

Cardiazol 痙攣家兎脳髓代謝におよぼす γ -amino- β -hydroxybutyric acid の影響に関する実験的研究

第 1 編

cardiazol 痙攣家兎大脳皮質の遊離アミノ酸含有量および cholinesterase 活性値におよぼす γ -amino- β -hydroxybutyric acid の影響について

岡山大学医学部第 1 (陣内) 外科教室 (指導: 陣内教授)

医学士 川 上 裕

〔昭和 34 年 9 月 1 日受稿〕

第 1 章 緒言ならびに文献

1955年永井(甲)¹⁾は犬を用いて中枢抑制過程の化学的研究を行い、 γ -amino- β -hydroxybutyric acid (以下 GABOB. と略記す) は glutamic acid, Na. Acetylcholine. 磷酸 Na その他の発動物質に対して強い中枢抑制作用があることを発見し、本物質が中枢抑制機序を司る物質 inhibitory transmitter であることを明らかにした。つづいて教室井上(和)²⁾、阪大の大原³⁾等により GABOB. が動物の正常脳に存在することが明らかにされ、本物質の脳における生理的意義が現在注目を浴びている。

すなわち井上²⁾は牛脳 10 kg から m. p. 195°C の平板状結晶約 10 mg を取出し、本物質およびこれから誘導した Pt 塩, Au 塩の paperchromatogram の spot から GABOB. であることを同定しており、一方、大原³⁾らも、人、牛、家兎脳に GABOB. が存在することを報告している。一方、GABOB. の生体内での生成に関しては以前より GABOB. は β -hydroxyglutamic acid の脱炭酸によるか、 γ -aminobutyric acid の β 位に -OH 基が導入されるかにより生成されるであろうと考えられていたが、1957年、杉浦および瀬尾⁴⁾は、家兎脳 homogenate あるいはモルモット脳 homogenate の 1000×g 上清を 18,000×g で遠沈した沈渣に γ -aminobutyric acid を加えて Warburg 検圧法により酸素消費を検する実験の結果、GABOB. は γ -aminobutyric acid から生成されるであろうと推定した。このさい ATP, FAD および無機磷が必要であることを指摘したが、井上²⁾(和)は carboxyl 基に ¹⁴C を有する γ -aminobutyric acid を用いて、

GABOB. が直接 γ -aminobutyric acid の β -oxidation によつて生成されることを人脳および家兎脳について証明した。

さて今日、GABOB. の生理作用は、林教授およびその一門⁵⁾による痙攣ならびに中枢興奮の抑制物質に関する一連の研究、てんかん脳波におよぼす作用(大田原⁶⁾)、呼吸、血圧、体温に及ぼす作用(吉川⁷⁾)、glucose 代謝に及ぼす影響(朝比奈他⁸⁾)などのほか、てんかん脳の物質代謝に関連して、私どもの教室において数多くの研究が行われている(陣内、森⁹⁾)。

すなわち、てんかん脳においては、その特長として、glucose 代謝の低下(山本¹⁰⁾)、cholinesterase (以下 ChE と略記す) 活性値ならびに結合型 acetylcholine 代謝の異常(Pope¹¹⁾、沖¹²⁾、Tower¹³⁾)、脳遊離アミノ酸の減少(井上(圭)¹⁴⁾)、Na, K の代謝異常(Tower¹³⁾)などが注目されるが、これらの異常は、glutamic acid およびこれと代謝的関連を有する glutamine, aspartic acid, asparagine, γ -aminobutyric acid を添加してやると正常に回復しうるということが最近明らかになった(山本¹⁰⁾、山口¹⁵⁾、Tower¹³⁾)。また一方、てんかん脳では glutamic acid $\rightarrow$ γ -aminobutyric acid $\rightarrow$ GABOB. という過程を経て生成される本物質も、その生成過程の活性が低下しており、GABOB. の含有量も対照に比し減少していることがわかり(井上(和)¹⁶⁾)、GABOB. が中枢興奮抑制物質であるという点から、てんかん脳における GABOB. の意義が重視されるに至った。

さて上述のごとく、てんかん脳ではその含有量が減少していることが明らかにされている今日、これ

をてんかん患者に治療の目的で投与しようとする試みが行われるのは当然のことであろう。この問題に関して、永井¹⁷⁾らは、てんかん痙攣を有する犬50例の脳脊髄液内に GABOB. を注入してこれらの半数を全治せしめたと報告しており、人のてんかんについても浜本、大田原⁶⁾らは、GABOB. を投与して脳波の上から種々の検索を行い、GABOB. は各型のてんかん痙攣発作に対して臨床的には効果がなく、少数例ではかえって発作を誘発すること、また棘波を多発する焦点性発作症においては、GABOB. 投与後にその棘波数がむしろ増加する傾向を認めること、過呼吸によつて定型的 spike and wave が誘発される centrecephalic epilepsy の一部の患者においては、GABOB. が明らかにその異常波の発現時間を抑制すること、非発作時における基礎波の周波数分析をヒストグラム法で検査したところ、GABOB. を使用した痙攣患者の全例に back ground ないし basic pattern に見られる徐波が正常範囲に調整されること、GABOB. によつて異常脳波が完全に正常化したものはないこと、などの報告を行っている。

私は以上のごとき報告に鑑み、痙攣と GABOB. の関係を脳物質代謝の面から捉えようと考え、てんかん脳における特長としてその異常が目ざされている ChE 活性値、遊離アミノ酸窒素および Na, K 含有量を指針として、cardiazol 痙攣と GABOB. の関係を検索し、2, 3 の新しい知見をうる事が出来たが、本編においては、まず ChE 活性値および脳遊離アミノ酸窒素に関する研究の成果を報告する。

第2章 実験方法

第1節 実験動物

実験動物としては、体重約3kgの健康な成熟家兎を用い、実験前24時間は絶食せしめた。

第2節 実験材料

GABOB. は小野薬品製薬株式会社より恵与されたものを3回再結晶し、m. p. 195°Cのものを蒸留水にて5%として使用した。cardiazol (pentamethylen tetrazol) は三共株式会社製の注射液(0.1 g/mlのもの)を蒸留水にて3倍に希釈して使用した。

