

日本

# 生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

49巻 1号 1987

総 説

荒磯恒久，小山富康：生体膜の流動的性質と脂質分子運動—螢光偏光法を中心として—…………… 1

原 著

竹田定生，加藤陽一，木田川隆一：副甲状腺ホルモンの心行動態に及ぼす効果…………… 12

学 会 抄 録 第222回生理学東京談話会…………… 22

第38回日本生理学会中国・四国地方会…………… 27

第37回西日本生理学会…………… 38

大 会 案 内 第64回日本生理学会大会(62年4月1日～4月3日)の準備状況について…………… 55

会 報 日本生理学会昭和61年度第2回常任幹事会議事録…………… 56

お 知 ら せ 第15回生体組織への酸素供給に関する国際学会 (ISOTT) 開催のご案内…………… 58

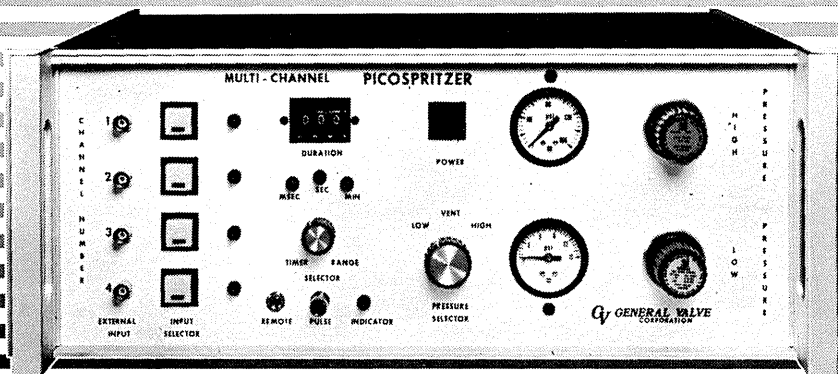
論文表題集の原稿メ切り日について…………… 58

日本生理学会会費払込みのお願い…………… 58

会則，投稿規定

# PICOSPRITZER

圧力駆出に依る細胞内及び細胞外に  
極微少量(ピコリター単位)試薬押出装置



4 channel PICOSPRITZER

PICOSPRITZER は標準ラックに取り付ける事が出来ます。

繰り返し連続使用が可能で、駆出量は設定時間と圧力調整に依り任意に変える事が出来ます。

PICOSPRITZERに依る圧力駆出装置はイオン泳動法に依る注入方法に比較して神経組織に対する電氣的な影響を心配する必要が全くありません。

本装置は御使用に際し直ちに稼動出来ます様必要な物は全て用意されて居り、亦廉価で経済的に御使用頂けます。

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

## ■仕様

電 源 : 115 V A.C. 50, 60 Hz

電 流 : 1 Amp. max

消費電力 : 15 watts. max

電 源 コ ー ド : 8 feet

操 作 圧 力 範 囲 : 0-100 PSIG

圧 力 パ ル ス 信 号 : 2 ms~999 ms

タイムマークシグナル : 1~30 mv

**GV GENERAL VALVE CORPORATION**

日本韓国総代理店 ユニバーサルシステム コントロールズ株式会社

本 社 〒150 東京都品川区東五反田 5-28-12 東商ビル6F  
TEL 03-447-3581(代)

大阪営業所 〒532 大阪市淀川区西中島6-1-26 大旺第一ビル407号  
TEL 06-305-0335(代)

名古屋営業所 〒464 名古屋市中村区則武1-10-6 側島ノリタケビル506号  
TEL 052-452-1923(代)

熊本営業所 〒862 熊本市白山2-1-1 白山堂ビル303号  
TEL 096-366-5100

和光事業所 〒351 埼玉県和光市下新倉 2042  
TEL 0484-65-2401

## 生体膜の流動的性質と脂質分子運動

### — 螢光偏光法を中心として —

荒磯恒久・小山富康

(北海道大学応用電気研究所生理部門)

**Fluidity and lipid dynamics in biomembrane from a fluorescence depolarization study.** Tsunehisa ARAISO and Tomiyasu KOYAMA (*Division of Physiology, Research Institute of Applied Electricity, Hokkaido University, Sapporo, 060*)

#### I. はじめに

生命の起源は RNA であるとする考えが現在有力となっているが、細胞の誕生はその自己複製物質が薄膜で覆われ外界と区別されたときといえる。これにより生命は自己複製能を飛躍的に増し、さらに高次の生命機構をつくり出す道をあゆみはじめたと考えられる<sup>1)</sup>。現在の進化した細胞の膜は、細胞膜をはじめ、核、ミトコンドリア膜、ゴルジ装置、小胞体などの細胞生理の根幹を成す構造を形つづけている。生体膜の構造は、リン脂質が互いに脂質鎖を内側にむけた二重層に中性脂質や膜タンパク質がモザイク状に埋め込まれ、全体が流動性を保っている“流動モザイク構造”を基本とし、これに細胞骨格による裏打ち構造や脂質糖鎖による表面構造が複合して、多彩な機能を生み出している。この幅約75Åの水に不溶な薄膜が流動性を持つことは、1972年 Singer と Nicolson によって有名な Fluid mosaic model の提出とともに強調され<sup>27)</sup>、以来多くの分野の研究者に興味をもたれるようになった。細胞の刺激受容や免疫反応、また膜酵素の反応機構などにおける膜流動性の役割が活発に議論され、一方、脂質二重層の液晶としての物性や新素材としての可能性についての研究が物理化学・工学の分野で展開されている。

“膜の流動性”という概念は、一般に

- ① リン脂質や膜タンパク質の拡散、タンパク質の回転などの膜の可動性 (mobility)
- ② リン脂質の炭化水素鎖の運動に基づく狭義の流動性 (fluidity)

の二つが複合している(図1)。可動性は拡散速度定数 ( $\text{cm}^2\text{s}^{-1}$ ) や回転拡散定数 ( $\text{s}^{-1}$ ) として表わされる量であり、後者の流動性は脂質層を二次元液体として見るとき、その粘性の逆数として定義することができる。

このような膜の流動的性質 (上記①と②の性質を合せた概念) の測定に用いられる方法は、主として、

- 1) 螢光偏光解消法
- 2) ESR および NMR 法
- 3) 螢光退色回復法

であり、さらに螢光偏光解消法は時間分解法と定常励起法に分けられる。これらの方法はそれぞれ膜の流動的性質の一側面をとらえるもので一長一短がある。本稿では上記の測定法の特徴とそれによって何が測定されるかを概説し、筆者らの行っている時間分解螢光偏光解消法によ

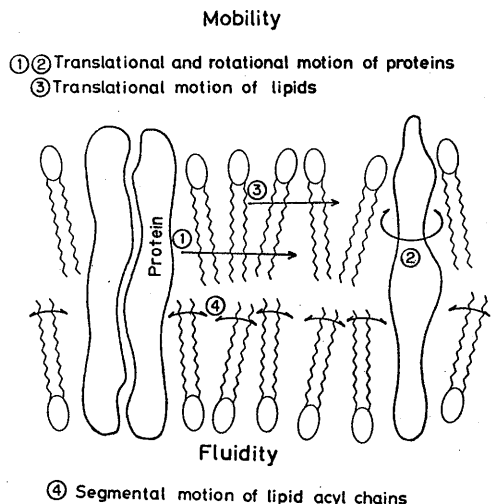


図1. 生体膜の流動的性質の概念

り得られた結果をもとに、膜における脂質分子運動および可動性と粘性の関連を検討したい。

## II. 膜の流動的性質の測定法

### A. 蛍光偏光解消法

リン脂質二重層内に蛍光プローブを挿入し蛍光偏光によってプローブの動的挙動を測定し粘性を求めるものである。図2にしばしば用いられる蛍光プローブを示す。

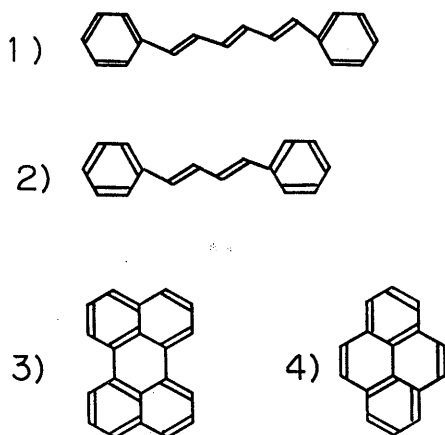


図2. 1) 1, 6-diphenyl-1, 3, 5-hexatriene (DPH)  
2) 1, 4-diphenyl-1, 3-butadiene (DPB)  
3) perylene  
4) pyrene

#### 1. 時間分解蛍光偏光解消法

垂直に偏光した励起光を蛍光プローブに照射すると、ある特定の方向に配向しているプローブが選択的に励起される。励起光に半値幅 1 nsec (1 ナノ秒 =  $10^{-9}$  秒) 以下の超短パルス光を用いると、パルス照射直後は、励起された分子の配向がそろっているため発せられる蛍光の偏光の度合いが大きい。励起された分子はその体積と周囲の媒体の粘度に依存した速度でブラウン運動をするので、ナノ秒の時間スケールで配向が乱れ、それに伴って蛍光の偏光の度合いが減少する。したがって蛍光偏光の度合いの変化速度から分子の運動速度を知ることができる。実際の測定にはレーザーパルスや水素放電管によるパルス光を偏光素子で縦方向の偏光とし試料

に照射し、蛍光減衰の時間変化を時間相関光子計数法により縦方向の偏光成分  $I_{||}(t)$ 、横方向の偏光成分  $I_{\perp}(t)$  に分けて測定する<sup>12)16)</sup>。偏光の度合いを表わす蛍光異方性比  $r(t)$  は次式によって定義される。

$$r(t) = [I_{||}(t) - I_{\perp}(t)] / [I_{||}(t) + 2I_{\perp}(t)] \quad (1)$$

棒状蛍光プローブ DPH (図2) を流動パラフィンに溶解しその蛍光解消をナノ秒よりさらに 1,000 倍時間分解能が高いピコ秒蛍光分析装置を用いて 37°C で測定した結果を図3Aに示す。 $r(t)$  が単一指数関数的に減少することから DPH が流動パラフィン中で自由に回転運動をしていることが示される。 $r(t)$  の time-course と DPH の回転拡散定数 ( $D_r$ ) とは次式で示される。

$$r(t) = r_0 \cdot \exp(-t/\phi) \quad (2)$$

$$\phi = 1/6 D_r \quad (3)$$

ここで  $r_0$  は時間  $t=0$  における蛍光異方性比である。拡散定数  $D_r$  は、Stokes-Einstein 式から粘性  $\eta$  と次式の関係を持つ。

$$D_r = kT/6\eta V_{\text{eff}} \quad (4)$$

ここで  $k$  はボルツマン定数、 $T$  は絶対温度、 $V_{\text{eff}}$  は DPH の実効体積である。図3Aより  $\phi = 6.5$  ns で 37°C での流動パラフィンの粘性 0.68 poise を用いると DPH 実効体積が  $1.63 \times 10^{-22}$  cm<sup>3</sup> と求められる。次に DPH を dipalmitoyl phosphatidylcholine からなる人工脂質二重層に挿入したものの結果を図3Bに示す。DPH の挿入は Shinitzky らの方法によった<sup>2)</sup>。これは DPH を 2 mM テトラヒドロフラン溶液とし、それを生理塩類液や緩衝液に激しく振盪させ dispersion として、その中に脂質膜を incubate するものである。dispersion 中では DPH の蛍光はきわめて弱いが、脂質膜に取り込まれると強度が格段に増す。incubate 時間は 15~30 分で平衡に達する。 $r(t)$  の time course は流動パラフィン中におけるものと大きく異なり初期の減少の後一定値、 $r_{\infty}$  をとり実験的に次式で表わされる<sup>9)</sup>。

$$r(t) = (r_0 - r_{\infty}) \exp(-t/\phi) + r_{\infty} \quad (5)$$

これは DPH の運動が自由な回転ではなく、

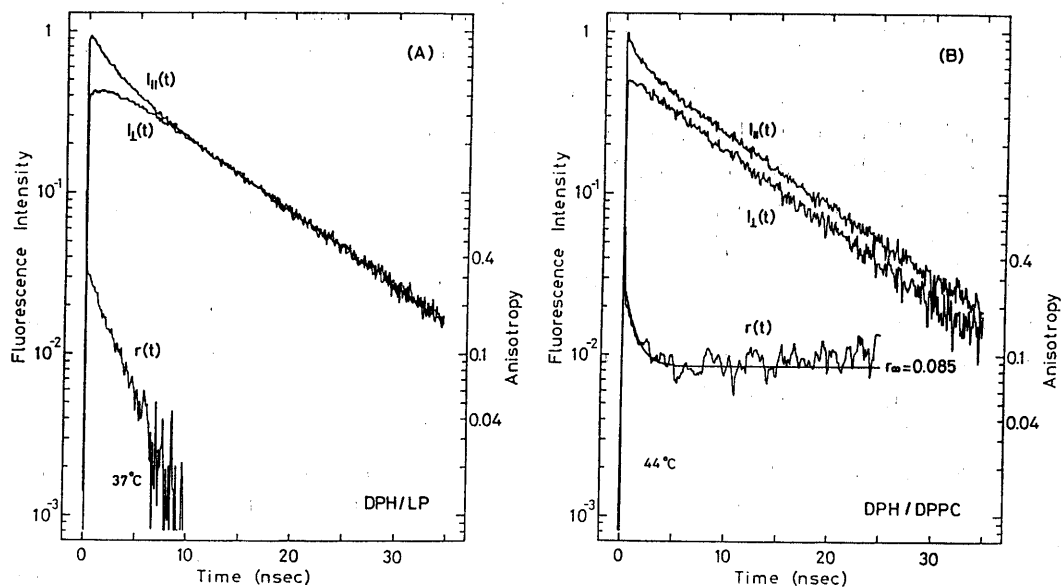


図3. 時間分解蛍光法による DPH の偏光解消の直接測定. A, DPH を流動パラフィン中に溶解し37℃に於ける蛍光偏光解消を測定したもの.  $r(t)$  は単一指数関数的に減少し0に近付き, DPH の自由回転を示している. B, DPH を dipalmitoylphosphatidyl choline (DPPC) 二重層中に導入し蛍光偏光解消を44℃で測定したもの.  $r(t)$  は10 nsec 以後一定値をとり, DPH の回転が制限されていることを示している.

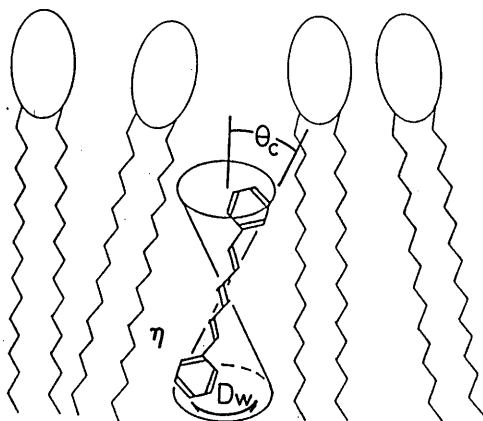


図4. 脂質層中に於ける DPH の運動を表わす円錐内揺動運動モデル. 揺動角  $\theta_c$  と揺動拡散速度  $D_w$  によって運動が特徴づけられる.  $D_w$  より脂質層内の粘性  $\eta$  が求められる.

角度の制限された揺動運動(首振り運動)であることを示している. このような運動は Kinosita らにより“円錐内揺動運動モデル”(Wobbling-in-cone model, 図4)を用いて揺動角  $\theta_c$  と揺動拡散定数  $D_w$  の二つのパラメーターにより

記述された<sup>10)</sup>.  $r(t)$  の時間変化から求められる  $\phi$  および  $r_\infty$  と  $\theta_c$  および  $D_w$  は次式で関係付けられる<sup>10)19)</sup>.

$$r_\infty/r_0 = [\cos \theta_c (1 + \cos \theta_c)]^2 / 4 \quad (6)$$

$$D_w \phi (r_0 - r_\infty) / r_0 = -\chi^2 (1 + \chi)^2 \{ \ln[(1 + \chi)/2] + (1 - \chi)/2 \} / \{ 2(1 - \chi) \} + (1 - \chi)(6 + 8\chi - \chi^2 - 12\chi^3 - 7\chi^4) / 24 \quad (7)$$

ここで  $\chi = \cos \theta_c$  である. さらに4式の Stokes-Einstein 式により  $D_w$  と DPH の実効体積から脂質層内の粘性が求められる.

## 2. 定常蛍光偏光解消法

通常の蛍光分光光度計に偏光素子を取り付け, 縦方向の偏光により励起された分子の蛍光の縦および横方向の偏光成分の強度 ( $I_{\parallel}$  および  $I_{\perp}$ ) から定常蛍光異方性  $r_s$  を次式によって求める.

$$r_s = (I_{\parallel} - I_{\perp}) / (I_{\parallel} + 2I_{\perp}) \quad (8)$$

蛍光分子のブラウン運動を自由回転と仮定すると Perrin の式

$$\frac{1}{r_s} = \frac{1}{r_0} \left( 1 + k \cdot \frac{\tau}{V_{\text{eff}}} \cdot \frac{T}{\eta} \right) \quad (9)$$

が得られる。ここで  $V_{\text{eff}}$ ,  $\tau$  (蛍光寿命) が既知ならば定常蛍光異方性  $r_s$  から粘性  $\eta$  を求めることができる。1971年 Shinitzky らは蛍光プローブとして perylene を用い脂質層の粘性を求めこれを microviscosity と名付けた<sup>25)</sup>。さらに Shinitzky らは DPH を用いて種々の生体膜の microviscosity を測定した<sup>26)</sup>。蛍光プローブ運動を自由回転と仮定しているため、得られた microviscosity の値 (poise 単位で求められる) は時間分解法によって求められる粘性より大きな値となったが(表1)膜流動性の相対的变化はよく表わされており、膜流動性の研究上大きな功績を残している。 $r_s$  と時間分解法によって得られる異方性パラメーター ( $\phi$ ,  $r_\infty$ ) との間には次の関係がある。

$$r_s = \frac{r_0 - r_\infty}{1 - \tau/\phi} + r_\infty \quad (10)$$

Shinitzky らの欠陥を補って  $r_s$  と粘性を関係付ける試みが Heyn<sup>7)</sup>, Jänig<sup>8)</sup>, van der Meer<sup>30)</sup> らによってなされ、色素を持たない膜については、ほぼ  $r_s$  から粘性が求められることが示されている<sup>11)</sup>。時間分解法は複雑な測定装置を用い測定時間も数十分必要なのに対し、定常法は簡便で測定時間も短いので、時々刻々変化する生命現象を追跡するためにはきわめて有力な方法といえる。今後顕微蛍光分光と組み合わせ組織の微小部分の粘性変化の測定などへの発展が望まれる。

## B. ESR・NMR 法

### 1. 脂質鎖の粘性とオーダーパラメーター

安定ラジカルで脂質をラベルするスピンラベル法は1970年前後から膜流動性の研究に用いられ Singer・Nicolson の膜の流動モザイクモデル提唱の一つの背景となり、現在も幅広く用いられている<sup>20)24)</sup>。脂質鎖の特定の位置を、安定ラジカルであるニトロキシドラジカル ( $>\dot{N}-O$ ) でラベルするとその ESR スペクトルの形はラジカル自身の回転運動と脂質鎖の運動速度に依存して変化する。ラジカル方向変化がほぼ自由回転とみなせる場合はスペクトル解析から回転相関時間  $\tau_c$  が求められる。回転緩和時間  $D_r$  とは  $\tau_c = 1/6 D_r$  の関係にあり、Stokes-Einstein 式により粘性が計算される。一方ラジカル方向変化制限がある場合は、回転緩和時間が求められず粘度を求めることができないが、ラジカル方向が平均何度変化するかを求めることができる。スペクトルからは通常膜の垂線に対してラジカル方向がどの程度配向しているかを示すオーダー・パラメーター ( $S$ ) が求められる<sup>20)</sup>。ラジカル平均揺動角  $\beta$  はこの  $S$  と次の関係にある。

$$S = (3 \cos^2 \beta - 1)/2 \quad (11)$$

$\beta$  の増加(したがって  $S$  の減少)は脂質鎖の屈曲する運動の増大を意味している。脂質二重層のゲル-液晶転移において  $S$  は著しく変化し、液晶状態では屈曲運動が激しいことが示される。

脂質鎖の屈曲運動とその配向については、重

表1. 蛍光を利用して測定された赤血球膜の粘性

| 蛍光プローブ   | 方 法         | 温 度<br>( $^{\circ}\text{C}$ ) | 粘 度<br>(poise) | 文 献                         |
|----------|-------------|-------------------------------|----------------|-----------------------------|
| DPH      | 時間分解蛍光偏光解消法 | 37                            | 0.82           | 荒 磯 ら <sup>4)</sup>         |
| DPH      | 定常蛍光偏光解消法   | 37                            | 4              | Aloni ら <sup>2)</sup>       |
| Perylene | "           | 37                            | 1.2            | Rudy ら <sup>3)</sup>        |
| Pyrene   | Excimer 生成  | 40<br>25                      | 1.6<br>4.0     | Dembo ら <sup>6)</sup>       |
| "        | "           | 25                            | 0.62           | Vanderkooi ら <sup>31)</sup> |

<sup>a)</sup> (1972) Biochim, Biophys. Acta 288, 231-236

水素 NMR の核四重極分裂を用いる方法によっても測定される。脂質鎖の特定の水素原子を重水素に置換した脂質または炭化水素プローブを膜に導入してその核四重極分裂を測定すると C-D 結合の方向の配向の程度により分裂幅  $\Delta\nu$  が変化する<sup>22)23)</sup>。C-D 方向と外部磁場のなす角を  $\gamma$  とすると  $\Delta\nu$  と  $\gamma$  の間に次式が成り立つ。

$$\Delta\nu = (3/4)C(3 \cos^2 \gamma - 1) \quad (12)$$

ここで  $C$  は四極子結合定数と呼ばれ約 170 kHz となる。これより ESR スピンラベルと同様のオーダーパラメーター  $S$  を導くことができる。Seelig らは脂質鎖の各部分について重水素置換を行いオーダーパラメーターを求めた<sup>22)</sup>。

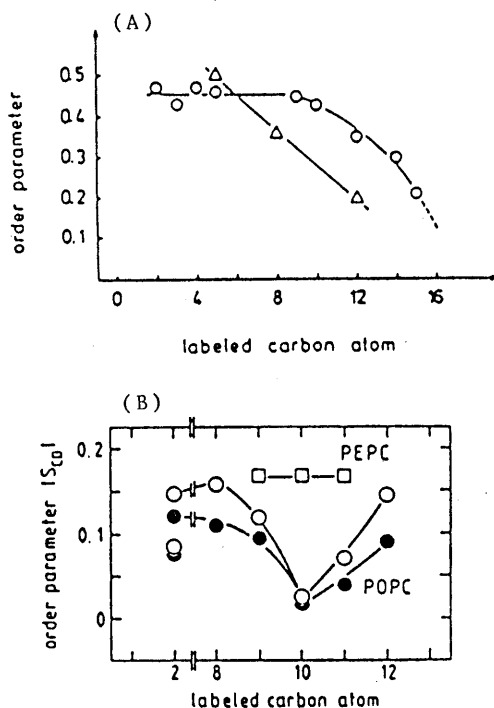


図5. (A), DPPC 二重層に於る各部位の炭素原子のオーダーパラメーター.  $\Delta$ , ESR スピンラベル法による結果.  $\circ$ , 重水素-NMR 法による結果. 44°C. (B), cis および trans 二重結合のオーダーパラメーターに与える影響.  $\circ(\bullet)$ , 1-palmitoyl-2-oleyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (9 位に cis 二重結合を含む) の重水素-NMR による測定結果. 40°C (0°C).  $\square$ , 上記リン脂質の oleyl 鎖が elaidoyl 鎖(9 位に trans 二重結合を含む) に変わったものについての結果. 40°C. (文献22, 23より引用)

図5 Aに示すように脂質鎖の先の方ほど  $S$  値が小さく、配向が大きく乱れていることがわかる。また cis 二重結合は配向を乱すが trans 二重結合は配向に影響しない点も示された<sup>23)</sup> (図5 B)。同様の結果は微生物の膜に重水素ラベルした脂質酸を導入した実験により、実際の生体膜においても得られている<sup>28)</sup>。

このように ESR・NMR 法では脂質鎖の各部分における配向の程度がきわめて正確に示される。配向の乱れは屈曲運動の結果生じたものであるが、そこには屈曲運動の速度は含まれない。流動性という概念には“速さ”の情報が必要であり、オーダーパラメーターは構造の秩序性に対する情報であるためこれが直接流動性に対応すると考えるには注意が必要である。

## 2. 脂質二重層の mobility

スピンラベルしたリン脂質が孤立しているときは3本線の ESR スペクトルを示すが、近接している場合はスピン間の相互作用のため1本線となる。したがって膜中の微小領域にスピンラベルしたリン脂質を埋め込むと直後には1本線の ESR スペクトルが観測され、時間経過とともに脂質の拡散により3本線のスペクトルに移行する。このスペクトル変化からリン脂質の拡散速度を求めることができる。卵黄 phosphatidylcholine 膜での脂質拡散定数はこの方法により 25°C で  $1.8 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  と求められた。これを粘度に換算すると約 7 poise となる。

これとは別に、スピン相互作用の大きさはラジカルが互いに衝突する回数に依存することを利用して、脂質拡散速度と粘性を見積ることもできる。衝突回数は拡散速度ひいては粘度に依存するからである。また脂質拡散速度は H-NMR の線幅からも見積ることができる。

## C. 蛍光退色回復法

リン脂質や膜タンパク質を蛍光ラベルした細胞を顕微鏡下に固定し、約  $1 \mu\text{m}$  に絞ったレーザー光を短時間照射して蛍光ラベルを破壊しスポット状の退色部分をつくり、その後その退色部分の蛍光回復速度を測定する。蛍光の回復はそのスポットの周囲から新たな蛍光ラベルが流

れ込むことによって起こるので、拡散速度が直接測定されることとなる<sup>14)</sup>。

#### D. その他の方法

##### 1. excimer 蛍光を利用する方法

蛍光色素 pyrene は分子が孤立している場合 400 nm 付近にいくつかの鋭いピークを持つ蛍光を発する。しかし分子濃度が高く互いに衝突できる場合には、励起した pyrene がその他の基底状態にある pyrene と excimer (excited dimer) と呼ばれる会合体を形成し、460 nm 付近にピークをもつブロードな発光スペクトルを示す。excimer 形成量のモノマー量に対する比率は衝突頻度に依存し、濃度と拡散速度から求めることができる。したがって脂質膜内の pyrene または pyrene でラベルしたタンパク質濃度が既知のとき excimer 形成の比率から拡散定数、ひいては粘度を求めることができる<sup>6)</sup>。これは、ESR 法におけるスピン相互作用の強度から粘性を測定する方法と同様の原理の測定法といえる。

##### 2. 蛍光相関分光法

蛍光退色回復法と同様に蛍光ラベルを顕微鏡下に固定し、限られたスポット内の蛍光強度のゆらぎを測定する方法である。蛍光強度のゆらぎはスポット内に蛍光ラベルが出入りすることによって起こるので、ゆらぎの速度から拡散速度を求めることができる。この方法は蛍光退色回復法に比べ速い拡散の測定に適している。

### III. 脂質膜粘性と脂質分子運動

前章で膜の流動的性質を測定する種々の方法を検討し、そこで測定されるものは、

① 脂質分子運動速度を反映する粘性・拡散定数

② 脂質層構造の秩序性を表すオーダーパラメーター

の2つに大別されることを見た。拡散定数はプローブ分子の mobility の測定から、オーダーパラメーターはプローブ分子の運動角の測定から得られている。この二つの情報を同一条件下で同時に得る方法は時間分解蛍光法による粘性

および揺動角の測定のみである点に注目し、この方法を中心として粘性と脂質層秩序の関連を検討する。

#### A. 蛍光プローブの揺動角は脂質鎖のゆれ角を示す

最終異方性  $r_\infty$  から求められる蛍光プローブの揺動角が示すものとして、

① 脂質分子間隙

② 脂質分子の揺動角

の二つが考えられる。長さの異なる2種の棒状プローブを用いると①では長いプローブの揺動角が、短いプローブの揺動角より小さくなり、②では変わらないことが予想される。実際に長いプローブとして分子長 17.5Å の DPH, 短いプローブとして分子長 15.0Å の DPB を用いて測定すると、人工膜、赤血球ゴースト膜のどちらの場合でも両者はほぼ等しい揺動角を示した<sup>4)</sup> (表2)。このことからプローブの揺動角はリン脂質分子の揺動角そのものを表わしていると結論された。脂質鎖各部分のゆれ角は ESR 法、重水素-NMR 法により詳細に測定されるが、蛍光法から得られる揺動角は脂質鎖の各 C-C 結合の配向の平均として得られる脂質鎖長軸の膜面に対するゆれ角と考えることができる。

一方理論的取扱から、 $\theta_c$  とオーダーパラメー

表2. DPPC 二重層内における DPH と DPB の揺動角と、両プローブによって得られる脂質層の粘性

| 温度<br>(°C) | DPH               |                   | DPB               |                   |      |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
|            | $\theta_c$<br>(°) | $\eta$<br>(poise) | $\theta_c$<br>(°) | $\eta$<br>(poise) |      |
| 20         | 16.4              | 5.3               | 17.3              | (19.2)            | 3.7  |
| 30         | 21.9              | 7.0               | 19.8              | (25.8)            | 3.5  |
| 37         | 22.9              | 2.6               | 22.1              | (27.0)            | 1.9  |
| 41         | 37.0              | 0.45              | 33.1              | (44.6)            | 0.48 |
| 44         | 49.7              | 0.30              | 45.7              | (62.8)            | 0.26 |
| 55         | 59.2              | 0.17              | 59.0              | (free rotation)   | 0.15 |

DPB 項での ( ) は、プローブの揺動角が脂質分子間隙によって決定されるとき (本文中①の場合)、DPH の揺動角から予想される DPB の揺動角。DPPC, dipalmitoyl phosphatidylcholine

ターの関係が検討され次式が提出されている<sup>19)</sup>.

$$S = \sqrt{\frac{r_{\infty}}{r_0}} \quad (13)$$

この場合のオーダーパラメーターは脂質層全体の秩序性を示すものとなる。

### B. 脂質層内における粘度と横方向の拡散速度定数

脂質層は幅 50Å 程度で、液晶状態においても脂質鎖は配列している。このような層内での粘度は通常の液体の粘度と同じ性質と考えてよいのであろうか。この疑問への一つの解答は、通常の液体で成立する Stokes-Einstein 式  $D = kT/6\eta V_{\text{eff}}$  が脂質層内でも成立するか否かを確かめることによって与えられよう。DPH と DPB は各温度において  $V_{\text{eff}}$  が 60% 程度異なっているが表 2 に示されるようにこれらのプローブによって得られる脂質層の粘度はほぼ等しい値となる<sup>4)</sup>。このことは DPH と DPB 程度の大きさの分子に関しては、脂質層の粘性は通常の液体の粘性と同じ性質を持つものであると考えてよいことを示している。

次に時間分解蛍光偏光法によって得られる粘性と蛍光退色回復法によって実測された拡散定数との関連を検討してみよう。脂質膜は脂質分子やタンパク質の拡散に対しては二次元液体とみなせるので通常の Stokes-Einstein 式は適用されず、Saffman-Delbrück の取扱<sup>21)</sup> を基礎とする次式によって粘度から拡散定数を求めた<sup>15)</sup>。

$$D_l = \frac{kT}{4\pi\eta h} \ln\left(\frac{\eta h}{\eta' a}\right) \quad (14)$$

(リン脂質の拡散については、分母の 4 が 2 になる)

ここで  $k$ ; ボルツマン定数,  $T$ ; 絶対温度,  $\eta$ ; 脂質層の粘性,  $\eta'$ ; 脂質層に接する層の粘性 (ここでは水の粘性),  $h$ ; 脂質層の厚さ,  $a$ ; 拡散する物質を円柱としたときの半径である。ヒト赤血球膜でのリン脂質の拡散定数 (37°C) と、ラット赤血球膜でのバンド 3 タンパクの 25°C における拡散定数について偏光法で得られた

表 3. 赤血球膜における横方向の拡散速度定数 ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )

|               | リン脂質 <sup>a)</sup>                 | バンド 3 蛋白 <sup>b)</sup>                                                                        |
|---------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 粘性から計算された拡散定数 | $9.2 \times 10^{-8}$               | $1.3 \times 10^{-8}$                                                                          |
| 蛍光退色回復法による実測値 | $6.8 \times 10^{-8}$ <sup>c)</sup> | $4.5 \times 10^{-11}$ <sup>d)</sup><br>(正常赤血球膜)<br>$2.5 \times 10^{-9}$<br>(スペクトリン<br>欠乏赤血球膜) |

a) 37°C におけるヒト赤血球膜,  $\eta=1$ ,  $a=5$  Å,  $h=50$  Å として計算

b) 25°C におけるラット赤血球膜,  $\eta=3$ ,  $a=40$  Å,  $h=50$  Å として計算

c) 文献 5    d) 文献 15

粘度から計算した結果と実測値を表 3 にまとめて示す。リン脂質の拡散について両者はよい一致を示す。バンド 3 タンパクについては normal rat の結果では差が大きく、スペクトリン欠乏ラット赤血球では値が近づく点が注目される。これはバンド 3 タンパク質がスペクトリンと弱い結合をしていて normal rat では非常に遅い拡散速度として測定されるためである。蛍光法によって得られる粘性から計算された値は、バンド 3 タンパク質が自由に膜上を拡散する速度の上限を示すものと思われる。

以上に見られるように蛍光偏光法によって得られる粘性は、生体膜の流動性を決める基本的

表 4. 人工リン脂質二重層の粘性と脂質揺動角 (37°C)

| リン脂質種                                                                                                                                                                                                                           | 粘 度<br>(poise) | 揺 動 角 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|
| DPPC・DPPE (4:1)                                                                                                                                                                                                                 | 11             | 26.7  |
| DPPC                                                                                                                                                                                                                            | 2.6            | 22.9  |
| DPPC・DMPC (1:1)                                                                                                                                                                                                                 | 0.78           | 48.7  |
| DMPC                                                                                                                                                                                                                            | 0.47           | 58.9  |
| DOPC                                                                                                                                                                                                                            | 0.35           | 68.9  |
| DLaPC                                                                                                                                                                                                                           | 0.28           | 73.5  |
| DPPC, dipalmitoyl phosphatidylcholine (C16:0); DPPE, dipalmitoyl ethanolamine; DMPC, dimyristoyl phosphatidylcholine (C14:0); DOPC, dioleoyl phosphatidyl choline (C18:1, 9 cis); DLaPC, dilauroyl phosphatidylcholine (C12:0). |                |       |

性質であり、さらに膜内の物質の拡散速度を基本的に規定しているものである。しかし、実際の膜タンパク質の横方向の拡散は細胞骨格系との相互作用などがあり、脂質粘性のみによって限定されていない点に注意しなければならない

い。

### C. 粘性を決める分子的要因

脂質層の粘性に影響を与える要因には脂質極性基の種類、脂質鎖の長さ、脂質鎖の二重結合の3つが基本となり、さらにコレステロール類

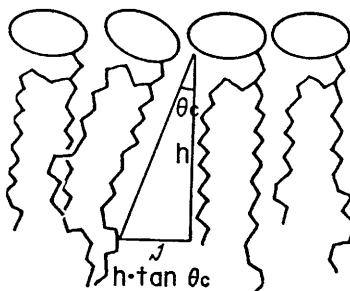
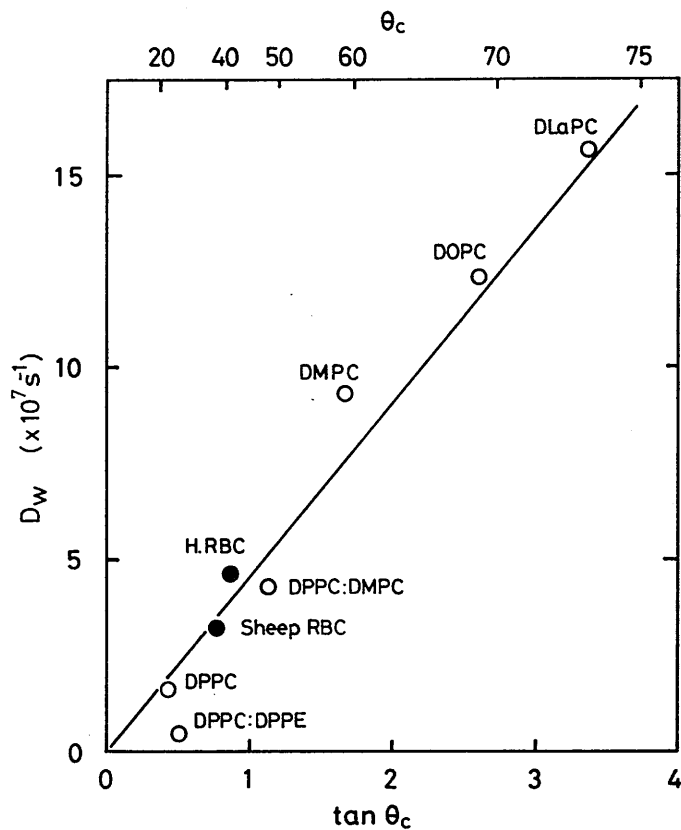


