

獣医学教育モデル・コア・カリキュラム準拠

獣医学教育モデル・コア・カリキュラム

生理学ガイドブック

獣医生理学・生理化学教育懇談会



獣医学共通テキスト編集委員会認定

Ver. 1.03

獣医学教育モデル・コア・カリキュラム 生理学ガイドブック

はじめに

「獣医学教育モデル・コア・カリキュラム 生理学ガイドブック」は、全国の国公立獣医系大学に在籍する学生諸君が自主的に学習することを支援するために、獣医生理学・生理化学教育懇談会（獣医系大学で生理学・生化学を担当する教員の組織）によって作成されたものです。無償で配布することを前提としていますので、冊子ではなくPDFファイルとして作成しました。このガイドブックを効果的に活用していただくために、作成した経緯と趣旨等を説明したいと思います。

平成23年3月に、獣医学教育モデル・コア・カリキュラム（以下「コアカリ」）が作成されました。これは、獣医学生が卒業までに習得すべき必須事項（コア）を示したものであり、日本の獣医学教育のガイドラインとなるべきものであります。具体的な到達目標を明示することによって、何をどこまで学ばれば良いのかわかるように構成されています。このコアカリが作成されたことを受けて、コアカリに準拠したテキスト（教科書）を作成する事業が始まりました。コアカリと学生を結ぶためのテキストを全ての科目で整備し、獣医学教育が最低限満たすべきレベルを全国均一なものとして構築しようとする試みです。獣医生理学・生理化学教育懇談会は、従来から自主的に教育の改善を検討し、獣医学教育の中での生理学や生化学の位置づけやミニマム・リクワイアメント（習得すべき最小限の内容）を論議してきましたので、コアカリ準拠テキストを作る事業の基本的な考え方には賛同してきました。

この巻頭言の目的は、基本的な考え方に賛同できるにも関わらず、印刷されたテキストではなく、PDFで配布するガイドブックを作った理由を説明することです。これを理解することによって、このガイドブックを誤解することなく、効果的に活用していただきたいと思います。理由は、以下に示すように2つ挙げられます。

第1に、生理学や生化学については、コアカリ準拠テキストを作成することによって応用・臨床科目の学習に支障を来すと危惧されたことです。コアカリはその名の通りコアを明示したもので、修得すべき内容の三分の二程度に設定されています。この絞り込んだ項目について解説したテキストだけでこれらの科目の学習を進めることになれば、応用・臨床科目を学ぶための基盤形成が不十分となり、教育の質を後退させることになりかねません。全ての科目の基礎となる生理学や生化学については、これだけ学べば充分（それ以上は不要）という認識を排除しなくてはなりません。製本されたテキストではなくPDFファイルで配布する形式とすることで、このガイドブックが主たる教材でないことを示しました。このような考えは、あくまでも生理学や生化学に特有の事情に立脚するものであり、他の科目のコアカリ準拠テキストに当てはまるものではありません。いずれにせよ、コアカリに提示されている内容は、これだけ習得すれば十分というものでは決してありません。これが習得できていなければ話にならないという意識を持って学習して下さい。

冊子体のコアカリ準拠テキストを作らなかった第2の理由は、生理学、生化学分野では獣医学教育に適用できる質の高い教科書が安価で存在することです。例えば、獣医解剖学を学ぶときに人体解剖学の教科書をそのまま使うことはできません。これは他の科目にも当てはまることです。しかし、生理学や生化学の場合は事情が異なります。医学系の教科書は、基本的に動物実験によって知り得た情報がまとめられているわけですから、獣医学を学ぶ学生もその対象に含まれます。コアカリ準拠テキストを作りそれを購入させたとしても、従来から使用している教科書の購入も併せて要求することになることは容易に想像できます。経済的な負担を軽減することも重要な要素です。

コアカリ準拠テキストは、共用試験の出題範囲を明示する役割も果たします。上記のような理由で、教科書という体裁のものを作ることはしませんでした。この役割に対しては何らかの対応をしなくてはいけません。また、既存の教科書のコアカリ準拠テキストとして学習に使うためには、それなりの指針を示す必要もありました。教育懇談会でこれらの課題に対応する方法を論議した結果、コアカリと既存教科書を結ぶガイドブックを作成することとしました。「丁寧なシラバス」「解説書的な副読本」「コアカリ解説書」をコンセプトとして、一つの到達目標につき1ページ程度の分量を目安にして作成しました。共用試験の演習問題を入れることにも、対応しました。

PDFファイルとして無償配布することを前提にしましたので、執筆を担当された先生方には、著作権に対する配慮を求めることとなり、オリジナルの図の作成等、相当なご苦勞を強いることとなりました。執筆された先生方には、大変な作業を短い期間でこなしていただきましたこと、編集ととりまとめを担当した私の立場から改めてお礼申し上げるとともに、このガイドブックが教育の質を高めたいという執筆者の想いに支えられていることを学生諸君に伝えたいと思います。全国の獣医系大学で生理学、生化学の教育に携わる教員が、一致協力して作成したこのガイドブックを、是非、有効に活用して下さい。なお、このガイドブックは完成型として提供できているとは認識していません。改訂を繰り返しながら、より良いものにしていくべきものです。使用する学生諸君の意見を、それぞれの大学で生理学、生化学を担当する教員に寄せていただければ幸いです。

平成24年9月15日

獣医生理学・生理化学教育懇談会会長
岐阜大学・獣医生理学 志水 泰武

(1) 獣医生理学序論

一般目標：動物細胞は、おかれている環境との相互作用の上で生きていることを学び、多細胞生物にとって内部環境の恒常性の維持が必須であることを理解する。

到達目標 1)

一般的な動物細胞がおかれている環境と、ホメオスタシスを説明できる。

【キーワード】◎内部環境、◎ホメオスタシス、◎ネガティブフィードバック

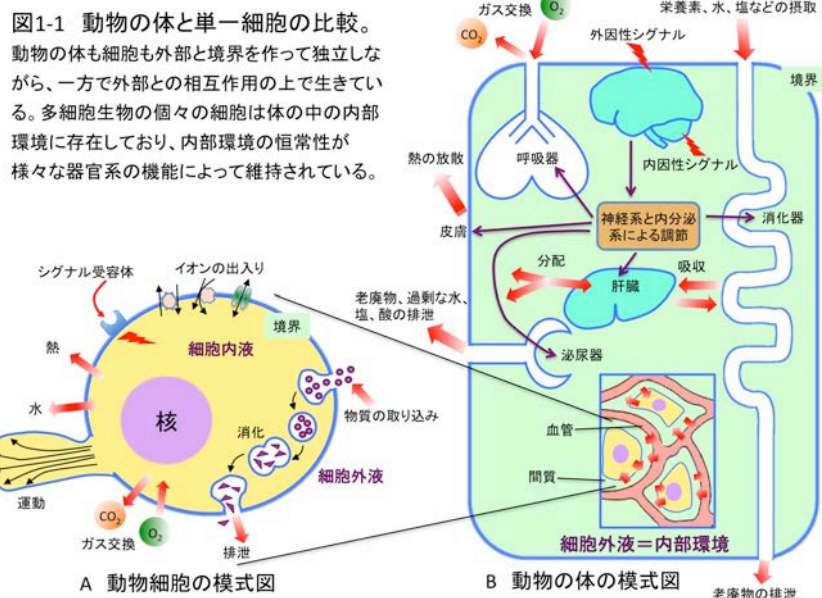
■内部環境

生命の基本単位は細胞である。動物の体はもともと1個の受精卵に由来し、それが増殖および分化して組織や臓器をつくり、そうしてできた器官系が役割分担して機能することで動物の生命が成り立っている。個々の細胞は細胞膜によって外部と異なる環境を細胞内につくり、生命活動が正常に進行するように、その状態を保っている。しかし、完全に外部から独立しているわけではなく、

細胞膜を介して物質が出入りし、周囲と情報のやり取りをしている。例えば、細胞は外部から栄養や酸素を取り入れ、代謝を行い、老廃物を排泄する。この過程で得られたエネルギーを使って、様々な生命活動を行い、細胞自身を複製したりする。また、細胞膜には物質の通過や輸送を可能にするチャネルや輸送体、外部から情報を得るための受容体がある。この様に細胞は周囲と密接に関連しており、細胞の機能は細胞外の環境から常に影響を受けている(図1-1 A)。単細胞生物では細胞膜が外界との境界であるから細胞質が内部環境であるが、多細胞生物では皮膚、腸管粘膜、尿生殖道や気道の上皮などが外界との境界となっており、体内に内部環境をつくっている。この内部環境は個々の細胞にとっては細胞外であり、全ての細胞は内部環境としての細胞外液に浸っている(図1-1 B)。

■ホメオスタシス

動物の細胞は有限な内部環境の中に存在する。内部環境は具体的には細胞外液であり、血液細胞は血漿中に、他の細胞は間質液に浸っている。細胞は細胞外液のイオン組成、pH、酸素分圧、温度などの物理化学的要因によって影響を受ける。このため内部環境(細胞外液の



状態)は一定に保たれる必要があり、その様な恒常的な状態あるいはそれを維持する能力をホメオスタシスと呼んでいる。この場合、一定と言っても全く変動がないという意味ではなく、ある一定の範囲を意味している。さらに、この変動の範囲は時間経過に伴い、動物と環境の状態によって変化する。この変動が生理的範囲にあるときは「正常」と言われ、それを逸脱するときは「異常(病気)」と言われる。さらに、「治療」とは正常な範囲に戻すためにホメオスタシスの機構を補助する行為と考えられる(図1-2)。ホメオスタシスは、様々な器官の働きによって維持され、その様に保たれた環境においてのみ、細胞や組織は正常に機能することができ、動物としての生命の存在が可能となる。外界や内部環境の変化に対応してホメオスタシスを実現するためには、全身において統合された調節系が必要である。ホメオスタシスの機構の理解は生理学の中心課題であり、各器官系がどの様にホメオスタシスに寄与するのかは各章に詳述されている。

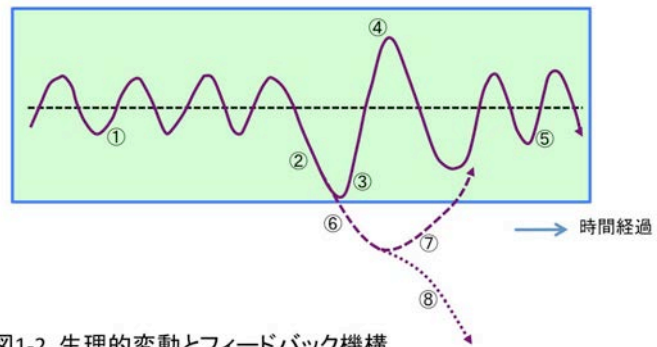


図1-2 生理的変動とフィードバック機構

- ①通常の変動状態: 制御系が常に働いて一定の範囲を変動している。
- ②外因性あるいは内因性の大きな変動要因により変動が起こる。
- ③基準値との大きな誤差が検出され、ネガティブフィードバックが働く。
- ④フィードバックが効き過ぎれば、反対方向へのフィードバックが働く。
- ⑤通常の変動状態に戻る。
- ⑥ネガティブフィードバックが働かない。(あるいは過剰なポジティブフィードバックが働く。)
- ⑦動物の治癒力や治療による回復。
- ⑧回復しない場合、内部環境の破綻は動物の死を意味する。

■ネガティブフィードバック

ホメオスタシスや器官の機能の調節に共通して見られる機構が、フィードバックである。動物は外界や体内の状態変化を検出するための検知器を備えており、検出された変化を基準値と照らし合わせて、その変化を是正するための制御機構を働かせる(図1-3)。フィードバックは臓器や器官に内在する自己調節として働くだけでなく、体全体としての統合機構として中枢神経系や内分泌系によって作動する(図1-1 B)。フィードバックは多くの場合、起こった変化を反対方向に修正するように働くので、ネガティブフィードバックと呼ばれる(図1-2)。例えば、体温が上昇したとき、犬ではパンティング(舌を出して浅い呼吸をすること)により体温を下げるというように体温上昇に対して負の反応が起こる。

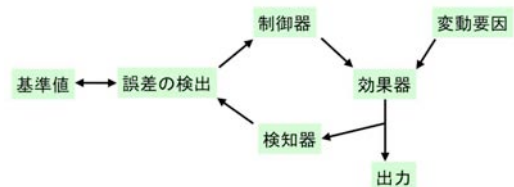


図1-3 フィードバック機構の要素

アドバンスト

ポジティブフィードバックとフィードフォワード制御

フィードバックは常にネガティブフィードバックとして働く訳ではない。最初の変化が大きな変化をもたらすような場合、ポジティブフィードバックという。例えば血液凝固では最初のわずかな酵素の活性化がカスケード的に増幅し、線維素が形成され、血球を取り込んで凝固する。神経細胞膜では最初の少数のチャネルの開放が多数のチャネルの開放をもたらし、インパルスが生じる。変化が起こってからではなく、変化することを予測して調節機構が作動する場合があります、これはフィードフォワード制御と呼ばれる。これには運動を目前にして、呼吸器系や循環器系の活動が変化する場合などで中枢機能を介する。

到達目標 2)

体液の区分を知り、細胞内液と細胞外液の差異および各区分間の物質移動の機序を説明できる。

【キーワード】 ◎細胞内液, ◎細胞外液, ○血漿, ○間質液, 分布体積, ◎体液イオン組成, ◎浸透圧, ○拡散, ◎低張・等張・高張, ○pH, ○pH 緩衝物質

■ 体液の区分

動物の体内総水分量は様々な要因(性別、年齢、肥満等)で変動するものの、体重の約60%である。その2/3は細胞内液であり、残りの1/3は細胞外液である。細胞外液はさらに間質液と血管内液、すなわち血漿に分けられる。細胞通過液(眼房水、脳脊髄液、胆汁、消化液など)は動物種により変動するが、わずかである(図1-4)(反芻動物では消化管内液が比較的大きい)。この様な体液区画の容積は、それらの区画に分布する物質を動物に投与して、その物質が均一に分布した後でその区画から試料を採取し、その物質の濃度を測定することにより分布体積として求めることができる(希釈法)。例えば、体内総水分量は体液全体に分布する重水で、細胞外液量は細胞内に入らないイヌリン、マンニトール、ショ糖で測定でき、細胞内液量は総水分量から細胞外液量を差し引けば求めることができる。また、血漿量は血漿蛋白質に結合するエバンスブルーを投与することによって測定される。

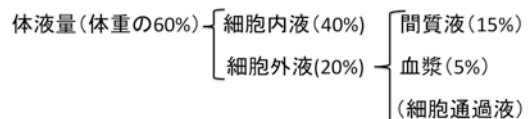


図1-4 体液区分

動物の体内総水分量は様々な要因(性別、年齢、肥満等)で変動するものの、体重の約60%である。その2/3は細胞内液であり、残りの1/3は細胞外液である。細胞外液はさらに間質液と血管内液、すなわち血漿に分けられる。細胞通過液(眼房水、脳脊髄液、胆汁、消化液など)は動物種により変動するが、わずかである(図1-4)(反芻動物では消化管内液が比較的大きい)。この様な体液区画の容積は、それらの区画に分布する物質を動物に投与して、その物質が均一に分布した後でその区画から試料を採取し、その物質の濃度を測定することにより分布体積として求めることができる(希釈法)。例えば、体内総水分量は体液全体に分布する重水で、細胞外液量は細胞内に入らないイヌリン、マンニトール、ショ糖で測定でき、細胞内液量は総水分量から細胞外液量を差し引けば求めることができる。また、血漿量は血漿蛋白質に結合するエバンスブルーを投与することによって測定される。

■ 体液の組成

体液には、細胞の生存に必要な、酸素、グルコース、種々のイオン、アミノ酸、脂質、蛋白質などの成分が溶け込んでいる。イオン組成は血漿と間質液では大差はないが、細胞内液と細胞外液とでは、大きく異なる(図1-5)。一般に細胞外液の主な陽イオンは Na^+ であるが、細胞内液では K^+ が多い。細胞外液の主な陰イオンは Cl^- である。細胞内液には陰性荷電した蛋白質が多く存在し、主要な陰イオンは HPO_4^{2-} である。 Ca^{2+} は細胞外液には存在するが、通常細胞内液(細胞質)ではほとんど検出できない。これらのイオン組成の違いは、半透膜としての細胞膜の特性と細胞膜を介する物質輸送によって維持されている。細胞内液のイオン組成は細胞の種類によって多少異なる。例えば Cl^- は筋細胞内にはほとんどないが、赤血球や胃粘膜の細胞には多く見られる。また、動物の赤血球においては Na^+ と K^+ の濃度は遺伝的要因で変動する。細胞内外でのイオン組成の違いは、イオンや他の物質が細胞内外を移動するための駆動力となるため、神経細胞、筋細胞、管腔上皮細胞などでは細胞膜の興奮や細胞膜を介する物質輸送の基盤となっている。

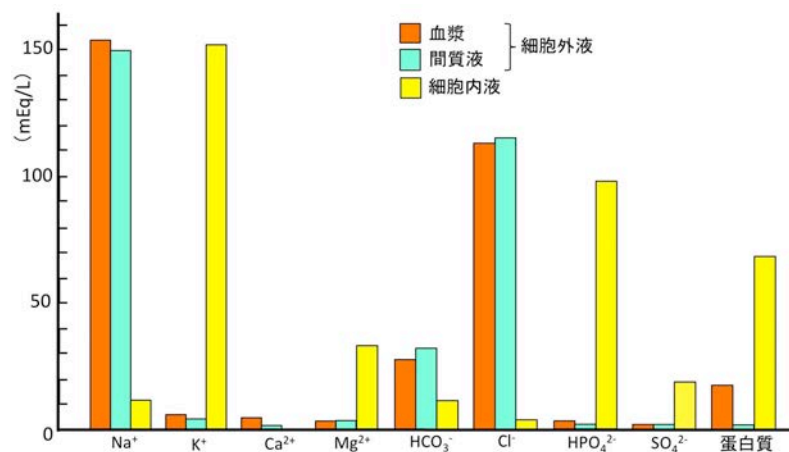


図1-5 人の体液イオン組成。蛋白質は生理学的pHでは陰性荷電している。

■浸透圧と拡散

半透膜を介する物質の移動を浸透と言い、これは溶液中の分子、イオン、コロイド粒子がブラウン運動によりランダムに移動し、濃度がより薄い方へ、拡散により移動して濃度を均一に保とうとする現象に基づいている。図1-6は半透膜を介した水の浸透を示している。半透膜が水（溶媒）を通過させるが、溶けている粒子（溶質）を通過させない場合、溶質の濃度が濃い溶液の方は相対的に水の濃度が薄いことになる。このため、水は右の区画に移動する。この水の移動するエネルギーを打ち消すために必要な力が浸透圧である。

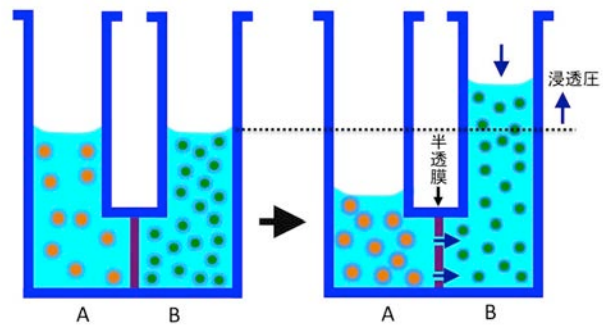


図1-6 浸透。左：不透過膜で仕切られたAとBの区画に濃度の異なる溶液が入っている。右：仕切りが水を通過させるが、溶質を通過させない半透膜に置き換わった場合、水は区画Aから溶質濃度が濃いBに向かって移動し、水圧と釣り合うところまで水位が上がる。

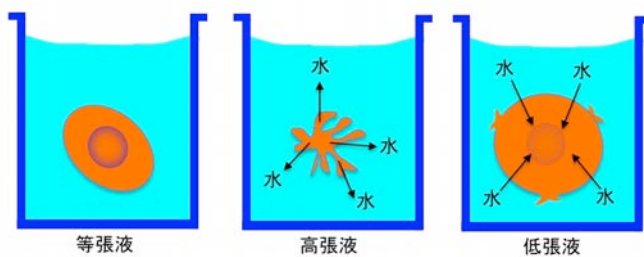


図1-7 赤血球を等張液、高張液、低張液に入れたときに起こりうる変化。等張液では水の正味の出入りがないため形状の変化は起こらない。高張液では赤血球から水が漏出し、赤血球はしぼんでしまう。低張液では赤血球の中に水が入り、膨張し、ついには破裂してしまう(溶血)。

■張度（有効浸透圧）

実際の細胞膜の内外の組成を考えると、溶けている物質は一種類ではなく様々なイオンや分子が溶けている。有効浸透圧は溶液中の半透膜によって移動を制限されている粒子の総数によって決まり、細胞内液や細胞外液の有効浸透圧はおおよそ一定で釣り合っている。生理的食塩水は体液と同じ有効浸透圧となる様にNaClを溶かしてつくった溶液である（約0.15M＝約0.9%）。赤血球膜は水に透過性であるため、水は赤血球の内外を単純拡散（受動輸送）によって移動する。図1-7に示すように、生理的食塩水（等張液）に赤血球を入れれば、正味の水の移動は起こらず、赤血球の構造は保持されるが、濃い食塩水（高張液）に入れれば、赤血から水がうばわれ縮小し、薄い食塩水（低張液）に入れれば、膨張して最後には溶血する。

■pHと緩衝物質

細胞外液において水素イオン濃度はほぼ一定に保たれる必要がある。pHは $-\log[H^+]$ で示され、純水中では $[H^+]$ と $[OH^-]$ の濃度が等しく 10^{-7} mol/L であり、この時pH=7である。pHが1減少

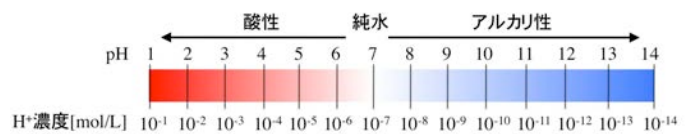


図1-8 水素イオン濃度とpHの関係

することは $[H^+]$ が10倍になることであり、pHが1増加することは $[H^+]$ が1/10になることを意味する（図1-8）。血漿がややアルカリ性の約pH7.4で安定しているのは、pH緩衝物質が存在するためである。生体内で重要な緩衝物質は炭酸（ H_2CO_3 ）である。炭酸は弱酸で、解離すると H^+ と重炭酸イオン（ HCO_3^- ）になる（ $H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ ）。 H^+ が増えることがあれば平衡が左へシフトする。 OH^- が増えたことで H^+ と結合し、溶液中の H^+ が減った場合には、平衡は右へシフトし、 H^+ の濃度、すなわちpHが維持される。

到達目標 3)

動物細胞の基本構造とその構成要素の機能を説明できる。

【キーワード】 (1) ○原核生物と真核生物, ◎細胞内小器官, ◎細胞膜, ◎核, ○核膜, ○核小体, クロマチン, 転写, 翻訳, エクソン, イントロン, ○リボゾーム, ○細胞質, ◎ミトコンドリア, ATP, ◎ゴルジ装置, ◎滑面小胞体, ◎粗面小胞体, ○中心小体, ○ペルオキシソーム, ◎リソソーム; (2) ◎微小管, ○チューブリン, ◎ミクروفィラメント, ○アクチン, ○中間径フィラメント, ◎タイトジャンクション, ◎ギャップジャンクション, ○デスモゾーム, アドヘレンスジャンクション, ヘミデスモゾーム; (3) ◎細胞周期, ○分裂期, ○間期, ◎アポトーシス, ◎ネクローシス

■動物細胞の構造と細胞内小器官

動物の体をつくる細胞は同一のゲノムを持ちながら、特異的な遺伝子発現を行って、特殊に分化した構造を持っている。例えば、赤血球は核やミトコンドリアを失い、ヘモグロビンを溜め込んで酸素運搬に特化している。ニューロンは敏速に電気的シグナルを伝えるために、1mもの長い軸索を伸ばすものがある。骨格筋の細胞は融合して太い筋線維となり、核は辺縁に迫いやられ、収縮性蛋白質を並べて収縮に特化した形状をしている。この様に、生理学的機能を遂行する細胞は特殊な形状を示すものが少なくないが、その様な細胞であっても細胞としての基本構造は保持しているし、細胞内の基本構造の一部が特別に発達することで、機能を獲得している場合が多い。従って、全ての細胞に共通の構造とその機能を理解することは、特殊に分化した細胞の機能を理解する上で必要である。

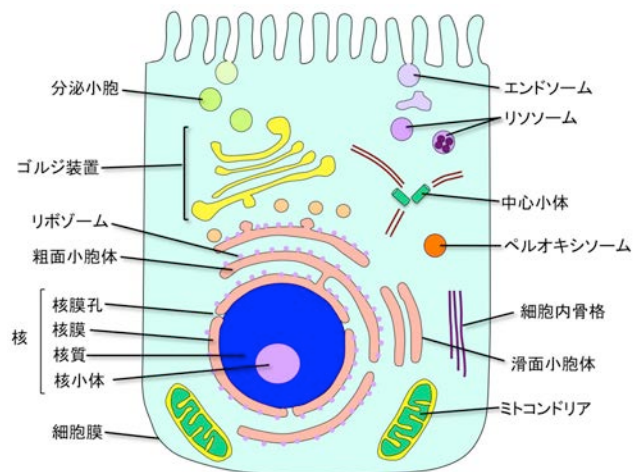


図1-9 細胞の模式図

■原核生物と真核生物

真核生物の細胞は核膜に囲まれた核を持ち、細菌などの原核生物の細胞と比べて進化した複雑な構造を持っている。一般的な動物細胞の構造の模式図を示す(図1-9)。細胞は外界と細胞膜で仕切られ、内部には核と細胞質があり、細胞質には様々な細胞内小器官が存在している。

■細胞膜

細胞膜の基本構造は脂質二重層で、同様の構造は核膜や他の細胞内小器官にも見られる。細胞膜は選択的透過性を示すが、これは細胞膜の基本構造に基づいている。脂質二重層は脂質分子が親水性の部分を外側、疎水性の部分の内側に向けて配列したもので、酸素や二酸化炭素などのガスや非極性の脂溶性物質は通過できるが、グルコースやアミ

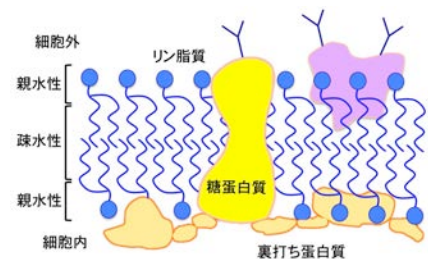


図1-10 細胞膜の構造(流動モザイクモデル)

ノ酸のような水溶性の大きな分子やイオンなどの極性分子は通過できない。しかし、細胞膜には様々な形で蛋白質や糖蛋白質がはまり込んでいて（図 1-10）、これらがイオンの出入りのための通路や、物質と結合してそれを膜の反対側に移動させる担体として働いている。さらに細胞膜には化学反応に関わる酵素や情報伝達に関わる受容体などが存在する。また、細胞膜の内側には細胞膜の形態を保持するために、膜蛋白質や細胞骨格と連絡した裏打ち蛋白質がある。

■核

核は核膜で覆われ、内部の核質には核小体とクロマチンがある（図 1-9）。核小体はリボソーム RNA（rRNA）の合成の場である。クロマチンは二重らせん構造のデオキシリボ核酸（DNA）が塩基性蛋白質のヒストンに巻き付いておりたたまれたものである。核内の DNA は遺伝情報を担っており、細胞で合成される蛋白質のアミノ酸配列は DNA の塩基配列として（3 塩基で 1 アミノ酸を規定する形で）暗号化されている。蛋白質が合成される時には、まず、DNA の二本鎖がほどけて、一本鎖のリボ核酸（RNA）が RNA ポリメラーゼにより合成される（転写）。この RNA の 5'端にはキャップ部位があり、3'端にはポリ A 尾部が付加される。真核細胞では遺伝子の DNA 配列中に、アミノ酸配列に対応するエクソンと、対応しないイントロンがあり、転写された RNA のイントロン部分が切り取られてエクソンがつながり（スプライシング）、成熟のメッセンジャーRNA（mRNA）となる。mRNA は核膜孔を通過して細胞質に移行し、リボソーム上でポリペプチド鎖への翻訳のための鋳型となる。mRNA の遺伝情報に従って、トランスファーRNA（tRNA）によりアミノ酸が導かれ、リボソーム上でポリペプチド鎖（蛋白質の一次配列）が合成される。こうして出来上がった蛋白質は、糖鎖付加などの修飾を受けたり、細胞内の適切な場所に配向されたり、細胞外に分泌されたりする。細胞分裂時には核膜は消失し、複製された遺伝情報を娘細胞に正確に配分するために、クロマチンは一続きの DNA 鎖ごとにコンパクトな染色体構造となり、分裂装置によって娘細胞に分配される。

■ミトコンドリア

動物細胞に共通のエネルギーの通貨はアデノシン三リン酸（ATP）であり、ATP の加水分解で生じるエネルギーが細胞の生命活動を支えている。ミトコンドリアは ATP の産生工場であり、神経や筋などのエネルギー消費の盛んな細胞でよく発達している。ミトコンドリアはソーセージの様な形状をしており、外膜と内膜の二重の膜構造を持つ（図 1-11）。内膜の内側の基質には TCA 回路やオルニチン回路の酵素が存在する。内膜はとところどころ内側に伸びてクリステをつくり、ここには電子伝達系の酵素が存在している。ミトコンドリアは自身の複製に必要な遺伝情報を保有しており、ミトコンドリア DNA は母性遺伝する。ミトコンドリアは細胞内を動き回り、融合および分裂する。進化の過程で原始的真核細胞に寄生したバクテリアに由来すると考えられている。

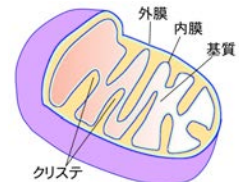


図1-11 ミトコンドリアの模式図

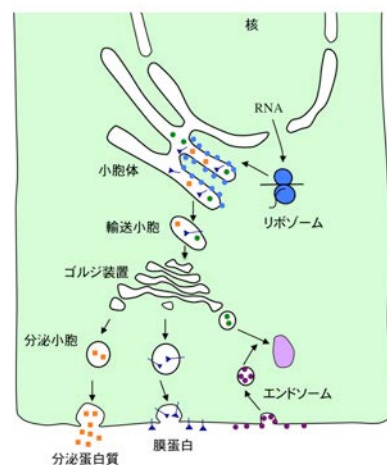


図1-12 粗面小胞体とゴルジ体による蛋白質の合成と振り分け

■小胞体（粗面小胞体および滑面小胞体）

小胞体は物質の合成、輸送および貯蔵の場として

働く細胞内の膜構造で、一部が核膜と連絡している。幾重にも折りたたまれた袋状あるいは小管状の網目構造を呈する。小胞体には2つのタイプがあり、膜の外側にリボゾームが付着しているものを粗面小胞体、リボゾームの付着していないものを滑面小胞体と呼ぶ(図1-9)。リボゾームはmRNAからポリペプチド鎖への翻訳の場であり、細胞質の蛋白質は遊離リボゾームでつくられるが、粗面小胞体に付着したリボゾームでは膜タンパク質や分泌性蛋白質、リソソーム酵素などがつくられ、これらは粗面小胞体から輸送小胞によりゴルジ装置へ移行する(図1-12)。滑面小胞体はタンパク質合成には関わらず、細胞の種類により働きが異なる。副腎皮質の細胞や精巣の間質細胞の滑面小胞体にはステロイド代謝酵素が局在し、ステロイドホルモンの産生に寄与している。肝細胞では有害物質や薬物の不活性化や解毒を行う。さらに、筋細胞では筋小胞体としてカルシウムの貯蔵場所となっている。

■ ゴルジ装置

ゴルジ装置は円板状の袋が層状に積み重なったゴルジ層板とその周囲のゴルジ小胞からなる。ゴルジ層板には形態的および機能的に極性があり、凸面側は核に近くシス側、凹面側は細胞膜に近くトランス側、その中央がメディアルと呼ばれる。粗面小胞体で合成された蛋白質は輸送小胞によって、シス、メディアル、トランスへと移行する間に、ゴルジ層板に局在する様々な酵素により糖鎖が付加され、濃縮され、機能および目的地別に分別される(図1-12)。

■ 中心小体

核近位に局在する2個の短い円柱状の構造物で、互いに直角に配置している(図1-9)。有糸分裂に際して細胞内を相互に離れた位置に移動し、紡錘糸形成の起点(紡錘体の極)となる。非分裂期の細胞においては微小管の形成に関わる。微小管、紡錘糸、中心小体の構成分子はチューブリンである(図1-13)。

■ リソソーム

ゴルジ装置で形成された様々な消化酵素を含む小胞で、細胞内の消化系である(図1-9)。細胞がファゴサイトーシスやエンドサイトーシスで取り込んだ高分子化合物(蛋白質、核酸、多糖類など)を含む小胞にリソソームが融合すると、低分子物質(アミノ酸、ヌクレオチド、単糖類など)に分解され、それらは小胞膜を介して細胞質に吸収され、生合成に利用される。リソソームは古くなった細胞内小器官も消化破壊する。リソソーム病はリソソームに存在する酵素の異常により、ある特定の物質が蓄積する病気である。

■ ペルオキシソーム

過酸化水素を合成する酵素(ペルオキシダーゼ)やそれを分解する酵素(カタラーゼ)を含む小胞で、有害な化合物や脂肪酸の酸化に関与する。

■ 細胞骨格

細胞骨格は細胞の形態維持に働くだけでなく、細胞の形態変化や運動を可能にする。また、細胞内小器官や物質の移動に関与している。細胞骨格には3つのタイプが存在する(図1-13)。微小管は球状タンパク質のチューブリンが重合して管を形成したものである。モーター蛋白質に結合した細胞内小器官が移動するためのレールとなる他、神経細胞では軸索を支持し、軸索輸送に役立っている。有糸分裂において、染色

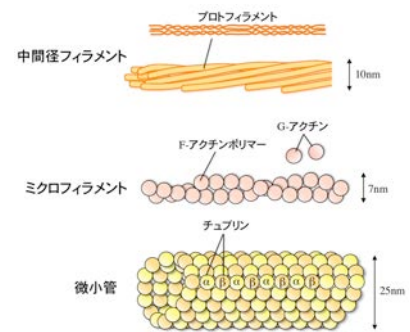


図1-13 細胞骨格の種類と形状

体を移動させる紡錘体を形成し、線毛や鞭毛においては軸糸として働く。中間径フィラメントはコイル状のポリペプチド鎖がより合わさってできており、細胞の構造維持に役立っている。細胞特異的なサブユニットからなるため、細胞を同定するためのマーカーとなる。ミクロフィラメントは球状タンパク質のアクチンが螺旋状に連なったもので、筋細胞ではこれがミオシンと反応することで筋収縮を引き起こす。ミクロフィラメントは筋細胞だけでなく全ての細胞に豊富に存在し、細胞の構造維持、変形、運動、細胞内の物質輸送などに関わっている。

■細胞間の結合様式

タイトジャンクション、デスモゾーム、アドヘレンスジャンクションは、細胞同士をつなぎ、組織に強度と安定性を与える。ギャップジャンクションは隣接した細胞間で小分子（イオン、糖、アミノ酸など）を通過させるための小孔を形成する。ヘミデスモゾームは細胞と基底膜との結合に関与する。細胞間の結合は隣接する上皮細胞の間に連なって見られることが多く、細胞内骨格と相互作用することで、組織全体に強度を与えると共に、組織としての機能に影響を与えている（図 1-14）。例えば、心筋細胞は心臓の収縮において同調して興奮および収縮し、機能的合胞体として働くが、個々の心筋細胞を連絡する介在板において細胞間結合が重要な役割を果たしている。ギャップジャンクションは電荷を運ぶイオンを通過させることで心筋細胞の同調した電氣的興奮を可能にし、アドヘレンスジャンクションとデスモゾームは心筋細胞を機械的に連結し張力を伝えている。また、体内には血液からの物質の移動を制限している場所があり、血液脳関門や血液精巣関門ではタイトジャンクションを含む細胞間の結合が関門としての役割を果たしている。一方、腸管や尿細管の上皮の様に物質輸送を盛んに行っているところでは、タイトジャンクションが細胞間隙から物質が漏れるのを制限する（バリア機能）。また、頂端膜と側底膜との間でチャンネルやトランスポーターなどの膜蛋白質が移動するのを制限すること（フェンス機能）で上皮細胞に極性を与え、物質の経上皮輸送を可能にしている（図 1-14）。

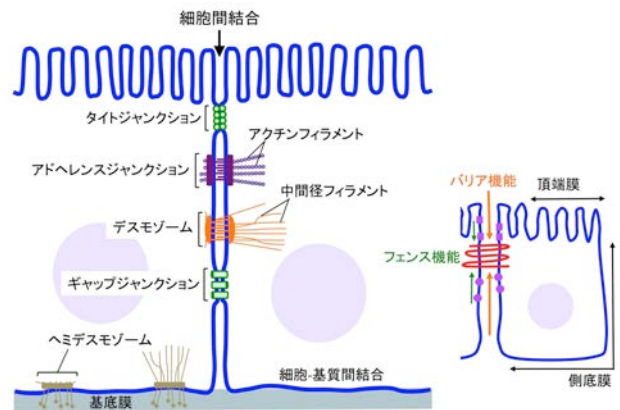


図1-14 細胞間の結合様式

■細胞分裂と細胞死

発生過程では細胞は活発に分裂を繰り返して増殖するが、動物が成熟すると細胞分裂活性は低下する。しかし、完全に停止するわけではなく、多くの臓器で分裂能を保持した細胞が残っており、古い細胞が死んだ部分を新しい細胞が補っている。例えば、皮膚では常に表皮の角化細胞は脱落し、基底細胞が増殖して角質層に細胞を補っている。腸管上皮や骨髄にも分裂および分化する細胞があることで、新しい細胞を補っている。細胞の増殖と細胞死は常にバランスがとられる必要があり、無秩序に分裂するようになった細胞が癌細胞である。

■細胞周期

真核細胞が分裂する際の一連の過程を細胞周期という。成熟動物では多くの細胞は増殖を停止し、G0期と呼ばれる分裂休止状態にあるが、いったん分裂周期に入ると、通常24時間で一回の分裂を完了する（図 1-15）（ただし、受精卵の卵割など細胞質が半減する場合は、

細胞周期はより短い)。細胞周期の内、有糸分裂（倍加した DNA が染色体構造をとり、紡錘体が形成され、染色体が両極に移動する核の分裂）と細胞質分裂（細胞質が 2 分する）が起こる分裂期（M 期）は約 1 時間と非常に短い。間期において、遺伝情報である DNA が複製されるが（S 期）、その前後にギャップ期が存在する。S 期の前のギャップが G1 期であり、S 期の後で M 期の前が G2 期である。このギャップ期は細胞が分裂するために成長する期間である他、内外のシグナルによって細胞が次の細胞周期へ進行するか否かの決定がなされる期間でもある。この細胞周期には、各段階でエラーが生じた場合にそれを検出し、分裂を停止して修正するチェックポイント機構が存在する。

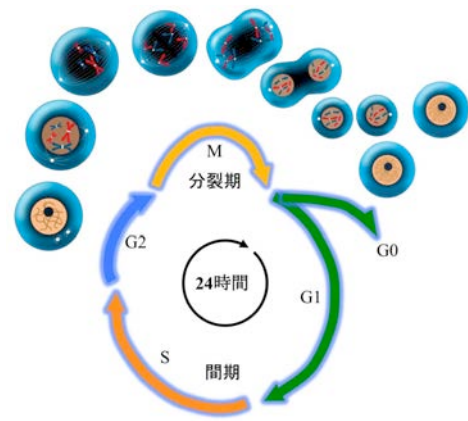


図1-15 細胞周期

■ アポトーシスとネクローシス

細胞死を大別すると、外的要因による他殺と能動的な自殺とに分けられる。いわゆる壊死と呼ばれる偶発的な細胞死はネクローシスである。細胞は膨化するが、核の変化は目立たず、細胞内小器官の破壊、細胞内容の流出がおり、周囲に炎症反応が惹起される。これに対して、アポトーシスは自発的に実行される細胞死であり、クロマチンが凝集し、細胞核が断片化し、アポトーシス小体となって周囲の細胞に取り込まれるため、炎症は起こらない（図 1-16）。アポトーシスの経路には、細胞膜の細胞死受容体にリガンドが結合することで開始する外因経路と、ミトコンドリア外膜に穴が空きチトクローム C などが流出する内因経路がある。いずれの経路もカスパーゼという酵素群を連鎖的に活性化することで合流し、最終的に、DNA 分解酵素の活性化や核骨格蛋白質の分解を引き起こす。

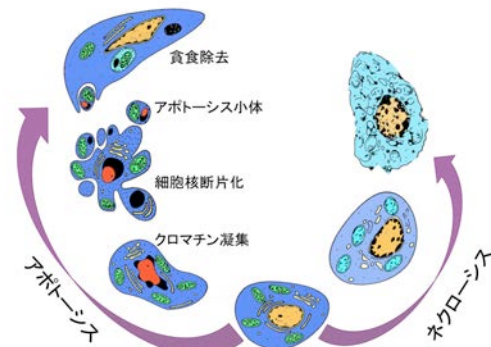


図1-16 アポトーシスとネクローシス

アドバンスト

細胞死の型

細胞死の分類におけるもう一つの細胞死の型はオートファジー依存性細胞死である。これはネクローシスとアポトーシスの中間型で、核の萎縮は見られるが断片化は起こらない。細胞質内に小胞（ファゴソーム）が形成される。狭義の意味でプログラムされた細胞死はアポトーシスとされているが、自発的細胞死としてのプログラム細胞死をよく調べてみると、アポトーシスだけでなく、ネクローシス様の細胞死やオートファジー依存性細胞死も認められる。

到達目標 4)

細胞膜における輸送について、能動輸送と受動輸送の担体とともに膜動輸送の機構を説明できる。

【キーワード】 ◎受動輸送, ◎能動輸送, ◎膜動輸送, 電気化学ポテンシャル, ◎単純拡散, ◎促進拡散, ◎一次能動輸送, ◎二次能動輸送, ○シンポート, ○アンチポート, ○チャネル, ○トランスポーター, ○キャリア(担体), ○ポンプ, ○エクソサイトーシス(開口分泌), ○エンドサイトーシス, パイノサイトーシス, ファゴサイトーシス

細胞膜における物質輸送は電気化学的勾配に従う受動輸送と電気化学的勾配に逆らう能動輸送に分けられる。受動輸送は細胞膜リン脂質二重層を介する単純拡散およびチャネルやキャリア(担体)などの膜輸送タンパク質^{*注}を介する促進拡散に区分される。単純拡散は電荷を持たない疎水性の溶質(例えば CO_2 やステロイドホルモンなど)の細胞膜透過に関与し、その輸送速度は膜を介する濃度差に比例する。一方、生物学的に重要なイオンやその他の親水性の溶質の多くは細胞膜リン脂質二重層に対する透過性が非常に小さく、膜輸送タンパク質を介して輸送される。促進拡散を担うチャネルやキャリアは特定の溶質またはそれに類似する少数の溶質に高い選択性を示す。チャネルはイオン輸送や水輸送に関与し、特に荷電を有するイオンの輸送は膜を介する電位差や濃度差で決まる電気化学ポテンシャル勾配に従っておこる。キャリアによる促進拡散(例えば、GLUT1 によるグルコース輸送など)では輸送速度は溶質濃度に対してミハエリスーメンテン型の関係を示す。一般的にチャネルと比べキャリアを介する輸送速度は非常に遅い。

能動輸送は駆動エネルギーの由来により一次能動輸送および二次能動輸送に区分される。一次能動輸送は ATP の加水分解などの化学反応により供給されるエネルギーを直接消費して行われる能動輸送の総称であり、ポンプにより仲介される。例として Na^+, K^+ ポンプ ($\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$) や H^+, K^+ ポンプ ($\text{H}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$) などがある。一方、溶質の能動輸送がキャリアの仲介のもと1種類以上の溶質の受動輸送と共役している場合を二次能動輸送と呼ぶ。二次能動輸送の駆動力は共役して輸送される溶質(生体内では主に Na^+ や H^+ など)の電気化学ポテンシャルエネルギーである。共役する溶質輸送の方向性によりシンポート(同じ方向の輸送)およびアンチポート(反対方向の輸送すなわち交換輸送)に区分される。仲介するキャリアの例として $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ シンポーターや Na^+/H^+ アンチポーターなどがある。

膜輸送タンパク質で輸送できない高分子は膜動輸送(またはサイトーシス)により輸送される。膜動輸送には細胞内における膜小胞を介する物質輸送と細胞膜融合という大きな形態変化が伴い、細胞内から細胞外への輸送をエクソサイトーシス(開口分泌)、細胞外から細胞内への輸送はエンドサイトーシスと呼ぶ。エクソサイトーシスには恒常的に起こるものやレセプター等の刺激に应答して誘発されるものがある。一方、エンドサイトーシスはその輸送分子のサイズによりパイノサイトーシス(飲作用)およびファゴサイトーシス(食作用)と区別される場合がある。エンドサイトーシスには細胞外液とともに非特異的に物質を取り込むものや受容体介在性に特定の物質を認識し細胞内に取り込むものなどが知られている。

* 注 一般的に膜輸送タンパク質はチャネルとトランスポーターに区分され、トランスポーターはキャリアとポンプに区分される。

第1章の演習問題

問題 1-1 動物の体においてホメオスタシスとは内部環境の状態を一定に保つことである。内部環境とは何か。

- 1) 細胞内液
- 2) 血液
- 3) 血圧
- 4) 細胞外液
- 5) 体温

問題 1-2 一般に細胞内液の濃度が細胞外液より高いものはどれか。

- 1) ナトリウムイオン
- 2) カルシウムイオン
- 3) カリウムイオン
- 4) クロールイオン
- 5) グルコース

問題 1-3 0.1%の食塩水に赤血球を入れたら溶血した。その理由として適切なものはどれか。

- 1) 蛋白質が入っていないから
- 2) グルコースが入っていないから
- 3) 低張液であるから
- 4) pH緩衝物質が入っていないから
- 5) 温度が低いから

問題 1-4 細胞内小器官とその機能の組み合わせで正しいものはどれか。

- 1) ミトコンドリア・・・ATP合成
- 2) 滑面小胞体・・・蛋白質の合成
- 3) 粗面小胞体・・・カルシウムイオンの貯蔵
- 4) ゴルジ体・・・紡錘体形成
- 5) 中心体・・・蛋白質の糖鎖付加

問題 1-5 隣接する細胞間でのイオンの通過を可能にしている細胞間結合はどれか。

- 1) ヘミデスモゾーム
- 2) アドヘレンスジャンクション
- 3) タイトジャンクション
- 4) デスモゾーム
- 5) ギャップジャンクション

問題 1-6 次のうち一次能動輸送を仲介するものはどれか。

- 1) Na⁺チャネル
- 2) Na⁺-K⁺ポンプ
- 3) Na⁺-K⁺-2Cl⁻シンポーター
- 4) Na⁺-H⁺アンチポーター
- 5) 水チャネル

問題 1-7 次のうち正しいものはどれか。

- 1) エクソサイトーシスは膜小胞を介し高分子を濃度勾配に従ってのみ輸送できる。
- 2) 酸素や二酸化炭素の細胞膜透過には内在性タンパク質の存在が必須である。
- 3) 水チャネルによる水輸送は細胞膜を介する浸透圧勾配に影響される。
- 4) K^+ チャネルによる K^+ 輸送は細胞膜を介する K^+ の濃度勾配にのみ影響される。
- 5) $Na^+-K^+-2Cl^-$ 共輸送は Cl^- の電気化学ポテンシャルを利用して駆動される。

(2) 神経の基本的性質

一般目標：ニューロンにおける活動電位の発生とその伝導およびシナプス伝達について学び、その分子機作と調節のしくみを理解する。

到達目標 1)

細胞膜を隔てたイオン平衡と平衡電位および細胞膜の静止電位を説明できる。

【キーワード】 ◎濃度勾配, ◎電氣的勾配, ◎イオン分布, ◎等価回路, ◎Na-K ポンプ

■神経細胞とイオン

神経細胞は他の細胞と同様に異なる機能を発揮する細胞小器官を有する。また全ての細胞は細胞膜の内外に電位差がある。これを細胞膜電位という。細胞膜電位が存在することは生きている細胞の基本的性質である。細胞膜電位は様々な細胞小器官が機能を発揮するために必要な条件である。よって細胞膜電位の成り立ちを理解することが機能を理解するための基本となる。

神経細胞の細胞小器官は細胞質のなかにある。細胞質は主に水、タンパク質、無機塩から構成される(図 2-1)。タンパク質は構造高分子、高分子量を持つ酵素からポリペプチドまで多様である。多くのタンパク分子は細胞質の媒体から分離する末端を有しており、よって有機イオンとなって存在する(A^-)。主な有機イオンはイセチオン酸であり負に荷電している。有機イオンの他に細胞質には無機イオンが存在する。無機イオンは多くの酵素を制御するのに重要である。細胞内外の電氣的、化学的、浸透圧的平衡を保つ。主な細胞内陽イオンはカリウムイオン(K^+)である(図 2-1)。また他にカルシウムイオン(Ca^{2+})、マグネシウムイオン(Mg^{2+})がある。無機陰イオンとして塩化イオン(Cl^-)、リン酸イオン(PO_4^{3-})、重炭酸イオン(HCO_3^-)がある。細胞外の主な陽イオンはナトリウムイオン(Na^+)、主な陰イオンは塩化イオン(Cl^-)である。図 1 に示されように細胞内外のイオンの分布は著しく異なる

(図 2-1)。神経細胞の電氣的活動は、①細胞膜の内外の不均衡なイオンの分布(図 2-1、表 2-1)、②細胞膜を通過するイオンの透過性の違いと変化、による。

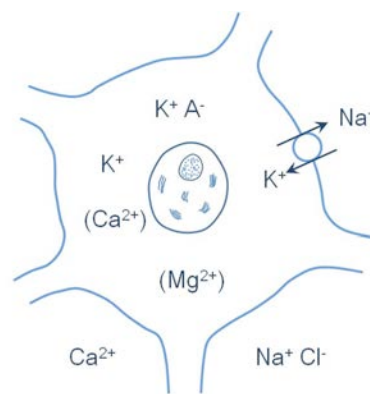


図2-1 無脊椎動物のヤリイカの巨大軸索、哺乳類の筋線維の内外のイオン分布

表2-1 細胞内外のイオン分布

イオン(mM)	イカ巨大軸索と筋		哺乳類筋線維	
	細胞内	細胞外	細胞内	細胞外
陽イオン				
K^+	400	10	124	2
Na^+	50	460	10	125
Ca^{2+}	4	10	5	2
Mg^{2+}	10	54	14	1
total	460	534	153	130
陽イオン				
Cl^-	40-150	560	2	77
HCO_3^-			12	27
A^-	345		74	13
total	460	560	153	130

■Nernst の式 (図 2-2)

膜を介するイオンの移動は化学的力のバランスによる。化学的力とは高濃度の領域から低濃度の領域へ分子が移動する力、つまり濃度勾配による力である。濃度勾配は細胞膜内外の電氣的勾配を生み出す。濃度勾配がなぜ電氣勾配を生み出すのかを理解することが重要である。

K^+ に注目する。細胞内外の濃度勾配に対して不均衡勾配を維持するための仕事(W_c)は次式で表わされる。

$$W_c = 2.3RT \log [K^+]_o / [K^+]_i$$

($[K^+]_i$: 細胞内 K^+ のモル濃度、 $[K^+]_o$: 細胞外 K^+ のモル濃度、 R : 気体定数、 T : 絶対温度)

今 K^+ は細胞外へ拡散し、 Cl^- は細胞内へ拡散する。これは K^+ が対となる陰イオンから離れていく傾向があることを意味する。しかし、逆の帯電を引き起こすために細部内に拡散する Cl^- に対して K^+ は内側に引きつけようとする、電氣的力が存在する。この電氣的力に対抗する仕事(W_e)は $W_e = FE$ となる (F : Faraday 定数、 E : 電位差 V)。

細胞膜内外で平衡状態に達したときには K^+ 、また他の物質の正味の移動はなく、 K^+ を細胞外へ移動させる化学的力と電氣的力は釣り合いが取れている。よって $W_e = W_c$ となる。よって、

$$FE = RT \log [K^+]_o / [K^+]_i$$

$$E = 2.3RT/F \cdot \log [K^+]_o / [K^+]_i$$

となる。これを Nernst の式と呼ぶ。1988 年にドイツの化学者 W. Nernst によって示された。18°C の室温下の ヤリイカの軸索においては $2.3RT/F = 58mV$ であるので、

$$E_k = 58 \log [K^+]_o / [K^+]_i mV = 58 \log 20/400 mV = -75mV$$

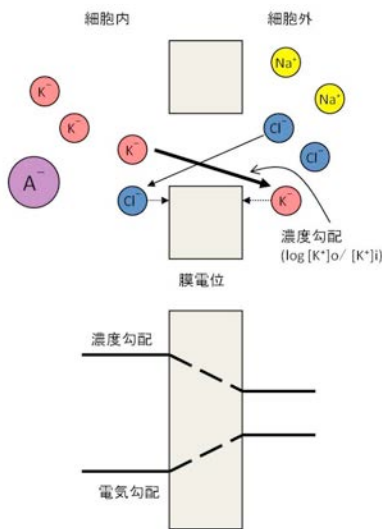


図2-2 膜を介するイオンの移動。濃度勾配と電氣的勾配

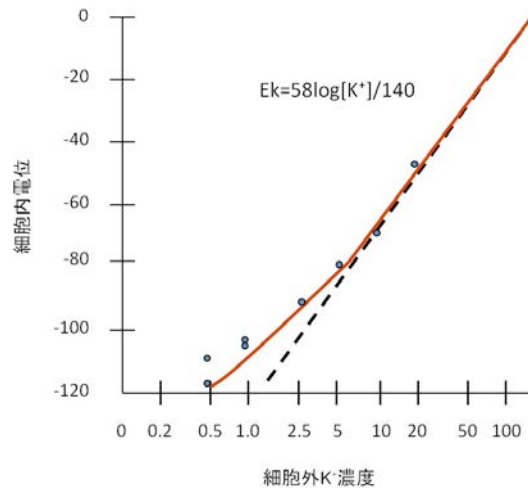


図2-3 細胞外 K^+ 濃度と膜電位の実験結果(赤線)と K^+ による膜電位の理論値(黒破線)(Hodgkin & Horowicz, 1959)

■静止膜電位

図 2-3 は骨格筋の静止電位と $[K^+]_o$ の影響を示している。 $[K^+]_o$ が 10mM 以上では細胞膜は K 濃度のみにより算出できるが、 $[K^+]_o$ が著しく減少すると静止電位は E_k より正の値を取る。

内向き整流性 K チャンネルの透過性は $[K^+]_o$ が減少するにつれて減少するので Na^+ や Cl^- さらにその他のイオンに対する透過性も無視できなくなり、 E_k からずれてくるのである。