第3節 痙攣誘発方法および痙攣各時期の選定

上記の家兎に対して3倍希釈の cardiazol 注射液

を1分間 20 ml の速度にて耳静脈より注入して痙攣を誘発せしめた。

また、cardiazol 痙攣時における各時期の脳髄内の生化学的变化を検するためには、家兎脳髄を採取せねばならないので、どうしても同一家兎で時間的に各時期における変化を追求することは不可能である。したがって正常家兎および痙攣の各時期に屠殺して測定せる各8例宛の値をもつて、その時期における値として観察することにした。すなわち正常時(対照)としては、全く cardiazol を注射せざる状態にて検することとし、痙攣前期としては、痙攣誘発可能量の cardiazol 注射直後より前間代性痙攣発現までの間、極期としては痙攣最強時、後期としては後間代性痙攣終了後10分および30分をそれぞれ選び、各時期に断頭し、脳髄を剔出して種々の定量実験に供した。

第4節 アミノ酸窒素定量法

上述の各時期に剔出した家兎脳の大脳皮質のみを分離し、氷冷下で蒸留水により10%の homogenate となし、これの2 ml を用いて Copper¹⁸⁾ 法によりアミノ酸窒素を定量した。その概略を記すと、

試薬

1. 10%および7.5% Trichloroacetic acid(T. C. A)
2. thymolphthalein 指示薬
3. 2.5 N NaOH.
4. copper phosphate suspension : 0.18M tribasic sodium phosphate 2 容と 0.16 M cupric chloride 1 容を混じ、これに borate buffer 2 容を加える。
5. 0.5 N H₃PO₄
6. KI 溶液 (KI 1 g : 水 1 ml)
7. HCl. 安息香酸ソーダ混液
(NaC₇H₅O₂ 2 g, 1 N HCl 70 ml, 水を加えて1 l とする)

実施 : 15 ml 容遠沈管に10% T. C. A, 6 ml および homogenate 2 ml を入れ混合。10分後1分間1,500回転の速度で3分間遠沈する。他に 15 ml 容遠沈管2本を用意し、1本には上記上澄 4 ml 他の1本には7.5% T. C. A. 4 ml (Blank) を入れ、各々に thymolphthalein 指示薬1滴宛を加え、各々に 2.5N. NaOH を滴加して永久的の青色が生ずるまで続ける。各々に、充分混合せる copper-phosphate suspension 5 ml を加え、さらにおのおのに水を加えて 10 ml とし、はげしく振盪すると色調が Opaque Greenish Blue のものとなる。これを5分

放置して1,500回転で5分間遠沈する。

この各々の上澄5 ml 宛を2本の試験管にそれぞれとり、各々に0.5N. H_3PO_4 溶液1 ml および新調せる KI 溶液1 ml を加えると色調は淡黄色となる。各々に水3 ml 宛加え $25^\circ C$ に5分間放置してから光電比色計によつて波長 $400 m\mu$ を用いて比色し、あらかじめ作製しておいた標準グラフよりアミノ酸窒素量を測定する。

第5節 cholinesterase 活性値の測定方法

ChE 活性値の測定は Ammon¹⁹⁾ にならい、Warburg 装置を使用し検圧法により実施した。その細目については藤田²⁰⁾ の著書および沖中、吉川²¹⁾ の論文を参照した。Ammon¹⁹⁾ の方法の原理は acetylcholine が ChE により分解されて放出する酢酸を、予め反応系に加えた Ringer 液中の重炭酸ソーダに反応させ、その結果生ずる CO_2 を検圧計により測定するのであるが、その実施にあたり次のごとき反応系を用いた。

A) 脳 homogenate

正確に秤量した大脳皮質に氷冷下で Ringer 液を加えて2%の homogenate を作る。この2 ml を Warburg flask の主室に入れて用いた。使用する Ringer 液は実験の都度新しく調製した。

ここに使用した Ringer 液の組成は以下のごとくである。

9.0 g/l	NaCl	溶液	100 ml
11.5 g/l	KCl	溶液	2 ml
12.2 g/l	$CaCl_2$	溶液	2 ml
13.0 g/l	$NaHCO_3$	溶液	20 ml
pH=7.4			

B) 基質溶液

acetylcholine chloride (Merck) を2.5% (0.16M) の割合に Ringer 液にとかし、各々の flask の側室に0.2 ml 宛入れて使用した。

C) 測定手技

flask 主室に脳 homogenate 2 ml および側室に基質0.2 ml を入れたのち、5%の割合に CO_2 を含む N_2 gas を充分通気し、容器内の空気を本ガスにて置換し、振盪装置に連結して10分間予備振盪のち、側室の基質を主室に移して再び振盪し、混合後3分たつて検圧計の読みをとり、その後正確に30分間の変化を測定し、計算的に発生した CO_2 量を求めた。なお恒温槽の温度は $38^\circ C$ 、振盪回数は毎分90回である。その他、対照として、同量の基質溶液と脳 homogenate の代りに同量の Ringer 液を入

れたものを使用し、盲検として同時に測定して測定値の補正を行つた。

酵素活性値としては、すべての新鮮脳組織 100 mg により30分間に発生した CO_2 量 Cmm をもつてあらわした。なお実験には同一試料に常に2本以上の manometer を使用して測定し、その平均値をとつた。

