From the Third Medical Clinic of Nagoya University Hospital (Director: Professor K. Yamada, M.D.) & Electronmicroscope Laboratory, School of Medicine, Nagoya University***

Electronmicroscope Studies on the Cardiac Muscle and Kidney of the Rat Injected Cocarboxylase (TDP) and Flavine Adenine Dinucleotide (FAD)

By

KAIZO KOBAYASHI*, HUMIO KUZUYA* & TSUNEJI KUNO**

(Received for Publication, February 5, 1958)

活性型ビタミン B₁, B₂ 投與による心、腎の電子顕微鏡的微小構造の變化について

小林 快三 葛谷 文男

名古屋大學醫學部内科學第3講座 (擔當 山田弘三教授)

久野 常治

名古屋大學醫學部電子顯微鏡室

We reported already with regard to effects of ATP, Cocarboxylase and FAD on the renal functions and electrocardiographic changes. In such reports, we supposed that these effects on the heart did not depend upon the dilation of coronary arteries, but directly depended upon changes of the metabolism in cardiac muscle. In another reports, we supposed that these effects on the renal functions depended on the increasing of the O₂-consumption through phosphorous metabolism in renal tubule cells.

In present papers, electronmicroscope studies on the cardiac muscle and kidney of the rats injected Cocarboxylase and FAD are reported. In 30 minutes after when 5 mg of Cocarboxylase or 2 mg of FAD was injected intraperitoneally, fixations of the cardiac muscle and kidney were done.

We observed that administration of the Cocarboxylase and FAD caused the epithelial cells of glomerulus to swell. This result means that glomerulus also enzymatically is important, and functionally not passive, but active. By adminis-

tration of the Cocarboxylase, the number of mitochondria in renal convoluted tubule cells seemed to be increasing but this increase of the number of mitochondria means that the mitochondrias were collected on any parts in the cells, or that the mitochondrias were in fact produced newly in the cells. We supposed from specific figures of the big granules and mitochondrias that mitochondrias were newly produced in the cells. In administrations of the Cocarboxylase and FAD, electrondensity of the mitochondrias in the tubule cells slightly increased and these cristaes became slightly undistinct. This changes were resemble to hyaline degeneration which was introduced by Gansler and Rouiller. We found a mitochondria in normal cardiac muscle from rat in which cristaes formed circles.

By these electronmicroscope studies we could demonstrate a few sorts of connections between the cell functions and morphological changes on the mitochondrias in the cell.

I. 緒言

我々は先に各種ビタミン、特に活性型ビタミンが腎機能に及ぼす影響を観察し腎尿細管に於ける磷酸代謝を介して O₂ 消費量の増大を推測し機能亢進の時期のある事を確めた。又教室山田等²⁾は活性型ビタミン投與により冠不全時に於ける ST 及び T の変化の正常化が一過性に見られる事を見出し、之が冠動脈擴張によるものでなく心筋代謝の影響によるものと推測した。一方電子顕微鏡による心、腎の微小構造の観察はすでに多くの人々に

よりなされており特に腎に於ては高木^{3,4)}、坂口⁵⁾、大島^{6,7)}、Rinehart⁸⁾、Pease⁹⁻¹¹⁾、Oliver et al¹²⁾、Bargmann¹³⁾、Gansler and Rouiller¹⁴⁾、Sjöstrand and Rhodin¹⁵⁾、Rhodin¹⁶⁾、Farguhar et al¹⁷⁾ 等の優秀な研究報告がある。又心に於ては Weinstein¹⁸⁾、Kenneth et al¹⁹⁾、Lindner²⁰⁾、Van Breemen²¹⁾、Keith and Porter²²⁾、Bruno²³⁾、Kisch²⁴⁾ 等の研究があるが我が國に於ける研究発表は少ない。我々は他の實驗成績から得た推定にもとづいて心、腎實質細胞の機能状態を活性型ビタミンを投與する事により変化せしめ、かかる時の實質細胞の電子顕微鏡的微小構造

