

# 日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

## 原 著

- 新 岡 運 藏：延滞運動条件反射による精神薄弱者の中枢過程の研究……………369
- 柳沢一夫・中村俊郎・宮田慶三郎・亀田 務・北村重晴・伊藤一夫：DL-Metionin,  
DL-Sulfoximin の毒性について……………383
- 中村俊郎・亀田 務・伊藤一夫・大橋正敬：正常犬並びに自然テンカン犬に GABOB を髄液注  
入した際に起る痙攣について……………386
- 野 村 千 里：同時、延滞、痕跡及び逆行運動条件反射形成過程の多様式記録に現われた特  
性について……………391
- 服 部 俊 助：正常成人の覚醒時脳波の  $\alpha$  波の間波数変動について……………404
- 高 橋 長： $\gamma$ -アミノ酪酸誘導体，グアニジン誘導体等の心臓，血管に対する作用……………417

## 地 方 小 学 会 報

- 第12回日本生理学会中国・四国部会 (つづき) ……………426

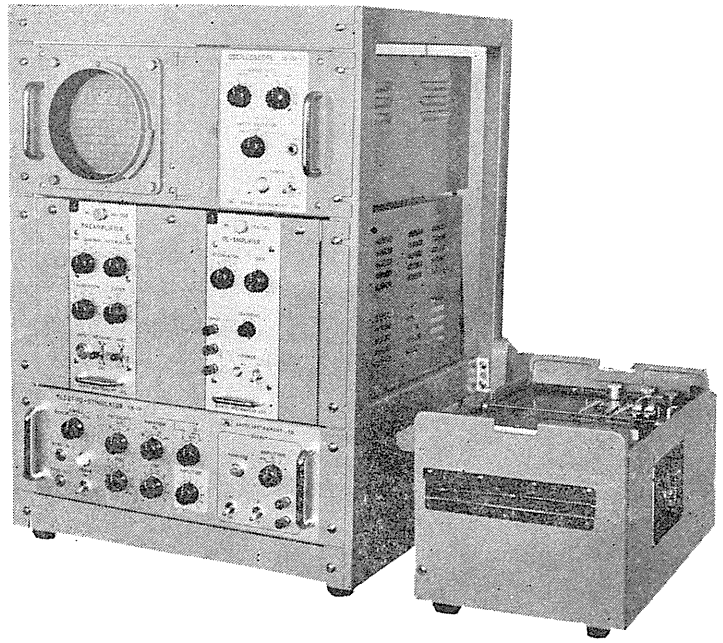
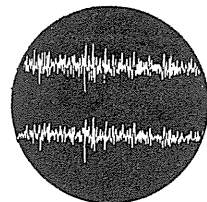
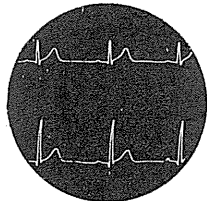
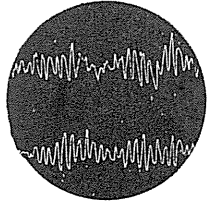
## Originals

- NIIOKA-Unzow : Studies on the process of central nervous system of mental defectives  
by the delayed conditioned motor reflex……………369
- YANAGISAWA-Kazuo・NAKAMURA-Toshiro・MIYATA-Keisaburo・KAMEDA-Tutomu・  
KITAMURA-Shigeharu・ITO-Kazuo : Study on the toxicity of DL-Metionin  
and DL-Sulfoximin ……………383
- NAKAMURA-Toshiro・KAMEDA-Tutomu・ITO-Kazuo・OHASHI-Masayoshi : Seizures  
caused by the crude GABA injection into cerebrospinal fluid of normal  
and epileptic dogs ……………386
- NOMURA-Chisato : On the polygraphic features in formation process of simultaneous,  
delayed, trace and backward conditioned motor reflex……………391
- HATTORI-Shunsuke : On the changes of cycles in  $\alpha$  wave of EEG at awake in normal  
adult subjects ……………404
- TAKAHASHI-Hisashi : Effect of derivatives of  $\gamma$ -aminobutyric acid and guanidino-acids  
on heart and blood vessel……………417

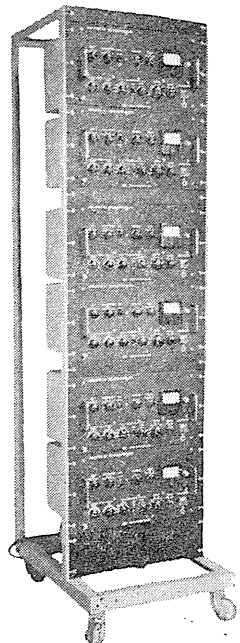
日 本 生 理 学 会

生体電気の研究に 学生実習用に  
電気生理用実験装置

新製品



- 脳波、心電図、筋電図などの測定に、または電気刺激による生体现象の測定に
- 増巾器、刺激器、ブラウン管装置はラックパネル式構造  
記録装置はインク書き式で適宜組合せられる
- 操作簡便、構造堅牢
- 価格低廉



生体電気現象測定用増巾器

EB-101-Y型

- ラックパネル式構造
- 脳波、心電図、筋電図はもとより皮膚電気反射、呼吸曲線、指尖脈波等も測定できるポリグラフ用の増巾器

主要製品

脳波計・脳波分析装置・筋電計・アネロケータ・ニスタモグラフ・電気刺激装置・インク書き式オシログラフ・電磁オシログラフ・ブラウン管連続撮影装置・直流増巾器

販売元 **三栄測器商行株式会社**  
東京都新宿区柏木1-95 Tel (371) 7117~8・8114~5



製造元 **三栄測器株式会社**  
**三栄レコーダー製造株式会社**

延滞運動条件反射による精神薄弱者の中枢過程の研究 612. 833. 81

Studies on the process of central nervous system of mental defectives by the delayed conditioned motor reflex

新 岡 運 藏 (NIIOKA-Unzow)\*

As the results of comparative studies in the normal human subjects and the mental defectives in the characteristics of both voluntary reaction and delayed conditioned motor reflex, knowledges as follows were obtained.

Though all normal subjects completed the full course of experiments, several mental defectives were unable to do it on account of impossibility of understanding of verbal instruction. In voluntary reaction, the latent period of movement in mental defectives was longer and its standard deviation was larger than that in normal subjects, the range of generalization in the former was broader than that in the latter, and the omission of reaction was observed in the former.

The formation of conditioned motor reflex was remarkably embarrassing in mental defectives and when strong electric shock was used as UCS, it was barely completed through the assistance of the experimenter's verbal instruction.

But when it was formed at all, the latent period of lifting leg became null in almost mental defectives, that is its delayness of reflex was lost. Range of generalization of conditioned reflex in normal subjects was narrower and strength of reflex was diminished gradually according to part from CS, but mental defectives showed positive reflex to almost generalization stimuli. The extinction of conditioned reflex was also very difficult in mental defectives and showed positive reflex even after the verbal instruction of non-attendance UCS (electric shock).

Ⅰ. 緒 言

いわゆる Bekhterev法<sup>1)</sup>といわれる四肢の回避性運動条件反射による中枢神経系の機制的追求はソ連においてはもちろんのことアメリカにおいても幾多の研究者<sup>5)6)10)</sup>によってなされてきた。我が国では吉井<sup>20)21)</sup>及びその共同研究者によってなされているし、又著者の研究室においてもCSとして音刺激を、UCSとして電氣的衝撃(以下ESと略称する)を用いての研究が同時条件反射としては福岡<sup>4)</sup>により、それに基づく実験神経症の状態に関しては岡村<sup>14)</sup>により、延滞運動条件反射の形成に関しては永田<sup>13)</sup>により、その汎化、消去の様相については田

口<sup>19)</sup>により追求されてきている。

一方これらの方法は被験者に極めて強い不快感や恐怖感を与えるので、これに代るものとして、又第1と第2の両信号系間の相互作用を追求する有力な手段としてESをUCSとして強化する代りに言語強化法を用いての或は先行言語指示法によっての研究はRuliyaを長とするソ連の欠陥学研究所員ら<sup>18)</sup>によって精力的に進められ、幼児や精神薄弱者(以下精薄者と略称する)の高次神経活動の特質や両信号系間の相互作用の様相の追求にまで至っている。我が国においてもこの方法による精薄者の特質の追求が北村<sup>7)</sup>、藤原<sup>2)3)</sup>及び松野ら<sup>11)12)</sup>によってなされ、新生面を開拓している。

しかし、上述したように言語強化法や先行言語指示法による運動条件反射を用いての精薄者の研究は多く、又古典的な第1信号系性の強化による延滞運動条件反射の様相の研究は主として正常者を被験者としたものであって、精薄者

\* 東京歯科大学生理学教室(伊藤秀三郎教授)  
東京医科大学生理学教室(伊藤秀三郎元助教授)  
Dept. of Physiol., Tokyo Dental College  
Dept. of Physiol., Tokyo Medical College  
〔昭和35年11月19日受付〕

を被験者としての延滞運動条件反射はほとんど見るべきものがないといってよい。その理由の1つは、不快なESを用いるため、精薄者は実験拒否をしてしまうことが多い為であった。

一方実験方法の発達とともに、末梢表出としての運動のみを示標としての研究は次第に脳波やGSRや脈波等の同時記録即ち多様式記録或は総合的示標による追求にとって代わられるようになってきた。

そこで著者は精薄者を被験者とし、実験拒否を防ぐために先行言語指示法による条件随意反応から始めて弱流ES、中流ES、強流ESと順序を追ってUCSの刺激強度を高めるという方法を用いての古典的強化法による延滞運動反射を形成し、その実験記録を脳波、筋電図と心電図、運動のメカノグラム、脈波及びGSR等の多様式記録によって求め、正常者との比較において精薄者の特質を追求した。その結果2, 3

の興味ある知見を得たのでここに報告する。

## Ⅱ. 実験方法

### 1. 被験者

東京都立青島養護学校(精神薄弱者の特殊学校)高等部の男生徒10名を被験者群としたが、著者の全実験計画を終えた者は6名で4名は随意反応の言語指示が理解できず途中で除外した。その年齢は16-18才で、身体機能は特に異常を認めないが、精神发育制止の状態で知能指数は低く40-60で平均53、精神年齢は7-11才で重症魯鈍もしくは軽症痴愚という段階であった。行動的異常は特に顕著な者はなく、概ね温順な精薄とってよい。

対照群としてはほぼ同年令の精神发育正常の男子高校生6名を用いた。これら対照群の知能程度は全被験者とも平均知能より上位の者であった。

### 2. 実験項目、実験日時及び実験装置

実験は随意反応(条件随意挙肢運動)と条件反射(延滞運動条件反射)とに分け、前者を先ず行ない、中間に約3-4週間の休止期間をおいて後者を行なった。前者の実験は1960年5, 6月に、後者のそれは同年7, 8月に行なった。実験の順序は両者とも形成、汎化続いて消去を行なった。

実験装置の概要は田口<sup>19)</sup>及び永田<sup>13)</sup>の方法に準じた。その概要を示すと第1図のごとくである。

### 3. 刺激の与え方及び随意反応と運動条件反射との形成、汎化及び消去法

これらの方法も永田及び田口の方法に準じた(Fig. 1 Stimulating system 参照)。ただ精薄者の条件反射の消去法は田口<sup>19)</sup>の実験的消去法ではほとんど消去不能なので、専ら言語指示法(「これからは音が鳴ってももうビリッという電気ショックはいかないよ」という指示)を用いたが、それでも消去困難な場合は「もう電気ショックはいかないのだから足を挙げなくともいいよ」と行動面で規定するような指示を行なった。

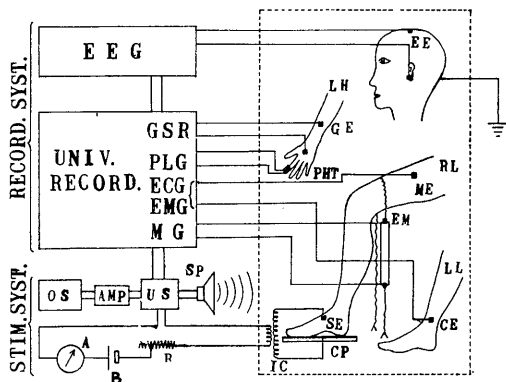


Fig. 1.

Outline of apparatus of experiment.

Note : STIM. SYST. : Stimulating system, OS : Oscillator, AMP : Amplifier, US : Dodge's universal stimulator, SP : Speaker, A : Ammeter, B : Battery, R : Variable resistor, IC : Induction coil, CP : Copper plate, SE : Stimulating electrode. RECORD SYST. : Recording system, EEG : Electroencephalograph, EE : Electrode for EEG, UNIV. RECORD : Universal recorder, GSR : Galvanic-skin reflex, PLG : Plethysmogram, ECG : Electro-cardio-gram, EMG : Electro-myogram, MG : Mechanogram, LH : Left hand, GE : Electrode for GSR, PHT : Photo-transistor, RL : Right leg, ME : Electrode for EMG, EM : Electrode for mechanogram, LL : Left leg, CE : Electrode for ECG.

4. 応答の記録法及び資料の整理法

永田, 田口の方法に準じて多様式記録をとった (Fig. 1 Recording system 参照). 資料の整理法も同様であるが, 脳波は外因性精薄と推定される異常波が多く重調解析によって分析しても意味が少ないと判断したので専ら視察のみによった.

Ⅲ. 実験成績

1. 随意反応における正常者と精薄者との比較について

1) 一般的相違について

随意反応における正常者と精薄者との相違は種々な面に現われたが, その主なものを概括して示すと次のようなものである.

1) 先行言語指示の理解が正常者は容易であるが精薄者は困難なこと

この成績はその知的能力からいって当然のことかも知れないが, 正常者はほとんど1-2度の言語指示で理解し, 汎化実験に入っても同様で時として「この音が鳴る時だけ足を挙げて下さい」と700 c/s音ということを強調するだけで済んだが, 精薄者はその理解がなかなか困難で10例中4例は遂に混乱して被験者として除外した程であった.

2) 精薄者には実験中入眠する者が比較的多いこと

正常者では特に前夜の睡眠不十分のような特殊な事情のない限り実験中入眠する者はなかつた

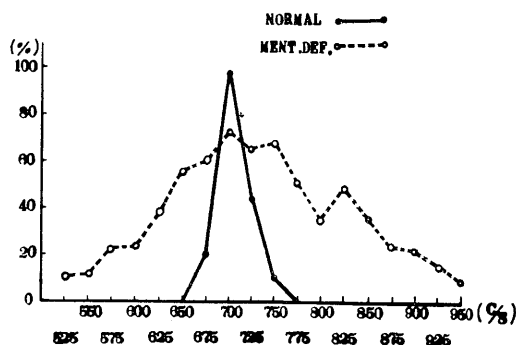


Fig. 2. Generalization stimuli (c/s of CS) and percentage of positive reaction in voluntary reaction. (Note) Continued line: Normal subjects, Interrupted line: Mental defectives.

たが, 精薄者では実験10例中3例が入眠したように比較的入眠する者が多かった.

3) 精薄者には脱落反応や刺激間反応が多いこと

正常者ではほとんどがCS付与時のみの運動反応が現われ, その脱落やCS付与時以外の運動は無かったが, 精薄者では全例に脱落や刺激間反応が現われた.

4) 精薄者では汎化刺激の導入により反応が乱れたこと

正常者では陽性刺激のみを与えている時は勿論正しい反応を示したが汎化刺激を導入しても反応にその反応型式は乱れなかったが, 精薄者では陽性刺激のみの付与時には正しい反応ができた者でも汎化刺激を導入すると陽性刺激に反

Table 1.

Some instances of series of generalization stimuli and generalized characteristics in normal subjects (2 cases) and mental defectives (3 cases).

gr.		No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
		c/s	700	675	700	725	700	650	700	650	700	600	550	700	800	850	700	500	400	900	1000	700
Normal	Y. M.	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	○
	M. B.	○	○	○	○	○	×	○	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	○
Ment. def.	M. Z.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	×	×	×
	M. O.	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	×	×	?	×	×	×	×	×
	I. N.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	○	?

(Note) ○: Positive reaction (lifted leg), ×: Negative one (didn't lift leg), ?: Not clear positive reaction.

応しなかったり、当然弁別容易と推定される大差のある周波数に対して陽性反応を示したり等の反応の乱れが全例に見られた。

5) 精薄者の方が汎化の範囲(刺激音の周波数の範囲)が遙かに広いこと

正常者では田口<sup>13)</sup>の成績と同様に随意反応の汎化範囲は極めて狭かったが、精薄者では脱落反応が多い反面、汎化範囲が広がった。

以上のような成績の中で3)以下の特徴を多様式記録を示して述べると以下ようになる。

2) 随意反応における両群の反応型式及びその多様式記録について

両群の汎化範囲を各1例について同一周波数刺激を5回づつ提示した時の陽性反応の百分率を以て示すと第2図の如くになった。

このように、正常者では陽性CS(700 c/s)に

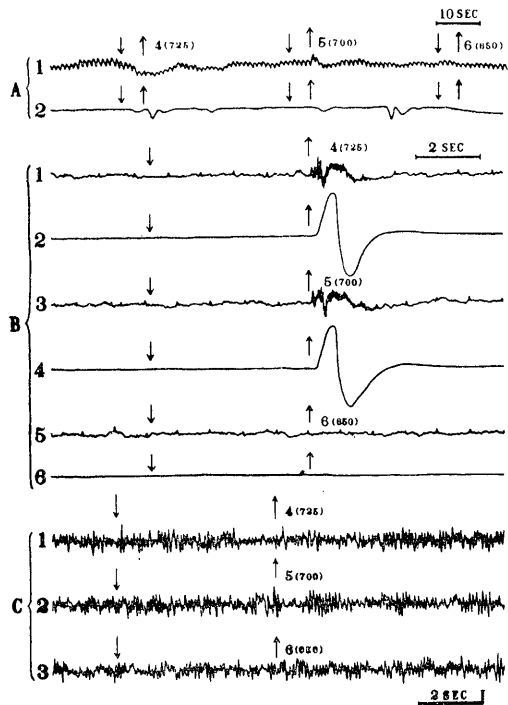


Fig. 3.

Polygram of generalization in voluntary reaction in normal subjects.

(Note) A-1: Plethysmogram, A-2: GSR; B-1, 3, 5: EMG and ECG; B-2, 4, 6: Mechanogram; C-1, 2, 3: EEG; Numerals beside arrows; Number of trial, Numerals in round bracket: Cycles of CS.

対してほとんど全部陽性反応をし、汎化範囲は25-50 c/s以内であったのに対して、精薄者では陽性CSに対しても脱落反応が多く、汎化の範囲が遙かに広いことが分る。

次に両群間の汎化刺激の提示順序に従ってどのように反応をしたかをその1順序を例にとってしめすと第1表のようになった。表において○は陽性、×は陰性反応、?は明確な陽性反応ではないが僅かに動いた程度を意味する。

この表には、前掲第2図で示した汎化範囲の相違や陽性CS時の反応の脱落等の他に次のようなことが見られる。

1) 精薄者の例 M. Z. の試行10, 11回及び16, 17回に見られるように陽性CSより小差のCSに陰性反応をし大差のあるCSに陽性反応をしているとか、或は例 M. O. の9, 10回及び12, 13回に見られるように陽性CSに陰性反応をし陰性CSに陽性反応をしていること。これらは要するに精薄者には一種の「でため反応」が特徴的であることを示している。

2) 例 M. O. の14回以後の反応は刺激の如何に拘らず常に陰性反応を示し、又例 I. N. の1-13回は常に陽性、14-17回は常に陰性の反応というように陽性或は陰性の相対状態のような反応型式をとっていること。

3) 上述のような無秩序の反応のような特徴が散見するが、第2図及び第1表を通覧すると分るように全体としては陽性CS(700 c/s)辺に最も陽性反応が多く、それを距るに従って次第に少なく、又低音部よりも高音部の方により多く汎化している等全体的傾向においては形をなしていることが分る。

次に正常者と精薄者との陽性CS(700 c/s)と汎化刺激に対する多様式記録をしめすと第3図(正常者)、第4図A, B(精薄者の2例)のようであった。

これらの図によると次のような事項が見出された。

1) 挙肢運動の潜時は筋電図及びメカノグラムの両者に明瞭に現われているように正常者の

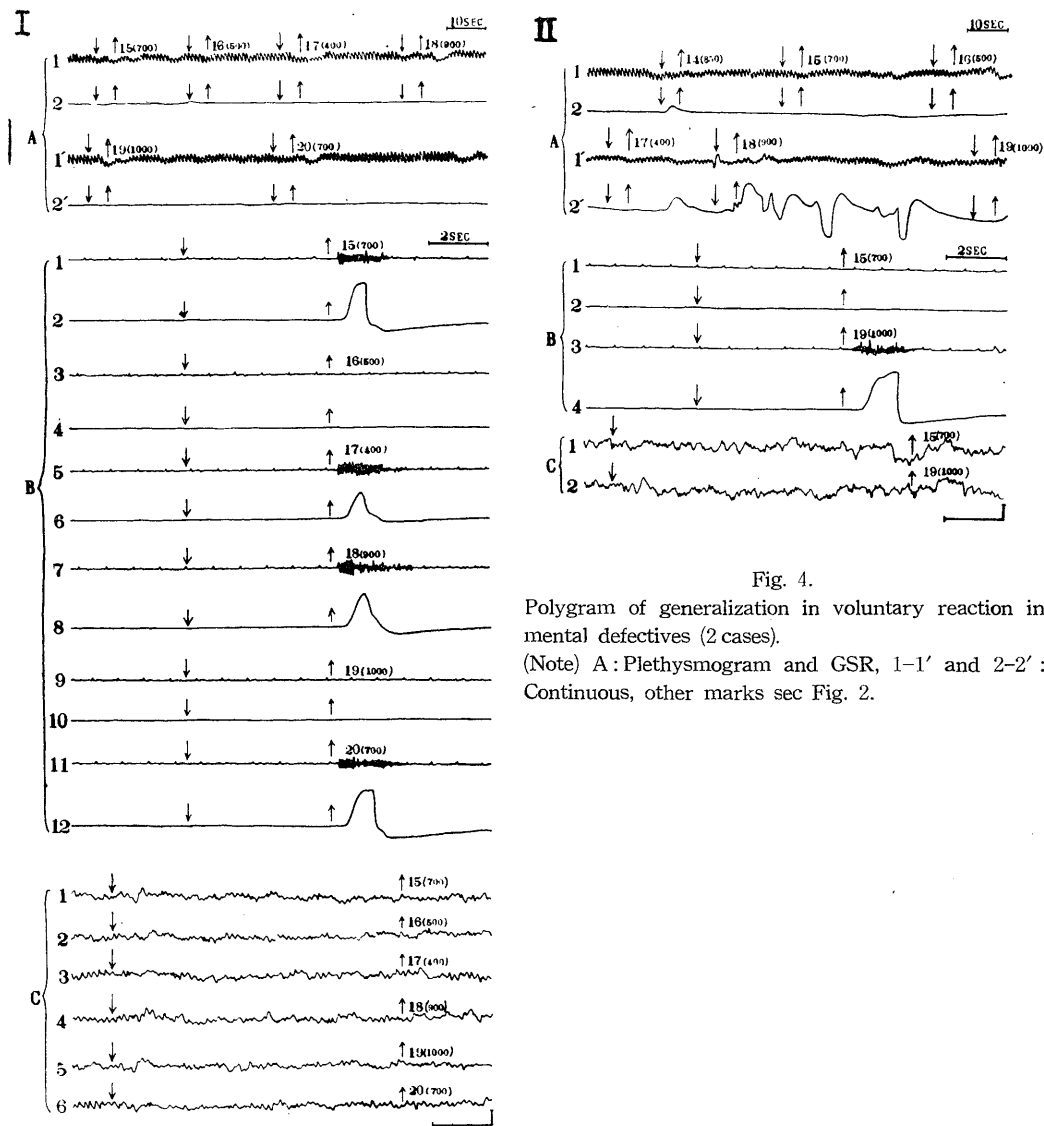


Fig. 4.  
Polygram of generalization in voluntary reaction in mental defectives (2 cases).  
(Note) A: Plethysmogram and GSR, 1-1' and 2-2': Continuous, other marks sec Fig. 2.

が短かくメカノグラムによる測定では  $214 \pm 73$  msec であるのに対して精薄者では  $487 \pm 134$  msec となり遙かに長かった。

2) 脈波の変化は体動による artifact の影響が混入している為か明白な変化は出ていない。

3) GSR は初期には現われたが適応後はほとんど現われず、正常者と精薄者との間に明白な相違はなかった。

4) 脳波の変化は正常者では一般に挙肢反応の時はそれに相当する時に  $\alpha$  波の抑制という変

化が現われたが、精薄者では非律動な波が多く明瞭な変化は認め難かった。

また第4図A, Bには精薄者の刺激周波数に対して混乱した反応を呈した様相が現かれている。

## 2. 条件反射の形成過程における正常者と精薄者との比較について

延滞運動条件反射を形成する為の UCS としては弱流、中流及び強流の3種類の ES を用いた。この UCS の刺激差により正常者と精薄者

との間に相違が見られたので以下順を追って述べる。

1) 弱流 ES を UCS とした場合について

弱流 ES の場合の最も特徴的な相違は、正常者では挙肢反射の形成された場合と形成されない場合とがあり、前者では CS の終了点 (UCS の付与点) にそれが形成され、後者ではたとえ挙肢反射は形成されない時でも GSR 及び脈波

反射は形成されたのに対し、精薄者では例外なく挙肢反射は形成されず、時として GSR 或は脈波反射が形成されたかのように見えた時でも不安定で試行を重ねるに従って消失してしまい結局著者の実験と記録の範囲内では何等の反射も形成されなかったことである。

両者群の記録の中、その典型的な 1 例を示すと第 5 図の I (正常者), II (精薄者) の如くである。

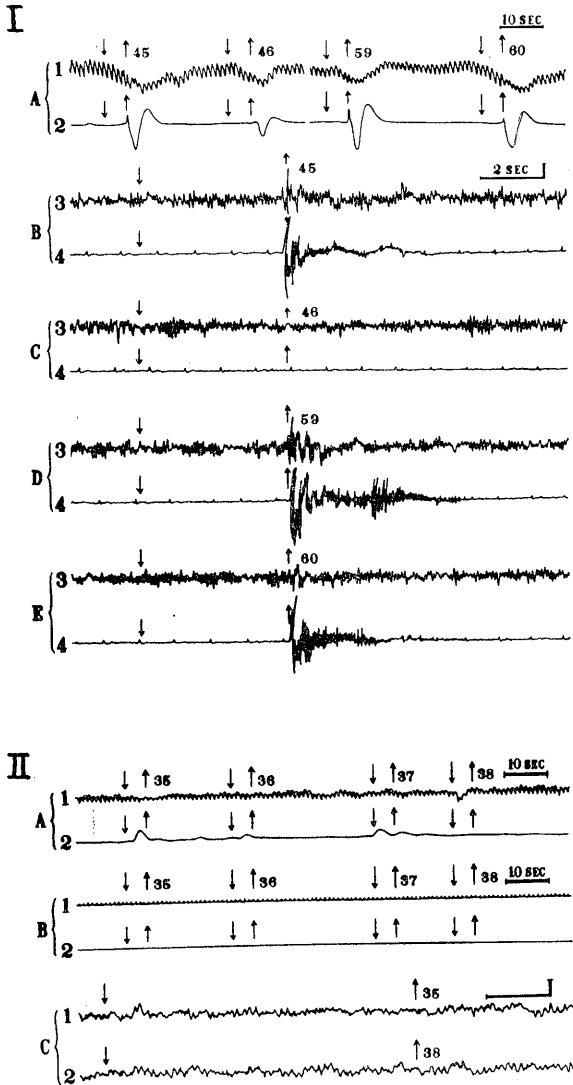


Fig. 5.

Polygram of conditioned reflex with weak strength of ES as UCS in Normal (I) and mental defective (II) subjects.

(Note) 46 and 60 in I and 38 in II : Testing experiment.

図 I の 45 及び 59 は強化、46 及び 60 はテストであるが、46 (テスト) では C-4 に示したように挙肢反射は現われていないが、A-1 及び A-2 に示したように脈波反射及び GSR は明瞭に現われており、しかもその潜時から推定すれば UCS に相当する時点に現われていることが分る。又 60 (テスト) では UCS を伴う強化時と同様に挙肢反射も GSR も脈波反射も現われている。

これに対して精薄者は強化時でもテスト時でも挙肢はもちろん、GSR も脈波も明瞭な反射は現われていない。又潜時から推定すれば CS 付与による定位反射らしいものが GSR として 35, 36, 37 に若干現われているが 38 では消失しているし、脳波にも明瞭な条件づけは見られない。この 38 のような様相がこれに続く試行時の様相であった。結局全例において何等の条件反射の形成が見られなかった。

なお正常者と精薄者とは UCS として与える ES の強度が異なるか否かを度々験したが、精薄者の方が弱い刺激ではなかった。

2) 中流 SE を UCS とした場合について

この段階では正常者は脳波反射、GSR はもちろん、挙肢反射も形成され、挙肢の開始点が弱流 ES 時よりも若干早くなる。即ち延滞時間が短縮するのが一般的傾向であるのに対し、精薄者では弱流 ES 時とほとんど同様に何等の条件づけが現われなかった。たとえ時として条件づけのような現象が出てテスト時や試行回数を重ねた時は

消失してしまっていた。

両者群の記録の1例をしめすと第6図Ⅰ(正常者), Ⅱ(精薄者)の如くであった。

正常者の図Ⅰの41は強化時の1例であるが挙肢反射は僅かながら UCS に先行していることや脈波と GSR とが CS 開始時と UCS 付与時との2回に見られていることや, 全く同様な反射が42のテスト時にも現われている。又脳波上にはテストであるから実際には UCS は与えられないにも拘らず UCS 付与時に続いてα波の顕著な抑制が現われる等の事実が見られる。

これに対し, 精薄者のⅡではどの記録にもほとんど顕著な変化が現われていない。以上を要すれば精薄者では弱流或は中流 ES を UCS として使ったのでは見るべき条件反射は形成されなかったか極めて形成し難いことを示している。

3) 強流 ES を UCS とした場合について

この場合, 正常者においては永田<sup>13)</sup>の成績と同様に少数回(1-3回)の強化で運動条件反射は形成された。その典型的な1例を示すと第7図の如くであった。

即ち脈波は振幅の顕著な収縮となり——その為 CS 或は UCS による条件反射性変化はかくれてしまう事が多い——, GSRは形成初期には激しい自発性動揺を示すが次第に安定して CS 開始による変化のみが大きく現われ, 又延滞時間も短縮し, UCS付与点よりずっと早く挙肢反射を示すようになった。

これに対して精薄者の場合は強流 ES による行動上の混乱(例えば足を挙げていて銅板につけないとか, 足をブラブラ横に振っていて着かないとか)は現われたが, 正常者に見られるような条件性の挙肢反射はなかなか形成されなかった。そこで著者は岡村<sup>14)</sup>の強流 ES で左右両足を別個に挙肢するような分化強化を強要した所被験者が失神した例があるという報告を知ったので, 20回以上の強化はせず, 言語指示で「足

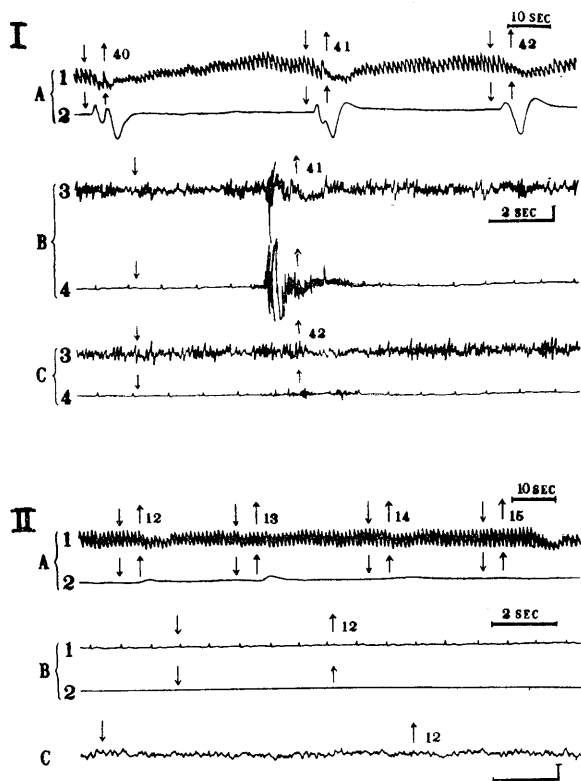


Fig. 6. Polygram of normal (I) and mental defective subjects with middle strength of ES as UCS. (Note) 42 in I and 15 in II: Testing; I-A-1: Plethysmogram; I-A-2: GSR; I-B-3, I-C-3: EEG; I-B-4, I-C-4: EMG and ECG; II-A-1: Plethysmogram; II-A-2: GSR; II-B-1: EMG and ECG; II-B-2: Mechanogram; II-C: EEG.

