

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

46巻

5号

1984

総 説

大橋俊夫：組織間隙とリンパ循環……………171

原 著

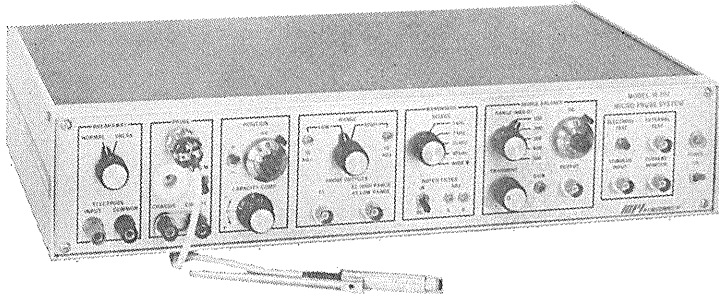
新家信行：反射性涙分泌機構に関する神経生理学的研究……………191

小野寺 昇：生後発育期のマウス骨格筋フィラメント間距離……………205

生理学教科書の引用文献分析（山崎茂明，裏田和夫）……………209



微小電極増幅器 マイクロプローブ・システム MODEL M-707



好評のM701型に、新しくバンド幅フィルター、ブリッジ・バランス選択スイッチ、プローブ・テスト機構が組込まれ、一層使いよくなった最高級の微小電極増幅器です。

- ミニチュア・プローブ
- カレント・インジェクション
- プローブ・テスト
- ブレーク・アウェイ機能付
- バンド幅フィルター付
- ノッチ・フィルター
- 低ノイズ・低ドリフト
- ブリッジ・バランス S W 付

日本総代理店

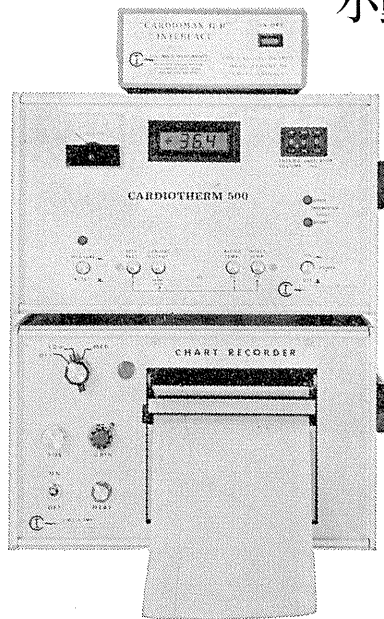


株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

本社 〒101 東京都千代田区内神田3-2-12 クリハラビル ☎(03)254-0052代
札幌(011)757-0176/仙台(0222)75-2514/東京(03)254-0909/金沢(0762)23-4648
名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908/大阪(06)305-6328/広島(082)293-2163
愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800/鹿児島(0992)57-1711

小動物(ラット)の心拍出量測定が可能!!

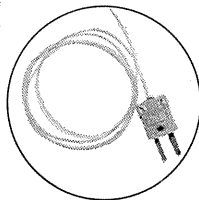
熱希釈式心拍出量計 MODEL CARDIOTHERM 500R



米国コロンバス社製熱希釈式心拍出量計(CARDIOTHERM 500R)は超小型のマイクロカテーテルの採用により、小動物(RAT)の心拍出量測定が可能です。また、従来のバルーンカテーテル(スワン・ガンツカテーテル)を使用し、イヌ、ネコなどの測定も行なうことができます。

《特長》

- 安定性の優れたマイクロカテーテル (カテーテルサイズ 1F=0.33, 1.5F=0.5mmφ) によりラットの心拍出量測定が可能。
 - 注入液は室温の生理食塩水を用いるため冷却の必要がありません。
 - 注入量が微量(100μl)で体温低下が少ない。
 - 測定が自動化されていますので操作がきわめて簡単です。
 - 専用レコーダによりクリアランス曲線の記録がとれます。



日本総代理店



株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

本社 〒101 東京都千代田区内神田3-2-12 クリハラビル ☎(03)254-0052代
札幌(011)757-0176/仙台(0222)75-2514/東京(03)254-0909/金沢(0762)23-4648
名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908/大阪(06)305-6328/広島(082)293-2163
愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800/鹿児島(0992)57-1711

組 織 間 隙 と リ ン パ 循 環

大 橋 俊 夫
(信州大学医学部第一生理学教室)

Interstitial fluid spaces and lymph circulation Toshio OHASHI (*Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390*)

I. は じ め に

動物は進化するにつれて、循環系ができ、心臓が認められるようになる。すなわち、原生動物では外環境液が直接細胞に接している。多くの無脊椎動物では循環系は開放血管系で、血液は細胞間隙を直接流れている。血管系が閉鎖血管系になるとともに、第2の循環系であるリンパ管系が認められるようになる。完全な閉鎖血管系は魚類に至ってはじめて起こり、末梢血管抵抗が増すため血圧も高くなる。その結果、水や血液成分の一部は血管壁から血管外腔に漏出する。リンパ管系はこのようにして漏出した細胞外液成分を再循環させる必要性に対応する²⁷⁾⁴⁹⁾。

リンパ管系内の流れは毛細リンパ管から集合リンパ管・主幹リンパ管・胸管を経て、静脈系に注ぎ込む。通常、下肢・腹部からのすべてのリンパは左胸部・左上肢・左頭頸部からのすべてのリンパをあわせて左内頸・鎖骨下静脈の接合部(左静脈角)に注ぎ込む。右上肢・右頭頸部・左右肺の大部分からのリンパは右リンパ本幹に入り、右静脈角より静脈系に入る⁹⁵⁾。

リンパ管系には多数の弁が内在し、静脈角に向かう一方向の流れを形成している。また集合・主幹リンパ管の所々にはリンパ節が存在する。このリンパ節は生体内に侵入してきた細菌・毒素など有害物質を血液循環系に入れぬためのフィルタ作用を有する。すなわち、リンパ節の細網内皮系細胞は侵入物質のほとんどを食し、それに対する免疫反応を作動させる⁸⁰⁾⁹⁵⁾。

このように、リンパ管系は血漿容積の維持機

構として重要な役割を果たしているばかりでなく、長鎖脂肪・脂溶性ビタミンの吸収・輸送、免疫グロブリン・一部ホルモンの転送、炎症反応時の各種生理活性物質の移送など、血管系と並列に存在する輸送路としての働きもある。臨床的に癌転移の重要な経路の1つでもある。したがって、リンパ系の生理を把握するためには、①組織間隙の構造と機能、②毛細リンパ管の形態とリンパ産生機序、③集合・主幹リンパ管内でのリンパ輸送様式とそれに対する液性ならびに神経性制御機構、④リンパの化学的組成と性状、⑤リンパ循環における所属リンパ節の役割などを理解することが必要となる。最近、組織間隙の機能やリンパ管の形態についてはすぐれた綜説¹⁰⁾¹³⁾²⁰⁾²¹⁾⁹⁶⁾がつづいて発表されているので、この綜説では特に①、②、③を中心に概説し、問題点の素描をこころみたい。

II. 組織間隙の構造と機能

A. 機能的構造

組織間隙(間質腔)とは脈管系と組織を構成する細胞群とを取り囲む空間であると定義される。間質腔には膠原・弾性線維よりなる細胞間線維があり、その間を液体成分が満たす。その液体成分は2つの要素の混じりあったコロイド系をつくりあげている。1つはゲル様物質であり、その大部分はムコ多糖、特に hyaluronic acid を含んだ凝集物質よりなり、上記の細胞間線維と結合して分布する。このゲル様物質は負に荷電しており、周囲の正電荷をもった物質、ことに Na^+ を構成物質内に取り込み、その結果浸透圧を生み出す²¹⁾⁷⁹⁾。ほかにごく微量の蛋白質もゲル様物質内に含まれる。よって後述するゾル成分との間に Donnan 平衡が成立する¹⁸⁾

23). もう1つのコロイド構成成分は非凝集性の液体(自由水)を含んだゾル物質であり, 高い流動性を示す²¹⁾. この自由水は物質溶解性もきわめて高いので, 組織間隙腔内における可溶性物質の輸送に重要な役割を果たしている. この輸送速度は可溶性物質の分子の大きさ・形・荷電状態によって変化することが予想される.

B. 組織間隙内圧

組織間隙内圧(いわゆる組織圧)を測定する試みは古くから幾種かの方法で行われてきたが, それぞれ異なった結果が得られており, 現在でもその評価に関しては議論のわかれるところになっている. まず最初は, 微細な注射針を組織内に挿入し, 生理的食塩水を注入するのに必要な最小圧として組織圧を求めた. 得られた値は大気圧よりやや高く, 1.3~1.5mmHgであった⁸¹⁾⁴⁵⁾. 約50年間の長期にわたって, これが真の組織間隙内圧と考えられてきた. しかしこの方法は, 穿刺による組織障害や液体注入による局所浮腫をとまらぬので不適当であるとの批判から, 1963年 Guyton(capsule method)¹⁹⁾, 1968年 Scholander ら(wick method)⁷⁸⁾によって新しい測定法が提唱された. これらの測定結果では, 組織間隙内圧は大気圧より低く陰圧を示す. その値は, 測定方法, 測定部位などによって異なるが大体0~-10cm H₂Oであった.

Guyton の方法¹⁹⁾は, 外径約1cmの中腔・外孔性カプセルを皮下組織内に埋め込み, 約3週間放置する. この期間中に生体反応が起り, カプセルは結合組織でつまれ, 内腔は体液で満たされる. 3週間後, 経皮的に細い注射針をカプセル内に挿入し, その内部の静水圧を測定すると, 前述のように陰圧になっている. この測定方法では, カプセル内の貯留液と周囲の間質(組織液)との間に平衡状態が成立し, しかもカプセル内液の膠質浸透圧が間質液の膠質浸透圧と等しい場合に, はじめてカプセル内で測定した静水圧は組織間隙内静水圧を表すといえる. しかし, カプセル内の液体が浸透圧的に間質液のそれと全く同じであるとの保証はなく, むしろカプセルをおおう結合組織膜は蛋白に対する

透過性が低いとの指摘がある. したがって, 両者の膠質浸透圧が等しいという仮定には疑問が残る. 結合組織膜の蛋白透過性が低ければ, カプセル内液の蛋白濃度は間質液より低くなるから, 測定された陰圧は両者の膠質浸透圧の差を反映するものと考えられる.

第2の Scholander らの方法⁷⁸⁾は, wick method といわれるごとく, 細い綿芯を組織間隙内に挿入するものである. すなわち, 数条の木綿線維を細いポリエチレンカニューレに挿入し, 一端より約1cmの芯を出し, 装置全体に等張性の生理的食塩水を満たした後, 経皮的に刺入し, 皮下組織内にその木綿芯を誘導し留置する. 安定後, カニューレ他端に圧トランスジューサを装着し測定した静水圧は通常陰圧を示す. この場合, カニューレ内の静水圧は木綿芯によって組織間隙内静水圧と平衡状態に到達しているという仮定にもとづいている. この方法で測定された組織間隙内圧が陰圧(大気圧以下)を示す理由の1つに, 組織間隙内に存在するゲル様物質の存在があげられる. それらは前にも述べたように, ヒアルロン酸などの高分子物質から成っており, 水分を吸収する性質を有する. すなわち, ゲル様物質は液体相(ゾル)から水分を吸収する. ゾル内の蛋白質は分子が大きく, ゲル様物質内には入り込めないから, 液体相内の浸透圧は高まる. 木綿線維が含有しているのは生理的食塩水であるから周囲の液との間に浸透圧勾配を生じ, その結果カニューレ他端ではこれを反映した陰圧が記録されることになる. このように, 生理的状态では通常, 組織間隙腔の浸透圧は血漿浸透圧より高くなっていることが予想される.

いずれにせよ, 既存の直接測定法(capsule method と wick method)は組織間隙内の浸透圧を含めて測定している可能性が強く, その測定値が真の組織間隙内静水圧を表しているかどうかには疑問がある⁸¹⁾⁸²⁾. また研究者間の用語・定義の不一致も問題を複雑にしている⁹³⁾. 理論的には, 真の組織間隙内静水圧は自由水と等しい膠質浸透圧をもつ液体をカテーテル内に

充填し、先端の大きさが組織間隙腔のゾル領域より小さい木綿芯 (wick) を用いれば測定し得るはずである。

C. 組織間隙内圧一容積関係

間質液と血漿容量との動態を定量的に把握するためには組織間隙内圧と間質液容積との関係を知らなければならぬ。摘出したイス下肢標本を用いて、Guyton ら²⁰⁾ によって求められた組織圧と間質液容積との関係を図1に示す。横軸はカプセル法で測定された組織圧を、縦軸は10%デキストラン溶液灌流法による下肢重量変化から算出された間質液容積を表す。図からわかるように、生理的狀態(Guyton は -6mmHg 付近という)では、間質腔に自由水はほとんど存在せず、間質腔の液体流路は圧平されている。しかし組織圧がいったん上昇すると間質液容積は急激に増加する。この増加の一部にはゲ

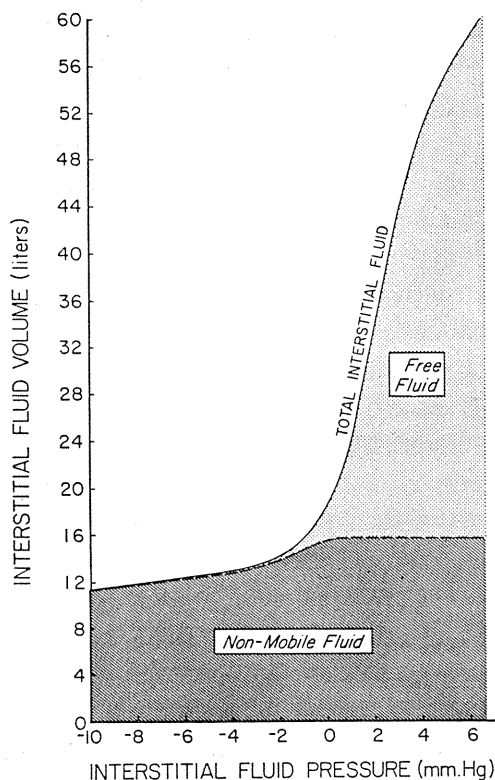


図1 イス下肢標本から求められた組織間隙内静水圧と間質液容積との関係 (Guyton, Granger & Taylor, 1971²⁰⁾)

ル成分の膨化も関与するが、そのほとんどは自由水の増量で説明される。

III. 毛細リンパ管の構造と機能

A. 機能的構造

毛細リンパ管の構造は、毛細血管の壁構造によく似ている。すなわち、一層の扁平な内皮細胞と基底膜を有し、壁に平滑筋細胞は認められない。毛細リンパ管の内腔は長軸40~60 μ m、短軸5~6 μ mの囊状構造を示す。内皮細胞は多くの小胞を含み、細胞質内には多量の actin が存在する。この収縮蛋白の含有量は毛細血管内皮細胞より多い¹¹⁾¹³⁾³⁴⁾。毛細リンパ管内皮細胞同士の接合様式は大別して次の3つに分類される¹⁰⁾。①両内皮細胞の形質膜が tight junction あるいは約6nmの gap junction を形づくりながら互いに入り込んで蛇行状の境界を示すもの (zonula occludens)。②両内皮細胞の形質膜が約20nmの間隔で数 μ mにわたって互いに平行に斜走し、重畳性の境界をつくるもの (zonula adherens)。③肝・脾臓の不連続型毛細血管⁵⁾に認められるような幅0.1 μ m程度の開口部が両内皮細胞間に存在し、両形質膜は②と同様、数 μ mにわたって重畳性構造を示すもの (open junction)。この③の接合様式は毛細リンパ管にのみ認められ、それより太いリンパ管の内皮細胞間には存在しない。毛細リンパ管壁の透過性はこれら内皮細胞同士の接合様式と密接な関係にある³⁰⁾。たとえば墨汁粒子、フェリチン分子、細菌などを間質腔に注入すると、これら物質は内皮細胞間隙を通過して毛細リンパ管に入りこむのが電顕で確かめられている¹⁰⁾。この内皮細胞間隙口は受動的あるいは能動的に拡大し、直接10 μ m程度の粒子まで通過させることができる。

毛細リンパ管の基底膜は毛細血管のそれに比べ、きわめて不完全であり所々不連続になっている。その不連続部を通じて組織間隙に分布する膠原・弾性線維が入り込み、内皮細胞形質膜の外側に結合する。この線維成分によって毛細リンパ管は組織に繫留されている。この線維成

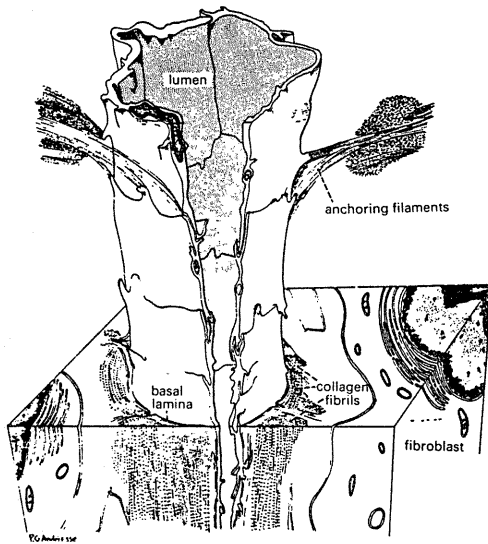


図2 毛細リンパ管三次元構造の模式図(Leak & Burke, 1968³⁵⁾)

分を anchoring filament³⁵⁾³⁶⁾と呼び、その三次元構造を図2に示す。この anchoring filament は毛細リンパ管内への自由水の液体輸送に強く関与しているという(後述)。

B. リンパ産生機序

1. リンパの起源

リンパとはリンパ管内を流れる液体と定義され、その99.9%以上は毛細血管から漏出し、間質腔内を移動した液体が毛細リンパ管に入ったものである¹⁵⁾³²⁾⁹²⁾。この移動の中で、毛細血管からの漏出液は間質腔ゲル物質内の液体成分や可溶性分子との間に拡散交換を行い、可逆的平衡に達する。少量の栄養物は細胞に吸収され、細胞の代謝産物は間質腔に排出されるため、その組成は毛細血管から漏出した時点とは異なるものとなる。しかし拡散速度は十分早いので、ある一定組織内の間質腔に存在する液体の組成はほぼ一様となる⁴⁶⁾⁷²⁾⁸⁶⁾。かくして、リンパの起源は平衡状態にある間質液であることがわかる⁹⁰⁾。

2. 毛細リンパ管内圧

マイクロピペットで測定された毛細リンパ管の内圧は陽圧を示す⁸⁾⁴⁵⁾。組織間隙→毛細リンパ管の体液移動が起こるには、この方向の圧力

勾配が存在しなければならない。したがって組織間隙内圧は陰圧ではあり得ないとの議論が生まれる。一方、陰圧であっても決して不合理ではないとする意見もある。要するに組織間隙内圧>毛細リンパ管内圧の関係が常在的ではなくとも随時起こればよいのであって、たとえばリンパ管壁平滑筋の周期的自発性収縮によるポンプ作用と弁の逆流防止作用によって毛細リンパ管に間欠的な吸引が加われればこの条件は満たされるからである。最近、Hogan²⁰⁾は毛細リンパ管内圧が陰圧になる場合もありうることを報告している。

3. 間質腔から毛細リンパ管内への液体移動

毛細リンパ管が機能的・構造的に完全に受動的なものと思われていた時代には、間質腔内と毛細リンパ管との常在性圧差によって間質液が毛細リンパ管内に運ばれ、リンパになると考えられていた¹⁵⁾⁷⁴⁾。1963年以降、間質腔の陰圧説¹⁹⁾⁷⁸⁾に刺激されて、毛細リンパ管周辺の機能と形態に関する研究が活発に行われ、毛細リンパ管にも能動的なポンプ作用があるという考えが台頭してきた³⁵⁾³⁶⁾。その機序を簡単に説明してみよう(図3)。

毛細リンパ管の内皮細胞外表面に付着する多数の anchoring filament は、間質腔内に液体が蓄積すると、その内皮細胞を周囲方向に引っ張るように作用する。そのため毛細リンパ管壁の間隙は拡がり、液体貯留により静水圧の上昇した周囲の間質腔から毛細リンパ管内に間質液が流れ込むことになる。いったん毛細リンパ管内が液体で満たされると、呼吸運動・筋ポンプ・動脈の拍動などによるわずかな外力により毛細リンパ管内圧は上昇する。あるいは集合リンパ管の自発性収縮によるポンプ作用によって毛細リンパ管に間欠的な吸引が発生する。そのため内容液は中枢側の弁をとって流れ出て次のリンパ分節にすすむ。この際、リンパが周囲の間質腔に逆流することは通常起こらない。それは内皮細胞相互の重なりが弁様に働いて、その内皮間隙を閉じる方向に働くからである。このよ

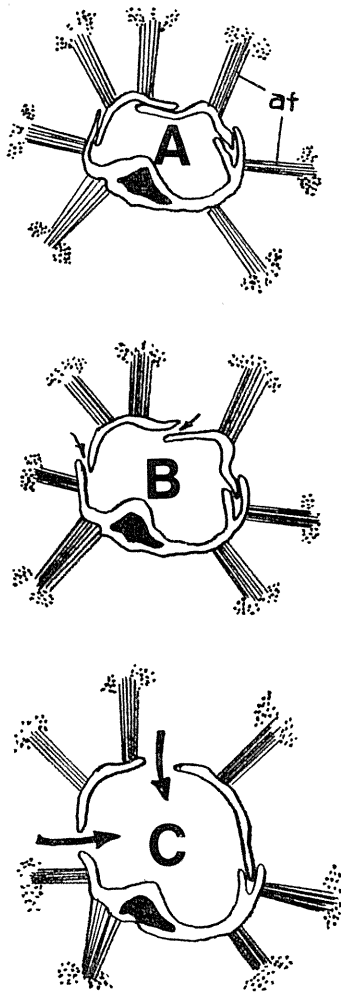


図3 毛細リンパ管のポンプ作用 (模式図) (Leak, 1970³⁰) 組織間隙に液体が蓄積すると, anchoring filament (af) は内皮細胞を周囲方向に引っ張り, その細胞間隙を **B** から **C** の順に漸次拡大し, 液体貯留により内圧の上昇した組織間隙腔から毛細リンパ管内に組織液が流れ込む (**C** 矢印)

うにして隣接した内皮細胞間に形成される flap valve と, 毛細リンパ管と集合リンパ管との間に存在する outlet valve とが共同して, 毛細リンパ管のポンプ作用を形成することになる。

総括すると, リンパの生成は①毛細血管の血液の性状とその流れの状態, ②間質腔内の物理・化学的性状, ③毛細リンパ管内圧やリンパ組成 (特に蛋白質濃度など), ④毛細血管壁と毛細リンパ管壁の機能的性状, 以上4つの要因に

よって支配されていることがわかる。

Ⅳ. リンパ輸送機構とその調節様式

A. 集合・主幹リンパ管の機能的構造

集合・主幹リンパ管の内腔は, 通常1層の内皮細胞によっておおわれ, 内皮細胞を基底膜が完全につつま, それを取り囲むように平滑筋細胞と線維成分が存在する¹⁰⁾³¹⁾. 平滑筋細胞・膠原線維・弾性線維の分布密度には著しい動物種差と臓器差が認められる. たとえばウシ・ヒツジ・ヤギなど反すう動物の腸間膜リンパ管や静水圧負荷の大きいヒトの下肢リンパ管には壁平滑筋の発達が著しい⁹⁾⁴⁸⁾⁵⁰⁾. このようなリンパ管の代表としてウシの腸間膜リンパ管を取り上げてみよう. このリンパ管の平滑筋含有量はきわめて多く, 大別して内皮直下の粗に分布する縦走筋, その外側の薄い輪走筋, 最外層に密に配向した縦走筋の3層より成る⁵⁰⁾⁶⁴⁾. 膠原線維は内皮直下ならびに各筋層間に密に存在する. 弾性線維はほとんど認められない. いわゆる筋・膠原線維型のリンパ管である⁵⁰⁾⁶⁴⁾⁷⁷⁾. このリンパ管には多数の栄養血管と無髄神経が外膜側より内皮直下の平滑筋層にまで侵入している⁵⁰⁾⁶⁴⁾ (図4). この無髄神経終末部はリンパ管平滑筋細胞と80~100nmの間隔を隔てており, その細胞質内には直径10nmのcoreを持ち, 大きさが平均50nm程度の小含粒小胞が密に存在

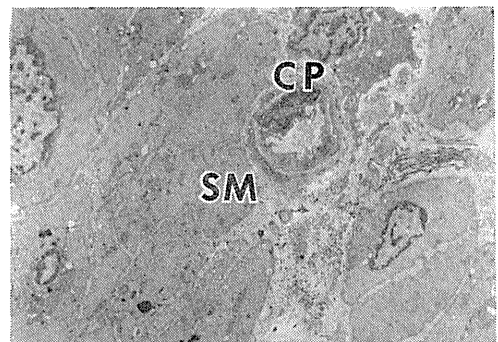


図4 ウシ腸間膜リンパ管に分布する栄養血管 (vasa vasorum) (電顕×15,000) (Ohhashi, et al. 1977⁵⁰) SM : smooth muscle cell CP : blood capillary

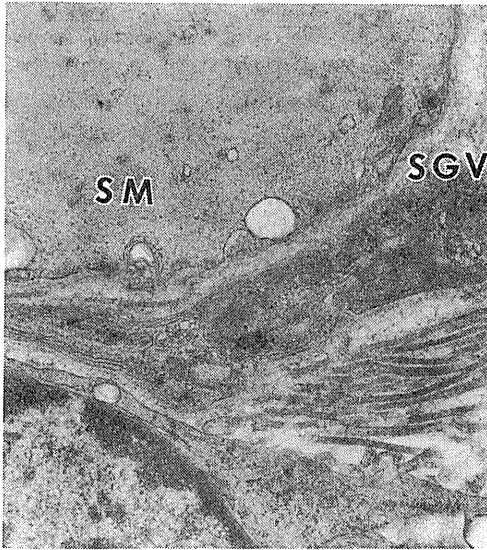


図5 ウン腸間膜リンパ管に分布する無髄神経終末部 (電顕×30,000) (大橋ら, 1984⁷⁰⁾) SM: smooth muscle cell SGV: small granular vesicle

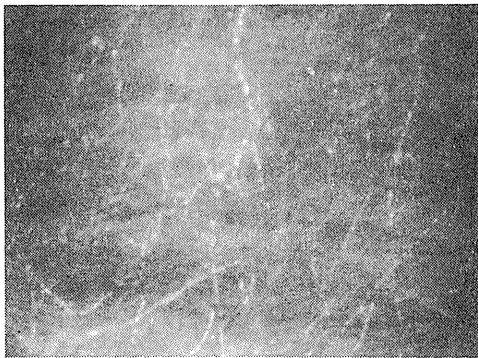


図6 ウン腸間膜リンパ管の全体標本に認められるアミン作動性神経 (glyoxylic acid 法×150) (大橋ら, 1984⁷⁰⁾) 水平軸がリンパ管の軸方向を表す

する⁶⁴⁾(図5). 組織化学的検索⁶¹⁾⁷⁰⁾(図6)により, アミンならびにコリン作動性神経のいずれもが外膜より中膜平滑筋層にまで侵入し, 一部は内皮直下に到達しているのが認められる. これらのリンパ管には二尖弁が多数存在し, 一方方向性の流れを形づくっている. 弁附着部の一端は隆起し, その部分で円周方向にきわめてよく発達した筋束を認める⁶⁴⁾. この平滑筋束は外側の縦方向に走る平滑筋層とは明らかに分離しており, 膠原線維を分断する形で走っている⁶⁴⁾.

