

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

48巻

4号

1986

第64回日本生理学会大会ご案内（第1報）

総 説

荻 英世：平滑筋細胞の収縮-弛緩調節機構 453

原 著

的場秀樹，村上 恵：雌雄マウス・ヒラメ筋の生後発育に関する組織化学的研究 466

学 会 抄 録 第37回日本生理学会中国四国地方会 474

報 告 塚原仲晃教授追悼によせて 485

会 報 第88回 JJP 編集委員会議事録 488

昭和60年度第2回日本生理学会教育委員会議事録 488

お 知 ら せ 第37回西日本生理学会御案内 489

第9回脊髄電気診断研究会のお知らせ 489

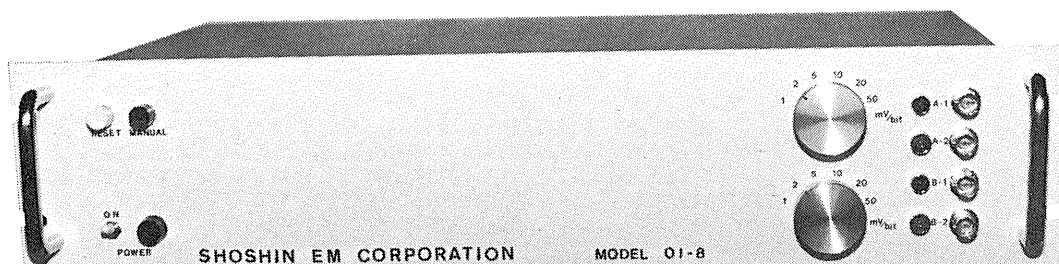
第17回(昭和61年度)三菱財団自然科学研究助成応募要項 489

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会

生理学，薬理学の研究実験に!!

Trigger入力により各種パルス及びファンクションを出力!!



コンピュータースティムレーター 01-8型

¥260,000

既成概念に囚れないシンプルな意匠のコンピュータースティムレーター01-8型は
外観からは想いもつかない高性能な電気刺激装置です。

特 長

- ・信頼性の高いマイクロプロセッサ制御
- ・RS232Cシリアルインターフェースにて外部からの制御可※
- ・内部トリガー，外部トリガー，マニュアルトリガーの3つのトリガー入力の完備
- ・発生波形はシングルパルス，ダブルパルス，P/4パルスモードを持ち，正弦波，三角波，台形波，ランプ波です。
- ・256シーケンスまでの反復出力可能
- ・出力最大振幅は $\pm 0.128V$ (1mV/bit) から $\pm 6.4V$ (50mV/bit)
- ・パルス幅は100マイクロ秒から256秒で可変可能

※ コンピューター，又はCRTディスプレイが必要です。

製造・販売



ショーシンEM株式会社

〒444 愛知県岡崎市羽根東町2丁目8番地の5 福樹ビル
TEL (0564) 54-1231 代表

第64回日本生理学会大会ご案内 (第1報)

第64回日本生理学会大会 (第22回日本医学会総会分科会) を次の通り開催致しますので、多数ご参加下さい。

1. 会 期 昭和62年4月1日 (水), 2日 (木), 3日 (金)
2. 会 場 千葉大学西千葉キャンパス 千葉市弥生町1番33号
(国鉄総武線西千葉駅下車 徒歩3分)
(京成電鉄千葉線みどり台駅下車 徒歩10分)
3. 発表形式
口演発表およびポスター展示
4. 演題申し込み
 - 1) 従来通りとし、演題申し込み (邦文予稿集抄録を含む) 等の締切は昭和61年11月10日 (火) 必着とします。
 - 2) 発表演題数は無制限とします。ただし、同一研究者 (演者) の口演あるいはポスター発表は一題に限ります。
5. 生理・薬理合同シンポジウム開催
日本薬理学会総会が昭和62年3月29日～4月1日に千葉で開催されるのを機会に、昭和62年4月1日 (水) に上記合同シンポジウム (1. 循環: refresher course, 2. 神経ペプチドの生理と薬理) を開催いたします。
6. 宿 泊
旅行業務の斡旋は日本交通公社団体旅行千葉支店に委託します。なお、各自手配されても結構です。
(日本交通公社団体旅行千葉支店:
電 話 (0472) 25-3811 担当係 市川, 有田)
7. 詳細は第2報として日生誌48巻7号に掲載致します。

第64回日本生理学会大会当番幹事

本 間 三 郎

本 田 良 行

連絡先 ☎280 千葉市亥鼻1-8-1

千葉大学医学部生理学教室内

第64回日本生理学会大会係

☎ (0472) 22-7171

内線 2071・2072

平滑筋細胞の収縮-弛緩調節機構

藪 英 世
(札幌医科大学生理学第一講座)

Regulatory Mechanism of Contraction-Relaxation Cycle in Smooth Muscle Cells. Hideyo YABU (*Department of Physiology, Sapporo Medical College*)

I. はじめに

人間を含めた動物の基本的な特徴は“動く”ことである。四肢による歩行（骨格筋）、心拍動による血液の駆出（心筋）などともにまさに横紋筋細胞の収縮によるものである。このほかに動物の生存に基本的に重要なかわりあいをもつ一群の筋肉細胞がある。これがこの小文の主題である平滑筋である。

生体内の多くの袋状、管状臓器—消化系各器官、気道系、排泄系各器官、生殖系各器官など—は収縮性を有する無数の平滑筋細胞で構築されている。個々の細胞レベルで発生した力は組織レベルで統合され、多くの場合その内容物を“しぼり出す(squeeze)”運動型となる。消化管系各部位にみられる種々の蠕動運動、分娩、排尿、また血流、血圧の調節などにこの典型的な運動型式がみられる。

骨格筋、心筋に比較して平滑筋についての研究は相対的に立遅れ、細胞、細胞下あるいは分子レベルでの話題にしてもはなはだ混沌としており対立した議論が多い。

平滑筋についての実験研究が立遅れている原因として、①一般に平滑筋細胞は非常に小さいこと、②これに対して細胞間隙が大きいこと、たとえばモルモット結腸紐で20~30%、大動脈中膜で50~60%(Gabella¹⁾)という。③この細胞間隙には支持組織としてコラーゲン、エラスチンなどの線維成分、さらに栄養血管、神経要素などが密に交錯し、この中に平滑筋細胞が埋込まれていること、などがあげられる。少なくとも平滑筋細胞そのものを研究対象とする立場が

ある場合、電気生理学的、薬理学的、生化学的、イオン分析、収縮力学などあらゆる研究方法に対しこれらのことが大きな障害となっている。また多くの平滑筋臓器、あるいは組織は、生体内にあって、その生体の動的平衡(恒常性)系に重篤にかかわる場合が多いので、一般に強度の自律神経支配下にあり、その上内分泌系、局所ホルモンなどの影響にさらされ、また、平滑筋細胞自身は基本的に自発性機能を有するので、その運動調節の解明はきわめて困難である。自律神経支配を例にとると、あくまで一般論として、交感神経の作用は消化管系ではその運動を抑制し、一方血管平滑筋では促進的となる。消化管系でも迷走神経は管節部には促進的であるが括約部に対しては抑制的となる。前者は平滑筋臓器特異性（ないしは受容特異性）と呼ばれ、たとえば子宮平滑筋が妊娠経過でその性質が著しく変化することもこのケースと考えられよう。一方後者は、平滑筋臓器の部位特異性とも称すべきもので、血管平滑筋が弾性血管と抵抗血管とで著しくその性質を異にすることも、このカテゴリーに含まれよう。

このような事情から、各種臓器平滑筋を通しての総論的な記述がはなはだ困難であり、臓器別各論のみが平滑筋をよく理解させると考えられる。このような平滑筋についてのこの一筋縄でゆかぬ状況を“平滑筋の多様性(Diversity of Smooth muscle)”と称している。

この小論が“多様”にならぬよう話題を最少数限平滑筋臓器の最少機能単位である平滑筋細胞一個の収縮~弛緩サイクルにしぼって書いてみる。

Ⅱ. 平滑筋細胞

上述したごとく平滑筋細胞は支持組織、血管、神経要素などで満たされた細胞間隙中に埋込まれている。ここでは骨格筋のような秩序ある横紋構造は認められない。このためにある時期には平滑筋は骨格筋とはまったく異なった機構で収縮するとすら考えられたこともあった。細胞間隙内での平滑筋細胞のありようについて二つの重要な事項をあげねばならない。一つは細胞同志の連絡構造であり、他は細胞と神経終末との関係である。前者はおもに gap junction(または Nexus)(Gabella⁴¹)と呼ばれ近接した細胞が 2~3 nm の gap を介して限りなく部分的に接近している構造である。この部分は両細胞間のイオンの通路ともなり(Gilura, et al.⁴³), 一般に平滑筋組織が電気生理学的にケーブル様の性質を有することから(Tomita⁴⁴)両細胞間で興奮を伝える電気的カップリングの部位(Dewey & Barr⁴²)となっているという。隣接細胞間でこの gap junction が多ければ多いほど一つの細胞で発生した興奮は 3 次元的に効率よく伝播し遂に組織全体が収縮する。この場合、神経終末はその細胞集団中のいずれか少なくとも一つ以上の細胞に到達していればよく、多くの諸種平

滑筋臓器ではこの場合のものが多く、これらを単元筋: single unit smooth muscle, あるいは内臓型平滑筋: visceral smooth muscle と称している。一方、大動脈、毛様体、虹彩および立毛筋などの平滑筋では神経終末は多くの細胞にいたり一方 gap junction はあまり認められなく、これらを多元筋: multi unit smooth muscle と称している。これらのことは、機能面からみると、要するに種々の平滑筋組織は構成細胞の興奮同期型式で大きく二群に分けられる(Bozler⁴⁶)ことになる。Bozler のこの分類は現在原理的には通用するが、電気生理学的にはほとんどの平滑筋は多少とも単元筋型であり、純粹な多元筋型の平滑筋はほとんど見当たらないという。

平滑筋細胞の実験研究では、実験材料の選択がその研究の成否に重要なかわりをもつことが多い。従来、モルモット盲腸紐切片がよく用いられている。縦走筋層のみよりなること、摘出の仕方によっては神経要素の混入のかなり少ない切片となる、ほとんど無傷で摘出される、などの点で有用と思われていた。その組織切片をコラゲナーゼ処理して各構成細胞を酵素的、緩徐な機械的刺激により分離・分散する(Obara, K.²¹)(図 1)。分散した単一細胞は平均

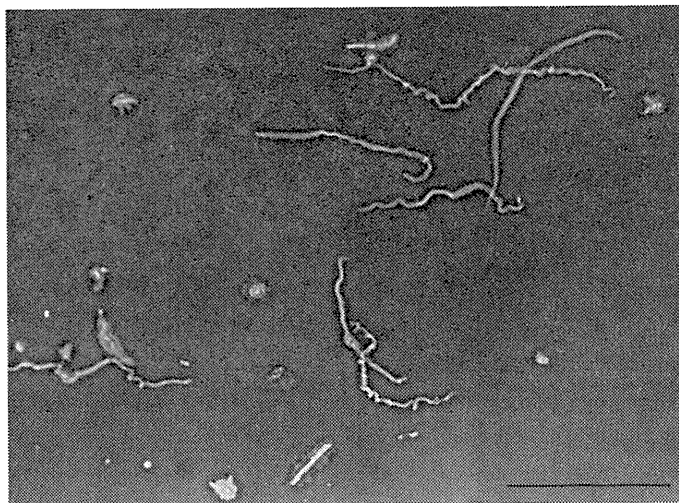


図 1. モルモット盲腸紐をコラゲナーゼ処理法で分離・分散した単一平滑筋細胞群¹⁾. スケール: 100 μ m

幅 $2\sim 5\ \mu\text{m}$, 長さが $200\sim 300\ \mu\text{m}$ で一細胞の容積は約 $3,500\ \mu\text{m}^3$ と計算され, 組織片 $1\ \text{mm}^3$ 当り 1.9×10^5 の細胞が埋込まれていることになる (Gabella¹⁾). 酵素的に分散した“生きている”細胞は添加アセチルコリンに反応してよく短縮する. 最近, 酵素的に分散調整した, あるいは培養した単一細胞を用いての微細な研究が急激に展開されつつある. 細胞間に構造的, かつ機能的干渉がない, 神経要素がない. また拡散障壁となる細胞間隙成分がないため, 細胞外環境を正確に設定できるなどの点で, 平滑筋細胞自体を研究対象とする研究では E-C coupling をそなえた機能的最少単位としてきわめて有用な材

料となる. 単一細胞がきわめて小さいことから, 当然のことながら, 従来の切片に対して用いられた方法はほとんど無効でありまったく新しい研究システム (研究者の頭脳も含めて) の開発が必須となる. 分離した単一細胞の K^+ 脱分極下の Ca^{2+} 短縮時の細胞表面を走査型電子顕微鏡²⁾ で見たのが図 2 である. 弛緩時には表面は平滑だが (A) 短縮すると表面に evagination が多数発生する (B). この表情の変化は可逆的である. 短縮時細胞内で一体何が起きているのか?

Ⅲ. 筋フィラメント

平滑筋細胞内はその長軸にそって走行する微

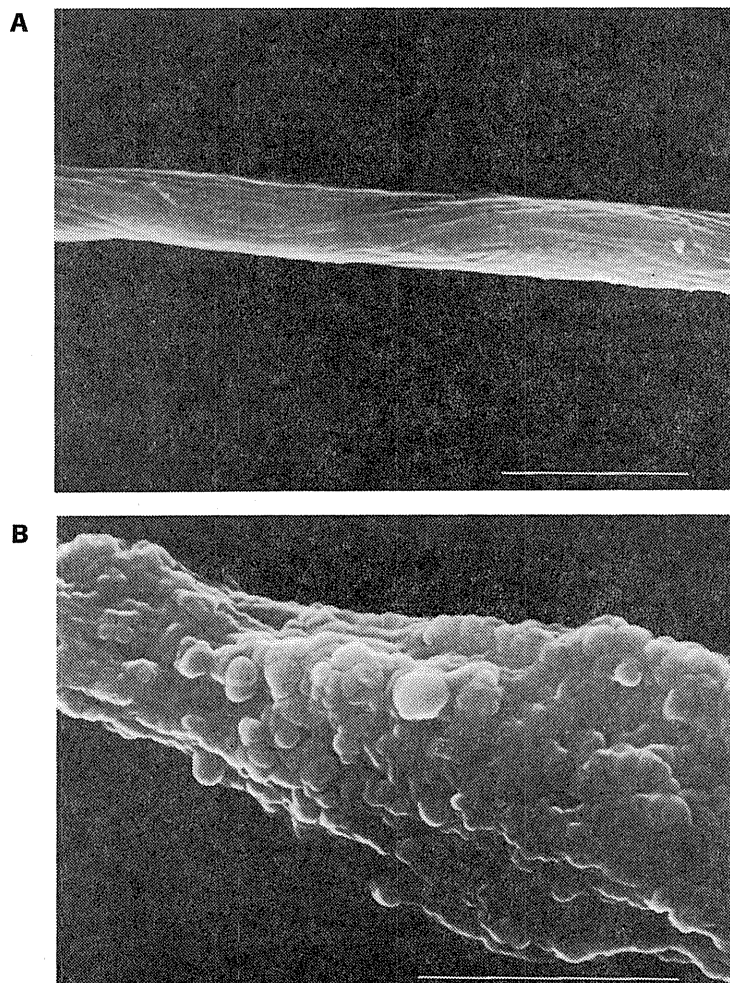


図 2. 弛緩および短縮状態の分離単一細胞の走査型電子顕微鏡像¹⁾. スケール: $5\ \mu\text{m}$

細線維成分によってみだされている。その大部分は収縮装置としての筋フィラメントである。これに加えて10 nm フィラメント、微細小管などが少なからず認められる。収縮装置としての筋フィラメントには、ミオシンよりなるシックフィラメント、およびアクチンよりなるシンフィラメントの2種がある。これらは規則的配列をしないために横紋構造を示さない。シックフィラメントについてはその線維構造が比較的不安定なため電子顕微鏡的観察を行なうための固定条件によっては認められず、長い間ミオシン分子の存在状態が議論のまもととなっていた。両フィラメントは互いに密接な位置関係にあり両者間にしばしばクロスブリッジ様の構造が認められる(Ashton, et al.⁴⁵⁾). このことは、収縮の分子レベルの機構として骨格筋の場合と同様両フィラメント相互の滑走(フィラメント・スライジング説)の可能性を示唆する。この両フィラメントは多数集合し合い、収縮単位(contractile unit)を形成し細胞内にある秩序のもとに散在している(Small⁴⁴⁾). この収縮単位のあいだに10 nm フィラメント, dense body が散在し、これら相互の力学的効果が、細胞単位の力となり、これらが膜直下に分布する dense plaque を介して細胞膜、基底膜をこえて細胞間隙の支持組織に伝達され、最終的に組織、器官レベルの運動に統合されて行く。

Ⅳ. 収縮とカルシウム(Ca^{2+})

シック, およびシンフィラメントの相互作用に Ca^{2+} が最終的制御因子として中心的役割を果たす点では平滑筋も骨格筋, 心筋と本質的に変わるところはないが, 前者では Ca^{2+} は activator として作用するのに, 後者らでは Ca^{2+} は derepressor として作用する(Ebashi, et al.⁶¹⁾). 図3に, 分離した単一細胞および組織薄片をサポニン処理し(chemically skinned cells, あるいは thin bundle), それらの ATP 収縮の Ca^{2+} 依存性を示した(Yabu et al.⁵¹⁾). 図3に示すようにその Ca^{2+} 濃度依存性は骨格筋のそれによく類似している。しかし Ca^{2+} 受容の分子

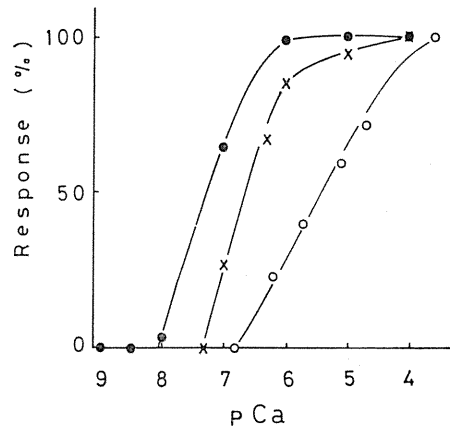


図3. サポニン処理平滑筋細胞の ATP 収縮性と Ca^{2+} 濃度との関係⁵¹⁾. —○—: 薄片の発生張力, —●—: 単離細胞の自由短縮, —×—: 薄片の自由短縮

機構は両者間でかなり異なるようで、このことについて現在ホットな議論が進行中である。いくつかの仮説が提示されているがそのうち代表的なものを二つ紹介してみる。

A. カルモジュリン(以下 CaM)-ミオシン軽鎖(以下 MLC)リン酸化説(ミオシン連鎖 Ca^{2+} 制御)(Adelstein⁸¹⁾)

ミオシンの20K ダルトン軽鎖のリン酸化がアクチンとミオシンの相互反応(収縮)に必須であると考えられる。 Ca^{2+} は平滑筋細胞の Ca^{2+} 受容タンパクである CaM と結合物($\text{Ca} \cdot \text{CaM}$)を生成し、これが MLC をリン酸化する酵素(myosin light chain kinase: 以下 MLCK)を活性化し、MLC をリン酸化($\text{MLC} \cdot \text{P}$)する(図4)。 $\text{MLC} \cdot \text{P}$ となるとミオシンはアクチンとの反応が可能となり、最終的に収縮を惹起する。逆に $\text{MLC} \cdot \text{P}$ がミオシンフォスファターゼにより脱リン酸されると(MLC), 弛緩に転ずる。 $\text{Ca} \cdot \text{CaM}$ 生成が引金となって起こる MLC のリン酸化, そしてフォスファターゼによる脱リン酸が収縮および弛緩に対応することになる。

骨格筋における Ca^{2+} 受容タンパク, トロポニンがもっぱら収縮系のみの Ca^{2+} 調節作用に貢献するのに対し平滑筋の CaM は Ca^{2+} 動態そのもの, あるいは代謝系に対しても Ca^{2+} 情報受信装置として多様な作用を発揮しているの

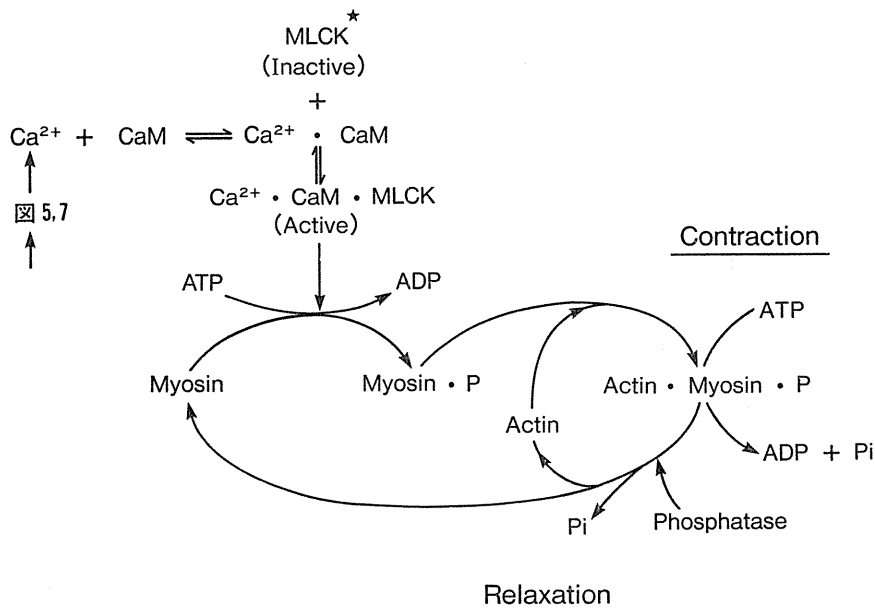


図4. 平滑筋収縮の Ca^{2+} と Calmodulin による調節. (Adelstein²⁺, より改変). MLCK: myosin light chain kinase, CaM: calmodulin, $\text{Ca} \cdot \text{CaM}$: Ca^{2+} と CaM との complex, $\text{Ca} \cdot \text{CaM} \cdot \text{MLCK}$: Ca^{2+} と CaM と MLCK の complex

が CaM の特徴である。

B. レオトニン・システム説 (アクチン連鎖 Ca^{2+} 制御)(Ebashi, et al.⁶⁾)

このシステムはレオトニンおよびトロポミオシンよりなり、平滑筋のミオシン ATPase のアクチンによる活性化には、このレオトニンおよびトロポミオシン両者が必要であるという。このシステムでは約 8 万ダルトンの酸性タンパク質⁷⁾であるレオトニンが Ca^{2+} 受容タンパク質であり、これは CaM とは明らかに異なる。

最近, Driska, et al.¹⁰⁾, Aksoy et al.⁹⁾が血管平滑筋の K-拘縮の時間経過で、収縮初期には MLC のリン酸化と発生張力の程度はほぼ平行するが、その後張力は維持し続けるにもかかわらず、MLC · P は漸次脱リン酸される事実を報告した。MLC · P が脱リン酸化された状態でなお維持されている張力を latch bridges (カンスキ, あるいはさし錠の意) と称した。この維持されている張力は、なお外液 Ca^{2+} 依存性であるという。これは両仮説間の gap の解明に一つの手がかりを与えるのでないか？

V. 細胞内 Ca^{2+} の増加—収縮

骨格筋では収縮—弛緩サイクルでの細胞内 Ca^{2+} 動態は、筋小胞体よりの Ca^{2+} 遊離(収縮)小胞体への Ca^{2+} の取り込み(弛緩)と比較的単純で一種の細胞内閉鎖系の Ca^{2+} 動態とみなされよう。これに対し平滑筋ではいわば開放系の Ca^{2+} 動態であり、細胞膜を介しての細胞内外の Ca^{2+} の往来がその基本的機序となっている。これに加うるに細胞内に貯蔵 Ca^{2+} (以下 SR- Ca^{2+}) が存在するとされ、これよりの Ca^{2+} 遊離: 再結合が収縮—弛緩サイクルに寄与するとされている。

A. 細胞外液よりの細胞内への Ca^{2+} 流入

現在, 少なくとも以下に述べる三つの Ca^{2+} 流入機構が考えられる。静止弛緩時の細胞内 Ca^{2+} 濃度は 10^{-7}M 以下であるのに対し、細胞外液中では 10^{-3}M 相当なので Ca^{2+} について細胞内外に 10^4 倍以上の電気化学的勾配が存在することになる。以下三つの機構はこの勾配が前提となって作動するものである。

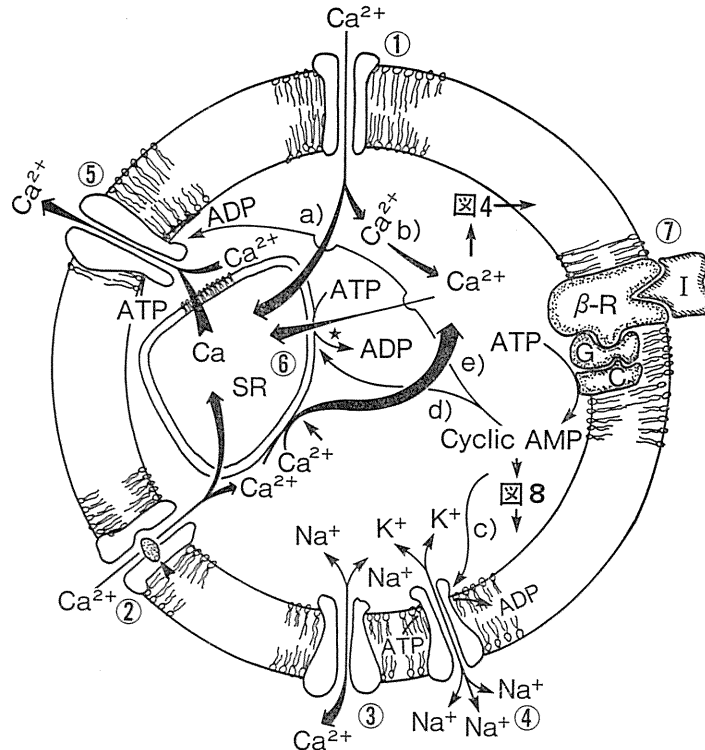


図5. 平滑筋細胞内の Ca^{2+} 動態 (I). ① Ca^{2+} 漏えいチャンネル, ②電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (VDC) ▲電圧リセプター. ③ Na^{+} - Ca^{2+} 交換拡散. ④ Na^{+} - K^{+} 能動輸送. この活性は cyclic AMP で促進 (図中 c) される. ⑤ Ca^{2+} 能動排出ポンプ. ⑥筋小胞体 (SR) を中心とした Ca 動態. ①, ②の流入 Ca^{2+} の多くは SR に取り込まれる. 細胞質中から ATP 依存性に取り込まれ (★), SR 中の Ca^{2+} は⑤から細胞外に排出される. SR 中の Ca^{2+} がある量になると細胞質中の Ca^{2+} により大量の Ca^{2+} 放出が起こる (↖). ⑦ β -受容器 (β -R) にアゴニスト (I) が結合するとアデニールサイクラーゼ (C) によって cyclic AMP が生成される. cyclic AMP は★反応, ⑤を促進する. ③, ④を接近させたのは Na-pump の活性が Na-Ca exchange を制御する可能性があるから.

