

総説

イガイ足糸前牽引筋におけるモノアミン類の作用

Actions of Monoamines on the Anterior Byssus Retractor Muscle of *Mytilus*

広島大学総合科学部情報行動科学教室

(1986年10月31日受理)

松浦昌宏, 斎藤仁志, 平田たつみ, 藤本成明, 高島育雄, 宗岡洋二郎

Masahiro MATSUURA, Hitoshi SAITOH, Tatsumi HIRATA,

Nariaki FUJIMOTO, Ikuo TAKABATAKE and Yojiro MUNEOKA

1. はじめに

芳香環を持つモノアミン類のなかで、いわゆる神経伝達物質として動物体内で働いていることが確立しているものは、セロトニン、オクトパミン、ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの5種である。この他に、これら化学物質の同族体（たとえば、トリプタミンやチラミン）も神経伝達物質の候補に上ってはいるが、実際に生理的に働いているかどうかは明確でない（Leake and Walker, 1980参照）。

モノアミン類は、ペプチド性神経伝達物質と同様に、その働きがホルモンのためであり、比較的ゆっくりと働く。実際、動物や体の部位によっては、これら両種の物質はホルモンとしても放出されている。この点で、アセチルコリンやアミノ酸性神経伝達物質の働きとは異なる。アセチルコリンやアミノ酸が、一般に、inotropic actionによって、シナプス後膜のイオン透過性を直接的に変化させ、シナプス後細胞の興奮やその抑制をすばやく引き起こすのに対し、モノアミン類やペプチド類は、どちらかというところ、metabotropic actionによって、後細胞に生化学的変化をもたらす、それを通じて、後細胞の反応性を比較的長時間変化させる（山本, 1979参照）。また、シナプス前部に働く場合は、そのシナプスの伝達効率を変化させる。

シナプス伝達効率や後細胞の反応性の変化は、シナプスの形成や退化などの形態的变化と共に、神経系の機能の発達や適応的变化の機構（たとえば、記憶、学習、動機づけの機構）の基盤をなすと考えられるだけに非常に興味深いものである。また、これらの変化の発現の少なくとも一部には、モノアミン性の神経伝達物質あるいはホルモンが関与していると考えられる。したがって、これら物質のシナプス部やシナプス後細胞への作用を調べることは大切である。

我々は、比較神経薬理学的立場から、ムラサキイガイ (*Mytilus edulis* L.) の足糸前牽引筋 (anterior byssus retractor muscle; ABRM) の活動を制御する神経伝達物質や神経ホルモンの作用を調べてきた。本筋は、代表的 catch muscle の一種であり、catch と呼ばれる特異な緊張性収縮状態を示す。Catch の解除 (筋の弛緩) はセロトニン性神経によって制御されている (Muneoka and Twarog, 1983参照)。また、セロトニンの他に、ドパミンやオクトパミンも筋弛緩に関与している可能性が考えられる。さらに、これらのモノアミン物質は、弛緩ばかりでなく、筋の興奮機構、興奮-収縮連関機構、支配神経の終末部機構 (シナプス前機

構)などにも働いて、筋の活動をさまざまな方法でもって修飾していると考えられる (Muneoka and Kamura, 1982; Matsuura *et al.*, 1983; Muneoka and Twarog, 1983)。そこで、本総説では、我々が行ってきた研究を中心に、A B R Mに対するモノアミン性伝達物質の作用についてまとめてみたい。

2. Catch と A B R M

平滑筋の伸長に対する抵抗は、一般に、筋の生理的状态によって変化するが、抵抗を最も大きく変化させる筋は、catch muscle と呼ばれる軟体動物の平滑筋の一種である。Catch muscle は、筋の伸長抵抗の機構や神経あるいはホルモンによる抵抗制御の機構を調べる材料として、よく研究に用いられてきた。特に、イガイの A B R Mはこの種の研究に適しており、1930年代から今日に至るまで、多くの研究者によって調べられてきた (Twarog, 1976参照)。Catch と呼ばれる緊張性収縮状態は、筋の伸長抵抗が著しく増大した状態であり、前述のように、A B R Mでは、この状態の解除はモノアミン性の神経伝達物質によって制御されている。そこで、A B R Mに対するモノアミン類の作用について述べるまえに、まず、catch という現象と A B R Mの性質について簡単にふれておきたい。

脊椎動物の骨格筋が収縮状態を保つためには、運動神経に発生する連続的活動電位による筋細胞の反復興奮が必要である。興奮が終ると、筋はただちに弛緩する。つまり、骨格筋は、反復興奮状態 (活動状態)を保ち続けることによって収縮状態を保つ。このような収縮を強縮というが、強縮時にはエネルギーの消費量が大きく、したがって、強縮が続くと、筋は疲れてきて、収縮状態を保ち得なくなる。このことは、我々の日常の生活においてもよく経験することである。要約すれば、骨格筋は、すばやい収縮弛緩活動を行い得るが、疲れやすい。また発生し得る張力も比較的小さい。これに対し、軟体動物二枚貝の閉殻筋は、次のような点で、脊椎動物骨格筋とは異った性質を持っている。まず、二枚貝は極めて長時間に渡って殻を閉じ続けることができるが、これは閉殻筋が疲れないで長時間に渡って収縮状態を保ち続け得るためである。Lowy (1953) は、ムラサキイガイが、どのくらいの間、殻を閉じ続けることができるか調べ、長いものでは300時間近くも閉じ続け得ることを報告している。次に、閉殻筋においては、その収縮速度は小さいが、単位面積あたりの発生張力は非常に大きく、大きいものでは15kg/cm²にも達する。これに対し、脊椎動物骨格筋では、大きいものでも3-4kg/cm²程度である (Twarog, 1976参照)。つまり、閉殻筋は、ゆっくりと活動するが、疲れにくく、発生張力が非常に大きい。

二枚貝の閉殻筋が疲れもしないで長時間に渡って収縮状態を続け得る事実は19世紀の生理学者の強い関心を引いたらしい。このことについて、最初の興味深い結果を報告したのは、条件反射の研究でよく知られている Pavlov (1885)である。Pavlov は、緊張状態にあるドブ貝 (*Anodonta*) の閉殻筋が支配中枢である内臓神経節を取り除いても弛緩しないこと、および、内臓神経節から出て筋にゆく神経を弱い電気刺激で刺激すると、緊張が解除されて、筋が弛緩することを観察した。この事実は、次の二つの大切なことを意味している。すなわち、閉殻筋の緊張状態は支配神経の連続的興奮なしに保たれ得ること、および、筋は、緊張状態を抑制して弛緩をもたらす神経によっても支配されているということである。ちなみに、Pavlov のこの論文は、神経の働きに抑制という概念を持ち込んだ最初の論文であるということである。

以上の実験およびその後の種々の実験から、二枚貝閉殻筋の一部は、骨格筋とは異なり、緊張を維持するための特別な機構を持つと考えられるようになった (Hoyle, 1957, 1964 参照)。

そして、この機構に対し ratchet mechanism あるいは catch mechanism なる名を与えたのは von Uexküll (1912) である。この考えは、筋細胞内に止め金のような機構が存在し、筋は一度収縮すると、興奮状態が終っても、この機構によって弛緩が抑えられ、したがって伸長に対する抵抗も大きくなるという考えである。現在では、ratchet という言葉よりも catch という言葉がよく使用され、二枚貝のある種の筋が catch mechanism を持っていることは一般に受け入れられている。そして、そのような筋を catch muscle、また、catch mechanism によって保たれている収縮を catch contraction と呼んでいる。しかし、いわゆる catch contraction がほんとうに筋細胞内の特別の機構によって保たれているのか (catch 仮説)、そうではなくて、実際は筋細胞膜の電気的活動によって保たれているのではないか (強縮仮説)、という疑問や、また、catch contraction は実際に生理的に起り、生理的意義を持っているのかという疑問は1960年頃まで完全に消えることはなかった。なお、ついでながら、閉殻筋の多くは、いわゆる catch muscle と、比較的すばやく収縮弛緩する non-catch muscle の二種からなっており、長時間に渡る閉殻状態は catch muscle の働きによって保たれていると考えられている。

閉殻筋は太くて短い筋肉であり、したがって生化学的実験の材料には適していても、生理学や薬理学的実験には適していない。Catch mechanism の研究の発展のためには、このことは大きな妨げになったにちがいない。しかし、Winton (1937) が、ムラサキイガイの ABRM を用いて実験し、この筋が、持続時間の長い (5 - 20 sec) 単一直流刺激に対し持続性の収縮でもって反応し、交流などの反復電気刺激に対しすばやく弛緩する一過性の収縮でもって反応することを報告して以来、この筋も catch muscle の一種と考えられるようになり、catch mechanism の研究は、その後、もっぱらこの ABRM を用いて行われるようになった。ABRM は、細くて長く、また、ムラサキイガイは非常に容易に採取でき、実験室での保存も簡単なので、実験材料としては閉殻筋よりもはるかにすぐれている。

Winton 以後、ABRM は多くの研究者によって調べられ、多くのことが明らかにされてきた (Twarog, 1976; Muneoka and Twarog, 1983 参照)。この筋にアセチルコリンや単一直流刺激などの興奮性の刺激を与えると、筋は収縮するが、刺激が終ってもただちに弛緩するようなことはなく、収縮状態が続く。刺激中には、筋細胞膜の脱分極や活動電位の発生がみられるが、刺激が終ると膜電位はもとの静止レベルにもどる。つまり、刺激後の持続的収縮状態のときには、膜の電気的活動はみられない。また、この収縮状態のときのエネルギー消費量は、筋が活動状態 (つまり刺激中の収縮状態) にあるときに比べると極めて少なく、静止時のときと大きくは変わらない。すなわち、筋はエネルギーをあまり消費することもなく収縮状態を保っている。さらに、持続的収縮状態にある筋の緊張を、筋をすこしゆるめることによって、急速に解放しても、張力の再発生はみられない。これらの事実から、刺激終了後は、筋は能動的に緊張を保っているのではなく、細胞内に止め金のような機構があって、それによって緊張を持続していると考えざるを得ない。いいかえれば、ABRM は catch mechanism を持っていると考えられる。

ところで、上述のような catch contraction は、単に、アセチルコリンや単一直流刺激を与えることによって人為的に引き起されたものであって、生理的に発生しているものかどうかは疑わしい、という考えもあった。また、実際に生理的にも起こる収縮であるならば、筋が筋として機能するためには、catch を解除し、筋を弛緩させる神経機構があるはずであるという考えも出された。これらの考えに明確に答え、catch contraction が生理的にも起り得るものであることを証明するためには、収縮の発生とそれに続く catch 状態をもたらす神経、および、catch を解除して弛緩をもたらす神経を同定しなければならない。残念ながら、二枚貝は、同じ軟体

動物でも後鰓類や有肺類とは異なり、それが持つニューロンは非常に小さく、個々の神経の同定は不可能に近い。しかし、ムラサキガイの神経系を電気刺激するとき、刺激の方法や刺激部位を適当に選ぶことによって、catch contractionやその弛緩を引き起こすことができる (van Nieuwenhoven, 1947; Takahashi, 1960; 宗岡, 1975; Fujimoto, 1980; Matsuura *et al.*, 1983)。したがって、catch contractionやその弛緩が生理的にも起っていることはまちがいないものと思われる。

現在、ABRMは少なくとも二種類の神経によって支配されていると考えられている。一つは興奮神経であり、これが働くと、筋の収縮が起こるが、神経の興奮が終わっても筋はただちに弛緩せず、いわゆるcatch状態に移行する。Catch状態では筋は非常にゆっくりと弛緩する。したがって、動物は、この興奮神経をときどき働かせることによって、エネルギーを多量に消費することなく、長時間に渡って筋の収縮状態を保つことができる。第二の神経は、catchを解除して筋を弛緩させる弛緩神経である。この神経は、以前は抑制神経と呼ばれていたが、後述するように、いわゆる抑制神経とは異なった働きを示すので、弛緩神経と呼ぶべきと考えられる (Twarog, 1967 a)。

ABRMを支配する興奮神経から放出されている伝達物質はアセチルコリンと考えられている (Twarog, 1954; Hidaka and Twarog, 1977)。また、弛緩神経から放出されている伝達物質はセロトニンと考えられている (Twarog, 1954; Satchell and Twarog, 1978)。たしかに、主たる伝達物質は、それぞれ、アセチルコリンとセロトニンであることはまちがいないと思われる。しかし、これらの物質の他に、若干のモノアミン類やペプチド類がcotransmitterあるいはmodulatorとして放出されている可能性がある。また、上記の二種の神経に加えて、さらに他の種の神経が存在し、これがモノアミン物質あるいはペプチド物質を放出している可能性も否定できない。さらに、神経伝達物質の他に、モノアミン性あるいはペプチド性のホルモンもABRMの活動の制御に参加しているかもしれない。以下に、ABRMに対し生理活性を示す個々のモノアミン類の働きを述べるが、その中で、これらの点にもふれてみたい。

3. セロトニン

ABRMが興奮神経と弛緩神経（最初は抑制神経と呼ばれていた）によって支配されており、それぞれの神経から放出される伝達物質（あるいは主な伝達物質）はアセチルコリンとセロトニンであることは一般に認められているが、このことを最初に示唆したのはTwarog (1954)である。筋にアセチルコリンを作用させると収縮が起こるが、アセチルコリンを除いても筋はただちに弛緩せず、catch状態が生じる。Catch状態にあるときにセロトニンを作用させると、catchは解除され、すみやかな弛緩が起こる (図1)。

