

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

第20巻 第1号

Vol. 20 No. 1

昭和33年1月1日発行

January 1958

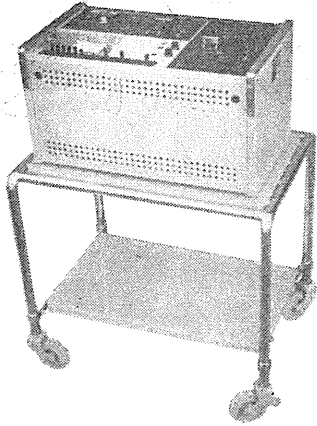
原 著

中馬一郎・原 芳子・川嶋昭司・辻井 主：肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素系に関する研究 I. 電子受容体の種類と酵素活性について……………	1
中馬一郎・原 芳子：肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素系に関する研究 II. 各種受容体の電子運搬系における連絡部位について……………	8
中馬一郎・辻井 主・川嶋昭司：肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素系に関する研究 III. 電子受容体間の相互作用（リレー効果）について……………	14
蘭 田 芳 澄：食道-胃・小腸反射……………	20
蘭 田 芳 澄：食道-大腸反射……………	27
蘭 田 芳 澄：大腸運動の神経支配……………	32
天 野 一 忠：Insulin 痙攣の神経生理学的研究……………	41
末広力雄・加太岬一郎：中枢神経縦断による Insulin 痙攣の変化について……………	50
長 島 雄 三 郎：実験的糖痙攣について……………	52

日 本 生 理 學 會

Physiological Society of Japan

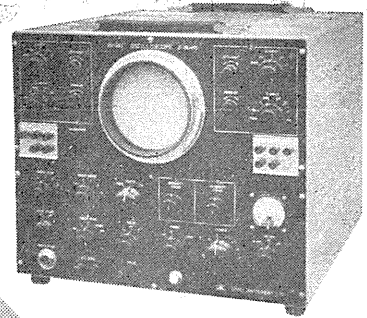
万能記録装置 (MPA-204)



小型二系統
EKG. EEG. GSR他



万能ブラウン管オシロスコープ (VB-203)



新型高安定度
EMG. EEG. EKG他

誌名記入型録御申込下さい

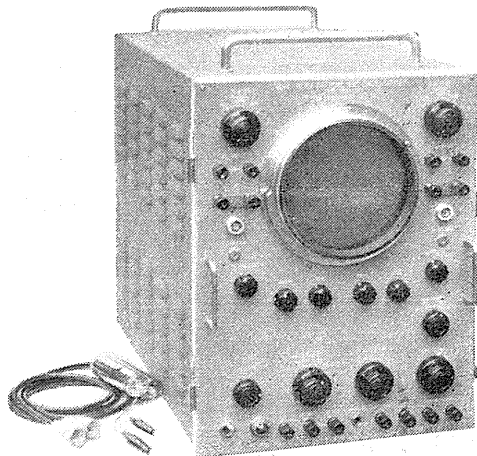
製 作 品 目

脳 波 計・脳 波 分 析 装 置
二現象オシロスコープ・オシロスコープ用速統撮影装置
アネロケータ・電気刺戟装置
電磁オシログラフ・インク書きオシログラフ

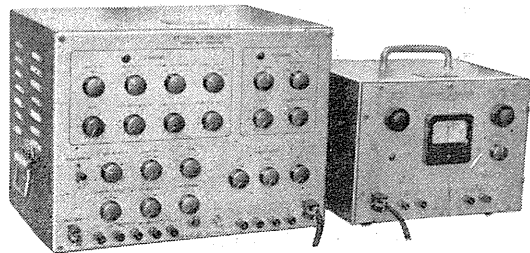
三 栄 測 器 株 式 会 社

本 社 東京都新宿区柏木 1~95
TEL. (37) 8114~8115
工 場 東京都武蔵野市吉祥寺 1635
TEL. 武蔵野 (022) 3265・4941・7825

二現象生体電気現象用
万能観測装置



ニチャンネル刺戟装置



出力電圧: 矩形波正及び負 0~100V
矩形波発生回路及び Isolator 各 2 回路
矩形波特性: Puls Width ∞ , 1000, 100, 10, 0.1msec. 6 段切換及び微調
Duraton ∞ , 1000, 100, 10, 1msec. 5 段切換及び微調
Freq 1, 10, 100, 1000 10000c/s
出力電圧: 最大 100V (P-P)



東 京 電 気 精 機 株 式 会 社

東京都千代田区神田仲町 2 の 11
電 話 神 田 (25) 代 表 9186~9188

肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素系に関する研究 612.015.1

I. 電子受容体の種類と酵素活性について

Studies on the Succinic Dehydrogenase System of Mitochondria.

I. Succinic Dehydrogenase Activity with various Electron Acceptors.

中馬 一郎・原 芳子・川嶋 昭司・辻井 主

(TYUMA-Itirō · HARA-Yoshiko · KAWASHIMA-Shōshi · TSUJII-Tsukasa)*

I. ま え お き

既報¹⁾の様に、教室の嶋越は脳 homogenate によるコハク酸の酸化に及ぼす ethylurethane (U) の影響を検討した際に、好氣的酸化は高濃度 (0.16M) の U によって殆んど阻害されないにも拘らず (10%以下)、酸化還元色素を受容体とする嫌氣的酸化は著明に抑制されるという一見矛盾した事実を認めた。しかも後者の場合用いる受容体及び共存塩類の種類によって阻害度が増加し、却って促進作用がみられる場合もあった²⁾。この様な複雑な現象を解析するためには、出来るだけ単純な材料を用いて、各受容体がコハク酸脱水素酵素 (SD) 系の電子運搬系列のどの部位と連絡するか、又 U はその系のどの部位に作用するかということを決めることが必要と思われる。SD 系は最も古くから知られている脱水素酵素であるにもかかわらず、その本態はもとより、コハク酸から酸素に至る電子運搬の過程についても多くの未解決の問題を残している。

上述の趣意に基づいて、肝 mitochondria の複合 SD 系を用い、この系の電子運搬機作及び U の作用部位を検討し、兼ねて複合酵素系の生理学的諸性質を知る目的で表記の研究を意図したのであるが、この目的のためには、差違って種々の受容体を用いた場合の SD 系の活性を定量的に比較検討せねばならない。しかし、この場合方法的に 2, 3 の問題に逢着する。従来から受容体として酸化還元色素を用いる場合は簡

便な Thunberg 法によるのが常であるが、この方法は受容体が全部還元される迄の時間を肉眼的に測定するものであり、反応初速度を測定することができないから、酸素消費、分光学的検索等による成績と比較するとき或る程度の不正確さを避けることができない。また非生理的な酸化還元色素を用いるために、これによる所謂塩作用その他が随伴するという点にも問題がある。そこで本編ではまず 2, 3 の研究者によって用いられている分光学的方法を検討改良し、これを Thunberg 法を併用し、又生理的受容体として cytochrome C (Cyt. C) を含む種々の受容体を用いた場合の肝 mitochondria SD 系活性及びそれに対するイオンの影響等を比較検討した成績について報告する。

II. 実験方法

1. 実験材料

mitochondria は Hogeboom³⁾の方法に従い、一夜絶食させたダイコクネズミの肝の 0.25M sucrose homogenate から、Spinco L 型超遠心器を用いて分離した。Table 1 にその概要を示したが、Mw₂ をさらに 0.25M sucrose で適当に稀釈、浮游して酵素材料とした。

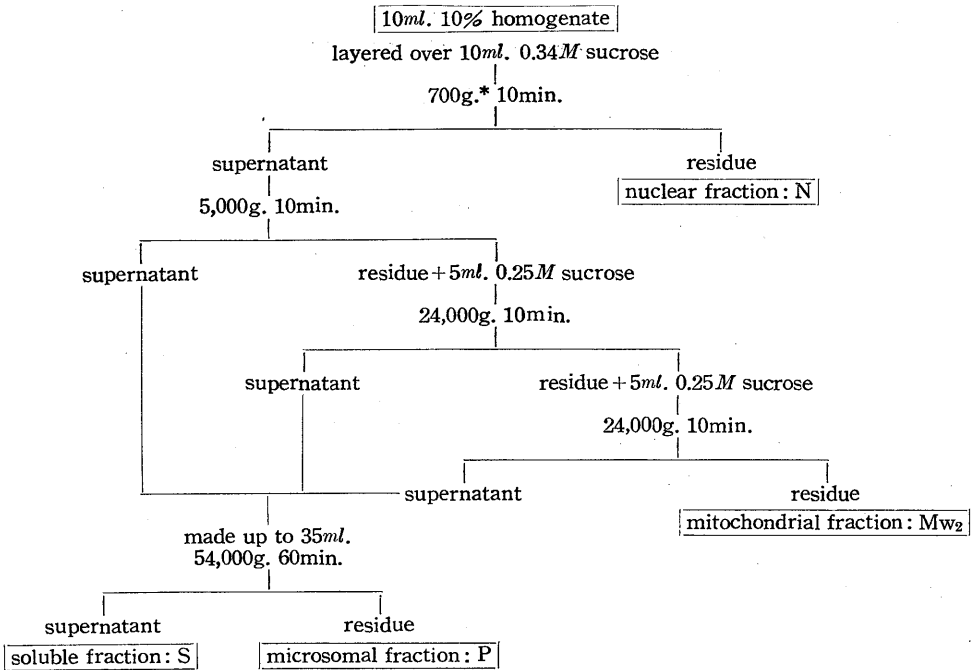
Cyt. C は Keilin & Hartree⁴⁾法により牛心筋から精製した純度約80%のものを用いた。

2. 実験方法

各 fraction の窒素の定量は direct Nesslerization⁵⁾により、ペントース核酸 (PNA) 及びデオキシペントース核酸 (DNA) の分離は Schmidt & Thanhauser⁶⁾及び Delory⁷⁾に従い、燐の定量は Fiske & Subbarow 法³⁾によった。

* 奈良県立医科大学生理学教室
〔昭和32年7月29日受付〕

Table 1. Fractionation of rat liver homogenate in 0.25M sucrose (Hogeboom)



* Centrifugal forces are calculated at the center of the tube.

SD 活性の測定。実験誤差を可及的に小さくするために、相当長時間にわたって 0 次反応の条件が満足されるよう次の反応系をえらんだ。Ferricyanide (Fecy) を受容体とする場合は Kuff & Schneider 法⁹⁾ と Slater & Bonner 法¹⁰⁾ を折衷した Table 2 の反応系を用い、420m μ における吸光度の減少を測定し、活性度は Fecy の同波長における吸光係数を $1.00 \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{mol}$ として計算した。Ferrocyanide はこの波長ではほとんど吸収を示さない。Cyt. C を受容体とする際には Kuff & Schneider⁹⁾ 及び Cooperstein et al.¹¹⁾ の方法を改変し、Table 3 の反応系で 550m μ における吸光度の増加を測定し、活性度は同波長における Cyt. C の還元型と酸化型の吸光係数の差を $1.91 \cdot 10^7 \text{ cm}^2/\text{mol}$ として算出した。又、2,6-dichlorophenol-indophenol (2,6-dichlor.) を受容体とする場合には、Thunberg 法以外に Table 4 の反応系で 610m μ における吸光度の減少を測定し、活性度は同波長における 2,6-dichlor. の吸光係数を $1.23 \cdot 10^7 \text{ cm}^2/\text{mol}$ として計算した。酸素及び酸化還元色素を受容

体とする時は型の如く Warburg 及び Thunberg 法により夫々酸素消費及び褪色時間を測定し、反応系は Table 2 に準じたものを用いた。な

Table 2.

Reaction mixture for K-ferricyanide method	
K-ferricyanide	$1.7 \cdot 10^{-3} M$
KCN (neutralized)	$1.1 \cdot 10^{-2} M$
Phosphate buffer pH 7.4	$1.0 \cdot 10^{-1} M$
Mitochondria suspension	0.1 to 0.3ml
Water to make a final volume of	3.5ml
Na succinate	$2.86 \cdot 10^{-2} M$

The blank cuvette was prepared by omission of the succinate and a adjustment of the ferricyanide concentration to $1.27 \cdot 10^{-3} M$. After incubation for 15min. at 25°C, the reaction was started by the addition of Na succinate.

Table 3.

Reaction mixture for cytochrome C method	
Phosphate buffer pH 7.4	$2.86 \cdot 10^{-2} M$
Na succinate	$2.86 \cdot 10^{-2} M$
Mitochondria suspension	0.1 to 0.3ml.
Water to make a final volume of	3.5ml.
KCN (neutralized)	$2.86 \cdot 10^{-3} M$
Cytochrome C	$3.0 \cdot 10^{-3} M$

The blank cuvette contained all components of the reaction mixture except succinate. After incubation for 15 min. at 25°C, the reaction was started by the addition of cytochrome C solution.

Table 4.

Reaction mixture for 2,6-dichlorophenol-indophenol method

Phosphate buffer pH 7.4	$2.86 \cdot 10^{-2} M$
2,6-dichlorophenol-indophenol	$8.6 \cdot 10^{-5} M$
Mitochondria suspension	0.1 to 0.3ml.
Water to make a final volume of	3.5ml.
Na succinate	$2.86 \cdot 10^{-2} M$

The blank cuvette was prepared by omission of the succinate from the reaction mixture and adjustment of the 2,6-dichlorophenol-indophenol concentration to $5.74 \cdot 10^{-5} M$. After incubation for 15min. at 25°C, the reaction was started by the addition of Na succinate.

お、吸光度の測定は島津 QB-50 型分光光度計に恒温隔板を装置し cuvette 室を $25 \pm 0.2^\circ C$ に保って行った。

II. 実験成績

1. 細胞各分割のコハク酸脱水素酵素活性

用いた mitochondria 標本にもとの homogenate の SD 活性がどの程度分配されているか、また他の分割がどの程度混入しているかを検討し、更に分割手技の確からしさを知るために、Table 1 に従って分離した各分割の総窒素、PNA-P、DNA-P 及び SD 活性を定量した。Table 5 は 6 例の平均値を示すものであるが、DNA-P は明らかに核分割に局在し、SD 活性は mitochondria 分割に圧倒的に多く microsome 及び上清分割には殆んどみとめられない。

2. 受容体の種類と反応の時間的経過

SD 活性の分光学的定量法を確立する為に、まず反応条件について検索した。

a. Ferricyanide を受容体とする場合 Table

Table 5.

Distribution of nitrogen, nucleic acids, and succinic dehydrogenase activity (ferricyanide method) in fractions isolated from homogenates of rat liver in 0.25M sucrose.

Values obtained by averaging the determinations on 6 rats.

	Nitrogen total (μg)	PNA-P		DNA-P		Succinic Dehydrogenase	
		total (μg)	PNA-P mg. N	total (μg)	DNA-P mg. N	total ($\Delta E/min.$)	$\Delta E/min.$ mg. N
H	4032	88.8	21.9	22.1	5.5	.264	.066
N	911	12.3	13.5	21.3	25.5	.065	.071
Mw	933	12.4	13.3			.148	.159
P	755	40.9	54.2			<.002	<.002
S	1099	17.6	16.1			<.002	<.002

Each value in the table represents the amount found in or derived from 1.0ml. of a 10% liver homogenates.

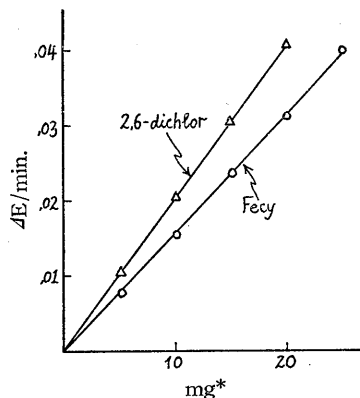


Fig. 1.

Effect of varying concentration of mitochondria. I. Acceptor: Ferricyanide and 2,6-dichlorophenol-indophenol. * Mitochondria equivalent to mg. wet weight of original tissue.

2 の反応系で時間的に吸光度の減少 ΔE を追及すると、 ΔE と時間との関係は、 $\Delta E/min$ が 0.04 以下、測定時間 10min 迄の範囲で直線となる。又、Fig. 1 に示すように mitochondria 量が原組織新鮮重量に換算して 25mg までの範囲では $\Delta E/min$ と mitochondria 量とが直線関係にある。KCN は加えなくても反応は進行するが、 $7 \cdot 10^{-3} M$ 以上の濃度で最大活性を示した。

b. Cytochrome C を受容体とする場合. 還元型 Cyt. C の吸収帯は極めて sharp であるから、この場合は slit 巾を 0.02mm 以下に保つ必要がある。Table 3 の反応系で ΔE と時間との関係は、 $\Delta E/min$ が 0.05 以下、測定時間 5min までの範囲で直線となり、また、Fig. 2 に明らかのように $\Delta E/min$ は、原組織 3mg あたりの mitochondria 量の範囲で、後者と直線関係になる。KCN は $1 \cdot 10^{-3} M$ で飽和したが、これは徐々ではあるが Cyt. C と複合体を作り、酵素的に還元されなくなるので、Cyt. C を加える直前に反応系に加えることとした。

c. 2,6-dichlorophenol-indophenol を受容体とする場合. この場合は Fecy とほぼ同様で、 ΔE と時間との関係は $\Delta E/min$

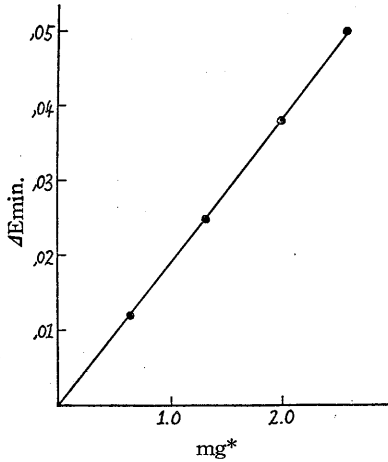


Fig. 2.

Effect of varying concentration of mitochondria. II. Acceptor: Cytochrome C *Mitochondria equivalent to mg. wet weight of original tissue.

が 0.04 以下, 測定時間 10min 迄の範囲で直線となり, 又, Fig. 1 に示したように $\Delta E/\text{min}$ は原組織 20mg あたりの mitochondria 量の範囲で, 後者と直線関係を示した. KCN は $7 \cdot 10^{-3} M$ までの濃度では殆んど影響がなかったので添加しなかった.

なお, 上記 3 受容体を用いた場合, いずれも endogenous の還元は全くみとめられず, コハク酸は $1.5 \cdot 10^{-3} M$ の濃度で飽和した.

3. 酵素活性に及ぼす塩類の影響

CaCl_2 及び AlCl_3 が, SD の activator とし

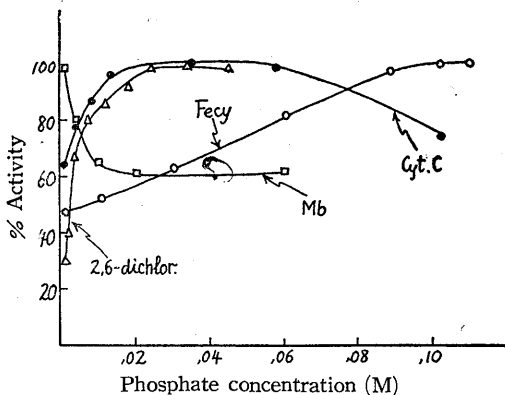


Fig. 3.

Effect of varying concentration of phosphate on succinic dehydrogenase activity with various acceptors. Thunberg method for methylene blue. Other conditions as for tables 2 to 4.

て, 2, 3 の研究者⁹⁾¹²⁾ によって用いられているので, その効果を検討したが, いずれも殆んど促進効果のみとめえなかった.

次に phosphate の影響を検索したが, Fig. 3 に示したように, 3 受容体を用いた何れの場合でも, 程度の差こそあれ phosphate により促進され, 夫々の受容体に対する phosphate の至適濃度範囲は, Fecy: 0.1M 以上, Cyt. C: 0.01~0.05M, 2,6-dichlor: 0.025~0.035M であった. これに反し, Thunberg 法によった methylene blue (Mb) の場合には逆に phosphate により阻害される結果を得た. 尚, Fig. 3 で phosphate 濃度 0 の点は tris (hydroxymethyl)-aminomethane buffer (Tris) を用いたもので, pH はすべて 7.4 に保ってある. 又, 活性度は最高活性を 100 とし, それに対する百分率で夫々示した.

Tris, Veronal 及び borate buffer を用いた場合には, 活性はそれらの濃度によっては殆んど影響されなかったが, いずれも phosphate の場合に比べ活性が低く, 又時間的に活性が減少する傾向を示した.

4. 至適 pH

種々の受容体を用いた場合の SD 活性の至適 pH は Fig. 4 に一括したように, Fecy 及び 2,6-dichlor. は 7.4 に, Cyt. C は 8.0 に, Mb (Thunberg 法) は 9.2 に至適 pH を示した. 但し, 前 2 者は phosphate を, Cyt. C には Tris

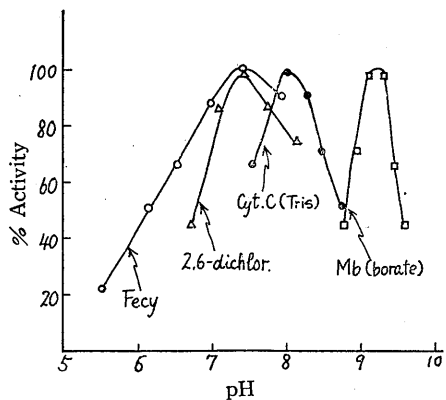


Fig. 4.

pH optimum of succinic dehydrogenase activity with various acceptors. Thunberg method for methylene blue. Other conditions as for tables 2 to 4.

を, Mb には borate を buffer として用い, 活性度は 3. の場合と同じ方法であらわしてある.

なお, Thunberg 法を用いると 2,6-dichlor. の至適 pH が一応 6.5 附近にみとめられるが, この色素は酸性になるにつれて明らかに色調が浅くなるのでこの成績を今にわかに信頼することは出来ない.

5. 受容体の種類と酵素活性

次に, 用いる受容体が異なることによって SD 活性がどの様に変化するか, いいかえれば SD 系に対する種々の受容体の電子受容能を比較検討した. Warburg 法及び分光学的方法による結果は Table 6 に, Thunberg 法による結果は Table 7 に示したが, 活性度は受容体の電子当量を考慮に入れ, 原組織 200mg あたりの mitochondria を用いた場合, 各受容体が 1min 間に受けとる電子の μ 当量であらわした. なお参考迄に, 用いた pH における各受容体の標準酸化還元電位 Eo' をあげた.

Table 6 からわかる様に, やはり生理的受容体である Cyt. C が最も受容能が大きく, 酸素を受容体とした時は Cyt. C 添加により活性が約 3 倍となつている. 又 Eo' と受容能との間には正確な相関々係は成立しないが, 一応 Eo' の

高いものの方が受容能が大きいという傾向を示した.

IV. 考 察

各細胞分割についての種々の定量値及び SD 活性の分布状態は Hogeboom et al.¹²⁾ の成績とよく一致し, 分割方法の妥当性を示している.

次に, SD 活性の定量法についてであるが, Cooperstein et al.¹¹⁾ は Cyt. C を受容体として一次反応になるという成績をえており, また Neufeld et al.¹³⁾ は 2,6-dichlor. を用いて, 褪色時間と酵素量との間に直線関係をえているが, 時間は僅か 100sec 以内にすぎない. 著者らは用いる受容体の濃度を増加し, blank cuvette にも相当濃度の受容体を添加し, 反応初期のみを追跡するという方法を選んだ結果, 上記 3 受容体についていずれも相当長時間に渡り 0 次反応となる成績を得, 活性の比較に有利な条件を得ることができた.

Ca 及び Al の影響について Potter & Schneider¹⁴⁾ 及び Keilin & Hartree¹⁵⁾ らは, 酸素を受容体としたときにはいずれも SD 活性を促進すると述べているが, Cooperstein et al.¹¹⁾ 及び Neufeld et al.¹³⁾ は夫々 Cyt. C 及び 2,6-dichlor.

を用い, これらイオンの促進効果を否定している. 著者らの成績は後者の結果と一致するものである. 又, Keilin & Hartree¹⁴⁾ は心筋標本の SD 活性は酸素を受容体とするとき phosphate により著明に促進され, 至適濃度は 0.1~0.2M にあると報告しているが, こ

Table 6. Succinic dehydrogenase activity of mitochondria with various acceptors. I. Warburg and colorimetric method.

Values obtained by averaging the determinations on 5 rats.

Acceptor	Oxygen	Ferricyanide	Cytochrome C	2,6-dichlorophenol-indophenol
Eo' at pH 7.4 (mV)	780	360	255	189
Activity*	0.32	0.76	1.54	0.40
	1.04**			

* μ equivalent of electron accepted/min./mitochondria equivalent to 200mg. wet weight of original tissue.
 ** $1.5 \cdot 10^{-5}M$ cytochrome C added.

Table 7. Succinic dehydrogenase activity of mitochondria with various acceptors. II. Thunberg method
 Values obtained by averaging the determinations on 5 rats.

Acceptor	2,6-dichlor.	1-Naphthol.**	thionine	methylen eblue	toluidine blue	TTC.***
Buffer used	phosphate	phosphate	borate	borate	borate	borate
pH	6.5	6.2	9.2	9.2	9.2	9.2
Eo' at pH used (mV)	255	171	-5	-56	-56	?
Activity*	0.33	0.08	0.18	0.10	0.17	0.15

* μ equivalent of electron accepted/min./mitochondria equivalent to 200mg. wet weight of original tissue.
 ** 1-Naphthol-2-sulfonate-indophenol. *** Triphenyl-tetrazolium chloride.

れは著者が Fecy についてえた成績と符合する。一方, Slater¹⁶⁾ 及び Bonner¹⁷⁾ らは心筋標本で Mb を受容体とした場合に, Cooperstein et al.¹¹⁾ は脳 homogenate で Cyt. C を受容体とした場合に, 夫々 SD 活性は phosphate 濃度に無関係であると述べているが, Singer et al.¹³⁾ は精製 SD 標本で, SD と直接反応するといわれる phenazine methosulfate を受容体とした際には, 0.05M 以上の phosphate が共存しないと最大活性を示さないと報告している。我々の成績では 2,6-dichlor. 及び Cyt. C については phosphate による促進が, Mb については逆に抑制がみとめられた。然し, 脳均等液では Mb についても phosphate により促進²⁾ される。これらの相違は恐らく用いて酵素標本の差異にもとづくものと考えられる。

SD 活性の至適 pH についての詳細な研究はあまり行われていないが, Schnider & Potter¹⁹⁾ は肝 homogenate で酸素を受容体とした時に 7.5~7.7 に Singer et al.¹³⁾ は精製酵素について phenazine methosulfate を受容体として 7.8 に夫々至適 pH を認めている。我々のえた Fecy, 2,6-dichlor. 及び Cyt. C についての値は, ほぼこれらの報告と一致するものであるが, Mb の至適 pH 9.2 は相当へだたっている。この現象は恐らく mitochondria と Mb との吸着状態が, pH の変化による荷電の変化に影響される結果ではなからうかと考えられ, 目下この点を追究中である。

次に名種を受容体を用いた場合の SD 活性の比較の成績であるが, Green et al.²⁰⁾ は精製 SD 系について Fecy > Cyt. C > 2,6-dichlor. の順に活性が減ると述べている。しかしながら, Singer & Kearney¹⁸⁾ に従えば, 十分に精製された SD は phenazine methosulfate 以外の受容体とは完全には反応しないという。従って本篇で用いた受容体はすべて SD と種々の因子を介してのみ反応するものと考えられるから, 精製酵素系と mitochondria とではこの程度の差を生ずるのは, むしろ当然であろう。又, 生理的受容体である Cyt. C が最大受容能を示し, さら

に受容能と Eo' との間には, 1-Naphthol. の場合を除けば, 一応相関関係がみとめられたことは, 予期されることとはいえ, 興味ある事実である。

酸素を受容体とした場合に, Cyt. C を添加することにより活性が約3倍に増加することから, この系では Cyt. C の濃度が律速段階となっていることがわかる。従って, 他の受容体の場合も, もしそれらが Cyt. C を介して電子を受けとるものであれば, 同様に活性は Cyt. C の濃度に依存すると考えられるのであるが, この問題は多くの重要なことがらと関連するものであり, 次報に報告することとする。

V. 総 括

種々の電子受容体を用いた場合のダイコクネズミ肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素 (SD) 系活性を比較検討し, 次の成績をえた。

1. Ferricyanide (Fecy), cytochrome C (Cyt. C), 及び 2,6-dichlorophenol-indophenol (2,6-dichlor. を受容体とした場合の SD 活性を分光学的に定量する方法を確立した。

2. 上記3受容体を用いた場合には SD 活性は phosphate により促進され, その至適濃度は夫々の受容体に対し, Fecy 0.1M 以上 Cyt. C 0.01~0.05M, 2,6-dichlor. 0.025~0.035M であった。一方, Thunderg 法により methylen eblue (Mb) を受容体とした際には phosphate により逆に抑制された。

3. SD 活性の至適 pH は夫々の受容体に対し, 次のようであった。Fecy 及び 2,6-dichlor. 7.4, Cyt. C 8.0, Mb 9.2。

4. 種々の受容体の SD 系に対する相対的電子受容能は次の様であった。Cyt. C > O₂ (+Cyt. C) > Fecy > 2,6-dichlor. (以上 Warbrug 及び分光学的的方法), 2,6-dichlor. > thionine > toluidine blue > triphenyltetrazolium chloride > Mb > 1-naphthol-2-sulfonate-indophenol (以上 Tunberg 法)。

5. 以上の結果を, 先人の成績と比較考察した。

(本論文の要旨は、第13回日本生理学会近畿談話会において発表した)。

なお本研究の一部は文部省科学研究助成補助金(中馬)によった。

文 献

- 1) 嶋越美夫 (1953) 脱水素酵素に対する urethane-抑制 (Methylene 青-法) の疑義 日本生理誌 **15**, 622
- 2) 鎌倉勝夫・中馬一郎・嶋越美夫 (1953) 細胞呼吸よりみたエチールウレタンの作用 生体の科学 **5**, 80
- 3) Hogeboom, G. (1955) Fractionation of cell components of animal tissues. *Methods in Enzymology*. ed. Colowick, S. P. & Kaplan, N. O. Vol. I. Academic Press, New York, 16
- 4) Keilin, D. & E. F. Hartree (1945) Purification and properties of cytochrome C. *Biochem. J.* **39**, 289
- 5) 斎藤正行 (1952) 光電比色計による臨床化学検査 南山堂 東京 123
- 6) Schmidt, G. & S. J. Thanhauser (1945) A method for the determination of desoxyribonucleic acid, ribonucleic acid, and phosphoprotein in animal tissues. *J. Biol. Chem.* **161**, 83
- 7) Delory, G. E. (1938) A note on the determination of phosphate in the presence of interfering substances. *Biochem. J.* **32**, 1161
- 8) Fiske, C. H. & Y. Subbarow (1925) The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.* **66**, 375
- 9) Kuff, E. L. & W. C. Schneider (1954) Intracellular distribution of enzymes XII. *Biochemical heterogeneity of mitochondria.* *ibid.* **206**, 677
- 10) Slater, E. C. & W. D. Bonner (1952) The effect of fluoride on the succinic oxidase system. *Biochem. J.* **52**, 185
- 11) Cooperstein, S. J., A. Lazarow & N. J. Kurfess (1950) A microspectrophotometric method for the determination of succinic dehydrogenase. *J. Biol. Chem.* **186**, 129
- 12) Hogeboom, G. H., W. C. Schneider, & G. E. Pallade (1948) Cytochemical studies of mammalian tissues. I. Isolation of intact mitochondria from rat liver; some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material. *ibid.* **172**, 619
- 13) Neufeld, H. A., C. R. Scott, & E. Stotz (1954) Purification of heart muscle succinic dehydrogenase. *ibid.* **210**, 869
- 14) Potter, V. R., & W. C. Schneider (1942) The assay of animal tissue for respiratory enzymes. II. Succinic dehydrogenase. *ibid.* **142**, 543
- 15) Keilin, D. & E. F. Hartree (1949) Activity of the succinic dehydrogenase-cytochrome system in different tissue preparations. *Biochem. J.* **44**, 205
- 16) Slater, E. C. (1949) The action of inhibitors on the system of enzymes which catalyse the aerobic oxidation of succinate. *ibid.* **45**, 8
- 17) Bonner, W. D. (1954) Activation of the succinic dehydrogenase-cytochrome system. *ibid.* **56**, 274
- 18) Singer, T. P., E. B. Kearney, & P. Bernath (1956) Studies on succinic dehydrogenase. II. Isolation and properties of the dehydrogenase from beef heart. *J. Biol. Chem.* **223**, 599
- 19) Schneider, W. C., & V. R. Potter (1943) The assay of animal tissue for respiratory enzymes. II. Succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase. *ibid.* **149**, 217
- 20) Green, D. E., S. Mii, & P. M. Kohout (1955) Studies on the terminal electron transport system. I. Succinic dehydrogenase. *ibid.* **217**, 551

Summary

A study of the succinic dehydrogenase system in rat liver mitochondria has been made, with special reference to the activity of the system with various electron acceptors. Results obtained are as follows.