1. Ca^{2+} 漏えいチャンネル (図5-①) (Hagiwara & Byerly²⁰⁾)

このチャンネルを介して静止時流入した Ca^{2+} の大部分は SR に貯蔵され (図5-a)), 刺激受容時のこのチャンネルを通過した Ca^{2+} は直接細胞質内に放出され (図5-b)), 多少なりとも細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に寄与するという.

2. 電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (Voltage dependent Ca^{2+} -channel, 以下 VDC) (図5-②, 図7-④)

各種平滑筋の収縮が多くの場合活動電位発生を前提とし, また外液 Ca^{2+} に強く依存することは従来知られていた. その活動電位が神

経, 骨格筋 (Na^{+} -スパイク) の場合と異なり, Ca^{2+} により発生することは1966年 Nonomura, et al.¹²⁾によりモルモット結腸紐を用いた簡単な薬理学的実験により示された.

その後同一材料について Voltage clamp 法により活動電位の charge carrier が Ca^{2+} であることが Inomata & Kao¹³⁾により確認された (Ca^{2+} -スパイク). 最近, モルモット結腸紐より分散した単一細胞に patch clamp 法 (Hamil, et al.⁴⁰⁾) を適用することにより, この Ca^{2+} スパイクを単一 Ca チャンネル電流として捉え (図6) (Yoshino & Yabu¹⁴⁾), Ca^{2+} 通過のチャンネルの分子機構が論じられつつある.

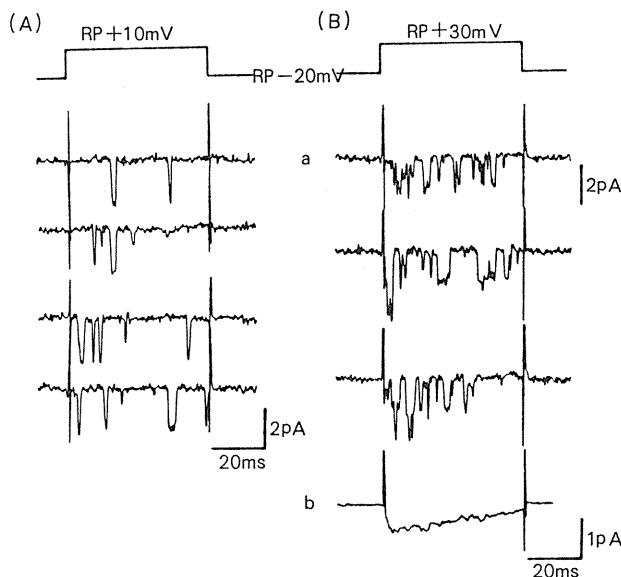


図6. 単一カルシウムチャンネルの Ca^{2+} 電流. 脱分極通電によりチャンネルが開く割合が増加するのがわかる (B)¹⁴⁾.

平滑筋細胞の活動電位の charge carrier が Ca^{2+} であること, またその細胞容積がきわめて小さいことは, 平滑筋細胞の E-C coupling を考慮するとき, 重要な意義をもつと思われる. 細胞膜 1 cm^2 , 70 mV 脱分極させるに要する電荷は約 $7 \cdot 10^{-8}\text{ M}$ クーロンと計算される. これは $3.5 \times 10^{-3}\text{ mole}$ の Ca^{2+} に相当し, 細胞表面積/細胞容積を $1\text{ }\mu\text{m}^{-1}$ とすると活動電位発生時の細胞内 Ca^{2+} 濃度は $3.5 \times 10^{-6}\text{ M}$ まで上昇する (Bolton et al.¹⁵⁾). この試算は, 活動電位発生時の流入 Ca^{2+} は収縮タンパク系を活性化するのに十分であり, 骨格筋のような E-C coupling の中間過程を必要とせず, 興奮がすなわち収縮を意味することになる. ただし, 活動電位発生時流入した Ca^{2+} が細胞内ですべてイオン化しているとは考えられず, かなりの量が細胞内の各種の陰性残基に補足されてしまう可能性がある. 上述の“興奮すなわち収縮”的反応にはなお議論が残る, このことは SR- Ca^{2+} 動態と関連させて後述することになる.

3. 受容器依存性 Ca^{2+} チャンネル (Receptor dependent Ca^{2+} channel, 以下 RDC)

a. 図7中の興奮性受容器 (eR) がアゴ

ニストを受容すると(②), ①の Ca^{2+} 通過性チャンネルの開閉が制御 (gate control) される場合.

b. a. と同様 eR のアゴニスト受容により Na^{+} チャンネル(③)が gate control をうけてオープンし Na^{+} 透過性となり膜は脱分極傾向となり, 最終的に VDC(④)がオープンする. 正確には VDC のオープンであるが現象的に薬物受容が引金となるので, この項目に分類してみた.

なお a, b いずれの場合も gate control の模様を図中で仮想的に②-①および②-③間のチャンネルおよび受容器タンパクの凹と凸の組合せで表現した.

4. Na^{+} - Ca^{2+} 交換拡散の逆回転 (図5-③)

平滑筋細胞膜上に Na^{+} - Ca^{2+} 交換拡散の担体があり, Ca^{2+} 動態に関与している可能性は血管平滑筋 (Reuter et al.²⁸⁾), 子宮平滑筋 (Osa⁴⁷⁾), モルモット盲腸紐 (Katase & Tomita⁴⁸⁾) によって報告されている. 本来は, 細胞内 Ca^{2+} 濃度を静止状態 (10^{-7} M 以下) に維持するため恒常的に作働する“ Ca^{2+} 汲み出し機構”と考えられているが, 外液中 Na^{+} の減少, 除去などの実験条

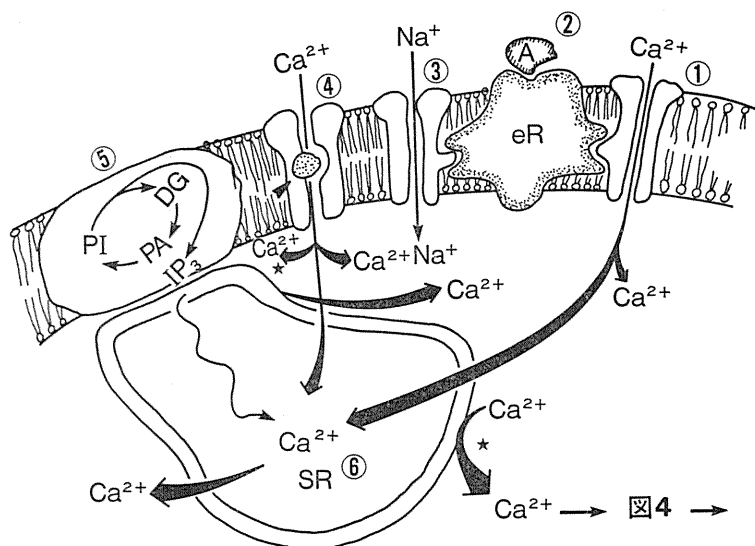


図7. 平滑筋細胞内 Ca^{2+} 動態 (II). ①受容器依存性 Ca^{2+} チャンネル. ②興奮性受容器を一般的に表現した (eR). A: アゴニスト. ③Na チャンネル. ④電位依存性 Ca チャンネル (VDC) 電圧リセプター. ⑤PI 代謝系を模式的に簡単に示した. ⑥筋小胞体への Ca^{2+} の取り込み, 遊離, ★印により Ca^{2+} による Ca^{2+} の遊離を示した.

件下, あるいは Na^+ ポンプ (図5-④) の活性低下などにより膜内側直下の Na^+ 濃度が局所的に上昇するとこの交換拡散が逆転し, Ca^{2+} 流入が起こる. Na^+ ポンプ自身の何らかの障害, 虚血下酸素欠乏による Na^+ ポンプ活性低下などで血管平滑筋緊張が上昇したり, 自然発病高血圧ラットの昇圧機序の一因として Na^+ ポンプの低下による Na^+ - Ca^{2+} 交換拡散の逆回転による Ca^{2+} 流入が考えられる.

B. 細胞内貯蔵 Ca^{2+} (SR- Ca^{2+}) の遊離 (図5-⑥, 図7-⑥)

従来, このことを示唆する間接的な, 組織切片を用いた薬理学的研究成果が多く報告されてきた. たとえば外液中 Ca^{2+} を厳しくして除去した条件下でなお薬物刺激などにより収縮が引き起こされた場合, 貯蔵 Ca^{2+} が動員されたと考える (Devine, et al.⁴⁹⁾). 最近, Ca^{2+} indicator (指示薬) と称する一群の化合物が開発され細胞内 Ca^{2+} 動態を直接定量的に示せるようになった. Nabika, et al.³⁸⁾ は, 蛍光性 Ca^{2+} indicator である Quin 2 を用い, 1.2 mM EGTA を外液に加えた条件下で血管平滑筋細胞内で Angiotensin

II により貯蔵 Ca^{2+} が遊離することを示した. 遊離量は収縮系を活性化するに十分であるという. Obara & Yabu⁴¹⁾ はクロールテトラサイクリンを用い細胞内結合 Ca^{2+} がカフェイン刺激により遊離し, 同時に細胞が収縮することを単離細胞サスペンションを材料として示した. 一方, Kowarski, et al.²⁴⁾ は分析電子顕微鏡 (X線分析装置を装備した電子顕微鏡) を駆使して, SR- Ca^{2+} の遊離を定量的に確認した. SR より遊離する Ca^{2+} 量の収縮への貢献度は種差, 臓器差が大きいといわれている. 刺激受容により turnover をはやめる phosphoinositide 代謝が Ca^{2+} 遊離にかかわる (Nabika, et al.³⁸⁾), またその代謝中間産物である inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP_3) が SR- Ca^{2+} の遊離を惹起するという (Somlyo, et al.³⁷⁾, Berridge & Irvine¹⁶⁾, Sue-matsu, et al.³⁶⁾). この刺激受容と脂質代謝とのかかわりはいわゆる“薬物-収縮連関” (pharmacomechanical coupling) (Somlyo & Somlyo¹⁷⁾) における coupling そのものの具体的な内容を示唆すると思われ重要な問題である.

一方, E-C coupling と SR- Ca^{2+} 遊離との関

連はEをあくまで脱分極、あるいは活動電位の発生などに限ったとして骨格筋の場合を含め筋生理学共通のまったく未解決の問題である。

平滑筋細胞では一つの可能性として図5、印および図7★印に示すように、SR近傍の Ca^{2+} が引金となり、また細胞膜内側とSRが接近した部位の Ca^{2+} 濃度がたとえばVDC依存性に上昇するような場合、SR- Ca^{2+} が大量に放出される機構がかかわる可能性がある。これは Ca^{2+} による Ca^{2+} 遊離機構(Ca induced Ca release mechanism)と称され、はじめに骨格筋についてEndo, et al.¹¹⁾により報告されたが、現在では平滑筋などでより生理学的に作動するものと考えられている。

Obara & Yamada³⁾は、単離細胞のカフェインによる短縮を詳細に観察し、まず細胞内に Ca^{2+} 貯蔵部位のあることを示し、それよりの Ca^{2+} 遊離がプロカインにより抑制されることからSR-Caの遊離に Ca^{2+} induced Ca release機構がかかわることを示した。次いで単離細胞をサポニンで処理しATP-Mg短縮を指標として Ca^{2+} による Ca^{2+} 遊離機構の細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節へのかかわりをより確かなものにした。単離細胞では組織片を用いる場合のように、細胞間隙という拡散障壁に干渉されことなく細胞外環境を正確に設定できるので、この種の実験にはきわめて有用である。

VI. 弛 緩

平滑筋細胞に弛緩をもたらす要因として、細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下、および原理的に細胞内 Ca^{2+} レベルに無関係に図4および7に示した連鎖反応の中間段階に作用して弛緩を起こしうる、の二つの場合が考えられる。

A. 細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下

1. 活動電位(Ca^{2+} スパイク)発生の阻止:

a. 外液中の Ca^{2+} を減少、ないしは除去すると Ca^{2+} スパイク、収縮ともに低下消失する(砂野¹⁸⁾). b. 過分極通電、あるいはイソプロテレノール(Bülbring & Tomita¹⁹⁾), 2-NN(2-nicotine-amido ethyl nitrate)(Furukawa, et al.²⁰⁾)など

により膜は過分極し Ca^{2+} スパイク発生のブロックが起こる(過分極ブロック)と同時に筋の弛緩が起こる。現象的にはE-C couplingの阻止である。c. Verapamil, D-600, Nifedipine, Nisoldipine, Diltiazem, Nicardipineなど、多様な化学構造を有し、平滑筋細胞膜に作用した場合、その弛緩あるいは緊張低下をもたらす一群の有機物を Ca^{2+} 拮抗剤、 Ca^{2+} -antagonist, Ca^{2+} チャンネル阻止剤、 Ca^{2+} entry blockerなどと称している(Tomita²¹⁾). これらは Ca^{2+} チャンネルのそれぞれの受容タンパクに結合し Ca^{2+} 電流を阻止する。化学構造が異なると当然阻止機作も異なる。一般に、それらの流入阻止作用は強力度でD-600などは、その一分子が8,000分子の Ca^{2+} の流入を阻止する(Riemer, et al.³⁹⁾)という。Nifedipine, Nisoldipineはverapamil, diltiazemに比べVDCに対する選択性が低くDiltiazemはSR- Ca^{2+} の遊離をも阻止するとう。またこれらの有機物は図5-① Ca^{2+} 漏えいチャンネルには作用しない。これらの有機物の多くは、冠血管拡張剤、あるいは抗狭心症薬として開発されたケースが多いが、 Ca^{2+} の膜通過の分子機構を解明する上でも大変有用である。後者の有用性については、現在 Na^{+} スパイクに対するTTX(テトロドトキシン)のような選択性の高いものはまだみつからず今後の開発が待たれる。遷移元素である Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , 希土類元素のうちの多価イオンの La^{3+} などは自発性、および電気刺激による平滑筋活動電位を抑制し、収縮を弛緩に転ずる(砂野¹⁸⁾, Tomita²¹⁾). これらは上述の一連の有機物とは異なり Ca^{2+} チャンネルの Ca^{2+} 結合部位で Ca^{2+} と拮抗してその流入を阻止する。

2. 細胞内 Ca^{2+} を積極的に細胞外に排出する機構:a. Na^{+} - Ca^{2+} 交換拡散 図5-③に示すように細胞膜内外に Na^{+} についての電気化学的勾配が存在するとそれがエネルギー源となり、担体による細胞外への Ca^{2+} の排出が起こる。実験条件の設定によっては積極的に弛緩にもかかわるが、おそらく細胞内 Ca^{2+} 濃度を 10^{-7}M 以下に維持するために恒常的に作動し

ている可能性がある。なおこの膜上の交換反応により筋細胞に完全な弛緩が起こるには一分子 Ca^{2+} と二分子 Na^{+} の電気的中和性の交換では不十分で、SR- Ca^{2+} 、細胞内 Ca^{2+} およびこの交換拡散三者の協同作用による Ca^{2+} 排出が弛緩にかかわっている可能性があるという。Scheid, et al.³²⁾は単離細胞のサスペンションを用い、 β -受容器刺激による平滑筋の弛緩機構として以下のように考えている。すなわち β -刺激により増加したサイクリック AMP は Na-K pump を賦活化(図5-c)し、 Na^{+} の細胞内外の濃度勾配を大きくし、結果として Na^{+} - Ca^{2+} 交換拡散を促進し Ca^{2+} の細胞外への排出を増強するものとした。b. Ca^{2+} ポンプ、図5-⑤に示すように細胞膜上に Ca^{2+} 賦活化 Mg ATPase が局在しており(山本、蓑²⁵⁾²⁶⁾、ATP 分解をエネルギー源として 10^4 倍以上の濃度勾配に逆行して Ca^{2+} を細胞外に排出している。その Ca^{2+} 排出の速度は Na-Ca 交換の10倍も大とされ(Grover²⁷⁾)、積極的に収縮-弛緩サイクルに参与する。サイクリック AMP はこの Ca ポンプを増強する(図5-e)。ニトログリセリン、ニトロプルシッドなどは平滑筋細胞に強力な弛緩作用を示すが、と同時に細胞内サイクリック GMP を著しく増

加させる。このサイクリック GMP も Ca ポンプを増強する(Itoh, et al.³⁵⁾)という。c. 細胞内貯蔵部位への Ca^{2+} の取り込み：平滑筋細胞ホモジネートより生化学的に分離した筋小胞体画分(当時ミクロソーム画分と呼んだ)の示す Mg^{2+} -ATPase は添加 Ca^{2+} により著しく活性化され、また Mg^{2+} -ATP により収縮した平滑筋のグリセロール処理筋束を弛緩させた(戸塚²²⁾²³⁾。この画分の主成分の構造的実体は不明であるが仮想的に筋小胞体(SR)と呼んでいる。SRのATP依存性 Ca^{2+} 取り込み(図5, ★印)が細胞内 Ca^{2+} を減少させ弛緩をもたらす。b. の膜上のCaポンプと、このSRの Ca^{2+} 取り込み活性との異同性が議論となったが、現在それぞれがまったく別な構造に局在するとされている。サイクリック AMP はSRへの Ca^{2+} 取り込みを促進(図5-d)し細胞内 Ca^{2+} の減少を加速する。サイクリック GMP にはこの促進作用はない。自然発症高血圧ラット(SHR)の動脈平滑筋SRの Ca^{2+} 取り込み能は正常ラットのそれに比べ低下しているという(Aoki, et al.³⁰⁾)。したがって細胞内 Ca^{2+} は相対的に上昇傾向となり血管壁の緊張は高まる。

B. 原理的に細胞内 Ca^{2+} レベルに無関係に

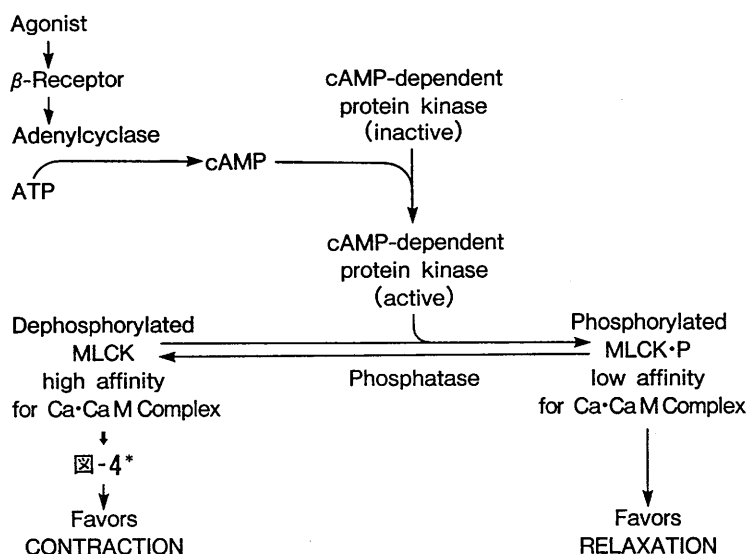


図8. サイクリック AMP による平滑筋収縮の調節。Adelstein³⁰⁾より改変した。

弛緩を起こしうる条件

1. β -受容器刺激(図8, 図5-⑦); イソプロテレノールにより平滑筋は著しく弛緩し一方細胞内サイクリックAMP濃度は上昇する(Yamada & Obara³¹⁾, Scheid, et al.³²⁾). 図8に示すようにサイクリックAMP依存性 protein kinase(cAMP-DPK)はサイクリックAMPによって活性化され, MLCK をリン酸化する(MLCK·P). MLCK 自身は $\text{Ca} \cdot \text{CaM}$ に親和性が高く結合して MLCK·Ca·CaM 結合物を生成し, MLC のリン酸化活性を著しく高める(収縮傾向). しかし, MLCK·P となると $\text{Ca} \cdot \text{CaM}$ に対する親和性が低下し, MLC をリン酸化する能力は低下する(弛緩傾向). フォスファターゼにより MLCK·P が脱リン酸化すると再び $\text{Ca} \cdot \text{CaM}$ に対する親和性が高まり次の収縮への準備状態に入る. 細胞内 Ca^{2+} が一定, したがって $\text{Ca} \cdot \text{CaM}$ が一定レベルにあっても, MLCK のリン酸化, 脱リン酸化が β -受容器刺激の結果起これば, 収縮-弛緩サイクルは基本的に可能となる. β -受容器刺激に類似の効果はサイクリックAMP分解を阻害する薬物によって再現できる. Cyclic nucleotide phosphodiesteraseを阻止するカフェイン, テオフィリン, パパベリン, RO-20-1724(Mueller & van Breemen³³⁾)などは相対的にサイクリックAMP濃度を上昇させた平滑筋の強力な弛緩剤となる.

