

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

45巻

5号

1983

昭和57年度(1982)論文表題集申込み案内

総 説

神野耕太郎, 広田秋彦, 藤井志郎, 酒井哲郎: 活動電位の光学的測定による初期胚における心機能発生へのアプローチ.....231

資 料

田村俊世, 戸川達男: 携帯可能な多目的生体情報監視装置.....245

短 報

尾崎俊行, 星名裕子, 寺本成美, 菅 世智子, 武尾照子, 二唐東朔, 佐々木大輔, 五十嵐勝朗, 中 真一, 宮重希典: 音刺激により誘発される眼瞼電位変動の性質—特に眼球運動との関連性の面から.....251

第214回生理学東京談話会.....254

学会だより Colloque "Physiologie et Aspects Sociaux de la Drépanocytose" の印象 (中馬一郎)257

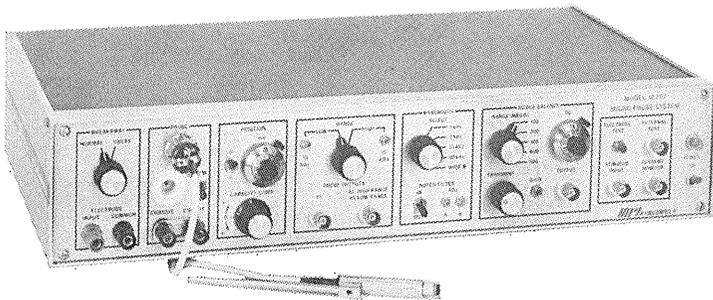
会 報 第71回JJP編集委員会議事録.....259

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



微小電極増幅器 マイクロプローブ・システム MODEL M-707



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

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

日本総代理店

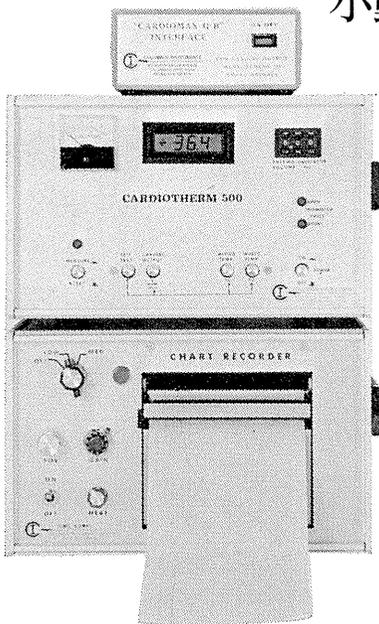


株式会社
東海医理科
TOKAI IRIKA CO., LTD.

本社 〒101 東京都千代田区内神田3-2-12クリハラビル ☎(03)254-0052(代)
札幌(011)752-0176/仙台(0222)75-2514/東京(03)254-0909/金沢(0762)23-4648
名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908/大阪(06)305-6328/広島(082)293-2163
愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800/鹿児島(0992)57-1711

小動物(ラット)の心拍出量測定が可能!!

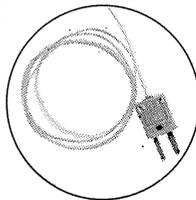
熱希釈式心拍出量計 MODEL CARDIOTHERM 500R



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

《特長》

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



日本総代理店



株式会社
東海医理科
TOKAI IRIKA CO., LTD.

本社 〒101 東京都千代田区内神田3-2-12クリハラビル ☎(03)254-0052(代)
札幌(011)752-0176/仙台(0222)75-2514/東京(03)254-0909/金沢(0762)23-4648
名古屋(052)524-5408/京都(075)241-3908/大阪(06)305-6328/広島(082)293-2163
愛媛(0899)21-3015/福岡(092)472-3800/鹿児島(0992)57-1711

昭和57年度 (1982) 論文表題集申込み案内

日本生理学会日生誌編集委員会

昭和58年3月末日を以って御提出願いました論文表題集は、本年7月には出来上りますのでお申込み下さい。本表題集は、限定版のため追加印刷が許されませんので、至急に購入申込みを完了願います。教室、研究室におかれては**最低2部**のご購入をぜひお願いいたします。これとは別に個人でも申し込みが出来ますことを申添えます。

申込みには、郵送用宛名ラベルに必要事項を記入の上、お送り願います。

尚、御送金は論文表題集送付の際振込用紙と、国立大学及びこれに準ずる機関には事務処理上必要な見積、納品、請求書を一括したものを同封いたしますから、折りかえし御送金下さいますようお願い申し上げます。

宛先 日本生理学会 (〒113 東京都文京区本郷3-30-10 布施ビル内)

昭和57年度 (1982) 論文表題集

定価 1部金 5,000円也
(郵送料込み)

郵送用宛名ラベル

.....キ.....リ.....ト.....リ.....線.....

郵便番号	
住 所	
氏 名	殿

昭和57年度 (1982) 論文表題集 () 部

活動電位の光学的測定による初期胚における心機能発生へのアプローチ

神野耕太郎・広田秋彦・藤井志郎・酒井哲郎

(東京医科歯科大学医学部生理学教室)

Optical approaches to cardiac functions in early developing embryonic chick heart. Kohtaro KAMINO, Akihiko HIROTA, Shiroh FUJII and Tetsuro SAKAI (Department of Physiology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, Bunkyo-ku, Tokyo 113)

はじめに

個体発生の初期過程において、形態形成にともなうて、機能はどのように形成され、分化してくるかを追跡することは、生理機能の構築過程を解析するうえで、有効なアプローチのしかたである。近年、ようやく、神経系、骨格筋、心筋などで、機能の発生学的側面からの研究が注目されるようになってきた。しかしながら、器官発生の初期相における機能発生の研究はきわめて数少ない。これは、初期胚の細胞の形状(微小性)、脆弱性などのため、従来の電気生理学方法が適用できないという方法的制約によることが一因となっている。

心機能の発生についても、心筋細胞に電極刺入の可能なかなり発生のすすんだ段階の胚、あるいは培養心筋細胞に研究は集中しており、心機能の初期発生、分化についての研究は立遅れている⁴⁾。

ところが、最近、微小電極法の適用限界を補いうる方法の一つとして、膜電位の光学的測定法が開拓されてきた。そこで、われわれは、この方法を導入することによって、初期胚の心細胞から自発活動電位を光学的に測定することができるようになり、ようやく、心機能の初期発生の追跡ができるようになった。

ここでは、これまでわれわれが得た結果にもとづいて、「心機能の初期発生」についての素描を試みることにする。

I. 研究のストラテジー

1. 心臓形成の初期過程

心臓の形態形成については古くから多くの研究がなされ、かなりくわしく記述されている。ここで、まず、われわれが実験材料として用いている鶏胚を例にして⁶⁾³⁰⁾³⁹⁾、その形態形成(cardiogenesis)の初期相について簡単にまとめておく。

産卵されたニワトリの受精卵は胞胚形成期にあり、

卵黄の表面上に、直径約2~3mmぐらいの白っぽい胚盤葉(blastoderm)と呼ばれる胚が見られる。これは、約6,000個の細胞からなる胞胚(blastula)であるが、このような発生段階にある受精卵を、温度37~38℃、湿度60%ぐらいの最適温度でふ卵すると、胚は細胞分裂を再開し、胞胚から囊胚(gastrula)、神経胚(neurula)へと発達しはじめる。

ふ卵4~6時間後の胞胚形成が終わると、外胚葉、中胚葉、内胚葉からなる囊胚期に入り、10~18時間後には胚盤葉の正中線上に線条状の原条(primitive streak)と呼ばれる隆起が生じてくる。この原条期と呼ばれる時期になると、原条を中心として、細胞の活発な形態形成運動(morphogenetic movement)がおこり、器官形成への一連の動きがスタートする。

心臓形成に関与する細胞は、原条期の初期ごろまでには、まだ決った位置に局在していないが、原条期の中期には、原条の中心よりやや頭側寄りの両側にひろく分布するようになる。この時期に、胚盤葉上の細胞が、将来の胚のどの器官形成にあずかるかということを示した器官原基配置地図も作られている²⁷⁾。

ふ卵19~22時間後になると、ヘンゼン結節(Hensen's node)から頭側へ向って、脊索の原基である頭突起が伸びてくる。この時期を頭突起期と呼ぶ。この頭突起期の胚でも、胚盤葉のなかでの心臓形成域がRawlesによって決定されている³¹⁾。この時期になると、予定心臓細胞は移動をくり返しながら、頭突起の両側の中胚葉域に集合して、膜状の中胚葉細胞層になる。この細胞層は細胞間の接着力をしだいに増して、一つづきのシートとして行動しながら、変形、おりたたみ(folding)を経て、心臓原基(cardiac primordia)、管状心へと発達していく。

ふ卵23~24時間ごろになると、短い頭褶期という段階を経て、最初の左右一対の体節(somite)があらわれてくる(1体節期)。この時期から13番目の体節があらわれる(13体節期)までの段階が神経胚形成期であ

る。

この神経胚形成期の発生段階では、胚の発達には、個体間でいちぢるしい差がみられ、物理的な絶対時間をもって、発達段階を一意的に指定することは不可能である。ところが、この体節の数が、胚の発達の程度をよくあらわしていることから、体節の数をもって发育段階の指標とすることができる¹⁴⁾。われわれも、これにしたがって、体節の数で発生段階をあらわしている。

ところで、側板中胚葉の先端に、中胚葉細胞層として形成される左右一対の心原基のそれぞれの半分は、正常な発生過程では、それぞれまったく別々に分化、発達する。そして、6体節期から7体節期の初期には、内面の内皮性の心内膜層(endocardium)と外層である心筋層(epi-myocardium)とから成るきわめてデリケートな一対の管状原基となり、前腸門(anterior intestinal portal)の両側に位置するようになる(図1)。

この左右一対の管状心原基は次第に胚の正中線へ向って寄ってきて、7体節期中期になるとお互いに融

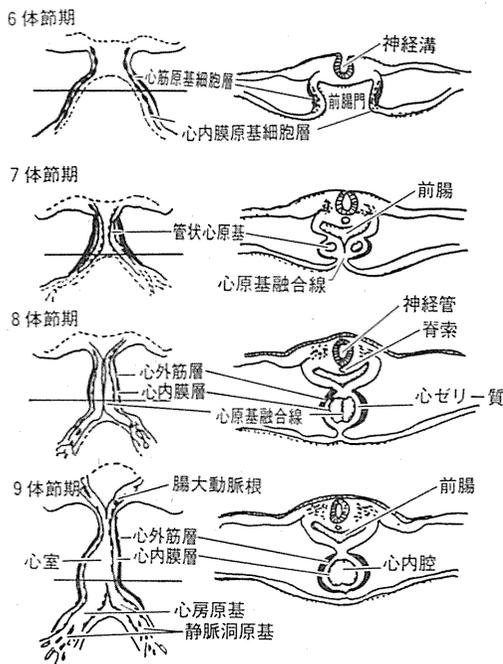


図1 7—9体節期鶏胚における心臓形成の初期過程を示す模式図。左図は腹側面で、右側は左図の横線で示した位置に対応する横断面。(Patten³⁰⁾から改写)

合しはじめる(図1, 2)。この左右原基の融合は、前方から後方、すなわち、頭側から尾側へ向って進行し、まず将来の心室(cono-ventricle)部位にはじまり、10体節期に心房(pre-atrium tissue)部位、つづいて、21体節期には静脈洞(sinus venosus)部位が融合して、単一な管状心の形成が完了する。

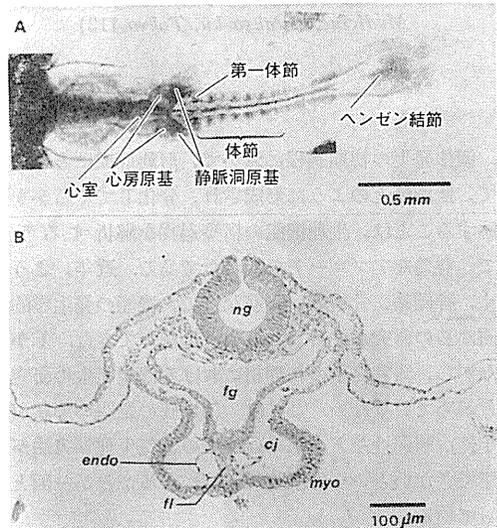


図2 A: 9体節中期(ふ卵約32時間)の鶏胚の腹側からの像。この時期の心室に最初の自発性の拍動が開始する。左右の心房原基はまだ融合していない。B: 8体節期心臓の心室部位の横断面像。ng, 神経溝; fg, 前腸; 一層の心内膜層(endo)と心外筋層(myo)の間は心ゼリー物質(cj)で満たされている。心内腔の中に融合部位(f)がみられる。

このような7体節期から10体節期にかけての心臓形成、すなわち cardiogenesis の初期相におけるプリミチブな心臓の外層をなす心筋層はほとんど一層の細胞層から成り、これと内面の心内膜層の間はゼリー状の物質(cardiac jelly)で満たされているだけである(図1, 2)。ところが、この時期における心筋細胞は径が4~6 μm ぐらいでひじょうに小さく、かつ脆弱である(図2 B)。このため、これらの細胞に微小電極を刺入することは技術的にほとんど不可能であり、従来の電気生理学的方法を適用することができない。このような方法論的な制約のため、心臓形成の初期過程における心機能の発生、分化、発達については明らかにされないまま、研究は放置されてきた。そこで、これに、われわれは「膜電位の光学的測定法」を導入した。

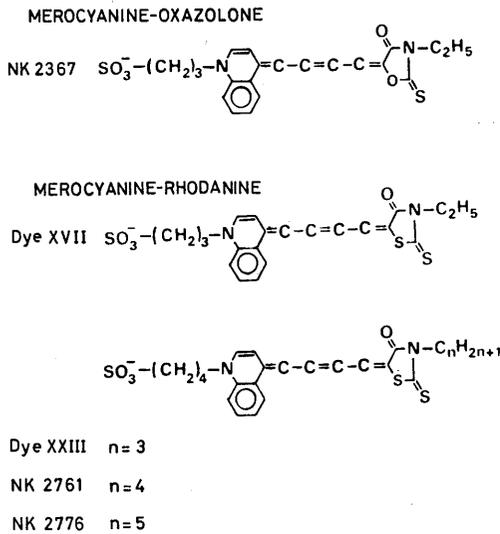


図3 活動電位測定のパテンシアル・プローブとして用いられる merocyanine-oxazolone (NK 2367) および merocyanine-rhodanine 系色素の化学構造。このいずれも、膜電位に依存して、その吸光度が大きく変化する。

2. 活動電位の光学的測定

膜電位と光学的変化との結びつきは、イカ巨大神経線維で、活動電位にともなう光散乱、複屈折、および蛍光の変化が記録されたことに端を発している²⁾⁴⁰⁾。この活動電位にともなう光学的変化は、当初、神経興奮の分子レベルでのメカニズムを反映しているものとして期待され、そのような興味を中心にして多く議論された。しかしながら、膜電位固定法を用いた実験などによって、このような光学的変化は、直接、膜電位の変化に依存した二次的な変化であることが明らかにされ、この結論から膜電位の光学的測定法についてのルートが拓かれた³⁾²²⁾。

膜電位依存性の光学的変化には、(i) 膜固有の光学的特性の変化に由来する光散乱とか複屈折性など内因性 (intrinsic) の変化と、(ii) 外から何らかの色素で膜を染色したときに観測される吸光度とか蛍光あるいは直線二色性の変化など外来性 (extrinsic) の変化がある。内因性の変化は、ひじょうに小さいため、膜電位の光学的測定には、通常、ポテンシアル・プローブとしての色素を用いた外来性の吸光度とか蛍光の変化が測定されている。

ポテンシアル・プローブ：1,500種類におよぶ色素の中から、膜電位変化に応じて、吸光度、あるいは蛍光が鋭敏に変化する色素が、ポテンシアル・プローブ

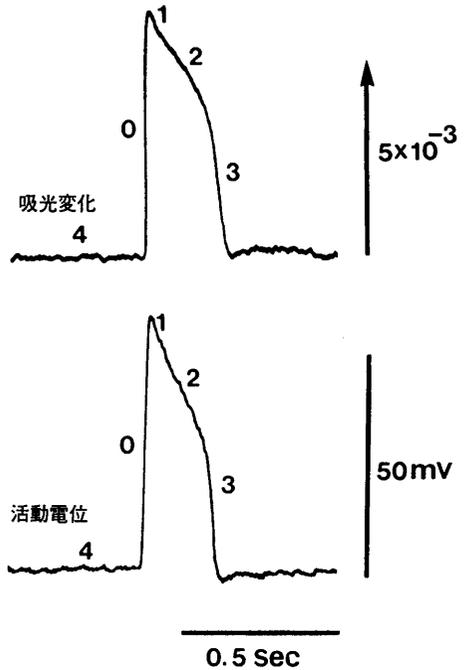


図4 merocyanine-rhodanine 色素 (NK 2761) で染色した蛙心筋筋で、微小電極による活動電位と吸光変化 (波長 700 nm) の同時記録。高張 NaCl 低 Ca^{2+} 液中で収縮は抑えてある。吸光変化の時間経過、形状ともに活動電位によく類似しており、第 0, 1, 2, 3, 4 相の対応もはっきりしている。測定温度は約 25.0℃。吸光変化の右側の矢印の方向は透過光の増大、すなわち吸光度の減少を示す。変化の大きさは、背景光 (静止電位での透過光) に対する透過光変化の割合 (fractional change) であらわす。測定法の詳細については文献 23 を参照。

