

綜 説

リンパ系の生理

大橋 俊夫

信州大学医学部第1生理学教室・心脈管病研究室

Physiology of Lymphatic System

Toshio OHHASHI

*Department of Physiology and Research Laboratory for Cardiovascular Diseases,
Shinshu University School of Medicine***Key words**: structure of lymph vessel, lymph formation, lymph propulsion,
humoral regulation, neural regulation

リンパ管の構造, リンパ産生, リンパ輸送機構, 体液性調節, 神経性調節

I はじめに

毛細血管の薄い壁を透過した血液中の水分, 電解質, および少量の蛋白質などは, 間質液となって組織細胞をうるおす。間質液は, 細胞からうけとった代謝産物をも含め再び血液にもどるが, その帰り道には2通りがある。その1つは再吸収で, 毛細血管の壁を内側に向かって通過して血流に入る。いま1つは毛細リンパ管に入ってリンパ系を通過して血流に戻る道である。リンパ系内の流れは, 組織中での毛細リンパ管に端を発生し, 集合リンパ管・主幹リンパ管ならびに胸管を経て静脈系に注ぎ込む。通常, 下肢・腹部からのすべてのリンパ液は, 左上肢, 左胸部, 左頭部からのリンパ液と合わせて左内頸, 鎖骨下静脈への接合部に流れ込む。これは所々にリンパ節を有する。このリンパ節の網内系細胞は, リンパ液中に侵入してきた細菌, 毒素などを貪食し, 免疫系を作動させる。

このように, リンパ系は血漿容量の調節機構として重要な役割を果たしているばかりではなく, 長鎖脂肪・脂溶性ビタミンの吸収・輸送, 免疫グロブリンの転送, 炎症反応時の各種活性物質の移送など, 血管系と並列に存在する輸送路としての働きもある。したがって, リンパ系の生理を論ずる場合, (1)リンパ産生機序, (2)リンパ輸送機序とそれに対する制御様式, (3)リンパ循環に対する所属リンパ節の役割などを言及することは必要不可欠である。

本稿では, 特にリンパ輸送のメカニズムとその調節機構を中心に, われわれの実験結果を提示しながら概説する。

II リンパ管の構造と機能

毛細リンパ管は, 通常毛細血管の数倍の幅をもつが, 厚さが非常に小さい。壁はきわめて薄く, 唯一層の扁平な内皮細胞から成っており, また伸展性はきわめて大きく, 組織液の回収・輸送に都合よくできている¹⁾。内腔は不整で隣接する内皮細胞間にデスモゾーム様構造は認めず, 所々の結合が緩く開いている。一般に内皮接合部の間隙は200~300Åである。外側の基底膜や外膜は発達が悪く欠如していることが多く, 透過性が高い²⁾。内皮細胞は anchoring filament によって組織に連結されている³⁾(図1)。

集合リンパ管, 主幹リンパ管には平滑筋線維がみられ, 体幹や四肢のリンパ管ではよく発達している。特にヒト下肢のリンパ管は内縦・中輪・外縦の3層に分けられる豊富な平滑筋線維をもつ⁴⁾⁵⁾。しかしリンパ管壁の筋量は静脈よりずっと少なく, 胸管の比内腔筋量は腹部に近づくとほど大である⁶⁾。また, リンパ管には多数の弁があり, たとえば四肢の太いリンパ管では約1cm間隔に, より細いリンパ管ではもっと密に存在し, 胸管では上・下部に密で, 中部では疎である⁷⁾。これがリンパ流の逆流と防ぎ, その前進に寄与する。

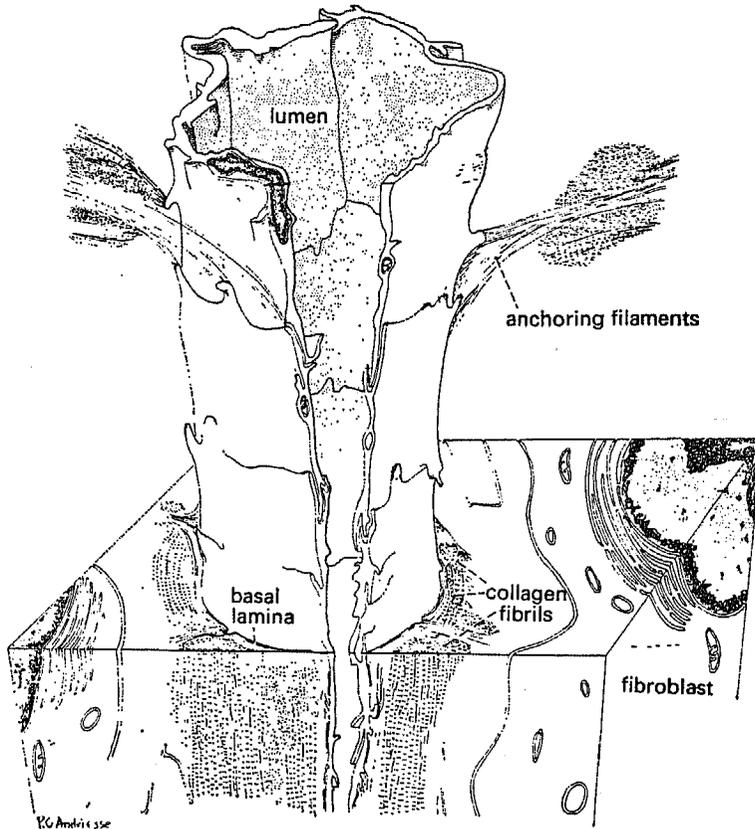


図1 毛細リンパ管の三次元的構造
(Leak と Burke⁹⁾ より引用)

Ⅲ リンパ産生機序

リンパ各成分のおもな供給源は血漿であり、血漿成分は毛細血管領域（一部の終末細静脈を含む）においてのみ血管外に移動しうる。毛細血管から漏出し、組織間隙内に入った液体は、組織間隙ゲル内の液体や拡散性可溶性分子などと可逆的平衡に達する⁹⁾。少量の栄養物は細胞に吸収され、細胞の代謝産物は組織間隙に排泄されるため、その組成は毛細血管から漏出された時点とはわずかに異なっている。さらに、組織間隙内の液は急速に拡散するので、その部位での液組成はほぼ一様となる。しかし、この間隙内の組織液移動に際して、各成分の移動速度は同一ではなく、分子の大きさ・形状・荷電などに影響される⁹⁾。

毛細リンパ管壁の透過性はきわめて大きく、色素・墨汁・癌細胞・血球・細菌なども容易に通過する。透過機構は、毛細血管壁と同様、(1)内皮細胞間隙を通し

での拡散(2)内皮細胞の pinocytosis 機構が主流をなすと考えられてきた¹⁰⁾。ところが最近、電顕などの進歩により毛細リンパ管にもポンプ作用のあることがわかってきた¹¹⁾¹²⁾。そのメカニズムは下記の通りである。毛細リンパ管の内皮細胞外表面に附着する多数の細い膠原線維 anchoring filament は、何らかの原因で組織液が蓄積すると、毛細リンパ管の内皮細胞を周囲方向に引っ張るように作用する。そのため、毛細リンパ管壁の間隙は拡がり、周囲組織間隙から毛細リンパ管内に組織液が流れ込むことになる。いったん毛細リンパ管が液体で満たされると、呼吸運動・筋肉活動・動脈の拍動性などによるわずかな外力により、毛細リンパ管内圧は上昇する。そのため、内容液は中枢側の弁を通過して流れ出て次のリンパ分節に進む¹¹⁾¹²⁾。この際、リンパ液が周囲組織へ逆流することは通常起こり得ない。それは内皮細胞の flap が弁様に働いて、内皮細胞間隙を閉じる方向に働くからである¹³⁾。この

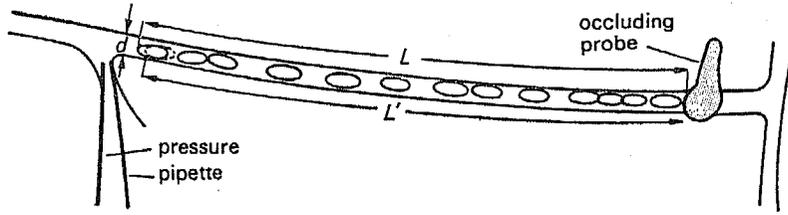


図2 Landis¹⁴⁾実験の模式図

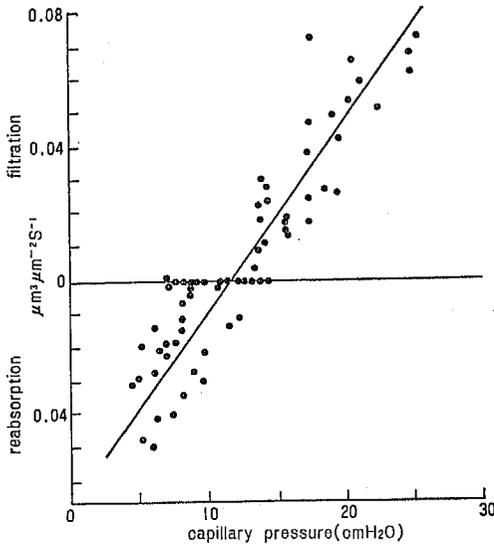


図3 カエル腸間膜単一毛細血管における水の経壁移動と毛細血管内圧の関係 (Landis¹⁴⁾より引用)

ようにして、隣接した内皮細胞間に存在する flap valve と、毛細リンパ管と集合リンパ管との間に存在する outlet valve とが共同して、毛細リンパ管のポンプ作用を形成することになる。

以上の事実より、リンパの生成は①毛細血管内の血液の性状とその流れの状態、②毛細血管周囲腔(組織間隙)内の物理・化学的条件、③毛細リンパ管内圧やリンパ組成(特に蛋白質濃度など)、④前記①～②間と②～③間の境界を形づくる毛細血管壁と毛細リンパ管壁の性質、以上の4つの要因によって支配されていることがわかる。