2. カルモジュリン阻害剤

カルモジュリンの特異的阻害剤であるW-7(N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalene sulfonamide)(Asano, et al.³⁴⁾)は動脈平滑筋のノルエピネフリン, セロトニン, プロスタグランディン $\text{F}_{2\alpha}$, KCl, アンジオテンシンIIなどによる収縮を劇的に弛緩に転ずる. 細胞内で $\text{Ca} \cdot \text{CaM}$ 結合物に結合すると Ca^{2+} レベルが高く維持されていても, MLCK を活性化する能力を失い図4のこれ以降の反応は進行しなくなる. CaM が Ca^{2+} 受容タンパクとなり Ca^{2+} 依存性制御をうける種々の細胞機能は平滑筋の収縮に限らずホルモンの分泌, 血小板の凝集,

細胞分裂など多くみられる. CaM の細胞での働きをしらべる薬理学的手法による研究は種々の疾患の治療薬の開発にも有用である. W-7は癌細胞の細胞分裂を抑制する. また血小板の血栓形成作用も抑制するので血栓症予防の治療薬ともなろう.

Ⅶ. ま と め

本来なら, 興奮-収縮連関(E-C coupling), あるいは薬物-収縮連関(pharmacomechanical coupling)の全体像をまず把握し, これらの coupling プロセスを分析しつつ収縮-弛緩サイクルを理解すべきであろう. 本論ではあえてこの導入部を省き, 細胞内事情としての収縮, および弛緩に関与する多様な連鎖反応の各部分反応を一つ一つ考えてみた. こうして書下ろしてみると Ca^{2+} により始発する収縮反応は, その Ca^{2+} 受容様式に多説あるとはいえ比較的単純なのに, 弛緩反応にかかわる制御系の多様さ, 複雑さ, 微妙さにまず驚かされる. Ca^{2+} により“引金”される収縮反応をいわゆる“暴走”型にたとえれば弛緩反応にかかわる諸因子は, この暴走に対して幾段にも多様にかつ微細に抑制(Inhibition)をかけているように思われる. Ebashi, et al. によると平滑筋では, Ca^{2+} とその regulatory system はまさにアクチン・ミオシン反応に activator として働くのに対し骨格筋では Ca^{2+} は de-repressor として作用する. 骨格筋の収縮-弛緩サイクルがその基本的化学反応— Ca^{2+} トランジェント, あるいは収縮タンパク系—の正ないしは逆反応のサイクリックな運転として把握しうるのに対し平滑筋のその複雑さはきわめて対照的である. いかにも部分反応として収縮, 弛緩反応を分析してみても所詮は“Black Box”の中のできごとのように思える. 骨格筋で江橋教授のトロポニンの発見を契機として細胞内 Ca^{2+} の役割が急速に明らかになった例もあるように, 平滑筋の Ca^{2+} 受容タンパクとしてのカルモジュリンの発見は細胞内 Ca^{2+} 動態の解明に大きな手掛りとなった. 平滑筋は依然として近寄りがたい“難物”

であるが少しずつその正体を現しつつある。

稿を終えるに当たり、図の作成に協力下さった本教室
小原一男助手、本学大学院生池本吉一氏に、本稿作製
に当たり終始助力下さった本教室研究補助員長内真貴子
さんに心より感謝いたします。

References

- Gabella, G.(1979)Smooth muscle cell junctions and structural aspects of contraction. *British Medical Bulletin*. **35**(3), 213-218
- Obara, K.(1984)Isolation and contractile properties of single smooth muscle cells from guinea pig taenia caeci. *Jpn. J. Physiol* **34**(1), 41-54
- Obara, K. & Yamada, T.(1984)Some properties of chemically skinned single smooth muscle cells. *Jpn. J. Physiol*. **34**(6), 1089-1104
- Small, J. V.(1977)Studies on isolated smooth muscle cells: the contractile apparatus. *J. Cell Sci*. **24**, 327-349
- Yabu, H., Oota, I., Kosaka, I. & Obara, K. (1984)Isolation and contractile properties of single smooth muscle cells from guinea pig taenia caeci. *Jikeikai. Med. J.* **30**(Suppl.1), 77-80
- Ebashi, S., Mikawa, T., Hirata, H. & Nonomura, T.(1978)The regulatory role of calcium in muscle. *Ann. NY. Acad. Sci.* **307**, 451-461
- Mikawa, T., Nonomura, Y., Hirata, M., Ebashi, S. & Kakiuchi, S.(1978)Involvement of an acidic protein in regulation of smooth muscle contraction by the tropomyosin-leiotonin system. *J. Biochem.* **84**, 1633-1636
- Adelstein, R. S.(1980)Regulation and kinetics of the actin-myosin-ATP interaction. *Ann. Rev. Biochem.* **49**, 921-956
- Aksoy, M. O., Mras, S., Kamm, K. E. & Murphy, R. A.(1983)Ca²⁺, cAMP and changes in myosin phosphorylation during contraction of smooth muscle. *Am. J. Physiol.* **245**-3, C255-270
- Driska, S. P., Aksoy, M. O. & Murphy, R. A. (1981)Myosin light chain phosphorylation associated with contraction in arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.* **240**-5, C222-233
- Endo, M., Tanaka, M. & Ogawa, Y.(1970)Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. *Nature, Lond.* **228**, 34-36
- Nonomura, Y., Hotta, Y. & Ohashi, H.(1966)Tetrodotoxin and manganese ions: effects on electrical activity and tension in taenia coli of guinea pig. *Science*. **152**, 97-99
- Inomata, H. & Kao, C. Y.(1976)Ionic currents in the guinea pig taenia coli. *J. Physiol.* **255**, 347-378
- Yoshino, M. & Yabu, H.(1985)Single Ca channel currents in mammalian visceral smooth muscle cell. *Pflügers Arch.* **404**, 285-286
- Bolton, T. B., Tomita, T. & Vassort, G.(1981)Voltage clamp and the measurement of ionic conductances in smooth muscle. In: *Smooth Muscle* (ed. Bülbring, E., Brading, A. F., Jones, A. W. & Tomita, T.) Edward Arnold. London. 47-63
- Berridge, M. J. & Irvine, R. F.(1984)Inositol triphosphate; a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature, Lond.* **312**, 315-321
- Somlyo, A. V. & Somlyo, A. P.(1968)Vascular smooth muscle. I. Normal structure, pathology, biochemistry and biophysics. *Pharmac. Rev.* **20**, 197-272
- 砂野 哲(1968)モルモット結腸平滑筋における興奮および収縮と細胞外カルシウム. *札幌医誌* **34**(4), 245-254
- Bülbring, E. & Tomita, T.(1969)Suppression of spontaneous spike generation by CA in the smooth muscle of the guinea pig taenia coli. *Proc. Roy. Soc. London. B*, **172**, 103-199
- Furukawa, K., Itoh, T., Kajiwara, M., Kitamura, K., Suzuki, H., Itoh, Y. & Kuriyama, H. (1981)Vasodilating actions on 2-nicotinamide-ethyl nitrate on porcine and guinea pig coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **218**, 248-259
- Tomita, T.(1981)Electrical activity(spikes and slow waves)in gastrointestinal smooth muscles. In: *Smooth Muscle*. (ed. Bülbring, E., Brading, A. F., Jones, A. W. & Tomita, T.) Edward Arnold. London. 127-156
- 戸塚守夫(1965)小腸平滑筋細胞内顆粒系における比較生理学的研究. 1. ATPase 活性について. *札幌医誌* **27**, 268-274
- 戸塚守夫(1965)小腸平滑筋細胞内顆粒系における比較生理学的研究. 2. ミクロゾーム画分の弛緩活性について. *札幌医誌* **28**, 378-386
- Kowarski, D., Shuman, H., Somlyo, A. P. & Somlyo, A. V.(1985)Ca release by noradrenaline from central sarcoplasmic reticulum in rabbit main pulmonary artery smooth muscle. *J. Physiol.* **366**, 153-175
- 山本勝裕, 藪 英世(1979)モルモット小腸平滑筋の細胞膜に富む画分の分離と指標酵素活性. *日本平滑筋学会雑誌* **15**(4), 337-351
- 山本勝裕, 藪 英世(1980)小腸平滑筋細胞膜画分の ATP 依存性 Ca 取り込み能. *日本平滑筋学会*

- 雑誌 16(2), 109-121
- 27) Grover, A. K.(1980)Characteristics of calcium transport and binding by rat myometrium plasma membrane subfractions. *Am. J. Physiol.* **239**(3), C66-74
 - 28) Reuter, H., Blaustein, M. P. & Haeusler, G. (1973)Na-Ca exchange and tension development in arterial smooth muscle. *Phil. Trans. Roy. Soc. B.* **265**, 87-94
 - 29) Hagiwara, S. & Byerly, L.(1981)Calcium channel. *Ann. Rev. Neurosci.* **4**, 69-125
 - 30) Aoki, K., Yamashita, K. & Hotta, K.(1976)Ca uptake by subcellular membrane from vascular smooth muscle of spontaneous hypertensive rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **26**, 624-629
 - 31) Yamada, T. & Obara, K.(1985)Changes in cyclic AMP and cyclic GMP levels in the contraction-relaxation cycle of isolated smooth muscle cells from guinea pig taenia caeci. *Jpn. J. Smooth Muscle Res.* **21**(1), 25-37
 - 32) Scheid, C. R., Honeyman, T. W. & Fay, F. S. (1979)Mechanism of β -adrenergic relaxation of smooth muscle. *Nature. Lond.* **277**, 32-36
 - 33) Mueller, E. & van Breemen, C.(1979)Role of intracellular Ca sequestration in β -adrenergic relaxation of a smooth muscle. *Nature. Lond.* **281**, 682-683
 - 34) Asano, M., Suzuki, Y. & Hidaka, H.(1982) Effect of various calmodulin antagonists on contraction of rabbit aortic strips. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **220**(1), 191-196
 - 35) Itoh, T., Kuriyama, H. & Ueno, H.(1983) Mechanism of nitroglycerine induced vasodilation in vascular smooth muscle of the rabbit and pig. *J. Physiol.* **343**, 233-252
 - 36) Suematsu, E., Hirata, M., Hashimoto, T. & Kuriyama, H.(1984) Inositol 1, 4, 5-trisphosphate releases Ca^{2+} from intracellular store in skinned single cells of porcine coronary artery. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **120**, 481-485
 - 37) Somlyo, A. V., Bond, M. & Somlyo, A. P.(1985) Inositol trisphosphate-induced calcium release and contraction in vascular smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **82**(15), 5231-5235
 - 38) Nabika, T., Velletri, P. A., Lovenberg, W. & Beaven, M. A.(1985)Increase in cytosolic Ca and phosphoinositide metabolism induced by angiotensin II and [Arg] vasopressin in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* **260**, 4661-4670
 - 39) Riemer, J., Dörfler, F., Mayer, C. J. & Ulbrecht, G.(1974)Ca antagonistic effects on the spontaneous activity of guinea pig taenia coli. *Pflügers Arch. ges Physiol.* **351**, 241-258
 - 40) Hamil, O. P., Marty, A., Neher, E., Sakman, B. & Sigworth, F. J.(1981)Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell free membrane patches. *Pflügers Arch.* **391**, 85-100
 - 41) Obara, K. & Yabu, H.(1982)Effects of caffeine on contraction and chlorotetracycline fluorescence in isolated single smooth muscle cells of guinea pig taenia coli. *Jpn. J. Physiol.* **32**(6), 1003-1006
 - 42) Dewey, M. M. & Barr, L.(1962)Intercellular connection between smooth muscle cells: the nexus: Science. New York. **137**, 670-672
 - 43) Gilula, N. B., Reeves, O. R. & Steinbach, A. (1972)Metabolic coupling, ionic coupling and cell contents. *Nature, Lond.* **235**, 262-265
 - 44) Tomita, T.(1970)Electrical properties of mammalian smooth muscle. In: Smooth Muscle. 197-243. (ed. Bülbring, E., Brading, A. F., Jones, A. W. & Tomita, T.) Edward Arnold. London.
 - 45) Ashton, F. T., Somlyo, A. V. & Somlyo, A. P. (1975)The contractile apparatus of vascular smooth muscle; intermediate high voltage stereo electron microscopy. *J. Mol. Biol.*, **98**, 17
 - 46) Bozler, E.(1948)Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles. *Experientia.*, **4**, 213-218
 - 47) Osa, T.(1971)Effect of removing the external sodium on the electrical and mechanical activities of the pregnant mouse myometrium. *Jpn. J. Physiol.*, **21**, 607-625
 - 48) Katase, T. & Tomita, T.(1972)Influences of sodium and calcium on the recovery process from potassium contraction of the guinea pig taenia coli. *J. Physiol.*, **224**, 489-500
 - 49) Devin, C. E., Somlyo, A. V. & Somlyo, A. P. (1972)Sarcoplasmic reticulum and excitation-contraction coupling in mammalian smooth muscle. *J. Cell. Biol.* **52**, 690-718

雌雄マウス・ヒラメ筋の生後発育に関する組織化学的研究

的 場 秀 樹・村 上 恵*

(山口大学, 教養部, 保健体育教室・医学部, 第二生理学教室*)

A Histochemical Study on Postnatal Growth of the Soleus Muscles of Male and Female Mice. Hideki MATOBA and Naotoshi MURAKAMI* (*Laboratory of Biomechanics and Physiology, College of General Education, Yamaguchi University, Yamaguchi 753, Japan. and Department of Physiology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube 755, Japan**)

1. Postnatal changes in histochemical properties of the soleus muscles were examined in male and female mice aged 5 to 40 weeks.

2. The fiber type composition did not significantly differ between sexes 5 weeks after birth. In males the percentage of type I fibers increased from 5 to 22 weeks of age but did not change thereafter. In females the percentage of type I fibers increased from 5 to 40 weeks of age. As a result, females had significantly higher percentage of type I fibers than males 30 and 40 weeks after birth. The smaller increase in the percentage of type I fibers during postnatal growth in males is suggested to be attributable to the higher testosterone level.

3. In males the cross-sectional area of both type I and type II fibers increased with age. In females, however, the cross-sectional area of type II fibers increased with age whereas that of type I fibers increased from 5 to 10 weeks of age but thereafter decreased gradually.

4. The ratio of mean fiber cross-sectional area of type I fibers to that of type II fibers decreased slightly from 5 to 10 weeks of age but did not change thereafter in males. In females the ratio increased from 5 to 10 weeks but thereafter decreased gradually. The ratio was significantly higher in females than in males in all age groups.

5. The percentage area occupied by type I fibers increased with age in both sexes. The increase was greater in females than in males, however. Furthermore, females had significantly higher value than males in all age groups.

6. No significant age difference and sex difference were observed in the total number of muscle fibers.

key words: mouse soleus muscle, histochemical fiber type, postnatal growth, sex difference

I. 緒 言

哺乳動物の骨格筋には type I 線維 (遅筋線維) と type II 線維 (速筋線維) が種々の割合で混在する³⁾¹¹⁾. 骨格筋の収縮特性は, 各筋線維タイプに属する筋線維の数の総筋線維数に対する比率, すなわち筋線維組成によりおおむね決定され, 一般的には type II 線維比率が高いほど収縮速度が大きい¹⁾²³⁾.

発育時における筋線維組成の変化に関して

は, これまでに多くの報告がなされている⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²²⁾. しかし, 筋線維組成の発育変化に性差があるか否かを検討した研究は少ない¹⁰⁾¹⁴⁾.

そこで, 本研究では5週齢から40週齢の雌雄マウスを用い, 発育時におけるヒラメ筋の筋線維組成の変化に性差があるか否かを検討した. さらに, 筋線維横断面積, 筋線維横断面積比, 筋線維タイプ横断面積占有率, および総筋線維数の発育変化に性差があるか否かについても検討を加えた.

II. 実験方法

A. 動物

実験材料には5, 10, 22, 30および40週齢のICR系雌雄マウスを用いた。飼育中、動物にはマウス・ラット・ハムスター用固形飼料（日本クレア株式会社製）および水道水を自由摂取させた。各週齢群について、雌雄おのこの5~10匹のマウスの体重をそれぞれ測定した後、エーテルで動物を屠殺した。屠殺後速やかにヒラメ筋を摘出して組織化学的検索に供した。

B. 組織化学

摘出したヒラメ筋は別に取り出した肝臓に垂直に埋め込み、液体窒素で冷却したヘキサンまたはイソペンタン中で凍結した。凍結後、筋肉をクリオスタット中（-20℃）に移し、厚さ10 μm の連続横断切片を作成した。ついで切片を30~60分間室温で乾燥させ、コハク酸脱水素酵素(SDH)染色およびmyofibrillar ATPase染色を施した。SDH染色はNachlas et al.の方法¹⁸⁾に従った。水素受容体としてはNitro-BTを用い、37℃の基質溶液中で20分間反応を行なわせた。Myofibrillar ATPase染色はPadykula & Hermanの原法²⁰⁾を修正した以下の方法によった。

1. 固定液(100mM カコジル酸ナトリウム, 1%パラホルムアルデヒド, 2%ピロリン酸ナトリウム, 13%スクロース, pH 7.2, 4℃)⁹⁾中で切片を2~15分間固定する。

2. 蒸留水(4℃)を2~3回交換して切片をよく洗浄する。

3. 18mM 塩化カルシウムを含む200mM トリス緩衝液中(pH 10.4, 37℃)で15分間のプレインキュベーションを行なう。

4. 蒸留水(室温)で切片を洗浄する。

5. Davies & Gunn⁶⁾に従って調製した基質反応液(2.4mM アデノシン三リン酸, 18mM 塩化カルシウム, 200mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン, pH 9.40, 37℃)中で30分間インキュベーションを行なう。

6. 蒸留水(室温)で2分ずつ3回洗浄した

後、2%塩化コバルトに3分間浸す。さらに切片を水洗してから1%硫化アンモニア溶液中で発色させる。

7. 水道水で切片を3分間洗い、さらにアルコールでの脱水、キシロール透徹を経てカナダバルサムで封入する。

SDH染色およびmyofibrillar ATPase染色を行なった後、染色切片の顕微鏡写真を撮影した。さらに、これらの顕微鏡写真より各筋線維を筋線維タイプに分類し、筋線維組成、筋線維タイプ別の筋線維横断面積、および総筋線維数を求めた。筋線維組成は筋腹横断切片に含まれる筋線維総数に対するtype I 線維数のパーセンテージとして表わした。筋線維横断面積(S)は各筋線維の短径(d)を計測した後、 $S=\pi(d/2)^2$ として求めた²⁾。各筋線維タイプともSDH染色の顕微鏡写真上で通常20本ずつの筋線維短径をノギスで計測した。さらに、筋線維組成と各筋線維タイプの筋線維横断面積をもとに、type I 線維に属する筋線維群が筋横断面積に占める面積の割合、すなわちtype I 線維横断面積占有率を次式により算出した。

type I 線維横断面積占有率 = (type I 線維比率 $\times$ type I 線維横断面積 $\times 100$) $\div$ (type I 線維比率 $\times$ type I 線維横断面積 + type II 線維比率 $\times$ type II 線維横断面積)

III. 結果

A. 体重

発育に伴う体重の変化を図1に示した。図1より明らかなように、雌雄マウスとも発育に伴う体重の増加がみられた。しかし、各週齢において雌雄間の体重を比較すると、10週齢以外ではいずれの週齢でもオスはメスに比し有意に高値を示した。

B. 筋線維タイプ

マウスヒラメ筋の筋線維のうちmyofibrillar ATPase染色によりほとんど染色されない筋線維はtype I と分類された。一方、濃く染色される筋線維はtype II と分類された。さらに、myofibrillar ATPase染色で中間的な濃さに染

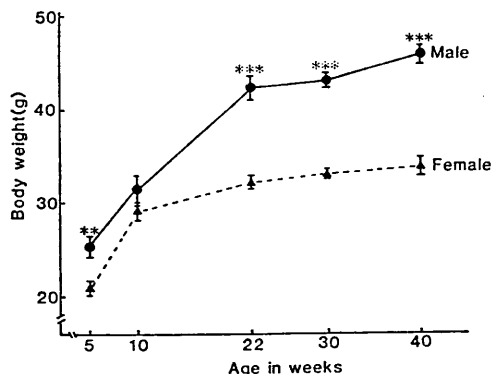


Fig. 1. Body weights in grams of male and female mice plotted against age in weeks. The data present mean $\pm$ S.E.M. in this and the following figures. Two and three asterisks denote significant differences at the level of $p < 0.01$ and 0.001 , respectively, when comparison is made between males and females at the same age.

色される筋線維もみられたが、このような筋線維も本研究では type II と分類された。Myo-fibrillar ATPase 染色で中間的な濃さに染色される type II 線維の比率は、週齢が低いほど高い傾向があった。すなわち、5 週齢時には 0.2% から 14.3% の範囲にあったが、10 週齢以後では 1% をこえることはなかった。

C. 筋線維組成

発育に伴う筋線維組成の変化を図 2 に示した。オスの type I 線維比率は 5 週齢時には $37.4 \pm 1.6\%$ (平均値 $\pm$ 標準誤差) であったが、

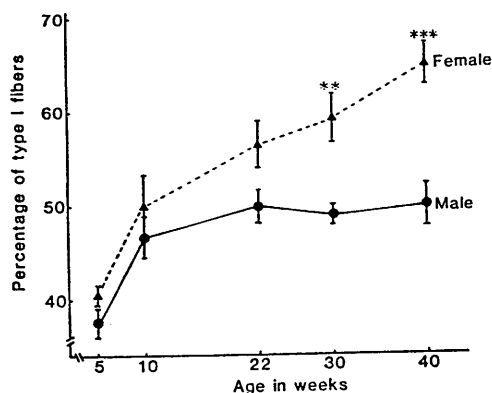


Fig. 2. Fiber type composition expressed as the percentage of type I fibers plotted against age in weeks. **; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$

22 週齢までは発育に伴い増加した。しかし、22 週齢以後は筋線維組成はほぼ一定であった。一方、メスの type I 線維比率は 5 週齢時の $40.5 \pm 1.2\%$ から 40 週齢時の $65.1 \pm 2.2\%$ まで連続的に増加した。

ついで各週齢時の type I 線維比率を雌雄で比較すると、22 週齢までは雌雄間に有意な差異は認められなかった。しかし、30 週齢時および 40 週齢時ではメスはオスに比し有意に高い type I 線維比率を示した。

D. 筋線維横断面積および筋線維横断面積比

発育に伴う筋線維横断面積の変化を図 3 に示した。図 3 から明らかなように、オスでは type

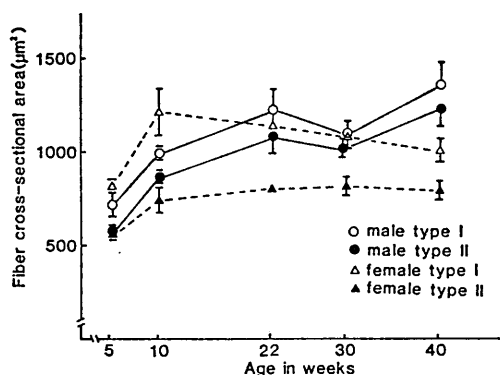


Fig. 3. Fiber cross-sectional area in μm^2 of type I and type II fibers plotted against age in weeks.

