

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

48巻 6号 1986

福田篤郎先生を偲んで

総説

内野善生：前庭動眼反射弓の神経機構……………541

原著

永井甲子四郎，須田泰子：カルノシン， β -アラニンの免疫調節作用……………564

永井甲子四郎，須田泰子：ホモカルノシン， γ -アミノ酪酸の免疫調節作用……………572

学会抄録 第221回生理学東京談話会……………580

生理学の広場 「痛みの生理を考える会」10年間の記録……………585

会報 第89回JJP編集委員会議事録……………586

お知らせ JJP別刷料金改訂のお知らせ……………586

第33回生理学中部談話会御案内……………587

山田科学振興財団来日援助申込要領……………587

山田科学振興財団派遣援助申込要領……………588

第18回(昭和61年度)内藤記念科学振興賞受賞候補者の推薦要領……………589

昭和61年度研究助成および海外留学助成等の候補者募集……………589

第3回神経内分泌学ワークショップ……………590

公益信託成茂神経科学研究助成基金昭和61年度助成先の募集について……………590

第1回本間生物リズム賞について……………591

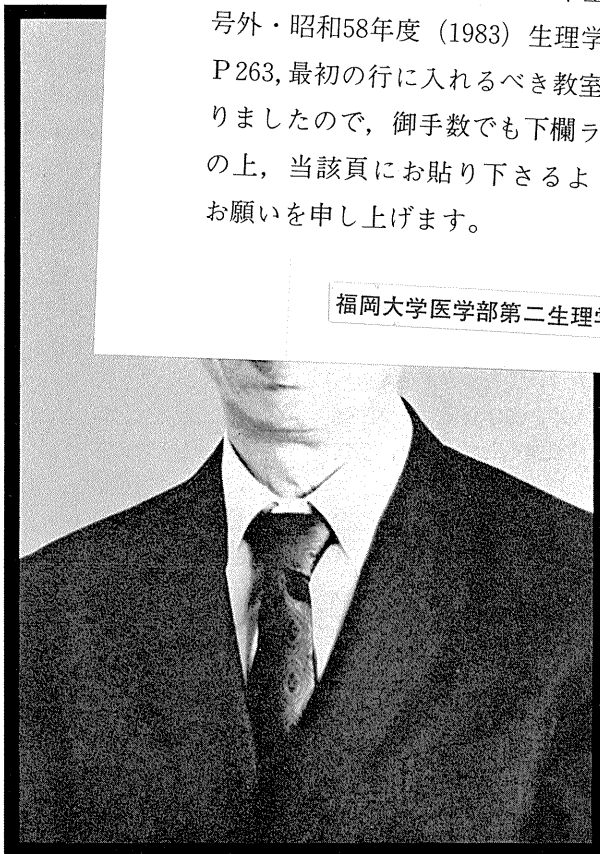
日本生理誌

J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会

昭和59年7月1日発行の「日本生理学雑誌第46巻号外・昭和58年度（1983）生理学論文表題集」のP263,最初の行に入れるべき教室名が脱落しておりましたので、御手数でも下欄ラベルをおはがしの上、当該頁にお貼り下さるよう、お詫びとお願いを申し上げます。

福岡大学医学部第二生理学教室



福田 篤 郎 千葉大学名誉教授略歴

明治45年1月8日	東京都赤坂区青山南町6-5に生まれる	昭和25年10月	理学博士（東京帝国大学）
昭和3年3月	成城高等学校理科乙類卒業	昭和27年10月	千葉大学医学部教授昇任，第二生理学教室勤務
昭和9年3月	東京帝国大学理学部動物学科卒業	昭和32年3月	千葉大学医学部図書分館長併任 33年12月まで
昭和11年3月	東京帝国大学理学部大学院2年修了	昭和38年7月	米国ならびにヨーロッパ諸国に出張，10月30日帰国
昭和15年3月	千葉医科大学卒業	昭和47年10月	病気により休職
昭和15年3月	千葉医科大学副手 生理学教室勤務	昭和50年10月	退官
昭和15年7月	千葉医科大学付属医学専門学校講師併任	昭和50年10月	千葉大学名誉教授
昭和17年1月	千葉医科大学助教授昇任	昭和59年11月	勲三等旭日中綬章受賞
昭和17年7月	医学博士（千葉医科大学）	昭和61年4月21日	腎不全のため逝去 正四位に叙せられる



福田 篤 郎 千葉大学名誉教授略歴

明治45年1月8日	東京都赤坂区青山南町6-5に生まれる	昭和25年10月	理学博士 (東京帝国大学)
昭和3年3月	成城高等学校理科乙類卒業	昭和27年10月	千葉大学医学部教授昇任, 第二生理学教室勤務
昭和9年3月	東京帝国大学理学部動物学科卒業	昭和32年3月	千葉大学医学部図書館長併任 33年12月まで
昭和11年3月	東京帝国大学理学部大学院2年修了	昭和38年7月	米国ならびにヨーロッパ諸国に出張, 10月30日帰国
昭和15年3月	千葉医科大学卒業	昭和47年10月	病気により休職
昭和15年3月	千葉医科大学副手 生理学教室勤務	昭和50年10月	退官
昭和15年7月	千葉医科大学付属医学専門学校講師併任	昭和50年10月	千葉大学名誉教授
昭和17年1月	千葉医科大学助教授昇任	昭和59年11月	勲三等旭日中綬章受賞
昭和17年7月	医学博士 (千葉医科大学)	昭和61年4月21日	腎不全のため逝去 正四位に叙せられる

福田篤郎先生を偲んで

福田篤郎先生は明治45年(1912)1月8日、東京に産婦人科医の長男として生をうけられ、昭和3年3月、東京高等師範付属中学校、同6年3月、成城高等学校理科乙類、同9年3月、東京帝国大学理学部動物学科を卒業、さらに同大学理学部大学院へと進学されました。しかし、2年次修了の後、いったん医師として家業を継ぐことを決心し、千葉医科大学に入学、昭和15年3月に卒業されました。その間も生物学、基礎医学に対する興味は絶えることなく、医科大学卒業後直ちに生理学教室に入局され、副手、助手を経て、2年後の昭和17年1月には早くも助教授へと昇進され、独立の研究者としての歩みを始められました。

先生の研究生活の始めは、カエルの皮膚膜の電位測定に関するものでした。膜電位の変化がカリウム、クロール、その他の陰イオンの置換により影響を受けることを見いだされました。今日のイオン説を裏付ける先駆的発見であったと回顧されています。

しかし、昭和20年7月7日、千葉市を襲った大空襲で研究室の機器がすべて焼失してしまいました。ここにおいて、先生は一大決心の下に労働生理学を中心とする応用生理学へと研究の方向を転換されました。

昭和27年10月、第二生理学講座の主任教授に昇任されたころよりとくに活発に、主として労働と高血圧の関連に着目され、農村の高血圧多発地帯である秋田、千葉、長野、山梨の諸県において、わが国では初めての大規模な組織的集団検診を実施されました。この成果は昭和34年、日本医学会総会のシンポジウム「高血圧の成因」に「高血圧の疫学」として報告され、今日でも斯界において高く評価されています。

昭和36年ごろよりフィールドワークから研究室内での実験的研究に方向を転換されました。副腎を中心にしたストレスの生理学、副腎欠損とストレスの関係から、種々の実験的ショックの成因機序の解明に努力されました。これらの一連の研究成果は、雑誌 Nature を始めとして英文で発表され、国際的にも高い評価を

受けられました。昭和49年には、米国において創刊された国際専門誌 *Circulatory shock* の編集委員として推薦されるに至りました。

学会においては、昭和39年千葉大学医学部で故鈴木正夫教授とともに当番幹事として、第41回日本生理学会を主催されました。また、昭和38年より日本の生理学会関係者の総力をあげて刊行を企画された「生理学大系」の第8巻「内分泌」の執筆編集の責任を果たされました。

学校、教室での先生は常に明朗、率直で、その信ずる所に邁進され、一度アイデアを得るや教室の先頭に立って研究を推進され、多くの画期的業績を完成されました。

この間、昭和43年ごろよりようやく激しさを加えてきた大学紛争の嵐の中で、福田教授は事態収拾のため、持ち前の一本気の性格から心労を重ねられる日が続きました。昭和44年11月、突然脳溢血の発作におそわれ緊急入院されました。発作は二度におよび、一時はまったく絶望とも思われましたが、子息康一郎君(現教室助教授)ら関係者一同の献身的な加療により一命をとりとめられました。しかし、ついに教室主任として再起されることが不可能となり、昭和47年10月休職、同50年9月、停年まで一年半を残して63才で退官されました。

その後病状に一進一退はあったものの、おおむね小康状態が続き、とくに昭和59年11月の叙勲にさいしては、車椅子ながら授与式に出席されるくらいお元気でした。しかし、昨年春、嚥下性肺炎で緊急入院をされて以来、しばしば入退院を繰り返され、ついに昭和61年4月21日午後9時半、腎不全のため、多くの関係者に見守られながら静かに永眠されました。発病以来、実に17年におよぶ闘病生活でした。つつしんでご冥福をお祈りする次第であります。

(本田良行記)

前庭動眼反射弓の神経機構

内野善生

(杏林大学医学部第一生理学教室)

Neuronal organization of the elementary vestibulo-ocular reflex arc.

Yoshio UCHINO (*Department of Physiology, Kyorin University School of Medicine, Shinkawa 6-20-2, Mitaka-shi Tokyo 181, Japan*)

I. 歴史的背景

前庭(半規管)動眼反射は頭部を回転したとき半規管受容器に加わる角加速度が刺激となり眼球が頭部回転と逆方向に回る反射である。この反射は頭が動いても視線を空間内で一定に保ち、網膜上の像を固定し、視覚情報を正しく中枢に伝える役割をになっている。たとえば、部屋の中の角のハチが視野に入ったとしよう、中心視するため眼がハチのほうに向き、次いで頭もハチの方向に回転する。この頭部回転により引き起こされる前庭動眼反射は眼球運動にブレーキをかけることになる。もしこのブレーキがなければ視線はハチより行き過ぎた所に向かってしまうことになる。このような眼球と頭部の協調運動にも前庭動眼反射は重要である⁸³⁾⁹⁷⁾。この前庭動眼反射の基本的神経回路網は3ニューロン弓であることはCajal⁸⁾, Lorente de Nó⁵⁶⁾, Ranson⁶⁹⁾, など主に形態学的手法により明らかとなった。生理学的手法では外転神経運動細胞から細胞内記録し、前庭神経を電気刺激し短潜時のシナプス電位を記録することで3ニューロン弓の存在が明確となった⁴⁾。この前庭動眼反射は刺激された半規管と同一平面で起こることはネコ¹⁰⁾¹⁷⁾⁸¹⁾, イヌ⁸¹⁾, ウサギ⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁷⁹⁾, サル⁷⁹⁾, ヒト⁵⁰⁾で明らかとなっている。このような結論を導くに重要な研究はSzentagothai⁸¹⁾より発表された(図1)。彼は半規管を個別に刺激するため、細いガラス管を図1のように単一半規管に挿入し、ガラス管内の生理的食塩に圧力を加えることで膨大部方向への内リンパ流を起こさ

せた。この刺激で興奮性反応を示した外眼筋は図1bのようになり、内側縦束の破壊によりこれらの基本的反射活動は消失する。この研究はこれ以後行われる半規管神経個別電気刺激法による結果とよく一致し先駆的の仕事となった。Fluur¹⁷⁾やCohenら¹⁰⁾は半規管神経を個別に電気刺激し興奮性の主結合、副結合をネコで明らかにすると同時にサル・ウサギの眼球運動の形式を明らかにした⁷⁹⁾。

図2はネコの結果である。主結合はSzentagothai⁸¹⁾の結果とよく一致している。半規管神経刺激により引き起こされる抑制性反射弓について、Itoら⁴⁵⁾は自発性筋興奮の減少に伴うslow muscle potentialを指標にし抑制性反射弓を明らかにした。図1, 2に示した興奮性主結合の拮抗筋にslow muscle potentialが出現し抑制性結合のパターンが明らかとなった。ネコとウサギの主結合は興奮性も抑制性も同じである。

前庭核細胞と外眼筋運動細胞とのシナプス結合について、Shimazuと協同研究者により初めて記録され、図3はその結果である⁴⁾。図3-Cが結論であり、前庭神経を電気刺激すると2シナプス性IPSP(B₁)が前庭神経核を刺激すると単シナプス性IPSP(B₂)が刺激と同側の外転神経運動細胞に出現した。対側の前庭神経刺激により2シナプス性EPSP(A₁)が、対側の前庭核からは単シナプス性EPSP(A₂)が出現した。

1970年代前半、前庭神経系の神経機構の解明に努力していたいくつかの研究グループは以下のように研究の目標を発展させた。Shimazuと協同研究者は前庭性眼振を用い眼球のリズム運動の神経機構の解明へ、Itoとその協同研究者

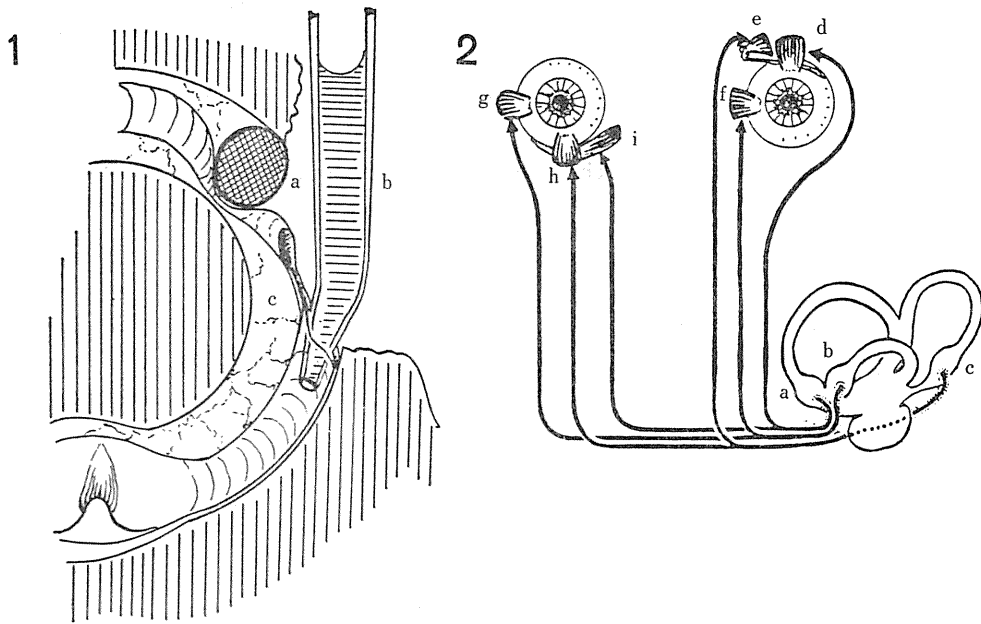


図1. [1] はガラスカニューレの位置を示した図であり、膨大部と反対側に小さなワックスをつめ込む(a)、膨大部側へカニューレを挿入し(b)、内リンパ流をつくり有毛細胞を刺激する。(c)は外リンパ腔。[2] は3半規管と外眼筋との基本的結合を模式的に示したものである。前垂直半規管aは同側上直筋dと対側下斜筋iに、水平半規管bは同側内直筋fを対側外直筋gに、後半規管cは同側上斜筋eと対側下直筋hに3ニューロン弓を基本とした結合をしている(Szentagothai⁸¹⁾を一部改変した)。

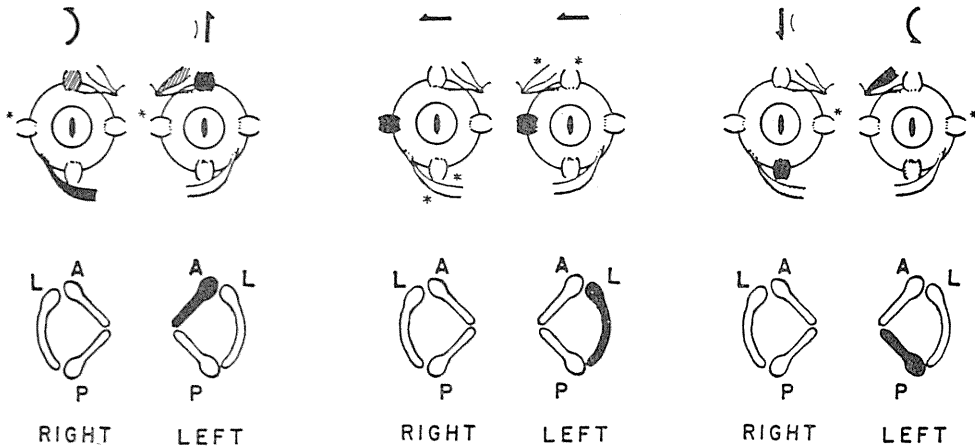


図2. 前半規管神経(左)、水平半規管神経(中央)、後半規管神経(右)を電気刺激したとき発生する眼球運動のパターンを模式的に示した図。Aは前、Lは水平、Pは後半規管を示す。主興奮を示す筋は黒くぬりつぶされ、協同収縮を示す筋は斜線を弱い協同収縮を示す筋には星印をした(Cohen, Suzuki, Bender¹⁰⁾)。

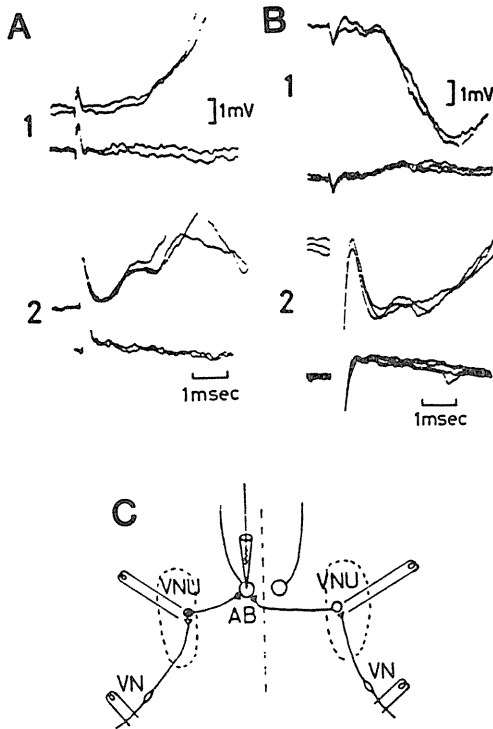


図3. 外転神経核運動細胞からの細胞内記録. 対側前庭神経刺激により発生した2シナプス性 EPSP (A₁) と対側前庭神経核刺激により発生した単シナプス性 EPSP (A₂) と同側前庭神経刺激により発生した2シナプス性 IPSP (B₁) と同側前庭神経核刺激により発生した単シナプス性 IPSP (B₂) を示してある. C は実験方法と結果を模式的に示したもの (Baker, Mano, Shimazu⁴⁹ の一部改変).

は前庭動眼反射弓に対する小脳の制御機構と小脳のもつ可塑性の研究へ、Baker らは舌下神経前位核の機能と前庭核ニューロンの軸索分枝様式を HRP (horscradish peroxidase) 軸索内注入でしらべ、Precht らは前庭系と上丘・小脳・視性眼振の神経機構の解析へ、Highstein らは外転・動眼神経核内介在ニューロンの性質や前庭上核細胞の神経機構の解析に主研究目標を移していった。われわれは外眼筋運動細胞すべてを逆行性に同定し、Suzuki ら⁸⁰⁾ の方法で3半規管を個別に刺激し前庭動眼反射弓の神経回路網の解析、前庭動眼細胞 (前庭核細胞の内、外眼筋運動ニューロンプールに軸索をのぼす細胞) の軸索分枝様式と標的運動細胞とのシナプス結合、垂直半規管系と水平半規管系中継細胞の軸

索分枝様式の差、これら前庭核中継細胞の生後発達、前半規管入力を受ける新しい興奮性前庭動眼細胞の発見とこれら前庭動眼細胞の脊髄運動細胞に対する支配様式を遅々ではあるが発展させた。次の章ではわれわれの用いた方法論とその問題点を整理する。

II. 方法上の問題点

[半規管神経個別刺激法]

温血動物の迷路は3つの半規管と2つの耳石器からなる。半規管は回転角加速度、耳石器は直線加速度に応答する。半規管を個別に自然刺激する方法は刺激する半規管以外の内リンパ流を機械的に止め、回転刺激する方法があるが、神経回路網の解析には必ずしも最適ではない。古くは Ewald¹²⁾ が細いカニューレに接続した pneumatic hammar で、Lorente de No⁵⁵⁾ が hot needle で、Szentágothai⁸¹⁾ が図1に示したごとくカニューレを半規管に挿入し、単一受容器の刺激をした。電気刺激も多くの研究者によりこころみられたが Suzuki ら⁸⁰⁾ によりその方法論が確立され、われわれもこの刺激方法を用い前庭眼反射弓の神経回路網の解析を行なった。成ネコを用い麻酔はケタラル (50 mg/kg 筋注) あるいはネプタール (35 mg/kg 腹腔内注) とした。ななめ腹側から正門窓印門窓に到達し、直下の顔面神経を切除すると同神経直下の骨が周囲の骨に比し黒くみえる。これが前・水平半規管膨大部で、ここに穴を開け前 (ACN)・水平 (HCN) 半規管神経を個別に刺激した。後半規管神経 (PCN) は正門窓の尾側に穴を開け刺激電極を刺入した。電極を深く挿入せず膨大部の骨を内部より刺激するように骨の裏をはわせると半規管神経を個別に刺激しやすい。刺激電極は 50~100 μm のテフロン被覆したステンレス線をはり合わせ、先端を切りそろえたものを使用した。個々の膨大部神経が正確に刺激されているかは 0.2 ms の方形波を 300~400 Hz で 30発刺激し、誘発される眼球運動の性質により決定した。図2は正しく刺激されたときの眼球運動の例である。刺激の強度は前庭神経刺激時

前庭核内に発生する N_1 波⁷⁵⁾ の閾値の倍数で表す ($\times N_1 T$)。 N_1 閾値は普通 $30 \mu A$ 以下であった。

前庭核細胞が前・水平・後いずれの半規管入力を受けるかを決定する場合、ある単一半規管からのみに応答し、ほかから応答しなければ入力決定は容易である。ACN と HCN は接近しているため、毎回の実験で両神経を正しく分離刺激することは困難である。また細い前庭一次求心性線維まですべてを電気刺激するには N_1 閾値の 5 倍程度の刺激強度が必要であり⁷⁶⁾⁹⁰⁾、この強度では他の半規管神経へ電流滑走している危険性が大きい。

前庭動眼細胞が 2 つ以上の半規管神経刺激に応答した場合、個々の半規管神経の標的運動ニューロンプールを逆行性に刺激することが有効な方法である。外眼筋運動ニューロンプールの同定は眼窩内で外眼筋支配神経を双極性に刺激し、運動細胞の逆行性発射による陰性細胞外電場電位を指標にした。ACN 入力を受ける中継細胞であれば上直筋あるいは下直筋の運動ニューロンプールから、HCN 入力を受けるニューロンであれば外転神経核あるいは内直筋運動ニューロンプールから逆行性に応答するはずである。このように順向性と逆行性刺激を組み合わせることが細胞の同定には欠かせない方法である。

[インパルス・PSP 相関法, Spike-triggered averaging technique]

インパルス・PSP 相関法は脊髄神経機構の解析で初めて導入された⁴⁷⁾⁶²⁾。その後中枢神経系とくに単シナプス結合のある神経回路網の解析に応用されてきた。われわれも前庭核細胞と外眼筋運動細胞とのあいだのシナプス結合の直接的証拠を得るためこの方法を用いたが、この方法の問題点を指摘する。半規管入力様式が決定した中継細胞の標的外眼筋運動ニューロンプールを電気刺激し逆行性発射する前庭核細胞をトリガニューロンとする。低閾値で逆行性発射することは必要であるがそれだけでは十分でない。刺激部位の移動に伴い逆行性発射潜時が異なることが望ましい。このことは運動ニューロ

ンプール内で、トリガニューロン軸索が細かく軸索分枝し、標的細胞とシナプス結合している可能性が高いからである。トリガニューロンの細胞外スパイク電位をディスクリミネータに入力し、その出力で加算器を駆動する。トリガニューロンの発射レベルはダブルバレル電極の片方につめた $1 M Na glutamate$ を通電注入することにより調節する。この場合、細胞外記録したトリガニューロンの振幅が減少することが常である。このことは周囲の細胞との分離が悪くなることを意味する。そのためトリガニューロンは振幅の大きな安定して記録できる細胞を選ぶべきである。トリガニューロンが標的運動細胞に発生する unitary EPSP あるいは unitary IPSP の振幅は普通数 $10 \mu V$ と小さい。平均加算中もし記録している細胞が興奮し活動電位を発生すると unitary PSP に比してはるかに大きな膜電位変化をもたらすことになり、unitary PSP の解析は意味がなくなる。そのため記録細胞の膜電位の連続記録が必要となる。また記録中各種ノイズが入りやすく平均加算を 2, 3 度繰り返す、同様な unitary PSP を記録することが望ましい。このような問題を克服した後の unitary PSP の記録はトリガニューロンと標的運動細胞との直接シナプス結合の証拠となる。

Ⅲ. 半規管系一次求心性線維の前庭核内投射様式

前庭一次求心性線維を破壊すると、変性線維終末は前庭上核、内側核、下核、外側核腹側に出現する⁷⁾⁵²⁾⁹⁶⁾ほか、小脳、外転神経核とその外側部網様体、Group Y、副楔状束核の吻外側部網様体へも投射する⁵¹⁾⁵⁴⁾。これらの仕事は半規管系、耳右器系の区別をせず投射部位をしらべたものである。個々の受容器に由来する前庭一次求心性線維の投射についてネコ²²⁾とサル⁷⁸⁾の仕事がある。ACN と HCN は前庭神経節の吻側に、PCN は尾側に位置することを利用し、それぞれの部位を選択的に破壊した。それによると半規管由来の線維は外側核の外側で上行枝と下行枝にわかれ、ACN と HCN の上行枝はおも

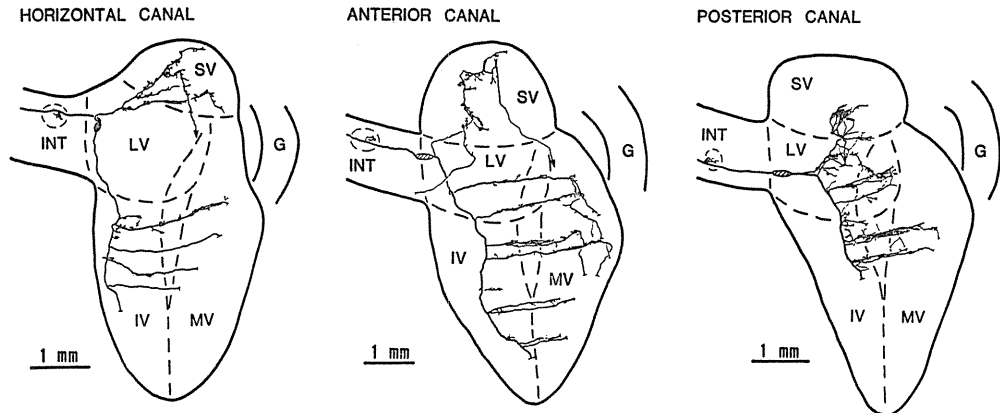


図4. 水平(左)前(中央)後(右)半規管系単一次求心性線維の軸索分枝を再構成した左側前庭神経核背腹方向図. HRP 注入部は斜線で, 小脳へ向かう軸索は矢印 (Mannen, Sasaki, Ishizuka⁵⁷⁾一部改変).