次に、毛細血管本来の機能である血液組織間の物質交換機序について概説しよう。毛細血管壁を通じての

濾過再吸収は、周知のごとく、毛細血管内外の静水圧と膠質浸透圧の代数和により駆動される (Starling の仮説)。 $F = k \cdot S \{ (P_i - P_o) - \sigma (\pi_i - \pi_o) \}$ (1) F : 濾過(再吸収)量 ($F > 0$ 濾過, $F < 0$ 再吸収), k : 濾過定数(単位時間, 単位面積, 単位圧力当りの濾過液量) S : 濾過面積, P_i, P_o : 毛細血管内外の静水圧, π_i, π_o : 毛細血管内外の膠質浸透圧。 σ : 反撥係数。 Starling の提起した仮説の実験的検証は約30年後 Landis¹⁴⁾によって与えられた。 Landis は微小ピペットで直接穿刺によりカエルの毛細血管圧 P_i を測定し、さらに壁に出入する水の量をつぎのようにして測定した。毛細血管を細い棒で圧迫、閉塞すると赤血球が閉塞部にゆるやかに近づいたり、あるいは逆に遠のいたりする。接近がおこるのは濾過によって閉塞部と赤血球との間の血漿柱の容積が減るためであり、遠ざかるのは再吸収により血漿柱容積が増すためと考えられるから、毛細血管径を測定し断面を円と仮定すれば、赤血球の移動速度と毛細血管断面積の積によって濾過(再吸収)液量 F が求められる(図2)。図3は、Landis の得た結果であって、 F と P_i は直線関係にあること、すなわち式(1)が成り立つことを実験的に明らかにしている。 $F = 0$ となる P_i の値はカエルの血漿膠質浸透圧の値にほぼ等しい (White¹⁵⁾)。また図の回帰直線から k の値を計算し、 $0.056 \mu\text{m}^3 / \mu\text{m}^2 \cdot \text{sec} \cdot \text{cmH}_2\text{O}$ を得た。

形態学的に哺乳動物の毛細血管はしばしば次の3種に分類される(図4) (Benet ら¹⁶⁾)。

- (1) continuous type (肺・骨格筋毛細血管),
- (2) fenestrated type (小腸毛細血管),
- (3) discontinuous type (肝・脾毛細血管)。

Continuous type の毛細血管壁を通じて濾過がおこるためには壁に小孔がなければならぬ。水、イオン、水溶性低分子の経壁移動を許す通路として、内皮細胞間には幅約8 nm の間隙のあることが近年明らかにな

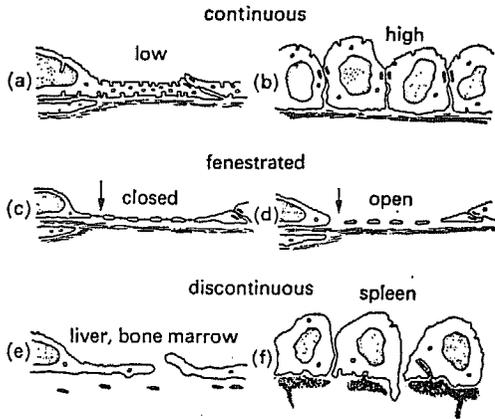


図4 毛細血管の形態学的分類 (Benet ら¹⁶)より引用)

- (a), (b)は continuous type の毛細血管
- (a): 骨格筋・心筋・中枢神経系
- (b): リンパ節・胸腺の後毛細血管細静脈
- (c), (d)は fenestrated type の毛細血管
- (c): 内分泌腺, 脈絡膜, 小腸絨毛
- (d): 腎糸球体の毛細血管
- (e), (f)は discontinuous type の毛細血管

ってきた (Karnovsky¹⁷)。この内皮間隙が水、イオン、水溶性低分子のおもな通路であり、内皮細胞自体はこれらを通しにくい。逆に酸素や炭酸ガスのような脂溶性物質は毛細血管壁全面を通して交換する (Michael¹⁸)。Fenestrated type, discontinuous type では濾過がはるかに容易におこることはいうまでもない。

これまでおもに1本の毛細血管について考えてきたが、次に一定量の組織内に含まれる毛細血管床全体として透過性を生理学的に解析する方法もいくつかある。現在のところ以下の方法があげられるが、いずれも方法自体にまだ若干の疑問点が残っている；(1) osmotic transient method (Pappenheimer ら¹⁹), Vargas と Johnson²⁰), (2) multiple indicator-dilution technique (Chinard ら²¹), Harris ら²²), (3) lymphatic protein flux analysis (Bringham ら²³), Taylor ら²⁴)。

IV リンパ輸送機序

1965年頃までは、リンパはリンパ管の外から働く力によって輸送されると信じられてきた。この受動的リンパ輸送機構の推進力としては、筋肉運動(筋ポンプ)、呼吸運動、血管の拍動、静脈圧および重力の影響など

が考えられる²⁵。これらの外力によって引きおこされる一方方向性のリンパの流れを理解するためには、リンパ管に内在する弁の機能的特性と同時に、壁の機械的特性を知る必要がある。

一方、現在では、リンパのおもな推進力はむしろ壁の能動的な収縮にあるという考えが一般的になりつつある²⁵。リンパ管自身の収縮はすでに乳び管において知られていた²⁵。最近になって Hall ら²⁶)は、ヒツジの膝窩リンパ節の輸入リンパ管の内圧を測定し、1分間に2~3回の緩徐な周期をもつ内圧変化をみとめ、これが壁の能動的収縮によるものと考えた。Ohhashi ら²⁷)も、ウシの腸間膜リンパ管を摘出し、*in vitro*の状態においても1分間に2~4回の自発性収縮の発生することを認め、この能動的収縮がリンパ輸送の推進力となっていることを明確にした。ウシ、ヒツジのリンパ管には平滑筋層が発達しているが、ヒトの場合も同様である⁴)。ヒトでもリンパ管自身の能動的収縮がリンパ輸送にあずかるという証拠は2, 3示されている^{28, 29})。しかし、すべての動物のリンパ管に平滑筋層が発達しているわけではない。イヌ、ネコ、ウサギなどでは一般に筋層の発達は不十分である。このような動物ではおそらく外的推進力がリンパ輸送の主体となっているのであろう³⁰)。

そこで、自発性収縮の顕著なウシの腸間膜リンパ管を用いて具体的なリンパ輸送様式についてわれわれの実験結果²⁷)を概説してみよう。

まず(1)リンパ管壁の基本的な力学的特性、ならびに弁の耐圧性を中心とした輸送管としての機械的特性を解析する。ついで(2)能動的リンパ輸送の主役であるリンパ管平滑筋の自発性収縮の発生機序・伝播様式、およびその制御機構を、電気的膜特性と収縮特性の両面より検討する。同時に(3)自発性収縮という機能的特性と相関する形態学的特徴について検索する。

(a) ウシ腸間膜リンパ管の形態

実験材料には食肉用に屠殺されたウシ腸間膜リンパ管の外径0.5~3mmの集合リンパ管を用いた。このリンパ管の平滑筋含量はきわめて多く、大別して内皮直下の粗に分布する縦走筋層、輪走筋の薄い層、最外層に密に配向した縦走筋層の3層より成る。膠原線維は内皮直下、ならびに各筋層間に密に存在する。弾性線維はほとんど認められない、いわゆる筋、膠原線維型のリンパ管である³¹⁻³³) (図5)。

