

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

35巻 4号 1973

原 著

柳瀬昌弘：緊縛固定ストレス反復負荷に対する生体の適応獲得における
脳の役割に関する研究（第2報）……………171

瀬戸勝男，根来英雄，真中幹彦，毛利元彦，佐久間康夫，川上正澄，Arthur L. BLACK：
正常，飢餓およびアロキサン糖尿ヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝
に対するブドウ糖ならびにその代謝物質の影響……………179

学会抄録 第197，198回生理学東京談話会……………187

Jap. J. Physiol. 第21巻第3～5号掲載論文の和文抄録……………196

第21回日本生理科学連合講演会講演要旨……………207

会 報 日本生理学会会則……………219

文部省科学研究費補助金審査委員候補者の選出方法……………220

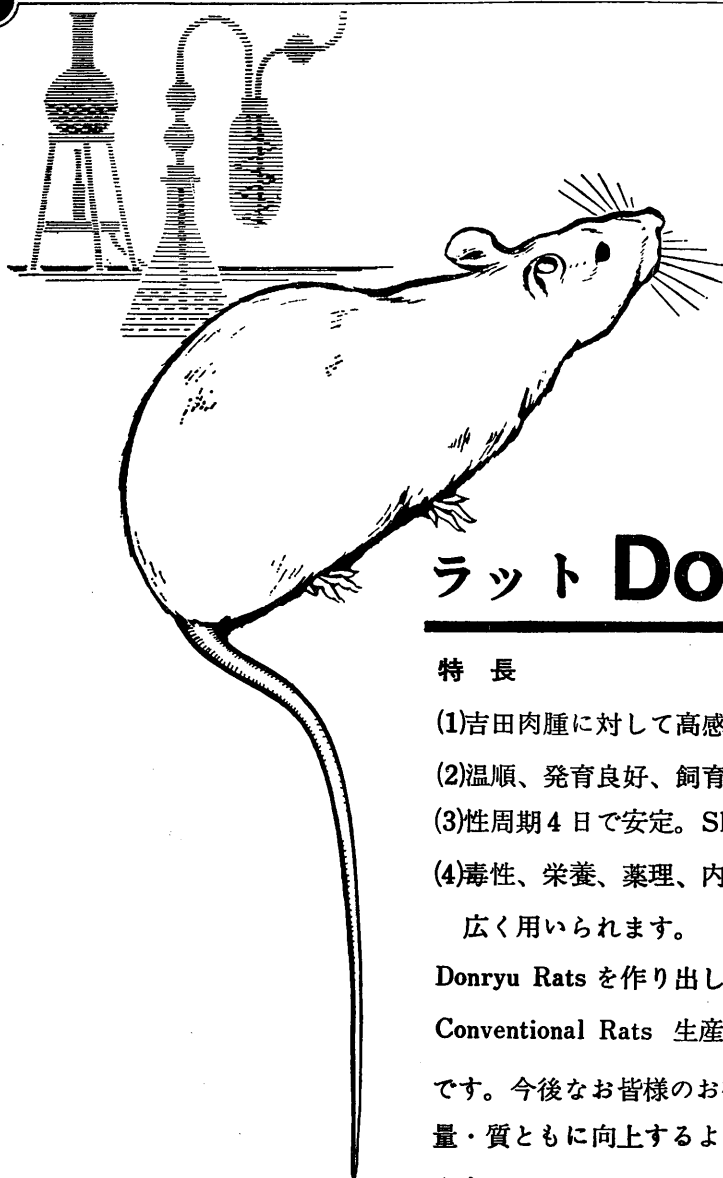
Jap. J. Physiol. 編集委員会委員の選出方法……………220

日本生理学会会則改正委員会報告書……………221

第13回 Jap. J. Physiol. 編集委員会議事録……………226

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



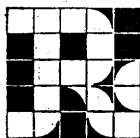
ラット Donryu

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

緊縛固定ストレス反復負荷に対する生体の適応獲得における
脳の役割に関する研究 612. 017. 2 : 612. 82

第2報 緊縛固定ストレス反復負荷における大脳辺縁系—
中脳部網様体系の役割

柳 瀬 昌 弘 (横浜市立大学医学部第二生理学教室)

A study on the role of brain for the establishment of adaptation to the repeated immobilization stress II, A role of the limbic-midbrain system in the repeated immobilization stress Masahiro YANASE (*Department of Physiology Yokohama City University School of Medicine, Yokohama*)

A 6 hour immobilization was applied to intact and fornix sectioned rabbits. Rectal temperature was measured and ACTH release was examined by ^{14}C -1-acetate incorporation into corticosterone and 17-OHCS in the adrenal homogenates. Electrical stimulation in the ventromedial region of midbrain reticular formation was applied through the electrode chronically implanted and the effect on ACTH release was investigated under the repeated stress.

Following results were obtained.

1. In the intact rabbits, the facilitatory effect of ACTH release due to the immobilization stress was depressed on the repeated applications. However, in the fornix sectioned rabbits, the facilitatory effect of ACTH release due to the immobilization stress was similarly observed even by the 7th immobilization stress.

2. In the intact rabbits a remarkable decrease in rectal temperature by the immobilization stress was diminished after the repeated applications. However, in the fornix sectioned rabbits a remarkable decrease in rectal temperature was also observed under the 7th immobilization stress.

3. The electrical stimulation of medial region of midbrain reticular formation effected facilitation on the adrenocortical biosynthesis under non-stressful condition as well as under the first and the 7th immobilization stress.

Therefore, hippocampal inhibition of ACTH release is considered to correlate with the inhibition of ACTH release under the repeated stress, and hippocampus may play an important role in the establishment of adaptation to the stress.

[*J. Physiol. Soc. Japan* (1973) 35, 171-178]

key words : repeated immobilization, fornix section, limbic-midbrain system, ACTH, temperature.

I. はじめに

生体のストレスに対する適応獲得に重要な ACTH の分泌を調節する機構としての脳の役割に関しては多くの報告¹⁾³⁾⁹⁾がある。近年、脳の ACTH 分泌促進部位の他に、ACTH 分泌を抑制する機能を持つ脳部位が存在することが知られるとともに、脳における ACTH 分泌抑制機構との関連において、生体に長期間のストレスを負荷すると、初期にみられる ACTH 放

出が後には見られなくなる現象が注目されるにいたった⁵⁾。

川上らは、ウサギに緊縛固定ストレスを1日6時間ずつ7日間反復して負荷した時、第1回負荷によって ACTH の著しい放出増加がみられたが、反復負荷後の第7回負荷では ACTH の放出はむしろ減少する傾向を示す事実を報告した¹⁰⁾。本研究の第1報において、このような ACTH 分泌の動向は、緊縛ストレス反復負荷の過程における、摂食、摂水、排尿および体温維持などの生体の基本的機能や自律神経系の反応、糖および脂質の代謝の面からみて、生体の

ストレスに対する適応成立にいたる過程と併行する事実を報告した。

川上ら¹⁰⁾は、反復緊縛ストレス負荷の過程で脳内諸部位の電気刺激を行ない、海馬は動物の置かれた状態によって刺激に対する反応態度を変化させ、安静時には ACTH 分泌を促進するように働くが、ストレス下では逆に ACTH 分泌を抑制するように働くことを報告した。Halász ら⁷⁾は、視床下部-下垂体動物において正常動物よりも高い、ACTH 分泌がみられる事実を報告する一方、視床下部と密接な線維連絡をもつ大脳辺縁系および中脳部網様体に ACTH 分泌を促進あるいは抑制する部位が存在することが知られている²⁾。ストレス反応としての ACTH 分泌において、視床下部が第一義的重要性を帯びている事実とともに、視床下部の活動を神経的に調節する系としての大脳辺縁系および中脳部網様体の役割は、反復ストレスに対する生体の適応成立に密接に関与しているものと考えられる。本研究においては、脳弓切断実験および中脳部網様体の刺激実験を行ない、反復緊縛固定ストレス負荷における ACTH 分泌を検索し、生体のストレス適応における脳の役割を明らかにせんと試みた。

II. 材料と方法

実験動物としてニュージーランド種白色成熟雌ウサギ (体重 2.8~3.2 kg) 65羽を用いた。動物

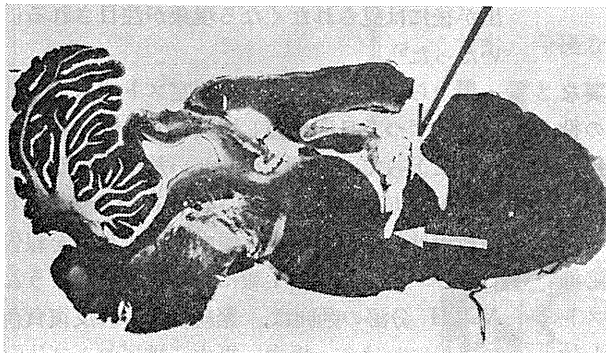


Fig. 1. Sagittal section of rabbit's brain with fornix section. Black arrow indicates the direction of the knife and white arrow indicates the tip of the knife.

は室温 $24 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に調節された室内で、14時間人工照明 (午前 5 時~午後 7 時点灯) 下で人工飼料 (オリエンタル酵母工業 K. K. RC-5) と水とで個別飼育した。ストレス負荷として、ウサギを背臥位にして四肢を緊縛固定するストレスを正午から午後 6 時までの 6 時間ずつ毎日反復して 7 日間負荷した。幅 4 mm のステンレス製スパーテルを用い、ネンプタール麻酔下で動物を脳定位固定装置に固定した上で、Sawyer らのウサギ脳地図¹⁷⁾にしたがい、脳弓を含む前頭面 (A 1.0 L 2.0 V 12.0) で脳を切断した (図 1)。脳切断動物および正常動物に緊縛固定ストレスを反復負荷して ACTH 放出におよぼす影響を調べた。ACTH 放出の指標として、断頭屠殺してえた副腎ホモジネートにおいて¹⁴C-1-酢酸のコレチコステロンおよび 17-ヒドロキシコレチコステロン (17-OHCS) への取り込みを調べた。副腎ホモジネートは Krebs-Ringer-リン酸緩衝液により作製し、この副腎ホモジネート 100mg を¹⁴C-1-酢酸ソーダ $10 \mu\text{mol}$ ($5 \mu\text{C}$) を含む Krebs-Ringer 緩衝液 (pH 7.2) 5 ml とともに 37°C で 1 時間振盪培養した。培養後 1 mg の無標識コレチコステロンおよび 17-OHCS を担体として加え、Haines の方法⁶⁾によって抽出し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーを用いてコレチコステロンおよび 17-OHCS 各分画を分離した。各分画をシリカゲルの薄層クロマトグラフィーを用いて西風の方法¹⁴⁾でさらに分離し、ガスクロマトグラフィーを用い、Martis の方法¹²⁾で精製した。コレチコステロンおよび 17-OHCS 分画の放射活性は、液体シンチレーションカウンターを用い、Seto らの方法¹⁵⁾で測定し、副腎蛋白-N 1 mg あたりのコレチコステロンおよび 17-OHCS 分画の放射活性の平均値 \pm 標準偏差にて示した。

一方、中脳部網様体内側部にネンプタール麻酔下で脳地図にしたがい慢性的、定位的に電極を植え込んだ。刺激電極としてステンレス製同心型双極電

極を用い、緊縛固定ストレス反復負荷の過程で100Hz, 0.1 ms の刺激幅の1.5 V の矩形波刺激を5秒間通電, 55秒間休みで午後5時から午後6時までの1時間にわたって中脳部網様体内側部を刺激して, 刺激終了後直ちに断頭屠殺してえた副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコレチコステロンおよび17-OHCS への取り込みを測定した。

脳切断動物については緊縛負荷反復の過程で直腸温を測定し, 緊縛負荷の脳切断動物の直腸温におよぼす影響を調べた。

実験は, 動物が手術侵襲から回復するのを待って手術後2~3週間を経て開始した。

Ⅲ. 結 果

A. 正常動物および脳弓を含む神経経路を切断した動物の緊縛固定ストレス反復負荷による副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みの変化

副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコレチコステロンおよび17-OHCS への取り込みを比較すると, 正常動物においては, 第1回緊縛負荷群では, 緊縛負荷を与えなかった群に較べて, コレチコステロンへの取り込みは約50%, 17-OHCS への取り込みは約30%それぞれ増加を示した。脳切断動物では, 緊縛負荷を与えない状態で, 正常動物に較べてコレチコステロンへの取り込みは, 約10%, 17-OHCS への取り込みは約15%の減少がみられた。しかし, 脳切断

動物に第1回緊縛負荷を与えると非負荷群に較べてコレチコステロンの取り込み, 17-OHCS への取り込みともに40~50%の増加を示し, 第1回緊縛負荷によって ACTH 放出の増加は, 脳切断動物においても正常動物におけると同様に起ることが認められた。

緊縛負荷を反復した後では, 正常動物における第7日目の安静状態では, 副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸の取り込みは, 反復負荷を全く与えない動物に較べてやや減少の傾向を示し, 第7回負荷によって副腎皮質ホルモンへの ^{14}C -1-酢酸の取り込みは増加せず, むしろ減少の傾向を示した。これに対して, 脳切断動物では, 第7日目の安静状態において反復ストレス負荷を加えない動物の安静時におけるよりも副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みは増加の傾向が認められ, また, 第7回負荷によって副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコレチコステロンへの取り込みは約14%増加し, 17-OHCS への取り込みは増加傾向が認められた。正常動物とは異なり, 脳切断動物では, 負荷反復後でも負荷による ACTH 放出が起ることがうかがわれた(表1, 図2)。

B. 脳切断動物直腸温の反復緊縛固定ストレス負荷による変化

第1報に示したように, 正常動物においては, 第1回緊縛負荷によって直腸温は0.6~2.5°Cに達する著しい低下がみられたが, 負荷反復に

Table 1. ^{14}C -1-acetate in corporation in adrenal tissue homogenates into corticosterone and 17-hydroxy corticosterone (17-OHCS) in intact and fornix sectioned rabbits under the repeated immobilization stress. Counts \pm standard deviation (dpm/mg adrenal tissue protein-N) of ten experiments are shown

Repeated stress	Immobilization (No of experiments)	Intact rabbits		Rabbits with fornix section	
		^{14}C -1-acetate incorporation in the adrenal homogenate into steroids.			
		Corticosterone	17-OHCS	Corticosterone	17-OHCS
1st day	-(10)	879 \pm 25	199 \pm 4	752 \pm 45	167 \pm 10
	+(10)	1248 \pm 45	241 \pm 12	1089 \pm 57	240 \pm 9
7th day	-(10)	795 \pm 26	186 \pm 7	836 \pm 30	191 \pm 9
	+(10)	752 \pm 23	169 \pm 5	949 \pm 66	213 \pm 8

Table 2. Effects of the stimulation in the medial region of midbrain reticular formation (MRF) upon ^{14}C -1-acetate incorporation into corticosterone and 17-hydroxy corticosterone (17-OHCS) in the adrenal homogenates. Counts \pm standard deviations (dpm/mg adrenal tissue protein-N) of five experiments are shown.

	MRF stimulation	Number of experiments	^{14}C -1-acetate incorporation in the adrenal homogenate into	
			Corticosterone	17-OHCS
Under resting condition	-	5	879 \pm 25	199 \pm 4
	+	5	1020 \pm 14	242 \pm 12
Under 1st immobilization stress	-	5	1248 \pm 45	260 \pm 6
	+	5	1333 \pm 39	306 \pm 10
Under 7th immobilization stress	-	5	752 \pm 23	165 \pm 5
	+	5	955 \pm 32	203 \pm 4

よって直腸温の著しい低下はみられなくなり、第7回緊縛負荷中では殆んど直腸温は変化しなかった。これに対して、脳切断動物では、第1回緊縛負荷によって1.2~2.4°Cの直腸温低下が認められたが、負荷によるこの直腸温低下は、反復負荷後も第1回負荷によると同様に認められ、第7回緊縛負荷による直腸温の低下は0.7~2.4°Cであった(図3)。

C. 緊縛反復負荷の過程における中脳部網様体電気刺激の副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みにおよぼす影響

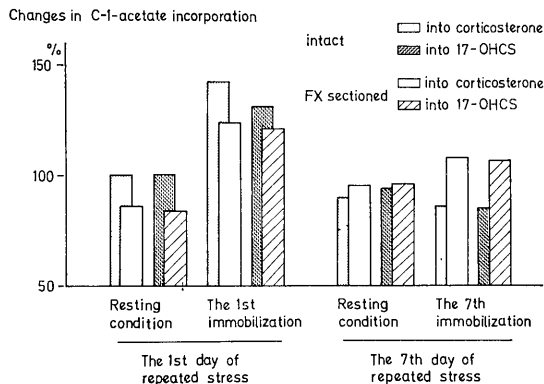


Fig. 2. Changes in ^{14}C -1-acetate incorporation into adrenocorticoids in the adrenal tissue homogenates in intact and fornix (FX) sectioned rabbits under the repeated immobilization stress are expressed graphically. Values in resting intact rabbits are taken as 100%.

動物が安静状態にある時、中脳部網様体内側部を電気刺激すると、副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコルチコステロンおよび17-OHCSへの取り込みは、刺激しなかった時に較べてそれぞれ16%および20%増加した。第1回緊縛負荷中、負荷開始後5時間から6時間目まで中脳部網様体を刺激すると、刺激しなかったものに較べて ^{14}C -1-酢酸のコルチコステロンへの取り込みは7%、17-OHCSへの取り込みは16%増加した。第7回緊縛負荷中の網様体刺激によっても、 ^{14}C -1-酢酸のコルチコステロンおよび17-OHCSへの取り込みはそれぞれ27%および23%増加するのが認められ、中脳部網様体内側部の電気刺激は、緊縛反復負荷の過程で常にACTH分泌を促進する効果を持つことが示された(表2, 図4)。

IV. 考 察

中枢神経系と内分泌系との協働活動の面において視床下部は中枢神経系の内分泌系におよぼす影響の最終共通路となっており、視床下部には下垂体からのACTH分泌に影響をおよぼす中枢神経系の諸活動を、脈管系をとおして機能的に下垂体に伝達する物質であるACTH releasing factorが存在しているという報告¹⁶⁾がある。Fortierら⁴⁾は視床下部より離断して眼窩に移植した下垂体においては、緊縛固定ス

トレスなどの情動ストレスによる ACTH 放出が起らなくなる事実を報告する一方、Halaszら⁷⁾は、他の脳諸部位と視床下部とを離断した視床下部動物において ACTH 分泌が高まる事実を報告した。これらの事実は ACTH 分泌調節において、視床下部は第一義的に重要な役割を果していることを示すものである。

一方、川上ら¹¹⁾は、無拘束状態におかれたウ

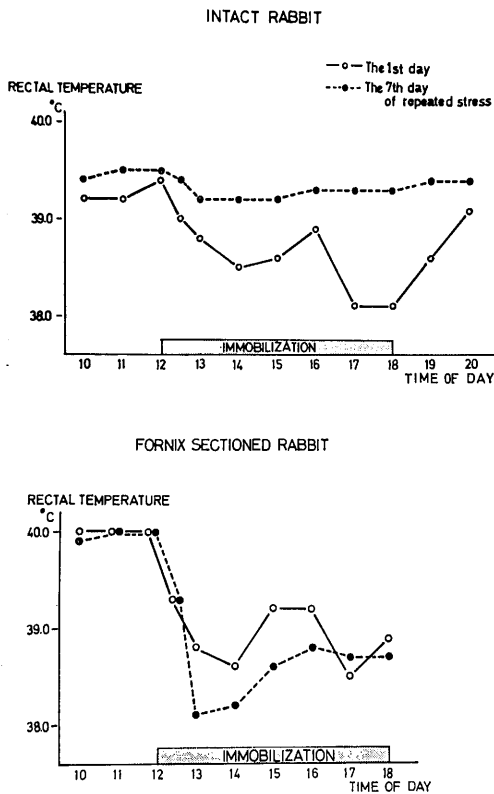


Fig. 3. Typical changes in rectal temperature in intact and fornix sectioned rabbits under the repeated immobilization stress.

サギの大脳辺縁系に属する脳諸部位を電気刺激すると、海馬および梨状葉皮質では副腎ホモジネートにおける¹⁴C-1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みを示標として、ACTHの分泌を増加させ、前帯状回、内嗅領ではACTHの分泌を減少させたことを報告した。またSlusherら¹⁸⁾は、破壊実験によって間脳にACTH分泌を促進する部位と抑制する部位とが存在するこ

とを報告し、本実験において、中脳部網様体内側部の電気刺激によって、副腎ホモジネートにおける¹⁴C-1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みが増加するという結果をえた。Nauta¹³⁾によれば、大脳辺縁系と中脳部網様体とは、脳弓、分界条、手綱、後縦束を作る神経線維や内側前脳束などの神経線維連絡により神経回路を構成し、神経系-内分泌系の協働活動において神経系の最終共通路をなす視床下部内側部は、大脳辺縁系-中脳回路より直接に、あるいは外側視床下部を介して側枝を受けているという。大脳辺縁系や中脳部網様体のACTH分泌にお

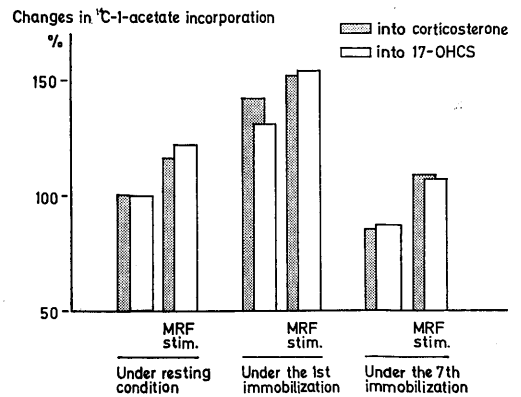


Fig. 4. Changes in ¹⁴C-1-acetate incorporations into corticosterone and 17-hydroxycorticosterone (17-OHCS) in the adrenal tissue homogenates after the stimulation of the midbrain reticular formation (mRF). Changes in the ¹⁴C-1-acetate incorporation are shown as percentages of that in resting intact rabbits.

ける促進的あるいは抑制的機能の影響についても、視床下部はこれらの神経路をつうじて大脳辺縁系や中脳部網様体の影響を受けていると考えられる。

正常動物において、緊縛固定ストレスを7日間反復して負荷すると、第1回目の緊縛負荷によってACTH放出増加が起ったが、負荷反復後の第7回目の緊縛負荷によってはACTH放出増加は抑制された。川上ら¹¹⁾は緊縛ストレス反復負荷の過程で脳内諸部位の電気刺激を行なってACTH放出におよぼす影響を調べた。その結果、視床下部弓状核-内側隆起部はストレ

ス負荷前, 第1回負荷中および緊縛負荷反復後の第7回負荷中のいずれの過程においても ACTH 放出を促進するように働くのに対して, 海馬はストレス負荷前の無拘束状態においては ACTH 放出を促進させるが, 第1回および第7回緊縛負荷の下では逆に ACTH 放出を抑制するように働く事実を報告し, 緊縛ストレス反復負荷によって, 負荷による ACTH 放出増加が抑制される現象には視床下部の活動を調節する系としての大脳辺縁系や中脳部網様体の活動が重要であり, 海馬の反応態度の変化が密接に関与していることを示唆した。

Nauta によれば辺縁系-中脳回路を構成する神経線維連絡のうち, 中脳部網様体内側部から海馬にいたる神経線維は主として内側前脳束とおり中隔部を介して海馬に達するという。これらの神経経路によって海馬は中脳部網様体の活動の影響を受けていると考えられ, 無拘束下とストレス下における海馬の電気刺激に対する反応態度の逆転に中脳部網様体の活動の変化が関与する可能性が考えられる。しかしながら, 本実験において, 中脳部網様体内側部の電気刺激は緊縛負荷反復の各過程において常に ACTH 放出増加の一方向への効果を示した。この事実は, 緊縛ストレス反復負荷の過程における ACTH 分泌調節に対する海馬の機能の逆転は, 中脳部網様体の活動によらず, 中隔部あるいは海馬自体の緊縛負荷に対する反応であると考えられる。

海馬から視床下部にいたる主要な神経経路は脳弓をとおりといわれ, 本実験において, 脳弓を含む脳の神経経路を切断した動物を用いた。正常動物と比較して, 脳切断動物のストレス負荷前の無拘束状態における副腎ホモジネートにおける¹⁴C-1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みは減少した。川上らによって海馬刺激が無拘束状態において ACTH 分泌を促進する事実が報告されていることを考え併せると, 脳切断動物において無拘束状態での ACTH 分泌が正常動物よりも減少した事実は, 海馬の ACTH 分泌促進機能が脱落した結果と考えられる。第

1回緊縛ストレス負荷によって脳切断動物においても正常動物と同様に副腎ホモジネートにおける副腎皮質ホルモンへの¹⁴C-1-酢酸への取り込みは増加したが, Halász ら⁸⁾は視床下部-下垂体ラットにおいてストレス負荷による ACTH 放出増加が起ることを報告しており, 視床下部が正常な動物においては他の脳部位の切断によってもストレス反応としての ACTH 放出は起ることが示された。緊縛固定ストレスを反復負荷した後の第7回緊縛負荷後, 脳切断動物においては副腎ホモジネートにおける¹⁴C-1-酢酸の副腎皮質ホルモンへの取り込みは増加しており, 正常動物において, 初回の負荷によってみられた ACTH 放出増加が第7回負荷ではみられず, むしろ ACTH 放出がやや減少する傾向を示した事実と著しい対照を示した。この事実は, 反復ストレス負荷において初期にみられる ACTH 放出増加が, 後にはみられなくなる現象に大脳辺縁系に属する海馬が重要な役割を果たしていることを示すものである。

1日6時間の緊縛固定ストレスを7日間反復負荷する過程で, ACTH 放出は第1回負荷では著しく増加するが第7回負荷では逆にやや低下する傾向を示すようになるが, この間第1報において報告したように, 生体は摂食, 摂水, 体温維持, 尿排泄の機能や自律神経系の反応や糖および脂質の代謝の面からみて緊縛ストレスに対する適応を獲得すると考えられる。本実験において, 脳切断動物においては, 緊縛反復負荷の過程で初回の緊縛負荷による著しい直腸温の低下現象が, 反復負荷後の第7回負荷によっても同様に認められ, 正常動物で認められた。負荷による直腸温低下現象が負荷反復によってみられなくなるという適応的变化が脳切断動物では認められなかった。

以上の事実を考え併せると, 緊縛固定ストレス反復負荷の過程で, 中脳部網様体内側部は負荷によっても一定の反応態度を維持して ACTH 分泌を促進するように働き, 海馬は負荷によって反応態度を変化させて ACTH 分泌を抑制するように働くと考えられ, 海馬におけるこのよ

うな反応態度の変化が、緊縛固定ストレスに対する生体の適応獲得に重要な意味をもっているものと考えられる。

V. 総 括

ニュージーランド種白色成熟雌ウサギを用いて、正常ウサギおよび脳弓切断ウサギに背臥位にして四肢を緊縛固定するストレスを1日6時間ずつ7日間反復して負荷した。反復ストレス負荷の過程で、負荷による直腸温の変化を調べるとともに、断頭屠殺してえた副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコルチコステロンおよび17-OHCSへの取り込みを指標としてACTH分泌を検索した。また、電極を慢性的に中脳部網様体内側部に植え込み、緊縛ストレス反復負荷の過程で1.5V, 100Hz, 刺激巾0.1msの矩形波刺激を5秒通電5秒休みで1時間刺激してACTH分泌におよぼす影響を調べ、次の結果をえた。

1. 正常動物においては、第1回緊縛負荷によって副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコルチコステロンおよび17-OHCSへの取り込みはそれぞれ約50%および30%増加したが、第7回負荷によってはやや減少する傾向を示した。脳弓切断動物においては、第1回緊縛負荷によって正常動物と同様にACTHの放出がみとめられたが、第7回負荷によっても副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコルチコステロンへの取り込みは約15%増加した。また、脳弓切断動物における無拘束下の副腎における副腎皮質ホルモンの生合成能は、正常よりも減少した。

2. 脳弓切断動物における、緊縛負荷による直腸温の低下は、1回負荷でも第7回負荷でも同様に著しく $0.7\sim 2.4^{\circ}\text{C}$ におよび、正常動物でみられた負荷反復による直腸温低下抑制現象は認められなかった。

3. 中脳部網様体内側部の電気刺激の副腎ホモジネートにおける ^{14}C -1-酢酸のコルチコステロンおよび17-OHCSへの取り込みにおよぼす影響は、ストレス負荷前の無拘束下ではそれぞれ16%および20%、第1回負荷中ではそれぞれ

7%および16%、第7回負荷ではそれぞれ27%および23%全て増加した

以上の事実から、中脳部網様体は反復緊縛固定ストレス反復負荷の過程で常にACTH分泌を促進するように働き、海馬のACTH分泌抑制機能が長期ストレス負荷によるACTH分泌抑制に密接に関与しており、生体の適応において海馬が重要な役割を果しているものと考えられる。

稿を終るにあたり、終始懇切な御指導と御校閲を賜った恩師川上正澄教授に深く感謝致します。また、瀬戸勝男助教授の御指導と御鞭達に心から感謝の意を表わすとともに横浜市立大学医学部第二生理学教室員の皆様の御協力に感謝いたします。

本研究の一部は第12回精神身体医学会において発表した。

文 献

- 1) de Groot, J. & Harris, G. W. (1950) Hypothalamic control of the anterior pituitary gland and blood lymphocytes. *J. Physiol.* **111**, 335-346
- 2) Endröczy, E. & Lissák, K. (1960) The role of the mesencephalon, diencephalon and archicortex in the activation and inhibition of the pituitary-adrenocortical system. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **17**, 39-55
- 3) Fortier, C. (1962) Adenohypophysis and adrenal cortex. *Ann. Rev. Physiol.* **24**, 223-256
- 4) Fortier, C. & Selye, H. (1949) Adrenocorticotrophic effect of stress after severance of the hypothalamohypophyseal pathways. *Am. J. Physiol.* **159**, 433-439
- 5) Ganong, W. F. (1963) The central nervous system and the synthesis and release of adrenocorticotrophic hormone. *Advances in Neuroendocrinology*. Nalvandov, A. V. ed. 92-157, University of Illinois press (Urbana).
- 6) Haines, W. J. (1962) Studies on the biosynthesis of adrenal cortex hormones. *Recent Progr. Hormone Rec.* **7**, 225-305
- 7) Halász, B., Pupp, L. & Uhlarik, S. (1962) Hypophysiotrophic area in the hypothalamus. *Endocrinol.* **25**, 147-154
- 8) Halász, B., Slusher, M. A. & Gorski, R. A. (1967) Adrenocorticotrophic hormone secretion in rats after partial or total deafferentation of the medial basal hypothalamus. *Neuroendocrinol.* **2**, 43-45
- 9) Harris, G. W. (1955) Neural control of the pituitary gland. Edward Arnold Ltd. (London).