1. A spectrophotometric assay method for succinic dehydrogenase activity with ferricyanide, cytochrome C, and 2,6-dichlorophenol-indophenol was described.

2. Phosphate showed an activating effect for the activity when above three acceptors were used. The optimum concentration of phosphate was; ferricyanide: above 0.1 M, cytochrome C: 0.01 to 0.05 M, 2,6-dichlorophenol-indophenol: 0.025 to 0.035 M. On the other hand, when methylene blue was used as an acceptor (Thunberg method), the activity was inhibited by phosphate.

3. Optimum pH of the dehydrogenase activity was found as follows: for ferricyanide and 2,6-dichlorophenol-indophenol 7.4, for cytochrome C 8.0, and for methylene blue 9.2.

4. The relative efficiency of various acceptors was as the following order of decreasing efficiency: cytochrome C, oxygen (excess cytochrome C added), ferricyanide, and 2,6-dichlorophenol-indophenol (Warburg and spectrophotometric method); 2,6-dichlorophenol-indophenol, thionine, toluidine blue, triphenyltetrazolium chloride, methylene blue, and 1-naphthol-2-sulfonate-indophenol (Thunberg method).

5. These results were discussed by comparing with those of previous authors.

(The Department of Physiology, Nara Medical College)

を調整した。対照には同量の50%ethyl alcoholを添加したが0.1ml迄は同等の影響もみとめなかった。

III. 実験成績

1. Antimycin A の阻害作用

Potter & Reif⁽¹⁰⁾及びThorn⁽¹¹⁾によればAAは上記SD電子運搬系においてSlater factorまたはCyt. Cの点を特異的且つ完全に遮断するという。従って、もしある受容体の還元がAAによって阻害されるならば、その受容体はこれらの因子又はそれにより右位の因子を介して電子を受容する可能性があることになる。そこで、まずこの点を検討したのがFig. 1の成績である。これから明らかなように、mitochondriaのlipide free protein量(mg)を規準にするとき、3種の受容体についてAAの量が0.01 μ gから阻害がみとめられるが、Cyt. Cを受容体とした場合には0.06 μ gで100%、Fecy及び2,6-dichlorの場合は0.04 μ gで夫々50及び30%阻害された。しかし、後2者においてそれ以上AAの濃度を増加しても阻害度は変化しなかった。またThunberg法によりMb及びTTCを受容体とした時も、同様に0.04 μ g以上のAAにより夫々35及び50%阻害され、それ以上濃度をましても阻害度は増加しなかった。但し、BCBを用い

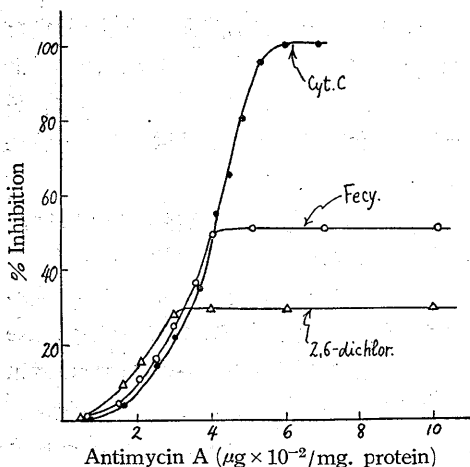


Fig. 1.

Effect of antimycin A on the succinic dehydrogenase system with various acceptors.

た場合のみはAAを5 μ gまで増加したが全然阻害を認めなかった。以上の成績からBCBを除く他の受容体はすべてAA-sensitive factorを介して電子を受容する可能性が推論されるが、詳細は後で論議することとする。

2. Cytochrome C 添加の影響

上述の結果から、Fecy, 2,6-dichlor等のSD系による還元のうち、少くとも一部分はSlater factorよりも右位の因子を介して行われることが明らかとなったが、次にCyt. Cがこの因子の1つたりうるか否かを検討した。

前編⁽⁷⁾で述べたように、mitochondriaのSD系においてはCyt. Cの濃度が律速となっているので、ある受容体がCyt. Cを介して還元されるのであるならば、Cyt. C添加によりその還元速度は増大するはずである。

Fig. 2に示される様に、SD系によるFecyの還元はCyt. Cにより著明に促進され、0.06 μ MのCyt. Cにより60%の促進度を示した。この事は、Fecyの還元に際してCyt. Cが介在する事により前者の還元が促進される。即ち久保の所謂「リレー効果」が行われている事を示している。この成績はHCNを加えてCyt. oxidaseを阻害した条件下に得られたものであるが、HCNを添加しなくともCyt. C添加による促進は同様に認められた。次に、前述の促進は0.5 μ gのAAにより完全に阻害されるが(Fig. 3)、このことはFecyの電子受容がCyt. Cを介して行われることを意味している。

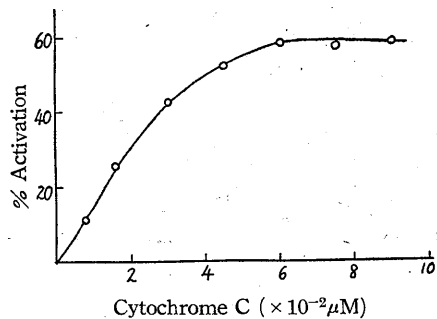


Fig. 2.

Effect of cytochrome C on the reduction of ferricyanide by succinic dehydrogenase system. I. Effect of varying concentration of cytochrome C.

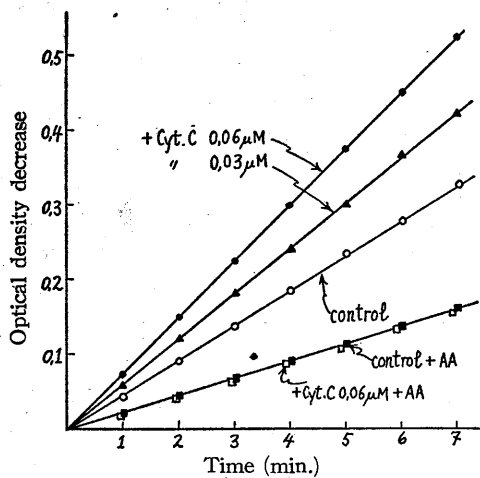


Fig. 3.

Effect of cytochrome C on the reduction of ferricyanide by succinic dehydrogenase system. II. Time course and effect of antimycin A. Optical density changes were measured at the isosbestic point of cytochrome C: $433\text{m}\mu$. Antimycin A $0.5\mu\text{g}$.

次に、2,6-dichlor. の還元に対する Cyt. C 添加の影響を検索したが、Fig. 4 に示すように、HCN が共存しない場合は 2,6-dichlor. の還元は Cyt. C によって強く阻害されるが、添加 HCN により逆に著明に促進される。一方、前述⁷⁾ のように 2,6-dichlor. 単独の還元は HCN 添加に

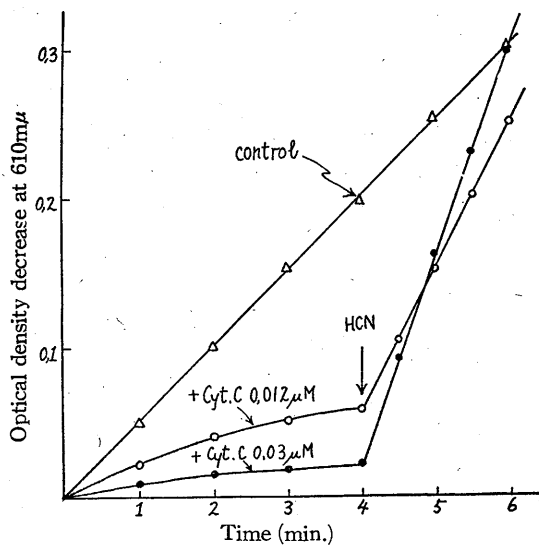


Fig. 4.

Effect of cytochrome C on the reduction of 2,6-dichlorophenol-indophenol by succinic dehydrogenase system in the presence and absence of HCN. I. Time course.

$10\mu\text{M}$ of HCN was added at the time of arrow.

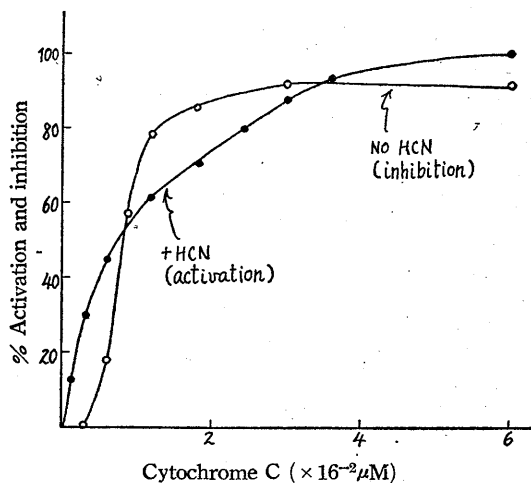


Fig. 5.

Effect of cytochrome C on the reduction of 2,6-dichlorophenol-indophenol by succinic dehydrogenase system in the presence and absence of HCN. II. Effect of varying concentration of cytochrome C.

よって何等の影響をもうけない。この阻害は、HCN のない状態では、電子伝達が Cyt. C → Cyt. oxidase → O_2 の生理的主系路を通るためにおこるものであり、促進は HCN により、前記主系路を遮断された結果電子伝達が Cyt. C → 2,6-dichlor. の系路を通る事を余儀なくされたためと思われる。今 Fig. 2 と同様に種々の Cyt. C 濃度に対する促進度 (HCN 共存時) 及び阻害度 (HCN のない場合) を求めれば Fig. 5 のようになり、Fecy の場合と同じく $0.06\mu\text{M}$ の Cyt. C で飽和し、夫々 100% の促進及び 90% の阻害を示した。又、この促進も $0.5\mu\text{g}$ の AA 添加により完全に消失したから、この場合も Cyt. C がリレー効果を演じていることは疑いのない事実である。

なお、始めから HCN が共存する際には、2,6-dichlor. の還元は Cyt. C 添加により直ちに促進されるのであるが、その場合 Cyt. C 量が大きくなると促進が現われる迄に一定の lag phase がみとめられ、この期間中 2,6-dichlor. の還元はむしろ抑制されている。Fig. 6 はこの関係を示したもので、Cyt. C の量がますますつれて lag phase が延長しているのがわかる。

また、Thunberg 法により Mb を受容体とし

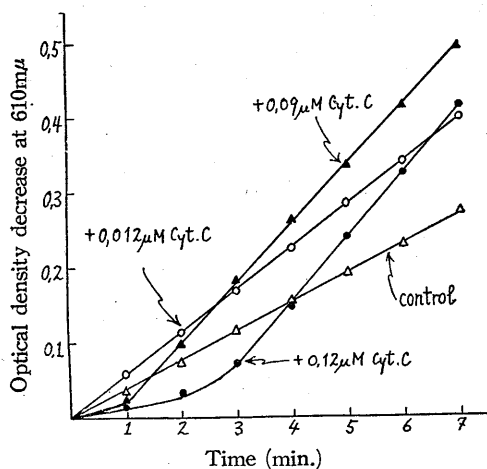


Fig. 6.

Time course of the cytochrome C-activated reduction of 2,6-dichlorophenol-indophenol by succinic dehydrogenase system. $10\mu\text{M}$ of HCN was added.

た場合も Cyt. C 添加によりその還元が促進され、 $0.06\mu\text{M}$ の Cyt. C で約35%の促進度を示したが、BCBを用いた際には Cyt. C 添加は何等の影響を与えなかった。

IV. 考 察

Fecy, 2,6-dichlor., Mb 及び TTC の SD 系による還元が AA により部分的に阻害されることから、これら受容体は一部は AA-sensitive factor, 一部は AA-resistant factor を介して SD 系と連絡することが明らかである。

Ahmad et al.¹³⁾によれば Cyt. oxidase は AA によって全然阻害されず、SD は酸素消費を完全に阻害する濃度の 100 倍以上の AA 濃度によって部分的に阻害されるという。然しながら、著者等のみとめた上記受容体についての AA-阻害は、Fig. 1 に示すように、Cyt. C を受容体とした場合のそれと添加した AA の量的関係とが一致する。この点からみても AA は Cyt. C またはその近接部位に作用するものであって、Ahmad et al.¹³⁾のいう SD の阻害によるものは考えられない。又、BCB を受容体を用いた場合に AA による阻害が全くみられないこと、更に、Potter & Reif¹⁰⁾は AA により完全に阻害された SD 系の酸素消費が BCB の添加により

殆んど完全に恢復すると述べていること等は一層強くこの見解を支持するものである。それと共に、以上及び前述の Ball⁵⁾の成績から BCB は SD 又はその仮想的作用簇と直接反応するものと解釈される。

上述の成績及び HCN 共存下又は嫌氣的条件下で、Cyt. C 添加により Fecy, 2,6-dichlor. 及び Mb の還元が著明に促進され、且つこれが AA により完全に阻害される事から、之等受容体が SD 系と連絡する部位のうち AA-sensitive factor は Cyt. C であると断定できる。実際、還元型 Cyt. C が Fecy によって酸化されることは古くから知られており、Cyt. C 定量法の一部に用いられている位である。さらに、HCN が共存しない場合には 2,6-dichlor. の還元は Cyt. C 添加により抑制されるが、Fecy のそれは促進されることから、Slater²⁾も指摘しているように、Fecy は Cyt. C を介しても電子を受容する可能性が推定される。このことは両者の標準酸化還元電位から考えても決して不合理ではない。

かって Mb が Cyt. b を介して SD 系と反応するという説が提出された際に、そのおもな理論的根拠となったものは両者の標準酸化還元電位 Eo' がほぼ等しく、且つ前者の Eo' (0.011V) が後者のそれ (-0.04V) よりやや高いという事実と、 Eo' の低いものが Eo' の高い系を還元し、その際両者の差があまり大きくないときに反応速度が大であるという経験的概念¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾であった。いま、この見解によるならば、 Eo' の高い Fecy の還元に対し Eo' の低い Cyt. C が turnover を行う成績 (Fig. 3) は容易に理解できるが、 Eo' の低い 2,6-dichlor. の還元に対して、それより Eo' の高い Cyt. C の添加が促進をもたらすという現象 (Fig. 4) は、前記概念から直ぐには説明困難であり、この点是如何に解釈されるべきであろうか。この問題は大量の Cyt. C 添加時にリレー効果発現までに lag phase がみとめられる事実 (Fig. 6) と共に、電子運搬に関する重要な要因を含むものと考えられる。詳細は次報において述べることにする。

V. 総 括

白鼠肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素 (SD) 系における種々の電子受容体の連絡部位について検討し、下の成績をえた。

1. SD 電子運搬系の specific inhibitor である antimycin A (AA) は下記受容体の SD 系による還元を $0.01\mu\text{g}/\text{mg}$ lipide free protein の量から阻害し、cytochrome C (Cyt. C) の還元を丁度 100% 阻害する量 ($0.06\mu\text{g}$) では ferricyanide (Fecy), 2,6-dichlorophenol-indophenol (2,6-dichlor), methylene blue (Mb), triphenyltetrazolium chloride の還元を夫々 50, 30, 35 及び 50% 阻害し、それ以上 AA の量をましても阻害度は変化しなかった。Brilliant cresyl blue を受容体とする際には上記の 100 倍量の AA によっても全く阻害されなかった。

2. Fecy, 2,6-dichlor の SD 系による還元は、HCN 共存下で Cyt. C 添加により著明に促進され (リレー効果), $0.06\mu\text{M}$ の Cyt. C により最大促進度夫々 60 及び 100% を示し、且つこの促進は AA によって完全に阻害された。なお、後者の場合には添加 Cyt. C の量がまずにつれ、促進のおこるまでに一定の lag phase が出現した。

HCN が共存しない場合には Fecy については同様に Cyt. C 添加による促進がみとめられるが、2,6-dichlor は逆に抑制された。

3. 以上の実験成績について考察し、次の結論をえた。

VI. 結 論

Ferricyanide, 2,6-dichlorophenol-indophenol のコハク酸脱水素酵素系との連絡部位は従来から唱えられている点以外に antimycin A-sensitive factor を介するものがあり、この factor は cytochrome C である。

(Antimycin A を恵与された大阪大学微生物病研究所国田信治助教授に謝意を表します)。

なお、本論文の要旨は第34回日本生理学会総会において発表した。又、本研究の一部は文部省科学研究助成補助金 (中馬) による。

文 献

- 1) Keilin, D. & E. F. Hartree (1956) Relationship between certain components of the cytochrome system. *Nature* **176**, 200
- 2) Slater, E. C. (1949) A respiratory catalyst required for the reduction of cytochrome C by cytochrome b. *Biochem. J.* **45**, 14
- 3) 奥貫一男 (1956) チトクローム C₁ 学説 生化学 **27**, 611
- 4) Stoppani, A. O. M. (1949) The mechanism of succinic oxidase inhibition. *Enzymologia*. **13**, 165
- 5) Ball, E. G. (1956) On the specificity of interaction of biological oxidation-reduction system. *Units of biological structure and function*. ed. Gaebler, O. H., Academic Press, New York, 433
- 6) Singer, T. P., E. B. Kearney, & P. Bernath (1956) Studies on succinic dehydrogenase. I. Isolation and properties of the dehydrogenase from beef heart. *J. biol. Chem.* **223**, 599
- 7) 中馬一郎・原 芳子・辻井 主・川嶋昭司 (1958) 肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素系に関する研究 I. 電子受容体の種類と酵素活性について 日本生理誌 **20**, 1
- 8) Gornall, A. G., C. J. Bardawill, & M. M. David (1949) Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. biol. Chem.* **177**, 751
- 9) Cleland, K. W. & E. C. Slater (1953) Respiratory granules of heart muscle. *Biochem. J.* **53**, 547
- 10) Potter, V. R. & A. E. Reif (1952) Inhibition of an electron transport component by antimycin A. *J. biol. Chem.* **194**, 287
- 11) Thorn, M. B. (1956) Inhibition by antimycin A of succinic oxidase in heart muscle preparations. *Biochem. J.* **63**, 420
- 12) 久保秀雄 (1947) 酸化還元電位 南条書店 東京
- 13) Ahmad, K., H. G. Schneider, & F. M. Strong (1950) Studies on the biological action of antimycin A. *Arch. Biochem.* **28**, 281
- 14) Michaelis, L. (1929) *Oxydations-Reduktions Potentiale*. Julius Springer, Berlin.
- 15) Green, D. E., L. H. Stickland, & H. L. A. Tarr (1934) Studies on reversible dehydrogenase systems. III. Carrier-linked reactions between isolated dehydrogenases. *Biochem. J.* **28**, 1812
- 16) 鎌倉勝夫 (1943) 酸化還元可逆性色素の生物物理化学的研究 III. 色素の塩基性、酸性と所謂「リレー」効果との相関に就いて 大阪医会誌 **42**, 1809

Summary

A study was made to determine the site of electron transfer with various acceptors

in rat liver mitochondrial succinic dehydrogenase (SD) system. Results obtained are as follows.

1. At the amount of $0.06\mu\text{g}/\text{mg}$. lipide free protein, antimycin A (AA) inhibited the reduction of cytochrome C (Cyt. C), ferricyanide (Fecy), 2,6-dichlorophenol-indophenol (2,6-dichlor), methylene blue (Mb), and triphenyltetrazolium chloride by SD system by 100, 50, 30, 35, and 50% respectively, and further increase of the amount did not influence the degree of inhibition (Fig. 1). When brilliant cresyl blue was used as an acceptor, however, AA did not inhibit the reduction, even it increased up to the amount of $5.0\mu\text{g}/\text{mg}$. lipide free protein.

2. In the presence of HCN, the addition of Cyt. C activated the reduction of Fecy and 2,6-dichlor (Relay effect), and the activation was completely abolished by the addition of AA (Fig. 3 and 4). The maximum degree of activation was found with $0.06\mu\text{M}$ Cyt. C as 60% for Fecy and as 100% for 2,6-dichlor. (Fig. 2 and 5). In case of the latter, a lag phase of the activation appeared with further increase of Cyt. C (Fig. 6).

While in the absence of HCN, the reduction of 2,6-dichlor was inhibited by the addition of Cyt. C (Fig. 4 and 5).

3. From these results, the site of linkage of various acceptors to SD system was discussed yielding following conclusions.

Conclusion

There are AA-sensitive and -resistant pathways to link SD system with Fecy, 2,6-dichlor, and Mb. One of the factors in AA-sensitive pathway is Cyt. C.

(The Department of Physiology, Nara Medical College)

肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素系に関する研究 612.015.1

Ⅲ. 電子受容体間の相互作用 (リレー効果) について

Studies on the Succinic Dehydrogenase System of Mitochondria.

Ⅲ. The Interaction (Relay Effect) between two Acceptors.

中馬 一郎・辻井 主・川嶋 昭司

(TYUMA-Itirō · TSUJII-Tsukasa · KAWASHIMA-Shōshi)*

Ⅰ. ま え お き

前報¹⁾では、コハク酸脱水素酵素 (SD) 系における各種電子受容体の連絡部位を検索し、ferricyanide (Fecy), 及び 2,6-dichlorophenol-indophenol (2,6-dichlor.) の連絡部位は従来から唱えられている点以外に cytochrome C (Cyt. C) を介する経路があることを立証した。

この結論は上記 2 受容体の SD 系による還元が antimycin A (AA) によって部分的に阻害されること及び還元速度が Cyt. C の添加により著明に増大する (リレー効果) という実験事実から導かれたものであったが、その場合標準酸化還元電位 E_o' について従来から唱えられている経験的概念²⁾³⁾⁴⁾では理解が困難な点が見出された。即ち E_o' の高い Fecy の還元に対し E_o' の低い Cyt. C がリレー効果を行うことは従来⁵⁾の成績に一致するが、 E_o' の低い 2,6-dichlor. の還元に対し E_o' がそれより高い Cyt. C が turn over を行う事実は E_o' の概念のみでは説明に苦しむし、又この場合 Cyt. C 量の増加と共にリレー効果発現までに lag phase がみとめられることには如何に解釈すべきであろうか。

以上の問題を明らかにするため、本篇では 2 種の電子受容体が共存する際に両者間にみられ

る相互作用について解析を進め、若干の新知見を得たので報告する。

Ⅱ. 実験方法

酵素材料としては前報¹⁾同様、白鼠肝の 0.25M sucrose homogenate から分離した mitochondria を用いた。

SD 活性の測定は分光学的方法によったが 2 種の受容体が共存する状態において、夫々の単独還元速度を知るためには次のような方法を用いた。

1. Ferricyanide と cytochrome C 共存時

Fig. 1 に示す様に波長 433m μ では Cyt. C の吸収は酸化還元によって変化しない (isosbestic point) し、且つ Fecy の極大吸収点 (420m μ) に近いから、この波長を用いれば両者共存時に

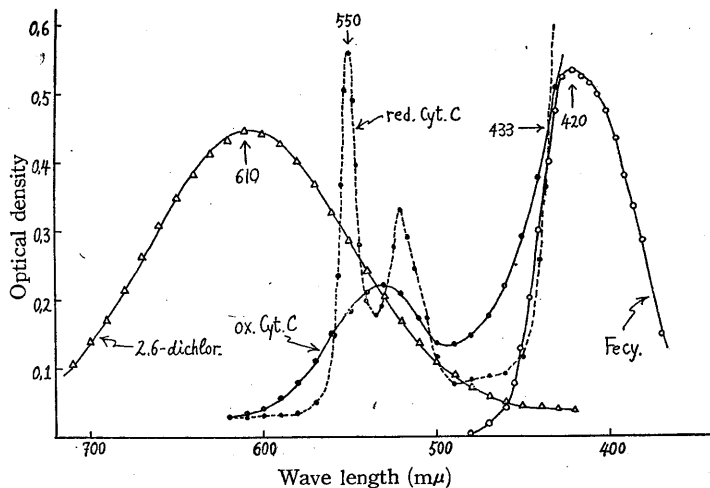


Fig. 1. Absorption spectra of acceptors used.

2,6-dichlorophenol-indophenol : $2.86 \cdot 10^{-5} M$, cytochrome C : $2.0 \cdot 10^{-5} M$, ferricyanide : $3.0 \cdot 10^{-4} M$.

* 奈良県立医科大学生理学教室
〔昭和32年7月29日受付〕

Fecy のみの還元を測定することができる。一方 550mμ では Fecy の吸収が殆んどないから、この波長で Cyt. C のみの還元を測定出来る。

2. 2,6-dichlorophenol-indophenol と cytochrome C 共存時

この場合 610mμ では Cyt. C の吸収が酸化還元によって殆んど変化しないので、2,6-dichlor. のみの還元を実測できる。しかし、還元型 Cyt. C の極大吸収を示す 550mμ では 2,6-dichlor. の吸収が相当あるので次のように操作した。即ち、Fig. 1 の成績に基づいて、610mμ における 2,6-dichlor. の測定値から 550mμ におけるその寄与分を計算し、これを 550mμ を以てした実測値から差引くことにより Cyt. C 単独の還元を算出した。

3. 2,6-dichlorophenol-indophenol と ferricyanide 共存時

Fig. 1 から明らかな様に、両者の吸収帯は相当へだたっているから、共存していても、610 及び 420mμ で夫々の単独還元を独立に追求することが出来る。

なお、反応系の組成は前報¹⁾に準じたが、受容体濃度は完全還元段階迄測定出来る様に、夫々図の説明欄に記載の濃度に減じた。反応系全量は 3.5ml、温度は 25°C、pH は 7.4 に一定した。

Ⅱ. 実験成績

1. Ferricyanide と cytochrome C の相互作用

前編¹⁾で述べたように、Fecy の SD 系による還元は AA により約 50% 阻害され、Cyt. C 添加により著明に促進する。この際 Cyt. C が実際に SD 系と Fecy との間を turn over していることは、Cyt. C 添加による促進が AA によって完全に消失することから明らかであるが、この場合何れの還元が先行するものであろうか。Fig. 2 はこの点を追求するために、同一条件の sample について、3つの異なった波長で測定した結果を示すものである。

433 及び 550mμ を用いた場合の曲線から明らかな様に、Fecy の還元は反応開始と共に直線

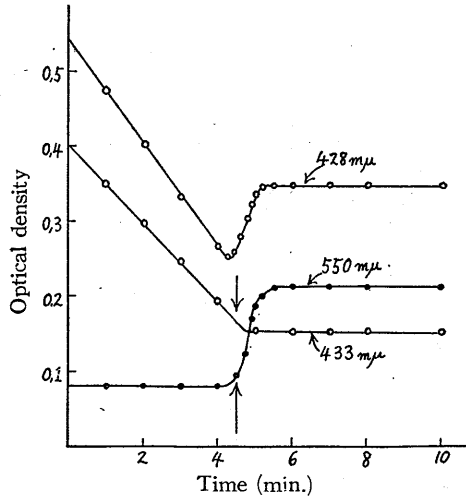


Fig. 2. Interaction of cytochrome C and ferricyanide. Cytochrome C: 0.03μM, ferricyanide: 1.2μM. HCN: 10μM.