弛緩を引き起こすセロトニンの閾濃度は、筋や季節によって異なるが、大体 10^{-10} — 10^{-9} M程度である。また、アセチルコリンによって生じるcatchの程度も標本によって異なる。興味深いことは、セロトニン存在下でアセチルコリンを作用させても、収縮の発生が抑制されるようなことはなく、逆に増強される（ただし、後述するように、条件によっては収縮は抑制される）。セロトニンは、アセチルコリン収縮ばかりでなく、電気刺激による収縮なども増強する。

一般にセロトニンはシナプス前部やシナプス後細胞の反応性を修飾する作用を持つことは、現在では、よく知られていることであり、その生理的意義については明らかにされた系も多い。たとえば、アメフラシ (*Aplysia*) の口筋のあるものは興奮神経に加えて、筋収縮を増強するセロトニン性神経によっても支配されており、このセロトニン性神経は、食物の存在を知らせ

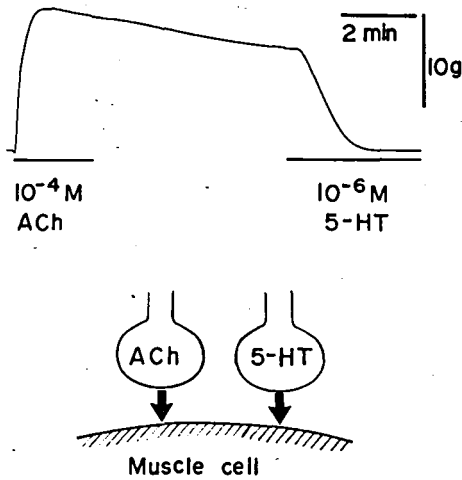


図1. 上: アセチルコリン (ACh) による ABRM の収縮と、ACh を除いたあとの catch, および、セロトニン (5-HT) による catch の弛緩。下: ABRM の細胞が、ACh を放出する興奮神経と、5-HT を放出する弛緩神経によって二重に支配されていることを示す模式図。

る情報が感覚神経を通じて入って来たときに興奮し、口筋の活動を促進するなどして、摂食行動を盛んにする (Weiss *et al.*, 1978)。このように、セロトニンは、よく修飾作用を示すが、これについて最初に報告したのが、この Twarog の論文である。Twarog は、ABRM におけるセロトニンの弛緩作用と共に、この収縮増強作用に強く興味を引かれたらしい。しかし、他の研究者達は、この現象にあまり注目しなかったようである。セロトニンにかぎらず、生体アミン類の修飾作用 (modulatory action) が一般に注目され始めたのは、1970年代後半になって、アメフラシやバッタの中枢や末梢を用いた興味深い研究結果が続々と報告されるようになった頃からである (Brunelli *et al.*, 1976; Shimahara and Tauc, 1977; Evans and O'Shea, 1977, Weiss *et al.*, 1978)。

ABRM が興奮神経と弛緩神経によって支配されており、弛緩性伝達物質 (セロトニン) は、catch の解除をもたらすが、興奮性伝達物質 (アセチルコリン) の働きによる能動的収縮を抑制することはなく、むしろこれを増強するのであれば、Winton (1937) の観察した結果、すなわち長い単一直流刺激によって持続的収縮が起こり、反復電気刺激によって一過性の収縮が起こるという事実もうまく説明できる。

図2に示したように、ABRM を反復電気パルスでもって刺激すると一過性の収縮が起こるが、もし、このとき個々のパルスの持続時間が短くて (2-3 msec) 強度があまり大きくなければ、電流は興奮性の高い筋組織中の両種の神経の分枝を選択的に刺激興奮させ、興奮性の低い筋細胞を直接興奮させることはなく、たとえあったとしてもその効果はあまり大きくない

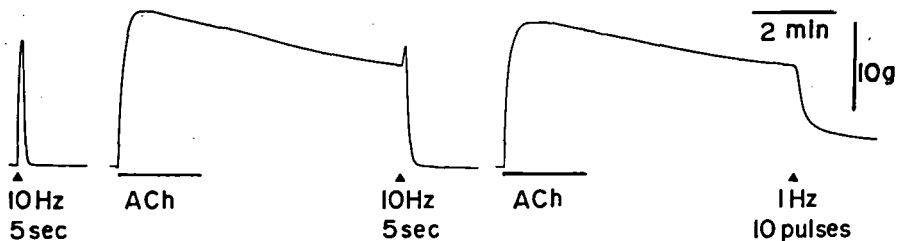


図2. ABRM の反復電気刺激に対する反応。左: 高頻度反復電気刺激 (10V, 3 msec, 10Hz, for 5sec) に対する一過性収縮。中: アセチルコリン (ACh) による catch の高頻度反復電気刺激による弛緩。右: 同じく catch の低頻度反復電気刺激 (10V, 3 msec, 1 Hz, 10 pulses) による弛緩。付加的収縮のみられない純粹弛緩であることに注意。

と考えられる (Cambridge *et al.*, 1959; Takahashi, 1960; Johnson, 1962; York and Twarog, 1973; Kinoshita *et al.*, 1974; Nagahama *et al.*, 1974)。反復パルスによって興奮神経が反復興奮すると、興奮性接合部電位 (E J P) が生じ、それが加重することによって脱分極の程度は大きくなり、発火閾値に達して活動電位が起り、そして収縮が出現する (Twarog, 1967 b)。反復パルスは、同時に、弛緩神経も反復興奮させ、弛緩性伝達物質を放出させるが、これは能動的な収縮過程を抑制することではなく、むしろ増強するので、たとえ両種の神経が同時に反復興奮しても、収縮の発生が抑制されるようなことはない。しかし、刺激が終って、筋の興奮が終了したあとも、弛緩性伝達物質の効果はしばらく存続するので (宗岡, 1975; York and Twarog, 1973), catch 状態は生じないで、筋はすみやかに弛緩する。すなわち、収縮は一過性となる。これに対し、持続時間の長い単一直流刺激で刺激する場合、電流は筋細胞にも働いて、直接この膜を充分に脱分極させる。したがって収縮が起こる。このとき、両神経も興奮するが、順応が起こって充分には反復興奮しないであろう。したがって、放出される弛緩性伝達物質の量も少なく、刺激終了後は、筋はすみやかに弛緩せず、catch 状態に移行するものと思われる。つまり、単一直流刺激では持続的収縮が生じる。筋が catch 状態にあるときに、反復電気刺激を与えると、付加的収縮が起こり、刺激後は、放出された弛緩性伝達物質の働きによって catch が解除され、筋はほぼ完全に弛緩する (図2)。もし、catch 状態にある筋を極めて低頻度 (1 Hz 程度) の短いパルスで反復刺激すると、付加的収縮は起こらず、純粋な弛緩が生じる (図2)。これは、刺激パルスの間隔が大きいので、個々のパルスによって生じる E J P は加重せず、したがって、収縮も起こらないが (図4 および 8 参照), 弛緩性伝達物質の効果の消滅にはしばらく時間がかかるので、この効果は加重し、結果として弛緩のみが出現すると考えられる。

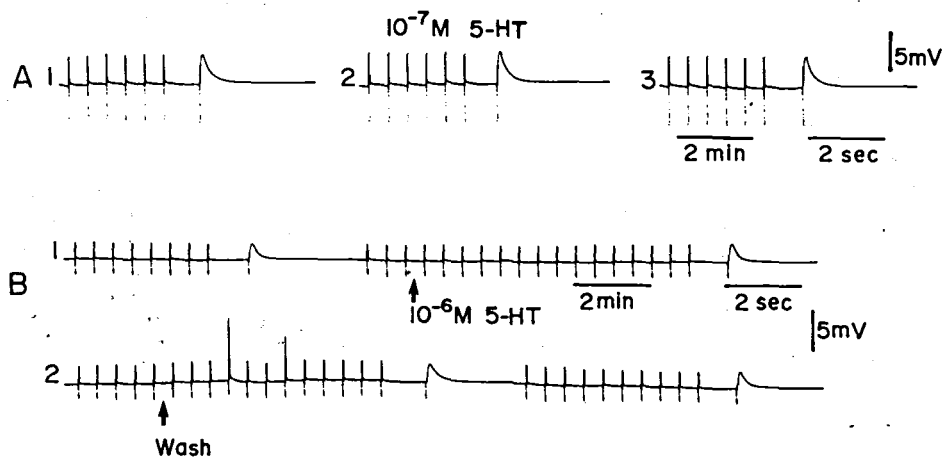


図3. E J P および膜電位レベルに及ぼす $10^{-7}M$ (A) と $10^{-6}M$ (B) セロトニン (5-HT) の影響, 蔗糖隔絶法によって記録。A₁: 対照。A₂: $10^{-7}M$ 5-HT 作用15分後。A₃: 5-HT を洗って20分後。B₁とB₂との間の時間間隔は約10分。刺激は10V, 2msec, 1/30Hz。B₂にてセロトニンを洗ったあとに出ている2発の大きな電位変化はE J P にスパイク様の電位が重畳したものと思われる。記録速度の変化に注意。

要約すれば、弛緩神経からはセロトニンが放出され、これは catch を解除するが、収縮の発生を抑制せず、むしろこれを増強する。したがって、セロトニンの働きは、抑制性伝達物質と

してよく知られているガンマアミノ酪酸 (GABA) などの働きとは異なる。Twarog (1967 a) は、この点を指摘して、それまで抑制神経と呼ばれていた catch 解除神経を弛緩神経と呼ぶべきであると提案した。

以上のように、セロトニンは、ABRMの機械的の反応に対しては、catchの解除(弛緩の促進)と収縮の増強という2種の修飾作用を示す。では、筋細胞膜の電気的の反応に対してはどのような作用を持ち、それは機械的の反応の修飾とどのように関係しているのでしょうか。以下に、そのことについて述べる。

細胞内微小電極法を用いた実験においても (Hidaka *et al.*, 1967; Muneoka *et al.*, 1977), また、蔗糖隔絶法によって調べた実験においても (図3), セロトニンは、 10^{-6} M以下の濃度では、静止膜電位に影響を及ぼさないという結果が得られた。しかし、 10^{-5} M以上の濃度になると膜の過分極を引き起こす。このことも、細胞内電極法 (Muneoka *et al.*, 1977) および蔗糖隔絶法 (図5) の両方法で確かめられている。Catchの解除を引き起こすセロトニンの閾濃度は 10^{-10} – 10^{-9} M程度であり、 10^{-6} Mでは完全な解除が起こり得るので、弛緩とこの過分極との間には少なくとも直接の関係はないと思われる。すなわち、catchの解除は膜電位変化を原因として起こるものではなく、セロトニンの作用によって細胞内に生化学的変化が生じ、これを通じて解除が生じると考えられる。

セロトニンの膜抵抗に対する効果は、細胞内電極法を使用した場合と (Hidaka *et al.*, 1967), 細胞外電極法 (二重蔗糖隔絶法) を使用した場合 (Hidaka, 1972) では結果が異なる。すなわち、細胞内電極法で測定した場合、膜抵抗 (input resistance) はセロトニンによって50%程度減少するという結果が得られるが、細胞外電極法を用いて測定した場合、ほとんど変らないという結果が得られている。この原因についてはよくわからない。ABRMの各細胞は gap junction によって電気的に結合しており (Twarog *et al.*, 1973), もしセロトニンによって起こる細胞内生化学的変化が、catchの解除ばかりでなく、gap junctionの抵抗を低下させ、しかもそのとき表面膜の抵抗が変化しないと仮定すれば、この矛盾は説明できそうであるが、実際そのようなことが起っているかどうかは明らかでない。

セロトニンが、シナプス前部に作用して、伝達物質の放出を促進するという結果は、節足動物 (Grundfest and Reuben, 1961; Dudel, 1965) や軟体動物 (Simahara and Tauc, 1975; Castellucci and Kandel, 1976; Brunelli *et al.*, 1976) を用いた実験で多数得られている。しかし、ABRMでは、セロトニンは、反復電気刺激による収縮のみならず、アセチルコリン収縮も増強するので、増強作用は、セロトニンが筋細胞へ直接働いた結果であって、シナプス前部に働いた結果ではないであろうと考えられる。実際、EJPに対するセロトニンの作用を調べてみても、 10^{-6} M以下の濃度のセロトニンでは、なんらの変化も認められない。このことは、細胞内電極法 (Hidaka *et al.*, 1967) でも、また、蔗糖隔絶法でも (図3) 確かめられている。しかし、セロトニンは、筋細胞の興奮性を増大させ、スパイク (Caスパイクといわれている) の発火レベルを下げ (Hidaka *et al.*, 1967), その振幅を増大させる (Twarog and Muneoka, 1973)。セロトニンの収縮増強効果は、このような細胞膜の興奮性の増大の結果もたらされると考えられる。蔗糖隔絶法によって反復刺激中の電気的の反応を記録してみると、図4に示したように、正常液中では規則的なEJPがみられるが、このときには収縮は生じないことが多い (刺激頻度が低いので)。しかし、セロトニン中では、電気的の反応は不規則に大きくなり、それに伴って収縮が起こる。おそらく、セロトニンの作用によって、興奮性が高まり、筋細胞の一部に活動電位が発生しているものと思われる。図3では、 10^{-6} Mセロトニンを洗ったあとに大きな電気的の反応が2回発生しているのがみられるが、これも、筋細胞の興奮性

