

〔原 著〕

卵巣ホルモン処理の家兎子宮筋の 収縮に及ぼす影響について

(第2報) 階段現象について

東京女子医科大学第1生理学教室(主任 養島 高教授)

専攻生 畑 山 道 子
ハタ ヤマ ミチ コ

(受付 昭和38年7月3日)

I. 緒 言

階段現象は、心筋について1871年 Bowditchにより見出されて以来、数多くの報告があるにかかわらず、平滑筋、特に子宮筋についての報告は比較的少ない。Csapo & Corner¹⁾ は子宮筋の階段現象がホルモン処理により異なるという極めて興味深い報告をしている。すなわち Ovariectomy を行なった家兎子宮筋で階段現象がみられないが、Estrogene 処理を行なったものでは Positive staircase が見られるという。これに対して Progesterone 処理筋では Negative staircase が認められ、さらに彼等は Estrogene 処理筋では収縮弛緩の持続時間が Progesterone 処理筋に比して延長していることを見出した。階段現象は Hofmann (1901) の指摘している如く、今日のいわゆる E-C Coupling と密接な関係を有するものと考えられ、女性ホルモンの子宮筋に対する作用機序を追求する上に極めて重要な現象である。

著者は前報で、Krebs 液中における子宮筋の電圧張力曲線が女性ホルモン処理により異なることおよび各イオン濃度を変えた時、それぞれ異つた変化を示すことを報告したが、本報告では更に各種

イオン環境下における各女性ホルモン処理筋の階段現象について検索し、該ホルモン作用機序について考察した結果を報告する。

II. 実験方法

1) 実験動物：体重 2.5kg前後の非妊家兎24頭を用いた。

2) ホルモン処理：両側の卵巣を摘出した後3週間、術創および一般状態の回復をまつて、前報と同様に Estrogene 2,000単位(帝臓エストラジオール)7日間投与(Estrogene 処理)および前述 Estrogene 処理したものに、更に Progesterone (帝臓プロゲステロン)1日1mg3日間投与(Progesterone 処理)した。対照筋として去勢後3週間何等の処理を加えなかつたものを用いた。

3) 実験装置：前報と同じく標本を37°Cの恒温槽中に置いた内径2cm、長さ10cmの円筒形ガラス容器の中に置き、下端は底部に、上端はストレーンゲージに木綿糸を介して固定した。刺激電極として、半径7mmの白金環を上下5cmの間隔に1対上記ガラス容器中に置いた。ガラス容器中には試験液を入れ、電気刺激による等尺性収縮はストレーンゲージトランスジューサーを用い、直結増幅器を介して記録させた。

4) 電気刺激方法：用いた電圧は 50cps の交流、6

Michiko HATAYAMA (First Department of Physiology, Tokyo Women's Medical College): On the effects of ovarian hormones upon the isometric contraction of rabbits uterus.

Ind. Report. Staircase phenomena.

現在：日本赤十字本部産院(院長 久慈直太郎博士)

Present Address: Japan Redcross Maternity Hospital.

v/cm で, Csapo & Corner¹⁾の報告により最も著明に階段現象の起る刺激条件とされている15秒間隔, 5秒通電を用いた。さらに各種イオン環境下における実験では, 1分間隔 5秒間通電の刺激をも用いた。

5) 使用溶液: 前報と同じく Krebs液および, Krebs組成の, NaCl, KCl, MgSO₄ 又はCaCl₂を, それぞれ3倍又は5倍に増加させた溶液を用いた。なお実験材料は各溶液中における実験後, Krebs 中に戻し, 置換前の Krebs 液中における張力とほぼ同じである場合は同一の標本で実験を連続した。

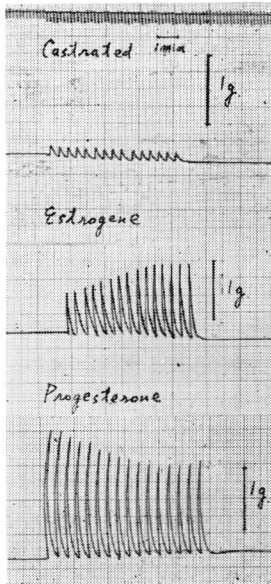
III. 実験成績

A. 15秒間隔, 5秒通電の15回刺激を, 刺激強度はジュール熱による液温の上昇を無視できる 6 V/cm に行ない, Krebs 液およびその組成をかえることにより階段現象がどのように変るかについて検討したところ, 次の結果を得た。

1. Krebs 液: 記録例を第1図に示す。

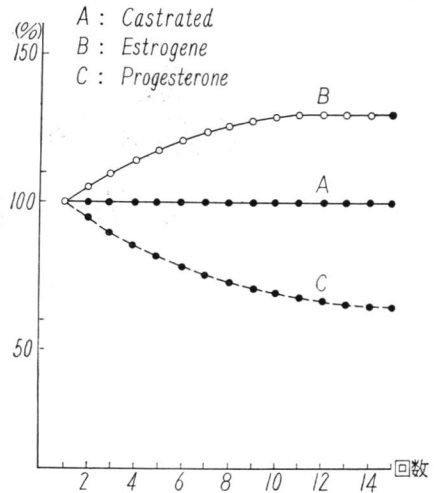
a) 去勢筋: 6例について実験を行なつたが, 第2図に示すように階段現象は殆んど出現しなかつた。

b) Estrogene 処理筋: 6例について Positive Staircase (以下PSと略する) が認められた。第2図に示す如く, 張力増加は通常9回目の収縮ま



横軸……回数 縦軸……張力

第1図 Krebs 溶液中における等尺性収縮

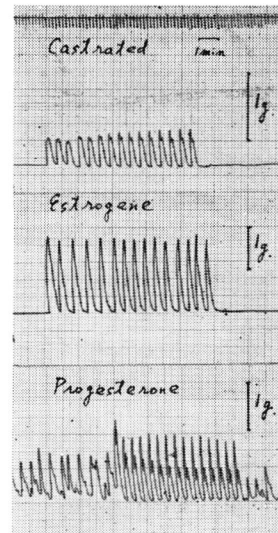


第2図 Krebs 溶液中における等尺性収縮

で, 時に15回刺激に至るも漸次張力発生が増加がみられるものもあつた。

c) Progesterone 処理筋: 6例について第2図に示す如く Negative Staircase (以下NSと略す) が認められ, 張力の減少は15回刺激に及んだ。

