

# 眞正癲癇患者及び潜在性脳局所アナフィラキシー家兎大 脳皮質の組織呼吸並に解糖作用に関する研究

## 第 3 編

### 潜在性脳局「ア」家兎脳髓の新陳代謝に及ぼす グルタミン酸の影響に就て

(本研究は文部省科学研究費の補助による)

岡山大学医学部第一(陣内)外科教室(指導 陣内教授)

医学士 兼 松 武 雄

[昭和 28 年 7 月 22 日受稿]

#### 第 1 章 緒言並に文献

近年神経組織の代謝と機能に対するグルタミン酸の重要性が唱えられ、将来癲癇痙攣の機序をとく鍵になるかも知れないと言われている。しかしその作用機序については余り知られていないようである。

グルタミン酸は脳新陳代謝に関与する唯一のアミノ酸であり、又脳髓によつて分解される唯一のアミノ酸であることは既に明かにせられている<sup>1), 2)</sup>。また神経組織ではグルタミンの合成が行われ、グルタミン酸及びグルタミンは酸化および酪酸形成にいちじるしい役割をなしているとも云われている。<sup>3)</sup>

又脳の全アミノ・カルボキシル窒素の40~80%はグルタミン酸とそのアミドであり、脳におけるグルタミン酸の濃度は脾臓を除く他の組織におけるより大である。<sup>4)</sup>

更に痙攣に対するグルタミン酸の影響について見るに、林教授及其の門下<sup>4)</sup>は動物実験により、グルタミン酸ソーダ、アスパラギン酸ソーダを皮質運動領に注射すると痙攣が起ることを報告し、之に対して宗本<sup>5)</sup>はグルタミン酸は脳髓のアムモノア発生を抑制し、癲癇発作を抑制すると報告している。又 Waelsch<sup>6)</sup>その他はグルタミン酸ソーダを癲癇患者に経口的に投与すると、その小発作が著明に抑制せられると報告している。又ビタミンB<sub>6</sub>

が蛋白質アミノ酸代謝に重要なことが証明せられ、この B<sub>6</sub> の欠乏症状として鼠、豚、犬等に癲癇様痙攣発作が起ることが Chick その他<sup>7)</sup>により明かにせられている。

教室井上<sup>8)</sup>は眞正癲癇患者並に非癲癇患者につき大脳皮質の遊離アミノ窒素量を測定し、眞正癲癇患者において明かにその減少を認め、この減少が痙攣の結果おこつたものであることを明らかにした。尚中教授<sup>9)</sup>は呼吸、グルタミン酸、アムモノア、癲癇症の間に密接な関係があることを予想している。

以上のことから癲癇乃至痙攣とグルタミン酸とが密接な因果関係を有することは明かであり、また一方グルタミン酸が脳髓の組織呼吸及び解糖作用を促進するといふ報告もある<sup>5)</sup>。

第1, 2篇に述べたように、リンゲル氏液では、癲癇患者においても潜在性脳局「ア」家兎においても、大脳皮質の組織呼吸及び解糖作用は正常と殆んど差がなかつたのである。そこで本篇においてはこれらに及ぼすグルタミン酸の影響を検索し、グルタミン酸と癲癇症(或は痙攣)との関係及びグルタミン酸の作用機序等を窺わんとしたのである。

#### 第 2 章 実験方法

実験材料・実験動物として成熟白色家兎を

使用し、第2篇に述べた卵白を抗原とする潜在性脳局「ア」家兎を作成して実験に供した。大脳皮質採取方法及切片作成法も同様第2篇に述べた如くである。

実験方法：浮遊液として NaCl 1.12%, KCl 0.0125%,  $\text{CaCl}_2$  0.0132% を含む基礎塩液 80cc に m/15  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  4cc, m/15  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  16cc を加えた磷酸塩リンゲル氏液<sup>9)</sup>を用いた。この液の pH は 7.09 である。かかる緩衝能強きリンゲル氏液を浮遊液として用いた理由は次のようである。即ちグルタミン酸は之を水溶液とした場合相当なる酸度を示し、之を苛性ソーダにて中和するも、再び解離し酸性側に傾くものである。

故に実験前後の pH の変動を極力避けるため上記の緩衝能強き浮遊液を用いたのである。この浮遊液に葡萄糖は 0.2% に、グルタミン酸は 0.06Mol の割合に添加した。なおグルタミン酸は 10% 苛性ソーダにて中和した。pH 決定には東洋 pH 試験紙を用いた。

