の変動はこの変化に次第に同期するようになる。このようなわけで末梢血流床の固有の周期的運動は、中枢からのインプルスに従属的な関係にあるといえよう。

この末梢固有の律動は常にみられるわけではない。全くこれを考えの外に出すわけには行かないがこれを中心に血圧振動の周期形成を考えて行くのにも難がある。このことについてはすでに述べた。ついで周期決定の有力候補場所は、延髄の循環中枢である。そこで延髄の循環中枢の温度を変化させて、血圧振動におよぼす影響をみた。このため第四脳室底を露出し、種々の温度の Ringer 溶液をそそぎ、循環中枢の温度は大脳方向から延髄内に挿入したサーミスターによって記録した (図 8)。

延髄の温度上昇は血圧振動の周期を縮小する。これと同時に波高も縮小することもあるが、不変のものもある。温度上昇はそれが過度にならない限り、周期を縮小すると結論してよい。この結果は低酸素吸入の場合ときわめて類似している。冷却は周期を増大する。また control の血圧値も延髄温度に正比例して増減する。

以上の実験によって初めて血圧振動の周期を系統的に変化させることに成功した。この場合、循環中枢の温度を 32°C から 40°C に涉って変化させた。このとき周期は control の値の 70% から 180%、波高は 60% から 200% に涉って変化した。化学反応速度から考えて理解できよう。

2. 脳幹固有の律動。つぎに問題になるのは周期はどのようにして作られるのかということである。これまでの実験成績のなかには、循環中枢の固有律動の存在を暗示するような多くの結果がある。まず循環中枢の律動催起には脳血流の不全は最も大きな条件の一つとなっている。

脳血行遮断実験で、ウサギによっては脳血流が完全に遮断できず、正常呼吸が維持されるような

場合、特別に側圧負荷実験を行なわなくても、不完全な脳血行遮断のみで高頻度に血圧振動が起ってくる。このとき、feedback 機構が特に働いているとは考えられない。

つぎに図 9 に示すように、側圧を次第に段階的に高めて行なった場合、最後の段階ではいままで大きな波高で振動していたものが、急に波高を減じている。しかし同じような周期で小さな振動が起っている。この場合脳血流に feedback に相当する血流がみられていない。この波高の小さな振動は血管運動ニューロンの周期的興奮を反映しているものと考えられる。それ以前の波高の大きな振動は feedback がきいて波高が増幅されたものと考えられよう。

つぎに脳に on-off 的に血流を送り、その頻度と比率を計画的に変えて、循環中枢と動脈系の総合周波数応答をみる。遮断時間に対し供血時間を短縮して行くと、鋸歯状波が正弦波に推移する。この場合 1 分間に 4 サイクルか 3 サイクル以上の頻度では必ず血圧と血流の on-off との間に遅延が生じてくる。なおこの付近にだけ呼吸水準の動揺が共鳴して出現することがある。鋸歯状波のときの成績と比較して、この位相のずれは循環中枢の固有律動の発現したためと考えざるをえない。

去脳を行なっても側圧負荷実験によって血圧振動を起すことができる。しかし切断を *pons* の上縁より 3 mm 尾側で行ないいわゆる *pneumotoxic center* が除去されるような高さで脳幹を切除した 1 例では、血圧振動に伴う周期性呼吸の水準動揺要素が無くなった。このときに側圧負荷によって起る血圧振動は周期も波高も全く不揃いのものであった。これが恐らく固有律動に依存しない単に feedback のみのメカニズムによる振動だと考えざるをえない。このように考えてくると、この固有律動は循環中枢だけのものともいえなくなってくるのである。

このような事実から、側圧負荷実験によって起る血圧振動では、その周期は脳幹あるいは循環中枢固有の律動を借りており、feedback によって波高が著しく誇大化されたものとするのが現時点では最も自然のようである。この固有の律動といっても条件によって変化する。温度上昇、低酸素状態はこの律動を早め、温度下降、炭酸ガス過剰はこれを遅くすると考えてよいと思う。

側圧負荷実験を行ない始めた頃、血圧振動の周期は先に述べた hunting 現象的取り扱いはできないけれど少なくとも feedback 環回路内の回路常数によって、機械論的に定まるものと考えていた。すなわち循環中枢の酸素分圧と血管運動ニューロンのインプルス放出との間の伝達関数、血管運動神経インプルスと細動脈収縮との間の伝達関数、細動脈収縮と大動脈血圧との間の伝達関数、体血圧と脳血流量との間の伝達関数、脳血流量と循環中枢の酸素分圧との間の伝達関数、これらを直列に環を形成し、回路常数を定めれば、血圧振動の周期も波高も規定できると考えた。もちろん現在でも、循環生理の定量化という意味でこれらの伝達関数を窮極的には追求している。しかし周期の決定因子については脳幹に内在する固有リズムという生物学的な解答が出てきた。

8. 血圧振動の種類

つぎに問題になるのは、側圧負荷実験によって生ずる血圧振動の型である。一般に振動は二つの型に大別されている。一つは単振動 (simple harmonic oscillation) であり、いま一つは弛緩振動 (relaxation oscillation) である。前者は振子で代表され、後者は自動サイフオンで代表される。前者の場合、振動の形は厳密に正弦波でなければならない。この点からすれば、側圧負荷実験による血圧振動は圧倒的に鋸歯状波が多く、単振動という資格がない。低酸素による脱分極によるインプルの放出、postanoxic hyperpolarization 等いまままで考えてきた機序からすれば弛緩振動で当然である。しかし血圧調節神経の抑制作用、心拍出量の振舞などを考えに入れると単振動的な場が生じて正弦波に近づくことが考えられる。実際恐ろしく整った正弦波状のものが出現することがある。また脳幹の固有律動を利用して、血圧振動が出現しているのであれば、これが案外波形をきめ、正弦波状のものの出現の基礎を提供しているかも知れない。

9. 血圧振動についての現状における結論

側圧負荷実験に成功した当初、混乱を避ける意味で、一般に Mayer の波と称せられている周期性血圧第三級動揺とは意識的に区別して取り扱っ

てきた。しかし発生機序についての研究が進むにつれて、いわゆる Mayer の波と称せられているものとの間にリズム発生機序の点で重複した点を認めざるをえなくなっているのが現状である。ただ側圧負荷という操作のために波高が見違えるように大きくなっているに過ぎないと考えられるようになった。今後さらにこの同定に対し具体的な証拠を提供するよう研究は進められるであろう。

こころみに自然発生的に出た Mayer の波の周期は何のようなものであろうか。いま $17.9 \pm 5.0 \text{ sec}$ の周期で Mayer の波が出ていたとき、側圧負荷実験を行なって出た動揺の周期は $14.3 \pm 5.9 \text{ sec}$ であった。また自然発生的に生じた Mayer の波を1時間その周期を観察してみる。最初20分は $16.2 \pm 4.2 \text{ sec}$ 、つぎの20分 $17.9 \pm 5.0 \text{ sec}$ 、つぎの20分は $19.0 \pm 5.2 \text{ sec}$ となっていた。したがって固有リズムにも可成り幅があって、固有振動などというべきものではない。

さきに述べた延髄の循環中枢を暖めたり、冷したりした実験成績の中には、ただその酸素分圧と循環中枢からのインプルス発生との間の伝達関数の常数変化として考えるわけには行かないものがある。このようなわけで、固有リズムという言葉が出てくるのであるが、一度生じたリズムは強い慣性をもって規則正しく繰り返す性質を指すものと考えたい。

以上側圧負荷実験によって生ずる血圧第三級動揺について述べたが、これはすでに述べた意味での feedback 回路におけるハンテング現象と考えるわけにはいかない。位相が 180 度ずれているわけではない。出力の一部がきわめて大きく増幅して negative feedback されているに過ぎない。これが振動機構の中核をなしている。ついで血圧調節神経による negative feedback も補助的ではあるが、大きな意味をもっている。しかしこれだけからはきわめて規則正しい振動の繰返しが説明できない。そこで脳幹に上に述べた意味での固有リズムというものを考えざるをえない立場になったわけである。

実験開始当時は、この現象こそ歯切れのよい機械論で取り扱えるものと思っていた。研究が進むにつれてこのような一番大切なリズム形成の場所に生物学的な概念を導入せざるをえなくなったわけである。

第10章 蠕 動

昭和大学医学部第二生理学教室

市 河 三 太

腸管で代表される蠕動運動のリズムは、心拍や呼吸のリズムに比べれば大変不規則に見える。しかし腸管を構成している平滑筋細胞の膜電位を調べてみると、ゆっくりとしたリズムミカルな電位変動が記録される。そしてこの電位変化に応じてスパイク電位が発生し、収縮が起っている。このような個々の細胞のリズム興奮は巧妙に腸管全体としての、組織的な、周期的蠕動にまとめられていく。(編者)

1. まえがき

平滑筋も骨格筋と同様に刺激により収縮や弛緩を起す。たとえばネコの毛が立つのは毛の付け根にある立毛筋という平滑筋が収縮するからである。また腸粘膜の絨毛はその中にある平滑筋の規則的な収縮によって運動を繰り返す。血管はその壁にある平滑筋の緊張 (tonus) の強い弱いによって口径を変化させる。二枚貝の閉殻筋はエネルギーをあまり消費せずに、長時間収縮した状態 (これを catch という) を保つことができる。しかし平滑筋の運動で最も普遍的なのは無脊椎動物の体壁筋や、われわれの消化管にみられる蠕動運動であろう。このように平滑筋の収縮様式にはいろいろあるが、ここではその代表として蠕動について述べることにする。

2. 蠕動運動

蠕動とは消化管などにみられる運動で、管状をなした器官の一端から他端へ、輪のように収縮した部分 (収縮輪) が伝わってゆくことといえよう。蠕動の事を *peri-stalsis* といい、これは *around* (周囲の、円状の) *constriction* (収縮) という意味をもっている。蠕動によって内容物の移動が行なわれる。最も研究の進んでいるのは消化管、特に腸の蠕動運動についてであるから、これについて先ず記述し、その他の器官に言及して行くことにしよう。

消化管運動の研究方法として1897年米国の生理学者 Cannon は、造影食を与え X 線で観察するという方法を見出した。また動物の腹壁に窓を設置して外部から観察する腹窓法というものもある。

近年になっては電気生理学的な方法も盛に用いられるようになった。

腸管の壁は外側に縦走する筋と、内側に輪走する筋とがあり、この筋層が腸管の運動に関係する。この他に粘膜下や絨毛にも少量の筋があるが、これらは蠕動とは直接関係がない。

a. 小 腸

小腸の運動に振子運動、分節運動、蠕動運動がある。振子運動は収縮部と弛緩部とが隣り合っていて、一見腸壁の一部が丁度時計の振子が左右に振れるように動くことで、主として縦走筋の収縮による。分節運動は輪走筋が強く収縮することによって起り、腸壁の一部に数コのくびれが現われ、次いでいまままで弛緩していた所が収縮し、くびれていた所が弛緩するという運動である。このくびれは少しずつ上方から下方へ進む。蠕動運動は収縮輪が口側から尾側へ向って進み、これには内、外両筋層が関与している。時に尾側から口側へ向う蠕動が生ずることもある。これを逆蠕動という。以上三つの運動様式がみられるが、最近の研究に依ると、これらは別に異った運動様式ではなく、本質的には一つの律動的収縮運動であるという。すなわち振子運動は弱い収縮で、分節運動は非常に強い蠕動のような収縮である。しかし蠕動では先に定義したように収縮波は伝播するが、振子、分節運動では伝播は余り著しくない。したがって腸の運動を“伝播する収縮波”と“伝播しない局所的な収縮波”との二つに分類するのが、現在の所、適切のように思える。そして縦走筋は興奮の伝播に、輪走筋は収縮 (力) の発生に重きを置いていると考えられる。

さてそれでは二つの異った筋、つまり縦走筋と輪走筋の収縮は同時であるか。いい換えると同じ局部において縦走筋の縦方向への収縮と、輪走筋の横方向への収縮とに位相のずれがあるかどうか。この問題については、同時であるという意見もあり、位相が45°(モルモット)、164°(イヌ)ずれるという結果もあり判然としていない。

次にこの蠕動、ないしは“伝播する収縮波”はどの位の頻度で起っているのであろうか。ウサギの十二指腸では空腹時に、1分間に22回位であるが、食後1~2時間の間は24~25回になる。小腸上部では空腹時20回、食後22~23回、下部で17~18回、21~22回という値がえられて居り、小腸運動が食後に増加すること、また下部の方に行くにしたがって、蠕動の頻度が少なくなることが知られる。小腸蠕動波は十二指腸上部から発生するが、腸のどの部位からでも発生しうる。したがって逆蠕動が起りうるのである。

それでは小腸の一部を切りとり、逆方向に吻合した場合蠕動はどのようになるのであろうか。正常腸では口側より尾側へ蠕動は伝わる。また口側の方が尾側より興奮性が高いから、吻合腸では吻合線より尾側の方が口側より興奮性が高いことになり、尾側から蠕動が起り口側に向う様になる。したがって吻合線の所では上から伝播してきた興奮は block されることになる。その為吻合手術後しばらくの間は、腸内容の輸送能は殆んどない。2週間程たつとこの block は消え、吻合部への蠕動伝播が起るようになる。しかし吻合腸では尾側から口側へ向う蠕動が未だ見られる。2カ月後になると完全に吻合線を越えて正常の蠕動伝播が見られるようになる。上述の事は胃でも大体同じで、イヌでは術後65日位は吻合線で蠕動は block されるが、その後漸次 block はとれてくる。このように消化管の一部を切り取って、逆の方向に接いでも、一定の期間たつと消化管全体として存在している機能に、吻合部がしたがうようになる。その理由ははっきりしないが、筋機能が新しい環境に順応し、神経叢も新しい調節的な機能をもつようになるものと想像される。

腸管の縦走筋と輪走筋との間には Auerbach の神経叢(筋層間神経叢)、また輪走筋と粘膜の間には Meissner の神経叢(粘膜下神経叢)がある。主として前者は腸の運動、後者は知覚に関係

し、両者の間には密に神経線維の連絡がみられる。また外来の交感神経、副交感神経が入り込み密接に連絡し、これが腸管の筋層内部にも深く入り込み、腸管の機能を拮抗的に支配調節している。

ここで腸管の運動は筋自身が興奮する。つまりその興奮は直接神経の衝撃とは関係なく、筋肉だけで運動が起るのであろうか(筋原性)、あるいは神経が筋を興奮させる、つまり筋収縮を起こさせるのは神経衝撃である(神経原性)、かの問題が起る。これについて少し実験の結果を述べてみよう。(1) 腸壁内の神経叢を機械的に、また薬物的に除去しても自動性収縮は起る。すなわち縦走筋と共に Auerbach の神経叢を剥ぎ取り、さらに粘膜と共に Meissner の神経叢を剥ぎ取った輪走筋でも自動性収縮がみられる。また神経節に作用し、その働きを抑制または消失させるような薬物を腸管に滴下しても収縮は起る。しかしこれらの場合には一方向へ収縮波が向うのではなく、両方へ向うのである。例えばコカインで神経叢を麻酔すれば蠕動波は両側性に伝播する。(2) 胎生初期における腸運動をヒトについて観察すると、6週目に神経細胞の原基が現われるが、筋細胞の形態は未だ発見されない。8週目になって輪走筋細胞が発生してくると、輪状の収縮が認められるようになる。12週頃になるとはっきりした蠕動となり、正逆両方向へ進むようになる。その後腸壁の発生が進み腸内容も増量してくると、自然に逆蠕動は減少するが、30週頃までは逆蠕動はなお消失していない。しかしこの頃には壁内神経叢も筋層も本来の機能を殆んど具えてくる。(3) 筋層間神経叢の一つの細胞から電気活動をとっても、これと筋の収縮との間には直接な関係はみられない。(4) さらに腸管の一部を約10cm程の長さにして Ringer 液で灌流し、血液を完全に洗い出した後、その部の支配血管をクランプで止め、一定時間(大体4時間)後に血流を再開する。血流を止めた部は酸素不足になり、壁内神経細胞は永久的に破壊される。しかし筋は血流を再開するとその機能を回復する。このようなことを行なうと、その処置した部で上から伝わって来た蠕動は止り、灌流部の上と下とで蠕動の数が変わり、灌流した部では逆蠕動も起ってくる。以上四つの実験、その他から腸運動は筋原性であると完全というのは

難しいにしても、筋細胞は興奮収縮能力をそれ自身で有し、神経はその運動を協調させたり、興奮性を変えることによって口側から尾側へ運動が伝わるように規制している、という事がわかる。いい換えると腸管は筋原性に運動し、その運動に規則性を持たせるように調節しているのが神経要素、つまり神経叢と自律神経系なのである。

b. 食道

食道にも蠕動がある。蠕動の強さは上部で弱く下部で強いが、進行は上部で早く下部で遅い。蠕動波の進行する速度と食塊の送られる速さとは異っている。食塊は重力の影響を受けるから、その大きさによって送られる速さが異なる。しかし逆立ちをして水分、固型分をとっても重力に反して胃の方へ向って進むのは食道に蠕動があるからである。なお食道では動物による差はあるが、大体上部は横紋筋、下部は平滑筋から成り立っている。

c. 胃

胃の運動には蠕動と胃壁の緊張変化による運動と2種ある。蠕動は胃の中央部から少し上の所で胃の縦軸に直角な横断帯から起り、下方に伝播するが大彎の方が小彎より伝播速度が速い。蠕動波は幽門部にくると急に深くくびれ持続的なものになる。この蠕動は胃の内圧を上げると著明になる。飢餓の時には頻度は少なくなるが強い収縮が起る。(飢餓収縮)といわれていたが、最近ではこの説は否定されて、空虚な胃でも特別な強い収縮は起らない。胃の蠕動は十二指腸に伝導してゆくが、収縮頻度を見るとネコの胃で1分間に5~6回、十二指腸になると18~20回見られる。このことは胃の蠕動は直接十二指腸にそのまま伝わるのではないことを示している。これについては後で述べる。

d. 大腸

大腸にも蠕動や分節運動などを認めることができる。先ず解剖的に大腸をみると、近側結腸、遠側結腸の二部に分類できる。ヒトでは横行結腸の右1/3附近に両結腸のわけ目がある。しかし肉眼ではわからない。イヌ、ネコではこの部に収縮輪があって括約筋のような作用がある。両結腸は支配血管や支配神経が異なっている。例えば近側結腸は小腸と同様に迷走神経の刺激によって収縮は促進され、交感神経によって抑制されるが、遠側結腸では逆である。さて大腸の運動について述べ

てみると、近側結腸の蠕動は盲腸附近で起り尾側に向う。しかし一方、近側結腸と遠側結腸との境の所で収縮輪が起り(イヌ、ネコでは1分間に5, 6回程)、これが遠側結腸を尾側に、近側結腸を口側に進む。近側結腸の逆蠕動というのはこれである。この収縮波の移動速度はイヌ、ネコで1秒間に0.5~1mmである。近側結腸ではこのような逆蠕動、蠕動の他振子運動や分節運動もみられる。伝播性の収縮が近側結腸では二方向からくることになるが、強い方が弱い方をのり越えて先に進む。蠕動の方が逆蠕動より頻度は少ないが、概して収縮は強い。したがって近側結腸では内容物は極めてゆっくり前進するわけである。遠側結腸では逆蠕動はなく蠕動だけである。また結腸の所々には2,3コの長さ数cmにわたる強いくびれが生ずる。これを緊張性収縮輪といい、極めて遅い速度で尾側へ向って移動する。この他大蠕動というのがある。数コの波が加重して大きい緊張性の波となり、大量の内容物を尾側へ送る運動で排便に関係する。

以上述べてきたような消化管の蠕動は神経によって調節されている。最も普遍的な反射は粘膜反射であり、壁内神経叢によって行なわれる。腸内容物により粘膜の一部が機械的または化学的に刺激されると、この反射がおきて、刺激された所から口側では筋緊張が高まり、尾側では低まる。これを腸管の法則という。この為腸内容は尾側に向って送られる。腸管の運動はこの粘膜反射によって、ある意味では調節されているといっても過言ではない。腸の1カ所の粘膜が何らかの原因で強く刺激され、非常に強い粘膜反射が起ると、その部の口側は収縮し尾側は弛緩するから収縮部が拡大部に侵入することがある。すると腸重積が起ってくる。また先天的に結腸の壁内神経叢が欠損している場合がある。するとその部位の tonus が非常に上昇するので、強くくびれ通過障害が長い間続く。その結果口側部の壁が肥大する。これを先天性肥大結腸症または巨大結腸、Hirschsprung 氏病という。腸管の運動を全体的に支配調節するのに外来神経をとおしての反射がある。小腸-大腸反射、小腸-小腸反射、胃-回腸反射、膀胱-小腸反射、その他各臓器と腸管との間に見られる反射で、これによって腸運動は抑制または促進される。食後に便意を感じるのは胃-大腸反射