I 線維, type II 線維とも週齢を重ねるにつれて横断面積は増加した。一方、メスでは 10 週齢までは type I 線維, type II 線維とも横断面積の増加がみられたが、10 週齢以後 type I 線維の横断面積は徐々に減少し、type II 線維では大きな変化がみられなかった。

ついで、各筋について type I 線維横断面積に対する type II 線維横断面積の比率、すなわち筋線維横断面積比を求め、その週齢に伴う変化を図 4 に示した。図 4 から明らかなように、性別、週齢にかかわらず筋線維横断面積比は 1.0 以上であった。また、筋線維横断面積比の発育に伴う変化は雌雄でその様相が異なっていた。すなわち、メスでは 5 週齢から 10 週齢まで

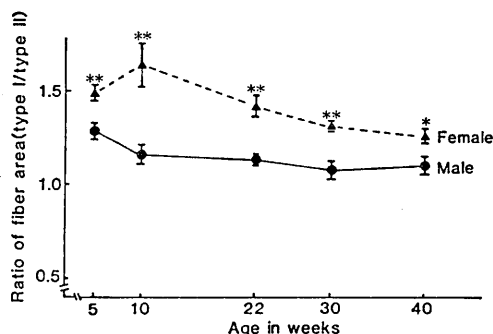


Fig. 4. Ratio of fiber area (type I/type II) plotted against age in weeks. *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$

のあいだに筋線維横断面積比は増加したが、10週齢以後は徐々にその値は減少した。一方、オスでは5週齢から10週齢までのあいだにその値は若干低下したが、10週齢以後はほとんど変化が認められなかった。さらに、各週齢において雌雄の筋線維横断面積比を比較すると、いずれの週齢でもメスがオスに比し有意に高値を示した。

E. 筋線維タイプ横断面積占有率

筋線維組成と各筋線維タイプの筋線維横断面積より各筋の type I 線維横断面積占有率を算出し、その発育に伴う変化を図5に示した。type I 線維横断面積占有率は雌雄とも発育に伴い増加したが、その程度はメスがオスよりも大きかった。ついで各週齢時の type I 線維横断

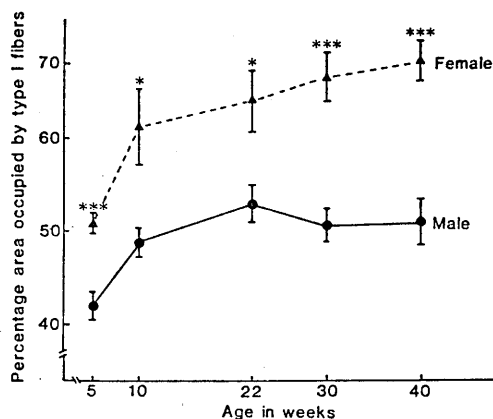


Fig. 5. Relative area of each fiber type expressed as the percentage area occupied by type I fibers plotted against age in weeks. *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$

面積占有率を雌雄で比較すると、いずれの週齢においてもメスがオスに比し有意に高値を示した。しかも、その性差は発育に伴いより顕著になった。5週齢から22週齢では筋線維組成に性差がみられないので、この時期の type I 線維横断面積占有率の性差はメスがオスに比し有意に高い筋線維横断面積比をもつことによる。30週齢および40週齢における type I 線維横断面積占有率の性差は、筋線維横断面積比の性差および筋線維組成の性差の両者に由来する。

F. 総筋線維数

図6に発育に伴う総筋線維数の変化を示した。図6に示されたとおり、雌雄とも発育時に

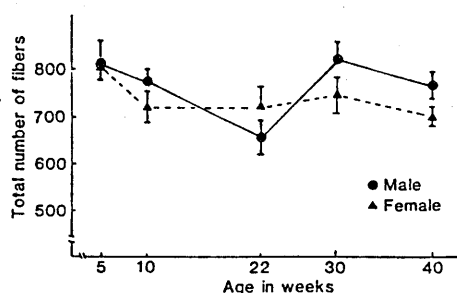


Fig. 6. Total number of the soleus muscle fibers plotted against age in weeks.

総筋線維数はかなり変動したが、一元分散分析を行なったところ、各週齢の総筋線維数の平均値には有意な差異が認められなかった。したがって、5週齢から40週齢のあいだには、マウスヒラメ筋の総筋線維数は雌雄とも変化しないと考えられる。また、各週齢において雌雄の総筋線維数を比較したが、いずれの週齢においても有意な雌雄差はみられなかった。

IV. 考 察

A. 筋線維組成

発育時における筋線維組成の変化に関してはこれまでに多くの報告がなされているが、一定の見解は得られていない⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²²⁾。

おそらく筋線維組成に変化がみられるか否かは動物の種類あるいは筋肉の種類により異なるためであろう。ヒラメ筋に関しては、筋線維組成

に変化がみられないとの報告¹⁶⁾もあるが、多くの研究者は発育時に type I 線維比率の増加がみられると報告している¹⁰⁾¹²⁾¹⁵⁾。本研究の結果は、マウスヒラメ筋でも発育時に type I 線維比率の増加が起こることを示すとともに、type I 線維比率増加の程度はメスがオスに比しより顕著であることを明らかにした。

Vaughan et al.²⁴⁾は成熟マウスのヒラメ筋ではオスの type I 線維比率はメスの値に比し有意に低いこと、およびオスでは去勢により type I 線維比率が増加しメスの値と差異がみられなくなることを報告している。Matoba & Niu¹⁷⁾は Vaughan et al.²⁴⁾の結果を確認し、さらにオスでは去勢後のテストステロン投与により type I 線維比率がオス・コントロール群の値まで回復することを示した。筋線維組成に及ぼすテストステロンの影響をしらべた Vaughan et al.²⁴⁾および Matoba & Niu¹⁷⁾の実験結果は、発育に伴う type I 線維比率の増加程度が雌雄で異なるのは発育時の type I 線維比率の増加がオスではテストステロンにより抑制されるためである、とのわれわれの推論を強く支持する。

発育時における type I 線維比率増加の原因としては、1) type I 線維数の増加、2) type II 線維数の減少、または 3) type II から type I への筋線維タイプの移行、が考えられる。このうち 1) と 2) は、雌雄とも総筋線維数に発育に伴う有意な変化が認められなかったことから、type I 線維比率増加の原因とは考えられない。おそらく発育時における type I 線維比率の増加は 3) の機序により起こると推察される。本研究でみられた myofibrillar ATPase 染色で中間的な濃さに染色される少数の type II 線維は type I 線維へ移行する過程にあると思われる¹⁵⁾。

B. 筋線維横断面積および筋線維横断面積比

発育時における筋線維横断面積の変化はその様相が雌雄で異なることが本研究で示された。すなわち、オスでは type I 線維、type II 線維とも横断面積は週齢とともにほぼ直線的に増大した。一方、メスでは type II 線維横断面積は

発育に伴い徐々に増大したが、type I 線維横断面積は 5 週齢から 10 週齢のあいだに著しく増大した後、むしろ低下を示した。このため、メスでは 10 週齢以後筋線維横断面積比は週齢に伴い徐々に低下した。メスで type I 線維横断面積が 10 週齢以後徐々に低下するのは、type I 線維の萎縮にその原因があることも考えられるが、筋線維タイプ移行の影響も考慮する必要があると思われる。すなわち、発育時における type I 線維比率の増大は type II から type I への筋線維タイプの移行によるならば、筋線維横断面積の小さな type II 線維が新たに type I 線維群に加えられることになり、これが type I 線維の平均横断面積を低下させる可能性があると考えられる。

さらに、各週齢において雌雄の筋線維横断面積比を比較すると、いずれの週齢でもメスはオスに比し有意に高値を示すことが本研究で明らかにされた。この結果はヒト外側広筋の筋線維横断面積をしらべた Saltin のグループの成績¹⁹⁾²¹⁾と一致する。筋線維横断面積比に性差が生ずる原因として、彼らは 1) 身体活動様式の性差¹⁹⁾²¹⁾、および 2) アンドロゲンレベルの性差¹⁹⁾を考えている。すなわち、1) 女子は type I 線維の発達を促すとみられる、散歩、サイクリング、ダンスなどを好んで行なう。一方、男子は type II 線維の発達を促すとみられる競技的活動を好んで行なう。このような日常生活における身体活動様式の違いが筋線維横断面積比の性差を生じさせる原因となる可能性がある。また、2) アンドロゲンの蛋白合成促進作用の強さが筋線維タイプにより異なるか否かはわかっていないが、もし筋線維タイプによる差異があるならばアンドロゲンレベルは筋線維横断面積比に影響を及ぼすはずである。以上の論議はマウスヒラメ筋における筋線維横断面積比の性差の説明にも適用しうると考えられる。すなわち、1) マウスヒラメ筋の筋線維横断面積比の性差は各タイプの筋線維動員パターンの性差に起因することが考えられる。また、2) 筋線維横断面積比の性差はアンドロゲンレベルの

性差に起因することも考えられる。アンドロゲンのタンパク合成促進作用が type I 線維に対してよりも type II 線維に対してより顕著であれば、アンドロゲンレベルの高いオスはメスに比しより低い筋線維横断面積比を示すはずである。

C. 筋線維タイプ横断面積占有率

Type I 線維横断面積占有率は雌雄とも発育に伴い増加したが、その程度はメスがオスよりも大きいことが本研究で明らかにされた。Davies⁵⁾はすでにブタの最長筋で発育に伴う type I 線維横断面積占有率の増加がみられることを報告している。さらに、彼は発育時における type I 線維横断面積占有率の上昇を身体サイズの増大に対する合目的変化であると解釈した。なぜならば、type I 線維横断面積占有率の上昇によって、体重に対する筋重量の比率を変えることなく発育により増大する体重を等尺性収縮により効率的に支持することができるからである。しかし、マウスヒラメ筋における type I 線維横断面積占有率の変化をこの観点のみから説明することはむずかしいと考えられる。その理由として、本研究では22週齢までは雌雄とも体重の増加に伴い type I 線維横断面積占有率が高まるが、22週齢以後では体重変化と type I 線維横断面積占有率のあいだに密接な関係がみられなかったことがあげられる。すなわち、メスでは22週齢以後体重はほとんど変化しなかったが、type I 線維横断面積占有率は週齢とともにほぼ直線的に増加した。一方、オスでは22週齢以後も体重はゆるやかに増加したが、type I 線維横断面積占有率は若干低下した。このようにマウスのヒラメ筋では発育時における type I 線維横断面積占有率の増加が厳密には体重変化に比例しないことは、筋線維タイプ横断面積占有率を決定する要因の一つである筋線維組成がテストステロンレベルにより変わることを、また他の要因である筋線維横断面積比が筋線維タイプ動員のパターンやアンドロゲンレベルの影響をうける可能性があることを考慮すればむしろ当然である。

筋線維タイプ横断面積占有率は雌雄とも発育に伴い変化したが、さらに各週齢において雌雄の値を比較すると、いずれの週齢においてもメスはオスに比し有意に高値を示した。Goldspink⁷⁾は、収縮が遅い場合には type I 線維は type II 線維に比し化学的エネルギーを機械の仕事に変換する効率がより高いと述べている。このことから、メスのヒラメ筋は同週齢のオスのヒラメ筋に比し遅い収縮をより効率的に行なうと考えられる。

V. 要 約

5週齢から40週齢の雌雄マウスを用いて、発育時におけるヒラメ筋の組織化学的特性の変化に性差があるか否かを検討し、次の結果を得た。

1. マウスのヒラメ筋には、myofibrillar ATPase 染色によりほとんど染色されない type I 線維と、濃く染色される type II 線維が含まれていた。さらに、myofibrillar ATPase 染色で中間的な濃さに染色される筋線維がみられたが、本研究ではこのような染色性を示す筋線維も type II 線維と分類された。

2. 5週齢時にはオスとメスはほぼ同じ type I 線維比率を示した。また、発育に伴い雌雄とも type I 線維比率が増加したが、その程度はメスがオスよりも大きかった。その結果30週齢および40週齢ではメスはオスに比し有意に高い type I 線維比率を示した。

3. 発育時における筋線維横断面積の変化は雌雄でその様相が異なり、オスでは type I 線維、type II 線維とも横断面積は週齢とともにほぼ直線的に増大した。一方、メスでは type II 線維横断面積は発育に伴い徐々に増大したが、type I 線維横断面積は5週齢から10週齢までに顕著に増大したのちむしろ低下を示した。

4. 筋線維横断面積比 (type I/type II) の値は性別、週齢にかかわらず1.0以上であった。また、メスでは5週齢から10週齢までのあいだに筋線維横断面積比は増加したが、10週齢以後は徐々にその値が低下した。一方、オスでは5週

齢から10週齢までのあいだにその値は若干低下したが、10週齢以後はほとんど変化しなかった。さらに、各週齢において雌雄の筋線維横断面面積比を比較すると、いずれの週齢でもメスがオスに比し有意に高値を示した。

5. type I 線維横断面面積占有率は雌雄とも発育に伴い増加したが、その程度はメスがオスよりも大きかった。さらに、各週齢において雌雄の値を比較すると、いずれの週齢でもメスはオスに比し有意に高値を示した。

6. 筋線維組成に及ぼすテストステロンの影響をしらべた Vaughan et al.²⁴⁾ および Matoba & Niu¹⁷⁾ の実験結果から、発育時の type I 線維比率の増加がオスではメスほど顕著でない理由は、発育に伴う type I 線維比率の増加がオスではテストステロンにより抑制されるためと推定された。

本研究の一部は、昭和56年度文部省科学研究費補助金(総合研究 A, 課題番号56380014, 研究代表者; 伊藤一生教授)により行なわれた。

文 献

- 1) Barnard, R. J., Edgerton, V. R., Furukawa, T., & Peter, J. B. (1971) Histochemical, biochemical and contractile properties of red, white, and intermediate fibers. *Amer. J. Physiol.* **220**, 410-414.
- 2) Brooke, M. H. (1973) The pathologic interpretation of muscle histochemistry. In: Pearson, C. M. and Mostofi, F. K., (eds.) *The striated muscle*. 1st Ed., Chap. 7, The Williams & Wilkins Company, Baltimore. 86-122
- 3) Close, R. I. (1972) Dynamic properties of mammalian skeletal muscles. *Physiol. Rev.* **52**, 129-197
- 4) Cooper, C. C., Cassens, R. G., Kastenschmidt, L. L. & Briskey, E. J. (1970) Histochemical characterization of muscle differentiation. *Develop. Biol.* **23**, 169-184
- 5) Davies, A. S. (1972) Postnatal changes in the histochemical fibre types of porcine skeletal muscle. *J. Anat.* **113**, 213-240
- 6) Davies, A. S. & Gunn, H. M. (1972) Histochemical fibre types in the mammalian diaphragm. *J. Anat.* **112**, 41-60
- 7) Goldspink, G. (1981) Design of muscle for locomotion and the maintenance of posture. *Trends in Neurosciences* **4**, 218-221.
- 8) Gutmann, E., Melichna, J. & Syrový, I. (1974) Developmental changes in contraction time, myosin properties and fibre pattern of fast and slow skeletal muscles. *Physiol. Bohemoslov.* **23**, 19-27
- 9) Hayashi, M. & Freiman, D. G. (1966) An improved method of fixation for formalin-sensitive enzymes with special reference to myosin adenosine triphosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* **14**, 577-581
- 10) 伊藤一生, 伊藤 稔, 北村栄美子, 竹中千代子 (1982) ラット骨格筋の加齢に伴う変化と性差に関する組織化学的研究, 昭和56年度科学研究費補助金(総合研究 A) 研究成果報告書, 女子の筋力の特性とその発達に関する基礎的研究(研究代表者 伊藤一生, 課題番号56380014) p. 36-40
- 11) Johnson, M. A., Polgar, J., Weightman, D. & Appleton, D. (1973) Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. *J. Neurol. Sci.* **18**, 111-129
- 12) Karpati, G. & Engel, W. K. (1967) Neuronal trophic function: A new aspect demonstrated histochemically in developing soleus muscle. *Arch. Neurol.* **17**, 542-545
- 13) Keens, T. G., Bryan, A. C., Levison, H. & Ianuzzo, C. D. (1978) Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. *J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol.* **44**, 909-913
- 14) 菊地邦雄 (1967) 骨格筋線維の発達に関する組織学的研究. *体力科学* **16**, 38-44
- 15) Kugelberg, E. (1976) Adaptive transformation of rat soleus motor units during growth: Histochemistry and contraction speed. *J. Neurol. Sci.* **27**, 269-289
- 16) Loble, G. E., Wilson, A. B. & Bruce, A. S. (1977) An estimation of the fibre type composition of eleven skeletal muscles from New Zealand white rabbits between weaning and early maturity. *J. Anat.* **123**, 501-513
- 17) Matoba, H. & Niu, H. (1981) The effects of castration and testosterone administration on the histochemical fiber type distribution in the skeletal muscles of the mouse. In: Morecki, A., Fidelus, K., Kedzior, K. & Wit, A. (eds.), *Biomechanics VII-B*, University Park Press and PWN-Polish Scientific Publishers, Baltimore and Warszawa, 606-611
- 18) Nachlas, M. M., Tsou, K. C., De Souza, E., Cheng, C. S. & Seligman, A. M. (1957) Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 420-436
- 19) Nygaard, E. (1981) Skeletal muscle fibre chara-

- cteristics in young women. *Acta Physiol. Scand.* **112**, 299-304.
- 20) Padykula, H. A. & Herman, E. (1955) Factors affecting the activity of adenosine triphosphatase and other phosphatases as measured by histochemical techniques. *J. Histochem. Cytochem.* **3**, 161-169
- 21) Saltin, B., Henriksson, J., Nygaard, E. & Andersen, P. (1977) Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **301**, 3-29
- 22) 寺田光世(1980)筋発育について—線維構成と化学組成からの検討. *体育学研究* **25**, 207-213
- 23) Tihanyi, J., Apor, P. & Fekete, Gy. (1982) Force-velocity-power characteristics and fiber composition in human knee extensor muscles. *Eur. J. Appl. Physiol.* **48**, 331-343
- 24) Vaughan, H. S., Aziz-Ullah, Goldspink, G. & Nowell, N. W. (1974) Sex and stock differences in the histochemical myofibrillar adenosine triphosphatase reaction in the soleus muscle of the mouse. *J. Histochem. Cytochem.* **22**, 155-159

第37回日本生理学会中国四国地方会

日 時：昭和60年11月8日(金)・9日(土)

場 所：鳥取大学医学部記念講堂

当 番：鳥取大学医学部生理学教室

1. 発癌プロモーターによる上皮様細胞のコロニー形態変化と増殖亢進

柴 芳樹, Sumadhi Sastrodihardjo, 佐々木康人, 榎本 平, 伊野木清三, 菅野義信 (広島大, 歯, 口腔生理)

マウス皮膚で発癌プロモーターとして働く 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) は表皮過形成を伴う細胞形態変化や細胞間隙拡大を生ずる。TPA による上皮組織構築の変化とこの変化のプロモーション過程での役割を明らかにするために、培養上皮様細胞のコロニー形態と細胞増殖に対する TPA の影響についてしらべた。

ヒト羊膜由来の FL 細胞, イヌ腎臓由来の MDCK 細胞のコロニーは、発癌プロモーター活性の強い TPA, phorbol-12, 13-didecanoate (PDD), mezerein 処理 6 時間後より、まず周辺部の細胞から細胞間接着がゆるやかとなり、次第にコロニー外縁が鋸歯状に変化した。発癌プロモーター活性の弱い phorbol や 4 α -PDD はコロニー形態を変化させなかった。ローダミン・ファロイジンで染色したアクチン線維は TPA 処理 2 時間後より著明な短縮を示した。細胞増殖は TPA 処理 2 日後に無処理群や phorbol 処理群に比して約 25% 亢進した。³H-PDBu 結合の Kd 値は FL, MDCK 細胞とも約 30 nM で、最大結合能は約 4 $\times 10^5$ molecules/cell であった。TPA は膜レセプターに結合後、アクチン線維配列を変化させ、その後コロニー形態変化や細胞増殖亢進を生ずる。

2. 培養心筋細胞膜電位に対する Nifedipine と Verapamil の作用

豊田弘子, 松村幹郎, 越智和典 (川崎医大, 第一生理)

9~11 日ニワトリ胚より培養した心筋細胞の拍動数, 収縮力, および膜電位に対する Verapamil と nifedipine の作用を検討した。細胞集団は顕微鏡下に観察しながらスクリーンに拡大投影し、直径の変化を光電的にとらえて収縮を記録した。収縮は Verapamil 1.2 $\times 10^{-6}$ M により濃度依存性に減弱され、1.2 $\times 10^{-5}$ M の濃度で自発拍動が停止する。細胞外電極で刺激すると

き、収縮力低下は刺激頻度に依存しており、120/分のときは 6/分のときよりも低い Verapamil 濃度で減弱される。4 $\times 10^{-6}$ M Verapamil, 0.8 $\times 10^{-6}$ M nifedipine を加えるとき、自動拍動中の plateau 電位は低下する。Verapamil は活動電位の立ち上がり速度も減弱する。拍動間隔は薬物投与によりいったんは延長するが、8~10 分後にはかえって短縮される。この時期では、むしろ [Ca]_i は上昇していると推測される。細胞内通電によって駆動されるとき、Verapamil による plateau 低下の程度は頻度依存性を示す。薬物を加えて自発活動が停止するときの膜電位は、拡張期電位より 10 mV 正である。薬物を除いた後、活動電位の発生の回復に先だって、まず膜電位の微小な変動と振幅が約 10 mV の振動電位が出現する。これらは [Ca]_i の周期的変動、Na および Ca チャネルの部分的回復によって説明される。

3. 強傾斜磁場が CNA 合成に及ぼす影響について

佐藤 圭, 山口久雄, 宮本博司, 木内陽介* (徳島大, 医, 第一生理・工, 電気工学*)

近年、人工的な強い磁場の出現や、医療における磁力の使用など広範囲な応用に伴い、磁場の生体に対する影響が注目されつつある。

この点に関し、われわれは小型で強力なサマリウムコバルト磁石と軟質強磁性材料の組み合わせでつくられる、強傾斜磁場を培養 HeLa-細胞に適用し、細胞の増殖に及ぼす影響について検討し、報告してきた。

今回は、3~11 kGauss の範囲にある傾斜磁場におかれた細胞について、³[H] thymidine の酸不溶性画分への取り込みに及ぼす磁場の影響を 48 時間にわたり、オートラジオグラフィ法を用いて検討した。すなわち、対照群と作用群との間で、標識指数および核あたりのグレイン数について比較検討したが、その結果では作用群と対照群の間に有意の差は認められなかった。

今後、さらに実験条件の改良をも考慮して検討する予定である。

4. 細胞の誘電挙動に及ぼす浸透圧の影響

入交昭彦, 浅見耕司, 木下淑人, 小川正晴 (高知医大, 第二生理)

細胞の形態特性と誘電挙動との関連付けを行なう目的で非等張溶液中での広帯域誘電測定を濃厚懸濁系について実施した。低張液中にて球形化したヒト赤血球は、単一の Debye 型に近い誘電分散を示すが、ラット白血病由来の培養細胞 RBL-1 は、同じく球形細胞でありながら、等張条件下で、二つの Cole-Cole 型緩和の重畳した特徴的な分散を生じた。それぞれの特性周波数は $f_{c1} \approx 0.3\text{MHz}$ と $f_{c2} \approx 15\text{MHz}$ であり、前者は形質膜/溶液界面に起因する通常の β -分散に、後者は細胞質中に浮かぶ有膜オルガネラの懸濁系によるものと思われる β_1 -分散に帰属された。細胞外イオン強度を固定した浸透圧のみ変化させたところ、高張化とともに誘電率増分 $\Delta\epsilon$ の増大ならびに f_{c1} - f_{c2} 間隔の開大が認められた。また、複素誘電率プロットより求めた緩和時間の均一性については、生理的浸透圧下でもっとも均一性が高く、高張・低張へ向かうにつれて緩和時間の分布が増した。高張液中での $\Delta\epsilon$ の増大は、見かけの膜容量の増加、すなわち細胞容積当りの表面積増加により説明されるが、緩和時間の分布をもたらず形態的要因は単純な原因とはなり得ず、cytosol の電導率変化がこれに重畳したとする解釈が妥当である。

5. 蛍光プローブ法による小腸上皮細胞共輸送の解析(第5報)

木人淑人, 入交昭彦 (高知医大, 第二生理)

蛍光ポテンシャル・プローブ diS-C₃-(5)を用いて、ニワトリ小腸上皮細胞懸濁系における糖共輸送キネティックスを解析した。従来用いていた linear transformation 法にかえて non-linear regression 法によるデータ解析を行ない、また、基質として用いた D-glucose (Glc), 3-O-methylglucose (30MG) および α -methylglucoside (α -MG) の3種の糖および Na⁺ の測定濃度域を従来より低濃度側に広げて、より定量的な扱いを試みた。その結果、121 mM Na⁺ 存在下での糖誘発蛍光強度変化 $F(=\Delta F/F_0)$ と糖濃度との間には、従来どおり、Michaelis-Menten 型の関係が成立することが確認された (Hill 係数 ≈ 0.9)。一方、2 mM 糖添加により誘発された F と Na⁺ 濃度との間には、これまでの結果と異なって、Sigmoidicity が認められ、best fit を与える Hill 係数は、平均して 1.75 (Glc, $n=8$), 1.71 (30MG, $n=2$), 1.94 (α -MG, $n=6$) であった。これらの

