

第51回西日本生理学会

日 時：平成12年11月10日（金）～11日（土）

場 所：産業医科大学ラマツィーニホール

当番幹事：産業医科大学第二生理学 白木啓三

産業医科大学応用生理学 林田嘉朗

平成12年11月10日（金）午後1時から翌11日（土）の午後1時まで産業医科大学ラマツィーニホールにおいて第51回西日本生理学会が開催されました。本年は産業医科大学が当番校で、第一生理学、第二生理学、応用生理学の三講座が協同して、事務局の任にあたりました。今回はたまたま、他の生理学関連学会と開催日が重なった為に参加者は例年よりやや少ない80名でしたが、一般演題34題の発表があり、活発な討論が行われました。地方会の意義は研究分野にこだわらず、参加者が一堂に会して研究発表・討論を行うことにありますので、本年は例年の地方会とは異なり一会場で行いました。近年、研究はますます細分化されておりますが、分野の異なった他の研究室の研究内容を知ることによって新しい研究の視点や発想が生まれる可能性があり、また親睦を深める良い機会でもありました。このようなコンセプトのもとに行われた今回の会議は言わば、地方会の原点に戻ったと参加者の皆さんから好評を得ました。

今回は琉球大学医学部生理学教室が当番となり開催される予定です。

1. 高気圧環境（4絶対気圧）でのアドレナリン受容器の感受性

山内克哉，鳥居理子，遠藤 豊，佐川寿栄子，筒井由香，山口仁士*，毛利元彦*，白木啓三（産業医大医学部第2生理，*海洋科学技術センター）

高気圧環境で交感神経活動が低下することは以前の研究で観察されている。血中のノルエピネフリン濃度が低下しているため、アドレナリン受容器の感受性が上昇していることが考えられ、今回高気圧環境においてアドレナリン受容器の感受性の変化を検討する目的で、各アドレナリン受容器のアゴニストを生理的範囲内で注入し生理機能を測定した。健康男子7名に、大気圧と高気圧環境（7日間）でphenylephrine（PE），isoproterenol（Iso）を3段階で投与した。PE，Iso注入において心拍，血圧の反応性は大気圧と高気圧環境で差をみとめなかった。PE注入において、高気圧環境における前腕血管抵抗（FVR）は変化が増大し、 α_1 アドレナリン受容器の反応性は増大する傾向がみられた。Iso注入における心拍の反応性は両環境で差がなく、 α_2 アドレナリン受容器反応性に差はみられないと結論した。FVRの変化は高気圧環境で抑制されており、 α_2 アドレナリン受容器の反応性は抑制された。高気圧環境では、大気圧環境と比較して、末梢血管がより収縮する傾向がみられた。

2. 正弦波状運動負荷に対する手背部と手掌部の皮膚血管応答

山崎文夫（産業医科大学産業保健学部臨床病態学）

有毛部の皮膚血管は能動的血管拡張神経によって支配されるが、無毛部の皮膚血管にはその神経支配がないことが報告されている。動的運動中の皮膚血管反応が有毛部と無毛部とで異なるか否かを検討するために、正弦波状運動に対する手背部，手掌部および前腕部の皮膚血管コンダクタンス（CVC）の振幅応答と位相応答を比較した。健康な成人9名が環境温25℃，相対湿度60%の環境条件下で、最高酸素摂取量の35%に相当する一定強度の自転車運動を20分間行った後に、正弦波状運動を40分間行った。正弦波状運動の周期は4分であり、その負荷は最高酸素摂取量の10%から60%の範囲で変化させた。皮膚血流量はレーザードップラー血流計によって連続的に測定し、CVCは皮膚血流量と平均血圧の比率から算出した。安静および運動中、手背部と前腕部のCVCは手掌部のそれより有意に小さかった。正弦波状運動中の手掌部CVCの振幅応答は手背部および前腕部に比べて3倍および46倍それぞれ大きかった。手背部および前腕部のCVCの位相遅れ時間は手掌部より有意に短かった。これらの結果から、動的運動中の有毛部の皮膚血流量は無毛部に比べて運動強度の変化に対する反応が小さく、かつ増加反応が速やかであることが示唆された。これらの差異はその皮膚血管が能動的

管拡張神経によって支配されているか否かに部分的に起因していると推測された。

3. 下半身陰圧負荷時の循環応答に及ぼす head-down neck flexion の影響

佐川寿栄子, 山内克哉, 筒井由香, 遠藤 豊, 白木啓三 (産業医科大学 第二生理学)

ヒトに頸部前傾刺激 (Head-down neck flexion, HDNF) を与えると耳石の位置にずれが生じ, 前庭機能を介して筋交感神経活動が増加することが報告されており, HDNF は baroreceptors への unloading stress に対する循環系の応答を修飾する可能性がある。これを確かめるために 10 名の健康男子に 1) NDNF, 2) 下半身陰圧負荷 (LBNP, - 20, - 30, - 40, - 50 mmHg), 3) LBNP + HDNF の 3 種類の負荷を与え, 心臓血管系の応答を検討した。その結果, HDNF 負荷により, 前腕血管抵抗の増加と血圧の上昇がみられたが ($p < 0.05$), 心拍数は変化しなかった。LBNP + HDNF 負荷は LBNP 単独負荷に比べ, 心拍数及び前腕血管抵抗の増加反応が大きく ($p < 0.05$), 血圧の低下が抑制された ($p < 0.05$)。しかし, LBNP に伴う下肢容積の増加量や心拍出量の低下量は, LBNP + HDNF 負荷と LBNP 単独負荷との間で差を認めなかった。以上の結果から, 1) HDNF は LBNP 負荷による central hypovolemic stress 時に血圧低下を軽減する, 2) この血圧低下の軽減は, NDNF が末梢血管の収縮反応を増大させる為が生じると結果した。

4. 高齢者の下半身陰圧負荷時の心拍の動脈内反射感受性

筒井由香, 山崎文夫*, 山内克哉, 遠藤 豊, 佐川寿栄子, 白木啓三 (産業医科大学・第二生理学, *臨床病態)

心拍の動脈圧反射機能に及ぼす中心血流量減少 (Central hypovolemia) の影響を, 高齢者と若年者で比較検討した。Central hypovolemic stress は下半身陰圧 (Lower body negative pressure: LBNP) 法を用いて段階的 (0 から - 60 mmHg) に負荷を増加した。心拍の動脈圧反射感受性は, 収縮期血圧と R-R 間隔が 3 心周期以上, 連続的に増加もしくは減少した時の両者の関係の勾配から評価した (Sequence 法)。安静時では, 高齢者の収縮期血圧の変化に対する心拍の応答は若年者より有意に低かった ($p < 0.05$)。LBNP の増加に伴って若年者では収縮期血圧の変化に対する心拍の応答は段階的に低下した ($p < 0.05$) が, 高齢者ではほとんど変化がみられなかった。高齢者の心拍の動脈圧反射感受性は, 若年者に比較して低く, hypovolemic stress に対する反応が抑制されていると結論した。