Goldman (1943 年)は K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- に対する透過性を考慮し静止電位 E_r (Goldman の式)算出する式を示した。

$$E_r = \frac{RT}{F} \cdot \log \left(\frac{P_k[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_k[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o} \right)$$

(P : 透過性)

つまり、膜電位は K^+ だけでなく Na^+ 、 Cl^- などのイオン分布、透過性によって影響を受けるということである。静止膜電位はチャンネルを通過する膜電流のみでなく Na^+ - K^+ ポンプなどの担体性輸送電流によっても影響される。

■平衡回路 (図 2-4)

膜電位を理解する上に置いて等価回路を用い便利である。等価回路は起電力(E)に直結した膜抵抗($1/G$)と膜容量(C_m)によって構成される。異なる極性と大きさをもつそれぞれのイオンの平衡電位が並列されている。電池と直列に配置された抵抗はイオンの膜の通過しやすさを示している。それぞれがチャンネルで独立している。また容量は膜の脂肪が有する性質である。伝導性が低く、細胞膜に電位を蓄積させる役割を持つ。

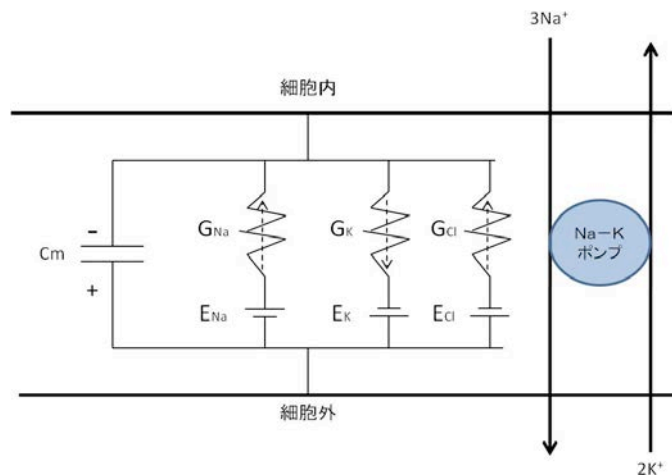


図2-4 膜の電気的性質を示す等価回路

■膜ポンプ (図 2-4、2-5)

細胞膜の選択透過性が完全でなく、イオンの平衡電位に静止電位が一致しないと全電流は0でもそれぞれのイオン電流は0とはならない。つまり膜が完全な脂質に二重膜でなく、選択透過性が完全でなければ膜の内外の定常的イオン勾配は維持できない。 K^+ 平衡電位

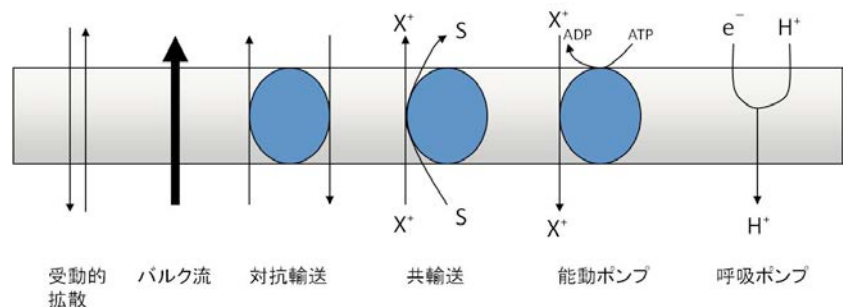


図2-5 代表的生体膜の物質輸送メカニズム

は+60mV、Na⁺は-70mVである。静止膜電位が-60mVであると、K⁺は外向きに、Na⁺は内向き流束となる。よって静止膜電位は維持されなくなる。そのために代謝エネルギーを用いて働いているのがポンプである。

図 2-5 は代表的生体膜の物質の輸送メカニズムを示している。ここに示された能動ポンプの代表が Na⁺-K⁺ポンプである。このポンプの実体は細胞膜に組み込まれた Na⁺-K⁺依存性 ATP 加水分解酵素である。細胞内の Na⁺濃度の上昇、細胞外の K⁺濃度の上昇によって活性化される。細胞内代謝の結果、供給される ATP(アデノシン三リン酸)を1分子分解するごとに3個の Na⁺を内から外にくみ出し、2個の K⁺を外から内へ取り込む。このポンプの働きによって Na⁺の流入と K⁺の流失が相殺されて静止電位が恒常的に維持されるのである。Na⁺-K⁺依存性 ATP 水解酵素は ATP によるエネルギーを濃度勾配のエネルギーに置き換えて、電位差発生の機動力とする機構である。

到達目標 2)

膜電位依存性イオンチャネルの意義を理解し、活動電位の発生と伝導のしくみを説明できる。

【キーワード】 ◎活動電位, ◎興奮, ◎脱分極, ◎閾値, ◎全か無の法則, ◎不応期, ◎電位依存性 Na^+ チャネル, ◎電位依存性 K^+ チャネル, ○コンダクタンス, ◎局所回路, ◎局所電流, ◎伝導速度, ○電気緊張性電位, ○細胞外記録, ○二相性および単相性活動電位, ○差動記録, ◎複合性活動電位

■活動電位

神経細胞は生体情報の伝達の担い手であり、この細胞が活動するとき短時間の膜電位変化が生じる。この変化は活動電位 (Action Potential) と定義され、神経のインパルス (impulse) やスパイク (spike) ともよぶ。活動電位は神経細胞や筋細胞で細胞内記録法により測定される。図 2-6 は典型的な活動電位を示す。活動電位は急峻な正方向への電位変化で始まり、この相を脱分極相とよぶ。この脱分極相は多くの細胞で、膜電位が“0”を越えて続き、その頂点は通常+20~30mVに達する。この後、電位は再び通常の分極状態である静止電位レベルに戻る。この相を再分極相とよぶ。しばしば、再分極相の終わりで静止電位よりも負の方向へ電位変化が生じることがあり、この電位を後過分極 (afterhyperpolarization) という。また電位レベルが静止電位より正の状態にある場合には後脱分極 (afterdepolarization) とよぶ。活動電位の持続時間は細胞により異なり、神経細胞では1msしか持続しないのに対し、100msを越えるような細胞も存在する。

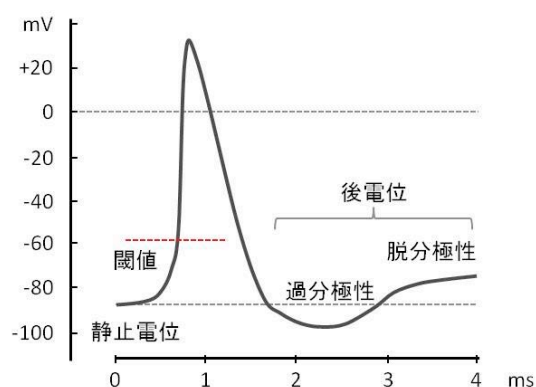


図2-6 活動電位

活動電位が発生するためには、それまでの静止状態を乱し電位を正方向に持ち上げる必要がある。それぞれの細胞は脱分極し一定の電位レベルに達した場合には、必ず活動電位が発生する。この一定レベル、すなわち活動電位が発生する電位を閾値 (threshold) とよぶ。したがって、閾値を越えるか越えないかで活動電位発生が決まるので、この性質を興奮における「全か無の法則 (all or none law)」という。このように、活動電位は細胞膜が閾値を越えて脱分極し、そして再分極により元の電位レベルに戻るという一連の過程である。また活動電位が発生したということは、その細胞が「興奮」したことを示す。一度活動電位が発生すると、その後しばらく次の活動電位が発生するための閾値は上昇する。この期間を不応期 (refractory period) といい、どのような刺激を与えても興奮しない時期 (絶対不応期) とある程度の強度の刺激で興奮する時期 (相対不応期) がある。

■膜興奮の機序：電位依存性 Na^+ チャネルと電位依存性 K^+ チャネル

静止膜状態は特定のイオンが細胞内外に分布している結果生じていることは既述のとおりである。したがって、一過性の電位の変化である活動電位が発生する際には、そのイオンの分布が静止膜状態とは異なっていることは容易に想像できる。すなわち、活動電位発生時にはイオンは静止膜状態とは異なるイオン分布様式 (帯電状態) を示す。

細胞膜は、その膜が閾値に脱分極されると、 Na^+ に対するコンダクタンス (g_{Na}) が増加するという性質を持つ。すなわち、脱分極により電位依存性 Na^+ チャネルが開き、 Na^+ が細胞内に流入すると、膜の荷電状態も変化し、電位が正の方向へ移動する(図 2-7)。この脱分極によりさらに Na^+ の細胞内流入が続き、膜の帯電状態は逆転する。このように興奮状態にある場合には、 g_{Na} が K^+ のコンダクタンス (g_{K}) よりも高い。厳密には、静止膜電位が脱分極するとこの膜電位をもとの静止状態に戻すように K^+ の細胞外流出と Cl^- の細胞内流入が生じる。しかし、脱分極が一定レベルに達した場合には、電位依存性 Na^+ チャネルが開き、細胞内へ流入することになる。 Na^+ の細胞内流入(内向き電流)が続くと、理論的には活動電位で見られる電位の頂点は Na^+ の平衡電位 (E_{Na})と同等レベルに達することになる(+60mV)。しかし前項のように、通常の細胞の活動電位で見られる頂点の値はせいぜい +20~30mV であり、 E_{Na} には達しない。この理由には 2つの原因がある。第 1の原因は、興奮中の g_{Na} の増加は膜帯電状態が Na^+ の平衡電位に達するために必要な時間継続しないことにある。第 2の原因は、膜の脱分極が g_{Na} だけではなく、引き続き g_{K} も増加させることにある。すなわち、電位依存性 K^+ チャネルが開くことによって生じる g_{K} の増加は興奮開始から 1ms 以内に生じるため、結果として活動電位の頂点は脱分極開始から 1ms 以内に発現することになる。同時に g_{K} の増加のため K^+ が細胞外に流出し、 Na^+ の(正の)内向き流束が打ち消される。さらなる外向き流束は膜の帯電状態を負の方向、すなわち再分極させる。これにより、興奮した細胞は一定の時間の内に前の安定した静止状態に戻る。電位依存性 K^+ チャネルは図 2-7 のように比較的ゆっくりと閉じるため、この影響が後過分極を発現させる。

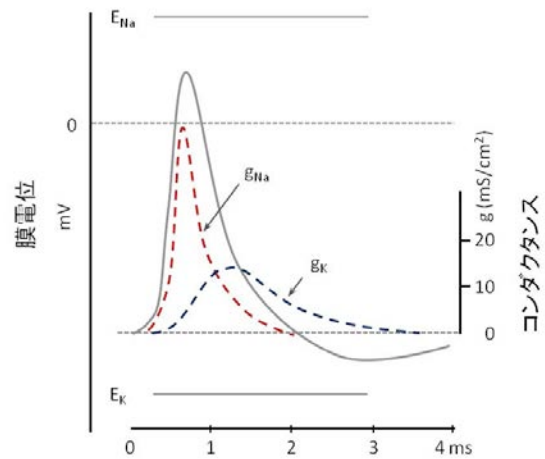


図2-7 活動電位発生中の膜のコンダクタンス
Hodgkin と Huxley のヤリイカの巨大軸索の実験
から理論的に求められたコンダクタンスと膜電位

■興奮(活動電位)の伝導

神経細胞が活動電位を発生すると、その興奮はその細胞の隣接する未興奮部位へ広がる。これが活動電位の伝導である。細胞の一部に興奮が生じると、その部位では膜内外の電位差が逆転し、細胞内プラス、細胞外マイナスに帯電する。それゆえ、隣接する興奮-未興奮部位には電位差が発生し、電流が生じる。この電流は細胞内から細胞外へ流れ、隣接未興奮部位を脱分極させ、閾値を超える場合にはここに興奮が生じることになる。したがって、興奮部位を中心とした局所回路(local circuit)が形成され、局所電流(local current)による隣接部への興奮が連続すると、活動電位の伝導が起こる。このように、活動電位が自動的に伝導する性質は局所電流とこの局所電流が活動電位発生部位より前方の未興奮部の膜を順次脱分極、興奮させることによる。

■伝導速度

伝導速度とは、同一細胞内で興奮(活動電位)が伝導する速さであり、神経線維の種類により固有の神経伝導速度(conduction velocity)がある。哺乳動物では、筋紡錘らせん形終末に起因する求心性 Ia 群線維や骨格筋支配の運動線維の伝導速度が最も早く、その速度は平均 100m/s である。一方、最も遅い伝導速度は皮膚痛覚の求心性線維の 1m/s である。この速

度の違いは、局所電流の強さと拡がりの程度に強く影響される。ここでは、細胞内の電流の拡がりについて先に概説する。

図 2-8 のような筒状の神経細胞の電位の拡がりを考える。この場合、この細胞の特定の部位で細胞内に微小電極を刺入し、パルス電流刺激を行い、近接する部位 (V_0 , V_1 , V_2) から細胞内記録を行う。この時、刺激部に近い記録点 V_0 では、電位は早く上昇し、大きな電位波形として観察されるが、刺激点からの距離が遠くなると電位は小さく、ゆっくり上昇する。このように電流刺激などにより受動的に生じる膜電位変化を電気緊張性電位 (electrotonic potential) という。電気緊張性電位の振幅は刺激点からの距離 (x) に応じて図 2-8 下段のごとく指数関数的に減少する。図 2-8 中の λ は長さ定数とよばれ、線維の特定地点に生じた電位変化がどれくらいの距離に及ぶかを示す指標であり、膜抵抗 (r_m) と線維内抵抗 (r_i) により決定される。図中式からもわかるように、長さ定数 λ が大きいほど線維上の特定地点の電位は早く閾値に達する。

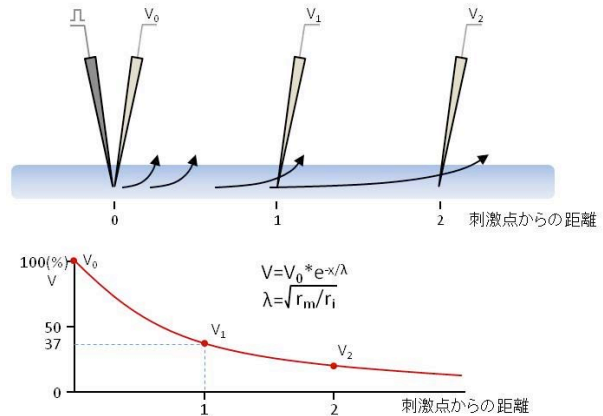


図2-8 電気緊張性電位の考え方

これらを理解した上で、伝導速度に影響を与える局所電流の強さと拡がりの程度について再考する。前者については、興奮中に膜容量の放電とそれに続く電流により大量の電流が近接の未興奮部位に流れ込んで脱分極を生じさせることを意味する。後者では、電気緊張性電位が素早く増加し、そして刺激部位からの距離による同電位の減衰が少ない場合に伝導速度が増加する、ということの意味する。言い換えれば、膜容量が小さいほど電気緊張性電位の上昇が急速になり、膜抵抗が大きいほど距離による減衰が少なくなる。有髄神経軸索の伝導速度が速い理由はここにある。有髄軸索はミエリンにより幾重にも膜が絶縁されており、抵抗値も高い。このことは同部が電気緊張性電位の距離による減衰が少ないことを示唆する。しかし、ミエリンのない絞輪部では膜容量により電気緊張性電位の上昇は遅く、興奮が遅れが生じる。したがって、有髄軸索の伝導速度が速いのはミエリンのある部分での速度の速さに起因する。そしてこの興奮の伝導様式は跳躍伝導 (saltatory conduction) とよぶ。

■興奮伝導の特性

興奮伝導には 3 原則がある。①不減衰性伝導：ある神経線維の直径が一定であれば、興奮の大きさと伝導速度はその線維内を伝導中変化しない。②両方向性伝導：神経線維は金属線維のようなものであり、神経線維上で生じた興奮は両方向（遠心性—求心性、順方向—逆方向）に伝導される。この伝導による興奮が意味あるものになるかどうかは効果器の存在の有無による。③絶縁性伝導：神経には多数の神経線維が存在し、特定の神経線維を伝導する興奮は他の線維を興奮させない。これは神経線維に周辺の細胞外液の抵抗が低く、特定の線維の電流が他の線維には流れ込まないからである。

■細胞外電極による活動電位の記録（細胞外記録法）

細胞外記録法は、興奮伝導に伴う局所電流が細胞周囲の外液中を流れる時に発生する電位変化を二本の電極間の電位差として記録する方法と定義できる。したがって、静止時の細胞

表面に両方の電極をおいても、そこには局所電流が発生していないため電位差が生じない。言い換えれば、局所電流が流れている時だけ電位変化を記録することが可能となる。

ここでは、均一の直径の神経線維での細胞外記録法を例にあげ考察する。細胞外記録法では、負の電位が上向きに振れるように記録系のセットアップを行う。神経線維上に、刺激点 (S)、記録点 (A および B) を設け (図 2-9 上段)、神経線維は均一な細胞外液により覆われていると仮定する。G は接地電極であり、厳密には興奮が及ばない場所に設置している。興奮はこの線維の左方から伝導してくる。興奮部位が記録点 A から十分離れている時には記録点 A と B の間には電位差はない。興奮が A 点に近づくにつれ徐々に局所電流が細胞内に流入し始める。この時から A 点では電位変化が始まり、遠位の記録点 B に対して負の値を示すようになる。ゆえに図のような曲線的な波形が記録される。興奮が A 点直下に達すると、その瞬間において局所電流は A 点で細胞内に流入し、B 点を含めた隣接の未興奮部から細胞外へ流出する。すなわち、記録点 A は B に対して電氣的に陰性となる。次いで興奮が A 点と B 点の間にある場合には二点間に電位差がなくなり (等電位)、記録される波形は最初の 0 レベルに戻る。そして、興奮が B 点に達すると、B 点は A 点に対し電氣的に陰性となる。したがって、A・B 間に接続した記録計には最初に A 点陰性、ついで B 点陰性の二相性活動電位が記録されることになる。先にも記述したが、本法では局所電流が抵抗となる細胞外液中を流れる時の電圧変化 (降下) を計測するため、記録される電位は細胞外液の抵抗に強く影響される。このように、記録電極 A・B 間の電位差を接地電極 G とそれぞれの電極間の電位差 (図 2-9 中 V1、V2 で示す波線) から求める方法を差動記録という。

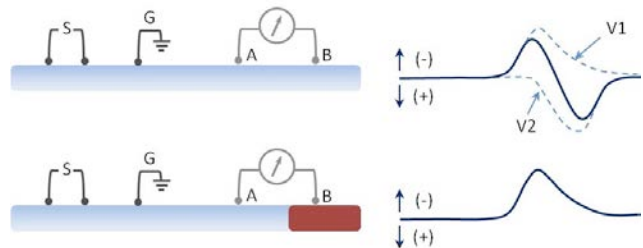


図2-9 二相性活動電位と单相性活動電位

図 2-9 下段は記録点 B において、同部の神経線維が何らかの原因で興奮性を失った (興奮伝導しない) 場合の電位変化を示している。すなわち、興奮が A 点を通る際の電位変化が記録される。これを单相性電位とよぶ。

■ 複合活動電位

神経束は、直径の大小、有髄無髄のほか、遠心性求心性など多種多数の神経線維によって構成される。これらの線維の伝導速度が異なることは容易に考察できる。神経束の一端に刺激を加え、この神経束を構成する全ての神経線維を興奮させると、神経束上の定点 (記録点) には早い伝導速度を持つものから順に到達する。刺激点から記録点までの距離が短い場合には、遅い伝導速度を持つ神経線維を伝える興奮は速い速度を持つ線維の興奮により不明瞭になる (図 2-10 上段)。しかし、刺激点からの距離が遠くなればなるほど、早い線維と遅い線維の活動電位それぞれが明瞭となり、個々の線維を伝導する活動電位として記録される (図 2-10 下段)。

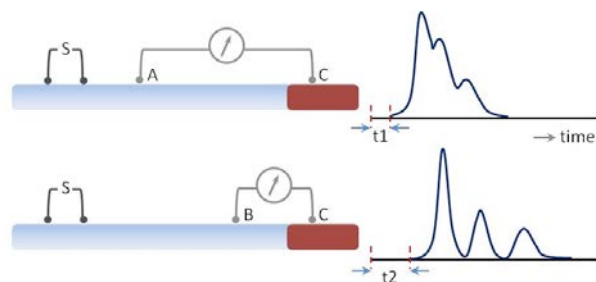


図2-10 複合電位の考え方。図中t1、t2はそれぞれ刺激点Sから記録点AおよびBまで興奮伝導に要した時間。C点は興奮しない。

到達目標 3)

シナプスにおける興奮・抑制の伝達機序を説明できる。

【キーワード】 ◎シナプス, ○シナプス小胞, ○シナプス前ニューロン, ○シナプス後ニューロン, ○化学的シナプス, ◎受容体, ◎EPSP, ◎IPSP, ◎終板電位, ◎加重, ◎興奮性および抑制性神経伝達物質, ○アセチルコリン, ○コリンエステラーゼ, ○非脱分極性筋弛緩剤, ○脱分極性筋弛緩剤

■シナプスの微細構造

生体情報は多数の神経細胞（ニューロン）により構成されるネットワークの中で伝達される。ニューロンの基本的構造は細胞体、樹状突起、軸索突起による。それぞれは個々の機能的意義を有し、樹状突起は他のニューロンからの情報を受け取り、細胞体はその情報の統合処理、そして軸索突起は他のニューロンへの情報伝達を担う。このように、情報の伝達は軸索突起（まれに樹状突起）から他のニューロンの樹状突起（まれに軸索突起）や細胞体へなされる。軸索線維が他の神経細胞と結合するところを、イギリスの神経生理学者

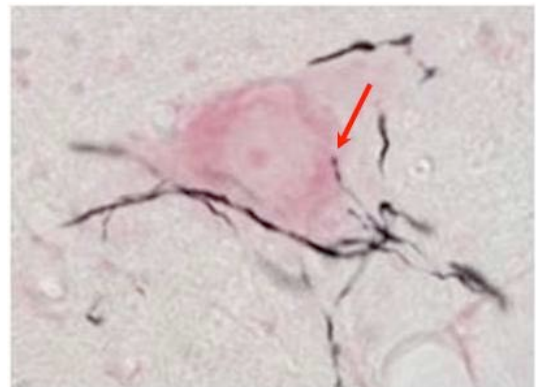


図2-11 神経終末ボタン

Sherrington はシナプスと名付けた。シナプスには物理的空間が存在し、これをシナプス間隙（synaptic cleft）という。また、末梢の神経と骨格筋（厳密には筋線維）間接合部も同様の構造を形成する。情報を送る側のニューロンをシナプス前ニューロン、情報を受け取る側のニューロンをシナプス後ニューロンという。シナプス前ニューロンの軸索線維末端部は膨張し終末ボタン（terminal bouton）を形成し、ここには神経伝達物質（neurotransmitter）を内包するシナプス小胞（synaptic vesicle）が存在する。終末ボタンは光顕レベルでも細胞体に接するように観察される（図2-11中の矢印）。また、シナプスを形成するシナプス後ニューロンの膜（シナプス後膜）は通常肥厚している。これらの形態的特徴から、電子顕微鏡下でシナプス部位を観察すると、シナプス前ニューロンとシナプス後ニューロンとの識別が可能である。

■化学的シナプスと電氣的シナプス

シナプスには、化学的シナプスと電氣的シナプスの二つがある。化学的シナプスでは、神経伝達物質が情報伝達の主たる担い手となり、シナプス後ニューロンに電位を発生させることから情報は一方向性に伝達される。大部分のシナプスではこの方式で情報の伝達が行われる。一方電氣的シナプスでは、シナプス前ニューロンと後ニューロンとが完全に独立しているものの、非常に近接した構造を有する（間隔は 20\AA で化学的シナプスの 10 分の 1 程度）。また両細胞を貫通するギャップジャンクション（gap junction）とよばれるイオンチャネルにより電氣的に結合しており、小さな無機イオンなどは容易に移動できる構造になっている。これは伝達効率を高めるための必然であり、電氣的伝導を可能にする特殊構造と言える。この電氣的シナプスでは、化学的シナプスでみられる伝達の方向性はなく、一般に両方向性に伝達することが可能である。ヒトを含めた多くの哺乳動物のシナプスは圧倒的に前者の様式

が多く、後者はザリガニやキンギョなどでみられる。本項では主に、化学的シナプスでの伝達について記述する。

■化学的シナプスでの伝達

化学的シナプスでの情報伝達は、シナプス前ニューロンの軸索線維末端に活動電位が伝導されることに始まる。これに伴い、①軸索線維末端の Ca^{2+} チャネルの解放と細胞内への流入、②シナプス小胞のシナプス前膜側への移動、③神経伝達物質のシナプス間隙への放出・拡散（エキソサイトーシス）、④伝達物質とシナプス後膜の受容体との結合、⑤シナプス後膜の Na^+ と K^+ に対する透過性の増大と膜の脱分極、そして⑥シナプス後電位の発生、という一連の流れが生じシナプス後ニューロンへの情報伝達が行われる。図 2-13 には①から

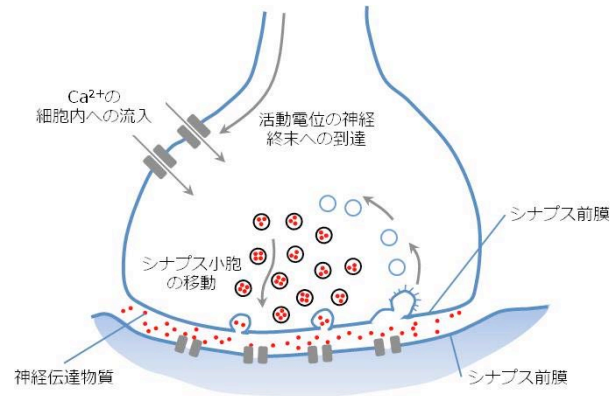


図2-12 化学的シナプス

③までの流れを示している。興奮性のシナプスでは、脱分極性のシナプス後電位 (excitatory post-synaptic potential, EPSP) が発生し、これが閾値を超すと活動電位の伝達が行われる。一方、抑制性のシナプスでは、過分極性のシナプス後電位 (inhibitory post-synaptic potential, IPSP) が発生し、シナプス後ニューロンは興奮しにくい状態となる。

■神経筋接合部での伝達

骨格筋の収縮を最終的に決定する細胞は脊髄の α 運動ニューロンである。この運動ニューロン軸索は神経筋接合部（神経筋終板）で骨格筋とシナプスを形成する。このシナプスも化学的シナプスの一例であり、神経筋標本の最小単位と言える。ここでの神経伝達物質はアセチルコリンであり、これがシナプス後膜（筋線維）上の受容体と結合することから、終板電位 (end-plate potential, EPP) が発生し、筋収縮が生じる（興奮収縮連関、筋収縮の章を参照）。余剰のアセチルコリンはシナプス間隙にあるコリンエステラーゼによりすみやかにコリンと酢酸に分解され、シナプス前ニューロンに取り込まれ（エンドサイトーシス）、アセチルコリン生成のために再利用される。

アセチルコリンが筋収縮に関して重要な意義を有することを示す実験がある。生理食塩水で満たされる水槽に筋線維をおき、記録電極の一方を水槽内に設置する。もう一方の電極を細胞内に刺入すると -70mV 程度の静止膜電位が記録される。上述の通り、筋線維に付いている運動ニューロン線維を刺激すると終板電位が発生し、膜電位は脱分極し、閾値を超えると活動電位が発現する。これにより筋は収縮することになる。水槽内にクラレ（アメリカ先住民が使用した矢毒に用いた）を少量加えると、クラレが存在しない状態で電気刺激した場合より活動電位の発生が遅延し、それに伴う筋収縮が生じる。しかし、大量のクラレを加えると筋収縮が生じない。すなわち神経筋の伝達が遮断されることになる。しかし、水槽内のクラレを洗浄除去すると再び筋収縮が可能になる。この実験はクラレがシナプス後膜（筋線維）上のアセチルコリン受容体と競合した結果を示すとともに、その効果が物質濃度に依存することを意味する。外科手術などの麻酔時に使用する非脱分極性筋弛緩剤（ベクロニウム、パンクロニウム、ロクロニウム等）はこの特性を利用したものである。これに対し、シナプス後膜を持続的に脱分極させ、結果として神経筋伝達を遮断する物質を脱分極性

筋弛緩剤といい、サクシニルコリンはこの代表である。この薬剤はコリンエステラーゼによりほとんど分解されないため、持続的な脱分極を生じさせることが可能となる。この他にも神経筋接合部へ作用する薬物は多数存在するが、麻酔手術に際して使用する薬剤についてはその生理特性をしっかりと理解した上で使用する必要がある。

■興奮性シナプス後電位 excitatory post-synaptic potential、EPSP

中枢神経系内の1つのニューロンには多数のシナプス接続があるが、個々のシナプスで生じるEPSPはほとんどの場合閾値以下であり、複数のシナプスでの活動が同時にまたは一定時間内に連続して発生した場合にのみ、活動電位が生じる。

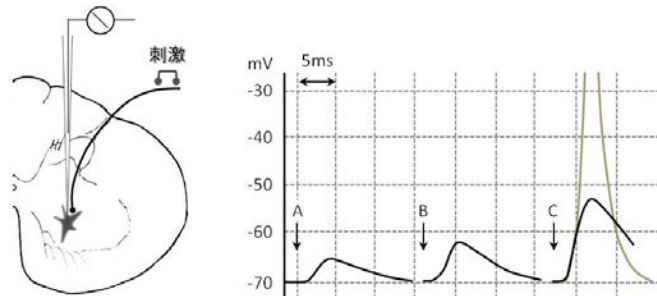


図2-13 脊髄運動細胞で記録される興奮性シナプス後電位(EPSP)

図 2-13 のように脊髄運動ニューロン内に微小電極を刺入し、記録される静止膜電位をおおよそ-70mVとする。次いで、この運動ニューロンに接続する求心性線維を電気刺激すると、短潜時の膜の脱分極が生じる。図中 A、B、C は刺激の強度が異なり (A<B<C)、順に脱分極の大きさが大きくなっていることを示している。この脱分極の程度(振幅)の違いは電気刺激によって興奮した求心性線維の数に依存する。これらの脱分極性の電位変化を興奮性シナプス後電位(EPSP)といい、接続する運動ニューロンを興奮させる可能性を高める。図中 C の刺激後の脱分極の大きさが閾値を超えると、活動電位が発生する。このことは運動ニューロンに接続する多数のシナプスで、複数の EPSP が同期的に発生し、加重(後述)した結果と考えることが出来る。

■抑制性シナプス後電位 inhibitory post-synaptic potential、IPSP

中枢神経系がその機能を適切に発揮するためには、神経細胞の興奮に関与する活動だけではなく、興奮しにくい状態にする「抑制」という現象が極めて重要な意義を持つ。むしろ、生体は抑制により制御されていると考えても良いかもしれない。ここでは、上述の EPSP と対比させて説明する。

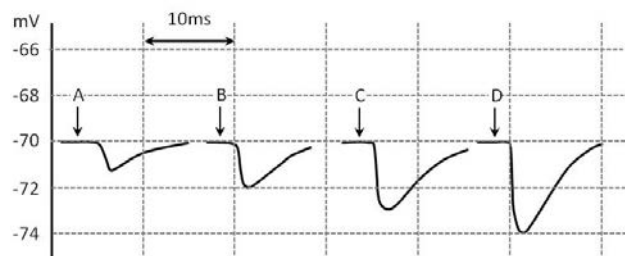


図2-14 抑制性シナプス後電位(IPSP)

上記運動ニューロン支配筋の拮抗筋支配脊髄運動ニューロンに微小電極を刺入すると、静止膜電位が記録される。この筋の求心性線維を順次刺激していくと、図 2-14 のように膜電位は深くなる。この変化は EPSP の時間経過に類似しているが極性が逆の過分極性の電位変化である。この過分極性変化は運動ニューロンの閾値電位から離れ、細胞興奮の可能性を低下させ抑制することになることから、抑制性シナプス後電位(IPSP)とよぶ。IPSPの発生機序としては、①シナプス前線維を活動電位が伝導し、神経線維終末に到達、②シナプス前終末から抑制性伝達物質の放出、③シナプス後膜で受容体との結合、④シナプス後膜のCl⁻に対する膜の透過性の選択的亢進、Cl⁻の細胞内流入、⑤膜電位のCl⁻の平衡電位に近似化、と考えられる。

■シナプス伝達の統合

前述の通り、一つの神経細胞には樹状突起や細胞体に多数のシナプスが形成されている。これらのシナプスでは興奮性あるいは抑制性シナプス後電位が発生する。例えば離れた位置に存在する複数のシナプスで、興奮性シナプス後電位が同期してまたは一定時間に連続して生じれば、個々の EPSP は小さいけれどもその電位は細胞体レベルで合算され閾値を超えれば活動電位が発生することになる。この合算を「加重」という。また同一のシナプスでも、短時間に連続して EPSP が発生すれば同様に加重が生じ、活動電位の発生が高まる。それぞれを空間的加重、時間的加重という。一方で、EPSP の発生

だけでなく同期して IPSP も発生すれば、加重の結果閾値に達せず活動電位が発生しない場合もある。図 2-15 左では、活動電位が発生する EPSP と活動電位の関係を、右は同じタイミングで EPSP と IPSP が発生した場合の膜電位の変化を示す。この場合、加重された膜電位の変化は閾値に達することが出来ず、活動電位は発生しない。

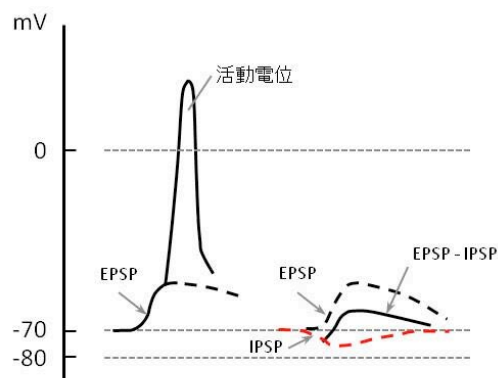


図2-15 IPSPによる加重の考え方

■神経伝達物質

神経伝達物質とは、端的に言えば、シナプスで情報伝達を介在する物質といえる。大部分のニューロンは 1 種類の伝達物質を産生していると考えられている。言い換えれば、一つのシナプスでは 1 種類の伝達物質しか放出されないということであり、Dale の法則と呼ばれている。ノーベル医学生理学賞受賞者でオーストラリア人神経生理学者 Eccles はニューロンには興奮性あるいは抑制性どちらかの効果しか有しないことを示した。

伝達物質を大まかに分類すると、①アミノ酸（グルタミン酸、GABA、グリシンなど）、②アセチルコリン、③モノアミン類（ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン）に分けられる。アミノ酸は興奮性および抑制性効果を発揮する。前者はグルタミン酸で多くの中枢ニューロンで、後者には GABA やグリシンが見出されている。この他にもバソプレシンやソマトスタチンなどのペプチド類が伝達物質用機能を発現しているが、これらは最近では神経修飾物質 (neuromodulator) としてとらえられている。P 物質、エンケファリンなどもこれに含まれる。

第2章の演習問題

問題2-1

静止電位に関連する次の記述の中で、正しいものはどれか。

- 1) K^+ 平衡電位は静止電位より浅い。
- 2) 細胞外 Na^+ を除去しても、静止電位は K^+ の平衡電位に一致しない。
- 3) Na^+ 平衡電位は、 Na^+ の細胞内濃度が細胞外濃度より高いために正の値を示す。
- 4) Na^+ の外向き流束は受動的である。
- 5) Cl^- 平衡電位は K^+ 平衡電位とほぼ等しい。

問題2-2

活動電位の頂点では、その膜電位が正の値を示す。この理由として正しいものはどれか。

- 1) 膜電位が K^+ の平衡電位に近づくから。
- 2) Na^+ の内向き流束が膜の外側に正の電荷をつくるから。
- 3) 膜電位が Na^+ の平衡電位に近づくから。
- 4) K^+ の膜コンダクタンスの上昇が Na^+ のそれに先行するから。
- 5) 膜電位が Na^+ の平衡電位より正の値をになるから。

問題2-3

興奮の伝達に関する次に記述の中で、正しいものはどれか。

- 1) 興奮伝達は神経細胞体のシナプスでのみ行われる。
- 2) シナプス後ニューロンで興奮性神経伝達物質を受容すると、 Na^+ 透過性が増加する。
- 3) EPSPは50msと長い持続時間をもつため、加重が生じやすい。
- 4) IPSPがニューロンを抑制するのは膜電位を脱分極させるからである。
- 5) EPSPとIPSPの持続時間は異なる。

(3) 中枢神経系

一般目標：中枢神経系の機能について学び、各部位の機能とそれらの統合作用を理解する。

脊椎動物の脳と脊髄からなる中枢神経系の機能を端的に示すと、それは「反射(reflex)」と「統合(integration)」である。反射とは生体の受容器が環境の変化を受容して起こる意志とは無関係の反応が筋や腺などの効果器に発現することを指す。

中枢神経系は形態学的な区分とは別に、その機能的区分として、大脳皮質、大脳基底核、小脳、視床下部、視床、延髄、橋、中脳、脊髄などに分けて考えると生理学的に便別である。

生体ではいくつかの反射が組み合わされ、調整されて一つのまとまった「型(pattern)」を形成することが多く、その調整機能を統合という。「反射」と「統合」を機能的特徴とする中枢神経系の生理学的に見た主な機能を示すと次のようになる。

1. 反射機能

反射に関わっている構成要素は反射弓と呼ばれ、受容器、求心性神経、反射中枢、遠心性神経、および効果器からなる。

- ・受容器による分類：深部反射(腱など)、表在反射(皮膚など)
- ・反射中枢による分類：脳幹反射、脊髄反射
- ・効果器による分類：運動反射、内分泌反射

2. 感覚系の統合

感覚情報の伝達を受け、思考・情動反応などを引き起こす。

3. 運動系の統合

意志や感覚刺激に基づき、大脳皮質は小脳などと協同して運動プログラムを作る。

4. 自律機能の統合

生命の維持に関与する機能(呼吸・体温調節・循環など)は運動機能とは異なり無意識下で調節されているので、これを自律機能という。自律機能を担っているのが自律神経系である。

5. 情動反応の発現

本能行動(摂食行動、性行動など)と、それに関連した情動行動を指す。これらの反応は辺縁系(大脳皮質辺縁葉と視床下部などを含めた機能的な一般的区分)、視床と大脳皮質感覚野、大脳皮質連合野は密接な情動回路を形成して統合されている。(※視床下部は形態学的には間脳の一部である)

6. 高次機能

生体に入力された感覚情報をもとに意思、記憶、学習、感情などの反応に関わる。これらの大脳皮質が持つ機能を高次機能という。意識や睡眠なども高次機能に含めるのが一般的である。

到達目標 1)

大脳の機能を説明できる。

【キーワード】 ◎大脳基底核の機能, ○大脳皮質辺縁葉の機能, ◎辺縁系の機能, ◎大脳皮質(運動野, 感覚野, 連合野)の機能, ◎高次機能, ○錐体路系, ○錐体外路系

脳は大脳(大脳半球:左右一対)、小脳、間脳、脳幹に分けるのが一般的である。大脳の表面は灰白質の大脳皮質(新皮質)で覆われている。その内側は、主に神経線維からなる白質がある。大脳の灰白質は、内部から大脳基底核、(大脳)辺縁系、大脳皮質に区分して捉えるとその機能を理解しやすい。

■大脳基底核

線条体とよばれる尾状核と被殻、ならびに淡蒼球で構成されている。大脳基底核は生体の運動調節、情動、学習、認知機能などを担っている。とくに錐体外路性に起こる骨格筋の不随意運動に対して重要な役割を果たしている。また随意運動の調節・制御を行なっている。機能的な観点から大脳基底核に視床下核、中脳の黒質と赤核、扁桃核、中隔核を含めることがある。

■辺縁系

大脳半球の内側面で、大脳皮質の辺縁葉と呼ばれる間脳・脳梁を囲む部分と視床下部・扁桃体などを含めた部位を指す。生命の維持を司る本能行動(食行動、性行動、集団行動など)や情動行動(怒り、恐れ、喜び、驚きなど)の発現を統合・制御している(図3-1)。

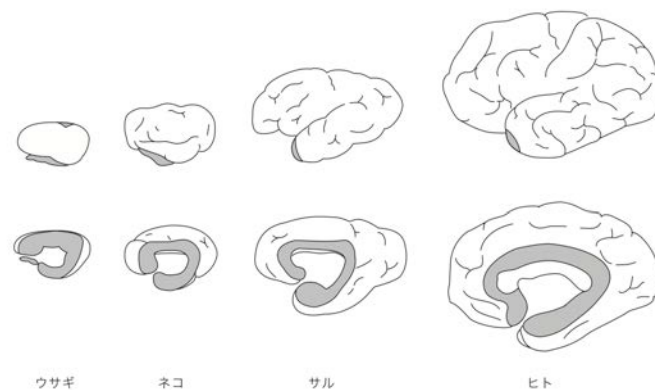


図 3-1 各種動物の辺縁系(灰色部分)の大きさ

■大脳皮質

大脳半球の表面を覆う領域で灰白質からなる。大脳皮質の分類とその生理学的な機能を下に示した。

1. 運動野: 骨格筋の随意運動を支配している。
2. 感覚野: 体性感覚(触覚、痛覚、温度覚、深部感覚) 味覚、聴覚、視覚などを司っている。

3. 連合野：前頭連合野、頭頂連合野、側頭連合野、後頭連合野などに分かれる。緻密な運動や記憶、判断、意志、理解など生体の高次機能（高等機能）を支配している。

※ 鳥類において、大脳基底核は高度に発達しているが、大脳皮質の発達のレベルは低い。

アドバンスト

錐体路系と錐体外路系

大脳皮質運動野から延髄錐体を経て脊髄に至る、神経伝導路で生体において高度な随意運動をつかさどる。一方、延髄錐体を通過しない神経路は、骨格筋の緊張と運動を反射的・不随意的に支配している。この分類は臨床的によく用いられているが、神経生理学的には概念・範囲・定義にあいまいな部分がある。

到達目標 2)

脳幹の構成と役割について理解し、生体機能の統合制御の成り立ちを説明できる。

【キーワード】 ◎脳幹の機能, ◎脳幹網様体の機能, ◎姿勢反射の統合, ◎自律機能の統合, ◎自律神経中枢, ◎延髄の機能, 橋の機能, 中脳の機能, 除脳動物, オピスト トーヌス

間脳を含める場合もあるが、一般的には延髄、橋、中脳のことを脳幹と呼ぶ。脳幹は生体の生命を維持するために重要な機能を担っている。脳幹の全域にわたって広がって存在している脳幹網様体は、そのニューロンを互いにシナプス接続させている。さらに脳神経核、大脳皮質、小脳、脊髄などとも神経線維で接続し、生体機能の統合・制御に深く関わっている。以下に脳幹網様体の主な生理機能を挙げておく

1. 運動や姿勢に関するニューロンの連絡を統合・制御している。
2. 呼吸中枢や血管運動中枢を含み、生命の維持に不可欠な自律機能を統合・制御している。
3. 上行性網様体賦活系によって意識を保持し、意識レベルを調節・制御している。

中脳と間脳の間を切断した動物（除脳動物）では脊椎と尾が弓なりに反り返る（オピスト トーヌス）。これを除脳固縮と呼んでいる（図 3-2）。

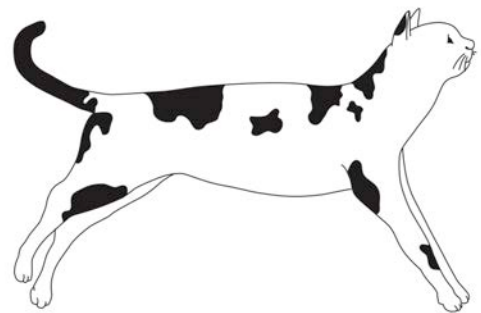


図 3-2 除脳したネコにみられる除脳固縮（オピスト トーヌス）

脳幹を構成している中脳、橋、および延髄は機能的には連続しているので明確に分けることが難しい側面がある。中脳・橋・延髄の共通する生理機能を要約すると次の3点になる。

1. 求心性および遠心性神経繊維の通路または中継点になっている。
2. 姿勢反射（跳び直り反応、立ち直り反射、踏み直り反射など）を統合する機能を担っている。
3. 呼吸中枢、心臓中枢、血管運動中枢などがあり、生命の維持に不可欠な自律機能の統合を行なっている。

さらに自律神経中枢としての脳幹の役割を列記した。（自律神経系の中枢を担っているのは延髄と視床下部である）

1. 呼吸中枢：吸息中枢と呼息中枢は延髄に存在し、その上位の呼吸調節中枢は橋にある。
2. 心臓中枢：延髄に心臓促進中枢と心臓抑制中枢とが存在する。
3. 血管運動中枢：橋から延髄にわたり存在し、血圧の調節に関わっている。
4. 消化に関する反射機能：消化管運動と消化液（唾液を含む）分泌の統合は延髄で行われ

ている。

5. 発汗中枢：延髄に存在する。
6. 排尿中枢：仙髄とともに橋に排尿中枢が存在する。
7. 反射的眼球運動と瞳孔の対光反射の中枢：中脳に存在する。

到達目標 3)

生命維持のための各種の中枢について、視床下部における構成と機能を説明できる。

【キーワード】 ◎視床下部の中枢機能，◎視床下部ホルモン，◎神経系と内分泌系の統合，○視床の機能

視床下部は、視床の前下方にあつて第三脳室の側壁下部と底とを囲む部分。体性反応や内臓反射の形式は視床下部で統合される。視床下部は主として自律神経系の統合中枢として機能しているが、体性神経系の運動をも伴う高次中枢でもある。視床下部は、生理学の基本概念である「恒常性」を担う自律神経系と内分泌系を統合して生命の維持に関わる重要な機能（中枢としての機能）を有している。また視床下部は大腦皮質辺縁葉と辺縁系を形成し、大腦皮質と機能的に密接な相互作用を構築している。

視床下部の主な機能を列記すると次のようになる。

1. 体温調節中枢：前視床下部に熱放散の中枢、後視床下部に熱産生の中枢がある。
2. 摂食中枢：視床下部外側野に摂食中枢、腹内側核に満腹中枢がある。
3. 飲水中枢：外側視床下部が血液浸透圧の上昇を感知すると飲水行動を誘発する。
4. 情動行動：動物が感じる喜怒哀楽や防衛・逃避行動に関与している。
5. 下垂体機能の調節：視床下部と下垂体前葉・中葉は下垂体門脈で連絡している。下垂体前葉と中葉ホルモン分泌制御は門脈系に分泌される視床下部ホルモン放出ホルモンと抑制ホルモンによってなされている。また下垂体後葉ホルモンの放出は視床下部の神経分泌細胞が担っている（図 3-3）。

・視床下部の神経分泌細胞が分泌する放出ホルモン

成長ホルモン放出ホルモン（GRH）、プロラクチン放出ホルモン（PRH）、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（Gn-RH）

・視床下部の神経分泌細胞が分泌する抑制ホルモン

成長ホルモン抑制ホルモン（ソマトスタチン）、プロラクチン抑制ホルモン（ドーパミン）

*このように間脳の一部を構成している視床下部は、神経系と内分泌系とを統合した高次の調節を担い、生体の恒常性の維持に関わっている。

アドバンスト

視床下部とともに間脳を構築している視床の機能は、直接生命維持には関係していない。嗅覚を除くすべての感覚神経は、視床を中継点にして大腦皮質に達する。また視床は生体の運動調節に関わっている。

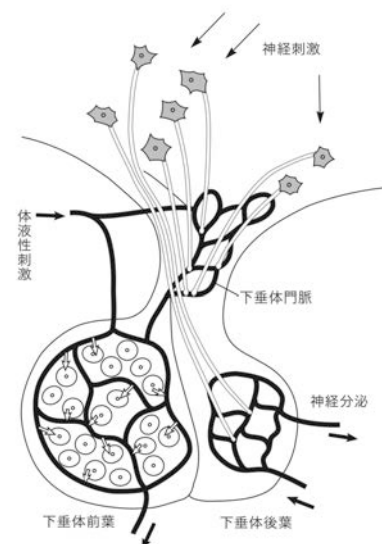


図 3-3. 視床下部ホルモンによる下垂体機能の制御・調節

到達目標 4)

大脳と協同的な小脳の運動調節機能を説明できる。

【キーワード】 ◎小脳の機能，◎不随意運動の統合，◎プルキンエ細胞，◎生体運動の調節と補正，◎大脳と小脳との機能的連繋，○骨格筋の協調運動，○運動失調

小脳は運動に関与している骨格筋の協調と補正に関与しており、感覚入力からの情報を分析して運動プログラム通り実行されているか否かを監視していて、それが実行されていないと補正信号を出して修正する機能を担っている。すなわち、小脳は不随意運動系の統合器官とすることができる。小脳は、その抑制機能と促進機能によって生体の姿勢や運動を調節している。小脳を完全に除去すると、除脳動物と同様になる（図 3-2）。これは生体の骨格筋が小脳の抑制作用から解放されたための現象である。

小脳は大脳とは異なり「対」をなさない。小脳虫部とそれに隣接する小脳皮質は脊髄小脳と呼ばれ、ここに大脳皮質の運動に関係する部位や大脳基底核からの入力が入る。この入力、すなわち運動のプログラムを実行する入力と、この運動が実行されたときに感覚器から入ってくる求心性入力とを照合して円滑な運動がなされるように補正信号を出力していると考えられている。

つまり大脳、脊髄、脳幹から小脳前核群などを介して情報の入力を受けている。これらの情報を小脳皮質ニューロンで統合し、唯一の出力ニューロンであるプルキンエ細胞からの軸索から遠心性情報は小脳核などを介して脳幹と視床に出力する。脳幹に入った情報は運動ニューロンに伝えられる。

一方、視床に入力された情報は、大脳皮質運動野や連合野に送られ、骨格筋の緊張の調節、体の平衡や姿勢の維持に関与するとともに運動プログラムを検証・修正して、生体の運動を調節・修正している。このように小脳は大脳と協同して生体の運動機能を調節していることが分かる（図 3-4）。

アドバンスト

- ① 動物の運動のなかで、歩行運動は随意運動と不随意運動が組み合わさった運動と言える。動物の脳疾患において大脳の障害では歩行運動に異常を認めないケースが多いが、脳幹障害が発生すると歩行障害を認める。
この事実は、歩行運動の基本的な制御機序が中脳を主体とする脳幹と脊髄に存在することを証明している。
- ② 小脳は骨格筋の協調運動に関与しているので、動物が伏臥して骨格筋が弛緩している場合は、小脳に障害が存在しても異常所見は認められない。しかし、動物が起立した時や運動時には振戦や運動失調（協調運動不能）を認める。

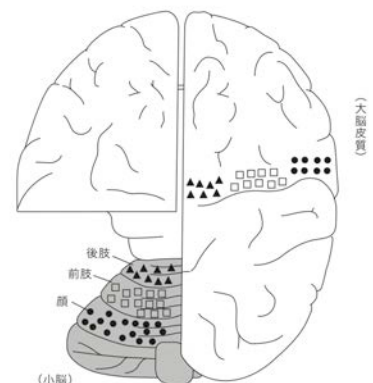


図 3-4. 大脳皮質と小脳の協同的連繋（運動機能等の調節）

第3章の演習問題

問題3-1 次の事項で中枢神経系の機能的特徴を示した組み合わせで正しいものはどれか。

- a 加重
- b 反射
- c 代償作用
- d 統合
- e 期外収縮

- 1) a,c 2) b,d 3) c,e 4) a,d 5) b,e

問題3-2 脳幹の機能に関する次の記述で正しいものはどれか。

- 1) 延髄に心臓中枢がある。
- 2) 中脳に摂食中枢がある。
- 3) 橋に体温調節中枢がある。
- 4) 脳幹網様体に摂食中枢がある。
- 5) 脳幹網様体は神経分泌により下垂体を支配するホルモンを産生・分泌している。

問題3-3 哺乳類における脳の辺縁系に関する次の記述で正しいものはどれか。

- 1) マウスやラットでは辺縁系の脳全体に占める割合は小さい。
- 2) イヌやネコに比べて、ウシの辺縁系ははるかに大きい。
- 3) 自律機能、本能行動などを司っている。
- 4) サルなどの高等な動物ほど辺縁系の大きさは大きい。
- 5) 動物の意識レベルをコントロールしている。

問題3-4 小脳の機能に関する次の記述で正しいものはどれか

- 1) 生命の維持に重要な中枢が存在している。
- 2) 自己保存と種属維持に関与している。
- 3) 自律神経系の高位中枢として機能している。
- 4) 皮質は左右で「対」をなし、体性感覚や随意運動を統合している。
- 5) 大脳皮質と協同して姿勢の保持や意図した運動の円滑な遂行に関与している。

(4) 体性神経系

一般目標：体性神経系の構成とその機能について学び、動物の感覚と運動を司る機構を理解する。

■体性神経系

末梢神経系は機能的には体性神経系と自律神経系に、分けられる。体性神経系には皮膚感覚・深部感覚を司る求心性感覚神経と筋や筋紡錘にいく遠心性運動神経とが含まれる。

■脊髄

脊髄（図 4-1）はその中心部が灰白質で H 型をしており、ここに細胞体が存在する。脊髄を通る脳からの経路はその起始部と機能により伝導路が分かれている。外側が白質で体性神経系や自律神経系の伝導路からなる。

皮膚感覚や深部感覚の感覚情報は脊髄の背根より入り、感覚系伝導路を上行する。脳からの上位運動ニューロンは脊髄を下行し腹角にある下位運動ニューロン（ α 運動ニューロン、 γ 運動ニューロンなど）の細胞体に直接あるいは介在神経を介してシナプスする。この下位運動ニューロンの軸索は脊髄の腹根より出る。つまり背根は感覚神経であり、腹根は運動神経である。これをベル・マジヤンデの法則という。

※ ヒトでは腹角、腹根を前角、前根といい背角、背根を後角、後根という。

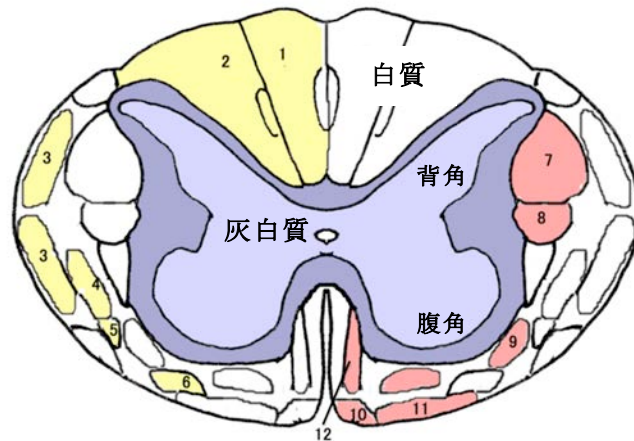


図 4-1 脊髄の模式図

左が主な上行路で右が主な下行路。

上行路 1. 薄束、2. 楔状束、(1 と 2 で後索)、3. 脊髄小脳路、4. 背外側脊髄視床路、5. 脊髄視蓋路、6. 腹側脊髄視床路。

下行路 7. 外側皮質脊髄路、8. 赤核脊髄路、9. 網様体脊髄路、10. 視蓋脊髄路、11. 前庭脊髄路、12. 腹側皮質脊髄路

アドバンスト

伝導路

脊髄伝導路のうち体性感覚系伝導路としては後索-内側毛帯路（薄束・楔状束）、外側脊髄視床路、腹側脊髄視床路、脊髄網様体路、腹側脊髄小脳路、背側脊髄小脳路、脊髄視蓋路、脊髄オリブ路がある。