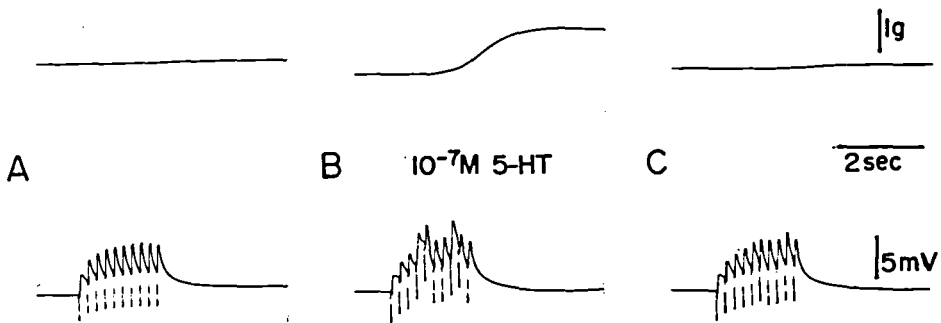


図4. 反復電気刺激 (10V, 2msec, 5 Hz, 10pulses) に対する電氣的(下)と機械的(上)反応に及ぼす 10^{-7} Mセロトニン (5-HT) の影響。A : 対照。B : 5-HT 投与後15分。C : 5-HT を洗って20分後。蔗糖隔絶法によって記録。

が高まり、それはセロトニンを除いたあともしばらく続くので、EJPにスパイク成分が重なって表われたためと思われる。では、セロトニンは、どのような機序によって筋細胞の興奮性を高めるのであろうか。これについては、セロトニンが細胞内 Ca^{+2} 濃度を低下させるためであるという考えが出されているが (Twarog, 1966 ; Twarog and Muneoka, 1973) 確かなことは不明である。このことについてはあとで再びふれることにする。

セロトニンは、一般には収縮を増強するが、条件によっては逆に収縮を抑制するという面白い作用を示す。ただし、この抑制作用に生理的意義があるかどうかは不明である。抑制作用の機序についても詳しいことはわかっていないが、少なくとも2種に分けることができるように思われる。

第1は、セロトニンによって生じる過分極に原因する収縮の抑制で、これは、前述したように、 10^{-5} M以上の高濃度のときにみられる。また、この抑制効果は、セロトニンを投与してから比較的短時間内に出現してくる。過分極が生じると、EJPは小さくなり (図5A)、そのためか反復電気刺激によって生じる一過性収縮も小さくなる (図12B)。さらに、アセチルコリンによる脱分極 (ACh-potential) やそれに伴うアセチルコリン収縮も小さくなる (図6)。しかし、セロトニンを与え続けておくと、セロトニンによる興奮性の増大が発達してくるので、EJPに活動電位らしきものが重畳するようになり (図5B)、減弱した収縮も回復してくる (図12B)。

また、ACh-potentialにもスパイク状の電位が重畳するようになり、それに伴って大きな収縮が出現するようになる (図6A)。このように、高濃度セロトニンの抑制効果は早く出現し、興奮性の増大はややおくれて発現してくる。したがって、アセチルコリンと高濃度セロトニンを同時に投与するとき出現するアセチルコリン収縮は、対照にくらべて小さいが、まもなくセロトニンを投与しておき、10分ぐらいしてアセチルコリンを追加投与すると、対照よりもずっと大きい収縮が生じる (Muneoka and Kamura, 1982)。

以上のように、セロトニンの抑制効果は比較的はやく出現するが、興奮性増大効果は比較的ゆっくりと発達する。セロトニンを除いたあとも、抑制効果は早く消えてゆくが、興奮性増大効果はゆっくりと減弱してゆく。したがって、高濃度セロトニンを洗ったあと、しばらくはEJPにスパイク状電位が重畳したりして、電氣的反応は対照やセロトニン存在下での反応よりも大

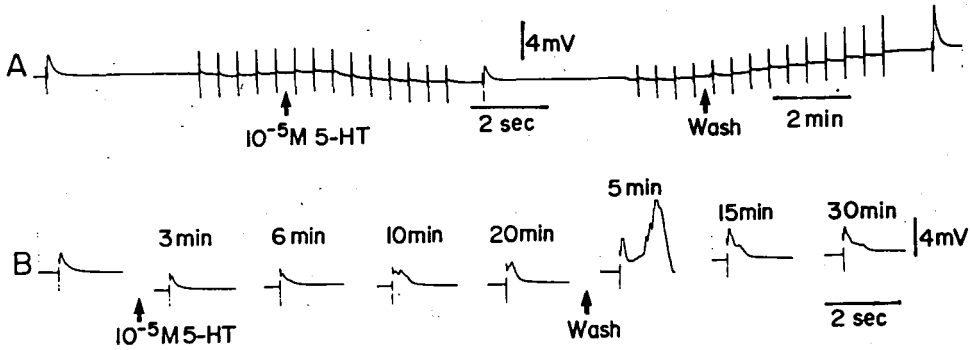


図5. EJPと膜電位レベルに及ぼす 10^{-5} Mセロトニン(5-HT)の影響。Bにおける各々のEJPの上に示した時間は5-HT作用後と洗浄後の時間を表わす。刺激は10V, 2msec, 1/30Hz。蔗糖隔絶法によって記録。

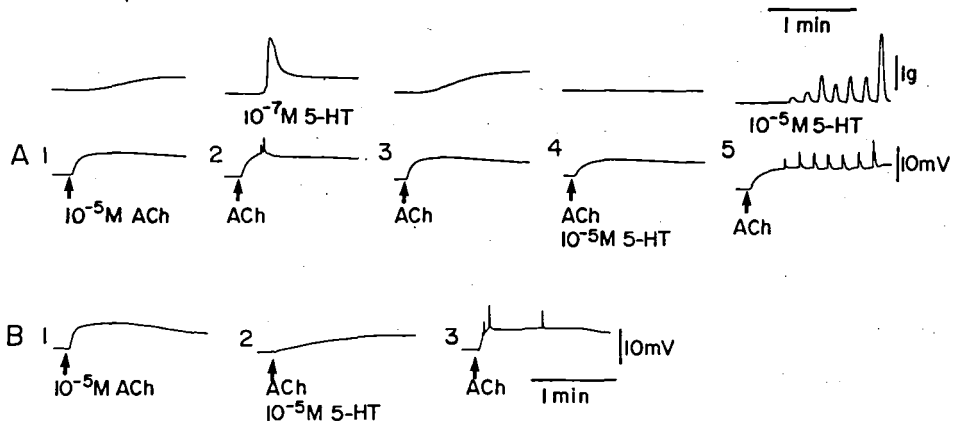


図6. アセチルコリン(ACh)に対する反応に及ぼすセロトニン(5-HT)の影響。A₁: 対照。A₂: 10^{-7} M 5-HTの影響(5-HTは15分前から投与)。A₃: 5-HTを洗って30分後。A₄: AChと 10^{-5} M 5-HTを同時投与したときの反応。A₅: 10^{-5} M 5-HTの存在下(15分前に投与)でのAChに対する反応。Aにおいて、上は機械的の反応、下は電気的の反応を示す。Bは 10^{-5} M 5-HTの影響を示す他の一例(電気的の反応のみを記録)。B₁: 対照。B₂: 10^{-5} M 5-HTとAChを同時投与したときの反応。B₃: 5-HTを洗って30分後の反応。A, BともにAChは2分間作用させた。蔗糖隔絶法によって記録。

きくなる(図5)。また、反復電気刺激による一過性収縮も大きくなる(図12B)。さらに、ACh-potentialにはスパイク状の電気的の反応が重畳するのがよくみられる(図6B)。高濃度セロトニンの収縮抑制効果は過分極のみならず、後で述べるように、他の要因も関係して出現していると思われるが、いずれにせよ、過分極と興奮性増大は、それをもたらすセロトニン濃度の違いや出現に要する時間の違いなどから考えて、それぞれ別の機構によって発現しているのではないと思われる。もしかしたら、それぞれをもたらすセロトニン受容体も異なっている

かもしれない。もしそうであるならば、この2つの現象は、よい遮断薬があれば、薬理学的方法で分離できるはずである。

条件によっては、セロトニンは 10^{-6} Mあるいはそれ以下の濃度においても収縮の発達を抑制する。この抑制は、第1の場合の抑制とは異なって、膜の過分極を通じて起こるものではなく、大きな脱分極や活動電位を伴わない収縮についてみられる。つまり、セロトニンによって膜の興奮性が増大したとしても、その効果が発現し得ないという条件下で起こる。

A BRMのカフェインによる収縮(宗岡, 1966), FMRamideによる収縮(Muneoka and Matsuura, 1985), Na-free液中でのアセチルコリン収縮(Muneoka, 1973), K-脱分極筋のアセチルコリン収縮(Muneoka, 1974)などは、いずれも活動電位の発生や大きな脱分極変動なしに起こる収縮であるが、これらはすべてセロトニンによって抑制される。しかも、 10^{-6} Mあるいはそれ以下の濃度によっても抑制される。この第2の抑制の機構については確かなことはわかっていない。勿論、これは膜の過分極を通じて起こるものではない。セロトニンは細胞内の Ca^{2+} 濃度を低下させるように働き、セロトニンによる興奮性の増大は Ca^{2+} 濃度の低下に原因するという考えが出されている(Twarog, 1966; Twarog and Muneoka, 1973)。したがって、上記のような抑制は、セロトニンが細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させるように働く結果もたらされるという見方もできる(Muneoka, 1973; 宗岡, 1975)。しかし、確かなことはわからない。セロトニンはA BRMからの Ca^{2+} -effluxを増大させるということが報告されており(Nauss and Davies, 1966; Bloomquist and Curtis, 1972, 1975)、このことは上記の考えを支持するが、セロトニンが結合 Ca^{2+} の遊離を抑えることによって、収縮を抑制するという考えも可能である(Sugi and Yamaguchi, 1976参照)。

以上の他に、セロトニンは筋のエネルギー代謝を促進し(Nauss and Davies, 1966)、また筋組織内の cyclic AMP レベルを増大させることが知られている(Achazi, 1979a, b)。セロトニンのこれらの効果をまとめて示したのが表1である。これら効果の間にはどのような関係があるか、また、これらの効果がどれだけ生理的意義を反映しているかは詳しくわかっていない。ただ、catch弛緩効果だけは、まちがいに、生理的意義と直接関係していると考えられる。

表1. A BRMに及ぼすセロトニンの効果

1. Catch を弛緩させる。
2. 膜電位やEJPを変化させない。ただし、 10^{-6} M以上の濃度では膜の過分極をもたらし、EJPの振幅を減少させる。
3. 活動電位に起因する収縮を増強する。ただし、 10^{-5} M以上の濃度ではこの種の収縮を抑制する(投与後数分の間)。
4. 膜電位変動に起因しない収縮を抑制する。
5. 細胞内微小電極法で測定したときの膜抵抗を減少させる。しかし、細胞外電極法で測定したときの抵抗には変化がみられない。
6. 膜の興奮性を増大させる(発火レベルの低下、スパイクの振幅の増大)。
7. 代謝を促進する。
8. Ca^{2+} -effluxを増大させる。
9. Cyclic AMPレベルを増大させる。

4. ドパミン

ドパミンも極めて低濃度で catch を弛緩させる。閾値は筋によって異なるが、 10^{-9} – 10^{-8} M 程度であり、セロトニンの閾値よりもやや高い。しかし、 10^{-6} M あたりでは、両者の弛緩効果には、ほとんど差がない。ドパミンの弛緩効果を最初に報告したのは Northrop (1964) である。その後、Twarog and Cole (1973), Twarog *et al.* (1977), Muneoka *et al.* (1978), Murakami *et al.* (1983) などによってドパミン弛緩の薬理的性質が調べられた。その結果、ドパミンはセロトニンに次ぐ強力な弛緩性モノアミンであることが明らかとなった。また、McLean and Robinson (1978) は組織化学的方法によって、A B RM 中に、多分ドパミンと思われる物質を含む神経の分枝が存在することや、Satchell and Twarog (1979) は、神経刺激に反応して、A B RM からドパミンが遊離してくるなどを明らかにした。これらの事実から、ドパミンも、セロトニンと共に、弛緩性伝達物質として働いている可能性が考えられる。しかし、そうであったとしても、主たる弛緩性伝達物質はセロトニンであって (Twarog *et al.*, 1977), ドパミンは補助的な役割を果しているのではないかと思われる。

筋細胞の膜電位や膜抵抗に対するドパミンの効果を細胞内微小電極法を用いて調べたところ、ドパミンは、 10^{-6} M 以上の濃度で膜を過分極させ、膜抵抗を減少させるという結果が得られた (Hidaka *et al.*, 1977)。この結果などから、ドパミンは抑制性伝達物質としても働いているのではないかという考えが出されている (Satchell and Twarog, 1979)。細胞内電極法によって得られるドパミン過分極は、多くの人達によって追試され、観察されている。実際、我々もそのこ