アミンならびにコリン作動性神経の分布密度はこの弁部付近で著しく高い⁶⁴⁾.

一方, 弾性・膠原線維型リンパ管の代表であるイヌ胸管の機能的構造は光顕レベルでは内皮直下に輪～螺旋状に走る平滑筋が2～3層認められ, 壁全体に弾性・膠原線維が密に分布している⁶⁰⁾. しかし, 壁平滑筋の分布は同一リンパ分節内においても管軸方向の位置の違いによって著しく変化し, その結果壁厚のばらつきを生む⁶⁰⁾. 電顕観察によると, 平滑筋層間に無髄神経末端の varicosity をときに認める⁶⁰⁾. その細胞質内には多数の小含粒小胞・大含粒小胞・ミトコンドリアが存在する. しかし平滑筋細胞とは約 300nm 隔たっており, 直接平滑筋活動の調節に関与しているか否かは疑問である⁶⁰⁾. またウン腸間膜リンパ管壁に認められたような栄養血管は存在していない⁶⁰⁾.

B. リンパ輸送機構

1. 受動的リンパ輸送機構

1965年頃までは, リンパはリンパ管の外から働く力によって輸送されると信じられてきた¹⁵⁾⁷⁴⁾⁹⁵⁾. この受動的リンパ輸送機構の推進力としては筋運動(筋ポンプ)⁴⁰⁾⁹¹⁾, 呼吸運動¹²⁾⁷⁶⁾, 動脈の拍動¹⁴⁾⁸⁹⁾, 静脈圧⁹⁰⁾, 重力の影響¹⁶⁾などが考えられる. 事実, Whiteら⁹¹⁾は膝窩リンパ管にカテーテルを留置した無麻酔イヌを用いて, 下肢運動によりリンパ流量が数倍に増加することを確認した.

これらの外力によって引き起こされる一方方向性のリンパの流れを理解するためには, リンパ管に内在する弁の機能的特性と同時に, リンパ管壁の基本的な力学的特性を知る必要がある. その力学的特性を把握するために, リンパ管の1分節標本の内圧一半径関係を求めたわれわれの実験結果⁵⁴⁾⁶⁰⁾を概説しよう. 図7, 8はそれぞれ摘出したウン腸間膜リンパ管ならびにイヌ胸管の1リンパ分節標本から得られた結果を表す. 前者は能動的リンパ輸送(後述)を主体とするリンパ管の代表であり, 後者は反対に受動的リンパ輸送を行う主幹リンパ管の典型である. 図7の白丸で示す曲線は受動的な内圧一半

径曲線であり、静脈標本について得られたものとよく似ている²⁾。伸展にともなって自発性収

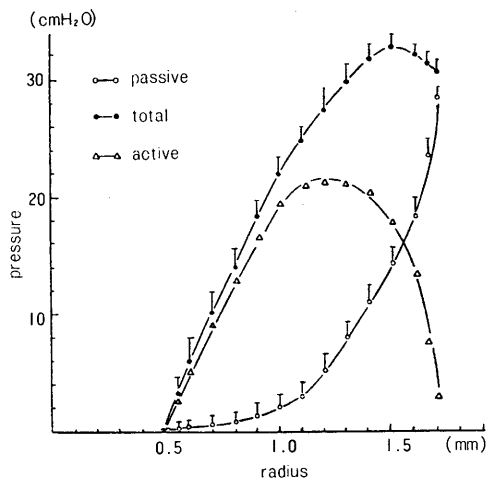


図7 ウシ腸間膜リンパ管1リンパ分節標本の内圧-半径関係 (Ohhashi, et al. 1980⁵⁴⁾) ●-● 全発生内圧-半径曲線, ○-○ 受動的な内圧-半径曲線, △-△ 自発性収縮による発生内圧-半径曲線

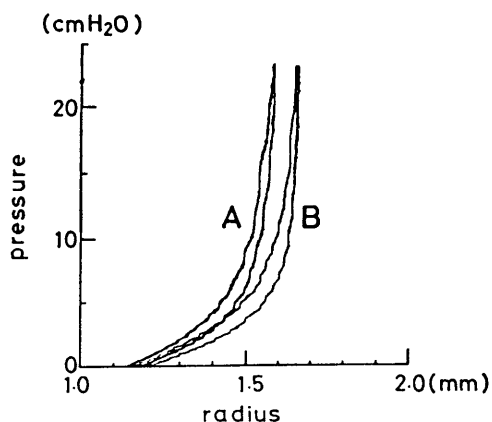


図8 イヌ胸管1リンパ分節標本各部位 (A, B) の内圧-半径関係 (大橋ら, 1982⁶⁰⁾) A: 弁近傍部 B: リンパ分節中央部

縮が誘起され、この収縮に由来する発生内圧も漸次増加する。黒丸で示す曲線は全発生内圧と半径の関係を示す。したがって、白丸・黒丸両曲線の差が能動的に発生した(自発性収縮に由来する)内圧である。この曲線は心臓の Starling 曲線を想起させる⁷⁵⁾。

一方、図8は胸管1リンパ分節標本の各部位から得られた内圧-半径関係を示す⁶⁰⁾。一定速度(20cm H₂O/分)で内圧の昇降を連続的に行うと図に示すようなヒステリシスループを形成する。弁近傍A点と、リンパ分節の中央部B点より得られたヒステリシスループには差異が認められる。この違いはおそらく壁構造の部位的差異に基づくものであろう。イヌ胸管標本に自発性収縮は全く誘起されなかった⁶⁰⁾。

両リンパ管壁の基本的な力学特性・弁の耐圧限界値・壁構造の特徴的所見を表1にまとめた⁶⁰⁾。生理的内圧状態(ウシ腸間膜リンパ管 8cm H₂O, イヌ胸管 5cm H₂O)における両リンパ管の平均外径・壁厚はそれぞれ 2.8mm, 100 μm; 3.0mm, 50 μm である。同一条件下で両リンパ管の円周方向弾性率を算出してみると、それぞれ 0.4, 2.0(×10⁵ dynes/cm²)であった。この差異はおそらく表1に示した壁構造の違い、すなわち壁平滑筋と膠原・弾性線維含有量ならびに壁厚の差に基づくものであろう。

両リンパ管に内在する弁の耐圧限界値はそれぞれ 69.1±7.6cm H₂O(ウシ腸間膜リンパ管), 48.0±12.8cm H₂O(イヌ胸管)である⁵⁴⁾⁶⁰⁾。この差異は弁ならびに弁付着部の構造上の違いに由来するものと思われる⁶⁴⁾(前述)。機能的観点からみると、この耐圧値の差異は両リンパ管の生理

表1 ウシ腸間膜リンパ管とイヌ胸管の基本的な力学特性、弁の耐圧限界値ならびに壁構造の比較 (Ohhashi, et al. 1980⁵⁴⁾; 大橋ら, 1982⁶⁰⁾)

	bovine mesenteric lymphatics	canine thoracic duct
outer diameter (mm)	2.8 (8 cmH ₂ O)	3.0 (5 cmH ₂ O)
wall thickness (μm)	100 (8 cmH ₂ O)	50 (5 cmH ₂ O)
Young's moduli (10 ⁵ dynes/cm ²)	0.4	2.0
endurance limit (cmH ₂ O)	69.1±7.6	48.4±12.8
spontaneous activity (/min)	2~4	0
structure	smooth muscle≫collagen fiber	collagen fiber≫smooth muscle

的内圧の大きさに対応しているのかも知れない。自発性収縮の存在するウシ腸間膜リンパ管は生理的状态で最大 18~20cm H₂O の内圧を発生する。したがってこの場合の弁の安全係数は 3~4 である。一方、イヌ胸管の場合、生理的状态の基本的内圧 4~5 cm H₂O, 呼吸性動揺 0.5~1cm H₂O, 合計して最大 6 cm H₂O 程度の内圧しか生じない。以上から、弁の逆流を防止する安全性はむしろ胸管（主幹リンパ管）の方が大きいといえる。これは主幹リンパ管ほど側副循環が少ないことに対応しているのかも知れない。

2. 能動的リンパ輸送機構

リンパ管自身の自発的な収縮は、1世紀も前よりラット³⁸⁾やモルモット²⁴⁾の乳び管において知られていたが、その生理学的意義については不明であった。最近になって Hall ら²⁵⁾は、ヒツジの膝窩リンパ節に入る輸入リンパ管の内圧を測定し、1分間に2~3回の緩徐な周期をもつ内圧変化を認め、これが壁の能動的収縮によるものと考えた。Ohhashi ら³⁾⁶⁰⁾も、ウシの腸間膜リンパ管を摘出し、*in vitro* の状態においても1分間に2~4回の自発性収縮の発生することを認め、この能動的収縮がリンパ輸送の推進力となり得ることを指摘した。

現在では、筋・膠原線維型のリンパ管ではリンパの主な推進力はリンパ管壁の能動的収縮にあるという考えが一般的になりつつある。

この自発性収縮に対応する形態学的特徴として、①壁の平滑筋含量がきわめて多いこと、②核周囲に多量のミトコンドリアとグリコーゲン顆粒の存在すること、③栄養血管 (*vasa vasorum*) が内皮直下の平滑筋層にまで侵入すること、が明らかになっている⁵⁰⁾。これらの形態学的所見は、内腔を流れるリンパの内圧ならびに酸素分圧の低いこと⁹⁴⁾を考えあわせると、リンパ管の能動的リンパ輸送機能を支える形態学的必然性を表すものと思われる。

ウシ腸間膜リンパ管を例にとりて、自発性収縮の伝播様式を模式的に示したのが図9である⁵⁴⁾。5枚の模式図は、下段の自発性収縮圧波

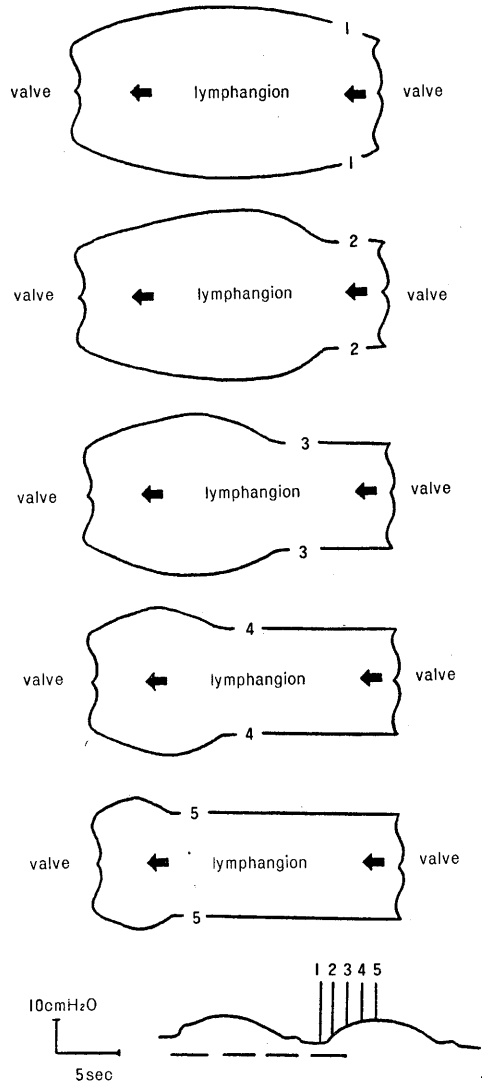


図9 ウシ腸間膜リンパ管における自発性収縮の伝播様式 (模式図) (Ohhashi, et al. 1980⁵⁴⁾) 模式図 1~5 は下段の内圧時相 1~5 に対応したリンパ分節形態を模式的に示したものである。

形のそれぞれの時点に対応している。時点1をみると、標本は静止の状態であり、当然圧変化も認められない。圧波形の上昇脚に対応する時点2では収縮がまず弁直上部におこる。ついで時点3、4で収縮は1リンパ分節標本の中央部付近まで左方に進行し、これとともに内圧はさらに上昇する。時点5では収縮が完全に標本の左端にまで到達する。すなわち、自発性収縮の

歩調取り部は弁直上部にあり、4~5mm/秒の伝播速度で収縮輪が下流側に伝播する。この自発性収縮に基づく1リンパ分節標本の駆出率は約65%で心臓における値に近い⁵⁴⁾。1リンパ分節標本の内圧と容積変化からリンパ管の運動周期を求めてみると、心周期同様、等容積性収縮期・駆出期・等容積性弛緩期・流入期の4相が認められる⁴²⁾。リンパ管の自発性収縮頻度は、歩調取り部の伸展量(内圧Pに対応)、伸展速度(dp/dt)、ならびに伸展加速度(d²p/dt²)によって制御される⁵⁴⁾。その実験根拠を図10に示した。図10—Aは、途中で弁のない単1リンパ分節標本の場合であり、内圧の時間的変化(dp/dt)のもっとも大きい時点でのみ自発性収縮が惹起される。それに対し、途中で弁が1個存在する2個のリンパ分節よりなる標本の場合(図10—B)、流入期においてのみ自発性収縮の頻度が顕著に上昇する。内圧下降期には弁が閉鎖するために歩調取り部でのdp/dtは小さく、自発性収縮はその負荷内圧のレベルに対応したリズムのまま継続する。小振幅の振動的な内圧変化(dp²/dt²)は、静止しているリンパ管に自動性を

惹起し、自動性のある標本では既存のリズムを促進させる⁵³⁾⁵⁴⁾。すなわち、リンパ管の自発性収縮は個々のリンパ管分節単位で発生するが、生理的狀態でその連続性を維持しているものは歩調取り部の内圧とその時間的変化率で、言い換えればリンパ流それ自身がリンパの輸送速度を制御しているといえよう。

この自発性収縮に先行するリンパ管平滑筋細胞の膜電位変化を細胞内電極法を用いて記録したものが図11である⁵¹⁾。静止膜電位は-45~-55mV、活動電位の振幅39~57mV、オーバーシュートと数mV以下、持続時間40~50msである。活動電位は群発の傾向があり、数個連続して出現することが多い。さらに歩調取り部近傍より記録した標本において緩徐なslow waveを認める(図11—A)。このslow waveの振幅は数mV、持続時間は0.5~2秒程度であり、この脱分極が引き金となって活動電位が発射される。この活動電位はtetrodotoxin(10⁻⁷M)処理を施しても影響を受けないが、10⁻⁴M verapamil(Ca拮抗剤)・10⁻³M Mn²⁺処理により消失する³⁾⁵¹⁾。この結果は、リンパ管の自発性収縮が筋原性のものであり、それに対応する活動電位はCa-spikeである可能性の強いことを示唆する³⁾。

次に、リンパ管平滑筋細胞の膜電位変化と張

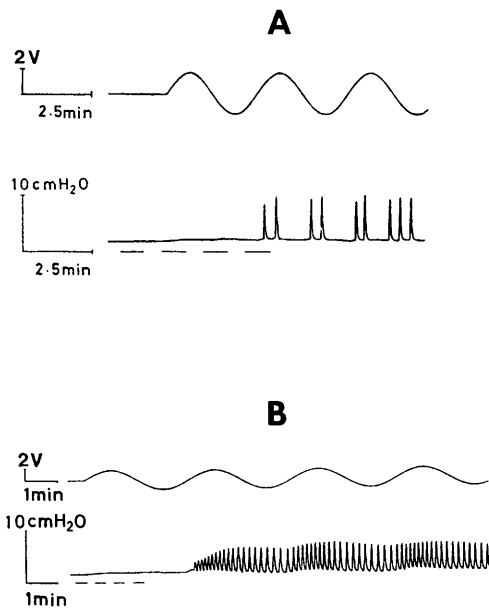


図10 リンパ管の自発性収縮活動に対する超低周波内圧負荷の影響 (Ohhashi, et al. 1980⁵⁴⁾) A: 1リンパ分節標本, B: 2リンパ分節標本

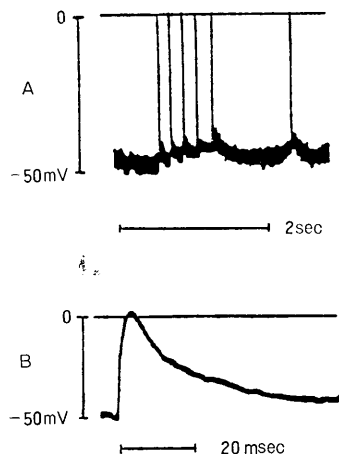


図11 細胞内電極法で記録したリンパ管平滑筋細胞の膜電位変化 (Ohhashi, et al. 1978⁵¹⁾)

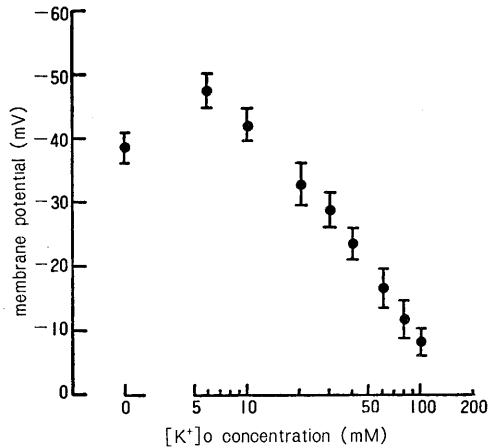


図12 リンパ管平滑筋細胞の膜電位と外液 K⁺ 濃度との関係 (Ohhashi & Azuma, 1982⁵⁸⁾)

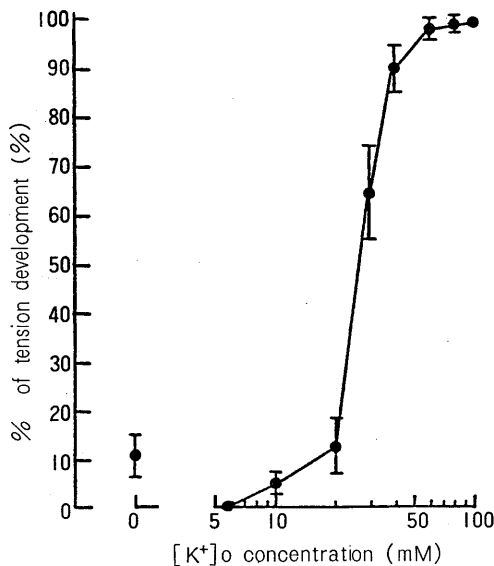


図13 リンパ管平滑筋細胞の発生張力と外液 K⁺ 濃度との関係 (Ohhashi & Azuma, 1982⁵⁸⁾)

力変化とに対する外液 K⁺ イオン濃度の影響をみてみよう。図12は外液 K⁺ 濃度とウシ腸間膜リンパ管平滑筋の膜電位との関係を示したものである⁵⁸⁾。縦軸は微小電極法で記録した膜電位レベルを示し、横軸は外液の K⁺ 濃度を対数スケールで表している。外液 K⁺ 濃度を 5.6mM から漸次増加させると、膜電位は次第に脱分極する。外液 K⁺ 濃度10倍変化に対する膜電位変化率の最大値は 39mV であり、K⁺ の平衡電位

から予測される値 (58mV) よりかなり小さい。この事実は、静止時における K⁺ イオン以外の無機イオン(Na⁺, Cl⁻ など)の透過性がかなり大きいことを示唆する。図の直線関係の外挿より求めた細胞内 K⁺ 濃度は 160mM 程度である。一方 K⁺-欠除液内で膜電位を測定すると理論値とは反対に数 mV の脱分極を呈する。この脱分極は 10⁻⁵M ouabain の前処置により増強する。

ウシ腸間膜リンパ管の縦方向標本より求めた外液 K⁺ 濃度と発生張力との関係を図13に示した⁵⁸⁾。外液 K⁺ 濃度を 10mM に増すと標本は拘縮を起こしはじめる。順次外液 K⁺ 濃度を上昇させると、図に示すように、20~40mM で発生張力は急激に増加し、60mM で平衡に達する。すなわち両者の関係は S 字状を呈する。張力発生に必要な脱分極の閾値は約 6mV である。標本灌流保生液を K⁺-欠除液に置換すると、リンパ管標本に張力発生が認められる。10⁻⁵M ouabain の前処置により、この発生張力は増加する。以上の事実は、リンパ管平滑筋細胞膜にも electrogenic Na⁺ pump が存在し、静止膜電位の形成に一部寄与していることを示唆している。

C. リンパ輸送の体液性調節機序

リンパ管壁における平滑筋の緊張の変化は壁の粘弾性特性を修飾し、受動的リンパ輸送機構に影響をおよぼす。一方、リンパ管にみられる自発性収縮の頻度・振幅も壁平滑筋の緊張の程度によって調節されている。この緊張に影響を与える液性物質として①生体内の主な無機イオン(K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ など)、②ホルモンを含む生理活性物質などがあげられる。

1. 内因性緊張に対する生理活性物質の影響

種々の生理活性物質 (bradykinin(BK), 5-hydroxytryptamine(5-HT), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), noradrenaline(NA), histamine, dopamine, acetylcholine (ACh), angiotensin II, isoproterenol (ISP), adenosine, ATP, ADP, AMP, dibutyl cyclic AMP, vasoactive intestinal polypeptide(VIP), substance P, neuro-

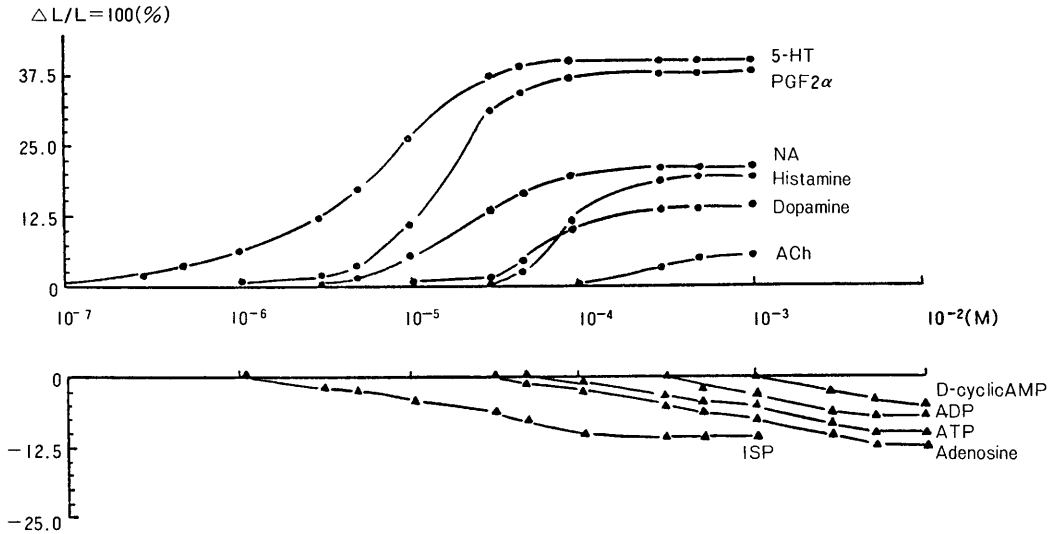


図14 生理活性物質に対するウシ腸間膜リンパ管平滑筋細胞の用量—反応曲線 (Ohhashi, et al. 1978⁵²⁾)

tensin(NT), leucine- and methionine-enkephalin(leu-EK and met-EK)]についてリンパ管平滑筋の緊張に対する影響をウシ腸間膜リンパ管とイヌ胸管で比較検討してみた³⁷⁾⁵²⁾⁶⁰⁾.

