

討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝循環制御機構における神経・体液性因子の相互作用＝

討 論 風 景



シンポジスト	野 坂 昭一郎 先生
	芝 本 利 重 先生
	山 下 博 先生
	富 樫 廣 子 先生
	木 村 時 久 先生
	外 須美夫 先生
モデレータ	小 山 省 三 先生
モデレータ	岡 田 和 夫 先生
オブザーバ	二 宮 石 雄 先生

日 時 : 平成5年2月27日(土)
 場 所 : 経 団 連 会 館

小山 (信州大学医学部・第2生理) それでは時間になりましたので誌上シンポを始めさせていただきます。

今回岡田先生をお願いして編集部への企画をお願いしたものですから、岡田先生最初の口火を切っていただけますでしょうか。

岡田 (帝京大学医学部・麻醉) 先生方、お忙しいところを今回の「循環制御」誌上シンポジウムのために、わざわざ論文を起こしていただきまして、また、本日それをめぐってのディスカッションのために遠路はるばる、ご多忙の中を参加いただきまして、ありがとうございました。

「循環制御」誌は、circulation control と英語で私どもは呼んでいます。この目玉は、トピックスをシンポジウム形式でディスカッションしていただく。しかも、学際的と申しますか、基礎、臨床の各科にわたり幅広く参加をしていただくということで、ユニークな企画だという伝統ができてあります。

本日のこの会に当たりましては、信州大学の生理学の小山先生の方から、生理学会で、本日のタイトルであります循環制御機構における体液・神経性因子の相互作用ということでのシンポがあるとのお話があり、ぜひこれを取り上げていただけないかということで、本誌にびたりの企画と私共も考えた次第です。このような趣旨を踏まえて、モデレーターを小山先生をお願いして、私は「循環制御」の編集の中の1人として、また、麻醉という臨床をやっているものですから、外先生もい

らっしゃいますけれども、基礎分野や他の臨床の先生の基礎的なお話を聞かせていただき、私どもの思いついたことも述べさせていただこうかと思っている次第であります。

本日は、お忙しいところ、よろしく願いいたします。

小山先生、よろしく申し上げます。

小山 信州大学の小山ですが、突然こういう形をお願いいたしまして、各シンポジストの先生方には急な原稿依頼と本日は遠路御参集いただきましてありがとうございました。

実を申しますと、この企画は、第70回の日本生理学会総会のシンポジウムの企画を総会長から依頼されまして、もう少しご年配の先生がおられるのにも思いつながらも、急いでタイトルだけを総会本部に提出しました。

その後各先生たちに発表のお願いをしたわけでございます。過去十数年間の日本生理学会総会の演題を見まして、どうも抜けている部分が、私たち生理学の中でも、お互いの各専門分野での compatibility もうまくいってないだろうし、また、私たちとしても考える部分、これからやらないといけない部分もあるだろうということで今回のタイトルを選定させていただきました。今回ご参加いただいた先生の中には生理学をやりながらも生理学とは関係ないという先生たちにもお入りいただいております。

たまたま同じ「循環制御」という言葉を使いながら、生理学でもまた、薬理でもさらに内科でも

外乱刺激

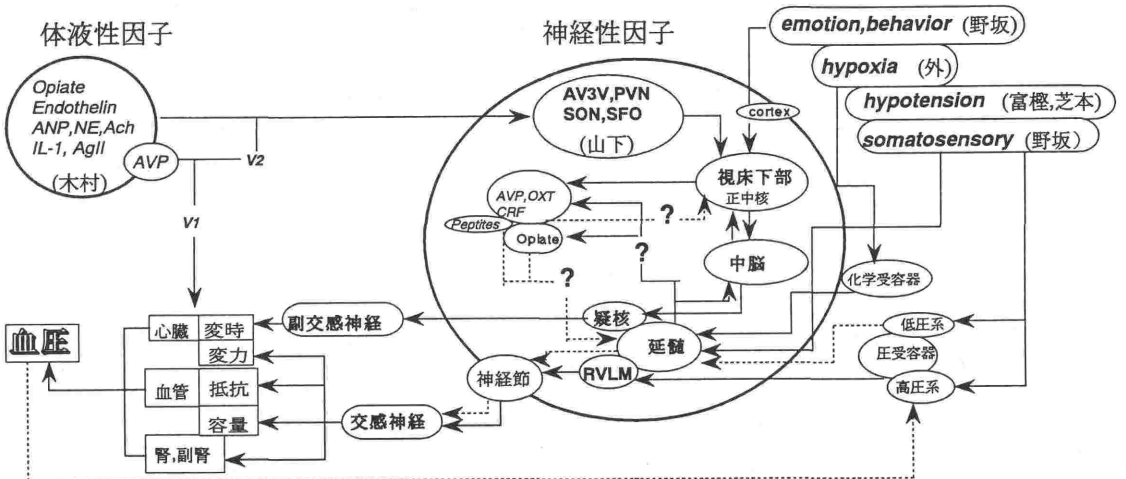


図1

麻酔でも研究されております。ちょうど「循環制御」という雑誌がございまして、同じ言葉の中でのアイデンティティをお互いに分かち合おうというわけではございませんけれども、我々、生理学通して考えていることを意見交換ができればというのが基本的な気持ちでございます。

タイトルが非常に大きいものですから、今日はどういうふうにまとめればいいのか、全然、私自身まだはっきりわからない部分もあります。先生方からいただきました論文の中で、私なりにまとめさせていただいたのが昨日FAX送信させていただいたフローチャートですが、本日の論議の順序としてフローチャートを、part A, B, C, D という形に分けて（図1）、体液の部分、末梢作用、入力の部分、最終的には中枢神経での統御系というお話の順に進行させていただこうかと思っております。

もちろん、本日の議論で完全な解答を得ることになるわけでもございませんし、すべてが解決するわけではございません。私たちが現在研究している点、また日常臨床の中で我々が問題とする循環制御なり、循環系の調節系がどこまで解明されているか、また何が残されているかが本日明確になればと思います。また将来的にこういう機会があったときに、再び新しい何かの新知見が出てくるということを期待して、本日は自由にディスカッションをしていただければありがたいと思っております。よろしくお願いたします。

まず最初に5分以内くらいで各先生方の論文の内容と御自分の自己紹介をしていただいて、山下先生がまだご出席ではございませんので最初のpart Aの部分の血液内の化学物質と脳の話のちほどに廻して、入力系の話、part Bの部分の外先生、富樫先生、芝本先生から話題を提供していただきたいと思っております。

外（九州大学医学部・麻酔科蘇生科） 最初で恐縮ですが、自己紹介からさせていただきます。私は、現在、九州大学の麻酔科蘇生科で麻酔の臨床と、循環制御に興味を持ってそちらの方面の研究をしています。

昭和53年に卒業して、最初の3年間は麻酔の臨床トレーニングをやりました。そして4年目から約2年間、循環器内科の竹下彰先生のところで循



小 山 省 三 先生

環制御、特に神経性の循環調節の研究をしました。そのときは特に心肺圧受容器反射がどういふふうに変化するかということがテーマでした。

それからまた臨床に戻りまして、しばらく麻酔のトレーニングを積んだ後、昭和60年から2年間、ウィスコンシン医科大学のカンパイン先生（麻酔の教授）のところに行きまして、麻酔と循環制御というテーマで研究しました。ウィスコンシン大では循環のうち静脈系に焦点を絞って、血管容量が神経性にどういふ調節を受けているかという実験を中心にしました。それと麻酔との関係ということも研究をさせていただいたわけです。

その後はまた九大に帰って、臨床的な立場から循環調節の不思議さといいますが、そういうことに興味を持って研究をやっているところです。

きょうは、生理学の最先端で活躍されている先生方と一緒にこういう話し合いに加わることができて光栄に思っております。知識は余りありませんが、わずかながらでも皆さんの話に加わっていただければと思っております。

きょうの私の話は、循環調節のうちの容量血管の話と、あとは part B のところの刺激入力がいろいろ変わるといふこと、（小山先生は外乱刺激というふうに書いてありますけれども）、そのうち hypoxia を取り上げます。麻酔をしていますと、低酸素状態が偶発症として起こることがあるわけです。そういうときにどういふような循環調節が行われるかという話をしていきたいと思っております。

hypoxia になると、神経性調節が賦活化されます。hypoxia になると chemoreceptor が刺激を受ける。そして中枢へ情報が送られ、中枢での



富 樫 廣 子 先生

modify を受けて、また末梢に情報が送られるという仕組みがあります。また、hypoxia それ自体はいろんな臓器に直接的な影響を及ぼします。その一つとして脳に対する直接的な興奮作用があります。そして末梢の chemoreceptor を介した反射と、中枢に対する作用がいろいろな制御機構による修飾を受けて、結果としての循環応答が生じるわけです。

hypoxia 時には神経性調節だけではなくて、体液性の調節機構も変化します。さらに hypoxia そのものが局所の反応を引き起こし、循環系で言えば、末梢循環、あるいは心臓、そういう部位で直接作用を生じます。このように hypoxia によって非常に複雑な循環制御系の変化が起こると言われています。

今日は hypoxia からみた循環制御機構の応答について話をしたいと思います。

小 山 次に富樫先生、お仕事の内容と自己紹介をしていただけますでしょうか。

富 樫 (北海道大学医学部・第1薬理) 私は、教室の研究テーマが循環器作用薬でしたので、その薬物作用機序を神経性機序の点から追究する実験手段として、交感神経活動の記録を麻酔ラットについて行ってきました。

一番最初に私が経験したのは中枢性抗高血圧薬の clonidine だったのですが、中枢性に交感神経活動を抑制するといっても、交感神経によってその抑制の程度に差があるということ、さらに、血管拡張薬のような末梢性の抗高血圧薬でも、循環動態変化の違いによって、腎臓や心臓、副腎交感神経などの反応性が変化するということがわかってまいりました。

これは薬の直接的作用というよりも、静脈還流量のような循環動態変化が影響しているのではないかと調べてまいりますと、今日御出席の二宮先生の論文を初めとして、反射性調節を含めた交感神経活動調節における地域特異性に関する報告が多数あるということがわかりました。それで、血圧の変化によって交感神経の反射性調節機構がどの様に変化するかということをきちんと知るべきではないかと考えまして、本日お話をさせていただきます出血性低血圧時に各臓器間の交感神経神経にどの様な反応が起こるであろうかということ、まず調べてみたわけです。

出血によって起こる低血圧の際には、血圧の低下による動脈圧受容器の刺激ばかりではなく、先ほど外先生のお話にありました局所的な低酸素状態による化学受容器の刺激といった components が影響してきますが、頸動脈洞神経や迷走神経を介したこれらの受容器からの入力様式の違いが、交感神経間の反応性の違いに関与していることがわかりました。特に、副腎に関しては頸動脈洞神経からの入力が必要であるという結果が得られています。

現在の私の興味は、出血時の交感神経応答にどのような部位、どのような物質が関与しているかということにあります。私自身は、急性出血時には opioid peptides が交感神経活動を修飾しているという成績を持っていますが、今日は arginine vasopressin (AVP) のお話を伺えるということで、期待してまいりました。最近、AVP が迷走神経節に存在するということが報告されていますので、交感神経活動調節における自律神経節での役割にも興味があります。

小 山 同じ刺激入力としての hypotension に関する芝本先生の論文の内容と自己紹介をしていただけますか。

芝 本 (信州大学医学部・第2生理) 信州大学第2生理の芝本でございます。小山教授のもとで指導を受けております。私は、昭和53年信州大学医学部を卒業してから内科で呼吸器の方をやっておりました。臨床のかたわら綿羊を用いて肺水腫の研究をまた留学も米国の South Alabama 大学の A. E. Taylor 教授のところまで肺循環の研究をやっておりました。ちょうど留学中に現在の第2生理学教室に籍を移して、それから自律神経の