5. 活性型ビタミン D₃ は *in vivo* において, 骨直接的に骨吸収を抑制する

藤山 薫, 相川忠臣 (長崎大学医学部生理学第一)

in vitro (細胞培養系), *ex vivo* (器官培養系) の実験系では, 活性型ビタミン D₃ (D₃) は骨吸収を促進することが観察されるが, ヒトに薬理量を投与した場合にはむしろ骨吸収は抑制されることが知られている。このような差違は *in vivo* においては, D₃ による副甲状腺ホルモン (PTH) の抑制が生じ, 間接的に骨吸収が抑制されるためと考えられてきた。今回, 我々は腸管カルシウム吸収促進作用が極めて弱い D₃ アナログ oxacalcitriol (OCT) を, 高骨代謝回転型骨減少症モデル (卵巣摘除) ラットに投与。DXA (dual energy X-ray absorptiometry) 法による骨量の検討および非脱灰骨標本による骨形態計測などを行った。OCT は明らかな高カルシウム血症を生じない用量域で PTH 分泌を副甲状腺摘除レベルにまで抑制した後も, 用量依存性に骨吸収を抑制し, 卵巣後の骨減少を強く抑制した。今回の検討により, D₃ は *in vivo* において骨直接的に骨吸収を抑制, 全般骨代謝回転の低下と, 正バランスの骨代謝回転をもたらさしめる事が強く示唆された。

6. Poly I : C による感染疲労の解析

片淵俊彦, 近藤哲哉, 堀 哲郎 (九州大院・医・統合生理)

脳内のサイトカインは, 炎症性, および非炎症性ストレス時に産生され, 中枢神経系に作用して自律神経や内分泌系, 摂食, 睡眠, 体温調節などに大きな影響を与える。一方, 疲労は, 様々なストレスによって誘導, 重症化, あるいは慢性化される。疲労は, 運動疲労, 精神疲労, 環境疲労, および免疫学的 (感染) 疲労に分類することができるが, これらはストレスの分類法でもあり, 従ってストレスと疲労とは, 表裏一体をなすものであり, 脳内のサイトカインはこれらを結び, キーワードになると考えられる。

ラットを暑熱暴露 (33℃, 1 時間) すると, 視床下部において, IL-1 mRNA は低下したが, 視索前野, 室傍核および腹内側核において IFN- γ mRNA が著明に増加した。ところが, 33℃, 1 時間の暑熱暴露を 5 日間連続して加えても, ホームケージ内の回転かごの回転数による自発行動量はむしろ増加したことから, 暑熱暴露のみでは疲労は発現せず, おそらくストレスに対する代償としての活動量増加があったと考えられた。そこで, 2 重鎖 RNA である Poly I : C の投与による感染疲労について検討したところ, Poly I : C の腹腔内投与 (1 mg/kg) で当日夜間の自発行動量は, それまでの約 30% に減少し, その後 7 日目でも 50 ~ 70% まで低下した。疲労の発現や持続と脳内サ

イトカインとの関連について考察した。

7. Neuromedin Uの中樞作用について

花田礼子¹，吉松博信¹，中里雅光²，村上 昇³，松倉茂²，坂田利家¹（¹大分医科大学第1内科，²宮崎医科大学第3内科，³宮崎大学農学部獣医学科家畜生理）

（目的）Neuromedin U（NMU）は1985年に南野らによりブタの脊髄より単離されたneuropeptideで消化管や中枢神経系に広く分布し，強い平滑筋収縮作用を持つことが報告されている。最近，NMUに対する2つの受容体が同定された。NMU1受容体は末梢組織に広く分布し，NMU2受容体は脳の特異的な領域にのみ発現していることが解明した。今回，私たちはNMUの脳内でのメカニズムについて検討した。

（方法）10週齢雄性wistarラットの側脳室にカニューレ挿入術を施行，回復後暗記直前にそれぞれ生食，NMU1nmol，NMU5nmolを脳室内投与し12時間後の摂食量を解析した。次に8時間絶食後の2時間摂食量を同様群で解析した。さらにpre-immune serum IgGとanti NMU IgGを暗期直前に脳室内投与し12時間後の摂食量を解析した。

（結果）NMU投与群では生食前に比べ暗期摂食量は有意に減少した。（NMU1nmol：31%，NMU5nmol：67%減少）絶食後の摂食量についてはNMU群は生食群の半分にも満たなかった。pre-immune serum IgGとanti NMU IgGの投与では，anti NMU IgG群の摂食量が1.2倍に増加していた。

（総括）NMUの中樞作用の1つとして摂食抑制作用が考えられた。

8. Inhibition of purified snake venom myolytic factor by phospholipase A2 inhibitor

Wilker R. Filho, Keita Anai, Masahiko Sugiki, Etsuo Yoshida and Masugi Maruyama (Department of physiology, Miyazaki Medical College)

We investigated the inhibition of the myolytic action of Mulgotoxin, a myotoxin from the Australian snake *Pseudechis australis*, by a synthetic phospholipase inhibitor, *para*-Bromophenacil Bromide (p-BPB).

Mulgotoxin was treated by incubation with p-BPB for 15 hrs at 37°C. The phospholipase activity was tested using egg yolk as substrate and no activity was detected. Native and p-BPB treated toxin (40 µg), as well as control solution (100mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.7mM EDTA, ethanol 20%) were injected i.m. in mice. Three hrs after injection

blood was collected (through cardiac puncture) and muscle tissue from the injection site was obtained.

To detect rhabdomyolysis, CPK and LDH activity in the serum was determined. In the native toxin group, the CPK (5818 ± 2612U/ml) and the LDH activity (1512 ± 347U/ml) were considerably increased. The histological analysis showed hyalinated muscle cells, intense neutrophil infiltration and necrosis. In the p-BPB treated toxin group, the CPK (159 ± 53U/ml) and the LDH (485 ± 48U/ml) did not increase comparing to the control group (232 ± 58 and 550 ± 93U/ml respectively). Histology showed normal transversal striation in the muscle cells and no necrosis but showed a moderate neutrophil infiltration and some crumpled fibres.