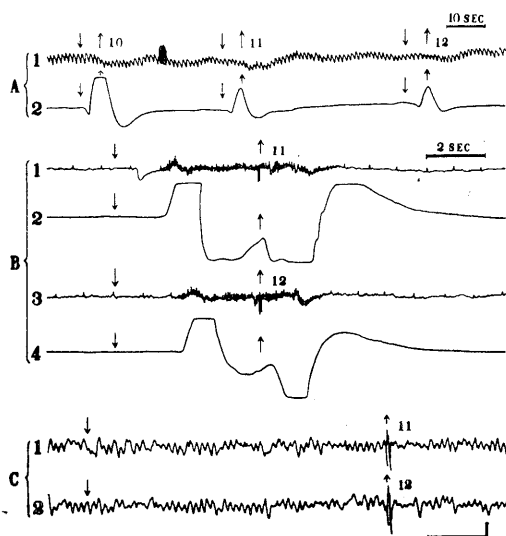


Fig. 7. Polygram of normal subjects with strong ES as UCS. (Note) Explanation of figure sec Fig. 3.

を挙げれば電気は来ないのだよ」と再三説明して挙肢反射の形成を指示によって促進する方法をとった。その結果、条件反射は形成されたが、延滞時間は全く消失して CS 開始と同時に反射が現われるようになった。

その代表的な 2 例を、形成前と言語指示による形成後とに分けて示すと第 8 図 I, II (形成前), III, IV (形成後) の如くであった。

図 I, II とも未形成時の様相で、I は強化 2, 3 回で脈波の振幅の減少や GSR の頻繁な動揺等は現われているが UCS に先行する挙肢反射は形成されていない、II は強化 15 回で僅かの肢

運動は B-1, B-2 に現われているが明瞭な挙肢反射は未形成で、ES を受けている。

言語指示後の図 III, IV の筋電図 (両方とも B-1, B-2) 及びメカノグラム (B-2, B-4) に見られるように挙肢反射はこの段階では明らかに形成されていて、しかもその挙肢は CS 付与によって現われている。即ち延滞性は全く失われ CS による同時反射の潜時と似た様相となっている。この延滞性の消失は正常者の潜時 (第 7 図の B-2, B-3) と比較すれば明らかである。脳波については他の場合と同様に律動的な正常波でない為か明白な変化は見られなかった。

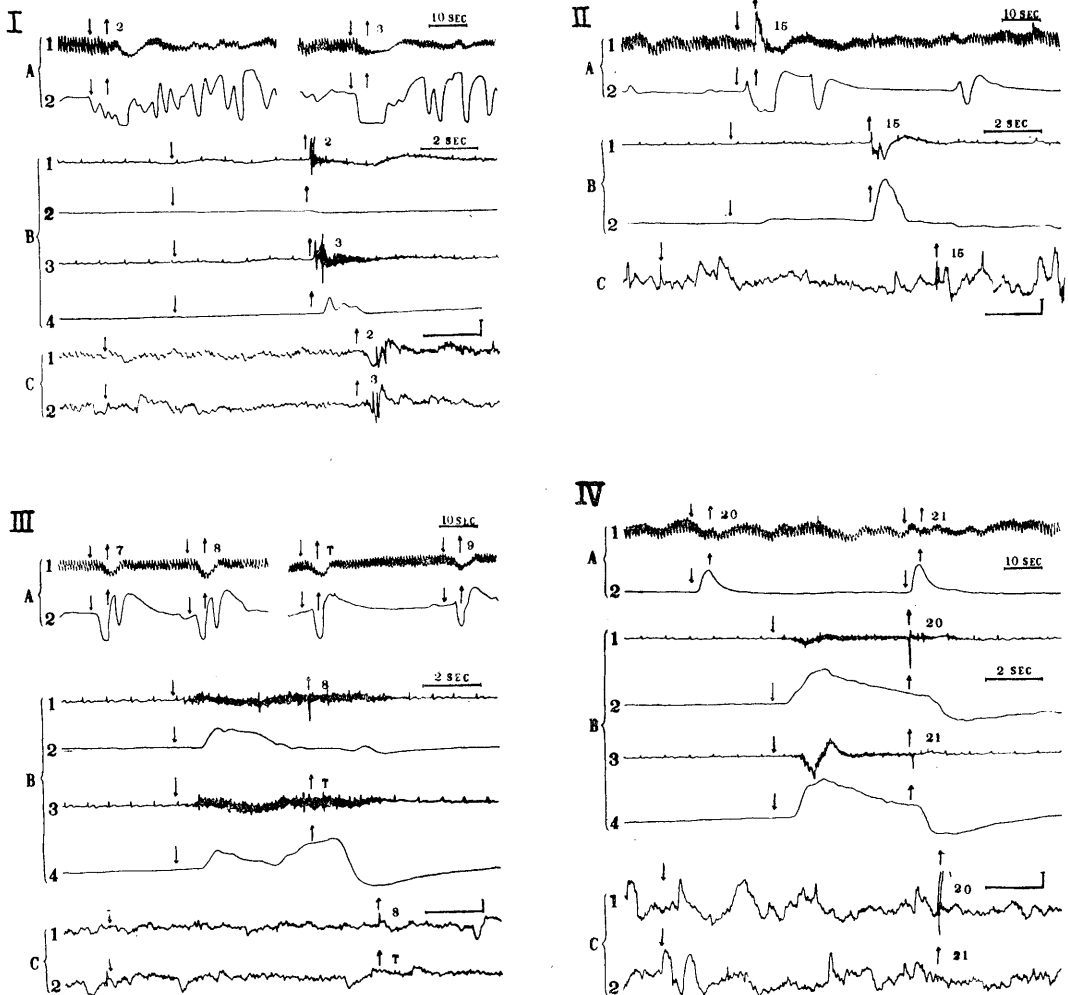


Fig. 8. Polygram of mental defectives with strong ES.

(Note) I, II: Non formation stage of conditioned reflex; III, IV: Formation stage of conditioned reflex through verbal instruction; T: Testing.

3. 汎化における正常者と精薄者との相違について

今迄のべたように精薄者では弱流や中流 ES を UCS として用いた場合は見るべき条件形成がなされなかったので、強流 ES の場合のみについて両者群を比較することにする。第9図は各種 c/s の CS に対する汎化の様相を全被験者の挙肢反射出現の百分率を以て示したものである。

これによると明らかに正常者よりも精薄者の方が汎化範囲が広いことが分る。事実、精薄者では実験6例中4例はほとんど全汎化といってよい程であって、音としては異質音のように聞える極端な高低両周波の音以外にはほとんど汎化していた。

なお、不審な現象であるが精薄者では陽性 CS (700 c/s) 或はその周辺の c/s に時として無反射の事があった。

汎化における多様式記録の一部を示すと第10図(正常者), 第11図 I, II (精薄者2例) の如くであった。

これらに見られる事は田口<sup>19)</sup>の成績と似て、正常者(第10図)では陽性 CS を25乃至50 c/s 以上距ると陽性反射は起らなくなっており、しかも距るに従い筋電図やメカノグラムに現われた反射量は小さくなり(図 B-3, B-4 参照), 又挙肢反射の現われなくなった場合でも GSR や

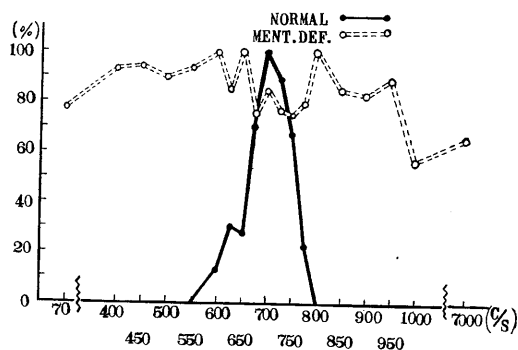


Fig. 9.

Cycles of generalization CS and percentage of positive reflex in normal (continued line) and mental defective (interrupted line) subjects in conditioned reflex by the strong ES as UCS.

脈波反射は現われ (A-3, A-4 の 775 c/s 及び 1400 c/s 参照) その量も陽性 CS を距るに従って小さくなっている。即ち陽性 CS を距るに従い反射の様相が順次に段階的に減少していることである。

精薄者では正常者のような刺激周波数に応ずる相違は見当らず, 例えば 700 c/s で条件形成したのに 70 c/s や 7000 c/s に汎化しているように全汎化の様相が見られる。

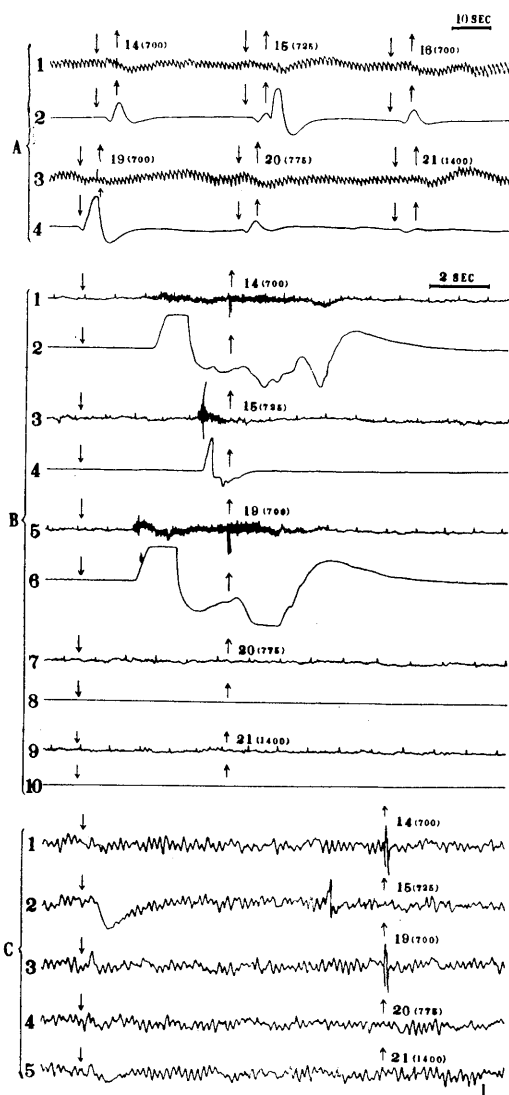


Fig. 10.

Polygram of generalization in conditioned reflex by strong ES in normal subjects.

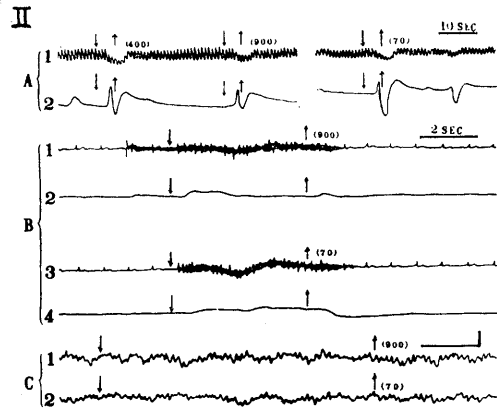
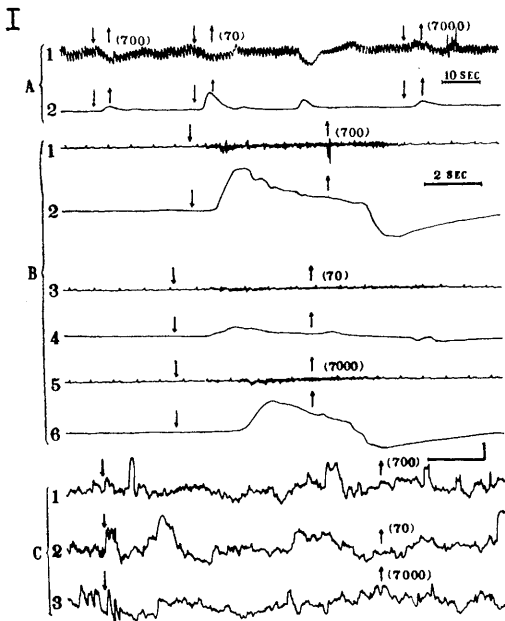


Fig. 11.  
Polygram in mental defectives.

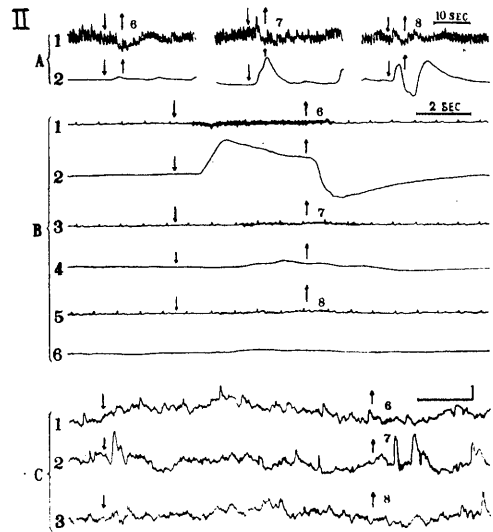
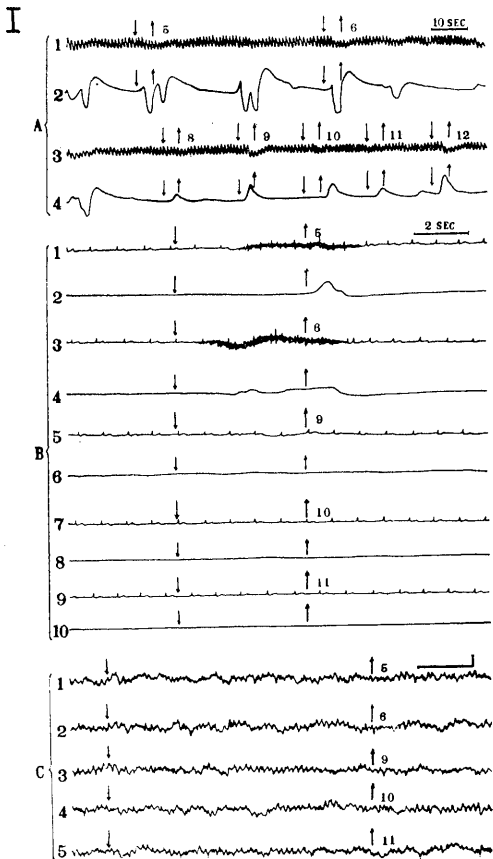


Fig. 12.  
Polygram in extinction process in mental defectives.

#### 4. 消去における正常者と精薄者との相違について

正常者の消去は田口<sup>19)</sup>の成績と同様に「今後は ES を伴わない」という只一度の指示で運動反射は消去されたが、精薄者の場合は 6 例中 3 例は上述の言語指示では消去されず、「もうビリッという電気はいかなくしたから足を挙げなくともよい」と反応型式まで指示しなければ消去されなかった。その 2 例を示すと第 12 図の如くであった。

図 I の例は ES なしの言語指示では消去されないで以後は挙肢無用の指示をしても、7 回、8 回とは挙肢反射が現われ、9 回目よりやっと挙肢無反射となったものである。図 II の例は同様に 6 回以後は再三挙肢無用の指示をしたが 7 回目にも 8 回目にも激しくはないが下肢の運動が現われていた例である。以上を要すれば精薄者では消去が困難であり、言語指示の効果が正常者程有効でないことを示している。

これらの記録に現われた他に実験中の行動観察で認めた正常者と精薄者との相違としては強流 ES の実験以外の時は精薄者は度々入眠したことである。又全般的特徴としては記録に現われた脈波反射や GSR が試行毎に変わる、即ち反射の安定性が精薄者に少ないということであった。

上述の実験成績において正常者と著しく異なる精薄者の特質を総括すると次のようになる。

1) 随意反応においては潜時が長く且その試行差(標準偏差)が大きかった。又汎化の範囲も広がった。

2) 条件反射においては弱流或は中流 ES を UCS とした場合は挙肢反射はもちろん GSR や脈波反射の条件形成も困難であり、強流 ES を UCS とした場合は多くの被験者で困難であったが挙肢により ES 回避の指示を与えることによって全例に条件形成が完成した。即ち精薄者では条件反射形成が極めて困難であった。

3) しかし、一度回避運動条件反射が形成されると延滞時間はほとんど消失して、あたかも延滞 CS が同時 CS となったかのように CS 開

始直後に挙肢反射が現われてしまうようになった。

4) 汎化の範囲が極めて広く、異質的な音として聞えない範囲の周波数の音刺激にほとんど汎化した。但しある被験者では「どの音でも電気ショックがくるのではない」と指示することによって若干汎化範囲が狭くなったこともある。

5) 消去が困難で「今後は ES を伴わない」という指示後も消去されないことがあり、「挙肢不必要の指示後の数回の消去試行によって初めて消去が完成された。

6) 上述の言語指示と行動との関係は実験過程で用いた言語指示が反射の形成、汎化及び消去等の被験者の行動の規制にとって正常者の場合程有効でないことを示している。

7) これらの他に、随意反応及び弱流或は中流 ES による強化実験中によく入眠し、又脈波反射や GSR の反射量が不安定であった。

#### IV. 考 察

以上、実験成績で述べた精薄者の特質の中で最も顕著なものは、1) 形成の困難なこと、2) 延滞性の消失すること、3) 汎化範囲の広いこと、4) 消去の困難な事であると考えられる。そしてこれらの特質やこれに加えて分化や条件結合の改変の困難なこと等は著者の行った実験成績ばかりでなく、唾液条件反射等の他の条件反射や言語強化法等による実験においてもソ連の欠陥学研究所の Ruliya およびその共同研究者達<sup>18)</sup>の一連の研究によっても、又我が国の松野<sup>12)</sup>、藤原<sup>2)</sup>及び北村<sup>7)</sup>らによって広く認められていることである。

又精薄者におけるこれらの特質は単に実験室内において見られるのみでなく、彼等と接触している教師や親によって精薄者の日常行動の特質として広く認められることである。例えば条件形成の困難さは学習の困難さという点で認められるし、汎化の広さや消去の困難さ等は、痛いことを経験させられた精薄児が注射をしない時の医者でももちろんのこと白衣を着た理髪師

や美容師等にも恐怖心を持ち続けるようなことに認められる。しかもこのような場合にいくら説明してもその恐怖心が消え難いことも認められていることである。

これらの特質が、著者には、精薄者の中枢神経過程における内制止過程の劣弱性及びこれと表裏の関係にあるところの興奮の集中の困難性(他面からいえば興奮の弥漫性)という法則で一貫されているように考えられる。著者の成績における条件反射形成の困難性が興奮過程の劣弱さによるのではなく、その集中の困難性にあるのであろうということは、強流 ES を UCS とした場合に CS や UCS に適切に対応する反応はできないが、漠然とした混乱的行動(例えばこの実験場面に入ると挙肢を続け通しにしているとか、足を銅板につけず横にブラブラ振り続けているとかのような行動)は生ずるといようなことでも認められる。しかも、この場合に不必要な混乱的行動を廃棄して刺激に適切に対応する条件行動がとれないことは、中枢において CS や UCS に対応する興奮の集中が劣弱な為それらを結んで行動を発現するところの一時結合の形成が困難なためであろうと考えられる。Pavlov<sup>16)17)</sup> が一時結合は同時的に或は継時的に生じた中枢間の 2 つの興奮部位間に形成されると考察していることから考えると、精薄者の一時結合の形成の困難性は興奮過程が生じない為ではなくその弥漫性即ちその集中化或は限極化の困難性或は劣弱性にあると考察しても誤りではないと考えられる。

そして、この興奮の集中化の劣弱性は内制止過程の劣弱性と関連しているのではないかと、即ち機能的には興奮と制止とは力動的に関連し合っているのではないかと考えられる。精薄者の興奮の集約の集中化の劣弱性はむしろ内制止過程の劣弱性が第一原因ではないかと、即ち内制止過程が浅く且弱いために興奮過程の集中化が困難になるのだと考えられる。又この内制止過程の劣弱性が延滞性の消失、汎化範囲の広汎さ及び消去の困難さの原因であると考えられる。即ち延滞性の消失は延滞制止が弱く興奮過程がそれ

を凌駕している為と考えられるし、汎化範囲の広汎さは分析能力の低いためであってこれは条件結合の形成の困難さと同様に、内制止過程の浅さや劣弱さにより特定の刺激(著者の実験では 700 c/s の CS) による興奮がそれに極限されず弥漫している為に起るものであると考えられるし、消去の困難さは消去制止の発達の劣弱さにあると考える。要するに精薄者の現わした特質はすべて内制止過程の劣弱性が原因であると考えられる。又彼等に内制止過程の劣弱さは実験場面では刺激間反応にも現われているが、その日常行動でも——例えば学習場面における注意の集中或は精神統一の困難さや熱心な学習活動の持続の困難さ即ち直ぐに飽きてしまうこと等に——よく現われている。従ってもし精薄者の内制止過程を深化或は強化する方法が見出されたならば、彼等の教育や指導の能率の向上に極めて役立つのではないかと考えられる。又精薄者が実験中によく入眠したという特質は制止過程の劣弱さと考え合わせれば矛盾しているようであるが、これは興奮過程の弥漫性と同様な、制止過程の弥漫性によるものではないかと考えられる。それはあたかも、Vitamin B を不足している者が覚醒時にも明晰な脳活動を営まない反面よく入眠し、覚醒と睡眠との相違が健康者より顕著でないという現象と同じようである。

次に実験経過中に与えた言語指示が消去や汎化における行動に対する規制力として正常者の場合程役立たなかったこと、即ち言語の行動に対する規制力が弱いことは、精薄者の第 1 と第 2 の両信号系の相互作用において第 2 信号系の劣弱さ或は両信号系間の分離によるものではないかと考えられる。精薄者の特徴として言語系の弱い事やそれが条件結合の形成を困難ならしめている事情については主として言語強化法を用いた Lubovsky<sup>18)</sup> や Paramonova<sup>15)</sup> らの論文でも指摘されている。又刺激の受容にさいしてみられる血管運動反射について研究した北村<sup>7)</sup> は、「精薄児における定型血管条件反射の形成過程を正常人のそれと比較する時、その形成に

言語系が深く関与していることを知る。即ち血管条件反射が毎回一貫して現われる時期と刺激関係を正しく言語化できる時期とは一致している。精薄児の条件形成の不安定な時はその言語化は正しく行われていない。この事は又精薄児において音声言語刺激に対し定位型血管反射の不活発なことと同じく彼等の言語系の弱さを示し、一方それが血管条件反射の形成を困難ならしめる原因となっていると考えられる」と述べている。著者の実験は両信号系間の相互作用を追求するのが目的でなかったから、言語系が著者の延滞運動条件反射の形成にどの位関与しているかは不明だが、強流 ES の形成困難な際言語指示によって形成した事を考えるとある程度は言語系が関与しているものと推定される。古武<sup>8)9)</sup> が唾液条件反射は脱意識過程において形成され、福岡<sup>4)</sup> が同時運動条件反射も同様な過程において形成されると述べているが、著者の推定では延滞運動条件反射には永田<sup>13)</sup> と同様に前二者の場合よりは意識過程や言語系がより多く関与しているのではないかと考えられる。

又言語系が行動の規制に対して著しい力を有していること、又精薄者ではその規制力が弱く且両信号系間に分離のあることは Ruliya ら<sup>18)</sup> の認めていることであるが、著者の実験における言語系の規制力の弱さは正にこの理由によるものであらうと推定される。

そして言語系の弱さや両信号系間の分離を矯正する道は常に第2信号系を第1信号系で裏付けること、即ち第1信号系によって強化することであらうと推定される。こういう所に基礎的研究で得られた知見と臨床や教育等の実践的応用との結合点があるのではないかと考えられる。

## V. 結 語

知能的発達制止の著しい 16-18 才の精神薄弱者 10 名 (但し全実験過程を終了した者は 6 名) を実験群とし、ほぼ同年令の正常人 6 名を対照群とし、先行言語指示法による随意反応及び約 5 秒持続の 700 c/s の音刺激を CS とし弱流、

中流、強流 ES を UCS としての延滞運動条件反射の形成、汎化及び消去の実験を行い、その様相を脳波、筋電図と心電図、運動のメカノグラム、脈波及び GSR 等の多様式記録によって両者群の特性を比較追求したところ次のような成績を得た。

1) 正常者は全例とも全実験過程を終了したが、精薄者では言語指示の理解困難な為か随意反応の形成に失敗した者が 10 例中 4 例あった。

2) 随意反応においては次の如き特徴が見出された。

1. 精薄者は挙肢反応の潜時が正常者より長く且その試行差 (標準偏差) が大きかった。

2. 汎化の範囲は正常者では極めて狭かったが精薄者では広がった。

3) 回避性延滞運動条件反射の各種実験場面においては次の如き特徴が見出された。

1. 正常者では弱流 ES を UCS とした場合に少くとも GSR や脈波反射の、時として UCS 付与点に挙肢反射の条件形成が現われた。中流 ES の場合は挙肢反射がやや先行して現われた。即ち延滞性が若干減少した。これに対して精薄者では弱流及び中流 ES の両者とも何等の見べき確実な条件形成は現われなかった。

2. 強流 ES の場合、正常者では初期には脈波の全般的収縮や GSR の自発的動揺があったが次第に安定した。挙肢反射は極めて少数回の強化で形成され、その発現は UCS 付与点よりも大分先行した。即ち相当程度延滞性は減少した。精薄者では多数回の強化によっても連続的挙肢、下肢の水平運動或は UCS の刺激電極からの遊離等の混乱的行動は示したが CS に対応する条件行動は現われなかった。しかしこの際「挙肢による ES の回避可能」なことを言語指示により与えると全例において条件形成が完成し、挙肢の様相は完全な延滞性の消失となり、あたかも延滞 CS が同時 CS の性質と同様になった。

3. 汎化の範囲は正常者よりも遙かに広く、CS が異質的な音として聞える極端な高周波或は低周波以外の周波数の CS にほとんど汎化し

た。

4. 消去過程において正常者は「今後は ES を伴わない」という1度の言語指示でほとんどの者が直ちに消去されたが、精薄者では消去されない者が多く、言語指示の繰返し或は「拳肢不必要」の指示後の数回の消去試行によって漸く消去が完成した。

4) 正常者では例外的な場合の他は実験中の入眠は見られなかったが、精薄者では随意反応及び弱流或は中流の実験中に入眠を頻発した。

5) 正常者では刺激間反応はほとんど無かったが精薄者では時々出現した。

6) 正常者では脈波反射や GSR の反射量は概ね安定していて極端な相違は見られなかったが、精薄者のそれは不安定で且反射の脱落も混入した。

稿を終るに当り長年月にわたり終始御懇切な御指導と御激励を賜った東京歯科大学・生理学教室主任・伊藤秀三郎教授に深く感謝すると共に、直接実験に御援助を戴いた東京学芸大学・斎藤義夫助教授、東京大学教育心理学科・内山武治氏並びに被験者の諸氏に謝意を表す。

#### 文 献

- 1) Bekhterev, V. M. (1953) *General principles of human reflexology*, International, New York
- 2) 藤原喜悦(1960) 日本生理誌 **22**, 836-853
- 3) 藤原喜悦(1960) 東学大研報 **11**, 42-47
- 4) 福岡 明(1958) 阪大医誌 **10**, 875
- 5) Hilgard, E. H. & Marquis, D. G. (1940) *Conditioning & Learning*. Appleton-century-crofts, New York
- 6) Hunt, J. McV. (edit.) (1944) *Personality and the behavior disorders*, I, II. Ronald press, New York
- 7) 北村宗信(1960) 日本歯学誌 **2**, 1-27
- 8) 古武弥正(1950) 脳研究 **6**
- 9) 古武弥正・他(1956) 条件反応 共立出版 東京
- 10) Konorski, J. G. & Szwedkowska, G. (1952) *Acta. Biol. Exp.*, **16**, 91
- 11) 松野 豊・他(1959) 日心学 23回大会論文抄録集
- 12) 松野 豊(1960) 日本生理誌 **23**, 334
- 13) 永田清次(1960) 日本生理誌 **22**, 1035
- 14) 岡村一夫(1958) 歯科学報 **58**付 1, 2,
- 15) Paramonova, N. P. (1958) "Orient. refleks i orientissled. deyat." *Isd. A. P. N. RSFSR.*, M.
- 16) Pavlov, I. P. (林 巖訳) (1942) 条件反射学 三省堂 東京
- 17) Pavlov, I. P. (東大ソ医研訳) (1955) バヴロフ選集 蒼樹社 東京
- 18) Ruliya, A. R. (1959) *Probl. Vysshei Nerv. Deyat. Norm. i Anom. Rebyonka*. Vol. I, II. *Isd. A. P. N. RSFSR.* M.
- 19) 田口静雄(1960) 日本生理誌 **22**, 1115
- 20) 吉井直三郎(1957) 神経進歩 **2**, 301-316
- 21) Yoshii, N. (1953) *Med. J. Osaka Univ.*, **3**, 129-138

**DL-Metionin, DL-Sulfoximin の毒性について** 612.825:612.014.469

Study on the toxicity of DL-metionin and DL-sulfoximin

柳 沢 一 夫・中 村 俊 郎・宮 田 慶 三 郎・  
亀 田 務・北 村 重 晴・伊 藤 一 夫  
(YANAGISAWA-KAZUO・NAKAMURA-Toshiro・MIYATA-Keisaburo・  
KAMEDA-Tutomu・KITAMURA-Shigeharu・Ito-Kazuo)\*

The substance, DL-metionin, DL-sulfoximin which was identified by Sir e. Mellandy in 1943, have differing from other convulsant, a long latent period from a few hours to more than ten.

The authours determined the lethal doses and established that 50% lethal doses (LD<sub>50</sub>) in case of abdominal injection was 0.132 mg/g. Their toxicity was calculated 53 times as that of the sodium glutamate, 60 times as NaCl solution and 40 times as glycocoll.