図6. 種々の脂質鎖を持った phosphatidyl choline 二重層に於る DPH の揺動角と揺動拡散速度との関係。DLa, dilauroyl (C 12 : 0) ; DM, dimyristoyl (C 14 : 0) ; DP, dipalmitoyl (C 16 : 0) ; DO, dioleoyl (C 18 : 1, 9-cis). DPPC : DMPC は両者の当量混合物。DPPC : DPPE は DPPC と20%の dipalmitoyl phosphatidyl ethanolamine との混合物である。下図は  $\tan \theta_c$  が、リン脂質間隙と比例することを示す。

の影響とタンパク質の影響が加わる。種々のリン脂質二重層について得られた粘性と揺動角を表4に示す。極性基に ethanolamine が加わると硬化する。脂質鎖長が短くなることは、二重結合の存在とともに粘性を大きく減少させる要因であることが知られる。揺動角が小さくなると粘度が上昇する傾向が見られ、揺動角と粘度になんらかの関係のあることが示唆される。その一つの可能性として、拡散定数が脂質鎖の間隙の広さに比例すると仮定すると、拡散定数と  $\tan \theta$  の間に直線性が期待される。膜の幅を一定とすると、脂質間隙は面積  $(1/2) h^2 \tan \theta$  で表される三角形と考えられるからである。実際にプロットをすると直線関係が得られる(図6)。本来  $D_w$  は  $\theta$  と独立のものであるが、単純にリン脂質からなる二重層では  $D_w$  と  $\theta$  の間に上記の関係が実験的に成立していると見なせる。これは脂質層秩序(オーダーパラメーター)と粘性を結びつける1つのKey point となる。ESR法の項でオーダーパラメーターには時間の要素が入ってないので流動性と直接結びつかないと述べたが、上の仮定を用いると、オーダーパラメーターの減少は粘性の減少を示す。この関係から、コレステロールや膜タンパクの影響を含めたさらに詳細な研究を総合することによって、オーダーパラメーターの生理的意義が明らかにされると期待される。

#### IV. 各種生体膜の粘性と脂質揺動角

##### A. 赤血球膜

哺乳類の赤血球膜ゴースト膜の粘性と揺動角の測定結果が表5に示されている。動物種により粘性の値は、ヒツジ>ヒト>ラット>ウサギの順となっている。Van Deenen らは膜を構成しているリン脂質鎖が二個以上の二重結合を持つ割合を、double bond index として物質の膜透過性と比較し相関を得ているが<sup>29)</sup>、上記の粘性の減少する順は double bond index の増加にしたがっている。L. lactate の透過性およびリン酸の influx の粘性との関係は図7に示すように両者の対数間に直線関係が見出され

表5. 種々の細胞膜の粘性とリン脂質揺動角(37℃)

| 細胞種                                        | 粘度 (poise) | 揺動角  |
|--------------------------------------------|------------|------|
| ヒト赤血球膜 <sup>a)</sup>                       | 0.82       | 41   |
| ヒト赤血球膜(硬化) <sup>a)</sup>                   | 0.85       | 33   |
| ラット赤血球膜                                    | 0.76       | 44   |
| ウサギ赤血球膜                                    | 0.59       | 38   |
| ヒツジ赤血球膜                                    | 1.36       | 38   |
| ウシ赤血球膜 <sup>b)</sup>                       | 1.60       | 38   |
| カエル赤血球膜(30℃) <sup>c)</sup>                 | 1.49       | 44   |
| ウシ肺動脈内皮細胞 <sup>b)</sup>                    | 0.54       | 44   |
| ウシ肺細胞 <sup>b)</sup>                        | 0.47       | 47   |
| カエル肺細胞(30℃) <sup>c)</sup>                  | 0.57       | 44   |
| ウサギ心筋                                      | 0.15       | 52   |
| カエル心筋(30℃) <sup>c)</sup>                   | 0.25       | 55   |
| ラット複水ガン KMT-17                             | 0.20       | 62   |
| ミトコンドリア膜 <sup>d)</sup><br>(rat liver, 35℃) | 0.29       | 53.1 |

a) 文献4, b) 文献18, c) 文献17, d) 文献13

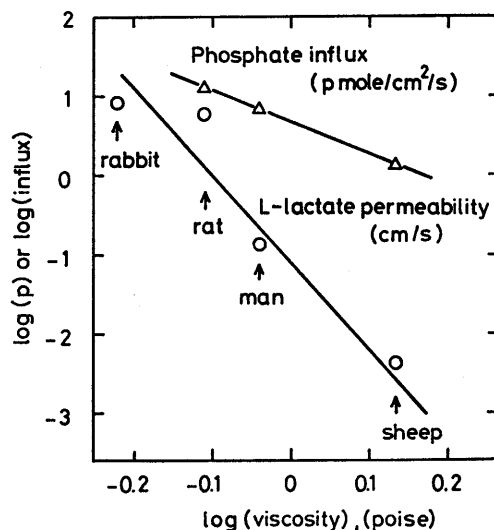


図7. 哺乳類の赤血球膜の粘性と物質透過性の関係を示す例。

る。両者の対数は、分子がその位置を入れ換えながら移動するときのバリアーの高さを表していて、エネルギーの相関関係となっている。これより脂溶性拡散透過の速度は粘性に依存することが結論付けられ、酸素分子の脂質層内透過の拡散係数の見積りなどに応用される(小山・

荒磯, 1985 バイオレオロジー学会論文集, 239-242).

グルタルアルデヒドで硬化した赤血球膜では粘性の変化は小さいのに対し, 脂質鎖の揺動角は著しく小さくなっていて, 変形能の低下と関連している<sup>3)</sup>. III節で議論した脂質鎖の分子運動と粘性の関係は, ここではあてはまらない. 膜中のタンパク質が架橋構造が結ばれているという特殊な状態では, 単純な脂質膜での性質の適用に限界があることが示される. タンパク部分が硬化して赤血球全体の変形能が失われている状態でも脂質層の微小領域での粘性は保たれていて, 小さな脂溶性分子の透過性には大きな変化が無いことが予想される.

コレステロール食のウサギ赤血球膜では粘性の大幅な増加がみられる. これは脂質間隙にコレステロールが入り込み, 脂質分子の揺動運動を減少させ粘性を低下させていると解釈でき, 物質透過性の低下を予想させる. なお人工リン脂質二重層にコレステロールを加えた場合は, 相転移点以上では, 赤血球膜と同様に粘度の上昇が見られるが, 相転移点以下ではかえって粘度を下げる二重効果が観測される.

#### B. 組織細胞膜の粘性

赤血球のように孤立して血漿中に浮遊している細胞の粘性は 0.5~1.5 poise であるのに対し, 組織から遊離して得られる細胞膜の粘性は 0.15~0.5 poise と低い値を示す. 組織内において個々の細胞は自ら形態を保つ必要がないため膜粘性は低下し, 物質透過性や膜タンパク質活性を高く保つ役割をはたしているものと思われる. 各種の細胞膜の粘性は 0.5 poise から 1.5 poise の間にあり, 膜中での物質の拡散定数は, リン脂質程度の大きさの物質では  $10^{-7}$ ~ $10^{-8}$  cm<sup>2</sup>/s, タンパク質では  $10^{-8}$ ~ $10^{-9}$  cm<sup>2</sup>/s となる. 膜の粘性は主として膜の構成成分で決り, 外界からの影響で急激に粘性が変化するとは考えにくい. 近年細胞の刺激受容機構の一つに, 膜流動性が高まりタンパク質の活性化が誘起されるとの考えが示されているが, これは全体的なリン脂質の性質の変化としておこるのではな

く, ①タンパク質をとりまく境界リン脂質の性質が変化する, ②タンパク質と細胞骨格系の相互作用の様式が変化する, などの要因が関与すると考えられる.

#### V. お わ り に

脂質膜の流動的性質について, 流動性という性質の分析, その測定法について解説をすすめ, 時間分解蛍光法により現在理解されてきた流動性とリン脂質分子運動との関係を述べた. 膜流動性と細胞や組織の生理活性との関連は, これらの基礎的検討をとおして明らかにされる段階に達したと考えている. しかし, これまで述べてきたことは脂質二重層全体についての測定である. IVでふれた境界リン脂質の問題, 細胞骨格との問題を追求する上では, 脂質層内局所の流動的性質を測定する方法の発展が必要である. II-A-2で述べた定常光偏光解消と顕微分光を組み合わせ細胞の部分における流動性変化を測定する方法の開発が重要となろう. 時間分解法の分野において, 筆者らの研究室では今までの時間相関光子計数法に代り, ストリークカメラにより測定時間を飛躍的に短縮し, かつ時間分解能をピコ秒領域に拡張して, 蛍光エネルギー移動などによるプローブの蛍光寿命の部位による差を利用し局所的な膜流動性をとらえる方法を開発中である. これらの方法により近い将来, 細胞膜や細胞内膜における種々の生理現象に対し, 分子レベルの動的微細構造を基礎とした研究が進展するものと考えている.

#### 文 献

- 1) Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Watson, J. D. (1983) *Molecular biology of the cell*. 3rd Ed., Garland Publishing, Inc. New York & London, 3-41
- 2) Aloni, B., Shinitzky, M. & Livne, A. (1974) Dynamics of erythrocyte lipids in intact cells in ghost membranes and in liposomes, *Biochimica et Biophysica Acta*, **348**, 438-441
- 3) Arais, T., Shindo, Y., Arai, T., Nitta, J., Kikuchi, Y., Kakiuchi, Y. & Koyama, T. (1986) Viscosity and order in erythrocyte membranes studied with nanosecond fluorometry. *Biorheo-*

- logy, **23**, 435-552
- 4) 荒磯恒久, 小山富康, (1986) 生体膜微小粘性と膜構成脂質の分子運動—ピコ秒蛍光法による研究—, 日本バイオレオロジー学会論文集, 27-30
  - 5) Bloom, J. A. & Webb, W. W. (1983) Lipid diffusibility in the intact erythrocyte membrane. *Biophys. J.* **42**, 295-305
  - 6) Dembo, M., Glushko, V., Aberlin, M. E. & Sonenberg, M. (1979) A method for measuring membrane microviscosity using pyrene excimer formation. *Biochimica et Biophysica Acta*, **522**, 201-211
  - 7) Heyn, M. P. (1979) Determination of lipid order parameters and rotational correlation times from fluorescence depolarization experiments. *FEBS LETTERS* **108**, 359-364
  - 8) Jahnig, F. (1979) Structural order of lipids and proteins in membranes: evaluation of fluorescence anisotropy data. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **12**, 6361-6365
  - 9) Kawato, S., Kinoshita, K. Jr. & Ikegami, A. (1977) Dynamic structure of lipid bilayers studied by nanosecond fluorescence techniques. *Biochemistry*, **16**, 2319-2324
  - 10) Kinoshita, K. Jr., Kawato, S. & Ikegami, A. (1977) A theory of fluorescence polarization decay in membranes. *Biophysical J.* **20**, 289-305
  - 11) Kinoshita, K. Jr., Kawato, S. & Ikegami, A. (1984) Dynamic structure of biological and model membranes: analysis by optical anisotropy decay measurement. *Adv. Biophys.*, **17**, 147-203
  - 12) 木下一彦, 御橋廣眞 (1983) 日本分光学会測定法シリーズ 3 蛍光測定—生物科学への応用—, 学会出版センター p. 99-159
  - 13) Kinoshita, K. Jr., Kataoka, R., Kimura, Y., Gotoh, O. & Ikegami, A. (1981) Dynamic structure of biological membranes as probed by 1, 6-diphenyl-1, 3, 5-hexatriene: a nanosecond fluorescence depolarization study. *Biochemistry*, **20**, 4270-4277
  - 14) Koppel, D. E., Sheetz, M. P. & Schindler, M. (1980) Lateral diffusion in biological membranes a normal-mode analysis of diffusion on a spherical surface. *Biophys. J.* **30**, 187-192
  - 15) Koppel, D. E., Sheetz, M. P. & Schindler, M. (1981) Matrix control of protein diffusion in biological membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **6**, 3576-3580
  - 16) Koyama, T., Arais, T., Shindo, Y. & Arai, T. (1984) A nanosecond fluorometer for studies of rheological aspects of biomembranes. *Biorheology, Suppl.* **1**, 323-329
  - 17) 小山富康, 荒磯恒久 (1984) 蛙心筋細胞膜の脂質微細構造と物質移動についての検討. 心筋の構造と代謝, **7**, 225-233
  - 18) Koyama, T. & Arais, T. (1987 in press) Dynamic structure of phospholipid bilayers on the path for oxygen diffusion in the ox lung. *Oxygen Transport to Tissue*.
  - 19) Lipari, G. & Szabo, A. (1980) Effect of librational motion on fluorescence depolarization and nuclear magnetic resonance relaxation in macromolecules and membranes. *Biophys. J.* **30**, 489-506
  - 20) 大西俊一 (1982) 生体膜の動的構造第 4 版, 東京大学出版社
  - 21) Saffman, P. G. & Delbrück, M. (1975) Brownian motion in biological membranes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **8**, 3111-3113
  - 22) Seelig, A. & Seelig, J. (1974) The dynamic structure of fatty acyl chains in a phospholipid bilayer measured by deuterium magnetic resonance. *Biochemistry*, **13**, 4839-4845
  - 23) Seelig, J. & Waespe-Sarčević, N. (1978) Molecular order in cis and trans unsaturated phospholipid bilayers. *Biochemistry*, **17**, 3310-3315
  - 24) Shiga, T. & Maeda, N. (1981) Influence of membrane fluidity on erythrocyte functions. *Biorheology*, **17**, 485-499
  - 25) Shinitzky, M., Dianoux, A. C., Gitler, C. & Weber, G. (1971) Microviscosity and order in the hydrocarbon region of micelles and membranes determined with fluorescent probes. *Biochemistry*, **10**, 2106-2113
  - 26) Shinitzky, M. & Barenholz, Y. (1978) Fluidity parameters of lipid regions determined by fluorescence polarization. *Biochimica et Biophysica Acta*, **515**, 367-394
  - 27) Singer, S. J. & Nicolson, G. L. (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, **175**, 720-730
  - 28) Stockton, G. W., Johnson, K. G., Butler, K. W., Tulloch, A. P., Boulanger, Y., Smith, L. C. P., Davis, J. H. & Bloom, M. (1977) Deuterium NMR study of lipid organisation in *acholeplasma laidlawii* membranes. *Nature*, **269**, 267-268
  - 29) Van Deenen, L. L. M. & De Gier, J. (1974) Lipids of the red cell membrane. in "The red blood cell", **1**, Academic Press, New York & London, 147-211
  - 30) Van der Meer, B. W., Van Hoven, R. P. & Van Blitterswijk, W. J. (1986) Steady-State fluorescence polarization data in membranes. resolution into physical parameters by an extended Perrin equation for restricted rotation of fluorophores. *Biochimica et Biophysica Acta* **854**, 38-44
  - 31) Vanderkooi, J. M. & Callis, J. B. (1974) Pyrene, a probe of lateral diffusion in the hydrophobic region of membranes, *Biochemistry*, **13**, 4000-4006

## 副甲状腺ホルモンの心行動態に及ぼす効果

竹 田 定 生・加 藤 陽 一・木川田 隆 一

(北里大学医学部・内科)

**Effects of parathyroid hormone on the cardiovascular system.** Sadao TAKEDA, Yoichi KATO and Ryuichi KIKAWADA (*Department of Medicine, Kitasato University School of Medicine*)

It has been well accepted that the bone and kidney are the principal organs of parathyroid hormone (PTH) actions, but there has been little work on the cardiovascular system.

We evaluated the effect of PTH on the cardiovascular system of rats. In thiobutabarbital anesthetized rats, synthetic bovine parathyroid hormone, containing the amino acid (b-PTH 1~34) in dose of 0.1~10  $\mu\text{g/kg}$  iv, caused dose related decrease in mean arterial blood pressure (MAP). On the other hand, there were significantly increase in heart rate (HR) and left ventricular contractile force. With the dose of 10  $\mu\text{g/kg}$ , PTH decreased the MAP from 104.3 to 55.5 mmHg, left ventricular pressure (LVP) 122.1 to 96.4 mmHg, left ventricular end diastolic pressure ( $\text{LV}_{\text{EDP}}$ ) from 6.70 to 6.37 mmHg and LV dp/dt max 5,684 to 4,736 mmHg/sec. The HR, LV dp/dt/p and Vmax increase from 399.7 to 410.0 bpm, 95.5 to 108.4/sec, 98.2 to 107.4/sec, respectively. The propranolol, phentolamine, atropine and promethazine did not affect these actions of PTH. On the basis of these findings, we conclude that PTH has the directory vasodepressive action and the effect of augmentation of the left ventricular contractile force.

**key words :** parathyroid hormone, hemodynamics, vasodilatation.

### I. は じ め に

副甲状腺ホルモン (PTH) は骨および腎臓を主な標的器官とし、生体の血清カルシウムの調節に重要な役割を担っている。その他、中枢、末梢神経系におよぼす作用<sup>1)6)</sup>や、肝臓に対する効果が報告<sup>12)17)</sup>されている。心・脈管系への影響は、Crass. IIIら<sup>3)4)</sup>がイヌ冠状動脈の拡張作用と冠状動脈血流の増加を報告し、Pangら<sup>14)</sup>はラットおよびイヌに対する降圧反応を報告している。また、加藤ら<sup>9)10)</sup>が、ラット摘出乳頭筋に対する陽性変力作用を報告している。このように、PTHの心・脈管系におよぼす作用にかんする報告は少なく、その作用機序については殆んど知られていない。そこで、われわれは、PTHの心・脈管系への作用が直接作用か、受容体を介するものかを検討するために、ラットを用いて各種受容体遮断薬の投与前後の変化を比較検討し、PTHの降圧作用ならびに心への

効果に関する作用機転の一端を解明しようとした。

### II. 対象および方法

体重 300~370 g の雄性 Wistar rat を用い、Inactin-BYK®(thiobutabarbital)100mg/kgにて、腹腔内麻酔を行い、固定板に背位に固定した。頸部を正中切開し、気管内挿管を行い、自然呼吸下においた。右頸動脈を剥離し、動脈に小切開を加え標準型圧トランスデューサに連結したカニュレ (Polyethylene tubing PE 50) を逆行性に左心室内まで挿入し左心室内を測定した。また左股動脈に同様のカニュレを挿入し動脈圧を測定した。左股静脈に薬物投与用カニュレを挿入した。動脈圧 (AP) および左心室内圧 (LVP) はポリグラフ [日本光電製] より、コンピュータオンラインシステム [IBM 社製] に入力し、これらから平均動脈圧 (MAP), 左心室収縮期圧 (LVP), 左心室拡張終期圧 ( $\text{LV}_{\text{EDP}}$ ), 心拍数 (HR) を求めるとともに、左心室収縮性の指標として左心室最大収縮速度 (LV dp/dt

max), 左心室 dp/dt/p (LV dp/dt/p) および Vmax を計測した. このさい, MAP は拡張期動脈圧+2/3 脈圧にて求め, LV dp/dt/p は, LV dp/dt max を同時点の LVP で除し求めた. また, Vmax は左心室圧波形, 左心室圧微分曲線 (LV dp/dt 波形) を処理し, フォークトモデルにて外そう法<sup>15)</sup>により求めた. 各指標は, 経時的にモニターし, 薬物投与前, および投与後の 1 分, 3 分, 5 分, 10 分, 20 分, 30 分, 60 分の各時点にて測定を行った. parathyroid hormone (PTH) は, synthetic bovine, amino terminus 1~34 amino acid, Sigma, Chemical, Co. を用い, 生理的食塩水にて, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0  $\mu\text{g/ml}$  の各濃度に希釈し, 各濃度の試薬を股静脈ルートより一回静注 (約 30 秒間) にて投与した. さらに PTH により循環動態の変化が生ずる機転を解明するため種々の受容体刺激薬と PTH の反応を対比し, ついで PTH または各種受容体刺激薬と各種受容体遮断薬を併用したさいの効果を比較検討した. このさい, PTH は, ラット体重 (kg) あたり 10  $\mu\text{g}$  を使用し, 以下,  $\beta$ -受容体刺激薬, 遮断薬として, それぞれ isoproterenol : 0.1  $\mu\text{g/kg}$ , propranolol : 2 mg/kg,  $\alpha$ -受容体刺激薬, 遮断薬として, norepinephrine : 0.5  $\mu\text{g/kg}$ , phentolamine : 2 mg/kg, 副交感神経刺激薬, 遮断薬として, methacholine : 1  $\mu\text{g/kg}$ , atropine : 2 mg/kg, ヒスタミン受容体刺激薬, 遮断薬として, histamine : 1  $\mu\text{g/kg}$ , promethazine : 2 mg/kg, を使用した, また, いずれの薬剤も一回静注 (約 30 秒間) にて投与した. 受容体遮断薬前処理例では, PTH および受容体刺激薬は受容体遮断薬前処理 10 分後に投与した. 以上の PTH 単

独投与群, 受容体刺激薬単独投与群, 受容体遮断薬前処理後受容体刺激薬投与群, 受容体遮断薬前処理後 PTH 投与群, ならびに対照群の 5 群には, それぞれ Wistar rat 5, 5, 5, 5, および 25 匹を用いた.

実験結果はすべて平均値 $\pm$ 標準誤差で示し, 各群の比較は Student t-test を用い,  $p < 0.05$  をもって統計学的に有意とした.

### III. 実験成績

#### A. 対照群における心血行動態指標の平均値

PTH および各種薬剤投与 1 分前に測定した対照群 ( $n=25$ ) の MAP, LVP, LV<sub>EDP</sub>, LV dp/dt max, LV dp/dt/p, HR の値を Table 1 に示す.

#### B. PTH 単独投与時の各血行動態指標の変化

PTH をラット体重 (kg) あたり 10  $\mu\text{g}$  を投与したさいの代表例における AP, LVP, LV dp/dt の変化を, Fig. 1 に示す. PTH 投与後約 30 秒以内に降圧作用が出現し, AP (収縮期圧, 拡張期圧, 脈圧) が低下し約 3 分後に最大降圧をみたが, 時間の経過とともに降圧反応は減弱して投与後 20 分で対照値に復した. LVP, LV dp/dt も減少し, その経過は AP と同様であった. PTH を単独投与した全例の反応経過をまとめると, Fig. 2A に示すように, PTH 投与直後より MAP の低下を認め, 3 分にて最大降圧をみ, 20 分~30 分にて完全に対照値に復した. 最大効果を発揮した時点 (投与後 3 分) における PTH の投与量と MAP 降下反応の大きさとの関係を見ると, Fig. 2B に示すように, 1.0  $\mu\text{g/kg}$  以上で有意差を認め, 投与量の増加に比例し

Table 1. Hemodynamic data in the rats

|                                                              |                            |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Mean arterial blood pressure (MAP)                           | 104.3 $\pm$ 6.8 mmHg       |
| Left ventricular pressure (LVP)                              | 122.1 $\pm$ 9.4 mmHg       |
| Left ventricular end diastolic pressure (LV <sub>EDP</sub> ) | 6.70 $\pm$ 1.2 mmHg        |
| Left ventricular dp/dt max (LV dp/dt max)                    | 5,684 $\pm$ 438 mmHg/sec   |
| Left ventricular dp/dt/p (LV dp/dt/p)                        | 95.5 $\pm$ 8.9 /sec        |
| Heart rate (HR)                                              | 399.7 $\pm$ 22.9 beats/min |

Values are the Mean  $\pm$  SE ( $n=25$ )

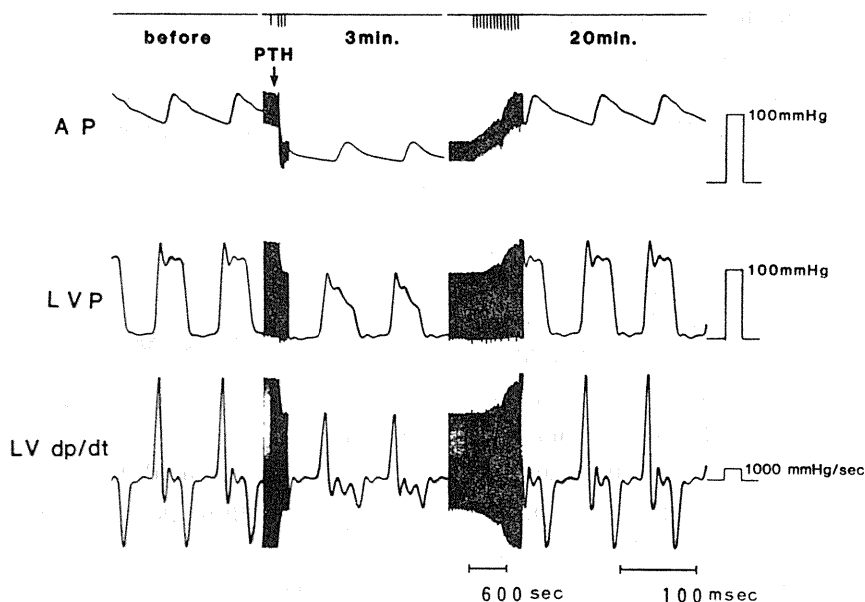


Fig. 1. Simultaneous recordings and time course of arterial blood pressure (AP), left ventricular pressure (LVP) and left ventricular dp/dt in a rat receiving intravenous injection of b-PTH (1~34) at a dose of 10 µg/kg.

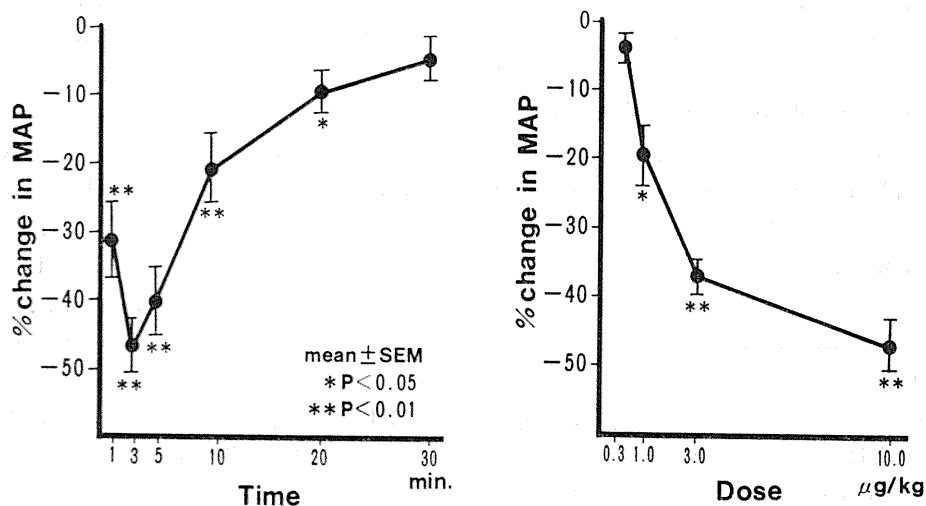


Fig. 2. A: Time course of mean arterial blood pressure (MAP) after intravenous injection of b-PTH (1~34) at a dose of 10 µg/kg. B: Dose response curve for PTH and percent decrease of mean arterial blood pressure.

て MAP の降下反応も増したが、10.0 µg/kg 以上で反応はピークに達した。Fig. 3 に、PTH 10.0 µg/kg 投与したさい（以下：PTH 単独投与群）の各指標の%変化率を示す。MAP および LVP は、 $-46.3 \pm 3.94\%$  および  $-21.2 \pm 4.07$

%有意に低下した ( $p < 0.01$ )。LV<sub>EDP</sub> も  $-5.0 \pm 1.50\%$  低下した ( $p < 0.05$ )。心拍数は  $+4.3 \pm 0.86$  %有意に増加した ( $p < 0.05$ )。LV dp/dt max は、 $-15.8 \pm 4.47\%$  減少し ( $p < 0.05$ )、LV dp/dt/p は  $+13.4 \pm 4.15\%$  有意に増加した ( $p < 0.05$ )。また、

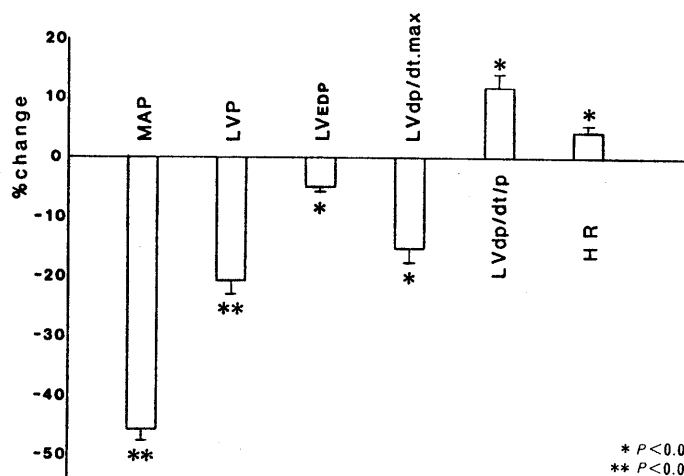


Fig. 3. The effect of b-PTH (1~34) on hemodynamic parameters in the rats. The bar histogram represent the mean of percent and standard error.

Table 2. The effects of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic, cholinergic, and histaminergic blocking agents on various hemodynamic actions of b-PTH (1~34).

|                                   | MAP                   | LVP                   | LV dp/dt/p            | HR                    |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| PTH alone                         | $-46.3 \pm 3.94^{**}$ | $-21.2 \pm 4.70^{**}$ | $+13.4 \pm 4.15^{*}$  | $+4.3 \pm 0.86^{*}$   |
| isoproterenol                     | $-36.0 \pm 6.75^{**}$ | $-14.5 \pm 4.22^{**}$ | $+15.2 \pm 2.41^{*}$  | $+10.6 \pm 2.46^{*}$  |
| propranolol                       | $-21.1 \pm 1.65^{**}$ | $-22.6 \pm 1.64^{**}$ | $-20.2 \pm 1.81^{**}$ | $-25.0 \pm 1.05^{**}$ |
| isoproterenol after propranolol   | $-6.1 \pm 3.44^{NS}$  | $-3.4 \pm 2.66^{NS}$  | $-1.8 \pm 1.86^{NS}$  | $+5.8 \pm 1.66^{*}$   |
| PTH after propranolol             | $-46.7 \pm 3.71^{**}$ | $-36.7 \pm 3.30^{**}$ | $+29.5 \pm 6.32^{*}$  | $+26.2 \pm 1.44^{*}$  |
| norepinephrine                    | $+39.8 \pm 7.92^{**}$ | $+37.5 \pm 7.23^{**}$ | $+11.0 \pm 4.65^{*}$  | $+7.1 \pm 2.44^{*}$   |
| phentolamine                      | $-31.6 \pm 1.52^{**}$ | $-25.7 \pm 0.52^{**}$ | $+10.9 \pm 1.02^{*}$  | $-3.3 \pm 2.71^{NS}$  |
| norepinephrine after phentolamine | $+13.0 \pm 2.22^{NS}$ | $+17.0 \pm 1.69^{NS}$ | $+2.9 \pm 2.36^{NS}$  | $+7.2 \pm 3.42^{*}$   |
| PTH after phentolamine            | $-45.5 \pm 1.53^{**}$ | $-40.7 \pm 5.65^{**}$ | $+23.6 \pm 4.32^{*}$  | $+10.9 \pm 1.64^{*}$  |
| methacholine                      | $-47.2 \pm 2.10^{**}$ | $-40.3 \pm 2.00^{**}$ | $+4.1 \pm 1.83^{NS}$  | $-3.9 \pm 1.21^{NS}$  |
| atropine                          | $-27.2 \pm 0.91^{**}$ | $-25.8 \pm 1.65^{**}$ | $+0.5 \pm 1.03^{NS}$  | $-0.6 \pm 1.22^{NS}$  |
| methacholine after atropine       | $-10.4 \pm 1.48^{NS}$ | $-5.1 \pm 3.43^{NS}$  | $-2.9 \pm 0.71^{NS}$  | $+2.4 \pm 2.17^{NS}$  |
| PTH after atropine                | $-44.5 \pm 3.64^{**}$ | $-33.6 \pm 2.81^{**}$ | $+17.7 \pm 3.20^{*}$  | $+6.2 \pm 0.98^{*}$   |
| histamine                         | $-26.8 \pm 1.64^{**}$ | $-18.8 \pm 1.95^{**}$ | $+3.4 \pm 1.93^{NS}$  | $-2.6 \pm 1.33^{NS}$  |
| promethazine                      | $-35.9 \pm 1.92^{**}$ | $-26.8 \pm 2.58^{**}$ | $-2.1 \pm 0.72^{NS}$  | $-0.8 \pm 1.55^{NS}$  |
| histamine after promethazine      | $-7.8 \pm 1.58^{NS}$  | $-8.2 \pm 2.24^{NS}$  | $-0.8 \pm 0.84^{NS}$  | $-1.2 \pm 1.00^{NS}$  |
| PTH after promethazine            | $-46.9 \pm 1.01^{**}$ | $-42.5 \pm 2.67^{**}$ | $+27.9 \pm 2.74^{*}$  | $+5.1 \pm 1.32^{*}$   |

Data are represented as percent changes

Values are the Mean  $\pm$  SE  $n=5$  (PTH alone:  $n=25$ )

\*:  $p < 0.05$  \*\*:  $p < 0.01$

Vmax は  $98 \pm 6/\text{sec}$  から  $107 \pm 6/\text{sec}$  へと  $+9.1 \pm 1.3\%$  有意な増しを示した ( $p < 0.05$ ).

なお, PTH 投与前後に血清カルシウム濃度を測定したが, 前値  $9.42 \pm 0.04 \text{ mg/dl}$ , 後値  $9.36 \pm 0.21 \text{ mg/dl}$  と有意な変化を認めなかった.

### C. 各種受容体刺激薬および遮断薬単独投与における MAP の変化

#### 1. 各種受容体遮断薬単独投与による MAP の変化 (Table 2)

propranolol を投与すると直後より降圧反応を示し, 投与後 1 分にて最大降圧反応  $-21.1 \pm 1.65\%$  を示し, その後も 90 分まで観察したが, 作用が減弱することなく持続した. また, phentolamine, atropine, promethazine の投与においても, 投与後 1 分でそれぞれ  $-31.6 \pm 1.52\%$ ,  $-27.2 \pm 0.91\%$ ,  $-35.9 \pm 1.92\%$  と有意な降圧作用が出現し, その作用の持続を示した.

#### 2. 各種受容体刺激薬単独投与による MAP の変化 (Table 2)

isoproterenol, methacholine, histamine の投与では, それぞれ  $-36.0 \pm 6.75\%$ ,  $-47.2 \pm 2.10\%$ ,  $-26.8 \pm 1.64\%$  と明らかな降圧作用を示したが, norepinephrine の投与では逆に  $+3.98 \pm 7.92\%$  と明らかな昇圧作用を生じた.

### D. MAP に対する PTH の効果と各種受容体遮断薬の影響

PTH の降圧機序を, 各種受容体刺激薬の効果と対比しつつ各種受容体遮断薬で前処理し検討した. (Table 2)

(1)  $\beta$ -受容体刺激薬 isoproterenol も PTH と同様の降圧効果を示したゆえに,  $\beta$ -受容体遮断薬である propranolol を静注し 10 分後に isoproterenol または PTH を静注し比較した. isoproterenol の降圧効果は propranolol により明らかな抑制を受けるが, PTH の降圧効果は propranolol により抑制されず, 前処理時の MAP と比べると  $-46.3 \pm 3.71\%$  と明らかな降圧作用を示した ( $p < 0.01$ ).

(2)  $\alpha$ -受容体刺激薬 norepinephrine では昇圧が起こったが,  $\alpha$ -受容体遮断薬 phentolamine の前投与でこの昇圧作用は抑制された. しかし, PTH の降圧作用は phentolamine で抑制されず前処理時の MAP と比べ  $-45.5 \pm 1.53\%$  と降圧作用をみた ( $p < 0.01$ ).