このリンパ管壁には多数の栄養血管³¹⁻³³) (vasa vasorum) (図6)と無髓神経(図7)が外膜側より

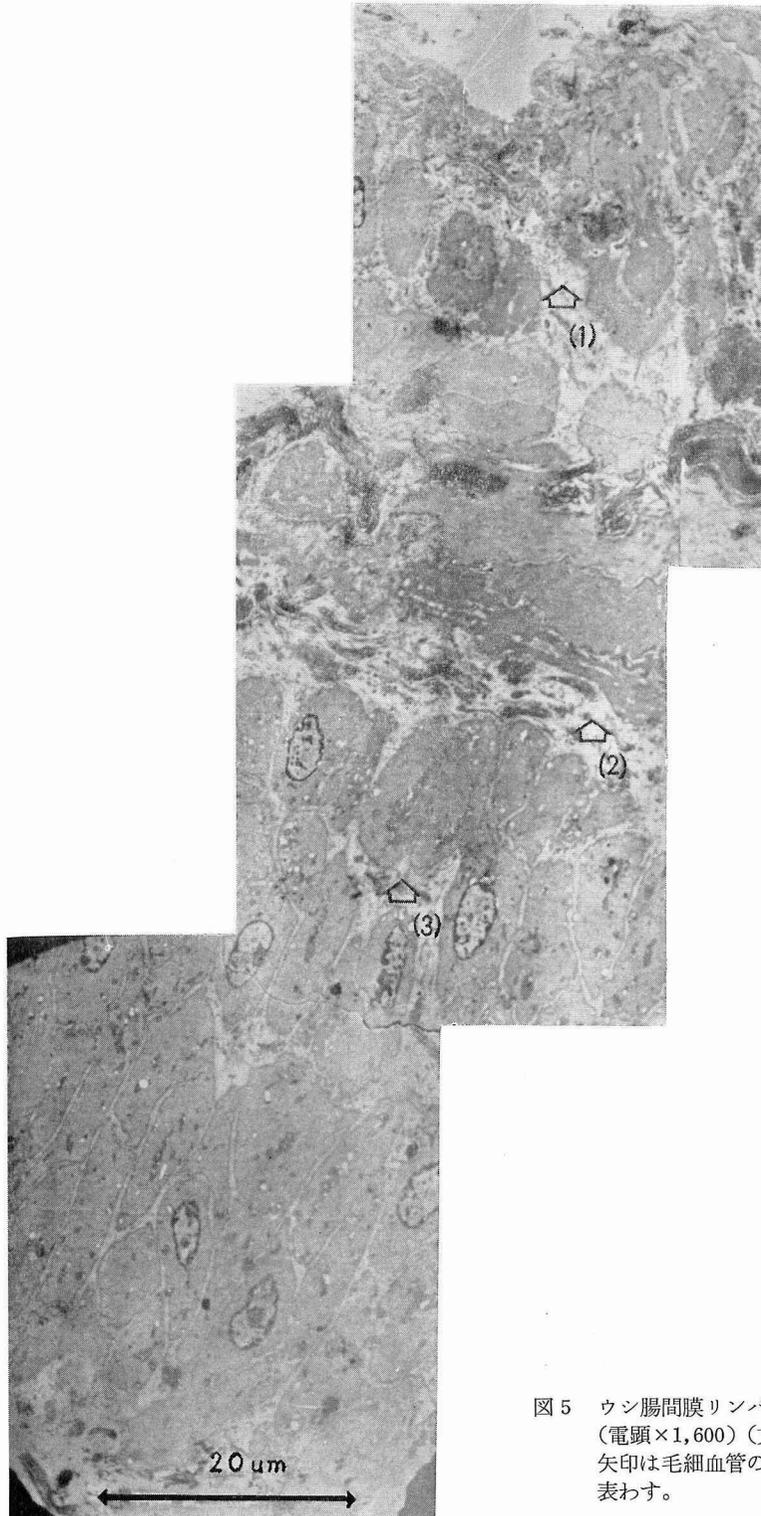


図5 ウシ腸間膜リンパ膜の横断像
(電顕×1,600) (文献³¹⁾)
矢印は毛細血管の認められた部位を
表わす。

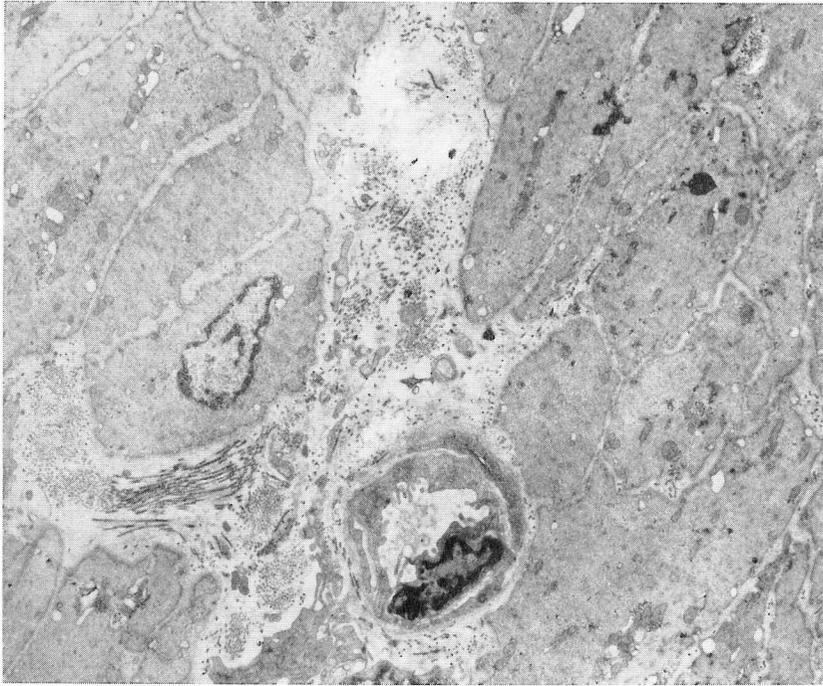


図6 ウシ腸間膜リンパ管壁に存在する毛細血管(電顕×4000)(文献³¹⁾)

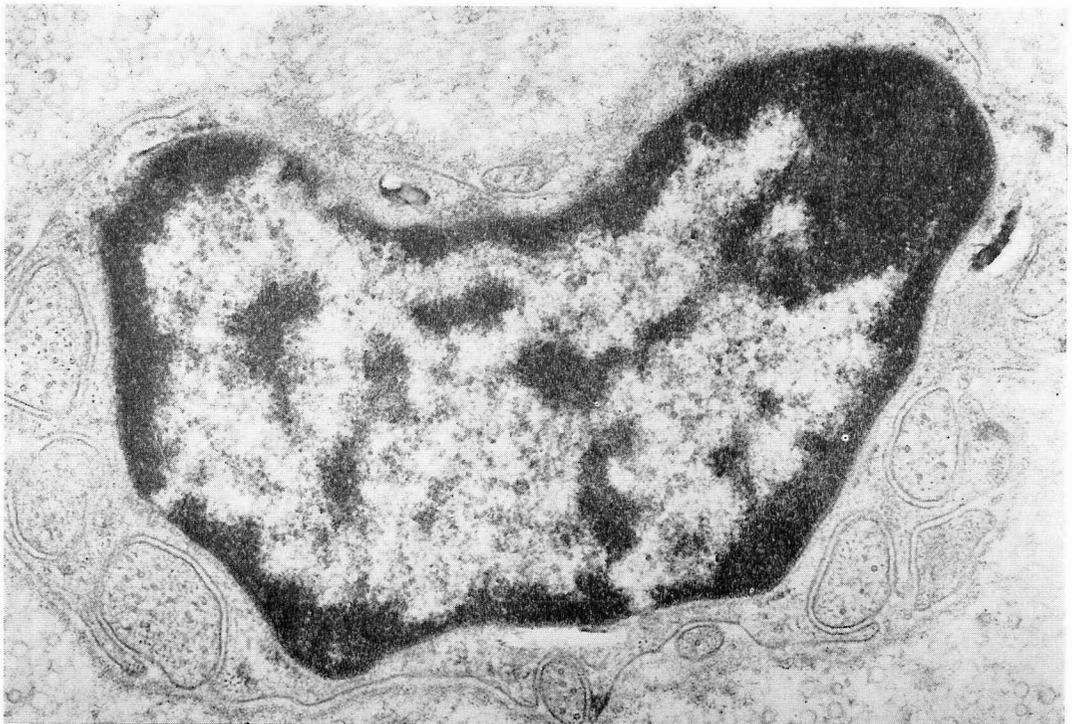


図7 ウシ腸間膜リンパ管壁に存在する無髄神経とシュワン細胞(電顕×20,000)(文献³⁵⁾)

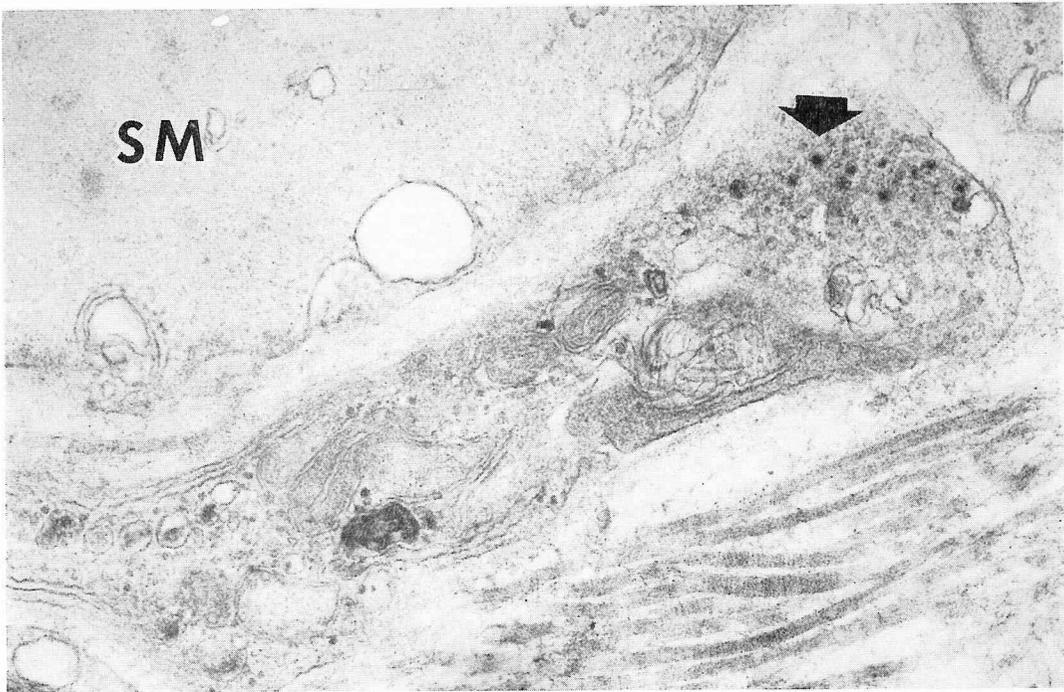


図8 無髄神経終末部 (電顕×80,000) 矢印は小含粒小胞 (small granular vesicle) を示す。
SM: 平滑筋細胞

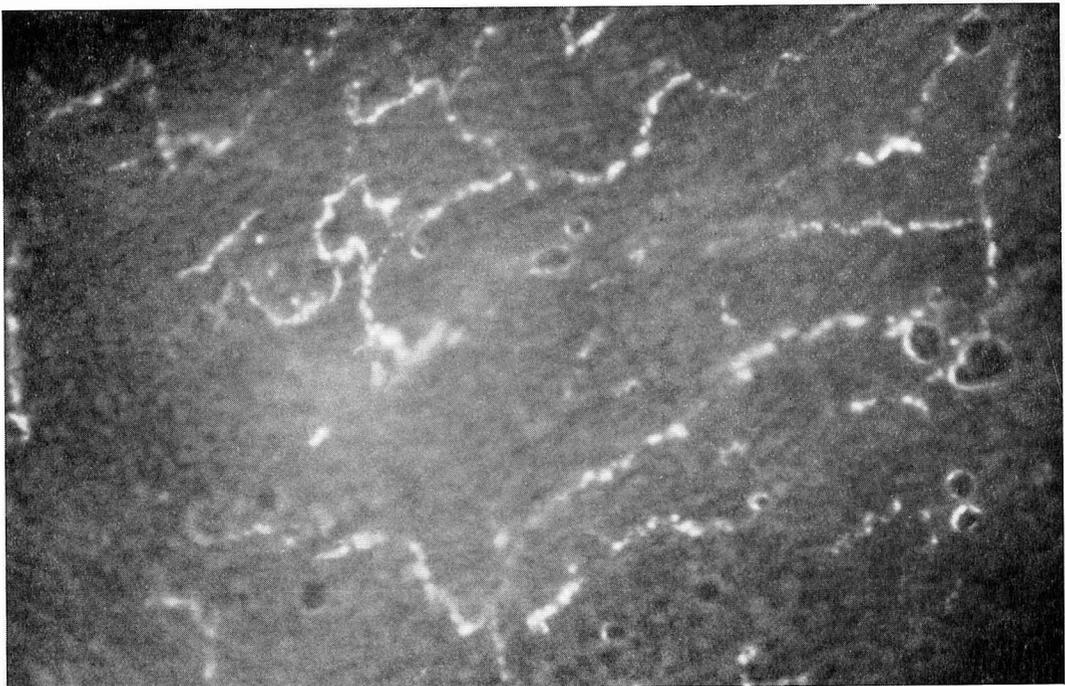


図9 ウシ腸間膜リンパ管壁に認められた aminergic fiber (×850) (glyoxylic acid 法)
左上方が内膜側である。

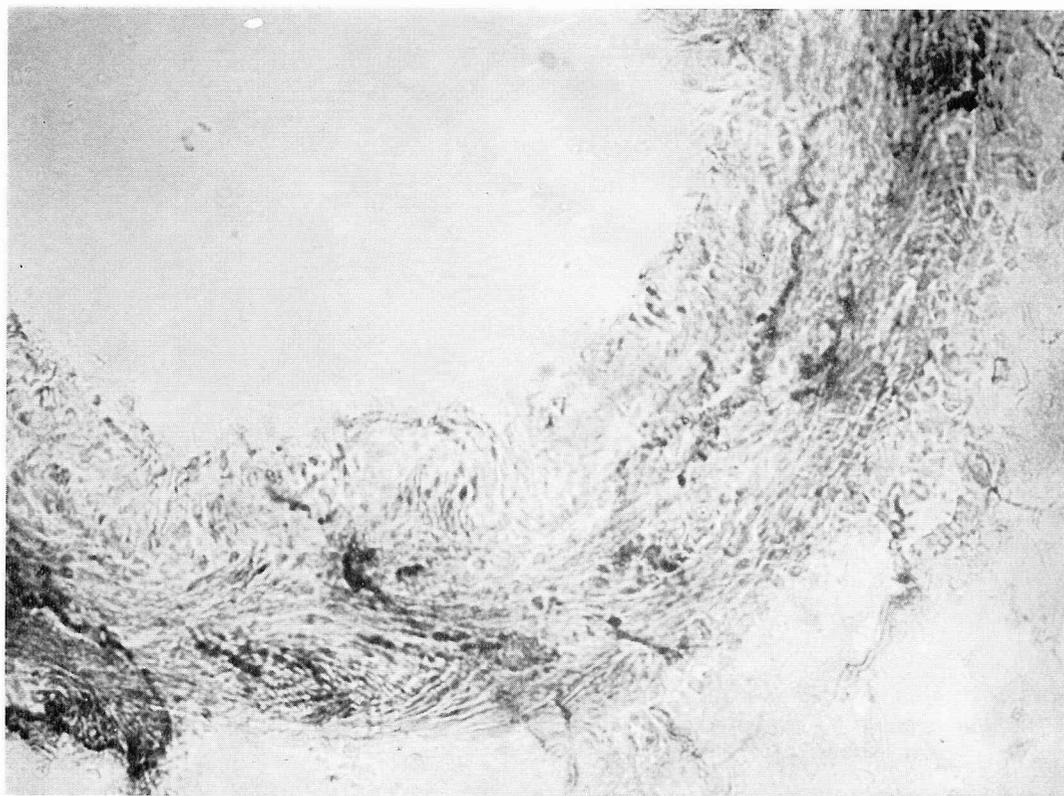


図10 ウシ腸間膜リンパ管壁に認められた cholinergic fiber (×300) (karnovsky 法)