運動系伝導路としては外側皮質脊髄路、腹側皮質脊髄路、赤核脊髄路、前庭脊髄路、網様体脊髄路、視蓋脊髄路、オリブ核脊髄路などがある。皮質脊髄路は大脳皮質より発し、脊髄にある下位運動ニューロンの細胞体に直接あるいは間接的につながる経路で、延髄錐体を通るので錐体路とも言われる。脊髄伝導路ではないが、頭部の運動を支配する上位運動ニューロンは皮質延髄路を通り脳幹の脳神経の運動系の核にある運動神経の細胞体に直接あるいは介在神経を介してつながる。皮質脊髄路、皮質延髄路以外の下行性運動伝導路を錐体外路とよぶ。それらの脳幹の起始核と大脳基底核、小脳を慣習的に錐体外路系とよぶ。

到達目標 1)

体性感覚の種類と局在を説明できる。

【キーワード】◎触覚(◎パチニ小体, ◎マイスネル小体, ◎ルフィニ小体, ◎メルケル細胞), ◎温覚, ◎冷覚, ◎痛覚(自由神経終末), ○洞毛, ◎深部感覚

体性感覚はおもに皮膚感覚の触覚、温覚、冷覚、痛覚と洞毛および筋紡錘や腱器官などで身体の位置や動きを感受する深部感覚に分けられる。

■皮膚感覚

・触覚・圧覚

受容器にはメルケル細胞、マイスネル小体、ルフィニ小体、パチニ小体、自由神経終末などがある。皮膚への機械的変形を検出する。それぞれ感受する感覚、皮膚内の存在場所、順応時間が異なり、これらの複合で触覚を感じている。これらの受容器の特性は表 4-1 に示す。

表 4-1 体性感覚の受容器とその特性

	受容野	順応	場所	受容する感覚
パチニ小体	大	早い	真皮下層や皮下組織の脂肪層	皮膚変異の加速度や振動
マイスネル小体	小	早い	真皮乳頭内(表皮直下)	わずかな皮膚変異
ルフィニ小体	大	遅い	真皮内	持続性の皮膚変異
メルケル細胞	小	遅い	表皮と真皮の境界部、洞毛の毛包部	皮膚変異の変化と持続

体毛の毛根には自由神経終末が巻きついており、毛包受容器といわれ、毛の傾きを検出し皮膚変異の速さを感知する。この触覚は毛の傾きの生じた時にだけおこり、順応が速いといえる。

これらの皮膚感覚器の分布密度は体の各部位で異なる。これらの受容器の感覚神経が皮膚変異を検知すると受容器電位あるいは起動電位が発生しそれが感覚神経に活動電位を発生させる。

・温度感覚

温覚と冷覚にわけられ、それぞれ別の自由神経終末が担っている。温線維はヒトでは皮膚温 43 度前後で激しく反応する。冷覚を担う冷線維は 25 度付近で活動するが高温の 45 度以上でも興奮するものもある。これらは数秒で順応する。それぞれ温度の上昇、下降という変化でも発火頻度が変化する。温度感覚は温線維と冷線維の組み合わせで感じている。温度感覚は時間識別能、空間識別能が低く、全体に暖かい、寒いという感覚が生じる。温度受容器の情報により視床下部での体温調節が行われる。

・痛覚

自由神経終末がつかさどる。痛覚は A δ 線維による速い局在のはっきりした鋭利な痛覚と、C 線維による局在のはっきりしない鈍痛を感じる痛覚に分けられる。前者は機械的刺激に反応するのに対し、後者は機械的、化学的、温度的なあらゆる侵害刺激を感受するのでポリモーダル (polymodal) 受容器と言われる。C 線維の終末は A δ 線維に比べて 3~4 倍多い。こ

れら痛覚は順応が遅い。機械的侵害刺激を受容する機構は明らかではないが、組織内での炎症により遊離するブラジキニン、プロスタグランジン、ヒスタミン、セロトニンなどの内因性発痛物質も主に C 線維終末に発現している化学受容体を活性化し、痛覚を生じさせたり神経の感受性を変化させたりする。痛点は他の感覚に比べて極端に分布密度が高い。

■洞毛（触毛）

口吻などにあるいわゆるヒゲのことで、機械刺激受容の感覚器官として発達している。体毛よりも神経が密に分布しており、食肉目、齧歯目で発達している。通常の毛包受容器のほかにメルケル細胞などの受容器を毛包部に持っている。マウスやラットでは一次体性感覚野にヒゲ1本1本に対応する領野が存在することが報告されておりバレル構造とよばれている。

■深部感覚

筋紡錘やゴルジの腱器官あるいは骨膜・関節膜などにある体性感覚受容器と類似の受容器で自分自身の位置、状態を検出しており、固有受容感覚と言われる。運動の情報を中枢に伝える役割を担う。これらについては事項で詳しく述べる。

アドバンスト

体性感覚伝導路

大きく二つの経路、脊髓視床路と後索-内側毛帯路にわかれる。温度感覚と痛覚、粗触覚と圧覚は脊髓に入っすぐにシナプスして神経を替えて交叉し、感覚を感じた身体の側とは対側の外側脊髓視床路を上行して視床に到達する。識別性の触覚は背根から脊髓背角に入りそのまま同側を後索路で上行する。このとき脊髓ですでに下肢から頸部への体部位再現がある。その後、延髄の薄束核あるいは楔状束核でシナプスし神経を替えてから交叉して内側毛帯を通り視床に到達する。脊髓網様体路を通る経路は主に侵害刺激で、視床の内側核群に投射したのち広い範囲の皮質に到達する。視床下部や辺縁系を介して痛みの情動的側面に関与する経路である。顔面の皮膚や粘膜からの脳神経を通る皮膚感覚は触・圧覚は主に三叉神経の主知覚核に、痛覚、温度感覚は主に三叉神経脊髄路核に分かれて通り視床に到達する。

視床では腹側基底核群に投射する。首から上の感覚は後内側腹側核 (VPM) に、首から下の感覚は後外側腹側核 (VPL) に入り、それぞれシナプスして大脳皮質一次体性感覚野に投射する。視床の核でも体部位再現は成立している。脊髓視床路からの入力は視床では腹側基底核群のほかに髄板内核群や後核群にも投射される。髄板内核群は主に痛覚、後核群は一部には痛覚や温度感覚もあるが、体毛の触刺激を再現している。一次体性感覚野 (図 4-2) では対側の体部位局在が成立しており、口の周り、手足の先など感覚の鋭い部位は広い領野を占めている。動物種によって各体部位の領野の割合は異なる。より感覚が鋭敏な部位に対応する大脳皮質の領野の面積は広くなる。ヒトやサルでは顔、手、手指、足が大きな領野を占めるが、ネコやウサギでは顔面部の領野が大きい。

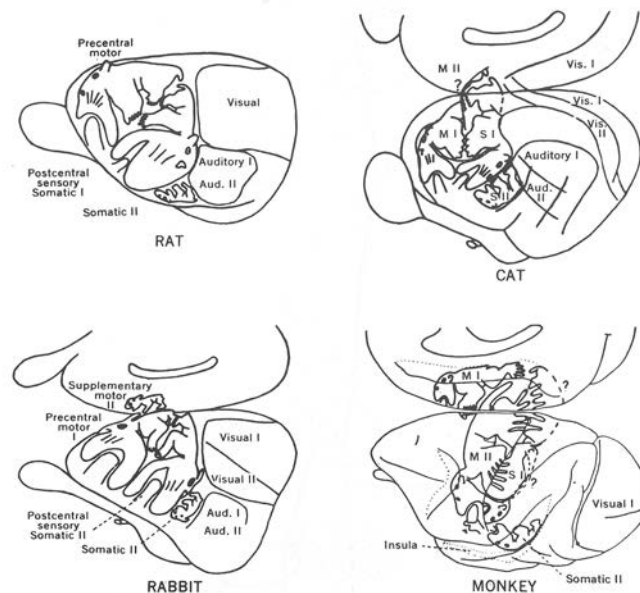


図 4-2 ラット、ネコ、ウサギ、サルの体性感覚野と運動野

SI 一次体性感覚野、SII 2次体性感覚野、MI 1次運動野

(C.N. Woolsey (1958), in *Biological and Biochemical Bases of Behavior* (ed. H.F. Harlow and C.N. Woolsey), Madison University of Wisconsin Press.)

到達目標 2)

筋紡錘と腱器官の機能を説明できる。

【キーワード】◎ α 運動ニューロン, ◎錘外筋線維, ◎筋紡錘, ◎ゴルジの腱器官, ◎錘内筋線維 (○核袋線維, ○核鎖線維), ◎ γ 運動ニューロン, ○反回性抑制

脊髄腹角に細胞体のある α 運動ニューロンが骨格筋線維 (錘外筋線維) を支配して収縮させる。一つの α 運動ニューロンは分岐して複数の筋線維を支配する。この α 運動ニューロンとそれに支配される筋線維群を運動単位と呼ぶ。運動単位に含まれる筋線維の数は粗大な運動を行う筋では多く、細かい運動を担う筋では少ない。

一つの筋を支配する運動ニューロン群 (運動ニューロンプール) は脊髄の 2~4 髄節にわたって存在する。

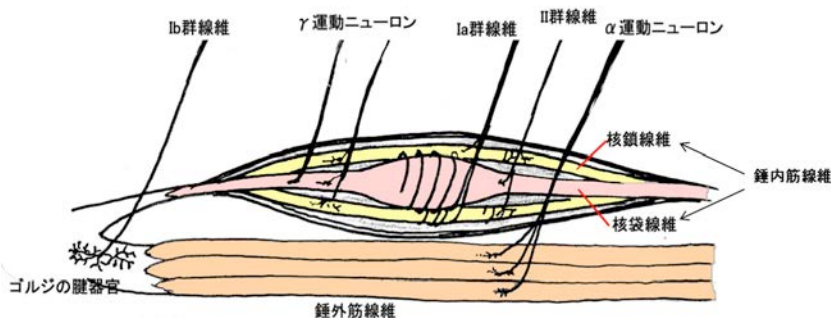


図 4-3 筋紡錘とゴルジの腱器官の模式図

とよばれる核袋線維と核鎖線維が数本配置している。この錘内筋線維に対して通常の骨格筋線維を錘外筋線維と呼ぶ。

錘内筋線維の核袋線維の中央部分には Ia 群線維末端が巻き付いており一次終末 (環らせん終末) を形成している。核袋線維、核鎖線維の両方の中央からやや外れた位置に II 群線維が終止し二次終末 (散形終末) を作っている。各錘内筋線維の中央部には収縮成分はあまり存在せず、両端部にアクチンフィラメント、ミオシンフィラメントが多く存在していて収縮可能になっている。この収縮可能部分に γ 運動ニューロン末端が終止している。

筋が受動的に伸ばされたときに同時に筋紡錘も引き伸ばされ、それにより錘内筋線維の中央部も引き伸ばされ、そこに巻きつく Ia 群線維および II 群線維が機械的伸張に反応して活動電位を発生させる。Ia 群線維は伸張の変化中に伸張の速度に応じて活動電位の頻度を上げ (動的反応)、伸張が持続しているときもやや頻度を下げながら発火し続ける (静的反応)。II 群線維は伸張の持続に対して反応して活動電位を発生させる (静的反応)。

■ γ 運動ニューロン

γ 運動ニューロンはその興奮で錘内筋線維の両端部を収縮させることで中央部を伸展させ、Ia 群線維を興奮させる。Ia 群線維は背根より脊髄に入ると分枝を腹角にある同名筋を収縮させる α 運動ニューロンに送り興奮させる。従って、 γ 運動ニューロンの興奮により Ia 群線維を介して α 運動ニューロンを興奮させ錘外筋線維を収縮させることも可能である。この経路を γ 環 (γ ループ) というが、この経路での実際の生理的な収縮は考えにくい。この経路で収縮を起こさせるというよりは γ 運動ニューロンにより筋紡錘の感度を調節してい

■ 筋紡錘

筋紡錘 (図 4-3) は骨格筋内に筋線維と並行して存在しており、筋によりその数は異なり四肢末端の筋により多く存在する。筋の伸展を受容する感覚器である。

筋紡錘は紡錘状に結合組織でおおわれている中に特殊筋線維である錘内筋線維

ると考えられている（図 4-4）。筋が収縮しているときに γ 運動ニューロンの興奮がないと錘内筋線維の感覚神経終末部が脱負荷状態となってしまう。骨格筋収縮時に錘内筋線維の長さを調節することでこうした脱負荷を防ぎ伸展受容器として働けるようにしていると考えられる。また随意運動時に α 運動ニューロンと γ 運動ニューロンが同時に興奮することで、筋長の設定値を与えるなどの役割で筋長を調節しているとも考えられる。実際に α 運動ニューロンが興奮する時には同時に γ 運動ニューロンの興奮も観察されている。これを $\alpha - \gamma$ 連関という。

■ ゴルジの腱器官

ゴルジの腱器官（図 4-3）は腱に存在し、腱の伸張を感受する器官である。Ib 群線維の分岐が腱の膠原線維に囲まれたものであり、腱に張力がかかると Ib 群線維が興奮し脊髄で抑制性介在神経を介して同名筋の収縮を担う α 運動ニューロンを抑制する。拮抗筋に対しては興奮性に結合する。Ib 抑制、あるいは自原抑制とも言われるが、腱器官の閾値が比較的低いので筋の収縮しすぎを抑制するのではなく、生理的な運動時に働き、筋収縮を調節する役割を担っていると考えられる。実際にはゴルジの腱器官は腱の張力に持続的に反応して関節の角度を検出していると言われている。腱の受動的伸展の場合より筋の収縮による腱の伸張のときに閾値が低い。

■ 骨膜・関節膜などには体性感覚受容器と類似の受容器

パチニ小体やルフィニ小体、自由神経終末などである。パチニ小体が関節の動きと方向を、ルフィニ小体が関節の角度を検出する受容器として働く。

■ 反回抑制

α 運動ニューロンは筋に興奮を伝達して収縮させると同時に反回性軸索側枝を出し、抑制性介在神経であるレンショウ細胞を介して自分自身を抑制している。レンショウ細胞の伝達物質はグリシンである。この抑制を反回抑制という。反回抑制は運動ニューロンの出力の利得を調節するとともに一種の側方抑制として出力を主動筋に限局させる働きがある。

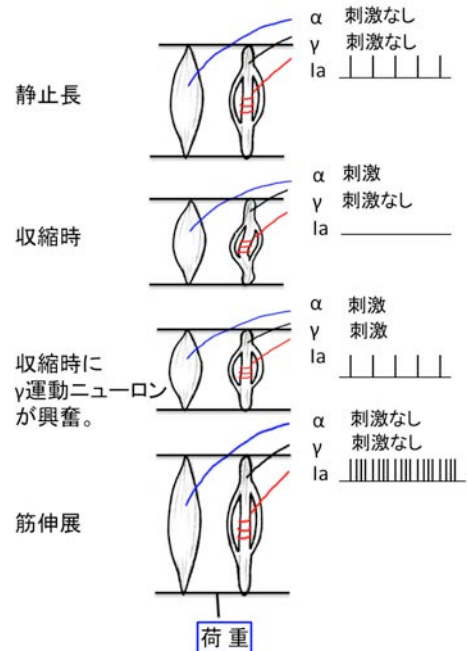


図 4-4 筋紡錘からの Ia 群線維の発射と α 運動ニューロン、 γ 運動ニューロンの活動との関係

到達目標 3)

脊髄反射と脳幹による姿勢反射を説明できる。

【キーワード】◎反射弓, ◎伸張反射, ◎屈曲反射 (逃避反射), ○交差伸展反射, ○単シナプス反射, ○多シナプス反射, ◎拮抗抑制, ○姿勢調節, ○姿勢反射 (○緊張性頸反射, ○緊張性迷路反射, ○立ち直り反射), ○除脳固縮, ○歩行運動

■反射

生体内外の環境の変化を受容器が刺激として受容し、一定の神経連絡を介して個体維持と種族保存に最適と考えられる紋切り型の反応を効果器に引き起こす、こうした反応を反射という。統合された神経活動の基本単位である。ヒトでは意思により多くの場合は修飾可能である。運動系の姿勢反射では紋切り型の運動を起こすだけではなく、反射が感覚情報などに修飾されて基本的な運動制御機構として働く。

■反射弓

反射に使われる一定の神経連絡を反射弓といい、受容器→求心性神経→中枢神経（脊髄あるいは脳）→遠心性神経→効果器（筋や腺細胞）からなる。ある反射に必要な中枢をその反射の反射中枢という。反射中枢でのシナプスが一つだけの反射を単シナプス反射という。生体内では伸張反射が唯一の単シナプス反射である。他の反射はすべて中枢内で複数のシナプスを経由する多シナプス反射である。

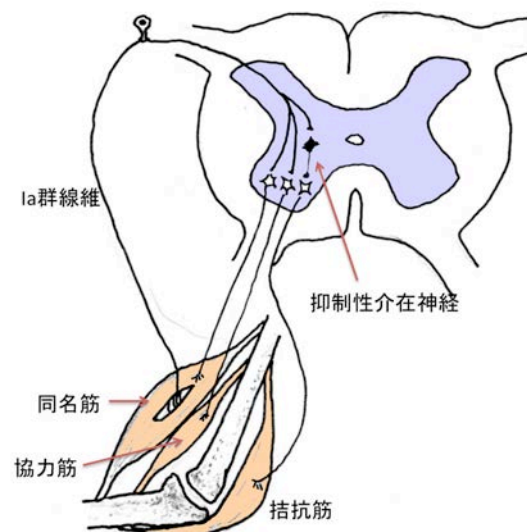


図 4-5 伸張反射の反射弓

■脊髄反射

・伸張反射 (図 4-5)

単シナプス反射。感覚器は筋紡錘で、筋の伸張を感受した筋紡錘内の Ia 群線維に活動電位が発生する。Ia 群線維は背根から反射中枢である脊髄に入り、脊髄腹角にある同名筋（反応した筋紡錘のあった筋）を支配する α 運動ニューロンの細胞体に直接シナプスして興奮を伝え、これにより同名筋が収縮するという反射である。同時に協力筋を支配する α 運動ニューロンの興奮性も高める。伸筋において強く発達しており、四肢体幹の姿勢変化を刺激として起こる反射であるので固有受容器反射 (proprioceptive reflex) であり、生体の姿勢保持に重要である。また臨床的には腱の叩打により伸筋に顕著に発生させることができる部位があるので、神経学的検査の一つとして重要である。

伸張反射が起こるとき、Ia 群線維からの興奮は脊髄内で抑制性介在神経に伝わり、拮抗筋を支配する α 運動ニューロンを抑制する。これを拮抗抑制という。

・屈曲反射 (逃避反射)

体に侵害刺激が加わると、刺激から逃れようとして起こる反射。侵害刺激の同側の屈筋の収縮が起こり、肢が曲がり侵害刺激から遠ざかる。同時に伸筋は弛緩する。受容器

は体性感覚の侵害受容器で求心性信号は II、III、IV 群以下の細い線維（屈曲反射求心線維（FRA））を通り反射中枢である脊髄内で介在神経を介して2個以上のシナプスを經由して屈筋の α 運動ニューロンを興奮させて、関節を屈曲させる。刺激が強いと刺激部位から遠い関節まで曲がり、侵害刺激からのがれる反応が起こる。つまり、一つの筋や関節に限局せず、一つの肢に属する筋に系統的に効果が現れる。

・交差伸展反射

屈曲反射をおこす侵害刺激が強いときに、屈曲反射を起こしている肢と対側の肢の伸筋が収縮し屈筋が弛緩して肢が伸展する反射。屈曲反射中に重心の移動を補正し姿勢を維持する。

アドバンスト

① 四肢間反射

屈曲反射を起こす侵害刺激が強い場合に、交差伸展反射が起こると同時に、屈曲反射が起こっているのが前肢なら同側後肢が伸展し対側後肢が屈曲する。屈曲反射が起こっているのが後肢ならば同側前肢が伸展し対側前肢が屈曲する反射。侵害刺激を受けた肢の屈曲による姿勢の傾きを補正し姿勢保持に働く。

② ひっかき反射

脊髄イヌで背中中の皮膚を刺激すると同側後肢で当該皮膚部位を引っかこうとする運動がおこる。

③ 脊髄節間反射

四肢間反射やひっかき反射のような刺激の入力のあった脊髄やそこから近い髄節を超えて遠くの髄節に効果器の部位が広がっている反射。髄節間をつなぐ介在神経が働く。

■脳幹の姿勢調節

脳幹の姿勢調節系は身体の姿勢を調節して安定した運動の基盤を作っている。とくに頭部を地面に対して垂直に静止させる働きをする。このとき前庭からの入力が入力の検知するのに重要である。頸部の固有受容感覚、視覚や皮膚感覚も姿勢の検出の役割を担う。姿勢調節の役割はこれらの様々な種類の感覚情報や反射要素の統合である。姿勢の代償的な調節には、前庭動眼反射・前庭頸反射・頸反射・視運動性反応などの反射によりすばやく調節するものと、随意運動に先立って行われる予測的な調節がある。

上丘は定位反射として外界の対象に目を向ける役割を担う。中脳歩行誘発野は姿勢と歩行の調節を行い、中脳中心灰白質は感情に伴う運動・姿勢・自律神経性の変化を引き起こす。

■脳幹反射

・緊張性頸反射

首を曲げると頭位を保つとともに曲げた側の前後肢の伸筋が興奮して肢が伸展する反射である。これにより身体のバランスを保つ。頭と首の位置関係の検出には頸

		迷路		
		頭部拳上	頭部正常 (頸反射のみ起こる)	頭部下降
頸	後屈			
	正常 (迷路反射のみ起こる)			
	前屈			

図 4-6 四肢に対する迷路反射と頸反射
頭部が正常のときは頸反射のみが、頭部が正常のときは迷路反射のみが現れる。他の姿勢では迷路反射と頸反射の相互作用として現れる。(Roberts TDM 1978 より改変引用)

部の筋紡錘からの信号が重要と考えられており、他に上部頸椎 C1-C3 の関節や靭帯の受容器の情報にも基づいて姿勢反射が起こる。頭の体幹に対する関係によってのみ定まる反射。頭の左右回転では顎の向いた方の前後肢が伸び、対側が屈曲する。頭を前屈すると前肢は曲がり、後肢は伸展する。頭を後屈すると前肢が伸展し後肢が曲がる。

・緊張性迷路反射

頭部を重力に対して正しい位置に保持するための反射。空間において頭部の動きを減弱して注視を保持する反射でもある。前庭器官が頭部の動きを検出し、姿勢の調節を行う。頭が回転したときそれとは逆方向に頭を回転させる動きを起こす。前庭器官からの信号が前庭神経核を介して頸筋の運動ニューロンに伝わる。四肢の伸筋の緊張も変化し頭と体幹を重力に対して正しい位置に保持しようとする。

頭部を前屈すると両側前肢が伸展し、後肢が屈曲する。後屈の場合は両側前肢が屈曲し後肢は伸展する。頭が傾くと傾けた側の前肢が伸展し、対側の肢は屈曲する。

※ 正常動物では前庭器官と頸部の深部受容器が同時に刺激されるのが通常で、緊張性迷路反射と緊張性頸反射は重なり合っており、あるときは助け合い、あるときは相殺しあった相互作用の結果が行動として観察される（図 4-6）。

・立ち直り反射

重力に対して頭や体幹を立てて正常位置を取る反射。この反射は中脳と間脳との間で脳を切断した中脳動物でも起こるが除脳動物は横倒しにされても積極的に立ち直ろうとはしない。立ち直り反射は、前庭からの情報による反射や、体表への側臥位のときに圧迫を受ける体幹側壁の皮膚と対側の皮膚の情報の不均衡をもとに頭や体幹に起こる反射や、頭が垂直で体幹が横倒しのときに左右の頸筋における不均衡な伸張刺激によりおこる反射が重なり合って作用して起こる。立ち直り反射には視覚刺激によるものもあるが視覚刺激による反射には大脳皮質が必要である。

① 除脳固縮

上丘と下丘の間（図 4-7 左の赤線）で脳を切断した動物を除脳動物といい、除脳固縮という特異な姿勢を取る（図 4-7 右）。頸部と四肢の伸展と尾の拳上筋、下顎筋などの抗重力筋に強い筋緊張の亢進をします。背部をそらし、尾を上げる後弓反張の姿勢をとる。自発運動はなく、伸張反射の著しい亢進が

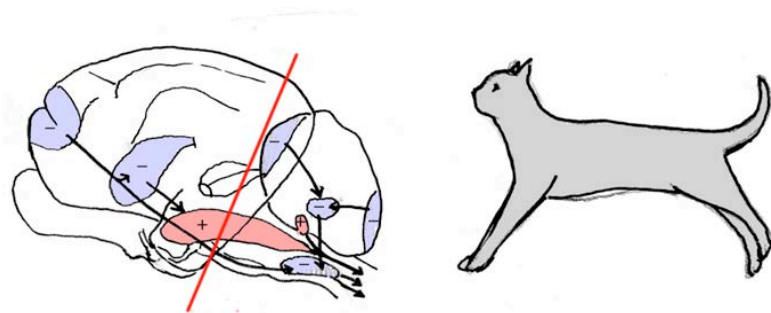


図 4-7 除脳固縮を起こす脳の切断部位（左）と除脳ネコ（右）。赤線が除脳固縮を起こす脳の切断レベル。脳の+と-の部位はそれぞれ γ 運動ニューロンに対する促進と抑制効果を示す部位。

起こっている。脳内には図 4-7 のように伸張反射を亢進する部位、抑制する部位がある。除脳固縮は動物が重力に抗して起立した姿勢を取るという基本的機能の現れであり、脳幹が営む基本的姿勢保持機能の一部を現す。脊髓背根を切断すると消失し、両側迷路を破壊すると頭部の直立位を保てなくなる。橋、延髄からの下行性出力と固有受容感覚からの入力、前庭系からの入力により成り立っていると考えられる。

② 歩行運動

歩行中枢は脊髄の頸髄と腰髄の2カ所に歩行パターン発生器がある。これらは、中脳歩行誘発野（外側網様体核群の楔状核）の持続的発射活動で働く。歩行を誘発する部位は他に橋中心被蓋野腹側部や視床下部歩行誘発野もある。歩行を抑制する部位には橋中心被蓋野背側部がある。大脳に近い部分が刺激されるほどより自然な歩行になる。

アドバンスト

① 前庭動眼反射

頭が一方行に回転する時、前庭器官からの入力により眼球は反対方向に回転する。両眼に同時に起きる。一次前庭神経→前庭神経核神経→(内側縦束)→外眼筋運動神経の経路がもっとも単純な経路。

② 前庭性眼振

前庭動眼反射で頭の加速度回転が持続すると両眼眼球は回転と反対方向への遅い運動と、同方向への急速眼球運動を繰り返す。これを回転性眼振（前庭性眼振）という。頭の回転が止まった後の眼振（後眼振）では速い運動と遅い運動が回転中のものと逆である。

③ 視覚運動性眼振

視野の中を物体が動くときに反射的にその物体を目で追う運動が生じる。物体が繰り返し通り過ぎていくときには対象の動きと同一方向にゆっくりした眼球運動と反対方向への急速な復帰運動を繰り返す。

第4章の演習問題

問題4-1 体性感覚について正しいものはどれか。

- 1) パチニ小体は順応が遅い。
- 2) メルケル細胞は真皮深部に存在する。
- 3) 痛覚には速痛を感受する β 線維と遅痛を感受するC線維の2種類ある。
- 4) 温度感覚の冷覚はマイスネル小体が温覚はルフィニ小体が感受する。
- 5) 毛には自由神経終末が巻き付いており毛の傾きを感受する。

問題4-2 筋紡錘について正しいものはどれか。

- 1) 錘内筋線維には核袋線維と核鎖線維がある。
- 2) 環らせん終末はII群線維の終末である。
- 3) 錘内筋線維の周辺部は収縮しない。
- 4) 錘内筋線維は α 運動ニューロンにより収縮させられる。
- 5) γ 運動ニューロンが働くと筋紡錘の感度が低下する。

問題4-3 伸張反射について誤っているものはどれか。

- 1) 伸張反射の感覚受容器はゴルジの腱器官である。
- 2) 筋の伸展に対してIa群線維の発射が起こる。
- 3) 伸張反射では受動伸展された筋を支配する α 運動ニューロンに興奮がおこる。
- 4) 拮抗筋支配の α 運動ニューロンは2シナプス性に抑制される。
- 5) 上位中枢より修飾を受ける。

問題4-4 屈曲反射について正しいものはどれか。

- 1) 伸張刺激に対する反射である。
- 2) 単シナプス反射である。
- 3) 侵害刺激を受けた部位近辺の屈筋のみが収縮する。
- 4) 侵害刺激を受けた部位では伸筋も収縮している。
- 5) 侵害刺激を受けた肢に対して対側の肢は伸展する。

問題4-5 姿勢保持について誤っているものはどれか。

- 1) 屈曲反射が起こると対側肢が伸展して重心の移動を補正して姿勢を維持する。
- 2) 立ち直り反射では体が横倒しになると前庭器官や固有受容器、皮膚感覚からの入力で動物は起き上がる。
- 3) 緊張性迷路反射では頭が前屈すると前肢が伸展し頭部の位置を保持しようとする。
- 4) 緊張性頸反射は前庭器官からの信号で起こる。
- 5) 除脳固縮で見られる伸張反射の亢進は重力に抗して起立した姿勢をとる働きの強調である。

(5) 自律神経系

一般目標：各臓器の機能を調節する自律神経系の役割とその重要性を理解する。

自律神経系は内分泌系や体性神経系と協調しながら、循環、呼吸、消化、代謝、分泌、体温維持、排泄、生殖といった基本機能を調節することで生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。本章では自律神経系の構成、シナプス部における情報伝達の分子基盤、交感神経系及び副交感神経系の相互作用について中心に概説する。

到達目標 1)

自律神経の構成、伝達路および神経節を説明できる。

【キーワード】 ◎自律神経系, ◎交感神経系, ◎副交感神経系, ○節前線維, ○節後線維, ○自律神経節, ◎闘争か逃走か(fight or flight), 植物性機能

■自律神経系の構成について

自律神経系は末梢神経系のうち植物性機能を担い、骨格筋を除く意識的・随意的な影響を受けない大部分の内臓や腺組織の機能調節に重要である。自律神経系は解剖学的基盤から交感神経系と副交感神経系に分類されるが、多くの基本的な特徴を共有している。この2つの系は共に効果器の機能を調節する遠心性伝導路と効果器からの情報を視床下部や延髄を含む中枢神経系に伝える求心性伝導路から構成される。

遠心性伝導路は、2つの神経線維、すなわち、節前線維と節後線維から構成される。節前線維は中枢神経系に神経細胞体を持ち、自律神経節でシナプスを形成する。節後線維は神経節に神経細胞体を持ち、効果器を調節する。節後線維は交感神経では通常長いのに対して、副交感神経では短い。副腎髄質への交感神経分布は例外的で、節後線維により直接支配を受ける。

交感神経の節前線維は脊髄の T1~L2 の間の側角を起点とし、前根から脊髄を出た後、脊椎の両側に並ぶ交感神経幹或いは腹腔や骨盤内の内臓神経叢に存在する末梢神経節に入る。副交感神経の節前線維は脳幹を起点とした脳神経、すなわち、第 III(動眼神経)、第 VII(顔面神経)、第 IX(舌咽神経)、第 X(迷走神経)および、第 2、第 3、第 4 仙髄を起点とした骨盤神経であり、対象となる臓器の近傍か臓器の中に存在する末梢神経節に直接入る(表 5-1)。

■交感神経系と副交感神経系の機能について

交感神経系の機能は、「闘争か逃走か(fight or flight)」に総称されるような、身体的活動や侵害刺激、恐怖といった広義のストレスの多い状況においてエネルギーを消費する活動、すなわち、心拍増加、血糖値上昇、細気管支拡張等を活発にする。これに対し、副交感神経系は休息と消化のための活動、すなわち、心拍低下、消化液分泌、消化管運動亢進などに関与すると言える(表 5-2)。

表 5-1 自律神経系の構成

- 交感神経系 (胸腰髄部線維系)
- 副交感神経系
 - ▶ 頭部副交感神経
 - ・ 動眼神経 (第 III 脳神経)
 - ・ 顔面神経 (第 VII 脳神経)
 - ・ 舌咽神経 (第 IX 脳神経)
 - ・ 迷走神経 (第 X 脳神経)
 - ▶ 仙髄部副交感神経 (骨盤神経)
- 内臓求心性線維

到達目標 2)

自律神経系の伝達物質とその受容体、ならびに各臓器における交感神経と副交感神経の相互作用を説明できる。

【キーワード】 ◎アセチルコリン, ◎アドレナリン, ◎ノルアドレナリン, ◎副腎髄質, ◎ α アドレナリン受容体, ◎ β アドレナリン受容体, ◎ムスカリン型アセチルコリン受容体, ◎ニコチン型アセチルコリン受容体, ○コリンエステラーゼ, ◎自律神経反射, ○排尿反射, ◎二重神経支配, ○拮抗神経支配, 持続性神経支配

■自律神経系の化学伝達物質とその受容体について

節前線維終末のシナプスにおける神経伝達物質は交感神経系と副交感神経系共にアセチルコリンである。アセチルコリンは節後線維細胞体上に存在するイオンチャネル型受容体であるニコチン型アセチルコリン受容体（骨格筋型 NM、神経型 NN）に結合し、リガンド依存性 Na^+ チャネルを開き、脱分極を起こしてインパルスを発生させる。

副交感神経節後線維のシナプス末端部においてはアセチルコリンが放出され、副交感神経支配下の効果器には G 蛋白共役型受容体であるムスカリン型アセチルコリン受容体 (M1-5) が存在する。アセチルコリンのような神経伝達物質は放出され細胞の興奮を引き起こしたら、速やかに除去される必要がある。コリン作動性のシナプス末端部では、アセチルコリンがコリンエステラーゼによりコリンと酢酸に分解され、再利用時の原料となる。

交感神経節後線維終末のシナプス末端部において放出される神経伝達物質はノルアドレナリンである。副腎髄質は交感神経節後線維と相同であり、アドレナリン及びノルアドレナリンが血中に放出される。交感神経支配下の効果器には α アドレナリン受容体 (α_{1-3}) と β アドレナリン受容体 (β_{1-3}) が存在する。 α_1 アドレナリン受容体は Gq 蛋白共役型であり、血管などの平滑筋に多く分布する。 α_2 アドレナリン受容体は Gi/o 蛋白共役型であり、主にシナプス前終末に存在して神経伝達物質の放出に抑制的に働く。 β アドレナリン受容体は Gs 蛋白共役型でありアデニル酸シクラーゼを活性化して cAMP を産生させる。放出されたノルアドレナリンの大部分は uptake-1 や uptake-2 を介した能動輸送により取り込まれ、再利用される。

■自律神経系支配の特徴について

ひとつの効果器が交感神経系と副交感神経系の両方により支配される場合が多くあり、これを二重神経支配と呼ぶ。二重支配を受ける器官として、心臓、肺、胃腸、膀胱、膵臓、涙腺、唾液腺が挙げられる。両神経系の作用は一般に拮抗的に働く場合が多く、これを拮抗神経支配と呼ぶ。例えば、心臓機能は交感神経により促進され、副交感神経により抑制される。これに対し、瞳孔散大筋、副腎髄質、脾臓、立毛筋、汗腺、及び大部分の血管は交感神経のみ、瞳孔括約筋は副交感神経のみの支配を受けている。交感神経系と副交感神経系の主な作用を表 5-2 にまとめた。

■自律機能の反射性調節について

自律機能は多くの場合、中枢神経系を介して反射的に調節されている。自律神経反射は、求心路と遠心路の種類から、内臓-内臓反射（例 排尿反射）、体性-内臓反射（例 体温調節反射）、内臓-体性反射（例 呼吸反射）、の 3 種類に大別される。自律機能の反射性調節は、これらが単独で起きる場合のみならず、2、3 種類が組み合わされて起こる場合が多い。

表 5-2 標的効果器の自律神経支配

効果器	交感神経支配	副交感神経支配
目の瞳孔	散大	縮小
腺		
唾液腺	分泌抑制	分泌亢進
胃腺	分泌抑制	分泌亢進
汗腺	発汗	効果なし
消化管		
括約筋	緊張亢進	緊張低下
壁	緊張低下	緊張亢進
胆嚢	弛緩	収縮
膀胱		
筋肉	弛緩	収縮
括約筋	収縮	弛緩
心臓	心拍数・収縮力の増加	心拍数・収縮力の減少
肺	細気管支の拡張	細気管支の収縮
血管		
筋肉	拡張	効果なし

第5章の演習問題

問題5-1 交感神経作用として誤っているものはどれか。

- 1) 瞳孔散大
- 2) グリコーゲン分解
- 3) 気管支筋拡張
- 4) 心拍数増加
- 5) 唾液腺分泌亢進

問題5-2 副交感神経作用として誤っているものはどれか。

- 1) 縮瞳
- 2) インスリン分泌の低下
- 3) グリコーゲン合成
- 4) 男性性器勃起
- 5) 心拍数の減少

問題5-3 アセチルコリンに関する記述で誤っているものはどれか。

- 1) 節前線維終末のシナプスにおける神経伝達物質は交感神経系と副交感神経系共にアセチルコリンである。
- 2) アセチルコリンは主として神経細胞体で作られる。
- 3) アセチルコリンはコリンアセチルトランスフェラーゼによりコリンとアセチル CoA から合成される。
- 4) アセチルコリンがコリンエステラーゼによりコリンと酢酸に分解される。
- 5) サリンなどの神経ガスはコリンエステラーゼを阻害し、痙攣、唾液過多、瞳孔の収縮などの症状を引き起こす。

問題5-4 受容体と細胞内情報伝達系に関する記述で誤っているものはどれか。

- 1) ニコチン型アセチルコリン受容体はイオンチャネル型受容体である。
- 2) ムスカリン型アセチルコリン受容体はイオンチャネル型受容体である。
- 3) α_1 アドレナリン受容体は G 蛋白質共役受容体である。
- 4) α_2 アドレナリン受容体は G 蛋白質共役受容体である。
- 5) β_1 アドレナリン受容体は G 蛋白質共役受容体である。

(6) 筋収縮

一般目標：骨格筋の収縮の分子機作を学び、他の筋収縮との差異を理解する。

動物は外界からの様々な刺激を感じて(感覚系)、様々に反応する(運動系)。動物の感覚系は多種類あるが、運動系はすべて筋肉活動によるもので、巧妙に制御されている。その基本となる骨格筋の収縮について、分子機作の詳細を学び、平滑筋及び心筋の収縮機構との違いも理解する。Ca²⁺が細胞の機能制御に重要な働きを果たすことは骨格筋で最初に示されたが、現在では筋細胞に限らず多種多様の細胞に共通した機能制御因子であることが明らかとなっている。

到達目標 1)

筋収縮の Ca²⁺制御を理解し、滑走説および興奮収縮連関を説明できる。

【キーワード】骨格筋、○筋原繊維、○太い線維(ミオシン線維)、○細い線維(アクチン線維)、サルコメア(筋節)、◎滑り説、Z-line、○トロポミオシン、○トロポニン、ミオシン ATPase、神経筋接合部、◎興奮収縮連関、アセチルコリン受容体、終板電位、横行小管(T管)、筋小胞体、Ca²⁺ポンプ、リアノジン感受性 Ca²⁺チャネル、単収縮、強縮

骨格筋収縮の最小単位である筋原線維は、太い線維(thick filament)と細い線維(thin filament)が、くし状に交互に入り組んだ構造となっており、Z-lineによってサルコメア(筋節:長さ約 2.0~3.5 μm)に区切られている。収縮の時に 2 つの線維のそれぞれの長さは変わらずにサルコメア長が短縮すること等から、細い線維と太い線維の滑り込みによって収縮が起こるとい

「滑り説(滑走説)」が提唱された。(図 6-1)

太い線維は、200 分子ほどのミオシン(myosin)がその 2 つの頭部を外向きにして尾部を絡ませて重合したものである。細い線維は、球状のアクチン(G-アクチン、actin)が数珠状に 200 分子ほど繋がったもので、トロポミオシン(tropomyosin)が絡まっている。さらにアクチン数個おきにトロポニン(troponin)があり、そのトロポニンに Ca²⁺が結合するとアクチンの活性部位がむき出しとなる。その時、近接する太い線維からつきだしているミオシンの頭部は、アクチンの活性部位と架橋を作り相互作用できるようになる。(図 6-2)

ミオシンの頭部は ATP 加水分解酵素(ATPase)活性をもっており、収縮時には ATP の化学エネルギーが頭部の首振り運動に変換される。

アドバンスト

分解された ADP と無機リン酸(Pi)は頭部のタンパク分子に留まったままの高エネルギー状態となり、アクチンと相互作用すると、頭部が首振り運動し、ADP と Pi が頭部から離れる。その後 ATP が再結合すると頭部はアクチンと離れ元の状態に戻り、次の首振り運動を起こす。ATP が枯渇した場合は、ミオシン頭部はアクチンと離れることができずに硬直状態となる(=死後硬直)。

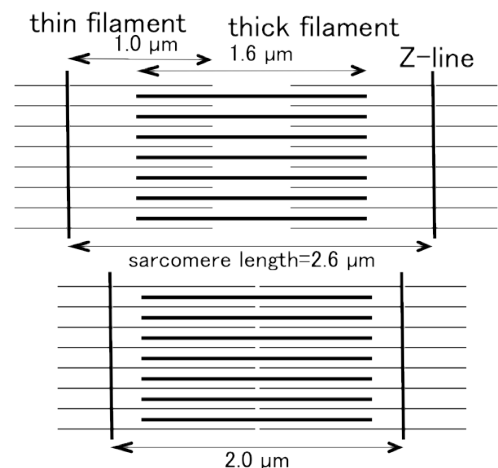


図 6-1 滑り説

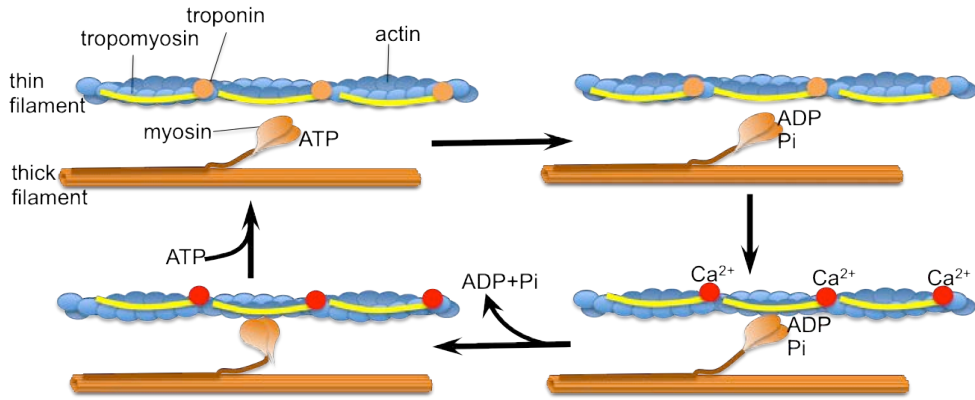


図 6-2 収縮サイクル

神経の興奮が筋収縮を引き起こす以下の一連の機構を「興奮収縮連関(EC-coupling)」とよぶ。神経細胞と筋細胞との間のシナプスである神経筋接合部では、運動神経終末側から放出されたアセチルコリンが筋細胞膜にあるアセチルコリン受容体に結合するとカチオンチャネル(アセチルコリン受容体と同じタンパク分子)が開いて終板電位が生じる。この脱分極が閾値を超えると、筋細胞膜全体に存在する膜電位依存性 Na^+ チャネルにより筋細胞全体に活動電位が伝わり、さらに細胞膜から細胞内に落ち込む横行小管(T管)に届く。T管は筋小胞体と接しており、T管膜に存在するジヒドロピリジン(DHP)受容体(=膜電位依存性 Ca^{2+} チャネル)および筋小胞体膜に存在するリアノジン感受性 Ca^{2+} チャネルの働きで、筋小胞体内から Ca^{2+} が細胞質内に放出される(Ca^{2+} 動員)。リアノジン感受性 Ca^{2+} チャネルは細胞質の Ca^{2+} 濃度が増すと開く性質(Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release)もあり、 Ca^{2+} 動員は増強される。この Ca^{2+} が前述のトロポニンに結合して筋細胞は収縮する。筋小胞体膜には強力な Ca^{2+} ポンプ(Ca^{2+} -ATPase)が存在しており常に Ca^{2+} を小胞体内にとりこんでいるため、収縮刺激が止むと速やかに細胞質の Ca^{2+} 濃度が下がり、筋細胞は弛緩する。(図 6-3)

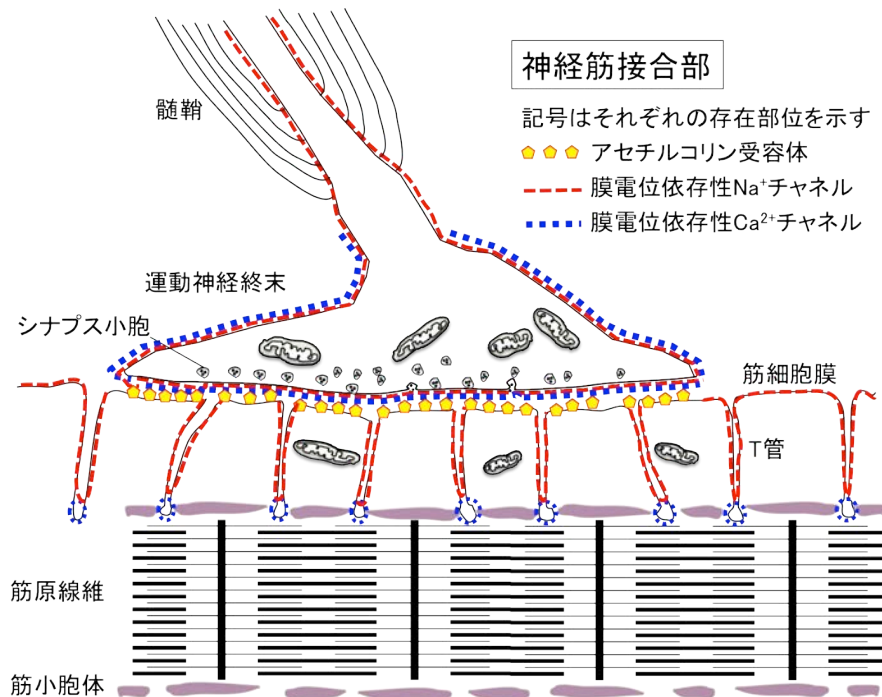


図 6-3 神経筋接合部

単収縮とは、1回の活動電位に対して収縮して弛緩する過程をいい、前の刺激の単収縮が終わらないうちに次の刺激があると次の単収縮は加重する。加重が連続して続くと強縮とよばれる強い収縮となる。

到達目標 2)

平滑筋、心筋、骨格筋の収縮機構の差異を説明できる。

【キーワード】平滑筋，心筋，機能的シンシチウム，介在板(境界板)，○カルモジュリン依存性ミオシン軽鎖キナーゼ

心臓を構成する心筋、消化管や血管、子宮を構成する平滑筋は、骨格筋と比較して下表のような特徴がある。

表 6-1 3つの筋の比較

	骨格筋	心筋	平滑筋
筋線維	横紋筋(筋節が整列)	横紋筋	平滑筋(筋節が見られず)
神経制御	随意的、運動神経終末との神経筋接合部で	不随意的、自律神経がペースメーカー細胞を制御	不随意的、自律神経節後線維と内在神経で制御
自動性	なし	刺激伝導系の細胞にある	消化管にはある
単収縮持続	0.1秒程度	約0.5秒	数秒
強縮	強縮が多い	単収縮のみ	ほとんど強縮
疲労	起こりやすい	起こりにくい	起こりにくい
Ca ²⁺ 制御	トロポニン	トロポニン	ミオシン軽鎖キナーゼ
Ca ²⁺ の由来	筋小胞体からのCa ²⁺ 動員	細胞外からのCa ²⁺ 流入と筋小胞体からのCa ²⁺ 動員	主に細胞外からのCa ²⁺ 流入(筋小胞体は未発達)

これら以外に、横隔膜や食道の一部など横紋のある内臓筋があり不随意筋である。

骨格筋が多くの細胞が融合した多核融合細胞(シンシチウム)であるのと対照的に、心筋は通常単核であるが、隣同士の細胞はギャップ結合の介在板(境界板)を介して電気的には繋がっている(機能的シンシチウム)。

アドバンスト

電気生理学的な心筋の特徴は、骨格筋に比して膜電位依存性Ca²⁺チャンネルが開いているプラトー相が長いことであり、そのために不応期も長く、1回の単収縮の持続時間が長い。心筋のうち心房・心室を構成している固有心筋には自動性はないが、洞房結節、房室結節、及びヒス束など刺激伝導系を構成する特殊心筋には自動性が見られる。自動性のある細胞では静止電位がゆっくり上昇するペースメーカー電位が観察できる。(詳しくは(19)心臓の機能を参照のこと)

骨格筋では、細胞外Ca²⁺濃度をゼロにしても収縮力は変わらないことから、収縮に使われるCa²⁺はほぼ全て筋小胞体からの動員であることが分かる。心筋では、細胞外Ca²⁺濃度をゼロにすると収縮が次第に弱くなっていく。プラトー相で長時間開いているCa²⁺チャンネルから流入するCa²⁺も大きな寄与をしていることが分かる。平滑筋では、筋小胞体が未発達で、収縮に使われるCa²⁺の多くは細胞外からの流入でもたらされていると考えられる。

平滑筋収縮のCa²⁺制御には、骨格筋や心筋とは異なり、トロポニンが関わっておらず、代わって、カルモジュリン依存性ミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)が機能している。Ca²⁺濃度が上昇するとCa²⁺と結合したカルモジュリンはMLCKを活性化し、ミオシンの軽鎖をリン酸化する。これによりミオシンとアクチンの相互作用が可能となり収縮が起こる。平滑筋は自律神経の節後神経線維および内在神経叢で支配されているが、平滑筋の種類によりその制御機構は様々であり、自動能のある消化管もある。

到達目標 3)

筋収縮のエネルギー源と疲労を説明できる。

【キーワード】 ATP, ○クレアチンリン酸, ローマン反応, 乳酸, 酸素負債, ○白筋・赤筋 (速筋・遅筋)

筋収縮は、筋原線維の太い線維を構成するミオシンが、ATPの加水分解により生ずるエネルギーを使って、アクチンで構成される細い線維を滑り運動により引き寄せることで起こる。骨格筋の細胞内ATP濃度は数mMであり、激しい運動時には数秒でATPを使い切るが、細胞内にはクレアチンリン酸(CrP)がATPの数倍あり、クレアチンキナーゼの働きによりADPをATPに直ちに返すことができるので、CrPがある間は運動を持続できる(ローマン反応)。

また、筋細胞内には2分子のADPをATPとAMPに変換する酵素(myokinase)も存在し、ATPレベルを上げるのに働いている。

クレアチンリン酸(CrP) + ADP \rightleftharpoons ATP + クレアチン(Cr) (ローマン反応)

CrPがなくなると、まず細胞内の解糖系酵素によって無酸素的に作られるATPが収縮に用いられ、この場合は細胞内に乳酸が生成されてpHも酸性に傾く。いわゆる筋肉疲労はこのような状態であるといわれている。

グリコーゲン(グルコース)→ピルビン酸→乳酸 (解糖系)

酸素の供給が持続的にまかなえる場合は、ミトコンドリア内での酸化的リン酸化(TCA回路)により産生されるATPを利用できる。ATP供給量が消費量を上回ると、乳酸はピルビン酸に戻され(TCA回路により利用される)、CrPも逆方向のローマン反応により元のレベルに戻る。この回復過程のために、激しい運動を止めた後もしばらくは呼吸が荒く続く(酸素負債の解消)。もっと長期的には、消費したグリコーゲンも元通りのレベルまで蓄えられる。(17) 到達目標 4) も参照のこと)

速筋(=白筋)は細胞の直径が太く、筋小胞体が発達しており、解糖系酵素活性も高いがミトコンドリアが少ない。従って収縮速度は速いが疲れやすい。対照的に遅筋(=赤筋)は毛細血管の密度が高く、細胞内にミトコンドリアを多く含みミオグロビン量も多い。収縮速度は速くはないが持続的な収縮が可能で疲れにくい。

アドバンスト

ミオグロビン：筋肉中であって、酸素分子を代謝に必要な時まで貯蔵する、1つのヘムを持つ分子量約1万8千のヘモグロビン単量体に似たタンパク質。

第6章の演習問題

問題6-1 滑り説の解説のうち正しいものを選べ。

- 1) 収縮時には細い線維 (thin filament) の長さが短くなる。
- 2) 収縮時には太い線維 (thick filament) の長さが短くなる。
- 3) 収縮時には筋節 (サルコメア) 間の距離が短くなる。
- 4) 収縮時には細い線維と太い線維が結合して離れない。

問題6-2 骨格筋を構成する次の1~4の蛋白質とア~エの機能をそれぞれ対応させよ。

- 1) ミオシン
 - 2) アクチン
 - 3) トロポニン
 - 4) トロポミオシン
- ア. 細い線維 (thin filament) にあって Ca^{2+} センサーの役割を果たしている。
- イ. 細い線維 (thin filament) を束ねる役割をしており、 Ca^{2+} の情報を細い線維全体に伝える。
- ウ. 細い線維 (thin filament) の主成分であり、太い線維との相互作用により滑り運動する。
- エ. ATP 分解活性を持ち化学的エネルギーを機械的エネルギーに変換する。

問題6-3 骨格筋が単収縮するとき神経筋接合部付近で起こる次の現象を正しい順に並び替えよ。

- 1) アセチルコリン受容体にアセチルコリンが結合しカチオンチャンネルが開く。
- 2) 活動電位が発生して細胞膜全体につたわり、横行小管にも達する。
- 3) アセチルコリンを含むシナプス小胞が細胞膜と融合しアセチルコリンが放出される。
- 4) 運動神経終末に活動電位が到着する。
- 5) 筋小胞体から細胞質内に Ca^{2+} が動員される。