(3) 副交感神経刺激薬 methacholine でも降圧反応を生じたが, 副交感神経遮断薬 atropine の前処理によりこの降圧作用は遮断された. しかし, atropine の前処理で PTH の作用は影響をうけず前処理時の MAP と比べ  $-44.5 \pm 3.46\%$  と降圧作用をみた ( $p < 0.01$ ).

(4) また, histamine で軽度の降圧反応を生じたがこの効果はヒスタミン受容体遮断薬 pro-

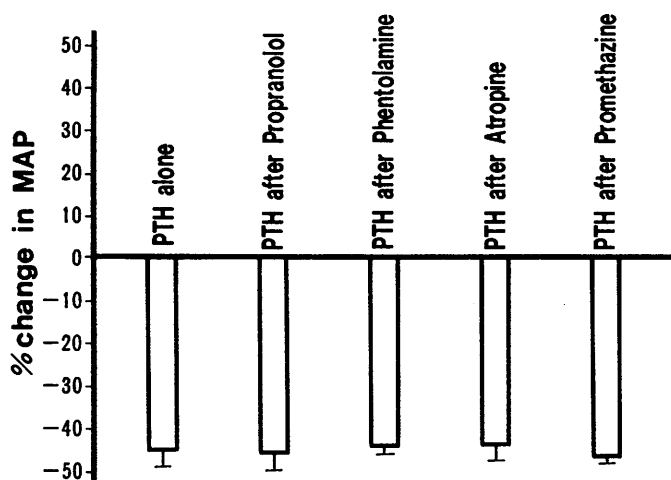


Fig. 4. The mean arterial blood pressure (MAP) response to b-PTH (1~34) after treated with  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic, cholinergic, and histaminergic receptor blockade.

methazine の作用により遮断された。しかし、promethazine の前処理で PTH の作用は抑制を受けず前処理時の MAP に比し  $-46.9 \pm 1.01\%$  と有意な降圧作用をみた ( $p < 0.01$ )。

PTH 単独投与群と各受容体遮断薬前処理後 PTH 投与群における MAP の変化率を、Fig. 4 に示す。各受容体遮断薬前処理後 PTH 投与群の値は PTH 単独投与群の値に比較し統計学的に有意な差を認めなかった。したがって、PTH の降圧作用はこれら受容体を介さないで出現する。

#### E. LVP に対する PTH の効果と各種受容体遮断薬の影響

LVP に対しても、PTH 単独投与により降圧作用が発現した。そこで、MAP に対してと同様の方法で、PTH の LVP に及ぼす効果と各種受容体との関係を検討した (Table 2)。

(1) propranolol 前処理後、isoproterenol を静注すると、isoproterenol の LVP 減少作用は明らかな抑制を受けるが、PTH の作用は propranolol により抑制されず前処理時の LVP に比べ  $-36.7 \pm 3.30\%$  と明らかな効果果が現れた ( $p < 0.01$ )。

(2) phentolamine の前処理では、norepinephrine の作用は抑制されるが、PTH の作用は抑制されず前処理時の LVP に比べ  $-40.7 \pm 5.65\%$  と減少した ( $p < 0.01$ )。

(3) atropine の前処理により、methacholine の降圧作用は遮断されるが、PTH の作用は影響をうけず前処理時の LVP に比べ  $-33.6 \pm 2.81\%$  と減少した ( $p < 0.01$ )。

(4) promethazine の前処理により、histamine の作用は遮断されるが、PTH の作用は抑制を受けず前処理時の LVP に比べ  $-42.5 \pm 2.67\%$  と減少した ( $p < 0.01$ )。

以上のように LVP においても、各受容体遮断薬前処理後 PTH 投与群の効果は PTH 単独投与群のそれに比較し統計学的に有意な差を認めなかった。

#### F. LV dp/dt/p に対する PTH の効果と各種受容体遮断薬の影響

LV dp/dt/p は、PTH 単独投与により有意に増加したが、この効果も各種受容体遮断薬による前処理の影響は受けず、前処理後も PTH 投与により有意な増しが生じた (Table 2)。すなわち、

(1) propranolol により前処理を行い、isoproterenol を静注すると、isoproterenol の陽性変力作用は明らかな抑制を受けた。しかし、PTH の陽性変力作用は propranolol の前処理で抑制を受けず、 $+29.5 \pm 6.32\%$  と明らかな効果が現れた ( $p < 0.05$ )。

(2) phentolamine の前処理では、norepinephrine の陽性変力作用は抑制されるが、PTH の作用は抑制されず  $+23.6 \pm 4.32\%$  と同様な陽性変力作用が現れた ( $p < 0.05$ )。

(3) methacholine 単独投与群と atropine 前処理後 methacholine 投与群では、LV dp/dt/p に対して有意な影響を生じなかった。しかし、atropine 前処理後 PTH 投与群では LV dp/dt/p は  $+17.7 \pm 3.20\%$  と有意に増した ( $p < 0.05$ )。

(4) histamine 単独投与群と promethazine 前投与後 histamine 投与群では、LV dp/dt/p に有意な変化を生じなかったが、promethazine 前投与後 PTH 投与群では  $+27.9 \pm 2.74\%$  と有意な増しをみた ( $p < 0.05$ )。

Fig. 5 に示すように、PTH 単独投与群と各受容体遮断薬前処理後 PTH 投与群における LV dp/dt/p の増しとの間には有意な差をみなかった。すなわち、心収縮性の指標である LV dp/dt/p の増加は、各受容体を介さないで出現した。

#### G. HR に対する PTH の効果と各種受容体遮断薬の影響

HR は、PTH 単独投与において有意に増加した。そこで前項と同様の方法で、各種受容体遮断薬の前処理を行ったさいの HR の変化を検討すると、

(1) propranolol 前処理後 PTH 投与群  $+26.2 \pm 1.44\%$ 。

(2) phentolamine 前処理後 PTH 投与群  $+10.9 \pm 1.64\%$ 。

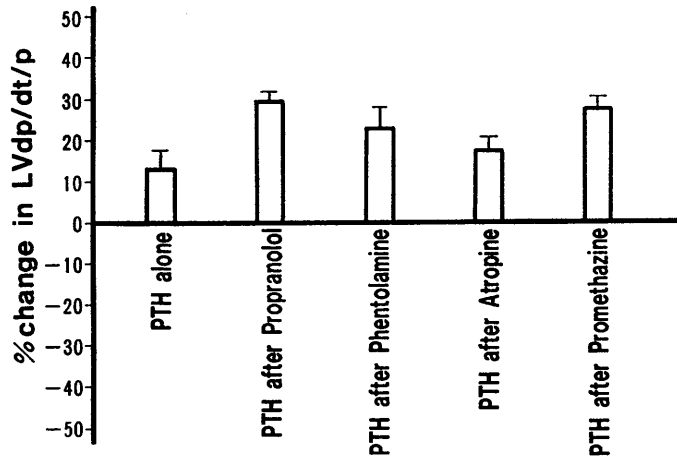


Fig. 5. The effects of b-PTH (1~34) on the left ventricular dp/dt/p after treated with  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic, cholinergic, and histaminergic receptor blockade.

(3) atropine 前処理後 PTH 投与群  $+6.2 \pm 0.98\%$ .

(4) promethazine 前処理後 PTH 投与群  $+5.1 \pm 1.32\%$ .

と各群とも PTH 投与により明らかに HR が増加した ( $p < 0.05$ ). また, PTH 単独投与群と受容体遮断薬前処理後 PTH 投与群における HR の増しとを検討すると, phentolamine 前処理, atropine 前処理, promethazine 前処理の 3 群では PTH 単独投与群と有意な差を認めなかった. propranolol 前処理後 PTH 投与群においては他群と比べ有意に増加率が大きであった ( $p < 0.05$ ). (Table 2)

#### Ⅳ. 考 案

PTH の脈管系に対する効果を検討するため動脈圧の変化に注目した. MAP の変化を見ると, PTH 投与直後より降圧反応を認め, 3 分にて最大反応を示し, しだいにその反応が減弱し, 30 分で完全に対照値に復した. また, 最大反応を対比すると PTH 濃度変化に対して明らかな用量依存性が認められた. このさい, LVP,  $LV_{EDP}$  も有意に減少した. この降圧作用の発生機転の一端を明らかにするため, 既知の受容体遮断剤を前処理し PTH を投与することにより, 受容体の関与を検討した.  $\alpha$ -受容体遮

断薬 (phentolamine),  $\beta$ -受容体遮断薬 (propranolol), 副交感神経遮断薬 (atropine) ならびにヒスタミン受容体遮断薬 (promethazine) を前処理したのち PTH を投与してその効果を検討すると, 各種受容体刺激薬が明らかな抑制を受けるにもかかわらず, PTH はいずれの受容体遮断薬の抑制をも受けず, 著明な降圧作用を示した. さらに, PTH 単独投与群と各種受容体遮断薬投与後 PTH 投与群との比較では, その降圧効果に有意な差を認めなかった. また, 血中の Ca 濃度にも影響を与えなかった. 以上により, PTH は明らかな降圧作用を有し, その作用機序は, 本実験での  $\alpha$ -受容体,  $\beta$ -受容体, 副交感神経ならびにヒスタミン受容体の各種受容体を介さず, また, 血中 Ca 濃度の変化にもとづくものではなく, 奏効器官 (血管平滑筋) に対して直接的な作用を有するものと考えられた.

PTH 投与時の急性降圧のメカニズムとして次の 3 つの可能性が考えられる. i) 心筋に直接働いて心筋収縮性を低下させ分時心拍出量 (CO) を減らすことによる, ii) 抵抗血管系の平滑筋に直接働いて血液抵抗を減らすことや, iii) 容積脈管系に直接働いて blood pooling を生じ前負荷を低下させて CO を減らすことである.

(i) 心収縮性への影響：現在、心収縮性の判定には多くの問題があるが、本実験ではその指標として LV dp/dt/max, LV dp/dt/p, ならびに Vmax を用い総合的に検討した。PTH 投与により、LV dp/dt max は有意に低下したが、他方、LV dp/dt/p や Vmax は増加した。LV dp/dt max は、前負荷や後負荷の影響が大きく関与するので、LV<sub>EDP</sub> や血圧が大きく変化するさいには、そのままでは心筋収縮性の指標として用いえない。そこで、左心室圧波形、左心室圧微分曲線 (LV dp/dt 波形) を処理し、LV dp/dt/p を求めて後負荷因子を除き、PTH 投与前値と比較検討した。その結果 LV dp/dt/p の変化は、LV dp/dt max の反応とは逆に明らかな増しを示し、PTH の陽性変力作用の存在が示唆された。さらに、前負荷への依存を取り除くため、左心室圧波形、左心室圧微分曲線の処理を重ね、横軸に左心室発生圧 (developed pressure)、縦軸に dp/dt 左心室発生圧をとり、外そう法<sup>15)</sup>により Vmax を求め、PTH 投与前値と比較検討した。Vmax は、LV dp/dt/p の変化と同様に明らかな増しを示した。

以上より、従来の心筋モデル<sup>9)10)</sup>に対する PTH の反応と同様に生体内心臓においても、PTH が陽性変力作用を持つことが示された。なお、これらの心収縮性指標のうち、LV dp/dt/p について、各種受容体遮断薬による前処理の効果を検討したがそれらの影響は認められなかった。以上の結果から、われわれは PTH は陽性変力作用を有し、この効果は各種受容体の影響を受けない心筋への直接作用であると考えた。

(ii) HR への影響：心拍数に対する PTH の作用について注目した。PTH は、摘出した心筋細胞に対して陽性変時作用を有するとの報告<sup>2)21)</sup>がある。また、この陽性変時作用が心室心筋に比べ、心房心筋において強いとの報告<sup>18)</sup>もある。今回の実験でも、PTH 単独投与で HR は有意に増した。そこで、この陽性変時作用における各種受容体の関与を検討した。β-受容体遮断薬 propranolol 前処理後、α-受容体遮断薬 phentolamine 前処理後、副交感神経遮断薬

atropine 前処理後、ヒスタミン受容体遮断薬 promethazine 前処理後のいずれにおいても PTH 投与により有意な HR の増しを認めた。なお、PTH 単独投与群とこれら受容体遮断薬前処理後 PTH 投与群による HR の増しとを検討すると、propranolol 前処理後においてのみ有意に高い増加率が示されていた。これは propranolol の陰性変時作用により、PTH を加える前に HR が  $-25.0 \pm 1.05\%$  とすでに著明に抑制されていたため前処理値からの増加率に統計学的有意差が生じたものと思われた。以上のことより PTH は陽性変時作用を有し、他の脈管拡張薬とは異なり、その作用は各種受容体を介さない脈管への作用と考えられた。

(iii) 血管系への影響：脈管拡張作用をもつ薬物には、主に動脈系に働くものと、主に静脈系に働くものおよびその両側に働くものがある。われわれは PTH 投与後、LV<sub>EDP</sub> の低下をみた。LV<sub>EDP</sub> は前負荷を表現し、この減少は静脈系の拡張による静脈帰流の減りによると思われるので、降圧機転に静脈拡張が関与する可能性が十分に考えられる。なお、LV dp/dt max は強く前負荷、すなわち LV<sub>EDP</sub> などに影響されるので、その減少の理由もこれによって説明される。本実験では CO を測定していないので、その変化は不明である。しかし、PTH 投与後一方では前負荷が減ったものの、他方では HR が増し、かつ心筋収縮性が高まり、CO に対して相反する効果が共存していた。血圧の減りは TPR の低下にもとづいている可能性もある。おそらく、脈管系に対しては動・静脈の拡張をもたらすのであろうが、脈管作用については、なお検討すべき多くの問題が残されている。

最後に臨床にみられる PTH の心・脈管作用について検討を加える。臨床においては、PTH 過剰により引き起こされる病態に、原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism) があり、PTH が実験的には降圧作用もつのに反し、この病態では高血圧が生じることが知られているが、これについては PTH 過剰により二次的に起こる高カルシウム血症など

にもとづくメカニズムが推定<sup>8)16)17)</sup>されている。今回の実験では、PTH 投与前後において、ラット血清カルシウム濃度に差がなかった。また、重症慢性腎不全例における続発性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism) は重要な合併症の一つであるが、このさいにはいわゆる“uremic cardiomyopathy”が細胞レベルでの  $\text{Ca}^{2+}$  の移動の障害に関与しているといわれており、心筋障害と高 PTH 血症の関連<sup>2)11)13)</sup>が示唆されている。また、副甲状腺機能亢進症をともなった特発性大動脈弁下狭窄症 (IHSS) において、副甲状腺腫瘍を摘出したのち IHSS の心行動態の改善がえられたとの報告<sup>19)</sup>や、肥大型心筋症と高 PTH 血症の関連が報告<sup>20)</sup>され、臨床的にも PTH と心収縮性あるいは心肥大の関連が注目されている。最近、イスの実験的心筋梗塞に PTH を投与することにより心機能の改善とショックからの離脱を認めたとの報告<sup>5)</sup>があり、PTH を治療に応用することの可能性も考えられる。

## V. 結 語

1) 副甲状腺ホルモン (PTH) の心行動態におよぼす影響をラットを用い検討した。

2) PTH の投与によりで明らかな降圧効果 (MAP, LVP の低下) が現れ、用量依存性にその効果が増強した。心拍数は PTH 投与により有意に増加し、また心収縮力の指標である  $\text{LV dp/dt/p}$ ,  $\text{Vmax}$  は明らかに増し、PTH は心に陽性変時作用および陽性変力作用をもつことがわかった。なお、左室の前負荷 ( $\text{LV EDP}$ ) は減った。

3) PTH が示す降圧作用および心への陽性変力作用・陽性変時作用の発現機序を解明するために、 $\alpha$ -受容体遮断薬 (phentolamine),  $\alpha$ -受容体遮断薬 (propranolol), 副交感神経遮断薬 (atropine) ならびにヒスタミン受容体遮断薬 (promethazine) で前処理して PTH の効果を検討すると、降圧作用・心への効果ともに各受容体遮断薬の抑制を受けなかった。これは奏効器官への直接作用を示唆した。

4) 以上より、PTH 投与後の心ポンプ機能は、負の方向 (前負荷の減少) と正の方向 (心筋収縮性の高まり、および HR の増し) の相反する効果のいずれが強いかにによって決定されることになる。また、陽性変力作用をもつ PTH で生ずる降圧作用は脈管拡張にもとづくことを示唆している。

## 文 献

- 1) Arief, A. I. & Massry, S. G. (1974) Calcium metabolism of brain in acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, **53**, 387-392
- 2) Bogin, E., Massry, S. G. & Harary, I. (1981) Effect of parathyroid hormone on rat heart cell. *J. Clin. Invest.*, **67**, 1215-1227
- 3) Crass, M. F. III. & Pang, P. K. T. (1980) Parathyroid hormone; A coronary vasodilator. *Science*, **207**, 1087-1089
- 4) Crass, M. F. III., Moore, P. L., Strickland, M. L., Pang, P. K. T. & Citak, M. (1985) Cardiovascular responses to parathyroid hormone. *Am. J. Physiol.*, **249**, 2: 187-194
- 5) Feola, M., Gonzales, H. & Canizaro, P. C. (1985) Vasoactive parathyroid hormone in the treatment of acute ischemic left ventricular failure and the Prevention of cardiogenic shock. *Circ. Shock*, **17**, 163-177
- 6) Goldstein, D. A., Chui, L. A. & Massry, S. G. (1974) Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J. Clin. Invest.*, **62**, 88-93
- 7) Hruska, K. A., Blondin, Bass, Santiago, J. Thomas, L., Altshuler, P., Martun, K. & Klahr, S. (1979) Effect of intact parathyroid hormone on hepatic glucose release in the dog. *J. Clin. Invest.*, **64**, 1016-1023
- 8) Jones, D. B., Lucas, P. A. & Jones, J. H. (1983) Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Post. Grad. Med. J.*, **59**, 350-353
- 9) Katoh, Y. & Kurokawa, K. (1982) Effect of parathyroid hormone on the isolated papillary muscle of the rat heart. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **151**, 649-656
- 10) Katoh, Y., Klein, K. L., Kaplan, R. A., Sanborn, W. G. & Kurokawa, K. (1981) Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat. *Endocrinology*, **109**, 2252-2254
- 11) Massry, S. G. (1984) Parathyroid hormone and uremic myocardiopathy. *Contrib. Nephrol.*, **41**, 231-239

- 12) Maxley, M, Bell, N H, Wazle, S R, Allen, D O (1964) Parathyroid hormone stimulation of glucose and urea production in isolation liver cell *Am J Physiol*, **227**, 1058-1061
- 13) McGonigle, R J, Fowler, M B, Timmis, A B, Weston, M J & Parsons, V (1984) Uremic cardiomyopathy: Potential role of vitamin D and parathyroid hormone *Nephron*, **36**, 94-100
- 14) Pang, P K T, Tanner, T E, Yee, J A Jr, Yang, I M & Janssen, H F (1980) Hypotensive action of parathyroid hormone preparations on rats and dogs *Proc Natl Acad Sci, USA*, **77**, 675-678
- 15) Peterson, K L, Skloven, D, Ludbrook, P, Uther, J. B. & Ross, J. Jr. (1974) Comparison of isovolumic and ejection phase indices of myocardial performance in man. *Circulation*, **49**, 1088-1101
- 16) Rabaussek, M., Ritz, E., Rascher, W., Mann, J. F., Kreye, V. A. & Mehls, O. (1982) Vascular effects of parathyroid hormone. *Adv. Exp. Med. Biol.* **151**, 619-632
- 17) Rosenthal, F. D. & Roy, S. (1972) Hypertension and hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.* **4**, 396-397
- 18) Sham, J. S., Wong, V. C., Chiu, K. W. & Pang, P. K. T. (1986) Comparative study on the cardiac actions of bovine parathyroid hormone. *Gen. Comp. Endocrinol.* **61**, 148-152
- 19) Shander, D. & Katz, F. H. (1978) Subaortic stenosis and parathyroid adenoma. *Ann. Int. Med.*, **78**, 719
- 20) Symons, C., Fortune, F., Greenbaum, R. A. & Dandona, P. (1985) Cardiac hypertrophy, Hypertrophic cardiomyopathy, and Hyperparathyroidism—An association. *Br. Heart. J.* **54**, 539-542
- 21) Tenner, T. E., Jr., Ramanadham, S., Yang, M. C. M. & Pang, P. K. T. (1983) Chronotropic actions of bPTH-(1~34) in the right atrium of the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **61**, 1162-1167

## 第222回 生理学東京談話会

日 時：昭和61年10月4日(土) 1:00~17:45

場 所：防衛医科大学校 臨床大講堂

当番幹事：防衛医科大学校 生理学第一講座 藤野和宏  
生理学第二講座 辰濃治郎

### 〔一般口演〕

#### 1. 肝胆系における線溶酵素に関する研究(第15報) —実験的肝硬変における肝胆系の線溶活性—

大柴 進, 澤井洋子, 今井英雄, 遠藤英二, 吉田真理子, 有賀豊彦\*, 名取正彦\*\*, 加藤 順\*\* (日大, 医, 第二生理・農獣医, 栄養生理\*・酵素化学\*\*)

胆汁中に存在する plasminogen activator, Bilekinase (BK) は酵素的性質およびタンパク化学的性質のいずれについても Urokinase (UK) とは異なる。さらに BK の免疫化学的性質に関する研究によって, BK 抗原は肝実質細胞, 胆嚢壁および一部の血管壁に存在することが明らかとなり肝起源であることが示唆された。

今回は, 肝機能と BK 活性との関連性の有無を明らかにするために, 肝硬変ラットを作製して検討した。

実験動物として Wister 系雄ラットを用い, McLean らの手法に準じて肝硬変ラットを作製した。実験第5週の硬変群ラットは正常ラットに比較し, 血中フィブリノゲン量の著増, PT, APTT の軽度短縮がみられ, 肝プロリン含有量の増加および光顕的な膠原線維の増殖像などを示したことから肝炎症状を呈する硬変初期相にあるものと考えられた。線溶系の活性については, ユーグロブリン溶解時間 (ELT) の延長がみられ, 全体としては凝固傾向が強い状態にあった。しかし肝局所では, 肝ホモジネートの線溶活性および Fibrinolysis autography (Todd 法) による肝組織上でのフィブリン溶解活性の発現など明らかな線溶亢進がみられた。かかる硬変ラット群における胆汁 BK 活性は, 若干増加の傾向を示した。

これらの結果から, 肝機能と BK の活性とは密接に関係していることが示唆された。

#### 2. カルノシン, ホモカルノシンによる spontaneous healing (自発自動治癒) の促進

永井甲子四郎, 須田泰子, 川崎かおり\*, 山口やよい\* (日大, 歯, 総合歯学研究所・病態生理学\*)

免疫調節の概念は医薬を目的として薬学が先行しているがその基礎となる結合組織 homeostasis を制御するシステムとそれを制御する生理活性物質は存在するか否かの研究は生理学で空白の領域である。演者らは免疫調節組織修復促進による homeostasis 制御 (spontaneous healing) の生理活性物質である条件は, 1. 組織修復促進作用, 2. 抗体生産調節作用, 3. 非特異的免疫賦活作用であると考えた。演者らはカルノシン (CAR), ホモカルノシン (HCAR) はこれらの条件を充たす生理物質であることを同定した。

組織修復促進作用; CAR, HCAR は HC, MMC, 5FU, Bleo などによる肉芽形成阻害を賦活し創傷治癒を促進する。CAR, HCAR 由来の Histamine は機能的に炎症渗出に作用し, ALA, GABA は collagen 合成に作用する。

抗体生産調節作用; CAR, HCAR は ddy-SRBC-PFC の系で少量抗原には増強に大量抗原には抑制に作用する。幼若動物の過敏な反応は抑制し, 老化により低下した免疫機能は賦活する。非特異的免疫賦活作用; CAR, HCAR は MMC, 5FU, CPD, HC などの免疫阻害物質の投与, S-180 の担癌,  $\gamma$  線照射による免疫機能低下を賦活しさらに30週齢以上の老化マウスの生理的免疫機能の低下を賦活する。演者らは CAR, HCAR を spontaneous healing action の生理活性物質と考えている。

#### 3. 温血動物心筋細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ と収縮に対する neurotransmitter の作用

岡崎 修, 小西真人, 栗原 敏 (東京慈恵医大, 第二生理)

細胞膜を保持した生きた心筋細胞に対する  $\beta$  受容体刺激の作用を細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  と収縮の関係から検討した。ラットの右心室からとり出した乳頭筋標本の表層 50~80個の細胞に aequorin を注入し, その発光と収縮張力を同時に測定した。Isoproterenol の作用は hypodynamic state に入った標本 (長時間の実験後または低 Ca 濃度溶液中) で顕著に見られ, 0.05~0.2  $\mu\text{M}$

isoproterenol は単収縮発生時の aequorin 発光 ( $\text{Ca}^{2+}$  transient) と張力のピークを増高した。また発光と張力の減衰過程は isoproterenol により短縮した。これらの結果は、細胞内 cyclic AMP 濃度増加により  $\text{Ca}$  チャンネル, phospholamban がリン酸化された結果, おおの  $\text{Ca}$  電流と筋小胞体の  $\text{Ca}$  とりこみ速度が増加したことによると解釈できる。外液の  $\text{Na}$  濃度を 135 mM より 17~35 mM に低下させる (Li で置換) と緩徐な時間経過で発光と張力が増加した ( $\text{Na}$  除去拘縮)。1  $\mu\text{M}$  isoproterenol は  $\text{Na}$  除去拘縮における発光強度-収縮張力関係を著明に下方に移動させ、収縮タンパク系の  $\text{Ca}$  感受性低下が示唆された。

以上の結果は、 $\beta$  受容体刺激による単収縮増強作用は cyclic AMP による細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  transient 増強効果が  $\text{Ca}$  感受性を低下させる効果を凌駕した結果と考えられる。

#### 4. ホシムシロ吻筋における興奮収縮連関について

岩本裕之, 鈴木季直, 溝部ひとみ (帝京大, 医, 生理)

ホシムシロ吻牽引筋における興奮収縮連関の機構を知るため、 $\text{K}^{+}$ -拘縮張力に対する外液  $\text{La}^{2+}$  や種々の薬物の影響を調べ、またピロアンチモン酸 (PA) 法を用いた X 線マイクロアナリシスにより細胞内  $\text{Ca}$  の局在とその動態について調べた。 $\text{K}^{+}$ -拘縮張力は外液  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に強く依存し、外液から  $\text{Ca}^{2+}$  を除くと拘縮は起こらなくなった。また  $\text{Ca}$  チャンネルをブロックすることが知られる  $\text{Mn}^{2+}$  によっても拘縮は抑えられた。これらのことは収縮に外液からの  $\text{Ca}^{2+}$  の流入が関与していることを示唆する。一方、筋小胞体 (SR) からの  $\text{Ca}^{2+}$  の放出を抑制することが知られるプロカインによって拘縮は抑えられ、また外液の  $\text{Ca}^{2+}$  を EGTA により除いた条件下でカフェインを作用させると収縮が観察された。したがって細胞内膜系より放出される  $\text{Ca}^{2+}$  も収縮に関与すると考えられる。口吻牽引筋は多数の細い平滑筋細胞からなり、その細胞膜直下には多くの SR が認められた。筋肉を  $\text{PA-OsO}_4$  固定液で固定し、X 線マイクロアナリシスを行なったところ、静止状態では  $\text{Sb}$  と  $\text{Ca}$  を含む沈澱が細胞膜内表面と SR に認められたが、収縮時には沈澱はこれらの構造から消失し、細胞質中に均一に分布していた。以上の結果は細胞外から流入する  $\text{Ca}^{2+}$  と、細胞膜内表面や SR から放出される  $\text{Ca}^{2+}$  の双方が口吻牽引筋の収縮に関与することを示すと考えられる。

#### 5. 呼吸性ニューロン同定における諸問題

高野一夫, 木村直史, 加藤総夫, 福原武彦 (東京慈恵医大, 第二薬理学)

従来の呼吸性ニューロンの分類ではニューロン発射位相の横隔神経活動との対応および解剖学的局在部位を基準とし、呼吸中枢神経機構との機能的関連からの視点を欠いていた。今回、ニューロンの呼吸周期性活動の安定度および横隔神経活動に発現する 80~130 Hz の周期性成分 (高頻度同期波) との相関度の二種の定量的指標を用いて呼吸中枢神経機構におけるウサギ脳幹部呼吸性ニューロンの機能的役割について検討した。ニューロン放電群周期の変動係数とパルス密度自己相関係数を計測し、延髄外側網様体に極めて安定な呼吸リズムを発現するニューロンが散在、分布することが見出され、これらは高い自発性呼吸リズム活動形成能をもつ、呼吸リズム形成に一次的に関与すると考えられる呼吸性ニューロン群 (primary respiratory neurons) と同定した。加算平均法によりニューロン活動と横隔神経高頻度同期波との相関の評価により、脳幹網様体に呼吸リズム形成過程に一次的に関与していないが、呼吸の中枢調節機構に関連をもつニューロンが見出された。これらの同定法により、自律調節系など、他の中枢内の機能系神経機構に関連をもつニューロン群と呼吸の中枢調節機構に機能的連関をもつニューロン群との弁別が可能となる。

#### 6. 両耳聴・優位視野テストによる大脳半球機能

品川嘉也, 菊池美也子\* (日本医大, 第一生理・システム開発研究所\*)

大脳半球機能差試験法を用い、健康者 (医大生 263 名) を被験者として実験を行った。両耳聴 dichotic listening test は、両耳から同時に別々の問題を聞かせ両方に回答させる。優位視野テスト (半側または両側視野瞬間提示法) は、tachistoscope (NEC 9801 を用いてコンピュータ化) を用いて左右どちらかの視野にランダムに問題を瞬間提示するか、両側視野に同時に問題を瞬間提示し、回答させる。課題は加算、漢字の認知、英単語の聞き取りを言語刺激とし、図形の認知を非言語刺激とした。各課題の正答率は正規分布にしたがうことを検定した。左右の正答率から L. Q. (Laterality Quotient) を求め、各テストの平均値の差の検定を行った。図形のみ負値  $L. Q. = -6.05 \pm 1.42$  ですべての課題と有意差  $p < 0.01$  が認められ、非言語 (図形) と右半球、言語 (算術) と左半球の関係を表現し

ている。加算において両耳聴と優位視野テストの間に有意の差はなかった。加算と英単語において、正答率同志  $r=0.445$ , L. Q. 同志  $r=0.327$  に正の相関がある。正答率の  $\text{mean} + \frac{1}{3}\sigma$  以上と  $\text{mean} + \frac{1}{3}\sigma$  以下のグループに分けると、正答率の高いグループでは L. Q. の分散が小さく、低いグループの分散は有意  $p < 0.001$  に大きい。計算力の高いグループ、英語のヒヤリングのよいグループは、両半球機能の協同作用の高いことを示唆している。

#### 7. 随意収縮後にみられる運動単位発射の増大

鈴木秀次, 海谷幸司, 渡部士郎 (杏林大, 医, 第一生理)

運動神経や感覚神経を数秒間テタヌス刺激すると、神経・筋での興奮レベルが刺激前に比べ増大する現象が脊髄反射経路内のいくつかの場所でみられる。これらの増強応答の機序は、筋・神経の両方に由来することが指摘されている。今回は、われわれが随意収縮を行った際にもこのような収縮後増強が起こりうるか否かについて、上腕二頭筋から筋電図活動を記録し、検討した。

被験者は、座位で、右上腕を前方の台に乗せ、かつ肘関節を90度に曲げた状態で、2m 前方のオシロスコープを注視しつつ、非常に弱い上腕の持続的な屈曲(2% MVC)の際の上腕二等筋から、表面筋電図または単一運動単位を記録した。しかるのち、5秒間の50% MVC (または25% MVC) の力発揮後、再度前の軽収縮を行なわせ、これを収縮前の活動と比較した。

表面筋電図では、筋収縮後の活動が増大し、収縮前後40秒間の周波数分析では33 Hz のピークが73 Hz に移動した。次に、26個の単一運動単位記録の検討では、収縮後に新しく参加したユニットが12個みとめられた。全ユニットについて、収縮前後5秒間の発射頻

度を調べると、5.22 Hz が9.68 Hz に増大した。

以上のことから、人間の5秒間の適度の随意収縮は、収縮後増強を引き起こすものであることが運動単位の記録によっても確認された。

#### 8. GABA アゴニストの慢性注入法による黒質ニューロン変性の防止

佐治眞理, 三浦光彦 (群馬大, 医, 第一生理)

黒質網様帯 (SNr) はイボテン酸 (IBO) の注入による線条体の破壊にともなって、萎縮、グリオシス、ニューロンの変性消失を呈する。線条体黒質系路が抑制性伝達物質 GABA を多量に含むこと、およびニューロンの過剰興奮は細胞死に導きうるとの知見から、SNr ニューロンの変性消失の原因は GABA 性入力 of 遮断から起る脱抑制によるとの仮説を立てた。この仮説を実証するために次の二点を検討した；1) SNr ニューロン消失と GABA 性入力線維の消失との間に対応関係があるか、2) SNr ニューロンの消失は GABA アゴニスト (ムシモール) の慢性注入によって防止できるか。IBO は麻酔下ラット (45匹) の線条体に一側的に注入された。IBO 注入ラットの内30匹で、カニューレが側脳室に植え込まれ、浸圧ポンプによりこのカニューレを介してムシモールを20日間にわたり脳室内に  $0.5 \mu\text{l}$  毎時の速度で注入した後、ラットは灌流固定され、脳切片がサイアニン法、GABA 抗体法で染色された。SNr ニューロンの変性消失は SNr の中央に集中して認められた。GABA 入力線維の消失は同様に SNr 中央部に集中しており、GABA 性入力の消失とニューロン消失との位置的対応が確かめられた。20日間慢性的に注入されたムシモールは SNr ニューロンの変性消失を完全に防いだ。以上の結果から黒質網様帯ニューロンの経シナプス性変性の機序は GABA 性入力の消失からくる脱抑制であると結論した。

#### [シンポジウム]

#### 細胞機能の $\text{Ca}^{2+}$ による調節機構——とくに細胞表層の $\text{Ca}^{2+}$ の役割について

オーガナイザー：杉 晴夫 (帝京大, 医, 第二生理)

##### 1. 受精における卵表層内 $\text{Ca}^{2+}$ の遊離

平本幸男 (東工大, 理, 生物・基生研, 細胞増殖)  
受精の際、卵細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が一過性の増加を

示すことが知られている。この変化が卵内のどの部分でおこるかをしらべるため、あらかじめエクオリンを注入しておいた卵の受精における発光を顕微鏡に超高

感度テレビカメラを連結した装置を使って撮影、記録した。実験に用いたウニ卵、メダカ卵、カエル卵、ハムスター卵のいずれにおいても精子侵入点または人為付活点附近で表層内の  $\text{Ca}^{2+}$  が一時的に増加することを示すエクトリンの発光が最初におこり、この変化が卵表にそって反対極に向って伝導することがわかった。伝導速度はウニ、メダカ、カエルの卵では常温で約  $10 \mu\text{m}/\text{sec}$  であった。ハムスター卵では精子が卵表に付着してから毎分約 1 回の頻度で細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の遊離がおこり、そのうち最初の 2~3 回は精子の付着点から発生して  $20\sim 30 \mu\text{m}/\text{sec}$  ( $31^\circ\text{C}$ ) で全表面に伝導したが、以後は卵全体でほとんど同時に発生する  $\text{Ca}^{2+}$  の遊離がみられた。メダカ卵では  $\text{Ca}^{2+}$  波が表層胞の崩壊の波に先立って同一速度で卵表を伝導することから、表層における  $\text{Ca}^{2+}$  の遊離が表層胞崩壊の直接の原因であると結論された。ウニ卵でも同様な機構で表層粒の崩壊がおこることが示唆された。

## 2. 原形質流動の $\text{Ca}^{2+}$ による調節

田沢 仁 (東大, 理, 植物)

### 1. 序

植物における原形質流動の発見は遠く 1774 年のイタリアの僧 Corti にまでさかのぼる。このように古くから研究されてきた生命現象であるが、流動の機構に関する研究は、1940 年の神谷による粘菌変形体の原形質流動の原動力の測定に始まったといって過言ではない。その後 1956 年神谷・黒田は Corti が見たシャジクモの原形質流動の流動力が、流動ゾル内質と、固定ゲル外質の界間で発生することを見出した。多くの研究者たちにより、流動力発生機構の実体は、ゲル層に固着した葉緑体の内間に長軸方向に配向するアクチン繊維束であると同定された。一方内質中にはミオシンようタンパク質が存在し、ATP をエネルギー源としてアクチン-ミオシン間の相互作用により内管が駆動されると考えられる。本講演ではシャジクモの流動にしばって話を進めていく。

