612.82：612.392.44 (32P)

放射性同位元素 ^{32}P による脳の燐酸代謝に関する研究

第 2 編

潜在性脳局所アナフイラキシー家兎脳髄の燐酸代謝について

岡山大学医学部第1（陣内）外科教室（指導 陣内教授）

由井 豊

〔昭和33年9月8日受稿〕

第1章 緒言ならびに文献

真正癲癇の成因に関しては，従来種々の説があげられている．いまその代表的なものを拾つてみると，血管攣縮説[1)2)3)]，内分泌障碍説[4)]，酸塩基平衡障碍[5)6)]，水分代謝障碍[7)8)]，グルタミン酸代謝異常[9)]，K, Mg, Ca, NH_4 等塩分代謝障碍[10)11)]などがある．

一方，真正癲癇とアレルギーとの関係についてみると，1919年 Pagniez & Lieutand[12)] が初めて food allergy によつて癲癇の起る症例を報告して以来，food allergen によつて痙攣が起り，これを制限すると起らなくなるという多くの報告がなされてきた[13)14)15)16)17)]．

また癲癇患者の家族歴中に，偏頭痛，気管支喘息，蕁麻疹，枯草熱，皮膚炎等のアレルギー性疾患が癲癇と共存していることが多いという報告も数多くある[18)19)20)21)22)]．

最近に至つて Rosenow [23)24)]は，真正癲癇患者の鼻咽腔粘膜に生棲する特殊な α-Streptkokken にその原因的意義を認め，Bering[25)] は真正癲癇はその脳局所過敏症であろうと考えている．

要するに，癲癇の Kausale Genese を究明するには癲癇素質乃至痙攣準備状態の問題を追求することが根本的な問題である．

さきに教室の榊原[26)]，清水[27)]，笠井[28)]，大杉[29)]らは，脳に器質的変化を起さない程度の弱い局所アナフイラキシーを繰返し惹起せしめたならば，痙攣準備状態が附与せられるのではなかろうかと考え，真正癲癇患者に類似の状態を実験的に動物に起させることを企図した．すなわち，家兎にそれぞれ卵白，牛血清，牛脳灰白質燐脂質加牛血清，α型連鎖状球菌など異つた抗原をもちいて，いわゆる潜在性脳局所アナフイラキシー（以下潜在性脳局「ア」と略記する）家兎を作成し，この家兎は対照家兎に比しカルヂアゾール痙攣閾値が下降しており，しかもこの状態は長期間存続することを認め，これを動物に起さしめた実験的痙攣準備状態であるとした．

また教室の西本[30)]，立花[31)]等は猫をもちい卵白あるいは非働化牛血清を抗原として潜在性脳局「ア」猫を作成し，いずれもカルヂアゾール痙攣閾値の低下が長期間存続することを報告した．

一方榊原[26)]，清水[27)]，井上[32)]，沖[33)]，兼松[34)]，宇都宮[35)]等はこれら潜在性脳局「ア」家兎について脳波，遊離アミノ窒素量，糖代謝，コリンエステラーゼ活性値等を検索し，種々の点で真正癲癇脳ときわめて類似していることを明らかにしている．しかして，岡山大学医学部第1外科教室では上記脳局「ア」動物をもちいて癲癇素質乃至痙攣準備状態を生化学的に解明せんとする一連の研究が行われている[36)37)]．

私は第1編において，正常家兎大槽内に注入された放射性同位元素 ^{32}P（以下 ^{32}P と略記する）の脳組織各種燐酸分劃への移行について時間的な検索を行つたが，癲癇研究の一環として，^{32}P をもちい潜在性脳局「ア」家兎脳髄の燐酸代謝を追究し種々比較研究することははなはだ興味ある所であり，本編において以下の実験を試みた次第である．

第2章 実験方法

第1節 実験動物

体重2kg 前後の健康なる白色成熟家兎をもちいて潜在性脳局「ア」家兎を作成し，これを本実験に使用した．また対照としては，同種の正常家兎をも

ちいた.