図14はウシ腸間膜リンパ管平滑筋の反応性をcumulativeな用量—反応曲線としてまとめたものである⁵²⁾($n=10$). 縦軸は各反応量($\Delta L/L$ で標準化した値. L: 標本初期長, ΔL : 短縮(正)あるいは伸長(負)量)を示し, 横軸は生理活性物質の濃度をモル濃度で表す. 図14の上段に示す物質はすべてこのリンパ管平滑筋を収縮させる. 収縮反応は5-HTが最も強く, その反応量はNAの約2倍, 閾値濃度もNAの約1/50である. ついでPGF 2α , NA, histamine, AChの順に収縮反応は低下する⁵²⁾. この5-HT収縮はmethysergideで特異的に阻害され⁵²⁾, その受容体の大部分はGuddumら¹⁷⁾のいうD受容体であり, リンパ管平滑筋それ自体に存在するものと考えられる. 生体内の5-HT分布において, その90%近くが腸管の上皮細胞に存在していることを考慮すると, 5-HTが生理的に重要な局所的調節物質であることが示唆される⁵²⁾.

さらに, このリンパ管平滑筋はbradykinin(BK)にもきわめて高い感受性を示す⁴⁾. すなわ

ち, $10^{-10} \sim 4 \times 10^{-6}$ MのBKは, ウシ腸間膜リンパ管標本に用量依存性の収縮反応を誘起する. BKの閾値濃度は5-HTの約1/50である(図15).

次に, これら生理活性物質によるリンパ管平滑筋賦活時のactivator Ca^{2+} の由来について, ウシ腸間膜リンパ管より得られた実験結果⁴⁾を概説したい. ①低濃度(4×10^{-9} M)BKは静止条片のリンパ管平滑筋細胞膜をわずかに脱分極させ, 活動電位を誘発した⁴⁾. これに付随して自発性収縮の重畳した緊張性収縮反応が認められた⁴⁾. 自発性収縮を呈する標本の場合, 低濃度のBK(4×10^{-9} M)は既存の活動電位発射頻度を高めた. ②BKの用量—反応曲線(図15—A, 白丸印)はCa拮抗剤D-600(10^{-4} M)の処置により, 図15—Aの黒丸印で示す曲線に移動した. ③低濃度(4×10^{-9} M)のBKで誘起された収縮反応は Ca^{2+} -欠除保生液中で完全に消失し, 外液 Ca^{2+} 濃度($[Ca^{2+}]_0$)の増加に伴い漸増し, 1.5 mM $[Ca^{2+}]_0$ を越えると, BKの収縮反応は逆に抑制された(図15—B). 一方, 高濃度(10^{-6} M)BKによって惹起された緊張性の収縮反応は, Ca^{2+} -欠除環境下においても対照の50%以上の収縮反応を残した(図15—B). ④高濃度(10^{-6} M)

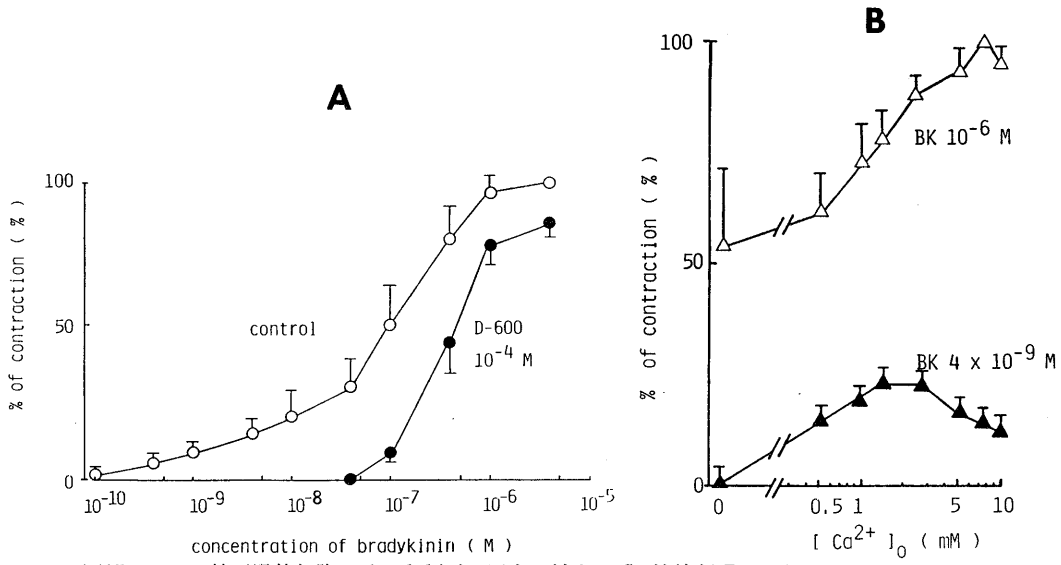


図15 リンパ管平滑筋細胞の bradykinin 反応に対する Ca 拮抗剤 D-600(A), ならびに外液 Ca²⁺ 濃度(B)の影響 (Azuma, Ohhashi & Roddie, 1983⁴⁾)

の BK は、K 拘縮状態にあるリンパ管標本に収縮反応を重畳し、その反応量は K 拘縮の最大反応量を凌駕した。⑤高濃度(10⁻⁶M)の BK は、1 mM EGTA を含んだ Ca²⁺-欠除保生液で30分灌流した標本にも収縮反応を惹起した。以上のようなリンパ管平滑筋の興奮-収縮連関機構の解析により、収縮反応に関与する activator Ca²⁺ としては次の3つの起源が考えられる⁶⁾。すなわち、①膜電位依存性の Ca²⁺ チャンネル透過性の亢進、②受容体賦活に連動する膜電位非依存性の Ca²⁺ チャンネル透過性の亢進、あるいは細胞膜に結合した Ca²⁺ の遊離(Somlyo ら⁸³⁾ ⁸⁴⁾のいう pharmacomechanical coupling に相当)、さらに③細胞内 Ca²⁺ プール(筋小胞体、形質膜下小胞、ミトコンドリアなど)からの Ca²⁺ の遊離機構。リンパ管平滑筋ではこれらのすべてが作動し得、血管平滑筋との間には質的差異はない。細胞内ストアを示唆する形質膜下小胞、ミトコンドリアはウシ腸間膜リンパ管平滑筋細胞で著しく発達している⁵⁰⁾。

一方、弛緩反応は、図14下段に示すように ISP が顕著であり、ついで adenosine, ATP, ADP, dibutyl cyclic AMP の順になっている⁵²⁾。そのほか、prostaglandin I₂, E₂ も同様

に、このリンパ管平滑筋の弛緩反応を惹起する⁶⁷⁾。最近になって、VIP, SP, NT, met-EK, leu-EK などの脳-腸管連関ペプチドホルモンがきわめて著しいウシ腸間膜リンパ管平滑筋の弛緩物質であることが判ってきた⁶⁶⁾。特に VIP は最も強力な弛緩誘起物質であり、その反応閾値濃度は 10⁻⁹M のレベルである⁶⁶⁾(図16)。

生理活性物質に対する胸管平滑筋の反応性をまとめたものが図17に示してある⁶⁰⁾。縦軸・横軸の指標は図14と同じである。histamine, NA,

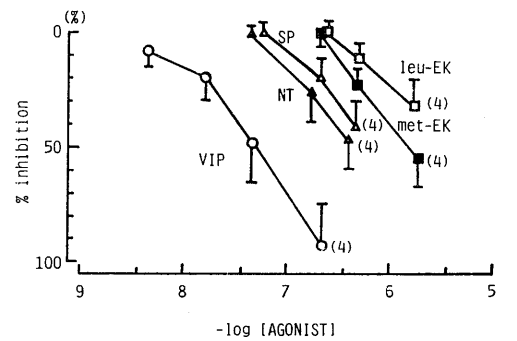


図16 脳-腸管連関ペプチドホルモンに対するウシ腸間膜リンパ管平滑筋細胞 (bradykinin 拘縮標本)の用量-弛緩反応曲線 (Ohhashi, et al. 1983⁶⁶⁾) VIP : vasoactive intestinal polypeptide, NT : neurotensin, SP : substance P, met-EK : methionine enkephalin, leu-EK : leucine enkephalin

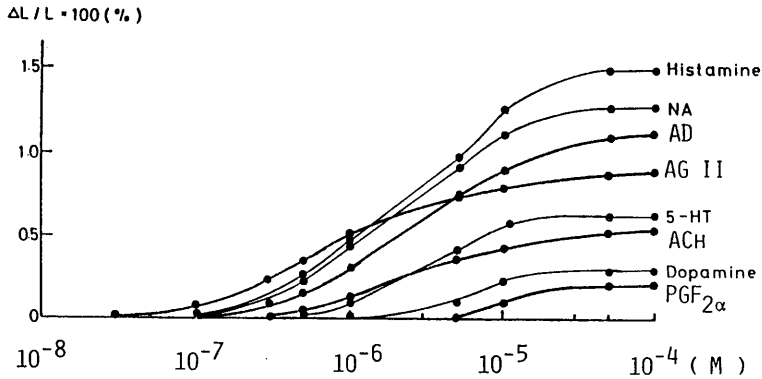


図17 生理活性物質に対するイヌ胸管平滑筋細胞の用量-反応曲線 (大橋ら, 1982⁶⁰⁾)

adrenaline(AD), angiotensin II (AG II), 5-HT, ACh, dopamine, PGF_{2α} のすべてが胸管リンパ管平滑筋を収縮させる。収縮反応は histamine が最も強く、その最大反応量は 5-HT の 2.5 倍、閾値濃度も 5-HT の 1/5 である。NA ならびに AD の反応曲線は histamine と類似している。また histamine, NA ならびに AD の収縮反応は、それぞれ H₁ 拮抗剤 mepiramine, α 遮断剤 phentolamine の前処置により競合的抑制を受ける⁶⁰⁾。もっともこれらの反応量は、ウシ腸間膜リンパ管に比べて小さく、最大反応で 1 リンパ分節標本の短縮量は分節長のたかだか 1.5% にすぎない。しかしながら、これらの物質が胸管壁の緊張を生理的に調節しているという可能性を全く否定することはできない。

2. 自発性収縮の頻度・振幅に対する生理活性物質の影響

能動的リンパ輸送様式の主役である自発性収縮の頻度・振幅に対する生理活性物質 catecholamine, prostaglandins の反応性を図18に示した。ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮頻度・振幅は α 受容体刺激により増強し, β 受容体刺激により減弱する⁴¹⁾⁶⁷⁾。ヒツジの膝窩リンパ管における自発性収縮でも同様の傾向が認められる⁷³⁾。ところが 5-HT の場合腸間膜リンパ管の自発性収縮頻度・振幅は増強するものの、膝窩リンパ管の自発性活動に対してはほとんど影響を与えず、反応性に著しい部位差の存在することが知られている⁷³⁾。

自発性収縮の頻度・振幅に対する各種 prosta-

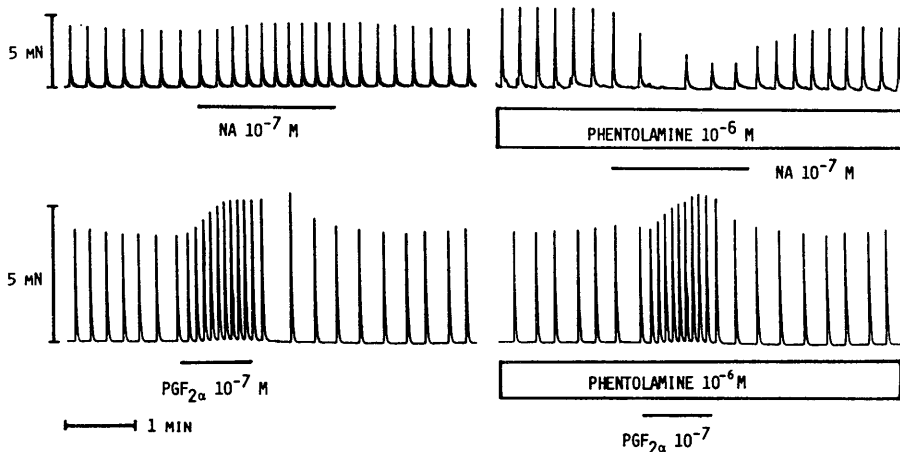


図18 リンパ管の自発性収縮活動に対する noradrenaline(上段), prostaglandin F_{2α}(下段) ならびに α 遮断剤 phentolamine の影響 (Ohhashi & Azuma, 1984⁶⁷⁾)

glandins の作用をまとめると次のように総括できる⁶⁷⁾。① 10^{-8} ~ 10^{-5} M の PGA_2 , PGB_2 , $PGF_{2\alpha}$ はいずれも、用量依存性にウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮頻度・振幅を増加させる。その作用は $PGF_{2\alpha}$ が最も強く、ついで PGA_2 , PGB_2 の順に低下する。 10^{-6} M 6-keto $PGF_{1\alpha}$ も同一リンパ管標本の自発性収縮頻度と振幅を高める。

一方、② 10^{-8} ~ 5×10^{-7} M の PGE_2 , PGI_2 はともに自発性収縮の振幅を用量依存的に抑制するが、自発性収縮頻度にはほとんど影響をおよぼさない。 10^{-6} M PGE_2 , PGI_2 処置により自発性収縮は完全に消失する。リンパ管内皮細胞—リンパ液間における prostaglandin の制御様式を血液循環系⁷⁾⁴⁷⁾ のそれと比較検討することは次の研究課題である。

D. リンパ輸送の神経性調節機序

1. リンパ管平滑筋緊張に対する神経性調節

リンパ管平滑筋の緊張はⅣ. Aの項で述べた壁内に分布する自律神経⁴⁰⁾⁶¹⁾⁷⁰⁾⁸⁷⁾によっても調節されていると考えられる。この可能性を機能的観点より確認した実験結果を示す。図19はウシ腸間膜リンパ管標本より得られた強さ—期間曲線である⁵⁵⁾。標本の基電圧は20V。クロナキナーは $157 \mu s$ である。電気刺激頻度—反応曲線の結果を加味すると、2Hz, 0.5ms, 50V の short train pulse は壁内神経を選択的に興奮させることが判る。この電気刺激に対するウシ腸間膜リンパ管の典型的な反応例を図20に示す⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

大部分の標本は図20—Aのように、10秒間の刺激中急激に張力を発生し、刺激停止と同時に基線レベルに復する。一部の標本では収縮反応に引き続いて、刺激中から弛緩反応に移行する。その弛緩反応は30~60秒で対照レベルに復する short duration type(図20—C)と2~3分の持続時間をもつ long lasting type(図20—B)の2種類に分類される⁵⁷⁾。これらの収縮反応ならびに両種の弛緩反応は 10^{-7} M tetrodotoxin 処置によって完全に抑制される。さらに収縮反応は α 遮断剤(phenoxybenzamine), 交感神経遮

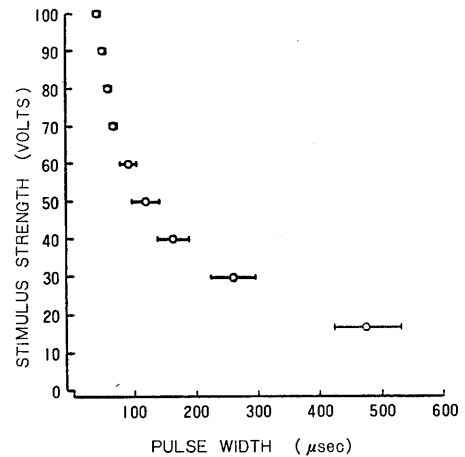


図19 リンパ管標本の強さ—期間曲線 (Ohhashi, et al. 1980⁵⁵⁾)

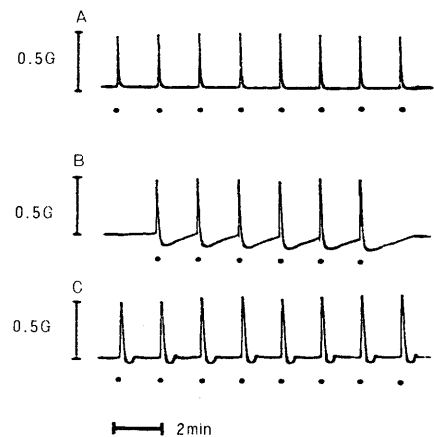


図20 電気刺激 (2Hz, 0.5ms, 50V, 10秒) に対するリンパ管標本の典型的な反応曲線 (Ohhashi & Roddie, 1981⁵⁶⁾)

断剤 (bretylium, guanethidine) によっても完全に抑えられる。一方, short duration type の弛緩反応は β 遮断剤 (propranolol), 交感神経遮断剤 (bretylium) で完全にブロックされるが, long lasting type の弛緩反応はこれらの薬物によりほとんど影響されない。また収縮ならびに両弛緩反応は atropine, hexamethonium の前処置を行ってもその反応量はほとんど変化しない⁵⁷⁾。以上の結果より, ウシ腸間膜リンパ管は壁内に分布する交感神経節後線維の興奮により, 化学伝達物質のノルアドレナリンを遊離し, 収縮あるいは弛緩反応を呈することが実証

された⁵⁷⁾。反応様式は、シナプス後膜、すなわちリンパ管平滑筋細胞膜の $\alpha \cdot \beta$ 受容体の分布密度によって決定されるものと思われる。事実、ウシ腸間膜リンパ管の場合、弁近傍の平滑筋細胞に β 受容体の分布が顕著であり、外因性 noradrenaline の投与により弛緩反応の誘起されることが知られている⁶⁴⁾。

この実験結果はまたウシ腸間膜リンパ管には非アミン・非コリン性の抑制線維の分布してい

る可能性をも示唆する⁵⁷⁾。最近、Ohhashi ら⁶⁶⁾は、免疫組織化学ならびに薬理学的手法を用いてこの抑制線維は VIP を化学伝達物質として示した⁶⁶⁾。

2. 自発性収縮に対する神経性調節

能動的リンパ輸送の主体をなすリンパ管の自発性収縮も、その頻度・振幅が自律神経、とくに壁内に分布する交感神経によって調節されている⁴³⁾⁶⁸⁾。さらにその制御様式はリンパ管それ

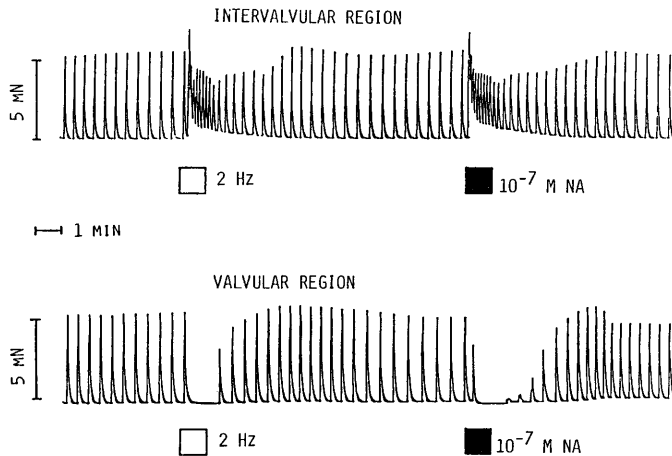


図21 リンパ管の自発性収縮に対する電気刺激 (2Hz, 0.5ms, 50V, 1min) ならびに外因性 noradrenaline (NA) 反応の典型例 (Ohhashi & Azuma, 1984⁶⁸⁾) INTERVALVULAR REGION: 弁を含まない標本, VALVULAR REGION: 弁を含む標本

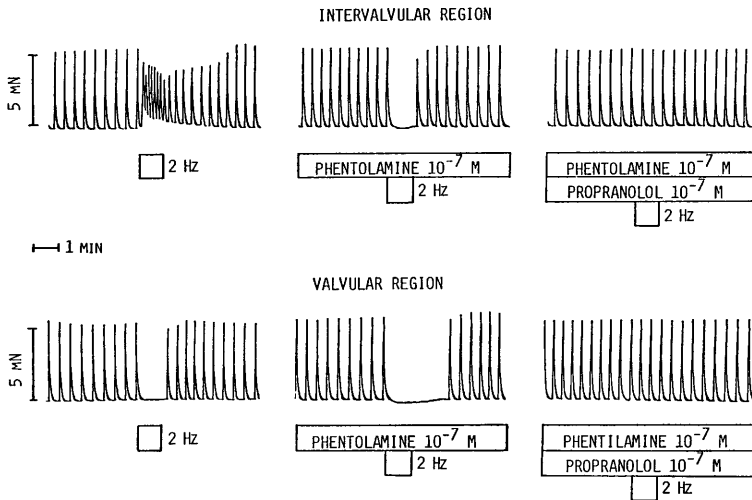


図22 リンパ管の自発性収縮に対する電気刺激 (図21と同一パラメータ) 反応とその反応性におよぼす phentolamine ならびに propranolol の影響 (Ohhashi & Azuma, 1984⁶⁸⁾) INTERVALVULAR REGION: 弁を含まない標本, VALVULAR REGION: 弁を含む標本

自身の部位によって著しく異なる⁶⁸⁾。こうした事実が引き出される根拠となったウシ腸間膜リンパ管標本から得られた実験結果⁶⁸⁾を図21, 22に示す。

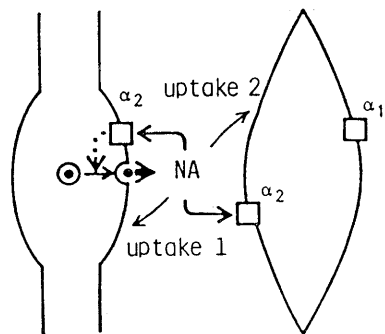
図21上段に示すように、弁を含まない標本の場合、2Hz, 50V, 0.5msの電気刺激により自発性収縮頻度は著明に増加し、その反応は電気刺激頻度(0.5~16Hz)に依存して増強する。同一標本に noradrenaline(NA)を作用させると、電気刺激反応と同様、収縮頻度の著しい増加が認められる。10⁻⁷M tetrodotoxin(TTX)を前処置すると、電気刺激による正の変時作用は完全に抑制されるがNAに対する反応は全く影響を受けない。この電気刺激反応は α 遮断剤 phentolamineの処置により負の変時作用に逆転し、 β 遮断剤 propranololの追加処置により完全に消失する(図22上段)。

一方、弁を含む標本(生理的条件下での歩調取り部を含む)の大部分の場合、図21下段に示すように、同一パラメータの電気刺激を印加すると、既存の自発性収縮は刺激持続中消失する。同一標本に10⁻⁷M NAを添加すると、この電気刺激反応と類似した自発性収縮の消失反応が認められる。10⁻⁷M TTXあるいは10⁻⁶M guanethidineの処置によりこの電気刺激反応は完全に消失するが、NAに対する反応はほとんど影響を受けない。電気刺激反応は β 遮断剤の処置により、わずかな正の変時作用を呈するに至るが、これは α 遮断剤の追加処置により消失する。

以上の実験結果は、リンパ管にみられる自発性収縮の頻度が壁内交感神経によって制御され、catecholamine α 受容体刺激により増強し、 β 受容体興奮により抑制されることを示す。また β 受容体の分布には著しい部位差が存在し、弁近傍では β 受容体が優位を占めている。しかしこの部位差の生理学的意味については今後の検討をまたねばならない。

3. 自律神経—平滑筋接合部の特性

カテコラミン受容体はAhlquist¹⁾以来、 α ・ β の2つにわけて考えられてきた。最近にいた



sympathetic nerve terminal smooth muscle

図23 リンパ管における交感神経—平滑筋接合部機構の特性。破線は negative feedback 機構の存在を表す。

り、 α 受容体の研究にいくつかの大きな進歩がみられる。その1つに交感神経節後線維末端に分布するシナプス前 α 受容体の発見があり³³⁾⁸⁵⁾、血管系ではその機能が十分に解析されている⁸⁸⁾。

α 受容体の解析より得られたリンパ管における自律神経—平滑筋接合部機構の特性⁶⁹⁾を模式的に示したのが図23である。これらの模式図は文献⁶⁹⁾⁶²⁾⁶³⁾を参考にして作製した。リンパ管に分布する交感神経節後線維末端には α_2 受容体が存在し、分泌したノルアドレナリンを介して自己制御的に化学伝達物質の放出を調節する。さらに効果器細胞、すなわちリンパ管平滑筋細胞には親和性を異にする2種類の α 受容体(薬理的解析による α_1 ・ α_2 受容体⁸⁸⁾)が分布、その生理学的意義はいまだ明確ではない。一つの可能性として、神経末端と対面する部分の平滑筋細胞膜に分布する α 受容体は、他の部分の α 受容体よりも noradrenaline 親和性が高く、化学伝達物質の情報を受容しやすくなっていることが示唆されている²⁵⁾²⁹⁾。

また最近、リンパ管に分布する交感神経節後線維ならびにその末端に、化学伝達物質 noradrenaline とともに pancreatic polypeptide グループ(neuropeptide Yを含む)の脳—腸管関連ホルモンが共存し²⁸⁾³⁹⁾、バースト様の電気刺激で分泌され⁷¹⁾、noradrenalineの放出を自己

制御的に抑制していることが示されている⁶⁵⁾。

V. 考 察

以上リンパ管の生理について、機能と形態との相関から、われわれの実験結果を加味して解説した。循環生理学領域において従来とかく看過されがちであったこのリンパ系の研究は、現在ようやくその緒についたにすぎない。今後より多くの同学の士により、この魅力的な研究領域の発展がなされることを願ってやまない。

謝 辞

リンパ系の研究に対し長年ご支援、ご援助を賜りました恩師東 健彦名誉教授（信州大学），ならびにご協力いただいた教員各位に感謝致します。

なおこの研究の一部は昭和56年度日本心臓財団研究奨励賞，昭和56～58年度厚生省循環器病委託研究助成金，昭和57年度山田科学振興財団派遣援助金，昭和58年度三菱財団研究助成金，昭和58年度内藤記念科学振興財団派遣援助金によって行った。