### 2. 流動の $\text{Ca}^{2+}$ 制御の証拠

すでに 1898 年ドイツの Hörman により、シャジクモの流動は活動電位発生時に一過的に停止することが報告されていた。このことを E-C 連関 (Excitation-Cessation Coupling) と呼ぶことにする。外液の  $\text{Ca}^{2+}$  を  $\text{Sr}^{2+}$  にかえても E-C 連関はおこるが、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$  ではおこらない (Barry 1969)。このことは膜興奮にともない  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞内に入って流動を阻害するこ

とを示唆している。これが  $\text{Ca}^{2+}$  説を支持する最初の実験事実である。

その後  $\text{Ca}^{2+}$  説を支持する間接的および直接的証拠が次々と得られた。(1) 興奮時に  $^{45}\text{Ca}$  のインフラックスが著しく増大する (Hayama et al. 1979)。また  $\text{Ca}^{2+}$  により発光するタンパク質エコーリンを細胞質に注入して、活動電位を発生させると、著しい発光が見られる (Williams & Ashley 1982)。(2)  $\text{Ca}^{2+}$  を直接原形質中に注射すると、運動は停止する (Hayama & Tazawa 1980, Kikuyama & Tazawa 1983)。

流動を  $\text{Ca}^{2+}$  により可逆的に制御するため、細胞内灌流法により、種々の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の液で細胞を灌流した。植物細胞は動物細胞とは異なり中央に大きな液胞があり、しかも液胞と細胞質は液胞膜で仕切られている。そこで  $\text{Ca}^{2+}$  のキレート剤 EGTA を含む液で液胞を灌流し液胞膜を除去した。液胞膜除去細胞はしばらくは活発な流動を持続する。この細胞内を EGTA を含む  $\text{Ca}^{2+}$  緩衝液で灌流することにより、流動系を含む細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度をいろいろに変えることができる。予想に反して、流動はむしろ  $\text{Ca}^{2+}$  に鈍感で、 $0.1\sim 1 \text{ mM}$  のような高濃度でも完全に停止せず、また  $\text{Ca}^{2+}$  を除いても元の流速には回復しなかった。このことは流動に  $\text{Ca}^{2+}$  感受性を与える因子が細胞質中に存在し、その因子が、液胞膜除去細胞では失われているか、あるいは不活性化していることを示している。

液胞膜除去細胞では、流動する内質がゲル層から離れて分散する傾向が見られる。そこでわれわれは、内質の構造が密に保たれるような脱膜モデルを開発した。すなわち細胞を EGTA を含むやや高張の液で低温下 (約  $0^\circ\text{C}$ ) で処理すると、細かい原形質分離が多数おこり、細胞膜は傷つき物質を自由にとおすようになる。このような脱膜モデルの外を  $\text{Mg ATP}$  を含む液で灌流すると流動は再活性化される (Shimmen & Tazawa 1982, 1983)。この流動は外液の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を  $1 \mu\text{M}$  以上にすると停止し、 $\text{Ca}^{2+}$  を洗うと再開する。脱膜モデルでは、細胞質は液胞膜と細胞壁にはさまれてあり、 $\text{Ca}^{2+}$  感受因子がタンパク質性の高分子であるなら、液胞膜や細胞壁を抜けて失われることはない。

### 3. $\text{Ca}^{2+}$ 感受性はアクチンにはない。

液胞膜除去細胞の内質に含まれていると考えられるミオシンを不活性化させた後、種々の外来性ミオシンで被われたラテックス粒子を細胞内に導入すると、粒子はその上のミオシンがアクチン繊維と相互作用し

て, Mg ATP 存在下でアクチン軌道の上をすべる。ウサギ骨格筋からのミオシンの流速は  $1-2 \mu\text{m}/\text{sec}$  で,  $\text{Ca}^{2+}$  感受性はない (Shimmen & Yano 1984)。次に骨格筋からとった活性トロポミオシンであらかじめアクチン繊維を処理しておく, 粒子の運動は  $\text{Ca}^{2+}$  感受性を獲得する (Shimmen & Yano 1986)。ホタテガイの筋肉からのミオシンは  $\text{Ca}^{2+}$  と直接結合することにより, アクトミオシン ATPase が活性化される。このようなミオシンを用いると粒子の運動は  $\text{Ca}^{2+}$  存在下でのみ見られる (Vale et al. 1984)。逆に粘菌変形体からのミオシンは同様に  $\text{Ca}^{2+}$  を直接結合するが, ATPase は阻害される。このようなミオシンをもった粒子の運動は  $\text{Ca}^{2+}$  で阻害される (Kohama & Shimmen 1985)。以上の事実はシャジクモの  $\text{Ca}^{2+}$  感受性はアクチンにはない内質に存在するミオシンにあるものと思われる。

#### 4. $\text{Ca}^{2+}$ 感受性とタンパク質のリン酸化

内質中の仮想される  $\text{Ca}^{2+}$  感受性因子としてまずカルモジュリン (CaM) の可能性を検討した。CaM 結合試導として知られる TFP, FPH, W-7 は何れも  $\text{Ca}^{2+}$  による流動停止は阻害せず,  $\text{Ca}^{2+}$  を除いたときの流動回復を阻害した (Tominaga et al. 1985)。ATP の類似体の ATPrs も回復のみを阻害する。このことからミオシンがリン酸化すると不活性の状態になり脱リン酸化されると活性状態にもどると仮定した。CaM はフォスファターゼを活性化して脱リン酸化を促進するものと考えられる。

以上の仮説を証明するため, 液胞膜除去細胞中にタンパク質フォスファターゼを導入したところ  $\text{Ca}^{2+}$  存在下でも流動が見られ, フォスファターゼの阻害剤を入れると逆に  $\text{Ca}^{2+}$  なしでも流動は停止した (Tominaga et al. 未発表)。

#### 5. まとめ

シャジクモの原形質流動は  $\text{Ca}^{2+}$  によって阻害される。 $\text{Ca}^{2+}$  は直接にはアクトミオシン系に作用せず, 内質中に存在すると思われる  $\text{Ca}^{2+}$  感受性因子を介して流動を制御する。この因子はタンパク質キナーゼとタンパク質フォスファターゼの二つで, 前者は  $\text{Ca}^{2+}$  により活性化され恐らくはミオシンをリン酸化して流動を停止させる。後者は Ca-CaM により活性化され, リン酸化ミオシンを脱リン酸し, 流動の回復をもたらすものと思われる。

#### 6. 文 献

1) Kamiya, N. (1940) Science 92, 462-63

- 2) Kamiya, N. & K. Kuroda (1956) Bot. Mag. Tokyo 69, 544-554
- 3) Barry, W. H. (1969) J. Cell Physiol. 72, 153-160
- 4) Hayama, T., T. Shimmen & M. Tazawa (1979) Protoplasma 98, 73-90
- 5) Williamson, R. E. & C. C. Ashley (1982) Nature 296, 647-51
- 6) Hayama, T. & M. Tazawa (1980) Protoplasma 102, 1-9
- 7) Kikuyama, M. & M. Tazawa (1982) Protoplasma 113, 241-3
- 8) Shimmen, T. & M. Tazawa (1982) Protoplasma 112, 101-6
- 9) Shimmen, T. & M. Tazawa (1983) Protoplasma 115, 18-24
- 10) Shimmen, T. & M. Yano (1984) Protoplasma 121, 132-7
- 11) Shimmen, T. & M. Yano (1986) Protoplasma 132, 129-36
- 12) Vale, R. D., A. G. Szent-Györgyi & M. Sheetz Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 81, 6775-8
- 13) Kohama, K. & T. Shimmen (1985) Protoplasma 129, 88-91
- 14) Tominaga, Y., S. Muto, T. Shimmen & M. Tazawa (1985) Cell Structure Function 10, 315-25

#### 3. 神経細胞の電気活動のカルシウムによる調節

菅谷英一 (神奈川医大, 生理)

正常時に regular firing で発火している神経細胞が bursting activity を示すようになる細胞内機構について細胞内カルシウムの役割を中心に検討した。

ミスジマイマイの pentylenetetrazol (PTZ)-感受性の細胞では発火状態が PTZ により bursting activity を示すようになってくるときには, 細胞内に貯えられていたカルシウムが汲出し, 細胞膜の内側附近に移動し, 細胞膜附近のカルシウムの結合状態を変化させていること, 細胞内の約 15 Kdalton と約 5 Kdalton の蛋白質が増加しこの蛋白入のカルシウムのとりこみが増大していることが判明している。

細胞内の汲出しのカルシウムの状態をカルシウム感受性微小電極により経時的に測定して見ると, bursting activity がおこっているときには正常の細胞内カルシウム濃度よりは高く, いわゆる Meech effect がおこるための細胞内カルシウム濃度よりは低い状態に長時間保たれていることがわかった。

以上のように細胞内に汲出したカルシウムが細胞膜の内側に移動し, カルシウムに結合し易くなった蛋白質に可逆的に結合することが正常発火から bursting

様発火に移行するのに必要と思われる。そしてこのような状態をひきおこすためには、正常よりは高く Meech effect をおこすよりは低い細胞内カルシウム濃度が長時間保たれていることが必要であるらしい。

#### 4. 平滑筋細胞の収縮・弛緩における細胞表層 $\text{Ca}^{2+}$ の役割

杉 晴夫, 鈴木季直, 山辺智代\*, 三村敏子\* (帝京大, 医, 生理・中央機器室\*)

種々の脊椎動物および無脊椎動物平滑筋を収縮時および弛緩時に K-pyroantimonate を含む  $\text{Os O}_4$  液で固定する方法により, われわれは弛緩時の平滑筋細胞の形質膜内表面に Ca を含む pyroantimonate 沈殿が局在すること, および収縮時にはこの pyroantimonate 沈殿が, myo-plasm 中に diffuse に分布することを観察してきた。この結果は, 形質膜内表面に局在

する  $\text{Ca}^{2+}$  が, 筋細胞の興奮にともなう膜電位変化により形質膜の結合部位からはなれて myo-plasm 中に拡散し収縮系を活性化すると考えることにより円滑に理解できる。平滑筋細胞は一般に筋小胞体が未発達なので, 形質膜内表面からの  $\text{Ca}^{2+}$  が平滑筋収縮系を主として活性する可能性をわれわれは1976年以来指摘しつづけてきた。

この問題にたいする生化学的手法によるアプローチとして, われわれはイガイの足糸牽引筋から plasma membrane-rich fraction を分離し, この fraction に含まれる Ca-結合蛋白の検索をおこなった結果, 分子量 450 万の Ca-結合蛋白を同定することができた。この Ca-結合蛋白の形質膜における存在様式, この Ca にたいする affinity が形質膜をよぎる電位差によって影響されるか否かなどの検討を計画中である。

### 第38回 日本生理学会中国四国地方会

日 時: 昭和61年11月7日(金)  
場 所: 徳島厚生年金会館  
当 番: 徳島大学医学部生理学教室

#### 1. 発癌プロモーターによる細胞接着と接着因子レセプターの変化

柴 芳樹, 佐々木康人, 菅野義信 (広島大, 歯, 口腔生理)

発癌プロモーターはアクチン線維配列や細胞形態の変化を介して細胞増殖を亢進させる。この作用機序を明らかにするために, これら変化と関連が深く, また細胞増殖制御にも関与するとみられる基質への細胞接着に及ぼす発癌プロモーターの影響について調べた。

接着因子フィブロネクチンで被覆したラテックス・ビーズが3T3-L1細胞の表面に接着することより, 3T3-L1細胞にはフィブロネクチン・レセプターがあると考えられる。細胞の基質への接着は干渉顕微鏡観察で focal contacts と close contacts を認めた。12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 処理後, アクチン線維や focal contacts が消失し, フィブロネクチン被覆ビーズの細胞表面への接着が増加した。3T3-L1細胞の増殖は TPA 処理で亢進した。発癌プロモーター活性の無い phorbol では変化しなかった。形質転換細胞 3T3-SV40 では, アクチン線維と focal con-

tacts の消失とラテックス・ビーズの接着増加をみた。発癌プロモーター TPA はアクチン線維配列, 細胞接着および接着因子レセプターの分布を変化させ, 増殖制御の異常をきたすと考えられる。

#### 2. HeLa 細胞のプロセミド感受性共輸送に及ぼす 1価陽イオンと ATP の影響

池原敏孝, 山口久雄, 細川敬子, 宮本博司 (徳島大, 医, 第一生理)

$\text{K}^+$  のアナログとして  $\text{Rb}^+$  を用い, HeLa 細胞の  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  共輸送機構に対する細胞内 ATP の影響について速度論的解析を行った。ウワバイン存在下, 145 mM  $\text{Na}^+$ , 5 mM  $\text{Rb}^+$  のイオンと 2  $\mu\text{M}$  CCCP および 0.05 mM または 5 mM glucose を含む培養液を用い細胞を37℃で incubate すると, 0.05 mM glucose 群では, 細胞内 ATP レベルは30分以降急激に減少し, 60分で正常細胞の半分, 90分以降は最低値に達して一定となった。またプロセミド感受性  $\text{Rb}^+$  influx は60分以降急速に減少した。5 mM glucose 群では, 細胞内 ATP レベル,  $\text{Rb}^+$  influx とともに120分間はかわ

らなかった。次にこの実験を応用し、ウワバイン存在下  $2\mu\text{M}$  CCCP と各濃度の glucose を組み合わせた培養液で preincubate して種々の ATP レベルをもつ細胞をつくり、各細胞について  $\text{Rb}^+$  influx を測定した。フロセミド感受性  $\text{Rb}^+$  influx は、細胞内 ATP レベルに対し、シグモイド状の上昇曲線を示した。またこのデータについて Hill plot を行なうと、Hill 係数は 1.49 であった。以上の研究より、フロセミド感受性共輸送機構は細胞内 ATP レベルに依存する。そして、この機構では、細胞内 ATP 結合部位は 2 個存在することが推察される。

### 3. 発熱発現機構の 2 元性について

村上 恵, 渡辺達生, 森本昭生 (山口大, 医, 第二生理)

発熱物質を静脈内に投与した時に発現する発熱 (IV 発熱) と、脳室内もしくは脳内に投与した時における発熱 (ICV 発熱) とは、全く違ったパターンを呈しており、発熱発現には複数のメカニズムが関与していることが推察される。また IV 発熱では、発熱物質を大量投与すると 1 相性、大量投与では 2 相性の発熱が出現することが明らかにされた。そこでこの 2 相性発熱は、血中内因性発熱物質 (EP) 量が大量に及ぶため、その一部が脳内に侵入作用することによって発現するのではないかと考え以下の検討を行った。強力な prostoglandin (PG) 合成阻害剤である Indomethacin (Ind) は、blood-brain-barrier を通過し得ないことが明らかにされているが、これを発熱物質と一緒に皮下もしくは脳室内に投与した。1 相目の体温上昇は、Ind の皮下投与により抑制されるが、Ind の脳室内投与では全く影響されない。他方 2 相目の体温上昇は、Ind の脳室内投与により抑制され、Ind の皮下投与には全く影響されないことがわかった。これらの結果から、2 相性発熱は IV 発熱と ICV 発熱とが一緒になって形成されたものであり、この 2 つの発熱機構は blood-brain-barrier を境にして、外側とに存在し、PG を mediator としていると、結論できる。

### 4. 視床下部ニューロンの $\text{PGE}_2$ に対する反応

渡辺達生, 森本昭生, 坂田義行, 村上 恵 (山口大, 医, 第二生理)

一般に発熱は、体内で産生された内因性発熱物質が、プロスタグランディン E ( $\text{PGE}$ ) series を介して発現するものと理解されている。今回、われわれは、

ラットおよびモルモットの脳薄切標本を使用して、視床前野・前部視床下部 (PO/AH) のニューロンに対する  $\text{PGE}_2$  の働きを調べた。その結果、ラットでは、 $\text{PGE}_2$  は、温度不感細胞に比べ、高い割合で温度受容細胞の活動に影響を及ぼすことがわかった。一方、モルモットでも、同様に高い割合で温度受容細胞の活動を変調することが明らかとなった。ついで、低力カルシウム・高マグネシウム液に、カン流液を変えてニューロン活動に対する  $\text{PGE}_2$  の効果を検討して、 $\text{PGE}_2$  の作用が、直接作用か否かを調べた。そうすると、殆んど全てのニューロン (12/15) が、低カルシウム・高マグネシウム液に、カン流液を変えても  $\text{PGE}_2$  に対する反応は変化しなかった。すなわち、PO/AH のニューロンに及ぼす、この  $\text{PGE}_2$  の効果は、シナプスを介したものでなく、細胞への直接作用によることが明らかになった。

### 5. 摂食にともなう肝臓温度の上昇

駿河桐子, 足立 明 (岡山大, 歯, 口腔生理)

摂食行動の調節機構を説明する仮説の一つに体温定常説があるが反論も多い。しかし摂食時の体温上昇は事実である。そこでこの体温上昇の起因を調べる目的で、特異力源作用 (SDA) で知られている肝臓の温度を測定した。また血糖調節で重要な役割のインスリンについても検討した。実験動物は SD 系ラットを用い、ネンブタール麻酔下でサーミスター温度計の感熱部を肝表面、または骨盤腔内に慢性的に埋設、固定した。リード線は皮下を通して頭部に固定したコネクタに接続、さらにスリップリングを介して温度計に導き、無麻酔・無拘束下で温度を連続測定した。摂食行動はベレットフィーダーで同時に記録し、水および味溶液の摂取量はドリンコメーターで測定した。また頸静脈にインスリン注入用カテーテルを挿入・固定し、上記リード線同様頭部に導出し、測定時にマイクロフィーダーに接続してインスリンを注入した。結果は、肝表面・骨盤腔内温度共にサーカディアンリズムを認め、摂食時の体温上昇は肝表面で顕著に表われた。味溶液はスクロースで肝表面温度が上昇した。また、インスリンの注入により肝表面温度は上昇した。このことから、食事性産熱反応が肝臓の温度上昇に起因する可能性と、インスリンがこの温度上昇に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

## 6. ガストリンによる胃酸分泌のコリン作動性機序について

藤井一元, 川堀勝史\*, 岡島正純\* (広島大, 医, 第二生理・第二外科\*)

胃酸の胃相分泌機構における主要な mediator であるガストリンの主な作用部位としては, 壁細胞のガストリン受容体, 胃壁内ヒスタミン分泌細胞などがあげられている。一方, ガストリンによって壁内神経叢のコリン作動性神経末端からの Ach release が刺激される機序が知られている。しかし, この機序が胃酸分泌に関与している否かはわかっていない。そこで, このことを無麻酔胃瘻イヌを用いて検討した。

Pentagastrin 刺激 ( $4 \mu\text{g/kg}$ , s. c.) によって生ずる胃酸分泌は, ヒスタミン  $H_2$ -receptor antagonist である Famotidine ( $0.3\text{--}0.5 \text{ mg/kg}$ , i. v.), Cimetidine ( $3.0\text{--}5.0 \text{ mg/kg}$ , i. v.) によって消失する成分と, 消失しない成分とに区分された。後者の成分は, 壁細胞における muscarinic receptor の選択的遮断剤である Pirenzepine ( $1.0\text{--}3.0 \text{ mg/kg}$ , i. v.) によって消失した。

これらの結果は, ガストリンが壁内神経叢のコリン作動性神経末端からの Ach release を刺激するという機序が, 胃酸分泌機構に関与していることを示唆するものと考えられる。

## 7. モルモット十二指腸輪走筋の非アドレナリン性抑制性電位と GABA 作用

大川博通 (山口大, 医, 第一生理)

モルモット十二指腸輪走筋から非アドレナリン性非コリン性抑制性電位 (IP) を細胞内記録し, IP に対する GABA の作用を検討した。

輪走筋の IP のパラメーターは, 縦走筋の IP と同様であり, 反復刺激に対する after-depolarization などの反応も同様であった。IP の大きさは, アトロピン, スコポラミンにより増加し, フェニチンにより減少した。輪走筋の自発性収縮は GABA によりほとんど影響をうけなかった。ムスカリン性遮断剤による IP の変化は, コリン性神経からのアセチルコリン放出の減少の結果と思われる。アトロピン非存在下では GABA やバクローフェン IP の大きさを有意に増加させ, アトロピン存在下でも幾分増加がみられた。また, アトロピン・ピクロトキシン共存下では IP の増大が, アトロピン・アミノ吉草酸 (AVA) 共存下では IP の減少が見られた。これらの結果から, 非アドレナリン性抑制性ニューロンはコリン性抑制を

うけ, また, GABA は, このニューロンの  $\text{GABA}_B$ -受容体を介して抑制性伝達物質の放出を増加させるものと考えられる。

## 8. ラット子宮筋の二価イオン反応性に及ぼすエストロゲンの影響

丸田啓示, 小笠原利保, 長 琢朗 (山口大, 医, 第一生理)

子宮縦走筋の収縮および電気活動に及ぼす Ca, Mg および verapamil の効果を去勢およびエストロゲン処理ラットで比較した。去勢後 2 週間以上経過した成熟ラットに estradiol- $17\beta$  benzoate  $50 \mu\text{g}$  を皮下注射し, 2 日後に用いた。去勢ラットより摘出した標本は Locke 氏液中で活発な自発収縮を示し, Ca の累積投与により収縮高は  $2.5\text{--}5 \text{ mM}$  において増加し,  $7.5\text{--}12.5 \text{ mM}$  において減少した。また, 収縮高は  $0.6 \text{ mM}$  Mg および  $2 \mu\text{M}$  verapamil により顕著に減少した。微小電極による膜活動の観察から, Ca および Mg による収縮高の増加・減少は主に活動電位持続時間のそれぞれ延長・短縮に, そして verapamil による収縮高の減少は活動電位全体の抑制に起因すると推察された。エストロゲン処理ラット標本は自発性が低く, Ca 濃度上昇 ( $2.5\text{--}17.5 \text{ mM}$ ) にともない収縮高は増大した。 $0.6 \text{ mM}$  Mg および  $2 \mu\text{M}$  verapamil による収縮高の減少は, 去勢ラットに比べて有意に小さかった。いずれの場合も収縮高の増加・減少は, 活動電位持続時間のそれぞれ延長・短縮によることが示唆された。エストロゲン処理によって筋形質膜の何らかの性状が変化し, Ca, Mg および verapamil に対する反応性が変化すると推測される。

## 9. ラット糖負荷後にみられる血糖ならびにインスリン値上昇に及ぼすギムネマ酸とブルランの抑制効果

倉田康孝, 笠木 健\* (鳥取大, 医, 第一生理・医療短大\*)

インド, 東南アジアなどに分布する植物ギムネマ・シルベスタの葉に含まれる甘味抑制物質ギムネマ酸 (GA) が, 小腸でのブドウ糖吸収を抑制することは既に報告されており, ラットを用いた経口蔗糖負荷試験でも血糖上昇の抑制が観測されている。今回は, GA と同様に血糖上昇抑制作用が認められている多糖類ブルランと GA とを蔗糖負荷時に同時投与し, 血糖および血中インスリン濃度の変動を経時的に観測して, これらのインスリン分泌への影響を検討した。正常ラッ

トおよび糖尿病ラット (Streptozotocin 35 mg/kg 体重の腹腔内投与にて作成した.) に蔗糖 2 g/kg 体重単独, あるいは蔗糖 2 g+GA 0.05 g+ブルラン 0.02 g/kg を経口投与した後, 尾静脈より経時間的 (0, 30, 60, 120分) に採血し, GOD-Perid-Test により血糖値を, また酵素免疫抗体法により血中インスリン濃度を測定した。

糖尿病ラットでは, GA とブルラン添加により血糖上昇は顕著に抑制され, 同時に血中インスリン濃度上昇の抑制も観測された。正常ラットでも同様の傾向がみられた。

以上の結果より, 血糖上昇抑制効果は, 腸管におけるブドウ糖吸収抑制によるものであることが示唆された。

#### 10. う蝕性細菌 *Streptococcus mutans* のプラーク形成に対するギムネマ葉抽出物の効果

三好美智夫 (鳥取大, 医, 第一生理)

味覚の四基本味のうちで甘味を抑制するギムネマ・シルベスタという植物の葉の温湯抽出物 (Deco), pH 3 沈殿物 (pH 3 ppt), pH 3 遠沈上清 (Sup), およびギムネマ酸 (GA) を添加して, スクロース含有液体培地 (TTY-S) の菌のプラーク形成とグルコース含有液体培地 (TTY-G) の菌の増殖に対する効果を濁度計を用いて比較した。また, TTY-G で培養後の遠沈上清に含まれる菌体外酵素によってスクロースから合成される多糖体量を定量し, スクロース (Suc), Suc+GA で比較した。TTY-S でプラーク形成を比較すると, Deco, pH 3 ppt, Sup で促進され, GA (1.10 mg/ml) で顕著に抑制された。一方, TTY-G でグルコース (Glu) 単独, Glu+GA で増殖曲線を比較すると, 48時間値の 10 mg/ml の GA で抑制傾向がみられたが, 96時間培養を続けると Glu 単独と等しくなった。また, 菌体外酵素より合成される多糖体量を比較すると, GA (1 mg/ml) 添加で非水溶性グルカン, 水溶性グルカンともに大幅に抑制された。以上の結果より, GA によるプラーク形成抑制は主に歯, ならびに硬質面に付着する性質を持つ非水溶性グルカンを合成する酵素 (グルコシルトランスフェラーゼ) の阻害効果によることが示唆された。

#### 11. カエル単一心室筋による $\text{Na}^+$ 電流の解析

山岡 薫, 瀬山一正 (広島大, 医, 第一生理)

カエル単一心室筋より whole cell patch clamp 法

にて  $\text{Na}^+$  電流を測定し, その定量的解析を行った。

生理的  $\text{Na}^+$  濃度 ( $[\text{Na}]_o = 113.5 \text{ mM}$ ) 条件下,  $4^\circ\text{C}$  にてピーク時の最大内向き電流は  $-20 \text{ mV}$  付近でみられその電流密度は  $1 \sim 2 \times 10^{-2} \text{ mA/cm}^2$  であった。この電流の逆転電位は  $50 \text{ mV}$  ( $[\text{Na}^+]_o/[\text{Na}^+]_i = 113.5 \text{ mM}/15 \text{ mM}$ ) と  $\text{Na}^+$  の平衡電位と一致し,  $1 \mu\text{M}$  の TTX 投与にて完全に消失し, この電流は  $\text{Na}^+$  によって運ばれていることを示した。

単一パルスによって得られる  $\text{Na}^+$  電流の減衰過程は単一指数的減衰を示したので, Hodgkin-Huxley の  $m^3h$  モデルでよく再現される。よってこのモデルを非線形最小二乗法により得られた電流に直接あてはめ, 活性化過程および不活性化過程のカイネティクスを求めた。ダブルパルス法により測定される長期の不活性化進行過程および回復過程は, 心筋の場合単一指数的変化的変化を示さないとする報告も多い。われわれの場合, 各不活性化過程はいずれも単一指数的変化的変化を示し, Hodgkin-Huxley モデルがよく適合した。

#### 12. $\omega$ -コノトキシンによる神経筋伝達の抑制効果

佐野和也\*, 榎本浩一, 前野 巍 (島根医大, 生理・第四内科\*)

合成  $\omega$ -コノトキシンがカエルおよびマウスの神経筋接合部に及ぼす効果について電気生理学的に検討した。 $\omega$ -コノトキシンによりカエルの終板電位の振幅が減少したが, これは mean quantal content (m) の減少に起因するもので, quantal height (g) は不変であった。

binomial analysis によると, この m の減少は放出可能な素子の数 (n) の減少によるものであり, 素子の放出の確率 (k) は不変であった。TTX 存在下でシナプス前終末を直接刺激して誘発した終板電位の振幅は  $\omega$ -コノトキシンにより減弱した。 $\omega$ -コノトキシンは, 微小終板電位の頻度に影響を与えず, またシナプス前神経活動電位の波形にも影響を与えなかった。さらに,  $\omega$ -コノトキシンの作用は,  $\text{Ca}^{++}$ , 4-アミノピリジン, Bay k 8644, およびグアニジンにより拮抗された。したがって,  $\omega$ -コノトキシンは神経筋接合部シナプス前膜の膜電位依存性  $\text{Ca}^{++}$  チャンネルを不可逆的にブロックするものと考えられた。一方,  $\omega$ -コノトキシンはマウスの神経筋伝達には影響を与えなかった。以上の結果は, シナプス前膜に存在する  $\text{Ca}^{++}$  チャンネルがカエルとマウスでは異なる可能性を示唆すると

同時に、 $\omega$ -コノトキシンが  $\text{Ca}^{++}$  チャンネルを研究する上で有用な薬剤であることを示している。

### 13. 反復刺激増強後の微小終板電位頻度減少過程の分析

喜多 弘, 成田和彦, 川崎史子 (川崎医大, 第一生理)

トノサマガエルの坐骨神経—縫工筋試料を用い、神経に 50 Hz, 2~3 分の反復刺激を与えると、微小終板電位 (MEPP) の頻度は著明に増大する。刺激終了後頻度は徐々に刺激前の値にもどって行くが、その時間経過は、外液 2 価陽イオンの種類と濃度に影響される。MEPP 頻度は神経終末内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) に依存性が高いので、頻度の減少過程は、反復刺激によって上昇した  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の減少経過を反映していると考えられる。外液の 2 価陽イオンが  $\text{Ca}^{2+}$  のみの場合、減少の時間経過は単純な指数関数的であるが、 $\text{Mg}^{2+}$  のみの場合は、濃度が上昇すると (6~11 mM), 下降曲線は減少過程が一時的に減速されたような、肩を持った曲線に移行する。この高  $\text{Mg}^{2+}$  に特有な肩は  $\text{Ca}^{2+}$  を付加することによって消失するが (10 mM  $\text{Mg}^{2+}$  + 0.75 mM  $\text{Ca}^{2+}$ ),  $\text{Sr}^{2+}$  を加えたのでは消失しない (10 mM  $\text{Mg}^{2+}$  + 3 mM  $\text{Sr}^{2+}$ )。

外液の 2 価陽イオンが  $\text{Mn}^{2+}$  のみの時は肩は生じないが、細胞内貯蔵所から  $\text{Ca}^{2+}$  を遊離すると考えられる Caffeine を加えると (2~3 mM), 肩を持った下降曲線に変わってくる。一方 DNP (4~5  $\mu\text{M}$ ) のような代謝阻害剤を  $\text{Mn}^{2+}$  溶液に加えても、下降曲線に肩は生じない。反復刺激によって増大した  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の排除過程がある程度抑制されることが、この肩の出現に関係しているように思われる。

### 14. 舌下神経運動ニューロンにおける過分極電位

高田 充, 友宗法道 (徳島大, 歯, 口腔生理)

舌下神経運動ニューロンで舌神経刺激により性質の異なる 2 種類の IPSP が誘発されることが報告されている。本実験では大脳皮質舌運動領 (Cx) 刺激によりネコの舌下神経運動ニューロン (P-Mn) に誘発される過分極電位をしらべた。その結果、ストリキニンで遮断され、 $\text{Cl}$  イオン注入で逆転する IPSP (S-IPSP), ピクロトキシンで遮断される IPSP (GABA-IPSP) の他に、両 IPSPs 遮断後も Cx 刺激で過分極電位 (L-HP) が誘発されることが分った。S-IPSP および GABA-IPSP は膜電位に依存し、GABA-IPSP の振幅はスト

リキニン投与で増大し、L-HP の振幅はピクロトキシン投与で増大した。また、L-HP は舌神経または下歯槽神経中の高閾値求心性神経によっても誘発されることが分った。下歯槽神経の条件刺激は Cx 刺激により誘発された GABA-IPSP を抑圧したが、短潜時の EPSP には影響しなかった。Cx 刺激で誘発された短潜時の EPSP は膜電位に依存することより、この EPSP 発生に関与する興奮性シナプスは細胞体に近い場所に存在することが推察される。

### 15. 体知覚性誘発電位における両半球間の干渉

井丸隆資, 馬野育次, 藤谷嘉子, 及川俊彦 (鳥取大, 医, 第二生理)

ヒトの一侧正中神経刺激による体知覚性誘発電位 (SEP) を対側ならびに同側の体知覚領相当頭皮上 (国際 10~20 法による C3 および C4 の 2 cm 後方 (C3' および C4') とその両者間の 3 等分点の計 4 カ所から誘導した。基準電極としては結合された両耳朶を用いた。500 回の平均加算の結果、同側における電位変化は対側 SEP の初期成分のうち、N1 波 (N19) では、そのまま頂点潜時がほぼ維持され、P2 波 (P25) では頂点潜時の維持がはっきりせず、両者共振幅が減少していた。このような他側から同側への体積容量伝播の所見の強い 4 例に比し、他の 2 例では同側頭皮上に明瞭な変化は認められなかった。

同側 SEP の電位変化は脳梁をとおして伝導された電位変化であるとの考えもこれまであり、他側正中神経刺激に先立ち色々の時間間隔で SEP 誘導と同側の正中神経を刺激し、両半球間の干渉の有無を調べた。左右の同時刺激から 30 msec までの間では、左右いずれでもそれぞれの時点での単独刺激による同側電位と本来の SEP との代数和であることが、N1 波と P2 波において認められ、体積容量伝播説を支持することと思われた。

### 16. 毛づくろい中のラットの血流分布

水間恵美子, 竹本裕美, 内入島十郎 (広島大学, 医, 第二生理)

ラットが自発的に毛づくろいするときの局所血流の変化を、慢性的に埋め込んだ電磁流量計でしらべた。総頸動脈血流はほぼ倍増、大動脈末端で測定した hindquarter 血流は平均約 20% 減少、上腸間膜動脈血流は不変もしくは減少、腎動脈血流は不変であった。血圧は約 10 mmHg 上昇し、心拍数は平均約 10% 増加

した。心拍数の増加は propranolol (1 mg/kg) あるいは流酸アトロピン (0.5 mg/kg) の静位ののちも起こり、両者の併用により消失したので、心臓迷走神経緊張の抑制と心臓交感神経の興奮の両方によると考えられる。総頸動脈血流の増加は頸部交感神経切断ののちも同様に起こったが、hindquarter 血流の減少は hexamethonium bromide (25 mg/kg) による神経節遮断ののち起こらなかった。毛づくろい中の心拍出量の再配分は局所の副交感神経および交感神経の興奮により起こり、これらに対する中枢神経系内の支配機構の局在構成、ならびにそれらを毛づくろい運動と平行に興奮させるプログラム、さらにそれを trigger する機構の存在がうかがわれる。

#### 17. 運動による体重減少と循環器系脂質量の変化

古屋展夫, 原 俊子, 柁村純生 (島根大, 医, 第一生理)

若齢鍛練ラット (Rt) では、体重減少にともなって、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロールが減少する。HDL は動脈壁コレステロールの除去運搬体としての役割を果たすことから、Rt の体重減少は循環器系コレステロール沈着を促す可能性が考えられる。われわれはこの可能性の有無を検索するため、Rt の体重減少および血漿・大動脈脂質量の関係について調べてみた。

実験材料および方法。生後4週齢の Wistar 雌ラットを NE, TE および WE の3群に分け、NE をコントロール (非鍛練) 群とし、TE および WE を運動 (鍛練) 群とした。TE はトレッドミル上で強制運動を負荷し、WE は回転ケージで自発運動を行わせ、12週後に体重および血漿・大動脈脂質量を測定した。

結果。1) WE 群: 体重減少 (16.4%) にともなって、HDL コレステロール (HDL-C) は29.9%減少した。低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) には変化がなく、血漿リン脂質 (PL) は14.7%減少した。大動脈遊離コレステロール (Free-C)a は HDL の減少にともなって17.5%増加した ( $[\text{Free-C}]_a = 1.594 - 0.01526[\text{HDL}] + 0.2091[\text{LDL-C}]/[\text{HDL-C}]$ )。2) TE 群: 体重、HDL-C および (Free-C)a には変化がなく、血漿中性脂肪のみ30.6%減少した。

考察。以上の諸結果 (1), 2)) から若齢時からの体重減少をとまなう運動では、HDL-C が減少し (Free-C)a の沈着を促すものと推察された。

#### 18. 運動時の心拍数および冠血管抵抗の調節

古屋富治雄, 森田啓之, 植村信久, 本地川裕之, 藤木通弘, 川田光裕, 細見 弘 (香川大, 医, 第二生理学)