として選び出された⁴⁾¹³⁾³⁸⁾²⁾。これらの色素は、膜電位変化に対する応答時間 (response time) の長短により、fast-response dyes と slow-response dyes の 2 つのタイプに分類することができる。fast-response dyes には merocyanine-oxazolone, merocyanine-rhodanine, oxonol, styryl 系の色素が属する。これらの色素は局在性の負電荷を持ち、膜に対して非透過性である。膜電位変化に対する応答時間は 20 μsec 以下でかなり短かく、活動電位にともなう、ほとんど同じ時間経過の吸光、あるいは蛍光の変化を示す。したがって、活動電位をモニターするための色素としては、この fast-response dyes が用いられる。一方、cyanine やある種の oxonol 系色素は応答時間が比較的長く、slow-response dyes に属し、活動電位測定には適していない。しかし、赤血球など遊離細胞やミトコンドリ

アなどのような細胞内顆粒あるいは小胞 (vesicle) の懸濁系での、かなりゆっくりした膜電位変化の測定に用いられる⁷⁾²²⁾。

ここで述べるわれわれの実験では、おもに、merocyanine-rhodanine 系を用い、活動電位をその吸光シグナルとして測定している。merocyanine-rhodanine 色素は、感光色素として知られている Merocyanine-540 の誘導体であるが、とくにすぐれたポテンシャル・プローブとしてデザインされ合成されたものである。この色素は、膜に対して、光化学的作用、あるいは毒作用がなく、信号対雑音比 (S/N 比) が大きく、活動電位を平均加算することなく一回の掃引で吸光シグナルとして記録することができる。さらに、われわれは、とくに、初期胚の細胞に適したプローブとして、この merocyanine-rhodanine 系の色素で、ローダニン核についたアルキル基をブチルにした色素を合成することができた。

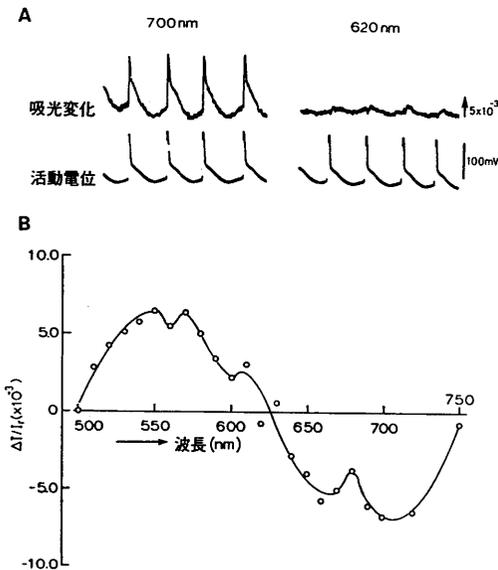


図5 merocyanine-rhodanine 色素 (NK 2761) で染色したふ卵 5 日目胚の心臓の自発性活動電位にともなう吸光変化の波長依存性。A: 微小電極による活動電位と吸光変化の同時記録。吸光変化は 700 nm でもっとも大きく、620 nm で消失する。拍動による artefact を除くために高張 NaCl 高 Ca^{2+} 液中で測定。自発性活動電位にともなって、それとほとんど同じ時間経過で類似の形状の吸光シグナルが得られる。一方、自発性活動電位は、その大きさ、形状、リズムともに、この色素によって影響を受けない。B: 微小電極による活動電位との同時記録によって得られた吸光シグナルの波長依存性。吸光変化の方向、大きさの表示は図 4 に同じ。

この merocyanine-rhodanine 色素 (NK2761) で染色した蛙心房筋 (図 4) および卵 5 日目のニワトリの心臓 (図 5 A) で、微小電極による活動電位とそれにもなう吸光変化を同時記録したものを心筋細胞についての例としてあげておく。ただし、動きによる artefact を抑えるために、このいずれの場合も高張 NaCl 高 Ca^{2+} あるいは低 Ca^{2+} の条件下で測定したものである。

この記録でみられるように、吸光変化は、時間経過、形状ともに活動電位に類似している。とくに、蛙心房筋では、活動電位と吸光シグナルで、第 0, 1, 2, 3, 4 の各相がよく対応づけられていることがわかる。また、図 5 A は、鶏胚心での自発性活動電位とそれに対応する吸光シグナルの連続記録であるが、この場合も吸光シグナルが活動電位をよくコピーしている。当然ながら、このような吸光シグナルは、入射光の波長につよく依存し、色素の種類によっておのおの異なる吸光スペクトルを示す。merocyanine-rhodanine 系の NK2761 の場合、図 5 B に示すように、活動電位にともなって、500 から 600 nm の間では吸光度は減少 (透過光の増大) し、630 から 750 nm の間では吸光度は増大 (透過光の減少) する。700 nm で吸光変化はもっとも大きく、610~620 nm 付近でシグナルは消失する。このようなスペクトルの特性を利用して観測されるシグナルが、膜電位依存性のものか、あるいは動きなどの artefact によるものかを判別することができる。

さらに、イカ巨大神経線維で、膜電位固定法による実験によって、吸光変化、あるいは蛍光変化と膜電位は、静止電位から ± 100 mV の生理学的な範囲では、近似的に直線関係で対応づけられることが確かめられている。

収縮をともなったシグナル: 以上述べたシグナルは、神経線維、あるいは意識的に収縮運動を抑えた心筋について観測されるものであったが、ここで、収縮による動きをともなった場合の光学的変化の特性についてふれておく。

そのもっとも典型的なケースの一つが図 6 である。これは、ふ卵 5 日目の鶏胚の心臓を高張 NaCl 高 Ca^{2+} 液中で収縮を小さくしたうえで、微小電極による活動電位 (下) と光学的変化 (上) を同時記録したものである。このように、活動電位に収縮運動がともなっている場合、二つの成分からなる二相性の変化が観測される。例えば、merocyanine-rhodanine 色素で 700 nm

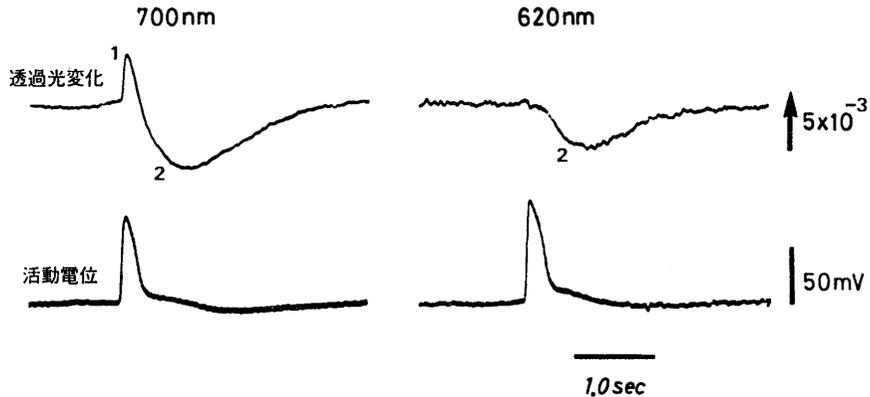


図6 小さな拍動をともなう心臓における透過光変化の記録例。NK 2761 で染色したふ卵5日目胚の心臓を高張 NaCl 高 Ca^{2+} 液中に置き、拍動が小さくなった状態で、微小電極による活動電位と透過光の変化を同時記録したもの。測定波長が700 nm では活動電位と同じ時間経過の上向きの変化(1)とそれにつづく下向きのゆるやかな変化(2)の二つの成分からなる二相性の透過光の変化がみられ、620 nm では、上向きの第一成分は消失し、下向きの第二成分のみが残り、第一成分は活動電位にともなう吸光シグナルで、第二成分は収縮運動に由来する変化であることがわかる。700 nm と620 nm における第二成分の変化の大きさの違いは、拍動が次第に減少したことによる。拍動がより大きくなると、透過光変化の形状は複雑になる。

では、活動電位に同期した第一シグナルとそれについて、もう一つの比較的ゆるやかな第二番目の変化が現われる。この第一番目の成分は波長につよく依存し、そのスペクトルは図5 Bに示した吸光スペクトルと一致し、620 nm ではまったく消失する。一方、第二番目の成分は、波長依存性が顕著でなく、白色光でも、また、未染色の場合でも観測される。

以上のような性状から、第一の成分は活動電位に対応した吸光シグナルであり、第二の成分は心筋細胞の収縮による機械的運動に由来した光学的変化であることがわかる。あとで述べるように、このような特性を利用して、活動電位とそれにともなう収縮をモニターすることができる。

光学的変化のメカニズム：膜電位依存性の光学的変化のメカニズムは、fast-response dyes と slow-response dyes とではいくぶん異なっている。

slow-response dye である cyanine 系色素は非局在性の正電荷をもち、膜に対して透過性である。膜電位に依存して細胞内外の色素量の分布が変化し、過分極状態で細胞内に集積した色素は凝集状態にあり、このとき、蛍光の消長 (quenching) がおこる。また、脱分極状態になると色素分子は細胞外へ移動してモノマーの状態になり、蛍光は増大する¹⁹⁾。一方、fast-response dyes では、膜に対して非透過性であるため、これとは違ったメカニズムが考えられる。そこで、可

能なメカニズムとして提出されているのは、色素分子のダイマー \rightleftharpoons モノマー \rightarrow 分子の回転、という平衡モデルである⁴²⁾。膜の表面近くに吸着した色素分子はダイマーとモノマーの二つの状態間で平衡を保っていて、この平衡が膜電位の変化に応じていずれの方向かへ移動する。なお、色素の発色団は双極子的にふるまい、膜電位に依存して回転すると考えられる。すなわち、膜が過分極状態にあるとき、色素分子のダイマー \rightleftharpoons モノマー平衡はダイマーの方へ傾いており、脱分極状態になると、この平衡はモノマーの方へ傾き、さらにモノマー状態になった色素分子はその配列方向を変えることによって、光学的 (吸光、あるいは蛍光) 変化が引き起こされる。また、このような色素分子の動きに、膜電位に依存した、膜の疎水性 \rightleftharpoons 親水性の変化が関与することを示唆するデータも得られている (未発表)。

光学的方法の特徴：膜電位の光学的測定は、以上のような性状を基盤にしているが、この方法を用いることの大きな利点は、次のように要約できる。

(1) 微小電極を刺入できないほど小さい細胞の膜電位変化をモニターできること。

(2) 非常に多数の細胞とか部位から活動電位を同時記録できる。

この特徴は、微小電極法の適用限界を補うという意味で有効であるということを強調しておきたい。初期

胚における心細胞は、まさしく、微小電極法の適用範囲外にある典型的な細胞である。

II. 自発興奮能の初期発生

1. 自発性活動電位

胎生心における電気活動については、微小電極を刺入できる大きさに発育した細胞、たとえば、鶏胚の場合、ふ卵3日目以後の心臓では多くの電気生理学的研究が報告されている⁵⁾²⁴⁾³⁷⁾。電気生理学的方法で、もっとも若い心細胞からの電気活動の記録としては、Bogue¹⁾による10体節期の鶏胚、および、Wertheim-Solomonson⁴³⁾によるふ卵60時間の鶏胚の心臓の心電図 (electrocardiogram) の記録があげられる。細胞内記録としては、Van Mielop⁴¹⁾の“超微小電極”(ultramicroelectrodes とだけ述べている)を用いて、9~11体節期の鶏胚の心臓から活動電位を記録したという報告がある。しかしながら、彼と同じ方法で、これを追認したという報告は、まだあらわれていない。

このような状況の中で、われわれは、心臓形成の初期相における電氣的活動発生の追跡に、ポテンシ

アル・プローブを用いた膜電位の光学的測定法を導入した。

7体節期から9体節初期にかけての鶏胚の心臓をポテンシアル・プローブで染色すると、自発性の光学的シグナルが観測される。図7Aは8体節期鶏胚の心臓を merocyanine-rhodanine 色素 (Dye XVII) で染色して得られた透過光の変化であるが、これは、波長につよく依存している。また、図7Bは、8体節期鶏胚の心臓に NK2761 を用いたときの自発性シグナルの吸光スペクトルであるが、この吸光スペクトルは図5Bに示した活動電位依存性の吸光スペクトルとほとんど同じである。さらに、このような光学的変化は白色光では消失し、また、未染色の心臓では何らの光学的な変化も得られない。こうした性状から、7体節期から9体節期のプリミチヴな心臓で観測される光学的変化が、自発性活動電位を反映した吸光シグナルであることが結論された。

このような観測によって、7体節期から9体節初期にかけての胚では、自発性の心拍動はまだはじまっていないが、自発性の活動電位は発現していることが、

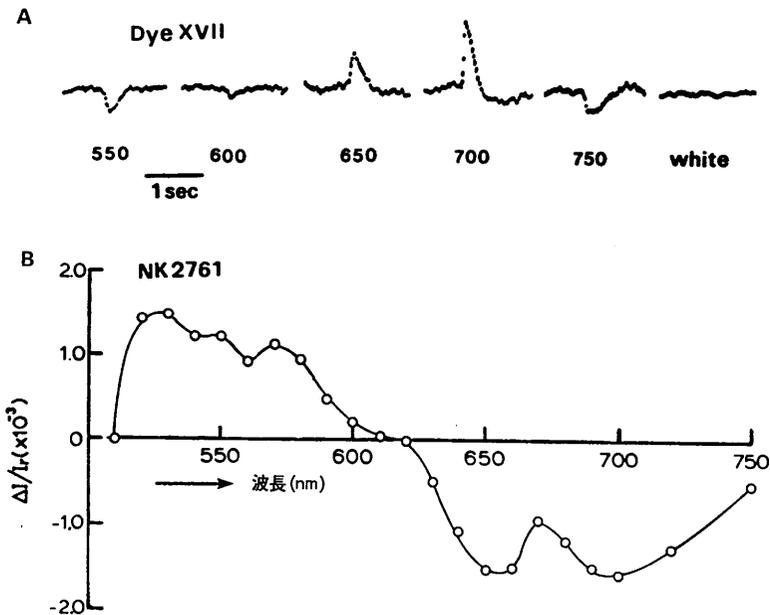


図7 A : merocyanine-rhodanine (Dye XVII) で染色した8体節期鶏胚 (ふ卵約28時間) の心臓から得られた自発性の吸光シグナル。入射光の波長に依存してシグナルの大きさ、変化の方向が変化する。B : NK 2761 で染色した8体節初期胚の心臓における自発性の吸光シグナルの波長依存性。図5Bのスペクトルと同じパターンを示している。520 nm 付近にもピークがあるが、ディテクターの感度の波長特性に合わせて、通常、700 nm で測定する。波長依存性、スペクトルのパターンから、これらの吸光シグナルが自発性活動電位に由来していることがわかる。

はじめて明らかにされた⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾。すなわち、「cardiogenesisの初期過程において、心拍動能の形成に先駆けて、左右一対の心原基が融合を開始する7体節中期には、すでに心原基細胞膜に自発性の電氣的興奮能(spontaneous excitability)が形成される」ことが示された⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾。

シグナルの大きさは、7体節期ではひじょうに小さく、背景光に対して 10^{-4} のオーダーであるが、発生段階がすすむにしたがってだいに大きくなる(図8A)。これは、活動電位の大きさの増大と、電氣的活動性の細胞の数(population)の増加によることが考えられる。SperelakisとShigenobuもまた、ふ卵3日から8日目ぐらいの間の鶏胚の心臓で、その活動電位の大きさが胚の発育にともなって大きくなることを報告している³⁸⁾。

2. リズム

7体節期から9体節初期の心臓の自発性活動電位は一定のリズムで発現している。図8Aにその一例をあげてあるが、これから、7体節期に自発興奮能の形成と同時にリズム能も形成されはじめていることがわかる。

リズムの発達過程を、7, 8, 9体節期の心臓について、自発活動電位のpeak-to-peakのインターパルのヒストグラムで表わしてみると、7体節期ではリズムは比較的遅く(37℃前後での平均は約38回/分)、かつ、いくぶんばらついているが、8体節期、9体節期へと発生段階がすすむにつれて、リズムは速くなり、ばらつきも小さくなってリズムはだいに整ってきて、心拍動が開始するまでにはリズムはほとんど完成する¹⁰⁾。

このようなcardiogenesisの初期過程における心リズムの形成と発達の細胞下レベル、さらに分子レベルでのメカニズムは興味ある問題であるが、それを解析する段階にはまだ至っていない。しかしながら、現象論的には、心リズムの発達に、ペースメーカー電位の発達が共役している¹⁰⁾。したがって、ペースメーカー電位、すなわち第4相での緩徐な脱分極相(slow diastolic depolarization phase)のイオン機構の形成が関与していることが予想される。

さらに、初期胚における心リズムは温度の影響を非常に受けやすく、低温になると、リズムの頻度はいちぢるしく減少する。低温に対する感受性は発生段階がはいほど大きく、10体節期では20℃でも低頻度ではあるが自発興奮がみられるにもかかわらず、7体節期の心臓では温度が30℃前後になると活動電位は消失し