It was strongly suggested that the inhibition of the PLA₂ activity abolished the myolytic property of mulgotoxin.

9. ラット腹腔内肥満細胞のVEGFは，培養血管内皮細胞のIgE FE-3透過性を亢進させる

仲宗根敏幸^{1,2}，中村真理子¹，北川永子¹，花城和彦¹，小杉忠誠¹（¹琉球大学医学部生理学第一講座，²同歯科口腔外科）

【目的】肥満細胞由来のVEGFが血管新生や血管透過性の亢進に関与している。しかしながら循環血中IgEの血管外組織への移行に肥満細胞が関与しているという報告はない。そこで，本研究では，肥満細胞が直接的にIgEの培養血管内皮細胞透過性を亢進させるか否かを検討した。

【方法】Dual chamber systemを用いて下槽内にラット腹腔内肥満細胞を浮遊させ，上槽内にIgE FE-3を添加後，高感度IgE-capture ELISA法を用いてIgEの定量を行い，IgEの透過係数を算出した。次に，肥満細胞培養上清をpolyclonal anti-human VEGF₁₆₅抗体を用いてWestern blotを行った。さらに，確立したELISA法を用いて，lower chamber内のVEGF量を測定し，VEGF量と培養血管内皮細胞のIgE透過性の関係を調べた。

【結果】肥満細胞存在下では培養血管内皮細胞を介したIgE透過性の亢進が見られた。また，Western blotではpolyclonal anti-human VEGF₁₆₅抗体と反応するbandが認められた。さらに，肥満細胞存在下で，lower chamber内のVEGF量は，有意な増加が認められ，その際，培養血管内皮細胞を介したIgE透過性も有意な亢進が認められた。

【結論】ラット腹腔内肥満細胞由来VEGFがIgEの培養血管内皮細胞透過性亢進に関与していると考えられた。

10. FE-3細胞のFc RI chain cDNA塩基配列の決定

島田誠二, 渡慶次賀博, 花城和彦, 中村真理子, 小杉忠誠 (琉球大学医学部生理学第一講座)

【目的】FE-3細胞は, DNPを用いて感作したラットの脾細胞とマウスミエローマ細胞とを融合した細胞である。これまでの研究結果から, FE-3細胞の産生するIgE FE-3の産生抑制は, IgE FE-3がFE-3細胞表面のIgE receptorを介して抑制するものと推察した。そこでその抑制メカニズムを明らかにするために本研究では, FE-3細胞にFc RI receptorが存在するかをmRNAレベルで検討した。

【方法】FE-3細胞よりtotal RNAを抽出し, Fc RI chain特異的primerを用いてRT-PCR及びnested PCRを行った。検出されたcDNAの塩基配列をDideoxy法により決定し, ラット及びマウスのそれと比較した。

【結果】FE-3細胞由来のcDNAの塩基配列を決定し, DDBJで相同性検索した結果, ラットのFc RI chain cDNA配列に比してマウスのそれとの類似性が高かった。本研究によってFE-3細胞にはマウス由来のFc RI chain mRNAの存在が判明した。

【結論】FE-3細胞には, IgE CH3, CH4とFc RI chain両方のmRNAの存在が明かとなった。FE-3細胞が産生するIgEは, Fc RI receptorを介するsignalと運動してその産生を調節していると考えられる。IgEとFc RI receptor mRNAの同一細胞内発現様式の解明は, IgE産生調節抑制機序解明の一助になると考えられる。

11. 電子伝達フラビン蛋白の再構成におけるアデニンヌクレオチドの影響

佐藤恭介, 二科安三, 志賀 潔 (熊本大・医・一生理)
嫌気性細菌 *Megasphaera elsdenii* の電子伝達フラビン蛋白は一分子当たり二分子の補酵素FADを結合する。この二つのFADの各々がどの様に機能分担しているかは興味のあるところであるが, これまで, この二つのFADの機能を区別することはできていなかった。

今回, アポ蛋白とFADの結合反応を調べたところ, ATPやADPの非存在下ではFADは二分子結合するが, 高濃度のATPやADPの共存下では, FADが一分子しか結合しない事を見いだした。FADが部分構造としてADPを持っている事から考えて, 片方のFAD結合部位にATPやADPが競争的に結合しているものと考えられる。この結果から, 少なくとも二つのFAD結合部位が異なる構造をしていることが言える。また, この現象を利用してFADを一分子だけ結合した蛋白の調製も可能であり, 今後の研究の発展に寄与するものと思われる。

12. “ブラウン運動と筋の張力発生”筋の力学的特性を規定する定数

緒方道彦 (九州大学健康科学センター)

X線解析による弛緩時の骨格筋でS1は激しく揺らぐ (10^{-7} sec)。前回, 筋のForce-velocity特性におけるHillの2定数は に集約できるとしたが, 単一筋繊維のActin filament数は 10^{10} 以上, CB数はさらに膨大なので, 統計力学的な考察を参照することにした。その結果, $\tau = h^2/k_B T$ (τ : パネ定数, h : 粒子拡散速度 * 1msec, k_B : Boltzman 常数, T : 絶対温度) となり, Force-velocity関係は, $V = e^{-x} - e^{-x/P_m}$, ($V = v_i/v_m$, $P_m = h$, $0 < x < 1$) となった。自由度1のLangevanの式に, 微粒子 (S1?) を球形 (半径 r) 近似し蛋白のパネ弾性率 (τ), 水の粘性 (η) の数値を代入すると, 時定数は 10^{-11} 秒であり, 生理学的には瞬時に動的平衡が成立する。微粒子の変位は外部負荷に比例し, その位置で細胞構造を維持しながら短縮する。本来ブラウン運動に方向性はないがcytoskeletal tensionはActin, Connectinなどに認識されCBの結合が非対称性を生じさせる。WilkieのForce-velocity dataの場合, 微粒子半径6.5nmとすると, $\tau = 3.26$, 素子の V_m 7.84 μ /s, P_m 1.56pNであった。

13. マウス初期受精卵に優位に存在するCl⁻電流の性質

園田桃代*, 岡部幸司, 岡本富士雄, 井上善仁*, 瓦林達比古* (福岡歯科大学・口腔生理, *福岡大学・医学部・産婦人科)