トレッドミルによる運動負荷時の心拍数および冠血管抵抗と心臓神経および循環血液中カテコラミンとの関係を調べることを目的である。正常な心臓神経 (INT) 支配のイヌと心臓除神経術 (CD) を行ったイヌとの2群において、無投薬、 $\alpha$  受容体遮断薬 (Phentolamine 2 mg/kg),  $\beta$  受容体遮断薬 (Propranolol 1 mg/kg) を投与後に、3 km/h, 6 km/h でそれぞれ2分間、合計4分間連続して運動負荷を行った。6 km/h 時の心拍数の増加は、INT の無投薬群が  $102 \pm 21$ /分であり、 $\beta$  受容体遮断薬群でも  $73 \pm 17$ /分を示し有意差は認められなかった。一方、CD の無投薬群では  $37 \pm 5$ /分の増加を示し、INT の無投薬群に比べ、有意に少なかった。また、6 km/h 時の冠血流量の増加は、INT の無投薬群で  $80 \pm 16\%$  増加したのに対し、 $\beta$  受容体遮断薬投与群でも  $73 \pm 8\%$  増加し有意差は認められなかった。一方、INT および CD の  $\alpha$  受容体遮断薬投与群では無投薬群よりそれぞれ有意に増加した。以上より、運動時の心拍数の増加および冠血流量の増加はおもに直接の神経支配によっておこり、運動中の循環血液中カテコラミンの増加は冠血流量増加を抑制していると考えられる。

#### 19. 運動時の血圧測定について

小原 繁, 山口久雄, 坂東栄三, 岡 芳包, 宮本博司 (徳島大, 医, 第一生理)

運動時に聴診法で血圧を測定するとき、さまざまなノイズのため測定が難しい場合がある。この問題を解決するため、圧の変化を紙上に記録し、計測する方法を考案した。血圧計に接続するゴム管の途中に超小型圧力変換器 (共和電業, PS-2 KB) を取り付けガラス管を接続し、それよりカフ圧を記録した。血管音は心音用マイクrophonを用いて、また指尖脈波と心電図も同時に記録した。記録は電磁オシログラフで行なった。圧力変換器による出力と水銀柱の高さの関係は原点を通る直線となった。したがって、圧変換器によりカフ圧は正確に計測できることがわかった。収縮期血圧は血管音の最初の出現時か、または指尖脈波の最初の立ち上がり点として、拡張期血圧は血管音の最後の記録時点として、その時の圧の出力記録から読みとった。この方法を用いて動的運動時と静的運動時の血

圧測定を試みた結果、動的運動時に血管音が水銀柱のかなり低い高さまで記録される場合を除いて、収縮期、拡張期血圧の判定は可能であった。しかし、激しい運動時でノイズが多発する場合の拡張期血圧は計測不可能であった。

## 20. モルモット小腸のSP-知覚神経刺激由来といわれるコリン性収縮について

高木 都, 金 吉光, 中山 沃 (岡山大, 医, 第二生理)

Barthó ら (1978) は、モルモット小腸の腸間膜動脈神経刺激 (MNS) によるコリン性収縮反応は、腸間膜動脈神経 (MN) 中の SP-知覚神経刺激による SP 遊離を介すると報告している。本研究では、4 種の MN 付き腸管標本を作製し、MNS によるコリン性収縮に対する  $C_0$  20  $\mu$ M, capsaicin 1  $\mu$ M, SP 0.2  $\mu$ M による desensitization (SP-D) の効果を検討した。その結果、 $C_0$  適用後のコリン性収縮の残存率は、1) 口側からの MNS (oral) :  $89.6 \pm 2.8\%$  ( $n=21$ ), 2) 尾側からの MNS (anal) :  $80.4 \pm 3.6\%$  ( $n=31$ ), 3) 中央部から入り両側へ行く MNS (bidirectional) :  $57.6 \pm 3.0\%$  ( $n=41$ ), 4) 口側および尾側の両側からの MNS (oral and anal) :  $51.6 \pm 4.0\%$  ( $n=33$ ) であった。したがって、3), 4) では特に、ニコチン性伝達機構の関与が示された。MNS によるコリン性収縮の Capsaicin, SP-D による抑制率は、oral ではほぼ90%と最大で、その他は70~60%であった。コリン性収縮の大きさは77%の標本で oral > anal, 82%の標本で oral と anal MN の支配領域の overlap が見られた。

## 21. イヌの腸間膜動脈神経刺激による小腸運動促進効果におけるP物質含有ニューロンの関与

水谷雅年, 称屋俊昭, 中山 沃 (岡山大, 医, 第二生理)

イヌの腸間膜動脈神経を電気刺激すると、小腸は収縮を起こす。この収縮効果は hexamethonium (1.4  $\mu$ mol/min, i. a.) によって完全に消失し, atropine (0.2 mg/kg, i. v.), [D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7-9</sup>]-SP (4-11) (40 nmol, i. a.), P物質の脱感作 (1 nmol, i. a.,  $\times 5$ ), あるいは capsaicin (77 nmol, i. a.) によって著しく抑制された。また atropine 投与後に残存する収縮は capsaicin によって消失した。これらの capsaicin の効果は可逆的で投与後数十分から2時間で完全に回復した。また胸髄の後根 (Th 5~10) の遠心性刺激は胃に

強い亢進効果を起こすが、小腸では起こらなかった。したがって capsaicin が知覚性 SP ニューロンを可逆的に抑えたとすれば、少なくとも後根由来ではない知覚性ニューロンが壁内のコリン性中間ニューロンと接合し、この中間ニューロンはコリン性運動と非コリン性運動ニューロンに接合する経路が考えられる。他方 capsaicin が壁内の SP ニューロンにも作用して抑えたとすれば、腸間膜動脈神経中のコリン性ニューロンが壁内の SP ニューロンとコリン性ニューロンに接合し、この SP ニューロンは一方では中間ニューロンとしてコリン性ニューロンと接合し、他方では運動促進ニューロンとして収縮を起こす経路が考えられる。

## 22. 除脳イヌ骨盤神経求心性刺激の呼吸活動におよぼす効果

福田博之, 深井喜代子 (川崎医大, 第二生理)

森 (1968) はイヌの膈を伸展すると呼吸周期の短縮と周期的息みが引き起こされることを明らかにしている。われわれは除脳イヌの直腸と膀胱を伸展しても同様な呼吸促進と周期的息みが引き起こされ、その周期的息みの反射中枢は橋 K-F 核に存在することを明らかにしている。K-F 核は呼吸調節中枢の一部でもあり、上記の反射性呼吸促進も K-F 核を介して引き起こされている可能性があるため、今回その点を除脳イヌを用いて検討した。

骨盤神経を 1 V, 2 Hz で求心性に刺激しても効果はなかったが、1 V, 10 Hz の刺激では周期的息みと呼吸促進が惹起された。したがって、両反射の求心路には A $\delta$ 線維も含まれると結論される。群パルス (20 V, 100 Hz, 5 pulse) による骨盤神経求心性刺激を吸息期の後半にあたえたと吸息が呼息に切り換えられ、呼息期の後半にあたえたと呼息が吸息に切り換えられた。刺激パルス数を 10 pulse に増すと、より早期に切り換えを起こすことができた。これらの切り換え効果は橋中間部の切断によって、呼吸調節中枢と息み反射中枢を切除したイヌでも認められた。

以上の結果より、骨盤神経求心性活動による呼吸周期短縮は橋の呼吸調節中枢も息み反射中枢も介さずに引き起こされるものと結論されよう。

## 23. イヌの視床下部電気刺激に対する膀胱および直腸の反応

山根正信 (川崎医大, 第二生理)

ウレタン・クロラロース麻酔後、両側下腹神経およ

び腰部結腸神経を切断したイヌで、骨盤神経膀胱枝および直腸枝の遠心性活動と膀胱および直腸内圧を記録した。視床下部にガラスで被覆した白金電極を刺入し 0.15 mA, 3 msec 30 Hz の矩形波を約 1 分間通電し、視床下部刺激とした。

膀胱および直腸の著しい促進反応は視床前野から視床下部前部および中間部にわたって比較的広い範囲で観察された。この場合、血圧の上昇、下降をともなう場合と血圧はほとんど変化しない場合があった。中程度の促進反応は一部の後部視床下部の刺激によって膀胱には認められたが直腸ではほとんど認められなかった。抑制反応は膀胱では中間部から一部後部視床下部にかけて、また、直腸では中間部および後部視床下部の刺激によって発現した。後部視床下部では刺激点によっては膀胱促進、直腸抑制の反応が発現する場合もあった。促進反応の潜時は膀胱枝、直腸枝でそれぞれ 80-160, 160-240 msec であった。他側の骨盤神経膀胱枝と直腸枝の切断中枢端をそれぞれ電気刺激して排尿反射および排便反射を発現させ、視床下部刺激の効果をみると、上記の結果と同様に促進、抑制の二様の反応が得られた。

#### 24. 変動ズリ応力下での赤血球変形の解析 (I)

昆 和典, 村上順子, 前田信治, 志賀 健 (愛媛大, 医, 第二生理)

赤血球変形能の測定については種々の方法が考察されているが、その検出感度は低い。したがって、骨格蛋白構築の研究が進むにつれてそのダイナミズム観測法として、より高感度かつ再現性の良い方法の開発が必要となってきた。

私達は今回、レオスコープ (倒立顕微鏡+回転円錐粘度計) を改造して、赤血球変形の緩和時間または時定数を測定する装置を考察した。すなわち、円錐の回転数をサイン波状に変調し、かつサイン波周期を自由に設定できるようにした (例えば、ズリ速度変調幅 10~90/s, サイン波周期  $f=0.5\sim 5.0/s$ )。

赤血球浮遊液 (12 cP Dextran, 0.26% hematocrit) が円錐の回転に追従するとき、ズリ応力の時間的変動は  $\omega=2\pi f$  として、 $\cos(\omega t)$  となる。正常赤血球の変形は  $f=2/s$  まで追従できるが、 $f>2/s$  以上では時定数  $\lambda$  のため変形の遅れを生じ、変形の変動は  $\cos(\omega t - \delta)$ ,  $\tan(\delta)=\omega\lambda$  となるから位相ズレ  $\delta$  を測れば  $\lambda$  がわかる。正常赤血球の  $\lambda$  は約 40 msec であったが、低濃度 diamide (0.2 mM) 処理により 70 msec に

延長していた。

この検出感度は他の方法よりすぐれているが、精度向上のためさらに装置改造を要することもわかった。

#### 25. ヒトの唾液 pH について

難波良司 (岡山大, 教育, 養護教育)

唾液の性状は唾液腺の種類によって異なるが、環境や測定条件によっても大きく異なることが知られている。とくに、唾液の pH は種々の条件によって容易に変化する。したがって、唾液 pH の測定は口腔内で測定するのが望ましい。

著者は、このたび微小複合 pH ガラス電極を入手することができたので、これを用いてヒトの唾液 pH を口腔内で測定し、二・三の知見を得た。その結果を要約すると下記ようになる。

1. 口腔内の唾液 pH は、平均して 5.8 から 7.3 の間にあり、一日のうちで最も低い値を示すのは早朝覚醒時であった。また、最も高い値を示すのは食事直後であった。

2. 食事が終わった直後の口腔内の唾液 pH は、朝食・昼食・夕食のいずれの場合においても大きな値を示し、アルカリ側に傾いている。しかし、その後は時間の経過と共に次第に酸性側に傾きはじめ、およそ一時間で食事前の値にまで回復するのが認められた。

3. 食間時の唾液 pH は、およそ 6.3 から 6.6 の間にあった。

4. 入浴をすると、唾液 pH の値は、食間時のそれよりも、僅かながら、より酸性化するのが認められた。

#### 26. カタツムリ電気現象に対するニフェジピン外リンパ灌流の効果

佐藤幸弘, 松村幹郎 (川崎医大, 第一生理)

内耳のカタツムリ内直流電位 (EP) は血管条細胞の Na-K ポンプによって維持されている。Ca チャンネル遮断剤であるニフェジピンを外リンパ腔に灌流し EP のイオン機序を調べた。ハートレー系モルモットのカタツムリも露出 (基底回転中央階にガラス微小電極を刺入し、EP と CM とを記録測定した。基底回転の前庭階と鼓室階とに小孔をあけ鼓室階より前庭階へ溶液を灌流した。ニフェジピン 200 ng/ml を含む人工外リンパ液を約 4 分間 12  $\mu\text{l}/\text{min}$  の速度で灌流すると EP は 76 mV から 44 mV に低下し、効果は可逆的である。EP 低下の程度は濃度依存性で 100 ng/ml では

70~90 mV から 70 mV 前後に低下するが, 200 ng/ml 以上では 10~15 mV に低下する. EP の低下開始より定常まで約30分であり, 外リンパが置換されると思われる時間よりも長い. 2,000 Hz のバースト音に対する CM 振幅もニフェジピンによって減少し, 400 ng/ml 以上の濃度では消失する. この振幅の減少は EP の低下よりも速やかに定常に達し, EP の低下の時間経過とは一致しない. CM 振幅の減少は EP の低下だけでなく, ニフェジピンの有毛細胞に対する直接作用も含んでいると考えられる. ニフェジピンにより血管条細胞への Ca 流入が抑制され, Na-Ca 交換とそれにともなった Na-K ポンプの抑制が EP 低下の理由の一つと推測される.

## 27. ラット大脳皮質直流通電とサイクリック AMP 系

森脇晃義, 服部幸雄, 林 泰資, 堀 泰雄(岡山大, 医, 第一生理)

ラット大脳皮質左感覚運動野表面に, 頭蓋骨に埋め込んだ慢性電極から, 30  $\mu$ A, 3.0  $\mu$ A, 0.3  $\mu$ A のいずれかの陽性直流電流を30分間通電した. 翌日ラットを断頭屠殺し, 摘出した大脳皮質を左右前後に四分した. 通電部位は左前半部皮質に含まれた. それぞれの皮質部位から得られた切片を, ノルエピネフリン添加または無添加の Krebs-Ringer bicarbonate-glucose 緩衝液中でインキュベートした後, サイクリック AMP を定量し, 皮質部位間で比較検討した.

ノルエピネフリンによるサイクリック AMP レベルの上昇は, 3.0  $\mu$ A を通電した個体では通電皮質でその対側皮質より大きく, 0.3  $\mu$ A または 30  $\mu$ A を通電した個体では通電皮質とその対側皮質で相違は見られなかった. また, ノルエピネフリン添加条件下でのサイクリック AMP レベルの無添加条件下でのそれに対する比は, 0.3  $\mu$ A を通電した個体では通電皮質の対側皮質で大きく, 3.0  $\mu$ A または, 30  $\mu$ A を通電した個体では通電皮質でその対側皮質より大きかった. これらの比に皮質部位間差が生じる一因は, ノルエピネフリン無添加条件下でのサイクリック AMP レベルが通電によって変動することであると考えられる.

## 28. マウスの海馬脳波に及ぼすデチゾンの影響

根木哲郎, 豊島哲彦\*, 村上哲英\* (香川大, 医, 保健体育・生物\*)

哺乳動物の海馬領域, 特に苔状線維終末のシナプス

小胞に亜鉛が高濃度に存在し, 伝達物質との関連が注目されている. われわれは亜鉛のキレート剤の1つであるデチゾンをマウスの腹腔内に投与し, 組織化学的な変化と共に慢性電極から誘導した脳波分析を行った. 組織化学的にはデチゾン投与後約10分すると, 海馬の CA3, CA4 の放射層から亜鉛反応は陰性となり, 歯状回門も含めて約1.5時間の間完全に陰性となる. 脳波も投与後約7分から約12分の間, ときには全く消失する. その後次第に回復し始め, 完全回復には約2時間を要する. 回復期の脳波は低周波への移行と, 発作後抑制が見られる. 回復期の脳波はエゼリンやアトロピンの影響を受けない. しかし, 脳波の完全消失期に酢酸亜鉛や硫酸亜鉛を投与すると直ちに著明な回復が認められた. しかし, 亜鉛反応は依然として陰性のままであった. これらのことは亜鉛が苔状線維の伝達物質と密な関係にあることを暗示しているが, 組織化学的な亜鉛の検出感度と, 電気生理学的な電位変化の検出感度との間に未解決な問題が残されていると考えられる.

## 29. マウスにおけるブライマーフェロモンの記憶機構: 嗅球ノルアドレナリンの重要性

桃 秀人, E. B. Keverne\* (高知大, 医, 第一生理・ケンブリッジ大, 解剖\*)

妊娠雌マウスを, 受胎後1~2日以内に, 交尾相手と異なる系統の雄のフェロモンに暴すると, 胚の着床前に妊娠が阻止される. このフェロモン作用は副嗅球系を介して発現する. 交尾相手の雄のフェロモンに暴しても妊娠は阻止されない. つまり, 雌マウスにとって, 交尾相手の雄のフェロモンを記憶していることが, このフェロモンによる妊娠阻止を防ぐために必須である. フェロモンの記憶形成過程は交尾刺激によって賦活され, 交尾直後から数時間が記憶形成の臨界期である. 6-ヒドロキシドーパミンを嗅球へ投与して嗅球のノルアドレナリン含量を70%以上低下させた雌マウスでは, 交尾相手の雄のフェロモンによっても妊娠が阻止される.

記憶形成の臨界期に  $\alpha$ -アドレナリン作動性効果遮断薬であるフェントラミンを嗅球へ投与すると, 交尾相手の雄のフェロモンにより妊娠が阻止された. 一方,  $\beta$ -遮断薬であるチモロールの投与, あるいは臨界期以後のフェントラミンの投与では, 生理食塩水の投与と同様に, 妊娠は阻止されなかった. これらの結果は, 雌マウスにおける雄のフェロモンの記憶形成に嗅

球のノルアドレナリン線維終末- $\alpha$  受容体系が関与することを示唆している。

### 30. ラットにおける網膜電図と視中枢の関連についての考察

高橋 徹, 北川康介, 玉井嗣彦, 吉田和之\*, 斉藤英郎\* (高知大, 医, 眼科・第一生理\*)

急性実験下に, Intact 眼球 (ラット) より網膜電図を記録した。刺激光を①角膜面②ガラス管電極内③強膜面より照射し, それぞれより得られた網膜電図に対し, 高速フーリエ変換により周波数分析を行った。律動様小波の周波数帯域は①②の場合, 網膜面一点に強く, 背景にはより弱い光が投射されるため, 異なる周期をもつ律動様小波が発生し, 同期と干渉がおこり, 主, 副 2 つまたはそれ以上の peak に分かれ, ③の場合, 網膜面全体に均一に光が投射されるため, 同じ周期の律動様小波が生じ, 同期する結果, 単一の peak になると考えられた。

また, 内側視蓋前域および外側膝状体の電氣的破壊時および刺激時の網膜電図の変化を観察した。上記脳諸部位の破壊後は, 網膜電図各波の振幅増大および頂点潜時の短縮がみられ, 律動様小波の周波数が高くなり, 一方, 内側視蓋前域を電気刺激した場合は, 律動様小波の頂点潜時が延長し, 周波数は低くなった。このことから, ラット網膜電図に対する諸視中枢からの遠心性線維による抑制的影響が示唆された。

### 31. 脳の低灌流状態が血圧調節能に及ぼす影響

藤木通弘, 森田啓之, 植村信久, 本地川裕之, 古屋富治雄, 細見 弘 (香川大, 医, 第二生理)

脳の循環状態が, 圧受容器反射性血圧調節系の調節力 (G) に及ぼす影響を調べるのが, 本研究の目的である。麻酔下のイヌで, 大腿動脈より脱血し, ポンプを介して左右総頸動脈および椎骨動脈に送血した。頸動脈洞神経を切断後, 灌流量を変化させ, 灌流圧を正常灌流圧状態 (体血圧と同じ,  $89 \pm 6.9$  mmHg) と, 低灌流圧状態 ( $34.5 \pm 4.2$  mmHg) との 2 群に分け, それぞれ G を測定した。また脳幹機能の 1 つの指標として, 聴性脳幹反応 (ABSR) を同時に測定した。正常灌流圧状態で G は  $0.81 \pm 0.16$  であった。これは迷走神経を介する圧受容器反射性血圧調節系の G を示している。低灌流圧状態で G は  $2.88 \pm 0.81$  と有意に増加した。このとき ABSR には, 有意の差は認められなかった。また, 低灌流圧状態を持続させると ABSR は不可逆性

に消失し, このときの G は  $0.68 \pm 0.45$  であった。以上より, ABSR が正常に保たれている間は, 低灌流圧状態において G は増大する。しかし, 一度 ABSR が消失すると G は元の値近く, あるいはそれ以下に減少する, ということがわかった。

### 32. 無麻酔・無拘束ネコの睡眠・覚醒にともなう自律機能変化, 特に循環動態について

森田雄介, 森田啓之\*, 勢井宏義, 細見 弘\* (徳島大, 医, 第二生理・香川大, 医, 第二生理\*)

無麻酔・無拘束ネコ 2 匹について, 睡眠・覚醒にともなう循環動態を長期の時系列上で観測を行った。あらかじめ, 皮質脳電図などの睡眠ポリグラム用慢性記録電極の植え込み手術を行ったネコに, さらに, 血流測定用プローブ, 血圧測定用チューブの装着のための手術を実施した。上記の手術後 2 日目より, 24 時間連続記録を含むポリグラム記録を 40 日間にわたり実施し, そのポリグラムデータは連続的に 12.5 秒区画で覚醒 (W), 徐波睡眠 (SS), 逆説睡眠 (PS) の判定および循環についてのパラメータのサンプリングを行った。その結果, PS 期とそれに先行する SS 期の血圧値, 心拍数の関係は, 手術後 2~3 週の間, 血圧値および心拍数の両方とも, SS 期 > PS 期の関係にあったが, 16~22 日目を境にその関係は逆転し SS 期 < PS 期となった。その後, 40 日目の 24 時間連続記録の成績においても, 同様に逆転しており, SS 期 < PS 期であった。また麻酔の影響を検討するため 30 日目に再度手術時と同様にネプタールを 35 mg/kg 腹腔内投与しても, 上記の逆転した関係には変化が認められなかった。以上の結果より, 睡眠・覚醒にともなう循環動態は, 術後の経過により変動し, その変動は麻酔の影響以外の因子の関与が考えられる。

### 33. 睡眠と心拍数

野島一雄, 大塚邦明\*, 小川正晴\*\*, 梶 秀人, 斉藤英郎・瀬戸勝男 (高知大, 医, 第一生理・老年病\*, 第二生理\*\*)

神経成長因子 (NGF) あるいは, その抗 NGF 抗体で処置したラットにおいて脳波心電図を 6~10 日間連続記録することにより不整脈出現と睡眠深度との関連を検討した。マウス顎下腺より抽出した 2.5 S NGF および抽出した NGF をうさぎに投与後の抗血清を用いた。対照群 (n=7) に比し NGF 群 (n=2) の心拍数は各睡眠段階で有意に増大した。逆説睡眠から覚醒に

ともなり%△HRを検討した結果、対照群；32.5%，NGF群；26.2%，抗NGF群；19.5%であり対照群に比し有意の減少した。徐脈性不整脈一日出現回数は対照群；8.2回，NGF群；9.8回，抗NGF群；5.1回であった。徐脈性不整脈出現に副交感神経系だけでなく交感神経系も関与していることが推測される。徐脈性不整脈の出現はいずれの群においても逆説睡眠時に大であった。抗NGF群ではさらに覚醒時にも，その出現は比較的大であった。以上の成績より，NGF，抗NGF抗体投与により星状神経節の解剖学的変化とともに，心拍数，不整脈等の生理学的指標にも変化が出現していることが観察された。

#### 34. ミトコンドリア内膜レベルの形態変化とCa-カルモデュリンの役割について

畠瀬 修，板野俊文，松井秀樹，土井昭平，江藤誠司，源 佑一郎（香川大，医，第一生理）

細胞レベルでの情報伝達系において，カルシウムイオンの果たす役割りは極めて重要である。さらに，情報伝達に関与する種々の蛋白質キナーゼのリン酸供与体としてのATPとこれを産生するミトコンドリア(Mt)の機能との連関が指摘されている。われわれは従来よりCaとMtとの関係に注目して研究を行っているが，今回はCa依存性でカルモデュリン(CaM)特異阻害剤によって抑制される超微小形態変化を分光学的手技と電子顕微鏡を用いて解析したので報告する。

精製したMtを用い，ロテノン・サクシネート存在でCaを加えるとMtは形態変化をおこし，90°光散乱は減少する。この反応は高親和性(2~5μM)と低親和性(100μM)に分けることができ，このうち高親和性変化はCaM特異阻害剤であるW-7(1μM)などによって抑制を受けるが，特異性の低いW-7誘導体

W-5<sub>2</sub>では抑制されない。また，これらの阻害剤はCa取込には全く影響がなく，ATP産生系にも変化がなかった。以上より，この抑制はCaMを介することが示唆された。また，免疫電顕法によってCaMがMt内に存在すること，CaM結合蛋白質がMt内に存在することからもこの可能性が強く支持された。

#### 35. 培養球形細胞の細胞体および核のサイズに及ぼす電顕用固定液の浸透圧の効果

市ノ渡孝子，洲崎敏伸，入交昭彦（高知大，医，第二生理）

細胞外液の浸透圧の変化は，細胞体積のみならず，各種オルガネラの体積や形状にも変化をあたえと考えられる。細胞体中に占める各種オルガネラの体積比は，電顕のモーフメトリーにより測定することが可能であるが，そのためには電顕試料作成時に生ずるであろうアーティファクトを最小限に抑えることが必要である。細胞膜はグルタルアルデヒドにより固定された後も，その半透膜としての性質をある程度保持している。そのため，固定液の浸透圧は慎重に選ばなければならない。今回はその目的で，球形培養細胞RBL-1を材料として電顕用固定液の浸透圧処方を詳しく検討した。その方法としては，細胞を個々にその形態変化を観察しながら固定操作を行い，得られた固定前後の細胞のビデオ画像をパソコンを用いて計測し，細胞と核のサイズを測定した。核はDAPI(4',6-diamidino-2-phenylindole 2 HCl)で生体染色した後，蛍光顕微鏡を用いて観察・計測した。その結果，固定前の浸透圧が高い場合にはその浸透圧とはほぼ同じ浸透圧の固定液を用いればよいが，固定前の浸透圧が低くなるにつれて，それよりもかなり高めの浸透圧の固定液を用いるべきであることがわかった。

## 第 37 回 西 日 本 生 理 学 会

日 時：昭和61年11月14日(金)～11月15日(土)

場 所：産業医科大学ラマツィーニホール

当番幹事：産業医科大学応用生理 山下 博，白木啓三，林田嘉爾

1. プロスタグランディン  $E_1$  のコリン性神経伝達に対する作用

鶴崎政志，赤須 崇（久留米大，医，第二生理）

内因性物質で，強い生理活性を有するプロスタグランディン (PG) のコリン性シナプス伝達に対する作用を調べる目的で，トノサマガエル運動神経—縫工筋接合部に対する  $PGE_1$  の作用を細胞内電極法を用いて検討した。クラレ ( $5 \mu M$ ) 存在下で得られた e. p. p. は， $PGE_1$  ( $0.56 \sim 5.6 \mu M$ ) により軽度抑制された。  $PGE_1$  は，( $0.056 \sim 5.6 \mu M$ ) の濃度の範囲で，end-plate potential (e. p. p.) の quantal content を濃度依存性に増大した。  $PGE_1$  ( $5.6 \mu M$ ) による平均増加率は，8 例の実験から  $147 \pm 12.3\%$  (mean  $\pm$  SE) であった。一方  $PGE_1$  は，acetylcholine (ACh) を電気泳動的に与えて発生させた ACh-potential の振幅を抑制させた。ACh-potential の用量作用曲線は，  $PGE_1$  によって右方に移動し，みかけ上の解離定数 (Km) が増大した。10 mM  $K^+$  Ringer 中で得られた miniature (m) e. p. p. の頻度は，  $PGE_1$  により影響を受けなかったが，平均振幅は約80%減少した。以上の結果から  $PGE_1$  は，運動神経終末からの ACh 放出を促進し，終板膜のニコチン性受容体の感受性を抑制することが見出された。

## 2. スパイクに続く緩徐な後過分極電位 (sAHP) に対する heterosynaptic な調節

西村俊彦，赤須 崇（久留米大，医，第二生理）

ウシガエル腰部交感神経節 B 細胞でみられるスパイクに続く緩徐な後過分極電位 (sAHP) は，  $G_K$ -Ca の活性化によって発生すると考えられている。今回われわれは，late slow EPSP 経過中の sAHP の変化および伝達物質候補である LHRH の sAHP に対する作用を細胞内記録法により検討した。

第7または第8脊髄神経の中枢端に吸引電極で反復刺激 ( $5 \sim 20$  Hz) を与えると第9または第10神経節 B 細胞にニコチン性シナプス応答を生じることなく late slow EPSP を発生させることが可能である。したがって，ニコチン性阻害剤 (d-tubocurarine) を用いることなく実験を行った。Late slow EPSP を内向き直

流通電によりうち消して，膜電位を静止電位レベルに固定し，活動電位を発生させるとしばしば活動電位の sAHP が延長した。この現象は，late slow EPSP が発生しない程度の低頻度 ( $0.1 \sim 0.5$  Hz) 刺激によっても観察された。LHRH ( $50 \sim 300$  nM) 灌流投与により検討した11細胞中7細胞で約20%の sAHP の延長がみられた。この sAHP 延長は LHRH 拮抗剤 [ $D$ -pGlu<sup>1</sup>,  $D$ -Phe<sup>2</sup>,  $D$ -Trp<sup>3,6,7</sup>]-LHRH により可逆性に抑制された。以上の実験結果から，ウシガエル交感神経節 B 細胞において，活動電位のスパイクに続く sAHP は late slow EPSP の伝達物質により heterosynaptic に調節を受けると推論した。

3.  $Ca$  イオンによる肥満細胞ヒスタミン放出—ジギトニン高  $K$  イオン処理の効果

反町 勝，山神和比己，西村茂人（鹿児島大，医，第一生理）

二価イオンを含まない高  $KCl$  液で処理した肥満細胞は，低濃度  $Ca$  イオン添加に反応し，ヒスタミンを放出した。しかし，10 mM  $Ca$  添加では，ほとんど放出が見られない。この放出は，脱顆粒（開口機構）により生じた代謝阻害剤処理で阻害された。放出は，  $Ca$  添加後 2～3 分でピークに達した。放出は， $^{45}Ca$  とりこみの増加をともなったが，この増加は， $0^\circ C$  でも見られた。  $Ca$  と同時に二価イオンを添加すると，抑制が見られたが，その程度は，Zn, Mn, Co, Mg の順に強かった。等張  $KCl$  液で処理した細胞を 10 mM  $Ca$  を含む  $Na$  液でさらに処理すると，  $Ca$  反応は消失し，  $Na$ ,  $Ca$  同時除去や 48/80 刺激による反応が出現した。すなわち，  $KCl$  処理による変化は可逆的であった。等張  $KCl$  液処理により，細胞は膨脹し，LDH リークも少しみられた。  $KCl$  濃度を高張にすると，細胞の膨脹，LDH リークは軽減されたが  $Ca$  反応は持続した。等張  $KNO_3$ ,  $KBr$  処理細胞も  $Ca$  に反応したが，等張  $K_2SO_4$ ,  $KI$ ,  $KSCN$ ,  $K$  acetate 処理細胞では，  $Ca$  反応は，ほとんどみられない。他方，ジギトニン処理細胞は LDH リークが著明であり，より低濃度の  $Ca$  に反応した。高  $KCl$  処理は，膜の  $Ca$  透過性を増大さ

せることが示唆された。

#### 4. ウシガエル交感神経節細胞のマスカルリン感受性 K-チャンネル

久場健司, 田中光一\* (佐賀医大, 第二生理・新潟大, 脳研\*)

培養したウシガエル交感神経節細胞に, cell-attached 様式のパッチクランプを応用し, TTX, TEA,  $\text{Cd}^{2+}$ , apamine により Na-チャンネル, Ca-チャンネル, 遅延整流 K-チャンネル, 2種の  $\text{Ca}^{2+}$ -依存性 K-チャンネルをブロックした状態で, 単一 K-チャンネル電流を記録した。伝導度は 50 pS (パッチ内  $\text{K}^+$  濃度が 2 mM, 膜電位, 0 mV), 過分極側に凸の整流性を示し, 開時間は単一指数関数の分布を示し, 時定数は 1.1 msec (膜電位, 0 mV), 閉時間は 2~3 個の指数関数にしたがい, 0.28, 4.2 msec および数 10 msec の時定数を示す。マスカルリン ( $10\sim 20\ \mu\text{M}$ ) を灌流液中に加えると, 電流の振幅は 13% 増加し, 開時間が 2 倍になる。この状態に,  $\text{Ba}^{2+}$  (4 mM) をさらに加えると, 振幅が 1.5 倍に増大し, 開時間, 閉時間は不変である。 $\text{Ba}^{2+}$  のみ与えた場合は何等作用は見られない。また, 上記のマスカルリンおよび  $\text{Ba}^{2+}$  の作用は可逆的である。以上の結果から, この K-チャンネルは, マスカルリン受容体より遠隔的に (おそらく二次メッセンジャーを介して) 制御され, 開時間の延長を期とし,  $\text{Ba}^{2+}$  によりさらに伝導度の増加を期する修飾を受けると考えられる。また, その性質から, 抑制性シナプス後電位の発生に関与することが推察される。

#### 5. Fura-2 による交感神経節細胞内カルシウム濃度の測定

能見光雄, 久場健司, 工藤佳久\*, 小倉明彦\* (佐賀医大, 第二生理・三菱化成生命研\*)

$\text{Ca}^{2+}$ -感受性色素である Fura-2 を利用して, 静止時および各種刺激条件下での, ウシガエル交感神経節細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) を電極刺入による  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇がない状態で測定した。静止時の  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  は他の脊椎動物に比べて高く, 450 nM であった。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$  は細胞外  $\text{K}^+$  濃度の増加 (50 mM) や節前・節後線維の頻回刺激により増加し 1  $\mu\text{M}$  以上となった。これらの  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  増加の大部分は膜電位依存性の Ca-チャンネルの開口による  $\text{Ca}^{2+}$  流入によることが考えられる。ところが節前と節後線維刺激の場合に差があり, 前者の方が増加の割合が大きく, 持続時間も長

かった。 $\text{ACh}$  (10  $\mu\text{M}$ ) は  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  を増加し, これは 100  $\mu\text{M}$  の d-Tc で抑制された。マスカルリン (10  $\mu\text{M}$ ) も 5 例中の 2 例の細胞で  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の増加をおこしたが, 時間経過は長かった。膜電位依存性の Ca-チャンネルの開口の閾値を考慮に入れると,  $\text{ACh}$ , マスカルリンによる  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の増加はニコチン  $\text{ACh}$ -受容体およびマスカルリン受容体により活性化されるチャンネルを通る  $\text{Ca}^{2+}$ -流入するものと思われる。

#### 6. 交感神経節前ニューロンの緩徐シナプス電位

西 彰五郎, 吉村 恵, 井上ひろえ, C. Polosa\* (久留米大, 医, 第一生理・McGill 大, 医, 生理\*)

ネコ脊髓第 2, 3 脳節の横断スライス標本 (厚さ 500  $\mu\text{m}$ ) を Krebs 液で灌流し, 逆行性刺激によって同定した節前ニューロン (SPN) より細胞内記録を行なった。側角の周辺を電気刺激すると, fast EPSP に引き続き, 5 秒から 15 秒の持続をもつ緩徐な脱分極性 (slow EPSP) あるいは過分極性 (slow IPSP) シナプス電位が誘発された。slow EPSP は, 膜抵抗の増大をとめない, 過分極性通電によって減少し,  $-80\sim -90$  mV より陰性の膜電位レベルにおいて消失した。slow IPSP は, 膜抵抗の減少をとめない, 過分極性通電によって減少し, およそ  $-90\sim -100$  mV において逆転した。両電位とも低  $\text{Cl}^-$  液による灌流あるいは  $\text{Cl}^-$  の細胞内注入によって有意な変化を示さないで, slow EPSP は  $G_K$  の減少, slow IPSP は  $G_K$  の増大にもとづく緩徐シナプス電位と考えられる。脊髓側角に存在する種々の神経活性物質を灌流投与した結果, slow EPSP, slow IPSP とともに noradrenaline が最も相似した電位変化をもたらした。また slow EPSP は prazosin (0.3  $\mu\text{M}$ ) によって, slow IPSP は yohimbine (1  $\mu\text{M}$ ) によって特異的に消失することが見出された。したがって, slow EPSP は  $\alpha_1$ -adrenoceptor, slow IPSP は  $\alpha_2$ -adrenoceptor が noradrenaline によって活性化されることによって生じると推定される。

#### 7. モルモット盲腸粘膜下神経叢ニューロンの非アドレナリン性緩徐抑制性シナプス後電位

三原 智, 西 彰五郎, R. A. North\* (久留米大, 医, 第一生理・Massachusetts 工科大, 神経薬理\*)