2. 高濃度 NaCl溶液: Krebs 液中の NaCl 量を 178mM 又は 356mM に増加させた場合の張力変化を見た, 記録例を3図に示した。NaCl 濃



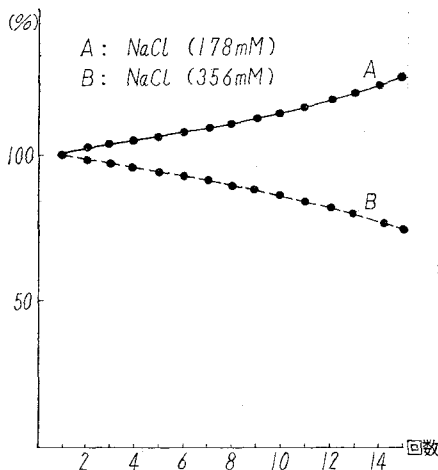
横軸……回数 縦軸……張力

第3図 178mM NaCl 溶液中における等尺性収縮

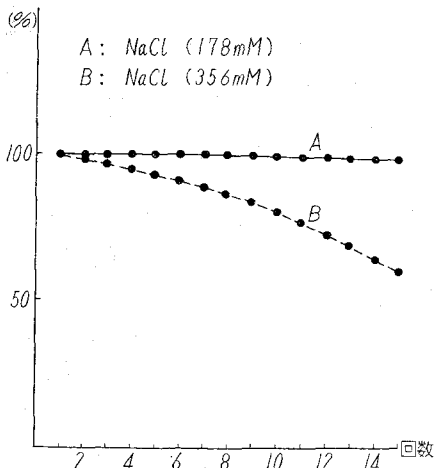
度を高めた時は、Progesterone 処理筋では自発性収縮が起り、厳密な意味での階段現象の有無は判定できなかった。

a) 去勢筋：第4図に示すように 178mM 増加時の5例の平均についてみると、漸次張力の増加をみる。これに対して 356mM 増加時には15回刺激に至るまで徐々に張力は減少した。

b) Estrogene 処理筋：6例について実験を



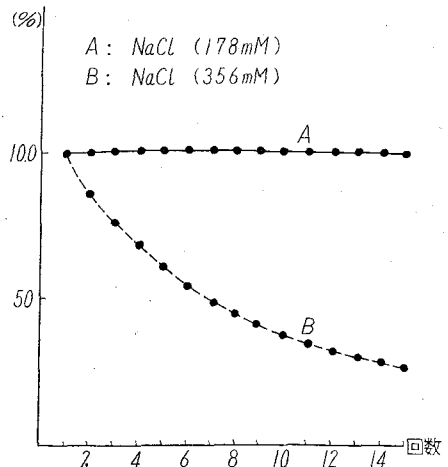
第4図 高濃度 NaCl 溶液中における去勢筋の等尺性収縮



第5図 高濃度 NaCl 溶液中における Estrogene 処理筋の等尺性収縮

行なつたが第5図に示す如く、NaCl を 178mM に増加させた場合、張力発生の際的変化は著明でなかつたが、356mM 増加時にあたかも progesterone 処理筋の Krebs 液中における変化のように徐々に張力は減少した。

c) Progesterone 処理筋：第6図に示す如く、5例の平均は NaCl 178mM 増加時には Estrogene 処理筋同様著明な変化は認められなかつた。356mM に増加時も Estrogene 処理筋同様に著明に減少し、それは Estrogene 処理筋に比し更に著明であつた。しかしながら前述のように自発性収縮のおきている内に行なつているので、他の処理筋と同様に結果を判定することは困難である。

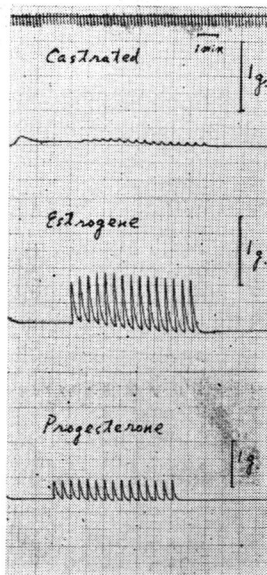


第6図 高濃度 NaCl 溶液中における Progesterone 処理筋の等尺性収縮

3. 高濃度KCl溶液：記録例を第7図に示す。

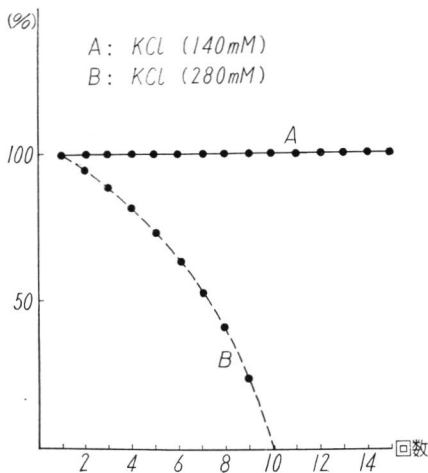
a) 去勢筋：高濃度 KCl 溶液中では、張力の発生が小なるため階段現象の判定が困難な場合もあつたが、5例の平均を第8図に示す如く 140 mM に増加させた時には著明な変化は認められなかつた。280mM 増加時には張力は急激に減少し、10回刺激後は張力発生が認められなくなつた。

