

## ep 系マウスの痙攣阻止に関する実験的研究

## 第 4 編

## 副腎ならびに性腺の ep 系マウス痙攣に及ぼす影響について

岡山大学医学部第1(陣内)外科教室(指導:陣内教授)

大学院生 笠原潤治

〔昭和37年7月30日受稿〕

## 第1章 緒言

てんかん痙攣機制の研究において、痙攣と内分泌機能との関連は決して新しい課題ではなく、古くからてんかんの成因として、副腎、性腺、膵臓、脳下垂体等の内分泌異常を説くものもあり、なかでも副腎皮質ホルモンの中枢神経系に及ぼす影響は古くから研究せられており、しかも1920年 Fischer<sup>1)2)</sup>が初めて、てんかんと副腎との関係を報告して以来、副腎は脳の興奮性に深い関係を持つことが明らかにされている。しかも近年における副腎皮質ホルモンに関する研究の長足の進歩は、この面にもさらに新たな観点を少なからず提供してきている。すなわち副腎皮質ホルモンの測定手技がますます精密の度を加えるにつれて、副腎皮質に関する内分泌学的知見もさらに目ざましい進展を遂げ、それとともに副腎皮質ホルモンは脳の物質代謝にも関与して、脳の興奮過程に深い関係を有することがますます明らかにされようとしている。今日までに生化学的見地から痙攣発現の要因として注目されてきたものを大別すると

- 1) 水分電解質代謝異常
- 2) 糖質代謝異常
- 3) Acetylcholine 代謝障害
- 4) Glutamic acid およびその関連アミノ酸代謝障害

等が挙げられるが、副腎皮質ホルモンはこれらの代謝に関与して、脳の興奮過程の化学的機構に影響を及ぼす重要な1因子とみることができる。このように考えてみると、痙攣発作と副腎皮質ホルモンとの関係を明らかにすることは極めて重要なことと思われる。したがって私は1954年、今泉<sup>4)</sup>によつて発見された ep 系マウスを用いて、その痙攣発作の発現に副腎が関与しているかということをも明

らかにせんと企てた。

すなわち、ep 系マウスの副腎を一側および同時に両側全剔出し、これが ep 系マウス個有の痙攣発作にいかなる影響を及ぼすかを調べ、さらに ep 系マウスと他の正常マウスとの間に両側副腎の交換移植をおこなひ、移植後 ep 系マウスに正常マウスの副腎から作成したエムルジオンを連続投与した場合、これが ep 系マウスの痙攣発作にいかなる影響を及ぼすかを検討した。なお、さらに ep 系マウス副腎を移植した正常マウスに ep 系マウスの副腎エムルジオンを連続投与した場合についても検討した。

元来副腎は移植の困難な臓器の一つであるが、マウスおよびラットにおける副腎自家移植は可能であり、Pencharz<sup>5)</sup> および Ingle<sup>6)</sup> はラットの副腎を卵巣に自家移植し、皮質の変性と次いでおこる再生について報告し、Wyman<sup>7)</sup> および Zwemer<sup>8)</sup> の主張と同様、副腎移植の成功にとつては副腎被膜の重要性を強調し、新しい皮質細胞は副腎被膜から再生することを明らかにしている。そしてさらに副腎皮質の再生は下垂体前葉の adrenotropic activity により調節されており、一側副腎の存在は皮質の再生を抑制し、髄質は決して再生されないと報告している。一方ラットにおける筋肉内自家移植では皮質の永続が可能であると主張する報告もある。次に同種移植については、同性および異性移植も試みられるが、なかなか厄介であり成功し難いとされている。段野<sup>9)</sup> はラットにおいて副腎を腹腔内に投入して同種移植を試み、その移植された副腎は大網、肝、膵等に癒着し、その髄質はことごとく壊死に陥り、また皮質のほとんども壊死に陥っているけれども、一部には健康な皮質組織を遺残したとのべている。私は Pencharz<sup>5)</sup> および Ingle<sup>6)</sup> の実験方法、すなわち副腎を卵巣に移植する方法を採用して、ep

系マウスと正常マウスとの間に両側全副腎の同時交換移植を試み、移植後さらに副腎エムルジオンの交換連続投与を試みた。

さて、ep 系マウスの痙攣発作は、今泉<sup>4)</sup> および矢部<sup>10)</sup> の報告のごとく、他動的な体位変換刺激により大体生後 8 週を過ぎると発現するようになるけれども、生後 7 週頃まではいかに体位変換刺激をかさねても痙攣発作は発現しない。生後 7 週目になると生殖能力が認められてくるところからみて、ep 系マウスの痙攣発作の発現時期が丁度これに一致していることはなんらかの関連が予想せられて甚だ興味深い。したがって性腺の ep 系マウスの痙攣発作に及ぼす影響を明らかにするため、私は痙攣発作発現前および発現後の ep 系マウスに去勢を試み、これが ep 系マウスの痙攣発作にいかなる影響を及ぼすかについてもあわせて検索をおこなった。