により結腸の運動が亢進するからである。acetylcholine, adrenaline, serotonin, 甲状腺ホルモン, 下垂体後葉ホルモン, 腸管から出る腸運動ホルモン, さらに種々の無機, 有機の化学物質によっても腸運動は影響を受ける。

e. 尿管

尿管にも蠕動がある。腎盂に運動の発生部 (pace maker) があるが, 心臓のように1カ所にあるのではない。腎盂の小腎杯といわれる所の各所から興奮が発生し, それが何らかの機序によって一つの興奮波となって尿管に伝わってくる。大体1分間に1~6回程の蠕動が起り尿管を下部迄伝わ

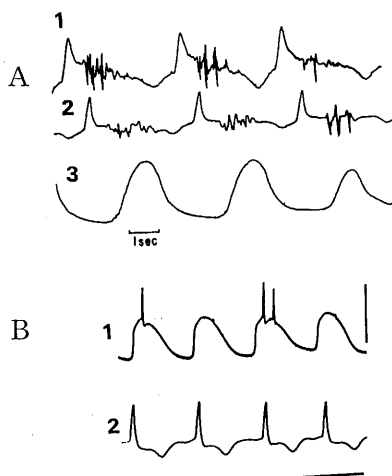


図1. A: イヌ十二指腸の電気曲線(1,2)と機械曲線(3). Slow wave に続いて spikes が出ている。また蠕動の伝播が見られる。活動電位は針電極を用い双極導出した。B: ネコ空腸,(1)単極,(2)双極導出。横線5秒。縦線は(1)で4 mV, (2)で2 mVを示す。電極は圧電極。

るが, 時に途中で消失してしまうことも屢々ある。尿管の内圧が高まると頻度は多くなる。尿管にみられるこの蠕動が神経原性のものであるか, 筋原性のものであるかについてはよくわかっていない。尿管を上部で切断し摘出すると, その尿管には自動性収縮は起り難い。また蠕動は尿管に作用する薬物や利尿剤などによって, また神経の刺激によって頻度や伝播速度は色々変わり, 蠕動の途中で消失という現象も起ったり, 起らなくなったりする。

f. 卵管

卵管にも蠕動はみられる。排卵期には蠕動は盛になり, 卵胞期に次ぎ黄体期になると弱くなる。

また妊娠したり老年になると弱くなる。卵管の部位によりその頻度は異なり, 卵管膨大部ではヒトで1分間に3~4回, ウサギで5~6回起るが, 峽部では1分間にヒトで2~2.5回, ウサギで1~2回しか起らない。蠕動の他に振子運動や分節運動がみられるというが, 本質的には腸と同じく一つの運動と見なせるであろう。収縮は膨大部と峽部との中央から起るが, 卵管の采根部からも起ることがあり, その進行は上行したり下行したり, また近側結腸でみられるような乗り越え現象などもみられる。

g. その他

無脊椎動物の体壁筋では蠕動がよくみられる。紐虫やユムシは海水浴に行った時など, 砂地で時々見かける動物であるが, 蠕動運動を行なって身体を進める。ミミズの運動も例外でない。

このように蠕動は極めてありふれた運動であり, 多くの平滑筋臓器にみられる。膀胱や子宮, 胆嚢のように袋状をなした臓器は蠕動運動と一見異なり, グーッと袋がしぼられるような収縮を行なうので, ここでは触れない事にした。

3. 蠕動の発生機序

蠕動のような自発的, 周期的, そして伝播する収縮波はどのようにして起るのであろうか。この問題について研究が最も進んでいる小腸を主として述べることにしよう。

a. 膜電位変化とネクサス

いま腸管の表面に比較的大きな電極を置いて, その電気変化と収縮曲線とを記録すると図1Aのようなものがえられる。経過のゆるやかな波と早い棘状の波がみられる。一つの細胞の膜における電位変動をみるには, 一つの細胞に超微少電極を挿入するのが一番良い方法であるが合胞体を成している平滑筋の場合は, 圧電極や吸引電極を用いることができる(もちろんこうしてえられたものは電極下の数コの細胞の膜電位が集計されたものである)。圧電極は先端をきれいに, 直角になるように研磨した, 直径0.1~0.5 mm程のガラス電極を腸管に付し少し圧力をかけたものであり, 吸引電極は直径1 mm以下のビニール管の中に塩化銀線を入れ, さらに管内に Ringer 液を満したものを腸管に着け, ビニール管の他端を真空ポンプに結び, 弱く吸引したものである。このような

電極を用いて単極導出すると、小腸からは正弦波に近い周期的な波がえられる (図 1 B)。この波は持続時間が 3~7 秒というように長いので、slow wave と呼ばれる。蠕動がみられなくてもこの波は記録され、蠕動があると頂点近くで経過の速い棘状の波 (spike potential) が重なって記録される。圧電極や吸引電極によってえられた電位変化は筋細胞膜の膜電位を現わしていると考えられるから、この実験から腸壁筋は周期的に膜電位が変動しているということがわかる。この周期的な電位変動が腸管に周期的な収縮を引き起こすのである。細胞や器官の興奮に伴う電位変動などについては生理学の教科書を参照して頂きたい。

Slow wave については後述することにし、ひとまず細胞の中をこのような電位変動が、どのように伝わるかについて考えてみよう。骨格筋は筋細胞同志に連絡がみられないが、平滑筋では隣接しあう筋細胞と筋細胞とが、細胞膜同志ところどころで密着している。この部を *nexus* (ネクサス) という。電子顕微鏡像からえられた *nexus* の模図を図 2 A に示す。この *nexus* は筋細胞全表面の約 5% の面積を占めている。また細胞によっては所々で一方の細胞が小突起を出し、他方は小さな凹面を成し、小突起が凹面にはまり込んで、そこでこの細胞膜が密着している像もみられる。いずれにせよ二つの細胞は密に接している。興奮が細胞から細胞へ伝わるのは、電気説によると興奮している細胞から、隣接の細胞に向かって局所電流が流れ、その電流により隣接部が刺激されるからである。*Nexus* 結合しているところは電気的抵抗が他の所に比べて低い。したがって局所電流はこの部をとおして他の細胞へ向い、その細胞を刺激する (図 2 B)。こうして、いわゆる興奮は細胞から細胞へと伝播して行く。腸、尿管、子宮等内臓平滑筋は *nexus* をとおして興奮が隣接細胞に伝わり、ある範囲内の細胞群が興奮すると、伝播性の収縮を引き起こされると現在見なされている。このように興奮が電気緊張的に拡がることは、次のような実験からも知られる。いまウサギの回腸を 4 mm の巾に切って細長い条片を作ると興奮は 20mm だけ伝播する。8 mm の巾にすると 42mm も伝播し、管のままであると 77mm も伝播する。また腸管を Ringer 液につけた時の方が蔗糖液や流動パラフィンに浸した時より興奮の伝播

する早さが早い。また腸管の途中を蔗糖液に浸し、その部分を短絡するような回路を作ると蔗糖液に浸されていない一端から他端へ興奮は伝わる。このような事は興奮が電気的に伝わる事を示している。

すべての平滑筋に *nexus* があるとは限らない。*Nexus* が観察されるのは主に自動性をもつ内臓筋である。これに対しネコの瞬膜は自動性がなく神経によって支配されている。このように平滑筋でありながら骨格筋に似たようなものを多元筋という。多元筋では *nexus* はない。細胞は細胞膜から 200 Å 程離れた所にある厚さ約 200 Å の基

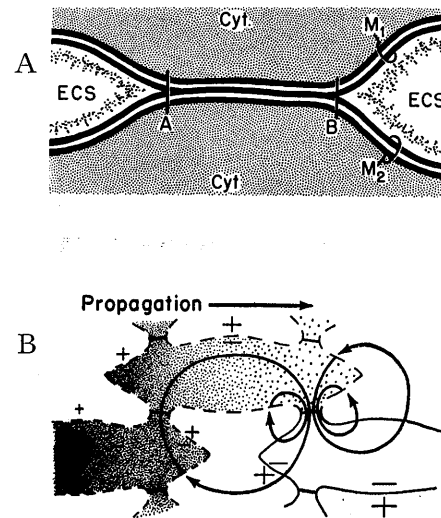


図 2. A: ネクサス模式図。Cyt: 細胞質, ECS: 細胞外間隙, M_1, M_2 : 細胞膜, A-B: ネクサス部分 (細胞膜が融合している)。約 450,000 倍。B: ネクサス結合している細胞間にみられる局所電流の流れと興奮の伝播を示す。

底膜で包まれている。したがって細胞相互間には電気的興奮伝播は起り難い。そこでネコの瞬膜や無脊椎動物のホシムシやナマコの体壁筋などでは興奮伝播は神経を通じて行なわれる。

b. リズム興奮の発生

ここで周期的に興奮の起る機構を考えてみよう。もともと筋細胞膜は電気的に分極している。すなわち細胞膜を隔てて+と-とが相対していることになる。このため細胞の内部は外部と比べると約 -70mV の電位差をもっている。これを静膜電位という。刺激するとこの分極が消失する。すなわち脱分極が起る。この脱分極はある値に達

すると急にその速度が大きくなる。つまり spike potential が発生する。つづいて収縮が起る。この関係を図3について考える。図Aの一番下の線MPは静止膜電位を示す。つまり細胞膜の分極の程度である。STで刺激すると脱分極がDEP曲線のように起り膜電位の値は時間と共に大きくなる。そしてFLという一定値にくると急に脱分極が早くなる。興奮が起ったのである。モルモットの結腸にある結腸紐ではMPの値は -55mV 、FLは -13mV という結果が出ている。この一定値のことを発火準位 (firing level), または閾電位という。もしこの脱分極が外からの刺激によらず

その細胞で自動的に起るとすれば、周期的興奮が起るわけである。この興奮周期を規定する因子に三つある。(1)は膜電位である。膜電位が大きくなり発火準位に近づくと、脱分極が発火準位に達するのが早くなるから興奮の発生する周期は短くなる。(2)は発火準位であり、これが深くなれば(たとえば 40mV が 50mV というように発火準位の絶対値が大になると)、やはり膜電位と発火準位が近づくから結果的には膜電位が大きくなったのと同じになる。(3)は脱分極の立ち上り速度で、もし立ち上りが早ければ脱分極は早く発火準位に達するから、発火間隔が短くなる。以上三つの因子によって興奮の周期が短くなったり長くなったりする。この因子に作用するのは神経、薬物、温度、筋の伸展などである。

さて、刺激すると脱分極が起るが、いつも必ず十分な量 (FL) にまで達するとは限らない。図3Bは、自発的に膜電位が変化している場合を考えたのであるが、1回目の時には脱分極が発火点に迄達しなかったので興奮が起らなかった例を示している。しかし3回目の時にFLに達したので興奮が起っている。このような波を oscillatory potential といい、腸や尿管でよく見られる。図3Cは実験のデーターを示す。脱分極が進行して発火準位に達すると、興奮が発生する。つまり spike potential が起る。図4はネコ小腸の縦走筋から圧電極を用いてえられた電位変動を模式化したもので、Aのslow waveの頂の所で spike potentials が起る。そしてその spike potentials が筋の収縮を引き起こしている。また spike potentials が出る時は slow wave は発火準位を越えていることもわかる。下の曲線Bは交感神経の末端から遊離される adrenaline を作用させたときで、slow waves は現われているが脱分極の程度が発火準位に達していないので spike potentials は出していない。したがって収縮は起っていない。これが周期的興奮の起る機序である。

c. Slow wave

ここで小腸平滑筋に見られる slow wave について述べてみよう。これは小腸の縦走筋で自発的に生じ、口側から尾側へ伝播して行く。その伝播速度や頻度は部位によって異なる。例えばイヌでは十二指腸で1秒間に $10\sim 20\text{cm}$ 、空腸で $5\sim 10\text{cm}$ 、回腸で $1\sim 3\text{cm}$ 伝播する。また頻度は十二指腸

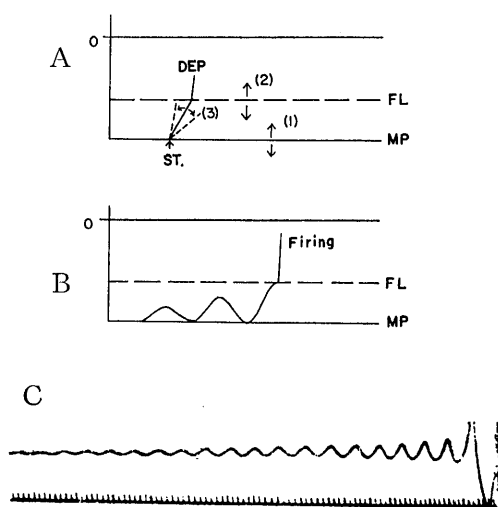


図3. 周期性収縮の起る機序. A: 刺激により興奮収縮が起る機序. B: 準自発性興奮. A, Bの横軸は時間, 縦軸は電位を示す. C: 尿管に見られる oscillatory potentials. 最後の所で spike potential が見られる.

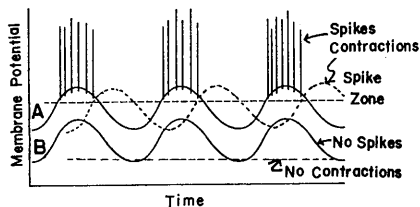


図4. Slow waves, spike potentials および収縮との関係を示す模式図. A: 迷走神経緊張の高い時で、膜電位は大きくなり発火準位に slow waves が達し、spike potentials が出る。それに続いて収縮が起る。B: 交感神経緊張の高い時で、膜電位は小さくなり、slow waves は発火準位に達しない。したがって spike potentials や収縮は起らない。

で1分間に約19回、空腸で16.5回、回腸では14.2回である。このように頻度も伝播速度も十二指腸で高く回腸に向うにつれて低くなる。この頻度は動物によって異なるが減衰する割合を見ると動物の種類にかかわらず25~30%という一定値がえられる。縦走筋と輪走筋の間には、お互に連絡がみられる。すなわち縦走筋の所々から筋線維が出て輪走筋の中に入り込んでいる。ここをとって slow waves は縦走筋から輪走筋に伝わるのである。そして筋の活動が始まる。輪走筋だけでは slow wave は生じない。それゆえ、輪走筋の収縮には縦走筋が必要で、縦走筋を全部剥がしてしまふと輪走筋は蠕動を起さない。しかし60%縦走筋を残しておくで輪走筋に蠕動が見られる。ただし、ここに記したのは自動性収縮の伝播のことであって、刺激をすれば輪走筋も収縮する。しかし縦走筋と輪走筋とを比較すると前者の方が電気的、化学的刺激に対する閾値は低い。このように slow wave は縦走筋から輪走筋に伝わり、蠕動を引き起すから pacesetter potential または basic electrical rhythm ともいわれる。最近、胃でも同じことがいえることがわかった。この slow wave がどのようにして発生するかについては未だ不明である。しかし、第5章Vにおいて詳しく述べられているように slow wave の上昇脚では Na イオンは受動的に細胞内に流入し、頂上の spike の出る所では Ca イオンの流入が最大になる。そして下降脚では Na イオンの細胞外への流出が極大に達するが、K イオンの移動は全経過を通じて余り変化しない。これらの結果から考えると Na イオンが細胞内へ何らかの原因によって流入流出することによって slow wave が現われるものと思われる。つまり slow wave は細胞自身の性質によるイオンポンプの周期的な活動によって起ると思われる。またこれには神経末端から興奮性、あるいは抑制性の化学物質が周期的に遊離されることも関与していると推察される。

d. 部位による頻度の違い

腸管の収縮頻度や興奮の伝導速度は前にも述べたように部位によって異なる。すなわち表1に示したように腸の上部では値は大きい、下部に行くにつれて小さくなる。いいかえると腸管には興奮性の勾配がある。これは胃についても同じで、また尿管にもこの勾配があるらしい、なぜこのよう

な勾配があるのであろうか。一つ一つの細胞の静止時における電気生理学的な性質を調べても、部位による差は殆んどない。とすると、その原因は細胞を連絡している nexus の数などによるのかも知れない。また蠕動を規制するのは神経であるから、腸の壁内神経の分布などにあるのかも知れない。実際、ネコの十二指腸では神経細胞が 1 cm^2 につき約 12,170 個あるのに対し、空腸では 3,700 しかないという報告がある。あるいはまた何か生化学的な反応が腸管の部位によって異なるのかもわからない。現在のところ、たしかな答えはえられていない。しかしこの問題にとりくむのに最近一つの試みがなされている。それについて述べてみよう。ネコ、イヌ、サルなどを開腹し、小腸の各部に 2 cm 程の間隔で 8 コの吸引電極を付け、slow waves を記録し、その頻度を測る。そして

表1. 腸管における蠕動の頻度と伝播速度

		蠕動の起る 頻度(毎分)	伝播速度 cm/sec
イヌ	十二指腸	17~21	8~22
	空腸	17.6	1.8
	回腸	8~12	0.2~0.7
ヒト	空腸	11.8	
	回腸	9.4	
	十二指腸	18.1	3.3
ネコ	空腸	16.5	2.1
	回腸	12.5	0.37
	十二指腸	18.0	
ウサギ	空腸	13.2	
	回腸	11.7	
	結腸	4~12	

その頻度の減少の仕方を見ると階段的である。すなわちある距離の間は頻度は同じで、ついで急に減少する。この境い目の所では slow waves は規則的でなく、大きくなったり小さくなったりする。つまり漸増、漸減する。今度は腸管を 3 cm 程に短く切りとって Ringer 液につけ、その部分での頻度の減り方を見ると直線的である。この関係を図5Aに示した。いま一つの平坦部と次の平坦部とから電位変動を導出し、その導出線を結ぶと図5Bに示したように漸増、漸減する変動が現われる。この実験を模型化してみよう。いまある周波数をもつ発振器Aと、それより少し大きい小さい周波数で発振している発振器Bとを結ぶと、出力が大きい方の発振器と同じ周波数で他の発振器が発振を起す。また時には二つの周波数

を足し合わせたような見掛け上の周波数を出したり、いろいろな発振の仕方をする。また発振器の電気回路の中の抵抗値を不適當にしたり、feed back をかけたりすると変な発振を起す。つまり発振の仕方は二つの発振器の連絡の仕方、発振周波数の差ないしは比、その他によって色々影響を受ける。これらは何れも第2章で解説されている非線形振動である。Slow waves の頻度が変らない平坦部は一つの発振器に、もう一つの平坦部は他の発振器におきかえて考えられる。そうすると周波数や大きさが乱れる増減部は二つの発振器の干渉し合って生じた新しい発振であると見せる。このように腸の電気現象を、二つの発振器を結んでえられた非線形振動におきかえることができる。筋線維間の連絡部 *nexus* の状態が発振器の接続条件になる。平坦部は腸管の各所にあるから腸管は数多くの発振器が並んでおり、それが *nexus* というもので結ばれていると考えられる。このように腸管の蠕動を模型化し逆に模型より蠕動の伝播を考察する試みがなされている。もちろん現在未だはっきりした結果はえられていない。しかしこの問題は腸管における伝播性の収縮、興奮性勾配の問題のみならず幽門部と十二指腸との間の興奮伝播、また心臓における房室伝導異常、脚 block、Wenckebach の周期現象などと結びついて将来、電気工学と共に興味深い問題である。

e. 電気活動の役割

いままで slow wave が *nexus* をとおって拡がり、これが小腸運動の trigger の役目をする事についてすべて来た。ここで胃、小腸の電気活動について一言にまとめてみよう。これには2種ある。(1)は調節活動というもので slow waves である。主に縦走筋がこれに関係し、収縮とは余り結びつかない。これは縦走筋をとおして伝わるから腸管を横に切ると遠位側ではその頻度は小さくなる。Acetylcholine はこの電位変動と収縮とを結びつけ、adrenaline はその結びつけに対し僅かに抑制的に働く。(2)は反応活動というべきもので spike potentials である。縦、輪どちらの筋層からも生じ、収縮と関係がある。Acetylcholine によりこの活動は促進され、adrenaline により抑制される。この反応活動は調節活動によって引き起される。

では分節運動のような非伝播性の収縮と、蠕動

のような伝播性の収縮がどのようにして起るのであろうか。もともと腸管平滑筋は個々の細胞が勝手に興奮しているのではなく、数十個の細胞が集まって一つの興奮単位を作り電気的な一つの場の中で交互に活動している。組織学的にもこの事は証明されている。つまりイヌやヒトの腸管の縦走筋や輪走筋は3~7本の線維が集まり、結合織で隔離された巾 0.2~0.5 mm 程の単位を作っている。すなわち一定の範囲内の細胞が興奮しない