- 10) 川上正澄, 瀬戸勝男, 根来英雄, 吉田三知, 柳瀬昌弘, 毛利元彦 (1969) 下垂体-副腎系の中樞支配. 日本臨床 **27**, 1348-1363
- 11) 川上正澄, 貴邑富久子, 吉田三知, 柳瀬昌弘, 瀬戸勝男 (1970) ストレスに対する脳の適応機構の成立. 日本生理誌 **32**, 727-747
- 12) Martis, I. (1962) Gas-liquid chromatography of adrenal steroid hormones. *J. Lipid Rec.* **3**, 126-127
- 13) Nauta, W. J. (1963) Central nervous organization and the endocrine motor system. *Advances in Neuroendocrinology*. Nalvandov, A. V. ed. 5-21
- 14) 西風箏 (1966) 2, 3 の副腎皮質ホルモンならびにその代謝産物 (C₂₁) の分離定量について. 薄層クロマトグラフィー 第2集 37-44 南江堂 (東京).
- 15) Roberts, S., Seto, K. & Hanking, B. H. (1962) Regulation of cerebral metabolism of amino acids I. *J. Neurochem.* **8**, 493-501
- 16) Saffran, M., Schally, A. V. & Benfey, B. G. (1955) Stimulation of the release of corticotropine from the adenohypophysis by a neurohypophyseal factor. *Endocrinol.* **57**, 439-444
- 17) Sawyer, C. H., Everett, J. W. & Green, T. O. (1954) The rabbits diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Com. Neurol.* **101**, 801-824
- 18) Slusher, M. A. & Hyde, J. E. (1966) Effect of diencephalone and midbrain stimulation on ACTH levels in unrestrained cats. *Am. J. Physiol.* **210**, 103-106



正常, 飢餓およびアロキサン糖尿ヒツジの肝スライスにおける
プロピオン酸の代謝に対するブドウ糖ならびに
その代謝物質の影響 612.015.308-3

瀬戸 勝男*, 根来 英雄*, 真中 幹彦*, 毛利 元彦*,
佐久間康夫*, 川上 正澄*, Arthur L. Black**
(*横浜市立大学医学部第二生理学教室・**カリフォルニア大学生理科学科)

Influence of glucose and its metabolites on propionate metabolism in liver slices of normal feeding, starved and alloxan diabetic sheep

Katsuo SETO*, Hideo NEGORO*, Mikihiko MANAKA*, Motohiko MOHRI*, Yasuo SAKUMA*, Masazumi KAWAKAMI* and Arthur L. Black** (*Department of Physiology, Yokohama City University School of Medicine・**Department of Physiological Sciences, University of California, Davis)

It has been shown that sheep liver converts propionate into CO₂, glucose and lipids. The present paper extends these earlier studies to determine the effect of added glucose or glucose metabolites on these conversions in liver slices of normal feeding, starved and alloxan diabetic sheep.

In normal sheep, the formation of ¹⁴CO₂, ¹⁴C-cholesterol ester, -triglyceride, -free cholesterol and -phospholipid from ¹⁴C-propionate was increased and ¹⁴C transfer from ¹⁴C-propionate into glucose and free fatty acids was decreased by the addition of glucose and phosphoenolpyruvate. These effects of glucose and phosphoenolpyruvate were observed in liver slices of starved sheep. But in alloxan diabetic sheep, these was no effect of addition of glucose and phosphoenolpyruvate on propionate metabolism.

There was no effect of addition of pyruvate and lactate on propionate metabolism in liver slices of normal feeding, starved and diabetic sheep.

From these results and those previously obtained, it may deduced that the glucose-phosphoenolpyruvate system affects propionate metabolism and there was some relationship between these effects of glucose-phosphoenolpyruvate system on propionate metabolism and insulin action.

[J. Physiol. Soc. Japan (1973) 35, 179-186]

key words : sheep liver, propionate metabolism, glycolysis, starvation, alloxan diabetes.

I. 緒 言

ヒツジの第一胃において大量に産生され吸収されている短鎖脂肪酸のうち、プロピオン酸は他の酢酸および酪酸とは異なって一般的に糖新生的⁴⁾²²⁾ならびに抗ケトンの⁵⁾⁶⁾⁸⁾に働くことが知られている上に、肝で活発に代謝されるとともに酢酸および酪酸の代謝に対して種々な影響を与えること¹⁶⁾²⁰⁾などが報告されている。また、ヒツジの肝スライス²⁾³⁾および第一胃粘膜¹⁵⁾におけるプロピオン酸の代謝そのものが飢餓およびアロキサン処理の影響を強くうけると

ともに、ヒツジ⁹⁾¹⁰⁾およびウシ¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾の第一胃粘膜ならびウシ¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁰⁾の肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝が酢酸および酪酸に比してブドウ糖の代謝系とより密接な関係にあることが知られている。

したがって、ヒツジにおいて短鎖脂肪酸の代謝の重要な場である肝でのプロピオン酸の代謝と解糖系との関係ならびその関係が飢餓およびアロキサン処理によってどのように変化するかはやや興味ある問題であると考えられる。そこで筆者らはこの問題を検索する実験の一端として、正常飼育、飢餓およびアロキサン糖尿のヒツジの肝スライスにおける¹⁴C-プロピオン酸の¹⁴CのCO₂、ブドウ糖、ケトン体ならびに各脂

質分画へのとりこみに対するブドウ糖，リンエノール焦性ブドウ酸，焦性ブドウ酸ならびに乳酸の添加の影響を観察したのでその結果について報告する。

II. 実験方法および材料

方法および材料は総て前報¹⁴⁾と同様である。すなわち，メリノ種雌ヒツジ（体重45 kg）を用い7日間絶食させたものを飢餓群とし，体重1 kgあたり80 mgのアロキサンを頸静脈内に投与したものをアロキサン糖尿群とし投与4日後実験に供した。肝スライスは総て午後3時に放血により屠殺したものより調製し，その2 gを¹⁴C-プロピオン酸ソーダ100 μ moles (1 μ Ci)を含む Krebs-Ringer 重炭酸緩衝液 (pH 7.4) 10 ml とともに気相 O₂:CO₂=95:5 のもとに38°Cにて3時間振盪培養を行なった。

培養終了後，前報¹⁴⁾に引用した方法によりCO₂，ブドウ糖，ケトン体ならびに各脂質分画を分取し，各分画の放射活性をやはり前報¹⁴⁾の方法により測定した。また，培養に用いた肝スライス総窒素を micro-Kjeldahl 法によって測定し，各分画への¹⁴Cのとりこみを組織あたり m μ Ci で表現した。表に示した総ての値は5例のヒツジにおいて行なった実験結果の平均 m μ Ci \pm S. D. である。

III. 結果および考察

A. 正常飼育のヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝に対するブドウ糖およびその代謝物質の影響

表1および表2に示したように，正常飼育のヒツジの肝スライスにおける¹⁴C-1-プロピオン酸および¹⁴C-2-プロピオン酸の¹⁴CのCO₂，コレステロールエステル，トリグリセリド，遊離コレステロールならびにリン脂質へのとりこみは，ブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸の添加により増加の傾向を示している一方，¹⁴Cのブドウ糖ならびに遊離脂肪酸へのとりこみは，ブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸の添加によって減少する傾向を示している

が，¹⁴Cのケトン体へのとりこみはこれらの両物質の添加の影響を受けていない。また，焦性ブドウ酸および乳酸の添加は，¹⁴C-1-プロピオン酸ならびに¹⁴C-2-プロピオン酸の¹⁴CのCO₂，ブドウ糖，ケトン体ならびに各脂質分画へのとりこみに対して見るべき影響を与えていない。

したがって，正常飼育のヒツジの肝スライスにおいてプロピオン酸の代謝はブドウ糖-リンエノール焦性ブドウ酸系とは関係をもっているが，焦性ブドウ酸および乳酸とは無関係に行なわれているものと考えられる。ヒツジ⁹⁾およびウシ¹¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾の第一胃粘膜，ウシ¹²⁾¹⁶⁾²⁰⁾の肝スライスならびにヒツジおよびヤギの乳腺スライス⁷⁾¹³⁾におけるプロピオン酸の代謝もブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸とは関係をもつが，焦性ブドウ酸ならびに乳酸とは関係していないので一般的にプロピオン酸の代謝にはブドウ糖-リンエノール焦性ブドウ酸系が大きく関与しているものと思われる。しかしながらウシの肝スライスではブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸の添加はヒツジのそれとは逆にプロピオン酸よりのCO₂の生成を阻害していること¹²⁾や，またヒツジ¹⁰⁾およびウシ¹¹⁾の第一胃粘膜あるいはヒツジおよびヤギの乳腺スライスにおいても⁷⁾¹³⁾その作用の方向あるいはその程度において多少異っている点もありその関与の機構はそれぞれ違っている可能性も考えられる。

また，これらの正常飼育のヒツジの肝スライスにおいてプロピオン酸の代謝に対するブドウ糖の作用は方向において酢酸の代謝に対する作用とほぼ一致しているが¹⁴⁾，ブドウ糖の添加は酢酸よりのCO₂の生成に対して無影響であるなど¹⁴⁾ブドウ糖のプロピオン酸の代謝に対する作用は酪酸の代謝に対するそれと異っている点も存在する。

B. 飢餓のヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝に対するブドウ糖およびその代謝物質の影響

表3および表4に示したように，ヒツジの肝スライスにおける¹⁴C-1-プロピオン酸および

Table 1. Effect of glucose and its metabolites on ^{14}C transfer from ^{14}C -1-propionate into CO_2 , glucose, ketone bodies and lipids in liver slices of normal feeding sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -1-propionate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	401.6 ± 15.8**	83.1 ± 3.2	0.2 ± 0.0	2.3 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.1 ± 0.0	4.3 ± 0.2
^{14}C -1-propionate + glucose***	449.5 ± 16.2	60.3 ± 2.8	0.1 ± 0.0	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.1	2.5 ± 0.1	0.6 ± 0.0	6.9 ± 0.3
^{14}C -1-propionate + PEP***	451.5 ± 11.9	57.1 ± 3.1	0.1 ± 0.0	3.3 ± 0.1	1.8 ± 0.1	2.3 ± 0.1	0.5 ± 0.0	7.1 ± 0.2
^{14}C -1-propionate + pyruvate***	391.0 ± 12.5	81.0 ± 2.5	0.2 ± 0.0	2.4 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.1 ± 0.1	4.1 ± 0.2
^{14}C -1-propionate + lactate***	406.4 ± 11.5	84.3 ± 3.1	0.1 ± 0.0	2.2 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.2 ± 0.1	4.3 ± 0.2

Slices (2 g) were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate with ^{14}C -1-propionate (100 μmoles , 1 μCi). *Fraction A, B, C, D and E were designated cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol and phospholipid, respectively. **Mean $\text{m}\mu\text{Ci}$ per 100 mg of tissue $\text{N}\pm\text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μmoles of unlabelled glucose, phosphoenolpyruvate (PEP), pyruvate or lactate added into incubation flask.

Table 2. Effect of glucose and its metabolites on ^{14}C transfer from ^{14}C -2-propionate into CO_2 , glucose, ketone bodies and lipids in liver slices of normal feeding sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -2-propionate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -2-propionate	76.1 ± 3.1**	323.8 ± 11.7	0.3 ± 0.0	2.8 ± 0.1	1.4 ± 0.1	2.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	7.4 ± 0.2
^{14}C -2-propionate + glucose***	88.9 ± 2.9	274.2 ± 9.9	0.2 ± 0.0	5.1 ± 0.3	2.3 ± 0.1	4.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1	12.3 ± 0.5
^{14}C -2-propionate + PEP***	83.4 ± 3.0	271.3 ± 9.3	0.2 ± 0.0	5.3 ± 0.2	2.4 ± 0.1	4.3 ± 0.2	0.7 ± 0.1	13.1 ± 0.4
^{14}C -2-propionate + pyruvate***	74.3 ± 2.9	319.4 ± 13.1	0.3 ± 0.0	2.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	2.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	7.1 ± 0.3
^{14}C -2-propionate + lactate***	75.1 ± 3.2	326.3 ± 10.7	0.3 ± 0.0	2.9 ± 0.1	1.4 ± 0.1	2.5 ± 0.1	1.4 ± 0.1	7.3 ± 0.2

Slices (2 g) were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate with ^{14}C -2-propionate (100 μmoles , 1 μCi). *Fraction A, B, C, D and E were designated cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol and phospholipid, respectively. **Mean $\text{m}\mu\text{Ci}$ per 100 mg of tissue $\text{N}\pm\text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μmoles of unlabelled glucose, phosphoenolpyruvate (PEP), pyruvate or lactate added into incubation flask.

^{14}C -2-プロピオン酸の ^{14}C の CO_2 , ブドウ糖, ケトン体ならびに各脂質分画へのとりこみは飢餓によって減少しており, この傾向は Leng &

Annison³⁾らおよび Hidari et al.²⁾ の報告とほぼ同様である.

飢餓のヒツジの肝スライスにおいてブドウ糖

Table 3. Effect of glucose and its metabolites on ^{14}C transfer from ^{14}C -1-propionate into CO_2 , glucose, ketone bodies and lipids in liver slices of starved sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -1-propionate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	$81.9 \pm 3.2^{**}$	5.7 ± 0.2	T***	0.3 ± 0.0	T	0.2 ± 0.0	0.4 ± 0.0	1.2 ± 0.1
^{14}C -1-propionate + glucose****	159.1 ± 6.3	3.5 ± 0.0	T	0.5 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	1.6 ± 0.1
^{14}C -1-propionate + PEP****	161.3 ± 7.1	3.2 ± 0.1	T	0.5 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.0	1.8 ± 0.1
^{14}C -1-propionate + pyruvate****	86.1 ± 3.5	5.9 ± 0.2	T	0.2 ± 0.0	T	0.1 ± 0.0	0.5 ± 0.0	1.1 ± 0.1
^{14}C -1-propionate + lactate****	84.4 ± 3.9	5.7 ± 0.2	T	0.2 ± 0.0	T	0.2 ± 0.0	0.4 ± 0.0	1.0 ± 0.1

Slices (2 g) were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate with ^{14}C -1 propionate (100 μmoles , 1 μCi). *Fraction A, B, C, D and E were designated cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol and phospholipid, respectively. **Mean $\text{m}\mu\text{Ci}$ per 100 mg of tissue $\text{N} \pm \text{S. D.}$ in 5 animals. ***Trace. ****100 μmoles of unlabelled glucose, phosphoenolpyruvate (PEP), pyruvate or lactate added into incubation flask.

Table 4. Effect of glucose and its metabolites on ^{14}C transfer from ^{14}C -2-propionate into CO_2 , glucose, ketone bodies and lipids in liver slices of starved sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -2-propionate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -2-propionate	$27.7 \pm 0.9^{**}$	18.6 ± 0.7	T***	0.6 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.8 ± 0.0	1.9 ± 0.1
^{14}C -2-propionate + glucose****	34.6 ± 1.1	12.5 ± 0.4	T	0.9 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.7 ± 0.0	0.3 ± 0.0	3.1 ± 0.1
^{14}C -2-propionate + PEP****	36.0 ± 1.3	11.8 ± 0.3	T	1.1 ± 0.0	0.7 ± 0.0	0.8 ± 0.0	0.3 ± 0.0	2.9 ± 0.1
^{14}C -2-propionate + pyruvate****	26.9 ± 1.1	19.2 ± 0.5	T	0.5 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.7 ± 0.0	2.0 ± 0.1
^{14}C -2-propionate + lactate****	26.3 ± 1.4	18.8 ± 0.9	T	0.5 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.9 ± 0.0	1.8 ± 0.1

Slices (2 g) were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate with ^{14}C -2-propionate (100 μmoles , 1 μCi). *Fraction A, B, C, D and E were designated cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol and phospholipid, respectively. **Mean $\text{m}\mu\text{Ci}$ per 100 mg of tissue $\text{N} \pm \text{S. D.}$ in 5 animals. ***Trace. ****100 μmoles of unlabelled glucose, phosphoenolpyruvate (PEP), pyruvate or lactate added into incubation flask.

およびリンエノール焦性ブドウ酸の添加は ^{14}C -1-プロピオン酸ならびに ^{14}C -2-プロピオン酸の ^{14}C の CO_2 , コレステロールエステル, トリグ

リセリド, 遊離コレステロールならびにリン脂質へのとりこみを増加させる一方, ^{14}C のブドウ糖および遊離脂肪酸へのとりこみを減少させ

ているが、 ^{14}C のケトン体へのとりこみに対しては見るべき影響を与えてない。焦性ブドウ酸および乳酸の添加は、 ^{14}C -1-プロピオン酸ならびに ^{14}C -2-プロピオン酸の ^{14}C の CO_2 、ブドウ糖、ケトン体および各脂質分画へのとりこみに対して見るべき影響を与えてない。これらの傾向は、その効果の程度はともかく、その作用の方向としては正常飼育のヒツジの肝スライスの場合と同様であり、飢餓のヒツジの肝スライスにおいてもプロピオン酸の代謝とブドウ糖-リンエノール焦性ブドウ酸系との間には密接な関係が存在する一方、焦性ブドウ酸および乳酸はプロピオン酸の代謝に関与してないものと考えられる。

ヒツジの肝スライスにおける酢酸の代謝に対するブドウ糖の作用もその効果の程度はともかく、1, 2の例外を除いて飢餓においても正常のそれと同じ方向に働いており¹⁴⁾、このプロピオン酸の代謝に対するブドウ糖の場合と傾向においてほぼ一致している。しかしながらブドウ糖の添加は正常時はヒツジの肝スライスにおける酪酸よりの CO_2 の生成に対して無影響であったのに飢餓時にはそれを促進することなど¹⁴⁾、ブドウ糖の酪酸の代謝に対する作用ならびにその飢餓による変化は、酪酸とプロピオン酸の場合とは異なっている。

ヒツジの第一胃粘膜においてもブドウ糖は飢餓時においても正常時と同じ方向でプロピオン酸の代謝に対して作用しており¹⁵⁾、この点では肝と第一胃粘膜とは同様である。

C. アロキサン糖尿病のヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝に対するブドウ糖およびその代謝物質の影響

表5および表6に示したようにアロキサン糖尿病のヒツジの肝スライスにおける ^{14}C -1-プロピオン酸および ^{14}C -2-プロピオン酸の ^{14}C の CO_2 、コレステロールエステルならびにトリグリセリドへのとりこみは正常のそれよりは減少しているが、飢餓のそれよりは高い値を示しており、 ^{14}C の遊離コレステロールへのとりこみは飢餓の場合とほぼ同じ値を示している。 ^{14}C のブド

ウ糖、遊離脂肪酸ならびにリン脂質へのとりこみはアロキサン処理により著しく減少し、正常および飢餓の場合よりかなり低い値を示している。 ^{14}C のケトン体へのとりこみは、アロキサン処理により増加し、正常および飢餓の場合より高い値を示している。

正常および飢餓時に存在したヒツジの肝スライスにおけるブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸のプロピオン酸の代謝に対する作用は、アロキサン処理によって全く消失し、これらの両物質の添加は ^{14}C -1-プロピオン酸および ^{14}C -2-プロピオン酸の ^{14}C の CO_2 、ブドウ糖、ケトン体ならびに各脂質分画へのとりこみに対して見るべき影響を与えていない。したがってヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝に対するブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸の作用はインシュリンと何等かの関係をもつものと考えられる。

ヒツジの第一胃粘膜¹⁵⁾、肝¹⁴⁾および乳腺¹³⁾スライスにおける酢酸、プロピオン酸ならびに酪酸の代謝に対するブドウ糖の作用は、1, 2の例外を除きアロキサン処理によってほぼ消失する方向にむかっており、さらにウシ、ヒツジおよびダイコクネズミの肝ならびに脂肪組織における酢酸よりの CO_2 および脂質の生成がブドウ糖とインシュリンの添加によって変化すること¹⁾も報告されているので一般的に短鎖脂肪酸の代謝に対するブドウ糖の作用にはインシュリンがかなり関与しているものと考えられる。

アロキサン糖尿病のヒツジの肝スライスにおいても焦性ブドウ酸および乳酸の添加は、 ^{14}C -1-プロピオン酸ならびに ^{14}C -2-プロピオン酸の ^{14}C の CO_2 、ブドウ糖、ケトン体および各脂質分画へのとりこみに対して見るべき影響を与えていない。

以上のべて来たように、ヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝はブドウ糖-リンエノール焦性ブドウ酸系と密接な関係があり、しかもそれに対してインシュリンが何等かの役割を果しているものと結論できると考えられる。今後この機作について TCA サイクルとの

Table 5. Effect of glucose and its metabolites on ^{14}C transfer from ^{14}C -1-propionate into CO_2 , glucose, ketone bodies and lipids in liver slices of alloxan diabetic sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -1-propionate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	195.5 ± 8.3**	4.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.6 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.6 ± 0.0
^{14}C -1-propionate + glucose***	204.6 ± 11.4	4.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.7 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.7 ± 0.0
^{14}C -1-propionate + PEP***	188.7 ± 10.7	4.7 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.5 ± 0.0
^{14}C -1-propionate + pyruvate***	190.4 ± 12.2	4.4 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.2 ± 0.0	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.6 ± 0.0
^{14}C -1-propionate + lactate***	204.9 ± 11.6	4.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.7 ± 0.1

Slices (2 g) were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate with ^{14}C -1-propionate (100 μmoles , 1 μCi). *Fraction A, B, C, D and E were designated cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol and phospholipid, respectively. **Mean $\text{m}\mu\text{Ci}$ per 100 mg of tissue $\text{N}\pm\text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μmoles of unlabelled glucose, phosphoenolpyruvate (PEP), pyruvate or lactate added into incubation flask.

Table 6. Effect of glucose and its metabolites on ^{14}C transfer from ^{14}C -2-propionate into CO_2 , glucose, ketone bodies and lipids in liver slices of alloxan diabetic sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -2-propionate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -2-propionate	48.1 ± 2.0**	13.2 ± 0.5	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.9 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.9 ± 0.0
^{14}C -2-propionate + glucose***	51.3 ± 2.4	12.6 ± 0.7	0.2 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.9 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	1.0 ± 0.0
^{14}C -2-propionate + PEP***	52.0 ± 2.3	12.4 ± 0.6	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.8 ± 0.0
^{14}C -2-propionate + pyruvate***	49.7 ± 2.6	13.5 ± 0.8	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.0	1.0 ± 0.1
^{14}C -2-propionate + lactate***	47.8 ± 2.3	13.9 ± 0.6	0.3 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	1.0 ± 0.0

Slices (2 g) were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate with ^{14}C -2-propionate (100 μmoles , 1 μCi). Fraction A, B, C, D and E were designated cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol and phospholipid, respectively. **Mean $\text{m}\mu\text{Ci}$ per 100 mg of tissue $\text{N}\pm\text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μmoles of unlabelled glucose, phosphoenolpyruvate (PEP), pyruvate or lactate added into incubation flask.

