

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

34巻

2号

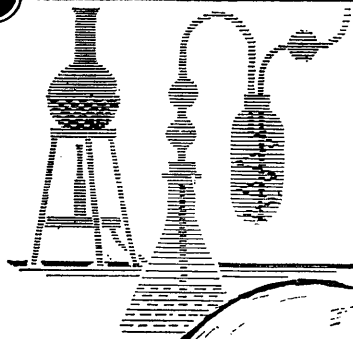
1972

総 説	
木村英一：視物質および視細胞機能研究最近の動向	53
原 著	
久保 哲：前庭神経内側核の電気刺激による頸部迷走神経の反応と頸部諸組織への条件刺激による影響	71
短 報	
ABE, K. and YOSHIMURA, K.: Changes in lipoprotein lipase activity in tissues of rat exposed to cold of various durations	81
YAMAMOTO, T. and KAWAMURA, Y.: Gustatory responses from circumvallate and foliate papillae of the rat	83
セミナー 「筋興奮収縮連関」セミナー	85
学会抄録 第21回西日本生理学会	102
横浜市立大学医学部生理学教室史	119
会 報	
人体基礎生理学研究所（仮）設立準備委員会	129
第2回仮運営委員会議事録	129
第11回人体基礎生理学研究所設立準備委員会議事録	130

日本生理誌

J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



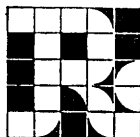
ラット Donryu

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 Graft 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〉〈Buffalo〉



日本ラット(株)

埼玉県浦和市根岸608-3

TEL(0488)61-6850・6401

視物質および視細胞機能研究最近の動向 612.843.2 : 612.843.14

木 村 英 一 (大阪市立大学医学部第二生理学教室)

Recent trends in studies of the functions of visual pigments and visual cells Eiichi KIMURA (*Department of Physiology, Osaka City University Medical School*)

I. い と く ち

視覚の第1過程は、光受容器内の視物質が光量子を吸収し、光化学反応を起し、これに伴い電位変動が生じ、視細胞興奮の引金作用を演ずるものとみなされ、Brown と Murakami¹⁵⁾ (1964) によって発見された早期受容器電位 (ERP) は、視物質の光化学反応とその電気転換機構を解明する手がかりになるものと注目され、数多くの研究が報告されている⁴⁾¹⁴⁾²¹⁾²²⁾²³⁾¹¹⁵⁾¹⁵¹⁾。

光作用による視物質の構造変化や電荷の移動などと ERP との関連を追究し、さらに、それに続く電気現象の機構を明らかにすることは、視物質や視細胞機能研究発展の有力な基礎であり、このためには、視物質の分子生物学的あるいは生物学的の解明、視細胞の形態、電気生理学的測定など、広い分野の総合的検討を要し、すでに多くの綜説があるが、最近の業績を学会発表や速報も併せて紹介し、研究の動向を窺う、よすがと致し度い。

視細胞機能に関し、最も進んでいるのは、電気生理学的の研究で、富田らの超微小電極や微小照射法などの特殊な応用により、画期的な成果を挙げ、単一視細胞の機能を追究することが可能となり、また、光受容器電位の研究法が確立された。脊椎動物の光受容器電気活動について、富田¹³⁹⁾ (1970) の綜説があり、早期受容器電位に関しては、村上の詳細な解説があるので参照されたい。

また、Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology XXX (1965) に、光受容器の構造や進化に伴う構造の変遷、視物質や光受容器の電気現象などに関するシンポジウムの

記録が集大成されている。1960年頃までの視物質機能に関する研究の歴史は細谷らにより、生理学大系第6巻感覚篇に紹介されており、視物質の光学的特性については吉沢¹⁵⁵⁾ (1966) の綜説があり、視細胞や視物質の生理化学に関し、Spector¹³³⁾ (1970) の Annual Review がある。

II. 光 受 容 器

A. 光受容器の種類

最も原始的な光受容器は、光合成を行なう葉緑体とみなされるが、視覚に関与する光受容器は、一般に動物の視細胞が司さどる。動物の光受容器は、その進化に応じて構造が著しく異なるが、Eakin³⁴⁾ (1965) によれば ciliary type と rhabdomeric type に大別され、層状構造 (lamella) と胞体 (vesicle) を備えている。Ciliary type の原始的な例は、ヒトデの光受容器で、脊椎動物の視細胞は、これが進化したものともみなされ、rhabdomeric type の代表的なものは節足動物や頭足類の光受容器で microvilli を備えている。比較生理学的の研究目的で、無脊椎動物——イカ、タコ、昆虫などの光受容器が実験に供されるが、形態の差異のみならず、網膜内の配列も、無脊椎動物では、光の進行方向に対し、光受容器が、最前端に位置するが、脊椎動物では、逆に、光に対し網膜中最も奥の部に存在する。光照射による電氣的反応も異なり、無脊椎動物の光受容器は脱分極、脊椎動物では、過分極を起すという。さらに、光に対する解析機能も異なり、Tasaki¹³⁶⁾ (1966) によれば、頭足類の光受容器は、偏光面を検知する能力があるという。脊椎動物の光受容器は一般に、杆体細胞と錐体細胞に大別されるが¹⁵⁰⁾ 夜行性の動物は杆体の数が極めて多く、リス、へ

ビ、カメ、魚類などでは、錐体が大部分を占める種属がある。形態学的には、両者とも内節と外節からなり、外節の形状で、杆体と錐体が区別され、また、種々な波長の刺激光に対する電

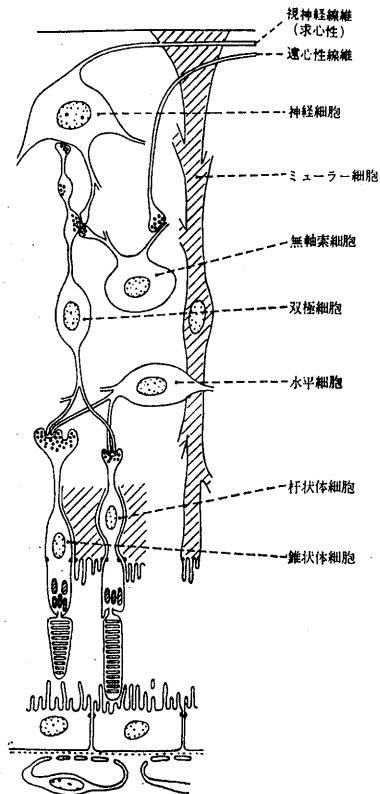


図1. 視細胞および網膜の微細構成模式図 (山田¹⁵⁰より引用).

氣的応答, すなわち, スペクトル視感度により機能的に区別される. 富田らは単一杆体外節の電気生理学的研究にはカエル (*Rana catesbiana*) ヤモリ (*Gekko gekko*) を用い, 錐体細胞の実験には, 主としてコイやイモリ (*Necturus*) を用いている. 杆体視物質の研究には, 主としてウシやカエルが用いられ, 錐体視物質は, ニワトリ網膜から抽出されている.

B. 視細胞の微細構造と発生分化

Sjöstrand¹³¹ (1961) ら電子顕微鏡による研究者の成果で, 視細胞の超微細構造が明らかになり, その機能を解明する手がかりの一つとなっているが, さらに, 特殊構造の形態発生を追究して機能的変化と対応させ, 構造と機能の関連を検討する研究が行なわれている.

Nilsson¹⁰⁸ (1964) は人工受精を行なったカエル (*Rana pipiens*) の卵を 18°C で培養し, 孵化後 4~21 日間 2 時間間隔で標本を作製し, 電子顕微鏡で観察した. 一般に発生の初期には, 視細胞外節は, 標本処理操作で, 変化を生じやすいが, オタマジャクシは, 最も変化が少なく, 好適な材料である. 錐体外節では, 5 日 20 時間目に円板状構造が認められ, 杆体外節では 6 日令の標本に円板状構造がみられる. 視物質発色団の前駆物質であるビタミン A は, 正常な外節の分化および微細構造保持に欠くべからざる物質で, これは色素上皮層中に貯えられている³². 外節内の円板は, 原形質膜が陥入して生じ, 初

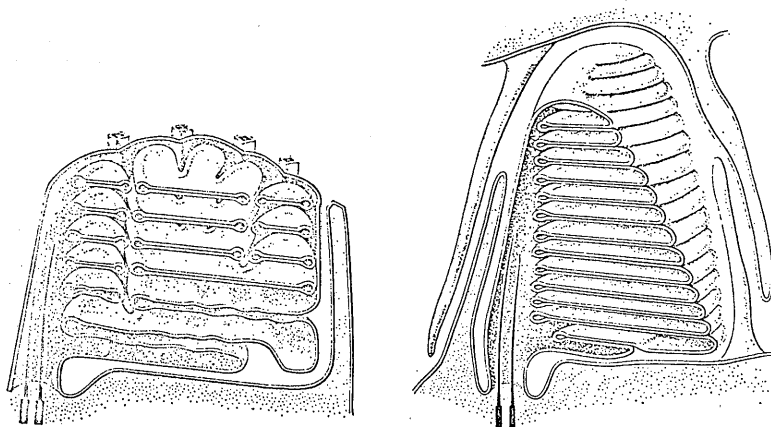


図2. 視細胞外節の分化. 左, 杆体. 右, 錐体 (Nilsson¹⁰⁸ より).

期には、杆体も錐体も同様な分化を示すが、完成すると、杆体円板はそれぞれ独立して原形質膜との連絡がなくなるが、錐体では、なお一部連絡しており¹⁰⁸⁾、これが機能的に如何なる意義をもつか問題となっている。ニワトリ胚児は、視細胞分化の形態学的観察と ERG, ERP による対光反応の追究、視物質の検出など一連の機能的分化も同時に研究できる好適な資料で多くの報告がある。後藤⁵⁹⁾ (1950) は、16日目の胚児に ERG を認め Garcia-Austt⁵²⁾⁵³⁾ (1961) らは18~19日令より ERG を認め embryonal type の ERG は a 波の duration 長く、明順応により、a 波の潜時と duration が短くなるが amplitude が増す。

Witkovsky¹⁴⁶⁾ (1963) は、レグホンなどの卵を $37.5^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、70%の湿度で incubate し胚児4日令から、孵化後5日目まで網膜の組織標本を作り光学顕微鏡で調べるとともに、ERG の記録、視物質の抽出を行ない incubate 18~19日令より、視細胞の構造は孵化ヒナのものとなり変りなく分化し、ERG の記録も可能となることを認めた。しかし、この場合杆体視物質 (ロドプシン) は殆んど認められないという。Bonting¹⁰⁾ (1961) の報告によると、ネズミの胎児の視細胞は殆んどすべて杆体であり、ERG 発現の4日前に、すでに杆体視物質 (ロドプシン) が証明されている。山田¹⁴⁹⁾ (1964) は、胎生中期以後のヒト胎児網膜を電子顕微鏡で観察して、視細胞や色素上皮細胞の分化過程を追究し、杆体および錐体細胞共に、まず線毛状の構造を示し、胎児6~7ヶ月に外節内に小管状構造が現われ分化が始まることを明らかにした。

これは、外節の先端部に近い部分の形質膜陥入により形成され、胎生9ヶ月には、外節構造が、ほぼ成人のものと同様になる。成人網膜の錐体シナプスに認められる synaptic vesicle, synaptic ribbon, tubular network などは胎生27週頃すでに認められるが、化学的刺激伝達に関与するとみなされる synaptic vesicle 出現時期と生理学的反応の現れる時期との関連など、今後残された問題であろう。従来の研究は

網膜の発育分化に伴う機能的分化として、主として ERG の観察を行っていたが、高橋¹³⁴⁾ (1970) は、早期受容器電位のニワトリ胚児網膜発育に伴う変動を追究した。この電気応答は7日令よりえられているが、11日令までは色素上皮および脈絡膜から発生する電位のみで、13日令に至りはじめて連続光照射により振巾が減少し、暗順応により再現する電位変動を認め、この時期に視物質が出現するものとみなされる。また、外節の電子顕微鏡所見で、層状構造が認められる時期に一致するという。ERP の振巾は、日令が増すとともに増大し、18日令より20日令にかけて特に急上昇し、また、硝子体側陽性波 R_1 と硝子体側陰性波 R_2 の比 R_1/R_2 も急激に減少するので、この時期に視細胞外節が急速に発育分化すると推定される。

電子顕微鏡の分解能が、数Å以下となり、分子レベルで、光受容器特に視細胞外節および内節の構造が解明され、外節の層状構造と内節と双極細胞間のシナプスにみられる synaptic vesicle や synaptic ribbon¹³¹⁾ などの微細構造にもとづき、生理作用が論議されるが、一般に電子顕微鏡像は、固定操作など標本作製過程の影響が大きく、その解明には充分留意せねばならない。例えば、層状構造を示す外節ラメラ膜は OsO_4 で固定すると、2枚の厚さ30~40Åの電子的高密膜からなる二重膜で、この内に蛋白質分子が存在し、この間にはさまれた電子的低密度の部は厚さ70~80Åで、ここに lipid の2分子層があると考えられているが¹³¹⁾、 KMnO_4 固定では、ラメラの電子的高密膜のおのおのが unit membrane より構成され、その内側膜は複合膜を形成するので20Åの2枚の電子的高密膜の中間に40Åの高密度が認められ、ラメラは3層の電子的高密膜と35Åの2枚の低密膜から構成されることになる¹⁰⁶⁾。何れにしても、この規則正しいラメラ構造が、生理学的に重要な意義があり、埴ら⁷⁾⁷²⁾ (1968) は、外節構造に変化が生ずると ERP の振巾が減少することを明らかにした。

視物質分子の局在部位や配列の状況はこの機

が多くの研究者によって報告されている。殆んど総て斎藤¹²⁵⁾(1938)の蔗糖浮遊法を応用発展させたものである。よく用いられる研究材料は、ウシやカエルの網膜で、カエル杆体外節は長さ55~60 μ 巾5 μ 容積 1.5×10^{-9} cm³で、ロドプシン 3.8×10^9 分子含有するとみなされ¹⁴⁸⁾、剝離網膜に軽い圧を加えると、杆体外節と内節が簡単に分離するので、殆んど障害なく、多量の外節を採取することができる。筆者⁸⁷⁾は(1952)2枚のスライドガラスの間に網膜をはさみ軽く潰した網膜粥を、比重1.20の蔗糖液(糖液5ml当りカエル剝離網膜約20~30枚)に投じ、これを遠心分離管に注ぎ、その上層に比重1.15および1.12の精糖を重層し(液層約1.5~2.0cm)、さらに最上部に蒸留水を注ぎ3,000~4,000rpm15分間分離すると、杆体外節は比重1.15と1.12の糖液界面に浮上するので、この層面にピペットを挿入して吸引採取する。外節膜は、浸透圧の変化に対し、抵抗が強く、高張糖液による障害は比較的少い。ウシの杆体外節は、長さ約20 μ 巾1.5 μ 程度で、分離はやや困難である。McConell¹⁰⁵⁾(1965)は、ウシ網膜を45%蔗糖液中(1mlの糖液当りウシ網膜1枚の割合)で短時間ホモナイザーで破碎し、1,100gで遠心分離、この上清を0.01M tris-acetate (pH=7.5)で稀釈し、糖液を15%に下げ、再び1,100gで分離、沈渣を比重1.10の糖液に浮遊させ0°C2分間激しくホモナイズした後、遠心分離管内に比重1.18, 1.16, 1.14, 1.12の糖液を重層し、その最上層に外節浮遊液を注いで、39,400rpm(131,000g)30分間分離して、1.12液層に杆体外節を浮遊させて採取している。この操作によれば、外節は小破片となり、むしろ円板の集合として分離される。Bontingら¹²⁾(1967)は、光照射による外節膜のイオン透過性の変動を追究するためウシの杆体外節を分離しているが、彼等は剝離網膜を氷冷した0.32M蔗糖液中で激しく振盪し、60メッシュのステンレス篩で汜過後、遠心分離管に注ぎ等量の0.32M蔗糖液を加えて1,200rpm(200g)6分間分離、上清を採取後、沈渣に再び0.32M蔗糖液を加え、遠心分離

をくり返し、上清を採取して、先にえた上清とともに7,500rpm(7,200g)6分間分離を行い、沈渣を10mlの氷冷1.32M糖液に投じ1,800rpm(415g)8分間分離、上清に3倍容の蒸留水を加え8,500rpm(9,230g)6分間分離し沈渣を採取する。この方法は、いわゆる分割遠心分離法であるが、外節は小破片となり、純度も低く、機能を研究する目的には、不適当と思われる。

ウシの摘出眼球は、-20°C暗状態で冷凍すれば、3~4ヶ月保存した後ロドプシンの抽出ができる。Heller⁷³⁾(1968)は、保存ウシ眼球から剝離した網膜約100枚を100mlの0.066Mリン酸緩衝液(pH=7.0)に投じWarning blenderで10秒間破碎し、27,000g30分間遠心分離して、上清を除き1.02M蔗糖液(比重1.139pH=7.0)100mlを加え27,000g45分間分離すると杆体外節は最上層に浮上するのでこの部分を採取し、3倍容の0.066Mリン酸ソーダ液を加え27,000g20分間分離して上清を除去する。沈渣に1.02M糖液を加え39,000g1時間の遠心分離を20回くり返し、浮上した外節を採取して糖液の比重を下げ27,000g20分間分離して沈渣を採取する。沈渣を0.066Mリン酸ソーダ液で洗滌し12,000g10分間分離する。この洗滌と分離操作を20回くり返し、水溶性蛋白質を溶出した後、視物質の抽出を行なっている。これらの方法は、比重差を利用して杆体外節を分離採取するものであるが、錐体細胞を含む混合網膜の場合は、錐体外節も、同比重であるため混入は避けられない。一方、錐体細胞の極めて多い網膜を用いると、同じ比重の糖液で錐体外節を分離採取できる。細胞分離の目的には分画遠心分離法より、不連続密度勾配遠心分離法が、すぐれており、分離溶液の浸透圧やpHを調整することにより、種々な細胞の分離ができる⁸⁹⁾。筆者ら⁸⁵⁾(1966)は、等比重の細胞も、その大きさの差異による分離が可能なcoil planet型遠心分離器を作製し、杆体および錐体外節の分離を試みている。視細胞外節は、遠心分離法により、多量分離採取することができるが、多

少の異物の混入は避けられない。厳密に視細胞のみを分離するため、Koenig⁹⁶⁾ (1967) は顕微鏡下で特殊な oil chamber を操作しウサギ網膜より杆体外節 600 本を分離して、超微量定量法で RNA を測定し、杆体 1 個当りの RNA は 0.65 μg で、その 60% は内節の核に、40% は内節原形質に存在し外節には存在しないことを証明した。無脊椎動物の rhabdomere と呼ばれる層状構造をもつ視細胞も、蔗糖液の浮上法により分離採取できるが、イカの光受容器外節は長さ 250 μ 巾 4 ~ 8 μ で、脊椎動物に比べ極めて大型であり、単一の外節を用いて、電気的応答や視物質の測定ができるので、光覚第 1 過程の比較生理学的研究上、好適な材料である。

Hagins⁶³⁾⁶⁴⁾ ら (1962, 1965) は赤外線顕微鏡 (ノクトビジョン装置付) を用いて、 O_2 通気を行なった海水中でイカの視細胞外節を分離し、外節表面に 2 本の電極を置き、微小光で種々な部位を照射して、長軸方向に伝播する受容電流を証明した。

D. 視細胞外節の内容

視覚の第一過程を解明するため、光受容器特に視細胞外節の内容を明らかにすることが有力な手がかりとなる。この中で最も重要な物質は視物質で、これは前述の方法で外節を分離採取して抽出を行ない検出できるが、花岡ら⁶⁸⁾(1957)により開発された単一視細胞の顕微分光測光法は、コンピューターとの組合せで精度を増し、その応用が広がり Wolken¹⁴⁸⁾ (1963) はカエルの杆体および錐体外節内視物質を測定し、Marks ら (1963, 1965) はキンギョの錐体外節を用い 3 種類の視物質を証明し、さらに、ヒトやサルの錐体外節にも 3 種類の視物質がそれぞれ独立して存在することを明らかにした。Brown¹⁸⁾¹⁹⁾ ら (1963, 1964) はヒトやサルの錐体外節に 2 種類の視物質があることを報告し、Liebman⁹⁹⁾ ら (1967) は、オタマジャクシと成熟カエルの杆体外節内視物質が、変態に伴って変化し、前者では、ポルフィロプシン、後者ではロドプシンを証明し、オタマジャクシ錐体には λ_{max} 620 nm のサイアノプシン、カエル錐体には λ_{max}

570 nm のアイオドプシンが存在することを明らかにした。また、Liebman¹⁰⁰⁾ ら (1971) は、淡水産カメにロドプシンとサイアノプシン、海カメにアイオドプシンを証明した。

一般に錐体視物質は不安定で抽出困難であるが、顕微測光法により検出証明できる。杆体外節に含まれるロドプシンは、カエルでは 1 個の外節当り 3.8×10^9 分子、ウシでは 4.2×10^6 分子存在し、前者では外節乾燥重量の 35%、ウシでは 14% がロドプシンであるとみなされる⁸¹⁾。杆体外節には、また、リン脂質が甚だ多く、乾燥重量の約 38% を占め Poincelot¹¹⁸⁾ ら (1970) によれば phosphatidylethanolamine, phosphatidylcholine, phosphatidylserine の 3 成分がありウシ杆体外節やロドプシンの脂肪酸組成も Poincelot ら¹²⁰⁾ (1970) により報告されている。さらに、Poincelot¹¹⁹⁾ ら (1970) はリン脂質 phosphatidylethanolamine はロドプシン分子内でレチナールと結合し N-retinylidene phosphatidylethanolamine として存在し、視覚の初期過程に重要な役を演ずるものとみなしている。

生体電気現象と密接な関連のある細胞膜の Na, K イオン能動輸送を司る ATPase が、視細胞膜に存在するか否かは、外節機能解明に重要な手がかりとなるので注目され、世古口¹²⁷⁾ (1960), Scarpelli¹²⁶⁾ ら (1963), Bonting¹¹⁾ ら (1964), Frank⁴²⁾ ら (1965) の報告があり、杆体外節中に Na-K により活性化され、ouabain で抑制される ATPase の存在が証明された。ロドプシン自身に ATPase 作用があるという報告は、その後の研究で否定された。杆体外節中には、Mg で活性化され ouabain で抑制されない ATPase も存在するが、これらの ATPase 活性は照射により変化しない。Etingof³⁶⁾ (1969) によればウシ杆体外節の ATPase 抽出液に 2 M の ATP を加えると超沈澱を起すので、杆体外節内に収縮性蛋白質を含有するとみなしている。外節中の Na, K の分布に関し Etingof³⁷⁾ ら (1969) は Na, K の固定剤を用いて組織化学的に検討し Na は主として外節の円板中に、K は

円板間隙に存在すると報告している。Futterman⁵⁰⁾(1963)は外節中に hexokinase, glucose-6-p-dehydrokinase, 6-p-gluconate dehydrogenase などを証明し, pentose cycle により生産される NADPH が, retinal (ビタミン A アルデヒド) から retinol (ビタミン A アルコール) への還元を利用されるとみなしている。Etingof³⁸⁾ら (1969) は, 外節中に乳酸脱水素酵素のアイソザイム LDH₂-LDH₅ の 4 種類を検出している。

藤下 (1964) の報告によれば, カエル杆体外節中には, フラビン酵素やチトクローム酸化酵素などは存在せず, 非ヘム鉄がある。McConnell¹⁰⁵⁾(1965) もウシ杆体外節に, 蛋白質 1 mg 当り 2 m μ Mol の Fe を検出した。また, 外節円板中にアスコルビン酸酸化酵素を証明しているが生理的意義は判らない。筆者ら⁹⁰⁾⁹¹⁾ (1968) は, 分離したカエル杆体外節浮遊液の電子スピン共鳴吸収 (ESR) を測定して $g \approx 2.07$ に Cu⁺⁺ のシグナルに相当する吸収を認めたと, 不純物の混入らしい。Guzzo⁶²⁾ (1967) もウシ杆体外節の ESR および化学的分析で, 微量の Cu⁺⁺ と Mn⁺⁺ を検出した。しかし, ESR など鋭敏な検出法で見出されたこれら微量金属が, 果して本質的に視細胞外節の機能と関連があるものか, 今後さらに検討を要する。

視物質の構成分子である蛋白質は, 視細胞内節のリボゾームで生合成され, たえず外節へ送り込まれ, 古くなった視物質蛋白質は外節の先端から, 色素上皮内に移行し, 喰作用で除去されていることが, Young¹⁵⁸⁾¹⁵⁹⁾ら (1967, 1968), Hall⁶⁷⁾ら (1969) の ³H-leucine などアイソトープを用いた実験で明らかにされた。

外節と内節との連絡は, 一般に極めて細小な部分のみで接続しているとみなされるが, Richardson¹²²⁾ (1969) の電子顕微鏡所見では, 原形質が全面的に接続し, その他, 線毛による連絡路も認められる。しかし, これは標本の切断方向により, 内外節が全面的接続を示すもので, 接続部が極めて断離しやすい性状を考慮すると, 微小部分で接着しているものと思われる。

E. 視細胞の対光反応

視覚に直接関与する視細胞のはたらきは, 外節で光量子を吸収して, 光化学反応を起こし続けてこれを電気的変化に転換し, さらに, 内節の興奮を起こし, その末端から, 恐らく, 化学伝達物質を遊離して双極細胞を刺激し, 視神経にシグナルを伝達するものとみなされる。頭足類のイカ等は視細胞の電気応答や視物質の性状など, 脊椎動物と異なっているが, 視細胞が大型であり, 視物質は, 室温において熱的分解を起こさぬため, 光反応のモデル実験に, よく使用される。Hagins⁶³⁾ら (1962) は, イカの視細胞外節内に先端直径 0.2 μ 抵抗 50~100 M Ω の微小電極を挿入し光照射実験を行なったが活動電位の記録は成功しなかった。

しかし細胞の静止電位 (10~5 mV) を減少させる反応, すなわち脱分極作用は認められた。一方, 細胞外電極を用い, 直径 30~40 μ の光点を外節の長軸に沿って移動させると, 光照射部位が, 他の部位に対し, 負の電位を示す。この現象を視細胞外節膜のイオン透過性のみから推定すると, 暗状態では, イカ視細胞外節の細胞膜は K イオンに対する選択的透過性を持ち, 膜電位は K イオンの濃淡電池の値で, 細胞外電位を 0 とすると, 数十 mV の負電位を示す。光照射により外節膜は Na イオンに対する透過性を増し, 脱分極を起こすと考えられる。Smith¹³²⁾ら (1968) は, カプトガニの光受容器に, 暗状態で定常な膜電位を保ち, 光照射により電位変動を起す Na ポンプを推定し, これは Na, K イオンにより活性化される ATPase 作用によりエネルギーをうるものとみなし, このポンプの特長は, 細胞内 Na と細胞外 K イオンを要し, 細胞内 Ca イオンの増加や低温により活性が低下し, ouabain により選択的に抑制され, 温度 1°C 変化すると約 1 mV の電位変動が起こるといふ。Daemen²⁸⁾ら (1968) は分離した暗順応ウシ杆体外節浮遊液に光を照射するか, all-trans または 11-cis retinal を加えると Na イオンの流入と K イオンの流出を認め, Duncan³³⁾ら (1969) は, 分離カエル杆体外節を

Mg⁺⁺ と ATP および ²²Na, ⁸⁶Rb を含む Ringer 液中に浮遊させ、細胞内に、こらを飽和させた後 1/2~2 秒間の照射を行なうと、15秒以内に ⁸⁶Rb, の流出と ²²Na の流入を認め、⁴²K も同様な操作で外節から流出するという。10⁻⁴ M ouabain は、この光反応を消失させ Na⁺ を外節内に増加させる。10⁻⁵ M retinal を新鮮な分離暗順応杆体外節浮遊液に加えると、前述の光照射時と同様、外節の Na イオン透過性が高まる。Vorobéva⁴¹⁾ら (1969) が、K, Na 電極を用いた実験によるとカエル杆体外節浮遊液を 2~3 分間照射すると、その直後 K, Na イオンとも、外節に吸収されるという。これら Na, K イオン移動に関する報告によれば、脊椎動物視細胞外節も光照射により脱分極を起こすような印象を受けるが、事實は、富田らの研究により過分極を起こしていることが明らかにされた。すなわち、暗時において視細胞膜は Na イオンに対し、高い透過性をもち脱分極しているが、光が当たるとこの透過性が減少し、膜電位は K イオンの平衡電位に近づく。この現象は多くの研究者により追試され同じ結果がえられているので、脊椎動物の分離杆体外節浮遊液を用いたイオン移動の実験は再吟味を要し、分離操作により外節が破碎され、内部に配列していた円板が集合して異常なイオン透過性を示すことも考えられる。Falk⁴⁰⁾⁴¹⁾ら (1968) は齋藤法によりカエルの暗順応杆体外節を分離し、電気伝導度測定用セルを応用し、暗状態における 15 c/s~0.5 Mc/s に対するインピーダンスとフラッシュ照射時の伝導度変化を測定した。光照射により複雑な伝導度変化を示すが、この機作の一つとして、照射直後、外節およびロドプシン分子に H イオンが取り込まれる現象が考察されている (Falk³⁹⁾ら (1965)). 藤下⁴⁸⁾ (1969) は、この H イオン取込みは、光照射によりロドプシン分子から酸素原子が遊離するため起こるものと推定している。原⁷³⁾ (1963) は、ロドプシン溶液の光分解に伴う電気伝導度の変化を測定しており、外節に認められる変動は、ロドプシン分子の電気伝導度の変化と密接な関連があるものと推測され

る。

視細胞外節の対光反応を光学的に追究する手段として複屈折と円二色性測定が行なわれている。外節は光学的活性を示し、一定の複屈折性を呈するが、視物質の光分解後、また外節の脱水後も、この性状は変化しない。

Villermet¹⁴⁰⁾ら (1969) は、カエル、ネコ、ウサギの杆体、キンギョの杆体および錐体の複屈折性を測定し、この光学的活性は、視細胞の外節のみに限って存在し、杆体錐体とも同様な活性を示すことを確め、種々な固定剤、リン脂質溶剤、脱水、加熱などの影響を追究し、特に、この光学的活性の変化と早期受容器電位の R₂ 変動との関連を検討して、外節の正常な分子配列が R₂ 発生に不可欠な要素であると推定している。Crescitelli²⁷⁾ら (1969) は、カエル杆体外節浮遊液の円二色性 (circular dichroism, CD) を測定し、その成績からロドプシンの退色による分子構造変化は、外節内においても、後述の抽出液と同様なものでろうと推定している。しかし、本城⁷⁹⁾ (1968) の報告では、ジギトニンで抽出したロドプシンと外節内にあるものは、光照射による構造変化が異なると思われる円二色性を示している。Rosenberg¹²³⁾ら (1961) は、ヒツジの乾燥杆体外節は半導体の性質を示し、その活性化エネルギーは 2.26 eV であり、水分を含むと光電導性を示し、光照射により暗電流に比し、大きな電流が生ずることを認めた。村上¹⁰⁷⁾ (1970) は ERP の発生部位を追究するため、巨大な視細胞をもつ gecko, mudpuppy などを用い ERP の細胞内誘導を行ない、これは、視細胞外節の細胞膜をはさんで発生していることを確めた。この電位変動は、恐らく視覚第一過程の電気現象と思われるので、視物質の光化学反応に続き、極めて短時間内 (25 μsec 以内) に、外節の中で、光エネルギーが電気現象に転換されることは明らかになったが、この機構に関しては、未だ推論の域を脱しない。

視細胞外節の特異的対光反応として、長時間連続光照射を行なうと、構造変化を起こし、終には消失することが、桑原⁹⁷⁾ (1968) の電子顕微

鏡による研究で明らかにされた。

埜⁶⁹⁾⁷⁰⁾ (1955, 1956) は Warburg 装置で、分離した杆体外節の酸素消費を測定し、明暗条件で著しい差異のあることを検出した。25°Cで光を遮断した場合、外節乾燥重量 1 mg 当り 1 時間の酸素消費量すなわち Q_{O_2} は約 30 μ l で著しく高い値であるが、25~55ルクスの白色光照射により、著明に抑制され、また、暗条件においてもアスパラギン酸ソーダの投与により、光照射と同様な抑制が認められた。この現象が光覚と如何なる関連があるか不明であるが、藤下⁴³⁾ (1964) によれば、カエルの分離杆体外節の酸素消費は、種々な呼吸阻害剤により、何の影響も受けず、また、 CO_2 の発生もなく、呼吸とは認められず、種々な金属阻害剤の作用を吟味し、この酸素吸収は、非ヘム鉄によるものとみなしている。さらに、(藤下⁴⁴⁾ 1966) ロドプシン抽出液も、暗条件で酸素を吸収することを見出し、杆体外節の酸素吸収は、ロドプシン分子と非ヘム鉄との作用によると論じている。

III. 視物質

A. 視物質の種類

視覚の第一過程が、光化学反応とすれば、まず可視光線を選択的に吸収する色素が必要で、ヘルムホルツの三原色説を裏付ける色素や、低照度の明暗感覚（薄明視）に関与する色素などの存在が想定される。Wald の説によれば、この色素すなわち視物質は、発色団としてビタミン A_1 および A_2 のアルデヒド、レチナール₁ およびレチナール₂ が、杆体および錐体の特殊な蛋白質—オプシンと結合したもので、次の四つに大別される。

レチナール₁ + 杆体オプシン → ロドプシン
 λ_{max} 500 nm

レチナール₁ + 錐体オプシン → アイオドプシン
 λ_{max} 560 nm

レチナール₂ + 杆体オプシン → ポルフィロプシン
 λ_{max} 517~522 nm

レチナール₂ + 錐体オプシン → サイアノプシン
 λ_{max} 620 nm

これらの視物質は、後述の如く光照射により不安定な中間分解産物を経て退色する。ロドプシンは淡水魚以外の脊椎動物の杆体外節に存在し、Boll (1876) の報告以来最もよく研究されている。アイオドプシンは Wald¹⁴²⁾¹⁴⁴⁾ ら (1937, 1954~55) が、ニワトリ網膜から抽出した錐体の代表的視物質で、その退色過程に関し吉沢の報告がある。ポルフィロプシンは淡水魚の杆体視物質で、動物の種類により多少極大吸収が異なり、光分解中間物質は、吉沢 (1969) により追究されている。サイアノプシンは Wald ら (1955) が、レチナール₂ とニワトリの錐体オプシンから合成したもので、極めて不安定なため抽出できず、幻の視物質と称せられたが、Liebman⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾ ら (1967, 1971) により、顕微測光法で、オタマジャクシやカメの錐体を用いて証明された。これらの視物質は何れも視細胞外節のみに存在し、cis 型レチナールとオプシンの結合物とみなされるが、頭足類の網膜には、この他 trans 型レチナールとオプシンの結合したレチノクロームと称する視物質が外節以外の部位、すなわち感光層直後の網膜組織にあることが原ら⁷⁴⁾⁷⁵⁾ (1965, 1967) により発見された。

B. 視物質抽出および精製方法

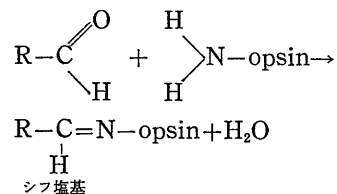
視物質の機能を研究するためには、まず、純粋に抽出する必要があるが、水に溶け難く、さらに極めて不安定で、光・熱、種々な溶媒により分解されやすく、化学的操作は多くの制限を受け、純化・精製が困難なため研究進展がはばまれている。現在研究対象となっている視物質は主としてロドプシンで、1930年頃細谷らによって抽出法が検討されたが、最近再び多くの研究者が抽出剤や精製法について吟味を行なっている。抽出ロドプシンの純度は、一般に、一定波長に対する光学的密度比で分光学的に検定している。ウシのロドプシン液では E_{400nm}/E_{498nm} が 0.17~0.2, E_{278nm}/E_{498nm} が 1.75~1.80 のものが純粋とみなされ、これは、含有 N 量と 498 nm 光学密度比 mgN/E_{498nm}^{10m} で示すと 0.142~0.152 となる。分離した杆体外節を 4% カリ明ばんで 30 分間固定した後、冷凍乾燥を行ない、

石油エーテルで充分洗滌して脂質などを除去し 1~2% デギトニン液 (pH 6.8 に調整) で冷暗所数時間抽出を行ない, 12,000 rpm 30分~1 時間遠心分離すると $E_{400nm}/E_{500nm}=0.2\sim0.3$ 程度のロドプシン溶液をうるが, さらに種々な方法で精製が試みられている. Bowness¹³⁾ (1959) は, 1.8% デギトニンあるいは 1% cetyl trimethylammonium bromide CTMAB で抽出した粗ロドプシン液を 3 リン酸カルシウムゲルのカラムを通して不純物を除去した. Heller⁷⁸⁾ (1968) は, 分離杆体外節を 0.066 M リン酸ソーダ液で洗滌 12,000 g 10分間遠心分離する操作を 20 回くり返して水溶性蛋白質を除き, 0.04 M cetyl trimethylammonium bromide in 0.066 M sodium phosphate pH=7.0 を用い, 約 4 時間抽出後 12,000 g 10分間遠心分離し, 上清を sephadex G-200 でゲル濾過して純化した. この方法によれば $E_{280nm}/E_{500nm}=1.55\sim1.68$ となる. ロドプシン液の分光吸収像は三つの特有な吸収帯 α (498~500 nm) β (345 nm) γ (278~280 nm) を示すが, この場合は β 帯が認められず, Heller⁷⁸⁾ は純粋なロドプシンは β 帯を示さぬと報告しているが, その後 Shichi¹²⁹⁾ (1970) の追究で, 純化したロドプシンも β 帯を示すことが確認された. Shields¹³⁰⁾ ら (1967) は, ロドプシンのデギトニン抽出液を, リン酸カルシウムのカラムを通して純化したものは polyacrylamide の電気泳動により単一帯として分離されることを確め, Shichi¹²⁸⁾ ら (1969) は 1% CTMAB またはデギトニン抽出液をリン酸カルシウムカラムで精製後さらに ECTEOA-cellulose で純化すると, $E_{400nm}/E_{498nm}=0.168$, $E_{278nm}/E_{498nm}=1.75$ となり, この値は, 現在最も純度の高いものとみなされる. 鬼頭は退色ロドプシンの再生能力を指標とし, デギトニンが最も阻害の少ない抽出剤とみなしている.