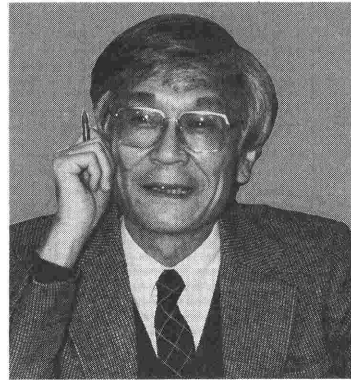
方を勉強させていただいております。今日は、低血圧時の交感神経応答について、迷走神経の関与のもとに研究した成績を発表いたします。研究内容は大きく二つに分かれていまして、最初の方は心タンポナーデ及び出血によって低血圧を誘発した際の交感神経反応の地域特異性であります。二つ目のテーマとして下大静脈による低血圧を10分間引き起こした後に、血圧をもとに戻しても、圧受容器反射感度が一過性に低下している。この感受性の変化は15分たてばもとに戻るということを迷走神経が関与していると考えています。

この圧受容器反射の抑制は、迷走神経を切離するとなくなる。また、*vasopressin* の (V_1) receptor antagonist を前投与すると、抑制がなくなるということで、この抑制機序には迷走神経を介して分泌された *vasopressin* が関与しているのではないかということが要旨であります。

小山 大変生理学としては大きなテーマであります。今回のもう一つのテーマであります *emotion* とか *somatosensory* の刺激入力系について野坂先生、御説明いただけますでしょうか。

野坂 (三重大学医学部・第1生理) 野坂でございます。私は、昭和36年に京大医学部を卒業しまして、先日亡くなりました岡本耕造先生の病理学教室に入りました。そして SHR の仕事を始めたんですが、高血圧の病因というのは当時の病理学、形態学ではどうにもならないということを感じまして、オシロスコープを使ったり、増幅器を使ったりするような、生理学的な仕事を始めておりました。その後、コロンビア大学の薬理の自律神経中枢をやっていた S. C. ワング教授のところへ留学しましたが、その時点を境にしまして、全く純粹の生理学へ転向したわけです。帰国後は京都大学の脳神経研究施設に移籍いたしまして、それ以来ずっと、後は何も迷うことなく循環調節の研究を続けて今に至っておるという次第です。

きょうお話ししますのは、従来、循環調節の中心課題でありつづけてきた動脈圧受容器反射に対する抑制機構は何かということに関連したものです。一つは、小山先生がまとめてくださいました、*emotion* とか *behavior* などに関連した、防御野 (*defence area*) の賦活によっておこる中枢性の制御機構であります。もう一つは、末梢性の、多くは侵害性の、感覚入力による制御機構であり



野坂 昭一郎 先生

ます。

簡単に要約いたしますと、*defence area* は、昔は視床下部が中心的な存在としてクローズアップされておりました。その意味で初めに取り上げたのは視床下部による動脈圧受容器反射抑制という問題でありました。それに関して、その抑制の標的部位は何かという問題にまで研究を進めまして、小山先生の図にあります疑核周辺部の節前細胞が *target site* であろうという結論を得たわけです。

しかし、ここ10年前位から、中枢の刺激方法に大きな改革が見られました。電気刺激というのは非常に *conventional* で便利のいい方法なので、現在でもある利点を持っておりますけれども、これは *cell body* だけでなく、*passing fiber* も刺激するというので、*chemical stimulation* が盛んに行われるようになりました。この方法を *defence reaction* を起こす部位の同定に使った実験の結果、*defence area* として従来言われていた視床下部よりも中脳の中心灰白質はるかに完全な *defence reaction* を起こすということが明らかになりました。そういう意味で *defence reaction* の統御部位としての重要性が視床下部から中心灰白質に移ったということになりましたので、早速、私どもも中心灰白質の動脈圧受容器反射に対する効果を調べたわけです。

その結果、中心灰白質は非常に強力な動脈圧受容器反射抑制を起こすことを確認いたしました。さらに、迷走神経性反射性徐脈に対する抑制効果に関してその抑制の標的部位は、やはり視床下部の場合と同じように疑核周辺部の節前細胞レベルであることを明らかにしました。



二宮石雄先生

一方、動脈圧受容器反射に対して影響を及ぼす要因として somatosensory の入力があるということは昔から知られておりますけれども、実際に侵害性感覚入力として座骨神経を電気刺激してみますと、これまた非常に見事に動脈圧受容器反射を抑制するということが確認されました。その標的部位を検索したところ、やはり疑核周辺の節前細胞であるという結論に達したわけです。

それから somatosensory の入力に対して、もう一つの感覚入力としては viscerosensory のものがありますので、これについてはどうだろうかということを検討いたしました。その結果、やはりこれも著明な動脈圧受容器反射抑制を起こすことが確認できました。

この場合、viscerosensory の入力による動脈圧受容器反射抑制がもつ生理学的な意義は何かといえますと、もう一つははっきりしないところがありますが、ある臓器たとえば直腸とか子宮などの内臓感覚受容器の賦活による動脈圧受容器反射抑制には、了解し得るような意義を認めることができます。

私がやった実験はすべて short term の実験でございますので、1分足らずの刺激の中で起こる現象でありますので、体液性因子というのが関与しにくいということがございまして、きょうのシンポジストに選んでいただいても100%責任が果たせないということを自覚しております。というわけで非常に苦しいわけですが、私が加えた入力、あるいは外乱によって体液性因子が変化しないわけでもございません。例えば副腎髄質からのホルモンなどはやはり短い時間に増加して変化する。それらはそれぞれの動脈圧受容器反射の反射弓の

諸要素に対していろんなレベルにおいて効果を持つ可能性があります。さらに、抑制機構にもやはり関与する可能性もあるということを指摘するにとどめさせていただきます。

小山 二宮先生、4月の山梨医大での生理学学会総会では心筋虚血についてお話しいただくことになっているんですが、同じ入力系で心筋虚血の場合でお話しいただけますか。

二宮(国立循環器病センター・研究所・心臓生理部) 私は昭和33年に卒業しているんです。

最初、4年間外科をやって、それからアメリカに渡りました。外科をやっていた折に、当時、人工心肺という、あるいは人工心臓をつくるのが私の夢だったので、その折にたくさん犬を使った実験をしましたが、全部失敗し、非常に困って、生理の入沢先生のところに「またきょうも失敗した」「きょうも失敗した」と言って行ったら、「そんなむだなことをせずにきちっと基礎からやったらどうだ」と日本におってもしょうがないからアメリカに行かんかと言われてまして、1962年に渡米いたしました。向こうでは生物物理の教室に行き、遺伝子とか、今までやっていた日本の生理とは全然別個のことから始めて、ケンタッキー大学に3年滞在して日本に帰ってきたんです。

外科に最初は帰る予定だったんですが、いろいろなことがありまして、結局、入沢先生は「もう生理でやったらどうだ」と言われるので、生理を専攻することになりました。日本ではアメリカのように装置もありませんし、何にもないので、日本は電気現象を記録する、いわゆるオシロスコープ等はあったんですね。それで将来どっちにしても神経性の循環の調節が大事になるだろうと思いついて入沢先生の許可を得て、自分で装置の作成から始めました。

最初は、特に血圧の反射性制御ということで、頸動脈洞とか、大動脈弓の神経活動を測定して、それを定量化する技術を開発していったんです。

次に、受容器だけの話ではおもしろくないので、交感神経の方に入ったんです。最初は腎臓の交感神経活動を測定して、受容器の神経活動と交感神経の活動を定量化するということが最初に私が報告したと思います。それで比較していたら、どうも血圧とそれらの活動との間の関係に、ある折には非常にいい関係があるけれども、ある折にはな

いというのに気がついて、交感神経の活動は臓器によって違うのではないかと思ったわけです。

いろいろな臓器の交感神経を同時記録していったわけです。当時、同時記録して、もう差異があるというのははっきりわかったんです。baroreceptor の影響なんかでも。それを論文に書いたら全然 accept されなかったんです。1971年に最終的に accept されて、AJP に載ったんですが、その以前にドイツとかイギリスの余りにも有名な先生方が交感神経の活動は全身同じだということ強調されていたんです。だから、そういうことはないだろうというので、なかなか相手にされなかったんです。

その後皆様もお気づきだと思うんですが、麻酔をかけて、時間を経て麻酔が浅くなってくると、パターンが違って来ますね。それで無麻酔から記録することをどうしてもやらなければならないので電極の開発をしたんです。

無麻酔で測定しても、例えば腎臓なら腎臓だけ、あるいは心臓から記録していったら、さっき野坂先生もおっしゃいましたが、非常にパターンがどんどん変わるんです。それで神経活動も変わっていますし、心臓と腎臓を同時に記録してもどんどん両者の間で差があります。だから、麻酔下で決まった刺激に対する応答を研究しても、余り意味がないんじゃないかなと思ったり、麻酔の条件なんかでも違う。それで交感神経、心臓と腎臓と副腎だったと思うんですが、それに対する麻酔薬の影響について、AJP に発表しております。

ここ最近では、いわゆる tonic な activity の origin はどこかということをやっておるんですが、これはのちほど時間があったらお話したいと思います。

小 山 山下先生はまだお見えにならないんですが、木村先生、体液系が入力系に及ぼす影響の観点でお話を始めていただけますでしょうか。

木 村 (東北大学医学部・第2内科) 私の研究の主体は水電解質代謝ということで、いわゆる中枢神経系を介した水電解質代謝に興味を持っています。

私が水代謝の研究のため vasopressin (AVP) の研究を始めた頃はラットを用いて尿量と尿の conductivity を指標とする bioassay でした。その当時は血中 AVP の測定には 20 ml の血液が必要で



木 村 時 久 先生

した。その後に bioassay から radioimmunoassay になり、少量の血液 (1-2 ml) で AVP の測定が可能となりました。その結果、より詳細な AVP 分泌調節の検討が出来るようになりました。1979年にメンフィスの Dr. Share のところに AVP の研究に行きました。その当時は脳内のニューロトランスミッターの AVP 分泌に対する作用についても、また実際に AVP をはかった研究は余り有りませんでした。例えば、中枢に投与した norepinephrine は AVP の分泌に促進的に作用するか抑制的に作用するかについても腎での free water clearance の産生か、尿濃縮力を見た仕事以外に有りませんでした。そこで norepinephrine, dopamine, acetylcholine, angiotensin II 等の AVP 分泌と血圧調節に対する中枢作用に関する研究をイヌを用いて行いました。方法は ventriculo-cisternal perfusion ですが、ラットの側脳室に投与するのとちょっと違って、第3脳室周辺から大脳槽の辺まで薬剤が作用すると考えられます。その結果、norepinephrine と clonidine は中枢の α_2 受容体を介して AVP の分泌や血圧に抑制的に作用すること、 α_1 受容体はこれらに促進的に作用すること、および β 受容体は弱いながらも抑制作用を示すこと等を明かにしました。また、dopamine は血圧に対しては抑制ですが、AVP 分泌には促進と抑制の2相性に作用することなども示しました。acetylcholine はムスカリン作用を介して AVP 分泌と血圧の低下、ニコチン作用を介して両者を促進します。

angiotensin II は御承知の通り AVP 分泌と血圧に促進的に作用します。この他にも、心房性 Na 利尿ホルモン (ANP)、サイトカイン、オピオ

イド(特にエンケファリン)等に関する研究も行っていきます。特に、出血時に反応して増加する血中メチオニンエンケファリンは中枢からではなく副腎由来であることなども明かにしています。現在は microdialysis 法を用いて、血圧の変化に反応して脳内の GABA やカテコールアミンがどのように変化するかについて、AVP の分泌との関係について研究しています。

小山 各先生方にお話ししていただいたように、入力系そのものだけで大変な生理学的な問題が起こることが想像できるんですが、お話をまとめさせていただく中で、入力系そのものが体液性の因子で影響を受けるのかどうかについてはいかがでしょうか。