第2節 潜在性脳局「ア」家兎作成法

牛脳灰白質燐脂質加牛血清（以下，牛脳灰フォ加牛血清と略記する）をもつてする笠井の方法[28]にならつて潜在性脳局「ア」家兎を作成した．その方法を略述するとつぎのごとくである．まず，新鮮な牛脳よりフォスファチッドを作製し，これを非働化した牛血清2cc に 10 mg の割合に混じて牛脳灰フォのエムルジオンを作つた．

1） 感作方法：家兎の耳静脈内に pro kg 2cc の新鮮牛脳灰フォ加牛血清を2回，2日間連続注射し12日後それぞれ Arthus 反応を行い，陽性の家兎を以下の実験に使用した．

2） 効果注射：感作後耳静脈内に pro kg 1cc の牛脳灰フォ加牛血清を，2週間間隔をもつて5回注射した．

なお，実験に際してはいずれも最終効果注射後，大体14日後を選んで断頭を行つた．

第3節 ^{32}P の調製

使用せる ^{32}P は，前編におけると同様英国，Amersham, The Radiochemical Center 製の稀塩酸に溶かした正燐酸の型のものをもちいこれを滅菌蒸溜水で溶解し，0.2cc が約 10 μc 含有するように稀釈してもちいた．

第4節 実験方法

潜在性脳局「ア」家兎ならびに正常家兎大槽内に，ツベルクリン注射器をもちいて上記 ^{32}P 稀釈液 0.2cc を徐々に注入する．この場合脳脊髄液が血性を帯びたり家兎が小脳症状を起した場合は除外した．しかして，両実験群とも ^{32}P 注入より24時間後に断頭を行つた．断頭後の脳組織摘出方法，各種燐酸分劃分離方法，放射能測定法ならびに成績記載の方法などは第1編第2章に詳述せると同様に行い，脳組織各種燐酸分劃への ^{32}P の移行量の割合を百分比をもつてあらわした．^{32}P 注入量の計算も第1編でのべた方法に従つた．

なお放射能の計測にはすべて，神戸工業製 PA-7H 増幅器使用の Geiger-Müller Counter を使用した．

実験例数は正常群8例，潜在性脳局「ア」家兎群12例，計20例である．

第3章 実験成績

I） ^{32}P の各種燐酸分劃への移行

正常群および潜在性脳局「ア」家兎群につき，各例ごとに各分劃への ^{32}P の移行量の割合を百分比であらわした実験成績は第1表に示すごとくである．また両群の実験成績を同じ分劃ごとに比較図示したものが第1～第6図である．すなわち

1） 溶酸性分劃

正常群では最高83.93%，最低67.42%，平均76.36%であるに対し，脳局「ア」家兎群では最高83.99%，最低76.95%，平均80.63%であり，正常群に比し溶酸性分劃への ^{32}P の移行量の割合は増大している．

a） 無機燐酸分劃

正常群では最高55.32%，最低45.70%，平均51.52%であるが，脳局「ア」家兎群では最高62.62%，最低52.67%，平均58.58%で，無機燐酸分劃の ^{32}P の割合は正常群に比し著明に増加している．

b） 有機燐酸分劃

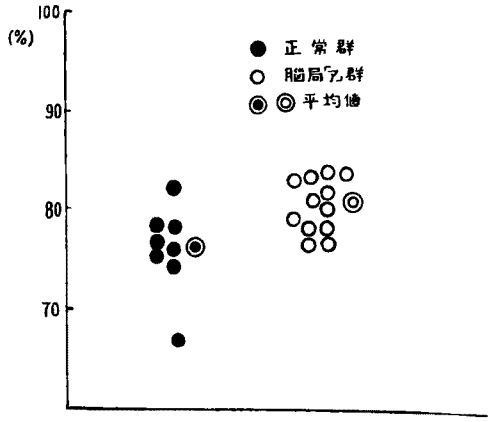
正常群では最高28.61%，最低21.72%，平均24.84%であり，脳局「ア」家兎群では最高27.94%，最