References

- Ahlquist, R. P. (1948) Study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* **153**, 586-600
- Alexander, R. S. (1963) The peripheral venous system. In: Hamilton, W. F. & Dow, P. *Handbook of Physiology, Circulation, Vol. II*, American Physiological Society, Washington D. C., 1075-1098
- Azuma, T., Ohhashi, T. & Sakaguchi, M. (1977) Electrical activity of lymphatic smooth muscles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (NY)* **155**, 270-273
- Azuma, T., Ohhashi, T. & Roddie, I. C. (1983) Bradykinin-induced contractions of bovine mesenteric lymphatics. *J. Physiol. (Lond)* **342**, 217-227
- Benet, H., Luft, J. H. & Hampton, J. C. (1959) Morphological classification of vertebrate and blood capillaries. *Am. J. Physiol.* **196**, 381-390
- Bolton, T. B. (1979) Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* **20**, 197-272
- Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S. & Vane, J. R. (1976) Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins*. **12**, 897-913
- Burch, G. & Sodeman, W. A. (1937) The estimation of subcutaneous tissue pressure by direct method. *J. Clin. Invest.* **16**, 845-850
- Casley-Smith, J. R. & Florey, H. W. (1961) The structure of normal small lymphatics. *Q. J. Exp. Physiol.* **46**, 101-106
- Casley-Smith, J. R. (1977) Lymph and Lymphatics. In: Kaley, G. & Altura, B. M. *Microcirculation, Vol. II*, University Park Press, Baltimore, 423-502
- Casley-Smith, J. R. (1983) The structure and functioning of the blood vessels, interstitial tissues, and lymphatics. In: Földi, M. & Casley-Smith, J. R. *Lymphangiology*, F. K. Schattauer, Stuttgart, 27-164
- Courtice, F. C. & Morris, B. (1953) The effect of diaphragmatic movement on the absorption of protein and of red cells from the pleural cavity. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **31**, 227-238
- Courtice, F. C. (1981) The lymphatic circulation. In: Schwartz, C. J., Werthessen, N. T. & Wolf, S. *Structure and Function of the Circulation, Vol. II*, Plenum Press, New York, 487-602
- Cressman, R. D. & Blalock, A. (1939) The effect of the pulse upon the flow of lymph. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (NY)* **41**, 140-144
- Drinker, C. K. & Yoffey, J. M. (1941) Lymphatics, Lymph, and Lymphoid Tissue, Harvard University Press, Cambridge, 107-132
- Entrup, R., Paiewonsky, D., Hughes, M., Jue, J., Bittar, D. & Wégria, R. (1966) Effect of posture on formation and evacuation of lymph. *Am. J. Physiol.* **210**, 943-949
- Gaddum, J. H. & Picarelli, Z. P. (1957) Two kinds of tryptamine receptor. *Brit. J. Pharmacol.* **12**, 323-328
- Granger, H. J. (1981) Physicochemical properties of the extracellular matrix. In: Hargens, A. R. *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Williams & Wilkins, Baltimore, 21-34
- Guyton, A. C. (1963) A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Cir. Res.* **12**, 399-414
- Guyton, A. C., Granger, H. J. & Taylor, A. E. (1971) Interstitial fluid pressure. *Physiol. Rev.* **51**, 527-594
- Guyton, A. C., Taylor, A. E. & Granger, H. J. (1975) *Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 10-18
- Hall, J. G., Morris, B. & Woolley, G. (1964) Intrinsic rhythmic propulsion of lymph in the

- unanesthetized sheep. *J. Physiol. (Lond)* **180**, 336-349
- 23) Hargens, A. R. (1981) Interstitial osmotic pressures associated with Donnan equilibria. In: Hargens, A. R. *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Williams & Wilkins, Baltimore, 77-86
 - 24) Heller, A. (1969) Über die Fortbewegung der Lymphe in den Lymphgefäßen. *Zentbl. Physiol.* **24**, 1164-1167
 - 25) Hirst, G. D. S. & Neild, T. O. (1980) Evidence for two populations of excitatory receptors for noradrenaline on arteriolar smooth muscle. *Nature*, **283**, 767-768
 - 26) Hogan, R. D. (1981) The initial lymphatics and interstitial fluid pressure. In: Hargens, A. R. *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Williams and Wilkins, Baltimore, 21-34
 - 27) 入沢 宏 (1969) リンパ循環. 生理学体系Ⅲ: 循環の生理学 (松田幸次郎編), 医学書院, 東京, 775-780
 - 28) Jacobowitz, D. M. & Olschowka, J. A. (1982) Bovine pancreatic polypeptid-like immunoreactivity in brain and peripheral nervous system: Coexistence with catecholaminergic nerves. *Peptides* **3**, 569-590
 - 29) Kajiwara, M., Kitamura, K. & Kuriyama, H. (1981) Neuromuscular transmission and smooth muscle membrane properties in the guinea-pig ear artery. *J. Physiol. (Lond)* **315**, 283-302
 - 30) Karnovsky, M. J. (1967) The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J. Cell Biol.* **35**, 213-236
 - 31) 小谷正彦 (1978) リンパ管の構造と機能. *脈管学* **18**, 517-519
 - 32) Landis, E. M. (1927) Microinjection studies of capillary permeability II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *Am. J. Physiol.* **82**, 217-238
 - 33) Langer, S. Z. (1977) Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.* **60**, 481-497
 - 34) Leak, L. V. & Burke, J. F. (1966) Fine structure of the lymphatic capillaries and the adjoining connective tissue area. *Am. J. Anat.* **118**, 785-809
 - 35) Leak, L. V. & Burke, J. F. (1968) Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments. *J. Cell Biol.* **36**, 129-149
 - 36) Leak, L. V. (1970) Electron microscopic observations of lymphatic capillaries and the structural components of the connective tissue-lymph interface. *Microvasc. Res.* **2**, 361-391
 - 37) Lehmann, H. D. (1983) Pharmacology of the lymphatics. In: Földi, M. & Casley-Smith, J. R. *Lymphangiology*, F. K. Schattauer, Verlag, Stuttgart, 707-722
 - 38) Lieben, S. (1910) Über die Fortbewegung der Lymphe in den Lymphgefäßen. *Zentbl. Physiol.* **24**, 27-34
 - 39) Lundberg, J. M., Hökfelt, T., Åuggård, A., Terenius, L., Elde, R., Markey, K., Goldstein, M. & Kinzel, J. (1982) Organization principles in the peripheral sympathetic nervous system: Subdivision by coexisting peptides (somatostatin-, avian pancreatic polypeptide- and vasoactive intestinal polypeptide-) like immunoreactive materials. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 1303-1307
 - 40) Magari, S. (1983) Peripheral and autonomic nerves, sympathetic ganglia, and the lymphatic system. In: Földi, M. & Casley-Smith, J. R. *Lymphangiology*, F. K. Schattauer, Verlag, Stuttgart, 519-534
 - 41) Mawhinney, H. J. D. & Roddie, I. C. (1973) Spontaneous activity in isolated bovine mesenteric lymphatics. *J. Physiol. (Lond)* **229**, 339-348
 - 42) McHale, N. G. & Roddie, I. C. (1976) The effect of transmural pressure on pumping activity in isolated bovine lymphatic vessels. *J. Physiol. (Lond)* **261**, 255-269
 - 43) McHale, N. G., Roddie, I. C. & Thronbury, K. D. (1980) Nervous modulation of spontaneous contractions in bovine mesenteric lymphatics. *J. Physiol. (Lond)* **309**, 461-472
 - 44) McMaster, P. D. (1937) Changes in the cutaneous lymphatics of human beings and in the lymph flow under normal and pathological conditions. *J. exp. Med.* **65**, 347-372
 - 45) McMaster, P. D. (1946) The pressure and interstitial resistance prevailing in the normal and edematous skin of animals and man. *J. exp. Med.* **84**, 473-494
 - 46) Michael, C. C. (1972) Flow across the capillary wall. In: Bergel, D. H. *Cardiovascular Fluid Dynamics*, Academic Press, London, 241-250
 - 47) Moncada, S. & Vane, J. R. (1979) Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* **30**, 292-331
 - 48) 森脇 一 (1943) 人体リンパ管系の組織学的研究. *京都医誌* **40**, 119-151
 - 49) 西丸和義 (1963) 体液循環の研究. *広島医学* **16**, 765-798
 - 50) Ohhashi, T., Fukushima, S. & Azuma, T. (1977) Vasa vasorum within the media of bovine mesenteric lymphatics. *Proc. Soc. Exp.*

- Biol. Med.(NY) **154**, 582-586
- 51) Ohhashi, T., Azuma, T. & Sakaguchi, M. (1978) Transmembrane potentials in bovine lymphatic smooth muscle. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.(NY) **159**, 350-352
 - 52) Ohhashi, T., Kawai, Y. & Azuma, T.(1978) The response of lymphatic smooth muscles to vasoactive substances. Pflügers Arch. **375**, 183-188
 - 53) Ohhashi, T., Azuma, T. & Sakaguchi, M. (1979) Effect of microvibration on activity of ureteral and portal smooth muscles. Am. J. Physiol. **236**, C196-C201
 - 54) Ohhashi, T., Azuma, T. & Sakaguchi, M. (1980) Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. Am. J. Physiol. **239**, H88-H95
 - 55) Ohhashi, T., McHale, N. G., Roddie, I. C. & Thornbury, K. D.(1980) Electrical field stimulation as a method of stimulating nerve or smooth muscle in isolated bovine mesenteric lymphatics. Pflügers Arch. **388**, 221-226
 - 56) Ohhashi, T. & Roddie, I. C.(1981) Neurogenic relaxation in bovine mesenteric lymphatics. J. Physiol.(Lond) **312**, 55-56P
 - 57) Ohhashi, T. & Roddie, I. C.(1981) Relaxation of bovine mesenteric lymphatics in response to transmural stimulation. Am. J. Physiol. **240**, H498-H504
 - 58) Ohhashi, T. & Azuma, T.(1982) Effect of potassium on membrane potential and tension development in bovine mesenteric lymphatics. Microvasc. Res. **23**, 93-98
 - 59) 大橋俊夫, 東 健彦, Roddie, I. C.(1982) リンパ管における prejunctional な α 受容体の存在. 医学のあゆみ **123**, 857-859
 - 60) 大橋俊夫, 東 健彦, 坂口正雄(1982) イヌ胸管壁の機能と形態. 脈管学 **22**, 109-116
 - 61) Ohhashi, T., Kobayashi, S., Tsukahara, S. & Azuma, T.(1982) Innervation of bovine mesenteric lymphatics: From the histochemical point of view. Microvasc. Res. **24**, 377-385
 - 62) 大橋俊夫, 東 健彦(1983) リンパ管平滑筋細胞における postjunctional な α_2 受容体の存在. 日本平滑筋学会雑誌 **19**, 9-13
 - 63) Ohhashi, T., Azuma, T. & Roddie, I. C.(1983) Effect of potassium on adrenergic nerve endings in bovine mesenteric lymphatics. J. auton. Nerv. Syst. **8**, 205-211
 - 64) 大橋俊夫, 福嶋幸代, 東 健彦(1983) ウシ腸間膜リンパ管における弁部の構造と機能. 呼吸と循環 **31**, 533-540
 - 65) Ohhashi, T. & Jacobowitz, D. M.(1983) The effects of pancreatic polypeptides and neuropeptide Y on the rat vas deferens. Peptides **4**, 381-386
 - 66) Ohhashi, T., Olschowka, J. A. & Jacobowitz, D. M.(1983) Vasoactive intestinal peptide inhibitory innervation in bovine mesenteric lymphatics: A histochemical and pharmacological study. Cir. Res. **53**, 535-538
 - 67) Ohhashi, T. & Azuma, T.(1984) Variegated effects of prostaglandins on spontaneous activity in bovine mesenteric lymphatics. Microvasc. Res. **27**, 71-80
 - 68) Ohhashi, T. & Azuma, T.(1984) Sympathetic effects on spontaneous activity in bovine mesenteric lymphatics. Am. J. Physiol. in press
 - 69) Ohhashi, T. & Azuma, T.(1984) Pharmacological characteristics of pre- and postjunctional alpha-adrenoceptors at sympathetic neuro-effector junction in bovine mesenteric lymphatics. submitted for publication
 - 70) 大橋俊夫, 小林茂昭, 塚原重雄, 東 健彦(1984) リンパ管の自律神経支配に関する組織化学的研究. 自律神経 **21**, 29-38
 - 71) Olschowka, J. A. & Jacobowitz, D. M.(1983) The coexistence and release of bovine pancreatic polypeptide-like immunoreactivity from noradrenergic superior cervical ganglia neurons. Peptides **4**, 231-238
 - 72) Pappenheimer, J. R., Renkin, E. M. & Borrero, L. M.(1951) Filtration, diffusion, and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. Am. J. Physiol. **167**, 13-14
 - 73) Roddie, I. C.(1984) Personal communication
 - 74) Rusznyák, I., Földi, M. & Szabó, G. (1967) Lymphatics and Lymph Circulation, Pergamon Press, Oxford, 511-565
 - 75) Sarnoff, S. J.(1955) Myocardial contractility as described by ventricular function curves: Observations on Starling's law of the heart. Physiol. Rev. **40**, 27-34
 - 76) Schad, H., Flowaczny, H., Brechtelschauer, H. & Birkkenfeld, G.(1978) The significance of respiration for thoracic duct flow in relation to other driving forces of lymph flow. Pflügers Arch. **378**, 121-125
 - 77) Schipp, R.(1967) Structure and ultrastructure of mesenteric lymphatic vessels, In: Collette, J. M., Jantet, G. & Schoffeniels, E. New Trends in Basic Lymphology, Birkhäuser, Basel, 50-57
 - 78) Scholander, P. F., Hargens, A. R. & Miller, S. L.(1968) Negative pressure in the interstitial fluid of animals. Science **161**, 321-328
 - 79) Scholander, P. F.(1981) Mechanism of osmosis

- related to interstitial pressure. In : Hargens, A. R. *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Williams & Wilkins, Baltimore, 21-34
- 80) 関 清(1980)リンパ系. 循環:病態生理と診断・治療(竹内 正, 東 健彦, 稲垣義明編), 文光堂, 東京, 153-168.
- 81) Silberberg, A.(1981)The significance of hydrostatic pressure in the fluid phase of a structured tissue space. In : Hargens, A. R. *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Williams and Wilking, Baltimore, 77-86
- 82) Snashall, P. P.(1981)Mucopolysacchride osmotic pressure in the measurement of interstitial pressure. In : Hargens, A. R. *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Williams and Wilkins, Baltimore, 63-70
- 83) Somlyo, A. P. & Somlyo, A. V.(1968)Vascular smooth muscle. I. Normal structure, pathology, biochemistry, and biophysics. *Pharmacol. Rev.* **20**, 197-272
- 84) Somlyo, A. P. & Somlyo, A. V.(1970)Vascular smooth muscle. II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels. *Pharmacol. Rev.* **22**, 251-353
- 85) Starke, E., Endo, T. & Taube, H. D.(1975) Pre- and postsynaptic components in effect of drugs with alpha-adrenoceptor affinity. *Nature* **254**, 440-441
- 86) Taylor, A. E., Granger, D. N. & Brace, R. A. (1977)Analysis of lymphatic protein flux data. I. Estimation of the reflection coefficient and permeability surface area product for total protein. *Microvasc. Res.* **13**, 297-313
- 87) Vajda, J.(1966)Innervation of lymph vessels. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* **14**, 197-208
- 88) Vanhoutte, P. M., Verbeuren, T. J. & Webb, R. C.(1981)Local modulation of adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. *Physiol. Rev.* **61**, 151-247
- 89) Webb, R. C. & Starzl, T. E.(1953)The effect of blood vessel pulsations in lymph pressure in large lymphatics. *Johns Hopkins Hosp. Bull.* **93**, 401-407
- 90) Wégria, R., Zekert, H., Walter, K. E., Entrup, R. W., Deschryver, C., Kennedy, W. & Paiewonsky, D.(1963)Effect of systemic venous pressure on drainage of lymph from thoracic duct. *Am. J. Physiol.* **204**, 284-288
- 91) White, J. C., Field, M. E. & Drinker, C. K. (1933)On the protein content and normal flow of lymph from the foot of the dog. *Am. J. Physiol.* **103**, 34-44
- 92) Wiederhielm, C. A.(1968)Dynamics of transcapillary fluid exchanges. *J. Gen. Physiol.* **52**, 29-63
- 93) Wiederhielm, C. A.(1981)The tissue pressure controversy, a semantic delenma. In : Hargens, A. R. *Tissue Fluid Pressure and Composition*, Williams and Wilkins, Baltimore, 21-34
- 94) Witte, C. L., Clauss, R. H. & Dumont, A. E. (1967)Respiratory gas tensions of thoracic duct lymph: An index of gas exchange in splanchnic tissue. *Ann. Surg.* **166**, 254-262
- 95) Yoffey, J. M. & Courtice, F. C.(1970)*Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex*, Academic Press, London, 1-63
- 96) Zweifach, B. M. & Silberberg, A.(1979)The interstitial-lymphatic flow system. In Guyton, A. C. & Young, D. B. *International Review of Physiology, Cardiovascular Physiology III*, Vol. 18, University Park Press, Baltimore, 215-315

反射性涙分泌機構に関する神経生理学的研究

新家 信行

(大阪大学歯学部口腔生理学講座)

Neurophysiological mechanisms of the reflex lacrimation. Nobuyuki ARAIE (*Department of Oral Physiology, Faculty of Dentistry, Osaka University*)

Neurophysiological mechanisms of the reflex lacrimation were analyzed in anesthetized rabbits. The secretory pattern of the lacrimation elicited by stimulation of the cornea consisted of two phases, that is, a rapid flow phase during stimulation and the subsequent slow flow phase in post-stimulus time. Parasympathetic nerve activities are closely related to the secretory volume in the rapid flow phase of the reflex lacrimation. On the other hand, excitation of the sympathetic nerve depressed the secretion in the rapid flow phase, while it facilitated slightly the secretion in the slow flow phase.

The postganglionic parasympathetic fibers innervating the lacrimal gland showed two responses, i. e., the early and late discharges, when a single electrical shock was applied to the cornea. Their latencies were 68.7 ± 8.7 msec and 173.3 ± 14.2 msec, respectively. The threshold of the late response was about 10 times greater than that of the early one. With moderate anesthesia by pentobarbital or with transection of lateral 1/3 of medulla oblongata at the rostral level of the subnucleus caudalis of the spinal trigeminal nucleus, the late response was abolished whereas the early one was left almost unaffected. It is assumed that the early response is elicited by afferent impulses transmitted via the rostral part of the trigeminal sensory nuclear complex and the late one via the caudal part of the complex and also possibly the reticular formation.

key words: reflex lacrimation, cornea, postganglionic parasympathetic fiber, spinal trigeminal nucleus

I. 結 言

涙は眼球表面の湿潤化, 異物排除, 栄養代謝, および抗菌作用などによって角膜, 結膜を保護する生理的役割をはたしている³⁸⁾。この涙の分泌が三叉神経支配領域, 特に眼球とその周辺顔面部に加えられた刺激により反射性に誘発されることは広く知られている²⁾⁷⁾¹³⁾⁴⁰⁾。しかし反射性涙分泌の背後にある神経生理学的機構については今日なお十分に解明されていない。

従来より涙分泌は自発性分泌, 反射性分泌, 薬物誘発性分泌, および情動性分泌などにわけられてきた⁷⁾。これらはその分泌様式から便宜的に分類されたものであるが, 涙腺が交感, 副交感両自律神経系により二重支配をうけて涙を分泌すると考えられていることから¹⁾¹⁸⁾²²⁾²⁵⁾³⁸⁾⁴³⁾⁶⁰⁾, 反射性涙分泌においてもこれら両自律神

経系が拮抗的, あるいは協調的に分泌量の調節を行なっていると推察される。したがって, その反射機序の詳細を明らかにするためには三叉神経系を介する求心性入力に対する自律神経活動の応答様式と涙分泌量変化につき明らかにする必要がある。

本研究はウサギ主涙腺を対象として角膜刺激時の涙分泌量と涙腺支配副交感神経性節後線維の放電応答を記録分析して, 反射性涙分泌における分泌量調節の神経機構を検索したものである。

II. 実験方法

実験には体重 1.8~3.8kg の雄性成熟ウサギ 41羽を用いた。α-chloralose(40mg/kg i. v.) と urethane(500mg/kg i. v.) の麻酔下に気管カニューレの挿入, 刺激電極, および記録電極の装着などの処置を行ない, 麻酔導入から5時間以上経過した後浅麻酔下で実験を行なった。非

動化が必要な場合には **pancuronium bromide** (Mioblock, Sankyo Co., 150 μ g/kg i. v.)を投与し人工呼吸下に実験を行なった。

A. 刺激方法

反射性涙分泌を誘発させるため、顔面の三叉神経支配部位に機械的刺激、および電気刺激を加えた。機械的刺激としては手術用無鉤鉗子を用いて上唇、耳介、舌前方部、下眼瞼をピンチ刺激した。一方、電気刺激には同心円表面電極(中心部が直径2mmの陰極、外周部が直径6mmの陽極)を用い、これを開眼させたウサギの角膜、または眼瞼結膜に軽く接触させ、持続0.1 msec、強度0.5~10 mA、頻度10Hzの矩形波で刺激した。

交感神経活動の影響を調べるためには頸部交感神経幹の電気刺激を行なった。このため極間距離2mmの受皿型刺激電極を神経幹に装着し、持続0.05 msec、強度3 mA、頻度30Hzの矩形波刺激を加えた。

B. 自律神経遮断法

涙腺支配の交感、副交感両自律神経系を個々に遮断して反射性涙分泌に対する影響を検討した。副交感神経性節前線維は顔面神経とともに顔面神経管に入り側頭骨中の顔面神経膝の近傍で大錐体神経としてわかれた後、翼口蓋神経節に至りここで節後線維となる。一方、交感神経線維は頸部交感神経幹をとおり上頸神経節で節後線維となった後に大錐体神経に合流して翼口蓋神経節に達する¹⁸⁾⁴⁰⁾⁵⁹⁾。したがって、反射性におこる交感神経活動を遮断するためには頸部交感神経幹の切断を行なった。また、副交感神経活動のみの遮断には神経切断にかえて顔面神経膝部で神経線維を電気凝固した。これには電極として先端部0.5 mm以外を絶縁した歯科用15番リーマを茎乳突孔より顔面神経管内に約1 cm挿入し、電気刺激により著明な涙分泌が誘発されるのを確認した後(Fig. 6 A), 4~10 mAの直流通電にて電気凝固を行なった。実験終了後、顔面神経管内の神経束を露出させ肉眼的に凝固部位を確認した。

C. 涙分泌量の測定方法

ウサギの頭部を脳定位固定装置に固定後、外眼角眼瞼結膜に開口する主涙腺排出管に微小ポリエチレン管(内径200~300 μ m)を挿入した。この他端を圧力トランスデューサー(Nihonkohden Co., LPU-0.1)に接続し、涙分泌にともなう分泌圧変化をペングラフに記録して分泌量の指標とした。1回の涙分泌量測定終了ごとに圧力トランスデューサーに取り付けたクランプを緩め内圧を解放した。分泌圧上昇値から涙分泌量への換算は、実験終了後にマイクロシリンジを用いて一定量のリンガー液を同じポリエチレン管に注入して得た圧力変化の校正値をもとに計算を行なった。

D. 涙腺支配副交感神経性節後線維の放電活動記録方法

翼口蓋神経節で節後線維となった涙腺支配副交感神経は眼窩内で三叉神経の分枝である涙腺神経に合流して涙腺に至る⁴⁸⁾⁵¹⁾。したがって副交感神経性節後線維の遠心性活動はこの部位にて記録した。眼球の損傷を避けるため、大脳皮質摘出後に脳の側から眼窩後壁を取り除いて涙腺、および涙腺神経を露出させた。この神経線維束を涙腺腺体から慎重に分離、切断し、その切断中枢端に極間距離1 mmのエルジロイ線(直径250 μ m)双極電極を装着した。神経活動は差動増幅器を介してオシロスコープにて観察するとともにデータレコーダに収録し、後日signal processor(Sanei Co., 7T08)を用いてspike-frequency histogramを作成した。

神経線維の伝導速度測定にはback averaging法⁴⁾²⁸⁾を用いた。このため2組の双極電極を神経幹に装着し、末梢部電極で記録された単一神経線維のインパルスを送りとして中枢部電極からの神経幹での反応をmini-computer(Nihonkohden Co., ATAC-2300)を用いて加算平均した。トリガー信号と神経幹での反応との時間差はインパルスが2組の電極間(3 mm)を伝導するに要した時間と考えられ、この値より伝導速度を算定した。

なお、副交感神経性節後線維の活動記録に際しては、交感神経の反射性活動の混入を除くた

め両側の頸部交感神経幹を切断した。

Ⅲ. 実験結果

A. 刺激部位と反射性涙分泌量

三叉神経支配顔面領域の機械的刺激（上唇，舌前方部，耳介，下眼瞼のピンチ），または電気刺激（角膜）により誘発される反射性涙分泌量は刺激部位によって相違した。刺激側主涙腺排出管よりの涙分泌量は Fig. 1 に示した分泌量曲線の如く，角膜，および下眼瞼の刺激で特に多量であった。上唇，舌前方部，耳介など他の顔面部の刺激によっても反射性に涙の排出が認められたが，分泌量の点から眼球とその周辺組織への刺激がより有効であった。次に角膜刺激と眼瞼結膜刺激について誘発される反射性涙分泌量を比較した。同一刺激条件（強度 10mA，持続 0.1msec，頻度 10Hz の矩形波）による 30 秒間の電気刺激で，角膜刺激により上眼瞼，下眼瞼の場合に比べて刺激中約 3 倍量の涙液分泌が誘発された (Fig. 2)。

上記の如く反射性涙分泌の誘発には角膜が最も有効な刺激部位であることが明らかになったことから，以下の実験においては角膜刺激による反射性涙分泌を対象としてその神経機構を検索した。

B. 反射性涙分泌の分泌経過

角膜刺激により反射性に誘発される涙分泌の経過を分泌速度について検討した (Fig. 3)。刺激前安静時の分泌速度は 0.3~0.9 μ l/min であった。30 秒間の角膜電気刺激（強度 10mA，持続

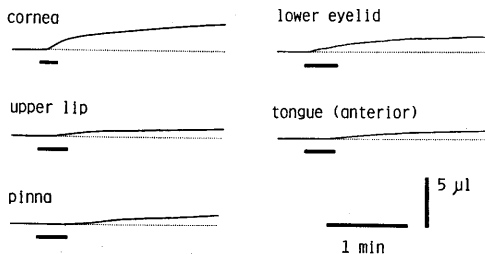


Fig. 1. Lacrimal secretion induced by electrical and mechanical stimulation applied to various parts of the face. These actual recordings show the pressure curve obtained during stimulation period indicated by underlying bars.