## 第 2 章 実験方法

### 第 1 節 実験動物

第 1 編、第 2 章、第 1 節においてのべた今泉<sup>4)</sup> の原法に従って、他動的な体位変換刺激を 40 回以下与えると必ず定型な痙攣発作を起すように訓練した生後 12 週以上経過した ep 系マウスを使用した。そして両側副腎全剔出および両側副腎交換移植後副腎エムルジオン交換投与には、この ep 系マウスのほか、この ep 系マウスと同一成長時期のほぼ同体重の CF-I 系マウスを用いた。また去勢の場合には、この ep 系マウスのほか、さらに生後 4 週目より毎日体位変換刺激を与えても、まだ一度も痙攣発作を起こしたことの無い生後 5 週目の ep 系マウス（以下これを ep 系マウス幼若型と呼ぶ）をも使用した。

### 第 2 節 副腎全剔出術

マウスを腹位に固定し、背部、脊柱から約 1 cm 距り、最下肋骨の肋弓下を中心にして毛を刈り、軽くエーテル麻酔をおこない、局所のマーキュロクロム消毒、アルコール清拭をおこなつて後、縦に約 1.5 cm の皮膚切開をおこない、腰筋の側縁から深部の脂肪に達し、その深部内方にある腎臓とその上位にある副腎とを鈍的に分離して、その靭帯から切り離して、両端が鋭匙状になつている鑷子をもつて副腎をはさみ全剔出した。剔出後直ちに筋膜を縫合し、次いで皮膚縫合を施した。他側も同様にして全剔出した。

## 第 3 節 両側副腎移植術ならびに副腎エムルジオンの作成とその投与方法

### 1. 両側副腎移植術

第 2 章、第 2 節においてのべたごとき術式により、マウスの両側副腎を同時に全剔出し、直ちにそれを両側副腎の全剔出された他の雌のマウスの両側卵巣にそれぞれ移植した。卵巣は腹位固定による両側副腎全剔出術の手術創にて副腎の位置より下で脂肪の中に埋れた莓状のものとして容易に発見できる。その両側卵巣に両側副腎を移植する場合、全副腎組織を卵巣に 1 号絹糸で軽く埋没縫合して固定した。この際卵巣の卵管附着部の近くよりもむしろ頭部端でおこなう方が容易である。移植が終れば直ちに筋膜を縫合し、次いで皮膚縫合を施し手術を終る。

#### a) 両側副腎同種同性移植

雄の ep 系マウスと雌の CF-I 系マウスとの両側副腎を全剔出し、一方のマウスの両側副腎を直ちに他方のマウスの両側の卵巣に交換移植した。対照実験として 2 匹の雌の ep 系マウス同志に同様の移植をおこなった。

#### b) 両側副腎同種異性移植

ep 系マウスと CF-I 系マウスにおいて、一方の雄のマウスの両側副腎を全剔出し、直ちにその両側副腎を他方の両側副腎全剔出された雌のマウスの両側卵巣に移植した。対照実験として雌雄の ep 系マウス間に同様の移植をおこなった。

いずれの場合にも卵巣移植の時期としては smear test にて多数の白血球と少数の有核細胞が認められる発情間期を選んでおこなった。

### 2. 副腎エムルジオンの作成とその投与方法

副腎移植のおこなわれたすべてのマウスに移植後毎日マウスの副腎より作成したエムルジオンを連続投与した。そして移植後のマウスに投与する副腎エムルジオンは、その卵巣に移植したマウスの副腎と同じ系でしかも同じ性のマウスの副腎から作成した。例えば両側副腎の全剔出された雌の ep 系マウスの卵巣に雌の CF-I 系マウスの両側副腎が移植されている場合、術後の雌の ep 系マウスに投与すべき副腎エムルジオンは雌の CF-I 系マウスの副腎から作成した。この際マウス 2 匹分の両側副腎をリンゲル液 0.5 ml にてエムルジオンとし、これを移植後のマウスに 1 日の投与量として 2 回に分けて皮下注射した。

## 第 4 節 去勢術

### 1. 両側卵巣剔出術

腹位に固定し、副腎の位置より下で腰部両側に縦

切開を加え、脂肪のなかに埋れた莓状の卵巢を発見したら、子宮角の先端まで鈍に脂肪から剝離して出し、3号相糸にて結紮して切断剔出する。剔出後直ちに筋腹次いで皮膚を縫合し、再びマーキュロクロムにて消毒して手術を終る。

2. 両側睾丸剔出術

背位に固定し、陰囊中に睾丸を触れるように押え、アルコール消毒後、陰囊の中央に切開を加え、その創間から睾丸をとり出し、副睾丸と鈍に分離して睾丸のみを完全に剔出する。他側も同様におこない、あとは腹膜筋層および皮膚をそれぞれ縫合して手術を終る。