Ⅰ. 緒 論

過去十数年にわたる、林並びにその門下研究員によってなされた、塩縮の研究の結果、遂に筋に於ける興奮催起物質 (R物質) は Carnosin, 抑制物質 (X物質) は Carnitin であることを決定した。その後の研究により、中枢神経においてもこれに類似する拮抗作用のあることが判明し、1957年に至り、林、永井等<sup>2)</sup>は中枢神経における抑制物質は  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -hydroxy 酪酸 (GABOB) であることを実験生理学的立場より証明するに至った。

これに対し中枢神経におけるR物質は鋭意研究中であるが未だその本体は明らかでない。

曾って1943年 Mellamby は犬の痙攣病が小麦粉の精白にクロール窒素を用いるが、そのパンを多食することによって起るということを発見した。

その後 Mellamby 及びその門下は小麦粉の蛋白質がクロール窒素の作用で変性して、その病気の原因となる物質が生ずることを証明した。

その後、英国及び米国でその物質の本体を研

究し、Metioninが変化してDL-Metionin, DL-Sulfoximinとなると強い痙攣作用があることを発見すると同時に、他の3種の類似物質の合成にも成功した。

しかも、このDL-Metionin, DL-Sulfoximinを犬の小脳延髄槽及び側脳室、皮質運動領にある濃度で投与すると、他の間接刺激物質と異なり、数時間乃至十数時間という長い潜時を以って痙攣を発動し、しかもその痙攣は反復するという特長をもっている。

著者等は、これらの特長をもつDL-Metionin, DL-Sulfoximinの致死量を決定すべく実験を試みたので報告する。

Ⅱ. 実 験 方 法

実験動物には DD 系マウス 10 g 内外のものを用い、1群を10匹として各群を作り実験を行ない LD<sub>50</sub> は

$$LD_{50} = b_m - \frac{\sum(z \cdot d)}{m}$$

の式より求めた。

Ⅲ. 実 験 成 績

試薬は DL-Metionin, DL-Sulfoximin の濃度 0.01 mol のものをそれぞれ 0.5 cc, 0.6 cc, 0.7 cc, 0.8 cc, 1.0 cc, 1.5 cc の6種に分けて、腹腔内注射を行ない、その結果を観察した。

その実験結果を表示すると次の如くである。

\* 日本大学歯学部理化学研究室  
Dept. of Physical Chemistry, Nihon Univ. School  
of Dentistry

[昭和35年9月26日受付]

Table 1. 0.01 mol 0.5 cc

No. 1 3.55.35. Injection Spontaneous motion 8.30.00. Inactivity	No. 6 3.59.10. Injection Spontaneous Excite 4.10.00. 10.20.00. Inactivity
No. 2 3.56.00. Injection Spontaneous movement Inactivity 4.30.00.	No. 7 3.59.50. Injection 6.20.00. Inactivity
No. 3 3.57.50. Injection Spontaneous motion 9.00.00. Inactivity 9.40.00. Spontaneous	No. 8 4.01.00. Injection 9.00.00. Inactivity 9.26.00. K.K.
No. 4 3.58.25. Injection 9.20.00. Inactivity	No. 9 4.02.10. Injection Spontaneous Inactivity 8.40.00. 9.25.40. K.K.
No. 5 3.58.50. Injection Spontaneous motion 5.10.00. Exciting state 9.00.00. Inactivity	No. 10 4.02.50. Injection Spontaneous Inactivity 9.10.00. 9.25.30. K.K. 9.30.00. Dead

0.01 mol 0.5 cc (之はマウスの体重 1g に対して 0.09 mmg の割) を注射した第 1 群においては、実験数 10 例の中、18時間の観察によって死亡数は 1 例であった。

Table 2. 0.01 mol 0.6 cc

No. 1 10.51.30. Injection Spontaneous motion 12.10.00. Excite 16.30.00. Inactivity	No. 6 10.54.10. Injection Spontaneous motion 16.50.00. Inactivity
No. 2 10.51.50. Injection Spontaneous motion 12.00.00. Excite 14.30.00. Inactivity 18.00.00. Lie down 22.00.00. Dead	No. 7 10.55.00. Injection 14.30.00. Inactivity 16.00.00. Excite
No. 3 10.52.50. Injection 12.00.00. Excite 16.00.00. Inactivity 20.30.00. Spontaneous motion 20.40.00. Dead	No. 8 10.55.30. Injection 14.30.00. Excite 16.50.00. Inactivity
No. 4 10.52.50. Injection Spontaneous motion 12.30.00. Inactivity 17.30.00. Excite	No. 9 10.56.00. Injection Spontaneous motion 11.50.00. Inactivity
No. 5 10.53.20. Injection 13.50.00. Inactivity	No. 10 10.56.30. Injection 14.00.00. Excite 16.30.00. Inactivity

0.01 mol 0.6 cc を注射した第 2 群においては、実験数 10 例中、18時間の観察によって死亡数は 2 例であった。

Table 3. 0.01 mol 0.7 cc

No. 1 9.10.05. Injection 9.10.06. Spontaneous motion 9.25.00. Inactivity 23.00.00. Dead	No. 6 9.13.00. Injection Spontaneous motion 9.30.00. Inactivity 23.00.00. Dead
No. 2 9.10.30. Injection Spontaneous motion 9.20.00. Inactivity 23.50.00. Dead	No. 7 9.14.30. Injection 9.20.00. Excite 9.40.00. Inactivity
No. 3 9.11.30. Injection Spontaneous motion 9.20.30. Inactivity	No. 8 9.15.00. Injection 9.30.00. Inactivity 20.00.00. Dead
No. 4 9.11.50. Injection 9.20.00. Inactivity 23.10.00. Dead	No. 9 9.15.30. Injection Spontaneous motion 9.30.00. Inactivity 12.00.00. Walk but awkward 23.50.00. Dead
No. 5 9.12.15. Injection Spontaneous motion 9.30.00. Inactivity	No. 10 9.16.00. Injection Spontaneous motion 9.40.00. Inactivity

0.01 mol 0.7 cc を注射した第 3 群においては、実験数 10 例中、18時間の観察によって死亡数は 6 例であった。

Table 4. 0.01 mol 0.8 cc

No. 1 10.57.10. Injection Spontaneous motion 13.10.00. Excite 17.30.00. Inactivity 18.30.00. Lie down 20.40.00. Dead	No. 6 11.00.00. Injection 14.20.00. Excite 16.40.00. Inactivity 18.30.00. Walk but awkward 20.25.00. A little excite 23.30.00. Dead
No. 2 10.57.50. Injection Spontaneous motion 13.00.00. Excite 16.20.00. Inactivity 18.00.00. Lie down 22.10.00. Dead	No. 7 11.00.40. Injection 12.00.00. Excite 16.50.00. Inactivity 19.20.00. Walk but awkward
No. 3 10.58.30. Injection Spontaneous motion 16.30.00. Inactivity 18.30.00. Lie down 22.10.00. Dead	No. 8 11.01.50. Injection 13.25.00. Excite 16.10.00. Inactivity 17.30.00. Walk but awkward 18.00.00. Lie down 22.10.00. Dead
No. 4 10.59.00. Injection 14.50.00. Excite 17.10.00. Inactivity 18.00.00. Lie down 19.30.00. Dead	No. 9 11.02.30. Injection 13.20.00. Excite 16.00.00. Inactivity 17.50.00. Layed down
No. 5 10.58.30. Injection 16.00.00. Excite 18.10.00. Inactivity 18.20.00. Lie down	No. 10 11.03.50. Injection Spontaneous motion 16.00.00. Excite 17.10.00. Inactivity

0.01 mol 0.8 cc を注射した第 4 群においては、実験数 10 例中、18時間の観察によって死亡数は 6 例であった。

Table 5. 0.01 mol 1.0 cc

No. 1 3.49.50. Injection Spontaneous motion 4.15.00. Inactivity 6.20.30. Walk but awkward 8.30.20. Asphyxia 9.30.00. Dead	No. 6 3.52.30. Injection Spontaneous motion 5.10.00. Inactivity 6.10.00. Walk but awkward 9.30.00. Asphyxia 10.00.00. Dead
No. 2 3.50.20. Injection Spontaneous motion 4.15.00. Inactivity 4.25.00. Walk but awkward 9.50.00. Dead	No. 7 3.53.15. Injection Spontaneous motion 4.25.30. Walk but awkward 9.10.00. Asphyxia 10.50.00. Dead
No. 3 3.50.50. Injection 4.20.00. Inactivity 4.35.00. Walk but awkward 5.30.00. Lie down 9.10.00. Dead	No. 8 3.53.50. Injection Spontaneous motion 4.05.10. Walk but awkward 10.00.00. Spontaneous motion 10.15.00. Dead
No. 4 3.51.15. Injection 4.20.00. Inactivity 4.35.00. Walk but awkward 9.40.00. Dead	No. 9 3.54.15. Injection 4.30.00. Inactivity 8.20.00. Walk but awkward 10.10.00. Dead
No. 5 3.51.50. Injection Spontaneous motion 4.30.00. Inactivity 4.40.00. Walk but awkward	No. 10 3.55.10. Injection Spontaneous motion 4.30.00. Inactivity 5.10.00. One-sided walk 6.25.30. Lie down 9.10.00. Dead

0.01 mol 1 cc を注射した第 5 群においては、実験数 10 例中、18 時間の観察によって死亡数は 9 例であった。

Table 6. 0.01 mol 1.5 cc

No. 1 3.45.40. Injection Spontaneous motion 4.05.00. Inactivity 6.30.00. Walk but awkward 9.10.30. Lie down 9.50.00. Dead	No. 6 3.41.00. Injection 4.10.00. Inactivity 5.10.30. Walk but awkward 9.00.00. Dead
No. 2 3.46.40. Injection Spontaneous motion 4.10.00. Inactivity 4.35.00. Lie down 4.50.00. Closing of eye-lids 4.52.10. Rotation 5.10.00. Spontaneous motion 9.10.00. Spontaneous motion 10.00.00. Dead	No. 7 3.42.50. Injection Spontaneous motion 4.10.00. Inactivity 6.30.00. Spontaneous motion 9.50.00. Dead
No. 3 3.47.10. Injection 4.15.00. Inactivity 4.40.00. Walk but awkward 4.45.00. Lie down 10.10.00. Dead	No. 8 3.43.15. Injection 3.43.30. Shock 4.05.00. Inactivity 9.00.00. Dead
No. 4 3.48.00. Injection 4.10.00. Inactivity 5.00.00. Walk but awkward 10.20.00. Dead	No. 9 3.43.45. Injection Spontaneous motion 4.50.00. Walk but awkward 5.40.00. Lie down 9.40.00. Dead
No. 5 3.48.50. Injection Spontaneous motion 4.15.00. Walk but awkward	No. 10 3.45.00. Injection 4.10.00. Inactivity 4.15.00. Walk but awkward 4.35.10. Lie down 9.00.00. Asphyxiation 9.30.00. Dead

0.01 mol 1.5 cc を注射した第 6 群においては、実験数 10 例中、18 時間の観察によって死亡数は 9 例であった。

#### IV. 総括及び結論

以上の実験成績を総括すると第 7 表の如くである。

これらの実験成績を前述の式にあてはめると、

$$LD_{50} = 0.132 \text{ mg/g}$$

となる。

なお対照として行なった実験では、

グルタミン酸ソーダは  $LD_{50} = 6.9 \text{ mg/g}$  で 2% NaCl は  $LD_{50} = 7.8 \text{ mg/g}$  で 0.2 mol Glycocoll は  $LD_{50} = 5.3 \text{ mg/g}$  であった。

以上を比較検討すると DL-Metionin, DL-Sulfoximin の  $LD_{50}$  はグルタミン酸ソーダの約 53 倍で、2% NaCl の約 60 倍 0.2 mol Glycocoll の約 40 倍で、上記 3 種の比較実験薬物よりも相当に強烈な毒性を有する。

注射後の経過は、その注射量及び、濃度によ

Table 7. Toxicity of DL-Metionin DL-Sulfoximin.

Injected quantity of 0.01 mol	mg/g	Number of experiment	Cases of death	Observation
0.5 cc	0.090	10	1	18 hours
0.6 cc	0.108	10	2	18 hours
0.7 cc	0.126	10	6	18 hours
0.8 cc	0.144	10	6	18 hours
1.0 cc	0.180	10	9	18 hours
1.5 cc	0.270	10	9	18 hours

って異なるが、概ね注射直後に自発現象を見、その後運動不活発となり、濃度、量の少ない時は間もなく回復するが、多量の時は、運動不活発のまま、横転し仮死状態となる。

稿を終るに際し御指導御鞭撻を賜り、且つ御校閲の労を執られた、生理学教室林 謙教授並びに理化学教室永井一夫教授に感謝の意を表す。なお実験に際し御助力を戴いた理化学教室大橋正敬講師に感謝する。

#### 文 献

- 1) 森島庫太・荻生規矩夫；薬理学
- 2) 青木義久・永井甲子四郎・宇佐見八郎・逸見一郎・伊藤裕之； $\gamma$ -Amino- $\beta$ -Oxy 酪酸の毒性に就いて

## 正常犬並びに自然テンカン犬に GABOB を髄液注入した

際における痙攣について 612.825.3:612.014.469

Seizures caused by the crude GABOB injected into cerebrospinal fluid of normal and epileptic dogs

中村俊郎・亀田務・伊藤一夫・大橋正敬  
(NAKAMURA-Toshio・KAMEDA-Tutomu・ITO-Kazuo・OHASHI-Masayoshi)\*

After the discovery by Hayashi and Nagai in 1956 that  $\gamma$ -Amino-Hydroxy butyric acid (GABOB) had a strong inhibitory action for the seizure of dogs, Kajikawa reported that by the direct administration of GABOB into the cerebrospinal fluid of epileptic dogs it was cured completely as more than 60%, but sometimes the crude GABOB brought about seizures.

We experimented on normal and epileptic dogs with the crude GABOB and found that none of the normal dog produced seizure with it, but epileptic dogs showed sometimes (26.3% out of 76 injections) precipitations of fits by the injection of the crude GABOB. Their average latent period was 2 hours and around.

We happened to discover that GABOB used for the experiment contained a very slight quantity of crotonic acid.

### I. 緒 論

1956年に至り、中枢神経抑制過程の化学的伝達物質について、Elliott, Florey<sup>1)</sup>等が  $\gamma$ -amino-butyric acid (略して GABA) であると報告しているのに対し、林、永井<sup>2)3)</sup>は  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxy butyric acid (略して GABOB)こそ真の生理的な抑制物質であると報告している。

林等がその根拠とする理由は、第一に痙攣抑制作用が GABA よりも10乃至20倍強い事、第二に GABA は一定の潜時で痙攣を発動することがある<sup>4)</sup>等の理由に依る。

その後、各種サルフェ剤<sup>5)</sup>、抗ヒスタミン剤<sup>6)</sup>、諸種アミノ酸<sup>7)</sup>等、多くの痙攣発動物質の催痙作用の殆んど全てに対して GABOB が強い抑制作用を示す事が認められ、而もその作用は、発動中の間代性痙攣 (KK) の如き強い痙攣を瞬時にして抑制する。

かつて永井甲、矢吹<sup>8)</sup>、等は GABOB 0.2 mol

2 cc を自然てんかん犬の髄液内に直接投与したところ、1回の注入により発作が完全に止まり、その後、4年5ヶ月余全く発作を起こさないという驚くべき1例を報告している。

梶川<sup>9)</sup>はこの事実から自然発作を有する犬38頭を集め、永井甲、矢吹等の行なった実験と同様な方法をもって実験を行った結果、約61.1%が治癒又は好転し、約25.0%が殆んど不変、約13.9%が、かえって増悪したか、または死亡という結果を得ているが、ここに問題になるのは、GABOB 注入の際の痙攣である。

正常犬に GABOB を直接髄液内に投与しても勿論痙攣は見られないのに反し、自然てんかんを有する犬の場合には、26.3%の割にKKを主痙攣とする痙攣が見られるのは如何なる機序によって発動するものかを考察した。

### II. 実験方法

#### A. 実験動物

実験に用いた犬はスピッツが10頭、秋田犬、シェパード、テリヤ、コリーが各3頭、コッカスパニエル、アイヌ犬、プードル、柴犬が各々1頭、雑種が12頭、計38頭の自然てんかん犬で

\* 日本大学歯学部理化学教室  
Dept. of Physical Chemistry, Nihon Univ. School  
of Dentistry  
〔昭和35年9月26日受付〕

ある。

正常犬は 7 kg-15 kg の健康な雑犬を雌雄を問わず使用した。

**B. 実験投与方法**

a) 後頭下穿刺法により大槽中に 5% の GABOB を犬の体重 1 kg につき約 0.13 cc の割に注入する。

b) 側頭部及側頭筋をわずかに切開し、側頭骨を穿孔し、約 2.5 cm 注射針を刺入し、側脳室内に試薬を注入する。

という 2 方法によった。

**Ⅲ. 実験成績**

**A. 自然てんかん犬へ GABOB 注入による痙攣**

第 1 表は 1 ケ月平均 60 回の発作を持つ犬の大槽内に 5% の GABOB 1.0 cc を注入した所見である。

Table 1.

The cisternal injection of 5% solution of the crude GABOB into an epileptic dog. (A case of seizure precipitation)

Time	Measures	Description
2 35 0	10 <sup>0</sup> C-Injection	barking
55	release from the stand	slight ataxia
45 0		resting state
5 28 30		salivation
30 0		G.K.K. (20 ) shifted to K.K. (1 40 ) latent period = <sub>2</sub> Hrs. 55 <sup>mi.</sup> . 20 <sup>s.</sup> spontaneous movements
32 30		resting state
37 0		
8 30 0		

即ち注入後 2 時間 55 分 20 秒の潜時をもって KK を発動した。

第 2 表は 1 ケ月平均 10 回の発作頻度をもつ犬の大槽内に 5% 1.5 cc 注入した所見である。

Table 2. A similar case to table 1.

Time	Measures	Description
4 50 0	1.5 <sup>0</sup> C injection	
10	release from the stand	without ataxia
55 30		salivation
6 30 0		somolent
8 14 10		G.K.K. (10 ) shifted to K.K. (40 ) latent period = <sub>3</sub> Hrs. 24 <sup>mi.</sup> . 20 <sup>s.</sup> shifted to L.K. (15 )
15 15		rapid breathings
11 30 0		resting state

即ち注入後 3 時間 24 分 20 秒の潜時をもって KK を発動した。

第 3 表は 1 ケ月平均 30 回の発作頻度をもつ犬の大槽内に 5% 0.8 cc 注入した所見である。

Table 3. A similar case to table 1.

Time	Measures	Description
3 33 20	0.8 <sup>0</sup> C injection	barking, spontaneous movement tail wagging
34 10		salivation, twinkling of the eyelids
20	release from the stand	heavy ataxia
4 8 30		K.K. (40 ) latent period = <sub>1</sub> Hrs. 6 <sup>mi.</sup> . 10 <sup>s.</sup> shifted to L.K. (20 )
9 0 0		resting state

即ち注入後 1 時間 6 分 10 秒の潜時をもって KK を発動した。

第 4 表は 1 ケ月平均 10 回の発作頻度をもつ犬の大槽内に 5% 1.5 cc 注入した所見である。

Table 4. A case, not produced convulsion.

Time	Measures	Description
2 27 0	1.5 <sup>0</sup> C injection	barking, spontaneous movements tail wagging
32 10	release from the stand	heavy ataxia
36 10		deep breathings
37 30		salivation
7 0 0		resting state

即ち約 4 時間 30 分の経過観察するも、KK の発動は見なかった。

第 5 表は 1 ケ月平均 5 回の発作頻度をもつ犬の大槽内に 5% 2 cc 注入した所見である。

Table 5. A similar case to table 4.

Time	Measures	Description
5 10 0	2.0 <sup>0</sup> C injection	barking, spontaneous movement tail wagging
15	release from the stand	heavy ataxia
22 20		rapid breathing
32 50		salivation
52 0		resting state
10 0 0		

即ち約 5 時間経過観察するも KK の発動は見られなかった。

第 6 表は 1 ケ月平均 30 回の発作頻度をもつ犬の大槽内に 5% 1 cc 注入した所見である。

Table 6. A similar case to table 4.

Time	Measures	Description
5 5 30	1.0 <sup>cc</sup> injection	barking, spontaneous movements
55	release from the stand	slight ataxia
25 0		resting state
45 0		salivation
9 0 0		resting state

即ち約4時間経過観察するもKKの発動は見られなかった。

以上総括すると第7表の如くである。

Table 7. A summary of the table 1-6.

No.	Sex	Weight	Measures	Seizure ( Latent period )	Observation
1		6.5kg.	5% 1.5cc 5% 1.0cc	K.K. ( 2 <sup>H</sup> .17 <sup>M</sup> .50 <sup>S</sup> . ) G.K.K. K.K. L.K. ( 2 55 20 )	4 <sup>H</sup> .52 <sup>M</sup> .30 <sup>S</sup> . 5 55 0
2		7.5kg.	5% 1.0cc		3 54 30
3		8.0kg.	5% 0.6cc 5% 1.0cc 5% 1.3cc 5% 1.0cc 5% 1.0cc	K.K. L.K. T.K. ( 55 0 )	6 15 0 5 45 50 3 16 0 4 43 50
4		7.0kg.	5% 1.5cc	K.K. L.K. ( 1 46 0 ) K.K. L.K. ( 59 10 )	6 20 0 3 59 0
5		12.0kg.	5% 1.0cc 5% 1.0cc	K.K. L.K. G.K.K. ( 3 12 20 )	7 15 0
6		6.5kg.	5% 1.0cc 5% 1.5cc 5% 2.0cc		5 37 30 4 24 50 7 45 0
7		21.0kg.	5% 2.0cc		5 52 30 6 48 40 5 9 30
8		6.5kg.	5% 0.8cc		4 35 0 3 58 0
9		6.5kg.	5% 1.0cc 5% 0.8cc	G.K.K. K.K. L.K. ( 1 57 20 ) K.K. L.K. ( 1 6 10 )	4 32 30 6 37 50 5 26 40
10		10kg.	5% 1.5cc 5% 1.5cc	G.K.K. K.K. L.K. ( 3 24 20 ) G.K.K. K.K. L.K. ( 2 12 20 )	6 40 0 5 22 50
11		9.0kg.	5% 1.0cc		4 11 20
12		9.0kg.	5% 0.8cc		5 27 40
13		25.0kg.	5% 2.0cc		4 50 0
14		6.5kg.	5% 0.8cc 5% 0.8cc		3 2 20 1 12 0
15		7.5kg.	5% 0.8cc 5% 1.0cc	K.K. L.K. ( 1 13 10 ) K.K. L.K. ( 3 38 20 )	5 18 0 7 44 20
16		14.0kg.	5% 1.5cc		4 18 0
17		6.0kg.	5% 1.5cc		4 33 0
18		25.0kg.	5% 1.5cc 5% 2.0cc 5% 1.5cc 5% 2.0cc	G.K.K. G.K.K.	4 44 50 3 23 20 3 50 40 3 39 30
19		15.0kg.	5% 1.0cc 5% 2.0cc		5 4 15 3 21 50
			5% 2.0cc 5% 2.0cc		3 45 0 4 21 40 3 38 40

21	6.0kg.	5% 0.8cc 5% 0.8cc	K.K. L.K. ( 18 10 )	4 54 0 3 41 0
22	12.0kg.	5% 2.0cc 5% 2.0cc		4 14 25 3 45 55
23	9.0kg.	5% 1.2cc		4 23 30
24	10.0kg.	5% 2.0cc 5% 2.0cc 5% 1.0cc	K.K. L.K. ( 15 10 ) L.K.	4 21 10 4 34 0 3 20 0
25	22.0kg.	5% 2.0cc 5% 1.5cc	G.K.K.	5 25 30 3 40 0
26	31.0kg.	5% 1.5cc 5% 2.0cc 5% 5.2cc		3 29 40 3 58 0 6 7 0
27	14.0kg.	5% 2.0cc 5% 1.0cc	K.K. L.K. ( 3 2 0 )	7 16 50 3 9 30
28	7.0kg.	5% 0.5cc 5% 1.0cc	K.K. L.K. ( 1 35 40 )	5 17 30 4 1 10
29	8.0kg.	5% 1.0cc 5% 1.4cc		4 30 0 8 58 20
30	9.0kg.	5% 1.5cc	G.K.K. L.K. K.K. ( 5 56 20 )	6 36 0
31	16.0 kg.	5% 1.5cc		4 8 0
32	9.0kg.	5% 1.5cc		4 34 50
33	10.0kg.	5% 1.4cc 5% 1.5cc 5% 1.0cc		4 17 20 3 10 0 5 9 30
34	5.0kg.	5% 1.0cc 5% 1.0cc	K.K. L.K. ( 5 49 50 )	9 35 20 4 53 30
35	8.5kg.	5% 1.0cc 5% 1.5cc		3 21 25 2 45 30
36	9.5kg.	5% 2.0cc		4 38 10
37	8.5kg.	5% 0.5cc	K.K. ( 1 43 0 )	5 6 30
38	24.0kg.	5% 2.0cc 5% 2.0cc		3 48 30 4 47 40

即ち1頭で数回注入した例が多くあるので、注入延回数(76回)となり、そのうち痙攣(KK)を発動したのは24回(31.5%)、痙攣を発動しなかったのは52回(73.7%)の成績である。

注入回別及び潜時の平均は、第8表の如くである。

即ち第1回注入では注入例数38頭の内13頭(34.2%)が痙攣を起し、その潜時の平均は2時間13分45秒であった。

第2回注入では例数24頭の内5頭(20.8%)が痙攣を起し、その潜時の平均は3時間9分42秒であった。

第3回、第4回には痙攣を起したものはなく、第5回では注入した1頭が痙攣を起し、その潜時は1時間46分0秒、第6回では注入した1頭が痙攣を起し、その潜時は59分10秒であった。

以上を見ると、痙攣の潜時の総平均は2時間2分9秒となる。

**B. 正常犬へ GABOB 注入による所見**

第9, 10, 11表は5% 2ccを大槽内に注入した例で、何れも注入後2時間観察するもKKの発動は見られなかった。

以上を総括すると第12表の如くである。

第13表は1頭の犬について、11月25日、12月3日、12月5日、の3回にわたって注入した例で、第1回、第2回は注入後3時間、第3回は4時間の観察をしたが、何れもKKの発動は見られなかった。

Table 8. Latent period of the succeeded injection.

	total case	seizure case	0 30 Min.	1 30 Hrs.	2 Hrs.	3 Hrs.	4 Hrs.	5 Hrs.	10 Hrs.	average of latent period
1st. inject.	38	13(34.2%)	2	1	4	1	4	0	1	2 13 45
2nd. inject.	24	5(20.8%)	0	0	1	2	1	0	1	3 9 42
3rd. inject.	9	0	0	0	0	0	0	0	0	————
4th. inject.	3	0	0	0	0	0	0	0	0	————
5th. inject.	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2 46 0
6th. inject.	1	1	0	1	0	0	0	0	0	59 0
TOTAL AVERAGE										2 2 9

Table 9.

The cisternal injection of 5% solution of the crude GABOB into an normal dog.

Time	Measures	Description
5 45 30	2 <sup>cc</sup> injection	
58 0		deep breathings
6 10 0		twinkling of the eyelids
50 0		urination
8 45 30		resting state

Table 10. A similar case to table 9.

Time	Measures	Description
5 47 0	2 <sup>cc</sup> injection	
6 10 20		deep breathings
14 30		defecation
7 1 0		salivation
8 47 0		resting state

Table 11. A similar case to table 9.

Time	Measures	Description
5 48 30	2 <sup>cc</sup> injection	
55 5		tail wagging
6 10 30		deep breathings
20 0		defecation
8 48 30		stop

Table 12. A summary of table 9-11.

No.	Sex	Weight	Measures	Seizure	Observation
1		8.5 <sup>kg.</sup>	5% 2 <sup>cc</sup>	————	3 Hrs.
2		8.0 <sup>kg.</sup>	5% 2 <sup>cc</sup>	————	3 Hrs.
3		9.0 <sup>kg.</sup>	5% 2 <sup>cc</sup>	————	3 Hrs.
4		9.0 <sup>kg.</sup>	5% 2 <sup>cc</sup>	————	3 Hrs.
5		8.0 <sup>kg.</sup>	5% 2 <sup>cc</sup>	————	3 Hrs.

Table 13.

Date	Time	Measures	Description
25th. Nov.	5 26 0	2 <sup>cc</sup> inject.	
	27 20		rapid breathing
	8 26 0		stop
3rd. Dec.	6 29 0	2 <sup>cc</sup> inject.	
	35 30		salivation
	36 0		rapid breathing
	9 29 0		stop
5th. Dec.	3 55 0	2 <sup>cc</sup> inject.	
	56 20		spontaneous movements
	7 55 0		urination, salivation
			stop

以上を総括すると、第14表の如くである。

Table 14.

No.	Sex	Weight	Date	Time	Measures	Seizure	Observation
1		8.5 Kg.	11 25	17 26 0	0.2 mol <sub>2</sub> cc	——	3 Hrs.
			12 3	18 29 0	0.2 mol <sub>2</sub> cc	——	3 Hrs.
			12 5	15 55 0	0.2 mol <sub>2</sub> cc	——	4 Hrs.
2		7.5 Kg.	11 28	17 36 0	0.2 mol <sub>1</sub> cc	——	3 Hrs.
			12 3	18 35 0	0.2 mol <sub>1</sub> cc	——	3 Hrs.
			12 5	15 55 0	0.2 mol <sub>1</sub> cc	——	3 Hrs.
3		8.5 Kg.	11 28	17 14 30	0.2 mol <sub>1</sub> cc	——	3 Hrs.
			12 3	18 30 0	0.2 mol <sub>1</sub> cc	——	3 Hrs.
4		8.0 Kg.	12 3	16 54 0	0.2 mol <sub>2</sub> cc	——	3 Hrs.

IV. 考 察

自然てんかん犬38頭について GABOB 注入例数76回の内約 26.3% が痙攣を起し、その潜時の平均は2時間2分9秒であったのに比し、対照実験として行なった正常犬の GABOB 注入では、自然てんかん犬 GABOB 注入後、痙攣潜時の総平均である2時間2分9秒以上観察したが、何れも痙攣の発動は見られなかった。この実験結果を考察中、たまたま次の事実を発見した。

即ち1960年6月15日以前に使用した GABOB 中には、僅少の Croton 酸が含有されていた事である。Croton 酸のメチル化した物質の催痙作用については、伊藤、亀田等の報告する所であり、本例に於ても Croton 酸が髄液中に於てメチル化され痙攣を発動するのではないかとの推定が可能となった。

V. 結 論

自然てんかん犬38頭について注入例数76回のうち約 26.3% が痙攣を起し、その潜時の平均は2時間2分9秒であり、これは使用した GABOB 中に含有されていた僅少の Croton 酸によるものであると推定される。

稿を終るに際し御指導御鞭撻を賜り、且つ御校閲の労をとられた日本大学歯学部教授永井一夫博士に深甚なる感謝の意を表する。

文 献

- 1) Elliott, K. A. C. and Florey (1956) Assay and properties of an inhibitory factor from the brain. (XX international physiological congress abstracts of communication)
- 2) Hayashi, T. and Nagai, K. (1956) Action of  $\omega$ -amino acid on the motor cortex of higher animals especially  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxy-butyric acid as the real inhibitory principle in brain. (XX international physiological congress abstracts of communications)
- 3) 永井甲子四郎 (1954) 中枢抑制物質としての  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxy-butyric acid について (第13回日本脳神経外科学会発表)
- 4) 大城 勇;  $\gamma$ -amino-butyric acid 痙攣の潜刺激時について (日本生理誌に掲載の予定)
- 5) 宇佐見八郎 (1955) 犬の中枢運動系に対する各種サルファ剤の催痙作用について (第14回日本脳神経外科学会発表)
- 6) 一ツ子邦泰 (1958) 諸種抗ヒスタミン剤の中枢運動系に対する作用 (第35回日本生理学会発表) 日本生理誌 20, (8号)
- 7) 安田省三; 諸種アミノ酸の中枢神経運動系に対する作用 (日本生理誌に掲載の予定)
- 8) 永井甲子四郎・他 (1953) 先天性てんかん犬に対する  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxy-butyric acid の作用 (第30回日本生理学会発表) 日本生理誌 15
- 9) 梶川光一; 犬の自然てんかんに対する  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxy-butyric acid の治療効果 (日本生理誌に掲載の予定)

## 同時, 延滞, 痕跡及び逆行運動条件反射形成過程の多様式

記録に現われた特性について 612. 833. 81

On the polygraphic features in formation process of simultaneous, delayed, trace and backward conditioned motor reflex

野 村 千 里 (NOMURA-Chisato)\*

As the result of comparative studies on the formation process of simultaneous, delayed, trace and backward conditioned motor reflex by the way of polygraphic record, knowledges as follows were obtained.

Results of synthetic observation on cases numbers of completion of conditioned reflex formation, on trial numbers needed to form it and on stability of conditioned reflex, the most stable and easy type to form it was simultaneous conditioned reflex, next was delayed, the third was trace one and backward one was unable to form it after all in the type of clear avoidance motor reflex in the sphere of this experiment. According to the increase of UCS strength (electric shock) the formation of it became easier and faster, but by the weak UCS the motor reflex was not formed but only the reflex in plethysmogram and GSR were formed. In delayed and trace conditioning, a few subjects showed positive motor reflex soon after the presentation of CS when reinforced by strong UCS. According to the polygraphic record, the order of easiness to form conditioned reflex was reflex in plethysmogram, GSR and avoidance motor reflex, and the formation of EEG conditioning was not necessarily stable.

