

脳の窒素代謝

第9編

興奮剤及び鎮静剤の大黒鼠脳髄アンモニア並びに
アミノ酸に及ぼす影響について

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任・奥村二吉教授）

藤田昭次

〔昭和33年2月21日受稿〕

緒言

私は第8編において電気衝撃及びインシュリン衝撃の大黒鼠脳髄遊離アミノ酸に及ぼす影響について述べ、ひいて脳の刺戟、興奮、鎮静、麻醉時の生物学的変化についても論及した。今回は、この間の消息を更にはつきりとさせたいと考え、引き続き以下の実験を行つたので報告する。

一体、脳が刺戟によりアンモニアを産生する事は田代³⁰以来知られて來た事であり、又、麻醉によりアンモニア量が減少するという事も Richter and Dawson¹⁸ の研究を始めとしてよく知られているのである。次にアミノ酸についても脳の生理的活性の低下において、グルタミン酸系が減少するという Dawson¹¹ の研究、ストリヒニン痙攣時に矢張りグルタミン酸量が低下するという Haber³² の研究等があるが、未だ解明し尽されているとはいえない。そこで私は興奮剤として安息香酸ナトリウム・カフェイン（アンナカ）を、鎮静剤としてアミタール・ソーダ（イソミタール）を用い、これら投与時の大黒鼠脳髄アンモニア及び遊離アミノ酸の内、グルタミン酸、グルタミン、γ-アミノ酪酸、アスパラギン酸を直接同時に測定し、結果を得たので報告する。

実験方法

実験動物として小麦、野菜を飼料として飼育した100~200 gの大黒鼠を用いた。

1) 脳髄摘出固定¹⁶：出来る限り生体に近い状態において実験を行うために、動物を台上に縛り固定、開頭、脳髄を露出、生体のまま摘出、直ちにドライアイス・アセトン冷剤中にて凍結、秤量、アンモニ

ア並びにアミノ酸測定に供した。

2) アンモニア測定：Conway³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ の微量拡散分析法によつたが、実施の詳細は教室河田²²の論文に記載の通りである。

3) アミノ酸測定法は前編に詳しく記載したのでここには述べない。

実験成績

1) アンナカ注射群：20名の安息香酸ナトリウム・カフェイン注射液0.5 ccを成熟大黒鼠に皮下注射し、1時間後に実験に供した。大黒鼠は注射後、5~10分位でやや興奮状となり、刺戟性や抵抗が増進し、多動となるが、その後、次第に呼吸粗大、体を硬くし、試みに触れて見ると全身をびくつと動かすようになって来る。1時間後には、体を硬直し、呼吸切迫、苦しそうである。かかる状態において開頭、脳髄摘出を行つたのであるが、その測定結果は第1表の如くである。表に見られる如く、アンモニ

第1表 アンナカ注射群 (mg%)

例数	アンモニア	グルタミン酸	グルタミン	γ-アミノ酪酸	アスパラギン酸
1	0.92	125.0	81.3	31.3	29.3
2	0.85	125.0	65.6	33.0	32.2
3	0.67	158.0	81.3	43.7	30.8
4	0.72	148.0	93.8	37.3	29.3
5	0.87	141.2	68.8	24.2	33.9
6	1.02	165.6	84.4	29.5	28.6
7	0.91	133.5	73.4	36.3	27.3
8	1.01	111.4	83.2	27.5	24.5
平均	0.87	138.4	79.0	32.9	29.5
対照	0.62	158.4	95.5	35.2	30.8

ア量は最高 1.02 mg%, 最低 0.67 mg% で 8 例平均は 0.87 mg% であつたが、これを第 2 表に示してある対照群²²⁾に比すると、明らかに増加を示して

第 2 表 健常群アンモニア (mg%)

例 数	アンモニア	例 数	アンモニア
1	0.47	6	0.62
2	0.55	7	0.66
3	0.60	8	0.67
4	0.60	9	0.70
5	0.62	10	0.72
		平均	0.62
		標準誤差	±0.03