に起る変化を究明せんとしたのである。

II 実験方法

実験動物はすべて体重 100 g 前後の雄性白ネズミを用いた。投与したビタミンは TDP (Thiamine diphosphate: コカルボキシラーゼ) 5 mg 及び FAD (Flavine adenine dinucleotide) 2 mg (各 1 cc) である。之等を白ネズミの腹腔内に注入し 30 分後開腹、Palade の方法に若干我々の研究室で改良を加えた方法により固定、包埋した。即ち固定は 2% オスミウム酸と pH 7.4 のペロナルリン酸カンショー液の等量混合液を用い腎は 1 時間、心筋は 1 時間半 (共に 0°C) 行つた。次に 50% アルコール及びアセトン等量混合液に 30 分浸し、次でアセトンに 30 分、更に新しいアセトンに 30 分浸す事により脱水した。対照は同量の生理的食鹽水を腹腔内に注入し同様の操作により固定、包埋した。尚心筋は心尖部を選んだ。

III 実験成績

A. 腎に於ける変化: 正常腎の電子顕微鏡像は既に多くの人々により報告されているので説明は省略する (圖 1—5)。TDP 投与群糸球體に於ては圖 6, 7 に示す如く上皮細胞の膨化が著明であり、上皮細胞の小突起様構造を更におおが如くその面積が擴大している。TDP 投与群近位尿細管では圖 8—12 に示す如く一見糸粒體の数が増加した如く見え形も圓形、橢圓形のものが大部分を占めている。更に之を精細に観察すると各糸粒體は正常時に見られるものとやや異り Electron density が少し高く Cristae は見られるがやや不明瞭である。所謂 big granules は圖 10—12 に見られる如く周囲に線状に電子密度の高い部分を認めるもの或は輪状をなした電子密度の高い部分を認めるもの或は中心部に圓形をなした電子密度の高い部分を認めるもの等がある。FAD 投与例に於ては圖 13—15 の如く糸粒體は一般に電子密度が高く Cristae はやや不明瞭であつたが糸粒體の数が増加しているが如き像を得る事は出来なかつた。又 TDP 投与群の様に big granules は多く認められなかつた。しかし糸球體に於ては圖 16—17 に示す如く TDP 投与例と同様上皮細胞の著明な膨化が認められた。

B. 心筋に於ける変化: 正常なる動物 (白ネズミ) の心筋の電子顕微鏡像は圖 18—19 に示す如く、各細胞小器官即ち Sarcolemma, Myofibrils, Myofilaments, 各 Cross-Band, Sarcosomes, Intercalated discs, Sarcoplasmic reticulum 等が配列され、且つ各微細構造の意義に関しては種々議論されている^{18—24}。特に圖 18 に見られる縦断像では Sarcosome が筋纖維間に列をなして配列して存在しその Cristae が同心圓状をなしているものが見られる (SS')。又圖 18 と圖 19 を比較すると心筋内結合組織の核は明らかに心筋の核と區別せられ得るものである事を示している。尚精細なる説明は次の機会に改めて述べるつもりである。Sarcosome に関して Weinstein¹⁸ は之を

糸粒體であると述べており他の多くの人々も之を認めている。腎尿細管細胞の糸粒體と之を比較すると Cristae の走行は相似性がなく何か腎尿細管細胞の糸粒體と心筋内糸粒體との間に根本的な差がある様に思われる。さて TDP 投与による変化であるが圖 20—21 に示す如く明らかに糸粒體の膨化が見られ糸粒體の電子密度は低下し Cristae は少々亂れ主として星芒状をなしている。しるに FAD 投与例では圖 22 に示す如く糸粒體の電子密度は TDP に比し僅かに上昇し膨化は見られない。