モルモット盲腸粘膜下神経叢ニューロンより細胞内記録を行い, fast EPSP を hexamethonium (200  $\mu\text{M}$ ), slow IPSP を idazoxan (1  $\mu\text{M}$ ), slow EPSP を substance P (400 nM) でブロックした後に, 局所焦点刺

激を与えると, slow IPSP よりさらに経過の遅い過分極電位が記録された。この過分極電位(以下 late slow IPSP と略す)は atropine ( $1\ \mu\text{M}$ ) あるいは naloxone ( $1\ \mu\text{M}$ ) によって何ら影響を受けず, TTX ( $0.5\ \mu\text{M}$ ) で可逆的にブロックされた。したがって, late slow IPSP は, 非コリン性, 非アドレナリン性伝達物質によって誘起されると考えられる。Late slow IPSP は, 膜抵抗の減少をとまない,  $\text{K}^+$  平衡電位付近で逆転することから,  $\text{K}^+$  コンダクタンスの上昇によって生じると推定される。粘膜下神経叢に存在する種々の神経活性物質を灌流投与した結果, somatostatin のみが神経叢ニューロンに idazoxan と naloxone によって影響されない過分極電位を引き起こした。この過分極電位は late slow IPSP に酷似し, 膜抵抗の減少をとまない,  $\text{K}^+$  平衡電位付近で極性を逆転した。これらの結果は, somatostatin が late slow IPSP を仲介する最も有力な伝達物質候補であることを示唆する。

#### 8. 神経筋伝達に対する $\omega$ -コノトキシンの作用と拮抗薬

榎本浩一, 前野 嵐 (島根医大, 第二生理)

熱帯の海に生息するイモ貝の粗毒からは  $\omega$ -コノトキシ ( $\omega$  CgTX) を含む数種のペプチドが抽出されている。Kerr と Yoshikami, さらに河西らにより,  $\omega$  CgTX は N type の  $\text{Ca}^{2+}$  電流を選択的に粗毒することでシナプス前膜興奮時の  $\text{Ca}^{2+}$  細胞内流入を抑制することが報告された。これほど強力なカルシウムアンタゴニストはいままで例がないにもかかわらず, 哺乳類の神経筋伝達に影響しないらしい点も注目すべきことである。本研究は, カエルの神経筋伝達に対する合成  $\omega$  CgTX とその拮抗薬の効果を調べたものである。

実験にはウシガエルとトノサマガエルの縫工筋と cutaneus pectoris を使用し, 終板電位と微小終板電位を細胞内誘導で記録した。0.9~2.7 mM の  $\text{Ca}^{2+}$  リンゲル液中で 40 nM の  $\omega$  CgTX は神経筋伝達をほぼ完全かつ不可逆的に抑制した。 $\text{Ca}^{2+}$  と  $\text{Mg}^{2+}$  は拮抗的に働いたため, 2個イオンと  $\omega$  CaTX の競合部位の存在が示唆された。 $\omega$  CgTX による終板電位の抑制に対し, 4-アミノピリジン (20  $\mu\text{M}$  程度), Bay K 8644 (100  $\mu\text{M}$ ) およびグアニジン (10 mM) が拮抗した。4-アミノピリジンは  $\text{K}^+$  電流の抑制により効果を発揮するが, Bay K 8644 とグアニジンは  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルに直接作用する可能性がある。

#### 9. 機械的伸展による心室筋膜電位の過分極反応に対する Ryanodine, D-600 の効果

中川 享, 有田 真 (大分医大, 医, 第二生理)

摘出モルモット心室乳頭筋を正常 Tyrode 液 (1.8 mM Ca, 5.4 mM K) 中におき, 伸展 ( $L_{\text{max}}=100\%$  としたとき, 90~140%の筋長変化)を加えると, 110~120%筋長で静止電位(RP)は脱分極, 130~140%筋長で逆に有意に過分極する。この現象は,  $[\text{K}]_o$  を変化 (1.35~21.6 mM) させても同様にみられ, かつ脱分極・過分極の程度は,  $[\text{K}]_o$  が低いほど著明であった。今回はこの過分極現象が, 過伸展による筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出または  $\text{Ca}^{2+}$  電流の増加を介する, 膜の  $\text{K}$  透過性増大による可能性につき検討した。ryanodine ( $1\ \mu\text{M}$ ), D-600 ( $1\ \mu\text{M}$ ) を含む Tyrode 液灌流下, 刺激頻度 0.5 Hz で伸展実験 (90~140%) を行なった結果, ryanodine 存在下では活動電位持続時間 (APD) は短縮, 最大立ち上がり速度 ( $\dot{V}_{\text{max}}$ ) は減少した。一方 RP は,  $-80.6 \pm 2.99\ \text{mV}$  ( $L_{\text{max}}$  の90%筋長) から,  $-77.6 \pm 2.70\ \text{mV}$  (140%筋長) へと, 対照実験の場合 (過分極) とは逆に 3 mV 脱分極した。また D-600 存在下では, 同様の筋長変化で, APD,  $\dot{V}_{\text{max}}$  とも有意な変化を示さず, また RP は,  $-82.4 \pm 3.50\ \text{mV}$  から  $-81.1 \pm 4.24\ \text{mV}$  へと 1.3 mV 脱分極し, 過分極は生じなかった。過伸展による過分極反応が, 筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を特異的に阻止する ryanodine, Ca 拮抗剤 D-600 によって抑制された事実は, 最初の推定に矛盾しない。

#### 10. Amiodarone の陰性変力作用

青峰正裕 (大分医大, 医, 第二生理)

〈目的〉 Amiodarone (AM) は元来, 抗狭心症剤として開発されたが, 最近ではその強力な抗不整脈作用が注目を集めている。今回, AM の心筋収縮張力に対する急性および慢性効果を, 摘出標本を用いて検討した。〈方法〉 正常群および AM-前処理群 (20 mg/kg/day, 4 週間) モルモットから摘出した心室乳頭筋を, 正常 Tyrode 液および AM を含む Tyrode 液で表面灌流し, 等尺性張力と, 微小電極法による活動電位を, 0.1~5 Hz の刺激頻度で測定した。〈結果〉 正常群モルモット: 1. AM (44  $\mu\text{M}$ ~1.1 mM) は発生張力を40~70%減少し ( $p < 0.05$ ), 静止張力を増加した。2. この陰性変力作用は特に高頻度刺激下 (3.3, 5 Hz) で顕著であった ( $p < 0.05$ )。3.  $\text{K}^+$  脱分極, 0.1  $\mu\text{M}$  isoproterenol 存在下で誘発した slow response 活動

電位の  $\dot{V}_{\max}$  と収縮張力を, AM (44~110  $\mu\text{M}$ ) は有意に抑制した ( $p < 0.05$ ). 4. AM (44  $\mu\text{M}$ ) は30秒 rest 後の "rested state contraction" を verapamil (10  $\mu\text{M}$ ) や caffeine (10 mM) と同様に減少した ( $p < 0.05$ ). 5. Tetrodotoxin (TTX, 4  $\mu\text{M}$ ) 処理で減弱した (約50%) 発生張力を, AM (44  $\mu\text{M}$ ) は TTX 存在下でさらに減少したが (約15%), AM 単独作用とはほぼ同程度 (約60%) であった. AM-前処理モルモット: AM 前処理は収縮張力に対する AM の急性効果を部分的に減弱した. <結論> AM の陰性変力作用および静止張力の増加は,  $\text{Na}^+$  と  $\text{Ca}^{2+}$  の inflow の抑制, 細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  貯留機能の低下などによると考えられる.

### 11. 単一心筋細胞の細胞内灌流法の開発

野間昭典, 光家 保 (九大, 医, 第二生理)

単一心筋細胞の一端を細胞外液に, 他的一端を細胞内液につけ, その間を幅20~30ミクロンのオイル間隙とし電気的に隔絶する. 細胞内液にある部分を破壊し, その穴を通して試験液を細胞内に与える. 細胞外液に接している細胞膜を流れるイオン電流を膜電位固定法によって記録する. 小さな矩形波膜電位変化に対して, 膜容量電流は約 0.1 mS で消失し, 速い膜電位固定が可能であることがわかった. オイル間隙による電気絶縁は30~100 M $\Omega$  で, これを流れる電流の大きさは膜電流の大きさと同じか, 小さく補償回路を用いなくても電流の記録はできた. 細胞外液に接する膜面積はモルモット心室筋では調節可能で, その電気容量は30~70 pF の値を示した. 心房筋細胞でもほぼ同様の結果が得られた.

オイル間隙にセットされた細胞が正常な膜電流を発生しうるか否かを調べる目的で, ナトリウム電流の記録を行なった. 最大コードコンダクタンスは心室筋では約 6.2 mS/ $\mu\text{F}$  であり, 心房筋では約 3.0 mS/ $\mu\text{F}$  であった. 不活性化過程は二つの指数関数の和によって説明できた. 過分極パルスに対して, 内向き整流K電流の時間依存性の電流変化を記録することができた.

### 12. モルモット単一心室筋細胞における delayed outward current ( $I_K$ ) の解析

松浦 博, 頼原嗣尚 (九大医, 第二生理)

コラゲナーゼ処理により得られたモルモット単一心室筋細胞に, パッチ電極による whole cell clamp 法を用いて  $I_K$  を調べた. この電流系は Hodgkin-Huxley の式を用いて解析が可能である.  $I_K$  の onset は明らか

な sigmoidicity を呈し, これは actuation variable ( $n$ ) を2にすることにより説明できる. Time constant を voltage に対して plot すると -25 mV 附近で最長となる bell-shape を呈する. この実験系においては, Kaccumulation, depletion の影響は認められず,  $I_K$  の逆転電位は, K の平衡電位より約 10 mV 浅く, K 以外の ion ( $\text{Na}$ ) の関与が考えられる.

### 13. カエル舌背粘膜のイオン透過性

作道富士雄, 副田博之 (福岡歯大, 生理)

摘出した食用ガエルの舌背粘膜は, 粘膜側を味刺激することにより味細胞の受容器電位に類似の応答を粘膜間に生じる. この発生機序を知る一環として, 粘膜の Na イオン透過性について実験した.

実験には同じ舌背粘膜を用い, 一侧を等張蔗糖液, 他側を食塩を含む溶液で灌流したとき, 蔗糖液を経時的に採集し, その中の Na イオンを蛍光光度計にて定量した.

標本の粘膜側をリンゲル液で, 漿膜側を蔗糖液で灌流すると, 漿膜側蔗糖液中の Na イオン量は時間経過と共に減少し, その後増大した. この増大の割合は粘膜側の食塩量に比例し, 粘膜側より漿膜側へ透過する Na イオンによることを示している. この透過は漿膜側から粘膜側へのものより大であった.

粘膜側を食塩で1分間刺激することにより漿膜側の蔗糖液に含まれる Na イオンは一過性に増大した. これは刺激濃度に比例することから粘膜側より漿膜側への透過を示すが, 漿膜側刺激による粘膜側への透過に較べて差はみられなかった. しかし, 長時灌流による対側への透過は, 前者が後者より大きく, その時間経過も異なった.

このように, 舌背粘膜の一侧を蔗糖液で順応した状態では, 粘膜は Na イオンをかなり容易に透過する. この透過性は電気的応答の性質と必ずしも一致しないが, 応答発生 の要因であることを示唆し, 味覚受容機構に関与しているものと考えられる.

### 14. カエル味細胞の塩味応答と味細胞膜のイオン透過性

宮本武典, 岡田幸雄, 佐藤俊英 (長崎大, 歯, 生理)

ウシガエル味細胞の NaCl と KCl 刺激に対する脱分極性の受容器電位を微小電極法により解析した. 味細胞膜は舌表面液側の受容膜と間質液側の基底外側膜よりなる. 舌血管灌流法によって間質液中の  $\text{Na}^+$  (115

mM) および  $\text{Ca}^{2+}$  (1.8 mM) を種々の一価の陽イオン ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{choline}^+$ ,  $\text{TMA}^+$ ,  $\text{TEA}^+$ ) で置換したところ、すべての場合で受容器電位の大きさは50%前後に減少した。ところが、 $\text{Ca}^{2+}$  や  $\text{Mg}^{2+}$  による置換では、 $\text{NaCl}$ -応答が著しく増強され、同様な現象は  $\text{Na-Ca exchanger}$  の遮断剤として知られる  $\text{La}^{3+}$  (2 mM) によっても引き起こされた。5 mM  $\text{CoCl}_2$  や 3  $\mu\text{M}$  テトロドトキシンには著しい作用はなかった。単一細胞で  $\text{NaCl}$  と  $\text{KCl}$  の受容器電位の逆転電位が相違する場合があった。表面液の  $\text{Na}^+$  をすべて  $\text{choline}^+$  で置換しても受容器電位の大きさは減少しなかった。以上のことから次のことが示唆される。1) 塩刺激に対する受容器電位の発生には、間質液中の  $\text{Na}^+$  および  $\text{Ca}^{2+}$  の存在が重要である。2) 受容器電位の発生機構の細部は塩刺激の種類によって多少異なる。3) この相違は、刺激液中のイオンに対する受容膜の透過性が異なることによる。4) したがって、受容器電位の発生には、細胞外だけでなく細胞内のイオン濃度が強く影響する。

#### 15. 頸部迷走神経活動に及ぼす味溶液刺激の効果

米村健一, 中島道夫, 石河延貞 (宮崎医大, 医, 第一生理)

本実験では延髄孤束核に入る味覚神経情報が迷走神経遠心性活動に及ぼす影響について調べた。麻酔ラットの頸部迷走神経から呼吸運動と同期する電気的活動を誘導した。迷走神経の上喉頭枝 (SLN), 咽頭枝, 舌咽神経および舌神経を切断あるいは電気刺激した。味溶液は気管に挿入したチューブから舌尖部に向かって流した。

1. 舌神経, 舌咽神経および SLN のそれぞれの電気刺激により迷走神経の相動性活動の一過性停止あるいは振幅の減少および心拍数の増加が見られ, 無呼吸および咳反射に相当する大振幅の群発放電は SLN 刺激で最も著明であった。

2. 迷走神経咽頭枝の電気刺激は迷走神経の電気的活動, 心拍数および呼吸数などに影響を与えなかった。

3. 口腔, 咽・喉頭を支配する求心性神経が intact のとき味溶液を流すと, 食塩, 塩酸, 蔗糖, キニーネおよび水刺激によって SLN を電気刺激した場合と同様の強い迷走神経活動抑制が観察された。

4. 両側の SLN を切断後味溶液刺激を行うと, 迷走神経活動の低下にともなう心拍数の増加が認めら

れ, 特に塩酸刺激において著明であった。

5. さらに両側舌咽神経切断を加えたラットでも味溶液刺激による迷走神経活動の抑制が若干認められた。

#### 16. イモリの舌の感覚器について

本田栄子, 平川輝行, 中原 敏 (九歯大, 生理)

両生類有尾目のイモリの舌に存在する感覚器の性質については生理学的に明らかにされていない。今回, われわれは舌上皮細胞の受容器電位と舌咽神経の応答を同時記録しその性質について調べた。化学刺激に応答した109の細胞の静止電位は  $-10 \sim -41$  mV, 平均値は  $-26 \pm 7.1$  mV であった。マドバピーでは静止電位や化学刺激に対する反応の相違から, 支持細胞と味細胞が区別されているがイモリではそれらについて細胞間に顕著な特徴は認められず, これによって細胞の種類を判別することはできなかった。支持細胞も化学刺激に応答することが報告されているので, 本実験の結果には支持細胞の応答も含まれていると考えられる。 $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}$  に対する受容器電位の閾値は一価の塩では約 1/200 M, 二価の塩では約 1/800 M であった。二価の塩に対する受容器電位は一価の塩より大きかった。これら塩に対する舌咽神経の閾値は約 1/50 M でカエルに比べ高かった。 $\text{HCl}$  やキニーネでは両者の閾値は高く, 応答も小さかった。各細胞は種々の味物質に応答し受容器電位を発生した。各塩に対する応答の順序は受容器電位は  $\text{LiCl} > \text{NaCl} > \text{NH}_4\text{Cl} > \text{KCl}$ , 舌咽神経は  $\text{NaCl} > \text{KCl} > \text{NH}_4\text{Cl} > \text{LiCl}$  であった。これらの差異の原因については, 各種塩刺激で興奮する味細胞数や味神経線維数の相違が一因と考えられる。

#### 17. コイ味覚器のアミノ酸に対する受容機構

丸井隆之, 原田秀逸, 笠原泰夫 (鹿児島大, 歯, 口腔生理)

アミノ酸は種々の動物の味覚器に対して刺激効果をもつ。特に魚類では著しく高い感受性を示すことが知られているが, 有効なアミノ酸に対する味受容サイトについては未だ明確に示されていない。そこで本研究ではコイを用いて顔面神経よりアミノ酸に対する味応答を電気生理学的に記録し, 味受容サイトについて検討した。

コイの味覚器は炭素鎖が3~4個の比較的限られたアミノ酸に反応し, 閾値も  $10^{-9} \sim 10^{-8}$  M とかなり低い。

有効なアミノ酸とそれらの誘導体および類似物の刺激効果について得られた結果から、アミノ基は刺激性をもつためには必須であり、カルボキシル基は必ずしも必要でなく、残基の構造によって刺激効果に著しく影響のあることが判明した。またアミノ酸間の相互順応実験などにより、12種の有効なアミノ酸は、1) L-Ala, 2) L-CysH, 3) L-His, 4) Bet, 5) 2-Glu·Na, 6) 2-Asp·Na, の6つに分類された。1) のグループは、broadly-tuning されたもので、Gly, L- $\alpha$ -Abu, L-Pro, L-Ser,  $\beta$ -Ala, L-Hyp, の間で受容サイトを共有しているものと推測された。また Bet, L-Asp·Na には、その存在により他のアミノ酸の応答を増強させる効果のあることが判明した。

#### 18. イソアワモチ光受容細胞の光感受性 K 電流に対する cGMP の作用機構

後藤 司, 西 孝子, 橋村三郎 (鹿児島大, 医, 第二生理)

イソアワモチ神経節における光受容細胞の脱分極性の受容器電位 (光応答) は、暗時に流れている光感受性 K 電流 ( $I_p$ ) の光刺激による抑制に由来する。この  $I_p$  および  $I_p$  の抑制から生じる光応答が脊椎動物視細胞の二次情報伝達物質といわれている cGMP とどのように関係するかを調べた。Db-cGMP または 8 Br-cGMP (cGMP 類似体) を外液に 0.1 から 2 mM 与えると、光によって抑制される当細胞の  $I_p$  はそれらの濃度に依存して増大した。cGMP 分解酵素阻害剤 IBMX (0.1~0.5 mM) も同様に  $I_p$  を増やした。ラジオイムノアッセイ法による測定において、当細胞を含む腹部神経節内の cGMP レベルは光照射後著明に減少した。また IBMX で処理した同じ神経節の cGMP は著明に増大した。一方、適量の Db-cGMP, 8 Br-cGMP または IBMX を長時間与えると、 $I_p$  は増大したままで、光刺激によるこの  $I_p$  の抑制 (光応答) は消失した。しかし、外液から Ca を除くと光応答は回復した。また、細胞内に注入された Ca によっても光応答は消失した。以上により、当細胞の光応答は cGMP レベルの光に仲介された減少から生じ、この cGMP 代謝は細胞内 Ca 貯蔵系からの cGMP 誘発性の Ca によって制御されていることが示唆される。

#### 19. 精管細胞に見られる K イオンチャネル

森元克士, 久木田文夫\*, 山岸俊一\* (熊本大, 医, 第一生理・生理研, 生体膜\*)

モルモット精管から単離した平滑筋細胞にパッチクランプ法を適用し、膜電流を調べた。Whole cell clamp 下に膜電位を脱分極させると、速い内向き電流とそれに続く外向き電流が観察された。内向き電流は TEA 存在下で増大し、Co イオンで消失することから Ca 電流と推定される。外向き電流の電流電圧特性は膜電位が +60 mV 前後に極大値を、+100 mV 前後に極小値をもつ N 型を示した。TEA または Co イオンによりこの N 型の特性は消失する。膜電位を -50 mV より過分極した状態から脱分極刺激を与えると立ち上りの速い、不活性化を示す電流が得られた。これは 4 AP により消失し、TEA にはあまり影響を受けなかった。次に inside out patch を作り、K チャネルと思われるユニットの特性を調べた。パッチ電極内に 30 mM KCl, 95 mM NaCl を含み、外液に 142 mM KCl を含む条件では単一イオンチャネル電流の電圧電流特性はほぼ直線になり、電位軸と約 -40 mV (K イオンの平衡電位) で交った。ユニットのコンダクタンスは 70~90 pS であった。チャネルの開確率は電位依存性を示し、脱分極により増大した。膜の内側に Ca イオンが存在すると開確率を上げるものと、変らないか、むしろ下げるユニットが存在した。

#### 20. アメフラシ単離神経細胞のグルタミン酸性クロール電流の解析

池本清海, 赤池紀生\*, 尾野恭一 (九大医, 第二生理・第一生理\*)

1) アメフラシの神経節細胞を単離し、concentration clamp 法によりグルタミン酸 (Glu) を投与し、それによって誘発されるクロール電流 (Ice) を解析した。

2) Ice は Glu  $10^{-5}$  M 以上で見られ、その活性化過程は  $3 \times 10^{-4}$  M 以上で二相性となり、濃度依存性に速くなったが、膜電位依存性はなかった。

3) Ice は完全に、一相性に脱感作した。そのとき定数は濃度依存性に小さくなったが、膜電位には依存しなかった。

4) Glu-Ice は、キスカル酸、カイニン酸、アセチルコリンで誘発される Ice と交叉脱感作しなかった。

5) 以上より、アメフラシの神経細胞の Glu-receptor-Cl iouophore complex は二種類存在することが示唆された。この Glu-receptor-Cl-iouophore complex は、キスカル酸、カイニン酸またはアセチルコリンで活性化されるものと全く別のものではあ

る。

## 21. クラゲ毒の筋肉に及ぼす作用

木原 大, 安楽満男\*, 大野素徳\*\*, 橋村三郎(鹿児島大, 医, 第二生理・医療短大\*・九大, 理, 酵素化学\*\*)

ミクロネシア連邦トラック島で採集したクラゲのタンパク毒は, カエル神経・筋標本に対して静止張力の上昇をひき起こした。この上昇はゆっくり立上り約30分でプラトーに達し, 直接・間接刺激による筋収縮を共に抑制した。またこのクラゲ毒はカエル筋を静止張力の上昇とよく似た時間経過で, 静止状態で脱分極させた。この脱分極作用は約5 µg/ml以上の毒濃度で認められ, 1 mg/mlでは静止電位は正常値の-92 mVから約-30 mVまで減少した。毒により脱分極した後外液中の毒を洗滌しても, 減少した静止電位は回復しなかった。この脱分極効果はテトロドトキシン(TTX)の前処置ではほとんど影響を受けず, 外液からのNa除去によってほぼ完全に拮抗された。また外液Na濃度と静止電位の減少との間には, 直線的な用量依存性がみられた。

外液中のNaを他の物質に置換することによって, この脱分極効果が消失することから, このクラゲ毒の脱分極作用は, 膜の静止時Naの透過性を増大することによって考えられる。しかしこの脱分極作用はTTXによってほとんど拮抗されないことから, TTX感受性Naチャネルの関与の可能性は低いものと考えられる。

## 22. ヒトの下顎開口反射

山田好秋(長崎大, 歯, 生理)

咀嚼運動における開口反射の役割を知る目的で, 下顎の運動方向の変化によりこの反射がどのように影響されるかを筋電図および下顎運動を記録して調べた。

顎反射は顎二腹筋前腹(開口筋)および咬筋(閉口筋)の筋電図を表面電極またはワイヤー電極にて導出し, 観察した。下顎運動は上下顎の中切歯に磁石と磁気センサを取り付け, 垂直方向の成分のみを記録した。刺激は上下顎の右側犬歯部歯肉に定電流パルスを通電して行った。

実験は下顎の開閉運動時, および開口位・閉口位で行った。開口位では電気刺激により潜時の長い(約20 ms)開口性反射応答を誘発できたが, 開口運動中には記録できなかった。閉口位および閉口運動中には閉口

筋の一過性の抑制が観察されたが, 機械刺激で誘発できる開口性反射応答は記録されなかった。しかし, 下顎運動は約35 msの潜時で一過性に速度の低下を示した。

以上の結果は少なくとも単純な開閉運動時には口腔内刺激は開口筋に直接的な反射効果をもたらさず, 主に閉口筋の抑制を誘発しこれにより運動の制御に影響を及ぼしていることを示唆している。

## 23. 表情筋の緊張ひいては情動のレベル(ヒト)の指標としてのMT

野田憲一, 鍛冶屋浩(福歯大, 生理)

ヒトは表情を変える動物といわれる。今回対象とした現象は表情運動としてEMGでは表現しない程度の表情筋の緊張の変化ともいえるべきもので, Minor tremor (MT)を標示とした。左右頬部には心理的表出の点で差があるという人があるが, 同じとして実験した。

脳波用band analyzerで,  $\theta$ 域優位の眼窩下MTと $\alpha$ や $\theta$ 域優位の頬部MTを用いた。

反射性に, 顔面MT発振系に緊張刺激を送り込む最低量の状況として安静閉眼時, 次第に刺激量の増す状況として, 開眼, 黒視野, 字をよみ, 絵をみるを考えた。最大の状況を顔面のコワバル程度の歯痛のあるときとした。刺激量の増すにつれて, dominant主波のshareは減少した。

脳波と異なり, この主波の減退は,  $\beta$ 波の増加による代償などというきまった応答形式をとらなかった。むしろ, 潜在化してしまうと考えられた。この周波数構成の可変機序としていわゆる情動回路を考えている。

## 24. 色盲者と正常者の色覚誘発電位

安部紀一郎, 歙本和貴, 田浦美佐子, 高橋真由美(熊本大, 医療短大)

誘発電位を用いた色覚異常の客観的検査法を実用化するために, 正常者と赤緑色盲者の刺激色による誘発電位の差を調べた。色刺激として, 直径18 mmの円形色模様(横11×縦7個)をコンピュータでCRTにランダム間隔で一瞬呈示し, 同時に平均加算装置を掃引して誘発電位を記録した(掃引時間1秒, 加算回数64回)。白背景で青・緑・赤いずれの刺激色でも, 刺激後600 msecまでに3つの陰性波 $N_1$ ・ $N_2$ ・ $N_3$ が記録された。正常者の場合,  $N_1$ の潜時と振幅はそれぞれ

青刺激で  $169 \pm 10$  msec と  $10.7 \pm 1.6$   $\mu$ V, 緑で  $172 \pm 8$  と  $9.8 \pm 1.3$ , 赤で  $179 \pm 10$  と  $8.4 \pm 1.0$  であった。N<sub>2</sub> の潜時と振幅は青で  $338 \pm 14$  msec と  $7.4 \pm 1.4$   $\mu$ V, 緑で  $352 \pm 9$  と  $5.7 \pm 1.2$ , 赤で  $353 \pm 9$  と  $5.6 \pm 0.9$  であった。N<sub>3</sub> の潜時と振幅は青で  $463 \pm 9$  msec と  $6.3 \pm 0.5$   $\mu$ V, 緑で  $473 \pm 14$  と  $6.4 \pm 1.0$ , 赤で  $464 \pm 2$  と  $5.2 \pm 1.3$  であった。白背景で緑あるいは青刺激では, 色盲者の N<sub>2</sub> の振幅が正常者の約 1/2 に低下し, N<sub>3</sub> の潜時が 20~50 msec 延長した。また, 色盲者によって N<sub>1</sub>N<sub>2</sub> いずれかの振幅が低下した。白背景で赤刺激では, 色盲者は正常者に比べて, N<sub>3</sub> の潜時が約 50 msec 延長したが, 振幅に差はなかった。しかし, 緑背景で赤刺激では, N<sub>2</sub> で色盲者の振幅が正常者の 1/2~1/3 に低下し, N<sub>3</sub> の潜時が 30 msec 以上延長した。

## 25. 水中エルゴメータの試作

曾我部靖博, 中島清春\*, 門司幸一\*, 田島文博, 岩元 純 (産業医大, 医, 第二生理・人工気象室\*)

市販のサイクル・ボード (健康器具) を改造し, フィン方式の水中エルゴメータを試作した。本機の特徴は, ペダルの外側のフィン取付用シリンダーを固定することにより, 大きさの異なるフィンを着脱可能にした点にあり, フィンの大きさとペダル回転数の組み合わせによって, 多様な運動負荷が得られるように設計されている。成人男性 7 名の被験者の酸素消費量と心拍数の測定を通して実測された運動負荷の大きさは, 大フィン (15 cm × 6 cm × 9 cm) ・ 60 回転時に安静時の 8 倍まで増加し, 本機が広範囲にわたって運動負荷を設定できることが認められた。中フィン (6 cm × 6 cm × 9 cm) と小フィン (3 cm × 0 cm × 9 cm) は回転数を 69 回/分に増加させても, 酸素消費量の増加は安静時の 7 倍および 5 倍ほどの大きさしか示さなかった。このとき各測定値の標準誤差は回転数が大きくなるほど, またフィンの抵抗が大きくなるほど低値を示す傾向が認められた。また, 酸素消費量と心拍数は中フィンと大フィンでは, 相関係数 0.9 程度の良好な一次相関を示した。以上より, 今回試作した水中エルゴメータは, ヒトの心肺, 運動機能に対して安定した運動負荷を与えることが判明した。なお, 本機の製作に要した費用は, わずかに二万円ほどであった。

## 26. 頸下浸水時の心房性 Na 利尿ホルモンの変動

三木健寿, 白木啓三, 佐川寿栄子 (産業医大, 医, 第二生理)

昼間の頸下浸水 (Head-out water immersion, HOI) は, 尿量および Na 排泄量の増加を惹起させるが, 夜間の HOI には, その増加が抑制される。そこで血漿心房性 Na 利尿ホルモン (Atrial natriuretic factor, ANF) を, 昼夜 HOI 中に測定し, Na 排泄量との関係について検討した。健康な 6 名の成人男子を被検者とした。実験は, 1 時間の空気中での対照期, 3 時間の頸下浸水期 (34.5℃), 1 時間の回復期から成り, 昼間は 900~1,400 h, 夜間は 2,300~2,400 h に行った。尿量は, 対照期の 0.63 ml/min から, HOI により 3.08 ml/min に昼間上昇した。一方夜間には, 尿量はピーク値で 1.09 ml/min であった。Na 排泄量は昼間, 129  $\mu$ Eg/min (対照時) から HOI により 350  $\mu$ Eg/min に上昇した。しかし夜間には, Na 排泄量は 247  $\mu$ Eg/min の上昇に抑えられた。血漿 ANF は, 対照時に 42 pg/ml であり, 昼間 HOI により 82 pg/ml に上昇した。夜間に ANF は, 36 pg/ml (対照時) から 79 pg/ml に上昇し, 血漿 ANF の上昇に昼夜の差は認められなかった。以上より, HOI は, 血漿 ANF を再現性よく上昇させる生理学的な刺激であるが, 血漿 ANF の上昇は, 一義的に Na 排泄量の増加に対応していないことが明らかとなった。

## 27. 歩行時のエネルギー消費量推定ノモグラムについて

山崎昌廣, 鳥井正史, 佐々木 隆 (熊本大, 医, 遺伝研, 生体制御)

本研究の目的は歩行時のエネルギー消費量を推定するためのノモグラムを, 歩行速度および心拍数を用いて作成することである。成人男子 20 名に毎分 40 m から 120 m まで 10 m 毎の 9 段階の速度についてトレッドミル歩行を課した。各速度で 7 分間歩行させ, 最後の 2 分間の酸素消費量からエネルギー消費量を算出した。エネルギー消費量は速度増加にともない 2 次曲線的に増加し, 毎分 80 m を超えるとその増加率は大きくなった。歩行速度を説明変数として体重当りのエネルギー消費量を求めると次式が得られた。E/BW =  $3.42 - 0.0549 X + 0.0006732 X^2$ , ただし E: エネルギー消費量 (kcal/hr), BW: 体重 (kg), X: 歩行速度 (m/min) である。心拍数を用いる場合は, 歩行中および歩行直後 30 秒間の心拍数を歩行前の安静立位時の心拍数で除した値を説明変数とすると, エネルギー消費量と高い相関を示し, 次式が得られた。E/BW =  $6.39 \times W/Rest - 4.15$  および E/BW =  $7.08 \times R/Rest - 4.78$ , た

だし Rest, W および R はそれぞれ立位安静時, 歩行中および歩行直後の心拍数 (拍/min) である。後者は歩行前後の心拍数の比を利用し, 歩行中の実測を必要としないので, より実用的と思われる。以上の三式を用いてノモグラムを作成した。

## 28. 生理的能力の標準化について

緒方道彦 (九州大, 健康科学センター)

個人の健康度に関し日常生活に即した判定法として, 「能力指標」の開発と性格づけを試みている。その一環として, 60年9月~12月に行った「高齢者健康教室」における生理学および心理学的研究の結果を述べる。対象高齢者は34名 (男22, 平均67才, 女12, 平均65才), 春日・大野城地域在住の健康者である。

健康教室は週一回3時間, 血圧・心拍・運動能力の自己測定を行い, 講義と軽度のスポーツ・ゲームを行った。

日常生活における活動量について, 起床から就寝時まで2時間おきに万歩計 (全身的な活動の回数として) の積算値と脈拍・行動内容を記録することにより, 全期間 (91日間) にわたる精細な行動様態が把握された。

日常活動量の推移については, 開講前の平均値を基準とした場合, 出講日の活動量は+56%であるが, 全期間の85%を占める平日の活動量も平均18%増加している。健康づくりにおける自主的な運動効果は重要である。研究期間の前後における医学的・体力学的検査に著変はみられないが, 各種の心理学的テスト (Y-G, MAS, MPI, SEAS) によると, 情緒安定性の増大, 神経症傾向の減少, 外向性傾向の増大, 自己評価の上昇などが有意に認められ, 日常生活における「前向き」の積極性が確認された。

## 29. 大脳皮質体性感覚野による視床基底核シナプス伝達の変調

三島和夫, 太田雅博 (九大, 歯, 口腔生理)

内側毛帯 (ML) を刺激すると, 視床基底核 (VB) に誘発電位が記録できる。この誘発電位は, シナプス前性とシナプス後性電位に区別できる。ML や大脳皮質体性感覚野 (SI) を条件刺激するとシナプス後性成分は抑制されるが, シナプス前性成分は変化しない。一方, SI や皮質下の白質 (WM) を刺激すると VB に3相性陰性誘発電位が記録できる。今回刺激電極を SI 表層より深部に刺入し, 各深度での誘発電位を記録し

た。500~600  $\mu\text{m}$  深度で (3~4層) 出現する第1と第2成分の Peak 潜時値は全層にわたり変化が少なかった。比較的浅層 (200~500  $\mu\text{m}$  深度) より出現する第3成分の Peak 潜時は深さを増すほどに短縮した。白質後より, 短縮の度合いは増した。伝導速度は皮質内で 0.32 m/s, 皮質下で 0.06 m/s であった。第1と2成分は VB 中継ニューロンの逆行性反応由来のもので, 第3成分は SI より VB への投射ニューロンの活動による順行性反応であろうと考えられる。この順行性応答は WM の2連刺激で初期 (500 ms) 強く増大し, 後期 (1 s~10 s) わずか抑制される。この変調様式はカエル自律神経節で従来報告されたシナプス前性伝達促進の時間経過とよく一致している。また, ML を条件刺激すると抑制される。この抑制機序は VB 核でのシナプス後性抑制によると考えられる。ML と WM を同時に条件刺激すると, 順行性応答は再度増大する。以上より, SI より VB への順行性反応の促進はシナプス前性における伝達物質の遊離の増大による可能性が高い。

## 30. 小脳皮質による血流調節

渡辺保博, 片山成二, 西丸直子 (大分医大, 第一生理)

小脳虫部前葉の Larsell の分類による II と III, 後葉の VII と VIII の内側部, および IX と X (垂および小節) の外側部皮質の限局した部位が腎交感神経活動および体血圧を抑制的に制御していることは報告した。小脳のこれらの部位を刺激すると腎交感神経活動が抑制されて腎血管が拡張し, その結果腎血流は増加し, 体血圧は下降すると考えられる。しかし, 小脳のこれら三つの腎交感神経活動抑制部位が循環動態に対し, 同一の機能を持つか否かは明らかでない。そこで, この点を明らかにする目的で,  $\alpha$ -クロラロース・ウレタン麻酔のウサギを用い, 体血圧と共に対側の腎血流量および大腿動脈血流量を記録し, 腎交感神経活動抑制部位の一つである小脳虫部垂および小節の外側部皮質を電気刺激しその効果を検討した。その結果, 小脳のこの部位の刺激により体血圧が下降すると共に腎血流量は初め急速に増加し, 刺激持続中に減少して刺激前の値より低下し, 徐々に回復する。一方, 大腿動脈血流量は比較的緩徐に増加し, 刺激前の値に徐々にもどってくる。すなわち, 腎臓および下肢に分布する交感神経活動が抑制され, その結果腎血流量および大腿動脈血流量が増加すると考えられるが, その反応には量的およ