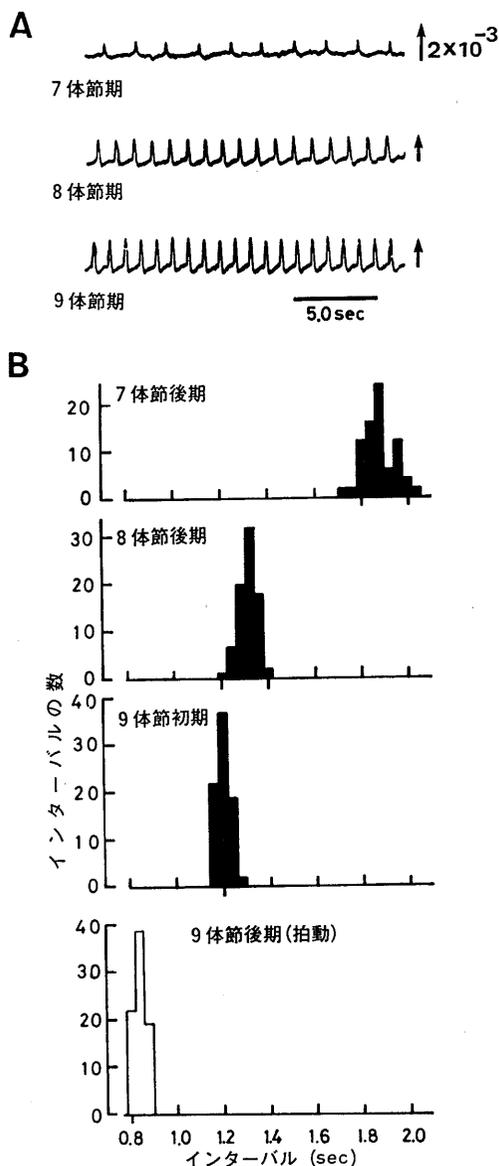


図8 A: 7体節期, 8体節期, および9体節期における心臓の自発性活動電位の光学的記録。NK 2761を用いて700 nmで測定。測定温度は36.9~37.8℃。B: 7体節後期, 8体節後期, 9体節初期において、NK 2761で得られた吸光シグナルのpeak-to-peakのインターパルのヒストグラム、および9体節後期の心臓の拍動のインターパルのヒストグラム。測定温度は36.7~37.3℃。インターパルの平均は7体節後期で1.88秒; 8体節後期で1.35秒; 9体節初期で1.20秒、標準偏差は7体節後期で0.069秒; 8体節後期で0.040秒; 9体節初期で0.031秒。9体節後期の拍動のインターパルの平均は0.84秒、標準偏差は0.029秒。胚の発達につれて、リズムがだいに整ってくるのがわかる。

てしまう。初期胚心臓の自発興奮における温度効果でもう一つの特徴は、シグナルの大きさ、すなわち活動電位の大きさは、温度によってほとんど変化せず、活動電位の立上り速度、持続時間 (duration), および頻度に変化することである。とくに、低温ではリズムにいちぢるしい乱れがみられるようになる¹⁰⁾。

ここで、初期胚での心リズム形成を、非平衡の熱力学的側面からみることがゆるされるとすれば、心リズム能の形成は、心細胞における散逸構造の形成と表現することもできよう。cardiogenesis の初期相において、そのような構造が生物学的にどのようにして形成されるのだろうか？ 生体の形態形成にも散逸構造との関係が示唆されているが³⁶⁾、これをふくめて、散逸構造の形成をより具体的な生物学的描像として浮かびあがらせることが大切である。

3. Ca^{2+} -依存性

鶏胚心臓の活動電位は、ふ卵5～6日以後ではテロドトキシン (TTX) によって抑制され、それよりも若い胚では TTX 不感受性であることが電気生理学の実験でわかっているが²⁰⁾²⁸⁾³⁵⁾、7体節期から9体節期にかけての自発性活動電位も、TTX によっても、また、外液の Na^+ をコリンイオンで置換しても、活動電位の大きさ、形状、発現頻度、リズムともに何らの影響をうけない。ところが、 Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , La^{3+} , さらに、D-600 や ruthenium red によっていちぢるしく抑制される。このような結果から予想されるところであるが、この時期での心臓の自発性活動電位は、外液の Ca^{2+} 濃度につよく依存し、無 Ca^{2+} 液中では完全に消失する。このような性状から、7～9体節期の心拍動開始以前の心臓における自発性の活動電位は Ca^{2+} -依存性であることがわかる。

ここで、このような7～9体節期における心臓の自発性活動電位の Ca^{2+} -依存性の性状はつぎのようにまとめることができる³³⁾。

(1) 自発活動電位の大きさ、持続時間 (duration), 発現頻度ともに低 Ca^{2+} によって小さくなる。

(2) 低 Ca^{2+} 溶液中ではいちぢるしいリズムの乱れが引き起こされる。

(3) ペースメーカー電位も Ca^{2+} の影響をうける。

(4) Ca^{2+} の影響は7体節期心臓がもっともうけやすい。

以上のような結果を基盤にして、cardiogenesis の初期相における心細胞での活動電位は成体筋にみられるような第0相における「速い Na^+ -電流」に起因する

急激なスパイク状の成分は欠落しており、「遅い Ca^{2+} -電流」による成分のみによって構成されているといえる。さらに、ペースメーカー電位、すなわち、第4相の slow diastolic depolarization 相の発現も Ca^{2+} -電流に起因している。したがって、初期胚の心細胞には、機能構造として、まず Ca チャンネルが形成され、その発生学的な変化が、「自発能」、「興奮能」、「リズム能」の形成、発達の要因として関与していると考えてさしつかえないだろう。これには、Ca チャンネルの質的な変化と量的な変化が考えられるが、これまでの kinetics による解析では、質的变化より、量的な変化によることを支持する結果が得られている。もし、質的な変化がおけるとすれば、それは、TTX 感受性のあらわれる、もっと発生のすんだ段階で重要な意味をもつと考えられる。

8体節後期になると、自発性活動電位の形状に、心筋型 (cardiac type) と、第4相に slow diastolic depolarization 相をもったいわゆるペースメーカー型 (pacemaker type) の二型がはっきり判別できるようになる。ここで、このような活動電位の二型への分化がどのようなプロセスを経て発現するのか？ いわゆる活動電位の発現に関与する Ca チャンネルとペースメーカー型活動電位での緩徐な脱分極相に関与する Ca チャンネルとは異ったものか同じものか？ という問題が浮かびあがってくるが、現段階ではまだ、これに対する十分な解答は得られていない。

III. 興奮の伝播

1. 伝導パターン

初期胚心臓の5～16ヶ所の部位から自発性活動電位を光学的に同時記録してみると、活動電位は心臓のかなり広い範囲から記録され、かつそれらは、部位間によく同調している (図9A)。このような同調は、すでに7体節期でもみられる¹¹⁾。ということは、7体節期において、融合を開始する時期の管状の心原基の細胞間には電気的連絡構造、おそらく gap-junction が形成されていることを示している。すなわち、cardiogenesis の初期過程において、心臓における活動性細胞は機能的に連結した集合体として心臓全域に形成されることがわかる。ただ、活動性細胞の分布は場所的に均一ではなく、心室中央部に多く、心房部位や心室前方部位では少ない。

初期胚の心臓における細胞間連絡の電顕的観察はいくつか報告されているが²⁵⁾²⁶⁾、7～9体節期における

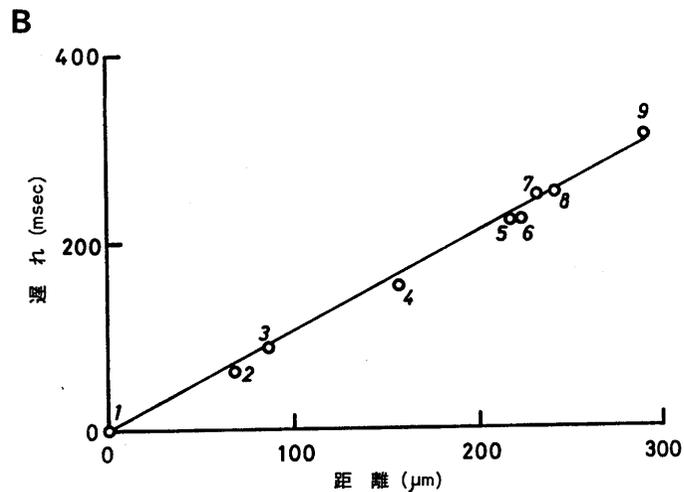
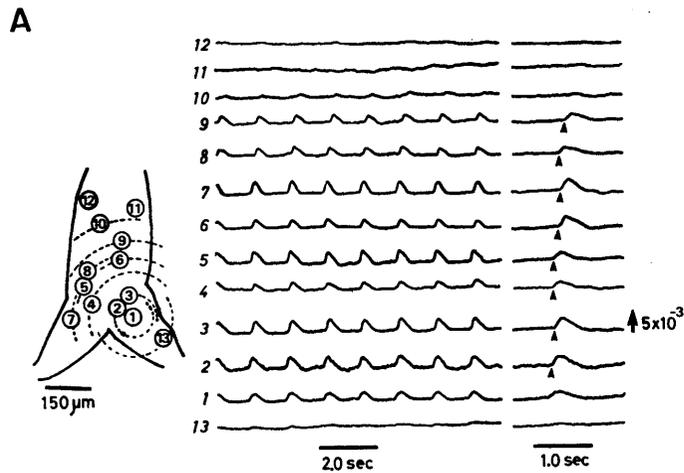


図9 A: 9体節初期胚心臓の自発性活動電位を13ヶ所の部位から光学的に同時記録したもの。自発興奮は心臓全域で同調しているが、掃引時間を速くして記録すると、立上り時間にわずかな差がみられる。最初に活動電位が生ずるポジション1がペースメーカー部位であり、ここに生じた興奮が心臓全域に伝播していることがわかる。ポテンシャル・プローブはNK 2761で、測定波長は700 nm; 測定温度は36.0~37.2℃。左側の心臓のスケッチは腹側面をあらわし、円は活動電位の記録位置を示す。B: 上の記録から、ペースメーカー部位、ポジション1からおのの記録部位までの距離にたいして活動電位の立上り時間の遅れ(delay)をプロットしたもの。距離と遅れの間には直線関係が得られ、興奮はポジション1から放射状に等速度(約1.0 mm/sec)で伝播していることがわかる。

心臓での知見はほとんどなく、機能形成を考慮したより詳細な形態学的研究が、形態形成と機能形成を対応づけるうえでも必要である。

多数部位からの活動電位の同時測定で、さらに速い掃引時間で記録してみると、各部位間で活動電位の立上りにわずかな遅れ(delay)がみられる。例えば、図9 Aでみると、自発性活動電位は、まずポジション1

に発生し、つづいてポジション1→2→3……の順に発現している。すなわち、ポジション1がペースメーカー部位であり、この部位の興奮が一定のリズムで心臓全域に伝播する。したがって、各部位間の活動電位の立上りの遅れ(delay)は、その部位間での伝導時間に対応していることになる。

そこで、この活動電位の立上りの遅れを、ポジション

ン1, すなわちペースメーカー部位からの距離に対してプロットしてみると, 図9Bに示すような直線関係が得られる. このことは, ペースメーカー部位に生じた興奮は, 一定速度で放射状に心臓全域にひろがっていくことを示している. 伝導速度は, 7体節期から9体節期にかけての心臓では1.0~1.5mm/secの値が得られている. このように, 興奮が一定速度で放射状にひろがるということは, 細胞間の電気的結合は場所的に均一であること, さらに, この発生段階では, まだ特定の伝導径路 (preferential conduction pathway) は形成されていないことを示している¹⁸⁾.

なお, 7体節期および8体節期の心臓で, 正中線, すなわち, 心原基の融合線上で, 伝導速度が小さくなるものが度々みられるが, これは, 融合面での電気的連結が未発達であることに起因していることが考えられる¹⁹⁾.

2. ペースメーカー

初期胚における心臓で, 自発興奮は心臓全域でよく同調していることは, 先に述べたが, 初期胚心臓を正中線にそって右側と左側の領域, あるいは心室部位で尾側と頭側の2つの部分に切断してみると, 心臓全体の同調は切断面でブロックされる. しかし, 切断された各領域でリズムカルな自発性活動電位の発生は保存され, かつ, その各々の領域内ではよく同調している. ところが, そのリズムには違いがみられ, 多くの心臓で, 右側より左側, 頭側より尾側の方が速いリズムを示す. この速いリズムを示す方の部位は, 切断前にペースメーカー部位が存在した部位に一致しており, 心臓全体のリズムは, この速い方のリズムに対応している¹¹⁾.

このような結果から, 心臓形成の初期過程において, 心臓全域に分布する活動性細胞はおのこの固有の

リズムをもった自発興奮性細胞であり, 心臓全体のリズムはある特定領域のペースメーカー細胞群に支配されているといえる.

左右一對の未融合の心臓原基は, おのこの, 別々に分化, 発達してくることは, 先に述べたが, 実験的, あるいは先天的に融合不全によってできた二重心 (double-hearts; cardia bifida) をもった初期胚を得ることができる. このような二重心について, 自発興奮を調べてみると, 左および右半分の胞状心でおのこの固有のリズムをもった自発性の活動電位が発生している. そして, 先の切断実験と同じように, おのこの半分の心臓で興奮はよく同調しているが, リズムのはやさには差がみられ, 右側, 左側の半分の心臓において, 独自のペースメーカー部位が存在している¹²⁾.

ここで, cardiogenesisの初期過程において, 心臓全体としてのペースメーカー機能のプライオリティはどのようにして決まるか? すなわち, ペースメーカー領域はどのようにして組織化されるか? という問題は心機能の構築過程で重要である. 多数部位からの活動電位の同時記録によって, ペースメーカー部位が左心房部から右心房部へ, あるいは右心房部から左心房部へと移動する "switching phenomena" や, 心臓の左側の領域と右側の領域に独立に二つのペースメーカー部位の存在する "double-pacemakers" を持つケースがよくみられる³⁴⁾. 発生段階が8体節後期から, 9体節期へすすむにしたがって, この "switching phenomena" や "double-pacemakers" の発現する率は小さくなってくる.

このような現象と, 先の二重心についての実験結果から考え合わせて, われわれは次のような仮説を提出した³⁴⁾. すなわち, (i) 7~8体節期においては, 場所的なリズムの勾配が小さくペースメーカー機能の場

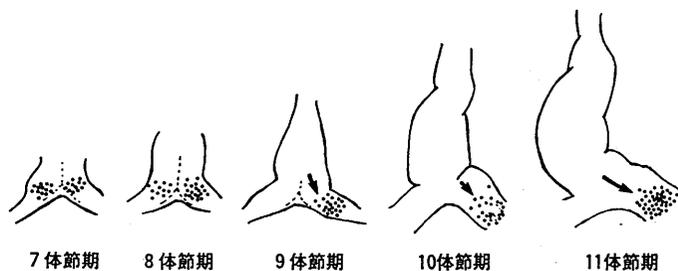


図10 7-11体節期の初期胚心臓におけるペースメーカー部の局在とその移行. 7-8体節期ではペースメーカー部位は場所的に固定されたものでなく, かなりflexibleな状態にあるが, 9体節期になると左心房原基部に局在するようになり, 11体節期には静脈洞原基部へ移行する.