実験装置及び実験条件は、組織呼吸測定の場合には第1篇に述べたのと同様、ワールブルグ氏検圧計により 38°C にて 1 時間振盪し、その発生  $\text{CO}_2$  量を測定した。解糖作用はワールブルグ氏検圧計を用ひ、aerobic glycolysis には酸素を、anaerobic glycolysis には 5% 炭酸ガス加窒素を以てガス腔を満し、38°C, 1 時間振盪した後、その浮遊液について藤田、岩竹氏法<sup>10)</sup>により葡萄糖量を測定した。

### 第3章 実験成績

I) 正常家兎脳における組織呼吸並に解糖作用は第1表、第2表に示す通りである。

a) 組織呼吸：(第1表) (第1図)

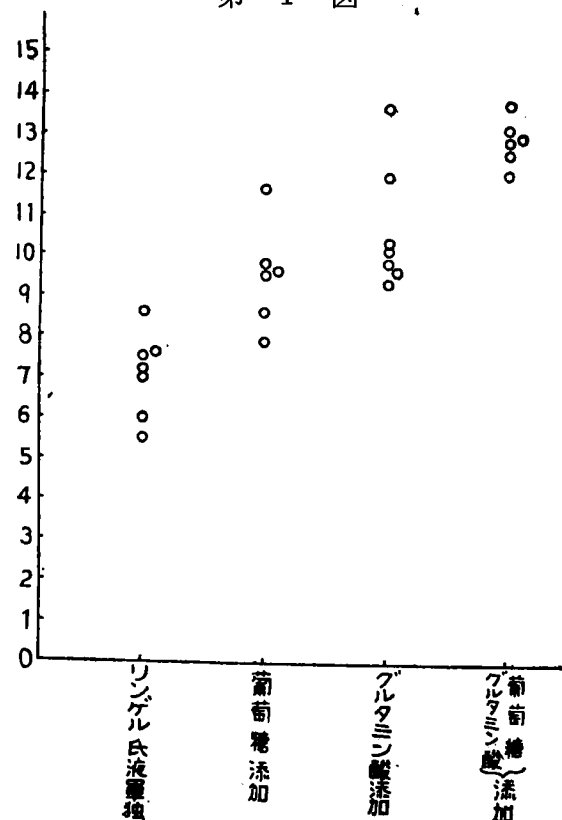
- i) リンゲル氏液单独添加の際には最高 - 8.6, 最低 - 5.5, 平均 - 7.0 である。
- ii) 葡萄糖单独添加の際には最高 - 11.6, 最低 - 7.9, 平均 - 9.5 である。
- iii) グルタミン酸单独添加の際には最高 - 13.6, 最低 - 9.3, 平均 - 10.6 である。
- iv) グルタミン酸、葡萄糖同時添加の際には最高 - 13.7, 最低 - 12.0, 平均 - 12.8 である。しかして之を一括図示すれば第

1 図のようになる。

第1表 正常家兎組織呼吸

実験例	性	体重	実験月	リンゲル氏液单独	葡萄糖添加	グルタミン酸添加	葡萄糖グルタミン酸添加
No. 11	♂	2.1kg	■	-7.5	(-)	-11.9	-12.8
No. 12	♂	2.0kg	■	-6.0	-9.5	-13.6	(-)
No. 13	♀	1.5kg	■	-5.5	-7.9	-9.3	-12.0
No. 14	♂	2.3kg	■	-8.6	-11.6	-10.1	-12.9
No. 15	♂	2.2kg	■	-7.6	-9.8	-9.6	-13.1
No. 16	♀	2.1kg	■	-7.2	-8.6	-10.3	-13.7
No. 17	♂	2.1kg	■	-7.0	-9.6	-9.8	-12.5
平均				-7.0	-9.5	-10.6	-12.8
標準偏差				0.96	1.14	1.43	0.52

第1図



b) 解糖作用：(第2表) (第2図)

- i) 葡萄糖单独添加の際の aerobic glycolysis は最高 0.69mg/dl, 0.30mg/dl, 平均 0.53 mg/dl である。anaerobic glycolysis は最高 0.72mg/dl, 最低 0.40mg/dl, 平均 0.56 mg/dl である。
- ii) 葡萄糖、グルタミン酸同時添加の際の aerobic glycolysis は最高 0.80mg/dl, 最低 0.40mg/dl, 平均 0.55mg/dl である。anaerobic glycolysis は最高 0.92mg/dl, 最低