第 1 表 ^{32}P の大脳皮質各種燐酸分劃への移行量の割合（%）

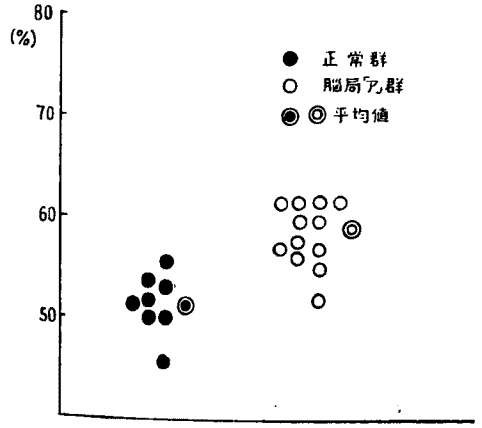
	例	溶酸性分劃			燐脂質分劃	核酸分劃	燐蛋白質分劃	計
		無機燐酸分劃	有機燐酸分劃	計				
正常家兎群	1	50.72	25.45	76.17	10.39	5.46	7.98	100.00
	2	53.24	25.60	78.84	8.27	4.87	8.02	100.00
	3	45.70	21.72	67.42	16.86	5.73	9.99	100.00
	4	52.29	22.98	75.27	13.17	4.09	7.47	100.00
	5	50.03	24.65	74.68	10.29	7.65	7.38	100.00
	6	51.19	24.82	76.01	7.25	8.82	7.92	100.00
	7	55.32	28.61	83.93	8.05	3.39	4.63	100.00
	8	53.68	24.92	78.60	7.52	6.38	7.50	100.00
	平均	51.52	24.84	76.36	10.24	5.79	7.61	100.00

脳局「ア」家兎群	1	56.58	20.57	77.15	4.84	4.97	13.04	100.00
	2	55.70	21.25	76.95	6.69	3.46	12.90	100.00
	3	62.37	21.62	83.99	3.40	4.37	8.24	100.00
	4	62.62	19.65	82.27	3.49	5.30	8.94	100.00
	5	59.04	19.04	78.08	5.11	6.56	10.25	100.00
	6	57.08	24.35	81.43	3.59	5.18	9.80	100.00
	7	52.67	27.94	80.61	3.20	6.81	9.38	100.00
	8	55.93	22.03	77.96	3.05	8.81	10.18	100.00
	9	62.33	17.08	79.41	5.25	5.99	9.35	100.00
	10	61.74	21.34	83.08	5.28	4.49	7.15	100.00
	11	57.12	26.56	83.68	1.20	3.04	12.08	100.00
	12	59.85	23.03	82.88	3.22	2.58	11.32	100.00
	平　均	58.85	22.05	80.63	4.02	5.12	10.23	100.00