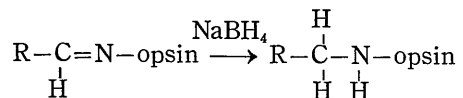
C. 視物質の化学的構成

ロドプシンの分子量は, 約 40,000 とみなされているが, E_{280}/E_{500} の値を 1.7~1.5 程度まで純化したものについて, Shields¹³⁰⁾ ら (1967) は, 分子量を約 28,600 とみなし, アミノ酸構成は

Asp₁₈-Thr₂₀-Ser₁₇-Glu₂₁-Pro₁₉-Gly₁₉-Ala₂₂-Cys₆-Val₂₀-Met₈-Ile₁₄-Leu₂₂-Tyr₁₁-Phe₂₁-Lys₁₃-His₆-Arg₁₀ と報告し Heller⁷⁸⁾ (1968) は, 分子量 27,707, アミノ酸残基数 235, その中 118 個は無極性のもので, このためロドプシンは疎水性で, 脂質に似た性質を示すが, 分子内にリン脂質は極めて少なく 2% 以下という. 一方 Adams¹⁾ (1969) や Kimbel⁸⁶⁾ ら (1970), Poincelot¹¹⁸⁾¹¹⁹⁾ ら (1970) は, ロドプシン分子中にリン脂質を証明し phosphatidylethanolamine は発色団との結合部位となり, 照射射により, この結合が, オプシン側リジンの ϵ アミノ基に転移し, この変化が膜透過性に影響をおよぼし, 電位変動が生ずるとみなしている. しかし Hall ら⁶⁷⁾ (1970) は, カエルに ³²P を注射し外節のリン脂質中には放射能がみられるが, 純化したロドプシンには認められぬことを証明し, Anderson²⁾ (1970) は ³²P の動態から phosphatidylethanolamine がレチナールの結合部位とみなす説を否定している. 深見ら⁴⁹⁾ (1969) は in vitro で phosphatidylethanolamine と retinal のシフ結合を証明したが, ロドプシン分子とリン脂質の関連は, まだ今後に残された問題である. ロドプシンの発色団レチナールはオプシンのアミノ酸と次の如くシフ塩基を作って結合するとみなされている.



これは NaBH_4 で還元される筈であるが, 暗保したものは, 還元されず, 照射後はじめて還元される.



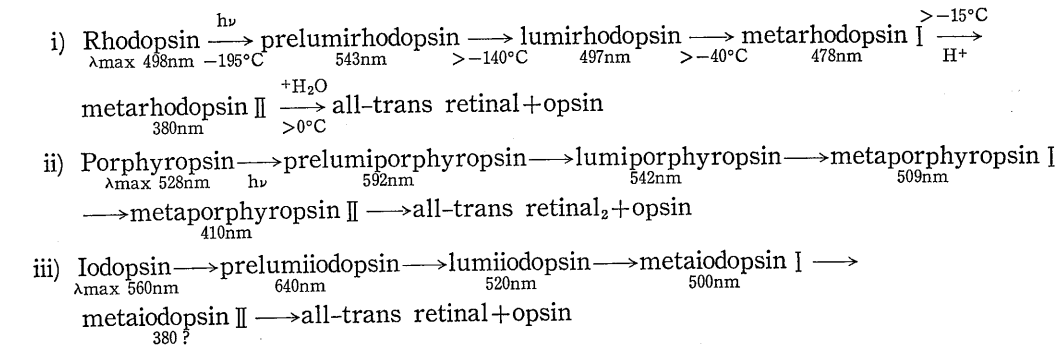
この理由は, 分子内では, シフ結合部位が蛋白質に包まれて保護され, NaBH_4 の還元を受けず, 光作用でレチナールが異性化すると構造変化を起こし, シフ塩基が還元される. レチナ

ールがシフ塩基結合する相手は、リジンのε-アミノ基か、リン脂質のエタノールアミンか、確定されていない。鬼頭ら⁹⁵⁾ (1968) は除蛋白剤のトリクロル酢酸をロドプシンに作用させ、蛋白構造を乱して、低温 (-193~-163°C) で分光吸収を測定し、レチナールの結合点を考察し、三つの結合点を挙げている。すなわちレチナールのアルデヒドと蛋白のリジンアミノ基とのシフ塩基結合、11-シス、レチナールの11、12番目の二重結合附近、およびアルデヒド基との反対の末端に、それぞれ結合点を有すると推定している。表野ら⁸⁴⁾ (1969) は、レチナールのアルコール溶液を強酸性にすると励起状態ではHイオンと強く結合し proton transfer complexを生ずる。すなわち、アルデヒドの二重結合は一重結合となり、アルデヒドの炭素に+のチャージが移動し、そこで蛍光を発し基底状態に移る、このモデル実験よりロドプシンはシフ塩基よりむしろ proton transfer complexと推定している。分子の形や構造特に立体特異的結合は、旋光分散や円二色性測定により、

解明の手がかりがえられ、対称性の悪い構造やヘリックスをなす場合は、左右の円偏光の吸収に差が生ずる。最近測定装置が進歩し、ロドプシンについて Crescitelli²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾ら (1964~1969) 鬼頭ら⁹³⁾⁹⁴⁾ (1966, 1967), Williams¹⁴⁵⁾ (1966) の報告があり、鬼頭によればロドプシン蛋白部分の吸収帯である紫外部に約30%のαヘリックスが認められ、退色により、ヘリックスが減少し、また、可視部 500 nm 附近に正の円二色性が存在する。これは、単独の11-シスレチナールでは認められず、蛋白と結合することにより分子がひずむために生ずると推定される。

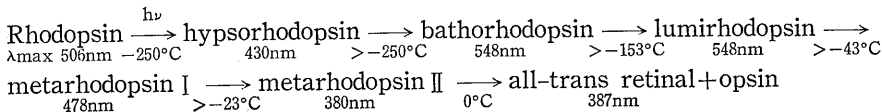
D. 視物質の光分解

視物質の光分解過程は、光化学的過程と続いて起こる熱化学的過程とに大別される。吉沢ら⁸²⁾¹⁵²⁾¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾ (1960~1965) の低温 (-195°C~0°C) 実験により、熱化学的反應速度を著しく低下させウシ¹⁵³⁾ およびイカロドプシン¹⁵⁴⁾、ポルフィロプシン¹⁵⁶⁾、アイオドプシン⁸¹⁾ などの、常温では極めて不安定な中間産物が次の如く証明された。

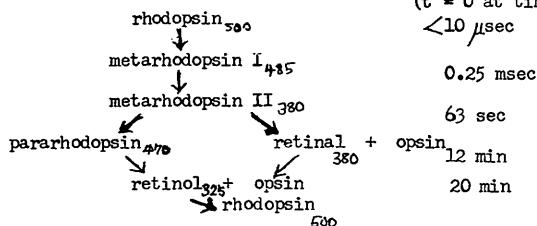


Matthews¹⁰⁴⁾ら (1963) はmetarhodopsin I → II のエンタルピーを +13.1 kcal/mole エントロピーを、+46.5 エントロピー単位と計算し Baker⁵⁾ら (1971) は meta-I → meta-I' → meta-II の分解過程を考え meta-I → meta-

I' は、吸収極大波長が変化せず、この過程のエンタルピーは、+11.3 kcal/mole, meta-I' → meta-II は、+1.8 kcal/mole と推定している。さらに、吉沢¹⁵⁷⁾ (1970) は液体ヘリウム温度でロドプシン照射実験を行ない、新しい中間産物を見出し、次の命名を提唱している。



Cone²⁴⁾ (1969) は、ネズミ生体内のロドプシン分解過程を次の如く示している。



(1967)⁵⁴⁾⁵⁵⁾~1968⁵⁶⁾ や Taylor¹³⁷⁾ (1969) は、カエル網膜を用いて視物質の再生時間や視感度 half time at 37°C (t = 0 at time of flash) <10 μsec

0.25 msec
63 sec
12 min
20 min

E. 視物質の光分解と視細胞の電気現象

この問題は、視物質の機能を明らかにする生理学的に最も注目されるもので、最近、early receptor potential (ERP) を手がかりに多くの報告があるが⁴⁾¹⁴⁾²¹⁾²²⁾²³⁾¹¹⁵⁾ まだ、その機作は、判らない。Arden⁴⁾ら (1968) によれば、ERPの最も早い成分 R₁ は prelumirhodopsin までの光化学的過程が関与し、続く R₂ の反応は、ロドプシンの化学変化とは関係なく、外節膜自身の反応により発生するとみなされる。Goldstein

スペクトルなどを吟味して、混合網膜の ERP 発生には、錐体が関与していること、さらに、Goldstein⁵⁷⁾⁵⁸⁾ら (1969) はヒトやサルの網膜 ERP 発生には、錐体が主として作用することを明らかにしているので、錐体視物質が、主要な役を演ずるものと思われる。

F. 視物質の光分解に伴う物理化学的特性

原⁷³⁾ (1963) は、ロドプシン溶液の電導性を詳細に調べ、光照射直後に常温で約15 msec の半減期を示す電導度減少を認め、続いて弱酸性

あるいは中性溶液では約2 sec の半減期を示す電導度の増加、さらに、アルカリ性溶液では数分以上の半減期をもつ電導度減少の3過程を明らかにし、第1第2両過程が視興奮と関連があるものとみなしている。前述の ERP は、ロドプシン分子の charge separation によると推定され¹⁴⁾²²⁾、Grady⁶⁰⁾ら (1968) は、ロドプシン溶液の電子スピン共鳴吸収 (ESR) を測定し、照射により自由基が生ずることを認め、これが charge separation を起すと推定している。

著者ら⁹²⁾ (1968) は、ロドプシンおよび杆体外節浮遊液の ESR を測定し、-195°C で、可視光照射により g≒4.0 に相当する吸収を認め、恐らくトリプトファンの三重項状態と考えるが、生理的意義は判らない。自由基の出現は認められなかったが、暗条件で認められた g≒2.4~2.5 のシグナルは、室温でロドプシンを退

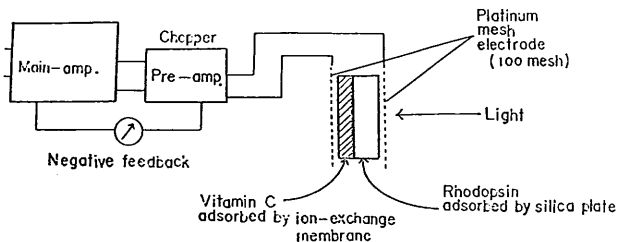


図5. ロドプシン電池模式図。

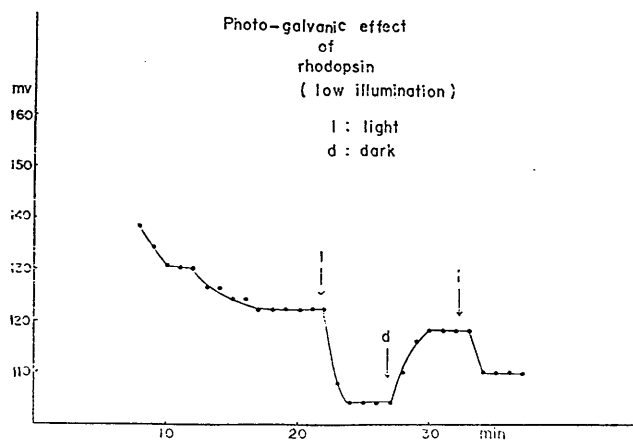


図6. ロドプシン電池の光照射による電位変動。

色させると消失した。これは、DNA, RNA など認められる pseudomagnetism に相当するものと思われる。著者らは、数年来、視物質の機能を電子レベルで追究するため ESR の測定を行なっているが、再現性の高い成績をうることが困難で、不純物の混入には、特に注意を要するものと思われる。一方 Cu^{++} などを用いて、スピラベル法を行ない解析を進めている。Polis¹²¹⁾ら (1962) は、杆体外節を室温で照射し、ESR のシグナルを見出したが、Pitt¹¹⁷⁾ら (1965) は、杆体外節凍結標本で -183°C における光照射実験を行なったが、ESR のシグナルを見出せず、自由基は生じないものとみなしている。ロドプシン溶液を、白陶土の透析板に吸着させ、一方、アスコルビン酸を吸着させたイオン交換膜と接着させ、白金メッシュ電極を用いて、図5の如き電池を組立て、可視光照射を行なうと、光電気現象が認められるが、退色させると、この現象は消失する⁸⁸⁾。この電池による測定は、アスコルビン酸の酸化還元状態により成績が変動し再現性に乏しい欠点があるが、Rosenberg¹²⁴⁾ら (1964) の β -carotin を用いたモデル実験に関連のあるものか、あるいは ERP とつながりがあるものか、検討を要する。

視物質は、視細胞外節の円板内で、単分子層として存在すると考えられるので、表野ら⁸³⁾ (1962) は、ロドプシン溶液の単分子膜を作り、光照射により界面圧が上昇し、退色させた試料では変化のないことを証明し、Bonting¹²⁾ら (1967) は、追試を行なって同様な成績をえて、この圧上昇は単分子膜の拡大により起るもので、外節の円板膜内においても、構造変化が起り、イオン透過性の急激な変動が生じ、電気的反応につながるものと考えている。

IV. む す び

視物質や視細胞の機能を追究した最近の報告やその基礎となる文献などを羅列したが、研究の動向を把握し、新しい実験計画などの参考となれば、幸甚である。

文 献

- 1) Adams, R. (1969) Isolation and identification of phospholipids of bovine rhodopsin. *J. Lipid Res.* **10**, 473-478
- 2) Anderson, R. E. (1970) Is retinal-phosphatidylethanolamine chromophore of rhodopsin. *Nature*, **227**, 954-955
- 3) Arden, G. B. & Ikeda, H. (1966) Effects of hereditary degeneration of the retina on the early receptor potential and the corneofundal potential of the rat eye. *Vision Res.* **6**, 171-184
- 4) Arden, G. B. & Miller, G. L. (1968) Generation of the vertebrate early receptor potential and its relation to rhodopsin chemistry. *Nature*, **218**, 646-649
- 5) Baker, B. N. & Williams, T. P. (1971) Photolysis of metarhodopsin I. Rate and extent of conversion to rhodopsin. *Vision Res.* **11**, 449-458
- 6) Berson, E. L. & Goldstein, E. B. (1970) Early receptor potential in dominantly inherited retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol.*, **83**, 412-420
- 7) Blaurock, A. E. & Wilkins, H. F. (1969) Structure of frog photoreceptor membrane. *Nature*, **223**, 906-909
- 8) Blasie, J. K. & Worthington, C. R. (1969) Molecular localization of frog retinal receptor photopigment by electron microscopy and low angle X-ray diffraction. *J. Mol. Biol.*, **39**, 407-416
- 9) Blasie, J. K. & Worthington, C. R. (1969) Planar liquid-like arrangement of photopigment molecules in frog retinal receptor disk membranes. *J. Mol. Biol.*, **39**, 417-439
- 10) Bonting, S. L., Caravaggio, L. L. & Gouras, P. (1961) The rhodopsin cycle in the developing vertebrate retina. I. Relation of rhodopsin content, electroretinogram and rod structure in the rat. *Exp. Eye Res.*, **1**, 14-24
- 11) Bonting, S. L., Caravaggio, L. L. & Canady, M. R. (1964) Studies on sodium-potassium activated adenosine triphosphatase. X. Occurrence in retinal rod and relation to rhodopsin. *Exp. Eye Res.*, **3**, 47-56
- 12) Bonting, S. L. & Bangham, A. D. (1967) On the biochemical mechanism of the visual process. *Exp. Eye Res.*, **6**, 400-413
- 13) Bowess, J. M. (1959) Purification of rhodopsin using columns containing calcium triphosphate. *Biochim. Biophys. Acta.* **31**, 305-310
- 14) Brindley, G. S. & Gardner-Medwin, A. R. (1966) The origin of the early receptor potential of the retina. *J. Physiol.* **182**, 185-194
- 15) Brown, K. T. & Murakami, M. (1964) A new receptor potential of the monkey retina with no

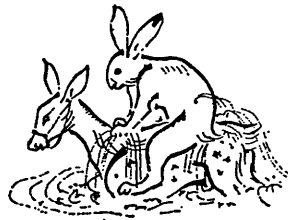
- detectable latency. *Nature*, **201**, 626-628
- 16) Brown, K. T., Watanabe, K. & Murakami, M. (1965) The early and late receptor potentials of monkey cones and rods. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **30**, 457-482
 - 17) Brown, K. T. (1965) An early potential evoked by light from the pigment epithelium-choroid complex of the eye of the toad. *Nature*, **207**, 1249-1253
 - 18) Brown, P. K. & Wald, G. (1963) Visual pigments in human and monkey retina. *Nature*, **200**, 37-43
 - 19) Brown, P. K. & Wald, G. (1964) Visual pigments in single rods and cones of the human retina. *Science*, **144**, 45-52
 - 20) Calvin, M., Wang, H. H., Entine, G., Gill, D., Ferruti, P., Harold, M. A. & Klein, M. P. (1969) Biradical spin labeling for nerve membrane. *Proc. N. A. S.* **63**, 1-8
 - 21) Cone, R. A. (1965) The early receptor potential of the vertebrate eye. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **30**, 483-491
 - 22) Cone, R. A. (1967) Early receptor potential photoreversible charge displacement in rhodopsin. *Science*, **155**, 1128-1131
 - 23) Cone, R. A. & Brown, P. K. (1967) Dependence of the early receptor potential on the orientation of rhodopsin. *Science*, **156**, 536
 - 24) Cone, R. A. (1969) The early receptor potential and rhodopsin transition in the living eye of the rat. *Exp. Eys Res.*, **9**, 246-247
 - 25) Crescitelli, F. & Shaw, T. I. (1964) Circular dichroism of some visual pigments. *J. Physiol.*, **43-45 p**
 - 26) Crescitelli, F., Momaerts, WFHM & Shaw, T. I. (1966) Circular dichroism of visual pigments in the visible and ultraviolet spectral regions. *Proc. N. A. S.* **56**, 1729-1737
 - 27) Crescitelli, F., Foster, R. F. & Shaw, T. I. (1969) The circular dichroism of suspension of frog rod outer segments. *J. Physiol.*, **202**, 189-195
 - 28) Daemen, F. J. M. & Bonting, S. L. (1968) Biochemical aspect of the visual process III. Specificity of the retinaldehyde effect on cation movements in rod outer segments. *Biochim. Biophys. Acta* **163**, 212-217
 - 29) DeRobertis, E. & Lasansky, A. (1961) Ultrastructure and chemical organization of photoreceptor. in Smelser ed. *Structure of the Eye* pp 29-49. Academic Press, New York.
 - 30) Dewey, M. M., Davis, P. K., Blasie, J. K. & Barr, L. (1969) Localization of rhodopsin antibody in the retina of the frog. *J. Mol. Biol.* **39**, 395-405
 - 31) Dobell, W. H. (1969) Visual pigment density in single primate foveal cones. *Science*, **166**, 1508-1510
 - 32) Dowling, J. E. & Gibbons, I. R. (1961) The effect of vitamin A deficiency on the fine structure of the retina. in Smelser *Structure of the Eye* pp 85-99
 - 33) Duncan, G., Daemen, F. J. M. & Bonting, S. L. (1969) Light stimulated ion movements in frog rod outer segments. *Fed. Proc.* **28**, 331
 - 34) Eakin, R. M. (1965) Evolution of photoreceptors. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **30**, 483-491
 - 35) Ebrey, T. G. & Cone, R. A. (1967) Melanin, a possible pigment for the photostable electrical response of the eye. *Nature*, **213**, 360-362
 - 36) Etingof, R. N. & Shukolyukov, S. A. (1969) Ob ATF-azoi aktiv nosti naruzhnykh segmentov setchatki. *Tsitologiya* **11**, 1542-1549 (*Biol. Abst.* 51 (51))
 - 37) Etingof, R. N., Berman, A. L., Leont'ev, V. G. & Govardovskii (1969) Sodium and potassium in external segments of the retina. (*Chem. Abst.* (1970) 108640 j より引用).
 - 38) Etingof, R. N., Zhuchkhina, A. A. & Shukolyukov, S. A. (1969) Isozymes of lactate dehydrogenase in the outer segments of the retina. *Biochim. Biophys. Acta* **191**, 728-731
 - 39) Falk, G. & Fatt, P. (1965) Rapid hydrogen ion uptake of rod outer segments and rhodopsin solution on illumination. *J. Physiol.*, **183**, 211-224
 - 40) Falk, G. & Fatt, P. (1968) Passive electrical properties of rod outer segments, *J. Physiol.*, **198**, 627-646
 - 41) Falk, G. & Fatt, P. (1968) Conductance changes produced by light in rod outer segments, *J. Physiol.*, **198**, 647-699
 - 42) Frank, R. N. & Goldsmith, T. H. (1965) Adenosine triphosphatase activity in the rod outer segments of the pig retina. *Arch. Biochem. Biophys.*, **110**, 517-525
 - 43) Fujishita, S. (1964) Non-respiratory nature of oxygen uptake by rod outer segments. *Jap. J. Physiol.*, **14**, 551-559
 - 44) Fujishita, S. (1966) Oxygen uptake by rhodopsin solution. *Jap. J. Physiol.*, **16**, 61-69
 - 45) Fujishita, S. (1966) Photo-release of oxygen from rhodopsin solution. *Jap. J. Physiol.*, **16**, 576-583
 - 46) Fujishita, S. (1968) Influences of temperature on the photorelease of oxygen from rhodopsin solution. *Jap. J. Physiol.*, **18**, 1-6
 - 47) Fujishita, S. (1968) Changes in pH of rhodopsin solution on exposure to a dim green light. *Jap. J. Physiol.*, **18**, 303-309

- 48) Fujishita, S. (1969) Hydrogen ion uptake by oxygen atoms released from rhodopsin molecules on illumination. *Jap. J. Physiol.*, **19**, 455-464
- 49) Fukami, K. & Fukami, Y. (1969) Reaction between retinal and phospholipid components of outer segments of rods from cattle retina. *Nature*, **223**, 63
- 50) Futterman, S. (1963) Metabolism of the retina III. The role of reduced triphosphopyridine nucleotide in the visual cycle. *J. Biol. Chem.* **238**, 1140-1150
- 51) Futterman, S., Hendrickson, A., Bishop, P. E., Rollins, M. H. & Vacano, E. (1970) Metabolism of glucose and reduction of retinaldehyde in retinal photoreceptors. *J. Neurochem.* **17**, 149-156
- 52) Garcia-Austt, E. & Petetta-Queirolo, M. A. (1961) Electroretinogram of the chick embryo. I. Onset and development. *Acta Neurol. Latinoamer.*, **7**, 179-189
- 53) Garcia-Austt, E. & Petetta-Queirolo, M. A. (1961) Electroretinogram of the chick embryo II. Influence of adaptation, flicker frequency and wavelength. *Acta Neurol. Latinoamer.*, **7**, 269-288
- 54) Goldstein, E. B. (1967) Early receptor potential of the isolated frog (*Rana pipiens*) retina. *Vision Res.*, **7**, 837-845
- 55) Goldstein, E. B. (1967) Source of the early receptor potential in the isolated frog retina. *J. opt. Soc. Amer.*, **57**, 1425A
- 56) Goldstein, E. B. (1968) Visual pigments and the early receptor potential of the isolated frog retina. *Vision Res.*, **8**, 953-963
- 57) Goldstein, E. B. & Berson, E. L. (1969) Cone dominance of the human early receptor potential. *Nature*, **222**, 1272-1273
- 58) Goldstein, E. B. (1969) Contribution of cones to the early receptor potential in the rhesus monkey. *Nature*, **222**, 1273-1274
- 59) 後藤昌義 (1950) 雞のエンブリオならびにヒナの網膜活動電位について. *日本生理誌* **12**, 67-71
- 60) Grady, F. J. & Borg, D. C. (1968) Light-induced free radicals of retinal, retinol, and rhodopsin. *Biochem.*, **7**, 675-682
- 61) Grignolo, A., Orzales, N. & Calabria, G. A. (1966) Studies on the fine structure and the rhodopsin cycle of the rabbit retina in experimental degeneration induced by sodium iodate. *Exp. Eye Res.*, **5**, 86-97
- 62) Guzzo, A. V. (1967) EPR study of visual system components. *Abst. Biophys. Soc.* 91
- 63) Hagins, W. A., Zonana, H. V. & Adams, R. G. (1962) Local membrane current in the outer segments of squid photoreceptors. *Nature*, **194**, 844-847
- 64) Hagins, W. A. (1965) Electrical signs of information flow in photoreceptor. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **30**, 403-418
- 65) Hagins, W. A. & McGanghy, R. E. (1967) Molecular and thermal origins of fast photoelectric effects in squid retina. *Science*, **157**, 813-816
- 66) Hall, M. O., Bok, D. & Bacharach, A. D. E. (1969) Biosynthesis and assembly of the rod outer segment membrane system. Formation and fate of visual pigment. *J. Mol. Biol.*, **45**, 397-406
- 67) Hall, M. O. & Bacharach, A. D. E. (1970) Linkage of retinal to opsin and absence of phospholipids in purified frog visual pigment₅₀₀. *Nature*, **225**, 637-638
- 68) Hanaoka, T. & Fujimoto, K. (1957) Absorption spectrum of single cone in carp retina. *Jap. J. Physiol.*, **7**, 276-285
- 69) Hanawa, I., Kimura, E. & Hosoya, Y. (1955) The respiration of the isolated outer segments of rods. *Jap. J. Physiol.*, **5**, 322-333
- 70) Hanawa, I. (1956) Photometabolism of the isolated outer segments of rods. *Jap. J. Physiol.*, **6**, 218-225
- 71) Hanawa, I., Matsumura, K. & Matsuura, T. (1968) Some preliminary observations on the early receptor potential of the isolated frog retina. *Jap. J. Physiol.*, **18**, 642-654
- 72) Hanawa, I., Matsumura, K. & Matsuura, T. (1968) A new property of the early receptor potential of the isolated frog retina. *Jap. J. Physiol.*, **18**, 655-664
- 73) Hara, R. (1963) Changes in electrical conductance of rhodopsin on photolysis. *J. gen. Physiol.*, **47**, 241-264
- 74) Hara, T. & Hara, R. (1965) New photosensitive pigment found in the retina of the squid *ommatostephes*. *Nature*, **206**, 1331-1334
- 75) Hara, T., Hara, R. & Takeuchi, J. (1967) Vision in octopus and squid. *Nature*, **214**, 572-575
- 76) Hara, T. & Hara, R. (1969) Regeneration of squid retinochrome. *Nature*, **219**, 450-454
- 77) Hara, T. & Hara, R. (1969) Cephalopod retinochrome. *Exp. Eye Res.*, **8**, 244
- 78) Heller, J. (1968) Structure of visual pigments. I. Purification, molecular weight and composition of bovine visual pigment₅₀₀. *Biochem.* **7**, 2906-2913
- 79) 本城市次郎 (1968) ロドプシンの旋光分散, 円二色性及びアミノ酸分析. 特定研究「生物物理」本城班 昭和42年度研究成果集録 1-5頁
- 80) 細谷雄二, 木村英一 (1967) 網膜感光物質の機能. 勝木保次編 生理学大系VI 感覚の生理学 226-274

- 頁, 医学書院 東京
- 81) Hubbard, R. (1954) The molecular weight of rhodopsin and the nature of the rhodopsin-digitonin. *J. gen. Physiol.*, **37**, 381-399
 - 82) Hubbard, R., Bownds, D. & Yoshizawa, T. (1965) The chemistry of visual photoreceptor. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **30**, 301-315
 - 83) Hyono, A., Kuriyama, S., Tsuji, K. & Hosoya, Y. (1962) Monolayer film of rhodopsin at the air/water interface. *Nature*, **193**, 679-680
 - 84) Hyono, A. & Kuriyama, S. (1969) Transient complex between retinal and hydrogen ion in the excited state. *Biochim. Biophys. Acta.* **184**, 198-200
 - 85) Ito, Y., Weinstein, M. A., Aoki, I., Harada, R., Kimura, E. & Nunogaki, K. (1966) The coil planet centrifuge. *Nature*, **212**, 985-987
 - 86) Kimbel, R. L., Poincelot, R. P. & Abrahamson, E. W. (1970) Chromophore transfer from lipid to protein in bovine rhodopsin. *Biochem.* **9**, 1817-1820
 - 87) Kimura, E. (1952) A new method of separating the outer segments of rods from retinal tissues. *Jap. J. Physiol.*, **3**, 25-28
 - 88) Kimura, E. & Hosoya, Y. (1965) Photogalvanic effect of rhodopsin and choline esterase activity of the rod cell. XXIII International Congress of Physiol. Sci., Abst. 357
 - 89) 木村英一 (1967) 細胞分離法. 蛋白質・核酸・酵素 **12**, 338-344
 - 90) 木村英一, 白根恒太郎 (1967) ロドプシンの ESR. 特定研究「生物物理」本城班, 昭和41年度研究成果集録 20-24
 - 91) Kimura, E. (1968) Electron spin resonance investigations of rod outersegment and rhodopsin. XXIV International Congress of Physiol. Sci., **V**: 237
 - 92) 木村英一, 白根恒太郎 (1968) ロドプシンの ESR. 特定研究「生物物理」本城班, 昭和42年度研究成果集録 9-11
 - 93) Kito, Y. & Takezaki, M. (1966) Optical rotation of irradiated rhodopsin solution. *Nature*, **211**, 197-198
 - 94) Kito, Y., Azuma, M. & Maeda, Y. (1968) Circular dichroism of squid rhodopsin. *Biochim. Biophys. Acta.* **154**, 352-359
 - 95) Kito, Y., Suzuki, T., Azuma, M. & Sekoguchi, Y. (1968) Absorption spectrum of rhodopsin denatured with acid. *Nature*, **218**, 955-956
 - 96) Koenig, E. (1967) Observations on selected isolated retinal elements and an analysis of rod cell RNA of the rabbit. *J. Cell Biol.*, **34**, 265-274
 - 97) Kuwabara, T. & Gorn, R. A. (1968) Retinal damage by visible light. An electron microscopic study. *Arch. Ophthal.* **79**, 69-78
 - 98) Lettvin, J. Y., Platt, J. R., Wald, G. & Brown, K. Y. (1965) General discussion: Early receptor potential. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **30**, 501-504
 - 99) Liebman, P. A. & Entine, G. (1967) Cyanopsin, a visual pigment of retinal origin. *Nature*, **216**, 501-503
 - 100) Liebman, P. A. & Granda, A. N. (1971) Microspectrophotometric measurements of visual pigments in two species of turtle, *pseudemys scripta* and *chelonina mydas*. *Vision Res.*, **11**, 105-114
 - 101) Marks, W. B. & McNichol, Jr. E. F. (1963) Difference spectrum of single goldfish cones. *Fed. Proc.* **42**, 519
 - 102) Marks, W. B., Dobelle, W. H. & McNichol, Jr. E. F. (1964) Visual pigments of single primate cones. *Science*, **143**, 1181-1183
 - 103) Marks, W. B. (1965) Visual pigments of single goldfish cones. *J. Physiol.*, **177**, 14-32
 - 104) Matthews, R. G., Hubbard, R., Brown, P. K. & Wald, G. (1963) Tautomeric forms of meta-rhodopsin. *J. gen. Physiol.*, **47**, 215-240
 - 105) McConnel, D. V. (1965) The isolation of retinal outer segment fragments. *J. Cell Biol.*, **27**, 459-473
 - 106) Moody, M. F. & Robertson, J. D. (1960) The fine structure of some retinal photoreceptors. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **7**, 87-92
 - 107) 村上元彦 (1970) 脊椎動物の視細胞電位. 生物物理 **10**, 195-204
 - 108) Nilsson, S. E. G. (1964) Receptor cell outer segment development and ultrastructure of the disk membranes in the retina of the tadpole (*Rana pipiens*).
 - 109) Noell, W. K. (1951) The effect of iodoacetate on the vertebrate retina. *J. cell. comp. Physiol.*, **37**, 283-307
 - 110) Orzalesi, N., Calabria, A. & Grignolo, A. (1970) Experimental degeneration of the rabbit retina induced by iodoacetic acid. A study of the ultrastructure, the rhodopsin cycle and the uptake of C-labeled iodoacetic acid. *Exp. Eye Res.* **9**, 246-253
 - 111) Pak, W. L. & Cone, R. A. (1964) Isolation and identification of the initial peak of the early receptor potential. *Nature*, **204**, 836-828
 - 112) Pak, W. L. & Ebrey, T. G. (1965) Visual receptor potential observed at sub-zero temperatures. *Nature*, **205**, 484-486
 - 113) Pak, W. L. (1965) Some properties of the early electrical response in the vertebrate retina. *Cold*

- Spring Harbor Symp., Quant. Biol., **30**, 493-499
- 114) Pak, W. L. & Ebrey, T. G. (1966) Early receptor potentials of rods and cones in rodents. *J. gen. Physiol.* **49**, 1199-1208
- 115) Pak, W. L. & Boes, R. J. (1967) Rhodopsin : Responses from transient intermediates formed during its bleaching. *Science* **155**, 1131-1133
- 116) Penn, R. D. & Hagins, W. A. (1969) Signal transmission along retinal rods and the origin of the electroretinographic a-wave. *Nature*, **223**, 201-205
- 117) Pitt, G. A. & Tinkham, M. (1965) Lumi- and meta-rhodopsin. *Nature*, **176**, 220-221
- 118) Poincelot, R. P., Millar, P. G., Kimbel, R. L. & Abrahamson, E. W. (1970) Determination of the chromophoric binding site in native bovine rhodopsin. *Biochem.* **9**, 1809-1816
- 119) Poincelot, R. P. & Abrahamson, E. W. (1970) Phospholipid composition and extractibility of bovine rod outer segments and rhodopsin micelles. *Biochem.* **9**, 1820-1825
- 120) Poincelot, R. P. & Abrahamson, E. W. (1970) Fatty acid composition of bovine rod outer segments and rhodopsin. *Biochim. Biophys. Acta.* **202**, 382-385
- 121) Polis, B. D. & Wyeth, J. (1964) Free radicals generated during the interaction of rhodopsin and visible light. *Fed. Proc.* **23**, 384
- 122) Richardson, T. M. (1969) Cytoplasmic and ciliary connections between the inner and outer segments of mammalian visual receptors. *Vision Res.* **9**, 727-731
- 123) Rosenberg, B., Orlands, R. A. & Orlands, J. M. (1961) Photoconduction and semi-conduction in dried receptors of sheep eye. *Arch. Biochem.* **93**, 395-398
- 124) Rosenberg, B., Heck, R. J. & Aziz, K. (1964) Color responses in an organic photoconduction cell. *J. opt. Sci. Amr.* **54**, 1018-1026
- 125) Saito, Z. (1938) Isolierung der Stäbchenaussenglieder und spektrale Untersuchung des daraus hergestellten Sehpurpurextraktes. *Tohoku J. Exp. Med.* **32**, 432-446
- 126) Scarpelli, D. & Craig, E. L. (1963) The fine localization of nucleoside triphosphatase in the retina of the frog. *J. Cell Biol.* **17**, 279-288
- 127) Sekoguchi, Y. (1960) On the ATPase activity in the retina and rod outer segments. *J. cell. comp. Physiol.* **56**, 129-136
- 128) Shichi, H., Lewis, M. S., Irreverre, F. & Stone, A. L. (1969) Biochemistry of visual pigments. I Purification and properties of bovine rhodopsin. *J. Biol. Chem.* **244**, 529-536
- 129) Shichi, H. (1970) Spectrum and purity of bovine rhodopsin. *Biochem.* **9**, 1973-1977
- 130) Shields, J. E., Dinovo, E. C., Honrikson, R. A., Kimbel, R. L. Jr. & Millar, P. G. (1967) The purification and amino acid composition of bovine rhodopsin. *Biochim. Biophys. Acta.* **147**, 238-251
- 131) Sjöstrand, F. S. (1961) Electron microscopy of the retina. in Smelser. ed. *Structure of the Eye.* pp 128, Academic Press, New York.
- 132) Smith, T. G., Stell, W. K., Brown, J. E., Freeman, J. A. & Murry, G. C. (1968) A role for the sodium pump in photoreceptor in *Limulus*. *Science*, **162**, 456-458
- 133) Spector, A. (1970) Annual Review : Physiological chemistry of the eye. *Arch. Ophthalm.* **83**, 506-522
- 134) 高橋捷允 (1970) 早期視細胞電位と網膜変性症 第1報 正常雞胚およびヒナに見られる早期視細胞電位について. *日眼誌* **74**, 920-926
- 135) Takezaki, M. & Kito, Y. (1967) Circular dichroism of rhodopsin and isorhodopsin. *Nature*, **215**, 1197-1199
- 136) Tasaki, K. & Karita, K. (1966) Discrimination of horizontal and vertical planes of polarized light by the cephalopod retina. *Jap. J. Physiol.* **16**, 205-216
- 137) Taylor, J. W. (1969) Cone and possible rod components of the fast photovoltage in the frog eye ; A new method of measuring cone regeneration rates in vivo. *Vision Res.* **9**, 443-452
- 138) Tomita, T. (1970) Electrical activity of vertebrate photoreceptor. *Quart. Rev. Biophys.* **3**, 179-222
- 139) 富田恒男 (1970) 脊椎動物の光受容器の電気活動. *生体の科学* **21**, 2-24
- 140) Villermet, M. & Weale, R. A. (1969) The optical activity of bleached retinal receptors. *J. Physiol.* **201**, 425-435
- 141) Vorobéva, I. A. & Andrianow, V. K. (1969) Changes in the activity of potassium and sodium ions in a suspension of the outer segments of the photoreceptor during illumination. *Biol. Nauk.* **12**, 64-68 (*Biol. Abst.* **51** : 1875より引用).
- 142) Wald, G. (1937) Photo-labile pigments of the chicken retina. *Nature*, **140**, 545-546
- 143) Wald, G., Brown, P. K. & Smith, P. H. (1953) Cyanopsin a new pigment of cone vision. *Science*, **118**, 505-508
- 144) Wald, G., Brown, P. K. & Smith, P. H. (1954-55) Iodopsin. *J. gen. Physiol.* **38**, 623-681
- 145) Williams, T. P. (1966) Induced assymetry in the prosthetic group of rhodopsin. *Vision Res.* **6**, 293-300
- 146) Witkovsky, P. (1963) An ontogenetic study of retinal function in the chicken. *Vision Res.* **3**,

- 341-355
- 147) Wolken, J. J. (1961) A structure model for a retinal rod. in Smelser ed. Structure of the Eye. pp. 173-192. Academic Press, New York.
- 148) Wolken, J. J. (1963) Structure and molecular organization of retinal photoreceptor. J. opt. Soc. Amer. **53**, 1-19
- 149) 山田英智 (1964) 人の網膜視細胞の分化について. 細胞化学シンポジウム **14**, 235-250
- 150) 山田英智 (1967) 網膜の微細構造. 生体の科学 **18**, 54-66
- 151) Yonemura, D. & Kawasaki, K. (1967) The early receptor potential in the human electroretinogram. Jap. J. Physiol. **17**, 235-244
- 152) Yoshizawa, T., Kito, Y. & Ishigami, M. (1960) Studies on the metastable states in the rhodopsin cycle. Biochim. Biophys. Acta. **43**, 329-334
- 153) Yoshizawa, T. & Wald, G. (1963) Pre-lumi rhodopsin and the bleaching of visual pigments. Nature, **197**, 1279-1286
- 154) Yoshizawa, T. & Wald, G. (1964) Transformation of squid rhodopsin at low temperatures. Nature, **201**, 340-345
- 155) 吉沢 透 (1966) 視物質と視興奮. 生物物理 **6**, 7-24
- 156) Yoshizawa, T. & Horiuchi, S. (1969) Intermediates in photolytic process of porphyropsin. Exp. Eye Res. **8**, 243-244
- 157) 吉沢 透 (1970) 視物質の退色過程について. 特定研究「生物物理」本城班 昭和44年度研究成果集録 23-27
- 158) Young, R. W. (1967) The renewal of photoreceptor cell outer segments. J. Cell Biol. **33**, 61-71
- 159) Young, R. W. & Proz, B. (1968) The renewal of protein in retinal rods and cones. J. Cell Biol. **39**, 169-184



前庭神経内側核の電気刺激による頸部迷走神経の反応と
頸部諸組織への条件刺激による影響 612.827 : 612.014.42

久 保 哲 (京都府立医科大学第二生理学教室)

Vagal response induced by electrical stimulation on medial vestibular nucleus and the influence upon the response by conditioning stimulation to the cervical structure Satoshi KUBO (*Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*)

The vestibulo-vagal response, consisting of the early and late components, was recorded from the cervical vagus of adult cats in response to electrical stimulation of the ipsilateral medial vestibular nucleus (MVN). The early component (latency: 1.7 ± 0.3 msec, peak time: 2.0 ± 0.2 msec) was termed the initial spike (IS). The IS presented full recovery in 5 msec, and followed repetitive MVN stimulation of below 200 Hz frequency. It was resistant to Nembutal. Thus, the IS might represent antidromic excitation of vagal afferents. The late component referred to as the late activity (LA) had latency of 5.1 ± 0.8 msec and duration of about 6.5 msec. The LA took about 100 msec for full recovery and failed to follow repetitive MVN stimulation of over 50 Hz frequency. The instability as well as susceptibility to Nembutal of the LA suggested it to be the result of complex transsynaptic excitations. Conditioning stimuli applied to cervical paravertebral supportive tissues (joint capsule, ligament, periosteum) depressed the LA for the period of several hundred msec, but did not affect the IS. It seemed likely that the afferent impulses originated in the paravertebral supportive tissues modified the activity of the medullary reticular formation to result in depression of the LA. [J. Physiol. Soc. Japan (1972) 34, 71-80]

key words : vestibulo-vagal response, medial vestibular nucleus, brain stem, conduction velocity, conditioning on the cervical structure.