最近, 体外受精を主とする生殖医療技術は飛躍的に進歩しているが, 受精卵のイオン動態に関する基礎的な情報は非常に少ない。そこで, マウス初期受精卵の膜電位・膜電流をWhole-cell patch clamp法を用い検討した。受精卵としては受精後のマウス1細胞期胚を酸性タイロードまたはプロテアーゼ処理にて透明帯を除去し実験に用いた。まず, current clamp modeにおいて, 1細胞期胚の静止電位は平均 - 24mVであった。一方, voltage clamp modeでは外向き整流性電流が優位に存在していた。この外向き整流性電流には, TEA・4AP等のK⁺チャンネルブロッカーや細胞内Cs⁺により抑制されるK⁺電流成分は少なく, DIDS・PPB等のCl⁻チャンネルブロッカーに感受性のCl⁻電流が半分近くを占めていた。次に, このCl⁻電流の静止電位への関与を検討したが, 細胞外液中のK⁺・Na⁺・Cl⁻濃度をそれぞれ変化させると, 特にCl⁻濃度に依存して膜電位が変化することが分かった。以上のことより, 受精後のマウス1細胞期胚には外向き整流性Cl⁻電流が優位に存在しており, この電流は受精卵の静止電位を形成および維持する主要なイオン電流であると考えられた。

14. 骨細胞への機械的刺激はCLC-3チャンネルを活性化 する

岡部幸司, 岡本富士雄, 鍛冶屋 浩, 都築 尊¹, 宮内
章光², 副田博之(福岡歯科大学・口腔生理,¹補綴学,²国
立兵庫中央病院)

骨細胞が骨への機械的刺激に反応するメカノセンサーで
あることが明らかとなってきたが, その受容体および情報
伝達経路に関しては不明である. そこで, 機械的刺激によ
る膜イオン輸送系への情報伝達を解明する目的で,
Whole-cell patch clamp 法を用い, 機械的刺激によるイ
オンチャンネル調節機構への関与を検討した. 実験には新生児
ラット頭蓋骨より採集した骨細胞を用い, 機械的刺激には
外液の低浸透圧溶液刺激により生じる細胞膜伸展作用を用
いた. 低浸透圧刺激により細胞膨張と同期して外向整流性
Cl⁻電流が活性化された. このCl⁻電流はDIDS・NPPB
感受性で, 陰イオン透過比はI⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > Glu
conate⁻でありCLC-3の性質に類似していた. 次に, CLC
の抗体染色によりチャンネル発現を検討した結果, 骨細胞は
CLC-3抗体陽性を示したが, CLC-2抗体にも染色度は低い
が陽性であった. 更に, RT-PCR法によりCLCのmRNA
の発現を検討した結果, CLC-3とCLC-2の双方のmRNA
を有していたが, CLC-3のメッセージが強く発現してい
ることが分かった. 以上のことより, ラット骨細胞では低浸
透圧刺激による膜伸展作用によりCLC-3 typeのCl⁻チャ
ネルが活性化され, 生理的条件下では細胞内からのCl⁻放
出が促進される調節機構が働くことが明らかとなった.

15. 心室筋細胞のクロライド依存性容積調節機構

山本信太郎, 塩谷孝夫, 頼原嗣尚(佐賀医科大学生理学
講座)

心筋細胞には, 虚血性変化や浸透圧変化に対し細胞容積
を調節する機能が報告されている. この容積調節機能にお
ける陽イオン-Cl共輸送体(Na-K-2Cl共輸送体, Na-Cl共
輸送体, K-Cl共輸送体)の関与は十分に検討されていな
い.

今回モルモット心室筋細胞に陽イオン-Cl共輸送体の阻
害剤を投与し, 観察される細胞容積の変化を測定して, 陽
イオン-Cl共輸送体の細胞容積調節への関与を調べた. 細
胞容積の定量にはNIH-imageを利用したビデオ画像解析
を用いた.

タイロード液で灌流した心筋細胞にBumetanide(10 μ
M)を投与し, 内向きイオン輸送を行うNa-K-2Cl共輸送
体を阻害すると, 細胞容積の減少(2%:15分後)が認め
られた. さらに, タイロード液からNa⁺またはCl⁻を除去
した条件下では, Bumetanide依存性の細胞容積変化は認

められなかった.

また, 同様に内向きイオン輸送を行うNa-Cl共輸送体を
Chlorothiazide(1mM)やMetolazone(100 μM)で阻害
した場合にも, 細胞容積の減少(2%および2.5%:15分
後)が認められた. 一方, 外向きにイオンを輸送するK-
Cl共輸送体を[(dihydroindroindenyl)oxy]alkanoic
acid(DIOA, 100 μM)の投与により阻害したところ, 細
胞容積は有意に増加した(10%:10分後).

以上の結果から, 心筋細胞において陽イオン-Cl共輸送
体が細胞容積の調節に関与することが示唆された.

16. 自然発症高血圧ratにおけるshear stressによる NO産生能についての検討

原田裕治, 鈴鹿博史, 秋根 麻, 林田嘉朗(産業医科学
大学応用生理)

自然発症高血圧rat(SHR-SP/1zm;以下SHR群)にお
けるshear stressによる一酸化窒素(NO)の産生能につ
いて検討した.NOは高血圧発症前の4週齢, 発症後の16
週齢時に, ラットの後肢灌流系において電極法を用いて直
接測定した.shear stressはnorepinephrineによる血管収
縮によって誘導し, 灌流圧の変化として同時にモニターし
た. また, 4週齢から16週齢まで4週毎に24時間蓄尿の
NO代謝産物量(Nox)も定量した.

結果: SHR群の尿中Nox排泄量は, 高血圧発症前から
正常対照rat(WKY/1zm;以下WKY群)より有意に低
値で, さらに, 加齢とともに減少した.Nox排泄量は,
各々の群において4週齢時より16週齢時には, 有意に低
値であった. 後肢灌流系において, WKY群のNO産生量
は, shear stressの増大に伴い直線的に増加し, 有意な相
関関係が認められた. 一方, SHR群では, 高血圧発症前
から, shear stressとNO産生量の間有意な相関関係は
認められなかった. 以上の結果から, 自然発症高血圧rat
においては, 高血圧発症前から発症後に至るまでNO産生
の低下があり, これにはshear stressに対する反応性の機
能的異常が関与していることが示唆された.