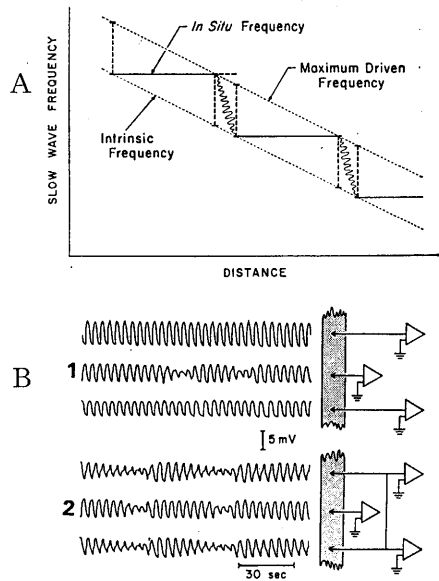


図5. A: 小腸における slow waves の頻度が口側から尾側に行くにつれ段階的に変わり、平坦部から平坦部への移行部が増減部で連絡されていることを示す。摘出した小腸では slow waves の頻度は点線で示したように直接的に減る。B: ネコ小腸からえられた slow waves. 電極間距離は 1.2cm および 1.4cm. 1. における平坦部の波の頻度は1分間に上で 14.8, 下で 13.6 回。2 は導出電極を連絡することによってえられる漸増、漸減の波形。

と収縮は見られないのである。いま、腸内容物が腸壁を物理的、化学的に刺激すると粘膜の受容器が刺激され興奮し acetylcholine という伝達物質を出す。するとその部の筋細胞の膜電位は増加し、興奮性(これを background excitability という)が増す。このように膜電位が大きくなっているところから slow waves が伝わってくると、図4の曲線 A のように slow waves は容易に発火準位を越し (spike 帯に入る), spike poten-

tials を生じ収縮がそこにかかる。なお background excitability の高くなっている所（これを規定するのは主に神経によるが）では slow waves の上に出る spike potentials の数は多く、この場合は収縮も大きくなる。Background excitability が増している地帯の巾がせまい時は、そのせまい巾の所だけ非常に強い収縮が起る。すなわち分節運動のような非伝播性の収縮が起るといえる。もし background excitability の増している地帯が巾広ければ slow waves は巾広く拡がり、結局伝播性のある蠕動運動がそこから起ることになる。

一つの slow wave が影響する範囲は $\lambda = V/f$ (ただし V は伝導速度、 f は1秒間の slow wave の頻度) である。つまり slow wave の伝播速度と

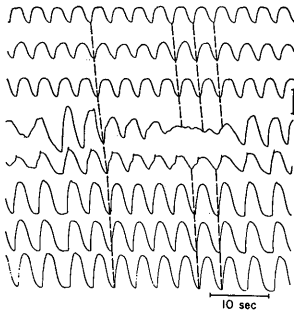


図6. ネコ小腸から記録した slow waves. 上の平坦部における頻度は1分間に17.4回、下では15.5回。Slow waves の伝播が漸減部で断たれていることに注意。漸増部では伝播はとも角みられるが、速さが変っている。破線は伝播、縦軸は2 mV を示す。

その波の持続時間の積である。これを計算するとイヌでは十二指腸で35~45cm, 空腸で15~25 cm, 回腸で2~5 cm という値になる。いま仮りに最も興奮性の高まっている時間を0.5秒とすると、十二指腸では5~10cm, 空腸では1.5~3 cm, 回腸では1 cm の巾の腸管が興奮している事になる。腸管内にゴム袋を入れて収縮を記録すると十二指腸では5~15cm, 空腸で1~3 cm の巾にわたって一つの収縮がみられる。これは理論値と実測値がよく一致することを示す。つまり収縮波は一定の巾をもっている。

収縮により筋細胞の長さや張力は変化する。したがって nexus もまた影響を受ける事が考えられる。すると slow waves の伝播にも影響がおよ

んでくる。つまり収縮によって nexus は一時的に破壊され slow waves の伝播が悪くなると考えられる。その結果、一つの蠕動波の伝播は普通数 cm の距離であることになる。図6を見ると平坦部では slow waves は均一に伝播し、増減部では中絶または大きな影響を受けている。したがって増減部は slow waves 伝播のストップコックの役割りをしているといえよう。このコックが存在するために蠕動は消化管全長にわたって伝播せず、一定の距離伝播して消え去り、また次の蠕動が生ずるようになるのである。平坦部や増減部は常に腸管の一定の、同じ場所で生ずるのではなく、ある時はいま迄平坦部であった所が二つの平坦部と一つの増減部をもつようになるといった具合に常に動揺している。そしてその理由は前述した二つの発振器の結び方、腸管でいえば nexus の状態

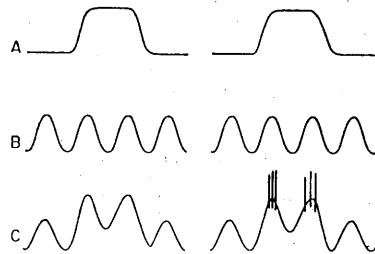


図7. 胃幽門部 (A), 十二指腸 (B, C) の slow waves. 説明は本文. 左は十二指腸 slow waves が増強されたが発火準位迄達しない時. 右は発火準位に達し、十二指腸に収縮が起った事を表わす。

によるのである。したがって蠕動の伝導する距離は平坦部の長さにより決定されてくる。

f. 胃の蠕動

胃においても蠕動を規定するものは slow waves であり、これも筋原性である。そして神経により規制される。迷走神経を切除するとこの波は各所で生ずるようになり、頻度も大きさも変化する。しかし約1カ月経過すると大体回復する。また胃の内容物により slow waves の頻度は変化し、水を胃内に入れると頻度は少なくなり、脂肪食により頻度は大になる。Slow waves の波形は小腸のようにきれいな正弦波形ではないが、経過が約3秒程つづく緩かな波である。周波数は部位により異ならず1分間に約5.3であるが、伝播速度は幽門部に近づくにつれて速くなり、その速度は大休

1秒間に1.4～4.0 cmであるという。

ここで胃から十二指腸への興奮の伝播について考えてみよう。胃の幽門部と十二指腸との収縮頻度をみると、後者の方がはるかに多く、胃からそのまま蠕動は十二指腸へ伝播しない。この所の機序はどうなっているのだろうか。胃と十二指腸の間には、輪走筋の連絡はなく僅かな縦走筋と壁内神経線維の連絡があるだけで、ある意味で断絶を作っている。しかし胃の slow wave は縦走筋をとって電気緊張的に十二指腸の筋線維に伝わる。胃の slow wave の発生頻度は1分間に約5回、十二指腸は別個のリズムで約18.5回である。胃の slow waves (図7A) が伝わってくると、それが十二指腸の slow waves (図7B) を増強して、時には発火準位に持ち来たし (図7C)、その結果 spike potentials が発生し十二指腸に収縮が起る。つまり胃の slow wave が十二指腸の収縮に対して統合的な影響をおよぼしている。このように胃から十二指腸に蠕動は直接伝わらないが、蠕動を規定する電気的な変化が伝わり、十二指腸で新しく蠕動が起ると考えられている。

g. Slow wave のない尿管、子宮

尿管からはいま述べて来たような役割りをす

る slow waves は記録されていない。振動する正弦波的な緩やかな波は図3Cに示したように記録されており、それが発火準位に達すると spike potentials を生じ収縮が起ることは知られているが、これは腸管にみられる slow waves とは性質を異にする。また結腸では輪走筋から slow waves が発生するという報告がある。さらに子宮筋でも slow waves は記録されない。したがっていま述べて来たような機序は、胃、小腸の蠕動以外には現在のところ適用されない。平滑筋の運動については現在まだ不明の点が非常に多いということがいえる。

参 考 文 献

- 1) 福原武 (1953) 消化管運動の生理. 総合医学新書30, 医学書院.
- 2) Handbook of Physiology (1968) Section 6 : Alimentary Canal vol. IV. Motility. American Physiological Society, Washington, D. C.
- 3) Davenport, H. W. (1966) Physiology of the Digestive Tract. Year Book Medical Pub. Chicago.
- 4) Brooks, F. P. (1970) Control of Gastrointestinal Function. The MacMillan Co. N. Y.

第11章 性 周 期

東京医科歯科大学医用器材研究所

井上昌次郎

性周期は広義には繁殖季節の周期を意味するが、一方繁殖季節の中に存在するいわゆる発情周期をも意味している。生殖活動はなぜこのように四季と関連をもつのだろうか。そこには生理学的な多くの事実がある。また発情周期はどのような機構で発現するのだろうか。そしてどのように調節されているのだろうか。この問題には脳内機構と内分泌機構との連関によるシステム生理学的な機序が考えられている。(編者)

1. はじめに——ことばの問題

性周期ということばは、通俗的にはよく使われるが、厳密な定義を持っていないことに注意する必要がある。

広い意味で用いるとき、性周期は繁殖季節の周期すなわち繁殖周期(生殖周期)とほぼ同じである。繁殖季節とは、Bulloughによれば交尾行動が明らかでかつ交尾が受精をもたらすばあいの時期であり、この期間に抱卵・妊娠・哺乳は必ずしも伴っていないくてもよい。この意味では、無脊椎動物を含めて性行動を示す全動物が性周期にかかわりを持つことになる。

いっぽう狭い意味で性周期というと、繁殖季節のなかに出現する発情周期または月経周期のことになる。このようなりズムは鳥類以下の下等動物ではあまりはっきりわからないので、性周期は主として哺乳類が示すものになってしまう。また哺乳類であっても、雄や妊娠・哺乳中の雌には発情とか月経の現象はみられない。またウサギのように、繁殖季節中つねに発情状態にあるものにはリズムがあるとはいえない。したがって狭く解するとき、性周期にかかわり合いを持つのは哺乳動物の雌の一部だけとなる。

これとは別に、性周期ということばを生殖活動に関連する一部の現象だけに当てはめて使うばあいもある。たとえば生殖器官の周期的な変化、とくにネズミなどの膈上皮の示すリズム(膈周期)についてである。

このように性周期の意味するものはまちまちなので、学問的に厳密な議論をするさいにはこのことばを避けるべきであろう。しかし通俗的に用い

ると、上に述べた各種の周期をすべて含めて生殖活動に関連するあらゆるリズム現象を総称して性周期と呼ぶようである。この小論でも、前半をこのような意味で用いて脊椎動物における各種の現象の博物学を紹介し、後半では対象を限定して発情周期の生理学をまとめることにする。

2. 生殖活動にみられる周期的現象

1. 繁殖季節と発情周期

動物が生殖活動をおこなうのは一生のうちの限られた時期、すなわち成長して性成熟に達してから老令に至る前までのあいだである。この期間を性成熟期と呼ぶことにしよう。性成熟期の長さは種によっておおばに異なっているが、一生のうちで1回きりのものである。この1回だけの性成熟期に1回だけ次世代を生産する動物と何回もくり返して子どもをつくる動物とがある。1度だけ産卵してすぐ死んでしまうアユとかウナギは前者の例であり、なんども産卵するフナとかコイは後者の例である。後者のように、性成熟期にあって生殖活動をおこなう期間と休止している期間がリズムをもってくり返されているばあいに、性周期という考えが登場する。

ふつう生殖活動期は1年を区切りとしてその一定の時期に現われることが多いので、繁殖季節と呼ばれる。繁殖季節にほとんどの動物は求愛し交尾し産卵し子どもを育てている。この時期は、種によりまた外部環境の影響により異なっていて、動物界全体をみれば1年中繁殖季節に利用されている。また繁殖季節の期間がしだいに延長して休止期間がなくなってしまうばあいもある。ヒト

やイヌはその例である。

さて、この繁殖季節のなかに小さなリズムが発生することがある。これには2種類のパターンがある。一つは、こどもをくり返し育てるばあいである。外部環境の条件がよくまた交尾からこどもの世話をするあいの期間が短かいと、同シーズンになんども生殖活動をおこなうことができる。たとえばメダカは毎朝きまった時間に卵を産みつける。グッピーのような胎生魚はこどもを産んでしまうとふたび交尾して妊娠する。同様に、ニワトリやウズラはほぼ24時間おきに産卵するし、スズメやツバメはひなを育ててしまうとまた交尾して産卵する。

もう一つのパターンは哺乳類の雌にみられるものである。妊娠していないとき、卵巣では卵が周期的に成熟して卵泡から排出され、この排卵期に合わせて性ホルモン分泌のピークがあつて交尾を可能とする。このように雄を受け入れる時期がリズムをつくるので、これを発情周期と呼んでいる。一部の高等な霊長類では、このリズムに子宮からの出血(月経)を伴うので、とくに月経周期と呼ばれるが、原理的には発情周期と同じ現象である。目的論的にみると、産児数の少ない哺乳動物は発情周期を持つことによって排卵を小さくみにし受精の機会を増やしているといえよう。

いっばんに、繁殖季節は外部環境に依存する傾向が強いのにに対し、発情周期は生体の内部環境とくにホルモン分泌の影響を大きく受けている。しかしこれらのリズムが生体内の機構によって自律的に維持されるのか、外因によって駆動されないか発現しないのかを断定するのは容易でない。

2. 繁殖季節と四季

すでに述べたように各種の動物の繁殖は1年のうちのどの時期でもおこなわれている。南極大陸のテイオウペンギンは、秋から冬にかけての暗やみと $-25\sim-55^{\circ}\text{C}$ という厳寒のなかで卵を産み抱き暖めてひなをかえすという。こうすれば翌春にひなはじゅうぶん成長でき一人前の大きさになるのに間に合うことになる。

このように繁殖季節は、生まれてくるこどもの発育の時期が外部環境の最も条件のよい時期と一致するように選ばれていることが多い。おそらく進化の過程でそうだったのであろう。赤道帯は別として温帯や極地は、食物量や気候が周期的に変

化する。春から夏とか秋が条件のよい季節であることは明らかである。繁殖季節がこの時期に集中しているようにみえるのは、多くの動物で繁殖季節とこどもの成長期との差がほとんどないためである。

図1は、いくつかの哺乳類の繁殖季節と四季との関係を示している。便宜上、横軸の月は北半球の四季を表わしているので、春は3~6月頃、秋は9~12月頃である。妊娠期間の短い成長の早い小動物では、繁殖季節はほとんど春から夏である。たとえば、トガリネズミ、ハタリス、フェレットの妊娠期間はそれぞれ13~19, 28, 42日である。これに対し、妊娠期間の長い成長の遅い大動物、たとえば妊娠期間が150日のヒツジやシカは秋に、260日のヤクは夏に、330~360日のウマや

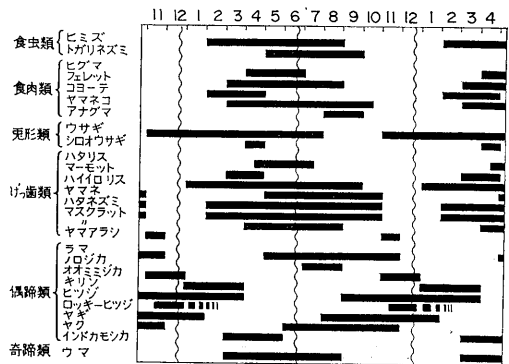


図1. 繁殖季節と四季の関係。横軸は月を示す。黒棒の時期が繁殖季節、縦の波線は冬至または夏至を表わす (Asdell 原図を Everett から)。

ロバは春に交尾をする。いずれも翌年の春にこどもが生まれることになるわけである。

特異な例をいくつかあげよう。ある種のコウモリは9~10月に交尾するが、精子は雌の体内でそのまま越冬し、受精がおこるのは翌年の4月、こどもが生まれるのは6~7月となる。またテンなどイタチのグループは夏に交尾してすぐ受精がおこるが、受精卵はそのまま発生を止めて翌年の1月にやっと子宮壁に着床して胎児となり、生まれ出るのは3月である。類似の現象はイモリやトカゲのなかにも知られている。

1で述べたように、これらいろいろのばあいに、繁殖季節に相当するのは交尾のおこなわれる時期であつて、こどもの成長している時期ではな

い。

3. 繁殖季節と外部環境

生物を取巻く外部環境にはいろいろの要因があるが、繁殖季節に大きな影響をおよぼすのは食物・光・温度の3者である。これらはいずれも太陽の周期によって規定されているものである。生殖活動には、新生代の個体の生産が伴うので豊富な食物がある時期をこどもの成育期に当てるのは当然であろう。

光は動物全体にかなり劇的な効果をおよぼす。ふつう日照時間の長さが、生殖機能を左右することが多い。多くの動物では冬から春にかけて日照時間がしだいに長くなるにつれて、生殖腺が成熟してくる。また夜が長くなるにしたがって生殖機能が衰退してくる。逆に日照時間が短くなるに

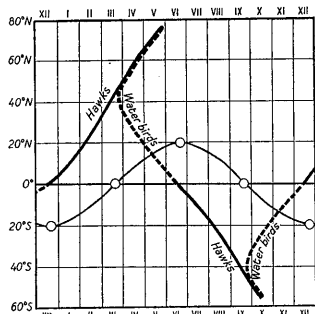


図2. 産卵期の開始と緯度の関係。縦軸は緯度で N, S はそれぞれ北緯, 南緯を表わす。横軸のローマ数字は月。太い実線はタカ類, 点線はカモ, カモメなどの水鳥の産卵開始を示す。白丸で結ばれた線は太陽の頭上にくる位置である (Baker 原図を Bullough から)。

つれて生殖機能の高まる動物群もある。前者を長日型, 後者を短日型という。赤道帯のように、昼夜のリズムがほぼ一定のところは、光量が影響をおよぼすといわれる。とくに紫外線の豊富な時期と繁殖期とが一致するらしい。また夜行型あるいは薄明型の動物には、月の光が太陽光と同じような作用を示すことが知られている。たとえば、ヨタカは月周期のあるきまった時期に排卵して、つぎの満月のころひなを育てるといふ。満月の夜なら薄明型のヨタカは一晩中食物を探ることができるわけである。

温度は、恒温動物にとってはその効果があまりいちじるしくないが、爬虫類以下の変温動物にとっては刺激または抑制の要因として大きな役割を

演ずる。春になって暖かくなると冷血動物は正常な生理機能を回復するのであるから、繁殖期も当然ある温度範囲の季節ということになる。

水分あるいは温度の影響も見逃せない。とくに熱帯では乾季と雨季のリズムがあって、雨が降り始めると生殖活動を始める動物が多い。とくにカエルなど両生類は水を必要とするので雨に大きく依存している。

これら地球上の諸条件の総合されたものとして緯度との関係を考えることができる。同じ種であっても極地に近づくほど繁殖季節の始まりが遅くなるのがふつうである。図2は鳥類の産卵開始の時期と緯度の関係を示したものである。温帯から赤道へ向うのに二つのパターンがあることがわかるであろう。また北半球と南半球で四季と一致して繁殖季節も逆転していることが示されている。

このほか、人為的な要因として飼育下の条件で繁殖季節がしだいに延長して不明瞭になる傾向があげられる。たとえば、キツネやオオカミなどイヌ科の動物は冬から春にかけて年一度だけ繁殖季節を持つのに対し、人間と長い交際をつづけて好条件で生活することに馴れたイヌはほとんど一年間繁殖可能である。雄イヌは年中いつでも交尾できるし、雌イヌは春と秋が主な繁殖期であるが、これがしだいに延びて境界が明らかでない。野生動物でも、生活条件が好転すると繁殖期が延長することが知られている。人家に住みついたネズミなどはその例である。逆に、環境条件が悪くなったために繁殖期が短縮したり消滅することもある。動物園に監禁されている野生動物にしばしばみられる現象もそれである。

このほかにも、他の生物個体との相互関係とか、音やにおいなどの感覚入力など、さまざまな要因が微妙に生体に作用をおよぼし生殖活動を修飾している。

4. 繁殖季節と行動

繁殖期は動物が最も活発にふるまう時期である。サケは川をさかのぼりウナギは大洋へ向う。鳥の渡りも食物を求めるとともに繁殖地へ赴くことを意味している。ヒキガエルは異性を求めて池に集合して大群となる。いつぼう群をつくっていたスズメは夫婦単位に別れてしまう。さまざまな動物がそれぞれの種に固有のパターンを示しながら多彩な性行動を開始する。

雌を獲得するために、雄はたがいに斗争し、なわばりをつくり、歌をうたい、舞をまい、雌を産卵所に案内する。これを求愛という。交尾・巣づくり・妊娠・抱卵・こどもの保育など一連の行動がつづく。

これらの生殖活動は、本能の名で説明されることが多い。中枢神経系と内分泌系を介した総合機構がその発現を調節しているわけである。

5. 繁殖季節と外部形態

繁殖季節になると、動物の外観に見立った変化の現われるものがある。タナゴの雄は美しいバラ色となり鼻や眼のまわりに追星と呼ばれるイボのようなものができ、雌は腹部に長い産卵管を発達させる。ヒキガエルの雄の前肢の指には皮膚の隆起が現われる。多くの鳥では鮮やかな生殖羽に衣がえする。哺乳類の雄では、精巣が陰のうの中に降りてくるものがあり、雌では膣が開口し乳房が発達する。

これら婚姻色や第二性徴の発達は、性ホルモンの強い影響のもとに発現して、繁殖のリズムをひととき印象づけている。

3. 発情周期

1. 発情周期のパターン

表1は哺乳類のおもな動物について、発情周期の長さや発情の持続時間および排卵との関係をまとめたものである。動物によって発情現象は少しずつ違うわけであるが、発情周期のパターンをつぎのように分類することができる。

