

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

27巻 10号 1965

綜 説

養 島 高：人工血液について……………409

原 著

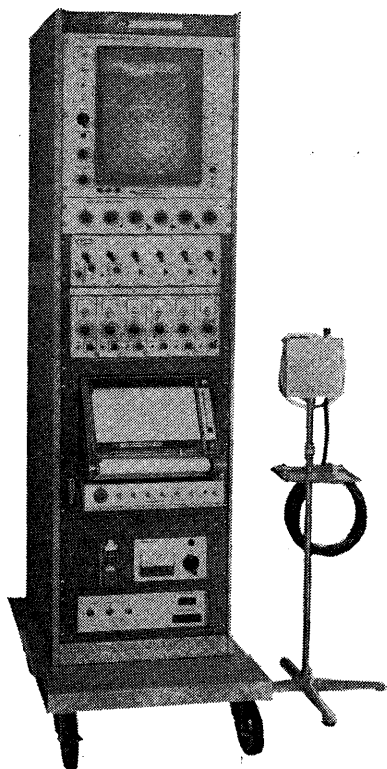
- 高橋日出彦・池田 脩・腰野二千雄・白石武昌：猫に於ける GABA
誘導体の血圧に対する作用に就いて……………479
- 白石武昌・小林邦久・早川近一：Methyl-N-trimethyl- γ -aminobutyrate
chloride の発汗作用に就いて……………483
- 権田憲吉：血圧と肝臓脾臓及び腎臓の血管反応との関係について……………486
- 臼田貞夫：大脳皮質ニューロンの電氣的活動に対する化学物質の影響
新皮質ニューロンの薬理学的特徴……………500
- 岩瀬善彦・内田悦弘・堀内喜久子：加算誘発電位に対する
Metoclopramide の作用……………514

短 報

- 〔班研究便り〕川上正澄：“脳機能と生殖”班……………520
- 〔会報〕第43回日本生理学会総会開催の御案内 第1報……………521
- 加藤元一：第23回国際生理科学会議アナウンスメント 第6報
第23回国際生理科学会議を終って……………521
- 正誤表……………522
- 〔編集後記〕……………522

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



基礎医学の研究に

最高水準のエレクトロニクスを！

ポリグラフ

PG-602形

脳 波
心 電 図
筋 電 図
血 圧
呼 吸 流 速
呼 吸 流 量
気 管 内 圧
精 神 電 流 現 象
呼 吸 曲 線
指 尖 脈 波
単 位 細 胞 電 位
心 音
酸 素 飽 和 度
体 温

主要製品

脳波計 脳波分析装置 筋電計 ポリグラフ ベッドモニター ハートスコープ フィジオグラフ 医用テレメータ オシログラフ各種



三栄測器株式会社

東京都新宿区柏木1-89(伊藤ビル) Tel (363)8251代

LABORATORY



ANIMALS

実験動物

マウス, ラット

ウサギ, モルモット

ハムスター, その他

CLEA 固型飼料

CA-1 マウス, ラット繁殖用

CE-2 マウス, ラット飼育用

CR-1 ウサギ, モルモット飼育用

犬 用 (ビタワン)

ケージ其他器具の御用命に応じます。

北山商店

京都市南区吉祥院西ノ庄向田町43

電話 京都 (37) 6 9 5 3

綜 説

人 工 血 液 に つ い て 612. 11-083

簗 島 高 *

On the artificial blood

MINOSHIMA-Takashi *

In this review a short history of the blood transfusion is described. Then the composition of our artificial blood, its kinds and their physicochemical properties are presented. Among the various constituents, the special description of the methods for the preparations as well as the properties of amino acid mixture, fat emulsion, dextran and the artificial hemoglobin are made, because we have been devoted during past about 20 years to these investigations.

Lastly it is dealt with the recent in vitro and in vivo experiments on the artificial hemoglobin and artificial blood in some details.

It may be concluded that our artificial blood would serve as an important substitute for natural human blood in near future. [J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 469-478]

I. 輸 血 の 歴 史

血液という語は Greece 語で αἷμα といい、Latin 語では Sanguis という。太古の原始人は物を形や色で表現しているから、これらの語はいずれも赤い物を表わしている。これが後には生命を意味するようになって来たらしい。邦語の血は中古の支那から伝わって来たもので、誓をたてるときにいけにえの血を皿に盛って神に捧げたことに初まるという。

いずれにせよ昔から血液が生命にとって第1に重要なものであることは強く認識され、Greeceの哲学者 Empedocles (紀元前470年) は "The blood is life" と呼んでいる。

このように血液は生命に直結し、特に外傷または外科的出血の際にこれを適時、適量に補わなければ貴い生命は失なわれてしまう。人から人への同種の輸血の基礎を与えた著書は、W. Harvey (1628) の発表になる「血液循環の原理」で、これが刺激となって初めて科学的輸血を試みた人は英国の J. Blundel (1918) であるといわれる。この輸血にあたって最も困難な問

題は当時不明であった血液型不適合の結果として現われるいやな症状で、場合によっては受血者の死を招く。Austria の K. Landsteiner (1900/1901) が ABO 式の血液型を発見してからは輸血の研究は速かに実用にまで発展し。Belgium の A. Hustin (1914) が血液にクエン酸ソーダとブドウ糖を加えて凝固を阻止して保存する方法を考案するにおよんで輸血学は更らに一段と進歩し米国の B. Fantus (1936) が Chicago の病院に始めて血液銀行を設立して以来、世界各国でこの制度が施行され、本邦でも各所に血液銀行の設立を見ていることは周知のとおりである。

II. 輸 血 の 欠 点

以上のように血液銀行と保存血の輸血は現代の外科的方面の医師にとって必要欠くことの出来ない事柄で、売血では足りず献血運動が盛んになりつつある。しかし、血液は一種の(動く)組織であり、輸血は人から人への組織の移植ともいうべきもので、生きた人の組織を切り取って与えるといういたましい処置といってよい。輸血の応用が盛んになるに従って、輸血に伴う種々の欠点が明らかにされてきた。即ち、1)

* 北海道大学名誉教授

Professor emeritus of Hokkaido University

血液型の問題。血液型には ABO 式, MN 式などの他に, K. Landsteiner および A. S. Wiener (1940) の発見にかかわる Rh 因子があり, 日本人でも, Rh 陰性出現率は 2% 位になっている。この煩わしい血液型, 殊に ABO 式の型を転換させ, 型の心配をなくそうとする試みは内外で行なわれ, 日本では Masamune (1948-54) はその試みを発表し, また Izeki (1954-) は菌の多糖類分解酵素を働かせて A 型物質を O 型物質に換える研究を行い注目を惹いたが実用にまで至っていない。2) 血液保存の問題。血液銀行では ACD 液加血液を 4-6°C で保存するが最初の 5 日間と 21 日目以後の 2 つの期間は使用出来ないことにきめられている。殊に 21 日目以後の保存血は廃品で, 直接には利用出来ない。

Table 1.

Constituents of artificial blood.

- 1) water
- 2) salts (NaCl, KCl, CaCl₂ etc.)
- 3) glucose
- 4) amino acids mixture
- 5) fat emulsion
- 6) dextran (clinical and rheomacrodex)
- 7) vitamins (A, B, and D)
- 8) erythrocyte substitutes (artificial hemoglobin and colloidal iron)
- 9) leucocytes substitute (penicillin etc.)
- 10) anticoagulants (heparinoids and heparin)

Table 2.

Kinds of artificial blood (an example).

Kind Constituent	A ₃ (g/dl)	B ₃ (g/dl)	C ₃ (g/dl)
water	100cc	100cc	100cc
salts			
NaCl	0.9	0.9	0.9
K	0.01	0.01	0.01
Ca	0.02	0.02	0.02
glucose	0.2	5.0	1.0
amino acids	5.0	5.0	1.0
fat	1.0	20.0	1.0
dextran	6.0	—	2.0
artificial Hb	0.045	—	0.09-0.390
colloidal iron	0.066	0.005	0.02
penicillin	20,000u	20,000u	20,000u
heparin or heparinoids	0.02	—	0.02

America ではグリセリンなどを加えて, 極低温 (-70°C 以下) で赤血球を氷結させて保存し, 使用に先立って試薬を除き, 体温にもどす方法を 1958 年以来研究しているがまだ一般化されていない。3) 感染の問題。この内特に困るのは血清肝炎で, これに感染してからの潜伏期が 2-5 カ月であること, その予防と治療に決定的な手が打たれないことで, America では大きな予算を出してこの研究に力を入れ, 最近では日本でも大きな関心と呼んでいる。4) 出血傾向の問題。大量の輸血に際しては受血者に原因が必ずしも決定していない出血傾向が現われることである。5) その他。患者側の輸血経費負担の莫大の点, 輸血血液の患者の状態にに応じられないかく一性などをあげることが出来る。

Ⅲ. 人工血液の組成とその調整の概要

A. 組成と種類およびその物理化学的性状

1. 組成, 種類および物理化学的性状

自然の人の血は優れてはいるが, 又それだけに種々の欠点を持っている。このような自然血に代って, 型の心配もいらず, 消毒も可能で, しかもその質と量とを適宜に改変出来る人工的の血液を作るのが我々の最終の目的で, 初めて 1946 年に吾々が静脈注射用総合 amino 酸の研究を行ったのがこの起りで, 人工血液という名前は 1951 年の日本生理学会総会の発表に際して用いたものである。人工血液の組成は表 1 に示すように大凡 10 種から出来ている。吾々は人工血液の種類として A (A₁, A₂, A₃), B (B₁, B₂, B₃), C (C₁, C₂, C₃) を区別している。これは表 2 に示してある。その内, A 液は貧血者または少量出血者などに適用するもので, B 液は栄養欠乏者にカロリーを補給する目的のもので, 脂肪の量を多くしてあり, C 液は大量出血用輸液で, 後述の人工血色素などを多量に加えてある。これらの物理化学的性状の 1 例を表 3 に示した。表 3 で判るように人工血液の *A* は人血のそれより一般に大であるが, A と C 液では最大で *A* は人血の約 2 倍となっているが, 動物実験の結果 *A* が 3 倍位までは差支えないことがわかってい

る。これらの Δ の大であるのは、塩類の他にブドウ糖、amino 酸などが人血より余計に含まれているためであるが、B液の場合は脂肪が20%で $\Delta=2.63$ となっているが、生体内では脂肪は滲透圧の効果はないから差支えない。これらの詳細のことと人工血液の詳しい記載は筆者の編集した論文集¹⁾²⁾³⁾にのせてあるから参照されたい。

ここで筆者以外に代用血液又は代用血漿を研究した日本の学者を紹介すると Ōmura の caramel 液, Tomoda および Iguchi の arginine, Kawaishi の plasmonal, Naitō の 乾燥血漿などがある⁴⁾。いずれも苦心の結晶であるが、その各々は血液または血漿の成分を代用していると云ってよく、多くは血漿増量剤といわれるものに属している。

2. 人工血液の各々の組成の調製とそれらの性状 (人工血色素以外の組成など)

組成の内、吾々が終戦後から今日におよぶまで苦心して作ったものについて概略を記すが、約20年も経った今日ある成分は薬品メーカーで作られたり、輸入されているものもあることを特に断って置く。

a. 総合 amino 酸. 蛋白質は同種のものでないと静注に伴って、抗原-抗体反応による種々の副作用を起すから、そのままでは注射出来ない。これには蛋白質を amino 酸段階まで分解して処理すればよい。America では蛋白質の酵素分解産物が用いられ、日本のメーカーもこれに準じた製法を採用して来た。吾々は casein の塩酸分解物と苛性ソーダ分解産物とを混合して、出来る NaCl を陽性と陰性の amino 酸を失わないように脱塩する方法を考案して、1949

Table 3.
Physicochemical properties.

Kind properties	artificial blood			human blood	
	A ²	B ₃	C ₃	arterial	venous
color	pink	pink	light amber	bright red	dark red
turbidity	+	++	+	—	—
pH	7.2-7.4	7.2-7.4	7.2-7.4	7.2-7.4	7.2-7.4
Δ	1.27	2.63	1.12	0.56	0.56
colloid osmotic pressure	30mmHg	not measured	30mmHg	30mmHg	30mmHg
relative viscosity	4.63 (25°)	2.01 (25°)	3.1 (25°)	4.4-4.7 (18°)	4.4-4.7 (18°)
specific gravity	not measured	not measured	1.052	1.060	1.060

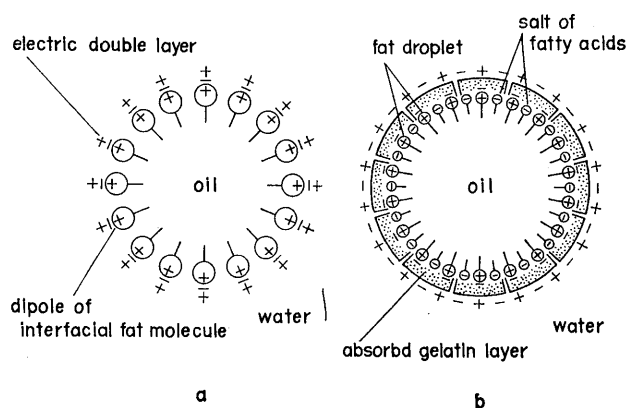


Fig. 1. Fat droplet in water.
a. unstable fat droplet.
b. stabilized fat droplet.

年に Pannamin と名付けて世に出した。これは 17種の amino 酸を含み、濃度は 5-10% である。近來日本では America の Merck and Co などで発売している結晶性 amino 酸の混合が流行している。

b. 脂肪乳剤. 脂肪は 1g 当り大凡 9.1 kcal の熱を産生し、従って糖質、蛋白質の約 2 倍の熱源となる。脂肪 (脂質) は体内細胞の原形質膜に溶解するから、体内では滲透圧的には影響しない。これは非経口的 (Parenteral) の栄養補給素として最適である。しかし、脂肪は水に混ざって、振盪しても、不安定で、大きい粒子として存在するから、これを静注に適するような小さい粒子で且つ安定状態に保つことは容易でなかった。世界で初めて脂肪乳剤を人体に注射したのは Yamakawa および Nomura (1928) で、

Yanol の名前で発売されたが、その栄養の点と安定性について問題があり、現在は用いられていない。吾々は脂肪の小腸内の吸収の場合、その粒子が μ 程度の大きさであると、分解されずに、そのまま（恐らく毛細血管内）吸収されることを知っている。つまりこの場合には脂肪が腸内容によって、安定な、しかも小さい粒子の状態になった oil in water の乳剤であるからである。

一体水中の脂肪球は図1のaに示してあるようにその COO^- -基を水との界面に向け、それに連る部分は+の荷電を持ち、所謂 dipole を形成している。水中には各種の正荷電の cation があって、負荷電に働き、負の表面荷電は減少して、表面張力は減弱し、表面積は広がる傾向を持ち、一旦振盪によって出来た小粒子は再び大きい粒子に融合してしまう。小腸内では図1のbに想定した様に、1) 脂肪と脂肪塩の組合せによる表面の負荷電の維持。2) 蛋白質の膠質性による保護作用。3) 内容のpHのアルカリ性、などによって、脂肪粒子が小さい μ 程度の安定なものとして存在するのであると考えられる。吾々はこの原理を応用して、菜種油などと、ゼラチン、ブドウ糖（還元作用）、燐酸塩、またはアルコールをも併用して脂肪乳剤（0.5-3 μ の大きさ）を調製して各種の動物実験を行って来たが、吾々の用いたのは簡単な homogenizer またはコルベンであったが Higasa は初めの超音波乳化法につづいて、America で用いている高圧 homogenizer を作製し、ゴマ油を材料とした乳剤 Fatgen の調製に成功した⁵⁾。吾々

の脂肪乳剤と Higasa の脂肪乳剤の研究は共に1951年頃に初まっている。理論的に云うと脂肪小球（粒子）は安定であっても、Stokesの法則に従って早晚浮上する（creaming）。Stokesの式は式1)に示す通りで r を粒子の半径とすると、

$$u = \frac{dx}{dt} = \frac{2r^2 (d_1 - d_2) g}{9\eta} \dots\dots\dots 1)$$

$u = \frac{dx}{dt}$ は creaming の速度、 d_1, d_2 は夫々脂

肪粒子と媒質の比重、 η は媒質の粘度、 g は重力の加速度である。ゼラチンは保護膠質であると共に η を高める働きがある。式で示されるように粒子の半径(r)が小さい程、または粒子と媒質の比重の差が少ない程 creaming の速度は小さいので安定はよいが、これらの値を極限にまで持って行けないから、脂肪乳剤の使用期間には自ら制限があり、出来れば新鮮のものが望ましい。

c. Dextran. このものは Sweden の Grönwall および Ingelman (1945) の研究以来現在まで基礎的および臨床的に詳しく研究されている。しかし吾々がこの研究に手を付けた頃は(1957)日本ではあまり研究されていなかったためにこの調製は随分苦勞を重ねたものである。Grönwall (1957)⁶⁾によると dextran の構造は図2に示すように glucose の重合体で斜の結合である側鎖は1-6結合が主である。土壌などに住む黴菌 *Leuconostoc (mesenteroides)* 属は蔗糖を分解してその内の glucose を重合して dextran を生合成する。吾々が北大で生合成で作らせたもの、即ち native dextran の分子量は 64,800-226,800 に亘るもので、一定の重量中に存在する各々の fraction の重合度の分布関数は Gauss の分布関数（正規）より少しく偏異している（説明略す）。临床上に用いる所謂 clinical dextran は粗製のものを硫酸で分解し、その分解の各段階でアルコール沈澱して分層して得られる。周知のように dextran は血漿増量剤 (plasma expander) の内、最もすぐれたもので、これはその抗原性が殆んど認められないことの他に、その分子量が血漿中の蛋白質に近く、従って、膠質滲透圧

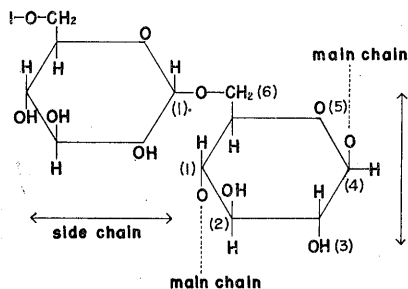


Fig. 2. Structure of dextran.

も血液のそれに近いことにある。それ故このものの分子量の測定は是非とも行う必要がある。その方法には、1) 滲透圧法で式 2) の示す如く

$$M_N = \frac{RT}{\lim_{C \rightarrow 0} \frac{P}{C}} \dots\dots\dots 2)$$

種々の濃度(C)について、滲透圧(P)を適當の方法で測り、この P/C を 0 に外挿して分子量を求めることが出来る。この場合の膠質滲透圧を求める方法として、吾々は比較的短時間で平衡に達するような改良法を用いた。2) 沈降速度法で、式 3) による、即ち S は超遠心機で測定した dextran の沈降定数、D はその拡散定

$$M = \frac{RTS}{(1 - V\rho) D} \dots\dots\dots 3)$$

数、V はその分子の偏比容積 (partial specific volume) で、 ρ は溶媒の密度を表わす。

このようにして測定した吾々の clinical dextran の分子量は 72,000-86,000 に亘り Grönwall 等の出した 80,000 に近い値を示した。

Dextran の動物実験は多数行っているが、先ず dextran が動物体内で代謝されることを証明するために、 $C^{14}O_2$ をカンナの葉が光合成によって C^{14} -蔗糖を作ることを利用し、 C^{14} -蔗糖から C^{14} -dextran を生合成させ、これをマウスに静注し、後にその体の組織中の糖質、脂質、蛋白質について測定する。このようにして、マウス体内の糖質は勿論、脂質および蛋白質に C^{14} が標識されていることから、dextran の体内の代謝を認めた。

他の実験は dextran がどの位長く体内(殊に血液)に止まっているか、或は逆にどの程度の速さで血中から消失するかの研究で、その結果は (1) 分子量の小さいものもまた大きいものも時間の差はあるが、大体指数関数的に血中から消失し、それと大体逆の消長で尿中に現われること、(2) その血漿中の disappearance curve は大体式 4) で定性的に表わせることが判った。

$$Y_P = C_1 e^{-\lambda_1 t} + C_2 e^{-\lambda_2 t} \dots\dots\dots 4)$$

この C_1 , C_2 は微分方程式の積分定数、 λ_1 , λ_2

は特性方程式 (2 次) の根を示す。この問題は compartmental analysis でもっと詳しく解釈されるが、詳細は Solomon (1960)⁷⁾ などの単行本を参照されたい。

B. 人工血色素の調製とその性状

1. 人工血液の組成の内、綜合 amino 酸、脂肪乳剤、dextran については既に記載したが、吾々はこの他に、colloid 鉄、heparin 様物質についても研究した。しかし何と云っても、人工血液の主体をなすものは、人工血色素であり、この研究は 1950 年以來今日まで続けて居るもので、特に前記の諸物質と分けて記述する。

a. 動物に於ての酸化と酸素運搬体の必要。

生物の進化の初めには生活するのに非酸素化的物質分解によるエネルギーが利用され、進化の進むにつれて分子状酸素による酸素化のエネルギーが利用されるようになった。Oparin (1953)⁸⁾ によると、1 g mol のブドウ糖の酸素化の際のエネルギー発生は 674 kcal で、乳酸の醗酵では 18 kcal、アルコール醗酵では 28 kcal であるから、後の 2 者がブドウ糖の酸素化と同一の熱量を出すには、乳酸では 37 g、アルコールでは 25 g mol を要することになる。この故に脊椎動物以上の動物では酸素化に必要な分子状酸素を運ぶ血色素が赤血球内に閉じ込められ、肺胞と組織で酸素の結合と遊離が繰り返されている。人の血液内には大部分の酸素は化学的結合の形で存在し、極く小部分が物理的に溶存している。即ち 37°C では約 20 vol% の酸素の内、約 0.3 vol% が溶存している。近頃 hyperbaric oxygenation が云々され、赤血球や血色素が要らない様に云う学者もあるが、この場合酸素ガスを 3 気圧にしても $0.3 \times 5 \times 3 = 4.5$ vol% の酸素が 37°C で溶存するに過ぎないから、これは全く一時的応急の処置である。

b. 人工血色素の歴史的背景とその物理化学的性状。Burk, Hearon 等 (1946) はマウスの胸部腫瘍は 2 箇の cobalt を注射すると対照に比べて、25% も發育を阻止され、これに同時に histidine を注射するとマウスの cobalt に対する耐性が数倍も増すことを発見した。これが動

機となって、彼等の研究 (1948, 1949) は発展して、cobalt と l-histidine との結合体の物理化学的および磁気化学的研究⁹⁾ となった。Cobalt (Co^{+2}) は第 1 系列の遷移元素で、その電子構造は 3d 軌道に 3 個の不对電子を持っている。これは前から量子化学上に知られていたのである。l-histidine は血色素中の globin の重要な amino 酸であるが、その量子化学的研究は主として、B. Pullman¹⁰⁾¹¹⁾ 等によってなされ、このものが電子供与体であることが明らかとなった。これ等の学者によると、histidine の混成軌道エネルギーは、

$$E = \alpha + \kappa\beta \dots\dots\dots 5)$$

で表わされる。 α は分子内電子の Coulomb-積分、 β はその exchange-積分を表わす。

$\kappa = -y$ とすると

$$y = \frac{\alpha - E}{\beta} \dots\dots\dots 6)$$

となるから

1) $\kappa > 0$, 即ち $y < 0$ の場合は、 β を単位とし

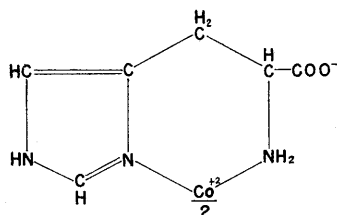


Fig. 3.

Hypothetical structure of bis-histidine- Co^{+2} .

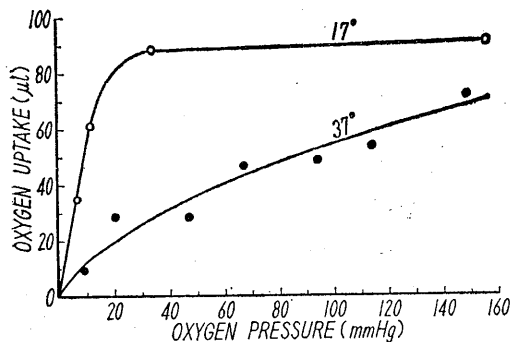
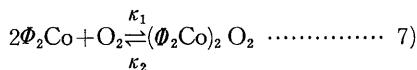


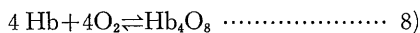
Fig. 4.

Relation between total oxygen uptake (after an hour) and oxygen pressure (Histidine 0.082 M, Cobalt 0.050 M, Reaction volume 0.2 ml).