I. 緒 論

前庭迷路は、平衡機能に重要な器官であり、前庭脊髄反射、前庭眼反射の他に、自律神経反射にも重要な働きをしている。乗り物酔いに際して、悪心、嘔吐、顔面蒼白、唾液の分泌増加、冷汗、血圧の変化等の種々の自律神経反応がみられる。これらの症状は、前庭神経および前庭神経核の異常な活動が、延髄の網様体³⁾および自律神経系の核、さらに上位の視床、視床下部-伴²⁾のいう S-P-H 系 (septo-preoptico-hypothalamic system)-を介して腹部内臓や他の自律神経器官に影響を与えるものと考えられる。

Akert & Gernandt¹⁾および Cobbold⁶⁾らは、前庭神経に電気刺激を与え、同側の頸部迷走神経よりその反応を記録して性質を調べている。

また、内野²⁴⁾は、前庭神経の刺激による反応を腎への交感神経より記録し、この反応に関与する中継核として前庭神経内側核をあげている。古くは、Spiegel & Demetriades²⁰⁾は、ウサギの迷路の刺激により血圧の下降をきたし、この際、前庭神経内側核が関与すると報告している。Buryark⁴⁾は、前庭神経内側核の刺激により迷走神経を介して、不整脈が起こることを報告している。Crosby et al.⁷⁾は、乗り物酔いの中継核として、前庭神経内側核をあげており、高橋²¹⁾は、前庭神経内側核と胃腸運動の関係を調べ前庭神経内側核と迷走神経背側核との間に線維連絡があると報告している。

本実験では、前庭神経核群の中で、自律神経反射に関係が深いと考えられる前庭神経内側核に電気刺激を与え、頸部迷走神経よりえられる電位を記録し、その性質を調べた。

次に、内耳のみならず、軀幹、四肢に生理的な範囲を越えた、異常に強い刺激が加わると、

呼吸器系や循環器の自律神経系に、変化が起こることは、日常よく経験することである。最近、特に問題にされている、いわゆる「鞭打ち症」において、さほど強い外力が作用したと思われぬのに、悪心、嘔吐、眩暈、発汗異常、流涙等の前庭自律神経機能異常を示唆する種々の症状を呈する。これは頸部のいずれかの組織の損傷により、求心性のインパルスが上行し、脳幹で前庭、自律神経系に影響を与えるものと想像される。Campbell & Parsons⁵⁾は、項頸部の中胚葉性の組織に高張食塩水を注入して自律神経系の障害が起ると報告している。檜ら¹¹⁾は、種々の原因で起こる眩暈の中で「外傷性頸部症候群」の場合の病因は、頸部の深部筋群にあると報告している。しかし、頸部諸組織の、いずれの組織の損傷が、前庭自律神経系の機能異常をもたらすか不明である。そこで、本実験では、頸部諸組織に電気刺激および化学刺激(高張食塩水)を、条件刺激として与え前述の前庭神経核-迷走神経反応におよぼす影響を調べたので報告する。

II. 実験方法

実験には、体重 2.5~3.5 kg の成熟ネコを用いた。先づ、ネンブタール (sodium pentobarbital)、または、ラボナール (sodium thiopentobarbital) を 30~40 mg/kg 腹腔内に投与して麻酔し、局所に 0.5% 塩酸プロカインを浸潤させて、次の順序で手術を行なった。気管内にカニューレを挿入し、除脳時の出血を少なくするため、両側の頸動脈を結紮した。右側の頸部迷走神経を周囲組織より剝離した。次いで大腿静脈にカテーテルを挿入固定した後、ガラミン (gallamine triethiodide) の静脈内投与で、動物を、非動化し、人工呼吸器に接続し、定位脳固定台に固定した。動物の非動化を保つため、適時、ガラミンを追加した。頭蓋および小脳天幕を広く切除し、上丘の吻側で除脳し、小脳を吸引除去し第IV脳室底を露出し、前庭神経内側核への電気刺激を直視下で行なえるようにした。

刺激には、先端を除き絶縁したスチール電極(先端約 20 μ)、または、銀球電極(先端約 100 μ)を用い、Snider & Niemer¹⁹⁾および Grantlyne⁹⁾のネコの解剖図を参照して、前庭神経内側核の背面に、刺激電極を置いた。少数の動物では、実験終了後、直流通電により、刺激電極の位置を、組織学的に確認した。前庭神経内側核の単発刺激は、0.1 msec, 5~8 V の矩形波を側頭部皮下に置いた銀板の不関電極との間に与えた。

次に、条件刺激の部位として、橈骨神経、頸椎神経(C₂~C₄)を露出分離し、また、椎弓(C₁~C₄)を切除し、硬膜を開いて後根を露出し、これらに、銀線の双極電極を用いて条件刺激を行なった。その他、項頸部の筋肉群、椎体近傍の靭帯、後頭環椎関節囊、環椎軸椎関節囊および骨膜を選び、これらの組織を露出して条件刺激を行なった。これらの刺激用電極には、先端を除いて、絶縁した注射針を用い、単極的に刺激を与えた何れの条件刺激でも、0.1 msec, 10~15 V, 50~600 Hz の矩形波を用いた、条件刺激と試験刺激の時間間隔は、条件刺激終了時から前庭神経内側核への刺激までの時間で表わした。

記録は、刺激した前庭神経内側核と同側の頸部迷走神経から行ない、銀線の双極電極(間隔 3 mm)、を刺激部位より約 5 cm のところに置いた。また、伝導速度を計算するため、もう一組の記録電極を、一定の距離をあけて末梢側に置いた。迷走神経の反応を、オッシロスコープ(VC-7, 日本光電)にて観察し、必要に応じて写真記録した。刺激装置は、MSE 40 (日本光電)を用いた。Fig. 1 に実験方法の概略を示す。

III. 結果

A. 前庭神経内側核-迷走神経反応

前庭神経内側核は、Grantlyne⁹⁾によると、第IV脳室底に位置し、ほぼ 4.6 × 1 × 1 mm 大である。この内側核の表面上を刺激して、頸部迷走神経より記録すると、反応は、刺激部位によってかなり異なる¹³⁾。前庭神経内側核のほぼ中

中央部に、単発刺激（電圧、8 V）を与えると、速成分と遅成分よりなる反応がえられる（Fig. 2, C₁）。前者を initial spike (IS), 後者を late activity (LA) と名付けることにする。IS の潜時は、 1.7 ± 0.3 msec, 頂点時（刺激点より最大振幅の頂点までの時間）は、 2.0 ± 0.2 msec, 持続 1~1.5 msec である。LA は、潜時 5.1 ± 0.8 msec, 持続約 6.8 msec の振動性の棘波群である。この部位にさらに強い刺激を与えるか、あるいは、この部位より尾側を刺激すると、IS より短い潜時の棘波が記録される（Fig. 2, C₂）。この棘波の潜時は、0.8~1.0 msec, 頂点時 1.0~1.1 msec である。また、LA の潜時が短くなる傾向がある。

頸部迷走神経上に、ある距離を隔てて置いた 2 組の双極電極から、この反応を記録して、IS および、さらに短潜時の棘波の伝導速度を測定した（Fig. 2, R₁, R₂）。IS の伝導速度は、潜時の差から、39.0 m/sec（最高）、頂点時の差から、26.0 m/sec（平均値）であった。他方、IS より短潜時の棘波では、潜時の差から 48.4 m/sec, 頂点時の差から 37.9 m/sec の伝導速度がえられた。50 m/sec 近い伝導速度をもつこの棘波は、刺激の強さと刺激部位を考慮すると、前庭神経内側核以外の部分を電流滑走により興奮させたものと推察されるので、以下の実験では、前庭神経内側核のほぼ中央部に刺激電極を置き、8.0 V 以下の強さの刺激を用いることにした。したがって、以後の結果には、IS より短い潜時の棘波は、記録されていない。

前庭神経内側核-迷走神経反応を、数回重ねて記録すると（Fig. 2, C₁）、IS は安定した反応で、各刺激ごとの潜時、振幅は、ほぼ一定である。一方、LA は、刺激ごとに振幅、持続が変動する。特に、LA の後方の成分は、恒常性がない。

頸部迷走神経の自発性発射活動を観察すると、吸気相に一致して発火数を増すユニットおよび、呼吸の相に無関係に、規則正しい時間間隔でバースト放電するユニットがみられた。これら迷走神経の間歇的自発活動の盛んな動物で

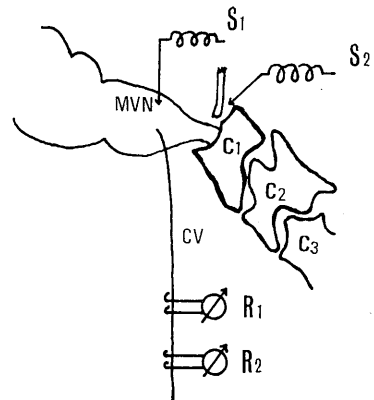


Fig. 1. Diagram showing the experimental method. Monopolar stimulating electrodes were placed on the medial vestibular nucleus (MVN) (S₁) and on various sites around cervical vertebrae for conditioning stimulation (S₂). Recording electrode (R₁) was placed on ipsilateral cervical vagus (CV). Additional electrode (R₂) was applied about 1.2 cm distal to R₁ for measurement of the conduction velocity. C₁₋₃ show cervical vertebrae

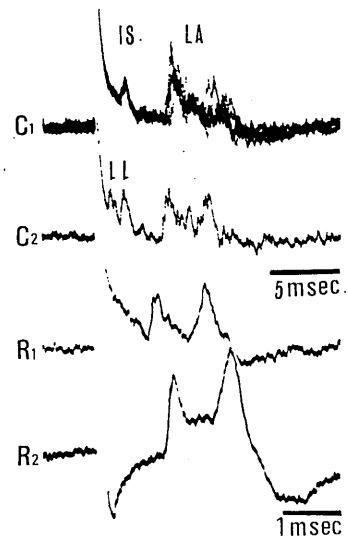


Fig. 2. Vagal response evoked by single shock stimulation to the MVN (Vestibulo-vagal response). C₁: Whole process of the typical response, five sweeps superimposed, consisting of IS (initial spike) and LA (late activity). C₂: Response with double peaked early component (first peak and IS, arrow) evoked by stimulation on the caudal portion of MVN. R₁ and R₂: Expanded records of the double-peaked early component obtained at the sites R₁ and R₂ shown in Fig. 1.

は、LA が大きかった。

前庭神経内側核-迷走神経反応の性質を知る一端として、IS と LA の回復を調べた。Fig. 3 は内側核に種々の時間間隔で2発刺激を与えた時の記録と回復過程を示すグラフである。LA の振幅をどこで計測するか問題であるが、便宜

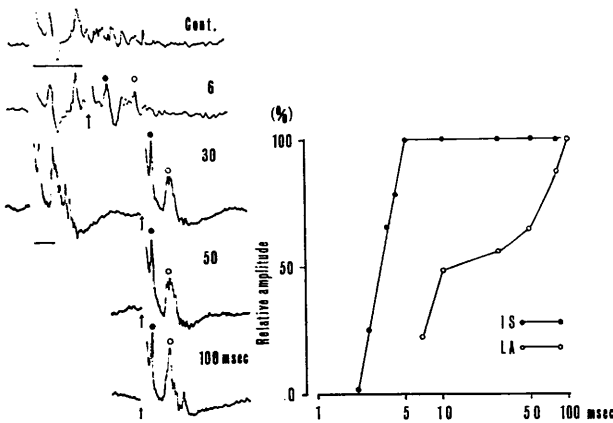


Fig. 3. Left: Double shock stimulation to MVN. Second shocks are shown with arrows. Cont: Control (single shock stimulation). Time calibration: 5 msec, long bar for upper two records, short bar for the rest. Right: Recovery curves obtained from the records on the left. Relative amplitudes of respective component of second response are plotted against the time interval in logarithmic scale. Closed circle (●): IS, Open circle (○): LA. IS began to recover at 2.2 msec interval and recovered fully at 5 msec, while LA required about 100 msec for complete recovery.

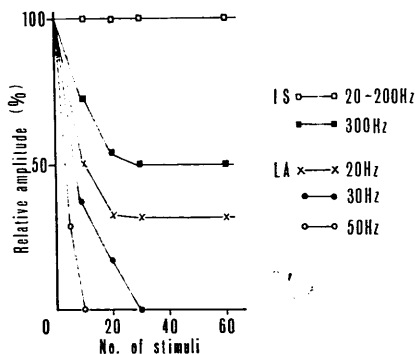


Fig. 4. Effects of repetitive MVN stimulation on amplitudes of IS and LA components. Amplitude of IS is not affected by 200 Hz stimulation and but becomes gradually down to a half of the control by 300 Hz stimulation. Amplitude of LA is reduced abruptly by lower frequency stimulation, to nil by stimulation of 30 Hz or higher.

上、LA の最大振幅部分を基線からピークまで計った。2発刺激の間隔が、10 msec 以内のときには、1発目の反応に2発目の反応が重なり正確を期し難いが、IS は、2.2~2.3 msec より出現し、4.5~5.0 msec でほぼ完全に回復した。LA は、約5 msec で出現し完全回復に100 msec を要した。IS および LA は、種々の刺激時間間隔においても促進効果はみられなかった。

次に、前庭神経内側核に種々の頻度で、繰返し刺激を与え、刺激周波数と振幅の関係を調べた (Fig. 4)。IS は、200 Hz までの高頻度刺激によく反応する。さらに、高頻度 (300 Hz) では、IS は、振幅が約50%に減少する。一方、LA は、30 Hz で、30発目、50 Hz では、10発目の刺激に反応しなかった。

次に、脳幹でのシナプス伝達を著しく阻害するといわれるネプタールが、前庭神経内側核-迷走神経反応におよぼす影響を調べてみた (Fig. 5)。ネプタールの静脈内投与 (5~10 mg/kg) により LA が投与後3~5分で強く抑制を受けるが、この投与量で全例に LA が、消失したわけではなかった。他方 IS には全く変化が、なかった。投与後、30分には、LA はかなり回復した (Fig. 5, Ac)。さらに、大量 (30 mg/kg) のネプタールを投与すると全例において2~3分で LA は消失した。30分後でも LA の回復はみられなかった。IS は、この高濃度のネプタール投与によっても、殆んど影響されなかった (Fig. 5, B)。

B. 前庭神経内側核-迷走神経反応に対する各種条件刺激の影響

Gernandt⁸⁾ は、前庭神経の電気刺激による迷走神経の反応に対し、知覚の情報として、第7腰髄後根を、20~30 Hz で数秒間刺激すると、前庭神経-

迷走神経反応は、消失することを、報告している。しかし、この後根の刺激により、如何なる受容器からの求心線維が興奮し、インパルスを高位の中枢に送ったか不明である。そこで、本実験では、前庭神経内側核-迷走神経反応 (IS および LA) を指標として、項頸部の諸組織のそれぞれに、条件刺激を与え、その影響を検討してみた。

Fig. 6 は 200 Hz, 50 発を条件刺激として、項頸部の筋群、腱、靭帯、関節囊、橈骨神経等と与え、最終の条件刺激後 50 msec の内側核-迷走神経反応を各々の対照について比較したものである。項頸部の浅層筋群 (M. trapezius, M. splenius) への条件刺激では、内側核-迷走神経反応に影響がなかった。また、深層筋群 (M. rectus capitis dorsalis major et minor, M. obliquus capitis inferior) への条件刺激によっても、IS および LA は、影響されなかった。ただ LA の後方の成分が、時に抑制されたが、この部分は、対照においても変化し易いので、条件刺激の効果は判定し難い。次に、頸椎体近傍の靭帯、関節囊、骨膜に条件刺激を与えると、IS に変化はないが、LA は消失した。さらに、LA の消失は、硬膜内で露出した頸髄後根 ($C_2 \sim C_4$) の条件刺激によっても起こることが確認された。しかし、椎間孔近傍の脊髄神経根、筋皮神経、橈骨神経、坐骨神経等に条件刺激を与えても LA は消失しなかった。条件刺激の有効部位や左右差を定量的に示すことは、困難であるが、左右共に LA の消失をもたらした。特に条件刺激が有効であったのは、後頭環椎関節部、環椎軸椎関節部、棘間靭帯部であった。このように条件刺激の有効な部位は、椎弓に密接した部位で、脊髄に直接条件刺激の影響がおよんでいる可能性もあるので、条件刺激の電極部に、2%塩酸プ

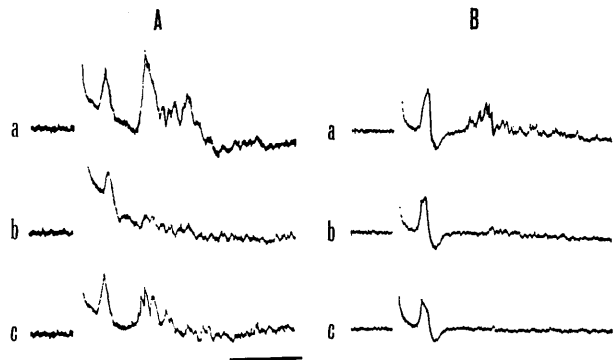


Fig. 5. Effects of Nembutal on vestibulo-vagal response. A : Nembutal 10 mg/kg, i. v. B : Nembutal 30 mg/kg, i. v. Before (a), 5 minutes after (b) and 30 minutes after (c) the nembutal administration. Time calibration, 5 msec. IS is not affected, while amplitude of LA is depressed markedly by even small dosis of nembutal. Suppressive effect on LA is prolonged by larger dosis of nembutal as shown in B, c.

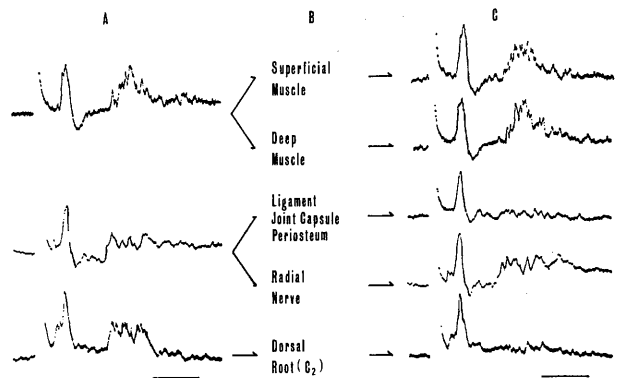


Fig. 6. Effects of various conditioning stimulation on the vestibulo-vagal response. A : Controls obtained from different preparations. B : Structures to which conditioning electric stimuli were applied. C : Vestibulo-vagal responses evoked at 50 msec after the last stimulus of the conditioning (200 Hz, 50 pulses). Only conditioning stimuli on connective tissues around cervical vertebrae and on cervical dorsal root inhibited distinctly the appearance of LA. Time calibrations : 5 msec.

ロカインを極く少量 (0.2~0.5 ml) 注入して条件刺激を与えると、LA の抑制は、みられなかった (Fig. 7c). よって、条件刺激の電流滑走による影響が、直接に頸髄や後根におよんでいないことが確認された。

LA に対する、条件刺激の抑制効果の持続時間を調べるため、条件刺激の最終刺激から前庭

神経内側核への刺激までの時間間隔 (C-T interval) を変化させ、LA の抑制の程度をその振幅で測定した。実際の記録と回復過程を Fig. 8 に示す。C-T interval が如何に短くとも IS は影響を受けないが、LA は、C-T interval が短いほど著明に抑制される。LA のピークの完全回復に 700 msec 近くを要した。700 msec 後



Fig. 7. Effects of some chemical agents on the vestibulo-vagal response. a : control. b : the response just after the conditioning stimulation (50 Hz, 1 sec) on the paravertebral connective tissue. c : the response after the same conditioning as in b plus procainization of the tissue. d : the response after injection of 6 % NaCl solution to the atlanto-occipital joint. Procaine inhibited the depression of LA by electrical conditioning, while hypertonic NaCl depressed the development of LA to some extent. Time calibration, 5 msec.

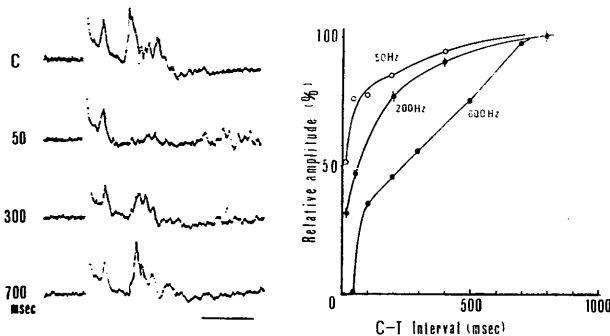


Fig. 8. Recovery of LA after conditioning stimulation on the cervical paravertebral connective tissue. C : Single vestibulo-vagal response (control). Figures on left of each record indicate intervals (msec) between the last stimulus of repetitive conditioning (600 Hz, 50 pulses) and the test stimulus on MVN. Time calibration : 5 msec. The amplitude of highest peak of LA was measured and plotted against the time interval as shown on the right. Depression of LA lasted about 800 msec and conditioning by higher frequency resulted in stronger depression.

においても LA の後方の活動は十分に回復していない。前述の如く、LA の後方の活動は不安定で各刺激ごとの反応が一定でないにしても、この抑制効果は、明らかで、最も強く影響をうけた。

緊張性頸反射には、頸椎椎体近傍の支持組織 (関節囊や靭帯) が、重要な役割をなしている (McCouch et al.¹⁴)。そこで、頭部と軀幹の位置関係による前庭神経内側核-迷走神経反応におよぼす影響を調べてみた。その結果、頭部の後屈、前屈によっても、また、軀幹を左右に 45°~50° 側屈しても、IS および LA に変化は認められなかった。

最後に、電気による条件刺激が LA に最も著明な抑制をもたらした部位 (後頭環椎関節部) に高張食塩水を条件刺激 (電気) に代わり注入して、IS および LA に与える影響を調べてみた。高張食塩水 (0.5 ml) の注入により、LA は 2~3 分後に抑制をうけた (Fig. 7, d)。この抑制は十数分間続き、以後次第に回復した。

Ⅳ. 考 察

本実験でえた、前庭神経内側核の単発刺激による頸部迷走神経の反応は、Akert & Gernandt¹⁾ および Cobbold et al.⁶⁾ の前庭神経の刺激による頸部迷走神経反応と潜時および成分の点で異なる。彼らは、潜時 4~5 msec で持続 20 msec の initial response とそれに続く小さな電位を記録している。後者の電位は除脳により消失する。本実験での IS に相当するものは、彼らの記録になく、彼らの “initial response” が潜時の点から、LA に相当すると考えられる。これらの違いは、刺激部位の違いによるものであることは容易に理解できる。

前庭神経内側核の刺激によって、誘

発される IS は、内側核の吻側より尾側に刺激部位が移るにしたがって、振幅が増大し、さらに、IS より潜時の短い棘波があらわれ、速成分が二棘性となる。この速成分の成因について考察する。IS より潜時の短い棘波の伝導速度を求めると、最大 48 m/sec, 平均 38 m/sec なる値をえた。

IS についても、平均 26 m/sec なる値をえた。これらの伝導速度は、Gasser の哺乳動物の神経線維の分類による A 線維に属する比較的太い線維の伝導速度に相当する (Patton¹⁵)。これらの早い伝導速度をもつ線維が、いかなる核に終始するものであろうか。頸部迷走神経幹は、種々の線維より成る混合神経である。この線維の中で最も早い伝導速度をもつものは、直径 12 μ 以上の有髄線維で、その起始核は疑核であり、喉頭の運動を司る反回神経が出る。この線維は、疑核を出て、迷走神経背側核の近傍を通り、迷走神経に入る (Crosby et al.⁷)。Rudomin¹⁸)によると、この反回神経の伝導速度 (最高) を 83~100 m/sec と計算し、また、Porter¹⁶)は、頸部迷走神経の刺激による逆行性の反応を疑核のユニットから記録し、その潜時と、刺激部位と記録部位の距離から伝導速度を計算して、30~70 m/sec という結果を出している。本実験でえた、IS より潜時の短い棘波の伝導速度は、最大 48 m/sec であるので、これを反回神経の伝導速度とするには、遅過ぎると考えられる。Grantyne⁹)や Snider & Niemer¹⁹)の atlas によると、前庭神経内側核の尾側部は孤束核と重さなりがある。また孤束核に終る求心線維に伝導速度が 45~50 m/sec のものが含まれている (Porter¹⁶), Rudomin¹⁸)。したがって IS より潜時の短い棘波は、刺激電流の滑走により、直接孤束核の求心線維の終末部が興奮し、逆行性のインパルスをもつ迷走神経に送りこんだものと考えられる。

IS は、潜時および振幅の安定した反応である。2 発刺激による回復は、5 msec 以内で、200 Hz までの頻回刺激によく反応し、300 Hz でも振幅は低い反応する。ネンブタールの静

脈内投与によっても殆んど影響されない。また、Green¹⁰) や Porter¹⁶) はシナプスを介する反応は、50 Hz 以上の頻回刺激に反応しないと考えている。これらのことから考えて、IS は、シナプスを介さない反応であるといえる。この IS の伝導速度は、平均 26.0 m/sec と計算された。自律神経の遠心路に関与するものは、早いもので B 線維に属しその伝導速度は、15 m/sec 以下である。したがって IS は、迷走神経背側核より出る、自律神経の遠心性線維が興奮したのではなく、孤束核の吻側部に終る求心線維 (最初の棘波を示すものよりは伝導速度が遅い) の直接逆行性反応といえる。Akert & Gernandt¹) の前庭神経の刺激による反応には、本実験における、IS に相当するものは記録されていないことから、IS は前庭神経核以外の部位に刺激効果がおよんだ結果であるといえる。

LA は、潜時の点から Akert & Gernandt¹) らの initial response に相当する。頸部迷走神経が種々の成分よりなる混合線維であるので、LA は種々の遠心性線維の活動電位よりなると考えられる。LA は、呼吸の相などにより影響される不安定な反応であり、特に LA の後の方の活動は不安定である。LA は、ネンブタールの少量投与により消失し、2 発刺激の回復に 100 msec 近くを要し、頻回刺激 (50 Hz, 10 発) により消失することから、多シナプス経路をへたものと考えられる。また、これらの影響が、LA の後の方の活動に長く続くことを考えると、LA の後の方の成分は、より複雑なシナプスを介するといえる。このことはネンブタールの少量投与により起こる LA の抑制が一様でないことから推察される。そのシナプスの場所については、本実験からは、はっきりいえないが、前庭神経内側核から迷走神経背側核に伝達されたもの (高橋²¹) や前庭神経内側核から延髄網様体を経て、迷走神経背側核へ伝達されたものと考えられる。

2 発刺激により LA の時間的増強が起こらなかった。このことは、Akert & Gernandt¹) によると、前庭神経の過度の刺激により自律神経

系に強い影響、例えば、心臓停止するようなことが起こらないのに都合がよく一方前庭神経の刺激による脊髄前根からの反応に時間的増強が起こることは、姿勢反射の制御や嘔吐の際に腹筋や横隔膜の強い収縮を起こすのに都合が良い。

次に、前庭神経核-迷走神経反応に対する項頸部の諸組織の条件刺激の影響について考察する。迷路、前庭神経あるいは脳幹に器質的損傷があると思われない疾患、例えば、むちうち症において、悪心、嘔吐、流涙、眩暈、発汗異常などの前庭自律神経機能の異常を示唆する症状を呈する。檜ら¹¹⁾は、むちうち症に際し起こる眩暈の原因を、項頸部の深層筋の受容器からのインパルスによるとしている。Gernandt⁸⁾は、第七腰髄後根に、30 Hz の連続刺激を数秒間与えると、前庭神経-迷走神経反応 “initial response” が消失すると報告している。しかし、後根の刺激が如何なる受容器からの神経を刺激したものか不明であり、それが如何なる経路をへて前庭-迷走神経反応に影響を与えたか不明である。本実験では、項頸部の組織を、浅層頸筋群、深層頸筋群、靭帯、関節囊、骨膜、橈骨神経、後根 ($C_2 \sim C_4$) と別々に条件刺激を与え、前庭神経核-迷走神経反応に対する影響をしらべた。その結果、椎体近傍の支持組織、すなわち靭帯、関節囊、骨膜への条件刺激により LA は著しく抑制をうけることが判った。電気による条件刺激にかわり高張食塩水を、靭帯、関節囊、骨膜に注入すると、注入後 2~3 分で LA の抑制が起こった。Campbell et al.⁵⁾ は頸椎の棘間靭帯に 6% 食塩水を注入し、眩暈や自律神経系の障害 (顔面蒼白、発汗、悪心) が起こることを報告している。本実験でみた如く、LA に対して最も大きい抑制効果をもつ条件刺激の適用部位は、棘間靭帯をふくむ、後頭環椎関節周辺の支持組織であるという結果は、彼らの臨床的観察とよく符合すると考えられる。

深部受容器として、筋肉には筋紡錘、腱には Golgi 器官、関節囊に Ruffini 終末体、Vater-Pacini 終末体、靭帯に Golgi の腱器官様の終

末体が存在する。また、筋、筋膜、腱、骨膜等に細い自由神経終末があり、これが痛覚受容に関係することが知られている。本実験における電気刺激や高張食塩水の注入により、これら受容器の求心性神経のいずれが刺激されたものか不明である。頸部の側屈や前屈、背屈により、前庭神経核-迷走神経反応が影響されないことから、骨膜、関節囊、靭帯に分布する自由神経終末に対する、侵害性の刺激となっている可能性が大きい。後根へ入ったインパルスは脊髄視床路、脊髄延髄路、脊髄被蓋路、脊髄網様体路として上行する経過中に多くの側枝を脳幹の網様体の各所に出している¹²⁾¹⁷⁾²²⁾²³⁾。痛みは、感覚として認知される以外に、種々の身体反応-体性反応として表情、叫び声、四肢の屈曲および自律性反応として呼吸、血圧、脈搏の変化、発汗等がみられるのは、脳幹網様体のニューロンへのインパルスの伝達によるものであろう。これらの線維により伝達されたインパルスが、網様体を介する複雑な反応である前庭神経核-迷走神経反応の LA に影響を与えたものと解される。諸種条件刺激により LA の消失する機構は不明であるが、恐らく、先に延髄網様体に到達したこれら求心性インパルスにより、網様体のニューロンが、減却を受けたり、他の抑制過程によりもたらされたものと考えられる。

V. 総括

無麻酔、非動化、除脳ネコを用いて、前庭神経内側核の電気刺激により頸部迷走神経から記録される反応の性質を調べた。次に、この反応を指標にして項頸部の諸組織に条件刺激を与え、それによる影響を調べ、次の結果をえた。

1. 前庭神経内側核の刺激により頸部迷走神経から、速成分 (潜時: 1.7 ± 0.3 msec) と遅成分 (潜時: 5.1 ± 0.8 msec) の二成分よりなる反応をえた。刺激部位および刺激の強さによりさらに短潜時 (0.9 ± 0.1 msec) の棘波が出現し速成分は二峰性となる。

2. 速成分の伝導速度は、平均 38 m/sec および 26 m/sec の二群からなり、遅成分は十数

m/sec以下である。

3. 高頻度刺激により速成分は 200 Hz までよく反応し, 300 Hz で約50%に抑制された。遅成分は, 50 Hz, 10発以上には反応しなかった。

4. 麻酔剤の投与により速成分は, 殆んど影響されず, 遅成分は, 消失した。

5. 速成分は, 孤束核に終る迷走神経中の求心性線線が逆向性に, 遅成分は, シナプスを介する遠心性の自律神経線維の順向性に刺激されたものと考えられる。

6. 項頸部の椎体近傍の組織(靭帯, 関節囊, 骨膜)に条件刺激を与えると, 遅成分は, 数百 msec にわたって抑制された。項頸部筋群への条件刺激では影響がなかった。2%プロカインを条件刺激の部位に注入することにより遅成分に対する条件刺激の効果は消失した。また, 高張食塩水の注入により遅成分の抑制がみられた。

7. 遅成分に対する抑制効果をもつ項頸部の深部受容器について若干の考察を加えた。

本論文の要旨は第41回近畿生理学談話会, 第34回中部日本整形外科災害外科学会, 第19回日本脳波学会総会および第48回日本生理学会総会において発表した。

稿を終るに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った岩瀬善彦教授および池田正一客員講師に深甚なる謝意を捧げると共に, この研究に対し種々御協力いただいた教室員各位に厚く御礼申しあげる。

文 献

- 1) Akert, K. & Gernandt, B. E. (1962) Neurophysiological study of vestibular and limbic influences upon vagal outflow. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 904-914
- 2) Ban, T. (1966) The septo-preoptico-hypothalamic system and its autonomic function. In: *Progress in Brain Research*, 21, A, Elsevier, Amsterdam. 1-43
- 3) Brodal, A., Pompeiano, O. & Walberg, F. (1962) The vestibular nuclei and their connections, anatomy and functional correlations. Oliver and Boyd. London.
- 4) Buryak, M. A. (1967) The influence of neurotropic drugs on experimental arrhythmia evoked by local stimulation of the bulbar reticular formation. In: *Progress in Brain Research*, 20. Elsevier, Amsterdam. 210-222
- 5) Campbell, D. G. & Parsons, C. M. (1944) Referred head pain and its concomitants. *J. Nervous & Mental Disease.* **99**, 544-551
- 6) Cobbold, A. F., Megirian, D. & Sherrey, J. H. (1968) Vestibular evoked activity in autonomic motor outflows. *Arch. ital. Biol.*, **106**, 113-123
- 7) Crosby, E. C., Humphrey, T. & Lauer, E. W. (1962) Medulla oblongata and pons. In: *Correlative anatomy of nervous system*. Chap. 3. Macmillan, New York. 112-187
- 8) Gernandt, B. E. (1964) A comparison between autonomic and somatic motor outflow to vestibular stimulation. *Confin. Neurol.* **24**, 140-157
- 9) Grantyne, A. A. (1967) Morphology, topography and connections of the medulla oblongata and the pons of the cat. In: *progress in Brain Research*, 20, Elsevier, Amsterdam. 128-147
- 10) Green, J. D., Mancia, M. & Von Baumgarten, R. (1962) Recurrent inhibition in the olfactory bulb. *J. Neurophysiol.* **25**, 467-488
- 11) 檜 学, 沢田克郎, 近藤正彦 (1967) 頸性「めまい」発現に関する実験的研究. *耳鼻臨床* **60**, 増1, 27-37
- 12) Johnson, F. H. (1954) Experimental study of spinoreticular connections in the cat. *Anat. Rec.* **118**, 316
- 13) Kubo, S., Ikeda, M. & Fujii, T. (1971) Analysis of the Vestibulo-vagal response. *J. Physiol. Soc. Japan.* **33**, 403-404
- 14) McCouch, G. P., Deering, I. D. & Ling, T. H. (1951) Location of receptors for tonic neck reflexes. *J. Neurophysiol.* **14**, 191-195
- 15) Patton, H. D. (1965) Special properties of nerve trunks and tracts. In: *Ruch, T. C. & Patton, H. D. Physiology and Biophysics*, 19th Ed., Chap. 3 Saunders, Philadelphia, 73-94
- 16) Porter, R. (1963) Unit responses evoked in the medulla oblongata by vagus nerve stimulation. *J. Physiol.* **168**, 717-735
- 17) Rossi, G. F. & Brodal, A. (1957) Terminal distribution of spinoreticular fibers in the cat. *Arch. Neurol. Psychiat.* **78**, 439-453
- 18) Rudomin, P. (1968) Excitability change of superior laryngeal, vagal and depressor afferent terminals produced by stimulation of solitary tract nucleus. *Experimental Brain Research* **6**, 156-170
- 19) Snider, R. S. & Niemer, W. T. (1964) A stereotaxic atlas of the cat brain. The University of Chicago press, Chicago.
- 20) Spiegel, E. A. & Demetriades, Th. D. (1924) *Beitrag zum Studium des vegetativen Nerven*

- systems. VII Mitteilung. Der zentrale Mechanismus der vestibulären Blutdrucksenkung und ihre Bedeutung für die Entstehung des Labyrinth-schwindels. *Pfueger Arch* **205**, 328-337
- 21) 高橋寛之助 (1931) 前庭神経中枢核と迷走神経背核との結合について. *耳鼻咽喉臨床* **26**, 125-162
- 22) 寺田俊一 (1960) 背髄よりの知覚伝導路と網様体の関係に関する実験的形態学的研究. *千葉医学会誌* **36**, 1065-1077
- 23) Torvic, A. (1956) Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures. *J. comparative Neurology* **106**, 51-141
- 24) 内野善生 (1970) 前庭神経電気刺激の交感神経活動に及ぼす影響. *神経研究の進歩* **14**, 129-133



Changes in lipoprotein lipase activity in tissues of rats exposed to cold of various durations

Kazuo ABE and Keiichi YOSHIMURA *

Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine

It is generally believed that enhanced fat metabolism is important for the effective cold tolerance in mammals⁵⁾⁹⁾. The available data on fat utilization, however, are inconsistent in their essential details. For instance, Himms-Hagen⁴⁾ found that plasma free fatty acid (FFA) levels were reduced in cold-acclimated rats, suggesting a decrease of turnover rate of FFA in these animals. On the other hand, Hannon and Larson³⁾ reported a higher FFA level in cold-acclimated rats. Recently, McBurney and Radomski⁶⁾ claimed a higher turnover rate of FFA without a significant increase of plasma FFA levels under similar conditions. They reported also an elevated turnover rate of triglycerides in very low-density lipoprotein. Since the uptake of plasma triglycerides from the blood by tissues is known to depend on a specific enzyme or lipoprotein lipase (LPL) activity⁸⁾, it is of some interest to examine the change of LPL activity in several tissues of rats exposed to cold of various durations.

