

灌流実験法に依る脳髓の糖代謝に関する研究

第 2 編

脳局所アナフィラキシー家兎脳髓の糖代謝に及ぼす

グルタミン酸の影響について

(本研究は文部省科学研究費の補助による)

岡山大学医学部第一(陣内)外科教室(指導 陣内教授)

副 手 宇 都 宮 信 博

[昭和 28 年 7 月 29 日受稿]

目 次 内 容

第 1 章 緒言並に文献
第 2 章 実験方法
第 3 章 実験成績

第 4 章 総括並に考按
第 5 章 結 論

第 1 章 緒言並に文献

私は先に、正常家兎脳髓に対しては、グルタミン酸(以下「グ」酸と略記)が糖合成的に働くことを述べたが、今回は癲癇脳における糖代謝に対する「グ」酸の影響を知るため、吾々が実験的癲癇症と見なしている脳局所アナフィラキシー家兎(以下脳局「ア」家兎と略記)について実験を行つて見た。

癲癇と蛋白質アミノ酸代謝に関しては、その業績極めて少く、殆んど未知の状態である。林教授並にその門下¹⁾は、動物実験の結果、グルタミン酸ソーダ(以下「グ」酸 Na. と略記)、アスパラギン酸ソーダを大脳運動領皮質内に注射することにより、痙攣が起るといつている。これに反して宗本²⁾は、「グ」酸 Na. を癲癇患者に注射することにより、発作回数 of 顕著なる減少を認めると報じ。Lennox³⁾は、癲癇患者では、血中フィブリノーゲン、髄液中の蛋白及び血中、尿中の抗蛋白分解酵素の増加を認めるという。教室の井上⁴⁾は、さきに癲癇患者並に脳局「ア」家兎においては、大脳皮質内の遊離アミノ窒素量の減少する事実を認めている。

痙攣と含水炭素代謝に関しては、高橋⁵⁾は痙攣により脳グリコーゲン減少を来すといひ、

小堀⁶⁾はこれに反対して、グワニデン痙攣において、脳グリコーゲンが増量すると論じている。中教授⁷⁾は痙攣の場合に乳酸が出来、血液中の葡萄糖、焦性葡萄糖、無機磷酸、残余窒素の増量することより、痙攣は aerob 機転の行過ぎの結果、自衛的に anaerob 機転を取る自然現象と考え、aerob 機転を抑制する酵素の缺乏によるものと述べている。

教室の清水⁸⁾は、正常家兎と脳局「ア」家兎の脳髓灌流実験を行い、脳局「ア」家兎の方が、正常家兎に比し、糖代謝が抑制せられていることを明らかにした。

この成績と脳髓内遊離アミノ窒素量に関する井上の成績、第 1 篇に述べた脳内糖代謝に及ぼす「グ」酸の影響、及び脳局「ア」家兎の脳髓切片の組織呼吸に及ぼす葡萄糖及び「グ」酸の影響(兼松⁹⁾)等を考え合せると、脳局「ア」家兎脳髓灌流による糖代謝において、「グ」酸が如何なる影響を及ぼすかは、非常に興味あることである。そこで私は、第 1 篇と同様、保生脳髓灌流実験法により、本問題を追究した次第である。

第2章 実験方法

第1節 実験材料並に実験方法

実験材料は第1編, 第3章におけると同様にして, 正常家兎を対照とし脳局「ア」家兎について, 葡萄糖並に焦性葡萄糖ソーダ単独附加と, 葡萄糖及び「グ」酸同時, 並に焦性葡萄糖ソーダ及び「グ」酸同時附加の場合につき実験を行った。

第2節 脳局「ア」家兎生成法

体重 2kg 前後の白色成熟家兎を用い, 次の方法で脳局「ア」を惹起させた。

(1) 抗原

非働化した牛血清を用いた。

(2) 感作

牛血清 2cc を耳静脈より注射し, 21日の後「アルツ」反応強陽性となったものを実験に使用した。

(3) 効果注射

感作後頸動脈より結合体相当量の牛血清を, 10日の間隔を置き計 5 回注射した。

(4) 断頭の時期

最終効果注射の後10~20日の間に行った。

第3章 実験成績

1) 脳局「ア」家兎に葡萄糖 60mg 単独附加して灌流を行った場合の成績は第1表の如く, 糖消費量は最高 38mg/dl, 最低 17mg/dl, 平均 26mg/dl で, 焦性葡萄糖増加量は最高 1.5mg/dl, 最低 0.1mg/dl, 平均 1.0mg/dl である。