第5節 痙攣発作の判定

第1編、第2章、第1節においてのべたごとく、今泉の原法<sup>4)</sup>に従って体位変換刺激を与えて、術後のマウスの痙攣発作の有無を観察し、今泉原法に従って100回の刺激を加えても発作の起らない場合には1~2分の休止期間をおき、さらに40回の刺激を与えて痙攣発作発現の有無を判定した。すなわち(+)は痙攣発作を起したものであり、(-)は発作の起らなかった場合である。

第6節 組織学的検査法

無処置の雌雄の ep 系マウスおよび CF-I 系マウスにつき、それぞれ両側副腎を全剔出し、直ちにこれらの副腎を10%ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋切片でヘマトキシリン・エオジン染色を、さらに凍結切片でズダンⅢ染色をおこない組織学的検索をおこなった。また雌の ep 系マウスと雌の CF-I 系マウスとの両側副腎の交換移植とその後の副腎エムルジオンの交換連続投与の場合についても術後1週間毎に各1例ずつ5週まで ep 系マウスの卵巢に移植されている雌の CF-I 系マウスの両側副腎を剔出し、その副腎についてヘマトキシリンエオジン染色をおこない経時的に組織学的変化を追求した。

第3章 実験成績

第1節 ep 系マウスの痙攣発作に及ぼす副腎全剔出の影響について

1. ep 系マウス痙攣発作に及ぼす一側副腎全剔出の影響について

ep 系マウスの一側副腎を全剔出し、痙攣発作に及ぼす影響を雌雄の各5例につき観察したが、雌雄の各5例すべて術後1日目より ep 系マウス個有の痙攣発作が発現し、60日以上観察したが、依然とし

て痙攣発作は存続した。

2. ep 系マウス痙攣発作に及ぼす両側副腎全剔出の影響について

マウスの両側副腎全剔出後の生存日数とその間における ep 系マウス個有の痙攣発作の有無を観察した。その成績は第1表に示すごとく、術後の生存日数は ep 系マウスおよび CF-I 系マウスともに12例の平均ではいずれも5日であつて、有意の差は認められなかつた。

また両側副腎全剔出後の生存期間中、ep 系マウス個有の痙攣発作は全例において全く消失した。そうして CF-I 系マウスと同様 ep 系マウスも食欲不振、体重減少、尿量減少等の脱落症状を呈し、かくして最後には特異な痙攣を起して死亡した。すなわち四肢の伸展位痙攣を起したままの形で死亡し、一般病死との差異は明瞭であつた。

第1表 両側副腎全剔出の ep 系マウス痙攣発作に及ぼす影響と術後の生存日数

CF-I 系 マウス	実験番号	1	2	3	4	5	6	1'	2'	3'	4'	5'	6'	平均
	性別	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
生存日数	4	6	5	3	5	7	4	3	5	6	5	4	5	5
ep 系 マウス	実験番号	1	2	3	4	5	6	1'	2'	3'	4'	5'	6'	平均
	性別	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
生存日数	5	4	4	7	3	5	4	5	3	6	6	4	5	5
生存期間中の個有痙攣の有無														

痙攣の無 (-)

第2節 ep 系マウスと正常マウスとの副腎交換移植後副腎エムルジオン投与の各系マウスの痙攣発作に及ぼす影響について

第2章、第3節でのべたごとく実験方法により、ep 系マウスと CF-I 系マウスとの間に両側副腎の交換移植をおこない、移植後の ep 系マウスに CF-I 系マウスから作成した副腎エムルジオンを連続投与した場合に、ep 系マウスの痙攣発作がいかなる影響をうけるかを検索したが、その成績は第2、第3表に示すごとくである。

まず予備実験として、第2章、第3節においてのべた方法により作成した副腎エムルジオンの1日投与量を移植後の5例のマウスに術後2週間毎日皮下

第2表 正常マウスとの同性副腎交換移植後副腎エムルジオンを投与した場合の ep 系マウス (♀) 痙攣発作に及ぼす影響

移植名	移植の組合せと連続投与した副腎エムルジオンの種類	実験例数	術後40日以上生存例	実験番号	生存期中の痙攣の有無
同種同性移植	ep ♀ 同志の両側副腎交換移植後 ep ♀ の副腎エムルジオン連続投与の場合	6	3	I	+
				II	+
				III	+
	CF-I ♀ 同志の両側副腎交換移植後CF-I ♀ の副腎エムルジオンの連続投与の場合	6	3	I	-
				II	-
				III	-
異種同性移植	ep ♀ と CF-I ♀ との両側副腎交換移植とその後副腎エムルジオンを交換連続投与した場合	6	4	I	-
				II	-
				III	-
	CF-I ♀	6	3	I	-
				II	-
				III	-

痙攣の有 (+), 無 (-)