に上核吻の側へ, PCN はおもに上核尾側中央に終止する. 下行枝は ACN, PCN, HCN とも下核を下行し, 下核と内側核のおもに腹側に終止する. 最近自然刺激あるいは選択的電気刺激で入力受容器を同定した単一次求心性線維に HRP を注入し, 走行と投射部位がしらべられている³⁰⁾⁵⁷⁾. 図4はその結果で, 1本の軸索側枝を前庭神経内カハル間質核に出したあと, 外側核腹外側部で上行枝, 下行枝にわかれる. ACN と HCN 上行核は上核すべてに, PCN は上核尾側中央に投射する. 下行枝は下核腹外側を下行し, 数本の側枝を内側核に直角に出す. ACN の側枝が広く下核と内側核をおおうのに対し, PCN のそれは比較的限局している. HCN は ACN と PCN の中間に位いする. HCN は発射様式を異にする2種が区別されるが¹³⁾¹⁶⁾²⁶⁾²⁷⁾⁸⁴⁾⁹⁹⁾形態的にも両者には差がみられた⁷¹⁾. 自発発射間隔が規則的な線維は終末分枝の分枝間隔が短く, せまい領域に分布し通過型ブトンに富む. 不規則な発射パターンを示す線維は終末分枝の間隔が長く, やや広い領域に少量の終末を分布し通過型ブトンは少ない⁷¹⁾.

IV. 前庭神経核細胞の軸索分枝様式

1. 前半規管系興奮性反射弓

ACN を電気刺激し外眼筋運動細胞に発生した PSP のパタン, 潜時, 閾値, 細胞数, 使用

したネコの数についての結果が表1にまとめてある⁹³⁾. ACN を刺激すると記録したすべての対側上直筋(SR)(33/33), 対側下斜筋(IO)(52/52)運動細胞と, 21%(8/38)の同側 SR 運動細胞に2シナプス性 EPSP が発生し, 他の外眼筋運動細胞からはみるべき EPSP は発生しなかった. ACN 入力をうける中継細胞の存在部位と経路を決定する目的で MLF と結合腕を含む脳幹の切断または伝導路を微小電流刺激した. この中継細胞は2群あり, 1群は下核と内側核に⁸⁸⁾, もう1群はウサギ¹⁰⁰⁾で明らかな上核背側部にあった³⁶⁾. 前者の中継細胞は下核と内側核とも吻腹側に多く, この群の軸索は対側 MLF を上行する.

図5は下核内側にあり対側 MLF に軸索をのばす細胞の分枝様式を知るため動眼神経核内を微小電流刺激したときの結果である. SR・IO 運動ニューロンプールを点線で示してあり両核の腹側に MLF が位置する. この中継細胞は ACN 刺激により単シナプス性に応答しダブルスパイクを発生し, SR・IO 運動ニューロンプール刺激による逆行性スパイクが順向性スパイクによりブロックされ, 同一の細胞であることがわかる (図5B1, 2, 3). この図の丸の大きさは逆行性発射の刺激閾値を表し, 数字は逆行性発射の潜時である. 対側の MLF から潜時 0.5 ms, 閾値 5 μ A 以下で応答し, IO・SR 運動ニュー

表1. ACN, PCN 刺激時外眼筋運動ニューロンに発生するシナプス電位のパターンと記録した運動ニューロンの数, 閾値, 使用したネコ数, 潜時を示す Uchino, Suzuki, Watanabe⁹³⁾.

		SR	IR	SO	IO	LR	MR
i-ACN	Pattern	EPSP	IPSP	IPSP	NO	NO	NO
	No. of cells	8/38	32/32	58/58	30/30	23/23	28/28
	Threshold($\times N_1T$)	2.2	1.1	1.2			
	No. of cats	11	7	9	7	5	6
	Mean latency, \pm S. D.	1.6 \pm 0.2	1.6 \pm 0.3	1.6 \pm 0.2			
c-ACN	Pattern	EPSP	IPSP	NO	EPSP	NO	NO
	No. of cells	33/33	53/55	33/35	52/52	17/17	25/25
	Threshold($\times N_1T$)	1.1	1.5		1.1		
	No. of cats	7	12	10	12	4	6
	Mean latency, \pm S. D.	1.6 \pm 0.2	1.9 \pm 0.3		1.5 \pm 0.3		
i-PCN	Pattern	IPSP	EPSP	NO	IPSP	NO	NO
	No. of cells	52/52	19/26	32/32	54/54	18/18	16/16
	Threshold($\times N_1T$)	1.3	1.1		1.3		
	No. of cats	10	5	7	11	3	3
	Mean latency, \pm S. D.	1.6 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2		1.6 \pm 0.2		
c-PCN	Pattern	IPSP	EPSP	EPSP	IPSP	NO	NO
	No. of cells	41/47	33/33	30/30	12/46	13/13	17/17
	Threshold($\times N_1T$)	1.5	1.2	1.3	1.3		
	No. of cats	11	9	7	8	2	3
	Mean latency, \pm S. D.	1.7 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.7 \pm 0.3		

ーロンプールからは0.6と0.7msで発射している。この方法でしらべたところ、ACN入力をうける4個中3個の前庭動眼細胞が、IO・SR両核に軸索分枝していた。そこで分岐した軸索側枝が異なる運動細胞にシナプス結合しているかどうかの直接的証拠を得るため Spike-triggered averaging 法でしらべた⁸⁷⁾。

図6-3, 4はACN刺激で発射したスパイクがIO運動ニューロンプール刺激による逆行性スパイクをブロックしている。この単一前庭動眼細胞がIOとSR両運動細胞に発生したunitary EPSPを図6-1, 2に記してある。この中継細胞は記録した2/3個のIOと2/3個のSR運動細胞にunitary EPSPを発生した。他の2個の中継細胞も約半数の標的運動細胞にunitary EPSPを発生した。これらの前庭動眼細胞は下核あるいは下核と内側核の境界にあった。残りの2個の中継細胞は標的運動ニューロンプール

から逆行性に発射したが目的とする運動細胞とシナプス結合している証拠は得られなかった。単一G1a線維はすべての同名筋運動細胞とシナプス結合しているが⁶²⁾、異名筋運動細胞になると支配比は低くなる⁷³⁾。前庭動眼細胞の支配比は興奮性のもも後述する抑制性細胞の場合も約30%であった。ACNを電気刺激すると21%の同側SR運動細胞にも2シナプス性EPSPが発生するが⁹³⁾、いままで述べてきた対側IO・SR両運動細胞にシナプス結合した単一中継細胞が同側のSR運動細胞も支配している証拠はまだない。しかしHRP軸索内注入により得られたこの中継細胞の軸索側枝の豊富さからみて²⁰⁾²⁸⁾²⁹⁾⁶⁰⁾単一前庭動眼細胞が両側のSR運動細胞を支配する可能性が高い。

ACN入力をうけるもう一群の興奮性前庭動眼細胞は上核背側にある³⁶⁾¹⁰⁰⁾。この中継細胞の軸索はネコの結合腕の直下を通り(図7D)、腹

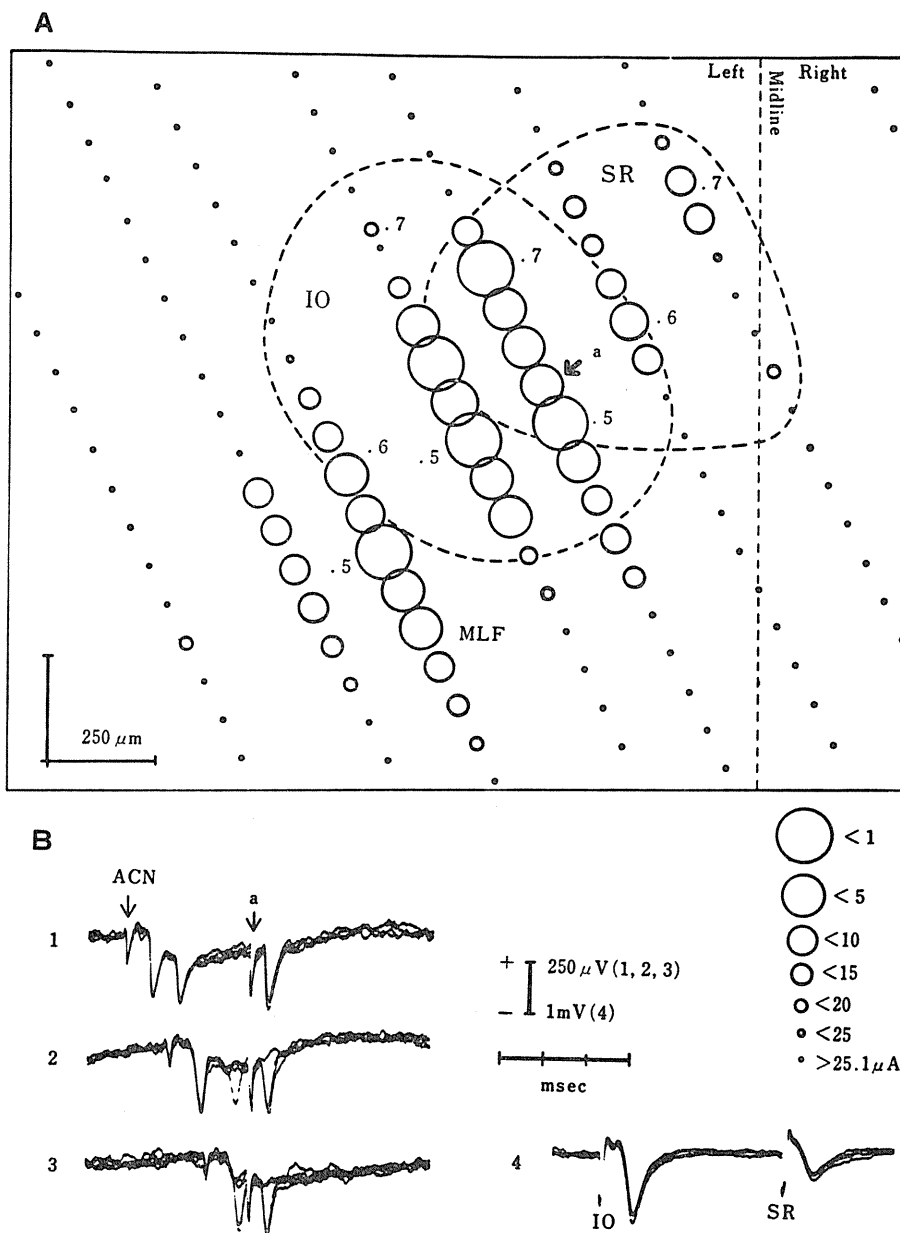


図5. ACN 入力を受ける右前庭神経核内前庭動眼細胞の逆行性応答を起こした部位を示す。刺激はガラス微小電極を使用し23回の刺激を再構成した図の一部。応答閾値を丸で、逆行性スパイクの潜時を数字で示してあり、閾値の低い部分は、左 MLF, 左 SR・IO 運動ニューロンプールにあった。潜時の計測には発火閾値の1.2~1.3 倍の刺激強度を使用した。この前庭動眼細胞は同側 ACN 刺激で2回発火し(B₁), a 点刺激による逆行性スパイク(B₁), 2 発目のスパイク(2.4×N₁T)によりブロックしている(B₂)。B₃ は刺激間隔を 0.9 ms とし、強度を 1.3×N₁T としたとき N₁ 波上に発生したスパイクにより逆行性スパイクがブロックしている。B₄ は同側 IO・対側 SR 神経刺激による逆行性電場電位を a 点で記録したもの。Uchino, Hirai, Suzuki⁸⁷⁾ (1982).

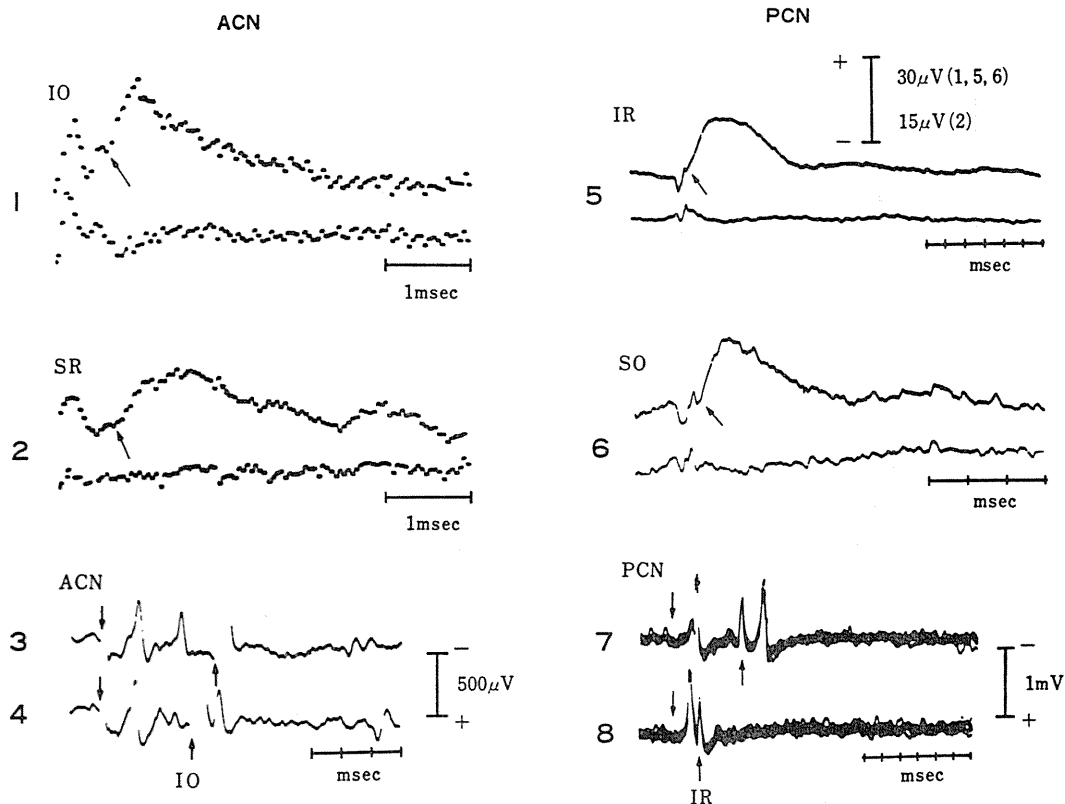


図6. 単一前庭動眼細胞の活動により異なる標的運動ニューロンに発生した unitary EPSP を示す. 3と4は ACN 刺激による応答と IO 運動ニューロンプール刺激による逆行性応答を示し, 3で衝突している. この前庭動眼細胞が対側 IO 運動ニューロン(1)と対側 SR 運動ニューロン(2)に unitary EPSP を発生させた. この前庭動眼細胞は下核にあった. 7と8は PCN $1.8 \times N_2T$ 刺激による応答と IR 運動ニューロンプール刺激で発生した逆行性スパイクを示し, 8は衝突している. この前庭動眼細胞が対側 IR 運動(5)と対側 SO 運動ニューロン(6)に unitary EPSP を発生させた. このニューロンは内側核と下核の境界にあった. 1, 2, 5, 6の上の記録が細胞内, 下の記録が細胞外で, 斜め矢印は EPSP の発生時点を示す. すべての記録は 290~3,500 回の加算平均による. Uchino, Hirai, Suzuki⁸⁷⁾(1982).

内側深部の網様体を通して (図 7 C) 脚間核の外側に達し (図 7 B), 交叉し動眼神経レベルで MLF に入り, 標的運動ニューロンプールに投射する (図 7 A). 上核を刺激するとこの細胞群による単シナプス性 EPSP が標的運動細胞に発生する⁸⁶⁾. この中継細胞はウサギでしらべられている結合腕を通る群¹⁰⁰⁾とは異なり新しい前庭動眼反射弓であり最近 HRP 法でも存在が確認された⁹⁾. このニューロンが SR・IO 両運動細胞とシナプス結合しているかどうかは不明であるが, MLF を通る群と機能的差があり後述する.

2. 前半規管系抑制性反射弓

ACN を電気刺激すると, 同側上斜筋(SO)と下直筋(IR)運動細胞すべてと対側 IR 運動細胞(53/55)に 2 シナプス性 IPSP が発生した (表 1). IR 運動細胞に発生した同側性 IPSP の振幅は刺激強度が同じであれば対側性 IPSP より大きい⁹⁸⁾. この中継細胞は上核にあり⁸¹⁾⁸²⁾, 軸索は同側 MLF 外翼を上行し同側滑車神経核と両側動眼神経核に投射する²³⁾⁶¹⁾⁸²⁾. この結果はウサギの抑制性反射弓の実験結果と同様である⁴⁵⁾.

ACN 入力をうける単一抑制性中継細胞が軸

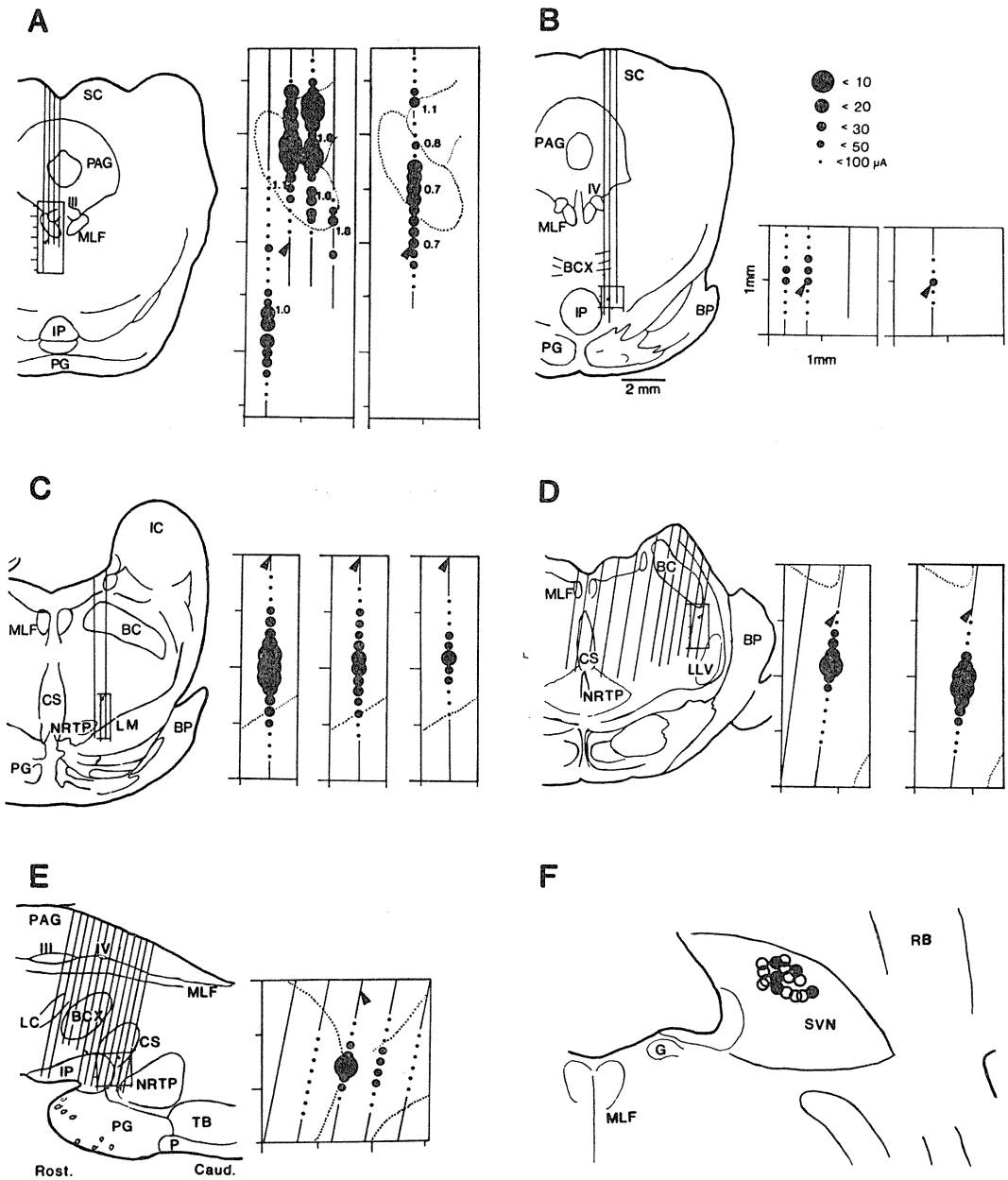


図7. ACN刺激に反応し対側動眼神経核へ投射する前庭上核細胞の上行路の電気刺激法による検索。A~D: 動眼神経核-前庭神経核間の4つのレベルでの脳幹横断面図。E: 正中部近傍での縦断面での検索を示す。四角で囲まれた領域は各断面および近接する断面において100 μ A以下で逆行性応答を誘発した部位を示す。F: 検索した細胞の存在部位; 前半規管刺激によりそれぞれ単(○), 多(●)シナプス性に反応した細胞。

BC: brachium conjunctivum 結合腕

BCX: decussation of the brachium conjunctivum 結合腕交叉

BP: brachium pontis 橋腕

CS: superior central nucleus 縫線核の中心上核

G=Genu: genu nervi facialis 顔面神経膝

- IC : inferior colliculus 下丘
- INC : interstitial nucleus of Cajal カハル間質核
- LC : central linear nucleus 中心線状核
- LLV : ventral nucleus of the lateral lemniscus 外側網帯腹側核
- LM : medial lemniscus 内側網帯
- MLF : medial longitudinal fasciculus 内側縦束
- NRTP : nucleus reticularis tegmenti pontis 橋被蓋網様核
- P : pyramidal tract 錐体路
- PAG : periaqueductal gray 中心灰白質
- PG : pontine gray 橋底部
- RB : restiform body 下小脳脚
- SVN : superior vestibular nucleus 前庭上核
- SC : superior colliculus 上丘
- TB : trapezoid body 台形体
- III : oculomotor nuclei 動眼神経核
- IV : trochlear nucleus 滑車神経核

Hirai, Uchino³⁶⁾.

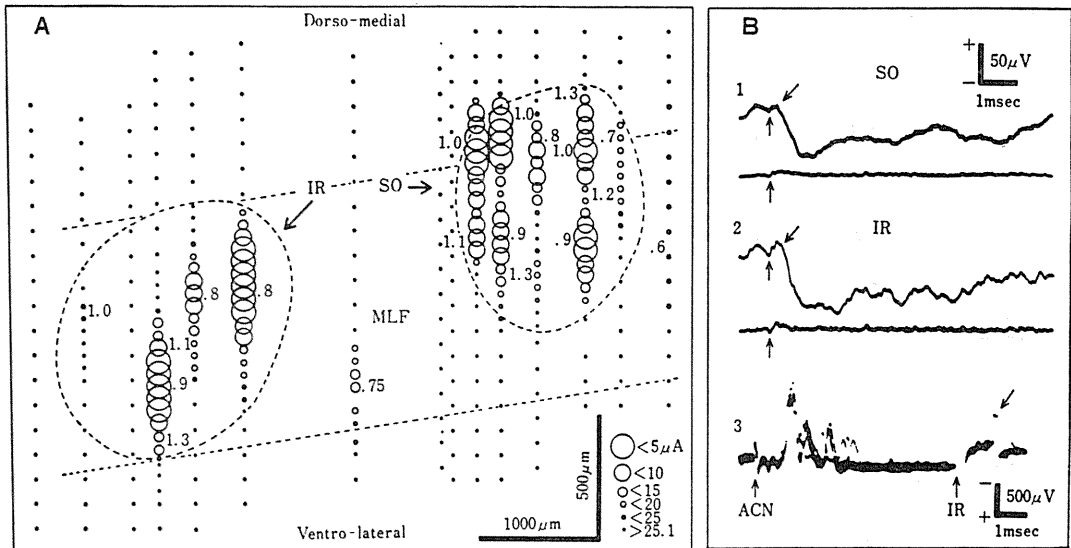


図8. AはACN入力をうける前庭動眼細胞の逆行性応答に効果のあった部位の側面図(第Ⅲ・Ⅳ神経核). BはACN入力をうける(B₃)抑制性単一前庭動眼細胞がSO運動細胞(B₁)とIR運動細胞(B₂)に発生したunitary IPSPを示す. B₁は440回, B₂は300回加算平均. B₂の上向き矢印は抑制性前庭動眼細胞のシナプス前スパイクで, 斜め矢印はIPSPの始まり. 図内の説明は図5, 6に準ずる. Uchino, Suzuki⁹¹⁾(1983).