第1表 葡萄糖附加実験

番号	葡萄糖 mg%				焦性葡萄糖 mg%		
	前	後	減少量	減少率%	前	後	増加量
1	121	92	29	24	1.1	1.4	0.3
2	102	79	23	23	0.6	1.6	1.0
3	178	140	38	20	0.6	0.7	0.1
4	110	89	21	19	0.5	1.9	1.4
5	156	128	28	18	0.5	2.0	1.5
6	103	86	17	17	0.4	1.8	1.4
平均		26		20	平均		1.0

2) 脳局「ア」家兎に葡萄糖 60mg, 「グ」酸 500mg を同時に附加して灌流を行った場合の成績は第2表の如く, 糖消費量は最高 48mg/dl, 最低 34mg/dl, 平均 42.6mg/dl で, 焦性葡萄糖増加量は最高 0.6mg/dl, 最低 0.4mg/dl, 平均 0.5mg/dl である。

第2表 葡萄糖, グルタミン酸附加実験

番号	葡萄糖 mg%				焦性葡萄糖 mg%		
	前	後	減少量	減少率%	前	後	増加量
1	163	129	34	21	0.1	0.6	0.5
2	170	122	48	27	0.1	0.6	0.5
3	177	131	46	26	0	0.4	0.4
4	162	121	41	25	0.1	0.5	0.4
5	164	120	44	27	0	0.6	0.6
平均			42.6	25	平均		0.5

3) 脳局「ア」家兎に焦性葡萄糖ソーダ 12mg 単独に附加して灌流を行った場合の成績は第3表の如く, 糖消費量は最高 6mg/dl, 最低 4mg/dl, 平均 4.5mg/dl で, 焦性葡萄糖減少量は最高 8.9mg/dl, 最低 7.5mg/dl, 平均 8.3mg/dl である。

第3表 焦性葡萄糖ソーダ附加実験

番号	葡萄糖 mg%				焦性葡萄糖 mg%		
	前	後	減少量	減少率%	前	後	減少量
1	60	56	4	7	12.0	4.5	7.5
2	63	59	4	6	11.6	3.5	8.1
3	64	60	4	6	12.2	3.3	8.9
4	60	54	6	10	12.4	3.7	8.7
平均			4.5	7	平均		8.3

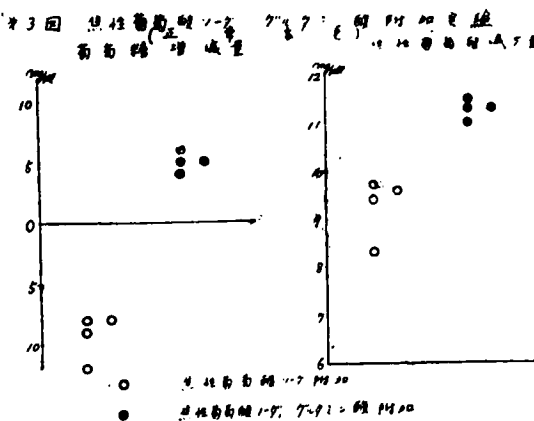
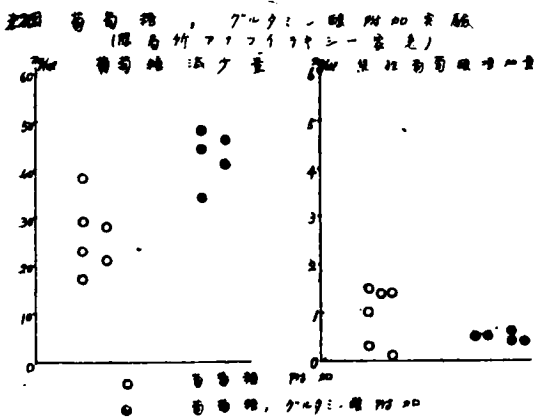
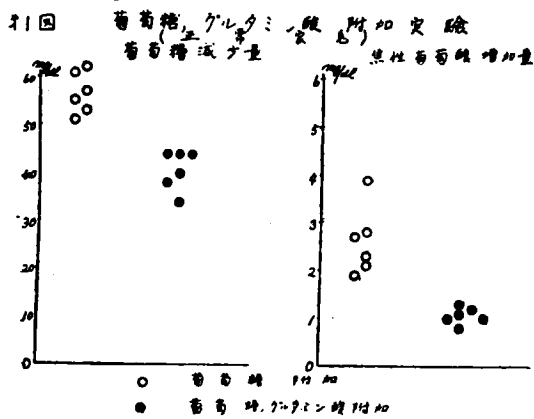
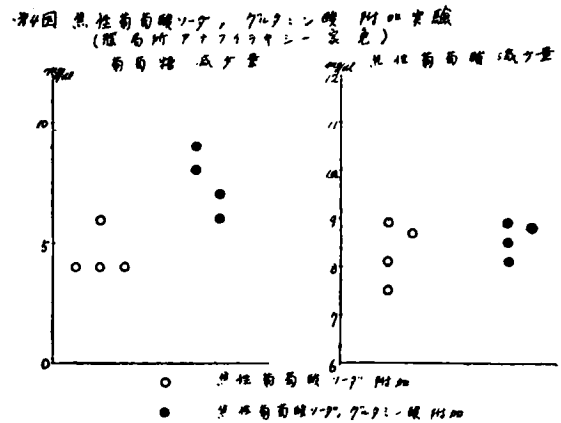
4) 脳局「ア」家兎に焦性葡萄糖ソーダ 12mg, 「グ」酸 500mg を同時に附加して灌流を行った場合の成績は第4表の如く, 糖消費量は最高 9mg/dl, 最低 6mg/dl, 平均 7.5mg/dl で, 焦性葡萄糖減少量は最高 8.9mg/dl, 最低 8.1mg/dl, 平均 8.6mg/dl である。