所的プライオリティが不安定な状態にあり、かつリズム勾配の“ゆれ”のためペースメーカー領域はかなり流動的であること；(ii) 9体節期ごろになると、リズム勾配はある程度大きくなってきて、ペースメーカー機能の場所的プライオリティが安定して、特定の単一なペースメーカー領域として組織化される。

このペースメーカー領域の位置をさらに、追跡していくと、それは9体節期には左心房部に局在するようになり、発生段階がすすむにつれてしだいに尾側へ移動し、11体節期になると左静脈洞原基に局在するようになる²¹⁾(図10)。このようなペースメーカーの移動がどのような機構でおこなわれるかはまだわかっていないが、このようなダイナミックな動きが、成体心でのペースメーカー部位の構築過程にどのようにかかわりあってくるか？ ということもふくめて、これから解明されるべきテーマである。器官形成過程で共通な現象でもある「細胞増殖」、「細胞移動」、「細胞死」ということもからめて解析する必要がある。

IV. 心拍動の開始

ポテンシャル・プローブで染色した9体節中期の心臓では、第一成分と第二成分からなる二相性の透過光

のシグナルが得られる(図11)。merocyanine-rhodanine 系色素の場合、この第一成分は620 nmの波長あるいは白色光で消失し、第二成分だけが残る。したがって、第一成分は活動電位によるシグナルであり、第二成分は収縮すなわち拍動による透過光の変化であることがわかる。

鶏胚において、9~10体節期ごろには最初の心拍動が開始することは、すでに、Patten によって記載されていたが²⁰⁾、以上のような測定によって、心拍動の開始時期は9体節期中期であることが決定された⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

なお、最初の心拍動は、心臓全域にはみられず、まず、右心室部位の辺縁部に限局して発現し、発生段階がすすむにしたがってしだいに心臓全域にひろがってくる¹⁷⁾。

9体節中期に心拍動が開始することは、この発生段階で、興奮と収縮の連関(E-C coupling)の形成が完成したことを示している。しかしながら、cardiogenesisの初期過程において、細胞膜、SR、収縮系からなるE-C連関系が細胞下、あるいは分子レベルでどのようなプロセスをたどりながら、機能的に組織化されるかは今後に残されたテーマであるが、電顕的、

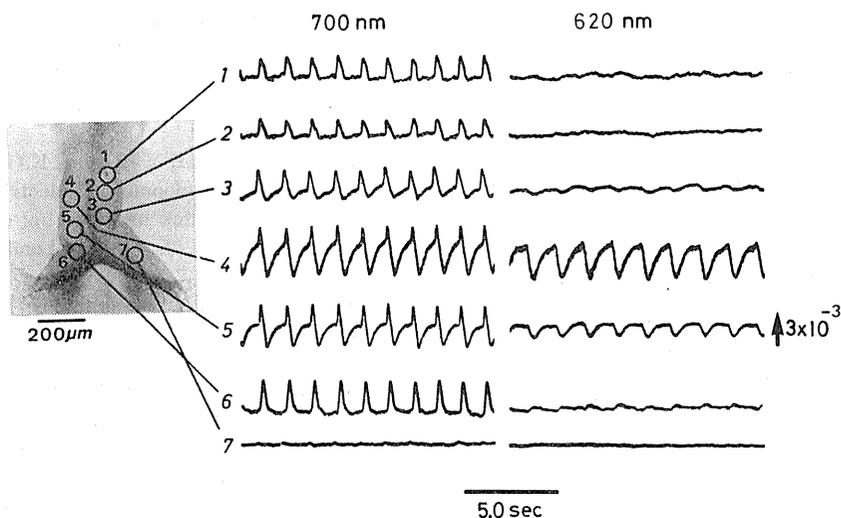


図11 merocyanine-rhodanine 色素(NK 2761)で染色した9体節後期の心臓の7ヶ所の部位からの自発性の透過光変化の同時記録。測定波長700 nmで、ポジション3, 4, 5からは明らかな2成分性のシグナルが観測され、活動電位に収縮がともなっていることがわかる。620 nmでポジション1, 2のシグナルは消失し、この部位にはまだ収縮が生じていないことを示している。ポジション4, 5では大きな収縮がみられ、ポジション3, 6にも小さな収縮があることがわかる。ポジション7では活動電位も発生していない。測定温度、37.3℃。左側の心臓の写真は腹側面を示す。

組織化学的, 生化学的方法に加えて, さらに新しい方法を開発してはじめて解明されると思われる。

プログノーシス

膜電位の光学的測定法によって得られた結果にもとづいて, 心機能形成の初期相について述べてきたが, これは「心機能発生学」への導入部であり, ようやくその描像がおぼろげながら描けるようになったことを示したに過ぎない。たとえば, 心原基細胞における自発興奮能発現の発生学的起原についてはいまなお明らかでないが, これは, よりすぐれたポテンシアル・プローブの開発もふくめて, 測定方法の改善をすすめながら追跡されなければならない。また, ここに述べた発生段階までには特殊な興奮伝導路は分化していないが, これにつづく刺激伝導系の形成の追跡や, さらに, もっと発生段階がすすんで, 心臓における神経支配がはじまるとき, リズムはどのように修飾されるかというような高次レベルでの問題が今後のテーマとして残されている。

medical physiology というサイドに立つと, 鶏胚だけでなく, 哺乳動物についての研究も必要となってくる。これは, また, 比較生理学的にも重要なテーマともなりうる。これに加えて, 病態生理学的視点から, 遺伝性疾患モデル動物の胎生心についての研究がおこなわれねばならない。

一方, 個体発生において, 心原基細胞に自発興奮能が形成されるとき, そこに細胞下レベル, 分子レベルでどのような生物学的因子が形成されるのか, 心機能発生の要素的過程の追跡は, 心機能の構築過程を解析するうえで重要な知見をもたらすだろう。

さらに, もっとひろく, 「機能発生学」という立場からみると, 「機能形成」が「形態形成」に何らかの調整因子として働いている可能性もみてとれる。「機能形成」と「形態形成」の動的な共役は興味ある問題である。「機能発生学」が生理学において新しい領域となりうることを期待したい。

以上述べた研究は, 文部省科学研究費助成金, 内藤記念科学振興財団, および山田科学振興財団の助成によってなされた。また, ポテンシアル・プローブの合成に協力していただいた日本感光色素研究所・安井茂夫博士, ならびに, 本稿を書く機会を与えていただいた酒井敏夫, 中村嘉男両教授に深謝します。

文 献

- 1) Bogue, J. Y.(1933)The electrocardiogram of the developing chick. *J. Expt. Biol.* **10**, 286-292
- 2) Cohen, L. B., Keynes, R. D. & Hille, B.(1968) Light scattering and birefringence changes during nerve activity. *Nature(Lond.)* **218**, 438-441
- 3) Cohen, L. B. & Salzberg, B. M.(1978)Optical measurement of membrane potential. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **83**, 35-88
- 4) Cohen, L. B., Salzberg, B. M., Davila, H. V., Ross, W. N., Landowne, D., Waggoner, A. S. & Wang, C. H.(1974)Changes in axon fluorescence during activity; Molecular probes of membrane potential. *J. Membrane Biol.* **19**, 1-36
- 5) DeHaan, R. L.(1980)Development of rhythmic activity in cardiac cells. *Physiology of Atrial Pacemakers and Conductive tissues.*(Little, R. C. ed.)Futura Pub. Comp. Inc. 21-53
- 6) Ebert, J. D. & Sussex, I. M.(1970)Interacting System in Development(2nd ed.)Holt, Rinehart & Winston, Inc.(岡田 瑛, 岡田節人・訳, 発生—そのメカニズム, 岩波書店, 1972)
- 7) Feedman, J. C. & Laris, P. C.(1981)Electrophysiology of cells and organelles: Studies with optical potentiometric indicators. *Internatl. Rev. Cytol. Supple.* **12**, 177-246
- 8) Fujii, S., Hirota, A. & Kamino, K.(1980)Optical signals from early embryonic chick heart stained with potential sensitive dyes: Evidence for electrical activity. *J. Physiol.(Lond.)*, **304**, 503-518
- 9) Fujii, S., Hirota, A. & Kamino, K.(1981)Optical recording of development of electrical activity in embryonic chick heart during early phases of cardiogenesis. *J. Physiol.(Lond.)*, **311**, 147-160
- 10) Fujii, S., Hirota, A. & Kamino, K.(1981)Optical indications of pace-maker potential and rhythm generation in early embryonic chick heart. *J. Physiol.(Lond.)*, **312**, 253-263
- 11) Fujii, S., Hirota, A. & Kamino, K.(1981)Action potential synchrony in embryonic precontractile chick heart: Optical monitoring with potentiometric dyes. *J. Physiol. (Lond.)*, **319**, 529-541
- 12) Fujii, S., Hirota, A., Sakai, T. & Kamino, K. (1983)Optical recording of the pacemaking activity of a congenital double-heart in an early chick embryo. *Develop. Growth and Differ.* **25**, 193-200
- 13) Gupta, R. K., Salzberg, B. M., Grinvald, A., Cohen, L. B., Kamino, K., Leshner, S., Boyle,

- M. B., Waggoner, A. S. & Wang, C. H. (1981) Improvements in optical methods for measuring rapid changes in membrane potential. *J. Membrane Biol.* **58**, 123-137
- 14) Hamburger, V. & Hamilton, H. L. (1951) A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J. Morph.* **88**, 49-92
- 15) Hirota, A., Fujii, S. & Kamino, K. (1979) Optical monitoring of spontaneous electrical activity of 8-somite embryonic chick heart. *Jpn. J. Physiol.* **29**, 635-639
- 16) Hirota, A., Fujii, S., Sakai, T. & Kamino, K. (1983) Temperature dependence of spontaneous electrical activity in early embryonic heart monitored optically with a potential-sensitive dye. *Jpn. J. Physiol.* **33**, 85-100
- 17) Hirota, A., Sakai, T., Fujii, S. & Kamino, K. (1981) Optical monitoring of spatial spread of initial contraction coupled with action potential in early embryonic heart. *Biomed. Research.* **2**, 718-721
- 18) Hirota, A., Sakai, T., Fujii, S. & Kamino, K. (1983) Initial development of conduction pattern of spontaneous action potential in early embryonic pre-contractile chick heart. *Develop. Biol.* in press.
- 19) Hladky, S. B. & Rink, T. J. (1976) Potential difference and the distribution of ions across the human red blood cell membrane: A study of the mechanism by which the fluorescent cation diS-C₈-(5) reports membrane potential. *J. Physiol. (Lond.)* **263**, 287-319
- 20) Ishima, Y. (1968) The effect of tetrodotoxin and sodium substitution on the action potential in the course of development of the embryonic chicken heart. *Proc. Jpn. Acad.* **44**, 170-175
- 21) Kamino, K., Hirota, A. & Fujii, S. (1981) Localization of pacemaking activity in early embryonic heart monitored optically using a voltage-sensitive dye. *Nature (Lond.)* **290**, 595-597
- 22) 神野耕太郎, 広田秋彦, 藤井志郎 (1981) 膜電位の光学的測定の実験的背景と適用. *膜.* **6**, 93-103
- 23) 神野耕太郎 (1982) 膜電位の光学的測定法, *実験生物学講座*, 5, 電気的測定法 (平本, 竹中編) 丸善 215-233
- 24) Lieberman, M. & Sano, T. ed. (1975) *Developmental and Physiological Correlates of Cardiac Muscle.* Raven Press.
- 25) Manasek, F. J. (1968) Embryonic development of the heart. I. A light and electron microscopic study of myocardial development in the early chick embryo. *J. Morph.* **125**, 329-366
- 26) Manasek, F. J. (1969) Embryonic development of the heart. II. Formation of the epicardium. *J. Embryol. exp. Morph.* **22**, 333-348
- 27) Nicolet, G. (1971) Avian gastrulation. *Advan. Morphol.* **9**, 231-262
- 28) Pappano, A. J. (1972) Action potentials in chick atria: Increased susceptibility to blockade by tetrodotoxin during embryonic development. *Circ. Res.* **31**, 379-388
- 29) Patten, B. M. (1949) Initiation and early changes in the character of the heart beat in vertebrate embryos. *Physiol. Rev.* **29**, 31-47
- 30) Patten, B. M. *Early Embryology of the Chick*, (5th ed.). McGraw-Hill Book Comp. (1971)
- 31) Rawles, M. E. (1943) The heart-forming area of the early chick blastoderm. *Physiol. Zoöl.* **16**, 22-42
- 32) Ross, W. N., Salzberg, B. M., Cohen, L. B., Grinvald, A., Davila, V., Waggoner, A. S. & Wang, C. H. (1977) Changes in absorption, fluorescence, dichroism, and birefringence in stained giant axons: Optical measurement of membrane potential. *J. Membrane Biol.* **33**, 141-183
- 33) Sakai, T., Fujii, S., Hirota, A. & Kamino, K. (1983) Optical evidence for calcium-action potentials in early embryonic precontractile chick heart using a potential-sensitive dye. *J. Membrane Biol.* **72**, 205-212
- 34) Sakai, T., Hirota, A., Fujii, S. & Kamino, K. (1983) Flexibility of regional pacemaking priority in early embryonic heart monitored by simultaneous optical recording of action potentials from multiple-sites. *Jpn. J. Physiol.* **33**, in press.
- 35) Shigenobu, K. & Sperelakis, N. (1971) Development of sensitivity to tetrodotoxin of chick embryonic hearts with age. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **3**, 271-286
- 36) 清水 博, 西山賢一 (1977) "散逸構造"としての形態とその形成, *形態形成 (郷, 和田編)* 東大出版会
- 37) Sperelakis, N. (1972) Electrical properties of embryonic heart cells. *Electrical Phenomena in the Heart* (De Mello, W. C. ed.) Academic Press. 1-61
- 38) Sperelakis, N. & Shigenobu, K. (1972) Changes in membrane properties of chick embryonic hearts during development. *J. Gen. Physiol.* **60**, 430-453
- 39) 田原 胖 (1981) 胚発生—鳥類, *現代生物学大系 11a*, 発生・分化A (金谷, 中村, 平本編) 中山書店 315-337
- 40) Tasaki, I., Watanabe, A., Sandlin, R. & Carnay, L. (1968) Changes in fluorescence, turbidity, and birefringence associated with

- nerve excitation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **61**, 883-888
- 41) Van Mierop, L. H. S.(1967)Location of pacemaker in chick embryo heart at the time of initiation of heartbeat. Amr. J. Physiol. **212**, 407-415
- 42) Waggoner, A. S.(1979)Dye indicators of membrane potential. Ann. Rev. Biophys. Bioeng. **8**, 47-68
- 43) Wertheim-Solomonson, J. K. A.(1913) Das Elektrokardiogramm von Hühnerembryonen. Pflüger's Archiv. Für Physiol. **153**, 553-573
- 44) Manasek, F. J.(1979)Organization, interaction, and environment of heart cells during myocardial ontogeny. *Handbook of Physiology 2: The Cardiovascular System.*(R. M. Berne, ed.) Amr. Physiol. Soci, Bethesda, 29-42

携帯可能な多目的生体情報監視装置

田村俊世・戸川達男
(東京医科歯科大学医用器材研究所)

Development of the portable memory device for monitoring physiological information. Toshiyo TAMURA and Tatsuo TOGAWA (*Institute for Medical & Dental Engineering, Tokyo Medical & Dental Univ.*)

Unconstrained system that measures physiological information as skin temperatures and heart rate per unit time of a human subject was developed. The system contained portable device included memory control unit, instrumentation unit, timer and batteries, read-out unit, test unit and verify unit. Total number of data and channels, and interval were selected by switches in the memory control unit. The data from the instrumentation unit were transferred to memory control unit and stored in the Erasable Programmable ROM (EPROM). After measurement, EPROM chip was taken off the memory control unit and put on the read-out unit which transferred the data to the microcomputer. The data were directly calculated and analyzed by micro-computer.

In application of the instrumentation unit, 8-channel skin thermometer was developed and tested. After amplification, 8 analog signals were multiplexed and converted into the binary codes. The digital signals were sequentially transferred to memory control unit and stored in the EPROM under controlled signal. The accuracy of the system is determined primarily by the accuracy of the sensor of instrumentation unit. The overall accuracy of 8-channel skin thermometer is conservatively stated within 0.1 °C.

This may prove to be useful in providing an objective measurement of human subjects, and can be used in studying environmental effect for human body and sport activities in a large population setting.

keywords : Activity monitoring, Ambulatory monitoring, Portable memory device

I. はじめに

日常生活における体温・心拍数などの生体情報を知ることは日常生活の個人個人の健康管理を考えるうえで重要である。しかしながら、行動に対する生体情報を知るためには、検査室で被検者を拘束して、人為的に運動負荷を加えたり、環境を変化させる方法がとられている。この方法は、いわゆる日常行動における生理状態を知るためには適当な方法とはいえず、被検者を拘束することなく日常の行動を監視できる機器の開発が望まれている。特に労働環境の改善やスポーツ能力の向上のためには、その状況下でのあらゆる生理機能を知ることが重要となってくる。その意味で現在、テレメータ法や小型テープレコーダを用いた磁気記録装置が使用されているが、操作が容易でなかったり、使用範

囲が限られたりする欠点がみられる。

近年、半導体集積回路技術の発展とともに、半導体記憶素子を用いた小型軽量の生体監視装置が開発されつつある。これらはテープ方式に比較して、記録密度が小さいという欠点がみられるが、操作が容易であり記録結果の分析が容易であるという利点をもっている。記憶方式としては揮発性メモリーを布線論理を用いて製作したもの²⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾、マイクロプロセッサを用いて計測したデータを圧縮して揮発性メモリーに記憶する方法¹⁾⁷⁾がとられている。前者は計測したい生体情報おのおのに対してそれぞれ独立した回路を製作しなくてはならないが、後者はマイクロプロセッサを用いて異なる生体情報に対しても最小限の回路構成により、計測を可能にしている。しかしながら、両者とも揮発性メモリーを使用しており、バックアップ電源を用い

て不揮発性化しているものの、実験室や検査室より遠隔の地でのフィールドワークには必ずしも最適な方法とはいえない。すなわち計測データの分析には機器そのものを実験室や検査室に携行しなければならないことになる。また対象計測箇所の面からもあまり多くは望めない。

他方、半導体記憶素子として不揮発性メモリー (EPROM) があるが、これは揮発性メモリーに比較してデータをメモリーに書き込むときに大電圧を必要とするため携帯用機器としては、従来用いられていなかった。しかし不揮発性メモリーを使用すると一度書き込まれたデータは、紫外線を照射しない限り消去されず、またチップ単位にデータを収納できる利点があることから、筆者らは、今回不揮発性メモリーを用いた、小型携帯可能で最大32個の生体情報を記録できる汎用性の高い機器を開発した。

II. システムの構成

本装置の全体の構成図を図1に示した。シス

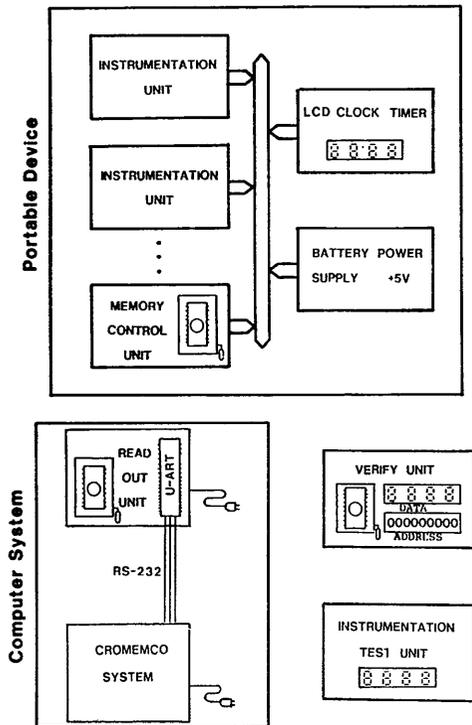


図1 無拘束計測システムの概要

テムはメモリー制御ユニット、読み出しユニット、確認ユニット、計測ユニットテストユニット、バッテリー電源ユニット、液晶タイマー、計測ユニットから成り立っている。これらのうち、実際の計測に用いるのは、メモリー制御、バッテリー電源、液晶タイマー、計測の各ユニットで、これらはマザーボード方式により被検者に携帯可能とし、残りのユニットはこれらと切り離して使用する。