第3章 実験成績

第1節 大脳皮質遊離アミノ酸窒素

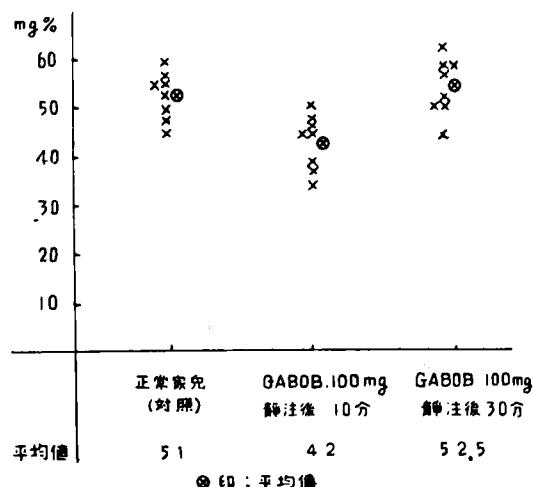
第1項 正常家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素含有量におよぼす GABOB. の影響

cardiazol 痙攣のさいの脳遊離アミノ酸窒素量におよぼす GABOB. の影響を検する前に、予め GABOB. のみを与えた場合の影響を知る目的で、GABOB., 100 mg を家兎耳静脈に静注して10分および30分後の大脳皮質遊離アミノ酸窒素を検した。

第1表 家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量におよぼす GABOB, 100 mg 静注の影響 (遊離アミノ酸窒素 mg %)

正常家兎 (対 照)	GABOB 100mg 静注後10分	GABOB 100mg 静注後30分
54	43	51
56	44	45
47	43	50
52	49	54
48	33	55
53	38	55
45	39	58
53	46	51
平均 51mg%	42mg%	52.5mg%

第1図 正常家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量におよぼす GABOB. 100 mg 静注の影響 (遊離アミノ酸窒素 mg %)

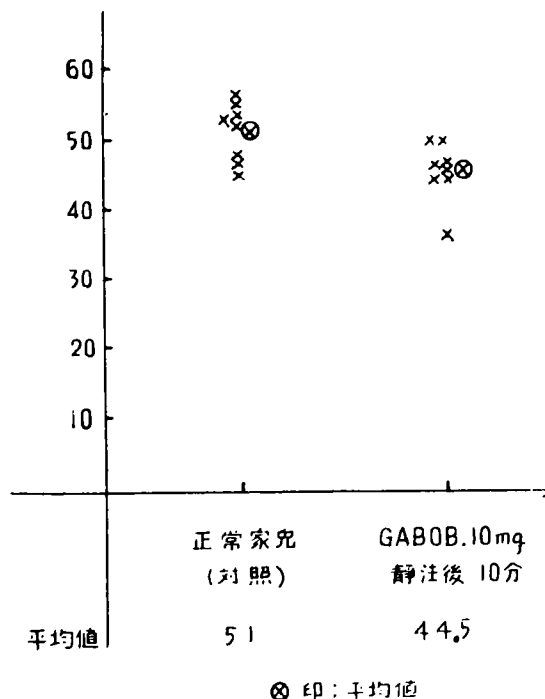


またその変化が著明にあらわれる10分後については、GABOB. 10 mg を静注した場合もあわせて行つた。その成績を示せば第1表、第1図および第2表、第2図のごとくである。

第2表 家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量におよぼす GABOB. 10mg 静注の影響
(遊離アミノ酸窒素 mg %)

正常家兎 (対照)	GABOB 10mg 静注後10分
54	43
56	49
47	43
52	44
48	36
53	45
45	45
53	49
平均	51mg% 44.5mg%

第2図 正常家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量におよぼす GABOB. 10 mg 静注の影響 (遊離アミノ酸窒素 mg%)



すなわち、正常家兎大脳皮質の正常時遊離アミノ酸窒素は平均 51 mg % であるが、GABOB. 100 mg を静注した場合は、10分後には平均 42 mg % に減少するが、30分後には平均 52.5 mg % となり、正常値に回復する。すなわち、GABOB. 100 mg の静注

は一過性に大脳皮質遊離アミノ酸窒素の減少を来すことがわかる。また GABOB. 10 mg を同様にして静注した場合には、10分後に平均 44.5 mg % となり、GABOB. 10 mg によつても、100 mg 静注の場合とほぼ同様な減少を来すことを知つた。

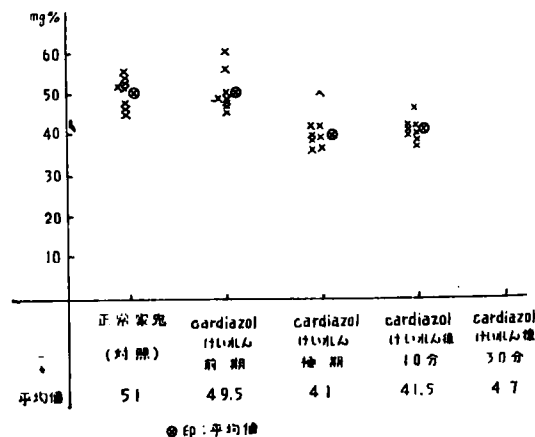
第2項 cardiazol 痙攣による大脳皮質遊離アミノ酸窒素の変動

蒸留水にて3倍に希釈した cardiazol を1分間 2 ml の速度で家兎の耳静脈に静注し、前記のごとくそれぞれ痙攣前期、極期、後期すなわち痙攣終了後10分および30分の家兎について、大脳皮質の遊離アミノ酸窒素を測定した。その成績は第3表、第3図に示すごとく平均値はそれぞれ正常時 51 mg %, 痙攣前期 49.5 mg %, 極期 41 mg %, 痙攣終了後10分 41.5 mg %, 同30分 47 mg % であり、痙攣前期にはほとんど有意の差を認めないが、極期におい

第3表 家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量におよぼす cardiazol 痙攣の影響
(遊離アミノ酸窒素 mg %)

正常家兔 (对照)	cardiazol 痙攣前期	cardiazol 痙攣極期	cardiazol 痙攣後 10分	cardiazol 痙攣後 30分
54	48	51	39	44
56	46	43	43	49
47	48	37	41	44
52	59	43	38	41
48	50	40	46	41
53	56	37	43	56
45	43	39	42	57
53	45	40	40	46
平均 51mg%	49.5mg%	41mg%	41.5mg%	47mg%

第3図 正常家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量におよぼす cardiazol 痙攣の影響
(遊離アミノ酸窒素 mg %)