17. 高張食塩水の視床下部室傍核局所投与による血圧, 心拍数増加反応に対する一酸化窒素の関与

金 清華, 渡辺正一, 國武孝人, 河南 洋(宮崎医科大学
第一生理)

我々は覚醒ラットにおいてin vivo microdialysis法によ
る高張食塩水の視床下部室傍核(PVN)の局所灌流は血
圧上昇, 心拍数増加とともにPVN領域の一酸化窒素(NO)
代謝産物の細胞外濃度の増加をもたらすことを既に報告し
た. 今回, この中枢内食塩負荷による心血管反応にNO系

が関わっているかどうかを検証するためにマイクロダイアリシスプローブを介してNOのドナーであるSIN-1 (3-morpholinosydnomine) のPVN局所灌流を行い、血圧と心拍数に対する効果を調べた。SIN-1 (20mM) のPVN局所灌流によって血圧と心拍数は有意に増加した。この結果はPVNの高張食塩水刺激による血圧と心拍数の増加反応にPVN局所で産生されたNOが関わっているという仮説を支持している。また、コントロール実験としてPVN周辺部域への高張食塩水の灌流並びに高張マニトール液の灌流実験より、高張食塩水負荷による心血管系反応はPVN領域に限局したものであり、そして浸透圧よりNa/Clイオンの変化に依存していることが示唆された。

18. リウマチ誘発尿崩症ラットにおける甲状腺ホルモン動態と視床下部NO合成酵素活性の検討

穴井博史, 上田陽一¹, 芹野良太¹, 山下博², 中島康秀 (産業医大・医・第二内科,¹第一生理,²(株)キューリン)

リチウムは躁うつ病の治療薬として汎用されているが、その副作用として尿崩症が知られている。今回我々は、リチウムを経口投与し尿崩症状態のラットを作成し、甲状腺ホルモン動態と視床下部NO合成酵素活性を検討した。4週間リチウム含有(60mmol/kg)固形餌を投与し尿崩症を呈したラット群において、視床下部TRHmRNA、下垂体TSHrRNAおよび血中fT3, fT4を測定したところコントロール群と有意な変化はなかった。一方、リチウム誘発尿崩症ラットにおいて視床下部における神経型NO合成酵素(nNOS)mRNAおよびNADPHジアホラーゼ活性はコントロール群に比べて有意に増加していた。リチウム誘発尿崩症では視床下部のnNOS活性は亢進するが、これは甲状腺ホルモン動態の変化なしに生じていることを明らかにした。

19. 神経内分泌系のストレス反応へのオレキシンの関与

上田陽一, 山本幸代, 黒瀬龍彦¹, 永田頌史¹ (産業医大・医・第一生理,¹産業生態科学研究所・精神保健)

オレキシンは最近発見された強力な摂食誘起ペプチドで、その産生ニューロンは視床下部外側野に限局しているが、軸索は脳内広範な部位に投射している。これまでに我々は、オレキシンをラット脳室内に投与すると視床下部室傍核小細胞群のニューロン活動が亢進すること、血中ACTHおよびコルチステロン濃度が増加することを明らかにした。今回、ラットに急性拘束ストレスおよび寒冷ストレスを負荷することにより視床下部外側野のオレキシン

産生ニューロンが活性化するかどうかについてFos蛋白を指標にして検討した。その結果、急性拘束ストレス、寒冷ストレスのいずれの場合のオレキシン産生ニューロンの40~50%でFos蛋白陽性となった。従って、ストレス時にオレキシン産生ニューロン活動が亢進することが示唆された。

20. 無麻酔ラットにおける自律神経及び心血管系に対するKetamineとPropofol効果

鈴鹿博史, 秋根麻, 原田裕治, 林田嘉明 (産業医科大学応用生理学)

無麻酔状態のratを用いて短時間作用型麻酔薬であるKetamine (5~20mg/kg) 及びPropofol (5~15mg/kg) が自律機能に及ぼす影響について検討した。Ketamine群では10mg/kg投与後平均血圧は $30.0 \pm 4.5\%$ 、心拍数は $17.1 \pm 3.3\%$ 、腎交感神経活動は $38.8 \pm 14.6\%$ 増加した。これに対しPropofol群では10mg/kg投与後平均血圧は $18.9 \pm 3.5\%$ 、心拍数は $5.5 \pm 2.5\%$ 、腎交感神経活動は $7.5 \pm 2.1\%$ 減少した。これらの変化は濃度依存性に増強した。各パラメータはKetamine投与後約10分、Propofol投与後約15分でコントロールレベルに戻った。一方圧受容器反射は、KetamineとPropofolでいずれも濃度依存性に変動域が狭まり感度が低下した。以上よりKetamineとPropofolは自律神経及び心血管系に対し異なる効果を示すが、圧受容器反射の感度をどちらも濃度依存性に低下させた。このことから圧受容器反射の感度は麻酔濃度を反映することが示唆された。

21. 急性情動ストレス曝露時の体温および血漿コルチコステロン濃度の変化

遠藤豊, 山内克哉, 白木啓三 (産業医大・医学部, 第2生理)

われわれはこれまでに、情動ストレスに繰り返し曝露したラットでは侵害ストレスと異なり高体温が持続することを報告しているが(Endo and Shiraki, in press), 今回は両ストレス曝露時の急性反応を比較するために、ラットにコミュニケーションボックスを用いて電撃ショックによる侵害ストレスあるいはそれにとまなう情動反応による情動ストレスを負荷し、体温、行動量および血漿コルチコステロン濃度の変化を調べた。体温、行動量は、テレメトリーシステムを用いて測定し、血漿コルチコステロンレベルについては、右心房にあらかじめ留置したシリコンチューブにより採血し、RIAキットを用いて測定した。その結果、情動ストレス曝露時にはいずれのパラメーターについても有意に上昇するものの、その変化は侵害ストレスに比べ減

弱していた。すなわち情動ストレスは、繰り返しの曝露によりその影響は増強するものの1回の急性ストレスとしての反応は小さいことが明らかにされた。

22. ラットにおけるコーヒーの拘束ストレスに対する緩和作用

大和孝子, 紀 麻有子, 太田英明, 青峰正裕 (中村学園大学食物栄養)

ヒトにおいてはコーヒーはストレス緩和作用をもつことはよく知られている。しかし脳においてコーヒーが神経伝達物質の放出に対してどのように作用しているのかは、未だよく知られていない。そこで本研究ではマイクロダイアリシス法を用いて、ラット脳海馬におけるセロトニン(5-HT)とドーパミン(DA)レベルを指標として、コーヒーとその主要構成成分であるカフェインとクロロゲン酸のストレス緩和作用について調べた。ストレスラーとして拘束を採用し、コーヒーおよびその構成成分の投与あるいは非投与で拘束ストレスの負荷前後における5-HTとDAレベルを比較した。腹腔内投与量はヒトが摂取する一杯量を基準としてラットの体重に換算した値を用いた。拘束ストレス(100分間)は100分間の間隔で2回繰り返したが、通常1回目拘束で著しく上昇した5-HTレベルは2回目では1回目ほど増加しなかった。コーヒー(インスタントコーヒー)投与で5-HTレベルは2回目拘束で1回目の約37%と激減し、生食水投与の場合(約85%)と比し有意($p < 0.05$)であった。カフェインでもコーヒーとほぼ同程度の減少が観察された。一方、クロロゲン酸では2回目でも若干増加した。DAレベルも5-HTレベルの場合とほぼ同様な傾向があったが、5-HTレベルほど顕著ではなかった。以上の結果から、コーヒーはストレスを緩和するのに貢献しており、それはコーヒー中に含まれるカフェインによってもたらされた可能性を強く示唆していると思われる。