A. メモリー制御ユニット

メモリー制御ユニットは本装置における最も重要な部分であり、計測ユニットからの記録を半導体記憶素子 (EPROM) に保管することを目的とする。図2の流れ図に示すように、まず検査や実験を行う対象に応じてチャンネル数、全測定回数、計測時間間隔を設定する。チャンネル数は1ch から最大32ch まで測定対象を選択できる。全測定回数は現在のところ64から2048までとし、計測時間間隔は1秒から20分まで選択可能とした。計測開始信号により、パルス発生器より選択した計測時間間隔ごとにクロック信号を発生させる。この信号により計測制御信号が発生し、1チャンネルから指定チャンネルが終了す

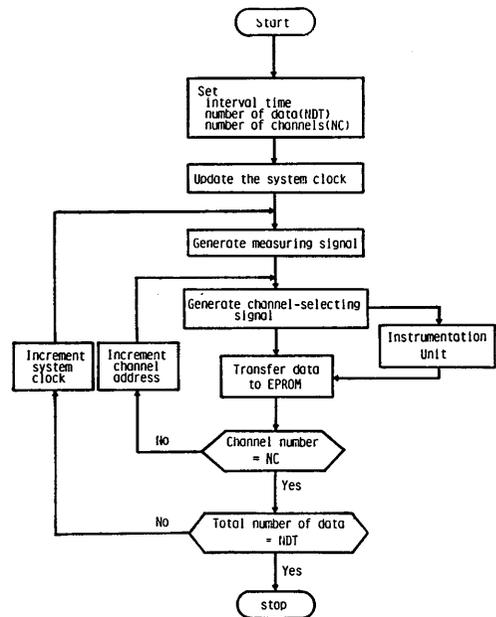


図2 メモリー制御ユニットによる測定・記録手順

るまで動作し、各チャンネル順に計測データを各桁ごとに受け取り、EPROMに書き込む形式になっている。そして全測定回数に達すると自動的に計測が終了するようになっている。書き込みは各チャンネル順に送られてくるデータ（10進コード4桁）を桁指定信号を分割することにより上位2桁、下位2桁に分離し、EPROMに書き込むようにした。よって1データを収納するのに16Bitのメモリー領域を必要とする。このため1つのデータに対する分解能は良い。記憶素子としてEPROMを用いたため書き込み電圧が24V必要となるので、計測制御信号に同期した信号をDC-DCコンバータに送り、24Vの電圧を発生させるようにした。基板は幅70mm、長さ145mm、高さ12mmとし、計測部の他のユニットもすべて同型とし、コネクタは36ピンを用い、マザーボード方式とした。

B. 読み出しユニット

EPROMに書き込まれたデータを、マイクロコンピュータに読み込むための装置で、メモリー制御ユニットなどとは切り離して、マイクロコンピュータの入力装置として用いる。マイクロコンピュータとの接続には汎用のレシーバートランスミッタ素子(U-ART)を用い、RS-232Cシリアル入力端子から10進信号で読み込みできるようにした。

また読み込み命令はFORTRANによって行えるようソフトウェアを用意した。

C. 確認ユニット

EPROMに書き込まれたデータをアドレス順に直読するための装置で計測部とは切り離して使用する。EPROMを本装置に装着することにより、データを表示し、確認を行う。

D. 計測ユニットテストユニット

計測ユニットの試験を行う装置で、計測値を直読できる。1~32chのうちスイッチで選択したチャンネルの入力を表示し、各計測ユニットを独立に校正できるようにした。

E. バッテリー電源部

9V非安定化出力、5V安定化出力、計測時間のみに発生する制御信号が動作している時間

に供給される安定化出力の3種類の電源を供給する。測定項目により選択する計測ユニットに応じて単1~単3電池6本を用いるようになっているが、一般の計測には単3電池で充分である。

F. 液晶タイマー

時刻を表示し、計測開始時刻を設定して、設定時にメモリー制御ユニットに開始信号を送る。またメモリーの書き込みを確認するため、書き込み時に電子ブザーで音信号を発生する機構も内蔵している。

G. 計測ユニット

計測目的に応じて各種センサーごとに専用のユニットを設計したが、出力形式は10進デジタル出力とし、すべてのユニットに共通とし、基板の大きさも共通とした。すなわち、測定対象に応じて基板を差し替えるだけで、いかなる計測も可能となっている。計測ユニットの出力は、温度のように計測時間のみに測定を行う装置は、センサーの検知したアナログ信号をA/Dコンバータによりデジタル出力に変換する方法と、心拍数のように一定計測時間内の全積算回数をデジタル出力する方法のいずれかによった。いずれもチャンネル指定信号に応じて10進の桁ごとに出力する。

III. 皮膚温度計への応用

皮膚温度の測定は、製鉄工業などで熱処理関係に従事する人々に対する温熱環境の変化に対する体温調節を知るうえで重要な指標となっているばかりでなく、種々の温度負荷に対する指標となっている。しかしながら身体各部の皮膚温度はその部位の血管運動反射などにより異なり一様でないため、個体全体としての熱交換を知るためには全身の皮膚温度を定義しなければならない。この目的で身体の少なくとも2点から多くは25点におよぶ箇所皮膚温度を測定し、各測定点が代表しうる体表面積の全皮膚表面積に占める割合に基づいて按分比率で平均皮膚温度を算出する方法がとられている。ここでは測定対象チャンネル数との対応から、8ch皮膚

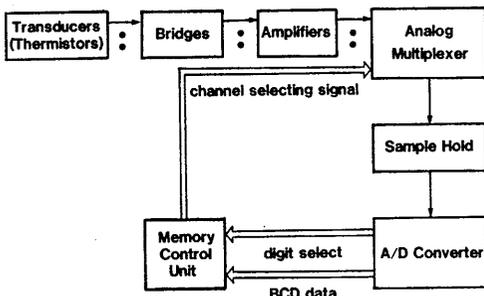


図3 8チャンネル皮膚温度計のブロック図

温度計を試作し、従来困難をともなった作業時における皮膚温度の解明を試みようとするものである。

図3に使用した回路のブロック図を示した。温度検出センサーとしてサーミスタを用い、その非直線性を直列抵抗を用いて補正し⁴⁾、ブリッジ回路により温度変化に比例したアナログ出力が得られるようにした。その出力は増幅されたのち、アナログスイッチによりメモリー制御ユニットから送られてくるチャンネル指定信号ごとに時系列に1から8チャンネルまでのアナログ信号をA/D変換器に送り、デジタル信号(10進3桁)としてメモリー制御ユニットに転送するシステムをとっている。またデジタル出力の判別誤差をなくするため、すなわち冷温度環境下の+5℃と-5℃の温度区別を可能にするため、アナログ出力に適切な電圧を加え、そのデジタル出力に対して温度補正式を作り、

ソフトウェアにより温度を算出することにした。今回試作した機器は、A/D変換器の感度を0.04℃/bitとして前述の機能を含んではいるものの室内環境における温度計測を主目的として、温度範囲20~40℃で測定できるようにした。本装置の完成仕様は表1に示すとおりであり、装置の全容を写真1に示す。電池消費時間は5分ごとの測定で約30時間の寿命である。消費電流の大きい点については後述する。本装置は、また、写真に示すように、肩にかけるか、ベルトで固定して用いるようになっている。精度については、温度センサーに用いたサーミスタ(PSB 43, 芝浦電子)によるところが大きい。ここでは、20~40℃の温度範囲で0.08℃以内であった。

試作した機器を用いて、成人男子の8カ所の皮膚温度を測定した。サーミスタを粘着テープを用いて生体各点(顔, 胸, 背, 上腕, 手, 大腿, 下腿, 足)³⁾に接着し、30秒間隔で約2時間にわたって机上作業中の皮膚温度を測定し、EPROMに書き込みを行った。書き込み終了後、EPROMをメモリー制御ユニットから取りはずし、読み出しユニットに装着し、マイクロコンピュータの読み出し命令により、EPROMからのデータはチャンネルごとに時系列データとして再編集され、ディスクに収納させた。ディスクに保管されたデータをプロッタを用いて表示したものを図4に示した。図からも明らかな

表1 8チャンネル皮膚温度計の仕様

Instrument specifications

Measuring range	20 - 40°C
Resolution	0.04°C
Measuring interval	10s - 20min
Current consumption	30mA (EPROM stand-by) 280mA (EPROM programmed)
Power source	6 alkaline batteries
Operating life	30hr (5min interval)
Size	17×8×8 cm
Weight	670g

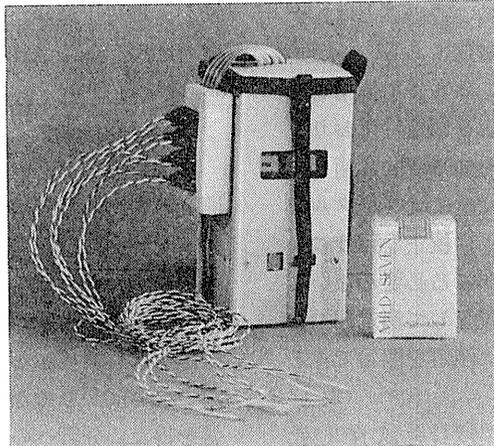


写真1 8チャンネル皮膚温度計

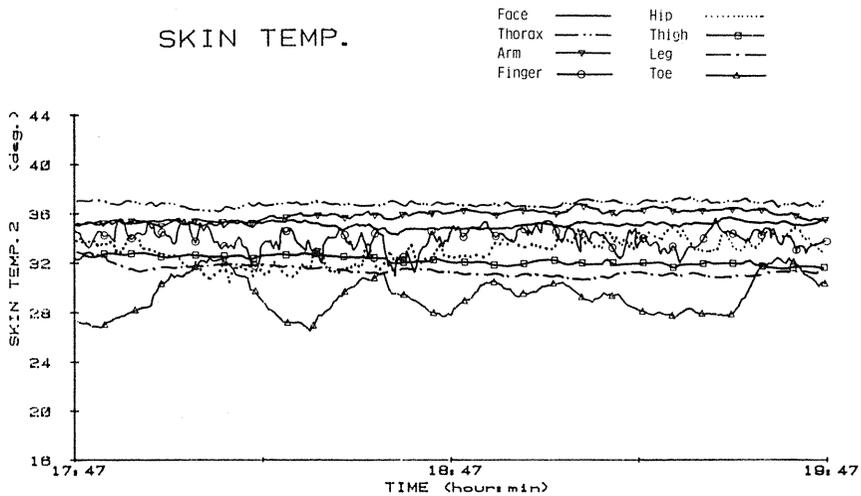


図4 8チャンネル皮膚温度計を用いて測定した皮膚温度の1例(30秒間隔の測定)

ように末梢部の皮膚温度は中枢部に比較して変動が大きく、従来の測定と良く一致している。

IV. 考 察

A. システムの特徴

本システムは記憶素子として EPROM を用いたが、従来の揮発性メモリーに比べて、データ書き込みに大容量の電圧を必要とするが、一度書き込まれたデータは、紫外線照射によってのみ消去されるので、検査室から遠隔の地でのフィールドワークに適しており、データをチャ

プ単位に保管できることとあわせてデータ管理に有効な方法である。

また全体のシステムは、共通サイズの機能ユニットからなり、マザーボードを用いて基板のさし替えにより各種の目的に合うように構成できるようにした。さらにデータ管理、データ処理の面からも、データ読み出しは簡便でなければならないが、本方法は EPROM を読み出しユニットに装着することにより、直接マイクロコンピュータからの信号によりデータが読み込まれ、各チャンネルごとの時系列データとしてディ

スクに保管することができる。このことは、データ処理、解析の面からも有効である。

データ測定数も最大32チャンネルまで使用可能でデータ総数も選択できるようになっており、多点測定において相互関連を知る目的に適している。さらに計測ユニットは全てデジタル出力とし、ユニットごとに別々に校正を行うことができ、システム全体を働かせる必要がないようにしている。また付属装置として測定開始タイマーをもち、希望の時間に測定を開始できる利点もっている。

計測ユニットとして皮膚温度計を試作したが、温度範囲は、その目的に応じて抵抗値を調整することにより得ることが可能となっている。

B. 今後の課題

前項に述べたように、本装置は多数の測定対象を同時に計測することに適しているが、装置の仕様(表1)に示したように、装置の寸法、消費電流について若干考察を加えなければならない。

装置の寸法は携帯可能な大きさとはいえず、被検者を完全に拘束しない寸法であるとはいえない。測定対象が多くなるにしたがって機器の寸法が大きくなるのはやむを得ないが、使用素子などの小型化を行い、機器全体の小型化をはかりたい。

次に消費電流については書き込み時に約280mAの電流を消費する。使用した不揮発性メモリー(M5L 2732K)は、書き込み時に24V(消費電流30mA)、5V(消費電流80mA)を必要とするため、DC-DCコンバータ(VA12-12, Reliability Inc)により24V電圧を供給している。この素子の作動に対する消費電流が大きいいため、装置全体の消費電流が大きくなっている。今後、開発をも含めた素子の選択を考慮することにより消費電流の減少をはかりたい。

C. 応用

本装置の応用としては、あらゆる環境下での温度計測、センサーの改良や装置の小型化により、騒音の経時的計測による労働環境の把握、運動能力向上のための最適トレーニングの示唆

など、環境生理学、運動生理学のあらゆる分野での応用が期待される。

V. 結 語

不揮発性メモリーを用いた携帯用記憶装置を開発した。本装置は測定対象数、計測時間間隔、全計測数を任意に設定できるとともに、記録したデータをチップ単位に保管できる利点もっており、労働環境、スポーツ活動における生体情報を被検者を拘束することなく得ることができるばかりでなく、人手を経ず経時的な情報を得たい分野への利用が期待できる。

稿を終るにあたり、御指導、御助言を得た東京医科歯科大学医用器材研究所 豊島 健助手、根本 鉄技官に深謝致します。また、回路作製に御協力願った早稲田大学理工学部中島研二氏、東京電機大学工学部柳沢昌弘氏、小西 亘氏に感謝致します。

なお、本研究の一部はトヨタ財団研究助成80-2-110の交付によって行なわれた。

本研究の要旨は第37回日本体力医学会大会で発表された。

文 献

- 1) Abenstein, J. P.(1981) Ambulatory ECG monitoring, In : Tompkins, W. J. & Webster, J. G. (Eds.) Design of microcomputer-based medical instrumentation. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 390-464
- 2) Baharestani, H., Tompkins, W. J., Webster, J. G. & Mezees, R. B.(1979) Heart rate recorder, Med. & Biol. Eng. & Comput. 17, 719-723
- 3) 中馬一郎, 佐々木隆, 大原孝吉(1981) 体温, 中山昭雄編, 温熱生理学, 理工学社, 東京, 1-32
- 4) Cobbold, R. S. C.(1974) Transducer for biomedical measurements-principles & applications, ch. 5-1, John Wiley & Sons, New York, NY., 65-73
- 5) 柴田政広, 山越憲一, 島津秀昭, 田中志信, 豊島健, 戸川達男(1980) 生体情報無拘束簡易収集記録装置の試作. 医器材研報. 14, 119-122
- 6) 島津秀昭, 柴田政広, 山越憲一, 戸川達男(1979) 無拘束簡易心拍数記憶装置, 医器材研報. 13, 49-52
- 7) 豊島 健, 戸川達男(1980) 汎用無拘束生体監視装置, 医器材研報. 14, 27-41
- 8) Wong, T. C., Webster, J. G., Montoye, H. J. & Washborn, R.(1981) Portable accelerometer device for measuring human energy expenditure, IEEE trans. Biom. Eng. BME 28, 467-471

音刺激により誘発される眼瞼電位変動の性質 ——特に眼球運動との関連性の面から——

尾崎俊行・星名裕子・寺本成美*・菅世智子・武尾照子・
二唐東朔**・佐々木大輔***・五十嵐勝朗****・
中真一****・宮重希典

(弘前大学医学部第一生理学教室・国立長崎中央病院脳神経外科*・弘前大学
医療技術短期大学部生理学教室**・弘前大学医学部第一内科学教室***・
弘前大学医学部小児科学教室****)

Properties of potential changes in the lid caused by phonic stimulation, especially with reference to eye movements. Toshiyuki OZAKI, Yuko HOSHINA, Shigeyoshi TERAMOTO*, Sechiko SUGA, Teruko TAKEO, Tōsaku NIKARA**, Daisuke SASAKI***, Katsuro IGARASHI****, Shinichi NAKA****, and Marenori MIYASHIGE (*Department of Physiology, Hirosaki University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Nagasaki National Central Hospital*, Laboratory of Physiology, School of Allied Medical Sciences, Hirosaki University**, Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine***, Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine*****)