内皮直下の平滑筋層間まで侵入している。この無髄神経終末部はリンパ管平滑筋と80~100nmの間隔を隔てて位置し、その細胞質内には直径10nmのcoreを持ち、大きさが平均50nm程度の小含粒小胞 (small granular vesicle) が密に存在する³⁴⁾(図8)。組織化学検索の結果、アミンならびにコリン作動性神経のいずれもが外膜より中膜平滑筋層に侵入し、一部は内皮直下まで到達しているのが認められた³⁵⁾(図9, 10)。また、弁付着部付近の構造を検索すると、弁部以外のリンパ管壁に比較して、円周方向にきわめてよく発達した平滑筋束を認める。この平滑筋群は最外層の縦走筋群とは明らかに分離しており、膠原線維を分断する形で走っている。この輪走筋は伸展刺激にきわめて鋭敏であることが特徴的である³⁵⁾。さらに弁付着部では、無髄神経の分布密度も lymphangion 中央部に比較して高い³⁴⁾。

(b) リンパ管の内圧—半径関係

リンパ管壁の基本的な力学的特性を把握するためにウシ腸間膜リンパ管 1 lymphangion 標本の内圧—

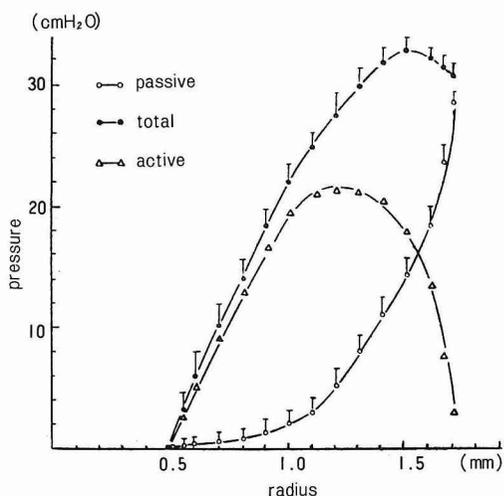


図11 ウシ腸間膜リンパ管 1-lymphangion 標本の内圧—半径関係 (文献²⁷⁾)。

- 全発生内圧—半径曲線
- 受動的な内圧—半径曲線
- △—△ 能動的な発生内圧—半径曲線

半径関係を求めた²⁷⁾³¹⁾³⁶⁾³⁷⁾ (図11)。白丸で示す曲線は受動的な内圧-半径曲線であり、静脈標本について得られたものとよく似ている。この曲線を用いて、ポアソン比0.5という条件で、平均的な壁周張力を Oka-Azuma の式で求め、このリンパ管の壁周方向の弾性率を計算すると、 $0.4 \sim 2.7 \times 10^5$ dynes/cm² の範囲であった。この値は静脈系で得られた値³⁸⁾よりやや小さい。すなわちウシ腸間膜リンパ管壁の伸展性は通常の静脈壁に比較して大きい。伸展にともなって自発性収縮が誘起され、この収縮に由来する発生内圧も漸次増加した。図11の黒丸で示す曲線は全発生内圧と半径の関係を示す。したがって白丸・黒丸両曲線の差が、能動的に発生した(自発性収縮に由来する)内圧である。この曲線は心臓のスターリング曲線を想起させる。

(c) リンパ管に内圧する弁の耐圧限界値

個々の lymphangion を結合している弁の特性をその耐圧性の観点から検索した³¹⁾³⁶⁾³⁷⁾。すなわち弁上流部の内圧測定とエバンスブルー色素注入による可視化実験から弁での逆流の有無を判定し、この逆流を惹起する最小内圧を弁の耐圧限界値とした。図12は外径約3mmのウシ腸間膜リンパ管を用いた場合の典型例を示す。50cm H₂O 内圧負荷時(A)には弁上流部ではむしろ陰圧が生じている。負荷圧を70cm H₂O (B)まで上昇させるとはじめて逆流がおこる。可視化実験では、内圧負荷により、弁下流端が膨れ出して valsalva 洞のような形になるのが認められた。外径

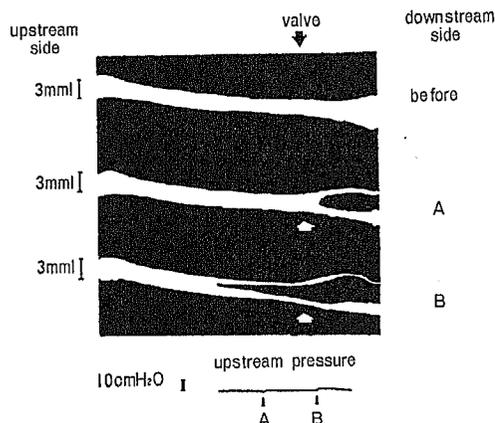


図12 弁の耐圧限界値測定(文献²⁷⁾)
A : 50cm H₂O 内圧負荷時
B : 70cm H₂O 内圧負荷時

平均2.8mmのこのリンパ管の耐圧限界値は 69.1 ± 7.6 cmH₂O (n=10)であった。

(d) リンパ管平滑筋細胞膜の自発的な電気活動

ウシ腸間膜リンパ管には顕著な自発性収縮が存在し、1分間2~6回の頻度で収縮を繰返している。この自発性収縮に対応したリンパ管平滑筋の電気現象を蔗糖隔絶法³²⁾³⁷⁾³⁹⁾ならびに微小電極法により測定した³⁷⁾⁴⁰⁾。図13の上段は蔗糖隔絶法によって記録した膜電位変化、下段はそれに対応した機械的活動の典型例を示す。

1個の自発性収縮に対して、2~3秒の持続時間をもつ活動電位が1個対応した。この活動電位は集合電位ではあるが、歩調取り電位を示しており、緩徐脱分極と持続時間がほぼ100msecのspikeとplateauとから成る。リンパ管平滑筋細胞の自発的な電気的活動は、(i) 10^{-7} M tetrodotoxin 存在下でも影響を受けなかった。(ii) Ca^{2+} -欠除保生液中でこの電気的活動は完全に消失したが、 Ba^{2+} 添加により緩徐な脱分極に重畳して再び出現した。(iii) 10^{-4} M verapamil もしくは 10^{-8} M Mn^{2+} 処理により自発的な電気活動は完全に消失した。こうした結果は、ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮は筋原性のものであり、それに対応する活動電位はCa-spikeである可能性の強いことを示唆する³⁹⁾。そこで細胞内電極法を用いて、このリンパ管平滑筋の細胞内活動電位を記録した⁴⁰⁾。図14-Aにその電気的活動の典型例を示す。静止膜電位は $-45 \sim -55$ mVの範囲であった。活動電位は群発の傾向があり、数個連続して出現することが多い。さらにpacemaker 部近傍より記録した標本において緩徐なslow wave を認めた(図14-A)。このslow waveの振幅は数mV、持続時間は0.5~2秒程度であり、この脱分極が引き金となって活動電位が発射される。本slow

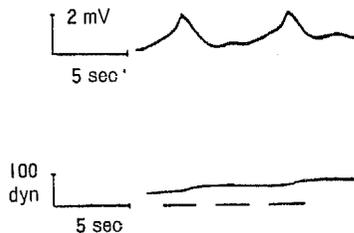


図13 蔗糖隔絶法によって記録した膜電位変化(上段)と機械的活動(下段)(文献³⁹⁾)
破線はゼロ張力レベルを表す。

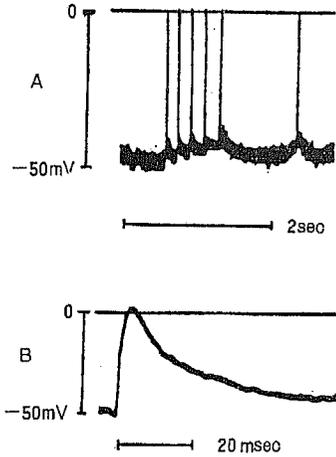


図14 細胞内電極法を用いて記録したリンパ管平滑筋の細胞内活動電位 (文献40)

wave の特性はウサギ結腸やモルモット空腸で報告されているものに類似する⁴⁰⁾。図14-B に典型的な活動電位波形を示した。リンパ管平滑筋の細胞内記録法による活動電位波形は、急激な脱分極相と緩徐な再分極相より成り立つ。活動電位の振幅は39-57mV, overshoot は1-数mV, 持続時間は40-50msec であった。これらの値は血管平滑筋のうち、特に門脈平滑筋についての値とよく似ている⁴⁰⁾。さらにこのリンパ管平滑筋細胞の活動電位波形は $10^{-7}M$ tetrodotoxin 処理を施してもほとんど変化しなかった。

(e) 自発性収縮の発生機序とその制御機構

ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮についてその pacemaker site と伝播様式を模式的に示したのが図15である²⁷⁾³⁶⁾。5枚の模式図は、下段の自発性収縮圧波形のそれぞれの時点に対応している。時点1をみると、標本は静止の状態であり、当然圧変化も認められない。圧波形の上昇脚に対応する時点2では収縮がまず弁直上部におこる。ついで時点3、4で収縮は1-lymphangion 標本の中央部付近まで左方に進行し、これとともに内圧はさらに上昇する。時点5では収縮が完全に標本の左端にまで到達する。このような標本の ejection fraction を時点1と時点5の容積変化から算出してみると約65%で、心臓の値とよく似ていることがわかる。