また、出力系であります交感神経、副交感神経系の地域特性の問題点、それからまた副腎交感神経の反応がどうも違いそうだというお話があると思います。さらにもう一つ、そこに時間経過によって応答性が違ってくることがあります。この3つの点がどうも同じ入力の状態であっても、また入力が違う場合でも、また木村先生からお話がありましたように、ある病態といいますか、ある状態によって入力系の反応様式も変わってくる可能性という点について、それぞれの論文をお互いにお読みいただいたところで、まずディスカッションしていただけますでしょうか。

二宮先生、どうでしょうか。非常に難しい問題になってくると思うんですけども。

二宮 ここに先生が指摘している「合目的」という言葉があるんですよ。

小山 合目的性であるかどうかですね。

二宮 そうなんです。結局、合目的として説明できると非常にいいなと思うんです。ある先生が進化の過程を見たらあたかも生物反応は合目的なように説明できると言われるんですね。けれども、それを生理学者が言い出したらもうだめだ。墮落だとおっしゃっていました。私らも、特に臨床を背景にしていたら、生理反応を合目的に説明したいんですよ。ですから、私のきょうお配りした実験の虚血のもそうなんですけれども、合目的として説明することは非常にきれいなんですよ。実験結果を解釈するのにまず自分で考えて、そういうのがあるかないかということで、非常に一面スマートにいくんですよ。

それぞれの先生方が仮説を立てて、いろいろ実験される折に、やっぱり最初合目的な方法を持っておると思うんですよ。それが不純か不純じゃないか問題なんですけれども。

小山 外先生、今の二宮先生がお話しになった hypoxia の反応系の「合目的」についてはどうでしょうか。

外 実は私も「合目的」という言葉でとらえていいのかわかりません。例えば酸素に関して言えば、中枢神経系は酸素に脆弱な組織です。酸素不足という状況は非常にこたえるわけですね。そういう状況、つまり酸素が欠如した状態にさらされたときに生体はどういうふうに反応していくかという、まずは酸素が不足しているんだから、酸素をなるべく多くしようとする。つまり、酸素摂取をふやそうとする。あるいは組織に送られる酸素をふやそうとする。そういう反応が起こるんですが、そういう反応はやはり合目的というか、当然と考えられるわけですね。そういった反応の一つとして呼吸促拍が起こります。chemoreceptor を介して呼吸中枢を刺激し呼吸の促進が起こる。ところが、その呼吸促進作用も adaptation というか、ある時間が立つと逆に呼吸が抑制されるようになります。循環系の反応で言えば、まずとにかく脳とか心臓に酸素を多く送りたいということがありますので、心拍出量をふやそうとする。私の実験はその一つで、心拍出量に大きな影響を及ぼす静脈還流(venous return)に hypoxia がどういう影響を及ぼすかをみています。hypoxia になると容量血管を強く収縮させるような働きが起こり venous return が増加する。それは心拍出量をふやす方向に働く。それによって脳への血液量の供給が増え、酸素の含量は少なくても酸素運搬量をふやすことによって酸素を維持しようとする。そういうことが急性の hypoxia の最初に起こるんだと思います。

次に、だんだんと時間経過の中で、ある adaptation が起こってくる。呼吸が次第に抑制されるように、交感神経系もある時点からやはり抑制されるようになります。

それが合目的かどうかはよくわかりませんが、合目的な考え方から言えば、最初は酸素の脳への供給をふやすように働く。ところが、ある時間がたつて、もう酸素の供給がそれ以上できないと

いう状況がくると、今度は酸素の消費を需要の方向を抑えるような方向に動くのではないかというふうに思われるわけです。

それは呼吸の抑制もそうですし、交感神経の抑制も、酸素をなるべく消費しない方向、脳自身も、あるいは心臓自身も、酸素をなるべく使わないような方向への変化が実際に見られる。それは結果的には合目的な動きとしてとらえることが可能ではないかと思えます。

もう一つ、副交感神経と交感神経のバランスという点もあります。特に心拍数の変化というのは hypoxia 時にかなりおもしろい動きをします。

chemoreceptor を刺激すると、徐脈が起こる、しかし、中枢への直接作用は頻脈を起こさせる。あるいは chemoreceptor も carotid body と、aortic body では反応が異なり carotid body の方は徐脈を起こすけれども、aortic body はむしろ頻脈を起こさせる。また、chemoreceptor を介する徐脈は、呼吸促拍を伴うと肺の receptor が刺激を受け頻脈の方向へ変化する。また一方では心拍数の変化というのは basal なレベルによって大きく変わってくるといわれています。例えば、もともと parasympathetic tone が高い人では頻脈の方にいくけれども、もともと sympathetic tone の方が高い場合には徐脈の方向に反応します。

この点は私も実際に臨床で経験するのですが、子供の場合だとすぐ徐脈がくるといことがよくあります。あるいは lung inflation reflex と関係しているのかどうかわかりませんが、気道確保ができなくて hypoxia になる場合と、むしろ自発呼吸で、肺の receptor は intact だけでも hypoxia になる場合を比較をすると、肺の receptor が刺激を受けないときに徐脈になりやすいような臨床的印象を持っています。

heart rate に関する時間経過はかなりはっきりしていて、最初の頻脈傾向は時間が経つと徐脈の方にいく。それは心臓の仕事量を減らすということからすれば、さっきも言いましたように、酸素の demand を減らすような方向での合目的な応答だと言えるかなという気がします。

小山 山下先生がお見えになりましたので、先生から、自己紹介と先生のお仕事の内容の概観をお話ししたいと思います。

山下 (産業医科大学医学部・第1生理) 産



山下 博 先生

業医科大学の山下です。生理学を専攻しております。私はもともとは脊髄の前角細胞の細胞内記録というのを大学院のときにやっております、大学院を出てからニューヨークの Downstate Medical Center の生理学教室に行きまして、そこで視床下部の神経分泌ニューロン、特に vasopressin と oxytocin のニューロンの細胞内記録とか、それに対するインプットの様子を調べておりました。これが私の出世作で、哺乳類では最初に行われた仕事でした。それから vasopressin や oxytocin のニューロンの放電を指標といたしまして、いろいろ cardiovascular system からのインプットの影響というのを見ておりました。

ですから、carotid sinus を遊離して血圧を変動させてみたり、chemoreceptor を刺激してみたり、それから低圧系として心房をストレッチいたしたり、また動脈弓を選択的に刺激したりというようなことで、vasopressin の放出は木村先生のように測定していないんですが、直接ニューロンの活動を指標として、いろんな cardiovascular の高圧系、低圧系の receptor の働きを見てきました。

それから産業医科大学に参りましてから、今度は視床下部での vasopressin 系と、中脳、延髄、脊髄の回路網を調べました。それは両方向性に刺激をして、例えば vasopressin ニューロンの放電を記録しておいて末梢、延髄、中脳、脊髄を刺激します。今度は反対に延髄、中脳、脊髄の方で記録し、視床下部の室傍核・視索上核を刺激することで、pathway を視床下部、中脳、脊髄間で vasopressin 系とはっきり言えないんですが、視床下部への cardiovascular 系の影響と神経内

分泌系とのインテグレーションという点から、いろんな連関を見てきました。

その次に、それが一つ終わりましたので、次のステップとしては、細胞レベルでの研究を志ざし、視床下部をスライスにしまして、視床下部のニューロンに電極を入れて、例えば浸透圧であるとか、noradrenaline であるとか、serotonin であるとか、特に cardiovascular に関係する endothelin, vasopressin, ANP, BNP, CNP という peptide やサイトカインの1つである Interleukin 1L-1 β がニューロンに対してどういうふうに働かかというのをスライスで見てきました。それはまず全体として放電の変化がふえるか、減るかというところから始まりまして、細胞内記録で膜の性質を見てまいりまして、現在はスライスパッチで current を直接測定して、その current がそういう peptide によってどういうふうに動いているかというのを見ております。

それと一緒に whole body としては、特殊なネズミを飼いまして飲水量を測定して、それに対して vasopressin 系や、ほかの endothelin, ANP 系がどういうふうな影響を持っているかということや、それから今度は whole body の実験として microdialysis 法を使って視床下部の中で、末梢からのインプットに対して、例えば noradrenaline, serotonin が vasopressin の血中放出に対してどういうふうに動いているかということも見ております。

もう一つの仕事としては、いろいろなストレスや刺激に対して c-fos 蛋白が視床下部でどういうふうに発現してくるかということと、それから vasopressin の mRNA 発現がどういうふうに変わってくるかということをして in situ hybridization, 及びノーザンブロット法で分析しております。

小山 山下先生の議論はもう少し後にさせていただくとして、先ほどの「合目的」という話題をしばらく続けさせていただきます。

二宮 外先生、anoxia とかの状態で、一番考えておく必要があるのは、例えばダイビングなんかしていった折、呼吸、いわゆる外界から絶対に酸素を補給されない状態ですよ。その折にはもうすぐ bradycardia がきて、cardiac output はものすごく減るんですよ。その折には脳循環と冠循環だけが大体保つような条件になるんですよ。

残りの臓器はもう完全に遮断されて循環しないようになるんですよ。合目的という考えでしたら、要するに呼吸をストップした時点で体内にある酸素、特に血液にある酸素と、それから肺胞に一部残っている酸素をいかに長時間使うかというように制御されているというのが合目的な考えなんですよ。

だから、output をなるべく減らして、残っている酸素をなるべく脳と心臓の方に供給する。ですから、例えば普通の条件下で呼吸しておる折に、空気中の炭酸ガスが多くなるとか、あるいは酸素が非常に少なくなるという条件下では応答が違うんですよ。特に麻酔下でいろいろ hypoxia にしたり、そういう折の条件下で神経活動を見たら、同じ hypoxia だと言ってもものすごく違ってくるんですよ。

先程先生が output をふやすとかあるいは酸素の供給をふやすとか言っていたんですが、私はそうではなくて、ふやすという方向ではなくて、いかに正常値のレベルに保つかと考えるとと思います。だから、anoxia にさらされた折には、酸素の供給をふやすのではなくて、いかに正常値を保つように反応していると思います。

小山 野坂先生の論文で最初の1ページでしたか、二枚貝の話、こういうことがあるのかなと思ったんですが、やはり生物というのは合目的でしょうか。

野坂 合目的ということは、もうギリシアの時代から考えられていて、これはガレヌスにさかのぼるわけですね。自然というのは無駄なことをしないというんですね。ガレニズムというんですが、この考え方は生理学者にとってはやはりバックグラウンドとしてあるんですね。何らかの意味がある。それは多くの場合は生体にとって都合のいい方向に向きますけれども、あるときにはむしろ生命の短縮を起こすような場合もあるんですよ。例えば富樫先生が、取り扱っておられますが、出血時における opioids の効果を考えますと低血圧が続いたときに、内因性 opioids は血圧をさらに低くしようという方向に働きますね。生体にとっては命を長らえるという面から見れば非常に都合の悪い機構です。しかし考えてみれば、非常に状態の悪いときにはそこで引導を渡す。そういうような意味があると考えれば、やっぱり合目的

と言えるかもしれませんね。

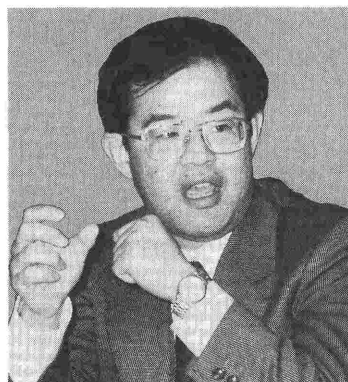
いずれにしても、ある現象について生理学的意義が明瞭でないとき、系統発生的に古い動物を使って比較生理学的観点から考えてみるというのも生理学者の立場の一つですね。

小山 野坂先生のお仕事は、emotion とか behavior で生体の反応として一番最初の短時間な反応だと思います。また反応系の序列系といいますが、それが合目的性とどういうふうに関係しているのか、こういう話をいたしますと混乱しますが、それが私たちのやっている生理学の部分、それから木村先生が一番最初に提案されました病的な部分、それらが生体が延命するという大きな時間軸での合目的性などが問題になってきます。芝本先生は15分とか20分という生理学の研究としてはかなり長い刺激条件ですネ。どうですか、私たちの考えはやっぱり合目的と考えていいんでしょうね。