- { 排卵は誘発性である (I)
- { 排卵は自発性である (II)
- (II) { 黄体は活性化されない (II-1)
- (II) { 黄体は活性化される (II-2)
- (II-2) { 月経がある (II-2-1)
- (II-2) { 月経がない (II-2-2)

大きくわけて二つ、細分して五つの型があるわけである。(I)は、卵巣のなかで卵泡の成長がつねにおこっていて、性ホルモンである発情ホルモンがつねに分泌されており、いつでも交尾のできる型である。この型を示すのは、ネコ、フェレット、ウサギなど少数の群である。1で述べたように厳密にはこの型はリズムを持つとはいえないわけであるが、ふつう発情周期の一つのパターンとして取扱われている。排卵は交尾してはじめておこる。すなわち交尾刺激が排卵を誘発するもので、この型を誘発性という。交尾しないと排卵も黄体形成(排卵後の卵泡は脳下垂体のホルモンの作用を受けて黄体という構造に変わる。これを黄

表1. 哺乳類の発情周期 (van Tienhoven より)

種名	周期(日)	発情期間	排卵	排卵時刻
ウシ	21	13~14時間	自発性	発情終了後12~16時間
ヤギ	20~21	1~3日	自発性	発情開始後30~36時間
ヒツジ	16	20~48時間	自発性	発情終了前12~24時間
ブタ	21	2~3日	自発性	発情開始後36時間
ウマ	19~23	4~7日	自発性	発情終了前1~2日
イヌ	60	7~9日	自発性	発情開始後1~3日
ネコ	—	雄のいるとき4日 雄のいないとき9~10日	誘発性	交尾後20~30時間
フェレット	—	連続	誘発性	交尾後30時間
ミンク	8~9	2日	誘発性	交尾後40~50時間
キツネ	90	1~5日	自発性	発情開始後1~2日
ハタリス	16	6~11時間	誘発性	交尾後8~12時間
モルモット	16	6~11時間	自発性	発情開始後10時間
ハムスター	4	20時間	自発性	発情開始後8~12時間
ハツカネズミ	4	10時間	自発性	発情開始後2~3時間
ネズミ	4~5	13~15時間	自発性	発情8~10時間
ウサギ	—	連続	誘発性	交尾後10時間
アカゲザル	28	なし	自発性	月経開始前14日
ヒト	28	なし	自発性	月経開始前14日

体形成という)もおこらず発情状態が持続する。

(II)は、沔胞が成熟するにしたがって発情ホルモンの分泌が増えこれがピークに達すると発情期を迎え排卵が自発的におこって黄体が形成されて黄体ホルモンが分泌され、つぎにまた沔胞の成長が始まるというパターンを示す。この型には2種類ある。(II-1)は、黄体の寿命が比較的短かくじゅうぶん大きくならずにまた大量の黄体ホルモンを分泌することなしに消えてしまう型である。このばあい黄体は活性化されないという。この型を示す動物には、ハムスター、ハツカネズミ、ネズ

ミなどがあり、いずれも短い周期で発情期をくり返す。(II-2)は、黄体の寿命が長く、黄体細胞は発達して大量の黄体ホルモンを持続的に分泌する型である。このように黄体の活性化がおこるが、その寿命は種によって異なり発情周期の長さに関連している。この型はさらに二つに分けられる。(II-2-1)は、子宮からの出血を伴わないもので、多くの動物はこの型を示す。(II-2-2)は、一部の霊長類にみられるもので黄体ホルモンの分泌が減衰すると子宮壁が崩壊して出血するものである。発情期に相当するのは排卵期であるが、この型では行動のうえでは発情現象はあまり明らかでないことが多い。月経周期は月のリズムと関連を持つように解されることがあるが、その根拠はない。生体内部の統合のしくみにより周期がきまるのであって、オマキザルの16日、ゴリラの45日という例もある。

2. ネズミの発情周期

ネズミの発情周期は、(II-1)の型に属し哺乳類全体の基本的なパターンを具えている。また生理学的に最もよく理解されているので、以下は人間に飼われ繁殖季節が1年中つづいている実験用のネズミについてだけ述べることにしよう。

まず行動あるいは外観の変化をあげよう。ネズミの飼育箱のなかに水車型のドラムを入れて、自由に回転できるようにしておく。ネズミはこの中を走って回転させることをおぼえ1日の大半をここで過ごすようになる。ドラムの回転数を毎日記録しておくとし成熟期にある雌ネズミでは4日おきに活発に運動することがわかる。図3は日令70日の雌ネズミを4カ月にわたって観測した結果である。このようなリズムは雄にはみられない。雌でも若令や老令のものにはない。リズムは卵巣を除去すると消えてしまう。図からわかるように、走行活動のピークの日におこなわれ、つづく妊娠と哺乳の期間にネズミはあまり運動しなくなる。これらの結果から、ネズミが活発に走るとき発情していることが推測できよう。

性成熟に達したネズミは膣が開いているので、ここに70%アルコールか食塩水に浸した脱脂綿の小片を挿入して、内容物を取り出すことができる。この内容物は、膣上皮からはげおちた細胞や粘液であり、膣スミアと呼ばれる。これを顕微鏡でみると、4日周期(一部の系統のネズミでは5

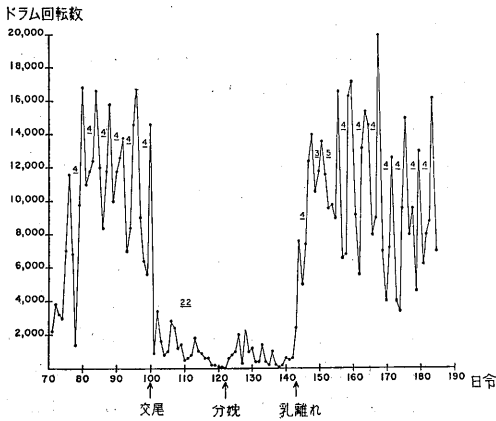


図3. ドラム回転数からみた雌ネズミの走行活動の変化。黒丸が1日の回転数を表わす。妊娠・哺乳の期間を除き、4日おきに走行量が増減している(Richter 原図)。

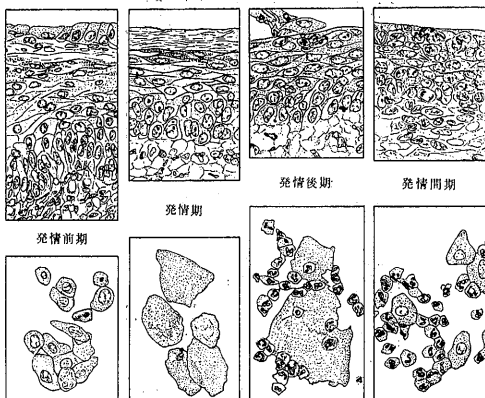


図4. ネズミの膣周期。上欄は膣上皮の横断面で上側が膣管の内面になる。下欄は、それに対応する膣スミア。四つのパターンに対して中欄のような名称がつけられている(Long と Evans 原図を Gorbman と Bern から)。

表2. ネズミの発情周期における諸変化

時間区分	膣スミア	発情周期区分	行動	膣	子宮	卵巣
第1日 (P)	有核上皮細胞	発情前期 (約12時間)	期末に交尾のそぶりを示す	角質層が表層の下にある	管内に液がたまって膨れる	卵胞は急速に成長、前期の黄体は退化
	角質細胞少量	発情期 (約12時間)	交尾可能ロードシスを示す	角質層が表面にある	極大に膨れる	卵胞は極大となり卵は成熟する
第2日 (E)	角質細胞多量 交尾すれば精子を含む	発情後期前期 (約15時間)	交尾しない	角質層はゆるみ脱離が始まる	退化が始まり径はやや小さくなる	排卵がおこる
第3日 (D ₁)	角質細胞と白血球多量	発情後期後期 (約6時間)	交尾しない	角質層はなく白血球が多い	退化が進み新生が始まる	黄体の形成、小卵胞がある
第4日 (D ₂)	有核上皮細胞と白血球	発情間期 (約57時間)	交尾しない	上皮は薄く角質層はなく白血球は少ない	新生が進み径は極小となる	黄体が極大となる。卵胞の成長が進む

日周期)で細胞の構成が変化することがわかる。これを膣周期という。図4は膣周期にみられる膣スミアの四つのパターンとそのときの膣の横断面を示している。また、表2は膣周期の各時期の各時期におけるネズミの行動と卵巣や生殖器官の変化を示している。これらの諸変化のうち、ネズミを殺さずに観測できるのは行動と膣スミアだけで

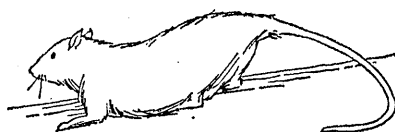


図5. 雌ネズミのロードシス (Beach 原図).

ある。そのため、発情周期を膣周期で代行させることが多い。また日周期と一致させるため、便宜上、有核上皮細胞の現われる日を発情前期 (P)、角質細胞の多量に出現する日を発情期 (E)、つづく2日間を発情間期 (D₁, D₂) と呼び慣わしている。なお、発情期に現われるロードシスという行動は、図5にあるように交尾のさいに特有の脊柱をわん曲させる動作である。

3. 発情周期の調節機構

2でさまざまな外部環境からの刺激が繁殖季節をひきおこしたり終らせたりすることを述べた。光は眼で受容されてその刺激は脳に入り、やがて脳下垂体のホルモン分泌への指令に変換される。脳下垂体ホルモンの影響のもとに生殖腺は性ホルモンを分泌し、多彩な生殖活動をひきおこすわけ

である。このように外部からの刺激は、生体の調節機構に引き金的作用をしたり、レベルを変えたり、また物質代謝に影響を与えたりして、間接的に生殖活動を規定しているものである。それでは、生体の内部の調節機構とはどのようなものであるうか。

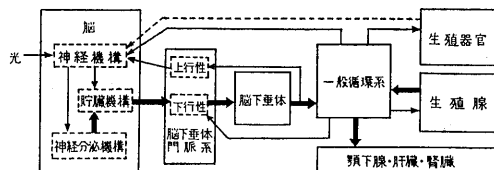


図6. 発情周期の調節に関与する生体内の諸要素 (井上, 中村, 関口原図).

図6を見ながら読んでいただきたい。こどもが成長し外部環境が好条件にあると、脳のなかになんらかの変化がおこって性の成熟がおこる。この劇的な変化をひきおこすしくみについては省略して性成熟期にあるばあいを考えよう。脳からは脳下垂体にホルモンを分泌させるような指令が発せられる。この指令は、神経ホルモンと呼ばれる物質によって脳から脳下垂体へ伝えられる。神経ホルモンは、間脳の視床下部の神経細胞のなかで生産されてその軸索の先端から脳下垂体門脈系と呼ばれる血管のなかへ放出され、血流を介して脳下垂体に運ばれる。FSH-RF と呼ばれる神経ホルモンが脳下垂体にくると、脳下垂体はFSH (卵胞刺激ホルモン) という物質を一般循環系の血流に

放出する。また LH-RF という神経ホルモンによって LH (黄体形成ホルモン) が分泌される。PIF という神経ホルモンは逆に LTH (黄体刺激ホルモン) の分泌を抑えている。

これら脳下垂体の3種のホルモンはその名の示すように雌の生殖腺である卵巣にはたらいて特有の変化をおこす。FSH は、卵を取り囲む構造である濾胞が成長するのに必要であり、また卵巣から発情ホルモン (EH) を分泌させる作用を持つ。濾胞がじゅうぶん成長したとき LH が作用すると、濾胞は破れて卵は排出され、濾胞をつくっていた細胞は大きく膨らんで黄体細胞に変化する。LH はまた卵巣のもう一つの性ホルモンである黄体ホルモン (PH) を分泌させることができ、また FSH と共同して EH を分泌させるといわれる。LTH は、できあがったばかりの黄体に作用すると黄体細胞をいっそう大きく膨らませ多量の PH を分泌させる。このように3種の脳下垂体ホルモン (これらを生殖腺刺激ホルモンと総称する) は、一連の順序で卵巣に作用してその構造と機能の変化や発現に大きな役割を担っている。生殖腺刺激ホルモンがないと、卵巣はまったく発達せず性ホルモンの分泌もおこなない。生殖腺刺激ホルモンの一部は、脳下垂体から脳へ向う門脈系の血流により、脳へもどり神経ホルモンの生産や分泌を調節している。これをショートフィードバックの現象と呼ぶ。

性ホルモンは、一般循環系の血液に運ばれて全身に多彩な効果をおよぼす。とくに重要なのは、生殖器官である子宮と膣に対し表2のような変化をひきおこすことと、脳にフィードバックされて性行動をひきおこした神経ホルモンの生産分泌に変化を与えることである。いっばんに、性ホルモン量が少ないとそのホルモンが増えるように神経ホルモンと生殖腺刺激ホルモンを調節させ、また多いときは減らすようにはたらきかけることが多い。このように性ホルモンが存在すると生殖腺刺激ホルモン分泌が抑制されるような現象を、負のフィードバックと呼ぶ。また性ホルモンが存在するときいっそう多くの生殖腺刺激ホルモンが分泌されることもあり、この現象を正のフィードバックと呼ぶ。

各種のホルモンは、顎下腺や肝臓で破壊され、腎臓からは尿を経て排出される。だから生産され

たホルモンの全部が効力を示すわけではない。なお、図6で矢印を太く書いたのは物質と情報の移動がともに重要であるばあい、細く書いたのは情報の移動を考えればよいばあいを示している。点線は交尾情報の経路である。

4. 発情周期の調節のしくみ

調節機構の各要素が上に述べた相互関係で結合されているとき、種に固有の規則正しいリズムで発情するのはなぜであるか。これには脳の性分化の現象と調節機構の構成要素が動的にどう作用しあっているかを知らねばならない。

雄には発情周期がないといわれる。生殖腺が違い性ホルモンが異なるからそうなるのではない。精巣を除いて代わりに卵巣を移植しても、雌のような濾胞成長→排卵→黄体形成のリズムは現われず、つねに大濾胞があって発情ホルモンがいつも分泌される状態がつづく。脳下垂体を取りかえても同様である。とすると脳に原因がありそうである。ところで生まれてすぐ去勢して卵巣を移植された雄では、雌とまったく同じの卵巣構造の周期的な変化があり、いっしょに膣片を植えておくと膣周期が観測される。これに対応する走行活動のリズムも認められる。いっばう生まれてすぐに性ホルモンを注射されたり精巣を移植された雌では、発情周期が現われない。雄のように連続的に発情ホルモンを分泌したり、いつまでたってもホルモンを分泌しないものができてしまう。これらはネズミのばあいであるが、ほかの動物にも類似の結果がえられている。

これらの事実から、脳には二つの型、すなわち雄型と雌型とがあることがわかる。生まれてすぐ性ホルモンがあると雄型に、なければ雌型に分化するのであろう。じっさい新生児の精巣はホルモンを含み卵巣は含んでいない。したがって雌型に分化した脳は、性成熟期にリズムを持った活動をおこなって、発情周期を発現させるのだと考えられよう。はたしてそのとおりか。著者の実験結果からいうと、これだけでは不十分である。生殖腺との相互関係によってはじめて雌型の脳はリズムのある活動を、雄型の脳はリズムのない活動をおこなうことができるようになる。

それでは発情周期が現われるしくみを知るには、脳と脳下垂体と生殖腺 (卵巣) という主役の3者がたがいにとどのような情報のやりとりで結合

されているかを動的に解き明かす必要がある。これは難問である。脳の活動を知るには行動の観察や神経細胞の電気的変化や酵素活性あるいは神経ホルモンの量を測る必要がある。脳下垂体や卵巣の細胞や組織の形の変化から活動を推定することはできるが、ホルモンがどのように分泌されているかを知るにはそれぞれのホルモンを測って見なければならぬ。子宮や膣は微妙な変化をすばやく反映してはくれない。たった一種のホルモンについてさえ、同じ個体から連続的に定量することはできない。殺して採血してもやっと測れるかどうかかわからないほど微量のホルモンしか血中には含まれないのである。だから何種類もの神経ホルモンやホルモンが刻々と変化しており、神経細胞の複雑なネットワークがさまざまに興奮している生体内部のようなすは、現在の実験技術からはとても知りつくせない。

けれども断片的にえられた実験結果からおおよその像を描き出すことはできる。それは著者の独断をも混ぜるとつぎようになる。ここでもネズミを代表として選ぶことにする。EH のレベルが低下したときを考えよう。これは発情後期から発情間期にかけての時期である。この状態は脳の特定部位で検出されて FSH-RF の生産を増大させるような指令となる。これに応じて FSH の分泌が始まると卵胞の成長がおこって EH の分泌も始まる。わずかに分泌された EH は脳に正のフィードバック効果をおよぼしてますます FSH の分泌を増すことになり EH じしんも多量に生産される。これは発情間期から発情前期にかけての現象である。卵胞が成熟したころ、多量に分泌された EH はこんどは脳に負のフィードバックの効果をおよぼすようになる。なぜ脳がこのようにふるまうかは省略する。したがって FSH の分泌は急に減少し、つづいて EH の分泌も止む。これが発情前期の終りをつげる頃である。

いっぽう EH の分泌上昇は、脳の別の部位を刺激して LH-RF を生産させるようにはたらく。すなわち正のフィードバック効果を示す。また脳には一種の時計があって、毎日の光のリズムによって調整されているが、この脳内時計は毎日一定時刻に LH-RF の生産を高めるように働らく。しだいに興奮性の高まった LH-RF の司令部は、発情前期に脳内時計と共同して、LH-RF を放出させ

始める。これを受けて LH が分泌されると PH が分泌され、ますます LH-RF の放出を促進する。こうして発情期を迎え排卵がおこる。すでに分泌された EH と PH は、脳の性行動の中枢を刺激して交尾欲をおこさせる。

多量に分泌された LH あるいは PH は、やがて脳に負のフィードバック効果をおよぼして発情後期が始まる。すでに分泌された LH の作用で排卵後の卵胞は黄体と変わる。この過程で LH とはかわりなく PH の分泌がふたたびわずかながらおこる。これには LTH がいくらか作用しているのかも知れない。PIF の放出はきわめて停止しやすい状態にあって、もし交尾情報が入ったなら即座

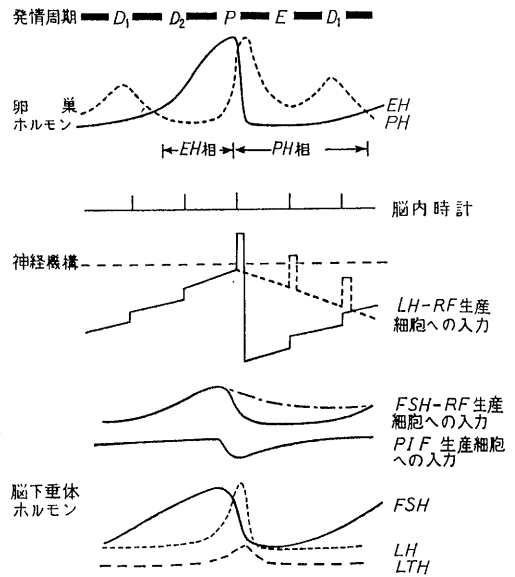


図 7. ネズミの発情周期調節のしくみを示す模式図 (井上, 中村, 関口原図).

に LTH 分泌に切り換えることができるようになっている。発情間期の時期は黄体が極大になるまで PH は増加するので、このため FSH-RF の放出は抑制されて、EH がなくなっているのにすぐには FSH を分泌させることができない。しかし PH が減少するにつれてその抑制効果は除かれるからはじめに述べたような状態に戻り、つぎの周期につながる。これを模式化したのが図 7 である。

卵胞の成長速度やホルモン分泌能力、黄体の成長速度や寿命あるいは脳の感受性などがこの一連のできごとの時間を定め、動物によって異なる発

情周期のパターンを決めており、さらに生殖器官の特殊な変化によって出血がおこると月経周期と呼ばれる現象になるわけである。

最後に雄型の脳の機能も原理的には上の説明の範囲で理解できることを示唆しておこう。

参 考 文 献

- 1) Asdell, S. A. (1964) Patterns of Mammalian Reproduction. 2nd ed., Cornell Univ. Press, Ithaca.
- 2) Bullough, W. S. (1951) Vertebrate Sexual Cycles. Methuen, London.
- 3) Parkes, A. S. (Ed.) [1956 (Part 1), 1960 (Part 2)] Marshall's Physiology of Reproduction, Vol. 1. 3rd ed., Longmans, London.
- 4) 竹脇 潔 (1947) 性現象のホルモン学. 河出書房, 東京.
- 5) Van Tienhoven, A. (1968) Reproductive Physiology of Vertebrates. Saunders, Philadelphia-London-Toronto.
- 6) Young, W. C. (Ed.) (1961) Sex and Internal Secretions. Vols. 1-2. 3rd ed., Williams & Wilkins Baltimore.