いる。グルタミン酸は最高 165.6 mg%, 最低 111.4 mg%, 8 例平均で 138.4 mg% となり、これを前編第 1 表の健常群 11 例の平均値 158.4 mg% に比すると減少を示した。グルタミンも最高 93.8 mg%, 最低 65.6 mg%, 8 例平均で 79.0 mg% で、これも前編の対照値 95.5 mg% に比すれば減少していた。γ-アミノ酪酸は最高 43.7 mg%, 最低 24.2 mg%, 8 例平均で 32.9 mg% となり、対照値の 35.2 mg% より減少の傾向が見られた。

アスパラギン酸は最高 33.9 mg%, 最低 24.5 mg%, 8 例平均で 29.5 mg%, 対照は 30.8 mg% で大した変化は見られなかつた。要するにアンナカ注射群ではアンモニアの著明な増加と、反対にグルタミン酸、グルタミン、γ-アミノ酪酸、アスパラギン酸の総体的な減少を見るようである。

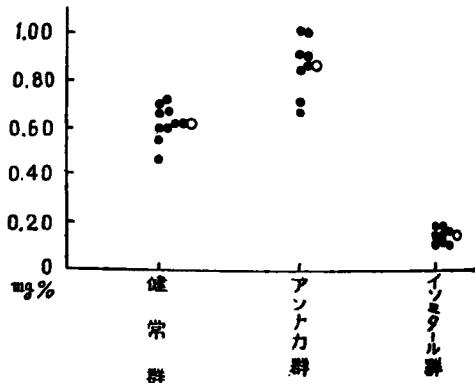
2) イソミタール注射群: 5 mg/100 g の割合でアミタールソーダ (リリー) を大黒鼠に皮下注射し、30 分後、深い睡眠状態となつたのを確かめて、実験に供したものである。すなわち、大黒鼠は注射後 10 ~ 15 分位で、おとなしくなり、次第に刺戟に応じなくなつて来る。最後には可成り強い刺戟を与えても、少し動く程度で全く覚醒しなくなる。かかる状態で開頭、脳髄摘出を行つたのであるが、その測定結果を第 3 表に示す。アンモニア量は最高 0.18 mg%, 最低 0.10 mg%, 8 例平均で 0.14 mg% となり、対照群に比し著明な減少が見られた。グルタミン酸は最高 183.1 mg%, 最低 131.8 mg%, 8 例平均では 151.8 mg% で対照群と殆んど同じである。併し、グルタミンは最高 125.7 mg%, 最低 96.5 mg%, 8 例の平均では 118.7 mg% とむしろ増加を示した。γ-アミノ酪酸も最高 53.8 mg%, 最低 28.3

第 3 表 イソミタール注射群 (mg%)

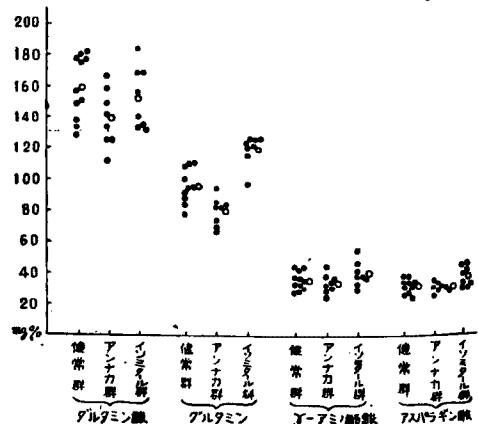
例数	アンモニア	グルタミン酸	グルタミン	γ-アミノ酪酸	アスパラギン酸
1	0.10	155.6	96.5	37.2	29.1
2	0.18	183.1	123.0	40.4	32.3
3	0.14	168.5	125.6	53.8	43.8
4	0.18	132.6	120.0	28.3	29.2
5	0.11	167.7	125.0	45.9	37.5
6	0.10	134.1	120.8	37.1	39.6
7	0.16	139.5	125.7	31.8	44.0
8	0.14	131.3	115.1	35.2	31.3
平均	0.14	151.8	118.7	38.7	35.9
対照	0.62	158.4	95.5	35.2	30.8

mg%, 8 例の平均では 38.7 mg% で大きい値を示したが増加とはいひ難い。アスパラギン酸は最高 44.0 mg%, 最低 29.1 mg%, 8 例平均では 35.9 mg% とやや増加を示していた。要するにイソミタール注射群では、アンモニアの著明な減少と、グルタミ