The present experiment designed for this purpose was carried out in winter from November 1970 to January 1971. Male Wistar rats, weighing from 240 to 350 g, were housed at a constant ambient temperature of $20 \pm 2^\circ\text{C}$ and fed rat biscuit and water *ad libitum*. They served as controls. In the experiment of cold exposure, the animals were housed at $4 \pm 2^\circ\text{C}$ for various periods as indicated below. In some experiments, male rats reared in the cold (5°C) for six successive generations were used. At the end of cold exposure, they were lightly anesthetized with ether vapor and interscapular brown and epididymal white adipose

tissues as well as heart, lung and skeletal muscle of the thigh were quickly dissected out. After weighing, the tissues were homogenized with 0.025 N $\text{NH}_4\text{Cl-NH}_4\text{OH}$ buffer (pH 8.4). These homogenates were used as enzyme solutions. Assay medium consisted of 1 part of 5% of Fatgen (Dainippon Pharmaceut. Co.), 2 parts of rat serum (pH 8.4, adjusted by NaOH), 4 parts of 10% bovine albumin (Armour, pH 8.4), 2 parts of 0.7 M tris-HCl buffer (pH 8.4) and 1 part of heparin solution (Novo Heparin, 14 IU/ml). One ml of the tissue homogenate was added to 1.8 ml of the assay medium and incubated at 37°C for 1 hour after the preincubation of rat serum and 5% Fatgen at 37°C for 30 minutes. One ml of the incubation mixture was removed for FFA determination before and after the incubation. FFA was determined by the colorimetric method of Duncombe¹⁾. The LPL activity was calculated from the difference of FFA concentrations and expressed in terms of μEq FFA released/g wet weight/hour or μEq FFA/mg dry mass weight/hour in the case of adipose tissues. Dry mass weight was obtained by the method of Folch et al.²⁾.

As shown in Fig. 1, the enzyme activity in the heart was significantly elevated by cold exposures for 28 and 52 days, but not for 1 and 14 days. In contrast, the heart obtained from rats that were reared in the cold for generations showed no increase in the enzyme activity. LPL activity in the lung tended to increase after 28 days of exposure to cold, but did not attain a significant level. No change was observed in the enzyme activity in the skeletal muscle. On the other hand, a reciprocal change in the LPL activity was observed in epididymal white and interscapular brown adipose tissues, as shown in Fig. 2. In brown adipose tissue, cold exposure only for 1 day

* 阿部和男, 吉村啓一: 北海道大学医学部第一生理学教室

[Received for publication September 29, 1971]

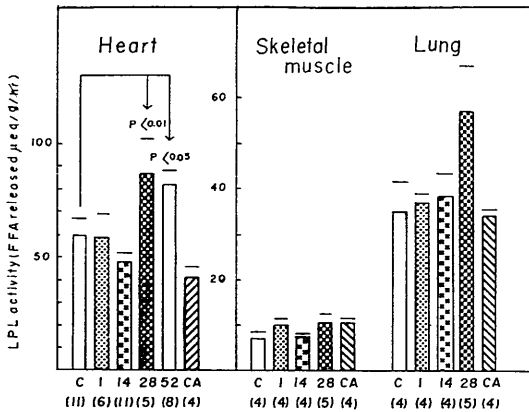


Fig. 1. Lipoprotein lipase (LPL) activity in the heart, lung and skeletal muscle obtained from rats exposed to cold of various durations. The activities are expressed on the basis of wet tissue weight. On the abscissa the durations of cold exposure are given: C stands for controls and CA for cold-adapted rats that were reared in the cold for six successive generations. Numbers in the parentheses indicate numbers of determinations. Bars on the top of the columns denote standard errors of the mean.

caused a significant elevation of LPL activity, and 28 days the enzyme activity returned to the control level. On the other hand, the activity in white adipose tissue tended to decrease during cold exposure, showing a considerable (though not significant) reduction after 28 days of cold exposure.

Very recently, Radomski and Orme⁷ reported a marked increase of the LPL activity in brown adipose tissue as well as in the heart and lung and also a decrease in epididymal white adipose tissue after 1 day and 28 days of cold exposure. Our present results, carried out independently, using a different assay method of LPL activity, thus essentially confirmed their results, even though several minor differences are noted. The whole pattern of change in the LPL activity disclosed in these studies suggests that cold exposure causes an increase in the LPL activity of the heart, lung and brown adipose tissue of the rat, while a decrease in white adipose tissue. It may be surmised then that enhanced activity of LPL in rat tissues is a reflection of elevated utilization of fatty acid in these

key words : lipoprotein lipase, cold exposure, brown fat.

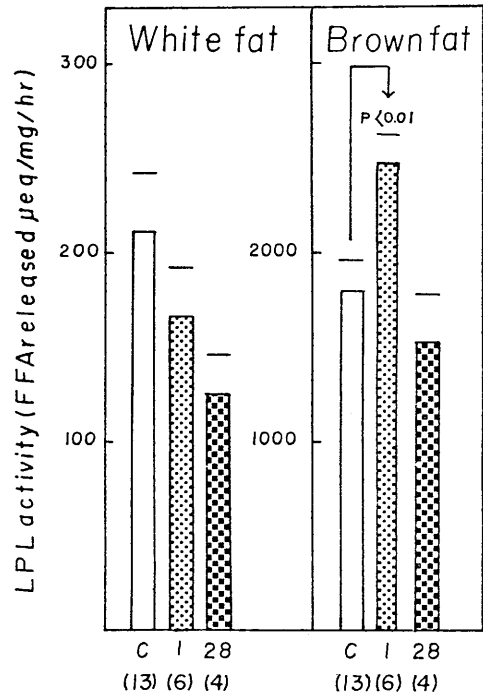


Fig. 2. LPL activity in epididymal white and interscapular brown adipose tissues in rats similarly exposed to cold. The enzyme activities are expressed on the basis of dry mass weight. For further details, see the legend to Fig. 1.

tissues in response to cold exposure. It is of interest to note that the enhanced enzyme activity in the heart was found to the initial pre-exposure level when the animals were reared in the cold environment for successive generations. The significance of this finding remains to be elucidated in relation to cold adaptation.

References

- 1) Duncombe, W. G. (1963) *Biochem. J.* **88**, 7-10
- 2) Folch, J., Ascoli, I., Lees, M., Meath, J. A. & LeBaron, F. N. (1951) *J. Biol. Chem.* **191**, 833
- 3) Hannon, J. P. & Larson, A. M. (1962) *Am. J. Physiol.* **203**, 1055-1061
- 4) Himms-Hagen, J. (1965) *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **43**, 379-403
- 5) Masoro, E. J. (1966) *Physiol. Rev.* **46**, 7-101
- 6) McBurney, L. J. & Radomski, M. W. (1969) *Am. J. Physiol.* **217**, 19-23
- 7) Radomski, M. W. & Orme, T. (1971) *Am. J. Physiol.* **220**, 1852-1856
- 8) Robinson, D. S. (1963) *Advan. Lipid Res.* **1**, 133
- 9) Smith, R. E. & Horwitz, B. A. (1969) *Physiol. Rev.* **49**, 330-425

Gustatory responses from circumvallate and foliate papillae of the rat

Takashi YAMAMOTO and Yojiro KAWAMURA *

Department of Oral Physiology, Dental School, Osaka University, Osaka

Up to date, taste responses of a gustatory nerve fiber have been studied more intensely in the chorda tympani than in the glossopharyngeal nerve, although in the rat, Yamada^{6,7)}, besides other investigators^{1,4)}, has made detailed analysis of the response of the glossopharyngeal nerve by use of a special chamber which allowed to stimulate the circumvallate papilla only. Meanwhile, the foliate papillae are also innervated by the glossopharyngeal nerve in rat⁵⁾. Now, the responses from the circumvallate and foliate papillae could be recorded separately with the aid of a specially designed apparatus, although the circumvallate and foliate papillae in rat are close each other on the base of the tongue and it is difficult to stimulate these papillae independently.

A schematic representation of the experimental arrangements which apply taste solution to the papillae is shown in Fig. 1. Stimulus container (A) which is made of 20 cc cylinder is connected to a cock (D). Circumvallate or foliate papillae (B) are covered by a lucite cylindrical flow-chamber with 3 mm of diameter and 2 mm of height (C), whose inlet is connected to the cock (D) and outlet to a cock (E) with flexible polyethylene tubes (1.5 mm of diameter). The cock (E) is connected to a glass bottle (H), in which negative pressure is maintained by continuous suction (I). The glass bottle (H) is connected to an open air nozzle (G) via cock (F).

After the glossopharyngeal nerve was exposed and cut, integrated responses of the glossopharyngeal nerve were recorded by an electronic summator having a time constant of 0.5 sec on an ink-writing recorder.

Since the glossopharyngeal nerve contains a large number of thermosensitive fibers, the temperature of applied taste solutions were matched to that of the base of the tongue which was measured with a thermistor. One side of the buccinator muscle was cut off by 1 cm and the tongue was stretched. The circumvallate papilla (or

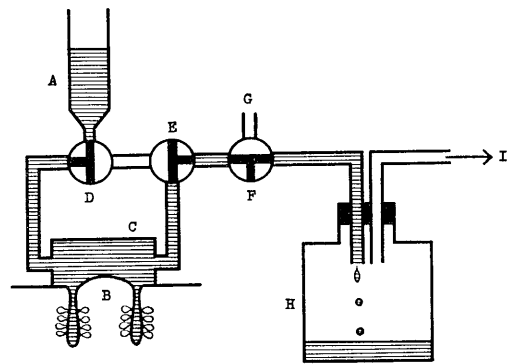


Fig. 1. A schematic drawing of the apparatus for applying taste solutions to circumvallate or foliate papillae.

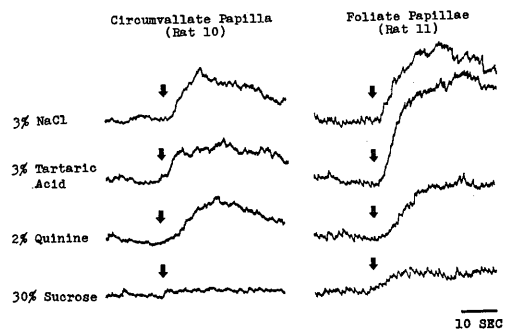


Fig. 2. Integrated responses of the glossopharyngeal nerve to gustatory stimuli applied to the circumvallate and foliate papillae in the rat. Responses to NaCl and quinine-HCl are predominant in case of the circumvallate papilla and the response to tartaric acid is the greatest in case of the foliate papillae. The arrow in each record indicates onset of taste stimulation.

* 山本 隆, 河村洋二郎: 大阪大学歯学部口腔生理学教室

[Received for publication October 22, 1971]

foliate papillae) was covered by the flow-chamber and the chamber was pressed moderately to the tongue surface by interposed short glass rod between the top of chamber and hard palate of the rat. Test solutions were continuously flowed from the inlet of the chamber and were withdrawn from the outlet by slight suction. At each trial of application of the stimulus, the taste container was exchanged to another one which contained another taste solution or rinsing water.

Fig. 2. shows the actual glossopharyngeal response to gustatory stimuli applied to circumvallate and foliate papillae, respectively. Responses of the glossopharyngeal nerve from both papillae were similar in several points to those reported by Yamada⁷⁾, that is, the response had a latency of a few sec after onset of stimulus and the magnitude of response increased gradually and decreased slowly after reaching the maximum response.

In both the circumvallate and foliate papillae, taste buds are situated at the depth of 200~500 μ from the surface of the tongue²⁾³⁾. Therefore, taste solution must reach deep into the grooves of the papillae to stimulate the taste receptors. The responses to quinine and NaCl were more predominant than those to sucrose and tartaric acid in case of the circumvallate papilla. In case of

foliate papillae, tartaric acid induced the greatest response and sucrose evoked the least response. From these results, it is suggested that the acid sensitive receptors are distributed well at the foliate papillae at the lateral edges of the rat tongue as like as in the human tongue. But, there are fairly remarkable variation in the magnitude of gustatory responses. This variation will be attributed to the diffusion process of taste solution in the grooves and to the secretion from Ebner's gland in the bottom of the grooves which at stimulated by taste solution. More detailed quantitative analysis is requested to get precise comparison between the magnitudes of gustatory responses to each taste stimulus.

References

- 1) Appelberg, B. (1958) *Acta physiol. scand.*, **44**, 129-137
- 2) Fish, H. S., Malone, P. D. & Richter, C. P. (1944) *Anat. Rec.*, **89**, 429-440
- 3) Guth, L. (1957) *Anat. Rec.*, **128**, 715-732
- 4) Pfaffmann, C., Fisher, G. L. & Frank, M. K. (1967) *Olfaction and Taste II*. Pergamon Press, Oxford, 361-381
- 5) Whiteside, B. (1927) *J. Comp. Neur.*, **44**, 363-377
- 6) Yamada, K. (1965) *Kumamoto Med. J.*, **18**, 106-108
- 7) Yamada, K. (1966) *Jap. J. Physiol.*, **16**, 599-611

key words : glossopharyngeal nerve, circumvallate papilla, foliate papillae.

「筋興奮収縮連関」セミナー

Seminar on excitation-contraction coupling of muscle, Tokyo, Nov. 1-3 (1971)

1970年初頭、W. F. H. M. Mommaerts 教授 (Univ. of Calif., Los Angeles) から、この種のセミナーを日本で開催したい旨、筆者宛申しひであったが、学園紛争の余波などの為、実現に至らなかった。しかし、1971年に入り、再度申しひがあり、これに応じて、名取礼二 (慈医大)、真島英信 (順大医)、酒井敏夫 (慈医大) の3教授と準備委員会をつくり検討の結果、1) 問題を生理学的方向に限局すること、2) 骨格筋を中心とし、心筋、平滑筋は、骨格筋における問題を明確にするものに限局すること、などの条件のもとに提案をうけることとなり、11月1~3日山の上ホテル (神田) で開催の運びに至ったものである。

米側からは、W. F. H. M. Mommaerts の他 A. Sandow (Inst. of Muscle Disease), L. L. Costantin (Columbia Univ.), R. Eisenberg (Univ. of Calif., Los Angeles), P. Horowicz (Univ. of Rochester, New York), S. Winegrad (Univ. of Penn.), S. Hagiwara (Univ. of Calif., Los Angeles), J. R. Blinks (Mayo Clinic, Rochester), 日本側からは、上記4名の他に、熊谷洋 (東大)、永井寅男 (札医大)、宮崎英策 (札医大)、藤野和宏 (札医大)、大沢文夫 (名大理)、殿村雄治 (阪大理)、入沢 宏 (広大医)、後藤昌義 (九大医)、栗山 照 (九大歯)、竹田公久 (金沢大医)、杉 晴夫 (東大

医)、緒方道彦 (九大教)、鈴木泰三 (東北大医)、堀田 健 (名市大医)、五十島長太郎 (慈医大)、松村幹郎 (順大医)、山田和宏 (順大医)、深沢利行 (北大農) の諸氏及びその協力者、計約50名が参加した。この他、西独から R. Kaufmann* (Univ. of Freiburg) が、又、米国滞在中の遠藤実 (Purdue Univ., 東大) がこれに加わった。

このシンポジウムの目的は、1950~1960年をめざましい発展をとげ、生理的な一分野として確立された「興奮収縮連関」の領域において、現在何が問題であるかを明らかにしようとしたものである。他の多くの領域がそうである様に、この領域も華々しい飛躍のあとの停滞の中にあるといつてよい。参加者の中にはこの停滞が、再飛躍への準備期を意味するのか、領域の解体再編成の時期を示唆するのかを、この会の経過の中に見極めたいと望んだ人も少くなかったであろう。

報告と討論の内容は、いずれも本領域の現在の最前線を示すレベルの高いものであった。最終日に行なわれた、総合討論の課題、a) Structure of triad, b) Ca store and compartment, c) Trigger Ca, d) Mechanisms of uncoupling は極めて適切にこの会の性格を浮き彫りにしている。

なお、この会は主として日米科学協力事業の基金によって行なわれたが、ドイツ研究財団 (Kaufmann への旅費) その他個人的なものを含めて多方面からの有形無形の援助があった事を附記して感謝の意を表する。

(東大医 江橋節郎記)

* この様な非公式なセミナーに、しかも、僅か2、3週間前の招待にも関わらず、ドイツ研究財団が全旅費を支給したという事実は、国際生理科学会議にさえ国費負担では僅か1名しか派遣できない我が国の現状と余りにも対照的である。

1. Action potential transforms and mechanisms of excitation-contraction coupling. A. SANDOW (*Inst. for Muscle Disease, New York*)

The effects of various modifiers of the twitch (potentiators, depressors, and others) on the action potential, the mechanical threshold, and the tension output of frog sartorius muscles at 20°C will be presented to show that E-C coupling acts so that the effect of a particular part of the action potential becomes explicitly evident as a "transform" in a specific part of the very early rise of twitch tension. Some of the basic experimental results have already been published (*Science* 143 : 577, 1964 and 146 : 1470, 1964 ; *Fed. Proc.* 24 : 1116, 1965 ; *J. gen. Physiol.* 49 : 937, 1966 and 54 : 352, 1969), but these old results and new ones to be presented are in general now given new interpretations. E. g., 50 μM Zn^{2+} prolongs the spike by retarding the *falling* phase and this specifically causes an increase in the rate of twitch tension output (dP/dt), which begins 3.5 msec after stimulation. But agents that lower the mechanical threshold (NO_3 , caffeine), and therefore (apart from more general effects) hasten the E-C coupling action of the *rising* phase of the spike, specifically cause an increase of dP/dt beginning at the end of the latent period, i. e., at 2.2 msec after stimulation. Furthermore, when the action of the spike's rising phase is slowed by raising the mechanical threshold (8 mM Ca^{2+} ; 0.5~1.0 mM Zn^{2+}) or by actually retarding the rise of the spike (1.0~1.5 mM eserine) then this causes dP/dt to be slowed, with onset of this effect also at 2.2 msec. Thus, for the normal frog sartorius at 20°C the rising phase of the spike (or, better, the mechanically effective voltage X time integral of this phase) generates the α -transform, which is the tension output beginning at about 2.2 msec after stimulation and ending at the 3.5 msec point ; and the falling phase generates the β -transform, which is the tension output produced during the interval between the 3.5 and the 4.5 msec instants. Furthermore, it will be shown that a transform

of the entire mechanically effective period of the action potential seems to be the rise of the active state, which begins at 2.2 msec and attains maximal intensity at about 4.5~4.7 msec. Following this is a short period of plateau. And then the active state begins to decay because of relaxing factor activity (relaxation coupling) so that the explicit transforms of the action potential come to an end and the general course of the twitch now results from interaction of the direct activating effects of E-C coupling and relaxation coupling.

The results indicate the following regarding mechanisms of E-C coupling. (a) Since particular alterations in the action potential's rise and fall phases appear as respectively earlier and later changes in the transforms, then the 1 msec or so wave shape present electrically as the action potential at the membrane is broadly preserved in the form of the mechanical transforms, but extended in duration to about 2.3 msec. This suggests that a similar preservation of wave form occurs at each of the functional links of E-C coupling. (b) In view of the special effects of Zn^{2+} , e. g., which are themselves proportionally graded in respect to Zn concentration up to 50 μM , the action potential's transform in the T tubules has certain possibilities. If propagation in the T tubule is active, then the Zn must prolong the T tubular spike as it does the membrane spike, i. e., by slowing tubular delayed rectification. If, however, tubular propagation is passive, then the wave shape of the action potential would be preserved in the T tubules electrotonically. (c) In view of the above evidence indicating graded E-C coupling mechanisms, the release of Ca^{2+} from the SR, which is mediated by E-C coupling in particular, seems to be a graded process whose wave form is presumably determined by the voltage versus time variations of the depolarization wave impressed

on the SR as an electrical transform of the action potential. (d) The pulse of released activator Ca^{2+} may be considered as an electro-Ca transform whose wave shape (i) reflects that of the action potential and in turn (ii) determines the course of the rise of the active state intensity in terms, presumably, of the binding of Ca to

the contractile filaments. (e) Evidence will be presented suggesting that, once some Ca^{2+} is released by a depolarization-dependent process of E-C coupling, then a second burst of Ca-release may occur because of a regenerative response of the sarcoplasmic reticulum.

2. Some physiological aspects of internal membrane of skeletal muscle

fibers. R. NATORI (*Dept. of Physiol., The Jikei Univ. School of Med., Tokyo*)

This report is concerned with some experimental results with respect to physiological properties of internal membranes of skeletal muscle fiber consisting of T-tubule, triad junction and sarcoplasmic reticulum.

1. With sarcolemma-free bundles of myofibrils (Mf) isolated in liquid paraffine from muscle fibers immersed in choline-Ringer or Ca-free Ringer solution for several minutes, local twitch-like contractions were evoked by square pulses of 1 to 5 msec duration, but propagated contractions were difficult to evoke. The threshold of twitch-like contractions of Mf isolated from muscle fibers immersed 15 mM K-Ringer solution for several minutes was nearly the same as that of the control Mf isolated from muscle fibers immersed in normal Ringer solution. With Mf isolated from muscle fibers immersed in 20 mM K-Ringer solution, local twitch-like contractions were evoked, but its utilization time was longer with increasing period of time of immersion (more than one minute). In the case of immersion in 30 mM K-Ringer solution, the threshold was nearly the same as that in the case of immersion in 20 mM K-Ringer solution when the period of time of immersion was 10 to 20 sec, but contractions were difficult to evoke when the immersion period was longer. But the contractions were still evoked by square pulse of 10 msec duration in Mf isolated from muscle fibers immersed in 120 mM KCl solution when the period of time of immersion was short. On the basis of these observations, some probable

changes in the composition S.R. due to changes in the composition of the external solution is to be discussed.

2. Surge- or ripple-like contraction waves were evoked in Mf by applying direct current of intensity stronger than a certain value through it. This type of contraction was difficult to evoke in a lower temperature than 10°C, and was facilitated by extending Mf to 110% of its resting length, but this facilitation was difficult to observe by extending to more than 130%. Those contraction waves were often observed in Mf isolated from muscle fibers immersed in 30 mM K-Ringer solution. In this case, off contractions were also observed at the break of current flow. The surge-like contraction waves in Mf were also observed when the muscle fibers were beforehand immersed in choline-Ringer or Ca-free Ringer or Ringer solution containing Mn ions, while single twitch-like contractions were difficult to observe when muscle fibers were beforehand immersed in 120 mM KCl solution for more than 5 minutes. The author will discuss about an inference that the surge-like contraction waves mentioned above may be little concerned with T-tubule.

3. Repetitive propagated contraction waves were observed in Mf isolated from muscle fibers immersed in 120 mM KCl solution in the same way as in Mf isolated from normal muscle fibers. These caffeine-induced rhythmic contractions were sometimes observed to be located within a single sarcomere. The caffeine-induced

contractions limited to 2 to 3 sarcomeres were not capable of propagation, but the contractions evoked simultaneously in width of 10 to 12 sarcomeres was propagated, while the minimal wave length of propagated contraction in normal

Mf induced by electrical stimulation was nearly 50 (20 sarcomeres). The author will discuss about some physiological properties of triad junction and S.R..

3. Ca-release from the sarcoplasmic reticulum in skinned muscle fibers.

M. ENDO (*Dept. of Biological Sciences, Purdue Univ., Lafayette*)

Natori¹⁾ and Costantin and Podolsky²⁾ showed that skinned fiber in oil can be activated by the "depolarization" (inside more negative) of the internal membrane system. This has been confirmed by using skinned fiber in an aqueous solution and extended further, taking the advantage of its being in an aqueous solution.

Single fibers were isolated from muscles of *Xenopus laevis*, and "skinned" (torn into two or more long fibers) in a relaxing solution. Isometric tension of the fiber was recorded with RCA 5734 at about 2°C. Fibers were pretreated for 5~10 min with a medium containing free Ca ion 5×10^{-7} M in the presence of Mg 8 mM in excess of ATP, to load the sarcoplasmic reticulum (SR) with Ca³⁾ without evoking contraction. After this pretreatment, the replacement of K₂SO₄ in the medium with KCl of the same ionic strength, in the presence of GEDTA 1 mM or lower with or without a small amount of Ca, resulted in a transient contraction that was due to the release of Ca from SR. After this response, contracture induced by a fixed concentration of caffeine under a fixed condition was smaller than that without the ionic replacement, indicating that the amount of Ca in SR became smaller

by the treatment. The response was quick since time to peak tension was reached within a few seconds after the exchange of solution, which can be explained by diffusion time.

Replacement of K with Tris resulted in a similar contraction, but replacement of SO₄ with propionate or of K with Na or Li did not produce any contraction or sometimes did but a very slow, small one in the case of Li. Graded response was obtained with increasing magnitude of replacement of SO₄ with Cl or with increasing magnitude of loading SR with Ca.

The release of Ca seems to be due to the "depolarization" of SR itself, because¹⁾ in my skinned fiber probably the T-system is still open to the outside, and²⁾ permeability characteristics of the membrane system responsible for the release appear to be different from that of the T-system.

References

- 1) Natori, R. (1954) *Jikeikai Med. J.* 1, 119
- 2) Costantin, L. L. & Podolsky, R. J. (1967) *J. Gen. Physiol.* 50, 1101
- 3) Endo, M., Tanaka, M. & Ogawa, Y. (1970) *Nature*, 228, 34

4. Ca-release from fragmented sarcoplasmic reticulum. Y. OGAWA and S.

EBASHI (*Dept. of Pharmacol., Fac. of Med., Univ. of Tokyo, Tokyo*)

It is now widely accepted that the sarcoplasmic reticulum (SR) is the site of action of caffeine to induce the contracture of skeletal muscle. Recent work of Endo et al. (1970) using Natori's skinned fibers has conclusively indicated that SR

has an inherent property to release Ca automatically, and that caffeine labilizes this release mechanism.

Caffeine-induced Ca-release can be observed also with fragmented SR. However, there is a

distinct difference in the mode of Ca-release between SR *in situ* and fragmented SR. While almost all of accumulated Ca is released from SR *in situ* by a moderate concentration of caffeine, the amount of Ca released from fragmented SR would hardly exceed 30 per cent of accumulated Ca, even if we use the heavy fraction of SR.

It was found that AMP-PCP had a caffeine-like action on fragmented SR. General properties of this agent related to this action were not very different from those of caffeine. Furthermore, the rate of Ca-release by this agent was much slower than by caffeine. Therefore, the agent at first appeared to be unworthy material from physiological standpoints.

5. Radial spread of activation in voltage-clamped frog muscle fibres. L.

L. COSTANTIN (*Dept. of Physiol., Columbia Univ., New York*)

Contractile activation in frog skeletal muscle fibers is generally believed to be mediated by depolarization of the transverse tubular system (T-system), and the pattern of radial spread of contraction under controlled surface depolarization has been used to investigate some physiological properties of the T-system.

The membrane potential of isolated single fibers from the semitendinosus muscle of *Rana pipiens* was controlled by a two-electrode voltage clamp. Contractions in response to depolarizing pulses of increasing magnitude were observed microscopically and recorded on cine film. The depth of field in the optical system was less

than 20 microns; this provided an optical section through the center of the fiber and permitted observation of the spread of contraction from superficial to axial myofibrils as the surface depolarization was progressively increased.

Utilizing this method, it has been possible to examine the passive electrical properties of the T-system¹⁾ and to demonstrate a Na-dependent regenerative depolarization in the T-system²⁾.

References

- 1) Adrian, R. H., Costantin, L. L. & Peachey, L. D. (1969) *J. Physiol.* **204**, 231-257
- 2) Costantin, L. L. (1970) *J. Gen. Physiol.* **55**, 703-715

6. Picrotoxin-induced twitch potentiation and sarcotubular conductance changes. K. TAKEDA and Y. OOMURA

(*Dept. of Physiol., Kanazawa Univ., Kanazawa*)

We have previously shown that picrotoxin at a concentration of 10^{-3} g/ml potentiates twitches in frog sartorius muscle fibers without appreciably changing the mechanical threshold, but decelerating the falling phase of the action potential. We have also shown that picrotoxin inhibits the

sarcotubular regenerative response produced in a fluoride-rich solution.

Picrotoxin at 3×10^{-3} g/ml is found to lower the mechanical threshold by 5 mV. It prolonged the action potential three or more times, and a plateau phase appeared, often accompanying a

small dip. Action potentials in glycerol-treated fibers were also prolonged by picrotoxin, but the plateau phase was absent. It is concluded that the sarcotubular system is responsible for the plateau phase.

The sarcotubular regenerative response was depressed by the use of phosphate buffer in the F-rich solution in place of bicarbonate buffer previously used. Addition of 1 mM EDTA gre-

atly enhanced the sarcotubular regenerative response. The results indicate that alkali-earth cations (possibly Ca) in the sarcotubular system are involved in the regenerative response. Interpretation of the sarcotubular conductance in relation to the picrotoxin-induced potentiation and its possible role in E-C-coupling will be discussed.

7. Flexible characteristics of transverse tubules and recovery of contractibility in frog skeletal muscle pretreated with non-electrolyte Ringer.

M. FUJINO and T. YAMAGUCHI (*Dept. of Physiol., Sapporo Medical College, Sapporo and Dept. of Biology, International Christian Univ., Tokyo*)

About decade ago, we introduced non-electrolyte into the field of physiological study of muscle contraction and found a phenomenon, 'glycerol effect', that, after the completion of immersion in a hypertonic glycerol-Ringer, fibers of frog skeletal muscle give a selective inhibition of contraction in presence of action potential (*Nature* 192 : 1159, 1961). The present experiments have been conducted to know characteristics and role of transverse tubules in the light of the 'glycerol effect'. Frog skeletal muscle was used. (1) If a fiber is immersed in hypertonic urea-Ringer, twitch is abolished and then reappears; when normal Ringer is restored, action potential without contraction occurs; in this phase, contracture is induced by caffeine. (2) Several hours after this phase, a new finding appears: Namely, contractibility begins to recover

and reaches a steady size of about normal contractibility further several hours. (3) In accordance with the time-course of contractibility after the restoration of normal Ringer, negative after-potential and membrane capacity become small and then recover considerably; and also transverse tubules shrink and then become large electronmicroscopically. Conclusion: (1) Inward spread of electric event on fiber surface depends on the transverse tubular diameter; (2) the tubules are flexible, can swell or shrink (extremely, disappear) and recover. (3) It would, thus, be possible that skeletal muscle cell controls its contractibility by changing tubular characteristics quantitatively and qualitatively, suggesting a functional significance of transverse tubules in controlling contractibility.

8. The electrical properties of the internal membrane structures of skeletal muscle. R. EISENBERG (*Dept. of Physiol., Univ. of Calif., School of Med., Los Angeles*)

The internal membrane structures of muscle fibers are important in the mechanism by which an electrical event at the surface membrane initiates contraction deep in the muscle fiber. One set of internal membranes, the transverse tubular system, is continuous with the surface membrane; the other, the sarcoplasmic reticulum,

forms bags within the muscle fiber and intimate connections with the tubular system.

In order to study the electrical properties of these structures in an intact muscle fiber, it is useful, if not indispensable to have an electrical model of the fiber. The electric field within the whole of the fiber, except in a region contain-

ing the current source, is described by Laplace's equation. The boundary conditions for the equation are determined by the structure and properties of the various membranes. Electrical models of muscle fibers are attempts to simplify this forbidding problem, by representing the properties of systems of membranes as a complicated boundary condition at a simple geometrically idealized boundary, usually a circular cylindrical boundary. For instance, the electrical properties of the tubular system have been represented in two ways: as a resistor in series with a capacitor, the resistance representing the properties of the mouth of the tubules or the sarcoplasmic reticulum, and as a distributed, radially symmetric network, the series resistance

representing the resistance of material filling the core of the tubules. The two models represent significantly different systems with different physiological properties. It is therefore worthwhile to discuss the evidence for each model in some detail, although it is not yet possible to make a clear choice.

The electrical properties of the sarcoplasmic reticulum are of at least as great a significance to the muscle fiber. However, to date there is no evidence that current can be forced into this system and thus little can be said concerning the electrical properties of the sarcoplasmic reticulum or its connection with the tubular system.

9. Voltage activation of contraction in single fibers of frog striated muscle

F. BEZANILLA, C. CAPUTO, and P. HOROWICZ (*Dept. of Physiol., Univ. of Rochester, School of Med., Rochester, New York*)

Many investigators have studied the relation between tension development and depolarization in frog muscle fibers. Until recently, such studies have been performed using relatively long durations of depolarization. In order to study the activation of the contractile proteins with pulses of tens of millisecond duration we have used electronic feedback techniques to control the membrane potential. Short muscle fibers, about 1.5 mm in length, from the *M. Lumbricalis IV digiti* of the hindlimb of *Rana pipiens*, were voltage clamped with two microelectrodes at a holding potential of -90 mV. Tension was measured by an RCA 5734 electronic transducer. Fibers were kept in either normal Ringer's fluid with 10^{-6} g/ml TTX or modified Ringer's fluid in which Tris was substituted for sodium. The extent of activation was estimated by either the peak tension or the time integral of tension produced by various pulse configurations.

For single pulses in which the amplitude and duration of the pulse was varied, the peak tension produced by a given transmembrane potential depends on the duration of the pulse.

The maximum slope of such a tension vs. transmembrane potential curve is smaller the shorter the pulse duration.

In other experiments a test pulse was preceded by a conditioning pulse of the same amplitude and duration. When the pulses were brief (20 msec) and slightly above the mechanical threshold (50 mV pulse amplitude), and the second pulse follows the first pulse with no delay, the tension-time integral (TTI) produced by the pulse pair was considerably greater than twice the TTI for one pulse alone. This potentiation rapidly disappears as the pulses are separated and in many cases is followed by a period in which the TTI produced by the pulse pair separated by about 10 msec is less than twice the TTI produced by a single pulse. After this minimum, the TTI for the pulse pair approaches twice the TTI produced by a single pulse. In some cases this occurs after a second period of potentiation.

If during the interpulse interval the membrane is kept depolarized at what are mechanically subthreshold levels when the interpulse is applied alone (i. e. 40 mV), the minimum in the TTI

vs. pulse separation curve can be eliminated.

As the amplitude of the pulses increases appreciably above the mechanical threshold, the initial potentiation produced by closely spaced pulses gradually disappears. For pulse configurations where the initial potentiation is not present, the minimum still occurs.

When the pulse amplitude is further increased to be well above the mechanical threshold (i. e. 100 mV) and the second pulse follows the first

with no delay, the TTI produced by the pulse pair is less than twice that produced by a single pulse. At these amplitudes the TTI produced by the pulse pair remains relatively constant for brief separation intervals before increasing to twice the TTI produced by a single pulse.

(Supported by the NSF Grant No. GB 15662 and USPHS No. NS 08893).

*Dr. Bezanilla was a Rockefeller Foundation Fellow during the period of this investigation.

10. Excitation-contraction coupling in frog sartorius muscle: effect of manganese ions. I. OOTA, M. TAKAUJI and T. NAGAI (*Dept. of Physiol., Sapporo Med. College, Sapporo*)

The effect of manganese ions which have been known as a specific inhibitor of calcium spike in crayfish, barnacle and a certain smooth muscles, on the contractility of frog sartorius muscle was examined in detail. The manganese ions inhibited the peak tensions of twitch and potassium contracture in whole muscles and also the rate of rise of tension and the rate of relaxation. The inhibiting effect of the ions depended on their concentrations; it increased with increasing their concentrations (1 ~ 10 mM). The amplitude of action potential was not significantly affected and the negative after-potential tended to be prolonged by 10 mM manganese ions, at which the peak tensions of twitch and potassium contracture were almost completely

inhibited. At the same concentration of manganese ions, the rate of rise of tension in caffeine contracture was clearly decreased, whereas the peak tension in it was not largely affected. On the other hand, manganese ions did not inhibit, but activated the Mg^{++} -activated ATPase of myofibrils isolated from frog skeletal muscle. Moreover, manganese ions influenced the extra splitting of ATP by calcium shown in isolated sarcoplasmic reticulum (microsomes) from rabbit skeletal muscle. These results indicate that manganese ions inhibit the excitation-contraction coupling in the muscle fibers and further suggest that the ions may act on transverse tubular system and terminal cisternae of sarcoplasmic reticulum.

11. Contractile mechanism of rapid cooling contracture. T. SAKAI (*Dept. of Physiol., The Jikei-Univ., School of Med., Tokyo*)

In 1960 I found the phenomenon that the muscles which was treated with lower concentration of caffeine than threshold of caffeine contracture, can produce remarkable and reversible contracture by rapidly lowering temperature of extracellular solution, and also it can fast relax by rapidly raising temperature of the solution. The contracture of the muscle treated with low concentration of caffeine, which was produced by rapidly lowering temperature of the medicine, will be called as Rapid Cooling Contracture,

that is R. C. C. in short.

This time, I will report three points of this RCC in the following:

1. Main portion of calcium release and uptake to produce this rapid cooling contracture, will be lateral sacs rather than T-system.