第3表 正常マウスとの異性副腎移植後副腎エムルジオンを投与した場合の ep 系マウス痙攣発作に及ぼす影響

移植名	移植の組合せと連続投与した副腎エムルジオンの種類	実験例数	術後40日以上生存例	実験番号	生存期中の痙攣の有無
同種異性移植	両側副腎全剔出した ep ♀ に ep ♂ の両側副腎を移植し、その後 ep ♂ の副腎エムルジオンを連続投与した場合	5	3	I	+
				II	+
				III	+
	両側副腎全剔出した ep ♀ に CF-I ♂ の両側副腎を移植し、その後 CF-I ♂ の副腎エムルジオンを連続投与した場合	5	3	I	-
				II	-
				III	-
両側副腎全剔出した CF-I ♀ に ep ♂ の両側副腎を移植し、その後 ep ♂ の副腎エムルジオンを連続投与した場合	5	2	I	-	
			II	-	

痙攣の有 (+), 無 (-)

に分注した場合、その間マウスは 100% 生存しえたので、この量を術後さらに長期間連続投与することにした。

1. 同性副腎交換移植後副腎エムルジオンの投与の場合

第2表に示すごとく、対照実験として雌の ep 系

マウス同志のものでは術後の日数がいかに経過しても ep 系マウスはすべて個有の痙攣発作を起し、40 日以上生存期間中痙攣発作は依然として持続した。さらに雌の CF-I 系マウス同志のものではいずれも 40 日以上生存期間中一度も痙攣発作はみられなかった。

次に雌の ep 系マウスと雌の CF-I 系マウスとの副腎交換移植後副腎エムルジオンを連続投与した場合には、ep 系マウスではすべて術後 1 日目より痙攣発作は消失し、4 例の 40 日以上生存例においても、その間一度も痙攣発作はみられなかった。また CF-I 系マウスにおいても同様全経過を通じて痙攣発作は認められなかった。

2. 異性副腎移植後移植した副腎と同系同性のマウスの副腎エムルジオンを投与した場合

第3表に示すごとく、対照実験として、まず両側副腎を全剔出された雌の ep 系マウスに雄の ep 系マウスから全剔出された両側副腎を移植し、その後雄の ep 系マウスからの副腎エムルジオンを連続投与した場合、ep 系マウスはすべて全経過を通じて痙攣発作を起したけれども、両側副腎の全剔出された雌の ep 系マウスに雄の CF-I 系マウスの両側副腎を移植し、移植後雄の CF-I 系マウスからの副腎エムルジオンを連続投与した場合には、ep 系マウスはいずれも術後 1 日目より痙攣発作は全く阻止され、40 日以上生存例においても、その間痙攣発作は全く認められなかった。

雌の CF-I 系マウスに雄の ep 系マウスの両側副腎を移植し、その後雄の ep 系マウスからの副腎エムルジオンを連続投与した場合も同様 CF-I 系マウスに痙攣発作はみられなかった。上述の両側副腎移植後副腎エムルジオンを連続投与したものの約 50~60% は 40 日以上長期生存が可能であった。

### 第3節 ep 系マウス痙攣発作に及ぼす去勢の影響について

第2章、第4節においてのべた方法により、雌雄の ep 系マウスを各々 5 例ずつ去勢し、ep 系マウスの痙攣発作に及ぼす影響を観察した結果、ep 系マウスは雌雄の各 5 例とも術後 1 日目より個有の痙攣発作を示し、術後 60 日以上観察しても、全く痙攣発作は消失しなかった。次に第2章、第1節においてのべたごとく生後 5 週目の ep 系マウスの幼若型について、その雌雄のいずれをも去勢して、痙攣発作発現の有無を観察した。その成績は第4表に示すごとく、早いものでは術後 2 週目 (生後 7 週目) に

第4表 生後5週目の ep 系マウス去勢の痙攣発作に及ぼす影響

実験番号	性別	生後の経過時期						
		5週目	6週目	7週目	8週目	9週目	10週目	…14週目…
		術後の経過時期						
		1日目	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	…9週目…
1	♂	-	-	-	+	+	+	……+
2	♂	-	-	+	+	+	+	……+
3	♂	-	-	-	-	+	+	……+
4	♂	-	-	-	+	+	+	……+
5	♂	-	-	-	+	+	+	……+
1'	♀	-	-	-	-	+	+	……+
2'	♀	-	-	-	+	+	+	……+
3'	♀	-	-	-	+	+	+	……+
4'	♀	-	-	-	+	+	+	……+
5'	♂	-	-	-	-	+	+	……+

痙攣有 (+), 無 (-)