ては約20%の減少を認め、痙攣終了10分後でも約19%の減少を示しているが、痙攣終了30分後になると約8%の減少となり、かなり回復していることがわかる。

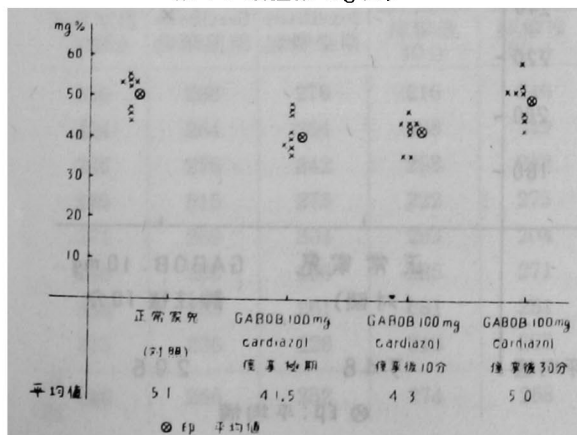
第3項 cardiazol 痙攣による大脳皮質遊離
アミノ酸窒素量の変動におよぼす
GABOB. の影響。

前項の実験によつて痙攣極期および痙攣終了10分後においては、かなり遊離アミノ酸窒素が減少していることを知つたが、このさい cardiazol 痙攣誘発の10分前に GABOB. を 100 mg あるいは 10 mg 静注したものについて、大脳皮質遊離アミノ酸窒素の測定を行つたが、その成績は第4表、第4図および第5表、第5図に示すごとくであつた。

第4表 cardiazol 痙攣による家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量の変動におよぼす
GABOB. 100mg 静注の影響
(遊離アミノ酸窒素 mg %)

正常家兎 (対照)	GABOB. 100mg 静注10分後 cardiazol 痙攣極期	GABOB. 100mg 静注10分後 cardiazol 痙攣後10分	GABOB. 100mg 静注10分後 cardiazol 痙攣後30分
54	42	43	52
56	37	45	47
47	45	37	52
52	38	45	53
48	41	45	46
53	39	48	58
45	44	42	43
53	46	37	52
平均 51mg%	41.5mg%	43mg%	50mg%

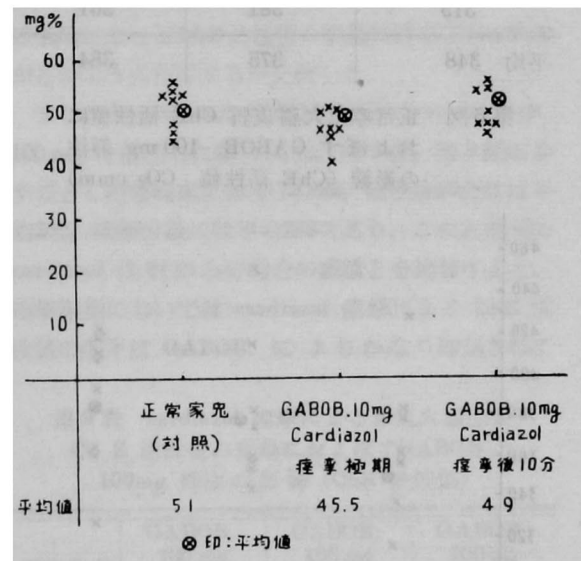
第4図 cardiazol 痙攣による大脳皮質遊離アミノ酸窒素量の変動におよぼす
GABOB. 100 mg 静注の影響 (遊離アミノ酸窒素 mg %)



第5表 cardiazol 痙攣による家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量の変動におよぼす
GABOB. 10mg 静注の影響
(遊離アミノ酸窒素 mg %)

正常家兎 (対照)	GABOB. 10mg 静注10分後 cardiazol 痙攣極期	GABOB. 10mg 静注10分後 cardiazol 痙攣後10分
54	48	53
56	45	47
47	45	52
52	49	52
48	48	49
53	45	47
45	44	45
53	40	47
平均 51mg%	45.5mg%	49mg%

第5図 cardiazol 痙攣による家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量の変動におよぼす
GABOB. 10mg 静注の影響
(遊離アミノ酸窒素 mg %)



すなわち cardiazol 痙攣誘発10分前に GABOB. 100 mg 静注したものでは、正常値平均 51 mg %に対して、痙攣極期では平均 41.5 mg %, 痙攣終了後10分では平均 43 mg %, 30分後では平均 50 mg %であつた。すなわちこの成績は第2項の cardiazol のみを静注した場合の成績(第3図)とほとんど同様な成績であり、GABOB. 100 mg の投与は cardiazol 痙攣による大脳皮質遊離アミノ酸窒素の変動に有意の影響を与えないことがわかつた。一方、GABOB. 10 mg を静注した場合には、痙攣極期平均 45.5 mg %, 痙攣終了10分後では平均 49 mg %

であり、GABOB. 10 mg の静注は cardiazol 痙攣による大脳皮質遊離アミノ酸窒素の減少をいくらか抑制するとき成績をえた。

第2節 大脳皮質 ChE 活性値

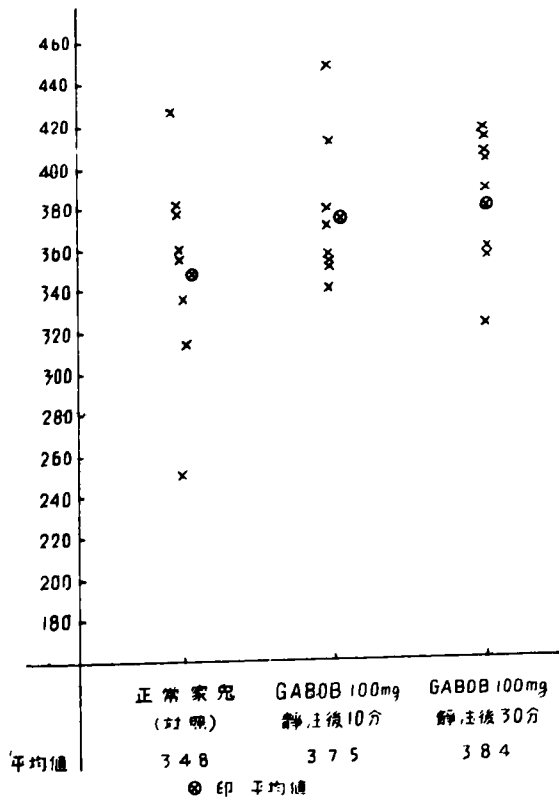
第1項 正常家兎大脳皮質 ChE 活性値におよぼす GABOB. の影響.