0.1msec，頻度 10Hz の矩形波刺激)により刺激開始 2~4 秒後に涙分泌が始まり約 15 秒で分泌速度は最大値に達した。その後わずかに速度は低下するものの，刺激中は 10 μ l/min 以上

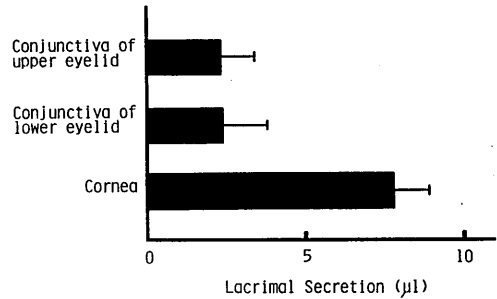


Fig. 2. Lacrimal secretion induced by electrical stimulation of the same intensity to the conjunctivae of the upper and lower eyelids and cornea. Abscissa shoes the secretory volume accumulated for 30 sec stimulation. Solid bars and horizontal lines indicate the mean volume and the standard deviation of 5 animals.

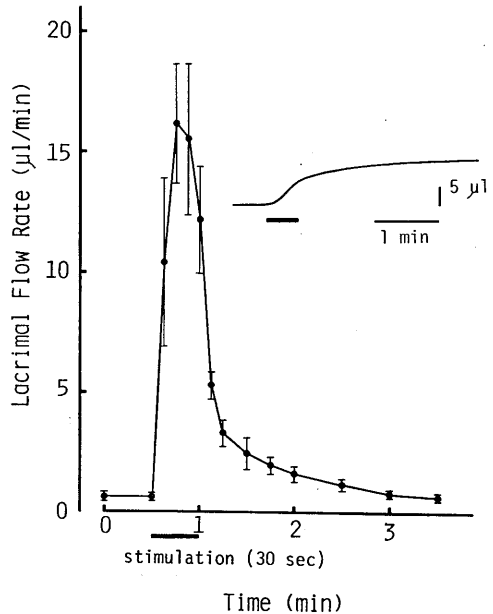


Fig. 3. Time course of the flow rate in the reflex lacrimation elicited by stimulation of ipsilateral cornea. Circles and vertical lines indicate the mean of the flow rate and the standard deviation of the data obtained from 5 animals, respectively. The inset shows an example of the actual recording.

(10.4~16.1 μ l/min)の平均分泌速度が持続する急速な分泌経過であった。一方、刺激終了後、分泌速度は著明に減少し15秒後には平均3.3 μ l/minとなった。以後1分以上にわたり緩徐な分泌が続き安静時の分泌速度に戻った。Fig. 3に挿入した分泌量曲線はこの経過の一例を示したものである。このように反射性涙分泌は、刺激中の急速な分泌(以下、速分泌相とする)と刺激終了後の緩徐な分泌(以下、持続分泌相とする)とからなる2相性の分泌経過であった。

C. 反射性涙分泌の速分泌相、および持続分泌相における交感、副交感両自律神経系の関与

交感、副交感両自律神経系活動が前記の速分泌相、および持続分泌相のそれぞれにいかなる役割を果たしているかに関し、支配神経の刺激実験、切断実験を行い検討した。

1. 交感神経活動の影響

涙腺支配交感神経の節前線維を含む頸部交感

神経幹に電気刺激を加えることにより同側主涙腺より Fig. 4A に示すような緩徐な涙分泌が認められた。その分泌経過には角膜刺激で誘発される反射性涙分泌 (Fig. 4B) にみられた速分泌相は認められなかった。交感神経刺激と角膜刺激を同時に行なった場合には反射性に誘発されるはずの速分泌相は著しく抑制され、他方、交感神経刺激終了後に持続分泌相の促進が観察された (Fig. 4C)。これらの刺激実験から交感神経の活動が反射性涙分泌においてその速分泌相を抑制し持続分泌相では交感神経性分泌を誘発することが推察される。

この点を明確にするため各分泌相に対する頸部交感神経幹切断の影響を検討した。Fig. 5は角膜刺激強度と反射性涙分泌量との関係を交感神経の切断前後で比較したものである。30秒間の角膜電気刺激(持続0.1msec, 頻度10Hz)中の分泌量を速分泌(相)量, また刺激終了後1分間の分泌量を持続分泌(相)量とし

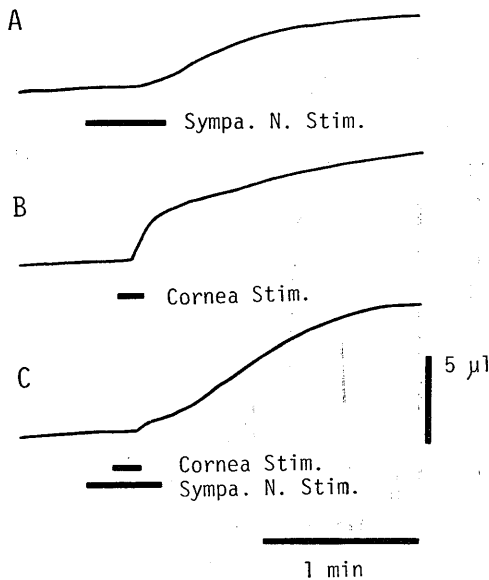


Fig. 4. Effect of sympathetic nerve stimulation on the reflex lacrimation induced by cornea stimulation. These recordings show the pressure curve obtained when ipsilateral cervical sympathetic trunk(A), ipsilateral cornea(B) and both of them(C) were stimulated by electrical shock. Underlines indicate the stimulation period.

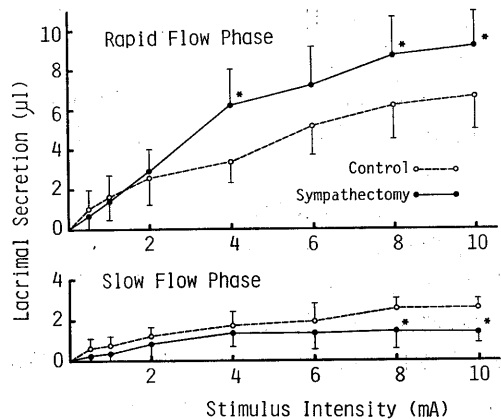


Fig. 5. Effects of sympathectomy on the relationship between the secretory volume of the reflex lacrimation and the intensity of cornea stimulation. The lacrimal secretion in the rapid and slow flow phases indicate the secretory volume accumulated during 30 sec stimulation, and that during 1 min after stimulation. Open and closed circles in the figure represent the mean values of 6 rabbits before and after cutting bilateral cervical sympathetic nerve trunks, respectively. Vertical lines show ± 1 SD. The significant difference at the level of $p < 0.05$ (t-test) is indicated by asterisks.

て測定し、それぞれ安静時分泌量を差し引いて反射性分泌量を求めた。図に示したように交感神経切断前の涙分泌量は角膜刺激が強くなるにしたがい増加し、この際、速分泌(相)量は持続分泌(相)量の1.8~2.7倍(平均2.3倍)であった(図中、破線)。頸部交感神経幹切断により反射性涙分泌量は図中、実線の如く変化した。すなわち、速分泌相においては4mA以上の刺激強度で切断前に比べ分泌量に1.4~1.9倍(平均1.5倍)の有意な増加が認められた($P < 0.05$, tテスト)。一方、持続分泌相においては切断後に分泌量が減少し、特に8mA以上の強い刺激の場合には切断前のおよそ2分の1に有意な減少を示した($P < 0.05$, tテスト)。これは図から明らかかなように、切断前の強い刺激に应答した持続分泌相の増加が切断後には認められないためである。

以上の実験結果から、反射性涙分泌の速分泌相においては交感神経活動により分泌が抑制され、また持続分泌相においては強い求心性刺激に应答した緩徐な交感神経性の分泌が誘発されることが明らかとなった。

2. 副交感神経活動の影響

前記結果に示される如く交感神経性に誘発される反射性涙分泌の量は比較的少なく、また速分泌相には交感神経性の抑制が働くことから、涙腺支配の交感神経が反射性涙分泌の分泌量を調節する主要な分泌神経であるとは考えられない。この点を検討するため涙腺支配の副交感神経について節前線維の刺激、および凝固を行ない涙分泌反射に対する影響を調べた。

Fig. 6Aは顔面神経膝付近で副交感神経を電気刺激(強度4mA, 持続0.1msec, 頻度20Hz)の矩形波刺激した時の刺激側主涙腺よりの涙分泌量曲線である。交感神経刺激の場合とは逆に刺激開始直後に急速な涙分泌が生じ、刺激中はほぼ一定の分泌速度で著明な涙分泌が認められた。この節前線維を電気凝固し反射性の副交感神経活動を遮断することにより角膜刺激で誘発される反射性涙分泌は著明に変化した。すなわち、Fig. 6Cに示す如く速分泌相は完全に消失

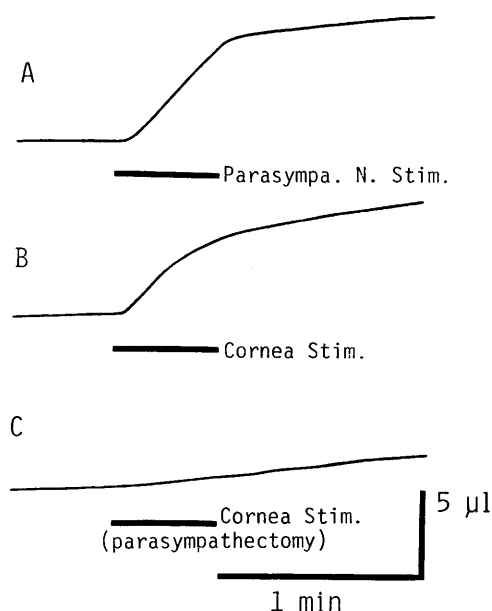


Fig. 6. Effects of electrical stimulation and coagulation of parasympathetic nerve fibers on the lacrimation. A: Lacrimation induced by the parasympathetic nerve stimulation. B: The reflex lacrimation elicited by electrical stimulation of the cornea. C: The reflex lacrimation elicited by cornea stimulation after coagulation of the parasympathetic nerve. Underlines indicate the stimulation period.

し、持続分泌相が僅かに認められるものの分泌量は著しく減少した。このことより副交感神経系は反射性涙分泌に強く関与し主導的役割を果しているといえる。

D. 涙腺支配副交感神経性節後線維の反射性放電応答

前記の実験結果から、角膜刺激による反射性涙分泌において主に副交感神経を介してその分泌量の調節が行なわれると考えられる。故に、反射性涙分泌の神経機構を明らかにするため涙腺支配副交感神経について節後線維の反射性放電活動を記録分析した。

1. 副交感神経性節後線維活動と反射性涙分泌量との関係

Fig. 7Cは刺激側の涙腺支配副交感神経性節後線維から記録した反射性放電の spike-frequency histogram である。図中に下線部で

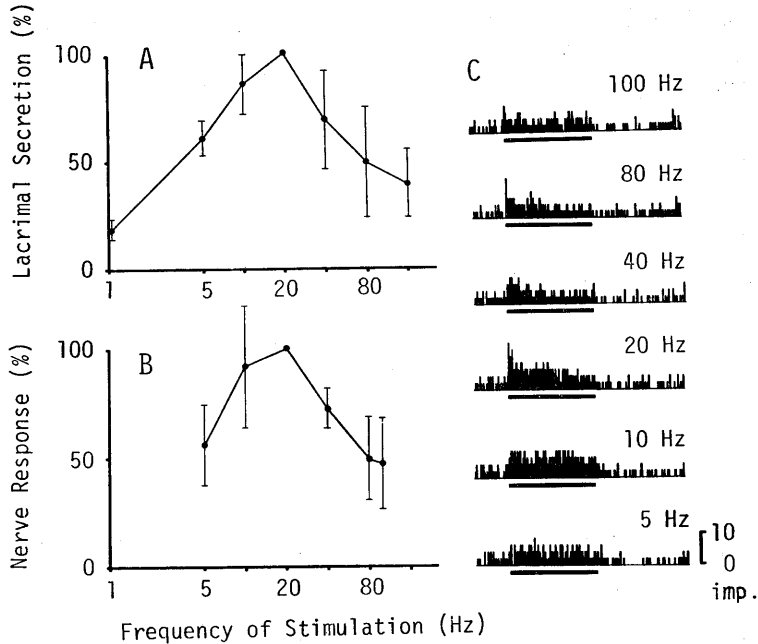


Fig. 7. The secretory volume of lacrimation and number of impulses of the postganglionic parasympathetic fibers elicited by cornea stimulation at varying frequencies. A: The secretory volume accumulated for the stimulus period(30 sec). B: The impulse numbers elicited for the stimulus time (10 sec). C: Spike-frequency histograms of the parasympathetic fibers. Underlining bars indicate the period of stimulation. In A and B, the mean values of 5 animals are shown as percent change to the maximum response to 20 Hz stimulation. Vertical bars show ± 1 SD.

示した角膜電気刺激(強度 10mA, 持続 0.1msec の矩形波)に対応して神経の放電数が増加し、刺激の終了とともに自発放電の水準に回復した。その放電数は刺激頻度に応じて変化し、10~20Hz の刺激頻度で反射性放電数は最大となった。20Hz での刺激期間中に得られた総放電数を基準(100%)として各刺激頻度における総放電数の相対値を示したのが Fig. 7A である。この放電数と涙分泌量とを比較するため、20 Hz 角膜刺激中の反射性涙分泌量を基準(100%)として刺激頻度の変化にともなう分泌量変化の相対値を求めた(Fig. 7 B)。図より反射性放電、反射性涙分泌ともに刺激頻度 10~20 Hz により最大の反応が得られた。また他の刺激頻度においてもこれら両者は近似した値を示すことから、この副交感神経性節後線維の放電活動によって涙分泌量が調節されるものと考えられる。

2. 角膜単発刺激に対する副交感神経性節後線維の放電応答

back averaging 法を用いて計測した副交感神経性節後線維の伝導速度は平均 0.72 ± 0.21 m/sec(n=9)であった(Fig. 8 C)。この値より記録した遠心性神経は無髄線維であると考えられる。

角膜に単発電気刺激(持続 0.1msec, 矩形波)を加えると Fig. 8A に示した如く潜時の異なる 2 群の反射性放電が刺激側の涙腺支配副交感神経性節後線維に誘発された。2 群の反射性放電はその角膜刺激閾値が異なり、短潜時の放電(以下、短潜時放電とする)は 0.22 ± 0.08 mA (n=5)、長潜時の放電(以下、長潜時放電とする)は 2.45 ± 1.24 mA と、長潜時放電は短潜時放電の約10倍の値であった。この神経線維束より機能的単一神経につき記録を行なった結果、1 本の神経線維が異なった潜時で 2 度応答する

ことが明らかとなった (Fig. 8B). 12本の節後線維から測定した応答潜時は短潜時放電が 68.7 ± 8.7 msec, 長潜時放電が 173.3 ± 14.2 msec であ

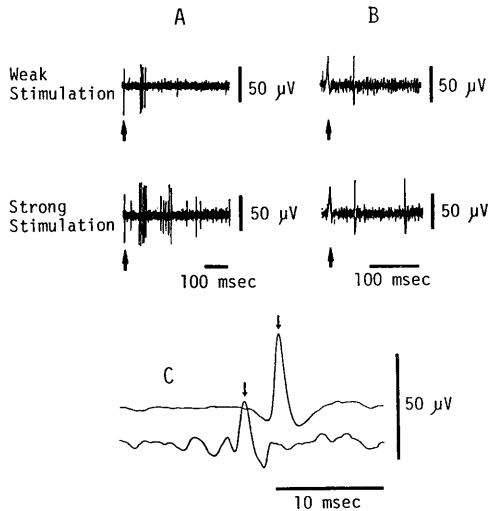


Fig. 8. Reflex discharges of parasympathetic nerve fibers activated by single electrical shock applied to the cornea. A: Multifiber recording. B: Single fiber recording. C: Conduction velocity measurement by the center triggered averaging method. The upper and lower traces are the averaged response of the triggered spike and that recorded at the nerve trunk, respectively.

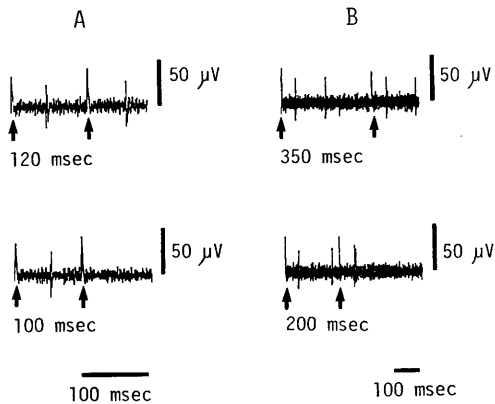


Fig. 9. Excitability changes tested by the double shock method. The late response was depressed when the C-T interval was less than 210 msec, while the early response was depressed at the at the interval shorter than 110 msec. Stimulus artifacts are indicated by arrows in the figure.

った。

3. 2群の反射性放電応答の性質

角膜に2連刺激を加え、その刺激間隔を変化させると前記の2つの反射性放電はそれぞれ異なった刺激応答性を示した (Fig. 9). すなわち、2連刺激の間隔を縮めることにより約 210 msec 以下で2番目の刺激に対する長潜時放電応答が消失するのに対し、短潜時放電は約 110 msec 以下の刺激間隔で2番目の刺激に反応しなくなった。このことは2群の反射性放電の発現過程に差があることを示している。この2群の放電に関与する反射経路の性質を調べるために全身麻酔剤の影響を検討した。Fig. 10A は pentobarbital sodium (Somnopentyl, PITMAN MOORE INC.) の静脈内投与前後での反射性放電を比較した spike-frequency histogram である。少量の麻酔剤 (10 mg/kg) の投与によっては短潜時放電はほとんど変化しなかった。これに対し、長潜時放電は麻酔剤投与後数十秒からすでに抑制が認められた。30 mg/kg の投与量では長潜時放電は著明に抑制され、また短潜時放電にも抑制が認められた。なお、2群の反射性放電は麻酔剤の投与量をさらに増加すればともに消失した。このように長潜時放電は pentobarbital sodium の影響をうけて抑制されやすいことが明らかとなったが、一般にバルビツール酸誘導体は反射弓のシナプス伝達を抑制し、また脳幹網様体を抑制する²⁷⁾⁵³⁾。一方、本実験においては遠心性神経を露出させるため除皮質を行ない、一部実験では四丘体上丘前端レベルでの除脳を行なったが2群の反射性放電にはあまり影響が認められなかったことからこれら反射が下部脳幹を介するものと推察される。したがって短潜時放電と長潜時放電は下部脳幹の異なる反射経路を介し、長潜時放電は脳幹網様体のより多くのシナプスを経由する反射であると考えられる。

角膜電気刺激により角膜のみならず眼球内部組織も刺激される可能性があることから、局所麻酔剤を用いて角膜表面麻酔を行ない検討した。Fig. 10B の histogram に示す如く 0.1%

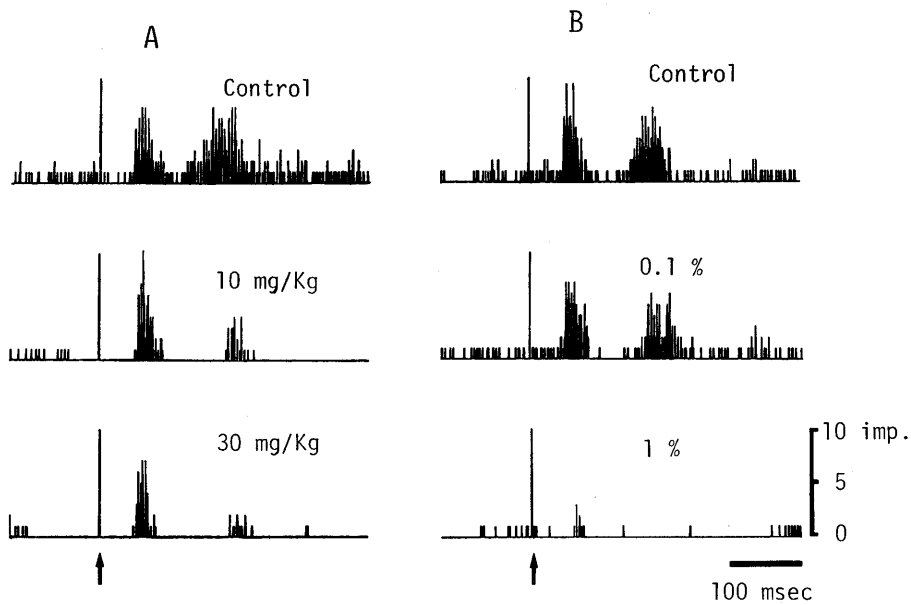


Fig.10. Effects of the general and local anesthesia on the early and late discharges. Each histogram shows numbers of impulses to 10 successive stimulation, and the bin width is 5 msec. Stimulus artifacts are indicated by arrows. A: Effects of general anesthesia with pentobarbital sodium. B: Effects of local anesthesia of the cornea with Xylocaine.

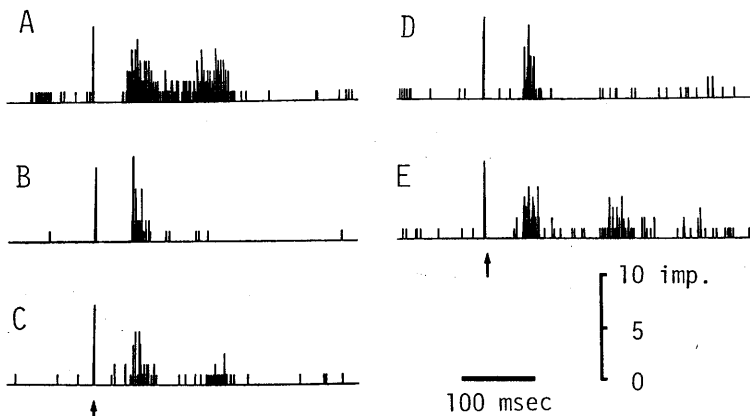


Fig.11. Effects of transection of the brainstem on the reflex responses of the postganglionic parasympathetic fibers. A: Control responses. B: Cooling of the brainstem at the obex. C: Transection of the brainstem at a level 1 mm rostral to the obex. D: Transection at a level 3 mm rostral to the obex. E: Transection at a level 3 mm rostral to the obex, but the stimulus intensity was about 3 times that of D.