2. When osmotic pressure in the medium and ion strength of myoplasm as the result were altered, the attitude of R. C. C. was parallel to the report of April, Brandt, Reuben & Grundfest in 1963, that is, it is parallel to the attitude of

contraction by use of calcium microinjection in electric phoresis, which will mean that R. C. C. will be produced by Ca-release from sarcoplasmic reticulum, namely lateral sacs.

3. Finally the relationship between resting

potential and R. C. C. will be presented, based on the experimental result which was recently obtained, and it suggested one of very interesting relationship between mechanism of R. C. C. and role of triadic junction.

12. Electrophysiological investigations of the mechanism of release and uptake of Ca in smooth muscle. H. KURIYAMA, Y. ITO and T. MAGARIBUCHI

(Dept. of Physiol., Kyushu Univ., Fukuoka)

Multiple actions of Ca in mammalian smooth muscle have been elicited by many investigators. For example, the action potential is a Ca-spike, which may also provide the activator for contraction. The membrane bound Ca regulates the permeability of the membrane to various ions including Ca itself. However, it is uncertain whether or not the membrane bound Ca which regulates the permeability of the membrane is the same Ca that accumulates in the reticulum like structure presumably distributed in the smooth muscle for excitation-contraction coupling.

The present experiments were carried out to investigate the roles of bound Ca in electrical and mechanical activities of the smooth muscles of guinea-pig taenia coli and stomach using the double sucrose gap method. For interpreting our data, we assume that contraction and relaxation of the smooth muscle are functions of concentrations of Ca^{++} in proximity to contractile proteins.

The results showed that there are two components of bound Ca located in smooth muscle. Displacements of the membrane potentials by electrical currents and excess K, and treatments with caffeine and acetylcholine released one

component of the bound Ca. These phenomena were related to changes of ionic conductance and membrane potential. The other component, which was released by the rapid cooling of the tissue, was independent of changes in these membrane properties. In the stomach muscle, rapid cooling of the tissue evoked a tonic contracture and coincidentally depolarized the membrane due to reduction of K-conductance. Repolarization of the membrane by D.C. pulse had no effect on the contracture. In the taenia coli, rapid cooling evoked phasic and tonic contractures. The phasic contracture was accompanied by increased Na-conductance and spiking, and the tonic response was similar to that observed in the stomach.

After rewarming of both the tissues, the contractures were rapidly relaxed and this phenomena preceded the changes of membrane properties.

In conclusion, it is postulated that one component of the bound Ca is closely related to sarcoplasmic membrane. The other component is not related to electrical properties of the membrane and it presumably located at the mitochondria or other organelles in the cell.

13. Excitation-contraction coupling in molluscan smooth muscle. H. SUGI and T. YAMAGUCHI (Dept. of Physiol., Fac. of Med., Univ. of Tokyo and Dept. of Biol., International Christian Univ., Tokyo)

The anterior byssal retractor muscle (ABRM) of *Mytilus edulis* was stimulated to contract by ACh (10^{-6} ~ 10^{-3} M) or by high $[\text{K}]_0$ (30~200

mM), and the factors affecting the resulting contractures were examined. The magnitude of K-contractures was markedly reduced by low

$[Ca]_0$ (less than 2 mM), low pH (4.5) and Mn ions (20 mM), while the magnitude of ACh-contractions was decreased only slightly. On the other hand, choline (more than 50 mM) was found to inhibit ACh-contractions, but not K-contractions. 5 HT (10^{-6} M) markedly increased the rate of relaxation of ACh-contractions, but had no effect on K-contractions. The slight increase in the rate of relaxation of K-contractions produced by a high concentration of 5 HT (10^{-4} M) was eliminated by increasing $[Ca]_0$. These results may be taken to indicate that K-contractions are mainly associated with the inward movement

of extracellular Ca ions, whereas ACh-contractions are mainly due to the release of intracellularly stored Ca ions.

When the ABRM was soaked in a Ca-free solution with reduced Mg ion concentration (less than 5 mM), a marked contracture tension was found to develop spontaneously. This contracture was associated with the spike-like electrical activity of the cell membrane superimposed on the gradual decline of membrane potential. This seems to suggest the close proximity of the sites of stored Ca ions to the cell membrane.

14. Some aspects of excitation-contraction coupling in frog heart. S.

WINEGRAD (*Dept. of Physiol., Univ. of Pennsylvania, Philadelphia*)

Treatment of frog cardiac muscle with a solution containing 3 mM EDTA, 140 mM KCl and 5 mM ATP increases the permeability of the cell membrane sufficiently to permit control of the sarcoplasmic concentration of calcium ions. This preparation has been used to study the calcium binding characteristics of the contractile proteins and of other intracellular organelles in the intact cell.

The relationship between the concentration of calcium ions in the sarcoplasm and the tension developed by the tissue is very similar to that found in frog skeletal muscle. Most of the tension change occurs between pCa ($pCa = -\log [Ca^{++}]$) of 7 and 5.5. There are, in addition, at least two other intracellular Ca^{++} binding pools

with capacities of 0.6 and 4.0 μ moles per gm. and affinities of greater than $10^7 M^{-1}$ and about $3 \times 10^6 M^{-1}$ respectively. Electron microscopical examination of tissues with each of these divalent cation sinks loaded with either calcium or strontium suggests that the higher affinity-lower capacity site is in the sarcoplasmic reticulum and the lower affinity-higher capacity site is in the mitochondria.

Periodical spontaneous release of calcium from the higher affinity site can be initiated by bathing frog ventricles in a solution containing a high concentration of K^+ , a low concentration of Na^+ and a Ca^{++} concentration between 10^{-8} and 10^{-4} M. The spontaneous mechanical activity lasts as long as 12 hours.

15. Ca component of action potential and excitation-contraction coupling in amphioxus muscle cells. S. HAGIWARA (*Dept. of Physiol., Univ. of Calif., School of Med., Los Angeles*)

In a frog twitch muscle fiber the transverse tubular system invaginates from the surface membrane, and sarcoplasmic cisternae are in contact with this tubular membrane, forming triads. The action potential of the surface membrane either spreads or conducts into the

tubular membrane and through some unknown mechanism results in a release of Ca from sarcoplasmic reticulum (SR). Amphioxus body wall muscle consists of lamella-like thin plates 1~2 μ thick. Electron microscopy shows that the tubular system is lacking. However, SR is clearly present

and is in contact with the surface membrane at the level of the I-bands, forming diads. This presents an opportunity to study the coupling mechanism between the action potential of the surface membrane and the release of Ca from the SR without being bothered by unknown properties of tubular membrane. The experimental results show that the action potential of the amphioxus muscle is produced predominantly by the permeability increase of the membrane to Na ions just as in the case of the frog twitch muscle fiber; however, this action potential also includes a significant increase in membrane permeability to Ca ions. The amplitude of the potential dependent Ca permeability increase

and that of the twitch associated with the action potential always change in parallel when examined under various experimental conditions. This suggests either that (1) the twitch is produced exclusively by the Ca influx through the surface membrane during the action potential and SR is important only for sequestering the entered Ca, (2) the Ca influx occurs through the SR or (3) the Ca influx through the surface membrane during the action potential triggers the release of Ca from SR. Our experimental results suggest that (1) is likely but the other two possibilities have not yet been completely excluded.

The work was performed in collaboration with Drs. Y. Kidokoro and M. Henkart.

16. On the suitability of aequorin as an intracellular calcium detector. J. R.

BLINKS (*Dept. of Pharmacol., Mayo Clinic, Rochester, Minnesota*)

The calcium-sensitive bioluminescent protein, aequorin, was discovered nearly ten years ago by Shimomura, Johnson and Saiga. It is extracted from the luminescent hydromedusa, *Aequorea forskålea*, and has a molecular weight estimated by various techniques to be between 20,000 and 35,000. The luminescent reaction (wavelength 460 m μ) requires only the presence of calcium and aequorin, and Ca⁺⁺ concentrations as low as 10⁻⁷ M are readily detectable. This property has led us and others to attempt to use the protein as an intracellular calcium indicator. There are numerous technical problems associated with this, and one of the first we had to face derives from the fact that the luminescent reaction can occur only once. Because of this, extreme precautions must be taken to prevent the premature discharge of aequorin by chance contamination with calcium. In practice, this means that the isolation and purification of aequorin must be carried out in the presence of high concentrations of EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid). Clearly, in most experiments, it is not satisfactory to inject EDTA or other chelating agents into cells along with the aequo-

orin, and we felt it was imperative to perfect a means for removing such substances from the aequorin before injecting it into living cells. We have developed a method by which purified aequorin can be freed of EDTA and other salts and lyophilized in the presence of beads of an insoluble chelating resin. The lyophilized aequorin can then be dissolved in whatever solution is most appropriate to the experiment in question, filtered through a millipore filter, and injected through a micropipet. Aequorin prepared in this way was tested in the giant axon of the squid, where as much as 1 μ l of 0.3 millimolar aequorin was injected, usually with no more evidence of toxicity than a slight (10%) reduction in conduction velocity. Axons injected with this much aequorin glow brightly when depolarized, and in them we have been able to detect calcium transients associated with individual action potentials. Presynaptic terminals of the giant synapse of the squid stellate ganglion have also been injected with this preparation of aequorin, and in them aequorin indicated a much greater rise of [Ca⁺⁺] during activity than in the giant axon.

Aequorin has obvious applications in studies on excitation-contraction coupling in muscle, but the kinetics of the calcium-aequorin reaction provide a distinct limitation to its usefulness. Rapid mixing stop-flow studies of these kinetics suggest that the reaction proceeds in three stages, (1) a rapid reversible combination of aequorin with calcium, (2) a slow and irreversible step in which the aequorin-calcium complex is converted to an active intermediate, and (3) a moderately fast step in which the active intermediate is consumed with the emission of light. Step 3 governs the rate of rise or fall of light intensity after a sudden change in calcium concentration, and its rate constant (100 sec^{-1}) limits the utility of aequorin in following rapid changes in $[\text{Ca}^{++}]$.

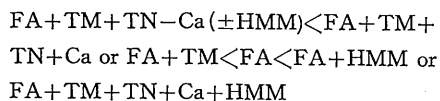
17. Dynamic properties of F-actin and the thin filament. F. OOSAWA (*Inst. of Mol. Biol., Nagoya Univ., Nagoya*)

The aim of this study is to find whether or not any change takes place in the structure of actin polymers during contraction and relaxation in vivo and in vitro. A new approach to this problem has been developed by Fujime and Ishiwata using the guasielastic scattering of laser light in the solution of F-actin. The relaxation time of the spontaneous bending motion of F-actin can be determined from the frequency broadening of scattered light. This method showed that F-actin is not a rigid rod but has such a flexibility that the mean end-to-end distance of F-actin of the contour length of 2.5μ is about 2.2μ . The flexibility decreases on the addition of tropomyosin and the complex of F-actin, tropomyosin and troponin in the absence of Ca^{2+} is most rigid. This complex becomes flexible with increasing concentration of Ca^{2+} at the micromolar range. The important finding was that the flexibility of F-actin further increases with the addition of heavy meromyosin. It reaches a maximum at a certain molar ratio of actin to heavy meromyosin and then decreases again to the initial value at saturation of binding

Computer simulation of the reaction sequence facilitates comparison of calcium transients of various time courses with the attendant light transients.

"Aequorin" is not a homogeneous substance, but a mixture of at least 5 proteins having similar molecular size, but differing isoelectric points. All of these components emit light on exposure to calcium ions. All work so far has been carried out with various mixtures of these components. Conceivably, the kinetics of the reactions of the individual components with calcium may differ. In this case, it may be possible to produce aequorin with more generally satisfactory properties than that now available.

of heavy meromyosin. Binding of heavy meromyosin induces loosening in the F-actin structure. Such an effect of heavy meromyosin was previously suggested by Tawada by measurements of flow birefringence and ultraviolet absorption. The increase of flexibility of F-actin is not caused by binding of the subfragment, S-1, of myosin which has a single head for hydrolysis of ATP and binding of actin. Therefore, the flexibility change requires the concerted interaction of two heads of heavy meromyosin with actin monomers in F-actin. Furthermore, it was found that in the absence of Ca^{2+} the complex of F-actin, tropomyosin and troponin is not made flexible even by the addition of heavy meromyosin, while in the presence of Ca^{2+} it is made flexible. Thus, the flexibility increases (or the rigidity decreases) in the order ;



The measurement of flow birefringence of the complex at low shear rates by Nakaoka gave similar results. The sensitivity of the polymer

structure of F-actin to heavy meromyosin which is represented by the flexibility change is depressed by the tropomyosin-troponin system having no Ca^{2+} . In the presence of ATP, the binding-dissociation cycle is expected between actin and myosin. Then, the cycle of flexibility change may take place here and there in F-actin or the complex of F-actin, tropomyosin and troponin having Ca^{2+} . Preliminary experiments have shown that the flexibility of F-actin is increased by heavy meromyosin during the

ATP hydrolysis. By the use of the fluorescent probe attached to F-actin it was shown by Mihashi that the mobility of a local structure of actin increases with the addition of heavy meromyosin in the presence of ATP. Such an increase of mobility is not found in the case of the complex having no Ca^{2+} . On the basis of these experimental results discussions are made on the possible role of the structure change of F-actin or thin filaments during contraction and relaxation.

18. Membrane potential, activation of contraction and relaxation in the bullfrog ventricle. M. GOTO, Y. KIMOTO and Y. SUETSUGU (*Dept. of Physiol., School of Med., Kyushu Univ., Fukuoka*)

The membrane potentials, currents and contractile responses were measured in the bullfrog ventricular trabeculae under voltage clamp conditions. The threshold potential for fast inward current was -62 mV and that for tetrodotoxin insensitive current, -58 mV. At stronger depolarizations up to $+20$ mV, the contractile tension increased, showing a sigmoid curve in the presence of tetrodotoxin. The tension development depended strongly on the duration of depolarization, and increase in duration augmented the peak tension, first by increasing the rate of rise of tension and later by prolonging the time to peak tension. After showing the peak at about 2 sec the tension decayed gradually. No second rise of tension, however, was observed for long (up to 120 sec) and strong ($+30$ mV) depolarizations.

Next, membrane currents responsible for initiation of contraction and relaxation were

studied. The fast Na current appeared to play a minor role less than 5 % of the maximal tension, while the slow channel was principally important. Ca-Na antagonism was found in this slow channel. No direct contribution of the anomalous and delayed currents for the initiation was noticed. Na-depletion experiments revealed that a steady outward current due to elimination of leaky Na current was accompanied by tonic contracture and that kinetics of phasic tension development in response to rectangular depolarization was quite different from that of relaxation after repolarization, which appeared in simple exponential decay. Na ions accelerated the decay by decreasing the time constant and appeared indispensable for relaxation. These results suggest two kinds of E-C systems in the bullfrog ventricle; one is the slow Ca inward current and the other, the steady outward current due to a decrease in driving force to Na ions.

19. Feedback interactions between contraction and activation in cardiac muscle. R. KAUFMANN (*Inst. of Physiol., Univ. of Freiburg/Br. Germany*)

It has long been known that during a single twitch the time course and the intensity of the contraction depends on the mechanical conditions imposed. As a general rule it is found that

tension development tends to prolong and shortening tends to abbreviate the active state. This has been observed in skeletal muscle but seems to be a more prominent feature in the mam-

malian heart muscle. In heart muscle, any contractile element displacement (regardless of whether the muscle shortens actively or is passively stretched) leads to a decline of contractility, an "uncoupling effect" as described by BRADY which is more pronounced the later after stimulation that displacement takes place. On the other hand, when a muscle is shortening against increasing afterloads or when shortening is interrupted by only a brief isometric period the duration of mechanical intensity is prolonged.

With these features in mind, one must conclude that in skeletal muscle but more so in the mammalian myocardium either a force-sensing system exists which feeds back positively upon the contractile machinery or, alternatively, there must be a displacement sensor connected to the contractile system by a negative feedback. In each case the system represents some kind of an "internal contractility control" operating very

quickly but only during the contractile cycle in question.

This system must be clearly distinguished from another group of newly-detected, self-regulatory phenomena which operate in the opposite sense via a contraction-excitation recoupling loop thus extending their influence over several subsequent beats. Here, any displacement of the contractile elements tends to prolong the action potential thereby increasing the intensity of the subsequent beats. On the other hand, tension development abbreviates the corresponding action potential consequently to a negative staircase effect.

Experiments will be presented demonstrating both types of regulatory control of contractility. Any results will be discussed in terms of the actual concept of muscular activation and basic cardiac mechanics.

20. Action potentials of sinus node fibers through a double sucrose gap method. H. IRISAWA (*Dept. of Physiol., Hiroshima Univ., School of Med., Hiroshima*)

Since the double sucrose gap method has given reproducible results in atria (Rougier, Vassort and Stämpfli, Brown and Noble) and ventricular fibers (McGuigan), a similar technique was applied to small strips cut from the sinus node of rabbits. When the central gap was 0.6 mm in width, it was possible to record pacemaker potentials.

The amplitude of the action potential was less than 35 mV indicating a considerable short circuiting factor and an injury to the fibers during preparation. However, it was possible to identify the true and follower cells with this technique. The true cells are less sensitive to Na removal and to constant current application than the follower cells.

Voltage clamp with sucrose gap method was far from ideal, but has allowed to obtain qualitative informations. The clamp results show a

time dependent decrease in outward current on hyperpolarization, which showed a reversal of current direction when the strong hyperpolarizing pulses were applied. Clamping to the region of zero membrane potential, showed an inward current transient followed by an outward current. Outward current remained almost constant as a function of time when the depolarizing step was small, but showed a slow increase when the depolarizing step was larger. Clamping back to the resting potential from the region of zero membrane potential resulted in a tail of outward current. It is suggested that the mechanisms underlying during diastolic depolarization are much in common between S-A node and ventricular Purkinje fibers (This work has done in the Physiologisches Institut, U. of Bern, when the author has spent sabbatic year).

21. Beating of myocardial cells in monolayer culture. K. GOSHIMA and Y.

TONOMURA (*Dept. Biol., Fac. Sci., Osaka Univ., Toyonaka, Osaka*)

Single myocardial cells (M cells) from embryonic mouse heart beat spontaneously and rhythmically in monolayer cultures. Separate M cells beat at different rates, but the beats of M cells became synchronized when the cells were connected even through intermediate strain cells, e. g., FL or HeLa cells. When a microelectrode was inserted into an intermediate FL cell, a rhythmical depolarization potential (about 5 mV) was observed. Electron microscopy showed nexuses in the region of intercellular contact between M and

FL cells. These observations indicate that the synchronized beating of M cells mediated by FL cells is achieved by electrotonic transmission through the nexuses between M and FL cells.

The beating of single M cells was inhibited by the treatment with phospholipase C. This inhibition was reversed by the addition of lysophosphatides (lysolecithin and lysophosphatidylethanolamine). This observation suggests that the role of phospholipids is important in the beating of M cells.

22. The viscous-like force in the partially activated muscle. H. MASHIMA

(*Dept. of Physiol., Juntendo Univ. School of Med., Tokyo*)

The force-velocity relation of the skeletal muscle was described by Hill in terms of a simple hyperbolic equation :

$$(P+a)(v+b)=b(P_0+a) \quad (1)$$

$$\text{or } P_0 - P = (P_0 + a) \frac{v}{v+b} = F_v \quad (2)$$

where P is the load, v is the velocity, P_0 is the maximum isometric tension, a is the heat constant, b is the rate constant of energy liberation and $(P_0 - P)$ or F_v is the velocity-dependent tension-loss or the viscous-like force. These relations are valid only in the fully activated muscle, in which the contractile force equals P_0 . On the other hand, when the muscle was stimulated by a. c. of 200~500 Hz in the excess potassium solution, the mean membrane potential was depolarized to a certain level and as a result of partial activation various steady contractile forces less than P_0 were obtained, depending on the intensity of a. c. (*Jap. J. Physiol.* **18**, 403 and 417, 1968).

Using the small bundle, 500~800 μ in diameter, prepared from the semitendinosus muscle of the frog, the force-velocity curves of the partially activated muscle were determined at the standard length, L_0 , at 10°C. All curves were

hyperbolic ($a/P_0 = 0.23 - 0.29$, $b/L_0 = 0.85 - 0.9 \text{ sec}^{-1}$) and F_v was exactly proportional to the contractile force. This fact implies that the viscous-like force, as well as the contractile force, would be proportional to the number of active cross-bridges between thick and thin myofilaments. The same kind of hyperbolic relation was found in the lengthening muscle by the load larger than P_0 ($a/P_0 = 0.4$, $b/L_0 = 0.85 \text{ sec}^{-1}$). The value of F_v on lengthening was 1.4 times larger than that on shortening. So we obtain, instead of eq. (2),

$$F_v = F - P = \frac{F}{P_0} (P_0 + a) \frac{v}{v+b} \quad (3)$$

where F is the contractile force. And eq. (1) was generalized to the forceload-velocity relation :

$$(P+A)(v+B)=B(F+A) \quad (4)$$

where $A = (F/P_0)a$ and $B = b$. Finally, it was confirmed that these equations were also valid during the change in contractile force. Therefore, these equations represent an instantaneous contractility of the muscle and F can be treated as a function of time. It is concluded that in the partially activated muscle the number of active cross-bridges would be reduced.

23. The energetic aspects of excitation-contraction coupling. W. F. H. M.

MOMMAERTS (*Dept. of Physiol., Univ. of Calif., School of Med., Los Angeles*)

(1) This presentation will deal with the energetic aspects of excitation-contraction coupling. This problem has been under study in our group for some years ; recently we have reached good answers as the result of the work of Homsher, whereas some of our findings have been independently reached by Smith (University College London).

The guiding thought is that EC-coupling involves a number of events in which calcium ions are of central importance. Specifically, we may propose that calcium ions are released from some storage site, that they move toward and interact with troponin-tropomyosin with several consequences not yet distinguishable, that they become detached from these sites of action and return to the same site of storage (or perhaps to a slightly different one, if we go e. g. from a state of full rest to one of steady-state activity). All these events have heat effects of unknown magnitude and sign. But over a complete contraction-relaxation cycle in a steady-state, everything returns to the original condition and all the thermal effects cancel. What remains, then, is the thermal effect of the metabolic reactions which we may assume to drive the non-spontaneous parts of the whole cycle.

How can the activation event be experimentally separated from the contractile responses which are likely to have larger energetic accompaniments? In the four component model we have derived, the total energy E in a twitch is given by :

$$E = A + f(P, t) + \alpha(-\Delta L) + W$$

in which A is the activation heat ; $f(P, t)$ a heat term related to the presence of tension P , of which the time parameter has not been independently identified ; $\alpha(-\Delta L)$ is the shortening heat, which is the waste heat dissipated in the work process, which will occur at less than perfect transformation, and also contains an

entropy term ; and W is the external work. There will also be some internal work which can be evaluated, and which adds its own relatively small contributions to the last two terms in eq. (1).

The work by Homsher *et al.* (and in part that of Smith) has achieved the separate demonstration of the terms of eq. (1). What matters in the present context is that means were sought to eliminate all terms but A : a thermal measurement then yields the activation heat, and a corresponding biochemical measurement indicates the corresponding chemical change.

The key to our approach and that of Smith lies in the observation that the frog semitendinosus muscle allows itself to be stretched, without damage, to lengths where the A and I -filaments no longer overlap, so that all mechanical responses cease because no cross-bridge interaction remains. When such a muscle is gradually stretched between standard length and maximal length where filament interaction ceases, both isometric heat and tension fall, and a plot of Q against P is rectilinear. A is obtained by extrapolation of that plot to zero tension, or by direct measurement at such length that the tension has been eliminated. And the accompanying metabolism is measured by chemical analysis under the same condition.

The result is that in a semitendinosus muscle which has been well rested the value of A is close to 1 m cal per gram. At 0° , it is elaborated in two phases, a very rapid one and a smaller and slower one. The former is not temperature dependent, and may be regarded as the sum of the enthalpy effects of the liberations of calcium ions and their interaction with the troponin sites ; the slow phase has a high temperature coefficient, and is ascribed to the return of the resting distribution under the action of a driving reaction. When a series of twitches is given, the

value of A becomes reduced and settles at a steady-state value of about 0.6 in cal per gram per twitch.

The chemical studies have so far been mostly directed toward series of 10 activations in such a series, and show a breakdown of 0.055 micro

mols of ATP or PC per activation cycle. Thus, the chemical driving reaction has been identified as a splitting of ATP, which is after-all not unexpected in view of what has been learned about the biochemical properties of isolated sarcoreticular fragments.

Discussion :

Activation heat and excitation-contraction coupling. K. YAMADA (*Dept. of Physiol., Juntendo Univ., School of Med., Tokyo*)

The results from Prof. Mommaerts' laboratory and those from University College support the idea that A. V. Hill's 'activation heat' involves actomyosin activity. Thus, for instance, measured at very short muscle lengths heat becomes, say, 50% of twitch heat instead of, say, 20%.

The first problem that I would like to raise is the fact that the amount of ATP split in

FDNB-poisoned muscle stimulated at very short lengths (Davies and co-workers) is much less than heat liberated.

The next point refers to the discrepancy between the results of Dr. Homsher et al. and those of Cris Smith. Smith has given smaller value of A than Homsher et al.



第 21 回 西 日 本 生 理 学 会

日 時：昭和45年10月17日・18日
場 所：北九州市小倉区田町375 ひびき荘
当 番：野代平治

1. カエル口蓋の線毛上皮細胞ならびにその運動神経の刺激実験

塚 伯毅 (九州歯大, 生理)

私はカエル (*Rana nigromaculata*) の口蓋粘膜の線毛上皮細胞ならびにこの細胞を支配する運動神経を対象として電気刺激による幾つかの刺激実験を行なった。実験は室温 18~23°C の下でおこなった。ここに実験結果を総括して報告します。

1. 刺激閾曲線と運動神経と線毛細胞について比較すると線毛細胞の曲線は線毛運動神経に比べて低位である。ただし後者の刺激閾測定はアトロピン使用により両者の連絡を遮断して後行なった。線毛細胞の基電圧は0.60~0.85 volt, クロナキシーは0.55~0.40 msec, これに比し運動神経の基電圧は1.30~1.70 volt, クロナキシーは1.20~0.75 msec であった。

2. 刺激閾測定は普通の口蓋にある線毛粘膜および新生の線毛粘膜について行なったが両者の測定値はおよそ一致した数値を示しました。

3. Accommodation の測定を行なった。10実験例の平均について運動神経はslope 36.3, accommodation time (λ) 27.52 msec, 線毛細胞は slope 18.71, accommodation time (λ) 53.43 msec であった。

4. 線毛細胞は運動神経の刺激またはこの細胞の直接刺激によって線毛運動を行なう。このような細胞外からの刺激に対するこの細胞の運動を反応性運動 (reactive movement) と呼ぶことにします。単一の有効刺激に対するこの細胞の反応性運動の持続時間は4.5~5.5 sec, この持続時間は刺激の強さによる影響されません。

5. 閾下刺激はこれを適当な刺激間隔で2度あたえたと閾刺激の効果がえられる。このような効果は線毛細胞についても運動神経についても認めることができました。

6. 線毛細胞ならびにその運動神経についても興奮に伴う不応期の存在することを認めるがその数値を正確に測ることはできなかった。

2. カエル口蓋粘膜の走査型電顕像

中原 敏, 中村修一, 本田栄子, 香西博之, 牧野敬美, 大曲統司明 (九州歯大, 生理)

カエルの口蓋粘膜を走査型電顕で観察した。試料は1% osmium で固定したのち, sonicator を用いて粘液を除去した。さらに, Zenker 液 (昇汞0.2~0.5%とする) で後固定したのち, 脱昇汞し通法の如く資料を作成した。また線毛の再生についても観察を行なった。すなわち, 口蓋の線毛上皮面に10% H_2SO_4 を滴下することによって, 線毛細胞を剥離し, これらの線毛細胞が日時の経過と共にどのように再生するかについて観察を行なった。

口蓋粘膜全面にわたって線毛が密生しており, 弱拡大ではピロード面を思わせる。強拡大では密生した線毛が植立しているのが観察された。このような線毛は, 口蓋に多数存在する小溝中にも認められ, 小溝壁に相対して植立している。

密生した線毛中に, ところどころ台地状に線毛の存在しない場所がみられる。この台地状に見える所は感覚丘 Sinnes hügel であり, この部に化学感覚の受容器が存在する。この部分の強拡大で, 表面に多数の六角形をした細胞が配列しているのが認められる。これらの細胞の境界は明らかであった。個々の細胞の大きさは最大径7~9 μ あるが, 小さいものでは4 μ 前後のものも存在する。しかし, これらの細胞の形態学上の差異は認められなかった。これらの感覚細胞の表面には豊富な microvilli が認められる。この感覚丘は周囲の線毛上皮の面よりわずかに盛上っているが, 線毛面よりは可成り低く見える。通常, 感覚丘には線毛は存在しないが, 時に迷入した線毛細胞を認めることもある。

線毛中に直径3~5 μ 程度の球形の構造物が可成り多く認められる。この構造物には線毛は認められない。小顆粒が融合したような外観を呈する。これは退化した線毛細胞ではないかと考えられる。

H_2SO_4 を作用させた標本の中, 初期のものには上皮の剥離した像が認められるが, 10日前後経過

したものではこのような剥離像はあまり認められず短かい線毛の存在が認められた。

3. ハエの視覚系による運動方向と速度の分析機構

三村珪一 (長崎大, 教養)

センチニクバエ (*Boettcherisca peregrina*) の視覚系各部 (主として optic medulla と optic lobula) から、微小電極を介して、単位放電を記録し、運動対象の方向分析と総合の機構を追究して来ているが、今回は方向分析のまとめに、速度分析を関連づけることを目的とした。

光点 (視角約1度) の運動方向に関して、4種のユニットが見出された。第1は方向如何にかかわらず運動に反応するもの、第2は一方向運動に優位に反応するもの、第3は一方向のみに反応する受容野が、二つ以上空間的位置を異にして、単に加え合わされたような受容野をもつもの、第4は第3のような単なる加え合わせでなく、一定の秩序の上に加え合わせ (例えば回転運動のような) がなされたものである。第1型のうち受容野の比較的狭い (最長径が視角90度未満) ものは末梢側 (medulla) に集中し、広い (90度以上) ものは中枢側 (lobula) に存在した。第2, 第3型は medulla から lobula にかけて広く見出され、第4型は lobula と脳への経路にかけて見出された。刺激光点の運動速度が増すにしたがい、反応する放電頻度が (a) 増加するもの、(b) 変化しないもの、(c) ある特定の速度 (主として 0.4~1.5 ラジアン/秒) で、極大頻度となるもの、(d) 減少または抑制されるものがあった。(a) は主に medulla と lobula へ至る間で見出され、(b) は medulla のみに、(c) は lobula から脳への経路で見出された。方向弁別に関する上述の4種の型との対応をみると、(a) は第2, 第3の型、(b) は第1の型、(c) は第4の型のユニットにそれぞれ見られた。

以上から、視覚系のうち medulla は方向や速度などの運動対象の基本的な性質を分析する場合であり、その中枢の lobula は、それら分析された情報を総合する場であることが推測された。

4. 化学修飾剤によるラット味神経応答の変化

野間昭典, 日地康武 (熊本大, 医, 第二生理)

味覚の初期過程における刺激分子と受容体分子

との複合体の形成にアミノ酸残基が関与しているかどうかを調べるために、比較的温和な条件下で -SH 基と結合する PCMB, NEM, IAA, および主として -NH₂ 基と結合する FDNB の味受容器に対する作用を、ラット鼓索神経より四基本味液に対する応答を記録することにより調べた。5 × 10⁻⁵ M PCMB を pH=7.4 で20分間、あるいは 10⁻³ M NEM を pH=8.0 で20分間舌に与えると、シヨ糖に対する応答のみが抑制され食塩、キニーネ、塩酸に対する応答はほとんど影響されなかった。四基本味覚に対する応答は PCMB, NEM の上記濃度の 1/10 の濃度では影響されなかったが、10倍の濃度ではすべて抑制された。長時間 5 × 10⁻⁵ M PCMB を与えた時、シヨ糖に対する応答は初めの20ないし30分間は徐々に減小し、その後一定の値を示すにいたった。60分後に舌を水で洗うとシヨ糖応答は徐々に回復した。NEM による抑制効果も、舌を水で洗うことにより10~20分で消失するのが見られた。PCMB あるいは NEM に -SH 基の保護剤であるメルカプトエタノールを化学修飾剤の2倍濃度にあらかじめ加えた溶液を舌に与えた場合は、以上のような抑制効果は見られなかった。さらにシヨ糖に対する濃度、反応曲線を正常な状態と PCMB, NEM による抑制時において求め解析した結果、PCMB, NEM によるシヨ糖応答の抑制はいわゆる競合的であることがわかった。一方 -NH₂ 基を主として修飾する FDNB は 5 × 10⁻⁴ M, pH=8.0 で食塩、キニーネ、塩酸に対する応答には影響しなかった。この場合抑制された応答は舌を水で洗っても回復しなかった。以上の結果から -SH 基は味覚受容器表面膜におけるシヨ糖の受容過程において重要な働きをもつものと考えられる。

5. 糖濃度、味神経応答曲線の解析ならびに糖アルコールの刺激効果

野間昭典 (熊本大, 医, 第二生理)

舌の各種糖刺激に対するラット鼓索神経の応答を電気的積分回路を通して記録し糖分子と receptor site との反応を考察した。積分応答の時間経過を見ると、約 0.5 M 以下の濃度では糖応答の大きさは最初の急速な立ち上りの後、時間とともに小さくなったが、それ以上の濃度では逆に大きくなる。この現象は単糖類、二糖類いづれにも見ら

れるが、特に単糖類に対する応答で顕著で、急速な立ち上がり直後の部分 (initial response) とその後ゆっくりと変化する部分 (steady response) が区別できた。一般に応答の大きさ R と濃度 C の関係は、平衡定数 K と最大応答 R_m と receptor site 1 個に結合する刺激分子の数 n をパラメーターとした次の式によって表わされる。

$$R = R_m / (1 + 1/K \cdot C^n)$$

この式を変形すると、 $1/R = 1/R_m + 1/R_m \cdot K \cdot C^n$ となる。そこで糖に対する initial response と steady response につき、 $1/R$ を $1/C$ と $1/C^2$ に対してプロットしてみた。Sucrose と maltose に対する応答では、 $1/C$ に対してプロットすると直線関係がえられるが、 $1/C^2$ に対してプロットすると曲線になった。一方 fructose と glucose に対する応答では $1/C$ に対してプロットすると曲線となったが、 $1/C^2$ に対してプロットすると直線関係がえられた。これ等の結果から、ラットの味覚受容器においても昆虫と同様、receptor site 1 個に対して二糖類ではその 1 分子が、単糖類ではその 2 分子が結合することによって味応答が生じると考えられる。

一方糖アルコールに対する鼓索神経の応答を記録すると、sorbitol は sorbose と、malbitol は maltose と、mannitol は mannose とほとんど同じ応答の大きさ、積分応答のパターン、off response を示す。このことは、ラットの糖受容器の刺激には糖分子の環状構造は不可欠なものではないことを示すと考えられる。

6. ミツバチ単眼の光受容過程

青木 清, 桑原万寿太郎 (九大, 理, 生物)

ミツバチの単眼の電気生理学的研究はこれまで Goldsmith & Ruck (1958), Yanase (1961) 等によっておこなわれている。これらの研究は光受容細胞あるいは単眼神経からの細胞内記録によるのではなく、ERG の記録によって単眼の光受容過程を調べている。ミツバチのハタラクチバチの単眼に 2 M KCl あるいは染色液を充した先端約 0.2 μ 以下のガラス管微小電極を刺入し光照射によって生ずる視細胞・単眼神経における膜興奮過程を調べた。単眼上部より微小電極を刺入していくと約 50 mV の静止電位が測られた。光照射によって生じる脱分極性の受容器電位は約 50 mV の “dynamic

phase” と約 30 mV の “static phase” からなる受容器電位の amplitude から各波長における相対的な活動分光曲線を求めると約 340 nm (紫外部) と約 490 nm (可視部) の 2 点にピークがあった。Yanase (1961) が E·R·G より求めた活動分光曲線とほぼピークの点は一致する。受容器電位が記録される視細胞レベルから電極をさらに深部に 200~300 μ 刺入すると、約 30 mV の静止電位が測られる。そのとき光照射を与えると、約 5~10 mV の陰性の緩電位に約 10~20 mV のスパイクが乗った応答を記録した。この電位発生部を電極による染色法で染色し、組織学的に単眼神経部位であることを確認した。またこの電位が記されたとき 0.1% procaine を与えると十数分後にスパイクが消え陰性の緩電位のみが残った。単眼神経部位から記録されるスパイクの数から活動分光曲線を求めると、受容器電位より求めた曲線と同じ約 340 nm (紫外部) と約 490 nm (可視部) の部分に二つのピークがあった。しかしながら単眼神経部位から記録される陰性電位とスパイク発生についての関係は、視細胞と単眼神経のシナプス構造と関連して、今後の問題である。

7. ミツバチの脳内における嗅覚の経路と嗅覚におよぼす単眼の役割

鈴木 光, 立田栄光 (九大, 理, 生物)

Methyl-ethyl-ketone をニオイ刺激物質として、ミツバチ (働きバチ) の脳内における嗅覚反応を電気生理学的方法でしらべた。

昆虫の脳内における嗅覚反応については、すでに三村, 立田 (1968) によってハエでしらべられ、ニオイに対して興奮性のものと抑制性のものがあり、興奮性のは脳全域で、抑制性のは trito-cerebrum でみられると報告されている。

ミツバチにおいてもハエと同様に、ニオイに対して興奮性の反応と抑制性の反応がえられたが、これらの反応のえられた場所は、Jonescu (1909) により調べられた嗅神経の経路とほぼ一致する。すなわち、アンテナから来た嗅神経は嗅葉のところでシナプスを介して、脳の奥の方を通過してキノコ体 (mushroom body) のカサの部分に入り、キノコ体の α -lobe に至り、さらにそれが脳の表面付近にひろがっている、という経路である。

また、嗅覚におよぼす単眼の影響も三村, 立田

(1968)などで報告されているが、ツミバチでも単眼照射が嗅反応を抑制したり増大たりするものや、単眼照射をしている状態と、していない状態とで嗅反応の pattern の異なるものがみられ、単眼に光が当たっているときと、暗いときとで嗅反応の異なるものには、単眼照射によって直ちに元の反応が回復するものと、元の反応が回復するのに数分を要するものとがみられた。

単眼の光に対する反応は食道の上の部分で tonic な反応としてえられたことなどから、単眼神経が嗅葉付近にまで来ていて、嗅覚に何らかの影響を与えているのではないかと考えられる。

8. 周期性の認定に関する検討

佐々木 隆 (熊本大, 体質医研, 生理)

周期性の現象の解析法のうち、周期が既知の場合には、Cosinor 法が有効な手段の一つであることを、2, 3の実験例からあきらかにしたが、定常状態ではなく、transient な場合に求められた振幅および位相の信頼性、換言すれば周期性の存否を認定する基礎的な事項について、若干の検討を加えた。

本質的に正規分布をする一連の観測値の時系列について、もしこれに周期性が存在しておれば、Cosinor 法によって決定された波を分離した残差の分散は、もとの正規分布の分散よりも有意に小さくなる筈である。したがって両者の比をとることによって、周期性の存否を判定する尺度とすることが可能である。また算出された振幅の平方と残差の分散との比も有力な尺度たりうことは、これが S/N 比と相似の意義を有することからもあきらかである。

これらの点を理論的に追求すると、一定の周期で正弦波状に変動する観測値

$$y = y_0 + a \cos(\omega t + \varphi)$$

の分布は $m=n=0.5$ とした場合の β 型分布にしたがう。すなわちその頻度関数は

$$f(y) = \frac{1}{\pi \sqrt{a^2 - (y - y_0)^2}}$$

であらわされる。そしてこの分布の範囲は勿論 $y_0 \pm a$ であり、平均のまわりの2次のモーメントは $a^2/2$ である。しかし現実の問題としては、これに誤差が重畳した場合を取扱うことになる。

そこで電算機を用いて矩形型乱数を基本にして

β 型乱数および正規型乱数を作ることによって、この問題を simulate して、1周期内の観測回数がそれぞれ4, 9, 16回の場合について、その概況を検討した。

9. ノルアドレナリンならびにアセチルコリン脳室内投与時の深部体温変動に対する内分泌系の関与について

村上 憲 (熊本大, 体質医研, 生理)

カイウサギの脳室内にノルアドレナリン (NA) ならびにセロトニン (5-HT) を微量投与すると、体温調節反応が賦活せられ深部体温の変動が招来せられるが、これを体熱出納の面より検討し、ノルアドレナリン投与時には産熱系の賦活をひきおこし、アセチルコリン (Ach) 投与時には放熱系の抑制をひきおこすことにより、それぞれ深部体温の変動がおこることを明らかにした。しかしこれら深部体温の変動はその持続時間が比較的長く、産熱・放熱各系への神経作用のみでは説明できにくい点のある所から、内分泌系の関与について検討を行なった。特に体温調節作用への関与がすでに明らかにされている甲状腺、視床下底部弓状核を予めそれぞれ摘出、破壊した動物について NA 10 μ g の脳室内微量投与を行なったが、いずれも対照にくらべて直腸温上昇度は著明にすくなかった。しかし甲状腺摘出動物と弓状核破壊動物との間にははっきりとした反応の差異を認めることはできなかった。すなわち NA 脳室内投与による産熱系の賦活は視床下部-下垂体-甲状腺系の活動如何によって大きく影響をうけることが明らかになった。なお無処置動物について NA 投与による直腸温上昇時に血漿 FFA レベルを検すると、NA 投与前に比し低下しており、NA 投与による直腸温上昇には脂質代謝の亢進が関与しておるものと推察せられる。なお甲状腺摘出動物においては NA 投与による直腸温上昇は小さいが、血漿 FFA は、無処置動物の場合と同様に投与前に比し矢張り低下している。Ach 50 μ g 投与による直腸温上昇反応については、弓状核破壊動物では著変は認められなかったが、甲状腺摘出動物では直腸温上昇度はすくなくその原因については目下検討中である。

10. 後部視床下部の体温調節生理学的意義につ

いて

高田重矩, 村上 憲(熊本大, 体質医研, 生理)
後部視床下部が体温調節にどのような役割を演じているかを検するために, この領域に温度下降を特異的に受容する冷受容細胞が存在するか否かについての検討をおこなった. カイウサギについて後部視床下部の局所的冷却を種々の程度におこない, ふるえにおよぼす影響を観察したが, ふるえには全く変動を認めることができなかった. すなわちこの部には全く温度変化を受容するようなニューロンは認められなかった. ついで視床下部後部の各所をごく細い電極で刺しやかなる体温調節反応を呈するかを検したが, ごく限局した部位において寒冷反応時に認められるふるえが発現した. すなわちカイウサギにおいてもその後部視床下部にはふるえ中枢が限局して存在することを認めた. そしてこれに隣接した部位には, その部の電気刺激によりふるえが全く抑制されてしまう, ふるえ抑制中枢が存在していることを明らかにした. ついでかかるふるえ中枢の電氣的活動を検したが, この部は皮膚温度受容器ならびに前部視床下部の温度受容器からの信号によって賦活されることが明らかとなった.