正常家兎大脳皮質 ChE 活性値におよぼす GABOB. の影響を検するため、GABOB. 100 mg

第6表 家兎大脳皮質 ChE を活性値におよぼす GABOB. 100 mg 静注の影響 (Ch E 活性値)

正 常 家 兎 (対 照)	GABOB. 100mg 静注後10分	GABOB. 100mg 静注後30分
336	372	416
424	339	392
356	354	356
376	347	413
371	349	320
248	448	404
358	412	407
315	381	361
平均 348	375	384

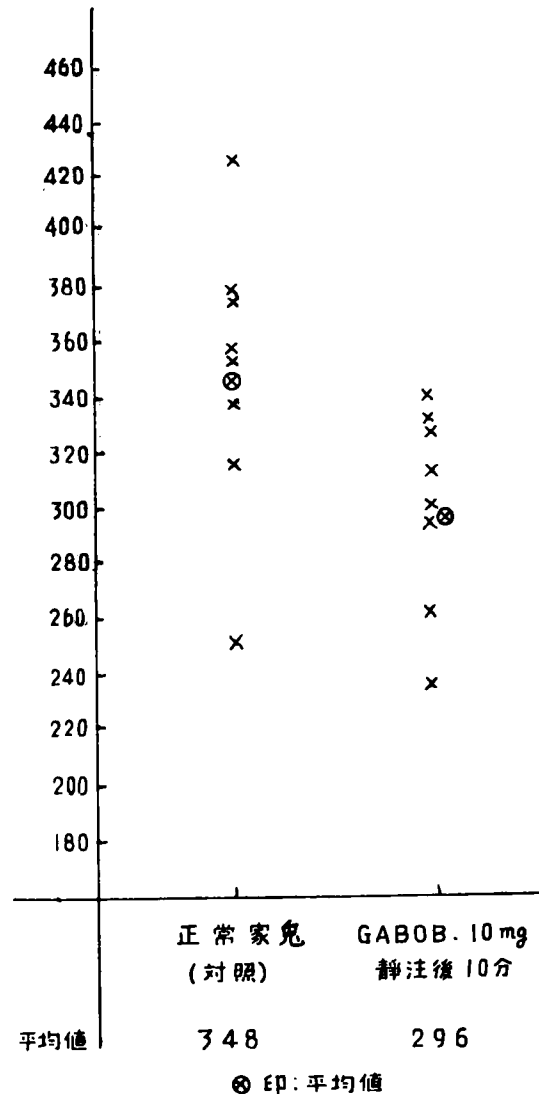
第6図 正常家兎大脳皮質 ChE 活性値におよぼす GABOB. 100 mg 静注の影響 (ChE 活性値: CO₂ cmm)



第7表 家兎大脳皮質 ChE 活性値におよぼす GABOB. 10 mg 静注の影響 (Ch E 活性値)

正常家兎 (対照)	GABOB. 10 mg 静注後10分
366	308
424	291
356	235
376	297
371	331
248	321
358	259
315	323
平均 348	296

第7図 正常家兎大脳皮質 ChE 活性値におよぼす GABOB. 10 mg 静注の影響 (ChE 活性値: CO₂ cmm)



を静注して注射後10分および30分の ChE 活性値を検した。また GABOB. 少量の場合の影響を検するため GABOB. を 10 mg 静注した場合の ChE 活性値も検した。その成績を示せば第 6 表、第 6 図のごとくである。

すなわち、GABOB. を 100 mg 静注すると、正常家兎の ChE 活性値平均348に対して、GABOB. 静注10分後では平均375、同30分では平均384と、活性値の上昇が認められる。一方、GABOB. 10 mg を静注した場合では、10分後には平均296であり、100 mg 静注の場合と異つてむしろ ChE 活性値の低下がみとめられることが注目される。

第2項 cardiazol 痙攣による大脳皮質 ChE 活性値の変動。

3倍稀釈の cardiazol を静注して痙攣を惹起せしめ、痙攣前期、痙攣極期、痙攣終了後10分および30分の ChE 活性値を検した。その成績は第 8 表、第 8 図に示すごとくである。

すなわち正常時には平均348であるが、痙攣前期には平均266、極期には平均252、痙攣終了10分では平均274、同30分では平均268であり、cardiazol 痙攣により著明な ChE 活性値の低下が起り、この ChE 活性値の低下は痙攣終了後10分あるいは30分後にいたるもほとんど回復しないことがわかつた。

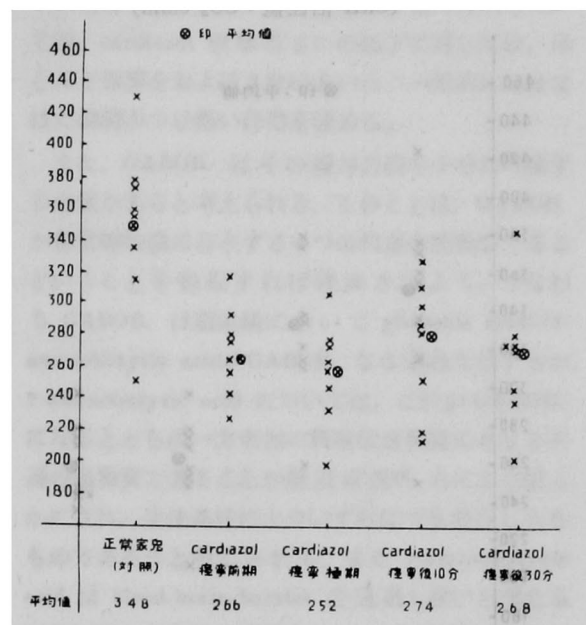
第3項 cardiazol 痙攣による大脳皮質 ChE 活性値の変動におよぼす GABOB. の影響。

cardiazol 痙攣時には、痙攣前期、極期および後期においてもかなりの ChE 活性値の低下が認められ、一方 GABOB. の 100 mg 静注によつては ChE 活性値の亢進、同 10 mg 静注によつては ChE 活