関係も含めさらに検討を要するものと考えられる。

IV. 要 旨

ヒツジの第一胃内で大量に産生されている短鎖脂肪酸のうち、糖新生的および抗ケトンの働き、また種々の点から解糖系と密接な関係があるとされているプロピオン酸のヒツジの肝スライスにおける代謝に対するブドウ糖およびその代謝物質の作用ならびにその作用に対する飢餓およびアロキサン処理の影響について観察を行なった。

その結果、正常のヒツジの肝スライスにおいてブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸の添加は¹⁴C-プロピオン酸の¹⁴CのCO₂、コレステロール、トリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを増加させる一方、ブドウ糖ならびに遊離脂肪酸へのとりこみを減少させるが、ケトン体へのとりこみに対しては影響を与えてない。これらの両物質のプロピオン酸の代謝に対する作用は飢餓時の肝スライスでも認められるが、アロキサン糖尿時の肝スライスでは両物質のプロピオン酸の代謝に対する作用は全く消失している。

焦性ブドウ酸および乳酸の添加は、正常時、飢餓時ならびにアロキサン糖尿時を問わず全条件でヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝に対して影響を与えない。

これらの結果より、ヒツジの肝スライスにおけるプロピオン酸の代謝は、ブドウ糖-リンエノール焦性ブドウ酸系と密接に関係して行なわれており、しかもこの関係においてインシュリンは何等かの役割を果たしているものと考えられる。

本論文の脂質分画および放射活性の測定にあたり種々御教示賜りました東北大学農学部庄司芳男博士に心より御礼申し上げます。

文 献

- Hanson, R. W. & Ballard, F. J. (1967) The relative significance of acetate and glucose as precursors for lipid synthesis in liver and adipose tissue from ruminants. *Biochem. J.* **105**, 529-536
- Hidari, H., Sano, Y. & Ambo, K. (1968) Studies on volatile fatty acid oxidation and incorporation into the lipid of liver slices from alloxan diabetic and starved sheep. *Tohoku J. Agri. Res.* **19**, 106-115
- Leng, R. A. & Annison, E. F. (1963) Metabolism of acetate, propionate and butyrate by sheep-liver slices. *Biochem. J.* **86**, 319-327
- Leng, R. A., Steel, J. W. & Luick, J. R. (1967) Contribution of propionate to glucose synthesis in sheep. *Biochem. J.* **103**, 785-790
- Pennington, R. J. (1957) Some effect of propionate upon acetate metabolism in animal tissue slices. *Biochem. J.* **65**, 534-540
- Pennington, R. J. & Pfander, W. H. (1957) The metabolism of short-chain fatty acids in the sheep 5. some interrelationships in the metabolism of fatty acids and glucose by sheep-rumen epithelial tissue. *Biochem. J.* **65**, 109-111
- 瀬戸勝男 (1965) 泌乳と栄養生理, 梅津元昌編 乳牛の科学, 初版 第3章 第4節 農山魚村文化協会, 東京 304-312
- 瀬戸勝男, 本間京子, 関口道子, 宮本多栄子, 貴邑富久子, 坂西晴三, 大塚啓子 (1970) 反芻動物の第一胃粘膜における低級脂肪酸の代謝について. (第7報) プロピオン酸の代謝とその抗ケトンの作用. *生化学* **42**, 120-129
- 瀬戸勝男, 加藤清美, 関口道子, 宮本多栄子, 貴邑富久子, 川上和子, 内藤幸子, 大塚啓子 (1970) 反芻動物の第一胃粘膜における低級脂肪酸の代謝について. 第6報 低級脂肪酸の代謝とTCAサイクル. *生化学* **42**, 27-34
- 瀬戸勝男, 加藤清美, 関口道子, 宮本多栄子, 貴邑富久子, 大塚啓子 (1970) 反芻動物の第一胃粘膜における低級脂肪酸の代謝について 第5報 低級脂肪酸の代謝と解糖系との関係. *生化学* **42**, 19-26
- Seto, K., Negoro, H., Kimura, F., Otsuka, K., Yanase, M., Fujii, H., Kawakami, M., Saito, H., Kikuchi, A., Yamaji, M. & Tsuda, T. (1971) Transfer of carbon from short-chain fatty acids to glucose and lipids in rumen epithelium of cow. *Tohoku J. Agri. Res.* **22**, 207-218
- Seto, K., Negoro, H., Kimura, F., Otsuka, K., Yanase, M., Konda, N., Sakanishi, S., Fujii, H., Kawakami, M., Saito, H., Kikuchi, A., Yamaji, M. & Tsuda, T. (1971) The synthesis of glucose and lipids from short-chain fatty acids in cow liver slices: affect of glucose and its metabolites. *Tohoku J. Agri. Res.* **22**, 176-188
- 瀬戸勝男, 根来英雄, 吉田三知, 川上正澄, 山路瑞子, 津田恒之, Black, A. L. (1973) 正常, 飢餓

- およびアロキサン糖尿ヒツジの乳腺スライスにおける短鎖脂肪酸の代謝に対するブドウ糖の影響 (日本内分泌誌投稿中)
- 14) 瀬戸勝男, 根来英雄, 吉田三知, 毛利元彦, 真中幹彦, 川上正澄, Black, A. L. (1972) 飢餓およびアロキサン糖尿のヒツジの肝スライスにおける酢酸および酪酸の代謝に対するブドウ糖ならびにプロピオン酸の影響. 日本生理誌 **34**, 746-756
 - 15) 瀬戸勝男, 根来英雄, 吉田三知, 柳瀬昌弘, 川上正澄 (1972) 飢餓およびアロキサン糖尿ヒツジの第一胃粘膜における短鎖脂肪酸の代謝に対するブドウ糖の影響. 日本内分泌誌 **48**, 476-486
 - 16) Seto, K., Okabe, I., Tsuda, T. & Umezu, M. (1959) The metabolism of volatile fatty acids in the liver slices of ruminants. *Tohoku J. Agri. Res.* **9**, 133-149
 - 17) 瀬戸勝男, 津田恒之, 安保佳一, 梅津元昌 (1957) 反芻動物の第一胃粘膜における低級脂肪酸の代謝について. 第3報 第一胃粘膜における低級脂肪酸の酸化. 生化学 **29**, 17-21
 - 18) 瀬戸勝男, 津田恒之, 梅津元昌 (1955) 反芻動物の第一胃粘膜における低級脂肪酸の代謝について. 第1報 第一胃粘膜における低級脂肪酸よりのケトン体の生成および TCA サイクル関連物質の影響. 生化学 **27**, 213-217
 - 19) Seto, K., Tsuda, T. & Umezu, M. (1955) The mechanisms of the ketone bodies production with rumen epithelium. *Tohoku J. Agri. Res.*, **6**, 91-98
 - 20) 瀬戸勝男, 津田恒之, 梅津元昌 (1956) 反芻動物の第一胃粘膜における低級脂肪酸の代謝について. 第2報 酢酸および酪酸よりのケトン体の生成に対するマロン酸阻害およびシステイン, ATP の影響ならびに肝スライスにおける実験. 生化学 **28**, 143-146
 - 21) Seto, K. & Umezu, M. (1959) The metabolism of volatile fatty acids with rumen epithelium IV. On the mode of presence of TCA cycle in rumen epithelium. *Tohoku J. Agri. Res.* **9**, 151-158
 - 22) Smith, R. M., Osborn-White, W. S. & Russel, G. R. (1967) Metabolism of propionate of sheep liver. *Biochem. J.* **104**, 441-449



第 197 回 生理学 東京 談話会

日 時：昭和47年9月9日(土)午後1時より
場 所：杏林大学医学部 臨床講堂
当 番：杏林大学医学部生理学教室 長嶋長節, 渡部士郎

I. 一般講演

1. 筋における分力と合力の関係

上田五雨, 別府穂積 (信州大, 医, 順応医研)

一次元的にひろがった骨格筋の一部を刺激すると、収縮の波は全体に広がる。筆者らは先に、全体が同時に刺激されて、筋の収縮が起る場合について、筋の物性論的な性質を、集中定数的に表現し、その収縮弛緩の機序を考察した(1972年, 4月, 東京生理学談話会)。そこで今回は、定数が部分的に分布している場合の問題を考えてみる。

先づ、並列筋のそれぞれ電気刺激に対する反応は全体の反応と等しく、力は電圧の場合の如く、加算されぬようにみえる。併し、一定負荷があって、力が生ずる時は、並列筋の全体は、要素筋より内部抵抗が小となるので、力の発生は大となる。また、握力の如き例では、並列の各指の力は、合成されて全体の力となる。そこで、常織とは逆に、力を電流に、動きを電圧に対応させる考えが必要となる。

次に、直列構造では、各部の力は加算され、またその中で、力のピックアップに近い側に変化が起れば、その影響は大きく表われ、遠い側での影響力は減衰して表われる。いま K_i を定数、 r を力発生部とピックアップの間の距離、 f_r をピックアップでの力、 F_r を r 点での全力とすると

$$f_r = \frac{F_r l_0}{(K_1 - 1)r^n + l_0}, \quad n = 1 \dots (1)$$

が求められる。ただし l_0 は筋長で、力の発生部分が2次的に広がる面であれば、 $n > 1$ となり、より急激な減衰経過を辿る。

したがって、加算された力 F は、影響が減衰し乍ら重ね合わされた合成波形として求められる。すなわち、個々の並列群の波形は、 K_2, α, β を定数として示すと、 $K_2 \{ \exp(-\alpha t) - \exp(-\beta t) \}$ となるので

$$F = \frac{K_2}{v} \int_0^{l_0/v} \left[\exp\left\{-\alpha\left(t + \frac{r}{v}\right)\right\} - \exp\left\{-\beta\left(t + \frac{r}{v}\right)\right\} \right] \frac{f_r}{F_r} dr \dots (2)$$

が求められる。ここで、 v は収縮波の伝導速度で、定数とみなしている。

2. Rb 拘縮と K 拘縮の比較について

別府穂積, 上田五雨 (信州大, 医, 順応医研)

食用ガエルの sartorius, semitendinosus 筋等を用い、K と類似したイオン Rb により、拘縮を起させ、その特徴について検討した。筋の太さは、筋線維の数で約100~500本のものを利用した。

1. 先づ、溶液の濃度を一定として、標本を浸す時間を5秒、10秒、20秒と変化させると、時間の長いものは、反応が大きく出現する傾向が認められた。

2. 次に、浸す時間を20秒として、その濃度を30mM, 60mM, 100mM と変化させると、次第に拘縮高 X 、および拘縮速度 \dot{X}_c は大となった。そこで、 \dot{X}_c を縦軸、 X を横軸にとって、 \dot{X}_c - X 平面上にデータをプロットすると、結果は右上りの直線となる。

3. さらに、濃度を20~100 mM に変化させ、拘縮発現の閾値と、その大きさをみると、RbCl では、KCl に比し、1/2~1/4の大きさの拘縮がみられる。その閾値は、室温20°C の時、RbCl では40~50mM であるが、KCl では30mM 位である。

4. 外液の温度を変化させて、75mM RbCl で拘縮を起させる場合、5°C では極めて著明な反応を示したが、35°C 以上の場合には、反応は極めて微弱であった。

5. 塩化物の Mol 当りの拘縮力 (gm) を、拘縮誘発能力と定義し、大体同じ位の太さの筋線維群で、その値を比較すると、RbCl の値は、カフェイン、KCl のそれより小で、NaCl, LiCl 等のそれより大であった。その値は RbCl で2~20, KCl で5~100の値を示す。また、カフェインで300, NaCl では4位である。

6. 1200mM の NaCl, LiCl 等では拘縮性の収縮が起るが、600mM では起らない点と比較すると、RbCl, KCl 性の拘縮は高浸透圧によって起る

ものではないといえる。

3. 魚類嗜好物質の探求について

竹井 誠, *伊藤秀三郎 (東海区, 水産研・*早大, 教育, 体育)

魚類の嗜好物質に関する研究は, 物質に対する摂餌あるいは行動上の選択性を求め, 嗜好度を判定するのが, 普通に行なわれている方法である。

ところで, 摂餌および行動実験はサカナの経歴, 個性のほか, 実験方法あるいは偶発現象の影響をうけ, 結果に変動を生じることがある。

一方, 統計的処理を行なえるほど同一実験をくり返すのも困難である。

さて, 外部因子, 経歴, 個性の影響が比較的小さいと思われる方法は, 静止状態下の生理実験である。

物質に対するサカナの興奮を簡単に知る方法は呼吸状況, 心電図, 感覚器あるいは脳の電位変化をみることであるが, しかし行動と関連が深いのは脳電位の変化である。

そこで, 私達は実験魚としてコイを用いた。その訳をいうと, このサカナは味覚器が発達し, 嗅覚器もかなり勝っており, すでに摂餌ならびに行動実験によって, 嗜好物質が吟味されて居るからである。

体重 900g 程度の群馬コイを, MS222 1/3000 液につけ麻酔し, 塩化ツボグリ素 0.5mg/kg の筋肉注射で筋を弛緩し, 頭部を切開して脳を, 鼻孔を開いて嗅球を露出した。こうしたサカナを絶縁箱内のステンレス製固定器にセットし, 器内には水を入れえらが少しかかるようにした。体表面は湿ガーゼで包み, 径 0.2mm の単一銀電極を脳背面に軽くおき, 不関電極は頭頂部に挿入した。電位活動は, 日本光電製 2 現象オシロスコープ VC-7 型に導き, 連続撮影装置で記録した。

供試物質としては, ミジンコ, アミ, 糸ミミズ, イーストおよび配合飼料と, 甘い香りを発するもの, 酸臭をもつ物質およびアミンよう臭気をもつ物質を用いた。

かくて, 私達は魚類の嗜好物質を, 嗅脳電位変化によって選べると思考した。

4. Triadic junction の生理機能

栗原 敏, 吉岡利忠, 酒井敏夫 (慈恵医大, 第

二生理)

Mn^{++} は barnacle, crayfish, 平滑筋において E-C coupling に影響をおよぼす事が知られている。骨格筋に関しても, Frank, Oota et al. の報告があり, E-C coupling に関与するといわれる。われわれは, frog の M. semitendinosus, M. extensor lorgus digiti IV を用いて, Mn^{++} の作用を電気生理学, 形態学の立場より検討した。

Mn^{++} は twitch の消失をきたし, K-拘縮を抑制するが, Mn^{++} 除去と同時に K-拘縮は再び出現する (Mn^{++} removal contracture) [K]₀ と膜電位の関係を見ると, Mn^{++} は各 [K]₀ において膜電位を約 10mV 過分極せしめる。活動電位に関しては, negative afterpotential の延長と閾値の上昇をきたす。V-I 曲線に対し, Mn^{++} は過分極側で膜抵抗の増加を, 脱分極側では減少をもたらす。しかし, T-管破壊筋では Mn^{++} の negative afterpotential に対する作用は消失する。また negative afterpotential の延長は caffeine によって何ら影響を受けない。 Mn^{++} の twitch 抑制作用は低温下で見られず, Mn^{++} removal contracture は低温下で増強される。 Mn^{++} removal contracture を低温下の Ca-free 液中にて観察すると Mn^{++} removal contracture は増強されるが, Mn^{++} を含む Ca-free 液 (50mM [K]₀) で前処置した後に Mn^{++} 除去を行なっても Mn^{++} removal contracture は観察できない。 Mn^{++} は K-拘縮を抑制するが, caffeine は逆に Mn^{++} の抑制作用を除去するように作用する。

電子顕微鏡により形態学的観察を行なったが, Mn^{++} 処理筋は正常筋に比してやや T-管が swelling している。しかし, この変化は著しいものではない。また, S. R. には何ら変化が認められなかった。

以上より, Mn^{++} は骨格筋の E-C coupling ことに triadic junction の機能に影響をおよぼし E-C uncoupling をおこすと考えられる。

5. 破傷風中毒筋の張力-長さ曲線による研究

高野光司 (Göttingen 大, 生理)

破傷風毒素はアルファ運動神経細胞のシナプス後抑制を減弱または除去するのみならず (Brooks et al., 1957) おそらく同様の機構によってガンマ系の活動を過度に高める (Kano & Takano, 1969).

一方、活動張力-長さ曲線は、伸展と関係のないアルファ活動の変化によっては傾斜の変化を、ガンマバイアス変化を含む筋伸展と関係のある脊髄へのインプット量の変化によっては平行移動する (Takano et al. 未発表).

破傷風毒素 (10^3 マウス MLD) をネコ下腿三頭筋腹部表面に注入後90時間以内の中毒筋において張力-長さ ($t-l$) 曲線を中心に検討を加えた.

1. 毒素注入後初発症状発現までの時間は注入部位から脊髄 L_7 までの長さ按比例する. このことから毒素の神経内伝ば速度は約 8 mm であることがわかる.

2. $t-l$ 曲線より中毒筋の stiffness が著名に増大し、 $t-l$ の近似関係 $t=k \cdot l^a$ において a は破傷風中毒筋では例外なく (14例) 増加する. これはガンマ系の過活動により、長時間にわたる筋過活動によるものと考えられ、神経筋標本においても長時間の間接刺激後に同様の変化を見た.

3. 連続伸展により $t-l$ 曲線は右方へ平行移動し、EMG の閾値もそれにともない増大した.

4. 症状発現後 7 時間までの $t-l$ 曲線は時間とともに約 10mm 左方へ平行移動する. $t-l$ 曲線のバイアス変化とガンマバイアス変化はほぼ一致する.

5. アルファ・ガンマ連関の少いとみられる前脛骨筋に毒素を注入すると、この筋には、症状が発現せず、長い潜伏時間後に拮抗筋である下腿三頭筋に固縮がみられた.

6. 光電脈波計の受光素子と発光素子の特性の検討

有田 彰, 武田守正, 林 秀生 (日本医大, 第二生理), 西村啓明 (中央大, 理工, 電気)

市販透過型光電脈波計の実用使用条件下での右手第 2 指の透過光量は、非常に遅い光量の変動 (光量の DC 分と定義, 平均 2.5lux) と脈波変動 (光量の AC 分と定義, 振幅平均 0.2lux) との合成である. 光変調放電管を用いて上記の AC/DC 比を一定に保ち振幅変調周波数を変えた光を発生させて市販の数種の代表的な透過型光電脈波計について出力電圧の周波数特性を求めると, AC 分の高域遮断周波数は 5~10Hz であり, さらに AC および DC 感度 (出力電圧/照度) には著しい非直線性が認められた.

筆者らは光電脈波計の上記の欠点を除き忠実な波形を記録する目的で各種の光-電気変換素子の検討を行なった. 受光素子には市販の脈波計で用いられる CdS, CdSe に加えて太陽電池, Ge および Si フォトトランジスタをも検討した. 発光素子には, 従来のタングステンランプ以外に発光ダイオード, 光変調放電管をも使用 C 光量は ND フィルタ (Nikon) により段階的に変化させた. CdS (MKY7H29B (Moririka)) 照度-抵抗特性は実用 DC 照度 (2.5lux) では両対数目盛で直線 ($31k\Omega$, 勾配-0.76) となり, CdSe (MKB7H28P (Moririka)) では $12.5k\Omega$, 勾配-0.54 であった. CdS, CdSe の周波数-出力電圧特性曲線は一次の低域ろ波器と同様であり, DC 照度 2.5lux で遮断周波数 f_c はそれぞれ 5.8 と 3.7Hz であり市販脈波計の高域遮断周波数とほぼ一致している. f_c は DC 照度 190lux で 20 と 19Hz, 0.28lux で 1.7 と 1.2Hz と著しい照度依存性を示した. 2.5lux の実用 DC 照度での f_c は太陽電池 (SPD 550(Sharp)) で 270Hz, NPN の Si フォトトランジスタ (OS18 (Toshiba)) では 1.8kHz であり, CdS, CdSe に比して良い特性を示した. CdS, CdSe の出力は負荷抵抗を従来の 60~20k Ω から 0.5k Ω に減少させることにより実際の DC 照度範囲内の 1~15lux で著しい直線性の改善を認めた. 負荷 1 M Ω での太陽電池の直線性フォトトランジスタに比して若干劣るので, 総合的に NPN フォトトランジスタが周波数特性直線性の点で受光素子として最適と判定された.

7. 陽極開放刺激による興奮発生の機序について

北村奉正, 松本政雄 (群馬大, 医, 第一生理)

陽極開放刺激によって興奮が起る機序については, 現在においてもなお, 一致した見解に到達していない. 松本は電気化学的興奮模型を材料として実験を行ない, 陽極電流適用中興奮が起った場合と同様な変化が生じ電流開放によってそれに対する抑圧が除去されるので通常の興奮に発展するものであるとの結果を示しているが, 未だ神経等の生体組織を用いての実験において確かめられていない. そこで, 演者等はこのことを確かめるためカエルの坐骨神経を材料として電圧固定法による実験を行なった. 実験に用いた電圧固定法はす

に演者等が報告した等価回路法で、適用した電圧および分極電圧に基く電流を消去し、この他の原因による電流の変化のみを拡大して観察できる方法であった。実験の結果は、過分極性固定電圧適用中にも脱分極性固定電圧適用の場合と同様に、一過性内向き電流が発現し、この電流の持続中に固定電圧が開放されれば興奮が起り、内向き電流が発現していないうちまたはすでに内向き電流が消失した時点で電圧が開放された場合には興奮が起らないことが確かめられた。過分極性電圧適用中に興奮が起ったと同様の状態になるが、適用電圧等のため抑圧されて通常の興奮に発展しえない過程を仮に「潜在興奮」と名づけたが、この「潜在興奮」が電流開放によって通常の興奮に発展するのが電流開放によって興奮が起る機序であり、松本が興奮模型でえた結論と全く同様である。

なお、通常の方法で神経等に過分極性電圧を適用してもその持続中に「潜在興奮」が現れたことを示す電流経過が認められる場合が多い。また、陽極開放刺激が非常に弱い電圧の開放で有効になり、興奮が起る場合には陽極電流適用中に興奮が現われる可能性はあるであろう。

8. 心筋の活動電位の overshoot について

後藤鹿島, 須田 宏 (群馬大, 医, 第一生理)

1951年 Draper & Weidmann はイヌの心筋の静止電位と活動電位 (312ケの平均) をそれぞれ 90mV および 121mV と報告した。これは overshoot すなわち膜電位の逆転が 31mV あることで、これらの事実がナトリウム説の根源になったことは衆知の所である。

最近松本, 北村等はカエルの骨格筋および鉄と硝酸の興奮模型を用いて overshoot に関する報告をしているが、それによれば骨格筋線維の活動電位の spike に対する overshoot の割合は収縮が繰返されるにしたがって増大することが示された。この理由を興奮模型の実験で追求した結果、膜の内外をむすぶ短絡抵抗の減少によって静止電位は減少し、spike の高さに対する overshoot の割合が増大することが確かめられた。

今回演者等は心筋の活動電位を記録し、活動電位の高さと overshoot の割合がいかなる実験条件によって変るかをしらべた。実験方法としては食用ガエルの心臓を取り出しこれを冷凍室 (4°C) に

3~5日間保存し実験に先き立って室温25°Cにもどす。O₂を充分に与えると pace maker の部分が僅かに拍動しているのが顕鏡下でみられるがこの標本について実験したものである。

さてこの標本で活動電位を長時間に亘って繰返し記録し spike と overshoot の割合を観察すると電極挿入直後には一時不安な時期もあるがしばらくすると活動電位の高さが一定してさらに静止電位が少しずつ減少し始める頃から overshoot の割合は漸次増大する。最終的には35%~40%をしめすようになる。

この実験結果は松本等の神経の等価回路から合理的に説明できる。

一方ナトリウム説によれば overshoot と活動電

位の関係は静止電位が $E = \frac{RT}{F} \log \frac{[K]_{in}}{[K]_{out}}$

overshoot は Na 電位の式

$\Delta E = \frac{RT}{F} \log \frac{[Na]_{normal\ sol.}}{[Na]_{test\ sol.}}$ によるというだ

けで、相互の関係は示されていないようであるが合理的に説明されるものであろうか。

9. 脊髄温度受容組織について

入来正躬 (東京都老人総合研, 第一生理)

温度刺激により体温調節反応を惹起する場所は、皮膚粘膜にある末梢温度受容器、視床下部にある中枢温度受容器のほかに、脊髄にも存在することが、1964年 Thauer ら²⁾により報告された。その後脊髄を加温・冷却した時の体温調節反応の惹起については、ふるえ、熱生成量、循環反応、あえぎ、発汗などについて、イヌ、カイウサギ、ウシ、ハトなど各種動物を用い詳細な研究が続けられている。今回は spinal thermosensitive unit についてえた結果を報告したい。

実験には Pentobarbital にて麻酔し、第1~2頸髄の高さで脊髄を切断したネコを用いた。第3~4頸髄の高さで stainless steel electrode を挿入して、上部胸髄以下の脊髄腔内冷却により発射頻度の変化する cold sensitive unit および加温により発射頻度の変化する warm sensitive unit につき検討を加えた。各20units についてえられた結果を要約すると次のとおりである。

1. 1例を除き warm-, cold sensitive unit とも、脊髄の腹側で、Oscarsson の分類による

tractus spinothalamicus に属し辺縁に近い部位に見出された。

2. Cold sensitive unit の発射頻度は、脊髓腔内温 28.0~31.6°C 附近で最高となり、38.7~40.5°C で最低となる。40.5°C 以上の脊髓腔内温では、再び発射頻度の増加がみられた。Warm sensitive unit の発射頻度は脊髓腔内温 34.5°C 附近で最低となり、38.7~43.1°C で増加する。

3. 1°C 当りの発射頻度の増加の最も大きい値は、cold sensitive unit では $-2.2/\text{mp}/\text{sec}/^\circ\text{C}$ 、warm sensitive unit では $+3.9/\text{mp}/\text{sec}/^\circ\text{C}$ である。この値は従来視床下部の thermosensitive unit で報告されたものと同じレベルにある。

4. Curare, succinylcholine の投与後も、cold sensitive unit の発射頻度は、脊髓腔内冷却により増加する。

5. 脊髓腔内冷却により発射頻度の増加する spinal cold sensitive unit で、皮膚冷却によってもその発射頻度の増加が見られた。

II. 招待講演

10. Sympathetic activity recorded with microelectrodes from human muscle and skin nerves

K.-E. Hagbarth, G. Wallin and W. Delius
(From the Department of Clinical Neurophysiology, University Hospital, Uppsala, Sweden)

Numerous investigations of the peripheral circulation in man indicate a highly differentiated control of the sympathetic outflow to skin and muscles. With the introduction of the microneurographic recording technique (for review see Vallbo and Hagbarth 1972) it has become possible to make a more direct analysis of the sympathetic outflow in skin and muscle nerves of awake human subjects, both during resting conditions and during various manoeuvres known to induce vasomotor reflexes. Such microelectrode recordings have given ample support to the notion of differentiated sympathetic control of different vascular beds, the muscle vessels being mainly engaged in circulatory homeostasis, the skin

vessels mainly engaged in thermoregulation and circulatory adjustments to different mental or emotional states. (Hagbarth and Vallbo 1968, Hagbarth, Hallin, Hongell, Torebjörk and Wallin 1972, Delius, Hagbarth, Hongell and Wallin 1972 a, b and c).

Technique The recording conditions are such that when the tip of the tungsten electrode has entered a nerve fascicle it can pick up action potentials from many axons within this fascicle, but there is no "overhearing" of signals from neighbouring fascicles. The individual fascicles are identified by the type and site of the peripheral test stimuli required to induce afferent responses. For skin nerve fascicles the receptive field is mapped with touch stimuli and for muscle nerves fascicles taps on the muscle bellies or muscle stretch will tell which muscle the fascicle innervates. The mechanoreceptive signals, as evoked by test stimuli of this sort are easy to discriminate from the spontaneous barrages of multi-unit sympathetic impulses that appear more or less distinctly in the neurograms, presumably depending upon how close the electrode lies to the efferent bundles of C-fibres. Stable recordings of sympathetic activity can be maintained for several hours, and by simple RC- "integration" of the neural signals it is possible to get a continuous analogue measure of spontaneous and induced fluctuations in the sympathetic outflow in any particular nerve fascicle. The following findings affirm that the signals derive from postganglionic sympathetic fibres: 1) They are transmitted distally with a velocity of about 1 m/sec. 2) They are blocked by sympathetic ganglion blocking agents. 3) The neural elements involved fire "spontaneously" in recurrent bursts, more or less intimately coupled to various well-known autonomic rhythms, and reflexly induced changes in the neural outflow is regularly followed by vaso- and/or sudomotor reactions within the innervation zone of the fascicle impaled.

Results Numerous recordings from various

peripheral nerves in the upper and lower extremities have shown that both the resting sympathetic rhythms and the sympathetic responses to various manoeuvres are quite different in muscle- and skin nerve fascicles.

Muscle nerve sympathetic activity (MSA)

The resting activity recorded from muscle nerve fascicles consists of bursts of impulses occurring with the pulse rhythm in more or less irregular sequences, separated by periods of relative silence. In their waxing and waning the pulse synchronous bursts are intimately related to spontaneous blood pressure variations: The burst sequences regularly occur during periods of reduced blood pressure, when each diastole causes a temporary reduction of baroreflex inhibition so that an efferent volley of sympathetic impulses can be released. In recordings from the peroneal nerve at the knee level the neural events succeed the blood pressure changes with a delay of about 1.2 sec. In bilateral recordings from the peroneal nerves sympatheticograms simultaneously obtained from the two legs are very similar: both reflect equally well the spontaneous blood pressure variations. These findings apparently imply that in healthy resting subjects there is a continuous and efficient baroreflex control of the sympathetic outflow to the skeletal muscles.

The suspicion that the sympathetic signals derive from vasoconstrictive fibres is supported by the following findings: 1) Manoeuvres giving rise to an increased sympathetic outflow are regularly accompanied by plethysmographic signs of muscular vasoconstriction. 2) Manoeuvres causing a primary fall in systemic blood pressure lead to an increased sympathetic outflow and in turn this is succeeded by an upward deflection in the blood pressure curves. This sequence of events is seen for instance during the Valsalva manoeuvre. Blood pressure elevations accompanying mental stress are usually not preceded by increased vasoconstrictor outflow to the muscles. Instead, the increasing pressure inhibits the MSA,

thus providing another example of the efficient baroreflex control. Besides these baroreflex responses it was observed that muscle work tends to increase the vasoconstrictive outflow to muscles not engaged in the work, whereas warming or cooling of the subject usually leaves the MSA unaffected.