芝本 そうですね。下大静脈を閉塞して体血圧を 50 mmHg に低下させて10分間保った後、それを release してやるんですね。するとその後5分後にまた下大静脈を閉塞して血圧を下げたときの交感神経応答を見ますと、低血圧を起こす前に比べて交感神経の応答が非常に低下している。そのときには血圧が復帰しているにもかかわらず、圧受容器反射が低下している。それが10分、15分、時間が経過するにつれてもとに回復してくるといふ反応が認められます。

この反応をある意味で合目的と解釈してはいけないと思うんですけれども、一応私たちはそれを合目的に解釈するとどうなのかというと、10分間の低血圧のときに、恐らく epinephrine とか、vasopressin、そういう血圧を上げる物質が放出されていて、回復した後もその物質が血中に存在していて、それらの作用が over shoot しないように反応していると考えますと圧受容器反射が抑制されるのもある意味で合目的であると解釈できると思います。

小山 私たちのグループでは、芝本君が示しましたデータの説明の中で、神経による trigger で分泌された物質が、最初の trigger 機構に何かの形で抑制を起こしてくるだろうと考えています。それぞれの先生から「抑制」という言葉がきょうはかなり多く発言されているんですが、抑制



芝本利重先生

系が中枢なのか、末梢系の入力系のどこで起っているんだろうという点についてはいかがでしょうか。

木村 AVP の生理作用というのは腎の水再吸収と心血管系の調節の二つがよく知られています。その他にも、記憶の増強、体温調節、出血抑制等があります。先ほどの合目性と云う点では、AVP は体液や循環の保持という点で目的に合っているホルモンじゃないかと思います。

芝本先生に御質問したいのですが、vagus を切った後、V₁ block 作用が消失するメカニズムはどのようになっているのでしょうか。

芝本 私たちは vasopressin の blocker の実験の前に、vagus を切る実験をやっています、vagus を切ると抑制反応がもとに戻ってしまうんですね。ですが、低血圧負荷を解除した5分後にはもう圧受容器反射の入力系である低圧系および高圧系の反射感度はほぼもとに戻っていますよネ。そこで何らかの体液性因子が考えられるんじゃないかということを考えました。そのときに opioid とか vasopressin が可能性として出てきたんですけれども、vasopressin がやはり出血などの低血圧時に非常にふえることが知られています。

我々は下大静脈閉塞することによって10分間の低血圧を負荷しました。恐らく、下大静脈を閉塞したときに静脈還流量が低下して、心肺受容器のローディングが減少する。心肺受容器からは vasopressin の分泌を tonic に inhibition しているから、そのときに恐らく vasopressin がたくさん出るんじゃないかというふうに考えました。vasopressin の baroreflex の反応性については、文献をいろいろ調べましたら、増強するという論

文と、抑制するという論文がありまして、よく調べたら、抑制する方がどうも正しいんじゃないかということで、検討を開始しました。V₁ antagonist に注目したのは文献を調べましたら、vasopressin を投与すると baroreflex sensitivity を低下させる。しかも、それは V₁ receptor antagonist を前投与すると、その抑制がなくなるという Imaizumi らの論文がありました。木村先生からきょうお話しくささると思いますが、V₂ receptor は血管系の方にも作用していると思うんですけども、その作用は腎臓が主体です。また V₁ receptor は血管系に分布している点から、V₁ antagonist を投与してみようということで、V₁ antagonist を前投与したんです。そうしますと、ちょっとばらつきが多いんですけども、圧受容器反射の抑制は消失したということです。

vasopressin の作用のメカニズムについては、すなわち vasopressin が圧受容器反射経路のどの部分において働いて、また、V₁ antagonist がどの部分において、どの receptor に作用するかということは現在のところわかりません。今後検討する必要があると思うんです。

一応、speculation としては、area postrema みたいな blood-brain barrier がないところが責任局任として関係しているのではないかと思います。area postrema に vasopressin を注入すると、交感神経活動が低下するという報告が Bishop からも報告されているので、恐らく vasopressin はそのように働いているんじゃないかと推察はしています。

木村 私も先生の御意見のとおりだと思います。イヌやラットでは carotid sinus の baroreceptor を介した舌咽神経よりも左心房の volume receptor を介した迷走神経の方が AVP 分泌に重要な役割をはたしています。したがって、迷走神経を切断すると出血刺激を加えても AVP 分泌がふえてこないと思います。他方、迷走神経が正常では出血に対して AVP 分泌がふえる。だから、V₁ blocker を投与すれば、area postrema のところで sympathetic outflow を抑え、AVP の作用が消失するようになるんじゃないかと思っています。

外 vasopressin の話は私も興味を持っています。木村先生がちょっと前に、vasopressin は非

常にいい方向に動かしていると言われましたけれども、逆に、例えば高血圧の成因の一つではないかというふうなことも言われています。DOCA-salt hypertension rat では vasopressin は高血圧の成因の一つと考えられ、それを block すると高血圧が防げると言われています。また、vasopressin は中枢での作用が非常に複雑ですね。area postrema を多分介すると思われる直接的な作用で交感神経活動を抑えるということは、最近、認められてきたと思うんですけども、一方では中枢、例えば脳室内あるいは髄液中で増えた vasopressin は、むしろ逆の交感神経刺激の方向に作用しているという可能性があります。あるいは伝達物質としての vasopressin も逆の方向、例えば NTS とかに直接注入すると、昇圧反応を起こす。だから、vasopressin の作用の方向は一つの方向、同じ方向へ向かうようなものではないと思います。vasopressin そのものは血管を収縮させるけれども、血圧は余り上がらない。vasopressin の作用というのは一体どういう方向へ生体に向かせようとしているのか、例えば血管を縮めて血圧を上げたいけれども、中枢では交感神経を抑える機構が働いている。そういうことから、vasopressin の役割をどういうふうに考えた方がいいのかわからなくなります。

小山 富樫先生が、もう一つの伝達物質としてご提案されている opioid と、野坂先生の PAG での opioid も問題になってくると思います。反射経路上で合目的性という話を考えますと、どうも最初には迷走神経出力系の問題、またもう一つは迷走神経入力系、次いで動脈系入力系という話からして、私たちの体の中で起こる調節系の作働様式が時間と入力状況によって、また物質も違って来る可能性があります。

富樫先生、opioid の場合での先生の推論としてはいかがなものでしょうか。

富樫 opioid の話に行く前に、私も AVP が重要だと考えて実験中です。出血によって血漿中に AVP が増加してくることが知られていますし、先天的に AVP 欠乏ラットでは出血時の腎臓交感神経活動の抑制がみられず、AVP を補うと抑制が認められるということからも、AVP は出血時の交感神経応答に重要な働きをしていると考えられます。

時間的にみても迷走神経を介する AVP の反応は、エピネフリンの反応に比べて速いといわれています。実際に副腎からのカテコールアミン分泌を測定してみますと、出血後の増加は緩やかです。プラトーに達するまでに時間がかかります。副腎からのカテコールアミン分泌は副腎交感神経活動に平行してみられますが、副腎交感神経応答も腎臓交感神経に比べて時間的に違いがみられません。ですから、副腎髄質系の応答は、他の体液性因子の応答に比べて逆に遅いということかもしれません。

出血時の交感神経応答に対する入力系として、神経切断実験から、迷走神経求心路が腎臓交感神経を抑制すると同時に副腎交感神経を興奮させる方向に作用しているということが認められていますが、副腎交感神経に関してはそのほかに頸動脈洞神経からの興奮性入力に関与していますので、こういった末梢からの入力様式の違いが交感神経応答の時間的な違いに影響している可能性があります。

私たちは、opioid 受容体の非選択的な拮抗薬である naloxone を前処置しておく、腎臓交感神経と副腎交感神経の反応が抑制されることから、出血時の交感神経応答には opioid 受容体機構が関与していると考えています。morphine を使った実験からも、中枢では opioid 系が交感神経系を賦活する方向に働くということが支持されるのですけれども、その際、腎臓交感神経に比べて副腎交感神経系をより強く賦活するといわれています。このことから特に副腎に関しては、opioid 系が重要な働きをしていると考えられます。実際に脳室内に opioid peptides の一つである β -endorphin を投与すると副腎交感神経神経活動が増加してきますし、時間的にみても出血後の副腎交感神経応答と同じように徐々に増加するという特徴があります。ですから、出血時の交感神経応答には、AVP に加えて opioid を介する系が、特に副腎交感神経応答に強く関与していると考えられます。

小山 どうも話題が末梢入力系から、さらには生体反応の合目的の問題、また中枢系に移ってくるんですが、山下先生、お願いします。

山下 今、腎交感神経の話が出ましたので、申し上げますと腎交感神経は、例えば angioten-

sin を末梢に投与しますと血圧も上がりますし、腎交感神経活動も上がるわけなんです。おかしなことに中枢に投与すると、血圧は上がるんですけども、尿量は下がるんですね。血圧が上がって、腎交感神経活動が下がるんですね。それがちょっとおかしなわけなんです。普通 angiotensin で期待されていたことと見るわけです。

小山 その点は本日のホットな話になっていくと思います。どうしても入力系で受ける最後の統御系の、今の話題になっています中枢系は先生の研究の歴史だと思わなければ、末梢入力系の研究から、先生が最終的に神経内分泌系のニューロン回路網を研究されているんですが、今、末梢入力に対していろいろの刺激入力を変えた場合に、ある A という物質がいわゆる中枢神経の発振器装置の一番基本の部分に作用するのではないだろうか。皆さんの論文を読ませていただいた私の想像なんです。その作用した結果として、出力系がどうも副交感系で最初に生体調節をしながら、その次には交感神経系を使いながら、同時にそれらの神経系では対応できなくなると、今度はホルモンと神経系との切り替えをしていくという機序があるのではないかなと思わんですが、中枢の中では、先生、どうなのでしょう。

山下 まず最初は皆さんも言われました、よく知られておりますように、迷走神経を介して、例えば vasopressin に関して申しますと、入力が入ってきます。ですから、迷走神経を切っておけば、vasopressin はニューロンへの入力遮断されます。それが一つですね。その経路としては、孤束核 (NTS) にまず入力が入り、NTS からさらに、上行する。一部は真っすぐ vasopressin 系を上行いたしますし、それから途中でシナプスを変えて、noradrenaline 系を介しても上行しますし、またほかの中継シナプスを介して vasopressin 系に入ります。

それからレセプタルを介しての抑制系は、例えば baro の抑制系というのは入力の中隔を介して GABA ニューロン系で抑制が視索上核に出ます。

図があれば説明しやすいんですが単純に pathway が興奮や抑制系で、他の伝達物質が定っていて、単純にどの物質が興奮抑制ということはシステムとしては云うことが出来ません。間に 1 つ変換器が入れば構図は全く変わってくるわけで

す。こういうような系で促進と抑制というのがさ
れていると思うんです。

その transmitter はよくわかりませんし、全
然はっきりしていないわけではないですが、今言
いましたように GABA 系というのははっきりし
ていますね。baro からの入力も GABA を介して
いるというのは、これは確かです。脳のスライス
の実験では、noradrenaline 系は、興奮・抑制の
二つの系があります。最終的には α_1 の方は促進
である。 α_2 の方は抑制である。そのニューロン
が受けるインプットと、 $\alpha_1 \cdot \alpha_2$ の receptor をど
れだけ持っているかということによってプラスにな
ったり、マイナスになったりします。 β について
はよくわかりません。余りははっきりしないけれど
も、私のところのデータは軽い促進なんです
が、木村先生のところは抑制というのもありま
すし、効かないと言う人もあります。