痙攣発作が出現し、大部分のものは術後3週目(生後8週目)に発作が出現し、おそくとも術後4週目(生後9週目)からは全例に痙攣発作が観察された。

#### 第4節 組織学的所見

雌雄の ep 系マウスと CF-I 系マウスの無処置のものにつき、それぞれの副腎組織を比較してみたが、副腎皮質の Zona glomerulosa, Zona fasciculata, Zona reticularis, さらに髄質の adrenal apparatus, およびその相互間の形態学的関係においても両者の間に異なつた所見は見当らず、また Rindenlipid の含量についても有意の差は認められず、したがつて両者の間には形態学的になんらの相異も発見できなかった。次に交換移植後副腎エムルジョンの連続投与の場合、ep 系マウスに移植されている副腎の組織学的検索の結果は術後各1週間毎のいずれの時期のものにおいても、副腎被膜と皮質最外部の狭い層をのぞいて他の副腎組織、すなわち髄質、皮質網状帯および束状帯はすべて壊死に陥り、また皮質球状帯の一部も退行変性、または器質化を起していた。副腎被膜は卵巣と癒着し、一部卵巣から副腎被膜への毛細血管移行も認められ、皮質最外部の狭い層の細胞は萎縮して核濃縮を示すものから正常なものまで認められたけれども、いずれにおいても皮質細胞の増殖再生像はみられなかつた。

#### 第4章 総括ならびに考按

ep マウスの一側副腎を全剔出した場合 ep 系マウスの痙攣発作は依然として存続するけれども、ep 系マウスの両側副腎を全剔出した場合、ep 系マウス個有の痙攣発作は消失し、最後には両側副腎の全剔出された正常マウスの場合と同様特異な痙攣を起して死亡することを観察し、さらに正常マウスと ep 系マウスとの両側副腎交換移植後副腎エムルジョンの連続投与により、ep 系マウスは痙攣発作が消失し、CF-I 系マウスにおいても痙攣発作が出現しないことを見出した。

ep 系マウスにおける一側副腎の全剔出がその痙攣発作に対して全く抑制効果を示さないということは他側副腎が健存しているため、当然それにより代償されていることによるものと考えられる。次に ep 系マウスの両側副腎全剔出により ep 系マウス個有の痙攣発作が阻止されるという事実からみて、ep 系マウスにはある種の副腎機能不全があり、これが ep 系マウス個有の痙攣発作の発現になんらかの形で関与しているものと考えられる。正常動物の両側副腎全剔出の脳の興奮性およびこれと深い関係にある脳の物質代謝に及ぼす影響については以前から多くの研究者により検索されている。Timiras ら<sup>11)</sup>は両側副腎の全剔出された正常マウスにおいて、EST (電気痙攣閾値)の低下を見出し、さらに大脳皮質の全 Na 含有量および細胞内 Na の著明な増加を見出し、細胞内 Na の増加は脳の興奮性の増加に関連せる所見であろうと報告している。また Davenport<sup>12)</sup> および Woodbury<sup>13)</sup> もラットにおいて同様の成績を報告している。Torda & Wolff<sup>14)</sup> は正常マウス脳における acetylcholine の生合成は両側副腎全剔出によつて影響をうけない。したがつて両側副腎全剔出後における脳の興奮性の増加は acetylcholine 代謝に無関係であろうと報告している。Woodbury<sup>15)</sup> は両側副腎全剔出の脳内遊離アミノ酸に及ぼす影響について、ラットを用いて検索し、glutathionine および cysteic acid は増加し、aspartic acid は変らないけれども、その他の脳内遊離アミノ酸はすべて著明に低下しており、とくに GABA の低下は術後における脳の興奮性の増加と関連して興味深いとのべている。ep 系マウス脳では本論文第2編でのべたごとく、その脳の物質代謝にかなりの異常が認められるが、両側副腎全剔出後、ep 系マウスにおいても最後には正常マウスの場合と同様特

第1図 副腎皮質から分泌される Steroid Hormone の分類

Zona glomerulosa—mineralcorticoid— (球状帯) 電解質代謝ホルモン	—	11-desoxycorticosterone (DOC) Aldosterone
Zona fasciculata—glucocorticoid— (束状帯) 糖質代謝ホルモン		
Zona reticularis—estrogenic and androgenic hormone— (網状帯)	—	Dehydroepiandrosterone (DHEA) 11- $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -androsterone-3, 17-dione

異なる痙攣死を呈するところから、ep系マウスも正常マウスの両側副腎全剔出後にみられると同様の脳代謝ならびにそれにともなう酵素 level の変化をきたして、最後には共通の特異な痙攣を呈するものと想定される。

副腎皮質より分泌されるステロイドホルモンを図式的に分類すれば第1図のごとくである。現在までのところ副腎皮質より29種の結晶性ステロイドが分離され、そのうち著しい生物学的作用のあるものは7つにすぎない。そしてこれらの副腎ステロイドの分泌は hypothalamico-adenohypophyseal system より ACTH を介して調節され、aldosterone の分泌は diencephalic regulation によるといわれている<sup>16)17)</sup>。

これらの副腎皮質ホルモンの内 glucocorticoid である cortisone および cortisol は真正てんかんの発作促進因子としてみなされている。すなわち cortisone 治療中非てんかん患者に発作がおこつてきたり<sup>18)19)20)</sup>、さらにてんかん患者のみならず非てんかん患者にもてんかん重積状態がおきたり<sup>21)</sup>、またこれらがてんかん脳波を悪化させたりする臨床的経験が報告されている<sup>22)23)</sup>。また動物実験でも、これらのホルモンが脳の興奮性を高めるという報告がかなり多くみられる。また一方では、mineralcorticoid である DOC はてんかん痙攣に対して抑制的にはたらくことがたしかめられ<sup>24)25)</sup>、動物脳においても興奮性を低下せしめるともいわれている。