結果は、近年トレーサーを用いたより直接的な実験により証明されつつある、小腸糖共輸送系の coupling stoichiometry を 2:1 (Na⁺:sugar) とする考えと符合するものである。

6. HeLa 細胞のプロセミド感受性 K⁺ 輸送に関する研究

池原敏孝, 山口久雄, 細川敬子, 宮本博司 (徳島大, 医, 第一生理)

HeLa 細胞には、ループ利尿剤感受性の Na⁺, K⁺, Cl⁻ 共輸送機構が存在する。そこで、プロセミド感受性 Rb⁺ influx (J_{Rb}) を用いて、この共輸送機構の速度論的な解析を行なった。 J_{Rb} と外液 Rb⁺ 濃度 ($[Rb^+]_e$) の両逆数プロットは直線を示し、三つの異なる $[Cl^-]_e$ 存在下で得られるこれらの3直線は縦軸上で交わった。また J_{Rb} と $[Na^+]_e$ の両逆数プロットも直線を示した。 Cl^-_e を NO_3^- や SCN^- で置換すると、この両イオンは J_{Rb} を競合阻害し、 NO_3^- はきわめて少量が細胞内へ共輸送されることもわかった。スルファミン酸イオンで置換して変化させた $[Cl^-]_e$ と J_{Rb} とのプロットはS状曲線を示し、Hill 係数は1.7であった。また $[Cl^-]_e$ とその関数 $[Cl^-]_e^2/J_{Rb}$ の関係は、2次曲線を示した。プロセミド感受性 $^{22}Na^+$, $^{36}Cl^-$ および Rb⁺ influx の測定実験からは、Na⁺, Rb⁺, Cl⁻ の共輸送比が 1:1:2 であり、この3種のイオンが存在するときのみ共輸送の行なわれることが明らかになった。なお、Na⁺ が Rb⁺ よりも先に輸送部位に結合することはすでに報告した。これに加えて以上の実験結果から、プロセミド感受性共輸送は、まず一對の Na⁺ と Cl⁻ が、次いで一對の Rb⁺ と Cl⁻ が結合したのち、1:1:2 の割合で細胞内へ輸送されること、および親和性の異なる2個の Cl⁻ 結合部位の存在することが示唆された。

7. Guanidyl-side armed cyclam と Cyclam によるイカ巨大軸索の Na チャネルの閉塞作用

焼広益秀, 瀬山一正, 山岡 薫 (広島大, 医, 第一生理)

従来より、細胞内から Na チャネルを閉塞するさいに、その物質の持つグアニジニウム基が重要な役割を果たしていると考えられている。われわれは末端にグアニジニウム基を持つ Trypargine (TRG) が、イカ巨大神経の内側より Na チャネルを特異的に閉塞するという、この仮説を支持する事実を発見している。

本実験では、さらにグアニジニウム基の重要性を確かめるため、末端にグアニジニウム基のある側鎖を持つ Guanidyl-side armed cyclam(G-Cyclam)と、その側鎖を持たない Cyclam のイカ巨大神経に対する影響をしらべた。その結果両物質とも細胞内より Na チャネルを特異的に閉塞することがわかり、必ずしもグアニジニウム基が必要ではないことが明らかとなった。これらの物質の Na チャネル閉塞作用の特徴は次のとおりである。

- (1) h_{∞} 曲線には影響を与えない。
- (2) 膜電位が高くなるに従い抑制の程度が強くなる。
- (3) 0 mV における解離定数は G-Cyclam で 0.127 mM, Cyclam で 0.47 mM である。
- (4) G-Cyclam は Na チャネルが開いたときに、チャネルと結合すると考えられ、チャネルから G-Cyclam が離れる速度定数が膜電位依存性である。

8. Aplysia シナプスでのドーパミンによる長時間抑制とフォルスコリンの効果

沢田正史, 前野 颯 (島根医大, 第二生理)

Aplysia 腹部神経節中にドーパミン(DA)の微量投与および siphon nerve の単発電気刺激で、膜コンダクタンス上昇を伴う10数 mV の過分極(長時間抑制: ILD)を生ずるニューロンが同定されている¹⁾。今回はこの ILD 発生機序について、adenylate cyclase activator であるフォルスコリン(F)の効果 voltage clamp 下で分析した。ILD ニューロンにFを微量投与すると、膜コンダクタンス上昇を伴う10数 nA の slow outward current(F-response)が発生し、その逆転電位は-80 mV で外液 K^+ 濃度に依存した。DA の微量投与で生ずる slow outward current(DA-response)と F-response との類似性について、ergometrine, IBMX, imidazole, tolbutamide などの薬物の効果をしらべた結果、ergometrine は DA-response を block し、F-response に無効であったが、その他の薬物は DA-response, F-response にそれぞれ同様の効果を示した。これらの実験結果は、ILD-発生機序が cAMP-mediated の K^+ コンダクタンス上昇によることを示唆した。

- 1) Sawada et al., 1980, J. Neurosci. Res., 5: 537-553

9. 微小終板電位頻度の反復刺激増強に対する verapamil の効果

喜多 弘, 成田和彦, 川崎史子(川崎医大, 第一生理)

カエル坐骨神経縫工筋試料を用い、無 Ca^{2+} 溶液中で神経に最大上の反復刺激(50 Hz, 2~3分)を与えると、微小終板電位(MEPP)の頻度が上昇する。同様の現象は Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} あるいは Mg^{2+} を唯一の二価陽イオンとして含む溶液中でも見られ、後者の場合のほうが頻度上昇が大きい。これら金属イオンは刺激中 Ca^{2+} チャネルを通して運動神経末端に入り、伝達物質放出を促進したと考えられる。この仮説を検討するため、無 Ca^{2+} , 0.15 mM Ca^{2+} , 0.5 mM Mn^{2+} , 5 mM Mg^{2+} の各溶液中において MEPP 頻度の反復刺激による増大に対する 40 μ M verapamil の影響をしらべた。無 Ca^{2+} 溶液中では、(刺激中の最高頻度/刺激前の頻度-1)×100の平均値は、verapamil の作用によって対照値の65%に減少したが、 Ca^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} の場合はそれぞれ6%, 5%, 3%に激減し、仮説の妥当性が示唆された。また終板電位の平均振幅は 40 μ M では変化を示さず、60 μ M で対照値の76%に、120 μ M で33%に減少した。verapamil の作用は Ca^{2+} チャネルに特異的ではなく、40 μ M の場合 MEPP の平均振幅は無 Ca^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} の各溶液中でそれぞれ対照値の89%, 75%, 81%に減少した。一方、静止時の MEPP 頻度は、同濃度ではほとんど変化しないがやや上昇した。

10. ラット脳成長に伴うカルモデュリン結合タンパク質の変動

松井秀樹, 板野俊文, 土井昭孚, 畠瀬 修 (香川医大, 生理, 第一生理)

<目的>

カルシウムイオンは脳細胞の増殖やシナプス伝達において重要な役割りを担っている。その作用は Ca^{2+} 受容タンパク質カルモデュリンとその標的であるカルモデュリン結合タンパク質によって発現される。脳の成長、分化における Ca^{2+} -カルモデュリン制御系の役割りを検索する目的でシナプス形成の未熟な新生児ラット脳と成熟ラット脳とのカルモデュリン結合タンパク質を比較検討した。

<結果と考察>

- (1) シナプス形成が完成してくる時期に一致して、脳内に出現する4種のタンパク質バンドが電気泳動によって発見された。

(2) このうち band 1, 2, 3 は直接カルモデュリンに結合するが, band 4 は結合せず他のタンパク質を介してカルモデュリンに結合することがわかった。

(3) band 3, 4 は内因性のカルモデュリン依存性キナーゼのよい基質となるので, リン酸化による生理的調節作用に関与していると考えられた。

(4) これらのタンパク質を精製することに成功した。

11. てんかん性大脳皮質切片サイクリック AMP レベルに及ぼすグルタミン酸の効果

森脇晃義, 服部幸雄, 安原弘通, 西田宜可, 林 泰資, 堀 泰雄 (岡山大, 医, 第一生理)

ラット大脳皮質左感覚運動野に $5\mu\text{l}$ の 0.1M 塩化第一鉄溶液を注入し, 皮質脳波上で孤立性棘および棘徐波複合の出現を確認した後断頭し, 摘出した大脳皮質を左右前後に 4 分した。それぞれの皮質部位から得られた切片をグルタミン酸などを含む緩衝液中でインキュベートした後, サイクリック AMP を定量した。グルタミン酸によるサイクリック AMP レベルの上昇は, 孤立性棘出現が左側または右側に優勢の個体では, 棘出現優勢側前半部皮質でその対側皮質より大きく, 棘出現が両側同程度の個体では注入側前半部皮質で対側皮質より大きかった。孤立性棘に加えて棘徐波複合も出現する個体では, グルタミン酸によるサイクリック AMP レベル上昇は, 注入側前半部皮質で対側皮質より大きかったが, 対側後半部皮質ではグルタミン酸は抑制的傾向を示した。また, グルタミン酸によるサイクリック AMP レベル上昇におけるアデノシン受容体の関与は, その 3-isobutyl-1-methylxanthine による抑制の程度から, 発作波出現パターンにより異なっていることが示唆された。

12. イヌの腭液分泌に対する視床下部電気刺激の効果

古川直裕, 岡田博匡 (川崎医大, 第二生理)

視床下部電気刺激による腭液分泌反応について研究した。

〈方法〉 ケタミン・クロラロース麻酔イヌを用い, 主腭管よりの腭液を滴数計で測定した。幽門括約部は粘膜下に結紮した。右視床下部第三脳室壁を露出し, 単極針電極で持続 3ms , $0.1\sim 0.2\text{mA}$, 一般に 30Hz の矩形波刺激を約 10 分間行なった。

〈結果〉 腭液分泌の促進が引き起こされる領域

は, 前視床下部では視交叉の直背側および直尾側の前視床下野腹内側部, 室傍核および脳弓束周囲の前視床下野背側部であった。視床下部中間部では主として外側核, 一部背内側核で, 後視床下部では一部乳頭体で促進反応が得られた。促進反応の潜時は $1\sim 5$ 分で, 個体により増加の程度は異なるが, 最大では対照値の 49 倍の分泌量の増加を示した。また, タンパク分泌量, 重炭酸イオン分泌量も増大した。これらの促進効果は, 頸部迷走神経の切断, あるいはアトロピンの投与により消失した。他方, 抑制反応は前視床下部の防御反応領域, 腹内側核, 後視床下野, 一部背内側核の刺激で認められた。これらの抑制反応には, 迷走神経を介して発現するものと内臓神経を介して発現するものの両者が存在した。なお, 促進反応発現時に, 血中セクレチン値の有意の増加は認められなかった。

13. 直流通電による motor dominant focus の早期形成

林 泰資, 服部幸雄, 森脇晃義, 角南考昭, 堀 泰雄 (岡山大, 医, 第一生理)

R. A. Pavlygina は前肢の microvibration (MV) を示標として慢性イエウサギの皮質運動領前肢代表部に $30\mu\text{A}$ の表面陽極直流を 60 分間通じると, わずか 1 試行できわめて高率に前肢の屈曲運動に関係した dominant focus を形成しようとした。われわれは MV のかわりに, 従来どおりに前肢屈曲運動のメカノグラムを示標として同様の実験を行ない, 他の dominant focus 形成法と比較した。すなわち, 実験ウサギ三群に分け, 第一群には皮質運動領の前肢代表部に $30\mu\text{A}$ を 60 分間通じた (S 群)。第二群には皮質運動領内で前肢代表部より吻側の刺激により, 顎運動あるいは adverse movement を誘発しようる領野 (premotor area) に $3\mu\text{A}$ を 30 分間通じた (M 群)。第三群には premotor area に $0.6\sim 0.7\mu\text{A}$ を $30\sim 60$ 分間通じた (W 群)。第 1 回試行後の各群の成績を比較してみたところ, S 群には 1 回の通電試行により dominant focus が形成されたとみられる個体の比率が他の群よりも多かったが有意差はなかった。M 群は第 1 回目の通電試行も含めて $3\mu\text{A}$ を 3 回通じ, 以後は $0.5\mu\text{A}$ を通じたが対側前肢の屈曲運動が優勢になる傾向が明らかであった。S 群と W 群では同側前肢の屈曲運動が有意に増加する個体も多数出現した。

14. 変性咬筋運動ニューロンの大脳皮質刺激に対する応答

高田 充, 長濱辰文 (徳島大, 歯, 口腔生理)

軸索切断後の運動ニューロンでは、抑制性および興奮性シナプス後電位 (IPSP および EPSP) の振幅が減少することが報告されている。本実験では軸索切断後のネコの咬筋運動ニューロン (Mass Mn) で大脳皮質顎運動領刺激 (Cx 刺激: orbital gyrus の吻側部) により誘発されるシナプス電位を記録し、抑制性および興奮性シナプスのいずれのシナプスのシナプス効果が軸索切断の影響を強くうけるかしらべた。軸索切断50日後の Mass Mn では、IS-SD 伝達の安全率が変化し、f-I 曲線の勾配が上昇した。正常 Mass Mn では、f-I 曲線は primary と secondary range とから成り立つが、変性 Mass Mn では、f-I 曲線は直線化の傾向を示した。Cx 刺激により多くの正常 Mass Mn では IPSP が記録される。しかし、軸索切断30日後の Mass Mn では IPSP-EPSP 型のシナプス電位が、50日後では EPSP-IPSP 型のシナプス電位が、60日後では多くの Mass Mn で Cx 刺激により EPSP が誘発された。以上の結果より、軸索切断後の Mass Mn では、膜の興奮性が上昇するとともに、抑制性シナプスのシナプス効果は減少するが、興奮性シナプスはそのシナプス効果を維持すると結論される。

15. ラットの全身加温に対する視床腹側基底核群ニューロンの反応ならびに中脳背側縫線核との関連性について

坂田義行, 村上 恵 (山口大, 医, 第二生理)

一般に温度感覚は脊髄視床路を上行し、視床の腹側基底核群 (VB) の中継ニューロンで中継されているといわれている。しかし、近年、ラットでは中脳縫線核が陰囊皮膚から視床 VB ニューロンへの温情報の伝達に関与していることが報告されている。われわれは、ラットを使用し、全身皮膚加温刺激に対する VB ニューロンの反応を観察するとともに、本反応における中脳背側縫線核の関与状況について検索した。実験にさいして、ラットはウレタン麻酔後全身を剃毛する。次いで中脳背側縫線核破壊のための双極電極を植え込んだ。皮膚温度刺激として、環境温を30℃から42℃に上昇させた。その結果、環境温度の変動があるかぎられた狭い範囲に及ぶと、VB ニューロンの発射活動が急激に増加する反応 (switch-like response) が75個中53個のニューロンで記録された。また環境温の変動に従

って、ゆっくりと活動変動を示す VB ニューロンが75個中22個のニューロンで観察された。両種の反応は中脳背側縫線核を破壊した後、消失した。しかし、noxious な刺激に対する反応は同部位の破壊によっても影響をうけなかった。

16. 温熱獲得行動発現時の脳代謝活動の変化

森本昭生, 村上 恵 (山口大, 医, 第二生理)

ラットを寒冷環境 (0℃) に曝露したさい、行動性体温調節に関与する中枢神経部位の脳代謝活動の変動を [^{14}C] デオキシグルコース法によって検索した。寒冷曝露のさい、体温調節行動を行なう群と、行なわない群に共通して代謝活動が亢進する部位は尾状核、外側視床前野、内側前脳束、腹内側視床下部、後部視床下部、背内側視床、後腹側内側視床、不確帯であった。また海馬と内側手綱核に活動の低下が認められた。一方、体温調節行動を行なう群と行なわない群の脳活動を比較すると、行動を行なう群において、前頭前野皮質、感覚運動皮質、背内側視床の活動亢進、また梨状皮質、腹内側視床下部、後腹側内側視床、黒質、赤核の活動低下が認められた。

このように、自律性体温調節と行動性体温調節の発現にさいして、代謝活動の変動を呈する中枢部位は、両調節時に共通する部位と、それぞれの調節時にのみ変動する部位とが存在する。また、代謝活動の変動方向が両調節時に同じであっても、その変動には強弱が認められ、行動性体温調節発現時には、自律性反応の減少が中枢レベルで観察されていると解することができる。

17. 脳梁欠損マウスについて

村上哲英 (香川医大, 生物)

ddN 系マウスの近交系育成を続けていると、第30代ごろから顔面が扁平なマウスが出現するようになった。脳の組織標本の観察結果、この顔面扁平マウスは脳梁を欠損していることに気づいた。この顔面扁平マウスは雌雄ともに出現する。外観からは、顔面扁平、外鼻短小、上顎・下顎骨形成不全、眼間拡大を特長としている。組織学的には、脳梁をほぼ完全に欠損し、正常マウスに認められない神経終末が認められる。また、海馬の両側の CA1 の連りがなく、同側の大脳の第1層に連るように配列する。第3脳室は著しく拡大し、大脳縦裂はより深く入り込んでいる。その後、この子孫には、顔面が正常でも、脳梁の完全欠損、ある

いは部分欠損のマウスが約10%存在することがわかり、移動活性度や、回避学習の成績を比較した結果を報告した。

18. 睡眠から覚醒への移行機構(2)

松本博次, 森田雄介, 妹尾広正, 松本淳治*, 佐藤謙助** (徳島大, 医, 第二生理・鳴門教育大, 人間形成*・交通医学研究財団**)

われわれは前回に引続いて、交感神経緊張の増大化が睡眠から覚醒への移行に主要な役割を果たすとの作業仮説に基づき、深睡眠期に無麻酔、無拘束ネコの交感神経の主要核である視床下部腹内側核 (VMH) へ、毎秒 1 Hz ずつ上昇する“周波数漸増型”低電圧パルス通電を与え、閾値を中心とする脳波上および行動上の覚醒効果をしらべた。さらに、比較のために中脳網様体 (MRF)、視床前腹側核 (VA) および皮質 (CX) にも同様の通電刺激を行なって、おのおのの覚醒効果を求めるとともに、ポリグラム記録の一部データについて、皮質ならびに海馬脳波のパワースペクトル密度と自己相関図の解析を行なった。その結果、VMHでの刺激閾値がもっとも低いこと、ならびに脳波上と行動上の覚醒閾値間の電流強度差が少ないことが認められた。さらに、脳波覚醒における電流強度と低振幅速波の持続時間関係について回帰分析を行ない、刺激部位別の脳波覚醒の特徴を検討した。この分析において、有意水準 5% で一次の直線回帰が成立し、とくに回帰係数については、VMH がもっとも高く、次いで MRF, VA, CX の順であった。以上の成績から、覚醒機構において VMH を中心とする交感神経緊張の増加が重要であることが再確認された。

19. 視床下部室傍核へ軸索投射を持つ脳弓下器官ニューロン

田中淳一, 桃 秀人, 斎藤英郎, 瀬戸勝男 (高知医大, 第一生理)

視床下部室傍核 (PVN) へ軸索投射を持つ脳弓下器官 (SFO) 領域ニューロンの特性および PVN のバソプレッシン (VP) 分泌ニューロン活動に与える影響について検討した。ウレタン麻酔下のラットにおいて、PVN の電気刺激による逆行性活動電位の誘発により、PVN へ軸索投射を持つ SFO 領域ニューロンを同定し、アンギオテンシン II (AII), アセチルコリン (ACh), サラシン (Sar) およびアトロピン (Atr) を電気泳動的に投与した。同定したすべてのニューロン ($n=23$)

は AII により興奮反応を示し、約半数 ($n=12$) は ACh にも興奮反応を示した。AII による興奮反応は Sar により遮断され、ACh による興奮反応は、Atr のみならず Sar によっても減弱された。SFO 領域への AII の微量注入により、VP 分泌ニューロン活動の特徴であると考えられている Phasic パターンを示す PVN ニューロンは、興奮性反応 ($n=9$) または無反応 ($n=4$) を示した。一方、ACh の微量注入によっても興奮性反応 ($n=5$) または無反応 ($n=5$) を示した。これらの結果は、PVN へ軸索投射を持つ SFO 領域ニューロンは、PVN の VP 分泌ニューロン活動を高める作用を持っていることを示唆している。

20. 輪回し運動の circadian rhythm

吉田基巳, 吉田和之, 川上 倫, 斎藤英郎, 大塚邦明, 大塚敬子, 瀬戸勝男, 小倉久和, 古谷正人, 市丸雄平, 矢永尚士 (高知医大, 第一生理, 情報センター, 動物実験施設, 九大生医研気候内科)

輪回し運動の circadian rhythm を高速フーリエ変換 (FFT), 最大エントロピー法 (MEM) および cosine fitting 法を用いて検討した。

〈方法〉 Wistar Kyoto (雄 4 匹, 43~44 週齢, 380~437 g), 高血圧ラット (SHR 3 匹, SHRSP 2 匹, 雄, 40~44 週齢, 308~368 g) を用いて 20, 12, 4, 20, 28, 36℃ の順におおの 7 日間環境温度を設定 (相対湿度 50~60%) し、輪回し運動を 1 時間ごとに計測した。照明は 14/10 明暗とした。

〈結果〉 環境温度の輪回し運動におよぼす影響は低温 (12.4℃), 高温 (28℃) 環境下で増大し、その変化は SHR でもっとも大であった。MEM の分解能は FFT に比しきわめて高く、短いデータからもスペクトルの推定が可能であった。同一条件下で判読した MEM と FFT のパワーの相関は $r=0.6240$ ($n=38$, $P<0.01$) であった。MEM を用いて分析した circadian rhythm は 23.8 ± 0.7 時間 ($n=44$) であった。cosine fitting を用いた分析では低温・高温環境下で mesor, amplitude の増大を認め、この変化は SHR でもっとも大であった。acrophase は高血圧ラットで高温環境下においてのみ位相のずれを認めた ($P<0.01$)。36℃ の高温環境下ではいずれのラットも一兩日中に肺出血で死亡した。

21. 高分子多糖類による赤血球の連鎖形成

前田信治, 志賀 健 (愛媛大, 医, 第二生理)

赤血球の連鎖形成に及ぼす高分子多糖類の影響をレ

オスコープと画像処理装置を組み合わせて（日生誌, 44, 187, 1982), 定量的にしらべた. 高分子多糖類は分子量10,000(DxT-10), 40,000(DxT-40), 70,000 (DxT-70)および500,000(DxT-500)のデキストランを用い, 等張のリン酸緩衝食塩水(pH 7.4)に赤血球を浮遊させ, 一定のずり速度(7.5 s^{-1})下で連鎖形成を観察した.

(1)DxT-70 および DxT-500 は連鎖を形成するが, DxT-10 および DxT-40 ではほとんどみられない. (2)分子量が高いほどより低濃度で連鎖形成が始まり, 濃度が増すにつれて連鎖形成速度が増す. しかし, $[\text{DxT-70}] > 3 \text{ g/dl}$, $[\text{DxT-500}] > 2 \text{ g/dl}$ では速度はしだいに低下する. (3)DxT-70 および DxT-500 による連鎖形成は DxT-10, DxT-40, さらにグルコースを添加することにより抑制される. (4)临床上よく用いられる代用血漿として市販の5製剤について検討したが, これら製剤の赤血球連鎖形成能は(1)~(3)の結果に基づいて説明できるものであった.

高分子多糖類による赤血球連鎖形成能はこれら高分子の分子量, 系のイオン強度, 赤血球膜表面での相互作用部位によって理解されるものである.