第12章 生 体 時 計

I. 生体時計と生体リズム

熊本大学体質医学研究所
緒 方 維 弘

鶏が暁の時を告げる。人が目覚めるのは、早くとも三番ドリ以後である。夜明けとともに小鳥が嘯り、太陽とともに花が開き蝶や蜂が活動する。……そして夕暮れ、すべてはその巢に戻り、やがて深い眠りに入る。

このような、一昼夜を周期とする生体のリズムがあり、これを支配している機構が生体時計といわれる。この時計はどのようにして働いているのだろうか。昼夜の条件が乱されたらどうなるだろうか。これはわれわれが日常当面している問題である。(編者)

1. まえがき

生体の機能のうちには、一昼夜すなわち24時間を周期として活動消長を呈しているものがたくさんある。このような現象を発現させるには体内に一種の計時装置が存在することによるという考え方は古くから伝えられているところである。かかる計時装置を「生体時計・biological clock」と呼んでいる。

そもそも生体は刻々に変化する身体内外の環境変化に適應して、身体内部環境を最善の状態に保つためにいろいろな調節機構をもっている。しかし結局は環境の変化がおこった後に、これを探知して対処するものであるから、いわゆる適応制御系に属する反応は時間的には環境変化に追隨の形とならざるをえない。ところが環境の変化のうちには、季節・潮汐あるいは昼夜の変化に伴伴するものなど、本質的には規則正しく反復する現象がたくさんある。もし生物がこのような反復現象をおぼえておいて、それに対応するために予知にもとづいて態勢をととのえる能力を具備していたならば、その適應能は格段に大きなものとなることは申すまでもない。事実生物はこのような能力をもっているのであって、このうち一昼夜変動に対応する統御にない手となっているものが上述した生体時計であるわけである。

このような生体時計の恩沢にあずかっている現象は、生物界には枚挙にいとまなく存在する。例えば植物が一昼夜の明暗交替をとらえて、生体機

能をそれに同期させて光合成をなめらかに進め、あるいは蛹が気温・日射・気湿などの諸条件を感知して羽化する時刻を知るなども生体時計の活動に由来する。魚や昆虫の生殖における相手との会合も、ミツバチや蝶あるいは蛾がそれぞれの花の咲く時刻と位置を記憶して、これを訪ねる働きもこの生体時計機構によるとされている。このような能力はさらに進んでは太陽の方位角認知までも可能にさせており、渡り鳥の針路決定、魚の廻遊、伝書鳩やミツバチの帰巢能力はこのような方位角の認知の立場から説明されているのである。

このようにながめてくると、生体時計機構は生物の生存に対してはきわめて重要な意義を占めることとなるので、これに関する研究は生物学ないし医学の領野では古くからとりあげられてきた課題であったが、しかもなおその生成機構の全般については未だ明らかにされつくされていない現状にある。折しも人間社会の文明の進歩は、労働時間の異常、航空機による急速な位置移動などをもたらし、さらに宇宙ロケットの出現にまでおよんで、本来の生物リズム攪乱の動機はいよいよ増大され、実生活面からの対策樹立の立場からも、本領域に関する研究への要望は一段と重さが加えられてきた。これに対応するものとして、わが国に関するものだけをひろってみても、1967年11月には日米両国の科学者が集って京都と熊本で生体リズムに関するゼミナーが開催され、両者協力のもとに、生体リズムのうち日内リズムについて、そ

の本態と適応性の究明に努力することが約束された。これについて1968～70年には、文部省科学総合研究「ヒトの生態系に現われる日内リズムに関する研究」班が生理学者を中心とする11名で結成された。この課題はIBP（国際生物学事業計画）においても緊急課題の一つになっている。かくして同研究班では現在ヒトに関する観察を一応終了した段階に達したので、研究はここで構想を新たにして、ヒトにのみこだわることなく、リズム生成の機構についての検討に進まなければならないが、いまやこれに関する計画が組織的に推進されようとする状況にある。

ちなみに24時間のリズムを持つ生体リズムの呼称は、日本語では日内リズムあるいは日間リズム

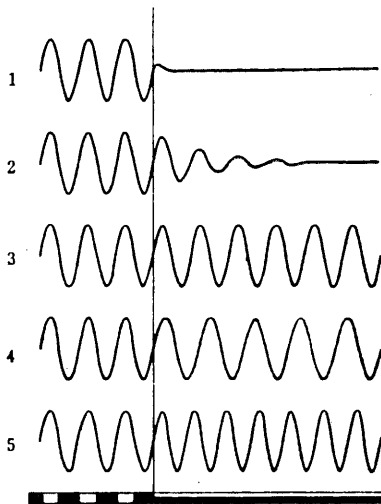


図1. 恒常環境転入によるリズムの変化。

が普通であり、英語では diurnal という語がもちいられていた。しかし diurnal には1日という意味の他に nocturnal（夜間）に対する昼間という意味もあって、科学語としての明確さを欠くことから、むしろ単純に24時間リズムという表現を好む人が多くなってきた。さらに後述するように、生体の日内リズムは正確に24時間とは限らないことが明らかにされたことなどに端を発して、1959年にミネソタ大学の Halberg がラテン語の circa と dies とから circadian なる語を作ったのであり、現在これが一般に広くもちいられている。筆者と同研究室の佐々木隆はその著「生命のリズム」に関する総説（生理学大系，医学書院版，1-2）でこれを概日リズムと訳しているが、至当

な訳語であると思う。

なお本稿では、まずその前半で概日リズムの性状一般について記述し、後半の「ヒトの概日リズム」の項では、筆者らの属している科研「ヒトの日内リズム」班を中心として明らかにしえたヒトのそれについて紹介することにする。

2. 概日リズム生成に関する考え方

日内リズムは暦日の一昼夜に一致して動いているのであるから、この1日を形成する諸因子が大きく関連していることは容易に想像される。ついではこの1日を形成する周期因子を人為的に恒常にした環境中に生体を保ち、その時どんな変化が生体リズムの上に現われるかを観察すれば、その概観を把握することによって検討すべき課題もおのずからうかがわれるはずである。

図1は24時間周期の明暗交替下で日内変動を呈している生物を、突然に constant darkness あるいは constant light の環境に移した場合のリズム変化の状況を模式的に考えてみたものである。この場合には本図で示したような五つの場合が現われうる。(1)は恒常環境下におかれるとともに、リズムが直ちに消失してしまうものである。(2)は急激に減衰して、数回の周期で消滅する場合である。これらとともに外界環境に直接に追従してこれを反映した場合であって、リズムは環境の律動的な変化に対する生体の連続した反応に帰すべきであり、このような現象がいわゆる外因説 (Stoppel など) の基礎となる。外因説に対立するものに内因説 (Pfeffer など) があり、これはリズムは生体内で作られ、環境は二次的補助的な役割しか果たしていないとする考え方である。(3)は恒常環境下でも従来どおりの周期と振幅を維持した場合である。これを直ちに内因説の現われとするのは早計であろうが、この場合光以外の因子の中に有力なリズム生成原因が存することはたしかである。(4)は恒常環境に移されても周期性は維持されるが、その周期は地球の自転周期よりも幾分長くなる場合である。(5)は周期性は維持されるが、その周期は逆に幾分短縮される場合である。日内リズムには(4)や(5)のような態度をとるものが最も多い。これは生体にはその機能に固有な内因性のリズムがあり、恒常環境下ではじめてこれが顕現されたものと解される。このような生体固

有のリズムを自発周期 (free-running period (Halberg), Spontanfrequeny (Aschoff)) という。このリズムが正確に24時間ではないことが概日リズムという新しい表現を生んだ所以である。この自発周期は、地球自転に胚胎する周期分子から与えられる情報に応じて、強制的に24時間リズムに同期させられるとするのであるが、これが近時到達しえた24時間リズム生成への考え方であり、このような現象が実験的に、あるいは振動論や制御論的な立場からも考察されている現状にある。自発周期に働きかけて24時間周期に同調させるような外界からの周期因子を同期化因子 (synchronizer (Halberg), Zeitgeber (Asechoff)) という。

さて、生物のリズムが単一な同期化因子だけに依存しているものであるとすると、その同期化因子に軽微な変化がおこったとしたら、生体リズムはその都度影響をこうむらなければならないということになる。例えば光は同期化因子としては最も代表的なものであるが、もし生体のリズムが光だけに依存しているとする、太陽が急に雲にかくれるか、あるいは動物が急に日なたから日かげに移っただけでもそのたびに生体時計は reset されることになる。このような不合理を除くためには、光以外の因子も同期化因子として同時に作用して、互に協力的な効果をあげていることを考えなければならない。このことに関して、異なった同期化因子によって発動する二つの発振器を考え、両者の間に帰還遷路の存在を考慮して説明しようとするものに Pittendrigh の二元発振系 coupled oscillator system の考え方がある。この考え方は多元発振系 multiple oscillator sysem の構想に進み、また Brown は3段階の振動系を考慮これを RMI 系 (Responder-Mediator-Indicator-System) と命名している。

3. 自発周期の性状

自発周期の長さは、諸報告を通覧すると、植物ならびに動物を通じて大略 22~28 時間の間にあると考えてよからう。ヒトのそれについては、Aschoff によると 24.5~25.9 時間という値が報告されており、24時間からは少しく長い方にずれている。この長さに影響をおよぼす因子として最も大きいのは光と温度である。

a. 光の影響

図2は佐々木隆が Aschoff の記述を基にして、説明のために模式化したものである。すなわち Aschoff は小鳥 (Fringilla coelebs) を常時照明下におき、その明るさを変えてその影響を検した。この際爾他の環境条件に関しては恒温、常時給食、無音響としてある。附図の light-active とあるのは昼行性動物についての成績であるが、自発周期は小鳥が身体運動 (activity) を行なった時間の総和と安静 (rest) のそれから判じている。すなわち自発周期 (a-c) は明るさが増すにつれて短縮し活動期 (b-c) が長くなり、休息期 (a-b) が短くなるのが指摘されている。Aschoff のこの種の実験は小鳥のみではなく、他の動物についても

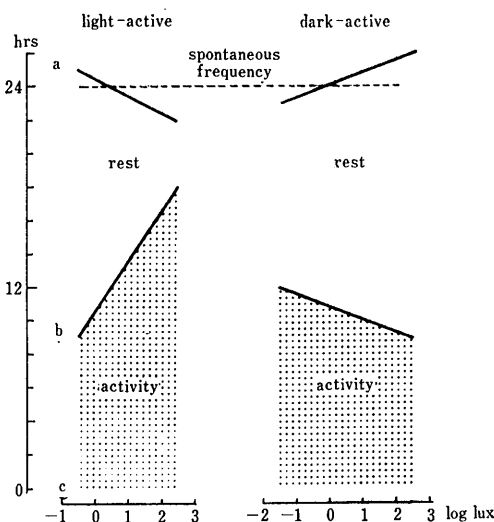


図2. 光の強さが自発周期におよぼす影響ならびに活動期、休息期の割合の変化(佐々木 隆)。

くりかえされているが、鳥のような昼行性動物では明るいときの方が自発周期が短縮されるのに対して、夜行性動物では暗いときの方が短縮されることを明らかにした。このような関係を概日法則 (circadian rule) あるいは Aschoff の法則という。

b. 温度の影響

温度の影響については、高温であれば自発周期の長さが短縮されると報告したのものもあるが、大勢において温度には関係しないか、あるいは比較的に影響はこうむりにくいとみるのが妥当である。ただし周期の長さには影響しなくても振幅は大きく変化する。

この問題については Sweeney と Hastings が単

細胞動物から哺乳類にわたる広範な生物について、その Q_{10} から検討している。それによるとほとんどのものが Q_{10} は 1.0 から 1.1 の間にあり、 Q_{10} は全般的に低くて Vant's Hoff の法則の域外にある。このことについての考え方としては、 $Q_{10}=1.0$ という特性をもった反応系を想定すれば説明は単純になるが、代謝系にこのようなものを求めることは無理であろう。むしろ普通の Q_{10} をもった 2 個あるいはそれ以上のものが互に反対の方向に反応をおこし、その総和的組合せの結果であると考え、かかる温度補償機構を想定する立場をとるのが大多数の一致した見解である。

c. 周期性の獲得経過

概日リズムを発現させる機構が体内にあるとすれば、これがいつ、いかにして獲得されたかが問題になる。そこで発生のごく初期から(ニワトリ・ト

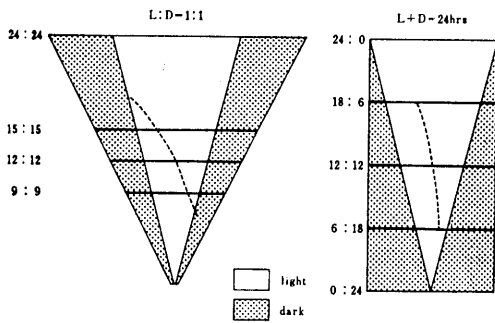


図 3. 周期同期 (左) ならびに位相同期 (右) の限界 (佐々木 隆).

カゲの卵から)、あるいは数代にわたって [マウス (6代), ショウジョウバエ (15代), ラット (25代)] 恒常環境下で飼育した実験があるが、かかる動物でも自発周期をもっていることが認められている。そうするとこれは遺伝によって受けつがれたものであるという印象をつよくうける。ところが恒温であり、かつ暗中で飼育したショウジョウバエの発生周期には周期性は認められなかったが、これにきわめて短時間光を照射すると直ちに周期性が現われたという報告もある。そうであるとすれば遺伝説とは矛盾する。しかしこの際ただ 1 回だけの短時間の照射では、周期としての情報を生体を与えたことにはならないのだから、もともと生体内にあった遺伝子型としてのリズムが、このような外的条件が「ひきがね」として働くことによって顕性になったものと解する方が無理がな

い。この「ひきがね」となる外的条件は、ここで述べたショウジョウバエのように 1 回きりの照射というようなきわめて微小な場合もあるが、それがはっきり顕性となってくるには数カ月あるいはそれ以上のくりかえしを要することもあるであって、このようなくりかえしを必要とするのは高等な生物ほど傾向がつよくなっているのが通則である。

4. 同期化因子の性状

a. 同期化因子の種類

同期化因子の数は Aschoff は約 40 をあげている。これはその同期化効果の点よりすれば、強力、弱、微弱の 3 種に区分することができる。強力同期化因子の代表的なものは光と生体をとにかくむ温度、また社会生活を営んでいる人類では、地方時と不可分の生活慣習によって形成される環境などである。弱同期化因子群とは、これだけでは完全な同期化は望めないような種類のものであって、音響、振動、ならびに気圧、気温、湿度、イオンの状態などによってあらわされる気候要素などである。微弱群とはそれ以外のものを含み、例えば種々の放射線、静電気、磁場、地球の重力があげられており、この群に属するものでは一般に生体側の受容器が明確でない。

b. 位相同期と周期同期

このような同期化因子によって、生体側にひきおこされる変化は、大別して位相同期と周期同期とがある。位相同期とは生体に加えられる同期化因子の周期は 24 時間のままであるが、その位相を進めたり、遅らせたりして、ずらしたものであり、実生活で当面するのは多くはこの部類に属するものである。これに対して周期同期とは 24 時間とは異った周期で同期化因子を与えつづけるもので、これは自然界では通常おこりえないものであるが、近時人間社会における労働や交通の従事者にはこのような条件に遭遇することも多くなってきている。

図 3 はかかる両種の同期状況を説明するために、Aschoff の記述を基にして佐々木隆が模式化したものである。同期化因子としては光をもちいてある。白いところは明期 (L) を、灰色のところは暗期 (D) をあらわす。左側に示したのは L:D の比が 1:1 になるようにして同期化周期を 1 時

間から48時間にわたる範囲で変えた場合であり、右側は同期化因子の周期は24時間にして、その中でLとDの割合を種々に変えた場合を示したものである。両場合ともあらゆる同期化因子の周期に対して同期可能というわけではなく、そこにはおのずから同期可能な範囲がある。対象とする機能によってももちろん異なるが、図中太い線で囲んである範囲が一応同期可能とみなされる限界である。両場合を比較してみると、 $L+D=24$ のときは、同期可能な範囲は 12 ± 6 時間であるのに対して、 $L/D=1$ では 12 ± 3 時間とせばまっており、この場合の方が同期が困難なことを示している。これは本来の地球の自転に同期することを立前とする概日リズムであるのに、同期化因子の周期そのものがちがってくるのであるから、全体としてはその同期により一層の困難に当面するのは当然といえよう。なお本図中に斜に走る点線であらわすものは、それぞれ与えられた条件でどのような位相変化をあらわすかの傾向を示したものである。Lの中に書きこんでいるのは、その対象が昼行動物であることを意味する。両者とも12:12のところでは図の中央を過ぎていたこの線は、 $L/D=1$ の場合では同期化因子の周期が短くなるにつれて位相はおくれて、点線は右側にずれ、逆に周期が長くなると位相は進んで左側に傾く。 $L+D=24$ の場合では、昼行性動物の場合ではDからLに移行する点の軌跡に平行する傾向がうかがわれる。夜行性動物の場合はこの関係はLからDへの軌跡に平行する。

5. 概日リズムの発現とその局在

概日リズムの生成機構は現在のところ未だ不明であるといっても過言ではない。このリズム発現の形態的構造物が、身体のどこに存在するのかさえもはっきりしない。しかし動物実験ではある程度ははっきりしたものもある。例えばゴキブリの活動リズムは食道下神経節にある神経分泌細胞の分泌リズムの反映であるとか (Harker), またバッタも食道下神経節をとると、リズムがなくなるという報告などがある。食道下神経節は一種の神経ホルモンの器官であり、それからおしても、高等動物においても内分泌腺が重大な意義を有していることが想像できる。Halberg は副腎皮質の細胞分泌が最高潮に達すると、やがて血中コルチコステ

ロン値が極値に達し、同時に移動運動が爆発的に起こることから、概日リズムの底流をなす機構として副腎に注目している。伊藤真次は内分泌系の活動との関連をつぎのように述べている。すなわち内分泌系の24時間リズムとして最もよく知られているのは、副腎皮質から分泌されるコルチコステロイドであるが、これは下垂体からのACTH分泌活動の24時間変動はACTHだけでなく、TSH, LH, prolactin, oxytocin, vasopressinなどの含量にも概日変動のあることが報告されており、これら下垂体ホルモン含量の変動はすべて視床下部の活動のリズムに由来すると考えられる。これに関連して興味深いのは、松果体が顕著な日内リズムをもつことであることを指摘している。松果体は魚やトカゲでは光を感じる器官として役立っているが、哺乳動物になるとかかる意義がうずれると考えられていたが、最近、哺乳類でも環境光条件の変化によって松果体に大きい影響がみられることがわかってきたので、より一層注意を集めてきた。しかし下垂体は自発運動の水準には影響するが、周期自体には関係はないとの説もある。中枢神経系に関しても各部の破壊や除去による観察があるが、その成績は中枢神経系が直接関与しているとは考えがたいというのが全般的な傾向である。しかし脳幹、ことに網様体ならびに間脳下垂体系あたりについては今後なお一層の注意を払わなければならないことが示唆されている現状にある。

筆者は中枢神経系との関連を思わせるつぎのような経験を持っている。すなわちかつてハンブルグを發し、地中海、インド洋を経て日本に達するまでの50日の航海中、自分自身の体温の概日変動を連日測定して、つぎの結果をえた。早期に体温が上昇を開始する時刻は、測定地点の地方標準時刻に最もよく平行する。しかるに航海中荒天にあって船酔を發すると、体温はいちじるしく下降し、日間の変動は消失する(図4)。そこで船酔以外の動機、例えばストレプトマイシン副作用による眩暈時などについてしらべてみたら、眩暈の発現とともに産熱量の著減をともなって、体温はいちじるしく下降する。しかしそのいずれの場合でも、早期における体温上昇開始は、たとえ痕跡的であるにしても残存するのが常である。そうするとこの早期における体温上昇への転換が概日変動

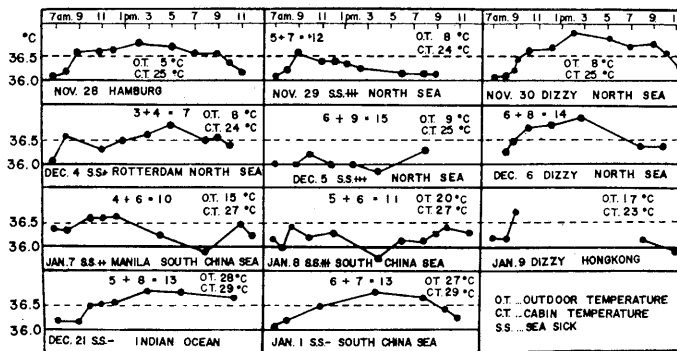


図4. 航海中の特定日における体温の概日変動。

の最も力強い pacemaker 的な役割を演ずるものとの印象を受け、さらにこれは内耳機能と密接な関連を有することが考えられる。このことは幼児の体温の概日変動が、歩行可能となる満1年ごろから目だって確実に現われてくる現象とも関連するような印象を受ける。