b) Estrogene 処理筋：6例の平均を第9図に示す如く、140mM増加時にはPSは残存し、6回刺激に至るまで張力増加が認められた。これに



横軸……回数 縦軸……張力

第7図 140mM KCl 溶液中における等尺性収縮

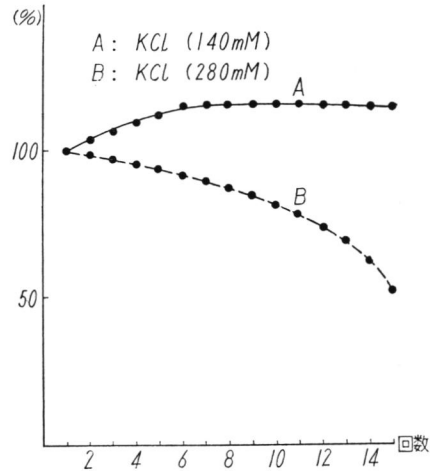


第8図 高濃度 KCl 溶液中における去勢筋の等尺性収縮

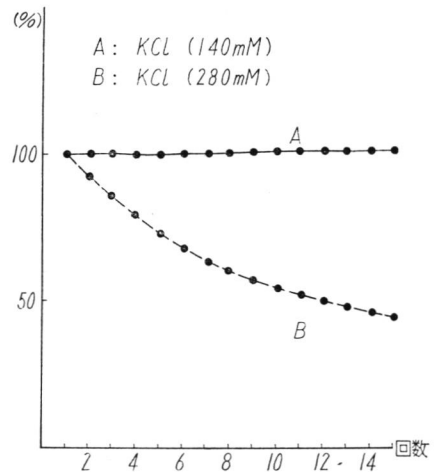
対して 280mM 増加時には張力の減少が15回刺激に至る迄認められた。

c) Progesterone 処理筋：6例の平均を第10図に示す如く、140mM 増加時には張力発生の変化は著明でなかつたが、280mM 増加時には NaCl 増加時と同様に減少した。

4. 高濃度 CaCl₂ 溶液：記録例を第11図に示す。



第9図 高濃度 KCl 溶液中における Estrogene 処理筋の等尺性収縮

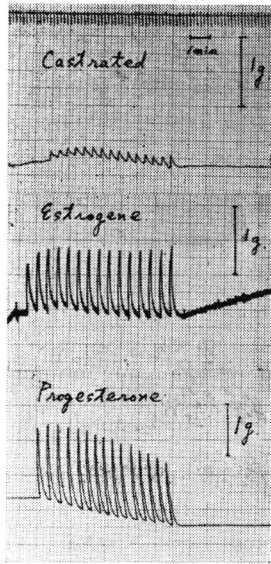


第10図 高濃度 KCl 溶液中における Progesterone 処理筋の等尺性収縮

a) 去勢筋：4例の平均を第12図に示す如く、8.4mM 増加時には殆んど変化なく、14.0mM 増加時には始めより減少した。

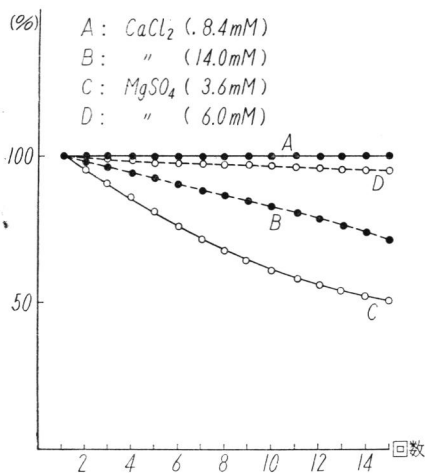
b) Estrogene 処理筋：第13図に示す如く、8.4mM 増加時には Krebs 液における如く PS による増加が通常7回目迄認められた。14.0mM 増加時には殆んど変化が認められなかつた。

c) Progesterone 処理筋：5例の平均を第14図に示す如く、8.4mM 増加時において通常5回目の刺激に至る迄 PS を示したが、6回目の刺



横軸……回数 縦軸……張力

第11図 8.4mM CaCl₂ 溶液中における等尺性収縮

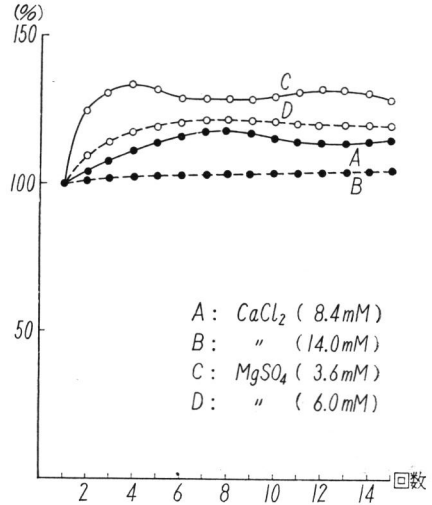


第12図 高濃度 CaCl₂ 及び MgSO₄ 溶液中における去勢筋の等尺性収縮

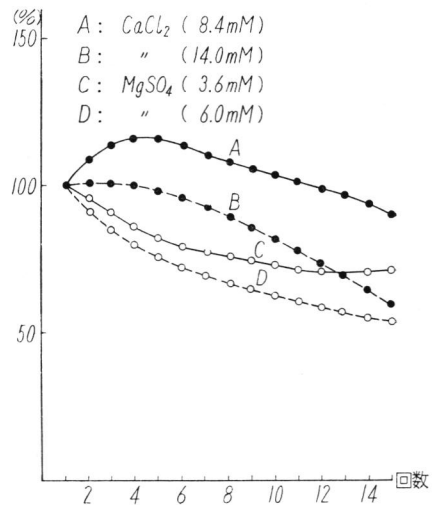
激より15回目に至る迄張力が減少する特異的な現象を示した。14.0mM 増加時には通常4回刺激時までは張力の変化が著明でないが、それ以後は張力の減少を示した。

5. 高濃度 MgSO₄ 溶液：記録例を第15図に示した。

a) 去勢筋：高濃度 MgSO₄ 溶液中における去勢筋の張力発生は、極めて僅少でその判定は困難



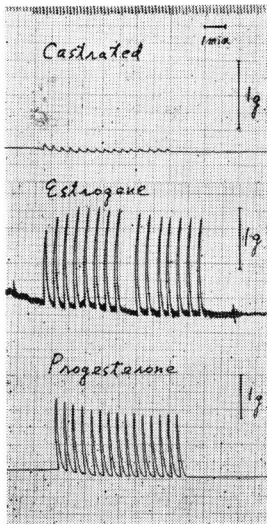
第13図 高濃度 CaCl₂ および MgSO₄ 溶液中における Estrogene 処理筋の等尺性収縮



第14図 高濃度 CaCl₂ および MgSO₄ 溶液中における Progesterone 処理筋の等尺性収縮

であるが、4例の平均をみると、第12図に示した如く、3.6mM 増加時には張力の減少が見られたが、6.0mM 増加時にはそのような減少は極めて僅かなものになった。

b) Estrogene 処理筋：6例の平均を第13図に示す如く、3.6mM 増加時には Krebs 液に類似して通常4回目迄増加する PS を認めた。6.0mM 増加時には Krebs 液と同様に PS を認め