22. 血圧調節に及ぼすオピオイド受容体の役割

小山省三, 森田啓之, 西田育弘, 小管浩文, 川田光裕, 吉田博安, 細見 弘(香川医大, 生理, 第二生理)

オピオイド受容体は脳, 心臓, 血管, 腎, 内分泌器管など広く生体に分布しており, これらオピオイド受容体の心血管系に及ぼす影響ならびにその作用機序について検討した成績を報告する. L-enk の静脈内投与によって体血圧の下降が認められ, その下降は中枢内 $\alpha 2$ 遮断剤の前処置により阻止され, 脳内オピオイド受容体と $\alpha 2$ 受容体との相互作用が推察される. また, オピオイド受容体遮断剤であるナロキソンの静脈内及び脳室内投与により体血圧は上昇するとともに, 遠心性節前交感神経活動も同時に亢進した. また, 心肺標本によって L-enk の心直接作用を検討したが, 心臓直接作用は見い出されなかった. さらに, L-enk の腎臓レニン分泌に及ぼす腎交感神経の影響を検討したところ, 腎 GFR-血管反応による JG 細胞の刺激でレニン分泌が腎内オピオイド受容体により修飾されることが推察され, 上述の成績と合わせて, オピオイド受容体による体液-神経性の血圧調節は主として, 中枢性により発動されているものと推察される.

23. 脊髄性血管緊張の分布

入内島十郎, 坂田省吾(広島大, 医, 第二生理)

ラットの脊髄をエーテル麻酔下に C7 付近で水平断し, 麻酔を中止して放置すると, いったんショック・レベルまで下がった平均血圧は1時間で 90 mmHg 程度まで回復する. この急性脊髄ラットの神経性血管緊張の分布をしらべた. あらかじめ総頸動脈, 上腸間膜動脈, 腎動脈, または腹部大動脈末端に電磁流量計プローブを埋め込み, 血圧測定用のカニューレを大腿動脈から挿入し, 脊髄切断1時間後に血流と血圧を測定しつつヘキサメトニウム $\text{Br } 25 \text{ mg/kg}$ を徐々に静注し神経節遮断を行なった. このとき2次的に昇圧量のバゾプレシンが分泌されるので, さらにバゾプレシン拮抗薬(Manning compound)を 0.01 mg/kg 静注し, 5分後の, 血圧/血流で計算した末梢抵抗の, 節遮断前の値と比較した減少率(%)を神経性血管緊張の目安とした. この減少率は頸動脈で約40%, 腎動脈で約20%と有意であったが, 上腸間膜動脈および腹部大動脈末端ではわずかであり, 有意でなかった. すなわち脊髄ラットの神経性血管緊張は頸動脈および腎動脈流域に顕著であり, 内臓領域および下肢を中心とする下半身にはわずかでないと判定される. これは CNS 無傷, 無麻酔安静時の緊張分布と同様であり, 普段の緊張も脊髄性に保たれている可能性が示唆される.

24. Intact 眼球(ラット)からの誘発電位

北川康介, 玉井嗣彦, 斎藤英郎*(高知医大, 眼科・第一生理*)

ペンシル型ガラス電極を用いて, ラットの intact 眼球の光刺激誘発電位を記録した. 電極は外筒は先端外径 $100 \sim 400 \mu\text{m}$ で, 内針は $15 \sim 20 \text{ M}\Omega$ のものを使用し, 電解液はそれぞれ lactate ringer, 3M-KCl を使用した. 電極は, 眼球の pars plana より眼内に挿入し, 徐々に網膜面に外筒先端を近づけながら, 網膜電位を外筒にて記録し, その後内針を網膜内に挿入し, 視神経細胞の活動を内針にて記録した. 光刺激には, キノセン閃光をレンズにて集光し, 光ファイバーにて電極外筒または角膜に照射した. 角膜照射時には, 網膜面直前にて, 網膜電図の位相反転がみられた. この時点で内針を網膜内に挿入すると, 外筒先端より約 $100 \mu\text{m}$ の位置で, 視神経細胞の活動電位がみられた. 電極外筒照射時には, 網膜電図の位相反転はなく, 電極照射では光源エネルギーを 20 Joule 以上にすると早期視細胞電位がみられた. 角膜照射では律動

様小波は、4～5個しかみられないが、電極照射では、8～10個みられることがあった。この方法により、将来、網膜電位と細胞内電位の同時記録の可能性が示唆された。

25. イヌの小腸運動調節系におけるオピオイドニューロンの役割

水谷雅年, 柵屋俊昭, 中山 沃 (岡山大, 医, 第二生理)

オピオイド物質はモルモットでは腸壁内のコリン作動性ニューロンからの acetylcholine の遊離を抑制して、小腸運動を抑制する。そこで、イヌの小腸運動におけるオピオイドニューロンの役割を検討した。子イヌの摘出小腸の運動は Leu-Enk, Met-Enk (1～10 nM) で亢進した。naloxone (10～100 nM) は自発性小腸運動の緊張変動を抑制し、整一な収縮に変えた。成犬の生体内小腸運動は Leu-Enk の腸間膜動脈への持続注入 (14 pmol/min) で亢進し、この効果は atropine (0.2 mg/kg, i. v.) によって消失した。腸粘膜側の電気刺激で起こした粘膜内反射による口側の運動亢進効果は、naloxone の持続注入 (0.4～28 pmol/min, i. a.) で著明に抑制され、atropine (0.2 mg/kg) で消失する場合と、naloxone でも、atropine でも影響されない場合があった。尾側の運動抑制効果は、これらの薬物で、影響されなかった。また電気刺激に対する両反応は hexamethonium (5 mg/kg, i. v.) あるいは tetrodotoxin (10 µg/kg, i. v.) で消失した。したがって、イヌでは腸壁在性のオピオイドニューロンは、コリン性ニューロンを介して、腸運動促進作用をもち、粘膜内反射の反射弓の一部を構成することが示唆される。

26. Naloxone の小腸運動に対する効果

山里晃弘, 中山 沃 (岡山大, 医, 第二生理)

Naloxone は opiate 受容体遮断剤として知られ、それ自身には opiate 様作用はないと考えられているが、これを摘出腸管に適用すると種々の効果を及ぼすことを観察し、検討した。Naloxone (Nx , 2.7×10^{-9} – $1.4 \times 10^{-8} M$) はモルモット回腸の自発運動を一過性に抑制し、その後、運動をわずかに亢進させた。少数例で亢進効果のみが観察された。この一過性の抑制効果と、これに続く亢進効果は atropine で消失した。DMPP による亢進効果は、 Nx による一過性の抑制期では収縮高を約70%減少したが、それに続く亢進期では約50%増強された。経壁電気刺激による twitch response

は Nx によって一過性に抑制され、その後、増強された。また、亢進効果のみが現われる例が少数あった。twitch response の一過性の抑制効果は Nx $1.8 \times 10^{-8} M$ 以下の濃度では濃度依存性に大きくなったが、亢進効果に対してはこの濃度範囲内では濃度依存性は認められなかった。morphine の閾値濃度での前処置後、 Nx による twitch response の抑制効果は減弱したが、亢進効果は変わらなかった。これらの結果から、naloxone は壁内コリン作動性ニューロンの opiate 受容体に作用して、ACh の放出を抑制する作用と、この受容体を遮断し、ACh の放出を促進させる作用をもつと思われる。

27. 食後期胃運動の発現機構におけるガストリンの役割

藤井一元, 岡島正純*, 向井勝紀* (広島大, 医, 第二生理・第二外科*)

食後期胃運動の発現に主要な因子として関与するガストリンの作用部位については、胃平滑筋におけるガストリン受容体、壁内神経叢の節後性コリン作動性神経末端、および胃壁内ヒスタミン分泌細胞などが *in vitro* 実験で認められている。しかし、これらが食後期胃運動発現機構にどのように関与しているかについては不明である。このことを明らかにする目的で conscious dog を用い、feeding によって生ずる胃運動および血中ガストリン値の上昇に対するアトロピンおよびヒスタミン H_1 受容体遮断剤 (d-chlorpheniramine melete, d-CPM) の影響を検討した。胃運動は幽門洞の運動を strain gauge force transducer を用いて記録し、血中ガストリンは radioimmunoassay 法によって測定した。

(1) 食後期胃運動はアトロピン (0.05～0.1 mg/kg, i. v.) によってその大部分は速やかに消失したが、なお小さな律動性運動が残存した。このアトロピンで消失しない運動は d-CPM (2.5 mg/kg, s. c.) によって消失した。(2) feeding による血中ガストリン値の上昇は、アトロピンおよび d-CPM の影響をまったく受けなかった。

28. イヌ骨盤神経刺激による肛門、尿道支配陰部神経の反射反応

山根正信 (川崎医大, 第二生理)

ケタミン麻酔後中脳の頭側で除脳したイヌを用い、骨盤神経膀胱枝 (PV) および直腸枝 (PR) の切断中枢

端を電気刺激し、外尿道括約筋と外肛門括約筋を支配する陰部神経の遠心性活動を PV, PR の遠心性活動と同時に記録した。PV と PR の電気刺激により陰部神経尿道枝 (PEU) および肛門枝 (PEA) に種々の反射反応が出現した。PV の単一刺激により PEU および PEA に潜時 20~40 ms の反射反応が出現した。PR の単一刺激によっては PEA には潜時 10~30 ms の反射反応が出現したが PEU には認められなかった。PV の頻数刺激により PEU および PEA にまず促進反応が出現し、その後 PV の活動増加に伴い両神経の活動は抑制された。刺激終了後、一過性の活動増加を示した。PEA では早期促進反応を欠き、リバウンドのみ出現した例もあった。PR の頻数刺激では PEU, PEA とも促進され PR の活動が出現すると PEA の活動は抑制されたが、PEU は持続的な活動を示した。頸髄の切断後も PV, PR 刺激による前述の促進と抑制反射は存続した。また、PEU と PEA は同じ位相で活動するとは限らず、PV, PR の刺激中あるいは刺激後、位相のズレを生ずる場合があり、それぞれの促進および抑制反射での程度の差異が示唆された。

29. 頸動脈洞圧反射系と迷走神経を介する圧反射系間の空間的・時間的加重

吉田博安, 川田光裕, 西田育弘, 森田啓之, 小山省三, 細見 弘 (香川医大, 生理, 第二生理)

頸動脈洞圧反射 (CS) 系と迷走神経を介する圧反射 (V) 系間の空間的加重についてはすでに報告されている。しかし、これらの系間の空間的・時間的加重についてはまだ十分にはしられていない。本研究では、CS 系への刺激と V 系への刺激のあいだに時間差を与え、これらの系間の時間的相互作用をしらべた。頭のイヌをネブタール麻酔下で、大動脈より体重 1 kg 当り 2 ml の急速少量脱血を行ない、血圧調節力 (G) を求めた。まず、CS 系と V 系が同時に働いたときの血圧調節力 (G_0) を求める。次いで、両頸動脈洞を体循環より遊離し、いったん体血圧と同じ値に保ったのち、頸動脈洞内圧を約 20 mmHg 急速に下降させて CS 系を刺激した後、5, 15, 30, 60, 120 秒後に急速少量脱血を行なって V 系を刺激し、そのときの血圧調節力 ($G_5, G_{15}, G_{30}, G_{60}, G_{120}$) を求めた。 G_0 は 6.7 ± 2.8 (平均 $\pm$ SD), G_5 は 2.3 ± 1.2 , G_{15} は 1.9 ± 1.3 , G_{30} は 1.7 ± 0.6 , G_{60} は 1.6 ± 0.6 , G_{120} は 1.2 ± 0.7 であった。 G_0 と他のすべての値が有意差を示した。また、従来の報告より V 系のみの値と考えられる G_{120} と他の

すべての値が有意であった。以上の結果より、CS 系と V 系間には 60 秒までの時間的相互作用が認められその作用は時間とともに弱くなると考えられる。

30. 妊娠ラットの子宮輪走筋に及ぼすポリアミンの効果

丸田啓示, 小笠原利保, 長 琢朗 (山口大, 医, 第一生理)

ポリアミンは生体に広く分布する有機多価イオンであるが、その興奮性組織への作用については現在まで報告がない。本研究では、妊娠末期のラット子宮輪走筋を材料に用い、収縮および電気活動に及ぼすポリアミン (0.05~1.2 mM) の効果をしらべた。収縮活動はスベルミン、スベルミジンにより濃度依存性に抑制され、カダベリン、プトレシンにより増強された。微小電極による電気活動および収縮活動を同時記録しながら観察すると、スベルミン、スベルミジンは電気活動を抑制し、収縮の頻度および振幅を減少させた。スベルミンの抑制は、外液の Ca イオン増大により拮抗された。外液 Ca イオンを除去すると膜電位は約 -30 mV に脱分極するが、スベルミンの投与によりやや過分極した。したがって、これらの効果は Mg イオンなどの金属多価イオンの効果に類似している。一方、カダベリン、プトレシンは電気活動にはほとんど影響を与えないが、収縮活動を増強した。インドメサシン存在下では、カダベリン、プトレシンにより収縮はやや抑制された。以上の結果より、ポリアミンには表面膜の安定化作用およびプロスタグランジン産生作用があると考えられ、それぞれの作用の強弱によりおのおののポリアミンの収縮活動に及ぼす効果が異なると推測される。

31. 十二指腸における非アドレナリン性抑制性神経伝達に対するダイノルフィンの作用

大川博通 (山口大, 医, 第一生理)

ダイノルフィンは、免疫組織化学的に消化管壁にその存在が認められているニューロペプチドの一つである。本実験では、モルモット十二指腸縦走筋で誘発される非アドレナリン性非コリン性抑制性電位に対するダイノルフィンの作用をしらべ、その生理的作用について検討を加えた。十二指腸縦走筋の自発性活動電位の発生頻度は、ダイノルフィン (60~240 nM) により著明に増加するが、膜の持続的な脱分極はみられない。この促進作用はアトロピンでは遮断されなかつ

た。アトロピン非処理標本では、ダイノルフィンにより抑制性電位の減少がみられた。一方、アトロピン処理により抑制性電位の増大するものがみられ、さらにダイノルフィンにより、その大きさはさらに増大した。アトロピン共存下では、プロプラノロール処理および高 Ca(5mM)処理標本では、ダイノルフィンにより抑制性電位の増大がみられた。これらの結果から、ダイノルフィンは縦走筋に対し非コリン性促進作用をもち、また K-受容体を介して抑制性神経に作用し、アトロピン存在の有無から、促進・抑制両様の効果をもつことも考えられる。

32. ラット坐骨神経周辺における組織血流に及ぼす麻酔増強物質の影響

山藤良史, 日地康武 (鳥取大, 医, 第一生理)

われわれはラット坐骨神経を用い、有機塩酸と核酸関連物質の麻酔増強作用について報告してきたが、麻酔持続時間に対する作用が *in vivo* と *in vitro* で異なることが判明した。

今回 *in vivo* における組織血流に注目し、よく知られた水素クリアランス法をラットの坐骨神経に適用した。

体重 500~600 g のラットをネンブタール麻酔下、0.2 l/min の水素ガスを吸入させ、坐骨神経に刺入した直径 100 μ m の白金電極より得られたクリアランス曲線より、局所血流量を算出した。

坐骨神経周囲に各種薬剤を投与し、クリアランス曲線を比較すると、プロピオン酸 Na, ATP, AMP 投与では血流量が増加し、サリチル酸 Na では減少することが判明した。またプロカイン単独投与時の血流量は、有意な変化を認めなかった。さらに ATP, AMP はエビネフリンに拮抗するが、エビネフリンの濃度変化との比例関係は認めなかった。

以上のことより、麻酔持続時間の短縮、延長を示す物質は、それぞれ血流量の増加、減少を示し、麻酔持続時間に、組織血流が大きく関与していることが示唆されたが、これらの物質の血流量の変化には、血管の収縮、拡張以外の機序が存在することも考えられる。

33. ラット頸部迷走神経のプロカイン麻酔に対する牛血漿の影響

谷口宗弘*, 野田敬二**, 日地康武, 佐藤 暢*, 前山 巖** (鳥取大, 医, 第一生理・麻酔科*・整形外科**)

先に、当教室では、局所麻酔薬(プロカイン)によるラット坐骨神経の麻酔効果を、ロック液(L液)、牛血漿、濾過牛血漿(Filtrated Plasma; F. P.)の溶液中で比較した場合、作用の強さは $FP > \text{牛血漿} > \text{L液}$ の順であることを発表した。本研究では、神経線維の種類によるその効果の違いをみるために、ラット頸部迷走神経(A_β , C)および坐骨神経(A_α)を用いて、プロカイン単独、およびサリチレート添加、ATP 添加の麻酔効果について、L液、FP 両液で比較した。すべての種類の線維において、プロカイン単独、サリチレート添加、ATP 添加いずれの場合もL液よりFP中で麻酔作用は増強し、とくに A_β についてその効果が著明であった。サリチレート添加したときの麻酔作用は A_α よりCのほうがL液中で約2倍、FP中で約4倍大きく増強された。しかしATP添加の場合、プロカインによる麻酔効果は A_α でL液、FPともにわずかに抑制される傾向を示したが、Cに対しては両液中ともに顕著な変化はみられなかった。以上の結果から、FP中にプロカインの麻酔作用を増強する某知物質が含まれること、およびその効果は線維の種類により異なっていることが示唆される。

〔報 告〕

塚 原 仲 晃 教 授 追 悼 に よ っ て

— 記 憶 に 関 す る シ ン ポ ジ ウ ム —

日 時：昭和60年11月15日(土) 午後：2：00～5：30

会 場：東京女子医科大学 中央公舎

学習，記憶に関する細胞機構：細胞内 Ca^{2+} によるイオン電流の変化

榊原 学・D. L. Alkon (名古屋大学環境医学研究所5部, Lab. of Biophys., NINCDS, NIH)

海産の軟体動物 *Hermisenda* の内側B型視細胞(B-細胞)は生理学的に学習，記憶の場として同定されていることから高等動物の学習，記憶といった脳機能を理解するうえで有用なモデルを提供する。遊離したB-細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) をあげると初期急速不活性型電流 I_A と Ca^{2+} 依存性電流 I_C の二種の K^+ 電流が減少する。連合学習情報を符号化すると考えられる I_A , I_C の減少が持続的であることはB-細胞膜に長期的変性の過程があることを示唆している。電気泳動的にラット脳由来の Ca^{2+} /Calmodulin タンパク質キナーゼ II (Ca^{2+} /Ca M II) をB-細胞に注入すると I_A ($n=8$, $p<0.01$), I_C ($n=8$, $p<0.02$) は有意に減少し実験中持続した。 Ca^{2+} 電流, Na^+ 電流は変化しなかった。 I_A , I_C はB細胞を脱分極状態に膜電位固定し $[\text{Ca}^{2+}]_i$ をあげるとはじめて減少する特徴をもった。加熱して不活性化させた Ca^{2+} /Ca M II 注入では何ら変化は見られなかった。一方, Ca^{2+} /Ca M 依存性のリン酸化過程を抑制する Trifluoperazine を灌流投与すると I_A , I_C は増大し, 投与後 Ca^{2+} /Ca M II を注入しても I_A , I_C は変化しなかった。これらの事実から連合学習に伴うB-細胞膜電流の減少は $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の一過的な上昇を引き金とする Ca^{2+} /Ca M II のリン酸化過程が深く関与することを示唆した。

インプリンティング行動の神経化学的アプローチ

高松 研 (慶応義塾大学医学部生理)

ニワトリおよびアヒルの雛を用い, インプリンティング行動の脳内機構について検討を加えた。2-デオキシグルコースを用いた脳内代謝活性の測定および脳局所破壊実験から, 前頭蓋部の Medial Hyperstriatum Ventrale (MHV) がインプリンティング行動における主要な中継核であることが明らかとなった。また, 神

経伝達阻害剤を用いた実験から, インプリンティングにかかわるこの領域の神経系はアセチルコリン (ムスカリン作動性) とグルタミン酸を伝達物質とする系であることが示唆された。一方, 形態学および電気生理学的にも, この領域でインプリンティングに伴い機能的に新たなシナプスが形成されることが報告されているが, このためにはタンパク合成阻害剤を用いた実験から, 最初のインプリンティング刺激の呈示から2時間の間に生ずるタンパク合成が必要であることが明らかとなった。しかし, いかなるタンパクがつけられ, シナプス形成に関与するのかについては, 現在の分析手法では解析できなかった。

塚原教授を偲んで

伊藤正男 (東京大学第一生理)

昭和60年8月12日, 塚原仲晃教授が日航機の事故に遭われてから3か月を経た。研究者としてのその真摯な人柄を偲び, シナプス発芽に関するその独創的な研究の成果をたたえたい。また, 阪大基礎工学部に生物工学科が新設され, 刺激生理学講座初代の主任教授として赴任されて以来の尽力, 岡崎の国立生理学研究所の設立ならびにその運営への貢献, 文部省特定研究“神経回路網の可塑性—記憶・学習の基礎過程”の立案から採択にいたるまでの2年間にわたる献身的な努力に深い敬意を表する。若年研究者を励ますため研究奨励賞をつくりたいとの同教授の生前の意向とご遺族の希望により, 塚原仲晃記念生命科学研究奨励賞を設ける計画が有志によりすすめられていることを報告し, その実現のための助力をお願いする。

小脳のシナプス可塑性と運動記憶

伊藤正男 (東京大学第一生理)

1960年代小脳の神経回路網構造が詳しく解明されたとき, Brindley, Marr, Albus らの理論家が可塑性シナプス存在の可能性を指適したが, 当時これを実験的に証明しようとする試みはすべて不成功に終わった。

演者らは、苔状線維→顆粒細胞→平行線維の経路がプルキンエ細胞上に営むシナプス結合の伝達効率を種々の方法でしらべ、この経路を登上線維とともにほぼ同期して毎秒4回で30秒、あるいは毎秒1回で8分間程度刺激すると伝達効率が著明に低下し、しかもこの低下が1時間以上にもわたって続くことを見出した。この長期抑圧は理論的に仮定されたシナプス可塑性の実体を現すものと考えられる。その成因は平行線維の伝達物質グルタミン酸に対するプルキンエ細胞樹状突起側のキスカル酸特異性受容体の感受性が低下するためであること、また、その生起には登上線維信号により、プルキンエ細胞樹状突起に発生するカルシウム依存性のプラトー電位が重要な役割を演ずることがわかっている。長期抑圧型の可塑性シナプスを組み込んだ小脳の神経回路モデルにより、前庭動眼反射の適応を再現することができる。他の種々の反射ならびに随意運動の系に対しても小脳が同様のメカニズムにより適応制御性を付与しているものと推測される。

大脳-赤核系の条件反射のメカニズム

小田洋一 (大阪大学基礎工学部生物工学)

ネコの中脳にある赤核細胞には、小脳中位核と大脳皮質感覚運動野より入力があり、この2入力は赤核細胞上の異なる部位にシナプス結合している。塚原ら(1974)は、このシナプス分布を定量的に解析したのち、小脳核を破壊すると、大脳皮質由来の線維が「発芽」し、新しいシナプスが赤核細胞の細胞体部に形成されることを発見した。われわれはこの可塑的な大脳-赤核シナプスを介して学習が成立するか否かを、前肢屈曲反射の古典的条件付けによって研究した。大脳-赤核線維の刺激を条件刺激(CS)前肢の皮膚刺激を無条件刺激(US)として組み合わせると、7~10日間のゆっくりとした時間経過で前肢の屈曲応答が条件付けられ、これに対応してCSに対する赤核細胞の発火応答が有意に上昇した。また、皮膚に与えるUSのかわりにモノアミン系の一つである青斑核を刺激することによって、同様の条件付けが成立した。さらに条件付け後のネコで、大脳-赤核 EPSP を調べると、正常ネコでは見られない、立ち上りのはやい成分が重畳してくることが明らかになった。この新たに付け加わった成分は、細胞体部の電位固定によって得られるシナプス電流の解析からも、細胞体近傍のシナプス由来のものであることが推測され、条件付けによって大脳-赤核線維が発芽し、赤核細胞の細胞体近傍に新たなシ

ナプス結合が形成されたと考えられる。

記憶現象における海馬の役割

宮本保司 (東京大学医学部第一生理)

“海馬は脳の記憶装置の一部ではないか?”との仮説が提出されて久しいが未だに異論も多い。仮説の論拠は大別して二つある。第一は、細胞生理レベルで海馬シナプスの長期増強(Long Term Potentiation)が発見されていることである。記憶装置としての必要条件である、可塑性シナプスが見出されている脳の部位はほかには少ない。第二は、神経心理のレベルで、海馬領域を切除した患者で顕著な健忘が見出されていることである。しかし、サルを用いた破壊実験では、海馬以外に扁桃核や内嗅皮質が重要な記憶中枢であるとの結果などが報告されており、行動学的には海馬固有の機能についての決定的証拠に乏しい。

今回報告するのは、シナプスレベルと行動レベルの知見のギャップを埋めるべき神経細胞レベルでの電気生理学的研究である。海馬切除によって障害されることが報告されているいくつかの記憶課題をサルに訓練し、課題遂行中の海馬歯状回、CA1、CA3領域のニューロン反応を細胞外記録した。遅延見本合せや、対象物再認課題に選択的に反応するニューロンは少数であった。一方、遅延反応や、場所と対象の同時再認課題に反応するニューロンの数は比較的多く(約10%)、ことに後者の課題では、記録時に興奮性または抑制性反応を示すニューロンが主に記録された。これらのニューロンの記憶スパンは間に挿入される干渉試行の数で測定して10試行以上にわたり、長期記憶の形成に関与していることが示唆された。

In Memory : Dr Nakaakira Tsukahara

Daniel L. Alkon

Section on Neural Systems

Laboratory of Biophysics

NINCDS, National Institute of Health

Woods Hole, Massachusetts 02543

U. S. A.

Perhaps the closest bond among fellow scientists is a passionate interest in the truth—a desire to understand as completely as possible what is really happening in the universe. This passionate interest in nature can be a guide. It can overcome our human weaknesses—our comfort in the famil-

iar, our avoidance of uncertainty, our distorted perceptions, our territoriality.