また川上正澄の報告によると、副腎の摘出は睡眠のリズムにおいて徐波睡眠の総発現量を増加し、逆説睡眠の総発現量は減少して両者の解離を起すが、リズムは保持される。下垂体を除去すると、逆説睡眠のみが消失し中脳様体を破壊すると、徐波睡眠も逆説睡眠もともにそのリズムが消失するとなっている。特にメラトニン、セロトニンが逆説睡眠の発現に重要な関連性を有することを示した。

さらに Lobban の北極で21時間および27時間の日課で生活させた場合の腎機能のリズムについての観察も大きな示唆を与える。すなわち水およびCl排泄のリズムは新しい周期に同期するが、K排泄リズムはなかなか同期しない。このことは種々の生体機能のリズムは一つの共通な径路で行なわれているものではなく、それぞれ別個の径路をたどることを示唆している。

6. ヒトの概日リズム

この項で紹介するものは、筆者の属した科研総合研究「ヒトの日内リズム」班がこの2年間にあげた成績のうちから、紙数の許す範囲で抜抄したものである。

まず全班員の共通研究課題として、北は札幌から南は熊本にいたる7カ所で2年間にわたり体温の概日変動を観察した。これは諸生体リズムの出

現周期性に関して、日本各地における測定値の比較検討にあたり、各地の時差補正に資する意義をも有する。ちなみに通常生活をいとなんでおる人間の体温を随所で頻回測定することが必要となると、身体中いづこの温度を、いかなる方法で測定すればよいか日米ゼミナーで問題になった。ことに米国側の一人の学者から臍温を電氣的に携帯用器機で測ってはとの提言があったが、大原孝吉は直腸温、腋窩温、舌下温ならびに臍温などにつき比較吟味し、従来最も広く用いられている舌下温が最適であることを明示した。

測定の結果は、季節差については、平均体温では夏の方が冬よりも高いが、振幅および位相においては有意差は認められない。また北海道と九州における程度の日出日没時刻の差は、生活日課の周期性に比すれば体温の周期性に影響する程度はきわめて小さい。

なおこのようなリズムのデータを客観的に処理、評価するには、Halbergの提唱したcosinor法を採用した。この方法は、適用の限界に関する検討が佐々木隆によって行なわれ、有効な手段と認定したので採用した。本法では生体のリズムを近似的に周期関数、すなわち、

$$Co + C \cos(\omega t + \phi)$$

に最小自乗法であてはめる。Coは平均値、Cは振幅、 ω は角速度、tは時間、 ϕ は位相であり、これから位相と振幅を求めるものである。

生活日課の位相ならびに周期を変動させることによって、体温の日内リズムの消長を観察した実験は従来から数多く行なわれた。地下洞窟内で長時間にわたり観察したものもあるが、万木良平の行なった生活の位相ならびに周期変動実験は、被

検査者の社会的な生活環境までもそれに合わせてあり、食餌の摂取熱量にまで細かい補正が払われているのであって、考えられる最上級の精確さで規制されているところに意義が大きいが、位相同期は大略4日目には同期される傾向がみられるのに対して、周期を16時間とした生活では新しいリズム (ultradian rhythm という) への周期は9日間ではむつかしいことを明示しており、上述した位相同期期に比して周期同期に対する適応は一層困難であることを明示した。これに関連して渡辺徹一は三交代勤務者が、本来の周期性を脱却して新周期に比較的順応しうるにいたるには勤続8年以上を要することを呈示し、この結果は筆者らによってなされた同種交代勤務者のリズム変調順応は勤続10年以上の者に見られたとなす成績と同軌のものである。

各種交通機関による旅行で生ずる生活日課と体内時計のずれに関する資料は、班員全体がその収集につとめたので、いまやその性状検討に十分な数量に近づきえた状況にある。佐々木隆は日本のみならず外国での測定成績をも集めて、乗物の速度と生体リズムの位相との関係を検討し、つぎのような結果に達している。すなわち1日の旅行によって生ずる時差が30分以下の低速度であれば、体温のリズムは地方時の変化におくれることなく追従している。移動速度が早くなるにつれ、体温のリズムは地方時の変化よりおくれる傾向を生じ、これが航空機による旅行のように急速移動になると大きなずれがおこり、体温リズムの同期化が完了して、ずれが消滅するまでにはかなりの日数を要してくる。佐々木は生体リズムが新しい地方時に同期する速さ ($\frac{dt}{dy}$) はその時に残存する位

相のずれの大きさ $[f(t)-y]$ に比例する ($\frac{1}{\tau}$) という簡単な仮定のもとに一般的な問題としてつぎの1階微分方程式を提案している

$$\frac{dt}{dy} = \frac{1}{\tau} [f(t) - y]$$

ただし y = 生体リズムの位置 (経度)

$f(t)$ = 身体 (乗物) の位置 (経度)

t = 経過時間 (日)

τ = 時定数 (2.5~4.2日)

この関係を過去の文献にあてはめて、目的的に

到着したときに残存しているリズムのおくれを算出すると、ずれを認めずとの結論を出しているものではない、計算上のずれの大きさはいずれも1.5時間以下であり、これが2.0時間をこえる場合は、論文の著者自身もずれの存在を認めた結論を下しているという。

なお体温の概日リズムには明瞭な年齢的变化がある。リズムの発現が確実にするのは生後第2年ごろからである。しかしそれ以前であっても成人の概日リズムに似た動揺は認められているのであって、ことに発熱状態にあるような産熱亢進の存する場合には認めやすい。これはリズム生成の機構はすでに生後まもなくから備えられていたのがあるが、これを生体時計の指針の動きとして表現するにはその力が未だ不十分な発達状況にあるものと考えられる。ちなみに体温のみに限らず、他の諸機能についてみても概日リズム発現期には差異がある。例えば覚醒と睡眠にリズムがはっきりしてくるのは生後3~6週、尿分泌は4週、尿中のNa, Kは15週であるといった状況であって、これらの事象はそれぞれの機能をつかさどる生体時計の発達に遅速の差の存することを物語る。

さて体温の概日リズムは老年期に入ると青壮年期とはいちじるしくその状況を変じてくる。筆者らの成績によると、そのリズムが早朝側にずれてくる。老年期の体温調節は、これに関与する各機能ともにその活動のリズムが早朝側にずれることと、反応が全面的に不安定になることが特徴である。恒常体温設定の不安定は、刺激感受性の低下、効果器の機能低下のみならず、その中間に介在する負帰還を主体とする調節経路の作用の不完全さが、調節反応の遅延、あるいは逆に過剰を招来しているものと解せられる。

体温調節に関連して筆者らの研究室では意識水準の変動と脳温の関係をしらべた。意識水準を特に拉しきたったのは、それが覚醒・睡眠リズムに直結するからである。成績は昼間に睡眠をとると脳温 (鼓膜温) は上昇するのに、夜間睡眠では逆に脳温は下降した。これは睡眠にともなう身体組織のコンダクタンスの低下、ならびに睡眠持続とともに進む産熱量の漸減ということが根原をなす反応であって、脳温の昇降はその時点における両機転に原因する体熱出納の決算としての結果が現われたものであり、特に昼夜そのものはその原因

とはなっていない。

覚醒と睡眠リズムに関しては川上正澄が男性では徐波睡眠と逆説睡眠相の交互の出現にともなうリズムは、入眠時の乱れを除いて、ほぼ一定のパターンを示し、大きくくずれることはなかったが、女性の場合は夜間睡眠時の逆説睡眠の出現リズムは月経周期にともなうホルモン環境の変動が関与していることを推測させる成績をあげている。

体液性の調節については、伊藤真次は代謝活動の概日リズムにカテコールアミン放出の占める意義を重視して、カテコールアミンの代謝産物であるバニルマンデルリック酸 (VMA) の尿中排出量の周期的変動を検した。これは必ずしも体温の概日リズムとは一致せず、またカテコールアミン放出の概日変動は血漿 FFA 値および血糖値に対して大きな影響はおよぼさないことを考えさせる成績をあげている。また武部和夫は ACTH 系分泌刺激物としてのメチラポンが成長ホルモン (GH)

分泌作用を有することから、メチラポンおよびそれとは機序を異にするインシュリンを時刻別に投与し、これらに対する GH 分泌反応に概日リズムが存在し、しかも ACTH 系の分泌機序と GH 分泌機序とは異なることを推定させる成績をあげている。

体液性状ことに体液水分量の概日リズムについては、森本武利は血液量は午前12時を山、午後12時を谷として変動することを認め、その発生機序として、血液が夜間に循環系のいずこかに貯えられることを考えた。また血球が脾臓に貯えられるとともに、血液水分が細胞間液または細胞内液へ移行する可能性についても推察している。

この他に疾病発症要因としての概日リズムが大島良雄を中心に検討されており、ことに痛風ならびに喘息患者の発症の時刻が精査され、症状増悪期における身体諸機能の概日リズムの消長との関係が検討されている。

II. 内分泌系の日内リズム

北海道大学医学部第一生理学教室

伊 藤 真 次

身体活動には毎日の睡眠と目覚のような規則正しい繰返しのリズムがある。またこれに伴って体温、血液性状、尿排泄などが変動することは誰にも経験され、早くから知られていたけれども、このリズムが、個々に無関係なものでなく、ある内分泌系の分泌活動をとおしてもたらされていることが明らかになったのは、ようやく最近のことである。そして現在はこの内分泌系を動かす情報伝達系が問題になっている。(編者)

生体のいろいろな代謝活動の日内リズム、たとえば体温、肝の成分、血液性状、水および電解質の排泄などの日内リズムは多かれ少なかれ内分泌系の分泌活動の日内リズムの影響をうけている。

内分泌系の24時間リズムとして早くから知られているのは副腎皮質から分泌されるコルチコイドであるが、これは主として下垂体の ACTH 分泌に日内変動があるためであり、さらに下垂体ホルモンの日内変動は視床下部の向下垂体放出因子の分泌の変動によると考えられるようになった、ま

た最近、松果体の成分に顕著な日内リズムがあること、脳の活性アミン含量に複雑なリズム変動のあることが明らかにされた。ここではこれらの問題の要点を述べることにしたい。

1. 下垂体副腎皮質系

副腎皮質の分泌活動に規則的な日内リズムがあることはよく知られており、臨床的にも重要である。図1に示すように、ヒトの血漿コルチゾルのピークは午前6～8時にあっておよそ10γ%ある

いはそれ以上に高いが、昼間活動期に漸減して午後10時から午前1時に最低のおよそ2%にまで下る。尿中17-OHCSの排出量にも同様な日内変動があるが、変動の振巾は血漿コルチゾルの方がはるかに大である。また尿中17-OHCSの日内リズムの振巾は日によって若干かわるし、種々な環境条件の変化によって影響される。

副腎皮質のACTHに対する感受性にも日内変動があつて、朝8時の方が夜の24時におけるより大であるといわれているが、その差は小さいから、感受性の変化だけで血中コルチゾル・レベルの変動を説明することができない。また血中コルチゾル・レベルに影響する要因の一つとして分泌されたステロイドの代謝速度があるが、これには

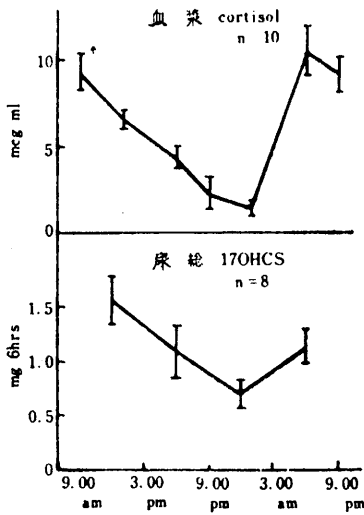


図1. 正常人の血漿コルチゾルと尿中総17-OHCSの日内変動(武部と堀内, 1969).

日内変動がないとされている。したがってコルチゾル分泌の日内変動は主として下垂体からのACTH分泌量の日内変動の結果であるといえよう。最近ACTHの測定法が進歩し、血中ACTHレベルが朝に高く、夕方に低いことが実証された。

この副腎皮質の日内リズムは盲人にもみられるし、正常人で48時間持続してはたらいた時には変動がむしろ強くなることなどから、内因性リズムであるとみなされている。しかし長期間にわたって昼夜の活動を完全に逆転するとそれに応じて日内リズムもかわる。

日内リズムのパターンは動物の種類と習性によってちがいが、サルやイヌはヒトと同様であるが、マウス、ラット、ハムスターなどではヒトと逆転したリズムを示し、末梢血のコルチコイド・レベルは午後4~6時にピークを示し、早朝に最低になる。そして下垂体のACTH含量も夕刻に最大である。下垂体からのACTHの分泌は視床下部の調節をうけており、その伝達物質としてACTH放出因子(CRF)がある。したがってACTH分泌の日内リズムはCRFの日内変動に由来するのではないかと考えられる。しかし視床下部正中隆起のCRF活性のリズムのパターンに関して、現在のところ各研究者の成績はまちまちである。いずれもラットを実験動物として用いているが、Cheifetzら(1967)によるとその値が午前7時に最大で、ACTHのピークより4時間早く血漿コルチコステロンのピークより8時間早いというが、Brodishら(1969)は視床下部CRF含量は早

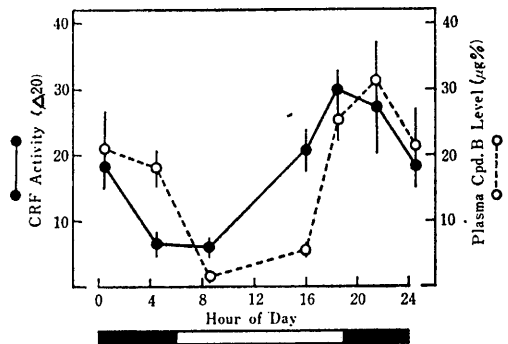


図2. 雄ラットの視床下部CRF活性(実線)と血漿コルチコステロン(点線)の日内リズム(広重ら, 1969).

朝から午後にかけて徐々に上昇し血漿コルチコステロン・レベルの変化に平行するが、夕方になって血漿コルチコステロン値がピークに達したときCRF活性が急速に低下し、その後3時間で再び元のレベルに回復すると報告した。一方われわれの測定結果は図2に示すように、視床下部CRF活性は血漿コルチコステロン・レベルの変動におよそ4時間先行する明瞭な日内リズムを示した。アメリカの学者の報告とのちがいが何によるか明らかでない。

CRF-ACTH系の日内リズムが脳のいわゆる生物時計によって支配されるものと推測されている

が、仮想的な生物時計が脳のどこにあって、どのようにしてはたらきを営むかについては判っていない。Halász (1967) は視床下部の正中基底部への神経連絡を完全に遮断したラットで、下垂体の ACTH 含量が著明に増加し、かつ ACTH 分泌の日内リズムが消失することを知った。正中基底部と前方との連絡を遮断したものでも同様の結果をえたが、背・側・後方との連絡を断つたものでは

因子がはたらいて発現するのかも知れない。

一方 Krieger ら (1967) はネコで実験をして、血漿 17-OHCS が日内変動によって上昇するとみられる時間の直前にアトロピンを注射するとその上昇が現われなくなるが、それ以外の時間に与えたのではアトロピンは日内変動のパターンに影響しないこと、同様の結果が短時間作用する barbiturate の投与によってもえられるが、dibenzyl-line にはこのような効果がなかったと報告している。すなわち ACTH の日内リズムの発現にコリン作動性因子が関与する可能性が暗示される。これに関連して脳内の活性アミンの日内リズムも考慮する必要があるから、この問題は後述することにした。

2. 下垂体ホルモン

ACTH 以外の前葉ホルモンの分泌にも日内リズムがあると報告されているが、研究はまだ断片的であり、リズムのパターンは実験者によってかなりちがっていて確実でない。

甲状腺刺激ホルモン (TSH): Bakke と Lawrence (1964) によると、ラットの下垂体 TSH 含量は午前 8 時に最大値を示し、正午までに減少して朝の値のおよそ半分になり、その後徐々に上昇する。一方血清 TSH レベルは午前 6 時の値が他の時間におけるよりも低く、この時間以外の変動は小さいという。また Retiene ら (1968) は下垂体 TSH 含量が夕方減少すると報告している。いずれにしても両研究者とも TSH の日内変動は ACTH のそれと逆のパターンを示すと述べている。ネコの甲状腺の ^{131}I 量の変動をみると、朝 7 時に放射活性が最大であり、午後 7~8 時に最低になる (Woods ら, 1966)。動物の種属差を考慮しなければならぬからこの成績を Bakke らのラットの成績と比較するのは少し乱暴であるが、強いていえば朝血清 TSH レベルの低いとき甲状腺からの ^{131}I の放出が少く、したがって甲状腺の放射能が高くなるという点で、上記の成績が一致するようである。

しかしヒトで血清 PBI レベルには特別な日内リズムがないとされている。

卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体ホルモン (LH): 雌の動物では FSH および LH の分泌が発情周期によって大きく影響されるから、ゴナドトロピン

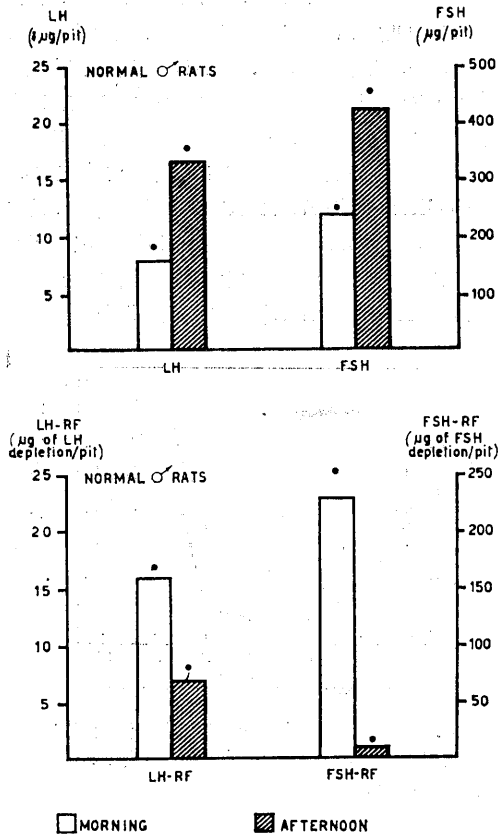


図3. 正常雄ラットの下垂体 LH および FSH 含量 (上図) と視床下部 LH-RF および FSH-RF 含量 (下図) の日内変動 (Martini ら, 1968). 朝: 午前10時, 午後: 午後5時.

ACTH の日内リズムに影響がなかったから、視床下部へ前方からくる神経路が ACTH 分泌のリズムを正常に維持するため必要であると考えられる。この報告で興味ある一つの点は、視床下部正中基底部が脳の他部位からの影響をうけなくなったとき ACTH レベルがむしろ高く維持されることで同じような知見が Egdahl によってもえられている。このことからみると、リズムは抑制的な

の分泌に固有の日内リズムがあるかどうか判定しがたい。そこで雄ラットについて下垂体の LH と FSH 含量, 視床下部のそれぞれの放出因子 (LH-RF, FSH-RF) 含量を午前10時と午後5時に測って比較すると, 図3にみるように下垂体の LH および FSH は共に朝の値が夕方の値より低く, 他方視床下部の LH-RF および FSH-RF はいずれも朝の値が高く夕方の値が低い (Martini ら, 1968). 朝ゴナドトロピン放出因子の分泌がふえて下垂体に貯えられていた LH および FSH の放出が増加するため, 下垂体のホルモン含量が減少すると説明されるかも知れないが, 血中 LH および FSH の測定が行われていないから確実でない。

プロラクチン: ラットの下垂体プロラクチン含量にも日内変動がある。午後4時にピークがあって, その後午後10時まで漸減して最低になり, それから先はあまり大きい変化がなく, 午後2時をすぎると急に上昇し, 午後4時の値は正午の値にくらべて325%の上昇を示すという (Clark と Baker, 1964).