Xylocaine 溶液の角膜表面塗布によっては反射性放電にほとんど変化は認められなかった。しかし1%溶液塗布によっては短潜時放電、長潜時放電ともにほぼ消失した。このことより2群

の反射性放電活動が角膜感覚受容器の興奮から生じた求心性入力により誘発されると考えられる。

角膜の感覚入力は延髄三叉神経知覚核群に投

射している。2群の反射性放電誘発に關与する求心性神経機構を檢討するため、延髓の部分冷却実験、および切断実験を行なった。Obex(門)周囲の刺激側延髓を表面より約20℃のリンガー液注水を行なって約30秒間冷却することにより長潜時放電には著明な抑制が認められた。一方、短潜時放電の抑制は軽度であった(Fig. 11 B)。冷却後、時間経過とともに長潜時放電は徐々に回復し、20~30分後には冷却前の状態に戻った。この obex 周囲の冷却によって三叉神経脊髄路核ニューロンの活動性が可逆的に低下したと考えられる。次に obex 付近の刺激側延髓外側1/3の横切断を行ない2群の反射性放電に対する影響を調べた。obex より1 mm 吻側での切断により長潜時放電は著明に抑制され(Fig. 11 C)、さらに Obex より3 mm 吻側での切断によっては Fig. 11 D の histogram に示した如く長潜時放電はほぼ完全に消失した。この時、短潜時放電の抑制は冷却の場合と同様に軽度であった。実験終了後、組織学的に切断レベルの検討を行なった結果、obex より3 mm 吻側は三叉神経脊髄路核尾側亜核のほぼ吻側端にあっていた。この横切断により三叉神経脊髄路、および脊髄路核内での連絡が遮断されることから、長潜時放電は主として尾側亜核を介して誘発されることが明らかとなった。なお、2群の反射性放電を誘発させるために用いた角膜刺激強度は10mAであったが、延髓横切断後、約3倍の刺激強度(25~30mA)に達すると再び長潜時の反射性放電が出現した(Fig. 11 E)。しかし切断前にみられた長潜時放電に比べその潜時は 192.7 ± 16.8 msec とやや延長する傾向にあった。

IV. 考 察

角膜刺激により誘発される著明な反射性涙分泌は2相性であった。すなわち刺激中に多量の涙が急速に分泌される速分泌相と刺激終了後に認められる緩徐な持続分泌相である。吉川²⁴⁾はウサギ涙腺動脈へアセチルコリンを注入することにより6~18 μ l/minの流出速度で涙分泌がみられることを報告したが、この値は本実験の

速分泌相の分泌速度(10.4~16.1 μ l/min)にはほぼ一致している。この速分泌相は涙腺支配の副交感神経活動の遮断により消失した。従来より副交感神経の切断や障害による涙分泌不全が報告されているが⁴⁰⁾⁴¹⁾⁵⁰⁾、本実験においても分泌量の著明な減少がみられた。これは速分泌相の消失によることから、反射性涙分泌においては副交感神経性に誘発される速分泌相によって分泌量が主として調節されるといえる。

速分泌相の発現には涙腺腺房における急速な涙の分泌機転が関与すると考えられるが、一般に外分泌腺では腺房を取り囲む筋上皮細胞の収縮により分泌液の排出が促進されると考えられている³⁴⁾⁶¹⁾。Emmelin et al.¹⁴⁾はネコの耳下腺において副交感性分泌神経刺激の開始直後に筋上皮細胞は最大に収縮し腺房細胞よりの分泌活動が遅れて亢進することを報告した。ウサギ涙腺にも筋上皮細胞は存在し副交感神経の支配をうけている²¹⁾³⁹⁾。Kikkawa & Imai²⁶⁾はウサギ涙腺動脈にアセチルコリンを注入した時に誘発される涙分泌について分泌初期の筋上皮細胞収縮による排出促進を示唆した。本実験において反射性涙分泌の速分泌相前半に分泌速度の増加が顕著なのは筋上皮細胞の収縮に起因すると思われる。

このように速分泌相は副交感神経性に誘発されるが、同時に交感神経性に抑制をうけている。そのため頸部交感神経幹の切断により反射性涙分泌量は約1.5倍に増加した。この抑制には恐らく交感神経活動の α 作用である血管収縮³⁾が関与し、涙腺腺細胞への血液供給の減少によりその分泌能が低下するものと思われる。一方、腸管平滑筋において交感神経性節後線維の神経伝達物質であるノルアドレナリンがその α 作用により副交感神経終末からのアセチルコリン遊離を抑制することや⁵⁾²⁹⁾⁴⁴⁾、交感神経刺激が同様の現象をおこすこと⁵⁾が報告されている。この点に関し腺組織の自律神経については未だ報告をみないが、同様の抑制機構を介し涙腺の副交感神経性分泌を交感神経活動が直接に抑制する可能性も考えられる。

涙腺支配副交感神経は速分泌相、すなわち角膜刺激の期間中に放電頻度が増加し、刺激終了後はすみやかに自発放電の水準に戻った。しかし刺激終了後の持続分泌相にも副交感神経性の涙分泌が関与することは頸部交感神経幹の切断後も持続分泌相にほぼ一定量の涙の排出が認められることから明らかである。これは速分泌相の多量の涙分泌で生じた涙腺内導管の膨張により、分泌量の一部が排出遅延をおこしたものと考えられる。

吉川²⁴⁾および Botelho et al.⁸⁾はウサギ涙腺動脈にアドレナリン作働性薬物を注入することにより緩徐で持続的な涙分泌(1~3 $\mu\text{l}/\text{min}$)が誘発されることを示した。本実験においては角膜刺激が強い場合に持続分泌相で交感神経性の涙分泌が誘発された。近年、交感神経活動と涙に含まれる蛋白質の関係について検討された。涙には albumin, および prealbumin が多量に含まれるがこの他に lysozyme, peroxidase, lactoferrin, 分泌型 Ig A, Ig G などの抗菌作用を有する蛋白質が存在し⁹⁾³⁶⁾⁵²⁾⁵⁸⁾, ウサギにおいては副涙腺のみならず主涙腺からも分泌されることが明らかになっている¹²⁾。これら蛋白質の分泌も交感神経性、ならびに副交感神経性に調節されると報告されているが¹⁶⁾¹⁹⁾⁴⁶⁾⁵⁷⁾, 副交感神経の作用は涙腺細胞で交感神経の働きを促進する間接作用であるとの最近の報告もある¹⁰⁾。本実験では涙の成分分析を行っていないが、交感神経性分泌をともなう持続分泌相においては蛋白質濃度の高い涙が分泌されると推察される。一方、速分泌相では分泌された多量の水分により蛋白質が希釈され、その濃度は低下すると考えられる。したがってこれら反射性涙分泌各相の生理的役割については次のように推察される。すなわち、反射性涙分泌誘発の刺激となった角膜表面の異物は副交感神経性に速分泌相の多量の涙で洗い流され、角膜為害性の強い刺激の場合には持続分泌相で蛋白質に富む交感神経性分泌が清浄殺菌と創傷の治癒促進に働くものと考えられる。

涙腺支配副交感神経性節後線維はその伝導速

度より無髄のC線維であると考えられる。Ruskell⁴⁸⁾⁵¹⁾は翼口蓋神経節から発して涙腺神経に合流する副交感神経性節後神経について、ウサギおよびサルで電子顕微鏡的にその線維構成を調べほとんどが無髄神経であることを報告した。また、涙腺内に存在する神経線維についてもその多くが無髄であり、少数の有髄線維は求心性神経であるとの報告もある²³⁾⁴⁹⁾。

この節後線維は角膜の単発電気刺激に対し潜時の異なる2群の反射性放電応答を示した。これら2群の反射性放電は潜時の他に角膜刺激閾値も異なり、長潜時放電は短潜時放電に比べ約10倍大きな刺激閾値であった。角膜の表面麻酔の結果、反射性放電は角膜感覚受容器の興奮で生じた感覚入力により誘発されることが明らかとなった。角膜は三叉神経第1枝により神経支配をうける。その求心性神経は無髄神経(C線維)、および細い有髄神経(A δ 線維)よりなるが¹⁷⁾³²⁾, A δ 線維も角膜内では髄鞘を失なうため感覚受容器は自由神経終末のみとなる⁴⁵⁾⁶²⁾。しかし、ラット角膜において電子顕微鏡的に形態の異なる2種類の求心性自由神経終末が報告され機能的な差異が示唆されている²⁰⁾。自由神経終末はFrey¹⁵⁾により痛覚の受容器であるとされたが、現在では触覚、圧覚、温度覚等の受容もすることが知られている。Lele & Weddell³¹⁾はこの角膜の感覚についてヒトで詳細な研究を行ない、痛覚のみならず触覚、温覚、冷覚の存在することを明らかにした。角膜の温覚については現在も論議があるものの⁶⁾¹⁷⁾, 本実験で示された角膜刺激に応答する2群の反射性放電の閾値の差にはこれらの角膜感覚が関与し、弱刺激で出現する短潜時放電は触覚をおこす非侵害性刺激により、また長潜時放電は痛覚をおこす強い侵害性の刺激によって誘発されるものと考えられる。

角膜の感覚神経の延髄投射は最近ネコについてHRP法により検討された。Panneton & Burton⁴²⁾は角膜支配一次求心性線維が延髄三叉神経知覚核群の吻側部と尾側部に分離して投射し、主に主知覚核と obex 付近の尾側亜核と

に終止することを報告した。本実験において obex より 3mm 吻側での延髄外側 1/3 横切断により長潜時放電が消失した。組織学的に同部はほぼ尾側亜核の吻側端にあたることより長潜時放電は尾側亜核を介する感覚入力によって誘発されることが明らかとなった。一方、短潜時放電はこの切断によりあまり影響をうけなかったことから知覚核群の吻側部、恐らく主知覚核を介するものと考えられる。従来より三叉神経知覚核群内での機能局在がヒトについて臨床的に観察されている。すなわち、obex 付近の病変により尾側亜核、およびそこに至る一次求心性神経が障害された患者では、ほとんど触覚の異常なしに同側顔面の痛覚と温度感覚が減弱、あるいは消失する³⁰⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾。また、主知覚核の障害によっては顔面の触覚が選択的に減弱、消失する³⁵⁾⁴⁷⁾。本実験において尾側亜核の離断により侵害性刺激で誘発される長潜時放電が消失したことは知覚核群内での上記機能局在に一致する結果といえる。

翼口蓋神経節に副交感性節前線維を送る涙腺神経核に関し、最近 Contreras et al.¹¹⁾ はラットについて顔面神経核レベルの外側網様体上唾液核³⁷⁾の腹側に涙腺神経核ニューロンが存在することを HRP 法により示唆した。三叉神経知覚核群から涙腺神経核への線維連絡は未だ報告をみないが、本実験結果より少なくとも 2つの経路があると推察される。すなわち短潜時放電発現に関与する主知覚核からの経路と長潜時放電発現に関与する尾側亜核からの経路である。後者は 2 連刺激、および pentobarbital 麻酔の影響から、より多シナプス性に脳幹網様体を経由する反射弓であると考えられる。また、延髄横切断により消失した長潜時放電が角膜刺激強度を極めて強くすると再び出現することから、さらに別の経路が存在する可能性も考えられる。

短潜時放電と長潜時放電の潜時の違いが生じる理由として、それぞれの異なった感覚入力と反射弓により角膜から涙腺神経核までの求心性情報伝達時間に差ができることが考えられる。

またこの点に関し、遠心性節前線維の差が関与している可能性も考えられる。Libet & Tosaka³³⁾ はウサギ上頸神経節において、1つの神経節ニューロンに数本の節前線維が収束し、その B 線維と C 線維からの入力に対し神経節細胞は 2 発の活動電位を発生することを報告している。同様に Suzuki & Sakada⁵⁶⁾ はラットの顎下神経節において同一の節後ニューロンが B ならびに C 節前線維の収束をうけ異なった潜時で 2 発の放電応答を示すことを観察した。ウサギの翼口蓋神経節においても他の自律神経節と同じく、1つの涙腺支配節後ニューロンが B ならびに C 線維からなる複数の伝導速度の異なった節前線維の接続をうけ、本実験結果の示す如く、1本の節後線維が角膜の単発刺激に対して異なった潜時で 2 度の放電応答を発生するものと考えられる。

以上本実験より、角膜刺激で誘発される反射性涙分泌には交感、副交感両自律神経系が関与し、主に分泌量を調節する副交感神経活動の中核神経機構には角膜からの感覚入力の性質により異なる反射弓が関与していることが示唆された。

V. 結 論

1) ウサギ主涙腺における反射性涙分泌の誘発には角膜が最も有効な刺激部位である。

2) 角膜刺激により誘発される反射性涙分泌には交感、副交感両自律神経系が関与している。

3) 交感神経により初期分泌抑制と強い角膜刺激に応答した緩徐な涙分泌が誘発される。副交感神経は急速で多量の涙分泌を誘発し、主として分泌量の調節に関与している。

4) 角膜単発刺激に対し涙腺支配副交感神経性節後線維は異なった潜時で 2 度の反射性応答を示した。

5) 短潜時の反射性放電は角膜への非侵害性刺激により三叉神経知覚核群の吻側部を介して誘発される。長潜時放電は侵害性刺激に応答し、主として尾側亜核を介しておこり短潜時放

電に比べより多シナプス性に脳幹網様体を経由することが明らかとなった。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った大阪大学歯学部口腔生理学講座、河村洋二郎教授に対し衷心より謝意をあらわし、併せてこの研究に対し種々御協力いただいた教室員各位に深く感謝する。また本研究に際し、御便宜と御鞭撻を頂いた本学歯学部歯科麻酔学講座、松浦英夫教授に厚く御礼申し上げます。

本研究は一部、文部省科学研究費（奨励研究 A. No. 577721, No. 57771190）の補助による。

本論文の一部は第57回日本生理学会大会（昭和55年，神戸），第64回近畿生理学談話会（昭和57年，京都），29th General Session of IUPS（1983, Sydney），および Satellite Symposium on Secretion of 29th IUPS（1983, Camden）においてそれぞれ発表した。

References

- 1) Aberg, G., Adler, G. & Wikberg, J. (1979) Inhibition and facilitation of lacrimal flow by β -adrenergic drugs. *Acta Ophthalmol.* **57**, 225-235
- 2) Adler, F. H. (1965) *Physiology of the eye*, 1st Ed., The lacrimal apparatus, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 30-41
- 3) Alquist, R. P. (1948) A study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* **153**, 586-600
- 4) Appenteng, K., Morimoto, T. & Taylor, A. (1980) Fusimotor activity in masseter nerve of the cat during reflex jaw movements. *J. Physiol. (Lond.)* **305**, 415-431
- 5) Beani, L., Bianchi, C. & Crema, A. (1969) The effect of catecholamines and sympathetic stimulation on the release of acetylcholine from the guinea-pig colon. *Br. J. Pharmacol.* **36**, 1-17
- 6) Beuerman, R. W. & Tanelian, D. L. (1979) Corneal pain evoked by thermal stimulation. *Pain* **7**, 1-14
- 7) Botelho, S. Y. (1964) Tears and the lacrimal gland. *Sc. Amer.* **211**, 78-86
- 8) Botelho, S. Y., Goldstein, A. M. & Mortinetz, E. V. (1973) Norepinephrine-responsive beta-adrenergic receptors in rabbit lacrimal gland. *Am. J. Physiol.* **224**, 1119-1122
- 9) Broekhuysse, R. M. (1974) Tear lactoferrin: a bacteriostatic and complexing protein. *Invest. Ophthalmol.* **13**, 550-554
- 10) Bromberg, B. B. (1981) Autonomic control of lacrimal protein secretion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **20**, 110-116
- 11) Contreras, R. J., Gomez, M. M. & Norgren, R. (1980) Central origins of cranial nerve parasympathetic neurons in the rat. *J. Comp. Neurol.* **190**, 373-394
- 12) Dartt, L. A. & Botelho, S. Y. (1979) Protein in rabbit lacrimal gland fluid. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **18**, 1207-1209
- 13) Eglitis, I. (1964) The gland. In: Prince, J. H. *The rabbit in eye research*, 1st Ed., Chap. 3, Charles C. Thomas, Springfield, 38-55
- 14) Emmelin, N., Garrett, J. R. & Ohlin, P. (1974) Secretory activity and the myoepithelial cells of salivary glands after duct ligation in cats. *Archs. Oral Biol.* **19**, 275-283
- 15) Frey, M. von (1894) Beiträge zur physiologie des schmerzsinns. *Sitzungsbeich. d. Sachsische Akad. d. Wissensch. z. Leipzig*, **46**, 185-196
- 16) Friedman, Z. Y., Lowe, M. & Selinger, Z. (1981) β -adrenergic receptor stimulated peroxidase secretion from rat lacrimal gland. *Biochim. Biophys. Acta* **675**, 40-45
- 17) Giraldez, F., Geijo, E. & Bermonte, C. (1979) Response characteristics of corneal sensory fibers to mechanical and thermal stimulation. *Brain Res.* **177**, 571-576
- 18) Goldstein, A. M., Palau, A. & Botelho, S. Y. (1967) Inhibition and facilitation of pilocarpine-induced lacrimal flow by norepinephrine. *Invest. Ophthalmol.* **6**, 498-511
- 19) Herzog, V. & Fahimi, H. D. (1976) Intracellular distinction between peroxidase and catalase in exocrine cells of rat lacrimal gland; a biochemical and cytochemical study. *Histochemistry* **46**, 273-286
- 20) Hoyes, A. D. & Barber, P. (1976) Ultrastructure of the corneal nerves in the rat. *Cell Tiss. Res.* **172**, 133-144
- 21) 飯田昌春 (1954) 涙腺の筋上皮細胞. *日本眼科学会雑誌* **58**, 38-41
- 22) Iwatsuki, N. & Petersen, O. H. (1978) Membrane potential, resistance, and intercellular communication in the lacrimal gland: effects of acetylcholine and adrenaline. *J. Physiol. (Lond.)*, **275**, 507-520
- 23) Kato, Y. (1958) A histological study of the distribution of nerves in the human lacrimal gland. *Jap. J. Ophthalmol.* **2**, 103-108
- 24) 吉川太刀夫 (1969) 涙腺分泌機構に関する研究, 第2報 涙腺分泌電位 (外部誘導電位および細胞内電位) とその成因について. *日本眼科学会雑誌* **73**, 1016-1030

- 25) Kikkawa, T.(1970)Secretory potentials in the lacrimal gland of the rabbit. *Jap. J. Ophthalmol.* **14**, 247-262
- 26) Kikkawa, T. & Imai, Y.(1973) Physiological studies on the mechanism of lacrimal secretion. *Jap. J. Ophthalmol.* **17**, 183-193
- 27) Killam, E. K.(1962)Drug action on the brain-stem reticular formation. *Pharmac. Rev.* **14**, 175-223
- 28) Kirkwood, P. A. & Sears, T.(1975) Spike triggered averaging for the measurement of single unit conduction velocities. *J. Physiol. (Lond.)***245**, 58p-59p
- 29) Kosterlitz, H. W., Lydon, R. J. & Watt, A. J. (1970)The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory α - and β -adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmac.* **39**, 398-413
- 30) Kunc, Z.(1970)Significant factors pertaining to the results of trigeminal tractomy. In : Hassler, R. & Walker, A. E. *Trigeminal neuralgia ; Pathogenesis and pathophysiology*, Chap. 14, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 90-100
- 31) Lele, P. P. & Weddell, G.(1956)The relationship between neurohistology and corneal sensibility. *Brain* **79**, 119-154
- 32) Lele, P. P. & Weddell, G.(1959)Sensory nerves of the cornea and cutaneous sensibility. *Exp. Neurol.* **1**, 334-359
- 33) Libet, B. & Tosaka, T.(1969) Slow inhibitory and excitatory postsynaptic responses in single cells of mammalian sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol.* **32**, 43-50
- 34) Linzell, J. L. (1955) Some observations on the contractile tissue of the mammary glands. *J. Physiol.(Lond.)***130**, 257-267
- 35) Lisney, S. J. W.(1982) Destruction of the trigeminal main sensory nucleus and disturbances of facial sensation in man. In : Matthews, B. & Hill, R. G. *Anatomical, physiological and pharmacological aspects of trigeminal pain*. Excerpta Medica, Amsterdam, 7-13
- 36) Little, J. M., Centifanto, Y. M. & Kaufman, H. E.(1969)Immunoglobulins in human tears. *Am. J. Ophthalmol.* **68**, 898-905
- 37) Matsuo, R., Yamamoto, T. & Kawamura, Y. (1980)Morphological and functional evaluation of the superior salivatory nucleus in rabbits. *Exp. Neurol.* **68**, 147-157
- 38) 水川 孝 (1971)涙の生理, 日本眼科学会雑誌 **75**, 1-21
- 39) 水川 孝, 大鳥利文(1961)涙腺の細胞化学的研究 (1)ウサギ涙腺の Alkaline Phosphatase について, 日本眼科紀要 **12**, 317-325
- 40) Mutch, J. R.(1944)The lacrimation reflex. *Br. J. Ophthalmol.* **28**, 317-336
- 41) 野村恭也(1971)Vidian neurectomy. 耳鼻と臨床 **17**, 155-159
- 42) Panneton, W. M. & Burton, H. (1981) Corneal and periocular representation within the trigeminal sensory complex in the cat studied with transganglionic transport of Horseradish Peroxidase. *J. Comp. Neurol.* **199**, 327-344
- 43) Parod, R. J. & Putney, J. W. Jr(1978)An alpha-adrenergic receptor mechanism controlling potassium permeability in the rat lacrimal gland acinar cell. *J. Physiol.(Lond.)***281**, 359-369
- 44) Paton, W. D. M. & Vizi, E. S.(1969) The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip. *Br. J. Pharmac.* **35**, 10-28
- 45) Prince, J. H. (1964) Cornea, trabecular region and sclera. In : Prince, J. H. *The rabbit in eye research*, 1st Ed., Chap. 6, Charles C. Thomas, Springfield, 86-139
- 46) Putney, J. W., VandeWalle, C. M. & Leslie, B. A.(1978)Stimulus-secretion coupling in the rat lacrimal gland. *Am. J. Physiol.* **235**, C188-C198
- 47) Rowbotham, G. F. (1939) Observation on the effects of trigeminal denervation. *Brain* **62**, 364-380
- 48) Ruskell, G. L.(1965)The orbital distribution of the sphenopalatine ganglion in the rabbit. In : Rohen, J. *The structure of the eye. Symposium II*, Schattauer, Stuttgart, 355-368
- 49) Ruskell, G. L.(1968)The fine structure of nerve terminations in the lacrimal glands of monkeys. *J. Anat.* **103**, 65-76
- 50) Ruskell, G. L.(1969)Changes in nerve terminals and acini of the lacrimal gland and changes in secretion induced by autonomic denervation. *Z. Zellforsch.* **94**, 261-281
- 51) Ruskell, G. L.(1971)The distribution of autonomic post-ganglionic nerve fibres to the lacrimal gland in monkeys. *J. Anat.* **109**, 229-242
- 52) Sapse, A. T., Bonavida, B., Stone, W. & Sercarz, E. E. (1969) Proteins in human tears. I. Immunoelectrophoretic patterns. *Arch Ophthalmol.* **81**, 815-819
- 53) Sharpless, S. K.(1970)Hypnotics and sedatives ; 1. The barbiturates. In : Goodman, L. S. & Gilman, A. *The pharmacological basis of therapeutics*, 4th Ed., Chap. 9, Macmillan, New York, 98-120
- 54) Sjoquist, Q. (1938) Studies on pain conduction in the trigeminal nerve. A contribution to the

- surgical treatment of facial pain. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, suppl. **17**, 93-121
- 55) Stopfold, J. S. (1924) The function of the spinal nucleus of the trigeminal nerve. *J. Anat.* **59**, 120-128
- 56) Suzuki, T. & Sakada, S. (1972) Synaptic transmission in the submandibular ganglion of the rat. *Bull. Tokyo dent. Coll.* **13**, 145-162
- 57) Thörig, L., Van Haeringen, N. J., Timmermans, P. B. M. W. M. & Van Zwieten, P. A. (1982) Alpha-adrenoceptor control of peroxidase secretion from rat lacrimal gland cells in vitro. *Exp. Eye Res.* **35**, 29-41
- 58) Van Haeringen, N. J., Ensink, F. T. E. & Glasius, E. (1978) The peroxidase-thiocyanate-hydrogenperoxide system in tear fluid and saliva of different species. *Exp. Eye Res.* **28**, 343-347
- 59) Warwick, R. (1976) The orbital autonomic nervous system. In: *Anatomy of the eye and orbit*, Chap. 8, Saunders, Philadelphia, 396-405
- 60) Whitwell, J. (1961) Role of the sympathetic in lacrimal secretion. *Brit. J. Ophthal.* **45**, 439-445
- 61) Young, J. A. & Van Lennep, E. W. (1977) Morphology and physiology of salivary myoepithelial cells. In: *Crane, R. K. International review of physiology; Gastrointestinal physiology II*, **12**, Chap. 4, University Park Press, Baltimore, 105-125
- 62) Zander, E. & Weddell, G. (1951) Observations on the innervation of the cornea. *J. Anat.* **85**, 68-99



生後発育期のマウス骨格筋フィラメント間距離

小野寺 昇

(東京慈恵会医科大学第一生理学教室)

1, 0 lattice spacing of skeletal muscle during postnatal growth in mice.

Sho ONODERA (Department of Physiology, The Jikei University School of Medicine, Minato-ku, Tokyo 105)

1, 0 lattice spacing of extensor digitorum longus muscles of mice (ICR) during growth (2~12 weeks) were measured *in situ* by X-ray diffraction method. 1, 0 lattice spacing of EDL was 35.4 ± 0.27 (mean \pm SD, N=33) nm. No significant difference between spacings in EDL's of each aged mice was observed.

key words : 1, 0 lattice spacing, growth, skeletal muscle, extensor digitorum longus

I. 結 言

生後発育期の骨格筋には、筋断面積、筋長および筋線維長の増大などの形態的变化と、筋力増加などの機能的变化がみられる。筋収縮張力の決定因子の1つとしてフィラメント間距離(格子間隔)があげられる。Schoenberg⁷⁾は、張力発生に格子間隔が関係していることを理論的に示唆し、Godt, et al³⁾とBerman, et al²⁾は、それを実験的に示した。この格子間隔の変化が、生後発育期の張力増加の1要因となりうるかを明らかにするために、X線回折法を用いて検討した。

II. 実験方法

実験材料には、2週令から12週令のICR系マウス(オス)の長趾伸筋(EDL)を用いた。飼育は、固型飼料CA-1(日本クレア)および水の自由摂取で行った。

Fig. 1に生体より摘出したマウスEDLのRock液中(酸素供給)での時間経過に伴う格子間隔($d_{1,0}$)の変化を示した。摘出後経時的に格子間隔($d_{1,0}$)は、小となった。これは、摘出した筋肉が経時的に硬直に陥ることを示唆するので、摘出骨格筋では、正確に生体内での格子間隔を測定することは困難であると考えた。そこで生体内に最も近い環境下における標本の作製

を試みた。

体重測定後、体重から見積った適量のウレタンおよびネブタール(混合比は1:2)を用いて麻酔した。被験筋を支配する血管系および神経を保持したまま長趾伸筋を露出し、膝および足関節角度を90度に固定し、筋長をノギスで測定した。その後、遠位の腱のみを切断した。固定用スタンドにマウスの四肢を固定し、遠位の腱をマニプレーターに接続した。被験筋の中央部にX線が照射されるように固定用スタンド調節した。筋長は、先に測定した長さに固

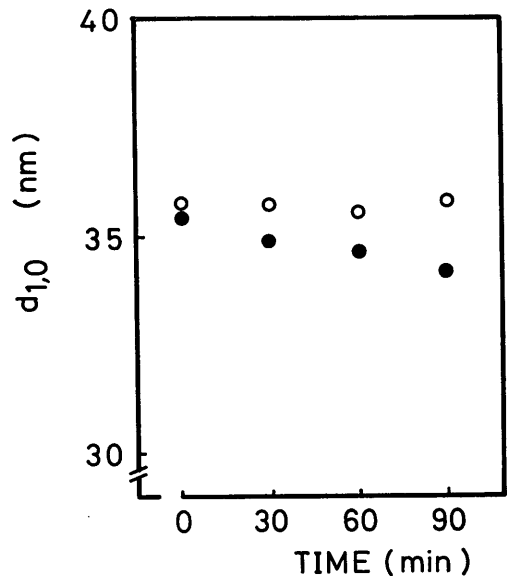


Fig. 1. Time dependence of 1, 0 lattice spacing after the dissection. ●: EDL suspended in Rock's solution, ○: EDL *in situ*.