閃光誘発眼瞼電位変動の生理的性質とその起源について、私どもはこれまでに眼輪筋反射における効果器活動の指標としては眼瞼電位変動の速波成分が合目的であり、優勢に出現する徐波成分は主として網膜電図 (electroretinogram, ERG) 性成分であり、不適當であることを明らかにした。さらに、最近の報告⁴⁾¹⁴⁾¹⁶⁾において閃光誘発眼瞼電位変動には ERG 性成分に続いて眼球電位図 (electrooculogram, EOG) に対応して徐波成分が出現することを発表した。他方、音刺激により誘発される眼瞼電位変動の平均加算反応は比較的潜時の短い速波成分とそれに続くゆるやかに経過する徐波成分からなることが報告されている²⁾³⁾¹¹⁾¹³⁾。この場合、眼瞼電位変動の速波成分は眼瞼MV反応の速波成分に対応して出現することから、閃光誘発眼瞼電位変動と同様に眼輪筋反射の効果器である眼輪筋興奮に由来することが示唆される。また、徐波成分は EOG に対応することから、眼球運動に関与することが推察されている。しかし、眼球運動との関連性を解明するためには EOG との対応だけでなく、一側の眼球摘出下にその徐波成分の消失を実証することが必要である。

そこで、今回の報告では、網膜電図や瞳孔電位図性成分の影響を考える必要がない音刺激により誘発される眼瞼電位変動の徐波成分について、その起源と生理学的意義の面からポリグラフ的に検討した。

被検者は弘前大学医学部第一生理学教室教室員を主とする健康成人10名と左無眼球者1名である。シールドルームに被検者を臥床させ、安静覚醒閉眼状態において実験を行った。眼瞼電位変動の導出は、右側下眼瞼内側部と上眼瞼中央部の皮膚表面に皿状塩化銀電極を電極糊で接着して双極的に行った。さらに、眼瞼MVを他側上眼瞼中央部皮膚表面にピックアップ (MT-3T, チタン酸ジルコン酸鉛圧電素子, 日本光電) を両面粘着テープで接着して導出した。音刺激による誘発眼瞼電位変動は必要に応じて眼瞼MV反応, EOG, 頭頂部緩反応 (slow vertex response, SVR) などと同時に導出し、増幅してシグナルプロセッサ (7T08, 三栄測器) で加算処理し、求められたそれぞれの平均加算反応は X-Y レコーダで記録された。この場合、上眼瞼から導出される電位が下眼瞼のそれよりも高い場合に上向きにふれるように多用途脳波計の増幅器に接続した。眼球運動の指標としての

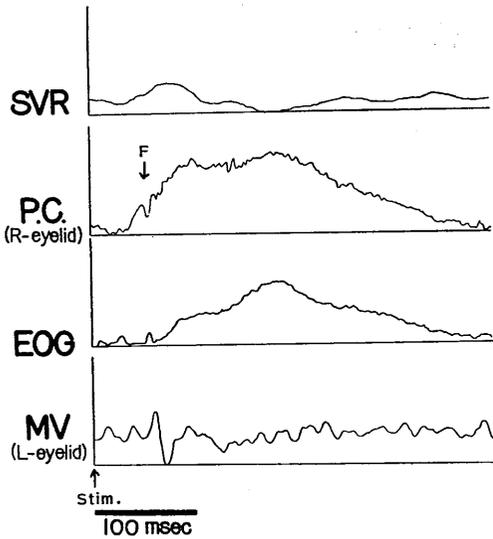


Fig. 1. Averaged summated responses of SVR (slow vertex responses), P. C. (R-eyelid) (potential changes, bipolar lead from right eyelid), EOG (electrooculogram, vertical lead), MV (L-eyelid) responses evoked by phonic stimulation in a normal subject. Calibrations: $50\mu\text{V}$ for the SVR, the P. C. and the EOG. 1mV for the MV. Numbers of summation: 100. Analysis time: 400msec.

EOG の導出は、同側眉毛上と眼窩下縁皮膚面から後者の導出電位が前者のそれよりも高い場合に上向きにふれるように行った。

図1には上から下に音刺激に対する SVR (slow vertex response, 頭頂部緩反応), P. C. (lid), EOG (electrooculogram, 眼球電位図), MV (lid) 反応の平均加算反応が示されている。まず、誘発眼瞼電位変動 (P. C.) には、頂点潜時の比較的短い速波成分 (F) とゆるやかに経過する徐波成分が出現した。この速波成分は眼瞼 MV 反応の優勢な振動成分によく対応して出現することから、閃光刺激の場合^{1) 9) 10)} と同様に眼輪筋反射の効果器である眼輪筋に由来する電気活動であることが示唆される。次に、眼瞼電位変動の徐波成分は同時記録の EOG の徐波成分とよく対応して出現した。そして、その波形、持続時間などから筋電図性成分とは考えられず、導出部位が互いに接近していることから、EOG の徐波成分が誘発眼瞼電位変動の出現に影響を

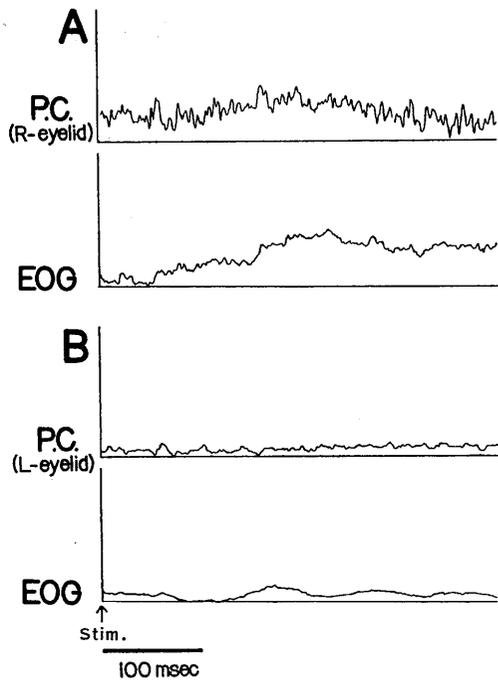


Fig. 2. Averaged summated responses of P. C. (R-eyelid), EOG (right vertical lead) (A) and P. C. (L-eyelid), EOG (left vertical lead) (B) evoked by phonic stimulation in the side of opposite eyeball (A) and in that of artificial one (B) in the patient of anophthalmos. Calibrations: $50\mu\text{V}$ for the P. C. and the EOG. Numbers of summation and analysis time are the same as those shown in Fig. 1.

与えることは十分に考えられる。そこで、さらに片眼球摘出者について検討することが必要と思われる。なお、SVR の徐波成分と EOG の徐波成分との関連性もみられた。この場合、SVR の徐波成分は EOG のそれとかなり密接に対応したので、EOG が眼瞼電位変動の徐波成分のほかに SVR にも影響を与えることが推察されるが、今後、検討されるべき興味ある課題と思われる。

図2には左眼網膜芽細胞腫と診断され、患側眼球摘出後無眼球の状態であるが、眼窩および眼瞼に異常が認められない症例 (14歳女子) の反対側 (A) と義眼側 (B) における音刺激により誘発される眼瞼電位変動と EOG の平均加算反応が示されている。反対側の眼瞼電位変動と

EOG は正常者のそれよりも低振幅であった。

まず、誘発眼瞼電位変動では、約 60 msec の頂点潜時をもつ速波成分とこの成分に続いてゆるやかに経過する徐波成分が出現した。なお、この徐波成分は EOG の徐波成分と対応して出現した。他方、片眼球摘出者の義眼側では、その反対側に認められた徐波成分は消失した。この場合、いわゆる EMG 性成分はわずかに出現した。この結果は正常被検者または眼球摘出者の摘出眼の反対側において、音刺激により誘発された眼瞼電位変動の徐波成分は主として眼球運動に由来する EOG 性成分であることを示すものである。この場合、この成分は意識水準が低下する条件下、例えば脳波に反映される Stage2 の睡眠状態ではほとんど消失することが報告³⁾¹¹⁾されている。したがって、眼瞼電位変動の徐波成分の発生には脳波に反映される脳幹網様体の活動性が密接に関与することが示唆される。なお、脳幹機能の指標として多くの成果⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が報告され、睡眠や麻酔の条件下においても出現するという聴性脳幹反応 (auditory brain stem evoked response, ABR または BSR) との生理的性質の差異については、今後さらに検討されるべき興味ある課題と思われる。

本研究の一部は昭和56年度、57年度厚生省科学研究費補助金 (誘発 MV 反応の情報処理による脳幹障害の研究：代表寺本成美) により行われたものである。

本稿の終りに、網膜芽細胞腫患者における音誘発眼瞼電位変動を記録する機会を与えられた弘前大学医学部眼科学教室とさらに、終始技術的御援助を頂いた安田友美子嬢に感謝いたします。

文 献

- 1) 星名裕子(1981)閃光刺激により眼瞼に誘発される電位変動の基礎的研究—主として導出法の面から—。脳神経。33, 265-271
- 2) Hoshina, Y., Takeo, T., Sasaki, S., Ozaki, T., Sasaki, D. & Igarashi, K. (1981) Physiologic properties of phonically evoked lid potential changes with special reference to their origin and significance. J. Physiol. Soc. Japan. 43, 329
- 3) Hoshina, Y., Takeo, T., Ozaki, T. & Sasaki, D. (1980) Fundamental properties of the MV responses in the eyelid caused by acoustic stimulation. J. Physiol. Soc. Japan. 42, 275
- 4) Hoshina, Y., Ozaki, T., Suga, S., Takeo, T. & Nikara, T. (1982) Properties of photically evoked lid potential changes, with special reference to the electrooculogram. J. Physiol. Soc. Japan. 44, 396
- 5) Jewett, D. L., Romano, M. N. & Williston, J. S. (1970) Human auditory evoked potentials; Possible brain stem components detected on the scalp. Science. 167, 1517-1518
- 6) 加我君孝, 高橋邦正, 八木総明, 鈴木淳一(1977) 聴性脳幹反応—聴性誘発反応の早期成分—。臨床検査。21, 873-881
- 7) 加我君孝, 花村 哲, 八木総明, 鈴木淳一(1979) 聴性脳幹反応—聴覚誘発電位の臨床—。神経進歩。23, 310-327
- 8) 加我君孝, 花村 哲, 山田 修, 鈴木淳一(1977) 聴性脳幹反応(Auditory Brain Stem Response-BSR)の脳幹障害症例への診断学的応用。脳と神経。29, 791-801
- 9) 尾崎俊行(1977)ヒトの体表面微小振動に関する基礎的研究。長崎大神経情報年報。4, 1-18
- 10) 尾崎俊行(1980)マイクロバイブレーションに反映される生体機能。運動の解析。206-219
- 11) 尾崎俊行, 星名裕子, 武尾照子, 佐々木大輔(1980)音刺激により誘発される眼瞼MV反応の基本的性質—意識水準との関連性の面から—。弘前医学。32, 302
- 12) Ozaki, T. & Teramoto, S. (1981) Properties of photically evoked lid MV responses. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 52, 98-99
- 13) 尾崎俊行, 五十嵐勝朗, 寺本成美(1981)音刺激により誘発される眼瞼電位変動の性質—眼輪筋反射との関連性の面から—。脳波と筋電図。9, 70
- 14) 尾崎俊行, 星名裕子, 寺本成美, 菅 世智子, 武尾照子, 二唐東朔, 佐々木大輔, 五十嵐勝朗, 中真一(1982)閃光刺激により眼瞼から導出される電位変動の徐波成分—特に眼球運動との関連性の面から—。日本生理誌。44, 231-234
- 15) Sohmer, H. & Feinmesser, M. (1970) Cochlear and cortical audiometry. Israel J. Med. Sci. 6, 219-223
- 16) Sasaki, S., Ozaki, T. & Igarashi, K. (1980) Properties of the potential changes caused in the eyelid by flash stimulation, with special reference to the eye movement. J. Physiol. Soc. Japan. 42, 275
- 17) 鈴木篤郎, 田中美郷(1979)幼児難聴。医歯薬出版
- 18) 山田 修, 鈴木淳一(1981)聴性誘発反応, 特に脳幹反応の臨床応用—他覚的聴力および神経学的検査—。臨床検査。25, 1267-1275

第214回生理学東京談話会

日 時：昭和57年10月23日(土) 13時~17時

場 所：筑波大学医学専門学群臨床講堂A

当番幹事：筑波大学基礎医学系生理 本郷利憲, 熊田 衛

1. ザリガニ呼吸の低酸素・高炭酸応答

榊原吉一, J. C. Massabuau, P. Dejours(千葉大, 医, 第二生理, CNRS, Strasbourg, France)

高炭酸ガスが水生動物の呼吸を支配するかどうか未だ不明である。今回ザリガニ(*Astacus pallipes* と *A. leptodactylus*)を用いて, 基準条件(水温13℃, 吸入水酸素分圧(P_{iO_2})約150Torr, 炭酸ガス分圧(P_{iCO_2})0.8 Torr, pH8.40, 滴定アルカリ度5 mEq/L)に十分適応させた後1日1回9:30~11:00の間に1時間の CO_2 負荷($P_{iCO_2}=2, 4, 6$ Torr)を与えて調べた。呼吸量の指標として鰓室呼水出口付近より採取した水(1.6ml/8分または16分)の PO_2 を測定し, Fickの原理より比呼吸 \dot{V}_w/Mo_2 (ml/ μ mol)を求めた。この比呼吸の正当性は同時記録した呼吸圧曲線により確かめた。その結果, CO_2 反応性は基準条件下比呼吸(RSV)増加にともない出現し増大すること, かつ反応量は P_{iCO_2} に比例して増えることが明らかになった。

次にRSV変化にともなう低酸素と高炭酸に対する反応性の推移を調べた。 P_{iO_2} 45Torrと P_{iCO_2} 4Torrの両負荷を1時間ずつ, 1時間の間隔を置いて連続的に与えた。その結果, RSV増加にともない両刺激に対する反応性はともに増加することが示された。RSVは同一温度下では代謝率に依存して変化するので, 今回の結果は低酸素および高炭酸に対する反応性は代謝率に応じて変わること示唆していると思われる。

2. 換気と心拍数の化学刺激に対する反応性の比較

林 文明, 大藪由夫, 西林賢武, 本田良行(千葉大, 医, 第二生理)

化学刺激(低 O_2 および CO_2)にともなう呼吸系(換気量, \dot{V}_I)および循環系(心拍数, HR)の反応を定量化し, 両系の反応性の特性について比較, 検討した。

10名の健康男子につき, それぞれ CO_2 再呼吸と3回の進行性低 O_2 を P_{ETCO_2} を3つのレベル(Normocapnia(N), N+5, およびN+10mmHg)に維持しながら施行した。低 O_2 および CO_2 刺激にともなう \dot{V}_I とHRの反応はそれぞれ, $\dot{V}_I = \dot{V}_0 + A_w / (P_{ETCO_2} - 28)$, $\dot{V}_I = D / (P_{ETCO_2} - B)$, $HR = HR_0 + A(HR) / (P_{ETCO_2} - 21)$, $\Delta HR(CO_2$ 再呼吸直後とそれより P_{ETCO_2} が20 mmHg

上昇したときのHRの差)で解析し, それぞれの反応性を $A_w, D, A(HR), \Delta HR$ で評価した。

(結果・結論) ① A_w は P_{ETCO_2} の上昇にともない有意に増加し, 低 O_2 - CO_2 両刺激の正の相乗効果を確認した。② $A(HR)$ は, Nで平均414beats \cdot min $^{-1}$ \cdot mmHg, N+5で438と差がなかったが, N+10mmHgでは647と有意に増加した。したがって, 中等度のhypercapniaの存在下ではHRについても, 低 O_2 - CO_2 の正の相乗効果を得た。③ A_w と $A(HR)$ の間には有意な相関を認めたと($r=0.749, P<0.02$), Dと ΔHR には相関がなかった。したがって, ヒトでは換気量そのものが2次的に肺のvolume feedbackを介して心拍数を増加される作用が弱いと示唆された。

3. 外尿道括約筋におよぼす皮膚刺激の効果

佐々木光美, 佐藤優子, 伊藤憲一, 佐藤昭夫(東京都老人総合研, 基礎第二生理)

外尿道括約筋の活動は, 排尿時に反射的に抑制されることが知られている。今回, 外尿道括約筋活動におよぼす皮膚刺激の効果を, 膀胱の異なる2つの状態; 1)膀胱少量時, 2)膀胱充満時(膀胱内にバルーンを挿入);において検討した。皮膚刺激として, 会陰部に非侵害性あるいは侵害性機械的刺激を加えた。また, 慢性脊髄ネコを作製(1.5~10ヶ月)し, 皮膚刺激の効果を中枢無傷ネコと比較検討した。

1)膀胱少量時: 会陰部皮膚に非侵害性あるいは侵害性刺激を加えると, いずれの場合も括約筋活動は反射的に高進した。慢性脊髄ネコでは, 侵害性刺激により括約筋活動は中枢無傷ネコに比べて長時間(1~15分)持続する特徴が見られた。

2)膀胱充満時: 膀胱には1分間に1~2回の頻度で周期的な排尿収縮が出現した。その際外括約筋は, 膀胱の周期的な収縮弛緩と相反性に活動した。中枢無傷ネコにおいて, 周期的活動を示していた外括約筋活動は, 会陰部皮膚の非侵害性あるいは侵害性刺激により反射的に高進した。慢性脊髄ネコでは, 皮膚刺激の外括約筋に対する反射性効果は, 中枢無傷ネコに比べて一層顕著であった。