第 8 表 家兎大脳皮質 ChE 活性値におよぼす cardiazol 痙攣の影響 (ChE 活性値)

正常家兎 (対照)	cardiazol 痙攣前期	cardiazol 痙攣極期	cardiazol 痙攣後 10分	cardiazol 痙攣後 30分
336	288	276	216	240
424	264	254	328	349
356	276	242	253	248
376	315	273	222	275
371	269	304	293	204
248	225	196	285	271
358	253	261	281	281
315	238	228	313	273
平均 348	266	252	274	268

第 8 図 正常家兎大脳皮質 ChE 活性値におよぼす cardiazol 痙攣の影響 (ChE 活性値: CO₂ cmm)



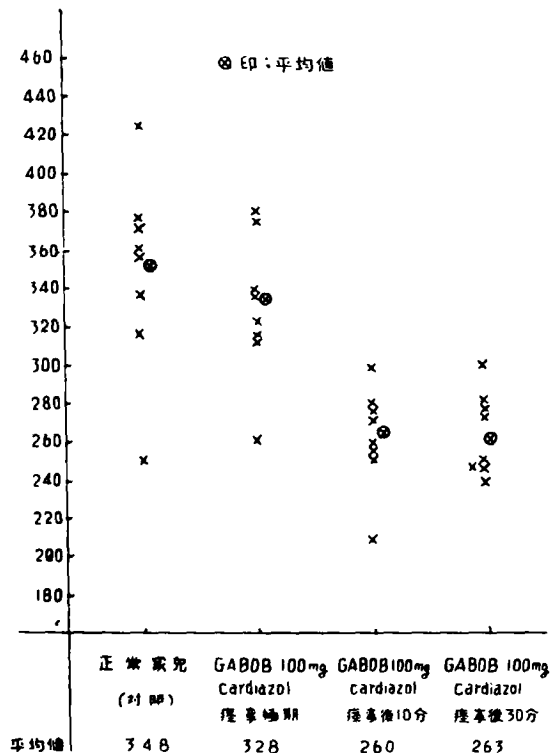
性値の低下がみとめられたが、本項では cardiazol 痙攣時における ChE 活性値の変動に対して GABOB. がどのように作用するかを検した。

すなわち cardiazol 痙攣誘発前10分に GABOB. 100 mg を静注した場合には、第 9 表、第 9 図に示すごとく痙攣極期には平均328、痙攣後10分には平均260、同30分後には平均263であり、これと前項の cardiazol 注射のみの場合の成績とを比較すると、痙攣極期においては cardiazol 痙攣による ChE 活性値の低下は GABOB. によりかなり抑制されて

第 9 表 cardiazol 痙攣による家兎大脳皮質 ChE 活性値の変動におよぼす GABOB. 100mg 静注の影響 (ChE 活性値)

正常家兎 (対照)	GABOB. 100 mg 静注10分後 cardiazol 痙攣極期	GABOB. 100 mg 静注10分後 cardiazol 痙攣後10分	GABOB. 100 mg 静注10分後 cardiazol 痙攣後30分
336	376	267	248
424	370	252	297
356	262	297	245
376	315	212	277
371	333	272	273
248	335	273	278
358	321	255	238
315	312	251	246
平均 348	328	260	263

第9図 cardiazol 痙攣による家兎大脳皮質 ChE 活性値の変動におよぼす GABOB. 100 mg 静注の影響 (ChE 活性値: CO₂ cmm)

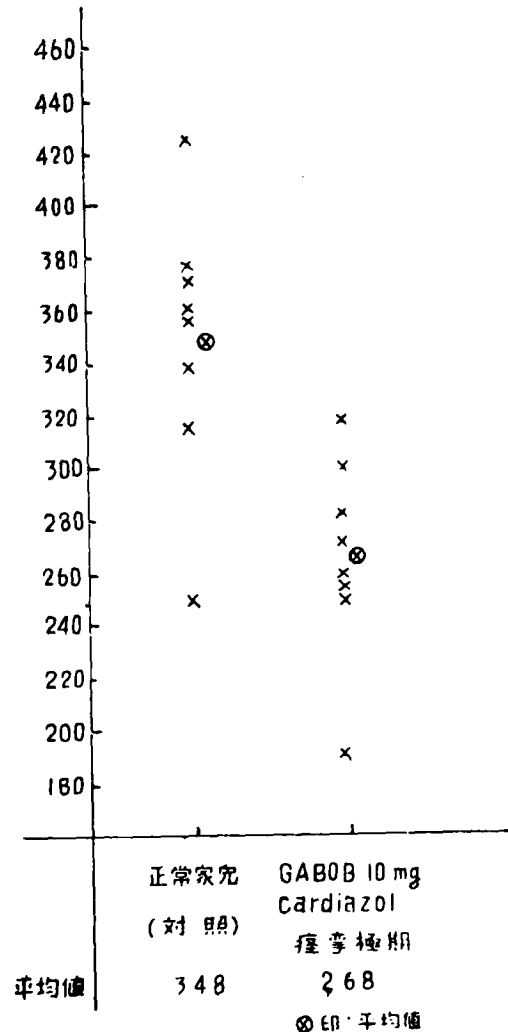


いるが、痙攣終了後10分より同30分では、cardiazol のみを静注したものとほとんど変わりなく、GABOB. の作用が認められないことがわかる。また、GABOB. 10 mg を予め静注した場合の成績を示せば第10表、第10図のごとくであつて、痙攣極期でみると平均 268であり、cardiazol 痙攣の作用を抑制しているとはいひ難い。