定した。乾燥を防ぐために被験筋をマイラーで包んだ。この方法により得られた格子間隔($d_{1,0}$)の経時的变化を Fig. 1 に示した。格子間隔($d_{1,0}$)はほぼ一定の値をとることが示されたので、本測定はこの方法を用いて行った。

格子間隔($d_{1,0}$)の測定は、X線回折法によった。ミラー、モノクロメーターカメラで赤道反射を撮影した⁴⁾。標本からフィルム(コダックX線フィルム, DEF-5)までの距離(カメラ距離)は、315mmであった。回折像を撮影したフィルムを拡大投影器(Nikon, V-12)に投影し、1, 0反射の距離を求めた。この距離から1, 0回折角を求め、格子間隔($d_{1,0}$)を算出した。

X線源には、回転対陰極型発生装置(定格焦点面積 $0.1 \times 1\text{mm}^2$, RU-200, 理学電機)を用いた。波長は、Cu- α の0.154nmであった。チューブ電流は、30mA、電圧は、40kV、X線源からモノクロメーターまでの距離は、250mm、見込み角は6度とした。露出時間は、20分とした。測定時の室温は、19~20℃であった。

III. 結 果

Table 1 に生後発育期各時点での体重、筋長および格子間隔($d_{1,0}$)を示した。体重は、9週令まで高い増加率を示した。その後、大きな増加はみられなかった。筋長は、5週令まで高

い増加率を示した。筋長は、12週令時には2週令時の150%に達した。

格子間隔($d_{1,0}$)の全測定値の平均は、35.4nmで、最高値の3週令が36.1nm、最低値の6週令が35.0nmであった。各週令間の格子間隔($d_{1,0}$)に有意な差を認めることができなかった。

IV. 考 察

EDLの筋長は、5週令まで顕著な増加を示した。これらの傾向は、勝田⁶⁾、春日ら⁵⁾の報告とほぼ一致する。

春日らは、生後発育期8週令付近での筋線維中央部の筋節長が両端に比べ引き伸ばされていることを示し、この時期には、筋線維長の増加が筋節数生成より先に起こるためであると考察した⁵⁾。

摘出骨格筋の筋節長を伸展により変化せしめると格子間隔($d_{1,0}$)は、容積を一定に保って変化する¹⁾。発育期に筋線維長が容積を一定に保って変化するると仮定すると、春日らの結果から格子間隔($d_{1,0}$)は、8週令時には3.2%減少することが期待できる。しかし、今回の測定では、有意な変化を認めることができなかった。この差異は、今回のX線回折法による測定誤差が2%と見積られること、春日らの測定は、単一線維について行われたのに対し、今回の

Table 1.

age(weeks)	body weight(g)	muscle length(mm)	$d_{1,0}$			mean(nm)
2	7.8	10.7	35.1	35.1	35.5	35.2
3	13.6	12.4	35.7	36.2	36.3	36.1
4	16.5	14.3	34.9	35.5	35.7	35.4
5	24.7	15.0	34.6	35.0	35.5	35.0
6	26.0	15.0	34.7	35.0	35.5	35.1
7	27.1	15.0	35.2	35.4	36.0	35.5
8	31.1	16.0	35.1	35.6	36.2	35.6
9	35.1	16.1	34.4	35.6	35.7	35.2
10	35.2	16.1	35.0	35.1	35.1	35.1
11	35.4	16.0	34.8	35.0	35.6	35.1
12	35.5	16.1	35.3	35.5	36.1	35.6

1, 0 lattice spacings ($d_{1,0}$) were measured in EDL's of three mice in each age.

$d_{1,0}$ は、X線照射部位のすべての線維からの平均値であること、さらに、EDLが紡錘筋であるため照射部位が線維中央部に限局されないことなどによると考えられる。

フィラメント間距離は、フィラメント間の静電反発力、Van der Waal 力および細胞骨格の弾性などにより決定されると考えられる⁸⁾。今回の結果は、生後発育期において構成タンパク質の組成変化などがこれらの因子を変化せしめることはないことを示唆する。さらに、生後発育期の筋力増加の決定因子に、フィラメント間距離の変化を考慮する必要は、ないと考えたい。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜わった東京慈恵会医科大学、第一生理学教室、増田 允教授、馬詰良樹助教授に深謝いたします。

本研究は、文部省科学研究費、特定研究「発育期の体力に関する基礎的研究」により行われた。

参 考 文 献

- 1) April, F. W., Brandt, P. W. & Elliott, G. F. (1971) The myofilament lattice: Studys on isolated fibers. 1 The constancy of the unit-cell volume with variation in sarcomere length in a lattice in which the thin-to-thick myofilament ratio is 6:1. *J. Cell. Biol.* **51**, 72-82
- 2) Berman, R. M. & Maughan, D. W. (1982) Axial elastic modulus as a function of relative fiber width in relaxed skinned skeletal muscle fibers. *Pflügers Arch.*, **393**, 99-103
- 3) Godt, R. E. & Maughan, D. W. (1981) Influence of osmotic compression on calcium activation and tension in skinned muscle fibers of the rabbit. *Pflügers Arch.* **391**, 334-337
- 4) Huxly, H. E., Brown, W. & Holmes, K. C. (1965) Constancy of axial spacing in frog sartorius muscle during contraction. *Nature*, **206**, p1358
- 5) 春日規克, 馬詰良樹 (1983) 生後発育にともなうマウス骨格筋線維長と筋節長の変化. *体力科学* **32**, 134-139
- 6) 勝田 茂 (1979) 骨格筋線維の生後発育に関する光顕的, 電顕的研究. *体育学研究* **24**, 201-208
- 7) Schoenberg, M. (1980) Geometrical factors influencing muscle force development. 1 The effect of filament spacing upon axial force. *Biophys. J.*, **30**, 51-68
- 8) Umazume, Y. & Kasuga, N. (1984) Radial stiffness in relaxed and rigor skinned muscle fibers. *Biophys. J.*, in press.

生理学教科書の引用文献分析

山崎 茂明・裏田 和夫
(東京慈恵会医科大学医学情報センター図書館)

Citation analysis of a Physiology textbook. Shigeaki YAMAZAKI and Kazuo URATA (*The Jikei University School of Medicine Library*)

I. はじめに

医学教育を行う上の学習源として、教科書は第一に挙げなければならない主要な教育メディアである。教科書に掲載されている知識は、各専門分野で評価が確立したスタンダードな知見から成り立っている。研究者にとっての主要な情報源が学術雑誌であるとするれば、教科書は学生や研修医向きの情報源である。植村⁴⁾は、教科書を「読者の対象とされた医学生もしくは研修医が、定められた学習期間内にすべての内容をほぼ完全に習得してしまうことが期待される目的をもって書かれたもの」と定義している。アメリカにおいて、各専門領域別に編集された内科研修医向きの教科書が、Allyn¹⁾によってリストされている。また、小規模医学図書館向きのコア・テキストブックが、Brandon²⁾により1965年から発表されており1983年に最新のリストが示されている。このBrandonのリストに挙げられている教科書には、学部学生向きのものも含まれている。

さて、教科書の位置を他の印刷メディアとの比較において図示してみよう(図1)。教科書の情報源は、主として雑誌論文と単行本から構成されている。単行本は、他分野の教科書や専門書からなり、雑誌論文は原著、総説、解説など多様である。そして、教科書の内容は、全書(大系)、データブック、マニュアルなどに

変換されてゆくのではないだろうか。なお、このような科学文献情報の流れについては、Subramanyam³⁾が全体図を示している。

それにしても、医学教育の主要な情報源である教科書を対象とした調査は、あまり行われていないようである。本論文は、生理学分野に限定し、その代表的教科書の一つである W. E. Ganong “Review of medical physiology”(Lange Pub.)を対象として、その引用文献を分析することにより、教科書の特性を明らかにすることを試みたものである。

II. 対象と方法

調査対象として選んだ W. E. Ganong の “Review of medical physiology” は、1963年に初版が刊行されて以来、2年ごとに改版がなされている。4版からは、「医科生理学展望」(東京、丸善)として日本語訳が刊行されている。ちなみに、ポルトガル語、ドイツ語、イタリア語、スペイン語、ポーランド語、フランス語などでの翻訳版も刊行されている。Brandon リストにも挙げられており、生理学分野の代表的教科書といえる。

この1版(1963年)から10版(1981年)までを対象とし、その全引用文献を調査データとした。集計は、すべて手作業で行った。総引用文献数の変化、単行本と雑誌との引用比、雑誌引用ランク、雑誌引用文献の経時変化、そして主題分布と引用文献の年齢などを調査した。

III. 調査結果と考察

A. 総引用文献数の変化と単行本・雑誌引用との比較

表1に示すように、引用文献総数は、版を追って増大しており、言及しなければならない基礎知識量が増加していることが裏付けられる。1963年の1版で147の引用数であったものが、1981年の10版で358となり、総数で2.4倍となっている。引用文献を単行本の引用と

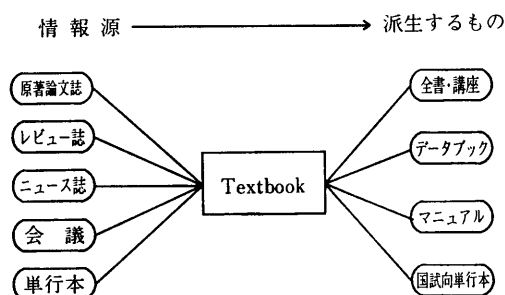


図1. 教科書の情報源と教科書から派生するもの

表1. 版次による引用文献数の変化

版(刊行年)	単行本	雑誌	合計
1 (1963)	76(51.7%)	71(48.3%)	147
2 (1965)	87(43.5%)	113(56.5%)	200
3 (1967)	93(41.7%)	130(58.3%)	223
4 (1969)	86(38.2%)	139(61.8%)	225
5 (1971)	89(38.5%)	142(61.5%)	231
6 (1973)	83(36.6%)	144(63.4%)	227
7 (1975)	78(32.0%)	166(68.0%)	244
8 (1977)	81(31.3%)	178(68.7%)	259
9 (1979)	95(30.2%)	220(69.8%)	315
10 (1981)	101(28.2%)	257(71.8%)	358
合計	869(35.8%)	1560(64.2%)	2429

表2. Ganong の教科書で引用されている雑誌の順位リスト

順位	誌名	引用数	百分比	累積百分比
1	N Engl J Med(A)	328	21.0	21.0
2	Physiol Rev(A)	247	15.8	36.9
3	Science(A)	121	7.8	44.6
4	Scientific American(A)	107	6.9	51.5
5	Fed Proc(A)	79	5.1	56.5
6	Ann New York Acad Sci(A)	65	4.2	60.7
7	Ann Rev Physiol(A)	53	3.4	64.1
8	Br Med Bull(E)	39	2.5	66.6
9	Am J Med(A)	35	2.2	68.8
10	Physiologist(A)	33	2.1	71.0
11	American Scientist(A)	32	2.1	73.0
12	Pharmacol Rev(A)	31	1.9	75.0
13	Mod Concepts Cardiovasc Dis(A)	30	1.9	76.9
14	Cold Spring Harbor Symp Quant Biol(A)	18	1.2	78.1
15	Hospital Practice(A)	17	1.1	79.2
16	Am J Physiol(A)	16	1.0	80.2
17	Circulation(A)	15	1.0	81.2
18	Physiol Physicians(A)	15	1.0	82.2
19	Nature(E)	13	0.8	82.9
20	Proc Roy Soc Med(E)	12	0.8	83.7
21	Ann Rev Biochem(A)	12	0.8	84.5
22	Tr New York Acad Sci(A)	11	0.7	85.2
	others	231	14.8	100.0

雑誌の引用とにわけ比較すると、1版では単行本の引用が51.7%と雑誌の引用よりも多かったが、2版以後は雑誌論文の引用が多くなり、版を重ねるにしたがってその比率を高め、雑誌論文に依存する度を強くしている。

B. 雑誌引用ランク

どのような雑誌が、最も良く引用されているのだろうか。そこで、1版から10版までの全雑誌引用文献を雑誌名ごとに集計し、22位までの雑誌引用ランクリストを作成した(表2)。上位5誌で全雑誌引用文献の

56.5%を占め、上位10誌で71.0%を示していた。このように、引用される雑誌は、特定の中核的な雑誌に集中している。1位は New England Journal of Medicine であり、全雑誌引用の21.0%を占めていた。2位

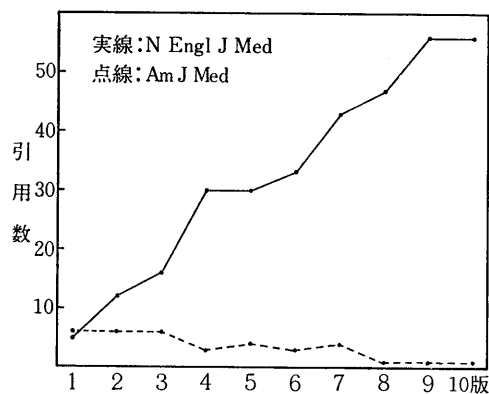


図2. 2つの総合医学雑誌, N Engl J Med と Am J Med の経時的引用数変化

はアメリカ生理学会の発行する Physiological Reviews, 3位は Science であった。このように総合医学雑誌, 生理学レビュー誌, 自然科学総合誌が上位にランクされており, 生理学分野の代表的原著論文誌である American Journal of Physiology は16位でしかない。

Journal of Physiology, American Journal of Physiology, Japanese Journal of Physiology などを対象にして, 代表的な生理学雑誌間の引用関係マップを描いた山崎・緑川⁶⁾の調査によれば, 生理学分野の代表誌は, いずれも各国生理学会の原著論文誌を上位で引用しており, Ganong の教科書とは異なった引用傾向を示している。なお, 表2のように引用された雑誌は, 自国のアメリカ誌が中心になっている。

個々の雑誌の引用数の変化を版次ごとにプロットすると, 時間による雑誌の盛衰を見ることができる。例えば, New England Journal of Medicine(1位)と American Journal of Medicine(9位)の2つの総合

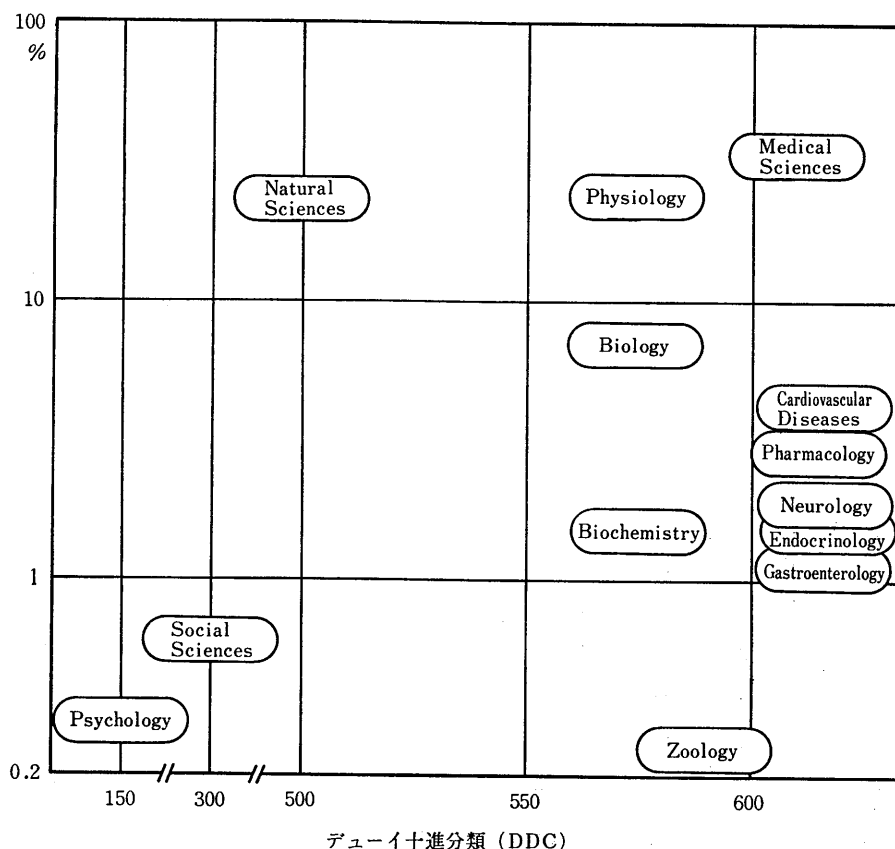


図3. デューイ十進分類により, 引用文献から見た Ganong の教科書の主題分布図

医学雑誌の変化を示すと図2のようになる。1963年の1版では、両誌の引用数の差は1つでしかなかったけれど、2版以後は版を重ねるにしたがい New England Journal of Medicine の引用数が上昇する一方、American Journal of Medicine は引用数を減らしていた。Science(3位)と Scientific American(4位)の2つの自然科学総合誌の場合は、5版までは Scientific American の方が多く引用されていたが、6版以後は Science がより多くの引用を集め Scientific American を押さえていた。

C. 雑誌引用文献の主題分布

生理学の教科書が依存している主題領域を明らかにするために、Ulrich's International Periodical Directory が採用しているデューイ十進分類 (DDC) にもとづき雑誌をわけ、それを引用数の百分比で図示した(図3)。なお、縦軸は対数目盛である。これを見ると、10%以上のゾーンに総合医学 (40%)、生理学 (24%)、自然科学 (23%) の3分野があり、これらの分野が Ganong の教科書を支えている主要な領域である。

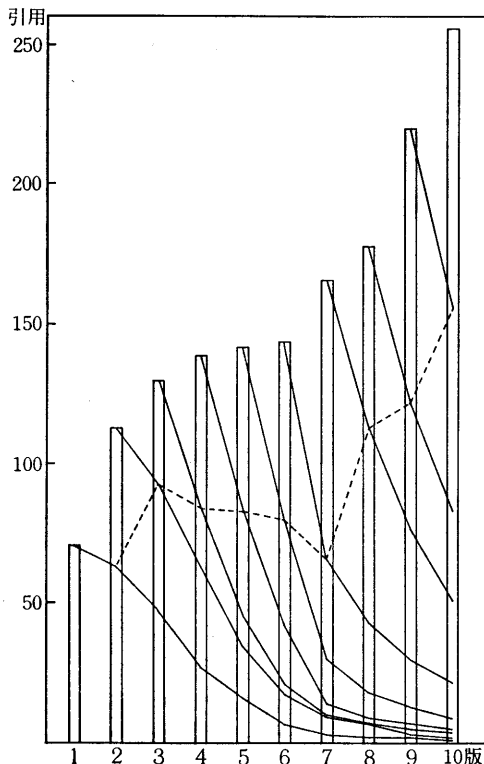


図4. 雑誌引用文献の増加と改版による引用文献の残存

DDC 分類の610台に位置する医学専門領域では、循環器疾患、薬理学、神経学、内分泌学、消化器病学などがあげられる。なお、この図と比較するために、山崎⁵⁾の Japanese Journal of Physiology (1975~1979) の引用調査からデータを取り、同様な主題分布図を作成してみると、10%以上のゾーンは生理学だけが占めており、医学専門分野では神経学が高い位置にきていた。研究活動を行っていく上に必要な情報メディアである原著論文誌と、教育メディアである教科書とは異なった主題分布を示していた。なお、Japanese Journal of Physiology の場合、神経学が上位を占めていたが、これは日本の生理学研究の特質でもある。

D. 雑誌引用文献の変化：知識の成長と更新

図4のように、改版のたびに雑誌引用数は増加しており、特に7版 (1975年) 以後は急激に成長している。雑誌引用文献量は、8年で2倍、16年で3倍となっていた。

ところで、版を重ねるにしたがって、以前の版で引用された文献は、どれくらい生き残っていくものだろうか。1版で引用された71論文は、2版でその89%にあたる63論文が再び引用されていた。さらに3版では、66%にあたる47文献が残存した。しかし、10年後の6版では、1版で引用された文献の10%だけが残っていた。つまり、90%の文献は新しいものと入れ替わったことになる。版次を重ねるにしたがって引用文献の残存数を各版ごとにプロットしたものが、右下がりの実線である。これによると、1版から7版までは、改版のたびに引用文献の更新がより急激に進行していたことを示している。けれども、8版以後はややゆるやかな傾きとなり、更新の速度が減少している。

この知識の更新(up-to-dateness)状況をわかりやすく示すために、各版の雑誌引用文献が、そのすぐ次の版でどれくらい残存したかを表わす位置を点線でプロットした。教科書内容の更新が、一定の速度で行われてゆくとしたら、引用文献数の増加と平行した動きを示すはずであろう。しかし、結果は4版から7版までは、推定よりも多くの割合で引用文献の更新が進行していたことがわかった。つまり、1版で引用された71文献のうち、次の2版で再び引用されたものは63文献あり、2版で引用された113文献の場合は93文献が再引用された。しかし、3版の130文献の場合には、4版で84文献が再引用されただけであり、以下7版まで再引用されるものが減少しており、新しい文献との入れ替えが進行していた。

引用している文献が、改版によって大きく変動する要因には、次のようなものが考えられる。一つには、生理学を支えているパラダイムに変動が起き、基準とされるような知識基盤が大きく変化した場合である。もう一つは、編集方針の変化に起因するものである。しかし、前者については、1960年代から今日までの間に、パラダイムの変革と呼べるような大変動は起きていないようである。そこで、編集姿勢の変化といった視点から、1版から10版までを下記のように区分した。

1版～3版：教科書内容の基礎固め期間

4版～7版：内容の再検討期，文献数の増加は停滞気味となる一方，引用文献の更新が進行し，言及している文献が大きく入れ替わっている。

8版～10版：教科書内容の展開期，文献数の急激な上昇が見られ，新しい知見の増補が顕著である。

以上のように，4版から7版にかけて見られた引用文献の更新傾向増大の意味は，教科書の編集姿勢の変化として読みとれるのではないだろうか。

E. 雑誌引用文献の年齢

教科書に引用されている文献の公刊年を調査し，各版ごとに比較すれば，どれくらい新しい文献に依存しているかがわかる。例えば，1981年の10版に引用された文献で，刊行年が1981年の論文を0歳の論文とし，1980年のものを1歳と呼ぶことにする。そして，引用文献の年齢を比較するための尺度として，median

表3. 1・4・7・10版で引用されている雑誌文献の年齢(median citation age)

版 (刊行年)	median citation age
1 (1963)	3 years old
4 (1969)	4 years old
7 (1975)	3 years old
10 (1981)	4 years old
average	3 years old

citation age を算出することにした。これは，各版ごとに引用された文献を出版年（年齢）にわけ，引用数の累積百分率が50%になったときの年齢を median citation age とするものである。表3に，1・4・7・10版についての median citation age を示した。平均3歳という若い年齢であり，版次によるバラツキがなく，改版のたびに引用文献の更新が着実になされ，常に新しい知識を取り入れようとする編集意図が貫かれていることがわかった。

IV. ま と め

学生用教科書は，医学教育の最も主要なメディアである。本調査は，生理学分野の代表的教科書を対象に，定量的な分析と評価を試みた。結果から，改版のたびに引用文献の更新がなされ，新しい知識の増補がなされていた。また，生理学分野の原著論文誌より，総合医学雑誌やレビュー誌からの引用が主流となっていた。とくに，New England Journal of Medicine だけで全雑誌引用数の21%を占めており，臨床医学との結びつきの強さを示していた。

最後に，本調査をまとめるにあたり，慶応義塾大学文学部津田良成教授，東京慈恵会医科大学生理学教室酒井敏夫教授，栗原敏助教授に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Allyn, R. A.(1982)A library for internists IV. *Ann. Intern. Med.* **96**, 385-401
- 2) Brandon, A. N.(1983)Selected list of books and journals for the small medical library. *Bull. Med. Libr. Assoc.* **71**, 147-175
- 3) Subramaryam, K.(1979)Scientific literature. In : Kent, A. et al(ed).*Encyclopedia of library and information science*, vol. 26, New York, Dekker, 376-548
- 4) 植村研一(1980)医学教育における望ましい教科書とは，*医学教育* **11**, 208-211
- 5) 山崎茂明(1980)*Japanese Journal of Physiology* (1975-1979)を対象とした引用文献分析，*医学図書館* **27**, 93-106
- 6) 山崎茂明，緑川信之(1980)引用文献による生理学雑誌の構造分析，*Library and Information Science* **18**, 195-208