問題6-4 心筋が骨格筋と異なる点および平滑筋が骨格筋と異なる点を適切に述べたものをそれぞれ2つずつ選べ。

- 1) 筋小胞体が未発達であり、細胞外からの Ca^{2+} 流入の量が収縮の程度に大きく依存する。
- 2) 膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルが多く、不応期が長い。
- 3) トロポニンの代わりにミオシン軽鎖キナーゼが Ca^{2+} センサーの役割を果たす。
- 4) 通常単核の細胞であり、隣の細胞とは電氣的に繋がる機能的シンシチウムとなっている。
- 5) 筋小胞体が十分発達し、細胞外の Ca^{2+} が無くても収縮力に影響がない。

問題6-5 激しい筋肉運動の後の回復過程において、骨格筋細胞内で起こっている反応として適切ではないものを2つ選べ。

- 1) グルコースをピルビン酸に酸化して ATP を合成する。
- 2) ADP とクレアチンリン酸から ATP を合成する。
- 3) クエン酸回路でピルビン酸を酸化する。
- 4) ピルビン酸を乳酸に還元する。
- 5) グリコーゲンを合成する。

(7) 感覚

一般目標：各種の感覚受容機構について学び、それらの基本的性質を理解する。

到達目標 1)

感覚の種類と感覚強度の関係を説明できる。

【キーワード】感覚印象，認知，知覚，感覚の種・質・量，適刺激，特殊感覚エネルギーの原理，振幅符号化，頻度符号化，受容器電位，感覚変換，投射の法則，絶対閾，差閾，順応，側方抑制，受容野，視床，スティーブンスの法則

生物は、それぞれの生態的地位に適応した独特の知覚的世界を持っている。感覚および知覚は、外界の情報をそのまま単純に処理するものではない。狭義の感覚は外界から情報を受取る働きで、感覚印象（例えば色や形）が複合されて生じる。一方、認知とは過去に体験した情報による感覚の解釈である。狭義の感覚と認知により知覚が成立する。

■ 感覚の分類

感覚の種とは視覚や聴覚などをさし、経由する神経系により三つに大別される（表 7-1）。

表 7-1 感覚の分類

特殊感覚 special sensation（脳神経を經由）	
嗅覚 olfaction (I)	鼻粘膜の匂い感覚
視覚 vision (II)	可視光線による光感覚
味覚 taste (VII, IX, X)	舌、口腔粘膜の味覚
聴覚 audition (VIII)	鼓膜の振動による起こる音
前庭感覚 vestibular sensation (VIII)	重力、加速度による運動・姿勢感覚
体性感覚 somatic sensation（体性神経を經由）	
表在感覚 surface sensation	皮膚と粘膜：痛、温、冷、圧、触感覚
深部感覚 deep sensation	筋と腱、関節の伸展、圧感覚
内臓感覚 visceral sensation（自律神経を經由）	
臓器感覚 organic sensation	空腹感、渇きなどの内臓の感覚
内臓痛覚 visceral pain	内臓や腹・胸膜から発する痛み

感覚種の受容器は1種類の刺激（適刺激）によって興奮するように分化しており、感覚種特異性がある（表 7-2）。感覚の質とは、例えば視覚では色や明るさ、聴覚では音の高低などで、味覚では基本味、嗅覚では原臭ともいう。

表 7-2 感覚受容器の適刺激による分類

受容器 (適刺激)	外受容器 extereceptor		内受容器 interoceptor	
	接触受容器 tangoceptor	遠隔受容器 teleceptor	固有受容器 proprioceptor	内臓受容器 visceroreceptor
機械受容器 mechanoreceptor (張力、圧力、振動)	皮膚感覚 (触覚、圧覚)	聴覚	前庭感覚 深部感覚 (運動覚、位置覚)	臓器感覚 [頸動脈洞圧受容器、大動脈圧受容器]
化学受容器 chemoreceptor (化学物質)	味覚	嗅覚		[頸動脈小体、大動脈小体]
温度受容器 thermoreceptor (温度)	皮膚感覚 (温覚、冷覚)			[視床下部、中脳、脊髄]
光受容器 photoreceptor (可視光線)	視覚			
侵害受容器 nociceptor (組織を障害する刺激)	皮膚感覚 (痛覚)		深部痛覚	内臓痛覚
電気受容器 electroreceptor (電場の変化)		(ある種の淡水魚)		

■特殊感覚エネルギーの原理

感覚伝導路がなんらかの方法で刺激された時に生じる感覚は、その刺激の部位や方法に関係なく、その受容器に特異的なものである。なお、感覚は接触受容器では受容器の存在する場所（皮膚など）に、遠隔受容器では刺激の発生源（光源など）に生じる（投射の法則）。

■感覚の閾値

絶対閾（検出閾）とは無から有の感覚を引き起こす刺激強度で、差閾（弁別閾）とは感覚の強さに変化を引き起こすのに必要な最小の刺激強度差である。

■主観的感覚生理学での法則

ウェーバーの法則（ウェーバー比 = $\Delta S/S = \text{一定}$ 。S：刺激の強さ、 ΔS ：刺激の強さの変化量）は制限が多い。一方、スチーブンスの法則（感覚の強さ(E)と刺激強度(S)の間には、ベキ数 n のベキ関数 ($E = KSn$ 、kは定数) が成立する) はほとんどの感覚種にあてはまる。

■感覚変換

感覚刺激は、最初にその強弱が受容器電位の振幅の大小（アナログ情報）に変換される（振幅符合化）。次いで、受容器電位の振幅が活動電位の数（デジタル情報）に変換され（頻度符号化）、中枢へと伝導する。頻度符号化は、第1次感覚細胞（機械受容器や嗅細胞など）あるいは第2次感覚細胞（視細胞など）で行われる。

■順応と側方抑制

感覚変換では感覚刺激は時間的・空間的に圧縮して処理されることが多い。末梢性順応は同じ強度で刺激が持続していても感覚神経の活動電位の頻度が減少する現象で（時間的微分作用）、皮膚の機械受容器でよく知られている（図 7-1）。これは機能と密接に関係しており、順応速度が遅い受容器は刺激の強度検出器として、やや急速なものは速度検出器、非常に急速なものは加速度検出器として機能している。痛覚は順応しない。また、中枢ニューロンにも順応過程がある。

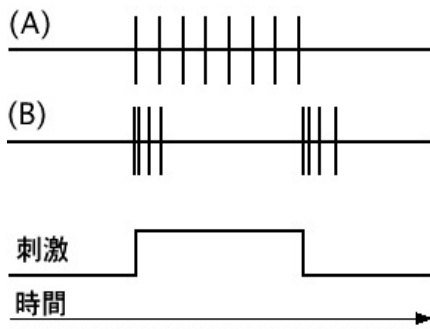


図 7-1 順応の模式図
 順応速度が遅い場合は刺激の持続時間にわたり活動電位を発生するが (A)、順応速度が遅い場合は刺激が変化した時のみ活動電位を発生し (B)、同じ刺激でも変換して伝導する情報が異なる。順応は変化を検出するという意味で、時間的の微分作用とみなせる。

一方、側方抑制は空間情報（視覚、聴覚、体性感覚）で重要な情報処理機構である（空間的の微分作用）。これは、抑制性介在ニューロンによる周辺抑制により刺激の「変化」を検出して強調する機能で（図 7-2）、視覚で明るさのコントラストを強調したり、皮膚感覚で 2 点識別能を向上させる。

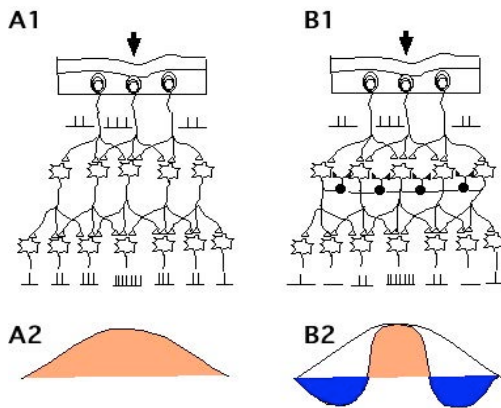


図 7-2 側方抑制の模式図
 皮膚を刺激した場合、側方抑制がないと仮定すると、活動電位の頻度は刺激点を中心としたなだらかな分布を示し (A1)、興奮の空間的分布は拡散する (A2)。しかし、抑制性介在ニューロン (黒) が隣の興奮性ニューロンを抑制すれば刺激部位の周辺の活動電位は抑制されるように、刺激の中心部は興奮し、刺激の周辺は抑制される (青色)。これは空間的の微分作用とみなせる。

■ 感覚単位と感覚情報の伝送路

感覚単位とは一本の感覚線維とそれが支配する感覚受容器のことである。また、受容野とは感覚単位が刺激を受容しうる空間的広がりであり、発散や収束で受容野は変化する。中枢神経系への経路は、感覚神経（末梢）→視床→大脳皮質（一次感覚野）→連合野（異種感覚の統合）であるが、嗅覚だけは視床を経由しない。

アドバンスト

- ① 投射の法則に関連して、ヒトの肘の叩打（尺骨神経刺激）で第 3 指や第 4 指が痛い（痺れる）という投射痛や、切断されて（無いにもかかわらず）足が痛いという幻肢痛が知られている。
- ② スチーブンスの法則でのベキ数 n は、ヒトでは $n = 1$ が物の長さ、 $n > 1$ は電流による痛み ($n = 3.5$) や重量 ($n = 1.45$)、 $n < 1$ は音の大きさ ($n = 0.6$)、光覚 ($n = 0.33$) が報告されている。例えば、光の強さを 2 倍にしても明るさが 2 倍になったとは感じられず、重量が 2 倍になると重さの感覚は 2 倍以上に感じるヒトが一般的である。
- ③ 皮膚受容器のうち、強度検出器はメルケル細胞、速度検出器はマイスナー細胞や毛細胞受容器、加速度検出器はパチーニ小体が代表的である。

到達目標 2)

聴覚と前庭感覚のしくみについて学び、伝音機構と内耳の機能を説明できる。

【キーワード】 外耳，鼓膜，中耳，耳小骨（連鎖），音響インピーダンス，中耳筋反射，内耳，コルチ器官，有毛細胞，中心階，内リンパ液，機械電気変換チャンネル，卵円窓，正円窓，基底膜，進行波，蝸牛管，マイクロフォン電位，特徴周波数，後丘，内側膝状体，大脳皮質聴覚野，音の大きさ・高さ・音色，聴力図，超音波，音源定位，両耳間時間差，両耳間強度差，平衡感覚，半規管，膨大部，耳石器（卵形囊と球形囊），平衡斑，前庭動眼反射、前庭性眼振

■基本構造と有毛細胞

聴覚には外耳、中耳および内耳の蝸牛が、前庭感覚には内耳の半規管および耳石器（卵形囊と球形囊）が関与する。いずれも有毛細胞が受容器で、蝸牛では中心階に沿って並び、前庭器官では局在している（半規管では膨大部、耳石器では平衡斑）。有毛細胞の先端には動毛（蝸牛では欠く）と不動毛がある。有毛細胞の機械電気変換チャンネルは反応が早く、不動毛の動毛側への偏倚で脱分極を、その逆の偏倚で過分極を示す。

■外耳

耳介と外耳道からなり鼓膜で中耳と接する。動物の耳介は可動範囲が広く、集音だけでなく音源定位にも重要である。ヒトの外耳道では2 kHz - 5 kHzの周波数成分が増幅される。

■中耳

音波による鼓膜の振動は、耳小骨（ツチ骨-キヌタ骨-アブミ骨）連鎖を経て内耳の卵円窓に伝えられる。耳小骨連鎖の機能は音響インピーダンスの整合で、鼓膜の振動を内耳のリンパ液の振動に効率良く伝達する。鼓膜張筋はツチ骨を、アブミ骨筋はアブミ骨を制御し、発声を含む強音に対して反射的に収縮して鼓膜や内耳への音響外傷を防ぐ（中耳筋反射）。

■内耳

蝸牛管は前庭階、中心階、鼓室階に仕切られた管状構造をしている。前庭階の始端の卵円窓にはアブミ骨が付着し、鼓室階の終端の正円窓（第2鼓膜）は中耳腔に面している。前庭階と鼓室階は外リンパ液（高 Na^+ 、低 K^+ ）で、中心階は内リンパ液（低 Na^+ 、高 K^+ ）で満たされている。音を受容するコルチ器官は中心階の基底膜上にあり、内有毛細胞と外有毛細胞からなる。一方、半規管は外側、前、後半規管からなり、左右の半規管は鏡像的に位置している。左右の外側半規管および片側の前半規管とその反対側の後半規管はそれぞれ対をなしてほぼ同一平面上に位置しており、頭部の角加速度（回転運動）により片側が興奮すると反対側は抑制される。耳石器の卵形囊は水平方向の、球形囊は垂直方向の直進加速度を受容する。耳石器の有毛細胞は炭酸カルシウムを成分とする耳石膜で覆われ、重力加速度を受容して空間における頭部の位置情報を得ている。

■音の受容と中枢経路

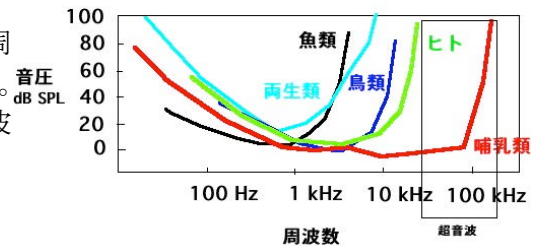
音波の受容は、鼓膜の振動→耳小骨連鎖→卵円窓→外リンパ液の振動→基底膜の振動→マイクロフォン電位→活動電位（聴神経）→蝸牛神経核⇒上オリーブ複合体⇒後丘⇒内側膝状体（視床）⇒大脳皮質聴覚野（側頭葉）の過程による [⇒は両側性投射]。基底膜の振動は蝸

牛管を伝播する（進行波）。特徴周波数とはその系が最も応答しやすい周波数で、基底膜の特徴周波数は卵円窓から離れるほど低くなる（周波数局在性）。内有毛細胞は音波により聴神経に活動電位を発生させる。一方、外有毛細胞は音に反応して細胞長が変化し、基底膜の周波数局在性を調節している。脳幹では音波のスペクトル特徴と空間情報の統合が、大脳皮質聴覚野では音波の特徴の認知が行われる。

■音の知覚と聴力図

音の知覚（大きさ、高さ、音色）は、音波の振幅、周波数、音の波形に関連している。聴力図は可聴周波数を示している（横軸に周波数、縦軸に絶対閾値）。ヒトの可聴周波数（約 20Hz～20kHz）より高い周波数の音を超音波とよぶ（図 7-3）。

図 7-3 聴力図



■音源定位

聴覚の重要な機能の一つで、水平方向の音源定位は両耳に到達する音の差（低周波数音は両耳間時間差、高周波数音は両耳間強度差）が重要な手がかりとなる。垂直方向では、音が耳介で反射することで変化した音響スペクトルなどが手がかりとなる。

■前庭感覚

前庭器官による頭の位置と動きの情報は視覚や体性感覚情報と統合され、空間における定位（身体位置の認識）や自己運動の感覚を生じる。この感覚は身体の平衡の維持に重要で、姿勢調節は前庭脊髄反射（頭部の動きに対して体幹や四肢の筋を反射的に調節）や前庭頸反射（頭部の安定性を調節）による。眼球運動には前庭動眼反射が関与し、前庭性眼振をもたらす。

アドバンスト

- ① 音波の振幅は基準音の強さに対する比の対数表示であるdB（デシベル）で示され、140dBは0dB（基準音）に比べて 10^7 （=1000 万倍）の強さである。ヒトの絶対閾値が最も低い周波数帯域（2 kHz～3 kHz）は、ヒトの声の周波数成分に合致している。哺乳動物のなかで超音波を聞き取れないのはヒトやサル、ゾウなどに限られている。音響エネルギーが小さい高周波数音は水中でを伝播しにくく、魚類の可聴周波数は低音域に限られ、陸棲になるにつれて高周波数域に可聴域が拡張してくる。
- ② 仔マウスは母マウスから隔離されると超音波によるアイソレーションコールを発する。
- ③ メンフクロウの音源定位では、両耳間時間差を最高で 5μsec程度の精度で識別できる。イルカやコウモリでよく知られているこだま定位（echo-location）では、超音波を放射し、標的対象から反射されてくるこだま音を分析し、標的の大きさや方向、距離、相対速度などを認知している。

到達目標 3)

視覚のしくみについて学び、眼の光学系と色覚を説明できる。

【キーワード】角膜、眼房水、虹彩、水晶体、硝子体、網膜、遠近順応、正視、遠視、近視、老視、近点、対光反射、錐体、桿体、神経節細胞、過分極、ロドプシン、cGMP 作動性カチオンチャンネル、色覚、タペタム、視野、視交叉、視力、フリッカー臨界融合頻度、膝状体系、膝状体外系、一次視覚野（後頭葉）、明順応、暗順応、サッケード運動、円滑追跡眼球運動、視運動性眼振

視覚は能動的な過程である。視覚は光学系（光を集めて焦点を結び、像を形成）と神経系（光学像を神経信号に変換して情報処理する）からなる。また、光情報は視覚だけでなく、瞳孔の制御や眼球運動、姿勢の制御および生物時計（ホルモン調節）にも重要である。

■眼球と瞳孔

眼球は表面から、角膜、前眼房（眼房水）、虹彩、水晶体、硝子体、網膜からなる。焦点形成（光の屈折）の大部分は角膜で行われる。眼房水による約 20mmHg の圧力（眼圧）は眼の形状を維持している。水晶体の屈折力は毛様体筋と水晶体自身の弾性により調節される（遠近順応）。平行光線が網膜上に結像するのが正視で、遠視は網膜より後ろで、近視は網膜の手前で結像する。老視では遠近順応力が低下し、近点（焦点が合う最も近い距離）が長くなる。瞳孔は虹彩の瞳孔散大筋（交感神経支配）の収縮で大きくなり（散瞳）、瞳孔括約筋（副交感神経支配）の収縮で小さくなる（縮瞳）。対光反射には光照射した目が縮瞳する直接対光反射と、光照射していない反対側の目も縮瞳する共感性対光反射がある。

■網膜

光受容体である視細胞（錐体と桿体）は最外層にある。夜行性の動物（げっ歯類など）は桿体網膜、昼行性の動物（鳥類）は錐体網膜、ヒトやイヌなどは混合網膜をもつ。視物質は視細胞の外節に含まれている（桿体ではロドプシン）。脊椎動物の視細胞の受容器電位は過分極（脱分極が減少）である。暗時には外節の cGMP 作動性カチオンチャンネルが開いており、外節に光が吸収されるとチャンネルの一部が閉じて過分極性受容器電位が起こる。網膜では水平細胞などにより側方抑制が行われている。動物の網膜の最外層にはタペタムがあり光覚閾値を低下させている。

■視覚伝導系

網膜の神経節細胞の軸索は視神経を形成し、視床の外側膝状体を経て後頭葉の一次視覚野に投射する（膝状体系）。眼球運動や瞳孔反射に関する情報は、外側膝状体の手前で分岐して、中脳の前丘や視蓋前域に投射する（膝状体外系）。膝状体系では網膜の鼻側の神経節細胞は反対側に投射し、その割合は動物種で異なる。一次視覚野では、色、形状、運動・立体視情報が並列に処理され、両眼からの入力統合される。一次視覚野からの出力は、視覚情報（空間視や運動視、形態認知、色覚など）に応じて関係する高次視覚野に投射される。

■視覚の機能

暗闇に比べて雪原での太陽光の光強両眼視野度は 10^{10} 倍以上であるが、瞳孔反射と

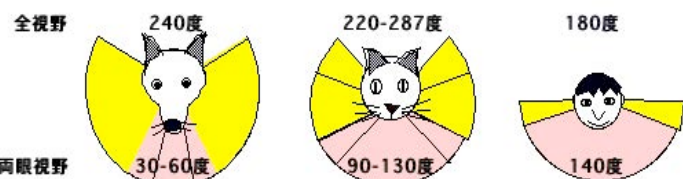


図 7-4 イヌ、ネコ、ヒトの全視野と両眼視野

明順応（暗所視→明所視）で対応している。明所視は錐体が暗所視は杆体が主に担う。視力は二点を識別できる能力（空間分解能）である。視覚の時間分解能はフリッカー臨界融合頻度（認知できる光の点滅の最大周波数）で示される。視野とは視軸を固定した状態で見える範囲で、全視野と両眼視野は動物種で異なる（図7-4）。色覚の3原色は赤、緑、青で、適当な比率で混ぜると白を含む任意の色を作ることができる。黒は光がないという積極的な感覚とされている。

■眼球運動

各眼球はそれぞれ三対の外眼筋で制御される。両眼が同じ方向に動く共同運動と、逆方向に動く輻輳運動（注視している物体が近づく時）や開散運動（離れていく時）がある。また、固視点から新しい固視点に移すときの準反射性運動がサッケード運動で、移動している対象を中心窩で捉えるのは随意的な円滑追跡眼球運動による。電車の窓から景色を見ている時などには、生理的な反射である視運動性眼振が観察される。

アドバンスト

- ① 屈折力の単位ジオプトリー(D)は焦点距離(m)の逆数で、水晶体の屈折力の調節力はヒトで約14D、イヌやネコでは2~4Dである。屈折力から近点を計算すると、ヒトで約7cm、イヌやネコで25~50cmとなる。
- ② 膝状体系で視交叉を介して反対側に投射する線維の割合は、ヒト55%、ネコ65%、イヌ75%、ウシ、ウマ、ブタ80~90%、ネズミ90%、ハト100%とされている。
- ③ イヌやネコの小数視力は約0.3と報告されている。ヒトや霊長類では中心窩（網膜が窪んで薄くなり錐体のみが高密度に存在して視力が高い部分）があるが、イヌやネコにはない。イヌのフリッカー臨界融合頻度はヒトよりも高い（明所での杆体はヒトで20Hz、イヌで70Hzとされている）。
- ④ ヒトや旧世界ザルは3種類の錐体をもつ3色型色覚動物であるが、イヌやネコ、ブタは2色型動物、ラットは1色型動物（明暗のみ）である。
- ⑤ 視覚の神経回路の完成には生後の視覚入力が必要で、遺伝情報だけでは精密な神経回路網を構築できない。視覚機能の発達に視覚入力が必要な時期を感受性期とよび、ネコでは2ヵ月齢までとされている。
- ⑥ 文字を読む時の眼球運動はサッケード運動である。また、円滑追跡眼球運動はイヌやネコでも認められるものの、その機能は低く、ウサギでは認められない（前庭動眼反射も参照）。

到達目標 4)

味覚の要素と受容機構を説明できる。

【キーワード】 ○ 5 基本味, 味蕾, ◎ 味細胞, ◎ 味覚受容体

味覚は食物から唾液に溶け出した水溶性の化学成分を検出する感覚であり、動物が食物を口にした時に栄養となる良いものか毒となる悪いものかを判断するために備わったものといえる。乳幼児や動物が一般的に酸味・苦味を嫌うことは、自然界の腐敗物・毒物を食べることを避けるための生得的な反応である。動物の味覚は、表 7-3 の 5 基本味を区別することができる。

5 基本味	代表的な物質
甘味 (sweet)	ショ糖
塩味 (salty)	食塩
酸味 (sour)	酢酸、クエン酸
苦味 (bitter)	キニーネ
うま味 (umami)	グルタミン酸、イノシン酸

表 7-3 基本味とそれぞれの味を呈する代表的な物質

アドバンスト

「旨味」の漢字表記は料理のおいしさを示す場合が多い。辛味、渋味、炭酸味などの味は、温覚、痛覚、触覚等と共通した機構で感じていることから、基本味には含めない。

これらの 5 種類の基本味を感じる味覚受容体がそれぞれ知られており、G 蛋白質共役型 (甘味、うま味、苦味) とイオンチャネル共役型 (酸味、塩味) がある (図 7-5)。舌や口腔内には、味覚受容体をもつ味細胞があり、舌には味細胞が集合している味蕾がある。舌乳頭には味蕾が多く存在している。

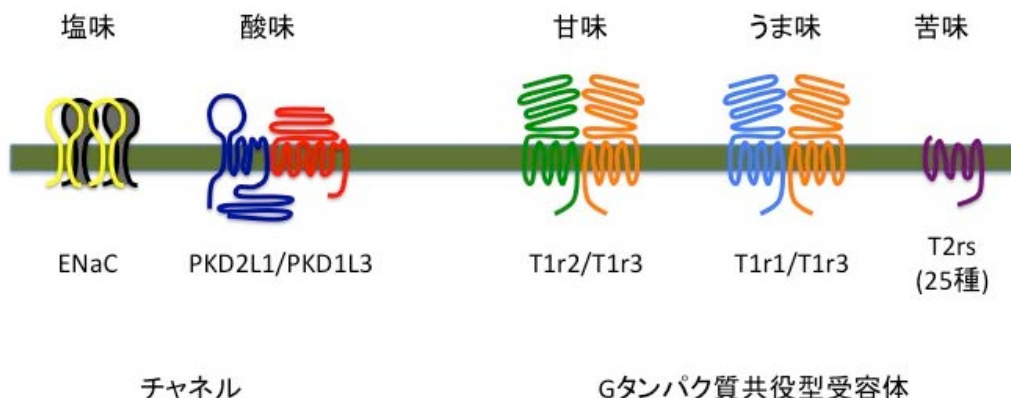


図 7-5 味覚受容体

味覚受容体に味刺激物質が結合すると、味細胞は脱分極して膜電位依存性 Ca^{2+} チャネルが開き、底部にある求心性神経線維とのシナプスで伝達物質を放出する。求心性神経線維に発生した活動電位は顔面(鼓索)神経・舌咽神経を経て延髄(孤束核)へ伝えられ、さらに線維連絡は視床(後内側腹側核)を経て大脳皮質味覚野(大脳皮質第 43、11、3 野)に達する。

到達目標 5)

嗅覚の受容機構と分別能力を説明できる。

【キーワード】 ◎主嗅覚系, ○嗅神経細胞, ◎嗅覚受容体, ○嗅球, 糸球体, 鋤鼻器

嗅覚は、揮発性物質を匂いとして受容する感覚である。味覚とともに食物の質を判断するのに寄与するとともに、個体を取り巻く環境を分析するのに役立つ。性行動の発現にも関与する。

一次感覚細胞である嗅神経細胞（嗅細胞）は、粘膜層に覆われた嗅上皮に存在する。嗅覚の良く発達したイヌなどは、嗅上皮の面積が大きい。嗅細胞は、双極性の棒状の細胞であり、先端に線毛を持っている。この部分に嗅覚受容体が存在し、粘液に溶け込んだ化学物質を受容する。嗅覚受容体をコードする遺伝子群は、哺乳動物における最大の遺伝子ファミリーを形成している（マウスでは 1,000 種類程度の受容体が知られている）。すべての嗅覚受容体は、ヘテロ三量体 G タンパク質と連動する 7 回膜貫通型受容体であり、cAMP や IP3 をセカンドメッセンジャーとし、最終的に陽イオンチャネルを開口させて細胞を興奮させる。ひとつの嗅細胞には、1 種類の嗅覚受容体が発現している。

嗅球は脳から突き出た左右嗅索の先端にあり、嗅覚の一次中枢となる。嗅細胞の軸索は嗅球に到達し、糸球体で二次ニューロン（僧帽細胞）とシナプスを形成する。特定の嗅覚受容体を発現する嗅細胞は、嗅上皮においてはランダムに配置されているが、嗅球のレベルでは同じ糸球体に収れんする（図 7-6）。

嗅上皮に位置する嗅細胞が受容した情報を嗅球（主嗅球）から大脳辺縁系、大脳皮質へと送る嗅覚系を主嗅覚系と呼ぶ。哺乳動物には、鋤鼻系と呼ばれるもう一つの嗅覚系が存在する。鋤鼻器（鼻腔の入り口近くの鼻中隔底部に対をなして存在）内のフェロモン受容細胞である鋤鼻細胞から、副嗅球を経て、扁桃体、視床下部に到達する神経路である。主嗅覚系は、一般の匂い物質を受容し、餌の探索や外敵からの逃避など生命維持に重要な働きをするのに対して、鋤鼻系はフェロモンを受容し、生殖行動に関与する。

動物は 1 万種類以上の匂いを分別することができると言われている。嗅覚受容体は多いとはいえ 1,000 種類程度しかないので、ひとつひとつの匂いを別の受容体を使って分別しているのではないことは明らかである。1 個の嗅神経が複数の匂い物質に応答することから、どの神経（どの受容体）が活動したかという情報とともに、その組み合わせも匂いの質の分別に寄与していると考えられる。色分け電線方式（labeled line code）と線維集団方式（across-fiber code）を併用して分別が行われているといえる。

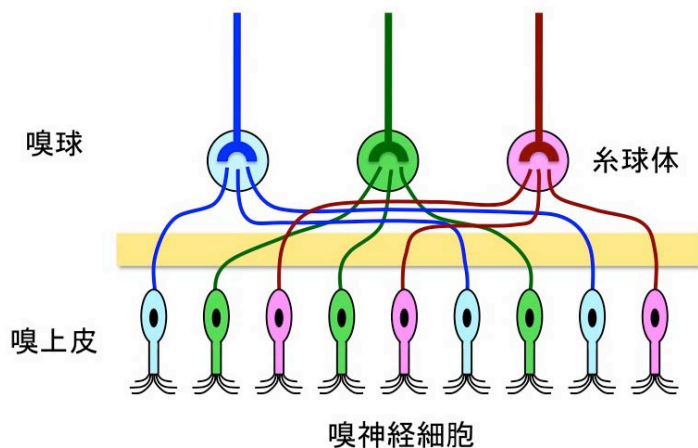


図 7-6 嗅神経細胞の配置

第7章の演習問題

問題7-1 感覚について正しいものはどれか。

- 1) 特殊感覚エネルギーの原理では、生じる感覚は、感覚の受容器の種類に関係なく、刺激方法や感覚伝導路のどこを刺激したかにより決定される。
- 2) 絶対閾（検知閾）とは無から有の感覚を引き起こす刺激強度である。
- 3) 重量感覚では、重量が2倍になると重さの感覚（大きさ）も2倍ちょうどに感じるヒトが一般的である。
- 4) 刺激の強弱が受容器電位の大小に反映されることを振幅符合化と呼ぶ。
- 5) 嗅覚を含めたすべての感覚は、視床を経由して脳に伝達される。

問題7-2 聴覚と前庭感覚について正しいものはどれか。

- 1) いずれの感覚も受容器は有毛細胞であり、反応が速い機械電気変換チャンネルをもつ。
- 2) 有毛細胞が接している内リンパ液の特徴は K^+ 濃度が高いことである。
- 3) 特徴周波数とはその系が最も応答しやすい周波数で、基底膜が最大振幅を示す特徴周波数は卵円窓から離れるにつれて高くなっている。
- 4) 外有毛細胞は音刺激に反応して細胞長が変化し、基底膜の部位による周波数依存性を決定している。
- 5) 前庭動眼反射では、頭部の回転方向と同じ方向に眼球が動く。

問題7-3 視覚について正しいものはどれか。

- 1) 遠近順応では、毛様体筋の収縮により水晶体は張力を受けて扁平になる。
- 2) 視細胞電位の特徴は過分極で、外節にある cGMP 作動性カチオンチャンネルが開口することによる。
- 3) 後頭葉の一次視覚野では、神経節細胞の反応とは対照的に、神経細胞の反応選択性が高まり特定の刺激にのみ反応するようになる。
- 4) ヒトの錐体には3原色に対応した3種類の錐体視物質があり、青錐体（S錐体）、緑錐体（M錐体）、赤錐体（L錐体）と呼ばれている。
- 5) 文字を読む時の眼球運動は、追跡性（追従性）眼球運動である。

問題7-4 基本味とその基本味を呈する代表的な物質の組み合わせのうち誤っているものはどれか。

- 1) 甘味 - ショ糖
- 2) 塩味 - 食塩
- 3) 酸味 - 酢酸
- 4) 苦味 - キニーネ
- 5) うま味 - カプサイシン

問題7-5 嗅覚について正しいものはどれか。

- 1) 嗅覚受容体の大部分は、イオンチャンネル型受容体である。
- 2) ひとつの嗅細胞には、2種類以上の嗅覚受容体が発現している。
- 3) 嗅細胞の軸索は視床下部に到達し、二次ニューロンとシナプスを形成する。
- 4) 鋤鼻系はフェロモンを受容し、生殖行動に関与する。
- 5) 1個の嗅神経は単一の匂い物質にのみ応答する。

(8) 内分泌の基本的性質

一般目標：各種ホルモンの生合成と分泌調節およびその作用について学び、内分泌系による内部環境の統合調節の意義を理解する。

到達目標 1)

内分泌を外分泌や傍分泌と区別して理解し、ホルモンとその他の情報伝達物質との差異を説明できる。

【キーワード】 ◎内分泌, ◎外分泌, ◎傍分泌, ○自己分泌, ◎ホルモン, ◎受容体 (レセプター)

動物における細胞間化学コミュニケーションは、送り手の細胞によるシグナル分子の産生・分泌と、特異的受容体を有する細胞（標的細胞）によるシグナル受容により成り立つ。シグナル分子は、蛋白質・ペプチドの他にアミノ酸誘導体、脂質、ガス状分子など多様であるが、受容体は必ず蛋白質であり、両者が結合すると標的細胞内のシグナル伝達系が作動して、代謝機能や増殖・分化能等が変化する。

内分泌とはシグナル分子が血流を介して身体全体に運搬される場合であり、遠隔の複数の臓器に作用することが可能である。そしてこの場合のシグナル分子を一般にホルモンと言う。次に、受容体保持（標的）細胞が産生細胞のすぐ近傍に存在し血流を介さないで到達する場合は傍分泌と言い、細胞増殖因子、サイトカイン、ケモカインや、エイコサノイドなどのオートコイドが主としてこの様式で働くが、サイトカインなどは全身性にも作用するものもある。また上記の“ホルモン”も受容体保持細胞があれば作用できるので、この場合も広義のホルモンと言う。さらにシグナル分子が産生細胞自身に作用する場合を自己分泌と言う。

内分泌は、個体レベルでの複数臓器の調和のとれた調節が可能であり、その例として個体の発育と成長、生体のホメオスタシスの維持、性分化や生殖があげられる。これに対し、傍分泌による調節は、相対的に局所的な組織反応とホメオスタシスの制御に限定される。

外分泌とは、汗腺、乳腺や消化管などが、それぞれ汗、乳汁、消化液などを、導管を通して体外に分泌することを指す。

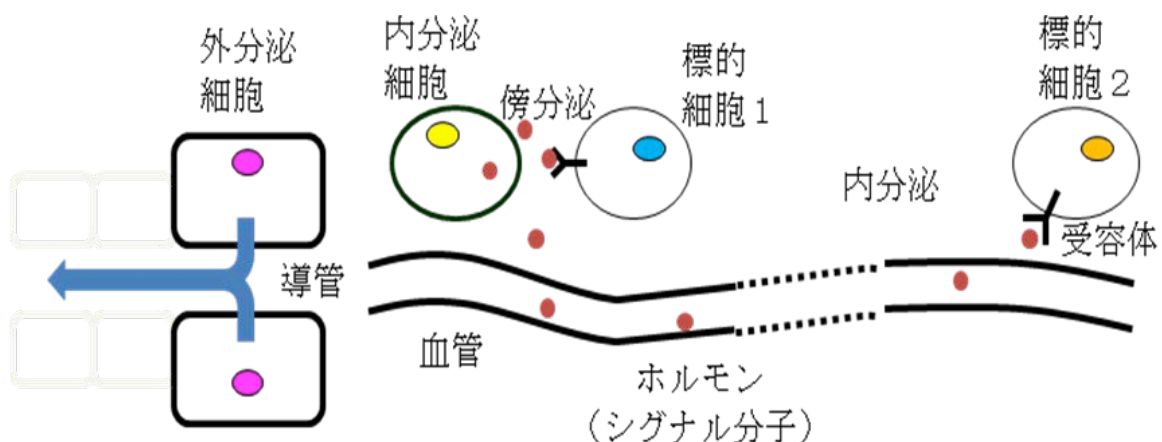


図 8-1 各種分泌機構の概略

到達目標 2)

ホルモンの構造とその作用機序、分泌調節のしくみとその階層性、およびフィードバック機構を説明できる。

【キーワード】 ◎アミノ酸誘導体、◎ペプチド・蛋白質、◎ステロイド、◎フィードバック機構

ホルモンは、化学的に大きく 3 種類に分けられ、水溶性のアミノ酸誘導体とペプチド・蛋白質、及び脂溶性のステロイドである。ペプチド・蛋白質ホルモンは、核 DNA から転写・翻訳、そしてプロセッシングを受けて、分泌小胞に蓄えられる。アミノ酸誘導体ホルモンは、チロシンなどから細胞質で酵素的に生成され、小胞に移送し貯蔵される。ステロイドホルモンは、前駆物質のコレステロールから酵素的に生成される。

小胞に貯蔵されたペプチド・蛋白質やアミノ酸誘導体ホルモンは、細胞に刺激が加わると Ca 濃度が上昇し、エキソサイトーシスによって細胞外に放出される。これらの水溶性ホルモンは、血中を遊離状態で移動し標的細胞の細胞膜上の受容体に結合する。そして G 蛋白質や共役酵素を介して、細胞内セカンドメッセンジャー (Ca や cAMP) の増加や、リン酸化カスケードを引き起こす。一方、ステロイドホルモンは、生成されるとそのまま拡散により細胞外に放出され、血液内では大部分が輸送蛋白質に結合した状態で移動する。その後、標的細胞の細胞膜を通過し、通常細胞質にある受容体に結合し、核内に移動し転写調節因子として特定の遺伝子群の発現を制御することで作用を示す。

甲状腺、副腎、性腺などの内分泌腺は、視床下部 - 下垂体系に階層的に支配される。視床下部の複数の神経核から視床下部ホルモンが分泌される。このホルモンは、下垂体門脈を介して下垂体前葉のホルモンの合成と分泌を刺激し、後葉には神経路を通じて移動しそのまま分泌される (神経分泌)。下垂体前葉ホルモンは末梢の内分泌腺を刺激し、ここからホルモンが分泌され体内の複数の臓器に作用する。この末梢ホルモンの一部は、視床下部と下垂体に作用して、上位のホルモンの分泌を正、または負に調節することで自身の分泌量を調節している (フィードバック機構)。一方、視床下部 - 下垂体とは独立した内分泌器官として膵臓や上皮小体があげられ、こちらはホルモンが調節する血液中のグルコースや Ca そのものにより、分泌の調節を受けている。

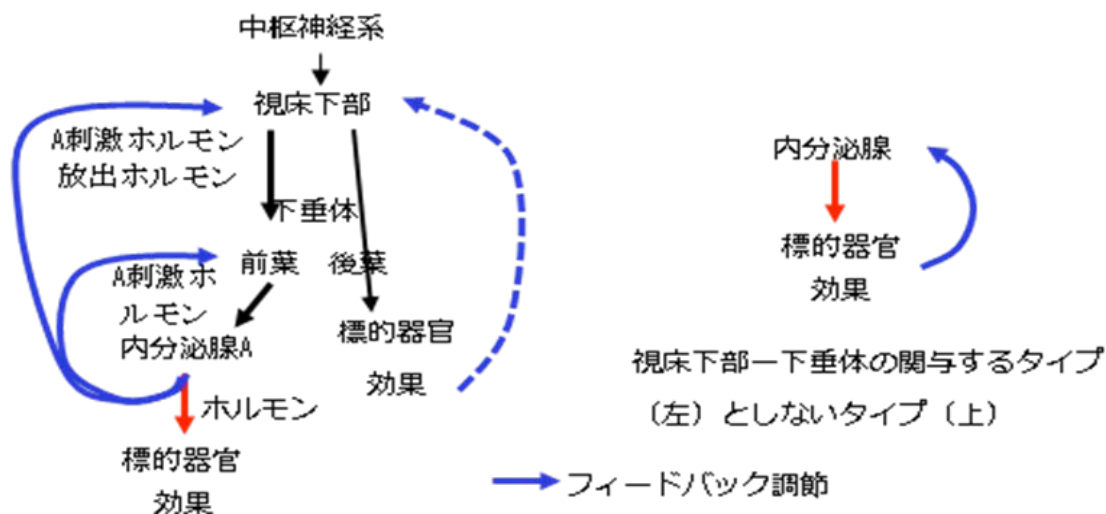


図 8-2 内分泌腺機能のフィードバック調節

第8章の演習問題

問題8-1 次の中で、視床下部 - 下垂体系に支配されない内分泌組織はどれか。

- 1) 副腎
- 2) 卵巣
- 3) 上皮小体
- 4) 甲状腺
- 5) 精巣

問題8-2 次の中で、血中において遊離状態では存在しにくいホルモンはどれか。

- 1) 成長ホルモン
- 2) ドーパミン
- 3) サイロキシン
- 4) アドレナリン
- 5) ACTH

問題8-3 次の中で、主たる作用様式が傍分泌でないものはどれか。

- 1) CC ケモカイン
- 2) プロラクチン
- 3) インターロイキン9
- 4) プロスタグランジン E2
- 5) 線維芽細胞増殖因子

問題8-4 次の中で、細胞内セカンドメッセンジャーに含まれないものはどれか。

- 1) グルコース
- 2) 一酸化窒素
- 3) cAMP
- 4) イノシトール3リン酸
- 5) Ca イオン

問題8-5 次の中で、内分泌系による機能としてふさわしくないものはどれか。

- 1) 体液量の調節
- 2) 分娩の発来
- 3) 身体の成長
- 4) 排尿
- 5) 肝臓のグリコーゲン代謝

(9) 成長と代謝の調節

一般目標：成長と代謝を制御するホルモンについて学び、その制御機構について理解する。

生後の成長には、成長ホルモン (GH) とインスリン様成長因子 I (IGF-I) が大きく貢献している (GH-IGF-I 軸)。これに加え、甲状腺ホルモン、インスリン、性ホルモンなどが GH、IGF-I と相互作用することで、正常な成長が可能になる。

代謝はエネルギー代謝と無機質代謝に大別され、エネルギー代謝はインスリン、グルカゴン、糖質コルチコイド、アドレナリン、甲状腺ホルモン、GH など、無機物代謝は副甲状腺ホルモン、カルシトニン、レニン・アンジオテンシンなどによって制御されている。

到達目標 1)

成長に関わるホルモンを説明できる。

【キーワード】◎成長ホルモン (GH)、単純タンパク質ホルモン、◎ソマトトロフ、パルス状分泌、○成長促進作用、◎ソマトメジン類、○骨端板の軟骨形成、○タンパク質同化、脂肪動員、○抗インスリン作用、カルシウムイオン吸収、○乳汁産生、◎巨人症、◎先端肥大症、◎インスリン様成長因子 I (IGF-I)、IGF-II、アンドロジェン、エストロジェン、甲状腺ホルモン、◎低身長症、◎GH 放出ホルモン (GHRH)、◎ソマトスタチン、○負のフィードバック、○グレリン

成長ホルモン (GH) は分子量約 22,000 の単純タンパク質ホルモンである。下垂体前葉の好酸性細胞であるソマトトロフからパルス状に分泌される。ヒトでは食事前および夜間睡眠中に顕著な分泌増大が観察されるが (ノクターナルリズム)、家畜や実験動物では夜間の分泌増大はほとんどみられない。

GH は成長促進作用とともに、代謝過程に広汎な作用を及ぼす。具体的には、①肝臓に作用してソマトメジン類の合成を促進する ②多くの臓器を成長・肥大させる ③骨端閉鎖前の骨端板における軟骨形成を促進する ④タンパク質同化を促進する ⑤脂肪組織からの脂肪の動員を促進する ⑥グルコース取り込み速度を低下させる (=抗インスリン作用) ⑦消化管のカルシウムイオン吸収を促進する、などである。また、反芻類では GH が泌乳開始後の乳汁産生に中心的に関与することが知られている。育成期の GH の不足は侏儒症を引き起こし、骨端閉鎖前の過剰な GH は巨人症を、閉鎖後の過剰な GH は先端肥大症を引き起こす。

ソマトメジンは GH に刺激されて肝臓から分泌されるホルモンで、構造がインスリンに似ているためインスリン様成長因子とも呼ばれる。このうちインスリン様成長因子 I (IGF-I) は単独もしくは GH とともに作用して、軟骨や骨の成長を促進するほか、多くの細胞の成長や発達促進に貢献している。一方、IGF-II は GH の影響をほとんど受けずに分泌され、胎児期の成長に重要であると考えられている。

性ステロイドであるアンドロジェン、エストロジェンは、GH やソマトメジンとともに思春期における体成長を促進する。ただし、性ステロイドは長骨の骨端を閉鎖させる作用があるので、体長の伸長を終わらせる役割も持つ。思春期前に性腺摘出された動物では、骨端閉鎖が完了しないため、正常の思春期をすぎても体長が伸び続けることがある。

甲状腺ホルモンも成長に大きく貢献するホルモンの 1 つである。甲状腺ホルモンの分泌は胎児から幼児期にかけて高く、ソマトメジンの作用を促進することによって GH の成長促進作用を助ける。この時期の甲状腺ホルモンの分泌不全は重篤な低身長症を引き起こす。

GH の分泌調節は、視床下部ホルモンである GH 放出ホルモン (GHRH、分泌促進作用)

とソマトスタチン（分泌抑制作用）によって相反性に支配されている。これらの視床下部ホルモンの分泌は、GH や IGF-I による負のフィードバック調節を受けている。他にも、グレリン、低血糖、アルギニン、アスパラギン酸、オピオイド、モルヒネ、運動、急性ストレス、 α 受容体刺激などにより GH の分泌は促進される。一方、遊離脂肪酸、高血糖などの刺激は GH の分泌を抑制する。

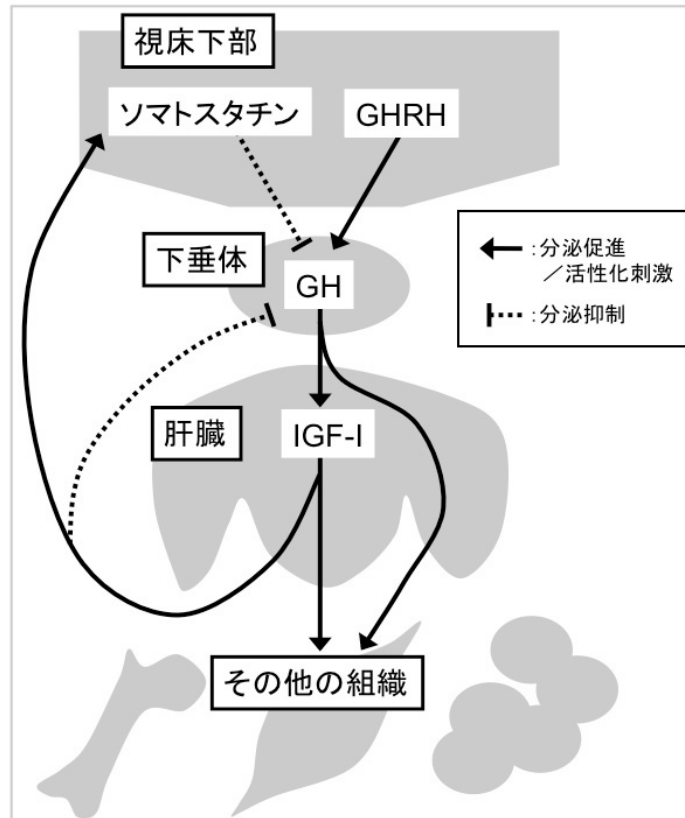


図9-1. GH-IGF-I軸

到達目標 2)

甲状腺ホルモンの合成、分泌調節および作用を説明できる。

【キーワード】◎テトラヨードサイロニン (T4), ◎トリヨードサイロニン (T3), ◎リバース T3 (rT3), チロシン, ○ヨウ素, ○脂溶性, ◎甲状腺濾胞細胞, ○サイログロブリン, ○モノヨードチロシン (MIT), ○ジヨードチロシン (DIT), ◎甲状腺ペルオキシダーゼ, ○カップリング反応, リソソーム, ○脱ハロゲン化酵素, 輸送タンパク質, アルブミン, ○サイロキシン結合プレアルブミン, ◎サイロキシン結合グロブリン (TBG), 半減期, ◎甲状腺刺激ホルモン (TSH), ◎甲状腺放出ホルモン (TRH), 負のフィードバック, ○酸素消費量の増加, ○熱産生, ○泌乳, ◎核内受容体, 転写因子

甲状腺ホルモンは組織の酸素消費量を増加させ、熱産生を増やす作用があり、ほとんど全ての細胞の代謝活動に関わる。具体的には、ミトコンドリア、脂肪代謝、炭水化物代謝の複数の過程の異化的な作用を促進するとともに、β受容体を刺激する。他にも、交感神経系の活性化を促したり、ソマトメジンの作用を促進することによって GH の成長促進作用を助けたりする効果がある。特に、胎児・新生児においては、正常な組織の発育に必須である。また、ウシでは泌乳の維持にも必要であることが知られている。幼児期からの甲状腺機能の低下は低身長などの発育障害を主徴とするクレチン病を引き起こし、逆に機能亢進は神経過敏、振戦、発汗、過食、体重減少、眼球突出などを主徴とするバセドー病（グレーブス病）を引き起こす。

甲状腺ホルモンはチロシンとヨウ素から合成される脂溶性ホルモンで、テトラヨードサイロニン (T4)、トリヨードサイロニン (T3)、リバース T3 (rT3) の3種類がある。ヨウ素は腸管で吸収され、ヨウ化物イオンとして血中を介して甲状腺へ運ばれる。甲状腺濾胞細胞は、能動輸送によってこのヨウ化物イオンを細胞内に取り込む。取り込まれたヨウ化物イオンは、サイログロブリン中のチロシンに結合する。これにより、モノヨードチロシン (MIT)、およびジヨードチロシン (DIT) を含むサイログロブリンが形成され、甲状腺濾胞腔中に放出される。濾胞腔中では、甲状腺ペルオキシダーゼによってヨードチロシン2分子が縮合し（カップリング反応）、T4およびT3（主にT4）がサイログロブリン中に生成される。このT4およびT3はサイログロブリンに含まれたまま濾胞腔内のコロイド中に貯蔵される。

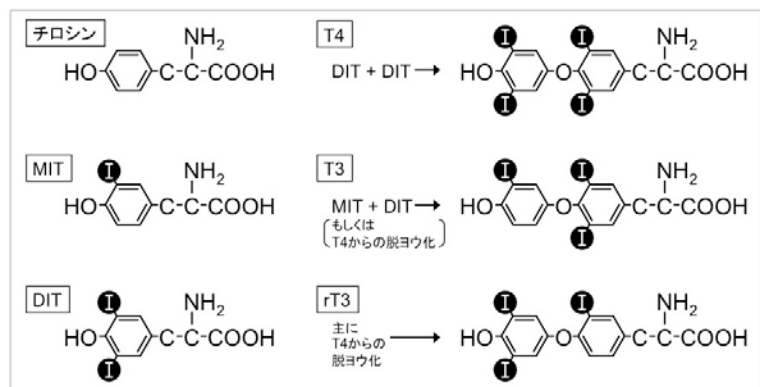


図9-2a. 甲状腺ホルモンの構造

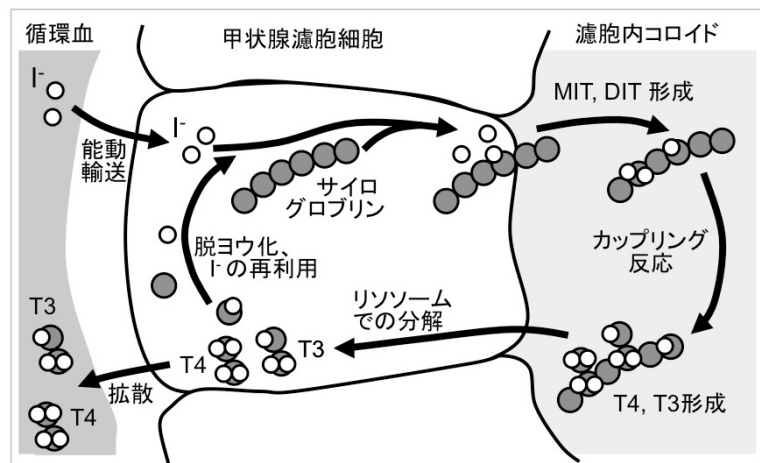


図9-2b. 甲状腺ホルモンの生成

その後、主に甲状腺刺激ホルモン（TSH）の刺激を受けて、濾胞細胞はサイログロブリンをエンドサイトーシスにより取り込む。取り込まれたサイログロブリンはリソソーム中の酵素によって分解される。これにより遊離した T4、T3 は、拡散により濾胞細胞から血中へ放出される。余った MIT と DIT はヨードチロシン脱ハロゲン化酵素により脱ヨウ素化され、このヨウ化物イオンは新たなホルモン合成のために再利用される。

血中に放出された T4 は、肝臓や腎臓、および筋肉において脱ヨード化され、T3、もしくはリバース T3 (rT3) になる。しかしそれでも血中に存在する甲状腺ホルモンの大部分は T4 である。甲状腺ホルモンは血中ではその 99%以上が輸送タンパク質に結合しており、生理活性をもつのは 1%未満の遊離型甲状腺ホルモンである。輸送タンパク質にはアルブミン、サイロキシン結合プレアルブミン、サイロキシン結合グロブリン (TBG) の 3 種がある。このうち TBG は、血漿中濃度こそ低いものの甲状腺ホルモンに対する親和性が最も高い特徴を持つ。そのため、大部分の血中甲状腺ホルモンは TBG と結合している（ただし、ネコは TBG の存在が確認されていない）。

甲状腺ホルモンの分泌は主に下垂体前葉から分泌される TSH により促進される。さらに TSH 分泌は視床下部ホルモンの甲状腺放出ホルモン (TRH) により促進される。これらのホルモンは、循環中の遊離 T4 および T3 によって抑制される（負のフィードバック）。

甲状腺ホルモンの受容体は細胞質内、および核内に存在し、T3 と親和性が高い。T4 はそのままでは T3 の 1/3 以下の生物活性しかないが、細胞内で脱ヨウ素化されて T3 となって作用することもある。rT3 には生物活性はほとんどない。活性化した甲状腺ホルモン受容体は DNA のホルモン応答領域に結合し、転写因子として働くことで特定のタンパク質の発現を促す。

到達目標 3)

血糖を調節するホルモンを説明できる。

【キーワード】 ◎グルコース, ◎インスリン, ◎膵臓ランゲルハンス島B細胞, ○Cペプチド, ◎グルコーストランスポータ4, ◎糖新生, ガストリン, セクレチン, コレシストキニン, ○ソマトスタチン, アドレナリン, ノルアドレナリン, ○グルカゴン, ○甲状腺ホルモン, ○成長ホルモン, ○糖質コルチコイド, ◎膵臓ランゲルハンス島A細胞, プロピオン酸, ◎糖尿病, ◎I型糖尿病, ◎インスリン抵抗性, ◎II型糖尿病, ○飽食の中の飢餓, ケトン体, ○ケトアシドーシス, ○浸透圧利尿