IV 考 按

細胞より分離された糸粒體の膨化に關する研究は既に數多くなされ、特に Fannesu et al²⁵ は ATP に膨化阻止作用のある事を認めている。Dickens et al²⁶ は Thyroxine が糸粒體を膨化せしめ ATP を與えらるとともにどると述べている。細胞の糸粒體の型態は病的な材料でなくても個々の糸粒體によりかなり異つており糸粒體の変化についての認識は一層慎重を要すると思われる。又一方渡邊等²⁷ は細胞の機能の狀態によつて糸粒體も何等かの一定の変化を示すであろうと推測している。Rhodin¹⁶ は蛋白腹腔内注入又は静脈内注入により近位尿細管細胞糸粒體の変化を追究し、Gansler and Rouiller¹⁴ も Rhodin¹⁶ と同様蛋白再吸収に際して糸粒體が之と密接に關係し、尿細管細胞の瀰濁腫脹が糸粒體の膨化に由來し、硝子滴變性における滴狀物が糸粒體の変化したものである事を認め、種々の糸粒體の示す可逆性、不可逆性の変化について述べている。それによれば同じ變性でも空胞化 (電子密度の粗となる事) と、高分子物質の沈着貯溜をうかがわせる様な電子密度が高くなる場合があり、前者は瀰濁腫脹であり後者は硝子滴變性であると述べている。我々は渡邊等の説をもととして細胞の機能を酵素學的に變化せしめた場合細胞から遊離していない糸粒體が如何なる變化を示すかを追究せんとしたのである。活性型ビタミン投与時の尿細管細胞及び心筋細胞の機能が亢進するであろうという事は既に我々がフリアランス法及び心電圖學的研究により確めている。ここに於て細胞の死後變化がなく、固定時における破壊等がなく、切片が厚すぎないという條件が満足されるならば先に述べた結果から次の事を推論し得るであろう。即ち活性型ビタミンが投与された時腎尿細管細胞の糸粒體は圓形又は橢圓形をなすものが多くなりその數を増すか又は細胞内の一定の箇所集まりあたかも絶對數が増加した感をいだかせるかどうかであり、その Cristae は少々不明瞭で電子密度を増している。之は TDP 投与例に著明であり FAD 投与例では僅かに糸粒體の電子密度が増加しているにすぎない。この尿細管機能の變化に伴う糸粒體の所見はあたかも Gansler and Rouiller¹⁴ の云う硝子滴變性と似ており高分子物質の沈着貯溜を物語つており糸粒體中の蛋白濃度の上昇を暗示していると考えられる。更に興味ある事は TDP 投与時の所謂 big granules に見られる變化

でそれが何か高分子物質の沈着によりその中に所々電子密度の高い箇所があり *Rhodin*¹⁶⁾ の云う如く所謂 **big granules** が何等かの變化を受けてそれが糸粒體へ移行するが如き像を示し、TDP 投與により **big granules** から糸粒體への變化過程が促進されるが如き感を與えている。一方 *Chiquoine*²⁸⁾ は腎臓を酵素部即ち尿細管部(能動部)と非酵素部即ち糸球體部(受動部)とに二大別している。しかるに我々の電子顯微鏡像は明らかに糸球體特に上皮細胞の酵素學的役割の重要な事を物語っており TDP, FAD 投與により著明にその細胞質が膨化している。之が如何なる生物學的意味をもっているかは不明であるが酵素學的に意味が少なくその機能は全く受動的であるという *Chiquoine*²⁸⁾ の所見とは異り、糸球體も酵素學的に重要であり機能的にも能動的である事を示している。心筋に於ける電子顯微鏡像は先に述べた如く多くの人々により報告されている。しかし今まで正常心(白ネズミ)に *Cristae* が同心圓狀に走っている糸粒體を認めている人はない。*Cristae* の構造に関しては *Palade*^{29), 30)}, *Sjöstrand*^{31), 32)}, *Weinreb*³³⁾, *Kisch*²⁴⁾ 等により詳細に研究されている。我々の経験した *Cristae* の同心性構造から *Cristae* の立體構造を想像する事は非常に困難である。猶先に述べた如く腎尿細管糸粒體と *Sarcosome* とは内部構造的に異つた所があり相互に何等かの特有の機能を持つている事が推察される。猶心筋内(特に心室内)に見られる糸粒體が殆んどすべて(正常例も含めて)圓形又は橢圓形を示している事は非常に興味のある所であり之も終生休む事のない心筋の收縮、特にその代謝と密接な関係があるであろうと考えられる。TDP 投與例は圖20, 21 に示す如く糸粒體は膨化し電子密度が粗であり *Gansler and Rouiller*¹⁴⁾ の云う濁腫脹張型の變化を示している。教室山田等は實驗的又臨床的冠不全に於て ATP, TDP, FAD 投與により一過性に心電圖上 ST, T の變化の改善を認めている。かかる機能的所見は電子顯微鏡所見即ち *Gansler and Rouiller*¹⁴⁾ の云う退行變性と相反している。一方 *Fannesu et al*²⁵⁾ は ATP 投與により糸粒體(細胞より分離した糸粒體)の膨化が阻止される事を認めており、*Dickens et al*²⁶⁾ は *Thyroxine* が糸粒體を膨化し ATP を與えると元に戻ると述べている。ここで我々は時間的な factor をも考えて見なければならぬ。TDP, FAD 投與による腎機能の變化する時間は投與後30分にも尙相當の亢進を示している³⁴⁾。しかるに心電圖上 ST, T の變化の改善を見るのは ATP, TDP, FAD 投與後僅かに十數分の間でありすぐもとに戻つてしまう。又心電圖學的研究の實驗對照は犬及び人間である。一方電子顯微鏡的な變化を見ているのは投與後30分であり白ネズミを用いている。この間相當のずれがあり心に於ては直ちに電子顯微鏡像所見と對比する事は出来ない。少なくとも電子顯微鏡像から見ると TDP 投與後かかる時間及びかかる投與量では退行變性の所見を示している。之は恐らく投與後十數分の間に於て示す心筋の反應の後に起る變化