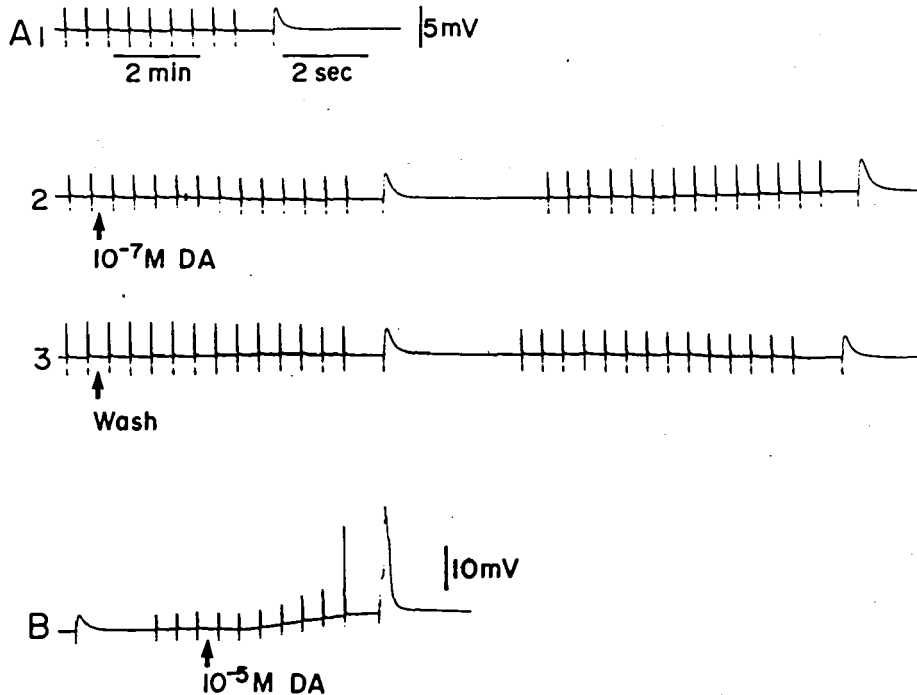


図7. EJPと膜電位レベルに及ぼすドパミン (DA) の影響。A: 10^{-7} M DAの影響。B: 10^{-5} M DAの影響。A₁, 2, 3は連続した記録。刺激は10V, 2msec, 1/30Hz。蔗糖隔絶法によって記録。記録時間の変化に注意。

とを観察した。しかし、興味深いことには、蔗糖隔絶法によって調べたかぎりでは、過分極は観察されず、逆に、わずかなゆっくりとした脱分極が観察された。

図7は蔗糖隔絶法によって記録したEJPと膜電位レベルに及ぼすドパミンの影響である。ドパミンを投与すると、膜はわずかではあるがゆっくりと脱分極している。脱分極の程度は、ドパミンの濃度が高いほど大きい(図7B)。さらに、ドパミンはEJPの振幅を増大させる。この増大も濃度依存的である。高濃度ドパミン存在下においては一発のEJPにスパイク状の電位変化が重畳することがよく見られる(図7B)。このことには、EJPの増大に加えて、後で述べるように、筋細胞膜の興奮性の増大も関与しているものと思われる。

以上のように、ドパミンは、蔗糖隔絶法でみるかぎり、膜をわずかながら脱分極させ、EJPを増大させ、興奮性を増大させる。したがって、反復電気刺激に対する筋の反応をみてみると、個々のEJPは大きくなり、スパイク状の電位が重畳していると思われるような変化が表れるようになり(図8)、収縮も大きくなる(図8, 12)。

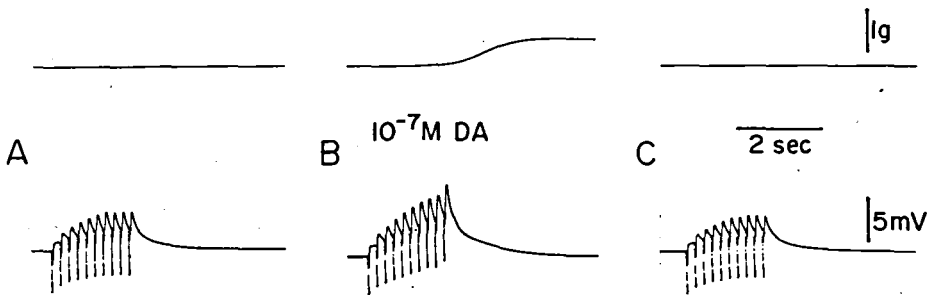


図8. 反復電気刺激(10V, 2msec, 5 Hz, 10 pulses)に対する電的(下)および機械的(上)反応に及ぼす 10^{-7} Mドパミン(DA)の影響。A: 対照。B: DA投与15分後。C: DA洗浄30分後。蔗糖隔絶法によって記録。

ドパミンはACh-potential そのものに対してはほとんど影響を及ぼさない。しかし、興奮性が増大するため、ACh-potentialにスパイク状の電位が重畳するようになり、したがってアセチルコリン収縮は大きくなる(図9A)。この現象は、まえてドパミンを投与しておいてアセチルコリンを追加投与したときにみられる。すなわち、セロトニンの場合と同様に、ドパミンによる興奮性の増大もゆっくりと発達する。前述したように、蔗糖隔絶法で記録してみるかぎりでは、ドパミンは、セロトニンとは異なり、 10^{-5} M以上の濃度でも過分極をもたらさず、逆にわずかながら脱分極をもたらす。しかし、ドパミンをアセチルコリンと同時に投与すると、ACh-potentialはほとんど変化しないのに、収縮は著しく抑制される(図9B)。勿論、まえてドパミンを投与しておいて、アセチルコリンを追加投与すれば、発達してくる興奮性増大のために、ACh-potentialにスパイク状電位が重畳して現れ、収縮は大きくなる(図9B, Muneoka and Kamura 参照)。これらの結果から、ドパミンも、膜電位変化に関連していない収縮抑制作用を持つと言える。

以上のドパミンの効果をセロトニンの効果と比較してみると、次のような共通点と相違点があげられる。共通点としては、catchを弛緩させ、興奮性を増大させ(これは比較的ゆっくりと発達し、その結果、収縮の増強をもたらす)、活動電位を伴わない収縮を抑制する。次に、

相違点としては、蔗糖隔絶法でみるかぎり、膜の脱分極を引き起こし、EJPを増大させる。ドパミンはACh-potentialは増大させないので、EJPの増大は、シナプス前作用による興奮性伝達物質の放出量の増大によると思われる。

ところで、細胞内微小電極法で調べるかぎりでは、ドパミンは膜を過分極させるという結果が得られるのに、細胞外電極法では逆に脱分極させるという結果が得られるのはなぜであろうか。この間に対する答えはまったく得られていない。セロトニンの膜抵抗に及ぼす効果についても、細胞内電極を用いた場合と細胞外電極を用いた場合とでは結果が異なる。どちらかはartifactを見ているという可能性を完全に否定することはできないが、そう考えるよりも、筋細胞間の電気的結合もあるし、また、すべての筋細胞が均一の性質を持っているとはかぎらず、微小電極法では筋の表面あたりの細胞の電位を主として記録することになるので、これら組織内の複雑さが関係して、測定法のちがいによる実験結果のちがいをもたらしているのではないであろうか。

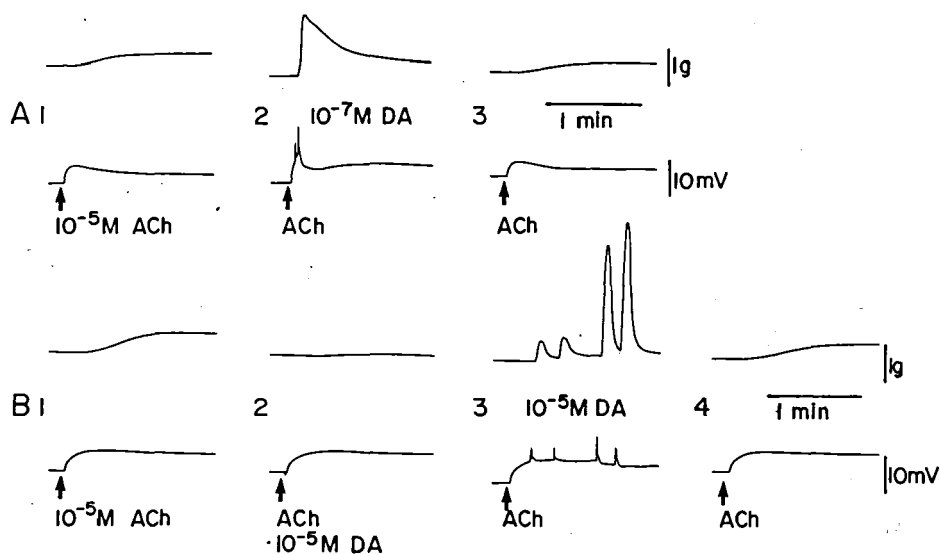


図9. アセチルコリン (ACh) に対する電氣的(下) と機械的(上) 反応に及ぼすドパミン (DA) の影響。A₁: 対照。A₂: 10^{-7} M DA 投与15分後。A₃: DA 洗淨30分後。B₁: 対照。B₂: ACh と 10^{-5} M DA を同時投与したときの記録。B₃: DA 投与20分後。B₄: DA 洗淨40分後。ACh は2分間作用させた。蔗糖隔絶法による記録。

セロトニンもドパミンも、共に、極めて低濃度で catch を弛緩させる。また、どちらも神経刺激に応じて筋組織から遊離してくる (Satchell and Twarog, 1978, 1979)。したがって、どちらも弛緩性伝達物質として働いていると考えることが可能である。しかし、種々の実験結果から、少なくとも主たる弛緩性伝達物質はセロトニンと考えられる (Twarog *et al.*, 1977; Muneoka and Twarog, 1983参照)。以下に述べる実験結果も、また、このことを支持している。

我々は脊椎動物で知られている種々のセロトニン・アンタゴニストを ABRM で試してみた。しかし、ABRM における弛緩性セロトニン受容体に対する選択的で有効なアンタゴニストは見つかっていない。図10に示した実験に用いたミアンセリンは脊椎動物におけるセロトニン・

アンタゴニストの一種として知られている物質であるが、これは、 $10^{-5}M$ 程度の濃度では、ABRMにおけるセロトニン弛緩を抑制することはなく、むしろ増強する(図10A)。ドパミン弛緩に対してはほとんど影響を及ぼさない。一方、筋組織中の神経を刺激したときの弛緩は、セロトニン弛緩の場合と同様に、ミアンセリンによって増強される(図10B)。これらの事実は、セロトニンが主たる弛緩性伝達物質であることを支持している。

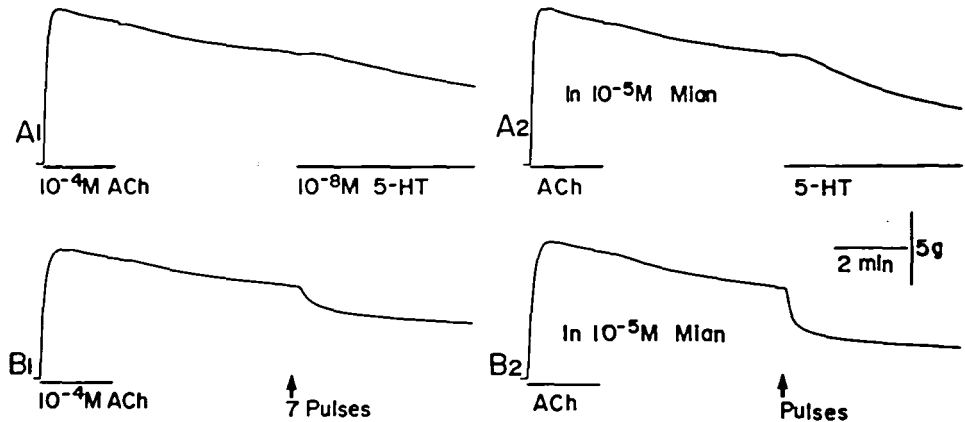


図10. セロトニン(5-HT)および反復電気刺激による catch の弛緩に及ぼすミアンセリン(Mian)の影響。A₁: 対照。A₂: ミアンセリン(記録の10分前から投与)存在下での5-HTによる弛緩。B₁: 対照。B₂: ミアンセリン(記録の10分前から投与)存在下での反復電気刺激(15V, 3msec, 1Hz, 7pulses)による弛緩。

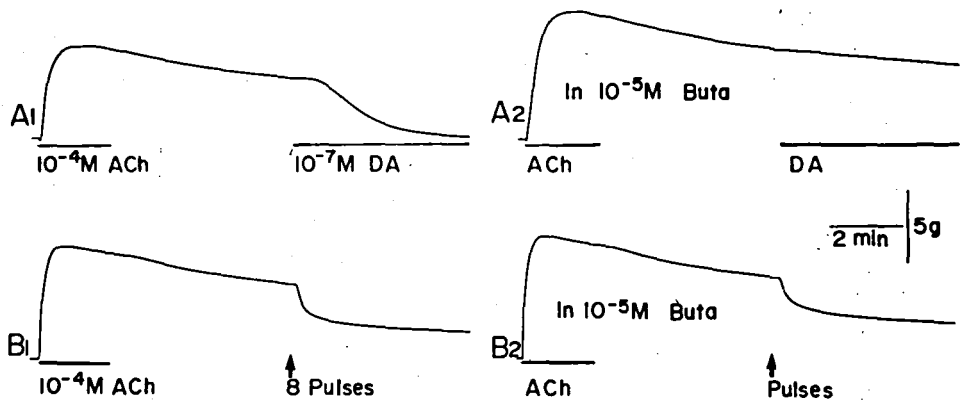


図11. ドパミン(DA)と反復電気刺激による catch の弛緩に及ぼすブタクラモール(Buta)の影響。A₁: 対照。A₂: Buta(記録の10分まえから投与)存在下でのDAによる弛緩。B₁: 対照。B₂: Buta(記録の10分まえから投与)存在下での反復電気刺激(15V, 3m sec, 1 Hz, 8 pulscs)による弛緩。