た。Coulomb-積分と軌道エネルギーの差が負であるから、同一原子内の電子間の引力よりは異った原子内の電子の交換 (共鳴) の力が強いことを意味する。2) $\kappa < 0$ の時は $y > 0$ で事情は全く逆である。l-histidine については $\kappa > 0$ の場合 $E = 0.660$ (ev) で、 $\kappa < 0$ の場合は $E = -1.160$ (ev) であるから、前者は ionization potential が小さく、電離し易く、後者は reduction potential が大きい。この両関係によって、histidine は電子を与える性質の方が、電子を摂る性質より著しいことが結論される。以上の理由によって、 Co^{+2} と l-histidine は所謂配位結合体 (Coordination compound) であるところの bis-histidine- Co^{+2} ($\Phi_2\text{Co}$) を作る。この結合体はなお 3 個の不对電子を含んでいるので、安定度は 10.37 (25°C) 程度であるが、これが分子状酸素 (不对電子 2 個を持つ) と結合しても、この結合が共有結合であるらしく、安定度は 6.56 (25°C) と更らに低い。しかしこの性状がある故に、酸素と可逆的に



の如く振舞う。この反応は hemoglobin の



に匹敵する。

2. 人工血色素の調製とその水溶液の in vitro の実験

a. 吾々は前記のように 1950 年に Burk などの研究を知ってラットで低圧試験を行ない、続いて 1960 年にこのものの自然の血色素に極めて近い性状を示すことのために、この $\Phi_2\text{Co}$ [又は $(\Phi_2\text{Co})_2\text{O}_2$] を人工血色素と名付けた。その調製の大凡の方法は塩化第 1 cobalt ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) と l-塩酸 histidine ($\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) を 1:2 mol の割合にまぜ、無酸素下で 0.1 N の NaOH で滴定し、 $\text{pH} = 7.7-8.0$ に調整するにある。しかし実際に無酸素下という厳格の条件と Co^{+2} を 2 価に保つということは極めて困難で、Burk などはこのものの結晶は得ていない。Sano および Tanabe (1961) は結晶を得た

と報告しているが、吾々は多くの物理化学者や Sano および Tanabe などの方法を勘案して、酸素化型人工血色素 $[(\Phi_2\text{Co})_2\text{O}_2]$ の針状の結晶を得たが (1965), その結晶構造は決定されていない。Hearon など (1948, 1949) は還元型人工血色素 $(\Phi_2\text{Co})$ の構造を図 3 に示す如くに想定している。

b. 人工血色素の解離曲線

人工血色素の水溶液について、酸素分圧を横軸に、その飽和度を縦軸にプロットすると、図 4 のようにこの解離曲線は温度如何によって変動することが判った。例えば 17°C のような低温では曲線は大体直角双曲線で表わされ、

$$\frac{y}{100} = \frac{\kappa p}{1 + \kappa p} \dots\dots\dots 9)$$

の式になる。y は飽和度 (%) で、p は酸素分圧、 κ は式 7) の κ_1/κ_2 で、平衡定数 (親和定数) である。Hemoglobin の場合は式 10) の如く、式中の n は式 8) によれば 4 で、曲線は S-字状で

$$\frac{y}{100} = \frac{\kappa p^n}{1 + \kappa p^n} \dots\dots\dots 10)$$

であることは周知の通りである。式 9) では $n=1$ である。温度を上げて、例えば 37°C で実験すると、9) の曲線は右下方に移動し、 κ は減少し、従って κ_2 は増し還元の割合が、 κ_1 、即ち酸素化の割合より多くなることを物語って

いる。このことは温血動物での実験とつぎの in vitro の実験の酸素授受の可逆性の持続時間の不一致を説明する一原因と見られる。

c. 人工血色素水溶液の酸素授受の可逆性

試験管内での人工血色素 (人工-Hb) の酸素のやり取りの可逆性を見るには、1) 比較的うすい水溶液で酸素化と還元の時の色調の変化を調べるか、2) 検圧法で酸素の吸収または遊離の度合を定量的に測定するか、3) 吸光係数 (吸光度) の変動を光电比色計で測定するか、である。図 5 は 27.4°C と 37.4°C との温度での吸光係数の可逆性を見た 1 例で、前者 (低温) では可逆性が 2 時間も続くが、後者 (高温) では約 1 時間である。後者の測定波長 $\lambda=430\text{ m}\mu$ で、前者では $\lambda=385\text{ m}\mu$ で両者で違っているが、これは計機の性能のためにそうだった。その後両方共 $\lambda=385\text{ m}\mu$ で行なった実験でも、温度の影響は原則的に変らない。また tonometer を用いた解離曲線の成績も同様の結果であった。

C. 筆者以外の学者の血色素合成の試み

自然の血色素の性状を持った化学的物質を人工的に作ろうと云う試みは多数なされている。その一端を記すと、America の Wang 一派 (1958)¹²⁾、日本の Toyota¹³⁾ など (1961-) などがあるが、いずれの物質も水溶性でなく、有機溶媒に溶解し、結晶の状態や有機溶媒中では酸素と可逆的に結合するが、水溶液ではこれが行

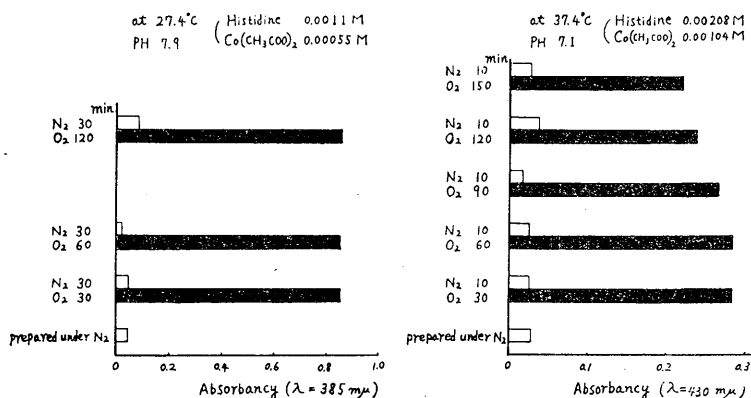


Fig. 5.

Chart showing the reversibility of absorbancy of artificial Hb solution at various temperature.

われ難い。従ってこれらの研究は今後待つ外はない。

Ⅳ. 人工血色素または人工血液を用いた動物実験の概略

A. 前期 (1950-1960) の研究

前に記した3種の人工血液を用いた動物実験の結果は論文集¹⁾²⁾³⁾, 北海道医学雑誌 (1957, 1958) などに掲載してあるので, それを参照されたい。

B. 後期 (1960-1965) の研究

1. 毒性試験

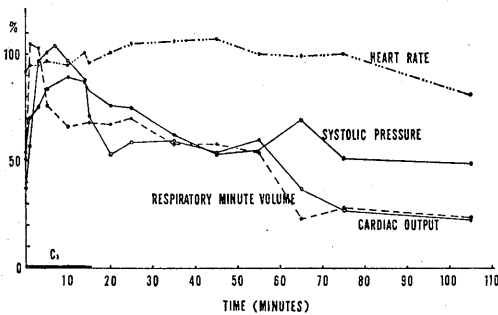


Fig. 6.

Changes in respiratory minute volume and in cardiac output in rabbits following the hemorrhage and subsequent transfusion of artificial blood (C_3). In this case artificial blood contains the A. Hb (Co-H) in dose of 219.5 mg.

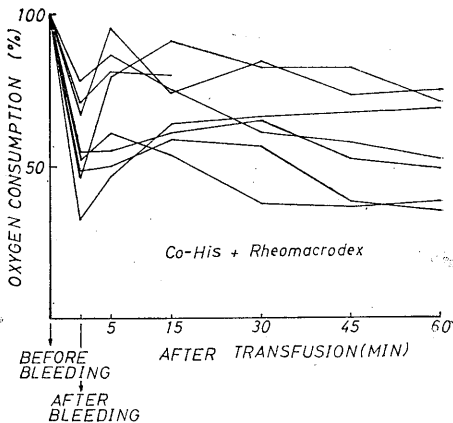


Fig. 7.

Changes in oxygen consumption following bleeding and transfusion of artificial Hb (Co-His)+rheomacrodex in rabbits.

人工血色素は cobalt と histidine を含んで居り, 殊に cobalt は重金属として, 動物に対し有害であるから, この結合体の毒性の試験は行なわなければならない。酸素化型 $[(\phi_2\text{Co})_2\text{O}_2]$ を生理的食塩水に溶かして, マウスの尾静脈に注射して見ると 150 mg/kg では 1, 2, 3, 4 日まで10匹のマウスは1匹も死なない。LD₅₀ は24時間以内で検査するのであるから, 普通の意味の LD₅₀ は求められない。そこで Litchfield-Wilcoxon の法 (1949) で ED₅₀ を求めると, この値は 264 mg/kg, 信頼限界 228-308 mg/kg で, 恐らくサンプルが結晶化されているために Co^{+2} などの不純物を含まないのであると考えられる。

2. Disappearance curve

$(\phi_2\text{Co})_2\text{O}_2$ の水溶液をウサギに静注して, 血漿からの消失曲線を求めたところ, 曲線は指数関数的に減少する性質のもので, その半減期は大凡20分であり, この rapid phase に, 更に60-120分の緩やかな経過を示す slow phase がある。消失曲線の経過は原則的にはdextranの血中消失曲線[式4])と一致する。これを y とすると

$$y = y_1 + y_2 \text{ に分解出来, } y_1 = c_1 e^{-\lambda_1 t}, y_2 = c_2 e^{-\lambda_2 t}$$

とし, 対数をとると, 各々直線を得, $c_1, c_2, \lambda_1, \lambda_2$ を求めることが出来る。しかしこの考えはあくまでも近似であって, 実際はもっと複雑している。 $(\phi_2\text{Co})_2\text{O}_2$ の分子量は結晶水を含めると820と考えられるから, 1) 血中に入ったものは各種の器官や組織に割合に速く分布され, 殊に腎臓を経て尿中に速く排泄されるらしい。2) 他方肝臓に入ったものはここで methyl 化を受け, cobalt-methylhistidine として尿中に出る経路もあるらしい。3) 更に大腸の粘膜で恐らく分解され, Co^{+2} が内腔に排泄される (Bartelheimer 1962)。このように酸素化型人工血色素の毒性の少ない理由は大体明らかになったが, 反面尿中への排泄が比較的速いのも動物実験で人工血色素の効力の比較的短い (約1時間) 説明になると思う。

3. 出血後の輸液実験

酸化型人工血色素の約 390 mg/dl を Ringer 液に溶かした液の酸素抱合量は 20°C で約 10 vol% に当る。これは人の血液の拘合量の約半量になる。

a. ウサギで 20 ml/kg の出血をさせた後に同量の人工血液 C_3 (人工-Hb 220 mg を含む) を輸液した時の相対的呼吸流量と相対的心搏出量¹⁴⁾の変動を示したのが、図 6 であるが、図の様に血圧、心搏出量および呼吸は約 60 分まで同様に経過するが、それ以後は互に相反反している。吾々はこれを以って人工血液 (人工血色素) の動物実験 (in vivo) での効果は大体 60 分までと見ている。

b. ウサギで毎分 4-5 ml, 10-22 ml/kg の出血を行ない、これと同量の人工-Hb+rheo-macrodex の輸液をした場合の血圧および酸素消費量の経過を見たが、図 7) はその内の酸素消費量の変動を示す。図に示していないがウサギの自然血を輸血した場合でも、酸素消費量が対照の 40% 以下に低下した例では回復は悪いので、人工-Hb の場合でも同様であるが、1 例ではあるが、酸素消費が 40% 以下に下ったものの回復がかなりよい結果を示した。

Guyton (1963)¹⁵⁾も述べているように shock とその回復の判定には、従来の血圧や呼吸による判定より、酸素消費量の減退または負債を目安とした方が合理的に見える。

4. 摘出灌流心臓についての実験

動物全体での実験では、血管、呼吸系、体温の調節、更らに尿中排泄などの多数の調節系が働き、これらを調整することが難かしいので、gamma およびカメの心臓を摘出して、Straub-Yagi の標本を Ringer 液と Ringer 液に酸化型人工-Hb を 390 mg/dl の割合にとかした液で灌流して見た。図 8) は gamma の心臓で 20°C での成績の 1 例であるが、人工-Hb の液に酸素を通気した場合は Ringer 液の同様の処置の時に較べて、

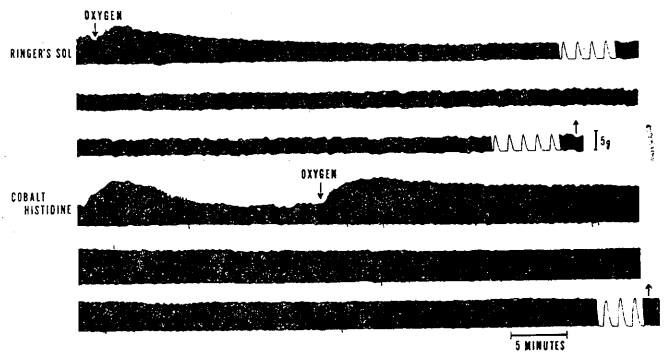


Fig. 8.

The time course of isometric tension of toad's heart perfused with Ringer solution and Co-His solution.

Perfused volume 5 ml, temperature 20°C , oxygen supplied continuously.

収縮の高さが 2 倍以上大きくまた正常搏動の持続時間も遙かに長い。図示していないがカメの心臓で 38°C の時の搏動状態は両液共に酸素を通気しない場合、Ringer 液では約 5 分で収縮力が減退し初め、人工-Hb の場合は 15-30 分でこの状態になる。その他、カメの心電図を標本でとって見ると 35°C の時 Ringer 液の場合に T の変化が早く現われ、酸素を通じても、回復しないが、人工-Hb 液で換えて、酸素を通ずると 1-5 分で元の状態にもどる。図 8) にもどって説明すると 20°C では、人工-Hb に酸素を通じていると、2 時間以上正常の搏動を続けることが知られた。この灌流実験で温度が低い場合 (20° 内外) には人工-Hb の効果がかなり長く続くことが判り、また人工-Hb の毒性も殊んど認められないと云える。

5. In vitro と in vivo の実験の相違の理由

以上のように試験管内と動物実験とで人工-Hb 液の酸素供給効果の相違は、1) 温度による酸素授受の可逆性と解離曲線との変動。2) 尿中より排泄の速かであること。3) 温度 $37-38^{\circ}$ という温血動物の場合には体の酸素消費量が大い。例えば 27° と 37° の場合に大体 $Q_{10}=2$ であると見てよい (Evans, 1936) から、 $37-38^{\circ}$ の温血動物では 27° に比べて 2 倍となり、酸素の需要に対して供給が追いつけないために、動物は低酸素状態に置かれる、などで一応説明出来

るようである。

V. 結 語

以上筆者は吾々の約20年に亘る研究成果を中心に、人工血液の過去と現在について極く概略を記した。ここで考えることは、吾々の人工血液の将来への見通しである。筆者は次の諸点でこのささやかな、地味な研究も実用に役立ち得ると思う。

A. 出血処置への応用

出血（失血）によって栄養分その他を失うのであるから、身体の勢力の消耗を最小限度に抑えるために、患者の体温を例えば 37° から 27° に低下させるとすれば、吾々の人工血液を輸液すると大体2時間位は酸素供与の効果が続くと考えてよい。この場合には体温は 10° 下ったので、 $Q_{10}=2$ とすると正常の時に $18-20 \text{ vol\%}$ の血液酸素抱合量の約 $1/2$ 即ち $10 \text{ vol\%}$ でよい。人工血液中に人工-Hbを 390 mg/dl を含むと前記のように、これは $10 \text{ vol\%}$ の酸素を与えることになる。

B. 人工心肺の体外循環への応用

人工心肺装置の heat exchanger で器官を灌流して来た人工血液を 37° から 27° 位に冷却して、oxygenator で酸素と結合させた後にポンプで動脈側に送り、器官を灌流させることが出来、ここで酸素を放出利用させる。低体温法を併用すれば、Aで述べたように更に有効であるが、器官があまり冷えると人工血液の酸素放出は悪くなるからあまり極度の低温には一考を要する。

C. 制癌への応用の可能性

先に Burk などの研究(1946)で述べたように bis-histidino- Co^{+2} それ自身でも制癌作用はある筈であるが、筆者はその cobalt を Co^{60} に代えて、 Co^{60} -bis-histidine の酸素化型 $[(\text{O}_2\text{Co}^{60})_2\text{O}_2]$ を含む人工血液を担癌器官の動脈内に注射する

ことによって、これに酸素を与えると共に Co^{60} の γ -線の照射を作用させる。これによって癌組織が放射線に感敏になり、制癌作用が現われる。出来ればどこかの研究所で、この idea で研究して見て頂きたいと思っている。

筆者の不手際のために充分意を尽し得なかった点は沢山あることを恐れるが、興味を持たれる方々は、近く著わす筈の単行本「人工血液」(医学書院発行)を参照されることを切望する。

文 献

- 1) 篠島高編(1956)生理学論文集第11巻 北大医学部第1生理学教室
- 2) 篠島高編(1960)東京女子医大第1生理学教室論文集第2巻
- 3) 篠島高編(1965)東京女子医大第1生理学教室論文集第3巻
- 4) 外科研究の進歩第5集(1957)特集輸血輸液 医学書院
- 5) 日笠頼則(1957)脂肪輸液に関する諸問題 外科研究の進歩第2集 特集外科と栄養
- 6) Grönwall, A. (1957) Dextran and its use in colloidal infusion solutions. Almquist and Wiksells, Uppsala
- 7) Solomon, A. K. (1960) In Comar and Bronner (eds) Mineral Metabolism. 1 Part A, Chap. 2
- 8) Oparin, A. I. (1953) The Origin of Life. Translated by Morgulis, S. 2nd ed. Dover Publ.
- 9) Hearon, J. Z. and D. Burk (1949) Physicochemical studies of reversible and irreversible complexes of cobalt, histidine, and molecular oxygen. J. National Cancer Inst. **9**, 337
- 10) Pullman, B. and A. Pullman (1963) Quantum biochemistry. Interscience Publ.
- 11) Pullman, B. (ed) (1964) Electronic aspects of biochemistry. Acad. Press
- 12) Wang, J. H. (1958) Hemoglobin studies. II. A synthetic material with hemoglobin-like property. J. Am. Chem. Soc. **80** (II), 3168
- 13) 豊田忠之(1965)人工血液 科学 **36**, 7
- 14) Warner, H. R., J. H. C. Swan, D. C. Connolly, R. G. Tompkins, and E. H. Wood (1953) Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man. J. Appl. Physiol. **5**, 495
- 15) Guyton, A. C. (1963) Circulatory Physiology. W. B. Saunders Co.

原

著

猫に於ける GABA 誘動体の血圧に対する

作用に就いて 612. 14 : 612. 014. 469

高橋日出彦・池田脩・腰野二千雄・白石武昌*

Effects of derivatives of GABA on blood pressure of the cat

TAKAHASHI-Hidehiko, IKEDA-Osamu, KOSHINO-Fujio, SHIRAIISHI-Takemasa *

The hypotensive effects of derivatives of GABA were investigated in the cat.

1. 4-aminobutanol, N-methyl-4-aminobutanol and n-butyric acid had not any effect on blood pressure. GABA had the most powerful action among ω -aminoacids.

2. N-methylation, N-acetylation and N-phenylation reduced greatly the hypotensive action of GABA.

3. GABA-methylester had a more prominent hypotensive action than GABA. N-methyl-GABA-methylester had almost the same hypotensive potency as GABA-methylester. On the other hand, the effect of N-dimethyl-GABA-methylester was about 2-3 times as strong as that of GABA-methylester. N-trimethyl-GABA-methylester had an extremely stronger effect than GABA-methylester, but its effect was about 1/3-1/6 times as strong as that of Ach.

4. The hypotensive effect of these methylesters was greatly reduced by atropine. N-dimethyl-GABA-methylester had a slight nicotine action and N-trimethyl-GABA-methylester a considerably strong one after atropinization.

5. Various derivatives of GABA-methylesters and esters of N-methyl-GABA were compared for their hypotensive effects and placed in the following descending order :

N-methyl-GABA-methylester > N-butyl-GABA-methylester > N-ethyl-GABA-methylester > N-phenyl-GABA-methylester :

N-methyl-GABA-methylester > N-methyl-GABA-ethylester > N-methyl-GABA-butylester > N-methyl-GABA-benzylester > GABA > N-butyl-GABA :

N-methyl-GABA-ethylester > N-ethyl-GABA-methylester :

N-butyl-GABA-methylester > N-methyl-GABA-butylester.

6. GABA and β -hydroxy-GABA had similar effect on blood pressure. β -hydroxy-GABA-methylester had a stronger effect than β -hydroxy-GABA, but a far weaker one than GABA-methylester.

7. The hypotensive effects of esters of GABA were of peripheral nature.

8. Nicotinic acid and isonicotinic acid had a slight hypotensive effect. Their methylesters had a stronger effect than the acids, but a far weaker one than GABA-methylester.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 479-482〕

高橋等¹⁾²⁾によってガンマ-アミノ酪酸の血圧低下作用が発見されて以来、この問題に関する研究が幾つか発表された (Elliot and Hobbiger³⁾, Tower⁴⁾, Stanton and Woodhouse⁵⁾). 前報 (Takahashi, et al.⁶⁾) に於て、著者等は GABA 誘導体の兎に於ける血圧低下作用についての研究を報告したが、この報告では、これらの物質が猫の血圧に対してどのように作用するかについ

て記載する。

GABAの作用が家兎と猫ではかなりの相異があることが知られている (Elliot and Hobbiger³⁾, Takahashi, et al.⁷⁾, Tower⁴⁾) ので、この研究は興味あるものと思われる。

実験方法

実験動物はすべて猫であった。実験手続、血圧測定法は前報 (Takahashi, et al.⁶⁾) と同様であった。本実験に使用した物質の殆んどは第一製薬研究所と協力して合成したものであり、その多くは新規物質である。 γ -amino- β -hydroxy

* 東京医科大学生理学教室

Department of Physiology, Tokyo Medical College

〔昭和40年7月27日受付〕

酪酸は小野製薬株式会社のものを使用し、他の衆知の物質は市販品を用いた。これらの物質は主として股静脈内に投与した。

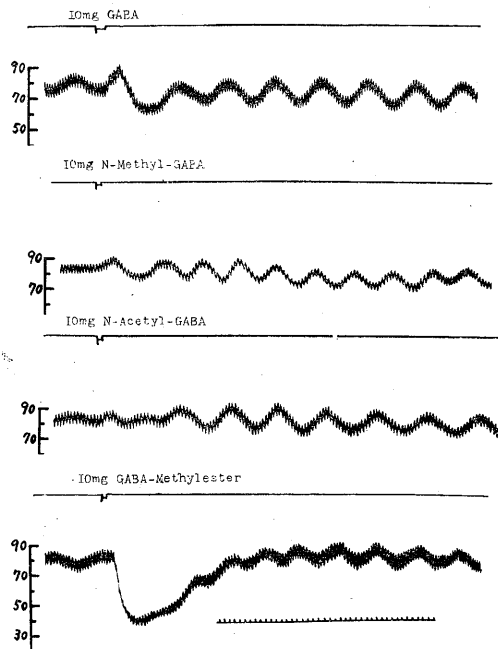


Fig. 1.

Effect of GABA, N-methyl-GABA, N-acetyl-GABA and GABA-methylester on blood pressure. Cat (2.8 kg) under urethane anesthesia. Test substances were injected respectively 10 mg per animal. Time marks represent 6 sec. intervals.

実験成績

4-aminobutanol, N-methyl-4-aminobutanol およびn-酪酸は猫の血圧に対してはなんらの作用も生じなかった。GABAは猫の血圧低下作用を有するが、それは軽度のものであった。しかし、それでも他の ω -アミノ酸 に比すれば最も作用が大であった。

GABA のN-置換体はすべて GABA よりも血圧低下作用は弱い、GABA の methylester はかなり強い血圧低下作用があった。第1図は GABA, N-methyl-GABA, N-acetyl-GABA および GABA-methylester の作用を比較した実験結果である。

次に GABA-methylester の誘導体の血圧低下作用を比較すると、GABA-methylester は 0.3 mg/kg の静脈注射で約 30 mmHg の血圧低下を生じた。N-methyl-GABA-methylester は GABA-methylester よりすこし作用が弱い。しかし N-dimethyl-GABA-methylester は GABA-methylester の 2-3 倍 の作用を呈した。一方、N-trimethyl-GABA-methylester となると、血圧低下作用は著るしく強くなり、アセチルコリン (Ach) の 1/3-1/6 にも及ぶ (第2図)。

以上の GABA の methylester 類の血圧低下作用は atropine 投与によって著るしく減弱

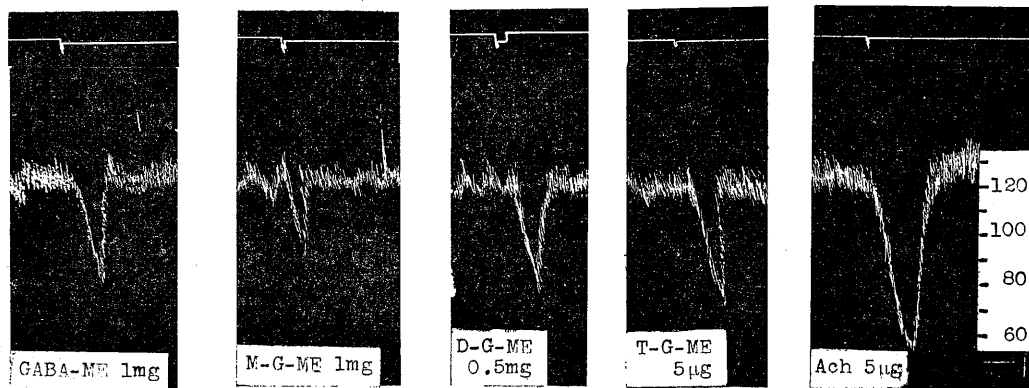


Fig. 2.

Comparison of the hypotensive actions of methylesters of GABA and acetylcholine. Cat (3.2 kg). GABA-ME...GABA-methylester, M-G-ME...N-methyl-GABA-methylester D-G-ME...N-Dimethyl-GABA-methylester, T-G-ME...N-trimethyl-GABA-methylester, Ach acetylcholine. Time marks in this and all the following figures represent 24 sec. intervals.

し、これらの作用が muscarine 様作用である事を思わせる。Atropinization 後は、N-dimethyl-GABA-methylester は軽度の、N-trimethyl-GABA-methylester は強いニコチン様作用を示した。後者のニコチン様作用はアセチルコリンよりもしばしば著明であった (第3図)。

多数の GABA のエステル血圧低下作用を比較して下記の如き結果を得た。

即ち、N-methyl-GABA-methylester > N-butyl-GABA-methylester > N-ethyl-GABA-methylester > N-phenyl-GABA-methylester : N-methyl-GABA-methylester > N-methyl-GABA-ethylester > N-methyl-GABA-butylester > N-methyl-GABA-benzylester > GABA > N-butyl-GABA : N-methyl-GABA-ethylester > N-ethyl-GABA-methylester。

N-butyl-GABA-methylester > N-methyl-GABA-butylester。

即ち、上述の成績より猫の場合は

1) GABA の血圧低下作用は N-置換により弱化する。

2) エステル化により強くなる。

3) エステルでは methylester が最も有効で、それより高級なアルコールとのエステルはすべて作用が弱い。

4) GABA-methylester の血圧低下作用は

N-置換で作用減弱し、その減弱は置換基の分子が大である程はげしい。また、エステル部分の分子が大な程作用の弱化著明。しかもこの作用の弱化はエステル部分の置換でより大きな影響をうける。

5) GABA-methylester の N-置換の場合、dimethyl 化、trimethyl 化、特に後者の場合は例外で、この場合はかえって作用が強くなる。

次に GABA と β -hydroxy-GABA の血圧低下作用を比較した。 β -hydroxy-GABA は GABA と同じ様に血圧低下作用を示すが、tachyphylaxis が著明で両者の差を明らかにすることが出来なかった。一方、 β -hydroxy-GABA-methylester は β -hydroxy-GABA より血圧低下作用が強いが、GABA-methylester、N-methyl-GABA-methylester よりははるかに弱い。

N-methyl-GABA、N-acetyl-GABA および GABA の methylester 類 (N-trimethyl-GABA-methylester を含む) を大槽内に投与した場合は、殊んど作用を示さなかった。

ニコチン酸、イソニコチン酸および両者の methylester も血圧低下作用を呈し、methylesterの方が強い。しかし、その作用は N-methyl-GABA-methylester、GABA-methylester に比し、はるかに弱い。

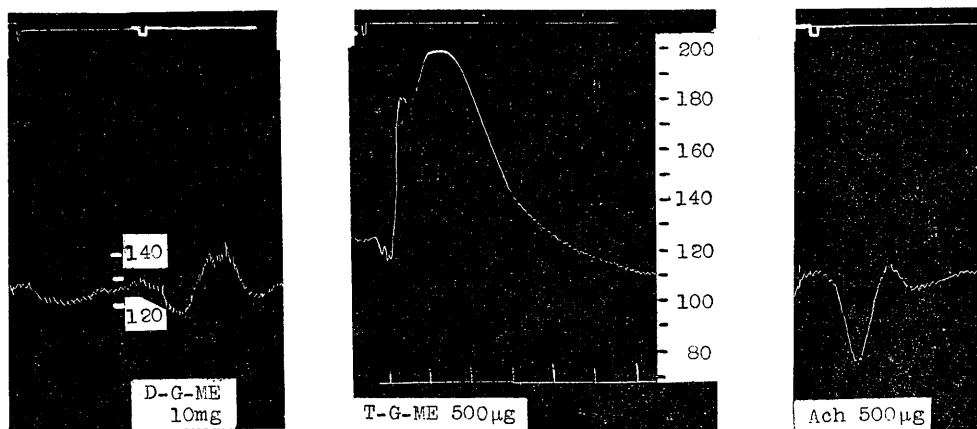


Fig. 3.