横軸……回数 縦軸……張力

第15図 3.6mM MgSO₄ 溶液中における等尺性収縮

た。

c) Progesterone 処理筋： 6例の平均を第14図に示す如く、3.6mM 増加には Krebs 液と同様にNSが認められ、6.0mM 増加時においても、Krebs 液中に類似した張力の減少を認めた。

以上の結果をまとめてみると、次のようになる。

1) Krebs 液中においては、去勢筋では刺激回数による張力変化が認められぬに反し、Estrogene 処理筋ではPS増加、Progesterone 処理筋ではNS様減少が認められる。

2) Krebs 液中の NaCl の濃度を高めて 178mM にすると、去勢筋ではPSのような張力増加が認められ、Estrogene 処理筋および Progesterone 処理筋では、それぞれ Krebs 液中におけるPSおよびNSは消失する。しかし 356mM に増加すると、去勢筋ではPSがNS様の減少に変わり、Estrogene 処理筋も同様に刺激回数とともに張力は減少する。

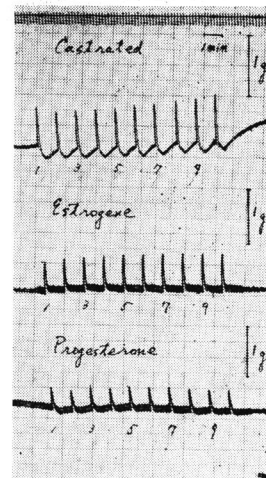
3) Krebs 液中の KCl 濃度を 140mM に高めると、去勢筋および Progesterone 処理筋では著明な変化が認められなかつたが、Estrogene 処理筋ではPSを示した。280mM 増加時には各筋ともに張力の継時的減少がみられる。

4) Krebs 液中の CaCl₂ 濃度を 8.4mM に高

めると、去勢筋では著明な変化が認められなかつたが、Estrogene 処理筋ではPSが維持され、Progesterone 処理筋では5回刺激に至る迄増加後減少し、140mM 増加において去勢筋および Progesterone 処理筋ではNS様減少を示し、Estrogene 処理筋では著変は認められなかつた。

5) Krebs 液中の MgSO₄ 濃度を 3.6mM に高めると、去勢筋および Progesterone 処理筋では刺激回数とともにNS様の張力の減少がみられ、Estrogene 処理筋ではPSを示す。6.0mM 増加時にいずれの処理筋も Krebs 液中とほぼ同様な張力発生を示した。

B. 階段現象の発現に好適な刺激間隔では以上の如き結果が得られたが、Krebs 液中の各塩類をかえた時には階段現象の起らない刺激間隔についても、通常 Krebs 液中では階段現象様の張力の変化が起る可能性が考えられる。このような点から Krebs 液中では16図の如く階段現象の起らない5秒通電、1分間隔 6v/cm の刺激強度の刺激を行ない、Krebs 液中の NaCl, KCl, CaCl₂ 又は MgSO₄ の濃度を変えた時の張力の変化をみた。

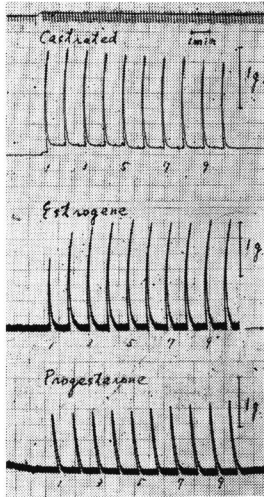


横軸……回数 縦軸……張力

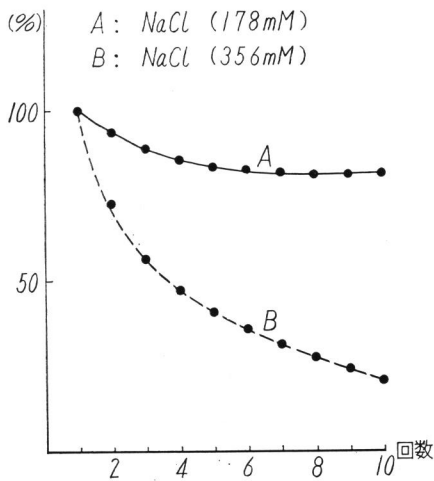
第16図 Krebs 溶液中における等尺性収縮

1. 高濃度 NaCl 溶液：記録例を第17図に示す。

a) 去勢筋： 4例の平均を第18図に示す如く、178mM 増加時にNSが起り、356mM 増加時



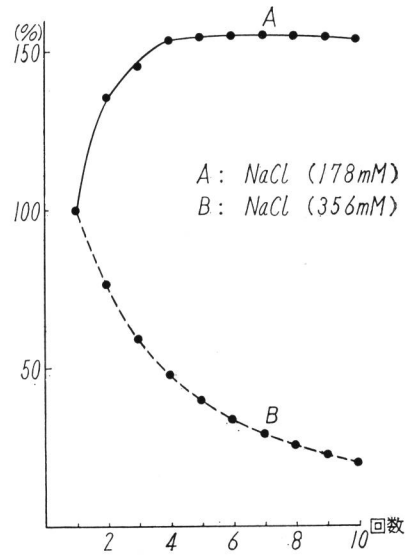
第17図 178mM NaCl 溶液中における等尺性収縮



第18図 高濃度 NaCl 溶液中における去勢筋の等尺性収縮

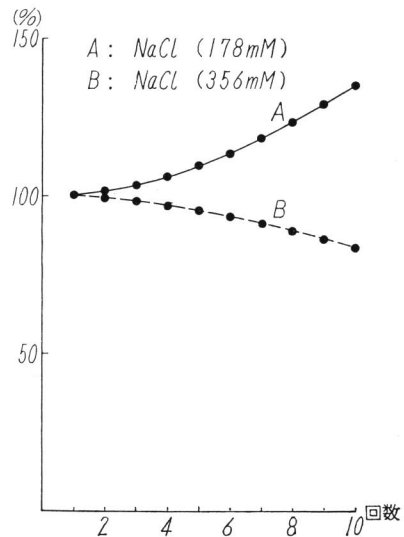
には刺激回数によるNS様の張力の減少が著明であった。

b) Estrogene 処理筋：6例の平均を第19図に示す如く，178mM 増加時は15秒間隔でみられなかつたPSの現象がみられ，356mM増加時には刺激回数とともに著明に，NS様の張力の減少がみられた。これは15秒間隔時に認められたがそれよりも著明であつた。