次に、この自発性収縮の伝播速度を、われわれが最近独自に開発した⁴¹⁾⁴²⁾ 標本外径測定装置を用いて記録した典型例が図16に示してある²⁷⁾。本外径測定装置

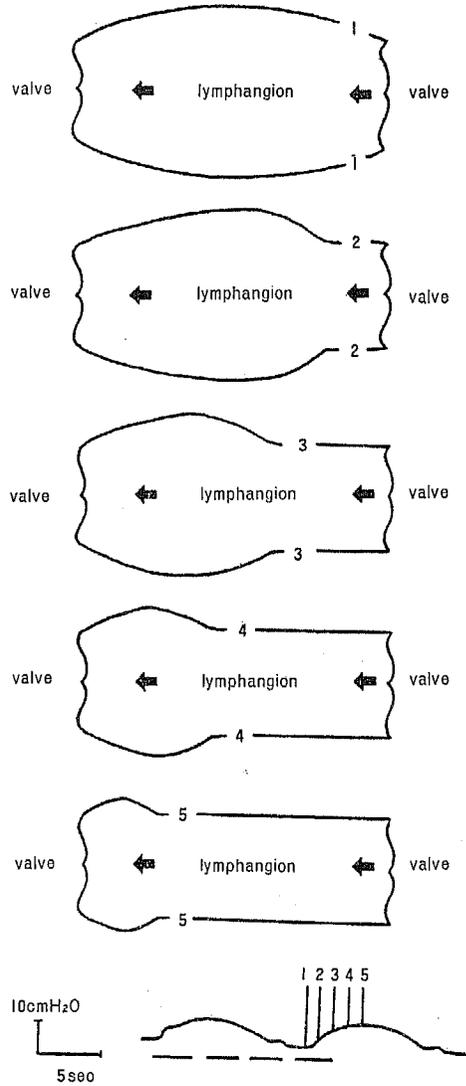


図15 ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮における収縮伝播様式の模式図 (文献27)

を48mm隔たった 1-lymphangion 標本上の二点に装着し、自発性収縮に対応した近位端外径 (P. D.) と遠位端外径 (D. D.) の変化を記録した。図16で示すように近位端P. D. で標本が収縮を開始した後、0.9秒遅れて標本の遠位端D. D. に収縮が到達する。両外径はともに約2.5秒間短縮を持続し、近位端より順次対照レベルに回復する。このようにして測定したウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮における収縮伝播速度は $37^{\circ}C$ で4-5mm/sec であった。自発性収縮という機

リンパ系の生理

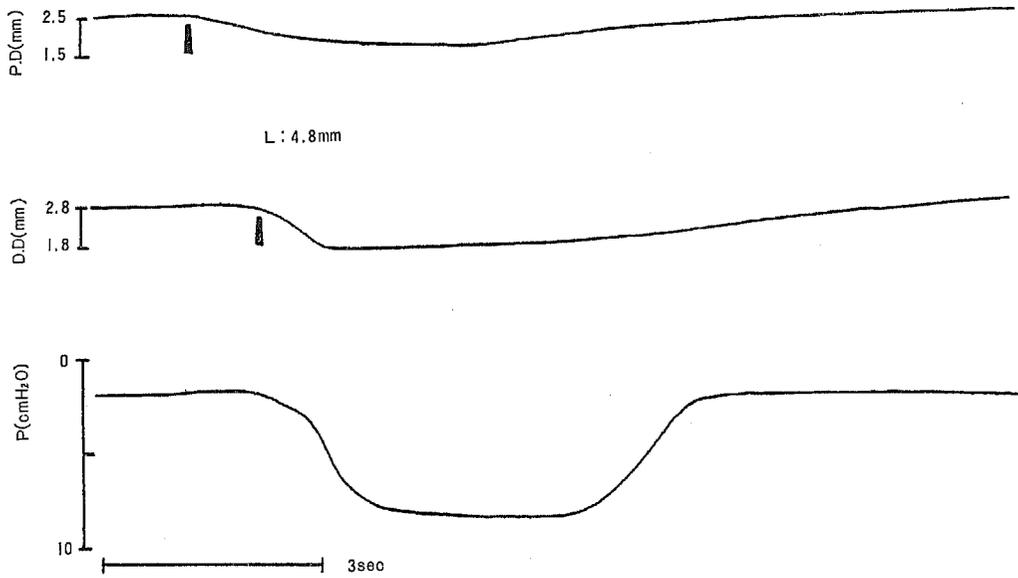


図16 ウン腸間膜リンパ管の自発性収縮における二点の外径変化 (P. D. : 近位端, D. D. : 遠位端) と標本内圧変化の典型例 (文献²⁷⁾)

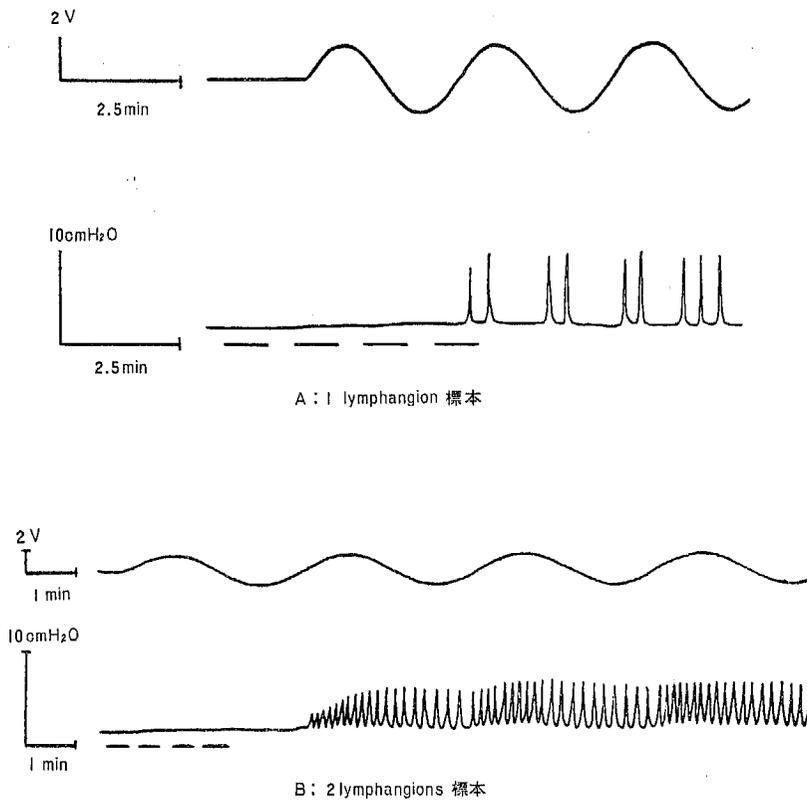


図17 ウン腸間膜リンパ管の自発性収縮に対する超低周波内圧負荷の影響 (文献²⁷⁾)

能に対応する形態学的特徴を光学ならびに電子顕微鏡を用いて検索した³¹⁾⁻³³⁾。その結果、前述のように、ウツ腸間膜リンパ管壁の平滑筋含量はきわめて多く、しかも内縦・中輪・外縦の三層構造をとることがたしかめられた³¹⁾(図5)。平滑筋細胞それ自体の細胞小器官については、血管平滑筋との間に質的差異はほとんど認められなかった。しかしながらリンパ管平滑筋では、核周囲のミトコンドリアの発達と多量のグリコーゲン顆粒の存在が特徴的である³¹⁾。また、これまでは、リンパ管の栄養血管は外膜と周囲の疎性結合織との境界部に局限して存在するとされてきた²⁵⁾。ところが、ウツ腸間膜リンパ管においては、外膜に存在する微小血管が膠原線維とともに内皮直下の平滑筋層間にまで進入していることが明らかになった³¹⁾⁻³³⁾(図6)。これらの事実は、ウツ腸間膜リンパ管の平滑筋含量がきわめて多く、平滑筋の代謝活動がさかんで、かつ明瞭な自動性を示すこと、さらに内腔を流れるリンパの内圧ならびに酵素分圧の低いことを考えあわせると、内腔近くにまで分布する栄養血管の存在は、リンパ管の能動的リンパ輸送機能を支える形態学的必然性をあらわすものと思われる。

次に、この自発性収縮を制御する因子について検討した²⁷⁾³⁶⁾。図17は超低周波の内圧変化が自動能にどのような影響をおよぼすか調べたものである。図17-Aは、途中に弁のない単一 lymphangion 標本の場合であり、内圧の時間的変化 (dp/dt) のもっとも大

きい時点でのみ自発性収縮が惹起される。それに対し、途中に弁が1個存在する2個の lymphangion よりなる標本の場合(図17-B)流入期においてのみ自発性収縮の頻度が顕著に上昇する。内圧下降期には弁が閉鎖するために pacemaker site での dp/dt は小さく、自発性収縮はその負荷内圧のレベルに対応したリズムのまま継続する。以上の結果を総括すると、リンパ管の自発性収縮は個々の lymphangion 単位で発生するが、生理的状態でその連続性を維持しているものは、pacemaker site の伸展度とその時間的変化率である。いい換えるならば、リンパ流それ自身がリンパ流を制御しているといえよう。ウツ腸間膜リンパ管の円筒状標本に振動的内圧負荷刺激を行った結果が図18に示してある²⁷⁾。図から明らかなように、小振幅の振動的な内圧変化は、静止しているリンパ管に自動性を惹起し、自動性のある標本では既存のリズムを促進させる。これらは、先にわれわれが尿管ならびに門脈平滑筋で認めている事実と符合する⁴²⁾⁻⁴⁴⁾。さらに、この現象はリンパ性浮腫の治療に用いられる電動性波動マッサージの作用機転を考える上で興味もたれる。

V リンパ輸送機構に対する液性制御様式

リンパ管壁の平滑筋緊張の変化は、(1)壁の粘弾性特性を修飾し、受動的なリンパ輸送機構に影響をおよぼす。当然、リンパ管にみられる自発性収縮の頻度・振幅もリンパ管平滑筋の緊張度によって影響される。そ

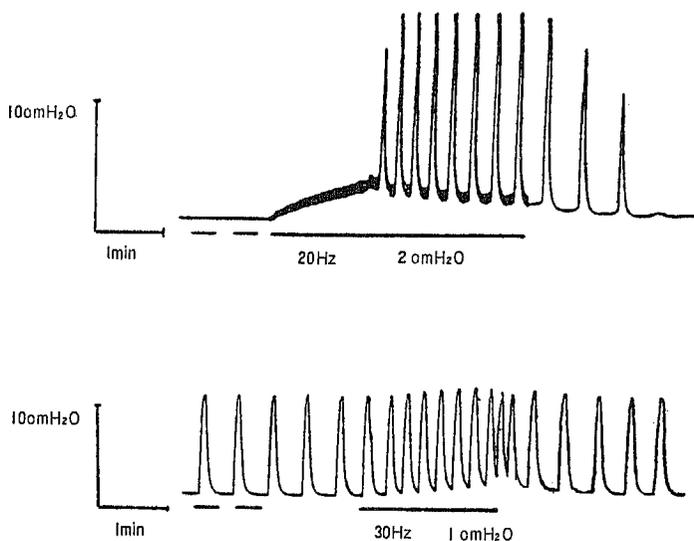


図18 ウツ腸間膜リンパ管の自発性収縮に対する振動的な内圧負荷の影響(文献²⁷⁾)