索分岐しSO・IR両運動細胞にシナプス結合する証拠を図8に示す⁹¹⁾. 逆行性発射閾値の低い部位が同側SO・IR運動ニューロンプールにあり, 両核からの発射潜時が主軸索刺激に比して大幅に遅くなっている. 7個中5個がこのような結果を示し, その内2個は対側のIR運動ニューロンプールまで軸索をのぼしていた. 図8-1, 2が単一抑制性前庭動眼細胞により惹起さ

れた典型的unitary IPSPである. この中継細胞は上核にありACN刺激により単・多シナプス性に応答した(図8-3). 図8B-1はSO運動細胞に発生したunitary IPSPで440回の加算平均である. 図8B-2はIR運動細胞に発生したunitary IPSPで振幅はそれぞれ約60 μV で, peak timeは0.6msであった. 抑制性前庭動眼細胞の軸索の活動電位が上向き矢印で, 斜め

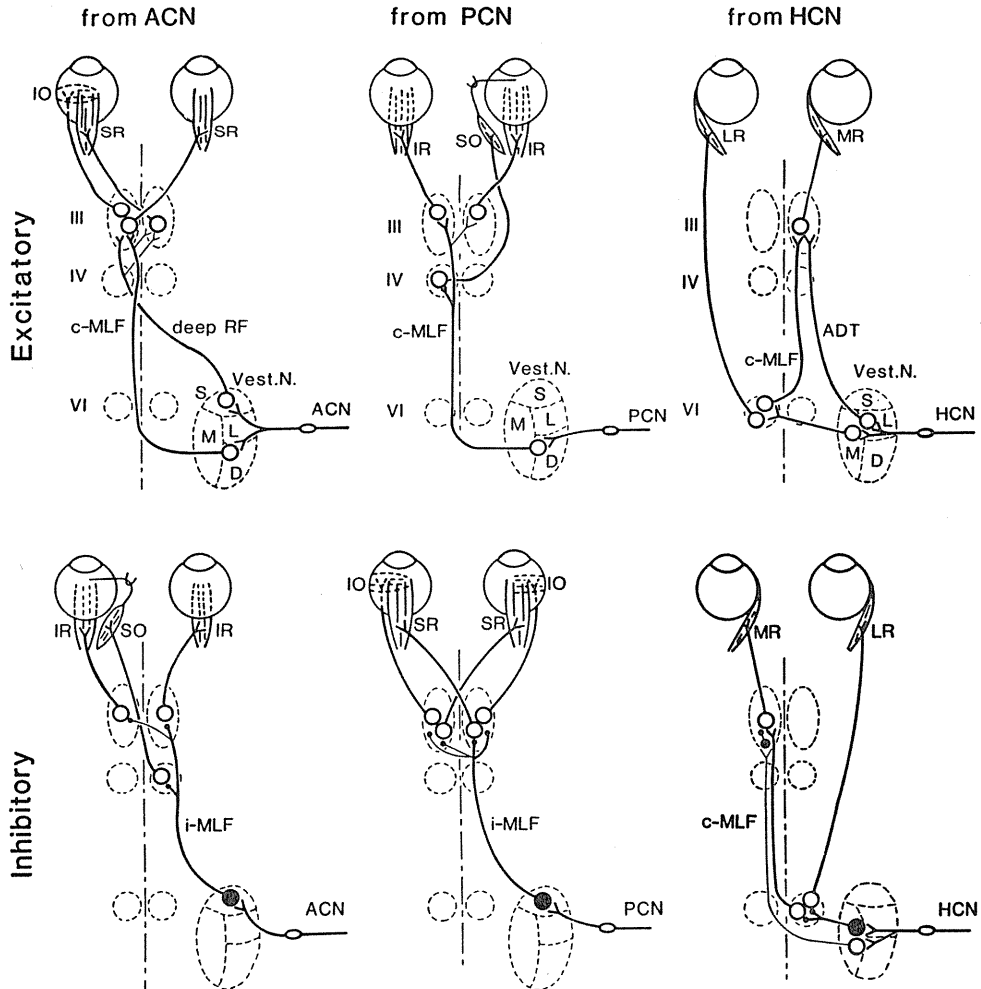


図9. 半規管(前庭)動眼反射弓の模式図(ネコ). 上段は興奮性(excitatory), 下段は抑制性(inhibitory)反射弓で, 左が ACN, 中央が PCN, 右が HCN 由来の反射弓である. 太い実線は主結合で細い実線は副結合を表す. 外転神経核内にある興奮性介在ニューロンは MR 運動細胞に強い入力を与え, MLF 症候群の理解に重要なためとくに記入した. 対側 MR 運動細胞への 2 シナプス性脱促進経路も抑制性 HCN 反射弓の中に入れた. 対側 MR 運動細胞に接する抑制性介在ニューロン(HCN の下段)の存在部位は不明である. 内野⁸⁵⁾.

矢印が IPSP の開始を示す(図 8 B-1, 2). ACN 入力をうけるネコの興奮性・抑制性前庭動眼細胞の軸索走行を表したものが図 9 である. 太い実線による結合が主結合で細い実線が副結合である. 後者は必ずしも 100% の結合を表したのではない⁸⁵⁾.

3. 後半規管系興奮性反射弓

PCN を電気刺激すると, ネコでは記録した

すべての対側 IR・SO 運動細胞と 73% (19/26) の同側 IR 運動細胞に 2 シナプス性 EPSP が発生する⁹³⁾(表 1). PCN 刺激による EPSP は対側 MLF を切断することですべて消失する⁸⁸⁾.

図 6 は PCN 入力をうける単一興奮性前庭動眼細胞(図 6-7, 8)が IR(図 6-5)と SO(図 6-6) 両運動細胞に発生させた unitary EPSP である. この PCN 入力をうける中継細胞は前庭下核と内側核の境界にあった. Graf ら²⁹⁾はこの中継細

胞の軸索に HRP を注入しその走行をしらべた。その細胞は内側核にあったが、対側 MLF を上行し、軸索側枝を数本対側滑車神経核と両側動眼神経核吻側へ出したあと、両側カハル核と赤核前野まで達する。われわれの生理学的手法による結果と HRP 軸索内注入法による結果とをまとめ模式化したものが図9である。

4. 後半規管系抑制性反射弓

PCN 刺激による 2 シナプス性 IPSP は同側

SR・IO 運動細胞すべてと対側 SR(41/47, 87%)と対側 IO(12/46, 26%)運動細胞に発生した(表1)。SR・IO 運動細胞いずれも同側性 IPSP の振幅が大きかった。その他の外眼筋運動細胞にはみべき IPSP は発生しなかった。PCN 入力を受ける抑制性中継細胞は上核にあり、同側 MLF の外側を上行し標的運動ニューロンプールに終止する²⁹⁾³²⁾⁸⁸⁾。この抑制性中継細胞も同側 SR・IO 両運動細胞とシナプス結合しておりその支配比は約 1/3 であった⁹¹⁾。対側

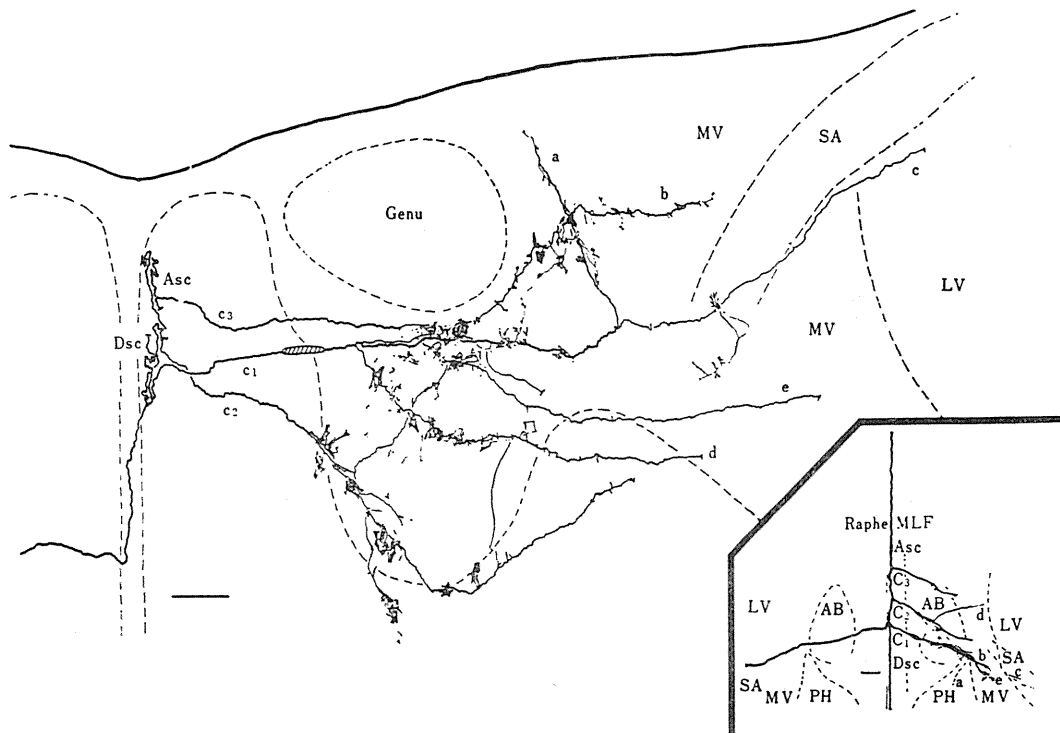


図10. 対側外転神経核へ軸索をのばす前庭動眼細胞の軸索分枝終末を示す。HRP 注入部位は斜線で、外転神経核の内側境界部にあたる。右下挿入図は背腹方向にみた分枝様式を示す。a~e, C₁₋₃ は軸索側枝を表す。

- AB: abducens nucleus 外転神経核
 - ASC: ascending branches 上行枝
 - DSC: descending branches 下行枝
 - Genu: genu nervi facialis 顔面神経膝
 - LV: lateral vestibular nucleus 前庭神経外側核
 - MV: medial vestibular nucleus 前庭神経内側核
 - MLF: medial longitudinal fasciculus 内側縦束
 - PH: nucleus prepositus hypoglossi 舌下神経前位核
 - Raphe: raphe nuclei 縫線核
 - SA: stria acoustica 聴糸
- Ishizuka, Mannen, Sasaki, Shimazu⁸⁹⁾.

の SR・IO 両運動細胞もこの中継細胞が支配している可能性が高い²⁹⁾。以上の結果を図9に模式化し示した。この図の太い実線が主結合で、眼球が頭部の横にありネコの視軸と異なるウサギの主結合とよく一致している⁴⁴⁾⁴⁵⁾。視軸の異なるネコとウサギの半規管と外眼筋の作用面を三次元的に計測したところよく似ており¹⁴⁾¹⁵⁾、前庭眼反射時両動物でみられる眼球運動パタンの違いは外眼筋の眼球付着部位が両動物で異なることによる。三次元的計測値に基づき、眼球の空間的固定に必要な前庭眼反射系のニューロン結合を行列演算で予測したところ図9の主結合のほか多くの副結合も必要である¹⁴⁾¹⁵⁾。

5. 水平半規管系興奮性反射弓

Shimazu と共同研究者は HCN の標的細胞で

ある外直筋(LR)運動細胞から細胞内記録し、対側前庭神経を刺激し、2シナプス性 EPSP を記録した⁴⁾。この興奮性中継細胞は内側核吻側かつ腹側にある⁴⁾³²⁾。図10はこの中継細胞の軸索内 HRP 注入結果である。主軸索が中心線をこえ、対側 MLF 内で上行枝と下行枝に分かれる。この細胞は対側外転神経核レベルで3本の側枝を出し、これらの側枝由来の終末ボタンが核の広い範囲に分布する³⁸⁾。側枝 C₁ は166個の通過型ボタン(boutons en passage)を含む418個の終末のうち68個の終末が19個の外転神経核細胞に接触している。側枝 C₂ は43個の通過型ボタンを含む112個の終末のうち24個の終末が核内の細胞に接触している。この中継細胞は前庭性眼振緩徐相の形成を助けている³⁵⁾⁷²⁾。

HCN 入力をうけ同側内直筋(MR)運動細胞

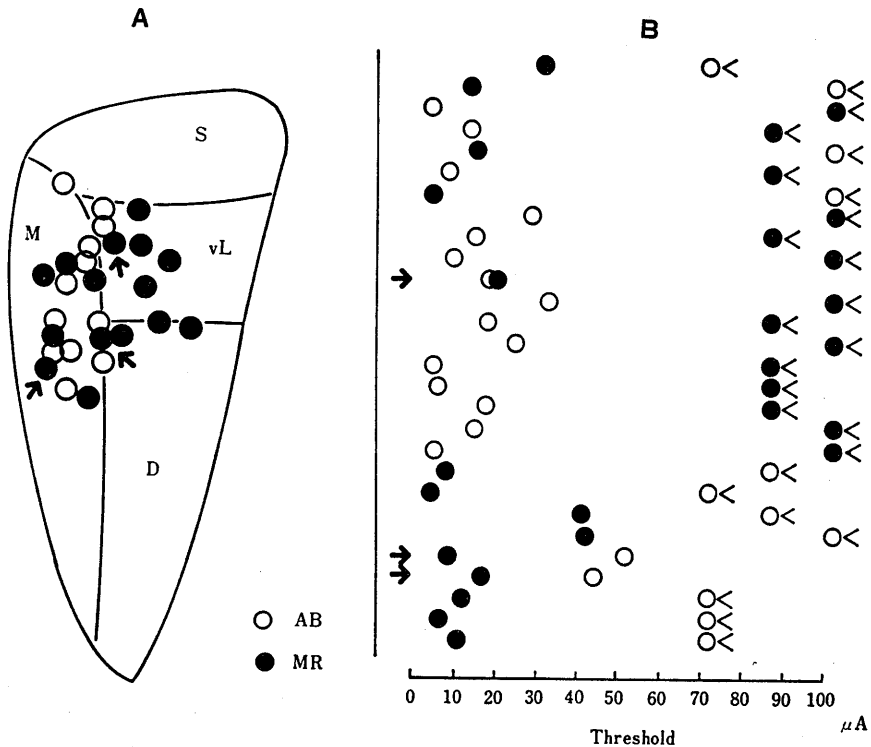


図11. HCN 刺激に応答した前庭動眼細胞の逆行性応答閾値(B)と存在部位(A)を示す。Bは対側外転神経核(白丸)と同側MR運動ニューロンプール(黒丸)の閾値を示し、白黒ペアで1つのニューロンの性質を示す。A図は前庭核背腹図で外転神経核から応答するニューロンは内側核吻側に、MR運動ニューロンプールから応答する前庭動眼細胞は内側核・下核・腹側外側核にある。矢印で示した3つの前庭動眼細胞は両核から応答した。Uchino, Hirai, Suzuki⁸⁷⁾(1982)。

にシナプス結合する興奮性中継細胞は内側核吻側と外側核腹側にありダイラルル上行路を通る³⁾²⁰⁾²³⁾⁴⁹⁾⁹²⁾. この興奮性中継細胞も MR 運動ニューロンプール広範に軸索分岐する²⁰⁾. MR 運動細胞への興奮性入力のもう1つの中継細胞は、対側外転神経核内にあり²⁾³⁰⁾³³⁾³⁴⁾⁷⁷⁾, 興奮性入力を EPSP の振幅の大きさでみると、外転神経核中継細胞由来の EPSP が大である³³⁾. またこの中継細胞は前庭性眼振の急速相と緩徐相にみられる対側 MR 運動細胞の活動とよく一致する⁶³⁾. MLF 症候群にみられる内直筋麻痺はこの中継細胞の伝導路の障害によりおき³³⁾, 輻輳反射時発射頻度を変えない¹¹⁾.

HCN 入力をうける興奮性単一中継細胞が対側の LR 運動細胞と同側の MR 運動細胞を支配するかどうかについて、両核を逆行性に刺激する方法でしらべた⁸⁷⁾. しらべた28個中14個の細胞は外転神経核からのみ逆行性に応答し, MR 運動ニューロンプールを 90 μ A 以上で刺激しても逆行性応答はなかった (図11-B). この細胞は内側核吻側にあった (図11-A). 28個中11個の細胞は同側 MR 運動ニューロンプール刺激で逆行性に応答し, 対側外転神経核刺激には応答しなかった. この細胞群は内側核吻側だけでなく外側核腹側にもあった (図11-A). 残り3個の細胞は両核から逆行性に応答したが, 対側外転

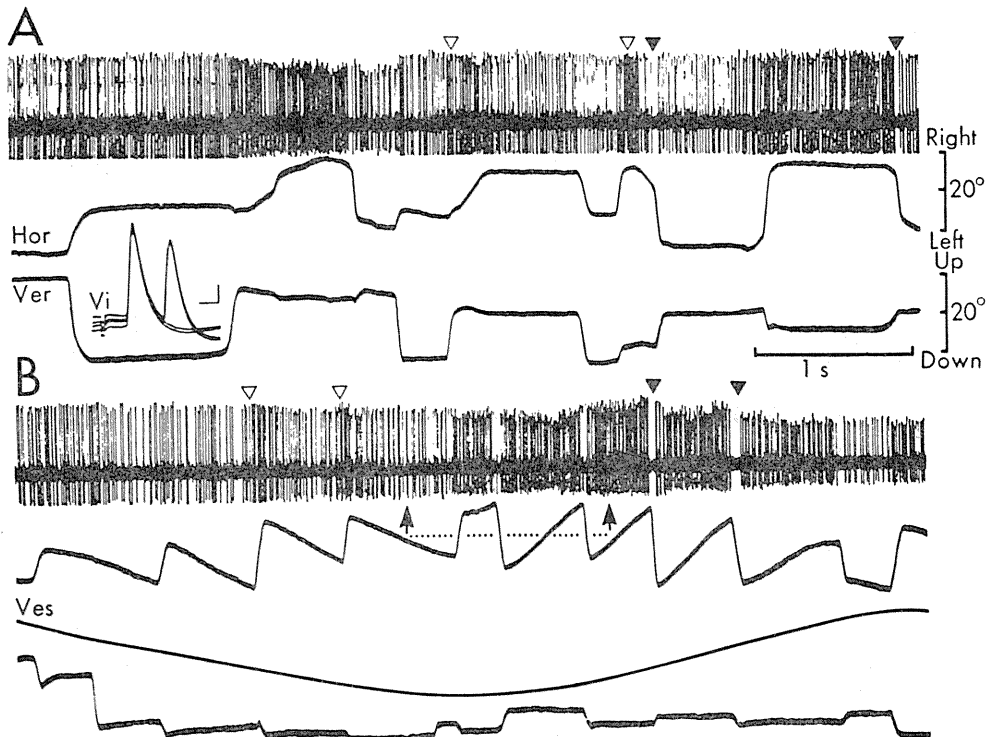


図12. 自発眼球運動と頭部回転刺激時の抑制性二次前庭動眼細胞の活動. 挿入図 Vi は抑制性前庭動眼細胞の軸索内記録で単シナプス性前庭入力がある. Aは自発急速眼運動と注視時の反応を示す. B. 0.2 Hz で頭部を1正弦波状に回転. 白三角は on 方向の急速相を, 黒三角は off 方向の急速相を示す. 2つの矢印内の点線の部分は眼球位置反応に重なった頭または目の速度感受性を示す. 主図の較正は右に, 挿入図内の較正は 0.5 ms と 5.0 mV を示す. McCrea,

HOR: horizontal eye movement 水平眼球運動
 Ver: vertical eye movement 垂直眼球運動
 Ves: head rotation 頭部回転
 Vi: ipsilateral vestibular nerve 同側前庭神経
 Yoshida, Berthoz, Baker⁵⁹⁾(1980).

神経核の近くを通り、同側内直筋運動細胞を支配するためと考えられた。以上の結果から HCN 入力をうける興奮性中継細胞が MR 運動細胞と LR 運動細胞を別々に支配していると考えられる⁸⁷⁾。図 9 に模式的に示した。

6. 水平半規管系抑制性反射弓

LR 運動細胞は同側 HCN 刺激によって 2 シナプス性 IPSP が発生し⁴⁾³²⁾⁷⁰⁾⁹²⁾、抑制性中継細胞は内側核腹側にある⁴⁾³²⁾³⁸⁾。この抑制性中継細胞は外転神経核内の比較的限局した範囲に分布していることが特徴である³⁸⁾。最近 Berthoz と共同研究者は⁵⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾¹⁰¹⁾はこの中継細胞の活動様式を頭部を固定した無麻酔ネコで観察した。この中継細胞は眼球の位置により発射頻度を変え(図12-A)頭の回転速度を感知していた(図12-B)。発射頻度の減少方向への自発性 Saccade や前庭性眼振の急速相でも発射を中止した。この抑制性前庭核細胞は前庭性眼振の緩徐抑制相に発射頻度を増しその形成を助けている³⁵⁾⁷⁵⁾。これらの事実を考え合わせると図 9 の模式的に示した中継細胞は前庭性眼球運動のみでなく、その他の眼球運動にもかかわっていることがわかる。

水平半規管系のもう 1 つの抑制性前庭動眼反射弓は対側 MR 運動細胞への系である。Baker と Highstein³⁾は前庭神経を刺激し対側 MR 運動細胞から 2 シナプス性 EPSP と潜時のおそい IPSP を記録した。HCN を選択的に刺激したところ潜時のおそい(平均 2.5 ms)IPSP が記録された⁹²⁾。Furuya²¹⁾の結果と一致した。前庭神経核刺激により MR 運動細胞に発生する IPSP の潜時も遅く、前庭神経核と MR 運動細胞とのあいだに抑制性介在ニューロンが想定されるがその存在部位は明らかではない⁹²⁾。

外転神経核内の興奮性介在ニューロンは対側 MLF を上行し、MR 運動細胞とシナプス結合していることは前述した。この介在ニューロンは同側前庭神経を電気刺激すると LR 運動細胞と同様 2 シナプス性 IPSP が発生する²⁾。このことはこの介在ニューロンに起因する 2 シナプ

ス性脱促進が MR 運動に発生することを意味し、図 9 には 3 シナプス性 IPSP の系を太い実線で、脱促進の系を細い実線で示した。

垂直や回旋に関係する外眼筋運動細胞の結合様式と違い、水平眼球運動に関係する LR・MR 運動細胞がなぜ別々の中継細胞により個別に支配されているのであろうか。水平性眼球運動とは両眼が同一方向に動く共役性眼球運動のほか、両眼が逆方向に動く輻輳反射がある。前庭核細胞が視覚入力をうけるという最近の仕事が Wilson と Melvill Jones⁹⁷⁾によりまとめられているが別々の前庭核中継細胞が LR 運動細胞と MR 運動細胞を支配することが合目的であろう。また MR 運動細胞への複雑な結合機構も同様な理由から合目的ではなからうか。

7. 単一前庭動眼細胞が標的運動細胞に発生した Unitary EPSP と unitary IPSP について

トリガーに併用した単一前庭核中継細胞の活動電位発生から、unitary EPSP と unitary IPSP の発生までの時間は平均 0.85 ms と 0.73 ms でありシナプス遅延は平均 0.38 ± 0.15 ms (S. D.) と 0.54 ± 0.16 ms (S. D.) であった⁸⁷⁾⁹¹⁾。unitary EPSP の平均振幅は $20 \mu\text{V}$ ($n=35$) で⁸⁷⁾単一 Gla 線維により下肢運動細胞に発生する unitary EPSP の振幅より小さい⁹²⁾。この unitary EPSP の振幅が小さい理由についていくつか考えられる。たとえばシナプス数が少ない可能性、シナプス部位が樹状突起の遠位端にある場合、膜抵抗が小さい場合である。unitary EPSP の time to peak と half width からシナプスは外眼筋運動細胞の細胞体に近い樹状突起にあり⁶⁷⁾⁸⁷⁾外眼筋運動細胞の膜抵抗は $2.6 \text{ M}\Omega$ と脊髄運動細胞のそれより高い。これらのことから unitary EPSP の振幅が小さいことは、前庭動眼細胞のシナプスの数が少ないためと考えられる。半規管神経を刺激し外眼筋運動細胞に発生する EPSP の平均振幅は 1 mV であった⁸⁹⁾⁹²⁾。このことから約 50 個の中継細胞が 1 個の外眼筋運動細胞に収束していることになる。uni-

tary IPSP の形から抑制性中継細胞のシナプスも細胞体あるいは細胞体に近い樹状突起にあると考えられる⁹¹⁾.

V. 上行枝と下行枝をもつ前庭核細胞について

頭部を固定した覚醒ネコを用い頸筋活動と眼球運動を観察したところ、前庭性ならびに視性眼球運動時の眼球位置と頸筋活動がよく一致することが見いだされた⁹⁵⁾⁹⁸⁾. このことは両運動に関係する前庭核細胞の存在が好都合と考えられる. 実際上行枝と下行枝をもつ前庭核細胞のあることはよく知られている. 最近 Isu と Yokota⁴⁰⁾は HCN をうけ対側の外転神経核に軸索をのぼす細胞の内、多くは Obex レベルの内側前庭脊髄路刺激により逆行性応答しその内約 1/3 が上部頸髄まで軸索をのぼし軸索側枝が対側前角に終止することを明らかにした. このニューロンは内側核腹側でかつ吻側に限局する. われわれも前半規管入力をうける興奮性前庭動

眼細胞のうち下行枝をもち、上部頸髄伸筋運動細胞を直接支配する細胞のあることを見いだした(Vestibulo-oculav-cervical : VOC)⁸⁶⁾. VOC 細胞は下核・内側核・外側核腹側にあり、下核の細胞の多くは下部頸髄にまで下行枝をのぼすが、内側核の VOC 細胞は上部頸髄で止まる. この下行枝は内側前庭脊髄路を下行し、上行枝は対側 MLF を上行し標的外眼筋運動細胞とシナプス結合している. 下行枝をもたず上行枝のみの前庭動眼(Vestibulo-ocular : VO) 細胞は VOC にまじって記録され約 1/3 を占める. VOC 細胞は一次求心性線維から直接入力をうける細胞が多いのに対し VO 細胞は多シナプス性に ACN 入力をうける細胞が多い. このことは VOC 細胞が自発発射が少なく、回転刺激時の Gain が高い Kinetic ニューロンで、VO 細胞の多くは反対の性質をもつ Tonic ニューロンである可能性が高い. ACN 入力をうける興奮性中継細胞は上核にもあるが(前途)すべて

表2. 前庭動眼細胞の内脊髄へ軸索をのぼす中継細胞 (VOC) と記録した背側頸筋運動細胞 (DR motoneuron) の数と unitary EPSP が発生した運動細胞の数を示してある. 数個の VOC 細胞については下斜筋 (IO) 運動細胞とのあいだでもシナプス結合の有無がしらべられた. Uchino & Hirai⁹⁰⁾.