第10表 cardiazol 痙攣による家兎大脳皮質 ChE 活性値の変動におよぼす GABOB. 10mg 静注の影響 (ChE 活性値)

正常家兎 (対照)	GABOB. 10 mg 静注 10分後 cardiazol 痙攣極期
336	318
424	301
356	256
376	272
371	192
248	255
358	283
312	247
平均 348	268

第10図 cardiazol 痙攣による家兎大脳皮質 ChE 活性値の変動におよぼす GABOB. 10 mg 静注の影響 (ChE 活性値: CO₂ cmm)



第4章 総括ならびに考按

正常家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量および ChE 活性値におよぼす GABOB. の影響、および cardiazol 痙攣のさいの家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量および ChE 活性値におよぼす GABOB. の影響を検索し、正常家兎大脳皮質に対しては、GABOB. 100 mg および 10 mg の静注の影響は、遊離アミノ酸窒素量を一過性に減少させるごとく作用し、また ChE 活性値に対しては GABOB. 100 mg 静注は活性値の一過性増加を、10 mg 静注の場合は逆に活性値の一過性の減少を来すごとく作用すること、ならびに、cardiazol 痙攣にさいしては遊離アミノ酸窒素量は著明に減少を来すが、このさい、GABOB. 100 mg を静注しても GABOB. を

投与したことによる何らの影響も認めることが出来ず、GABOB. を少量の 10 mg 静注した場合には、cardiazol 痙攣による遊離アミノ酸窒素量の減少をやや抑制しているような成績をえた。一方、ChE 活性値は cardiazol 痙攣時には、著明な低下を示すが、このさい GABOB. 100 mg を予め静注したものでは痙攣極期においては、その ChE 活性値の低下に対してかなり抑制的に作用しているが、痙攣後期においてはその作用は失われ、GABOB. の作用は認められなくなる。一方、GABOB. を少量の 10 mg 静注した場合には、ほとんど抑制効果がみられなかった。

さて、GABOB. は最初に述べたごとく中枢興奮阻止作用があることは、永井(甲)¹⁾によつて明らかにされており、神経興奮に対し inhibitor として作用することは林⁵⁾らにより裏付けられている。

私どもの教室では真正てんかんの生化学的研究から、遊離アミノ酸の減少¹⁴⁾を明らかにし、これらのアミノ酸のうち glutamic acid および γ -aminobutyric acid が減少しており、また最近に至つては、glutamic acid $\rightarrow$ γ -aminobutyric acid $\rightarrow$ GABOB. の過程を経て生成されることが証明されている GABOB. の脳内含量が、てんかん大脳皮質では減少しているという注目すべき知見を見出した(井上(和)²³⁾).

こういつた以上の知見から推定すれば、GABOB. をてんかん患者に投与すれば当然てんかん患者の症状に効果があるであろうと考えられるわけである。この問題に関して永井¹⁷⁾らは、犬のてんかん様発作は GABOB. を髄液内に投与するとその半数を全治せしめると報告しているが、人のてんかん患者に対しては、浜本、大田原⁶⁾の報告するごとく、ほとんど治療の効果は認められない。

これらの事実に一貫した説明がつけ難い理由は、おそらく GABOB. の投与量あるいは投与の方法に問題がひそんでいるのではなからうか。私の実験においても、GABOB. 100 mg, および 10 mg の静注は、大脳皮質遊離アミノ酸を減少するという cardiazol 痙攣のさいの態度と近似した態度をとるが、cardiazol 痙攣のさいの変化に対しては、GABOB. 100 mg の静注はなんらの影響も与えず、10 mg の静注では cardiazol 痙攣による変化をやや抑制する。

一方 ChE 活性値に対しては、GABOB. 100 mg の静注は cardiazol 痙攣のさいの態度と反対に亢進を示しており、痙攣極期では cardiazol 痙攣による

ChE 活性値の変動に対し拮抗的に作用しているが、GABOB. 10 mg の静注では、100 mg の場合と異り、これ自身 ChE 活性の低下を示すごとく作用しているが、cardiazol 痙攣のさいの低下に対しては、ほとんど影響をおよぼさないという。一元的にははなはだ説明のつけ難い作用を認める。

また、GABOB. はその投与方法を十分に吟味する必要があると考えられる。このことは、GABOB. が正常動物脳に存在する一つの代謝中間物質であるということを想起すれば理解されよう。すなわち GABOB. は脳組織において glutamic acid $\rightleftharpoons$ γ -aminobutyric acid $\rightleftharpoons$ GABOB. なる過程で生ずるが、 γ -aminobutyric acid については、これが GABOB. になるとともに一方未知の興奮伝達物質にもなる共通の母物質であることが最近青島²⁴⁾らにより明らかにされ、生体条件によりいずれにでも移行しうるものであらうと考えられる。また γ -aminobutyric acid は blood-brain-barrier を通過し難いと考えられている。これらと同様のことが GABOB. についてもいえるならば、GABOB. を静注によつて与えた場合、一部は直接脳にゆくが、他は血液循環の途中で肝臓等において他の物質に変化し、その変化した物質が脳に作用するということも十分考えられることである。この点私²⁵⁾は、別の実験で cardiazol 痙攣域値におよぼす GABOB. の影響を検討し、cardiazol 静注前に投与する GABOB. を、静注による場合と、後頭下穿刺により髄液内へ直接入れる場合と比較したところ、静注によつて GABOB. を 100 mg 投与した場合には cardiazol を 1 分間 2 ml の速度で 1.5~2.5 ml 静注すれば痙攣が惹起され、GABOB. を投与しないものと有意の差がないのに対して、後頭下穿刺で 10 mg GABOB. を髄液内に与えた場合には 3.0~5.0 ml の cardiazol を与えなければ痙攣が起らないことを見出した。この事実は GABOB. が脳に直接作用した場合は痙攣に対して抑制的に作用することの 1 つの証明になるものであるとともに、静注によつては、直接脳に達しても blood-brain-barrier を通過せず、脳組織に作用しないことを暗示していると考えられる。