Woodbury<sup>11)13)15)26)27)28)</sup>らは諸種副腎皮質ステロイドの臓器内電解質分布と脳の興奮性に及ぼす影響をマウスおよびラットについて調べ、DOC 処理動物では電気痙攣閾値の上昇と脳の細胞外 Na の増加、脳細胞内 Na の減少が伴なつて起り、cortisone および cortisol の急性負荷では DOC と逆の効果が見られるとのべている。また Woodbury ら<sup>29)</sup>は aldosterone も脳の電解質に対しては DOC と同様の影響を及ぼすと報告している。Torda & Wolff<sup>30)31)</sup>

は ACTH および副腎皮質ホルモンの脳 acetylcholine 代謝について調べ、ACTH は脳の acetylcholine 生合成を促進せしめるが、副腎皮質ホルモンはほとんどそれに影響を及ぼさないとのべている。Woodbury ら<sup>15)28)32)</sup>は副腎皮質ホルモンの脳内糖質および脳内遊離アミノ酸に及ぼす影響をラットおよびマウスについて調べ、cortisol は他の組織におけると同様、ブドウ糖利用の抑制と蛋白およびアミノ酸からの gluconeogenesis の亢進とにより、脳においても glycogen 量を増加せしめるが、DOC は逆に脳の glycogen 量を減少せしめるとし、このことは DOC 処理動物では脳の遊離アミノ酸量が増加していることより、蛋白およびアミノ酸からの gluconeogenesis が減少している結果であろうと報告している。さらに脳内遊離アミノ酸については、これらの副腎皮質ホルモンは正常動物、とくに両側副腎全剔出動物において、グルタミン酸およびその関連アミノ酸に影響を及ぼし、なかでも GABA は cortisol により低下し、逆に DOC によつて増加し、DOC による GABA の増加は脳の興奮性の低下と関連しているのかもしれないとのべている。以上のごとく、glucocorticoid と mineralcorticoid は脳の興奮性およびそれに関連せる脳の物質代謝に対して相反した作用を示し、しかも互いに拮抗しあつている。また DOC による脳の興奮性の低下、および cortisol 等による脳の興奮性の増加を脳の物質代謝を介して正常 level に回復させるいわゆる調節的な役割をはたす副腎皮質ホルモンが存在し、それはラットおよびマウスにおいては ACTH の支配下にある corticosterone であることが明らかにされている<sup>13)15)</sup>。また aldosterone は、hypoxia によつて異常に亢進し、あるいは hyperoxia によつて異常に低下したネズミ脳の興奮性の調節にあずかり、これを正常に回復せしめるといふことも明らかにされている<sup>15)28)</sup>。

以上のことから、正常マウスにおいてはこれらの副腎皮質ホルモンの balance が保持され、しかも

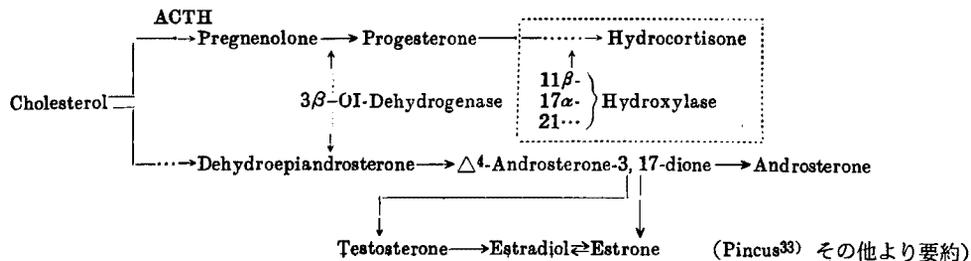
ACTH を含めた副腎皮質ホルモンの脳の興奮性に関する正常な調節機構により脳の興奮性とその生化学的背景としての脳の物質代謝が正常に保持されているものと考えられる。かかる正常マウスと ep 系マウスとの間に両側副腎交換移植をおこなつて後 ep 系マウスに正常マウスからの副腎エムルジョンを連続投与した場合、ep 系マウスの痙攣発作が阻止されることより、ep 系マウスの副腎組織は正常マウスのそれと形態学的にはなんらの相異も見出されないけれども、ep 系マウスにおいては副腎ホルモン分泌の *umbalance* または脳の興奮性に関する ACTH を含めた副腎皮質ホルモンの調節機構に缺陷があり、それが一因となつて痙攣抑制に関連したなんらかの脳代謝過程に缺陷を生ぜしめるのではないか、いいかえれば ep 系マウスではある種の副腎機能不全があり、それが ep 系マウスにみられる痙攣と密接な関係にある脳の物質代謝異常の発現の一因として関与しているのではないか、そしてこれが、正常マウスとの交換副腎移植とその後の副腎エムルジョンの連続投与によりかかる缺陷および異常が改善されるのではないかと考えられる。また本論文第3編においてのべた正常マウスとの *parabiosis* による ep 系マウスの痙攣発作阻止に関して正常マウス流血中に存在すると思われる仮称 *Anti-convulsion factor* (Factor A C) に直接または間接にある種の副腎皮質ホルモンが関与しているのではないかと推察される。