ブタクラモールは、脊椎動物においてのみならず、ABRMにおいても有効なドパミン・アンタゴニストである(Murakami *et al.*, 1986)。図11に示したように、 $10^{-5}M$ ブタクラモールはドパミン弛緩をよく遮断するが、神経刺激による弛緩にはほとんど効果がないか、あるいは

は、これをわずかに抑制する程度である。セロトニン弛緩はブタクラモールの影響をほとんど受けない。これらの事実も、ドパミンよりもセロトニンの方が主たる弛緩性伝達物質であることを示唆している。

前述したように、ドパミンは抑制性の伝達物質として働いているのではないかという考えが出されている。しかし、神経刺激による収縮をドパミンが抑制するという現象はいまのところ観察されていない。筋組織中の神経を刺激して一過性の収縮をもたらす反復電気刺激を1/minの頻度で与えながら高濃度 ($10^{-5}M$) のセロトニンあるいはドパミンを投与してみると、セロトニンの場合は投与後しばらくの間は収縮が抑制される。これは、高濃度セロトニンの過分極作用によるものと思われる (図12B)。これに対し、ドパミンの場合、抑制はみられず、収縮増強作用のみがみられる (図12C)。

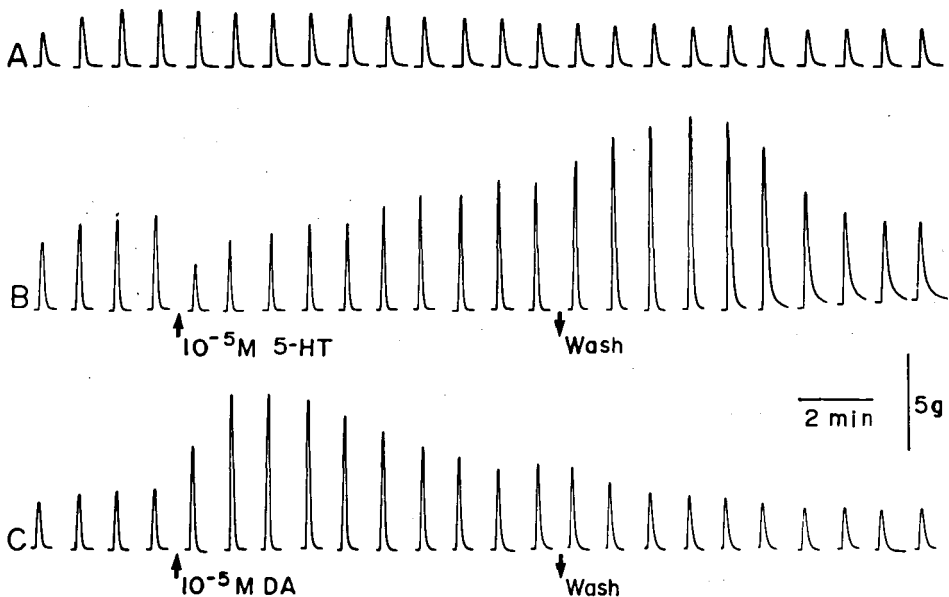


図12. 反復電気刺激 (15V, 3msec, 10Hz, for 5sec) を1分間に1回の頻度で与えたときの一過性収縮に及ぼす $10^{-5}M$ セロトニン (5-HT) とドパミン (DA) の影響。A: 対照。B: 5-HTの影響。C: DAの影響。5-HT投与後収縮がしばらくの間抑制されることに注意。A, B, Cはそれぞれ異なった筋から得た。

これらの事実から、ドパミンが抑制性伝達物質として働いているようには思えない。やはり、ドパミンは、セロトニンの補助的伝達物質として、catchの弛緩に関係しているのではなかろうか。また、興奮性の増大や興奮性伝達物質の放出の促進を通じて、収縮の増強をもたらすという生理的役割も果しているかもしれない。

5. オクトパミン

一般に無脊椎動物で働いているフェニールエタノールアミンはオクトパミンで、これは脊椎動物におけるノルアドレナリンやアドレナリンのような役割を果しているといわれており、また、無脊椎動物の多くの種で重要な働きをしているといわれている (Leak and Walker, 1980;

松浦, 1983; David and Coulon, 1985参照)。A BRMにおいては、オクトパミンは、他のモノアミン類と同様に、catchの弛緩と収縮の増強という2種の作用を示す。Catchの弛緩についての閾値は 10^{-8} – 10^{-7} Mあたりにあり、セロトニンやドパミンよりも高い。この弛緩作用に生理的意義があるかどうかは明らかでない。我々は、オクトパミンによる弛緩は、オクトパミンがドパミン受容体にアゴニストとして働く結果ではなかろうかと考えている。しかし、ドパミンに構造がより近いフェニールエタノールアミンのノルアドレナリンの弛緩活性がオクトパミンよりも弱いことを考えると、弛緩性オクトパミン受容体が存在する可能性も否定はできない。いずれにせよ、オクトパミンの最も特徴的な作用は、弛緩作用よりも収縮増強作用であり、この作用には生理的意義があると考えている(Muneoka and Kamura, 1982; Matsuura *et al.*, 1983)。

A BRMにオクトパミンを作用させると、ゆっくりと発達する脱分極が生じる。また、EJPの振幅が大きくなる(図13)。このことは、オクトパミンが、筋細胞膜と興奮神経要素の両方に働いていることを示唆している。反復電気刺激を与えながら、EJPと収縮を同時記録してみると、図14に示すように、膜電位レベルは脱分極側に变化すると共に、個々のEJPは大きくなり、EJPにスパイク状電位が重畳するようになることがわかる。そして、それに伴って収縮が著しく大きくなる。このような収縮の増強に関する閾値は 10^{-10} – 10^{-9} Mあたりにあり、極めて低い。また、収縮増強作用はセロトニンやドパミンよりも強い(Muneoka and Kamura, 1982)。ACh-potentialに対するオクトパミンの作用については膜電位レベルが変わるので確実なことは言えないが、図15に示すように、ACh-potentialの大きさはオクトパミン存在下でほとんど変化しないように見える。しかし、もとの膜電位レベルが脱分極側に移っているのので、ACh-potentialのピークは高くなる。これに加えて、多分、細胞膜の興奮性も増大すると思われ、オクトパミン存在下では、ACh-potentialに大きなスパイク状の電位が重畳し、アセチルコリン収縮は非常に大きくなる。

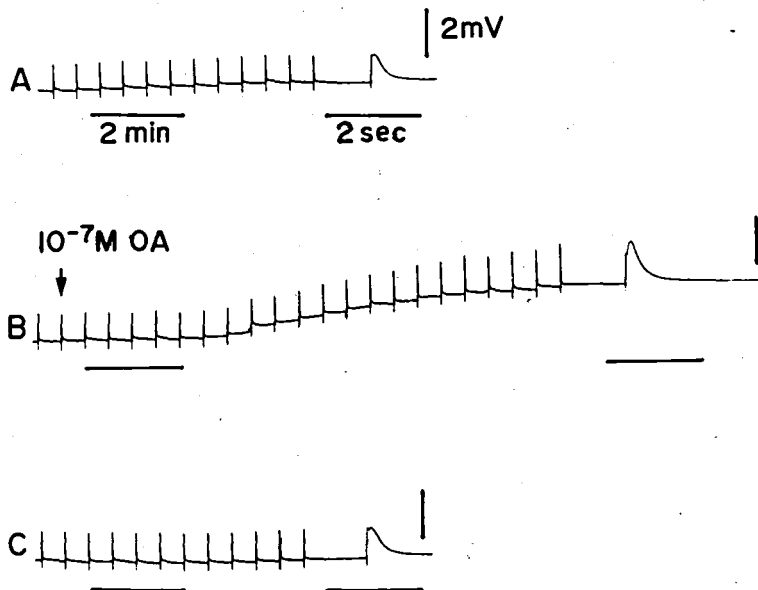


図13. EJPと膜電位レベルに及ぼすオクトパミン(OA)の影響。A: 対照。B: OAの効果。C: OA洗浄30分後。刺激は10V, 2msec, 1/30Hz。蔗糖隔絶法による記録。記録時間の変化に注意。

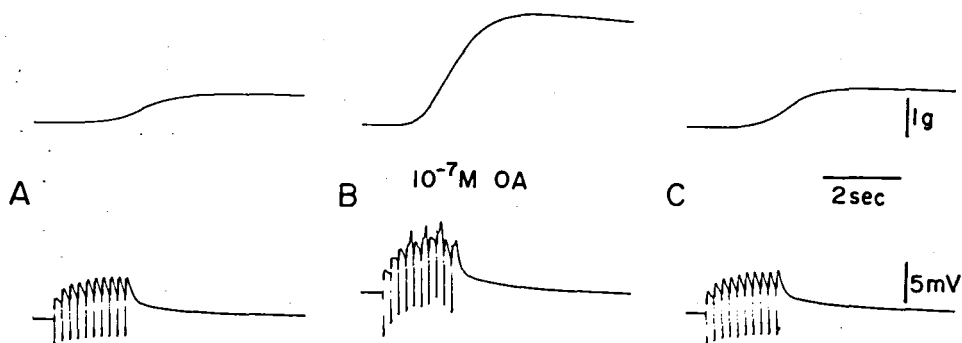


図14. 反復電気刺激 (10V, 2msec, 5Hz, 10pulses) に対する電氣的(下)および機械的(上)反応に及ぼすオクトパミン (OA) の影響。A : 対照。B : OA 投与15分後。C : OA 洗浄30分後。蔗糖隔絶法による記録。

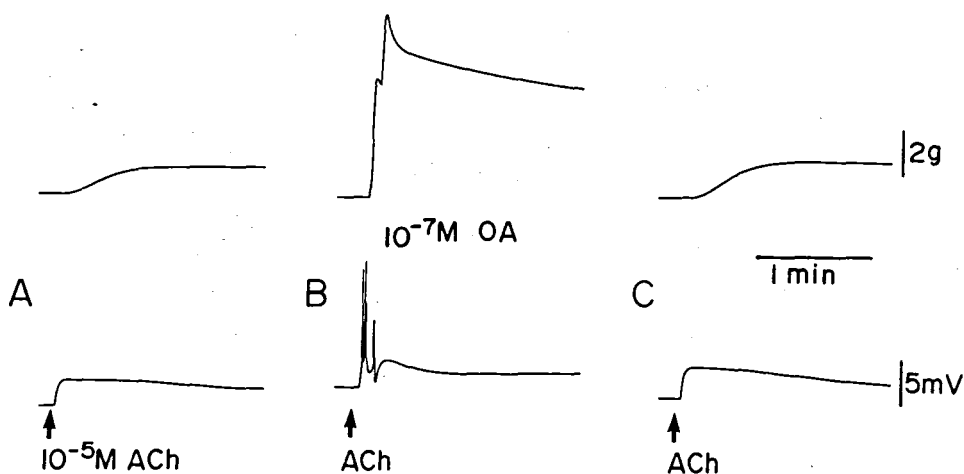


図15. アセチルコリン (ACh) に対する電氣的(下)および機械的(上)反応に及ぼすオクトパミン (OA) の影響。A : 対照。B : OA 投与15分後。C : OA 洗浄30分後。蔗糖隔絶法による記録。

これらの事実から、オクトパミンは、筋細胞膜の脱分極、興奮性の増大、興奮性伝達物質であるアセチルコリンの遊離の促進を通じて強い収縮増強作用を示すと考えられる。この作用はアルファ遮断薬のフェントールアミンできれいに遮断できる。そこで、実際にオクトパミンが神経刺激に応じて遊離され、筋収縮を増強しているかどうかを検討するために次のような実験を行なった。

まず、神経を刺激するために反復電気刺激を用い、これを筋に60秒間与える。もし、オクトパミンが放出されるのであれば、この刺激の間に充分放出されるはずであるし、またモノアミン物質なので、その効果は刺激後しばらくの間は残るはずである。そこで、刺激後、アセチルコリンあるいは電気刺激を与えて、それらによる収縮を対照収縮とくらべた。その結果、前置反復刺激によってその後続く収縮が著しく大きくなることがわかった。また、前置反復刺激の収縮増強性後作用はフェントールアミンで完全に遮断された。これらの事実は、オクトパミ

ンが生理的に働いて収縮を増強していることを示唆している。しかし、オクトパミンは、他の伝達物質を放出する神経に含まれて共に出されているのか、あるいは、オクトパミンを放出する特別の神経が存在するのかという点は明らかでない。