成長ホルモン: 成長ホルモンの分泌に日内変動があるかどうか明らかでないが, ヒトで夜間睡眠に入ると血中成長ホルモン・レベルが著明に上昇し, その後の睡眠間成長ホルモンの値は眠りの深さに応じて変わることが見出されている。

後葉ホルモン: 尿量に明らかな日内変動があって昼は比較的多く, 夜間の睡眠時に少いことは誰でもよく知っており, これは夜間に腎尿細管による水の再吸収が多いこと, すなわち下垂体後葉か

らの抗利尿ホルモンの分泌が増加するためと考えられている。

ラットで下垂体後葉のバソプレッシン含量を測定した König と Meyer (1967) の報告をみると, その含量は夜間に増加して午前6時に最高値を示し, 夜が明けると次第に減少して午後2時に最低になる, そして尿量は夜間に少く, 昼間に多いという。一方 Retiene ら (1968) によると, 下垂体のバソプレッシン含量は昼間多く午後5時に最高で, 夜間次第に減少して午前5時に最低になるといい, 前実験者と全く逆の成績である。

また König と Meyer (1968) は後葉のオキシトシン含量の日内変動をラットでしらべ, 夜の午前2時に最高になり, 夜が明けると共にいちじるしく減少し, その後低いままにとどまって午後6時に最低になり, 夜になると再び上昇すると報告している。下垂体の後葉ホルモンの含量はその産生部位である視床下部核からの輸送速度と血流への放出速度とによって決まるから, 後葉における含量の変動から, 神経下垂体系の活動状態を簡単に判定することはむづかしいが, おそらくバソプレッシンとオキシトシンの産生と放出にも日内リズムがあると考えられる。

3. 松果体

魚やトカゲのような下等脊椎動物で松果体はいわゆる第3の目として光を受感するのに役立っており, 動物が照射される太陽光線の量を知るはたらきをもっている。これらの動物で松果体をおおう皮膚その他の構造は光をとすから, 光はこの

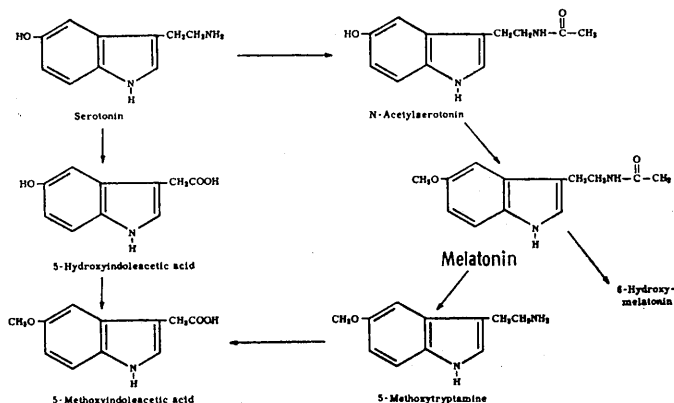


図4. メラトニンの生成と代謝 (Lerner と Case, 1960).

腺に到達する。しかし哺乳動物では光が松果体に直接入ることがないから、松果体はおそらく痕跡器官であろうと考えるものもいたが、最近になって松果体の生理機能がようやく明らかになると共に、哺乳動物でも環境の光条件の変化によって松果体に大きい影響のあることがわかった。

松果体の特殊な成分としてセロトニンとメラトニンが高濃度にふくまれている。セロトニン (5-hydroxytryptamine) は 5-hydroxytryptophan (5-HTP) から 5-HTP decarboxylase の作用でつくられ、hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) によってメラトニンその他の methoxyindole になる (図 4)。HIOMT は脳の中でただ

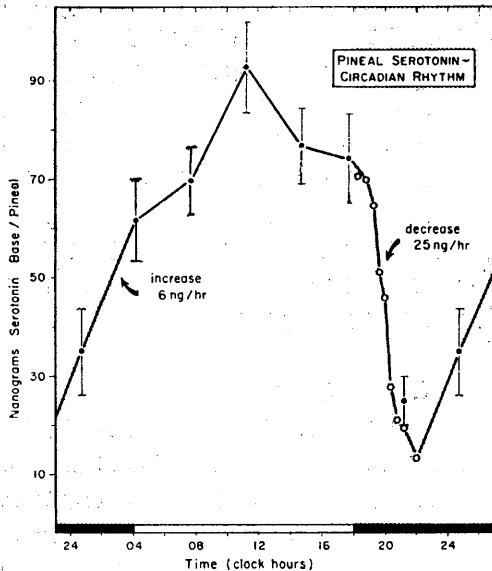


図 5. 成長雄ラットの松果体セロトニンの日内リズム (Quay, 1963).

松果体にだけ見出されており、メラトニンなど methoxyindole の生合成の rate-limiting になっている。松果体のこれら酵素活性に対して光が大きい影響をおよぼすことが最近明らかになった。

松果体の活性アミン含量に顕著な日内リズムのあることはアメリカの Quay や Wurtman らの一連の研究によってはっきり示された。ラットで松果体のセロトニン含量は正午ごろ 90 ng/gland の最高値を示すが、夕方暗くなるとすぐ急速に減少して、夜の最低値はおよそ 10 ng/gland になる (図 5)。最低レベルからの上昇速度は比較的小さく 1 時間に 6 ng 程度であるが、夜の初めの下降

速度は大きく 1 時間に約 25 ng である。暗くなって急に放出されたセロトニンの一部はアセチル化して N-acetylserotonin になり、これが HIOMT の作用を受けてメラトニンになる。HIOMT の活性にも日内リズムがあって、ラットでは夕方暗くなり始めてから 5 時間の間に 2~3 倍に上昇する。それゆえ松果体のメラトニン含量は昼間より夜暗くなり始めてから後で多くなり、昼の値はおよそ 1 ng/gland であるのに対し夜の値はその 3 倍にふえる。

セロトニンの一部は 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) になるが、このものにもまた日内変動がある。ラットでその値は夜間に最低 (約 4 ng/gland) になり、午後の早い時間に最大 (約 18 ng/gland) を示し、大体セロトニンに似たリズムをもっているが、セロトニンの変動とは多少時間的なずれがある。すなわち 5-HIAA が最大値を示す時間はセロトニンのピークよりややおそく、夜間の低い値が翌朝になって上昇し始めるまで少なくとも 5 時間つづく。

ラットは夜行動物であるから、その日内リズムは一般の昼間活動する動物のそれとちがうかも知れない。サルについて行われた実験結果をみると、サルの松果体のセロトニン含量は昼間増加し、暗くなる直前に最大値 38.3 ng/mg におよぶが、暗くなると共に減少しておよそその 1/4 になる。メラトニン生成酵素の HIOMT 活性は夜間最大を示し、昼間は低い。それゆえサルの成績はラットのそれとかなり似ている。

ハトでもまた松果体のセロトニン含量に顕著な日内リズムがあって、その値は真夜中に最低の 46.5 ng/gland になり、朝 4 時に照明をはじけると直ちに上昇して 4 時半には最大値の 283.9 ng/gland になる。そしてその後間もなく約 50% の減少があり、夕方暗くなるとさらに 35% の減少をおこすと報告されている。したがってこれら 3 種類の動物で松果体のセロトニン含量の日内変動のパターンを比較すると、若干のちがいはあるが夜になって暗くなると共にその含量が急速に低下する点で一致している。

松果体のノルエピネフリン含量にも 24 時間リズムのあることがラットでみとめられている。すなわちその含量は暗い期間の終りに最も高く、明るい期間の終りに最低を示す。

このような松果体の日内リズムは環境の明暗によるものと考えられる。動物の両眼球を摘出して盲目にしたり、あるいは持続性照明または持続性暗黒条件下におくとこの周期性変動がみられなくなるからである。松果体の神経支配は主として交感神経性で上頸神経節から出る線維が分布しているから、光に関する情報はこの神経路によって松果体に送られる。それゆえ両側の上頸神経節を摘除すると、盲目にしたばあいと同じように松果体の HIOMT 活性、セロトニン・メラトニン・ノルエピネフリン含量などの日内リズムが消失する。網膜で感受された光の刺激は図 6 に示す経路で松果体に行く交感神経の活動を調節しているものと考えられる。

4. 脳の活性アミン

松果体の活性アミン含量に明瞭な日内リズムのあることがわかったのがきっかけになって、脳の活性アミン含量の日内変動に目が向けられるようになった。ラットの全脳の活性アミン含量を測定するとセロトニンは夕方暗くなると、急速に減少し午後 8 時半から 9 時半にかけて最低値を示し、夜間活動期の値は昼間の値より低い、一方ノルエピネフリンは午後早い時刻に最も低く、夕方になって活動期がはじまると上昇し、夜間の値は昼間の値より高いがかなり大きい動揺を示す、ドーパミンは 24 時間内に三つの大きいピークをもつ ultradian の変動を示すことがわかった (Sheving ら, 1968)。この測定は脳全体の活性アミン含量をしらべたものであるが、同じくラットで中脳と尾状核についてみると、夜間活動の最もさかんな 24 時から午前 6 時までの間にヒスタミン含量が最高になり、ノルエピネフリンも同じ時刻にピークを示し、一方セロトニン含量は夜間に低く、昼間の活動休止の時間に上昇することが見出されている (Friedman と Walker, 1968)。またラットの前頭葉・視床下部・脳幹下部のセロトニン含量が昼間に増加する (Qnay, 1968)。以上述べたようにノルエピネフリンとセロトニンの日内リズムが逆の関係にあって、活動期にはノルエピネフリンが増加してセロトニンが減少、睡眠期にはその反対の変動があることは興味がある。ノルエピネフリンの静脈内注射あるいは第 4 脳室内への微量注入で覚醒がおこることが知られており、内因性のノルエ

ピネフリンも網様賦活系に対して直接に作用すると考えられているし、一方セロトニンが睡眠に関係することを示す報告も多いからである。

しかしネコの脳のいろいろな部位でノルエピネフリンとセロトニンの日内変動をみるときわめて複雑な結果がえられ、ある部位ではピークが朝に、他の部位では昼あるいは夜にあり、また 2 峰性の変動を示す部位もあるというから、時間的変動の生理的な意義を考える段階になっていない。この方面の研究は最近はじめられたばかりでまだほとんど何もわかっていない現状であるが、暗示

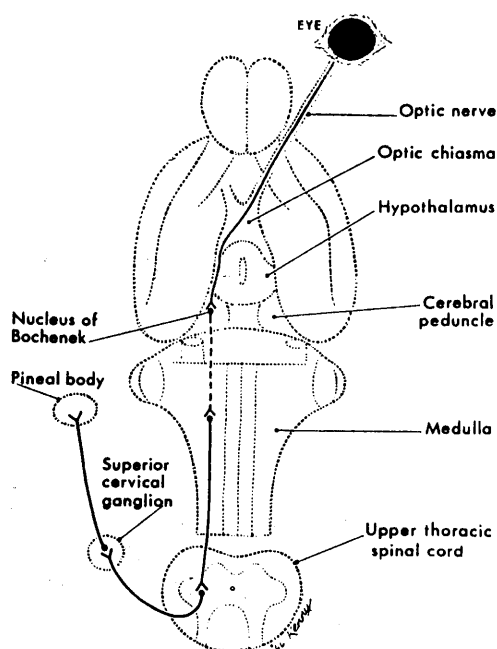


図 6. ラット松果体への光の情報伝達経路 (Axelrod と Wurtman, 1968)。

的なデータはいくつか報告されている。たとえばラットの視床下部のセロトニン含量は、LH 放出因子の分泌と自発性排卵の critical period の初めに一致して短いピークを示す事実があり、これはセロトニンが視床下部下垂体系の調節機序に何か仲介的な役割を演ずる可能性を暗示している。

セロトニンがゴナドトロピンの分泌に関係するかどうか、についてはまだはっきりした証拠がえられていない。しかし視床下部のモノアミン (主としてドーパミン) は下垂体からのプロラクチンの放出をうながす。これは視床下部におけるプロ

ラクチン抑制因子 (PIF) の合成と放出にモノアミンが関係するためであって、レセルピンその他の薬物で正中隆起のカテコールアミンを減少させると PIF がなくなり、したがってプロラクチンの分泌が増加する。また視床下部のモノアミンがゴナドトロピンの分泌に関係すると唱えるものもある。

一方 ACTH の分泌に対してセロトニンは直接の影響をもたないらしい。またレセルピンおよび α -methyltyrosine でカテコールアミンの貯蔵と生合成をなくした状態でも、各種のストレスに反応して ACTH の放出がおこるから、視床下部のカテコールアミンが CRF-ACTH 系の活動化に必要であるとも思えない。しかしカテコールアミン放出物質またはカテコールアミンの前駆物質を第

3 脳室内に注射すると、ストレスによる ACTH の分泌が抑制されるから (Loon ら, 1969), カテコールアミンが ACTH の分泌調節に抑制的に作用しているかも知れない。ラットの視床下部のノルアドレナリンは夜間の活動期に増加し、昼間の休息期に減少するが、もしこのノルアドレナリンが ACTH の分泌に抑制的にはたらくならば、副腎皮質の分泌能は夜間に減少し、昼間に活ばつようになるはずである。事実ラットの血漿コルチコステロン・レベルは夜間に漸減し、昼間に増加して夕方最大になることがわかっている。このような間接的な知見から結論をみちびき出すことは危険であるが、下垂体系の日内リズムの発生にモノアミンの変動が関係するらしいことが暗示され、今後の研究の一つの方向を示すものといえよう。

Ⅲ. 生気象学における生体リズム

北海道大学医学部第一生理学教室

伊藤真次

生物は環境とともに生活し、発展する。環境として重要なものに地球物理的な日長・気温・気湿・気圧などがあり、これらには長期的 (季節), 短期的 (昼夜) リズムがある。これらと生体の方のリズム性との関係はどのようになっているのだろうか。ここでは、とくに長期的、季節的リズムと生体リズムとの関係をとりに上げている。日長の変動に伴う生殖活動のリズムは第 11 章でとり上げられている。また、気温の季節変動に伴う体温調節機能のリズムも興味深いトピックである。(編者)

生物はすべて環境に依存して生活し発展しうるものであり、環境因子として重要なものに地球物理的環境因子、すなわち日長・気温・気湿・気圧・風速・空イオン・宇宙線などがある。この自然環境と生体との相関を研究する学問が生気象学である。自然環境は動的でリズムカルな変化をもっているから、そこに生息する生物の活動にもかなり規則正しい変動がある。その変動としてここで問題になるのは、昼夜交代によっておこる日内変動と主として日長と気温の変化による季節変動である。日内リズムについては別の項に記述されてあるから、ここでは季節変動について述べる

ことにしたい。

1. 日 長

トリや各種哺乳類に繁殖期のあることはよく知られており、これには日長の変動が大いに関係している。ヒワやシロイタチなどで冬季に人為的に照明時間を延長すると、春にみられると同じ程度に性腺が発達する。シロイタチの実験でわかることは、冬季に性機能を促進するため必要なのは 1 日の総受光量を多くすればよいというだけでなく、長い照明時間と短い暗闇時間とがある一定の割合で与えられることが重要で、もし 24 時間のう

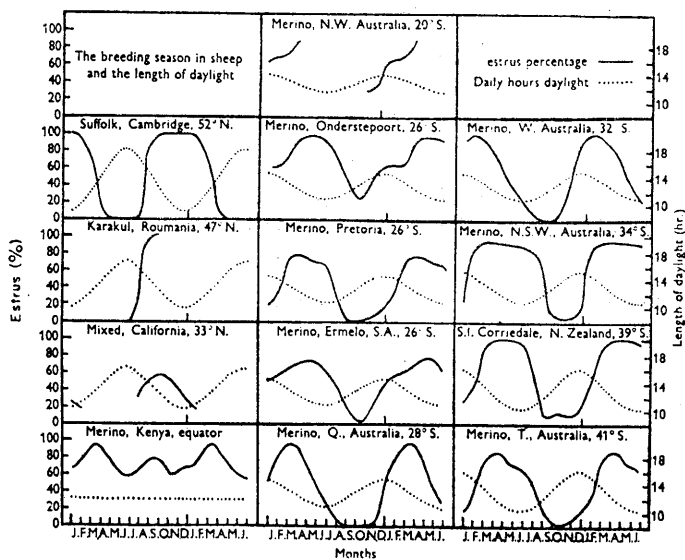


図1. ヒツジの性活動・日長および緯度の関係 (Hafez, 1952).

ち照明時間が暗闇時間の2倍になるようにすると最大の促進効果がえられる。

これに反してヒツジは通常10月初めから3月終りにかけて繁殖するから、日の短い時期に発情する動物である。それ以外の季節でも人為的に毎日少しづつ照明時間を短縮していくとヒツジが発情するようになり、この場合明暗の割合が1:2以上になると最大効果がえられるから、シロイタチとまったく反対である。図1は各地の日長(点線)とヒツジの発情(実線)との関係を示したもので、日照時間が延長する季節に発情が少くなり、日照時間が短縮する季節に発情が強く亢進することがわかる。

しかし性活動の季節変動が日長だけによるかどうかははっきりしないばあいも多い。たとえば図2にみるように、ウマの精液の量とそれにふくまれるゲラチン様物質の量は春から夏至にかけて最も多いが、これに気温の上昇その他の環境因子がまったく無関係であるとはいえない。なおサルにも性交期があるがこれは気象条件によるものでなく、むしろサルの群れの社会的条件に支配されるものらしい。

2. 気 温

わが国では四季の温度変化が大きく、たとえば北海道の旭川で冬の最低気温が -41.0°C 、夏の最

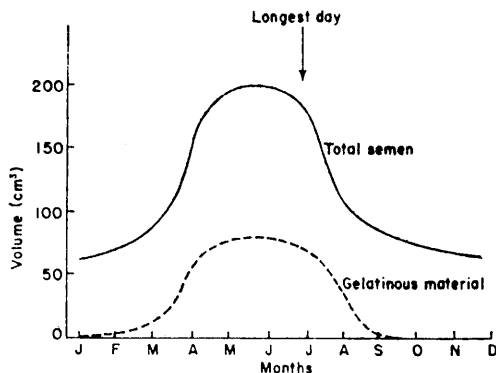


図2. ウマの精液とゲラチン様物質の季節変動 (Nishikawa と Hafez, 1968).

高気温が 35.9°C であるから、実に 80°C 近い巾がある。1月と8月の平均気温を比べても各地で $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ の差があり、この温度変化が生理機能の季節変動の原因になっている。

人体の生理機能の季節変動について吉村教授らが一連の系統的な研究をすすめてきた。その大要は“Essential Problems in Climatic Physiology”(1960)および「生気象学」(1968)に記述されてある。同氏の論文から、体温調節機能の季節変化として示された各季節における被服重量、平均皮膚温、基礎代謝量および皮膚の熱貫流率の図を引用すると(図3)、気温が高くなると共に基礎代謝量

が下降し、一方平均皮温と皮膚の熱貫流率が上昇する。皮温と熱貫流率の変化は気温 14~24°C の範囲で著明であって、これはこの温度範囲で皮膚血管の調節が体温調節に主要な役割を演ずることに関係している。

ここで熱貫流率 K は、安静時代謝量 M 、水分蒸発による放熱量 E 、直腸温 T_R 、平均皮温 T_s 、体表面積 S から

$$(M-E) = K(T_R - T_s)S$$

によって計算されたものである。

皮膚血管の収縮あるいは開張による皮膚表面からの放熱の調節は、一定の気温範囲内で体温調節に重要であり、夏季には皮膚血管が開いて皮膚の血流量を増すから、内臓の血流量が比較的減少する。一方冬季には皮膚血管が収縮して内臓の血流量が増加する。このように体内での血液分布が変わると、それともなって温度分布も変わり、冬にはとくに四肢の皮膚温が著明に低下する。すなわち図4にみるように夏には、身体各部位の温度に大きいちがいが無いが、冬には末梢、表層部の温度が下降して防熱のための被殻層 shell が厚くなり、中心部の core だけが一定温に保たれる。以上のような血液分布の大きい変化に原因して血液性状その他に二次的な季節変動があらわれることになる。

血液性状の季節変化としてまず血液含水量の変動がある。夏には平均 80.1% であるのに対して冬には 79.5% に減少する。すなわち夏には血液の稀釈がおこる。したがってヘマトクリット・血色素濃度・血清蛋白濃度・比重などいずれも夏の値が冬におけるより低く、また血清電解質の Na, Cl, Ca, K など夏には低い。そして循環血液量と細胞外液量が夏に多く、冬に少い。前述のようにこれは体温調節のための血管反応にもなって水分代謝が変わるためにおこるものであり、この水分代謝の季節変化を調節する内分泌因子として下垂体後葉の抗利尿ホルモンがあげられる。

抗利尿ホルモンの分泌が夏にさかんにになり体内に水の貯留をうながし、一方寒さによってこのホルモン分泌が抑制されて尿量がふえることは筆者がはじめて見出し、その後吉村教授らによって人体で確認された。

図3に示したように気温が下ると基礎代謝量が上昇する。基礎代謝に季節変動があって夏に低く

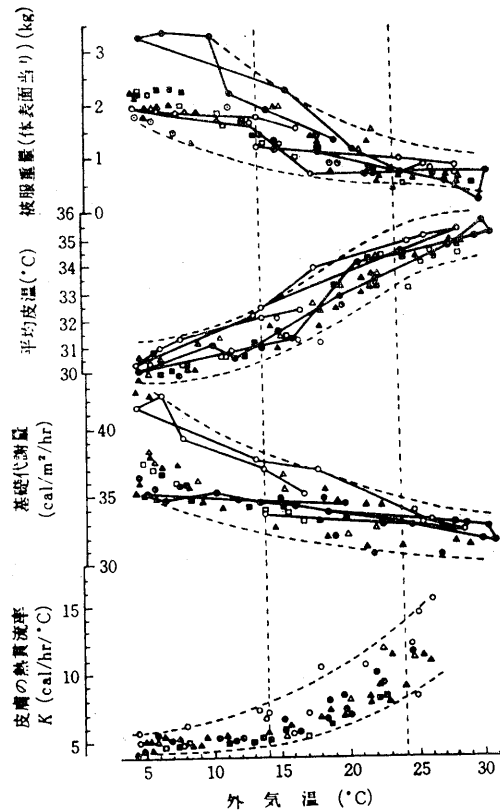


図3. 日本人男子の体温調節機能の季節変動 (吉村, 1968).