第 1 図 アンモニア分布 (○平均値)



第 2 図 アミノ酸分布 (○平均値)



ンの増加、及びアスパラギン酸の増加の傾向が見られたのである。

尚、この間の消息を明らかにするために、一括して分布図に示せば、アンモニアは第1図、アミノ酸は第2図の如くである。

考 案

さて、アンナカ注射群とイソミタール注射群とを比較して、先づ目につくのはアンモニア量の相異である。すなわち、前者ではアンモニアの著明な増加が、後者では著明な減少が見られているのであつて、先人の得た、アンモニアは脳の興奮により増加し、麻酔により減少するという所見とよく一致するのである。

次に、グルタミン酸であるが、アンナカ注射で明らかに減少が認められた。以前にも述べた如く、脳髄遊離アンモニアの源泉をグルタミン酸と思考すれば、脳の興奮状態におけるアンモニアの増加と、グルタミン酸の減少とは一応よく説明出来る。

次にグルタミンであるが、これはアンナカ注射群に減少を、イソミタール注射群には増加を示した。従つて、グルタミンは興奮状態において減少し、制止状態において増加するという事になる。γ-アミノ酪酸、アスパラギン酸も共に同じ傾向であつた。

すなわち、アンナカ注射による興奮時にはアンモニアの増加、グルタミン酸、グルタミンの減少が見られたのである。前編に報じた如く、電撃痙攣時にもアンモニア増加、グルタミン酸減少及びγ-アミノ酪酸の減少が見られた。すなわち、脳の興奮時にはアンモニア増加と、グルタミン酸減少とは必ず併発し、これにグルタミンの減少又はγ-アミノ酪

酸の減少が更に伴なうものではなかろうか。ここで、我々はアンモニア増加、グルタミン酸減少とは脳興奮時の生化学的症候群と考えたい。これにグルタミンの減少を伴なうか、γ-アミノ酪酸の減少が伴なうかは更に覚醒アミンや、リタリン等の実験を行いつつあるので漸次明らかになることと思う。

イソミタール注射による鎮静時にはアンモニア減少と、グルタミン增加、アスパラギン酸増加が見られた。これは前編において、インシュリン低血糖時に見た所見と同じであつて、我々の教室で脳鎮静時の生化学的症候群と呼ぶものがイソミタール注射時にも出現することが証明せられた訳である。

総 括

大黒鼠脳髄中の遊離アンモニア量を Conway の微量拡散分析法により、遊離アミノ酸をペーパークロマトグラフィー法により測定し、次の如き結果を得た。

- 1) アンナカ注射を行つたものでは、アンモニア量は増加し、グルタミン酸、グルタミンは減少を見た。
- 2) イソミタール注射を行つたものでは、アンモニア量は減少し、グルタミン、アスパラギン酸は増加を見た。

稿を終るに当り、御指導、御校閲を賜わりました奥村教授に謹んで感謝の意を捧げると共に、終始、御熱心な御援助を賜わつた河井講師に心から謝意を呈します。

(参考文献は第10編に一括して掲げる)

Nitrogen Metabolism of the Brain

Part 9

Influences of Stimulants and Depressants on Ammonia and
Amino Acids in the Rat Brain

By

Shoji Fujita

Department of Neuro-Psychiatry Okayama University Medical School
(Director: Prof. Nikichi Okumura)

In the determinations of the content of free ammonia in the rat brain by Conway's micro-diffusion method, and that of free amino acid by paper chromatography, the author obtained the following results.

- 1) During the marked excitement caused by 20% caffeo et sodii benzoas injections (0.5cc per dose), the content of ammonia increased while those of glutamic acid and glutamine decreased.
- 2) During the deep sleep caused by amobarbital injections (50mg/kg), the content of ammonia decreased, whereas those of glutamine and aspartic acid increased.