Effects of methylesters of GABA and acetylcholine on blood pressure after atropinization. Cat (3.0 kg). 2 mg of atropine were previously applied.

考 察

猫における GABA 誘導体の血圧低下作用は家兎の場合とほぼ同様であったが、唯一つの大きな例外があった。即ち、家兎では、GABA-methylester, N-methyl-GABA-methylester の作用は、GABA に比し、最大低下度はほぼ等しいとしても、持続時間がはるかに短かく、作用が著るしく弱いとしなければならないのに、猫ではすべての点で作用がはるかに強い事である。

高橋等により家兎における GABA の血圧低下作用が中枢性のものである事が証明されているが、猫ではその作用機序が明らかでない。それは猫では GABA の作用が弱く、大槽内注射でも明瞭な作用増強が認められないので、分析が困難なためである。

GABA の methylester の作用は家兎でも猫でも末梢性のもので、両動物で差異は少ないが GABA の中枢性の血圧低下作用が両動物で著るしく異なるので、こういう現象が生ずるものと考えられる。

総 括

猫に対する GABA 誘導体の血圧低下作用を検討した。

1. 4-aminobutanol, N-methyl-4-aminobutanol および n-酪酸は血圧に対してなんらの作用もない。GABA は他の ω -アミノ酸の中で、最も作用が強かった。

2. N-methyl 化, N-acetyl 化, N-phenyl 化は GABA の血圧低下作用を大きく減少させた。

3. GABA-methylester は GABA よりも血圧低下作用は強かった。N-methyl-GABA-methylester は殆んど GABA-methylester と同じ作用であった。一方, N-dimethyl-GABA-methylester の作用は GABA-methylester の約 2-3 倍の強さであった。

N-trimethyl-GABA-methylester は GABA-methylester よりも非常に強い作用で、Ach の約 1/3-1/6 倍の強さであった。

4. これらの methylester 類の血圧低下作用は atropine によって著るしく減少する。

Atropinization 後は、N-dimethyl-GABA-methylester は軽度の、N-trimethyl-GABA-methylester は強いニコチン様作用を呈した。

5. 多数の GABA のエステル類の血圧低下作用を比較して順位づけると次の如くであった。N-methyl-GABA-methylester > N-butyl-GABA-methylester > N-ethyl-GABA-methylester > N-phenyl-GABA-methylester :

N-methyl-GABA-methylester > N-methyl-GABA-ethylester > N-methyl-GABA-butylester > N-methyl-GABA-benzylester > GABA > N-butyl-GABA :

N-methyl-GABA-ethylester > N-ethyl-GABA-methylester :

N-butyl-GABA-methylester > N-methyl-GABA-butylester.

6. GABA と β -hydroxy-GABA は血圧に対して、同様の作用があった。 β -hydroxy-GABA-methylester は β -hydroxy-GABA よりも強い作用があったが、GABA-methylester の方が強かった。

7. GABA のエステル類の大槽内投与では何んらの作用も見られなかった。

8. ニコチン酸とイソニコチン酸および両者の methylester も血圧低下作用を有するが、methylester の方が強かったが、GABA-methylester の方がはるかに強かった。

文 献

- 1) Takahashi, H. et al. (1955) Jap. J. Physiol. **5**, 334
- 2) Takahashi, H. et al. (1958) Jap. J. Physiol. **8**, 378
- 3) Elliot, K. A. C. and Hobbiger, F. (1959) J. Physiol. **146**, 70
- 4) Tower, D. B. (1960) Inhibitor in the nervous system and γ -aminobutyric acid. ed. by E. Robertt, (1960) Pergamon Press, N. Y., U. S. A. p. 562
- 5) Stanton, H. C. and Woodhouse, F. H. (1960) J. Pharmacol. **128**, 233
- 6) Takahashi, H. et al. (1962) Jap. J. Physiol. **12**, 97
- 7) Takahashi, H. et al. (1959) Jap. J. Physiol. **9**, 464

Methyl-N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride

の発汗作用に就いて 612. 792. 4

白石 武 昌・小林 邦 久・早 川 近 一 *

Effect of methyl-N-trimethyl- γ -aminobutyrate-chloride on sweating

SHIRAISHI-Takemasa, KOBAYASHI-Kunihisa, HAYAKAWA-Kinichi *

The authors compared the sweating action on cat's pads between bethanecol and trimethyl-GABA-methylester, either of which is cholinergic.

Sweating responses were observed with the method devised by Silverman and Powell. Test substances were injected intradermally or intravenously.

In either administration bethanecol had a stronger sweating action than trimethyl-GABA-methylester.

[J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 483-485]

Methyl-N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride (以下 trimethyl-GABA-methylester と略称) の心-血管系¹⁾²⁾³⁾, 消化器系²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ に対する cholinergic action に就いては既に報告した。本論文においては、該物質の発汗作用について記載し、同様にコリン作働性物質に属する bethanecol の発汗作用と比較、検討した。

実験方法

a) Thiopental sodium によって麻酔した猫の足蹠の発汗量を測定した。供試物質は測定局所の皮内注射、静脈注射で投与した。発汗量の測定は J. J. Silverman らの方法⁷⁾ に準じた。即ち、25%塩化第二鉄アルコール溶液を蹠に塗布。扇風器で充分に乾燥した後、5%タンニン酸に3分間浸した後、充分乾燥したセロファン紙を蹠に適用した。塩化第二鉄が汗中の水分に溶解するとタンニン酸と反応して、紙に淡灰色から青黒色の着色を生ずる。この着色の程度は、発汗量とよく平行するので、この着色の程度をもって、発汗量の目安とした。

既に、正確に3分間適用後の試験紙の着色の程度を下記の5級に区別した。

対照 反応なし	(一)
対照に比し薄く着色	(+)
かなり着色	(++)

* 東京医科大学生理学教室

Department of Physiology, Tokyo Medical College

[昭和40年7月27日受付]

強い着色 (卅)

はげしい着色 (卅)

なお、この方法では、無処置、或いは同量の生理的食塩水投与の場合(対照)には殆んど着色は認められなかった。

皮内注射の場合は、2分おきに3分間ずつ反応が完全に認められなくなるまで測定した。また、静脈注射の場合は3分間ずつ連続的に測定した。

b) 口腔より流出する唾液分泌量を参考までに観測した。

実験成績

Trimethyl-GABA-methylester, bethanecolともに、皮内注射によっても、静脈注射によっても発汗作用を呈した。しかし、その作用には個体差がはげしかったので、最小有効量を決定し、それによって両物質の作用強度を比較することは断念し、両物質の適当量を同一動物に投与した場合の発汗作用を比較することにした。

1. 皮内注射

注射量は常に0.01 ml とし、種々の濃度の供試物質溶液を注射し、常に発汗作用を呈する投与量の大体の見当づけを行なったところ、両物質とも5-10 μ g/0.01 ml で個体によらず常に明瞭に認むべき発汗作用を呈した。

従って、この量を同一動物に投与したときの両物質の発汗作用を比較した。

4匹の猫(A, B, C, D)を使用して得た成績については、第2表に総括した。

Table 1.

Sweating effects of bethanecol and trimethyl-GABA-methylester locally injected.

Substance	Dose μg in 0.01 ml	Cat	Response					
			1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
Bethanecol	5	A	++	—				
		B	++	++	++	++	++	+
		C	++	++	+	++	++	+
Trimethyl-GABA-methylester	5	A	—	—				
		B	+	+	—	—	+	—
		C	++	+	—			
Bethanecol	10	A	++	++	++	+	—	
		B	++	++	++	—	—	
		C	++	++	++	++	+	+
Trimethyl-GABA-methylester	10	A	++	++	+			
		B	++	++	—			
		C	++	++	++	+	—	
		D	+	+	+	—		

Table 2.

Summary of the local stimulant action of trimethyl-GABA-methylester and bethanecol on cat's sweat gland.

Substance	Intradermal dose μg in 0.01 ml	Cat			
		A	B	C	D
Bethanecol	5	+	++	++	
	10	++	++	++	
Trimethyl-GABA-methylester	5	—	+	+	
	10	++	+	++	+

Table 3.

Sweating effects of trimethyl-GABA-methylester and bethanecol intravenously injected.

Trimethyl-GABA-methylester		Bethanecol	
Response			
2 $\mu\text{g}/\text{kg}$	—	1st	+
	—	2nd	+
	±	3rd	+
	±	4th	+
	±	5th	±
	±	6th	±
	—	7th	—
4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	±	1st	+++
	—	2nd	++
	—	3rd	+
	—	4th	+
		5th	—
		6th	+
8 $\mu\text{g}/\text{kg}$	+	1st	
	+	2nd	
	—	3rd	

実験手続は、注射と同時に発汗の測定を始め、3分間後、試験紙をのぞき（第1回目の測定）、次の2分間で測定準備を完了し、新しい試験紙を適用、3分間の後、これを取り去り着色を調べ（第2回目の測定）、同様にして完全に反応の認められなくなるまで測定を継続した。

5 $\mu\text{g}/0.01\text{ ml}$ –10 $\mu\text{g}/0.01\text{ ml}$ 投与では、全例に

Table 4.

Sweat response of trimethyl-GABA-methylester and bethanecol intravenously injected.

Trimethyl-GABA-methylester 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Bethanecol 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Response	
++	1st
+	2nd
—	3rd
+	4th
+	5th
+	6th
+	7th
+	8th
±	9th
—	10th
	11th
	12th
	13th
	14th
	15th
	16th
	17th
	18th
	19th
	20th
	30th
	40th

Table 5.

Sweat response of trimethyl-GABA-methylester and bethanecol intravenously injected.

Trimethyl-GABA-methylester 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Bethanecol 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v.
Response	
+	1st
+	2nd
++	3rd
++	4th
++	5th
++	6th
++	7th
++	8th
++	9th
++	10th
++	11th
+	13th
++	14th
++	15th
+	17th
—	19th
7 ml	Saliva Vol. 3 ml

於いて, bethanecol の方が発汗も強く, 持続時間も長いことが確かめられた (表1).

猫Dで, 大量投与の場合について観察した処, bethanecol 25 $\mu\text{g}/0.01\text{ ml}$ 投与では1分後(卅), 4分(卅), 9分(卅), 17分(卅), 25分(卅), 50分(卅), 120分(卅)であり, trimethyl-GABA-methylester 20 $\mu\text{g}/0.01\text{ ml}$ では, 1分後(+), 5分(+), 10分(卅), 15分(卅), 20分(卅), 27分では(+), 41分(卅), 60分(卅), 80分(+), 120分(+)であった. 1例の観察ではあるが, 大量投与の場合も, bethanecol の方が発汗時間が長いようではあるが, 差は少量の場合程著明でないように思われる.

II. 静脈注射

皮内注射の場合と同じく, 最小有効量の決定は困難であるため, 両物質の適当量を実験に使用した. 注射には前腕頭静脈および股静脈を用いた. 測定は3分間ずつ連続して行なった.

まず, trimethyl-GABA-methylester 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, bethanecol 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与し, この発汗作用の結果は, bethanecol の方が強かった (表3).

次に trimethyl-GABA-methylester 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と bethanecol 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では, bethanecol の方が持続時間も長く, かつ反応も強かった (表4).

次に trimethyl-GABA-methylester 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と bethanecol 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では, 両者の発汗作用はほぼ等しかった (表5). しかし, 唾液流出量は trimethyl-GABA-methylester の方が明らかに多かった.

以上の成績にみられるように, 動物個体によ

る差異はかなり大きい, 同一動物における比較では常に bethanecol の発汗作用は trimethyl-GABA-methylester に比し大であった.

以上の静脈注射による trimethyl-GABA-methylester と bethanecol の発汗作用の比較を総括したものを (表6) に掲げた.

考 察

コリン作働性物質が汗腺を刺激し, その分泌を促進することは知られているが, 今回の実験では acetylcholine (Ach) についてはふれなかったが, Charles Lovatt Evans と D. F. G. Smith⁸⁾ によれば, 馬では, 皮内注射の場合, Ach 0.1-1.0 mg でかなりの発汗量を示すといいい, 局所的に用いる場合, 他の代表的発汗薬 (例えば pilocarpine) に比し, かなり持続時間が短いといわれているが, trimethyl-GABA-methylester および bethanecol の両者も, その発汗の作用機序から考えて, cholinergic action と考えられる.

総 括

猫の足趾を用い, trimethyl-GABA-methylester と bethanecol の発汗作用を比較検討した.

その結果, 皮内注射投与法および静脈注射投与方法の何れの方法でも, 用量, 持続時間ともに, trimethyl-GABA-methylester の発汗作用は, bethanecol に比し, 著るしく弱かった.

唾液分泌, 胃運動促進作用は, 前者の方が強い事は, 既に他の論文で報告した.

本研究に対する高橋日出彦助教授の御指導と, 本稿の御校閲に対し深謝する.

文 献

- 1) Takahashi, H. et al. (1962) Jap. J. Physiol. **12**, 97
- 2) 白石武昌・外 (1963) 日本生理誌 **25**, 146
- 3) 高橋日出彦・外 (1962) 日新医学 **49**, 677
- 4) 江原貞博 (1963) 日本生理誌 **25**, 565
- 5) Takahashi, H. et al. (1961) Jap. J. Physiol. **11**, 229
- 6) 白石武昌・外 (1965) 最新医学 **20**, 211
- 7) Silverman, C. J. J. and Powell, Verman, E. (1944) Am. J. Med. Sci. **208**, 297
- 8) Evans, Charles Lovatt and Smith, D. F. G. (1956) Proc. Roy. Soc. London, **145**, 61

Table 6.

Summary of sweating effects of trimethyl-GABA-methylester and bethanecol in cats.

Substance	Intravenous $\mu\text{g}/\text{kg}$	Cat		
		A	B	C
Bethanecol	1			+
	2			++
	4		卅	
	10	卅		
Trimethyl-GABA-methylester	2			-
	4		+	-
	8			+
	20	卅		

血圧と肝臓脾臓および腎臓の血管反応との 関係について 612.14 : 612.187

権 田 憲 吉 *

Relationship between blood pressure and vascular reactions
in liver, spleen and kidney

GONDA-Kenkichi *

Relationship between changes of blood pressure and vascular reactions in liver, spleen, kidney and skin in response to various stimuli was investigated in dogs anesthetized with pentobarbital-natrium.

Reflection-photoelectric plethysmogram of these organs and of a paw, blood flow in the organ and pressure in the femoral artery were recorded simultaneously.

In order to understand the above relationship more accurately, cardiac output was estimated from changes in the ventricular circumference measured by a mercury-in-rubber strain gauge and pulse rate.

The results obtained are summarized as follows :

An initial elevation was accompanied by increased cardiac output associated with an increased venous return due to vasoconstrictions in liver, kidney, and particularly in spleen.

A prolonged elevation of blood pressure following the initial rise appeared to be related to vasoconstrictions in liver, spleen, and particularly in skin, without a decrease in cardiac output.

[J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 486-499]

I. 結 言

協同実験者田沢¹⁾は、血圧と胃および腸の血管反応との関係について実験を行い、胃腸は、血圧上昇の主役を演じているのではないことを知り、これらの器官の他に、強く血管収縮を起して血圧を上昇させる器官があるだろうと報告した。

これにひき続いて、著者は、胃腸と同じ内臓神経支配下にある肝臓脾臓および腎臓を取り上げて実験を進め、それらの血管反応と血圧との関係を纏めて検討を試みようとした。

従来、ノルアドレナリンを使用して内臓神経領域の血流の変化を観察した実験は、数多く^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)}あり、何れも血流量の減少を認めているものが多いが、内臓諸器官を同一実験方法により統一して、血圧とそれら諸器官の血管反応との関係を調べた報告は見当らない。

肝臓脾臓および腎臓の血流量を調べるには、

種々の方法^{7) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) 21)}があるが、著者は、各器官の血管容積および血流量の変化を、反射光電式プレチスモグラフ^{1) 22) 23)}および thermister flow meter¹⁾を使用して記録し、同時に血圧も記録した。

その結果、肝臓脾臓および腎臓の血管容積および血流量の減少と血圧の上昇とは関係あることを知ったのであるが、一方、内臓諸器官の収縮によって押し出された血液は、静脈還流量を増大させ心拍出量へ影響を与えることは、従来、概念的に認められている所であり、また、循環系の調節における心拍出量と末梢抵抗との関係の重要性を記載した報告も数多くある^{13) 17) 24) 25) 26)}。従って、内臓諸器官の血管反応と血圧との関係を調べるためには、心拍出量と血圧との関係を追求して、それらの結果を合わせ考察する必要がある。

現在、心拍出量を連続的に測定する正確な方法はないが、著者は、mercury-in-rubber strain gauge^{27) 28) 29)}を使用して、心室周径の変化を記録し、同時に心拍数³⁰⁾も記録して、両者より心拍出量の変化を推測した。

以上のように記録しながら、ノルアドレナリ

* 名古屋大学医学部麻酔科教室

Department of Anesthesiology, Nagoya University School of Medicine.

〔昭和40年6月28日受付〕

ンの静脈注射および神経刺激実験を行い、血圧と肝臓脾臓腎臓および皮膚の血管反応との関係を見た。

Ⅱ. 実験方法

実験動物は、体重 10-15 kg の成犬を使用し、25 mg/kg の pentobarbital-natrium で静脈麻酔を行い、その後は、四肢を動かさない程度に追加静注し、出来るだけ浅く麻酔を維持し、深麻酔による循環系への影響を避けるようにした。

体位は、多くの場合仰臥位で四肢を固定し、開腹或は開胸して心臓に gauge を装着した後閉胸して実験を行なった。腎臓および大内臓神経刺激実験の場合のみ、右側臥位に固定した。

実験条件をなるべく一定にするために、室温を 15-25°C に保ち、実験は四季を通じて行なった。実験当日、実験動物は朝から絶食とし、原則として午後から実験を開始した。本実験に使用した成犬は合計約50頭である。

以上のような実験条件の下に、次に述べるような装置および方法により、実験をすすめた。

A. 肝臓脾臓および腎臓のプレチスモグラムの記録

光電管のかわりに、直径約12 mm、厚さ約5 mm で、中央に、直径約1 mm の照射用極小ランプをはめこんだ CdS cell を使用して、著しく小型化し、これをビニール塗料で被覆して防水を完全にした反射光電式 CdS cell プレチスモグラフ¹⁾を使用し、その受光部を後述のような方法で、各器官の漿膜面に装着し、直結式増幅器に導いて、各器官のプレチスモグラムを記録した。

実験動物は、肝臓脾臓および腎臓の各実験によって、それぞれ、右肋骨弓切開、正中切開および左直腹筋外縁切開で開腹し、各器官を血液循環動態に変化を与えないように、出来るだけ軽く創外に引き出し、2乃至4箇所、把持固定した。これは、呼吸運動による受光部と漿膜面の機械的なずれによる artifact を防ぐためである。受光部は、約50 g の錘りで、漿膜面に圧迫固定した。露出した各器官は、腹腔温 (37.5-

38.0°C) に近い生理的食塩水を浸したガーゼで被覆保温し、温度低下による血流変化を防止した。

それぞれのプレチスモグラムは、同じ増幅度では、胃腸のそれに比べて¹⁾、脈動は小さい。その上、本実験では、各種の刺激に対する反応において、基線の動揺が大きいために、直結式増幅器の増幅度を小さくしてあるので、殆ど脈動は見られない。

B. 皮膚のプレチスモグラムの記録

前肢の足趾直上部を剃毛し、反射光電式プレチスモグラフ¹⁾³¹⁾³²⁾³³⁾を、中等強度に絆創膏にて圧迫固定²³⁾して、直結式増幅器に導いて記録した。

尚、プレチスモグラムの上向きのペンの動き、或は基線の動きは、血管容積の増加、下向きのそれらは、血管容積の減少を示している。

C. 肝臓脾臓および腎臓の血流量の記録

直径約 0.5 mm、長さ約25 mm の金属製のさやにおさまった needle thermister¹⁾を使用した。このさやの部分全体を、各器官の実質内に挿入し外気温の影響をさげ、これを thermister 直流前置増幅器で、約50倍に増幅したのち、直結式増幅器に入れ記録した。この thermister flow meter は、0.001°C の変化を約 1 cm の振幅に記録することができ、また、thermister に加えられる電力は、0.5 mW であるから、thermister 自身の温度は、殆ど上昇することはない。従って、血流量の増減により thermister の温度は、上昇或は下降する。

尚、血流量曲線の上向きのペンの動きは、血流量の増加を、下向きのペンの動きは、減少を示している。

D. 血圧の記録

血圧は股動脈にガラス製の canule を挿入し日本光電製 electronic manometer, MP-3 A 型¹⁾を経て、直結式増幅器に導き記録した。

これによって記録した血圧は、平均血圧を示し、上向きの基線の動きは、血圧の上昇を、下向きの基線の動きは、血圧の下降を示している。

以上のAからDまでの4現象は、同時に記録した。

E. 心室周径の記録

実験動物の気管内に、気管チューブを挿入して、人工呼吸器に接続して、人工呼吸を行ないながら、左第4肋間で開胸し、心嚢を切開して心臓を充分露出した。次に、心臓の冠状溝より稍々下で、心室を取り巻いて軽く絹糸を使用して、心筋に4箇所固定したmercury-in-rubber strain gauge (Fig. 1) により、CR 結合、DC 結合の2方法で増幅記録した (Fig. 2)。尚、mercury-in-rubber strain gauge を心臓に装着したのちは、肺を、胸腔内に空所を残すことなく充分に膨張させてから、完全に閉胸して、人工呼吸を続けた。

尚、ペンの上向きの動きは、心臓の収縮期に一致し、下向きの動きは、拡張期に一致して、その振幅の変化が、心室周径の変化を示している。DC 変化における基線の上下の示す意味については後述する。

F. 心拍数の記録

教室自製の pulse rate meter³⁰⁾ を使用し、直結増幅器を経て記録し、これを脈拍数に換算して図示した。

以上のEおよびFは、同時記録し、両者より心拍出量を計測し、同時に、血圧も前述の方法で記録し、血圧と心拍出量との関係を検討した。

尚、以上のそれぞれの記録は、すべて三栄式インク書きオシログラフ PA-20 型 (感度20 mA/cm) および PA-2 型 (感度2 mA/cm) を使用した。

Ⅲ. 実験成績

A. ノルアドレナリンの静脈注射による影響

ノルアドレナリンの静脈注射による循環系への影響については、Barcroft³⁴⁾ によって報告されているように、その濃度および注入速度により血管反応に多少の相違があるが、著者の実験でも、同じようなことが認められた。従って、ノルアドレナリンの注入量は、すべての実験で

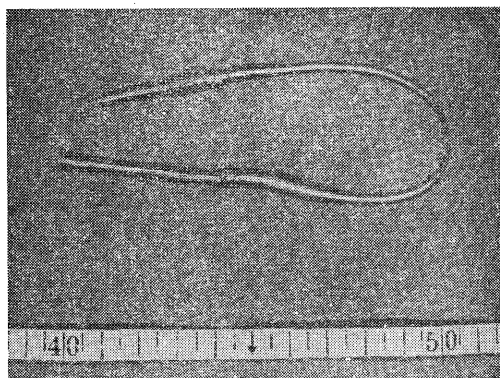


Fig. 1.

Mercury-in-rubber strain gauge.

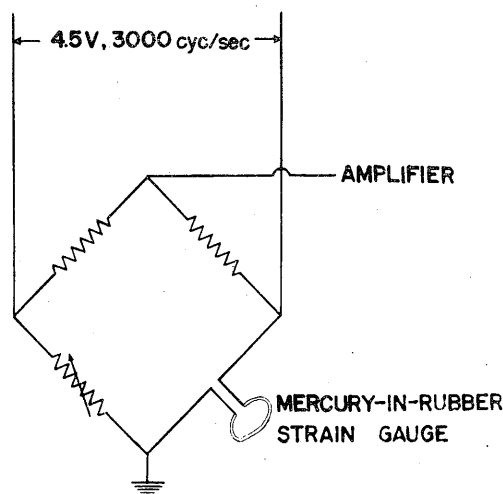


Fig. 2.

A circuit for mercury-in-rubber strain gauge.

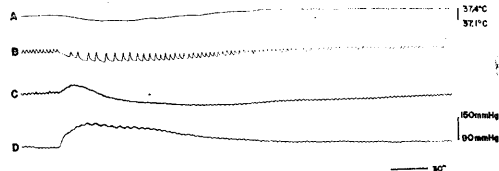


Fig. 3.

Hepatic circulatory changes due to administration of noradrenaline.

A : blood flow of liver.

B : plethysmogram of liver.

C : plethysmogram of paw.

D : blood pressure.

Arrow indicates intravenous injection of noradrenaline (50 μ g).

50 μg に限定し、注入速度も、約3秒間に一定して、舌静脈より注入し、最も多く見られた反応について記載する。

1. 肝臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 3 に示す如く、肝臓の血管容積は、ノルアドレナリン静注後、数秒にして緩やかに減少し、5-6 分の経過で徐々に静注前の基線に戻る。血流量曲線も、静注後、ほぼ血管容積変化と平行して緩やかに減少し、5-6 分後に静注前の基線に回復している。また、血圧曲線は、全く血管容積変化と対照的な経過をたどり、即ち静注後、数秒にして上昇しはじめ、最高約50 mmHgの上昇をきたしたのち、徐々に、5-6 分で静注前のレベルに回復する。

尚、血管容積変化に見られる小波は、吸気に

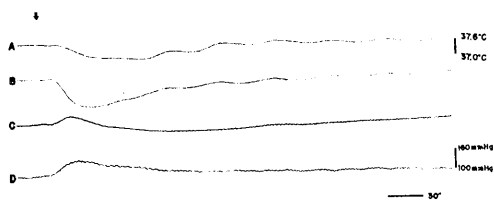


Fig. 4.

Splenic circulatory changes due to administration of noradrenaline.

A : blood flow of spleen.

B : plethysmogram of spleen.

C : plethysmogram of paw.

D : blood pressure.

Arrow indicates intravenous injection of noradrenaline (50 μg).

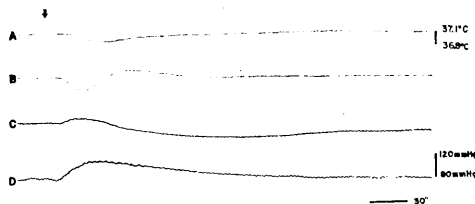


Fig. 5.

Renal circulatory changes due to administration of noradrenaline.

A : blood flow of kidney.

B : plethysmogram of kidney.

C : plethysmogram of paw.

D : blood pressure.