次に現在副腎における sex hormone の生成経路は第2図のごとく考えられている。cholesterol より C<sub>17</sub> 側鎖離断により C<sub>19</sub>-Steroid を生ずる機構を調節する因子はまだ明らかでないが<sup>33)</sup>, Dorfman<sup>34)</sup> は C<sub>21</sub>-Steroid 系と同様に cholesterol より dehydroepiandrosterone に至る過程も ACTH の調節下にあると予想している。ただその際独特な点は、副腎 androgen は hydrocortisone 生成の際 "side-reaction"

により生ずる副産物 (By-product) であるとしている。このほか副腎 androgen 調節に関しては、性腺との平衡という問題とも関連して、gonadotropin もこれに関与することを示唆する報告もあるが<sup>35)</sup><sup>36)</sup>, この点に関してはまだ結論は得られていない。ただ gonadotropin は副腎において androgen 生成のみを刺激することはあるとしても ACTH とは異なる機構によるのであり、普通の tropic hormone と target organ の様な相互関係にはないとも考えられている<sup>36)</sup>。いずれにしても性ホルモンが ACTH の調節下において副腎においても生成される事実からみて、ep 系マウスの去勢がその痙攣発作を全く抑制しえないことは当然のことと考えられよう。

以上の実験成績からいえることはとにかく ep 系マウスは正常マウスには存在する痙攣を抑制するなものかが欠如しているものと考えられる。したがって第3編の正常マウスとの *parabiosis* において ep 系マウスの痙攣が阻止されることは容易に理解できよう。また ep 系マウスの副腎には痙攣を惹起せしむるなんらかの factor があることも首肯される。なぜならば副腎の一侧剔除では痙攣は阻止されず、両側副腎をとつてはじめて消失するからである。またもしこの痙攣発作の発現を抑制する物質が正常マウスの副腎だけに存在するとは考えられない。なぜならば正常マウスの脳、または他の体液中にもあると考えなければ、いま正常マウスに ep 系マウスの副腎を移植した際、当然正常マウスが痙攣を起すようになる筈である。そうでないところからみると正常マウスの脳または体液中にはなんらかの抑制物質が循環しているものと考えられ、この物質は以上のべたような副腎皮質系ホルモンの一つであるかも知れないが、少なくとも性腺とはなんらの関係も認められないものと思われる。

第2図 副腎における Sex Hormone 生合成経路



## 第5章 結 論

ep 系マウスの一側および両側副腎全剔出, さらに ep 系マウスと正常マウスとの両側副腎交換移植後副腎エムルジオンの連続投与, ならびに ep 系マウスの去勢が ep 系マウスの痙攣発作にいかなる影響を及ぼすかを検索し, 次のごと結論をえた.

1) ep 系マウスの一側副腎全剔出は ep 系マウス痙攣発作に対して全く抑制効果を示さない.

2) ep 系マウスの両側副腎全剔出はその生存期間中個有の痙攣発作を消失せしめるが, 最後には他の正常マウスの場合と同様特異な痙攣を呈して死亡する.

3) ep 系マウスと正常マウスとの両側副腎交換移植後各々両者の副腎エムルジオンを連続投与すると, ep 系マウスの痙攣発作を完全に阻止するが, 一方, 正常マウスにおいてはなんら痙攣発作は発現しない.

4) 成熟 ep 系マウスおよび生後 5 週目の体位変換刺激によりまだ一度も痙攣発作を起したことのない ep 系マウスの去勢は, その痙攣発作に対して全く抑制効果を示さない.

稿を終るにあたり御指導, 御鞭撻下さり, 御校閲を賜った恩師陣内教授に深い感謝の意を表するとともに, 実験にあたり種々御助言をいただいた当教室の森博士に深謝する.