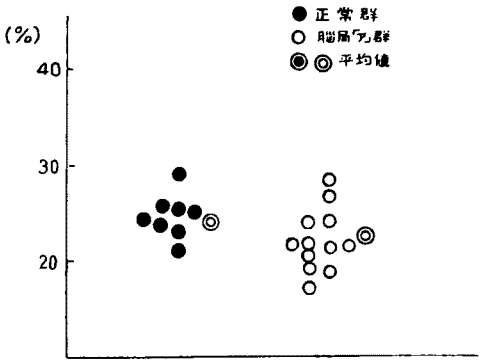
第1図　溶　酸　性　分　劃



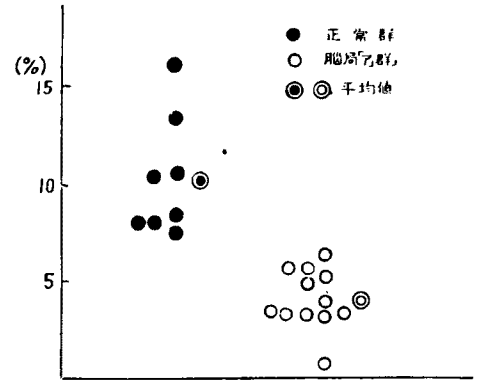
第2図　無　機　燐　酸　分　劃



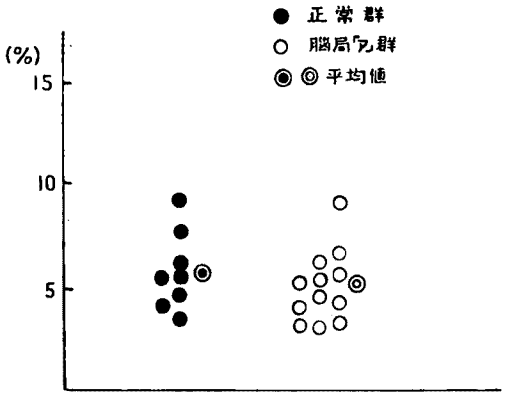
第3図　有　機　燐　酸　分　劃



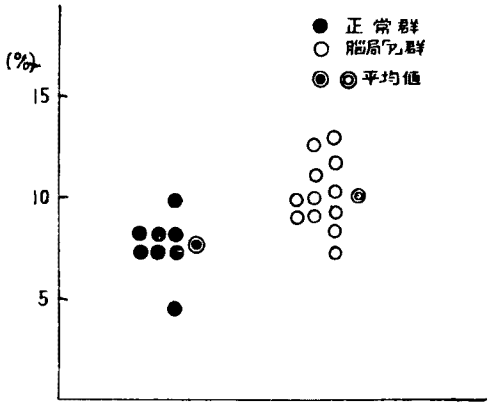
第4図　燐　脂　質　分　劃



第5図　核酸分劃



第6図　燐蛋白質分劃



低17.08%，平均22.05%で，有意の差は認められない．

2)　燐脂質分劃

正常群では最高16.86%，最低7.25%，平均10.24%であるに対し，脳局「ア」家兎群では最高6.69%，最低1.20%，平均4.02%で，正常群に比し燐脂質分劃への ^{32}P の移行割合の著明な減少が注目される．

3)　核酸分劃

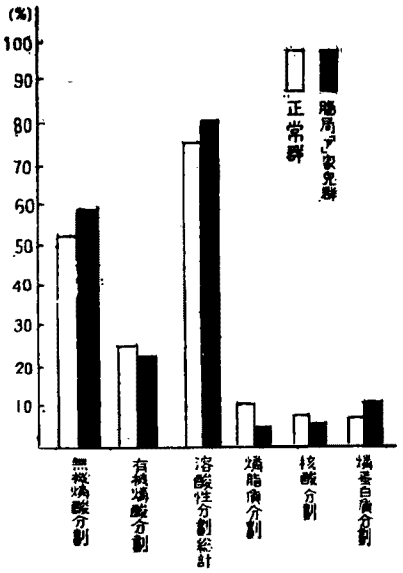
正常群では最高8.82%，最低3.39%，平均5.79%，脳局「ア」家兎群では最高8.81%，最低2.58%，平均5.12%で，有意の差は認められない．

4)　燐蛋白質分劃

正常群では最高9.99%，最低4.63%，平均7.61%であるが，脳局「ア」家兎群では最高13.04%，最低7.15%，平均10.23%で，正常群に比し燐蛋白質分劃への ^{32}P の移行割合は増大している．

また，正常群ならびに脳局「ア」家兎群のおのおの同じ分劃毎に，その平均値について一括比較図示すると第7図に示すごとくである．

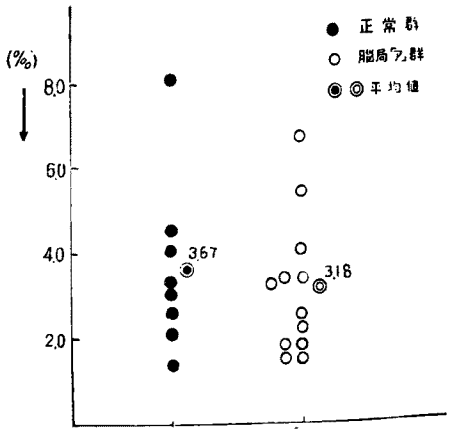
第7図　脳局「ア」家兎に於ける ^{32}P の大脳皮質への incorporation.



II)　^{32}P の脳髄への移行

正常群ならびに潜在性脳局「ア」家兎群の全例につき，^{32}P の全注入量に対する脳1g当りの ^{32}P 移行量を百分比としてあらわし，その平均値を求めて図示したものが第8図であるが，両実験群の間に有意の差を認めなかつた．

第8図　^{32}P 注入量に対する脳1g当りの移行量の割合



第4章　総括ならびに考按

以上総括するに，^{32}P の脳髄への移行については

両実験群の間に差は認められないが，潜在性脳局「ア」家兎では正常家兎に比し無機燐酸分劃の ^{32}P の割合は増大しており，また燐蛋白質分劃への ^{32}P の移行割合の増加が注目されるほか，燐脂質分劃への ^{32}P の移行割合の減少が顕著であるなどの結果をえた．