以上の諸成績から, 後部視床下部にはそれ自身深部温を受容し体温調節反応を賦活するしくみを持っていないのであるが, しかし後部視床下部には熱産生に関する神経機構を包含しており, これら神経機構の賦活は皮膚よりの温度感受に基ずく入力によって活動がおこされ, さらに冷却が進んで前部視床下部が下降するにいたると, 顕著なふるえ反応の賦活が招来されるのである.

11. 寒冷血管反応に関する 2, 3 の問題点

谷国勝美, 川端五郎(山口大, 医, 第二生理)

18~23才の男女学生 118 名について, 手の中指を 0°C の氷水中につけた時の寒冷血管反応を測定し, 次の二つの問題点について検討した(5月から6月にかけて, 室温 21~24°C で測定).

1. 寒冷曝露指の皮膚温度変動と, その対照指(外気中にある反対側の手指)のそれとの間には, 時間的平行関係(相関の程度: 寒冷曝露時間中, 左右の皮膚温の変動が平行している時間の割合をもって表わす)の大きいものから小さいものまで個体差がみられる(相関の程度の平均値 0.48

±S. D. 0.11). また寒冷曝露後, 反動的に皮膚温上昇して最初の頂点に達するまで(前動揺期)と, その後の皮膚温変動の激しい時期(動揺期)とに分けてみると, 前者では対照指との相関の程度高く(0.60±0.17), 後者では低い(0.41±0.13). ところが, 両側の手指を共に寒冷曝露すると, 寒冷血管反応の相関度は何れの被検者でも殆んど 1 に近くなった(例: 寒冷曝露指と対照指との相関度 0.30 の被検者が, 両手指を共に寒冷曝露すると, 両手指の相関度は 0.93 となった).

従来, 寒冷血管反応は, 知覚神経の軸索反射による動静脈吻合枝および小動脈の収縮・拡張のためとされているが, 上記の結果はさらに血管運動神経による中枢性支配の重要性を考えさせる. すなわち, 寒冷血管反応の発現は, 局所性軸索反射と中枢性血管運動反射の組合せによるもので, その何れが優勢になるかで両手指の皮膚温変動の相関度に個体差を生ずるものと思われる. また寒冷刺激が急激である程中枢性支配が優勢になると思われる.

2. 測定例のうち, 山口県瀬戸内側生育者 41 名と同県内陸および山陰側生育者 21 名(何れも 18~20 才の女子学生)の局所耐寒性を比較すると, その判定法の何れの因子についても両群間に有意の差はなかった. これは, この程度の気候の差では局所耐寒性に影響を与える程の激しさがないからであろう.

12. コンニャクの栄養生理学的研究 第 VI 報

徳満 豊(鹿児島純心女子短大), 関 志比子(鹿児島大, 医, 第一生理)

さきに, コンニャク粉末のメタノール抽出溶液にふくまれる血圧降下物質について, 2, 3 の化学分析を行なった. 今回は, メタノール抽出溶液の濃縮, メタノール添加を繰り返すことにより, 分画を試みた. 判定にはカイウサギの血圧降下, ニンヒドリン反応, 抽出液の比色などの方法をとった.

コンニャク粉末を水で溶解し, メタノールでマンナンを除去, メタノール溶液を減圧濃縮(これを原液とする)する. 原液にメタノールを加えて沈殿物と溶液に分離し, 溶液は再び濃縮し, これにさらにメタノールを添加する. この操作を繰り返す, 3 回目にはえられた沈殿物(PpV)は水溶液とし

て実験に供した。溶液は濃縮液 (Ss III) として実験に用いた。Pp V, Ss III 共にニンヒドリン陽性であり、セファデックス G-75 による分画では同様のフラクションにニンヒドリン陽性物質があらわれる。このフラクションは原液の場合と同様の結果であった。しかし、Pp V では血圧降下の活性は消失し、Ss III では強く残った。また、ペーパークロマトによる分離では、原液の場合にみられた、特徴のある Rf. 0.63, 0.56, 0.47, 0.39, 0.34 のスポットのうち、Ss III では 0.63, 0.47, 0.39 だけが残り、Pp V では 0.47 だけであった。このことは、Rf 0.63, 0.47, 0.39 の物質が何らかの血圧降下活性に参与していることを推察させる。

また、透折による膜内液中の血圧降下物質の消失を確実にするため、1 昼夜透折に使用した、膜外液を濃縮して、血圧降下作用のあることを確めた。

13. 精巣アスコルビン酸の分泌に関する研究

古場久代, 山下一邦 (長崎大, 原研, 生理)

線毛性 gonadotrophin (HCG) により、精巣において androgens が合成され遊離されることは古くから知られているが、この時のアスコルビン酸もまた血液中へ遊離されるか否か、もし精巣中からアスコルビン酸の遊離がおこるならば、ステロイドホルモン生合成阻害剤でどのような遊離態度をとるか、について検索した。

ネブタール麻酔下でイヌの左精巣静脈中に T 型カニューレを挿入し、精巣静脈血を採取して実験に供した。

HCG i. u. i. u. or 40 i. u./kg の投与で、精巣静脈血中にアスコルビン酸の著明な増加が認められた。この増加は精巣ホルモンの分泌増加に先行する傾向を示した。ついでステロイドホルモンの生合成阻害剤である methylenedianiline の 20 mg or 60 mg/kg を前処置の後に、HCG の 20 i. u./kg を投与したが、精巣アスコルビン酸の分泌は認められなかった。この事は、methylenedianiline の作用によるものと考えられる。

つぎに HCG i. u./kg 投与後に methylenedianiline 60 mg/kg を処置すると、HCG による androgens の分泌増加は著明な抑制を受けたが、精巣アスコルビン酸の排出は何ら影響を受けなかった。精巣中の androgens の生合成で dehydrogena-

tion or hydroxylation 反応の阻害が起る前に、アスコルビン酸は織組中から遊離されているのではないかと推測できる。

これらの事より、精巣において、HCG は、精巣中のアスコルビン酸を容易に血中へ遊離することができる。さらに、そのアスコルビン酸の遊離は、androgens の生合成に参与し、ホルモン生合成の過程における酵素反応系の活性に関係しているのではないかと予測できる。

14. 下垂体 ICSH の分泌と松果体

山下一邦, 清水 武 (長崎大, 原研, 生理)

ウシ松果体抽出液を成熟雄イヌの第3脳室内に投与すると、投与後下垂体 ICSH の分泌が高まることをすでに発表した。今回もその継続としていわゆる Parlow の方法を用い、松果体抽出液を脳室内に投与し視床下部-下垂体 ICSH 系の興奮度の変化を日を追って検討した。

松果体抽出液投与後3日目、10日目、30日目における視床下部-下垂体 ICSH 系の興奮度は投与後10日目でもっとも高まることが判った。ついでこのような松果体抽出液の効果は松果体中の主要な因子といわれているメラトニンによるのではないかと疑問に立って、松果体抽出液とメラトニンとの効果の比較を行なった。この際松果体抽出液では著明な下垂体 ICSH の分泌がみられたが、メラトニンではその効果がなかった。また生後2ヶ月目のイヌにおける成績では、松果体抽出液は視床下部-下垂体 ICSH 系の抑制がみられたが、メラトニン投与群では全くその効果が認められなかった。

15. Histamine による副腎皮質ホルモンおよび副腎髄質ホルモン分泌促進の比較

成田晋二, 柴田興彦 (長崎大, 医, 第一生理)

Nembutal で麻酔したイヌの副腎静脈血を採取し、その血漿中の 17-OHCS 量を Nelson-Samuels 法で測定し、また adrenaline および noradrenaline 量を von Euler-Lishajko 法の変法で測定した。0.2 mg/kg および 0.1 mg/kg の histamine の静脈内注射では副腎髄質ホルモン分泌速度は著しい増加を示した。副腎髄質ホルモン分泌速度の有意の増加は 0.02 mg/kg および 0.01 mg/kg の histamine でも見られたが、0.005 mg/kg および

0.0005 mg/kg の histamine では認められなかった。他方、副腎皮質ホルモン分泌速度の有意の増加は 0.005 mg/kg および 0.002 mg/kg の histamine では認められたが、0.001 mg/kg の histamine では見られなかった。したがって、副腎皮質ホルモン分泌促進作用についての histamine の最小有効量は副腎髄質ホルモン分泌促進作用についてのものよりも明らかに少量であり、副腎皮質ホルモン分泌調節機構は副腎髄質ホルモン分泌調節機構よりも histamine に対する感受性が高い。

16. 副腎皮質細胞の放射線耐性

清水 武, 仲宗根恵俊 (長崎大, 原研, 生理)

副腎部位に X 線を直接照射して、副腎皮質細胞の放射線に対する感受性を検討した。

雑種成熟イヌを用い、ネブタール麻酔下に腰部切開で副腎を露出し、副腎静脈より採血して Porter-Silber 法により 17-hydroxycorticosteroids の分泌量を測定した。

前回 (第20回西日本生理学会) に報告したように、1,000 R~2,000 R の副腎部位に対する X 線照射で分泌増加が認められたが、この分泌増加は中枢性のものか、末梢性のものによるか判然としなかった。そこで下垂体を摘除して 2,000 R 照射したところ副腎 17-OHCS の分泌増加は起らなかった。しかしこのことにより副腎部位に対する X 線照射の効果は、中枢性の機序によるものと思われた。

17. ラット肝細胞の細胞分裂を誘起する血中因子について

古閑睦好 (熊本大, 医, 第一生理)

細胞分裂制御の機構解決への一つの方法として、ラットの肝を切除したとき、いかにして残存肝の再生がなされるかをしらべる方法がある。循環血液中に細胞増殖を促進する物質があらわれるという報告があるが、前記の観点については不明である。またこの問題に近づいて肝細胞の分裂を誘起する方法がある。演者はここ数年、肝切除をしないラットについて肝細胞分裂誘起の報告をしてきたが、今回は生理的な血中物質による肝細胞の分裂誘起について述べる。

Linolic acid (Na) と cholic acid (Na) を生理

的食塩水に溶解した混液を、雄ラット (平均 140 g 体重) に 10 ml/kg 1 回静注した。細胞分裂数は肝の小切片を 50% 醋酸で処理後ゲンチアナ紫で核を染色し分裂核を算定した。対象正常ラットには殆んど細胞分裂像を認めないが、linolic acid 1~2.5 mg/100 g, cholic acid 1 mg/100 g を注射したとき、48 時間後の肝に 3~12/1000 核の分裂誘起がみられた。また肝組織になんらの障害を認めず正常の体重増加を認めた。夏季においては分裂誘起がおこりにくくなったので種々検討したところ、vitamin A alcohol (25~40 μg/100 g) の添加により分裂誘起効果をました。

腎細胞には分裂増加が linolic acid によっておこらず、また最近ラットの部分的肝切除後、血中に手術後まもなく遊離脂肪酸の増加することが報告せられた。以上のことから血中 linolic acid 量が肝発育の制御因子となるのではないかと考えられる。

18. 細胞間認識における細胞表面構造の役割

安倍紀一郎 (長崎大, 医, 第一生理), 川上 泉 (九大, 理, 発生物)

異種の分散細胞を混ぜると、細胞間に選別がおこり、同種の細胞同志選択的に集合する。この細胞間認識と集合の機構を細胞表面構造より考察する。ラット腹水肝癌 AH 130 と AH 7974 を glutaldehyde で固定し、細胞表面に存在する sialomucoprotein 最末端のシアル酸を neuraminidase で遊離させ、Ca⁺⁺ を含む PBS 中に放置すると細胞は選択的に集合する。Ca⁺⁺ がいないと集合しない。さらに、シアル酸の内側に存在する N-acetylhexosamine を Ba(OH)₂ 処理で遊離させると、細胞は集合しない。これは細胞の集合に N-acetylhexosamine が重要な役割を担っていることを示す。それゆえ、集合の選択性には N-acetylhexosamine のパターンが重要な役割を果たしている可能性がある。Glutaldehyde で固定した細胞は Hale 法により鉄コロイド染色されるが、neuraminidase で処理すると、鉄粒子は付着しないので、鉄粒子はシアル酸に付着すると考えられる。鉄染色した細胞を methacrylate 膜上に張付け、10 N NaOH で細胞のみ溶かすと、鉄粒子が細胞表面におけるシアル酸、したがって N-acetylhexosamine のパターンを反映して膜上に残

る。これを電顕で観察する AH 7974, AH 130 とも鉄粒子は網目状に細胞表面に配列しているが, AH 130 の方がより大きな目をしている。また細胞あたりの負電荷数は methylne blue 滴定法によると AH 130 は 8×10^9 , AH 7974 は 3.6×10^9 個である。この負電荷の大部分はシアル酸によるものと考えられる。また電顕像における鉄粒子数と負電荷数の関係より, シアル酸 50~100 個あたり鉄粒子 1 個が付着すると考えられる。以上より, 細胞の選択的集合そのものには, 細胞の生活活性は不必要であり, 細胞の集合力は細胞表面の N-acetylhexosamine, 恐らくはその疎水性により, またその選択性は, すなわち細胞相互の間の認識は疎水基のパターンによるものと考えられる。

19. ガマ灌流胃における塩酸分泌速度の連続描記法について

田中育郎, 脇田良彬, 松岡陽子, 安光千年 (熊本大, 医, 第一生理)

ガマ (または食用カエル) をウレタン麻酔あるいは中枢神経破壊により開腹し, 胃腸血管灌流法により, 腹腔腸間膜動脈から門脈へ, 酸素, 炭酸ガス加 Tyrod 液を送る。等圧の場合はマリオット瓶方式をもちい, 等灌流量の場合は強制ポンプ方式をもちいて, 灌流する。冷血動物であるから, 灌流液に血液 (赤血球) を必要とせず, かつ室温で実施可能, 特別な恒温装置は不要である。ただし温度による影響は, *in vitro* の実験と同様に, もちろん考慮しなければならない。

食道 (噴門部) から十二指腸 (幽門部) へ, またはこの逆方向へ, 水を流して, 胃内腔を洗い出す。この流れ出た水 (胃内容) を容器に受けて攪拌しながら, pH 電極を浸けておき, NaOH 滴定計に連動させて, HCl 分泌量を記録計に描記させる。流出した胃内容の容積が次第に増加することや, NaOH 滴定によること, 正確な HCl 分泌量を示すかどうかの疑問点が残るのが, この方法の欠点であるが, 胃から出てきた胃内容を中和して再び胃へ戻す循環方式よりも, 新鮮な無処置の水を胃へ入れる方式が, 生理的条件下にあると思われる。

灌流液の切り換えにより, たとえばヒスタミンの最小有効濃度などの測定が可能であり, 個体当

たりまたは体重当たりの胃全体の HCl 分泌速度を, 時々刻々連続的に計算できる。迷走神経や幽門部そのほかの臓器からの影響因子の除外も, 比較的容易であるが, 腸血管を分離していないので, 胃血管のみの灌流量に対する研究には不適当である。

20. 各臓器の組織呼吸における五炭糖類の影響

大西瑞男, 和田 翼 (鹿児島大, 医, 第一生理)

当教室はワールブルグ旧法の組織浮遊液に呼吸基質として D-glucose を用いるのが習慣であるが, 演者等は他の単糖類でも呼吸基質に利用できるかどうか検討している。前回東京の総会では六炭糖を用いたが中でも大脳皮質では D-mannose, D-galactose, D-fructose が D-glucose よりも 20~30% もの呼吸を促進した。腎皮質では D-fructose が D-glucose よりも 20% ほど呼吸を促進したが糖の影響はあまり受けにくいようである。今回は五炭糖類の D-xylose, D-ribose, L-arabinose, 2-deoxy-D-ribose で大脳皮質および腎皮質について検討した。先ず D-xylose は大脳皮質では 1% の呼吸抑制があり腎皮質では逆に 1% の呼吸促進があるが変化はほとんどない。また D-ribose では大脳皮質で 4%, 腎皮質で 2% の抑制があった。L-arabinose では大脳皮質で 1%, 腎皮質で 3% の呼吸促進がある。2-deoxy-D-ribose では大脳皮質で 3%, 腎皮質で 5% の呼吸抑制があった。以上のことから六炭糖においては呼吸基質として D-glucose に置き変わる糖類があることが確認できるが, 五炭糖類では D-glucose に置き変わる糖類は大脳皮質, 腎皮質を検討した限りではないようである。

21. 腎皮質組織呼吸におよぼすアミノ酸の影響

前田浩一郎, 深水 主 (鹿児島大, 医, 第一生理)

実験材料は健常カイウサギの全身灌流後の腎皮質を用い, アミノ酸はバリン (Val), イソロイシン (Ileu), リジン (Lys), トリプトファン (Try), スレオニン (Thr), メチオニン (Met) の 6 種を使用した。教室慣用 Ringer 液をブドウ糖添加 (加糖), 無添加 (無糖) の 2 種にわけ, 上記アミノ酸を加え最終濃度を 10^{-2} mol, 10^{-4} mol, 10^{-6} mol とし, コントロールはアミノ酸を加えない Ringer

液を用い、ワールブルグ旧法により、1時間、乾燥重量1mg当りの酸素消費を検討した。また糖の消費、乳酸産出も検討した。

Met: 酸素消費は加糖で 10^{-2} molが13%, 10^{-4} molが5%増加, 10^{-6} molは4%減少, 無糖は 10^{-2} molが11%, 10^{-4} molが6%, 10^{-6} molで7%増加。乳酸発生は加糖で濃度濃くなる程多くなり, 無糖では変化なし。糖消費は濃くなる程減少している。

ILeu: 酸素消費は加糖で 10^{-2} molが10%, 10^{-6} molが5%減少, 無糖で 10^{-2} molが7%, 10^{-4} molが4%増加。糖消費は濃くなる程増加, 乳酸発生は加糖で濃くなる程減少, 無糖では変化なし。

Val: 酸素消費は加糖で 10^{-2} molが5%減少, 無糖で 10^{-2} molが7%増加, 10^{-6} molが3%減少。糖消費は濃くなる程減少し, 乳酸発生は濃くなる程やや減少。

Thr: 酸素消費は加糖で 10^{-2} molが5%増加, 10^{-4} molで3%減少, 無糖は変化なし。糖消費は濃くなる程増加, 乳酸発生は加糖で濃くなる程増加し, 無糖は変化なし。

Tyr: 酸素消費は加糖で 10^{-2} molが3%減少, 10^{-4} mol 2%, 10^{-6} mol 3%と増加, 無糖で 10^{-2} molが16%, 10^{-4} molが3%と減少。糖消費は濃くなる程減少, 乳酸発生は加糖で濃くなる程減少, 無糖でやや増加。

Lys: 酸素消費は加糖で 10^{-2} molが36%, 10^{-4} molが4%減少, 無糖で 10^{-2} molが48%減少, 10^{-6} molが3%増加。糖消費は濃くなる程減少, 乳酸発生は加糖で濃くなる程増加し, 無糖も濃くなる程やや増加。

22. α 波の振幅と周波数についての観察

佐藤謙助, 深田高一, 佐田八郎, 永田行俊 (長崎大, 医, 第二生理)

10-20国際方式による成人脳波を12分間のペン書と磁気記録の同時記録で, 1.6秒毎に1秒宛の長さをATAC 501-20で30, 50, 100回等で加算し, その結果をデータライターで256個のデジタル時系列に印字した。次にそれらの自己相関図と周波数スペクトルを汎用電算機 (FACOM-270-60) で求めた。インク書での α 波紡錘が大きい部分では加算脳波でも α 波の振幅が大きく, その自

己相関図でも約10 Hzの規則的な大きい振動がみられ, 周波数スペクトルでも高い主峯がみられた。他方インク書を注意深く視察しないと判らぬ程度に α 波紡錘が小さい部分では, 加算脳波では α 波の振幅が容易にわかる程小さかった。その自己相関図でも振幅が小さく, しかも周波数が10 Hzよりも高く, その周波数スペクトルでは主峯が11~12 Hzに現われた。したがって, 以上の方法で安静時脳波で α 波の振幅と周波数の時間的な消長をとらえることができた。他方適度の光刺激で α 波の周波数が高くなることが知られている (Sato & Mimura, Jap. J. Physiol. 21, 166-185: 1970) が1.6秒毎の閃光刺激の小児脳波の自己相関分図でも, それを確かめることができた。それゆえ, 安静状態の脳の活動レベルの変動を α 波の振幅と周波数の消長を相関分析と周波数分析によって明確にとらえながら解明できることを示した。

23. 脳波の紙テープ出力による汎用電算機処理について (予報)

佐藤謙助, 千葉剛次, 佐田八郎, 末次隆人 (長崎大, 医, 生理)

4~7才の小児を閉眼安静状態で, 1.6秒毎 (0.625 Hz) の閃光刺激時と対照の脳波を, 10-20国際方式で左右の前頭 (F_1, F_2), 側頭 (T_3, T_4), 頭頂 (T_3, T_4), 後頭 (O_1, O_2) から単極導出した。不関電極は両耳とした。

自発脳波は, 体内外の多種多様の自然刺激による導出電極附近の脳の応答の一つとしてえられる。これの自己相関, 相互相関では共に7 Hzの唸りを判う減衰振動が後頭 (O_1, O_2), 頭頂 (C_3, C_4) に, 特に後頭によく現われ, そのスペクトル密度には7 Hzの峯がみられた。

光刺激時の脳波の自己相関, 相互相関では約1 Hzの除波が現われ, それに7 Hzの波が乗り, しかもその唸りは著明になった。これらのスペクトルでは7 Hzの峯が低くなったり, 峯の位置が約0.5 Hz高くなったり, 巾広くなったりした。したがって, この7 Hzの脳波が小児の α 波である。他方閃光刺激周波数 (0.6 Hz) やその高調周波数 (1.2 Hz, 2.5 Hz) に峯が現われたが, これらは誘発電位を示し, 相関図では刺激時に現われた除波がこれらに相等するといえよう。

実験刺激時の脳波は自然刺激による脳波 (control EEG), 実験刺激による誘発脳波および両刺激による脳波 (interactive response) の和と考えられる。自然刺激時にみられた 7 Hz の脳波が光刺激で低くなる α -blocking は両刺激による咬合のためといえる。この咬合性脳波活動は刺激時の脳波から対照脳波と誘発脳波を除いたものである。それで今後は同一被験者の自発脳波と誘発脳波の他に促進性と咬合性脳波の発育過程も解析していくつもりです。

24. 夜間自動車前照灯による人の見え方に関する実験的研究

山本孝介, 末永一男, 山下良禧, 井口敏恵 (久留米大, 医, 第一生理)

夜間に自動車を運転する場合, 横断中の歩行者がどのような見え方をするかは, 道路交通安全上, 非常に重要な問題となりますが, この研究については, すでに何度か実験結果を報告しています。今回は,

1) 夜間, 他の照明による影響の無い道で, 2) 充分, 暗順応状態にある運転者が, 3) 測定車の前方を道路と直角に横断する歩行者の見え方を, 4) 0: 全身が見えない (全身蒸発), 1: 上半身が見えない (上半身蒸発), 2: シルエットとして視認できる, 3: かすかに見える, 4: よく見える, からなる 5 段階の見え方にかけて観察し, 5) それを見え方の分布としてグラフに書き表わしてみた。

さらに, 道路の乾湿, 歩行者の服の色 (白服および黒服) 対向車の有無など条件を変えて実験を行なった。

特に, 対向車のある場合には, その前照灯を歩行者がさえ切る地点の近くでは, 私共の呼んでいる蒸発現象が起こるが, この時の見え方の分布図から全身蒸発の起こる網膜上での区間を省略眼によって計算した結果, 歩行者までの距り 30 m, 対向車までの距り 60 m で, 対向車走行ビーム, 測定者すれ違いビームという実験条件では, 約 1250 μ にも達することがわかる。ちなみに直径 13 cm の自動車前照灯は網膜上へ, 32.5 μ の結像があると考え, 対向車の前照灯は四灯式であるから, 車巾などを考慮すると, 前照灯 1 個による網膜への影響は直径でおおよそ 800 μ と計算される。

蒸発現象の起こる原因については末永教授が先に御報告しておられる網膜上でのハーレーションと思われるが, 今回の実験でその影響のおよぼされる範囲について, 大まかな見当をつけることができたのである。

25. 筋細胞膜における Ca ion の turnover に対する塩酸プロカイン (P) の影響

野田憲一 (久留米大, 医, 第一生理)

P は膜を安定化させるという。これをイオン説よりいえば, Na^+ 透過性の増大を抑えるといえる。カエル縫工筋で, この両者は ^{45}Ca の動きにより関連づけられるかどうかを調べた。この際, P の cation としての性状を重視した。

1. 膜電位の低下 (約 10 mV) は, P-Ringer でも Ca free P-Ringer でも同じ程度であった。P は Ca 無しの効果を表われにくくする。

2. P より, 膜の ^{45}Ca の遊離はおこりにくくなる。 K^+ 無しの作用と, この点はよく似ていたが, ^{22}Na efflux や膜電位に対する作用はむしろ逆であった。

3. P 作用時の ^{22}Na efflux は, $[\text{Na}]_i$ の増加と相まって, 能動成分はほぼ不変, self-exchange は増大, leakage は減少しているといえる。

4. P の作用は, 同時に Ca free にしても現われてくる。後者により離れる Ca^{++} を P は緊縛する。Ca と P とは同じ site に競合するのではない。Ca free が出るのはタンパク部からと考えられるので (既報), そこがまた P の作用部位ではあるまいかと思われる。

5. P と Ca free との継時使用で, 後者の ^{45}Ca 遊離に対する作用はすぐ増大してくる。これは, P の複合体形成ということを否定する。P は, Ca 部位を含めて膜の化学構造を変え, 二次的に ^{45}Ca の動きに関係するのではないかと思われる。

6. 5 で述べた Ca free 効果は $[\text{K}]_o$ が存在しなければ現われない。一方, $[\text{K}]_o$ が大になると著明になる。 $[\text{K}]_o$ のイオン含有量に対する影響は P があれば妨げられる。この時 $[\text{Na}]_i$ は余り増さないし, K^+ についても self-exchange の分が P より増大するのではないかと思う。

7. Trypsin や lipase 処理後 P の ^{45}Ca に対する影響を恒久化せしめえぬことは, P の作用には lipoprotein の構造の維持が必要であることを示

す。

8. 膜の安定化とは膜の Ca の不動化といえる。P の陰性基占拠による膜の変化が ^{45}Ca の動きを減退させ、それは、 ^{22}Na の動きを左右するための信号の移動を中断し、不応化せしめるのではないかと思う。

26. Rapid flow technique による赤血球膜 Cl⁻ イオン透過性におよぼす炭酸脱水酵素阻害剤 (methazolamide) の影響

北原 怜 (熊本大, 医, 生化), C. A. M. Hogben (アイオワ大, 医, 生理)

筆者等はすでに炭酸脱水酵素 (以下 C. A.) の生理的意義についての従来の学説に対して批判的な立場をとっているが (Kitahara et al. Nature 1967), 今回は C. A. が直接関与していると思われる赤血球膜での chloride-shift (Cl^- - HCO_3^- 交換反応) について実験を行ない、この shift に関与している C. A. の阻害を行なった場合、如何に膜の透過性が変化するかを Cl^{36} , Ussing の rapid flow apparatus を用いて行なった。従来、この赤血球膜での Cl^- - HCO_3^- 交換の現象は、medium 中に $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ を加えた場合におこる溶血現象から端を発し (Jacobs J. Gen. Physiol. 1941), NH_4^+ の赤血球内蓄積の結果おこるといふ。この場合当然、C. A. の関与する Cl^- - HCO_3^- 系が働き、 Cl^- も赤血球内に蓄積される。そして C. A. を阻害しておくとも Cl^- の透過性が減り、溶血現象の time delay がおこる。さて、われわれのこの新しい装置を用いた直接的方法によると、C. A. の阻害によっては Jacobs の説にあるような Cl^- イオンの透過性の減少はみられず、むしろ促進の傾向を示した。すなわち、C. A. 阻害剤あるなしで赤血球膜を横切る Cl^- の rate constant はそれぞれ 5.7, 11.3 sec^{-1} 程度でその比は約 2 となり、2 倍程度増加することがわかった。 Cl^{36} の outward flux は、同じハロゲンでも Br^{82} , F^{18} , I^{131} は俱に透過性の減少がみられた。これらのデータから Jacobs の赤血球膜に局在する C. A. の生理的意義について批判を加えた。

27. 隔絶通電法によるカルエル骨格筋における興奮収縮連関の研究

河田 溥, 陳 郁芳 (九大, 医, 第二生理)

骨格筋の E-C coupling に関する研究のうち膜電位と収縮張力の関係については、従来 K 脱分極による拘縮を調べたものが主体をなしており、活動電位と単収縮の関係を追究したものは比較的少ない。われわれは食用ガエル趾伸筋に蔗糖隔絶通電法を応用し、微小電極による細胞内電位と strain gauge による収縮張力の同時測定を行ない、単収縮ならびに電氣的に発生せしめた持続性収縮の分析を試みた。切り出した全筋標本をセルロイド板を用いて 3 室に区分し、中央の幅 5 mm の小室を蔗糖液で灌流し、両端の 2 室に置いた一対の電極を介して通流を行なうと、両端の 2 室中の筋に脱分極、過分極を与えることが可能である。この方法により活動電位の abolition を行なうと、張力に著しい抑制がみられた。すなわち、活動電位の早期に abolition を行なう程抑制効果が大きく abolition 時点が陰性後電位に近づくにしたがって張力は回復を示した。このことは spike 成分が単収縮発生に不可欠な要素であり、後電位は重要でないこと、さらに active state の立上りが急峻であることを示唆している。逆に不応期中に短い陰極通電を行なうと単収縮の増強が起こった。これは通電により mechanically effective period が延長したための効果と考えられる。予め弱い脱分極を与えておくと活動電位は減少するが単収縮は増大し、過分極を与えておくとその逆の結果となった。通流によって E-C coupling の効率に変化し、脱分極で促進、過分極で抑制が起ったものであろう。一方、TTX 作用下あるいは Na 欠乏液中で 1000 msec までの長い通電を行なうと、持続的脱分極に伴なう拘縮様の収縮が発生する。膜電位を正の領域まで脱分極するとこの持続性収縮は saturation を示すが、その経過から二つの成分が含まれることがわかった。第 1 の成分は速やかに立上がり 100 msec 以内に不活性化され、第 2 の成分は徐々に発生し 1000 msec で最大となり、外液 Ca 濃度に伴ない増減する。

28. ヒヨコ頸部二腹筋の収縮におよぼすカテコールアミンの効果について

田代信維 (九大, 医, 第一生理)

ヒヨコ頸部二腹筋は速筋と遅筋よりなり、神経筋標本が簡単にできる。この標本で神経および筋 (速筋と遅筋) におよぼすカテコールアミンの効果

について考察した。間接刺激の場合、持続時間 0.1 msec, 間隔 30 msec の paired pulse を 0.1 c/s の頻度で与えて収縮をみた。又直接刺激の場合は 3 msec, 間隔 30 msec の paired pulse を 0.1 c/s の頻度で与えた。収縮は速い立ち上りとそれに続くややゆっくりした弛緩曲線を描いた。間接刺激で極大刺激を与えておくと, noradrenaline (NA), adrenaline (Ad), isoprenaline (Iso) のいずれの場合でも、収縮高の抑制がみられたが、収縮曲線ではゆっくりした弛緩部分の抑制が著明であった。極大下刺激では NA で促進, Ad で促進と抑制, Iso で抑制がみられた。直接刺激では NA, Ad, Iso いずれの場合も主として促進がみられたが、収縮曲線の弛緩部分の抑制のために、収縮高の抑制がみられることもあった。

溶液中の酸素が減少すると、間接刺激の場合、収縮高は約 6 分の 1 に減少した。その状態でカテコールアミンを与えると、いずれの場合も促進がみられたが、速い立ち上りの部分の促進が著明であった。直接刺激の場合酸素の減少で、収縮高の減少は少なかったが、NA, Ad, Iso の投与でいずれの場合も増大がみられた。収縮の速い立ち上りの部分が速筋でゆるやかな弛緩部分が主として遅筋が関与すると考え、またカテコールのアミンの α -効果は神経末端に、 β -効果は筋側に現われるとすると次の表で以上の現象が説明される。+が促進、-が抑制、() は作用が弱いまたは効果があっても外見上出現しないことを示す。

	muscle	α -effect	β -effect	total effect
O ₂	fast m.	(+)	(+)	-
	slow m.	(+)	-	-
O ₂	fast m.	+	+	+
	lack slow m.	(+)	(-)	+

	muscle	β -effect	total effect
O ₂	fast m.	+	+ or -
	slow m.	-	-
O ₂	fast m.	+	+
	lack slow m.	(-)	+

29. モルモット顎二腹筋の機能的特性

大部彰義, 山本 泰 (九大, 歯, 口腔生理)

モルモット顎二腹筋の生理学的性質について、以下のような実験結果をえた。

1. 構造：筋線維の直径は 45.9 (S. D. = ±6.6) μ で、電子顕微鏡像において一つの筋節内に 2 個の T-system と triad を観察できる。

2. 筋膜の電気的性質：膜電位は 81.9 (S. D. ±5.8) mV で、overshoot は 15.2 (S. D. ±4.5) mV である。[K]_o を Donnan 比 ([K]_o × [Cl]_o = K) にしたがつて増加すると、膜の脱分極の最大勾配は [K]_o の 10 倍の変化に対して 53 mV である。膜の時定数 (τ_m) は 2.0 msec, 比抵抗 (R_m) 22 Ω cm², 空間定数 (λ) 0.4 mm, 活動電位の伝導速度 (V) 1.9 ± 0.8 m/sec, そして時値は 0.4 msec である。これらの値は、他の温血動物の骨格筋とほぼ同様であるが膜の比容量 (9.4 μ F/cm²) は他の骨格筋よりも大きい。 λ や V および活動電位の脚部の時定数からえられる膜の時定数 (0.4 msec) は緊張電位からえられた τ_m よりもきわめて小さい。そこで、大きい膜容量は細胞表面膜と並列に存在する容量が大きいためと思われる。

3. 興奮収縮連関機構と収縮：繰り返し刺激によって強縮を発生するが、その最少融合頻度は比較として用いた半腱様筋より高く、かつ持続的な強縮はえられない。単収縮の 1/2 高の持続時間は 50 msec で、20 倍過剰 [K]_o で初めて拘縮を起こし、この時の膜電位は -32 mV である。環境液中の Cl⁻ を SCN⁻, NO₃⁻ および Br⁻ に置換すると SCN⁻ > NO₃⁻ > Br⁻ > Cl⁻ という順序で拘縮発生の [K]_o の臨界濃度が低下する。Caffein 投与により半腱様筋においては立ち上り速度の増加が見られるが顎二腹筋では立ち上り速度の変化は見られず、収縮高の増大および収縮時間が延長する。また Thymol 投与により、半腱様筋では弛緩速度が減少するが顎二腹筋では殆んど変化しない。顎二腹筋での収縮の活性期 (active state) の持続時間は半腱様筋の約 1/3 で極めて短く SCN⁻ や caffein で延長する。

以上の結果から、顎二腹筋では筋小胞体からの Ca 遊離よりもむしろ Ca の再吸収機構が良く発達している為に、収縮速度が極めて速く、半腱様筋とは異なる収縮機構を示すと考えられる。

30. モルモット膀胱平滑筋細胞の電気的特性

Kate E. Creed (九大, 歯, 生理)

The electrical activity of smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder was studied with

micro-electrodes. The smooth muscle cells studied were arranged mainly in longitudinal bundles and had a resting potential of 30~45 mV in isotonic Krebs solution or in Krebs made hypertonic with sucrose (Mean 37.3 mV). All cells showed spontaneous activity with spikes occurring in bursts or at regular intervals of 6~30/min. In isotonic solution a slow wave was occasionally seen. The spikes had an overshoot of up to 25 mV and the maximum rate of rise was about 4.2 V/sec.