Arrow indicates intravenous injection of noradrenaline (50 μg).

一致して上昇する呼吸運動にともなう容積変化であると考えられるが、機械的なずれによる artifact であるということも否定出来ない。Guntheroth 等¹⁷⁾ によって、安静時呼吸でも、吸気に一致して、肝臓の血管容積の増大が見られると報告されている。

また、前肢皮膚の血管容積は、血圧の上昇期に一致して、僅かに増加したのち、急激に強い減少をきたし、血圧上昇の後半の持続とよく一致して、減少を持続しながら、5-6 分の経過で静注前の基線に戻る。この前肢皮膚の血管容積は、心室周径変化の記録時を除いて、以下すべての実験を通じて、比較対照のため同時記録した。

2. 脾臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 4 に示す如く、脾臓の血管容積は、ノルアドレナリン静注後、数秒にして急激に強く減少し、約30秒にして最少となったのち、徐々に5-6 分の経過で、注入前の基線に戻る。血流量曲線も、血管容積変化と全く同様で、静注後数秒にして減少しはじめ、血管容積変化と平行して、徐々に注入前のレベルに回復する。血圧曲線も血管容積変化と全く対照的な経過をたどり、即ち、静注後、数秒にして血圧は急上昇しはじめ、約30秒後、50 mmHg の上昇をきたして最高に達したのち、徐々に5-6 分の経過で注入前の基線に回復する。

ここに見られる脾臓の血管容積および血流量の減少は、他の何れの器官よりも著しく、しかも、血圧の上昇と全く対照的に経過していることは注目すべきである。

3. 腎臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 5 に示す如く、ノルアドレナリン静注後数秒で、腎臓の血管容積は急激に減少し、約30秒にして最小となったのち、すみやかに回復して、注入前の基線に戻り、続いて僅かに増加して徐々に注入前のレベルに回復する。血流量は静注後ほぼ血管容積変化と一致して一過性の減少を示し、間もなく注入前の基線に戻るが、血管容積変化に見られるような増加は明らかではない。血圧は、静注後数秒にして急に上昇し、

徐々に注入前の基線に戻るが、血管容積が最少に達する頃に、血圧は最高となり、血管容積の減少と血圧の上昇は全く一致している。血圧上昇の後半の持続には、血管容積変化との関係は認められない。

B. 大内臓神経刺激による影響

右側臥位にて、左大内臓神経を腹膜外に露出し、切断したのち、その末梢端に約15秒間にわたり、50 c/s, 5 V の矩形波の刺激を加えた。この際、大内臓神経は、創内深くに存在するので、出来るだけ神経の緊張を避けるようにして刺激を加えた。

尚、大内臓神経による腹部内臓血管の反応には、左右差がないといわれている⁹⁾³⁵⁾。

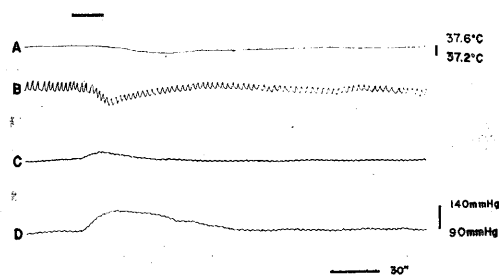


Fig. 6.

Effect of stimulation of distal cut end of major splanchnic nerve on hepatic circulation.

A : blood flow of liver.

B : plethysmogram of liver.

C : plethysmogram of paw.

D : blood pressure.

Stimulation is indicated by a uppermost bar.

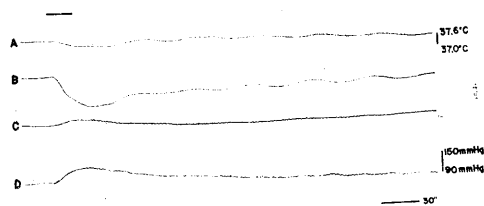


Fig. 7.

Effect of stimulation of distal cut end of major splanchnic nerve on splenic circulation.

A : blood flow of spleen.

B : plethysmogram of spleen.

C : plethysmogram of paw.

D : blood pressure.

Stimulation is indicated by a uppermost bar.

1. 肝臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 6 に示す如く、肝臓の血管容積は、刺激を加えると数秒後に小棘波を除けば、全体として徐々に減少しはじめ、刺激中止後間もなく最小となり、その後、徐々に回復して、4-5 分で刺激前の基線に戻る。ここに見られる小波も、前述のノルアドレナリン静注の場合と同様に、呼吸運動による容積変化であると考えられるが、artifact であるということも否定できない。血流量も、刺激後、数秒にして減少しはじめ、ほぼ血管容積の減少の期間と一致して、徐々に刺激前のレベルに回復する。血圧も刺激後数秒で急激に約 40 mmHg の上昇をきたし、刺激中止直後最高に達し、その後血圧の上昇を持続しながら、徐々に 4-5 分で刺激前の基線に戻る。前肢皮膚の血管容積は、血圧の変化と全く平行して刺激ののち数秒で増加し、刺激中止後徐々に刺激前のレベルに回復する。これは、血圧の上昇により受動的に血管容積の増加をきたしたものであろう。以下、大内臓神経刺激時の前肢皮膚の血管容積の変化は、本実験と全く同様の結果を示している。

この実験で、肝臓の血管容積の減少と血圧の上昇が対照的に経過して刺激前のレベルに回復していることは、ノルアドレナリン静注の場合と同様である。

2. 脾臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 7 に示す如く、脾臓の血管容積は、刺激後数秒にして急激に強く減少し、刺激中止後間もなく最小に達してから、強い血管容積の減少を持続しながら徐々に回復して、4-5 分で刺激前のレベルに戻る。血流量も刺激を加えると、数秒後に減少しはじめ、血管容積の変化と平行して、比較的長い期間減少を持続しながら、徐々に刺激前の基線に回復する。血圧も、刺激数秒後に約 50 mmHg の急激な上昇を示し、刺激中止ののち、間もな血圧の上昇を持続しながら緩やかに刺激前のレベル回復する。

本実験でも、ノルアドレナリン静注の場合と同様に、脾臓の血管容積および血流量の減少が血圧の上昇と全く対照的に経過し、しかも、血

管容積の減少が他の何れの器官よりも、急激にして強いことは注目すべき結果である。

3. 腎臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 8 を見ると、腎臓の血管容積は刺戟数秒ののち急激に減少し、刺戟を中止すると間もなく最小となり、急激に刺戟前のレベルに回復するが、続いて僅かに増加して、徐々に4-5分の経過で刺戟前の基線に回復する。血流量曲線は、刺戟数秒ののち僅かに減少し、刺戟中止後徐々に刺戟前の基線に戻る。血圧は、刺戟数秒後に急に約50 mmHg 上昇するが、刺戟中止直後より、血圧上昇を持続しながら徐々に刺戟前のレベルに回復する。

本実験でも、腎臓の血管容積の変化と血圧との関係は、ノルアドレナリン静注の場合と全く同様である。

C. 迷走神経刺戟による影響

両側頸部を切開して、左右迷走神経を露出し、左迷走神経を切断したのち、右迷走神経切断末梢端に約15秒間にわたって50 c/s, 15 msec, 5 V の矩形波の刺戟を加えた。

1. 肝臓および脾臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 9, 10 に示す如く、血圧は刺戟直後に極めて急速に下降し、刺戟中下降したままの状態を維持する。尚、この時には、著しい徐脈と呼吸促進が見られる。刺戟中止後は、間もなく刺戟前の基線に回復する。これに対し、肝臓および脾臓の血管容積および血流量の変化を見ると血圧下降の時期に一致する期間だけ、何れも軽度の減少を示しているに過ぎない。これは、恐らく著しい徐脈による急激な血圧下降によって受動的に起ったものであろう。尚、肝臓の血管容積変化に見られる小波は、ノルアドレナリン静注および大内臓神経刺戟の場合と同じ原因によるものと考えられる。前肢皮膚の血管容積は血圧下降の時期に一致して減少を示すが、血圧が刺戟前の基線に回復したのちは、僅かに増加して、刺戟前のレベルに回復する。この前肢皮膚の血管容積の増加は、血圧の下降による血流量の減少により皮膚に血管拡張性の代謝産物を

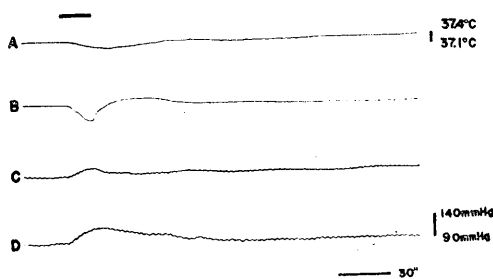


Fig. 8.
Effect of stimulation of distal cut end of major splanchnic nerve on renal circulation.
A : blood flow of kidney.
B : plethysmogram of kidney.
C : plethysmogram of paw.
D : blood pressure.
Stimulation is indicated by a uppermost bar.

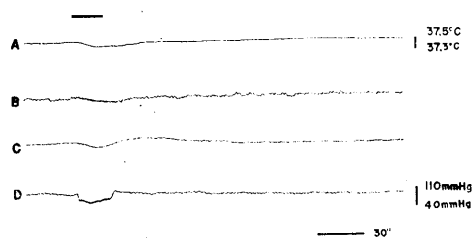


Fig. 9.
Effect of stimulation of distal cut end of vagus nerve on hepatic circulation.
A : blood flow of liver.
B : plethysmogram of liver.
C : plethysmogram of paw.
D : blood pressure.
Stimulation is indicated by a uppermost bar.

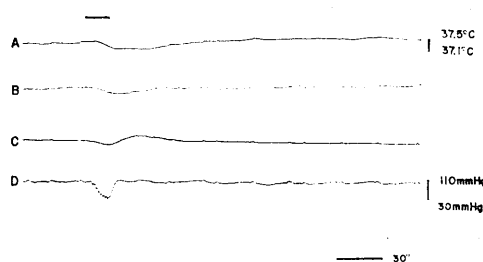


Fig. 10.
Effect of stimulation of distal cut end of vagus nerve on splenic circulation.
A : rate of blood flow of spleen.
B : plethysmogram of spleen.
C : plethysmogram of paw.
D : blood pressure.
Stimulation is indicated by a uppermost bar.

生じたためか、或は、この時期に心拍数が急激に増加することから、心拍出量の回復によるものではないかとの報告¹⁾もある。

2. 腎臓の血管反応と血圧との関係

Fig. 11 に示す如く、刺戟を加えた時の腎臓の血流量、前肢皮膚の血管容積および血圧の変化は、何れも肝臓および脾臓の場合と同様である。しかし、腎臓の血管容積の変化を見ると、血圧の下降の時期に一致した減少ののち、僅かに増加して刺戟前の基線に戻る。この血管容積の増加は、肝臓および脾臓には認められず、こ

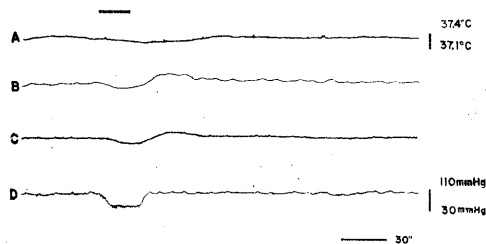


Fig. 11.

Effect of stimulation of distal cut end of vagus nerve on renal circulation.

A : blood flow of kidney.

B : plethysmogram of kidney.

C : plethysmogram of paw.

D : blood pressure.

Stimulation is indicated by an uppermost bar.

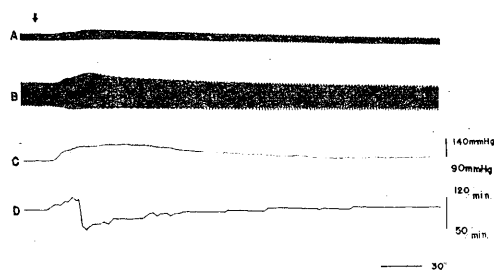


Fig. 12.

Changes in ventricular circumference and pulse rate following administration of noradrenaline.

A : change in ventricular circumference (DC amplifier is used)

B : change in ventricular circumference (CR amplifier is used)

C : blood pressure.

D : pulse rate.

Arrow indicates intravenous injection of noradrenaline (50 μ g).

れは著しい血圧の下降によって、一時的に腎臓の血流がさまたげられ、血管拡張物質を生じて起った反応性充血²⁷⁾³⁷⁾によるものか、或は、腎血管系に於ける特有な血流の調整機構に基づくものであるかは明らかでない。

D. ノルアドレナリン静注時の心室周径および心拍数と血圧との関係

ノルアドレナリン 50 μ g を舌静脈より約3秒の速度で注入した。尚、開胸前後のノルアドレナリンに対する血圧および心拍数の反応速度および態度には、全く変化が認められなかった。心拍数だけは、開胸後著明に増加する。従って本実験は開胸後閉胸して行なっているが、充分前述の実験結果と比較検討することが出来るものと考えられる。

Fig. 12 に示す如く、ノルアドレナリンを静注すると、約数秒後に心室の周径は、CR 結合増幅器によって記録した心室周径の変化、DC 変化ともに増大しはじめ、約30秒後に最大に達しその後緩やかに減少して静注前の周径に回復する。尚、DC 変化においては、緩やかな基線の上昇も伴って見られる。この基線の上昇は心臓の拡張予備量の減少、収縮予備量の増加、即ち、心臓の残余血液量の増加を意味し、更にCR 変化における振幅の増大は、心室周径の増大、即ち、拍動量の増加を意味するので、これらより、静脈還流量の増加とそれに伴う心拍出量の増大を推測することができる。

次に、心室周径の変化を、心拍数の変化曲線と比較してみると、DC 変化の基線の上昇と、CR 変化の振幅の増大は、心拍数の増加と一致している。このことは、分時拍出量の増加を意味し、心拍出量の増大を一層確かに意味づけている。

これらを、更に血圧曲線と比較してみると、血圧の上昇期と全く一致していることがわかる。即ち、静脈還流量の増大による心拍出量の増加が、血圧の上昇期と密接な関係を有することがわかる。

続いて、心室周径の CR 変化、DC 変化ともに最大に達する頃には、血圧も同様に最高に達

する。これに対し、心拍数は、心室周径および血圧が、最大および最高に達する直前に瞬間的に著しい減少をきたし、それが、最小に達する頃には、心室周径は、DC, CR 変化とともに最大となる。即ち、心拍数の著しい減少は、急激な血圧の上昇によって、頸動脈洞或は、大動脈などからの血管反射による vagal inhibition のためであると考えられ、また、心拍数の著しい減少に対する心室周径の増大は、心拍出量の増大によって急激な血圧の下降を防止して、血圧の上昇を維持しようとするためであると考えられる。

血圧および心室周径の変化は、最大に達したのちは、上昇および増大を維持しながら、徐々に5-6分で静注前のレベルに回復する。これに対し、心拍数は最小に達したのち、減少を維持しながら、心室周径の変化と対照的に回復して静注前の基線に戻る。ここで、心拍数と心室周径の両変化から推測される心拍出量は、静注前より増加しているか、或は、減少しているかということは明らかでないが、末梢抵抗の増大と共に、血圧の上昇を維持しながら、徐々に静注前の心拍出量に回復して行くものと思われる。

要するに、血圧の上昇期には、心拍出量の増大をきたすことを示しているが、血圧が最高に達する頃からの血圧の後半の持続には、心拍出量の増減は明らかではなく、末梢抵抗の増大とともに、血圧の上昇を維持しているものと考えられる。

Ⅳ. 考 察

A. 肝臓の血管容積および血流量の変化について肝臓の循環に関する研究は、技術的に難しい問題が多いために、従来その発展が妨げられていた。1912年、Burton-Opitz¹³⁾が、肝動脈および門脈に、blood flow recorder を挿入して血流量を測定し、肝循環に関する広範な価値ある研究を発表して以来、この方面の多くの業績が、発表されたがそれらの結果は相反するものも多かった。その後、Gibbs¹⁴⁾およびGrayson³⁹⁾は、肝臓の血液循環を妨げないで、その量的な

観察を可能となし、この方面の研究の発展に役立った。

ノルアドレナリンを静注した場合の肝循環に関する報告は数多い²⁾³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾が、何れも、肝臓の血管容積¹⁷⁾或は、血流量²⁾³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾の減少を認めている。ただ Bearn 等³⁾の B. S. P 法による肝血流量の測定結果では、肝血流量に変化のないことを報告している。今までの多くの実験結果を総括した Green 等⁴⁰⁾の考察によると、肝臓の血管構造を次の3種類に分類した。即ち、肝動脈から liver sinus への血流量を調節する afferent arteriole、門脈から liver sinus への血流量を調節する afferent venule および liver sinus から肝静脈までの血流量を調節する efferent venule の3種類であり、これらは、何れもアドレナリン様物質によって収縮し、交感神経の支配をうけていると述べている。著者の実験結果でも、ノルアドレナリン静注により、肝臓の血管容積は減少し、これに対して、血圧は上昇し、両者の変化曲線は、対照的に経過して、active な肝血管の収縮を示している。

また、ノルアドレナリン静注の場合の肝血管収縮の程度は、筋肉³⁷⁾⁴¹⁾、皮膚、腸および腎臓にみられるよりも強くないという報告¹⁶⁾もあり、脾臓に比較して、その程度は穏やかであるという報告¹⁷⁾もある。著者の実験結果でも、他の器官に比較すると、非常に緩慢な、しかも、軽度の血管容積の減少を示している。このとは肝臓が種々の血管調節に対して、反応しにくい器官であるといわれている²⁷⁾ことを支持するものであり、また一方、肝臓が動脈系および静脈系の2つの血管系によって灌流される特殊な構造を有する器官で、全身血液の全量が3分間に度肝臓を通過する¹³⁾といわれるほど、血流の間として、血圧調節に重要な役割をはたしており、従って、血圧の変動に対して一種の緩衝系として作用しているのではないかと考えられる。

B. 脾臓の血管容積および血流量の変化について

脾臓の循環に関する研究には、従来、脾臓の

重量変化を測定する方法⁴⁾, Plethysmograph を使用する方法¹⁰⁾¹⁸⁾, flow meter を使用する方法⁶⁾, 電氣的に脾臓の径を測定する方法¹⁷⁾, P^{32} 標識赤血球を使用する方法⁵⁾等, 種々の方法が用いられている.

ノルアドレナリンが, 脾臓の血管を収縮させることは, 多くの報告⁴⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾を見ても, 何れも一致して認められており, 疑問をさしはさむ余地はない. Ottis 等⁶⁾ および Granaat¹⁹⁾ は, 脾動脈内へ, ノルアドレナリンを注入して脾動脈への流入量の著明な減少を認めている. Guntheroth 等¹⁷⁾ は, ノルアドレナリン静注により, 脾容積の減少を認め, 脾動静脈系, 即ち, 小動静脈の何れにも, 収縮を認めている. また, Hargis 等¹⁸⁾ が, ノルアドレナリン静注により, 脾容積は, 著明に非常に長く持続して減少し, しかも, 平均動脈圧と関係あることを報告しているのは興味深い.

著者の実験成績でも, ノルアドレナリン静注により脾臓の血管容積の減少と, 血圧の上昇は全く対照的に経過し, active な血管収縮を示しており, しかも, 血管容積は著明に非常に長く持続して減少し, 血圧の上昇と密接な関係を有していることは, 彼等の結果を支持するものである.

C. 腎臓の血管容積および血流量の変化について

腎臓の循環に関する研究は, 古くから, oncometer による方法とか, 顕微鏡的に観察する方法²⁰⁾, clearance 法による方法⁷⁾²¹⁾, flow meter を使用する方法¹⁰⁾等があるが, 多くの報告ではノルアドレナリンを静注した場合, 何れも, 腎血管の収縮⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾を認めている. 即ち Richards 等²⁰⁾は, 顕微鏡的に輸入小動脈の収縮と, 活動性の糸球体の数の減少を観察しており, Burn 等¹⁰⁾は, 腎静脈の流出量の減少を認めている.

著者の実験結果でも, ノルアドレナリン静注後に, 比較的急激な血管容積の減少をきたし, これは丁度, 血圧上昇の時期と一致しており, active な腎血管の収縮をきたしたことを示している. 従って, 腎血管の収縮と血圧の上昇期と

の関係が無視することはできない.

しかし, 腎臓の血管容積の減少は, 肝臓および脾臓に比して, 極めて一過性に経過し, その後僅かに増加していることは, 注目すべきことである. これは, 迷走神経刺激による腎臓の血管反応と血圧との関係の項目で, 前述したような同一の機序にもとづくものであろう.

D. 大内臓神経刺激について

Green 等¹⁶⁾および Burton-Opitz¹³⁾ は, 内臓神経の刺激によって, 肝動脈系, 門脈系の何れにおいても, 血流量の減少を認め, Gaddum 等⁴²⁾は, 交感神経刺激によって, 肝臓に放出される物質は arterenol であることを暗示した.

著者の実験でも, 大内臓神経刺激によって, 肝臓の血管容積および血流量の減少を認め, しかも, それは, 血圧の上昇とよく一致する. 即ち, 肝血管は, active に収縮していることを意味し, これはノルアドレナリン静注の場合と全く同様で, 肝血管の収縮と血圧の上昇との関係を一層支持する結果となる.

Granaat¹⁹⁾ は, 内臓神経刺激によって, 脾静脈内への arterenol 様物質の放出と脾容積の減少を認め, Boatman 等⁴⁾ は, 内臓神経刺激によって脾重量の減少を認めた.

著者の実験でも, 脾臓の血管容積および血流量の著しい減少と, 血圧上昇との一致を認めた. 即ち, 脾血管は内臓神経刺激により active に収縮して, 血圧の上昇に大きな役割を演じているものと考えられる. ノルアドレナリン静注の場合と同様に, 脾血管の収縮は, 肝臓および腎臓の何れよりも強く, 血圧の上昇とよく一致していることも強調すべきことである.

Richards 等²⁰⁾は, 内臓神経刺激によって, 腎血管, 殊に, 輸入小動脈の収縮を認めており, また, 腎血管は, 内臓神経刺激によって収縮し, 血圧上昇の役割をもっているという人³⁸⁾もある.

著者の実験でも, 血圧の上昇期に一致した腎血管容積および血流量の減少を認め, active に腎血管の収縮を起して, 血圧上昇の役割の一部をはたしているものと思われる.

腎血管容積が一過性に減少したのち、僅かに増加しているのも、ノルアドレナリン静注の場合と同様で、その機序を同じくするものである。

要するに、内臓神経刺激による肝臓脾臓および腎臓の血管反応は、ノルアドレナリン静注の場合と全く同様で、それらの血管収縮、殊に、脾臓の血管収縮の血圧上昇へおよぼす影響の大きなことは疑いないところであり、文献的考察からもこれを裏づけている。

E. 迷走神経刺激について

従来、内臓血管の副交感性神経支配を証明する何等の報告もなく、また、迷走神経刺激時の肝臓脾臓および腎臓の血管反応に関する報告も少ない。Green 等¹⁶⁾は、迷走神経刺激によって肝血流量に何等の変化も認めなかったと報告している。

著者の実験結果でも、肝臓脾臓および腎臓の何れにおいても、迷走神経刺激による著しい徐脈から起った血圧下降のために、受動的に血管容積および血流量の減少をきたしたことを観察し得たにすぎない。

F. 血圧の上昇について

以上の実験結果と、協同実験者田沢の報告による腸の実験結果¹⁾を、ノルアドレナリン静注時を起始点として、同一線上に並列させ、反応終結時までの経過を図示 (Fig. 13) して、血圧の上昇を初期上昇と、上昇後の持続の2期に分けて比較考察してみた。

尚、肺血管系は、極めて低抵抗^{27,43)44)45)}で、神経刺激や体液性物質または化学物質等によって、活動的な血管運動を起すことは極めて困難²⁷⁾であるといわれ、全身の血管運動調整にはあずからないと考えられるので、ここでは、肺血管系を全く除外して考察をすすめた。

A-E の実線の示す変化は、それぞれ皮膚、腸、肝臓、脾臓および腎臓の血管容積の変化をあらわし、点線の示す変化は、それぞれの血管容積変化と同時に記録した血圧の変化をあらわしている。FおよびGは、心室周径のDC変化およびCR変化をあらわし、HおよびIは心室周

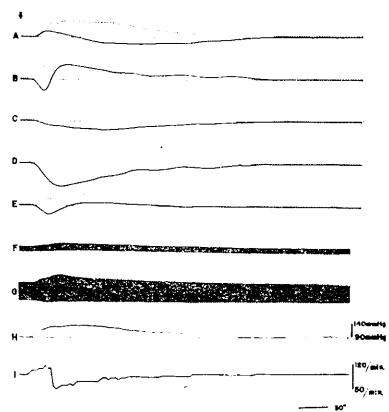


Fig. 13.

Comparison of changes in blood pressure, cardiac output and vascular reactions in liver, spleen and kidney caused by administration of noradrenaline. A-E: plethysmograms of paw (A), intestinal serosa (B), liver (C), spleen (D) and kidney (E).

F and G: ventricular circumference obtained by DC amplifier (F) and CR-coupling amplifier (G). H: blood pressure.

I: pulse rate.

Arrow indicates intravenous injection of noradrenaline (50 μ g). Broken lines in A, B, C, D, and E indicate blood pressure.