第19図 高濃度 NaCl 溶液中における Estrogene 処理筋の等尺性収縮

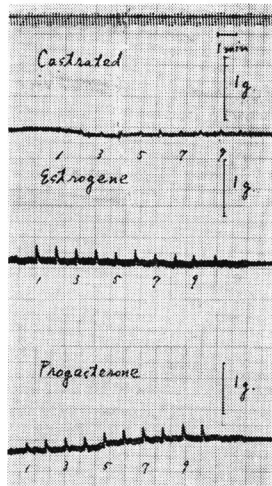
c) Progesterone 処理筋：4例の平均を第20図に示す如く，178mM増加時には張力の増加が認められ，356mM 増加時には逆に張力は減少した。



第20図 高濃度 NaCl 溶液中における Progesterone 処理筋の等尺性収縮

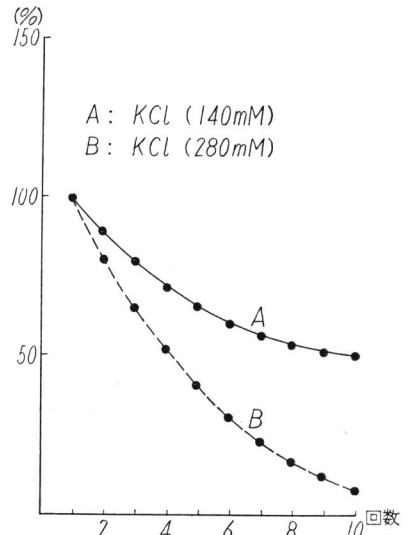
2. 高濃度 KCl 溶液：記録例を第21図に示した。

a) 去勢筋：4例の平均を第22図に示す如く，140mM液中では張力の変化を認めず，280mM

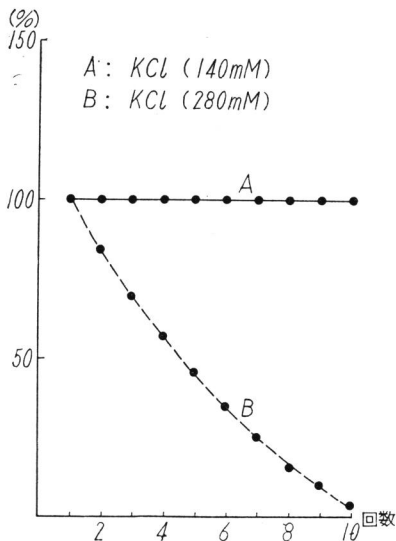


横軸……回数 縦軸……張力

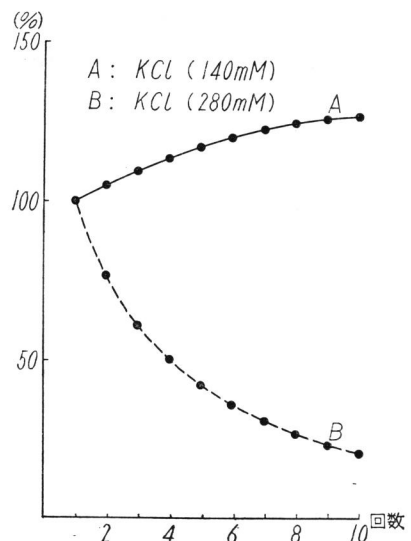
第21図 140mM KCl 溶液中における等尺性収縮



第23図 高濃度 KCl 溶液中における Estrogene 処理筋の等尺性収縮



第22図 高濃度 KCl 溶液中における去勢筋の等尺性収縮



第24図 高濃度 KCl 溶液中における Progesterone 処理筋の等尺性収縮

溶液中では著明な張力の減少を示し、15秒間隔時と同様である。

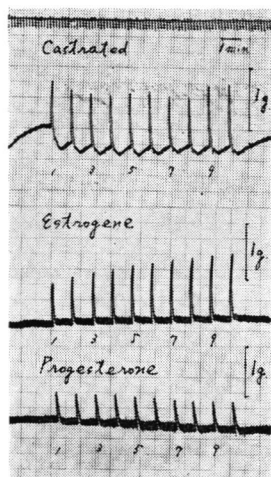
b) Estrogene 処理筋：6例の平均を第23図に示す如く、140mM 増加時に既に張力の減少がみられ、280mM 増加時には更にその減少は著明であつた。

c) Progesterone 処理筋：6例の平均を第24図に示す如く、140mM 増加時には P S 様の張力増加がみられたが、280mM 増加時には張力の減少

がみられた。

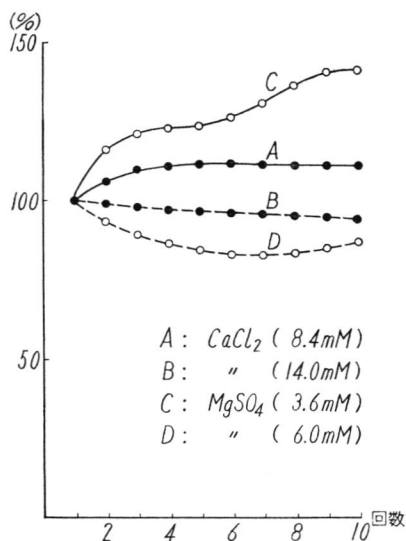
3. 高濃度 CaCl₂ 溶液：記録例を第25図に示した。

a) 去勢筋：4例について実験した平均を第26図に示した如く、8.4mM 増加時に P S を示し、14.0mM 増加時には Krebs 液中におけると同様に著変は認められなかつた。