血糖値は血中と組織とのグルコースの出入りによって変動する。血中へ入るグルコースは主に消化管からの吸収と肝臓からの放出により、血中から出るグルコースは主に筋肉や脂肪組織による取り込みと肝臓でのグリコーゲン合成による。これらはホルモンによる体液性の調節と自律神経による神経性の調節により制御されている。

インスリンは血糖を低下させるのになくはならないホルモンである。インスリンは膵臓ランゲルハンス島B細胞から分泌されるペプチドホルモンである。インスリンのアミノ酸組成は動物種間でよく保存されている。インスリン合成の際にプロインスリンから切り離されてできるCペプチドは、インスリンとともに循環血中に分泌されるため、血中Cペプチドの測定は患者のB細胞機能を示す指標にすることができる。

筋肉や脂肪などの組織では、インスリンはグルコーストランスポータ4 (GLUT4) を細胞膜表面へ露出させることでグルコース取り込みを促進する。インスリンは肝臓へのグルコース移行も促進するが、これは GLUT4 によるものではなく、糖新生の低下とグリコーゲン合成の増大によるものである (肝臓に GLUT4 の発現はない)。その他、インスリンは脂肪合成やタンパク質同化を促進する作用を持つ。

インスリンは血糖値の増加によって分泌される。急性相と慢性相の二峰性の分泌動態を示す。その他、ガストリン、セクレチン、コレシストキニンなどによってもインスリン分泌は促進されるが、血糖と比べるとその効果は弱い。ソマトスタチンやアドレナリン、ノルアドレナリンはインスリン分泌を抑制する。

血糖を低下させるホルモンがインスリンだけなのに比べて、血糖を増加させるホルモンはグルカゴン、アドレナリン、甲状腺ホルモン、成長ホルモン、糖質コルチコイドなど、たくさん存在する。グルカゴンは膵臓ランゲルハンス島A細胞から分泌され、主に肝臓に作用し、糖新生を促進する。アドレナリンは糖新生を促進するとともに、ソマトスタチンの分泌を促進することでインスリンの分泌を抑制する。甲状腺ホルモンは細胞のアドレナリン感受性の増大、腸管の糖吸収増大などによって血糖を増加させる。持続的な成長ホルモンの分泌はインスリン感受性を低下させ、血糖を増加させる。糖質コルチコイドは肝臓の糖新生を増大するとともに末梢組織のグルコース取り込みを抑制する抗インスリン効果をもつ。

インスリン作用が低下すると糖尿病が引き起こされる。インスリンの欠乏に起因するものをI型糖尿病、インスリンに対する応答性の不全 (=インスリン抵抗性) に起因するものをII型糖尿病と呼ぶ。どちらにしても、各種末梢組織へのグルコースの取り込みが減少するとともに肝臓からのグルコース遊離が増加するため、細胞外グルコースの過剰と細胞内グルコースの欠乏が起り、グルコースの代わりにタンパク質、脂肪の異化によってエネルギーが供給されるようになる (飽食の中の飢餓)。脂肪分解時に生じるケトン体はケトアシドーシスを引き起こし、昏睡の原因となる。また、高血糖は浸透圧利尿を引き起こし、多飲多尿、電解質の枯渇、脱水症状の原因となる。

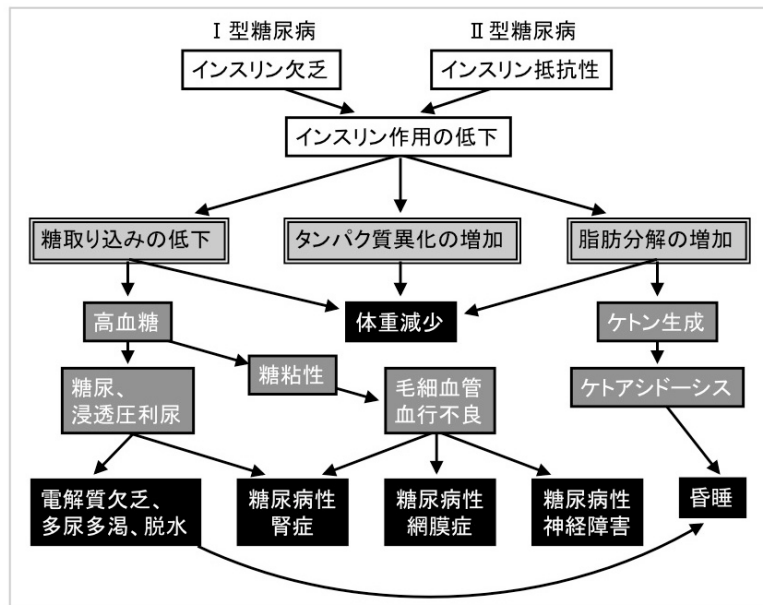


図9-3. 糖尿病発症のカスケード

アドバンスト

① 甲状腺ホルモンの半減期

多くのホルモンの半減期が数分から数十分なのに比べ、甲状腺ホルモンの半減期は1日～7日と、とても長い。これは血中の約99%の甲状腺ホルモンが輸送タンパク質と結合しているため、代謝酵素による分解を受けにくいためである。結合型ホルモンと遊離型ホルモンの比率は種々の要因によって変化する。実際に細胞内へ移行して生物活性を持ちうるのは遊離型ホルモンのみであることを考えると、血中甲状腺ホルモン濃度を測定する際には甲状腺ホルモン総量よりも遊離型甲状腺ホルモンの濃度を測定した方が、臨床的価値が高いといえる。

② 反芻類の血糖

平均的な空腹時血糖の値は動物種間で多少の差異はあるものの、多くの哺乳類で70～130 mg/dl程度である。しかし反芻類においては、幼児期こそ他の哺乳類と同程度の値を示すものの、反芻胃が十分に発達した成熟個体では40～80 mg/dl程度と血糖値が半分程度まで低くなる。これは主なエネルギー基質がグルコースから揮発性脂肪酸へ移行することと関係すると考えられるが、詳しい機序は分かっていない。ちなみに、反芻類の大部分の血中グルコースはプロピオン酸から糖新生によってできたものである。反芻類が食餌性に得た糖類は、その大部分がルーメン中で発酵に利用されてしまう。

第9章の演習問題

問題9-1 成長に関わるホルモンに関する記述で誤っているものはどれか。

- 1) GH は骨端板における軟骨の形成を促進する。
- 2) GH は細胞のグルコース取り込み速度を促進して体成長を促す。
- 3) IGF-II の分泌は GH の影響をほとんど受けない。
- 4) 思春期前に性腺摘出された動物は通常より体長が伸びやすい。
- 5) GH の分泌は GHRH によって促進され、ソマトスタチンによって抑制される。

問題9-2 甲状腺ホルモンに関する記述で正しいものはどれか。

- 1) T3、T4 はサイログロブリン中に形成された後に甲状腺濾胞腔中に放出される。
- 2) MIT、DIT の多くはサイログロブリンにもう一度組み込まれて再利用される。
- 3) T4 は甲状腺ホルモンのうちで最も生物活性が高い。
- 4) rT3 は、血中に放出された T4 が主な由来で、甲状腺組織ではほとんど合成されない。
- 5) 甲状腺ホルモンの受容体は7回膜貫通型受容体である。

問題9-3 血糖を調節するホルモンに関する記述で誤っているものはどれか。

- 1) インスリンの種特異性は低く、動物種間でも効果を示しやすい。
- 2) Cペプチドは患畜のB細胞機能を示す指標になる。
- 3) GLUT4 は主に肝臓に発現し、インスリンの作用発現に関与している。
- 4) グルカゴンは糖新生を促進することで血糖値を増加させる。
- 5) インスリンの欠乏に起因する糖尿病をI型糖尿病とよぶ。

(10) 水・電解質代謝調節

一般目標：水・電解質の代謝を調節するホルモンについて学び、その恒常性維持機構を理解する。

到達目標 1)

電解質コルチコイドの作用と分泌調節を説明できる。

【キーワード】 ◎アルドステロン，副腎皮質，◎レニン，◎アンギオテンシン，◎Na⁺再吸収，アンギオテンシン変換酵素

■電解質コルチコイドとは何か？

副腎皮質から分泌されるステロイドホルモンのうち、Na⁺やK⁺代謝に関与する作用をもつものを電解質コルチコイドという。アルドステロンが最も強い電解質コルチコイド活性を有する。

■アルドステロンの作用

尿、唾液、汗、大腸内容物からのNa⁺の再吸収を増大させ、細胞外液にNa⁺の貯留を引き起こす。その結果、細胞外液の容量を増加することになり、また、血圧も上昇する。

作用機序は、他の多くのステロイドホルモンと同様に遺伝情報を介するものである。すなわち、アルドステロンは細胞質内の受容体に結合し、受容体-ホルモン複合体が核に移動し、転写制御を行うことでNa⁺再吸収に関わるタンパク質（例えば上皮型Na⁺チャンネル）の合成が促進される。その結果、Na⁺再吸収が促進される。この作用には時間がかかるが、最近、この遺伝子機構を介さない早い反応も報告されている。

■分泌調節

・レニン-アンギオテンシン系

細胞外液量の減少や動脈内血液量が減少すると、腎動脈圧が下がり、腎輸入細動脈が糸球体にはいる部分を取り巻いている傍糸球体細胞からレニンが分泌される。レニンは酸性プロテアーゼであり、血中のレニン基質であるアンギオテンシノーゲンを分解してアンギオテンシンIを生成する。さらに、アンギオテンシンIは、血管内皮細胞に存在するジペプシジルカルボキシラーゼであるアンギオテンシン変換酵素（ACE）により分解され、アンギオテンシンIIが生成される。このアンギオテンシンIIが副腎皮質の受容体に作用すると、アルドステロンの分泌が促進される（図10-1）。

・副腎皮質刺激ホルモン

下垂体前葉ホルモンである副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が副腎皮質の受容体に作用することによってもアルドステロンの分泌は促進される。

・電解質

血漿Na⁺濃度の急速な下降や血漿K⁺濃度上昇でアルドステロン分泌は促進されるが、K⁺による効果のほうが、感受性が高い。

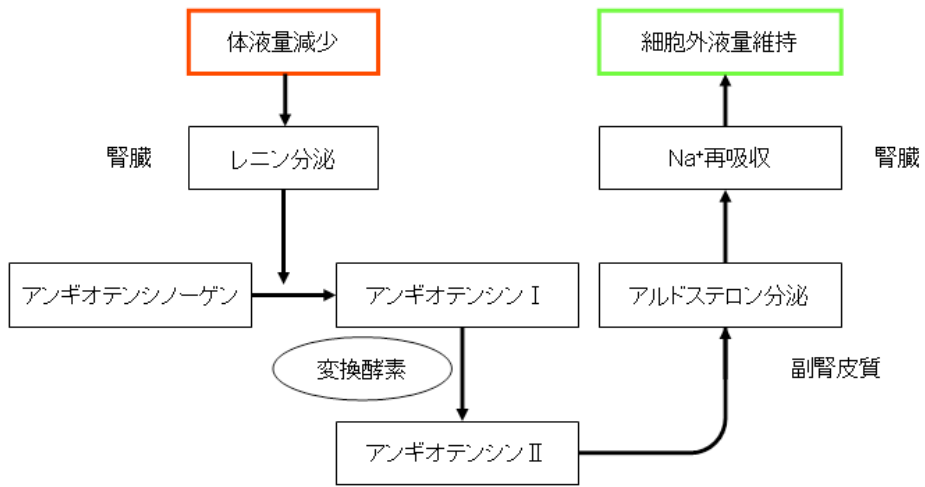


図10-1 レニン-アンギオテンシン系によるアルドステロン分泌調節

到達目標 2)

バソプレッシンの作用と分泌調節を説明できる。

【キーワード】 ◎バソプレッシン，下垂体後葉，○神経ホルモン，◎血漿浸透圧，視床下部，◎抗利尿作用，アクアポリン

■バソプレッシンとは何か？

下垂体後葉から分泌されるペプチドホルモンである。大部分の哺乳類では構造中にアルギニンを含むのでアルギニンバソプレッシンというが、大部分のブタのようにアルギニンがリジンに置き換えられたリジンバソプレッシンも存在する。

下垂体後葉ホルモンの産生は視索上核と室傍核に存在する大細胞性ニューロンの細胞体で行われる。産生されたホルモンは軸索内を通過して後葉内の神経終末に運ばれ、分泌される。神経から循環血液中に分泌されるので、神経ホルモンと呼ぶ。

■作用

バソプレッシンの主たる生理作用は腎臓における水分保持である。腎臓の集合管の水の透過性を増すことにより尿を濃縮する。尿量が減少するために抗利尿ホルモンとも呼ばれる。この水分保持により体液の浸透圧が減少することになる。

このバソプレッシンの作用には水チャンネル（アクアポリン、AQP）が関与する。バソプレッシンが集合管の基底側膜にある受容体（V₂受容体）に作用すると、細胞内小胞に局在する水チャンネルが管腔側膜に移動して膜に挿入され、水が尿細管腔から尿細管細胞内へ移動することになる。このバソプレッシン感受性のAQPはAQPファミリーの1つであるAQP2である。

■分泌調節

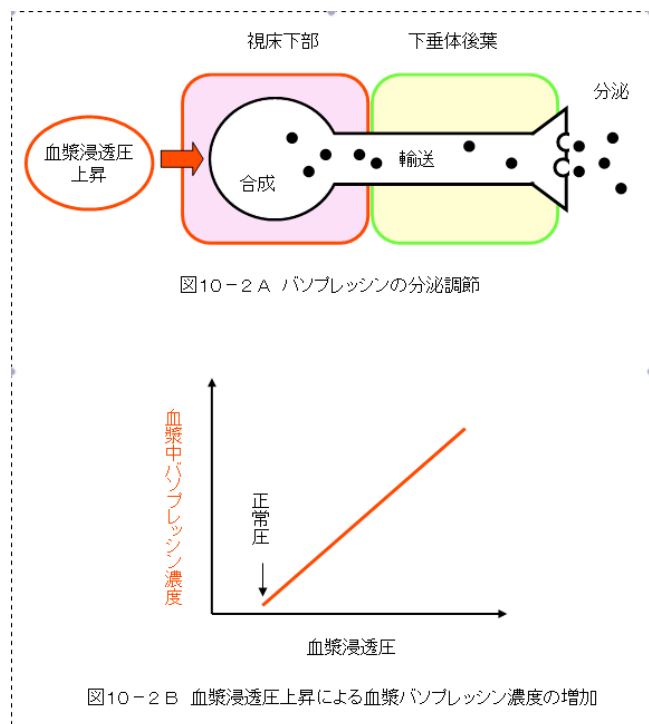
・浸透圧上昇

バソプレッシンの分泌は、前視床下部に存在する浸透圧受容器により調節されている。血漿の実効浸透圧が正常値（約 285 mOsm/kg・H₂O）より上昇すると、バソプレッシン含有神経線維にインパルスが発生し、神経終末より分泌される（図 10-2A、B）。

・細胞外液量減少

バソプレッシンの分泌は、細胞外液量の変化によっても制御されている。細胞外液量が少なくなるとバソプレッシン分泌は促進される。逆に細胞外液量が多いときは、バソプレッシン分泌は抑制される。

大静脈、左右の心房と肺血管にある伸展受容器は血管系の低圧受容器であり、僅かな血液量の減少でも刺激となって迷走神経を介した情報となり脳に送られ、バソプレッシンの分泌を促進する。血液量の大きな減少は、頸動脈洞や大動脈弓にある伸展受容器が高圧受容器として機能し、バソプレッシン分泌を促進する。



到達目標 3)

心房性ナトリウム利尿ペプチドの作用と分泌調節を説明できる。

【キーワード】 ◎ナトリウム利尿, ◎ANP, ○BNP, cyclic GMP

■ナトリウム利尿ペプチドとは何か？

ナトリウム利尿作用をもつペプチドであり、心臓から分離された心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳から分離された脳性ナトリウム利尿ペプチド、ANP と同様なアミノ酸の環状配列と有するが組成が異なる C タイプナトリウム利尿ペプチドの 3 種類が知られている。

■作用

腎臓に作用して Na^+ 分泌を促す。糸球体輸入細動脈の拡張と糸球体毛細血管のループを束ねる支持組織としての機能をもつメサンギウム細胞の弛緩により糸球体ろ過量が増加する。尿細管では Na^+ 再吸収を抑制する。血管透過性を増やし、血管から組織への水の移動を促進し、血圧を低下する。細動脈、細静脈において血管平滑筋の緊張を低下させる。レニン分泌を抑制し、アンギオテンシン II の昇圧作用に拮抗する。

ナトリウム利尿ペプチド受容体は A-、B-および C-受容体の 3 種類が存在する。A-および B-受容体は細胞膜を横切り、細胞質内領域には cyclic GMP 産生酵素であるグアニル酸シクラーゼ活性を有することが知られている。

■分泌調節

細胞外液量の増加や心房壁の伸展により ANP の分泌は促進される。また、中心静脈圧 (大静脈が右心房に入る部分で低くなる静脈圧) の変化が ANP 分泌に影響することから、中心静脈圧の上昇による心房の伸展が ANP 分泌速度の上げると考えられている。BNP は脳から分離されたが、心臓の心室に多く認められ、心室壁の伸展により分泌が促進される (図 10-3)。

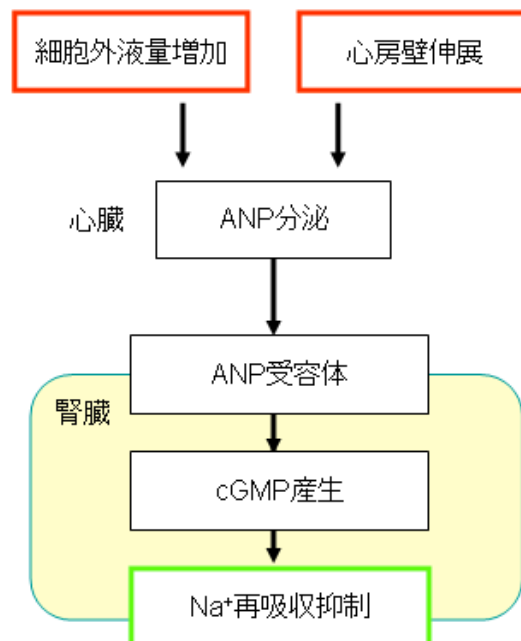


図10-3 心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌調節

第10章の演習問題

問題10-1 電解質コルチコイド活性の最も高いものどれか。

- 1) アンドロステンジオン
- 2) デオキシコルチコステロン
- 3) コルチコステロン
- 4) アルドステロン
- 5) コルチゾル

問題10-2 アルドステロンの分泌が促進される原因として誤っているものはどれか。

- 1) 腎動脈圧下降
- 2) 細胞外液量増加
- 3) レニン分泌促進
- 4) ACTH 分泌促進
- 5) アンギオテンシンⅡ産生増加

問題10-3 バソプレッシンについて正しいものはどれか。

- 1) 神経の細胞体で合成される。
- 2) 血漿浸透圧下降で分泌される。
- 3) 下垂体前葉から分泌される。
- 4) 尿管に作用する。
- 5) 利尿作用を有する。

問題10-4 バソプレッシン受容体の細胞内局在はどこか。

- 1) 腺腔側膜
- 2) 基底側膜
- 3) 細胞内小胞
- 4) 細胞質
- 5) 核

問題10-5 ナトリウム利尿ペプチドの作用について正しいものはどれか。

- 1) 血圧上昇
- 2) レニン分泌促進
- 3) 糸球体濾過量減少
- 4) 血管平滑筋緊張低下
- 5) 組織から血管への水の移動の促進

問題10-6 ナトリウム利尿ペプチド受容体の細胞内領域が有する酵素はどれか。

- 1) アデニル酸シクラーゼ
- 2) グアニル酸シクラーゼ
- 3) チロシンキナーゼ
- 4) ホスホリパーゼC
- 5) ホスホジエステラーゼ

(11) カルシウム代謝調節

一般目標：カルシウム代謝を調節するホルモンについて学び、骨の生理学を理解する。

到達目標 1)

上皮小体（副甲状腺）ホルモン、カルシトニン、活性型ビタミン D3 の生合成と分泌調節およびその作用を説明できる。

【キーワード】上皮小体、鰓後体、◎ パラサイロイドホルモン(PTH)、◎ カルシトニン(CT)、甲状腺傍濾胞細胞、◎ 活性型ビタミン D3、紫外線、カルシウム結合蛋白質、自己抑制(負のフィードバック)

■上皮小体ホルモン

上皮小体ホルモン（PTH、パラソルモン）は、84 個のアミノ酸からなる分子量 9,500 の 1 本鎖のポリペプチドである。甲状腺の背部に 2 対 4 個存在する上皮小体より分泌される。前駆体ペプチド（プレプロ PTH）として合成され、プロセッシングを受けて活性のある PTH となり分泌顆粒に貯蔵される。

血漿中の Ca^{2+} が上皮小体に直接作用して PTH 分泌を調節している。血漿 Ca^{2+} 濃度の減少は PTH 分泌を促進し、血漿 Ca^{2+} 濃度の増加は分泌を抑制する。血漿 Ca^{2+} 濃度感知は上皮小体細胞膜に存在する Ca^{2+} センサーによる。 Ca^{2+} センサーは、7 回膜貫通型の G 蛋白質共役型受容体スーパーファミリーに属する Ca^{2+} 受容体であり、 Mg^{2+} も Ca^{2+} 同様そのリガンドである。PTH により産生が促進される活性型ビタミン D3 は上皮小体細胞に直接作用し、プレプロ PTH mRNA 発現量を減少させる(負のフィードバック)。

PTH は、血漿中の Ca^{2+} を増加させリン酸を減少させる。PTH は、骨に直接作用して骨吸収と血漿への Ca^{2+} 動員をもたらす。腎臓の遠位曲尿細管に作用して Ca^{2+} 再吸収を促進するとともに、近位尿細管でリン酸の再吸収を抑制する。PTH は腎臓でのビタミン D 活性化にも関与し、活性型ビタミン D を介して腸管での Ca^{2+} 吸収を促進する。

■カルシトニン

カルシトニンは、甲状腺の傍濾胞細胞から分泌される。哺乳類以外の脊椎動物では、鰓後体がカルシトニンを分泌する。鰓後体は、神経堤由来の第 5 鰓嚢から発生した 1 対の腺であり、これが甲状腺に取り込まれて傍濾胞細胞になる。カルシトニンは、32 個のアミノ酸からなる分子量は 3,500 のペプチドであり、PTH 同様、プレプロホルモンとして合成され、プロセッシングを経て分泌される。

血漿 Ca^{2+} 濃度の増加は傍濾胞細胞の細胞膜に存在する Ca^{2+} センサーで感知され、カルシトニン分泌量を上昇させる。低 Ca^{2+} 状態では、カルシトニンの分泌は抑制される。

カルシトニンは破骨細胞の活性を抑制して骨吸収を減らし、尿細管での Ca^{2+} 再吸収を抑制して尿への Ca^{2+} 排泄を増やすことにより、循環血中の Ca^{2+} 濃度を低下させる。

■活性型ビタミン D3

活性型ビタミン D3 はステロイドに分類される分子であり、体内で生成され血流で運ばれて作用を発揮するので、ホルモンとして扱うべきである。前駆物質である 7-デヒドロコレステロールが、皮膚で紫外線にさらされることによりビタミン D3 が形成される。この状態では、生物学的活性を持っていないが、肝臓と腎臓で順次水酸基が付加されることによって活性型ビタミン D3 となる。活性型は、1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールであり、1,25-(OH)₂ ビタミン D3 と表記される。

腎臓における活性型ビタミン D3 の生成は、上皮小体ホルモン PTH によって促進される。PTH が存在しない場合は、活性のない 24,25-(OH)₂ ビタミン D3 が作られる。リン酸濃度が増加すると、不活型の 24,25-(OH)₂ ビタミン D3 の合成が優位となり、活性型ビタミン D3 の生成が減少する。また、1,25-(OH)₂ ビタミン D3 自体が腎における 1,25-(OH)₂ ビタミン D3 生合成を抑制する作用を持つ(自己抑制：負のフィードバック)。

活性型ビタミン D3 は、腸管からの Ca²⁺とリン酸の輸送を促進する。活性型ビタミン D3 の受容体は、ステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属する細胞内受容体であり、リガンド結合の結果、遺伝子発現の変化を引き起こし、Ca²⁺-H⁺ ATPase (Ca²⁺ポンプ) や Ca²⁺結合蛋白質であるカルビンディンなど Ca²⁺の能動輸送に関わるタンパク質を増加させることによって作用が発現する。

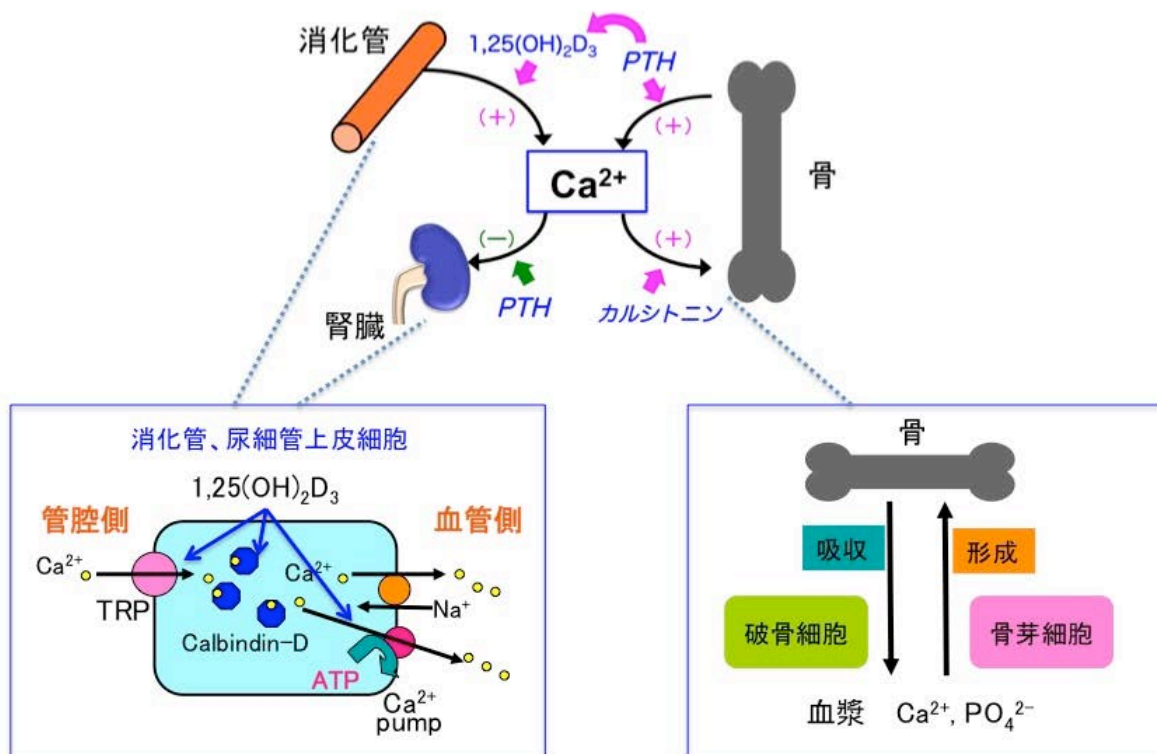


図 11-1 : カルシウム代謝のホルモンによる調節機構

到達目標 2)

骨代謝とその調節を説明できる。

【キーワード】 ○破骨細胞, ○骨芽細胞, 骨細胞, ○骨のリモデリング (骨形成、骨吸収)

骨は、動物の運動、内蔵の保護、電解質調節、造血などの極めて重要な生理機能に関わる組織である。胎児期の骨形成は、大部分の骨では、まず軟骨として形成され、その後、骨化によって骨組織に転換される。成長期には、骨端と骨幹部の間に存在する板状の軟骨細胞層である骨端板がインスリン様成長因子-I (IGF-I) などの作用により活発に増殖し、新たな骨組織を付加することにより骨長が増大する。骨端板が骨化して骨端と骨幹部がつながる骨端閉鎖により、骨の成長は止まる。

骨組織は成長が停止した後も、絶えず起こる造骨と破骨のバランスの中でその形態と機能が維持されている。骨のリモデリングとは、このような骨吸収と骨形成がバランス良く繰り返されていることを意味する言葉である。骨を溶かす骨吸収を担当する細胞が破骨細胞であり、骨形成を担当するのが骨芽細胞である。骨吸収と骨形成はランダムに起こるのではなく、まず破骨細胞が骨吸収を行い、次いで骨芽細胞が新骨を形成するという順序で起こる。

骨芽細胞は、繊維芽細胞が特殊化した細胞であり、コラーゲンを分泌して細胞の周囲に骨マトリックスを形成する。カルシウムとリン酸の塩である $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ヒドロキシアパタイト) が核となるコラーゲン線維に沈着して石灰化する。このような骨マトリックスに取り囲まれ埋まった形になった骨芽細胞を骨細胞と呼ぶ。骨細胞が、骨マトリックスの維持、血漿 Ca^{2+} 濃度の調節と関連した Ca^{2+} の動員と沈着を主体的に行う。

破骨細胞は、骨組織に存在するマクロファージである。活性化した破骨細胞は細胞膜にプロトンポンプを発現し、自らと骨マトリックスの間にできる空間を酸性化することによってヒドロキシアパタイトを溶解する。これが血漿 Ca^{2+} 濃度を上昇させることになる。また、プロテアーゼを分泌してコラーゲンを分解し、骨マトリックスの破壊も行う。破骨細胞の機能は、PTH によって活性化され、カルシトニンによって抑制される。

骨代謝は、単独で考えるのではなく、全身のカルシウム代謝の一部として学習することが望ましい。そのために前項のホルモンの作用と照らし合わせながら学ぶこと。

第 11 章の演習問題

問題 11-1 血漿Ca²⁺濃度を低下させる作用を持つホルモンはどれか。

- 1) アドレナリン
- 2) バゾプレシン
- 3) パラソルモン (PTH)
- 4) カルシトニン
- 5) 活性型ビタミン D3

問題 11-2 PTHの作用によって活性型ビタミンD3 (1,25-(OH)₂ビタミンD3) が産生される部位はどれか。

- 1) 骨髄
- 2) 皮膚
- 3) 肝臓
- 4) 脾臓
- 5) 腎臓

(12) ストレスに対する内分泌反応

一般目標：ストレス説について学び、動物のストレス反応について理解する。

運動、寒冷、手術、感染、侵害刺激、情動に影響する因子などに対して、生体はその影響を軽減するために様々な反応をする。そのような刺激を一般にストレッサーと呼ぶ。ハンス・セリエ（1907—1982）は、ストレス反応が物理的、化学的、生物学的、心理的ストレッサーに対する生体の抵抗反応と考えた（汎適応症候群：General Adaptation Syndrome）。ストレス反応は、視床下部で統合されるが、辺縁系などの上位脳の影響を受ける。副腎は、ストレス反応に必須の内分泌器官で、自律神経-副腎髄質系が急性反応を、それに続いて視床下部-下垂体-副腎皮質系が働く。ここでは、副腎内分泌の基本と共に、ストレスに対するこれらの副腎内分泌反応の概要を理解する。

到達目標 1)

ストレス反応における視床下部/下垂体/副腎(HPA)軸の役割について説明できる。

【キーワード】 CRH, 闘争・逃走反応(fight or flight reaction), 視床下部/下垂体/副腎, 糖質コルチコイド, コルチゾール, コルチコステロン

■副腎皮質

副腎皮質は、3層のステロイド産生細胞の層からなる。最外層を球状帯、次いで束状帯、最内側を網状帯と呼ぶ（図 12-1）。いずれの層でもコレステロールからステロイドホルモンが合成される。球状帯では主に鉱質コルチコイド（ア

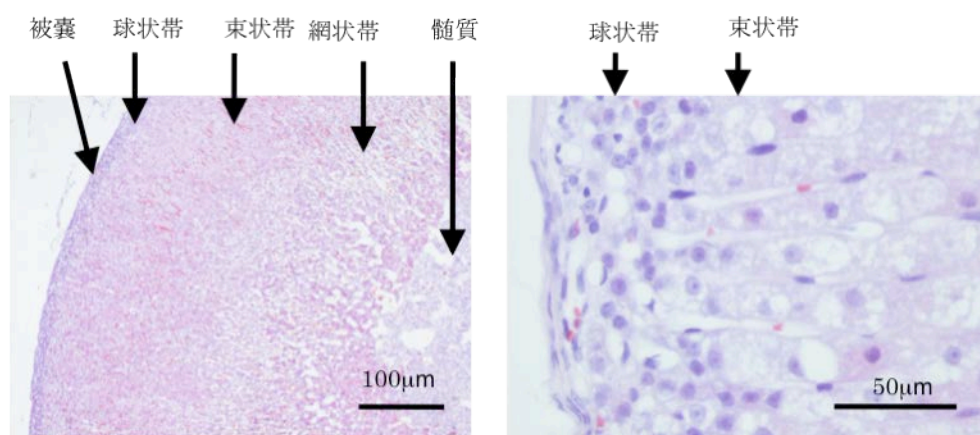


図 12-1 副腎の断面図。外側から胞膜、皮質の球状帯、束状帯、網状帯、および髄質に分かれる。ステロイドホルモンは皮質で合成される、球状帯では主に鉱質コルチコイドが、束状帯、網状帯では糖質コルチコイドと少量の性ステロイドが合成される。髄質は、交感神経の節後線維に相当する細胞でカテコールアミンを合成分泌する。

ルドステロン）が、束状帯と網状帯では糖質コルチコイド（コルチゾール、コルチコステロン（ラット））と微量ながら性ステロイド（プロジェステロン、エストロジェン、アンドロジェン）が合成される（図 12-2）。何が合成されるかは、ステロイド合成酵素の種類と局在によって決まる。糖質コルチコイドの合成は、下垂体前葉から分泌される ACTH で促進されるのに対し、アルドステロン分泌は、血液中で生産されるアンギオテンシン II によって刺激される（レニン・アンギオテンシン系）。ACTH の分泌は、視床下部ホルモンの CRH によって調節される。CRH は、下垂体門脈を介して下垂体前葉に送られる。この系を視床下部-下垂体前葉-副腎軸（HPA 軸）と呼ぶ。HPA 軸は、ストレスによって活性化される。

■コルチゾールの作用

主要な糖質コルチコイドは、コルチゾールである。ストレス反応によって分泌が促進され

るが、主には中間代謝を調節するホルモンとして機能している。コルチゾールは、核内受容体であるグルココルチコイド受容体を介して作用する。血糖値の上昇作用、糖新生の促進作用、たんぱく質分解の促進作用、免疫抑制作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用などを示すとともに、副腎髄質からのアドレナリン分泌を刺激する。クッシング症では糖質コルチコイドの分泌が増加し、その諸作用が強く現れる (>アジソン病)。

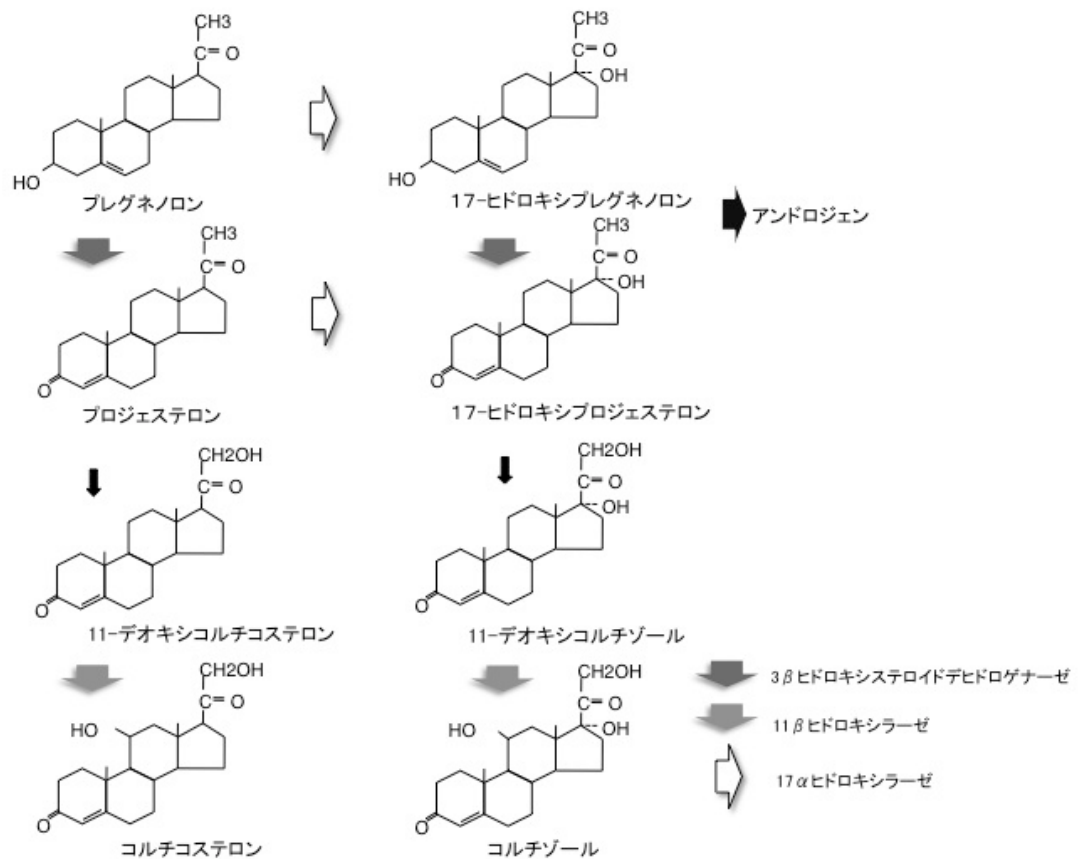


図 12-2
ステロイドホルモンの合成経路。共通の前駆物質であるコレステロールの側鎖が切断されてプレグネノロンとなる。プレグネノロンの3βに水酸基が導入されると黄体ホルモンであるプロジェステロンとなる。更に変化が進み、11-デオキシコルチコステロン、コルチコステロンに変化する。コルチコステロンは鉱質コルチコイドに分けられるが、ラットでは糖質コルチコイドとして作用する。アルドステロンはコルチコステロンから合成される。プレグネノロン、プロジェステロンともに17の位置に水酸基が入ると、コルチゾールの前駆物質となる。また同時にアンドロジェン、エストロジェンへと変化する。

到達目標 2)

副腎髄質ホルモンの合成と分泌調節およびその作用を説明できる。

【キーワード】 カテコールアミン, アドレナリン, クロム親和性細胞

■副腎髄質

副腎皮質が中胚葉性の組織であるのに対し、髄質は外胚葉性である。髄質には2種類の細胞、交感神経節細胞とクロム親和性細胞が存在する。クロム親和性細胞は、交感神経節後線維に相当し、アドレナリンを主とするカテコールアミンを分泌する。カテコールアミンとは、チロシンを前駆物質として生合成される生理活性物質で、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンを指す(図12-3)。交感神経節後線維の伝達物質としてノルアドレナリンが使われるのに対し、副腎髄質からは主にアドレナリンが分泌される。アドレナリンにはメチル基が付加される。髄質から分泌されるカテコールアミンの種類は、動物種によって異なり、多くの動物でアドレナリンであるのに対し、ネコではノルアドレナリンが主である。

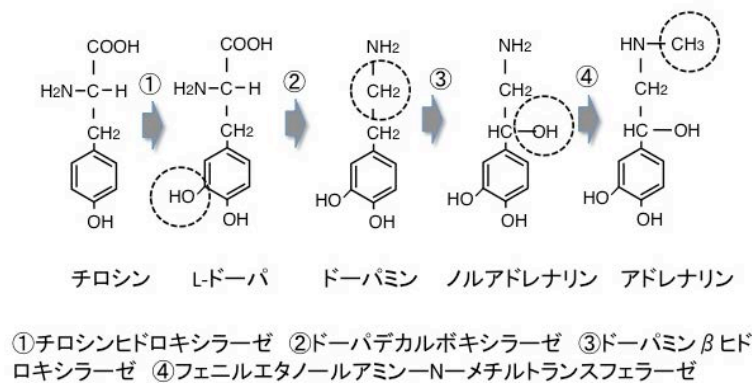


図12-3
カテコールアミンの生合成。カテコールアミンはチロシンを前駆物質として合成される。チロシンはフェニルアラニンから作られることもある。ベンゼン環に水酸基が2つ隣り合う形をカテコールと呼ぶ。アミノ基が残るか、水素が炭化水素に置換するので(これらはアミンである)、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンをカテコールアミンと呼ぶ。ノルアドレナリンにメチル基を導入してアドレナリンとなるが、この酵素は交感神経節後線維には存在しない。

■カテコールアミンの分泌と作用

副腎髄質からのアドレナリン分泌は、交感神経によって調節される。交感神経は、一般に闘争か逃走 (fight or flight) と称される場合に興奮性が高まる。ストレスに対する急性反応としてアドレナリン分泌が促進される。発汗、立毛、頻脈、頻呼吸などのストレス兆候を誘起するとともに代謝に対する作用を示す。アドレナリンは、肝臓、筋肉におけるグリコーゲン分解、脂肪の動員による遊離脂肪酸の増加を促進するとともに、基礎代謝を高める作用がある。循環系に対するカテコールアミンの作用は、ノルアドレナリンが血管収縮による血圧上昇をもたらすのに対し、アドレナリンは肝臓と筋肉の血管を弛緩させて血圧の上昇に対しては拮抗的な存在である。前者はノルアドレナリンが $\alpha 1$ 受容体を介するのに対し、後者はアドレナリンが $\beta 2$ 受容体を介して作用することによる。

アドバンスト

ストレスと内分泌反応

ストレスによって視床下部-下垂体-副腎軸が促進されることによって、他の内分泌系も影響を受ける。中でも、ストレスによる生殖機能の障害は視床下部-下垂体-性腺軸からなる内分泌系への影響による。

第 12 章の演習問題

問題 12-1 副腎に関する次の記述で正しいものはどれか。

- 1) 副腎髄質はステロイド産生器官である。
- 2) 副腎の産生するステロイドホルモンは卵巣や精巣とは異なる合成経路で作られる。
- 3) 副腎では糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドのみが作られる。
- 4) 副腎皮質は4層に分かれる。
- 5) 球状帯では鉱質コルチコイドが作られる。

問題 12-2 副腎皮質のステロイドホルモンに関する次の記述で正しいものはどれか。

- 1) ステロイドホルモンは水溶性ホルモンである。
- 2) 主に膜受容体に結合して作用する。
- 3) コレステロールを前駆物質として全てのステロイドホルモンが合成される。
- 4) ストレスに対する急性反応では分泌が抑制される。
- 5) 全ての分泌が下垂体の ACTH で調節されている。

問題 12-3 次の記述で誤っているものはどれか。

- 1) 副腎髄質には交感神経節後繊維に相同する細胞が含まれる。
- 2) 副腎髄質はカテコールアミンをホルモンとして分泌する。
- 3) カテコールアミンの前駆物質はアミノ酸のチロシンである。
- 4) 主なホルモンはノルアドレナリンである。
- 5) アドレナリンにはメチル基が存在する。

問題 12-4 次の記述で正しいものはどれか。

- 1) アドレナリンを分泌する細胞はクロム親和性細胞と呼ばれる。
- 2) 副腎髄質は副交感神経が支配する。
- 3) 副腎髄質はステロイドホルモンを分泌する。
- 4) チロシンはフェニルアラニンに変換される。
- 5) アルドステロンはアドレナリンの合成を促進する。

(13) 栄養素の消化と吸収

一般目標：消化と吸収の機構について学び、単胃動物と複胃動物の違いを理解する。

到達目標 1)

炭水化物の消化吸収を説明できる。

【キーワード】 ○アミラーゼ, ◎刷子縁膜酵素, ◎二次性能動輸送, ◎SGLT-1

■炭水化物の消化

食餌中の炭水化物は平均して、デンプン 60%、蔗糖 30%、乳糖 10%である。デンプンではグルコースが直鎖 (α -1,4-結合)、および側鎖 (α -1,6-結合) で多数結合している。炭水化物の消化は口腔でプチアリン (唾液アミラーゼ) によって始まるが、その大部分は消化されず、多糖類 (デンプンなど) の形で胃に入る。プチアリンは胃液の強酸性により不活化されるので、胃の中では炭水化物の消化は一旦停止する。デンプンが十二指腸に入ると、管腔内に膵臓から分泌された α -アミラーゼが α -1,4-結合を切断して、グルコースを少糖類に分解する (管腔内消化または中間消化)。それ以上の消化は管腔内では行われず、小腸粘膜表面で行われるので膜消化や刷子縁消化または終末消化と呼ばれる。小腸上皮細胞の刷子縁には微絨毛があり、そこには少糖類を単糖類に分解する酵素 (刷子縁膜酵素) が、活性部位を管腔内に露出して多数存在する。マルターゼは麦芽糖 (マルトース) とマルトトリオースをグルコースに、ラクターゼは乳糖をグルコースとガラクトースに、スクラーゼは蔗糖 (スクロース) をグルコースとフルクトースに限界デキストリナーゼ (イソマルターゼ) は α -限界デキストリンをグルコースに分解する。これらの分解酵素の近くには、グルコースやフルクトースおよびガラクトースを粘膜細胞内に輸送する系が存在する。

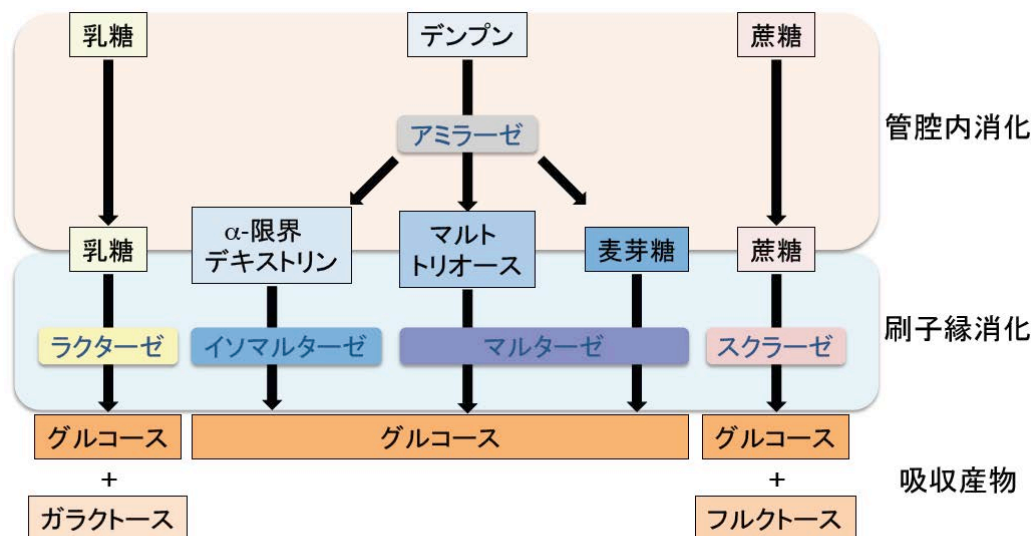


図13-1 炭水化物の消化

■炭水化物の吸収

グルコースなどの六単糖は小腸壁から速やかに吸収され、空腸までで 100%吸収される。グルコースとガラクトースは、 Na^+ との共輸送体 (sodium dependent glucose transporter: SGLT) -1 で小腸上皮細胞内に流入する。SGLT-1 は刷子縁膜にあり、2 個の Na^+ と 1 個のグルコースまたはガラクトースを結合して細胞内に共輸送する。細胞内では Na^+ 濃度が低いのでグルコースが担体から離れる。フルクトースは Na^+ の結合を要しないグルコース輸送体 (glucose transporter: GLUT) 5 によって細胞内に輸送される。一方、小腸上皮細胞の側底膜には単糖類のグルコース、ガラクトース、フルクトースを輸送する GLUT2 があり、これらを血管側に輸送する。 Na^+ は細胞内から能動輸送で排出され、細胞内濃度が低下し、 Na^+ との共輸送が維持される。吸収で消費されるエネルギーは Na^+ 能動輸送での ATP 分解である (二次性能動輸送)。SGLT-1、GLUT2、GLUT5 は成熟した小腸上皮細胞に発現する。したがって、絨毛の先端近くの細胞に多く、リーベルキューン陰窩の細胞にはない。

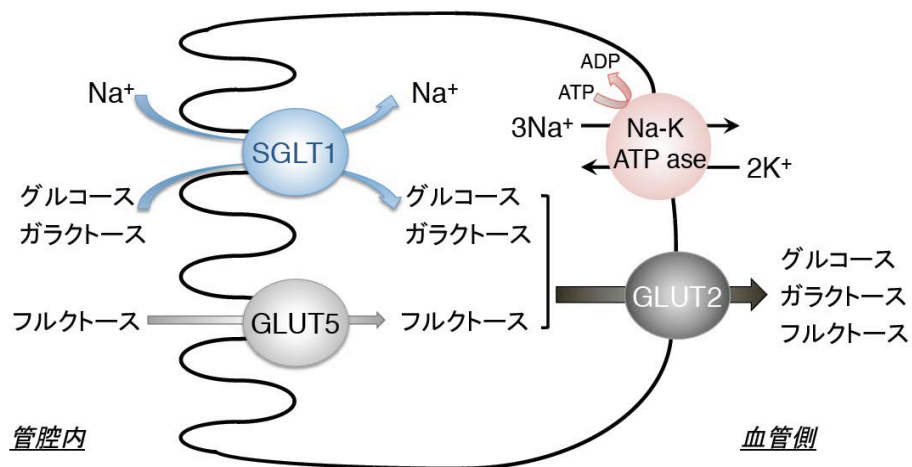


図13-2 小腸上皮におけるグルコース輸送機序

到達目標 2)

タンパク質の消化吸収を説明できる。

【キーワード】◎トリプシン, ◎キモトリプシン, ◎エンテロキナーゼ, ○ペプチド輸送体

■タンパク質の消化

タンパク質は多くのアミノ酸が相互にペプチド結合して出来ていて、消化酵素はこのペプチド結合を切断する働きがある。タンパク質の消化は胃におけるペプシンの作用に始まる。胃においてペプシンによる若干の消化を受けた後、十二指腸で膵酵素の作用により急速に消化される。膵液中のタンパク分解酵素は、不活性型の前駆体（プロ酵素）として分泌され、作用部位に達して初めて活性化される。すなわち、セクレチンや CCK 刺激により管腔中に分泌されたプロ酵素であるトリプシノーゲン、プロエラスターゼ、プロカルボキシペプチダーゼは刷子縁膜に存在するエンテロキナーゼの作用を受けて活性化され、トリプシンに変換される。活性化されたトリプシン自身にもこの変換作用がある。さらにトリプシンはプロ酵素のキモトリプシノーゲン、プロエラスターゼ、プロカルボキシペプチダーゼに作用し、それぞれ活性型のキモトリプシン、エラスターゼ、カルボキシペプチダーゼに変換する。すなわち、ひとたびトリプシンが生成されると自己触媒的に活性化反応は進行する。ペプシン、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼはエンドペプチダーゼであり、タンパク質を中央部で切断する。カルボキシペプチダーゼやアミノペプチダーゼはそれぞれ C 末端、N 末端からアミノ酸を切断するエキソペプチダーゼであり、オリゴペプチドとアミノ酸を生じる。ジペプチドやトリペプチドは微絨毛の膜にあるアミノペプチダーゼとジペプチダーゼでアミノ酸に分解される。

■タンパク質の吸収

中性アミノ酸の多くは中性刷子縁膜担体により、酸性アミノ酸と塩基性アミノ酸はそれぞれ異なる担体で輸送される。中性アミノ酸輸送体は Na^+ との共輸送系でありアミノ酸の能動輸送が起こるが、 Cl^- との共輸送系や Na^+ を必要としない輸送系もある。一方、ジペプチドとトリペプチドの一部はペプチド輸送体 (PepT1) により輸送される。刷子縁膜に発現している PepT1 が上皮細胞内外の H^+ 濃度勾配を利用し、 H^+ との共輸送で細胞内に輸送される。吸収されたペプチドは細胞内に豊富に存在するペプチダーゼによってアミノ酸に分解される。細胞内からは Na^+ との共輸送または拡散により血管側に出る。

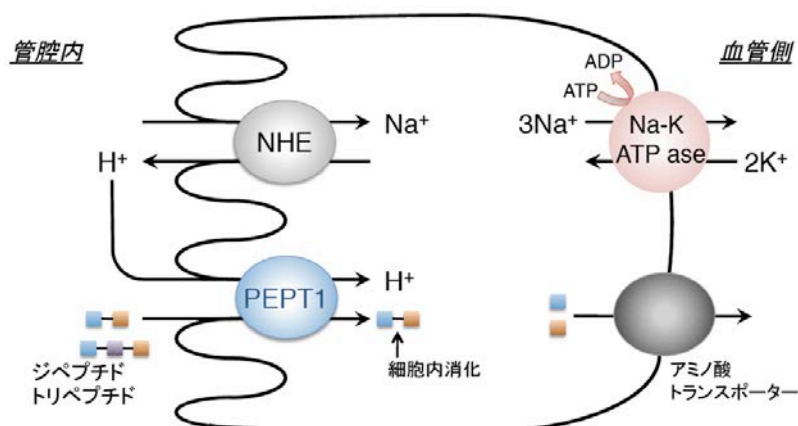


図13-3 小腸上皮におけるペプチド輸送機序

ペプチドは刷子縁膜に発現している Na^+/H^+ 交換輸送体 (NHE) により供給される H^+ とともに吸収される。

到達目標 3)

脂肪の消化吸収を説明できる。

【キーワード】 ○中性脂肪, ○コレステロール, ○リン脂質, ◎キロミクロン (カイロミクロン), ◎膵リパーゼ (ステアプシン), ○ホスホリパーゼ A₂, ◎胆汁酸, ◎混合ミセル, ○リンパ管

食餌中の脂質の多くは炭素数 14~20 の長鎖脂肪酸からなる中性脂肪 (トリグリセリド) であり、その他にリン脂質 (主にレシチンが多い) やコレステロール (主にコレステロールエステルの形で存在する) が含まれる。脂質の多くは咀嚼や胃、腸の消化管運動により小さな脂肪滴 (エマルジョン) となり、小腸管内で、主に膵臓から分泌された 3 種類の酵素により消化される。膵リパーゼ (ステアプシン) は中性脂肪の 1 位と 3 位のエステル結合を加水分解し、二つの脂肪酸と 2-モノグリセリドにする。またホスホリパーゼ A₂ はリン脂質のエステル結合を加水分解し、コレステロールエステラーゼはコレステロールエステルのエステル結合を加水分解する。これらの消化産物の多くは疎水性であり、そのままでは再びエマルジョン化してしまうが、胆汁酸ミセルに取り込まれることで小腸からの吸収が容易となる。胆汁酸は両親媒性で、疎水基 (非極性基) を内側に、親水基 (極性基) を外側にして直径 20~60nm のミセルを形成する。脂質の消化産物を取り込んだミセルは速やかに小腸吸収上皮細胞に達し、中の消化産物は拡散により小腸吸収上皮細胞内へ移行する。このとき胆汁酸は腸管内にとどまり、最終的に回腸より吸収されて再利用 (胆汁の腸管循環による) される。また、消化産物の上皮細胞内への移行については、特異的な脂肪酸結合蛋白質やコレステロール結合蛋白質 (例えば脂肪酸に関しては FATP4 や CD6、コレステロールでは NPC1L1 など) を介しての機構の存在も示唆されている。