Skin nerve sympathetic activity (SSA)

The resting sympathetic activity led off from skin nerve fascicles consists of intermittent bursts of impulse volleys, occurring either in a random fashion or loosely coupled to the respiratory rhythm. During deep breathing the respiratory coupling becomes more firm with the volleys regularly succeeding the inspiratory phases. Neural rhythms driven in this way often persists during temporary apnoeic periods, indicating some sort of "self-oscillating" tendency in the neural control systems involved.

The skin nerve sympatheticograms show no obvious pulse synchronous grouping, nor any correlation to spontaneous blood pressure fluctuations. This accords with the finding that baroreflex responses like those seen in muscle nerve sympatheticograms during various manoeuvres are not present in the skin nerves. The skin nerve sympatheticograms are also largely uninfluenced by muscle work. On the other hand, skin nerve sympathetic bursts are easily triggered by different types of "arousal" stimuli and mental stress causes a more enduring enhancement of the SSA, accompanied by plethysmographic signs of skin vasoconstriction and/or reduction in skin electrical resistance (psychogalvanic responses). Cooling the subject also enhances the SSA whereas warming usually has the opposite effect.

Most of the studies described have been made on healthy adults but studies in progress include recordings also from patients with essential hypertension, and patients with different types of cardiac arrhythmias. These clinical studies lie beyond the scope of the present report, however, and will be commented upon in other contexts.

References

- 1) Delius, W., Hagbarth, K.-E., Hongell, A. & Wallin, B. G. (1972) General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta physiol. scand.* **84**, 65-81
- 2) Delius, W., Hagbarth, K.-E., Hongell, A. & Wallin, B. G. (1972) Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human muscle nerves. *Acta physiol. scand.* **84**, 82-94
- 3) Delius, W., Hagbarth, K.-E., Hongell, A. & Wallin, B. G. (1972) Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves. *Acta physiol. scand.* **84**, 177-186
- 4) Hagbarth, K.-E., Hallin, R. G., Hongell, A., Torebjörk, H. E. & Wallin, B. G. (1972) General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta physiol. scand.* **84**, 164-176
- 5) Hagbarth, K.-E. & Vallbo, Å. B. (1968) Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves. *Acta physiol. scand.* **74**, 96-108
- 6) Vallbo, Å. B. & Hagbarth, K.-E. (1972) Microelectrode recordings from human peripheral nerves. In "New developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology". Ed. J. E. Desmedt. Karger, Basel. In press.

第198回生理学東京談話会

日 時：昭和47年11月28日

場 所：東京女子医科大学

当 番：東京女子医科大学生理学教室 菊地録二，渡辺宏助

神経興奮性膜脱分極剤の作用機構 —Grayanotoxin, Batrachotoxin および Veratrum Alkaloids—

橋橋敏夫 (デューク大学, 医, 生理薬理)

天然毒の神経に対する作用機構は, 生理学的観点からもまた薬理学的観点からも興味あるものである。天然毒のあるものは非常に低い濃度で神経興奮性膜に特異的な作用をおよぼすので, 生理学的研究のための道具として広く使われている。Tetrodotoxin, nicotine, および d-tubocurarine はよい例である。また臨床的に使われている多くの薬が天然毒あるいはそれに由来するものであることは周知のとおりで, atropine, reserpine, morphine, physostigmine, cocaine, penicillin など枚挙にいとまがない。

われわれの研究室では, いろいろな化合物や薬剤の神経興奮性膜に対する作用機構を, おもに生理学的手法によって研究してきた。今回はそのうち神経膜を脱分極させるものうちいくつかを選んで報告したい。

実験には Woods Hole 産のイカの巨大神経線維を用いた。細胞内電極によって膜電位を記録し, voltage clamp 法によって膜のイオン伝導度を測定した。必要に応じて, 細胞内灌流法によって薬剤を細胞内に与え, また細胞内外のイオン組成を変化させて実験を行なった。

Batrachotoxin (BTX) は南米コロンビア産のカエル *Phylllobates aurotaenia* の皮膚分泌物に含まれ, 神経, 骨格筋, 心筋に対して強力に働く。イカの巨大神経線維の外側または内側に与えると, 強い脱分極作用を呈し, 膜電位は逆転して内が外に対して +15mV 位になる。BTX を含まない液で洗っても回復しない。このような作用は100nM またはそれ以下の濃度でもおこる。脱分極後に外液の Na の濃度を正常値の 449mM から 1mM に下げると膜電位は回復し, さらに 10mV 位過分極する。Tetrodotoxin (TTX) も拮抗作用を呈する。このような実験から, 静止時の膜の Na に対する透過性が, BTX によって著しく増大するものと考えられるが, まだ上記の実験だけからでは, 他のイオンに対する透過性の変化を除外することはできない。

この点を明らかにする一つの方法は, 細胞内外の Na を完全に除いて BTX を与えてみることである。もし BTX による脱分極が, 膜の Na 透過性の増大だけによるものであれば, Na がない条件下では膜分極が全く起らないはずである。実験の結果, これが正しいことが証明された。

イカの神経においては細胞外液の Na を Li で完全に置換してもなお正常な活動電位が発生する。BTX は Li 液内でもやはり脱分極作用を示し, これが 1mM Li や TTX で拮抗される。す

なわち静止時の Na 透過性に関係する Na channel は Li をも同様に透過させる。

Procaine は BTX による脱分極を止め、また TTX とは違った機構で BTX に拮抗する。TTX と BTX を最初から同時に与えても膜は脱分極しないが、両者を同時に洗うと脱分極が始まる。これは TTX が洗い流されるにつれて、BTX による非可逆的脱分極作用が表面に出てくるものと考えられる。すなわち TTX の存在下では BTX はその receptor に結合はするが、TTX のために脱分極が起らない。Procaine と BTX を同時に与えてもやはり脱分極は起らない。しかし TTX の場合と異なり、両者を洗ってもなお脱分極は起らない。つまり Procaine は BTX がその receptor に非可逆的に結合するのを妨げるものと考えられるこのような TTX と procaine の BTX に対する拮抗機構の違いは、BTX の receptor を *in vitro* で研究するときの重要な parameter となる。

静止時の膜の Na 透過性が BTX によって約 100 倍増大すると仮定して Goldman-Hodgkin-Katz の constant field の式で膜電位を計算すると、実測値とほぼ一致する。このような静止時の Na 透過性の増大にもかかわらず、膜電位を内向き電流によって正常値にまで戻してやると、BTX 中でもほぼ正常に近い大きな活動電位を発生させることができる。Voltage clamp の条件下では、一過性の Na 電流は BTX によってほとんど影響を受けない。K 電流はやや減少する。このような現象は一見むじゆんするようにも思われるが、静止時の Na 伝導度を計算すると、BTX によって 0.018mmho/cm² から 1.8mmho/cm² に増加することになり、膜分極刺激時の Na 伝導度の最大値 100mmho/cm² に比べてはるかに小さいので不思議ではない。

Grayanotoxin (GTX) はハナヒリノキその他の植物の葉からえられ、いくつかの誘導体を含んでいる。Andromedotoxin としても知られている。その誘導体の一つ、 α -dihydrograyanotoxin II (α -2H-GTX II) は強力な脱分極作用を示す。BTX と同様な方法によって、この脱分極は膜の静止時の Na 透過性が増大するためであることが証明された。しかし β -dihydrograyanotoxin II (β -2H-GTX II) はほとんど脱分極を起さない。Grayanotoxin III (GTX III) から出発して、tritiated

α -2H-GTX II と tritiated β -2H-GTX II を比較的容易に作るができるので、これらは Na channel に直接関係のある GTX receptor を *in vitro* で研究するときの有用な道具になる。

以上の実験結果は膜電位の変化を測定したものであるが、これと Na 透過性とは直線的に比例していない。ゆえにさらにくわしい薬理的解析をするためには、GTX や BTX の一次作用である Na 透過性増大を直接測定しなければならない。Grayanotoxin I (GTX I) を使って voltage clamp 法によってこのような測定を行なった。

まず細胞内外の液のイオン組成を調節して、K と Cl の平衡電位 (E_K および E_{Cl}) が $-70mV$ になるようにする。膜電位をこの値に voltage clamp 法によって固定すると、K と Cl 電流は流れず、他に流れうるものはほとんど Na 電流だけとなる。ゆえに膜電位を $-70mV$ に固定したときの holding current を測定すればこれは Na 電流をあらわし、膜の Na 伝導度が測定できる。GTX I によって脱分極したときの Na 電流は 0.2mA/cm² となり、Na 伝導度は 1.6mmho/cm² と計算される。この値は前述の計算値 1.8mmho/cm² とよく一致している。

つぎに外液の Na の濃度を変えて Na 電流を測定した。Na 濃度の対数に直線的に比例して Na 電流が変わることが理論式から期待されるが、実際にそのとおりであることが証明された。しかし Na 電流の代わりに膜電位の変化を Na 濃度の対数に対してプロットすると直線にはならない。

さらに TTX の拮抗作用をくわしく調べた脱分極値を示標として、Lineweaver-Burk plot によって TTX の作用をあらわすと、拮抗は competitive と non-competitive を含んだ mixed type のものとなる。しかし Na 電流を示標として同様にプロットすると、拮抗は non-competitive のものであることが証明された。すなわち TTX と GTX I はそれぞれ別の receptor に働いているものと想像される。この場合 TTX の receptor は膜の外側にあると考えられ、また GTX I のそれは膜の内側にあると考えられる間接的な実験結果があるので、non-competitive な拮抗はこのような観点からも期待できないことではない。

7 種類の GTX について調べた脱分極力の順序はつぎのとおりになる、 α -2H-GTX II > GTX

III >lyoniol B > GTX I >> GTX II $\equiv \beta$ -2H-GTX
II \equiv lyoniol A. 後者の三つはほとんど無効である。このような結果から、10位の C が生理作用発現に重要であることがわかる。

11種類の *veratrum alkaloid* は、その膜に対する作用によって三つに大別される。まず第1のグループは、BTX や GTX と同様に静止時の Na 透過性の増大によって脱分極させるもので、*varatridine*, *cevadine*, および *protoveratrin*es A and B が含まれる。第2のグループは脱分極を起させずに活動電位の発生を抑制するもので、*veratramine*, *muldamine*, *5-veratranine-3 β* , *112-diol*, および *isorubijervine* を含んでいる。Na と K の両伝導度の増大機構が抑制されて、活動電位の発生がおさえられる。第3のグループは無効なもので、*cyclopamine*, *jervine*, *veratrosine*, および *rubijervine* が属している。しかしこの無効

なものは細胞の外側からのみ与えて調べたので、これが透過しないためにきかないのかどうかはこれから研究にまつところである。

以上述べた BTX, GTX および *veratrum alkaloid* は Na 透過性に高い親和性を有しているところから、膜の Na channel を *in vitro* で調べるときのすぐれた道具となるものと考えられる。また膜レベルでの薬の作用を調べるにあたっては、その一次作用たとえば Na 透過性増大を直接測定しないと、あやまった結論を下すおそれがある。GTX I についての実験はそのよい例である。このように生理学的手法を縦横に使うって測定を行ない、結果を薬理学的原理を応用して解析すれば、薬の膜レベルでの作用機構がかなり明らかになり、そのような薬を *drug receptor* や *ionic channel* の *in vitro* での研究に道具として使用する道が開ける。



Vol. 21, No. 3 (1971)

1. Effective breath holding time in the measurement of the pulmonary diffusing capacity by single breath method, 241-249.

1 回呼吸法による肺拡散能力測定における息こらえ時間の実効値

M. MOCHIZUKI and S. TAKAHASHI (望月政司, 高橋秀一: 北大, 応用電研, 生理部門)

1 回呼吸法による肺拡散能力の測定において, 息こらえ時間は吸入の開始時から吸入時間を含めサンプル採取時点までとされている。息こらえの終了時点は採気時間の中間時点としてほぼ正しいと考えられる。しかし, 吸入開始時を息こらえ開始時とすることは, 吸入時間が非常に短い場合はともかく, 延長したときには, 正しいと考えられない。吸入開始時には CO は末だ肺内に充されず, また吸入完了時点での肺内 CO 濃度は同時に吸入した He の稀釈から簡単に求めることはできない。本研究文においては, 吸入時間補正用の係数を理論的に導き, さらに, 吸入ガス量, 残気量, 補正前の D_L 値などを用い, ノモグラムにしたがって, 実際に D_L の補正を行なう方法を記述している。吸入時間が 2 秒, 息こらえ時間が 10 秒のときには, 補正によって吸入時間は吸入開始時点から求める値より 7% 程度短縮され, したがって, D_L の値はそれだけ大きくなることが知られた。

2. Changes in a train of action potentials in the rabbit atrium after a rest period: Effects of various external media, 251-263.

刺激条件の変化によるウサギ心房筋の活動電位波形の変化 I. イオン, 薬物の効果

T. SAITO (斎藤建彦: 東京女子医大, 第二生理)

長時間休止後最初の刺激によって誘発されるウサギ心房筋活動電位 (first action potential) は spike とそれに続く静止電位近くの plateau (low-level plateau) よりなっており, 続く反復刺激によって次第に spike の持続時間延長ならびに plateau の高さの増大が起る。このような刺激条件の変化に

よって起る再分極相の変化のイオン機構を調べるため, イオン (Na^+ , Ca^{++}) ならびに薬物 (TTX, ACh, TEA) の効果をみた。

低 Na^+ 溶液および Na^+ 透過性 (g_{Na}) の減少を起すといわれている TTX は first action potential の spike の消失ならびに続発活動電位の大きさの減少を起した。しかしこのような条件下においても反復刺激による続発活動電位の再分極相の変化は観察された。これらの結果は, 活動電位の脱分極相は g_{Na} の増大によって起るが再分極相の変化はこの g_{Na} 増大の増強によって起されるものでないことを示している。これは続発活動電位の maximum rate of rise は first action potential のそれより低いということからも支持される。

Ca^{++} に関しては, 活動電位の plateau の持続時間の減少が低-高, 両 Ca^{++} 溶液中で起るため Ca^{++} が重要な役割をしているとは考えられない。

Cl の役割についての直接的実験はないが, 低 Na^+ 溶液 (= 低 Cl⁻ 溶液) でも正常液 + TTX (= 正常 Cl⁻ 溶液) においても再分極相の変化が同じように起るため, あまり重要でないと思われる。

一方 K^+ 透過性 (g_{K}) の増大を起すといわれている ACh の作用は first action potential の low-level plateau の消失ならびに続発活動電位の plateau の著しい短縮を起した。 g_{K} の減少を起すといわれている TEA は僅かであるが各々の活動電位の plateau の高さの増大を起した。

以上の結果から長時間休止後の活動電位は主として g_{Na} の増大によって起る spike と g_{K} の減少によって起る low-level plateau よりなっており, この g_{K} の減少が反復刺激と伴ってしだいに増強することが plateau の高さの増大ならびに持続時間の延長を起すものと考えられる。

3. Anion permeability of the inhibitory subsynaptic membrane of the spinal motor neuron of the toad, 265-276.

ガマの脊髄運動ニューロンにおける抑制性シナプス下膜の陰イオン透過性

S. MATSUURA and K. ENDO (松裏修四, 遠藤克昭: 大阪市大, 医, 第一生理)

ガマの脊髄運動ニューロンに微小電極を刺入し、通電により細胞内に種々の陰イオンを注入して、その IPSP に対する効果を調べ、以下の結果をえた。

1. 活動化された抑制性シナプス下膜は Br^- , I^- , Cl^- , NO_2^- , NO_3^- , N_3^- , ClO_4^- , SCN^- , OCN^- , ClO_3^- , HCO_2^- をとおすが BrO_3^- , F^- , HSO_3^- , CH_3CO_2^- , SO_4^{2-} , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , クエン酸イオンをとおさない。

HS^- イオンの注入は IPSP に対して効果がなかった。

2. 陰イオン注入後の IPSP の回復の時定数が9種類の透過性イオンについて調べられ、運動ニューロン膜における相対的なとりやすさは Br^- , OCN^- , NO_3^- , NO_2^- , SCN^- , Cl^- , HCO_2^- , I^- , ClO_3^- の順であった。

3. 以上の結果から抑制性シナプス下膜のイオン透過性はガマとネコの間には差はないが運動ニューロン膜における相対的なとりやすさには差異のあることが見出された。

4. The properties of the rectal smooth muscle membrane of the guinea-pig relation to the nervous influences, 277-294.

モルモット直腸平滑筋における神経支配に関する研究

Y. ITO and H. KURIYAMA (伊東祐之, 栗山照: 九大, 歯, 生理)

モルモット直腸平滑筋の膜性質におよぼす神経系の影響について微小電極法を用い隔絶刺激法および、field 刺激法を用いて観察した。

膜の電気的特性についてすでに報告し、cable 理論にしたがうような膜性質をもつことが確かめられた。そこで、まず膜電位 (-5mV) と活動電位の立上り速度 (9.4V/sec) をたしかめ、膜電位と立上り速度との関係から $h^{1/2}$ は -40mV であることを確めた。不規則な大きさを示す活動電位は TEA を投与することによって 'all or none' 型の活動電位となった。単発の field 刺激 (0.5msec パルス) によって膜は初期脱分極 (initial depolarization), 過分極 (hyperpolarization) と、遅い脱分極 (delayed depolarization) を発生した。脱分極で膜がしきい以上に達すると活動電位を発生した。この初期と遅い脱分極は神経末端からのアセチルコ

リンの遊離によるものと考えられる。すなわちアトロピンやテトロドトキシンの投与で消失するからである。また過分極電位はテトロドトキシンの投与や組織を72時間以上冷蔵 (5°) すると消失するが他の薬物では消失しなかった (non-adrenergic inhibitory nerve)。プロスタグミンは膜を脱分極し field 刺激による膜の過分極は増大する。ヘキサメソニウムは過分極の大きさを減少させる。テトロドトキシンの存在下で長い刺激を与えると刺激後も膜電位および抵抗の変化が持続する。それは膜電位のレベルでイオン透過性が著しく変化し、とくに K イオンの透過性が変化したためである。

以上の結果から直腸の神経支配について興奮系と抑制系についてそれぞれの性質について述べ、Auerbach 神経叢との関係において考察した。

5. Electrical activity of guinea-pig taenia coli in calcium Locke solution, 295-306.

モルモット結腸紐平滑筋細胞の Ca-Locke 溶液中における電気現象

Y. SAKAMOTO (坂本康二: 九大, 歯, 生理)

Locke 液中の Na イオンを Ca イオンに置換した Ca-Locke 溶液中でのモルモット結腸紐の電気現象を微小電極法および二重蔗糖隔絶法によって観察した。

1. Na-free-Ca-Locke 溶液中で膜電位は -42.5mV から -64.9mV に過分極し、膜抵抗は増加した。電気刺激によって overshoot をもつ活動電位を発生した。

2. 1mM tetraethyl ammonium (TEA) を Ca-Locke 中に添加すると膜は僅かに脱分極するが overshoot は著明に増加するが活動電位の最大立上り速度は低下する。

3. Ca-Locke 中の Ca イオンを Ba や Sr イオンに置換しても活動電位は発生する。しかし Ba-Locke で膜は著明に脱分極し、活動電位はプラトー相を形成する。Sr-Locke は Ca-Locke とほぼ同様な性質を示す。

4. Mg や Co ion を添加すると Ca-Locke 中の活動電位の発生は抑制される。Co イオンが Mg ion より抑制作用は著明であり Co イオンと Ca イオンとの活動電位発生のための抵抗作用は Ca イオンが6倍、そして Mg イオンと Ca とで

は Ca イオンが Mg イオンより20倍も作用が強かった。

5. 以上の結果から Ca イオンの平滑筋細胞膜におよぼす効果を種々の興奮膜、とくに神経筋接合部電位と比較して考察した。

6. Intracellular recordings from the lateral geniculate neurons of cats, 307-323.

外側膝状体ニューロンの細胞内記録

H. KATO, M. YAMAMOTO and H. NAKAHAMA.

MA. (加藤宏司, 山本光璋, 中浜 博: 東北大, 医, 脳疾患研, 神経生理)

1. ネブタール麻酔下のネコ外側膝状体ニューロン41個の細胞内記録を行なった。

2. 41個のニューロンのうち, 37個のニューロンは2~3段階にわけられる EPSP を, 4個のニューロンは全か無かのタイプの大きな EPSP を示した。これらの EPSPは 3.1~11.5mV の振幅で, スパイクの発火レベルに近かった。

3. IPSP は短く小さいもの (持続時間 8~50msec, 深さ 3~8 mV) と長く大きいもの (50~170msec, 6~22mV) の2種類に大別できた。

4. IPSP は連続して出現することがみられ, 自発的にまたは光刺激および皮質視覚領, 上丘, 視神経の電気刺激により出現した。特にネブタールの浅い時に多く観察された。

5. 外側膝状体ニューロンを両側視神経刺激の反応により三つのタイプに分類した。タイプ1は一侧のみから EPSP が, タイプ2は両側から EPSP が, タイプ3は一侧から EPSP が他側から IPSP が, 最初の反応として誘発されるものである。両側刺激を試みたニューロン12個のうち, タイプ1, 2, 3に属するものはそれぞれ, 4, 2, 6個であった。タイプ3の他側刺激による IPSP の潜時は 2.5~6.0 msec, 平均 3.4 msec であった。

6. 視覚領の刺激により, A-B ブロックを起こしたスパイク, または IPSP が観察された。IPSP の潜時は 1.8~7.0msec であった。

7. 光に対する反応 (発散光刺激) には二つの種類の IPSP があった。オン-反応ニューロンでは, 一つは光のついた時スパイク発射後に出現するもので, 他の一つは光の消えた直後に出現する IPSP である。また オフ-反応ニューロンでは, 光のついた直後に出現するものと, 光の消えた時

スパイク発射の後出現するものとである。

8. 以上の観察にもとづき, 視神経のオン-オフ入力による, 外側膝状体ニューロンにおける相反性神経支配, および両眼干渉に与かる神経回路について考察した。

7. Effects of lesions in the hippocampus and amygdala on duration and frequency patterns of septum after discharges, 325-331.

中隔電気刺激による後電発作の持続時間およびその波形頻度分布に対する海馬および扁桃核の破壊効果

K. KOSHINO, O. J. ANDY, C. SMITH and R. FROTHINGHAM (越野兼太郎: 関西医大, 脳神経外科)

Septum after-discharge の frequency distribution pattern が slow と fast に peak をもつ bimodal pattern を示すこと, およびこの変化が amygdala や hippocampus の影響を受けていることが Andy & Koshino (1967) によって報告されている。そこで今回は, この amygdala および hippocampus を除去すると septum after-discharge の frequency や duration に如何なる変化が起るかを検索してみた。22匹の成ネコの amygdala および hippocampus の切除の程度に応じて, それを六つの group にわけた。1) 一侧の posterior hippocampus の transection (3匹), 2) 一侧の dorsal hippocampus の切除 (4匹), 3) 両側の posterior hippocampus の transection (9匹), 4) 両側全 hippocampus の切除 (2匹), 5) 一侧の amygdala の切除 (2匹), 6) control として 一侧の ectosylvian gyrus の切除 (2匹)。

その各々について, 手術より完全に回復した後 (約1ヶ月後), ネコの septum に電極を挿入し, Andy & Koshino (1967) の方法によって, septum after-discharge の変化する状態を調べた。その結果 hippocampus は septum after-discharge の contributor であり, hippocampus の切除の程度が大きいほど septum after-discharge の出現の仕方の悪くなることがわかった。しかもこの after-discharge の faster frequency は主として dorsal hippocampus より, slower component は ventral hippocampus および amygdala が

contributor となっていることがわかった。

8. Electrophysiological properties of the smooth muscle cells of the biliary system of the guinea-pig, 333-348.

モルモット胆管系平滑筋の電気的性質

K. E. CREED and H. KURIYAMA (栗山 照：九大，歯，生理)

モルモット胆嚢，胆管および総輸胆管平滑筋の電気的特性について研究した。

1. 胆嚢の膜電位は -36.9mV で自発放電は稀にしか発生しないが，Ach，TEA および Ba イオンで burst discharges を発生する。活動電位の脚部の時定数は 45msec であった。なお胆嚢では誘発された活動電位は周囲細胞と同調し，伝導速度は $4.2\sim 8.5\text{mm/sec}$ であった。

2. 総輸胆管膨大部の膜電位は -51.3mV であったが他の部分では -38.6mV であった。この膨大部分では自動運動があり伝導速度は $23\sim 27\text{mm/sec}$ である。また活動電位の脚部の時定数は約 45msec であった。

3. 肝部胆管および胆嚢部胆管では化学物質および電気刺激で誘発しても活動電位は記録できなかった。

4. 総輸胆管膨大部と十二指腸平滑筋に 1mm の間隔で挿入した微小電極からは同調した活動電位は記録できなかった。このことは Oddi 筋の機能は十二指腸運動とは，直接的な関係がないことをいみしよう。

5. 胆嚢と総輸胆管平滑筋の膜の長さ常数は $0.7\sim 0.8\text{mm}$ であり理論的に求めた時定数は 100msec 以下であったが大ききばらつきがあった。

特に胆嚢部での大ききばらつきは平滑筋細胞層が薄く，細胞が密に分布していないことを意味しよう。

9. Effects of tetrodotoxin on responses of the frog muscle spindle, 349-358.

カエル筋紡錘の反応に対するテトロドトキシンの効果

F. ITO (伊藤文雄：愛知学院大，歯，生理)

カエルの単一遊離筋紡錘の spindle potential や spike activity に対するテトロドトキシンの効果

をパラフィン隔絶法を用いて研究した。その薬物濃度を $2 \times 10^{-8}\text{g/ml}$ にすると，最初に伝播性インパルスを除き，続いて abortive spike や prepotential の振巾および上昇速度を低下させる。 $5 \times 10^{-8}\text{g/ml}$ 以上に濃くすると abortive spike と prepotential の両者とも消失するが，spindle potential には何らの変化もない。この結果から prepotential は abortive spike と同じものであるうこと，およびその abortive spike はその振巾がある trigger level 以上に大きくなると prepotential として伝播性インパルスの発生に一役かっているものと推定した。筋伸長中にパラフィン液中を如何に神経軸索が動くかにより spindle potential は大きく変形されることが判った。そこで spindle potential の一部は多分人工産物でできていたものと考えた。

Vol. 21, No. 4 (1971)

1. A neurophysiological study on the taste of cupric ions, 359-374.

銅イオンの味に関する神経生理学的研究

T. YAMAMOTO and Y. KAWAMURA (山本隆，河村洋二郎：阪大，歯，口腔生理)

金属イオンの呈味機構については多くの推測がなされているが，その生理機構の本態は今日なお不明である。本研究では重金属塩溶液の呈味機構を解明する第1歩として，2価の銅イオン溶液が味覚神経に生じさせる反応を記録し，その結果をもとにして銅イオンが味覚受容器に如何に作用するかを考察した。

硝酸銅，塩化第二銅，酢酸銅および硫酸銅の各水溶液をラットの舌表面に与えた場合，鼓索神経幹より記録した積分反応は，いずれの場合も phasic な相と steady な相からなっていた。前者の反応は適用した溶液の濃度増加とともに増大するのに対し，後者の反応は銅イオン濃度約 10^{-3}M でほぼ最大となり，その大きさは 1M 蔗糖溶液の反応とほぼ同じであった。高濃度銅イオン ($5 \times 10^{-3}\text{M}$ 以上)を舌に作用させた後の水洗操作により著明な神経活動が出現し，これが長時間持続した。反復水洗を行なうことにより，水洗に応じ短時間一時的に活動は減少に向うが，再び元の高い神経活動に戻った。一方，低濃度銅イオンを舌に