0.65mg/dl, 平均0.76mg/dl である。

第2表 正常家兎

実験例	性	体重	実験月	葡萄糖単独添加		葡萄糖グルタミン酸添加	
				aerobic glycolysis	anaerobic glycolysis	aerobic glycolysis	anaerobic glycolysis
No. 1	♀	1.5kg	■	0.69	0.72	0.80	0.92
No. 2	♂	2.3kg	■	0.60	0.56	0.55	0.77
No. 3	♂	2.2kg	■	0.53	0.55	0.44	0.70
No. 4	♀	2.1kg	■	0.30	0.40	0.40	0.65
平均				0.53	0.56	0.55	0.76
標準偏差				0.122	0.113	0.156	0.102

Ⅰ) 潜在性脳局「ア」家兎における組織呼吸並に解糖作用は第3表, 第4表の通りである。

a) 組織呼吸:(第3表)(第3図)

i) リンゲル氏液単独添加の際には最高7.5, 最低-4.3, 平均-6.4である。

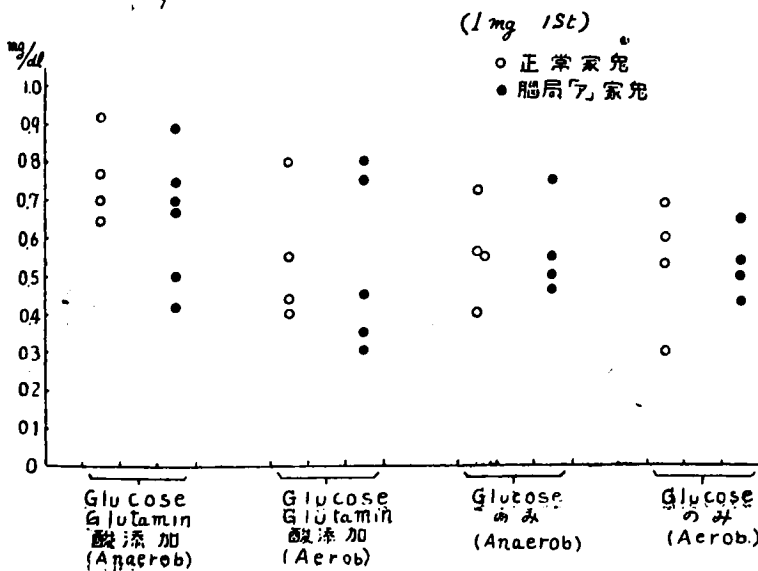
ii) 葡萄糖単独添加の際には最高-12.0, 最低-8.7, 平均-11.1である。

iii) グルタミン酸単独添加の際には最高-11.4, 最低-10.0, 平均-10.5である。

iv) グルタミン酸, 葡萄糖同時添加の際には最高-13.1, 最低-12.6, 平均-12.8である。しかして之を一括図示すれば第3図のようになる。

b) 解糖作用:(第2図)(第4表)