いまこれを第1篇における正常家兎の成績とともに図示すると, 第1図, 第2図, 第3図及び第4図の如くである。

すなわち, 正常家兎においては, 葡萄糖に

第4表 焦性葡萄糖ソーダ, グルタミン酸附加実験

番号	葡萄糖 mg%				焦性葡萄糖 mg%		
	前	後	減少量	減少率(%)	前	後	減少量
1	49	41	8	16	9.7	0.9	8.8
2	51	44	7	14	10.5	1.6	8.9
3	53	44	9	17	9.5	1.0	8.5
4	51	45	6	12	8.7	0.6	8.1
平均			7.5	15	平均		8.6



つて促進している成績が得られており、焦性葡萄糖の増加量は正常家兎においては「グ」酸附加により減少しているけれども、脳局「ア」家兎ではそれほど減少はない。

次に、焦性葡萄糖に「グ」酸を附加した場合についてみるに、正常家兎では「グ」酸を加えることにより葡萄糖は増加しておるけれども、脳局「ア」家兎では「グ」酸を加えることにより却つて葡萄糖減少量が大となっている。この場合における焦性葡萄糖の減少量は正常では「グ」酸附加によりかなり増加しているが、脳局「ア」家兎ではあまり変化がない。

第4章 總括並に考按

癲癇腦の化学に関する研究としては、脳血行と酸素消費量 (Gibbs 其他¹⁰⁾、コリンエステラーゼ活性度 (Pope¹¹⁾、誘発痙攣後の癲癇腦内痙攣毒 (Kroll¹²⁾、組織呼吸並に解糖作用 (Elliot¹³⁾) 等の研究があるが、癲癇腦の糖代謝と蛋白質乃至アミノ酸との関聯性を論じた業績はまだ見当たらないようである。またとくに本研究の如く、脳髓灌流法を用いた研究は全く見られない。

私の実験の結果を要約すると次の如くである。

(I) 葡萄糖附加実験

正常家兎腦では第1篇に述べた如く、葡萄糖に「グ」酸を添加することにより、糖の消費は減少するのである。ところが前に述べた如く、糖代謝障碍が既に認められる脳局「ア」家兎腦の場合には、葡萄糖に「グ」酸を同時

「グ」酸を附加することによつて糖消費が抑制せられておるのに、脳局「ア」家兎では却

に添加すると、葡萄糖単独附加のときに較べ第2図の如く、糖の消費は逆に増加することを知った。すなはち、葡萄糖に「グ」酸を添加した場合には、正常家兎脳と脳局「ア」家兎脳との間の差が、殆んど認められなくなるのである。

この結果は、長雄¹⁴⁾の筋ジストロフィーの如き原発性筋疾患、及び中枢性、末梢性神経麻痺に続発した筋萎縮に対し、「グ」酸 Na が含水炭素代謝を改善する点、及び¹⁵⁾脊髄性小児麻痺、舞蹈病等の患者に対して、「グ」酸 Na が体内酸化機転を好転さす等の業績と比較対照して考察するとき、甚だ興味あることである。なお教室の兼松⁹⁾は最近正常家兎及び脳局「ア」家兎の脳切片における組織呼吸の実験において、葡萄糖を添加した場合に見られる酸素消費量の両者間の差が、同時に「グ」酸を添加することによつて、消失するという成績を得ており、「グ」酸の添加は両者の差を均等化する作用を有するものと考えられる。