的に進行し、約 5 分で完了するが、一方 Cyt. C の還元はその間全く進行せず、Fecy の還元が殆んど終了するあたりから急速に始まり、約 1 分の経過をもって終了している。一方、428mμ では Cyt. C の還元型の吸光係数の方が酸化型のそれより大であるので、この波長を用いれば、以上の関係を 1 回の測定で知ることが出来る。

次に Cyt. C の還元がおこり始める点 (矢印で示した) における両受容体の酸化還元電位 Eh を、周知の下式によって求めてみた。

$$E_h = E_o' + \frac{RT}{nF} \ln \frac{(Ox)}{(Red)} \dots\dots\dots(1)$$

両受容体の標準酸化還元電位 Eo' は pH 7.4 において、夫々 Eo'(Cyt. C)=0.255V⁶⁾, Eo'(Fecy)=0.360V⁷⁾と報告され、且つ両者共 n=1 であり、Fig. 2 の矢印の点では Cyt. C の還元型 (Red) Cyt. C は約 15%, Fecy のそれ (Red) Fecy は約 95% であるから、夫々の酸化型は (Ox)Cyt. C=85%, (Ox)Fecy=5 となり、これらの数値を (1) 式に代入すると

Eh(Cyt. C)=0.300V, Eh(Fecy)=0.283V となり、この点における両受容体の Eh は互に接近しているという結果になる。

2. 2,6-dichlorophenol-indophenol と cytochro-

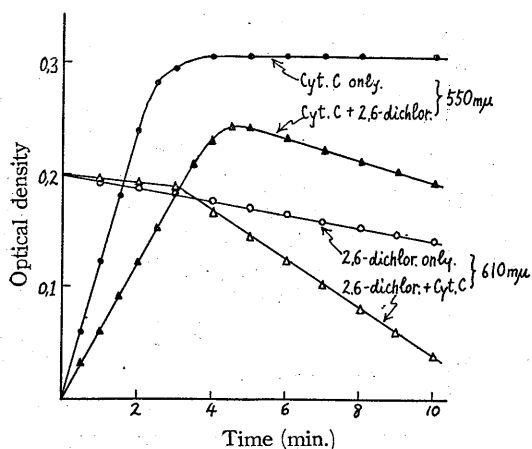


Fig. 3.

Interaction of cytochrome C and 2,6-dichlorophenol-indophenol in the presence of HCN. I. Observed optical density changes. Cytochrome C: $0.06\mu M$, 2,6-dichlorophenol-indophenol: $0.1\mu M$. HCN: $10\mu M$.

me C との相互作用

次に上と同様に、2,6-dichlor. と Cyt. C が共存する場合の還元順序を検討した。Fig. 3 は 550 及び 610m μ における吸光度の時間的変化の実測値であって、比較のために同条件下において Cyt. C 及び 2,6-dichlor. が夫々単独に存在する場合の還元経過を対照として示した。実験方法の所で述べた様に、550m μ では 2,6-dichlor. の吸収が相当寄与する為に、Cyt. C の還元により増加し一旦一定となった吸光度が、2,6-dichlor. の還元の進行に伴って再び減少している。そこで、これらの実測値からさきに述べた方法により、2,6-dichlor. の寄与分を差引き、夫々の単独還元速度を算出し、又、比較に便利のように還元された受容体の mol 数を縦軸にとって表わしたのが Fig. 4 である。

これから明らかなように、反応初期では両受容体共、その還元が夫々単独に存在する場合よりも遅延し、Cyt. C の還元が約 78% に達した点 (矢印で示す) から 2,6-dichlor. の還元が急速に促進されている。そこで、さきと同様に (1) 式に従って、2,6-dichlor. の還元の促進が始まる点の両受容体の Eh を求めると、2,6-dichlor. については pH 7.4 で $E_0'(2,6\text{-dichlor.})=0.189V^{(8)}$, $n=2$ であり、又この点では Cyt. C は約 78%,

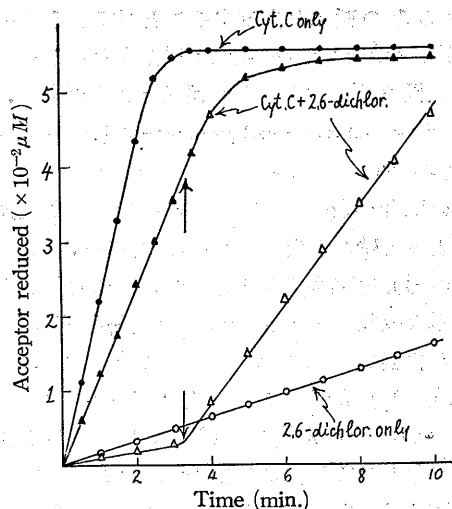


Fig. 4.

Interaction of cytochrome C and 2,6-dichlorophenol-indophenol. II. Time course of the interaction calculated from Fig. 3.

2,6-dichlor. は約 17% 還元状態にあるから、

$E_h(\text{Cyt. C})=0.222V$, $E_h(2,6\text{-dichlor.})=0.216V$ となり、Fecy の場合よりもさらに接近して両者の Eh はよく一致している。

3. 2,6-dichlorophenol-indophenol と ferricyanide との相互作用

次に、2,6-dichlor. と Fecy との相互作用を検討したが、Fecy の SD 系による還元は 2,6-dichlor. の添加により 10% 程度しか促進されず、一方 2,6-dichlor. の還元は Fecy の共存によって

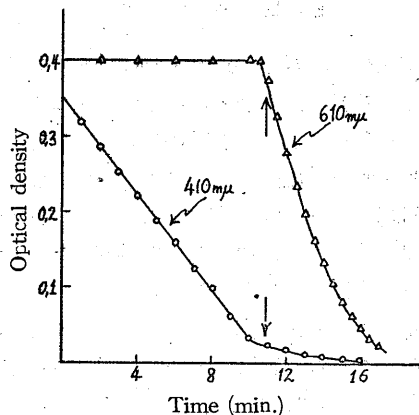


Fig. 5.

Interaction of 2,6-dichlorophenol-indophenol and ferricyanide. 2,6-dichlorophenol-indophenol: $0.1\mu M$, ferricyanide: $1.2\mu M$.

著明な阻害をうける。この場合のリレー効果があまり著明でないという事実については、後に考察する。この関係は Fig. 5 に示すように、 Eo' の高い Fecy の還元が先行し、その間 2,6-dichlor. は全く還元されず、前者の還元を完了をまって始めて後者の還元が進行する。

今、2,6-dichlor. の還元が始まる点 (矢印で示す) の両受容体の Eh を求めると、この点では 2,6-dichlor. は約 2%, Fecy は約 98% 還元の状態にあるから、(1) 式に従って、

$Eh(2,6-dichlor.)=0.240V$, $Eh(Fecy)=0.260V$ となり、さきの場合と同様に Eh はほぼ等しいという結果を得る。

IV. 考 察

電子受容体としての酸化還元色素が 2 種 (A, B) 共存する際にその還元が、夫々の色素が単独に還元されるに要する時間よりも遙かに短時間で完了するという事実は久保等⁵⁾ によって発見された。この現象は今両受容体の標準酸化還元電位を夫々 Eo'_A , Eo'_B とし、 $Eo'_A > Eo'_B$ とするならば、A の還元が B を介することによって促進すると解されるので「リレー効果」と命名された。鎌倉⁴⁾ はリレー効果の成立する条件として、 $\Delta Eo' = Eo'_A - Eo'_B$ がある範囲内になければならぬことを立証し、同時に A, B が酸性であるか塩基性であるかを考慮に入れねばならぬと述べている。

一方、リレー効果時の両受容体の還元順序については山野⁵⁾ の報告がある。即ち、彼は 2,6-dichlor. と Mb が共存する際の還元順序を分光学的に追跡し、所謂巨視的還元は Eo' の高い前者から始まり、その完了をまって後者の還元が進行する事を観察したが、この機序について彼は Mb が初期に反応に干渉せず 2,6-dichlor. の還元を終了後に反応に参加するのではなくて、微視的には恐らく Eo' の低い Mb の還元が先行して 2,6-dichlor. と還元系 (Mb) との間で電子の turn over を行っているのであるが、巨視的には Mb が酸化状態に止まっているものと考えねばならぬと述べている。

Fig. 2 及び Fig. 5 の成績は明らかに山野の報告と一致するもので、 Eo' の高い Fecy の還元が先行し、その Eh が Cyt. C 又は 2,6-dichlor. の Eh とほぼ等しくなって始めて後者の還元がみられる。この場合、Fecy-Cyt. C については前述の理由から実際にリレー効果を行っていることが明らかであるが、Fecy-2,6-dichlor. の場合には促進が著明でないことからその存在が疑われるかも知れない。然し、もし Fecy と 2,6-dichlor. が何等の相互作用も持たないならば両者の還元は夫々独立に進行するはずであって、両者の還元が終了するまで後者が酸化型で止まっている事実は明らかに 2,6-dichlor. から Fecy への電子移動があることを示すものである。また、この場合 2,6-dichlor. を添加しても Fecy の還元がそれほど促進されない (リレー度が小さい) 事実は、前者の被酸化性が小さいこと及び両受容体の Eo' の差が相当大きいためと考えられる。

次に、2,6-dichlor. と Cyt. C との相互作用であるが、この場合はさきの場合と趣を異にし、HCN が共存するときのみリレー効果が認められ、HCN がいないときには前者の還元が後者の添加により著明に抑制される。この現象は多量の Cyt. C 添加により Cyt. C-Cyt. oxidase 系の活性が増大した為、電子は生理的な main path を通って容易に酸素に至り、by path である 2,6-dichlor. の方へは行き難くなったものが、HCN 添加により Cyt. oxidase が不活性となることによって Cyt. C から 2,6-dichlor. への電子伝達が進捗されることを示すものである。一方、前編¹⁾ で述べたように 2,6-dichlor. 単独の SD 系による還元速度は HCN の存否に殆んど関係しないのであるが、このことから通常の条件下では Cyt. C 濃度が低いため Cyt. C-Cyt. oxidase 系活性が小さく、従って恐らく Cyt. C は還元状態のまま止るために、HCN を加えなくとも 2,6-dichlor. の方に電子が移動しうものと考えられる。又、Fecy の場合に HCN が共存しなくても Cyt. C 添加により促進がみられたことは、Fecy の Cyt. C 又は Cyt. oxidase に対す

る affinity が Cyt. oxidase の Cyt. C に対する及び酸素の Cyt. oxidase に対するそれより大であると考れば説明できる。

Fig. 4 から明らかなように、HCN が共存する際には反応初期では両受容体共夫々単独に存在するときよりも還元がおくれる。これは反応初期においては両受容体間に相互作用がなく、夫々独立に還元が進行していることを示すもので両受容体間に電子の分配が行われるために夫々の単独還元速度よりもおそくなると解釈される。又、2,6-dichlor. は Fecy に対しては電子を供与しうが、同じく Eo' の高い Cyt. C に対しては供与しえないということになるが、前述のように 2,6-dichlor. の自動酸化性が極めて低いということはよく知られた事実であって、その電子供与性が受容体によって異なるであろうことを想像に難くない。

ところで Cyt. C の還元がある程度進行し、その Eh が 2,6-dichlor. のそれとほぼ等しくなると始めて後者の還元 of 著明な促進がおこる。これは Eh が 2,6-dichlor. のそれより高い間は Cyt. C は 2,6-dichlor. の電子供与体となりえないが、Eh がそれより低くなると有効な供与体となり、相互作用を生じリレー効果が出現することを示すもので、促進がみられるまでの lag phase の存在及びそれが添加 Cyt. C の量に比例することもこれから容易に説明できる。

以上の論議から明らかなように、2,6-dichlor. の還元において Eo' としてはそれより高い Cyt. C がリレー効果を行っても決して熱力学的に不合理ではない。久保⁵⁾ がリレー効果の理論において強調している様に、酸化還元可逆系の量的表示としては Eo' は一応妥当なものであるが、実際の反応に直接あずかるものは系の Eo' よりむしろ Eh であることが銘記されなければならない。一般には Eo' の低いもの (B) が高いもの (A) に対して電子を運搬するのであるが、著者等の成績からみて B の被酸化性が何等かの理由により不十分であり、A に対して容易に電子供与体たりえない場合には、A の還元が先行し、その Eh が B の水準なみに低くなれば A → B の

リレー効果が生起するものと解釈される。即ち通常のリレー効果ではリレー色素は巨視的酸化状態にあって turn over するのであるが、この場合には巨視的還元状態にあって turn over するわけで Fig. 4 の成績は明快にその事実を示している。

従って、上述の知見はリレー効果の特殊な 1 例を提供し、久保のリレー効果の理論を拡張すると共に、Cyt. C の関与するリレー効果が特に著しい点から生細胞内においてもこのような現象の存在する可能性を相当な確からしさを以って推定することができる。

V. 総括

白鼠肝 mitochondria のコハク酸脱水素酵素系によって 2 種の電子受容体が還元される場合に、両受容体間にみられる相互作用について検討し、次の成績を得た。

1. Ferricyanide (Fecy) と Cytochrome C (Cyt. C) または 2,6-dichlorophenol-indophenol (2,6-dichlor.) が共存する際には、前者の還元が先行し、その間後者は巨視的酸化状態のままリレー効果を行い、Fecy の Eh が後者のそれとほぼ等しくなった時から後者の還元が始まる。

2. 2,6-dichlor. と Cyt. C が共存するときには、反応初期には両者の還元は夫々独立に進行し、(lag phase)、後者の Eh が前者のそれとほぼ等しくなると、Cyt. C から 2,6-dichlor. に向いリレー効果がおこる。即ち、Cyt. C は巨視的還元状態にあって turn over する。

3. 以上の実験成績について考察し、次の結論をえた。

VI. 結論

2 種の電子受容体が相互作用を示す場合、一般には Eo' の低いものが高いものに向って電子を turn over するのであるが、逆に Eo' の高いものが低いものに対してリレー効果を行う場合も存在する。但し後者の場合は Eo' の高い系の還元が先行し、その Eh が Eo' の低い系のそれとほぼ等しくなる時迄 lag phase が存在する。

(本論文の要旨は、第34回日本生理学総会において発表した。又、本研究の一部は文部省科学研究助成補助金(中馬)によった。)

文 献

- 1) 中馬一郎・原 芳子 (1958) 肝 mitochondrid のコハク酸脱水素酵素系に関する研究 Ⅱ. 各種受容体の電子運搬系における連絡部位について 日本生理誌 **20**, 8
- 2) Michaelis, L. (1929) *Oxydations-Reduktions Potentiale*. Julius Springer, Berlin
- 3) Green, D. E., L. H. Stickland, & H. L. A. Tarr (1934) *Studies on reversible dehydrogenase systems*. Ⅱ. Carrier-linked reaction between isolated dehydrogenases. *Biochem. J.* **28**, 1812
- 4) 鎌倉勝夫 (1943) 酸化還元可逆性色素の生物物理化学的研究 Ⅱ. 色素の塩基性, 酸性と所謂「リレー」効果との相関に就いて 大阪医会誌 **42**, 1809
- 5) 久保秀雄 (1847) 酸化還元電位 南条書店 東京
- 6) Henderson, R. W. & W. A. Rawlinson (1956) Potentiometric and other studies on preparation of cytochrome C from ox- and horse-heart muscle. *Biochem. J.* **62**, 21
- 7) Anderson, L. & G. W. E. Plant (1979) *Table of oxidation-reduction potentials*. Respiratory enzymes. ed. Lardy, H. A. Burgess, Minneapolis, 71
- 8) Wurmser, R. (1942) *Oxydation et réductions*. 田宮博他訳 裳華房 東京 362

Summary

The interaction observed between two electron acceptors in rat liver mitochondrial succinic dehydrogenase (SD) system was investigated. Results obtained are as follows.

1. In case of the coexistence of ferricyanide (Fecy) with cytochrome C (Cyt. C) or 2,6-dichlorophenol-indophenol (2,6-dichlor), the reduction of the former preceded during which the latter was found as a completely oxidized state although it turned over between Fecy and SD system, i. e. it was reduced by SD system and oxidized by Fecy. When the reduction of Fecy proceeded fairly to completion and the oxidation-reduction potential, Eh, of Fecy dropped to the level of the latter, the reduction of Cyt. C or 2,6-dichlor started (Fig. 2 and 5).

2. While in case of the coexistence of 2,6-dichlor with Cyt. C, the reduction of each acceptors preceded independently at the initial phase of the reduction (lag phase). And just when the reduction of Cyt. C proceeded to approximately 78% and its Eh dropped to the level of 2,6-dichlor, the reduction of the latter was activated (Fig. 4). In this case Cyt. C turned over in a reduced state.

3. From these results the nature of the interaction observed between two acceptors was discussed yielding following conclusion.

Conclusion

When two acceptors coexisted with a reducing system, it is general that an acceptor (A) having higher E_o' may be reduced via another acceptor (B) of lower E_o' (Relay effect). It is possible, however, that B is reduced via A. In this case a lag phase for the activated reduction of B is observed, which corresponds to the time required for the reduction of A to obtain a Eh value as low as that of B.

(The Department of Physiology, Nara Medical College)

食道-胃・小腸反射 612.315+612.327:612.337

Effects of esophageal distention upon the movements of the stomach and small intestine.

藪田芳澄 (SONODA-Yosizumi)*

I. 緒言

腸管の律動収縮は身体の種類々の部位に加えられた刺激によって反射的に影響される。最近角は口腔及び咽頭壁¹⁴⁾からの小腸反射を研究し、抑制及び促進反射の起ることを認め、その出現機序に関して1つの法則性を見出した。咽頭につらなる消化管部位である食道からの腸反射がどのようなものであるかについては研究が乏しく、私の渉獵したところではPercyの研究を見出したにすぎない。氏は食道伸展が胃及び小腸運動を抑制するという。しかし角の実験結果から推察するとPercy¹³⁾が亢進効果を得ることができなかったのは、その実験条件に帰因するようと思われるので私は氏の実験を再検討した。しかしてこの研究によって種々の新知見を得たので次に研究成績の詳細を報告する。

II. 実験方法

実験動物としてイヌ(39頭)を用いた。麻酔剤の影響を除外するために、100V, 60cycleの交流を変圧器にて60~70Vに変圧した後、イヌの前頭部に約4sec通電し、直ちに動物を固定して型の如く迅速に除脳する。この電気麻酔法及び除脳手術の詳細は宮川¹¹⁾、福原³⁾の論文に譲る。この様にして除脳した動物を以下除脳・無麻酔動物と称する。除脳・無麻酔動物の中樞の興奮性は勿論であるが腸筋の興奮性も極めて良好である。しかしながら時には実験目的によって除脳せず麻酔剤としてurethane 1.5g/kg morphine 2mg/kgを注射した。食道の加圧伸展及びその描記法は先の食道-呼吸反射に関する研究で行った方法¹⁵⁾を踏襲した。

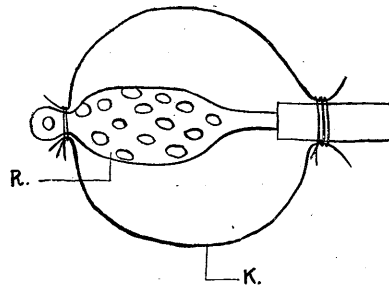


Fig. 1.

Balloon inserted into pyloric region as well as into the lumen of the small intestine.
K: rubber balloon. R: olive made of synthetic resin.

胃及び小腸の運動を描記するにはゴム球法を用いた。ゴム球は第1図に示すように多数の小孔を穿った中空の長さ約3.5cmの合成樹脂の棒をcondom膜の内腔に挿入し、そして棒の両端で膜を結紮したものである。このゴム球は胃体の切開孔から胃幽門部に挿入するのであるが、この際ゴム球を胃幽門部の中央に位置させるために、一方においてゴム球の先端に結びつけた細い糸を十二指腸上部の切開孔に引出し孔の傷面に固定し、ゴム球の基部に連結されたゴム管を胃壁に固定した。

小腸の運動描記は他のゴム球を十二指腸上部の切開孔から尾側に挿入し、切開孔を縫合すると同時にゴム球に連結した細い硬ゴム管を切開孔に固定した。この胃及び小腸内に挿入されたゴム球及びそれに連結された硬ゴム管には予め温水を満たしておき、ゴム管は水圧力計の1脚に連結され、水圧力計の他脚はゴム管を介してMareyの描記器に接続され、ゴム球内圧の変化が煤紙上に描記された。尚胃及び小腸に挿入されたゴム球の内圧は10~15cmH₂Oとした。ゴム球挿入後、腹壁を縫合し、腸筋の冷却を防ぐために、100Wの電球を腹部より20cmの高さにおいて照射した。又呼吸の影響を除外するた

* 岡山大学医学部第2生理学教室

[昭和32年8月6日受付]

めに時には浴槽法を用いた。反射経路の確定実験においては迷走神経は頸部及び胸腔内又は横隔膜直下で切断した。胸腔内迷走神経及び内臓神経の露出法は福原の方法⁵⁾⁴⁾³⁾に従った。血圧は大腿動脈より誘導した。

Ⅲ. 実験成績

A. 食道-胃・小腸反射効果及び遠心路

除脳・無麻酔イヌで胃幽門部及び十二指腸の運動を描記しつつ上述した方法に従って食道を加圧伸展(30~100mmHg)すると、胃及び小腸の律動収縮は多くは亢進するが、まれに抑制され、また胃において稀に亢進効果に先行して一過性の抑制が認められた。

1. 亢進効果

第2図Aに示すように加圧伸展すると、胃及び小腸運動は潜刺激時約5secの後緊張の上昇が顕著になり、律動収縮が増大し、且つ律動運動の各周期は僅かに短縮される。一般に加圧を中止しても約20secほどの間は加圧中と同程度の亢進状態が持続されているが、その後徐々に減弱して約40~50sec後に伸展前の運動に回復するが、稀に回復過程において伸展前の緊張よりも著しく低下し、それが極度に達した後に徐々に回復する場合もある。またごく稀に伸展中止後律動収縮が伸展時におけるよりも、亢進した後一過性に緊張の低下と律動運動の減弱及び消失を見ることがあるが、この現象は先行する促進効果が大きければあるほど程度が強い。これと同一現象は同一動物においてacetylcholineを直接運動描記部位に滴下し、局所の運動が顕著に促進した後にも現われるもので、強収縮の際にひき起される局所抑制反射によるものかもしれない(福原, 中山, 山上の未発表研究)。

なお上述の亢進効果は全実験例において殆んど圧倒的に多く見られる(加圧実験31例中23例)。そこで胃・小腸の遠心性神経の切断を行って上述の効果がどのように変化するかを探求した。

食道の加圧伸展によって胃及び小腸の律動

運動が亢進しているのを確かめた後に両側の迷走神経を反回神経分岐部の直頭側部で切断し、上喉頭神経の分布領域である喉頭直下部の食道部位(約5cm)を加圧伸展すると、亢進効果は最早認められず、逆に律動運動の減弱が著明に現われる(第2図B)。この抑制現象は加圧伸展を極度に強めても再び亢進効果に転ずることはなく、常に純粋な抑制効果である。この抑制効果は大・小内臓神経を切断することによって消失し、以後食道を加圧伸展しても胃及び小腸の律動運動には何等変化は見られない(第2図C)。

2. 抑制効果

第3図Aに示すように頸部食道を加圧伸展すると、約4~6secの潜刺激時の後に胃及び小腸の運動の律動収縮は減弱乃至は消失し筋緊張の低下をひき起す。伸展を中止すると徐々に正常な運動に回復する。回復直前に一過性の律動収縮の増大が認められる場合もある。

しかしこの抑制効果は稀に見られるだけである(加圧実験31例中8例)。

上述の抑制効果は胃・小腸の遠心性神経を切断することによってどの様に変化するかについて実験を行った。

頸部食道の加圧によって胃・小腸の律動運動

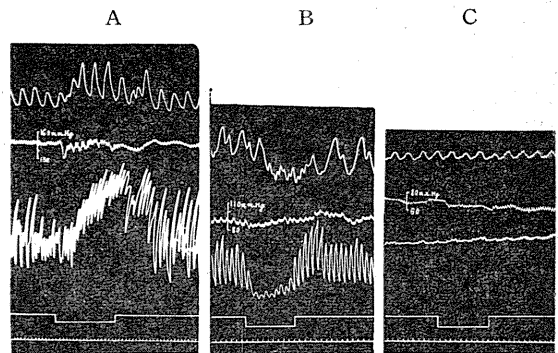


Fig. 2.

Responses of esophageal distention upon the movements of the stomach and small intestine before and after the severance of the extrinsic gastro-intestinal nerves. Dog (11kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings from above downwards are gastric movements, blood pressure, duodenal movements, signal and time in 3sec. interval. A. Vagus and splanchnic nerves intact. Pressure of distention: 40mmHg. B. Vagus nerves bilaterally severed. Pressure of distention: 70mmHg. C. Both vagus and splanchnic nerves severed. Pressure of distention: 80mmHg.

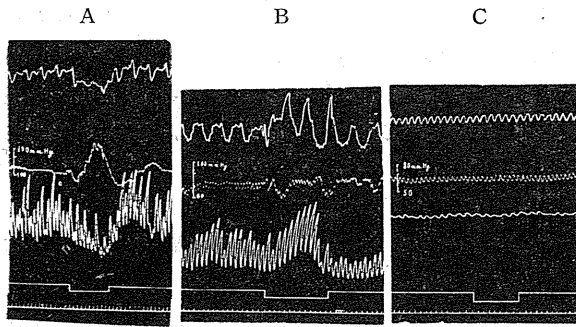


Fig. 3.

Responses of esophageal distention upon the movements of the stomach and small intestine before and after the severance of the extrinsic gastro-intestinal nerves.

Dog (12kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracing as in fig. 2. A. Vagus and splanchnic nerves intact. Pressure of distention: 50mmHg. B. Splanchnic nerves intact. Pressure of distention: 50mmHg. C. Both vagus and splanchnic nerves severed. Pressure of distention: 80mmHg.

が抑制されるのを確かめた後に両側の大・小内臓神経を切断し、再び食道加圧を行うと最早抑制効果は認められず、逆に律動運動の増大及び緊張の上昇が現われ、刺激を強めても決して抑制効果はひき起されない(第3図B)。更にこの亢進効果は両側迷走神経を切断することによって完全に消失する(第3図C)。

3. 食道加圧伸展によってひき起される胃運動の一過性抑制

食道を胸部において加圧伸展する場合に稀の胃の亢進効果に先行して一過性の初期抑制がひき起される場合がある。この現象は腰部交感神経幹及び大・小内臓神経を切除しても消失しない。そこで如何なる原因によって、この初期抑制が惹起されるかを検討するために次の実験を行った。

除脳・無麻酔イヌにおいて胸部食道を加圧伸展し、胃の律動収縮に一過性の初期抑制が発現するのを確認した後に(第4図A, 第5図A)。噴門上部で食道を横断するか或いは2% actylchcline+2% vagostigmine の混合液を横隔膜附着部直下部即ち噴門上部に滴下し、緊張性収縮輪を生ぜしめ、食道を加圧伸展すると一過性の初期抑制効果は消失し、亢進効果のみを現わすようになる(第4図B, 第5図B)。

最近当教室で行われた福原等⁷⁾⁸⁾の小腸の局所反射についての実験結果から考えると上述の食道の加圧伸展による胃運動の一過性の初期抑制現象は、食道の蠕動波が胃の噴門部に波及する際にひき起される。局所抑制反射に帰因するものと考えられる。次の実験結果は上述の見解を証拠づけるものと考えられる。両側の頸部迷走神経を切断し、さらに第2胸髄以下の脊髄を破壊する事によって胃に対する遠心路を遮断した後に噴門部に1% acetylcholineを滴下すると胃幽門部の運動が著明に抑制されるからである(第6図B)。

A項において述べた亢進反射においては局所抑制反射が先ずおきるのであるが、それはついで起る迷走神経を介する亢進反射に圧倒されるから、一般に初期抑制の程度にとどまるものと考えられる。

B. 食道-胃・小腸反射の求心路

食道の加圧伸展によって食道壁に生じた衝撃が如何なる求心路を介して中枢に到達するかを検索した。

a. 頸部食道を支配する上喉頭神経切断の効果

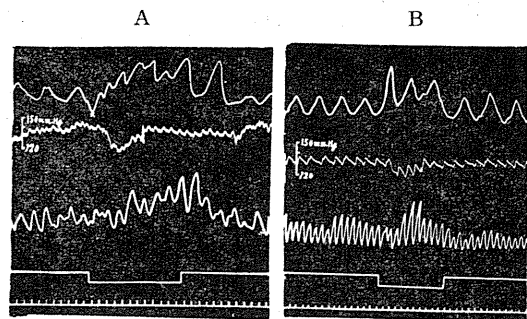


Fig. 4.

Responses of esophageal distention upon the movements of the stomach and small intestine before and after transection of the esophagus at the supra-cardiac region.

Dog (11kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracing as in fig. 2. Major and minor splanchnic nerves cut and lumbar sympathetic trunks removed. In A cervical esophagus distended with the pressure of 70mmHg, and in B distended with the same pressure as in A after transection of the esophagus.

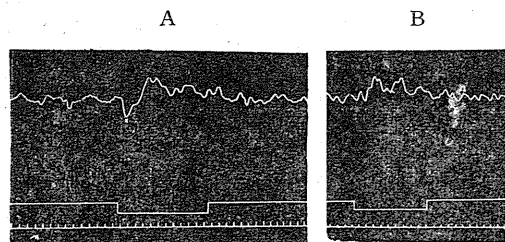


Fig. 5.

Responses of esophageal distention upon the gastric motility before and after application of acetylcholine-vagostigmine solution to the supra-cardiac region of the esophagus.

Dog (9kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracing from above downwards are gastric movements, signal, time in 3 sec. interval. Major and minor splanchnic nerves cut and lumbar sympathetic trunks removed. In A thoracic esophagus distended with the pressure of 80mmHg, and in B distended with the same pressure as in A after application of 2% acetylcholine-2% vagostigmine solution.

頸部食道を伸展して胃・小腸の律動運動の増大，緊張の上昇が認められる場合に両側の上喉頭神経を切断すれば胃及び小腸の律動運動には何等の影響も認められなくなる (第7図B)。

上述の実験結果から頸部食道からの求心路は上喉頭神経を介するものと考えられる。

b. 胸部食道を支配する迷走神経及び反回神経切断の効果

胸部食道を伸展し，胃及び小腸の律動運動の増大，緊張の上昇するのを確かめてから反回神経分岐部の直尾側で迷走神経を切断した後，胸部食道を伸展すると胃及び小腸の律動運動には影響は認められない (第7図D)。さらに迷走神経健在のもとに反回神経を迷走神経分岐部において切断した後においては，胸部食道の伸展によっては反射が起

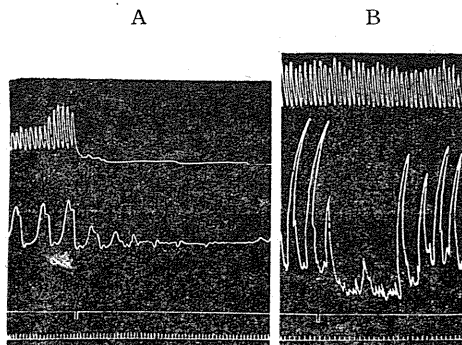


Fig. 6.