	Experiment number	VOC unit number	DR motoneurons	IO motoneurons
C ₁	18	3	1/1	0/1
	22	7	4/4	not tested
	23	8	4/4	not tested
	28	10	0/4	not tested
	28	11	1/1	not tested
	51	13	1/1	not tested
	52	14	7/9	not tested
			18/24	
C ₂	17	1	0/2	not tested
	17	2	0/2	not tested
	19	4	2/2	4/6
	20	5	0/2	not tested
	21	6	2/4	1/4
			4/12	
C ₃	26	9	0/4	not tested
	30	12	0/3	not tested
			0/7	

VO ニューロンであり、一次求心性線維から単シナプス性に入力を受ける細胞が多い。VOC 細胞が頸部伸筋運動細胞と直接シナプス結合していることを spike triggered averaging 法で決定したあと、上部頸髄各レベルで伸筋運動細胞支配比に差があることを示したのが表 2 である。VOC 細胞は C_1 伸筋 24 個の運動細胞の内 18 個と、 C_2 では 12 個中 4 個の、 C_3 では 7 個中 0 個の運動細胞とシナプス結合しており、 C_1 の運動細胞とは非常に高い確率でシナプス結合していることが明らかとなった⁸⁶⁾。これを模式化し図 13 に示してある³⁷⁾。頸部伸筋運動細胞に対する頸筋固有受容器からの入力様式をしらべた仕事がある⁹⁾。 C_1 伸筋運動細胞には C_2 以下 C_4 までの $G1a$ 線維入力が入束しており、VOC 細胞の支配比についても考えに入れると C_1 伸筋運動細胞の発射閾値が低く、頭頸部運動調節にとっ

てとくに重要であろう。われわれの実験結果と異なり模式図には VOC 細胞が C_3 伸筋運動細胞にもシナプス結合している図としたが、Rapaport ら⁶⁸⁾が示した前庭脊髄路細胞と C_3 運動細胞と直接シナプス結合しているという結果に基づく。

前半規管系前庭眼反射弓は片葉プルキンエ細胞を介し抑制されているが⁴⁰⁾、前庭脊髄反射弓は片葉から抑制性制御がないことが知られている¹¹⁾¹⁸⁾⁶⁶⁾。前庭動眼、前庭脊髄両反射にかかわる VOC 細胞は片葉からはたして抑制があるのかないのかについて実験を行なった。すべての VOC 細胞は同側片葉から抑制を受けず、上核の VO 細胞すべてと下・内側核の VO 細胞の内約 1/3 が抑制を受けた³⁷⁾。その結果を図 13 に示してある。Ito⁴¹⁾⁴²⁾による前庭脊髄反射は頭の位置の変化が前庭器で検知されると、これに応じて頸部の筋が収縮あるいは弛緩し、空間での頭の位置を保つように働き、反射の結果がただちに前庭器にフィードバックされる。そのため小脳からの調節がなくてもよいという説と今回のわれわれの結果はよく一致するが、他の前庭小脳と VOC の関係については今後の研究をまたねばならない。

VI. 交連性抑制について

Shimazu と Precht⁷⁰⁾は水平半規管系中継細胞の発射活動が対側の HCN から抑制を受けることを見出し、その抑制性経路が両側の前庭神経核を結ぶ交連線維によることを明らかにした。この交連性抑制は図 14 に模式的に示されるように、抑制性交連線維が直接反対側の中継細胞に単シナプス性 IPSP を誘発する経路と、興奮性交連線維が反対側にある抑制性介在細胞を賦活する経路とがある⁵⁸⁾。3つの半規管系について交連性抑制のかかり方をみると、ACN, HCN, あるいは PCN 入力を受ける中継ニューロンは、それぞれ反対側の PCN, HCN あるいは ACN の刺激によって抑制される⁴⁸⁾。一側の前垂直半規管を反対側の後垂直半規管とはほぼ平行な平面内にあるので、交連性抑制は平行な

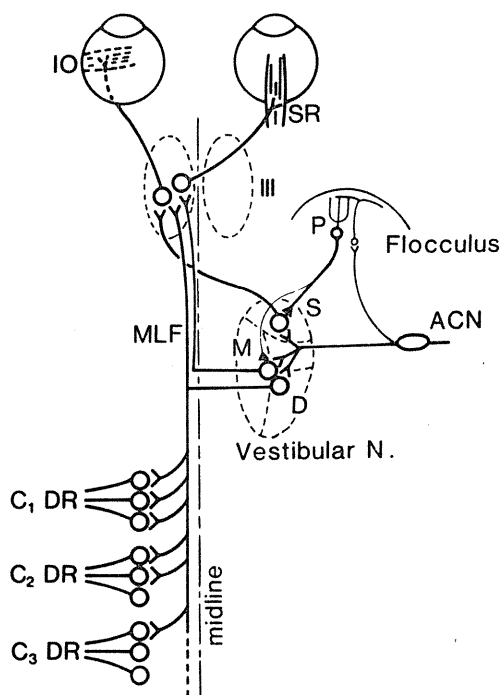


図13. ACN 入力をうける 3 種の興奮性中継細胞の脊髄内分枝様式と背側頸筋運動細胞とのシナプス結合様式と片葉抑制のかかり方を模式的に示した図。M, D, S: medial, descending & superior vestibular nuclei 内側, 下, 上前庭神経核。DR: dorsal rami 背側頸筋反射神経。Hirai & Uchino³⁷⁾(1984)。

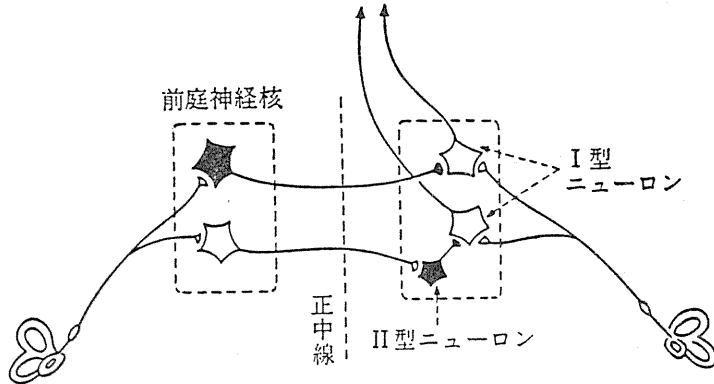


図14. ネコの両側前庭神経核を結ぶ交連性抑制のニューロン機構(Shimazu et al. 1966⁷⁰⁾および Mano et al. 1968⁵⁹⁾をもとに模式化したもの)

平面上にある左右の半規管の中継細胞相互のあいだで行なわれていることになる。しかし交連抑制をうける垂直半規管系中継細胞の標的細胞は不明のままであった。そこで ACN あるいは PCN 入力をうける興奮性あるいは抑制性前庭動眼細胞について交連抑制のかかり方をしらべた⁹⁴⁾。ACN 入力をうける興奮性前庭動眼細胞は軸索の走行により 2 群にわかれるが(図13)両群の大部分の細胞は交連抑制をうける。一方上核の大部分の抑制性前庭動眼細胞は交連抑制をうけないことが特徴である⁹⁴⁾。この抑制をうけないグループは片葉から強力な抑制をうけ、交連抑制と片葉抑制が相互に協調し合っている形となっている。この協調の機能的説明はまだ十分になされていない。PCN 入力をうける中継細胞は興奮性も抑制性も対側の ACN から強い交連抑制をうけるが、片葉からの抑制はない⁴⁶⁾。

対側からの抑制機構には脳幹を横切る交連線維による交連性抑制は前述した通りよく知られているが²⁴⁾⁴³⁾⁵³⁾⁶⁴⁾、小脳を通る系もある¹⁹⁾⁵⁰⁾。われわれもいままで述べてきた結果について小脳経由の可能性についてもしらべたが、脳幹経由の交連性抑制が強力であった。交連性抑制の機能については島津⁷⁴⁾がその重要性を指摘しており、第一は角加速度刺激に対する中継細胞の反応の感度を高めることにある。たとえば頭を右向きに加速度回転すると、右側の水平半規管

からの発射活動は増加し、左側からのそれは減少する。そのことは右側からの興奮作用が増加し対側からの抑制作用が減少することを意味し後者はいわゆる脱抑制でこの両作用が重なり合って反応の閾値が下がることになる。頭を左向きに加速度回転したときは、右側からの興奮作用が減り(脱促進)左側からの抑制が増し、その結果中継ニューロンの発射活動は鋭敏に抑えられる。このような関係は左右の垂直半規管系のあいだでもそのまま成りたつのでどのような面で頭を動かしても交連性抑制は有効に機能することになる。また片側の迷路を慢性的に破壊したとき、破壊側の前庭神経核からあたかも受容器が無傷であるかのような I 型反応(記録側への回転的発射が増加する)を示す細胞が記録される。これは健側の受容器からの交連性抑制と脱抑制によって起こされる反応で、片側迷路破壊のいわゆる中枢性代償(Central compensation)の主体をなしており⁶⁵⁾最近これらのことが理論的にも説明されてきた²⁵⁾。

Ⅶ. 展 望

前庭動眼反射弓の基本的神経回路網についても水平半規管系ばかりでなく垂直半規管系についても知見が蓄積してきた。われわれの行ってきた研究で明らかとなった中心的なことは、水平半規管系と垂直半規管系前庭動眼細胞の軸索分枝様式に差があること、外眼筋・頸筋両運動

細胞を直接支配する前庭核中継細胞の存在, そして深部脳幹網様体を通り動眼神経核々投射する新しい前庭動眼細胞の発見である. このような3ニューロン弓だけでは前庭動眼反射や前庭脊髄反射を説明できないが, 各種眼球運動, 頭頸部運動時前庭核中継細胞はその発射頻度をかえ重要な働きをしている. この考えはおもに水平半規管系中継細胞の実験結果であり, 垂直半規管系ではまだ十分に研究がなされていない. われわれもこの点に留意しつつ研究をすすめる必要がある. 中枢神経系の機能を支えている共通の原理のうち, 最近とくに注目されているのは脳の構造と機能の可塑性をあげることができる. この可塑性は迷路破壊に伴って起きる脳の代償機能の本質の1つであろう. 前庭神経核には半規管・耳石器・視覚・脊髄・小脳・網様体などからの入力が集束している. これらの入力に障害が起きるとどのような形で可塑的变化が前庭神経核中継細胞に起きるのか, 軸索分枝の発芽がどのように起きるのか, これらの点についても研究を進展させたい.

謝 辞

共同研究者の渡部七郎教授, 平井直樹 (現日本大学医学部生理), 鈴木秀次の諸先生と技術介助者の市川利信, 石田仁美の両氏に協力を感謝する. この研究は文部省科学研究費補助金56221024, 57214030, 58106001号等の助成によって行なわれた.

文 献

- 1) Akaike, T., Fanardjian, V. V., Ito, M. & Nakajima, H. (1973) Cerebellar control of the vestibulospinal tract cell in rabbit. *Exp. Brain Res.*, **18**, 446-463
- 2) Baker, R. & Highstein, S. M. (1975) Physiological identification of interneurons and motoneurons in the abducens nucleus. *Brain Res.*, **91**, 292-298
- 3) Baker, R. & Highstein, S. M. (1978) Vestibular projection to medial rectus subdivision of oculomotor nucleus. *J. Neurophysiol.*, **41**, 1629-1646
- 4) Baker, R. G., Mano, N. & Shimazu, H. (1969) Postsynaptic potentials in abducens motoneurons induced by vestibular stimulation. *Brain Res.*, **15**, 577-580
- 5) Berthoz, A., Yoshida, K. & Vidal, P. P. (1981) Horizontal eye movement signals in second order vestibular nuclei neurons in the cat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **374**, 144-156
- 6) Brink, E. E., Jinnai, K. & Wilson, V. J. (1981) Pattern of segmental monosynaptic input to cat dorsal neck motoneurons. *J. Neurophysiol.*, **46**, 496-505
- 7) Brodal, A., Pompeiano, O. & Walberg, F. (1962) The vestibular nuclei and their connections anatomy and functional correlations. Edinburgh and London, Oliver and Boyd.
- 8) Cajal, S. R. (1909, 1911) *Histologi du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, 1, 2, A. Maloine, Paris
- 9) Carpenter, M. B. & Cowie, R. J. (1985) Connections and oculomotor projections of the superior vestibular nucleus and cell group 'y'. *Brain Res.*, **336**, 265-287
- 10) Cohen, B., Suzuki, J. -I. & Bender, M. B. (1964) Eye movements from semicircular canal nerve stimulation in the cat. *Ann. Otol. (St. Louis)*, **73**, 153-170
- 11) Delgado-carcia, J., Baker, R. & Highstein, S. M. (1977) The activity of internuclear neurons identified within the abducens nucleus of the alert cat. In *Neurosci 1: Control of Gaze by Brain Stem Neurons*, eds. by Baker, R. and Berthoz, A., Biomedical Press, Elsevier/North-Holland, 291-300
- 12) Ewald, J. R. (1892) *Physiologische Untersuchungen über das Endorgan des Nervus Octavus*. Bergmann, Wiesbaden.
- 13) Ezure, K., Cohen, M. S. & Wilson, V. J. (1983) Response of semicircular canal afferents to sinusoidal polarizing currents: implications for input-output properties of second-order neurons. *J. Neurophysiol.*, **49**, 639-648
- 14) Ezure, K. & Graf, W. (1984) A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals-I. Orientation of semicircular canals and extraocular muscles. *Neuroscience*, **12**, 85-93
- 15) Ezure, K. & Graf, W. (1984) A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals-II. Neuronal networks underlying vestibulo-oculomotor coordination. *Neuroscience*, **12**, 95-109
- 16) Fernandez, C. & Goldberg, J. M. (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and

- dynamics of peripheral vestibular system. *J. Neurophysiol.*, **34**, 661-675
- 17) Fluur, E. (1959) Influences of semicircular ducts on extraocular muscles. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, **149**, 1-46
 - 18) Fukuda, J., Highstein, S. M. & Ito, M., (1972) Cerebellar inhibitory control of the vestibulo-ocular reflex investigated in rabbit IIIrd nucleus. *Exp. Brain Res.*, **14**, 511-526
 - 19) Furuya, N., Kawano, K. & Shimazu, H. (1976) Transcerebellar inhibitory interaction between the bilateral vestibular nuclei and its modulation by cerebello-cortical activity. *Exp. Brain Res.*, **25**, 447-463
 - 20) Furuya, N. & Markham, C. H. (1981) Arborization of axons in oculomotor nucleus identified by vestibular stimulation and intra-axonal injection of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.*, **43**, 289-303
 - 21) Furuya, N., Saitou, A., Ishikawa, M. & Suzuki, J. -I. (1979) Synaptic events in cat medial rectus motoneurons during vestibular nystagmus. In *Integrative Control Functions of the Brain*. Vol. II, eds. by Ito, M. et al., Kodansha, Tokyo/Elsevier, Amsterdam, 197-199
 - 22) Gacek, R. R. (1969) The course and central termination of first order neurons supplying vestibular endorgans in the cat. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, **254**, 1-66
 - 23) Gacek, R. R. (1971) Anatomical demonstration of the vestibulo-ocular projections in the cat. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, **23**, 1-63
 - 24) Gacek, R. R. (1978) Location of commissural neurons in the vestibular nuclei of the cat. *Exp. Neurol.*, **59**, 479-491
 - 25) Galiana, H. L., Flohr, H. & Melvill Jones, G. (1984) A reevaluation of intervestibular nuclear coupling: Its role in vestibular compensation. *J. Neurophysiol.*, **51**, 242-259
 - 26) Goldberg, J. M. & Fernández, C. (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J. Neurophysiol.*, **34**, 635-660
 - 27) Goldberg, J. M. & Fernández, C. (1971) Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey III. Variations among units in their discharge properties. *J. Neurophysiol.*, **34**, 676-684
 - 28) Graf, W. & Baker, R. (1983) Adaptive changes of the vestibulo-ocular reflex in flatfish are achieved by reorganization of central nervous pathways. *Science*, **221**, 777-779
 - 29) Graf, W., McCrea, R. A. & Baker, R. (1983) Morphology of posterior canal related secondary vestibular neurons in rabbit and cat. *Exp. Brain Res.*, **52**, 125-138
 - 30) Graybiel, A. M. & Hartweg, E. A. (1974) Some afferent connections of the oculomotor complex in the cat: an experimental study with tracer techniques. *Brain Res.*, **81**, 543-551
 - 31) Highstein, S. M. (1971) Organization of the inhibitory and excitatory vestibulo-ocular reflex pathways to the third and fourth nuclei in rabbit. *Brain Res.*, **32**, 218-224
 - 32) Highstein, S. M. (1973) The organization of the vestibulo-oculomotor and trochlear reflex pathways in the rabbit. *Exp. Brain Res.*, **17**, 285-300
 - 33) Highstein, S. M. & Baker, R. (1978) Excitatory termination of abducens internuclear neurons on medial rectus motoneurons: relationship to syndrome of internuclear ophthalmoplegia. *J. Neurophysiol.*, **41**, 1647-1661
 - 34) Highsteins, S. M., Karabelas, A., Baker, R. & McCrea, R. A. (1982) Comparison of the morphology of physiologically identified abducens motor and internuclear neurons in the cat: a light microscopic study employing the intracellular injection of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.*, **208**, 369-381
 - 35) Hikosaka, O., Maeda, M., Nakao, S., Shimazu, H. & Shinoda, Y. (1977) Presynaptic impulses in the abducens nucleus and their relation to postsynaptic potentials in motoneurons during vestibular nystagmus. *Exp. Brain Res.*, **27**, 355-376
 - 36) Hirai, N. & Uchino, Y. (1984) Superior vestibular nucleus neurons related to the excitatory vestibulo-ocular reflex of anterior canal origin and their ascending course in the cat. *Neurosci. Res.*, **1**, 73-79
 - 37) Hirai, N. & Uchino, Y. (1984) Floccular influence on excitatory relay neurones of vestibular reflexes of anterior semicircular canal origin in the cat. *Neurosci. Res.*, **1**, 327-340
 - 38) Ishizuka, N., Mannen, H., Sasaki, S. -I. & Shimazu, H. (1980) Axonal branches and terminations in the cat abducens nucleus of secondary vestibular neurons in the horizontal canal system. *Neurosci. Lett.*, **16**, 143-148
 - 39) Ishizuka, N., Sasaki, S. -I. & Mannen, H. (1982) Central course and terminal arborizations of single primary vestibular afferent fibers from the horizontal canal in the cat. *Neurosci. Lett.*, **33**, 135-139
 - 40) Isu, N. & Yokota, J. (1983) Morphophysiological study on the divergent projection of axon collaterals of medial vestibular nucleus neu-

- rons in the cat. *Exp. Brain Res.*, **53**, 151-162
- 41) Ito, M. (1972) Neural design of the cerebellar motor control system. *Brain Res.*, **40**, 81-84
 - 42) Ito, M. (1974) The control mechanisms of cerebellar motor system. In F. O. Schmitt and F. G. Worden (Eds.), *The Neurosciences*, Third Study Program, MIT Press, Boston, 293-303
 - 43) Ito, J., Matsuoka, I., Sasa, M. & Takaori, S. (1985) Commissural and ipsilateral internuclear connection of vestibular nuclear complex of the cat. *Brain Res.*, **341**, 73-81
 - 44) Ito, M., Nisimaru, N. & Yamamoto, M. (1976) Pathways for the vestibulo-ocular reflex excitation arising from semicircular canals of rabbits. *Exp. Brain Res.*, **24**, 257-271
 - 45) Ito, M., Nisimaru, N. & Yamamoto, M. (1976) Postsynaptic inhibition of oculomotor neurons involved in vestibulo-ocular reflexes arising from semicircular canals of rabbits. *Exp. Brain Res.*, **24**, 273-283
 - 46) Ito, M., Nisimaru, N. & Yamamoto, M. (1977) Specific patterns of neuronal connexions involved in the control of the rabbit's vestibulo-ocular reflexes by the cerebellar flocculus. *J. Physiol.*, **265**, 833-854
 - 47) Jankowska, E. & Roberts, W. J. (1972) Synaptic actions of single interneurons mediating reciprocal Ia inhibition of motoneurons. *J. Physiol.*, **222**, 623-642
 - 48) Kasahara, M. & Uchino, Y. (1974) Bilateral semicircular canal inputs to neurons in cat vestibular nuclei. *Exp. Brain Res.*, **20**, 285-296
 - 49) Kawaguchi, Y. (1985) Two groups of secondary vestibular neurons mediating horizontal canal signals, probably to the ipsilateral medial rectus muscle, under inhibitory influences from the cerebellar flocculus in rabbits. *Neurosci. Res.*, **2**, 434-446
 - 50) 小松崎篤, 篠田義一, 丸尾敏夫 (1985) 眼球運動の神経学, 医学書説
 - 51) Korte, G. E. (1979) The brainstem projection of the vestibular nerve in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **184**, 279-292
 - 52) Korte, G. E. & Friedrich, Jr., V. L. (1979) The fine structure of the feline superior vestibular nucleus: identification and synaptology of the primary vestibular afferents. *Brain Res.*, **176**, 3-32
 - 53) Ladpli, R. & Brodal, A. (1968) Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat. *Brain Res.*, **8**, 65-96
 - 54) Lang, W. & Kubik, S. (1979) Primary vestibular afferent projections to the ipsilateral abducens nucleus in cats. An autoradiographic study. *Exp. Brain Res.*, **37**, 177-181
 - 55) Lorente de Nó, R. (1932) The regulation of eye positions and movements induced by the labyrinth. *Laryngoscope*, **42**, 233-332
 - 56) Lorente de Nó, R. (1933) Vestibulo-ocular reflex arc. *Archives of Neurology and Psychiatry*, **30**, 245-291
 - 57) Mannen, H., Sasaki, S. -I. & Ishizuka, N. (1982) Trajectory of primary vestibular fibers originating from the lateral, anterior, and posterior semicircular canals in the cat. *Proc. Japan Acad.*, **58**, 237-242
 - 58) Mano, N., Oshima, T. & Shimizu, H. (1968) Inhibitory commissural fibers interconnecting the bilateral vestibular nuclei. *Brain Res.*, **8**, 378-382
 - 59) McCrea, R. A., Yoshida, K., Berthoz, A. & Baker, R. (1980) Eye movement related activity and morphology of second order vestibular neurons terminating in the cat abducens nucleus. *Exp. Brain Res.*, **40**, 468-473
 - 60) McCrea, R. A., Yoshida, K., Evinger, C. & Berthoz, A. (1981) The location, axonal arborization and termination sites of eye-movement-related secondary vestibular neurons demonstrated by intra-axonal HRP injection in the alert cat. In *progress in Oculomotor research*, eds. by Fuchs and Becker, Elsevier, North Holland, 379-386
 - 61) McMasters, R. E., Weiss, A. H. & Carpenter, M. B. (1966) Vestibular projections to the nuclei of the extraocular muscles. Degeneration resulting from discrete partial lesions of the vestibular nuclei in the monkey. *Am. J. Anat.*, **118**, 163-194
 - 62) Mendell, L. M. & Henneman, E. (1971) Terminals of single Ia fibers: location, density and distribution within a pool of 300 homonymous motoneurons. *J. Neurophysiol.*, **34**, 171-187
 - 63) Nakao, S. & Sasaki, S. (1980) Excitatory input from interneurons in the abducens nucleus to medial rectus motoneurons mediating conjugate horizontal nystagmus in the cat. *Exp. Brain Res.*, **39**, 23-32
 - 64) Pompeiano, O., Mergner, T. & Corvaja, N. (1978) Commissural, perihypoglossal and reticular afferent projections to the vestibular nuclei in the cat. *Arch. Ital. Biol.*, **116**, 130-172
 - 65) Precht, W., Shimazu, H. & Markham, C. H. (1966) A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J. Neurophysiol.*, **29**, 996-1010
 - 66) Precht, W., Volkind, R., Maeda, M. & Giretti,

- M. L. (1976) The effects of stimulating the cerebellar nodulus in the cat on the responses of vestibular neurons, *Neuroscience*, **1**, 301-312
- 67) Rall, W., Burke, R. E., Smith, T. G., Nelson, P. G. & Frank, K. (1967) Dendritic location of synapses and possible mechanisms for the monosynaptic EPSP in motoneurons. *J. Neurophysiol.*, **30**, 1169-1193
- 68) Rapoport, S., Susswein, A., Uchino, Y. & Wilson, V. J. (1977) Synaptic actions of individual vestibular neurones on cat neck motoneurons. *J. Physiol.*, **272**, 367-382
- 69) Ranson, S. W. (revised by Clark, S. L.) (1959) The anatomy of the nervous system: its development and function. Tenth edition, W. B. Saunders Co.
- 70) Richter, A. & Precht, W. (1968) Inhibition of abducens motoneurons by vestibular nerve stimulation. *Brain Res.*, **11**, 701-705
- 71) Sasaki, S. -I., Ishizuka, N., Sasaki, H. & Sato, F. (1984) Morphological differences between primary vestibular afferent fibers exhibited regular and irregular spontaneous discharges in the cat. *Neurosci. Lett. Suppl.*, **17**, S160
- 72) Schor, R. H., Nakao, S. & Shimazu, H. (1977) Responses of medial vestibular nucleus neurons during vestibular nystagmus. *Neurosci. Abstr.*, **3**, 545
- 73) Scott, J. G. & Mendell, L. M. (1976) Individual EPSPs produced by single triceps surae Ia afferent fibers in homonymous and heteronymous motoneurons. *J. Neurophysiol.*, **39**, 679-692
- 74) 島津 治 (1982) 平衡感覚, 835-853, 新生理学 (上巻) 問田直幹, 内菌耕二, 伊藤正男, 富田忠雄編, 医学書説
- 75) Shimazu, H. & Precht, W. (1965) Tonic and kinetic responses of cat's vestibular neurons to horizontal angular acceleration. *J. Neurophysiol.*, **28**, 991-1013
- 76) Shimazu, H. & Precht, W. (1966) Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J. Neurophysiol.*, **29**, 467-492
- 77) Steiger, H. -J., & Büttner-Ennever, J. (1978) Relationship between motoneurons and internuclear neurons in the abducens nucleus: a double retrograde tracer study in the cat. *Brain Res.*, **148**, 181-188
- 78) Stein, B. M. & Carpenter, M. B. (1967) Central projections of portions of the vestibular ganglia innervating specific parts of the labyrinth in the rhesus monkey. *Am. J. Anat.*, **120**, 281-318
- 79) Suzuki, J. -I., Cohen, B. & Bender, M. B. (1964) Compensatory eye movements induced by vertical semicircular canal stimulation. *Exp. Neurol.*, **9**, 137-160
- 80) Suzuki, J. -I., Goto, K., Tokumasu, K. & Cohen, B. (1969) Implantation of electrodes near individual vestibular nerve branches in mammals. *Ann Otol. (St. Louis)*, **78**, 815-826
- 81) Szentágothai, J. (1950) The elementary vestibulo-ocular reflex arc. *J. Neurophysiol.*, **13**, 395-407
- 82) Tarlov, E. & Tarlov, S. R. (1971) The representation of extraocular muscles in the oculomotor nuclei: experimental studies in the cat. *Brain Res.*, **34**, 37-52
- 83) 時実利彦 (1976) 脳と神経系, 岩波書店, 東京
- 84) Tomko, D. L., Peterka, R. J., Schor, R. H. & O'leary, D. P. (1981) Response dynamics of horizontal canal afferents in barbiturate-anesthetized cats. *J. Neurophysiol.*, **45**, 376-396
- 85) 内野善生 (1984) 前庭眼反射弓の神経機構とその発達, 神経研究の進歩, **28**, 845-871
- 86) Uchino, Y. & Hirai, N. (1984) Axon collaterals of anterior semicircular canal-activated vestibular neurons and their coactivation of extraocular and neck motoneurons in the cat. *Neurosci. Res.*, **1**, 309-325
- 87) Uchino, Y., Hirai, N. & Suzuki, S. (1982) Branching pattern and properties of vertical- and horizontal-related excitatory vestibulo-ocular neurons in the cat. *J. Neurophysiol.*, **48**, 891-903
- 88) Uchino, Y., Hirai, N., Suzuki, S. & Watanabe, S. (1981) Properties of secondary vestibular neurons fired by stimulation of ampullary nerve of the vertical, anterior or posterior, semicircular canals in the cat. *Brain Res.*, **223**, 273-286
- 89) Uchino, Y., Hirai, N. & Watanabe, S. (1978) Vestibulo-ocular reflex from the posterior canal nerve to extraocular motoneurons in the cat. *Exp. Brain Res.*, **32**, 377-388
- 90) Uchino, Y., Kudo, N., Tsuda, K. & Iwamura, Y. (1970) Vestibular inhibition of sympathetic nerve activities. *Brain Res.*, **22**, 195-206
- 91) Uchino, Y. & Suzuki, S. (1983) Axon collaterals to the extraocular motoneuron pools of inhibitory vestibuloocular neurons activated from the anterior, posterior and horizontal semicircular canals in the cat. *Neurosci. Lett.*, **37**, 129-135
- 92) Uchino, Y., Suzuki, S., Miyazawa, T. & Watanabe, S. (1979) Horizontal canal input to cat extraocular motoneurons. *Brain Res.*, **177**,