### 1. 緒 言

中枢神経過程を追求する画期的一方法として条件反射を Povlov, I. P.<sup>29)30)</sup>が見出して以来非常に多くの業績<sup>11)12)13)</sup>が積み重ねられてきた。しかし、その大部分は正統的な方法であるところの唾液分泌を指標とした方法であり、わが国の条件反射学も中心的な方法はこの例外ではなく、林<sup>9)10)</sup>およびその門下生、例えば須田<sup>33)34)</sup>、古武<sup>19)20)</sup>らの優れた業績もほとんどこの方法であった。唾液反射の他の指標も皮膚電気反射や脈波反射(血管容積反射)等の自律神経機能が多い。しかしこれらの他にいわゆる Bekhterev 法<sup>1)</sup>と呼ばれる四肢の回避運動条件反射を指標とした方法もあり、これは条件形成が容易であり又中枢機制にとって重要な運動機能に関連しているためか、むしろアメリカではこれが研究

の主流をなしている観がある程で、実に多くの業績<sup>11)13)12)</sup>が見出される。又ソ連でもこの方法を多くの人がとりあげ、最近のものをあげても Popov<sup>31)</sup>、Kislyakov<sup>17)</sup>或は Makhova<sup>22)</sup>を初めとして幾多の業績があげられている。わが国でも運動反射を指標とした追求には吉井<sup>38)39)40)</sup>、時実<sup>36)37)</sup>、本川<sup>24)25)</sup>及び岩間<sup>14)15)</sup>らのものがある。又その実験方法も往時は専ら巨視的な方法のみによっていたが、最近の実験方法の進歩に伴い筋電図や脳波等の生物電気を記録したものが多く、中枢機制の追求も躍進をとげたといつてよいであろう。

しかし、これらの研究の多くは動物を被験体としたものであり、人間を対象とした生物電気をを用いた運動条件反射の追求は比較的少ない。この中にあって、著者の研究室の福岡<sup>7)</sup>は同時条件反射を、岡村<sup>28)</sup>は運動反射に基づいた実験神経症の状態を、小谷<sup>21)</sup>は酩酊の進行に伴う反射様相の変化を、張<sup>4)</sup>は運動反射の形成過程の脳波の帯域周波数分析装置を通しての特性を、永田<sup>26)</sup>は延滞条件反射の形成過程を、田口<sup>35)</sup>は

\* 衆議院歯科附属生理研究室(大久保信一博士)  
東京歯科大学生理学教室(伊藤秀三郎教授)  
*Physiol. Labor., House of Representatives*  
*Dept. of Physiol., Tokyo Dental College*  
(昭和35年12月27日受付)

その汎化、消去における特性を、新岡<sup>27)</sup>は延滞反射による精神薄弱者の特性をそれぞれ追求してきている。

運動条件反射には同時、延滞の他に痕跡及び逆行等の反射があることは自律神経機能の場合と同様であるが、後の2者の特性を人間において追求した業績はほとんどないといってよいであろう。

一方、ソ連においては中枢神経系の発達の様相、特に人間にのみ特有な言語機能の特性、殊に運動等の直接的行動系に対する言語的規制の役割等を追求する方法として、不快な電気ショックの代りに言語指示や言語強化法が用いられるようになり、発達的研究や異常者の特性の研究が盛んに用いられるようになった。わが国でも最近ようやくこの方法による研究が盛になり、北村<sup>18)</sup>、藤原<sup>5)6)</sup>及び松野<sup>23)</sup>らの優れた業績が見出される。

そこで著者は主として生物電気を記録する方法によって脳波、筋電図と心電図、脈波および皮膚電気反射等の多様式記録により、同時、延滞、痕跡及び逆行の4種類の運動条件反射の様相を弱流、中流、強流の3種類の電氣的衝撃を無条件刺激として比較追求した。その結果、興味ある2, 3の成績を得たのでここに報告する。

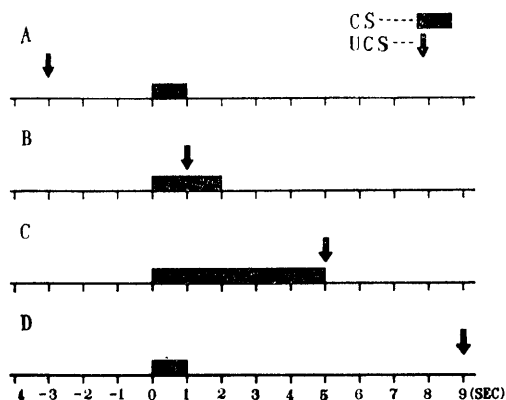


Fig. 1.

Timing series of CS and UCS in four conditioned motor reflexes.

(Note) A: Backward conditioning, B: Simultaneous one, C: Delayed one, D: Trace one.

## II. 研究方法

### 1. 実験項目の概要

回避性運動条件反射 (conditioned avoiding motor reflex) を同時、延滞、痕跡および逆行 (backward) 性の条件づけの4種類について行った。条件刺激 (conditioned stimulus 以下 CS と略称する) としては 1000 c/s, 約 60 db の純音 (持続時間は実験項目によって異なる) を用い、無条件刺激 (unconditioned stimulus 以下 UCS と略称する) としては右足に与える電氣的衝撃 (electric shock 以下 ES と略称する) を用いた。

4種類の実験項目は CS と UCS との組合せによって定まるが、著者の用いた両者の関係を図示すれば第1図の如くなる。

即ち同時条件反射 (図B) は約2秒の CS のほぼ中間に UCS を与え、延滞 (図C) は CS の持続時間を約5秒延長しその終了直後に UCS を与え、痕跡 (図D) は約1秒 CS 終了9秒後に UCS を与え、逆行 (図A) は約1秒の CS 開始3秒前に UCS を与えるという方法である。

### 2. 被験者及び実験日時

健康成人12名を被験者とし (各人が全実験項目の被験者とする事は不可能だったが努めて多くの項目の被験者となるようにした), 1960年2月より10月まで前記4種類の実験を順次に行った。各項目の実験終了後は実験的消去を行ない、又実験項目の間には最少3週間の休止期間をおいた。

### 3. 実験装置

実験装置の概要を示すと第2図のごとくである。

即ち刺激系において、CS は低周波発振器—増幅器—スピーカーにより 1000 c/s の純音を発し、これを万能刺激装置により一定の持続或は CS-UCS間の休止期間を以て与えた。

UCS は感應コイルより ES を刺激装置と結合し銅板と足背との電極を介して与え、ES の強度は電源電圧と捲軸距離とによって調節した。

記録系は著者の実験装置の許す範囲において最大限の多様式記録を、即ち永田<sup>26)</sup>、田口<sup>35)</sup>及び新岡<sup>27)</sup>の方法に準じて脳波、運動の筋電図と心電図、脈波、GSR をとった。脳波は前中心部運動領より単極導出法により記録し、筋電図は右下肢の m. rectus-femoris より表面電極によって記録し、これと同一記録針に左右両足より導出した心電図を描けるようにした、GSRは手掌の電位差法により、脈波は北村<sup>18)</sup>の方法により第二指尖上に装着した photo-transistor を通して記録した。記録器の時定数及び紙送速度は目的とする記録によって適宜なものとした。

実験室は通常の条件と同様に準暗室、準防音、準恒温の電氣的遮蔽室で、被験者はこの室内の安楽椅子に閉眼安静状態で座らせた。

#### 4. 条件反射の形成法

CS は常に同一のものを用いたが、UCS は弱流即ち被験者が僅かに ES を感ずる程度の閾値以上の強さ（但し実験進行中に ES を感じなくなるがあるので時々問診した。なおこの強度は皮膚抵抗による個人差が大きかった）、中流即ち被験者が相当に強い ES を感ずる程度の強さ及び強流即ち被験者が極めて強い ES を感ずる程度の強さの3種類を用いた。

被験者は条件反射に関する知識の乏しい者を選び、実験内容は一切知らせず、「つらいのをこらえようとか無理して我慢するとかしないで、自然のままの気持——努めて無念無想のような虚心坦懐のような気持でいて下さい」と指示した。但し強流 ES を UCS とした時、被験者が ES を回避する挙動反射をしない時は「足を挙げれば電気は来なくなりますよ」と指示した。これは岡村<sup>28)</sup>が指摘するところのあまりこの事態を続けると失神するような事態の発生を予防するためである。

4種の実験項目とも共通した実験経過は、1) 適応実験、2) 強化-条件形成実験、3) 実験的消去である。適応実験は CS 付与が脳波、脈波及び GSR にほとんど変化が認められなくなる迄行なった。強化-条件形成実験は完全形成後は30回の強化試行で終りとし、明白な条件形

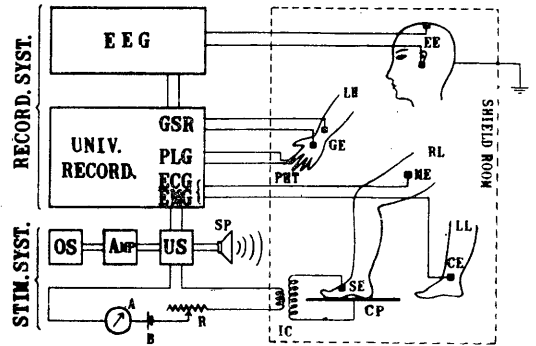


Fig. 2.

Outline of apparatus of experiment.

(Note) STIM. SYST.: Stimulating system, OS: Oscillator, AMP: Amplifier, US: Dodge's universal stimulator, SP: Speaker, A: Ammeter, B: Battery, R: Variable resistor, IC: Induction coil, SE: Stimulating electrode, CP: Copper plate.

RECORD SYST.: Recording system, EEG: Electroencephalograph, UNIV. RECORD: Universal recorder, GSR: Galvanic skin reflex, PLG: Plethysmogram, ECG. EMG: Electrocardiogram, electrocardiogram, EE: Electrode for EEG, LH: Left hand, GE: Electrode for GSR, PHT: Photo-transistor, RL: Right leg, ME: Electrode for EMG, LL: Left leg, CE: Electrode for ECG.

成の認められない時は約100回の試行で一応打切った。但し強流 ES を用いた逆行性条件反射の強化はいかなる場合でも UCS (強流 ES) が与えられることになるので、失神等の不慮の事態の発生を恐れて10回の強化で打切った。

なお、test は強化5回目毎に行なった。従って実験成績に示した test の強化回数はその test に至る迄の強化回数である。

#### 5. 資料の整理法

多様式記録によって得た資料は主として視察によって定性的研究を行ない、必要に応じて潜時や心搏間隔の測定を行なった。脳波の分析は服部<sup>8)</sup>、田口<sup>53)</sup>及び永田<sup>26)</sup>の成績とほとんど同様だったので追求の方法として遂行しなかった。

なお、実験終了後、時として実験経過中に努めて内省報告を求め、研究の参考資料とした。

### Ⅲ. 実験成績

#### 1. 同時、延滞、痕跡及び逆行条件反射の回

避性挙肢反射に現われた特性について

著者の目的とする条件反射は運動反射であるから得た多様式記録の中で代表的なものとして先づ筋電図に現われた回避性挙肢反射の特性を4種類の実験項目について比較すると第3図の如くであった。

図においてAは同時，Bは延滞，Cは痕跡，Dは逆行の各運動系条件反射である。Aの1，2は中流刺激時，3，4は強流刺激時のもの（弱流刺激時には挙肢反射は出現しないことが多く，テストにはほとんど出現しなかつたので省略した），Bの1（Tはテストを示す）は中流の形成初期のテスト時，2は中流，3-4は強流刺激時のもの，C-C'は強流刺激時の反射様相の異なる2例で，Dは強流時のものである（C-痕跡，D-逆行では弱流及び中流の条件形成は著者の強化範囲内では不可能だったので省略した）。

さて，これらの代表的筋電図に示されるように挙肢反射の様相を概括すると次のようであった。

1) 同時条件反射（図A）は後の3種類に比べると被験者の中で条件形成の成功した比率が最も高く，又より少数回の強化で条件形成が完成した。しかし，UCSの刺激強度で以下の様な相違があった。又この相違は他の3種類の場合にも殆んど共通した特性でもあった。

弱流刺激時には強化中は無条件反射としての挙肢運動が現われることもあったがテスト時には殆んど現われなかつた。即ち弱流では運動反射の条件形成は不可能であった。中流刺激時には5-20回の強化で条件形成のできた例（8例中5例）とできなかつた例（8例中3例）とがあった。約20回の強化で形成されなかつた例ではその後の強化でも不可能で寧ろ慣れ（habituation）のような状態が認められた。条件形成の成つた例はCS付与によって運動反射の現われた場合で図A-3，4の強流の場合と同様であったが，それ迄の過程においてA-1のUCS付与前或はA-2（T）に見られるような振幅の小さい頻度の多い筋電図が見られた。この時挙肢運動が

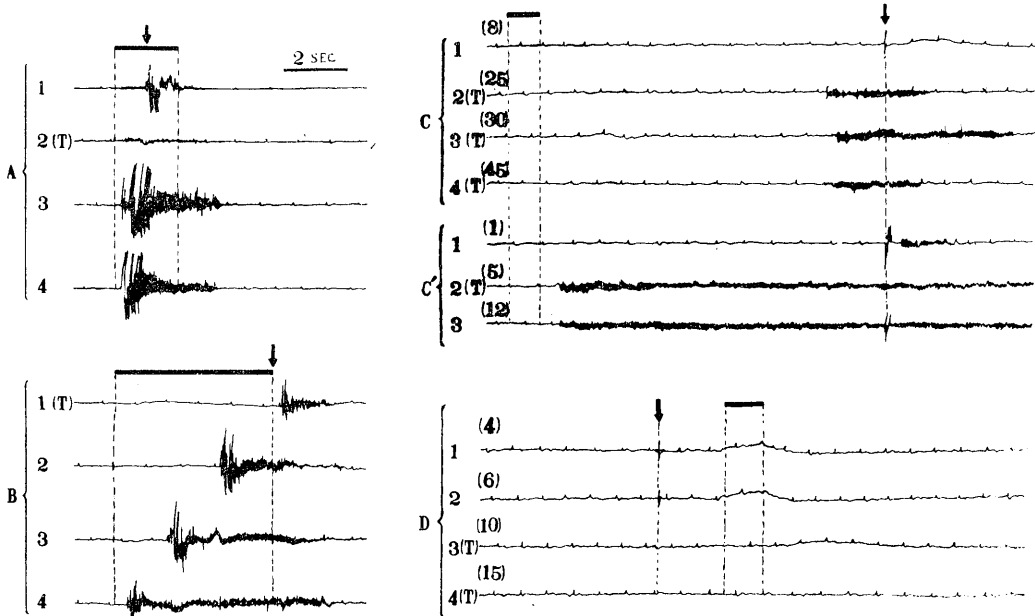


Fig. 3. EMG of 4 types conditioning.

(Note) A: Simultaneous (1-2: Middle strength of ES, 3-4: Severe strength of ES), B: Delayed (1-2: Middle strength of ES, 3-4: Severe strength of ES, C-C': 2 Case in trace (each cases were by severe strength of ES), D: Backward (by severe strength of ES). (T): Test, (Numerals): Trial number in reinforcement.

現われていないので、被験者に問診すると「足は拳がらなかったが、音が聞えると自然に足の筋肉がひきしまった」と報告している。これらのことを考えると、この筋電図は緊張性のものであろう、即ち UCS が中流程度の強さの時は運動性の筋電図が現われる前に緊張性のそれが現われると云えるのでないかと考えられる。なお、これと似た現象を福岡<sup>7)</sup>も認めている。強流刺激時には 3-10 回の強化で条件形成は完成し、CS 付与後約 150 msec という僅かの潜時を以て運動反射が現われ、又その脱落も殆んどなかった。即ち条件反射の形成は極めて堅固であった。

2) 延滞条件反射 (図 B) における様相は永田<sup>26)</sup>の成績と同様に、弱流では運動反射が形成される事もあり、形成されない事もあり不安定であったが、中流では約半数 (6 例中 3 例) が形成され、運動反射は UCS 付与よりもやや前に現われた。強流では 6 例中 5 例においては図 B-3, 4 に示すような CS 開始後間もなく拳肢反射が現われる、即ち延滞性の消失という様相で条件形成が行われ 1 例において常時拳肢 (CS 開始に伴う拳肢でなくビクビクとたえず拳肢している) という異常な形で形成された。

中流、強流とも条件形成の完成に至るまでの強化回数は同時反射よりも多く、又反射の脱落等の不安定な様相が認められた。

3) 痕跡条件反射 (図 C と C') では弱流或は中流では条件形成が困難であったが強流では図 C に示すように UCS 付与の少し前に反射が現われるという形で 7 例中 3 例において形成された。形成されない場合は他の反射と同様に慣れのような様相が見られた。但し著者の用いた ES の強度をもっと高めたなら全例において条件形成が完成したかという点、必ずしもそうでなく、所謂「長い延滞反射による実験神経症的状态」<sup>13)</sup> となり、実験の続行が不可能となるのではないかと考えられる。7 例中 2 例には図 C' にしめすような CS 開始後間もなく運動反射が現われ且つその持続が極めて長いという様相即ち痕跡性の完全な消失と云う形で条件形成が成っ

た。内省報告によればこのような様相を呈する被験者は ES を異常に恐怖していることが分った。

4) 逆行条件反射において弱流、中流の刺激では運動反射の条件形成は不可能であったが、強流刺激の場合は図 D-10 (T) に示すようにテスト時の CS 付与により基線の動揺という形で軽度の条件形成が見られた事もある (6 例中 2 例、4 例は不能。但し強化回数は少い)。しかしその後、強化を続行してのテスト (図 D-4 (T)) では UCS に慣れた為か無変化となった。即ち条件形成は極めて困難であったと云える。

回避性運動反射の条件形成の容易さを以上の成績から要約すると、最も容易で強固なのは同時条件づけで、次に延滞、第 3 に痕跡でこれは相当に困難であり、最も困難或は不可能に近いのは逆行という順序となった。しかし、これは運動反射に限った場合であって GSR や脈波に関しては次に述べるように異った様相を呈した。

## 2. 同時、延滞、痕跡及び逆行条件反射における脳波、脈波及び GSR の様相について

### 1) 同時条件反射の特性について

これらの様相を示すと第 4 図の如くである。図において左側が弱流、中が中流、右側が強流刺激時の 1 例で、各図において 1 は脳波、2 は脈波、3 は GSR である。

#### A) 弱流刺激の場合

前掲第 3 図に示した様に弱流では運動反射の条件形成は成らなかったが、脳波、脈波および GSR は第 4 図左側に示すように条件形成が認められた。図 B (T) に示すようにテスト時においても 3 者とも変化が見られた。但し脳波上の CS 付与による変化は全例に現われたのではなく実験例によっては認むべき変化を示さなかった事も少なくない。脳波上の変化は非恒常的であったが、脈波及び GSR の条件性変化は恒常的に認められた。脈波は振幅の顕著な減少と基線の動揺となって現われた。GSR は普通の変化と同様であった。しかし、これら条件性変化も弱流刺激による強化を続行すると図 C-2, 3 に示す様に反射量が次第に減少し、GSR は殆ん

ど無変化となった。脈波の変化は容易に消失しなかった。又このように「慣れ」に似た現象を呈した時も、短時間の休憩を挿入すると GSR は回復し脈波変化も顕著化した。

以上を要すれば、弱流刺激時には運動反射の条件形成は不可能であっても GSR や脈波のそれは完成し、脳波のそれは不安定ながら認められた。但し強化続行によって慣れのような様相を呈したという成績となった。

B) 中流刺激時の場合

この場合は弱流の場合とあまり変らないが次の3項目について異っていた。a) 前述したように運動反射の条件形成が成った。b) 脳波、脈波および GSR の条件性変化が顕著化した。

c) GSR に現われた「慣れ」の現象が認められなかった。

C) 強流刺激の場合

この場合は条件性変化は一層顕著化した。即ち脳波は第1回の UCS (ES) 付与により顕著且長期の  $\alpha$  波の抑制を現わしたが (図 A-1), 強化に伴い変化を示すようになった。即ち条件性変化となり、 $\alpha$  波の抑制期間が短縮した (図B-1, C-1). 但し小谷<sup>21)</sup>の認めているような数百回の強化後に見られたところの脳波上の無変化や  $\alpha$  波の増強等の様相は著者の実験範囲内では見

られなかった。

脈波は第1回の強化即ち UCS の付与により振幅の全般的減少と基線の動揺となり (図A-2), その後の強化中もこの状態は続いた (図 B-2, C-2). GSR も脈波と同様に顕著な変化をしめした。

これらの脳波、脈波及び GSR の激しい且持続的な変化から推定すると、強流刺激時に被験者は相当に強い精神的緊張或は情緒の興奮状態にあった。但しそれらの激しい状態も強化の進行に伴い次第に安定に向っていくといえるのではないかと考えられる。

以上、同時反射における弱流、中流、強流刺激時の多様式記録に現われた様相を通観すると条件形成は脈波、GSR、脳波において先づ成立し、それらの上に運動反射が形成される。又一旦条件形成が成立すると次第に安定化に向っていくといえる。

2) 延滞条件反射の特性について

著者の得た成績は永田<sup>26)</sup>のそれと大差なかったので詳述をさけ、その代表的な例について中流及び強流刺激時の記録を示すと第5図の如くである。

弱流、中流、強流の刺激強度による延滞反射の特性は同時反射のそれと次の諸項目で異なっ

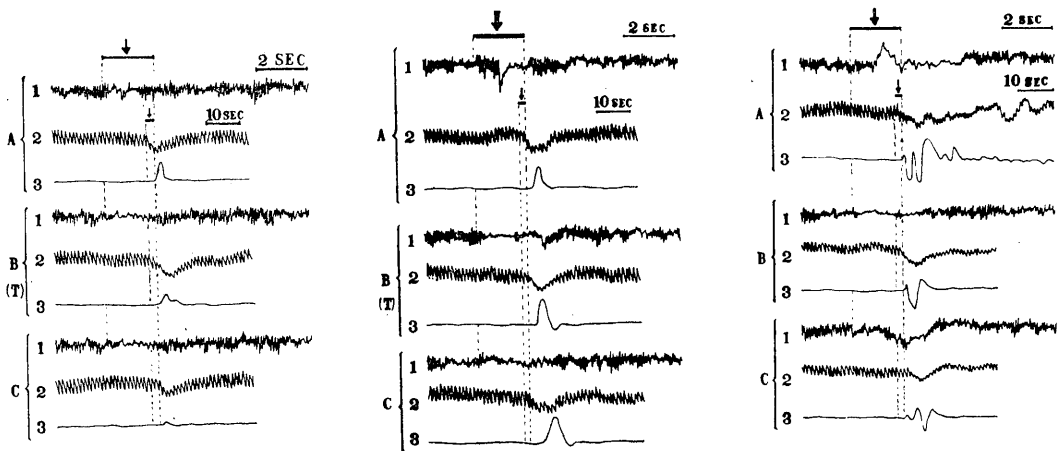


Fig. 4.

EEG (1 in each figure), Plethysmogram (2) and GSR (3) in simultaneous conditioning by weak strength (left), middle one (middle) and severe one of ES as UCS, (series of EEG, plethysmogram and GSR are same in the following figures).

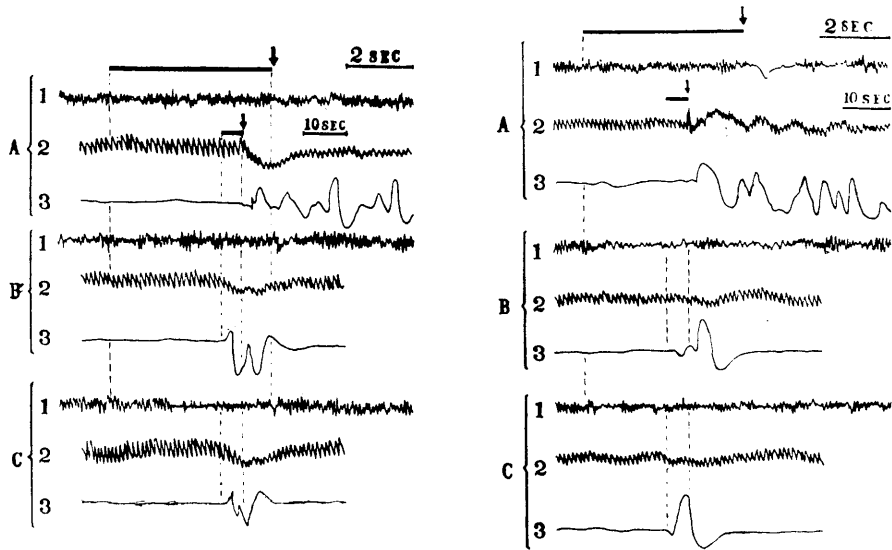


Fig. 5.

Polygram in delayed conditioned motor reflex by middle (left) and severe (right) strength of ES.

ていた。

A) 運動反射の条件形成は既述のように同時反射の場合よりは困難であったが脈波およびGSRのそれは容易であった。

B) 弱流及び中流刺激時のGSRは第5図の左側のB, Cに示すように、CS開始時とUCS開始時との2回現われたが、強流刺激時は右側のCに示すようにCS開始時の1つの大きな反射のみとなった。

### 3) 痕跡条件反射の特性について

既述のように痕跡反射の条件形成は相当に困難であったが、それが成立し、しかも異った反射様相を示した2例を示すと第6図の如くになった。

全例において弱流或は中流刺激では運動反射の条件形成は不可能で、GSR及び脈波のそれも不安定で、強流刺激で初めて可能となった。A-Fはその1例である。この図に示すように強流刺激によって条件形成の成立した例でも他の場合のように容易ではなく、14回において初めて明白な成立を見た。その変化を見ると、脳波においてはC-1(T)或はD-1, E-1, F-1(T)に示すようにUCS付与点の少し前即ち運動反射の生起するあたりにα波の抑制が見られる。

又一般に運動反射の成立した頃の脳波上のα波の抑制は顕著となった——この頃のGSRも脈波も変化が顕著となっている。

GSRにおいては強化初期にはB-3に示すように前述の延滞反射の場合よりも一層明白な2峯性即ちCS開始時とUCS付与時との2回のGSRが現われているが、次第にC-3(T)のようにUCS付与時に相当する単峯となっている、即ちGSRの条件形成が先づ成立している(この時筋電図に何等の変化も現われていないので省略した)。又挙肢反射の成立する頃のGSRが顕著な動揺を示したのは前述の通りである。

脈波においてはGSRと近似した様相であるが、挙肢反射の形成される頃は前述の同時、延滞の強流刺激の場合と同様に振幅の一般的減少となって条件性の変化は明白でなくなっている。

これらの挙肢反射の成立する頃の脳波、脈波及びGSRの様相は、痕跡反射における運動の条件形成のためにはその基礎に強い精神的緊張或は情緒的興奮が存在しているといえるのではあるまいか。

次に、痕跡性が完全に消失しCS開始後間もなく運動反射が生起した例の脳波と筋電図・心

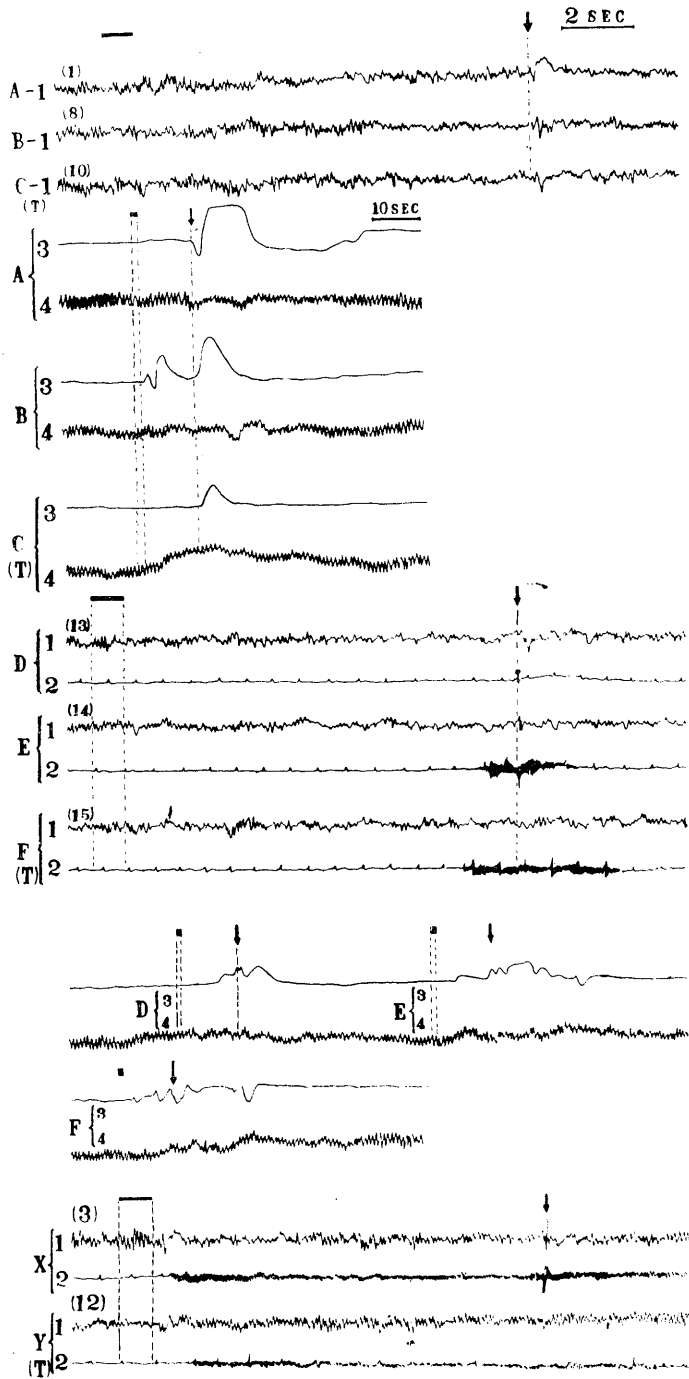


Fig. 6. Polygram of trace conditioning by severe strength of ES.  
 (Note) A-F, X-Y are another subjects. In each figures, 1:EEG, 2:EMG, ECG, 3:GSR, 4:Plethysmogram (same in next figures).

電図を示したものが X, Y (T) である。この脳波を見ると、運動反射の生起する前に顕著な  $\alpha$  波の抑制が現われているが、それが生起してからは再び  $\alpha$  波が増強している。この事は、脳波は、被験者の中枢過程、即ち運動反射は UCS (ES) に対する恐怖心のようなものが関与して起り、挙肢してしまえば一種の安心感のようなものが生ずるといような中枢過程を表出しているものと考えられる。なおこのような反射様式をしめす被験者の行動観察や内省報告によれば UCS (ES) に対して異常な恐怖心を抱いていることは延滞反射の場合と同様であった。

4) 逆行条件反射における特性

逆行条件反射における多様式記録の 2 例を示すと第 7 図の如くなる、即ち強流刺激によっても条件形成の明白でない例 (左側) とやや形成の微候のある例 (右側) である。

右側の B は 12 回強化後のテストであるが脳

波、筋電図、GSR には何等見るべき条件性的変化は現われず、只脈波において振幅の一過性の減少が現われている。この脈波の変化は A-4, B-4 の潜時と比較すると B-4 の方が長い、即ち CS 付与後現われていること、及び一般に脈波は GSR よりも容易に条件形成ができ、且消去も困難であるという北村<sup>18)</sup>、永田<sup>20)</sup>らの見解から考えればこの脈波の変化は条件性的変化である、又脈波は運動反射や GSR の条件形成に先行することを示していると考えられる。

左側の筋電図 C-2 (T) には余り明白ではないが実際の記録には極く僅かの基線の上昇が見られ、D-2 (T) には明白なそれが見られる。このような基線の上昇が何を意味しているのかは不明であるが、これが B-2 の潜時と異り CS 付与後現われていることから考えれば CS 付与により何等かの末梢性的条件性的変化が起っていることを示したものと見てよいであろう。こ

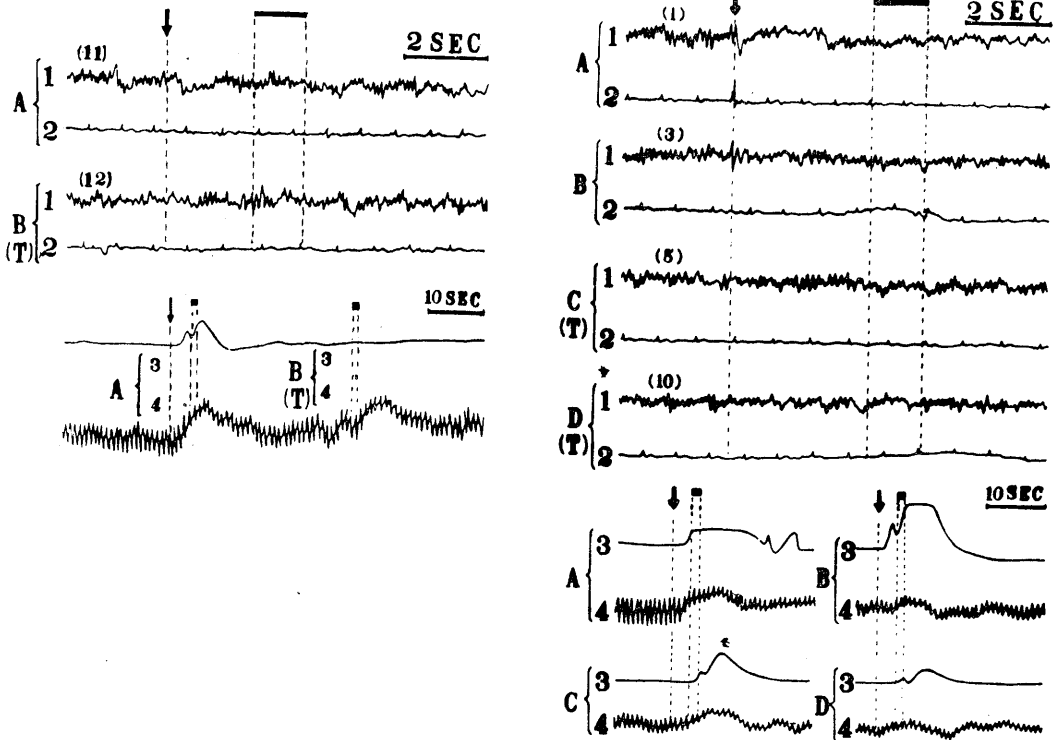


Fig. 7. Polygram in 2 cases in backward conditioning by severe strength of ES.  
 (Note) Left figures: Case of non-formation of conditioned reflex except plethysmogram. Right figures: Case of formation of conditioned GSR and plethysmo-reflex alone.