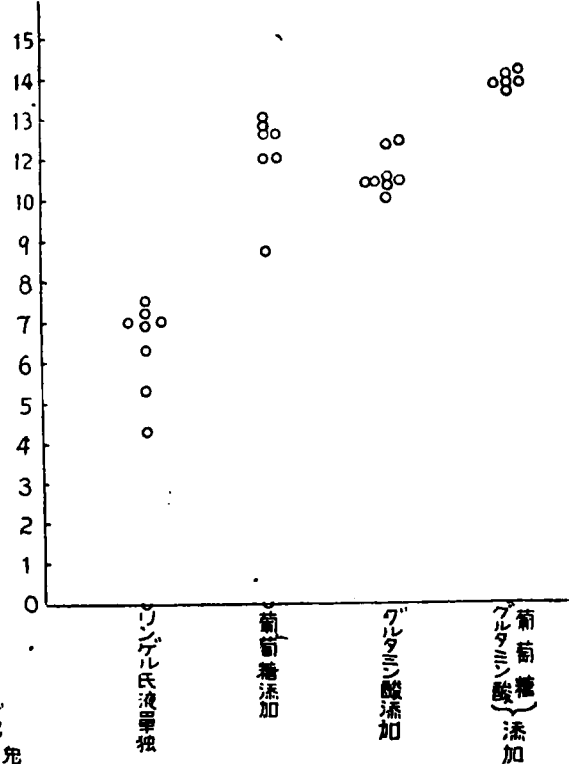
第2図 解糖作用



第3表 潜在性脳局「ア」家兎組織呼吸

実験例	性	体重	実験月	リンゲル氏液単独	葡萄糖添加	グルタミン酸添加	葡萄糖グルタミン酸同時添加
No.101	♂	1.4kg	■	-4.3	(-)	-10.0	(-)
No.102	♂	1.5kg	■	-5.3	-11.0	-11.3	(-)
No.103	♀	1.5kg	IV	-6.9	-11.6	-11.4	-12.8
No.104	♀	2.0kg	IV	-6.3	-8.7	-10.3	-13.0
No.105	♀	1.9kg	IV	-7.0	-11.8	-10.4	-12.8
No.106	♂	2.1kg	IV	-7.0	-12.0	-10.4	-12.8
No.107	♂	2.1kg	IV	-7.5	-11.6	-10.5	-13.1
No.108	♂	2.0kg	IV	-7.2	-11.0	-10.4	-12.6
平均				-6.4	-11.1	-10.5	-12.8
標準偏差				1.02	1.04	0.47	0.41

第3図 潜在性脳局「ア」家兎組織呼吸



i) 葡萄糖単独添加の際の aerobic glycolysis は最高0.65mg/dl, 最低0.43mg/dl, 平均0.53mg/dl である。 anaerobic glycolysis は最高0.75mg/dl, 最低0.46mg/dl, 平均0.56mg/dl である。

ii) 葡萄糖, グルタミン酸同時添加の際の aerobic glycolysis は最高0.80mg/dl, 最低

0.30mg/dl, 平均0.53mg/dl である。 anaerobic glycolysis は最高0.89mg/dl, 最低0.42mg/dl, 平均0.65mg/dl である。

第4表 潜在性脳局「ア」家兎

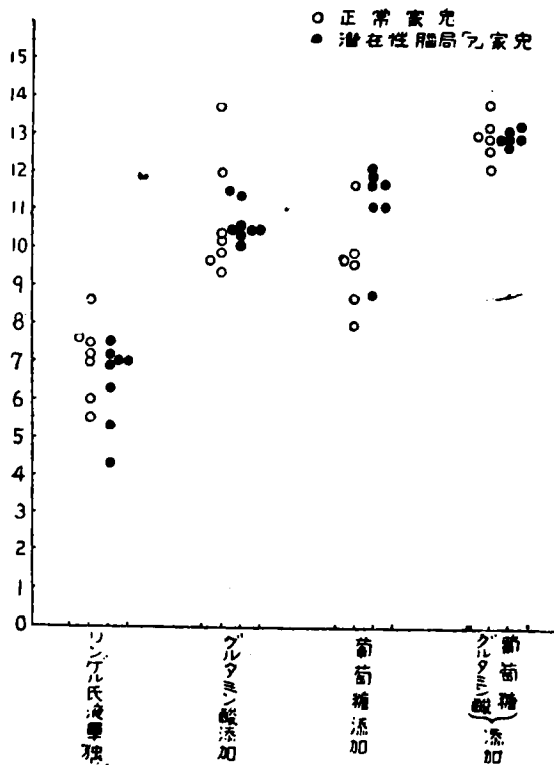
実験例	性	体重	実験月	葡萄糖単独添加		葡萄糖グルタミン酸添加	
				aerobic glycolysis	anaerobic glycolysis	aerobic glycolysis	anaerobic glycolysis
No-103	♀	1.5kg	IV	0.65	0.75	0.80	0.89
No-104	♀	2.0kg	IV	0.54	0.55	0.75	0.75
No-105	♀	1.9kg	IV	0.50	0.50	0.45	0.70
No-106	♂	2.1kg	IV	(-)	(-)	0.30	0.67
No-107	♂	2.1kg	IV	(-)	(-)	(-)	0.42
No-108	♂	2.0kg	IV	0.43	0.46	0.35	0.50
平均				0.53	0.56	0.53	0.65
標準偏差				0.079	0.074	0.206	0.155