小腸吸収上皮細胞内に取り込まれた脂肪酸の中で炭素数が 10~12 以下の中短鎖脂肪酸は直接門脈血中へ移行するが、それ以上の長鎖脂肪酸は滑面小胞体でモノグリセリドがエステル化され、トリグリセリドに再合成される。またコレステロールの多くもエステル化され、これらの分子は滑面小胞体で大きな油滴を形成する。この油滴はゴルジ装置に移行し、そこで粗面小胞体で作られるアポリポ蛋白質を表面に結合させて、微粒子であるキロミクロン (カイロミクロン) が形成される。キロミクロンはゴルジ装置で成熟し、分泌顆粒として放出される。これが上皮細胞基底側に達するとエクソサイトーシスされ、リンパ管の内皮細胞間隙からリンパ管内へ入る。最終的には胸管を経て静脈内へ流入する。

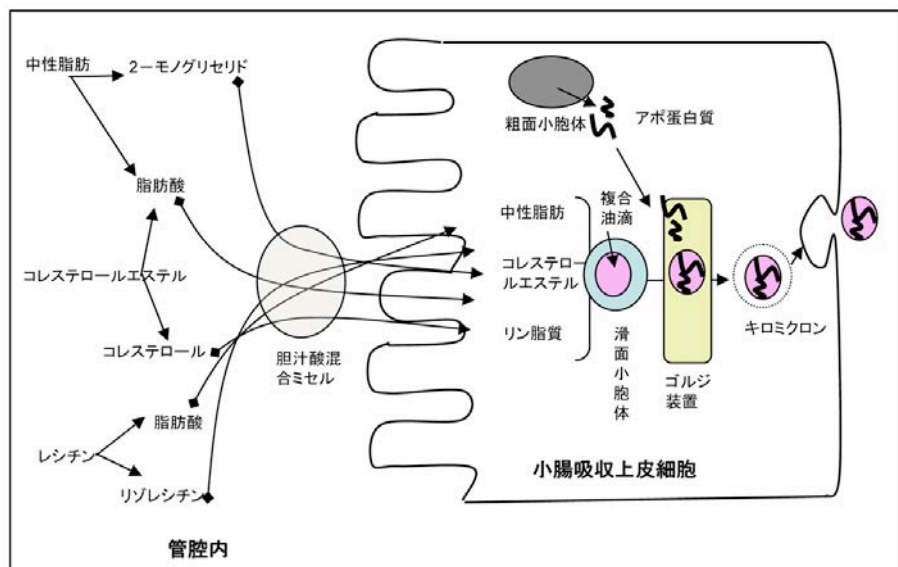


図13-4 脂肪の消化と小腸上皮細胞での吸収過程

到達目標 4)

水・電解質・ビタミンの吸収を説明できる。

【キーワード】 ◎水の吸収，○水チャネル，◎ナトリウムの吸収，◎カリウムの吸収，◎クロールの吸収，◎カルシウムの吸収，○傍細胞経路

■水の吸収

消化管内の水の大部分は消化液由来のもので、残りが食物や飲水によるものである。80%近くは小腸で吸収され、残りは大腸で吸収される。便中に排泄される水の量は1%程度である。水の吸収の駆動力は浸透圧差（受動輸送）によるもので、主にNaの能動輸送による吸収で生じた浸透圧差で水が移動する。その他に、栄養物（グルコースなど）による浸透圧効果も水の吸収を促進する。腸の上皮細胞には水チャネルが存在し、わずかな浸透圧差でも水の移動を可能にしている。吸収される液は管腔内の液とほとんど浸透圧差を生じず、これを等張性の液吸収という。

■電解質の吸収

消化管内のナトリウムは食事由来あるいは消化液や腸液由来であるが、後者が圧倒的に多い。大部分は小腸および大腸で吸収され便中にはごくわずかししか排泄されない。ナトリウムの吸収メカニズムは①Na⁺/H⁺アンチポーター、②Na・栄養素シンポーター（グルコースやアミノ酸との共輸送）、③上皮型Naチャネル（大腸に存在する）に分類できるが、いずれも水やクロール吸収が同時に起こる。カリウムの吸収は特別な吸収機構がなく、濃度勾配による小腸での傍細胞経路（細胞間隙）での受動拡散による。クロールは微絨毛膜のCl⁻/HCO₃⁻アンチポーターを介して吸収される。Cl⁻/HCO₃⁻アンチポーターは大部分の腸管部位でNa⁺/H⁺アンチポーターと並列しており互いに依存しあってNaClの吸収を起こしている。また傍細胞経路での受動拡散による吸収もある。食餌中のカルシウムは不溶性の塩として存在するため、吸収されるためには腸管内でCa²⁺として溶解しなければならない。胃酸はこの溶解を促進する。Ca²⁺の吸収には傍細胞経路による受動輸送とCaチャネル（TRPV6）による細胞経路の二つがある。血中のCa²⁺濃度の低下が起こると、ビタミンDによって細胞経路での吸収活性が増大する。これはCaチャネルの増加や細胞内Ca結合蛋白質の増加を起こすことによる。マグネシウムの吸収もカルシウムと同様に傍細胞経路と細胞経路（Mgチャネル：TRPM6/M7）の二つがあるが、前者が主となっている。リンは基本的にリン酸であるがリン酸塩の場合には各種ホスファターゼで加水分解されて遊離のリンあるいはリン酸となり、吸収される。主に傍細胞経路での受動輸送によるが、Na-リンシンポーター（NaPi type II b）などを介する細胞経路による吸収もあり、ビタミンDでその吸収活性は増大する。

■ビタミンの吸収

9種類の水溶性ビタミンの吸収は、それぞれ独立して消化、吸収される。食物中のビタミンの多くはビタミンCを除いて多くが酵素蛋白質と結合しており、腸管腔内で消化され、加水分解されて小腸吸収上皮細胞で吸収される。上皮細胞膜にはそれぞれのビタミンに特異的、あるいは一部共通の輸送トランスポーターがある。ビタミンB₁₂の吸収には胃から分泌される糖蛋白質の因子が必要とされている。脂溶性ビタミン（ビタミンA、D、E、K）の吸収は基本的には他の脂質と同じメカニズムで消化吸収される。すなわち、腸管腔内で加水分解され、胆汁酸ミセルに取り込まれ小腸吸収上皮細胞で吸収された後、キロミクロン（カイロミクロン）となり、リンパ管を通して最終的に血液中に流入する。

到達目標 5)

反芻動物における発酵過程を説明できる。

【キーワード】 反芻動物, ◎第1胃発酵, ◎プロトゾア, ○セルロース, ◎揮発性脂肪酸, ○メタン

家畜化された反芻動物には牛、めん羊、山羊、ラクダ、ラマおよび水牛などがある。反芻動物の消化の特徴は、第1胃内の原生動物（プロトゾア、protozoa）、細菌および真菌などの微生物によりセルロース、ヘミセルロースなどを発酵分解し、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの揮発性脂肪酸（volatile fatty acid; VFA）を生成し、主に第1胃壁で吸収して、これを主なエネルギー源（反芻動物のエネルギー要求量の約60～70%をまかなう）とすることにある（右図）。第1胃内の原生動物の主なものは繊毛虫であり、鞭毛虫も一部含まれる。その数は、胃の内容物1gあたり $10^5 \sim 10^6$ に達する。細菌は非常に多くの種類があるが、大部分が非芽胞性偏性嫌気性菌であり、胃の内容物1gあたり $10^9 \sim 10^{11}$ に達する。子畜への感染は親の第1胃内容や、その混じった唾液と子畜との接触によって成立する。第1胃内で生じられるVFAの主なものは、酢酸が最も多く、次いでプロピオン酸、酪酸である。発酵ではVFAの他に乳酸、メタン、 CO_2 なども生成される。一般に繊維質の多い飼料を給餌すると酢酸が、濃厚飼料が多くなるとプロピオン酸や酪酸の産生が増加する。

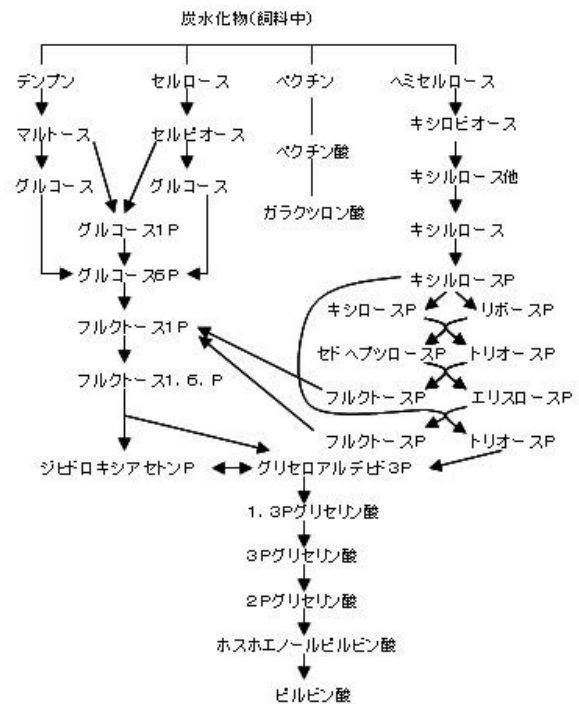


図 13-5 反芻動物の第1胃内での炭水化物の発酵

飼料中の糖質はほとんどが微生物によりVFAに変換されるためグルコースとしての吸収は少なく、そのため反芻動物の血糖値は非反芻動物に比べて著しく低い。内因性のグルコースは主に肝臓での糖新生に由来している。糖新生は主に第1胃からのプロピオン酸やタンパク質分解でのアミノ酸あるいは脂肪組織由来のグリセロールが使われる。

飼料中のタンパク質は主に微生物体タンパク質に変わり、最終的には小腸でアミノ酸として吸収される。微生物によるタンパク質分解で生じたアンモニアは肝臓で尿素になり排泄されるが、一部が唾液に戻って第1胃に入り、微生物体タンパク質に再利用される点も非反芻動物と異なる。また、成熟反芻動物では単胃動物と異なり、微生物が必須アミノ酸を合成するので必須アミノ酸の給餌は必要無い。

遊離脂肪酸（free fatty acid ; FFA）やトリグリセリドの血中濃度が非反芻動物よりかなり低いことも特徴である。植物性飼料中の脂肪含量は少ないが、ほとんどが微生物により分解されてグリセロールと脂肪酸になる。必要な脂肪酸の合成には主に第1胃で吸収された酢酸が利用される。また第1胃内細菌はビタミンB群やKを合成することができるため、成熟した反芻動物はこれらの欠乏症にはならない。しかし、ビタミンAとDは合成できない。ビタミンCは体内で合成される。

第 13 章の演習問題

問題 13-1 小腸刷子縁膜におけるグルコース吸収に重要なイオンはどれか。

- 1) Cl^-
- 2) K^+
- 3) Na^+
- 4) HCO_3^-
- 5) Ca^{2+}

問題 13-2 エンドペプチダーゼではないものはどれか。

- 1) ペプシン
- 2) トリプシン
- 3) カルボキシペプチダーゼ
- 4) エラスターゼ
- 5) キモトリプシン

問題 13-3 キロミクロンについて誤っているものはどれか。

- 1) キロミクロンはエクソサイトーシスによって放出されリンパ管へ移行する。
- 2) キロミクロンは小腸吸収上皮細胞内で作られる。
- 3) 小腸で吸収された脂質の運搬に重要な役目を果たしている。
- 4) リポタンパク質の中で最も比重が大きい。
- 5) 表面にアポ蛋白質を結合させている。

問題 13-4 電解質の吸収について誤っているものはどれか。

- 1) ナトリウムは小腸および大腸で吸収され便中にはごくわずかしか排泄されない。
- 2) カリウムの吸収は主に小腸での傍細胞経路での受動拡散による。
- 3) Ca^{2+} の吸収は主に傍細胞経路による受動輸送と Ca チャネルによる細胞経路による。
- 4) クロールは主に微絨毛膜の $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ アンチポーターを介して吸収される。
- 5) 電解質の吸収は受動的なもので、ホルモン、神経、ビタミンなどの影響を受けない。

問題 13-5 反芻動物（成動物）の消化や代謝の特徴について誤っているものはどれか。

- 1) 第 1 胃内発酵によりセルロースやヘミセルロースを分解することができる。
- 2) 遊離脂肪酸やトリグリセリドの血中濃度が非反芻動物より低い。
- 3) 反芻動物の血糖値は非反芻動物に比べて低い。
- 4) 一般に繊維質の多い飼料を給餌すると酢酸が、濃厚飼料が多くなるとプロピオン酸や酪酸の産生が増加する。
- 5) 第 1 胃内微生物によりビタミン A、D が合成されるので、これらの欠乏症にはならない。

(14) 消化管機能調節

一般目標：消化管機能の調節について学び、その神経性・液性調節機構を理解する。

到達目標 1)

消化管の内在神経系の働きを説明できる。

【キーワード】 ◎内在性神経系, ○筋層間神経叢, ○粘膜下神経叢, 消化管運動

消化管壁内には、2つの神経叢が存在している。縦走筋層と輪走筋層の間にある筋層間神経叢（アウエルバッハの神経叢）と、輪走筋層と粘膜層の間にある粘膜下神経叢（マイスネルの神経叢）である。これらの神経叢には、約1億個の壁内神経が存在しており、腸神経系を構成している。腸神経系は自律神経線維（交感および副交感神経）と結合して、中枢神経系と連絡している。「消化管外に由来する」自律神経系を「外来神経系」と呼ぶのに対し、腸神経系を「消化管壁内に細胞体が存在する」内在神経系と呼ぶ（図14-1を参照）。

内在神経系には、感覚神経、運動神経のほかに、「脳」に相当する介在神経が含まれている。そのため、外来神経を切除して中枢神経系との連絡を断っても、消化管内で反射が成立する（そのため、腸神経系は「第2の脳」と呼ばれる）。これを腸内反射という（外来神経による反射は腸外反射という）。例えば、小腸や大腸の蠕動運動は腸内反射により生じる。消化管内腔の食物による機械的刺激や化学的刺激を内在性の感覚神経が受容し、介在神経へと情報を伝達する。介在神経で情報が統合され、食物の位置する部位の口腔側を支配する興奮性運動神経（アセチルコリンやサブスタンスPなどを放出）を活性化して輪走筋が収縮する。一方、肛門側では抑制性神経（一酸化窒素、ATP、VIPなどを放出）が活性化され、輪走筋が弛緩する。この反射が繰り返されることで、食物を口腔側から肛門側へと移送する蠕動運動が成立する。内在神経系のうち、筋層間神経叢のニューロンは主に、消化管運動の制御に関与している。一方、粘膜下神経叢のニューロンは、消化液や消化管ホルモンの分泌、局所血流を制御している。

消化管に分布する交感神経あるいは副交感神経は、壁内神経や内分泌細胞に連絡することが多く、平滑筋や消化液の分泌腺への直接支配は稀である。すなわち、外来神経系は、内在神経系やホルモンの作用を介して、消化管機能へ影響を与えていることになる（図14-1を参照）。

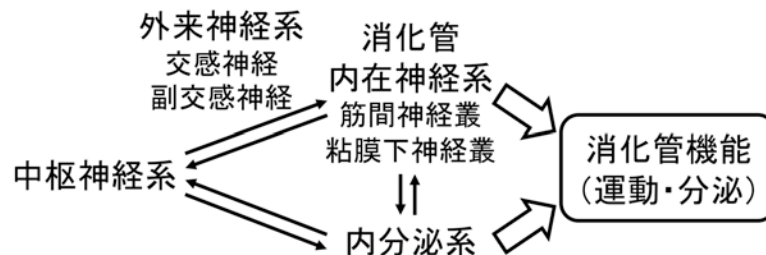


図14-1：消化管機能に対する神経性・液性調節機構

到達目標 2)

消化液の分泌調節機構を説明できる。

【キーワード】 ◎頭相・胃相・腸相応答, ◎フィードバック, ○フィードフォワード, ◎胃液分泌, ○膵液分泌, 胆汁分泌

消化液には、唾液、胃液、膵液、腸液、胆汁などがある。これらは、消化管およびその周囲臓器に存在する外分泌腺から消化管内腔へと分泌される。消化液の分泌は、神経系やホルモンによって調節されている。

消化液の分泌制御機構は、分泌刺激因子の入力部位から、頭相（脳相）、胃相、腸相に分類される。胃液（胃酸）の分泌制御を例にとりて説明する（図14-2を参照）。頭相応答による分泌制御は、嗅覚器や視覚器から脳への情報入力をもととなり、迷走神経経由で胃酸分泌が亢進するというものである（このような応答は、食物が胃内へ輸送される以前に「先回り」で生じるため、「フィードフォワード応答」という）。胃相応答では、食物による胃壁の伸展が迷走神経による反射を引き起こし、その結果、胃粘膜から分泌されるガストリンやヒスタミン、神経由来のアセチルコリンといった液性因子が胃酸分泌を亢進させる。また、タンパク質分解産物（アミノ酸やペプチド）による幽門前庭への刺激もガストリンの分泌を促進し、胃底部での胃酸の分泌が亢進する。一方、酸による幽門前庭への刺激は、ソマトスタチンの分泌を促し、ガストリンの分泌を抑制することで、胃酸分泌を抑制する（ネガティブフィードバック機構）。腸相応答には、十二指腸への伸展、酸、タンパク質分解産物、脂肪酸による刺激が十二指腸粘膜からガストリンを分泌させるという機構がある。また、十二指腸の内在神経および外来神経系（迷走神経）が刺激され、胃酸分泌を抑制する経路（腸胃反射）、あるいは、セクレチンやGIPといった消化管ホルモンが分泌され、それらのホルモンがガストリン分泌を抑制し、胃酸分泌が抑制されるという抑制性経路がある。

膵液や胆汁の分泌調節は、腸相応答が主である。十二指腸への酸刺激がセクレチンの分泌を促進し、膵液の重炭酸イオンの分泌を亢進する。また、脂肪酸やタンパク質分解産物による刺激は、コレシストキニンの分泌を促し、膵酵素の分泌を促進し、また、胆嚢の収縮およびOddi括約筋の弛緩により胆汁の分泌を亢進させる。

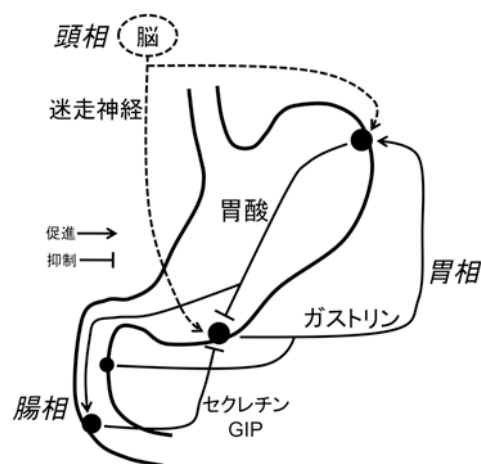


図14-2：胃酸の分泌機構

到達目標 3)

消化管ホルモンの種類と作用を説明できる。

【キーワード】◎ガストリン，◎セクレチン，◎コレシストキニン(CCK)，○ソマトスタチン，傍分泌，胃抑制ペプチド(GIP, =グルコース依存性インスリンポリペプチド)，血管作動性小腸ペプチド(VIP)，モチリン

腸内分泌細胞（消化管粘膜上皮に存在）あるいは壁内神経より、多数の消化管ホルモンが分泌されることが知られている。これらのホルモンは、消化液の分泌や消化管運動を制御する。また、中枢神経系に作用して、摂食行動や代謝の調節に関与するものもある。

消化管ホルモンの分泌は、消化管内腔からの物理的・化学的・刺激、あるいは他のホルモンや神経系からの情報によって、制御される。血中に放出された消化管ホルモンは、標的細胞に到達し、生理作用を発揮する。なお、隣接する細胞に対して、傍分泌的に作用する生理活性物質も消化管ホルモンに分類することがある。

消化管ホルモンの多くは、ガストリンやセクレチンなどのペプチドである。これらのペプチドは、中枢神経系にも存在している。そのため、これらをまとめて、「脳腸ペプチド」と称することがある。

表14-1：代表的な消化管ホルモン

ホルモン名	主な分泌部位・細胞	主な分泌刺激因子	主な生理作用
ガストリン	G細胞（胃幽門部）	タンパク質分解産物 迷走神経刺激 胃壁の伸展	胃酸の分泌亢進
コレシストキニン(CCK)	I細胞（小腸）	タンパク質分解産物 脂肪酸	膵液酵素の分泌亢進 胆嚢の収縮 Oddi括約筋の弛緩
セクレチン	S細胞（小腸）	酸	膵液重炭酸イオンの分泌亢進
グルコース依存性インスリンポリペプチド （=胃抑制ペプチド）(GIP)	K細胞（小腸）	グルコース 脂肪酸 タンパク質分解産物	インスリン分泌の亢進 胃酸分泌と胃運動の抑制
血管作動性小腸ペプチド (VIP)	消化管全体の壁内神経		消化管平滑筋の弛緩 小腸での電解質および 水分分泌の亢進
モチリン	腸クロム親和細胞(EC細胞)、 Mo細胞（小腸）	アセチルコリン	食間期（空腹期）伝播性収縮 (MMC)の制御
ソマトスタチン	D細胞（胃、小腸、膵臓）	酸	ガストリンなど消化管ホルモンの分泌抑制 胃酸や膵外分泌の抑制
セロトニン （*アミン類）	消化管全体の腸クロム親和性細胞（EC細胞）、 壁内神経、肥満細胞	消化管内腔からの 機械的・化学的刺激	消化管運動の制御
ヒスタミン （*アミン類）	腸クロム親和様細胞（ECL細胞） （胃底部）、肥満細胞	迷走神経刺激	胃酸の分泌亢進

第14章の演習問題

問題14-1 消化管運動を制御する内在神経系が放出する神経伝達物質として不適當なものはどれか。

- 1) アセチルコリン
- 2) サブスタンス P
- 3) 一酸化窒素
- 4) ATP
- 5) アトロピン

問題14-2 次のうち、胃相応答による胃酸分泌制御に関与する因子として、不適當なものはどれか。

- 1) ガストリン
- 2) アセチルコリン
- 3) ヒスタミン
- 4) ソマトスタチン
- 5) コレシストキニン

問題14-3 次の消化管ホルモンのうち、ペプチドでないものはどれか。

- 1) ガストリン
- 2) コレシストキニン
- 3) セクレチン
- 4) モチリン
- 5) セロトニン

(15) 代謝と体温調節

一般目標：恒温動物における熱産生と熱放散について学び、体温調節の機序を理解する。

到達目標 1)

エネルギーの効率、単位、呼吸商を説明できる。

【キーワード】◎基礎代謝量，◎呼吸商，酸素負債

動物は炭水化物、脂肪、タンパク質を摂取し、生命を維持するためのエネルギーを得ている。食物から体内に吸収されたエネルギーは、細胞内で起こる化学反応に利用される。この化学反応の総和を代謝という。エネルギー量の単位はカロリー (cal) で、1 g の水の温度を 1°C 上昇させるために必要な熱量である。また、単位時間当たり利用されるエネルギー量を代謝量という。代謝量は食物の消化・吸収、肉体的ならびに精神的緊張、環境温などによって左右されるが、このような影響を取り除いた条件での覚醒時の最小代謝量を基礎代謝量 **basal metabolic rate** という。

エネルギーの効率は、消費エネルギーの全量に対する外部への仕事量の比率で定義される。等張性収縮の場合には、筋は最大で約 50% の効率で仕事を行う。筋肉などが外部に仕事を行う場合を除くと、代謝によって利用されるエネルギーの全てが生体から熱エネルギーとして放出される。そのため、代謝量を測定するには、生体から放出される熱量を測定する方法と酸素消費量から熱量を算出する方法の二つがある。酸素消費量から実用的な代謝量を測定できるのは、酸素 1 リットルが代謝によって使われた時の熱産生量が、いずれの栄養素においてもほぼ一定であるためである(表 15-1)。一方、酸素 1 リットルによって、栄養素を酸化する際に生じる二酸化炭素の量は栄養素によって異なっている。この酸素量に対する二酸化炭素量の比率を呼吸商と言ひ、代謝に使われたエネルギー源の推定に用いることが出来る。炭水化物のみが使われた時の呼吸商は 1.00 になり、脂肪とタンパク質の時にはそれぞれ 0.71 と 0.80 になる (窒素が尿素として排出された場合)。

表 15-1 それぞれの栄養素が生み出す熱量とその呼吸商

	栄養物 1 グラム当たり の熱量 (kcal)	O ₂ 1 リットル当たり の熱量 (kcal)	CO ₂ 1 リットル当たり の熱量 (kcal)	呼吸商
炭水化物	4.1	5.05	5.05	1.00
脂肪	9.6	4.75	6.67	0.71
タンパク質	4.2	4.46	5.57	0.80

激しい運動で代謝量が増加した時など、酸化的代謝に必要とされる酸素を十分に供給できない状態となった時には、クレアチンリン酸の消費やグリコーゲンの乳酸への変換などによって、酸素を使用せずにエネルギーが放出される。その後、酸素の供給が戻ると、クレアチンからクレアチンリン酸への再変換などのために、酸素消費量がしばらくの間増加する。このように、一旦欠乏したのちに、体内に取り戻される酸素の量を酸素負債と言う。

到達目標 2)

体温の調節機構を説明できる。

【キーワード】◎体温調節中枢，フィードフォワード調節，○行動性体温調節，内温動物，外温動物，○核心温度，○外殻温度，◎熱産生，ふるえ，非ふるえ熱産生，褐色脂肪細胞，ミトコンドリア脱共役蛋白質 (UCP)，交感神経，アドレナリン，甲状腺ホルモン，寒冷順化，◎対向流熱交換，奇網，皮膚血流調節 (動静脈吻合)，◎熱放散，発汗，浅速呼吸

体温が上昇すると代謝は亢進するが、一定以上の温度になるとタンパク質の変性が起こる。生体は代謝によって熱を産生すると同時に、周囲の環境と熱のやり取りを行っており、これらのバランスによって体温は調節される。生体の温度情報は、温度受容器で感受されたのち、視床下部にある体温調節中枢に伝えられる。ここで温度情報は統合され、様々な体温調節が行われる。体温調節はネガティブフィードバック調節に加えて、体温の変化を見越して反応が起こるフィードフォワード調節が行われることで、素早い調節が行われている(図 15-1)。

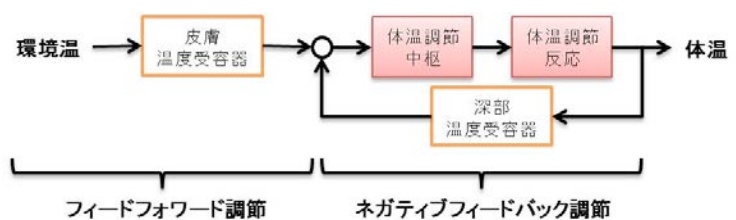


図15-1 体温の調節機構

体温調節の方法として動物に広範に見られるのは、温度の異なる場所への移動などによる行動性体温調節である。このような外部環境の熱によってのみ体温を調節する動物を外温動物と言う。一方、哺乳類と鳥類は体内での熱産生を積極的に変化させることで体温調節を行っており、このような性質を持つ動物を内温動物と言う。冬眠などの場合を除き、哺乳類と鳥類では深部組織の温度は一定に保たれており、その温度を核心温度と言う。また、生体の表層で熱交換に携わり、環境によって温度が変動する部位の温度を外殻温度と言う。

体内で積極的に熱産生を行う手段は、ふるえと非ふるえ熱産生の二つがある。ふるえは骨格筋が不随意的に起こす周期的な収縮で、収縮エネルギーが熱となる。また、非ふるえ熱産生は筋収縮以外の過程によるもので、主要産生部位は褐色脂肪組織である。褐色脂肪細胞のミトコンドリア脱共役タンパク質 (UCP) は、交感神経刺激や血中アドレナリンに反応して熱を産生する。また、甲状腺ホルモン増加による細胞の代謝亢進によっても非ふるえ熱産生は起こる。寒冷順化することによって、非ふるえ熱産生は大きく亢進する。

生体で産生された熱は主に血流によって体表面へ運ばれる。四肢の静脈血は温環境では皮膚表面を、冷環境では深部を流れる。深部では動脈と静脈が並走しているため、動脈血は指先に到達するまでに温度が低下し、逆に静脈血は心臓に戻るまでに温度が上昇する。このしくみを対向流熱交換と言う。マグロなどでは、皮膚と筋肉の間に細い動脈と静脈が絡まりあった奇網と言う構造があり、ここで対向流熱交換を行う事で筋肉が水温より温かい状態に保たれている。

体表面からは、放射、伝導、対流、蒸発によって熱が放散される。皮膚の細動脈と細静脈の間には交感神経支配を受ける動静脈吻合が存在しており、皮膚の血流調節に主要な役割を果たしている。動静脈吻合が開くと末梢の血流量は大きく増加し、熱放散が促進される。また、蒸発による熱放散は、体温より環境温が高い時に生体から熱を取り除く唯一の方法であり、発汗と浅速呼吸によって増加する。浅速呼吸では気道上部の死腔の換気を行うため、舌の唾液や気道粘膜の水分は蒸発するが、過換気にはなりにくい。イヌは蒸発による熱放散のほとんどを浅速呼吸によって行う。

第15章の演習問題

問題15-1 生体で利用されるエネルギーに関する記述で誤っているものはどれか。

- 1) 環境温に依存して代謝量は変化する。
- 2) 覚醒時の最小代謝量を基礎代謝量と言う。
- 3) 生体で利用されるエネルギーは、最終的に外部への仕事と熱となる。
- 4) 炭水化物のみを代謝した時の呼吸商は0.50である。
- 5) 酸素負債によって、運動後も酸素消費量がしばらく増加する。

問題15-2 体温調節に関する記述で誤っているものはどれか。

- 1) 体温調節中枢は視床下部にある。
- 2) 外温動物は行動性体温調節を行う。
- 3) 環境温の変化に応じて、核心温度は変化する。
- 4) 褐色脂肪細胞は非ふるえ熱産生を行う。
- 5) 寒冷順化によって非ふるえ熱産生は亢進する。

(16) 血液の成分と機能

一般目標：血液を構成する血球と血漿成分について学び、それらの機能を理解する。

到達目標 1)

血液細胞の分化・成熟とその調節因子を説明できる。

【キーワード】 ◎赤血球, ◎白血球, ◎血小板, ◎エリスロポエチン, ○骨髄, ○胸腺

多くの哺乳動物において、造血は胎生期では肝臓や脾臓、胎生後期以降は骨髄で行われる。造血幹細胞はすべての型の血液細胞に分化する能力を持つ骨髄細胞である。造血幹細胞は、まず1種類の分化の定まった単分化能性幹細胞（前駆細胞）に分化する。

赤血球の産生は、腎臓でつくられるエリスロポエチンによって調節される。エリスロポエチンは顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）など他の液性因子と協同的に作用して赤血球系の単分化能性幹細胞数を増加させると共に、成熟赤血球への分化を促進する。成熟赤血球が形成される過程で分化途中の赤血球系細胞は脱核するため、成熟赤血球は無核である。但し、鳥類の場合、赤血球は有核である。

血小板の産生はトロンボポエチンにより制御され、トロンボポエチンは骨髄において巨核球の成熟を促進する。血小板は巨核球の細胞質がちぎれる形でつくられるため、無核である。

白血球系細胞の分化経路は、各細胞によって異なる。リンパ球の場合、造血幹細胞は骨髄リンパ球前駆細胞に分化後、胸腺においてTリンパ球になる。成熟Bリンパ球は鳥類と哺乳動物では異なり、鳥類ではFabricius嚢、哺乳動物ではFabricius嚢相当器官である骨髄や肝臓で成熟Bリンパ球になる。好中球と単球は共通の前駆細胞から分化し、好酸球や好塩基球は各々異なった前駆細胞から分化する。

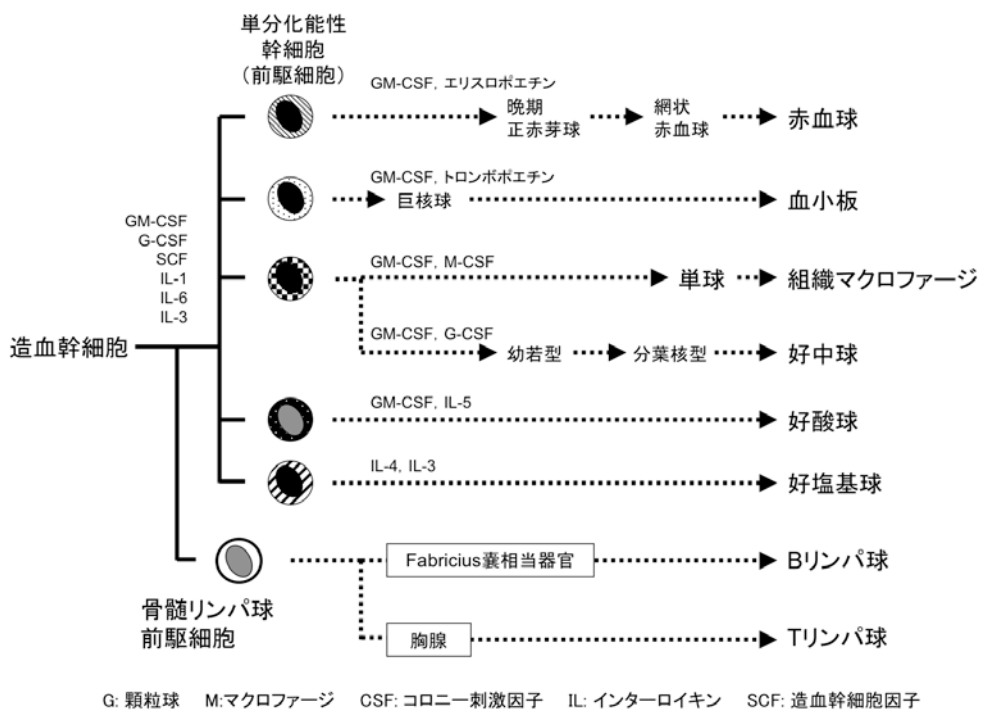


図 16-1 血液細胞の分化と成熟

到達目標 2)

赤血球の構造について理解し、赤血球指数の意味を説明できる。

【キーワード】 ◎Hb (ヘモグロビン) 値, ◎Ht (ヘマトクリット) 値, ○MCV, ○MCH, ○MCHC, ○溶血, ○網状赤血球

分化過程の赤血球系細胞では細胞内小器官や DNA、RNA を保持しているが、成熟赤血球には存在しない。しかし、膜の選択的透過や能動輸送機構などの赤血球の恒常性維持機構は有している。哺乳動物の赤血球の真ん中は少し凹んだ円盤状の形状をしているが、種によってその形状は少し異なり、球状に近い形の場合もある。赤血球の重要な機能は、末梢組織に酸素を運搬することであり、赤血球内のヘモグロビン (Hb、色素) がその機能を担う。Hb は赤芽球で合成されるが、網状赤血球の段階でその合成はほぼ終了する。

Hb は脊椎動物の赤血球内に存在する赤色の色素タンパク質であり、赤血球中の可溶性タンパク質の約 95% を占める。4 つのグロビン (2 つの α 鎖と 2 つの β 鎖) および 4 つのへムからなる複合タンパク質である。へムは鉄原子を含むポルフィリン誘導体であり、1 個のへムに 1 分子の O_2 が結合するので、1 分子の Hb には 4 分子の O_2 が結合できる。Hb 値 (g/dL) は血液中に存在する Hb の濃度を意味し、貧血を診断する上で重要な指標となる。

血球が血漿よりも低浸透圧の溶液に曝されると、赤血球は円盤状から球状に変形し、最終的には膜が浸透圧変化に耐えられず赤血球は破壊され、Hb が細胞外へ漏れ出てしまう。これを溶血という。通常、血漿や血清は黄色に帯びた色調を示すが、溶血した血漿や血清は Hb の存在のため赤色となる。

ヘマトクリット (Ht) 値 (%) は Hb 値と同様に貧血を診断する上での指標となる。血液中の赤血球容積比のことであり、Packed cell volume (PCV) とも呼ばれる。

Hb 値と Ht 値以外にも、貧血の分類を診断する上で重要な指標となる赤血球指数がある。赤血球指数は、血液中の赤血球数、Hb 値および Ht 値から算出される数値である。

- 平均赤血球容積 (mean corpuscular volume、MCV)

$$\text{MCV (fL)} = (\text{Ht 値(\%)} / \text{赤血球数 (X } 10^6 / \mu \text{L)}) \times 10$$

1 個の赤血球の容積

- 平均赤血球 Hb 量 (mean corpuscular Hb、MCH)

$$\text{MCH (pg)} = (\text{Hb 値 (g/dL)} / \text{赤血球数 (X } 10^6 / \mu \text{L)}) \times 10$$

1 個の赤血球中の Hb 量

- 平均赤血球 Hb 濃度 (mean corpuscular Hb concentration、MCHC)

$$\text{MCHC (g/dL)} = (\text{Hb 値 (g/dL)} / \text{Ht 値(\%)}) \times 100$$

一定容積の赤血球中に含まれる Hb 濃度

到達目標 3)

各種白血球を区別しその機能を説明できる。

【キーワード】 ◎顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、◎単球、◎マクロファージ、◎リンパ球、◎活性酸素、◎貪食、○肥満細胞、○遊走、○ケモカイン、○自然免疫、○適応免疫、○NK細胞

生体防御において重要な役割を果たす白血球は顆粒球、単球およびリンパ球に大別される。細胞質に多くの顆粒を保持する顆粒球は、好中球、好酸球および好塩基球に分類される。単球とリンパ球には顆粒は存在しない（若しくは少ない）。組織マクロファージは単球由来である。リンパ球はBリンパ球とTリンパ球に分けられる。

血液中の白血球総数に対する各白血球の割合を白血球百分率（百分比）という。健常な動物の場合、血液中

に存在する白血球の多くがリンパ球と好中球であり、単球、好酸球および好塩基球は数%以下である。リンパ球と好中球の白血球百分率は動物種間で異なる。

好中球は感染や炎症などが生じると、血管内からこれらの部位に集まってくる（遊走していく）。細菌などが産生する物質が血漿成分や細胞と反応して、好中球を引き寄せる物質（走化性物質）が産生されることに基づく。走化性を示す因子には、補体成分やロイコトリエン、さまざまなケモカインがある。感染、炎症部位において好中球は、細菌などをエンドサイトーシスにより速やかに貪食すると共に、活性酸素種を産生し殺菌作用を示す。好酸球は、消化管の粘膜、気道や尿路の粘膜に多く存在しており、特に消化管粘膜では寄生虫に対する防御を担っていると考えられている。好塩基球は、その顆粒内に多量のヒスタミンや他の炎症物質を含有している。好塩基球は肥満細胞に類似しているが同一な細胞ではない。

単球は血液中を循環しているが、組織に入ってマクロファージになる。マクロファージも好中球と同様に代表的な貪食細胞の1つであり、細菌などを貪食、殺菌する。また、マクロファージは免疫機構においても重要な役割を果たす。

脊椎動物の免疫機構は、自然免疫と適応免疫（獲得免疫）からなる。自然免疫では好中球やマクロファージ、NK細胞（リンパ球の1種）が関与する。適応免疫は体液性免疫と細胞性免疫からなり、体液性免疫ではBリンパ球が分化成熟した形質細胞から産生された免疫グロブリン抗体が関与している。細胞性免疫ではTリンパ球が細胞障害性を発揮することにより生体防御作用を示す。

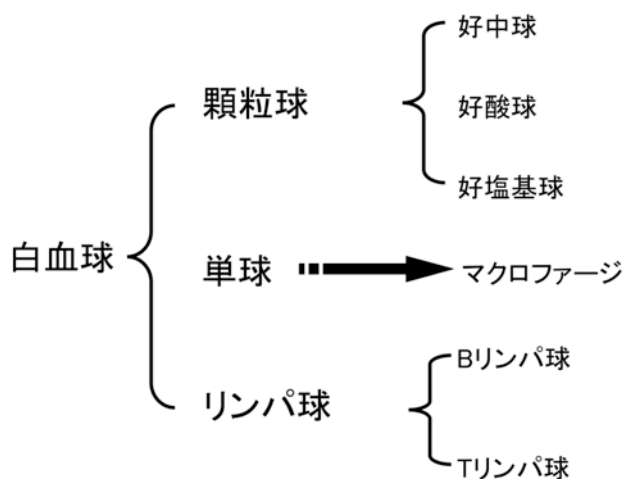


図 16-2 白血球の分類

到達目標 4)

血小板機能と血液凝固機序および線維素溶解を説明できる。

【キーワード】 ◎血小板, ◎血小板血栓, ◎ADP, ◎カルシウム, ◎凝固因子, ◎組織因子, ◎外因系, ◎内因系, ○血小板活性化, ◎トロンボキサン A₂, ○トロンビン, ○フィブリン, ○フィブリノーゲン, ○ビタミン K, ○プラスミン, ○プラスミノーゲン

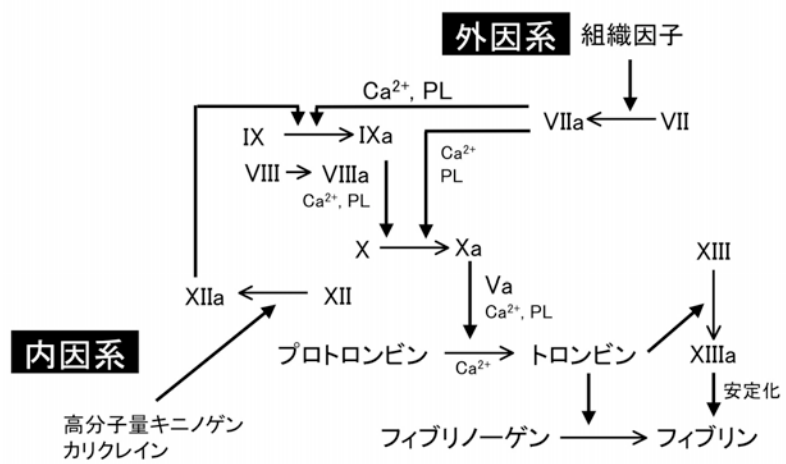
血管が損傷を受けると、血管内皮下のコラーゲンに血小板が粘着する。血小板の細胞質には ADP や ATP、セロトニンなどを含有する濃染顆粒、von Willebrand 因子 (vWF) や血小板由来成長因子 (PDGF) などを含む α 顆粒が存在し、粘着による刺激により血小板が活性化し、顆粒の内容物が細胞外に放出される。ADP やセロトニンは血小板をさらに活性化すると共に、凝集を引き起こすことで、一時的な血小板血栓が生じる。また、活性化血小板ではアラキドン酸代謝も亢進することから、産生されたトロンボキサン A₂ が血小板凝集および血管収縮作用を示す。

血小板血栓により血管損傷部位が覆われるのに続き、血液凝固因子の複雑な反応によって生じたフィブリンが強固な凝血塊をつくる。血液凝固反応は凝固因子によるカスケード反応であり、最終的には血漿中に存在する可溶性のフィブリノーゲン (血液凝固第 I 因子) が不溶性のフィブリンに変化する。フィブリノーゲンからフィブリンへの変換はセリンプロテアーゼであるトロンビン (活性型血液凝固第 II 因子) によって触媒され、生じたフィブリンは単量体であるが、活性型の凝固 XIII 因子の作用によって重合し、安定な凝血塊になる。

血液凝固反応は、開始起点によって内因系と外因系の 2 つの経路に分類することができる。内因系は、高分子量キニノーゲンとカリクレインによる XII 因子の活性化から始まり、外因系は組織因子 (III 因子) を起点とする。内因系と外因系は共に、X 因子を活性化し、活性型 X 因子 (Xa 因子) はプロトロンビンをトロンビンへと変換する。血液凝固の多くの活性化反応において、リン脂質 (PL) と Ca²⁺ は必須である。プロトロンビン、VII、IX および X 因子は、肝臓での合成時にビタミン K を必要とするから、ビタミン K 依存性血液凝固因子と呼ばれる。

生体内には血液凝固を阻害する抗凝固因子も存在する。血漿中のアンチトロンビン-III はプロテアーゼ阻害タンパク質であり、トロンビンや Xa 因子などを阻害して過剰な凝固反応を阻止する。また、トロンボモジュリンはトロンビンの凝固作用を阻害すると同時に、抗凝固因子であるプロテイン C を活性化する。組織因子系凝固抑制因子 (TFPI) は、組織因子と複合体を形成することにより凝固阻止作用を示す。

また、生体内には過剰なフィブリン形成を阻止する機構も存在する。プラスミノーゲンアクチベーターの作用によりプラスミノーゲンから生じたプラスミンがフィブリン塊を分解する。これを線維素溶解系と呼ぶ。



各ローマ数字は血液凝固因子を示している。また、ローマ数字に付してある「a」は活性型の凝固因子を意味する。
PL: リン脂質

図 16-3 血液凝固カスケード反応

第16章の演習問題

問題 16-1 血液細胞の分化・成熟に関する記述について、次のうち正しいものはどれか。

- 1) 哺乳動物の場合、Bリンパ球は Fabricius 嚢相当器官において分化・成熟する。
- 2) Tリンパ球は肝臓において分化・成熟する。
- 3) 血小板の産生は主にエリスロポエチンによって調節されている。
- 4) 赤血球の産生は主にトロンボポエチンによって調節されている。
- 5) 造血は腎臓で行われる。

問題 16-2 赤血球に関する記述について、次のうち正しいものはどれか。

- 1) MCV は1個の赤血球の Hb 量を示す指標である。
- 2) MCH は1個の赤血球の容積を示す指標である。
- 3) 溶血とは赤血球が破壊され、Hb が血漿中に漏れ出ることをいう。
- 4) Hb 値は血液中の赤血球容積比を示す。
- 5) ヘマトクリット値は一定容積の赤血球中に含まれる Hb 濃度を示す指標である。

問題 16-3 白血球に関する記述について、次のうち正しいものはどれか。

- 1) 顆粒球は、好中球および好酸球に分類される。
- 2) リンパ球の細胞質には顆粒が豊富に存在する。
- 3) 健常な動物の場合、血液中に存在する白血球の多くが単球である。
- 4) マクロファージは貪食細胞である。
- 5) ケモカインは白血球の走化性を抑制する因子である。

問題 16-4 止血機構に関する記述について、次のうち正しいものはどれか。

- 1) Xa 因子はフィブリノーゲンからフィブリンへの変換を触媒する。
- 2) トロンピンはフィブリン塊を分解する。
- 3) 外因系血液凝固はカリクレインの発現を起点に開始される反応である。
- 4) トロンボキサン A₂ は血小板凝集抑制作用を示す。
- 5) プロトロンピンはビタミン K 依存性血液凝固因子である。

(17) 肺呼吸とガス交換

一般目標：肺呼吸について学び、動物が酸素を取り入れ二酸化炭素を排出する機構を理解する。

到達目標 1)

肺の機能的構造を説明できる。

【キーワード】気管、気管支、細気管支、肺胞、胸腔、死腔、解剖学的死腔、生理学的死腔、肺胞死腔、残気量、機能的残気量、肺活量、1回換気量、換気、分時換気量、吸息筋、横隔膜、外肋間筋、傍胸骨肋間筋、呼息筋、内肋間筋

肺は、胸腔内を占める器官で、鼻と口から続く気道に連結する。気道は鼻孔、鼻腔、咽頭、喉頭から気管につながる。気管は気管支、細気管支に分岐して先端の肺胞に繋がっている（図 17-1）。胸腔は横隔膜で腹腔と境されており、胸腔内の圧を変えることで気道から肺内に空気が取り込まれ、また排出される。肺胞は血液とのガス交換の場で、血液と肺胞内空気の間には、一層の肺胞上皮細胞と基底膜、毛細血管内皮細胞があるのみで、ガスは拡散で移動する。ガス交換に関わらないので気道を解剖学的死腔と呼ぶ。肺胞には通常でガス交換に関わらない肺胞があり、これを肺胞死腔と呼び、解剖学的死腔と合わせて生理学的死腔と呼ぶ。肺内の空気が呼吸ごとに全部入れ替わることはなく、呼吸ごとに肺内に残る部分を機能的残気量という。

呼吸運動によって気道と肺胞内の空気が入れ替わることを換気と呼ぶ。換気は解剖学的死腔でも起こる。ガス交換に関係するのは肺胞換気である。1分あたりの換気量を分時換気量、呼吸運動一回あたりの換気量を1回換気量と呼ぶ。ヒトでは最大限に息を吸い込んだ後に吐き出せる空気量を肺活量と呼ぶ。換気を行うための呼吸運動は、呼息筋、吸息筋の交互の収縮によって行われる。それぞれ多くの筋肉が関わり得るが、安静時には吸息筋と呼ばれる横隔膜、外肋間筋及び内肋間筋のうち傍胸骨肋間筋の活動が主となる。呼息は主に伸展した肺や胸部の弾性力によるが、呼息筋と呼ばれる内肋間筋が働く。

肺胞は細気管支の先端に存在する構造で、一層の肺胞上皮細胞で内面を覆われた腔状の構造である。肺胞内の空気を肺胞気と呼ぶ。肺胞上皮細胞の裏側には基底膜を介して沢山の毛細血管が存在する（図 17-2）。

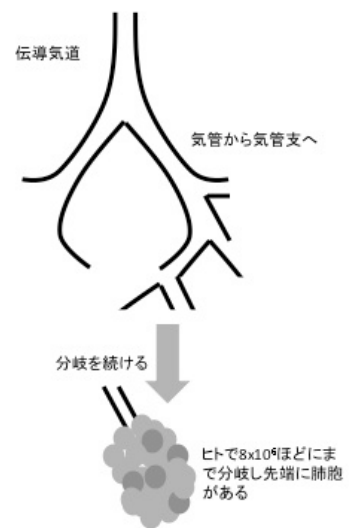


図 17-1 肺の構造。鼻腔、口蓋からつながる気道は気管が分岐を繰り返して、細気管支になる。細気管支の先には肺胞がある。

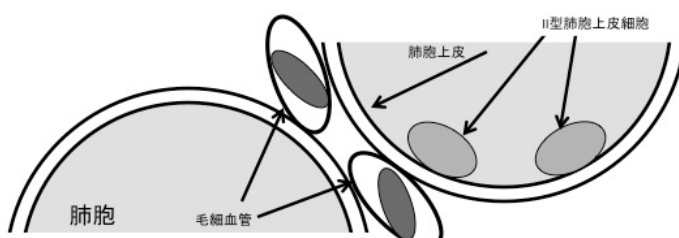


図 17-2 肺胞壁の模式図。肺胞は一層のI型肺胞上皮細胞からなる、所々にサーファクタントを産生するII型上皮細胞が存在する。肺胞の外表面には毛細血管が分布する。ガス交換は、毛細血管内皮細胞、基底膜、肺胞上皮細胞を介して拡散で行われる。図には示していないが、肺胞内にはマクロファージが存在する。

到達目標 2)

肺胞の表面活性物質の役割を理解して、肺コンプライアンスを説明できる。

【キーワード】 サーフアクタント，肺コンプライアンス，Ⅱ型肺胞上皮細胞

肺は、上皮細胞からなる肺胞が胸腔の大部分の容積を占めており、ごく壁の薄い風船に例えることが出来る。肺胞壁には常に収縮しようという表面張力が存在する。肺を空気でふくらませる為には当然ある程度の圧を必要とする。一方、水で肺を膨らませようとすると、空気の時に比べてずいぶん少ない圧で膨らませることが出来る。この時には表面張力が働かないからである。この表面張力を少なくし、肺胞の安定性を保つために、肺胞内面は肺表面活性物質（サーファクタント）で覆われている。サーファクタントは、脂質と蛋白質の混合物で、Ⅱ型肺胞上皮細胞で合成分泌される。脂質として代表的なのは、ジパルミトイルフォスファチジルコリンである。Ⅱ型肺胞上皮細胞は、Ⅰ型が広く肺胞内空を覆っているのに対し、数が少なく肺胞内面に散在している。

サーファクタントは胎児の肺には存在せず、妊娠後期にコルチゾールの働きによって合成が促進される。従って早産の場合、新生児の肺にサーファクタントが不足することがある。

肺の内圧と容積の関係を表すグラフに圧—容量曲線がある。肺が進展しやすければこのグラフの傾きは急になり、肺の拡張に高い圧を要するときには傾きは小さくなる。この傾きは肺の伸展しやすさを現しており、コンプライアンスと呼ばれる（圧の差に対する容積の変化、 $\Delta V / \Delta P$ と表現される）。圧—容量曲線は直線ではなく、肺の膨らみの程度で圧—容量関係は変化する（図 17-3）。

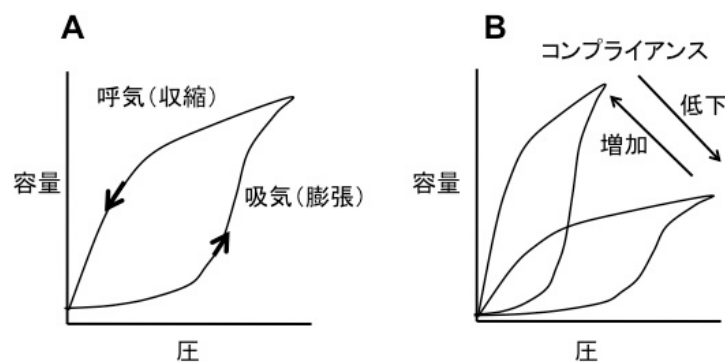


図 17-3
肺の圧・容量曲線。A：吸気時と呼気時で圧と容量の関係が異なる。これは、肺胞内面に表面張力があるからで、空気ではなく水で肺をふくらませると、もっと低い圧で肺をふくらませることが出来るばかりでなく、水をいれる時と出す時で圧・容量関係は変わらない。B：肺のコンプライアンスは、圧・容量曲線の傾きで表現できる。肺が膨らみにくい時は寝て、可塑性に富む時には立つ。

到達目標 3)

血液による O_2 と CO_2 の運搬機構を説明できる。

【キーワード】 ◎ヘモグロビン, ○ヘモグロビン酸素解離曲線, ◎ボーア効果, ホールデン効果

■血液による O_2 の運搬

O_2 は肺で血液に取り込まれ全身の抹消組織まで運ばれる。血中 O_2 の 99%はヘモグロビンと結合しており、血中の O_2 含有量は、溶解した O_2 量、血液のヘモグロビン濃度およびヘモグロビンの O_2 親和性によって決定される。 O_2 は液体中への溶解はほとんどなく、大部分はヘモグロビンに結合して運搬される。