以上の成績により, 会陰部皮膚から外尿道括約筋に

対し、脊髄性に興奮性反射性反応が存在すること、またこの反応は慢性脊髄ネコで顕著に増大することが明らかにされた。

4. 骨格筋における longitudinal stability

豊城隆明, 為安 司, 杉 晴夫 (帝京大, 医, 第二生理)

骨格筋線維長軸にそって筋節長は不均一で、特に中央部で短く両端部で長い。筋節の発生する張力はその長さに逆比例することから、収縮中にこの筋節長の不均一性は加速度的に増大することが期待されるが、実際には筋節間に longitudinal stability と呼ばれる機構があり筋節長の不均一の著しい増大は見られない。この機構を調べるために以下の実験を行った。

カエル縫工筋Aを中央が支点となった回転レバーの片側に、反対側には別の筋Bを筋一支点間の距離が他方の1/1~1/10となるように固定し、両者を同時に強縮させて発生張力が最大(P_0)になったところでレバーを解放した。Aは短い筋節に、Bは長い筋節に相当することになる。レバー解放後A、Bにはレバー比に見合う力加わり、Aは短縮、Bは伸展する。通常筋に約1.8 P_0 以上の荷重を急に加えた場合には筋は急速に伸びるが、筋同志による引張り合いの実験では、レバー解放後筋Bに2.6 P_0 もの力が加わっても急速に伸ばされることはなかった。これは、筋Aは最大短縮速度(V_{max})以上の速度では短縮できず、したがって筋Bは V_{max} の1/8~1/10(レバー比)以上の速度では伸ばされ得ないことによると考えられる。そして、このことが筋線維内で longitudinal stability が保たれる原因の1つであると推定される。

5. $G\text{H}_3$ 細胞の Ca チャンネル

大森 治紀, S. Hagiwara* (東大, 医, 脳研生理・UCLA医生理*)

ラット脳下垂体腫瘍に起源を持つ $G\text{H}_3$ 細胞の Ca チャンネルをパッチクランプによって分析した。細胞膜と電極間で Gigaseal を達成した後、二つの方法で実験を行った。一つはパッチ膜部をそのまま保存して行う細胞附着パッチからの単一 Ca チャンネル電流の記録。もう一つは、細胞をパッチ電極の先端につけた状態でパッチ膜部のみを破壊し、細胞内電極の状態を作り、細胞膜全体から巨視的 Ca チャンネル電流を記録することである。Ca チャンネルは巨視的には m^2 で活性化し、不活性化は認められなかった。単一 Ca チ

ンネル電流は100mMBa, 0mV でおよそ0.5pAであった。ゲート機構の確率的性質は、巨視的電流から結論した m^2 の性質とは一致しなかった。これは電位依存性のあるおそい機構と、電位依存性の認められない早い機構との二つの独立したゲートの存在を示唆する。

6. 放射光を用いたX線小角散乱法による生体の構造解析——医学・生理学の立場から——

若林健之 (東大, 理)

電子シンクロトロンからの放射光 (synchrotron radiation) は i) ほぼ平坦な連続スペクトルを1Å~赤外領域までもつ、ii) 硬X線領域では通常光源より約千倍強度がある、iii) 極めてシャープなビーム (角度広がり mradian 以下)、iv) 数十ピコ秒のパルス光 (繰返し500MHz)であるなどの特徴があり、ハンブルク (西独)、スタンフォード (米) のシンクロトロンを利用した研究がなされている。

高エネルギー研究所放射光施設は世界で初めて専用シンクロトロンを建設し、すでに真空紫外、軟X線、硬X線のビームラインが稼動状態に入っている。

生物領域では筋肉回折計ビームラインが作業グループ (橋爪, 若林克三, 雨宮, 浜中, 松下, 若林健之) の建設協力のもとに稼動している。これは13枚の全反射ミラーと三角形モノクロメーターからなる点収束形小角カメラであり、シンクロトロンが2.4GeV, 30mAで運転している場合約 10^{11} 光子/秒の強度であり、筋肉からの回折光は一次元カウンターに約 10^6 光子/秒の強度で入ってくる。われわれはこの回折計を用いて電子顕微鏡像からの三次元像再構成法によって得られた新しい結論、例えば 'rigor' 状態でミオシン頭部からなるクロスブリッジはほとんど傾斜していないこと (Toyoshima & Wakabayashi: J. Biochem.(1979)86, 1881-1890)などを生理的条件下で確認しようとしている。

7. シンクロトロン軌道放射光を用いた放射線生物学の研究

小林克己 (筑波大, 生物科学系)

これまでの放射線生物学は、用いる光子の波長あるいはエネルギーによって次の二つに大きく分けられる。一つはコバルトあるいはセシウムからのガンマ線に代表される電離放射線領域、もう一つは紫外線あるいは可視光線の領域である。電磁波のエネルギーが連続的であるにも拘らず、このように二つの領域にわけ

られる最大の原因は、実用的な線源（あるいは光源）がなかったということである。軟エックス線から真空紫外線（波長 1nm~200nm）の放射線生物効果の研究は、エックス線あるいはガンマ線の生物作用機構を解明するうえで重要であるばかりでなく、内殻電離にもなるオージェ効果のがん治療への応用という実用的な面からも興味をあつめている。このような観点から放射線生物学関係者から久しく待望されていた高エネルギー物理学研究所放射光実験施設（フォトンファクトリー）が今秋完成した。この施設では、たいへん強力な可視光からエックス線にいたるすべての波長の光が利用できる。パルス性、偏光性を兼ね備えたこの光は、放射線生物学の新しい展開の原動力として大いに期待されている。

8. 神経興奮と裏打ち構造・細胞骨格

松本 元（電子技術総合研究所）

ヤリイカ巨大軸索での Na 電流発生の分子機構に軸索内裏打ち構造・微小管を代表とする細胞骨格が重要な役割を果していることが、次のようにして明らかと

なった：(1)微小管の特異的脱重合剤を含む溶液で軸索内灌流すると最大 Na コンダクタンスは減少し、Na 活性化に影響する。逆に、微小管の重合を促進する DMSO を含む溶液で軸索内灌流するとまったく反対の生理効果があらわれる。(2)Ca²⁺あるいはコルヒチンを含む溶液で軸索内灌流し神経興奮能を殆んど消失させた後次の3つの条件が満足されれば Na 電流が大幅に回復する。(a)微小管の重合条件を満たす。(b)チューブリンのC末端にチロシンが付いている。(c)分子量 260,000の蛋白(260K蛋白)が存在する。(3)コルヒチンの軸索内灌流によって Na チャンネル活性化に関係するゲート電流は消失する。またコルヒチン敏感性非対称性変位電流(Na ゲート電流)の膜電位依存性は定常 Na 活性化パラメータ $m_{\infty}(V)$ の膜電位依存性とよく一致する。(4)軸索膜近傍(膜から2~3 μm まで)で微小管密度が高く(50~100本/ $(\mu\text{m})^2$)、これより軸索内では低い(20~30本/ $(\mu\text{m})^2$)。(5)軸索膜のごく近傍にのみ 260K蛋白が局在し裏打ち構造を形成し膜と微小管との相互作用を担っている。

以上から新しい興奮膜モデルを提案した。

[学会だより]

Colloque “Physiologie et Aspects Sociaux de la Drépanocytose” の印象

大阪大学医学部第一生理学教室

中馬一郎

1983年2月4日から10日まで、象牙海岸共和国 (République de Côte d'Ivoire)の首都 Abidjan 郊外にある Forum Golf Hotel で表記コロキウムが開催された。Drépanocytose とは鎌状赤血球性貧血 (sickle cell anemia)の別名で、アフリカ黒人とアフリカ系アメリカ黒人に非常に多い異常ヘモグロビン症である。異常ヘモグロビンS (HbS)のホモ接合体である sickle cell anemia(SS)と、HbS と正常成人ヘモグロビン (HbA) とのヘテロ接合体である鎌状赤血球性素因 (sickle cell trait, AS)とが含まれ、素因者の数は全世界で4千万人に達すると推測されている。本コロキウムのプログラムと各報告の抄録は、Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire に、またいくつかの報告の全文は Médecine d'Afrique Noire にそれぞれ掲載されるので、ここでは概略の印象を報告する。

本コロキウムは、IUPS (国際生理科学連合)が主体となり、International Bioscience Network と UNESCO の後援を得て、Abidjan 大学医学部生理学教授の J. Lonsdorfer が組織委員長となって企画、開催されたものである。コロキウムの目的は、主として西アフリカにおいて鎌状赤血球性貧血の研究と診療に従事している若い研究者・医師にこの疾患についての最新の知見を解説し、アフリカ諸国の研究者と先進国の研究者との交流を促進し、同疾患に対する公衆衛生学的対策を論議するというものであった。

解説講演を行うために招待された研究者は、フランス15名、アメリカ4名、日本の参加が1名で、アフリカ側からは約50名あり、その国名は次のとおりであった。Nigeria, Ghana, Maroc, Togo, Niger, Cameroun, Senegal, Mali, Benin, Zaire, Congo, Gabon, Haute Volta, Côte d'Ivoire, フランス海外県の Martinique と Guadeloupe。これらの国のほとんどが旧フランス植民地で、出席者の大多数がフランス語しか理解できないため、公用語はフランス語とされ、英→仏の通訳は必要に応じてなされたが、逆方向の通訳は質問のときしかなく、日、米、Nigeria および Ghana からの

出席者は非常に不自由であった。

2月4日、本コロキウムの名誉会長である Keita 科学研究大臣出席の下に開会式が挙行され、続いて2日間 cardiorespiratory physiology の解説講演とそれに対する質疑応答が行われた。Poyart(Paris)の「呼吸系全体としてのO₂の流れ」に始まって、筆者の「O₂運搬におけるヘモグロビンの役割」、Hermann(Saint-Etienne)の「微小循環におけるO₂の運搬」、Metz(Strasbourg)の「筋運動時の心肺機能の順応と体温調節」、Sadoul(Nancy)の「肺泡-毛細管ガス運搬」があり、最後に Charache(Baltimore)が「鎌状赤血球性貧血の病態生理学」をわかりやすくまとめた講演を行った。これに対し、西アフリカ側からは、Lonsdorferら (Abidjan)の「SS患者とAS素因者についての呼吸生理および体力医学的研究」の報告があり、SS患者は呼吸機能からみると生理的代償の限界にあり、50Wの負荷でも機能が増悪することが示された。また、SS患者、AS素因者が妊娠した場合および閉胸心手術を受ける場合の問題点が提示された。

3日目からは、赤血球が鎌形化する基本的メカニズムについて話題が進められた。まず Edelstein(Ithaca)が「HbS polymer の形成と構造」について最新の知見を紹介し、続いて Wajman(Paris)が「HbS polymerization におよぼす他種Hbの影響」を、Bursaux(Paris)が「sickling と赤血球膜およびイオン交換との関係」をそれぞれ解説した。4日目は antisickling agent がテーマで、Beuzard(Paris)が「ヘモグロビンに直接作用する薬剤について」、Orringer(Chapel Hill)が「赤血球膜に作用する薬剤について」、Marcel(Paris)が「antisickling agent を hemorheological に評価する方法について」それぞれ解説講演した。続いて、西アフリカ諸国でSS患者の治療に用いられている Cetiedil, Pentoxifylline などの薬剤の治験例の報告がなされたが、治療薬として期待が持てるものは現在のところ皆無であるとの印象を受けた。

5日目は疫学と公衆衛生学的対策のセッションで、

まず Hercules(Bethesda)がアメリカにおいて NIH を中心に目下行なわれている対策を紹介した。アメリカ黒人における AS 素因者の頻度は約 8%で、現在年間 2 千 5 百万ドルがその対策のために投ぜられている状況が報告された。続いて西アフリカ諸国における疫学調査の報告がなされた。国により、また同一国内でも地方によりかなり差異があるが、AS は 8~30% (平均 15%), SS は 0.2~2% (平均 1%) の頻度であるという驚くべき数字が発表された。これらの数字から推測すると、全世界では約 2 百万人の SS 患者がいることになる。鎌状赤血球性貧血についてこれだけ広範囲の疫学調査が発表されたのは、おそらく今回が初めてなからうか。今後継続してさらに調査が進められることが期待される。最終日は、Keita 科学研究大臣と Yao 国家教育大臣臨席の下に閉会式が行なわれた。まず、Sadoul が本コロキウムの総括を行い、続いて Abidjan 大の Aka からアフリカ生理学会 (l'Association Africaine de Physiologie) の創設が報告された。IUPS からは事務局長の Scherrer が出席して、IUPS について説明する予定であったが、都合で出席できず、代って Keynes が International Bioscience Network について説明し、「Darwin et l'Idée de l'Evolution」と題する講演を行なって、本コロキウムの幕を閉じた。

象牙海岸共和国は、1960年フランスから独立し、その後「象牙の奇跡」とよばれる発展をとげ、現在では GNP が 1000 ドルを越え、アフリカでは突出して富裕な国である。首都 Abidjan は人口約百万、町は

Guinea 湾から入り込んだ lagoon に沿い、都心には高層ビルが立ち並び、高速道路が走っていて、いかにも高度経済成長を誇る国の首都にふさわしい。会場となった Forum Golf Hotel は “La Riviera” という lagoon に面した美しい所にあり、その名のようにゴルフコースをそなえ、プール、テニスコートも完備し、冷房もよくきいた超近代的ホテルで、建物の中にいる限りにおいては、パリにいるのではないかと錯覚するほどであった。しかし、ひとたび屋外に出ると、harmattan とよばれる Sahara 砂漠からの砂まじりの熱風がひどく、湿度は 80% を越え、日本の真夏と梅雨が一緒になったような蒸暑さであった。また、手入れされた芝生の上には、体長 30cm 近いトカゲが多数わがもの顔に闊歩しており、熱帯ならではの光景であった。

週末を利用して、Abidjan から約 250km 北の Dimbokro という町を訪れた。ここには日本のユニチカとこの国の政府との合資会社 UTEXI があり、現在この国の在留邦人 32 名のうち 18 名は当地に在住している。Abidjan から車で 30 分も走ると、風景はガラリと変わり、道のまわりのジャングルの切れ目に土の壁とヤシの葉の民家が小さな集落を作り、ハダシの子供達がニワトリや羊と遊んでいる。電気や水道はもちろんない。マラリア予防薬は常用する必要がある、bilharzia という住血吸虫も怖いと聞かされた。首都と地方の発展の格差、エリートと一般国民という社会の 2 重構造、この二つがこの国の課題であるように見うけられた。

〔会 報〕

第 71 回 JJP 編集委員会議事録

日 時：昭和58年1月8日(土) 1:00~3:40pm

場 所：日本生理学会会議室

出席者：入沢編集委員長，本田，星，真島，中山，高木各委員

1. 前回議事録について
原案どおり承認された。

2. 論文審査

各委員より審査状況の報告ならびに説明があり，第33巻1号掲載論文13編，2号掲載論文中3編を確認した。

3. その他

◦ editorial board の分野の変更について [()内は人数]

細胞生理(1)，神経生理(2)，筋生理(1)，感覚生理(1)，循環生理(1)，呼吸生理(1)，腎・体液・消化生理(1)，環境生理(1)，内分泌生理(1)の9分野10名とすることとした。

◦ advisory board について

advisory board として海外 editor が加わることに
より，英文の向上がはかれるのではないかとの意見が
出され，今後の検討課題となった。

◦ mini review について

星委員からの主旨説明をもとに活発な議論がなされ，次のように合意した。review と明記して掲載し，刷りあがり10頁程度とする。著者は編集委員会から依頼する。国際シンポジウムの報告なども紹介する。次回委員会より具体的に著者の候補をあげていくこととなった。

◦ 生理学会大会の Abstracts の JJP への掲載について

日生誌の編集委員会とも話しあい，英文や費用の問題等，細部にわたり検討していくこととした。

日本生理学会前当番幹事 新潟大学医学部教授 小林庄一君
は，昭和58年4月20日ご逝去されました。ここに謹んで哀悼の
意を表します。

日本生理学会会費払込みのお願い

昭和58年度会費 6,000 円をお払込み頂きたくお願いいたします。本年度会費未納の方には，振替用紙を添付してあります。図書館，研究所等団体の58年度購読料は8,000円です。なお J. J. P. 購読料の払込みは窓口が日本学会事務センターです。お間違いのないよう，お願いいたします。

日 本 生 理 学 会

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

〔編集後記〕

日本生理学雑誌，第45巻5号をおとどけいたします。本号は原著こそありませんが，総説，資料，短報，地方会抄録，中馬教授のコロキウム報告などが掲載されております。総説を御執筆いただいた東京医歯大の神野教授および共同執筆の方々には，御多忙の中を新しい方法による研究分野を御紹介いただき，大変有意義で有難く思っております。また，第2号編集後記にも紹介されましたが，「日本生理学雑誌投稿規定」のⅢに“資料，その他”の文字が加わり，それに応じて医歯大の先生方により開発された多目的生体情報監視装置の紹介が資料として掲載されました。今後，会