Nakaakira Tsukahara was passionately interested in the physiologic basis of learning and memory. His passion directed him to be scrupulously honest—open-minded in his observations, and, at the same time brilliantly creative in his experimental design. His conceptual framework encompassed sprouting of synaptic endings, ionic channels, molecular messengers as well as behavioral paradigms of classical conditioning and systems of neurons which mediate behavior and behavioral change.

He brought this breadth of concept and experimental technique to his passionate questions. His results represent a fundamental contribution to our understanding of learning on a cellular level. Synaptic growth need not only occur during conditions of development or regeneration, but may also occur during the acquisition and retention of associatively learned information. Learning-specific synaptic change may also be expressed by electrophysiologic differences such as in the amplitude and kinetics of synaptic potentials and in the ionic currents responsible for such potentials.

Nakaakira Tsukahara and I knew each other initially through sharing the same passionate interest. This interest enabled us to quickly overcome our differences—differences of investigative strategies, differences of technical language, and yes, differences of national origin and cultural tradition. We very quickly overcame these differences to the extent that we planned to work

together when his presidency of the Japanese Society for Neuroscience ended. He wished to extend his biophysical analysis and I wished to test molluscan memory mechanisms in vertebrate preparations. In the meantime, he honored me by sending his outstanding student, Dr. Michinori Kubota, for a post-doctoral fellowship in my laboratory.

It is ironic that although we were fated to never work together, we were already arriving at similar mechanisms, but starting from very different experimental contexts. Professor Tsukahara's recent work led him to consider that learning-induced changes of excitability in the red nucleus might involve long-term biochemically mediated reduction of the Ca^{2+} dependent K^+ current. In our own work, classical conditioning of both the mollusc *Hermisenda* and rabbit was shown, in fact, to cause persistent reduction of Ca^{2+} -dependent K^+ current. This reduction was found to be intrinsic to membranes of *Hermisenda* neurons and hippocampal pyramidal cells in the rabbit.

Appreciation of beauty is first of all an individual experience—whether it be beauty in music, painting, literature, or science. We must first derive our own happiness in our life's pursuits. But it is always most gratifying when we meet someone who, in his or her own way, can share some of this experience. I will always be grateful for the opportunity I had, however brief it was, to share my interests with Professor Nakaakira Tsukahara.

〔会 報〕

第 88 回 JJP 編 集 委 員 会 議 事 録

日 時：昭和60年11月2日(土) 2:00 p.m.~5:00 p.m.

場 所：日本生理学会事務局

出席者：星委員長，大村，額額，酒井，佐藤，中山，広重，
本田各委員

1. 前回議事録について
一部字句を訂正の上承認された。
2. 論文審査状況等について
各委員より審査状況の報告ならびに説明があり，また第35巻6号，36巻1号掲載論文を確認した。
3. ミニレビュー執筆予定の確認がなされ，また，引き続き依頼をする候補者をリストアップした。
4. JJP 投稿ガイドの改訂案を検討し，ほぼ最終的な案を作成した。
5. アドバイザリーボードについては，次回に具体的に検討することとした。

次回期日：昭和61年1月18日(土)

2:00 p.m.~4:00 p.m.

日本生理学会事務局において開催予定

昭和60年度第2回日本生理学会教育委員会議事録

日 時：昭和60年12月14日(土) 10:00 a.m.~13:00 p.m.

場 所：学士会館 赤門分館

出席者：中馬一郎(阪大)，中野昭一(東海大)，広重 力(北大)，西山明徳(東北大)，本間三郎(千葉大)，前川杏二(自治医大)，熊田衛(筑波大)，神野耕太郎(東医歯大)，入来正躬(山梨医大)，松尾 理(近畿大)，山下 博(産業医大)，大村 裕(九大)，志賀健(愛媛大)

欠席者：村上元彦(慶応大)，鳥居鎮夫(東邦大)，富田忠雄(名大)

1. 前回議事録を確認した。生理研研究会報告の校正刷りを回覧した。
2. Henatsch 教授講演会 について打ち合わせを行った。
3. 実習用ビデオテープ作成について，昭和61年度科研費に2件(代表者：本間，中馬)申請した。
4. 第30回国際生理学会議の Exhibition of Physiology Teaching Materials については，適切な出展資料がないので，委員会としては今回は見送ることとした。
5. 第63回日本生理学会大会の教育シンポジウムのテーマ「特別研修制度」についてのアンケート調査集計の中間結果が報告された。この制度を広義に解釈すると，現在19大学(24%)で実施している。また将来の実施を考えている回答も多かった。反面，以前実施していたが中止した大学も7校あった。(1)カリキュラム中に正規時間枠をとっているか否か，(2)学生数と参加講座数の関係，(3)実施学年と総時間数，などについては大学間の variety が大きい。シンポジウムの演者等を次のように決定した。

司会：大村，本間

- (1) アンケート調査集計結果(松尾)
- (2) 基礎配属の経験と有効性(山下)
- (3) 東大における「フリークオータ」(星)
- (4) 阪大における「基礎配属」(中馬)
- (5) 未定(委員長一任)
- (6) 総合討論

6. 次回委員会は，昭和61年4月1日午前，山形で行われる予定。

〔お知らせ〕

第 37 回 西 日 本 生 理 学 会 御 案 内

下記の要領により今年度の会を開催いたしますので御案内致します。

期 日：昭和61年11月14日(金)，15日(土)

場 所：産業医科大学ラマツィーニホール

演題申込締切：8月31日(案内状は7月上旬各研究施設の教授または主任へ送る予定)

連絡先：産業医科大学応用生理学教室

第37回西日本生理学会 世話係

当番幹事：産業医科大学

山下 博，白木啓三，林田嘉朗

昭和61年1月23日

林田 嘉朗

第 9 回 脊 髄 電 気 診 断 研 究 会 の お 知 ら せ

第9回脊髄電気診断研究会を下記の通り開催しますので御案内致します。

1. 開催日時：1986年4月25日(金)

9:30 a.m.～6:00 p.m.(予定)

2. 開催場所：新潟市旭町 新潟大学学士会館

(有壬記念館)

3. テーマ：術中脊髄機能モニター，脊髄疾患電気診断，脊髄機能・循環・代謝・薬理等

4. 演題締切：1986年3月24日(月) 必着

発表希望者は，官製葉書に演題，所属，発表者名(共同演者を含めて)を明記し，下記宛お送り下さい。

〒951 新潟市旭町通り1-757

新潟大学医学部麻酔学教室

第9回脊髄電気診断研究会会長

下地 恒毅

第17回（昭和61年度）三菱財団自然科学研究助成応募要項

1. 助成の趣旨

自然科学の基礎分野における重要かつ独創的な研究を助成して，わが国基礎科学部門の一層の向上，発展を期待するものであります。

本年度は下記分野を重点的に助成の対象とすることといたします。しかし，すぐれて独創的なものは，下記以外の分野における研究でも積極的にとり上げられます。

この助成金は，研究達成のためにもっとも有効に使用されるようにしたいので，その用途はとくに制限いたしません。

2. 重点対象分野

- (1) 非線形現象の基礎的研究
- (2) 固体表面・界面など特殊条件下での新しい物質現象の研究
- (3) 工学における境界分野の基礎的研究
- (4) 新しい物質・材料の作成・物性に関する基礎研究
- (5) 特殊な実験条件・新しい測定方式に関する研

究

- (6) 発生における形態形成および分化に関する基礎的研究
- (7) 生物活性物質の基礎研究
- (8) 遺伝と環境の両因に主眼をおいた諸種疾患の本態に関する基礎的研究
- (9) 個体，臓器および組織各レベルにおける機能要因に関する総合的研究

3. 助成の金額と期間

イ. 金 額

総額約1億5千万円 1件2千万円以内

(本年度は15件程度を目標とします)

ロ. 期 間

1年を原則とします。研究計画の都合上継続を必要とする場合は，毎年提出された申込書に基づき選考いたします。

4. 応募方法

当財団所定の申込書に必要事項をご記入のうえ，正1通，副1通(コピー)を当財団宛ご送付願います。申

込書用紙はご請求あり次第お送りいたします。

5. 応募締切日

昭和61年5月20日(火) 必着

6. 選考方法

下記委員からなる選考委員会において選考のうえ、
9月下旬開催の当財団理事会で決定します。

(委員長) 植 村 泰 忠	江 橋 節 郎
水 野 丈 夫	森 亘
田 丸 謙 二	上 村 洸
山 本 善 之	大 澤 利 昭
堂 山 昌 男	(敬称略)

7. 助成金の贈呈

昭和61年10月23日(木)

8. 申込書送付先

財団法人 三 菱 財 団

〒100 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

(三菱ビルディング15階)

電話 東京 (03)214-5754番

〔編集後記〕

第4号をお届けします。山形大学における生理学会大会からお帰りになり、一息つかれるとともに、新年度からの教育、研究に御精励の事と拝察致します。最近、3月終りから4月初めに生理学会大会が行われることが恒例となり、大会は我々の季節感の一部になりつつあります。年度末の仕事を終え、ほっとした気持ちで大会に臨み、桜花春日の下、同好の士とともに学問を語ることができるというのは、誠に、疲れた身心を癒やして呉れる機会といえましょう。今回も、モーニングレクチャー、特別講演などの企画もあり、充実した大会となりました。また、久留米大学における前回の大会以来、口演時間10分、討論時間5分の方式は今回よく定着した様で、討論をより活発にする効果が明らかにあった様に感じております。また、東北大学で開催された第53回大会以来10年ぶりで、事前に英文抄録が日生誌に掲載されました事は、参加者にとって

予稿集原稿を用意する手間が省け、大変助かりました。一方、山形大学の当番幹事ははじめとする大会事務局の方々と鶴岡印刷の皆様の御苦勞がしのばれます。有意義で楽しい大会となりました事に厚く御礼申し上げます。

4号も綜説、原著各一篇、中国四国地方会及び故塚原教授追悼シンポジウムの各抄録等、標準的な日生誌の内容となりました。日生誌の投稿規定は昭和58年に改訂されたものが現在使用されておりますが、より実情に合ったものにしようとして改訂を検討中です。また、日本生理学会会員名簿刊行も検討されております。これらにつき、いろいろ御意見を、編集委員までお寄せ下さい。

お気づきの様に、本号に早くも来年度第64回の大会ご案内第一報が掲載されております。また、来春、千葉にてお会いできるのを楽しみにしておりますとともに、皆様の御発展、御活躍を祈ります。

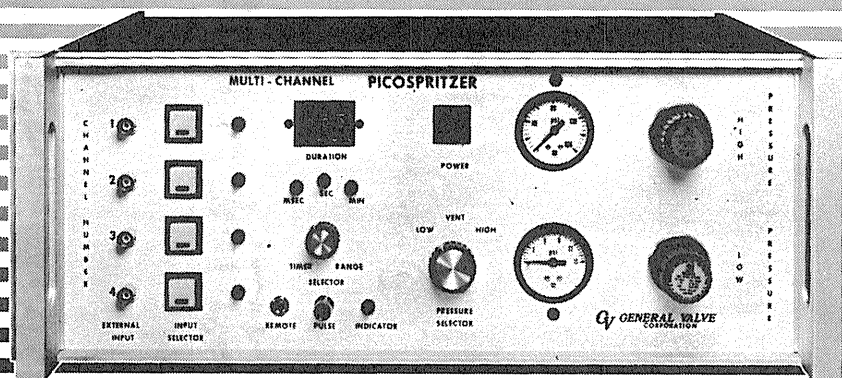
(堀 哲郎)

編 集 委 員

酒 井 敏 夫(幹 事)	林 秀 生	真 野 範 一
登 坂 恒 夫	中 村 嘉 男	平 野 修 助
黒 島 農 汎(北海道)	西 山 明 徳(東 北)	本 間 信 治(関 東)
小 野 武 年(中 部)	藤 本 守(近 畿)	村 上 恵(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 : 115 V A.C. 50, 60 Hz

電 流 : 1 Amp. max

消費電力 : 15 watts. max

電 源 コ ー ド : 8 feet

操 作 圧 力 範 囲 : 0-100 PSIG

圧 力 パ ル ス 信 号 : 2 ms~999 ms

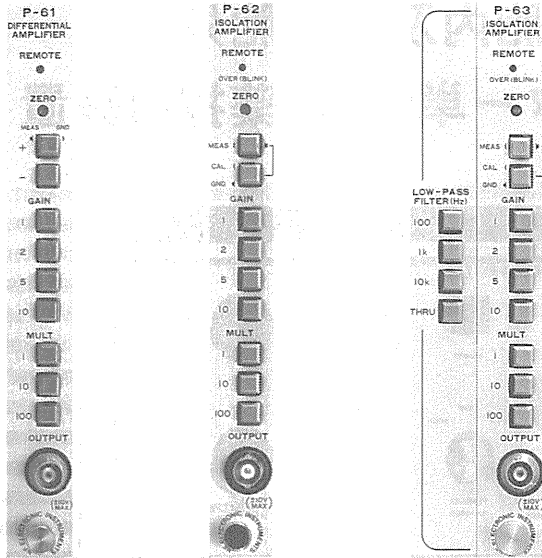
タイムマークシグナル : 1 ~ 30 mv

GV GENERAL VALVE CORPORATION

日本韓国総代理店 ユニバーサルシステム コントロールス株式会社

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)
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)

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)
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



MS-500シリーズは、計測の自動化・省力化をシステムで援助します。

- 超薄型のユニットをニーズに合わせて自由にプラグイン。
- アンプ3種類、フィルタ5種類、ウェーブメモリなど、豊富なユニットをラインナップ。
- さらに、コントロールユニットとGP-IBユニットも用意、利得や遮断周波数などの一括制御やGP-IB外部制御も自在。
- 任意のチャンネル数で構成可能。
- メインフレームはMS-521(最大4ch)とMS-523(最大8ch、電池駆動も可能)、MS-525(最大16ch)の3機種を用意。

ピックアップ!

AMPLIFIERS

品名	型名	仕様・特長	価格
差動 アンプ	P-61	●DC~100kHz ●利得1~1000倍 ●同相分除去比120dB以上 ●MS-525に16ch装着可能	¥140,000
アイソ レーション アンプ	P-62	●DC~100kHz位相直線特性 ●アイソレーション電圧1500Vrms/1分間 ●利得1~1000倍 ●MS-525に16ch装着可能	¥168,000
	P-63	●DC~100kHz位相直線特性 ●アイソレーション電圧5000Vrms/1分間 ●利得1~1000倍 ●MS-525に8ch装着可能	¥288,000

※コントロールユニットP-41
(マスタスレーブによる汎用ユニットの一括コントロール) ¥100,000
GP-IBユニットP-42
(GP-IBによる制御とデータの転送) ¥200,000

エヌエフ

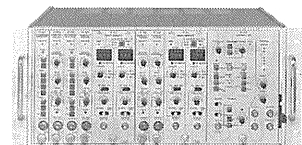
株式会社エヌエフ回路設計ブロック

本社・工場 横浜市港北区綱島東6-3-20 〒223 TEL.045(542)0411(営業直通)
札幌011(281)4120 水戸0292(52)4411 千葉0472(43)3161 西東京0425(73)1277
名古屋052(701)3136 大阪0726(23)5341 広島082(263)8431 福岡092(411)4301

いつでも、ニーズにぴったりシステムです。

マルチチャネルの計測システム

MS-500シリーズ



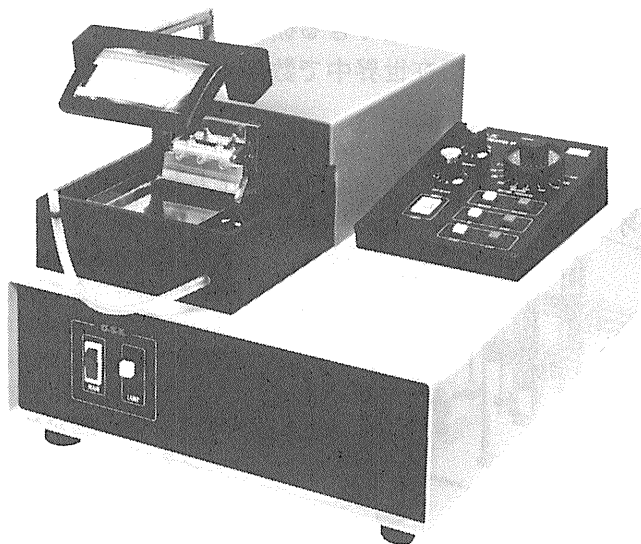
は、

●詳細は045-542-0411までお気軽に。

D.S.K

新鮮脳のスライス作製に!

Automatic



未凍結切片作製装置

マイクロスライサー MICROSLICER

DTK-3000W

生理・薬理学の分野において、主に電位差測定にラット、ネコなどの新鮮脳切片(200~500 μ m)が用いられています。従来は、カミソリの刃をつかった手作業、あるいは未凍結切片作製のミクロトームを使用していましたが、切片の厚さが一定しなかったり、切片作製に膨大な時間がかかり、大きな切片や薄い切片が切りにくいという難点がありました。「マイクロスライサーDTK-3000W」は、これらの欠点を克服し、先生方のニーズにこたえるべく開発されました。

【特 長】

- ラットはもちろんネコ・サルの全脳までも貼付可能なワイドな試料台(70×70mm)。
- 新鮮脳で約50 μ m、固定(ホルマリン・グルタール等)組織で10 μ mの均一な薄さで連続切片作製可能。
- 試料台の任意上昇(5~1,000 μ m)の自動化により、作業時間が一層短縮され、また操作性が格段にアップ。

【姉妹機】

DTK-1000・DTK-2000・DTK-3000

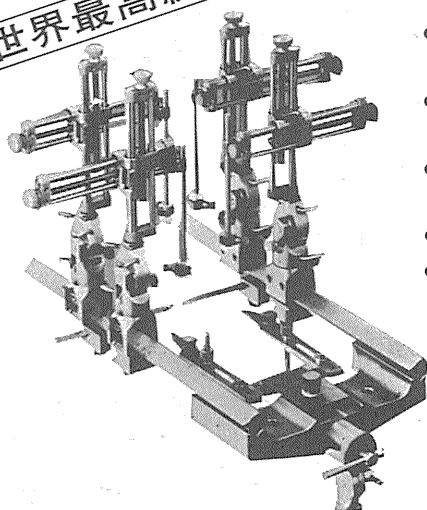
堂阪イーエム

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

実験動物用ステレオタクシク装置

米国DKI社は、実験動物用脳定位固定装置及び関連機器の製作に関して世界のリーダーシップとしての役割を果たしています。同社のねらいは進歩的な学者に、精巧で信頼できる研究用器械を提供することにあります。これらの装置は現在世界中で数多く使われています。

世界最高級品!!

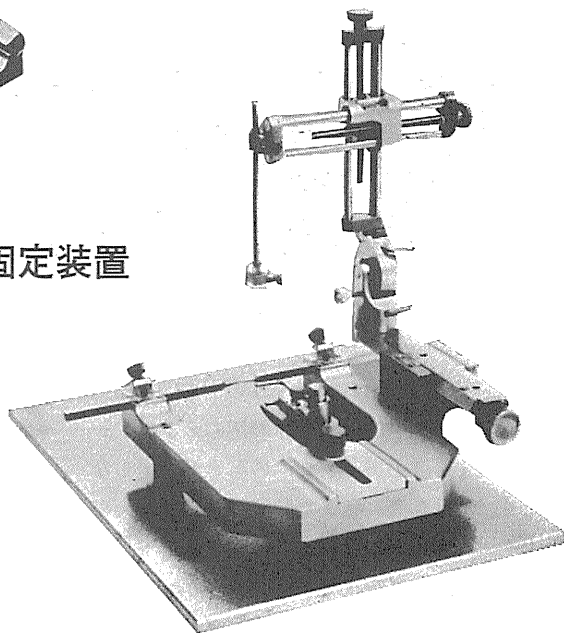


#1504 犬・猿用脳定位固定装置

- 犬、猫、猿、うさぎ用からラット等の小動物にいたるまで附属品の交換で適用できます。
- 素材は特殊合金で精密加工しており、長年酷使しても歪はなく精度は保証されています。
- 電極の位置設定及び復元は従来不可能とされていたほどの正確さでできます。
- 電極挿入の角度調整は自在です。
- メンテナンス・フリーです。

#900 小動物用脳定位固定装置

- ラット、マウスの研究に最適です。
- 操作が簡単で精度の高い万能の装置です。
- エレクトロード・マニプレーターは3方向とも0.1ミリの副尺付です。長年の使用にもマニプレーターにくるい・がたつきはありません。
- フレームの反対側にも別のマニプレーターをつけることもできます。

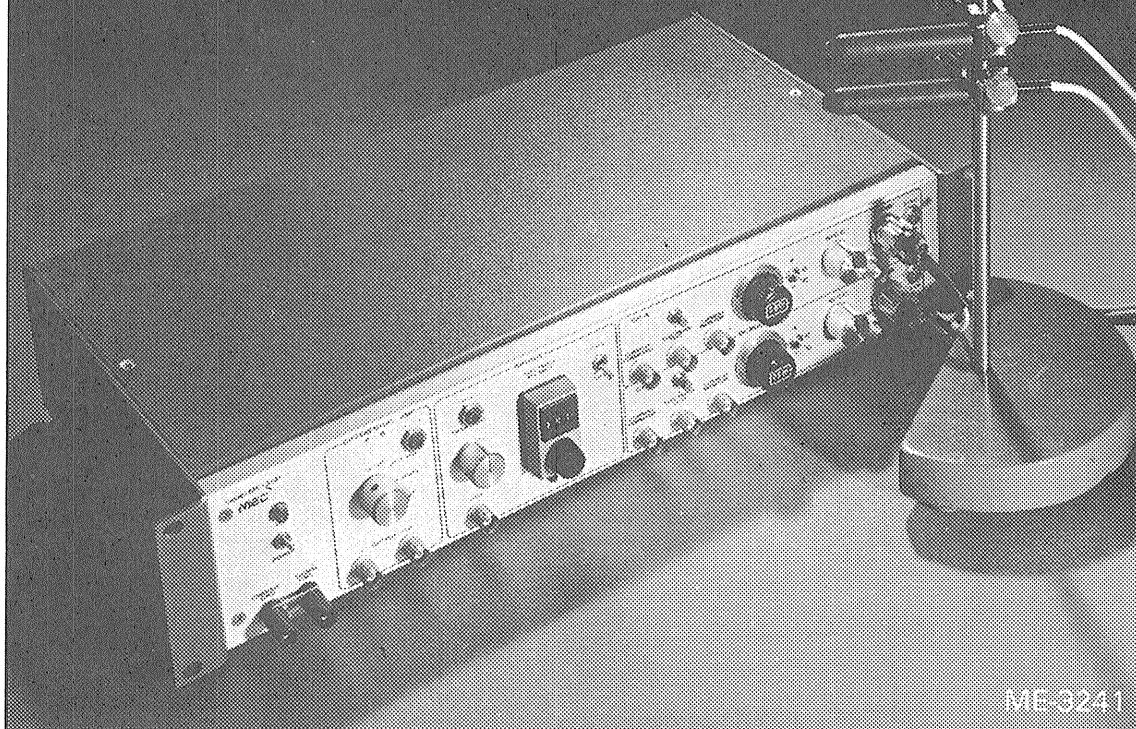


盟和商事株式会社

大 阪：大阪市西区京町堀1丁目12番14号(天真ビル)
〒550 TEL 代表 (06) 448-3474 番
東 京：東京都新宿区西新宿6-12-4(コイトビル)
〒160 TEL 代表 (03) 344-3901 番