23. コイの日周リズムに対する水温の影響

土屋勝彦, 田井村明博 (長崎大学, 環境科学部, 自然環境保全講座)

コイの心拍数, 行動量の日周リズムに対する水温の影響を検討した。水槽内で飼育中のコイに小型のテレメーター発信器(DSI社, TA11CTA-F40)を装着し, 心電図と行動量を連続記録した。照明は水面で約500luxとし7:00時点灯, 19:00時消灯の12/12時間の明暗サイクルとした。水槽内の水温は電子サーモスタットにより調節された水中ヒーターを用いて調節した。本実験においては水温を25から30に上昇させそのまま1週間以上観察し次ぎ

に25に下降させ, 水温の日周リズムに対する影響を検討した。多くの場合, 心拍数及び行動量は夜行性の日周リズムを示した。ところが両パラメーターが時に夜行性から昼行性にリズムの位相が移行したり, または心拍数のリズムと行動量のリズムの位相が互いにずれる例を観察することがあった。行動量については, 夜行性リズムがみられる場合, 水温を30から25に下降させると, 行動量が増加し, 日周リズムが判然としなくなる例が多く認められた。心拍数が夜行性リズムを示している場合に水温を25から35へ上昇させると, 心拍数のリズムの振幅が増大し, そのリズムがより判然となった。逆に水温を下げた場合にはその逆の現象が起こった。他方, 心拍数のリズムが昼行性ないしそれに近いような場合, 水温の25から30への上昇は心拍数の日周リズムを不明確とする傾向を認めた。

24. 環境化学因子の中樞作用; 内分泌攪乱化学物質とみどりの香り

粟生修司¹, 久保和彦¹, 荒井興夫¹, 松永悠子¹, 堀 哲郎¹, 畑中顯和³ (¹九州大院・医・統合生理, ²独協医大・生理, ³東亜大・植物生命科学)

化学環境の変化が行動および中枢機能に及ぼす影響を調べるため, 現在, 環境中に増加している人工化学環境因子である内分泌攪乱化学物質ビスフェノールA(BPA), ならびに環境中から減少している植物由来環境化学因子であるみどりの香りの行動および中枢神経系に及ぼす影響をラットで調べた。BPA 5ppmを含む飲料水を妊娠期および授乳期に母ラットに与え, 子ラットの成長後の行動および生殖機能を調べた。この濃度では性ホルモン, 下垂体の性腺刺激ホルモン, 性行動, 性周期, 生殖機能は対照群と差がなかったが, オープンフィールド試験(移動距離や立ち上がり回数)および受動的回避学習試験における行動の性差を消失させた。また視索前野の性的二型核には影響しなかったが, 青斑核の体積および細胞数の性差を消失させた。みどりの香り(3Z)ヘキセノールおよび(2E)ヘキセノール0.03%混合液)はホットプレート試験で痛覚閾値を上昇させ, 強制水泳後の活動抑制を軽減した。また侵入者試験で侵入者に対する二オキシ臭気行動(警戒反応)が減少した。内分泌攪乱物質は無毒性量以下の濃度でも行動および青斑核の性分化を障害し, みどりの香りは種々のストレス関連反応を減弱することが示唆された。

25. 日本人学生のフェニルチオカルバミドに対する苦味非感受性とキニーネに対する苦味高感受性

佐藤俊英, 岡田幸雄, 宮本武典, 藤山理恵 (長崎大学・

歯学部・口腔生理)

1983年から1996年まで、長崎大学歯学部の生理学実習で、915名(男子670,女子245)に対してフェニルチオカルバミド(PTC)の閾値を調査した。PTC液濃度は0.5logステップで変え、各被験者に毎回20ml与えて全口腔を刺激した。915名中829名ではPTCの苦味に対して高感受性を示した(PTC tasters)。しかし86名はPTCの苦味に低感受性又は非感受性(PTC non-tasters)であった。86名の平均閾値は $1.1 \times 10^{-2} M$ であった。PTC non-tastersの割合は、9.4%であった。西日本地域と他地域からの学生のPTC non-tastersの割合を比較すると、西日本出身者は10.7%、他地域出身者は7.1%であった。両者間に統計的差異はなかった。性別でnon-tastersの割合を比較すると、男子は670名中7.3%で、女子は245名中15.1%であった。この男女のnon-tastersの割合は統計的に有意差がみられた。

PTC tasters 35名とnon-tasters 19名を対象に四本味刺激に対する閾値を検索した。直径6mmの濾紙に味液を含ませ、舌尖部、舌縁部と舌根部を刺激した。四基本味刺激に対する舌尖部の閾値はtastersとnon-tasters間で差はなかった。舌縁部と舌根部では塩酸キニーネに対する閾値はnon-tastersの方が有意に低かった。このことはPTC non-tastersはキニーネに対して高感受性を呈するといえる。

26. 対側大脳皮質味覚野の可逆的不活化による大脳皮質味覚ニューロン応答ANPの変化

小川 尚¹, 門久美紀子² (熊本大医・¹2生理, ²口腔外科)

両側の大脳皮質感覚野は脳梁線維によって相互作用していることが知られている。ラットの両側大脳皮質味覚野も脳梁線維で互いに連絡している。先に我々は(Kadohisa et al. in press)対側の味覚野をprocaineでブロックすると、皮質味覚ニューロンの応答が多くの場合減少し、四基本味刺激のうちのベスト刺激が変わったり、四基本味に対する応答プロフィールが変化することを見出した。

今回、基本味に対するacross neuron pattern (ANP)を調べると、procaine投与前後で大きく変化していた。ANPの変化を相関係数により定量的に調べると、NaClを除いて対側皮質のブロック前後のANP間の相関係数は有意ではなかった。しかし、四基本味に対する応答のANP相互間の相関係数は殆んど変わらなかった。

対側皮質のブロックで基本味応答ANP間の相関に大きな変化が見られなかったが、これは末梢の味覚入力を障害していないため基本味覚情報の相互関係は保たれたためであろう。しかし、基本味応答のANP自体が変化したことは、