なお、オクトパミンのアゴニストを種々用いて、これの作用を調べた実験から、オクトパミン性のシナプス前受容体と後受容体の両方があり、両者の薬理的性質は異なることを示す結果を得た。たとえば、シナプス前アルファ受容体に働くことでよく知られているクロニジンは、極めて低濃度で反復電気刺激に対する収縮を増強するが、高濃度でもアセチルコリン収縮は増強しない。また、このクロニジンの増強作用はフェントールアミンできれいに遮断される(図16)。

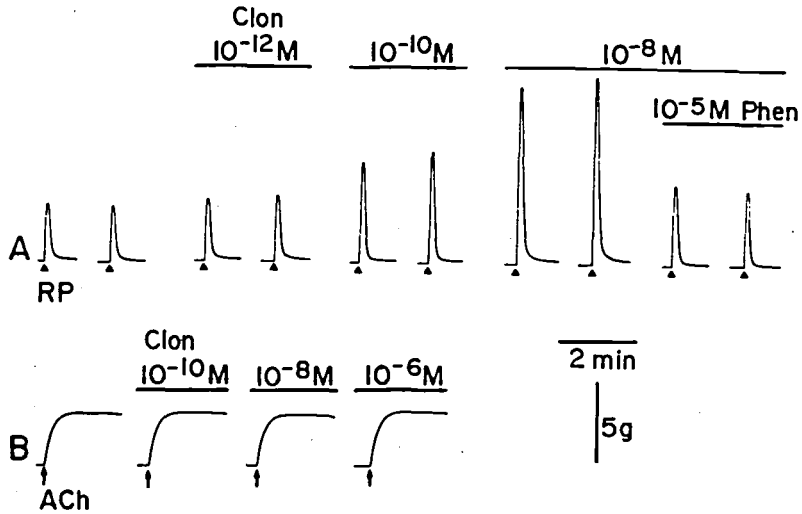


図16. 反復電気刺激 (RP) に対する一過性収縮およびアセチルコリン (ACh) による収縮に及ぼすクロニジン (Clon) の影響。A : 一過性収縮に及ぼす影響。RP (15V, 3msec, 10Hz, for 5sec) は20分おきに与えた。B : ACh 収縮に及ぼす影響。ACh ($10^{-5}M$) は20分おきに与えた。各濃度の Clon は記録の10分まえから投与し、記録後ただちに洗浄した。

このことは、クロニジンがシナプス前オクトパミン受容体のアゴニストとして働くが、筋細胞膜のオクトパミン受容体に対しては働かないことを示唆している。以上の結果から、我々は、オクトパミンは興奮性神経終末部に働いて、アセチルコリンの放出を促進し、EJPを増大させる一方、シナプス後膜にも働いて、膜の脱分極や興奮性を増大させ、この両作用でもって結果として興奮神経の働きによる筋の収縮を増強していると考えている(図17)。

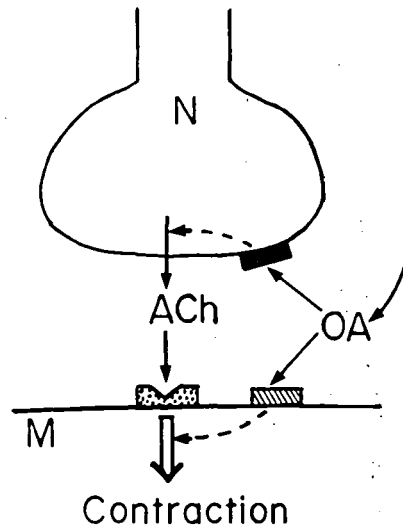


図17. オクトパミン (OA) のシナプス前作用と後作用を示す模式図。

6. モノアミンと弛緩性ペプチド

FMR Famide (Phe - Met - Arg - Phe - NH₂) は, Price and Greenberg (1977) によって, 二位貝の *Macrocallista nimbosa* の神経節から分離同定されたペプチドであるが, その後, この神経ペプチドの仲間が軟体動物や脊椎動物の神経系から数種類も分離同定されると共に, FMR Famide 抗体に反応する物質の存在は腔腸動物から哺乳類に至る多くの動物の神経系で示され, 現在では, FMR Famide およびその仲間は動物界に広く分布する重要なペプチドであろうと考えられるようになってきている (宗岡, 斎藤, 1985参照)。我々は, FMR Famide 系ペプチドが ABRM において生理的に働いて筋活動を制御しているかどうかを検討するために, まず, FMR Famide および類似ペプチドの薬理的効果を調べた。その結果, FMR Famide は, ABRM において, 濃度の違いによって, catch の弛緩と収縮の惹起という2種の相反する作用を示すことがわかった (Muneoka and Matsuura, 1985)。弛緩は 10^{-6} - 10^{-7} M の範囲で濃度依存的に起こる。 10^{-7} M より高い濃度では収縮が起こり, これも濃度依存的である。そこで, 次に, この2種の反応についての FMR Famide の構造-活性関係について調べた (Muneoka and Saitoh, 1986)。そして, これらの関係を, 今まで調べられている他の動物における関係 (Painter *et al.*, 1982; Kobayashi and Muneoka, 1986) と比較した。その結果, catch の弛緩に関する構造-活性関係は, 今まで知られている他の6種の反応についての関係とは異なり, 極めて特異的であることがわかった。また, FMR Famide 弛緩は, FMR Famide が弛緩神経終末部に作用して, セロトニンと考えられている弛緩性伝達物質を放出させることによって, 間接的に引き起こされるものであることを示唆する結果を得た。

図18に示すように, 低濃度 (10^{-7} M) の FMR Famide は catch を弛緩させるが, この弛緩は, 神経退化標本ではみられない。しかし, 神経退化標本においても, セロトニンやドパミンによる弛緩はほぼ対照と同様に起こるし, また, 高濃度 (10^{-5} M) の FMR Famide による収縮もほとんど変ることなく生じる。これらの結果から, FMR Famide 弛緩は, 神経要素を通じて間接的に引き起こされているものと思われる。

我々は FMR Famide 弛緩についての構造-活性関係をさらに詳しく調べ, FMR Famide によく似た構造を持つ合成ペプチドの Trp - Nle - Arg - Phe - NH₂ (Wa) が, FMR Famide と同じ機序でもって, catch を弛緩させるが (図19), このペプチドの弛緩活性は FMR Famide よりも10 - 30倍強いことなどを示す結果を得た (Takemoto *et al.*, 1986)。

これらの結果から, 我々は, 弛緩神経末端部に働いて弛緩性伝達物質の放出を促進させる神経ペプチドが存在し, FMR Famide や Wa はこのペプチドの受容体に薬理的に作用して catch の弛緩をもたらしているのではないかと考えた。

そこで, Hirata *et al.* (1986) は, ABRM の支配中枢である足神経節のアセ

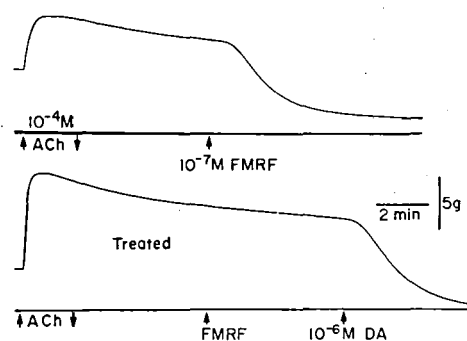


図18. 正常筋(上)と神経退化筋(下)のcatchに及ぼす 10^{-7} M FMR Famide (FMR F) の影響。神経退化筋においては, ドパミン (DA) による弛緩はみられるにもかかわらず, FMR F による弛緩は起こらないことに注意。

トン抽出物を分画し、その弛緩活性を調べてみた。その結果、この神経節中に実際にペプチド性の弛緩物質が存在することを示唆する結果を得た(図20)。これは分子量が1000ダルトンあるいはそれよりもすこし少ない程度の物質と思われる、現在、構造決定のための努力を拂っている。この物質は ABRMのみならず、他の軟体動物の筋に対しても強い生理活性を示し、その活性から考えて、FMRamideそのものや Wa とは異なるものと思われる。この物質は、少なくとも、今まで知られているどの FMRamide 系ペプチドとも異なる性質の活性を示す。したがって、未知の構造の新しい FMRamide 系ペプチドか、あるいは、まったく新しいタイプのペプチドである可能性が大きい。ただし、ABRMにおける作用機序は FMRamide や Wa と同様で、神経要素を介して間接的に弛緩をもたらしているものと考えている。そして、FMRamide や Wa は、このペプチドが働く弛緩神経末端部の受容体にアゴニストとして働いて弛緩をもたらすのではないかと考えている。しかし、この点については、さらに詳しい実験を重ねて確かな証拠を得る必要がある。

以上のように、ABRMの catch の弛緩は、モノアミンによってのみならず、間接的ではあるが、ペプチド性の神経伝達物質あるいはホルモンによっても制御されているものと思われる。動物の多くの系で、シナプス後細胞の反応が、古典的神経伝達物質に加えてペプチドによっても制御されていることが示されているが、このことは ABRM においても当てはまるものと考えている。

7. モノアミンと弛緩機構

今まで述べてきたように、ABRMは catch 機構を持っており、これによって長時間に渡って緊張状態を保ち得る。Catch の解除はモノアミン性の弛緩性伝達物質(すくなくとも主としてセロトニン)によって制御されている。では、細胞内の catch 機構とは具体的にどのようなものであり、その解除はどのような細胞内機序によってもたらされているのであろうか。この間に対する明確な答えはまだ出されていない。また、我々も、この点に関してはほとんど実験を行っていない。そこで、ここでは、他の人達によって提出されている仮説を簡単に述べると共に、藤本らによって行なわれているフォルスコリン(アデニル酸環状化酵素活性化薬)の ABRM に対する弛緩効果の実験を紹介するとどめる。

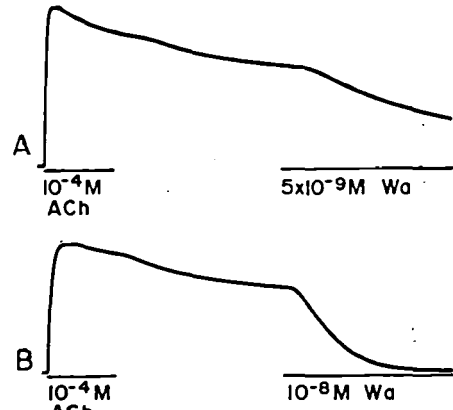


図19. Trp - Nle - Arg - Phe - NH₂ (Wa) による catch の弛緩。

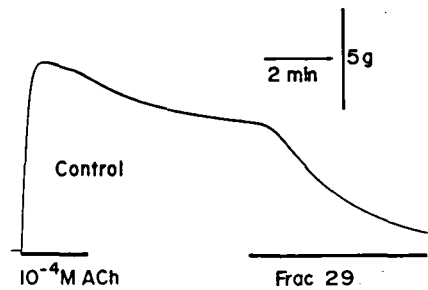


図20. 足神経節のアセトン抽出物の分画(Frac 29)による catch の弛緩。

細胞内 catch 機構については、大別して、2つの仮説が出されている。1つはリンケージ説とも呼ぶべきものである (Lowy *et al.*, 1964)。骨格筋細胞においては、太い収縮性フィラメントのミオシンの突起は、もう1つの細いフィラメントのアクチンと、ATPを分解して、はげしく結合・解離をくり返し、これによって収縮状態は保たれるが、もし両者が結合したままの形になれば、ATPの分解なしに（つまりエネルギーを消費することなく）収縮を保つことができる。ABRMの細胞中にも太いフィラメント（ミオシンとパラミオシンを含む）と細いフィラメント（アクチンを含む）があり、この両者の結合・解離が catch 状態では極めてゆっくりと行われると考えれば、エネルギーをあまり消費することなく、筋はゆっくりと弛緩すること（つまり長時間に渡って緊張が続くこと）になる。これがリンケージ仮説である (Twarog, 1976参照)。他のもう1つの仮説は、パラミオシン仮説とも呼ぶべきものである (Johnson *et al.*, 1959; Rüegg, 1964)。Catch muscleの細胞中の太いフィラメントは、ミオシンと共にパラミオシンを含んでいるが、筋の能動的収縮はミオシンとアクチンの相互作用によって起こり、そのあとに続く catch はパラミオシンの働きによって保たれるとするのが、このパラミオシン仮説である。Rüegg (1971) は、パラミオシンによって、太いフィラメント間に架橋ができるという考えを提出している。Gilloteaux and Baguet (1977) は、catch 状態では、太い繊維が互いに突起を出して結合しているという電顕による結果を報告している。現在のところ、この2つの仮説のうちどちらが有力かは判断し難い。リンケージ仮説のほうが有力のようにも見えるが、しかし、catch 機構にはパラミオシンも関係していると思われるので、この2つの仮説は、あくまで仮説としてとらえ、次の段階へのステップにすべきであろう (為安, 1979; Chantler, 1983参照)。