Effects of application of 1% acetylcholine to cardia upon the gastro-duodenal movements.

Dog (9kg); anesthetized with urethane-morphine. Tracings from above downwards are duodenal, gastric and cardiac motilities and time in 3sec interval. A. The spinal cord and vagus nerves intact. B. After complete destruction of the spinal cord situated caudally from the 2nd the segment and vagus nerves bilaterally severed.

るけれども，頸部食道が胸部食道に移行する部位で (喉頭より約13cm) 伸展しても胃及び小腸の律動運動には影響は認められない (第7図C)。

上述の実験結果から胸部食道からの求心路は迷走神経の背枝及び腹枝であり，頸部と胸部の境界部即ち喉頭から約13cmの附近は反回神経が求心路であると考えられる。

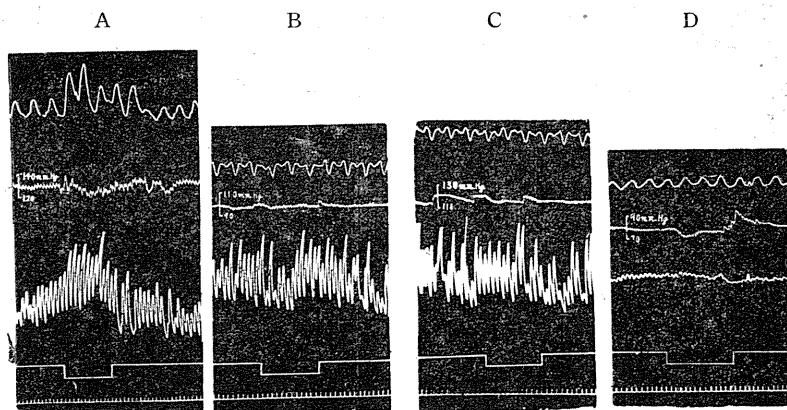


Fig. 7.

Effects of esophageal distention upon the gastro-intestinal movements after severance of the afferent pathways involved in the esophagus.

Dog (11kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 2.

A. Afferent nerves intact, distended with pressure of 50mmHg. B. Distended with pressure of 50mmHg after section of superior laryngeal nerves. C. Distended with pressure of 50mmHg after section of recurrent laryngeal nerves. D. Distended with pressure of 80mmHg after section of cervical vagi.

IV. 論 議

上述の実験結果から、食道の加圧伸展によって生じた衝撃は、上喉頭神経、反回神経、胸腔内迷走神経背枝及び腹枝を求心路として延髄に入り、そしてその一群は胃・小腸運動を支配する迷走神経運動核を興奮させ、その衝撃は迷走神経を介して胃・小腸運動を亢進的に、さらに他の一群は脊髄交感神経中枢を興奮させ、その衝撃は内臓神経を介して抑制的に作用すると考えられる。そして胃・小腸運動を支配するこれら2つの中枢の反射的興奮の程度は個々の動物の状態、麻酔剤投与の有無によって異なるが、何れか一方の興奮が他方に優越する場合に亢進あるいは抑制的に発現するものと考えられる。

胃・小腸運動が食道伸展によって亢進しているとき、遠心性経路である迷走神経を切断すると、直ちに残された内臓神経を介して抑制効果が現われ、又抑制効果が見われているとき大内臓神経を切断すると残された迷走神経を介して亢進効果が見られるのは、全く上述の理由によるものと考えられる。このような論拠でこれまでの研究者の結果について考察を加えてみよう。まず Percy¹³⁾ は除脳、麻酔イヌで食道を伸展して胃・小腸運動の抑制効果のみを認め、亢進効果を認めなかった。著者が抑制効果を認めた実験例では、その実験動物の中枢及び腸管が麻酔薬の投与(ウレタン、モルフィン)あるいは除脳手術による出血等により不良になった場合及び伸展刺激が極めて強度のとき、或いは注入する水を60°C以上に温めて伸展刺激を与えた場合等であった。麻酔剤投与によって亢進効果が抑制効果に逆転することは福原⁵⁾ および角¹⁴⁾ も認めているところであるが、私も先に食道-呼吸反射に関する論文において麻酔薬を投与した動物では食道伸展刺激によって呼吸運動の抑制現象がひき起され易いことを報告した¹⁵⁾。一般に自機能を有する細胞は麻酔剤を投与することによって外来刺激に対して抑制的に反応するようになると思われる。又食道伸展刺激によってひき起される胃・小腸反射に抑制効果が現

われ難いのは一般に交感神経中枢の興奮が迷走神経核の興奮に比して弱いことに起因するのではないかと思われる。

福原、木野勢、榎田⁶⁾ は腹窓を施した家兎について腸管の運動が摂取と同時に亢進することを観察し、この現象の原因は腸管内容の移動によるものであると結論しているが、角¹⁴⁾ は福原等のこの研究に対し腸管運動の亢進するのは食物の内容移動により発現されるばかりでなく、さらに他の原因即ち食物が口腔及び咽頭壁を刺激する結果惹起される腸管運動亢進反射にも原因するという。私は上述の実験から摂食による腸管の亢進現象は福原、角の論じた腸管内容物の移動と、食物の口腔及び咽頭壁刺激による反射だけではなく、他の原因即ち食道からの刺激によって発現する腸管運動亢進反射も重要な役割を演ずると考える。

角¹⁴⁾ の口腔及び咽頭壁への注水実験では、頸部食道にカニューレを挿入し、注入された水を外部へ排除しているから、氏の認めた反射効果には頸部食道からの反射も加わっていると考えられる。

山上¹⁷⁾¹⁸⁾、Malmjac¹²⁾、Thomas及びWhelton¹⁶⁾、Carlson¹⁾、呉⁹⁾¹⁰⁾ は大・小内臓神経中に腸管運動の抑制線維及び促進線維が存在すると主張し、特に山上はこの促進線維は胃幽門部から幽門括約部末端まで支配しているが、幽門括約部を越えて十二指腸及び以下の小腸は支配していないと結論している。このような促進神経線維が果して反射に関与するか否かは重要な問題である。私は食道-胃・小腸反射の遠心路(亢進路)である両側の迷走神経を頸部或いは胸腔内において予め切断し、胃・小腸の運動が出現するのをまって食道の伸展刺激を行ったが刺激条件の強さ及び頻度、注入される温度等をいろいろに変えても胃・小腸の運動亢進効果は認められず常に抑制効果のみであった。この事実から上述の人々のいう大内臓神経に含まれる胃・小腸運動促進線維は食道-胃・小腸反射には無関係であると考えられる。

Grondahl und Haney²⁾ はイヌに食道瘻をつ

くり、これを通して3つのゴム球を食道及び噴門部に挿入し、最上部に挿入したゴム球を伸展すると噴門部に抑制を認めることから、噴門部に分布する抑制線維は食道壁を経由すると述べているが、この実験は食道を伸展した結果ひき起される他の腸管部分への腸外及び腸内反射について全く考慮していない。先ず伸展すると伸展刺激の如何によっては、噴門部の抑制が大・小内臓神経を介してひき起されることは私の実験から既に明らかである。

V. 結 論

除脳・無麻酔イヌにおいて、胃・小腸運動をゴム球法で描記しながら食道を加圧伸展した場合にひき起される胃・小腸運動の変化を分析した。実験結果は次のように要約される。

1. 食道を頸部あるいは胸部において加圧伸展すると多くの場合、胃・小腸の律動運動は数秒の潜刺激時の後に著しい亢進現象を示すが、稀には胃・小腸の律動運動は抑制されて緊張の低下、及び律動収縮の減弱乃至消失がひき起される。

2. これは迷走神経及び内臓神経を遠心路とし、上喉頭神経(頸部)、反回神経(頸部と胸部の移行部)、迷走神経(胸部)を求心路とする反射によってひき起される現象である。この反射において亢進、抑制の二様の効果が得られるのは、反射中枢である迷走神経核および内臓神経核の興奮の程度に差異があり、どちらか一方の作用が他を圧倒するためである。

3. 食道を加圧伸展すると、胃の律動運動に一過性の初期抑制現象の起ることがある。これは食道及び噴門部の収縮によってひき起される intrinsic reflex に帰因するものと考えられる。

終りに臨み、終始懇篤なる御指導を賜った恩師福原先生および中山、山上両学兄に深く感謝致します。

文 献

- 1) Carlson, A. J. (1930) The extrinsic nervous control of the large Bowel. *J. Am. Med. Ass.* **94**, 78
- 2) Grondahl and Haney (1940) Attempt to produce experimental cardiospasm in dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **44**, 126
- 3) 福原 武 (1956) 生理学実験法 南山堂 東京
- 4) Hukuhara, T. (1936) Ein neues Verfahren der extraperitonealen Blosslegung des Nn. splanchnici beim Kaninchen. *Pflügers Arch.* **238**, 135
- 5) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 迷走神経刺激の腸管運動に及ぼす影響 日本生理誌 **16**, 354
- 6) Hukuhara, T., S. Kinose and K. Masuda (1936) Beiträge zur Physiologie der Bewegung des Duodenum. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **238**, 124
- 7) 福原 武・中山 沃・山上松義; (未発表) On the intestinal intrinsic reflex.
- 8) 福原 武・中山 沃・山上松義; (未発表) On the intestinal extrinsic reflex.
- 9) 呉 健・沖中重雄 (1956) 自律神経系 総論 金原出版社 (東京)
- 10) Kure, K., K. Ichiko and K. Iishikawa (1931) On the spinal parasympathetic system in relation to the tract. *Quart. J. exp. Physiol.* **21**, 1
- 11) 宮川鉄男 (1956) 迷走及び骨盤両神経刺激の回盲括約部の運動に及ぼす影響 日本生理誌 **18**, 181
- 12) Malmejac, J., G. Chardon, P. Plane et P. Aubry (1951) Localisation de synapses sur les Voies motorices gastriques d'origine médullaire dorsale. *C. r. Soc. Biol.* **145**, 1282
- 13) Percy, J. F. and E. J. Van liere (1926) Studies on the visceral nervous system. *Am. J. Physiol.* **28**, 64
- 14) 角 忠明 (1953) 口腔及び咽頭壁からの小腸反射 日本生理誌 **15**, 601
- 15) 藺田芳澄 (1957) 食道-呼吸反射 日本生理誌 **19**, 121
- 16) Thomas, J. E. and H. Wheelon (1922) The nervous control of the pyloric spincter. *J. Lad. Clin. Med.* **7**, 375
- 17) 山上松義 (1955) 幽門括約部内臓神経支配 日本生理誌 **17**, 505
- 18) 山上松義 (1957) 胸神経後根を通る幽門括約部の運動促進線維について 日本生理誌 **19**, 128

Summary

On dogs decerebrated under urethane-morphine narcosis or transitory electrical shock, the effects of the esophageal distention upon the gastro-intestinal motility were studied. The movements of the duodenum and the pyloric region of the stomach were recorded by means of the balloon-water-manometer system on the smoked drum. The results were

summarized as follows.

1) Distention of the cervical as well as of the thoracic region of the esophagus produced in most cases augmentation of the gastro-intestinal motility, while the inhibitory effects were obtained in rare cases.

2) It could be ascertained that the efferent fibers pass through the vagi and the splanchnici, and the afferent fibers through the superior laryngeal, recurrent and thoracic vagus nerves, while the reflex centers exist in the vagal and splanchnic nuclei, the former being the excitatory center and the latter the inhibitory.

The occurrence of two kinds of effects described above was proved to be due to the predominance of the one reflex center to the other.

3) The excitatory reflex response of the movements of the stomach was occasionally preceded by a transitory inhibition. The inhibition may be thought to be due to the intrinsic reflex elicited by esophageal and cardiac contractions.

(Physiol. Dept., Okayama Univ. Med. School)

食道—大腸反射 612.315:612.367

Effects of esophageal distention upon the movements of the colon.

藺田芳澄 (SONODA-Yosizumi)*

I. 緒言

一般に摂食時には腸管の運動は亢進す²⁾、その原因は内容の移動によるばかりでなく、角⁷⁾及び私の前研究⁹⁾で明らかな如く、口腔、咽頭及び食道からも胃・小腸へ亢進反射が引き起されるためであると考えられる。したがって大腸の運動も又食道から何等かの反射的影響を受けることは容易に想像されることであるが、Percy⁶⁾によれば食道の伸展刺激によって大腸の運動は抑制されて、亢進反射はないと言う。私はこの点に疑義をいただき前研究にひきつづき以下述べる実験を行い、食道-大腸反射についても胃・小腸反射における同様の法則性が存在することを見出したので簡単に報告する。

II. 実験方法

実験動物はすべてイヌ (29頭) を用いた。イヌは麻酔剤の影響を除外するために電気ショックのもとに除脳するか又はウレタン (1.5g/kg) 及びモルヒン (2mg/kg) 麻酔を行って除脳した。食道の加圧伸展刺激及び其の描記法は前の報告⁸⁾に述べた通りである。大腸運動の標示としては大腸に挿入されたゴム球の内圧の変動を煤紙に描記した。ゴム球は直径約 5mm のビニール管の一端に約 3cm の長さにわたって多数の小孔を穿ちこれにコンドーム薄膜をはって、その膜の両端をビニール管の上で結紮し、容量を約 10cm³としたものである。大腸は結腸括約部を中心にしてそれより頭側を近側結腸、尾側を遠側結腸とに分け、括約部からの蠕動波の波及を防止するために近側及び遠側結腸を結腸括約部で横断分離した。このように大腸を二分し

た後、近側結腸では回盲括約部の腸壁に、遠側結腸では結腸括約部の腸壁に夫々小切開口をつくり、各切開口からゴム球を尾側に向けて挿入してゴム球の移動を防ぐ為にビニール管を切開口に結紮固定した。

大多数の実験例においてはゴム球しを挿入した後、腹壁を縫合し、腹部の冷却を防ぐために 100W の電球を 20cm の直上より照射し、常に腹腔内の温度が体温に近い温度に保たれるようにしたが、時には呼吸の影響を除外するために浴槽法も使用した。

III. 実験成績

A. 食道-大腸反射効果及び遠心路

除脳・無麻酔イヌで、大腸運動を描記しつつ上述した方法に従って伸展刺激を加えると近側結腸及び遠側結腸の律動運動は実験例中 (加圧実験例 26頭) 25例亢進効果を示したが、唯 1例においてのみ抑制効果を認めた。又除脳・麻酔イヌ (urethane 1.5g/kg 塩酸 morphine 2mg/kg) においても 3例中 3例とも亢進効果をひき起した。

1. 亢進効果

第 1 図 A に示すように加圧伸展すると、近側結腸及び遠側結腸の運動は共に潜刺激時約 5~7sec の後顕著に亢進する。即ち緊張が極度に亢進して、律動収縮の振幅も増大するが、伸展前に大腸の律動運動の認められない場合には筋緊張の亢進のみが顕著である。これ等の促進効果は刺激を止めた後もしばらくそのまま持続した後漸次減退し次第に亢にもどるが、時には伸展前の運動よりもその緊張が低下し、この状態が 50~60sec 続いた後に伸展前の運動に回復する場合もある。また近側結腸のみであったのであるが、加圧を中止すると、運動が一過性に伸展中

* 岡山大学医学部第 2 生理学教室
〔昭和 32 年 8 月 6 日受付〕

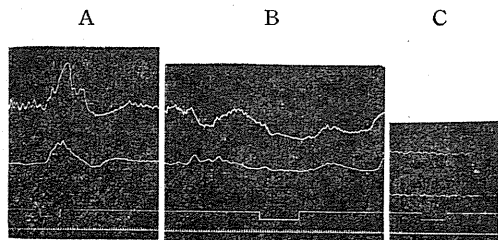


Fig. 1.

Responses of esophageal distention upon the movements of the colon before and after the severance of the extrinsic nerves of the colons.

Dog (10kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings from above downwards are proximal colon movements, distal colon movements, signal and time in 3sec. interval. A. Extrinsic colonic nerves intact. Pressure of distention: 50mmHg. B. Vagus and pelvic nerves bilaterally severed. Pressure of distention: 50mmHg. C. Vagus, pelvic, splanchnic nerves (major, minor and inferior) severed. Pressure of distention: 80mmHg.

よりも充進した後次第に回復した。

上述の充進効果をあらかじめ確めた後 (第1図A), 両側迷走神経を鎖骨下箱の部位において又骨盤神経を腹膜外で切断した後再び加圧すると近側結腸及び遠側結腸の運動は逆に抑制される (第1図B). 更に大・小内臓神経を切断した後には近側結腸の抑制効果も消失し, ついで下内臓神経を切断すると遠側結腸の抑制効果も消失する (第1図C).

2. 抑制効果

第2図Aに示すように加圧伸展刺激を行うと近側結腸, 遠側結腸共に潜刺激時約6~8secの後, 筋緊張が低下し, 律動収縮の振巾は減少する. これらの抑制現象は伸展を止めてもしばらく続き, ついで漸次伸展前の運動に回復する.

上述の抑制効果は (第2図A), 両側の大・小内臓神経, 下内臓神経を切断し, 更に腰部交感神経幹を切除すれば, 神経切断前にみられた抑制効果は消失して充進効果のみが発現する (第2図B). さらに頸部迷走神経と骨盤神経を共に両側切断すれば完全に消失する (第2図C).

1, 2の項において述べた実験結果から頸部迷走神経の切断は近側結腸の充進効果を, 又骨盤神経の切断は遠側結腸の充進効果を消失させる. 更に大・小内臓神経の切断は近側結腸の抑制効果を, 又下内臓神経の切断は遠側結腸の抑

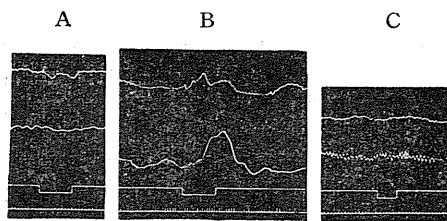


Fig. 2.

Responses of esophageal distention upon the movements of the colon before and after the severance of the extrinsic nerves of the colon.

Dog (9kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 1. A. Extrinsic colonic nerves intact. Pressure of distention: 60mmHg. B. Splanchnic nerves (major, minor and inferior) bilaterally severed. Pressure of distention: 60mmHg. C. Vagus, pelvic and splanchnic nerves (major, minor and inferior) severed and lumbar sympathetic trunks removed. Pressure of distention: 80mmHg.

制効果を消失させる。

B. 食道-大腸反射の求心路

食道壁に生じた衝撃が如何なる求心路を介して中枢に到達するかについては食道-胃・小腸反射に関する論文に詳述したが, その大要は頸部食道では上喉頭神経を, 胸部食道は迷走神経の背枝及び腹枝を又頸部食道と胸部食道の移行部では反回神経がその求心路である. 大腸反射においても上述の神経が求心路となるものと推察されるので食道の伸展部位をいろいろに変えて上述の神経の切断実験を行った.

即ち頸部食道の伸展によって引き起される反射効果は, 両側の上喉頭神経を切断すると消失し (第3図B), 食道の胸部と頸部の移行部の伸展によって引き起される反射効果は反回神経を切断すれば消失する. さらに胸部食道の伸展によって引き起される反射効果は迷走神経を切断すれば, 消失して大腸運動には何等の影響も認められなくなる (第3図D).

IV. 論 議

上述の実験結果から食道加圧伸展によって引き起される大腸運動の変化は反射的なものであることは明らかであり, この発現機序は胃・小腸反射の場合の機序と全く同じで次のように説明される.

食道の加圧によって惹起された求心性の衝撃

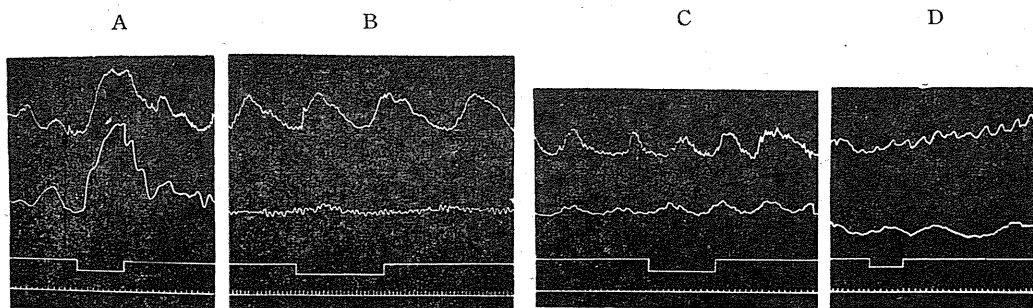


Fig. 3.

Effects of esophageal distention upon the colonic movements after severance of the afferent pathways involved in the esophagus.

Dog (12kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 1. A. Afferent nerves intact, distended with pressure of 60mmHg. B. Distended with pressure of 60mmHg after section of superior laryngeal nerves. C. Distended with pressure of 60mmHg after section of recurrent laryngeal nerves. D. Distended with pressure of 70mmHg after section of cervical vagi.

群はここに分布している知覚神経即ち上喉頭神経、迷走神経の背枝及び腹枝、反回神経を介して延髄に達し、その一群は近側結腸を支配する迷走神経の中樞に、他の一群はさらに同部を支配する交感神経の中樞に到達して夫々興奮させる。さらに又食道からの求心性衝撃は上述の求心路を介し、遠側結腸を支配する仙髄副交感神経中樞に、さらに同部を支配する腰髄交感神経中樞に到達して夫々興奮させる。このようにして迷走神経中樞、仙髄副交感神経中樞に到達した衝撃は迷走神経、骨盤神経を介して夫々近側結腸、遠側結腸運動に対し充進的に、又脊髄交感神経中樞に到達した衝撃は大・小内臓神経を介して近側結腸を又下内臓神経を介し遠側結腸に対し夫々抑制的に作用する。従ってこれらの中樞の興奮の程度如何によって、大腸運動に現われる効果は充進的あるいは抑制的となる。しかし加圧伸展において殆んどの実験成績が充進効果であることは迷走神経中樞及び仙髄副交感神経中樞の興奮が他の中樞に優越しているからだと推察される。この様な論拠から批判するとPercy⁵⁾が食道からの大腸反射で抑制効果のみ記述して充進効果について記述していないのは恐らく麻酔剤による腸筋及び中樞の興奮性が著しく低下しているためではないかと考える。私の実験成績において唯1頭のイヌにおいてのみ抑制効果が認められたことは、前報告の胃・小

腸反射に際して抑制効果が非常に稀にしか認められなかった事実と類似している。大腸反射の場合に抑制効果が現われるのは恐らく除脳手術操作による中樞の不良、或いは腸管の興奮性の低下又は加圧の強度に原因するのではないかとも考えられる。何故ならば弱伸展刺激では効果は現われず、強伸展刺激で始めて抑制効果が認められるので恐らく中樞の興奮性、特に迷走神経核及び骨盤神経核の興奮性が低下しているために引き起されたものと考えられる。この現象は、食道-呼吸反射⁸⁾の際に、中樞の機能を低下させるために麻酔を深くして除脳した動物では、弱い刺激では呼吸に影響はないが強い刺激を加えると直ちに抑制効果が現われる事実と全く類似している。

福原³⁾及び著者¹⁰⁾は大・小内臓神経の電氣的刺激で近側結腸、遠側結腸の抑制効果を認めたが、食道-大腸反射では遠側結腸に何んらの効果も認めなかった。更に著者は、下内臓神経の電氣刺激で近側結腸、遠側結腸の抑制効果を認めたが¹⁰⁾、食道-大腸反射では下内臓神経の影響は近側結腸に何んらの効果も認められなかった。恐らく反射の際における大・小内臓神経、下内臓神経の興奮程度が電氣刺激のときの程度よりも低く、ために大・小内臓神経の影響は近側結腸に、下内臓神経の影響は遠側結腸に局限し、他部位にまで及ばないためであろうと思わ

れる。

Carlson¹⁾, 呉⁴⁾⁵⁾, 銭場¹¹⁾¹²⁾等は内臓神経に大腸運動の促進線維が存在すると主張するが、食道-大腸反射に関してはかかる繊維は干渉しないものと考えられる。

V. 結 論

除脳・無麻酔イヌにおいて食道の加圧伸展が近側結腸、遠側結腸運動に及ぼす効果を研究した。その実験結果は次のように総括される。

1) 食道を頸部及び胸腔内において夫々加圧伸展すると、多くの場合、近側および遠側結腸の運動は亢進するが、極めて稀には(26例中1例)近側及び遠側結腸運動は抑制される。

2) 食道の加圧伸展によって引き起される近側結腸運動の亢進効果は両側の迷走神経を、遠側結腸運動の亢進効果は骨盤神経を切断することによって、又近側結腸運動の抑制効果は大・小内臓神経を、遠側結腸運動の抑制効果は下内臓神経を切断することによって夫々消失する。

3) 食道に分布する上喉頭神経、反回神経、迷走神経を切断した後は、食道伸展刺激によって何等の反射効果も認められない。

4) 上述の実験結果から次のように言うことが出来る。即ち加圧によって食道壁に生じた求心性衝撃は迷走神経、上喉頭神経、反回神経等の神経を経由して延髄に入り、迷走神経中枢、脊髄交感神経中枢、仙髄副交感神経中枢を興奮させ、迷走神経、骨盤神経を介して近側、遠側結腸に夫々亢進的に、大・小内臓神経、下内臓神経を介して近側、遠側結腸に夫々抑制的に作

用するが、大腸運動に現われる総合的效果はこれらの中枢の興奮程度の如何によって、又大腸自身の興奮性の如何によって決定されると考えられる。

終りに臨み、終始懇篤なる御指導を賜った恩師福原先生および中山、山上両学兄に深く感謝致します。

文 献

- 1) Carlson, A. J. (1930) The extrinsic nervous control of the large Bowel. *J. Am. Med. Ass.* **94**, 78
- 2) Hukuhara, T., S. Kinose und K. Masuda (1936) Beiträge zur physiologie der Bewegung des duodenums. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **229**, 311
- 3) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 大内臓神経の腸管運動に及ぼす影響 日本生理誌 **16**, 368
- 4) 呉 健・沖中重雄 (1956) 自律神経系 総論 金原出版社
- 5) Kure, K., K. Ichiko and K. Ishikawa (1931) On the spinal parasympathetic system in relation to the digestive tract. *Quart. J. exp. Physiol.* **28**, 64
- 6) Pearcy, J. F. and E. J. Van Liere (1926) Studies on the visceral nervous system. *Am. J. Physiol.* **28**, 64
- 7) 角 忠明 (1953) 口腔及び咽頭壁からの小腸反射 日本生理誌 **15**, 601
- 8) 藺田芳澄 (1957) 食道伸展の呼吸運動に及ぼす影響 日本生理誌 **19**, 121
- 9) 藺田芳澄 (1958) 食道-胃・小腸反射 日本生理誌 **20**, 20
- 10) 藺田芳澄 (1958) 大腸運動の神経支配 日本生理誌 **20**, 32
- 11) 銭場武彦・三島久人・佐々木弘純 (1955) 下腹神経刺激による下部大腸の収縮について 日本生理誌 **17**, 777
- 12) 銭場武彦・伊藤光彩・三島久人・平岡 達 (1956) 腰髄前・後根の刺激と下部大腸の運動の変化について 広島医学 原著号 **4**, 483

Summary

On unanesthetized and decerebrated dogs, the effects of the distention of the esophagus on the movements of both the proximal and distal colon were studied. The results were summarized as follows.

1) Distention of cervical or thoracic portion of the esophagus produced in most cases the augmentary responses on movements of the proximal and distal colon, while the inhibitory effects were in rare cases obtained.

2) The augmentary response of the proximal colon was eliminated by bilateral section of the vagus nerves, while that of the distal colon was abolished by bilateral section of

the pelvic nerves.

The inhibitory response of the proximal colon was eliminated by bilateral splanchnicotomy, while that of the distal colon disappeared by bilateral section of the inferior splanchnic nerves.

3) When superior laryngeal, recurrent and vagus nerves were severed on both sides, the reflex responses described above were completely abolished.

4) From the results mentioned above it could be considered as follows. Afferent impulses produced in the esophageal wall by the esophageal distention are conducted by way of the superior laryngeal, recurrent and vagus nerves to the medullary parasympathetic, spinal sympathetic and sacral parasympathetic centers, resulting in the excitation of these centers; the parasympathetic centers exert the excitatory effects upon the colonic movements through the vagi and the pelvic nerves, while the sympathetic centers exert the inhibitory influences upon those through the splanchnic and inferior splanchnic nerves.

(Physiol. Dept., Okayama Univ. Med. School)

大腸運動の神経支配 612.367

The innervation of the colonic motility.