対側皮質からの入力も合わさって初めて行われるような高次の情報処理、例えば味の認知に関わる統合機能が損なわれたことが考えられる。

27. 植物性エストロゲンの破骨細胞内向き整流K⁺チャンネルに対する抑制作用

岡本富士雄, 岡部幸司, 鍛冶屋浩, 副田博之(福岡歯科大学・口腔生理学)

大豆に含まれるイソフラボンはエストロゲン作用を持つ植物性エストロゲンであり、その骨吸収抑制作用が注目されている。この機序を明らかにするため、ラット破骨細胞にホールセルパッチクランプ法を適用し、イオンチャンネルに対するイソフラボン(genistein, daidzein, genistin)の効果を調べた。genistein (> 10 μM)は、破骨細胞に優位に存在する内向き整流K⁺電流(I_{Kir})を濃度依存的に抑制した。daidzeinも弱い抑制を示したが、genistinは抑制しなかった。次に、genisteinのtyrosine kinase阻害作用の関与を検討した。I_{Kir}はtyrosine kinase阻害剤であるtyrphostinにより抑制されたが、herbimycin Aとlavadustin Aの影響は受けなかった。また、genisteinの抑制作用に対するtyrosine phosphatase阻害剤の効果は認められなかった。さらに、この抑制作用は細胞内Ca²⁺濃度変化、GDP S, PKAおよびPKC阻害剤の影響も受けなかった。以上の結果は、genisteinのI_{Kir}抑制作用が膜またはチャンネルへの直接作用による可能性を示唆する。I_{Kir}抑制による脱分極は細胞内Ca²⁺濃度を変化させ、骨吸収活性を抑制すると考えられ、植物性エストロゲンの骨吸収抑制作用の発現に関与している可能性が示唆された。

28. Methylphenidateは内向き整流性K⁺電流を大きくし、青斑核ニューロンを過分極させる

石松 秀¹, 木谷有里², 赤須 崇¹ (久留米大学医学部第2生理, ²比較文化研究科)

青斑核(LC)は中枢神経におけるノルアドレナリン(NA)作働性ニューロンの主座である。注意欠陥多動障害(ADHD)に対して臨床的にNAの再取り込み阻害剤であるMethylphenidate(MPH)がよく用いられているが、その中枢神経への作用機序はよく研究されていない。我々は成長ラットより取り出した脳スライス標本を用いてMPHの作用を電気生理的手法を用いて検討したので報告する。MPH(30~100 μM)の灌流投与によりLCニューロンは過分極し、自発性活動電位が消失した。膜電位固定法による電流解析では、MPHにより-60mVにおいて外向き電流が発生し、これは内向きで整流性K⁺電流が増大によるものと考えられた。Ba²⁺(1mM)、無Ca²⁺溶液、

Co²⁺ (1mM) または yohimbine (1 μM) の存在下では MPH 誘起電流は抑制された。また低濃度の MPH (1 μM) は NA の作用を増強した。以上の結果より MPH は、NA の再取り込み阻害とともに NA の分泌促進をする事により LC ニューロンに対し抑制的に働くものと考えられた。

29. Inside out パッチ膜から記録した内向き整流性 K 電流の閉鎖機構

岡素雅子, 石原圭子, 額原嗣尚 (佐賀医科大学第一生理)
内向き整流性 K チャネルをコードする遺伝子 KIR2.2 を安定に発現させたマウス線維芽細胞株 (L cell) を樹立し、inside out パッチ膜を流れる巨視的電流をステップパルスによって記録した。細胞質側に Mg もポリアミンも含まない溶液を還流させると、inside out パッチ膜形成直後には電流は強い内向き整流性を示したが、時間経過とともに次第に外向き電流振幅が増大した。しかし溶液を充分時間還流させてもなお電流は弱い内向き整流性を示した。細胞質側溶液にスベルミン (4 個のポリアミン) を加えると、外向き電流はスベルミン濃度依存性に抑制され、10 μM ではほとんど完全に抑制された。ポリアミン/Mg を含まない溶液中で観察された外向き電流の抑制は、外向き電流抑制後に観察された内向き電流の活性化の速さが、スベルミンによって外向き電流を抑制したときにみられた内向き電流の活性化の速さと同程度であったことから、パッチ膜に残存するスベルミンによることが示唆された。また、KIR2.2 チャネルの外向き電流は、生理的な細胞内遊離スベルミン濃度 (10 μM 前後) でほとんど抑制されてしまうことから、このチャネルが静止電位の形成に寄与している細胞では、スベルミン以外の細胞内分子が外向き電流の抑制に関与していると考えられた。

30. 代謝阻害剤作用下での心室筋細胞内 Na⁺ 蓄積と Na⁺ 活性化 K⁺ チャネルの開閉

清末達人, 安部隆子, 李 玉龍, 佐藤俊明, 有田 真 (大分医科大学, 医学部, 生理学第二)

代謝阻害下での心室筋活動電位持続時間 (APD) 短縮の機序を明らかにするため、モルモット心室筋細胞から Na pump 電流を、冠動脈灌流右室自由壁標本から活動電位を記録し、ミトコンドリアにおける酸化のりん酸の脱共役剤 FCCP (0.1 μM) の作用を検討した。その結果、FCCP 作用下で Na pump 電流が著明に抑制されること。

FCCP による APD 短縮は ATP 感受性 K⁺ チャネル (I_{K, ATP}) の阻害剤である glibenclamide では完全には防止できないこと、細胞内 Na⁺ 濃度増加により活性化される K⁺ チャネル (I_{K, Na}) の阻害剤 R56865, bepridil により、短縮

した APD が回復することが明らかとなった。以上の結果は、代謝阻害下では Na pump が抑制されて細胞内 Na⁺ 濃度が上昇し、I_{K, Na} が開口する可能性を示唆するものである。次に、I_{K, Na}, I_{K, ATP}, Na⁺ pump, Na⁺/Ca²⁺ 交換電流を組み込んだモルモット心室筋細胞のイオン流の数式モデルを用いたシミュレーションを行ったところ、ATP 枯渇により Na pump の働きが障害された場合、細胞内 Na⁺ 濃度は I_{K, Na} の開口閾値以上に上昇する過程を再現することができた。

31. _{10-b} 安定形質発現細胞における L 型 Ca²⁺ チャネル電流のチロシンリン酸化による影響

砂川昌範¹, 吉長正富², 中村真理子¹, 小杉忠誠¹ (¹ 琉球大学医学部生理学第一講座, ² 同放射線医学講座)