私はさきに第1編において，^{32}P を注入してより短時間の間は各分劃への ^{32}P の移行割合の変動は大きいが，24時間後には変動は少くなり，一応の安定をみるようであるとのべた．従つて本編において正常家兎ならびに潜在性脳局「ア」家兎について脳の燐酸代謝を比較検討するに際しては，各分劃への ^{32}P の移行割合に変動の少い安定した時間をえらんで断頭することとした．以上の見地より，断頭時間として24時間をえらび家兎はすべて ^{32}P 注入より24時間後に断頭を行つた．

さて，^{32}P の各分劃中への移行は，無機燐酸分劃以外ではこれら各分劃に含まれる分子中の燐酸が radioactive の燐酸と置換したことであり，正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎を比較する場合，^{32}P の移行量の割合の多い方が当該分劃の物質代謝が盛んであることを意味していると思考せられる．したがつて，上述の潜在性脳局「ア」家兎における燐脂質分劃への ^{32}P の移行割合の減少ならびに燐蛋白質分劃への増加は，潜在性脳局「ア」家兎大脳皮質における燐脂質代謝の低下，および燐蛋白質代謝の亢進を意味するものと考えられる．

一方，溶酸性分劃中，無機燐酸分劃の ^{32}P は第1編においてものべたごとく，^{32}P が大脳皮質に取入れられたが，いまだ生化学的反応に利用されないで無機燐酸の型をとつているか，また一部は一旦各分劃の化合物に結合し再び分解されて無機燐の型をとつているものであろう．いずれにしても，無機燐酸分劃の ^{32}P の割合が増大しているということは，潜在性脳局「ア」家兎脳髄における燐酸代謝が低下していると思考することができる．

つぎに，脳局「ア」家兎についての生化学的研究をみると，教室の清水[27]は牛血清を抗原とせる潜在性脳局「ア」家兎につきその糖代謝を追究し，正常家兎に比し全般的に糖代謝は抑制されているとのべている．また井上[32]は脳皮質内遊離アミノ窒素量につき検索し，脳局「ア」家兎では正常に比して減少していると報告している．さらに，沖[33]は潜在性脳局「ア」家兎脳についてコリンエステラーゼ活性値を測定したところ，正常家兎に比し著明に高いことを認め，於保[38]は慢性脳局「ア」家兎で解糖作用をしらべ，低下の傾向があるといつている．そのほか，最近教室においてはヘキソキナーゼ活性の低下[39]，葡萄糖酸化の Shunt Pathway すなわち Warburg-Dickens 系中間物の酸化力の低下[40]，大脳皮質 Mitochondria による TCA-cycle member の酸化能の低下[41]などが，明らかにされている．

私のえた実験結果によつてもまた，前述のごとく正常家兎に比し潜在性脳局「ア」家兎脳髄における燐酸代謝は，全般的に低下の傾向にあるものと考えられる．

以上，^{32}P をもちい正常家兎を対照として潜在性脳局「ア」家兎脳髄の燐酸代謝を追究しその物質代謝の面で著明な異常あることを窺い知ることができた．

第5章　結　　論

1) ^{32}P を Tracer として使用し，潜在性脳局「ア」家兎ならびに正常家兎大槽内に注入された ^{32}P の，脳髄および各種燐酸分劃への移行状態について検索し，それらの変化から両者の脳の燐酸代謝について比較検討を行つた．

2) 潜在性脳局「ア」家兎では，正常家兎に比して無機燐酸分劃の ^{32}P の割合は増大しており，また燐蛋白質分劃への ^{32}P の移行割合の増加が注目されるほか，燐脂質分劃への ^{32}P の移行割合の減少が顕著である．

3) 潜在性脳局「ア」家兎においては，全般的に脳の燐酸代謝は低下の傾向にあると考えられる．

稿を終るに臨み，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師陣内教授に深甚なる感謝の意を表する．

参　考　文　献

1) Foerster, O. Zbl. Neur. **44**, 746～764, 1926. Dtsch. Z. Nervenhk. **89**, 137～147, 1926.
2) 内村　脳と神経，**3**, 9～16, 昭26.
3) 下田：神経学雑誌，**27**, 535～549, 昭2.
4) Fischer, H. u. Thurzo, J. : Zbl. Neur. **43**,