日本生理学会会費払込みのお願い

昭和59年度会費6,000円をお払込み頂きたくお願いいたします。本年度会費未納の方には、振替用紙を添付してあります。図書館、研究所等団体の59年度購読料は8,000円です。なお J. J. P. 購読料の払込みは窓口が日本学会事務センターです。お間違いのないよう、お願いいたします。

日本生理学会
〒113 東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル
電話 (03) 815-1624
振替口座東京 3-86430

〔編集後記〕

恥ずかしいことですが、私はこれまで郵送されてきた日本生理学会誌を読まないまま直ちに書棚に入れることが多く、読んでもせいぜい論文表題集とか生理学学会大会の案内などに限っておりました。それをも読むことを怠ったため生理学学会大会の演題シメ切りの期日に気がつかず、大会幹事に御迷惑をかけたりしたことがあります。そのような私ですから2回にわたる研究室の移動時に失ったかなりの巻数の学会誌にもあまり未練を感じておりませんでした。

学会誌に対してこのように不真面目な私が今回中浜博教授の任を引継ぐことになり、3月27日の編集委員会に出席しました。その席で酒井敏夫幹事をはじめとする各編集委員の学会誌の発展と充実に寄せるなみなみならぬ熱意と苦勞に感銘を受けました。そしてこれまで真面目に学会誌を読まなかったことを恥じ入った次第です。

仙台に戻ってから早速書棚からこの1~2年間の学会誌を取り出して読んでみました。その充実した内容から、編集委員がいかに関内はもちろん国外の生理学の諸状況の最新情報を会員に紹介するため努力されてきたかを改めて知らされました。

“綜説”、“研究法”、“特別講演”は読むと大変勉強になります。少し専門外分野の世界の研究動向はなかなか掌握しがたいものであり、調べようとするとかなりの労力と時間を要するものであります。しかし、学

会誌にはほとんどすべての研究分野における最近の知識が記載されていることに気がつきました。

日本生理学会の歴史的事柄に関する記事も大変関心をもって読みました。とくに日本生理学会60周年の記念特集は、歴史的事柄に直接関与された方あるいは身近な方の書かれた記事であり、重みと興奮を感じました。

生理学論文表題集は一昨年から号外として出版されるようになり、希望者に限って購読されるようになりました。これは編集者の適切な判断と思えました。従来のような形で表題を掲載しますと、読者に表題以外の記載を読む意慾を殺ぐ原因になりかねないと思えるからです。ただ希望者のみが購読する方法は出版部数を予測できないので、生理学の財政状態に悪い影響を与えかねないように思えます。年会費を値上げして学会員全員に郵送できればよろしいのでしょうか？

今回の編集後記は新米編集委員の自己批判となり、型破りのものとなりましたが、学会員の中には私に似た方がおられるかも知れません。この編集後記がそれらの方々へ学会誌を読んでいただけるきっかけとなれば幸いです。

さて第5号学会誌をお届けしましたが、本号の綜説は信州大学大橋俊夫氏が執筆された“組織間隙とリンパ循環”であります。大橋氏はこの面の研究では最も活躍されている気鋭の生理学者でありますので、魅力のある綜説となったものと信じております。

(西山 明徳)

編 集 委 員

酒井敏夫(幹事)	上山章光	田中勳作
登坂恒夫	中村嘉男	平野修助
黒島晨汎(北海道)	西山明徳(東北)	新島旭(関東)
永坂鉄夫(中部)	藤本守(近畿)	村上憲(中・四国)
堀哲郎(九州)		

PICOSPRITZER

圧力駆出に依る細胞内及び細胞外に
極微量(ピコリター単位)試薬押出装置



4 channel PICOSPRITZER

PICOSPRITZER は標準ラックに取り付ける事が出来ます。
繰り返し連続使用が可能で、駆出量は設定時間と圧力調整に依り任意に変える事が出来ます。

PICOSPRITZERに依る圧力駆出装置はイオン泳動法に依る注入方法に比較して神経組織に対する電氣的な影響を心配する必要が全くありません。
本装置は御使用に際し直ちに稼動出来ます様必要な物は全て用意されて居り、亦廉価で経済的に御使用頂けます。

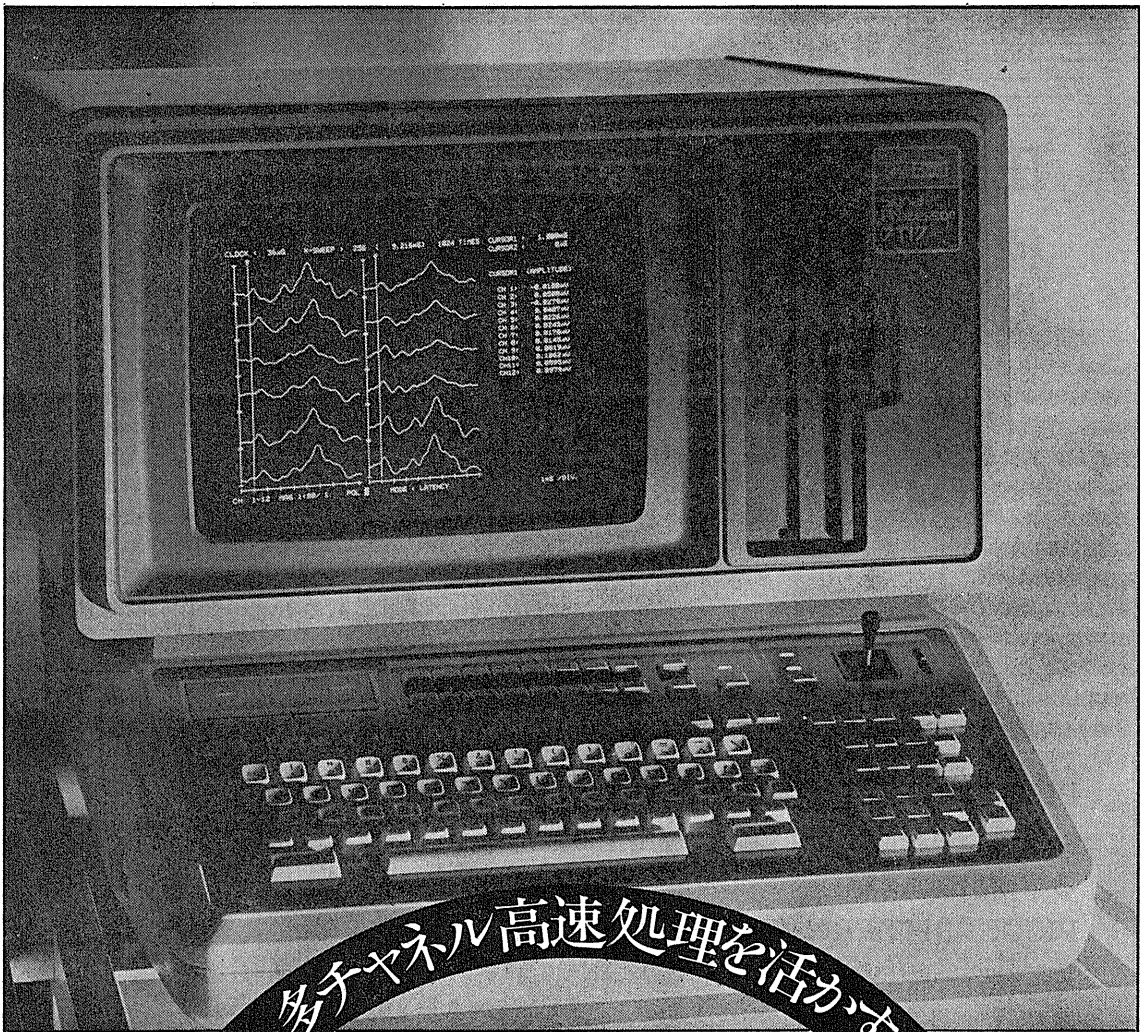
PICOSPRITZERにはSingle channel用、multi channel用があります。

■仕様	電源コード: 8 feet
電源: 115 V A.C. 50, 60 Hz	操作圧力範囲: 0-100 PSIG
電流: 1 Amp. max	圧力パルス信号: 2 ms~999 ms
消費電力: 15 watts. max	タイムマークシグナル: 1~30 mv



日本韓国総代理店 ユニバーサルシステム コントロールズ株式会社

- | | |
|---|---|
| 本社 〒150 東京都品川区東五反田 5-28-12 東商ビル6F
TEL 03-447-3581(代) | 名古屋営業所 〒464 名古屋市中村区則武1-10-6 側島ノリタケビル506号
TEL 052-452-1923(代) |
| 大阪営業所 〒532 大阪市淀川区西中島6-1-26 大旺第一ビル407号
TEL 06-305-0335(代) | 熊本営業所 〒862 熊本市白山2-1-1 白山堂ビル303号
TEL 096-366-5100 |
| | 和光事業所 〒351 埼玉県和光市下新倉 2042
TEL 0484-65-2401 |



多チャンネル高速処理を活かす

Signal BASIC完成

医用データ処理をリードする7Tシリーズの最高級機7T17は、CPUの効率を飛躍的に向上させる新技術マイクロプログラミング方式により、抜群の高速性とフレキシビリティを実現しました。生体データの能率的な多チャンネルオンライン処理が行なえます。

- 入力チャンネルは高速(DC~100KHz) 4ch、低速(DC~8KHz) 16ch装備
- Signal BASICで多チャンネルオンライン処理のプログラムを作成可能
- 豊富なアプリケーションプログラム
- ワイドな12インチCRTはチラツキのないラスタスキャン方式
- ゆとりある実装メモリ容量512KByte
- プログラムやデータのファイルに便利なフロッピーディスク(8インチ)を内蔵
- 画面は総てサーマルプリンタ(標準付属)でハードコピー

7T17

シグナルプロセッサ

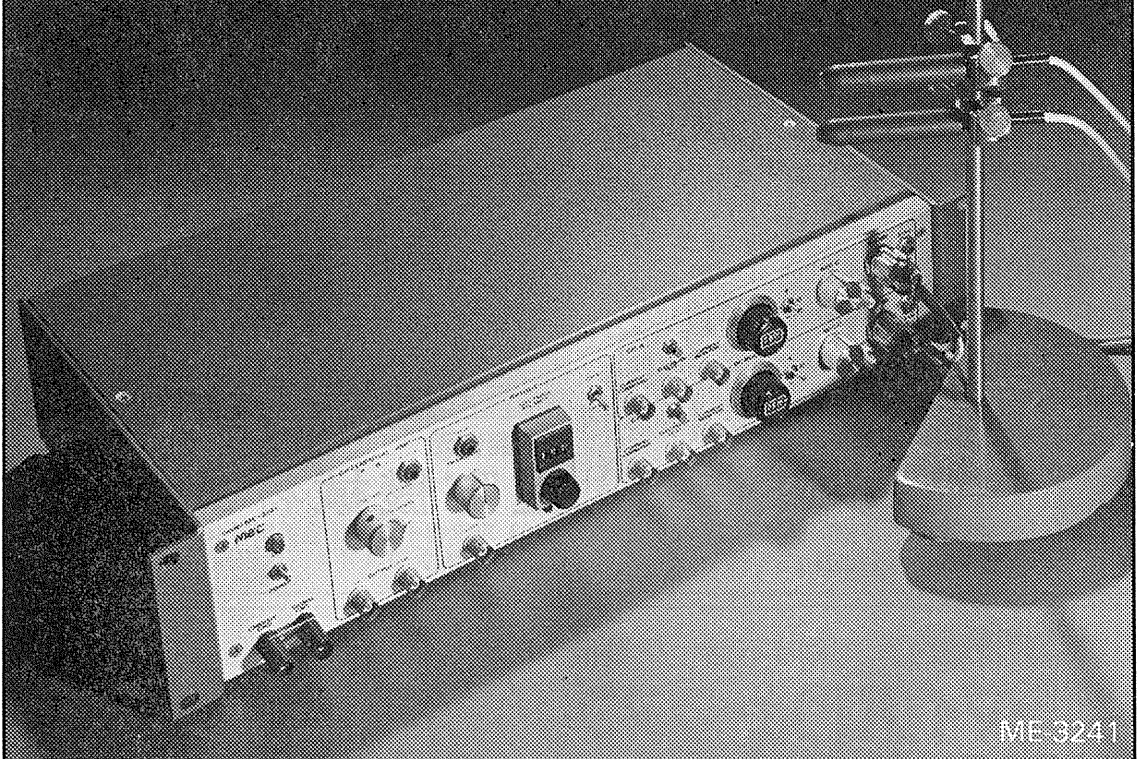


日本電気三栄

東京都新宿区大久保1-12-1 千160
☎ 03(209)0811代表

高度化する細胞電位の研究に

MEC細胞電位計測システム



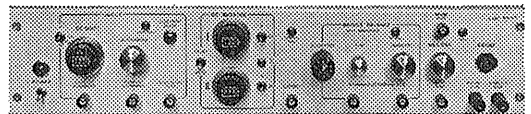
ME-3241

ガラス電極など微小電極をもちいた各種細胞電位の研究に、高い精度と使いやすい機能をもつ機器ラインをそろえています。

2点間の電位差をダイレクトに示す

差動型微小電極用増幅器

ME-3241 差動増幅器内蔵 デジタル直読 刺激通電機構つき

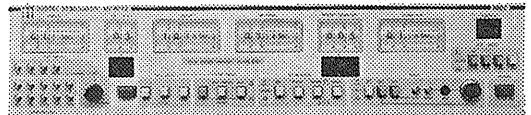


ME-3221

色素注入も可能な高性能タイプ

微小電極用増幅器

ME-3221 DCシフト 2chDCバックング 刺激通電機構つき



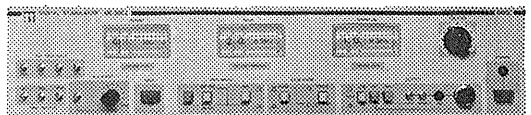
ME-6012

高い精度をもたらすデジタル設定

デジタル刺激装置

ME-6012 出力モード4種 時間パターン4種 振幅変調可能

ME-6052 ダブルパルス出力 MIXING機構つき



ME-6052



株式会社

エム・イー・コマーシャル

本社：〒166 東京都杉並区和田3-54-11 ☎(03)317-1451(代表)

大阪営業所 ☎(06)380-2601 福岡営業所 ☎(092)474-1878 広島営業所 ☎(082)292-3581 名古屋営業所 ☎(052)451-3255

新製品 米国ラジオニクス社製

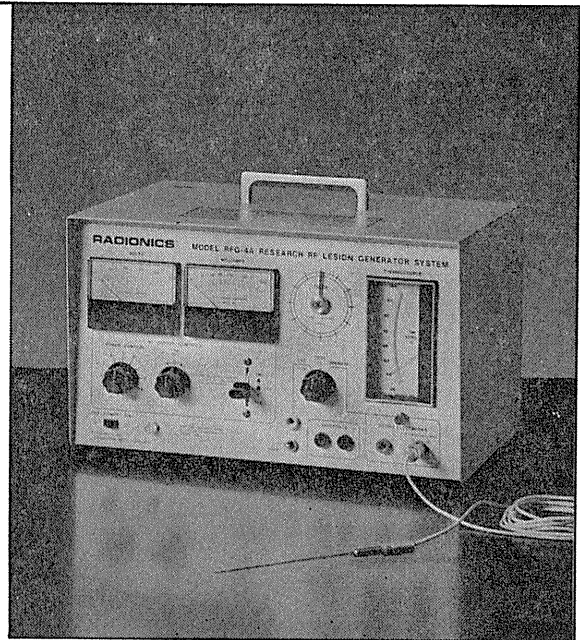
待望の"0.25mm"

動物用

リージョン・ジェネレータ MODEL RFG-4A

直径0.25mmのTC電極により、今迄行ないにくかった極めて微少の損傷作成が可能になりました。

- Lesion Generatorによる損傷は、小動物の脳組織の損傷に適しており、また手技が極めて簡単です。
- いかなる損傷条件(損傷温度、損傷時間)でも生体組織に出血をひきおこすことはありません。
- 熱センサーによって損傷組織の温度を正確にコントロールすることができ再現性、均一性に優れた損傷巣を作製することができます。
- 50°C以上の損傷条件では、損傷温度が高ければ高いほど、また損傷時間が長ければ長いほど大きな損傷巣を作製することができます。
- 外部の刺激装置と本体を接続することにより、同一電極から電気刺激を与えることもできます。



輸入発売元

室町機械株式会社

〒103 東京都中央区日本橋室町4の3(大辻ビル)
TEL 03 (241) 2 4 4 4 (代表)

実験動物脳内酵素瞬時不活性化装置

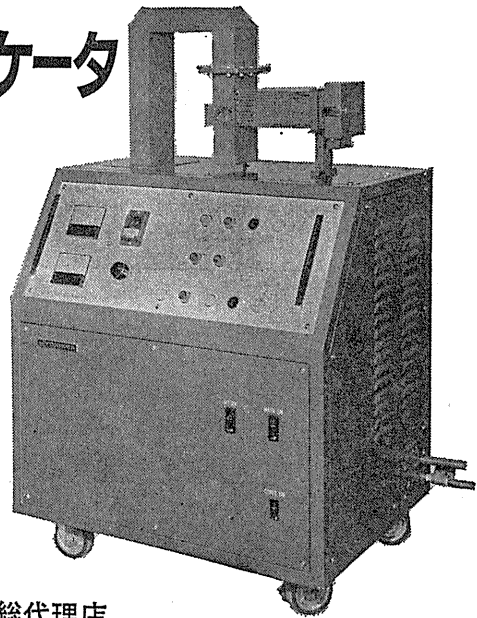
東芝マイクロウェーブアプリケータ MODEL TMW-6402A

実験動物の脳内物質の測定に先立ち、測定物質に関連する諸酵素を不活性化する方法として凍結法があります。しかしながら凍結法では生体内酵素を不活性化させるまでにかなりの時間を必要とし、この間に測定物質が変化するおそれがあります。

この解決方法としてマイクロウェーブの瞬時照射により諸酵素を不活性化する方法が広く用いられるようになりました。照射後は凍結法で行なわれる低温処理の必要もなく、室温にて処理ができ、安定した測定値が得られます。特に部位別の測定を行なう場合には大変有用です。

- アセチルコリン ● サイクリックAMP ● サイクリックGMP ● GABA ● DOPA ● 5-HTP ● セロトニン
- カテコールアミンとその代謝産物 ● エンドルフィン
- プロスタグランディン

などの正確な測定の前処理装置として、薬理学・生化学・生理学・内科学など広い分野に御活用いただけます。



日本総代理店

室町機械株式会社

〒103 東京都中央区日本橋室町4の3(大辻ビル)
TEL 03 (241) 2 4 4 4 (代表)

「より正確・精密な 資料づくりに…」

凍結や包埋の操作なしに組織切片が作成できます。

マイクロスライサー[®] DTK-2000 D.S.K MICROSLICER DTK-2000

(特許出願中)



組織・細胞化学用の切片として、凍結または未凍結切片が用いられますが、凍結・融解の過程は細胞の微細形態を破壊するため、できれば未凍結切片を使用すべきであることはよく知られています。しかし、従来の未凍結切片作製用マイクロトームには、組織の破壊が大きく、切片の厚さが一定しない機種や、切片作製に極端に時間がかかり大きな切片や薄い切片が切りにくい機種が多く、また輸入品で高価である等種々難点がありました。弊社ではこれらの欠点をすべて克服した、画期的な未凍結切片作製用マイクロトームとして「マイクロスライサー」を開発しました。

〈応用〉

- 組織化学・細胞化学
特に電顕レベルの酵素組織化学
- 免疫化学
- 生理学
- 神経化学
- 病理組織検体
- その他一般組織学・細胞学
- 植物組織学

■ 特長

- 切片作製速度が従来の数倍早くなり、労力が著しく軽減されました。
- 従来よりも、より薄く、より大きな切片が作成できます。
- 柔らかい組織、バラバラになりやすかった不均一な組織も切りやすくなりました。
- 輸入品よりも優れた性能と半額以下の価格を実現しました。

マイクロに挑戦

D.S.K 堂阪イーエム

本社・工場/〒601-11 京都市左京区静海市原町1032の3 電話(075)741-3069

新製品

F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

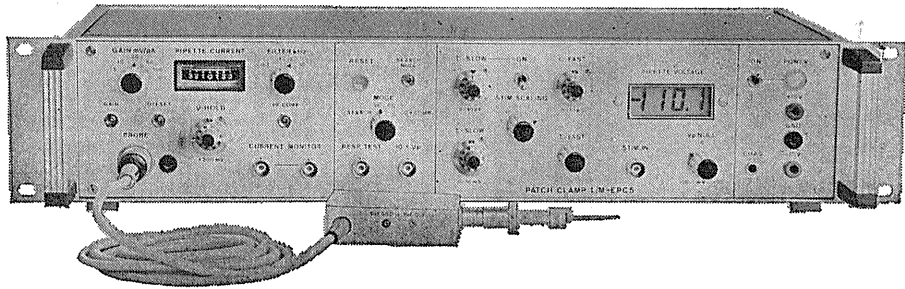
パッチクランプシステム EPC-7



主な新機能

- さらにローノイズ 0.05PA(RMS) 1 KHz
 0.30PA(RMS) 10KHz
- 2レンジ切替 50GΩ 200PA
 500MΩ 20nA
- Rs COMPENSATION 1~100MΩ
- 独自のTRANSIENT CANCEL機能

姉妹機 EPC-5型



東日本地区発売元

(Physio-Tech)

株式会社 **フィジオテック**

〒101 東京都千代田区内神田3丁目6番2号トリサビル5F
TEL 03(258)1641(代)

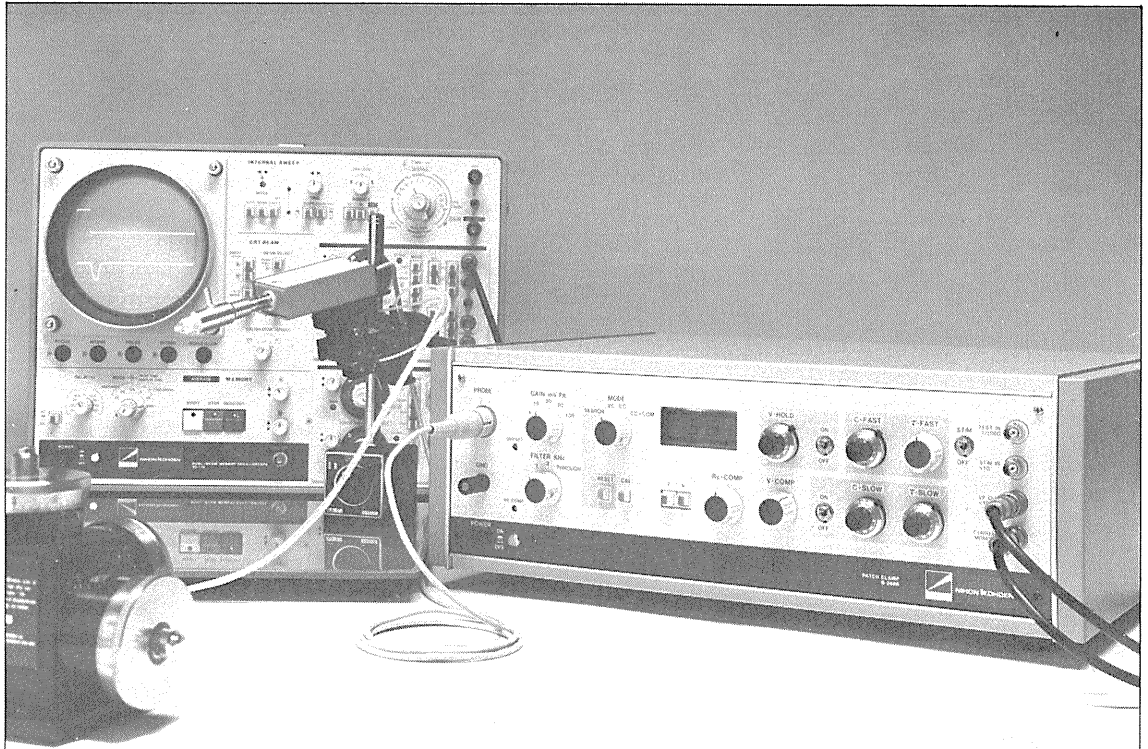
西日本地区発売元



WORLD MEDICAL CO., LTD.

株式会社 **ワールド・メデカル**

〒461 名古屋市東区葵1丁目25番1号ニッシンビル701
TEL 052(937)7060



パッチクランプ法にこの一台!

New パッチクランプ用増幅器

S-3666

〈特長〉

1. Whole-cell clamp時にクランプ速度を補正できます (series resist comp.)。
2. head stageの容量を補正するtransient cancellationは、fastとslow (OFF付) が有り、電極に応じて補正できます。
3. シールを確認するために、command inputとは別に、test pulse input ($\frac{1}{1000}$ OFF付) が付いています。
4. 分極電圧を自動的に補正します (search mode)。
5. 入力回路の高域特性をcheckするための三角波発生回路を内蔵しています。
6. 電極ホルダが付属しています。

〔定価 40万円〕

エレクトロニクスで病魔に挑戦する



日本光電

本装置の外観・仕様は改善のため、お断りなく変更することがあります。予めご了承ください。東京都新宿区西落合1-31-4 ☎03(953)1181