の時の GSR 及び脈波の変化を見ると明白な条件性の変化を示している。しかしながら、この例においても、著者の実験範囲内においては明白な逆行運動条件反射は全例において認められなかった。

これらのことを要すれば、逆行条件反射の形成は運動反射については極めて困難或は不可能であったが、GSR や脈波反射の条件形成は困難ではあるが可能であることおよび実験範囲内では脈波が最も形成され易いという成績であった。

### 3. 条件形成過程における心搏間隔の変化について

第3図の A, B, C 及び第6図の D, E, F, 第7図の左側の A, B 右側の A, B, C, D の心電図に示したように強化の進行に伴って心搏間隔の変化があった。実験の各項目について、その代表的3例について心搏間隔を測定して平均値を以て示すと第1表のようであった。

第1表

各実験項目の強流刺激による条件形成の場合の心搏間隔(秒)

項目	状態	実験前	条件形成の初期	条件形成の完成期
同	時	0.97	0.75	0.88
延	滞	0.91	0.78	0.85
痕	跡	0.93	0.74	0.92
逆	行	0.88	0.72	0.83※

(註) ※ 逆行条件反射は実験終了時

永田<sup>26)</sup>、田口<sup>35)</sup>及び服部<sup>8)</sup>の成績に、条件反射の形成初期には心搏間隔は短縮し、形成が完成すれば若干延長し、実験終了後は更に延長し時として実験前よりも長くなることが示されているが、著者の第1表の成績は4種類の条件反射のいずれにおいても形成初期には短縮している。極端な場合は実験前の0.83秒から0.52秒に短縮した場合もあった。これらの成績と強流刺激時の脳波のα波の持続的抑制、脈波の振幅の持続的減少及びGSRの激しい自発的動揺等を考え合わせると著者の実験範囲内においては新しい条件形成の基礎には激しい精神的緊張、情緒的興奮が介在し、それが成立してしまっ

た、即ち刺激条件に適合した行動形態がとれるようになることとそれらの緊張や興奮が安定化に向っていくことを示しているといつてよいであろう。

## IV. 考 察

これまで、実験成績を述べそこに生じた小問題についてその都度考察を試みてきたので、以下4種類の条件反射に共通するような問題について、順を追って考察しよう。

1. 先ず考えねばならぬことは、著者の行った音刺激をCS, ESをUCSとして形成した同時、延滞、痕跡及び逆行の条件応答的行動が果して反射運動か随意性運動かということである。この問題について先づいえることは、GSR, 脈波及び心搏間隔の短縮等の自律機能に関する表出は随意性のもではなく、厳密な規定に従って条件反射であるといつてよいであろう。

次に4種類の実験で現われた運動応答は厳密な意味で条件反射か随意運動かという点、被験者の内省報告や筋電図の様相を見ると、同時条件反射は福岡<sup>7)</sup>及び小谷<sup>21)</sup>が指摘したように、潜時も短かく且一種の脱意識過程<sup>20)</sup>(「足を挙げようと思っていないのに音が聞えると自然に足が挙がってしまう」という報告で裏付けられる)において生起するということから考えてほぼ厳密な意味で条件反射であるといつてよいであろう。その他の実験条件、即ちCSとUCSとの時間的間隔が開いている場合の延滞や痕跡条件反射の場合に被験者は「音を聞いて、あ、この音の時はショックがくるな」という考えが頭にひらめく、そうした時は足を挙げる」と報告している。反射的に挙肢している要素と判断-応答という随意性の要素とが混在しているのである。換言すれば、厳密な意味で条件反射であるとは断言できないのではないかと考えられる。しかし、少なくとも強流ES(UCS)によって惹起される運動は無条件反射であり、これとCSとが結合されて生起する条件応答的行動は条件反射といつて差支えないというならば条件反射といつてよいであろう。又Pavlov<sup>29)</sup>の直接

的な流れをくむ現代のソ連の考え方<sup>17)22)</sup>は、この点に関して比較的寛大であって、例えば先言語指示法による条件応答的運動も条件反射といているのであるから、厳密な意味で反射でないといって排除するよりは寛大な概念規定で、著者の行った4種類の行動形態も一応条件反射（但し延滞や痕跡反射には随意性が混在しているという意味を含めて）といつてよいであろう。

2. 次に条件形成の難易度が、どのような機制によって生ずるかという問題である。

著者の実験成績から得た条件形成は同時、延滞、痕跡、逆行の順に困難であるという成績は Bernstein<sup>2)</sup>など運動条件反射以外の方法で追求した先人<sup>20)</sup>の成績と一致しているので、この法則は恐らくすべての方法による条件反射についてあてはまる法則といつてよいであろう。

而して、この原因は CS と UCS との組み合わせの時間条件によるものであろう。Pavlov<sup>29)30)</sup>は犬の唾液条件反射において同時条件反射は約5秒という時程内で行われるものを考えているようであるが、著者の成績によればこれは寧ろ延滞であるといいたい。この相違は犬と人間、唾液と運動の相違によるものと考える。この事に関して著者の成績は、著者に似た運動性の眼瞼条件反射（被験体は人間、CSは音、UCSはショック）を用いて時間勾配を取扱った Bernstein<sup>2)</sup>の「CS から 0.2 秒乃至 1.5 秒（彼は 1.5 秒までしか追求していない）UCS が後れた組合せが顕著に有効である」という成績や、Kappauf と Schlosberg<sup>16)</sup>の実験（被験体は鼠、CSはブザー、UCS は右前肢への ES）の 1-2 秒が非常に有効性が減ずるといふ成績と一致している。

然らば、この時間勾配はどのような機制によって生ずるのであろうか。Pavlov<sup>29)</sup>の条件形成即ち中枢内の一時結合は中枢内に同時に発生した2つの興奮の巢の間に生ずるといふ見解から考えれば、同時反射は最も一時結合が形成され易く、CS から UCS への間隔が長い程、更には CS 終了後ある時間において UCS が与え

られる痕跡反射の方が困難になることは当然であろう。しかし、この見解によるならば逆行条件反射は、CS と UCS の間隔が短かければ延滞や痕跡反射より形成され易い筈である。この問題の考察は、著者は残念ながら浅学にして適切な論議をすることができない。

3. 第3の問題は4種類の条件反射を通じて弱流よりも中流、中流よりも強流の方が条件形成が容易であったこと即ち UCS の強度が条件形成にとって大きな要素となっていることである。このことは Campbell と Hilgard<sup>3)</sup>、Schlosberg<sup>32)</sup>及び Hull<sup>12)</sup>らの成績と一致している成績である。

而してこのことは UCS の強い程、中枢内に発生する興奮の巢が強大となるということから考えれば当然のことであろう。

4. 第4の問題は条件形成の難易度、例えば運動反射の条件形成の困難な痕跡や逆行反射でも脈波や GSR の条件形成は成立すること、及び UCS が弱流から強流に移るに従い脈波-GSR-運動（脳波条件づけは比較的非常的であり、又強化の進行に伴い条件反射は強固になるが脳波の変化は強固にならないことから考えて脳波条件反射は別な観点から考えねばならないと思ふ）という順で形成されること、即ち末梢表出の条件反射でも基礎的構造と上部的構造とがあるということである。而して著者の実験範囲内では脈波や GSR のような自律機能の方が運動のような体性機能よりも条件形成が容易で、基礎的構造の性質がより強いということである。又脈波は GSR よりも CS のみ呈示の際の慣れが困難であり、且条件形成の場合にはより容易であるという成績を全実験において得ている。これらの問題については、著者の実験範囲内では究明できないので適切な考察をなし得ない。

なお、強流 ES 付与により顕著な脈波の振幅の持続的減少を示していることは——この時血圧は亢進するであろう事は当然推定できる——精神身体医学的問題としても興味あることであろう。

## V. 結 語

健康成人を被験者とし、約 1000 c/s の純音を CS とし、弱流・中流・強流の ES を UCS とし、その時間系列を 4 種類に組合わせて、同時、延滞、痕跡及び逆行の回避性運動条件反射の形成過程を脳波、筋電図及び心電図、脈波、GSR の多様式記録によって比較追求した所次の成績を得た。

1) 実験例の中で条件形成の成立した例数、条件形成に至る迄の強化回数及び条件反射の安定性等から考察すれば、最も条件形成の容易且安定的なのは同時反射、次は延滞反射、形成の相当に困難なのは痕跡反射、最も困難で GSR や脈波のそれは少数例に成立しても運動反射は実験範囲内で遂に成立しなかったのは逆行反射であった。

2) 全実験項目を通じ UCS が弱流 ES の時は脈波、GSR 及び脳波の条件形成はできても運動反射の条件形成はできず、中流ではできる場合とできない場合とがあり、強流が条件形成には最も有力であった。

3) CS に対する適応は脈波が最も困難であり、又条件形成の過程を検討すると条件形成は脈波、GSR、運動の順に困難であった。脳波の条件性変化は非恒常的であった。

4) 強流 ES を伴う実験時は顕著且持続性の脈波の振幅の減少が現われた。

5) 強流 ES を伴う強化中、特に条件形成の初期は心搏間隔が短縮し、形成が完成すると若干延長した。

次に 4 種類の条件反射の特性について述べると次のようであった。

6) 同時反射は弱流刺激では脈波、脳波及び GSR の条件形成ができ、中流では時として CS 呈示により筋の緊張性の条件形成の次に潜時の短い(約 150 msec) 激しい挙肢反射が形成された。強流では少数回の強化の後に同様の反射が形成された。又強化初期には脳波上に顕著且持続性の  $\alpha$  波の抑制が現われたが、強化進行に伴い抑制期間が短縮した。

7) 延滞反射は同時反射よりも形成困難であった。上述の同時反射の特性と異なる点は UCS が強くなるに従い反射における延滞性が短縮したことで、少数例では同時反射と同様に CS 呈示後僅かの潜時を以って運動反射が生じた。

8) 痕跡反射の挙肢運動の条件形成は一層困難となった。GSR は初め CS 開始時と UCS 呈示時との 2 峯を示したが、強化進行に伴い後者の単峯のみとなった。又少数例では痕跡性を消失し、同時反射と同様な反射様式を示した。

9) 痕跡反射では遂に運動反射の形成は不能であった、しかしその場合でも先づ脈波の、次いで GSR の条件形成は成立した。

擧筆するに当り終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜った東京歯科大学、生理学教室主任、伊藤秀三郎教授及び衆議院歯科附属生理学研究室主任、大久保信一博士に深い感謝を捧げると共に直接実験を御指導下さった東京学芸大学、斎藤義夫助教授及び東京大学教育心理学科内山武治氏に感謝の意を表す。

## 文 献

- 1) Bekhterev, V. M. (1932) *General principles of human reflexology*. International, New York
- 2) Bernstein, A. L. (1934) *J. Gen. Psychol.*, **10**, 173-197
- 3) Campbell, A. A. and Hilgard, E. R. (1936) *J. Exp. Psychol.*, **19**, 561-571
- 4) 張 自来(1959) 歯科学報 **59**, 5 号付録 1-32
- 5) 藤原喜悦(1960) 日本生理誌 **22**, 836-853
- 6) 藤原喜悦(1960) 東学研報 **11**, 41-48
- 7) 福岡 明(1958) 阪大医誌 **10**, 875-890
- 8) 服部俊助;(日本生理誌に掲載の予定)
- 9) 林 霽(1950) 条件反射応用論 評論社 東京
- 10) 林 霽(1951) 条件反射 岩波書店 東京
- 11) Hilgard, E. R. et al. (1940) *Conditioning and Learning*. Appleton-Century Co., New York
- 12) Hull, C. L. (1943) *Principles of Behavior*. Appleton-Century Co., New York
- 13) Hunt, J. McV (edit) (1944) *Personality and the Behavior disorders 1-2*, Ronald press Co., New York
- 14) 岩間吉也・他(1952) 脳神経領域 **5**, 390
- 15) Iwama, K. et al. (1953) *Tohoku J. Eep. Med.* **57**, 327
- 16) Kappauf, W. E. and Schlosberg, H. (1937) *J. Gen. Psychol.* **50**, 27-45
- 17) Kislyakov, V. A. (1952) *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat.*

- 2
- 18) 北村宗信 (1960) 日歯医誌 **2**, 1-27
- 19) 古武弥生 (1950) 脳研究 第6輯
- 20) 古武弥生 (1956) 条件反応 共立出版 東京
- 21) 小谷虎次郎 (1958) 歯科学報 **58**, 7号付録 1-22
- 22) Makhova, I. M. (1956) Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. **6**, 319-328
- 23) 松野 豊 (1961) 日本生理誌 **23**, 334-360
- 24) 本川弘一 (1947) 脳波 南条書店 東京
- 25) Motokawa, K. and Hujimori, B. (1949) Tohoku J. Exp. Med., **50**, 215-223
- 26) 永田清次 (1960) 日本生理誌 **22**, 1035
- 27) 新岡運蔵 (1961) 日本生理誌 **23**, 369-382
- 28) 岡村一夫 (1958) 歯科学報 **58**, 付録 1-23
- 29) Pavlov, I. P., (林 巖訳) (1942) 条件反射学 三省堂 東京
- 30) Pavlov, I. P., (東大ソ医研訳) (1955) パブロフ選集 蒼樹社 東京
- 31) Popov, N. F. (1956) Zh. Vyssh. Nerv. Deyat **6**, 718-725
- 32) Schlosberg, H. (1932) J. Gen. Psychol., **7**, 328-342
- 33) 須田 勇 (1942) 条件反射 **4**, 381-388
- 34) 須田 勇 (1942) 条件反射 **4**, 389-394
- 35) 田口静雄 (1960) 日本生理誌 **22**, 1115
- 36) 時実利彦・津山直一 (1954) 筋電図の臨床 協同医書 東京
- 37) 時実利彦 (1958) 精神神経誌 **60**, 223-227
- 38) Yoshii, N. et al. (1953) Med. J. Osaka Univ., **4**, 75-90
- 39) 吉井直三郎 (1957) 日本生理誌 **19**, 706
- 40) 吉井直三郎 (1958) 日本生理誌 **20**, (抄録)

正常成人の覚醒時脳波の $\alpha$ 波の周波数の変動について 612. 822. 3

On the changes of cycles in  $\alpha$  wave of EEG at awake state in normal adult subjects

服 部 俊 助 (HATTORI-Shunsuke)\*

As the results of studies of cycles in  $\alpha$  wave of EEG in the awake state of normal adult subjects through the statistic analysis (Kobayashi's "multiharmonic analysis") of autocorrelation curve of EEG tracings in various experimental conditions as follows, some knowledges were obtained.

1) In most cases, the central cycles of  $\alpha$  wave at rest with closed eyes in normal conditions were 10-11 c/s. But, 2) at heavily drunken state, those were changed to slow  $\alpha$  wave and the latent period of voluntary movement was remarkably delayed, though they were not changed at light drunkenness. When the arousal stimulus was given to subjects at drunken state, the cycles of EEG were recovered to those of normal state. 3) The features of EEG before falling asleep were not changed through the inspectional impressions and through the automatic band analyzer, but through the statistic analysis the cycles of EEG were changed to slow  $\alpha$  wave. 4) In the experiment of conditioned motor reflex by the electric shock as UCS, at several times in reinforcement the cycles of EEG were changed to fast  $\alpha$  wave, at the state of extinction experiment they recovered to that of normal state, and at the relaxed and released state after the end of experiment, they were changed to slower  $\alpha$  wave. 5) But, when the instruction of re-experiment with strong electric shock was given to subjects, they changed to faster  $\alpha$  wave again, the amplitude of plethysmogram was shortened and GSR was lost its stability. 6) In most cases, the cycles of  $\alpha$  wave of normal adults' EEG in normal conditions were 10.3-10.5 c/s, those of faster  $\alpha$  wave were 11.0-11.5 c/s and those of slower  $\alpha$  wave were 9.0-9.5 c/s. 7) The changes of cycles in  $\alpha$  wave as above mentioned were seemed to happen not gradually but stepwise.

1. 緒 言

中枢神経系の機能状態を直接的に追求する手がかりとして脳の電氣的活動が用いられるようになってから、脳波の研究は実に多くの人によって研究されてきている。初めは専ら視察によってなされてきた脳波の観察も次第に分析的方向<sup>1)</sup>に重点が向けられるようになってきた。その為に器械的な自動分析装置の進歩、統計的分析法の比較検討等が盛に行われているが、臨床的応用の目的の為に操作が簡易であることが望まれるし、基礎的研究にとっては理論的根拠と正確さとが望まれて一致した分析法は容易に決着しないというのが現状であろう。著者は各種の方法を比較した結果、操作は最も複雑であ

るが、小林<sup>9)</sup>の重調和解析によることが最善の一方法であろうと考えるに至った。この方法の欠点は分析範囲(分析時間)が短く偶発的要素が混入し易いということである。しかしこれは佐藤(謙)<sup>13)</sup>のいうように脳波記録の自己相関曲線を求めることによって偶発的要素は相殺されることを知り、脳波の特性を抽出する為にこの方法を用いることにした。

脳波の周波数或はその発達に関する研究も数多くの人<sup>2)5)7)</sup>によってなされてきているが、精密な周波数分析によったものは少なく、未だ完全に信頼できる標準は得難いといつてよいのではなかろうか。一方これに関連することであるが8-13 c/sの $\alpha$ 波を一律に同質と見なしてよいであろうかということは著者の長年抱いていた疑問であった。ところが、先に佐藤(謙)<sup>14)</sup>はフリッカー刺激による駆動脳波の周波数特性を

\* 東京歯科大学生理学教室(伊藤秀三郎教授)  
Dept. of Physiol., Tokyo Dental College  
〔昭和35年12月27日受付〕

追求して  $\alpha$  波帯域内に速  $\alpha$  波, 中等度の  $\alpha$  波及び徐  $\alpha$  波の 3 種があり, しかもこれらは生理学的意味を異にするのではないかとことを示唆している. 又精神薄弱者の脳波をスペクトル密度及び周波数特性によって追求した 菊池<sup>8)</sup> は, 内因性精薄の脳波は正常波のように見えても 10 c/s 以下の徐  $\alpha$  波や  $\theta$  波が多いことを指摘しているので, 著者は益々意識水準或は中枢神経系の機能状態というようなものと  $\alpha$  波の周波数とに關係があるのではないかと考えるようになった. 幸いに永田<sup>10)</sup>及び田口<sup>21)</sup>が運動条件反射の形成, 消去, 汎化等の過程において  $\alpha$  波の周波数が僅かながら変動することを見出して報告した. 只これらの報告は脳波記録からの直接的分析なので, 先に述べたように比較的長時間にわたる定常的特性を十分に抽出しているとはいえないと考え, 著者は同様な条件下の脳波の自己相関曲線からスペクトル密度を求めてその特性を追求した.

脳波が意識状態の変化を鋭敏に反映することは既に充分知られていることであるが<sup>18)17)</sup>, その変化とは主に入眠, 昏睡或は意識濁濁とかの顕著な変化を指していた. しかし我々が覚醒している状態の意識の中にも様々な相違-意識水準の相違のあることは日常誰しも経験していることであろう. この相違と脳波の  $\alpha$  波の周波数との関連は未だ追求されていないといつてよいであろう.

そこで著者は脳波には正常波と見える  $\alpha$  波が出現しているが意識水準に相違があるであろうと推定される状態, 即ち 1) 酩酊状態, 2) 入眠直前の状態, 3) 運動条件反射の強化, 消去, 実験終了の各種状態に被験者を導入し, その時の脳波を記録し, そのスペクトル密度を求めて比較追求した結果, 興味ある知見を得たのでここに報告する.

## II. 実験方法

### 1. 被験者及び実験日時

健康成人 6 名を被験者とし, 1959年 9 月, 10 月に酩酊及び酩酊時の随意運動の, 同年 10, 11

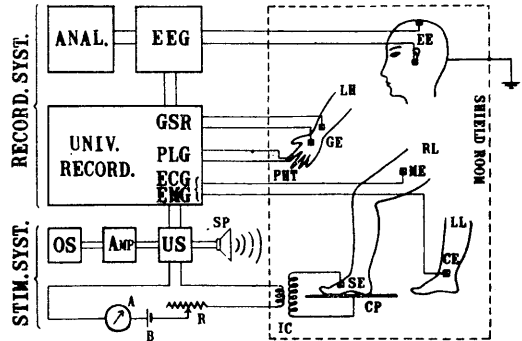


Fig. 1.

Outline of experiment apparatus.

(Note) STIM. SYST.: Stimulating system, OS: Oscillator, AMP: Amplifier, US: Dodge's universal stimulator, SP: Speaker, A: Ammeter, B: Battery, R: Variable resistor, IC: Induction coil, SE: Stimulating electrodes, CP: Copper plate.

RECORD. SYST.: Recording system, ANAL.: Analyzer, UNIV. RECORD.: Universal recorder, GSR: Galvanic skin reflex, PLG: Plethysmogram, EE: Electrodes for EEG, LH: Left hand, GE: Electrode for GSR, PHT: Photo-transistor, RL: Right leg, ME: Electrode for EMG, LL: Left leg, CE: Electrode for ECG.

月に睡眠の, 1960年 5-8 月に随意運動及び運動条件反射の実験を行った.

### 2. 実験装置

実験装置は実験の種類によって異ったが, 主目的である脳波及び被験者の行動観察と内省報告は常に記録した. 各場合の実験装置を網羅してその概要を示すと第 1 図の如くである.

実験室は永田<sup>10)</sup>及び田口<sup>21)</sup>の方法に準じた.

実験の種類と記録方法は次の通りであった.

#### 1) 酩酊時及び同状態時に覚醒刺激付与時

脳波及び随意性挙肢応答の筋電図 (電磁オシロスコープによる).

なお脳波は分析装置を併用したこともある.

#### 2) 入眠過程

仰臥姿勢における脳波のみ.

#### 3) 条件反射

脳波の他に同一記録針による筋電図と心電図, 脈波及び GSR 等の多様式記録.

3. 反応の記録法 (Fig. 1 Recording system 参照)

### 1) 脳波

閉眼状態における被験者の頭皮上からの単極或は双極導出法によった。脳波計及び酩酊時に用いた帯域周波数分析装置 (Band analyzer) は三栄測器製である。

### 2) 筋電図

電磁オッシロ・スコープ或は万能記録装置により左下肢の M. rectus femoris 上の表面電極により導出した。

### 3) 心電図

脈波及び GSR 等は田口<sup>21)</sup>の方法に準じて記録した。

## 4. 実験条件の設定法

### 1) 酩酊について

被験者を実験室に導入し、電極を貼布した後、市販の日本酒を経口投与し酩酊状態とした。投与量は酒精耐性の個人差により異なったが、酩酊状態が重度酩酊或は軽度泥酔期<sup>11)</sup>に至る迄続けて投与し、その量は通常 1200-2000 ml であった。酩酊時の覚醒刺激としては随意運動法を用いた。即ち1秒或は2秒の持続の約 700 c/s の音刺激を与え、「これが鳴ったら直ちに左足を挙げ鳴り終わったらおろすように」と指示して運動反応を起させた。なお重度酩酊期に入眠を防ぐため呼名法を用いた事もある。

### 2) 入眠過程について

なるべく自然に近い状態で行った。即ち被験者の通常の就寝時間に電極を貼布して寝台上に仰臥せしめて脳波を記録しながら入眠を待った。

### 3) 運動条件反射について

永田<sup>10)</sup>、田口<sup>21)</sup>の方法に準じて強化、形成、消去および実験終了後の安静状態の記録をとった。なお、被験者の中4名には実験終了後の安静状態(もはや音刺激もそれに組合わされている不快な電気ショックも与えられないので被験者の精神状態は安心して弛緩した状態となった)に試みに「誠にすまないが、もう一度実験させて下さい、方法は前と同じです(即ち電気ショックもやりますよという意味)」という再実験宣言をして記録をとった。

上述の実験は被験者に実験目的やその内容は一切知らせないで行った。

## 5. 資料の整理法

脳波は先ず記録そのまま或は分析された各帯域周波数の視察を行ったが、本研究の目的がそれらでは把握し難い  $\alpha$  波帯域内の変動を追求することであるから次の方法によって 0-15 c/s のスペクトル密度 (Power spectrum) を求めた。

1) 脳波記録の偶発的変動を相殺し定常的特質を抽出するため佐藤(謙)の簡便法によって自己相関曲線を求めた(分析時間約 3.4 秒)。

2) 得られた自己相関曲線を小林<sup>9)</sup>の 72 項重調和解析によってスペクトル密度を求めた。従って著者の方法では 15 c/s 以上の速波の変動は追求できなかった。

脳波の変化の傍証的資料として筋電図と心電図(波形の検討はせず心搏間隔の測定のみ)、GSR、運動のメカノグラム及び脈波の全般的特徴を視察によって把握した。

## Ⅲ. 実験成績

### 1. 酩酊時及び同状態時に覚醒的刺激付与時の $\alpha$ 波の変動について

#### 1) 酩酊の進行に伴う $\alpha$ 波の変動について

酩酊の進行に伴う脳波の変化は泥酔期において入眠過程に移行する時以外は、少なくとも視察的印象においては、あまり顕著ではなかった。しかしこれら脳波を調和解析によりそのスペクトル密度を求めると、更に自己相関曲線を求めてそのスペクトル密度を求めてみると  $\alpha$  波帯域内での中心周波数に若干変動のあることが分った。これら変動の代表的1例について、A: 酩酊初期(発揚期と推定)、B: 酩酊中期(軽度酩酊期と推定)、及びC: 酩酊後期(重度酩酊期と推定)の脳波記録(各図の上段)、その自己相関曲線(各図の中段)及びそのスペクトル密度(各図の下段)並びに酩酊初期(A)と同後期(C)とのスペクトル密度(D図)を示すと第2図のようになった。

これらによると脳波の変化は ABC であまり明瞭でないが、中心周波数は D 図に殊に明瞭な

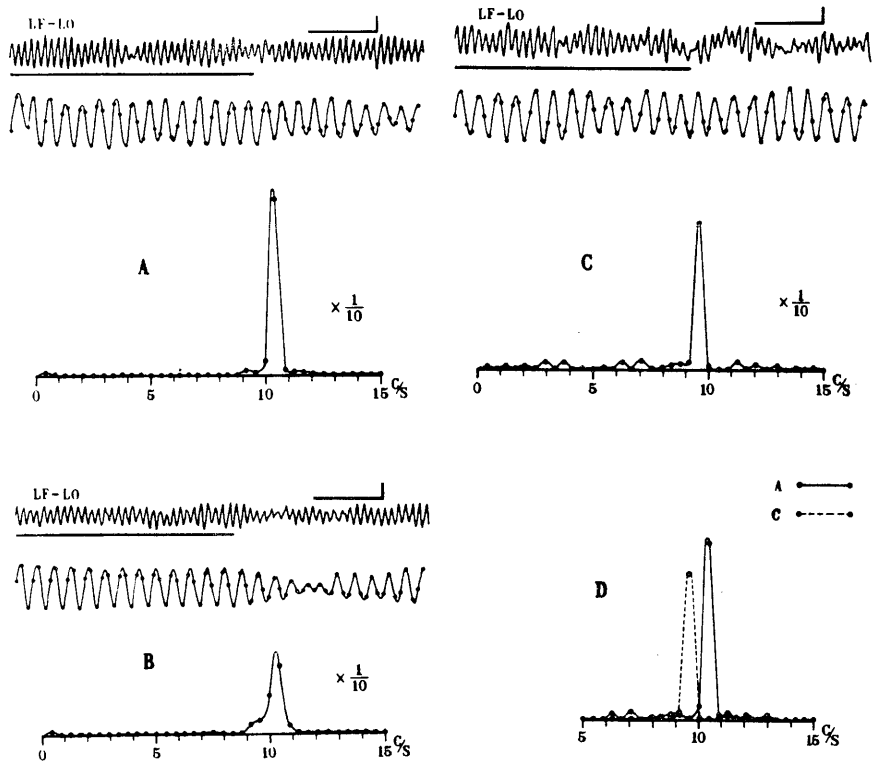


Fig. 2.

EEG tracings, their auto-correlograms and their power spectra in the process of drunkenness. (Note) A : Stage of light drunkenness, B : Stage of middle drunkenness, C : Stage of heavy drunkenness. D : Power spectra between 5-15 c/s of A and C.

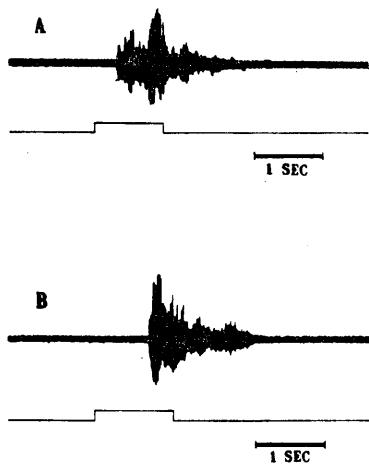


Fig. 3.

EMG of voluntary movement in light (A) and heavy (B) drunkenness.

(Note) Underline in each figure shows C. S.