藪田芳澄 (SONODA-Yosizumi)*

I. 緒言

大腸の神経支配に関しては異論が多いが、
梶田¹⁶⁾は腹窓法及び浴槽法を用いて観察した結果、迷走神経は近側結腸に、骨盤神経は遠側結腸において純亢進的に支配し、大内臓神経は近側結腸に、下内臓神経（腰部交感神経）は遠側結腸において純抑制的に支配するという。また錢場²⁰⁾、Carlson³⁾は下内臓神経（大腸神経及び下腹神経）刺激が下部結腸に対して抑制及び亢進の2様の効果をひき起こすことを認め、この亢進効果は大腸神経、下腹神経中に含まれる亢進繊維によるものであり、また錢場²¹⁾²²⁾は腰髄及び仙髄後根刺激が下部結腸に亢進効果を及ぼすと論じている。福原並びにその協同研究者等は迷走、大内臓両神経刺激の腸管運動に及ぼす研究⁴⁾⁵⁾⁶⁾で迷走神経は腸管運動に対して純亢進神経であり、大内臓神経は小腸に対しては同じく純抑制神経であるが、胃体及び胃幽門部に対しては亢進及び抑制の2種の神経支配を持つことを²⁴⁾²⁵⁾報告し、迷走神経刺激が腸管運動に対し抑制効果を惹起させる原因として、1) 麻酔剤によって腸筋が不良且つ異状な状態に陥る場合。2) 麻酔動物の頸部迷走神経刺激によってひき起される anoxemia が腸管運動の抑制をひき起す場合。3) 無麻酔動物の頸部迷走神経刺激によって起る心臓抑制に基因する anoxemia が腸管運動抑制中枢の興奮をひき起す場合。4) intrinsic reflex による一過性の初期抑制効果等があり、また大内臓神経刺激によって惹起される小腸運動の亢進効果の原因として血管収縮によって起る無血状態 anoxemia をあげている。しかし福原等の研究は主として胃・小腸に

ついて行われた為到大腸の神経支配についても上述の諸種の法則制が適用されるか否か問題であり、この観点からも梶田の行った腹窓法による研究はまだ不十分であると考えられる。私は上述の見地から大腸の神経支配について再検討したので次に報告する。

II. 実験方法

実験には主として7~12kgのイヌ(21頭)と妊娠したイヌ(2頭)を用いた。消化管運動の研究には腸管を可及的良好な状態に保つことが重要であるから、従来使用された麻酔剤の使用はさけて電気麻酔のもとに除脳を行った。この電気麻酔法及び除脳法は宮川¹⁷⁾、福原⁷⁾の方法に従った。このような動物は全く無麻酔の状態にあり腸筋及び中枢の興奮性も極めて良好である。又麻酔剤を用いる場合は urethane 1.0g/kg morphine 2mg/kg の極く少量を皮下注射した。迷走神経は頸部で刺激するか、或いは神経刺激の結果ひき起される循環障害をさけるために人工呼吸のもとに胸腔内で迷走神経の共通背枝を刺激し、骨盤神経刺激は仙骨神経より分岐する起始部で行った。この神経の露出法は福原の生理学実験法⁷⁾に譲る。

大・小内臓神経腰部交感神経幹の腹膜外露出法は福原の改良法⁷⁾⁸⁾により背部から腹膜外に露出した。脊髄神経前根、後根の露出法は次のようである。イヌを腹位に固定して第1腰椎から尾側へ第3腰椎にいたるまでの各椎骨の椎弓を切除すると脊髄硬膜が見える。この膜を正中線で縦に切開すると前根、後根が露出される。これらの根に沿って走る血管を結紮切断し、ついで前根、後根を脊髄神経節にいたるまで完全に分離した後、できるだけ脊髄に接近して切断する。

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和32年8月6日受付〕

除脳により体温中枢が除外され、その結果惹起される体温下降を防止するために、頸部と腹部に100Wの電球を各々20cm直上より照射した。運動描記にはゴム球法を採用したが、その詳細については前論文に譲る¹⁹⁾。描記部位としては中結腸動脈が左結腸動脈に吻合する部位のほぼ中点を結腸括約部と考え、これより口側を近側結腸、尾側を遠側結腸とした。ゴム球は結腸基部に小切開口を加えそれより尾側に向けて挿入し、さらに又結腸括約部直下で小切開口を加えそれより尾側に挿入し、ゴム球の一端であるビニール管を夫々切開口に縫合固定することによってゴム球の移動を防止した。又神経刺激によって起る伝播収縮が他部へ波及する事を防止するために時には結腸括約部で近側結腸、遠側結腸を横断分離した。

Ⅲ. 実験結果

ゴム球法によって腸管運動を描記する場合には、一般に胃及び小腸の律動収縮は著明であるが、大腸の律動運動は前者に比較して弱く週期は12~14secである。しかし摂取後内容物が腸管に充満し、消化の旺盛なときには大腸も顕著な律動運動を営み、週期約9~11secでその緊張及び興奮性はたかい。

a. 迷走神経刺激の大腸運動に及ぼす影響

除脳・無麻酔イヌの頸部迷走神経切断末梢端の弱、中強度刺激(C. D. 13cm)では第1図Aに示すように5~7secの潜伏期をもって近側結腸の緊張は著明に充進し律動収縮の振巾は増大し、刺激を中止しても運動が減弱せず却って一時緊張及び振巾が増大しついで急速に弛緩した後に徐々に回復する。然し遠側結腸には効果を認めない。神経の強刺激(C. D. 7cm)では遠側結腸に非常に軽度の収縮の振巾増大が認められるが、この現象は近側結腸が著しく収縮したために遠側結腸が受動的に移動するためにおきる現象であり、神経刺激の直接の効果ではないように思われる(第1図B)。なお結腸括約部で近

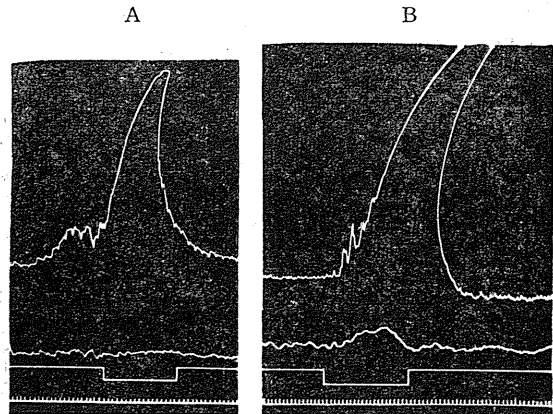


Fig. 1.

Effect of electrical stimulation of the peripheral cut end of the cervical vagus upon the movements of the colon. Dog (11kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings from above downwards are proximal colon movements, distal colon movements signal and time in 3sec. interval. A. Strength of stimuli: C. D. 15cm. B. Strength of stimuli: C. D. 8cm.

側結腸、遠側結腸を横断分離しておけばこの効果が認められないからである。

又僅か1例ではあるが頸部迷走神経刺激(C. D. 10cm)によって近側結腸に充進効果に先行する一過性の初期抑制効果が認められた。この現象は恐らく回腸の収縮に由来する局所反射に因るものと考えられる(第2図)。この一過性の初期抑制効果は私の食道-胃反射の研究において外来神経を切断した胃の噴門部にacetylcholineを滴下したときに見られた胃幽門部に収縮

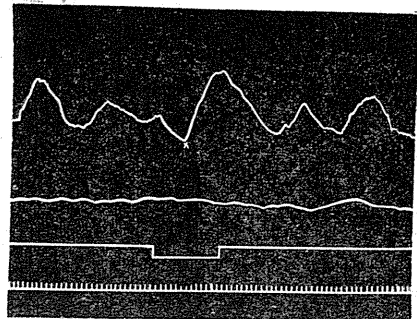


Fig. 2.

Initial inhibition of the colonic movements produced by electrical stimulation of the cervical vagus. Dog (10kg); decerebrated and non-anesthetized. Splanchnic nerves (major, minor and inferior cut and lumbar sympathetic trunks removed. Tracings as in fig. 1.) Strength of stimuli: C. D. 10cm.

の抑制効果に類似している。

上述の結果から、迷走神経は結腸括約部より頭側即ち近側結腸を純亢進的に支配すると考えられる。

b. 骨盤神経刺激の大腸運動に及ぼす影響

両側の大・小・下内臓神経、腰部交感神経幹を切除した後、骨盤神経の切断末梢端を刺激すれば遠側結腸に対し刺激強度の如何に拘わらず (C. D. 18cm~C. D. 10cm) 常に亢進効果を認める。例えば第3図Aに示すように C. D. 18cm の刺激をあたえた場合には2~3secの潜伏期をもって著明な収縮が現われる。更に刺激強度を増し C. D. 8cm とした場合には緊張上昇は極めて著しい (第3図B)。刺激を中止すれば緊張上昇は極大に達した後緊張低下が引き起されるが、この緊張低下は局所抑制反射に帰因するものかもしれない。近側結腸においては神経の弱刺激 (C. D. 18cm) では何等の影響も認めないが、強刺激 (C. D. 8cm) では近側結腸の内圧上昇が認められる (第3図B)。この内圧上昇は神経の強刺激で遠側結腸が強収縮し、そのために近側結腸が索引されて引き起されたものであるかもしれない。何故ならば観察によると骨盤神経の刺激に際し遠側結腸の長

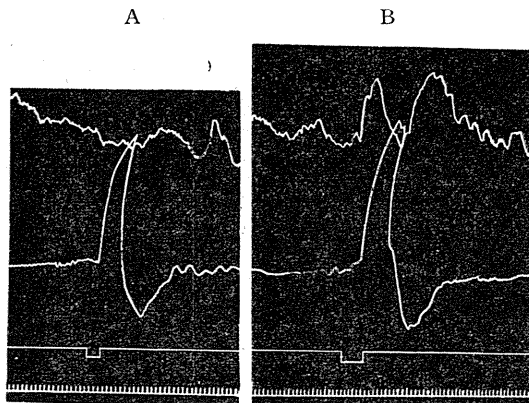


Fig. 3.

Effect of electrical stimulation of the pelvic nerve upon the movements of the colon.

Dog (10kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 1. A. Strength of stimuli: C. D. 18cm.

B. Strength of stimuli: C. D. 8cm.

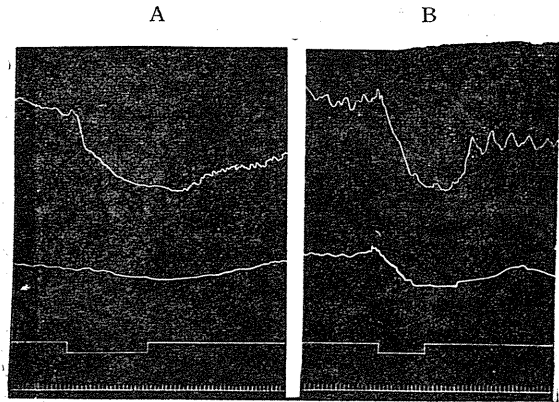


Fig. 4.

Effect of electrical stimulation of the major splanchnic nerve upon the movements of the colon.

Dog (10kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 1. A. Strength of stimuli: C. D. 13cm.

B. Strength of stimuli: C. D. 8cm.

さは約1/3に縮小するが、近側結腸の緊張及び律動収縮には変化がないように思われるからである。

上述の結果から骨盤神経は結腸括約部より尾側即ち遠側結腸を純亢進的に支配することは確かである。しかし近側結腸を支配するかどうかは疑わしい。

c. 大内臓神経刺激の大腸運動に及ぼす影響

あらかじめ両側迷走神経及び骨盤神経を切断した後、大内臓神経の切断末梢端に中強度刺激 (C. D. 13cm) を加えると近側結腸の律動運動は約5~7secの潜伏期の後に緊張は低下し、律動収縮は減弱乃至消失するが、遠側結腸には著明な効果を認めない (第4図A)。刺激強度を増強すれば (C. D. 8cm) 近側結腸では2~3secの潜伏期をもって緊張は低下し、律動収縮は完全に消失するが遠側結腸では前者に比して弱い程度の抑制効果が認められるようになる。

上述の実験結果から大内臓神経は近側結腸及び遠側結腸を抑制的に支配しているが、その程度は前者に強く後者に弱いと考えられる (第4図B)。

d. 下内臓神経刺激の大腸運動に及ぼす影響

腰部交感神経幹から発した下内臓神経は3本の神経から成っている。これらは後腸間膜

神経節で neuron を交代した後下腹神経と後腸間膜動脈にそって走る大腸神経とに分れると考えられる。下内臓神経の末梢端刺激は刺激強度の (C. D. 13cm~C. D. 7cm) 如何にかかわらず近側結腸及び遠側結腸の律動運動に抑制的に作用する(第5図A)。即ち中等度刺激 (C. D. 10cm) で3~4sec の潜刺激後著しい緊張の低下と律動収縮の停止が認められる。この抑制効果は後腸間膜神経節にニコチンを塗布すれば完全に消失する。

上述の結果から下腹及び大腸神経は神経節後繊維から構成されている。この両神経の末梢端を夫々刺激して大腸における神経支配部位と刺激効果を検討した。

1) 下腹神経刺激

迷走神経及び骨盤神経をあらかじめ切除した後、下腹神経の弱あるいは中強度刺激を行えば遠側結腸の運動は軽度に抑制され、さらに刺激を強めることによって (C. D. 9cm) 抑制効果も顕著になる(第5図B)。この実験結果は除脳・無麻酔イヌ12頭において大腸運動の良否にかかわらず完全に一致して認められ、また下腹神経に thyatron 刺激装置を用いて刺激強度或いは頻度数をいろいろに変更して刺激を与えたが、常に抑制効果が得られ、促進効果を認めることは出来なかった。

然し妊娠した2頭のイヌにおいては神経の刺激強度の如何にかかわらず遠側結腸の運動は亢進し、緊張の上昇、律動収縮の振巾の増大をひき起した。この原因については全く不明であるが、恐らく未知の hormone によって平滑筋の興奮性が変化した為であるかもしれない¹³⁾ (第6図)。なお近側結腸の運動は下腹神経刺激によって何等の影響も受けなかった。

2) 大腸神経刺激

この神経の刺激は刺激強度の如何にかかわらず (C. D. 15cm~C. D. 8cm) 遠側結腸、近側結腸に対し常に抑制的に作用する。即ち 2~3sec の潜伏期をもって緊張は著しく低下し、律動収縮は停止し、刺激を中止しても回復するまでに

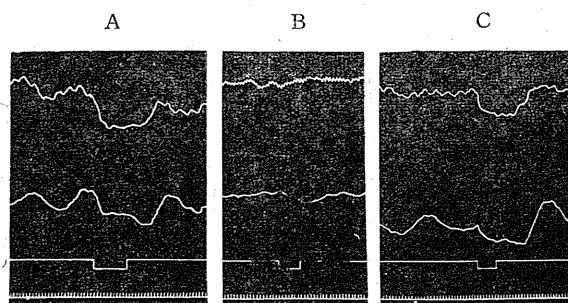


Fig. 5. Effect of electrical stimulation of the lumbar sympathetic nerves upon the movements of the colon. Dog (9kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 1. A. Stimulation (C. D. 8cm) of inferior splanchnic nerve. B. Stimulation (C. D. 8cm) of hypogastric nerve. C. Stimulation (C. D. 8cm) of colonic nerve.

は60~70secを要する(第5図C)。この抑制効果は下腹神経刺激によってひき起される抑制効果よりも顕著である。換言すれば遠側結腸は下腹神経よりむしろ大腸神経によってより強く支配されていると考えられる。

e. 腰髄及び仙髄の前根後根刺激の大腸運動に及ぼす影響

上述したように大・小内臓神経及び下内臓神経の末梢端刺激実験及び食道・胃・小腸・大腸反射¹⁸⁾¹⁹⁾の研究において大・小内臓神経あるいは下内臓神経は正常の実験条件では運動抑制的に作用し、これ等の神経に腸管運動の促進繊維を証明する如何なる事実も認め得なかったが、

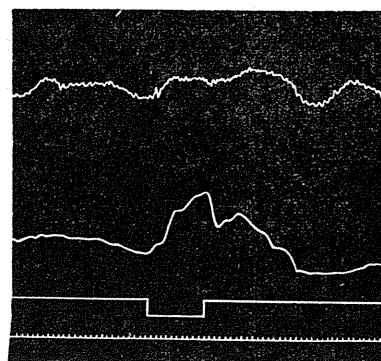


Fig. 6. Effect of electrical of the hypogastric nerve upon the movements of the colon. Pregnant dog (11kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 1. Strength of stimuli: (C. D. 15cm).

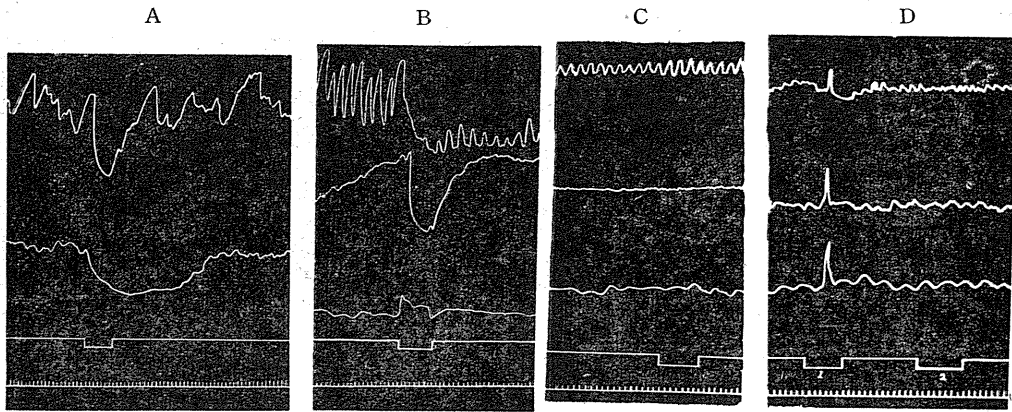


Fig. 7.

Effect of electrical stimulation of the ventral and dorsal roots of lumbar nerves upon the movements of the ileum and the colons.

Dog (10kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings from above downwards are ileum movements, proximal colon movements, distal colon movements, signal and time in 3sec. interval.

A. Effect of weak stimulation (C. D. 12cm) of ventral root of L₁. B. Strong stimulation (C. D. 8cm) of ventral root of L₁. C. Weak stimulation (C. D. 12cm) of dorsal root of L₁. D. Stimulation (I; C. D. 12cm, II; C. D. 12cm) of dorsal root of L₁.

具¹¹⁾¹²⁾, 錢場²¹⁾²²⁾²³⁾は胸髄, 腰髄, 仙髄後根は腸管運動に山上²⁴⁾²⁵⁾, Malmejac¹⁵⁾は胸髄後根に胃幽門部の運動に運動促進繊維が存在すると主張している. そこでこの問題を大腸について検討した.

除脳・無麻酔イヌ (6頭) の第1乃至第5腰髄前根を切断し, その末梢端を刺激すれば 2~3secの潜伏期をもって近側結腸及び遠側結腸の緊張は低下し律動運動は抑制されて減弱乃至消失する (第7図A). この抑制効果は近側結腸より遠側結腸にやや強く, 且つ大腸の筋緊張の如何にかかわらず常に認められた. しかし第7図Bに示すようにある実験例においては前根末梢端刺激で其の刺激強度の如何にかかわらず小腸 (回腸) 運動, 近側結腸運動に著明な抑制効果が認められるのに, 遠側結腸に限って一見恰も充進と考えられる効果が認められた. これは前根刺激によって腹筋及び下肢筋が収縮し, これによって腹圧が上昇し, 遠側結腸が圧迫されたため引き起された現象である. 何となればこの際腹腔を開放し, 腹筋の影響を除外することによって防止出来るからである. 後根の末梢端刺激では小腸及び大腸運動には全く変化は認められないが (第7図C) 脊椎根の分離が不完全であ

ると後根刺激が第7図D Iに示すように電流滑走が前根に波及し恰も充進効果の如き感を呈する. この現象は前, 後根を脊椎神経節まで完全に露出し分離した後の後根刺激では最早変化は認められない (第7図D II).

又除脳・無麻酔イヌ (5頭) の第1乃至第3仙髄 (S) の前根及び後根を露出し, S₂の前根末

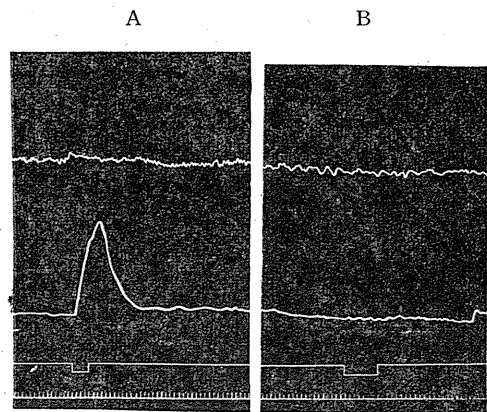


Fig. 8.

Effect of electrical stimulation of the ventral and dorsal roots of the sacral nerves upon the movements of the colon.

Dog (9kg); decerebrated and non-anesthetized. Tracings as in fig. 1. A. Stimulation (C. D. 10cm) of the ventral root of S₁. B. Stimulation (C. D. 8cm) of the dorsal root of S₁.

梢端を刺激すれば遠側結腸の運動は筋緊張の如何にかかわらず2~4secの潜伏期を経て緊張の上昇、律動運動の振巾の増大をひき起し、刺激中止後極大値に達した後、次第に回復する。この現象はS₁, S₃よりS₂の刺激において特に著明である(第8図A)。後根の末梢端刺激をS₁及びS₂, S₃で行ったが前根刺激に反して全く無効であった(第8図B)。

上述の実験結果から第1~5腰髄前根は上腹神経及び大腸神経を介して大腸運動を純抑制的に支配し、これに反して第1乃至第3仙髄の前根は骨盤神経を介して遠側結腸の運動を純亢進的に支配しているが、腰髄及び仙髄の後根には運動繊維は含まれていないと考えられる。

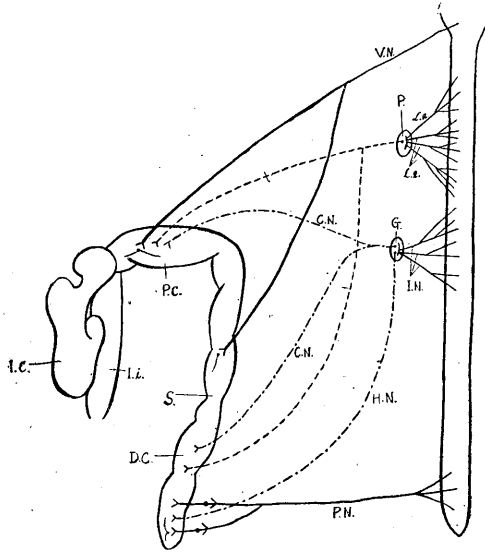


Fig. 9.

Diagram of the innervation of the colonic motility. C. n.: colonic nerve, D: distal colon, G: inferior mesenteric ganglion, H: hypogastric nerve I. n.: inferior splanchnic nerve, I. i.: ileum, I. c.: caecum, L. a.: major splanchnic nerve, L. e.: minor splanchnic nerve, P: coeliac ganglion, P. n.: pelvic nerve, S: tonically contracted region of the colon, V. n.: vagus nerve.

IV. 論 議

上述の研究は除脳・無麻酔イヌでは迷走神経末梢端刺激が近側結腸運動に常に純亢進的に作用することを示しているが、同じく梶田¹⁶⁾も腹

窓法により、又福原及び其の協同研究者⁴⁾はゴム球法により同様の効果を認めている。これに反して Bayliss 及び Starling¹⁾は迷走神経末梢端刺激では大腸に効果を認めないと述べているが、これは恐らく実験法の不備によって腸筋の興奮性が著しく不良になったためと思われる。Bechterew 及び Mislowski²⁾は迷走神経刺激で近側結腸に亢進及び抑制の混合効果を得ているが、福原及び其の協同研究者⁴⁾⁶⁾は迷走神経刺激で腸管運動に抑制効果の惹起される原因は麻醉薬による腸筋の depressand condition 及び頸部迷走神経刺激によって起る心臓抑制に基づく anoxemia 及び伝播収縮によるもので、迷走神経に含まれる抑制繊維に由来するものでないと主張している。しかし私の研究では亢進効果に先行する一過性の抑制は intrinsic reflex によるものと考えられる。

骨盤神経は遠側結腸を純促進的に支配し、この神経の刺激によって遠側結腸は著しく収縮するが、その際近側結腸は受動的にけん引されるから一見近側結腸にも骨盤神経支配が存在する様に見られる。これについては梶田¹⁶⁾も同じ様な効果を報告している。Bayliss 及び Starling¹⁾が骨盤神経が近側結腸まで支配すると指摘したのは上述の現象に外ならない。又 Bayliss 及び Starling は骨盤神経の末梢端刺激によってひき起される大腸運動の初期抑制は迷走神経末梢端刺激によってひき起される小腸運動の一過性初期抑制効果と同様に、運動描記部位の口側部に起きた収縮によって起る局所反射に帰因すると述べている。然し氏等の局所反射に関する実験的根拠は不充分であり、我々の教室の福原等の研究によれば⁹⁾¹⁰⁾局所反射は粘膜及び筋にその受容器があって、特に筋からの intrinsic reflex は粘膜からひき起される intrinsic reflex よりも分極性が弱く、両方向性を有している。従って Bayliss 及び Starling の言う如く、必ずしもゴム球の口側部の収縮だけでなく、ゴム球の尾側部の収縮も又初期抑制の重要な一因子であると考えられる。

大・小内臓神経、下内臓神経(下腹神経、大

腸神経)の切断末梢刺激は大腸運動に純抑制的に作用を及ぼし、決して亢進効果は認められない。すなわち大内臓神経刺激によって引き起される抑制効果は近側結腸に対し著しく、遠側結腸に対しては弱い。この実験結果は福原及び協同研究者⁵⁾の実験成績と一致する。Bayliss及びStarling¹⁾は大内臓神経の刺激効果は大腸運動に対し無効であると言ひ、梶田¹⁶⁾は近側結腸のみ抑制的に効くと論ずる。このBayliss及びStarlingの無効果であるという論拠は腸筋の機能低下とか腸筋の興奮性の低下によるものであり、又梶田の場合は腹窓法による肉眼的観察という欠陥から生じたものと考えらる。

後腸間膜神経節前線維即ち下内臓神経刺激効果(腰部交感神経)は近側結腸及び遠側結腸運動に対し抑制的に作用するが、後腸間膜神経節後線維である下腹神経は遠側結腸に軽度、大腸神経は近側結腸及び遠側結腸に著明に抑制的に作用する。梶田¹⁶⁾、Bayliss及びStarling¹⁾、Learmonth及びMarkowitz¹⁴⁾は、下内臓神経刺激が大腸運動に対し純抑制神経であるというが、この成績は私の実験成績と一致する。しかしその支配域については梶田、Learmonth及びMarkowitzは遠側結腸のみを抑制し、近側結腸には作用は認めないと言ひが、梶田の場合は腹窓法、Learmonth及びMarkowitzは腸筋の機能と興奮性の低下が原因しているものと考えらる。

しかるに呉¹¹⁾¹²⁾等は腹腔及び前腸間膜動脈神経節のnicotine塗布実験、あるいは脊髄神経後根の組織学的検索によって頸髄、胸髄、腰髄、仙髄に夫々副交感神経線維が存在すると結論している。胃の運動に関しては最近山上²⁴⁾²⁵⁾及びMalmjac¹⁵⁾は胸神経後根中に(7.8.9.10.)胃体及び胃幽門部に促進的に作用する繊維が含まれてると主張する。しかし十二指腸起始部以下の小腸に関しては多くの研究者の実験成績は否定的である。また大腸に関しては、銭場は腰髄後根、仙髄後根の刺激実験で下部大腸に運動亢進効果を認め、この実験結果から呉の脊髄副交感神経を支持している。私の腰髄後根刺激実

験でも骨盤腔を開きさらに前根・後根を完全に分離し前根への電流滑走を防いだときには、大腸の運動促進効果を1例も認めることは出来なかった。この実験結果の不一致の原因は全く不明である。なお腰髄前根の強刺激の際にはしばしば腹筋の著明な収縮によって大腸バロンの著明な内圧上昇を認めた。したがって前述の一見促進効果と思われるものも受動的に引き起されたもので、後根中に含まれる促進線維に由来するものではないと信ずる。なお仙髄の後根刺激によっては下部大腸に何等の変化も認められなかった。

V. 結 論

除脳・無麻酔イヌにおいて大腸運動をゴム球法で描記し、迷走神経、骨盤神経、下内臓神経、大内臓神経の切断末梢の電氣的刺激が大腸運動に及ぼす影響を研究した。その実験結果を総括すれば次の如くである。

- 1) 迷走神経の刺激は近側結腸に対し純亢進的作用を及ぼす。
- 2) 骨盤神経の刺激は遠側結腸に対し純亢進的に作用する。
- 3) 大内臓神経の刺激は近側結腸及び遠側結腸に抑制的に作用するが、特に近側結腸に抑制作用が著明である。
- 4) 大腸神経の刺激は近側結腸及び遠側結腸に対し、下腹神経は遠側結腸に対し純抑制的に作用する。なお遠側結腸に対する前者の抑制作用は後者の同部位に対する作用よりも強い。
- 5) 腰髄前根(L₁~L₇)の刺激は近側結腸及び遠側結腸に対し純抑制的に作用を及ぼすが、後根刺激は無効である。
- 6) 仙髄前根(S₁~S₃)の刺激は遠側結腸に対して純亢進的に作用を及ぼすが、後根刺激は無効である。

終りに臨み、終始懇篤なる御指導を賜った恩師福原先生および中山、山上両学兄に深く感謝致します。

文 献

- 1) Bayliss, W. M. and E. H. Starling (1900) The mo-

- vements and the innervation of the large intestine. *J. Physiol.* **26**, 107
- 2) Bechterew, W. und N. Mislawski (1889) Ueber centrale und peripherie darminnervation. *Arch. f. physiol. Suppl.* 243
 - 3) Carlson, A. J. (1930) The extrinsic nervous control of the large bowel. *J. Am. Med. Ass.* **94**, 78
 - 4) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 迷走神経刺激の腸管運動に及ぼす影響 日本生理誌 **16**, 354
 - 5) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 大内臓神経刺激の腸管運動に及ぼす影響 日本生理誌 **16**, 368
 - 6) Hukuhara, T., H. Okada and M. Yamagami (1957) A factor conditioning the inhibitory response of the intestinal motility to the peripheral stimulation of the cervical vagus nerves. *Acta Med. Okayama* **11**, 126
 - 7) 福原 武 (1956) 生理学実験法 南山堂 60 (東京)
 - 8) Hukuhara, T. (1936) Ein neues Verfahren der extraperitonealen Blosslegung des Nn. splanchnici beim Kaninchen *Pflügers Arch.* **238**, 135
 - 9) 福原 武・中山 沃・山上松義; On the intestinal intrinsic reflex. (未発表)
 - 10) 福原 武・中山 沃・山上松義; On the intestinal extrinsic reflex. (未発表)
 - 11) Kure, K., K. Ichiko and K. Ishikawa (1932) On the spinal parasympathetic system in relation to the digestive tract. *Quart. J. exp. Physiol.* **21**, 1
 - 12) 呉 健・沖中重雄 (1956) 自律神経系 総論編 355 金原出版社
 - 13) Kennard, J. H. (1937) The reversal by progestin of the responses of the nonpregnant uterus of the cat. *Am. J. Physiol.* **118**, 190
 - 14) Learmonth, J. R. and J. Markowitz (1930) Studies on the innervation of the large Bowel. *Am. J. Physiol.* **94**, 501
 - 15) Malmejac, J., G. Chardon, P. Planeet, P. Aubry (1951) Localisation de synapses sur les Voies motorices gastriques d'origine médullaire dorsale. *C. r. Soc. Biol.* **145**, 1282
 - 16) 梶田亀次郎 (1937) 大腸の神経支配 日本生理誌 **2**, 320
 - 17) 宮川鉄男 (1956) 迷走及び骨盤神経刺激の回盲括約部の運動に及ぼす影響 日本生理誌 **18**, 181
 - 18) 藺田芳澄 (1958) 食道-胃・小腸反射 日本生理誌 **20**, 20
 - 19) 藺田芳澄 (1958) 食道-大腸反射 日本生理誌 **20**, 27
 - 20) 銭場武彦・三島久人・佐々木弘純 (1955) 下腹神経刺激による下部大腸の収縮について 日本生理誌 **17**, 777
 - 21) 銭場武彦・伊藤光彰・三島久人・平岡 達 (1956) 腰髄前・後根の刺激と下部大腸の運動変化について 広島医学 原著号 **4**, 483
 - 22) 銭場武彦・伊藤光彰・平岡 達 (1956) 仙髄後根刺激による下部大腸の収縮について 広島医学 原著号 **4**, 669
 - 23) 銭場武彦・伊藤光彰・平岡 達・三島久人 (1956) 胸部交感神経幹及び胸髄後根刺激による胃・小腸の運動促進について 広島医学 原著号 **4**, 559
 - 24) 山上松義 (1955) 幽門括約部の内臓神経支配 日本生理誌 **17**, 505
 - 25) 山上松義 (1957) 胸部神経後根を通る幽門括約部の運動促進線維について 日本生理誌 **19**, 128

Summary

On the nonanesthetized decerebrated dogs, the peripheral cut ends of the autonomic nerves which innervate the colon were electrically stimulated in order to study their effects on the colonic motility.