を示しているのであらうと想像される。これはしかしあくまでも假定であり機能的にも電子顯微鏡的にも猶數を重ねて追求すべき問題であらう。FAD 投與例は圖22に示す如く對照例との區別は難しいが TDP 投與例との差は認められ FAD が心筋に作用するとすれば TDP とは何か異つた作用機序によるものか、先にも述べた時間的なずれによるものか猶けんとうを要する問題である。

V 結 論

- 1) TDP, FAD 投與時腎糸球體上皮の膨化が認められ、糸球體部も酵素學的に重要であり能動的である事がわかつた。
- 2) TDP 投與時腎近位尿細管上皮の糸粒體はあたかもその數が増した感を呈したが、之は細胞體內で糸粒體が一定の箇所に集つたものか絶對數が増加したものか不明である。しかし TDP 投與により見られた所謂 **big granules** の特有な所見と糸粒體の形即ち圓形又は橢圓形を示すものが多いという所見は糸粒體の絶對數の増加を暗示している。
- 3) TDP, FAD 投與時腎近位尿細管糸粒體の電子密度は稍々濃く *Cristae* は稍々不鮮明となつた。
- 4) 近位尿細管細胞の機能を活性型ビタミンを投與する事により起した場合、糸粒體に起る變化は *Gansler and Rouiller* の云う硝子滴變性の場合のそれとよく似ている。
- 5) 正常白ネズミ心筋の糸粒體の *Cristae* は同心性構造をなすものがあるが、かかる *Cristae* の立體構造を想像する事は困難である。
- 6) 糸粒體はその細胞の機能の狀態により形態學的にも一定の變化を示すものである事を電子顯微鏡的に確めた。

REFERENCES

- 1) Yamada, K. et al, *Japanese Circulation Journal* **21**: 215, 1957.
- 2) Yamada, K. et al, *Japanese Circulation Journal* **21**: 144, 1957.
- 3) Takaki, F., *Acta Pathologica Japonica* **6**: 99, 1956.
- 4) Takaki, F., 日本病理學會會誌 **45**: 總會號, 1956.
- 5) Sakaguchi, H., 電子顯微鏡 **4**: 32, 1956.
- 6) Oshima, K., 診斷と治療 **45**: 1215, 1957.
- 7) Oshima, K., 綜合臨床 **6**: 2216, 1957.
- 8) Rinehart, J. F., *Arch. Path.* **59**: 439, 1955.
- 9) Pease, D. C., *Anat. Rec.* **121**: 701, 1955.
- 10) Pease, D. C., *Anat. Rec.* **121**: 723, 1955.
- 11) Pease, D. C., *J. Histochem. a. cytochem.* **3**: 295, 1955.
- 12) Oliver, J. et al., *J. Histochem. a. cytochem.* **3**: 277, 1955.
- 13) Bargmann, W. et al., *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie* **42**: 386, 1955.