ところで、骨格筋と同様に、平滑筋であるABRMにおいても、細胞内 Ca^{2+} 濃度の増大が原因となって収縮がもたらされるが、能動的な収縮が終ったあとの catch 状態では Ca^{2+} 濃度はどのようになっているのであろうか。生理的状态での Ca^{2+} 濃度を収縮発生時、catch 時、弛緩時でそれぞれ定量的に測定し、これらを比較することは困難であり、この点についても詳しいことはわかっていない。セロトニンは細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させるように働き、このことは catch の弛緩に関係しているという考えも提出されているが (Twarog and Muneoka, 1973; Muneoka and Twarog, 1983参照)、一方、Atsumi and Sugi (1976) は、catch 状態における細胞内 Ca^{2+} 濃度は、すでに、弛緩状態における Ca^{2+} 濃度と同じぐらいに低くなっているという、より直接的な証拠を提出している。また、すくなくとも chemically skinned fibres では、 Ca^{2+} 濃度を $10^{-9}M$ 程度に下げても、catch 状態を保ち得ることが証明されている (Marchand-Dumont and Baguet, 1975; Cornelius, 1982)。これらのことから、catch 状態では、すでに、 Ca^{2+} 濃度は低下しているという見方が有力である。

最後に、弛緩性受容体へのモノアミンの作用と弛緩との間はどうのような機構によって連関しているのであろうかという点についてふれてみたい。このことについても、明確な答えは出されていない。ただ、この連関過程に cyclic AMP が関与している可能性は大きい。

Cole and Twarog (1972) は、ある特殊な条件下ではあるが、cyclic AMP のアナログによって catch の弛緩が起こることを観察し、セロトニンは cyclic AMP を介して弛緩をもたらすという仮説を提出した。また、Achazi *et al.*, (1974) は、モノアミン物質はアデニル酸環状化酵素を活性化して細胞内 cyclic AMP レベルを上昇させ、結局は収縮系のタンパクのリン酸化あるいは脱リン酸化を引き起こすことによって弛緩をもたらすという考えを提出した。その後、多くの人達によって、生化学的な実験や chemically skinned fibres を用いた実験で、cyclic AMP の効果が確められ、上記の考えは支持されてきた (Baguet, 1977; Twarog,

1979参照)。この考えを支持する主な証拠をまとめると次のようになる。1) セロトニンを作
用させると ABRM中の cyclic AMP レベルが上昇する (Dölling *et al.*, 1972; Achazi *et al.*,
1974; Köhler and Lindl, 1980; Ishikawa *et al.*, 1981; Painter, 1982)。2) chemically skinned
fibres における catch 様の張力が cyclic AMP を与えると解除される (Marchand - Dumont
and Baguet, 1975; Cornelius, 1982; Pfitzer and Függe, 1982)。3) テオフィリンなどのホスホディ
エステラーゼの阻害薬が catch を弛緩させる (Cole and Twarog, 1972; Painter, 1982)。4) Cyclic
AMP 依存性のプロテインキナーゼが筋細胞中に存在する (Achazi, 1979a, b, 1982; Cooky *et al.*, 1979)。

藤本らは、アデニル酸環状化酵素活性薬のフォルスコリンの catch および筋組織内 cyclic AMP
レベルに及ぼす影響を調べているが、図21に示すように、フォルスコリンは catch の弛緩を引
き起こす。

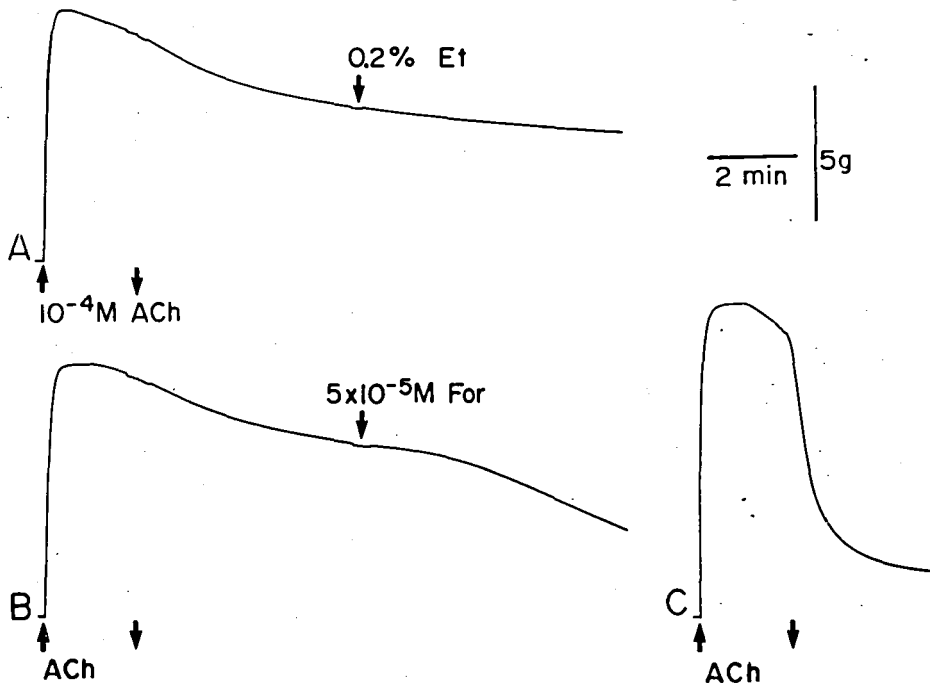


図21. 正常筋の catch のフォルスコリン (For) による弛緩。A : 対照。フォルスコリンはエタノール (Et) に溶解したのち、正常液で希釈して用いたので、Et自身に弛緩効果がないことを確めた。B : $5 \times 10^{-5} \text{ M For}$ による弛緩。C : For を洗浄して60分後。For の効果は、これを洗ったあともなかなか消失しない。

Painter (1982) は、cyclic GMPのアナログの8-ブロモ cyclic GMPが弛緩をもたらすことを報告しているが、この弛緩は神経退化 ABRMでは起こらない。すなわち、このアナログは弛緩神経要素に働いて、弛緩性伝達物質を放出させることによって、間接的に弛緩をもたらすと考えられる (Matsuura *et al.*, 1984)。同様に、フォルスコリンも神経要素を介して弛緩をもたらしている可能性が考えられるが、この可能性は次のような結果から否定できる。

すなわち、図22に示すように、フォルスコリンによる catch の弛緩は神経退化標本でも起こる。

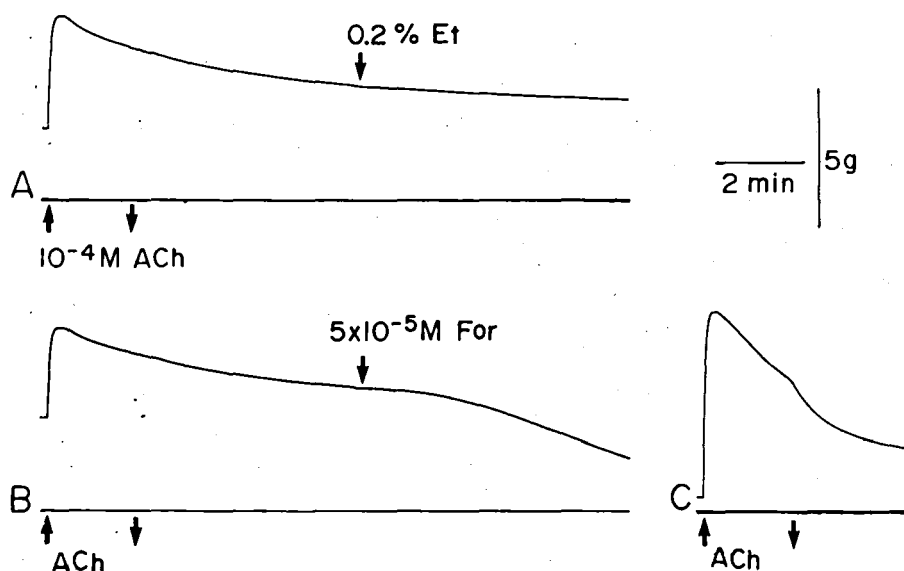


図22. 神経退化筋の catch のフォルスコリン (For) による弛緩。実験手順は図21に同じ。神経退化方法については Matsuura *et al.* (1984) を参照。

さらに、表2に示すように、フォルスコリンは、明らかに、A BRM中の cyclic AMP レベルを増大させる。

表2. A BRM中の環状AMPレベルの Forskolin による増大

| Forskolin | Number of tissues | Tissue cAMP level (pmol cAMP/mg protein) |
|-------------|-------------------|--|
| 0 M | 8 | 7.0 ± 1.0 |
| 10^{-6} M | 4 | 15.0 ± 3.9 |
| 10^{-5} M | 4 | 33.6 ± 5.7 |

上述のように、cyclic AMP 仮説を支持する結果は多く報告されている。しかし、一方、この仮説に矛盾する結果も出されている。Köhler and Lindl (1980) は、反復電気刺激によって catch が弛緩するとき細胞内 cyclic AMP レベルは増大しないことを示す結果を報告している。さらに、彼らは、セロトニンによる cyclic AMP レベルの上昇は 5×10^{-7} M 以上でみられると報告している。しかし、前述したように、セロトニンの弛緩に関する閾値は高くても 10^{-9} M あたりである。Ishikawa *et al.* (1981) は、ドパミンによっては cyclic AMP レベルは増大しないと報告している。これらの結果を考えると、cyclic AMP 仮説については、今後、まだまだ検討を加える必要があるように思える (Chantler, 1983 参照)。

文 献

- Achazi, R.K. (1979a) 5-HT induced accumulation of 3', 5'-AMP and the phosphorylation of paramyosin in the ABRM of *Mytilus edulis*. *Malacologia*, 18: 465-468.
- Achazi, R.K. (1979b) Phosphorylation of molluscan paramyosin. *Pflügers Arch.*, 379: 197-201.
- Achazi, R.K. (1982) Catch muscle. In "Basic Biology of Muscles: a Comparative Approach", pp.291-308, Edited by Twarog, B.M., Levine, R.J.C. and Dewey, M.M., Raven Press, New York.
- Achazi, R.K., Dölling, B. and Haaksshorst, R. (1974) 5-Ht-induzierte Erschlaffung und cyclisches AMP bei einem glatten Mollusken-muskel. *Pflügers Arch*, 349: 19-27.
- Atsumi, S. and Sugi, H. (1976) Localization of calcium-accumulating structures in the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis* and their role in the regulation of active and catch contractions. *J. Physiol.*, 257: 549-560.
- Baguet, F. (1977) Cyclic-AMP and relaxation mechanism in molluscan catch muscle (ABRM). In "Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle", pp. 407-414, Edited by Casteels, R., Godfraind, T. and Rüegg, J.C., Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York.
- Bloomquist, E. and Curtis, B.A. (1972) The action of serotonin on calcium-45 efflux from the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis*. *J. gen. Physiol.*, 59: 476-485.
- Bloomquist, E. and Curtis, B.A. (1975) ⁴⁵Ca efflux from anterior byssus retractor muscle in phasic and catch contraction. *Am. J. Physiol.*, 229: 1237-1243.
- Brunelli, M., Castellucci, V. and Kandel, E.R. (1976) Synaptic facilitation and behavioural sensitization in *Aplysia*: possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science*, 194: 1178-1181.
- Cambridge, G.W., Holgate, J.A. and Sharp, J.A. (1959) A pharmacological analysis of the contractile mechanism of *Mytilus* muscle. *J. Physiol.*, 148: 451-464.
- Castellucci, V. and Kandel, E. (1976) Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*. *Science*, 194: 1176-1178.
- Chantler, P.P. (1983) Biochemical and structural aspects of molluscan muscle. In "The Mollusca", Vol.4, pp. 77-154, Edited by Saleuddin, A.S.M. and Wilbur, K.M., Academic press, New York.
- Cole, R.A. and Twarog, B.M. (1972) Relaxation of catch in a molluscan smooth muscle—I. Effects of drugs which act on the adenylyl cyclase system. *Comp. Biochem. Physiol.*, 43A: 321-330.
- Cooley, L.B., Johnson, W.H. and Krause, S. (1979) Phosphorylation of paramyosin and its possible role in the catch mechanism. *J. Biol. Chem.*, 254: 2195-2198.
- Cornelius, F. (1982) Tonic contraction and the control of relaxation in a chemically skinned molluscan smooth muscle. *J. gen. Physiol.*, 79: 821-834.
- David, J.-C. and Coulon, J.-F. (1985) Octopamine in invertebrates and vertebrates. A review. *Progress in Neurobiology*, 24: 141-185.