The colonic motility was recorded by balloon-water-manometer method on the smoked drum. The vagus nerves were exposed in the neck or the thoracic cavity, while the greater splanchnic, pelvic and inferior splanchnic nerves were exposed retroperitoneally.

The nerves were stimulated at their peripheral cut ends with induction shocks. The results were summarized as follows.

- 1) Peripheral stimulation of the vagus nerve exerts purely an excitatory action on the movements of the proximal colon, while the pelvic nerve stimulation purely an augmentary effect on those of the distal colon.
- 2) Peripheral stimulation of the greater splanchnic nerve produces an inhibitory effect on the colonic movements, the effect being more remarkable in the proximal colon.
- 3) Peripheral stimulation of the preganglionic fibers of the lumbar sympathetic ner-

ves (inferior splanchnic nerves) exerts an inhibitory action on all parts of the colon. With regard to the stimulation of the postganglionic fibers of the lumbar sympathetic nerves, the hypogastric nerve stimulation exerts its action on the distal colon, while the colonic nerve exerts its action on all parts of the colon.

4) Peripheral stimulation of the ventral roots of the lumbar nerves from the L to L exerts an inhibitory action on the movements of all parts of the colon, while that of the dorsal roots ($L_1 \sim L_7$) is entirely ineffective on the colonic motility.

5) Peripheral stimulation of the ventral roots of the sacral nerves from S to S exerts an augmentary action on the distal colonic movements, while peripheral stimulation of the dorsal roots of the sacral nerves from S_1 to S_3 is entirely ineffective on the colonic movements.

(Physiol. Dept., Okayama Univ. Med. School)

Insulin 痙攣の神経生理学的研究 612.741.1:615.361.37

A Neurophysiological Study of Insulin Convulsion.

天 野 一 忠 (AMANO-Kazutada)*

I. 緒 論

1870年に Fritsch, G. 及び Hitzig, E.²⁾ が犬の大脳皮質に電氣的刺戟を与えると、四肢に運動の起る事を認めて報告し、大脳皮質の或る領野に運動中枢のある事を明らかにした。須田¹⁵⁾、尾崎¹⁰⁾、石塚⁴⁾により、この場合に電氣的刺戟を強く且つ長く与える時は、上記の如き対応肢に運動が起るのみならず、突如として皮質性癲癇痙攣(間代性痙攣)の起ることが当時より云われていたが、次いで伊藤、石塚、渡辺⁵⁾により大脳に微量の Strichnine, Picrotoxine, Metrazol, Nicotine 等を皮質に注入すると、選択的に間代性痙攣 K. K. の起すことが見出され、更にこの K. K. の経路は皮質より下る錐体外路系によることが明らかとなった。

皮質下に於ける錐体外路系には K. K. の節細胞のみならず、強縮性痙攣 (T. K.) 及び交代性痙攣 (L. K.) の節細胞もあり各々異なった経路によって骨筋にまで到達することが判った。

其の後千葉¹⁶⁾、加太、末広等は頸動脈迅速注射によって、上記皮質作用のある諸種化学物質を与えることによって、各々の物質に特有の順序で T. K. も K. K. も L. K. も現われることを示し、之等の薬物は血管を経由して大脳皮質又は皮質下諸核に対して刺戟となることを示した。

Insulin は過量注射によると Insulin-ショックを起すことは、動物に就いても、人間に就いても既に多数報告せられてるのみならず、この原因は血糖値は 70mg/dl 以下に降ることにあることも略々明らかであるが、Insulin-ショックの際の痙攣なるものは如何なる型の痙攣であるかに就いては決定的報告はない。

著者は犬を用いて Insulin-ショックを起さしめ、神経生理学的に如何なる型であるかを決定し、更に Insulin が如何なる作用機転によって痙攣を起してくるかを検討せんとした。

II. 実 験 方 法

実験にはすべて犬を用いた。動物の固定は当教室の法に従い、仰臥位固定、四肢を紐にて結ぶ。頸部の毛を刈切り、正中線切開にて両側頸動脈を露出(又は大伏在静脈、又は股静脈を露出)して注射針をさし、Insulin を注入して検する。

Insulin 注入の方法は急性注射法即ち正常犬又は飢餓犬に高単位を 5' 又は 10' 間隔で連続注射し、痙攣の生ずる迄観察する方法と慢性注射法即ち毎日一定の単位を皮下注射し、数日後痙攣の起り易き時期を選び、犬を架台に載せ、頸動脈を露出して、これに急性注射法と同じ方法で高単位の Insulin を与えて痙攣を観察する 2 方法によった。いずれの方法による場合にも随時血糖値を検し参考にしたが血糖値の検査は、Hagedorn-Jensen の法によった。

1) 実施 採血法 頸動脈(又は大伏在静脈又は股静脈)により 1cc 注射器にて採血載物硝子に滴下血液を採血用の Kapillar-ピペット中に吸上げ劃線迄正確に採る。

2) 除蛋白法 1.5×15cm の試験管に予め $\frac{n}{10}$ NaOH 液 1.0cc 及び 0.45mg/dl ZnSO₄ 液 5.0cc を採り混和し、次で之に上の Kapillar-ピペットからの血液を (0.10) を添加し、ピペット内壁を其の溶液を以って 2 回洗滌し、且つ内容を完全に吹き出した後之を沸騰する水浴中に 3 分間加熱する、予め水洗して湿してある脱脂綿を以って装填した小漏斗を通して之を 3×9cm の試験管に濾過する。此の際蛋白質を漏してはな

* 日本大学歯学部生理学教室

[昭和32年8月19日受付]

らない。

更に1.5×15cm試験管の内壁及び漏斗上の沈澱を3cc宛の水を以て2回洗滌し、洗液を濾液中に流し込ませる。

3) 糖量の測定

次いで之に滴性 $\frac{n}{200}$ $K_3Fe(CN)_6$ 液をピペット又はビューレットを以て正確に2.0cc添加し沸騰する水浴中に15分間加温する。次いで冷水中に放冷する。次いでKJ加 $ZnSO_4$ 溶液3.0cc稀醋酸液2.0ccを順次に駒込ピペットを以て添加し、析出したJを $\frac{n}{200}$ $Na_2S_2O_3$ 液を以て滴定する。淡黄色になった後初めて1g/dl澱粉溶液2滴を添加し発現する青色が全く無色(終反応)となる迄滴定する。1~2分以内に再び着色してはならない。此の際 $\frac{n}{200}$ $Na_2S_2O_3$ 液の総消費量をa ccとする。最後に盲検として測定に用いた総ての試薬を上と全く等容量に用い、唯血液のみ添加しない全測定を施行する。

此の時の $\frac{n}{200}$ $Na_2S_2O_3$ 液の総消費量を b cc 計算：

消費した $\frac{n}{200}$ $Na_2S_2O_3$ 液(cc)を夫々Glukose量(mg)に換算するHagedorn-Jensenの表により糖量に換算した上盲検による補正をなす。

Ⅲ. 実験成績

A) Insulin痙攣はInsulinが中枢運動系節細胞に直接に作用して起るのではない

先ず正常犬に急性法によってInsulin頸動脈注射を行った。成績は次の実験例1~5に之を示す。

実験例1	犬 ♂	体重 12kg
15時52分	手術架台に載せ頸動脈露出	
16 21	Insulin 20単位頸動脈注射 12' 後呼吸止 3' 20' 現る痙攣起らず	
16 31	Insulin 20単位頸動脈注 3' 後呼吸 50 脉搏 100 痙攣起らず	
16 41	Insulin 20単位頸動脈注 1'45'' 後呼吸 115 脉搏 103 痙攣起らず	
16 51~	引続き 10' 間隔にて Insulin 20単位宛 7回	
17 51	頸動脈注射するも痙攣起らず	
備考	Insulin 総計 200 単位 頸動脈注	

実験例2	犬 ♀	体重 8.5kg
10時20分	手術架台に載せ大伏在静脈露出	
10 40	Insulin 20単位大伏在静脈注射 呼吸21 脉搏 144 痙攣起らず	
10 50	Insulin 20単位大伏在静脈注 呼吸19 脉搏 126 痙攣起らず	
11~	引続き 10' 間隔にて Insulin 20単位宛 8回	
12 10	大伏在静脈注射するも痙攣起らず	
備考	Insulin 総計 200 単位 大伏在静脈注射	

実験例3	犬 ♂	体重 10kg
15時50分	手術架台に載せ 大伏在静脈露出	
16	Insulin 20単位大伏在静脈注 呼吸10 脉搏 134 痙攣起らず	
16 10	Insulin 20単位大伏在静脈注 呼吸16 脉搏 142 注射時自発様運動吠える痙攣起らず	
16 20~	引続き 10' 間隔にて Insulin 20単位宛 8回	
17 30	大伏在静脈注痙攣起らず	
備考	Insulin 総計 200 単位 大伏在静脈注射	

実験例4	犬 ♀	体重 12.5kg
16時25分	手術架台に載せ 頸動脈露出 呼吸16 脉搏 110	
16 30	Insulin 50単位頸動脈注射 呼吸19 脉搏 132 痙攣起らず	
16 35	頸動脈 採血 血糖値 122mg/dl	
16 40	Insulin 100単位頸動脈注射 呼吸16 脉搏 123 痙攣起らず	
16 45	頸動脈 採血 血糖値 89mg/dl	
16 50	Insulin 150単位頸動脈注射 呼吸19 脉搏 118 痙攣起らず	
16 55	頸動脈 採血 血糖値 68mg/dl	
17	Insulin 200単位頸動脈注射 痙攣なし 呼吸20 脉搏 129	
備考	Insulin 総計 500 単位 頸動脈注射	

実験例5	12日絶食 犬 ♂	体重 8kg
14時35分	手術架台に載せ 頸動脈露出 脉搏160	
14 38	頸動脈 採血 血糖値 123mg/dl	
14 52	Insulin 500単位 頸動脈注射 痙攣起らず 呼吸16 脉搏 166	
15 2	採血 血糖値 94mg/dl	
15 5	Insulin 500単位 頸動脈注射 痙攣起らず 呼吸15 脉搏 156	
15 25	採血 血糖値 92mg/dl	
15 27	Insulin 500単位 頸動脈注射 痙攣起らず 呼吸13 脉搏 158	
15 45	採血 血糖値 75mg/dl	
15 47	Insulin 500単位 頸動脈注射 痙攣起らず 呼吸18 脉搏 146	
16 5	採血 血糖値 70mg/dl	
16 7	Insulin 500単位 頸動脈注射 痙攣起らず 呼吸9 脉搏 147	

- 16 35 採血 血糖値 59mg/dl
- 16 37 Insulin 500単位 頸動脈注射 痙攣起らず
呼吸17 脉搏147
- 17 5 採血 血糖値 57mg/dl
- 18 54 K. K. 5''
- 19 1 採血 血糖値 37mg/dl
- 備考 Insulin 総計 3000 単位 頸動脈注射

即ちこれの内の実験例 4 で説明すれば 1 回量 50~200 単位に及ぶ高単位を数秒の中に頸動脈に注射出来る速度で与えるにも拘らず、何等の痙攣を起さず、このことは Insulin が頸動脈を經由して大脳皮質及び皮質下諸核及び中脳運動系に直接作用して痙攣を起し得ない事を意味する。既に緒論に述べたように、従来の直接刺激又は頸動脈注射によって、Nicotin, Picrotoxin, Glutamin 酸ナトリウムの如きに数秒より数十秒の潜時で必ず痙攣を惹起すること然も上記運動筋細胞を剔除しておけば、何等の痙攣を惹起しないことから直接作用であることが明らかであり、そのような場合には最高数十秒以内に痙攣が惹起して来る筈である。然るに後の実験に於いて示す如く頗る高単位2000~3000単位に及び始めて痙攣を生じ、此の時期に至ればその後の測定に於いて、血糖値は必ず低下して居ることから考えると、Insulin 痙攣は直接の作用と考えるを得ない。

㊦ 急速注射法による痙攣の発生と血糖値との関係

同じく急性法による痙攣を起して来る迄に連続 Insulin 注射を試みたのが次の実験で定る。

即ち 3 日、7 日、11 日、13 日の絶食期間を置き此の間水分のみを与える。実験日に犬を架台に載せ、両側頸動脈を露出しこれより Insulin 100 単位乃至 200 単位を連続注射した成績は第 6 及び第 7, 8, 9 の実験例である。

実験例 6	3 日絶食	犬 ♀	体重 8.2kg
16時25分	手術架台に載せ	頸動脈露出	
16 30	頸動脈血 採血	血糖値 98mg/dl	
16 32	Insulin 100単位	頸動脈注射 呼吸29 脉搏112 痙攣起らず	
16 37	採血	血糖値 70mg/dl	
16 42	Insulin 200単位	頸動脈注射 呼吸39 脉搏102 痙攣起らず	
16 47	採血	血糖値 52mg/dl	

- 16 52 Insulin 300単位 頸動脈注射 呼吸26 脉搏60 痙攣起らず
- 16 57 採血 血糖値 50mg/dl
- 17 2 Insulin 400単位 頸動脈注射後 3' 左上肢 T. K. 40'' 呼吸43 脉搏89
- 17 7 採血 血糖値 45mg/dl
- 17 25~19 5'~6' 間隔にて痙攣性呼吸
- 備考 Insulin 総計 1,000 単位 頸動脈注射

実験例 7	7 日絶食	犬 ♀	体重 8.5kg
11時19分	手術架台に載せ	頸動脈露出	
11 20	頸動脈血採血	血糖値 93mg/dl	
11 28	Insulin 400単位	頸動脈注射 痙攣なし 呼吸7 脉搏103	
11 33	採血	血糖値 88mg/dl	
11 38	Insulin 500単位	頸動脈注射 呼吸13 脉搏132 T. K. 30''	
11 43	採血	血糖値 64mg/dl	
11 48	Insulin 600単位	頸動脈注射 L. Z. 15'' T. K. (+) K. K. (+) L. K. (+) 混合 45'' 呼吸10 脉搏127	
11 53	採血	血糖値 60mg/dl	
11 58	Insulin 700単位	頸動脈注射 T. K. (+) K. K. (+) 1'	
12 3	採血	血糖値 56mg/dl 呼吸14 脉搏129	
12 17	痙攣性呼吸となり上半身起し首をひりね軸転運動後	T. K. (+) K. K. (+) 20''	
12 20	L. K. (+) 5''		
12 45	採血	血糖値 53mg/dl 呼吸28 脉搏142	
備考	Insulin 総計 2,200 単位	頸動脈注射	

実験例 8	13 日絶食	犬 ♀	体重 7.2kg
16時30分	手術架台に載せ	股静脈露出	
16 35	採血	血糖値 84mg/dl	
16 45	Insulin 400単位	股静脈注射 痙攣なし	
16 50	採血	血糖値 76mg/dl	
17	Insulin 500単位	股静脈注射 L. Z 10' K. K. 3''	
17 5	採血	血糖値 58mg/dl	
17 10	Insulin 600単位	股静脈注射 L. Z. 4' K. K. 3''~4'' 数回	
17 15	採血	血糖値 51mg/dl	
17 20	Insulin 700単位	股静脈注射 L. Z. 2'30'' K. K. (+)	
17 25	採血	血糖値 49mg/dl	
17 30~18	30''~1' 間隔にて	K. K. 3''~5'' 下肢稍々 T. K 呼吸18 脉搏146	
18 30	採血	血糖値 36mg/dl	
19 30	採血	血糖値 22mg/dl 呼吸16 脉搏150 3''~4'' 間隔 K. K. (+)	
20 30	採血	血糖値 21mg/dl 呼吸26 脉搏146	
20 45~21	時々深呼吸	K. K. (+) 軽し	

21 10 採血 血糖値 15mg/dl
 21 23 全身の T.K. 数秒にして止み 呼吸止る
 備考 Insulin 総計 2,200単位 股静脈注射

実験例9 11日絶食 犬 ♂ 体重 10kg

14時25分 手術架台に載せ頸動脈露出 呼吸9 脉搏
 96 血糖値 103mg/dl
 15 10 開頭終了
 15 15 Insulin 1,000単位 頸動脈注射 16' 後 呼
 吸痙攣性となる同時に K.K.(+) 呼吸10
 脉搏 188
 15 25 採血 血糖値 98mg/dl
 15 45 採血 血糖値 95mg/dl 呼吸13 脉搏176
 15 52 Insulin 500単位 頸動脈注射 5' 30' 後呼
 吸強盛 6' 20' 後 K.K. 3' 11' 後 T.K. 2'
 12' 後 T.K. 3' 18' 後 K.K. 10' 20' 後 K.
 K. 10' 24' 後 K.K. 5' 28' 後 K.K. 5'
 16 22 採血 血糖値 67mg/dl
 備考 Insulin 総計 1,500単位 頸動脈注射

犬によってその量は異なるが斯くの如き操作により数回与えた後、呼吸促迫のあと、或る時は T.K. 或る時は K.K. を生じ、僅かに L.K. を混合するものもみられたものもあるが、いずれも Insulin 痙攣は T.K. 又は T.K. を伴った K.K. と断定が出来よう。

血糖値は痙攣発来およびその後には於いては 50mg/dl に低下し、痙攣は明らかに Insulin 直接の作用でなく、血糖値低下の二次的作用であると考えられ、若しそうであるならば必ずしも頸動脈注射による必要はない。静脈注射によって与えても、皮下注射によって与えても結果は同じである。

実験例8は13日絶食犬に股静脈より Insulin 連続注射せる例で、同じように生ずる痙攣は K.K. を主とした T.K. を伴う痙攣で、痙攣発来前後によって血糖値は 50mg/dl 以下に低下して居るのが見られる。

以上の実験結果によれば、Insulin 痙攣は K.K. 型を主型とし、その発来は血糖値低下による二次的現象なることが明らかである。

然らば血糖値が 50mg/dl 以下に低下すると云うことより、何故に中枢神経運動系細胞が痙攣放出をせしむるのであろう。又中枢運動系筋細胞の何れの部位が主として血糖低下時の痙攣核と成って居るのであろうか、次に此の問題に

就いて実験を試みた。

C) 慢性注射法による Insulin 痙攣に就いて

正常犬に毎日低単位の Insulin を皮下注射し慢性観察を為し、同時に採血血糖値を見る方法は Insulin 痙攣の型は如何なる状態になるか、実験例10~14にわたる成績が此の方法により調べたものである。

実験例10	犬 ♀	体重 7kg
第1日14時15分	股動脈 採血	血糖値 98mg/dl
14 30	Insulin 50単位 皮注	3' 後起立困難
15 15	採血	血糖値 67mg/dl
第2日13 30	Insulin 50単位 皮注	
17 30	K.K.(+) L.K.(+)	
第3日8 30	K.K.(+)	
16	採血	血糖値 70mg/dl
第4日	K.K.(+) L.K.(+)	一般状態悪き 為5%ブドウ糖液 400cc 皮注
第5日16	採血	血糖値 87mg/dl
16 15	Insulin 50単位 皮注	
17 40	採血	血糖値 52mg/dl
備考	Insulin 総計 150単位	皮注

実験例11	犬 ♂	体重 6.5kg
第1日15時50分	股静脈 採血	血糖値 73mg/dl
15 55	Insulin 50単位 皮注	
17 20	採血	血糖値 57mg/dl
第2日14 20	採血	血糖値 72mg/dl
14 25	Insulin 50単位 皮注	
第3日14 30	Insulin 50単位 皮注	
17	K.K.(+) L.K.(+)	
備考	Insulin 総計 150単位	皮注

実験例12	犬 ♀	体重 6.4kg
第1日13時 分	Insulin 50単位 皮注	
第2日8	Insulin 100単位 皮注	
15 12	Insulin 20単位 皮注	
15 30	L.K.(+)	
15 35	L.K.(+)	
15時46 ~ 16	断続性 L.K.(+)	
備考	Insulin 総計 170単位	皮注

実験例13	犬 ♀	体重 6.2kg
第1日 時 分	股静脈 採血	血糖値 78mg/dl
14	Insulin 50単位 皮注	1' 後横倒れ となる
第2日13 30	Insulin 50単位 皮注	
第3日8時~9時	K.K.(+) L.K.(+)	
11 40	採血	血糖値 45mg/dl
11 42	致死	
備考	Insulin 総計 100単位	皮注

実験例14	犬 ♀	体重 8.2kg
第1日 時 分	股静脈 採血 血糖値 81mg/dl	
12 40	Insulin 50単位 皮注 痙攣起らず	
第2日 10 20	Insulin 50単位 皮注 痙攣起らず	
13 35	Insulin 50単位 皮注 痙攣起らず	
13 40	採血 血糖値 49mg/dl	
14 35	Insulin 50単位 2' 後横倒れとなる 痙攣なし	
15 30	採血 血糖値 36mg/dl	
16 10	Insulin 50単位 皮注 呼吸14 脉搏 158 痙攣なし	
16 20	Insulin 50単位 頸動脈注 痙攣なし	
16 38	呼吸促迫 痙攣性呼吸を呈す	
16 50	Insulin 50単位 頸動脈注 痙攣なし	
17 45	Insulin 50単位 頸動脈注 痙攣なし	
18 15	Insulin 50単位 皮注 痙攣なし	
19	採血 血糖値 27mg/dl	
19 15	Insulin 50単位 頸動脈注 直後 T. K.(+) 呼吸21 脉搏152	
19 36	L. K. (+)	
21 15	L. K. (+)	

備考 Insulin 総計500単位 頸動脈及び皮下注射

最後の実験例に於いては慢性注射法により痙攣発来状態に為さしめ、実験観察日に皮下注射又は頸動脈注射により痙攣を早める方法を用いた。之等の成績を総括すると、第1日50単位、第2日100単位皮下注射すると、2乃至3時間後にK.K.若しくはL.K., T.K.を生じ血糖値も著しく低下することがみられる。この点は急性頸動脈注射の場合と甚だしく異なり、急性頸動脈注射の場合には2000~3000単位の高単位を与えるも容易にInsulin痙攣を起し難きも、慢性注射法にては2日にわたる総量は150単位の少量で痙攣状態に入る。第2に注目すべき点は急性注射法によっては痙攣型はK.K.を主とするT.K.なるにも拘わらず、慢性注射法では頗る多くL.K.を混ざるようになり、或る実験例ではL.K., T.K.を示すものもあると云う点である。

血糖値との関係に就いては、急性注射法と殆んど異ならず痙攣発来前の血糖値は50~70mg/dlに低下する場合が多い。即ち之等の実験結果によってもInsulin痙攣の発来は血糖値低下による二次的結果であると云えよう。

然らば何故に血糖値低下によって中枢神経運動系特に錐体外路系節細胞が痙攣放出をするよ

うになるのであろうか。それよりも尙注目すべきは中枢神経運動系の内の何れの断位が血液血糖量低下によって、痙攣放出を初発するのであろうか。此の点を確かめるために次の実験を試みた。

D. 大脳両半球, 視床, 小脳, 剔除実験

Insulin痙攣がK.K., L.K., T.K.等の辯多な型で来るとは上記に明らかとなった。そこで之等の痙攣が大脳半球, 視床, 小脳切除によって如何なる経過をとるであろうか。その方法は急性注射又は慢性注射法で痙攣が起る様になった犬を架台に載せ、尙Insulin注射を試みて痙攣を観察する。

実験例15	10日間絶食	犬 ♂	体重 9kg
12時 3分	手術架台に載せ 頸動脈露出		呼吸20 脉搏138
12 5	採血 血糖値 130mg/dl		呼吸14 脉搏130
12 15	Insulin 1,000単位 頸動脈急注 痙攣起らず		
12 45	採血 血糖値 121mg/dl		呼吸16 脉搏128
13 15	採血 血糖値 118mg/dl		呼吸11 脉搏122
13 16	Insulin 500単位 頸動脈急注		
13 46	採血 血糖値 94mg/dl		
13 57	Insulin 500単位 頸動脈急注 50'' 後呼吸 強盛 29' 後 K.K. 2'' 呼吸14 脉搏121		
14 27	採血 血糖値 65mg/dl		
15 30	Insulin 200単位 頸動脈急注		呼吸30 脉搏128
14 40	Insulin 300単位 頸動脈急注 10'' 後 K. K. (+)		
14 50	開頭 K.K. (+)		
14 55	採血 血糖値 52mg/dl		
15 17	大脳両半球皮質切除		
15 25	Insulin 200単位 頸動脈急道注		
15 35	採血 血糖値 50mg/dl		
15 40	致死		
備考	Insulin 2,700単位 頸動脈注		

実験例15に於いては、繰り返しK.K.の生じた例であるが、14⁵⁰'開頭を開始し、15¹⁷'開頭終了に至る間屢々K.K.のおこることがみられた。大脳半球を脳梁部に於いて一挙に切除するとK.K.は全く止み、そのあと15³⁵'迄観察するも最早K.K.は起らず。

実験例16	犬 ♀	体重 5.4kg
第1日 13時 分	股静脈 採血 血糖値 96mg/dl	
13 10	Insulin 500単位 皮注	

第2日 8 30	Insulin 100単位	皮注
11 30	L. K. (+)	
13 35	開頭 採血 血糖値 36mg/dl	
13 50	Insulin 20単位	皮注 呼吸17 脉搏170
14 45	L. K. (+)	
14 53	大脳半球皮質切除	
15 33	T. K. (+) L. K. (+)	

備考 Insulin 170単位 皮注

実験例16は L. K. を頻りに生じた例であるが 13°35' 開頭終了し、尙 L. K. が続いて起つてゐるものに 14°53' 大脳両半球中央より前部にわたる部分を脳梁の深さに於いて除去せる例であるが此の場合には L. K. は尙残り T. K. をも示して居る。

実験例17	犬 ♀	体重 11.5kg
10時25分	手術架台に乗せ 頸動脈露出	呼吸11 脉搏82
11 5	開頭 採血 血糖値 111mg/dl	呼吸16 脉搏156
11 15	Insulin 1,000単位	頸動脈注 6' 後呼吸20 脉搏178 26' 後上肢の Tremor
11 25	採血 血糖値 105mg/dl	
11 55	採血 血糖値 92mg/dl	
12	Insulin 500単位	頸動脈注 30'' 後 K. K. 2' 13' 後より K. K. 2''~3'' 断続
12 30	採血 血糖値 65mg/dl	
12 50	視床を左右に切断	K. K. 止む
13 15	痙攣性呼吸となる	
13 18	採血 血糖値 50mg/dl	
13 20	致死	
備考	Insulin 1,700単位	頸動脈注

実験例17は K. K. 発作を起せる例であるが、大脳皮質を除去することなく、大脳縦裂にメスを入れて、前後に脳梁を左右に切離し、更に深くメスを入れて視床の深さに於いて前後に切離した例である。

死後剖検により視床は完全に切離されて居り、中脳には何の障害が無かった。此の例では視床切離により K. K. が消失して居る。

実験例18	犬 ♀	体重 8.8kg
第1日12時30分	Insulin 100単位	皮注
第2日13 30	Insulin 100単位	皮注
14 45	K. K. (+)	
14 54	K. K. 止む	

15	Insulin 20単位	皮注
15 9	K. K. (+)	
15 14	K. K. 止む	
15 42	T. K. (+) K. K. (+)	
18 25	K. K. (+) L. K. (+)	
18 32	大脳半球皮質切除	T. K. (+)
19 1	T. K. (+) 全身の Tremor	
19 9	致死	

備考 Insulin 170単位 皮注

実験例18は K. K., L. K., T. K. とともに繰り返して起つた例であるが、18°25' 開頭終了後 K. K., L. K. を繰り返して居たが、大脳両半球を脳梁上部で切除後は K. K., L. K. も消失し T. K. のみ残った。更に開頭部上方より脳梁をみながら視床の深さ迄左右切除したが T. K. は尙残る。

以上の数例を総括すると、大脳両半球切除によって K. K. が消失 T. K., L. K. は完全に残ると云う事が出来る。

実験例19	犬 ♀	体重 8.4kg
第1日12時30分	Insulin 50単位	皮注
第2日13 30	Insulin 100単位	皮注
14 34	下肢 Tremor 現わる	
15	Insulin 20単位	皮注 2'' 後 T. K. (+)
15 45	T. K. (+) K. K. (+)	
15 59	T. K. (+) 引続き K. K. (+)	
16	K. K. (+) L. K. (+)	
16 28	T. K. (+) L. K. (+)	
16 55	開頭 股静脈より Ringer 氏液点滴注射	
17 10	L. K. (+) K. K. (+)	
17 13	大脳半球皮質切除	
17 20	L. K. 3''	
17 30	Insulin 20単位	皮注 T. K. 1'16''
17 49	視床 切除 T. K. 25'' 背部、胸部、腹部の Tremor	