作用させると、ひき続いて与えた基本的四味質に対する反応は銅イオンの濃度により抑制、もしくは促進された。10⁻⁴M以上の高濃度では四味質の反応は共に抑制され、特に蔗糖およびキニーネに対する反応は非可逆的に抑制された。しかし、0.05M EDTA を約30秒間舌に作用させることにより、非可逆的に抑制された反応は元の大きさに戻った。単一味覚神経線維についての反応分析から、銅イオンは、塩および酸線維に対しては一過性の反応を、また、糖およびキニーネ線維には持続性の反応を、生じさせることがわかった。また、舌神経中の触、圧、温度線維は銅イオンに対し何ら反応を示さなかった。以上の結果から、銅イオン溶液の味は、基本的四味覚の適当な組合せにより知覚されるものではあるが、甘味と苦味が密に関連していると考えられる。

2. On the periodic fluctuations of alpha waves, 375-386.

α波の周期的動揺について

K. MIMURA (三村珪一：長崎大，教養)

α波の振幅には、いわゆる waxing and waning として知られる周期的動揺現象がある、健康成人のα波のこのような振幅の動揺を振幅の包絡線の周波数帯域分析の簡便法を用いて研究した。

その結果、少くも4型の動揺が見出された。すなわち、それらの周期は、I型では30~60秒、II型では10~20秒、III型では5~7秒、そしてIV型では約1秒であった。

各型の動揺は、頭皮上の各部位（前頭・頭頂および後頭）で、位相の差はみられず、非特殊系活動であることが暗示される。そこで、非特殊系とくにα波に強い影響を与える網様賦活系の活動の影響の一端を知るために、α-blocking を僅かに起す程度の持続光刺激を与えると、I型のみが強く影響された。

α波の周波数を、連続的にスペクトルを求めて解析してみると、動揺現象がみられ、振幅動揺のI型とII型に対応するものが見出された。

光誘発電位のある成分と、α波成分とは、共通の神経要素の関与が考えられるので、光駆動脳波の振幅動揺も調べてみたが、やはりα波と殆んど同じ4種の動揺が見出された。

他の生理学的リズム現象との相関は充分調べて

いないが、少くも周期的似ている心拍とIV型とは、何ら相関をもたなかった。

これらの周期的動揺が、大脳の活動性変化によるものであり、これが生体の知覚その他にみられる心理学的リズム現象の神経生理学的基盤を暗示するものと考えられる。

3. Periodic fluctuations of photically evoked potentials in the cat brain, 387-404.

ネコの脳における光誘発電位の振幅の周期的動揺

K. MIMURA (三村珪一：長崎大，教養)

低頻度の周期的閃光刺激を与えた時の、ネコ脳の大脳皮質、特殊および非特殊核、ならびに中脳網様体に生ずる誘発電位の振幅の周期的動揺現象を調べた。ヒトのα波について用いたと同じ方法で分析を行なうと、次の4型の周期的ものが見出された：I型、30~50秒；II型、7~12秒；III型、3~5秒；IV型、0.7~1秒。これらはヒトのα波の動揺の分類と殆んど同じであった。これらについて、次のことが確かめられた。

I型動揺は脳部位や誘発電位成分に関わりなく、皮質を含めた全非特殊系に共通な活動性の変化であった。

II型動揺は、非特殊系に源をもつ活動性変化であり、視床中心核と中脳網様体-皮質系との間で拮抗的变化を示した。

III型動揺は、中心核と中脳網様体の各々に独立した活動をもち、それらは互いに別々に大脳皮質に影響をおよぼした。

IV型動揺は、脳の各部位における局所的な活動であり、他の型に比して非特殊系よりは、むしろ特殊系内での関係が密であった。

4. Monosynaptic coding of groups Ia afferent discharges during vibratory stimulation of muscles, 405-417.

筋振動刺激による Ia 感覚発射の単シナプスコーディング

S. HOMMA, K. KANDA and S. WATANABE (本間三郎，神田健郎，渡部士郎：千葉大，医，第一生理)

去脳ネコにおいて、腓腹筋およびヒラメ筋を強制振動させたときにみられる緊張性振動反射につ

いて、知覚発射、筋電図、前根発射を記録観察し、以下の結果をえた。

1. 筋電図単位発射、前根発射は、共にスパイク間隔が、加えられた振動のサイクルタイムの整数倍に一致する。

2. 振動を加えると起こる緊張性振動反射は、常に漸加性であり、反射は振動を中止したあとでも少時残存する (post-vibratory facilitation, P. V. F., 振動後促進)。

3. 筋電図単位発射および前根発射の非遂時性発射間隔ヒストグラムから、緊張性反射 (T. V. R.) において常にみられる漸加性は、発射間隔の最も短い成分に依存している。

4. T. V. R. の際の筋活動は、強制振動による P. T. P. 効果に類似する現象と思われる。

5. 振動後促進の際の運動発射間隔は、T. V. R. 中のそれと異り、前に加えられた振動サイクル時間とは関連性がなく、運動ニューロン独自の律動性興奮であるらしい。

5. Tonic vibration reflex in human and monkey subjects, 419-430.

ヒトおよびサルにおける緊張性振動反射

S. HOMMA, K. KANDA and S. WATANABE

(本間三郎, 神田健部, 渡部士郎: 千葉大, 医, 第一生理)

ヒトとサルの下腿筋を振動刺激してみられる緊張性振動反射 (T. V. R.) において張力および筋電図の発現経過を比較検討し、次の結果をえた。

1. ヒトの T. V. R. は常に漸加性であるが、軽く麻酔したサルにおいては直ちに最大値に達し、以後漸次減少する。

2. サルの T. V. R. において単位筋電図をとり、それにつき非遂時性発射間隔ヒストグラム検査を行なったところ、刺激の振動のサイクル時間の整数倍に一致した発射のみ認められた。

3. ヒトおよびサルにおける T. V. R. 張力の漸増、漸減は、発射間隔の短い成分の漸増および漸減に、それぞれ原因している。

4. ヒトおよびサルにおいて T. V. R. 張力の発生は、いずれも振動の一定の周波数 (100Hz) 附近で最大となり、これを超える振動周波数では逆に減少する。振動と T. V. R. 張力の関係を示す T. V. R.-f 関係図を提出し、考察を加えた。

ヒトおよびサルにおいても、ネコの基礎実験からえられた至適周波数 'optimal frequency' の概念が適用されることを示した。

5. T. V. R. の反射張力と振動周波数との関係は、単位性筋電図の発射頻度に左右されるが神経筋単位の興奮間隔は、振動サイクル時間の「整数倍の原則」によっていることが判明した。

6. Responses in the sensory nerve terminal of leaf-like receptors in the frog sartorius muscle, 431-441.

カエル縫工筋中の葉状受容器の神経末端における反応

F. ITO (伊藤文雄: 愛知学院大, 歯, 生理)

カエル縫工筋中で遊離された葉状神経終末の筋伸長に対する反応をパラフィン隔絶法を使って記録した。その感覚末端はその軸索の中枢部に対して常に 0.25~1 mV 陽性であった。パラフィン隔絶部と終末との間隔を大にするにつれて、その定常電位の大きさは低下した。その軸索をパラフィン液中で挫滅しても、その定常電位は大きく変化した。また筋伸長中にゆっくりした電位変化が観察され、それは筋紡錘から記録される紡錘電位に似ている。その電位変化はある例では陰性の振れであったが、他のものでは陽性であった。その電位変化の方向は筋伸長中にパラフィン液中を軸索が動く位置により色々変化した。神経の末端から 1 mm 以内の軸索部にパラフィン隔絶をおいて電位を記録すると、閾値以上の強さの筋伸長中に、そのゆっくりした電位の上に単相性 (abortive spike) および 3 相性スパイクが重なって現われた。神経終末と隔絶部との間隔を大にすると、その単相性および 3 相性スパイク (途中に現われる notch を除く) の振巾は指数函数的に低下する。したがってその notch は伝播性インパルスに原因するが、その他のスパイク部分は神経末端近くで発生した局所活動、あるいはその局所活動と伝播性スパイクの両方の要因を含むものと考えられる。筋伸長中のそのゆっくりした電位と局所活動が、その力学受容器の起動電位あるいは「引き金機構」との関連において議論された。

7. Calcium-sensitive discharges in canine Purkinje fibers, 443-463.

イヌ Purkinje 線維におけるカルシウム感受性放電

S. IMANISHI (今西 愿: 九大, 医, 第二生理)

イヌ心臓左室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電氣的に隔絶し通電を行ない膜電位を変化させた. 自動性を有する Purkinje 線維で, 過分極通電を行なうと自動能は抑制され, 脱分極通電では促進されるがその促進の程度は通電々位約 -55mV を境に不連続を示した. また自動性のない標本で脱分極通電を行なうと, $-55 \pm 5\text{mV}$ を閾値として, それより浅い膜電位においては自動性が出現した.

一方無 Na Tyrode 溶液を灌流すると, 通常の深い膜電位においてみられる自動能は完全に消失するが, この時脱分極通電を行なうと, $-52 \pm 2\text{mV}$ を閾値とする自動性反復性放電がみられ, この放電の大きさおよび緩徐脱分極相の勾配は, 細胞外 Ca^{++} に依存し, その spike の overshoot は, 細胞外 Ca^{++} 濃度10倍の変化に対して平均 $25 \pm 2\text{mV}$ 変化した. さらにこの放電の大きさおよび自動性は adrenaline で促進, Mn^{++} で抑制される一方, tetrodotoxin には有意な影響をうけなかった.

以上の実験結果より 1) イヌ Purkinje 線維には少なくとも機序を異にする2種の自動能が存在する. すなわち深い膜電位でみられる通常の自動性, および約 -50mV 以下の浅い膜電位レベルにおける自動性, 2) 前者は細胞外 Na^+ に強く依存しているのに反して, 後者は無 Na^+ 溶液においても出現し, その活動電位の大きさと自動能は外液 Ca^{++} に対して感受性が強く, 直接 Ca^{++} が関与していることが考えられた. また, 3) 正常状態では, 後者にも一部 Na^+ が関与していると考えられるところから, 浅い膜電位における自動性および活動電位発生に, いわゆる slow channel が関係していることが推測された.

Vol. 21, No. 5 (1971)

1. Participation of native tropomyosin in the ATP-contraction of an intestinal glycerinated muscle bundle, 465-473.

腸管グリセロール処理筋の ATP-収縮における native-トロポミオシンの関与

H. YABU, I. UCHIDA and E. MIYAZAKI
(薮 英世, 内田 勇, 宮崎英策: 札幌医大, 生理)

イヌ小腸管平滑筋より作製したグリセロール筋の ATP 収縮の Ca^{++} -感受性について, 2, 3 の実験を行ない次の結果をえた.

1. その Ca^{++} -感受性は, グリセロール抽出期間の延長に比例して漸次消失して行く. 2) 典型的な Ca^{++} -感受性を有するグリセロール筋を低濃度のトリプシンで処理すると, その Ca^{++} 濃度依存性は直ちに消失する. 3) 2年間処理したグリセロール筋 (半ば Ca^{++} -感受性を失っている材料) を, 腸管筋層ホモチネートより骨格筋のその方法に準じて抽出した native-トロポミオシン画分で処理すると, その Ca^{++} -感受性は回復する. 4) 同様な処理を, トリプシン処理・2年処理グリセロール筋 (その Ca^{++} -感受性はほぼ完全に消失している) について行なうと, その Ca^{++} -感受性はトリプシン無処理・2年処理グリセロール筋のレベルまでほぼ回復する.

これらの事から腸管平滑筋でも, 収縮性蛋白質レベルにおける収縮-弛緩過程は, Ca^{++} -native-トロポミオシン系により調節される可能性を推定した.

2. Cholinergic transmission in the recurrent facilitatory pathway of the spinal motoneuron of the toad, 475-487.

ヒキガエルの脊髄運動ニューロンにおける返回性促進径路のコリン性伝達

S. MATSUURA (松裏修四: 大阪市大, 医, 第一生理)

ガマの脊髄運動ニューロンに微小電極を刺入し, 前根刺激による興奮性シナプス電位 (VR-EPSP) を記録した. VR-EPSP の大きさ, 時間経過, ならびに膜電位を変化させた場合の作用に関しガマの VR-EPSP とカエルの VR-EPSP の間には基本的な差異はみられなかった. DR-EPSP は, VR-EPSP に対し促進作用を示した.

2連または3連微小電極を用いて, 種々の薬剤を局所投与し, VR-EPSP に対するその作用をしらべた. 血管系を介して灌流液中に薬剤を投与した場合の作用についてもしらべた.

フィズチグミンの局所投与によっては,

VR-EPSP の大きさが増大し、減衰期が遷延した。アセチルコリンは、局所投与ならびに灌流液中への投与のいずれによっても VR-EPSP の大きさを増大させた。

運動ニューロンの近傍におかれたアセチルコリンを充たした細胞外電極からパルス通電によって電気泳動的にアセチルコリンを作用させた場合、アセチルコリン電位という脱分極のあらわれのがみられた。

VR-EPSP は、クラレによってほとんど影響されなかったが、アトロピンおよびニコチンは、VR-EPSP の大きさを減少させた。

以上の結果より、運動ニューロンの軸索の返回性側枝と運動ニューロンの間にコリン作働性のシナプスの存在することが考えられる。

尚運動ニューロン間の電気的相互作用の存在がこの実験結果から除外されるものではなく、VR-EPSP が化学的伝達と電気的伝達の両方によっておこされている可能性についても論じられた。

3. Modification of cortically evoked rhythmic chewing and swallowing from midbrain and pons, 489-506.

律動性咀嚼および嚥下の中脳、橋刺激による変調

T. SUMI (角 忠明: 信州大, 医, 第一生理)

浅いエーテル麻酔を施したウサギの中脳および橋上部を点状に刺激し、大脳皮質刺激による律動性咀嚼および嚥下運動に対する効果の様相、脳幹内における効果誘発部位の特徴、さらにこれらの現象および刺激効果に対する各種脳切断の影響を検討した。

1. 中脳の広汎な領域からは咀嚼運動の開口位停止、2小領域からは運動増強反応が惹起された。この際、咬筋 EMG も上述反応に一致した変化を示す。嚥下運動は咀嚼運動に現われる効果の如何に拘らず常に抑制された。

2. 橋上部の小領域からは閉口位に咀嚼運動を停止する効果がえられ、この際脳幹刺激と同側の咬筋 EMG は緊張性に活動し反対側は弛緩を示した。嚥下運動は、とくに脳幹刺激終了後に、極めて著しい反跳性亢進を示し、頻回の嚥下が惹起された。

3. 脳梁の吻端から上丘吻端にわたる正中縦断

は大脳および脳幹刺激による上述の何れの現象も変化させない。上丘に限局する小縦断は中脳刺激による咀嚼運動促進効果だけを消去し、抑制効果には影響を与えない。中脳下端と橋上部を含む小縦断によって大脳性咀嚼運動は完全に消失する。上述何れの脳縦断も嚥下運動の出現を妨げない。

4. 上丘吻側の半横断はこれと同側の大脳刺激効果だけを消去し、橋中部半横断は両側の大脳刺激効果に殆んど影響を与えない。上丘吻側の全横断後には大脳刺激効果が消失し、脳幹刺激に際しては微弱な咀嚼および嚥下運動が惹起される。橋中部の全横断後には上位脳刺激による上述の反応は全く消失するが、反射性嚥下運動は依然として出現する。

5. 上述の諸所見を脳幹網様体賦活および抑制系と相関させながら咀嚼および嚥下の神経調節機構を論じその様式図を提示した。

4. A new treatment of the pulmonary diffusing capacity by the single breath method, 507-516.

1 回呼吸法による肺拡散能力測定の新しい取扱いについて

S. TAKAHASHI (高橋秀一: 北大, 応用電気研)

1 回呼吸法を用いてえられる肺拡散能力 D_{LCO} の誤差は呼気 CO 濃度はもとより全肺気量・息こらえ時間の測定誤差が大きな影響をもつ。徒来、全肺気量は当然呼気 CO 濃度と同時に測定されるべきであるが、実際には CO の測定とは別に残気量を測定しておき、その値を用いて計算している。Forster らの方法では He ガスを CO と同時に吸入させ、肺胞気 He 分圧から息こらえ初期の肺胞気 CO 分圧を求めている。ここで、He, CO の混合ガスの吸入時、吸入ガスを測定しておくときには、肺内での He 濃度のうすまり方から全肺気量を計算することができる。本研究では、この計算法を用いて全肺気量を求め D_{LCO} の算出を行なう一方、息こらえ時間の算出にも著者らの導いた吸入時間の補正法を適用し、それらの新しい取扱い方法が D_{LCO} の測定値にどの程度の差異をもたらすかを検討した。

D_{LCO} を以上の方法を用いて算出するときには、He 濃度の測定誤差がおよぼす全肺気量の誤差への影響は、その息こらえ初期の肺胞気 CO

分圧に与える影響と相殺されて、 D_{LCO} の値におよぼす He の測定誤差の影響は少なくなることが明らかになった。また、吸入時間の補正は D_{LCO} の計算値に、吸入時間が2秒前後のときには、5～10%の値の増大が来ることが示された。

5. Evaluation of the contact time of the red blood cell with alveolar gas in normal subjects and in patients with pulmonary silicosis, 517-527.

正常人および珪肺症患者における肺拡散能力と心送血量の関係

S. TAKAHASHI, Y. MIYAMOTO and M. MOCHIZUKI (高橋秀一, 宮本喜己, 望月政司: 北大, 応用電気研)

肺拡散能力 D_L を拡散因子と反応因子の二つの因子にわけて考えるとすると、拡散因子とは肺毛細管を流れる赤血球の周囲の拡散層をとおり越す CO の拡散速度を示すことになり、赤血球内のヘモグロビンの CO との反応速度を示す反応因子との間に一定の比例関係がなければならないことは、望月の理論的考察などですでに明らかにされている。一方、1 ml の赤血球が 1 mmHg の P_{CO} の下で CO と結合する速度係数 F_c は福居らのヘモグロビン溶液において求められている反応速度のデータから計算されるので、Forster らによって求められている D_L と P_{O_2} との相関関係を参照すれば、肺毛細管内の赤血球のまわりでの CO の拡散速度係数 F_M は算出される。次に、 F_c , F_M の値を D_L に関する次式に代入すれば、赤血球が肺胞ガスと接する接触時間 t_c を、また、 t_c と心送血量 Q の積の形で、毛細管血液量 V_c を求めることができる。

$$1/D_L = (1/Q \cdot t_c \cdot Ht) (1/F_M + 1/F_c),$$

ここで、 Q は心送血量、 Ht はヘマトクリット値。

D_L と Q を18名の正常人および5名の珪肺症被験者で求め、上式に代入して平均の接触時間として1.9秒を、また、平均の毛細管血液量として134 ml を求めた。珪肺症の被験者では D_L と Q はともに平行して減少しており、したがって、計算された接触時間は正常人とあまり変化はなかった。毛細管血液量はしかし極度に減少している結果が示された。本研究に用いられた F_c , F_M の値には

なお不確実な点もあるが、新しい研究の方向を示唆した点で価値あるものと考えられる。

6. The effects of tetrodotoxin on the slow potential and spikes in the cardiac ganglion of a crab, *Eriocheir japonicus*, 529-536.

カニ *Eriocheir japonicus* の心臓神経節における緩電位およびスパイクに対するテトロドトキシンの影響

K. TAZAKI (田崎健郎: 奈良教育大, 生物)

甲殻類の心臓神経節の自発活動には一つの要素として緩電位が見られる。この緩電位についてはイセエビ、シャコ等で研究されて来た。カニの心臓神経節細胞はバースト形成時に顕著な緩電位を示し、これに多数のスパイクが伴う。軸索の一連のスパイクはこの緩電位の上に重なって発現する。テトロドトキシンはスパイクを抑制するが、緩電位には影響を与えない。これは機械的受容器の細胞の発動電位とスパイクに対するテトロドトキシンの作用に類似している。この結果は緩電位とスパイクがそれぞれ異なった機構で形成されることを示している。

緩電位は、脊椎動物心臓の歩調取り部で見られているような緩徐脱分極に先行されて発生する。すなわち、緩電位は軸索のスパイク発火の歩調取りとしての役割をはたしていると思われる。緩電位がスパイクを発現する点やテトロドトキシンに影響されない点は機械受容器の発動電位に良く似ている。

4個の神経細胞は大きさ、形の殆んど同じ緩電位を同期的に発生している。したがって、1個の細胞に生じた緩電位が細胞間に存在する接合部をつうじて単に電気緊張的に伝播するというだけでは説明しえない。おそらく、各細胞自体が緩電位を発生しうるものと思われる。前に述べた緩徐脱分極も同期して発生し、その脱分極率にも有意な差は認められない。緩電位の同期的活動は細胞個々の周期を持って発現される緩徐脱分極と細胞間連絡をとおした緩電位の電気緊張的相互作用によって達成されると考えられる。

7. Auditory temporal masking : An electrophysiological study of single neurons in

the cat's cochlear nucleus and inferior colliculus, 537-549.

聴覚継時マスキング

T. WATANABE and Z. SIMADA (渡辺 武, 島田純一: 東京医歯大, 医, 生理)

聴覚におけるマスキング現象として心理学的に同時マスキングと継時マスキングが知られているがその生理学的機序は殆ど知られていない。継時マスキングは masker 音と signal 音との時間的關係から forward と backward マスキングに分類され、殊に後者は一見稀異な現象のようにみえる。本論文では主としてこの backward マスキングの神経機序をカタツムリ神経核と下丘のニューロンについて検索した。音刺激のパラメーターは Elliot の心理学的研究で行なった刺激条件と同一である。二つの刺激音の時間間隔 (マスキング間隔) を Δt として、 Δt を変えたときの signal 音に対するインパルス応答を CAT で定量的に解析し、一方、signal 音のみのニューロン応答閾値と、マスキング音を種々の Δt にしたときの signal 音の閾値との差 (マスキング量) をオシロスコープ監視下に測定した。カタツムリ神経核ニューロンでは forward のみで、backward マスキングは見られない。Forward マスキングは興奮後抑制によるものと考えられる。一方、下丘ニューロンでは forward と backward マスキングが観察できた。Backward マスキングの機序として、1) 長潜時 On 型ニューロン、2) マスキング音に対して抑制を起すもの、3) off 型ニューロンの三つのモードが観察できた。第 4 のモードとして中枢フィードバック系による抑制が考えられるが、実証することは困難である。長潜時 on 型ニューロンは signal 音の応答が、マスキング音の応答の中に混在するようなときは、マスキング音を認知するものと考へられる。この区間に相当する Δt が Critical Δt で、応答潜時と音強度の關係は上位聴ニューロンでは弱い音域での潜時偏倚の大きいことから、backward マスキングを記す機序として説明できる。マスキング量と Δt の關係は心理学的データと同一の傾向を示しており、マスキング曲線の急峻な部分は 2, 3 のモードで緩やかな部分は 1) のモードで説明できる。Backward マスキングは中枢神経機序として起ることは明らかで、これを説明できる要因が下丘ニューロンで三

つのモードとして観察された。

8. Effects of thyroidectomy and triiodothyronine (T_3) on the synthesis and release of growth hormone (GH) and prolactin, 551-562.

成長ホルモン (GH) と prolactin の合成と分泌におよぼす甲状腺摘去とトリヨードサイロニン (T_3) の影響

T. IEIRI (家入蒼生夫: 群馬大, 内分泌研)

GH や prolactin の下垂体含量と血中濃度については多くの報告があるが、これらは直接的にはホルモンの合成と分泌を示すものではないから、これらを直接測定することは下垂体の機能を明らかにするために必要である。今回著者はラットの下垂体前葉を *in vitro* で incubation し ^{14}C -leucine をとりこませた後、polyacrylamide gel disc electrophoresis を行ない GH と prolactin をわけ、これらのホルモンの合成と分泌の速度変化を同時に測定する方法を用い、甲状腺摘去と T_3 投与 ($20\mu g/100g$ 体重, 1 回注射) の影響を調べた。また下垂体前葉を T_3 と共に *in vitro* で incubation し T_3 の下垂体前葉ホルモンの合成、分泌に対する *in vitro* での直接作用も調べた。結果は甲状腺摘去 (Tx) により GH の合成、分泌は共に減少した。減少した合成は T_3 投与後 12 時間以内に回復した。分泌も T_3 投与により増加したが GH の分泌率をみると Tx により増加し、 T_3 投与により抑制された。Prolactin の合成は Tx により増加し、 T_3 投与後 3 時間以内に減少した。Prolactin の分泌は Tx により変化しなかった。分泌率は Tx により減少した。下垂体前葉全蛋白合成は Tx により増加し、 T_3 投与後 12 時間以内に抑制された。全蛋白の分泌、分泌率は Tx により変化しなかったが T_3 投与後 3 時間で減少した。 T_3 の *in vitro* での直接作用は下垂体前葉全蛋白の分泌に対してのみ有効で T_3 の $10^{-7}M$ の濃度でそれは抑制された。以上の結果は甲状腺ホルモンは GH の合成系を促進するように、また分泌系を抑制するように働く。Prolactin に対して甲状腺ホルモンはその合成系を抑制するように働くことを示す。さらに *in vitro* での結果や現在までにわれわれの研究室から発表された実験結果と合わせて、甲状腺ホルモンの作用機構や、この実験の生理学

的意味にも言及した。

9. Effects of Na^+ , K^+ , and ouabain on microphonic potentials of the goldfish inner ear, 563-578.

キンギョ小耳マイクロフォン電位に対する Na^+ , K^+ およびウワバインの作用

S. MATSUURA, K. IKEDA and T. FURUKAWA (松裏修四, 池田勝浩, 古河太郎: 大阪市大, 医, 第一生理)

キンギョ小囊すなわちその内耳を種々の溶液で灌流し, そのマイクロフォン電位に対する効果を検討した. えられた結果は次のとおりである. 120mM の食塩あるいは塩化カリ液で内リンパを置換してもマイクロフォン電位は影響をうけなかったが, 外リンパの K^+ 濃度を高める場合, あるいは $5 \times 10^{-6}\text{g/ml}$ 以上の濃度のウワバインを外リンパ腔に投与する場合にはマイクロフォン電位は著しく小となった. ウワバインは内リンパ腔に投与しても効果がみられなかった. このような結果は有毛細胞の基底部の膜と有毛部の膜との間に著しい機能的差異のあることを示すものである. すなわち, 基底部側の膜は細胞内から Na^+ を能動的に排出し, 細胞の静止膜電位を維持する役割を果すに反し, 有毛部の膜は機械受容の受容膜として特別に分化したものであることが示された.

10. Effects of streptomycin, kanamycin, quinine and other drugs on the microphonic potentials of goldfish sacculus, 579-590.

キンギョ小囊のマイクロフォン電位に対するストレプトマイシン, カナマイシン, キニーネその他の薬物の効果

S. MATSUURA, K. IKEDA and T. FURUKAWA (松浦修四, 池田勝浩, 古河太郎: 大阪市大, 医, 第一生理)

ストレプトマイシンやカナマイシン等の抗生物質を含め数種類の薬物を灌流法によりキンギョの小囊に投与し, それらのマイクロフォン電位に対する効果を検討した. まず, 聴器毒として知られるストレプトマイシンおよびカナマイシンであるが, それらを小囊腔内に投与するとマイクロフォン電位が著しく小となることがわかった. しかしその作用は内リンパ腔内に直接投与する場合に限られ, 腔外からの投与は非常に高濃度の場合でも全く効果が見られなかった. それと比較する目的で聴器毒とされている薬物や麻酔薬, あるいは代謝阻害剤などの作用を検討したが, その内もっとも作用の強いのはキニーネで, その他プロカインや青酸, DMP などマイクロフォン電位を小とすることがわかった. しかしこれらの薬物については内リンパ側から作用させる場合でも外リンパ腔側から作用させる場合でも効果にほとんど差がなかった. またテトロドトキシンとサリチル酸塩とはマイクロフォン電位に影響を与えない. この結果はストレプトマイシンやカナマイシンの聴器に対する作用につき興味のある示唆を与えるものであり, 聴覚の末梢受容機序を考えてゆく上にも重要な知見であると思われる.