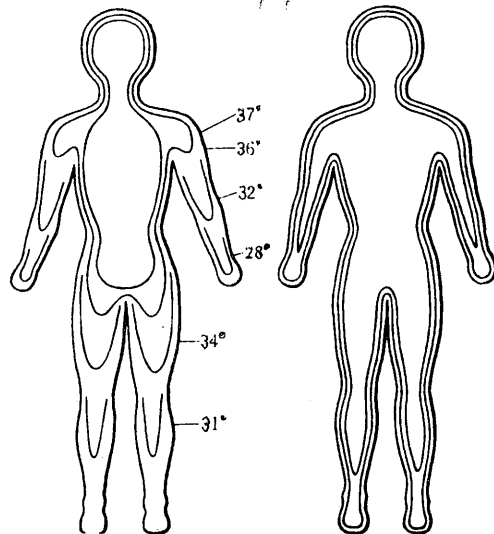


図4. 冬(左)と夏(右)の体内温度分布。

冬に高くなることは、わが国の多数の研究者によって一致してみとめられている。緒方教授らは1949年から1964年までの15年間、熊本地方居住者の基礎代謝量の季節変動の巾を逐年的にしらべ、その巾が漸減の傾向にあり、これは主として夏季における代謝量低下度の減少によること、そしてこの期間に総摂取カロリー中糖質の占める割合が漸減していることを知った。そこで同氏は食質を異にする各種試験食を与えたヒトの基礎代謝を季節別にしらべた結果、季節変動の原因が単に気温の変化だけによるものでなく、食質のちがいがこれに影響することをみとめた。食質ことに脂肪の摂取が基礎代謝量の季節変動に影響することは吉村教授によっても強調されている。

基礎代謝の季節変動に甲状腺機能の変化が関係することも否定できない。甲状腺ホルモンの分泌が環境温度の影響をうけ、冬に亢進し、夏に減退することはすでによく知られた事実である。基礎代謝の季節変化に平行して血漿蛋白結合ヨード(PBI)の値が変わるという報告もある。

内分泌系の季節変化として副腎皮質の分泌活動もあげられる。塩分代謝性のアルドステロンの分泌は夏に多いといわれている。アルドステロンの分泌は体内の食塩保有量と緊密な関係があるだけでなく体液量もこれに影響するから、夏になって皮膚血管が開き、ことに発汗がおこって循環血液量が比較的少くなると、これが分泌刺激として

はたらくものと考えられる。放出されたアルドステロンによって体内に食塩が貯わえられ、したがって細胞外液量がふえる。これは発汗の準備状態をつくる意味で重要である。

一方コーチゾルの分泌は冬にふえ、夏に減少する。冬季の尿中17-OHCS排泄量が夏季にくらべて多いことは多数の研究者によって報告されているが、堀内らの測定成績をここにかけると、尿中総17-OHCSの1日排泄量は1月に平均5.0mg、9月に4.1mgであり、tetrahydrocortisoneは1月に2.9mg、9月に1.9mgであって、いずれも冬の方が有意に多い。しかし tetrahydrocortisol と allo-tetrahydrocortisol の値は1月に2.1mg、9月に2.0mgで両季節に差がない。同氏は、冬季における副腎皮質機能の亢進は必ずしも、寒冷ストレスの直接的な影響とはいえず、むしろ甲状腺機能亢進にともなう副腎皮質分泌能の二次的な亢進を考慮すべきであると唱えている。

最後に、脂肪代謝の季節変動についてふれておきたい。皮下脂肪の厚さは夏にうすく、冬に厚いが、これは食欲の変化によるもので、1日の摂取カロリーの平均は冬にくらべて夏には10~15%少いとされている。秋から冬にかけて食欲がさかになると、摂取された過剰のエネルギーは脂肪として主として皮下に貯わえられ、これが冬の皮膚放熱をふせぐ役割をもつことになる。

ヒトの皮下脂肪の脂酸構成をみると、最大の構

表1. ヒトの皮下脂肪の脂酸構成 (%)

部 位	季 節	四 肢		軀 幹	
		冬 5	夏 5	冬 21	夏 9
脂肪酸					
ラウリン酸		—	0.3±0.05	0.4±0.10	0.6±0.13
ミリスチン酸		2.0±0.12	3.1±0.43	3.6±0.17	3.3±0.25
ミリストオレイン酸		1.4±0.13	1.2±0.17	0.7±0.09	0.8±0.07
パルミチン酸		16.5±0.40	21.0±1.21	23.5±0.55	24.3±1.09
パルミトオレイン酸		14.6±1.20	10.1±0.88	7.5±0.45	7.9±0.56
ステアリン酸		1.5±0.40	2.3±0.38	4.3±0.37	4.6±0.52
オレイン酸		44.7±0.72	41.9±0.78	40.0±0.80	38.1±0.65
リノール酸		16.4±0.68	16.5±0.60	16.6±0.68	16.8±1.22
リノレン酸		3.0±0.18	3.7±0.12	3.5±0.30	3.7±0.24
飽和脂酸	計	20.0±0.66	26.7±1.29	31.8±0.82	32.7±0.79
モノ不飽和脂酸	計	60.7±1.12	53.2±0.64	48.1±0.70	46.8±0.90
ポリ不飽和脂酸	計	19.3±0.85	20.1±0.70	20.1±0.84	20.5±1.23

成分はオレイン酸で、これについてパルミチン酸、リノール酸、パルミトオイレン酸があり、ステアリン酸、ミリスチン酸はさらに少い。注目すべき点は四肢と軀幹部の脂酸構成にちがいがあること、その差は冬季に顕著である。表1に示すように、いつも衣服でおおわれ皮膚温がほぼ一定に保たれている胸腹部の皮下脂肪には季節差がないが、露出しがちな四肢の前腕と下腿とでは飽和脂酸が少く、とくに冬季には飽和のパルミチン酸

が減少し、これにかわって不飽和のパルミトオレイン酸とオレイン酸が多くなるから脂肪の融点が下って寒さに適応する。冬季の総飽和脂酸を比べると、軀幹部の31.8%に対して四肢では20.0%にすぎない。

なお吉村らは脂肪の大量摂取が寒冷条件下で甲状腺の活動化を促進し、エネルギー代謝の亢進に役立つと報告しており、脂肪代謝はいろいろな面から生理機能の季節変化に影響しているらしい。



動物実験に理想的な非動性が得られる

非脱分極性筋弛緩剤

2%ガラミン注射液“テイサン”

(1 ml中20 mgのガラミントリエチオダイドを含有)

〔特長〕

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

〔包装〕 20ml (400mg)バイアル

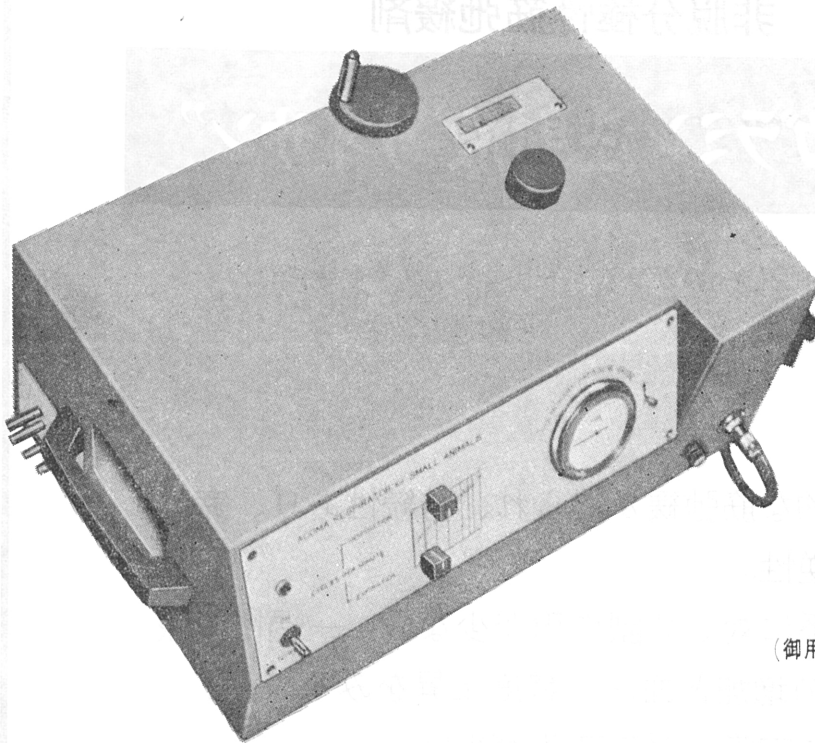
5ml (100mg)10管

販売
長瀬産業株式会社

製造
帝国化学産業株式会社
大阪市西区北堀江上通1-10(大阪中央ビル)

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愛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(AR100) を完成致しました。従来の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機店へ)

レスピレーター (アコマAR100) 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腫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

改訂新版

医科生理学展望

—Review of Medical
physiology, 4th ed.—

W.F. GANONG 著 松田幸次郎・市岡正道・八木欽治 訳 B5・576ページ ¥3,800

本書は人体生理学を中心に、全身の機能について新しい知識を余すところなく取入れ、図53葉を新しくした上に、本文内容も最近の進歩を重点的に解説、ことに応用生理学、臨床生理学の事項に深い配慮をはらっています。

〈主要内容〉
 I 序説 II 神経細胞と筋細胞の生理学
 III 神経系の機能 IV 内分泌と代謝 V 消化と吸収 VI 循環 VII 呼吸

〈最新刊〉

Maruzn Asian Edition

Current Diagnosis and Treatment, 1971

by H.Brainerd, S.Margan & M.J.Chatton BS・1000pp ¥1,900

最新の診断法と治療法をお伝えするものです。まず一般的徴候を述べ、ついで各器官組織の疾病について詳説した臨床医家の方々必携の書です。

Current Pediatric Diagnosis and Treatment, 1970

by H.Brainerd, S.Margan & M.J.ChattonB5・896pp. ¥1,800

Medical Pharmacology: Principles and concepts, 5th Ed.

by Andres GothB5・676pp. ¥3,200

Review of Medical Physiology, 4th Ed.

by William F. GanongB5・640pp. ¥1,400

“運動負荷装置の決定版”

“世界の規格”
モナーク

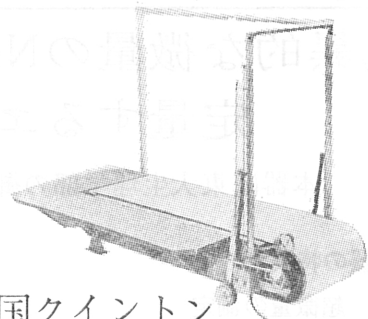
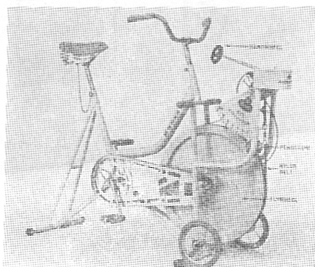
エルゴメーター

精度、耐久力共に抜群です

- Åstrand、Döbeln 両博士の指導による製作
- 負荷エネルギーをKPMで求め生体変化の測定
- モノグラムによりO₂消費量/分が簡単に直続
- トレーニング用にも威力を発揮します。

“新製品”

小児用(幼、小、中学)もあります。



米国クイントン

トレッドミル

世界唯一の専門メーカー

大小各種あり

振動がない

なめらかな歩行面

音が少ない

日本国代理店

旭光物産株式会社

型録進呈

東京都千代田区神田司町2の2の11

TEL東京03(251)6167

医学器械部

東京大学医学部助教授 入内島十郎著

新刊

人体の生理学

B5判 上製 図 315 408 頁 ¥ 3,000 円 110

「人体の生理学」はわれわれの身体の機能の学問であり、医学、歯学、薬学、医用電子、生体工学、人間工学、保健、体育学、看護学、心理学等人体に関する諸科学の基礎をなすものである。

従来の人体の生理学教科書は、血液、呼吸、循環等、いわゆる植物機能に主眼を置くものが一般であるが、本書はまず巻頭において神経および脳の機能を論じている。その理由は、人体機能を総合的に理解するためには、まずその情報機能を把握することが重要であると筆者が考えたからである。情報処理装置としての神経系をコンピューター時代に即した観点からとらえ、単なる神経生理学に止まらず、精神生理学へのアプローチを試みたことが、本書の第一の特色である。

また、循環の章においては、複雑な循環系を系統的に理解するために独特な模型を用いたほか、最近臨床医学に応用される、心機能曲線、平均循環圧、静脈還流曲線、 $dp/dt/II$ 等、循環生理学の新しい概念をも平易に解説してある。これらは東大医学部における著者の講義に基調をおいている。

以上の諸学科の教科書として、またこの分野の研究者の方にも参考書としてお奨めする。

医学出版社

東京都文京区本郷7の2の4 円 113
振替東京 134.517 TEL 812-5997

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

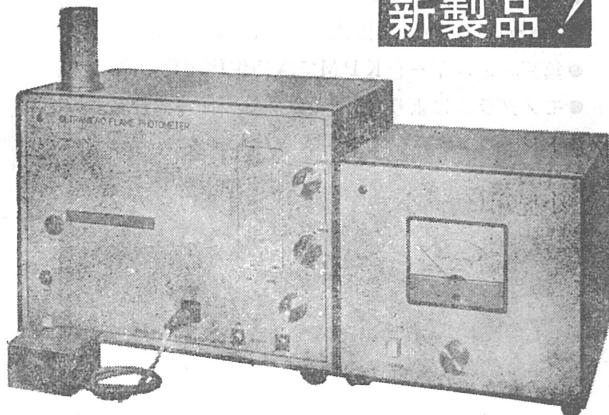
$$\begin{cases} \text{Na } 1\text{mEq}/\mu\text{l} \times 10^{-9}\text{l} \\ \text{K } 1\text{mEq}/\mu\text{l} \times 10^{-8}\text{l} \end{cases}$$

2. 稀釈操作不要

3. Na, K 同時測定

4. 再現性 $\pm 2\%$ 以内

新製品!



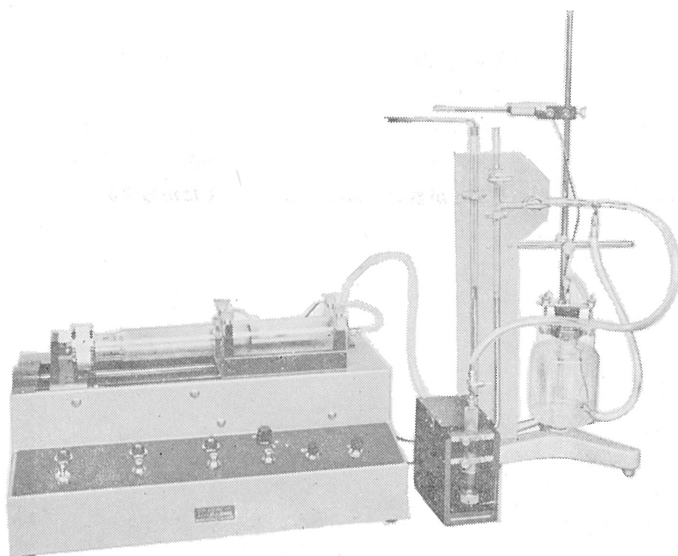
エルマ光学株式会社

東京都千代田区神田鍛冶町2-4
TEL (256) 0911 (代)

HAFFNER法

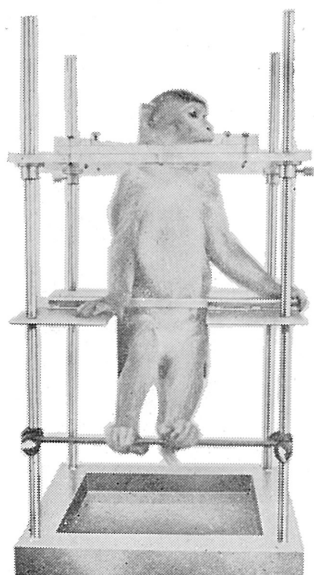
鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導



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

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



モンキーチェヤ

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導

- 本装置チェヤに依るモンキーの体重は3 kg～6 kg迄使用可能です。
- 汚物を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)

編集兼
 発行人

真島英信
日本生理学会(新宿三丁目)

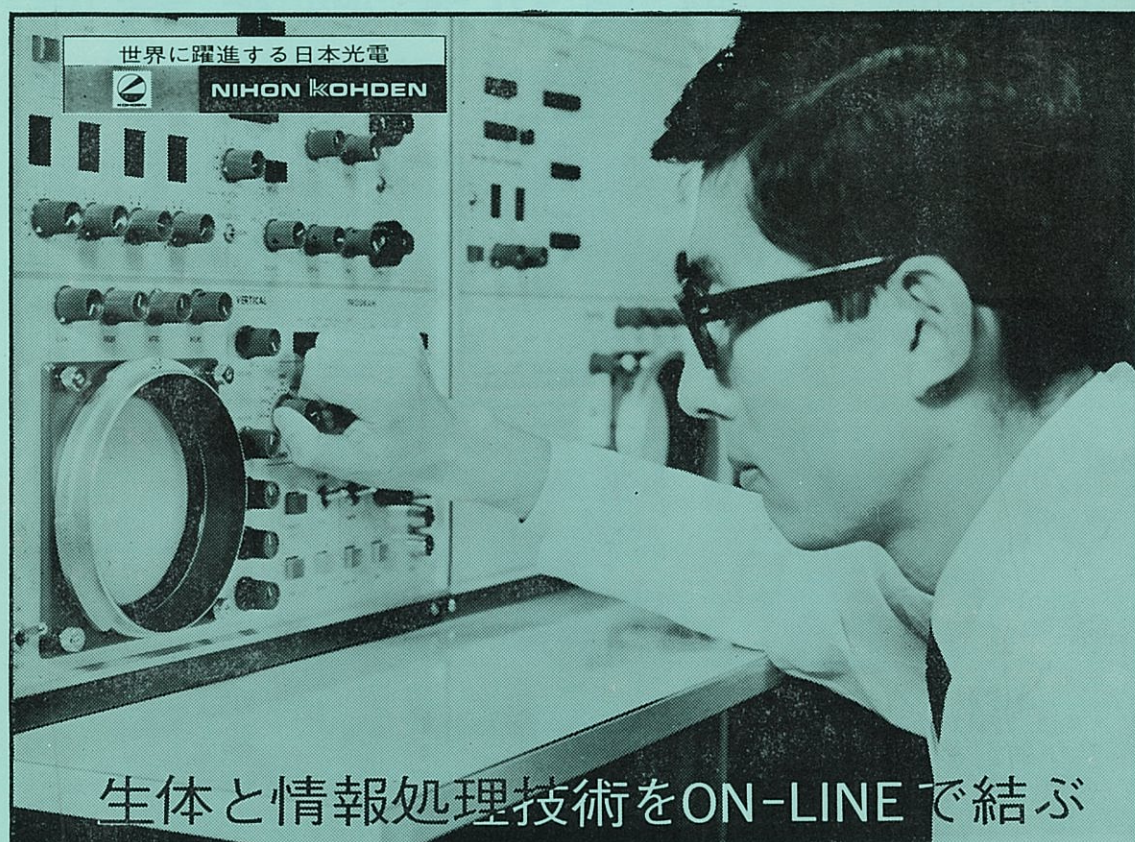
印刷所
 印刷者

平田
 鶴岡印刷株式会社

発行所

東京都文京区本駒込二丁目一三
 日本生理学会

電話
 九四五一八
 千八百三
 二〇〇
 千八百三〇〇



生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ

ア タ ッ ク
ATAC

データ処理用電子計算機

ATAC-501-20型

ワンタッチでプログラム
 を切換できる使いやすい
 本格的な医用電子計算機

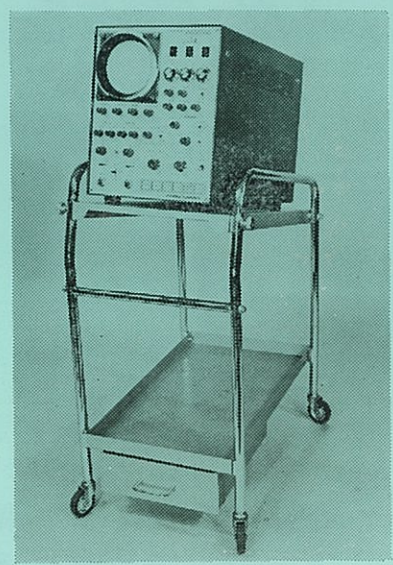
- 主なプログラム
- 加算平均
 - 時間ヒストグラム
 - 振幅ヒストグラム
 - 自己相関、相互相関
 - 移動平均、データ移送
 - 微分、積分

反応加算解析装置

ATAC-201型

ONLINE、デジタル型
 のコンパクトな加算専
 用電子計算機

刺激に対する誘発反応を
 同期加算することにより
 S/N比を改善し、真の
 反応波形を実時間で明瞭
 なパターンとして抽出で
 きます。



ATAC-201

日本光電工業株式会社
 東京都新宿区西落合1-31-4 ☎ (953) 1181 大代表