員の皆様から，教育実習関係のデータ，新しい生理学関連機器の開発資料，その他の新情報等々が続々と紹介されることを期待しております。

さて医学会総会も終りようやく自分の椅子に落ち着きをとれりもどした今日此頃です。4年に一度の総会とあって，各方面の分科会，展示会が活発に開催され，日進月歩の医学の世界を再認識いたしました。種々の分野の相互交流も有意義なもので，生理学会総会での“臨床医学との交流シンポジウム”も感銘深く拝聴いたしました。第3分科会である生理学会も，医学の進歩とともに今後ますます発展していくよう会員の皆様と共に努力していきたいと思っております。

(上山章光)

— 編 集 委 員 —

酒井敏夫(幹事)	上山章光	田中励作
登坂恒夫	中村嘉男	平野修助
黒島晨汎(北海道)	中浜博(東北)	新島旭(関東)
永坂鉄夫(中部)	藤本守(近畿)	村上恵(中・四国)
堀哲郎(九州)		

2点間の電位差を ダイレクトに捉える

ME-3241は2つの独立したプリアンプを備えた差動型の微小電極用増幅器です。各プリアンプから直接の出力で異なる2点の同時観測もできるなど、豊富な機能が注目されています。

- 操作しやすい小型化プローブ
微細な操作のしやすい小型化プローブを採用
- 刺激通電をしながら観測可能
チャンネル別に外部装置を使った通電が可能
- 電極抵抗値をデジタル直読
ブリッジのバランスで電極抵抗が読み取れます
- 差動増幅器をビルトイン
2つの電極の電位差が1台の装置で検出可能



差動型微小電極用増幅器

ME-3241



株式会社

イム・イー・コマーシャル

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

大阪営業所☎(06)380-2601 名古屋営業所☎(052)451-3255 広島営業所☎(0822)92-3581 福岡営業所☎(092)863-2757

新製品 米国ラジオニクス社製

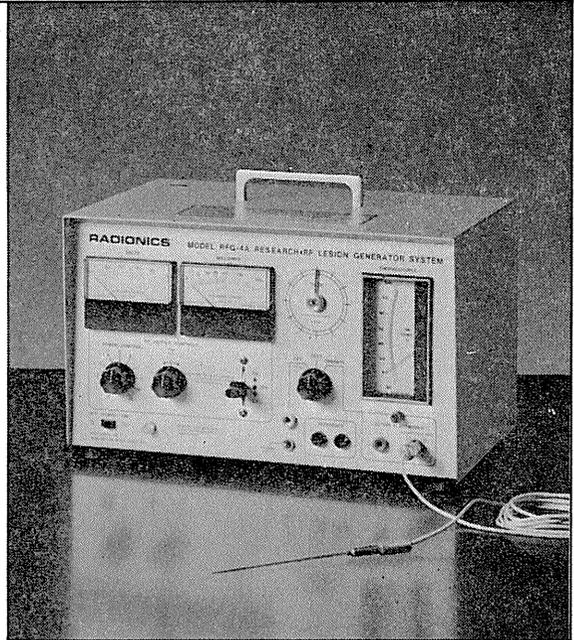
待望の“0.25mm”

動物用

リージョン・ジェネレータ MODEL RFG-4A

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

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



輸入発売元

室町機械株式会社

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

実験動物脳内酵素瞬時不活性化装置

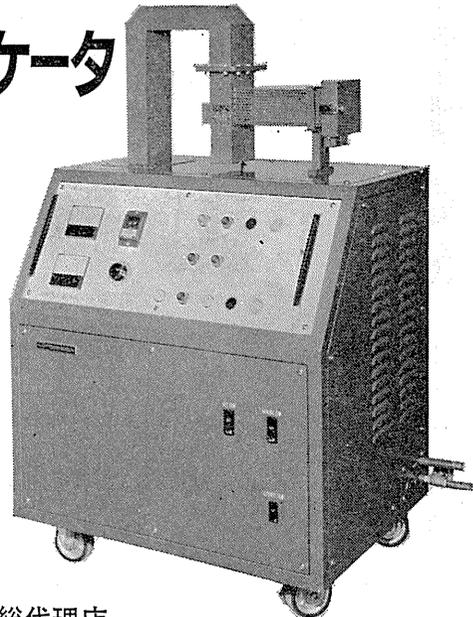
東芝マイクロウェーブアプリケーション MODEL TMW-6402A

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

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

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

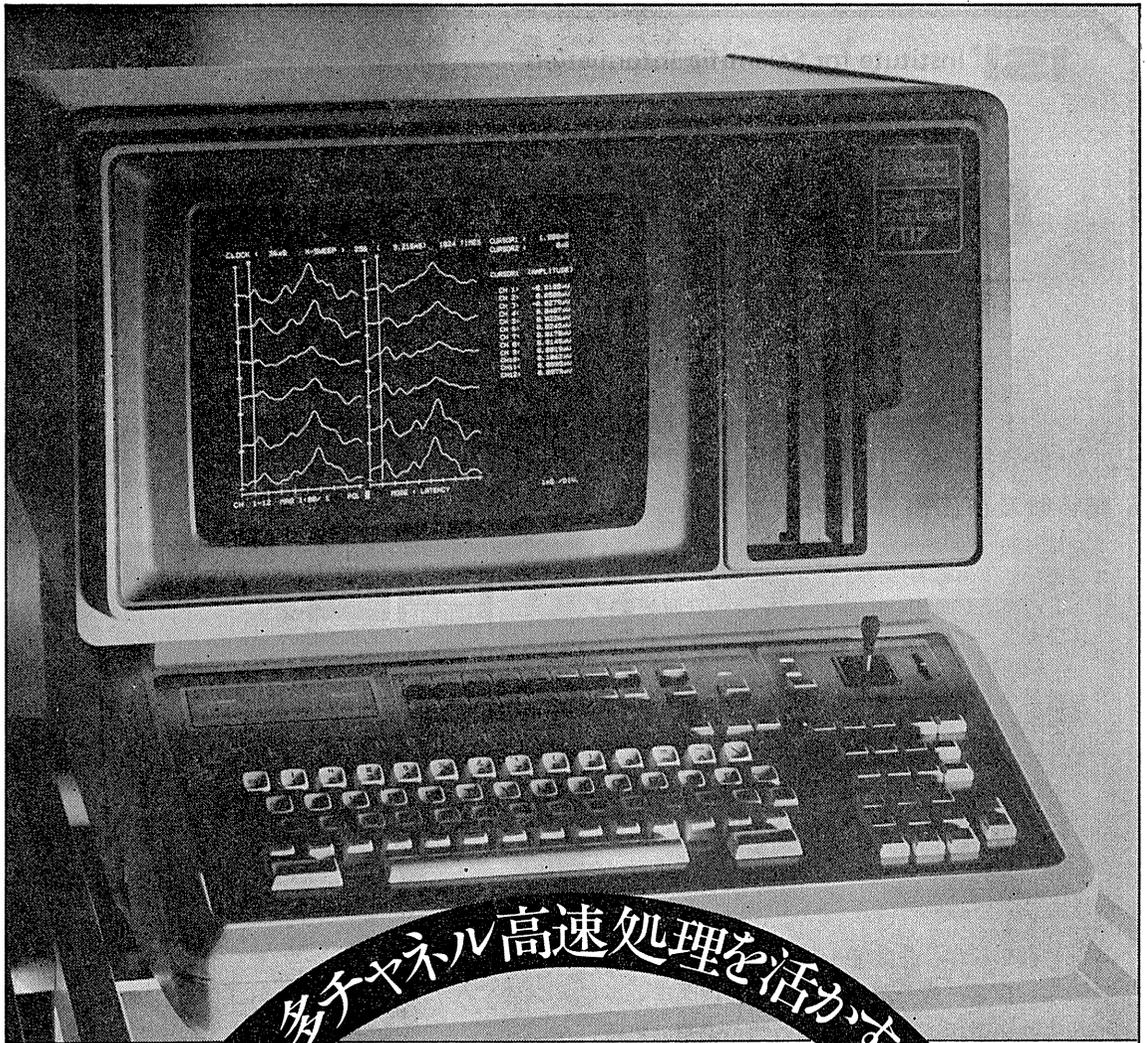
などの正確な測定の前処理装置として、薬理学・生化学・生理学・内科学など広い分野に御活用いただけます。



日本総代理店

室町機械株式会社

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



Signal BASIC完成

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

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

7T17

シグナルプロセッサ

三栄測器株式会社から、日本電気三栄株式会社へ4月1日から社名を改め、新しい第一歩を踏み出します。どうぞ、皆様のご支援を心からお願い申し上げます。



日本電気三栄

東京都新宿区大久保1-12-1 〒160
☎ 03(209)0811代表

重要学術誌の発行前目次速報

CURRENT CONTENTS

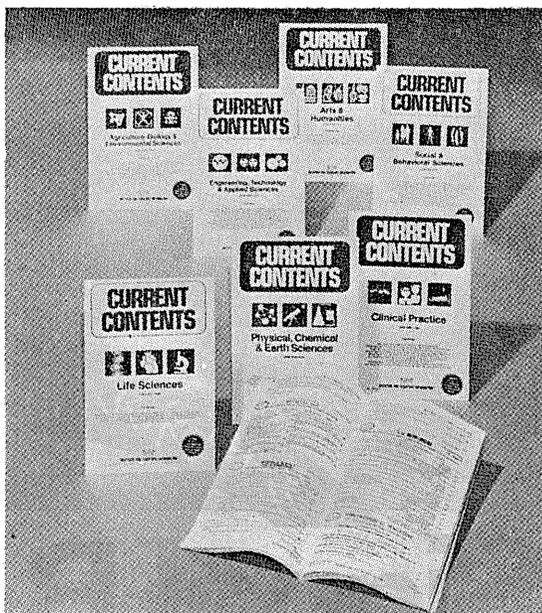
カレントコンテンツは“Winner of the Information Industry Association Hall of Fame Award”を受賞し、研究者の方々に、自分の研究テーマに関する論文が、学術誌に掲載される前に的確に把握する手段として広く利用されております。つまり、本誌は研究者が専門及び関連分野の進展に追隨していくことを可能にした包括的サービス誌と言えるでしょう。まさに、カレントコンテンツは効果的・経済的な文献検索、論文選択、情報収集の迅速性といった諸問題に対する一つの解答であります。

■特徴及び価格

1. 毎号50～300ページ A 5版
2. 毎号巻末に著者の住所録が掲載され、リプリントの請求が可能。またリプリントの在庫がない場合は、発行元に依頼すれば約2週間で入手可能(有料)。
3. スピードに重点をおいており、すべて航空貨物便で到着し、米国で発行後7～12日でお届けできます。
4. 英文誌以外のものについては英訳付。
5. 週刊。各誌とも ¥106,200/年

Life Sciences 対象誌数 1,100以上

血液 行動科学 生化学 植物 臨床医学
 細胞学 歯学 内分泌学 昆虫 実験医学
 一般生物 遺伝 老人病 長寿学 栄養 免疫
 微生物 分子生物 神経科学 有機化学 生理
 病理 小児科 薬化学 薬学 製薬 放射科学
 外科 獣医 動物 他



その他：

- Physical, Chemical & Earth Sciences
- Clinical Practice
- Engineering, Technology & Applied Sciences
- Agriculture, Biology & Environmental Sciences
- Social & Behavioral Sciences
- Arts & Humanities —の分野も揃っています。

- ご注文は最寄りの洋書取扱店又は、弊社にて承ります。
- 1983年「円」価格は版元の都合によって、変更されることがあります。
- カタログ資料ご希望の方はご一報下さればお送り致します。
- ご希望により各誌の対象誌をお送りします。

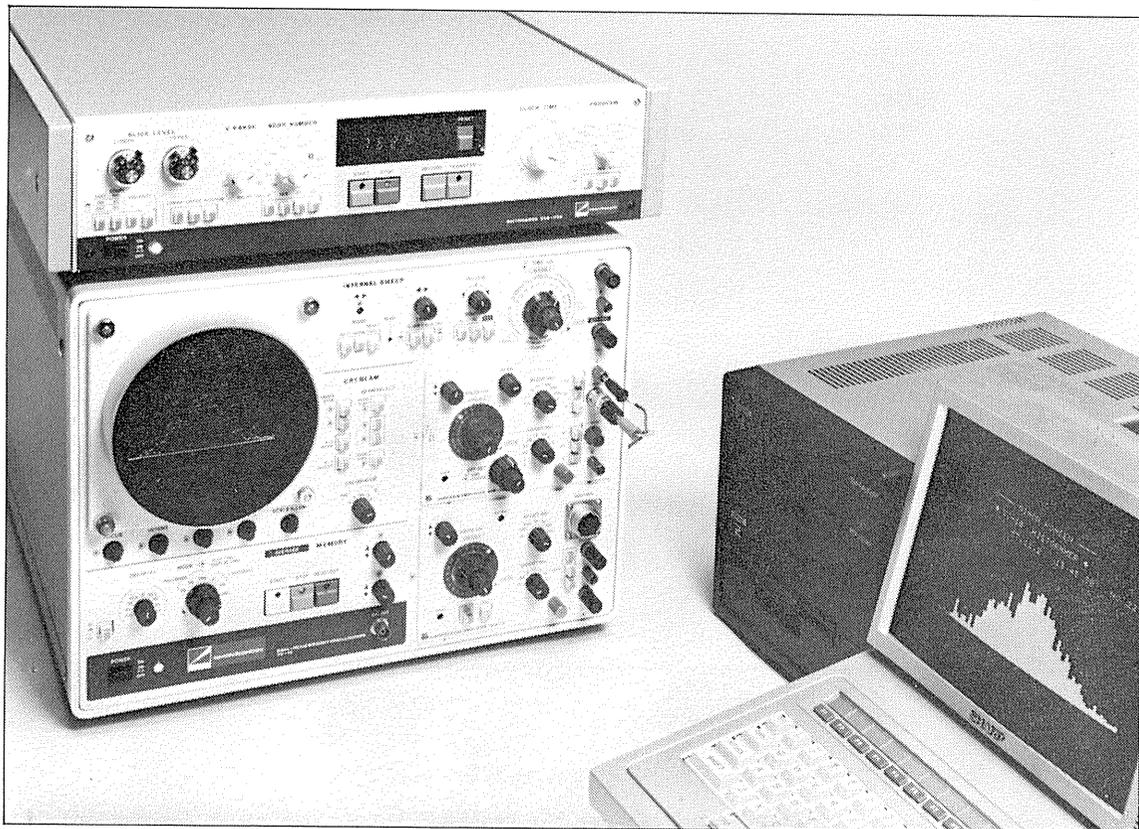
日本指定代理店

SCIENCE & TECHNOLOGY INFORMATION SERVICE
USACO®

株式会社 ユー・エス・エシアテックカンパニー

- 本社 ☎105 東京都港区新橋1丁目13番12号 櫻ビル ☎東京 (03)502-6471 (代表)
- 大阪 ☎530 大阪府北区堂島1丁目2番2号 日昭ビル ☎大阪 (06)344-6624 (代表)
- 名古屋 ☎461 名古屋市中区榎木町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)

アベレージ・ヒスト… 拡張性を秘めたVC-10。



〔2-4現象 メモリオシロスコープ VC-10〕

■VC-9の使い易さをそのままにメモリオシロにグレードアップしたVC-10 ■2チャンネルメモリを内蔵、アベレージ・ヒストグラムユニットの追加が可能 ■それに加え、これらの出力をパソコンへ接続するためのインターフェイスを内蔵等、大きな拡張性を秘めています。



〈オプション〉

■アベレージャ DAT-1100

チャンネル：2チャンネル
A/D変換：8ビット
メモリ：16ビット×1024ワード×2ch
出力：CRT用、直記式レコーダ用、XYレコーダ用、
パソコン用（インターフェイス内蔵）

■ヒストグラムユニット DAB-1100

チャンネル：1チャンネル
処理プログラム：INTERVAL
DWELL TIME
LATENCY
PULSE COUNT
PULSE HEIGHT

SEQUENTIAL及び
NON SEQUENTIAL

スライサ：ウインド型スライサ内蔵
出力：アベレージャに同じ

エレクトロニクスで病魔に挑戦する



日本光電
東京都新宿区西落合1-31-4 ☎03(953)1181

昭和五十八年四月二十日印刷

編集兼
 発行人

酒井敏夫

東京都文京区本郷三丁目一〇
 布施ビル（四階）
 日本生理学会

印刷者
 印刷所

山形県鶴岡市山王町一四一三四
 三浦経夫
 鶴岡印刷株式会社

発行所

日本生理学会

〒一〇三
 東京都文京区本郷三丁目一〇
 布施ビル（四階）

電話
 振替
 価東
 京八
 三五一
 七八六
 百四三
 〇〇四

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 45, No. 5 (1983)

Short Communication

OZAKI, T., HOSHINA, Y., TERAMOTO, S., SUGA, S., TAKEO, T., NIKARA, T.,
 SASAKI, D., IGARASHI, K., NAKA, S. and MIYASHIGE, M.:

Properties of potential changes in the lid caused by phonic
 stimulation, especially with reference to eye movements

251

ラット尾動脈圧・脈拍測定装置 KN-210

非観血的にラットの尾動脈圧を測定するデジタル血压計です。

NEW RAT TAIL MANOMETER-TACHOMETER SYSTEM

- 加圧時測定方式
- 再現性抜群
- ワンタッチ測定



構成

- KN-210-1 血压計・脈拍計
 (センサー、コントローラー付)
- KN-210-2 ラット固定器
- KN-210-3 予熱箱
- KN-210-4 プリンター

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) 3251 (代表)