(I) 焦性葡萄糖附加実験

正常家兎の場合には、第1篇に述べた如く、焦性葡萄糖に「グ」酸を添加することにより、焦性葡萄糖の消費は増加し、葡萄糖は減少することなく、却つて増加するのである。ところが、焦性葡萄糖の消費も糖消費量も正常に比較して低い即ち代謝異常の認められる脳局「ア」家兎脳の場合には第4図の如く、「グ」酸を同時に添加しても、焦性葡萄糖の消費は正常家兎ほどは増加せず、糖消費は増大するのである。

以上要するに、正常家兎脳の場合と糖代謝障害のある脳局「ア」家兎脳の場合とでは、「グ」酸添加の影響が逆になり、しかもこの結果葡萄糖単独附加の際に見られる代謝異常が、「グ」酸を同時に添加することにより、相殺せられる方向に進むのは、非常に興味あることである。

一方、真性癲癇脳及び脳局「ア」家兎脳においては遊離アミノ窒素量が少く、また脳内遊離アミノ酸の主成分が「グ」酸であることは、既に教室の井上¹⁶⁾が指摘したところであるが、脳局「ア」家兎脳の糖代謝異常が「グ」酸を加えることにより消失乃至軽減するという以上の実験成績から考えると、その代謝異常の有力な要因は、「グ」酸の不足であると考えられる。すなはち、「グ」酸を十分に含有する正常家兎脳においては、「グ」酸の附加が却つて「グ」酸の過剰を来して、そのため糖の消費が抑制されるけれども、「グ」酸の欠乏を来している脳局「ア」家兎脳では、「グ」酸の附加が有効に作用して糖の消費が促進される如く作用するようになるものと思われる。このように考えて来ると、脳髄の機能に重大な意義を持つ「グ」酸の作用機転が、この方面から解明される可能性が生じて来るわけである。

第5章 結 論

1) 脳局「ア」家兎に葡萄糖及び「グ」酸を同時に附加して脳髄灌流を行つた場合には、葡萄糖のみを附加した場合に較べて、正常家兎における場合と逆に糖消費は促進される。

2) 脳局「ア」家兎に焦性葡萄糖及び「グ」酸を同時に附加した場合にも、焦性葡萄糖のみを附加した場合に較べて、正常家兎の場合と逆に糖消費は促進される。

3) 脳局「ア」家兎において正常家兎の場合と逆に「グ」酸の添加が糖の消費を促進せしめるのは、脳局「ア」家兎脳内に「グ」酸が不足しているためであると考えられる。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜つた恩師陣内教授並に御懇篤な御指導御助言を頂いた清水学長、薬理学山崎教授並に教室井上前講師に深甚な謝意を表します。

参 考 文 献

1) 林 麟：生理学講座. 10；36. (1951).

2) 宗本尙徳：台湾医学会雑誌. 41；497. (1942).

3) W. G. Lennox & Stanley Cobb：Medicine VII No. 2：105. (1928).

- 4) 井上圭爾：岡山医学会雑誌. 64 ; 1646. (1952).
 - 5) Takahasi : Bioch. Z. 154 ; 444. (1924).
 - 6) Kobori : Bioch. Z. 173 ; 1661. (1926).
 - 7) 中 脩三：精神神経学雑誌, 49 ; 87. (1947).
 - 8) 清水準也：第7回外科研究会総会. (1952).
 - 9) 兼松武雄：第50回精神神経学会. (1953).
 - 10) F. A. Gibbs, E. L. Gibbs, R. Hayne & H. Maxwell : Epilepsy. 131. (1946).
 - 11) A. Pope, A. A. Moris, H. Jasper, K. A. C. Elliot & W. Penfield : Research Pubs. Assoc. Research Nervous Mental Disease. 26 ; 218. (1947).
 - 12) Kroll : Z. Neur. 143 ; 780. (1933). 145 ; 739. (1933).
 - 13) K. A. C. Elliot & W. Penfield : J. of Neurophys. 11 ; 485. (1948).
 - 14) 長雄浩：大阪医学会雑誌. 39 ; 1663. (1940).
 - 15) 長雄浩：大阪医学会雑誌. 39 ; 1131. (1940).
 - 16) 井上圭爾：岡山医学会雑誌. 64 ; 1637. (1952).
-