径変化と同時に記録した収動脈圧および心拍数をあらわしている。

ノルアドレナリン静注の量は、すべて 50 μ g とし、同一条件の下で実験が行なわれているので、静注後の血圧上昇開始時期は全く一致して同一線上にあり、従って、各器官の血管容積変化、心室周径および心拍数の変化と血圧との関係を、この図を用いて比較考察することは意義あるものと考えられる。

1. 血圧の初期上昇について

ノルアドレナリン静注数秒後に、肝臓脾臓および腎臓ともに歩調を揃えて血管容積の減少をきたし、同時に血圧も上昇しはじめている。協同実験者田沢の報告¹⁾でも、血圧上昇の初期に胃腸の血管収縮を認めているので、血圧上昇の初期には、内臓神経領域の主なる器官はすべて血管収縮をきたし、末梢抵抗を増大させ、血圧上昇の役割を演じているものと考えられる。

従来、心臓血管系の調節として、内臓血管の

収縮により静脈還流量の増大をきたし、心臓へ血液が移動するという事は、概念的に認められている。Wade 等⁴⁶⁾は、臥位の人では運動時に内臓血管の血液量が、平均約 400 cc も減少することを報告している。著者の実験結果でもノルアドレナリン静注により、内臓神経領域諸器官の収縮と静脈還流量の増大を認めた。

しかるに、前述の如くノルアドレナリン静注により肝血管は収縮し、肝血流量は減少しているので、内臓血管の収縮により押し出された血液が移動して静脈還流量を増大させるという従来の一般的概念と相容れない結果となる。そこで、静脈還流量増大の原因を考察しておく必要がある。

Green 等¹⁶⁾および Guntheroth 等¹⁷⁾の報告の如く、ノルアドレナリン静注時の肝血管の収縮の程度は、筋肉、皮膚、腸、腎臓および脾臓よりも弱く、肝臓は種々の血管調節に対して反応しにくい器官である²⁷⁾ことは前述の通りである。即ち、ノルアドレナリン静注によって肝血管は収縮するがその程度は弱い。従って、門脈流域諸器官の収縮によって押し出された血液は抵抗の少ない肝静脈系を押しひろげて肝臓を通過しているのではないだろうか。著者の使用した反射光電式プレチスモグラフは、同一測定部位においても種々の条件によって得られる曲線に著しい変化をきたすといわれている²³⁾ので、著者の行なった実験条件では、主として肝動脈系の変化をとらえ、また、thermister flow meter による血流量の変化も、主として動脈系の変化をとらえていたのではないだろうか。もし以上のような考察が正しいとすれば、実験結果の如く、肝血管が収縮し、血流量が減少しているにもかかわらず、内臓諸器官の収縮によって押し出された血液は、肝静脈系を押しひろげて肝臓を通過し、静脈還流量を増大させているものと見てよいであろう。従って、内臓神経領域の循環血液量の 20-50%¹²⁾を占めるといわれる脾臓の静脈還流量に与える影響の大きいことは言うまでもない。

また、Barcroft 等⁴⁷⁾が、肝臓脾臓とともに皮

膚の乳頭下静脈叢の血液貯蔵所としての意義を認めている通り、肝臓および皮膚の血管の収縮により、これらの血液貯蔵所から押し出された血液が静脈還流量を増大させていることも見逃すことはできない。しかし、実験結果では、皮膚の血管容積は血圧上昇の初期に増加を示しており、これは、協同実験者田沢によれば、皮膚血管の収縮にうわまわる血圧の上昇によって受動的に血管が押しひろげられた結果であるかも知れない¹⁾と述べている。即ち、実際には皮膚血管は収縮してその貯蔵血液を押し出しているであろう。

要するに血圧上昇の初期は、肝臓、脾臓、腎臓、胃腸および皮膚、殊に脾臓の血管収縮と、これに伴う静脈還流量の増大による心拍出量の増加によって起るものと考えられる。

2. 血圧上昇後の持続について

ノルアドレナリン静注後、血圧が最高に達しようとする頃より、血圧曲線は急激に下降することなく持続維持せられて、徐々に静注前のレベルに回復している。

この間の血圧上昇の持続と、各器官の血管容積変化を比較してみると、肝臓および脾臓は血圧の上昇と全く対照的に血管容積の減少を示している。肝臓、脾臓のみならず、前肢皮膚の血管容積も血圧上昇の持続と、よく一致して強い減少を示し、これは、協同実験者田沢¹⁾が、血圧上昇の後半の持続にその重要性を認めている通りである。前述の如く、Barcroft 等⁴⁷⁾は勿論、Goetz 等⁴⁸⁾も皮膚の血圧調整への重要性を認めている。

一方、腸の血管容積変化をみると、血圧上昇後の持続の時期に一致して増加している。これは、門脈流域諸器官の収縮によって押し出された血液が同時に起る肝血管²⁾³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾および門脈系¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾⁴⁹⁾の収縮によって、或る程度門脈或はそれより上流の部分へ貯溜されるによる¹⁾と説明され、しかも、この場合胃腸の小動脈、細動脈側は収縮している¹⁾と報告されている。従って、胃腸も見かけ上は血管容積の増加を示しているが、動脈側の収縮により末梢抵抗を増大

させ、血圧上昇後の持続に一役をはたしているものと考えられる。

これに対し、腎臓の血管容積は血圧上昇の後半には増加を示し、血圧上昇後の持続との相関々係を明らかにすることは出来なかった。

即ち、肝臓、脾臓および皮膚の血管容積の減少と胃腸の末梢抵抗の増大、殊に皮膚の強い血管容積の減少が血圧上昇後の持続に重要な役割を演じているものと考えられる。

尚、ここで検討しなければならないのは、心拍出量と血圧との関係である。血圧が殆ど最高に達しようとする直前に、心拍数は急激に減少して最小に達し、これに対応して心室周径変化も、DC, CR 変化ともに急激に増加して最高に達している。心室周径変化を体積変化に換算すれば、ほぼ体積は心室周径変化の2-3乗に相当することになるから、この時期の心拍出量は心拍数の減少にもかかわらずすくなくとも減少しているとは考えられない。

一方、この時期には、丁度内臓神経領域諸器官の末梢抵抗は最大に達しようとする頃で、仮りに心拍出量の減少があったとしても、この時期の血圧を維持するに充分な末梢抵抗の増大があったのではなからうかと思われる。

血圧が最高に達したのちは、心室周径変化と心拍数は逆相関的に静注前の基線に戻るが、前述の如く心室周径変化を体積変化に換算して拍動量を推定し、心拍数とその積で示される拍出量の変化を推定すると、すくなくとも心拍出量は減少しているとは思われない。

しかし、ノルアドレナリンを点滴静注すると、心拍数および心拍出量は減少するという報告³⁵⁾もあり、血圧が最高に達したのちの経過においては、心拍出量の減少を全く否定することもできない。しかるに、実験結果において血圧上昇が持続維持されている以上、すくなくとも心拍出量は減少しているとは考えられず、それを補って血圧上昇後半の持続を維持するに充分な末梢抵抗の増大があるものと考えねばならない。

要するに、血圧上昇後の持続は、肝臓、脾臓

および皮膚、殊に皮膚の強い血管収縮と胃腸の小動脈、細動脈の収縮による末梢抵抗の増大とすくなくとも減少をきたさない心拍出量の維持によって保たれているものと思われる。

V. 総 括

Pentobarbital-natrium 麻酔下の犬の肝臓、脾臓、腎臓および皮膚の血管容積変化を反射光電式プレチスモグラフを使用して記録し、同時に肝臓、脾臓および腎臓の血流量の変化、および股動脈圧を記録した。また、心室周径変化を、mercury-in-rubber strain gaugeを使用して記録し、同時に心拍数も記録して、両者より心拍出量の変化を推定した。

以上のような記録のもとに、各種の刺戟実験を行ない、血圧をそれぞれの器官の血管反応と心拍出量との関係から検討した。

その成績の概要は次の如くである。

血圧上昇の初期には、肝臓、脾臓および腎臓殊に脾臓の強い血管収縮とこれにともなう静脈還流量の増大による心拍出量の増加が関係しているものと考えられる。

血圧上昇後の持続には、肝臓、脾臓および皮膚、殊に皮膚の強い血管収縮と、すくなくとも減少をきたさないと考えられる心拍出量の維持が関係しているものと思われる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った高木健太郎教授に、深甚なる謝意を表すると共に、第1生理学教室員各位の御援助御協力に深謝致します。

また、終始、御指導御鞭撻を賜った今永一教授、並びに竹島登教授に深甚なる感謝の意を表します。

尚、技術的な御援助を戴いた小林守氏および御指導御協力を戴いた協同実験者田沢正敏博士に厚く御礼申し上げます。

この研究は、高木健太郎教授に与えられた昭和39年度文部省科学研究費の補助を受けたものである。

文 献

- 1) 田沢正敏 (1965) 血圧と胃及び腸の血管反応との関係について 日本生理誌 27, 1-14
- 2) Grayson, J. and D. H. Johnson (1953) The effect of adrenaline and noradrenaline on the liver blood flow. J. Physiol. 120, 73-94

- 3) Bearn, A. G., B. Billing and S. Sherlock (1951) The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J. Physiol.* **115**, 430-441
- 4) Boatman, D. L. and M. L. Brody (1964) Analysis of vascular responses in the spleen. *Am. J. Physiol.* **207**, 155-161
- 5) Chacalos, E. H. and J. C. Moore (1963) Effect of the spleen in norepinephrine action on blood volumes of the dog. *Am. J. Physiol.* **205**, 511-517
- 6) Ottis, K., J. E. Davis, Jr. and H. D. Green (1957) Effect of adrenergic and cholinergic drugs on splenic inflow and outflow before and during adrenergic blockade. *Am. J. Physiol.* **189**, 599-604
- 7) Pickford, M. and J. A. Watt (1951) Comparison of some of the actions of adrenaline and noradrenaline on the kidney. *Quart. J. exp. Physiol.* **36**, 205-212
- 8) McCubbin, J. W. and I. H. Page (1963) Renal pressor system and neurogenic control of arterial pressure. *Cir. Res.* **12**, 553-572
- 9) Deal, C. P. Jr. and H. D. Green (1956) Comparison of changes in mesenteric resistance following splanchnic nerve stimulation with responses to epinephrine and norepinephrine. *Cir. Res.* **4**, 38-44
- 10) Burn, J. H. and D. E. Hutcheon (1949) The action of noradrenaline. *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 373-380
- 11) Greenfield, A. D. M., R. J. Whitney and J. E. Mowbray (1963) Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Brit. Med. Bull.* **19**, 101-109
- 12) Delorme, E. J., A. I. S. Macpherson, S. R. Mukherjee and S. Rowlands (1951) Measurement of the visceral blood volume in dogs. *Quart. J. exp. Physiol.* **36**, 219-231
- 13) Burton-Opitz, R. (1912) The vascularity of the liver. VI. The influence of the greater splanchnic nerves upon the venous inflow. *Quart. J. exp. Physiol.* **5**, 189-196
- 14) Gibbs, F. A. (1933) A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med. N. Y.* **31**, 141-146
- 15) Honer Andrews, W. H., R. Hecker, B. G. Maegraith and H. D. Ritchie (1955) The action of adrenaline, L-noradrenaline, acetylcholine and other substances on the blood vessels of the perfused canine liver. *J. Physiol.* **128**, 413-434
- 16) Green, H. D., L. S. Hall, J. Sexton and C. P. Deal, Jr. (1959) Autonomic vasomotor responses in the canine hepatic arterial and venous beds. *Am. J. Physiol.* **196**, 196-202
- 17) Guntheroth, W. G. and G. L. Mullins (1963) Liver and spleen as venous reservoirs. *Am. J. Physiol.* **204**, 35-41
- 18) Hargis, E. H. and F. C. Mann (1925) A plethysmographic study of the changes in the volume of the spleen in intact animal. *Am. J. Physiol.* **75**, 180-200
- 19) Granaat, D. (1953) The spleen in the regulation of the arterial blood pressure. *J. Physiol.* **122**, 209-219
- 20) Richards, A. N. and C. F. Schmidt (1924) Description of the glomerular circulation in the frog's kidney and observations concerning the action of adrenaline and various other substances upon it. *Am. J. Physiol.* **71**, 178-208
- 21) Barclay, J. H., W. T. Cooke and R. A. Kenny (1947) Observations on the effects of adrenaline on renal function and circulation in man. *Am. J. Physiol.* **151**, 621-625
- 22) 池上芳男 (1958) プレチスモグラフ法の比較的研究 呼吸と循環 **6**, 881-890
- 23) 高木健太郎・永坂鉄夫 (1961) 身体各部皮膚血流の特性 特にその周期的動揺 総合医学 **18**, 755-760
- 24) Wiggers, H. C. and S. Middleton (1944) Cardiac output and total peripheral resistance in post-hemorrhagic hypotension and shock. *Am. J. Physiol.* **140**, 677-687
- 25) Sjöstrand, T. (1953) Volume and distribution of blood and their significance in regulating the circulation. *Physiol. Rev.* **33**, 202-228
- 26) Shu Chien, B. M., Ph. D., and Lawrence Krakoff, B. A. (1963) Hemodynamics of dogs in histamine shock, with special reference to splanchnic blood volume and flow. *Cir. Res.* **12**, 29-39
- 27) Rushmer, R. F. (1961) Cardiovascular dynamics. W. B. Sanders Co. Philadelphia and London.
- 28) Rushmer, R. F. (1955) Length-circumference relations of the left ventricle. *Cir. Res.* **3**, 639-644
- 29) 高木健太郎 (1965) プレチスモグラフィー 医用電子と生体工学 **3**, 3-14
- 30) Whitney, R. J. (1953) The measurement of volume changes in human limbs. *J. Physiol.* **121**, 1-27
- 31) Nakayama, T., M. Kobayashi and K. Takagi (1961) A new pulse rate meter for experimental and clinical use. *J. appl. Physiol.* **16**, 378-380
- 32) Hertzman, A. B. (1947) A photoelectric plethysmograph of the skin. *Med. Res.* **1**, 177-182
- 33) 長谷川渙 (1952) 光電的容積脈波描写装置 生体の科学 **4**, 138-140
- 34) 沢田又一 (1958) 皮膚容積脈波の基線動揺の部位的特性 呼吸と循環 **6**, 417-424
- 35) Barcroft, H. and H. J. C. Swan (1952) Sympathetic control of human blood vessels. Edward Arnold & Co. London.
- 36) Bunch, J. L. (1896) On the origin, course and

- cell-connections of the visceromotor nerves of the small intestine. *J. Physiol.* **22**, 357-379
- 37) 長島長節 (1957) 人体血管の神経性調節 東京大学出版会
- 38) 長島長節 (1962) 腎血流の Autoregulation 脈管学 **2**, 50-52
- 39) Grayson, J. (1952) Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow. *J. Physiol.* **118**, 54-72
- 40) Green, H. D. and J. H. Kepchar (1959) Control of peripheral resistance in major systemic vascular beds. *Physiol. R.* **39**, 617-686
- 41) Cobbold, A. F. and C. C. N. Vass (1953) Responses of muscle blood vessels to intraarterially and intravenously administered noradrenaline. *J. Physiol.* **120**, 105-114
- 42) Gaddum, J. H. and L. G. Goodwin (1947) Experiments on liver sympathin. *J. Physiol.* **105**, 357-369
- 43) Caro, C. G. (1963) Physics of blood flow in the lung. *Brit. Med. Bull.* **19**, 66-70
- 44) Duke, H. N. and G. de J. Lee (1963) The regulation of blood flow through the lungs. *Brit. Med. Bull.* **19**, 71-75
- 45) Riley, R. L., Himmelstein, A., Motley, H. L., Weiner, H. M., and Cournand, A. (1948) Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease. *Am. J. Physiol.* **152**, 372-382
- 46) Wade, O. L., Combes, B., Childs, A. W., Wheeler, H. O., Cournand, A., and Bradley, S. E. (1956) The effect of exercise on the splanchnic blood flow and splanchnic blood volume in normal man. *Clin. Sci.* **15**, 457-463
- 47) Barcroft, J., A. Benatt, C. E. Greeson, and Y. Nisimaru (1931) The rate of blood flow through cyanosed skin. *J. Physiol.* **73**, 344-348
- 48) Goetz, R. H. (1939) The nervous control of the blood flow through the skin as studied by the effect of adrenaline. *Quart. J. exp. Physiol.* **29**, 239-257
- 49) Mc Michael, J. (1933) The portal circulation. I. The action of adrenaline and pituitary pressor extract. *J. Physiol.* **77**, 399-421

大脳新皮質ニューロンの電氣的活動に対する

化学物質の影響 612. 825 : 612. 813 : 612. 014. 469

新皮質ニューロンの薬理学的特徴

白 田 貞 夫 *

Effects of chemicals on the electrical activities of the neocortex

Pharmacological characteristics of neocortical neurones

USUDA-Sadao *

Electrical activities of the neocortex where various different neurones are arranged intricately are so complicated that the analysis of them is rather difficult.

The author analyzed mode of action of various chemicals on the direct cortical response (D. C. R.) and the transcallosal response when applied topically on the neocortex of rabbits and cats and intended to classify the cortical neurones by means of their pharmacological characteristics. The results were as follows.

1. Among local anesthetics, cocaine suppressed all the components of D. C. R., but procaine increased at lower concentrations the amplitude of the initial negative spike as well as of the positive wave.

2. Phenobarbital and secobarbital had no effect. However, 0.1% thiopental induced a sustained positive wave following the initial negative wave. When 0.5 % thiopental was applied, this positive wave became more prominent and the secondary negative wave was depressed at the same time.

3. NaBr and m-dibromotyrosine had a slight suppressing effect, while brovalurea had an extremely powerful action on the evoked potentials.

When 0.1% brovalurea was applied, all the components of the D. C. R. disappeared.

4. Among amino acids, both glutamic and aspartic acids had a depressant action, of either of them, the actions of D-forms were stronger than those of L-forms. Among their amines, isoglutamine, L-glutamine, and L-asparagine had only a very slight inhibiting effect. For example, L-glutamine had a much weaker action than L-glutamic acid.

5. The relationship between the chemical structure and biological action of GABA was investigated. The mechanism of the phase reversal was also analysed.

6. Some cholinesters of ω -amino acids produced increase in the secondary negative wave. ϵ -amino capronylcholine had a similar action to acetylcholine and N-trimethyl-GABA-methylester. However, its action was weaker than that of its acid. On the other hand, glutamylcholine had a slight depressant action.

7. The secondary negative wave of the D. C. R and the negative component of the transcallosal response were augmented under the actions of N-trimethyl-GABA, ϵ -aminocaproic acid, ϵ -aminocapronylcholine, strychnine, sinomenine, picrotoxin or metrazol. These substances were equally antagonized by some compounds containing brom, GABA and some derivatives of GABA. while the phase reversal actions of GABA and its derivatives were potentiated by these substances.

8. Strychnine and sinomenine were antagonized SH-reagents such as cysteine, glutathions or bal. However, ϵ -aminocaproic acid and metrazol were not antagonized by SH-reagents.

The antagonistic action of SH-reagents was more prominent on the transcallosal response. Chemicals were classified by means of the mode of action.

9. Cortical neurones were partitioned with some pharmacological characteristics based on above described experimental findings. [J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 500-513]

* 東京医科大学生理学教室.

Department of Physiology, Tokyo Medical College

(昭和40年7月28日受付)

大脳新皮質は性質のちがった種々の神経細胞および神経組織構成成分の複雑な分布配列を有していることは想像に難くない。従ってそれが示す電氣的活動も複雑多岐で、その分析にはいろいろの困難が知られている。

著者は大脳新皮質の示す電氣的活動中 direct cortical response と transcallosal response を撰び、これに対する種々の化学物質の影響を検討した。著者の研究目的は、大脳新皮質を構成する性質を異にする神経細胞およびニューロン構成成分(シナプスも含む)の薬理学的分析を行ない、その活動様式の分析に寄与するにあった。

かかる研究の成否の大きな障害は物質合成能力にあることは否定できない。本研究でアミノ酸とその誘導体およびコリン誘導体に重点がおかれた理由の一つは、合成能力にあった。

実験方法

猫および家兎を実験に用いた。開頭後、硬膜を切除し、大脳皮質を露出した。実験は、nembutal 麻酔または tubocurarine による非動化の下で行なわれた。Curarization を行なった場合には、人工呼吸を施行した。

Direct cortical response および transcallosal response の発生および導出方法は、ほぼ Chang¹⁾の方法に従った。増巾器の総合時定数は、0.5 秒であった。化学物質の皮質に対する適用は、適当な濃度の溶液を 2-3 滴局所に滴下する方法によった。Transcallosal response の場合には、約 2×2 mm の濾紙によって導出局所に適用する方法も用いた。

使用した物質は、若干の市販品を除けば他は殆んど第一製薬研究所の協力によって合成したものである。

グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン等は、東邦大学医学部塚田教授の好意によって入手した。

実験成績

弱い刺激によって生ずる direct cortical re-

sponse は持続約 15-20 msec の表面陰性波から成る。刺激を強くすると、この陰性波に続いて多くの場合、更に持続の長い第2の表面陰性波が続く。Chang の命名に従って、前者を第1次陰性スパイク(primary negative spike)、後者を第2次陰性波(secondary negative wave)とよぶことにする。

第1次陰性スパイクと第2次陰性波は、時に表面陽性成分によって区劃される。しかし、この陽性成分はあまり著明でないことも多い。また時には、刺激を強くしても第2次陰性波が発生せず、第1次陰性スパイクに続いて、長い経過の表面陽性波の生ずることもある。

本研究に於いては、主として第1次陰性スパイクと第2次陰性波を示標としてこれに対する種々の化学物質の影響を検討した。

Direct cortical response (D. C. R) に対する化学物質の作用として、まず最初に麻酔薬の作用を検討した。麻酔薬としては、a) 局所麻酔薬のコカイン、塩酸プロカイン、b) narcotica にぞくするチオペンタール、セコバルビタール、フェノバルビタール等の barbiturates を使用した。

コカインは、D. C. R の全成分を減少し、D. C. R を消失させたが、塩酸プロカインは第1次陰性スパイクを増大し、それに続く陽性成分を著明にするが、第2次陰性波にはその発生を遅延させる以外には電圧の大きさその他に影響がなかった。塩酸プロカインの上述の作用は、0.1-0.5%で発現し、Ringerで洗除すると陰性スパイクに対する作用は比較的速やかに除かれるが、陽性成分に対する作用は長く残存した。

Barbiturates では、チオペンタールナトリウムが最も作用が強く、0.1%でしばしば第1次陰性スパイクに続いて持続の長い陽性波を出現させた。この濃度では、多くの場合第1次陰性スパイクも第2次陰性波も影響をあまりうけないが、0.5%では、陽性波は更に著明になるとともに第2次陰性波の抑制が生じた。

一方セコバルビタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウムは、ともに 0.5%では作

用が認められなかった。

次にブローム剤の作用を検討した。NaBr は 1-5% の高濃度で direct cortical response の全成分、特に第 1 次陰性スパイクを軽度抑制した。m-dibrom-tyrosine の抑制効果は NaBr より強く 0.5% 以上で軽度の抑制効果が認められたが、両者とも作用が一過性で持続し難い傾向があった。プロバリンははるかに作用が強く、0.1% で direct cortical response の全成分は完全に消失した。

第 1 図には、塩酸プロカイン、チオペンタールナトリウム、プロバリンの D. C. R. に対する作用を検討した実験例を示した。

アミノ酸は一般には、D. C. R. に影響を与えないものが多かったが、2 塩基性アミノ酸に属

するグルタミン酸とアスパラギン酸はともに D. C. R. の抑制を生じたのでその作用を詳しく詳細に検討した。

両アミノ酸とも、D. C. R. の各成分を減少させる作用を示し、高濃度では D. C. R. を消失させる傾向を示した。特徴としては、作用が漸次に進行し、最大に達するのに数分を要し、又洗除後の恢復にも長い時間を要する点があげられる。

グルタミン酸に就いては、D. L. 両異性体の作用を、アスパラギン酸に就いては L 体と DL 体（ラセミ体）の作用強度を比較した。この実験成績から両アミノ酸の作用は D 体の方が L 体よりも明らかに作用が強い事が判明した。

例えば、L-glutamate は 0.5-1% でかなり著明な第 1 次陰性スパイクの減少を生じたが 5% でも完全にはスパイクを消失させなかったが、D-glutamate は 1% 以上で完全にスパイクを消失させた。

次に両者のアミンの作用を検討した。イソグルタミン、L-グルタミン、L-アスパラギン中イソグルタミンは殆んど作用なく、L-グルタミン、L-アスパラギンは極めて軽度の抑制作用を示すにすぎなかった。L-グルタミンの作用は L-glutamate に比しはるかに弱かった。ところが D-グルタミン、D-アスパラギンの作用は L-体に比しはるかに強力で 0.5-1% で第 1 次陰性スパイクを完全に消失させた。しかもその際陰性スパイクを単に消失させるのみではなくそれに代って表面陽性波を出現させるいわゆる位相逆転作用を示した。そしてこの位相逆転に伴い、late negativity の発生も認めた。即ちこれまでガンマーアミノ醋酸 (GABA) の特有の作用様式といわれていたものを、D-グルタミン、D-アスパラギンも有することが明らかにされた。しかしながらアミンの作用は GABA に比しはるかに弱く、又 GABA にしばしば認められる陽性電位振動作用は認め難かった。

第 2 図は、猫の大脳新皮質の D. C. R. に対する L-グルタミン、D-グルタミンおよび GABA の作用を比較した実験例である。L-グルタミン

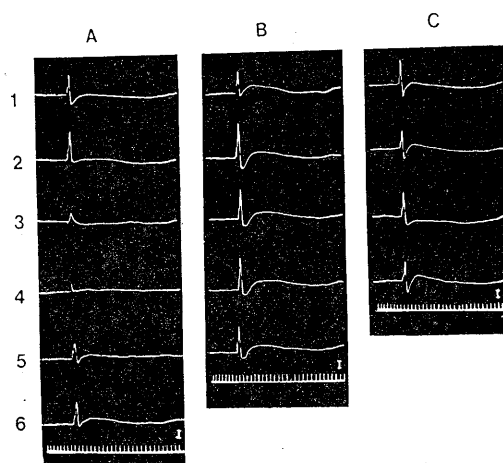


Fig. 1.

Effects of brovalurea, procaine hydrochloride and thiopental sodium on the direct cortical response (D. C. R.). Rabbit, area postcentralis.

From top to bottom, left column; ncontrol, 2 min., 3 min. 10 sec., 3 min. 40 sec. after 0.1% brovalurea, 6 min. 20 sec. and 7 min. after washing with Ringer.

Middle column; control, 54 sec., 2 min. 10 sec., 2 min. 20 sec. after 0.5% procaine, and 5 min. 40 sec. after Ringer.

Right column; immediately, 1 min. 50 sec. after 0.1% thiopental, 6 min. 20 sec. after 0.5% thiopental, 6 min. 40 sec. after Ringer, time mark-20msec. Voltage calibration-0.5 mV. (In all the following figures time mark and voltage calibration are the same, unless otherwise described).

は、4%という高濃度で第1次陰性スパイクをかなり抑制しているが、位相逆転（陽性波の出現）は明瞭でない。一方 D-グルタミンの第1次陰性スパイクに対する抑制効果は 0.5% で既に明らかになり、時間とともに進行している。また位相逆転（陽性波の出現）も少し明らかになっている。この例では更に作用の進行をまたず濃度を増したが、4%の D-グルタミンによる位相逆転は明瞭であった。GABAの場合には 0.5% で作用直後に明らかな位相逆転が見られている。また D-グルタミンの作用は時間とともに進行するが、GABAは即効性であることもこの図からも明瞭である。

D-グルタミンの作用機序をさぐるために

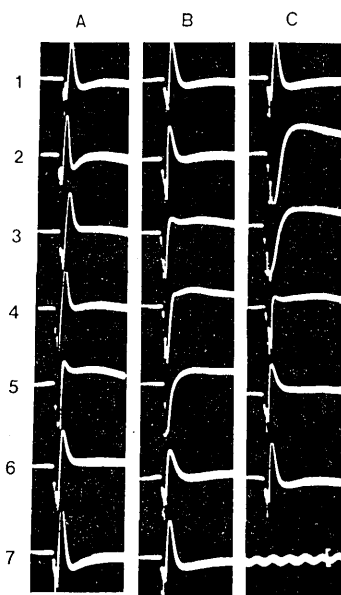


Fig. 2.

Effects of L-glutamine, D-glutamine and GABA on D. C. R. Cat, gyrus sigmoideus posterior.

From top to bottom, left column, control, 40 sec., 2 min. after 0.5%, 2 min. after 1% and 1.5 min. after 4% L-glutamine, 50 sec. and 4 min. 20 sec. after Ringer.

Middle column; control, 45 sec., 2 min. after 0.5% 35 sec. after 1% and 35 sec. after 4% D-glutamine, 6 min. and 11 min. after Ringer.