横軸……回数 縦軸……張力

第25図 8.4mM CaCl_2 溶液中における等尺性収縮



第26図 高濃度 CaCl_2 及び MgSO_4 溶液中における去勢筋の等尺性収縮

b) Estrogene 処理筋：6例の平均を第27図に示す如く，8.4mM増加時には6回刺激に至る迄僅かながらPS様の張力の増加を示したが，14.0mM増加時は著変を認めない。

c) Progesterone 処理筋：4例の平均を第28図に示す如く，8.4mM増加時には著変を示さず，14.0mM増加時には僅かであるが張力の減少をみた。

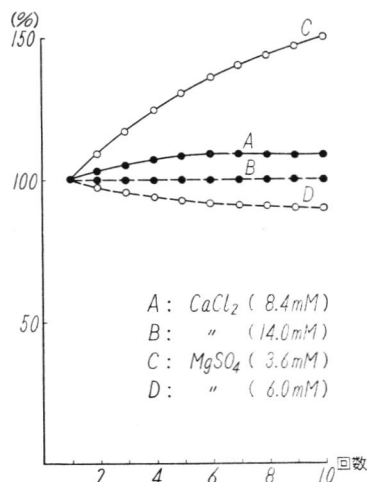
4. 高濃度 MgSO_4 溶液：記録例を第29図に示

した。

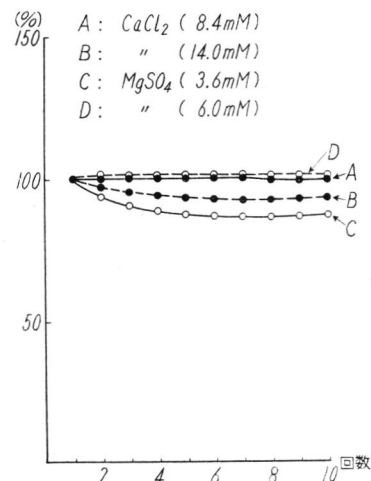
a) 去勢筋：4例の平均を第26図に示す如く，3.6mM増加時には張力の増加が著明であるが，6.0mM増加においてはNS様の張力の減少がみられる。

b) Estrogene 処理筋：5例の平均と第27図に示す如く3.6mMにおいて張力は著明に増加しているが，6.0mM増加時にNS様減少を示す。

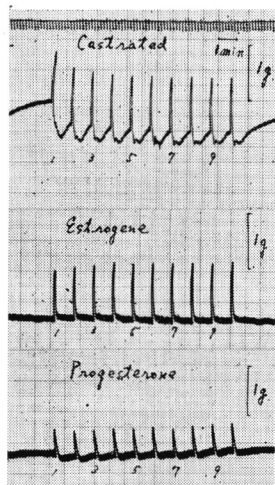
c) Progesterone 処理筋：5例の平均を第28図に示す如く，3.6mM増加時においてNSの張力



第27図 高濃度 CaCl_2 及び MgSO_4 溶液中における Estrogene 処理筋の等尺性収縮



第28図 高濃度 CaCl_2 及び MgSO_4 溶液中における Progesterone 処理筋の等尺性収縮



横軸……回数 縦軸……張力

第29図 3.6mM MgSO₄ 溶液中における等尺性収縮

減少を示したが、6.0mM増加時に著変がみられない。

以上の如く、1分間隔刺激時には15秒間隔刺激時と異なる結果が得られた。それをまとめてみると、1) Krebs 液中では何れの子宮筋にても従来の報告の如く、刺激回数による張力変化は殆んど認められなかつた。2) 高濃度 NaCl 溶液中では、去勢筋では何れの濃度にも張力の減少、Estrogene および Progesterone 処理筋で 178mM 増加時に張力の増加が認められ、356mM 増加時には減少した。3) 高濃度 KCl 溶液では 140mM 溶液増加時、去勢筋では Krebs 液中同様に変化がみられず、Estrogene 処理筋では減少し、Progesterone 処理筋では増加した。280mM 増加時には何れの処理筋も刺激回数とともに張力は減少した。4) 高濃度 CaCl₂ 溶液中では 8.4mM 増加時に去勢筋および Estrogene 処理筋では増加し、14.0mM 増加時には去勢筋および Progesterone 処理筋は僅かながら NS を示し、Estrogene 処理筋では不変であつた。5) 高濃度 MgSO₄ 溶液中では、3.6mM 増加時には去勢筋および Estrogene 処理筋は増加したが、Progesterone 処理筋では NS を示し、6.0mM 増加時には去勢筋および Estrogene 処理筋では減少したが、Progesterone 処理筋では不変であつた。

IV. 考 按

階段現象は蛙の心筋について見出され、その後心筋のみならず平滑筋についてもみることは周知の事実である。階段現象の大きな特徴としては、

(1) 適当な休止期をおいた反復刺激により徐々に収縮の増大 (Positive Staircase) 又は減少 (Negative Staircase) がみられた後、定常収縮になること、および (2) Hofmann (1901) が古く指摘した如く、PS の最初の小さな収縮時においても fullsize の活動電位を伴っていることがあげられる。その他、階段現象は外液の K 又は Ca を変えることにより著明に影響されることも古くより知られていた。階段現象の発現機序としては、興奮収縮の結合が休止期に弱められているが、それが反復刺激により増強されるとする Hofmann の考え方が古くよりあつたが、最近では筋小胞体との関連によつて同様な説明しようとする試みが報告されてきた。Hajdu & Szent György²⁾, Moulin Hajdu³⁾, & Wilbrandt⁴⁾ さらに Niedergerke⁵⁾ は反復刺激が細胞間イオン組成変化を惹起し、収縮系蛋白の変形に好都合な条件にすることを原因としてあげ、イオンとしては K⁺ 又は Ca⁺⁺ を考えている。階段現象の機序について、さらに可能性のある他の要因を改めてこゝで考えてみると、次の様に考えられよう。すなわち、(1) 筋条片の活動収縮要素の recruitment, (2) 活動電位の延長, (3) Wastl⁶⁾ の示唆したような興奮伝導速度が増す結果による各部位筋収縮の同期化等である。しかし本実験のように、比較的一様な電場では収縮要素が同時的に収縮開始されると考えられ、また Niedergerke⁵⁾ の心筋における実験では、活動電位の増大又は延長を伴わず PS の起ることが報告されている。したがつて本実験結果の考察にあつては、これらの要因は一応除外して考えることも許されよう。そこで本実験結果を主として E-C Coupling の面から考察することになるが、刺激時間間隔による相違等で PS から NS に全く変ること等複雑な結果が得られたが、次に各イオン別に説明することにする。