- 231-240
- 93) Uchino, Y., Suzuki, S. & Watanabe, S.(1980) Vertical semicircular canal inputs to cat extraocular motoneurons. *Exp. Brain Res.*, **41**, 45-53
- 94) Uchino, Y. & Watanabe, S.(1986) Neuronal organization of the commissural and floccular inhibition on identified vestibulo-ocular neurons in the cat *Neurosci. Res.*, Supp. I **3**
- 95) Vidal, P. P., Corvisier, J. & Berthoz, A.(1983) Eye and neck motor signals in periabducens reticular neurons of the alert cat. *Exp. Brain Res.*, **53**, 16-28
- 96) Walberg, F., Bowsher, D. & Brodal, A.(1958) The termination of primary vestibular fibers in the vestibular nuclei in the cat. An experimental study with silver methods. *J. Comp. Neurol.*, **110**, 391-419
- 97) Wilson, V. J. & Melvill Jones, G.(1979) *Mammalian vestibular physiology*, New York, Plenum.
- 98) Wilson, V. J., Precht, W. & Dieringer, N. (1983) Responses of different compartments of cat's splenius muscle to optokinetic stimulation. *Exp. Brain Res.*, **50**, 153-156
- 99) Yagi, T., Simpson, N. E. & Markham, C. H. (1977) The relationship of conduction velocity to other physiological properties of the cat's horizontal canal neurons. *Exp. Brain Res.*, **30**, 587-600
- 100) Yamamoto, M., Shimoyama, I. & Highstein, S. M.(1978) Vestibular nucleus neurons relaying excitation from the anterior canal to the oculomotor nucleus. *Brain Res.*, **148**, 31-42
- 101) Yoshida, K., Berthoz, A., Vidal, P. P. & McCrea, R. (1981) Eye-movement-related activity of identified second order vestibular neurons in the cat. In *progress in oculomotor research*, eds. by Fuchs and Becker, Elsevier, North Holland, 371-378

カルノシン, β -アラニンの免疫調節作用

永井 甲子四郎・須田 泰子

(日本大学歯学部総合歯学研究所・病態生理学研究室)

Immunoregulative effects of Carnosine and β -alanine. Kineshiro NAGAI and Taiko SUDA (*Department of Pathophysiology, Dental Research Center, Nihon University, 1-8 kanda surugadai, Tokyo 101, Japan*)

Abstract

Physiological factors involved in immunity and tissue repair with regulate homeostasis, a physiological function of the connective tissue, are as yet unidentified. We earlier detected the granulation-promoting action of carnosine, and reported on the acceleration of tissue repair in experimental as well as clinical studies. In that study, immunoregulatory effects of carnosine and β -alanine were examined by the plaque-forming cell (PFC) count and delayed hypersensitivity reaction (DHR). The PFC value increased in mice pretreated with these agents. In these mice, PFC reaction to 2×10^7 SRBC was enhanced but that to 1×10^8 SRBC was suppressed. The agents also suppressed excess immunoreaction in immature mice but increased weakened immunoreaction in aged animals. Furthermore, the agents had the optimal doses for the enhancement of both PFC reaction to 1×10^8 SRBC and DHR to 1% picryl chloride. They also induced recovery of immunofunction suppressed by the administration of MMC. Carnosine and β -alanine exerts immunoregulatory effects by activating both T and B cells. Our observations indicated that the agents not only promote tissue repair but also help maintain homeostasis and accelerate spontaneous healing.

key words : carnosine, immunoregulator, β -alanine, wound healing

抄 録

結合組織の生理機能の一つである homeostasis を調節する免疫と組織修復の生理学的因子は解明されていない。著者らは、先に CAR の granulation 促進作用を発見し、基礎的、臨床的に組織修復の促進作用について発表した。今回 PFC 反応および DHR の実験系で免疫調節作用を試験した。CAR, ALA を前投与したマウスの PFC 生理値は上昇した。抗原量を変えた場合、SRBC 2×10^7 cells の抗原に対しては増強作用を、SRBC 大量抗原 1×10^8 cells に対しては抑制作用を示した。また、未成熟マウスの過剰免疫反応は抑制し、老齢マウスの低下した免疫機能を賦活した。さらに、SRBC 1×10^8 cells による PFC および 1% 塩化ピクリルに対する遅延型過敏反応 (DHR) に対する増強作用には至適用量があり、その用量作用曲線は dome 状を呈した。また、この免疫調節作用を MMC 投与により、低下する免疫機能を賦活する作用で実証した。CAR, ALA は T, B 両細胞を活性化し免疫調節に作用する。先に発表した組織修復作用とともに homeostasis の生理機能が実体化した。

Abbreviations

CAR=carnosine, β -alanyl-L-histidine
PFC=plaque forming cell
SRBC=sheep red blood cell
MMC=mitomycin C

ALA= β -alanine
DHR=delayed hypersensitivity reaction
HCAR=homocarnosine,
 γ -aminobutyryl-L-histidine

I. 緒 論

CAR すなわち β -alanyl-L-histidine は、1900年 Gulewitsch¹⁾らによってリービッヒの

肉エキスから発見された dipeptide で哺乳動物の骨格筋に多量(約0.1~0.3%)に含有されている。発見以来、その生理的存在意義あるいは薬理的有用性について数多くの研究が行われた

が, 今日まで未解決のままであった. ALA は uracil の分解産物であり CAR や anserine として動物の筋肉中に存在する.

著者らは, 先に CAR の granulation 促進作用を発見し⁶⁾⁸⁾¹¹⁾, その外科創⁷⁾, cervical erosion¹³⁾¹⁴⁾, herpes progeneralis¹⁵⁾ に対する治癒作用について報告した. 著者らは, それらによって結合組織 homeostasis (以下単に homeostasis と略す)の制御機能の一つ, 組織修復の促進作用を証明した. 今回著者らは, CAR およびその構成アミノ酸である ALA に免疫調節作用のあることを発見した. 本論文は, homeostasis のもう一つの制御機構である免疫調節について論ずる.

II. 実験方法

マウスを用い溶血ブラック(PFC)法, 血球凝集反応(Hemagglutination test)および遅延型皮膚反応(DHR)により免疫調節作用を調べた.

A. 溶血ブラック法

Cunningham 法を改良した液体室-スライド法⁵⁾に従い溶血ブラック細胞数を計測し抗体産生能とした. 感作には, SRBC(静岡県実験動物共同組合)を, 原則として, PBS(phosphate buffered saline)で $5 \times 10^8/ml$ の溶液にしてその $0.2 ml(1 \times 10^8 \text{ cells})$ を ddy マウス(静岡県実験動物共同組合, 5週齢, 雄性)の尾静脈より注入した. 4日後に spleen を取り出し spleen cell $4 \times 10^7/ml$ を $0.1ml$, $1 \times 10^9/ml$ の SRBC を $0.5 ml(5 \times 10^8 \text{ cells})$. $1/4$ 希釈補体用モルモット血清を $0.4ml$ 混合した溶液(10% FCS 含 MEM)をチェンバー内に封入し $37^\circ C$ で1時間保温した. この方法で約 $0.02 ml$ のチェンバー内で $50 \sim 150$ 個の PFC が検出できる.

B. 血清抗体値の測定

PFC 反応の測定には, マウス1群5匹の血液を頸動脈採血により集め, 常法により血清を分離した. 血球凝集素値(HA titer)は, 常法により被検血清を $0.5 \sim 1\%$ normal rabbit serum 添加 PBS で希釈し SRBC を用いて測定した. 陽性反応を示す最大希釈数を 2^n で表示し, N 値

を抗体値とした.

C. 遅延型皮膚反応¹²⁾

ddy マウスを用い 2, 4, 6-Trinitrochlorobenzene(Picryl Chloride 東京化成工業株式会社)による接触型皮膚炎にて検出した. 1%塩化ピクリルのエタノール溶液に湿した4枚重ねのガーゼ片($1 \times 1 \text{ cm}$)を, 剃毛したマウス腹部に10秒間接触させ一次感作を行った. 二次感作は, 7日後に1%塩化ピクリルのオリーブ油溶液を耳の表裏に絵筆を用いて塗布した. 反対側の耳には, オリーブ油を塗り対照値とした. 24時間後, マウスをエーテル麻酔し, 耳の厚さを dial thickness gauge($1/1000 \text{ mm}$)により $1/100 \text{ mm}$ まで測定した. 遅延型皮膚反応の値は次式のように求めた.

(24時間後の塩化ピクリル塗布耳の厚さ

−塗布前の耳の厚さ)

−(24時間後のオリーブ油塗布耳の厚さ

−塗布前の耳の厚さ)

D. CAR, ALA の免疫調節作用の実験

免疫調節剤を試験する標準的方法¹⁷⁾を用いて SRBC $1 \times 10^8 \text{ cells}$, 5週齢のマウスを基準として抗原量, CAR, ALA の用量, 動物の週齢の条件を変えて次のごとく行った.

1. 抗原量を変えた場合: 感作抗原量を SRBC $2 \times 10^7 \sim 1 \times 10^9 \text{ cells}$ と変え, CAR 100 mg/kg, ALA 40 mg/kg 投与による影響をみた.

2. マウスの週齢を変えた場合: $2 \sim 2.5$ 週齢マウスから30週齢以上の老齢マウスまでを使用し, CAR 100 mg/kg, ALA 40 mg/kg 投与による影響をみた.

3. CAR, ALA の投与量を変えて PFC 反応, HA titer, DHR がどのような影響を受けるか試験した.

E. MMC 投与による免疫機能低下を賦活する実験

PFC 反応の場合 MMC 100, 500 $\mu g/kg$ (i. p.). DHR では MMC 1 mg/kg (i. p.) を CAR 100 mg/kg (s. c.), ALA 40 mg/kg (s. c.) と同時に投与し回復力を試験した.

F. 統計処理

Student's *t* test を使用し, $p < 0.05$ 以下を有意とした。

III. 実験結果

A. 成熟マウスで抗原量を変えた場合の PFC 反応および HA titer に及ぼす影響

Levamisole などの免疫調節剤は, 正常動物 spleen では抗原量を少なくし抗体応答を低く保つような条件では, この反応を増強する。それに対し, 十分な抗原を与え応答を高くした場合には, これを抑制することが知られている³⁾。CAR 100 mg/kg を 6 日間投与後, それぞれ SRBC 2×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 cells で感作し 4 日後の PFC 反応, HA titer をみたのが Table 1 である。Saline 投与の対照群では, 抗原量に比例して PFC 値が増加している。これに対して, CAR 前投与群では少量抗原の場合 SRBC 2×10^7 cells には 30% 増加させ, 抗原量の多い場合 SRBC 1×10^8 , 1×10^9 cells には 20~30% 減少させた。この結果は, SRBC に対する HA titer でも裏づけられた。すでに報告した granulation 促進作用¹⁰⁾の実験結果は, CAR の組織修復の作用基が ALA にあることを示し, ALA

も CAR 同様 hydrocortisone で低下した granulation を回復上昇させることが証明されている。そこで, ALA の免疫調節作用について CAR 100 mg/kg と等モルの ALA 40 mg/kg を 5 日間投与して試験した。その結果, 抗原量の少ない場合の賦活作用は, CAR より弱い。抗原量の多い場合の過剰免疫反応は 40~50% 抑制して (Table 2) ALA にも免疫調節作用が確認された。この結果は, HA titer でも裏づけられ, SRBC 1×10^8 cells に対しては影響を与えないが SRBC 2×10^7 cells に対しては 3 から 4 へと上昇させ, SRBC 1×10^9 cells に対しては 9 から 7 へと下降させた。CAR, ALA の免疫調節作用が同定された。

B. マウス加齢の PFC 反応および HA titer に及ぼす影響

一般に, 未成熟マウスは強い免疫応答を示し, 加齢とともに低下することが知られている。Table 3 は 2.5, 5 および 30 週齢以上のマウスに CAR 100 mg/kg を 9 日間前投与して対照群と比較したものである。成熟マウス (5 週齢) の PFC 応答には影響を及ぼさないが, 未成熟マウス (2.5 週齢) の免疫応答は 50% も抑制し, 逆に老齢マウス (30 週齢以上) の低下した PFC

Table 1. Effect of CAR on PFC and anti-SRBC antibody in mice immunized with various number of SRBC.

SRBC	CAR	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N***
		per chamber	per spleen	
2×10^7	-	30.2 ± 2.9 (100)	5.1 × 10 ⁴ (100)	3
	+ *	39.4 ± 3.8 (130)	6.9 × 10 ⁴ (135)	4
1×10^8	-	86.8 ± 1.7 (100)	16.2 × 10 ⁴ (100)	4
	+ **	105.3 ± 4.3 (121)	17.4 × 10 ⁴ (107)	4 ~ 5
1×10^9	-	120.6 ± 3.6 (100)	29.3 × 10 ⁴ (100)	6
	+ **	89.3 ± 5.1 (74)	13.4 × 10 ⁴ (46)	5

PFC responses in untreated mice and those administered CAR (100 mg/kg/day s. c.) for 6 days were evaluated 4 days after SRBC immunization by i. v. injection. Mean of 5 mice ± S. D. * $p < 0.01$ ** $p < 0.001$ vs control group (-). *** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2ⁿ.

Table 2. Effect of ALA on PFC and anti-SRBC antibody in mice immunized with various number of SRBC.

SRBC	ALA	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N***
		per chamber	per spleen	
2×10^7	-	45.6 \pm 3.2(100)	7.1 $\times 10^4$ (100)	3
	+	50.7 \pm 4.8(111)	10.0 $\times 10^4$ (141)	4
1×10^8	-	77.2 \pm 8.4(100)	14.9 $\times 10^4$ (100)	8
	+ *	86.0 \pm 4.3(111)	20.6 $\times 10^4$ (138)	8
1×10^9	-	141.7 \pm 4.1(100)	38.6 $\times 10^4$ (100)	9
	+ **	64.2 \pm 2.8(45)	12.2 $\times 10^4$ (32)	7

PFC responses in untreated mice and those administered ALA (40 mg/kg/day s. c.) for 5 days were evaluated 5 days after SRBC immunization by i. v. injection. Mean of 5 mice \pm S.D. * p<0.05 ** p<0.001 vs control group (-). *** 5 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2ⁿ.

Table 3. Effect of CAR on PFC and anti-SRBC antibody in mice of various ages.

Age (weeks)	CAR	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N**
		per chamber	per spleen	
2.5	-	121.0 \pm 3.9(100)	13.6 $\times 10^4$ (100)	9~10
	+ *	58.0 \pm 2.7(48)	6.2 $\times 10^4$ (46)	6~7
5	-	79.7 \pm 8.8(100)	17.1 $\times 10^4$ (100)	9~10
	+	85.3 \pm 7.2(107)	18.8 $\times 10^4$ (110)	9~10
30	-	40.4 \pm 2.5(100)	12.6 $\times 10^4$ (100)	4~5
	+ *	82.5 \pm 4.4(204)	26.8 $\times 10^4$ (213)	9

PFC responses in untreated mice and those administered CAR (100 mg/kg/day s. c.) for 9 days were evaluated 4 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i. v. injection. Mean of 5 mice \pm S.D. * p<0.001 vs control group (-). ** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2ⁿ.

応答は、これを2倍にも増強させた。HA titer の値もこれを裏づけた。ALA 40 mg/kg 6日間投与についても同様の結果が得られ(Table 4)、2.5週齢の未成熟マウスに対してはPFC, HA titerとも抑制作用を示し、30週齢以上の老齢マウスに対しては増強作用を示した。CAR, ALAが加齢による免疫反応をも調節することが同定

された。

C. CAR, ALA の免疫応答に対する dose-response

免疫調節剤のもうひとつの特徴として、その作用には至適用量があり、用量作用曲線はdome状を呈することが知られている。5週齢のマウスを用い、SRBC 1×10^8 cells に対する

Table 4. Effect of ALA on PFC and anti-SRBC antibody in mice of various ages.

Age (weeks)	ALA	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N**
		per chamber	per spleen	
2.5	—	100.3±6.3(100)	21.8×10 ⁴ (100)	9
	+ *	52.8±1.9(53)	11.5×10 ⁴ (53)	7
5	—	87.5±3.7(100)	24.4×10 ⁴ (100)	9
	+ *	132.8±6.3(152)	28.6×10 ⁴ (117)	10
30	—	49.3±5.5(100)	16.8×10 ⁴ (100)	4~5
	+ *	97.2±7.9(197)	28.6×10 ⁴ (170)	9

PFC responses in untreated mice and those administered ALA (40 mg/kg/day s. c.) for 6 days were evaluated 4 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i. v. injection. Mean of 5 mice \pm S. D. * $p < 0.001$ vs control group (—). ** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n .

PFC 反応を試験した結果, CAR 50, 250 mg/kg 6 日間の投与で増強作用を示し, 500 mg/kg 以上ではその反応の対照のレベルまでの低下が観察された. HA titer でも同じく 500 mg/kg 以上で対照のレベルまで低下した (Table 5, left). 1% 塩化ピクリルに対する DHR では, CAR 50, 250, 500 mg/kg と dose に従って反応が増強さ

れた (Table 6, right). 上記の事実から, CAR は immuno-potential の生理値を加強することがわかった.

ALA の dose-response は 6 日間投与の後, PFC 反応および HA titer で試験した. Table 6, left のように, ALA 20, 100 mg/kg 投与で増強作用を示し, 200 mg/kg 投与では作用は低下し

Table 5. Effect of CAR dosage on PFC, anti-SRBC antibody and DHR in mice.

CAR dosage (mg/kg/day)	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N***	DHR ($\times 10^{-3}$ cm)**** increase in ear thickness
	per chamber	per spleen		
0	60.3±8.9(100)	8.7×10 ⁴ (100)	8	11.5±4.0(100)
25	53.0±6.1(88)	10.7×10 ⁴ (123)	9	
50	* 73.6±6.2(122)	14.9×10 ⁴ (171)	10	14.1±3.6(123)
250	** 69.8±6.5(116)	14.6×10 ⁴ (168)	9	** 15.7±2.5(137)
500	64.8±4.9(107)	8.3×10 ⁴ (95)	8	** 21.3±8.7(185)

PFC was enumerated 4 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i. v. injection. CAR was administered s. c. for 6 days prior to immunization. Mean of 5 mice \pm S. D. * $p < 0.01$ ** $p < 0.05$ vs control group. *** 4 days after immunization mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n . **** Mice were injected s. c. with respective dose of CAR for 2 weeks, and sensitized with 1% picryl chloride/in EtOH on the 7th day.

Table 6. Effect of ALA dosage on PFC, anti-SRBC antibody and DHR in mice.

ALA dosage (mg/kg/day)	Number of PFC (% of control)		Antibody titers: N***	DHR ($\times 10^{-3}$ cm)**** increase in ear thickness
	per chamber	per spleen		
0	60.8 \pm 6.2(100)	11.9 $\times 10^4$ (100)	6	16.4 \pm 4.7(100)
20	* 89.0 \pm 5.2(146)	16.7 $\times 10^4$ (140)	9	** 21.0 \pm 4.5(128)
100	* 84.8 \pm 6.0(139)	18.2 $\times 10^4$ (153)	8	16.4 \pm 4.6(100)
200	55.3 \pm 6.7(91)	11.8 $\times 10^4$ (99)	6	** 11.9 \pm 3.7(73)

PFC was enumerated 4 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i.v. injection. ALA was administered s.c. for 6 days prior to immunization. Mean of 5 mice \pm S.D. * $p < 0.001$ ** $p < 0.05$ vs control group. **** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n . **** Mice were injected s.c. with respective dose of ALA for 2 weeks, and sensitized with 1% picryl chloride/in EtOH on the 7th day.

た。DHR に対しては ALA 20 mg/kg で増強作用を示し, 200 mg/kg ではむしろ作用は低下した (Table 6, right). CAR, ALA にも dome 状の用量作用曲線が観察できた。

D. MMC 投与による免疫機能低下を賦活する作用

免疫調節作用を持つ CAR, ALA に抗腫瘍剤 MMC により低下する免疫機能を賦活する作用があるか否かを試験した。5 週齢の マウスに MMC (i.p.) と CAR 100 mg/kg (s.c.) を 7 日間同時投与し, SRBC 1×10^8 cells に対する PFC 反応を行った。MMC 100, 500 μ g/kg で PFC は 60,

40% に低下するが, CAR を同時投与していた群ではそれぞれ 100, 60% に回復した (Table 7). ALA 40 mg/kg でも同様の賦活力が観察できた (Table 8). Table 9 は DHR の結果であるが, 1% 塩化ピクリルによる一次感作の翌日から 6 日間 MMC 1 mg/kg (i.p.) と CAR 250 mg/kg, ALA 100 mg/kg (s.c.) を同時投与し 7 日目に試験したものである。MMC で 45% に低下した DHR が CAR, ALA でそれぞれ 90, 100% に回復した。以上のように, CAR, ALA の免疫調節作用は MMC で低下する免疫機能を回復上昇させる作用で実証された。

Table 7. Effect of CAR on PFC reaction of MMC-treated mice.

MMC (μ g/kg/day)	CAR	Number of PFC (% of control)		Antibody titers: N**
		per chamber	per spleen	
—	—	161.8 \pm 8.4(100)	23.5 $\times 10^4$ (100)	8
100	—	101.2 \pm 7.7(63)	14.7 $\times 10^4$ (63)	7~8
	+ *	162.8 \pm 1.9(101)	24.0 $\times 10^4$ (102)	8~9
500	—	62.3 \pm 3.0(39)	10.4 $\times 10^4$ (44)	6
	+ *	92.7 \pm 9.4(57)	19.5 $\times 10^4$ (83)	6~7

MMC (i.p.) and CAR (100 mg/kg/day s.c.) were administered for 7 days prior to immunization with 1×10^8 SRBC. Mean \pm S.D. in 5 mice. * $p < 0.001$ vs MMC-treated group (CAR—). ** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of the maximum serum dilution with positive agglutination tests.

Table 8. Effect of ALA on PFC reaction of MMC-treated mice.

MMC (μ g/kg/ day)	ALA	Number of PFC (% of control)	
		per chamber	per spleen
—	—	139.4 \pm 9.8(100)	19.4 \times 10 ⁴ (100)
100	—	121.0 \pm 7.5(87)	15.7 \times 10 ⁴ (81)
	+ *	145.8 \pm 7.7(105)	26.1 \times 10 ⁴ (135)
500	—	45.6 \pm 4.8(33)	4.8 \times 10 ⁴ (25)
	+ *	104.3 \pm 4.7(75)	14.9 \times 10 ⁴ (77)

MMC (i. p.) and ALA (40 mg/kg/day s. c.) were administered for 9 days prior to immunization with 1×10^8 SRBC. Mean \pm S. D. in 5 mice. * $p < 0.001$ vs MMC-treated group (ALA—).

Table 9. Effects of CAR and ALA on delayed hypersensitivity reaction in the MMC-treated mice.

group	No. of mice	increase in ear thickness $\times 10^{-3}$ cm (% of control)
control	7	21.4 \pm 6.7(100)
MMC	7	9.6 \pm 5.8(45)
MMC+CAR	5	* 19.2 \pm 5.4(90)
MMC+ALA	7	* 22.7 \pm 6.0(106)

MMC (1 mg/kg/day i. p.) and CAR (250 mg/kg/day s. c.) ALA (100 mg/kg/day s. c.) were administered from the next day of sensitization. Mean \pm S. D. * $p < 0.05$ vs MMC group.