Right column; control, 40 sec., 1 min. after 0.5% GABA, 1 min., 8 min. 40 sec. and 11 min. after Ringer.

KClとの関係を調べて見た。第3図はその1例である。猫の gyrus suprasylvius medius の D. C. R. を記録した後、20 mM KCl を含むRingerを記録部位に作用させると第1次陰性スパイクもそれに続く陽性波、第2次陰性波もすべて軽度ながら減少した。この減少は正常 Ringer で記録部位を洗除すると直ちに恢復した。そこで正常 Ringer 1% D-グルタミンを作用させ、その作用を時間とともに追った。この例では先に 20 mM KCl Ringer の作用の影響もあるのか作用が普通の場合より弱く、位相逆転も明瞭でなかった。次に 20 mM-Ringer-1% D-グルタミンを使用すると、その作用は軽度であるが明らかに正常 Ringer の場合よりも弱かった。以上の如く D-グルタミンの作用は K 濃度によって影響をうけるらしい。

D. C. R. の位相逆転を生ずる物質としては、これまでに GABA およびその誘導体が知られていた²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。これらの物質の作用様式は複雑

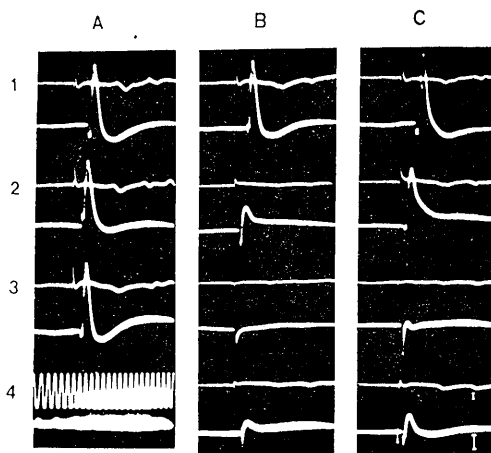


Fig. 3.

Relationship between the action of D-glutamine on D. C. R. and potassium. Cat, gyrus suprasylvius medius. From top to bottom, left column; control, 20 mM KCl-Ringer, and normal Ringer, time markers-10 msec. (upper) and 20 msec. (lower). Middle column; control, 1 min. 40 sec., 2.5 min. and 3 min. 10 sec. after normal Ringer-1% D-glutamine, Right column; normal Ringer, 1 min. 20 sec., 2.5 min. and 3 min. 40 sec. after 20 mM KCl-Ringer-1% D-glutamine.

でいろいろ疑問の点があるが、ここでは刺激強度と物質の作用濃度を变化させることによって得られた実験成績について報告しよう。

第4図は α -SH-GABA を作用して刺激強度と第1次陰性スパイク、第2次陰性波、および位相逆転後の陽性波等の大きさの関係を検討した実験例である。 α -SH-GABA の作用前には刺激強度に比例して第1次陰性スパイクは次第に増大して行くが、やがて刺激強度を増しても最早や大きさが増大しなくなった。第2次陰性波は第1次陰性スパイクよりも閾値が大で、第1次陰性スパイクの大きさが飽和した後も増大して行った。この例では陽性波は生じなかった。0.1% α -SH-GABA の作用により第1次陰性スパイクは抑制を受けるが、刺激強度の増加につれ増大して行き、作用前よりも強い刺激で初めて飽和値に達した。第2次陰性波は少くも弱刺激の場合には抑制されず、強い刺激に対しては抑制をうけた。0.5% α -SH-GABA の作用

により第1次陰性スパイクは完全に抑制され、刺激を如何に強くしても発生しなかった。一方第2次陰性波は弱い刺激の場合には明らかに増大したが、強い刺激の場合には殆んど変化がないかむしろ減少した。そして強刺激の場合にはまず最初に陽性波の発生(位相逆転)を認めた。

1% α -SH-GABA の作用下では最早刺激の何如にかかわらず第1次陰性スパイクは生じないばかりでなく、第2次陰性波も強く抑制された。位相逆転の陽性波は刺激強度の増加により軽度の増大を示した。

5% α -SH-GABA の作用で弱刺激により発生する位相逆転の陽性波は1%の場合よりも大きい軽度の刺激増大ですぐ飽和し、その後は刺激を増しても増大しないので強刺激の場合には両者間にはあまり著明な差は認められなかった。

位相逆転の陽性波は以上の如き性格をもっているが、更に興味ある点はストリクニンを作用させると、その大きさが飛躍的に増大することであった(第4図D)。

GABA およびその誘導体の大脳新皮質に対する作用に就いては、これまで多くの成績が発表されて来た²⁾³⁾⁴⁾。ここでは当研究室に於いて行なわれた実験を参照しながら著者の行なった実験を加えて報告する。

GABA は D. C. R. に対して複雑多岐な作用を示すが、このうち最も著明なものは第1次陰性スパイクに対する抑制作用とそれに伴う位相逆転=陽性波発生である。しかしこの外にも上述した如く第2次陰性波増大作用、それとの関係が未だ明確にされていないが late negativity 発生作用等がある。

このうち第1次陰性スパイク抑制、位相逆転作用は、(1)N位のmethyl化, acetyl 化, phenyl 化, (2) α, β 位の置換, (3)炭素鎖の延長, 短縮, 分岐, (4)エステル化等の如何なる方法

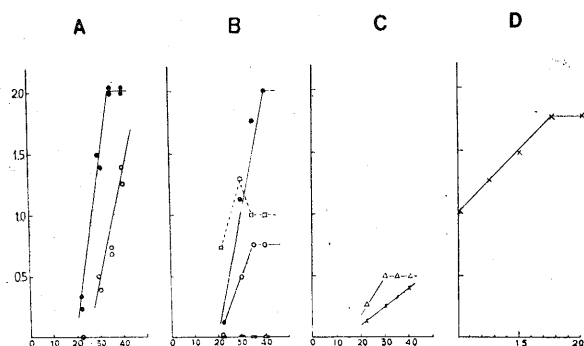


Fig. 4.

Relationship between the effects of α -SH-GABA on the components of D. C. R. and strength of stimulus. Ordinates—stimulus strength, abscissae—potential height (arbitrary scales).

A : Control, ●—the initial negative spike, ○—the secondary negative wave.

B : After 0.1 % (●—the initial negative spike, ○—the secondary negative wave) and 0.5 % α -SH-GABA (■—the initial negative spike, □—the secondary negative wave).

C : Positive waves of phase reversal, ×—under the action of 1 % α -SH-GABA, △—under the action of 5 % α -SH-GABA.

D : Phase reversal under the action of 1 % α -SH-GABA after 0.01 % strychnine (another experiment)

をとるもすべて弱化する。

しかし陰性波増大作用は、(1) N位のtrimethyl化, butyl 化, (2) 炭素鎖の延長等により強化される。第1表には GABA とその誘導体の作用の比較を示した。

また第5図には、N位置換誘導体の作用の比較実験を示した。この例でも示された如く、trimethyl-GABA の陰性波増大作用はかなり強く、0.5%以上で明らかであった。

GABA より炭素鎖の2コ長い ϵ -アミノカプロン酸の陰性波増大作用は、メチルエステルにしても失なわれないどころか、むしろ強化されても弱化する事のないことは既に発表されている⁵⁾。一方 GABA をメチルエステルにすると GABA のあらゆる作用が弱化するが、GABA-methylester のN位の methylester 化を進めた dimethyl-GABA-methylester, trimethyl-GABA-methylester はかなりの陰性波増大作用を示し、その強度はアセチルコリン とほぼ同様であった。Dimethyl-GABA-methylester, trimethyl-GABA-methylester, ACh 等の作用強度と trimethyl-GABA の作用強度の間には差はあまりなく、dimethyl-GABA-methylester の作用には

methylester 化が重要な意義をもつことは疑いなかったが、trimethyl-GABA の methylester 化の意義は必ずしも明らかではなかった。

さてこれ等の物質の陰性成分増大作用が主として第2次陰性波に撰択的なことは適当な強さの刺激により第1次陰性スパイクと第2次陰性波からなる direct cortical response を発生させ、これに低濃度の作用物質を適用する場合第1次陰性スパイクには変化なく、第2次陰性波のみが著明に増大することにより明らかであった。しかし高濃度の作用物質を適用すると、第2次陰性波は第1次陰性スパイクに重畳し、第1次陰性スパイクが増大した如き印象を与える。だがこの場合にも持続時間の明らかな延長

Compounds	Table 1.	Approximate relative strength of inhibitory action on the initial negative spike
GABA	1	
N-substitutes		
Methyl-GABA	1/5	
Dimethyl-GABA	1/50	
Trimethyl-GABA	0	
Butyl-GABA	0	
Acetyl-GABA	0	
Phenyl-GABA	0	
Substitutes of side chain		
α -Amino-GABA	1/10	
α -Mercapta-GABA	1/10	
β -Hydroxy-GABA	1/2-1/5	
α -Aminobutyric acid	0	
Butyric acid	0	
4-Aminobutanol	0	
N-methyl-4-aminobutanol	0	
GABA-amide	0	
GABA-methylester	0	

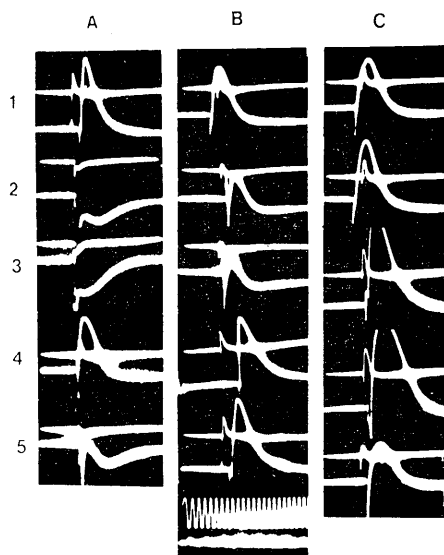


Fig. 5.

Comparison of actions of GABA and its N-substitutes on D.C.R. Cat, gyrus suprasylvius medius. From top to bottom Left column ; control, 2 min. 15 sec. after 0.5% GABA, 3 min. 10 sec. after 1% GABA, after flushing with Ringer, 2 min. 50 sec. after 0.5% N-methyl-GABA, Middle column ; after Ringer, 2 min. 50 sec. after 0.5% N-dimethyl-GABA, 4 min. 20 sec. after 1% N-dimethyl-GABA, after Ringer, 5 min. after 5% N-butyl-GABA, time mark-10 msec. (upper trace), 20 msec. (lower trace), Right column ; after Ringer, 2 min. 10 sec. after 0.5% N-trimethyl-GABA, 4.5 min. after 1% N-trimethyl-GABA, 2 min. after 5% N-trimethyl-GABA, after Ringer.

により、注意すれば第2次陰性波の増大によるものであると判断しうることが多い。このことを示すために第6図に trimethyl-GABA-methylester の実験例をのせた。

ω -アミノ酸のコリンエステル中 β -アラニールコリンは、軽度の第2次陰性波増大作用を示した。その作用強度は GABA-methylester より強い。

γ -アミノブチリールコリン (GABA-choline) は先に高橋等⁵⁾により、無選択的抑制作用が報告されたが、これは GABA-choline が不安定で分解物の作用によるものであることを観察した。即ち純粋な GABA-choline はかかる作用を示さず、むしろ軽度の第2次陰性波増大作用を示した。GABA-choline のこの作用は β -アラニールコリンよりも弱い。GABA-choline の空气中に放置したものを使用すると、しばしば抑制作用が観察された。

ϵ -アミノカプロニールコリンの第2次陰性波増大作用はかなり強力となり ACh, N-trimethyl-GABA-methylester 等とほぼ同程度であっ

た。

従って、 ϵ -アミノカプロン酸の作用はメチルエステル、コリンエステルとしても失なわれなかった。

但しコリンエステルは酸に比し作用が弱かった。一方グルタミールコリンは第1次陰性スパイクに対して軽度ではあるが抑制作用を示し明らかに上述のコリン類とは作用が異なる。第7図に ω -アミノ酸のコリンエステルの D. C. R. に対する作用を例示した。

D. C. R. の第2次陰性波を増大させるのが主な作用の物質としては、上述の物質の外にストリクニン、メトラゾール、ピクロキシン等が知られている。著者は更にアルカロイドに属するシノメニンもストリクニンと同様の作用を有することを発見した。

上述の如く極めて多様な構造を有する物質によって第2次陰性波は増大するが、これらすべ

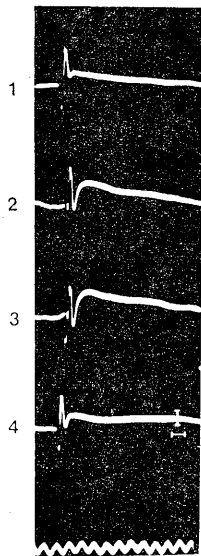


Fig. 6.

Effect of N-trimethyl-GABA-methylester on D. C. R. Cat, gyrus suprasylvius, medius, control, 50 sec. after 0.1%, 1.5 min. after 0.5%, 5.5 min. after 5% Ringer washing.

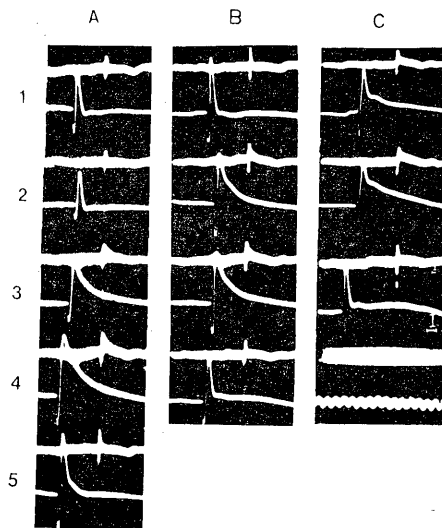


Fig. 7.

Effects of cholinesters of ω -amino acids on D. C. R. cat, gyrus sigmoideus posterior. Left column; control, 3 min. after ϵ -aminocaprionylcholine, 3 min. 20 sec. after 1%, 1 min. 40 sec. after 5%, 2 min. after Ringer washing. Middle column; 4.5 min. after Ringer, 2 min. 20 sec., 2.5 min. after 5% GABA-choline, 3 min. after Ringer. Right column; 1 min. 20 sec., 3 min. 20 sec. after 5% β -alanylcholine, Ringer.

ての物質の作用はBr化合物およびGABAおよびその誘導体中の位相逆転作用を有する物質によって無差別に抑制された。

GABA, methyl-GABA, α -SH-GABA等は低濃度に於いては、これらの物質によって発生した高電圧の陰性波を濃度に比例して抑制したが、高濃度に於いては著明な位相逆転を生じ、陽性波を出現させた。この陽性波は濃度の増加に伴い増大した。

Br化合物やGABAおよびその誘導体はこれらの陰性波増大作用を有する物質の作用を受けていない場合にもD. C. R. に作用をおよぼす物質でこの点からすると拮抗作用の認められるのも当然である。

陰性波増大作用を有する物質に対して拮抗作用を有し、然もD. C. R. 自体に対しては何等の作用も呈さない物質の発見こそは実に興味あるものと云える。そこでかかる物質の探究を始めた。

CysteineはL体、DL体ともにすくなくとも1%以下ではD. C. R. に対して何等の作用も呈さなかった。しかるにcysteineはストリクニン、シノメニン等のD. C. R. 陰性波増大作用に対しては著明な拮抗作用を呈した。この拮抗作用は0.01%ストリクニンに対して0.2-0.5%で発現した。ストリクニンの陰性波増大作用は0.01%程度の濃度を使用した場合にはすくなくとも数分の潜時の後発現するが、これに対するcysteineの拮抗作用も発現に数分を要した。この点GABAの如く直ちに拮抗作用を呈するものと異なる。

第8図はストリクニンに対するGABAの拮抗作用の実験例を示した。0.01%ストリクニンの作用によりD. C. R. の陰性波は著明に増大した。刺激強度を増大するとD. C. R. 陰性波は急激に増大した。これにGABAを作用させると0.5%ではほぼ完全に拮抗し、ストリクニン作用以前のD. C. R. とほぼ同程度の大きさの陰性波

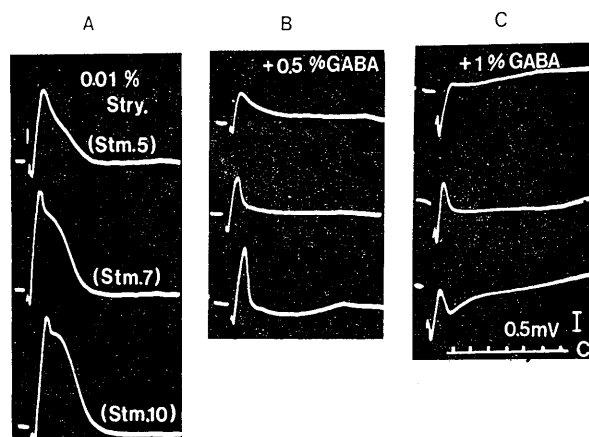


Fig. 8.

Antagonistic action of GABA against strychnine on D. C. R. cat, stimulus strength-arbitrary scale, time mark-10msec.

が発現した。GABAの濃度を1%に増すと初めて位相逆転作用が認められたが、この場合に刺激強度を増すと陰性波も出現し位相逆転が完全でないことを示した。この実験例ではGABAの濃度をこれ以上増さなかったが一般には高濃度にするGABAの位相逆転が完全に発現し、陽性波の大きさはストリクニン作用前に比しはるかに大で、時にはストリクニン陰性波と鏡像の関係にさえなる。このようにGABAとストリクニンは陰性波に対しては拮抗、位相逆転の陽性波に対しては協力の関係にある。

第9図はストリクニンとcysteineの拮抗作用を示した。Cysteineの濃度は0.2%を使用した。

ストリクニンの陰性波増大作用はChang⁶⁾の云う如く、主として第2次陰性波の増大であることは疑いないが、第1次陰性スパイクに対してはストリクニンが如何なる作用を呈するかは尚多小の疑問が残されている。高濃度のストリクニンを使用した場合には、作用初期に第1次陰性スパイクの抑制、時には完全消失をきたす場合に遭遇することも希ではない。しかしその後数分すると多くの場合著明な陰性波増大と自発的な発火いわゆるストリクニンスパイクが発生してくる。しかしこのストリクニンスパイク

と第1次陰性スパイクとの関係は明瞭でない。実験条件を簡単にするために著者は低濃度のストリクニンを使用した。この場合見かけ上は第1次陰性スパイクも増大し、多くの場合くびれをもって第2次陰性波成分が続く。第1次陰性スパイクの見かけ上の増大には第2次陰性波成分が潜時の短縮によって混入していることは疑いないが、第1次陰性スパイク成分自体の増大の有無は尚疑問としなければならない。それはともかく、cysteine の作用によっては、くびれ以後の明らかに第2次陰性波成分のストリクニンによる増大に基く陰性波は完全に拮抗されるが、時間的に第1次陰性スパイクに相当する部分の増大に対する拮抗は完全でない。ストリクニン、シノメニンに対す cysteine 様の拮抗作用を呈するものとしてはグルタチオンがある。グルタチオンの拮抗作用は cysteine より少し弱く1%の濃度を使用した場合に0.2-0.5% cysteine と同程度の強さであった。

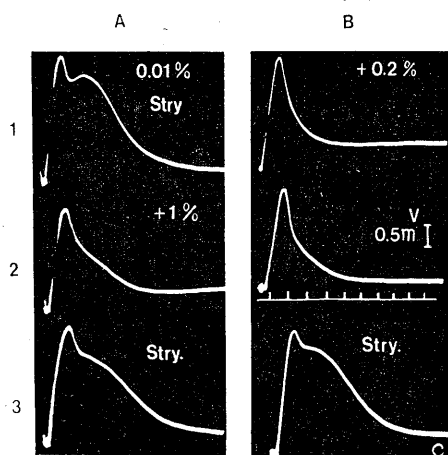


Fig. 9.

Antagonistic action of glutathione and cysteine against strychnine on D. C. R. Cat, Left column; D. C. R. under the action of 0.01% strychnine, antagonistic action of 1% glutathione, D. C. R. under 0.01% strychnine after washing of glutathione. Right column; antagonistic action of 0.2% cysteine against 0.01% strychnine, D. C. R. under the same condition as in the upper trace, D. C. R. under 0.01% strychnine after washing of cysteine, time mark-10 msec.

第9図には1%のグルタチオンの0.01%ストリクニンに対する拮抗作用も示した。

ストリクニン、シノメニンに対する cysteine 様の拮抗作用はバルによっても発現した。バルの拮抗作用は極めて強力で0.001%程度で発現した。

GABA様作用を有する物質群と cysteine 様作用を有する物質群の作用様式の差異の最も重要なものの一つは、前者は無選択的に拮抗作用を呈するが後者は選択的であることである。

Cysteine 様作用を有する物質の選択的拮抗作用を詳細に追求する実験は transcallosal response を使用して行なった。Transcallosal response は一側の大脳新皮質の皮質点を刺激し、対側の皮質の対象点の反応を記録するもので、表面陽性波とそれに続く表面陰性波からなる。D. C. R. の第2次陰性波を主に増大させる作用を有する物質の主なものは、この transcallosal response の表面陰性成分を主として増大する作用を示した。しかしD. C. R. に対して作用を有する trimethyl-GABA, dimethyl-GABA-methylester, trimethyl-GABA-methylester, ACh, ϵ -アミノカプロニールコリン等は、transcallosal response に対しては作用があまり明瞭でなかった。

さて、ストリクニン、シノメニンの transcallosal response の表面陰性成分増大作用に対する cysteine の拮抗作用は極めて明瞭で、再現性も充分であった。しかも cysteine は transcallosal response 自体に対しては何等の作用も呈さなかった。

第10図は0.01%ストリクニンの transcallosal response 表面陰性成分増大作用に対する cysteine の拮抗作用を示す。この実験では cysteine の外バルの拮抗作用に就いても検討した。この実験に於ても明らかにされた如く cysteine 等のストリクニン拮抗作用はD. C. R. の場合よりも著明であつた。またシノメニンに対する拮抗作用も、極めて著明であつた。しかしメトラゾール、 ϵ -アミノカプロン酸に対しては cysteine 類は何等の拮抗作用も呈しなかった。

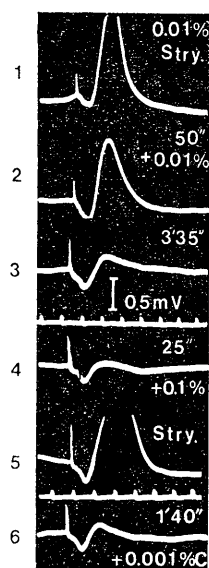


Fig. 10.

Antagonistic actions of cysteine and bal against strychnine on the transcallosal response. Cat, from top to bottom, response under 0.01% strychnine, response after addition of 0.01% cysteine (50 sec. and 3 min. 35 sec. after) time mark-10 msec., response after addition of 0.1% cysteine (25 sec. after), response after washing of cysteine, response after addition of 0.001% bal (1 min. 40 sec. after).

第11図は、メトラゾール、シノメニンに対する cysteine, GABA の拮抗作用の有無を検討した実験である。Cysteine はメトラゾールに対してはまったく拮抗しないが、GABA は 0.5% で陰性成分の完全な抑制と著明な陽性波増大を生じたのみならず、陽性波の反復振動を生じた。一方シノメニンに対しては、cysteine は完全に拮抗しシノメニンの作用前の transcallosal response が得られた。一方 GABA は 0.1% では軽度にしかながったが、0.5% では陰性成分は完全に抑制し、陽性成分を増大し、且つ反復して陽性波を出現させた。1% の GABA では陽性成分は更に増大し陽性波の反復頻度が高まった。

以上の如く cysteine は選択的拮抗作用を有し作用様式も GABA とは異なる。この cysteine 類のピクロトキシンに対する拮抗作用は数度の実験に於いても明瞭でなかった。

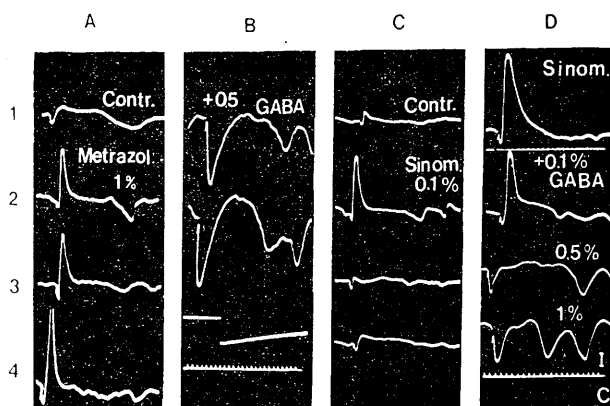


Fig. 11.

Action of metrazol and sinomenine on the transcallosal response and antagonistic action of cysteine and GABA. Cat, from top to bottom, 1st column; control, after 1% metrazol, after addition of 0.2% cysteine to metrazol, after washing of cysteine 2nd column; 10 sec. and 1 min. after addition of 0.5% GABA, voltage calibration 0.5 mV, time mark-10 msec.

3rd column; control, response under 0.1% sinomenine, after addition of 0.2% cysteine, after washing with Ringer.

4th column; response under 0.1% sinomenine, after addition of 0.1% GABA, after addition of 0.5% GABA, after addition of GABA, voltage calibration-0.5 mV, time mark-10 msec.

Table 2.

Antagonistic action of GABA and cysteine against substances which augment the secondary negative wave of D. C. R.

Compounds	Antagonism	
	GABA	Cysteine
N-Trimethyl-GABA	+	-
ϵ -Aminocaproic acid and its cholinester	+	-
N-Trimethyl-GABA-methylester (Ach)	+	-
Strychnine	+	+
Sinomenine	+	+
Picrotoxin	+	-(?)
Metrazol	+	-

また ϵ -アミノカプロン酸に対しては GABA は勿論拮抗したが、cysteine 類は拮抗しなかった。第 2 表は以上の実験成績を総括したものである。

D. C. R, transcallosal response に対するストリクニン、シノメニンに対する cysteine 等の拮

抗作用に於ける SH 基の役割を検討するために、メチオニン、シスチン (cystine) の作用を追求した。しかしメチオニン、シスチンには上述の如き拮抗作用は認められなかった。

考 察

前章に記載した成績より物質の D. C. R. に対する作用は複雑なものであるが、大別すると下記の如くなることが判明した (第 3 表参照)。

1. 第 1 次陰性スパイクと第 2 次陰性波とともに抑制し、反応消失に導く傾向のもの。
2. 陽性波を出現または増大するもの。
 - a) 本来かなり撰択的に陽性波を増大するもの。高濃度では陰性成分の抑制作用を示す。
 - b) まず第 1 次陰性スパイクを抑制し、陰性スパイクの消失と同時に陽性波を出現させるいわゆる位相逆転作用を有するもの。第 2 次陰性波に対しては作用が複雑で、late negativity 発生も考慮して、疎通、抑制の両作用を有すると云えるかも知れない。
3. 第 2 次陰性波をかなり撰択的に増大さすもの。第 1 次陰性スパイクに対する作用は低濃度では疎通、高濃度では抑制作用を示すらしい。
4. 第 1 次陰性スパイクを撰択的に増大し陽性波も著明にするもの。

化学物質の作用で問題とすべきものの 1 つに procaine の作用がある。Procaine は 2 % と云う高濃度を使用すると、D. C. R. の全成分が無差別に抑制されることは一般に知られている処である。低濃度で第 1 次陰性スパイクと陽性波を増大すると云う著者の発見は未だ記載されているのを知らない。しかしその機序については不明である。

アミノ酸中大脳皮質に活性のあるもののうち、生化学物質である L-型よりも D-型の方が強力である云う記載も著者が初めかと思われる。これは化学構造に由来するか、代謝し難い云う事による 2 次的なものかという 2 つの可能性が考えられるが、そのいずれかに就いては今の処不明である。

以上の化学物質の作用を総括して見ると、D. C. R. の第 1 次陰性スパイク、陽性波、第 2 次陰性波に寄与する神経要素はそれぞれ独立の別個のものであるか、すくなくも独立の別個のものを含んでいると結論しなければならない。第 1 次陰性スパイクはコカイン、KCl 等で減少することから見て神経突起が関与している事を疑わしめる。またこの成分が GABA 等で減少することからは、樹状突起の根部、細胞体シナプスの関与を考慮せねばならない。

D. C. R. に関与する電気生理学的研究は多数発表されているが、その成績、結論の間には根

Table 3.