第21回日本生理科学連合講演会講演要旨

日 時：昭和47年11月23日 (木) 午後1～5時
 場 所：金沢大学医学部記念館
 主 催：日本学術会議生理科学研究連絡委員会 勝木保次
 幹 事：金沢大学医学部生理学教室 大村 裕

主題 麻薬および農薬の生物に対する作用機序

I. 麻 薬

A. 神経生理学的立場から

1. 興奮性膜に対するモルフィンの作用

京都府医大, 生理 村 山 公 一

末梢神経の興奮に対するモルフィンの作用はほとんど知られていない。Simon & Rosenberg (1971) の最近の研究によると、モルフィンはイカの巨大神経、カニおよび lobster の神経に対し弱い局所麻酔作用を示すといわれている。すなわち、モルフィン (10^{-3} M) を神経線維の外側より作用させた場合、約30分後その活動電位の振幅を約40%減少させる。この作用は可逆的で正常海水に戻した後30～40分かかってゆっくりと回復する。さらに、モルフィン類似体の levorphanol の活動電位の blocking potency とこの薬物の膜に対する penetrability を比較してみると、より penetrability の高いほど、その blocking potency が高く、また外液 pH が高いほどその blocking potency が大きいと報告している。以上の結果はモルフィンおよびその類似体の作用部位は神経膜の内側表面であり、これら薬物は神経線維の外側から膜を通過して膜内に入り、膜の内側に向いている receptor と結合して活動電位をブロックすることを示唆する。

もし彼等の推察が正しいとすれば、モルフィンを直接その作用部位と考えられる神経膜内から投与すれば、よりすみやかに活動電位をブロックし、またその回復も早いであろうと考えられる。そこで、われわれはイカ巨大神経の細胞内灌流を行ない、モルフィンを神経線維膜の内側から直接投与することにより、その作用部位をより直接的に証明することを試みた。

この方法でモルフィンを膜の内側より投与する

と、膜の外側より投与した場合、活動電位を40%ブロックするのに30分かかるのに対し、約2～3分で活動電位の振幅、立ち上り相および下降相を抑圧した。すなわち、活動電位は緩やかに上昇し、振幅は減少し、その持続時間は延長するというように、プロカインと非常に類似した作用を示す。この作用は dose dependent で、 10^{-3} M で30%、 5×10^{-3} M で60%、 10^{-2} M で完全に活動電位をブロックする。また、この作用は可逆的で、標準細胞内灌流液で洗い流すと、すみやかに(約5分)そして完全に回復する。静止電位に対してはモルフィンの作用はほとんど認められない。

Simon & Rosenberg の膜外投与の結果に対し、膜の内側より投与した場合、非常にすみやかに活動電位が抑圧またはブロックされることは、モルフィンに対する receptor が神経膜の内側表面にあることをより直接的に示すものである。

次に細胞内灌流に加え膜電位固定法を用い、モルフィンによる活動電位ブロックのイオン機構を検討し、モルフィンは Na^+ コンダクタンス (g_{Na}) および K^+ コンダクタンス (g_{K}) を共に同程度に抑圧することがわかった。たとえば、 10^{-2} M モルフィンでは g_{Na} は85%、 g_{K} は72%の抑圧がみられた。活動電位を指標にモルフィンの作用をみたときの活動電位の立ち上りおよび振幅の減少は g_{Na} の抑圧によるものであり、活動電位の幅が広がるのは g_{K} の抑圧によることがわかる。

また、 Na^+ 電流がピークに達するに要する時間、すなわちピークタイムを膜電位に対してプロ

ットしてみると、 10^{-2} M モルフィンはピークタイムを約50%ほど延長させる。このことはモルフィンが g_{Na} の transient kinetic factor に影響を与えていることを示す。

以上のように、モルフィンの神経線維の興奮に対する作用は、1) 神経膜内よりの投与でより効

果的である、2) Na および K コンダクタンスの増加を共に同程度に抑圧することにより活動電位を抑圧またはブロックする、3) g_{Na} の transient kinetic factor を緩やかにする点において、プロカインの局所麻酔作用と非常によく似ている。

2. モルヒネのシナプス膜における作用

金沢大, 医, 生理 大村 裕, 大山 浩
和歌山医大, 応医研 西 野 仁 雄

イソアワモチ食道環神経節巨大ニューロンに2本の毛細管電極を挿入し、一方より通電、他方で細胞内電位を測定する。人工海水のイオン組成を変えたり、種々の薬物を作用させて、膜電位 E_M 、膜抵抗 R_M 等を測定し、主としてモルヒネの膜のイオン透過性におよぼす影響を考察した。

イソアワモチニューロンには、H-cell (AChで過分極)、D-cell (AChで脱分極)、GH-cell (グルタミン酸で持続性の、AChで一過性の過分極)、 V_3 -cell (グリシンで脱分極) などが同定され、ACh, グルタミン酸 (Glut.), グリシンなどがシナプス伝達物質と考えられ、それぞれの細胞のシナプス膜のイオン機構が解明されている。

モルヒネ単独で灌流した時、 10^{-4} Mでは無効、 10^{-3} Mでわずかに、 5×10^{-3} および 10^{-2} Mで明らかに作用が認められた。イオン強度の強い海水に対してモルヒネは溶解し難く、 10^{-2} Mでも長時間後放置すれば沈澱を生じるが、この濃度を灌流直前に調製して実験を行なった。

モルヒネにより静止時の R_M はすべての細胞で、5~20%増大する。一方 E_M は、変化はそれぞれ異なったが、H-cell で主として2~3 mVの過分極である(過分極5ニューロン、無変化5、脱分極2)。GH-cell では主として数 mV 脱分極(脱分極8ニューロン、過分極4、また2例では初め脱分極後過分極)である。D-cell では数 mVの脱分極(18ニューロン全部)である。結論を先に記すと、モルヒネは陽イオン透過性を抑制するが、静止時細胞膜電位について、このようにまちまちの結果が得られたのは、これらの細胞膜において、Na および K 透過性を示す部分が、それぞれ別々に存在し、その割合も一定でないことを示

すものかもしれない。すなわちもしモルヒネが、Na 透過性、K 透過性をそれぞれ一定に抑制するとすれば、静止時に Na 透過性が比較的強く働いていた細胞には過分極、K 透過性のため膜電位が比較的深かった細胞では脱分極をきたすであろう。ここで調べた D-cell は、ACh により Na 透過性の増大する D-cell であったと思われ(この他に Cl 透過性増大により脱分極を起す D-cell がある)、したがって静止時には比較的 K 透過性が大きいと考えられる。この細胞ですべて脱分極が見られたことは上の考察に適合する。

海水中の K を増大させると、一般の興奮性細胞と同様に脱分極と R_M の減少とが見られる。Goldman-Hodgkin-Katz の式から検討すると、この時 K および Na 透過性の増大があることが明らかになっている。しかし他の筋や神経と異なり、特に高 K では、K よりも Na 透過性の増大が著しい。10 K 以上では、静止時に 1:0.3 であった、K, Na の透過性比を 1:0.7 程度にすると実験値が理論式によく合う。さて、3, 5 および 10 K の海水で発生している脱分極と同時にモルヒネを与えるとすべて R_M の増大とともに、Na 透過性抑制効果によると思われる過分極が見られる。

一方正常海水プラスモルヒネにより過分極を示した H-cell でも 1/10 や 1/20 Na プラスモルヒネで脱分極がくる。このことは、低 Na のため、いままでかくれていた K 透過性抑制効果が Na 透過性抑制効果にうちかかってきたためである。つまり静止時における K と Na 透過性のバランスがモルヒネの効果に影響することを示している。

H-cell では ACh は Cl 透過性増大をきたすこ

とにより R_M 減少と過分極を引起す。これにさらにモルヒネを作用させると、さらにその効果による過分極と R_M の増大をきたす。

D-cell は ACh により、Na 透過性増大による脱分極を起す。モルヒネは脱分極もそれに伴う R_M 減少も抑制する。すなわちシナプス活動に伴う Na 透過性増大をも抑制するわけである。

GH-cell は Glut. を伝達物質とし、K 透過性増大により過分極を起す。モルヒネはさらに過分極を起こして R_M を低下させる。これは K 透過性抑制の効果が強く出るべきだと考えられるのに矛盾する。H-cell と同じく Na 透過性抑制の効果が影響しているのであろうが、なお定量的に説明できるものかを検討中である。

GH-cell にはさらに ACh により一過性に Cl 透過性増大をおこし、過分極をきたすシナプスがある。この一過性は ACh に対する脱感作が大きい

ためである。モルヒネはこの脱感作の経過を抑制して ACh 効果を長引かせる作用が見られ、現在これをさらに追求中である。

V₃-cell はグリシンを伝達物質とし、Na 透過性増大による脱分極をきたす。モルヒネはこの脱分極と R_M 減少を幾分弱める。

Cl をアセテートに置換した実験から、陰イオン透過性に関してはモルヒネはほとんど影響していない。結局モルヒネは、高濃度で外部から与えた時、陽イオン透過性を抑制する作用がある。また高Kでみられたように膜電位変化により増大する陽イオン透過性をも抑制する。シナプス活動により増大した陽イオン透過性に対しても、類似した効果をもつようだが、定量的に同等かどうかはなお研究を要する。GH-cell に対する ACh の脱感作を抑制させてその効果を延長させるが、その機序は明らかでない。

B. 薬理学的立場から

3. 麻 薬 の 薬 理

慶応大, 医, 薬理 細 谷 英 吉

現在麻薬に指定されている薬物にはモルヒネなどのような鎮痛薬、コカインのような知覚麻痺薬など、それぞれ、異なった薬理作用をもったものがあるが、それらに共通して認められることは、その反復投与によって依存が形成されることにある。

したがって「麻薬の薬理」ということは、依存形成の原理を述べることに帰着するのであって、今日もこれについて少々申しあげることにした。

ただし、説明の前に、依存、という言葉の定義をハッキリしておかないと混乱を生じるので、まず、それから話を始めたいと思う。

現在、薬物依存については、1968年 WHO の専門委員会が決めた次のような定義が、一般に承認されている。

Drug dependence is a state, psychic and sometimes also physical, resulting from the interaction between a living organism and a drug, characterized by behavioural and other responses

that always include a compulsion to take the drug on a continuous or periodic basis in order to experience its psychic effects, and sometimes to avoid the discomfort of its absence.

尚、依存と共にしばしば見られる現象として、耐性がある。これは「薬剤を反復投与するとその薬効が減少してゆく現象」ということもできるし、「薬剤を反復投与する際同じ薬効を得るためには投与量を増さなければならなくなる現象」ということもできる。

また、依存と多少混同されている言葉に「乱用」がある。乱用とは「質的、量的に、その薬剤の本来の医療目的とは異なって用いられる場合」を指すのであって、依存を生じる薬物は乱用されやすい傾向をもつが、乱用は薬の依存形態だけで起ってくるのではなく、種々の社会経済的要素や当人の性格などまでが複雑にからみあった結果生じてくるものであることに、留意する必要がある。

さて、以上のことをふまえた上で、これまでに

唱えられてきた依存形成理論について説明するわけであるが、それぞれの理論は、当然ながら多くの実験的データを基盤として作られて居り、一方それらを詳しく述べなければ批判もできないわけであるが、一理論に少くも20分位の説明は必要となり、与えられた30分の間にそれらを述べつくすことは物理的に不可能である。

したがって、全く不本意ではあるが、今日はそれぞれの説の要点のみを申しあげて、その根拠となるデータは省略することをおことわりしておきたい。

なお、本稿では更に紙数の制限上、それらの要点を述べる余裕すらないので、諸説の題目のみを掲げることで御赦しを願いたい。

1. 性格異常説
2. 中枢神経系の形態的变化説
3. 中枢神経系の反応性の変化説
Surfeit theory, Redundancy theory
4. 内分泌系の変化説
5. 中枢神経の電気生理学的変化説
6. いわゆる Receptor の変化説
Seevers 説, Collier 説
7. 神経細胞膜の変化説

4. Morphine の作用と中枢神経経路

京都大, 医, 薬理 高折修二

最近、中枢神経系における monoamine 系 neuron の分布が組織化学的検索により明らかにされ、morphine の作用も脳内 monoamines との関連において説明しようとする研究が行われている。また、いわゆる gate control 説が提唱されて以来、知覚神経求心路の第1次中継核が、鎮痛薬の作用点として注目を集めている。

私共の教室では十数年来、主として電気生理学的方法を用い、morphine をはじめとする諸種中枢神経薬の作用機序の解明に努めてきた。当初の研究は脳波および誘発電位による実験であったが、最近では専ら単位細胞放電を指標として薬物効果を検討している。

実験には encéphale isolé または gallamine 非動化ネコを用いた。三叉神経上知覚核において at random に記録した control の 228 neurons

8. 蛋白, 酵素, RNA 等の合成系変化説
9. 脳内 neurotransmitter の変化説
 - a. Catecholamine 説
 - b. Acetylcholine 説
 - c. Serotonin 説
 - d. Transmitters のバランス変化説
10. 免疫説

以上を通覧して云えることは、耐性形成についてはある程度承服できる説明がなされているが、依存現象の発現については大多数の学者を納得させるだけの解明は現在もなされていないということである。

唯、以前は投与された薬の側の変化に注目して来たのに反し、最近では、薬を与えられる生体の側の変化の研究に重点が移ってきたことは、興味があると同時に、この方面の研究の難しさを示唆しているとも云えよう。

したがって、依存現象の解明は薬理学者だけの手におえる仕事ではなく、生理学、生化学は勿論のこと分子生物学、生物物理学など多くの関連科学の協力が絶対に必要である。本日の機会を利用して、生理科学連合内の各位の御援助を切に希望する次第である。

の平均放電頻度は 12.7 ± 1.0 /秒であり、morphine $1 \sim 6$ mg/kg 静注後20~40分間に記録した neuron のそれは 9.1 ± 1.1 /秒に減少した。Interspike histogram では morphine 投与により、 $\lambda = 2$ の gamma 分布に移行する neuron が増加した。一方、三叉神経脊髄路核にて at random に記録した control の 350 neurons の平均放電頻度は 12.7 ± 0.8 /秒であり、morphine 投与後のそれは 30.3 ± 4.2 /秒に有意に増加した。Interspike histogram では morphine 投与後、指数分布を示す neuron が増加した。上記両核において下歯槽神経電気刺激による誘発 spike 潜時の短い (約 2.5 msec) neuron では morphine によりその潜時は変化しなかった。一方、誘発 spike 潜時の長い (7~15 msec) neuron では morphine によりその潜時は明らかに延長した、

視床腹内側核において反対側下歯槽神経刺激による誘発 spike 潜時が短く、且大脳皮質感覚領よりの逆行性刺激にも反応する neuron では morphine により、潜時および spike 数は変化しなかった。一方、視床腹内側核および正中核において下歯槽神経刺激による誘発 spike 潜時が長く、逆行性刺激には反応しない neuron では morphine により潜時は延長し、spike 数は減少した。

ネコの脳幹部 catecholamine 含有細胞群は主として青斑核 (Locus coeruleus), 上小脳脚周辺および黒質周辺に認められた。Reserpine 1 mg/kg 静注24時間後、これら諸部位の catecholamine 螢光はほとんど消失し、L-dopa 10 mg/kg 静注により、特に細胞体の catecholamine 螢光は回復した。青斑核電気刺激による三叉神経脊髄路核の誘発電位は 200 Hz までの頻回刺激にもかかわらず振巾を変化しなかった。三叉神経 gasserian 神経節の遠位を順行性に刺激し脊髄路核にて記録される誘発電位の振巾は、青斑核または大脳皮質感覚領の条件刺激 (4 Trains, 200 Hz, 0.1~0.5 msec, 1~10 V) により明らかに減少し、この抑制は条件刺激-Test 刺激間隔が 30~70 msec の時最も著しく、300 msec 以上では消失した。

一方、脊髄路核刺激により三叉神経より記録される逆行性誘発電位の振巾は青斑核および大脳皮質の条件刺激により増大した。Morphine 1~6

mg/kg 静注はこの青斑核条件刺激による脊髄路核順行性誘発電位の抑制に対し拮抗した。

三叉神経脊髄路核 neuron の同定には、順行性刺激として同側下歯槽神経を、逆行性刺激として対側絨毛帯を用いた。これらの neuron の順行性 spike は青斑核または大脳皮質感覚領の条件刺激により、有意に抑制された。この青斑核からの抑制効果は morphine により明らかに遮断され、nalorphine 3 mg/kg の追加投与により、青斑核からの抑制効果は再び出現した。一方、大脳皮質条件刺激による抑制効果は morphine により変化しなかった。

以上、私共は morphine が、三叉神経および視床核において潜時の短い neuron の synapse 伝達には影響せず、比較的潜時の長い neuron 系に対し強く影響することを見出した。また、多数の catecholamine 含有細胞を含む青斑核の条件刺激が、従来いわれている脳幹網様体よりも脳内諸部位の synapse 伝達に対し強い制御機構を示すこと、および青斑核より三叉神経脊髄路核に対する抑制に対し morphine は特異的に拮抗することなどを見出した。

中枢神経系では末梢とは異なり、なお複雑な問題を含んでいるが、今後、中枢神経薬の作用機序に関する研究は、脳内神経路の組織化学的分布を配慮しつつ、実施する必要があると思われる。

C. 動物行動の立場から

5. Morphine の動物行動作用

実験動物中央研究所, 精神薬理 柳 田 知 司

Morphine の行動作用を考察する上に動物の行動を下記のとおり分類するとわかり易い。

- A. 一般行動 (生得的行動)
 1. Morphine の投薬時の一般行動の変化
 2. Morphine 禁断症状としての一般行動の変化
- B. オペラント条件行動
 3. Morphine 投薬時の各種オペラント条件行動の変化
 4. Morphine によって引き起される薬物探索行動

I. Morphine 投薬時の一般行動の変化

Morphine を動物に投与すると一般に自発運動の抑制がみられるが、種属によっては、興奮がみられる。すなわち、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトでは抑制、マウス、ネコ、ブタ、ヒツジおよびウマでは興奮と、種属差がある。抑制のみられる種属ではさらにカタレプシー、鎮静、嗜眠、毛づくろい等がみられるが、歩行失調や運動機能麻痺はみられない。Morphine 投薬時サルの一般症状はヒトのそれに酷似するが瞳孔所見だけは逆で、サルは散瞳を示す。

II. Morphine 禁断症状としての一般行動の変化

Morphine 禁断時には動物は異常な行動を示す。ラットでは目的のない自発運動の亢進と狂暴な行動が現われる。サルではヒト、仲間のサル等を極度に意識し脅える行動や意図しんせん、嘔吐、絶え間のない移動等が著明である。また抱腹、横臥転回、倒位懸垂等の奇異な行動がみられるようになる。奇異な行動は激烈な苦痛の行動的表現とみなされる。

III. Morphine 投薬時の各種オペラント条件行動の変化

ラットの代表的オペラント学習行動におよぼす morphine の影響を表に掲げる。回避条件反応で

表1. ラットの代表的オペラント行動による Morphine, Chlorpromazine および Diazepam の行動作用の比較

行動作用の種類	Morphine	Chlorpromazine	Diazepam
条件回避反応の特異的抑制	著明	著明	なし
Sidman 回避反応の特異的抑制	弱い	比較的著明	著明
かっとう行動の出現率	減少	減少	増加
条件情動反応の特異的緩解	著明	なし	著明

は morphine は chlorpromazine 同様に著明な抑制効果のあることがよく知られている。Morphine は Sidman 回避条件反応も抑制するが全体の反応抑制 ED 50 と回避条件反応抑制 ED 50 との比の大きさは、chlorpromazine や diazepam より小さい¹⁾。かっとう行動に対して morphine は反応数の減少を来たし diazepam とは異った効果を示す²⁾。条件情動行動の場合は上記の逆で回避不可能の電気ショックに先行する条件刺激提示期間中の反応の減少は morphine によって緩解され、条件情動反応は抑制されたかたちとなる³⁾。

このように morphine のオペラント行動作用は、行動スケジュールによって chlorpromazine や diazepam とは質的量的に異っている。

IV. Morphine によって引き起こされる薬物探索

行動

依存性薬物の場合には、一般に薬物の作用を報酬効果とする薬物探索行動の正の強化がみられ、食餌強化に類似の薬物強化と呼ばれる現象がみられる。さらに morphine のように激しい苦痛を伴う禁断症状を発現する薬物では、禁断時の苦痛を罰効果とする薬物探索行動の負の強化も現われる。Morphine 摂取の経験のないサルに任意にレバーを押すことにより morphine が静脈内摂取できるようにしてやると、大部分のサルは2、3回の経験により味をしめ、morphine を頻回に摂取するようになる。この薬物摂取反応は耐性の獲得と共に増加して通常5ないし6週で安定し、以後その頻度を恒久的に維持する。反応は明らかな日内変動がうかがわれ、昼間（特に午前）に最も頻回にみられ、実験室の消燈時間（夜12時より朝8まで）に少い⁴⁾。

Morphine の1回量 (0.5 mg/kg) 摂取に必要なレバー押し反応数を漸増させると、サルは頻回に反応を示すようになり、激しい薬物探索行動がみられる。Morphine 身体依存サルの場合には、1回量摂取のため12,000ないし、24,000回もの反応があらわれる。非依存サルの場合でも3,200ないし6,400回の反応数がえられる⁵⁾。両者の差は禁断の回避あるいは逃避のための負の強化に負うものと考えられる。Morphine はこのような激烈かつ一途な行動をサルにおこさせる力を持っているが、ヒトに対しても例外ではない。

文 献

- 1) Heise, G. A. & Boff, E. (1962) *Psychopharmacologia*, **3**, 264-282
- 2) Geller, I. (1962) The First Hahnemann Symposium, in *Psychosomatic Medicine*, Nodine and Moyer, eds., Lea and Febiger, Philadelphia, P. 267-274
- 3) Cool, L. & Kelleher, R. T. (1963) *Ann. Rev. Pharmacol.*, **3**, 205-222
- 4) Deneau, G. A., Yanagita, T. & Seevers, M. H. (1969) *Psychopharmacologia*, **16**, 30-48
- 5) Yanagita, T. (1973) *Proceedings of 5th International Congress of Pharmacology*, July, 1972 San-Francisco, Karger, Basel, Swiss, P. 99-109

6. マリウワナの行動薬理学的研究

九州大, 薬学, 薬品作用 植 木 昭 和

マリウワナ (大麻, アサ) は麻薬ではなく, 幻覚剤に属する薬物である. 日本では不思議にその乱用は少ないが, 欧米では最近マリウワナ煙草の経験者が莫大な数にのぼり, 重大な社会問題を提起している. 大麻は軽度の精神的依存を起こすだけで, 身体的依存は起こさないで, アルコールやタバコよりもはるかに無害ではないかという議論も多い. しかし大麻は果して無害なのであろうか. この問題にも関連して最近教室で進めてきた大麻の行動薬理学的研究の成果をここに紹介する.

マリウワナの精神作用の本体とされる大麻の活性成分は δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) で, これは化学構造上Nを含まず, 向精神薬としては珍しい化合物である. われわれは九大薬学部生薬学の西岡五夫教授が大麻から単離精製した天然 THC の提供をうけ, とくに小動物の行動に対する作用について検討した.

THC の少量をマウス, ラットに投与すると自発運動亢進, catalepsy 発現などの作用がみられるが, 増量すると, 運動失調とともに自発運動は逆に減少し, 探索行動は抑制される. 同時に体温は下降し, 刺激に対して過敏な反応を示すようになる. THC の catalepsy 発現作用の ED₅₀ はラット静注で 0.1 (0.06~0.17) mg/kg, 腹腔内注射で 1.4 (0.7~2.8) mg/kg, マウス静注では 3.8 (1.6~7.6) mg/kg で, ラットの方がマウスよりはるかに高い感受性を示す.

ラットに THC 4 mg/kg 以上を腹腔内注射すると後ずさりして歩く (walking back) とか, 後肢を軸に回転する (pivot) などの異常行動が発現する. また大量投与すると, 差出した棒に対して烈しくかみついたり, マウスをかみ殺し (mouse-killing behavior: muricide), これを食べてしまうようになるラットも出現した.

THC によるこれらの異常行動の発現は, 動物の環境条件によって異なる可能性に気付いたので, 体重 120~140 g の Wistar King A 雌性ラットを用い, 集団飼育群 (1 ケージ 6 匹) と個別飼育群に分け, 毎日 1 回 THC 6 mg/kg の腹腔

内投与を30日間続け, 行動変化を観察した. その結果, THC の慢性投与期間中, 探索行動の抑制や walking back, pivot などの異常行動は, 集団飼育, 個別飼育のいずれの群でも同様に出現したが, 棒に対する攻撃性は集団飼育群では全く出現しないのに対して, 個別飼育群では THC 投与の初日から著明に発現した. また集団飼育群では慢性投与17日目頃からはじめて muricide を示すラットが出現するのに対して個別飼育群では THC の初回投与からすでに muricide を発現し, しかもこれは30日間の THC 投与を中止した後までかわりなく続いた. ラットを飢餓状態にすると, この攻撃性と muricide の発現はさらに増強した. THC による muricide はマウスを殺すだけでなくこれを食べてしまうという, きわめて異常な行動である. また, チョークや糞まで食べるという異食症もみられた.

そこで次に50匹のラットを個別ケージに入れて THC 6 mg/kg を 1 回だけ腹腔内投与し, その後100日間にわたって行動観察を行った. すると THC 投与1時間後, 35匹が muricide を発現した. しかし翌日は muricide を示すラットは15匹に減少した. その後引き続き個別飼育を行うと muricide の発現は再び徐々に増加し, 20日以降は muricide を示すラットは28匹となり, これらは THC 投与後100日間にわたってかわりなく muricide を持続した. 棒に対する攻撃性は, THC 投与後ほとんど全例に出現し, これも個別飼育を続けた100日間かわりなく持続した.

THC の1回投与によって muricide を示すようになったラット28匹を個別ケージから集団飼育に切り換えると, そのうち13匹は muricide を消失した. しかし15日間の集団飼育後個別ケージに移すと, 間もなくその13匹も再び muricide を示すようになった. 棒に対する攻撃性も個別飼育から集団飼育に移すと, 全例とも完全に消失したが, これをまた個別飼育に戻すと再び攻撃性を発現するようになった.