## 参 考 文 献

- 1) Fischer, H.: Z. Ges. Neurol. Psychiat. 56, 106, 1920.
- 2) Fischer, H.: Z. Ges. Neurol. Psychiat. 73, 614, 1921.
- 3) Fischer, H. u Thurzo, J.: Zbl. Neur. 43, 707, 1926.
- 4) 今泉他: 実験動物. 8, 6, 1959.
- 5) Pencharz, R. I., J. M. D. Olmsted and G. Giragossintz: Physiol. Zool. 4, 501, 1931.
- 6) Ingle, D. J., and Higgins, G. M.: Endocrinology. 22, 458, 1938.
- 7) Wyman, L. C., and B. S. Walker: Am. J. Physiol. 89, 215, 1929.
- 8) Zwemer, R. L.: Am. J. Path. 12, 107, 1936.
- 9) 段野: 日本婦人科学会雑誌, 28, p. 1609~1617., 1748~1763., 1899~1913., 昭 8.
- 10) 矢部: 精神神経学雑誌, 61, 1683, 1859.
- 11) Timiras, P. S., Woodbury, D. M. and Goodman, L. S.: J. Pharmacol. 112, 80, 1954.
- 12) Davenport, V. D.: Amer. J. Physiol. 156, 322, 1949.
- 13) Woodbury, D. M.: Recent. Progr. Hormone Res. 10, 65, 1954.
- 14) Torda, C. and Wolff, H. G.: Amer. J. Physiol. 169, 140, 1952.
- 15) Woodbury, D. M.: Pharmacol. Rev. 10, 275, 1958.
- 16) Liddle, G. W., Duncan, L. E., and Bartter, F. C.: Amer. J. Med. 21, 380, 1956.
- 17) Rauschkolb, E. W. and Farrell, G. L.: Endocrinology. 59, 526, 1956.
- 18) Lowell, F. C., Franklin, W., Beale, H. and Schiller, I. W.: New Engl. J. Med. 244, 49, 1951.
- 19) Geppert, L. J., Dietrick, A. C., Johnston, E. H. and Lind, C. J.: Amer. J. Dis. Child. 84, 416, 1952.
- 20) Wayne, H. L.: J. Clin. Endocrin. 14, 1039, 1954.
- 21) Stephen, E. H. M. and Noad, K. B.: Med. J. Aust. 2, 334, 1951.
- 22) Pine, I., Engel, F. L. and Schwartz, T. B.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. 3, 301, 1951.
- 23) Glaser, G. H.: Epilepsia. 2, 7, 1953.
- 24) Mc Quarrie, I.: Amer. J. Dis. Child. 72, 472, 1946.
- 25) Aird, R. B. and Gordan, G. S.: J. Amer. med. Ass. 145, 715, 1951.
- 26) Woodbury, D. M.: J. Pharmacol. 105, 27, 1952.
- 27) Woodbury, D. M. and Davenport, V. D.: Amer. J. Physiol. 157, 234, 1949.
- 28) Woodbury, D. M., Timiras, P. S. and Verna-dakis, A.: Hormones, brain function and behavior, ed, by H. Hoagland, pp. 27~54. Academic press. New York 1957.
- 29) Woodbury, D. M. and Koch, A.: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 94, 720, 1957,

- 30) Torda, C. and Wolff, H.G.: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 57, 327, 1944.
- 31) Torda, C. and Wolff, H.G.: Amer. J. Physiol. 169, 150, 1952.
- 32) Timiras, P. S., Woodbury, D. M. and Baker, D. H.: Arch. int. Pharmacodyn. 105, 450, 1956.
- 33) Pincus, G.: Ann. New York Acad. Sc. 61, 283, 1955.
- 34) Dorfman, R. I. Ciba Found, colloq. Endocrinol. 8, 112, 1955.
- 35) Decio, R.: Acta endocrinol. 19, 185, 1955.
- 36) 西川: 臨床病理. 7, 25, 昭34.
- 37) Dorfman, R. I., Pincus, G. & Thimann, K. V.: The Hormones, vol. 3. Acad. Press. Inc. Publishers., New York. p. 589. 1955.
- 38) Hibbitt, L. L. et al: J. Clin. Endocrinol. 18, 1315, 1958.

---

## Experimental Study on Inhibition of the ep-Mouse Convulsion

### Part 4 Influence of Adrenal Glands and Genital Glands on the ep-Mouse Convulsion

By

Junzi Kasahara

Department of Surgery and Neurosurgery Okayama Univ. Med. School

(Director: Prof. D. Jinnai)

An attempt was made to study the influence of unilateral or bilateral adrenalectomy of the ep-mouse, exchange transplantation of a pair of adrenal glands between the ep-mouse and the normal mouse followed by the successive administration of the adrenal gland emulsion and castration, on the convulsion of the ep-mouse. The recipients were all females. Transplanted glands were histologically verified.

1. The unilateral adrenalectomy did not at all affect the convulsion.
  2. No convulsion could be elicited in the bilaterally adrenalectomized ep-mouse until the death. It is, of course, to be noted that all of them were found in characteristic tetanized extension posture at death as in the case of bilaterally adrenalectomized normal mice.
  3. Convulsion was inhibited in all of the ep-mice after exchange transplantation of adrenal glands of the normal mice followed by successive administration of the emulsion, and no convulsion occurred in the normal mice after transplantation of adrenal glands of the ep-mouse.
  4. Castration was performed on two groups of the ep-mice: the one, adults and the other, 5 weeks old showing not any convulsive seizure in spite of a regular postural stimulation in its life. No change was found in convulsion of either groups.
-