び時間的な違いがある。このことは腎臓および下肢へ分布する交感神経活動に対する小脳の制御様式が異なり、小脳に機能局在があることを示唆する。

### 31. 電気生理学的ならびに形態的特徴から見た黒質緻密部ニューロンの2類型

藤村幸一, 吉田 繁, 松田好弘 (長崎大, 医, 第二生理)

スライス標本下の黒質緻密部ニューロンで細胞内電位記録および細胞内染色を行い、2つのニューロン類型を区別した。一つは、比較的経時経過のゆるやかなスパイクと過分極性後電位より成る活動電位を発生するニューロンであり、その約半数は自発発火(0.5~3/秒)を示した。これらのニューロンは過分極性電流の通電に対して著しい異常整流作用を示し、テトロドトキシン存在下で  $\text{Ca}^{++}$  依存性の活動電位と過分極性後電位を生じる。形態上、これらはゴルジ染色像において「大細胞」ないし「中等大細胞」とされるものに相当するとおもわれる。他方、このようなニューロンに較べてスパイク幅が1/2程度の経時経過の速い活動電位を生じるニューロンが検出された。これらは、静止電位が充分大きければ脱分極性スパイク後電位を生じうる。前記のタイプのニューロンより直接刺激に対して反復性興奮を生じる傾向は大きい。自発発火を生じるものは少ない。テトロドトキシン存在下では通常のスパイク電位は誘発されないが、強い刺激を与えたとき、低振幅のスパイクを生じうるものがある。このタイプのニューロンは、形態上、「小細胞」に相当することが示唆された。

### 32. ラット脳切片の磷 NMR

河野義久, 山田和広 (大分大, 医, 第一生理)

ラット脳切片(3~4四分, 乾燥重量約0.4g)を重炭酸ナトリウムバッファー Krebs 液(5%  $\text{CO}_2$ )で灌流し経時的磷 NMR 測定を行った。2秒間隔の測定を512回加算(約17分間)して得られたスペクトルは、糖磷酸、細胞内外無機磷酸( $\text{Pi}$ )、クレアチン磷酸( $\text{PCr}$ )、および  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ATP がよく分離できた。また、磷脂質に由来する全体的な盛り上がりを見た。 $\text{PCr}/\text{ATP}$  比は、in vivo 脳 NMR 測定とはほぼ同様の値を示したが、細胞内  $\text{Pi}$  はかなり大きかった。測定開始後の細胞内  $\text{Pi}$ ,  $\text{PCr}$  のピークの高さをプロットすると、細胞内  $\text{Pi}$  は、ほぼ指数関数的に減少するが、 $\text{PCr}$  は10時間以上一定だった。これは、脳切片作成時に低

酸素状態になった細胞が、灌流開始後回復するが、一方では断端に近い細胞が死滅することによると思われる。30 mM  $\text{MK-Krebs}$  液に置換してもこの経過には明らかな変化はみられなかった。10 mM  $\text{ACh}$  を加えると、細胞内  $\text{Pi}$  は増加するが、 $\text{PCr}$  には明らかな変化は認められなかった。一方 10 mM  $L\text{-Glutamate}$  を加えると、細胞内  $\text{Pi}$  は増加し、 $\text{PCr}$  は明らかに減少した。細胞内  $\text{PH}$  は7.0~7.1であり、経時経過とともにアルカリ側に変化した。10 mM  $\text{ACh}$  により酸性( $\text{pH}=6.9$ )になり、10 mM  $L\text{-Glutamate}$  でも同様の結果がみられた。

### 34. リボフラビン結合蛋白と FMN との結合における FMN の磷酸基の影響について

牛島英隆, 岡村 均, 二科安三, 志賀 潔(熊本大, 医, 産婦人科, 第一生理)

リボフラビン(以下 Rf)は FMN や FAD の前駆体であり、これらはフラビン酵素の補酵素として生体内酸化還元反応や電子伝達系に関与している。この Rf を母体から embryo に運ぶ蛋白に Riboflavin-Binding-Protein (以下 RBP) が知られている。本研究では、生体内での Rf の運搬機構を明らかにするために、ニワトリの卵白の RBP とフラビン(Rf, FMN)との親和性について検討した。RBP と Rf の親和性はイオン強度によって影響をほとんど受けなかったが、FMN との親和性は大きく変化した。そこで、イオン強度ゼロでの親和性の pH プロフィール( $\text{pH}$  4~10)を Rf と FMN について求め比較した。pH プロフィールは FMN と Rf でかなり異なっていた。RBP との親和性は FMN が著しく弱かった。FMN には磷酸基が monoanion のものと dianion のものがある( $\text{p}/\text{Ca}=6.1$ )。これらはどちらも RBP と結合ができるが、dianion のものは monoanion のものに比べて100倍ほど親和性が弱いことが示唆された。また、RBP が  $\text{pH}$  4~10で負電荷を帯びていることを考えあわせると、FMN の磷酸基との静電的反発が親和性を弱めていることが結論された。一方、Rf には電荷がなく、これが Rf の親和性を強くしていると考えられた。このように RBP は負電荷を持つ化合物と結合しにくくなっている。このことが本来のリガンドである Rf を生体内で結合、運搬するのに有利に働いていると考えられた。

### 35. 酸安定性トリプシンインヒビターの酵素免疫測定法 (ELISA) の開発とその応用

吉田悦男, 須貝洋行, 丸山真杉, 津島弘文, 池田隆造, 森本規義, 杉木雅彦, 松岡泰夫, 美原 恒 (宮崎医大, 第二生理)

酸安定性トリプシンインヒビター (ASTI) は種々の疾患でその活性が上昇するが, 生理的役割, 代謝など今だ明らかにされていない。尿中の ASTI (UTI) が他に見出される ASTI と抗原性を同じくすることを利用して, 高純度 UTI のヤギ抗体を用いて ELISA を開発した。抗体は塩析, イオン交換クロマトグラフィーにて精製, 標識抗体は過ヨウ素酸法により peroxidase を標識した。測定法は次の如く行い, 各ステップ間に洗浄を行なった。① 抗 UTI 抗体をコーティング (5 Mg/ml), ② リン酸緩衝液-ウシアルブミン (1%), ③ 検体, 標準 UTI (0~1,000 ng/ml), ④ 標識抗体, ⑤  $H_2O_2$ , o-phenylenediamine。

この ELISA による正常ヒト血漿 ASTI 含有量は  $55.9 \pm 17.8 \mu\text{g/ml}$  ( $n=27$ ), 酸処理血漿では  $11.5 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$  であった。ASTI と同抗原性で酸に不安定なものが存在することが明らかとなった。組織抽出液, 各種体液中の ASTI 含有量は肝臓, 腎臓において比較的高く, 脾臓において低かった。特に脾液中においては検出不能であった。

### 36. 副腎皮質ホルモン合成に対する lyso PAF の抑制効果

広瀬妙子, 相川忠臣, 松本逸郎, 嶋田敏生, 田中由美 (長崎大, 医, 第一生理)

イス副腎をコラゲナーゼとトリプシンで処理し, 遊離副腎皮質細胞を得た。この系に platelet activating factor (PAF) を  $10^{-10} \sim 10^{-8} \text{ M}$  投与すると有意のコルチゾール合成促進がみられる。PAF の前駆体であり, 代謝産物でもある lyso PAF は  $10^{-11} \sim 10^{-8} \text{ M}$  の濃度で ACTH 100 pg/ml によるコルチゾールとコルチコステロンの合成促進を約 2 割程抑制した。また lyso PAF  $10^{-12} \sim 10^{-9} \text{ M}$  の濃度で PAF  $10^{-8} \text{ M}$  によるコルチゾールとコルチコステロンの合成促進を約 5 割程抑制した。PAF は主に好中球とマクロファージから遊離される炎症とアレルギーの重要なケミカルメディエーターである。PAF によるグルココルチコイド合成促進をきわめて低濃度の lyso PAF で抑制したことは PAF の作用機序の解明の手がかりになるだけでなく, 炎症とアレルギー時の副腎機能失調のメカニズムを明らかにし

ていく上で重要と思われる。

### 37. ニトロフェノール類による副腎髄質ホルモン放出機構—表面電位関与の可能性

山神和比己, 反町 勝, 西村茂人 (鹿児島大・医・第一生理)

ニトロフェノール誘導体には, 灌流ウサギ副腎から Ca 依存性にアドレナリンを放出させる作用があることをわれわれはすでに報告したが, その機構は不明のままである。0.1 mM DNP による分泌は, Ca 濃度に依存するが, 5 mM TNP による分泌量は, 0.5 mM Ca で最も多く, 2 mM Ca では減少した。2 mM Ca 存在下での DNP, TNP の刺激作用は共に高 K 脱分極下で著明に増強された。2 mM Ca 存在下では, DNP の作用は外液 Na 依存性を示し, NaCl を蔗糖置換した条件下でも反応は減弱したが, 0.1 mM Ca 存在下では逆に蔗糖置換下でのみ刺激作用は著しく増強された。しかし, TNP の作用は後者の条件下では増強されなかった。McLoughlin (1972) が人工膜で示した, DNP の表面電位増大作用が, ニトロフェノールによる分泌の少くとも一部に関与すると考えられた。分泌量を決める Ca 流入量は, 膜近傍の Ca 濃度とチャンネルの開閉数 (膜内電位勾配) の 2 因子に依存すると仮定すると, 低 Ca 下や低 Ca 蔗糖置換下では, ニトロフェノールによる膜負電荷密度の増加効果による表面電位の変化が大きくなり, したがって膜近傍の Ca 濃度の変化は, 外液 Ca 濃度の低下ほど著しくなく結果的に, 低 Ca 濃度のときでも Ca 流入量が増加すると考えられる。

### 38. ラット孤束核味覚ニューロンの口腔内温度刺激に対する応答

山下由朗, 小川 尚, 羽山富雄 (熊本大, 医, 第二生理)

口腔に味, 触, 温度刺激を加え, 麻酔ラット孤束核より, 味覚 (55%), 触 (30%), 温度 (15%) ニューロンを記録した。味覚ニューロンの約 70% は温度感受性を示し, 冷却 ( $40^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$  水) または加温 ( $20^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$  水) に対し一過性に応答し, 味覚の受容野にはほぼ一致して温度感受性の部位が存在した。ショ糖ベストニューロンは, ほとんど切歯口に受容野をもち, 加温に応ずる傾向があり, 高い比率で同側結腕周囲核へ投射した。鼓索神経で見られた塩酸応答と冷却応答との高い相関は, 孤束核ニューロンでは見られなかった。触ニューロンの半数は, 冷却に対し一過性に応答した。温

度ニューロンは冷却のみに応答し、一過性ならびに持続性放電を生じた。触、温度ニューロンのうち、結合腕周固核に投与するものは、それぞれ10%、0%で稀であった。

### 39. 温熱負荷によるラット胸管リンパの変動

山田誠二, 久保雅寛, 林田嘉朗 (産業医大, 産生態研, 応用生理)

温熱負荷によって、内臓系と四肢の皮膚・筋肉からのリンパ流の集合管である胸管リンパ流量にどのような変動がみられるかを定量的に解析する目的で、ラットを用いて実験を行った。胸管には横隔膜下でカニューレーションを行い、胸管リンパ液は15分ごとに採取し、リンパ流量は重量法で測定した。温熱負荷を持続的に加えて行くと体温の上昇とともに胸管リンパ流量が変動する現象がみられたので、結腸温を一定に保つように赤外線ランプの on-off で制御して、リンパ流量の変動を定量化したところ、体温上昇が1℃, 2℃, 3℃と上昇するごとに、リンパ流量が18%, 30%, 45%(負荷後2時間目から3時間目の平均値)と体温に依存して減少した。このうち体温を1℃上昇させたときの現象を検討した。結腸温1℃上昇により胸管リンパは減少するが有意ではない。しかし胸管に流入する所属リンパ流の再分布状況を以前に報告した所属リンパの解析法で計算してみると、皮膚からのリンパ流が13%増し、内臓系のリンパ流が6%減少した。このことより体温1℃の上昇によって胸管への所属リンパ流の再分布が生じていることが示唆された。

### 40. 暑熱順化ウサギの温熱負荷による耳介皮膚血管拡張について

藤原真理子, 大渡 伸, 小坂光男 (長崎大, 熱医研, 環境生理)

ウサギの耳介は、体温調節上きわめて重要な器官の一つである。6カ月間暑熱環境 (環境温30℃, 相対湿度60%) に連続暴露した暑熱順化ウサギと、同期間中性温域 (環境温25℃, 相対湿度60%) に連続暴露した対照群ウサギに、10.0℃から40.0℃の全身温熱負荷を加えると、両群の耳介皮膚血管の拡張および収縮が誘発される閾値温に差が見られたが、この差は、ソジウムベントバルビタールによる全身麻酔下や、節遮断薬であるヘキサメソニウム存在下では消失した。これにより、暑熱順化による生体の体温調節反応の修飾には、神経機構の関与があることを確認した。耳介皮膚

の交感神経作動性血管収縮神経は、その終末からノルアドレナリンを放出し、血管平滑筋の $\alpha$ リセプターに作用して収縮を起こしていることが知られている。同一温度条件下で、アドレナリンの $\alpha$ 受容体遮断薬の一つであるフェントラミンを静脈内に投与し、両群の耳介皮膚の温度上昇から耳介皮膚血管の拡張の程度を比較すると、いずれの濃度においても暑熱順化ウサギの血管拡張の方が、対照群のそれより小さいことがわかった。このことから、暑熱順化群の交感神経 vasoconstrictor の tone は、対照群よりも高いことが推測された。

### 41. 二相性発熱と Acute Phase Response (APR)

森本昭生, 渡辺達生, 村上 憲 (山口大, 医, 第二生理)

発熱時や炎症時にみられる血漿中の Fe, zn, Cu 濃度, 蛋白質濃度, ならびに白血球の変動を総称して急性相反応 (APR) と呼んでいる。近年これら APR は発熱と共に生体防衛反応に重要な役割を果たしていることがわかってきた。また APR は、発熱と同様に内因性発熱物質 (EP) が中枢性あるいは末梢性に作用して起こるものと解されている。今回は一相性発熱と二相性発熱にともなって出現してくる APR と、脳室内に投与した EP によって出現してくる APR の相違を比較検討した。血漿銅の上昇は、二相性発熱のときと、脳室内に EP を投与したときのみ認められる。血漿亜鉛の低下は、一相性発熱の8時間後に認められたが、脳室内に EP を投与すると24時間に認められた。二相性発熱では8時間後と24時間後に認められ、亜鉛濃度の変動は EP が末梢性と中枢性に作用して発現したものと解される。血漿鉄の低下、フィブリノーゲンの上昇、白血球数の増加はいずれの発熱においても同じ変動パターンを示し、EP 末梢性と中性に同時に作用しておこったものと解される。

### 42. 高血圧自然発症ラットの自律神経 Tone

土屋勝彦, 小坂光男, 太田 尚\*, 尾崎正若\* (長崎大, 熱医研, 環境生理・長崎大\*, 医, 第二薬理)

京都 Wistar ラット (WKY, 平均血圧 148 mmHg), 高血圧自然発症ラット (SHR 227 mmHg), 脳卒中易発症ラット (SHRSP, 277 mmHg) の3群 (各 N=4~6) で体温と自律神経の Tone について比較した。生後6~9ヶ月の雄性ラットをエーテル麻酔下で ECG 電極を装着後、小型ケージに収容して、半拘束・意識下

で実験した。90分の安静状態の後, atropine sulfate 1 mg/kg または propranolol hydrochloride 8 mg/kg 腹腔内注射後の心拍数 (HR) の変化量の intrinsic な HR に対する百分率として自律神経の Tone を算出した (Lin and Horvath, 1972)。

動物をセット後90分, 室温25℃での平均直腸温は WKY, SHR, SHRSP の順に  $37.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ,  $38.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ,  $37.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$ , 室温30℃では  $38.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ,  $38.8 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ,  $38.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$  であった。室温25℃での平均 HR (beats/min) は WKY, SHR, SHRSP の順に  $383 \pm 9$ ,  $372 \pm 7$ ,  $361 \pm 9$  であった。交感神経の Tone は 29.6%, 38.3%, 34.0%, 副交感神経の Tone は 15.2%, 19.4%, 15.9% と算出され, SHR では両自律神経の Tone は共に高い傾向を示した。室温30℃では3群とも安静時 HR は減少しかつ副交感神経の Tone は上昇し交感神経のそれは減少した。ラットなどの HR と酸素消費量は正の相関をもつ (Morhardt 等, 1971) ことから, 3群の中で SHR が体温および交感神経の Tone が最も高いことは, 両者の関連が深いことを示唆する。

#### 43. ラット視束前野ニューロンに対する温度, 浸透圧, 血圧入力的作用

古賀壽男, 堀 哲郎, 清原壽一, 中島敏博 (佐賀医科大学, 第一生理)

ラットの視束前部ニューロンの活動を記録し, この部の温度刺激に対する反応, 脱血や薬物投与による血圧変化に対する反応, 高張溶液投与 (肝門脈内, 第3脳室内, 内頸動脈内投与) に対する反応を観察し, 各反応の相互関係を調べた。血圧下降に対する主な反応は, 温ニューロンの活動促進 (53%), 冷ニューロンの活動抑制 (45%), 非温度ニューロンの無反応 (71%) であった。温度ニューロンのうち血圧変化に反応したものは63%であり, 浸透圧刺激に反応したものは66%であった。非温度ニューロンでは血圧変化と浸透圧刺激のいずれにも反応しないもののがもっとも多かった (57%)。温度, 血圧および浸透圧の3種の入力が収束するニューロンは視束前野ニューロンの13%あった。この結果から, 出血性ショック時にみられる体温の下降, 振戦が低血圧により抑制されることおよび脱水時に体温が上昇することなどの現象の少なくとも一部は, この POAH の温度ニューロンの活動変化を介して, 中枢性にも惹起されると想像される。このように, PO/AH の温度ニューロンは血圧変化や浸透圧などの非温熱性刺激にも良く反応することから, 異なっ

た体内調節系の間の中樞連関にも関与する可能性がある。

#### 44. 性行動を賦活するエストロゲン作用に対する脳内ペプチドの影響

久保勝知, 続 修二 (熊本大, 医, 遺伝研, 生体制御)

雌ラットの受容性行動はエストロゲン (E) 作用による賦活を不可欠とする。オピオイド神経系はこの E 作用発現と, 発情したラットの lordosis 反射活性とに異った影響を及ぼす。今回は視床下部の含有神経動態が性周期にともなって変化する substance-p (SP) と, オピオイド作用と相関関係がある CCK-8, CCK-4 について追究した。被験動物としての去勢雌ラットに E を処置し, 43時間後に progesterone 処置して5時間以降に雄ラットの mount 行動に対する受容行動反応をみる実験系で, ペプチドを E 処置時または行動テスト直前 (T時) に脳室内投与し, 生食水投与を対照としてその影響を検討した。受容行動の指標として lordosis 反応率 (LQ), lordosis 強度指数 (LS), solicitory 行動 (Sol) と抵抗行動発現の有無を解析した。結果を総合すると, SP と CCK-4 は E 時投与, T 時投与ともに LQ と Sol 発現を減少させて性受容性賦活 E 作用と受容行動反応をともに抑制したが, E 時 SP は LS を増強させて lordosis 反射反応性を促進した。一方, CCK-8 は E 時, T 時ともに LQ を高めたが Sol 発現を抑制し抵抗行動を高めた。両ペプチドともに E 作用発現機序と行動反射機構とに対する作用の相異がみられなかったが, lordosis 反射系と solicitory 機構との解離が認められた。

#### 45. 扁桃体内側核および視床下部腹内側核ニューロンの膜電位に対するエストロゲンの速効性作用

鍋倉淳一, 南 武嗣, 福田敦夫, 伊藤千登世, 大村裕 (九大, 医, 第一生理)

扁桃体内側核や視床下部腹内側核にはエストロゲンに対し高い親和性を有するニューロンが多く存在し同部へのエストロゲン投与により摂食や種々のホルモン分泌が変化することが知られている。最近ニューロン活動に対しエストロゲンの速効性作用が報告され蛋白合成系を介さない中枢作用の存在が示唆されるようになった。今回スライス法を用い雌ラットの扁桃体内側核および視床下部腹内側核ニューロンに対する  $17\beta$ -estradiol の速効性作用機序について検討した。扁桃

体内側核ニューロンは  $17\beta$ -estradiol に対しカリウム透過性増大をとまう過分極応答を示した。この反応は、 $17\beta$ -estradiol 濃度に依存して変化し Hill 係数は約 0.9 であった。この反応は蛋白合成阻害剤投与下においても観察された。視床下部腹内側核ニューロンは  $17\beta$ -estradiol に対しカリウム透過性の増加または減少をとまうそれぞれ過分極または脱分極を示すニューロン群が存在した。これらの反応は Isobutylmethylxanthin で増強され cyclic nucleotide を介するものであると推測される。さらに脱分極作用は borsholine 投与下で増強し cyclic AMP を介する作用であると推測される。

#### 46. Histamine $H_1$ 受容体拮抗剤による摂食誘発とその液性応答発現機構

深川光司, 坂田利家, 衛藤 宏, 大隅和喜, 藤本一真, 福岡正孝 (九州大, 医, 第一内科)

Histamine  $H_1$  受容体は、ラット脳内特に視床下部に多く存在している。その摂食行動における役割を解明するため、ラット第3脳室内に Histamine  $H_1$  受容体拮抗剤である chlorpheniramine maleate  $0.26\ \mu\text{mol}$  を午前11時に、無刺激、無麻酔下で投与した。投与開始後潜時  $34.1 \pm 1.7$  分に持続  $12.9 \pm 0.8$  分の飲水をともなわない摂食を誘発した。同量を静脈内に投与した群では、摂食は誘発されなかった。また、暗期直前の19時30分に  $0.26\ \mu\text{mol}$  第3脳室内に投与した群では、投与後飲水をともなう摂食が認められた。以上より、chlorpheniramine maleate は飲水とは無関係に中枢性に摂食を誘発することが判明した。次に、非給餌下の午前11時に chlorpheniramine maleate  $0.26\ \mu\text{mol}$  を第3脳室内に投与し、投与前、投与後10分、20分、40分の液性変化を検討した。投与後20分を peak とする高血糖、高遊離脂肪酸血症および低インスリン血症を認めたが両側副腎髄質摘除により、以上の変化は消失した。すなわち Histamine  $H_1$  受容体拮抗剤は中枢性に摂食を誘発し、副腎髄質から分泌されるカテコールミンを介して、高血糖、高遊離脂肪酸血症および低インスリン血症をおこすことが判明した。

#### 47. インターフェロン $\alpha$ と視床下部ニューロン

中島敏博, 栗山和文, 堀 哲郎, 清原壽一 (佐賀医大, 第一生理)

免疫系と脳神経系との相互干渉を明らかにする一環として、免疫調節物質である interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) の

視床前野・前視床下部 (PO/AH) 温度ニューロンに対する作用をラットの PO/AH スライス標本を用いて調べた。その結果 1) IFN $\alpha$  の作用の閾値は温度ニューロンではほとんど  $10^4$  Unit/ml 以下で、非温度ニューロンでは過半数がそれ以上であり、両ニューロン・グループ間に有意差があった ( $P < 0.05$ )。2) IFN $\alpha$ ,  $10^2 \sim 10^4$  Unit/ml 与えたときの PO/AH 温度ニューロンの反応の方向は、温ニューロンでは約7割が抑制、冷ニューロンではすべて抑制であった。3) 温ニューロンへサリチル酸ナトリウムを同時に投与すると、9例中8例で IFN $\alpha$  の効果はブロックされず、1例ではほんの少し減弱したのみであった。4) 無麻酔ラットの PO/AH へ IFN $\alpha$  を微量注入すると、低・中環境温では体温は下降し、高環境温では体温が上昇する poikilothermia が生じた。一方、IFN $\alpha$  を静注すると環境温とは関係なく発熱が起こった。以上の結果は、IFN $\alpha$  は systemic に与えた場合と異なり、視床下部へ直接投与したときの即時の急性反応としてプロスタグランジン類を介することなく、温・冷両ニューロンを抑制して poikilothermia をひき起こすことを示している。

#### 48. DOCA-食塩高血圧ラットの骨格筋 Na-K ポンプ抑制機構における視床下部の役割

片岡俊彦, 丸山 徹, 赤池紀扶, 大村 裕, 坂田利家\* (九大, 医, 第一生理・第一内科\*)

Deoxycorticosterone acetate (DOCA)-食塩高血圧ラットの下肢骨格筋は、ウバイン感受性 Na-K ポンプの抑制により細胞内  $\text{Na}^+$  が増加し、 $\text{K}^+$  が低下している。この抑制機構における視床下部の役割を調べるため、通常の方法 (DOCA,  $200\ \text{mg/kg}$  週1回皮下注および2%食塩水の飲水) により高血圧となったラットを用い、脛骨神経の切断および視床下部腹内側核 (VMH)、室傍核 (PVN) または第3脳室壁前腹側部 (AV3V) の電氣的破壊の前後で、ヒラメ筋 (SOL) および長趾伸筋 (EDL) の細胞内  $\text{Na}^+$  および  $\text{K}^+$  の濃度変化を調べた。遅筋である SOL では除神経および VMH 破壊により Na-K ポンプ活性は回復した。一方速筋である EDL では除神経でさらにポンプ活性は低下し VMH 破壊も同様の傾向を示した。PVN および AV3V の破壊でポンプ活性は回復した。以上の結果と K 欠乏のラットに関するこれまでの報告から、DOCA-食塩高血圧ラットにおける骨格筋 Na-K ポンプ活性の抑制機構には、主に SOL に対する VMH-交感神経

と EDL に対する PVN および AV3V に起因する体液性因子による二つが存在すると考えられた。

#### 49. 摂食行動を制御する新しい内因性物質

Plata-Salaman, C. R., 大村 裕, 坂田利家\*, 根本清次\*\* (九大, 医, 第一生理・第一内科\*・生理研, 高次液性調節\*\*)

摂食抑制作用をもつ内因性短鎖有機酸, 3, 4-dihydroxybutyric acid (2-deoxytetronic acid ; 2-DTA) は全身投与で効果がなく, リボソーム包埋することによって効果が出現することから脳血管関門を通過しにくい物質と考えられた。そこで 2-DTA から OH 基を除き, より脂溶性が強くなった 2-buten-4-olide (2-B4O) に注目し, その摂食行動に対する作用を検討した。12時間明暗周期で飼育し自由摂食および飲水条件下のウィスター系ラットに, 暗期の直前に 2-B4O または対照として生理食塩水を腹腔内, 経口および脳室内投与しその後の摂食量, 飲水量および行動量の変化を観察した。2-B4O を腹腔内 (30, 50, 75, 100 mg/kg), 経口 (50, 100, 300 mg/kg) または第 3 脳室内 (1.2, 2.5, 5.0  $\mu$ mol/rat) に投与すると暗期および一日摂食はともに投与量依存性に減少した。いずれの投与方法においても 1 日飲水量および行動量は対照群と差がなかったことから, 2-B4O は摂食行動に特異的に作用していると考えられた。最近 2-B4O がラットの血中に内在性物質として存在することが明らかになった。すなわち 2-DTA と 2-B4O は生体内において互いに移行しつつ存在し, 摂食を調節していると考えられる。

#### 50. 中心灰白質および背側縫線核刺激に対する視床下部外側野ニューロンの応答様式とその化学感受性

甲斐之尋, 西村博行, 片渕俊彦, 関 炳一, 清水宣明, 大村 裕 (九州大, 医, 第一生理)

視床下部外側野 (LHA) に存在し摂食行動に重要な役割を果たしているグルコース感受性ニューロン (GS) は, 痛み刺激に対して特異的に抑制される。中心灰白質 (CG) および背側縫線核 (DR) は LHA へ入力する上行性痛覚経路において中継核と考えられている。そこで麻酔下ラットを用い, CG および DR の電気刺激に対する LHA の応答様式と伝達物質の同定を神経生理学的に検討した。CG からは主に抑制性入力 (IP タイプ) が約 30%, DR からは抑制性入力 (ID タイプ) が約 60%, 興奮性入力 (ED タイプ) が約 30% 存在す

ることが明らかになった。IP タイプには GS ニューロンが多く, Tail piuch (TP) により特異的に抑制され, ナロキソンにより拮抗されることからオピエート系の関与が考えられた。ID タイプには GS ニューロンが多く, ED タイプには非感受性ニューロンが多かった。TP の伝達はセロトニンの拮抗剤で拮抗されないことから, セロトニン系は直接的には関与していないと考えられた。

#### 51. 胃の拡張によるラット視床下部バゾプレッシン分泌ニューロン活動の抑制反応

上田陽一, 河南 洋, 山下 博 (産業医大, 医, 第一生理)

ウレタン・ $\alpha$ -クロラロース麻酔下のラットを用いて下垂体後葉に投射する視床下部室傍核の相動性自発放電ニューロンと非相動性自発放電ニューロンの神経活動に及ぼす胃内バルーンの拡張の効果を調べた。相動性自発放電ニューロンでは約半数 (7/16個) で胃の拡張によってその神経活動が抑制され, 興奮反応を示したものはなかった。この抑制反応は左側頸部迷走神経幹を切断すると完全に消失した。また, 腹腔内バルーンの拡張によっては放電頻度に変化が見られなかった。一方, 非相動性自発放電ニューロンの大部分 (55/66個) は胃の拡張によって, 変化を示さなかった。相動性自発放電ニューロンはバゾプレッシン分泌ニューロンと対応し, 非相動性自発放電ニューロンにはオキシトシン分泌ニューロンが含まれていると考えられている。したがって, 上記の結果は, 胃の機械的受容器からの求心性シナプス入力が迷走神経を介して視床下部室傍核のバゾプレッシン分泌ニューロンの神経活動を選択的に抑制し, 飲水直後の“早期利尿”の発現に寄与していることを示唆している。

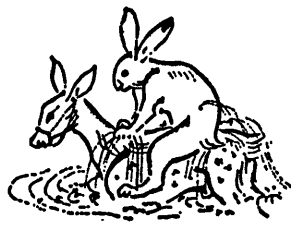
#### 52. 視床下部室傍核ニューロンに対するコルチゾルの効果

笠井聖仙, 大坂寿雅, 山下 博 (産業医大, 医, 第一生理)

ストレスによる下垂体前葉からの ACTH の分泌は視床下部室傍核に存在する CRF によって調節・支配されること, また CRF 産生細胞の存在部位にグルココルチコイドの受容体が多数存在することが報告されている。しかしながら, グロココルチコイドが室傍核 CRF 細胞に直接働いて negative-feed back の働きをしているかどうかを調べた実験はなされていない。わ

れわれはウレタン麻醉ラットおよび脳スライス標本を用いて、視床下部室傍核ニューロンに対するコルチゾルの効果を調べたような結果を得た。(1) 正中隆起の電気刺激により逆行性活動電位を示すニューロンは、コルチゾル ( $10^{-4}$  M) の電気泳動的投与により約45% (10/22) が、経静脈投与により約40% (4/11) が興奮した。(2) 脳スライス標本では、コルチゾル  $10^{-2}$  M で、調べた5個すべて  $3 \times 10^{-3}$  M では約40%

(6/14) が興奮し、 $10^{-4}$  M ではすべて無反応であった。しかし、ノルアドレナリンによる興奮を  $10^{-5}$  M の濃度で抑えられることがわかった。このことにより高濃度で見られた興奮性反応は薬理学的な効果である可能性が考えられ、生体内においては、negative-feedback は、ノルアドレナリン系を介して働いている可能性が考えられる。



[大会案内]

第64回日本生理学会大会(62年4月1日～4月3日)の準備状況について

第64回日本生理学会大会は、現在予稿集の校正中で、予定通り準備が進行中です。前回の常任幹事会の報告以来、多少の演題に関する変更がありました。主要行事につきお知らせ致します。

1. 総演題数：814題

このうち、口演624題が9会場で、ポスター190題が展示されます。

2. 生理・薬理合同シンポジウム(4月1日)

1) 循環：refresher course

(14:00～17:00)

生理学会A会場(西千葉キャンパス)

2) 神経ペプチドの生理と薬理

(14:00～17:00)

生理学会J会場(西千葉キャンパス)

3) 呼吸調節の薬理と生理

(9:30～12:30)

薬理学会M4会場(亥鼻キャンパス)

4) シナプスの発生と再生

(9:30～12:30)

薬理学会C1会場(千葉県文化会館)

この合同シンポジウムは生理学会と薬理学会の会員の相互が自由に出席できます。

3. 教育シンポジウム

(4月1日, 16:15～18:15)

生理学教育の中で「死」をどのように捉えるか。

生理学会H会場(西千葉キャンパス)

4. グループディナーには次の13の申込みがありました。グループ名、開催日、連絡人(所属、電話番号)の順に記します。

1) 第9回生理学コンピューター研究会

3月31日, 酒田英夫

(都神経研, 0423-25-3881, ext. 4200)

2) 脊髄グループ

4月2日, 中島祥夫

(千葉大, 0472-22-7171, ext. 2071)

3) 第14回環境生理, 体温調節ディナー

4月2日, 入来正躬

(山梨医大, 0552-73-1111, ext. 2240)

4) 呼吸, 循環合同グループ

4月2日, 循環関係: 岡井 治

(杏林大, 0426-91-0011, ext. 134)

呼吸関係: 榊原吉一

(千葉大, 0472-22-7171, ext. 2084)

5) 第10回細胞と分子生理の集い・上皮膜研究合同グループ

4月2日, 会沢勝夫

(東京医大, 03-351-6141, ext. 323)

6) 痛みの生理を考える会

4月2日, 相川貞男

(北里大, 0427-78-8311, 直通)

7) 筋肉研究者グループ

4月2日, 馬詰良樹, 栗原 敏

(慈恵医大, 03-433-1111, ext. 2216, 2220)

8) 聴覚グループ

4月2日, 柳沢慧二

(鶴見大, 045-581-1001, ext. 473)

9) シナプトロジストの会

4月1日, 川合述史

(都神経研, 0423-25-3881, ext. 4216)

10) 睡眠生理グループ

4月2日, 奥平進之

(東邦大, 03-762-4151, ext. 2336)

11) 神経系の発生と分化グループ

4月2日, 高松 研

(慶応大, 03-353-1211, ext. 2613)

12) 視覚グループ

金子章道

(生理研, 0564-54-1111, ext. 841)

13) 視床下部・辺縁系・下垂体グループ

有田 順

(横浜市大, 045-231-2081, ext. 230, 231)

多数のご参会をお待ちしています。

当番幹事 本間三郎・本田良行

## 〔会 報〕

## 日本生理学会昭和61年度第2回常任幹事会議事録

日 時：昭和61年12月12日(金) 午後2時～5時30分

会 場：学士会分館

出席者：加藤正道，広重 力，田崎京二，新島 旭，本郷利憲，本間三郎，三浦光彦，伊藤正男，酒井敏夫，島津 浩，竹内 昭，塚田裕三，古河太郎，星 猛，入沢 宏，富田忠雄，永坂鉄夫，久野 宗，中馬一郎，中山昭雄，藤本 守，岡田博匡，中山 沃，石河延貞，西彰五郎，本田良行（次回当番幹事），望月政司（日本生理学教室史・下巻 編集委員会委員長）

欠席者：西山明德，菊地録二，江橋節郎，御手洗玄洋，大村 裕  
議 長：伊藤正男

## 報 告

1. 庶務報告(伊藤庶務幹事)：会員につき昭和61年1月より11月の期間 入会224名，退会123名，会員総数3,450（一般会員3,183，評議員1,062，準会員238，特別会員26，名誉会員3）であることが報告された。本年逝去された特別会員福田篤郎，朝比奈一男，藤森聞一の3氏，および大原孝吉元常任幹事に対する追悼の辞が述べられた。本年文化勲章を受章された名取礼二特別会員，紫綬褒章を受章された塚田裕三常任幹事に対するお祝いの辞が述べられた。