ように  $\alpha$  波帯域内で約 10.4 c/s から約 9.5 c/s に変化している，即ち徐波化していることが分る．なお本例の正常時の覚醒安静時の脳波の中心周波数は約 10.5 c/s で軽度酩酊時のそれとは殆んど相違がなかった．

酩酊の進行に伴う中心周波数の変動を ABC のスペクトル密度によって推定すると酩酊の初期 (A) と中期 (B) とで峯の高さは異なるがその中心周波数はいずれも 10.3-10.4 c/s で殆んど変化していないのに後期 (C) になると飛躍的に 9.5 c/s に変っているように，その変動は漸次的変動ではなく飛躍的変動をするように考えられる．

なおこのような酩酊の進行に伴い随意運動の潜時は著しく延長するもので，著者の測定例でも，小谷<sup>22)</sup>の成績に近く，初期は約  $300 \pm 40$  msec

のものが後期では約  $800 \pm 170$  msec となっていた。しかし入眠直前の泥酔期には1秒以上に延長することもあった。その筋電図の1例を示すと第3図のようになった。

図においてAは酩酊初期の、Bは同後期の随意性拳肢運動の筋電図である。各図の下線は条件音刺激の持続時間を示したものである。

なお、酩酊後期でもこのような随意運動、開眼或は課題付与等の覚醒的刺激を与えるとその直後の脳波は一時的に、時には約10秒にわたって  $10$  c/s 強の  $\alpha$  波に変化するのがみとめられた。その成績は次節に述べる。

## 2) 酩酊時に覚醒的刺激付与時の脳波の変動について

前述のように酩酊後期で  $\alpha$  波の中心周波数が  $10$  c/s 弱になった時に随意運動を起させた時の脳波の変動を帯域周波数分析装置を通しての様相を示すと第4図、その脳波記録(第4図の最上段)の下線部分を直接分析したスペクトル密度を示すと第5図((1),(2),(3)は第4図の下線部分の1, 2, 3に対応,(4)は1, 2, 3の

$5-15$  c/s) の如くになった。なお第4図における下線部分1, 2の中間の上側にある矢印は随意運動を起すための条件刺激である。

第4図の帯域周波数を  $\alpha$  波帯域によって観察すると、この分析装置の性能が  $8-13$  c/s の  $\alpha$  波を抽出しているのであるから当然なことであるが、覚醒的刺激によっても、拳肢運動中の  $\alpha$  波の抑制以外は、無変化という印象である。 $\alpha$  波帯域以外の帯域でも徐役に体動による artifact と考えられる変化の他は顕著な変化は認められていない。

しかるに分析したスペクトル密度によれば第5図の(4)に明瞭のように覚醒的刺激付与により約  $9.4$  c/s が約  $10.45$  c/s に変化しているのが認められる。条件刺激終了後約6秒の(3)においても最大周波数は約  $10.45$  c/s で刺激付与直後と殆んど変化していない。しかし詳細に見ると約  $10.45$  c/s の最大の峯の他に約  $9$  c/s に第2の峯ができていたのが認められる。なお、第5図の(3)の後に無刺激状態を続けると間もなく第5図の(1)のように  $10$  c/s 弱に移行し

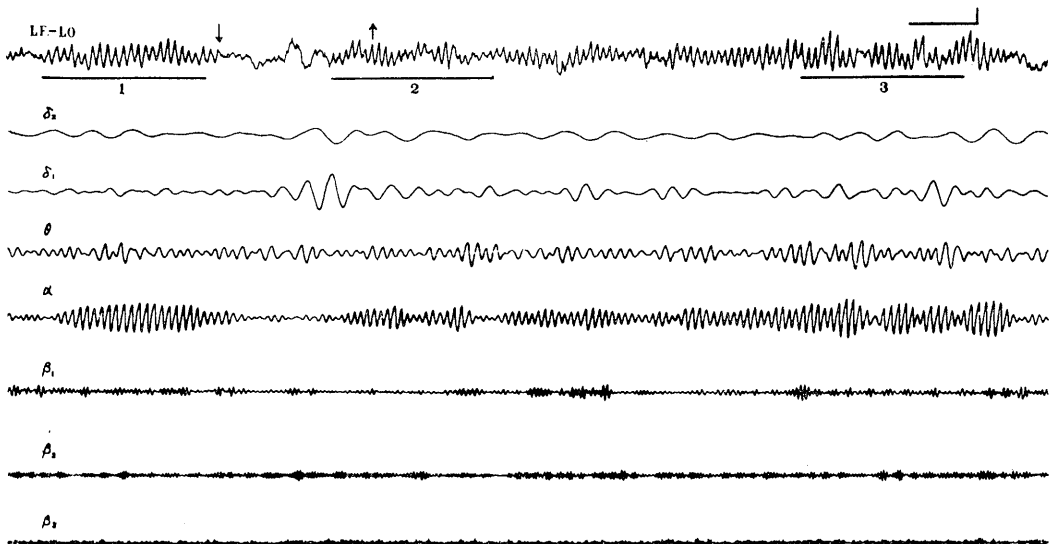


Fig. 4.

EEG Tracing and its analyzed waves through band analyzer when stimulated at the stage of heavy drunkenness.

(Note) Arrows show the period of arousal stimulus. Each bands are as follows:  $\delta_2$ :  $1-2$  c/s,  $\delta_1$ :  $2-4$  c/s,  $\theta$ :  $4-8$  c/s,  $\alpha$ :  $8-13$  c/s,  $\beta_1$ :  $13-20$  c/s,  $\beta_2$ :  $20-30$  c/s,  $\beta_3$ :  $30-50$  c/s. Underlined 1, 2 and 3 are the statistically analyzed ranges showed in next Fig. 5.

た。

第5図(2)即ち覚醒的刺激付与直後のスペクトル密度の峯の低いのは随意運動という1種の精神活動による脳波の脱同期 (desynchronization) の機制による為ではないかと考えられる。

以上の成績は要するに酩酊時で  $\alpha$  波の中心周波数が 10 c/s 弱というように徐波化している時でも覚醒的刺激の付与により正常覚醒時に近い 10 c/s 強に速波化することを示したものと考えられる。またこのような変化を観察する為には帯域周波数分析装置は有効でないことを示したものと考えられる。

## 2. 入眠過程における $\alpha$ 波の変動について

明白な覚醒時 (仰臥安静状態) から睡眠に入る迄の脳波の中、覚醒安静状態と判別できないような正常  $\alpha$  波の出現している時期の脳波のスペクトル密度を代表的1例について示すと第6図のようであった。即ちCには明白な覚醒安静時の後頭部脳波、その自己相関曲線及びスペクトル密度を、Aには同様に入眠直前の頭頂部脳波、Bには同じく後頭部脳波を示し、DにはBとCとの即ち覚醒時と入眠直前との後頭部脳波のスペクトル密度を比較的に示したものである。E、FはA、Bの直後の脳波即ちもはや覚醒安静時のような正常  $\alpha$  波の出現しなくなった時期の脳波である。

これらの図でも酩酊時の様相に似て明白な覚醒安静時の中心周波数は約 10.5 c/s であるが、入眠直前のそれは視覚的印象では変化しないようであっても、分析結果では後頭、頭頂とも約 9.2 c/s に変化していること、即ち入眠に近づくに従って  $\alpha$  波帯域の範囲内で徐波化することが認められた。

しかし更に入眠過程が進行しても、図 E、F に見られるようにそのままの割合で徐波化が進行するのではなく、次の脳波は非律動的となり徐波成分や速波成分が不規則に混入したり、全くといっていい位様相が変化してしまっている。

以上を要すれば、明白な覚醒状態から睡眠に入る迄の入眠過程の脳波は先ず  $\alpha$  波帯域内で徐

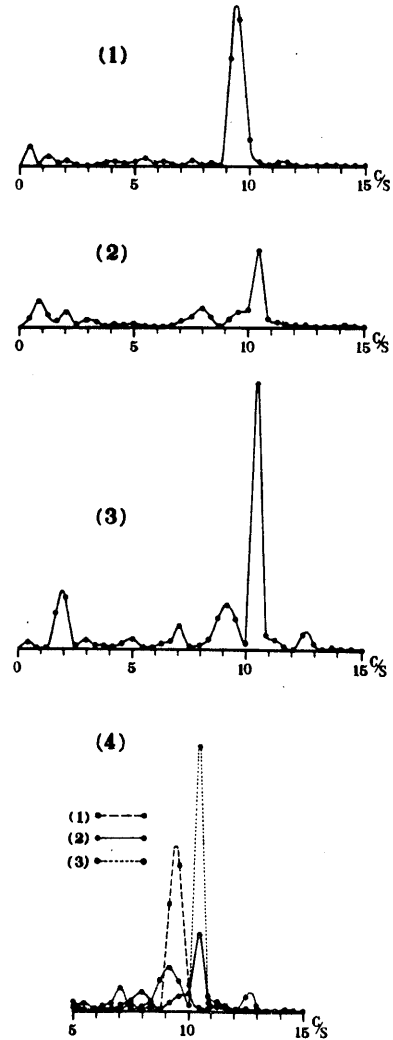


Fig. 5.

Power spectra of immediate analysis (not through the autocorrelation curve) of underlined part in Fig. 4.

波化し、次の段階では飛躍的に徐波優勢速波混入の非律動的な脳波の経過をとることである。

## 3. 運動条件反射の実験過程における $\alpha$ 波の変動について

1) 強化、消去及び実験終了安静時における  $\alpha$  波の変動について

5秒持続の音刺激を条件刺激としその終了時に与える強流 ES を無条件刺激として延滞運動条件反射を形成し、その強化、消去及び実験終

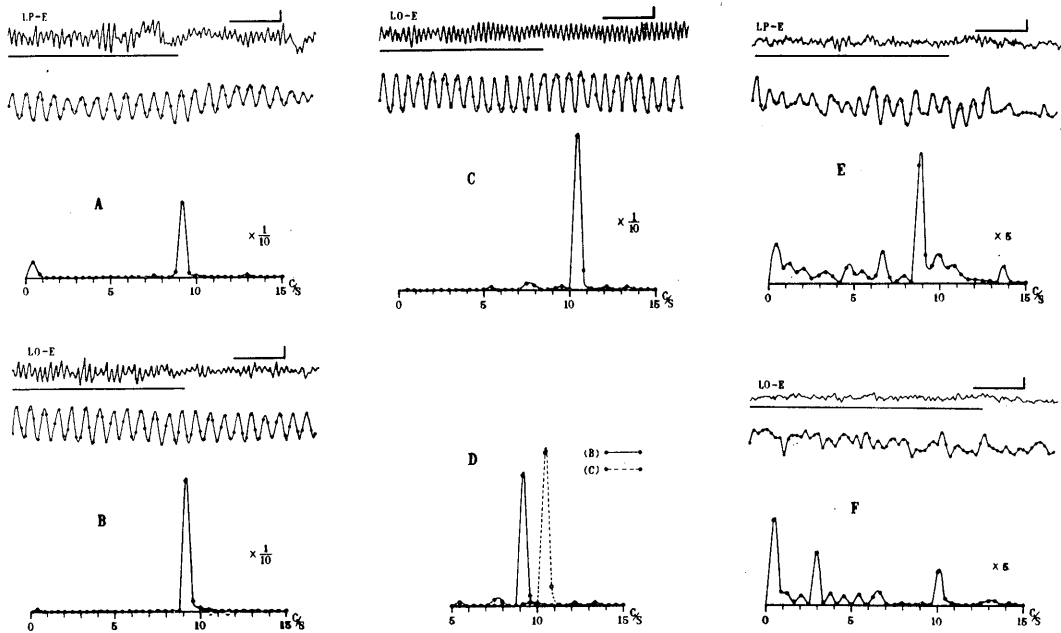


Fig. 6. EEG Tracings and power spectra from awake state to light sleep one.  
 (Note) A and B: EEG of occipital and parietal at awake state just before falling asleep.  
 C: EEG of normal awake state. D: Comparative figures of B and C between 5-15 c/s.  
 E, F: EEG of very light sleep (immediate after A and B).

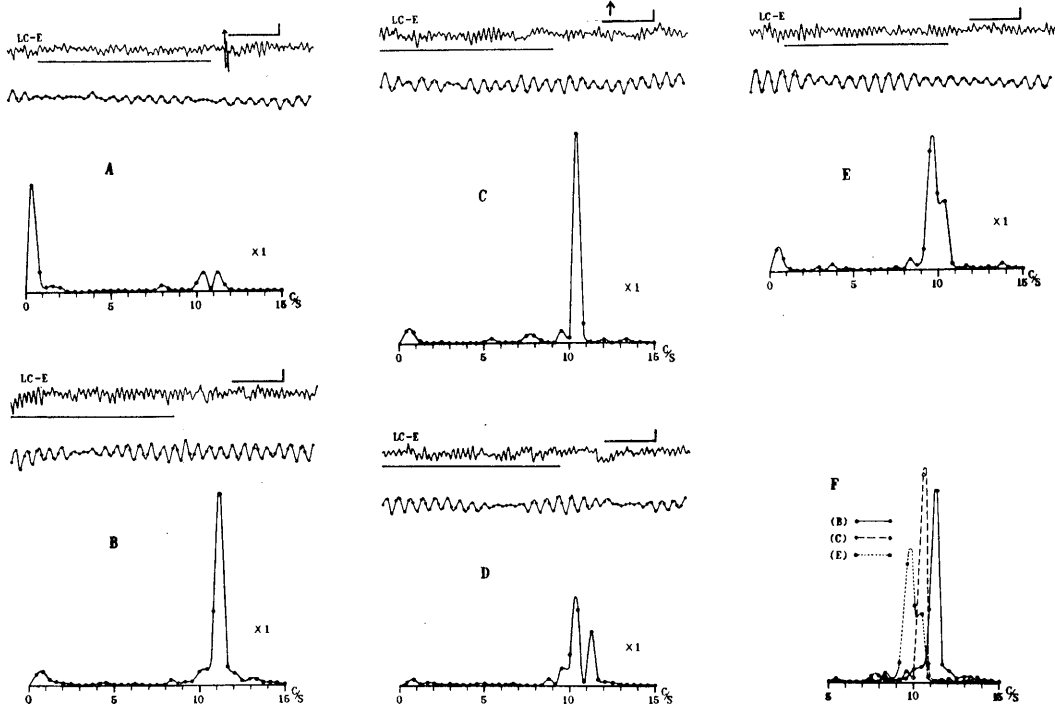


Fig. 7. EEG Tracings and power spectra under various experimental conditions in delayed conditioned motor reflex.  
 (Note) A: 4th reinforcement (arrow shows the end point of CS). B: Interim between 5-6th reinforcement. C: 8th extinction. D, E: Relaxed and released state after the instruction of the end of experiment. F: Comparison of power spectra between 5-15 c/s of Fig. B, C and E.

了時の脳波記録, その自己相関曲線, そのスペクトル密度を示すと第7図の如くである. 図においてAは強化4回目(上向きの矢印でCS終了)の条件刺激付与中の脳波(この時, 被験者は次の第8図A-3にしめすように延滞性を失い, 条件刺激開始後間もなく挙肢反射を起している), Bは強化5回目と6回目の間で6回目の条件刺激直前の脳波, Cは言語指示を伴った消去8回目(この時は第8図Bに示す様に既に挙肢反射は消失している)の脳波, D, Eは実験終了を宣言し, 心身共に安静になってから5分後(D), 9分後(E)の脳波である. Fは上述B(強化5-6回の間), C(消去8回目), E(実験終了後安静9分後)のスペクトル密度を比較するために一括して示したものである.

次に強化時(図A: 強化6回目), 消去時(図B: 消去8回目)及び実験終了時(図C: 矢印の所で実験終了の宣言をなす)の脈波(各図の1), GSR(同2), 筋電図(同3), 運動のメカノグラム(同4)を示したのが第8図である. 図において矢印は条件刺激の開始と終了を示しその右隣のかっこ内の数字は強化或は消去の回数を示してある.

なお, 心搏間隔を実験6例中の3例について強化前, 強化時, 消去時及び実験終了時について示すと第1表のようになった.

さてこれら第7, 8図及び第1表によれば次のような事実が見出される.

A) 脳波における $\alpha$ 波の中心周波数は強化時には, 例えば図A(約10.5 c/sと11.3 c/sの2峯)でも図B(約11.3 c/sの高い峯)でも明らかのように, 一般に高周波の傾向が強くなるが, 消去時には約10.5 c/sというように安静時の周波数に近くなり(この被験者の覚醒安静時の周波数は大体10.5 c/sであった), 実験終了安静時には徐波化の傾向が強くなり時には10 c/s弱となった. これら3者の関係は第7図Fに明瞭に示されている.

なお, 実験終了の宣言後の被験者の心境を内省報告によって求めると多くの被験者が“もう

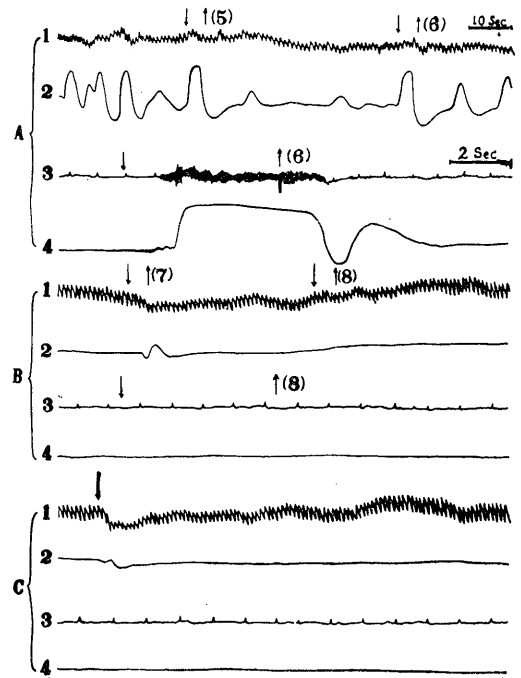


Fig. 8.

Polygram in the stage of B, C and E in Fig. 7. (Note) In each figure 1: Plethysmogram, 2: GSR, 3: EMG and ECG, 4: Mechanogram of conditioned motor reflex.

Arrows in A and B show CS, numerals in round brackets show the trial number of reinforcement and extinction. Arrow in C shows the instruction point of the end of experiment.

Table 1.

Pulse interval (second) of 3 subjects in the various experimental conditions in the conditioned motor reflex.

Experimental conditions \ Subjects	Y.T.	M.S.	T.K.
Before experiment	1.01	0.84	0.97
At reinforcement	0.87	0.70	0.81
At extinction	1.07	0.78	0.99
At the end of exp.	1.09	0.88	0.95

これで電気ショックも来なくなると思うと安心したような, 緊張が一度にほぐれたような, 疲れがでてぐったりしたような, 何となくポヤッとした気持となった”というような事を述べている. このような弛緩, 疲労感, 解放感の脳活動の状態の時の脳波が正常児の覚醒安静時の周波数よりも徐波化するのではないかと推定され

る。また第7図Aの1c/s以下の徐波は挙肢に伴う artifact の為であり、自己相関曲線に現われた非律動性——これはスペクトル密度の峯高さにおいて低い峯となる——は条件刺激や挙肢

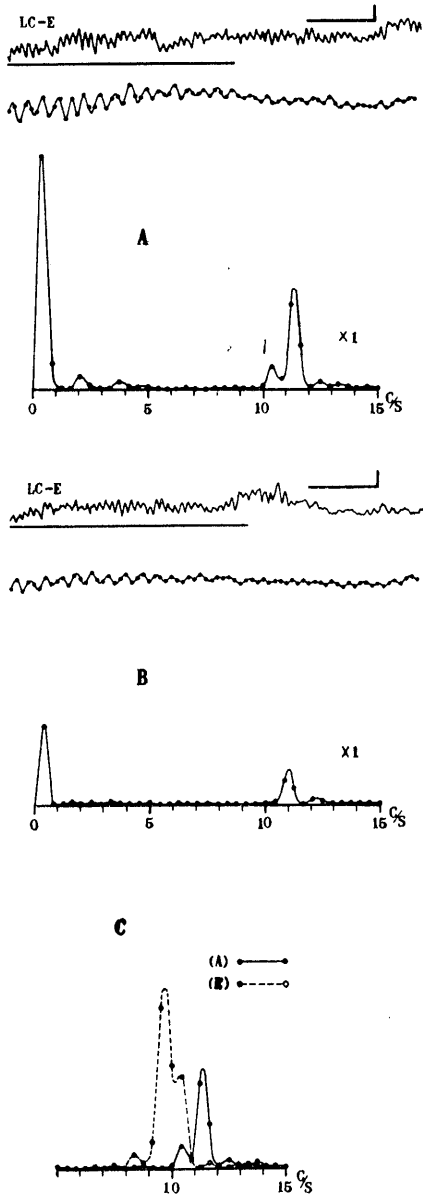


Fig. 9.

EEG Tracings and power spectra at a little stable state after the instruction of re-experiment when subjects were relaxed after the end of experiment. (Note) C: Comparison of power spectra of (A) (A in this figure) and (E) (E in Fig. 7).

反射等の内・外刺激による脱同期のためではないかと推定される。なお興味あることは図Aの  $\alpha$  波帯域内の2峯性に現われた周波数が個有周波数(正常時の覚醒安静時の周波数で約10.5c/s)と図Bの強化5-6回の中間の周波数約11.3c/sの両者を含んでおり、両周波数の“うなり”のような現象を示しているように考えられることである。

B) 上述のような周波数の脳波を現わした時の被験者の状態を他の標示によって推定すると、

a) 強化中は脈波は全般的な振幅の収縮と頻発する GSR の自発的動揺と心搏間隔の短縮とを伴っており、運動反射では条件刺激開始後間もなく反射を生起するという延滞性の消失と持続時間の長い挙肢反射を起している。これらは皆、被験者が強い緊張状態、強い情動的興奮状態、条件反射の機制では制止過程を興奮過程が凌駕している状態等にあることを示しているものと考えられる。

b) 消去の試行回数を重ねた状態と実験終了後の安静状態とは多くの点で相違は少なく、脈波は振幅が全般的に拡大し、GSRも安定し、心搏間隔も延長して、安静な状態にあることが分る。従って脳波が正常時の覚醒安静時の約10.5c/sの心身の状態と実験終了後の弛緩的安

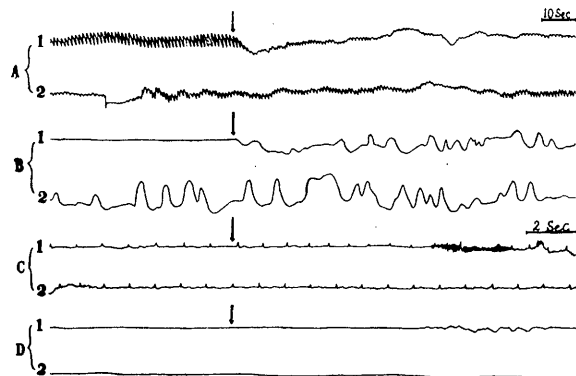


Fig. 10.

Polygram at the instruction of re-experiment. (Note) Arrow shows the instruction point. 1-2 are continuous. From upper, A: Plethysmogram, B: GSR, C: EMG and ECG, D: Motor mechanogram. Movement in C and D are spontaneous.

静時の 10 c/s 弱のそれとの相違は内省報告以外では即ち本実験の標示の範囲内では明確に把握できなかった。

## 2) 実験終了安静時に再実験を宣言した時の $\alpha$ 波の変動について

前項で述べたような実験終了後の安静状態の時に、試みに ES を伴う再実験を宣言してみると顕著な変化を示した。その時の脳波、その自己相関曲線及びそのスペクトル密度を示すと第9図の A, B, 実験終了後との比較のために両者を一括して示すと C の如くになり、その時の脈波、GSR、心電図と筋電図、メカノグラムを示すと第10図のようになった。第9図の脳波は宣言直後の脳波の顕著な動揺時期を過ぎてやや安定した時期のものである。又第10図の矢印は再実験の宣言時を示し、各図の 1, 2 は連続記録である。

これらによると、田口<sup>21)</sup>の成績と同様に宣言後は  $\alpha$  波帯域内でやや高周波に傾いている。特に実験終了後との比較のために示した第9図Cにおいてこのことが明白である。又第9図のAのスペクトル密度は第7図のAの2峯性の高周波の峯を顕著化した様相を示している。このように、速波化した時の心身の状態は第10図に示したように、脈波の顕著な振幅の全般的収縮、GSRの自発的動揺、急激な心搏間隔の短縮（安静時 1.07秒、宣言後 0.77秒）及び自発性の挙肢運動等が現われ、第7図の強化時の諸特徴と似て、或はそれ以上に、強い緊張・興奮状態にあることを示している。

以上各種の実験条件下における脳波を綜括的に観察すると、相当大きな脳活動の変動があると考えられる時でも、視察的印象或は従来の帯域周波数分析装置ではその相違は認知できず無変化のように見えるが、脳波を直接或は自己相関曲線を求めてそれを分析してスペクトル密度を求めて観察すると、脳活動が極度に緊張的、興奮の状態にあると考えられる時の  $\alpha$  波の周波数は速波化し、酩酊時、入眠直前或は激しい緊張的な脳活動をした後の解放的、弛緩的な状態の時、即ち脳活動が低下していると推定される

時の  $\alpha$  波は徐波化する傾向にあるという結果である。

## IV. 考 察

脳波の定性的或は定量的な研究には種々な方法がある、例えば視察、自動分析装置による方法（その中には Walter 型のような 1 c/s 毎の積分値による方法や、ある程度の帯域による方法などがある）、統計的分析による方法（その中には藤森<sup>4)</sup>のいうヒストグラム法や著者の用いた調和解析法などがある）等がある。何れの方法が最良かということは皆一長一短があって簡単にはきめ難いと思うが、基礎的研究にとって、たとえその計算が複雑で到定臨床的応用は困難であろうとも、理論的根拠もあり、周波毎の特性を最も忠実に抽出できる調和解析による方法がよいのではないかと考えられる。但しこの方法には分析範囲（分析時間）が短いという欠点がある。しかも脳波には時として artifact が混入することがある、もし混入している脳波を分析してその脳波の特性を云々したのでは誤った知見に陥るおそれがある。そこで著者はそれら偶発的な artifact を除去し、定常的な特性を抽出するために佐藤（謙）<sup>13)</sup>の自己相関曲線を求め、それを重調和解析法によって分析して、被験者のその時の脳波の特性を抽出するようにした。この方法によれば、先ず研究の目的を満足する資料が得られるのではないかと考えられる。

次に正常者の覚醒時安静脳波の  $\alpha$  波の周波数は如何かという問題であるが、従来は大体 10 c/s といわれていた。しかし土居<sup>3)</sup>、進藤<sup>16)</sup>、菊池<sup>8)</sup>らは著者と同様な方法により精密に周波数の特性を追求した所、正常成人（20才以上）の脳波ではその中心周波数は 10-11 c/s となり、最大頻数は 10.3-10.5 c/s になると報告している。著者の成績も正常成人（但し著者の被験者は大学生である為、知能は皆平均以上であったが）の正常覚醒時安静脳波の中心周波数がこれらの成績と一致していた事は実験成績で述べた通りである。又この問題に関しては Bernhard,

Skoglund<sup>2)</sup>が組織的な研究を行った結果“ $\alpha$ 波の周波数は8-9才で既に成人の水準に達すると結論できず、青年期に達する迄指数函数的に上昇し、大脳の成熟が完遂される迄脳波も変化し続ける”といい、19-30才の平均周波数として $10.2 \pm 0.1$  c/s という数値を出している。これらの見解と著者の成績とを総合すれば著者の用いたような被験者では正常覚醒時安静脳波の $\alpha$ 波の周波数は前述のように10 c/s以上であるといつて誤りではないのではないかと考えられる。

第3にこの問題を正確にしておかないと誤った知見に陥ることがあるということである。例えば異常者の脳波がいわゆる $\alpha$ 波帯域の範囲内にあれば殆んどの報告が、例えば老人性痴呆患者<sup>20)</sup>、既治療進行麻痺患者<sup>1)</sup>、内因性精神薄弱者<sup>6)</sup>の脳波を追求した報告などで、“異常波を認めず”というような報告となっている。しかし果して同じように $\alpha$ 波といつても8.5 c/sの $\alpha$ 波と12.5 c/sの $\alpha$ 波とで同じ筈はないと考えられる。即ち8-13 c/sの範囲内の $\alpha$ 波を一律に正常波ときめてかからないで、その間にどのような周波数上の特性があるか、また周波数と中枢機能との間に関連があるかを追求することが必要ではないかと考える。本研究をこの観点に立って行ったことは前述した通りである。

第4にこの $\alpha$ 波の周波数に関する研究としては先ず精神薄弱者を内因性と外因性とに区別してその脳波の特性を追求した菊池<sup>8)</sup>や伊沢<sup>6)</sup>のものがある。菊池は“内因性の精神薄弱者の脳波は視察によっては正常波と考えられる例でも正常成人の如く10-11 c/sは極めて少なく、最も高い周波数でも9-10 c/sで多くは「のろい $\alpha$ 波」か $\theta$ 波であった”と述べ、伊沢は“純粹に精神發育制止を物語るものと考えられる遺伝性精神薄弱者の脳波は脳波発達線上の遲滯が認められる”と述べ「のろい $\alpha$ 波」の出現を示唆している。また周期的光刺激(フリッカー刺激)によって脳波を駆動し、その周波数特性曲線を求めた佐藤(謙)<sup>14)</sup>は $\alpha$ 波には速い $\alpha$ 波と中等度の $\alpha$ 波とのろい $\alpha$ 波との3成分があると考えられ、

それらは異った生理学的意義を持っていることを示唆していると述べている。また斎藤<sup>12)</sup>は正常覚醒時安静状態では10-11 c/sの $\alpha$ 波であった被験者は充分眠った後の覚醒直後( $\alpha$ 波出現の最初時)でも10-11 c/sとなっていたが、深眠時に覚醒的刺激を強要し無理に目をさませた時の $\alpha$ 波は9-10 c/sであり、これは“脳の機能が極度に低下した場合に特殊的に起る現象であろう”と考察している。

また永田<sup>10)</sup>は著者と同様な方法で運動条件反射の実験終了安静時に再実験を宣言した時の脳波を直接分析して(著者の如く自己相関曲線を求めそれを分析したのではなくて)周波数がやや速波化することを指摘し、田口<sup>21)</sup>は強化時、消去時及び分化時とでは僅かながら $\alpha$ 波の周波数が増加することを指摘している。

異常者の脳波では荒川<sup>1)</sup>は30-71才の既治療進行麻痺患者の脳波は41例の中の9例は $\theta$ 波、32例はほぼ正常波と見られ、その中14例は $\alpha$ 波が部位差なく全誘導に見られたがその周波数は殆んど10 c/s以下の徐 $\alpha$ 波だったと報告している。又内田<sup>20)</sup>は老人脳波のスペクトル密度を求めた結果、老人群には $\alpha_1$ (8.0-9.9 c/s)帯域に高い峯を有する者が多く、 $\alpha_2$ (12.0-13.9 c/s)帯域では正常成人群に多く、両帯域とも2群間に有意の差が認められ、 $\alpha_2$ (10.0-11.9 c/s)帯域では正常成人群の方がやや多かったと報告している。これらは何れも中枢機能の低下した時は $\alpha$ 波の範囲内でも徐波化することを示唆しているものと考えられる。

上述のこれらの成績や見解と著者の成績を比較考察すれば、正常覚醒時安静脳波の $\alpha$ 波の中心周波数は10-11 c/s(その中の大部分は10.3-10.5 c/s)の被験者でも重度酩酊時、入眠直前及び実験終了の宣言後の弛緩的・解放的状态時の $\alpha$ 波が視察的印象では無変化のようであってもその中心周波数は9-10 c/s(その中では9-9.5 c/sが多い)となるという著者の成績は斎藤<sup>12)</sup>の見解と同様に中枢機能の極度に低下した場合の特性を示唆したものではないかと考えられる。

第5に著者の成績の中で運動条件反射の強化中及び再実験宣言時の  $\alpha$  波の周波数が個有周波数約 10.5 c/s の者が約 11.3 c/s となるというように高周波に傾くことである。この時の被験者の状態は実験成績の脈波、GSR、心搏間隔、条件反射の様相等から推定して極度の精神的緊張状態、情動的興奮状態にあった。このような状態の時に  $\alpha$  波の周波数が速波化することについての先人の業績に著者は接していないが、著者の成績は上述のような中枢の機能状態の時に  $\alpha$  波の帯域内で正常な安静時の個有の周波数よりも若干速波化することを示唆するものといえるのではなからうか。

第6に、今まで述べてきたような  $\alpha$  波帯域内における周波数の速波化或は徐波化が連続的に（例えば個有周波数 10.5 c/s から緊張時の 11.3 c/s に移る場合に 10.5-10.6- 10.7……c/s というように連続的に）変動するものか、飛躍的に（例えば 10.5 c/s から突如として 11.3 c/s に飛躍的に）変動するものかということである。この点に関しては著者の実験範囲内では確言する程充分な追求はできなかったが、第6図の入眠過程における A、B から E、F への変動の様相や、第7図の運動条件反射における A から B への変化、A と E との2峯性に、第7図Aの2峯性と第9図のAの2峯性とに及び第9図Cの(A)、(E)の2峯性に現われたスペクトル密度の周波数の様相を見れば、連続的に変動するのではなくて飛躍的に変動する様に推定される。そして  $\alpha$  波内の周波数の構成成分 (component) には速  $\alpha$  波、個有  $\alpha$  波、徐  $\alpha$  波のようなものがあるように推定され、その変動はあたかも回路のスイッチを切換えることによって生ずる変動のように飛躍的に行われるのではないか、——但し覚醒安静時ではたとえ中枢の機能状態が変わっても回路の内部機構の変化は入眠時のように大きくなく最も精密な部分の一部変更であるように推定される。