第4章 総括並に考按

(1) 組織呼吸について

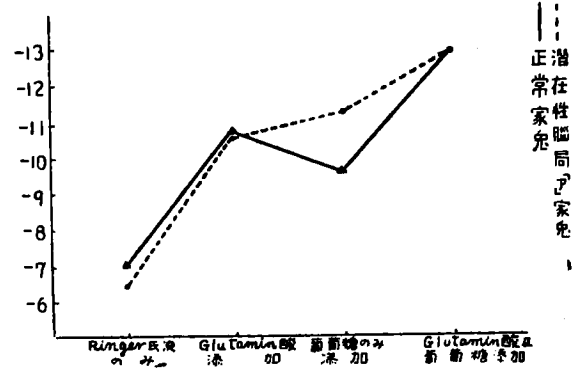
前記の正常家兎及び潜在性脳局「ア」家兎における組織呼吸の成績を比較せんがため一括図示すれば第4図の如くである。即ち潜在

第4図 組織呼吸



性脳局「ア」家兎において、浮遊液がリンゲル氏液のみの場合、及びグルタミン酸を添加

第5図



した場合の組織呼吸は正常家兎と殆ど同様であるが、浮遊液に葡萄糖を添加すると、潜在性脳局「ア」家兎の方が正常家兎よりも亢進するのを認める。この関係を平均値で示せば第5図の如くである。しかしながら葡萄糖と同時にグルタミン酸を添加すると両者の間の差は全くなくなる。

またグルタミン酸及び葡萄糖の単独添加による組織呼吸の変動を見るに、正常家兎ではグルタミン酸を添加した場合の方が葡萄糖を添加した場合よりも稍々上昇の傾向があり、潜在性脳局「ア」家兎ではグルタミン酸を添加した場合よりも葡萄糖を添加した場合の方が上昇の傾向にある。

脳髄のエネルギー源は主として葡萄糖であり、またグルタミン酸が脳髄の代謝に関与する唯一のアミノ酸であることは前述の通りである。久保<sup>11)</sup>によればグルタミン酸は酵素的に作用して組織呼吸を亢進するという。これらの理由から葡萄糖並にグルタミン酸の添加により組織呼吸が増加することは当然の理である。私の実験においても、正常家兎並に潜在性脳局「ア」家兎において浮遊液がリンゲル氏液のみの場合に比較して、グルタミン酸及び葡萄糖を夫々添加した場合の方が遙かに酸素消費量が増加している。

しかしながら、リンゲル氏液のみの場合及びグルタミン酸を添加した場合には正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎との間に組織呼吸は殆んど差を認めないにもかかわらず、葡萄糖を添加した場合には正常家兎よりも潜在性脳局「ア」家兎の方に組織呼吸の亢進が見られ

るのは何故であろうか。

教室立花<sup>12)</sup>は第2篇に述べたと同様の方法により作成した潜在性脳局「ア」猫脳の組織化学的検索を行ひ、浜崎氏ケトエノール顆粒の増加を認め、この事実より潜在性脳局「ア」猫の脳神経細胞には機能の亢進があるのではないかと推測している。而も、先に述べた如く通常脳代謝に使用される基質は葡萄糖が大部分である。故に浮遊液に葡萄糖を添加した場合に始めて、脳神経細胞の機能の差が組織呼吸の差として出て来るのではないだろうかと思われる。

次にグルタミン酸及び葡萄糖を同時に添加した場合、正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎との間に差が全くなくなるのは如何なる理由に基くものであろうか。

従来、痙攣発作発現の脳内外の諸要因として注目されたものの中に、K, Mg, Ca, NH<sub>4</sub>等の塩分代謝障害があるが、脳切片を好氣的に基質不在下に置くと、Kイオンを喪失するけれども、葡萄糖とグルタミン酸が共存する時にはKイオンは喪失しないといわれている<sup>3)</sup>。また Richter & Dawson<sup>13)</sup>によれば痙攣の直前より痙攣後にかけて脳のアンモニアは増加し、その含量が9mg%になつた時に痙攣が起るといふ。さらに教室の井上<sup>8)</sup>は真正癲癇患者脳及潜在性脳局「ア」家兎脳に遊離アミノ窒素が減少している事を認めている。W. Malherbe は脳におけるグルタミン酸の酵素的反応、即ち 1) deamination, 2) transamination, 3) amidationが合して一系となり、細胞内アンモニアの脱イオン作用及び除去を行つていくといふ。

これらを考え合せる時、Kイオンの喪失を妨げる条件とアンモニアの出現を妨げる条件とが同様なものであるという注目に値する事実が浮び上つて来る。この事が直に問題の解決にはならないが、然し葡萄糖及グルタミン酸を同時に附加した時、正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎との間に組織呼吸の差がなくなるという成績を理解するのに役立つのではないだろうか。