IV. 考 察

結合組織の生理機能の一つは、内部環境の恒常性維持¹⁾で免疫と組織修復により制御されている。この二つの機能は、組織学的にも生体防衛の機能的にも不可分の関係にあり、いずれか一方が欠けても homeostasis は成立しない。著者は homeostasis の機能は二系統で制御されるのではなく、免疫と組織修復の高い potential を持った組織反応である granulation を促進する生理活性物質群により一括制御されると考えた。そこで、先に著者らが同定した granulation を促進する peptide の CAR¹⁰⁾ について研究を

進め、その免疫調節・組織修復作用を証明した。また別に報告するごとく、同じく ω -aminoacyl-L-histidine の HCAR⁹⁾ についても研究した結果、予期したごとく HCAR も免疫調節に作用し、homeostasis-potential を上げることが確立できた。

著者および共同研究者⁸⁾らはそれより以前に CAR の創傷治癒に対する作用機序について研究し、CAR 由来の histamine が炎症初期侵出に作用し、ALA は collagen 生合成に作用することを解明し、臨床的には外科創⁷⁾、難治性疾患¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾に対し優れた治癒効果を発揮することを発表している。これらのすでに解明された組織修復作用と合わせ、疾病原因となる異常免疫反応を調節し、かつ病巣修復を促進する、免疫調節・組織修復作用で CAR の臨床効果が説明できるようになった。生理的に存在する活性物質で生体防衛整合な治癒作用を強化できたことにより、従来生理学概念にすぎなかった homeostasis が基礎と臨床から実体化し、炎症、感染、癌¹⁶⁾、免疫病など“疾病と homeostasis は相互に variable な相対的存在である”という病態生理学的認識が可能となった。CAR, ALA の生体防衛整合 (consistent defensive) な治癒作用は、生理機能的にまだ解かれていない自発自動治癒 (spontaneous healing) の生理機能が人為的に刺激されたため起こった作用と著者は考える。侵襲に対する下垂体-副腎系反応の研究は、hydrocortisone の分泌の段階で終わり生体防衛整合な homeostasis に関連する研究に進展していない。Christman²⁾は hydrocortisone の投与により CAR の骨格筋含有量が減少することを発表している。hydrocortisone は骨格筋を target organ として CAR を放出し、homeostasis に参加していることが彼の研究より示唆される。

謝辞

稿を終わるに臨み、先見性をもって Carnosine を研究課題として導入された恩師、故林 麟教授に慎んで本論文を捧げる。

本研究の遂行に当たっては、病態生理学研究室を開設して頂き終始御指導御激励を賜わった日本大学歯学部長佐藤三樹雄教授に深甚なる謝意を表す。

研究に協力された川崎かおり薬学士に感謝する。
本研究は昭和56, 57, 58, 59, 60年度日本大学歯学部佐藤奨学金により行われたものである。

文 献

- 1) Cannon, W. B. (1932) *The Wisdom of the Body*. London
- 2) Christman, A. A. (1976) Factors affecting anserine and carnosine levels in skeletal muscles of various animals. *Int. J. Biochem.* **7**, 519-527
- 3) Griswold, D. E. & Walz, D. T. (1977) Condition-dependent immunoregulatory control of contact sensitivity by levamisole. *Inflammation* **2**, 277-284
- 4) Gulewitsch, W. & Amiradzibi, S. (1900) *Über des Carnosin, eine neue organische Base des Fleischextraktes*. *Ber. Drch. Chem. Ges.* **33**, 1902-1905
- 5) Hashimoto, Y. (1972) Techniques for immunological experiments A. Japanese Society of Immunologists, Tokyo, 491-494
- 6) Murase, M., Takai, H., Hinata, H., Uchida, Y., Ohme, A., Hamada, N., Okano, H., Iida, T., Takahashi, S., Sato, S., Suzuki, T. & Nagai, K. (1974) Clinical studies on L-carnosine (N-2-M) dental come by the double blind test. *Japan J. Oral. Surg.* **20**, 173-183
- 7) Nagai, K. (1980) Entzündungshemmung durch die Förderung der spontanen Heilung mittles L-Carnosin. *Langenbecks. Arch. Chir.* **351**, 39-49
- 8) Nagai, K., Suda, T., Kawasaki, K. & Mathuura, S. Action of carnosine and β -alanine on wound hearing. *Surgery*, accepted for publication.
- 9) Nagai, K., Suda, T., Ikenoya, H. & Kawasaki, K. (1984) Homocarnosine の肉芽促進作用と collagen 生合成. *The Saishin Igaku* **39**, 1938-1940
- 10) Nagai, K., Suda, T., Ikenoya, H. & Kawasaki, K. (1984) Carnosine の創傷治癒に対する作用機序—carnosine による collagen 生合成—. *The Saishin Igaku* **39**, 1940-1943
- 11) Nagai, K. (1984) The action mechanism of carnosine as a spontaneous healing promotive potentiator. proceeding in IUPHAR 9 TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY, London, Book of abstracts, 627
- 12) Natsume, S. & Uda, S. (1972) Techniques for immunological experiments A. Japanese Society of Immunologists, Tokyo, 614-620
- 13) Shimanaka, S. (1984) Spontaneous healing promotive effect of carnosine (β -alanyl-L-histidine) on the cervical erosion. proceeding in IUPHAR 9 TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY, London, Book of abstracts, 626
- 14) Shimanaka, S. (1985) Carnosine, Homocarnosine による Cervical Erosion の治療. *The Saishin Igaku* **40**, 1947-1948
- 15) Shimanaka, S. (1985) Carnosine による Herpes Progenitalis の治療—新概念に基づく炎症の制御—. *The Saishin Igaku* **40**, 1949-1950
- 16) Shimanaka, S. (1986) Treatment of cervical carcinoma by γ -irradiation combined with local administration of carnosine or homocarnosine. *J. Jan. Soc. Cancer Ther.* **21**, 301
- 17) 山本格 (1982) 炎症と抗炎症療法 IV 抗炎症療法 12. 免疫調節剤の基礎—動物 (in vitro)—, 346-353

ホモカルノシン, γ -アミノ酪酸の免疫調節作用

永井 甲子四郎・須田 泰子

(日本大学歯学部総合歯学研究所・病態生理学研究室)

Immunoregulative effects of Homocarnosine and γ -aminobutyric acid. Kineshiro NAGAI and Taiko SUDA (*Department of Pathophysiology, Dental Research Center, Nihon University, 1-8 Kanda surugadai, Tokyo 101, Japan*)

Abstract

The effects of homocarnosine and GABA on antibody production (PFC reaction) and cellular immunity (delayed hypersensitivity reaction, DHR) were examined *in vivo*. In mice treated with these agents, PFC reaction to 2×10^7 SRBC was enhanced but that to 1×10^9 SRBC was suppressed; moreover, immunoreaction was reduced in immature mice (2-2.5 weeks old) but was increased in aged mice (30 weeks old or above). These agents had optimal doses on the PFC reaction in mice given 1×10^8 SRBC and DHR, and induced recovery of immunofunction suppressed by the administration of MMC.

key words: homocarnosine, immunomodulator, γ -aminobutyric acid (GABA), wound healing, inflammation

抄 録

著者らは HCAR, GABA の抗体産生 (PFC 反応) および細胞性免疫反応 (遅延型過敏症反応) に対する免疫調節作用を *in vivo* で試験した。PFC 反応で抗原量を変えた場合, SRBC 2×10^7 cells の少量抗原に対しては増強作用を, 1×10^9 cells の大量抗原に対しては抑制作用を示した。また, マウス加齢に対する影響は, 未成熟マウス (2~2.5週齢) の過剰な反応は抑制し, 老齢マウス (30週齢以上) の減衰した反応は増強して免疫調節作用を示した。さらに, SRBC 1×10^8 cells に対する PFC 反応および 1% 塩化ピクリルに対する遅延型過敏症反応 (DHR) ではその増強作用に至適用量があり, 用量作用曲線は特有の dome 状を呈した。また, MMC 投与による免疫機能低下を賦活した。先に発表した HCAR, GABA の組織修復作用とともに免疫調節, 組織修復作用, すなわち homeostasis potential の増強作用を示した。

Abbreviations

HCAR=homocarnosine,

γ -aminobutyryl-L-histidine

GABA= γ -amino-n-butyric acid

DHR=delayed hypersensitivity reaction

MMC=mitomycin C

PFC=plaque forming cell

SRBC=sheep red blood cell

CAR=carnosine, β -alanyl-L-histidine

I. 緒 論

HCARすなわち γ -aminobutyryl-L-histidine は, 1961年 Pisano¹⁰⁾ らにより牛脳から抽出された dipeptide で脳髄中に約 0.007% 含有されているが, その生理学的存在意義についての定説はない。GABA は HCAR の構成アミノ酸で脳に含まれている中枢神経抑制の化学伝達物質である。

著者らは先に HCAR の granulation 促進作

用を発見した⁷⁾。その作用機序は CAR⁸⁾ と類型的である。臨床的には外科創傷の治癒促進⁴⁾, cervical erosion¹⁰⁾, herpes¹¹⁾ に著効が証明された。それによって結合組織 homeostasis²⁾ (以下単に homeostasis と略す) の制御機構の一つの, 組織修復促進作用を証明した。著者らは今回 HCAR, GABA の T, B 両細胞に対する免疫調節作用を PFC 反応, DHR により証明し, これによって結合組織 homeostasis のもう一つの制御機構である免疫調節作用が解明された。先

に発表した組織修復作用と併せて, homeostasis の制御について論ずる.

II. 実験方法

マウスを用い溶血ブラック(PFC)法, 血球凝集反応(Hemagglutination test)および遅延型皮膚反応(DHR)により免疫調節作用を調べた.

A. 溶血ブラック法

Cunningham 法を改良した液体室-スライド法³⁾に従い PFC 数を計測し抗体産生能を調べた. 感作には, SRBC(静岡県実験動物共同組合)を, 原則として PBS(phosphate buffered saline)で 5×10^8 /ml の溶液にしてその 0.2 ml (1×10^8 cells)を ddy マウス(静岡県実験動物共同組合, 5週齢, 雄性)の尾静脈より注入した. 4日後に spleen を取り出し, spleen cell 0.1 ml と SRBC 0.5 ml (5×10^8 cells を含む)と 1/4 希釈補体用モルモット血清 0.4 ml を混合した溶液(10% FCS 含 MEM)をチェンバー内に封入し 37°C で 1 時間保温した. この方法で約 0.02 ml のチェンバー内で PFC 50~150 個が検出できる.

B. 血清抗体値の測定

PFC 反応の測定には, マウス 1 群 5 匹の血液を頸動脈より採血し, 常法に従って血清を分離した. 血球凝集素値(HA titer)は, 常法に従い被検血清を 0.5~1% normal rabbit serum 添加 PBS で希釈し SRBC を用いて測定した. 陽性反応を示す最大希釈数を 2^n で表示し, N 値を抗体値とした.

C. 遅延型皮膚反応⁹⁾

ddy マウスを用い 2, 4, 6-Trinitrochlorobenzene(Picryl Chloride 東京化成工業株式会社)による接触型皮膚炎にて検出した. 1%塩化ピクリルのエタノール溶液に湿した 4 枚重ねのガーゼ片(1×1 cm)を剃毛したマウス腹部に 10 秒間接触させ一次感作を行った. 二次感作は, 7 日後に 1%塩化ピクリルのオリーブ油溶液を耳の表裏に絵筆を用いて塗布した. 反対側の耳には, オリーブ油を塗り対照値とした. 24 時間後マウスをエーテル麻酔し, dial thickness

gauge(1/1,000 mm)により耳の厚さを 1/100 mm まで測定した. 遅延型皮膚反応の値は, 次のように求めた.

(24 時間後の塩化ピクリル塗布耳の厚さ

−塗布前の耳の厚さ)

−(24 時間後のオリーブ油塗布耳の厚さ

−塗布前の耳の厚さ)

D. HCAR, GABA の免疫調節作用の実験

SRBC 1×10^8 cells, 5 週齢のマウスを基準として抗原量, HCAR, GABA の用量, 動物の週齢の条件を変えて次のごとく試験した.

1. 抗原量を変えた場合: 感作抗原量を SRBC $2 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ cells とし, HCAR 10 mg/kg, GABA 4.3 mg/kg 投与による影響をみた.

2. マウスの週齢を変えた場合: 2~2.5 週齢の未成熟マウスから 30 週齢以上の老齢マウスまでを使用し HCAR 10 mg/kg, GABA 4.3 mg/kg 投与による影響をみた.

3. HCAR, GABA の投与量を変えて PFC 反応, HA titer, DHR に対する影響を試験した.

E. MMC 投与による機能低下を賦活する実験

PFC 反応の場合は, MMC 100, 500 μ g/kg, DHR では 1 mg/kg の MMC (i. p.) を HCAR 10 mg/kg (s. c.), GABA 4.3 mg/kg (s. c.) と同時に投与し賦活力をみた.

F. 統計処理

Student's t test を使用し $p < 0.05$ 以下を有意とした.

III. 実験結果

A. 抗原量を変えた場合の免疫反応に対する HCAR, GABA の調節作用

試験法は, 免疫調節作用物質をスクリーニングするときの標準的方法である. Levamisole などの薬剤で正常動物 spleen では抗原量を少なくし抗体応答を低く保つような条件ではこの反応を増強し, 逆に十分な抗原を与え応答を高くした場合にはこれを抑制する免疫調節作用が知られている.

Table 1 は HCAR 10 mg/kg を 10 日間投与後,

Table 1. Effect of HCAR on PFC and anti-SRBC antibody in mice immunized with various number of SRBC.

SRBC	HCAR	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N**
		per chamber	per spleen	
2×10^7	-	42.3 \pm 9.2(100)	5.9 $\times 10^4$ (100)	3
	+ *	79.7 \pm 3.8(188)	11.6 $\times 10^4$ (196)	7
2×10^8	-	67.7 \pm 6.1(100)	16.9 $\times 10^4$ (100)	8
	+ *	91.1 \pm 4.3(135)	19.0 $\times 10^4$ (112)	7~8
1×10^9	-	154.6 \pm 3.6(100)	34.8 $\times 10^4$ (100)	9
	+ *	100.0 \pm 5.9(65)	30.0 $\times 10^4$ (86)	5

PFC responses in untreated mice and those administered HCAR (10 mg/kg/day s. c.) for 10 days were evaluated 4 days after SRBC immunization by i. v. injection. Mean of 5 mice \pm S. D. * $p < 0.001$ vs control group (-). ** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n .

それぞれ SRBC 2×10^7 cells, 2×10^8 cells, 1×10^9 cells で感作し, 4 日後の PFC 反応, HA titer をみたものである. この表からも Saline 投与の対照群では, 抗原量に比例して PFC が増加しており (42.3, 67.7, 154.6), HCAR 投与群では抗原量の少ない場合 (2×10^7 cells) には 2 倍弱増加させ (79.7), 抗原量の多い場合 (1×10^9 cells) には 35% 減少させた (100.0). この結果は,

SRBC に対する HA titer でも裏づけられ SRBC 2×10^8 cells では変わらないが, SRBC 2×10^7 cells では 3 から 7 と上昇し SRBC 1×10^9 cells では 9 から 5 と下降した. すなわち, 弱い免疫刺激に対しては抗体産生細胞数, 抗体量とも増強的に, 過剰の免疫刺激には抑制的に働いている. この結果は, HCAR が免疫調節作用を有することを示している. GABA についても抗原量

Table 2. Effect of GABA on PFC and anti-SRBC antibody in mice immunized with various number of SRBC.

SRBC	GABA	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N***
		per chamber	per spleen	
2×10^7	-	26.7 \pm 3.4(100)	4.3 $\times 10^4$ (100)	6
	+	31.2 \pm 2.3(117)	5.5 $\times 10^4$ (128)	8
1×10^8	-	47.2 \pm 4.0(100)	9.4 $\times 10^4$ (100)	8
	+ *	56.5 \pm 5.2(120)	9.9 $\times 10^4$ (105)	9
1×10^9	-	65.6 \pm 3.9(100)	12.3 $\times 10^4$ (100)	9
	+ **	38.0 \pm 5.3(58)	7.0 $\times 10^4$ (57)	7

PFC responses in untreated mice and those administered GABA (4.3 mg/kg/day s. c.) for 5 days were evaluated 4 days after SRBC immunization by i. v. injection. Mean of 5 mice \pm S. D. * $p < 0.05$ ** $p < 0.001$ vs control group (-). *** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) was shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n .

の及ぼす影響を検討した。GABA は HCAR 10 mg/kg と等モルの 4.3 mg/kg を 5 日間投与した。その結果、抗原量の少ない場合の回復作用は弱いから、抗原量の多い場合の過剰免疫反応は 40~50% も抑制した (Table 2)。この結果は、HA titer でも裏づけられ、SRBC 1×10^8 cells に対しては影響を与えないが SRBC 2×10^7 cells に

対しては 6 から 8 へと上昇させ、SRBC 2×10^8 cells に対しては 9 から 7 へと下降させた。GABA にも抗原量による反応に対し免疫調節作用が確認された。

B. マウス加齢による免疫反応に対する HCAR, GABA の調節作用

一般に、未成熟マウスは強い免疫応答を示

Table 3. Effect of HCAR on PFC and anti-SRBC antibody in mice of various ages.

Age (weeks)	HCAR	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N**
		per chamber	per spleen	
2.5	-	95.3 \pm 6.1(100)	14.3 $\times 10^4$ (100)	9~10
	+ *	52.2 \pm 6.2(55)	7.2 $\times 10^4$ (50)	6~7
5	-	77.1 \pm 5.2(100)	14.4 $\times 10^4$ (100)	7~8
	+ *	110.5 \pm 4.7(143)	23.0 $\times 10^4$ (160)	8~9
30	-	51.7 \pm 6.4(100)	9.7 $\times 10^4$ (100)	5~6
	+ *	132.3 \pm 9.1(256)	29.8 $\times 10^4$ (307)	10

PFC responses in untreated mice and those administered HCAR (10 mg/kg/day s. c.) for 6 days were evaluated 5 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i. v. injection. Mean of 5 mice \pm S. D. * $p < 0.001$ vs control group (-). ** 5 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n .

Table 4. Effect of GABA on PFC and anti-SRBC antibody in mice of various ages.

Age (weeks)	GABA	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N**
		per chamber	per spleen	
2	-	142.1 \pm 6.8(100)	12.8 $\times 10^4$ (100)	9
	+ *	63.9 \pm 3.8(45)	4.9 $\times 10^4$ (38)	4~5
5	-	112.4 \pm 8.1(100)	13.5 $\times 10^4$ (100)	7
	+	113.2 \pm 4.4(101)	16.8 $\times 10^4$ (125)	8
30	-	67.0 \pm 3.2(100)	10.1 $\times 10^4$ (100)	8
	+ *	90.0 \pm 5.1(134)	20.3 $\times 10^4$ (201)	9~10

PFC responses in untreated mice and those administered GABA (4.3 mg/kg/day s. c.) for 9 days were evaluated 4 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i. v. injection. Mean of 5 mice \pm S. D. * $p < 0.001$ vs control group (-). ** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n .

し、加齢とともに低下することが知られている。Saline 投与群では5週齢の成熟マウスに比べて未成熟マウス(2.5週齢)ではPFCが多く、老齢マウス(30週齢以上)では少ないことがわかった(Table 3)。さらに、HCAR 10 mg/kg を6日間投与した群では、成熟マウスのPFC応答には作用しないが未成熟マウスの強い免疫応答は50%抑制し、逆に老齢マウスの低下したPFC応答はこれを2倍以上も増強する調節作用を示した。HA titer もこれを裏づける結果を示している。すなわち、HCAR の前投与によって成熟マウスでは影響を受けないが、未成熟マウスでは9~10から6~7へ下降し、老齢マウスは5~6から10へ上昇した。この結果も強い反応は抑制し、弱い反応は増強して加齢による免疫反応に対するHCARの調節作用を示した。GABA (4.3 mg/kg, 9日間投与)についても同様の結果が得られ(Table 4)、2週齢の未成熟マウスの過剰な反応に対してはPFC, HA titerとも抑制作用を示し30週齢以上の老齢マウスの減衰した反応に対しては増強作用を示した。

C. HCAR, GABA の dose response

前述のように HCAR, GABA に免疫調節作用があるが免疫調節剤のもうひとつの特徴として、その作用には至適用量がある。他の薬物の

ような用量-作用関係を示すのではなく、一定量以上投与するとその作用は下降し、dome 状の曲線を描く。HCAR, GABA について試験した。HCAR の dose-response は、5週齢のマウスを用い、SRBC 1×10^8 cells に対する PFC 反応を行った。10 mg, 50 mg/kg 5日間投与で増強作用を示し、250 mg/kg 以上でその反応は対照レベルまで低下することが観察された。HA titer では、10~250 mg/kg で増強作用するが、500 mg/kg で対照レベルまでの低下が観察できた(Table 5, left)。1%塩化ピクリルに対するDHRでも10, 50 mg/kg で増強作用を示し、250 mg/kg では対照群と同程度かもしくは抑制作用がみられた(Table 5, right)。Table 6, left は GABA の PFC, HA titer に対する dose-response で GABA 5, 25, 125 mg/kg と増強作用を示した。また、DHR に対しても、25 mg/kg 以上で増強作用を示し、定型的 dome は観察できなかった(Table 6, right)。しかし、spleen あたりの PFC でみると、5, 25, 125 mg/kg と次第に減少しており、dome 状の曲線が観察された。

D. MMC 投与による異常免疫反応に対する HCAR の調節作用

免疫調節作用を持つ HCAR, GABA に MMC

Table 5. Effect of HCAR dosage on PFC, anti-SRBC antibody and DHR in mice.

HCAR dosage (mg/kg/day)	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N***	DHR ($\times 10^{-3}$ cm)**** increase in ear thickness
	per chamber	per spleen		
0	50.2 \pm 7.4(100)	5.3 $\times 10^4$ (100)	7	12.0 \pm 4.1(100)
10	* 81.0 \pm 9.5(161)	8.5 $\times 10^4$ (160)	9	** 15.8 \pm 4.8(132)
50	** 66.0 \pm 8.2(131)	13.5 $\times 10^4$ (255)	9	** 17.2 \pm 4.2(143)
250	55.2 \pm 6.9(110)	11.3 $\times 10^4$ (213)	9	10.6 \pm 4.7(88)
500	49.3 \pm 5.7(98)	8.1 $\times 10^4$ (153)	7	

PFC was enumerated 4 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i.v. injection. HCAR was administered s.c. for 5 days prior to immunization. Mean of 5 mice \pm S.D. * $p < 0.001$ ** $p < 0.01$ vs control group. *** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n . **** Mice were injected s.c. with respective dose of HCAR for 2 weeks, and sensitized with 1% picryl chloride/in EtOH on the 7th day.

Table 6. Effect of GABA dosage on PFC, anti-SRBC antibody and DHR in mice.

GABA dosage (mg/kg/day)	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N***	DHR ($\times 10^{-3}$ cm)**** increase in ear thickness
	per chamber	per spleen		
0	69.2 \pm 3.9(100)	13.3 $\times 10^4$ (100)	7	12.2 \pm 3.1(100)
2.5	65.5 \pm 8.2(95)	14.4 $\times 10^4$ (108)	9	
5	* 97.7 \pm 8.2(141)	21.4 $\times 10^4$ (175)	10	9.3 \pm 4.4(76)
25	* 99.0 \pm 9.7(143)	20.8 $\times 10^4$ (156)	9	13.8 \pm 4.1(113)
125	* 96.1 \pm 4.9(139)	17.4 $\times 10^4$ (131)	9	** 16.7 \pm 3.1(137)

PFC was enumerated 4 days after immunization with 1×10^8 SRBC by i. v. injection. GABA was administered s. c. for 9 days prior to immunization. Mean of 5 mice \pm S. D. * $p < 0.001$ ** $p < 0.05$ vs control group. *** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of positive final serum dilution expressed as 2^n . *** Mice were injected s. c. with respective dose of GABA for 2 weeks, and sensitized with 1% picryl chloride/in EtOH on the 7th day.

で低下する免疫機能を賦活する作用があるか否かを試験した。5週齢のマウスにMMC (i. p.) と HCAR 10 mg/kg (s. c.) を9日間同時投与し、SRBC 1×10^8 cells に対する PFC 反応を行った。spleen あたりの PFC でみると、100, 500 μ g の MMC で PFC は86, 35%に低下するが、HCAR を同時投与していた群ではそれぞれ109, 54%に回復した(Table 7)。GABA 4.3 mg/kg でも同様の回復が観察できた (Table 8)。Table 9 は

DHR の結果であるが、1%塩化ピクリルによる一次感作の翌日から6日間、MMC 1 mg/kg (i. p.) と HCAR 50 mg/kg (s. c.)、GABA 25 mg/kg (s. c.) を同時投与し、7日目に test したものである。MMC で45%に低下した DHR が HCAR、GABA でそれぞれ87, 61%に回復した。以上のように、HCAR、GABA は MMC で低下する免疫機能を回復上昇させることが実証された。

Table 7. Effect of HCAR on PFC reaction of MMC-treated mice.

MMC (μ g/kg/day)	HCAR	Number of PFC (% of control)		Antibody titers : N**
		per chamber	per spleen	
—	—	136.3 \pm 3.9(100)	25.6 $\times 10^4$ (100)	7
100	—	122.3 \pm 7.3(90)	22.0 $\times 10^4$ (86)	4
	+	116.3 \pm 6.3(85)	27.9 $\times 10^4$ (109)	5~6
500	—	49.4 \pm 8.1(36)	8.9 $\times 10^4$ (35)	4
	+ *	76.6 \pm 6.2(56)	13.8 $\times 10^4$ (54)	5~6

MMC (i. p.) and HCAR (10 mg/kg/day s. c.) were administered for 9 days prior to immunization with 1×10^8 SRBC. Mean \pm S. D. in 5 mice. * $p < 0.001$ vs MMC-treated group (HCAR—). ** 4 days after immunization, mice were bled and sera pooled for agglutination tests. Antibody titer (N) is shown by the reciprocal of the maximum serum dilution with positive agglutination tests.

Table 8. Effect of GABA on PFC reaction of MMC-treated mice.

MMC ($\mu\text{g}/\text{kg}/$ day)	GABA	Number of PFC (% of control)	
		per chamber	per spleen
—	—	176.8 \pm 5.1(100)	23.2 \times 10 ⁴ (100)
100	—	150.2 \pm 3.8(85)	19.9 \times 10 ⁴ (86)
	+ *	209.6 \pm 5.7(119)	35.2 \times 10 ⁴ (152)
500	—	60.5 \pm 4.9(34)	9.1 \times 10 ⁴ (39)
	+ *	91.1 \pm 6.3(52)	10.7 \times 10 ⁴ (46)

MMC (i. p.) and GABA (4.3 mg/kg/day s. c.) were administered for 9 days prior to immunization with 1×10^8 SRBC. Mean \pm S. D. in 5 mice. * $p < 0.001$ vs MMC-treated group (GABA —).

Table 9. Effects of HCAR and GABA on delayed hypersensitivity reaction in the MMC-treated mice.

group	No. of mice	increase in ear thickness $\times 10^{-3}\text{cm}$ (% of control)
control	7	21.4 \pm 6.7(100)
MMC	7	9.6 \pm 5.8(45)
MMC+HCAR	7	* 18.7 \pm 8.1(87)
MMC+GABA	7	* 13.0 \pm 4.9(61)

MMC (1 mg/kg/day, i. p.) and HCAR (50 mg/kg/day, s. c.) GABA (25 mg/kg/day, s. c.) were administered from the next day of sensitization. Mean \pm S. D. * $p < 0.05$ vs MMC group.