## V. 結 語

健康成人 (20-25 才の大学生) 6 名を被験者

とし、下述のような各種の実験条件に導入して、脳波を導出記録し、 $\alpha$  波帯域内の周波数の変動を追求する目的でその状態における定常的特性を抽出するために脳波記録の自己相関曲線を求め、その曲線の周波数のスペクトル密度を算出し比較検討した結果次の知見を得た。

1) 実験条件の変化に伴って  $\alpha$  波の周波数が異っても、視察的印象によっては、又帯域周波数分析装置によっては明らかな変化は認められなかった。

2) 酒精の経口投与によって酩酊状態に導入した時は発揚期又は軽度酩酊期と推定される時期の  $\alpha$  波の周波数は正常時の個有周波数と変りなかったが、重度酩酊期では  $\alpha$  波の帯域内で徐波化した。なおこのような徐波化の時は随意運動の潜時は著しく延長した。

3) 重度酩酊期に条件刺激に応じて挙肢運動を行わせるような覚醒的刺激を与えると徐波化した脳波が速波化し覚醒時の個有周波数に復帰し、その状態が約10秒間続いた。

4) 入眠直前の、しかしまだ明白に  $\alpha$  波が出現している時期の周波数は正常覚醒時の個有周波数より徐波化した。この時期の脳波と明白な  $\alpha$  波が出現しなくなった次の時期の脳波との間の変化は連続的でなく飛躍的な変化をしていた。

5) 5秒間持続する音刺激を条件刺激とし強流電気ショックを無条件刺激として延滞運動条件反射を形成した過程の脳波は (A) 強化中の  $\alpha$  波の周波数は安静時の個有周波数より速波化した、又脈波、GSR、心搏間隔及び運動反射の様相から推定すればこの時期に被験者は極度の緊張、情動的興奮状態にあった。(B) 消去過程では安静時の個有周波数に復帰した。(C) 実験終了を宣言し、被験者が弛緩的・解放的状态にある時の周波数は  $\alpha$  波帯域の範囲内で徐波化した。

6) 被験者が実験終了後の安静状態にある時に再実験を宣言すると強化初期の如き緊張的・興奮的状态となり、その周波数は強化過程に似て個有周波数よりも速波化した。

7) 実験範囲内では正常成人の個有周波数は 10.3-10.5 c/s, 徐波化した時のそれは約 9.0-9.5 c/s となる例が多かった。

8)  $\alpha$  波帯域内の上述のような周波数の変動はスペクトル密度の様相より推定すれば連続的変動でなく飛躍的変動であると考えられる。

稿を終るに当り長期間にわたり終始変らぬ御指導と御鞭撻を賜った東京歯科大学生理学教室主任・伊藤秀三郎教授に限りない感謝の意を捧げるとともに、直接実験並びに分析に御援助下さった東京学芸大学・斎藤義夫助教授及び東京大学教育心理学科・内山武治氏に感謝の意を表す。

#### 文 献

- 1) 荒川直人・他 (1960) 第9回脳波学会講演予稿集 37
- 2) Bernhard, C. G., Skoglund, C. R. (1939) Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **82**, 178
- 3) 土居郁郎 (1959) 歯科学報 **59**, 12号付録 37-57
- 4) Fujimori, B. et al. (1958) EEG Clin. Neurophysiol. **10**, 241-252
- 5) Gibbs, F. A., Gibbs, F. L. (1951) Atlas of Electroencephalography. 1. Addison-wesley press, Cambridge
- 6) 伊沢秀而 (1958) 教心研 **6**, 119-129
- 7) 切替辰哉 (1960) 臨床脳波 **2**, 72-83
- 8) 菊池重治 (1959) 歯科学報 **59**, 12号付録 1-36
- 9) Kobayashi, T. (1953) J. Met. Soc. Jap. **31**, 16-35
- 10) 永田清次 (1960) 日本生理誌 **22**, 1035
- 11) Ohara, C. E., Osterburg, J. W. (1952) An Introduction to Criminalistics. McMillan Co.
- 12) 斎藤義夫・他 (1960) 歯科学報 **60**, 1号付録 65-66
- 13) 佐藤謙助 (1957) 若林編「脳波の分析とその応用」 65-88 医学書院 東京
- 14) Sato, K., Mimura, K. (1956) Jap. J. Physiol. **6**, 206-217
- 15) 佐藤謙助 (1960) 新生理学 上巻 457-483 医学書院 東京
- 16) 進藤武治; (歯科学報60巻付録に掲載の予定)
- 17) Strauss, H. et al. (1950) Arch. Neurol. & Psychiat., **64**, 385
- 18) 和田豊治 (1957) 臨床脳波 金原書店 東京
- 19) 若林 勲・藤森聞一・編 (1957) 脳波の分析とその応用 医学書院 東京
- 20) 内田 宏 (1960) 第9回脳波学会講演予稿集 13-14
- 21) 田口静雄 (1960) 日本生理誌 **22**, 1115
- 22) 小谷虎次郎 (1958) 歯科学報 **58**, 7号付録 1-22

$\gamma$ -アミノ酪酸誘導体, グアニジン誘導体等の心臓,

血管に対する作用 612.17+612.13]:612.014.469

Effects of derivatives of  $\gamma$ -aminobutyric acid and guanidino-acids on heart and blood vessel

高橋 長 (TAKAHASHI-Hisashi)\*

In the present study, the author observed the effects of various N- substituents and esters of GABA, guanidino-acids and some related compounds on the mechanical activity of toad's heart. Further, the effects of methylesters of GABA on the blood vessels of rabbit's ear were preliminarily investigated.

近時  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) の生物学的作用の研究が盛んになって来たが、血圧降下作用に就いても、多くの研究者の注意が払われている<sup>1)2)3)4)5)</sup>。更に、高橋等<sup>6)7)</sup>は GABA 誘導体の血圧降下作用に就いても報告した。

著者は、かかる研究との関連に於て GABA 誘導体の血圧降下作用の機序の一部を明らかにするため、GABA 及びその誘導体の心臓並びに血管に対する作用を研究した。

又、モルモット回腸に対する GABA 誘導体の作用に就いては既に詳細な研究<sup>8)9)10)11)</sup>が発表されている。著者はこれ等の研究を参考として、回腸に対する作用と心臓に対する作用の比較を目的とした。

更に、Guanidin 誘導体と  $\omega$ -アミノ酸誘導体の作用の間の類似性が指摘されている<sup>12)13)14)</sup>ので、Guanidin 誘導体の作用も比較、検討した。

#### 実験方法

蟾の心臓を摘出し、八木式灌流を行い、物質の作用を検討した。心臓の運動は横杆により塗煤紙上に記録した。

灌流液は冷血動物用 Ringer 氏液を使用、液量は常に 10 ml とした。試験物質は所要の濃度の Ringer 溶液を作製し、この液で、灌流液を

交換し、その作用を観察した。

血管直接作用は、家兎の遊離耳の血管灌流法<sup>15)</sup>によって、観察した。流出量は電氣的滴数計によって測定した。

試験物質は全てこの実験のために合成したもので、多くは新物質であった。これらの物質の性状は池田の論文<sup>16)</sup>に記載されている。

エステル類は塩酸塩を、N-Trimethyl 誘導体はクロール塩を使用した。簡単のために、文中には基本名のみで記載した。

#### GABA の作用

GABA の低濃度では心臓に対して、何等の作用もしめさなかった。併し、0.5-1% 位の高濃度の GABA は、心室の収縮を抑制した。そして、この抑制の出現後、新鮮な Ringer 液で GABA を洗い去ると、心室の収縮は増大し、時に 2 倍もに達した。この増大は数分に渡って継続した。

正常な心臓に於ては、GABA の作用によって、心室収縮の増大の生ずることは、上述の如き場合しかなかったが、長い間放置したために収縮の減少した心臓、又はモノ沃度酢酸の作用等で犯された心臓に於ては、しばしば GABA は低濃度 ( $10^{-3}$  M 位の濃度) で心室の収縮を増大することがあった。

#### GABA の N-置換体の作用

N-Methyl-GABA, N-Ethyl-GABA, N-Butyl-GABA, N-Phenyl-GABA, N-Acetyl-GABA, N-Dimethyl-GABA, N-Trimethyl-

\* 東京医科大学生理学教室  
Dept. of Physiol., Tokyo Med. College  
〔昭和36年1月31日受付〕

GABA, の如き, GABA の N-置換体も  $50\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度では, 心臓に対して認むべき変化を与えなかった.

#### $\omega$ -アミノ酸の作用

GABA 以外の  $\omega$ -アミノ酸, グリシン,  $\beta$ -Alanine,  $\delta$ -Aminovaleric acid,  $\epsilon$ -Aminocaproic acid も  $50$ - $100\mu\text{g}/\text{ml}$  で, 何等の作用も示さなかった.

#### GABA のエステル類の作用

##### A) メチルエステル類の作用

##### a) GABA-Methylester

GABA-メチルエステルは  $10$ - $50\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で心室の収縮高の増大を生じた. GABA-メチルエステルを作用させると, 心室の収縮は次第に増大して行き,  $1$ - $2$  分してほぼ極大に達し, その後はほぼ一定で続いた.  $50\mu\text{g}/\text{ml}$  で心

室の収縮高は  $2$ - $3$  倍に達した. 又搏動数も増加した. この時心房伝導時間も短縮した. 一方心房の収縮高には変化がみとめられなかった. 大動脈への Output は  $1$  回の搏出量も増加し, 勿論分時搏出量も増加した. 併し, 搏出量の測定は  $1$  例に於てのみしか行なわなかった. この例では, 心室の収縮高は  $2.5$  倍に達し, 搏動数は  $22/\text{min}$  から  $36/\text{min}$  に増加し, 分時搏出量は  $13\text{ ml}$  から  $25\text{ ml}$  に増加した.

GABA-メチルエステルを新鮮な Ringer で洗い去り, 灌流液を新鮮な Ringer 液にかえても, 変化はすぐにはもとにもどらず次第に回復し, 完全にもとに回復するには数分を要した. GABA-メチルエステルをのぞいた直後にくりかえして灌流液を新鮮な液と交換することは, 回復を早めるが, 完全に回復するには数分かかった.

##### b) N-Methyl-GABA-Methylester

N-メチル-GABA-メチルエステルは GABA-メチルエステルよりも作用が強し, 確実に心室の収縮を増大した. 作用様式は GABA-メチルエステルとほぼ同様であった.  $50\mu\text{g}/\text{ml}$  で, 心室の収縮は約  $2$  倍に達した. 搏動数は変化はなかった. 心房の収縮もこの場合は  $3$ - $6$  倍になった.  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  では, 心室の収縮は  $4$ - $5$  倍に達し, 心房の収縮は不変か  $2$  倍近くになる場合もあった. 搏動数は殆んど不変であった. 第 1 図は N-メチル-GABA-メチルエステルの遊離心に対する作用を示す.

N-メチル-GABA-メチルエステルの作用と濃度の関係を検討すると, 該物質は  $10\mu\text{g}/\text{ml}$  では心室収縮を多少増大させるが, それ以下の濃度では, まず変化を与えなかった.  $50\mu\text{g}/\text{ml}$  で作用は著明となるが,  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  では心室収縮は最早それ以上は極めて少ししか大きくはならず,  $500\mu\text{g}/\text{ml}$  でも, 殆ど変化がなかった. このように N-

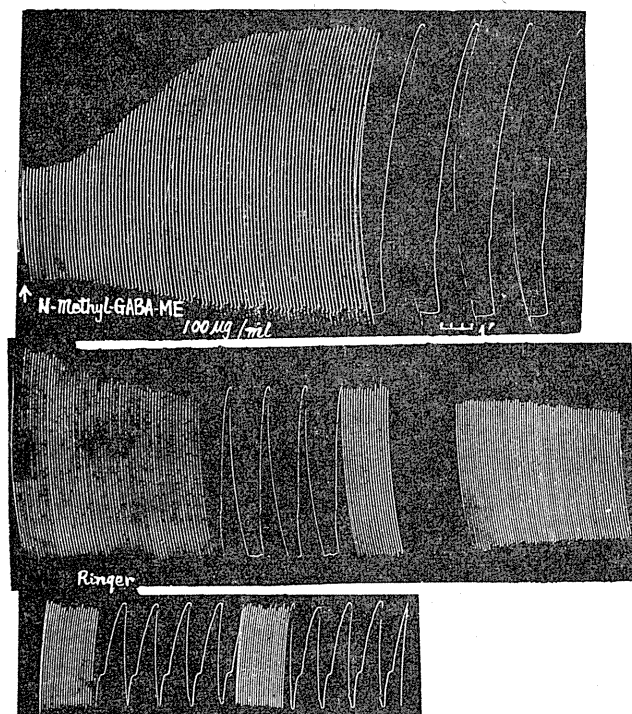


Fig. 1.

Effect of N-methyl-GABA-methylester (N-methyl-GABA-ME) on an isolated toad's heart. The compound was added to the perfusing Ringer solution at the concentration of  $100\mu\text{g}/\text{ml}$ . Time marks represent  $1$  sec intervals in this and all the following figures.

メチル-GABA-メチルエステル<sup>6)</sup>の作用は割合と狭い濃度範囲でしか, 濃度に比例しなかった. 併し, かなり濃度をあげても, 逆に抑制効果を示すことのなかったことは, 注意すべきことであつた.

c) **N-Dimethyl-GABA-Methylester**

N-ジメチル-GABA-メチルエステルは 50  $\mu\text{g/ml}$  までの濃度では遊離心に認むべき変化を与えなかった.

d) **N-Trimethyl-GABA-Methylester**

N-トリメチル-GABA-メチルエステルは遊離心に対してアセチルコリン (Ach) 様の作用を示した. 即ち, 搏動を遅くし, 心房収縮を減少し, 房室伝導時間は延長し収縮も減少し, 遂には心臓の活動を停止させた. N-トリメチル-GABA-メチルエステルの作用は 1  $\mu\text{g/ml}$  で出現した. 完全に活動を停止させる濃度は標本によって, かなり不同であつたが, 中には 10  $\mu\text{g/ml}$  で停止する場合もあつた.

N-トリメチル-GABA-メチルエステルは所謂 Reversed carboxyl compound ではあるが, 化学構造も作用も類似しているので, Ach との作用強度を同一標本で比較した.

第2図はその典型的な例である.

GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylester, N-Dimethyl-GABA-Methylester, N-Trimethyl-GABA-Methylester の回腸<sup>10)11)</sup>血圧<sup>6)7)</sup>に対する作用に就いては既に報告した. 当教室のこれらの研究と著者の研究を綜括すると, 第1表の如くなる.

e) 他 **Methylester** 類の作用

N-Methyl-GABA-Methylester の心室筋の収縮を増大させる作用は, N-Methyl 基, Butyl 基で置換する事により, 失なわれた. 即ち, N-Ethyl-GABA-Methylester, N-Butyl-GABA-

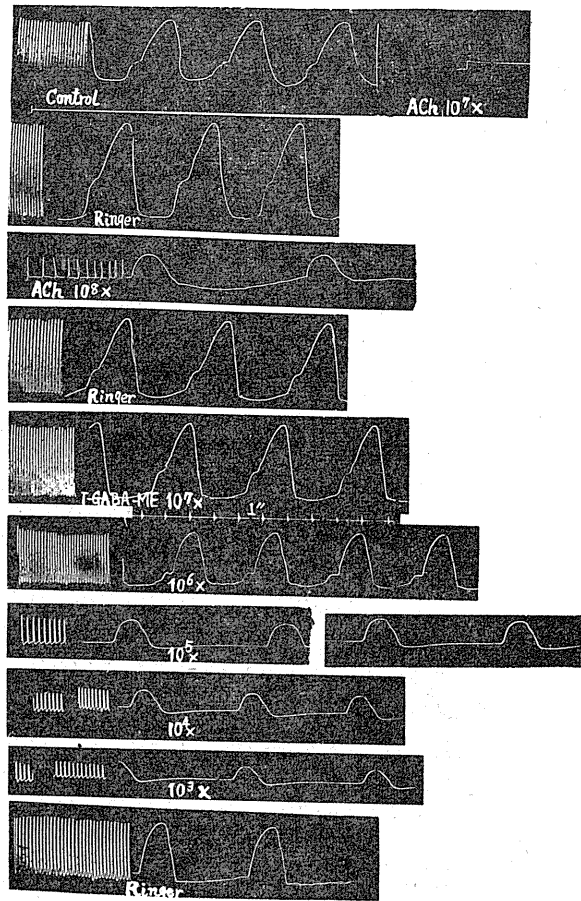


Fig. 2.

Comparison of the effect of N-trimethyl-GABA-methylester on toad's heart with that of acetylcholine.

Table 1.

	Ginea-pig ileum	Blood pressure (cat, rabbit)	Isolated toad's heart
GABA-ME	Tonus-increase	Fall	Enhance
N-Methyl-GABA-ME	Tonus-increase	Fall	Enhance
N-Dimethyl-GABA-ME	Tonus-increase	Fall	No change
N-Trimethyl-GABA-ME	Tonus-increase	Fall	Decrease

Methylester は 50  $\mu\text{g/ml}$  で何等の作用も示さなかつた. 一方 N-Phenyl-GABA-Methylester は却つて心室の収縮を抑制した. 50  $\mu\text{g/ml}$  では 30% 程の収縮高の減少が生じた. 搏動数, 心房の収縮等には変化はなかつた.

一方,  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -Hydroxy-Butyryl-Methyl-

ester は  $50 \mu\text{g/ml}$  で何等の作用も示さなかった。

**B) N-Methyl-GABA のエステル類の作用**

N-Methyl-GABA-Ethylester は  $50 \mu\text{g/ml}$  で何等の作用もしめさなかった。さらに、これを Butylester とすると、一過性の心室収縮の抑制

が認められるようになった。即ち、N-Methyl-GABA-Butylester は  $5 \mu\text{g/ml}$  で既に一過性に心室収縮を減少させた。濃度をましても、常にこの減少は一過性で、唯濃度の増加は、収縮の減少がより著明になることと、恢復に要する時間が長くなることであった。

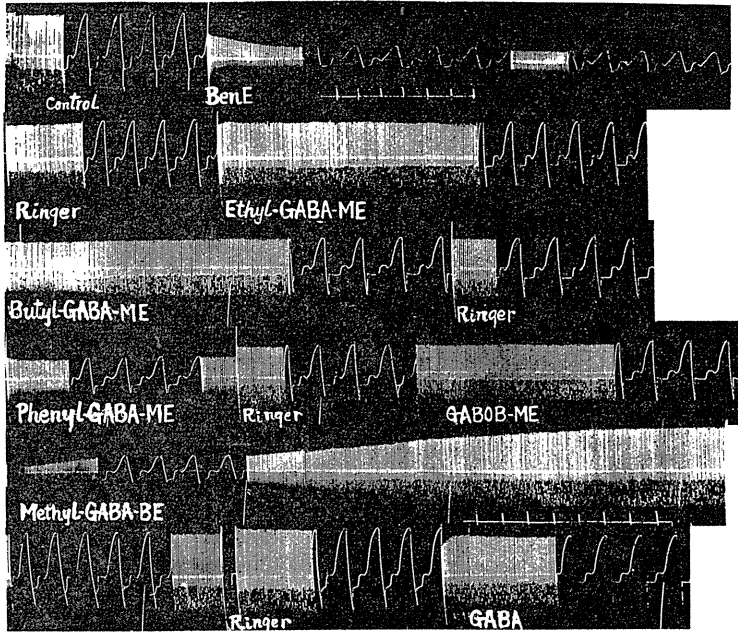


Fig. 3.

Comparison of effects of GABA,  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxy-butyric acid (GABOB) and various esters of GABA on the same toad's heart. Each compound was added at  $50 \mu\text{g/ml}$ .

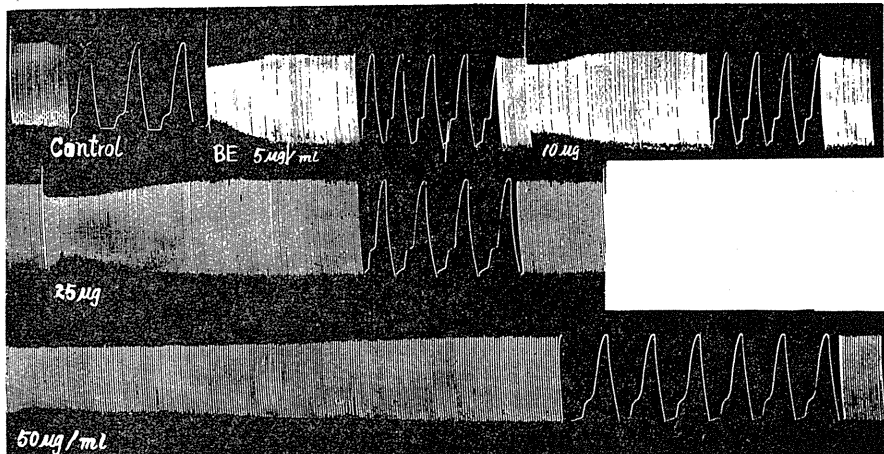


Fig. 4. Effect of N-methyl-GABA-butylester of various concentration on toad's heart.



Fig. 5. Effect of N-methyl-GABA-benzylester of various concentrations on toad's heart.

更に, Benzylester にすると, 心室収縮に対する影響は更に著明になった. 即ち, N-Methyl-GABA-Benzylester は 5-10  $\mu\text{g/ml}$  で一過性に心室の収縮を減少させ, 25  $\mu\text{g/ml}$  では永続的な減少を生じた. この濃度では約 40% の減少であった. 50  $\mu\text{g/ml}$  では 50-60% の減少となった. 又, この物質は心房収縮の減少, 軽度の搏動数の減少も生じた. 第 3 図は, GABA の Methylester

類, N-Methyl-GABA の Ester 類等の作用を同一標本で比較した実験の 1 例である.

又, 第 4 図, 第 5 図には, Butylester, Benzylester の濃度と作用の関係を示した実験例である.

GABA-Methylester の N-置換体の回腸, 蕁心に対する作用を比較すると, 第 2 表の如くなる.

N-Methyl-GABA の Ester 類のモルモット回腸, 蕁心に対する作用を比較すると, 第 3 表の如くなる.

即ち, N-Methyl-GABA の Ester 類の回腸, 心室筋にたいする作用は, (1), 回腸に対する作用が強い, (2), Ester 部分の炭素数が増加すると, 作用が逆転する. その逆転は, 作用の強い回腸ではより低級の Ethylester で, 心室筋では Butylester で生ずる.

**5-Hydroxytryptamine (5-HT) の作用**

5-HT は, 貝類の心臓の収縮を増大すると報告されている<sup>17)</sup>. そこで, 5-HT の蕁心に対する作用を検討した.

Compounds	Guinea-pig ileum	Toad cardiac muscle
GABA-Methylester	Tonus-increase	Enhance
N-Methyl-GABA-Methylester	Tonus-increase	Enhance
N-Ethyl-GABA-Methylester	—	No effect
N-Butyl-GABA-Methylester	—	No effect
N-Phenyl-GABA-Methylester	Relaxation	Decrease

Compounds	Guinea-pig ileum	Toad cardiac muscle
N-Methyl-GABA-Methylester	Tonus-increase	Enhance
N-Methyl-GABA-Ethylester	Tonus-increase, Relaxation	No effect
N-Methyl-GABA-Butylester	Relaxation	Transient decrease
N-Methyl-GABA-Benzylester	Relaxation	Decrease

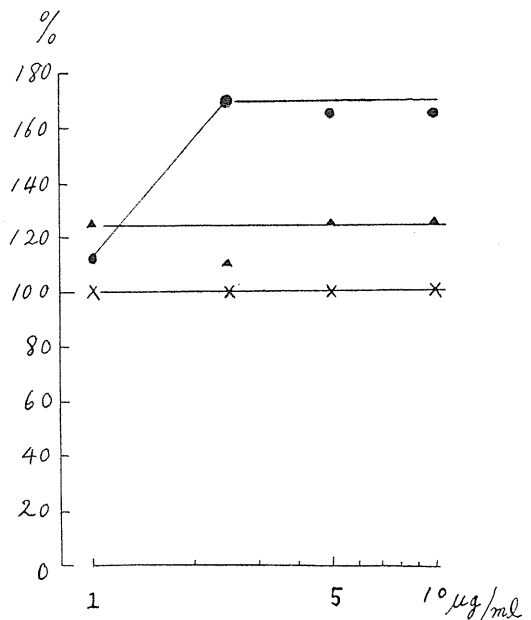


Fig. 6.

Effect of 5-hydroxy-tryptamine on toad's heart.

•; Ventriculi cordis, ×; Atrium cordis, ▲; Heart rate.

5-HT は蕁心の心室筋の収縮を増大し, 心房の収縮にはあまり影響を与えなかった. 搏動も

軽度の増加が認められた。又、心室の収縮の増大には、矢張り Staircase が生じた。

5-HT と前述の GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylester の作用を比較すると、5-HT の作用は後者の 1/10-1/50 の濃度で出現することをのぞけば心室筋に特に作用すること、Staircase 様の増大 Dose-effect curve が極めて狭い範囲でしか求められない等の点で、よく類似していた。

第 6 図は 5-HT の墓心に対する量-作用関係の 1 例をグラフで示したものである。

#### GABA 及びその誘導體の作用とアセチルコリン (Ach)

GABA およびその誘導體の回腸に於ける抗-Ach作用に就いては、Hobbiger<sup>8)</sup>、井上等<sup>9)</sup>、高橋等<sup>10)</sup>によって、報告されているので、心臓に於ける、これ等の物質の抗-Ach 作用の有無を検討した。

N-Methyl-GABA-Methylester, GABA-Methylester の心室収縮増大作用は、Ach の作

用下では減弱した。又 Ach の心臓に対する抑制作用に対して、両メチルエステルは  $10^{-4}$  mole/l で拮抗作用を示さなかった。

一方、回腸ではかなりの抗-Ach 作用をしめす N-Methyl-GABA-Butylester, N-Methyl-GABA-Benzylester, を始め、N-Phenyl-GABA-Methylester 等の物質も墓心に於ては、 $10^{-4}$  mole/l で何等の抗-Ach作用を示さなかった。

又、GABA も墓心に於ては抗-Ach作用は認められなかった。

#### Nicotinic acid 類の作用

Nicotinic acid, Isonicotinic acid, Methyl-nicotinate, Methyl-Isonicotinate の遊離心に対する作用を検討した。これらの物質は  $50 \mu\text{g/ml}$  で、いずれも何等の作用も認められなかった。

#### Guanidin 誘導體の作用

Guanidino acetic acid は  $10 \mu\text{g/ml}$  で、多少心室収縮を減少させ、 $50 \mu\text{g/ml}$  では、著明な心室収縮の減少を生じた。その抑制は約 50% に達した。一方、 $\gamma$ -Guanidinobutyric acid,  $\gamma$ -

Guanidinobutyryl-Methylester は  $100 \mu\text{g/ml}$  の濃度でも殆んど作用はなかった。

#### Apresoline と Chlorothiazide の作用

GABA のエステル類は血圧降下作用をもっているので、この観点から、血圧降下剤の墓心に対する作用を比較して見た。血圧降下剤としては、Apresoline と Chlorothiazide を撰んだ。

Apresoline は低濃度では心臓に対して何等の作用も呈さなかったが、 $500 \mu\text{g/ml}$  では、作用直後一過性に心室の収縮を減少させた。心室の収縮は直ちに恢復し始め、Staircase ように増大し、作用前の収縮高にもどった。Apresoline を新鮮な Ringer 液で洗い去ると、直ちに著明な心室の収縮の増大が生じたが、

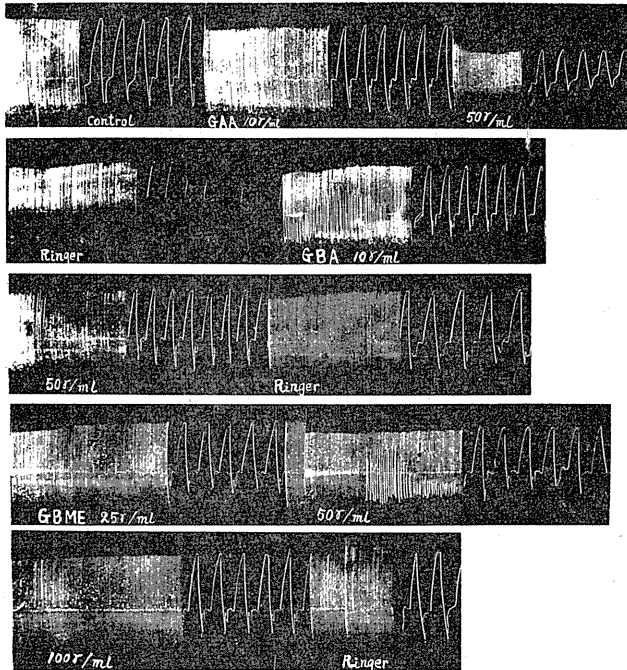


Fig. 7.

Effect of guanidinoacetic acid,  $\gamma$ -guanidinobutyric acid and  $\gamma$ -guanidinobutyryl-methylester on toad's heart.

次第にもとの大きさに恢復して行った。安全な恢復には数分を要した (第8図)。

Chlorothiazideは100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度まで、心臓の活動に対して、作用は認められなかった。併し1 mg/ml の如き高濃度では不可逆的に心室収縮を抑制した。

**GABA, GABA-Methylester, rN-Methyl-GABA-Methylester, N-Dimethyl-GABA-Methylester, N-Trimethyl-GABA-Methylester** の血管直接作用

切りはなした家兎の耳の血管系を灌流し、型の如く、種々の物質の血管に対する直接作用を観察した。

GABA はまず作用をみとめ得ないことは、寺師<sup>8</sup> の報告と一致した。併し、Hobbiger と Elliott<sup>4</sup> は血管拡張作用を認めることがあると報告している。

併し、このあるかなきかの GABA の血管直接作用は、GABA の Methylester では、かなり明瞭になり、はっきりした血管拡張作用が認められるに至った。即ち、GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylester, N-Dimethyl-GABA-Methylester, N-Trimethyl-GABA-Methylester は、血管拡張作用を示した。

灌流圧を適当に撰らび、流出速度を毎分12-13滴にし、0.02-0.2 cc の試験物質溶液を注入して、流出速度の変化を見ると、GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylester は500  $\mu\text{g}$  1 mg を注入すると、流出量の増加を殆ど常にみとめ得、N-Dimethyl-GABA-Methylester は50  $\mu\text{g}$  以上で、N-Trimethyl-GABA-Methylester は10  $\mu\text{g}$  以上で流出量の増大を認めた。

標本の反応性は非常に異なるので、同一標本で各物質の作用を比較した。この時、アセチー

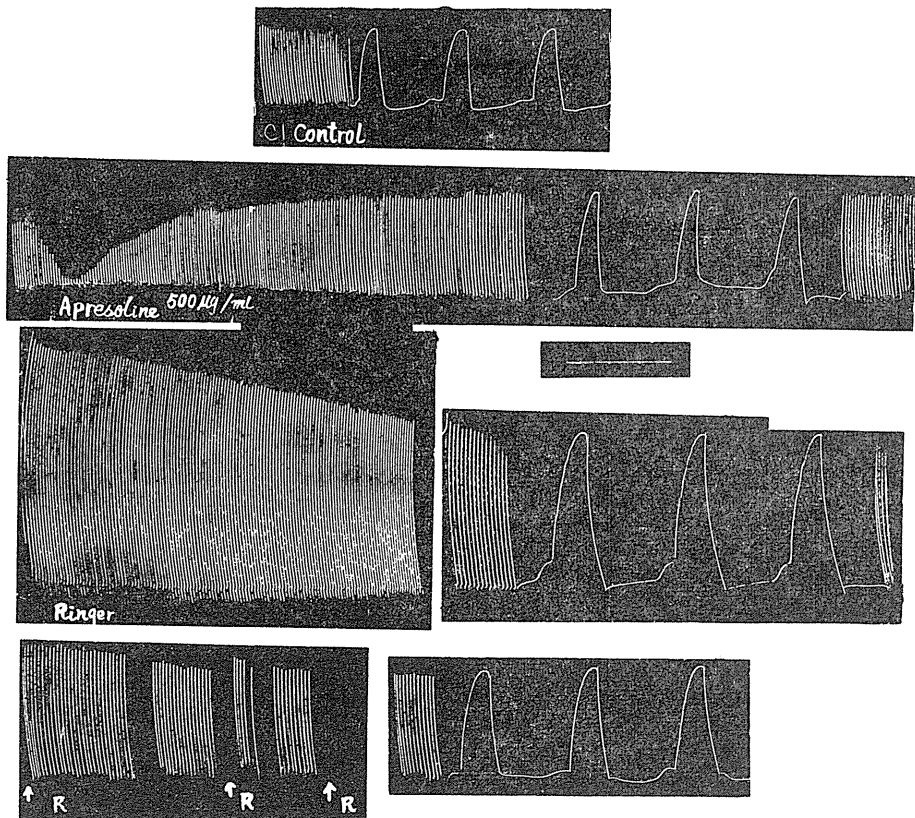


Fig. 8. Effect of apresoline on toad's heart.