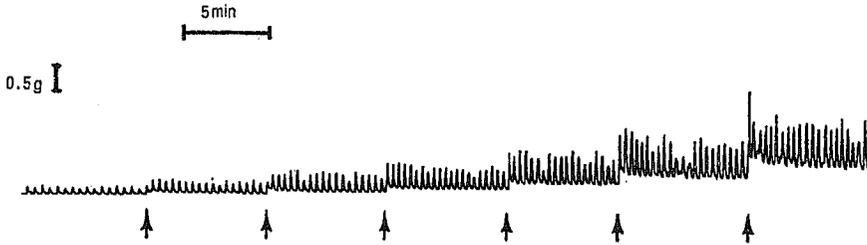


図19 ウン腸間膜リンパ管の自発性収縮に対する伸展刺激効果の典型例
各矢印の時点で0.5mmの伸展刺激を負荷した。

の典型例を図19に示す。かくしてリンパ管平滑筋の内因性緊張変化はリンパ輸送機構を制御する重要因子であることがわかる³⁵⁾。この緊張性に影響を与える液性物質として (a) 生体内のおもな無機イオン (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} など), (b) ホルモンを含む生理的活性物質があげられる。本稿ではまず(1)無機イオンの代表として K^+ イオンを取り上げリンパ管平滑筋細胞の電気的ならびに機械的活動に対する影響を明らかにする⁴⁶⁾。ついで(2)種々の生理的活性物質について、リンパ管平滑筋の反応性を比較検討し⁴⁷⁾⁴⁸⁾、あわせて、リンパ管平滑筋における activator Ca^{2+} の由来について解析⁴⁹⁾を試みてみよう。

外液 K^+ 濃度とウン腸間膜リンパ管平滑筋の膜電位との関係を10例についてまとめたものが図20である。縦軸は微小電極法で記録した膜電位レベルを示し、横

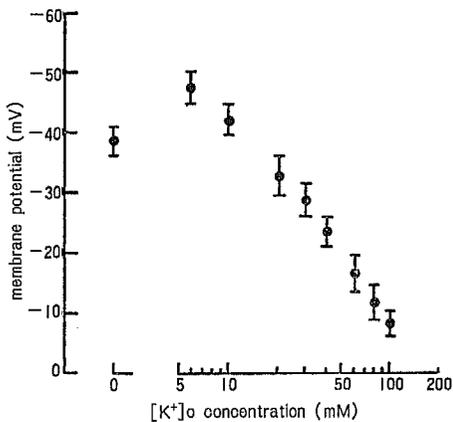


図20 ウン腸間膜リンパ管平滑筋の膜電位(縦軸)と外液 K^+ 濃度(横軸, 対数表示)の関係(文献⁴⁶⁾)

軸は外液の K^+ 濃度を対数スケールで表わしている。外液 K^+ 濃度を 5.6mM から漸次増加させると、膜電位は次第に脱分極を呈する。外液 K^+ 濃度10倍変化に対する膜電位変化率の最大値は39mVであり、 K^+ の平衡電位から予測される値 (58mV) よりかなり小さい。この事実は、静止時における K^+ イオン以外の無機イオン (Na^+ , Cl^- , 等) の透過性がかなり大きいことを示唆する。図の直線関係の外挿より求めた細胞内 K^+ 濃度は 160mM程度である。一方、 K^+ 欠除液内で膜電位レベルを測定すると理論値とは反対に数mVの脱分極を呈する。この脱分極は $10^{-5}M$ ouabain の前処置により増強する。外液 K^+ 濃度と発生張力の関係をウン腸間膜リンパ管の縦方向標本で求めた (図21)。

標本の最大発生張力を指標として外液 K^+ 濃度を10 mMに増すと標本ははじめて拘縮をおこす。順次外

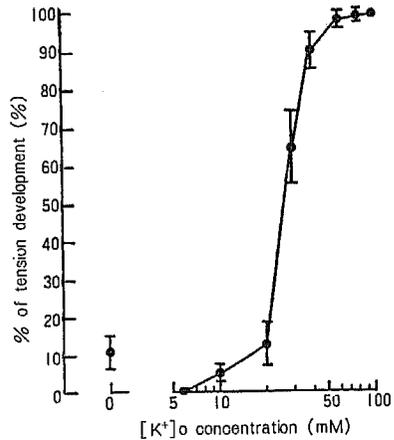


図21 ウン腸間膜リンパ管平滑筋の発生張力(縦軸)と外液 K^+ 濃度(横軸, 対数表示)の関係(文献⁴⁶⁾)

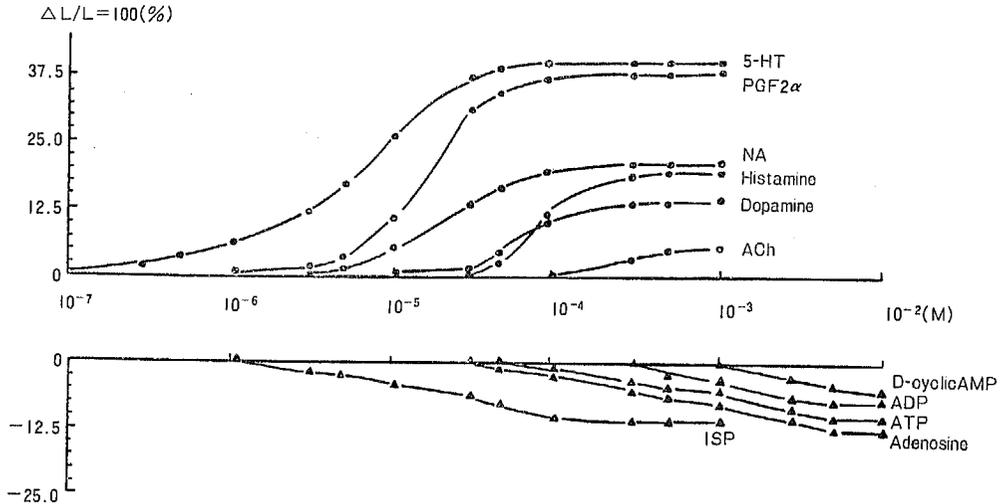


図22 ウン腸間膜リンパ管平滑筋の生理的活性物質に対する反応性(文献47)

液 K^+ 濃度を上昇させると、図で示すように、20~40 mM K^+ 濃度で発生張力は急激に増加し、60mM K^+ 濃度で平衡に達する。すなわち両者の関係はS字状を呈する。張力発生に必要な脱分極の閾値は約6mVであり、門脈平滑筋よりやや大きい⁴⁶⁾。

標本灌流保生液を K^+ 欠除液に置換すると、リンパ管標本に張力発生が認められる。 10^{-6} M ouabainの前処置により、この発生張力は増加する。以上の事実は、ウン腸間膜のリンパ管平滑筋細胞膜にも、electrogenic Na pumpが存在し、静止膜電位の形成に一部関与していることを示唆する⁴⁶⁾。

次に生理的活性物質 [5-hydroxytryptamine (5-HT), prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), noradrenaline (NA), histamine, dopamine, acetylcholine (ACh), isoproterenol (ISP), adenosine, ATP, ADP, AMP, dibutyl cyclic AMP] を取り上げ、ウンリンパ管平滑筋の反応性を比較検討した⁴⁷⁾⁴⁸⁾。10例平均のcumulativeな用量-反応曲線をまとめたものが図22である。縦軸は各反応量を $\Delta L/L$ で標準化した値(L:標本初期長, ΔL :短縮(正)あるいは伸長(負)量)を示し、横軸は生理的活性物質の濃度をモル濃度で表わす。上段の物質はすべてのリンパ管平滑筋を収縮させる。収縮反応は5-HTが最も強く、その反応量はNAの約2倍、閾値濃度もNAの約1/50の低値を示す。ついで $PGF_{2\alpha}$, NA, histamine, AChの順に収縮反応は低下する。こうした傾向は動、

静脈標本の反応と比較して特徴的である。さらにリンパ管平滑筋の5-HT, histamine, ACh収縮は、それぞれの拮抗剤 methysergide, diphenhydramine, atropine で特異的に阻害された。5-HTレセプターはGuddumらのいうD受容体が大部分であり、リンパ管平滑筋それ自体に存在するものと考えられる。生体内の5-HT分布において、その90%近くが腸管の上皮細胞に存在していることを考慮すると、5-HTが生理的に重要な局所的調節機能を果たしている可能性が考えられる⁴⁷⁾⁴⁸⁾。前記のリンパ管平滑筋収縮物質は、いずれも自発性収縮頻度を増加せしめる。一方、弛緩反応はisoproterenolが最も顕著であり、ついでadenosine, ATP, ADP, dibutyl cyclic AMP (\rightleftharpoons AMP)の順になっている。そのほか prostaglandin E_2 , I_2 も同様にリンパ管平滑筋の弛緩反応を惹起する。これら弛緩誘導物質はいずれも、自発性収縮の頻度、振幅をも抑制する。これらの事実は、血中に注入した生理的活性物質のリンパ流全体におよぼす効果を検討する際に、従来は主に毛細血管レベルの透過性の変化に議論がむけられていたが、今後はリンパ管平滑筋それ自身の反応性にも注意を払う必要があることを示唆する。

生理的活性物質によってリンパ管平滑筋が賦活されることは前記の実験事実から明確になったが、それらの反応の根底には activator Ca^{2+} の移動がある。

そこで bradykinin (BK) を用いてリンパ管平滑

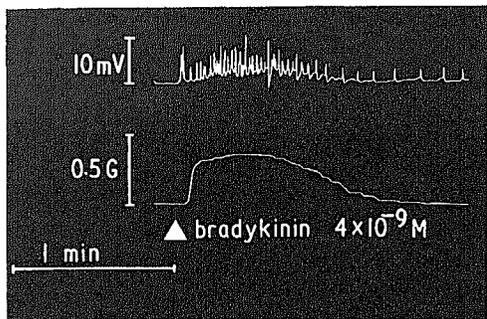


図23 ブラディキニン $4 \times 10^{-9}M$ 作用時におけるリンパ管平滑筋の電気的活動(蔗糖隔絶法, 上段)と機械的活動(下段)の典型例(文献⁴⁹)