高度化する細胞電位の研究に

MEO細胞電位計測システム



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

色素注入も可能な高性能タイプ

微小電極用増幅器

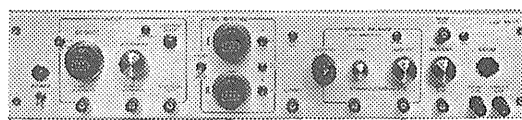
ME-3221 DCシフト 2chDCバックイング 刺激通電機構つき

高い精度をもたらすデジタル設定

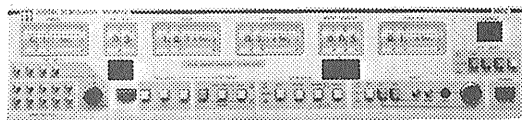
デジタル刺激装置

ME-6012 出力モード4種 時間パターン4種 振幅変調可能

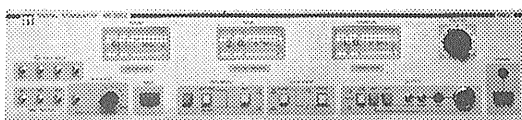
ME-6052 ダブルパルス出力 MIXING機構つき



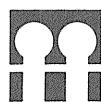
ME-3221



ME-6012



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

alzet[®] ミニ浸透圧ポンプ

alzet[®] ミニ浸透圧ポンプは、マウス、ラット、イヌ、サル等の実験動物の皮下、あるいは腹腔内に埋め込むことができ、厳密に制御された流量で薬物を体内に連続注入できる小型自動ポンプです。埋め込み後は体液の浸透圧により、一定流量で連続的に動物体内の全身系又は、脳内、脊髄、静脈等の局部へ目的の薬物をデリバリーできる画期的なポンプです。



モデル	2001	2002	2ML1	2ML2	2ML4
輸液流速 ($\mu\text{L/hr}$ at 37°C)	1	0.5	10	5	2.5
リザーバー容量 (μL)	200	200	2000	2000	2000
サイズ	長さ (cm)	3.0	3.0	5.1	5.1
	直径 (cm)	0.7	0.7	1.4	1.4
総容量	量 (mL)	1.0	1.0	6.5	6.5
	重さ (g)	1.1	1.1	5.1	5.1

日本総代理店

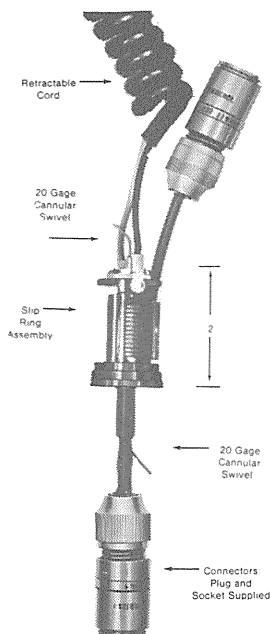
Muromachi

室町機械株式会社

本社 〒103 東京都中央区日本橋室町4丁目3番地 ☎03-241-2444
大阪営業所 〒541 大阪市東区道修町3丁目17 高原ビル ☎06-229-8260

Airflyte Electronics Co.

ELECTRO-CANNULAR SLIP RING



エアフライト社のカニューラ・スリップ・リングは、動物の脳液を連続的に記録したり、体液を抽出することができ、動物がケージの中で動き回っても、動物に接続されているリード線やプローブはねじれたり、もつれたりすることはありません。

このスリップ・リングは、脳波研究、慢性的カニューレーション、EEG記録、リション作成、および、これらの関連研究に最適のものです。

●電気的特性 電流: 1 μA ~ 1 A/ring
電圧: 1 μV ~ 115V/ring
絶縁抵抗: 500MQ以上 (500V DCの時)

●機械的特性 トルク:
12circuit assembly is less than 1/2in-oz.
including 20 gage swivel

寿命: 10,000,000回転以上
重量: 57グラム以下 (リトラクタブルコードを付けない時)

FOR SMALL ANIMAL ELECTROPHYSIOLOGY

日本総代理店

Muromachi

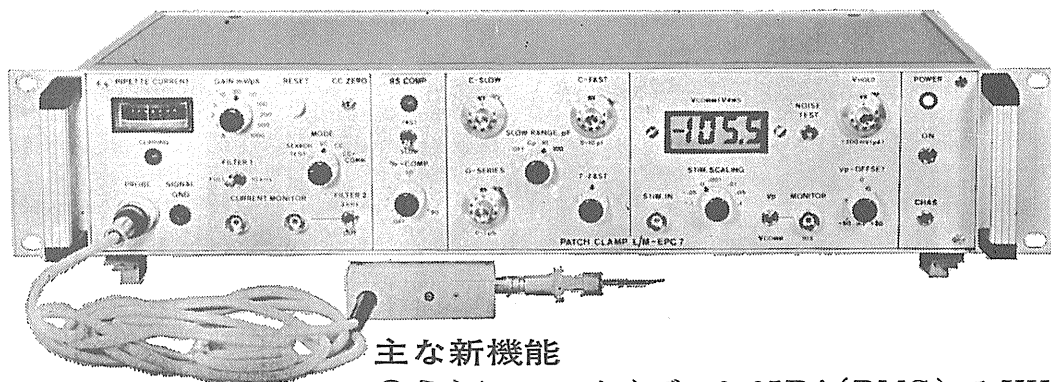
室町機械株式会社

本社 〒103 東京都中央区日本橋室町4丁目3番地 ☎03-241-2444
大阪営業所 〒541 大阪市東区道修町3丁目17 高原ビル ☎06-229-8260

新製品 F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

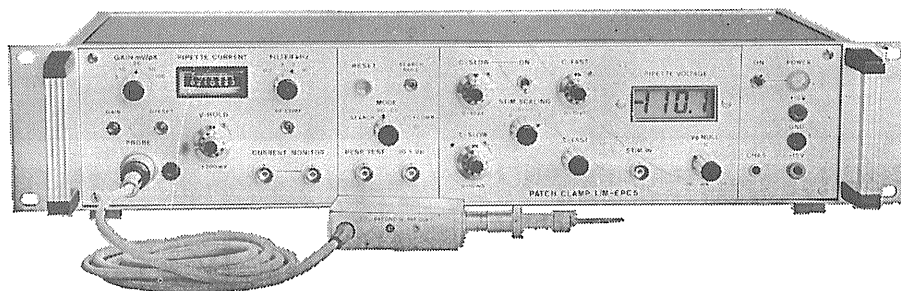
パッチクランプシステム EPC-7



主な新機能

- さらにローノイズ 0.05PA(RMS) 1 KHz
 0.30PA(RMS) 10KHz
- 2レンジ切換 50GΩ 200PA
 500MΩ 20nA
- R_s 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 名古屋市中区葵1丁目25番1号ニッシンビル701
TEL 052(937)7060

936 μ S

スピードが、グラフィックが、
生体信号処理をかえた。



+5
+4
+3
+2
+1
0
-1
-2
-3
-4
-5

NCY (-)
STEP MAP: 6L

オンラインの多チャネル生体信号処理を実現した、シグナルプロセッサのベストセラー7T17。その実績と実力のすべてを受け継ぎながら、一段と成長した最新鋭機が7T18です。定評ある処理スピードはさらに向上、実装メモリも1Mバイトにパワーアップして適応領域がぐんと拡大しました。きめ細かな画面表示はサーマルプリンタでハードコピーがとれます。生体信号処理用Signal-BASICの特殊コマンドが強化され、優れたフレキシビリティと共に高次の解析をサポートしています。また、ルーチン用として各種のアプリケーションプログラムも用意されていますので、臨床から基礎研究まで幅広い対応が可能です。

多チャネル高速データ処理装置

シグナルプロセッサ 7T18

明日の健康と福祉を守る



日本電気三栄

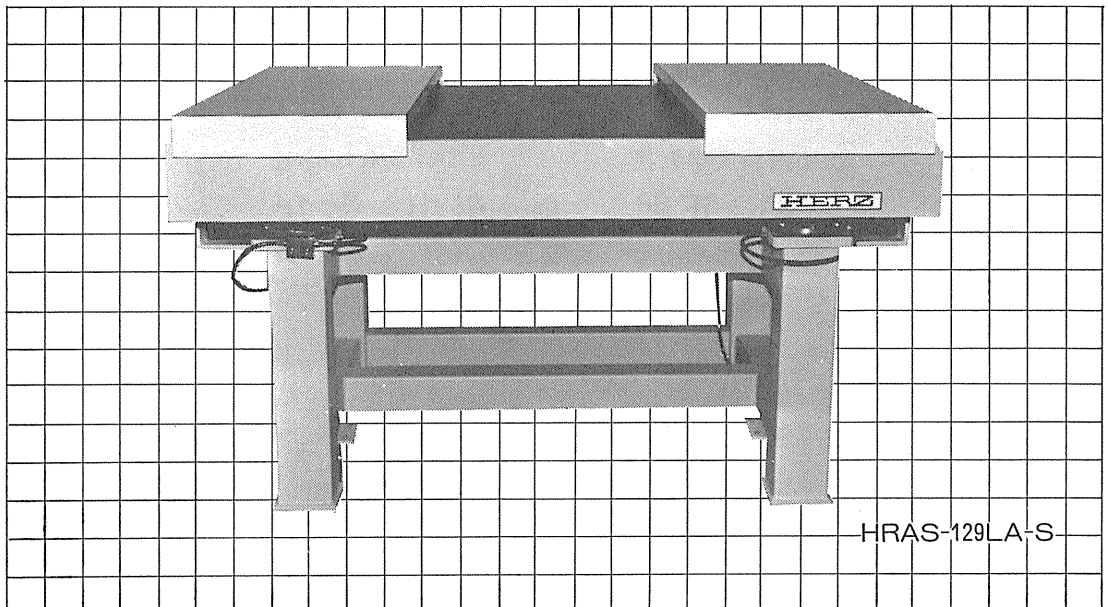
〒160 東京都新宿区大久保1-12-1 ☎03(209)0811(代表)

HERZ

大形空気ばね式防振台 (微小電極用空気ばね式防振台)

ヘルツ大形空気ばね式防振台は、生理学・薬理学の分野に多く使用されている「微小電極装置」を搭載する為に開発されました。

防振性能はレーザー機器用空気ばね式防振台と全く同一であり性能において変わらず、また操作性についても「搭載盤保護枠」を設け、さらに防振性能を損なわぬよう「肘当台」を具備しております。機器配置による「水平アンバランス」は「自動水平レベルセンサー」により自動的に水平を保ちます。



HRAS-129LA-S

仕様

寸法mm

項目	形式	HRAS-107LA-S	HRAS-129LA-S
固有振動数		約1.7Hz	
防振方式		HERZ空気ばね	
制振方式		オルフィスによるエアードンピング	
搭載盤寸法		1000×700	1200×900
外形寸法		1060×800×750	1260×1000×750
搭載可能重量		200kg	
全体重量		130kg	155kg
付属品		肘当台および保護枠（本体に取付）	
その他		空気源はお客様にてご用意ください。	

ヘルツ工業株式会社

〒252 神奈川県藤沢市遠藤 1980
TEL.0466-88-1301(代) FAX.0466-88-3273

physiology

生 理 学

全2巻

◆編集者

山梨医科大学教授

入来 正躬

京都府立医科大学教授

外山 敬介

〔特 徴〕

本書は、全国90名に及ぶ各領域のエキスパートの先生方が執筆され、大項目ごとに次のように工夫し編集されている。

- 1.〔基本的事項〕でminimum requirementを解説し、簡潔に、わかりやすく記述。図を多く用い、特にポイントは色を使って強調。
- 2.〔病態生理〕“異常より正常を知る”ことは医学研究の基本である。基礎医学の主要分野の一つである生理学の臨床医学で果たす重要な役割が理解できる。
- 3.〔トピックス〕それぞれの執筆者が専門とする領域での最新の知見を紹介し、最先端の知識と研究の内容、将来への展望を提示。

医学を初めて学ぶ学生のほかに、大学院生や若手研究者などに役立つ。

第1巻 四六倍判・910頁・図868・表175 定価14,000円(〒500円)

一般生理/感覚系/連合野/運動系/辺縁系/睡眠と脳波/自律神経系/脳機能の物質的基礎

第2巻 四六倍判・996頁・図879・表47 定価14,000円(〒500円)

循環/呼吸/血液/消化器/栄養・代謝・体温/内分泌・生殖/泌尿器・体液調節

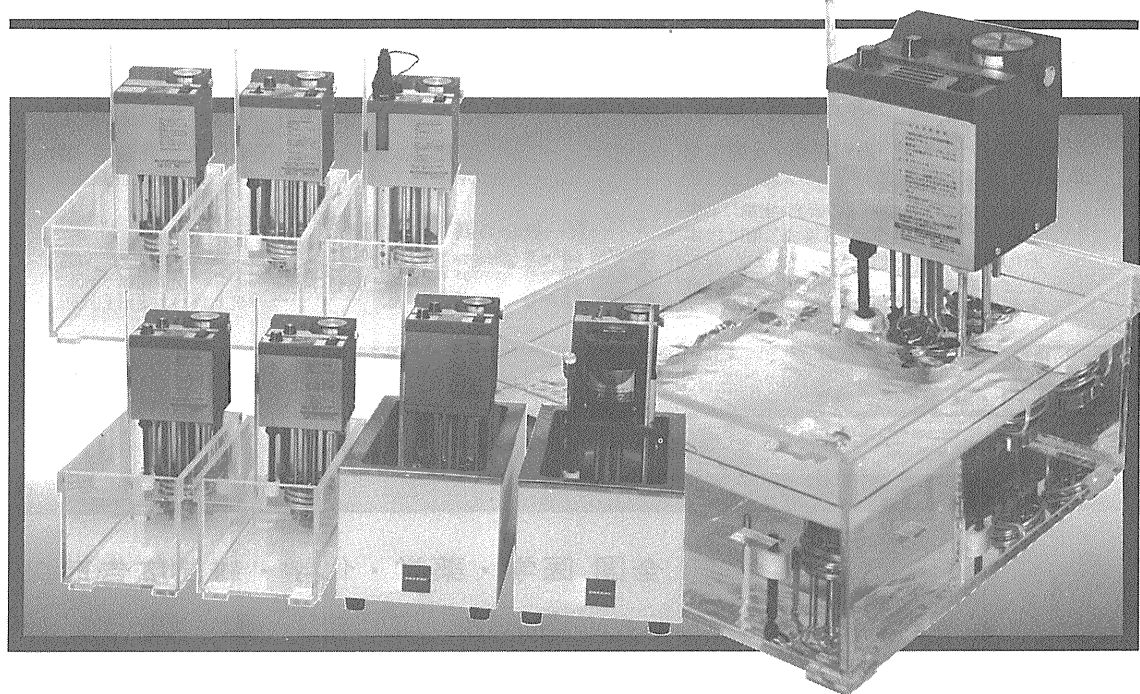
科学技術をアシストする

TAITEC[®]
TAIYO

更に充実!

ユニット恒温槽の決定版。

用途で選べる7機種、サーモミッド-80シリーズ



Mini-80	シンプルな普及型	使用温度範囲10～80℃※/温度精度±0.1～0.5deg/ 感熱式安全器付
Jr-80	二重安全器付標準型	使用温度範囲10～80℃※/温度精度±0.05～0.3deg/ 便利な温度メモリー付
Ace-80	水銀マグコン式高精度型	使用温度範囲0～80℃※/温度精度±0.02～0.09deg/ フロート式安全器付
Dx-80	4点固定温度設定器付高精度型	使用温度範囲10～80℃※/温度精度±0.01～0.08deg/ 二重安全器付
Lt-80	低温用高精度型	使用温度範囲-20～+50℃※/温度精度±0.01～0.08deg/ 便利な温度メモリー付/二重安全器付
H-80	高温用高精度型	使用温度範囲10～180℃※/温度精度±0.01～0.5deg/ 微調設定器付/二重安全器付
P-80	100℃運転可能、外部循環型	温度精度±0.1～0.5deg/循環流量可変式/二重安全器付

※室温以下は冷水循環機等を併用



大洋サービス株式会社

本社 千101 東京都千代田区神田佐久間町2-11 ☎03 (861)2151代

東京 ☎03 (861)2151代 埼玉 ☎0489(88)8347代 筑波 ☎0298(52)3481代 富山 ☎0764(22)4484代
名古屋 ☎052(762)9611代 大阪 ☎06 (353)6401代 広島 ☎082(291)2058代 福岡 ☎092(682)1341代

丸善の出版書

医科 生理学展望 原書12版

W. F. Ganong 著 松田幸次郎・市岡正道・東健彦・林秀生・菅野富夫・中村嘉男・佐藤昭夫 訳 B5/定価 6,900円

定評ある生理学の教科書 Review of Medical Physiology, 12th. ed. 原書最新版の完訳。医学・生理学領域における最新の研究成果を豊富に取り上げ、その全貌を貴重な図、写真などによって平易に解説。

最新刊 Lange社 リプリント版

Review of Medical Physiology, 12th ed.

W. F. Ganong 著 B5/定価 3,500円

生化学ハンドブック

井村伸正・大島泰郎・黒川正則・永井克孝
三浦謹一郎・水島昭二 編 A5/定価 13,500円

多岐におよぶ生化学領域の研究・実験に必要な資料・データを、物質編と各論の二編により体系化。物質の物性値をまとめたデータブックとして、また事典として、さらには実験書としての性格を併せもたせ、幅広く生化学領域に対応。

科学歳時記

小山慶太 著
B6/定価 1,600円

ギャッチ・ザ・サイエンス32,000

科学大辞典

国際科学振興財団 編
B5/定価 28,000円

一頁一頁から新しい発見を!

理科年表 61年版

東京天文台 編
A6/定価 980円
机上版 A5/定価 1,900円

丸善

〔出版事業部〕

〒103 東京都中央区日本橋3-9-2 第二丸善ビル

営業 (03) 272-0391
編集 (03) 272-0393

全国 医学・薬学・化学・雑誌広告取扱

本誌広告取扱

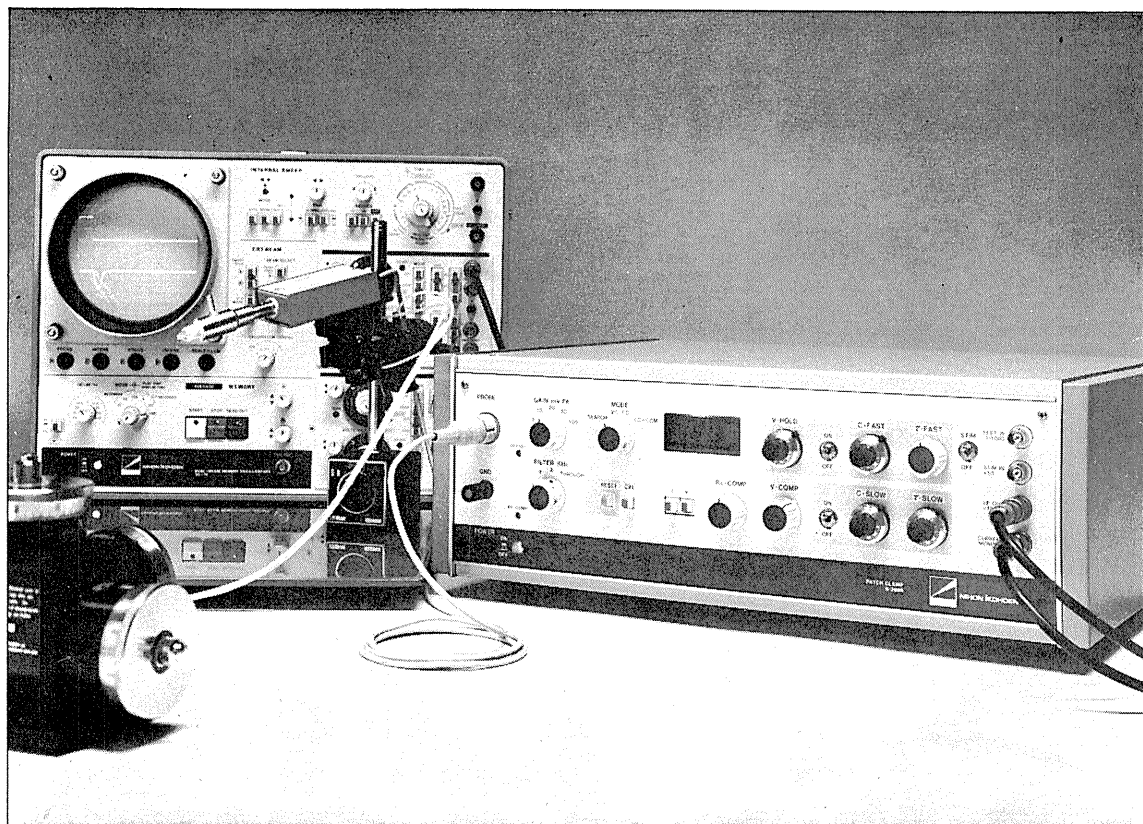
各学会の雑誌、抄録、プログラム及び名簿
等の印刷並に広告掲載のお世話を致します

広告代理店



東京都千代田区神田駿河台2丁目9番地
電話 (292) 6961 (代表)

日本医学広告社



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 ($1/1000$ 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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 48, No. 4 (1986)

Review

YABU, H.: Regulatory Mechanism of Contraction-Relaxation Cycle in Smooth
 Muscle Cells 453

Original

MATOBA, H. and MURAKAMI, N.: A Histochemical Study on Postnatal Growth
 of the Soleus Muscles of Male and Female Mice.....466

昭和六十一年三月二十日印刷

編集兼
 行人

酒

井

敏

夫

東京都文京区本郷三丁目一〇
 日本生理学会

印刷者
 印刷所

山形県鶴岡市山王町一四二四
 三浦経夫
 鶴岡印刷株式会社

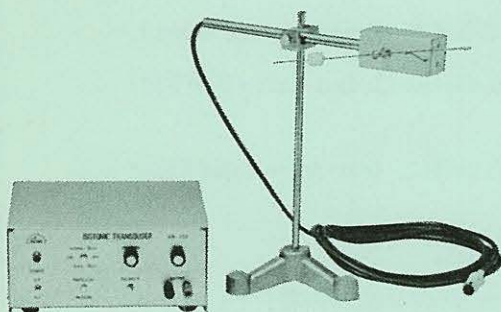
発行所

〒一三
 東京都文京区本郷三丁目一〇
 日本生理学会

電話
 替
 価
 東京八
 三五一
 七八一
 百六二
 円四

KN-259 生体用変位計 PAT.P

トランスジューサーと増幅器からなる，微小変位測定装置です。これまでキモグラフィオン・ヘーベルを用いて行っていた測定を電氣的測定におきかえることにより，取扱いの簡便さ，再現性および信頼性を高めました。



測定範囲	0～50mm (±25mm) (中心軸より100mmの時)
分解能	無限大
最大摩擦トルク	50mg・cm以下
直線性	±3%
出力インピーダンス	5KΩ以下
校正器	10mm 極性切換スイッチ付

理化学器械・基礎医学器械・実験動物飼育機械器具・薬学研究器械・医科器械一般



株式会社

夏目製作所

〒113 東京都文京区湯島2丁目18番6号
 電話 03 (813) 3 2 5 1 (代表)
 FAX 03 (815) 2 0 0 2