ルコリンの作用を規準にとった。この種の実験は少数例でしか行ってないが、大体の見当では、Ach の作用を1とすると、Trimethyl-GABA-Methylester は 1/5, N-Dimethyl-GABA-Methylester は 1/50, N-Methyl-GABA-Methylester は 1/100 であった。尙、この実験は更に例数をまし、正確な値を求める必要がある。

### 考 察

GABA の心室筋に対する作用は弱いもので血圧の影響する程度の濃度では、心に作用のないことは、寺師<sup>18)</sup>によって既に報告された。併し、高濃度では作用中は心室収縮を抑制したが、これ自体はあまり濃度が高いので、あまり意味がないように思われるが、洗除後の著明な心室収縮の増大は興味ある問題である。

著者はこの問題に興味をいだき、2-3 の物質の心に対する作用を検討し、ヴィタカンファーや Apresoline がこう云うタイプの物質である事を知った。併し、こう云う云わば過恢復とも云うべき現象の生ずる機序、又、過恢復を生じうる物質構造に就いては不明であった。

一方、N-Methyl-GABA-Butylester 等は心室収縮を抑制するが、抑制は一過性で恢復して下う。これは物質が分解することによるものと考えるのが、最も考え易い。併し、N-Methyl-GABA-Methylester のごときものの作用が Staircase 様に進み、分解と云う事が見られない点から、butylester 等の場合も分解に帰すことは危険であろう。或は butylester 等の作用が弱いため、心室筋は初めは収縮を抑制されるが、次第にそれに対抗できるようになるのかも知れない。

心室筋に対する GABA 誘導体の作用と構造

の関係は、興味あるものがあつた。即ち、下記の如くに考える事も出来る。

GABA 誘導体の回腸に対する作用と構造の関係は抗-Aセチルコリン作用によってかなり簡単に解釈出来たが<sup>11)</sup>心筋にたいする場合には、目下の処、簡単な解釈には成功していない。

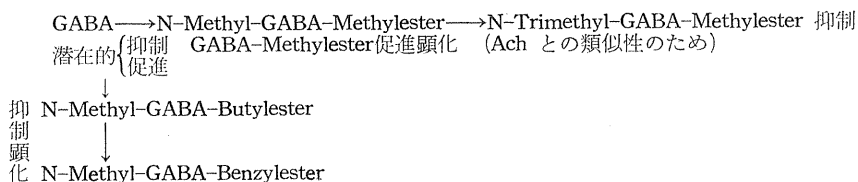
GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylester の作用は、特に興味があつた。両物質は回腸、血管に対しては、Aセチルコリン様の作用を示し、血圧降下作用もかなり強いのに、心臓にたいしては促進的に働くと云う点で、非常に変わった特徴ある末梢性血圧降下剤と云える。この両物質の心に対する作用は、抗-Aセチルコリン作用によるのではないかと思われたが著者の実験では、抗-Aセチルコリン作用は証明出来なかつた。従つて、今の処は、両物質の心室筋に対する直接促進作用と云う外ない。

血圧に対する作用は、GABA の家兎に於ける場合をのぞき、全て末梢作用と考えられる<sup>6)7)</sup>が、GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylester, N-Dimethyl-GABA-Methylester の場合は、血管直接拡張作用が、N-Trimethyl-GABA-Methylester の場合には、これと抑制作用が原因であろうと思われる。

### 総 括

藁の遊離心臓に対する  $\omega$ -アミノ酸、GABA 誘導体、グアニジン酸等の作用を検討した。

1. GABA を含む  $\omega$ -アミノ酸類は、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で藁心に対して何の作用も持たなかつた。GABA は1%以上の高濃度では心室の収縮を抑制し、その後洗除すると、極めて著明な心室収縮の増大が長く続いた。



2. N-Methyl-GABA, N-Ethyl-GABA, N-Butyl-GABA, N-Phenyl-GABA, N-Dimethyl-GABA, N-Trimethyl-GABA等のGABAのN-置換体も50  $\mu\text{g/ml}$  で認むべき作用を示さなかった。

3. GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylesterは10-50  $\mu\text{g/ml}$  で、主として、心室の活動を高めた。時に搏動数を増加した。両エステルによる心室の収縮の増大は必ずStaircase様に進行し、最大に達するまでに1-2分もの長い時間を要した。両エステルの作用は洗除した後も数分間続き、回復もStaircase様であった。

4. N-Dimethyl-GABA-Methylesterは50  $\mu\text{g/ml}$  でも何等の作用を示さなかったが、Trimethyl-GABA-Methylesterは搏動数の減少、心室収縮の減少等のAch様作用をしめした。

5. N-Methyl-GABA-Methylesterの心室収縮増大作用は、Methyl基をEthyl基、Butyl基で置換することで失われ、Phenyl基で置換すると却って抑制作用に変じた。

6. N-Methyl-GABA-Methylesterの心室収縮増大作用は、Ethylesterにする事で作用がなくなった。更にButylesterにすると作用直後に一過性に心室の収縮は減少するが、Staircase様に回復し、直ちに作用前にもどった。Benzylesterにすると、却って強い抑制作用を呈するようになった。

7. 5-Hydroxy-TryptamineはGABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylesterよりも作用が強いが、全く同様な作用を示した。

8. Nicotinic acid, Isonicotinic acid, そのメチルエステルは墓心に何等の作用も示さなかった。

9. Guanidinoacetic acidはかなりの心室収縮の減少を生じた。50  $\mu\text{g/ml}$  で約50%の抑制を生じた。一方 $\gamma$ -Guanidinobutyric acid,  $\gamma$ -Guanidino-Butyryl-Methylesterは100  $\mu\text{g/ml}$  でも何等の作用も示さなかった。

10. Apresolineは500  $\mu\text{g/ml}$  で、作用直後一過性に心室の収縮を減少したが、Staircase様に

直ちに回復し、Ringer液で洗除すると、直ちに著明な心室収縮の増大が生じた。この増大は数分続いた。

Chlorothiazideには心臓に対する作用は認められなかった。

11. 家兎の耳血管に対しては、GABAは直接作用は認められず、GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-Methylester, N-Dimethyl-GABA-Methylester, N-Trimethyl-GABA-Methylesterと血管拡張作用は強力であった。

12. GABA誘導体のモルモット回腸、血圧、心臓に対する作用を比較検討した。

稿を終るに臨み、御校閲を賜わった久保教授並びに御指導下さった高橋助教授に厚く感謝致します。

#### 文 献

- 1) Takahashi, H., Tiba, M. and Takayasu, T. (1955) Jap. J. Physiol. **5**, 334
- 2) Takahashi, H., Tiba, M., Yamazaki, T. and Noguchi, F. (1958) Jap. J. Physiol. **8**, 378
- 3) Takahashi, H., Tiba, M., Sumi, M. and Matuzaki, H. (1959) Jap. J. Physiol. **9**, 464
- 4) Elliott, K. A. C. and Hobbiger, F. (1959) J. Physiol. **146**, 70
- 5) Stanton, H. C. and Woodhouse, F. H. (1960) J. Pharmacol. **128**, 233
- 6) Takahashi, H., Koshino, C. and Ikeda, O. (1961) in Preparing
- 7) Takahashi, H., Koshino, F. and Ikeda, O. (1961) in Preparing
- 8) Hobbiger, F. (1958) J. Physiol. **142**, 147
- 9) Hobbiger, F. (1958) J. Physiol. **144**, 349
- 10) Inouye, A., Fukuya, M., Tsuchiya, K. and Tsujioka, T. (1960) Jap. J. Physiol. **10**, 167
- 11) Takahashi, H., Uchikura, K., Takahashi, H., Kumei, K. and Ikeda, O. (1961) Jap. J. Physiol. in Press
- 12) Purpura, D. P., Girado, M. and Grundfest, H. (1958) Science **127**, 1179
- 13) Purpura, D. P., Girado, M., Smith, T. C. and Gomez, J. A. (1958) EEG Clin. Neurophysiol. **10**, 677
- 14) Edwards, C. and Kuffler, S. W. (1959) J. Neurochem. **4**, 19
- 15) Page, I. H. and Green, A. A.; Methods in Medical Research v. 1 ed. by Potter, V. R. Year book Publ. Inc. USA
- 16) 池田 脩; (日本生理誌に発表の予定)
- 17) Maynard, D. M. and Welsh, J. H. (1959) J. Physiol., **149**, 215
- 18) 寺師 博 (1958) 日本生理誌 **20**, 812

## 地方小学会報

### 第12回日本生理学会中国・四国部会 (つづき)

時 昭和35年10月21日午前9時より

所と当番 米子市皆生国鉄康生寮 山田 守・西田 勇

#### 11. 福原 武・角 忠明・小谷 覚 (岡山大第2生理)

##### 脊髓呼吸中枢の存否について

1) 成長したイヌ及びネコの脊髓の第7から第11胸節を隣接部から横断分離し、さらにその部位のすべての後根を切断した後、この分離脊髓部位に対応する肋軟骨間筋からスパイク電位の誘導を試みた。

2) 第8から第10にいたるまでの肋間における肋軟骨間筋からは、ただ散発的なスパイク電位が0.5-3.0秒の週期をもって誘導されるにすぎず、皮膚刺激による反射反応は全く認められない。

3) 1)に述べたと同様の手術を施し、10-14日を経た動物においても、2)に述べたと全く同様の結果が得られる。

4) 上述の結果から、脊髓は僅かながら自発的に衝撃を発生する能力を有するものと考えられる。

##### II. 細胞の興奮と伝導の部

#### 12. 林 香苗 (岡山大第1生理)

##### 高水圧下の組織細胞の興奮性

組織細胞に対する高液圧作用に関する過去10年の研究結果から、特に蛙の筋神経標品や心室筋標品に対する高液圧の作用について、先ず、圧力の高さ、持続、反復、温度及び諸薬品等の影響に関して述べ、次いで高圧に由って起る筋肉収縮が働作流を伴わず、また、屢々普通電気刺激に反応しなくなった筋標品でも高圧で収縮の現われるので、高圧による筋収縮は一見興奮現象の類に入らないようである。然し、高圧収縮性のある標品では、杉氏の隔絶電極刺激法に依って検すると、非伝播性収縮能があり、高圧収縮を引起す圧閾値の低い標品は隔絶電極刺激法による電気刺激閾値が低い事実から、高圧も電流と似通った刺激作用で本質的に等しい興奮、収縮を呼び起すものであって、唯、組織細胞の全周から同時に刺激されて興奮が生ずる故に働作電位乃至働作電流が証明され

ない。もとより高圧は、刺激作用の行程において、電流の様に初期において、いわば刺激衝撃を多分形質膜に与え、刺激課程から興奮課程を成立さすに止らず、殊に高圧の程度が高いか、持続が長いと、刺激作用成立に重要な細胞表面だけでなく、細胞内部にも物理化学的变化を誘起して、量的に日常所見と大小ずれた型の反応を喚起するであろう。要するに、高液圧は細胞の興奮性をたかめ、その程度が増すと興奮を惹き起す、細胞全体が同時に興奮に導かれるので興奮波は証明出来ないし、高圧に由り細胞に興奮が現われるのに興奮伝播性の存在は必要でない。興奮と興奮伝播、興奮性と興奮伝播性が分離するのが高圧に由る興奮の特徴であると結んだ。

#### 13. 山野俊雄 (徳島大第2生理)

##### フラビン酵素の作用機構

フラビン酵素のなかで、もっとも大量にとれ、たやすく純化できる D-アミノ酸酸化酵素を材料にして、補酵素フラビン・アデニン・ジヌクレオチッド (FAD) が酵素たんぱくなどのような相互作用をおこなうかを検索してきたが、その結果と現在の見解について報告した。従来よりわれわれのところでも得られている成績、とくに本酵素の結合 FAD の酸化還元電位が上昇する成績、さらにトリプシン、プロナーゼ、カロボキシペプチダーゼなどのたんぱく水解酵素によって、酸化型酵素は分解をうけないが還元型酵素が分解をうけやすいという最近の成績などから、つぎのような結合フラビンの状態を考える段階に到達した。

D-アミノ酸酸化酵素においては、結合 FAD のうち酸化型がとくに酵素たんぱくと強く相互作用をおこない、そのエネルギー状態が遊離のものにくらべて、少し還元状態に近づいた状態におかれている、その際酵素側の SH 基も FAD と酵素たんぱくの相互作用に一役演じていると考えられた。

D-アミノ酸酸化酵素では生理的意義の不明の

ところがあるが、本酵素がミトコンドリアに存在する状態では酸化的リン酸化に関与する可能性もあり、この点についても論及した。

#### 14. 丹生治夫 (山口医大第1生理)

##### 平滑筋筋電図と其の応用について

上記のテーマについて解説的講演をした。

誘導電極；細胞が小さいこと、結合織の多いことのため電極は出来るだけ細いものを使うこと、即ち径 0.1 mm 以下の銀塩化銀線若くはガラスピベットを使用することが必要である（各径による活動電位を図示）。

誘導方法；単極誘導が好しいことを図示した。

活動電位よりみた平滑筋組織の活動様式；通常表面誘導をすると子宮、小腸等では1回の収縮は反復放電を示すが、誘導極を細くしても個々の放電は必ずしも一致した振巾を示さないことから各放電に参加する細胞群（同期活動をするもの）は極めて少数であり且つ変動する。然し或る条件を与えるとかなり広い範囲の細胞群が同期化の傾向を帯びる。

活動電圧の pattern と収縮力との関係について；上記の理由により一般的には比例関係は成立しないが、total electrical output をとれば一応の張力の推定は出来る。

人子宮活動への応用；産褥期における人子宮を用いて次の如き実験成績を得た。

誘導極は銀塩化銀線（先端のみを露出）で一極は子宮腔部、他極は子宮底、体中央部、下部に挿した（事実上の単極誘導）。

この結果産褥人子宮の興奮発生部位は原則として子宮底或いは子宮卵管角であるが、子宮の他のいずれの部位でも発生し得ること、及び興奮伝導は必ずしも一方向でないこと、又伝導範囲は大小さまざまであることが分った。尚子宮内圧曲線と活動電位との関係をみると電位変化は内圧上昇にすこし先行し、内圧下降期では認められない、又電位変化は内圧上昇期に強く内圧維持期では著しくないことが分った。

#### 15. 西丸和義 (ABCC)・西丸 貞・谷 義知・西田琢郎 (脉研)

##### 脉管系の周期的収縮性について

脉管系の周期的収縮性については、ミミズ、ゴ

カイ、ナマコに於いて著明に出現する。これがカキに於いては静脈には見られないが動脈には見られる。然るにタコに至っては殊に静脈に著明となる。更に藁、犬等に於いてはよく観察される処であって、その周期は 6-60 秒であるが、これはその時の条件によって周期の延長を見る。

尚脉管の周期的収縮はアドレナリン、温度殊に内圧の変化によって、出現又は増強するが、アセチルコリンによって消失する。

#### 16. 入沢 宏・小林 惇 (広島大第1生理)

##### 無脊椎動物心筋の陽極通電による弛緩

陽極刺激によって弛緩の起る事は Biedermann が1896年に観察しているが、この問題に就いては Weidmann や Hoffman & Cranefield 等が働作電位の Abolition を証明するまで、余り問題にされなかった。電気刺激によって収縮が起ることは研究し尽された事であるに拘らず、電気刺激によって弛緩が起ることは、その機構に就いて充分の研究があるとは云えない。Biedermann が始めてこの現象をみたのは、カタツムリの心筋であるが、この心筋は脊椎動物心筋と形態学的にも生理学的にも可成り異った性質をもっている。自分等は先に口脚類のしゃこ心筋では働作電位の Abolition と筋張力の減少とが平行して起る事を見たが、この心筋は神経細胞の亢奮が歩調取りとなる為、神経細胞亢奮の抑制によって筋の働作電位が abolish したとも考えられるので、次にはカタツムリと同様、神経細胞の歩調取りによらないと考えられるカキ心筋を利用して、この弛緩を研究した。其の結果、Biedermann の見た弛緩には二様の弛緩が含まれることが明らかとなった。即ち1つは自発的収縮の抑制で、弛緩率は刺激強度よりもむしろ与えられる刺激の時点に関係を持ち、Basal tone の状態に無関係で、弛緩率が自発的収縮よりの弛緩率と等しく、活動電位の Abolition が起ることである。一方他のものは Basal tone の低下で、弛緩度は与えられる刺激の時点よりもむしろ刺激の強度に関係し、刺激が強ければ強い程弛緩も著明に起り、弛緩率は自発的収縮の弛緩率とは異なる事、活動電位の Abolition と無関係でむしろ静止電位の変化と関係があること、及び Basal tone に著明な関係を持つこと等が特徴である。

### 17. 伊藤 竜・伊藤文雄・渡辺 悟 (名大第2生理)

#### 藁第3 脊髄前角細胞の反復興奮性について

我々は先に、藁前肢の伸筋および屈筋の slow muscle fibre が正常姿勢時に夫々 6-12/sec, 3-6/sec の頻度で自発性に、且つ左右で同期して発生している事を認め、又その中枢神経系に於いても、第3脊髄前角及び視葉に一致する中脳網様体から、約 7/sec 前後の spike 放電が誘導され、屢々それ等は筋の自発性反応に一致している事も報告した。又網様体刺激による前肢筋の反応は常に対側性に現われ、且つ伸筋では約 100 msec, 屈筋では約 150 msec の interval で、fast, 及び slow の反応が反復して起り、又 submaximal の刺激により、slow のみの反応がその間に介入して来て、約 70 msec の niterval である事もわかった。

所で、網様体刺激により発する reticulo-spinal tract の反応は spike burst に after discharge が続くだけで、前記の様な反復性はみとめられないが、第3脊髄前角部で誘導すると筋反応と一致した反応になっている。この事から筋反応の反復性は脊髄前角の motoneurone にあり、前肢伸筋のそれは約 10/sec, 屈筋は 8/sec, 又 slow muscle の rhythm は最大約 15/sec であろうと推察された。この点を一層確かめる為に、第3脊髄節の上下で脊髄を完全に切断し、その前角を刺激すると fast muscle のみの約 10/sec 前後の良く同期した反応が繰返して起った。又同じ標本の第4, 5脊髄前角を刺激すると single fast response に続いて、slow muscle の反応が平均 72.2 msec の niterval で長く続いて起った。その他の多くの実験から第3脊髄前角には fast の neurone pool があり、又第4, 5には slow system の neurone pool がある、夫々特有の rhythm をもっている事がわかった。

更に脊髄波を誘導しその rhythm も約 10/sec 前後の所にあり、屢々筋反応と一致する所から、両側の前肢筋が同期的に反応する点に就いての分析も出来るものと考えられた。

### 18. 山田 守・岡田勝喜・高田 茂・古谷光江 (鳥取大第1生理)

#### 圧刺激に対する神経線維の反応

Erlanger, Gasser, 田崎, Hodgkin 等によって神

経線維の興奮伝導は働作流による跳躍伝導に依って説明され、その興奮の機序も刺激電流、又は局所電流の作用によって起るものと説明されて来ている。然し乍ら此等の考え方では機械的刺激による興奮の発現は説明出来ない。演者等は此等の点を解明し、機械的刺激による興奮発現機序、伝導機転を知らんとして一連の実験を試みて来た。機械的刺激方法、単一神経線維に対する反応に就いて検討した結果、単一有髄神経線維に於いては機械的刺激でも反応する事が確かめられ、強刺激の場合は単一の衝撃でも反復興奮を起し、且つ閾下の機械的刺激でも i-t 曲線の変化から陰極電気緊張と同様の効果が見られる事、及び閾下降法の検索から単一の衝撃でも局所興奮が十数 msec も続く事が明らかになった。又巨大神経に圧を附加し、圧附加装置を1つの電極として検査すると或る限度では偏位の程度に応じて電位変動の起る事がわかった。

以上の機械的刺激による興奮の長時間の持続、興奮性の低下等から考察すると、遷移金属イオン、ホルマリン等を用いて行なった演者等の実験と同様の状態であり、反復興奮を生起すべき条件を有して、機械的強刺激による反復興奮も良く説明し得る事が証せられ、松本の電気化学模型による反復興奮の条件と全く同一である事が証せられたものと思われる。演者等は此等の結果を基として機械的刺激の感覚受容器の興奮発現をも併せて推論した。

### Ⅲ. 自律神経の部

### 19. 福原 武・角 忠明・小谷 覚 (岡山大第2生理)

#### 小腸内反射の比較生理学的研究

イヌ、ウサギ、モルモットの生体内および剔出小腸を用い腸内反射を比較考察した。その結果は次のようである。

1) 生体内小腸に伝播収縮のみとめられるときは、粘膜内反射効果は刺激部位の口側における波の強化、尾側における波の弱体化である。なおこの結果に 2) に述べる効果が混合することがある。

2) 伝播収縮波がほとんど認められない場合、モルモットではことにしばしば見られるが、刺激部位の直口側に搏動をとまなり緊張上昇が生じ、搏動から波が送り出される。波の1つは口側へ向

う。他は尾側へ向うが途中で抑制される。

3) イヌ, ウサギでは小腸壁を伸展するとき, 一般に抑制に先行して期外収縮が生ずる。モルモットでは期外収縮は容易にひき起されるが, それについて起るべき抑制がはっきりしない。

4) 剔出小腸では内反射は剔出後, 短時間で(約30分)全く消失する。しかし壁伸展によって生ずる期外収縮のみは強くひき起される。これによってモルモットでこれまで reflex peristalsis であると考えられてきた収縮群は神経原性のものではなく筋原性のものであると考えられる。

## 20. 福原 武・角 忠明・小谷 覚 (岡山大第2生理)

**腸内反射における壁内神経細胞の役割について**  
イヌの空腸の一部を用い, その腸片を養う血管から Tyrode 液を注入することによって, その腸片を完全貧血の状態とした後, 種々の時間を経過させ, 再び血液循環をもとに戻し, 時間の経過を追って小腸粘膜ならびに筋内反射反応の有無を検し, 実験終了後に壁内神経細胞を組織学的に検索した。その結果は次のようである。

上述の完全貧血の状態が4時間以上継続された腸片では, その律動収縮は認められるにかかわらず, いずれの腸内反射も認められず, 壁内神経細胞には変性像が認められた。

この結果から, 腸内反射は壁内神経細胞を介してひき起されるものと考えることができる。

## 21. 中山 沃 (岡山大第2生理)

### 小腸粘膜内反射の平滑筋電図学的研究

さきに福原, 山上および中山<sup>1)</sup>は腸外神経をすべて切断したイヌの小腸で, 粘膜を刺激した場合と, 筋を刺激した場合とでは局所の腸運動に対する反応が全く異なることを見出し, これらは腸内神経叢を介してひきおこされる全く異なる2種類の局所反射である事を明らかにし, それぞれ粘膜内反射, 筋内反射と名づけた。さらに福原, 中山及び角<sup>2)</sup>はイヌの小腸の内腔灌流実験を行ない, 粘膜内反射が腸内容輸送に重要な役割を演じていることを明らかにした。

ひきつづきこの研究においては, 小腸の活動電位を誘導描記し, 粘膜を機械的に, あるいは化学的に刺激した場合の腸筋の反応を検索した。さら

に bolus を腸内腔に挿入すると, これが尾側に輸送されるが, この場合の腸の活動電位を誘導し, これまでの機械的描記法その他の方法で明らかにしえなかった bolus 輸送の機序を明らかにすることができたので報告する。

### 文 献

- 1) Hukuhara, T., Yamagami, M. and Nakayama, S. (1958) Jap. J. Physiol. **8**, 9
- 2) Hukuhara, T., Nakayama, S. and Sumi, T. (1959) Jap. J. Physiol. **9**, 406

## 22. 伊達辰之進 (広島大第2生理)

**脊髓の電氣的刺激による胃運動の抑制に就いて**  
胃運動抑制反射の遠心路として内臓神経が関与することは, 既に認められた事実であるが, 延髄から下行する脊髓内径路については, 従来不明である。

この脊髓内径路を追求する為, 犬の脊髓を電氣的に刺激し, 且つ刺激部位を組織学的に検索して, 次の様な成績を得た。

Nembutal で麻酔せる犬で延髄から下部胸髄に至る範囲に脊髓を露出し, 径約 30  $\mu$  の単極電導子を以て, 背面より種々な部位に刺激を行なった。胃運動はタンブール法で描記し, 同時に一般血圧をも測定した。

刺激部位の決定には Weigert-Spielmeyer 法, Nissl 法, Hematoxylin-Eosin 法染色を行なった。

胃運動の抑制は, 頸髄より胸髄に至る何れの高さに於いても認められ, 刺激直後より著明な運動の抑制及び緊張の低下を認めた。これは延髄・頸髄間を離断したものについても同様であった。

胃運動の抑制点を組織学的に確かめると, 頸髄では前柱, 後柱の移行部にあり, 胸髄では側柱, 殊にその腹側部に多く集中するのが認められた。

## 23. 西田 勇・岡田博匡・岡本恭子 (鳥取大第2生理)

### 嚥下時の心臓調節神経及び腹部交感神経の活動

ネコ及びウサギを用いて, 嚥下反射における心臓調節神経及び腹部交感神経の活動の変化を追究した。

1. 心臓交感神経の遠心性衝撃は咽頭腔に水を注ぐと, まずわずかに増大し, ついで嚥下運動が起るとその活動は一過性に抑制される。上喉頭神経

の切断中枢端の電氣的刺激によつても類似の結果が得られた。この反応は静脈内に Succinylcholine を投与して嚙下筋を麻痺した後にもなおひき起すことができた。

2. 心臓迷走神経の遠心性衝撃は注水によつてまずわづかに増大し、ついで起る嚙下によつて一過性に抑制された。

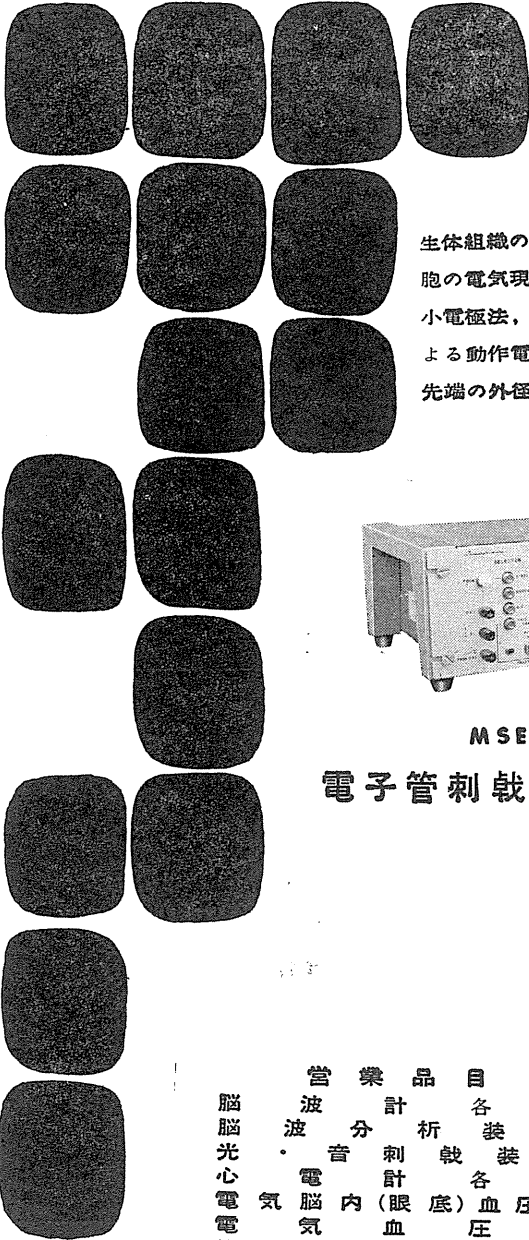
3. 内臓神経、下腹神経及び腹部交感神経腎臓

枝の遠心性衝撃においても、その活動は注水によつてまずわづかに増大し、ついで嚙下が起るとそれに一致して完全な一過性抑制が現われた。これに反して眼内滑平筋支配の交感神経の活動は嚙下によつて何等認むべき反応が現われなかった。

4. 以上の実験から嚙下反射の際の嚙下中枢、心臓調節中枢及び血管運動中枢の活動の相互の関係を推察する。



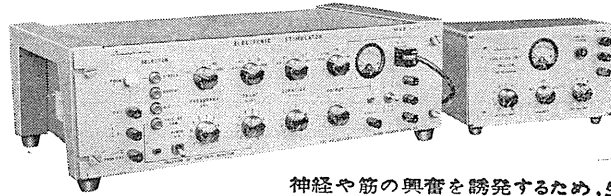
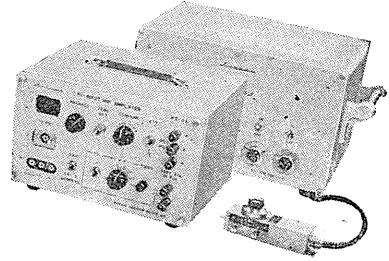
昭和三十六年六月二十日印刷



### 微細電極用増巾器

MZ-3A

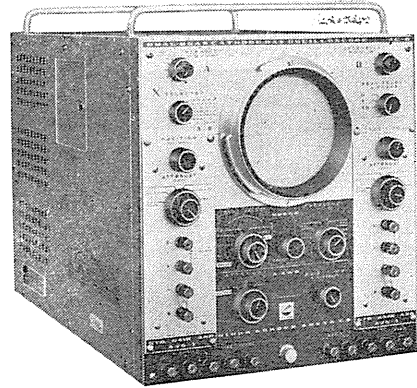
生体組織の一せんい、一細胞の電気現象を観測する微小電極法、超微小電極法による動作電流増巾器。(電極先端の外径 $1\mu$ 以下~10数 $\mu$ )



MSE-3

### 電子管刺戟装置

神経や筋の興奮を誘発するため、生体に損傷を与えることなく電氣的に刺戟を行う装置。  
 繰返周波数 0.1cps~10kc  
 遅延及び持続時間  $10\mu s$ ~1sec  
 矩形波及び直流出力電圧 0~150V



### 二現象 万能ブラウン管オシロスコープ VC-6

複合ブラウン管を使用、垂直軸増巾器をプラグイン方式にして各種組合せ、直流現象から高周波にわたる観測、4現象観測も可能

管薬品目各種装置  
 波分析装  
 音刺戟各  
 電計各  
 気脳内(眼底)血  
 氣血圧計  
 筋電圧自動補償型直  
 分極電圧自動補償型直  
 イ電圧自動補償型直  
 多用途監視記録装  
 トリオ補聴器  
 トリオオーディオメ

編集兼  
 発行人

東京都文京区本富士町  
 東京大学医学部生理学教室

戸塚武彦

印刷所

山形県鶴岡市市街町甲三

中村作右衛門  
 鶴岡印刷株式会社

発行所

東京都文京区本富士町  
 東京大学医学部生理学教室内

日本生理学会



## 日本光電工業株式会社

東京都新宿区角筈2-84スタンダードビル内 TEL (371) 8241~5, 直通 (371) 4864  
 仙台営業所 仙台市立町通り9(中央タクシール内) 代理店  
 大阪営業所 大阪市天王寺区上本町5-11 石村器械製作所  
 福岡営業所 福岡市下鍋町10 朝日エレクトロン株式会社  
 札幌市北8条西4丁目 札幌市北8条西4丁目  
 名古屋市中区朝日町2-5

振替東京八六四三〇  
 郵便百三三