現在 α_1 と α_2 の作用についてははっきりして
おりますが、はじめ noradrenaline が抑制なのか
興奮なのかというのは一番問題でありまして、
脳の中に noradrenaline を投与した場合に、
実験者によって全部データが違ったわけ
ですね。ややこしいわけです。そこで、
木村先生なんかも気がつかれて、
 α_1 , α_2 別々の agonist をやるという
ことで、それは解決されましたし、
我々はスライスをを用いて α_1 , α_2 の
agonist を別々にやったり、
blockar を使う。そうしますと、
きれいに話が分かれてきたわけ
です。

以上の話は vasopressin ニューロンについて
ですが、全く同じことが、室傍核でお
こります。室傍核というのは vasopressin
の放出に関係するだけではなくて、
cardiovascular の上位中枢です。
室傍核は均一な核ではなくて、ヘテ
ロな核でありまして、vasopressin
ニューロンもあるし、ox-
tocin, CRH, TRH ニューロンも
ある。そのほかに自律神経に関係
する小さな細胞群というのがござ
います。そのニューロンを調べてみ
ますと、やはり α_1 , α_2 という
ことで、同じような逆転劇が起
こったわけです。そこが皆さんが
混乱したんですね。

そして、もう一つ混乱のお話を
ついでに申し上げますと、神経生
理学者が、電気泳動、または圧
力法で noradrenaline を細胞に
かけたわけですね。普通細胞の
ところに電極を置いて、上から通

電したり、圧力で物質を投与する
わけなんです、その場合に
noradrenaline をかけたら、
ある人は促進したと言うし、
ある人は抑制と言うわけ
ですね。だけど、大体にお
いて抑制だったんです。そ
れで noradrenaline は神経
分泌細胞、及びニューロ
ンに対して抑制であると
長らく言われて信じられ
たわけです。ところが、
それもまた実はそう
ありまして、noradrenaline
を使いますと、noradrenaline
の作用は α_1 , α_2 作用
があるわけですから、
そのニューロンにかかる
量によって α_1 と α_2
のリセプターを刺激する
力が違います。これは
個々のニューロンによ
って違います。そこで
混乱が起きたんです。

そこで、一つの手がかり
として、微小電気泳動
などに使う液の濃度を
下げるわけですね。初
期には濃い液をよく効
くようにかけたんです
ね。そこで薄く、薄く
しますと、興奮がちゃ
んと出るんですね。

ですから、 α_1 の方が
閾値が低くて、 α_2 の
方が閾値が高かった
というような条件で
あれば、興奮が起
こる。非常に濃い
のを、 α_2 が強力に、
例えば receptor
の数が多いという
ことで抑制にな
ったということで、
薬理学的中枢研
究における一つ
の長らくのミ
スの歴史がそこ
に存在したわけ
です。

小山 かなり山下先生は
おさえてお話し
されているんです
けれども、非常に
この点はホット
な点だと思います
が、この点を考
慮しながら、も
う一度入力系
の問題を考
えてみていただ
きたいと思
います。

二宮 ちよつと議論が
あれなんです
ね。基本的に
私らが考
えないとい
けないのは、
制御とい
う場合に、
自律神経
を介して
制御する
場合には
制御信号
は1秒以
内に起
こってお
るんです
よね。

それに対して液性で
制御する折には、
その制御の
情報になる
ホルモン
とか、そ
うい
うもの
が一巡
するの
に1分
かかる
と思
わな
けれ
ばい
け
ない
ん
で
す。
この
点
が
基
本
的
に
違
う
ん
で
す
よ。

だから、例えば何か
突発的に1分以内
で済むような何か
起きた折には、液
性でどうこう言
っても、これは意
味がないこと
なんです。ですから、
急激に出血した
場合に、むしろ
制御系は血圧
を上げるよりも、
下げる方向に
最初働いたほど、
腎臓の糸球体
のろ過圧を維持
する60~70ぐ
らいまでむしろ
下げた方が出血
が少なくなる
ために、いいと

思うんです。これはさっき言った合目的です。

baroreceptor でいつも血圧を一定にしなきゃいかんというふうに考えていたら、これはちょっとまた逆の考えになるんですよ。だから、例えば実験的に虚血心をつくった場合麻酔下で人為的に冠動脈をギュッと結紮した場合と、無麻酔でした折には応答がものすごく違うということなんです。麻酔下でしたら、本当にきれいな交感神経の抑制がサッと入っちゃうんです。また、意識下でしたら、大体10秒少したった折に急激に心臓交感神経の活動が一過性にパッとふえ、それからずっと減っていくんです。この時点で急激に血圧が下がっておるんですね。10秒以内に、この折に見たら著明な brady がきいてるんですよ。無麻酔の猫で例えば atropine を投与前に LAD を occlusion すると HR (heart rate) は10秒以内急激に下がるんですね。それからまたずっと brady になっていくんですが、この例では心臓にいく交感神経活動はほとんど変化してないんですよ。というのは、こういう例では、実験的にそういう coronary の occlusion をした折には、迷走神経性成分が非常に dominant に働いておると、そう考えてもいいんですよ。それで brady が出現する。次に同じ猫で atropine を投与しておく、今度は初期の brady が全然出てこないようになるんです。交感神経の活動が約30秒ぐらいから後でだだらと減っていきだすわけです。だから、実験の操作を、条件を変えたら、途端に制御系の主なのが変わっていくんですよ、パラレルに働いていますから。ですから、こういう非常に短時間内ではまだホルモンはこういう制御には関係してないと思うんですよ。

今、神経だけに焦点を置いておるので、神経だけでどの程度まで制御するか。これでカバーし切れなくなると今度液性因子が出てくるであろうと思うんですよ。だから、循環制御には時間のファクターというのは非常に大事になってくるんじゃないだろうかと思います。

小山 私もそう思うんです。その点がどうなのかということが、中枢から末梢を含めて全部合目的に、さらに時間的に整合しているかどうか問題ですね。

二宮 さっき言ったように合目的に考えるとしたら、心臓に虚血を急激に起こしておるわけで



外 須美夫 先生

すから、それなら心臓を activate させるなら、交感神経はふえたほどいいんですよ。血圧も減ってきておるわけですから、hypotension になって、血圧という観点からだけ見たら、心臓を保護するとか、心筋を保護するという立場から言ったら、交感神経活動はふえないほどいいですよ。無麻酔の折に多くの例では交感神経の活動がふえる。初期に、30秒以内にふえると同時に迷走神経活動もふえておるんですよ。

私は、自動車を操縦する折にブレーキとアクセルを同時に踏んだような状態だと言うんですよ。最初の非常に短期間に迷走神経と交感神経の活動が同時にパッとふえて、ブレーキとアクセルに例えれば同時に踏んだような状態になっていくんじゃないかなと。

小山 そのブレーキの踏み方が、山下先生や、野坂先生の御指摘の、いわゆる中枢部分でブレーキの踏み方の調整を変えるか、または変えないか。最初、足をペタルの左の方にちょっとかけながらブレーキをかけるとか、足をペタルの中央において大きくかけるとか、スリッパしないようにゆっくり2段階にブレーキをかけるとかということが、迷走神経系と交感神経系の出力系に対してなされている。また、中枢神経内に存在するかどうか。またその場所がどこであるかが問題だと思います。

二宮 私はそれは中枢にあると思うんです。単純な reflex というのはレシプロカルにいくように、かなり迷走神経がふえたら一方は減る。一方がふえたら一方が減る。これで制御されておるんだと思うんです。

小山 この点についていかがでしょうか。

木村 液性因子である AVP は出血刺激等で

は全血の10~15%以上が減少しないと反応しませんが、血清浸透圧の変化では1~2%で反応します。したがって、圧や容量受容体を介した神経因子の反応は比較的ゆっくりですが、浸透圧に対する反応はクイックレスポンスです。また、出血刺激に対して AVP と enkephalin, norepinephrine, epinephrine がどの様に反応するかを検討しますと、AVP>enkephalin>catecholamine の順になります。したがって、同じ液性因子でも反応は異なります。opioid の生理作用としてショック時にスーツとして気持よく死ぬる等の作用も云われているようです。それから、麻酔下と非麻酔下で enkephalin の生理作用は異なります。麻酔下で enkephalin を末梢に投与すると血圧低下しますが、非麻酔の状態では血圧は上昇します。

富 樫 β-endorphin の方はミューが主ですね。
木 村 morphine なんかと同じですね。

富 樫 確かに出血の時に副腎からは大量の methionine- や leucine-enkephalin が出ていると思います。ただ、その生理作用というか、役割はわからないんです。一つの考え方としては下垂体に働いて ACTH の分泌を促進するという、いわゆる positive feedback の考え方はあると思うんですが。

木 村 前に簡単に述べましたが、出血時には中枢神経から enkephalin が分泌されるのか、末梢で分泌されるのかを検討した事があります。これは出血時に AVP と enkephalin の頸動静脈の濃度差を比較した訳けですが、enkephalin 分泌のオリジンは中枢ではなく末梢でした。しかし血圧の低下程度が強くなると hypophysis の血流がなくなるためか、AVP の分泌も見られなくなります。したがって、出血刺激によるホルモンの分泌調節にはこの様な因子も考慮に入れる必要があります。

小 山 本日の発表では10分、20分という時間単位の話をしているんですが、同じ 50 mmHg を2時間維持しますと、交感神経応答はまた違ってきます。脳虚血の出現によってまた違ってまいります。多分、外先生の成績で hypoxia を強く長くすると、交感神経活動が下がってくるという成績と、富樫先生や芝本先生の10分とか20分くらいの低血圧時に起こる交感神経の低下、それから二宮先生のおっしゃった抑制部分、それぞれ同じ低

下すると言っても制御系が違うんじゃないかと思えます。

二 宮 完全に違います。だから、confusion が起こるんだと思うんです。冠動脈閉鎖時に副腎の心臓交感神経活動を同時に心臓の交感神経神経活動が抑制とか、変化がくると全く同じなんですよね。急激にふえておるんですよ。副腎の方は増加します。こういうように副腎の反応というのは、副腎の交感神経活動、特に節前の交感神経活動が増加するのは emergency の状態の折にはもうどういふ入力であろうとボンとふえる。ですから、急激な hypoxia とか、あるいはこういう心臓が非常にダメージを受けた折とか、ischemia になったとか、あるいはそのほかいろいろな場合でも、emergency の折には必ず副腎はふえるんだと思います。血中のカテコールアミンをはかりますと、norepinephrine と epinephrine の両方ともずっとふえていきます。

心臓なんかはさっき申しましたように、こういう心臓にとって非常に emergency の状態の折に、心臓交感神経活動はむしろ減少してくる。ポンプ作用を増強するよりも保護する方向に働いておるということができるので、さっき言った合目的というのにか非常にいいんじゃないかなと思います。

山 下 ちょっといいですか。ちょっともとに戻りますけれども、さっき先生が言われたことに関して質問があります、中枢にスイッチングがあるかどうか。その一つの示唆として、ご存じのように baro による刺激は交感神経と副交感神経系が相反関係となります。しかし、ま先に、ニューヨーク州立大学の小泉さんがやっていた実験に関しては、chemo に関しては co-activation が出ます。副交感神経系と交感神経系が両方とも activation される。そういうこともあるので、必ずしも交感神経系と副交感神経系は相反関係にないということと、それから最近産業医大の林田教授のところの中村正君がやった実験で、意識下のネズミで煙をかけると、嗅覚を介するのですが、交感神経活動はふえています。副交感神経は残念ながら同時記録できませんでしたが、薬理学的に切断実験を行いますとやはり activation していることがわかっております。だから、この場合も、co-activation ですね。

ですから、スイッチングがあるかどうかという

のは、刺激のモダリティーによって変わるんじゃないですか。

もう一つとしては、脳中のスイッチング回路についてはよくわかりませんが、解剖的に見れば、迷走神経系は NTS から視床下部に上行しますね。交感神経系は脊髄を介して上行しますね。その至るところは両方とも視床下部の室傍核に入ります。同じニューロンとは私は申しませんけれども、同じ場所に入ってきます。それから今度は、交感神経系は直接に下降します。副交感神経系は室傍核から迷走神経背側核に入ってきます。ですから、結局、視床下部の室傍核というところを中心として見れば、その中でスイッチングの機構の可能性があるだろう。それは状態による。それが第2点ですね。入力の本質によって変わる。それから中枢で回路的に統御される。