1) Krebs 液：15秒間隔刺激時に、去勢筋で

は階段現象はみられず、Estrogene および Progesterone 処理筋ではそれぞれ P S および N S が認められ、この Staircase は 1 分間刺激時では認められなかつた結果が得られた。これは Coutinko & Csapo⁷⁾ の報告と同じであるが、Hajdu & Szent-György²⁾, Szent-Györgyi⁸⁾ は心筋の P S の原因として反覆刺激により筋細胞内の K⁺ が減少し、A M の結合が促進されるためとした。

Horvath⁹⁾ は Progesterone 優位の子宮筋では細胞内 K が約 25% 減少し、Na が 50% 増大することを認めている。上述の K⁺ による考え方では Staircase が起らない場合には比較的容易に説明できるが、Progesterone 処理筋で N S が起ることの説明は K⁺ のみでは困難である。

2) 高濃度 NaCl Krebs 液: Mashima¹⁰⁾ らは蛙の縫工筋に切ける実験により Na⁺ および Cl⁻ の減少は E-C Coupling を促進すると言う。本報告では Na⁺ と Cl⁻ と同時に増した場合について観察された。すなわち 178mM 増加時に 15 秒間隔刺激では去勢筋で P S 様の張力増加が認められ、Estrogene および Progesterone 処理筋ではそれぞれ P S および N S が消失し、去勢筋の Krebs 液中における張力発生に類似した結果が得られた。これに対し 1 分間隔刺激時には、去勢筋では N S となり、Estrogene および Progesterone 処理筋では張力増加が認められた。このように刺激間隔により全く異つた結果が得られたことは、一種の要因のみならず、数種の要因がこの結果に関係していることを思わせる。NaCl 増加時には KCl を減少させているので、NaCl 増加のみにおけるものと、KCl 減少によるものと少なくとも 2 つの要因を考えるべきであろう。356mM 増加時には何れの刺激間隔にても各処理筋何れも張力減少がみられたが、これは浸透圧増加の影響のためと考えるべきであろう。同様なことは KCl を 280mM 増加時にも言える。

3) 高濃度 KCl Krebs 液: 140mM 増加時に 15 秒間隔刺激では、去勢筋および Progesterone 処理筋では Staircase が出現せず、Estrogene 処理筋では Krebs 液中における P S が残存した。これに対し 1 分間隔刺激では去勢筋において 15 秒

間隔刺激時と変り P S を示すようになった。この様に刺激間隔を変えることによつて量的変化よりは質的变化が起ること、階段現象の発現には心筋で言われているように、単に筋細胞内の K⁺ 濃度減少だけでは説明困難である。180mM 増加時には何れの刺激方法にても何れの処理筋も張力減少を認められたのは、NaCl の高濃度増加と同様、浸透圧の影響によるものと考えられる。

4) 高 CaCl₂ Krebs 液: 8.4mM 増加時 15 秒間隔刺激では、去勢筋および Estrogene 処理筋で刺激回数による張力変化なく、Progesterone 処理筋では増加後減少する結果が得られた。1 分間隔刺激時には去勢筋に P S がみられるようになり、Progesterone 処理筋では張力変化が認められず、Estrogene 処理筋では P S が 15 秒間隔時と同様に出現した。Ca は形質膜に対していわゆる Stabilizer として知られているが、その作用機序として Na 透過性の減弱にあるとされる。骨格筋の場合、通常 Ca 濃度は E-C Coupling に影響を与えないものとされている。Niedergerke⁵⁾ は心筋における実験から心筋細胞の表在性の Ca 濃度の変化が、その階段現象発現の要因であると推論している。一方筋弛緩因子として知られている数種の物質は、いずれも Ca 結合力が強い事実が見出され、筋小胞体と考えられるマイクロゾーム分画も、また Ebashi¹¹⁾ により Ca 結合能が強いことが明らかになり、筋弛緩因子は筋小胞体そのものでないかという真島¹³⁾ の考え方も出て来た。また収縮蛋白である A M は、0.16M KCl 環境下で A T P を加えることにより超沈澱(収縮に対応するものと考えられている)を起すが、この時微量の Mg⁺⁺ および Ca⁺⁺ の存在が必要とされている。このような事実から Ca⁺⁺ が筋収縮に極めて重要な役割をなしていることは疑いないことであるが、Ca⁺⁺ が平滑筋の階段現象にどのように関与しているかは大きな問題である。Niedergerke⁵⁾ は心筋における階段現象では、膜における Ca⁺⁺ の増減に原因があるとし、Csapo¹⁶⁾¹⁸⁾ はホルモン処理により子宮筋における Ca⁺⁺ の結合状態が異なるものと考えている。したがつて Ca⁺⁺ の結合状態が階段現象の発現に重要な関係を有することは確実

と言えようが、これは前述の弛緩因子との関連において将来解決されるべき問題であろう。

5) 高濃度 $MgSO_4$, Krebs 液: 3.6mM 増加時15秒間隔刺激で去勢筋および Progesterone 処理筋では PS を示し, 1分間隔刺激では去勢筋が PS に変わるが, 他の処理筋は15秒間隔刺激時と質的差異は認められなかつた。6.0mM 増加時においては, 15秒間隔刺激で去勢筋が階段現象を示さぬようになった以外は 3.6mM 増加時と大差がない。1分間刺激で去勢筋および Estrogene 処理筋が NS 様減少を示すようになったが, Progesterone 処理筋では張力変化が認められぬ。このように Krebs 液中の濃度を高めると, 低濃度では去勢筋が NS に変わる以外に他のホルモン処理筋では Krebs 液中と大差がないが, 高濃度になると Estrogene 処理筋の PS は, NS 減少, Progesterone 処理筋では NS から階段現象がみられなくなる。このように階段現象については Ca^{++} と Mg^{++} とは抵抗作用を持たないようである。