以上の事実から GABOB. を治療の目的で使用するということは十分考えられることであるが、その量的な問題および投与方法を十分検討してのち行われるべきであり、生体条件如何によつては予期したものと全く逆の効果を惹き起すこともありうると考えられる。

第5章 結 論

正常家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量および ChE 活性値におよぼす GABOB. の影響および cardiazol 痙攣のさいの家兎大脳皮質遊離アミノ酸窒素量および ChE 活性値におよぼす GABOB. の影響を検索し、次のことを明らかにした。

1) GABOB. 100 mg を静注すると遊離アミノ酸窒素は一過性に含有量が減少する。また GABOB. 10 mg を静注しても、100 mg 静注の場合ほどではないが減少を認める。

2) cardiazol 痙攣にさいしては、遊離アミノ酸窒素含有量は著明に減少する。

3) cardiazol 痙攣前に GABOB. 100 mg を静注しても、cardiazol 痙攣時の遊離アミノ酸窒素の変動に対して何等の影響も与えず、10 mg を静注した場合、むしろ cardiazol 痙攣による遊離アミノ酸窒素の減少をやや抑制する。

4) GABOB. 100 mg を静注すると ChE 活性値の亢進が認められるが、10 mg 静注によつては、かえつて低下がみられる。

5) cardiazol 痙攣にさいしては大脳皮質 ChE 活性値は著明に低下する。

6) このさい cardiazol 静注前に GABOB. 100 mg を静注すると、痙攣極期には、かなりの拮抗作用が認められるが、痙攣後期には、ほとんど影響ない。また GABOB. 10 mg 静注の場合は、100 mg の場合と反し、cardiazol 痙攣により惹起される ChE 活性値の低下に対し、痙攣極期においても何等の影響もみられない。

拙筆するに当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師陣内教授ならびに種々御便宜と御鞭撻を賜つた松枝病院長、松枝鼎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 永井甲子四郎：未発表（個人的教示による）
- 2) 井上和久：生化学，31，127～129（1959）
- 3) 大原和雄，小泉英雄，佐野勇，西沼啓次：第55回日本精神々経学会総会（1958）
- 4) 杉浦実，瀬尾根：最新医学，12，2386～2390（1957）
- 5) Hayashi, T.: Chemical physiology of Excitation in Muscle and Nerve (Second Edition) Nakayama Shoten L.C.D., Tokyo. (1958)
- 6) 浜本英次，大田原俊輔：第62回小児科学会総会（1959）
- 7) 森昭胤，井上和久，吉川全：第8回中四国生化学会総会（1958）
- 8) 朝比奈勝，西原庸一，升岡正，東徹，森昭胤：生化学，31，157～159（1959）
- 9) 陣内伝之助，森昭胤：第36回日本生化学会総会，γ-アミノ酪酸シンポジウム（1959）
- 10) 山本泰久：岡山医学会雑誌，71，305～318（1959）
- 11) Pope, A., Morris, A. A., Jasper, H., Elliot, K. A. C. and Penfield, W.: Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 29, 218（1947）
- 12) 沖 修之：岡山医学会雑誌，64，1625～1631（1952）
- 13) Tower, D. B.: Neurology, 5, 113～130（1955）
- 14) 井上圭爾：岡山医学会雑誌，64，1637～1646（1952）
- 15) 山口迪哉：岡山医学会雑誌投稿中
- 16) 陣内伝之助，森昭胤，井上和久，吉川全，山本泰久，山口迪哉，黒田尊明：第56回精神々経学会総会（1959）
- 17) 永井一夫，市石稔，大森邦雄，梶川光一：第15回日本生理学会総会：γ-アミノ酪酸シンポジウム。（1959）
- 18) 芥藤正行：光電比色計による臨床化学検査，P. 113，南山基（1952）
- 19) Ammon: Pflügers Arch. 223, 486（1934）
- 20) 藤田秋治：検圧法とその応用，岩波書店（1949）
- 21) 沖中，吉川：日新医学，37，1（1950）
- 22) 国土忠男：岡山医学会雑誌投稿中
- 23) 井上和久：生化学投稿中
- 24) 島健，滝川幸作，芳賀禧夫，奥寺恒夫：第36回日本生理学会総会，γ-アミノ酪酸シンポジウム（1959）
- 25) 川上裕：未発表

Experimental Studies on the Influence of γ -Amino- β -Hydroxybutyric
Acid upon the Metabolism in Rabbit Brain after
Cardiazol Convulsion

Part 1. Influence of γ -Amino- β -Hydroxybutyric Acid upon the
Free Amino Acid Nitrogen Content and Cholinesterase
Activity in Cerebral Cortex of Rabbits after
Metrazol Convulsion.

By

Hiroshi Kawakami

The First Dept. of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. D. Jinnai M.D.)

The influences of GABOB (γ -amino- β -hydroxybutyric acid) upon free amino acid content and ChE activity in cerebral cortex of normal rabbits and those of rabbits after metrazol convulsion were studied.

- 1) After the injection of 100 mg GABOB, free amino acid nitrogen decreases temporary. Also after that of 10 mg GABOB, it shows a slight decrease.
- 2) During metrazol convulsion, free amino acid nitrogen content decreases markedly.
- 3) The intravenous injection of 100 mg GABOB before metrazol convulsion does not influence the variation of free amino acid nitrogen content during convulsion. Positively after that of 10 mg, the decrease of free amino acid nitrogen content by cardiazol convulsion is restrained slightly.
- 4) By intravenous injection of 100 mg GABOB, ChE activity is accelerated but by that of 10 mg, it is rather restrained.
- 5) During convulsion, the ChE activity in cerebral cortex decreases markedly.
- 6) In this case, if 100 mg GABOB is given intravenously before the intravenous injection of metrazol, in the maximum stadium of convulsion antagonistic function is fairly found, but in the latter stadium of convulsion it is scarcely influenced.

In case of 10 mg GABOB intravenous injection, ChE activity decreases by metrazol convulsion while it shows no sign of being influenced in the maximum stadium of convulsion.