第3点としては、生体の状態によって変わるだろうということがあります。意識下で実験を行いますと、二宮先生も言われたように日々刻々変わるわけですね。変える大きな状態というのは麻酔をかけることですね。

先ほども話に出ましたように、木村先生でしたかね、endorphin の作用が変わるとおっしゃいました。全く同じように室傍核に電極を入れて電気刺激しますと、麻酔をかけた状態では血圧はちょっと上がるんですけども、主に下がるんです。

今度は麻酔をやめて意識下にしますと上がりっ放しなんです。全く同じ個体を使って、まず無麻酔で電気刺激すると血圧が上がる。麻酔をかけて同じ動物でやると下がる。もう一度回復してから電気刺激するとまた上がる。というふうに麻酔条件によって全く同じ部位、同じパラメーターで刺激しても完全にスイッチングが起こってしまうということがあります。それは電気刺激だけではなくて、カイニン酸の微量投与による化学刺激によっても同じことが起こります。

野坂 さらに山下先生のバリエーションを起こすファクターの一つつけ加えたいんですけども、入力も変わるといことですね。例えば動脈圧受容器について考えてもこれは容易に resetting を起こすという事実は周知ですね。

山下 そうですね。

野坂 長時間同じような伸展刺激が加われば、圧受容器の sensitivity が変わってくるとい

うことですね。

さらに、圧受容器の sensitivity は、血中の液性因子濃度に変化が起こったとき、例えば norepinephrine などが血中でふえたときにも、変わってくるということが知られています。AVP もそうですね。いろんな活性物質が baroreceptor の sensitivity を変えるといわれています。

それから入力を受ける側の中枢の方にも resetting がある。同じ入力を受けていると、それに対して中枢ニューロンに adaptation が起こるといことが言われていますね。

例えば大動脈神経に10秒に1回ずつトレイン刺激を加えますと、動脈圧受容器反射による徐脈の大きさがどんどん減って行って、ほとんど半分以下になってしまうようなことがよくあります。実際我々がとりあつかっている動物では、1秒に5回ぐらいの心拍がある動物は幾らでもありますから、動脈圧受容器系は生理的に、すでに adapt したような状態で働いているのではないだろうかということですね。それが何か条件が変わることによって、今度は逆に、adaptation が解除されるというふうに中枢は reset される可能性もあるかと思えますね。

木村 AVP の分泌調節については種差も相当あります。たとえば、ヒト、サル等の立って歩く霊長類では baroreceptor が volume receptor より AVP 分泌に重要な作用をします。また、イヌ、ラット等の四つ足動物では逆に volume receptor が重要となります。

また、種々の薬剤の中枢作用も側脳室に薬剤を投与した時と ventriculo-cisternal perfusion を用いた時では異なると思われます。

二宮 先生が今おっしゃったんですが、例えば砂漠のスナネズミ、あれはものすごく浸透圧が高いですね。ですから、vasopressin なんか私がちょっと考えていたのは、あれは本来水の中から陸へ出てきた折に、体内にいかにも水をセーブするかというのに非常に大事で、その次にあるのが ANP ですね。特に淡水の中に生活しておる動物にとっては ANP は大事になって、乾燥した陸地に上がって生活している動物にとっては、先生の vasopressin が大事になってくる。非常に単純に私はそう思っていたんですが、そういう点はどうぞでございますか。

木村 AVP の Na 利尿作用の詳細については未だ良く理解されない点があると思います。AVP と ANP の相互関係については、ANP は腎で Na 利尿を介して、または直接尿細管に作用して AVP の作用を抑制します。また、AVP は ANP 分泌を促進しますが、ANP は AVP の浸透圧刺激による分泌をおさえます。

小山 これは非常に大きな問題です。

二宮 先生はちょうど体流量とか、血液量のことを話されました。それで私たちが「循環制御」と言ったり、私はもう時間がないので若い人に特に考えてもらいたいのは、血圧の制御ということと、血流の分配ということと、それから血液量の制御、この三つは違ってる可能性がある。それはいつもこの三つを同時に考えたら非常に厳しいので、条件によって血圧の制御にウエートを置いておる条件とか、条件によったら血流の分配に非常に制御系が重要であるとか、ある折には血液量とか、体流量の制御にもものすごくかかわりあってくる。だから、条件によってものすごく違ってくる。私はそう思っているんです。

だから、若い人が、これから液性であろうと、神経性であろうと研究をされる折には、そこを非常に注意しながら、例えばさっきおっしゃっていた出血なんかの折には、単なる低血圧ではないんですね。volume と両方、それに hypoxia の方までかかってきますから、因子がものすごく複雑になってくるんですね。ですから、そこを十分考えてほしいなと思って、私は出てきたわけです。

どなたか血流をはかっていた先生が、おられましたネ。

外 はい、血流分布です。

二宮 分布ですね。これはものすごく大事だと思うんですね。

小山 話題が大体フローチャートの part A, B, C, D それぞれが絡んできたと思いますが、交感神経の地域特性という話題がまだ残っております。その地域特性なり、血流分布を決定するスイッチ機構といいますか、中枢のレベルから血流分配のところまでの話題を20~30分間程でしていただけないでしょうか。非常に難しい話題だと思いますが、いかがでしょうか。

外 その前に、私自身理解がちょっとできてないところがあるので、お尋ねしたいのことがあります。

実は出血のときの、富樫先生、芝本先生の話にも関係するんですけども、出血させるとやがて、腎臓の交感神経の抑制が起こります。その抑制に vasopressin が関与している。そしてもう一つは opioid が関与している。この二つの関与を挙げられたんですが、分泌機構でいきますと、vasopressin が分泌されるのは、いわゆる心臓の volume がだんだん減ってきたために unloading が起こり、求心性迷走神経活動が減少してそのために vasopressin が分泌される。一方、opioid の場合は、逆に求心性迷走神経が刺激されるために最終的に opioid が放出されて、腎臓の交感神経が抑制される。つまり、迷走神経の求心性の活動からすれば、求心性の活動がなくなるために vasopressin が出るという機序があるし、また、あるレベルでは今度は求心性線維の活動が上がることによって opioid が出て、腎交感神経抑制が起こることになります。どういうふうにしてそのあたりが変わっていくのか？芝本先生が御発表の中で、いわゆる心臓受容器は volume がだんだんなくなると強い収縮によって刺激を受け、それによって迷走神経の求心性活動が増加して opioid が放出されるようになっておられますが、vasopressin と opioid の放出に関して言えば、逆の状態だと思うんですね。そこをどういうふうの説明したらいいのか、もし何か suggestion があったらお願いします。

富樫 出血時の交感神経応答に opioid peptides がどう関与しているのかということは先ほども述べましたように必ずしも明らかではありませんが、副腎交感神経を activate する方向に働いていることは確かだと思います。それに対して、求心性迷走神経を介する機構、脱抑制によって AVP を release させると考えられている系は、腎臓交感神経の抑制に強く働いているけれども、副腎交感神経活動の上昇の方にも一部関与しているということです。ですから、opioid に関しては、出血時の副腎髄質系の activate に関与しているという考えです。

外 その場所といいますと。

富樫 一応中枢を考えております。

外 副腎と腎交感神経の activation する場所が違うために、そういう違いが出てくるというふうにお考えでしょうか？

富 樫 opioid peptides による modulation に関しては, morphine についての報告があります。morphine を全身投与した場合には, 作用部位として中枢と末梢の両方が考えられるという話なんです。α-クロラロースで麻酔したラットの場合には, morphine によって腎交感神経活動が抑制されます。そして副腎交感神経活動は増加します。迷走神経を切りますと, 腎交感神経活動の抑制はなくなって増加反応に転じます。それに対して副腎交感神経活動はさらに activate されます。このことから, opioid 受容体機構は, morphine ですから主として μ 受容体を考えているのだと思いますが, 中枢では交感神経系を賦活する方向に働いているのに対して, 末梢からの迷走神経を求心路とする系では腎交感神経を抑制する方向に働いていると考えられます。ですから, 出血時にも中枢と末梢, 両方の機序が働いていて, そのバランスによって交感神経応答が起こっている可能性があります。

山 下 その直接の回答にはならないかもしれませんが, vasopressin だけに関してお話ししますと, vasopressin にはカップー agonist しか効かないんですね。

別に, 先生のお話をじゃまするわけでなく蛇足ですが, vasopressin ニューロンにはミュー agonist は全く効きません。ところが, oxytocin ニューロンにはミューが効くんですね。同じ視索下部の同じ核内にあるニューロンでも receptor が違うということと, それから GABA 系がいつでもいたづらをする。GABA に効けば disinhibition でどっちでも効くということで, 投与方法と場所と, そういうことでがらっと変わってしまうのではないかという印象があります。

小 山 よろしいでしょうか。この点が現在の問題点で今後追求しなければいけない我々に残された分野だと思えますが, 座談会に残された時間の中で化学伝達物質のお話に入らせていただきたいと思えます。ANP とか何か新しい物質の話が出ましても, 300~400の論文がある日突然出てきます。実際問題, in vivo の体を扱っているときに新しい物質の役割は何なんだろうと, 常に悩まされる場所です。山下先生の研究ではたくさん物質の検討をされた中で, これは有利な物質であると御指摘いただける可能性はいかがでしょ

うか。GABA が基盤になりながら, 他の物質が乗ったときにどうなるかという観点から中枢から視床下部のレベルでお話いただき, 野坂先生には中脳, PAG のレベルでの話, 最終的には地域特性が中枢で本当に起こるのだろうかについてお話しただけでないでしょうか。また, 外先生が指摘されているような血流の分配機能がうまく適合し, 各臓器の機能を中枢で動かすことができるのであろうか, さらにそれがまた何らかの伝達物質で動くのだろうかという点に関してお話しただけでないでしょうか。

山 下 では, 私からスタートします。一番最後のを最初に簡単に申し上げます。

一番最後の問題は, 腎交感神経が非常に特異的だという話をしたいと思えます。angiotensin を第Ⅲ脳室に投与しますと, 腎交感神経が減少いたします。尿中のナトリウムをはかりますと, それは上昇します。それは結局ナトリウム利尿を起こしているわけですね。尿量をはかりますと, ふえております。ところが, 例えば vasopressin でありますとか, endothelin, interleukin もそうですが, これは全部腎交感をふやします。腎臓に限りてそういう変なことが起こるとというのが一つ変であります。

その機能的な意味としては, 要するに尿細管で何か働いてナトリウム利尿を起こすということと, 一応合目的な話として成り立つんですけども, そこだけがおかしいというのがございます。

それでまたもとへ戻りまして, angiotensin, endothelin, interleukin, ANP, BNP, CNP というのは視床下部でどういうふうに働いているかということをお話しいたします。視床下部の全部の話は難しいんですが, vasopressin ニューロンに限りて申し上げますと, vasopressin ニューロンに対して vasopressin というのは, これが実ははっきりしないんですね。昔, vasopressin ニューロンに対して vasopressin は抑制と考えていたわけです。それには recurrent inhibition という考え方があって, 合目的な考え方だったんですが, どうもそれははっきりいたしません。私どもでも完全にしておりませんが, vasopressin は中枢では大体どこに効いても促進だと思うんです。

それから今度は oxytocin (OXT) です。雄に関して云えば oxytocin は oxytocin ニューロンに対

しては特異的に興奮性です。vasopressin ニューロンに対しては効きません。ANP, BNP, CNP がちょっと問題なんですけど、ANP, BNP というのは vasopressin ニューロンに対して抑制であります。