707～708, 1926.
5) Bigwood, E. J. : Zbl. Neur. **38**, 470～470, 1924.
6) 宮川 熊本医学会雑誌, **14**, 1999～2012, 昭13.
7) McQuarrie, I. : Am. J. Dis. Child. **38**, 451～467, 1929.
8) 宮川：精神神経学雑誌, **44**, 325～362, 昭15.
9) Weil-Malherbe, H. : Physiol. Rev. **30**, 549～568, 1950.
10) McQuarrie, I. : Am. J. Dis. Child. **72**, 472～472, 1946.
11) Gibbs, E. L., Lennox, W. G. & Gibbs, F. A. : Arch of Neur. **43**, 223～239, 1940.
12) Pagniez u. Lieutand : Présse Med. **27**, 693～694, 1919.
13) M. Wallis, R. L., Nicol, W. D. & Craig, M. : Lancet, **204**, 741～743, 1923.
14) Ball, F. E. : Amer. J. Med. Sci., **173**, 781～788, 1927.
15) Rowe, A. & Richet, C. : J. méd. Franc., **19**, 170～177, 1930.
16) Forman, J. Arch. Neur. (Am.), **32**, 517～522, 1934.
17) Vaughan, W. T. : Practice of Allergy, 1948.
18) Ely, F. A. : Arch. Neur. (Am.), **24**, 943～949, 1930.
19) Stiefler, G. : Dtsch. Z. Nervenhk., **81**, 110～121, 1924.
20) 中村：臨床医報, **1**, 8～14, 1947.
21) Spangler, R. H. : J. Labor. & Clin. Med. (Am.), **13**, 41～58, 1927.
22) Adamson, W. B. & Sellers, E. D.. : J. Allergy, **4**, 315～323, 1933.
23) Rosenow, E. C.. : Postgrad. Med., **2**, 346～357, 1947.
24) Rosenow, E. C. : Postgrad. Med., **3**, 367～376, 1948.
25) Bering, E. A.. : J. Neur. Neurosurg. & Psychiat. (Brit.), **14**, 205～208, 1951.
26) 榊原：岡山医学会雑誌, **64**, 347～366, 1952.
27) 清水：岡山医学会雑誌, **65**, 1159～1175, 1953.
28) 笠井：岡山医学会雑誌, **64**, 1587～1608, 1952.
29) 大杉：岡山医学会雑誌, **65**, 1411～1434, 1953.
30) 西本：岡山医学会雑誌, **65**, 1127～1156, 1953.
31) 立花：岡山医学会雑誌, **65**, 1361～1390, 1953.
32) 井上：岡山医学会雑誌, **64**, 1646～1653, 1952.
33) 沖：岡山医学会雑誌, **64**, 1632～1637, 1952.
34) 兼松：岡山医学会雑誌, **65**, 1271～1292, 1953.
35) 宇都宮：岡山医学会雑誌, **65**, 1345～1359, 1953.
36) 陣内アレルギー, **3**, 209～225, 1954.
37) Jinnai, D., : Acta Medicinae Okayama, **8**, 423～450, 1954.
38) 於保：岡山医学会雑誌, 69, 1745～1771, 1957.
39) 山田：岡山医学会雑誌.
40) 小野田：岡山医学会雑誌.
41) 樋口：岡山医学会雑誌.

Studies on the Phosphoric Acid Metabolism of the Brain with Radioactive Isotope ^{32}P

Part 2. The Phosphoric Acid Metabolism of the Rabbit Brain in a State of Latent, Local Anaphylaxis

By

Yutaka Yui

Ist Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. D. Jinnai)

By pursuing the behaviors of migrating ^{32}P in the brain and in various phosphoric acid fractions of the rabbits with latent, local cerebral anaphylaxis as well as of normal rabbits after injecting ^{32}P into the cisterna magna in either case, the author made a comparative study of the phosphoric acid metabolism in the brains of the two groups from the different behaviors of ^{32}P.

In the case of the rabbits with latent, local cerebral anaphylaxis besides an increase in the rate of ^{32}P migration to inorganic phosphoric acid fractions and phosphoprotein fractions, a marked decrease in the rate of ^{32}P migration to phospholipid fractions can be observed as compared with that in normal rabbits. It is to be considered that on the whole the phosphoric acid metabolism in the brain of the rabbits with latent, local cerebral anaphylaxis shows a declining tendency.