■ヘモグロビンと酸素の親和性

ヘモグロビンは、赤血球中に存在するタンパク質で、4つのサブユニットからなり、それぞれがヘムを持ち O_2 と結合する。ヘモグロビンの四次構造は O_2 に対する親和性を決定し、デオキシヘモグロビンは緊密な配置 (T state) になっており O_2 に対する親和性が低い。 O_2 が1分子結合すると緩やかな配置 (R state) となり、 O_2 に対する親和性が増加する。ヘモグロビン酸素解離曲線は O_2 分圧に対するヘモグロビンの O_2 飽和度を示し、シグモイド状 (S字状) を示す (図 17-4)。これは O_2 分圧が低いと O_2 はヘモグロビンに結合し難く、 O_2 が結合するとさらに結合しやすくなることを反映する。

■ボーア効果 (Bohr effect)

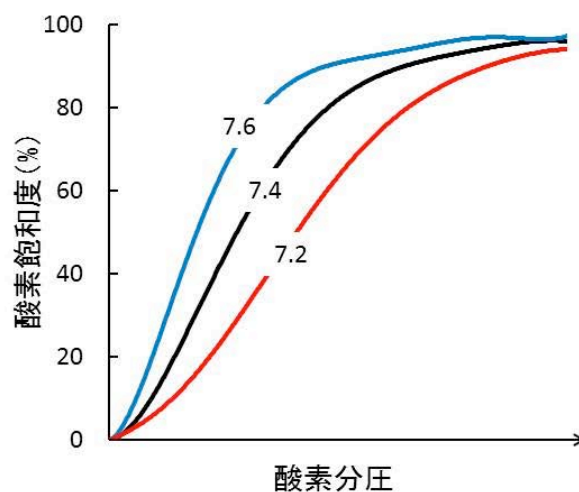


図 17-4 : ヘモグロビン酸素解離曲線に対する pH の影響

ヘモグロビンの O_2 親和性は pH で変化し、 CO_2 分圧の変化も pH の変化を介して同様の効果をもたらす。このヘモグロビンの O_2 親和性に対する pH の効果をボーア効果という。血液中の CO_2 分圧の増大および pH の低下はヘモグロビン酸素解離曲線を右側へ偏位させる (図 17-4)。このボーア効果によってヘモグロビンは O_2 を放出しやすくなる。組織では CO_2 分圧が高くヘモグロビンは O_2 を放出しやすいため O_2 の利用度が高まる。

■血液による CO₂ の運搬

CO₂ の血液溶解度は O₂ に比べてはるかに多いが、赤血球に拡散にした CO₂ は炭酸脱水酵素によって急速に水和されて H₂CO₃ となる。H₂CO₃ は H⁺ と HCO₃⁻ に解離し、この H⁺ は主にヘモグロビンによって緩衝され、HCO₃⁻ は血漿中に拡散する (図 17-5)。赤血球中の CO₂ の一部はタンパク質、主としてヘモグロビンのアミノ基と反応してカルバミノ化合物をつくる。デオキシヘモグロビンはオキシヘモグロビンより多くの H⁺ と結合し、速やかにカルバミノ化合物を形成するので、ヘモグロビンの O₂ との結合はヘモグロビンの CO₂ 親和性を低下させる。これをホールデン効果 (Haldane effect) という。したがって、静脈血は動脈血より多くの CO₂ を含有することができ、組織では血液中の CO₂ の取込みが促進され、肺では血液中からの CO₂ の放出が促進されるのである。

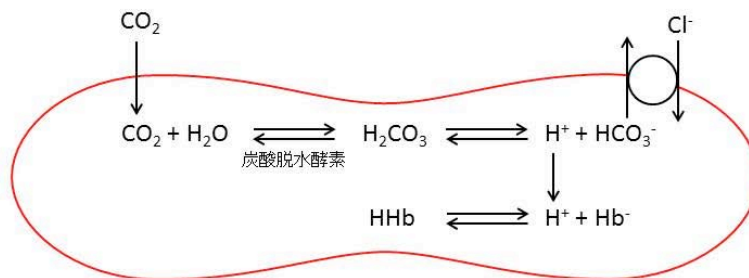


図 17-5 : 赤血球内における CO₂ の運命

到達目標 4)

血液のpH緩衝能と酸塩基平衡を説明できる

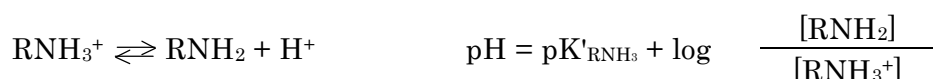
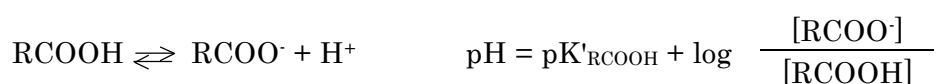
【キーワード】血漿タンパク質, ○ヘモグロビン, ◎炭酸 - 重炭酸系, ◎Henderson-Hasselbalch の式

■血液の酸塩基平衡

血液の酸塩基平衡は、血漿タンパク質、ヘモグロビン、炭酸-重炭酸系の3つの主要な緩衝物質によって制御され、血液 pH は 7.40 ± 0.05 に厳密に調節されている。

■血漿タンパク質

血漿タンパク質のアミノ酸は、カルボキシル基(COOH)が COO^- と H^+ に解離し、アミノ基(NH_2)が H^+ を結合して NH_3^+ となる両性電解質であるため、効果的な緩衝物質となる。



■ヘモグロビン

ヘモグロビン分子にはイミダゾール基を構成要素としてもつヒスチジン残基が多く、図 17-6 のように解離する反応系がある。ヘモグロビン 1 分子は 38 個のヒスチジン残基を有し、血中にはヘモグロビンが豊富に存在することから、血漿タンパク質よりも大きな緩衝能力を発揮する。さらにデオキシヘモグロビンは、オキシヘモグロビンよりも解離しにくく、弱い酸として働くのでより良い緩衝物質となる。

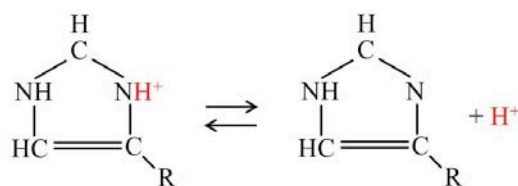


図 17-6 : イミダゾール基による緩衝

■炭酸-重炭酸系

血液における最大の緩衝系は炭酸-重炭酸系である。 CO_2 は水に溶解し炭酸 H_2CO_3 となる。この反応は水溶液中では遅いが赤血球中に多く含まれる炭酸脱水酵素により促進される。これらは、次式で表される。



この系に対する Henderson-Hasselbalch の式で表すと次のようになる。

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

H_2CO_3 の量は少ないが、体内では H_2CO_3 は CO_2 と平衡状態にあり、 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ の代わりに $[\text{CO}_2]$ を用いると pK' は 6.1 となり、 CO_2 の溶解定数は $0.0301 \text{ mmol/L/mmHg}$ であるので次式のようになる。

$$\text{pH} = 6.10 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.0301 P_{\text{CO}_2}}$$

($[\text{HCO}_3^-]$ は直接測定できないが、 pH と P_{CO_2} から計算可能である。)

溶解した CO_2 の濃度は呼吸により調節可能であり、 HCO_3^- の血漿濃度は腎臓により調節されるので、この緩衝系は最も効果的な緩衝系である。

到達目標 5)

酸素負債を説明できる。

【キーワード】 乳酸系酸素負債(解糖系), 非乳酸系酸素負債 (クレアチンリン酸)

筋運動時のエネルギーは、無氣的代謝と好氣的代謝によって供給される。無氣的代謝は、クレアチンリン酸系と解糖系に分類される。運動開始直後のエネルギーはクレアチンリン酸により供給され、次いで解糖系で作られ出される ATP が使われる。長時間の運動では、有酸素性のエネルギー供給が行われる。

運動を停止した後に酸素消費量が運動前のレベルに戻るまで、ある程度の時間が必要である。運動を開始すると酸素消費量は直ちに上昇するが、これに対応して供給量（心拍や呼吸数の増大などに依存）を即座に増加させることできないので酸素不足が生じる。酸素不足の状態では筋収縮が行われるので、運動初期にクレアチンリン酸系や解糖系がエネルギー供給の主役となると理解できる。このような酸素不足を返済するために、運動停止後にみられる余分な酸素消費量を酸素負債と呼ぶ。常に酸素不足と同量の酸素が運動後に消費されるとは限らないので、酸素負債はあくまでも運動後に消費される酸素の量に対して使われる言葉である。

運動停止直後の急勾配で減少していく酸素消費は、主にクレアチンリン酸系の回復に用いられていることが示されている（図 17-7）。これを非乳酸性酸素負債という。酸素消費量は急速に小さくなるものの、完全に運動前のレベルに戻るまでに酸素消費が増加した状態が比較的長い時間持続する（図 17-7）。これは運動中に筋肉や血液に蓄積された乳酸を代謝除去するためのものと考えられ、乳酸性酸素負債と呼ばれる。しかし、乳酸の処理だけに起因するというわけではないようであり、酸素負債を乳酸性、非乳酸性と分離しないことも多い。酸素負債がどのような概念かと言うことはしっかり理解する必要があるが、キーワードにある用語についてはアドバンストの内容であると理解して良い。

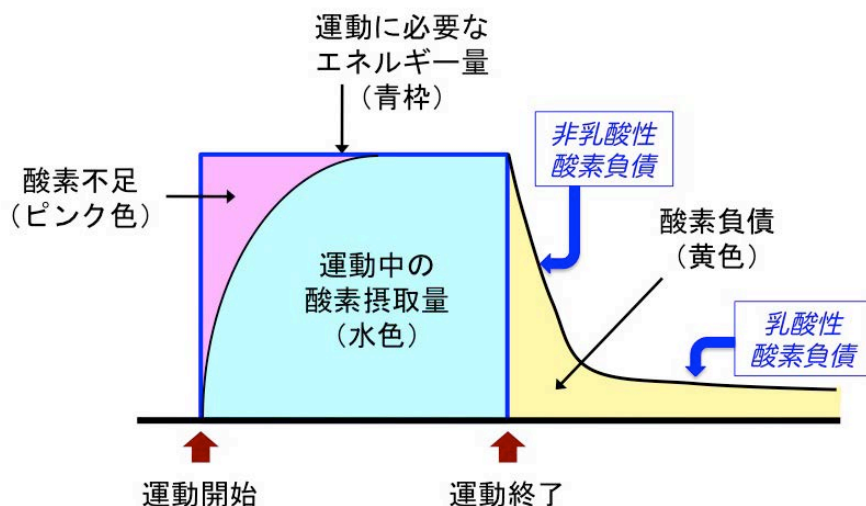


図 17-7 非乳酸性酸素負債と乳酸性酸素負債

第17章の演習問題

問題 17-1 肺の換気に関する次の記述で誤っているものはどれか。

- 1) 肺内のガスは毎呼吸時に全て交換されるわけではない。
- 2) 胸腔は肋骨と横隔膜によってやや陰圧に保たれた空間である。
- 3) 肋骨と横隔膜を動かし胸腔容積を変えることで肺内の気圧を変えている。
- 4) 細気管支の先端には肺泡と呼ばれる構造があり血液とのガス交換を行う。
- 5) 換気によって出入りする空気の全てがガス交換に寄与している。

問題 17-2 次の記述で誤っているものはどれか。

- 1) 呼吸に関する筋肉は不随意筋である。
- 2) 吸息筋は横隔膜と外肋間筋が主である。
- 3) 内肋間筋は呼息筋である。
- 4) 肺泡は肺泡上皮細胞で覆われている。
- 5) 肺泡上皮細胞は基底膜を介して血管内皮細胞に接している。

問題 17-3 サーファクタントに関する次の記述で正しいものはどれか。

- 1) 肺泡の外側はサーファクタントで包まれている。
- 2) サーファクタントは界面活性剤であり表面張力を増加させる。
- 3) サーファクタントは肺泡が収縮しようとする力に抗するのに役立つ。
- 4) サーファクタントはI型肺泡上皮細胞で合成される。
- 5) サーファクタントは胎児肺の器官形成時に合成が開始する。

問題 17-4 pHの低下によりヘモグロビン酸素解離曲線はどのように変化するか。

- 1) ボーア効果により左側へ偏位する
- 2) ボーア効果により右側へ偏位する
- 3) ホールデン効果により左側へ偏位する
- 4) ホールデン効果により右側へ偏位する
- 5) pHの低下では変化しない

問題 17-5 血液における最大のpH緩衝系はどれか。

- 1) 血漿タンパク質
- 2) オキシヘモグロビン
- 3) デオキシヘモグロビン
- 4) 炭酸-重炭酸系
- 5) リン酸

(18) 呼吸調節

一般目標：呼吸運動について学び、それを調節する機構を理解する。

到達目標 1)

換気運動と仕事の関係を理解し、圧－容量曲線の見方を説明できる。

【キーワード】○胸郭、○呼吸筋、◎圧－容量曲線

■換気運動

呼吸運動の目的は、動脈血の酸素分圧 (PO_2)、二酸化炭素分圧 (PCO_2)、pH を一定の範囲に保ち体内のホメオスタシスを維持することである。この目的のために呼吸の回数 (呼吸数) と一回あたりの呼吸の深さを変化させて換気量を調節している。呼吸の調節系は受容器、呼吸中枢、呼吸筋から構成される。

肺は自ら拡張をすることができない。肺は密閉された空間である胸郭にあり、周囲には肋間筋や横隔膜などの呼吸筋がある。呼吸筋が収縮することによって拡張し、それに伴って肺が拡張し吸息が起こる。逆に呼吸筋が弛緩すると胸郭が収縮し、肺が収縮し呼息が起こる (図 18-1)。

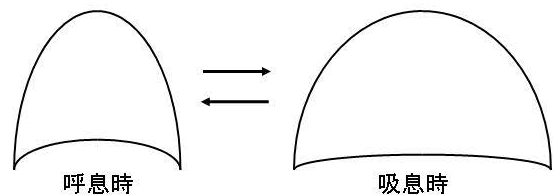


図 18-1 呼吸運動

■呼吸数と一回換気量

1 分間あたりの呼吸の回数を呼吸数という。呼吸の深さは 1 回の吸息または呼息で肺に入る空気の量で表され、1 回換気量とよぶ。

■呼吸の仕事量

仕事量は力×距離であるので、肺においては圧と容積の比が仕事量であると考えられる。胸郭や肺自体の弾性や空気が気道を通過するときの抵抗があるため直線的な関係にはならない。また、肺が膨らみやすくなってしまう肺気腫や肺が硬くなる病気である肺線維症などのときには仕事量に変化が見られる。

■圧－容量曲線

気道内圧を横軸に、換気量を縦軸にして曲線を描いたものを圧－容量曲線とよぶ (図 18-2)。反時計回りに吸息は上昇し、呼息は減少する。胸郭や肺自体の弾性や気管を通過するときの抵抗などのため直線とはならず弧を描くのが特徴である。コンプライアンスとは伸展性のことであり、肺または胸郭の内外にかかる気圧差を変化させたとき、肺や胸郭の容積がどの程度増減するかどうかで表される。肺のコンプライアンスの変化は圧－容量曲線で傾きの変化として現れる。コンプライアンスが高い場合、つまり肺の伸展性が高い場合は傾きが大きくなる。逆に肺の伸展性が低い場合は、コンプライアンスが低くなり傾きが小さくなる。

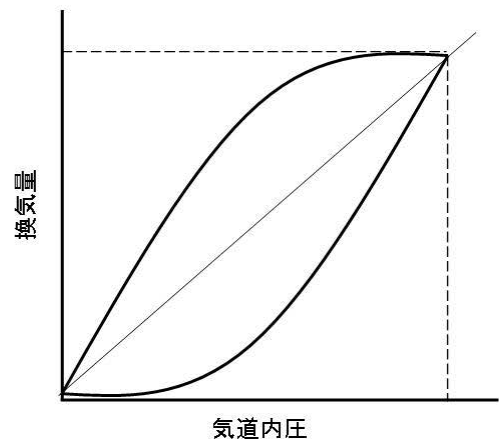


図 18-2 圧－容量曲線

到達目標 2)

肺呼吸の神経性調節を説明できる。

【キーワード】 ◎呼吸中枢, ◎化学受容器

■呼吸中枢

呼吸運動は無意識かつ自発的に繰り返される。これは呼吸中枢が一定のリズムで自発的に興奮し、運動ニューロンを通じて呼吸筋の収縮と弛緩を制御しているからである。呼吸中枢の主要な部分は延髄にあり、延髄背側部には吸息ニューロン、腹側部には吸息ニューロンと呼息ニューロンが存在する。橋には呼吸調節中枢があり、呼吸中枢のリズムを修飾していると考えられている。

■呼吸の化学的調節

酸素分圧 (PO_2)、二酸化炭素分圧 (PCO_2) の変化を検知し、呼吸中枢に送っているのが化学受容器である。末梢化学受容器は内頸動脈と外頸動脈の分岐部にある頸動脈小体と、大動脈弓にある大動脈小体が知られている。この受容器は動脈血中の酸素分圧 (PO_2) の低下、二酸化炭素分圧 (PCO_2) の上昇、pH の低下によって興奮する。哺乳類では頸動脈小体の興奮は舌咽神経を通じて、大動脈小体は迷走神経を通じて延髄に伝えられる。中枢化学受容器は延髄腹側にあり、脳脊髄液の二酸化炭素分圧の上昇によって生じた水素イオン (H^+) により興奮する。いずれの受容器も呼吸中枢を刺激する。

■その他の呼吸反射

鼻粘膜が刺激されるとくしゃみが起こり、気管が刺激されるとせきが出る。また、嘔吐、嚥下やくしゃみのときに呼吸が止まるのも反射現象である。

気管支には伸展受容器があり吸息によって肺が拡張すると興奮する。この情報が呼吸中枢に伝わると吸息が抑制される。この反射はヘーリング・ブロイエル反射とよばれている。

到達目標 3)

気道クリアランスを理解し、呼吸器系の防御機能を説明できる。

【キーワード】 ○気道クリアランス, ○粘液, ○マクロファージ

■肺の防御機構

気道は外界から取り込んだ空気を通るため感染や異物の侵入が容易である。そのため気道には防御機構が備わっており、これを気道クリアランスという。

気道はそれ以外にも空気の温度が体温に近くなるように調整をしたり、乾燥した空気を加湿したりする役割も持っている。

■気道内の異物の除去

鼻腔から入った比較的大きな異物はまず鼻腔の毛によって捕獲される。さらに、小さい異物は鼻腔または咽頭の粘膜に付着することで捕らえられる。鼻粘膜が刺激されるとくしゃみが起こるが、これは異物の排出に役立っている。気管の気道上皮には粘液分泌細胞があり粘液を分泌している。気道に入った異物は粘液に捕捉されたのち、気管上皮細胞の線毛運動によって輸送され気管から除去される。気管の刺激はせきを起こし、異物の排出を促進する。

また、気道上皮細胞は分泌型免疫グロブリン(sIgA)、ディフェンシン、タンパク質分解酵素などの抗菌成分も分泌しており感染防御に役立っていると考えられている。

■肺胞内の異物の除去

肺胞内に入ってしまった異物は肺胞マクロファージによって貪食される。肺胞マクロファージは顆粒球を肺に集めるメディエーターを分泌する。

第18章の演習問題

問題18-1 肺のコンプライアンスが低下したときの現象として正しいものはどれか。

- 1) 肺の伸展性が大きくなる。
- 2) 肺の伸展性は変化しない。
- 3) 圧-容量曲線の傾きは変化しない。
- 4) 圧-容量曲線の傾きが小さくなる。
- 5) 圧-容量曲線の傾きが大きくなる。

問題18-2 呼吸の化学受容器による反射が起こるものはどれか。

- 1) 静脈血の二酸化炭素分圧の上昇
- 2) 静脈血の酸素分圧の上昇
- 3) 動脈血の二酸化炭素分圧の上昇
- 4) 動脈血の酸素分圧の上昇
- 5) 動脈血の pH の上昇

問題18-3 肺胞におけるクリアランスに重要なものはどれか。

- 1) 粘液
- 2) 線毛運動
- 3) くしゃみ
- 4) マクロファージ
- 5) 好中球

(19) 心臓の機能

一般目標：心臓が血液を駆出する機序を学び、それを調節する機構を理解する。

到達目標 1)

心筋細胞の構造と自動能および刺激伝導系を説明できる。

【キーワード】機能的合胞体，固有心筋，特殊心筋，◎洞房結節，房室結節，ヒス束，プルキンエ線維，○ペースメーカー電位，◎活動電位

■心筋の構造と機能

哺乳動物の心臓は、2心房2心室からなる4つの腔によって構成されている。心房と心室は線維性の組織である線維輪によって分割されている。心筋には収縮を司る固有心筋と興奮の生成や伝導を司る特殊心筋がある。固有心筋には骨格筋と同様にアクチンとミオシンの2つのフィラメントが整然と並んでいるので横紋がある。しかし、心筋は骨格筋と異なり、心筋細胞が境界膜近傍において gap junction により融合している。そのため隣接する心筋細胞内に活動電位が広がることのできるため、心筋はあたかも1つのシンシチウム（合胞体）のようにふるまう。

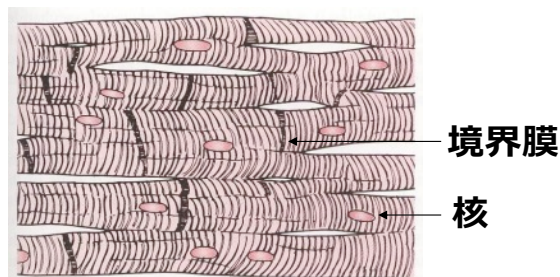


図 19-1 心筋の構造

正常な心臓は、初めに心房が収縮し次に心室が収縮するという順に規則正しく拍動する。その後で左右の房および室のいずれも弛緩し拡張する。心臓の拍動は、洞房結節における歩調取り細胞の興奮が刺激伝導系を介して心筋を収縮させることにより生じる。刺激伝導系は、洞房結節、房室結節、ヒス束、左右の脚、およびプルキンエ線維より構成される。

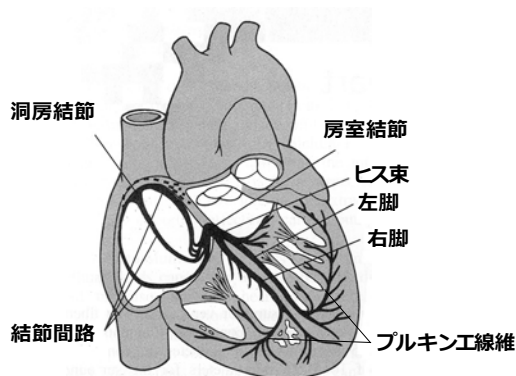


図 19-2 心臓の刺激伝導系

アドバンスト

結節間経路は、3つ知られており前結節間経路、中結節間経路、および後結節間経路と呼ばれている。これらの結節間経路は、洞房結節から房室結節への優先路を形成しており、伝導速度は固有の心房筋の伝導速度よりも速く、イヌでは前結節間経路の伝導が最も速いといわれている。

到達目標 2)

心周期と拍出力および圧-容量曲線を説明できる。

【キーワード】○血圧, 心室内圧, 心室容積, 心電図, 心音図, ◎収縮期, ◎拡張期

■心周期における諸現象

心周期は心臓が1回拍動する間に起こる機械的、電気的および弁事象の組み合わせとしてとらえることができる。図の上段には左心房、左心室、動脈圧の圧脈拍曲線が、その次に左心室の容量曲線が、そして下段には心電図と心音図が描かれている。心周期は大きく収縮期と拡張期に分けられ、収縮期には等容性収縮期と駆出期が、拡張期には等容性弛緩期と充満期が存在する。等容性収縮期では、心電図のR波がピークに達した時点で心室の収縮が始まり左心房の圧力を超えたところで房室弁である僧帽弁が閉鎖する。心室が血液を含んだ状態でさらに収縮するが、血液は拍出されないため心室容積は変化せず圧力が急激に上昇する。駆出期は大動脈弁の開口によって始まる。この時期には心室内圧が大動脈圧を超え、血液の大部分が心室から大動脈に拍出されるため左心室の容量曲線には急速な下降がみられる。等容性弛緩期は大動脈弁が閉じることにより始まり、この状態になると心室は再び閉鎖した室となる。心室の弛緩が継続し心室内圧曲線は急速に低下するが、心室容積は変化しない。そして、充満期になると心室内圧が心房内圧よりも低下するため、僧帽弁が開き心房内に圧増加を伴い貯留してきた血液が心室内へ急速に流入するので、心室容積は急速に増大する。

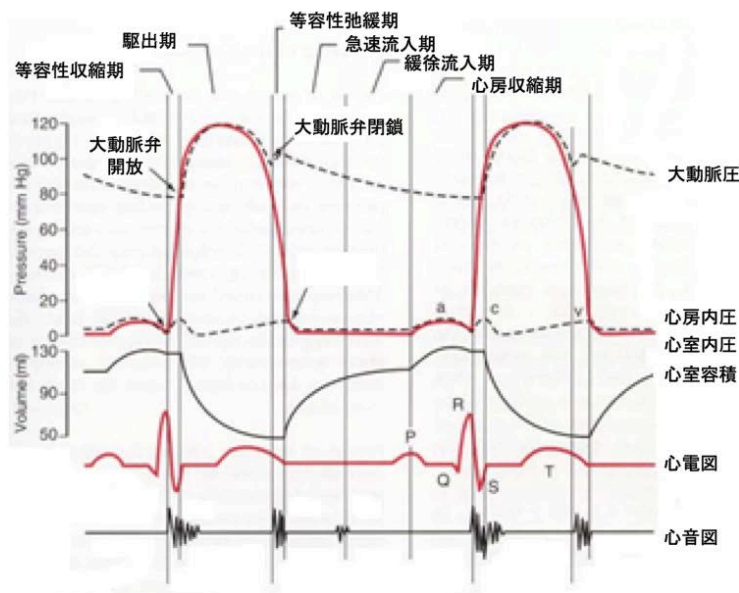


図 19-3 心周期

到達目標 3)

心電図を説明できる。

【キーワード】◎心電図波形，○標準肢誘導，単極誘導，A-B 誘導

■心電図

体液は電気の伝導体であるので、体表から心臓における活動電位の代数的総和である電位変動を記録することができる。このような電位変動記録を心電図と呼び心臓の拍動毎に記録される。心電図波形には各棘波に名称が付けられている。P波は心房の興奮、QRS群は心室の脱分極、そしてST部とT波は心室の再分極によって生じる。U波は常にあるとは限らない。PR間隔は心房脱分極と房室間興奮伝導時間を、QT間隔は心室の脱分極から再分極までの時間を表している。

心電図を記録し分析するためには、正しい誘導法を用いて記録することが重要である。一般的には、標準肢誘導と呼ばれる両手、両足に電極を装着する方法が使用される。このように電極を装着して心電計を用いて記録すると、双極誘導としてI、II、III誘導が、増高単極肢誘導としてaVR、aVL、aVF誘導が記録されるようになっている。また、動物においては心臓の長軸方向に沿った心電図を記録するためにA (Apex:心尖) - B (Base:心底) 誘導法も使用される。イヌの臨床心電図検査において詳細な心臓の電気現象を解析するためには、胸部単極誘導も使用される。

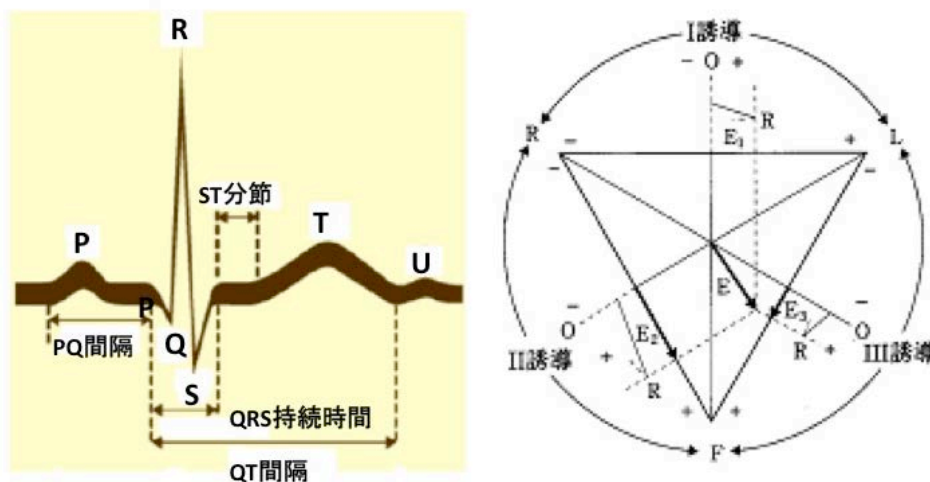


図 19-4 心電図と Einthoven の三角形

アドバンスト

心電図学の創始者 Einthoven は、心電図誘導法として標準肢誘導法を提唱すると共に、有名な正三角形模型を考え出した。標準肢誘導では右手、左手、左足に電極を装着するが、手足は単に胴体から出た導線の役割を果たしているに過ぎない。Einthoven は、左手、右手、左足の躯幹への付着部を頂点とする近似的な正三角形の中心に心臓があり、ここから心起電力ベクトルが出ていると考えて、正三角形模型理論を提唱した。

到達目標 4)

心機能の神経性・液性調節を説明できる。

【キーワード】◎心拍出量，一回心拍出量，○心拍数，◎自律神経，交感神経，副交感神経，変時作用，変力作用，アドレナリン，アセチルコリン

■心臓の調節機構

心臓から一分間に拍出される血液量のことを心拍出量（CO：cardiac output）という。一回の拍動で拍出される量が、一回心拍出量（SV：stroke volume）であるから、心拍出量は心拍数（HR：heart rate）との積によって $CO = SV \times HR$ と表すことができる。

心臓の調節機構としては、外来性調節機構である神経性と液性の調節機構がある。神経性調節機構は短時間に作用する特徴があり、その中には反射性の調節機構も含まれる。神経の活動などが心臓に及ぼす効果には、変時作用（心拍数に影響を与えること）、変力作用（収縮力に影響を与えること）、変伝導作用（伝導速度に影響を与えること）、変閾作用（刺激閾値に影響を与えること）という用語があり、いずれの作用も増加するものを正、減少するものを負という。心臓は自律神経系の交感神経と副交感神経によって支配されているが、交感神経は上記の各作用に対して正の効果を示し、副交感神経は負の効果を示す。

副腎髄質やアドレナリン性節後線維の終末から分泌されるカテコールアミンは、交感神経の作用と同様に上記のいずれの作用に関しても正の効果を示す。アセチルコリンは副交感神経の作用と同様に負の効果を示す。他の液性因子としてグルカゴンやミネラルコルチコイドなどは正の変力作用をもつといわれている。

アドバンスト

心臓の内在性調節機構としてフランク・スターリングの心臓法則が知られている。これは、生理的限界内であれば筋線維の長さあるいは拡張期の心室容積の増加は収縮力を強め、心拍出量を増加させる機構である。

第19章の演習問題

問題19-1 正常な心臓の記述として正しいものはどれか。

- 1) 心臓の活動電位は1つの心筋細胞からギャップジャンクションを通過して別の細胞に伝達される。
- 2) 心室の筋細胞は自発的に閾値まで脱分極する特徴を持つ。
- 3) プルキンエ線維は心臓の活動電位を心室全体に急速に伝達する神経である。
- 4) 洞房結節の細胞は心室の筋細胞よりも長い活動電位のプラトー相を持つ。
- 5) 心筋には横紋は無く平滑筋の特徴を示す。

問題19-2 正常な心周期における現象として正しいものはどれか。

- 1) 心室における心筋の収縮と血液の駆出は同時に開始する。
- 2) 左心室圧が最大になるのは大動脈弁が閉じたときである。
- 3) 大動脈圧は心室収縮期の始まる時に最も高い。
- 4) 等容性収縮期には房室弁も動脈弁も開いている。
- 5) 第II音は心室の駆出期の終わりに一致する。

問題19-3 心臓の興奮が洞房結節で発生してから心室に到達するまでの時間を表しているものはどれか。

- 1) PP 間隔
- 2) RR 間隔
- 3) QT 間隔
- 4) PQ 間隔
- 5) ST 間隔

問題19-4 心拍数の増加を引き起こすものはどれか。

- 1) アセチルコリンの増加
- 2) 副交感神経活動の上昇
- 3) カテコールアミンの減少
- 4) 交感神経活動の上昇
- 5) 上記の全て

(20) 循環系の構成と機能

一般目標：各組織をめぐる血液循環について学び、各種血管の機能と血圧調節機構を理解する。

到達目標 1)

血管の種類とその機能を説明できる。

【キーワード】 内皮細胞, 弾性線維, 平滑筋, 膠原線維, 抵抗血管, 容量血管, 毛細血管

循環系は大動脈、動脈、細動脈、毛細血管、細静脈、静脈、大静脈に区分される。血管壁は細胞（内皮細胞、血管平滑筋）と線維（弾性線維、膠原線維）で構成されており、血管の区分によりその構成は以下の表のようになっている。

表 20-1 各血管の構成

	大動脈	動脈	細動脈	前毛細血管括約部	真正毛細血管	細静脈	静脈	大静脈
内皮細胞	+	+	+	+	+	+	+	+
弾性線維	++++	+++	++	+	-	-	+	+
平滑筋	++	+++	+++	+++	-	+	++	+++
膠原線維	+++	+	++	+	-	+	++	++++

■ 内皮細胞

血管壁の内面を覆っており、血管平滑筋を収縮させる物質（エンドセリン）や弛緩させる物質（一酸化窒素（NO）、プロスタサイクリン、アデノシン）を産生して血管運動を調節している。

■ 弾性線維

主に動脈の中膜に存在し網状構造をなしているため血管に弾性を与える。血圧による血管の伸展に対する抵抗となる。

■ 血管平滑筋

真正毛細血管以外の血管にあり、内皮細胞や血小板由来因子、交感神経から放出される伝達物質などにより収縮・弛緩する。これにより血管径が変化する。

■ 膠原線維

大動脈や大静脈に多くあり、血管の大きな伸展に対しては大きな抵抗を与える。

各血管の特徴は以下のとおりである。

■ 大動脈

心臓から動脈へ血液を受け渡す管で弾性線維が中膜に豊富にある。そのため弾性動脈ともいわれる。直径が大きいため、血流に抵抗を与えることはほとんどない。心室から拍出された血液により圧が上昇すると拡張する。一方、圧が低下すると大動脈は反動する。この動きと共に血液が末梢へと運ばれる。

■ 動脈

大動脈より弾性線維が少ないが平滑筋を多く含む。そのため収縮すると血流を変化させる。血液を体の各部へ分配する動脈である。

■ 細動脈

もっとも細い動脈で血液を毛細血管に送り込む役割を果たす。血管平滑筋が豊富で膠原線維は少ない。そのため活動的に平滑筋が収縮すると中枢（心臓）に向けての圧が高くなり末梢に向かう圧は減少する。一般に抵抗血管と呼ばれている。

■ 前毛細血管括約部

細動脈から毛細血管に分枝する部分には平滑筋細胞が集まっている。これが括約筋として働き、毛細血管への血流を調節している（図 20-1）。

■ 真正毛細血管

血管細胞の間隙を通じてガス交換や栄養分、老廃物の運搬などを行う。内皮細胞と基底膜、外周の結合組織（膠原線維）で構成されているため、血管内皮細胞と血管内皮細胞間の透過性は血管内側と間質液の物質交換に大きく影響を与える。

■ 細静脈

毛細血管から続く細い静脈でより大きな静脈に続く。少ないが平滑筋が集まっている。

■ 静脈/大静脈

薄い内膜・中膜と比較的厚い外膜から構成されている。大静脈は他の静脈とは異なり心臓方向からの逆流を防ぐ静脈弁を有しており、中枢（心臓）に向けて血液を送る。静脈は薄い壁と大きな内腔があるため、多くの血液を貯留する。最大でおよそ 65%の血液を含むため、容量血管といわれることがある。

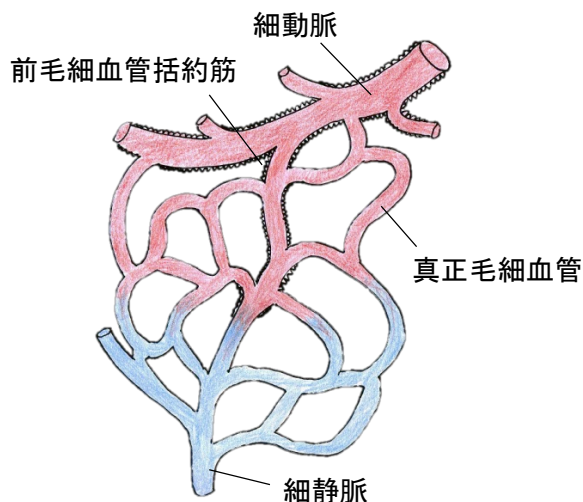


図 20-1 微小循環（細動脈、前毛細血管括約筋、真正毛細血管、細静脈）

到達目標 2)

血圧と循環血液量の関係を説明できる。

【キーワード】 動脈, 静脈, 血液容量, 予備的血液

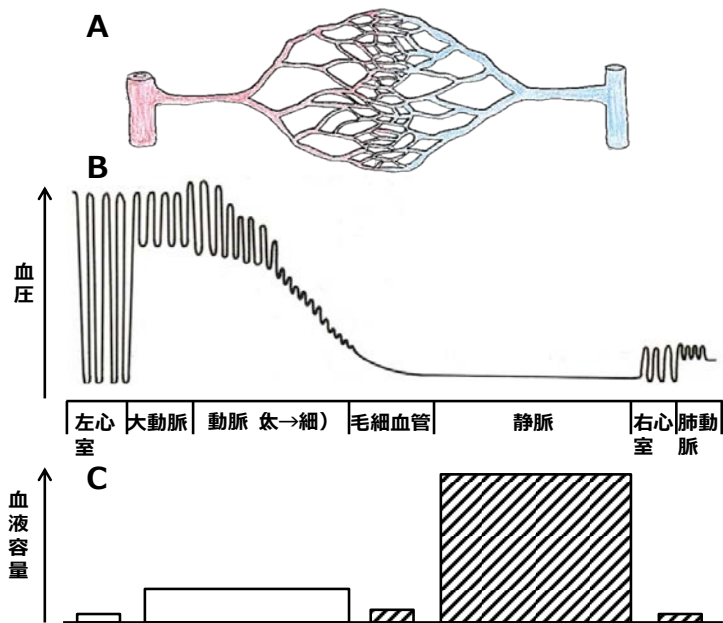


図 20-2 血管と血圧、血液量との関係

■血管と血圧の関係

大動脈および太い動脈の中膜には弾性線維が豊富に含まれているため、血管拡張とその後の反動を起こすことができる。左心室から駆出された血液により引き延ばされた動脈壁は圧エネルギーを蓄える。心臓の拡張期は動脈血液の推進を休止する時期であるが、蓄えられた圧エネルギーが血液の推進力として使われる。そのため血圧は心臓の収縮期よりは低いながらも拡張期でも維持される (図 20-2 B)。

細動脈は平滑筋が豊富に含まれており、この平滑筋により中枢側の血圧は維持され、末梢側の圧は低くなっている。従って、細動脈は末梢の方ほど圧が低くなっている (図 20-2 B)。細動脈の平滑筋が収縮すると抵抗が高くなり血圧が上昇する。反対に弛緩すると抵抗が低くなり血圧が低下する。

静脈は伸展性に富んでいるため、循環血液中に水分を追加するとその 90% が静脈に收容される。

■血管と血液量の関係

動脈は壁が厚く管腔が狭い。一方で静脈は管腔が広く容量血管として作用するため、正常では血液容量の 2/3 は静脈系にあり、動脈側にあるのは 1/6 に過ぎないといわれている (図 20-2 C)。血管に富んだ肺や大静脈などの容量の大きい血管が胸部にあるため、胸部内に存在する血液量は全血液量の約 1/4 もある。これらの血液は、心拍出量の変動に対応するための予備容量となる。即ち、ストレス負荷などで大きな心拍出量が必要となった時は、胸部内にある予備的血液を動員することで右室充満圧を上昇させ、大量の心拍出を可能とする。また肺動脈や肺実質、肺静脈にある血液は同様に左室への予備容量として働く。

到達目標 3)

毛細血管の機能を理解し、血液と間質液との物質交換の重要性を説明できる。

【キーワード】 透過性, 浮腫, 毛細血管圧, 間質圧, 膠質浸透圧

■毛細血管の機能

毛細血管は内皮細胞と基底膜、外周の結合組織で構成されている。毛細血管壁の構造は臓器により異なっておりその働きも異なる。

連続型は、筋肉や皮膚などの組織にある毛細血管である。内皮細胞が連続的な層を形成し、細胞間はタイトジャンクションにより結合している (図 20-3 A)。有窓型は連続型に似ているが内皮細胞に小孔があり、物質の交換がされやすくなっている。このような毛細血管は腎臓や小腸の絨毛や内分泌腺などにある (図 20-3 B)。不連続型は内皮細胞間に明らかな間隙が認められ、基底膜も一部あるいは全面的に欠損している。タンパクのような高分子も透過性を示す。骨髄や肝臓、脾臓などの洞様血管がこの型に属する (図 20-3 C)。

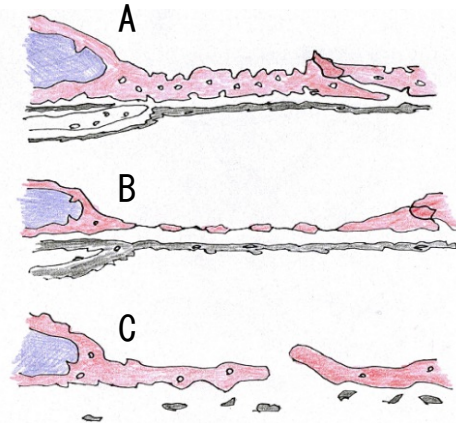


図 20-3 毛細血管の種類
A:連続型、B:有窓型、C:不連続型

■血液と間質液の物質交換

毛細血管内外の移動は、一部は飲作用や濾過によるものがあるが、拡散によるものが主である。毛細血管の機能で示したように、内皮細胞あるいは内皮細胞間にチャンネルなどの小孔がある。ここを通じて水や NaCl、尿素、グルコースが拡散により通過する。水は内皮細胞膜にあるアクアポリン 1 チャンネル経由でも移動する。また O₂ や CO₂ といった呼吸ガスは脂溶性であるため、脂質二重層の細胞膜を通過、拡散する。タンパク質は大きいいためチャンネルからの透過性は低く、血漿タンパク質は内皮細胞の飲作用により血管側から間質側に移動する。炎症などでブラジキニンやヒスタミンが遊離されると、それぞれの受容体に結合し細胞内反応を引き起こすことで内皮細胞の透過性が著しく上昇する。そのため血液成分の間質側への移動が促進され浮腫を引き起こすことがある。

毛細血管の物質の移動は、拡散や毛細血管内外の圧の平衡に加え、膜の小孔や輸送物質の性状により影響を受ける。P_c と P_{if} をそれぞれ毛細血管圧と間質圧、π_p と π_{if} をそれぞれ血漿膠質浸透圧と間質液膠質浸透圧とすると、正味の濾過圧 NFP は以下の式で表すことができる。

$$NFP = (P_c - P_{if}) - (\pi_p - \pi_{if})$$

ここで動脈側末端において、P_c が 30 mmHg、P_{if} が -5 mmHg、π_p が 25 mmHg、π_{if} が 3 mmHg の場合、

$$\{30 - (-5)\} - (25 - 3) = 13 \text{ mmHg} \text{ となる。}$$

また静脈末端では P_c が 10 mmHg と低値を示すため、

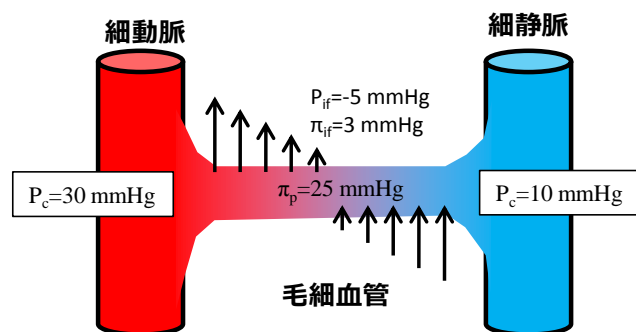


図 20-4 毛細血管における液体の交換
矢印は濾過圧の方向と大きさを示す。

{10 - (-5)} - (25 - 3) = -7 mmHg となり、内向きの濾過圧が働く (図 20-4)。

F を液体の正味の移動、毛細血管の透過係数を k とすると以下の式が成立する。

$$F = k[(P_c - P_{if}) - (\pi_P - \pi_{if})]$$

到達目標 4)

血管の神経性・液性調節を説明できる。

【キーワード】 血圧調節，局所性調節，交感神経，アンジオテンシンⅡ，バゾプレシン，一酸化窒素，エンドセリン，カリクレイン，ブラジキニン，圧受容器反射，頸動脈洞圧受容器，大動脈弓圧受容器，心房容積受容器

■血管抵抗と血圧調節

血圧は局所の血流量と血管抵抗の積として表すことができる。心臓と同様に血管平滑筋の緊張度も血管自身がつもつ内因性調節機構と外来性の神経性ならびに液性調節機構により調節されている。抵抗血管の緊張度の変化が血圧の変化に影響を与える最大要因である。

■神経性調節機構

動脈、特に抵抗血管とも称される細動脈は交感神経に含まれる血管運動神経によって、その収縮活動が調節されている。血管運動神経に含まれているのは主に血管収縮線維であり放電頻度の増加により投射している動脈を収縮させる。一方、動物種、部位によっては血管拡張線維により抑制的に調節されている場合もある。血管収縮線維の神経終末から分泌される主な神経伝達物質はノルアドレナリンであり、血管平滑筋に発現している α 受容体に直接作用し筋を収縮させる。

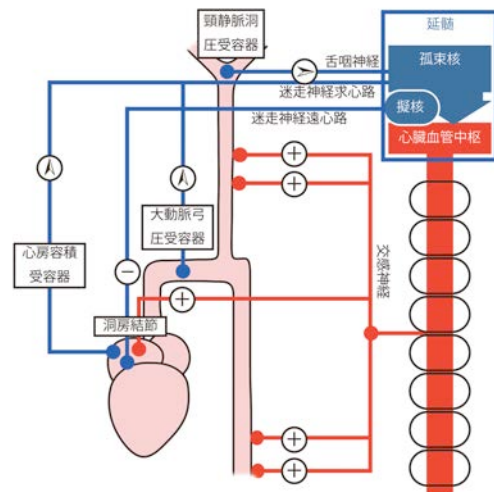


図 20-5 圧受容器反射に関わる経路

■液性調節機構

血管抵抗は全身の諸臓器から分泌されるホルモンによっても緊張度が調節されている。交感神経の活性化に引き続いて副腎髄質から分泌されるアドレナリンとノルアドレナリン、下垂体後葉から分泌されるバゾプレシン、腎臓から分泌されるレニンによって合成が刺激されるアンジオテンシンⅡが血管平滑筋に直接作用し収縮させる主要なホルモンである。反対に血管平滑筋を弛緩させる主なホルモンに心房壁の伸展に応じて心房細胞から分泌される心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide, ANP)がある。

■圧受容器反射 (図 20-5)

血圧は圧受容器、伸展受容器により監視されており、自律神経を介した反射によってある一定の範囲に調節されている。主な圧受容器は大動脈弓と頸動脈洞に存在しており、求心性の副交感神経を介して血管運動神経中枢にインパルスが送られている。延髄血管運動中枢を中心とした反射弓の遠心性経路は交感神経に含まれる血管運動神経が主であるが、心臓を支配している迷走神経もそれに含まれる。血圧の上昇が圧受容器で感知されると求心性インパルスの頻度が増大する。それに応答して遠心性の血管運動神経のインパルス頻度が減少し血管平滑筋の緊張度が低下し、血圧が下降する。これに加えて、心房からの ANP の分泌、下垂体からのバゾプレシン分泌の抑制などの液性調節機構も働き、血圧が正常範囲に調節されているのである。

■局所性調節機構

血管には除神経した状態でもみられる局所性調節機構が備わっている。多くは、血管壁の伸展や血管内側表面に加わるずり応力の変化に应答して血管内皮から傍分泌される物質により調節されている（図 20-6）。代表的なものとして血管内皮細胞から分泌され、平滑筋に弛緩作用を示す一酸化窒素 (NO)、収縮作用を示すエンドセリンが挙げられる。また、NO のような物質を内皮依存性弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) と呼称する。

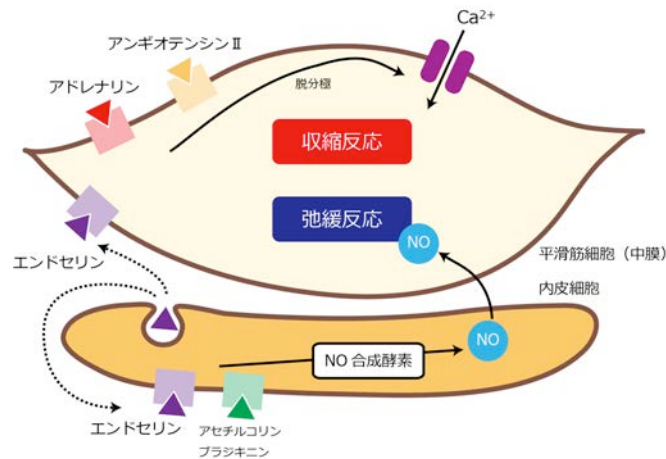


図 20-6 血管内皮細胞を介した血管平滑筋の運動調節

到達目標 5)

リンパの循環とリンパ節の機能を説明できる。

【キーワード】 ◎組織液(間質液), ○リンパ液, 胸管, 鎖骨下静脈, 脾臓, 胸腺, ○水腫, 腹水

哺乳動物の体にはポンプ（心臓）を使って血液を循環させる閉鎖系の循環系以外に、リンパ系とよばれる開放系のネットワークがあり、リンパ管とリンパ組織（胸腺、脾臓、リンパ節等）から構成される。

血液の液体成分は、毛細血管の動脈端側からは滲み出して組織液（間質液）となり、静脈端側では吸い込まれるが、通常わずかながら滲み出す量の方が多く、過剰量の組織液は毛細リンパ管に回収される。毛細リンパ管は集合を繰り返して、集合リンパ管、主幹リンパ管を経て鎖骨下静脈に流れ込み、血液循環系と合流する。リンパ管には逆流防止弁があり、リンパ管中の組織液をリンパ液と呼ぶ。

アドバンスト

詳しくは、下半身からのリンパ液は胸管に集まった後、左上半身からのリンパ液と合流して左鎖骨下静脈に流れ込み、右上半身からのリンパ液は右鎖骨下静脈に流れ込む。1日当たりの流量は全血漿量程度とされている。

リンパ系の機能は以下の3つにまとめられる。

1. 余剰組織液の還流

上述のように、余剰になった組織液を、いわば排水管のように、集めて血流に還流する。

2. 免疫系の足場

重要な免疫担当細胞であるリンパ球（B細胞やT細胞）はリンパ組織（胸腺、脾臓、リンパ節等）で成熟し、リンパ組織を足場にして体を循環し、生体防御にあたっている（免疫学を参照）。

3. 脂肪の運搬

消化管の表面に沿って分布するリンパ管は乳糜管とも呼ばれ、小腸で消化吸収された脂肪成分を多く含むリンパ液（乳糜）は胸管を通り静脈まで運ばれる。この脂肪成分は一旦体循環に乗った後で肝臓において処理される（消化吸収の項を参照）。

■水腫

余分な組織液が細胞間隙や体腔内に貯留した状態のことをさす。皮下組織にある状態を浮腫、体腔内にあるものを腹水や胸水という。毛細血管での静水圧と浸透圧のアンバランス、毛細血管透過性の亢進、リンパ管還流障害などが原因である。

第20章の演習問題

問題20-1 以下のうち正しいものはどれか。

- 1) 内皮細胞からは一酸化窒素などの血管を弛緩させる物質は産生されるが、収縮に関与する物質は産生されない。
- 2) 血管にある膠原線維は赤血球変形能に大きな影響を与える。
- 3) 大動脈の中膜には弾性線維が豊富に含まれており、血圧調節の中心的役割を果たす。従って抵抗血管と呼ばれる。
- 4) 真毛細血管は平滑筋があり、毛細血管への血流を調整している。
- 5) 大静脈には逆流を防ぐ弁がある。

問題20-2 以下のうち正しいものはどれか。

- 1) 全身の血液が最も多く分布しているのは毛細血管である。
- 2) 太い末梢動脈に比べ細い末梢動脈の方が、脈圧が大きい。
- 3) 循環血液に水分を追加すると、そのほとんどが静脈に収容される。
- 4) 呼吸は静脈環流には影響を与えない。
- 5) 腹部動脈の血液は、心拍出量の変動に対応するための血液の予備容量となる。即ち、ストレスなどで急激に心拍出量を上昇させるときは、主に腹部動脈から血液が動員される。

問題20-3 以下のうち間違っているものはどれか。

- 1) 全ての毛細血管はタイトジャンクションにより結合しているため、血液-間質の物質交換は、全て内皮細胞を通過、拡散して行われる。
- 2) 血漿膠質浸透圧は毛細血管内外の物質の移動に影響を及ぼす。
- 3) O_2 や CO_2 は毛細血管の細胞膜を通過、拡散する。
- 4) ヒスタミンやブラジキニン II は内皮細胞の透過性を上昇させる。
- 5) 毛細血管は細動脈側と細静脈側では濾過圧が異なる。

問題20-4 以下のうち正しいものはどれか。

- 1) 全身の主要な抵抗血管は交感神経と副交感神経による二元支配を受けている。
- 2) 血管の緊張度の変化は血圧に与える影響は心拍出量の変化ほど大きくない。
- 3) 血管内皮から分泌される NO は血管平滑筋内に流入し、弛緩させる。
- 4) バズプレシン、アンギオテンシン II はともに血管平滑筋に直接作用して弛緩作用を示す。
- 5) ANP は血管内皮に作用して NO 分泌を刺激して血圧低下作用を示す。

問題20-5 リンパ系の機能について間違っているものはどれか？

- 1) 生体防御の為に免疫担当細胞の活動の足場となっている。
- 2) 消化管で吸収されたもののうち、脂肪を運搬している。
- 3) 循環血液からしみ出した液体成分を溜めて、最終的には循環血液に還流している。
- 4) 余分な体液成分を体外に排出している。

(21) 尿生成

一般目標：腎臓の尿生成機能について学び、濾過・再吸収・濃縮の機序とその調節機構を理解する。

到達目標 1)

腎臓およびネフロン機能的構造を説明できる。

【キーワード】 ◎ネフロン, ◎糸球体, ボーマン嚢, メサンギウム細胞, ◎有窓血管内皮細胞, ○基底膜, 多足細胞, 近位尿細管, ◎ヘンレ係蹄, 遠位尿細管, 集合管, ◎緻密斑, 腎動脈, 弓状動脈, ○輸入糸球体動脈, ○輸出糸球体動脈, ○直細血管