その second messenger としては、cyclic GMP を介しています。視索上核からの抽出と電気生理学的に、second messenger の blocker 及び agonist を使って証明しております。cyclic AMP の方も測定しましたが、vasopressin ニューロンに関していえば一切かわりございません。

oxytocin ニューロンについては ANP, BNP は 90%効きません。

小山 同じ細胞群の非常に狭い部分にそれだけの機能的な差があるということがどういう意味を持ってくるんでしょうか。

山下 隣同士並んでいるわけでしょう。一つの可能性として、ANP, BNP は presynaptic に効いているという予想があります。post- じゃなくて pre- です。ですから、よくわかりませんけれども、特異的にターミナルが vasopressin ニューロンに選択的結合している経路にそれが存在する。oxytocin 系は経路が違いますから効かない。そういうことじゃないでしょうかね。

それから CNP については非常に問題点がございまして、これは興奮するという話と、抑制するという話がございまして、私は印象としましては、CNP はやはり抑制です。興奮するというのを Samson という人なんかは報告しているんです。それは GABA を介しているのではないか。GABA の disinhibition によって興奮を起こしているのではないか。なぜ ANP, BNP が効かなくて CNP が効くんだというふうに聞かれましたら、それは CNP が脳の中に非常にたくさんある。強力であるということが回答ではないかと思えます。

次に endothelin について申しますと、endothelin の方は、これがややこしいんです。whole body でやりますと、木村先生も書かれておりますように、endothelin を投与すれば vasopressin がふえるという論文もあります。それから視床下部の実験でも、endothelin は vasopressin をふやします。ところが、非常に限られたスライス、私どもは視索上核の核だけパン

チしてやりますと、endothelin は抑制です。これはニューロンではなく RIA で放出を見たんですが、用量反応的にきれいに 10^{-12} というようなかなり低いオーダーから、きれいにドーズデペンデントに抑制なんです。

それからニューロンの放電を記録しましたが、やはり抑制です。ですから、ニューロンの結果とスライスの実験は、私の実験では合っている。では、ほかの人とはなぜ違うかといいますと、これはほかの方は whole body を使っております。ということは、脳のいろんな component が中に入っている。ですから、薬をかけた場合に、抑制系に効いて抑制をした。または抑制系を抑えて興奮にした。こういうことが起こります。一つの可能性としては GABA が絡んでいます。そのほかにいろんなものが絡むと思いますので、system が非常に複雑であれば、断面によってどんなデータでも出すことができます。それから interleukin で申しますと、interleukin は興奮ということで、これは皆さん同意されておりますので問題ないんですが、では interleukin はどうして効くのであろうか。interleukin というのは分子量が 2 万、非常に高い分子量のもので、循環系よりどうして vasopressin ニューロンのところへアプローチできるのかという経路が次の問題点であります。

これは blood-brain barrier がないという話だけでは簡単にはいかないんじゃないかと思えます。こういうものの酵素系や合成系も脳の中にありますけれども、外からやってどうして効くのかというのが問題だと思います。これは多分グリアでありますとか、内皮細胞の系を介して効くんじゃないか。その一つの可能性としてプロスタグランジンを介しているというのは明らかであります。サリチル酸やインドメタシンで反応が切れるということで、それははっきりしております。

小山 発振装置やスイッチ機構があるとすれば、こういう聞き方をしてはいけないのかもしれませんが、たくさん伝達物質がどういうふうにか、シナプス前抑制をかけてくるのか。そのシナプス前抑制でのスイッチの切り替えが物質的に可塑的なものとして考えてもよろしいんでしょうか。それとももう少しはっきりしたタイトな一つの神経回路系の中で、物質が作用したときに、大きな枠組がポンポンと変わると考えるべきなので

しょうか。

山下 非常に難しい質問で、皆さんもそう思われるんですが、視床下部では物質的な基盤がより強いような気がします。例えていえば、シャワーで水を散くような形で物質が効くと思います。しかし回路の方もあって特定の transmitter を持っているニューロンがあって、回路もあるわけです。それでも伝達関数のパラメーターは変りうるわけで、折れ線でありますとか、ステップ入力が入るとか次の段階に平行移動したりすることはあると思うんですね。この両者のからみというものが現在の所の解答ではないでしょうか。一つこういうことがあります。

浸透圧で vasopressin が出るという状況がございますね。それはニューロンレベルで見ているんですが、そのときに例えばシナプス noise が無い。非常に静かな状態で浸透圧をズーッと変えてやってみても、vasopressin のニューロンは反応しないと言われていまして。ところが、シナプス noise が非常に多い場合にはそれに反応する。そのシナプス noise をつくっているのはどこかというところ、視索上核で記録しているわけですが、AV3V 第三脳室前壁部の例えば正中核というところを壊してしまうと、シナプス noise が出なくて、浸透圧に対する反応が出ない。ですから、ここは例えば浸透圧 receptor が視索上核にあり、脱分極としても、それだけは興奮しない。ほかの系からの、それは興奮系でなくてもいいんです。抑制系でもいいんです。要するに抑制でも rebound がありますから、そこで trigger するというアイデアで、そこからの noise がなければ反応は起こらない。物質と回路が混合したもの、それは一つのメカニズムのスイッチング機構になるのではないのでしょうか。

小山 野坂先生いかがでしょう。中脳レベルではどうなのでしょう。

野坂 一応私が扱った系についての transmitter 関係のことを申しますと、まず somatosensory nerves をたたいたときに起こってくる循環系防御反応ですね、これにはまず確かに関与しているといえるものが一つあります。このさい Aδ および C 群求心線維が関与いたしますので、サブスタンス P が関与する可能性が考えられるわけです。実際に脳室内にサブスタンス P を投与します

と、典型的な循環系の反応が起こるということですね。

それから次に、動脈圧受容器反射について言いますと、孤束核 NTS から降圧系の caudal ventro-lateral medulla (CVL)、ここへは excitatory amino acid、そこから昇圧系の rostral ventrolateral medulla (RVL) の系は GABA だというふうに大体言われています。α₂ リセプターが関与しているという人もあります。こういった系に対して、液性因子はどうやって影響を及ぼしているか。この点についてキーポイントになる場所は、明らかに area postrema だと思うんですね。area postrema が血中に増量した液性物質を detect して、NTS に入力を与える。この入力は興奮性だと一応言われていますね。一応 α₂ リセプターを介しているという考えが有力だと思うんですけども、いろいろ異論もある様です。

以上の系に対して、視床下部とか、中脳中心灰白質 (PAG)、あるいは結合腕傍核がどういうふうに制御しているかというところ、よく言われているのが GABA ですね。視床下部や腕傍核の抑制は GABA を介するということですね。しかし、この GABA 抑制というのは私は曲者じゃないかなという気がするんです。確かに GABA を入れるとすべて抑制は消えるんです。消えない抑制ってあるかしらという気がする程、非常に GABA の抑制は効くんですね。ほとんどの場合が GABA 抑制、GABA 抑制で済んでしまうような傾向すら有るような気がする。

しかし、問題は、ほとんどのニューロンというのは GABA による tonic な抑制がかかっているのではないかということですね。山下先生、如何でしょうか。ピククリンなんかで GABA 抑制をとりますと当然ニューロンは興奮する。興奮が起こるから抑制の効果がでにくくなって、それがあたかも block されたように見えるんじゃないかなという気がするんです。だから、GABA 抑制というときにはちょっと注意して、GABA 抑制の可能性があると、このくらいでとどめなければいかんと思うんですね。

それから先ほど指摘されました中脳の中心灰白質、これの循環系に対する関与を mediate する伝達物質ですけれども、余り知られていない現状です。ただ、中心灰白質の特徴的機能として知ら

れる鎮痛作用については opioid が関係するのは当然です。行動性の防御反応の制御にも opioids が関与することは知られております。たとえば扁桃中心核は中心灰白質による防御反応を抑制しますがこれは naloxone によって阻止されます。さらに視床下部から中心灰白質への興奮性入力には NMDA リセプターを介するといわれています。しかし循環性の防御反応については知見が乏しくて、将来の課題として残っているように思います。

小山 二宮先生の 10 Hz 説と、今、山下先生のお話の中でありました固定された周波数発振器と、いわゆる伝達物質によって発振器に可変性があるかどうか。いかがでしょうか。

二宮 今までの生理学者は、ニューロンの単一活動で測定した impulse でした。周波数の modulation なんですね。1秒間に何%出るのか、あるいは pulse の間の interval はどう modulate しておるかという話に全部集約されるんです。

私は、そう思うんですね。というのは、大体細動脈は1億以上あると思うんですよ。生体に細動脈は1億もあってこれはパラに走っておるんです。というのは、少なくとも1億のポストの fiber が走っているわけです。この走っているそれぞれをどのように制御するかというのが非常に大事なんですね。だから、その折に1個の細動脈の系を制御して、この領域でどうこうということと、何本の細動脈を制御するかということと、かなりきっちりと区別して考えないといけないと思うんですよ。その点を今までの生理の先生は明確にしなかったんですよ。全部周波数 modulation で話をしております。

交感神経活動と言った折には、何本の fiber が activate しておるか。あるいはそれぞれがどれくらいの頻度で activate しておるかというのを全部込みでやっておるんですよ。だから、私は3年ぐらい前からこれはどうもおかしいと思っていました。そして空間と時間を統一した何かを考えなければいけません。今ものすごく苦労しておるんですが、その折に8から10 Hz、ちょうどこれは無麻酔でしたら、非常にきれいに出るんです。特に動物が興奮したら、交感神経活動に8から12 Hz ぐらいのがきれいに出てくるわけです。そして興奮がなくて安静になったらパツ

と消えるんです。興奮したらサツと出るんですよ。

そういうようなのからずっと確率的にどういような頻度で出るかというのを見ていって、最終的に私の結論は、ちょうど腎臓と心臓だけなんです。ほかの臓器はわからないんですが、少なくとも腎臓と心臓の tonic な交感神経活動の origin はどうも8から12 Hz ぐらいの周期で、その場所はわからないんですが、oscillate したものが供給されておるだろう。それで、脳の下にたくさん細胞があって、最初が延髄のレベルであるであろうと思うんです。baroreceptor がそこで影響する。それから spinal のレベルであると思います。機能として、gate としての働きを持ったニューロンか、あるいはそういう回路があるだろう。それがたくさんパラにある。上からの信号を通すか通さないか。そういうように制御していたら、1億あると、幾らあると、それは制御する折に非常に簡単なんですね。個々を、それぞれを別個にしようと思ったら大変なことになるんですよ。

だから、今、10 Hz 前後、8から12 Hz ののがあって、それからそういう信号を受け取っておる。それは交感神経活動の全部ではないんですよ。少なくとも動悸してパツパツと出ている活動はそうだと思うんです。

小山 いずれにしても、2~6 Hz と、10 Hz というので、今年 Gebber 等は修正してきましたよね。多分、決められた周波数自体に交感神経の地域特性を示すものがある可能性があると思うんですがいかがでしょうか。

二宮 だから、さっき言ったように、地域の差をどうしたらいいかというから、私は例えば腎臓の臓器には、腎臓にいく交感神経活動の一つの cell のグループがありそれぞれの臓器に cell グループがあると。個々でそれぞれの臓器のニューロンで何個の細胞がこの上からの信号を通すか通さないかという、それで制御しておるだろうと思うんです。

山下 いいですか。そうすると、先生の頭の中では、心臓と腎臓、それからほかの臓器ですね。それは同じだと。そこに地域特異性があるというお話しですね。それは多分あるであろうと思うんです。それプラス、私はほかはやっていませんのでわかりませんし、近頃 Gebber の論文も読んでいませんし、先生のも実は読んでいないんです。

が、腎臓の中でも地域特異性があるのではないか。

二 宮 もちろんあります。

山 下 という話をちょっとお聞きしたいと思います。

二 宮 それはパラレルで腎臓にいったら、大体2本か3本か大きい神経が入っていますよね。あれを同時記録するんですよ。そしたら、この三つの間は違うんですよ。あるバーストの折にはある fibre がふえて、同じ時刻なんですけど、こちらの fibre は少なかったりね。ということは、あのバーストの高さが神経の数を反映していると、私は言うんですよ。