以上の如く Krebs 液中の各イオン濃度を高めた時のホルモン処理筋の階段現象を検討した結果は, 同濃度でも刺激間隔により NS から PS に変わるなど, 極めて複雑な結果が得られたが, これは階段現象に K^+ 又は Ca^{++} が関係するにしても, その細胞内濃度化には PS 又は NS に適した濃度の存在を思わせる結果である。また本実験では Na^+ も15秒間隔刺激時の Estrogene 処理筋の PS および Progesterone 処理筋の NS を消失する結果が得られ, Lüttgau & Niedgerke¹⁵⁾ によると, 心筋の張力発生には Na^+ と Ca^{++} との間に拮抗作用があり, その張力発生は両者の比によつて決るとされている故, 階段現象の発現には Na^+ と Ca^{++} の比が関与している可能性が考えられる。上述のように Krebs 液中の各組成イオンを高めた場合の階段現象の発現は, その濃度および刺激間隔により各ホルモン処理筋は多様な変化を示したが, 現在までの階段現象に関する智識では充分な説明を与えることは困難であるが, ホルモン処理が Ca^{++} と子宮筋との結合状態, さらに Ca^{++} と弛緩因子との結合能を変えることに

よつて本実験の如き結果が得られたものと考えられる。他のイオンは二次的は子宮筋の階段現象の発現を修飾して, 多彩な結果が得られたものと解釈される。このようなイオン濃度の変化により階段現象の多様性変化および前報の張力-電圧曲線のホルモン処理による特異性等は, ホルモンの作用機序を解明する上の緒となる可能性が考えられるのみならず産科領域においては極めて重要なこと故今後の詳細な検討が望まれる次第である。

V. 総括

家兎子宮筋につき 6 v/cm の 50cps 5 秒間の交流刺激を 15 秒および 1 分間隔にて行なつた際の階段現象を, 去勢筋, Estrogene および Progesterone 処理筋の 3 種について, Krebs 液の組成をかえて比較検討し, 次の結果を得た。

1) Krebs 液中では 1 分間隔刺激では各筋に階段現象はみられなかつたが, 15 秒間隔刺激で Estrogene 処理筋では Positive staircase (PS), Progesterone 処理筋では Negative staircase (NS) が出現した。

2) Krebs 液中の NaCl の濃度を 178mM に高めると, 15 秒間隔刺激では PS 様の張力増加を示し, Estrogene および Progesterone 処理筋では, それぞれ Krebs 液中における PS および NS は消失した。1 分間隔刺激時には去勢筋では NS となり, Estrogene および Progesterone 処理筋では刺激回数による張力増加が認められた。

3) Krebs 液中の KCl の濃度を 140mM に高めると, 15 秒間隔刺激では去勢筋および Progesterone 処理筋では階段現象は認められず, Estrogene 処理筋は Krebs 液中における PS が残存した。1 分間隔刺激時には去勢筋は 15 秒間隔時と大差なく, Estrogene 処理筋では張力減少となり, Progesterone 処理筋では PS を示す。

4) Krebs 液中の $CaCl_2$ の濃度を 8.4mM に増加すると, 15 秒間隔刺激で去勢筋および Estrogene 処理筋では階段現象を示さず, Progesterone 処理筋では刺激回数につれて張力の増加がみられた後, その減少がみられた。1 分間隔刺激では去勢筋が PS を示すようになり, Estrogene 処理筋は PS を示し, Progesterone 処理筋では階段現

象がみられなかった。14mM に高めると、15秒間隔刺激では去勢筋および Progesterone 処理筋では刺激回数につれて張力は減少し、Estrogene 処理筋では張力変化が認められなかった。1分間隔刺激では去勢筋では僅かではあるがNSが発現し、Estrogene および Progesterone 処理筋では張力変化を示さなかった。

5) Krebs 液中の $MgSO_4$ の濃度を 3.6mM に高めると、15秒間隔刺激で去勢筋および Progesterone 処理筋ではNSを、Estrogene 処理筋ではPSと示した。1分間隔刺激にすると去勢筋がPSを示すようになったが、他の筋では15秒間隔刺激時と質的差異は認められなかった。6.0 mM に高めた時は、15秒間隔刺激時去勢筋では階段現象が認められず、Estrogene および Progesterone 処理筋は 3.6mM 増加時と大差なく、1分間刺激時には去勢筋および Estrogene 処理筋ではNS様減少、Progesterone 処理筋では階段現象は認められなかった。

6) 以上の結果から、卵巣ホルモンは Ca^{++} の子宮筋における結合状態、さらに Ca^{++} と弛緩因子との結合能を変えることが主要な要因と推定した。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わった巖島 高教授に謝意を表すと共に、また研究の便宜を与えられ、なお終始御鞭撻戴いた日赤本部産院久慈直太郎院長に深甚なる謝意を表します。また種々御援助と御教示いただいた草地良作助教授に深謝致します。

文 献

- 1) Csapo, A.I. & Corner, G.W.: *Endocrinology* 51 378 (1952)
- 2) Hajdu, S & Szent György, A.: *Amer J. Physiol* 168 159 (1952)
- 3) Hajdu, S.: *Am. J. Physiol* 174 371 (1953)
- 4) Moulin, M. & Wilbrandt, W.: *Experientia* 11 72 (1955)
- 5) Niedegerke, R.: *J. Physiol* 134 569(1956)
- 6) Wastl, H.: *Z. Biol* 75 289 (1922)
- 7) Coutinko, E. and Csapo, A.: *J. Genphysiol* 43 13 (1954)
- 8) Szent Györgyi, A.: *Chemical Physiology of Contraction in Body and Feart Muscle* New York Academic Press (1953)
- 9) Horvath, B.: *Proc Nat Acad Sci* 40 515 (1954)
- 10) Mashima, H., Matsumura, M. & Nakayama, Y.: *Jap J. Physiol* 12 324 (1962)
- 11) Ebashi, S.: *J. Biochem Japan* 50 236 (1961)
- 12) 永井寅男: 筋収縮の物理化学 医学書院 東京 (1956)
- 13) 真島英信: 医学のあゆみ 45 287 (1963)
- 14) Lüttgau, H.C. & Niedegerke, R.: *J. Physiol* 143 486 (1958)
- 15) Reichel, H.: *Muskelfysiologie, Lehrbuch der Physiologie herausgegeben Von Trendelenburg, W.U. Schutz, E.: Springer-Verlag, Berlin* (1960)
- 16) Csapo, A.: *Studies on excitation-contraction coupling, Second conference on physicochemical mechanism of nerve activity and Second conference on muscular contraction* (ed, Nachmanschn D.A) Academy, New-York (1959)