以上, 動物行動に対する THC の作用は動物の飼育条件によって著しく異なり, ラットが単独隔

離された条件下で THC が投与された場合、攻撃性と muricide を発現し、たった1回の投与でも、これがその後長期間持続する。異常な行動が非可逆的に脳に刻み込まれたようにさえ思われ、何か無気味なものを感じさせる。これが如何なる

機序によって発現するのか明確にされねばならないが、さらにラットにおける THC のこのような作用が人間では何を意味するのかを知ることは、もっと緊急重要な問題と考えられる。

D. 化学的代謝的立場から

7. モルヒネの代謝と鎮痛作用

薬物の効果や毒性がその体内代謝によって強く規制されることは現在よく知られている。モルヒネについても、その鎮痛作用あるいは耐性現象の発現機序を解明する何らかの手がかりを期待して、これまでに多数の研究者によりその代謝が検討され、筆者らが裁判化学的立場から本研究をはじめた1965年頃までには、およその代謝パターンは明らかにされていた。このうち主代謝反応は抱合反応であるが、1954年 Woods はモルヒネ投与のイヌの尿および胆汁からはじめて少量の抱合型代謝物を結晶として単離し、これがモルヒネ分子のフェノール性水酸基にグルクロン酸が結合したモルヒネ-3-グルクロナイド (M-3-G) であることを明らかにした。さらにこの代謝物はモルヒネの鎮痛作用を喪失していることも見出した。

筆者らは当時モルヒネの主代謝反応がグルクロン酸抱合といわれながらも、その単離量が投与量に対し極めて少なく、またその種類がただ一つか複数かについても十分明確でない点を考え、モルヒネの代謝、特に抱合反応の再検討を企画した。そのためまず標品となるべきモルヒネの可能な二つのグルクロナイド、すなわち前記の M-3-G と共に、アルコール性水酸基にグルクロン酸が結合したモルヒネ-6-グルクロナイド (M-6-G) の化学的合成を行なった。

その結果 M-3-G, M-6-G それぞれの標品の合成に成功し、かつそれらの化学的性質について明らかにしえた。ついでこれらの知見を基盤に、モルヒネ投与のウサギ尿から抱合体の単離、同定を行ない、陽イオン (Dowex 50 W × 4) および陰イオン交換樹脂 (Dowex 1 × 2) の利用により、極めて効率よく主代謝物としての M-3-G の結晶を単離し、かつ副代謝物として M-6-G の微量の存

九州大, 薬学 吉村英敏

在をはじめて確認することができた。この M-6-G はその後ヒトをはじめモルモット、ラット、マウスにおけるモルヒネ副代謝物としても認められるに至った。

この筆者らの研究と前後して1969年アメリカの Fujimoto らはモルヒネ投与のネコ、ニワトリの尿からモルヒネ-3-サルフェイト (M-3-S) を単離同定し、同じく Woods らはこれがイヌの副代謝物であることを報告した。ここにおいて筆者らは M-3-S と共にモルヒネ-6-サルフェイト (M-6-S) を新たに合成し、さらにネコにおける代謝を再検討した。しかしグルクロン酸抱合と異なり、ネコにおいては M-6-S の排泄は認められなかった。一方 M-3-S については上記のネコ、イヌについて、筆者らもラットの副代謝物としての生成を新たに見出すことができた。

これらの抱合型代謝物、すなわちグルクロナイドやサルフェイトエステルは、かなり強い酸で組織への透過性は低く、速やかに体外へ排泄されるため従来より真の解毒産物と考えられてきた。前記 M-3-G についての Woods の結果もこれに一致する。しかし1950年イタリーの Casparis はモルヒネ-6-グルコシドにモルヒネよりやや強い鎮痛作用があることを報告しており、また近年におけるステロイドや発ガン剤アセタミノフルオレンなどにおける硫酸抱合体の役割に関する知見を考え、当学部薬品作用学教室 (植木教授) の協力をえて、前述のモルヒネ抱合体の鎮痛作用をマウスについて Haffner 法および hot plate 法で検討した。

その結果、驚くべきことに M-6-G においてはモルヒネ自身より皮下注の場合約4倍、脳内注射の場合は実に約50倍もの鎮痛活性が認められた。

ついで M-6-S にも M-6-G とほぼ同程度の活性があることが示された。興味あることにフェノール性水酸基の抱合体である M-3-G や M-3-S にはこのような活性はない。ただ M-3-S のマウス脳内注射ではモルヒネのそれと同程度の鎮痛活性が認められた。前述の如く M-3-S はネコにおける主代謝物であり、かつモルヒネはネコに対して興奮的に作用することが知られているので、ネコにおけるモルヒネ作用にこの M-3-S が関与している可能性が考えられたが、検討の結果否定された。

抱合代謝物が原薬物よりも強い薬理活性を示した例はこれまで全く見出されておらず、筆者らの

M-6-G や M-6-S がはじめての例であるが、このことを化学的にも裏付けるため、 ^{14}C でラベルした、M-6-G をラットに腹腔内注射し、鎮痛活性が最高を示す45分後に果して脳内に M-6-G として存在するか否かを検討した。その結果 M-6-G は加水分解されることなく脳内に透過し、鎮痛作用の受容器と反応することが示された。M-3-G は脳内に透過しうが鎮痛作用を現わすことはないため受容器との反応性がないものと考えられた。これらの知見はモルヒネの鎮痛作用をはじめ、耐性、依存性の解明にアプローチするための一つの手がかりを与えるもので今後の検討に期待したい。

II. 農 薬

8. 殺虫剤の作用機構——精神生理学的な立場から

デューク大, 生理薬理 檜 橋 敏 夫

現在使われている殺虫剤の多くは強力な神経毒で、神経機能をかく乱させて昆虫を死に至らせる。Allethrin は除虫菊剤の主成分の一つである pyrethrin の合成誘導体で、実際にも広く使用されているが、施用後とくに速かに分解されて残留毒性を示さないことから、最近ふたたび注目されるに至った。Allethrin も強力な神経毒で $1\mu\text{M}$ の濃度においてははじめ興奮性を高め、のち麻痺させる。今回はこの殺虫剤の神経膜に対する作用機構について、とくに次の二つの点に注目して述べてみたい。すなわち、1) 神経膜のイオン透過性に対する影響、および、2) 温度効果の機構、である。

Allethrin をゴキブリやイカの巨大神経線維に $1\sim 10\mu\text{M}$ の濃度で与えると、まず陰性後電位が増大延長し、単一刺激によって反復興奮を起すようになる。活動電位の振幅は徐々に減少し、ついには伝導麻痺が起る。静止電位もごくわずかに減少するが、これだけによって伝導麻痺を説明することはできない。薬剤を含まない液で洗えば徐々に回復に向うが、完全にはもとに戻らない。イカの神経では細胞内に灌流しても有効である。Allethrin による伝導麻痺は温度を下げると著しく増強されその Q_{10} はほぼ 0.3 となる。温度の影響は可逆的で、allethrin 中で温度を上下させれば、

伝導の回復と阻害がくり返される。

神経膜のイオン透過性に対する作用を voltage clamp 法によってイカの巨大線維で調べると、 $20\mu\text{M}$ の濃度において次の三つの作用が見出された。1) 一過性の Na 電流は抑制される。2) 一過性の Na 電流の下降相がおそくなる。3) 定常 K 電流も抑制される。この 2) および 3) への影響は、tetrodotoxin (TTX) を用いて Na 電流と K 電流を分離することによってくわしく調べることができる。この二つの作用によって活動電位の下降相が延長して、大きな陰性後電位がみられるようになる。1) の影響はもちろん伝導阻害を直接もたらす。

Voltage clamp の条件下において allethrin を与え、さらに温度を 23°C と 8°C の間で変化させると、次のような変化が観察された。1) Allethrin は Na conductance を抑制するが、その程度は 23°C よりも 8°C においてはるかに著しい。2) この Na conductance を膜電位に対してプロットすると、その曲線が allethrin 処理によって脱分極方向に移動するが、温度下降によってその程度が著しくなる。3) Steady-state Na inactivation 曲線は allethrin によって過分極方向に移動するが、この変化は 23°C よりも 8°C においてはるかに顕著である。

上述の三つの parameter に対する温度効果は、いずれも allethrin の伝導阻害が低温においてより著しいことをよく説明できる。すなわち、1) の作用は低温における伝導阻害に直接関係しており、2) は低温において threshold depolarization が allethrin によってより著しく増大し、伝導阻害をうながすことを示している。3) は膜の Na conductance を増加させる能力が同じ膜電位においても allethrin によって減退して伝導阻害を来た

し、この作用が低温において促進されることを示している。

このような伝導麻痺に対する温度効果は、allethrin だけでなく他のいくつかの局所麻酔作用を持つ薬剤でも知られており、allethrin で証明されたようなイオン透過性による解析と説明が形を変えてあてはまるものと考えられる。本稿に示された allethrin での研究は、一つのモデルケースといえることができる。

9. 殺虫剤の化学構造と生理活性

京都大, 農学, 農化 藤 田 稔 夫

殺虫剤として用いられる薬剤は、主として昆虫の神経系に作用するものと呼吸系に作用するものとに大別することができる。これら作用の機構は哺乳動物と共通であることが少ない。そのため理想的な殺虫剤には、できるだけ人畜無害で害虫だけに効果を発揮するという選択性が要求される。殺虫剤は主として昆虫の表皮より透過して作用点に到達し致死に導く。昆虫体は哺乳動物と異なり、脂質成分に富む chitin 質の表皮にとり囲まれている。したがって昆虫の表皮に対する透過性が選択性の要因の一つにあげられる。また哺乳動物と昆虫における解毒機構の相異が殺虫剤の特色に上げられる例も多い。

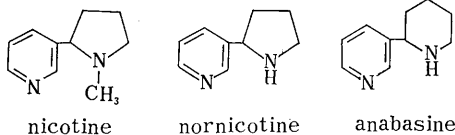
以下それぞれの殺虫剤について簡単にのべる。

A. 神経系に作用する薬剤

昆虫の中枢神経節における伝達は acetylcholine によって行なわれる。

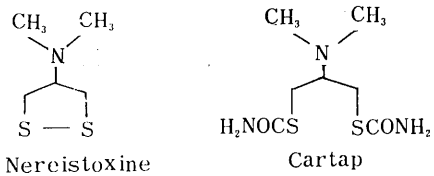
1. Acetylcholine の受容体の遮断剤

a. Nicotine およびその類縁化合物：煙草



葉より抽出され硫酸塩の形で用いられる。

b. Nereistoxine および誘導体：魚餌として用いられる環形動物イノメに含まれる殺虫成分が nereistoxine で、その構造を修飾してえられた cartap が殺虫剤として用いられる。Cartap は昆

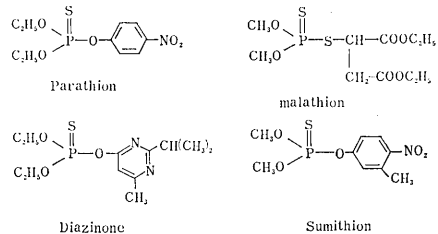


虫体内で nereistoxine に変化し活性を発現する。

2. Acetylcholinesterase 阻害剤

a. 有機リン酸エステル類：図に示すように、

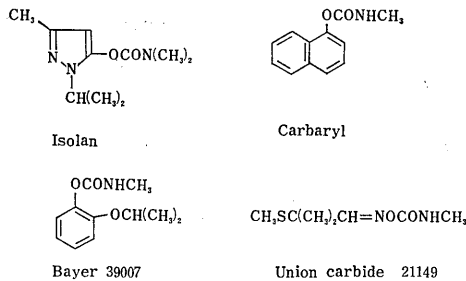
$\begin{matrix} \text{S} \\ || \\ -\text{P} < \end{matrix}$ を含む phosphorothionate として使用されるが、昆虫体内で $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{P} < \end{matrix}$ に変化し、活性を発現する。Acetylcholinesterase の活性 serine 残基が磷酸化され、機能が阻害される。



これらの化合物は哺乳動物の表皮からも透過性が大きく、毒性の強いものが多いが化合物の化学構造を変化させることによって選択性を増すことができる。たとえば、parathion の benzene 環に CH_3 基を1ヶ導入し、ester 部分の alkyl 基を C_2H_5- より CH_3- に変化しただけで sumithion の哺乳動物に対する毒性は約 1/100 に減少する。

また非芳香族誘導体の malathion でも撰択性が高い。これらの事実は生体内部での代謝解毒機構が、哺乳動物と昆虫とにおいて相異なることに起因するものと考えられている。

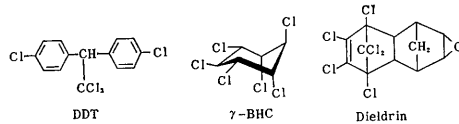
b. Carbamate 類: Physostigmine や neostigmine など医薬として用いられるものに反し、



第4級アンモニウムイオンや、生理的条件下でイオン化する部分を分子内にもたない。Acetylcholinesterase の活性 serine 残基を carbamyl 化することによって酵素を失活する。

3. 軸索伝導阻害剤

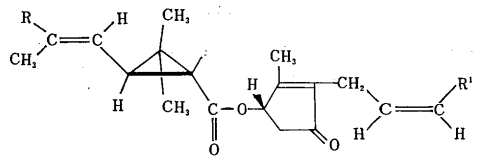
a. 有機塩素系化合物

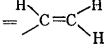


DDT の p, p' 位の塩素を -OCH₃ 基に変えたものは, methoxychlor とよばれ, DDT と同様殺虫活性が高い。また >CH-CCl₂ を >CH-CHNO₂-CH₃ などに変換しても活性はなくなる。Dieldrin で代表される cyclodiene 化合物は人畜に対する毒性が大きく使用が全面的に禁止されるようになってきた。軸索を通じておこる刺激の伝導に伴って神経細胞膜は K⁺, Na⁺ イオンに対する透過性を一過的に変化させる。DDT は K⁺ の透過性を阻害することが知られている。γ-BHC, cyclodiene 類に関しては神経科学的に明らかにされていない点が多いが、一応 DDT と同じ分類に属するものとした。

b. Pyrethrin および関連化合物 (Pyrethroids)

天然の除虫菊の有効成分として cinerin, jasmolin, pyrethrin (それぞれ -I, -II がある) が、また, ester の alcohol 部分の構造を種々に変化

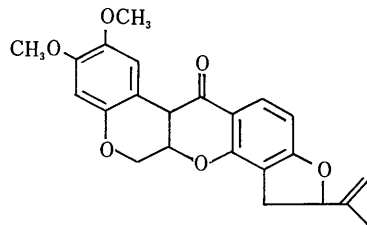


Pyrethroids	R=CH ₃ , R=CO ₂ CH ₃
R ¹ =CH ₃	cinerin- -I , -II
=C ₂ H ₅	jasmolin- -I , -II
	pyrethrin- -I , -II
= H	Allethrin

修飾したもの (allethrin はその一つである) が、殺虫剤として用いられている。神経細胞膜の K⁺, Na⁺ 双方に対する透過性が抑えられることによって神経の伝導が阻害される。化学構造上の特長である ester 結合は直接殺虫性と関係はないものと考えられている。

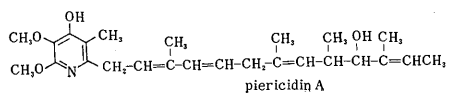
B. 呼吸系に作用する薬剤

TCA 回路に作用するものに FCH₂COOH やその誘導体 FCH₂CONH₂, FCH₂CONHC₆H₄X (X は benzene 環上置換基) などがある。FCH₂COOH は人畜に対しても猛毒であるが、amide 類に構造を修飾するとかなりの撰択性をもつようになる。Acetyl-CoA の代りに monofluoroacetyl-CoA が生じ、oxalacetic acid とともに生合成される monofluorocitric acid が citric acid→cis-aconitic acid の経路を触媒する aconitase を阻害する。電子伝達系の阻害剤としては、第二次大戦前盛んに用いられた rotenone が代表的である。NADH₂→coenzyme Q の過程を阻害することがわかってい

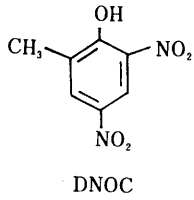


rotenone

る。また微生物の生産する殺虫性化合物 piericidin A も同じ点を阻害する。



酸化的磷酸化の uncoupler としては、2, 4-dinitrophenol の誘導体 DNOC が用いられる。砒酸鉛など砒酸化合物は、主として昆虫に餌と



PbHAsO_4
砒酸鉛

もに摂食されて致死に導く。Arsenolysis を引起し ATP 合成経路を脱共役する他、体内で3価の砒素に還元され、種々の SH 酵素を阻害する。

以上極めて簡単に種々の殺虫剤について化学構造と作用機構とを概観した。化学構造の上で種々の化合物が種々の機構で殺虫活性を発現する。しかし殺虫剤が活性を示すためにどうしてこれらの化学構造が必要なのかという点に関しては未だ解決されていない問題が多く残されている。



〔会報〕

日本生理学会会則

昭和48年4月6日改正

1. 本会は日本生理学会と称する。
2. 本会は生理学の進歩発展をはかることを目的とする。
3. 本会は毎年1回大会を開いて会員の業績を発表討議し、総会および評議員会を開いて会務を評議する。大会の開催は前もって全会員に通知し演題を募集する。なお会員は各所在地において適宜地方会をつくり、業績を発表討議することができる。

4. 本会は会員の原著、大会および地方部会の講演抄録を発表するため機関誌邦文の日本生理学雑誌を発行し、欧文の The Japanese Journal of Physiology を編集する。

5. 会員は、本会の趣旨に賛成する同学者で評議員の紹介あるものに限る。会員は年額4,000円の会費を負担し、学会および機関誌に業績を発表することができる。また日本生理学雑誌の頒布を受ける。

学校、図書館、研究所等の団体は準会員として年額4,000円の購読料を前納し、会誌の頒布のみを受ける。

特別会員は多年本会に功勞のあった会員で、評議員会から推薦され総会の賛同によって定められる。特別会員の会費は免除される。

6. 本会の役員には評議員、常任幹事、当番幹事がある。

7. 評議員は本会の中核となる会員であって、評議員の推薦により選考委員会を経て評議員会に附議して決定される。

評議員会は毎年大会の際開催され本会に必要な事項を評議する。

評議員会は地区別に定数の常任幹事を選出し、日常および緊急の会務を委嘱する。

8. 常任幹事の中に庶務・会計・編集等幹事をおく。

9. 当番幹事は大会の開催を引受けた評議員であって、大会の一切の事務を行なう。大会終了後次回当番幹事に事務引継を行なって任期を終わ

る。この任期中は常任幹事会の一員に加わる。当番幹事は大会開催中常任幹事会・評議員会および総会を招集しこれを司会する。

10. 常任幹事会は必要に応じて各種の専門委員会を設け委員を委嘱することがある。必要に応じてその委員は常任幹事会に出席し専門事項の審議に参加する。

11. 本会の会計年度は毎年1月に始まり12月に終わる。

12. 本会の事務報告は総会および日本生理学雑誌に発表する。

13. 本会の事務所は東京都文京区本駒込2—28—21東洋文庫内におく。

14. 本会則を変更するには評議員会の決議を経て総会の承認を得なければならない。

附則

常任幹事に関する事項

全国8地区に分け各地区の評議員の互選によって常任幹事を定める。地区およびその定員は下表による。任期は3カ年とし重任を妨げない。選挙の際選挙管理委員会を設け選挙事務を委嘱する。選挙の結果は日本生理学雑誌上に報告する。

幹事の選出区分	定員 (計25名)
北海道地区	2名
東北地区	2名
関東地区 (新潟を含む・東京を除く)	2名
東京地区	8名
中部地区	3名
近畿地区	4名
中国四国地区	2名
九州地区	2名

内規

1) 評議員選考基準：多年本会員として在籍し相当の生理科学の業績発表があり、満5年以上の研究歴があるもので本会評議員の推薦がなければならない。

2) 評議員は The Japanese Journal of Physiology を購読するものとする。

- 3) 会費滞納の会員は会員の資格が自然消滅する。
- 4) 庶務幹事は必要な場合に限り日本生理学会代表と称することができる。
- 5) 常任幹事会で選ばれた2名の監事が本会の会計を監査する。

6) 本会に次の常置委員会をおく。日本生理学雑誌編集委員会, The Japanese Journal of Physiology 編集委員会, 評議員選考委員会。

7) 文部省科学研究費補助金審査委員候補者の選出方法は別に定める。

文部省科学研究費補助金審査委員候補者の選出方法

1. 第一段審査委員候補者の選出方法

a. 常任幹事の投票により、各細目毎に補充すべき審査委員数の約4倍の候補者を評議員の中から選出する。

b. この候補者について各評議員が細目の一つを選んで投票し、得票順に必要な数(補充すべき委員数の1.5倍~2倍)の候補者を日本学術会議に推薦する。

c. 学長、長期海外出張者および過去4年間に第一段審査委員となった者は投票の対象から除外する。

2. 第二段審査委員候補者の選出方法

a. 常任幹事の投票により、4名の候補者を

評議員の中から選出する。

b. この候補者について各評議員に投票を依頼し、得票順に2名を第二段審査委員候補者として日本学術会議に推薦する。

c. 過去4年間において第二段審査委員となった者および学長、長期海外出張者は候補者リストより除く。

3. 審査委員候補者選出手続き

a. 得票数同数の場合は年長順に順位を決定する。

b. 選出された後、本人が第1項c、第2項cに該当した場合または本人に支障を来たした場合、次点者をもってくり上げる。

The Japanese Journal of Physiology 編集委員会委員の選出方法

1. JJP 編集委員会は下記の8研究領域に対し選出された各1名の委員によって構成される。

- | | |
|----------|-----------------|
| (1)一般生理 | (2)中枢神経生理 |
| (3)興奮膜生理 | (4)環境生理(内分泌を含む) |
| (5)感覚生理 | (6)筋生理 |
| (7)呼吸生理 | (8)心臓および脈管生理 |

2. 編集委員の選出は次の手続きによって行なう。

a. 常任幹事会において上記の各領域毎に、3名の委員候補者を評議員の中から選出し、これを全評議員に通知する。

b. 各評議員は上記の研究領域より自己の専門分野に関連のある研究領域三つ以内を選び、それらの領域から各1名を選んで投票する。各領域に

おいて得票数の最も多い者をもって委員とする。同一得票数のものが2名以上の場合は常任幹事会の意見によって決定する。

c. 編集委員長は編集委員の互選による。

3. 編集委員の任期は4年で2年毎の半数改選とし重任をさまたげない。ただし編集委員長の任期は2年とし重任を認めない。

4. 編集委員に選ばれたものが、長期出張その他の理由により編集業務を遂行し得ないことが明らかになった場合には、編集委員長は委員会の議を経て代行をおくことができる。代行の任期は上記理由の存続する期間とする。

日本生理学会会則改正委員会報告書 (1971~1972)

現行の簡潔な日本生理学会会則では学会を支障なく円滑に運営することが難しくなったため学会創設の精神を尊重しつつ、これを改正しようということになり、そのために2ケ年にわたり検討を重ねてきた。以下はその経過の概要である。

学会の理念、学会の性格をどのように考えた上で会則を改正しようとするのかとの問いがなされ、生理学会を同好組織とみるのか、法人組織とするのか、利益団体なのか親睦団体か、専門の科学者集団であるのかということが問題になった。生理学会総会の折などに会則改正が論議されるときはいつでも上述のような質問がだされた。しかし、委員会は、その返答に困ることが多かった。なぜなら質問者が考えている、例えば同好組織といったものと質問を受けた委員会委員が考えている同好組織とはその内容が必ずしも一致していないことが多いからである。当然のことながら、こういっただけの討議ではその用語を詳しく定義した上でないと論議は進まない。また4ケ年の研究歴をもつものを正会員と考えようとする案に対して、それでは学会は専門の科学者集団ということになるのかという。専門という言葉を用いると専門の程度、範囲をどのように規定し判断するか、の規準を定めた上でないと正会員を専門家と考える人とそうでない人がでてくる。生理学会を専門の科学者集団であるとかないとかのことで学会が運営されるとなると、そこから種々の問題が起きてくるのである。委員会は現行の会則の持っている理念といったものを継承しつつ、会則改正にあたって意図するところを日本生理誌第34巻7号462頁~465頁に簡単に説明した。しかしその文面からすれば、生理学会は同好組織であるといわれてもよく、親睦団体でもある。少なからず利益団体としての性格も帯びていよう。ただ委員会として終始一貫これまで堅持してきた態度は、次のように要約されよう。その表現は卑近であり、また極めて常識的なことであるけれども、学会は人の上に人を作らずという思想を持つべきであろうということである。しかし、この理念を維持して行くことが難しく、これと全く相反して学会は膨大化し、学会に対する社会的要求も変り、その間にあって会員の利益を考えることが必要となり、そ

の結果学会の円滑な運営のため特定の人を選出せざるを得なくなった。あるいは却って特定の人によって学会活動を積極的に推進することが必要となってきたとも考えられる。このようにして利益団体としての性格を帯びてきた学会を生理学会では考えてもみなかった。学会長の選出ということが話題となってきたし、進んでは会長制度のもとで学会を運営するため麗々しく執行機関を置こうとする案もでてきた。ここで会長というものの重みを考えてみると現在わが国では社会的にその評価は高く、すべての点で学会の最高と見做されているものである。このような日本生理学会会長というものを学会が如何に選ぶか、あるいはまたどのようにしたら選ばれるものであろうか。このことが具体的に問題となってくる。会則改正の討議会でも会長を選出しようとする考えの人達からそのための案が示された。それによると選挙また選挙によって、会員すべての意志をできる限り反映するようにしている。当然そうならざるを得ないのであろう。また、多数決の原理にしたがって選ばれたにしても、それが不満足であれば選ばれた会長をリコールするそんな制度を設けておけばよいとするのである。学会を自由にして相互信頼のもとに運営されるものとする従来の生理学会会則の意向とは異なった発想と考えられる。

学会の果す役割のなかにどうしても追加しなくてはならぬ事項が生じた。後進の指導および医学教育の基幹課目として生理学教育についても学会が関与すべきであり、それがどの程度までなされるべきかが論議された。最近では教育医学会ができ、また各学会に教育委員会がつけられた。基礎医学の各学会の委員が集まって基礎教育委員会を組織している。学会もそれぞれの教育に関与しようとしている。生理学会でもこのことには異論はないようである。昭和32年神戸における学会以来、生理学実習について学会も積極的にこれを改善しようとする気運が生じた。現在では大会の折、生理学教育のシンポジウムが教育委員会によって開催されるに到った。会則の目的の条項に生理学教育の充実を図るということを追加することが、委員会の方針であった。

以上会則改正にあたっての委員会の基本方針を

具体的に述べたが（以上文責・本間委員長）、これに基いて次のような手順でその作業を進めてきた。

1. 役員選出法のアンケート集計

学会運営の根幹をなす役員を選出法について会員にアンケートを求めることとした。日本生理誌33巻10号1971年の赤ページに掲載した。役員とは現在の常任幹事に相当するという前提で四つの案を示し、その他の案を希望される人はその案を示されるよう提案した。その結果は以下のようである。

A案	会員→評議員→役員	15通
B案	会員→役員	11通
C案	会員→正会員→役員	14通
D案	会員→評議員→代議員→役員	7通
E案	その他	3通

ゴシック文字は、役員を選出する権利を持つ人を示す。2千に近い会員からわずか50通の回答しか得られなかったことは、会則のうち最も重要な役割を果たす役員選出法にも余り関心がないということではなからうか。あるいは現行またはそれに非常に近い役員選出法（A案とC案）が最も多いことも一つの現われと思われるが、大多数の会員が現行会則に対して別に異論がないということであろうか。ともかくもA案とC案の合計が回答数の過半数を占めたので、委員会としてはこの線に沿って会則を検討して行くことにした。一方この作業を進めているとき会員の間から、会則の具体的な条文についてももう少し討議する機会を作るべきであるとか、このアンケートにしても役員のみならず役員についても委員会の方針が示されていないので、その説明がないとアンケートには答えられないとの意見もよせられた。

2. 委員会中間報告案

以上の経過をふまえて、委員会はC案ののっとり条文を作製し、この具体例によって会員の討議および意見を求めることにした。その間の事情は議事録にも示されている。数回の委員会を開き、一応の条文をつくり上げることができた。これを委員会の中間報告案とし、岩手における第49回日本生理学会総会に提出することとなった。そのなかで2～3の点については会員の意見を求めた上で修正を行なう必要のあること、特に条文のなかで各種委員会の委員選出法の案文については本委

員会としても作り得ないものがあった。すなわち J. J. P. 編集委員選出法、文部省科研費審査委員選出法であって、それらは目下それぞれの委員会で検討中であつたからである。この二つの委員会委員選出法は特に会員の関心事であつたし、このことが会則改正の一つの原因でもあつた。学会運営にとって重要な委員選出法が定まらないまま、岩手の総会に臨まねばならず、全体として極めて融通性のある条文とならざるを得なかつた。

第49回岩手の日本生理学会総会ではこれら中間報告にのっとり討議が行なわれたが、個々の条文の討議にかかる前に、再び学会の理念や性格、改正の必要の有無などが討論の対象となつてしまつた。会則の改正についてはすでに4ヶ年の歳月が流れている。しかし一応の具体案が示されると改めて問題がむしろ返されるのである。総論的な点に問題が残っているとすれば、これに関し、アンケートのような簡単な形で会員の意向を定めていくことはできないように思われた。もっと時間をかけ自由討議の機会を何回も設定すべきだと考えられた。そこで、本委員会は昭和47年中に開かれる地方部会の折をとらえ十分この問題を討議してもらうことにした。

3. 地区別討議会の要旨

昭和47年度中に地方部会で討議された内容について地区別委員の報告をもとにこれをまとめてみた。

a. 北海道地区（担当、望月委員）では、日本生理学会北海道地方会を12月6日北大歯学部ゼミナール室で開き、その際約1時間にわたり日本生理学会会則（中間報告案）につき論議がなされた。その時なされた意見を中間報告案にもついで記述した。

第2章、第4条 1. 大会開催

大会にしても、また地方会にしても旅費の関係から年に2回とか数回開くことは、北海道の地理的条件からかなり困難なことと考えられる。

2. 地方部会の開催

地方部会の開催を生理学会が行なうことは、開催経費を学会が負担することを意味しなければならぬ。このことはそう容易に決定されないであろう。

4. 学術集会、講演会および展示会を開催するとき会員に通知をだすことにならうが、講読会

員(第5条4)に対する通知はどのようにするのか?