Compounds	Mode of action
NaBr, m-Dibrom-tyrosine, brovaline L-and D-glutamic acid L-and D-aspartic acid	Decrease in all the compounds
Procaine	Increase in the initial negative spike. Enhancement of positive potential.
GABA and some derivatives, D-glutamine, D-asparagine some guanidine acids	Phase reversal. (decrease in the initial negative spike, enhancement of positive potential.)
Thiopental	Increase in positive potential. (decrease in negative potential with high concentration).
Long chaine ω -amino acids and their methylester. Long chaine guanidino acids and their methylester. Ach, cholinester of long chaine ω -amino acids, strychnine, sinomenine, picrotoxin, D-tubocurarine metrazol.	Increase in the secondary negative wave.

本的と云ってもよい程の矛盾が存在するように思われる。即ち, Burns と Grafstein⁷⁾ および Chang¹⁾ は D. C. R の第 1 次陰性スパイクを表層を横走する神経突起に沿って拡がる電位変化と解した。一方, Ochs⁸⁾ はこれを cortico-cortical axons を介して拡がるものと考えた。

Brooks と Enger⁹⁾ の解釈は更に複雑で, 第 1 次陰性スパイクを伝導の遅い電位と速い電位に分け, それぞれの成因を論じている。更に, Purpura と Grundfest¹⁰⁾ はこれを apical dendrites に発生するシナプス電位と解している。

以上の見解の殆んどが D. C. R の第 1 次陰性スパイクの伝導経路にシナプスの存在を認めるか否定していないので, GABA の作用点がシナプスにあるとしても矛盾は生じない。問題なのは GABA 等による位相逆転の成因であろう。

Purpura¹¹⁾ の説は GABA を興奮性シナプスの撰択的な抑制物質とする根本的な弱点があり採用に躊躇する。皮質深部を走る神経線維を介して D. C. R が発生し, 表層に存在するシナプスで抑制が生ずるとすれば, 陽性電位の発生を理解するのにそう困難はないかも知れない。

しかしながら, それでは撰択的に陽性電位を発生させる物質の作用を理解することは出来ない。従って, 陽性電位を発生させる独立した要素, しかもそれが GABA によってすくなくも抑制を受けず, ストリクニンによって増大するような要素を仮定しなければならない。

刺激強度を増大すると, D. C. R の成分として陽性波も発生する。Adrian¹²⁾ によれば, 電流滑走により深部の neurons が刺激されて陽性波が発生する。Burns 等⁷⁾ は表面陰性波を発生する neuron を A-type, 陽性波を発生する neuron を B-type と名づけた。

いずれにしても, 著者の成績を陽性波を発生する neuron が深部に独立に存在するとして説明しても矛盾は生じない。この場合には, この neuron に制止性シナプスが存在し, ストリクニンの作用点はこの制止性シナプスとしてよ

い。

位相逆転の成分に就いては, GABA の作用前にも陽性波が発生しているが, 陰性波の発生により観察出来ないのが, 陰性波が抑制される結果明瞭になると考える事も出来ないではないが, それよりも制止性ニューロンを活動させるニューロンが GABA により抑制されるため作用後に陽性波が発生すると考えた方がより矛盾がない。

第 2 次陰性波の起源は不明で, Chang¹⁾ によれば皮質内の interneurons の発火であるとされているが, Brooks 等⁹⁾ は第 1 次陰性スパイクと同一のニューロンの発火による可能性を指摘した。終局的に発火するニューロンはともかくとしても, 第 2 次陰性波の成因に寄与するものには, 第 1 次陰性波, 陽性波の発生に寄与するものとは異なる要素が含まれている事は著者の成績からも疑いのない処である。

第 2 次陰性波が種々の物質の作用をうけて変化することは, この陰性波の発生が複雑なニューロン連鎖の関与によることを示唆している。しかしその内に含まれる興奮性シナプスのうちには cholinergic のものが存在することは著者の成績からうかがえることである。

またこの陰性波の発生に制止性ニューロンが複雑な関与を示すことは, GABA の第 2 次陰性波および late negativity に対する作用が濃度により, 複雑な発現様式をとることから示唆される。

ストリクニン, シノメニンの作用点は制止性シナプスであり, その作用が SH 基を有するものにより拮抗されるが, methionine, cystine 等によっては拮抗されない点は, ストリクニン, シノメニンが作用点の膜の可逆的な変性を生ずることを示唆するものと考えてもよい。ACh 等の多くの物質が神経組織に作用するのは形質膜の受容物質と結合し, 膜のイオン透過性を変化させる事によると考えられているが, 著者のストリクニン, シノメニンの作用の分析はそれらの物質とは異なり, 膜の可逆的な変性と云う新しい作用様式を示唆した点に重要性がある

と考えられる。

総 括

家兎、猫を使用し大脳新皮質ニューロンに対する種々の物質の作用を検討した。

新皮質ニューロンの活動の標示としては、主として、direct cortical response (D. C. R)を用いたが時には、transcallosal response をも用いた。著者の得た成績は下記の如くである。

1) 局所麻酔薬のコカインは、D. C. R の全成分を抑制するが、塩酸プロカインは低濃度で第1次陰性スパイクと陽性波を増大した。

2) Barbiturates ではフェノバルビタール、セコバルビタールは局所的には作用はない。チオペンタールは、0.1%で第1次陰性スパイクに続いて、持続の長い陽性波を出現させた。0.5%では、この陽性波は更に著明になるとともに第2次陰性波の抑制が生じた。

3) ブローム剤のうち NaBr, m-dibrom-tyrosine はいづれも軽度の抑制効果が認められる。プロバリンは作用が著しく強く、0.1%でD. C. R の全成分が消失した。

4) アミノ酸中、グルタミン酸とアスパラギン酸はともに抑制的効果があった。いづれの酸に於いても、L型よりもD型の方が強力であった。これらの酸のアミン誘導体の作用を検討したが、イソグルタミン、L-グルタミン、L-アスパラギン中イソグルタミンは殆んど作用がなく、他の2者もきわめて軽度の抑制作用しかなかった。例えば、L-グルタミンの作用はL-グルタミン酸の作用に比してはるかに弱い。ところがD-グルタミン、D-アスパラギンの作用は、L型に比してはるかに強力で、0.5-1%で第1次陰性スパイクを完全に消失させ位相逆転を示した。そしてこの位相逆転にともない late negativity を発生させた。

5) GABA および GABA 誘導体を使用しGABA の構造と作用の関係を追求した。またGABA誘導体を使用し、位相逆転の成因についても2, 3検討した。

6) ω -アミノ酸のコリンエステルは、第2

次陽性波増大作用を示した。イブシロンアミノカプロニールコリンは、アセチルコリン、N-methyl-GABA-methylester とほぼ同程度であった。但し、イブシロンアミノカプロン酸の作用に比し弱い。一方グルタミールコリンは軽度の抑制作用を示した。

7) N-trimethyl-GABA, イブシロンアミノカプロン酸、イブシロンアミノカプロニールコリン、ストリクニン、シノメニン、ピクロトキシン、メトラゾール等は強力な第2次陰性波増大作用を示した。これらの物質の作用は、ブローム化合物、GABA およびその酸導体によって無差別に拮抗された。一方 GABA およびその誘導体の位相逆転作用は、上述の物質によって増強された。

システエイン、グルタチオン、バル等のSH剤によって、ストリクニン、シノメニンは撰別的に拮抗されたが、イブシロンアミノカプロン酸、メトラゾールには拮抗作用を示さなかった。システエイン等は使用した濃度では、D. C. R に無作用であった。

シスチン、メチオニン等にはストリクニン拮抗作用がなかった。

システエイン等のストリクニン拮抗作用は、transcallosal response の場合には、きわめて著明である。

8) 上述の化学物質の作用を総括し、大脳皮質ニューロンをその薬理学的な特長から分割し電気生理学的な研究成績と比較検討した。

文 献

- 1) Chang, H-T (1951) Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* **14**, 1
- 2) Purpura, D. P., M. Girado, T. G. Smith, D. A. Callan and H. Grundfest (1958) Structure-activity determinants of pharmacological effects of amino acids and related compounds on central synapses. *J. Neurochem.* **3**, 238
- 3) 長島璋 (1960) 大脳皮質誘起電位に対する γ -amino butyric acid (GABA) の作用 *日本生理誌* **22**, 605
- 4) 腰野千賀雄 (1961) 大脳皮質に対する ω -アミノ酸及びその誘導体の作用 *日本生理誌* **23**, 307
- 5) Takahashi, H., A. Nagashima, C. Koshino and

- H. Takahashi (1959) Effects of γ -aminobutyric acid (GABA), γ -aminobutyryl choline (GABA-ch) and their related substances on the cortical activity. Jap. J. Physiol. **9**, 257
- 6) Chang, H-T. (1951) An observation on the effect of strychnine on local cortical potentials. J. Neurophysiol. **14**, 23
- 7) Burns, B. D. and B. Grafstein (1952) The function and structure of some neurones in the cat's cerebral cortex. J. Physiol. **118**, 412
- 8) Ochs, S. (1956) The direct cortical response. J. Neurophysiol. **19**, 513
- 9) Brooks, V. B. and P. S. Ehger (1959) Spread of directly evoked responses in the cat's cerebral cortex. J. Gen. Physiol. **42**, 761
- 10) Purpura, D. P. and H. Grundfest (1956) Nature of dendritic potentials and synaptic mechanisms in cerebral cortex of cat. J. Neurophysiol. **19**, 573
- 11) Purpura, D. P. (1960) Pharmacological actions of ω -amino acid drugs on different cortical synaptic organizations : in Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid, ed. by E. Roberts. Pergamon Press, N. Y.
- 12) Adrian, E. D. (1936) The spread of activity in the cerebral cortex. J. Physiol. **88**, 127

加算誘発電位に対する Metoclopramide の作用

612. 843. 21 : 612. 014. 469

岩瀬 善彦・内田 悦弘・堀内 喜久子*

The effect of Metoclopramide upon the average evoked
responses to light stimuli in rabbits and in men

IWASE-Yoshihiko, UCHIDA-Yoshihiro, HORIUCHI-Kikuko *

The purpose of this study is to investigate the effect of intravenously administered Metoclopramide (MC), a modifier of digestive behavior, upon the average evoked responses (AER) to light stimuli (flashes).

Recording of the AER was taken from the scalp and the reticular formation in rabbits, and from the scalp in men, by means of a computer of average transients (CAT).

1) AER from the scalp consist of three components, i. e., the primary, the secondary and the after-discharge, while AER from the reticular formation consist of two components, i. e., the primary and the secondary. Note that the latency of AER taken from the reticular formation is longer than that from the scalp.

2) The amplitude of N_3 (in the secondary component) in AER from the scalp is increased, whereas that from the reticular formation is decreased by the effect of intravenously administered MC.

3) It should be noted that the pattern of EEG in both rabbits and men would not be affected greatly by MC, regardless of its dosage.

4) We suppose that intravenously administered MC affects the activity of the emetic center by suppressing the sensitivity of the reticular formation.

[J. Physiol. Soc. Japan (1965) 27, 514-519]

I. 緒 論

光刺激による動物およびヒトの加算誘発電位の波形、時間関係は研究者によってかなり相違が認められる¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。この原因は動物の種類、実験方法などの相違によることは勿論である。加うるに、加算に際し繰返し刺激中に瞳孔の大きさが変わることも一つの問題である⁵⁾⁶⁾。著者らは動物で atropine 散瞳下に実験を行なったところ、比較的安定した反応を得ることができた。すなわち Cigànek¹⁾が発表したように反応は1次、2次反応および後発反応よりなっている。

Wang ら⁷⁾によると中枢性の嘔吐作用は脳幹の chemoreceptor および嘔吐中枢の活動が高ま

ることによるという。最近 a modifier of digestive behaviorとして開発された Metoclopramide⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ (以下 MC) は臨床的に消化管運動に対し作用するほか制吐作用を有することが報告されている。著者らは MC の中枢作用ならびに制吐作用に興味を持ち、頭皮上と脳幹網様体の脳波および加算誘発電位に対する MC の作用について非動化家兎およびヒトで検討を行った。それによると MC は確かに脳幹網様体の活動に影響を与え、その結果大脳の活動にも影響を与えることがわかったので報告する。

II. 実験方法

A. 動物実験

動物は成熟家兎 (体重 3.0-3.5 kg) 15匹で、まず耳静脈より pentobarbital sodium (Nembutal 20 mg/kg) を静注し、気管切開を加えて、人工呼吸を行なった。麻酔効果がなくなってから、筋弛緩剤 (Calbogen 0.2 mg/kg) を静注して動物を非動化状態にして実験を行なった。なお外

* 京都府立医科大学第2生理学教室

Second Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

[昭和40年8月24日受付]

科的侵襲を加える部位、また圧迫の加わる部位には 2% procaine の局所注射を行なった。なお外後頭結節の下で切開を加え、小脳延髄槽に綿花の端を入れて持続的に髄液を自然に滲出するようにして呼吸運動に伴う脳の運動を防いだ。

脳幹網様体への電極挿入は、脳定位固定装置により行なった。その際、最小限度の頭蓋切除を行ない、露出した皮質は Ringer 液に浸した綿花にて保護した。

室温は 23–25°C で暗室防音のシールドルームに動物を入れた。頭皮上よりは針状電極で、頭頂–後頭の双極誘導 およびそれぞれの単極誘導を行なった。脳幹網様体には外径 140 μ のガラス管に直経 100 μ の銀線を入れた電極を Sawyer ら¹¹⁾の脳定位固定図に従って P: 8.0–9.0, L: 2.0–3.0, H: 1.0–6.0 の位置に挿入して単極的に電位を誘導した。不関電極は同側の耳介においた。光刺激時には両眼を閉じさせ、2% の atropine を点眼し、散瞳させてから実験を行なった。光刺激は両眼から 30 cm 離して固定したクセノン封入ランプから与えた。刺激頻度は 1 cps で 55 回連続刺激を与え、脳波計により記録すると同時に Mnemotron CAT 400 B を使用して、反応を加算させ日本電気機材 X-Y recorder を使用して記録した。

MC は 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg の種々の量を耳静脈より注射し、注射後現われる反応の時間的推移を追跡した。

B. 人体実験

安静閉眼の状態では前頭–後頭、前頭–下後頭、後頭–下後頭の双極誘導 および後頭、下後頭の単極誘導を行なった。被験者は 22–25 才の健康男子 5 名で MC を 0.2 mg/kg, 0.4 mg/kg 静注して実験を行なった。

Ⅲ. 実験結果

A. 脳波

1) 動物の脳波

動物を Calbogen で非動化すると、周波数約 5 cps の規則的な脳波が得られる。このとき MC

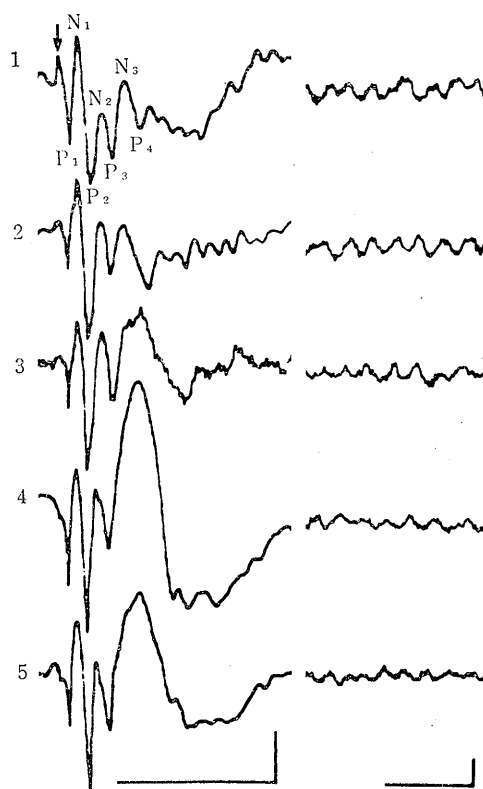


Fig. 1.

Effect of Metoclopramide (MC) on the average evoked responses (AER) from the scalp to flashes in the rabbit immobilized with Flaxedil. Record 1, control before injecting MC. Records 2–5, obtained 5, 10, 50 and 60 min. respectively after intravenous injection of 10 mg/kg of MC. Bipolar leads from parieto-occipital. Arrows indicate stimuli and positivity is shown by the downward deflexion in this and all subsequent figures. Left: AER. Calibration: 200 msec, 20 μ v. Note the transient decrease and the subsequent marked increase in amplitude and duration of N₃. Right: Concomitant EEG tracings. Calibration: 1 sec, 100 μ v.

を 3 mg/kg より 20 mg/kg まで種々与えてみたが、大量 (20 mg/kg) 静注しても脳波にはほとんど変化はみられなかった (Fig. 1).

2) ヒトの脳波

脳波は α および β 波よりなり、 α 波の周波数は約 12 cps で、ヒトによって規則的あるいは不規則的に出現した。MC (0.4 mg/kg) を静注してもみるべき変化はなかった (Fig. 3).

B. 加算誘発電位

1) 動物における頭皮上の加算誘発電位と MC の作用

対照の加算誘発電位は 1 次および 2 次反応よりなる。反応の潜時は約 15-25 msec で最初陽性電位 P_1 (頂点時 24-34 msec) が現われ、続いて陰性電位 N_1 、さらに P_2 、 N_2 と続き、以上を仮に 1 次反応とした。これに続いて、 P_3 、 N_3 、 P_4 が出現し、以上を仮に 2 次反応とした。1 次、2 次の両反応は約 200-300 msec 続く。なおこの後に周期的な後発反応がある実験条件下

ではみられた。

MC の静注によって 1 次反応はほとんど変わらないが、2 次反応、特に N_3 には特異的な変化がみられる (Fig. 1)。すなわち、静注後の経過をみると、まず N_3 の振巾は一時的 (約 5-10 分) に減少 (抑制) するが、その後に振巾は著しく増大 (最高時で対照の約 200%) する (促進)。この促進効果がみられる時間は MC の量によって異なる。すなわち 3-5 mg/kg では約 30 分間、10-20 mg/kg では約 120 分間におよぶ。その際、 N_3 の頂点時の遅延と持続時間の延長とがおり、また P_4 の頂点時も遅延する。

2) 動物における脳幹網様体の加算誘発電位と MC の作用

脳幹網様体の反応にはその部位によって根本的な相違はみられなかった。反応は頭皮上におけると同様に早い成分と遅い成分の 2 つの反応 (1 次および 2 次反応) よりなっているが、頭皮上の反応にくらべ潜時は約 10 msec 長くなっている。またそれぞれの頂点時も遅延している (Fig. 2)。

Fig. 2 は MC を 10 mg/kg 静注した場合の脳幹網様体の加算誘発電位である。その際、特に変化するのは 2 次反応の N_3 および P_3 である。 N_3 は頭皮上の所見とは異なり最初の 10-20 分間にわたって著しい振巾の抑制効果がみられ、その後は促進に移行して、60-120 分の後に投与前の状態にもどる。動物によっては促進がみられないで軽度の抑制が持続することがある。 P_3 についても同様な効果がみられる。

3) ヒトにおける頭皮上の加算誘発電位と MC の作用

正常時の加算誘発電位は 1 次、2 次反応および後発反応よりなる。その際、一般的に閉眼時においては 1 次反応は判然とせず、2 次および後発反応が著明である。反応の潜時は遅く約 40 msec である。動物実験の場合と同じく MC (0.2 mg/kg) の静注によって 1 次反応には変化はほとんど認め難いが、2 次反応、特に P_3 、 N_3 に変化が認められる (Fig. 3)。すなわち、MC による P_3 、 N_3 の促進効果が著明に認められ、

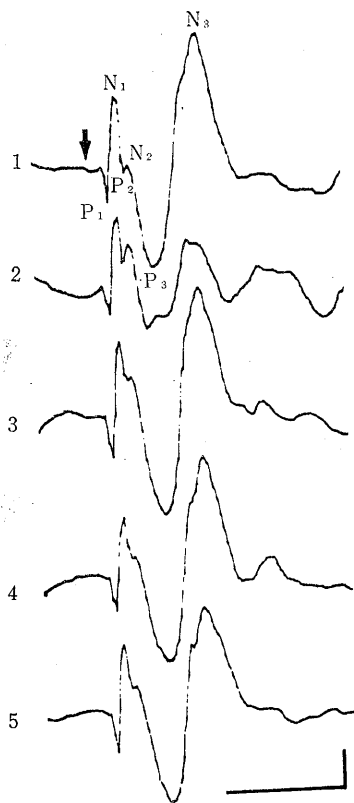


Fig. 2.

Effect of MC on AER from the reticular formation to flashes in the immobilized rabbit. Record 1, control. Records 2-5, obtained 2, 11, 25 and 50 min. respectively after intravenous injection of 10 mg/kg of MC. Monopolar leads from the reticular formation. Calibration: 200 msec, 20 μ v. Note the latencies of these responses longer than those of AER from the scalp. Note the transient marked decrease and subsequent slight decrease in amplitude of N_3 in this case.

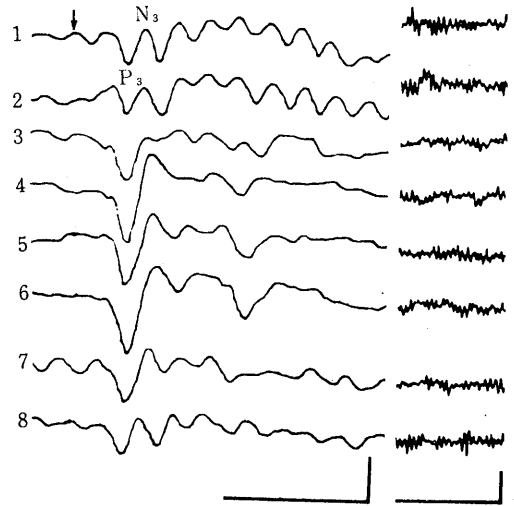
振巾の促進は対照時の約 200%におよび、約60分間続く。また 0.4 mg/kg を与えたときの効果は 0.2 mg/kg の場合とほとんど変らなかった。

IV. 考 察

一般に光刺激による頭皮上の誘発反応は研究者によって1次、2次反応および後発反応に分けられている。1次反応は波形、潜時ともに比較的一定である。また薬物 (pentobarbital sodium) に対しても抵抗性が比較的強い。以上から1次反応は視覚中継核 (外側膝状体) を經由して直接視覚領に到来し、ここに引起された反応といえる。これに対して2次反応は潜時も長く、波形も比較的不安定で pentobarbital sodium によって変動を受けやすい。また Hernández-
Peón ら¹²⁾ によると脳幹網様体の破壊実験で三叉神経核の反応のうち2次反応が著しく増大し、刺激実験では2次反応は消失することから2次反応には脳幹網様体の活動が関与しているといえる。

次に MC の作用については臨床的報告は多いが基礎的、特に中枢神経系の活動に対する生理学的研究はまだない。そこで著者らは誘発電位を指標として、頭皮上および、脳幹網様体の反応について検討した。それによると、MC は頭皮上の1次反応にはほとんど影響を与えていないが、2次反応には特異的に作用する。すなわち、2次反応中の N_3 に対し、振巾の抑制-促進効果がみられたが、主たる効果は促進作用で MC 投与後 30-120 分間にわたってみられた。これに対し脳幹網様体の反応においては振巾の抑制効果がまず現われつついて促進あるいは抑制に移行した。

まず、皮質反応について pentobarbital sodium 効果をみると皮質反応のうち2次反応に対しては、古くは Forbes ら¹³⁾ によって振巾の促進をきたすといわれていたが、最近の研究によると抑制効果 (Fuster ら³⁾) と促進効果 (Brazier¹⁴⁾) とが報告されている。また Torres ら²⁾ によると2次反応自体も複雑で数個の電位よりなり、pentobarbital sodium は2次反応中、最



Eig. 3.

Effect of MC on AER from the scalp to flashes in man. Record 1, control. Records 2-8, obtained 1, 4, 7, 15, 20, 40 and 60 min. respectively after intravenous injection of 0.2 mg/kg of MC. Monopolar leads from occipital. Left : AER. Calibration : 200 msec, 20 μ v. Note the increase in amplitude of P_3 and N_3 after the injection of MC, and recovery after ca. 60 min.. Right : Concomitant EEG tracings. Calibration : 2 sec, 100 μ v. Note that the pattern of EEG is not affected by MC.