The amplitude and rate of rise was increased by increase in $[Ca^{++}]$ in the perfusing fluid and reduced by decrease in $[Ca^{++}]$ or on addition of Mn^{++} . Decreased $[Na^+]$ produced a reduced rate of rise but only a slight decrease in the amplitude. Both were restored by addition of Ca^{++} to the Na-deficient solution. Na-deficient solution (1/10 Na (tris)) produced depolarization and increased membrane resistance. The action potential was unaffected by tetrodotoxin (10^{-7} g/ml). The spike is therefore probably due to influx of Ca^{++} across the membrane.

Extracellular stimulation at one end of the preparation elicited action potentials which were conducted at a mean velocity of 41.2 mm/sec. Electrotonic potentials, produced by square pulses, decayed exponentially with distance from the stimulating electrodes with a mean length constant (λ) of 1.70 mm. The time constant of the membrane (τ_m) calculated from the electrotonic potential was 127 msec and from the conduction velocity, length constant and foot of the conducted spike was 122 msec for one preparation. The smooth muscle of the urinary bladder can therefore be classified as a single-unit smooth muscle and resembles other visceral smooth muscles in biophysical properties.

31. マウス妊娠子宮筋の電氣的性質およびカテコールアミンの効果

曲淵徹雄, 長 琢朗 (九大, 齒, 生理)

子宮筋に対するカテコールアミン (CA) の作用を電気生理学的に検討した。

細胞内電極によって膜電位, 活動電位および膜抵抗の変化を測定し, また蔗糖隔絶法によって電気活動および収縮の同時記録を行なった。これらの方法によって CA の効果を観察した。また CA 遮断薬 (phentolamine, propranolol) の投与や環境液のイオン組成を変えて実験を行なった。実験材料はマウス妊娠子宮を用いた。

1) CA (Nor. Ad. Iso.) は妊娠末期子宮筋に抑制的に働く。この抑制作用は膜電位が過分極するために組織の自発活動がおさえられるためである。CA の効果はこの場合, ノルアドレナリンを含めすべての CA について β -効果であることが明らかにされた。2) 抑制作用に細胞膜の電氣的性質に関係しているだけではなく, おそらく収縮機能に対する CA の効果も働いている。3) 膜の過分極に関連して input resistance は変化を示さないか僅かに増加する。そこで CA の子宮平滑筋におよぼす作用としての膜電位増大には細胞膜のナトリウムの透過性の減少, または electrogenic Na pump の促進が関係していると考えられた。

4) Na-欠徐液中では細胞膜の著明な脱分極がおこり拘縮を発生する。この状態で CA を投与すると膜は再び分極し, 正常値に近い値となり拘縮は消失し, 活動電位を発生する。

以上の結果から今後の研究としては, はたして子宮平滑筋細胞の膜電位の発生には膜の起電力とイオン透過性のみならず, 能動輸送がどのように関係するか, また Ca イオンの作用についても各動イオン環境下および CA を含む薬物の効果から解明したいと考えている。

32. 平滑筋の自発性収縮に対する温度効果

山本毅征 (九大, 医, 第一生理)

モルモット結腸紐は正常温度 (37°C) 付近では高頻度の活動電位の為収縮は加重して収縮と活動電位との対応を検討するのは, 困難であるが, 温度を下げて行くと, 活動電位の発生頻度が低下し, 収縮との対応が明確となってくる。このような活動電位の発生と自発収縮との対応がみられるのは, 環境温度が約 30°C 以下の場合である。アトロピン 10^{-6} mg/ml を含む Locke 液を環境液として 30°C より徐々に液温を下げていくとそれに伴って自発性収縮の発生頻度も低下するが, 20~23°C に達すると自発収縮は完全に停止してしまう。この状態

の時に Ba イオン 1~3 mM を追加することによって再び自発性収縮の発生がみられる。以上の結果を Arrhenius plot すると正常液の場合、20~23°C に屈折点を持つ 2 本の直線よりなることがわかる。この高温側における自発収縮発生頻度の Q_{10} は約 3 であった。

Ba イオン (1~3 mM) の追加は高温での活動性を増すと共に屈折点を低温側 (16~20°C) へ移動させた。しかし Ca イオンを徐いた液において Ba イオンの濃度を変化させると Ba 1~2 mM までは、濃度の増加と共に自発収縮の発生頻度は増加するが Ba 3 mM では高温側での活動性はかえって抑制された。この状態で Ca 1 mM を加えると一度抑制された活動性は再び増加し自発性収縮の頻度は Ca 1 mM を含んだ control よりも多くなる。しかしその Q_{10} は control のそれとほとんど変わらない。

以上の結果より結腸紐の自発性活動は何らかの酵素系によって調節されていると考えられる。また Ba イオンは、この pacemaker の機構にも作用して、その活動性の頻度を調節していると考えられる。

33. イガイ平滑筋の Ca-spike と 5-Hydroxy-tryptamine (5-HT) の作用

日高 徹 (九大, 医, 第一生理)

イガイ (*Mytilus edulis*) の平滑筋 (ABRM) は DC またはアセチルコリンによる刺激で、いわゆる 'catch' 収縮を起こし、これは 5-HT で弛緩する。本実験ではこの筋細胞膜の興奮性に対する 5-HT の作用を調べた。細胞内記録によりこの筋の膜電位は -60~-65 mV である。また活動電位はテトロドトキシン (10^{-6} M) で抑制されず、Na- 欠除液 (Tris 置換) 中でも発生する。無 Na 液中での活動電位は外液 Ca の濃度に依存し、その大きさは Ca の 10 倍の濃度変化に対して 25~30 mV 変化する。

膜電位、膜抵抗および活動電位に対する 5-HT の効果を調べた結果、5-HT の 10^{-8} ~ 10^{-6} M の濃度で膜電位および膜抵抗をほとんど変えないが、Na- 欠除液中で発生させた活動電位の大きさを増す。

この 5-HT の興奮性増大の作用を Na- 欠除液中で種々の外液 Ca 液中で調べると、5-HT は活動

電位の大きさおよび最大立上り速度を増し、閾値を下げる。この作用は 5-HT の濃度を増していく場合、 10^{-8} M から 10^{-7} M にする時、最も著明で活動電位の大きさは 10~15 mV 増大する。このところの濃度変化はちょうどこの筋の 'catch' 収縮を最も著明に弛緩する濃度と一致する。

いま単純にこの筋の Na- 欠除液中の活動電位が細胞内外の Ca の電気化学的勾配によって発生すると仮定すれば、5-HT の濃度を増した時、活動電位の大きさが増加することから、5-HT は細胞内の Ca 濃度を減少させ、またこの細胞内 Ca の減少が 'catch' の弛緩を引き起こすと推論した。

34. 胃平滑筋の運動と Ca^{++} イオン; その電顕的考察

沖 充, 嶋地民子 (山口大, 医, 第二解剖), 川端五郎, 内村裕嗣 (山口大, 医, 第二生理)

今回はガマおよび食用カエルの摘出胃筋を用い、主として外液 Ca 濃度の増減に伴う形態学的特徴について電顕的考察を行なった。

1. Ca-free Ringer 液中の食用ガエルの胃縦走筋について時間経過に伴う活動電位の変化を観察した。

2. 形態学的には Ca-free Ringer 液中に保生すると初期 (5~10分) には細胞間隙は狭小し、一部では細胞膜の接触像が見られる。その後ミトコンドリアが膨化して細胞間隙に突出し、隣接細胞膜と接触する像もみられる。20分後には細胞間隙がやや拡大し、筋細胞の一部が突出するか、または突起を持って隣接する像がしばしばみられる。しかし、基底膜構造はところどころ失われている。その後 (30分), 細胞間隙はさらに拡大し、細胞間の接合像 (Nexus 様構造) には分離がみられる。基底膜構造のほか一部では細胞膜も不明瞭となり細胞間隙には pinocytotic vesicle がしばしば遊離する。60分以上経過すると細胞内のミトコンドリアは空胞化がおこる。

3. Pyroantimonate 法および Oxalate 法を用いて筋収縮時ならびに弛緩時の Ca^{++} の局在を観察したが、詳細については今回は省略するが、あらかじめ高 Ca^{++} Ringer に incubation した試料では、ミトコンドリア内に Ca^{++} -uptake が見られた。なお、ミトコンドリア内の Ca deposit は筋の弛緩状態のもので認められることが多い。

これらのミトコンドリア内の Ca と、E-C 連関の関係については今回はまだ結論をえていない。

35. イヌ心室乳頭筋の整流作用

穎原嗣尚 (九大, 医, 第二生理)

Sucrose gap を用いてイヌ心室乳頭筋に通電を行ない、細胞内電位を記録して膜の性質を調べた。Cl イオンを他の large anion と置換すると、静止電位はほとんど変化しないが静止電位における g_m は約30%減少した。また P_{Cl} は静止電位からそれより深い膜電位の範囲にわたってあまり変化しないことが推察された。

次に、正常外液中で持続 1 sec 程度の定電流陽極通電を行なうと、膜は通電中に徐々に過分極し通電後に小さな脱分極を残す。この後脱分極は数秒のうちに回復する。この時小さな pulse を用いて slope resistance を測定すると、これは通電中に増大し通電後に徐々に回復する。以上の現象は、Cl を large anion と置換した外液中および Na を choline と置換した外液中においても見られる。そこで、陽極通電の直前に conditioning pulse を与えてその効果をみると、陽極通電中にあらわれる遅い過分極現象の大きさと速さとは、conditioning hyperpolarization によって大きく変化するが、conditioning depolarization の影響は受けにくい。これらの結果から、静止電位より深い膜電位の範囲に K 電流に対する delayed rectifier system があり、その為に過分極によって g_K が減少すること、さらにこの system は脱分極によっては activate されないことが考えられる。

次に、膜は異常整流作用を示すが、 $[K]_o$ を 1/2 に減らすと voltage-current curve における高抵抗の領域が深い膜電位へ広がった。さらに $[K]_o$ を 1/10 に減らした外液中ならびに glycerol 高張液中では、膜抵抗は測定した範囲 (-50 mV ~ 150 mV) において連続的に高抵抗を示した。これらの結果は、イヌ乳頭筋の異常整流作用は骨格筋のそれと同じく K イオンの電気化学的電位勾配に支配されることを示すものである。すなわち、K イオンは内向きには膜を通り易く外向きには通りにくいと言える。

36. Purkinje 線維における Ca-sensitive discharge

今西 愿 (九大, 医, 第二生理)

Purkinje 線維は約 -90 mV の深い膜電位において正常な自働能を示すと同時に -70 mV 以下の浅い膜電位レベルでは特異な oscillatory potential を示ことが知られている。この2種類の自働能は異なった機序によって発生するといわれているが、実際に oscillatory potential 発生の原因となっている background inward current の本態については明らかにされていない。そこでこの点に関して実験を行なった。

イヌ心臓より固有筋をつけた仮腱索を摘出し薄いセルロイド板で隔離し5秒間の通電を行ない膜電位を変化させた。自働能を有する Purkinje 線維で脱分極通電を行なうと自働能は促進されるがその程度は通電電位約 -50 mV を境に不連続を示し、また約 -50 mV 以上の脱分極通電後効果として postcathodal depolarization がみられた。一方 $[Na]_o$ 0 mM 溶液中では通常の深い膜電位で見られる自働能は消失するが、この時脱分極通電を行なうと -52 ± 10.9 mV を閾値とする反復性活動電位がみられ、この時の通電後効果は抑制または逆転して postcathodal hyperpolarization がみられ正常 Tyrode でみられた postcathodal depolarization の原因として Na^+ の関与が考えられた。また Na-free 液でみられた反復性活動電位に関しては、これが $[Ca]_o$ に sensitive で $[Ca]_o$ 10 倍の変化に対して overshoot が 25 ± 6.8 mV 変化し Nernst の式より予想される値に近く、さらに 10^{-6} g/ml の adrenaline では促進、6 mM Mn^{++} では抑制、 10^{-5} g/ml の TTX には insensitive であることが認められた。以上の実験結果より、Purkinje 線維にも slow channel が存在するとすれば、約 -50 mV でみられた自働能の不連続性は slow channel の activate によることが推測され、さらに Na-free 液でみられた反復性の discharge は Ca^{++} の inward movement によって形成された可能性が強い。以上のことから、Purkinje 線維において、浅い膜電位レベルで見られる oscillatory potential を形成する内向き電流の一部に Ca^{++} 電流の関与が考えられた。

37. カエル心筋細胞の無 Na 溶液中における薬理的性質

中村政記, 額額教三, 箕田昇一 (久留米大,

医, 第二生理)

心筋細胞の興奮機構に作用する重要な薬物の中には強心配糖体, アドレナリンまたアセチルコリン等が考えられるがこれらの薬物の心筋細胞に対する作用機序については不明な点が多い。われわれはこれら薬物の心筋細胞におよぼす作用機序を明かにする目的をもって, Pinger 液中および無 Na の Li 溶液中での活動電位に対するこれらの薬物の作用効果を比較検討してみた。使用した標本は食用カエルの摘出心臓から作成した心室条片である。Li 溶液中では, 等尺性収縮および細胞内活動電位に強力な作用を示す比較的高濃度の G-ストロファンチンは収縮および活動電位ともに検出できる変化を示さなかった。この結果は強心配糖体が Na-ポンプを抑制して細胞内の Na 濃度を増大し, その結果細胞内の Ca 濃度を増大することによりその強心作用をおよぼすという最近の考え (Baker et al. 1969) を支持する。Ringer 液中で認められるアドレナリンの収縮および活動電位に対する作用はそのまま Li 溶液中においても再現できた。ただし Ringer 液中で認められるアドレナリンによる静止膜電位の増大は Li 溶液中では観察できなかった。この結果はアドレナリンによる膜の過分極は Na-ポンプの促進によるものであるらしいが, この作用は活動電位に対する特異的な作用とは無関係であるらしいことを示唆している。アセチルコリンの収縮および活動電位に対する抑制作用は Li 溶液中でも Ringer 液中と同じく観察できた。このことはアセチルコリンが膜透過機構に直接作用していることを示唆している。

Baker, P. F., Blaustein, M. P., Hodgkin, A. L. & Steinhardt, R. A. (1969), *J. Physiol.*, **200**, 431

38. カエルの交感節前線維末梢部のアドレナリン性受容器について

箕田昇一, 額額教三, 中村政記 (久留米大, 医, 第二生理)

カエルの交感神経節後線維に逆行性の刺激を与えると節前線維末梢部から経過の緩やかな脱分極性の電位変化を記録することができる。この脱分極性のシナプス前電位 (PreSD) は, 節前線維末梢部の膜電位を過分極することにより増大し, 逆に

脱分極することにより減少, ついにその極性の逆転を示す。また外液の Ca 濃度を減少することにより PreSD は可逆的に抑制される。これらの実験結果により, PreSD はある種の伝達物質の作用により膜電位が一定の平衡電位に移動することによって生じた脱分極性の電位変化と考えられる。PreSD の発生は, ニコチンおよびアトロピンの作用により遮断されることはない。しかし PreSD はカテコールアミンの作用により可逆的に抑制される。これらの実験結果により, PreSD を発生する伝達物質はアドレナリンまたはノルアドレナリンと推察できる。恐らく節後細胞の興奮により, 神経節内のある部からアドレナリンまたはノルアドレナリンが遊離して, それが節前線維末梢部のアドレナリン性受容器に作用して PreSD を発生したものと考えられる。アドレナリンまたはノルアドレナリンを直接神経節に作用させた場合, 節前線維末梢部はわずかではあるが脱分極することも認めた。本実験により, 交感節前線維末梢部にはコリン性受容器 (Koketsu and Nishi, 1968) と共にアドレナリン性受容器が存在することが考えられる。

Koketsu, K. & Nishi, S. (1968) *J. Physiol.* **196**, 293

39. アメフラシ神経細胞の ACh-受容器における ACh-結合部位とイオン運搬部位について

丸橋寿郎 (熊本大, 教育), 佐藤 誠 (オレゴン大, 医, 神経外科)

さきにアメフラシ神経細胞のうち ACh によって過分極を生ずる H-細胞の ACh 受容器のエステル側はリシンを C-末端とするペプチドを有し, これが ACh-受容器において過分極を生ずるための特異的な部位であろうことを, 細胞に L-リシン・デカルボキシラーゼと 2, 3 のアミノ酸側鎖の化学修飾剤による結果から推論した。

しかし L-リシン・デカルボキシラーゼによる蛋白質またはペプチドの分解については, 2, 3 の疑点があるところから, あらためて蛋白質を C-末端から分解するカルボキシペプチダーゼ A および B を D- および H-細胞に作用させて, それぞれの ACh-レスポンスにおよぼす効果を追求した。

D-細胞に対し, カルボキシペプチダーゼ A, B

共に ACh-レスポンスに何等の効果をもたなかったところから ACh の D-受容器のペプチドは C-末端アミノ酸をもたないであろうことが考えられる。

H-細胞にカルボキシペプチダーゼ B を作用させた場合には ACh-レスポンスの減少が見られ、この反応は一次反応と考えられる。これ等から ACh の H-受容器は C-末端シリンが受容器において Cl^- を運ぶ特異な部位であることが考えられる。

また DFP によって D-または H-細胞における ACh-レスポンスは非可逆的におさえられ、これらはそれぞれ一次反応と考えられる。これから D-および H-受容器で ACh と結合する部位はセリンであると考えられる。

またセリン側鎖と対応するものとしては、D-および H-受容器ともにグルタミン酸側鎖が考えられる。

40. d-ツボクラリンのシブナス節前部に対する効果

前野 巍, 野辺貞典 (鹿児島大, 医, 第二生理)

ツボクラリン (dTC) の神経筋伝達に対する遮断作用は、シブナス節後部であるところの筋終板膜に存在するアセチルコリン (ACh) 受容器と ACh との反応を dTC が拮抗的に阻害するため

あると考えられてきた。したがって、シブナス節前部であるところの神経終末に対して dTC はほとんど影響をおよぼさないと一般に解釈されている。しかし、例数は少ないが、神経終末部に対する dTC の効果をみとめた報告もあるので、dTC の節前効果はあながち否定されるべきものではない。そこでわれわれは低頻度連続刺激法を応用してこの問題の検討をこころみた。

すでによく知られているように、 10^{-6} g/ml の濃度の dTC はシブナス節後部である筋終板膜に対し拮抗的阻害作用を示し、ACh に対する筋終板部の感受性をコントロールの約 32% に低下させる。これと同時に dTC はシブナス節前部である神経終末にも作用するが、その節前効果は非常に特異的であることが本研究で明らかになった。

すなわち、dTC は神経終末部における ACh 量子の動員反応に対しては抑制的に作用し、動員反応係数をコントロールの約 80% に低下させるのに反し、ACh 量子が活動電位によって放出される確率には何らの影響もおよぼさない。これらの結果は Hubbard et al. (1969) が報告した dTC の効果とよく一致している。

この報告でもわかるように、低頻度連続刺激法を用いて実験すれば、シブナス伝達に影響をおよぼす薬物の効果、特にシブナス節前部に対する作用機序を解析することができる。

横浜市立大学医学部生理学教室史

I. 沿革

横浜市立大学医学部は昭和19年4月に開校した横浜医学専門学校を前身とする。同校は昭和24年横浜医科大学に昇格、ついで昭和27年には横浜市立大学医学部として総合大学の系列にはいった。医専の設立は当時全国有数の病院であった横浜市立十全医院を母体として作られたものである。

十全医院の歴史は横浜開港後間もない明治4年4月(1871)北仲通6丁目に開設された仮病院に始まるといってよからう。当時の医師は早矢仕有的、波多潜哉、Simonsであった。不運にもこの病院は開院後間もなく焼失したが、翌明治5年7月(1872)には太田町6丁目に「横浜中病院」として再出発した。ついで時の県令大江卓は横浜市内資産家の寄付金6,000円で野毛山に敷地を買収本病院の建築に着手同年10月には完成した。太田町の仮病院はここに移転し「横浜共立病院」と称した。さらに明治7年2月(1874)この病院は県立となり、「十全医院」と改称した。十全医院として重要な役目をにないSimons, Eldridgeなどの外国医師の援助と、杉田玄端、松山棟庵らの指導力の下に着々その基礎を固め、多くの業績をあげた。

明治24年4月(1891)には横浜市に移管され、以後横浜市民病院として発展する道が開かれた。歴史は流れ関東大震災(1923)のいたでがまだ癒えきらない大正15年(1926)に現在の横浜市大附属病院の所在地浦舟町(当時中区、現在南区)に新築移転した。

その後鉄筋コンクリートの近代的病院としての建築が進行し、当時としては大規模の総床面積3,556坪の新建築が完成したのは昭和4年9月(1929)であった。その大部分は昭和45年8月現在(1969)まだほとんど旧状のまま残っているが、すでに老朽し、近くすべてが取りこわされ、さらに大規模の近代的設備を充実した新病院に改築されることになっており、着々計画

が実行に移されている。

この十全医院を母体として医学専門学校あるいは医科大学を建設しようという計画は太平洋戦争勃発以前の昭和15年にその端を発した。当時の十全医院院長は及能謙一であったが、及能の大学同期生である橋田邦彦(元東京大学生理学教授が当時文部大臣であったこと、さらに十全医院検査科付属研究所の建設に当り同検査科部長であった西丸和義(現脈管学研究所所長)の友人内山孝一(元日本大学医学部生理学教授)が文部大臣秘書官であったことなどから、医学校新設の計画は着々進行した。当時文部省に提出した趣意書は上記西丸和義が作製に関係したものであるが、その中に「横浜は明治5年の創立にかかる横浜市十全医院を経営し……」から始まり「医道の真髓に徹し、質実剛健の気風を養い……」といった教育方針を明確にしている。

経営方針としても諸費用の明細が書かれ、事は円滑に進行するかに見えた。しかし文部視学委員は大学ならば認可するが医専は認め難いという意見を出し、市として経済上の問題から直ちに医科大学を建設する道はたどれずこの計画は一応中止となった。しかしその後市の経済事情が好転したので医科大学の建設が具体化されようとしたやさき、昭和16年12月8日(1941)米国への宣戦布告があり太平洋戦争に突入するに至った。

ここで国の方針はにわかに180度転回し、医専でないし許可しない、否むしる医専を建設せよというように変わってしまった。

このような事情の急変は市当局を困惑させ新しい医育機関の建設に向っての意欲は急に低下し、すべての計画は放棄されるかに見えた。ところが太平洋戦争が烈しくなるにつれて直接戦力につながらない横浜市立商業専門学校を廃止せよとの声はその筋からかかった。一方文部省としては医専を新設するならば縮小した形で商業専門学校の存続を認めようという意向を持っており、結局このような交換条件に応ずるべく

市当局としては横浜市立医学専門学校の建設に踏み切ったのである。

このようにして設備費 170 万円を計上する設立趣意書により申請が行なわれた，昭和19年 2 月 1 日 (1944) 医専設置の認可が降りた。こうして同年 4 月 25 日に受験者 2,370 名から選ばれた 120 名の生徒を以て，横浜市南区井土ヶ谷下町横浜商業専門学校の一隅において横浜医専は第一歩を踏み出したのであった。当時の校長は及能謙一，生理学担当は西丸和義，小川義雄，丹野楯彦の 3 講師であった。

Ⅱ. 開設から大学院発足までの生理学教室

このようにして昭和19年 (1944) 横浜医学専門学校には生理学の講座が開かれ，西丸，小川，丹野の 3 講師が発令されたが，翌1945年 1 月に丹野楯彦講師は教授に昇任，ここに至って実質的な意味での生理学教室が発足することとなる。その頃生理学教室を含む基礎医学教室は付属病院としての旧十全医院の近くにある南区浦舟町の旧三吉小学校校舎に移転していた。やがて終戦となったが戦後の窮乏に耐え，旧小学校としての建築はしだいに大学研究室にふさわしいものとして改装され，研究機器も少しずつ揃って来た。1946年11月に小川義雄は講師から助教授に昇進，1947年 5 月に市河三太が助手に就任した。この年12月西丸講師は退職した。

I に述べたように西丸講師は横浜医専建設の大きな原動力となったのであるが，ここで広島医専の教授として転出することになったのである。1948年 6 月に高橋正と小泉芳夫，1949年 1 月には飯塚恒治が助手に就任した。この間の苦難の時代における研究としては小川義雄の mitochondria に関する実績と幾つかの微細血管分布に関する研究発表が記録として残されているだけである。

1947年 6 月横浜医科大学設置が認可され，同年 7 月には同予科 1 回生が入学した。また1949年 5 月からは横浜市立大学医学部が発足した。これを機会として当時としては珍品であり貴重品であった電子顕微鏡，発光分光分析機，3 要



丹野楯彦教授

素冷陰極型陰極線オッシログラフなど新鋭の機器が購入され，研究もしだいに活気づくに至った。医科大学開設時の生理学教室員は上述の丹野教授，小川助教授，市河，小泉，高橋，3 助手のほかに遊佐清有，菊池美智子，鈴木耀子，黒田侯補，斎藤源太郎，三觜京子が補手として勤務していた。1949年11月には小林芳寿が講師として就任，陣容も整った。

この頃の研究主題は丹野，小泉，斎藤などを中心とする電子顕微鏡を用いた細胞膜構造の問題であり，赤血球が主材料として使われた。また市河は昭和医科大学生理学教室の協力をえて膀胱の電気生理学的研究を行なった。一方小川は高橋，遊佐等と共同して電気閃光法による疲労測定を行なった。

小川は1951年同じ横浜市立大学の文理学部 (金沢区六浦町) へ転籍となり，遊佐，菊池両補手がそれに伴った。

これより先き1950年 9 月小泉は講師に昇任，以後主として赤血球と諸種金属の結合に関し，分光分析法を用いた研究を進めた。1952年以降，荻谷影嘉，野村雅広，渋谷武夫，平安良正，水谷俊雄，小川利夫，千葉繁太，中山孝，福田雅夫，相沢弘子，全田慶夫，添田泰孝などが研究生として入室，丹野を中心とする赤血球膜の透過性に関する研究が進められた。丹

野の開拓した新手法には赤血球の滲透圧的溶血を用いたものがあり、半溶血値の概念が実験データに展開した。

市河は1952年6月米国に留学、Ohio州立大学 Bozler の下で平滑筋の研究に従事したが、1954年1月には帰任、講師に昇任した。その前後の市河の研究は胃、膀胱など平滑筋の活動電位とその収縮リズムに関するものである。

1955年5月近藤克が副手として就任、同年11月には助手となった。その後も大角正明、峯晉、鈴木保、石川正生、井筒一善、渡辺健太郎、小村井進、梶原雄三、島田澄子、八賀昭彦、早川勇、佐藤治郎が研究生として入学、研究がますます活潑になろうとしたやさき、1956年6月丹野教授は教室内において突如脳卒中でたおれたのである。

当時の教職員としては小泉、市河の2講師、高橋、近藤の2助手が教員であり、他に20名近くの研究生、技術員1名が教室を構成していた。突然の教授の死に直面し研究生の中には退学するものもあったが、教育研究は静かに行なわれていた。

同年(1956)11月、島山一平が教授として赴任した。教授の交替により、前教授を中心とする赤血球に関する研究は一応の幕を閉じた。そのまとめは中山の「赤血球からのカリウム漏

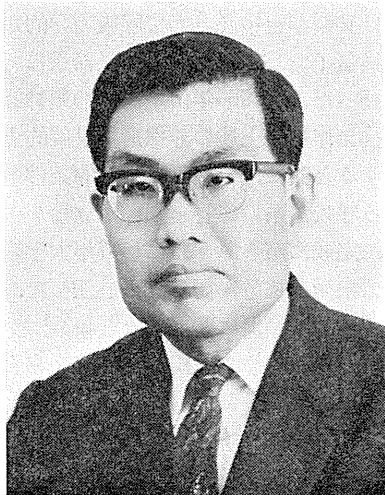
出」に関するもの(1958)、小川の「溶血における全か無かの法則に関する研究」(1959)に見られる。

島山の指導による研究は循環呼吸を中心とするものであった。1957年4月に佐川喜一が講師として就任したが、この間市河講師は昭和医大教授として転出、小泉講師は病床に伏していたが不幸にも不帰の客となった。島山の研究は1957年1月から始まったが、最初の主題は島山の考案した electrocapitography (ECPG) による心血管系の動態測定であった。

しかし島山の研究主題は新しい制御理論的手法による生体調節系の解析であって当時としては類例のない、循環系の w-解析、s-解析が行なわれた。とくに注目すべきは挿入法の新導入である。これは閉回路としての生体調節系のループをある一点で断ち、その出力端から取った情報をオンラインで計算処理し、その結果を入力断端に印加するというものである。これにより生体調節系の動特性が明らかになるだけでなく、積極的に生体調節系を改変することができる。これを島山は生体調節系の人為的制御と呼んだ。

この手法による代表的な研究は圧受容器を介する血圧調節系に関するものである。すなわち力学的にのみ遊離した頭動脈洞と体血圧を任意に設定できる人工的な伝達要素で結ぶ、あるいは血圧調節神経を体血圧に応じたくり返し周波数の電気パルスで刺激するなどの手段で生体系と人工系の合成としての新しいループを作った。これにより調節系の機構、その病態生理が明らかになっただけでなく、生体固有の調節系よりもすぐれた制御システムを作ることができた。

ECPG の研究は近藤、相沢、梶原によって推進された、一方脈管学的問題が中山、島田、佐藤などによって行なわれた。この研究は血管灌流標本によって血管系が置かれた力学的条件と血管運動性との関係を追求しようとするものである。この種の研究はほぼ1957年から1960年にわたって行なわれた。



島山一平教授

一方呼吸中枢，とくに呼吸中枢の律動性に関する検討が刺激生理学的手法を加味して行なわれた。1959年から1960年にかけて八奈，全田によって行なわれた。迷走神経，上喉頭神経の干渉効果に関する研究はその出発点になるものである。

また心臓生理学的な検討も同じく1958年頃から行なわれた。高橋は心筋収縮の初期現象，とくに潜伏期について詳しく検討した。添田は心力学的に血管系のコンプライアンスの意義を明らかにした。

1958年には渡辺武が講師してと就任，ここで畠山教授，佐川，渡辺両講師，高橋，近藤両助手の陣容が整った。また1959年4月には鈴木文男が副手に就任した。同年7月佐川は米国 Mississippi 大学生理学教室に留学すべく出発，1961年4月に帰任した，1960年9月には渡辺武が米国 NIT に留学，1962年9月に帰任した。1960年3月副手であった鈴木文男が，1961年3月には畠山教子が助手に就任した。

佐川の留学中の研究は脳血流に関するもの，とくに乏血反応としての血圧調節に関するものであり，渡辺の留学中の研究は聴覚に関するものであり，とくにニューロン活動のデータ処理に当時としては珍しい電子計算機の導入を行なった。やがて1961年4月には大学院研究科が開設されるに至り，それに先立つ1960年末，川上正澄が教授として赴任した。こうして生理学教室は第一，第二の二講座から成立つこととなり，第一講座の主任が畠山，第二講座の主任が川上ということになった。第一講座は従来の生理学講座がこれを受け継いだので，第二講座が新設されたということになる。

Ⅲ. 生理学第一座講

このようにして生理学教室は二つの講座に分かれ，それぞれは別々に運営されることとなった。第一講座は前の生理学教室がそのまま受け継がれたものであるから，その研究も上述の主題についてのものが多かった。

1961年には鈴木助手が退職，また同年中川旭

子が助手として赴任した。この年に発表された業績として新しい培地を切り開いたものの一つは呼吸運動の調節に関する研究がある。この研究の大きな特徴は呼吸中枢の周期的興奮を非線形振動論的に明確な像としてつかまえたことにある。たとえば迷走神経を介する調節は連続制御的に考えてはならず，不連続制御として考えねばならないことを明らかにした。

そもそも呼吸中枢とはなにか，またその律動性の機作はどうなっているのか，という根本問題の解決には考えられるべき手法のすべてが使われてきたが，畠山はここに新しい研究法の糸口をつかんだ。そこでその後1963年に大学院学生として入室した山本弘，1964年に助手として赴任した川辺邦彦，安藤陽子，また佐川助教授（1963年講師から助教授に昇任）も加わっていくつかの研究を重ねた。この研究は現在も続けられている。その結果，いわゆる延髄，橋にまたがる呼吸中枢のいわゆる自動性としての律動性のシステム論的性質とその機構がかなり明確となり，この部分に対する上位中枢の作用，たとえば視床下部，視床腹側部（この部分が呼吸調節と密接に関係していることはすでに1952年畠山らが発見した）の持っている呼吸促進作用，抑制作用の機序が，呼吸ニューロンに対する直接作用のほかに，それらニューロン群をつなぐ介在ニューロンに作用すべきことを示した。

佐川は1963年を中心として呼吸力学的な研究も加え換気インピーダンスの呼吸器系に対する作用を調べた，後1966年山本は上喉頭神経の呼吸切り換え作用を上述の非線形振動論的立場から検討すると共に，この種の力学的条件の激変に対する呼吸器系の応答を同様な立場から検討したが，完成に至らぬうちに1967年大学院卒業と共に公衆衛生院労働衛生部に赴任した。

佐川は呼吸と循環に関し色々と研究を計画し，頸動脈洞を介する圧反射の加重などまとめた研究成果もあったが，1964年には再度渡米 Mississippi 大学生理学教室に奉職した。後に Associate Professor となつて，いまだ帰国せず，1968年からは Case Western Reserve 大

学の Department of Biomedical Engineering に奉職して現在に至っている。

第二生理学教室誕生により、生理学教室第一講座の定員として講師1名減となり、渡辺は1963年夏に、医科歯科大学難聴研究施設に転出した。

1964年から開始された研究の中で注目すべきはアナログ計算機を活用した諸研究である。とくに hemodynamics 関係の研究は現在も続けられている。最初の発表は1964年に行なわれた分布定数系としての循環力学系の解析である。

島山は1962年以来生物的研究に適したアナログ計算機の試作に取りかかり、まったく教室員あげての職工となり技師となつての労力により1963年末には特殊な非線形素子を多数備えた低速高速両用の大形に近い性能のコンピュータを作り上げた。いわゆる直接相似形のアナログ計算機による生体のシュミレーションは1962年頃から行なっていたが、1963年以後は主としてこのアナログ計算機による関数相似として行なわれている。この計算機は現在も実験室内に設置され、ほとんどあらゆる研究において頭腦的な補佐の役をつとめている。

1964年の秋頃から新たに生体内における複数の情報の合成過程、とくに非線形演算過程の検討が行なわれた。研究グループは島山、山本、川辺である。この系列に属する実験的研究の一つに島山、山本によって発表された循環器系における加算効果がある。これは島山が1956年赴任以来続けて来た循環調節研究の一環でもある。

1964年9月から八木欽治が講師として赴任した。渡米した佐川助教授の後任であるが、1966年には助教授に昇任した。

1965年9月1日から同月9日にわたり第23回国際生理学会が東京において開かれ、島山は呼吸中枢の律動性の発現機序と題して、上述の非線形振動論的手法による研究結果をシュミレーションも混えて講演した。これに先立ち8月22日～27日に第6回国際医用電子生体工学会が開かれたが島山はそこで“artificial modifica-

tion of the biological regulatory system”と題する講演を行なった。循環調節系および呼吸調節系に島山創案の挿入法を適用し、これら調節系の自動制御系としての性能を高めようとする試みである。

1964年から1966年にかけて大学院学生として当教室で研究を完成した者に上述山本のほかに井田時雄、長谷川正光がある。井田は膀胱を介する自律反射に関する電気生理学的研究、長谷川は electroretinogram における小波について解析を行なった。長谷川は卒業後信州大学生理学教室に赴任した。

八木はネズミの神経分泌細胞について色々な見地から電気生理学的な検討を進めた。視床下部、下垂体における神経分泌細胞が活動電位の発生と興奮の伝導を行なうこと、カリウムやナトリウムがその興奮性におよぼす効果の点からも一般のニューロンと同様な性質を持つことを示した。さらに視床下部弓状核内に下垂体前葉機能を制御する神経分泌細胞の存在すること、弓状核のほかに視床下部前核、閉眼視索前核にエストロゲン反応性のニューロンが存在することなどを示した。現在も神経分泌細胞の活動性を中心として視床下部、下垂体の神経分泌機構を解明すべく研究を進めている。

1966年9月中旬島山は米国 Colorado 州 Aspen で開かれた国際シンポジウム “Physical basis of circulatory transport. Regulation and exchange” に招待され “Analysis of baroreceptor control of the circulation” と題する講演を行なった。シンポジウム終了後島山は米国各地の大学を視察し、ついで大西洋を渡り10月にはドイツの Erlangen に到着、11月末に至る2か月間 Erlangen-Nürnberg 生理学教室 (主任 Keidel 教授) を本拠としドイツの研究教育事情その他に関して調査研究を行なった。その後欧州各地を視察12月末に帰国した。当時の欧米の大学事情はいわば膨脹爆発寸前にあるかに見えたが、はからずも翌1967年頃から大学改革の声は過激派の行動として燃え上り1970年の現在まで世界各地における学園紛争の火はなお