筋賦活時の activator Ca^{2+} の由来について検索を行った⁴⁹). $10^{-10} \sim 4 \times 10^{-6}M$ のBKは、リンパ管平滑筋に用量依存性の収縮反応を誘起する。BKの閾値濃度は5-HTの約1/50の低値を示す。 $4 \times 10^{-9}M$ という低濃度のBKは、図23で示すようにリンパ管平滑筋細胞の活動電位を誘発し、わずかな脱分極を惹起する。それに一致して立ち上がりの速い緊張性収縮が発生し、その上に相動性収縮が重畳する。このような興奮-収縮連関機構の解析により、リンパ管平滑筋の activator Ca^{2+} は(1)膜電位依存性のCaチャンネル透過性亢進(2)受容体に連結したCaチャンネル透過性の亢進あるいは細胞膜内外に結合した Ca^{2+} の遊離、さらに(3)細胞内 Ca^{2+} プール(筋小胞体・形質膜下小胞・ミトコンドリアなど)からの Ca^{2+} の遊離機構すべてが関与することが明らかになった。activator Ca^{2+} の由来について他臓器平滑筋細胞との間に質的差異は認められない。なお解析方法の詳細については文献⁴⁹を参照されたい。

VI リンパ輸送機構に対する神経性制御様式

リンパ管平滑筋の緊張性は壁内に分布するアミンならびにコリン作動性神経によって調節される可能性も存在する。そうした可能性を確かめるため short train pulses の電気刺激実験を摘出したウシ腸間膜リンパ管標本に適用した⁵⁰⁻⁵²)。まず壁内無髄神経を選択的に興奮させるために必要な電気刺激パラメータを規定しなければならない。図24は標本の強さ-時間曲線を示している⁵⁰)。実験には、1Hzの short train pulses を用い、電圧を0~100Vまで10Vづつ階段的に上昇させ、同時にそれぞれの出力電圧で刺激のパル

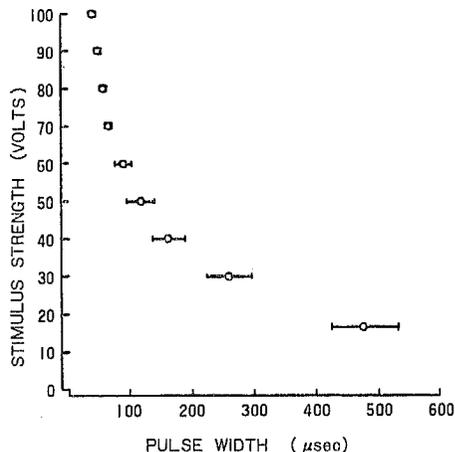


図24 ウシ腸間膜リンパ管標本の強さ-時間曲線(文献⁵⁰)

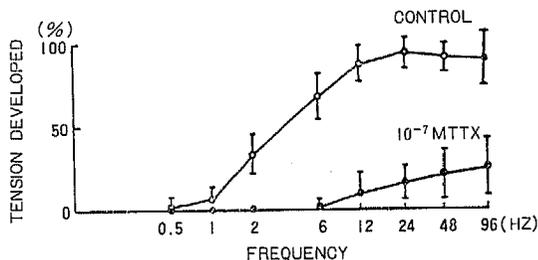


図25 ウシ腸間膜リンパ管標本の頻度-発生張力曲線(文献⁵⁰)

ス幅を0.1~1msecまで漸次増加させ、発生張力の有無を観察した。この標本の rheobase は20V, chronaxie は $157 \mu sec$ であった。そこで閾値上刺激として50V, 0.3msecの short train pulses を選択した。この電気刺激を用いて頻度-反応曲線を求めた(図25)。閾値頻度は0.5Hz, 最大反応は24Hzの電気刺激で得られた。 $10^{-7}M$ tetrodotoxin の前処置により、対照の頻度-反応曲線は右・下方に移動し、閾値頻度は6Hzに変化した。この結果にもとづきリンパ管の壁内神経を選択的に興奮させるために、2Hz, 50V, 0.5msecの short train pulses を利用することとした⁵⁰)。この電気刺激に対する腸間膜リンパ管の典型的な反応例を図26に示す⁵²)。大部分の標本は図26-Aで示すように、10秒間の刺激中急激に張力を発生し、刺激停止と同時に基線レベルに復する。一部の標本では図26 B, Cに示すごとく、収縮反応に引き続いて10秒間の刺激中にすでに弛緩反応に移行した。その弛緩

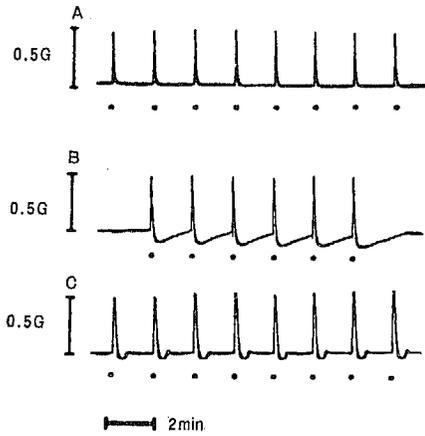


図26 ウン腸間膜リンパ管標本の電気刺激(・)に対する典型的な反応曲線(文献⁵²⁾)

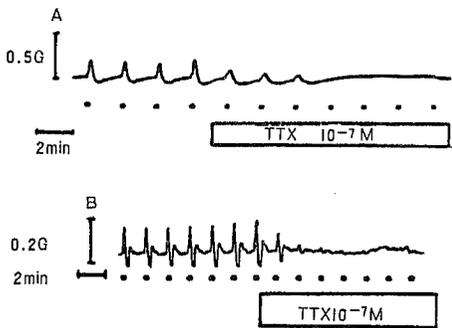


図27 電気刺激反応に対する 10^{-7} Mテトロドトキシン(TTX)作用の典型例(文献⁵²⁾)
A: long-lasting type の弛緩反応
B: short-duration type の弛緩反応

反応は30~60秒間で対照レベルに復する short duration typeと、2~3分の持続時間をもつ long-lasting type の二種類に分類される。これら収縮ならびに弛緩反応は 10^{-7} M tetrodotoxin 前処置によって完全に抑制される⁵¹⁾⁵²⁾(図27)。さらに収縮反応は α 遮断剤 phenoxybenzamine, 交感神経遮断剤 bretylium, guanethidine によっても完全に抑えられる。一方, short duration type の弛緩反応は β 遮断剤 propranolol, 交感神経遮断剤 bretylium で完全にブロックされるが long-lasting type の弛緩反応はほとんど影響を受けない。また収縮ならびに弛緩反応は atropine, hexamethonium の前処置を行ってもその反応量はほとんど変化しない⁵¹⁾⁵²⁾。以上の結果より, ウン腸間膜リンパ管は壁内に分布する交感神経節後線

維の興奮により, ノルアドレナリンを遊離し, 収縮あるいは弛緩反応を呈することが明確となった⁵¹⁾⁵²⁾。反応形態は, シナプス後膜, すなわちリンパ管平滑筋細胞膜の α , β 受容体の分布密度によって決定される。事実, 弁近傍のリンパ管平滑筋には β 受容体の分布が顕著であり, 外因性NAの投与により弛緩反応の誘起されることが知られている⁴⁷⁾。こうした神経分布密度の違いや薬理学的反応の部位差がリンパ輸送機構をどのように抑制しているのかは今後の検討にまたねばならない。また, 自発性収縮頻度は, α 受容体刺激に応じ増加し, β 受容体刺激に対応して減少することも知られている。事実ラット乳び槽の自発性収縮頻度は大内臓神経刺激によって著明に増加する²⁵⁾。一方, われわれの実験結果はウンの腸間膜リンパ管に nonadrenergic, noncholinergic の抑制線維も分布している可能性を示唆する⁵¹⁾⁵²⁾。化学伝達物質が何であるかについてはまったく不明であるが, adenine nucleotides のリンパ管平滑筋弛緩反応と関係するものかも知れない。今後の検討が必要である。

リンパ管全般の神経支配について, 形態学的検索の報告は数多くみられるが, そのほとんどは外膜に局限した無髄神経の存在を示している²⁵⁾。Vajda はイヌ, ネコの腸間膜毛細リンパ管ならびに集合リンパ管の神経支配について, 渡銀法を用いて詳細に検討した⁵³⁾。その結果, 弁部と lymphangion 中央部とで無髄神経の分布密度が著しく異なっていることを報告した。われわれも, 電顕ならびに組織化学的手法を用いた検索によりウン腸間膜リンパ管にも同様な壁内神経の分布密度の違いのあることを報告した³³⁾³⁵⁾。さらに, リンパ管平滑筋細胞のカテコールアミン受容体分布密度にも, 同じような違いが存在する⁴⁷⁾。

Ⅶ リンパ循環に対する所属リンパ節の役割

リンパ循環に介在する多数のリンパ節は主に免疫学的興味からその細胞成分の反応様式に目が向けられ, リンパ循環におけるリンパ節の役割を解析した研究はほとんど認められない。最近, われわれは sodium pentobarbital (30mg/kg, i. v.) 麻酔下のイヌ膝窩リンパ節を用いて, リンパ節はリンパ流に対し抵抗として作用するの否かを検討した⁵⁴⁾。すなわち膝窩リンパ節の輸入, 輸出リンパ管にポリエチレンカテーテルを挿入し, ほかのリンパ管はすべて結紮した。一方, リンパ節を灌流する動脈分枝にもポリエチレンカテーテルを挿入した。輸入リンパ管側より0~50cmH₂Oま

で5 cmH₂O づつ段階的に圧を負荷し、それに対応した輸出リンパ管圧、灌流動脈圧の変化を測定した。その結果0~30cmH₂Oまでの内圧負荷では、輸入リンパ管圧に負荷した静水圧が輸出リンパ管側で記録でき、灌流動脈圧もほとんど変化を示さなかった。一方、30~50cmH₂O内圧負荷では負荷圧より2~3cmH₂O低い静水圧が輸出リンパ管側で記録されたが、灌流動脈圧はほとんど変わらなかった(未発表所見)。以上の事実から、生理的状态において、リンパ節の存在はリンパ循環にとってほとんど抵抗とならないことが判明した。リンパ節被膜には平滑筋が分布しているが、その収縮性について確かなデータはない。その筋量は頸部・胸部・腹部リンパ節には少なく、膝窩・腋窩リンパ節に多く、特にリンパ節門に多い²⁵⁾。また、腸間膜リンパ節の容積変化を摘記すると、内臓神経刺激、アドレナリン、ヒスタミン、塩化バリウム投与によって持続的収縮および約13秒周期の相動的収縮の発生が認められ、そのリンパ流に対する意義が考えられている⁵⁵⁾。