備考 Insulin 190単位 皮注

実験例19は T. K., L. K. が起る例であるが、5°13' 左大脳半球を脳梁上部に於いて除去せるにも拘わらず K. K. 存し右半球を切除 (完全切除) 後は K. K. 起らず、L. K., T. K. が残った例である。

実験例20	犬 ♂	体重 7.6kg
第1日12時30分	Insulin 50単位	皮注
第2日10 40	Insulin 100単位	皮注
13 20	K. K. (+) T. K. (+)	
13 50	K. K. (+) L. K. (+) 採血 血糖値 42mg/dl	

- 14 15 開頭, 股静脈より Ringer 氏液点滴注射
- 14 17 大脳半球皮質切除 T.K.(+)
- 14 21 Insulin 20単位 皮注
- 14 29 小脳切除 T.K.(+)
- 14 48 視床切除 T.K.(+)
- 14 51 採血 血糖値 21mg/dl

備考 Insulin 170単位 皮注

実験例20は K.K., L.K., T.K. とともに起っている例であるが, 先ず大脳両半球を切除するも T.K. 残り, 更に視床剔除するも T.K. が残った例である。

小脳と L.K. との関係は既に諸家によって記述されているが, 小脳剔除では如何なる現象を生ずるか。

実験例21	犬 ♀	体重 6.4kg
第1日12時30分	Insulin 50単位	皮注
第2日 8 30	Insulin 100単位	皮注
11 30	Insulin 20単位	皮注
12 45	L.K.(+)	
13 10	股静脈 採血	血糖値 27mg/dl
13 21	開頭 L.K.(+)	股静脈より Ringer 氏液点滴注射
13 30	小脳切除	T.K. 15''
13 36	大脳半球皮質切除	T.K.(+)
13 54	視床切除	痙攣なし
14 6	Insulin 20単位	皮注
14 10	痙攣性呼吸	
14 15	致死	

備考 Insulin 190単位 皮注

実験例21はよく L.K. を起した例で, 小脳, 大脳皮質, 視床の順に剔除したもので T.K. が残った例である。

実験例22	犬 ♀	体重 7.4kg
第1日12時40分	Insulin 50単位	皮注
第2日 8 30	Insulin 100単位	皮注
10 20	Insulin 20単位	皮注
11	L.K.(+) T.K.(+) K.K.(+) 混合	
11 48	K.K.(+) T.K.(+)	
12 25	開頭	L.K.(+)
12 33	小脳切除	同時 T.K.(+)
12 37	T.K.(+)	
12 41	致死	

備考 Insulin 170単位 皮注

実験例22は, L.K., T.K. をよく起した例の小脳剔除のみの場合になお T.K. が残れる例で

ある。

実験例23	犬 ♂	体重 7kg
第1日12時40分	Insulin 50単位	皮注
第2日 8 30	Insulin 100単位	皮注
10 10	Insulin 20単位	皮注
12 20	T.K.(+) K.K.(+)	
12 52	開頭	K.K.(+)
13 1	小脳切除	K.K.(+) 断続す
13 4	K.K.	止む
13 5	T.K.(+)	下腹部, 背部に Tremor
13 7	T.K.(+)	
13 8	致死	

備考 Insulin 170単位 皮注

実験例23は K.K., T.K. をよく起して居た犬の小脳剔除後に断続性の K.K., T.K. の残った例である。

以上を総括すると第1表の様の成績となる。

第1表 諸種痙攣型の起る断位

剔出部位 \ 痙攣型	間代性痙攣 (K.K)	交代性痙攣 (L.K)	強縮性痙攣 (T.K)
大脳両半球剔除	-	+	+
大脳両半球 視床剔除	-	-	+
小脳剔除	+	-	+

即ち大脳両半球切除によって K.K. は起らなくなることは, まず確かである。これに対して L.K. は視床剔除或いは小脳剔除によって消失するが T.K. は大脳両半球又は小脳剔除によっても尙残ると伝える。剔除によって痙攣を失う事が直ちにその剔除部位に依って, その痙攣型が起るものとしてよいとすると, Insulin 痙攣に就いては K.K. は大脳皮質より起ると考えてよい。之に対して L.K. は視床若しくは小脳視床より起ると考えてよい。

更に T.K. は視床以下恐らくは中脳や橋に於いて起るものとしてよいであろう。

なお全体として特別に注目すべき現象は実験的 Insulin 痙攣の場合には大脳半球, 特に視床までを剔出すると頗る屢々全身各所に震顛が起り易くなるのをみると云うことであつた。

IV. 総括的考察及び結論

Insulin-ショックは人間の Schock 療法とし

て屢々用いられる方法で、これに関する観察研究は少なからず報告されている。村上、黒沢⁹⁾特に1951年には Baeyer von W. R.¹⁾によって総括的に論じられているが、主として昏睡を起し、之に痙攣を伴う例の存在することを報告して居たが、人間の例に就いて概観するに同じ Schock 療法でも、電気ショック、Cardiazol ショック等が痙攣発作を甚だ明瞭に持つてるに対して Insulin ショックの場合には寧ろ痙攣発作は比較的少ないと考えられる。

動物による研究も又少なからず報告されているが(曾谷¹⁴⁾、Stief, A. u Tokay, L.¹³⁾全ての症状を人間の症状と比較し論ずるが或いは又運動症状に就いて比較的薄く未だ完全なる分析が出来て居ない。況んや之が生理学的に中枢運動系の如何なる断位に於いて生ずるか、如何なる運動系の症状かの問題は全く不明であった。

著者は Insulin ショックの時に症状運動は間代性痙攣 K. K., 交代性痙攣 L. K., 強縮性痙攣 T. K. の如き3大全身痙攣を共に起すことその外に軸転運動、震顫等の起る事を確かめた後、主として K. K., L. K., T. K. の3大痙攣に就いて如何なる断位に生ずるかを研究した。

既に此の痙攣に就いては、生理学的分析が殆んど完全に行われて居り、いずれも犬に於いて K. K. は大脳皮質、レンズ状核、視床、小脳、中脳前半領部に痙攣核を所有し、一定の経路連絡を持つ錐体外路系の現象である(尾崎¹⁰⁾、須田¹⁵⁾)。また L. K. は大脳皮質、視床、小脳及び中脳後半領部に運動核を所有し一定の経路をなす、同じく錐体外路系に属する(佐藤¹¹⁾、小田⁹⁾)。

T. K. は始め錐体路系と思われたが、やがて小田⁸⁾により錐体外路系現象なる事が分って、大脳皮質、視床、中脳、恐らく橋からも起ると推定される。

之等の研究は各断位に与えられる、局所刺激(化学的刺戟、或いは電氣的刺戟)によって確かめられたものであるが、一般条件変化によって起るものとしては、Cardiazol, Picrotoxin 等を血管内導入することによって起り、然かも之

等は上記運動核に対するより化学物質の直接刺戟作用であることが分っている(千葉¹⁶⁾)。

L. K. は窒息の場合に頻発する事は佐藤¹²⁾によって証明され、次いでその機制に関する文献は浜田³⁾によって明らかにされたが、その結論は血管酸素不足か、中脳 L. K. 核の発動を起さしむる事によると、窒息時期に於ける L. K. 時期を経過すると必ず T. K. 時期を生ずるのみならず、悉ゆる毒物死、瀉血死等に於いて最後に T. K. を起すところを見ると、T. K. は上記 T. K. 運動核の何れもが多数の原因によって発動するものと考えらる。では Insulin ショックの場合 K. K., L. K., T. K. は如何なる断位に如何なる原因によって生ずるか。

著者の研究は、第1表に此の3運動核が直接 Insulin によって発動しないことが決定され、Insulin ショックは何れも血糖低下が生じた後、此の血糖低下が上記3運動核に二次的に発動せしむることが原因となることが分った。尋いで血糖低下によって K. K. 運動核は全錐体外路系運動核が同一に應ずるかと云うと、そうではない。大脳皮質 K. K. 運動核が血糖低下に対して最も敏感で Insulin K. K. は大脳皮質より起ると結論されて差支えない。

L. K. は如何んと云うと窒息痙攣からの想像によると恐らくは皮質よりも寧ろ下位の運動核に主発動部位があると考えられるが、大脳皮質切除によっても Insulin L. K. は消失せず、視床剔除によって始めて消失することから視床に於いて生ずると考えてよい。小脳 L. K. も又視床を経過して起ることが明らかとなっている。

L. K. に対しては小脳 L. K. は密接に視床 L. K. と機能的に結合して居るのであるから小脳剔除でも L. K. は起らない。

T. K. に至っては中脳或いは橋以下が存在する場合には必ず存在するが之は Insulin T. K. と特に云うべきか、一般死前性 T. K. と同じに解釈すべきか、何れにしても酸素不足、血液不足の場合の最後の運動系が T. K. であるが Insulin T. K. は中枢神経の類る低断位に於いても発現することは理解し易い現象である。

ではいずれも血糖低下によって各運動核より起るべきが一定の運動核に限局し居る。例えば K. K. に就いては大脳皮質からもレンズ状核其の他からも、何れも起るべきであるが、血糖低下によるときは、大脳皮質から起ると言う理由は如何、此の問題は運動細胞核が発動する前にそのエネルギー元として勿論糖を消費することが、何れの部分に於いても同様な糖代謝の形式が各部位に於いて異なること、特に痙攣型の異なる場合にはその差が特異であると解釈することによって始めて理解される現象である。

恐らく将来 K. K. 系, L. K. 系其の他に就いて糖代謝の計測的研究が必要でもあり、且つ著者の発見した Insulin ショックの発現断位の問題に就いても有要なる答を与えるであろう。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導を賜りたる恩師慶応義塾大学医学部兼日本大学歯学部教授林 謙博士に深甚なる感謝の意を表すると共に、日本大学歯学部教授柄原六郎博士の絶えざる御鞭撻と、御指導に対し心から感謝の意を表する次第である。

又、陰に陽に御鞭撻を賜りたる慶応義塾大学医学部教授加藤元一博士に厚く感謝する。尚多大の御協力を下された日本大学歯学部生理学教室旧、現室員の方々に深く御礼を申上げる。

文 献

- 1) Baeyer von W. R. (1951) Die moderne Psychiatrische schock behandlung

- 2) Fritsch, G. & E. Hitzig (1870) Über der elektorisch Erregbarkeit des Grosshirns. Archiv f Anatomie u physiol wiss med **37**, 300-332
- 3) 浜田 昇 (1952) KCN による交代性痙攣に就いて 脳と神経 **4**, 151-154
- 4) 石塚 保 (1942) 皮質性癲癇物質に就いて 条件反射 **4**, 70-82
- 5) 伊藤国男・石塚 保・渡辺武之助 (1942) 大脳皮質運動領に対する PicROTOXINIZATION 並びに StrYchnization に就いて 条件反射 **3**, 76-92
- 6) 松丸 忍・佐藤佐与 (1944) 犬に於ける窒息痙攣に就いて 条件反射 **11-12**, 63-68
- 7) 村上 仁・黒沢良介 (1938) Insulin ショック中に於ける運動症状 精神神経誌 **42**
- 8) 小田 満 (1952) 皮質性歩行運動に対する錐体路系及び錐体外路系の関係 日本生理誌 **14**, 64-69
- 9) 小田 満 (1952) 皮質性継運動とその神経路に就いて 日本生理誌 **14**, 315-322
- 10) 尾崎格治 (1942) 視床性癲癇に就いて 条件反射 **5**, 79-88
- 11) 佐藤佐与 (1952) 皮質性歩行運動と実験的 Athetosis に就いて 脳神経領域 **5**, 271-280
- 12) 佐藤佐与 (1944) 犬に於ける窒息痙攣の機制に就いて 条件反射 **11-12**, 63-68
- 13) Stief, A. u L. Tokay (1922) Histopathologie nnd Pathogenese der Experimentellen Insulin vergiftung. Zeitschrift f. d. g. Neu. u. Psy. **139**
- 14) 曾谷邦男 (1941) 2, 3 実験動物に於ける Insulin ショック症状の比較 大阪医学誌 **40**
- 15) 須田 勇 (1942) 皮質性癲癇痙攣の皮質下連鎖 条件反射 **4**, 100-115
- 16) 千葉正子 (1955) 諸種化学物質の頸動脈並びに椎骨動脈注射による中枢神経運動系の研究 日本生理誌 **18**, 585-593

Summary

An acute introduction of insulin into dog's body, produced a generalised clonic convulsion when the dose reached to 2000~3000 units. But the chronic introduction e. g. 50 units each days produced the convulsion when the total dose reached to 150~500 units.

After the incubation of each 50 units 2~3 days, the acute rapid introduction of 5 units through the carotid artery a generalised convulsion resulted, however it did not produce when the same dose was introduced through subcutane or intravenous injection.

It means that the insulin should produce the convulsion from the motor cells of brain. When the cerebrum was extirpated, a generalised clonic convulsion did not occur through the carotid introduction.

(Department of Physiology, Nihon University, School of Dentistry)

中枢神経縦断による Insulin 痙攣の 変化に就いて 612.741.1:615.361.37]:612.822-83

Pathways of the Insulin convulsion.

末 広 力 雄・加 太 岬 一 郎
(SUEHIRO-Rikio • KATA-Koichiro)*

I. 緒 論

Insulin Schock については, Baeyer¹⁾ が詳しく論じているが, 天野²⁾ は Insulin Schock で生ずる運動は間代性痙攣(K.K.) 交代性痙攣(L.K.) 強縮性痙攣(T.K.) いずれも起ってくるが, これ等の痙攣は凡てが, 直接中枢運動系節細胞に働くのではなく, Insulin に依る低血糖で, 二次的現象として起ると云う事を明らかにした.

著者は, Insulin 痙攣が K.K., L.K., T.K. 等の雑多な型で来るならば之等の痙攣に重要な役割をもつ, 視床を左右に離断し又は剔除することにより, 如何なる変化, かを来たすに違いないと考え次の実験を企てた.

II. 実験方法

実験方法は, 犬を背位にも腹位にも固定出来るような固定台を用いて, 四肢を紐で結び, 背位固定の際頸動脈露出を行い, 腹位固定の際開頭を行う. Insulin 低血糖を生ぜしめるには, 頸動脈を利用する急性注射法と皮下を利用する慢性注射法との2法があり, 急性注射法と云うのは, 正常犬または飢餓犬に Insulin の高単位を5~10分の間隔で連続注射し, 痙攣の起るまで観察する方法である. 慢性注射法とは数日前に一定の単位の Insulin を皮下より与えて置いて, 実験の直前に頸動脈を露出して場合に依り, 更に Insulin を与えて観察する方法である.

III. 実験成績

第1表は Insulin を急性注射法により犬の頸

* 日本大学歯学部生理学教室

[昭和32年8月22日受付]

第1表 急性注射法

犬	毛色赤黒	♀	体重	11.5kg
10時20分	架台背位固定	頸動脈露出	呼吸11	脉搏82
10 50	架台腹位固定	開頭終了	呼吸16	脉搏156
11	Insulin 1,000単位	左頸動脈注射	26' 後全身にて Tremor 著明に現る	呼吸20 脉搏178
12	Insulin 500単位	左頸動脈注射	L.Z. 30'' K.K. 1''~2'' 13' 後より K.K. 2''~3'' 断続 呼吸痙攣性となる 以後同じ状態持続す 流唾多量 放尿脱糞 呼吸30 脉搏122	
12 50	視床左右に切離す	K.K. 止む	痙攣性呼吸沈静流唾止む	呼吸28 脉搏142
1 15	呼吸稍々痙攣性を帯ぶ	30 脉搏微		
1 20	死亡			
備考	Insulin 1,500単位授与			

動脈より授与したもので頸動脈露出後腹位に固定し, 開頭終了後 Insulin 1,000 単位頸動脈より授与し, 急性に痙攣を起させた例である. 即ち1時間後更に Insulin 500 単位を授与した結果, 30'' の潜時の後 K.K. 断続を見, 以後同じ状態を持続し, 此の持続中に大脳両半球の中央部から視床にかけて, 一挙に左右を離断し視床をも左右に切離した. 手術の結果直ちに K.K. がなくなり他の運動現象も消失した. 続いて30

第2表 慢性注射法

犬	毛色黒	♀	体重	8.4kg
第1日12時30分	Insulin 50単位	皮注		
第2日12 40	Insulin 100単位	皮注		
13 35	下肢 Tremor 現わる			
14	Insulin 20単位	皮注		
14 45	T.K. (+) K.K. (+)			
14 58	T.K. (+) K.K. (+)			
15	K.K. (+) L.K. (+)			
15 27	T.K. (+) L.K. (+)			
15 50	開頭 股静脈より Ringer 氏液点滴注射			
16 10	L.K. (+) K.K. (+)			
16 13	大脳両半球 脳梁切離			
16 20	L.K. (+)			
16 30	視床切離 T.K. (+)			

分観察するもついに運動を認めず死亡す。

第2表は慢性注射法により、犬の皮下に Insulin を第1日目に50単位を、第2日目に100単位を授与し、痙攣の起るまで観察した。痙攣は T.K., K.K., L.K. と現われ、開頭を行い脳梁切離を行った。切離後は、K.K., T.K. は認められず L.K. のみであった。次に視床を切離した。この場合は T.K. だけが残り他の運動は見られなかった。

第3表 慢性注射法

犬	毛色白黒	♂	体重 7.6kg
第1日12時30分	Insulin	50単位	皮注
第2日10 30	Insulin	100単位	皮注
13 20	K.K. (+)	T.K. (+)	
13 50	K.K. (+)	L.K. (+)	
14 15	開頭	股静脈より	Ringer 氏液点滴注射
14 18	大脳両半球中央部より	視床左右に	切離
14 48	T.K. (+)		

第3表は慢性注射法の成績で、K.K., T.K., L.K. の3者の運動が見られた。開頭後視床までの切離を行った結果、T.K. だけが残り他の運動は見られない。

第4表 慢性注射法

犬	毛色白	♀	体重 8.8kg
第1日12時30分	Insulin	50単位	皮注
第2日11 50	Insulin	100単位	皮注
16 20	K.K. (+)	L.K. (+)	
16 25	大脳両半球切除	OB	
16 43	視床切除		
16 45	T.K. (+)		

第4表は慢性注射法で、大脳両半球と視床を切除する法でこの場合に於いても T.K. のみ残り、他の K.K., L.K. は見られなかった。

第5表に於いても慢性注射法で、前者と同様切除した結果、T.K. だけを見他は見られない。以上を総括すると第6表の様な成績となる。

第5表 慢性注射法

犬	毛色赤	♂	体重 8.4kg
第1日12時10分	Insulin	50単位	皮注
第2日12 30	Insulin	100単位	皮注
17 07	T.K. (+)	K.K. (+)	
17 09	K.K. (+)		
17 10	開頭	大脳両半球切除	
17 30	Insulin	20単位	皮注
17 35	T.K. (+)		
17 49	視床切除		
17 50	T.K. (+)		

第6表

縦断断位	縦断前痙攣型	縦断後痙攣型
大脳両半球より視床下端迄	K.K. L.K. T.K.	T.K.
大脳両半球より脳梁下端迄	K.K. L.K. T.K.	L.K. T.K.

IV. 総括的考察及び結論

低血糖により起る痙攣 K.K., L.K., T.K. は上部より左右を離断してゆくと第6表の如くなるが、既に天野²⁾の報告で Insulin K.K. は大脳皮質より起り、L.K. は視床切除により失われるので Insulin L.K. は視床に於いて生じ、更に Insulin 低血糖の場合の T.K. は中断又はそれ以下の断位で生ずると述べているが、左右離断の成績は、全く天野の結果と一致する。但し天野の研究では言い切れない点で私共の研究ではじめて明らかとなったことは Insulin 痙攣のこの3型は、いずれも視床を離断することによって影響をうけることから、錐体外路系運動現象であるという点である。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導御校閲を賜りたる慶応義塾大学医学部教授、林謙博士に深甚なる感謝の意を表すると共に日本大学歯学部教授、栖原六郎博士に心から感謝の意を表する次第である。

文 献

- 1) Baeyer Von W. R. (1951) Die moderne Psychische Schock behandlung
- 2) 天野一忠 (1958) Insulin 痙攣の神経生理学的研究 日本生理誌 20, 41

Summary

Insulin convulsion of a dog was studied in case of the longitudinal severings at the levels of the peduncle to the thalamus. The types of convulsion were changed from K. K., L. K. and T. K. into L. K. and T. K. at the upper level of thalamus and into only T. K. at the under level of it.

The authors reached to the conclusion that the pathways of insulin convulsion belonged to the extrapyramidal tracts.

note K. K.-clonic convulsion, L. K.-locomotive convulsion, T. K.-tonic convulsion.

(Department of Physiology, Nihon University, School of Dentistry)

実験的糖痙攣について 612.741.1:612.014.469

The nervous level of the acute glucose convulsion of a dog.

長島雄三郎 (NAGASHIMA-Yuzaburo)*

I. 緒 論

1870年に Fritsch, G. 及び Hitzig, E.¹⁾ が犬の大脳皮質に電氣的刺戟を与えると、四肢に運動の起ることを認めて報告し、大脳皮質の或る領野に運動中枢のあることを明らかにした。

須田⁷⁾、尾崎⁴⁾、石塚³⁾により、この場合に電氣的刺戟を強く且つ長く与える時は、上記の如き対応肢に運動が起るのみならず、突如として皮質性癲癇痙攣(間代性痙攣)の起る事が当時より云われていたが、次いで伊藤、石塚、渡辺等⁵⁾により大脳に微量の Strichinin, Picrotoxin, Metrozol, Nicotin 等を皮質に注入すると、選択的に間代性痙攣(K.K.)を起すことが見出され、更にこの(K.K.)の経路は皮質より下る錐体外路系によることが明らかとなった。

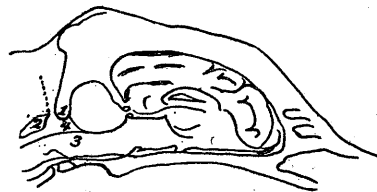
皮質下に於ける錐体外路系には K.K. の節細胞のみならず強縮性痙攣(T.K.)及び交代性痙攣(L.K.)の節細胞もあり、各々異なった経路によって骨格筋にまで到達することが判った。其の後千葉⁸⁾、加太、末広⁶⁾等は頸動脈注射によって、上記皮質作用のある諸種化学物質を与えることによって、各々の物質に特有の順序で T.K., K.K., L.K. の現われることを示し、之等の化学物質は血管を経由して大脳皮質または皮質下諸核に対して直接刺戟となることを示した。又天野¹³⁾は Insulin 痙攣について研究し、それは Insulin が直接中枢運動系節細胞に作用するのでなく、低血糖が生じこれが二次的に痙攣発来の原因となるものであると述べている。低血糖が生ずると何故に K.K. を主型とする痙攣が起るかは尙未決の問題であるが、糖代謝は脳髓新陳代謝の中軸をなすことからそれと関係

があることは想像に難くない。然らば低血糖の反対に血糖過多では如何。人間に於ける糖尿病については運動現象には著しいものはないが、実験的の過血糖は運動現象をおこすことはないかと云う考えから、著者は主として犬を用いて体液過糖の極限を生理学的に決定し、その作用機転について検討せんとした。

II. 実験方法

実験には 6~12kg の犬を用い、動物の固定は当教室の法に従い⁶⁾、或る場合は頸動脈、又或る場合は頸静脈、更に股動脈、股静脈等を露出してこれより葡萄糖溶液の注射を行った。又大脳皮質、皮質下諸核、小脳の剔除等は中邑⁹⁾、渡辺¹⁰⁾の法に従い、其の他髄液内注入には、小脳延髄槽への穿刺による場合は外後頭結節と第1頸椎との中央で穿刺針を大後頭孔の辺縁に1度衝突せしめ之をずらして約 5cm 刺入すると硬脳膜を貫通する手術感觸により穿刺針の大槽中に入りたるを知ることが出来る。ここに於いて mandrin を引抜いて諸種化学物質を注入する(第1図を参照)。

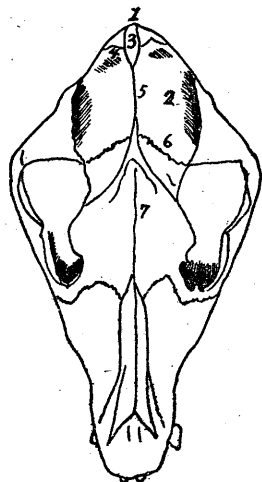
側脳室への穿刺は頭蓋骨を露出し Cristas, Margo sagittalis の中央で正中に直角に交叉する線上で正中より 0.8~1cm 横の部分で頭頂骨を齒科用の骨鑿で直径 2~3mm の漏斗状の穴を穿鑿し底部の穴は注射針(予めルムパール針



第1図

1. Margo Occipitalis, 2. I. Atlas, 3. Medulla Oblongata, 4. Cisterna Magna.

* 日本大学歯学部生理学教室
〔昭和32年8月22日受付〕



1. O₅ Occipitale
2. O₆ (Palanum) parietale
3. Proc. inter Parietal
4. Sutura lambdoid
5. Cristas. Margo Sagittalis
6. Sutura (Margo) Coronal
7. Fassa frontalis

第2図

を5cmの長さ(に調製)が通る程度とする(第2図を参照).

これにより針の固定は楽に出来る。刺入に当っては注射針を正中に平行か、むしろ少々正中に向けて2~3cmの深さに刺入する。刺入した後はmandrinを引抜いて注射筒をつけ吸引し脳室への刺入を確認後実験にかかる。実験に用いた物質は葡萄糖、及び必要に応じてCardiazol, グルタミン酸Na, アスパラギン酸Na, 枸橼酸Na, 蔞酸Na等の各溶液である。実験の観察は犬を背位又は腹位に固定し四肢の緊縛を弛め、その運動が妨げられぬようにし、各種痙攣の潜時は注射開始より数えてその出現迄の時間とした。痙攣の型は間代性痙攣(K.K.), 交代性痙攣(L.K.), 強縮性痙攣(T.K.)の型に分類し、之等の痙攣として分類し得ない不規則の運動を自発性の運動と記録した。又之等に附随して起る流唾, 起毛, 散瞳, 後弓反張, 眼球震盪, 振尾等をも参考のために記録した。

其の他各種静, 動脈へ葡萄糖溶液を注入した際の血糖値の測定はHargedron Jansen²⁾の方法に従って必要に応じて測定した。

II. 実験成績

A) 頸静脈, 股静脈, 股動脈への葡萄糖溶液注射による過血糖では運動現象はない

11%葡萄糖溶液(高滲透圧)を頸静脈, 股静

脈の如き静脈に更に股動脈へ注入して験した。実験例1~3は之を示す。

実験例1		犬 ♀	体重 7.5kg	
時 分			所要量	血糖値
10	10	両側頸静脈露出, 右側頸静脈より採血(以後同側より採血)		107mg/dl
10	10	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	50cc	
40	40	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	100cc	
11	10	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	150cc	170mg/dl
11	40	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	200cc	
12	10	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	250cc	
40	40	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	300cc	385mg/dl 以上
13	10	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B. 以後同様にして1分間に10ccの速度で30分置きに注射	350cc	
22	30	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	1250cc	
24	00	11%葡萄糖溶液 50cc 左側頸静脈注射 O.B.	2600cc	
1	18	致死		
備 考		11%葡萄糖溶液 頸静脈注射		

実験例2		犬 ♂	体重 8kg	
時 分			所要量	血糖値
5	05	両側股静脈露出, 左側股静脈より採血(以後同側より採血)		130mg/dl
15	15	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	10cc	
16	16	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	20cc	
17	17	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B. 以後同様にして注射する	30cc	
28	28	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	100cc	385mg/dl 以上
42	42	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	260cc	
6	15	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	500cc	
6	55	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	1100cc	
7	42	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	1500cc	
8	05	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	1800cc	
8	13	右股静脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	1830cc	
14	14	致死		
備 考		11%葡萄糖溶液 股静脈注射		

実験例 3	犬 ♂	体重 10kg	所要量	血糖値
時分				
5 30	両側股動脈露出終, 右側股動脈より採血 (以後同側より採血)			106mg/dl
38	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	10cc		
39	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	20cc		
40	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B. 以後同様にして注射	30cc		
6 06	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	200cc		385mg/dl 以上
08	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	210cc		
10	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	230cc		
6 39	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	500cc		
7 24	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	1000cc		
7 55	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	1500cc		
8 12	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	1900cc		
9 00	左側股動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	2380cc		
9 05	致死			
備考	11%葡萄糖溶液 股動脈注射			

即ち実験例 1 で説明すれば、頸静脈へ11%葡萄糖溶液を30分間隔に 50cc 宛注入したが、その注入した総量が 300cc で既に 385mg/dl 以上の高血糖値を示しているのにも拘わらず、以後 2,600cc もの大量を注入しても何等運動現象が現われない。之は股静脈及び股動脈注射に於いても同様で略々 200cc から 300cc 位11%葡萄糖溶液を注入すると 385mg/dl 以上の高血糖値を示すが、2,000cc 内外の大量を注入しても何等運動現象が起さぬのと同様で過血糖の状態にはなるが、痙攣を起さない。

即ち徐々に生じた過血糖では何等の痙攣も生じないと言わねばならぬ。

B) 葡萄糖溶液を頸動脈より一定速度で注入すると痙攣が起る

実験例 4	犬 ♀	体重 6.5kg	所要量
時分			
10 40	両側頸動脈露出		
50	左頸動脈へ5.5%葡萄糖溶液 10cc 注 O. B. 以下同様にして毎分 5" ~10" の速度で注入する	10cc	

12 30	左頸動脈へ5.5%葡萄糖溶液 10cc 注 L. Z. なく左上肢 T. K. 5" 振顫 呼吸困難	970cc
12 40	左頸動脈へ5.5%葡萄糖溶液 10cc 注 L. Z. なく四肢 T. K. 1" L. K. 5" ~6" 持続後振顫 10" L. K. 20"	1020cc
12 45	左頸動脈へ5.5%葡萄糖溶液 10cc 注 L. Z. なく T. K. 2" ~3" 自発様運動 振顫	1030cc
12 50	左頸動脈へ5.5%葡萄糖溶液 10cc 注 L. Z. なく L. K. 2" ~3" ~10" ~20" 後振顫 泣声	1100cc
13 00	左頸動脈へ5.5%葡萄糖溶液 10cc 注 L. Z. なく T. K. 5" 後自発様運動 20" 後 L. K. 5" ~6" 泣声振尾	1110cc
備考	5.5% 葡萄糖溶液 頸動脈注入	