- Dölling, B., Achazi, R.K., Zebe, E. and Ahlert, U. (1972) 3',5' - Adenosin - monophosphat in Byssusretractor der Miesmushel *Mytilus edulis*. Naturwissenschaften, 59: 313.
- Dudel, J. (1965) Facilitatory effects of 5 - hydroxytryptamine on the crayfish neuromuscular junction. Naunyn - Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 249: 515 - 528.
- Evans, P.D. and O'Shea, M. (1977) An octopaminergic neurone modulates neuromuscular transmission in the locust. Nature, 270: 257 - 259.
- Fujimoto, M. (1980) Relaxing effect of nervous stimulation on contraction of anterior byssus retractor muscle of *Mytilus edulis*. J. Sci. Hiroshima Univ. Ser. B, Div. 1, 28: 1 - 10.
- Gilloteaux, J. and Baguet, F. (1977) Contractile filaments organization in functional states of the anterior byssus retractor muscle (ABRM) of *Mytilus edulis* L. Cytobiologie, 15: 192 - 220.
- Grundfest, H. and Reuben, J.P. (1961) Neuromuscular synaptic activity in lobster. In "Nervous Inhibition, Proceedings of an International Symposium", pp. 92 - 104, Edited by Florey, E., Pergamon Press, Oxford.
- Hidaka, T. (1972) Electrical and mechanical responses of *Mytilus* smooth muscle recorded by the double sucrose gap method. Zool. Mag., 81: 72 - 74.
- Hidaka, T., Osa, T. and Twarog, B.M. (1967) The action of 5 - hydroxytryptamine on *Mytilus* smooth muscle. J. Physiol., 192: 869 - 877.
- Hidaka, T. and Twarog, B.M. (1977) Neurotransmitter action on the membrane of *Mytilus* smooth muscle. - I. Acetylcholine. Gen. Pharmacol., 8: 83 - 86.
- Hidaka, T., Yamaguchi, H., Twarog, B.M. and Muneoka, Y. (1977) Neurotransmitter action on the membrane of *Mytilus* smooth muscle. - II. Dopamine. Gen. Pharmacol., 8: 87 - 91.
- Hirata, T., Kawahara, A. and Muneoka, Y. (1986) Relaxing and inhibitory actions of pedal ganglion extracts on the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus*. Hiroshima J. Med. Sci., 35: 397 - 402.
- Hoyle, G. (1957) Comparative physiology of the nervous control of muscular contraction. Cambridge Press, London.
- Hoyle, G. (1964) Muscle and neuromuscular physiology. In "Physiology of Mollusca", pp. 313 - 351, Edited by Wilbur, K.M. and Yonge, C.M., Academic Press, New York.
- Ishikawa, T., Murakami, H. and Iwayama, Y. (1981) Change in cAMP and cGMP levels induced by relaxing drugs in acetylcholine and potassium - treated molluscan smooth muscle. Comp. Biochem. physiol., 70C: 171 - 176.
- Johnson, W.H. (1962) The control of relaxation in molluscan catch muscle. J. Gen. Physiol., 45: 606A.
- Johnson, W.H., Kahn, J.S. and Szent - Györgyi, A.G. (1959) Paramyosin and contraction of "catch muscles". Science, 130: 160 - 161.
- Kinosita, H., Nagahama, H. and Ueda, K. (1974) Mechanical responses of the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus edulis* to repetitive square pulses of direct current. J. Sci. Hiroshima Univ. Ser. B, Div. 1, 25: 291 - 308.
- Kobayashi, M. and Muneoka, Y. (1986) Structural requirements for FMRFamide - like

- activity on the heart of the prosobranch *Rapana thomasiana*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 84C: 349 - 352.
- Köhler, G. and Lindl, T. (1980) Effects of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and acetylcholine on accumulation of cyclic AMP and cyclic GMP in the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus edulis* L. (mollusca). *Pflügers Arch.*, 383: 257 - 262.
- Leake, L.D. and Walker, R.J. (1980) *Invertebrate neuropharmacology*. Blackie, Glasgow and London.
- Lowy, J. (1953) Contraction and relaxation in the adductor muscles of *Mytilus edulis*. *J. physiol.*, 120: 129 - 140.
- Lowy, J., Millman, B.M. and Hanson, J. (1964) Structure and function in smooth tonic muscles of lamellibranch molluscs. *Pro. R. Soc. Ser. B*, 160: 525 - 536.
- Marchand - Dumont, G. and Baguet, F. (1975) The control mechanism of relaxation in molluscan catch - muscle (ABRM). *Pflügers Arch.*, 354: 87 - 100.
- 松浦昌宏 (1983) オクトパミン作動系の比較神経薬理学, 広島大学生物学会誌, 49: 2 - 7.
- Matsuura, M., Kamura, M. and Muneoka, Y. (1983) Pharmacological evidence for the existence of presynaptic alpha-like receptors in *Mytilus* muscle. *Comp. Biochem. Physiol.*, 76C: 305 - 311.
- Matsuura, M., Muneoka, Y. and Shigenaka, Y. (1984) Effects of KCl-EGTA solution on the isolated *Mytilus* muscle: a method for denervation. *Comp. Biochem. Physiol.*, 79C: 357 - 361.
- McLean, J.R. and Robinson, J.E. (1978) Histochemical identification of monoaminergic nerve cell bodies in the pedal ganglion which innervates the anterior byssus retractor muscle of the lamellibranch mollusc *Mytilus edulis*. *J. Anat.*, 126: 640.
- 宗岡洋二郎 (1966) イガイ足糸前けん引筋のカフェイン拘縮に及ぼす数種の二価陽イオン, セロトニンおよびプロカインの影響, 動種, 87: 127 - 133.
- Muneoka, Y. (1973) Calcium-dependent acetylcholine cotracture of a molluscan catch muscle in sodium-free solution. *Comp. gen. Pharmacol.*, 4: 277 - 284.
- Muneoka, Y. (1974) Mechanical responses in potassium-depolarized smooth muscle of *Mytilus edulis*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 47A: 61 - 70.
- 宗岡洋二郎 (1975) イガイ制動筋 (ABRM) における弛緩機構. 広島大学生物学会誌, 40: 4 - 12.
- Muneoka, Y., Cottrell, G.A. and Twarog, B.M. (1977) Neurotransmitter action on the membrane of *Mytilus* smooth muscle. - III. Serotonin. *Gen. Pharmacol.*, 8: 93 - 96.
- Muneoka, Y. and Kamura, M. (1982) The multiplicity of neurotransmitters and neurohormones controlling *Mytilus* muscle. *Comp. Biochem. Physiol.*, 73c: 149 - 156.
- Muneoka, Y. and Matsuura, M. (1985) Effects of the molluscan neuropeptide FMRFamide and the related opioid peptide YGGFMRFamide on *Mytilus* muscle. *Comp. Biochem. Physiol.*, 81C: 61 - 70.
- 宗岡洋二郎, 斎藤仁志 (1985) FMRFamide系神経ペプチドの比較生理・薬理学. 広島大学総合科学部紀要III, 9: 11 - 37.
- Muneoka, Y. and Saitoh, H. (1986) Pharmacology of FMRFamide in *Mytilus* catch muscle. *Comp. Biochem. Physiol.*, 85C: 207 - 214.

- Muneoka, Y., Shiba, Y., Maetani, T. and Kanno, Y. (1978) Further study on the effect of mersalyl, an organic mercurial, on relaxing response of a molluscan smooth muscle to monoamines. *J. Toxicol. Sci.*, 3: 117 - 126.
- Muneoka, Y. and Twarog, B.M. (1983) Neuromuscular transmission and excitation-contraction coupling in molluscan muscle. In "The Mollusca" Vol.4, pp. 35 - 76, Edited by Saleuddin, A.S.M. and Wilbur, K.M., Academic Press, New York.
- Murakami, H., Ishikawa, T. and Sano, M. (1986) The site of action of dopamine and its related compounds in smooth muscle of *Mytilus*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 84C: 51 - 54.
- Murakami, H., Satoh, T. and Ishikawa, T. (1983) Effects of bulbocapnine and butaclamol on the relaxation of catch contraction by some dopaminergic agonists in *Mytilus* smooth muscle. *Comp. Biochem. Physiol.*, 75C: 227 - 229.
- Nagahama, H., Tanaka, Y. and Tazumi, M. (1974) Mechanical response of the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus edulis* to direct-current stimulation. *J. Sci. Hiroshima Univ. Ser. B, Div. 1*, 25: 309 - 325.
- Nauss, K. and Davies, R.E. (1966) Changes in inorganic phosphate and arginine during the development, maintenance and loss of tension in the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis*. *Biochem. Z.*, 345: 173 - 187.
- Northrop, P.B. (1964) Pharmacological responses of the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus*. *Am. Zool.*, 4: 423.
- Painter, S.D. (1982) FMRFamide catch contractures of a molluscan smooth muscle: pharmacology, ionic dependence and cyclic nucleotides. *J. Comp. Physiol.*, 148: 491 - 501.
- Painter, S.D., Morley, J.S. and Price, D.A. (1982) Structure - activity relations of the molluscan neuropeptide FMRFamide on some molluscan muscles. *Life Sci.*, 31: 2471 - 2478.
- Pavlov, J. (1985) Wie die Muschel ihre Schale öffnet. *Pflügers Arch.*, 37: 6 - 31.
- Pfitzer, G. and Rüegg, J.C. (1982) Molluscan catch muscle: regulation and mechanism in living and skinned anterior byssus retractor muscle of *Mytilus edulis*. *J. comp. Physiol.*, 147: 137 - 142.
- Price, D.A. and Greenberg, M.J. (1977) Structure of a molluscan cardio - excitatory neuropeptide. *Science*, 197: 670 - 671.
- Rüegg, J.C. (1964) Tropomyosin - paramyosin system and prolonged contraction in a molluscan smooth muscle. *Pro. R. Soc. Ser. B*, 160: 536 - 542.
- Rüegg, J.C. (1971) Smooth muscle tone. *Physiol. Rev.*, 51: 201 - 248.
- Satchell, D.G. and Twarog, B.M. (1978) Identification of 5 - hydroxytryptamine (serotonin) released from the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus californianus* in response to nerve stimulation. *Comp. Biochem. Physiol.*, 59C: 81 - 85.
- Satchell, D.G. and Twarog, B.M. (1979) Identification and estimation of dopamine released from the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus californianus* in response to nerve stimulation. *Comp. Biochem. Physiol.*, 64C: 231 - 235.
- Shimahara, T. and Tauc, L. (1975) Heterosynaptic facilitation in the giant cell of the *Aplysia*.

- J. Physiol., 247: 321 - 341.
- Shimahara, T. and Tauc, L. (1977) Cyclic AMP induced by serotonin modulates the activity of an identified synapse in *Aplysia* by facilitating the active permeability to calcium. Brain Res., 127: 168 - 172.
- Sugi, H. and Yamaguchi, T. (1976) Activation of the contractile mechanism in the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis*. J. Physiol., 257: 531 - 547.
- Takahashi, K. (1960) Nervous control of contraction and relaxation in the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis*. Annot. Zool. Japon., 33: 67 - 84.
- Takemoto, M., Saitoh, H. and Muneoka, Y. (1986) Relaxing action of Trp - Nle - Arg - Phe - NH₂ on the anterior byssus retractor muscle of *Mytilus*. Hiroshima J. Med. Sci., 35: 381 - 388.
- 為安司 (1979) 平滑筋の catch 機構。帝京医学雑誌, 2: 17 - 24.
- Twarog, B.M. (1954) Responses of a molluscan smooth muscle to acetylcholine and 5 - hydroxytryptamine. J. cell. comp. physiol., 44: 141 - 163.
- Twarog, B.M. (1966) Catch and the mechanism of action of 5 - hydroxytryptamine on molluscan muscle: a speculation. Life Sci., 5: 1201 - 1213.
- Twarog, B.M. (1967a) The regulation of catch in molluscan muscle. J. gen. physiol., 50: 157 - 169.
- Twarog, B.M. (1967b) Excitation of *Mytilus* smooth muscle. J. Physiol., 192: 857 - 868.
- Twarog, B.M. (1976) Aspects of smooth muscle function in molluscan catch muscle. Physiol. Rev., 56: 829 - 838.
- Twarog, B.M. (1979) The nature of catch and its control. In "Motility in Cell Function" . pp. 231 - 241, Edited by Pepe, F.A., Sanger, J.W. and Nachmias, V.T., Academic press, New York.
- Twarog, B.M. and Cole, R.A. (1973) Relaxation of catch in a molluscan smooth muscle. - II. Effects of serotonin, dopamine and related compounds. Comp. Biochem. Physiol., 46A: 831 - 835.
- Twarog, B.M., Dewey, M.M. and Hidaka, T. (1973) The structure of *Mytilus* smooth muscle and the electrical constants of the resting muscle. J. gen. Physiol., 61: 207 - 221.
- Twarog, B.M. and Muneoka, Y. (1973) Calcium and the control of contraction and relaxation in a molluscan catch muscle. Cold Spring Harbor Symp., 37: 489 - 504.
- Twarog, B.M., Muneoka, Y. and Ledgere, M. (1977) Serotonin and dopamine as neurotransmitters in *Mytilus*: block of serotonin receptors by an organic mercurial. J. Pharmacol. exp. Ther., 201: 350 - 356.
- Van Nieuwenhoven, S.J. (1947) An investigation into the structure and function of the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis* L. Ph. D. thesis, Utrècht.
- Von Uexküll, J. (1912) Studien über den Tonus. VI. Die Pilgermuschel. Biol. Z., 58: 305 - 332.
- Weiss, K.R., Cohen, J.L. and Kupfermann, I. (1978) Modulatory control of buccal musculature by a serotonergic neuron (metacerebral cell) in *Aplysia*. J. Neurophysiol., 41: 181 - 203.
- Winton, F.R. (1937) The changes in viscosity of an unstriated muscle (*Mytilus edulis*) during

and after stimulation with alternating, interrupted and uninterrupted direct currents.

J. Physiol., 88: 492 - 511.

山本長三郎 (1979) Inotropic 伝達と metabotropic 伝達。生体の科学, 30: 416 - 421.

York, B. and Twarog, B.M. (1973) Evidence for the release of serotonin by relaxing nerves in molluscan muscle. Comp. Biochem. Physiol., 44A: 423 - 430.