Ⅳ. 考 察

著者らは、結合組織の生理機能 homeostasis を制御する免疫調節と組織修復の作用物質は、免疫と組織修復の高い potential を持った組織反応である granulation を促進する生理活性物質であると考えた。すでに著者らにより、granulation 促進作用の同定された HCAR により研究を進めた結果、予期したごとく今回免疫調節作用を同定した。先に発見した HCAR, GABA の組織修復作用と合わせ免疫調節、組織修復促進作用の homeostasis を制御する作用

が証明された。これらの研究成果は、著者らの研究協力者による HCAR の外科創⁴⁾, cervical erosion¹⁰⁾, herpes progenitalis¹¹⁾, cervical squamous cell carcinoma in situ¹²⁾などに対する優れた臨床治療効果により裏づけられた。またこの作用は、脳髄に局在する HCAR の生理的存在意義を示唆する。

1957年¹⁾ Cook らは、brain extract に anti-staphylococcal factors を発見し、1968年¹³⁾それが HCAR を主とした物質であることを発見した。続いて1969年⁵⁾ staphylococcus aureus で免疫後 HCAR を投与しておいた動物は、同細菌に対して強い防感染作用を示すことを観察した。しかしその後の研究にもかかわらず、Cook らは HCAR の感染防衛作用を解明し得なかった。著者らの HCAR の作用発見により、Cook らが観察した感染防衛作用の作用機序が解明された。

homeostasis を制御する免疫調節、組織修復促進作用、すなわち自発自動治療作用 (spontaneous healing action) の生理機能が生理的に存在する活性物質により、potential を強化することが可能な実体となったことにより、炎症、感染、癌、免疫病など“疾病と homeostasis は相互に variable な相対的存在である”という、疾病の病態生理学的認識が可能となった。

謝辞

稿を終わるに臨み、先見性をもって homocarnosine を研究課題として導入された恩師、故林 謙教授に慎んで本論文を捧げる。

本研究の遂行に当たっては、病態生理学研究室を開設して頂き終始御指導御激励を賜った日本大学歯学部部長佐藤三樹雄教授に深甚なる謝意を表す。

研究に協力された川崎かおり薬学士に感謝する。本研究は昭和56, 57, 58, 59, 60年度日本大学歯学部佐藤奨学金により行われたものである。

文 献

- Berger, A. J., Schramm, G., Hamagami, L. & Cook, E. S. (1957) Antistaphylococcal factors in brain extract. *Nature* (London), **179**, 588-589

- 2) Cannon, W. B. (1932) *The Wisdom of the Body*. London
- 3) Hashimoto, Y. (1972) *Techniques for immunological experiments A. Japanese Society of Immunologists, Tokyo, 491-494*
- 4) Ikenoya, H., Kawasaki, K., Ito, S., Suda, T. & Nagai, K. (1985) Homocarnosine の創傷局所注射による治癒の促進と炎症からの解放. *The Saishin Igaku* **40**, 1945-1947
- 5) Mukkada, A. J., Nutini, L. G. & Cook, E. S. (1969) Prophylactic effects of γ -aminobutyryl-histidine (Homocarnosine) on experimental staphylococcal infections in mice. *Appl. Microbiol.* **18**, 641-645
- 6) Nagai, K., Suda, T., Kawasaki, K. & Mathuura, S. Action of carnosine and β -alanine on wound healing. *Surgery*, accepted for publication.
- 7) Nagai, K., Suda, T., Ikenoya, H. & Kawasaki, K. (1984) Homocarnosine の肉芽促進作用と collagen 生合成. *The Saishin Igaku* **39**, 1938-1940
- 8) Natsume, S. & Uda, S. (1972) *Techniques for immunological experiments A. Japanese Society of Immunologists, Tokyo, 614-620*
- 9) Pisano, J. J., Wilson, J. D., Cohen, L., Abraham, D. & Udenfriend, S. (1961) Isolation of γ -aminobutyrylhistidine (Homocarnosine) from brain. *J. Biol. Chem.* **236**, 499-502
- 10) Shimanaka, S. (1985) Carnosine, Homocarnosine による Cervical Erosion の治療. *The Saishin Igaku* **40**, 1947-1948
- 11) Shimanaka, S. (1985) Herpes progenerialis, herpes zoster に対する HCAR の治癒促進作用. proceeding in *The 15th CONFERENCE ON WOUNDHEALING, Tokyo, Book of abstracts, 27*
- 12) Shimanaka, S. (1986) Treatment of cervical carcinoma by γ -irradiation combined with local administration of carnosine or homocarnosine. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* **21**, 301
- 13) Tanaka, K., Tsuchiya, Y., Berberich, N. J. Jr., Mukkada, A. J., Nutini, L. G. & Cook, E. S. (1968) Activity of homocarnosine and other compounds against staphylococcal infections in mice. *Appl. Microbiol.* **16**, 1457-1459

第221回生理学東京談話会

日 時：昭和61年3月1日(土) 1:00~17:30

場 所：慶応義塾大学医学部第1校舎講堂

当番幹事：慶応義塾大学医学部生理学教室 塚田裕三, 村上元彦

〔一般口演〕

1. 反復発射の諸型式 (小脳プルキンエ細胞の樹状突起内記録)

高比良英輔 (東海大, 医, 第一生理)

小脳皮質におけるプルキンエ細胞の構造は, よく知られたようであり, 意外に看過されている面がある。初めに, 電気生理学的所見を解釈するうえで重要な, 二つの点を指摘したい(Ramón y Cajal および東海大学医学部第二解剖・清木勘治の協力による)。

樹状突起は, 細胞体から単極性に突出し, まもなく豊富な分枝を出す。分枝は直径とスパインの有無から, 基幹分枝とスパイン分枝の二つに大別される。前者は, 基幹 trunk の名をもつもの, Golgi 染色標本で, 1ニューロンから5本以上の分枝の生ずることは容易に観察され, その末梢は, 分子層 50 μm の深さに達している。この分枝に, 微小電極が刺入するものと思われる。

周知のように, 基幹分枝へのシナプス入力が登場線維であり, スパイン分枝への入力が平行線維である。したがって, 基幹分枝に刺入した電極は, 平行線維または登場線維入力による局所的な応答を記録できるはずである。

しかし, ネンプター初期麻酔で除脳したネコの小脳白質を刺激し, 樹状突起内でその応答を記録したが, slow spike の発射パターンは, 胞体内記録と同一成分からなり, 局所特異的な応答は, 観察されなかった。基幹分枝およびスパイン分枝への入力は, 基幹内で電氣的応答を生じないものと考えられる。

2. Garlic oil の血小板凝集能抑制作用に関する実験生理学的研究

高折雅章, 澤井洋子, 今井一博, 萩原茂樹, 大柴進 (日大, 医, 第二生理)

われわれは, garlic oil が *in vitro* で強力な血小板凝集抑制作用を示すことを観察し報告した。今回は, garlic oil が生体内においても, 血小板凝集抑制作用を示すか否かを, 動物実験 (ウサギ) によって検討した。

Garlic oil は, ニンニクを水蒸気蒸留して得たもの (理研化学工業) を使用した。投与量は, oil 0.07 ml/kg と, その倍量である 0.14 ml/kg と決めた。投与方法は, ネラトンカテーテルを用いて, 家ウサギの胃へ直接投与した。oil の影響は, 投与前, 投与後 3, 6, 24, 48, 72時間目に血液を採取し, PRP を作製して, 血小板凝集能を測定して検討した。凝集惹起物質には, ADP, collagen, arachidonic acid (AA) を用いた。凝集能の解析は, maximum aggregation (MA), aggregation rate (AR), disaggregation rate (DR) を求めて行った。

結果は, 0.07 ml/kg 投与群では, 明らかな凝集抑制効果は認められなかったが, ADP 凝集の DR にのみ抑制亢進の傾向が見られた。0.14 ml/kg 投与群では, ADP, collagen および AA 凝集のすべてに凝集抑制効果が認められた。とくに, AA 凝集に対する抑制作用は強力であり, かつ, その効果は2日間にわたって認められた。

以上の如く, garlic oil は *in vitro* と同様に, *in vivo* においても, 血小板の凝集を明らかに抑制した。

3. キンギョ有毛細胞における3種類の異常整流性 Kチャンネル

杉原 泉, 古河太郎 (東京医歯大, 医, 第一生理)

キンギョの小囊 (sacculus) の尾側部からパパインの処理によって有毛細胞を単離し, パッチクランプ法によってその側底部の細胞膜にある Kチャンネルを観察した。125 mM の KCl 溶液を入れたマイクロピペットでの cell-attached モードにおいて, 内向きにしか電流を流さない異常整流性 Kチャンネルの3種類の異なったものが見られた。

第一は持続的に速い開閉を繰り返す型 (quickly flickering type) である。157 のパッチのうち, 25 のもので観察された。速やかな開閉は, チャンネルのブロックに起因するものではなく, その固有の性質である。開確率は, 過分極が大きくなると小さくなる。コンダクタンスの平均は 109 pS であった。

第二はステップ状の過分極に対して、直後には開きやすく次第に開きにくくなる型(inactivating type)である。これは調べた51個のバッチのすべてに見つかり、この細胞に密に分布している。コンダクタンスの平均は26 pSであった。

第三はおおむね 10 ms 以上のゆっくりした開閉を示す型(slow type)である。これは、71個のバッチの内9個に見つかり、コンダクタンスの平均は23 pSであった。

4. 無麻酔ヒツジの肺リンパ流および酸素輸送系に対する低気圧の影響

B. Levine, 小林俊夫, 久保恵嗣, 福島雅夫, 芝本利重, 上田五雨(信州大学, 医, 第一内科, 環境生理)

ヒツジの肺リンパを Staub の方法で集め, 肺動脈 pA, 左房圧 LA, 大動脈圧 AO, 心拍数 HR, 心拍出量 COなどを連続的に記録した。

ヒツジは対照の 600 m 高度(706 mmHg)から, 2,600 m, 4,600 m, 6,600 m 相当の高度(350 mmHg)に暴露させ, 各段階に2時間維持させた。減圧は 33 m/分の割合である。この群を低圧-低酸素群(I)とする。次に, 常圧で, 上記の圧相当の低酸素状態(II)に暴露させた。第(III)群として, 低圧条件はIと同じ経過で, normoxia とするため, 酸素を補給した。その結果, Iではリンパ流量の軽度の増加がみられたが, II, IIIでは増加は認められなかった。pA は I, IIでは増加, HR, COの増加もみられた。LA, AO の変化はない。

なお, IIIではこれらの変化はみられない。

次に, 動脈低酸素血症, すなわち PaO_2 の低下は $\text{I} > \text{II} > \text{III}$ の順に現れた。また, 炭酸ガス分圧 PaCO_2 の低下も $\text{I} > \text{II} > \text{III}$ の順に現れた。

したがって, 肺動脈酸素分圧較差 ($A-aD$) は, I群では特に強く, 酸素の取り入れ機構の障害が考えられる。リンパ流などに対する変化の割合は, 6,600 m への急性変化 400 m/分に比べて軽度である。

5. 呼吸様式と呼吸効率

上田五雨, 柳平坦徳, 竹岡みち子, 榎村修生, B. Levine (信州大, 医, 環境生理学)

呼吸のさい, 外気道の抵抗を高めるため, 外気の流入孔を 0.24 cm^2 , 0.16 cm^2 , 0.13 cm^2 , 0.07 cm^2 , 0.05 cm^2 , 0.02 cm^2 の6段階に変化させ, 呼吸様式の変化をみた。その結果, 気道抵抗を高めると呼吸の振幅は大となり, 頻度は15回/分から4回/分ぐらいに減少した。このような頻度の減少は, 主として吸気相の延長による。一定の処方で, 気道抵抗を高める訓練を1ヶ月行った後, トレッドミルで 80 m/分の歩行を8分行い, 酸素消費量/換気量 = $E \times R$ をみると, 42~44 ml/l から 44~50 ml/l に増加していた。同運動中の心拍数の上昇についても, 呼吸訓練後には, 上昇抑制がみられた。被検者は59才男子である。呼吸パターンは振幅が深く, 頻度が遅くなる現象は, 両鼻孔呼吸から単鼻孔呼吸に切り替えたさいにも認められた。

次に運動負荷を与えずに, 呼吸様式を変化させ, $E \times R$ を調べた。まず, 1分間70回の胸式速呼吸を行うと, 始めの30秒は $E \times R$ は30に増加するが, 後半は15ぐらいに戻り, 対照値とほぼ等しくなる。また, 1分間30回の胸式深呼吸を行うと, 同じく30に増加し, 後半は元に戻る。さらに, 腹式呼吸を1分間30回ぐらいの割合で行うと, 前半のみ30の値を示し, 後半は戻る。すなわち, 内部の酸素需要がなければ, ぬきとり率は呼吸様式の差で余り変わらない。

〔シンポジウム〕 神経系の成長と再生

1. 培養中枢神経細胞の分化に及ぼす神経成長因子およびその関連物質の作用

畠中 寛 (三菱化成生命科学研究所, 脳神経科学研究部)

脳神経系における驚くべき精緻な構造は, 発生分化の過程でそのほとんどが定まるものと考えられている。このようなシナプス形成を中心とする神経系における細胞間連絡網の成立に, 神経栄養因子と呼ばれる比較的単純なタンパク質が大きな役割を果たしている可能性が指摘されている。そのなかで, もっとも分子レベルに解析が進んでいるのが神経成長因子 (NGF)

であり, NGF は末梢交感神経系の生存と分化に必須な役割を果たしていることはよく知られている。最近, 中枢神経系にも NGF および mRNA が海馬組織などの特定の神経系にのみ局在することが明らかにされた。われわれは, 中枢神経系の種々のコリナージュ系6種を選びラット胚よりそれら特定部位を取りだし, 無血清培養系に移し, NGF の作用を調べた。その結果, 中隔野には高いコリンアセチル基転移酵素 (CAT) 活性が存在し, NGF によって著しい活性上昇が見られた。加えて, 線条体, 扁桃体においても CAT 活性が増大することを見いだした。しかし海馬, 脳幹,

脊髄での CAT 活性は変化しなかった。この結果は、NGF の作用がランダムではなく、特定のニューロンにのみ作用することを示している。また、中隔野の CAT 活性は、NGF 以外の因子として、海馬組織抽出液および海馬神経細胞条件培養液によっても増大した。この海馬由来因子の活性は、抗 NGF 抗体の抑制を受けず、中隔野からの神経支配を切断した海馬組織中に高い値を示した。

2. 成熟ならびに老化神経細胞の軸索再生における NGF 依存性

福田 潤 (東大, 医, 生理)

神経細胞には、発生・分化・成熟、そして老化するにつれて、次第にその性質を変える可能性がある。その詳しい様子を調べる目的で、Neural Crest に由来する神経細胞 (交感神経節細胞と脊髄神経節細胞) を数種類の哺乳動物 (ラット, モルモット, マウス, ウサギ, ヒト) のさまざまな発生段階 (胎生後期, 新生幼若, 成熟, 老化) から摘出した後、人工環境下で培養して、その性質を調べた。とりわけ、無血清培養下における軸索再生とその神経成長因子 (NGF) 依存性について詳しく調べるとともに、ガラス管微小電極を培養細胞内に刺入して形質膜のさまざまな性質、たとえば Na, Ca チャネルの性質を調べた。交感神経節の小片を無血清培養を行うと、NGF 存在下で長い軸索再生が観察されたが、その長さは動物の成長、老化に伴い、次第に短くなった。NGF を含まない培養条件下では逆に、未成熟動物の神経からの軸索再生は貧弱であったが、成熟、老化に従い再生能力はむしろ増加していた。脊髄神経節細胞においても同様に、NGF 依存性を示していた。また、細胞体の *in vitro* における成長も、由来動物の分化、成熟段階に従って有意の変化が観察された。しかしながら、細胞内誘導法によって形質膜の電気生理学的性質を調べたところ、静止膜電位、膜抵抗、膜容量、Na スパイクと Ca スパイクに関する限り、分化・成熟に伴う変化を見いだすことはできなかった。

3. 脳組織の移植——体内時計を中心として——

川村 浩 (三菱化成生命科学研究所)

著者の研究室では、従来ラットその他の動物の視交叉上核が、きわめて強力なサーカディアンリズムの発振器であることを電気生理学的に証明する努力を続けてきた。1982年よりは、さらにこの核の移植によるリ

ズムの再現を試みている。移植はあらかじめ両側の視交叉上核を破壊し、車まわし運動のサーカディアンリズムの消失を2カ月以上観察したラットに対して行っている。移植のための視交叉上核は、ラット新生児脳を厚さ1mmのスライスとし、それより注入管により打ち抜き、麻酔下に定位固定装置に固定したラットの第三脳室へ人工脳脊髄液とともに注入する。移植後もっとも早い例で2週間後、遅いもので3カ月後 (平均1カ月後) からリズムが再現し始める。このことは、生着した視交叉上核と宿主脳とのニューロン結合の形成がリズムの再現に必要なことを示唆するものと考えられる。なお、再現したリズムの周期は、視交叉上核破壊前の対照観察期間と多くの場合にまったく異なっている。移植組織内の視交叉上核の存在は、免疫組織化学的方法により VIP と vasopressin の共存で確認した。これらの成績から、新しい体内時計の生着による機能活動の再現は哺乳類の脳において可能と考えた。

4. 老化と脳移植

松本 明 (順天堂大, 医, 第二解剖)

最近脳組織が脳内に移植可能となり、脳移植によって脳損傷後の脳機能の回復や加齢に伴う脳機能低下の回復することが実験的に確かめられ始めた。本研究では、新生ラットの視床下部組織片を老齢雌ラットの脳内に移植し、その低下した神経内分泌機能の回復する可能性を検討した。

出生当日の Wistar 系雌ラットの弓状核を含む視床下部を21~30カ月齢雌ラットの第3脳室内に移植し、3週間後に剖検した。無処理群の雌ラットの卵巣は萎縮し、卵巣と間質のみで構成されているが、視床下部移植群の卵巣重量は、無処理群に比べ有意な増加を示し、卵巣には大小の卵胞に混じって排卵の起こったことを示唆する黄体が認められた。移植片には神経細胞、神経膠細胞や毛細血管がよく発達し、神経網中には多数のシナプスが認められた。移植片を免疫組織化学的に調べると、P物質、エンケファリン、ニューロペプチドY、 β -エンドルフィンやチロシン水酸化酵素陽性細胞が認められた。これらの結果から、新生ラットの視床下部組織片は老齢ラットの脳内で生着し、それが加齢に伴って低下した生殖腺刺激ホルモン分泌機能の回復に関与していることが示唆される。

5. グリア細胞の脳内移植

高坂新一（慶大，医，生理）

中枢神経系のミエリン形成は，オリゴデンドログリア，また末梢神経系ではシュワン細胞により担われている。われわれは生後7～10日齢の正常マウス(BALB/c)より，オリゴデンドログリアあるいはシュワン細胞(坐骨神経)を得，これをミエリン塩基性タンパク(MBP)が完全欠損したシパラーマユタントマウス脳内に移植し，その後のミエリン形成につき検討を加えた。

オリゴデンドログリアは，パコール法に基づき採取し， 2×10^6 個の細胞を生後4週齢のシパラーマユ脳に移植

した。移植後6週間に脳を剔出し，MBP抗体を用いた免疫組織化学的染色を行った結果，移植部位にかなり限局してミエリン形成が進行していることが明らかとなった。一方，同様に坐骨神経を移植した場合は，電顕的にシュワン細胞と考えられ，MBP陽性の細胞が移植部位近接のみならず，遠く離れた部位にまで認められた。しかし，電顕的に明らかなミエリン形成は認められなかった。これらのことから，オリゴデンドログリアとシュワン細胞は，細胞移動(Cell Migration)あるいは細胞-軸索相互関係などの点につき性質が異なっていることが示唆された。

〔生理学の広場〕

「痛みの生理を考える会」10年間の記録

市岡正道・中浜博

生理学会大会が開かれるたびにいくつかのグループディナーが開かれることが昨今では慣例になったようだ。ここ数年の間にグループの数は次第に増加し、今年(1986年、第63回大会、山形大学)は14にもなった。

私どもは、故清原勉夫氏(1978年7月逝去)とともに、1975年以来、「痛みの生理を考える会」開催のお世話をしてきた。お世話させて頂いたのは第10回(1984年)までの10年間で、第2回(1976年)以降はグループディナーの1グループとしてであった。そして、第11回以後は武重千冬教授(昭和大学、医、生理)に後事を願って今日に至っている。

私どもは、この会を10年間もお世話させて頂いたので、そのしめくくりとして、この間の活動の概要をまとめておこうと考えた。記録としては価値少ないかもしれないが、それでも全然ないよりはよいのではないかと思う。いささかでも意義あれば幸いと思う次第である。

〔第1回〕1975年4月2日 津市

出席者数：不明，世話人：勝田稔，村上長雄

- 1) 痛みの生理に関してわからないことども 市岡正道(東京医歯大)
- 2) 臨床像からみた痛み感覚の問題点(ことに modality の変化について) 清原勉夫
- 3) 臓器、とくに関節の痛覚発現機序に関する一考察 山田 守(鳥取大)
- 4) 痛み二重説の基礎：一次および二次ニューロンレベルの問題 熊沢孝朗(名大)
- 5) 脳における痛覚機序 中浜 博(東北大)
- 6) 再度訪中見聞記 高木健太郎(名市大)

〔第2回〕1976年6月2日 仙台市

出席者数：37名，世話人：中浜 博

出席者がまず自己紹介をし、そのあと各自の研究の概要を説明し、意見交換をした。

〔第3回〕1977年4月4日 鹿児島市

出席者数：35名，世話人：中浜 博(鹿大脳外科)

- 1) Nociceptors in skeletal muscle. R. F. Schmidt (Kiel 大学)
- 2) 侵害熱刺激に応答する皮膚末梢受容器の反応 角野隆二(東京医歯大)
- 3) Polymodal receptor について 熊沢孝朗(名大)

〔第4回〕1978年4月1日 新潟市

出席者数：不明，世話人：新島 旭

- 1) Endorphin 類の中枢作用：疼痛制御物質としての可能性 佐藤公道(京大)
- 2) 硬膜外低頻度微弱電流刺激による除痛効果 下地恒毅(新大)

〔第5回〕1979年4月4日 東京都

出席者数：51名，世話人：武重千冬

- 1) 中国における針麻酔の研究概略 市岡正道(東京医歯大)
- 2) 針鎮痛の求心性機序 熊沢孝朗(名大)
- 3) 痛みに対する青斑核の反射様式 佐藤豊彦(愛学院大)
- 4) 針刺液効果と視床 相川貞男(北里大)
- 5) 針鎮痛以外のエンドルフィン、エンケファリンの作用 高木健太郎(名市大)
- 6) 針鎮痛と神経伝達物質 武重千冬(昭大)

〔第6回〕1980年3月28日 神戸市

出席者数：不明，世話人：横田敏勝

- 1) 末梢神経の化学受容性 東 英穂(久留米大)
- 2) 脊髄膠様質ニューロンの役割 林 治秀(東京医歯大)
- 3) はり麻酔と視床下部 船越正也(岐阜歯大)

〔第7回〕1981年4月1日 徳島市

出席者数：46名，世話人：高田充

- 1) 脳神経外科からみた痛み 天野恵市(東京女子医大)
- 2) 歯髄性痛覚受容の中枢機序 鈴木 隆(岩手医大)
- 3) Information processing in the somesthetic ner-

vous system. G. Werner(Pittsburgh 大学)

〔第8回〕 1982年3月30日 横浜市

出席者数：43名，世話人：相川貞男

- 1) 痛みテストにおける問題点 山中祥男(上智大)
- 2) 痛みの計算機シミュレーション 南谷晴男(慶大)

〔第9回〕 1983年4月5日 大阪市

出席者数：58名，世話人：船越正也

1) 針鎮痛の機序 武重千冬(昭大)

2) 歯髄刺液とエンドルフィン遊離 猪木令三(阪大)

〔第10回〕 1984年3月28日 前橋市

出席者数：52名，世話人：高木貞敬

- 1) ラットの tail flick reflex を用いた痛み反応の生理学的解析 鶴岡正吉(昭大)
- 2) 中枢性疼痛の臨床 大江千広(群大)

〔会報〕

第89回JJP編集委員会議事録

日時：昭和61年1月18日(土) 14:00~16:00

場所：日本生理学会事務室

出席者：星委員長，入沢，菅野，大村，額額，佐藤，中山，広重，
本田各委員

1. 前回議事録について

一部字句を訂正のうえ承認された。

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，第36巻1号掲載論文を確認した。

なお，外国人著者に訂正を求める場合，今後は事務局を通さず，担当編集委員が直接著者に手紙を書き，連絡を取ることにした。

3. 投稿ガイド改訂案の確認がなされた。

4. 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。

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3月15日(土) 14:00~16:00

日本生理学会事務室において開催予定

〔お知らせ〕

JJP別刷料金改訂のお知らせ

このたび，JJP(Japanese Journal of Physiology)の別刷料金を5年ぶりに下表のごとく改訂することとなりましたので，お知らせいたします。改訂料金は

1986年8月1日以降受けの投稿論文から適用されます。

	100部	150部	200部	250部	300部	350部	400部
1~6ページ	22,500	27,500	32,500	37,500	42,500	47,500	52,500
7~10	28,000	35,000	42,000	49,000	56,000	63,000	70,000
11~14	34,000	42,000	50,000	58,000	66,000	74,000	82,000
15~18	40,000	49,000	58,000	67,000	76,000	85,000	94,000
19~22	46,000	56,000	66,000	76,000	86,000	96,000	106,000

第 33 回 生 理 学 中 部 談 話 会 御 案 内

期 日：昭和61年10月13日(月)・14日(火)
 会 場：松本歯科大学
 形 式：口演とポスター
 予稿集用原稿用紙発送：7月下旬(予定)
 登録・演題提出メ切：8月下旬(予定)
 予稿集発送：9月下旬(予定)

中部地区以外から出席・発表を希望される方は、7月10日までに下記事務局までご連絡下さい。
 事務局 〒399-07 塩尻市広丘郷原1780
 松本歯科大学 口腔生理学教室
 野村 浩道

山 田 科 学 振 興 財 団 来 日 援 助 申 込 要 領

援 助 の 趣 旨

本財団は、自然科学の基礎的分野における重要かつ独創的な研究に従事する在外の個人またはグループが来日し、学識を交換して、学術の国際交流を促し、また研究をともにして、相互に研究の学際的あるいは国際的進展を図るなどのために、次の援助を行います。

高度の研究業績を持つ研究者が、指導、講演、討論または視察などを主目的として、短期間(通例3カ月以内)来日するための援助。

援助金

イ. 本年度の総額派遣援助と併せて5,000万円の予定

ロ. 渡航費、滞在中の国内旅費、滞在費など

申込手続

イ. 所定の用紙またはその写しに必要事項を記入する。

ロ. 招へい状、推せん書、連絡の往復書信、来日者業績一覧表、その他申込者において補足説明を要すると判断される場合は、その説明書を添付する。

ハ. イ、ロ、とものおの3部ずつご送付願います。

記載上の注意

イ. 黒インクで明りょうに記入して下さい。

ロ. 紙面不足のときには、同型同大の別紙で追加して下さい。

ハ. 外国人名は、フルネームを活字体で書き、読み方をフリガナで示して下さい。邦人名にはフリガナを付けて下さい。

ニ. 申込書第1頁欄外の脚注には記入しないで下さ

い。

申込期限

昭和61年11月30日(昭和62年4月1日～昭和63年3月31日に来日予定の方)

選考方法

選考委員によって選考のうえ、理事会が決定します。

選考結果の通知

申込者にあてて通知します。

援助金の贈呈

適時贈呈します。

申込書送付先および連絡先

財団法人 山田科学振興財団

(Yamada Science Foundation)

〒544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号

電話 大阪(06)757局3311(代表)

付

イ. 援助金の使途を変更するときには、あらかじめ本財団の承諾を得て下さい。

ロ. 申込者および来日者には、援助による成果について報告書の提出を求めます。

ハ. 成果について刊行する場合には、本財団の援助による旨書き添え、その別刷2部をお分け下さい。

ニ. ご提出いただきました申込書は、返却いたしません。

山田科学振興財団派遣援助申込要領

援助の趣旨

本財団は、自然科学の基礎的分野における重要かつ独創的な研究に従事する国内邦人の個人またはグループを国外に派遣し、学識を交換して、学術の国際交流を促し、また研究をともにして、相互に研究の学際のあるいは国際的進展を図るなどのために、次のイ、およびロ、の援助を行います。

イ。高度の研究業績を持つ研究者を、指導、講演、討論または視察などを主目的として、短期間（通例3カ月間以内）派遣するための援助

ロ。高度の研究活動を実施しつつある新進研究者若干名を、協同研究への直接参加を主目的として、長期間（通例1カ年間）派遣するための援助

援助金

イ。本年度の総額来日援助と併せて5,000万円の予定

ロ。渡航費、滞在中の国内旅費、滞在費など

申込手続

所定の用紙またはその写しに必要事項を記入し、次のイ、ロ、の各文書あるいはそれらの写しを添え、おのおの3部ずつご送付願います。

イ。短期間派遣にあつては、1. 研究指導者または所属機関長の推薦書 2. 集会の内容を紹介する文書 3. 集会のサーキュラーおよびプログラム 4. 派遣先と交わした申込者またはこれに代わる人からの往復書信などの連絡書信 5. 申込者の講演・発表などの要旨 6. 申込者の研究報告のリスト

ロ。長期間派遣にあつては、1. 申込者の直接指導者または所属機関長による本申込および本研究に対する評価または推薦の文書 2. 派遣中の具体的な研究計画書およびそれを本人が英、独あるいは仏訳したもの 3. 受け入れ先の発行した招へい状および受入受諾を確認する約定書 4. 派遣先と交わした申込者またはこれに代わる人からの往復書信などの連絡書信 5. 申込者の研究報告のリスト