Fig. 1. normal glomerulus of the rat kidney
magnification: miniature (2/3) from 8000×
e. p. : epithelial cell
e. p. p. : epithelial process
r. : red cell
p. : pores
b. m. : basement membrane
e. n. : endothelial nucleus

Fig. 2. normal glomerulus of the rat kidney
magnification: miniature (2/3) from 8000×
b. m. : basement membrane
e. n. : endothelial nucleus
e. p. n. : epithelial nucleus
e. p. : epithelial cell
r. : red cell

Fig. 3. normal proximal convoluted tubule cell
of the rat kidney
magnification: miniature (2/3) from 9600×
b. b. : brush border
n. : nucleus
m. : mitochondria
c. m. : cell membrane and basement membrane

Fig. 4. normal proximal convoluted tubule cell
of the rat kidney
magnification: miniature (2/3) from 12000×
b. m. : basement membrane
c. m. : cell membrane
i. c. c. m. : intracellular cell membrane
(intracytoplasmic double membrane)
n. : nucleus
r. : red cell

Fig. 5. normal proximal convoluted tubule cell
of the rat kidney
magnification: miniature (2/3) from 18000 $\times$
c. : cristae of mitochondria
i. c. c. m.: intracellular cell membrane
(intracytoplasmic double membrane)
b. m. : basement membrane

Fig. 6. experimentally changed glomerulus of the rat kidney (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 10000 $\times$
e. n. : endothelial nucleus
e. p. : epithelial cell
e. p. p.: epithelial process
r. : red cell
g. : Golgi apparatus

Fig. 7. experimentally changed glomerulus of the rat kidney (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 8000×
e.p.: epithelial cell

Fig. 8. experimentally changed proximal convoluted tubule cell
of the rat kidney (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 13000×
b.g.: big granule (different type)
b.b.: brush border
n. : nucleus

Fig. 9. experimentally changed proximal convoluted tubule cell
of the rat kidney (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 12000×
b.g.: big granule (different type)
g. : Golgi apparatus
m. : mitochondria

Fig. 10. experimentally changed proximal convoluted tubule cell
of the rat kidney (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 28000×
b.g.: big granule

Fig. 11. experimentally changed proximal convoluted tubule cell of the rat kidney (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 28000×
b. g.: big granule (different type)
g. : Golgi apparatus

Fig. 12. experimentally changed proximal convoluted tubule cell of the rat kidney (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 28000×
b. g.: big granule

Fig. 13. experimentally changed proximal convoluted tubule cell
of the rat kidney (injected F.A.D.)
magnification: miniature (2/3) from 8000×
b. b. : brush border
n. : nucleus
v. w. : vascular wall

Fig. 14. experimentally changed
proximal convoluted
tubule cell of the rat
kidney (injected F.A.D.)
magnification: miniature
(2/3) from 19000×
b. g. : big granule
m. : mitochondria
v. w. : vascular wall

Fig. 15. experimentally changed proximal convoluted tubule cell of the rat kidney (injected F.A.D.)

magnification: miniature (2/3) from 13000×

i. c. c. m.: intracellular cell membrane

(intracytoplasmic double membrane)

m. : mitochondria

b. m. : basement membrane

Fig. 16. experimentally changed glomerulus of the rat kidney (injected F.A.D.)

magnification: miniature (2/3) from 8000×

e. p. : epithelial cell

e. p. n.: epithelial nucleus

B. c. : Bowman's capsule

Fig. 17. experimentally changed glomerulus of the rat kidney injected (F.A.D.)
magnification: miniature (2/3) from 8000×
e. p. : epithelial cell
b. m. : basement membrane
e. p. n.: epithelial nucleus
r. : red cell

Fig. 18. normal cardiac muscle from the rat
magnification: miniature (2/3) from 20000×
s. s. : sarcosome (common type)
s. s' : sarcosome (uncommon type)
s. l. : sarcolemma
s. r. : sarcoplasmic reticulum
i. d. : intercalated disc
i. n. : interstitial nucleus

Fig. 19. normal cardiac muscle from the rat
magnification: miniature (2/3) from 10000×

s. s.: sarcosome
s. l.: sarcolemma
n. : nucleus
z. : z-band
M.: M-band

Fig. 20. cardiac muscle from the rat (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 14000×

s. s.: sarcosome
z. : z-band

Fig. 21. cardiac muscle from the rat (injected T.D.P.)
magnification: miniature (2/3) from 14000×
s.s. : sarcosome

Fig. 22. cardiac muscle from the rat (injected F.A.D.)
magnification: miniature (2/3) from 10000×

