

縮瞳物質 Cornin の体内分布について

岡山大学医学部第一生理学教室 (主任: 西田勇教授)

大学院 生 得 本 博 允

【昭和37年8月6日受稿】

1 緒 言

縮瞳物質と考えられている Cornin に対する研究は、最初1958年西田等⁹⁾によつて成され、それによると猫の動眼神経を切断した後に散大した瞳孔が時として、或る時間を経ると自然に縮小を始め遂には slit 状に達すると云う奇異なる現象を示し、しかもこの縮瞳はアトロピンの点眼によつて散瞳しない。このような縮瞳状態にある猫の前眼房水をアトロピンで散瞳させた健康な猫の前眼房内に注入すると、短時間のうちに著しい縮瞳現象をあらわす。これは前眼房水中に角膜から強力な縮瞳物質がなんらかの原因で浸出されたために起つたものと報告している。次いで西田、福井⁶⁾は牛の角膜の熱水抽出液から本態の不明確ではあるが縮瞳物質を取り出しこれを Cornin と命名し、その生物学的性状及び、化学的性状についての詳しい実験がなされており、門⁷⁾は前述の Cornin と同一物質と思われる抽出物が家兎肉からも取れると報告している。それらの報告によると、Cornin は著明なる縮瞳作用の他に、血圧下降作用、平滑筋に対する亢進作用があり広く異つた生物や生体内組織や、その他の臓器にも存在するのではないかと思われる。私は Cornin に関する研究の一環として生物学的特性である縮瞳作用を目印として生体組織内の Cornin の分布について研究した成績を報告する。

II 実験材料、及び方法

1. 試料: 実験材料としては、家兎の摘出各種臓器を使用した。Chloroform で麻酔をし屠殺直後の新鮮な家兎摘出臓器を流水にて洗滌し水分を十分に吸い取つてから秤量した。細断した後 1g 当り 4cc の割合に蒸留水を加え 100°C 10分間熱水抽出を行い浸出液を濾過し、濾液を更に濃縮し 1cc が組織 0.5g Equivalent となるような溶液を作り、これを粗試料とした。

2. 精製試料: 上述の如くして得られた粗試料を、

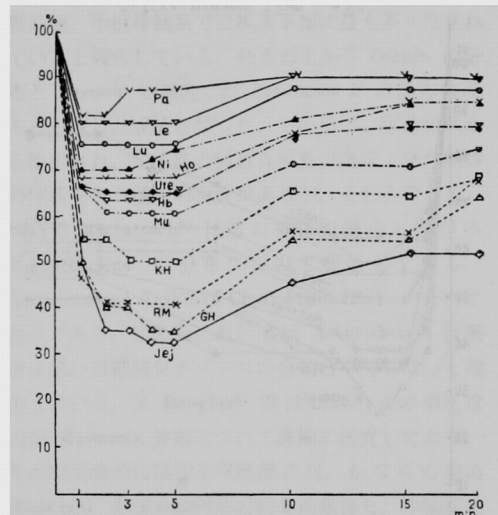
福井⁶⁾の云う精製方法に従つて精製して探べた。

3. 瞳孔径の観察: 縮瞳効果の観察並びに試料の注入方法は、福井⁶⁾、門⁷⁾に詳しく記載してあるので記述を省く。縮瞳効果をあらわす方法としては Cornin 注入前の瞳孔径を 100 とし注入後の瞳孔径をそれぞれもとの瞳孔径の百分率であらわした。又各試料の pH は東洋濾紙 B. T. B 試験紙によつて測定した。

III 実験成績

(1) 生体内組織中における Cornin 分布の動向を一応知ろうと思ひ、粗試料と称すべきものを取り出しその体内分布を調べたものが第1図のような成績である。Cornin は全ての臓器抽出液に存在する。

図1 体内各臓器における Cornin の分布



粗試料 (0.5g Equiv.)