血管平滑筋型 _{10-b} cDNA 遺伝子をリポフェクション法により COS-7 細胞に導入し、G418 を用いて発現細胞を選択し、安定形質発現細胞クローン 9D3 を確立した。Whole-cell voltage clamp 法を用いて L 型 Ca²⁺ チャネル電流の測定を行った結果、保持電位 -60mV 及び -80mV の条件下で電流振幅値は膜電位 +20mV で最大を示し、電流密度はそれぞれ -0.33 及び -0.47 pA/pF であった。9D3 細胞に _{10-b} 遺伝子を一過性に共発現すると、電流密度は -3.4 pA/pF と約 7 倍に増大した。_{10-b} Ca²⁺ 電流は 1 μM nifedipine により抑制された。また、_{10-b} Ca²⁺ 電流はラット培養血管平滑筋細胞 A7r5 の Ca²⁺ 電流と比較して rundown 現象が有意に低下していた。さらに、バナジン酸、genistein, p60^{c-src} activator peptide の細胞内還流による Ca²⁺ チャネル電流の振幅に変化は見られなかった。従って、_{10-b} 安定形質発現細胞は、_{10-b} サブユニット単独で電位依存性 L 型 Ca²⁺ チャネル機能を有し、さらに _{10-b} サブユニットはジェニスタイン、バナジン酸感受性チロシン酸化・脱リン酸化、および p60^{c-src} による電位依存性 L 型 Ca²⁺ チャネルの調節機構に関与しないと考えられた。

32. Acquired Neuromyotonia 患者血清の F(ab')₂ は NB-1 細胞の K⁺ 電流を抑制する

富満久教, 有村公良, 大塚麗華, 長堂竜雄, 納 光弘 (鹿児島大学第三内科), 亀山正樹 (鹿児島大学第二生理)

目的: Acquired Neuromyotonia (以下 ANM) 患者の免疫グロブリンは電位依存性 K⁺ チャネル (VGKC) に影響を及ぼすといわれているが、どのような機序で影響を与えているのか不明な点が多い。患者免疫グロブリンのどの部位が VGKC に結合し、影響を及ぼしているのかを明らかにする。

方法: 臨床的に明らかに ANM と診断された患者で、IgG が NB-1 細胞の K⁺ 電流を抑制することが確認された 4

症例について、患者 IgG を F(ab)₂、Fab、Fc にそれぞれ分離し、神経細胞由来の NB-1 細胞と共に 3 日間培養後、Whole cell patch clamp 法にて K⁺ 電流を測定、比較検討した。

結果：4 症例中、2 症例において IgG 分画、F(ab)₂ 分画は有意差をもって NB-1 細胞膜の K⁺ 電流を抑制し、残り 2 症例においても抑制傾向がみられた。しかし全例で Fab、Fc 分画は細胞の K⁺ 電流に何らの影響も及ぼさなかった。また、IgG と補体を共に加えた実験においても IgG だけの群と有意差を認めなかった。

結論：抗 VGKC 抗体は、Fab 可変部位だけが結合してもチャンネルには影響を与えないが、F(ab)₂ の形では VGKC の崩壊を促進させ、細胞表面の VGKC の数を減少させる能力を持つことが予想された。この反応に補体は関与していなかった。

33. 脳弓下器官へのコリン作動性および GABA 作動性シナプス入力

本田栄子、小野堅太郎、伊藤加代子、稲永清敏（九州歯科大学生理学講座）

脳弓下器官（SFO）への興奮性および抑制性シナプス入力について免疫組織学的手法および脳フライス標本を用いたホールセルクランプ法により調べた。ChAT 陽性細胞は内側中隔核に存在し、ChAT 陽性線維が SFO に散在していた。陽性線維の観察された腹側茎部の電気刺激によって誘発された興奮性シナプス後電流（EPSC）はアトロピンやヘキサメソニウムでその振幅が減少した。これらの結果は SFO への直接のコリン性シナプス入力を示唆している。SFO ニューロンへのムスカリンやニコチンの添加により内向き電流が生じ、これらの電流の振幅は濃度依存性に増加し、約 -20mV で逆転した。従って SFO ニューロンの後シナプス膜にはムスカリン性とニコチン性の両方のタイプのアセチルコリン受容体が存在すること、またこの内向き電流は両反応とも非選択性の陽イオンチャンネルを介していることがわかった。また、SFO 内部に短い軸索を

持つ小さな GAD 陽性細胞が観察された。GAD 陽性線維は SFO の前方部および腹側茎部に密に観察された。SFO 領域のみにトリミングした小さなスライス標本で大きな振幅を有する TTX 感受性の抑制性シナプス後電流（IPSC）と小さな振幅の TTX 非感受性の IPSC が観察された。いずれの IPSC ともピククリンで遮断された。SFO において自発的に放電活動を行っている GABA 性の介在ニューロンの存在が示唆された。

34. 細胞外投与した cAMP がラット視索上核神経分泌ニューロンの膜電位依存性 Ca²⁺ 電流を抑制する機序

野口 淳、山下 博¹（産葉医大・医・第一生理、¹（株）キューリン）

cAMP は、種々の受容体刺激により細胞内で生成される細胞内情報伝達物質であり、その一部が細胞外へ排出・流出されることが知られている。近年、末梢組織で細胞外 cAMP が細胞間情報伝達物質として作用することが解明されつつあるが、中枢神経系ではよく分かっていない。今回我々は、ラット視床下部視索上核の神経分泌ニューロンを急性単離し、細胞外 cAMP の膜電位依存性 Ca²⁺ 電流への効果をパッチクランプ法を用いて検討した。細胞外投与した cAMP は濃度依存性に膜電位依存性 Ca²⁺ 電流を抑制したが、この抑制反応はアデノシン A1 受容体阻害薬および 5'-nucleotidase 阻害薬によって解除された。また非代謝性の cAMP 誘導体である 8-Br-cAMP の投与は抑制反応を起さなかった。従って、細胞外 cAMP は、細胞膜表面のエクト型酵素群によりアデノシンに代謝されて作用した結果この抑制反応が生じたことが示唆された。一方、細胞内 cAMP 産生を惹起する DMB-Forskolin 投与によっても抑制反応が起きたが、細胞外 cAMP 投与とは異なりこの抑制反応は A1 受容体阻害薬投与ならびに Pre-Pulse 刺激により解除されなかった。このことは DMB-Forskolin による抑制は細胞外 cAMP による抑制とは異なった経路により生じており、細胞内で産生された cAMP の細胞外への自己分泌によるものではないことが示唆された。