実験例 5	犬 ♀	体重 11kg	所要量	血糖値
時分				
10 40	両側頸動脈露出, 左側頸動脈採血 (以後同側より採血)			120mg/dl
45	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B. (以後同様にして毎分10cc を 5" ~10" の速度で注入を続ける)	10cc		
11 00	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	100cc		270mg/dl
12	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	150cc		385mg/dl
12 45	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく L. K. 10" ~2" ~1" 振尾, 稍々散腫 四肢振顫	660cc		
12 47	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく L. K. ⊕ 振顫 流唾	670cc		
12 56	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく 挙尾 K. K. 6" 上肢 T. K. 後振顫 右下肢屈伸運動 交る	730cc		
13 00	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく Zuckung 様の運動 振顫 上下肢 L. K. 様運動	780cc		
13 05	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく 挙尾 口唇 耳介の痙攣 左右上肢 T. K. 2" 後 L. K. 5" ~10" 振顫 以後同様の経過をとり, 痙攣は溶液注入時に起っている	800cc		
14 20	致死 (注入総量) →	1480cc		
備考	11% 葡萄糖溶液 頸動脈注入			

実験例 6		犬 ♂	体重 7kg	
時 分		所要量	血糖値	
16 30	両側頸動脈露出, 左側頸動脈より採血 (以後同側より採血)			
40	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B. 以後同様に毎分10ccを5''~10''の速度で注入を続ける	10cc	110mg/dl	
16 48	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	50cc	210mg/dl	
17 10	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	190cc	385mg/dl 以上	
18 26	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. 5'' L. K. 12''~5''~20''	750cc		
19 00	泣声 振尾 散瞳 流唾 振顫 右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく L. K. 18'' 後自発様運動振顫 流唾 散瞳	1010cc		
19 20	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく L. K. 4''~8''~11''~12'' 後振顫 5''~10'' 後 L. K. この運動断続 以後は10cc 注入時に L. K. が起きる	1100cc		
19 57	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく K. K. 12'' 以後全身に振顫 挙尾 散瞳 流唾	1180cc		
20 07	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 T. K. 2''	1200cc		
20 08	致死			
備考	11%葡萄糖溶液 頸動脈注射			

実験例 7		犬 ♀	体重 6.5kg	
時 分		所要量	血糖値	
10 30	両側頸動脈露出, 左側頸動脈より採血 (以後同側より採血)			
35	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B. 以後毎分10ccを5''~10''の速度で注射を続ける	10cc	98mg/dl	
10 47	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	100cc	230mg/dl	
55	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	180cc	385mg/dl 以上	
12 25	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B. L. Z. 10'' L. K. 5''~7'' 振尾 泣声 流唾 振顫 2''後 K. K. 2''~5''	650cc		
12 33	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. 5'' 上肢 T. K. 2'' K. K. 10''~振顫	700cc		
12 38	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく K.	760cc		

K. 12'' 上肢 T. K. 2'' 右下肢 伸展 以後振顫 以後糖溶液 10cc 注入と共に痙攣断続しておこる

13 18 右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 致死

備考 11%葡萄糖溶液 頸動脈注射

実験例 8		犬 ♂	体重 8kg	
時 分		所要量	血糖値	
22日				
17 00	開腹, 両側頸動脈露出, 左側頸動脈より採血 (以後同側より採血)			
18 00	膀胱摘出手術完了, 以後17時間放置			
23日				
10 38	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B. 以後同様に毎分10ccを5''~10''の速度で注入を続ける	10cc		
11 19	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射	160cc	385mg/dl 以上	
12 15	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく 振尾と共に L. K. 2'' 振顫 流唾	700cc		
12 42	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく 挙尾 K. K. ⊕ 散瞳 流唾 振顫	1000cc		
13 10	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 振尾 L. K. ⊕ 振顫	1300cc		
30	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	1330cc		
13 40	右頸動脈へ11%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B.	1400cc		
13 42	致死			
備考	11%葡萄糖溶液 膀胱摘出犬 頸動脈注射			

実験例 9		犬 ♂	体重 15kg	
時 分		所要量	所要量	
10	両側頸動脈露出			
10 15	左頸動脈へ20%葡萄糖溶液 10cc 注射 O. B. 以後同様に毎分10ccを5''~10''の速度で注射を続ける	10cc	10cc	
11 36	左頸動脈へ20%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. なく K. K. 2'' 後振顫	450cc		
11 50	左頸動脈へ20%葡萄糖溶液 10cc 注射 L. Z. 2'' K. K. 32''~2'' 振顫 K. K. 5'' 振顫断続 ni tagmas			
12 30	K. K. 断続振顫も続く			
12 38	振顫から L. K. 10''~5''~3'' 断続 後 K. K. 45''~K. K. 断続 以後痙攣は K. K. ~T. K. ~L. K. の順に起り断続			
1 35	致死			
備考	20%葡萄糖溶液 頸動脈注射			

実験例4で説明すれば、5.5% 葡萄糖溶液(等渗透压)を毎分10cc宛5~10秒の速度で注入して970cc注入した際にT.K.がおこり、1,020cc注入した際にさらにL.K.が起っている。

実験例5は11%葡萄糖溶液を毎分10cc宛5~10秒の速度で注入すると所要量150ccの時既に血糖値は385mg/dl以上を示している。やがて660ccまで注入すると潜時なく持続10秒のL.K.が発来する。730cc迄注入すると潜時なく持続6秒のK.K.が発来して来る。このL.K., K.K.が一旦おこると其の後連続して1,480cc注入で死に到る迄よく起っている。

実験例8は脾臓を摘出し17時間経過した後に頸動脈へ11%葡萄糖溶液を注入した例である。この場合は血糖値が385mg/dl以上になるのが早い。痙攣発来迄の葡萄糖溶液の総所要量及び痙攣の型等は実験例.5~7で示した場合と余り相違がなかった。

実験例9は、20%葡萄糖溶液を頸動脈へ注入した例である。此の場合葡萄糖の総注入量が450ccで痙攣発来し痙攣の型は5.5%及び11%葡萄糖溶液を頸動脈へ注入した場合と異なり、K.K.を主痙攣としてL.K., T.K.を伴っている。これらの運動現象が約1時間繰返して断続して死に到っている。

以上の実験でいずれにしても葡萄糖溶液を頸動脈から注入すると、相当量に至って痙攣が発来して来ること、云い換えれば過血糖の状態となったあとは頸動脈より直接運動系節細胞へ葡萄糖溶液を送る方法によってのみ起る。このことは相当量が中枢神経運動系節細胞に与えられた後では、葡萄糖は直接に節細胞への刺戟となるかの如くに見える。但しこの葡萄糖痙攣は葡萄糖サンプルのうち、或るサンプルでは同等量以上の注入によっても何等運動現象の起らぬ例が少数ではあるが存在した。このことはいずれが不純と云う証拠はないが、一考を要すると考える。

以上各濃度の葡萄糖溶液を頸動脈へ注入した例を要約すれば次表の如くなる。

第1表

葡萄糖溶液の濃度(%)	痙攣発来迄の総所要量(cc)	痙攣発来の度合		
		K.K.	L.K.	T.K.
5.5	900~1000	0/3	3/3	3/3
11	650~800	5/8	8/8	8/8
20	450~500	4/4	2/4	4/4

分母は例数を分子は運動現象発来数を示す。

さてでは葡萄糖溶液を直接大脳皮質、その他皮質下諸運動核に注入すると痙攣を起すであろうか。

C) 葡萄糖は直接大脳皮質、視床、中脳前半、小脳等に与えても運動現象は起らぬ

実験例10	犬 ♂	体重	7.5kg
時 分			
2	大脳両半球露出		
2 05	右 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
10	右 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
15	右 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
20	左 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
25	左 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
30	左 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
2 45	大脳皮質除去両側視床露出		
2 55	右視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
3 00	右視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
05	右視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
10	左視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
15	左視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
23	致死		
備 考	11% 葡萄糖溶液	大脳皮質	視床 注射

実験例11	犬 ♀	体重	9kg
時 分			
11	右大脳半球露出		
10	右 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
15	右 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
20	右 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
30	右大脳皮質剔除視床露出		
35	右視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
40	右視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
45	右視床 ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
12	左大脳半球露出		
10	左 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.
15	左 Cruciatus ~11% 葡萄糖溶液	0.5cc	注射 O.B.

- 20 左 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 12 30 左大脳皮質剔除左視床露出
- 35 左視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 40 左視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 45 左視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 13 15 両側視床剔除中脳前半領部露出
- 20 中脳前半領部へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 25 中脳前半領部へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 13 36 致死
- 備考 11%葡萄糖溶液 大脳皮質 視床 中脳前半領部注射

実験例12 犬 ♂ 体重 9.5kg

時 分

- 4 45 大脳両半球露出終
- 50 左 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 55 左 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 5 00 右 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 5 05 右 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 5 35 小脳露出終
- 40 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 45 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 50 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 5 55 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 6 20 大脳皮質 小脳剔除 両側視床露出
- 25 左視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 30 左視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 35 右視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 40 右視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 6 51 致死
- 備考 11%葡萄糖溶液 大脳皮質 小脳 視床 注射

実験例13 犬 ♂ 体重 8kg

時 分

- 20 30 大脳両半球露出
- 35 右 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 40 右 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 45 左 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 50 左 Cruciatus へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 21 20 小脳露出終了
- 25 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 30 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 35 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 40 小脳へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 22 10 大脳皮質 小脳剔除 両側視床露出
- 15 左視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 20 左視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 25 右視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 30 右視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.

- 35 右視床へ11%葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B. 致死
- 備考 11%葡萄糖溶液 大脳皮質 小脳 視床 注射

実験例11は正常犬を用い開頭したあと、大脳皮質運動領野に数カ所11%葡萄糖溶液を 0.5cc 宛注射した例で、運動現象は起らぬ。更に皮質を剔除し、視床を露出し、之に同様に直接注射を試みたが変化がなかった。更に中脳腹面半領野へ同様にして、注射を行ったがやはり変化がなかった。12例は大脳皮質及び小脳へ注射後視床へ注射を試みた例であるが、之も変化がなかった。以上に依り若し葡萄糖溶液が直接中枢運動系細胞に作用するならば、従来知られているように直接刺戟又は頸動脈注射によって極めて少量で Nicotin, Picrotoxin, Glutamin 酸 Na 等の如く潜時数秒から数十秒で必ず痙攣が惹起して来るはずである。

然るに何等の運動現象を認めない事から葡萄糖溶液が直接作用を持つ物質でないことは明らかである。

そこで既に相当量体内に葡萄糖の入った後、言い換えれば中枢神経運動系細胞が葡萄糖を把持している時は直接刺戟となるのであるという考えが生ずる。

著者は、このことを実験的に確かめようと試みた。

実験例14 犬 ♀ 体重 12kg

時 分 所要量

- 10 00 両側頸動脈 大脳皮質露出
- 05 左側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 10cc 注射 O.B. 以後同様にして毎分 10cc を 5''~10'' の速度で注射を続ける
- 11 09 左側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 400cc 注射 O.B. 注入を中止
- 05 右 Cruciatus へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 10 左 Cruciatus へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 15 左側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 410cc 注射 O.B. 注射を続ける
- 30 左側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 500cc 注射 O.B. 注入中止
- 35 右 Cruciatus へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.
- 40 左 Cruciatus へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.

50	左側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射 O.B. 注射を続ける	510cc
12 00	左側頸動脈へ20%葡萄糖液10cc注射 O.B. 注入中止	600cc
10	右 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.	
15	左 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B. 以後同様にして頸動脈へ 20% 葡萄糖溶液を注入しその所要量が 100cc 単位で皮質へ 0.5cc 宛注射したが変化なし	
14 00	頸動脈への注入量 100cc で実験中止	1000cc
備考	20%葡萄糖溶液頸動脈注射後 Cruciatu s へ注射	

実験例15	犬 ♂	体重 12kg
時 分	所要量	
13 35	両側頸動脈大脳皮質露出	
40	左側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射 O.B.	
	以後同様にして毎分 10cc を 5~10秒の速度で注射を続ける	
14 45	左側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射 O.B. 注入中止	400cc
14 55	右 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.	
15 00	左 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.	
10	右側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射 O.B.	410cc
	以後同様にして頸動脈へ注射を続ける	
15 15	右側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射 O.B. 注入中止	450cc
20	右 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.	
15 25	左 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.	
30	右側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射 O.B.	460cc
	以上同様にして注射を続ける	
15 45	右側頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射 O.B. 注入中止	600cc
50	右 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.	
55	左 Cruciatu s へ 20% 葡萄糖溶液 0.5cc 注射 O.B.	
16 40	以後同様にして頸動脈へ 10cc 宛 100cc 注入した時に Cruciatu s へ 0.5 宛注射したが変化がなかった	1000cc
備考	20%葡萄糖溶液頸動脈注入後大脳皮質へ注射	

実験例14~15で示した様に20%葡萄糖溶液を頸動脈から注入し、その痙攣発来閾量注入した後に皮質へ 0.5cc 宛注入したが、何等痙攣が起らず、更に葡萄糖溶液を追加注入した後に更に

皮質へ注入した例であるが、この場合にも何等の変化がなかった。即ち直接皮質に葡萄糖を与えるという方法は相当量体内に葡萄糖を把持して後も痙攣を生ぜしめる刺戟とならぬ。

然らば頸動脈より葡萄糖を注入しておくる痙攣は始めから頸動脈より注入するということがある為には生ずるのであるか、或いは又葡萄糖を直接皮質に与えるということが頸動脈より与えて皮質に到らしめることと何等か異なつた意義があるのであるか。

このことは第1に静脈より相当量の葡萄糖を与えておいた後に頸動脈より与えれば、痙攣がおこるか否かという実験の結果によって判断することが出来る。次にこのことを決定しよう。

D) 静脈より相当量の葡萄糖を与えておけば、頸動脈へ一定速度で注入した糖で運動現象をおこす

実験例16	犬 ♂	体重 7kg
時 分	所要量 (頸動脈)	
1 00	左右頸静脈 頸動脈露出	
05	右側頸静脈へ20%葡萄糖溶液10cc 注射	
	以後頸静脈へ注入を続ける	
1 40	これまでの所要量 600cc 頸静脈への注入を中止	
41	右頸動脈へ 20% 葡萄糖溶液 10cc 注射 O.B.	10cc
	以後同様にして注射を続ける	
54	右頸動脈へ 20% 葡萄糖溶液 10cc 注 上肢 T.K. 2'' 全身の振顫 稍々散腫	130cc
58	右頸動脈へ 20% 葡萄糖溶液 6cc 注 L.Z. なく 振尾 L.K. 5''~7'' 顔面の K.K. 10'' L.K. 12''~17'' 後振顫	136cc
2 03	右頸動脈へ 20% 葡萄糖溶液 8cc 注 L.Z. なく T.K. 1'' K.K. 2'' L.K. 10''~15'' 振顫 散腫 1' 後四肢 T.K. 1'' K.K. 5'' 振顫 10'' 後 K.K. 12'' T.K. 5'' 全身の強い振顫 顔面の K.K. 残る	144cc
2 08	右動脈へ 20% 葡萄糖溶液 10cc 注 L.Z. なく L.K. 12'' 全身の振顫 15'' L.K. 3'' 後 K.K. 2'' L.K. 5''~6''	154cc
15	振顫以後 K.K. 断続 次第に振顫のみとなる	
2 46	振顫弱まる K.K. 弱く断続	
2 55	致死	
備考	20%葡萄糖溶液頸動静注入後 頸動脈注入	

実験例16で説明すれば予め頸静脈へ20%葡萄糖溶液を600cc注入した後に、頸動脈へ20%葡萄糖溶液を注入した処136cc迄注入すると持続5~7秒のL.K.が生じた後顔面のK.K.が10秒更にL.K.が12秒から17秒発来している。ここで更に8cc(総量144cc)注入すると又L.K., T.K., K.K.が発来している。

実験例17	犬 ♂	体重 14kg	所要量 (頸動脈)
時 分			
4 30	両側股静脈及び頸動脈露出		
35	左頸静脈へ20%葡萄糖溶液10cc注 O.B. 以下同様にして股静脈へ注入を続ける		
5 15	股静脈への注入量計 450cc で注入を止める		
5 20	左頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc注射 O.B. 以下同様にして頸動脈へ毎分10cc宛5''~10''の速度で注入を続ける		
34	左頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc注射 L.Z.なく左前肢 T.K. 振顫 nistagmus		150cc
40	左頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc注射 L.Z.なく T.K. 1'' K.K. 2''~15''~20'' 散瞳nistagmus振顫55''後 K.K. 6''~8'' 振顫 1/10''後 K.K. 5''~10'' 以下 1''~2'' 毎に K.K. 断続		160cc
56	瞳孔縮少 K.K. 運動弱く続く		
6 06	左頸動脈へ20%葡萄糖溶液10cc注射 L.Z.なく K.K. 3''~5''~12''~18'' 挙尾 四肢の T.K. 2'' nistagmus 起毛 四肢の振顫 2''後 K.K. 5''~7''~2'' 振顫 30''後 K.K. 6''~10'' 振顫 18''後 K.K. 5''~8'' 以下 1''~2'' 毎に K.K. 断続しておく		170cc
備 考 20%葡萄糖溶液股静脈注入後頸動脈注射			

また実験例17は、股静脈へ20%葡萄糖溶液を450cc注入した後、頸動脈へ20%葡萄糖溶液を注入した例である。この場合も前者と同様に注入量150ccで痙攣が起きている。

以上の実験で明らかな様に相当量の葡萄糖を体内に把持した後頸動脈から一定速度で葡萄糖を注入するというのが痙攣発来の原因となると云える。これは予め投与する糖が頸動脈を通して、即ち直接に皮質及び重要な運動節細胞の存在する中枢神経部位に入れても、又頸動脈から投与しておいても全く同じであることから次

の如く決定することが出来よう。即ち「過血糖」言い換えれば体内把持糖量が増していると頸動脈内の糖は中枢神経運動系節細胞への刺戟となり得る。ではその体内把持量が増しているのにどうして直接皮質に与えた糖溶液が化学的刺戟とならないのであろうか。

このことはどうしても頸動脈より与えた場合は節細胞に到達し易いが、皮質注射ではむしろ到達しにくいと考えるより外はない。果して然るかは近時グルタミン酸 Na の如きも直接皮質注入では 2mol 濃度を要するのに髄液内に与えるときは却ってその数十分の一の濃度で足りることが判り、中枢運動系節細胞に到達する新しい道が発見せられているから、この方法で験することが出来よう。

次はこの研究である。

E) 脳脊髄液内への葡萄糖溶液注入による痙攣について

結論に述べた様に血流を介して、又直接大脳皮質及皮質下諸核に痙攣発来物質の一定量を投与するとその物質に特有の順序で痙攣が発来することは判っているが、従来髄液中に諸種化学物質を投与して起る痙攣に関しては臨床的には V-B₁ 髄液内過量注入に依る偶発事故として報告されて居り¹¹⁾、本邦に於いては髄液中に諸種痙攣物質を注入し、之による痙攣の生理学的観察を行ったのは伊藤、石塚、渡辺等⁵⁾であって Picrotoxin, strychnin に就いて皮質と髄液内注入による痙攣発来閾量の異なることをあげている。

著者は最近永井等と共に髄液中に諸種化学物質を注入して惹起される運動現象について検討し、これら化学物質は髄液内注入により極めて微量で痙攣を発来することを確認した。又実験例18, 19の如く葡萄糖に於いても髄液内注入では頸動脈注入の場合より少量で痙攣が発来することが判った。

実験例18は小脳延髄槽へ20%葡萄糖溶液を注入した例で、最初髄液を2cc抽出してから20%葡萄糖溶液を2cc注入し、その注入した所要量が10ccに達した時に、K.K.が発来しその附随

運動を伴って30分間持続している。

又実験例19は20%葡萄糖溶液を側脳室へ注入した例であるが、注入した所要量が9ccでK.K.が発来しL.K.も発来している。これ等の運動現象は次第に弱まって行くが23分間持続している。之を頸動脈注射の例と比較すれば頸動脈注射では450cc内外注入して痙攣がおこるのに、髄液内注入では10cc内外の極く微量で痙攣発来の閾量となっていることがわかる。これは髄液が高次神経部位に対し従来考えられている以上に脳髄実質への道を持っていることを思わせる。

第20例及び第21例がこの考えを実証するもので、予め静脈より葡萄糖を注入し置き上述の体内把持量を増多しておく時は髄液内注入痙攣臨界温度は極めて少量で足り、然も予め投与するのは静、動脈いずれからでもよい。

実験例18		犬 ♂	体重 12kg
時 分			
12	31	ルムパール針を後頭下小脳延髄槽へ穿刺固定	
	32	脳脊髄液 2cc 抽出後20%葡萄糖溶液 2cc 注入 O.B.	
	39	脳脊髄液 1cc 抽出後20%葡萄糖溶液 2cc 注入 O.B.	
	45	脳脊髄液 1cc 抽出後20%葡萄糖溶液 2cc 注入 O.B.	
	54	脳脊髄液 1cc 抽出後20%葡萄糖溶液 2cc 注入 O.B.	
13	01	髄液 1cc 抽出後20%葡萄糖溶液 2cc 注入 L. Z. 1'30" 顔面の K.K. 10" 後全身の K.K. 30" 後振顫 以後 K.K. 断続 散腫 挙尾 起毛	
	08	K.K. 断続	
	11	顔面の K.K. のみ全身に強い振顫	
	20	K.K. 5"~10" 全身の振顫 K.K. 断続	
	30	K.K. ~振顫~K.K. と断続	
	45	K.K. 止み 弱い振顫	
	50	振顫止む	
13	52	O.B.	
14	30	致死	
備考 20%葡萄糖溶液 脳脊髄液内注入 (後頭下穿刺)			
実験例19		犬 ♂	体重 10kg
時 分			
2	30	側脳室ヘルムパール針穿刺固定	
	45	脳脊髄液 2cc 抽出後20%葡萄糖溶液 2cc 注入 O.B.	
	50	脳脊髄液 2cc 抽出後20%葡萄糖溶液 2cc 注入 O.B.	

55	脳脊髄液 2cc 抽出後20%葡萄糖溶液 5cc 注入 L. Z. 4' 顔面の K.K. 30"~全身の K.K. 3' 前肢 T.K. 15" 散腫 挙尾 流唾 振顫 2' 後 K.K. 30" 後 L.K. 17"~30"
3	01 顔面の K.K. 振顫 (全身性) 以後顔面の K.K. 10"~全身の K.K. 45"~振顫~K.K. 7" 以後断続
3	15 振顫及び顔面の K.K. 断続 瞳孔稍々縮小
	25 同様の経過をとるも運動弱くなる
3	53 20%葡萄糖溶液 3cc 注入 L. Z. なく T.K. 5"~
	54 致死
備考 20%葡萄糖溶液 脳脊髄液内注入 (側脳室)	

実験例20		犬 ♂	体重 14kg
時 分			
5	00	左側頸静脈露出 左側頸静脈へ20%葡萄糖溶液 10cc 注入 (以後注入を続ける)	
6	18	頸静脈へ注入した葡萄糖溶液の所要量800cc 注入を止める O.B.	
6	25	側脳室ヘルムパール針穿刺固定	
	30	側脳室へ20%葡萄糖溶液 0.2cc 注入 O.B. 以後5分毎に0.2cc 宛注入 側脳室へ注入した葡萄糖溶液の総量 1.2cc 顔面の K.K. 10" 前肢 T.K. 全身の K.K. 5"~6"	
7	00	nistagmus 起る 振顫 顔面の K.K. 残る 2' 後 nistagmus 終る	
7	10	側脳室へ20%葡萄糖溶液 0.2cc 注入 (総量 1.4cc) 全身の振顫強く 顔面の K.K. 30" 後全身の K.K. 10"~15" 後弓反張 nistagmus 起る 全身の振顫 2' 後 K.K. 5"~10" 振顫 50" 後 K.K. 10"~20" 後振顫 K.K. 断続	
7	18	K.K. 断続 nistagmus 散腫極大	
	23	K.K. 持続するも運動弱し	
	24	振顫のみ nistagmus 終る	
	30	振顫止む	
	35	致死	
備考 20%葡萄糖溶液頸静脈注入後 脳脊髄液内注入 (側脳室)			

実験例21		犬 ♂	体重 16kg
時 分			
0	37	左側頸静脈露出 左側頸静脈へ20%葡萄糖溶液 10cc 注入 (以後注入を続ける)	
1	35	頸静脈へ注入した葡萄糖溶液の所要量800cc O.B. 注入を止める	
2	00	側脳室ヘルムパール針を穿刺固定 側脳室へ20%葡萄糖溶液 0.2cc 注入 O.B. 以後5分毎に0.2cc 宛注入する	
2	45	側脳室へ注入した葡萄糖溶液の総量 1.2cc O.B.	
3	10	側脳室へ注入した葡萄糖溶液の総量 1.8cc 顔面の K.K. 5"~15" 全身の振顫 持続 散腫 起毛	
20		側脳室へ注入した葡萄糖溶液の総量 2.0cc 全身の振顫 顔面の K.K. 15" 後全身の K.K. 10"~15" 前肢 T.K. 後弓反張 以後振顫~K.K.~振顫と断続する	

- 33 K.K. 断続 nistagmus 振尾 流唾を伴う
 4 00 振顫弱く 顔面 K.K. 止む
 13 振顫止む
 16 致死
 備考 20% 葡萄糖溶液 頸静脈注入後脳脊髄液内
 注入 (側脳室)

このことから葡萄糖の場合の如きは、直接皮質注入よりもより直接的な道があり、それを検することによって糖痙攣は予め糖量把持後神経系統に対して直接刺激となるもので、血糖量増多による痙攣発生の機制はこれで判明したと云えよう。

IV. 総括及び考察

総括して見ると過剰な葡萄糖を急激に動物に与える時には中枢性の痙攣の起ることは確かである。しかしすべての過血糖で起るのではなく、静脈では死に到る迄おこらぬ。頸動脈を通して濃度の高い葡萄糖溶液が高次神経部位を速やかに通る様に与える時には、相当の過血糖に陥ってから始めて起る。言い換えれば体内に葡萄糖を相当量保存した後は特に中枢神経運動系に対して葡萄糖が発動物質として提示される。その証拠には頸静脈より葡萄糖溶液を注入して相当量体内に把持した後に髄液内へ葡萄糖溶液を注入すれば極めて少量で痙攣が起ることからも判る。

ここで頸動脈、及び髄液内への葡萄糖溶液注入による痙攣発来閾量を比較すれば第2表の如くなり尙一層明らかとなる。

第2表 20% 葡萄糖溶液注入による痙攣発来閾量
 頸動脈 (cc) 髄液 (cc)

	頸動脈 (cc)	髄液 (cc)
正常犬	450~500	10~12
葡萄糖把持犬	140~160	1.4~1.8

即ち頸動脈注入では正常犬と、相当量葡萄糖を体内に把持した犬とでは、痙攣発来閾量が約1:3倍であり、髄液内注入ではその比は約1:10倍となっている。

V. 結 論

1) 葡萄糖は頸動脈へ一定速度で注入すると、相当量体内把持した後は痙攣発来物質と

なる。

2) 葡萄糖は髄液内注入によって頸動脈注入に比し極めて少量で痙攣発来物質となる。

3) 葡萄糖が中枢運動系に対する直接刺激となる為に予め体内把持量を増多せしめるのは、動脈、静脈、或いは頸部、股部いずれから入れても同じである。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導を賜りたる恩師、慶応義塾大学医学部兼日本大学歯学部教授林録博士に深甚なる感謝の意を表すると共に、日本大学歯学部教授栖原六郎博士の絶えざる御鞭撻と、御指導に対し心から感謝の意を表する次第である。

又、日頃御協力を下された本生理学教室旧、現教室員の方々に厚く御礼を申上げる。

文 献

- 1) Fritsch, G. & E. Hitzig (1870) Über der elektorisch Erregbarkeit des Gross hirns. Archiv Anatomie u. physiol. Weiss. Med. **37**, 300-332
- 2) 藤井暢三 (1936) 生化学実験法 定量論
- 3) 石塚 保 (1942) 皮質性癲癇物質について 条件反射 **4**, 70-82
- 4) 尾崎格治 (1942) 視床性癲癇について 条件反射 **5**, 79-88
- 5) 伊藤国男・石塚 保・渡辺武之助 (1942) 大脳皮質運動領野に対する Picrotoxinization 並びに Strychnization について 条件反射 **3**, 76-92
- 6) 加太岬一郎・末広力男 (1952) 犬の頸動脈注射による諸種痙攣催起剤に対する阻止物質について (第8回脳神経外科学会発表; 於京都)
- 7) 須田 勇 (1942) 皮質性癲癇痙攣の皮質下連鎖 条件反射 **4**, 100-115
- 8) 千葉正子 (1951) 諸種化学物質の頸動脈注射による運動現象について (第7回日本脳神経外科学会発表; 於新潟)
- 9) 中邑 勇 (1943) 皮質性歩行様運動について 条件反射 **7**, 11-12
- 10) 渡辺武之助 (1943) 小脳性癲癇痙攣とその径路 条件反射 **9-10**, 49-72
- 11) 中尾 健・川口英五郎 (1940) V.B. の急性中毒による痙攣について 成医会誌 **60**, 16-51
- 12) 千葉正子 (1953) 諸種痙攣物質の頸動脈並びに椎骨動脈注射による中枢神経運動系の研究 (第7回日本脳神経外科学会発表; 於新潟)
- 13) 天野一忠 (1952) Insulin 痙攣の神経生理学的研究 (日大歯科生理15周年記念論文集掲載予定)
- 14) 永井甲子四郎・小島吉治 (1953) 各種糖溶液の Liquor 内注入による痙攣について (第10回日本脳神経外科学会発表; 於東京)

Summary

1) When 20% glucose solution was introduced into carotid artery of a dog to the dose 450~500cc, the generalised convulsion occurred.

2) When the motor cortex was removed during the continuation of the above convulsion, it was suddenly ceased, but it did not by removing other parts of the cortex.

3) If we removed the motor cortex before the injection of glucase through the carotid artery we could never obtained the convulsion.

(Department of Physiology, Nihon University, School of Dentistry)