内胚葉: ——— 中胚葉: - - - - 外胚葉: ·····

Pa: 腺臓, Le: 肝臓, Lu: 肺臓, Ni: 腎臓,

Ho: 嚢丸, Ute: 子宮, Hb: 膀胱, Mu: 筋肉,

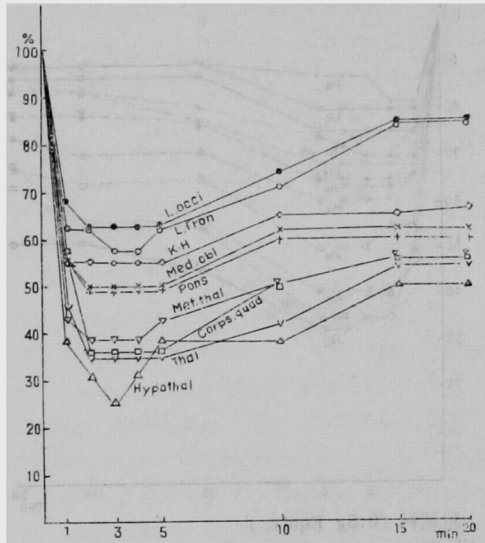
KH: 小脳, RM: 脊髄, GH: 大脳, Jej: 空腸,

横軸は経過時間, 縦軸は瞳孔径の百分率 (注入前の瞳孔径を100とす, 以下同様) を示す

然しその含量は異つている。発生学の上から各種器官臓器を類別すれば、Cornin 含量においては、外胚葉性器官に大であり、中枢神経系の抽出物はいずれも強い活性を示し、大脳の 35% 縮腫効果を最高とし、脊髄(40%)、小脳(50%)と著明な縮腫作用がある。内胚葉性器官では腸管が例外的に強い活性を示し、それを除いて膵臓、肝臓、肺臓共に一貫してその活性は低く 75~90% の程度である。中胚葉性器官では筋肉(60%)、膀胱(63%)、子宮(65%)、睪丸(68%)、腎臓(70%)共に僅かではあるがやや活性を示している。そのうち腎臓、睪丸は他のものに比べ活性が低く、筋肉、膀胱、子宮は大体同一活性度を示している。之は膀胱、子宮の筋層によるのであろう。其の他脾臓、卵巣、血清の抽出液には殆んど活性が見られず、心臓、気管には僅かの活性を認めた。実験に供した抽出液の pH は血清 (pH 7.0) 以外は全て pH 5.8 でやや酸性を示した。

(2) 第 1 図において著明な活性の認められた脳において、更に色々な部分に細分し、Cornin の分布を探ったものが第 2 図である。探ったあらゆる部分の脳は比較的強い活性を示すが、部位により可成りの差が認められる。視床下部が顕著な多量の Cornin 含有量を示し、次いで四丘体、視床部に多く、橋及び延髄にも相当量の Cornin が存在することがわか

図 2 脳内 Cornin の分布



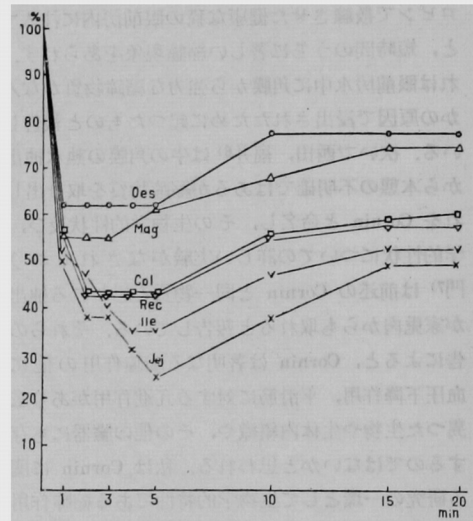
粗試料 (0.25g Equiv.)

L. occi: 後頭葉, L. fron: 前頭葉, KH: 小脳,
Med. obl: 延髄, Pons: 橋, Met. thal: 視床後部,
Corps. Quad: 四丘体, Thal: 視床,
Hypothal: 視床下部,

つた。神経細胞の多い小脳や、終脳は前記視床下部や視床部等の間脳に比して活性が低い。又終脳は前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉共何れの部位も大体同じ程度で活性は低い。

(3) 第 1 図において脳と同じように顕著な Cornin の活性の認められた消化管について、食道から直腸に達する消化管の 6 箇所を系統的に抽出し探ったものが第 3 図である。各部分共粘膜層、粘膜下層、及び筋層の全層から抽出したものである。図の如く、Cornin 活性は全ての消化管部分の抽出液に存在する。食道からの抽出は一貫して活性が低く、胃には僅かではあるが幾分多く存在し、大部分の Cornin は空腸、廻腸に存在することが分つた。これは Pernow の報告した Substance P の分布と一致した結果となつた。その量は大腸に至つて漸次減少し直腸に至つて再び量が増す。

図 3 消化管の各部分の Cornin 分布

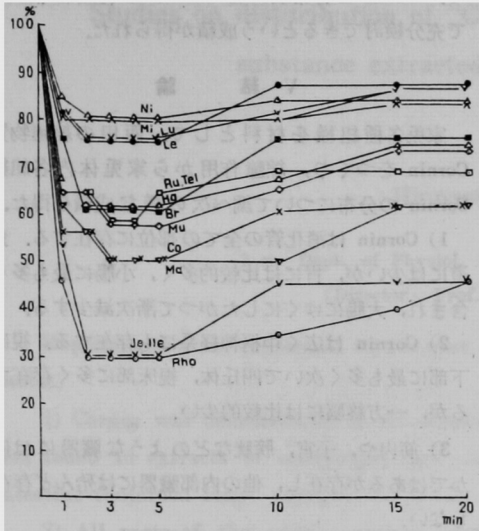


粗試料 (0.25g Equiv.)