初の成分Ⅰには促進、後の成分Ⅱには抑制を与えるという。このような相違は得られた2次反応の性質が全く異なることを意味している。すなわち、2次反応には2種類あって潜時の短い (40-80 msec) ものと長いもの (100 msec以上) の2種類に区別されるべきである。このことはさらに脳幹網様体の刺激、intercollicular levelでの切断実験から確かめられている。著者らの頭皮上から誘導した反応の2次反応中の N_3 は頂点時、脳幹網様体の刺激、麻酔効果 (著者ら、未発表) から考えて Fuster らの2次反応、Torres らの成分Ⅱ以降に相当する。MC のおもな作用はまず抑制それから強い促進である。

つぎに脳幹網様体の反応についてみると、pentobarbital sodium は2次反応を消失させるという (Brazier¹⁴⁾)。脳幹網様体の反応に対して MC は pentobarbital sodium ほど強くはないが、2次反応の振巾の抑制、時には抑制-促進

の両効果をきたすことから、MC の中枢作用は脳幹網様体の機能に変化を与えているといえる。

Wang ら¹⁵⁾によると嘔吐は脳幹網様体の chemoreceptor および嘔吐中枢の活動が高まるために起るといふ。著者らの所見から MC の中枢作用は脳幹網様体の 2 次反応にみられる抑制、抑制-促進効果から考えて Wang らの嘔吐中枢の活動性にも間接的に変動を与えているものといえる。

なお、動物、ヒトの脳波に対しては、MC はほとんど無影響である。この点が pentobarbital sodium の場合と全く違っており、またヒトでは意識に対し影響を与えない。

また、MC は制吐作用以外に、胃、十二指腸、空腸の蠕動亢進作用、胃内容排出促進作用を有することがヒトでの X 線映画等で確認されている¹⁶⁾。この MC の消化管運動に対する作用と脳幹網様体の機能に対する作用との関係については今後究明する必要がある。

V. 結 論

光刺激による加算誘発電位を動物で頭皮上と脳幹網様体とから、またヒトで頭皮上から記録を行なってその反応を検討し、a modifier of digestive behavior とされている Metoclopramide (MC) の作用をしらべ次の結果を得た。

1) 光刺激による加算誘発電位を頭皮上で記録すると、1 次、2 次および後発反応よりなる。脳幹網様体の反応は頭皮上に比べ、潜時が長い、1 次、2 次反応に分けられる。

2) MC は頭皮上で記録した加算誘発電位では、2 次反応 (N_2) に対しおもに振巾の促進効果を与える。脳幹網様体の 2 次反応 (N_2) には強い抑制-促進の 2 重効果を与える。 P_3 にも同様の効果をもつ。

3) MC を大量 (家兎 20 mg/kg, ヒト 0.4 mg/kg) に与えても脳波は変らない。

4) 以上の所見から、MC の中枢作用は脳幹網様体の機能に対し、主として抑制的に働き、嘔吐中枢の活動にも影響を与えているものと思

う。

稿を終るに当たり、Metoclopramide (商品名 Primperan) を提供された藤沢薬品工業株式会社に謝意を表する。

文 献

- 1) Cigánek, L. (1961) The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 165
- 2) Torres, F. and J. S. Warner (1962) Some characteristics of delayed responses to photic stimuli in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 654
- 3) Fuster, J. M. and R. F. Doctor (1962) Variations of optic evoked potentials as a function of reticular activity in rabbits with chronically implanted electrodes. *J. Neurophysiol.* **25**, 324
- 4) Cobb, W. A. and G. D. Dawson (1960) The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. *J. Physiol.* **152**, 108
- 5) Fernández-Guardiola, A., E. Roldán, L. Fanjul and C. Castellis (1961) Role of the pupillary mechanism in the process of habituation of the visual pathways. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 564
- 6) Fernández-Guardiola, A., T. Harmony and E. Roldán (1964) Modulation of visual input by pupillary mechanisms. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **16**, 259
- 7) Wang, S. C. and H. L. Borison (1950) The vomiting center; A critical experimental analysis. *Arch. Neur. Psychiat., Chic.* **63**, 928
- 8) Justin-Besancon, L., Cl. Laville et M. Thominet (1964) Le métoclopramide et ses homologues. Introduction à leur étude biologique. *C. R. Acad. Sc. (Paris)* **258**, 4384
- 9) Laville, Cl. (1964) Protection exercée par le métoclopramide contre les effets vomitifs du sulfate de cuivre. *Path. Biol. (Paris)* **12**, 577
- 10) Justin-Besancon, L., M. Grivaux, A. Cornet, R. Tourneur et J. Guerre (1964) Recherches sur certaines dyskinesies et troubles fonctionnels digestifs. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **115**, 729
- 11) Sawyer, C. H., J. W. Everett and J. D. Green (1954) The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comparative Neurol.* **101**, 801
- 12) Hernández-Peón, R., H. Scherrer and M. Velasco

- (1956) Central influences on afferent conduction in the somatic and visual pathways. *Acta. Neurol. Latinoamer.* **2**, 8
- 13) Forbes, A. and B. R. Morison (1939) Cortical response to sensory stimulation under deep barbiturate narcosis. *J. Neurophysiol.* **2**, 112
- 14) Brazier, M. A. B. (1963) Responses in non-specific systems as studied by averaging techniques. In *Progress in Brain Research*, vol. 1, Brain Mechanisms. edited by Moruzzi, G. et al. Amsterdam : Elsevier, pp. 349
- 15) Wang, S. C. and H. L. Borison (1952) A new concept of organization of the central emetic mechanism : Recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides. *Gastroenterology.* **22**, 1
- 16) Grivaux, M., A. Cornet et E. Wattez (1964) Le Métoclopramide en radiologie digestive. Personal communication

〔班研究便り〕

”脳機能と生殖”班

川上正澄（横浜市立大第2生理）

性周期、性行動、排卵、妊娠など生殖活動すなわち、生物の種族保存、個体維持と脳との関連性については、未だ明らかでない点が多い。比較的良好に究明されている間脳-下垂体と生殖器の間の相互関係並びに調節機序あるいは、下垂体前葉の機能についても、我国の業績は少く、諸外国に比し、著しい立遅れをみせている。そこで、従来散漫的であった研究者が、医学（生理学、解剖学、産婦人科学）、農畜産学、動物学の分野より参加して”脳機能と生殖”班が結成され39年4月発足し、現在に至っている。

構成メンバーと研究分担課題は次の如くである。

I. 組織形態学的研究

1) 辺縁系及び脳幹性中枢の機能解剖

小池上春芳（新潟大学教授）

2) 自律中枢の慢性刺激が生殖に関係する臓器に及ぼす影響

伴 忠康（大阪大学教授）

3) 間脳下垂体系と生殖現象に関する形態学的研究

黒住一昌（群馬大学教授）

4) 幼生時における視床下部の下垂体-生殖腺の調節機構の分化に対する性ホルモンの効果について

草間敏夫（東京大学教授）

5) 光と視床下部下垂体

佐野 豊（京都府立医科大学教授）

II. 電気生理学的研究

1) 排卵の機序並びに性行動の解明

川上正澄（横浜市立大学教授）

2) 脳機能による下垂体卵巣系機能の調節機序に関する研究

松本清一（群馬大学教授）

III. 組織化学的又は生化学的研究

1) Gonadotrophin 分泌の中枢性調節

小林 隆（東京大学教授）

2) LH の mediator に関する研究

九嶋勝司（東北大学教授）

3) 性機能調節機序における間脳の生化学的・組織学的研究

倉智敬一（大阪大学助教授）

4) 脳皮質、視床下部、下垂体卵巣系機能と性行動

吉村不二夫（慈恵会医科大学教授）

5) 明暗条件あるいは移植下垂体を用いてのラット生殖腺の中枢支配の追究

鈴木善祐（東京大学助教授）

研究の経過および成果の概要：39年度は2回にわたる班会議の際、当研究課題に関連せる国内外の成績について、外来演者を数名招き（小川鼎三東大名誉教授、竹脇潔東大教授他）参考資料を得た。班員の総合的成果は以下の如くである。1) 形態学的分野ではまず黒住が電子顕微鏡によって生殖腺刺激ホルモンの産生源たる視床下部-下垂体系の微細構造を明らかにし、視索上核細胞の小顆粒が神経分泌物であることを認めた。また佐野は、光が生殖機能に調節的役割を果たす点を、明又は暗飼育におけるウズラの視床下部漏斗の微細構造より明らかにし、鈴木は完全暗黒飼育のラットにおいて精巣、副生殖腺の重量に減少を認めた。伴は、副交感帯の慢性的な電気刺激が、精巣上皮の上皮細胞を発達させ、精子形成を促す成績を得た。2) 電気生理学的分野：川上はウサギの脳内に慢性電極を植込んで、性ホルモンの種々なる状態における脳波を記録することから、発情、排卵、妊娠、分娩時に脳内諸部位の興奮性が変化することを明らかにした。即ち、中脳部網様体、視床下部底部、視床非特殊核群、海馬、扁桃核、辺縁皮質の変化が、生殖活動に伴う内分泌の変動に促進又は抑制的な影響を及ぼし、同時に生体内の内分泌変動が上記脳の諸部位に触還作用をもたらして、相互の支配関係を成立させていることを明らかにした。松本は臨床面から無月経症患者の脳波に特異的なパターンを見出した。3) 組織化学的分野：倉智は性周期に伴い視床下部底部にMAO 活性の特異的な上昇を認め、小林は下垂体前葉の組織培養を行なって、卵巣アスコルビン酸の定量から、視床下部底部に性腺刺激ホルモン放出因子が存在することを明らかにした。九嶋はオ

ートムギ抽出成分が中枢性に排卵を誘起する成績を得た。以上当研究班は、徐々に成果をあげており、40年度、41年度の3年間を通じて我国におけ

るこの分野での基礎築りと方向づけを行ないたいと思っている。

〔会報〕

第43回日本生理学会総会開催の御案内 (第1報)

下記の要領により第43回日本生理学会総会を開催致します。なお、詳細に関しては、第2報以降によって順次お知らせ致します。

- 1) 会 期 昭和41年5月25日(水)、26日(木)
27日(金)
- 2) 開催地 松本市
- 3) 演題, 宿泊, 参加申込期日
昭和40年11月30日まで
- 4) 演題申込 1講座2題以内で、演題申込みと同時に研究報告の概要を記した200字以内の予稿を添える。
(学会当日に日本生理学雑誌掲載用の800字以内の抄録を御提出下

さい。)

- 5) 宿 泊 松本市内 1,000円-2,000円
山辺温泉 1,000円-2,500円
浅間温泉 1,500円-4,000円
(個室の場合は多少増額されます。山辺・浅間は松本からバスで約10分。)

- 6) 上記の演題・宿泊・参加申込用紙は、のちほどお送り致します。

昭和40年7月

当番幹事

信州大学医学部 第1生理学教室
和合卯太郎
第2生理学教室
宮川 清

第23回国際生理科学会議アナウンスメント (第6報)

第23回国際生理科学会議を終って

加藤元一 (第23回国際生理科学会議会長)

待望久しき本会議は、各方面の協力によりまして、3/4世紀に渉る本会史上、最大にして且最も見事に組織されたる国際生理科学会議であるとの激賞をあびながら、去る9月9日めでたく終了致しました。この好評は単に国際的のお世辞に過ぎぬとは考えられぬ理由があります。直接又は間接に口頭又は文書でこの賛辞を私に与えた人だけでも30人や40人ではありません。

このAsia最初の大会の参加者は実に世界47カ国より約3000名に及び、新研究発表1200余、その他12の招待講演と12のシンポジウムのために来日したNobel賞級世界第一流の科学者のくりひろげた科学の花は、絢爛と咲き匂い、稀に見る豪華なものでありました。これが我国の若い科学者に与えた影響は蓋し多大であったと信じます。

顧みますれば、第23回国際生理科学大会を日本で開きたいと国際生理科学連合の理事会に対して正式の招待状を発送したのが、1958年で今から6年前、そしてこれが相当の好感をもって迎えられ

たことを知るや直ちに在京臨時準備委員会がつくられました。そして日本開催が正式に決定したのが、1962年Hollandで開かれた第22回の会議の時の理事会で、満3年前のことです。これからは本格的な準備の期間と申せましょう。斯くして今日に至るまでの紆餘曲折はここに詳しく申し上げる余白を持ちませんが、誠に多難な6年間でありました。さもあらばあれ、永年の希望がここに実現され、私の余生の全部を捧げた本国際会議が大盛會裡に終了いたしました。いささか科学の発展に尽し得ましたことに欣喜と満足を覚えてい

るものであります。この機会に左の方々に私の感謝の言葉を述べさせていただきますと存じます。

1. 組織委員会委員各位、専門委員各位及び同夫人各位、ことに特筆すべきは夫人各位の御尽力であります。外国学者の夫人の来会者は約350名でありましたが、これらの夫人が、離日の前後に寄せられた感謝状の数と内容は、如何に満足とよろこびをもって日本を去られたかを知るに充分であります。その現われた一つをあげますれば、閉会式に際して夫人代表としてZottermon博士夫人(Sweden)が壇上から丁寧な謝辞を述べられたこと

であります。夫人代表の謝辞は76年の本会の歴史上最初のことであります。

2. 慶大生理学教室員各位、あの整然たる登録場の光景、毎日のプログラムの運営等「最も見事に組織せられたる国際会議」との賛辞の大半は諸君の涙ぐましい努力に負うものであります。

3. 後援会の各位、幸いにも本会議の目的達成のために石坂泰三氏、足立正氏、小泉信三氏、秋山孝之輔氏、石河幹武氏、牧野亀治郎氏、林彦三

郎氏、町田義一郎氏、石丸重治氏等第一流の人々によって後援会が作られました。これらの人々の尽力によって、折柄、財界の不況にも拘らず、充分に浄財を集めることが出来、これが本大会の原動力となったことは申すまでもありません。

真に本会がこの盛況を見ましたのはこれ等の方々の後援の賜であると信じ、茲に深い感謝の意を表明するものであります。

〔正誤表〕(27巻4号)

頁	行	誤	正
223頁	右上から1	脾臓脈	脾静脈

〔編集後記〕

1. 10号をお届けします。12号が全頁索引となりますので、本年度の論文掲載は本号と次号で終了します。その関係で発行が遅れました。

2. 本号では、簗島先生のお骨折りで本年2度目の綜説を載せることが出来ました。お礼申し上げます。

綜説連載は、編集方針変更以来の宿望であります。実際は御覧の通りです。全会員の積極的な御協力を期待致します。原稿を編集委員会にお持ち込み下されば、その上で当委員会から執筆をお願いするという形式を整えることが出来ます。薄謝ながら、稿料、規定数別刷贈呈等、最初から依頼した場合と同じです。

原著論文5編については特に申し上げることなく、御投稿に感謝致します。

3. 編集方針。本号原著論文中には欧文抄録の規定以上に長いものがありますが、時間の関係等でそのまま収載されました。

これを含め、これまで編集方針に一貫性、統一性が不足する点があったようでありますし、新投稿規定もまだ出来上らないという御不便を掛け、深く反省して居ります。

また、校正も近い将来、初校だけなりと著者担当にさせていただくつもりであります。

4. 投稿原稿。編集委員として、これまで何篇かの原稿を見せていただきました。「正しく、出来るだけ広く理解され、後の人に十分利用される雑誌に」を念願に処理して参りました。それ故、サマツな日本語の使い方にまで希望意見を述べたこ

ともあります。

しかし、もう少し重要なことで、意外に無視されている点があります。例えば、実験例数とか、重要な現象の発現頻度とかが記載されていないもの。図に表現されていることがらの内容が分り難いもの。また図と本文との間に一致が見出し難いもの等であります。

憶測ではありますが、論文を書かれる方が、「発表」に急で、「読者」に気がまわり兼ねているのではなかろうか、そして、これが「読まれない日誌」の裏側ではないかという感じであります。

読まれる日誌のために、どうか御協力願いたいと思います。

5. 短報欄投稿希望。上に述べましたのは、日本生理誌を「発表の場」だけでなく、「会員協力の場」にしたい希望の表白であります。それに最も適当な場が短報欄かと思われます。

学会発表の場合と同様、雑誌においても、掲載論文についての討論、批判、追加意見、或はもう少し別な研究方法論の投稿など是非いただきたく存じます。編集方針や編集実務に対する批判、批判、有難くお受けします。学会に関することまた同様で、それが協力のあらわれと思います。

大家達は何処か別な所に目を向けられ、若い方々は遠慮されるというのでは、本誌はやめた方が良くと思います。

6. 只いま学術会議の選挙進行中、本学会推薦の朝比奈、吉村両教授の御当選をお祈りします。

7. 舌足らずの言葉で失礼を重ねました。御許し下さい。会員各位の御清栄をお祈りします。

(高橋)

生物物理学講座

全10巻

★第5回配本★ 10月15日発売

● 日本生物物理学会 編集

遺伝情報 II

— 内 容 —

ファージの遺伝的組換えの分子機構…富沢純一
放射線突然変異生成機構……………近藤宗平
RNAの合成……………亀山忠典
ポリゾーム……………木方行郎
細菌における酵素合成の制御機構…堀内忠郎
リボゾームの合成……………鈴木秀穂
抗体産生……………萩原淳嘉

〈410頁・予価2,000円〉

発売元 東京 丸 善

— 全 卷 内 容 —

- 1 遺 伝 情 報 I ￥1,800円
- 2 遺 伝 情 報 II 予価 2,000円
- 3 遺 伝 情 報 III 第8回配本
- 4 生 体 高 分 子 I ￥1,800円
- 5 生 体 高 分 子 II 第7回配本
- 6 生 体 機 能 の 分 子 論 ￥2,400円
- 7 量 子 生 物 学 I ￥1,400円
- 8 量 子 生 物 学 II 次回11月刊
- 9 膜 の 生 物 物 理 第9回配本
- 10 神 經 の 生 物 物 理 第10回配本

毎月刊 A5判/特製クロス・ケース入/
各巻300~470頁/¥1,500~2,400

京都市左京区田中門前町
振替京都4624

株式会社 吉岡書店

■核酸の迅速分析に威力を発揮する

柳本核酸自動分析装置

LC-11型

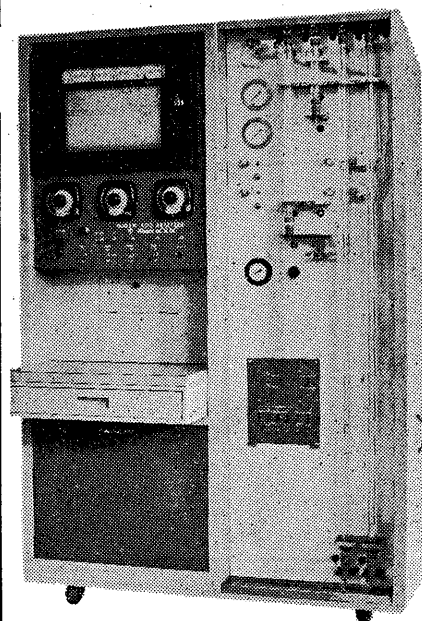
■本装置は、イオン交換クロマトグラフ法の原理に基づいて核酸を分離し、その溶離液について紫外外部吸収の連続測定を行なうもので、比色計には複光速光学零位法を使用した紫外外部連続比色計を用いているのできわめて高安定であります。

■ダブルカラム(溶離用および塩濃度補正用)複光速光学零位法に基づく比色計を用いているので、塩濃度変化によるベースラインの変動を補正することができます。

■複光速光学零位法を用いているので、電源電圧の変動大きい場所でも安定して測定できる。

■フラクションコレクター(特別付属品)を内蔵することにより展開溶出液を分取することができます。

■詳細資料進呈■



LC-11型

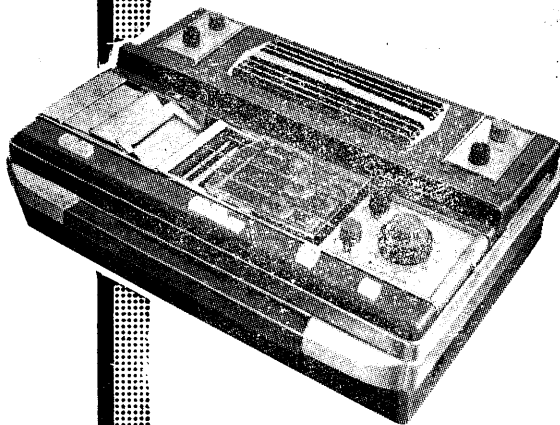


株式会社 柳本製作所 柳本商事株式会社 本社 支店 京都市中京区木屋町通三条下ル
本社 支店 東京・大阪・名古屋・福岡・広島・藤沢・札幌



心電図に心音・脈波・血圧・呼吸波などを併記して総合診断を行うことが新しい心電計の在り方になりました。本器はこの目的に副うよう凡ゆる便宜を考慮して製作された二要素同時記録式心電計の最新型であります。

優れた電気的特性／極性切換装置による交流障害の防除／連続長時間使用に耐えるファンモータ／研究実験に便利な記録紙残量指示機構／使い易く能率的な複式誘導選択装置と自動インスト装置／長時間監視用にブラウン管出力端子の装備／心電図以外の生体電気現象の記録に必要なプリアンプ及びマイアンプ用入力端子の装備



豊富な経験から生 れた最新の心電計

二要素同時記録式 心電計RS-200A型

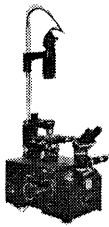
福田エレクトロ株式会社

東京都文京区弓町2丁目34番地
電話 (811) 4146～9 番

札幌／旭川／釧路／函館／弘前／秋田／盛岡／仙台／山形／福島／立川／埼玉／神奈川／金沢／静岡／名古屋／京都／大阪／神戸／岡山／米子／広島／宇部／高松／徳島／松山／高知／福岡／佐賀／長崎／熊本／宮崎／鹿児島／久留米／ニューヨーク／ハンブルグ／台中

Nikonの侍たち

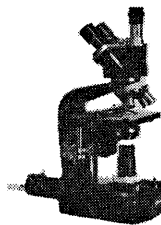
世界最高の
倒立万能顕微鏡！



倒立顕微鏡M型

■ニコンが世界ではじめて完成した本格的なしかも広範囲の研究用顕微鏡です。独創的設計による高性能・多能性・耐久性は従来の概念を根底からくつがえす画期的なもので、医学・生物学全般にわたり、特に組織培養に適しており、また金属用としては本格的な金属顕微鏡として最高の機能を有しております。尚、生物用・金属用いづれも専用付属品を備え、さらにS型用付属品の他各種付属品によって、驚異的な機能を発揮いたします。

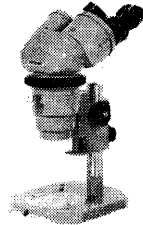
ニコンの代表選手！



顕微鏡S型・S-Ke型

■ニコン顕微鏡の代表選手としてすぐれた性能を発揮いたします。分解力抜群のレンズ系と小ネジ一本にまで精密技術の粋を駆使したメカニズムを有します。用途別に使い分けのできる豊富なアクセサリも大きな特色です。顕微鏡写真・映画撮影装置・金属・干渉位相差装置・プロジェクションスクリーン・投影装置などのため、52種の対物・接眼レンズと32種の付属品を持ち、万能のための条件をそろえております。

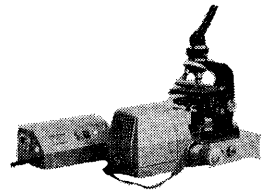
医学界・産業界・科学教育
の目となって！



実体顕微鏡

■ニコン実体顕微鏡は、本来の解剖顕微鏡としては勿論、医学全般・生物学・産業界・科学教育の分野で広く使われ、その機能を十分に発揮しています。スタンダードなSM型の他に、その普及型としてSM5型、変倍をズーム式にしたSMZ型の3機種が揃っております。ご用途に合わせてお選び下さい。

ニコンの最新鋭機！



蛍光顕微鏡装置

■蛍光および位相差の同時検鏡が可能です。
■強烈な紫外線光源(200W東芝製超高压水銀灯・オスラムHBO200Wと全く同じ)と高能率の光学系(F:1.4の高性能コレクターレンズおよびNA1.4の高開口数コンデンサー)によって明るい蛍光像が得られます。
■高倍率から低倍率までターゲット切替えて容易に暗視野蛍光観察ができます。
■組込み式光源装置のため、いつでも同じ明るさが得られます。
■豊富なフィルター群はすべての蛍光観察に適しています。

販売代理店

(株)いわしや 森田器械店	札幌市北八条西5の1	TEL (71) 3231-2・4649
株式会社 三 啓	東京都文京区本郷2の17-7	TEL (813) 5501-5
株式会社 小沢製作所	名古屋市中区東袋町2の2	TEL (95) 5331
大阪光学機械株式会社	大阪市北区梅田7の3(梅田ビル5階)	TEL (312) 6031
猪 原 商 会	広島市国泰寺町2丁目3番31号	TEL (41) 2703・7737
大 熊 商 会	福岡市馬出大学前1の1108	TEL (65) 4831(代)

日本光学工業株式会社 / 東京都中央区日本橋通り1-7 西川ビル

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 27, No. 10 (1965)

Originals

TAKAHASHI-Hidehiko・IKEDA-Osamu・KOSHINO-Fujio・SHIRAISHI-Takemasa : Effects of derivatives of GABA on blood pressure of the cat	479
SHIRAISHI-Takemasa・KOBAYASHI-Kunihisa・HAYAKAWA-Kinichi : Effect of Methyl-N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride on sweating	483
GONDA-Kenkichi : Relationship between blood pressure and vascular reactions in liver, spleen and kidney	486
USUDA-Sadao : Effect of chemical on the electrical activities of the neocortex. Pharmacological characteristics of neocortical neurones	500
IWASE-Yoshihiko・UCHIDA-Yoshihiro・HORIUCHI-Kikuko : The effect of Metoclopramide upon the average evoked responses to light stimuli in rabbits and in men	514

昭和四十年九月二十日印刷

編集兼
発行人

戸塚武彦
 東京都文京区本郷七丁目三の二
 東京大学医学部生理学教室内

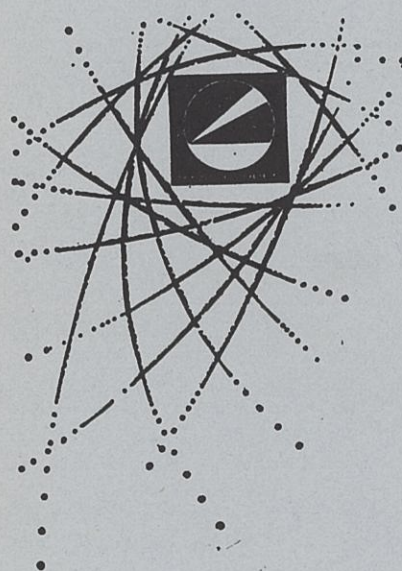
印刷者
印刷所

中村作右衛門
 鶴岡印刷株式会社
 青森県鶴岡市馬場町甲三

発行所

日本生理学会
 東京都文京区本郷七丁目三の二
 東京大学医学部生理学教室内

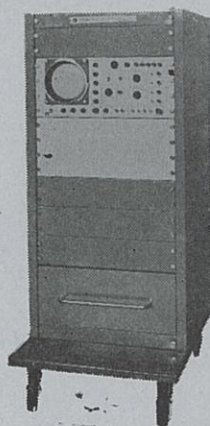
振替東京八六四三〇
 定価百五拾円



専門メーカーが誇る 医用電子装置

デジタル型 ON-LINE 方式の
データ処理用電子計算機

- 入力信号は直ちに演算され、ブラウン管上で結果が直読できる。
- 誘発反応の加算の他、外部トリガーによる加算も容易。
- 4つの現象の同時解析が可能。
- アナログ及びデジタル出力が取り出せる。
- 関連する各種付属装置の組合わせにより用途が広範。



日本光電工業株式会社

札幌営業所 札幌市豊平三条3-12 美好ビル TEL (81) 5706
 仙台営業所 仙台市二丁目1番 新産業ビル TEL (25) 1395
 東京営業所 東京都新宿区角筈2-84 スタンダードビル TEL (342) 0231-8
 名古屋営業所 名古屋市千種区覚王山通り7 田代ビル TEL (751) 7068

大阪営業所 大阪市北区南森町11 第一ビル TEL (351) 2531-7
 広島営業所 広島市中町9番3-301 新川場ビル TEL (21) 2506
 福岡営業所 福岡市浜小路 浜小路ビル TEL (29) 7931-4
 出張所 弘前/新潟/金沢/岡山/熊本/鹿児島