山 下 そこが問題ですね。

二 宮 そうなんです。

山 下 結論ではないけれども、そういう方法の、測定方法によってどうでも言えるといえませんか。ふえると言ってもいいし、減ると言う人もおる。それは非常に technical dependent であるという結論を先生もお聞きになったと思うけれども。

二 宮 私は阿南洋さん(山下先生の協同研究者)ともちょっと話したんだけど、それは要するに積分して、ある一定の面積の activity が出るというのが前提なんです。それをまず最初みんな認めなかったら、早い話が activity で定量化する意味がないんですよ。基本的にそうでしょう。これは私は20年前に AJP の referee と論戦したところなんです。交感神経活動の積分で計量したのでいいということをお初私がやったんです。その折に積分しても、意味がないといわれました。カウントしなさいと。これはもうその時のと全く同じことなんです。

山 下 そうですね。それは皆さん原理的にわかっているんですが、まず noise がありますね。完全に noise を切っているかどうかですね。それから次に積分にしても、閾値を決めますね。

二 宮 積分の折には要らんです。

山 下 原理的にはそうなんですが、noise が多いと反応がみえなくなる、そのために noise レベルをとるためにはいらないでしょうか。

二 宮 それはちょっと違います。それは pulse 化する時に要るんです。

小 山 きよりの座談会の時間は少なくなって来ているんですが、全部がまとまるわけではあり

ません。一つの問題提起として、次世代といえますか、我々自身の将来の問題提起として次のように考えさせていただきます。循環制御系は、各先生方の論文の中にもありましたように、動的なものである可能性があり、そのダイナミックな状態が記憶にもなるだろうし、自動的にもなるだろうし、あるときの緊急アラームにもなるだろうと思います。我々が今まで考えていたような静的なものではないと考えられます。本日のお話を制御系は動いているものであるということでもまとめさせてもらってよろしいでしょうか。

二 宮 それはいいと思います。

それで最初に私が言ったように、液性と神経性の基本的な違いをもう一度私らは考えて、液性では、全部の血管の平滑筋に同じ情報がいつているんですよ。それにどう反応するかは各臓器の平滑筋の特性に依存している。例えばたくさんおる人のところで、運動場におけるのに拡声器で「おい、集まれ」とか、「収縮せい」とか、「綱引っ張れ」とか、それと同じようなんですね。全身のすべての平滑筋に対して、同じように作用するけれども、応答するかしないかは各血管の平滑筋の問題なんです。

それに対して神経系というのは、それぞれがポケットベルを持って、あるグループの細胞がそして細かくやっておるんだと。

だから、液性のと神経性とは、そこが基本的に違うだろうと思います。

小 山 「循環制御」というこの雑誌と学会そのものは臨床の麻酔の先生たちが主に参加されているものですから、岡田先生、実験的にも非常に難しい点を話してしまいましたが、ましてや人間の難しさの点で麻酔の面からいかがでしょうか。

岡 田 今日は私にとって全然ハイレベルのお話をお聞きしたのですが、本当に primitive な質問なんですけれども、麻酔薬の影響について山下先生や二宮先生は非常に強調されていました。麻酔薬の差というのはどういうところなのでしょう。どういう麻酔薬を使うとどんな影響があるのか、また二宮先生は交感神経 discharge の研究ではどういう麻酔薬を使われるのすか。

二 宮 それは人間に使うのとちょっと違うんですよ。動物実験では、例えば α クロラロースとか、よく私らが使うネンブタールであるとか、



岡田和夫先生

そういうのを大体使って、それで交感神経の活動に対する効き方が全部違うんですよ。

岡田 麻酔というのはどういうことかという定義になって、鎮痛なのか、鎮静なのか、自律神経安定作用もあるのか、恐らく麻酔薬は広くかかわっていると思うのですが私どもも動物実験をするのでそのデザインにも参考になるものですからお聞きしました。さらに臨床で応用する時に、どういふような characteristic の差があるのかも知っておきたいと思いました。

麻酔下と awake は違うのか。動物実験でのデータや、臨床に apply するときにも注意すべきだということは示唆に富んだお話したと思います。naloxone を出血性ショックの治療に使う。それがすごい量を使う。そういう研究がなされていますが、きょう先生のお話を聞いていますと、作用部位がどうも中枢ではないと。しかも、ものすごい量が出ているというのも、どうも私どもが聞いていることと同じなんですけれども、先生は naloxone を使われたということと、使うということの意味、特に出血だと思ったんですけれども、いかがお考えでしょうか。

富樫 morphine の抗侵害作用に拮抗する naloxone の量、たとえば皮膚に侵害性の刺激を加えた時に副腎交感神経に誘発される興奮性の反応を morphine は抑制するのですが、それに拮抗する naloxone の量に比べて、出血時の交感神経応答を抑制するのに有効な naloxone の量というのは、私たちのデータでも確かに10倍位違います。出血時には大量の enkephalin, β -endorphin といった opioid peptides が出ているということなのですが、それが実際に何をしているかという点に

関してはわかりません。

岡田 一番最初の話の合目的性という話で、木村先生からは、それは死ぬときに、あの世に行ってきたということを経験すると、それは endorphin が出ているんだろうと推察されましたが、それをほっておいた方がいいんでしょうか。

木村 そのところは私もわかりません。麻酔と AVP 分泌について一言つけ加えさせてよろしいでしょうか。麻酔自体による AVP 分泌はわずかですが、局所麻酔をして痛みを取り除いても、メスを入れた瞬間に AVP 分泌は増加します。したがって、痛み以外の刺激も中枢に伝わり AVP 分泌刺激になりうると思います。

岡田 侵害刺激といいますか、生体に対する侵襲という意味では、麻酔をかけるということと、手術で操作するということとどっちが大きいかということがまず問題になります。次に手術操作で痛みを侵害刺激とさせないために中枢の response を抑え、痛み反応を transmit させない試みが麻酔の目的と思ってました。鎮痛作用、鎮静作用の相乗作用と思ったのですが、今のお話を聞いていますと、もっとそれ以外の機序が関与していると考えられます。

それから anaphylactic shock のときの中枢性交感神経変動は出血ショックの反応と全く同じなんですか。

二宮先生は volume と pressure と血流分布の3点が、出血性ショックというときに非常に大切だとおっしゃったんですけれども、anaphylaxy という場合にはどうなるのでしょうか。

小山 本日はショックと全然関係のない内容でお話いたしました。ショック状態では、私たちの今までの研究データからは、ショックを誘発する因子が hypovolemia か、それとも endotoxin かによって応答性が変わってまいります。ただ、endotoxin と anaphylaxy の初期の反応は非常に似ております。

hypotension になりまして、endotoxin や anaphylaxy では圧反射、交感神経反応は出血の場合とは似ても似つかないものであります。

いかがでしょう。麻酔の先生たちがいつも臨床で麻酔をかけられる場合はハロセンなりの吸入麻酔と思います。フェタニール等を使われる場合、私の経験からしましても、3日~4日、お見舞い

客も全然覚えていないとか、自分が何をしたか記憶がありません。ただ、医者や看護婦、お見舞い客には何のおかしきもなく応答していたと家内から知らされたことがあります。麻酔の先生方の日常の経験的なことから実は人間の体は自動的に意識のない状態から回復してきていると思うんですが、本日のディスカッションでの動的な調節状態を麻酔の先生方はどのようにお考えなのかという点に関してはいかがなものでしょうか。動的な制御系をとりあつかう場合の危険性といえますか、おもしろさというか、また難しさという点についていかがでしょうか。

岡田 外先生に聞いていただいた方がいいと思うんですけども、私はそれこそ麻酔科の仕事というのは、血圧が高ければ勝手に下げるし、さらにまた低血圧麻酔も行っている。低血圧麻酔とショックとは血流分布を含めて異なっていて生体では安全であるからこそ、pressure のコントロールだけでやっていると思います。血流は重要なところにはちゃんといるという前提のもとにやっていると思うんです。この面から脳循環に関しても非常に responsible な仕事をしているんだなという気がしました。外先生、少し追加をしていただければ。

外 麻酔をする場合に、原点は痛みをとるということ、あるいは痛みの刺激が伝わらないようにするということから始まるわけです。伝達麻酔によって痛みが block できれば、それ以上の反応は起こらなくなるわけですね。それでできない手術というのがもちろんありますので、全身麻酔を使用します。全身麻酔薬は中枢で麻酔作用、あるいは麻酔状態を得るわけですが、侵襲刺激、侵害刺激は脳に伝わってくるわけですね。脳、あるいは中脳神経系に伝わってくるわけです。それを完全に抑ええるのは難しいわけで侵害刺激反応は大なり小なり確かに起きます。だから、カテコールアミンの放出とか vasopressin の増加が起こります。

そういった反応をどの程度抑えるかというの、麻酔薬によって差があります。吸入麻酔薬は低濃度ではそれを抑えきれないし、私たちが臨床的に見る限りでは opioid を大量使うと抑えることができる。だから、循環系に問題のある患者では opioid を中心にした麻酔になるし、それが循環を

非常に抑制しやすくしているのは事実です。

吸入麻酔薬はそれ自体が循環を抑制し、侵害刺激の入力も抑えきれないということから、循環系には余り好ましくないかもしれません。しかし、麻酔はすぐかかり、またすぐ覚ますことができるという、別の良い面を持っていますので、日常、吸入麻酔薬がよく使われています。しかし循環の面から言えば、やはり opioid を中心にした麻酔が望ましいというふうに思われます。ただ、言われるように覚めが悪いとかいうこともありますけれども、そこには量的なものに関与していると思います。

交感神経に及ぼす麻酔薬の影響として、私たちが臨床に使う吸入麻酔薬では、例えばハロセン、イソフルレン、エンフルレンと交感神経系の関係というのは反射性調節を見たデータでは抑制するという報告があります。麻酔薬によってももちろん差があるわけですけども、ハロセンは強く反射を抑えますし、イソフルレンは抑制が弱い。もちろん opioid も抑えますが循環を安定させるということが手術中の大事な要素になりますので、直接的な心筋抑制作用の少ない opioid がよく使われるわけです。

岡田 最初に先生のお話しの、anoxia の話で hypoxia のときに呼吸がありながら徐脈は残りこない。ところが、気道閉塞があったときは徐脈は非常に速くなる。そういうお話をされましたね。

それから先生は、海に潜ったときに起こると。

二宮 ダイビング。

岡田 そのときに急激な徐脈がくる。そのときの交感神経はどのようになっているんですか。

二宮 それは測ってないからわからないですが、恐らく減少している可能性があるんじゃないかと、私は思っています。酸素が供給される時と、されない時で、応答がものすごく変わってきます。これは非常に不思議なんですけれどもね。

岡田 蘇生するときに、海か川におぼれたとき、子供が20分ぐらい水につかっているにもかかわらずというレポートがみられるのです。体が冷えて低体温になっているだけでなく、mammalian diving reflex が働かないと、蘇生させることができるという説明ができないんですね。脈は1分間に5回で、しかし脳、心筋に選択的に血流が流れる

という反応ですね。きょう先生のお話を聞いてお
りまして、なるほどそういうことが生理学の中
では常識なんだなと思い、非常に勉強になりました。
もう少し交感神経系がどうなっているかというの
がわかればと期待しています。

二 宮 副腎はふえている可能性はあるんです
が、ほかの方は減少している可能性があると思
います。

岡 田 脳と冠血管という、本当に生きるに必
要な部の血流が保たれるという血流分布の問題
になるわけですね。

二 宮 そうです。

小 山 本日は大変に重要問題をお話して
いただきました。動的制御系の考え方や解析が
進み、もし麻酔の先生たちの日常臨床の中
で、患者さんを診られても、いわゆる快適な
状況の背後には動的な制御系が作動してい
る可能性を御理解いただき、生理学もこれ
からそれらの制御系に対する法則性を求め
るテーマを抱え込んでいくということをご
理解いただき本日の座談会を締めくく
らせていただいてよろしうございます
でしょうか。

きょうは御多忙のところ長時間お話し
いただき本当にありがとうございました。