第3章, 第5条 1. A 会員が J. J. P. を購入するには5,000円を払わねばならないのか? J. J. P. の購入の条件によって A, B の会員を分類するのは考えるべきである. J. J. P. の購読料を生理学会会員に限り 4,000円とする方が妥当であろう.

2. 購読会員とA会員の差異は(?)

第6条 1. A 会員になるのに“現住所, 所属機関, 姓名”をしるすことなどは当然であって, これを会則に記載する必要はない.

第4章, 第10条. 評議員の数をふやすことについては, 評議員が何を決定するかが分からないので, 常任幹事の数を増して評議員とする方が妥当であろう.

第13条. 「専任幹事」の名称がごたごた多すぎるので「庶務幹事は庶務を担当し, 生理学会を代表する」の方が簡明

第5章, 第20条. 定期総会は原則として年1回として……とあるが, 年2回以上にするのは無理だろうと思う. したがって, 原則としてを略してもよいのではないか.

第21条. 最高議決機関である総会の議決には, 必要出席者数を定めないうまで出席者の過半数の賛成というのであれば, 学会を勝手に運営することが可能となるおそれがある.

以上の結論として会則改正の趣旨, あるいは意図があいまいであり, 案文の内容についての検討が不十分であり, 九州の大会に間に合わせるやり方については反対の意向が強かった.

b. 東北地区 (田崎委員) では, 地方会の集りの折, 現行の会則改正の必要性, 改正の理念についての討論に十分な時間をかけること, 拙速をさげ慎重に行なうべきことなどの意見がでたのみであった.

c. 東京, 関東地区 (本間委員) では, 総論的にいって, 会則をこの際根本的に改正せよ, そのために中間報告案をだすようなことでなく, もっと年数をかけて改正を行なう必要があろう. 現在の常任幹事会に会員の総意がまとめられていないと思われるし, 幹事と若手との間に深い断層がある. これらのことは常任幹事会が立法と執行の二つを行なっているからで, 代議員制として立法を行なわしめ, 執行機関を別においてはどうか. 同

好会的なクラブなのか, あるいは交友団体でなく, 社団法人的なものと考えらるべきであろうとの意見がだされた.

各論として, 学会の目的のなかに教育の充実を図ることを入れたのに賛成が示され, それを実現させるため各条項のなかに必要な条文をもっと沢山入れるべきであろうということであった. また従来の地方部会の有り方につき種々の意見がだされ, 地方によって色々事情があるが, 地方部会を廃し, 専門別部会としてはどうかとの意見があった. このことについて委員会としても①従来の地方部会を大会並みに格調高いものにする. ②地方部会に発表し, そこで推薦された演題が大会に提出できる. ③大会を年数回開催し, 地方部会をなくするとの具体案が検討されてきた. さらに学会の開催方法について各国の現状をしらべるよう学会に要請すべきであるとの意見もあった.

A 会員, B 会員の中間報告案は分り難いということで, 詳しくこれを定義づける必要があろうとするもの. やはりこれをやめ従来の評議員とする方がよろしいのではないかと意見があった. また, この中間報告案に賛成している会員から郵送をもって意見を述べてきたが, B 会員はこれを正会員とし, 当然のことながら学会の中核となる人とする. その資格として論文の提出とその評価を行なうべきであるとするもので, 以下原文のままそれを掲載する.

会員資格についてであります, A 会員, B 会員はなるべく準会員, 正会員と呼ぶことが望ましく, 少なくとも英語では associate member, regular member に当ることを明確にしておかれるのがよいと思います. 私の米国生活での経験では生理学者としての訓練を終らぬものが学会の (regular) member と呼ばれる国はレベルの低い国と考えられる傾向があるようです. なお, 御承知のことと存じますが, 米国の場合オリジナルな生理学的研究を行ない, かつ発表した者が正会員の資格となっており, 通常大学院を終り, 1~2年の postdoctoral study を終った者であって, 国際的に認められた雑誌に論文発表のあること. 共著の場合は推薦者(2名以上)からその仕事が applicant のイニシアチブで行なわれたことを記す必要があるといった, かなりきびしい条件がついております.

英国も、生理学会会員は J. P. に accept される程度の論文を書けるレベルが要求される由。わが国も近年の国際的地位向上に伴ない、日本生理学会正会員であることは、生理学者として一定のレベルに達していることを対外的に認める形になるようなあり方を今すぐには無理としても、将来は志向していることが望ましいと存じます。

次にこれまでの日本生理学会が医学部生理学教室に偏している傾向を是正することが大事ではないかと思えます。他の基礎医学研究室、臨床の教室、理学部その他にも生体の機能研究という意味で生理学的研究を行なっている方々もかなりおると思えます。これらの方々を包含し、名実共に、日本生理学会を日本の生理学の学会とする意味でも、正会員 (B 会員) は準会員 (A 会員) 4 年在籍の条件を会則に明記すべきでなく、生理学教室にずっとおられた方はこの程度を最低基準とするにしても、十分な実績のある方は、他教室出身でも直ちに正会員 (B 会員) に推薦できる余地を残されておいてはと存じます。

会員について中間報告案で、総会は A, B 会員 どちらも問わず、出席者の過半数の議決でことが決定して行くとなっているが、会員歴の浅いものの意見に学会が引かれて行く懸念はないかとのことが述べられた。また、案文では B 会員は 5,000 円の納入で J. J. P. を購入できるもののみ解されるが、B 会員こそ学会の中核をなし、役員選挙権、被選挙権をもつものとははっきりと条文に記述すべきであるとした。

学会の理念としても、生理学会に会頭をおくべきであり、それに三役なる執行機関を設け、部会別に代議員を選出する等の代議員制の強力な推薦があった。会頭が各種委員会を委嘱し、代議員会が委員会を作って行くことになろうが、会頭は学会の責任者として選出され、またリコールもされるものであるとする。その代議員を選ぶために会員は専門分野に分かれねばならないとするのである。

常任幹事会と各種委員会との関係が現在極めてあいまいで、その組織がおかしいとする意見は岩手の学会でも指摘されてきている。執行と審議機関が明確になっていないからであるとするのである。これらを理解し易くするための条文として上

述の代議員制が提案されてきた。委員会としては少なくとも前述したように学会が学問を会員に強制できず、その評価もせず、学会では特別講演を行わないという伝統の生きている限り、会頭というような社会的に学会のシンボルと看做される人を選ぶべきでないと考えているのである。またこれをリコールするなどは全く考えられないことである。大勢としては却って中間報告にある代表幹事を別に設けるよりも庶務幹事が代表幹事を兼ねるといふことの希望の方が多かった。また庶務よりも総務といふことの方がよいのではないかと意見もだされた。

d. 中部地区 (高木委員) からは、次の要約が報告された。

1. 会則変更の意味が十分に徹底していない。会則を変更する必要を認めないという意見もここからでている。多くはどこに問題点があるかわかっていない。ここから無関心ということもでてくる。それ故に一部の人の人から、問題点を抽出して、中部地区会員にアンケートをだしてはという意見がある。

2. 生理学会の性格は会社組織か、同好組織か。

3. 庶務幹事があるのに会長をおくのは屋上屋を重ねることにならぬか。

e. 近畿地区 (井上委員) は、この地方部会では結論のなかつたこと、引続き working group を作り検討することになった旨が報告された。問題点は次の如くであった。

1) 根本的改正か、暫定的手直しか。前者については衆議を集める必要上時間がかかるであろうこと。改訂必要箇所のみの場合もその点を絶えずチェックして行くこと。

2) 会の open か closed かの問題

案では従来通り open のようでありながら、評議員に相当するものを中心になっている点に色々意見があり、完全な open、そうして代議員制を強く主張される方もかなりある。

3) 代議員を 50 名位選出、その中から少数数の executive committee をつくり運営し、それが交代していくということ。アンケートに答えない人々が、こうした考えをもち、不満を蓄積しているのではないだろうか。

以上にもとづいて working group の集會が数

回にわたり精力的に開催された。この結果については昭和48年1月16日国立教育会館での総合討議会の折、報告されたので、その項目に記載する。

f. 中・四国と九州地区(問田, 西田委員)については昭和47年11月9日山口大学で合同地方会が開かれ、丹生教授司会のもとに会則のことが討議された。その結果を要約すると次のようになる。

1) 生理学会のあり方について今すぐ大はばに変更する必要はない。従って、会則の不備であった点を増補改訂し、従来はつきりしなかった点を条文化し、明示するようにする程度のことによい。

2) A 会員, B 会員は賛成者なし。準会員, 正会員の区別も賛成者なし。従来通りの会員, 評議員の制度がよいということに出席者の意見は一致した(出席者は、研究発表会の際の約半分40名位)。

3) 代表幹事については「庶務幹事」は(必要に応じ)代表幹事をかねるでよからう。しかし条文は委員で適当に作製されたい。

g. 総合討議会(田崎, 本間, 名取, 伊藤, 高木, 井上, 西田, 問田名委員)は昭和48年1月16日午後6時から8時まで行なわれた。近畿地区 working group は以下のような提案を行なった。討議会は、この提案をもとに活発に討論した。

日本生理学会の運営、規約を良くするための近畿地区 working group 提案

経過: 昭和47年10月21日近畿生理談話会における評議員会に発し、京都・大阪・神戸において、若手集会をふくめ合計6回の集会もち working group 案をまとめ、その骨子をここに提出することになった。

(摘要)

A. 改正の必要性

1. 運営、規約の改正を必要とする気運は否定しえない。

2. 学会の現状は、単なる親睦団体ではなく、多かれ少なかれ利益団体としての傾向が強くなってきている。

(説明)

1. 一方では学会に対する無関心さが目立ち、他方では、各層における多かれ少なかれの不満が見のがせない。

2. 学会誌の編集、科研費の問題、研究所の

件等々、直接、間接に生理学者の利益と結びつく事柄を現実に学会が取り扱うようになってきている。

(摘要)

B. 改正の方向

1. 従来の学会の良い伝統であるボス不在の傾向は維持していきたい。

2. 学会は、学術団体であり、一般の団体とは異なるという特徴を保持したい。

(説明)

1. 従来 J. J. P., 日誌, 庶務, 国際関係等は、別に、又別の人々によって、それぞれ扱われてきた。

2. 委員の選出に当り、被選挙権者の資格としては、現行評議員程度の研究歴を考慮する。

(摘要)

C. 実際の改正点(案)

1. 評議員(現行)を被選挙権者とし、代議員(60名程度)を選出する。選挙権者は入会后一定期間(例えば1年)を経過した会員とする。

2. 代議員会は実行機関としての各種委員会の構成員を互選により選出する。各委員の兼任を認めない。

(説明)

1. 現行評議員は、生理学に関する高い見識を持ち、代議員として適格である。しかし、数百名に達する評議員会の規模は実務の討議に適しない。

2. たとえば、庶務財政委員会は、代議員会の方針をうけ、庶務財政の実務を行なう。他の委員会(たとえば J. J. P. 委員会)は、一定の予算の範囲内で、その分担業務の最高責任をとる。

(摘要)

D. 改正の実行方法

1. 現行規約改正委員会は、今後も改正案設定の業務をつづける。

2. 同委員会は、規約改正の手段及び経過措置の具体案を併せ提出する。

以上の提案をもとに討論した結果について、要点を記録する。会則の改正は運営に重点をおき最小限に止めるべきであるということ委員会の方針と一致した。生理学の発展を期待することは当然なことであるが、学会が利益団体とし

ての傾向を強めてきたことは否定できず、利益と結びつくことに加担することを学会が拒否するにしても、一方では学会員がこれに参画しなければならなくなってきた。

会則改正の方向として、単数ボス（言葉が適切でないが）でない現行の運営は維持したいとするし、会員全員による総会の重みより、学術団体であるので、評議員に重みをつける方向であるとし、現在の改正委員会のとってきている改正の方向に沿っての議論がなされた。

ただ、以前委員会が役員選出法でアンケートをとったときでも代議員制の希望が7名あり、その後も近畿地区よりこの制度の推薦があった。すなわちこの案によると「審議機関としての代議員会（名称は幹事会でもよいが、性格が代議員的なもの）を設け、これが決定した方針により庶務・財政の実務がそれぞれの委員によって行なわれる。代議員会より、その他各種委員会が選出され、それが実行機関となる。代議員は全体の審議をし、一部の業務を実行することになる。」というのである。その場合は

現行30名以下の常任幹事会と違って60名の代議員会で審議と執行がなされて行く。その財政上の負担増加についても実際問題として論議されたが、会員の認識と理解のもとでは可能の範囲でなかろうかとのことであった。

4. まとめ

以上のような、地区別討議会および総合討議会の結果をふまえて結論をだすため1月17日第5回会則改正委員会が開催された。その議事録に記載

してあるように、討議会により、会則改正についての会員の意識が高まり、会員の意見、希望が相当抽出されたと委員会は判断した。その結果、かねて委員会は昭和48年福岡の総会に委員会の会則改正案を示すよう計画してきたが、それを変更し、会則改正案の作製を見合わせる事となった。それは現行の会則を今直ちに変更する必要性がないとする意見、あるいは変更するにしても問題点を充分確認した上でなすべきであるとする意見が大多数であったこと、現行と異った立場の会則案が提出されているが、それは慎重にもっと時間をかけて検討すべきものと考えられたためである。それで委員会は、現在学会運営上必要と思われる2～3の条項を現行会則に追加し、暫定的に学会を運営し、その経過をふまえて会則を改正することが望ましいと結論した。委員会により手なおされた会則案を別に示したが、これは第50回日本生理学会にて承認された。日本生理学会会則（昭和48年4月6日改正）として219頁～220頁に掲載した。以上により、1971年より1972年の2ケ年にわたる会則改正委員会の業務は終了した。この記録はその間の経過に関する本委員会の報告書である。

日本生理学会会則改正委員会

望月 政司	田崎 京二
本間 三郎	名取 礼二
伊藤 正男	故高橋 憲
高木健太郎	井上 章
西田 勇	間田 直幹

第13回 J. J. P. 編集委員会議事録

日時：昭和48年1月27日（土）1：30～5：00

場所：京都大学楽友会館

出席者：吉村寿人、勝木保次、井上 章、名取礼二、栗山 照、岩間吉也、渡辺 昭（出版会、山田）

1. 前回議事録について：原案どおり承認された。

2. 委員長および4年委員の選出：委員長は勝木教授をおす事に決定した。また興奮性膜、呼吸の2部門は新規領域であるため。一方を2年、他方を4年にしなければならないが、今回1回のみ

のことであるから、得票数の多いものを4年委員とした前回の例にならって、高木教授（呼吸生理）を4年委員に、渡辺教授を2年委員とした。

3. 申し送り事項

a) 欧文誌編集部の繰越金約1,500,000円は生理学会に預けてある。これはIndexの作製等J. J. P.

のため有用なものに用いることにすること。

b) 会則改正委員会へ新しい委員選出方法を提出したことについて、

c) Indexについては旧委員のそれぞれの分担分について不備な点があれば援助していただくこと。

d) J. J. P. への投稿原稿をどのように処理し、どのように Referee にまわして、Editor は何をするかについて、

e) J. J. P. の編集のドクトリンのようなものはないが、積み重ね方式でより Original なもの、より Readable なものをと心かけているので、今後の経験を加えて徐々に固め特色のあるものにすることを期待する、

以上を申し送った。

4. Index について

a) 必ずしも phrase にする必要はない。

b) Acetylcholine, Ouavaine effect等は見出しに使ってよい。ただし複雑な化学物質等はKey word

より除く。

c) Index の Key words は読者に便利のように規格を統一する必要はなく、沢山出した方がよい。

d) 動物性官能に関する Index title は 720, 植物性官能に関するものは 567 あり、動植物の重複したものの 102 を除くと動物性は 618 となり植物性にこれを加えるとほぼ半数になるので、新委員長に動物性を分担してもらい、植物性を旧委員長が受け持って完成する。

e) 300 頁位の Index book は正規の J. J. P. とは別に売ることとする。ただし価格は適正なものとし、その不足金(実費を割る額)は学会にあずけた余備金(150万円)の内より支出する。

5. 原稿審査について: 審査状況の説明ならびに報告があり、Vol. 19, No.1 掲載論文を確認した。

6. その他: 次回編集委員会は 3月17日(土)

1:30~5:00

〔編集後記〕

15年前のことになるが、私は英文論文を書き、拙い文章ではあったが出版するまでになった。後日、外国出張になり海外での生活が始まった。とある日、先の私の論文の事が話題になり、ボスからこんな事をいわれた。“Dr. Sakai を知り、一緒に研究してみよう始めて、お前の論文の内容が理解できるようになった。愛情をもって見るから読めたのであって、若しそれがなければ困難であったであろう”と。確かに、見も知らずの研究者にも平易に読め、内容を理解してもらえだけの論文を書く必要があり、著者はこれに努力しなければならなかった事は当然である。また、科学論文といえども愛情を以って読んでみてこそ、内容が理

解できるのであろう。

編集委員を中心に毎号の投稿論文が査読の対象になっている。毎度ながら、査読者が愛情を以って誠心事に当っておられる姿には敬服の至りである。

論文を書く度に、私自身題名から始まり結論に至るまで全体として調和がとれた姿になるよう心懸けているつもりでも、査読してもらおうといささか私の注意力が十分でなかった事に気付く。形式、内容共に調和がとれた論文こそ、愛情を以って査読されるに値するものであろう。それにしても、故佐武教授がお元気の頃、広島の生理学会大会の懇親会で若い人はなるべく短い文章を書くように心懸けなさいといわれた事を思い出す。

(酒井敏夫)

編集委員

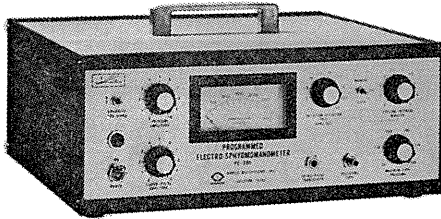
塚田 裕三(幹事)	入内島 十郎	酒井 敏夫
高垣 玄吉郎	戸塚 武彦	鳥居 鎮夫
村田 計一	望月 政司(北海道)	星 猛(東北)
新島 旭(関東)	東 健彦(中部)	品川 嘉也(近畿)
入沢 宏(中・四国)	栗山 熙(九州)	



NARCO BIO-SYSTEMS Inc.

(旧名 E & M Instrument Co.)

非観血的血压測定装置 (Tail Pulse Method)



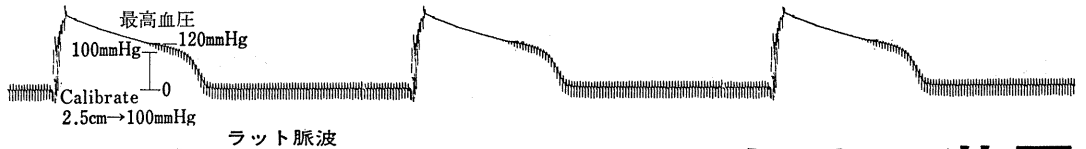
Programmed Electro-Sphygmomanometer
PE-300 (他社の記録計にも接続できます)

アクセサリを交換する事により、マウス、ラット、犬、猫、猿等全ての動物の測定ができます。

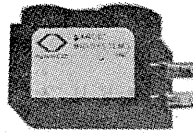
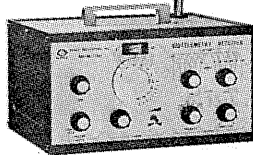
特長

1. 完全なる再現性。
2. 保温固定装置 (35°C ~ 40°C) 付
3. 同時に心電図、呼吸、体温、心拍等を測定できます。
4. 完全自動測定。

〔例〕 Rat Indirect Blood Pressure



Receiver



Transmitter
実物大

テレメトリー装置

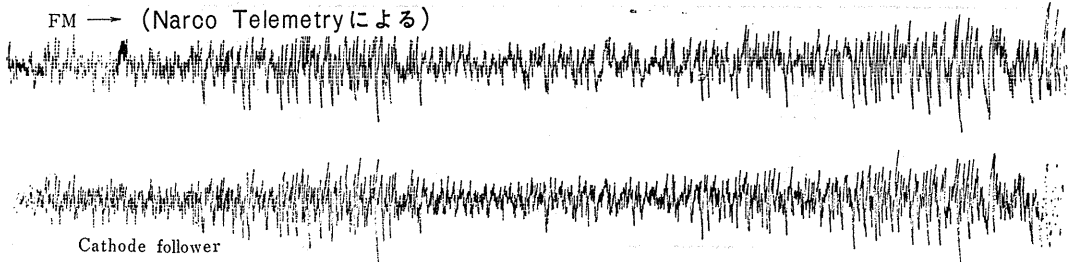
今まで実験に利用できなかったラットもこの Transmitter で測定可能です。

特長

1. 送信部 寸法 17×11×25mm
重量：5.5g (電池含む)
電池寿命：100時間
2. 受信部 受信距離：最大130m
伝送周波数：0.06 ~ 10,000Hz
3. 測定対象 ECG, EMG, EEG, Resp, GSR.
(特注として血压、血流用もあります)

猫脳波 speed 1cm/sec

FM → (Narco Telemetryによる)



NARCO 社 他の主要品目

- 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 ■ 等張性トランスジューサー
- 等尺性トランスジューサー ■ 自動呼吸装置 ■ その他ユニット、及びアクセサリ関係

日本総代理店

本社 東京都中央区日本橋室町4-3 〒103 ☎(03) 241-2444(代表)

室町機械株式会社

支店 大阪市東区道修町3-17(高原ビル2階) 〒541 ☎(06) 227-0182
名古屋市中種区覚王山通り3-16(新今池ビル) 〒464 ☎(052)741-5079 代表)

ELECTROMETERの最高級品!

MICRO-PROBE SYSTEM

微小電極用増幅器 M701型

新製品



Model M701

本器は微小電極を用いて神経系をはじめ各種臓器、筋などの細胞研究を行なうために設計された最高級のMicroelectrode Amplifierです。

《特長》

- ペンシルサイズの超小型プローブ採用により非常に使い易い
- 最大5 μ AまでのCurrent Injection可能
- ノイズおよびドリフトが極めて少ない
- 測定中でも電極抵抗チェック可能
- 応答速度が速い

《仕様》

- 入力抵抗：20,000M Ω
- ノイズ：5 μ Vr.m.s以下 (入力短絡時)
- ドリフト： $\pm 0.01\%$ /day
- 立上り時間：0.7 μ S
- 外形寸法：12 \times 2 $\frac{1}{2}$ \times 6インチ

W-P社
主要製品

- Microelectrode Amplifiers (M701, M-4A, 725, 750型)
- Glass Microelectrode Holders and Accessories
- Stimulators

製造元

W-P INSTRUMENT, INC. U.S.A

日本総代理店

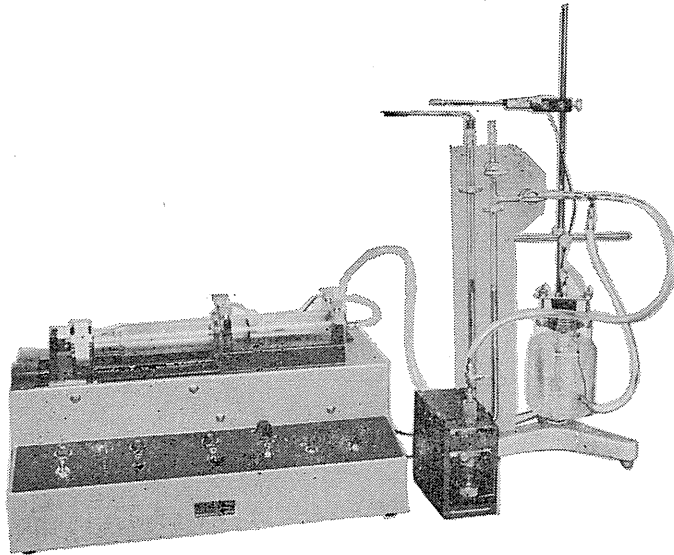
室町機械株式会社

本社 東京都中央区日本橋室町4-3 〒103 ☎(03) 241-2444(代表)
支店 大阪市東区道修町3-17(高原ビル2階) 〒541 ☎(06) 227-0182
名古屋市千種区覚王山通り3-16(新今池ビル) 〒464 ☎(052)741-5079(代表)

HAFFNER法

鎮痛効果測定装置

実中研 医学研究所 御指導

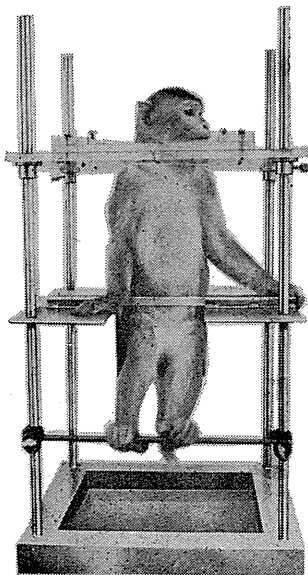


本装置は機械的的刺激によるマウスの仮性疼痛反応閾値上昇から薬物の鎮痛効果を測定する装置であります。

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

モンキーチェヤ

実験動物中央研究所
医学研究所 御指導



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

特別附属品

- チェヤ固定盤 600×600×21mm (木製)

特別附属品

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

使用目的

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

KANO 株式会社 野上器械店

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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 35, No. 4 (1973)

Originals

- YANASE, M. : A study on the role of brain for the establishment of adaptation to the repeated immobilization stress (2)171
- SETO, K., NEGORO, H., MANAKA, M., MOHRI, M., SAKUMA, Y., KAWAKAMI, M. and BLACK, A. L. : Influence of glucose and its metabolites on propionate metabolism in liver slices of normal feeding, starved and alloxan diabetic sheep.....179

昭和四十八年三月二十日印刷

編集兼
 発行人
 塚田裕三
東京都文京区湯島二丁目三十八番二
 日本生理学会

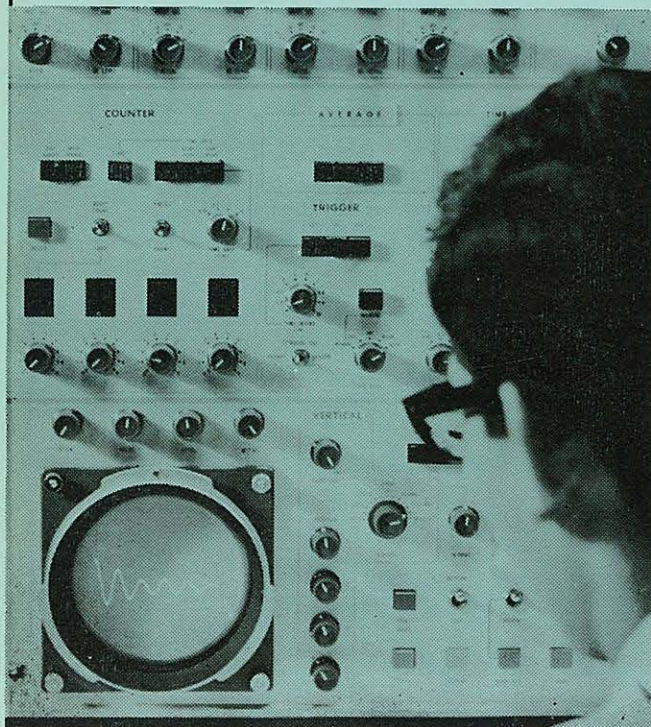
印刷者
 印刷所

山形県鶴岡市山王町一四の二四
 三浦経夫
 鶴岡印刷株式会社

発行所
 千代三
 東京都文京区本駒込二丁目一八番二
 日本生理学会

定振替
 電話
 九四五一二八〇〇
 東京
 三六四三拾
 百五拾四
 円〇〇

生体と情報処理技術をON-LINEで結ぶ



ア タ ッ ク
ATAC

 **NIHON KOHDEN**

データ処理用電子計算機
 ATAC-501-20

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

*カタログ、使用例集お送りし
 ます。

日本光電工業株式会社

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