Oes: 食道, Mag: 胃, Col: 大腸, Rec: 直腸,
Ile: 廻腸, Jej: 空腸,

(4) 今迄粗試料によつて探べられたもののうち、特に著明な縮腫作用を示したものと、及び余り示さなかつた臓器について更に精製試料における Cornin の分布を探べ第 4 図の如き成績を得た。先ず肺臓、肝臓、腎臓、脾臓では粗試料で探べた場合と同じく殆んど取るに足らない程の活性しか示さなかつた (75~80%)。一方間脳、空腸、廻腸では、顕著な活性 (30%) を示しており、次いで大腸、胃、延髄、終脳の順で活性を示しており、その度合は粗試料の

図4 精製 Cornin の体内分布



2 mg (1.0% 0.2 cc) をアトロピンで散瞳させた眼房内に注入したもの

Ni: 腎臓, Mi: 脾臓, Lu: 肺臓, Le: 肝臓,
Ru: 脊髄, Tel: 終脳, Ha: 膀胱, Br: 気管,
Mu: 筋肉, Co: 大腸, Ma: 胃, Je: 空腸,
Ile: 廻腸, Rho: 間脳

場合と殆んど変わらず同じ傾向を示している。粗試料で大した活性を示さなかつた筋肉、気管、膀胱等は、精製試料においても同様に低い活性しか示さなかつた。粗試料、精製試料共に1%硫酸アトロピン点眼で散大させた猫の瞳孔内に注入すると、3分内外で最も顕著な縮瞳作用があらわれ、注入後約15分で大体安定した値となつて持続する。

IV 考 按

著者は家兎各種臓器を材料として、西田、福井⁹⁾の提唱した角膜から取り出し本態は不明確ではあるが縮瞳物質 Cornin なる抽出物を取り出し、その体組織内分布について考察した。西田の縮瞳物質 Cornin については、福井⁶⁾、門⁷⁾により詳細なる検討がなされている。それらの報告によると Cornin は生物学的作用としては縮瞳作用、血圧下降作用、小腸筋に対し亢進作用があること。化学的性状としては、Ethanol に 70% から 90% のものに溶解、Acetone には不溶、Chloroform 及び Ether には可溶なこと等が明かにされている。之等生物学的作用のうち、縮瞳作用が Cornin 研究の歴史的過程から最も確実であり重要と思われるので、著者は縮瞳作用の面から多数の例につき出来る限り注意して作製

した試料を用い家兎各組織内 Cornin の分布について探べたものが前述の実験成績である。個々の瞳孔により縮瞳作用の態度の異なつたものがあるが、大体の傾向は認め得た。実験成績に関して考察を加えてみると、Cornin の大部分は消化器系と中枢神経系に含まれ、そのうち消化器系では小腸、中枢神経系では視床下部に最も多く含まれている。それに対し脾臓、肝臓、肺臓、脾臓等の内部臓器には殆んど含まれず、筋肉、膀胱、子宮に中程度含まれる。消化管の Cornin の分布はその運動の程度即ち蠕動活性と密接な関係があるのは興味のある点である。又脳の視床下部に顕著な量の Cornin が存在することが分つたが、近年 Hild や Zeitler により Oxytocin, Vasopressin が視床下部に存在することが証明された。この様なホルモンが実験で行つた視床下部抽出物の中に存在するのではないかと考えられる。然し脳下垂体ホルモンは子宮に対して著明な刺激作用を及ぼすが腸に対しては余り作用しない。このことは Cornin の本質的定義と異なることである。Euler 等⁴⁾⁵⁾が馬の小腸及び脳浸出液から、アトロピン処理の平滑筋、殊に海狸小腸に対する収縮作用及び家兎の血圧下降作用を示す物質を抽出し、これを Substance P と名付けた。その後 Pernow¹⁰⁾は体組織の含 Substance P の分布を調べ、消化器では回腸殊に粘膜筋層、中枢神経系では視床下部に最も多く含まれていると報告している。分布の上から Cornin の分布と Pernow の報告した Substance P の分布は殆んど一致した成績となつた。その他に、生体組織から抽出され、平滑筋の興奮作用及び血圧下降作用等の性状をもつ種々の物質があるが、それらのうち、1941年 Macintosh⁸⁾は猫の神経組織中における Acetylcholine の分布について報告しておる。Acetylcholine の分布は Cholinergic fiber の分布と同様であり、猫の脳においては Acetylcholine は細胞体或いは細胞シナプスの分布と平行しないと報告している。又 Douglas³⁾等は 1951 年犬の消化管内の Histamin 分布について詳細に研究しており、その結果食道には少く胃底部には、かなりの量の Histamin を認め幽門部の約 2 倍量存し、小腸殊に十二指腸に最も多く、直腸にゆくに従い漸次減少する。そして比較的多量の Histamin は粘膜下層に分布していると報告している。その他 Ambache¹²⁾は Irin が家兎虹彩の抽出液に存すると云う報告や、Viali & Erspammer¹⁴⁾が犬の胃腸粘膜から抽出した Enteramin, Rocha e Silva¹¹⁾が血清の globulin