記載上の注意

イ。黒インクで明りょうに記入して下さい。

ロ。紙面不足のときには、同型同大の別紙で追加し

て下さい。

ハ。外国人名は、フルネームを活字体で書き、読み方をフリガナで示して下さい。邦人名にはフリガナを付けて下さい。

ニ。申込書第1頁欄外の注脚には記入しないで下さい。

申込期限

イ。短期間派遣

出発予定日より4カ月以前の月の15日

（例：10月に出発予定のときは6月15日が締切期日に当たる）

ロ。長期間派遣

昭和61年11月30日（昭和62年4月1日～昭和63年3月31日に出発予定の方）

選考方法

選考委員によって選考のうえ、理事会が決定します。

選考結果の通知

申込者にあてて通知します。

援助金の贈呈

適時贈呈します。

申込書送付先および連絡先

財団法人 山田科学振興財団
(Yamada Science Foundation)

〒544 大阪市生野区巽西1丁目8番1号

電話 大阪(06)757局3311(代表)

付

イ。援助金の使途を変更するときには、あらかじめ本財団の承諾を得て下さい。

ロ。申込者には、援助による成果について報告書の提出を求めます。

ハ。成果について刊行する場合には、本財団の援助による旨書き添え、その別刷2部をお分け下さい。

ニ。ご提出いただきました申込書は、返却いたしません。

第18回 (昭和61年度)
内藤記念科学振興賞受賞候補者の推薦要領

(寄附行為第4条二, 研究ほう賞事業)

昭和61年5月

財団法人 内藤記念科学振興財団

1. テーマおよび候補者

(1) 人類の健康に関する自然科学の基礎的研究, なかなく, 健康福祉の増進, 疾病の治療と予防に寄与する独創テーマに取り組み, 自然科学の進歩発展に顕著な功績を挙げた研究者。

(2) 主たる研究者は原則として単独とするが, 異なる研究グループによる協同研究の場合には, 連名であってもよい。この場合は, その旨を推薦書に明記してください。

2. 推薦依頼先

昭和61年度は,

- | | |
|-----------|-----------|
| (1) 高分子学会 | 日本遺伝学会 |
| 日本ウイルス学会 | 日本栄養・食糧学会 |
| 日本解剖学会 | 日本化学会 |
| 日本がん学会 | 日本細菌学会 |
| 日本獣医学会 | 日本植物生理学会 |
| 日本生化学会 | 日本生物物理学会 |
| 日本生理学会 | 日本動物学会 |
| 日本農芸化学会 | 日本醸酵工学会 |

日本ビタミン学会 日本病理学会

日本物理学会 日本免疫学会

日本薬学会 日本薬理学会

以上の22学会 (50音順) の代表者に受賞候補の推薦を依頼する。

(2) 当財団の役員および評議員に, 受賞候補の推薦を依頼する。

3. 候補推薦件数

1 推薦者から1件に限る。

4. ほう賞の金額

昭和61年度の内藤記念科学振興賞 (ほう賞) は1件とし, 正賞・金メダルならびに副賞・300万円を贈呈する。(57年度までは, 正賞・置時計, 副賞・200万円)

5. 推薦方法

所定 (別紙) の用紙に必要事項を記入し, 当財団あて送付する。

6. 推薦書の締切日

昭和61年11月20日とする。

学会締切日 10月末日

昭和61年度 研究助成および海外留学助成等の候補者募集

財団法人 上原記念生命科学財団

1. 研究助成募集要項

(1) 助成対象課題——生命科学, とくに健康の増進, 疾病の予防および治療に関する次の諸分野の研究

(イ) 栄養学, (ロ) 薬学一般, (ハ) 基礎および臨床医学 (東洋医学を含む), (ニ) 社会医学 (体力医学を含む)

(2) 助成対象者——上記研究に意欲的に従事する研究者で, 大学の場合は学長 (総合大学は学部長) の推薦を受けた者とし, 当財団の理事会が承認した研究機関の場合は, その代表責任者の推薦を受けた者とする。

(3) 助成の種類および金額

(イ) 研究奨励金 (若年研究者で昭和25年4月1日以降出生の者, ただし医学部など, 6年制の学部卒業者は昭和23年4月1日以降出生の者)

1件 200万円, 50件

(ロ) 研究助成金 (年齢不問, 単独研究でも共同研究でもよい)

1件 500万円, 24件

(4) 助成金の使途——研究に要する物品の購入費用その他研究推進に必要な費用とする。

2. 海外留学助成募集要項

(1) 助成対象者——研究助成と同じ課題の研究を行う研究者で次の条件を満たす者とする。

- (イ) 研究助成と同様に推薦者の推薦を受けた者
- (ロ) 研究奨励金と同じ若手研究者
- (ハ) 博士号を有するか、またはそれと同等以上の研究業績を有する者
- (ニ) 昭和62年2月以降62年10月までに海外留学に出立する者
- (ホ) 1年間以上の海外留学を受け入れる大学など学術機関が決定している者
- (2) 助成方法——渡航費および滞在費1年分として1件 400万円以内の必要額、約10件

3. 応募方法その他（研究助成および海外留学助成共通）

- (1) 応募方法——所定の用紙に記入して、当財団へ送付する。
- (2) 応募の締切——昭和61年9月10日（当日の消印まで有効）

- (3) 選考方法——選考委員会で選考し、理事会・評議員会で決定する。
- (4) 採否の通知——昭和62年1月中に応募者宛通知する。
- (5) 助成金の交付——昭和62年1～3月間に贈呈する。

4. その他

- (1) シンポジウム開催に対する助成、申込締切61年9月10日
- (2) 研究成果の刊行助成、申込締切61年9月10日

5. 申請書提出先および連絡先

〒171 東京都豊島区高田3丁目25番3号

財団法人 上原記念生命科学財団
TEL (03)985-3500・985-8400

申請用紙の請求は葉書でお願いします。以上

第3回神経内分泌学ワークショップ

下記によりラットの神経内分泌学研究のための基礎技術ワークショップを開催します。参加御希望の方の御申込みを待ちます。

記

日時：昭和61年8月5日（火）～8月8日（金）
場所：群馬大学内分泌研究所形態学、生理学教室
担当者：黒住一昌、井上金治、谷口 豊、田中滋康、鈴木光雄、松崎 茂、石川巧一、加藤昌克、掛川忠雄、征矢英昭、鯉淵典之

課題：

- 1. 視床下部ホルモンの免疫組織化学（固定法、free floating 法、パラフィン切片染色法）
- 2. 視床下部一下垂体ホルモン分泌実験（電気刺激、

脳室注入、電気破壊、ナイフ・カット、留置カテテルからの採血法）

費用：

実習実費（主として動物代）とテキスト代の実費をいただきます。

申込み：

〒371 前橋市昭和町3-39-15

群馬大学内分泌研究所神経内分泌学のワークショップ係

葉書でお申込み下さい。

定員8名、参加御希望の方が多数の場合は選考を当方におまかせ下さい。

公益信託成茂神経科学研究助成基金 昭和61年度助成先の募集について

当基金は、下記募集要項により助成先を募集致しております。応募御希望の向きは、受託者にお問合せ下さい。

記

[募集要項]

1. 助成対象および助成額

- (1) 神経科学の研究に対する研究費の補助、奨励金

の交付

助成額 総額120万円以内

- (2) 神経科学に関する講演会・研究集会などの開催、外国学者の招へいまたは論文発表・図書の刊行などに対する費用の補助

助成額 総額40万円以内

- (3) 神経科学に関する海外の学会に参加するための

渡航費の補助

助成額 総額40万円以内

2. 応募資格

とくに制限はないが、選考に当たっては、40歳未満の研究者を優先する

3. 応募期限 61年8月末

4. 助成決定の時期 61年10月の予定

公益信託成茂神経科学研究助成基金

受託者三菱信託銀行本店営業第二部

千代田区丸の内1-4-5

電話03-212-1211

内線4207

第1回本間生物リズム賞について

このたび、第1回「本間生物リズム賞」および副賞100万円の受賞者に J. S. Takahashi 氏(ノースウェスタン大学, 米国) が決定した。本賞は1983年、生物リズムの研究分野における独創的な研究を援助する目的で設けられたもので、内外の若い研究者を対象として2年に一度受賞者選考が行われる。選考委員は J. Aschoff(西独), B. K. Follett(英国), T. Hiroshige(日

本), M. Menaker(米国), C. S. Pittendrigh(米国)の各氏である。本賞受賞者は、同じく2年ごとに開催される「生物リズムに関する札幌シンポジウム」に招待され、講演する機会が与えられる。生物リズム研究の重要性と急速な発展にかんがみ、本賞が優れた若い科学者にとり一層の刺激になることを希望している。

札幌シンポジウム議長 広重 力

正誤表：日本生理学雑誌第47巻10号 p. 670

誤

- 77) Kawata, H.(1985)Some features of the electrically induced contracture in the frog skeletal muscle. A re-examination of the post-anodal inhibition. Jpn. J. Physiol. **6** (in press)

正

- 77) Kawata, H.(1985)Some features of the electrically induced contracture in the frog skeletal muscle : Reexamination of the post-anodal inhibition. Jpn. J. Physiol. **35** (in press)

〔編集後記〕

第30回国際生理学会ならびに各種サテライト・シンポジウムに出席され、御帰国になったばかりの会員の方々も多いことと存じますが、収穫は如何でしたでしょうか。地理的に太平洋を越えた向う側での開催ということもあって、今回は日本人生理学者の出席も多かったと聞いております。情報化の時代にあつて、研究内容をいち早く入手することは、それほど困難なことではなくなつてきていますが、学会で直接会つて人と人との交流を行うことには、報情入手以上のもっと多様な効用もあり、学会への参加者は回を追う毎に殖えているようです。帰国後の気分的にやゝ高揚した状況の下に、日本生理誌48巻6号をお届けいたします。

日本生理誌にすっかり定着してきました総説が、本号にも内野教授の手になる大作が掲載されております。分化しております種々の分野の最新の知識を得るには、この総説によるのが最も手取り早く、かつ正確であり、沢山の人々からその有用性を耳にいたしております。この総説の他に2篇の原著、学会抄録、生理学の広場、会報、お知らせと各種情報ももられておりますが、巻頭には、本田教授による故福田篤郎先生

の追悼文がのせられております。昭和30年代から昭和40年代にかけて、学会の会場でお会いする度毎に、お話を承つておりました事を昨日のように思い出されます。心から先生のご冥福をお祈りする次第です。

ここ一兩年、出版社から届く沢山のダイレクト・メールを通して、生理学関係の教科書・参考書の出版があいついでいることを知り、驚かされます。つい先日「アジアにおける医学教育(卒前・卒後)と国際交流に関するワーク・ショップ」に出席いたしました。席上アジア各国での医学教育に使われる教科書が、母国語なのか、英語で書かれているのが話題になっていました。日本のこの現状を御覧になれば、アジア諸国からの教授諸公もびっくりすることでしょう。しかし「結局するところ、学生が最もよく利用し、時間をかけるものは教科書である」と、故真島先生が話されておりましたことをお聞きしますと、先生の教科書執筆に対する姿勢をうかがい知ることができると共に、もっと生理学教科書のあるべき姿について、生理学関係者の間においても、さかんな議論があつて良いのではないかと思います。そう感じますのは、私一人なのではないでしょうか。

(村上 憲)

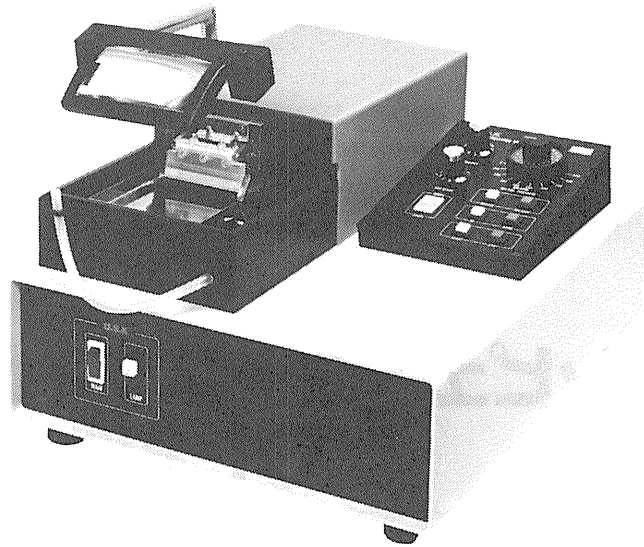
— 編 集 委 員 —

酒井敏夫(幹事)	林秀生	真野範一
登坂恒夫	松井洋一郎	平野修助
黒島晨汎(北海道)	西山明德(東北)	本間信治(関東)
小野武年(中部)	藤本守(近畿)	村上憲(中・四国)
堀哲郎(九州)		

D.S.K

新鮮脳のスライス作製に!

Automatic



未凍結切片作製装置

マイクロサイザー 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用のマイクロ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。「マイクロサイザー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】

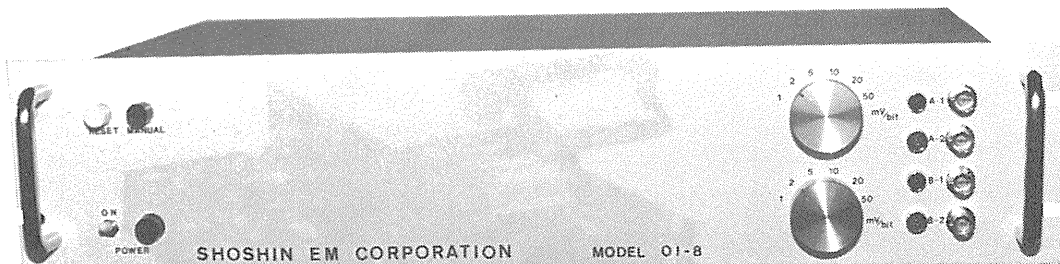
DTK-1000・DTK-2000・DTK-3000

堂阪イーエム

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

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 OI-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 OI-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

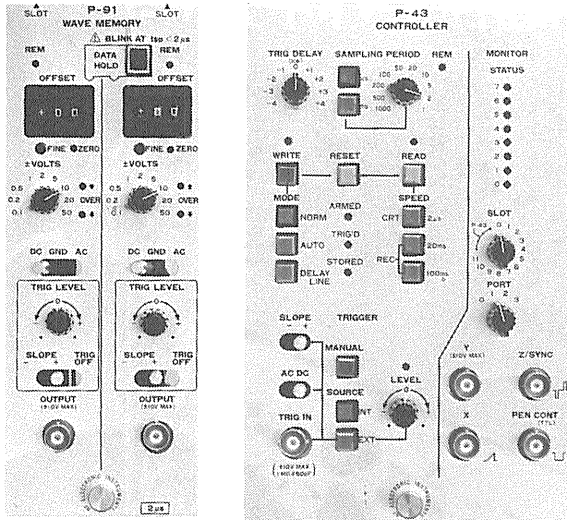
※ コンピューター、又はCRTディスプレイが必要です。

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



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!

WAVE MEMORY & CONTROLLER

品名	型名	仕様・特長	価格
ウェーブメモリ	P-91	● 分解能12ビット ● 記憶容量4kワード ● 2チャンネル ● アパーチャタイム20ns以下	¥680,000
コントローラ	P-43	● P-91を含むあらゆるユニットをGP-IB制御し、データを転送	¥360,000

※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

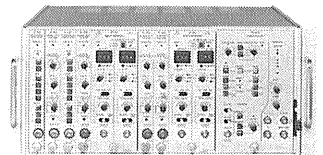
株式会社エヌエフ回路設計ブロック

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

ニーズにぴったりシステムです。

マルチチャンネルの計測システム

MS-500シリーズ



は、

高度化する細胞電位の研究に

MEO細胞電位計測システム

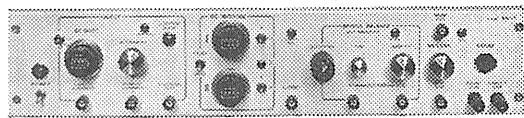


ME-3241

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

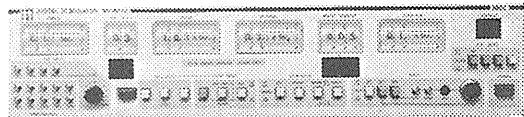
ME-3241 差動増幅器内蔵 デジタル直読 刺激通電機構つき



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バックアップ 刺激通電機構つき

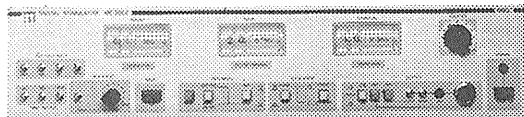


ME-6012

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

イム・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	5.1
	直径 (cm)	0.7	0.7	1.4	1.4	1.4
総容量 (m l)	1.0	1.0	6.5	6.5	6.5	
重量 (g)	1.1	1.1	5.1	5.1	5.1	

日本総代理店

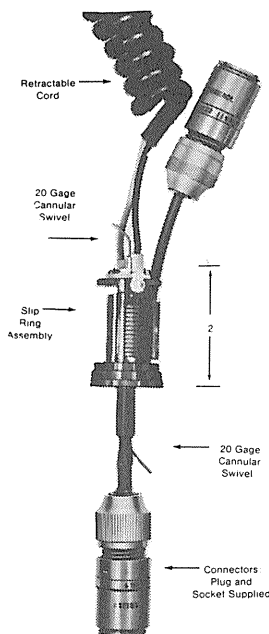
Muromachi

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、動物の脳波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: 500M Ω 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

936.46

スピードが、グラフィックが、
生体信号処理をかえた。



オンラインの多チャン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グンと拡大しました。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。

多チャン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

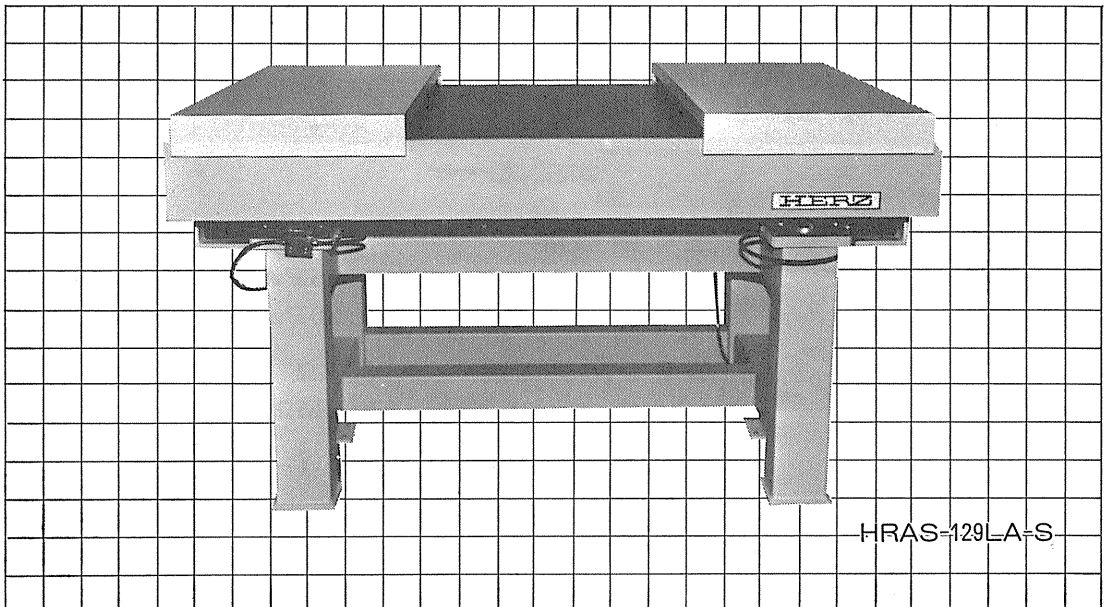
〒160 東京都新宿区大久保1-12-1 ☎03(209)0811(代表)

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amping	
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.0465-88-1301(代) FAX.0466-88-3273

新製品 F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

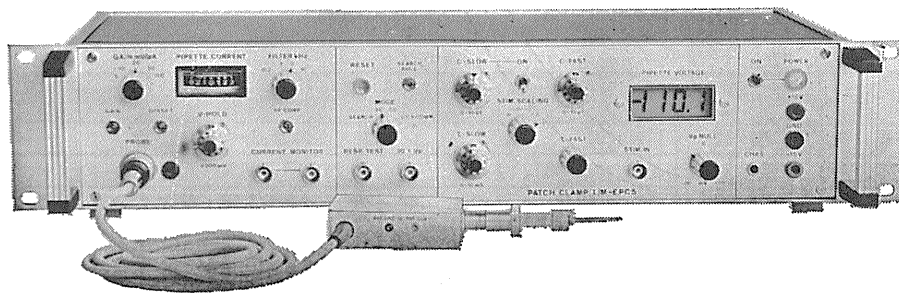
パッチクランプシステム EPC-7



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号トリスアクビル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

新世代へ



極めればシンプル

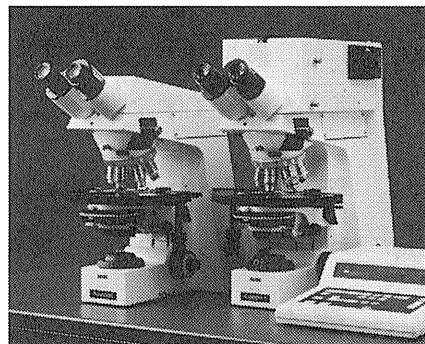
近代の顕微鏡を創製し、育てあげてきた**西独カール ツァイス社が、新世代顕微鏡の開発にあたって極めた結論は、「シンプル」です。

光学設計がシンプル: 新しい光学ガラスと新しい設計による「ICS(Infinity Color-corrected System)光学系」を採用。とくに、画質劣化の原因となるガラス/空気界面を最少限におさえ、光路を最短にとった設計です。

構成がシンプル: 鏡基に「SI(System Integrated)設計」を採用。各種検鏡法に必要なコンポーネント類をすべて鏡基に内蔵しました。したがって、検鏡法の切換えもワンタッチです。

操作がシンプル: 顕微鏡の操作は無意識でおこなえることが理想です。顕微鏡に向って、自然に手を置いたところにピント調節ノブとステージノブがあります。種々の調整も「押す」「引く」「回す」のワンタッチでできます。

•1886年：アッペ「顕微鏡における結像理論」発表 **1904年：ケーラー「螢光顕微鏡」開発
1936年：ツェルニケ「位相差顕微鏡」開発 1955年：「自動式写真顕微鏡」開発



万能顕微鏡 アキシオプラン / 万能写真顕微鏡 アキシオフォト



カール ツァイス株式会社 顕微鏡課

本社/〒160 東京都新宿区本塩町22/1.P.O.Box 5330 ☎(03)352-8291 Fax.03-352-8290
大阪/〒542 大阪市南区南船場2-2-11 南船場ビル ☎(06)262-0128 Fax.06-262-4597
名古屋/〒461 名古屋市東区代官町35-16 第一富士ビル ☎(052)931-6811 Fax.052-931-9125
福岡/〒810 福岡市中央区赤坂1-15-27 赤坂ハイム ☎(092)713-7821 Fax.092-711-0776
仙台/〒980 仙台市五輪1-6-6 測機舎仙台ビル ☎(0222)56-0051 Fax.0222-97-2686

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)

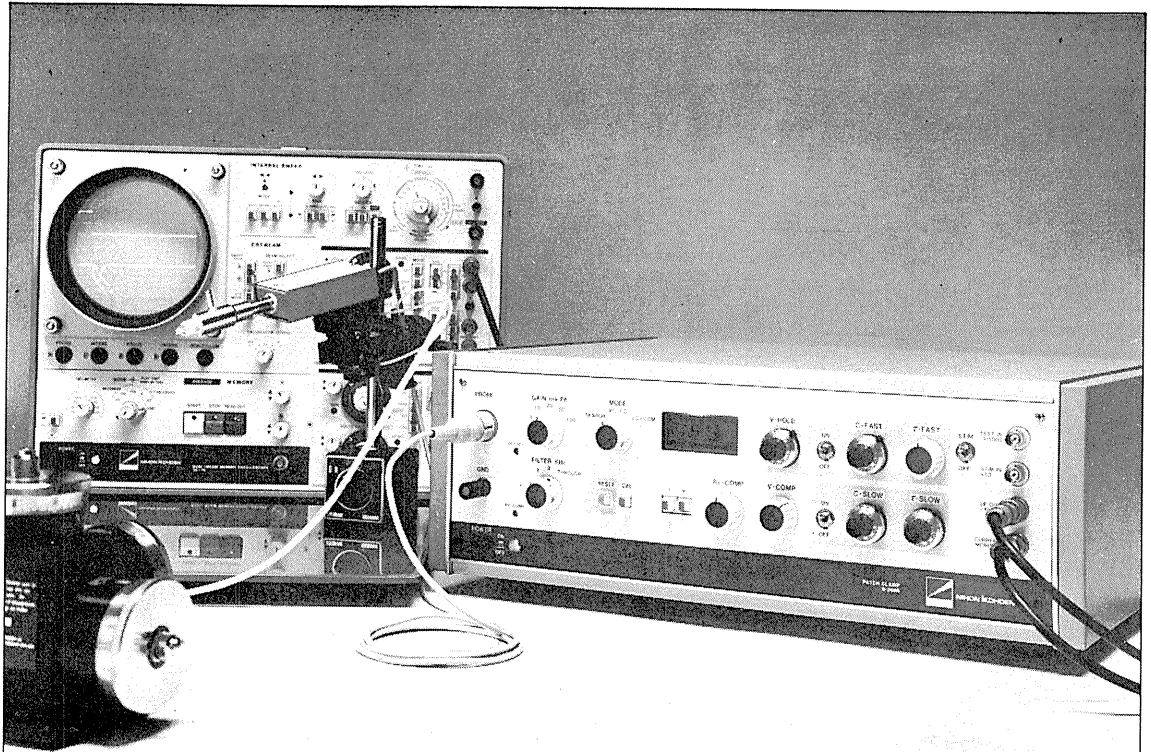
一般生理/感覚系/連合野/運動系/辺縁系/睡眠と脳波/自律神経系/脳機能の物質的基礎

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

 文光堂

〒113 東京都文京区本郷7丁目2番7号・振替東京0-578・☎(03)813-5478(代)



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) があり、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

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 48, No. 6 (1986)

Review

UCHINO, Y. : Neuronal organization of the elementary vestibulo-ocular reflex arc.....541

Original

NAGAI, K. and SUDA, T. : Immunoregulative effects of Carnosine and β -alanine.....564

NAGAI, K. and SUDA, T. : Immunoregulative effects of Homocarnosine and γ -aminobutyric acid.....572

昭和六十一年五月二十日印刷

編集兼
 発行人

酒

井

敏

夫

印刷者
 印刷所

三浦経夫
 鶴岡印刷株式会社

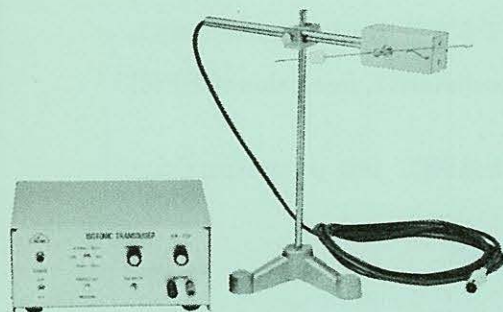
発行所

〒113 東京都文京区本郷三丁目1番10号
 日本生理学会

電話
 替
 価
 東八二五
 一八一
 七六四
 百六三
 〇〇四

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