昭和62年度文部省科学研究費審査委員候補者を10月13日日本学術会議に推薦した。日産学術研究助成に志賀 健，小野武年の2氏を推薦した。

重力生理学 IUPS コミッショソ主催の国際シンポジウム(61年11月)の開催状況が報告された。第1回生体生理工学シンポジウム(61年11月)日本マイクログラフィティ応用学会第2回学術講演会(61年10月)，第10回人間一熱環境シンポジウム記念大会(61年12月)からの協賛要請が報告され了承された。

2. 会計報告(星会計幹事)：昭和61年1月～11月末日までの会計中間報告がなされ了承された。61年タイ国バンコックで開催された第1回アジア太平洋地区生理学会議参加費用として国際交流基金より2,000米ドル支出の予定であったが，参加者から学会に寄付するとの申出があったので国際交流基金に入金する旨報告され了承された。

3. 日本生理学雑誌編集報告(酒井編集幹事)：日本生理学雑誌48巻の編集と発行状況の説明がなされ，編集委員による投稿規定の改訂について検討中である旨，報告された。1956(昭和31)年以降の生理学関係出版物に関する調査を61年12月末日締切で各生理学教室

に依頼した旨報告された。

各教室，研究機関の61年論文表題集は62年4月末日締切で例年通り依頼される。

4. J. J. P. 編集委員会報告(星委員長)：J. J. P. 論文投稿，審査の状況について報告された。Short Communication, Technical Note の刷上り頁数を4頁より5頁に，図表は2枚以内から4枚以内に改訂された。情報サービス団体より発表論文の抄録利用申込みの際は当面刊行センターの承認のみで処理する。円高によって刊行センターの運営状況がきびしく，文部省補助金の増額を申請している旨報告された。

5. 教育委員会報告(中馬委員長)：日本生理学雑誌49巻に，「生理学教育委員会のあゆみ」を掲載する予定である。「生理学実習書」第2版3刷1,000部が増刷された。第64回日本生理学会大会における教育シンポジウムの内容について報告された。

6. 選挙管理委員会報告(竹内委員長)：61年10月13日開票された昭和62年度文部省科研費審査委員候補者の選挙の結果は次の通りである。第一段審査委員候補者，生理学一般；中馬一郎，星 猛，神経筋肉生理学；酒井敏夫，島津 浩，本郷利憲，環境生理学；黒島晨汎，小坂光男，森本武利，第二段審査委員候補者；伊藤正男，大村 裕（何れも50音順）

7. 生理学教室史編集委員会報告(望月委員長)：新設の医科大学，医学部，研究所，歯科等の生理学講座150機関のリストを委員会で作成し，61年12月20日締切で執筆の依頼を行った旨報告された。

8. 日本学術会議第7部生理科学研究連絡委員会報告(本間研連委員長)：バンクーバーにおける第30回IUPS 代議員会(61年7月13日)で分担金について審議され，その結果に基づいて日本学術会議に分担金の増額

を申請している。62年2月研連主催のシンポジウムが名古屋大学環境医学研究所で開催されるが、生理科学に関連する研連主催の会合に今後学会の資金的援助が望ましい旨述べられた。研連の委員数が新制度になって、14名から12名に減った旨報告された。

9. 国際生理科学連合報告(伊藤 IUPS 理事)1986年(61年7月)バンクーバーの第30回 IUPS 総会に於て第31回総会ヘルシンキに続く1992年第32回 IUPS 総会はイギリスのバーミンガムで開催されることに決定した。昭和61年9月ベルンで開催された ICSU 総会に出席し総務委員会の委員に選出され、Free Circulation Committee の委員に加えられた。わが国のビザ発行が Free Circulation の原則にもとるとして、次回 ICSU 総会の誘致が危ぶまれている。

News in Physiological Sciences の編集メンバーである星幹事から昭和61年発刊になったが日本でも多数の方に購読してほしいこと。関連する原稿の依頼についての協力が要請された。

10. 第64回(昭和62年)日本生理学会の概要について(本田当番幹事):演題申込 815 題, 口演発表 624 題, ポスター発表191題, 1,458人の参加申込があった旨述べられ、特別企画である薬理学会とのジョイントシンポジウムが将来にむけてのインフォメーションの交換の場になるよう期待する旨報告された。

11. 第65回(昭和63年)日本生理学会大会の準備状況について(藤本幹事):昭和63年4月4日~6日、和歌山大学キャンパスで開催の予定である。特別記念講演、シンポジウム、モーニングレクチャー等計画している旨報告された。

12. 第22回(昭和62年)日本医学会分科会長会議について(本間幹事):昭和62年4月1日~9日迄開催されるが、学術講演会は4月4日~6日の3日間行われる旨報告された。

13. その他(星幹事):1986年11月、タイ国バンコックで開催された第1回アジア太平洋地区生理学会会議(AOPS)の参加人数は280名、主な参加国はタイ、インド、日本、オーストラリア、日本からの参加数は30名、学会からは、伊藤、星、入沢、中馬、中山の5幹事が参加した。第2回 AOPS の会議は1990年インドのニューデリーで開催される。AOPS と IUPS との関

係について議論する為の委員会が設置されることになった。

## 議 題

1. 前回議事録の承認:「報告11, 1987年には8,170ドル」を「1987年には8,160ドル」に、「議題10, 第65回の大会を岡山大学医学部で」を「第66回大会を岡山大学で」に訂正、承認された。

2. 特別会員について:市岡正道, 井上 章, 銭場武彦, 内菌耕二, 山田 守, 西田 勇の六氏の推薦書が提出された。本郷, 久野, 入沢, 岡田, 中山(沃)各幹事の推薦の辞が述べられ、次回の評議員会、総会に推薦を提案することとなった。推薦書の形式について審議された。

3. 日本生理学雑誌投稿規定について:次回常任幹事会迄に編集委員会で検討を重ねた上、施行されることになった。

4. J. J. P. 編集委員半数改選:下記分野の委員が任期満了の為、常任幹事によるはじめの選挙が行われた。編集委員候補者の開票結果は次の通りである。

興奮膜生理:竹内 昭, 西 彰五郎, 渡辺 昭  
分子・細胞生理:菅野義信, 曾我美 勝, 亘 弘  
感覚生理:金子章道, 田崎京二, 村田計一  
循環生理:入内島十郎, 熊田 衛, 二宮石雄  
環境生理:中山昭雄, 永坂鉄夫, 堀 哲郎  
(50音順)

5. 選挙管理委員会改選:投票の結果、竹内 昭幹事が委員長に選出され、次点の本郷利憲幹事に副委員長をお願いすることとなった。62年1月に常任幹事および J. J. P. 編集委員(半数)の評議員による選挙が行われる。

6. 科学研究費審査委員候補者の選出手続について:常任幹事によるはじめの選挙を9月初旬に行い、評議員による選挙に余裕をもってあたることが承認された。

7. 第66回(昭和64年)日本生理学会大会は岡山大学で開催されることが正式に承認された。

8. その他:入沢 宏幹事より IUPS 総会への対応のため、日本生理学会の組織に年令的な縦割構造をもっと導入すべきであるとの発言があり討議された。

## 【お知らせ】

## 第15回生体組織への酸素供給に関する国際学会 (ISOTT) 開催のご案内

本学会は酸素の需要と供給およびその微視的機序の研究に焦点を合せ、1969年にシンポジウム形式で開始され、以後、欧・米で交互に開催されてきました。通算第15回目が、はじめて欧・米を離れ日本で開催されることとなりました。是非御参加いただきたく御案内申し上げます。

会 長：望月政司(山形大医学部教授)

副会長：C. R. ホーニッヒ  
(ロチェスター大医学部教授)

場 所：北海道大学学術交流会館

日 時：昭和62年7月22日(水)～24日(金)

参加費：3万円

出 版：発表された研究論文は編集委員の添削を経て、Plenum Press 社から写真印刷による単行本として出版されます。添削の都合と年度内の出版を目指して原稿提出期限は6月20日と致します。第一著者には一冊贈呈されます。

発表形式：一般発表は原則としてポスターとします。予定されるセッションは以下のとおりです。

- (1) 器官組織への酸素輸送の微視的機序
- (2) 正常・疾患状態および麻酔科領域での酸素輸送と呼吸生理
- (3) 血流による酸素運搬
- (4) 組織への酸素輸送に関連するその他の諸問題
- (5) 組織の酸素ならびに関連する物質および反応の新しい研究法

他に講演とシンポジウムを予定しております。

演題ならびに抄録提出期限：昭和62年4月15日

連絡先：〒060 札幌市北区北12条西6丁目

北海道大学応用電気研究所

第15回 ISOTT 組織委員会事務局

小山富康

## 事務局から

昭和61年度(1986年)論文表題集の原稿〆切り日は、昭和62年4月30日厳守といたします。おくれないうちに、よろしく願いいたします。

日本生理学会日生誌編集委員会

## 日本生理学会会費払込みのお願い

昭和62年度会費7,000円をお払込み頂きたくお願いいたします。本会の年度は1月～12月です。前年会費未納の方はまとめてご納入下さい。振替用紙は48巻12号に添付してあります。図書館、研究所等団体の62年度購読料は9,500円です。なおJJP購読料の払込みは窓口が日本学会事務センターです。お間違いのないよう、お願いいたします。

## 日 本 生 理 学 会

〒113 東京都文京区本郷 3-30-10 布施ビル

電話 (03) 815-1624

振替口座東京 3-86430

### 【編集後記】

昭和62年を迎え、日本生理学会雑誌も第49巻の発行に足を踏み入れました。年末、年始という多忙な時期の校正を経ての発行は、毎年関係する者にとっての一大行事ともいえます。小山富康、荒磯恒久両先生の総説原稿は、師走の吹雪の中を郵便局に駆けこんでの投函であったと聴いています。御苦勞様でした。お礼を申し上げます。竹田定生様外の原著も長い時間がかかりましたが、善意ある御厚情の査読の結果、掲載という実りが得られました。生理学談話会の抄録は、より早く会員の皆様にお届けするという主旨で、東京談話

会、中国・四国地方会、並びに西日本生理学会の抄録集を一度に掲載致しました。これだけの抄録を匆匆の間に完璧を期しての校正は、業務の流れに微妙に影響するので関係者をハラハラさせます。これも無事に乗り越えました。

第1号は、学会機関誌としての役割で、いろいろの情報を盛り込んだため、少々の遅れとは云い難い程の発行となって、会員各位には大変ご迷惑をかけてしまいました。

厳寒の候皆様の御健康を祈念しています。

(酒井敏夫)

### 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      |
| 黒島農汎(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)  | 村上恵(中・四国) |
| 堀哲郎(九州)   |          |           |



# 日 本 生 理 学 会 会 則

(昭和61年4月3日改定)

1. 本会は日本生理学会と称する。
2. 本会は生理学の進歩発展をはかることを目的とする。
3. 本会は毎年1回大会を開いて会員の業績を発表討議し、総会および評議員会を開いて会務を評議する。大会の開催は前もって全会員に通知し演題を募集する。なお会員は各所在地において適宜地方会をつくり、業績を発表討議することができる。
4. 本会は会員の原著、大会および地方会の講演抄録を発表するため邦文機関誌の日本生理学雑誌を発行し、欧文の The Japanese Journal of Physiology を編集する。
5. 会員は、本会の趣旨に賛成する同学者で評議員の紹介あるものに限る。会員は年額7,000円の会費を負担し、学会および機関誌に業績を発表することができる。また日本生理学雑誌の頒布を受ける。

学校、図書館、研究所等の団体は準会員として年額9,500円の購読料を前納し、会誌の頒布のみを受ける。

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

名誉会員は、本会に多大の貢献のあった外国人で、評議員から推薦され総会の賛同によって定められる。名誉会員の会費は免除される。

6. 本会の役員には評議員、常任幹事、当番幹事がある。
7. 評議員は本会の中核となる会員であって、評議員の推薦により選考委員会を経て評議員会に附議して決定される。

評議員会は毎年大会の際開催され本会に必要な事項を評議する。

評議員会は地区別に定数の常任幹事を選出し、日常および緊急の会務を委嘱する。

8. 常任幹事の中に庶務・会計・編集等幹事をおく。
9. 当番幹事は大会の開催を引受けた評議員であって、大会の一切の事務を行なう、大会終了後次回当番幹事に事務引継を行なって任期を終わる、この任期中は常任幹事会の一員に加わる。当番幹事は大会開催中常任幹事会・評議員会および総会を招集しこ

れを司会する。

10. 常任幹事会は必要に応じて各種の専門委員会を設け委員を委嘱することがある。必要に応じその委員は常任幹事会に出席し専門事項の審議に参加する。
11. 本会の会計年度は毎年1月に始まり12月に終わる。
12. 本会の事務報告は総会および日本生理学雑誌に発表する。
13. 本会の事務所は東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル(4階)内におく。
14. 本会則を変更するには評議員会の決議を経て総会の承認を得なければならない。

## 附 則

### ＜常任幹事に関する事項＞

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

| 幹事の選出区分            | 定員 (計30名) |
|--------------------|-----------|
| 北海道地区              | 2名        |
| 東北地区               | 2名        |
| 関東地区 (新潟を含む・東京を除く) | 4名        |
| 東京地区               | 8名        |
| 中部地区               | 5名        |
| 近畿地区               | 4名        |
| 中国四国地区             | 2名        |
| 九州地区               | 3名        |

## 内 規

- 1) 評議員選考基準：多年本会員として在籍し相当の生理科学の業績発表があり、満5年以上の研究歴があるもので本会評議員の推薦がなければならない。
- 2) 評議員は The Japanese Journal of Physiology を購読するものとする。
- 3) 会費滞納の会員は会員の資格が自然消滅する。
- 4) 庶務幹事は必要な場合に限り日本生理学会代表と称することができる。
- 5) 常任幹事会で選ばれた2名の監事が本会の会計を

監査する。

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

7) 文部省科学研究費補助金審査委員候補者の選出方

法は別に定める。

8) 臨時会費として 3,500 円 を納めたものは, 当該年度のみ, 本会の主催する大会および地方会に会員と連名で業績を発表することができる。

# 日本生理学雑誌投稿規定

昭和45年6月制定  
昭和49年8月1日改訂  
昭和58年1月1日改訂

本会の会員は誰でも本誌に投稿することができますが、下記の規定にしたがって下さい。原稿の採否は編集会議で決定します。

## I. 原 著

A. A4判 (21×29cm) の400字詰原稿用紙を用いて書き、別にコピーを一部つけます。

長さに制限はありません。印刷に要する費用はすべて自己負担とします。

(組代、凸版代、紙代、印刷代、別刷代など)

なお、短報、総説についても原著の場合と同様印刷費用は自己負担となります。

B. 表紙(原稿第1枚目)の上半には表題、欄外見出し、著者名、所属およびその所在地、国際十進分類(UDC、日本語版:国際十進分類法、日本ドクメンテーション協会、1967参照)などを書き、下半には原稿の枚数、図表の数、別刷請求部数、編集者への希望などを書きこみます。

C. 英文の摘要(表題、著者名、所属および200語以内の抄録からなる)をダブルスペースでタイプしてつけます。これは2部(1部はコピー)必要です。

D. 本文とくにローマ字などではできるだけ読み易く書き、イタリック指定をしたいところはアンダーラインをしてその下にイタリックと書きます。動物名などは原則として片カナを用います。単位および単位記号はなるべく国際単位系(本誌28巻, 141頁, 1967参照)によって下さい。

E. 図表の説明は Fig. 1, Table 1 など英文で書きます。本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定しておきます。

F. 項目分けは I, II, ……さらに A, B, ……さらに 1, 2, ……さらに a, b, ……というように分けて下さい。

G. 文献表の作り方

1. 本文中に引用文献の著者名を書きこみ、その右肩に番号をつけます。3人以上連名の場合は“たち”または“et al.”を用います。

例1: 高木たち<sup>3)</sup>によれば……

2: Hodgkin & Huxley<sup>1)</sup>によれば……

2. 末尾文献表は著者名のABC順に整理し、本文中の番号と照合します。著者名は et al. と略さず全員を掲げます。

3. 雑誌は著者名(西暦年数)表題、雑誌名、巻、頁(始-終)の順に記します。

例1: 藤本 守, 宮尾賢爾(1969)電磁流量計の応用による腎血行調節機転の研究. 日本生理誌 31, 65-75

例2: Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. & Katz, B. (1952) Measurements of current voltage relations in the membrane of giant axon of Loligo. J Physiol. 116, 424-448  
イタリック

4. 単行本は著者または編者名(西暦年数)書名、版数、章名、発行所、その所在地、引用頁の順に記します。論文集などの場合は雑誌に準じますが、雑誌名のところに上記単行本の項が入ります。

例1: Conway, E. J. (1957) Microdiffusion analysis and volumetric error, 1st Ed., Carbon monoxide, Cresby Lockwood, London, 326-330

2: Scher, A. M. (1965) Electrical correlates of the cardiac cycle. In: Ruch, T. C. & Patton, H. D., Physiology and Biophysics, 19th Ed., Chap. 30, Saunders, Philadelphia, 365-599

5. 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献およびその引用頁を明らかにし、“より引用”と明記します。

6. 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い、決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術書出版会)または Index Medicus によって下さい。これらにないものについては国際標準化機構のとり決め ISO R4 (ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省大学学術局編, 東京電機大学出版局, 39-42頁参照)に従って下さい。

## II. 短 報

速報や研究方法、教育法などの原稿は大略原著規定に準じます。尚、掲載料は著者負担となります(原著の規定A項参照)。

A. 和文短報

1. 刷り上り2頁以内とします。400字詰原稿用紙約8枚です。

2. 図表は2個以内です。

3. 表紙をつけ、表題、著者名、所属を和文と英文の両方記入します。

#### B. 英文短報

1. 刷り上り2頁以内とします。ダブルスペースでタイプ用紙約4枚です。コピーを1部つけて下さい。

2. 図表は2個以内です。

3. 表紙をつけ、表題は英文で、著者名、所属は和文と英文と両方記入します（原著の規定B参照）。

4. 文献表はスペースの関係で表題名を省略することができます（原著の規定G参照）。

5. 和文要旨をつけて下さい。

### Ⅲ. 総説、解説、資料、その他

A. 400字詰原稿用紙40枚以内を希望します。掲載料は著者負担となります（原著の規定A項参照）。専門外の人にもわかるように注意して下さい。

B. 図表の数は原稿4枚に1個以内です。

C. 原著の規定B～Gに準じます。ただし図表の説明は和文とし、コピーおよび英文摘要をつける必要はありません。その代り表紙の表題、著者名、所属などは英文もつけて下さい。

### Ⅳ. 抄録または講演要旨

A. 原則としてその集会の幹事の定める規定に従って下さい。

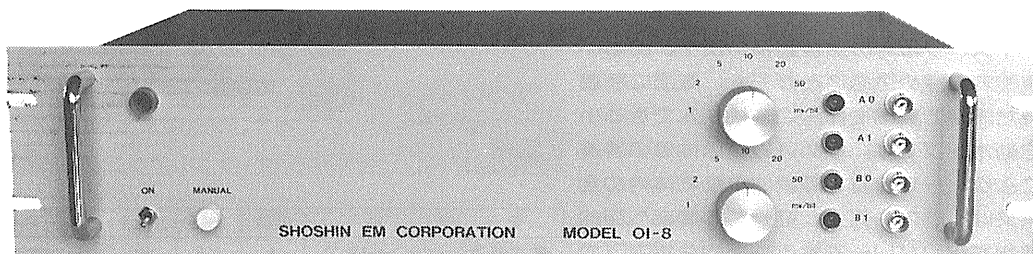
B. 抄録は通常、表題、著者名、所属、本文を含めて400字詰原稿用紙1.5枚（600字）以内（図表は不可）です。欧文抄録（大会のみ）は、本文200語以内とします。

C. 講演要旨は通常400字詰原稿用紙10枚以内、図表4個以内です。但し印刷費を頂くことがあります。

### Ⅴ. その他

集会などの内容紹介、海外だより、ニュース、討論、意見、書評、随筆など生理学または生理学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎します。すべて図表、写真などを含めて400字詰原稿用紙5枚以内にまとめて下さい。但し、採否は編集委員会にお任せ下さい。

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

¥298,000

既生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

NEW

- ・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。  
(ハンドヘルドコンピューターでも可)

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 - 1 2 3 1 代表  
FAX. (0564) 54 - 3 2 0 7

# alzet<sup>®</sup> ミニ浸透圧ポンプ

alzet<sup>®</sup> 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 ( $\mu\text{el/hr at } 37^\circ\text{C}$ ) | 1       | 0.5  | 10   | 5    | 2.5  |
| リザーバー容量 ( $\mu\text{el}$ )                      | 200     | 200  | 2000 | 2000 | 2000 |
| サイズ                                             | 長さ (cm) | 3.0  | 3.0  | 5.1  | 5.1  |
|                                                 | 直径 (cm) | 0.7  | 0.7  | 1.4  | 1.4  |
| 総容量 (m $\text{el}$ )                            | 1.0     | 1.0  | 6.5  | 6.5  | 6.5  |
| 重さ (g)                                          | 1.1     | 1.1  | 5.1  | 5.1  | 5.1  |

日本総代理店

**Muromachi**

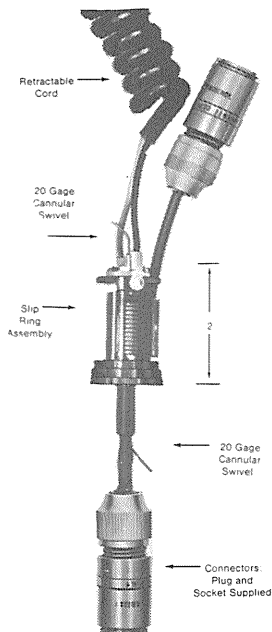
**室町機械株式会社**

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

FOR SMALL ANIMAL ELECTROPHYSIOLOGY



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、リージョン作成、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:  $1\mu\text{A} \sim 1\text{A/ring}$   
電圧:  $1\mu\text{V} \sim 115\text{V/ring}$   
絶縁抵抗:  $500\text{M}\Omega$ 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)

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



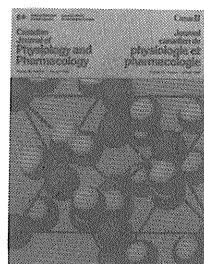
National Research  
Council Canada

# 国立カナダ研究所 発行 ライフサイエンス学術誌のご案内。

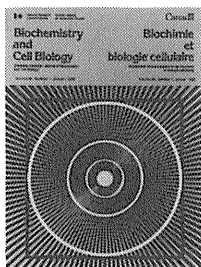
各誌とも著者及び主題索引付

## Canadian Journal of Physiology and Pharmacology

本誌は生理学、薬学、栄養学、毒物学の全局面に関するオリジナルな研究報告を英語又は仏語で掲載しています。本誌はカナダ生理学会、カナダ薬物学会、カナダ栄養科学学会、カナダ毒物学会と関係をもっています。



年間購読料 月刊 個人 ¥17,100/年 図書館・法人 ¥46,200/年



## Biochemistry and Cell Biology

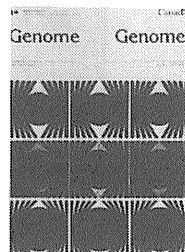
本誌は一般生化学及び細胞生物学に関する指導的な国際誌であり、その読者は70カ国以上に及んでいます。

年間購読料 月刊 個人 ¥10,800/年 図書館・法人 ¥31,300/年

## Genome (formerly: Canadian Journal of Genetics and Cytology)

本誌は応用及び基礎遺伝学と細胞学の論文を掲載しています。基礎研究論文には分子遺伝学、混系遺伝学、突然変異遺伝学、染色体構造及び習性の分野を扱っています。

年間購読料 隔月刊 個人 ¥7,920/年 図書館・法人 ¥25,700/年



■その他 医・薬・農・工・理科学及び情報工学分野における権威ある学術誌が国立カナダ研究所より発行され高く評価されています。  
カタログ、見本誌御請求下さい。

■1987年「円」価格は、版元の都合で変更されることがありますので、予めご了承下さい。

■ご注文・お問い合わせは直接本社「マーケティング部」までお願いいたします。■カタログご請求下さい。

## ユサコ株式会社

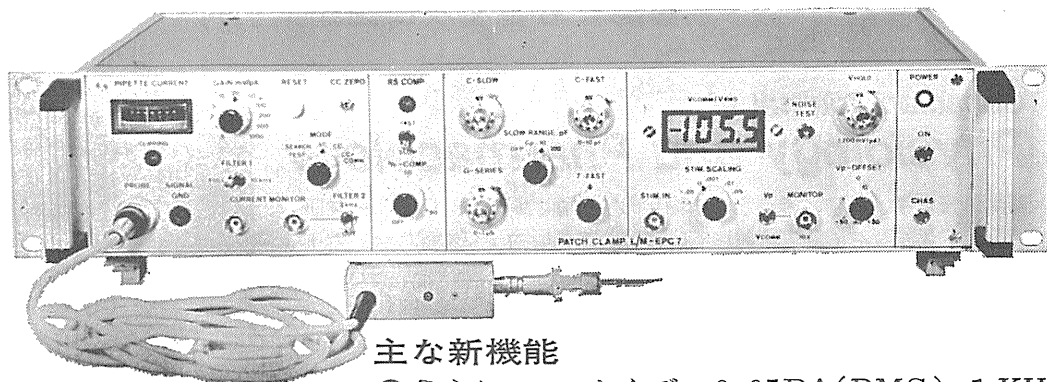
日本総代理店  
**USACO**

本社 ☎105 東京都港区新橋1丁目13番12号 堤ビル ☎東京(03)502-6471(代表)  
大阪 ☎530 大阪市北区堂島1丁目2番2号 日昭ビル ☎大阪(06)344-6624(代表)  
名古屋 ☎461 名古屋市中区栄3丁目63番地 ☎名古屋(052)931-2601(代表)  
筑波 ☎300 土浦市富士崎1丁目7番21号 和光ビル ☎土浦(0298)23-1773(代表)

**新製品** F.J.Sigworth・E. Neherのオリジナル

西独リスト社

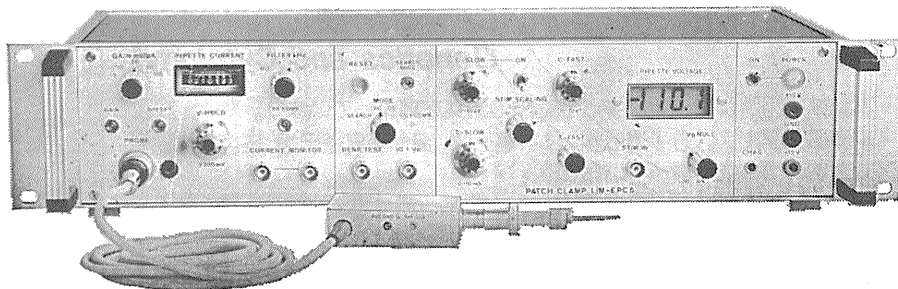
# パッチクランプシステム EPC-7



## 主な新機能

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

姉妹機 EPC-5型



東日本地区発売元

(Physio-Tech)

株式会社 **フィジオテック**

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

西日本地区発売元



WORLD MEDICAL CO., LTD.

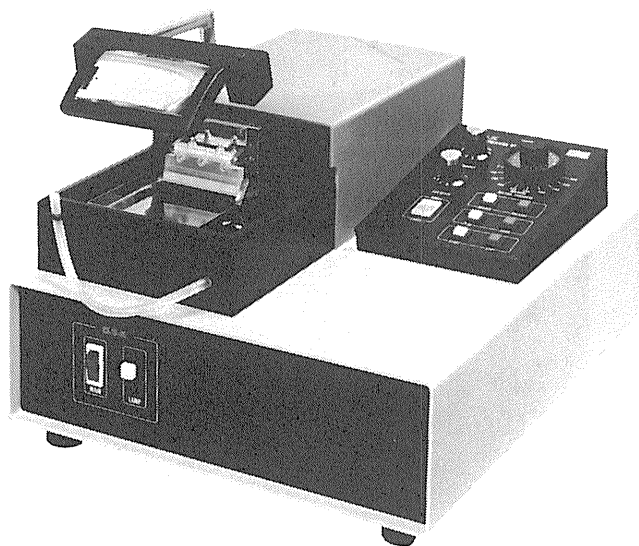
株式会社 **ワールド・メデカル**

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

# D.S.K

## 新鮮脳のスライス作製に!

Automatic



未凍結切片作製装置

## マイクロスライサー MICROSLICER

### DTK-3000W

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

#### 【特 長】

- ラットはもちろんネコ・サル of 全脳までも貼付可能なワイドな試料台(70 $\times$ 70mm)。
- 新鮮脳で約50 $\mu$ m、固定(ホルマリン・グルタル等)組織で10 $\mu$ 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 $\mu$ 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

936μS

スピードが、グラフワークが、  
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

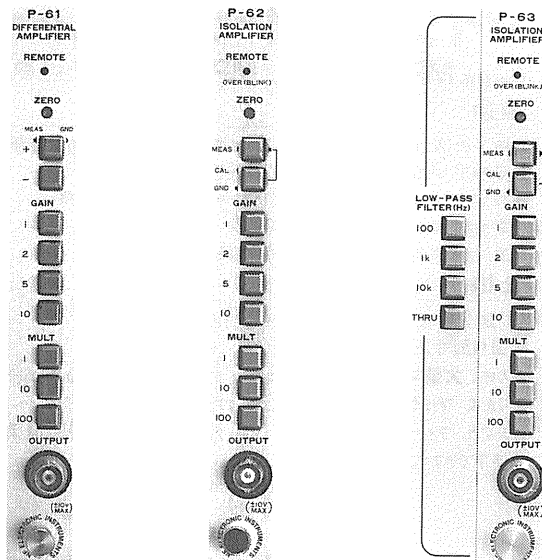
## シグナルプロセッサ 7T18

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)



MS-500シリーズは、計測の自動化・省力化をシステムで援助します。

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

ピックアップ!

## AMPLIFIERS

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

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

# エヌエフ

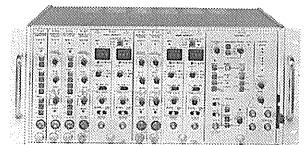
株式会社エヌエフ回路設計ブロック

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

いつでも、ニーズにぴったりシステムです。

マルチチャネルの計測システム

MS-500シリーズ



は、

# 至適温度で生体組織の顕微鏡観察が容易。

顕微鏡用透明加温板

新発売

## マイクロウォーム・プレート<sup>®</sup>

倒立顕微鏡用 MP-10 | 普通顕微鏡用 MP-30 | 特許出願中

### 用途

- 精子の活力検査や卵子の補集 ● 薬剤感受性試験時の定置観察
- 受精卵や組織の細胞培養等の観察
- 非定型抗体の抗原抗体反応や好中球の儀足の観察
- 寄生虫およびアメーバなどの観察
- 生体電流測定と観察(特別仕様品)

### 仕様

設定温度 25℃、33～43℃ (1℃可変)

加温板面寸法 84×106mm

この他、大型マイクロウォームプレート、加温板面寸法170×255mmもあります。マイクロプレート(96穴)が4枚載ります。保温カバーケースを付けますと、ウォーター・バスやインキュベーターの代りとして、免疫血清反応に使用できます。

## KITAZATO

製造・株式会社 北里サプライ

本社 ● 東京都北区東十条3-3-1-219  
本社営業部 ● 静岡県富士宮市舟久保町12-6 〒418  
Tel. 0544(27)8831 Fax. 0544(27)6060

### 安定した一定温度の透明加温板！

マイクロウォーム・プレート<sup>®</sup> (Microwarm Plate) は、透明なガラス板の面全体が発熱体で温度むらのない均一な表面温度を示します。コントローラで表面温度を自動制御しますので、至適温度で長時間の観察等ができる画期的な万能型顕微鏡用透明加温板です。

● ご注文は貴研究室のお取引業者を通し、お申込みください。 ● ご不明な点は本社営業部にお問合せください。  
● 仕様変更等の試作品のお問い合わせやお申込みは営業部宛にご相談ください。

全国 医学・薬学・化学・雑誌広告取扱

本誌 広告 取扱

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

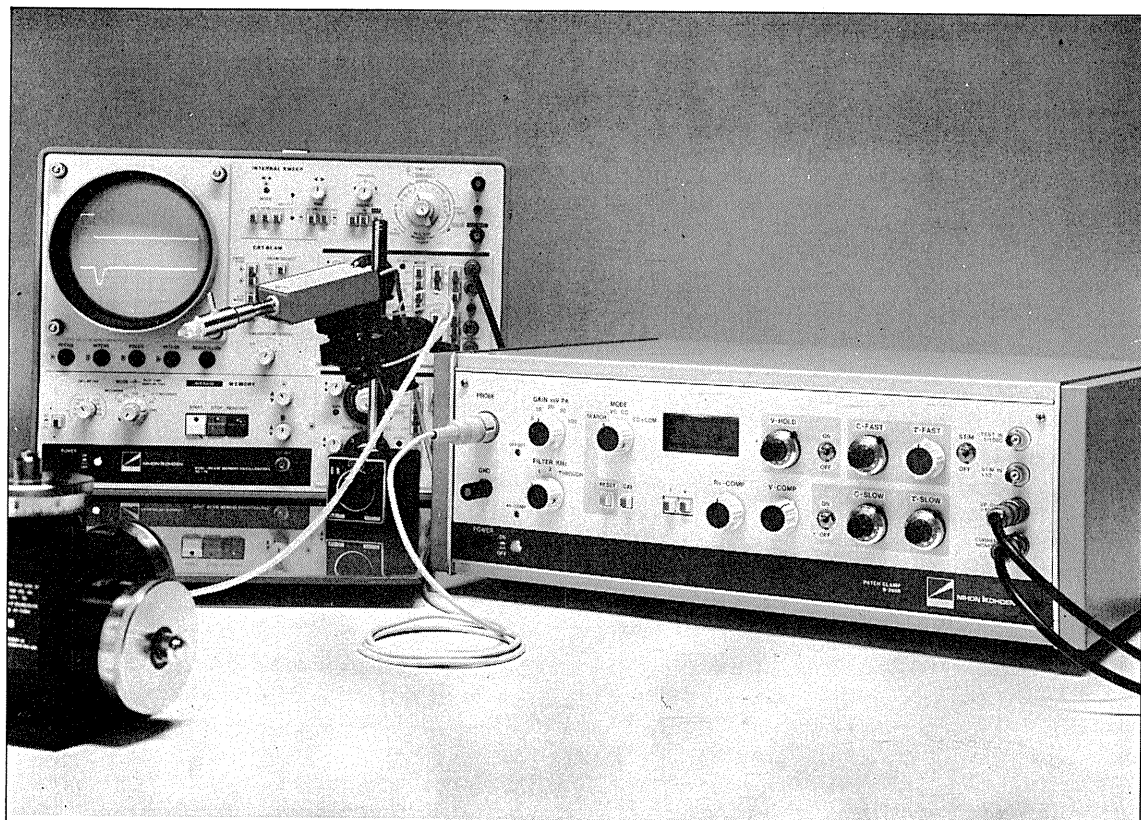
広告代理店

## 日本医学広告社



101

東京都千代田区神田駿河台2丁目9番地  
電話 (292) 6961 (代表)



# パッチクランプ法にこの一台!

## New パッチクランプ用増幅器 S-3666

### 〈特長〉

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

〔定価 40万円〕

エレクトロニクスで病魔に挑戦する



**日本光電**

本装置の外観・仕様は改善のため、お断りなく変更することがあります。予めご了承ください。

東京都新宿区西落合1-31-4 ☎03(953)1181

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 49, No. 1 (1987)

# Review

ARAI, S. and KOYAMA, T. : Fluidity and lipid dynamics biomembrane from a  
 fluorescence depolarization study..... 1

# Original

TAKEDA, S. KATO, Y. and KIKAWADA, R. : Effects of parathyroid hormone on the  
 cardiovascular system .....12

昭和六十一年十二月二十日印刷

編集  
 兼  
 行人

酒井敏夫

印刷  
 所

三浦経夫  
 山形県鶴岡市山王町一四二四  
 鶴岡印刷株式会社

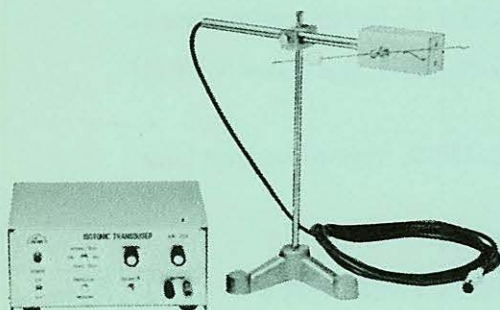
発行  
 所

日本生理学会  
 東京都文京区本郷三三〇一〇  
 布地ビル四階

定振電  
 替替話  
 価東八  
 京一  
 三  
 七  
 八  
 六  
 四  
 三  
 〇  
 〇  
 〇

## 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)<br>(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<br>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