- 14) Gansler, H. and Rouiller, C., *Pathologie und Bakteriologie* 19: 217, 1956.
- 15) Sjöstrand, F. S. and Rhodin, J., *Exp. Cell Res.* 4: 426, 1956.
- 16) Rhodin, J., Correlation of Ultrastructural Organization and Funktion in normal and Experimentally Changed Proximal Crnvoluted Tubule Cells of the Mouse Kidney. 1954. STOCKHOLM
- 17) Farguhar, M. G. et al., *Am. J. Path.* 29: 21, 1953.
- 18) Weinstein, H. J., *Exp. Cell Res.* 7: 130, 1954.
- 19) Kenneth, C. P. et al., *J. Exp. Med.* 101: 687, 1955.
- 20) Lindner, E., *Zeitschrift für Zellforschung* 45: 702, 1957.
- 21) Van Breemen, V. L., *Anat. Rec.* 115: 49, 1953.
- 22) Porter, K. R., *J. Biophysic. and Biochem. Cytol.* 2: 163, Suppl. 1956.
- 23) Kisch, B., *J. Biophysic. and Biochem. Cytol.* 2: 361, Suppl. 1956.
- 24) Kisch, B., Der ultramikroskopische Bau von Herz und Kapillaren. Mit 75 Abbildung 1957.
- 25) Fannesu, A. et al., *Biochemical Journal* 64: 754, 1956.
- 26) Dickens, F. et al., *Biochemical Journal* 64: 645, 1956.
- 27) Watanabe, Y., 綜合醫學 14: 649, 1957.
- 28) Chiquoine, A. D., *J. Histochem. a. cytochem.* 1: 429, 1953.
- 29) Palade, G. E., *Anat. Rec.* 114: 427, 1952.
- 30) Palade, G. E., *J. Histochem. a. cytochem.* 1: 188, 1953.
- 31) Sjöstrand, F. S., *Nature* 171: 30, 1953.
- 32) Sjöstrand, F. S., *J. Cell. Comp. Physiol.* 42: 15, 1953.
- 33) Weinreb, S. and Harman, J. W., *J. Exp. Med.* 101: 529, 1955.
- 34) Yamada, K. et al., *Japanese Circulation Journal* 20: 665, 1957.

投稿規定

1. 原著論文は循環器並びに之に關聯する血液及び泌尿器に關するもので他の雜誌に未發表のものに限りま。
2. 實地臨床に關する記事の投稿を歡迎致します。
3. 投稿者は日本循環器學會會員(會費1,000圓)でなければなりません。
4. 寫真版、凸版、附表組代は實費をいただきます。
5. 別刷は實費をいただきます。部數は50部と定めます。
6. 原稿については下記の事項を注意して下さい。
 (イ) 外國の人名の下にはアンダーラインを引き、人名及び地名は原字を、藥品名は片假名又は原字を、其他の文には平假名を用いること。
 (ロ) 句讀點は特に「，」「，」「，」を明かにすること。
 (ハ) 挿圖。凸版は白紙又は青色方眼紙に明瞭な黒色にて約2~3倍の大きさに描くこと。
 (ニ) 寫真は變色のない鮮明な焼付にて約2~3倍の大きさであること。
 (ホ) 文獻の書式は Index Medicus. に従うこと。
 (ヘ) 單位は m. cm. mm. kg. g. mg. l. cc. 等を用いること。
 (ト) 圖表の説明及び文獻は歐文にて、日本語名はなるべくローマ字にて記載のこと。
 (チ) 原著は歐文抄録を下記に従い各報毎に提出して下さい。
 a) 題目、著者名、著者所屬名の歐文譯
 b) 和文にして2000字内外の歐文抄録(タイプにて)
 7. 文の體裁術語は雜誌統一の都合上編集者に於て多少變更させて戴くことがあります。

〔日本循環器學誌〕

第22卷・第2號

昭和33年5月15日印刷

昭和33年5月20日發行

誌代年 1500圓(送料共)

1冊 125圓(送料共)

編集兼發行人

平 川 顯 名
京都大學醫學部內科學第三講座

印刷所

河北印刷株式會社
京都市南區唐橋門脇町二八

發行所

京都大學醫學部內科學第三講座
日本循環器學會
電話 吉田 4111 番
振替 京都 6119 番
大阪 76966 番

人會申込は發行所へ