fraction を活性化して得た Bradykinin, Vogt¹⁵⁾ が種々の動物腸管から得た Darmstoff 等の報告に接するが、それらの分布について研究した文献は著者の調べた範囲では見当たらない。以上の結果 Cornin は Substance P と同一物質と思われるような分布上非常に類似した成績となつた。Substance P が耐熱、水溶性であると言う性質からして Cornin の粗試料中には Substance P が含まれている可能性は非常に大である。従つて Cornin の粗試料についての実験では Cornin の分布を調べているのか、Substance P の分布を調べているのかかわからないとも云えるのである。しかし Cornin の精製試料は明らかに Substance P と異なることが知られているのであるから精製試料についての分布実験は明らかに Cornin の分布を示していると考えられる。従つて各組織内 Cornin の分布の調べるに当り、粗試料、精製試料について行つたが、大体同一傾向の成績が得られた。このことより各組織内の分布を調べる場合に、粗試料の分布について調べることにより各組織内の含 Cornin 量を判定してもよいのではあるま

いか。精製試料においても結果は粗試料と全く同様で、Cornin の分布或いは Cornin の有無は粗試料で充分検討できるという成績が得られた。

V 結 論

家兎各種組織を材料として、西田の縮腫物質 Cornin をつくり、縮腫作用から家兎体内各組織 Cornin の分布について調べた様な成績を得た。

1) Cornin は消化管の全ての部位に存在する。食道には少いが、胃には比較的多く、小腸に最も多く含まれ、大腸にゆくにしたがつて漸次減少する。

2) Cornin は広く中枢神経系にも存在する。視床下部に最も多く次いで四丘体、視床部に多く存在するが、一方終脳には比較的少い。

3) 筋肉や、子宮、膀胱などのような臓器には僅かではあるが存在し、他の内部臓器には殆んど存在しない。

稿を終るにあたり、終始御懇切に御指導、御校閲を賜った恩師西田勇教授に深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) Ambache, N.: J. Physiol. 129, 65P, 1955.
- 2) Ambache, N.: J. Physiol. 132, 49P, 1956.
- 3) Douglas, W. W., W. Feldberg, W. D. M. Paton, and M. Schachter.: J. Physiol. 115, 163, 1951.
- 4) Euler, U. S.: Arch. Exp. Path. Pharmac. 181, 181, 1936.
- 5) Euler, U. S. & Gaddum, J. H.: J. Physiol. 72, 74, 1931.
- 6) 福井正男: 米子医誌, 9, 673, 1958.
- 7) 門長生: 米子医誌, 12, 71, 1961.
- 8) Macintosh, F. C.: J. Physiol. 99, 436, 1941.
- 9) 西田勇, 中山沃, 福井正男, 三好実三, 浜村寛: 米子医誌, 9, 545, 1958.
- 10) Pernow, B.: Acta Physiol. Scand. 29, suppl. 35, 1953.
- 11) Rocha e Silva, M.: Pernow 82 より引用
- 12) 津崎孝道: 人体発生学 金原出版 1939.
- 13) 津崎孝道: 実験動物学 (兎編) 金原出版, 1954.
- 14) Vialli, M., Erspamer, V.: Pernow 81 より引用
- 15) Vogt, W.: Arch. Exp. Path. Pharmac. 206, 1, 1949.

**Studies on distribution of "CORNIN" as a pupillo-contracting
substance extracted from rabbit organs.**

By

Hiroyosi Tokumoto

1st. Dept. of Physiol. Okayama Univ. Med. School

(Director: Prof. I. Nisida, M. D.)

Experiments were performed to examine the distribution of Cornin on the organs in the rabbit.

1) Cornin was demonstrable in all segments of digestive tract. Relatively little Cornin was found in extracts of oesophagus and considerable amounts of Cornin in stomach. The intestine contained large amounts of Cornin.

2) All parts of the central nervous system contained Cornin. The large amounts were found in the hypothalamus and corpus quadrigeminus, whereas extracts of the telencephalon showed little.

3) In addition to the digestive tract, other smooth muscle organs such as uterus, urinary bladder contained Cornin, although only in minute amounts. Other organs contained little amounts of Cornin.