VIII 考 案

以上リンパ系の生理について、機能と形態との相関から、われわれの実験結果を加味して解説した。生理学領域において看過されてきたこのリンパ系の研究は、現在ようやくその緒についたにすぎない。今後より多くの同学の士により、この魅力的な研究領域の発展がなされることを願ってやまない。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始ご指導、ご校閲を賜りました信州大学医学部第1生理学教室・東 健彦教授ならびに組織化学の御教示をいただいた小林茂昭助教授(信州大・医・脳外科)、塚原重雄博士(諏訪日赤・眼科)、ご援助いただいた教職員各位、ならびに坂口正雄助教授(長野高専・電気科)に感謝致します。なお本研究の一部は昭和52年度(奨励研究A)、53~55年度(総合研究A)文部省科学研究費によって行った。

文 献

- 1) Casley-Smith, J.R. : Lymph and Lymphatics. In : Kaley, G. and Altura, B. (eds.), *Microcirculation*, pp.423-502, University Park Press, Baltimore, 1977
- 2) Casley-Smith, J.R. and Florey, H.W. : The structure of normal small lymphatics. *Q J Exp Physiol*, 46 : 101-106, 1961
- 3) Leak, L.V. and Burke, J.F. : Ultrastructure studies on the lymphatic anchoring filaments. *J Cell Biol*, 36 : 129-149, 1968
- 4) 森脇 一 : 人体淋巴管系の組織学的研究. *京都医誌*, 40 : 119-1517, 1943
- 5) 小谷正彦 : リンパ管の構造と機能. *脈管学*, 18 : 517-519, 1978
- 6) 別所俊夫 : リンパ系の構造と機能. *脈管学*, 18 : 521-525, 1978
- 7) Threefoot, S.A., Kent, W.T. and Hatchett, B.F. : Lymphaticovenous and lymphaticolymphatic communications demonstrated by plastic corrosion models of rats and by postmortem lymphangiography in man. *J Lab Clin Med*, 61 : 9-22, 1963
- 8) Widerhielm, C.A. : Dynamics of transcapillary fluid exchanges. *J Gen Physiol*, 52 : 29-63, 1968
- 9) Seki, K., Yamane, Y., Shinoura, A., Koide, K., Uechi, M., Mori, K., Nagasaka, M. and Yoshitoshi, Y. : Experimental and clinical study on the lymph circulation. *Am Heart J*, 75 : 620-629, 1968
- 10) Casley-Smith, J.R. : The function of the lymphatic system under normal and pathological conditions. In : Ruttiman, A.R. (ed.), *Progress in Lymphology*, pp.348-359. Hafner, New York, 1967
- 11) Leak, L.V. : Electron microscopic observations on lymphatic capillaries and structural components of the connective tissue-lymph interface. *Microvasc Res*, 2 : 361-391, 1970
- 12) Widerhielm, C.A. and Weston, B.V. : Microvascular, lymphatic and tissue pressures in the unanesthetized mammal. *Am J Physiol*, 225 : 992-996, 1973
- 13) Casley-Smith, J.R. : Endothelial permeability—the passage of particles into and out of diaphragmatic lymphatics. *Q J Exp Physiol*, 49 : 365-383, 1964

- 14) Landis, E.M. : Microinjection studies of capillary permeability II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *Am J Physiol*, 82 : 217-238, 1927
- 15) White, H.L. : On glomerular filtration. *Am J Physiol*, 68 : 523-529, 1924
- 16) Benet, H., Luft, J.H. and Hampton, J.C. : Morphological classification of vertebrate and blood capillaries. *Am J Physiol*, 196 : 381-390, 1959
- 17) Karnovsky, M.J. : The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J Cell Biol*, 35 : 213-236, 1967
- 18) Michael, C.C. : Flow across the capillary wall. In : Bergel, D.H. (ed.), *Cardiovascular Fluid Dynamics*, pp.241-250, Academic Press, London, 1972
- 19) Pappenheimer, J.R., Renkin, E.M. and Borrero, L.M. : Filtration, diffusion, and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am J Physiol*, 167 : 13-46, 1951
- 20) Vargas, F. and Johnson, J.A. : An estimate of reflection coefficients for rabbit heart capillaries. *J Gen Physiol*, 47 : 667-677, 1964
- 21) Chinard, F.P., Voxburg, G.J. and Enns, T. : Transcapillary exchange of water and of other substances in certain organs of the dog. *Am J Physiol*, 183 : 221-234, 1955
- 22) Harris, T.R., Rowlett, R.D. and Brigham, K.L. : The identification of pulmonary capillary permeability from multiple indicator data. Effects of increased capillary pressure and alloxan treatment in the dog. *Microvasc Res*, 12 : 177-196, 1976
- 23) Bringham, K.L., Woolverton, W.C., Blake, L.H. and Staub, N.C. : Increased sheep lung vascular permeability caused by *Pseudomonas bacteremia*. *J Clin Invest* 54 : 792-804, 1974
- 24) Taylor, A.E., Granger, D.N. and Brace, R.A. : Analysis of lymphatic protein flux data. I. Estimation of the reflection coefficient and permeability surface area product for total protein. *Microvasc Res*, 13 : 297-313, 1977
- 25) Yoffey, J.M. and Courtice, F.C. : *Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex*, pp.160-205, Academic Press, London, 1970
- 26) Hall, J.G., Morris, B. and Woolley, G. : Intrinsic rhythmic propulsion of lymph in the unanesthetized sheep. *J Physiol*, 180 : 336-349, 1964
- 27) Ohhashi, T., Azuma, T. and Sakaguchi, M. : Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. *Am J Physiol*, 239 : H88-H95, 1980
- 28) Kinmonth, J.B. and Taylor, G.W. : Spontaneous rhythmic contractility in human lymphatics. *J Physiol*, 133 : 3P, 1956
- 29) Földi, M. : Spontaneous contraction of lymphatic vessels in man. *Lancet*, 1 : 1329, 1963
- 30) Schad, H., Flowaczny, H., Brechtelshauer, H. and Birkenfeld, G. : The significance of respiration for thoracic duct flow in relation to other driving forces of lymph flow. *Pfluegers Arch*, 378 : 121-125, 1978
- 31) Ohhashi, T., Fukushima, S. and Azuma, T. : Vasa vasorum within the media of bovine mesenteric lymphatics. *Proc Soc Exp Biol Med*, 154 : 582-586, 1977
- 32) Ohhashi, T. and Azuma, T. : Electrical activity and ultrastructure of bovine mesenteric lymphatics. *Lymphology*, 12 : 4-6, 1979
- 33) 大橋俊夫, 東 健彦 : リンパ輸送様式とその制御機構. *呼吸と循環*, 29 : 1287-1295, 1981
- 34) 大橋俊夫 : 主幹リンパ管の機能とリンパ流. *脈管学*, 19 : 159-166, 1979
- 35) 大橋俊夫, 福嶋幸代, 東 健彦 : ウシ腸間膜リンパ管における弁部の構造と機能. *呼吸と循環*, 31 : 印刷中, 1983
- 36) 大橋俊夫 : リンパ担送の生理. *脈管学*, 18 : 527-531, 1978
- 37) Ohhashi, T. and Azuma, T. : Physiological and pharmacological characteristics of isolated bovine mesenteric lymphatics. In : Bevan, J.A., Godfraind, T., Maxwell, R.A. and Vanhoutte, P.M. (eds.), *Vascular Neuroeffector Mechanisms*, pp.322-323, Raven Press, New York, 1980

- 38) Alexander, R.S. : The peripheral venous system. In : Handbook of Physiology, Circulation, pp.1075-1098, Am. Physiol. Soc., Bethesda, MD, 1963
- 39) Azuma, T., Ohhashi, T. and Sakaguchi, M. : Electrical activity of lymphatic smooth muscles. Proc Soc Exp Biol Med, 155 : 270-273, 1977
- 40) Ohhashi, T., Azuma, T. and Sakaguchi, M. : Transmembrane potentials in bovine lymphatic smooth muscle. Proc Soc Exp Biol Med, 159 : 350-352, 1978
- 41) 坂口正雄, 大橋俊夫, 東 健彦 : イメージセンサによる血管径測定法とその脈管生理学的应用. 心臓, 10 : 1123-1128, 1978
- 42) Sakaguchi, M., Ohhashi, T. and Azuma, T. : A photoelectric diameter gauge utilizing the image sensor. Pfluegers Arch, 378 : 263-268, 1979
- 43) Azuma, T., Ohhashi, T. and Sakaguchi, M. : Microvibration : Capable of inducing spontaneous contractions in smooth muscles. Proc Soc Exp Biol Med, 151 : 484-486, 1976
- 44) Ohhashi, T., Azuma, T. and Sakaguchi, M. : Effect of microvibration on activity of ureteral and portal smooth muscles. Am J Physiol, 236 : C 192-C 201, 1979
- 45) 大橋俊夫 : 尿管および血管平滑筋に対する微小振動刺激効果とその発現機序. 臨床生理, 8 : 132-148, 1978
- 46) Ohhashi, T. and Azuma, T. : Effect of potassium on membrane potential and tension development in bovine mesenteric lymphatics. Microvasc Res, 23 : in press, 1982
- 47) Ohhashi, T., Kawai, Y. and Azuma, T. : The response of lymphatic smooth muscles to vasoactive substances. Pfluegers Arch., 375 : 183-188, 1978
- 48) 大橋俊夫, 東 健彦, 坂口正雄 : 生理的活性物質に対するリンパ平滑筋の反応性. 日平滑筋誌, 13 : 295-297, 1977
- 49) Ohhashi, T. and Roddie, I.C. : The mode of action of bradykinin on bovine mesenteric lymphatics. J Physiol, 308 : 97P, 1980
- 50) Ohhashi, T., McHale, N.G., Roddie, I.C. and Thornbury, K.D. : Electrical field stimulation as a method of stimulating nerve or smooth muscle in isolated bovine mesenteric lymphatics. Pfluegers Arch, 388 : 221-226, 1980
- 51) Ohhashi, T. and Roddie, I.C. : Neurogenic relaxation in bovine mesenteric lymphatics. J Physiol, 312 : 55-56P, 1981
- 52) Ohhashi, T. and Roddie, I.C. : Relaxation of bovine mesenteric lymphatics in response to transmural stimulation. Am J physiol, 240 : H498-H504, 1981
- 53) Vajda, J. : Innervation of lymph vessels. Acta Morphol Acad Sci Hung 14 : 197-208, 1966
- 54) 大橋俊夫 : リンパ輸送のメカニズムとその調節機構. 循環器科, 6 : 247-257, 1979
- 55) Pfuhl, W. and Wiegand, W. : Die Lymphgefäße des grossen Netzes beim Meerschweinchen und ihr Verhalten bei intraperitonealer Trypanblauinjektion-Klappenapparat und Microlymphherzen. Z Mikrosk Anat Forsch, 47 : 117-136, 1940

(56.10.8 受稿)