も燃え続けている。

1967年から畠山が始めた新しい研究の主題は循環系の fluidics である。流体力学系における electronics としての fluidics が提供する事実の中で生理学者の見逃していたものの一つに素子の能動性、すなわち増幅能力ということがある。畠山は弾性管は本来電子管やトランジスタに匹敵する能動性を持つことを理論的実験的に導いた。この理論はさらに広くあらゆる物理系へと展開され、およそ入出力関係が非線形であり、3以上の端子を持つ系は一定条件下において能動素子となりうることを示した。この見地によって実験的研究が主として循環力学について行なわれたが、さらに膜生理学における能動現象についても応用されようとしている。

1968年4月から後藤秀機、三枝木泰丈が助手として赴任した。畠山は後藤、三枝木と共に上記の fluidics を発展させると共に、従来の研究主題である調節生理学の立場から心拍調節機序の解析などの研究など幅広い検討を進めている。また畠山は三枝木と共に循環力学について理論的実験的研究を行なった。圧、流速関係の一般的な解析、流量追加法による循環力学的量の測定などがそれである。後者の研究については1969年に助手として教室の一員となった沢井建次も関係した。また畠山、沢井、三枝木は現在微小循環系の力学についての検討を加えている。1968年から永田晟が研究生として加わり、主として筋運動の機能検査に関し、制御理論的立場を加味した新法を開拓しつつある。

当教室の研究主題は幅広く、記述にもれたものがだいぶある。その中でも電子計算機を用いた各種の生体 simulator の検討、制御理論の展開など多くのデータを積み重ねているが、これらに関して発表されたものは余り多いとはいえない、今後この種の業績もつぎつぎ発表されるであろう。(1970年10月、畠山記)

追記：1971年8月を以て畠山は横浜市立大学を依願退職、新設の北里大学医学部に転出した(生理学第一講座において、1971年記す)。



川上 正澄 教授

Ⅳ. 生理学第二講座

1. 創設期 (昭和35年12月～昭和38年3月)

第二生理学教室は横浜市立大学医科学系大学院設置に伴う講座増設の一部として、昭和35年12月(1960)新設され、川上正澄が教授として着任した。川上は着任前神戸医科大学助教授であり、故正路倫之助教授、古沢一夫教授指導の下にガス代謝の研究を行っていた。また当時東京大学に奉職していた時実利彦助教授の指導のもとで筋電図法による筋活動の研究を行ない、ヒトの kinetic muscle, tonic muscle の τ -S 曲線における spinalization や corticalization の問題、性ホルモンによる腹筋、声帯筋の緊張度変化など、特異的な論文を発表し、妊娠時における腹筋緊張度の変化は妊娠反応として臨床方面で応用されるに至った。

川上は昭和30～33年まで米国に留学し、Gelhorn 教授 (Minnesota 大学)、Magoun 教授、Sawyer 教授 (いずれも California 大学) と共に Neuophysiology, Neuroendocrinology の研究に携わり、多くの成果をあげた。ことにウサギにおける脳波後反応 (EEG after-reaction) の発見と中脳部網様体刺激にもとづく大脳皮質の覚醒閾値が内分泌環境の変化に対応して変動するという研究は Neuroendocrinology におけ

る一方向を定めたものである。

昭和36年3月(1961),川村 浩が助教授として,4月寺沢瑩が,6月河内十郎が助手として着任し,教室の人員は一応整った。発足当時は東大脳研式脳定位固定装置一台と机しかなかったがその後脳波計を入手し脳波を用いてネコの中脳部網様体内における oxytocin sensitive component の研究が進められた。8月頃より中川園子が研究生として入室し,精神安定剤の中樞神経に対する作用を調べていた。翌37年3月河内助手が退職し,4月山口 公助手が後任として助手に,望月孝義が作業員として着任した。この創設期には,時実利彦東大教授が非常勤講師として講義の一部を受け持った。記録器なども少しづつ増え,昭和37年微小電極法を用いて単一神経発射活動の記録が可能となった。中脳部網様体内に存在する Oxytocin に sensitive な部位は海馬と密接な関連をもつことが見出され,子宮内にゴムバルーンを入れて内圧の変化を記録することによりさらに研究は進められた。

一方,当教室は発足当時より教室へ出入りする学生が多く実験の補助者として,あるいは実験者として教室の発展に尽くした。この時期には,石田孜郎が中心となって吉田三知,柳瀬昌弘,井深謙次郎,真鍋敏毅らがウサギの脳波の連続記録を行ない,estrogen や progesterone など性ホルモンの処置に基づく睡眠量の変動,ことに逆説睡眠量の変化を明らかにした。

本研究は,脳内諸部位の破壊と逆説睡眠量の変化という方面へ展開するのであるが,24時間連続脳波記録を数ヶ月も続けえたことは,助手諸君の努力もさることながら,学生諸君の若いエネルギーがあって成就しえたのであった。山岡貞夫,久保勝知は視床下部の細胞に微小電極を刺入し単一発火活動の変化と下垂体ホルモンの性ホルモンの働きについて昼夜追究していた。またこの他に出入していた学生には根来英雄,徳田志津子,久間祥多,田中富久子,中村典彦,大塚啓子らがあげられる。

2. 成長期 I (昭和38年4月~昭和41年3月)

昭和38年3月(1963)山口助手が退職し,根来英雄が後任として着任した。また,大学院発足当時より,福沢淑子(内科学専攻),小野 慈(放射線医学専攻)らが副科目として生理学を専攻し,中枢性高血圧の研究,あるいは放射線の脳におよぼす影響などをしらべていたが,38年4月,生理学専攻の大学院学生として高橋俊安が入室した。以後,39年斎藤英郎,40年貴邑富久子,山岡貞夫が生理学専攻の大学院学生として入室し,それぞれ4年間の課程を経て医学博士の学位をえた。この他にも以後数年に亘り,副科目に生理学を専攻した大学院学生として,腰野富久(整形外科学専攻),築山久一郎(内科学専攻),植村次雄,土橋招一(いずれも産婦人科学専攻),内田昌子,大塚啓子,乃能茂道(いずれも内科学専攻)などが在席し,優れた研究を行なった。また,この間約3ヶ月の短期間ではあるが,京都府立医科大学の井上太郎助教授が内地留学で脳生理の研究を修得された。

昭和38年9月川村助教授は California 大学へ留学し,Sawyer 教授と協同研究を行っていたが,40年3月退職し,国際的に活躍することとなった。助教授の席はこの後しばらく空席であったが,39年4月より非常勤講師として勤務していた瀬戸勝男が41年7月就任した。瀬戸助教授は低級脂肪酸の代謝が専門で,東北大学,福島県立医科大学を経て California (Los Angeles) 大学へ留学し,Mead 教授,Roberts 教授に師事し,脳の物質代謝に関する優れた研究を発表した。帰国後は日本皮革研究所にて研究を続けていた。

なお,本教室には開設当時より技術員の席がなく,平尾久美子,川上和子らは私費の技術員としてその職務を果していたのであるが,41年4月によりやく一席を認められたため川上和子が着任した。これは42年4月伊吹友子,45年4月篠原やよいと代って現在に至っている。

さて昭和38~40年頃にかけて,文部省科学助成金とアメリカ合衆国 NIH からの補助金により,あるいは講座費の多少の増額により次第に実験用器具機械が整ってきていたが,教室員の

増加もあって研究テーマは著しく多様化した。性ホルモンの中枢蝕環作用を脳波分析や Evoked potential の記録、また微小電極法を用いて調べるグループ、緊縛ストレス時における中枢神経活動を調べるグループ、温熱または寒冷ストレス時における脳活動とその適応過程に対する脳の役割を調べるグループ、睡眠誘発物質について調べるグループ、さらに腸管運動と中枢の関係や、放射線曝露に対する脳機能を調べるグループなどがそれぞれ実験を進め、生理学会、内分泌学会、脳波学会、自律神経学会などの総会あるいは地方部会で報告し、また昭和39年8月の国際生理科学会議（東京）では川上正澄をはじめ瀬戸勝男、寺沢 瑩、根来英雄が発表した。

3. 成長期Ⅱ（昭和41年9月～昭和44年3月）

昭和41年4月（1966）石田孜郎が副手として入室したが、同6月助手に任命された。同年9月より2年間寺沢助手は California 大学へ留学し、Timirus 教授（Berkeley）、Sawyer 教授（Los Angeles）の指導の下に gonadotropin 放出時の中枢活動について、あるいは思春期の発来機序についての研究を行ないその成果を国内外に発表した。この頃、当教室に出入して実験または実験補助を行っていた学生に増田肇、毛利元彦、真中幹彦などがあげられる。また、短期間ではあるが牧野恒久（慶応大学産婦人科学教室）が脳の慢性実験法を修得するため入室した。

昭和41年度は、インターン制度廃止、大学院制度ボイコット運動が全国的に繰り広げられたため42年4月吉田三知、久保勝知は大学院生ではなく副手として入室した。44年4月副手として入室した毛利元彦、真中幹彦も同様の主旨であった。この他当時、東北大学より奥山愛子、教育大学より服部百合子、農林省より松山 茂が副手または客員研究員として、研究を行っていた。

この間、川上正澄は35年12月～36年1月、37年3月～9月、39年9月～10月、41年7月～9月、42年6月～8月の数回にわたって Califor-

nia 大学へ客員教授として招聘されていた。43年6月メキシコ市で開催された国際内分泌学会シンポジウム演者として出席するため出張した。川上は8月ワシントン D.C. で開催された国際生理科学会議にも出席、同学会では根来助手が寒冷ストレス下における適応機序について報告した。根来助手は同年9月退職し Bangkok にある Rockefeller Foundation の研究員として赴任した。なお昭和43年4月柳瀬昌弘が大学院に入学した。

研究面では、先に述べた各グループの課題が追究されていたが、臆刺激に対する視床下部の単一神経発射活動の変化要素をコンピューターにて分析した斎藤英郎らの仕事はこの方面での先駆をなすものであり、また根来助手、山岡貞夫を中心になされたラットの睡眠リズムに関する研究は、当時学生であった今田育秀、坂西晴三、佐久間康夫、藤井 浩らの協力によって成就したのであった。また、瀬戸勝男助教授、吉田三知は卵巣や副腎による酢酸- ^{14}C のとり込みを調べることにより大脳辺縁系のゴナドトロピンや ACTH 分泌調節機序を調べていた。43年3月新井康允（順天堂大学助教授）が非常勤講師として、寺沢 瑩助手が学内講師として任命され、生理学講義の一部を担当している。丁度この時期は大学紛争が激化して混乱の多い日が続いた。

4. 現在（昭和44年4月～昭和46年8月）

前年度大学院修了していた斎藤英郎は44年4月神奈川県立衛生短期大学助教授に就任し同時に本学の非常勤講師として任命された。3月大学院を修了していた貴邑富久子、山岡貞夫、および前述の毛利元彦、真中幹彦、さらに栃久保修の5名が同年4月より副手に任命された。この年に3月より4ヶ月間 California 大学より Dr. R. A. Gorski が客員教授として本学に滞在し、協同実験や教室員との活発な研究討論および学生指導を行なった。44年11月斎藤 齊が入室し、吉草根の薬理作用ことに脳に対する作用の研究に従事している。

昭和45年4月山岡副手が Southwest Founda-

tion (San Antonio) へ留学し、瀬戸勝男助教授が California 大学 (Davis) に客員研究員として招聘された。同年5月～7月に亘って米国で開催された gonadotropin の中枢性支配に関するシンポジウム (Los Angeles) および精神神経内分泌学会の国際学会 (New York) に出席するため川上正澄および貴邑副手が渡米し、排卵の中枢機序について、または大脳辺縁系のストレス防衛作用について、それぞれ発表した。7月講師の増設に伴い、寺沢 瑩が講師に昇任、貴邑 富久子が助手に就任した。昭和46年4月今田育秀、佐久間康夫が大学院学生として入室し、学部学生友田 忍、樋口 隆も現在実験に励んでいる。なお昭和45年武部和夫、坂倉宗樹 (北大, 真下内科)、46年立志芳弘 (鹿児島大産婦人科) の諸氏が短期間ではあるが、当教室の研究に参加した。

最近の研究では、ストレス適応過程における脳の役割ごとに大脳辺縁系の役割を電気生理学的または生化学的に調べるグループ (瀬戸、貴邑、柳瀬)、下垂体中の黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、プロラクチン分泌に対する視床下部および大脳辺縁系の機能分化について調べるグループ (寺沢、貴邑、真中、伊吹)、温熱または寒冷環境下における体温調節機序を脳内に存在するセロトニン、カテコールアミンなどの代謝物質との関係から追求するグループ (毛利)、脳内諸部位の相互支配関係を電気刺激に対する単一神経細胞発射活動の変化が

らあるいはストリキニンスパイク法、Evoked potential 法を用いて追究するグループ (石田、久保、佐久間、斎藤)、脳の成長とホルモン分泌の関連性について追求するグループ (寺沢、今田、篠原)、ウサギの性行動の研究 (吉田) など、多岐に亘る研究が進められている。

いずれにせよ、我々の教室は未だ成長期から成熟期にあるため、若い人が育ちつつあり今後の発展を望むところである。

(以上、川上正澄記す)

教室員構成 (昭和46年8月現在)

教授	川上正澄
助教授	瀬戸勝男
講師	寺沢 瑩
非常勤講師	新井康允 斎藤英郎
助手	貴邑富久子 石田孜郎 吉田三知
副手	久保勝知 毛利元彦 真中幹彦 伊吹友子
大学院学生	柳瀬昌弘 今田育秀 佐久間康夫
技術員	篠原やよい
作業員	望月孝義

附記。横浜市立大学医学部の沿革から明らかであるが、本学は十全医院を母体として生まれた。診療機関があって医学部が生まれることが多い。特に本医学部は十全医院の及野院長の建議に負うところが多い。本文に記されているように橋田邦彦文相と及野さんが同級であったというよりは橋田、及野の信頼による。今のわがくには、くにの内外ともに信を失っているから、すべてのことが歪んでいる。文化の創造はかかる状態において達成することは極めて困難である。

及野院長の志を、のぼすことには、西丸和義博士

が内から助けたことも忘れられない。私は西丸教授であったと思ひ込んでいたが、教務関係にも力を用いた西丸さんは、講師という名であったという。そのため生理学教室史の編集の前例から写真ものせていないが、このようなことから編集の仕方にも変化をもたせた方がよいように思う。

西丸さんは講師の名であったが、弟子の丹野さんは教授となり、西丸さんが本学を去ってからも、また医専の状態にあったにも拘わらず、研究につとめ、形質膜特に赤血球膜の構造・膜の化学的成分、膜の透過性を研究し、新しいことを明らかにした。丹

野教授はその研究室において倒れ、そのまま十全に入院し、これから大いに研究を進めようとしていたのに、若くして逝いた。私も大学における告別の式に参列した。心残りのことである。

医科大学・医学部の生理学研究室となつてからは前途洋々、畠山教授、次いで川上教授その他本文に記されている通りである。

本学の高木学長の希望により、私の弟子と呼んでよいかと思うが、石原 明博士が招かれて医史学の講座を担当して今日に至った。生理学史にはこのことは直接の関係のないことだが、石原君は私とともに生理学の研究をしたという縁もあり、殊に多くの医学部には現在でも医史学の専任の学者がいないのに、当医学部においては早くから石原 明博士を専任者として医史学が医学の教育と研究にとってその

重要性を認めて来たその識見に私は敬意を表明するものである。

ヨーロッパ、アメリカの先進国にあつては、昔から医史学の講座をおき、専任教授がそのことに當つてきた。この事実だけでもわがくにの学の深さ広さは先進国に劣る。これはしかし比較して見た場合の一例に過ぎない。研究室・研究および教育の設備・研究費および教育費、殊に研究人員の不足・研究者の待遇など、あらゆる点においてヨーロッパ、アメリカのそれと比較してみても不充分であり、速かに改善を必要とする。

それは国立・公立・私立のすべてについて改善されなければならない。当医学部の生理学教室史の記述からもそのことが痛感される。

(内山孝一記す、1971. 10. 9)



〔会報〕

人体基礎生理学研究所（仮）設立準備委員会

第22回実行・第31回業務専門委員会議事録

日 時：昭和46年7月3日 10時30分～13時

場 所：東京医科歯科大学医学部 大ゼミナール室

出席者：藤森，田崎，内齒，名取，朝比奈，高木（健），井上，間田，森，山岸，秩父，岩崎，橋本，小野田，八木，柳沢，鈴木，本間，亘，今井，塚原，志賀，今永，石田

議 事

司 会 内齒耕二実行委員長

1. 第30回（6月5日）業務専門委員会の議事録が承認された。

2. 設立運動に関する経過報告

勝木準備委員長が行ってきた対外接渉についても，事務局八木が経過報告をし，質疑がなされた。

3. 「設立案（1969，4；1970，3；1971，3）の部門構成と設立経費に関する改訂案」について。

1) 上記の勝木試案の内容が討議され，承認された。

2) 「感覚情報」を主課題に選んだ理由，および本研究と医学教育との関連を含めた前文をつけて，一貫した設立案として印刷物にすることが決められた。

第 2 回 仮 運 営 委 員 会 議 事 録

日 時：昭和46年7月3日 13時15分～15時

場 所：東京医科歯科大学医学部 大ゼミナール室

出席者：藤森，田崎，内齒，名取，勝木，八木，中尾（健），高木（健），大村，岸本，井上，亘，塚原，間田，竹内

議 事

司会 勝木保次所長予定者

1. 第1回（6月6日）仮運営委員会の議事録案が承認された。

2. 設立運動の経過報告

勝木所長予定者より対外接渉の経過が報告された。

3. 「設立案（1969，4；1970，3；1971，3）の部門構成と設立経費に関する改訂案」について

1) 上記の勝木試案作成にいたる経緯と内容の説明が勝木委員長よりなされた。

2) 上記改訂案に記載されている各研究部門の研究課題が発足時の各部門のプロジェクトとして仮運営委員会により採択された。ただし以下の事項を設立準備委員会の諒解事項とすることが決

められた。

諒解事項：主課題にいう感覚とは，生体入力とその変換，伝達，情報処理，情報統御を含むものとする。

4. 人事の進め方について

1) 以下の方法により推薦されたものを各部門の研究員に対する候補者とする。

a) 仮運営委員の推薦するもの

b) 関連学会の推薦するもの

推薦方法 a) はすぐに実行に移してよい。b) の実施法については次回の仮運営委員会の議題とする。

2) 選考方法については次回の議題とする。

傍聴者 本間，岩崎，秩父，今永

第11回人体基礎生理学研究所設立準備委員会議事録

日 時：昭和46年7月3日 15時～16時30分
 場 所：東京医科歯科大学医学部 大ゼミナール室
 出席者：高木(健), 名取, 勝木, 内籾, 高木(貞), 秋田, 田崎

議 事

司会 勝木委員長

1. 第10回準備委員会の議事録案が承認された。

2. 対外接渉について報告され(勝木), 質疑がなされた。

3. 「設立案(1969, 4; 1970, 3; 1971, 3)の部門構成と設立経費に関する改訂案」について

1) 上記の勝木試案が検討され, 次の諒解事項を付して承認された。

諒解事項：「主課題にいう感覚とは, 生体入力とその変換, 伝達, 情報処理, 情報統御を含むも

のとする」

2) 設立趣旨, 主課題「感覚情報」の決定理由, 医学教育との関連などを付した活版刷りのパンフレットを作成し, 関係諸方面に配布する。

4. その他

1) 研究所発足時の人事の進め方について, 第2回仮運営委員会の決定が承認された。

2) これまでの資料の合本を文部省へ提出したらどうかとの提案がなされた。

傍聴者 亘, 竹宮, 八木, 岩崎, 山岸, 塚原, 大村

正 誤 表 (33巻, 11号)

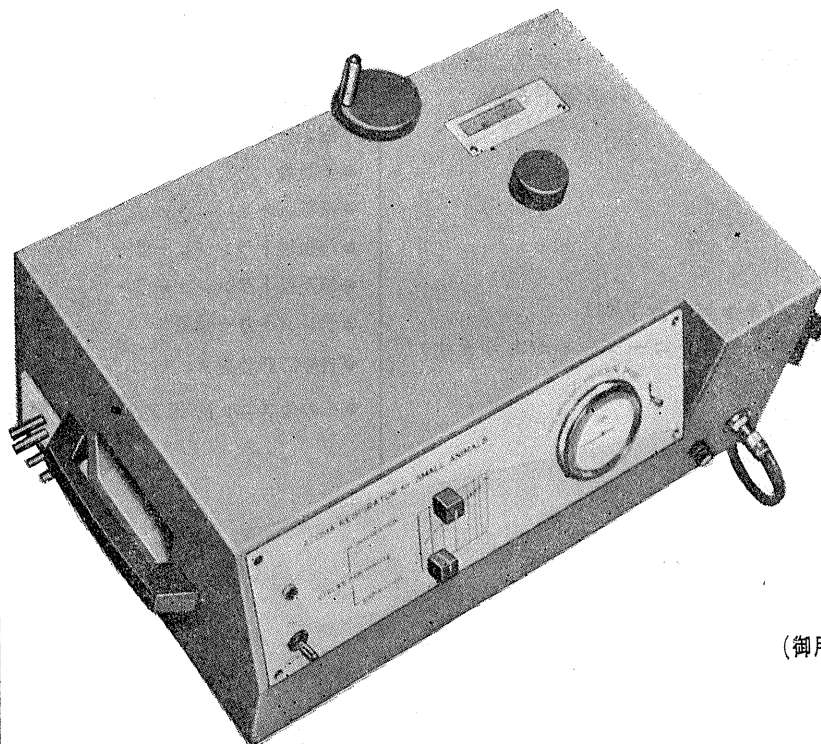
頁	行	誤	正
表紙	4	カイウサギ	ウサギ
708	“柱”	カイウサギ	ウサギ
715	左下から6 左下	けるは特異的 お嚙下時	は特異的 おける嚙下時
33巻12号 (33巻総目次)			
2	下	9 カイウサギ	ウサギ

編 集 委 員

真 島 英 信 (幹 事)	市 岡 正 道	菊 地 録 二
高 垣 玄 吉 郎	戸 塚 武 彦	鳥 居 鎮 夫
畠 山 一 平	望 月 政 司 (北海道)	星 猛 (東 北)
新 島 旭 (関 東)	東 健 彦 (中 部)	品 川 嘉 也 (近 畿)
入 沢 宏 (中・四国)	栗 山 照 (九 州)	

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(A R100) 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 520×330×210^{cm}

重量 22^{kg}

(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A R100) 特長

- (1) 呼吸相比が自由にえられる (1 : 3 - 3 : 1)
- (2) 1回換気量が10cc-100ccと広いので小動物より
うさぎ、猫迄使用出来ます。
- (3) 換気量を変えても腔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

生理学用研究装置

米国NARCO BIO-SYSTEMS社

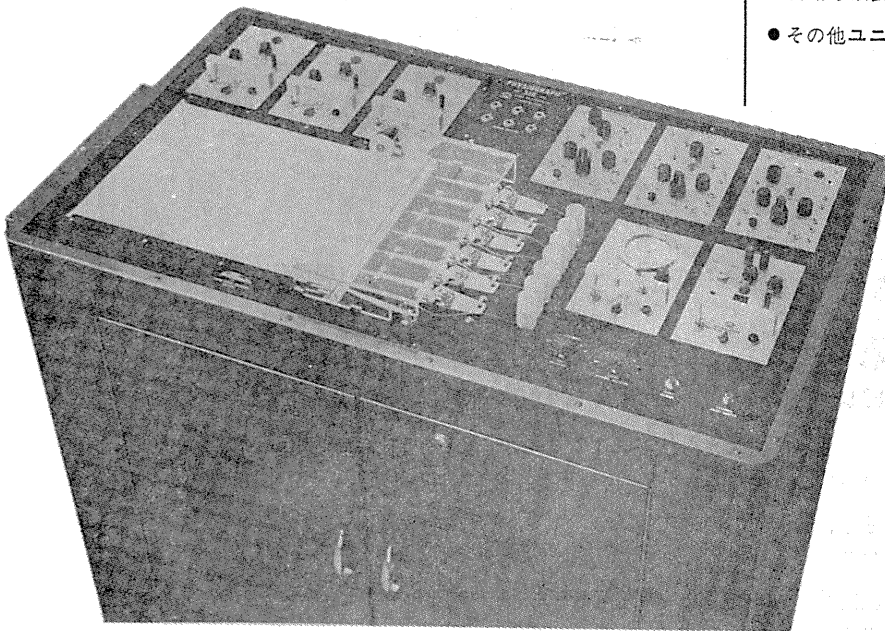
米国NARCO社(旧名E & M Instrument Co.)は、メーカーとして、広く各大学はもとより各研究所において利用されています。本装置類は各機種、ユニットシステムで構成されていますので、研究の必要に応じて選択していただけます。尚、レコーダー、各ユニット、アクセサリを非常に豊富に用意してございますので総合カタログを御請求下さい。

主要品目

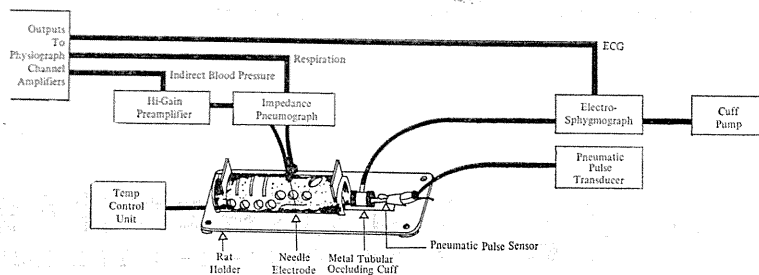
- スモールアニマルスタディユニット
(諸動物の直接的、間接的自動血圧測定器、ECG測定、呼吸測定、体温測定、心拍測定を同時記録)
- 電磁式血流計
- バイオタコメーター (ECG、心拍数測定に)
- 滴数計
- 電撃刺激装置
- 等張性トランジューサー
- 等尺性トランジューサー
- テレメトリー装置
- 自動呼吸装置
- その他ユニット、及アクセサリ関係

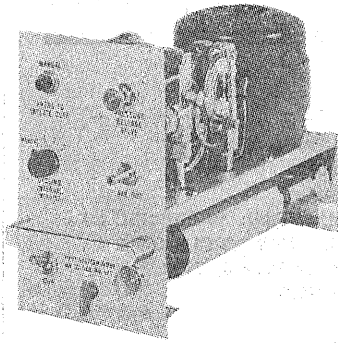
■ 6チャンネルレコーダー (キャビネット型)

(他に4チャンネル、プロジェクター式レコーダー等があります)



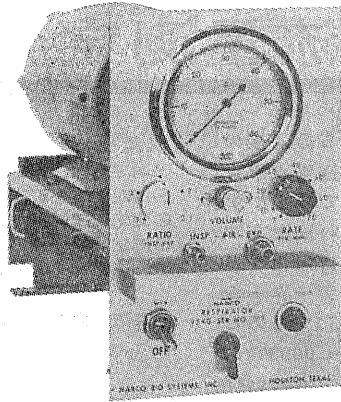
■ スモールアニマルスタディユニットシステム





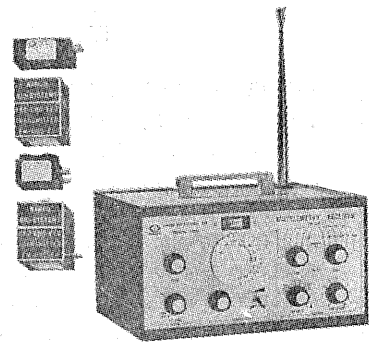
■自動カフポンプ装置
(100mmHg~300mmHg)

- サイクリングタイム：30秒、60秒、120秒～



■自動呼吸装置
(V5KG型)

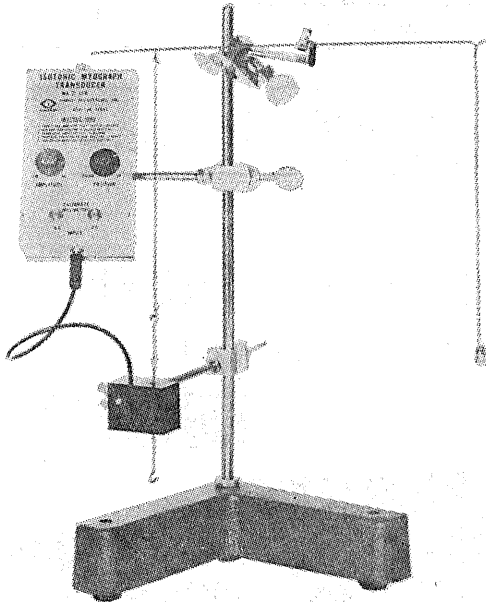
- 呼吸相比 (1:3-3:1)
- 呼吸回数 (7~70回)
- 換気量 45cm³/sec~500cm³/sec



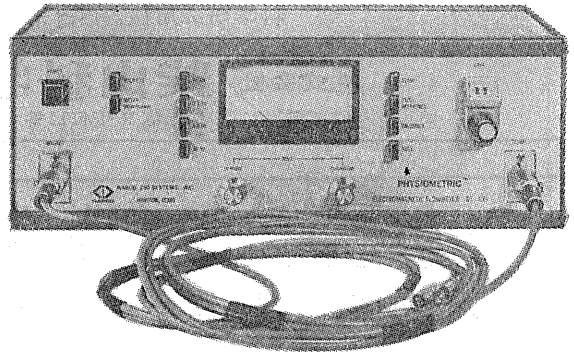
■テレメトリー装置
(FM-1100-7型)

- トランスミッター：重量5.5g, 8g, 18g, 23g
(バッテリーを含む)
- ECG, EMG, EEG, Audio, GSR, Respiration に//)

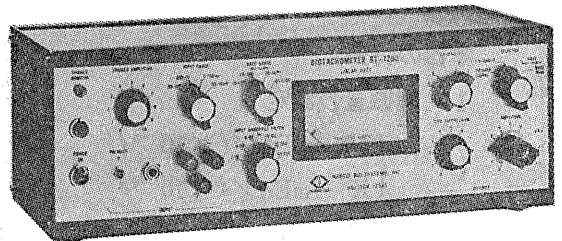
■等尺性トランジューサー



■電磁式血流計



■バイオタコメーター (BT-1200型)



カタログご希望の方はご一報下さい。

日本総代理店

室町機械株式会社

本社 東京都中央区日本橋室町4-3 〒103 ☎ (03) 241-7191(代表)
☎ (03) 241-2444(直通)
出張所 大阪市北区牛丸町55(東洋ビル新館) 〒530 ☎ (06) 372-1459(代表)
名古屋市千種区堂玉山通り3-16(新今池ビル) 〒464 ☎ (052)741-5079(代表)
広島市中町10-7(松島ビル) 〒730 ☎ (0822)48-1641(代表)

新製品御案内

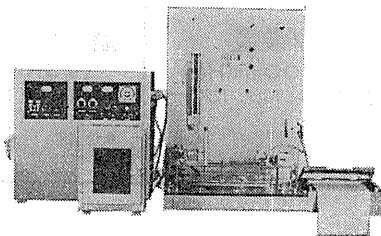
腺分泌液の自動測定装置が開発されました!

体液流量測定装置 SS-NS-1型

唾液腺・膵臓・肝臓より分泌される分泌液の量並に流速等は、動物実験などで通常水平マイクロビューレット法が用いられております。本装置ではその原理を用いて新しい検出方法を採用することによって、完全に自動化することに成功いたしました。同時にデーターが自記されますので非常に研究に役立つものと確信いたします。しかも超微量の0.0003⁰⁰の分解能力を有しますので、分泌量の少ない唾液の測定も十分に可能であります。又、現在、唾液腺と膵臓とは、関連があると云われておりますが、この2現象を同時に測定する機種を用いることにより、究明することが容易であります。実例でピロカルピンの投与により、分泌量の増加することが確認されております。

〔装置仕様〕

- ◎測定能力 最小0.0003⁰⁰~最大御希望に応じます。
- ◎測定温度 37℃±1℃以内
- ◎測定温度範囲 10℃~50℃
- ◎測定精度 1~5%以内
- ◎流速範囲 0.075⁰⁰/10秒以下より、御希望に応じます。より流速の速い装置の製作もできます。
- ◎装置の大きさ 巾800×高さ700×奥行400
重量 約40Kg



仕様書・文献進呈

科学研究用機器



研究・設計・製作

株式会社 柴山科学器械製作所

東京都豊島区南大塚3丁目11番8号 電話 東京(03)987-4151(代)

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

$$\begin{cases} \text{Na } 1\text{mEq}/\text{l} \times 10^{-3} \\ \text{K } 1\text{mEq}/\text{l} \times 10^{-3} \end{cases}$$

2. 稀釈操作不要

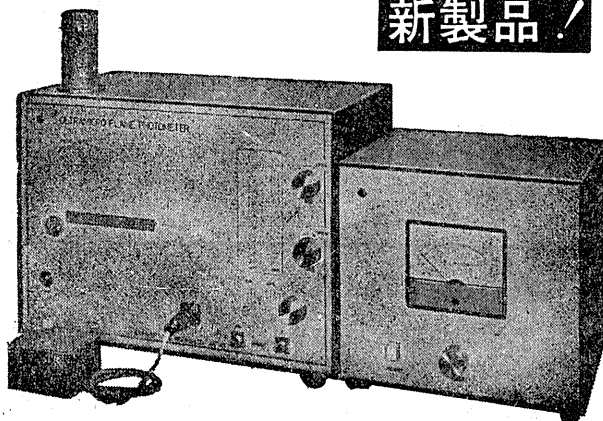
3. Na, K 同時測定

4. 再現性±2%以内

エルマ光学株式会社

本社 東京都千代田区神田鍛冶町2-4 〒.101
電話 (03)256-0911(代表)

大阪サービスセンター
大阪市北区旅籠町7-1 柏尾ビル内 〒.530
電話 (06)364-7981

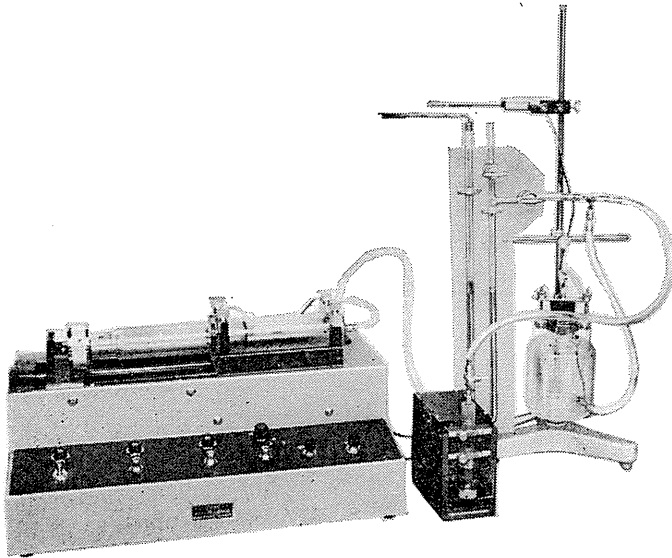


新製品!

HAFFNER法

鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導

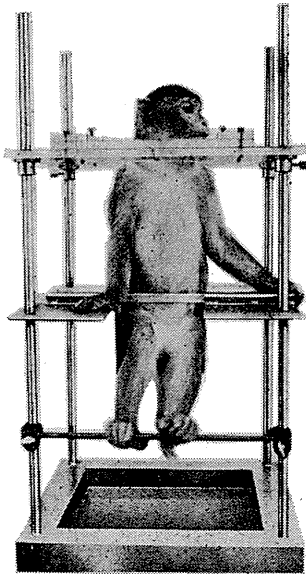


本装置は機械的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

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

モンキーチェヤ

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導



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

特別附属品

- チェヤ固定盤 600×600×21mm (木製)

特別附属品

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

使用目的

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

KANO 株式会社 野上器械店

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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 34, No. 2 (1972)

Review

KIMURA, E. : Recent trends in studies of the function of visual pigments and visual cells 53

Original

KUBO, S. : Vagal response induced by electrical stimulation on medial vestibular nucleus and the influence upon the response by conditioning stimulation to the cervical structure 71

Short communications

ABE, K. and YOSHIMURA, K. : Changes in lipoprotein lipase activity in tissues of rats exposed to cold of various durations 81

YAMAMOTO, T. and KAWAMURA, Y. : Gustatory responses from circumvallate and foliate papillae of the rat 83

昭和四十七年一月二十日印刷

編集兼
 発行人

東京都文京区本郷三丁目二八―二
 三浦経夫
 真島英信
 日本生理学会

印刷者
 印刷所

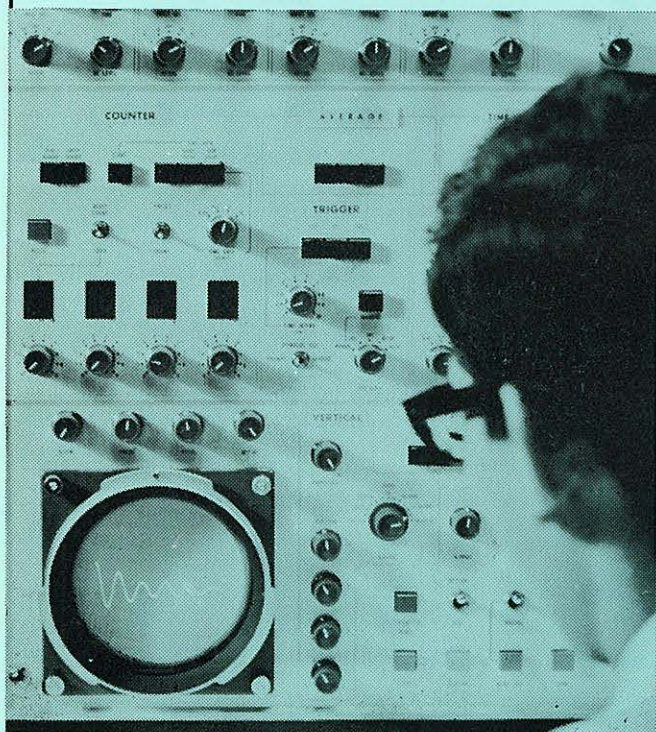
山形県鶴岡市山王町二四の二四
 三浦経夫
 鶴岡印刷株式会社

発行所

〒一三三
 東京都文京区本郷三丁目二八―二
 日本生理学会

電話
 振替
 替
 価
 東
 京
 四
 五
 一
 三
 八
 五
 一
 三
 〇
 〇
 〇
 〇

生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ



ア タ ッ ク
ATAC

 NIHON KODEN

データ処理用電子計算機
 ATAC-501-20

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

*カタログ、使用例集お送りし
 ます。

日本光電工業株式会社

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