■腎血管

腎臓の皮質と髄質の境界には腎動脈から分岐した弓状動脈が走行し、そこから皮質側へ小葉間動脈、次いで複数の輸入糸球体動脈に分岐する。輸入糸球体動脈は糸球体に入って糸球体毛細血管に分岐し、血漿成分の糸球体濾過を行う。その後、皮質外側の糸球体を出た輸出糸球体動脈は皮質毛細血管となり、近位および遠位尿細管で再吸収された物質を取り込み、また近位尿細管における分泌に関与し、小葉間静脈に合流して弓状静脈に還る。一方、皮質内側の糸球体を出た輸出糸球体動脈は直細動脈となり髄質に向かって下降し、髄質毛細血管としてヘンレ係蹄および髄質集合管で再吸収された物質を取り込み、直細静脈を経て弓状静脈に還る。弓状静脈は合流して腎静脈として腎臓を出る。

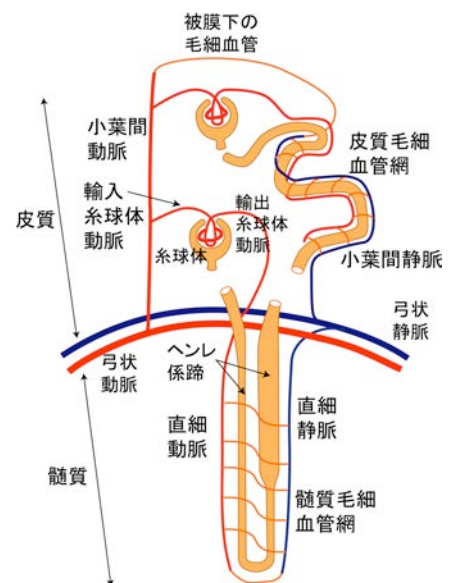


図21-1 腎臓の血管走行

■ネフロン

ネフロンは糸球体と、糸球体のボーマン嚢から出て集合管へつながる尿細管で構成される。

■糸球体

糸球体毛細血管は有窓内皮細胞で構成され、その周囲を基底膜で覆われる。基底膜を挟んだボーマン嚢側は多足細胞の分岐した小足で覆われており、この三つで糸球体の濾過膜を構成し、分子直径が 4nm 以下（分子量がおよそ 65,000 以下）の物質が濾過される。

■尿細管

ボーマン嚢に出た原尿は皮質の近位曲尿細管および近位直尿細管に入り、糸球体濾過された栄養素や電解質、水分などの 60~100% が再吸収され、有機イオンなどが分泌により排出される。その後、尿はヘンレ係蹄の細い下降脚に入り、浸透圧勾配により水分が吸収される。ヘンレ係蹄は髄質の深部で反転し、短く細い上行脚を経て太い上行脚になる。太い上行脚では専ら浸透圧物質である電解質が吸収され、上行して皮質の遠位曲尿細管に入る。遠位曲尿細管の起始部は同じネフロンの糸球体の近傍を必ず通過し、輸入糸球体動脈との接点に緻密斑を形成して尿細管フィ

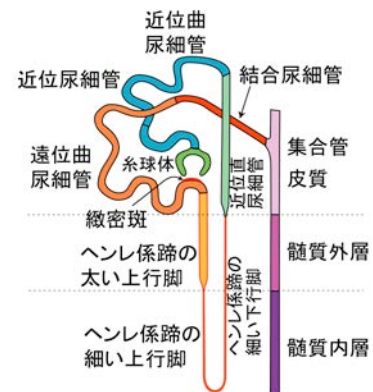


図21-2 ネフロン各部位の名称

ードバックを行う。遠位曲尿細管ではさらに電解質が吸収され、接合集合管を経て皮質集合管に入る。ここでアルドステロン依存性にナトリウムが吸収され、またプロトンポンプにより酸が分泌される。下降して髄質集合管に入るとバソプレッシン依存性に水チャネルを介して水分と尿素が再吸収され、最終的な尿浸透圧が調節される。髄質集合管を出た尿は腎乳頭から出て腎杯に溜まり、尿管の蠕動運動により膀胱に送られる。

アドバンスト

- ① 糸球体濾過を制限するのは主に分子サイズによる篩（ふるい）と濾過膜の電荷による篩であり、前者は基底膜と多足細胞の小足で形成される足間隔壁（細間隙）により構成され、後者は基底膜のシアロプロテインの陰性荷電による電荷で形成される。
- ② 糸球体毛細血管どうしの間隙は糸球体内メサンギウム細胞が埋めており、これが毛細血管を包む基底膜の緊張度を変えることにより、濾過膜の面積を調節している。

到達目標 2)

クリアランスの意味を知り腎血漿流量と糸球体濾過量の調節機構を説明できる。

【キーワード】 ◎クリアランス, ◎糸球体濾過量(GFR), 腎血漿流量(RPF), 腎血流量, ○内因性クレアチニン, イヌリン, パラアミノ馬尿酸, ◎スターリングの平衡, 原尿, ◎有効濾過圧, ○静水圧, ○膠質浸透圧, ○緻密斑, ◎尿細管フィードバック, 濾過比

■クリアランス

血漿内のある物質が腎臓を通過することにより尿中に排泄された場合、その物質の尿中総量を排泄するのに関与した血漿流量をクリアランス(C)といい、次式で表される。(U_x; 物質 X の尿中濃度、V; 尿量、P_a& P_v; 物質 X の腎動脈および腎静脈内の血漿中濃度)

$$C = U_x \cdot V / (P_a - P_v)$$

この式からある物質の尿中排泄を増やすためには尿量(V)を増やしてもよいし、物質の濃縮率(U_x/P_x)を増やしてもよいことがわかる。

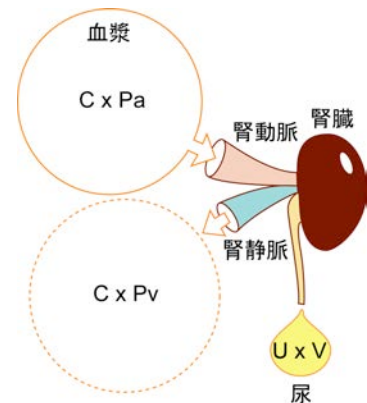


図21-3 体内物質の排泄とクリアランス

■クリアランスの利用

尿中に排泄されるとき、その物質が濾過と分泌によって排泄され、再吸収されない場合、そのクリアランス(C)は腎臓を流れた血漿の総量、すなわち腎血漿流量(Renal plasma flow, RPF)にほぼ等しい。また、物質が糸球体濾過でのみ排泄され、分泌も再吸収もされない場合、その C は糸球体濾過量(Glomerular filtration rate, GFR)にほぼ等しくなる。したがって、前述のような特定の機序でのみ排泄される物質があれば、それを用いて RPF および GFR を測定することができる。RPF の測定にはパラアミノ馬尿酸(PAH)が用いられ、GFR の測定にはクレアチニンやイヌリンが用いられる。イヌリンは植物に由来するフラクトースアミンであるが、クレアチニンは骨格筋のクレアチンの代謝産物であり、これにより C を測定した場合特に内因性クレアチンクリアランスという。

■腎血流量の調節

RPF からヘマトクリット値(Ht)を用いて逆算する(RPFx1/(1-Ht))と腎血流量(Renal blood flow, RBF)を算出できる。腎血流量は毎分心拍出量の 20%にも及び、腎動脈圧および腎血管抵抗により調節される。

■糸球体濾過量の調節

GFR に影響する因子は腎血流量と糸球体血管における有効濾過圧である。後者はスターリングの平衡、すなわち 1)糸球体毛細血管内の静水圧、2)ボーマン嚢内の静水圧、3)糸球体毛細血管内の膠質浸透圧、および 4)ボーマン嚢内の膠質浸透圧とすると(1-2)-(3-4)によって決まり、糸球体毛細血管内では有効濾過圧が 0 になるまで濾過が行われる。有効濾過圧は輸入糸球体動脈および輸出糸球体動脈の収縮により大きく影響され、交感神経活動亢進やバソプレッシンにより前者が収縮すると低下して GFR は減少し、アンギオテンシン-II により後者がより強く収縮すると上昇して GFR は増加する。

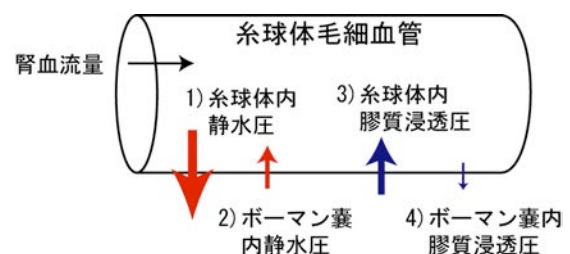


図21-4 有効濾過圧に影響する因子

また、GFR の調節機構として a)腎動脈圧に応じた輸入糸球体動脈の筋原性反射、b)尿細管フィードバック、c)レニン-アンギオテンシン系、e)全身血液量および血圧の調節がある。b)では遠位尿細管内の NaCl (主に Cl) 濃度が低下していないと緻密斑を介して輸入糸球体動脈を収縮させて GFR を減少させ、低いと輸入糸球体動脈を弛緩させて GFR を増加させる。c)では腎動脈圧の低下に反応した輸入糸球体動脈壁の糸球体近接細胞からレニンが分泌され、血漿中のアンギオテオシノゲンをアンギオテンシン-I に変換する。これは毛細血管壁のアンギオテンシン変換酵素(ACE)によりアンギオテンシン-II に変換される。アンギオテンシン-II は輸出糸球体動脈を収縮させて GFR を増加させ、同時に副腎皮質の顆粒層(球状帯)よりアルドステロンを分泌させ、集合管主細胞におけるナトリウムの吸収を促進して血液量を維持することにより血圧の維持を図る。また、e)にはバゾプレッシンによる全身の細動脈収縮と腎集合管における水の再吸収促進による血圧および血液量の維持が含まれる。

アドバンスト

PAH は腎臓を通過した後ほぼ $P_v=0$ になり、心肺で代謝されず P_a =一般静脈中の PAH 濃度となるので末梢静脈血を使って RPF を測定できる。

到達目標 3)

尿細管における再吸収と分泌を説明できる。

【キーワード】 ◎対向流交換系, ◎対向流増幅系, ◎浸透圧利尿, 水利尿, ◎二次性能動輸送, 2型ナトリウム依存性グルコース輸送体, ○炭酸脱水酵素, ◎ Na^+/H^+ 交換輸送体, ○グルタミンナーゼ, ○アクアポリン, ◎ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体, Na^+/Cl^- 共輸送体, ○上皮性ナトリウムチャネル, ○主細胞, ○間在細胞, ○プロトンポンプ

■近位尿細管

原尿中の主要な電解質や栄養素の60-100%が近位尿細管で吸収される。グルコースや中性アミノ酸は近位曲尿細管における二次性能動輸送により Na^+ と共輸送で再吸収される。近位曲尿細管グルコースの共輸送には管腔膜の2型ナトリウム依存性グルコース輸送体(SGLT2)が主に関与する。また、原尿中の HCO_3^- は管腔膜の炭酸脱水酵素(CA)により H^+ と反応して H_2O と CO_2 に変換され、 CO_2 は管腔膜を通過して細胞内に入り、再びCAにより HCO_3^- と H^+ に変換される。 HCO_3^- は尿細管上皮細胞の外側基底膜で Na^+ と共輸送されて血管側に放出され、 H^+ は管腔膜の Na^+/H^+ 交換輸送体(NHE)により再び尿細管腔に分泌される。この HCO_3^- の再吸収機序はヘンレ係蹄の太い上行脚および遠位尿細管にも備わっている。さらに、近位曲尿細管は陰性に荷電して糸球体濾過されない有機イオンや化学物質を飲作用により外側基底膜より取り込み、尿細管腔に分泌する。この機序は様々な外来性化学物質およびそれらの代謝産物の排泄に重要な役割を果たしている。

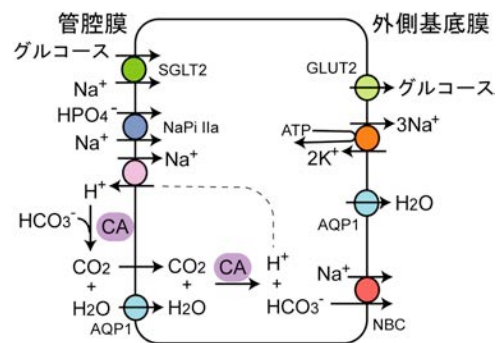


図21-5 近位尿細管の物質輸送

■ヘンレ係蹄の細い下降脚

水チャネルである1型アクアポリンがこの部位の上皮細胞の管腔膜および外側基底膜に常に発現しており、尿細管腔と間質の浸透圧勾配によって水を再吸収する。このとき、直細血管内を髄質深くまで下降してきて高張になった血液が再吸収した水を取り込み全身循環へ回収する。

■ヘンレ係蹄の太い上行脚

この部位の上皮細胞は水透過性が著しく低く、管腔膜にはフロセミド感受性2型 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体(NKCC2)が発現しており、高張になった管腔内液のこれらのイオンを再吸収する。このとき、 K^+ の一部は尿細管腔に戻るため管腔内は正に荷電する。この電荷に反発して原尿中の Ca^{2+} (濾過されたうち約20%)および Mg^{2+} が上皮細胞間隙を通過して再吸収される。ヘンレ係蹄を出る段階で尿浸透圧は100mOsm/Lと低張になる。

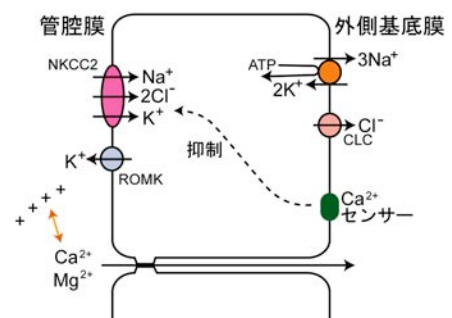


図21-6 ヘンレ係蹄の太い上行脚の物質輸送

■対向流交換系

二本の管がある物質の透過性をもった隔壁に接している場合、双方の管内の液体が同じ方向に流れている(順向流)と物質の交換効率は最大50%にしかならないが、液体が逆方向に流れている(対向流)と物質の交換効率は100%に近くなる。

■皮質と髄質の浸透圧勾配の形成

腎臓の髄質ではヘンレ係蹄の水透過性の低い太い上行脚がNKCC2によりNaClを間質に輸送して濃度勾配を形成し、これが細い下行脚に働いて管内液の浸透圧を上昇させることにより、ヘンレ係蹄の長軸方向で髄質の内層ほど浸透圧が高くなる間質液の浸透圧勾配を形成させる。これを対向流増幅系という。一方、直細血管系は間質を挟んで下行脚と上行脚間で対向流交換系を形成し、髄質の間質より再吸収された水を体循環系に回収するしくみを作り出している。マンニトールなどの近位尿細管で再吸収されない物質が糸球体濾過されるとヘンレ係蹄の細い下行脚において尿細管腔内と間質の浸透圧勾配が低下し、水の再吸収が低下して尿量も増える。これを浸透圧利尿という。

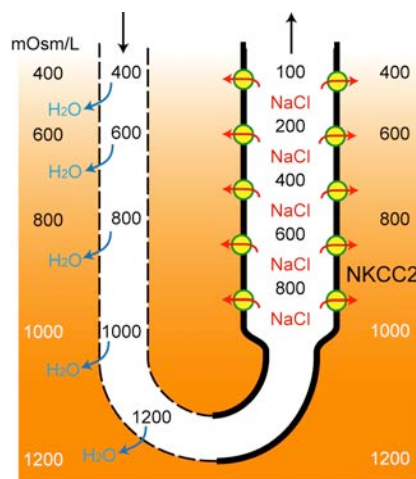


図21-7 ヘンレ係蹄における対向流増幅系の形成

■遠位尿細管

この部位の上皮細胞管腔膜にはサイアザイド感受性Na⁺-Cl⁻共輸送体(NCC)が発現しており、両イオンを再吸収するが、水の透過性は低く尿浸透圧はさらに低下する。また、上皮小体ホルモンがこの部位の受容体(PTH-R)に作用すると糸球体濾過後の残りおよそ10%の管腔中Ca²⁺の再吸収が促進される。

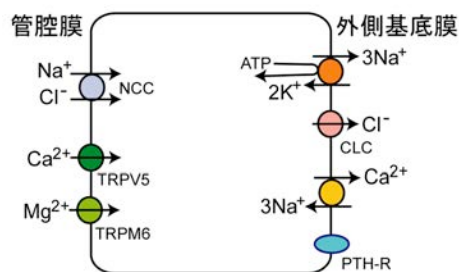


図21-8 遠位尿細管の物質輸送

■皮質集合管

ここには管腔膜にアミロライド感受性上皮性ナトリウムチャンネル(ENaC)を発現する主細胞とプロトンポンプを発現する間在細胞が分布する。主細胞はアルドステロン調節性にENaCを介してNa⁺を再吸収し、外側基底膜のNa⁺-K⁺-ATPaseにより血管側に取り込む。K⁺はカリウムイオンチャンネルを介して尿細管腔中に分泌される。また、間在細胞はCAによる触媒によりH⁺とHCO₃⁻を生成し、アルドステロン調節性にプロトンポンプより尿細管腔中にH⁺を分泌する一方、血管側に陰イオン交換輸送体(AE)を介してHCO₃⁻を輸送する。分泌されたH⁺はアンモニアやリン酸と結合して尿中排泄される。

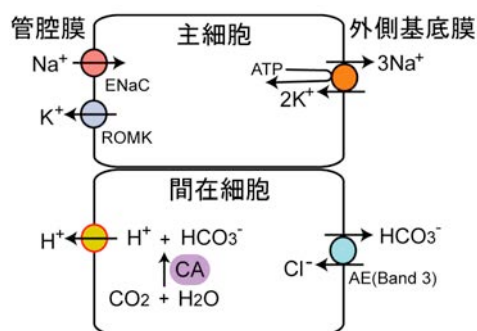


図21-9 皮質集合管の物質輸送

■髄質集合管

この上皮細胞は主に主細胞で構成されており、アルドステロン調節性にNa⁺を再吸収するほか、バソプレッシン調節性に水を再吸収する。後者の詳細は次項で解説する。

アドバンスト

近位尿細管上皮では再吸収されたグルタミンがグルタミナーゼによりα-ケトグルタール酸とアンモニアに分解され、アンモニアは尿細管に出て皮質集合管以降においてアンモニウムイオンとなり酸の排泄に主要な働きを果たす。このアンモニア生成はアシドーシスにおいて促進される。

到達目標 4)

集合管による尿濃縮を説明できる。

【キーワード】 ◎浸透圧受容器，視索上核，下垂体後葉，◎バソプレッシン，○2型バソプレッシン(V2)受容体，◎2型アクアポリン(AQP2)，髄質外層，髄質内層，間質浸透圧，◎浸透圧勾配，○尿素輸送体，◎尿素循環，○低張尿，○高張尿

■尿素循環

尿素はヘンレ係蹄から髄質外層の集合管に至るまでの尿細管において再吸収されず、次第に濃度が上昇する。バソプレッシン(VP)が作用すると髄質内層集合管は尿素輸送体(UT-A1)を管腔膜に転位発現させ、高濃度の尿素を間質液に拡散させる。髄質内層に蓄積した尿素は尿素透過性の高いヘンレ係蹄の細い上行脚から管腔中に受動拡散し、再び髄質内層集合管まで循環することになる。髄質内層において間質に拡散した尿素は、ヒトでおおよそ 600mOsm/l の浸透圧を形成し、これとヘンレ係蹄の太い上行脚における NaCl の再吸収により生じた 600mOsm/l と併せて 1200mOsm/l の間質浸透圧を形成する。

■髄質内層集合管の水チャネルの調節

髄質内層の集合管上皮の主細胞には管腔膜および細胞内小胞に水チャネルの一種 2 型アクアポリン(AQP2)が局在し、外側基底膜には 3 型および 4 型アクアポリン(AQP3, AQP4)が局在する。AQP2 は非刺激時には管腔膜よりも細胞内小胞に多く局在し、水の再吸収は促進されず、低張尿が排泄される。しかし、体液の浸透圧が上昇して視索上核の浸透圧受容器が刺激されると下垂体後葉よりバソプレッシン (VP, 抗利尿ホルモン) が分泌され、これが主細胞の 2 型バソプレッシン受容体(V2R)に結合して細胞質内 cAMP-PLA 系を介して小胞の AQP2 を管腔膜に転位させ、管腔膜の水透過性を上昇させる。すると管腔内と間質の浸透圧勾配により水が間質に移動して体循環に回収され、高張尿が排泄される。

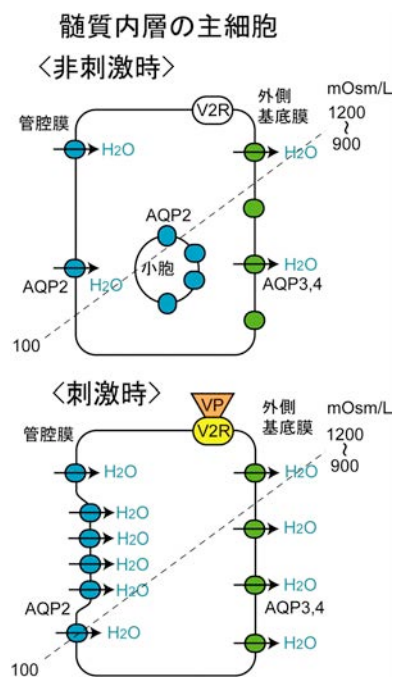


図21-10 VPの作用機序

アドバンスト

一般に、ビーバーなど水辺に棲息し水分濃縮能が低い動物では皮質に対して髄質内層は薄く、スナネズミなどの乾燥地に棲息し水分濃縮能が高い動物ほど髄質内層が厚い。

第 2 1 章の演習問題

問題 2 1-1 緻密斑は次のうちどの部位に形成されるか。

- 1) 近位尿細管
- 2) ヘンレ係蹄の細い下行脚
- 3) ヘンレ係蹄の太い上行脚
- 4) 遠位尿細管
- 5) 皮質の集合管

問題 2 1-2 糸球体の有効濾過圧を増加させるものは次のうちどれか。

- 1) 輸入糸球体動脈の収縮
- 2) 肝不全による血漿蛋白濃度の低下
- 3) 結石による尿管閉塞
- 4) 心不全による心拍出量の減少
- 5) 輸出糸球体動脈の収縮

問題 2 1-3 管壁に水の透過性がほとんどない部位は次の組合せのうちどれか。

- a) 近位尿細管
- b) ヘンレ係蹄の細い下行脚
- c) ヘンレ係蹄の太い上行脚
- d) 遠位尿細管
- e) 皮質の集合管

- 1) a, b 2) a, c 3) b, d 4) b, e 5) c, d

問題 2 1-4 高張な尿を排泄するしくみに直接関与しないものは次のうちどれか。

- 1) バソプレッシン
- 2) 尿素輸送体
- 3) $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体
- 4) 2 型アクアポリン
- 5) V2 受容体

(22) 生殖生理

一般目標：雌雄の配偶子がどのように形成されるか、受精後どのように妊娠が維持され分娩に至るかを理解する。

到達目標 1)

卵巣における卵子と卵胞の成熟、および排卵と黄体形成の過程とその調節機構を説明できる。

【キーワード】 ◎卵胞刺激ホルモン (FSH), ◎黄体形成ホルモン (LH), ◎エストロジェン (E), ◎プロゲステロン (P4), ◎ポジティブフィードバック, ◎ネガティブフィードバック, ◎LH サージ, ○顆粒層, ○卵胞膜, ○減数分裂, ○パルス, インヒビリン

■卵形成過程とその調節

卵巣では出生前に卵祖細胞が有子分裂で増殖した後、減数分裂を開始して2Nの卵母細胞となって出生を迎える。その後性成熟に達すると、発情周期毎に種で決まった数の卵母細胞が卵巣内で成熟し、卵管へと排卵される。成熟動物の卵巣中には様々な発育段階の卵胞があり、中心には卵母細胞が顆粒層細胞とその外側の卵胞膜細胞に包まれて存在する。卵胞は原始卵胞、一次卵胞、二次卵胞、前胞状卵胞、胞状卵胞、排卵前の成熟卵胞へと成長し、排卵後は黄体となる。なお、全ての卵胞が排卵に至るのではなく、様々な過程で退行・消失する。

視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) のパルス状刺激によって、下垂体前葉からパルス状に分泌される黄体形成ホルモン (LH) と卵胞刺激ホルモン (FSH) によって卵胞が発育すると卵胞腔が形成され (胞状卵胞)、顆粒層細胞がエストロジェン (E) とインヒビリンを分泌する。Eは血流によって子宮に運ばれ、子宮や乳腺などの発育を促すとともに、視床下部にネガティブフィードバックしてGnRHの分泌を抑制する。インヒビリンも血流を介して下垂体前葉に到達し、FSHの分泌を特異的に抑制することにより、卵巣では排卵する卵胞が選択される。

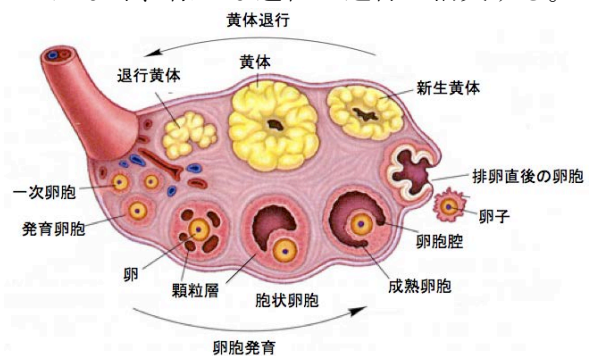


図22-1 卵胞発育と黄体形成

■排卵・黄体形成過程とその調節

卵胞が成熟し排卵期に近くなると、顆粒層細胞から分泌される多量のEの視床下部に対するポジティブフィードバック作用により視床下部からGnRHが大量に分泌される結果、LHが下垂体前葉から大量に分泌される (LH サージ)。LH サージによって成熟した卵胞の卵母細胞は減数分裂を再開し、数時間後には卵胞から卵胞が排出され、卵管内に取り込まれる。Eは中枢神経に作用して発情行動も誘起する。排卵後の顆粒層細胞は卵胞膜細胞とともにプロゲステロン (P4) を作る黄体細胞に変化する (黄体形成)。黄体から分泌されるP4は、ネガティブフィードバックによってゴナドトロピンの分泌を抑制して卵胞の発育を抑制するとともに、子宮の運動を押さえて受精卵が着床する準備を整える。

アドバンスト

ウシなどの反芻動物や犬科哺乳動物は、発育した卵胞から分泌されるエストロゲンによってLHサージが誘起される（自然排卵動物）が、ウサギ、フェレット、ネコでは雄による交尾刺激によってLHサージが誘起されて排卵する（交尾排卵動物）。

到達目標 2)

精巣における精子形成の過程とその調節機構を説明できる。

【キーワード】 ◎精粗細胞, ◎精母細胞, ◎精子細胞, ◎精子, ◎精子形成サイクル, ◎セルトリ細胞, ◎ライディッヒ細胞, ◎テストステロン, ○ミューラー管抑制物質 (MIS), ○ウォルフ管, ○血液精巣関門, 蔓状静脈叢, ネガティブフィードバック, インヒビン

■精巣の分化

胎生期に卵黄嚢に出現した原始生殖細胞は未分化の生殖巣へ移動する。胎生期にY染色体の存在によって生殖巣が精巣へと分化し始めると、セルトリ細胞とライディッヒ細胞が分化する。セルトリ細胞は、将来精細管となる精索を精粗細胞と共に形成し、ミューラー管抑制物質 (MIS) を分泌し、雌性生殖器の原器であるミューラー管を退行させる。精索の外側に位置したライディッヒ細胞はアンドロジェンを分泌し、精巣上体や精管の原器であるウォルフ管を発達させる。

■精子形成過程

性成熟過程に入ると精粗細胞はセルトリ細胞から栄養をもらいながら減数分裂を開始し2Nの精母細胞となり、精細管の内側へと移動して、セルトリ細胞同士のタイトジャンクションによって形成される血液精巣関門の内側に入る。その後精細管の中心へ移動しながら半数体の精娘細胞、精子細胞へと分化した後、精子へと変態する。このような精子形成過程は、精粗細胞から一部細胞間橋でつながったまま同期して進行し、精細管の部分毎にずれて進行するため、精細管全体を眺めると一定の周期で同様な精子形成のステージが出現する (精子形成サイクル)。これによって全体で1ヶ月以上かかる精子形成を維持し、常に精子の供給を可能にしている。

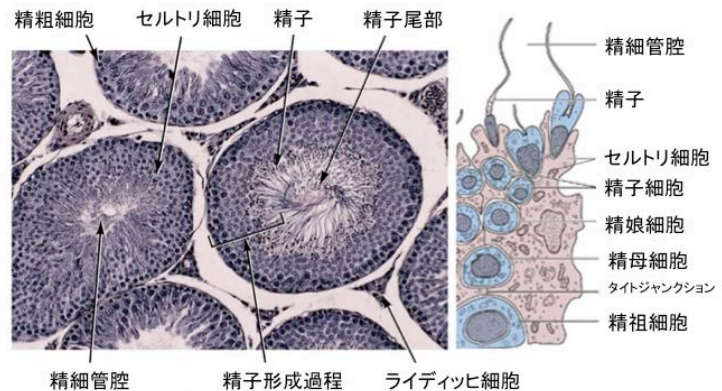


図22-2 様々な精子形成過程の精細管断面

■精子形成過程の調節

一般に精子形成過程には高濃度のテストステロン (T) と体温より低温が必要である。精巣は陰嚢内に下垂して深部体温より低く保たれる。また精巣動脈血は、蔓状静脈叢を形成する精巣静脈によって冷却されるとともに高濃度のTを受け取り、精巣へ送られる。ライディッヒ細胞は下垂体前葉から分泌されるLHによってT分泌を促進され、Tは血流に乗って視床下部へとネガティブフィードバックしてGnRHの分泌を抑制的に調節している。セルトリ細胞は精子形成過程を物理的に支持するとともに、アンドロジェン結合タンパク質 (ABP) を分泌して、精細管内のT濃度を高く維持している。FSHもセルトリ細胞に作用してTと共に精子形成を維持する。

アドバンスト

精巣が陰嚢内に下垂せず、腹腔内に止まる (停留精巣) とライディッヒ細胞からのアンドロジェン分泌はあるものの、精子形成は行われない。その場合には通常インヒビン分泌が減少するため、末梢血中FSH濃度が高く維持される。

到達目標 3)

乳腺組織の増殖・分化および乳汁の産生と分泌の機序を説明できる。

【キーワード】 ◎エストロゲン, ◎プロゲステロン, ◎プロラクチン, ◎オキシトシン,
◎初乳, ○ドーパミン, ○吸乳刺激, 乳腺上皮細胞, 乳腺胞

乳腺は外界と直接繋がる外分泌線であり、哺乳動物の生殖戦略上、子を効率的且つ確実に育てるために発達させてきた器官である。乳汁を合成・分泌する乳腺上皮細胞と吸乳刺激により乳汁を排出させる乳腺筋上皮細胞の2層が乳腺胞と呼ばれる中空の構造を形成する。

■乳腺の発達機構

乳腺の発達には大きく分けて、性成熟期、妊娠期、泌乳期、退行期が存在する。性成熟期までに乳管の成長が完了し、乳腺組織全体に太い乳管が行き渡る。以後、妊娠を契機に妊娠期、泌乳期、退行期を繰り返す。性成熟期と妊娠期に見られる乳管の成長は主にエストロゲン、妊娠期に見られる腺胞の発達はプロゲステロンにより制御される。妊娠後期から泌乳期にかけて乳腺上皮細胞は乳汁の合成を開始するが、主にプロラクチンにより制御される。子が離乳すると乳腺胞に乳汁が蓄積し、乳腺は退行期を迎える。

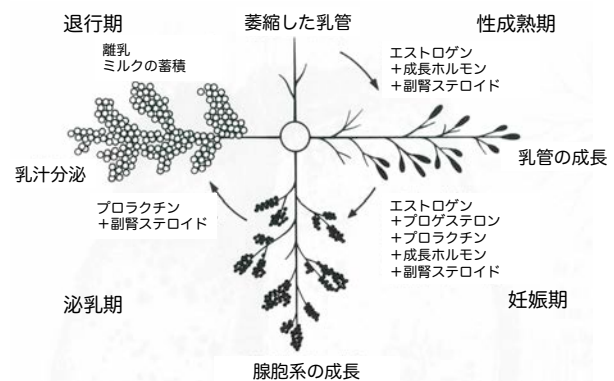


図22-3 乳腺発達の制御

■乳汁の合成と分泌

吸乳あるいは搾乳の知覚刺激は、視床下部におけるドーパミン（プロラクチン抑制因子）の合成を阻害し、下垂体前葉からのプロラクチン放出を促す。血中に放出されたプロラクチンは乳腺上皮細胞に作用し、乳糖、乳タンパク、乳脂肪の合成を促進させ、乳腺胞腔内へ乳汁を分泌させる。

初乳は分娩前の乳汁分泌（排出はしない）により作られ、母親由来の免疫グロブリン（移行抗体）を高濃度に含む。移行抗体が胎盤を通過しない家畜においては、出生後 24～36 時間以内に初乳を摂取する事が重要である。

■乳汁の排出

乳腺胞腔内に溜まった乳汁が効果的に排出されるためにはオキシトシンが必要である。乳頭への知覚刺激により下垂体後葉からオキシトシンが一過性に放出され、乳腺筋上皮細胞を収縮させることで乳汁を乳腺腔から排出する。

アドバンスト

オキシトシン放出後1分以内で乳汁排出が開始されるが（射乳反射）、オキシトシン放出は数分間しか続かない。搾乳現場においては、乳頭の洗浄、前絞りから1分以内に機械搾乳を開始し、4～5分以内に完了させる事が重要である。それ以上は過搾乳となり、乳腺の損傷、乳房炎の危険性が高まる。

第2章の演習問題

問題2-1 卵胞と黄体の説明で正しいものは以下のうちどれか。

- 1) 卵母細胞は減数分裂の途中で休止しており、LH サージによって減数分裂が再開する。
- 2) エストロジェンは主に卵胞の卵胞膜細胞から分泌される。
- 3) インヒビンは、下垂体前葉から分泌される黄体形成ホルモンを特異的に抑制する。
- 4) プロゲステロンは黄体細胞から分泌され、妊娠の維持に必要なホルモンである。
- 5) 下垂体前葉からパルス状に分泌される GnRH は常にエストロジェンによるポジティブフィードバック作用で調節されている。

問題2-2 精子形成の説明で正しいものは以下のうちどれか。

- 1) 精子形成は精細管の中心部でのみ行われ、精細管の基底部にはセルトリ細胞のみが存在する。
- 2) 少しでもアンドロジェンを全身性に投与すると精子形成が促進される。
- 3) 精子形成は細胞間橋によって繋がって、減数分裂が同期して進行する。
- 4) 精子をたくさん作れるよう精祖細胞と呼ばれる幹細胞から精子が形成されるまでには1日程度しかかからない。
- 5) 常に精子を生産するために、精細管の中で精子形成はランダムに進行している。

問題2-3 乳腺および泌乳について間違っているものは以下のうちどれか。

- 1) エストロゲンは乳腺の乳管を発達させる。
- 2) プロゲステロンは乳腺胞を発達させる。
- 3) プロラクチンは乳汁の合成、分泌開始に関与する。
- 4) プロラクチンの分泌はドーパミンにより促進される。
- 5) オキシトシンは乳腺筋上皮細胞に作用し、乳汁排出を引き起こす。

問題2-4 初乳について間違っているものは以下のうちどれか。

- 1) 分娩前につくられる乳汁を初乳と呼ぶ。
- 2) 初乳中の免疫グロブリンは主に乳腺で合成される。
- 3) 初乳中の免疫グロブリンが吸収される時間は24～36時間以内である。
- 4) 家畜では免疫グロブリンが胎盤を通過しない。
- 5) 母親由来の免疫グロブリンを移行抗体と呼ぶ。

演習問題の解答

第1章の問題

問題 1-1 : 4)

問題 1-2 : 3)

問題 1-3 : 3)

問題 1-4 : 1)

問題 1-5 : 5)

問題 1-6 : 2)

解説：一次能動輸送は ATP の加水分解などの化学反応により供給されるエネルギーを直接消費して行われ、ポンプにより仲介される。

問題 1-7 : 3)

解説：エクソサイトosisなどの膜動輸送ではチャネルやトランスポーターの内在性タンパク質で輸送することができない高分子を濃度勾配に逆らって輸送できる。純粋なリン脂質二重層のみでも酸素や二酸化炭素などのガスに対して高い透過性を示す。水チャネルを介する水輸送は水の濃度勾配（溶質濃度が高くなると水の濃度は下がる）に影響される。イオンチャネルを介するイオン輸送は膜電位と濃度勾配の両方に影響を受ける。Na⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送は Na⁺-K⁺ポンプにより維持される Na⁺の電気化学ポテンシャル勾配を利用して駆動される。

第2章の問題

問題 2-1 : 5)

問題 2-2 : 3)

問題 2-3 : 2)

第3章の問題

問題 3-1 : 2)

問題 3-2 : 1)

問題 3-3 : 3)

問題 3-4 : 5)

第4章の問題

問題 4-1 : 5)

解説：パチニ小体の順応ははやい。メルケル細胞は真皮-表皮境界部深部に存在する。痛覚には速痛を感受するのはA δ 線維。温度感覚は冷覚も温覚もそれぞれ自由神経終末が感受する。

問題 4-2 : 1)

解説：環らせん終末は Ia 群線維の終末である。錘内筋線維は中央部が収縮しない。錘内筋線維の周辺部が γ 運動ニューロンにより収縮させられる。 γ 運動ニューロンが働くと筋紡錘の感度は上がる。

問題 4-3 : 1)

解説：伸張反射の感覚受容器は筋紡錘である。

問題 4-4 : 5)

解説：屈曲反射は侵害刺激に対する反射であり、多シナプス反射である。屈曲反射で収縮するのは侵害刺激を受けた部位近辺の屈筋のみではなく刺激の強さに応じて刺激部位から遠い関節に付属する筋にまで効果がおよぶ。また侵害刺激を受けた部

位では伸筋は弛緩する。

問題 4-5 : 4)

解説 : 緊張性頸反射は頸部の筋紡錘からの信号や上部頸椎 C1-C3 の関節や靭帯の受容器の情報で起こる。前庭器官からの情報で起こるのではない。

第 5 章の問題

問題 5-1 : 3)

解説 : 気管支拡張作用は交感神経性ではない。交感神経は β 受容体を介して気管支筋弛緩作用を有する。交感神経系の機能は、闘争か逃走か (fight or flight) と総称されるような、エネルギーを消費する活動の活性化に総称される。

問題 5-2 : 2)

解説 : 副交感神経系は休息と消化のための活動に関与するので、むしろインスリン分泌亢進作用を有する。

問題 5-3 : 2)

解説 : アセチルコリンは主として軸索末端で作られる。これに対し、神経ペプチド類は神経細胞体で作られ、軸索末端まで軸索輸送される。

問題 5-4 : 2)

解説 : ニコチン型アセチルコリン受容体はイオンチャネル型受容体であり、陽イオンチャネル開口 \rightarrow Na^+ 細胞内流入 \rightarrow 膜の脱分極を引き起こす。ムスカリン型アセチルコリン受容体は G 蛋白質共役受容体であり、M1~M5 に分類される。アドレナリン受容体は全て G 蛋白質共役受容体である。

第 6 章の問題

問題 6-1 : 3)

問題 6-2 : 1 \rightarrow エ, 2 \rightarrow ウ, 3 \rightarrow ア, 2 \rightarrow イ

問題 6-3 : 4) \rightarrow 3) \rightarrow 1) \rightarrow 2) \rightarrow 5)

問題 6-4 : 心筋 : 2), 4), 平滑筋 : 1), 3)

問題 6-5 : 2), 4)

解説 : 回復期にはクレアチンリン酸が作られる。

第 7 章の問題

問題 7-1 : 5)

問題 7-2 : 4)

第 8 章の問題

問題 8-1 : 3)

問題 8-2 : 3)

問題 8-3 : 2)

問題 8-4 : 1)

問題 8-5 : 4)

第 9 章の問題

問題 9-1 : 2)

解説 : GH はインスリン依存性の糖取り込みを抑制する作用がある (抗インスリン作用)。

問題 9-2 : 4)

解説 : 1) T3、T4 は、甲状腺濾胞腔中に放出された後のサイログロブリン中で形成さ

れる。2) MIT、DIT の多くは脱ハロゲン化酵素によりヨウ素とチロシンに分解された後に再利用される。3) 最も生物活性が高いのは T3 である。5) 甲状腺ホルモンの受容体は核内受容体で、膜貫通領域を持たない。

問題 9-3 : 3)

解説：肝臓では GLUT4 の発現は低い。GLUT4 は筋肉や脂肪などに発現し、インスリンの糖取り込み作用に大きく貢献している。

第 10 章の問題

問題 10-1 : 4)

問題 10-2 : 2)

問題 10-3 : 1)

問題 10-4 : 2)

問題 10-5 : 4)

問題 10-6 : 2)

第 11 章の問題

問題 11-1 : 4)

問題 11-2 : 5)

第 12 章の問題

問題 12-1 : 5)

問題 12-2 : 3)

問題 12-3 : 4)

問題 12-4 : 1)

第 13 章の問題

問題 13-1 : 3)

問題 13-2 : 3)

問題 13-3 : 4)

問題 13-4 : 5)

問題 13-5 : 5)

第 14 章の問題

問題 14-1 : 5)

問題 14-2 : 5)

問題 14-3 : 5)

第 15 章の問題

問題 15-1 : 4)

解説：炭水化物を酸化すると、消費した酸素と同じ量の二酸化炭素が生成される。従って、炭水化物のみを代謝した時の呼吸商は 1.00 となる。

問題 15-2 : 3)

解説：環境温度が変化しても、核心温度は変化しない。一方で、生体の表層で環境との熱交換を行い、環境に応じて温度が変化する部位の温度を外殻温度と言う。

第16章の問題

- 問題 16-1 : 1)
- 問題 16-2 : 3)
- 問題 16-3 : 4)
- 問題 16-4 : 5)

第17章の問題

- 問題 17-1 : 5)
- 問題 17-2 : 1)
- 問題 17-3 : 3)
- 問題 17-4 : 2)
- 問題 17-5 : 4)

第18章の問題

- 問題 18-1 : 4)
- 問題 18-2 : 3)
- 問題 18-3 : 4)

第19章の問題

- 問題 19-1 : 1)
- 問題 19-2 : 5)
- 問題 19-3 : 4)
- 問題 19-4 : 4)

第20章の問題

- 問題 20-1 : 5)

解説 :

- 1) 収縮に関与する物質としてエンドセリンなどが産生される。
- 3) 大動脈の中膜にある弾性線維は、中心から末梢へ向けた血液の移動に影響を与える。

- 問題 20-2 : 3)

解説 :

- 1) 全身の血液が最も多く分布しているのは静脈である。
- 2) 太い末梢動脈に比べ細い末梢動脈の方が脈圧が小さい。
- 5) 腹部動脈ではなく胸郭内の血液である。

- 問題 20-3 : 1)

解説 : 毛細血管には連続型、有窓型、不連続型があり、小孔や明らかな間隙が認められるものがある

- 問題 20-4 : 3)

- 問題 20-5 : 4)

第21章の問題

- 問題 21-1 : 4)
- 問題 21-2 : 4)
- 問題 21-3 : 5)
- 問題 21-4 : 3)

第 2 2 章の問題

問題 22-1 : 1) と 4)

問題 22-2 : 1)、2)、4)

問題 22-3 : 4)

問題 22-4 : 2)

執筆者一覧

(1) 獣医生理学序論

一般目標：

動物細胞は、おかれている環境との相互作用の上で生きていることを学び、多細胞生物にとって内部環境の恒常性の維持が必須であることを理解する。

到達目標：

1) 一般的な動物細胞がおかれている環境と、ホメオスタシスを説明できる。	鈴木浩悦	日本獣医生命科学大学
2) 体液の区分を知り、細胞内液と細胞外液の差異および各区分間の物質移動の機序を説明できる。	鈴木浩悦	日本獣医生命科学大学
3) 動物細胞の基本構造とその構成要素の機能を説明できる	鈴木浩悦	日本獣医生命科学大学
4) 細胞膜における輸送について、能動輸送と受動輸送の担体とともに膜動輸送の機構を説明できる。	石川 透	帯広畜産大学

(2) 神経の基本的性質

一般目標：

ニューロンにおける活動電位の発生とその伝導およびシナプス伝達について学び、その分子機作と調節のしくみを理解する。

到達目標：

1) 細胞膜を隔てたイオン平衡と平衡電位および細胞膜の静止電位を説明できる。	和田直己 森 大志	山口大学
2) 膜電位依存性イオンチャネルの意義を理解し、活動電位の発生と伝導のしくみを説明できる。	和田直己 森 大志	山口大学
3) シナプスにおける興奮・抑制の伝達機序を説明できる。	和田直己 森 大志	山口大学

(3) 中枢神経系

一般目標：

中枢神経系の機能について学び、各部位の機能とそれらの統合作用を理解する。

到達目標：

1) 大脳の機能を説明できる。	金山喜一 鯉江 洋	日本大学
2) 脳幹の構成と役割について理解し、生体機能の統合制御の成り立ちを説明できる。	金山喜一 鯉江 洋	日本大学
3) 生命維持のための各種の中枢について、視床下部における構成と機能を説明できる。	金山喜一 鯉江 洋	日本大学
4) 大脳と協同的な小脳の運動調節機能を説明できる。	金山喜一 鯉江 洋	日本大学

(4) 体性神経系

一般目標

体性神経系の構成とその機能について学び、動物の感覚と運動を司る機構を理解する。

到達目標：

1) 体性感覚の種類と局在を説明できる。	井上真紀	麻布大学
2) 筋紡錘と腱器官の機能を説明できる。	井上真紀	麻布大学
3) 脊髄反射と脳幹による姿勢反射を説明できる。	井上真紀	麻布大学

(5) 自律神経系

一般目標

各臓器の機能を調節する自律神経系の役割とその重要性を理解する。

到達目標：

1) 自律神経の構成、伝達路および神経節を説明できる。	寺尾 晶	北海道大学
2) 自律神経系の伝達物質とその受容体、ならびに各臓器における交感神経と副交感神経の相互作用を説明できる。	寺尾 晶	北海道大学

(6) 筋収縮

一般目標

骨格筋の収縮の分子機作を学び、他の筋収縮との差異を理解する。

到達目標：

1) 筋収縮の Ca^{2+} 制御を理解し、滑走説および興奮収縮連関を説明できる。	中村洋一	大阪府立大学
2) 平滑筋、心筋、骨格筋の収縮機構の差異を説明できる。	中村洋一	大阪府立大学
3) 筋収縮のエネルギー源と疲労を説明できる。	中村洋一	大阪府立大学

(7) 感覚

一般目標

各種の感覚受容機構について学び、それらの基本的性質を理解する。

到達目標：

1) 感覚の種類と感覚強度の関係を説明できる。	川崎安亮	鹿児島大学
2) 聴覚と前庭感覚のしくみについて学び、伝音機構と内耳の機能を説明できる。	川崎安亮	鹿児島大学
3) 視覚のしくみについて学び、眼の光学系と色覚を説明できる。	川崎安亮	鹿児島大学
4) 味覚の要素と受容機構を説明できる。	志水泰武	岐阜大学
5) 嗅覚の受容機構と分別能力を説明できる。	志水泰武	岐阜大学

(8) 内分泌の基本的性質

一般目標：

各種ホルモンの生合成と分泌調節およびその作用について学び、内分泌系による内部環境の統合調節の意義を理解する。

到達目標：

1) 内分泌を外分泌や傍分泌と区別して理解し、ホルモンとその他の情報伝達物質との差異を説明できる。	久留主志朗	北里大学
2) ホルモンの構造とその作用機序、分泌調節のしくみとその階層性、およびフィードバック機構を説明できる。	久留主志朗	北里大学

(9) 成長と代謝の調節

一般目標：

成長と代謝を制御するホルモンについて学び、その制御機構について理解する。

到達目標：

1) 成長に関わるホルモンを説明できる。	米澤智洋	北里大学
2) 甲状腺ホルモンの合成、分泌調節および作用を説明できる。	米澤智洋	北里大学
3) 血糖を調節するホルモンを説明できる。	米澤智洋	北里大学

(10) 水・電解質代謝調節

一般目標：

水・電解質の代謝を調節するホルモンについて学び、その恒常性維持機構を理解する。

到達目標：

1) 電解質コルチコイドの作用と分泌調節を説明できる。	杉谷博士	日本大学
2) バソプレッシンの作用と分泌調節を説明できる。	杉谷博士	日本大学
3) 心房性ナトリウム利尿ペプチドの作用と分泌調節を説明できる。	杉谷博士	日本大学

(11) カルシウム代謝調節

一般目標：

カルシウム代謝を調節するホルモンについて学び、骨の生理学を理解する。

到達目標：

1) 上皮小体（副甲状腺）ホルモン、カルシトニン、活性型ビタミン D3 の生合成と分泌調節およびその作用を説明できる。	澁谷 泉	鳥取大学
2) 骨代謝とその調節を説明できる。	澁谷 泉	鳥取大学

(12) ストレスに対する内分泌反応

一般目標：

ストレス説について学び、動物のストレス反応について理解する。

到達目標：

1) ストレス反応における視床下部、下垂体、副腎 (HPA) 軸の役割を説明できる。	汾陽光盛	北里大学
2) 副腎髄質ホルモンの合成と分泌調節およびその作用を説明できる。	汾陽光盛	北里大学

(13) 栄養素の消化と吸収

一般目標：

消化と吸収の機構について学び、単胃動物と複胃動物の違いを理解する。

到達目標：

1) 炭水化物の消化吸収を説明できる。	森山光章	大阪府立大学
2) タンパク質の消化吸収を説明できる。	森山光章	大阪府立大学
3) 脂肪の消化吸収を説明できる。	中原桂子	宮崎大学
4) 水・電解質・ビタミンの吸収を説明できる。	中原桂子	宮崎大学
5) 反芻動物における発酵過程を説明できる。	中原桂子	宮崎大学

(14) 消化管機能調節

一般目標：

消化管機能の調節について学び、その神経性・液性調節機構を理解する。

到達目標：

1) 消化管の内在神経系の働きを説明できる。	椎名貴彦	岐阜大学
2) 消化液の分泌調節機構を説明できる。	椎名貴彦	岐阜大学
3) 消化管ホルモンの種類と作用を説明できる。	椎名貴彦	岐阜大学

(15) 代謝と体温調節

一般目標：

恒温動物における熱産生と熱放散について学び、体温調節の機序を理解する。

到達目標

1) エネルギーの効率、単位、呼吸商を説明できる。	坂本健太郎	北海道大学
2) 体温の調節機構を説明できる。	坂本健太郎	北海道大学

(16) 血液の成分と機能

一般目標：

血液を構成する血球と血漿成分について学び、それらの機能を理解する。

到達目標：

1) 血液細胞の分化・成熟とその調節因子を説明できる。	木崎景一郎	岩手大学
2) 赤血球の構造について理解し、赤血球指数の意味を説明できる。	木崎景一郎	岩手大学
3) 各種白血球を区別しその機能を説明できる。	木崎景一郎	岩手大学
4) 血小板機能と血液凝固機序および線維素溶解を説明できる。	木崎景一郎	岩手大学

(17) 肺呼吸とガス交換

一般目標：

肺呼吸について学び、動物が酸素を取り入れ二酸化炭素を排出する機構を理解する。

到達目標：

1) 肺の機能的構造を説明できる。	汾陽光盛	北里大学
2) 肺胞の表面活性物質の役割を理解して、肺コンプライアンスを説明できる。	汾陽光盛	北里大学
3) 血液による O ₂ と CO ₂ の運搬機構を説明できる。	岡林 堅	日本大学
4) 血液の pH 緩衝能と酸塩基平衡を説明できる。	岡林 堅	日本大学
5) 酸素負債を説明できる。	志水泰武	岐阜大学

(18) 呼吸調節

一般目標：

呼吸運動について学び、それを調節する機構を理解する。

到達目標：

1) 換気運動と仕事の関係を理解し、圧-容量曲線の見方を説明できる。	成田貴則	日本大学
2) 肺呼吸の神経性調節を説明できる。	成田貴則	日本大学
3) 気道クリアランスを理解し、呼吸器系の防御機構を説明できる。	成田貴則	日本大学

(19) 心臓の機能

一般目標：

心臓が血液を駆出する機序を学び、それを調節する機構を理解する。

到達目標：

1) 心筋細胞の構造と自動能および刺激伝導系を説明できる。	桑原正貴	東京大学
2) 心周期と拍出力および圧-容積曲線を説明できる。	桑原正貴	東京大学
3) 心電図を説明できる。	桑原正貴	東京大学
4) 心機能の神経性・液性調節を説明できる。	桑原正貴	東京大学

(20) 循環系の構成と機能

一般目標：

各組織をめぐる血液循環について学び、各種血管の機能と血圧調節機構を理解する。

到達目標：

1) 血管の種類とその機能を説明できる。	折戸謙介	麻布大学
2) 血圧と循環血液量の関係を説明できる。	折戸謙介	麻布大学
3) 毛細血管の機能を理解し、血液と間質液との物質交換の重要性を説明できる。	折戸謙介	麻布大学
4) 血管の神経性・液性調節を説明できる。	北村直樹	鳥取大学
5) リンパの循環とリンパ節の機能を説明できる。	中村洋一	大阪府立大学

(21) 尿生成

一般目標：

腎臓の尿生成機能について学び、濾過・再吸収・濃縮の機序とその調節機構を理解する。

到達目標：

1) 腎臓およびネフロン機能的構造を説明できる。	翁長武紀	酪農学園大学
2) クリアランスの意味を知り、腎血漿流量と糸球体濾過量の調節機構を説明できる。	翁長武紀	酪農学園大学
3) 尿細管における再吸収と分泌を説明できる。	翁長武紀	酪農学園大学
4) 集合管による尿濃縮を説明できる。	翁長武紀	酪農学園大学

(22) 生殖生理

一般目標：

雌雄の配偶子がどのように形成されるか、受精後どのように妊娠が維持され分娩に至るかを理解する。

到達目標：

1) 卵巣における卵子と卵胞の成熟、および排卵と黄体形成の過程とその調節機構を説明できる。	渡辺元	東京農工大学
2) 精巣における精子形成の過程とその調節機構を説明できる。	渡辺元	東京農工大学
3) 乳腺組織の増殖・分化および乳汁の産生と分泌の機序を説明できる。	永岡謙太郎	東京農工大学

本書の複製権、上映権、譲渡権、公衆送信権（通信可能化権）を含むは、獣医生理・生理化学教育懇談会が保有します。

内容の一部または全部を、無断で複写複製・転載すると、著作権侵害となることがありますので、ご注意下さい。