## (2) 解糖作用について

第2図の如く浮遊液に葡萄糖のみを添加した場合、葡萄糖、グルタミン酸を同時に添加した場合、共に正常家兎及潜在性脳局「ア」家兎の間に著明なる差を認めない。

× × × ×

以上のように基質である葡萄糖の分解能力に差がないにもかかわらず、葡萄糖を添加した際正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎の間に組織呼吸の差があるのは何故であろうか。第1編にも述べた如く脳髓の酸化機転は基質たる葡萄糖の脱水素であり、この炭素化合物の酸化の行われる場は細胞であつて、ここにおいて酸素を摂つて炭素化合物が燃焼されCO<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oが終末産物として体液に放出されるのである。故に今葡萄糖の消費に差がないのに組織呼吸に差があるということは或は Warburg-keilin系が、正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎との間で異なつた態度をとるのではないかとと思われる。

教室宇都宮<sup>14)</sup>は井上式断頭家兎保生脳髓灌流実験によつて、グルタミン酸の解糖作用に及ぼす影響を調べたところ、清水<sup>15)</sup>も認めている如く、葡萄糖のみ添加の場合には潜在性脳局「ア」家兎が正常家兎に比較して著明なる糖消費の抑制を呈することを認めたのに、葡萄糖、グルタミン酸を同時に添加した場合には正常家兎ではより低下し潜在性脳局「ア」家兎ではより上昇して、正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎との間に糖消費量の差がなくなることを確認した。

かくの如く私の実験並に宇都宮の実験からも判る如く、その理由は速断できないが、兎に角葡萄糖を添加した際の潜在性脳局「ア」家兎脳における組織呼吸の異常が、同時にグルタミン酸を添加することにより正常家兎脳と差がなくなることがわかるのである。

以上の成績に、カルチアゾール誘発痙攣時の脳において遊離アミノ窒素が最も減少しているという教室高木<sup>16)</sup>の成績や、真正癲癇脳並に潜在性脳局「ア」家兎脳では遊離アミノ

窒素が一般に減少しているという井上<sup>8)</sup>の成績を考え合わせる時葡萄糖のみ添加の場合に潜在性脳局「ア」家兎脳の組織呼吸が正常家兎よりも亢進しているのは潜在性脳局「ア」家兎脳にはグルタミン酸が減少しているためと考えられる。従つて、グルタミン酸をさらに附加すればその差がなくなることも容易に首肯されるところである。

以上の事実から、グルタミン酸が脳新陳代謝殊に潜在性脳局「ア」家兎の如き異常代謝に対していかに大なる意義を有するかがわかれると思う。

### 第 5 章 結 論

- 1) 浮遊液がリンゲル氏液のみの場合、及

びグルタミン酸を単独に添加した場合共に、組織呼吸は正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎との間に殆んど差を認めない。

- 2) 浮遊液に葡萄糖を添加すると、正常家兎よりも潜在性脳局「ア」家兎の方に組織呼吸の亢進を認める。

- 3) 浮遊液に葡萄糖、グルタミン酸を同時に添加すると、組織呼吸は正常家兎と潜在性脳局「ア」家兎との間に差を認めなくなる。

- 4) 解糖作用は正常家兎並に潜在性脳局「ア」家兎において、グルタミン酸を添加した場合と然らざる場合共に有意の差を認めない。

(摺筆するにあたり終始御懇篤なる御指導、御校閲をたまわつた恩師陣内教授並に終始実験指導をたまわつた井上講師に深謝する。)

### 参 考 文 献

- 1) Price, Waelsch and Putnam : 市川 収 : 日新医学, 36 : 394, 1949より引用
- 2) Krebs, H. A. : Biochem. J., 29 : 1951, 1935.
- 3) H. Weil-Malherbe : Physiological Reviews 30 : 549, 1950.
- 4) 林 : 生理学講座, 10 : I 12 : 36, 1951.
- 5) 宗本 : 台湾医学会誌, 41 : 497, 1942.
- 6) H. Waelsch, J. C. Price, & T. J. Putnam : J. A. M. A., 122 : 1153, 1943
- 7) Chick : 島園 順雄, ビタミン, 1 : 237, 1948より引用.
- 8) 井上 : 岡山医学会誌, 64 : 1637, 1952.
- 9) 中 : 日本臨床 : 9 : 1126, 1951.
- 10) Fujita-Iwatake : 藤田秋治, 検圧法と其応用. 95, 1949.
- 11) 久保 : 日新医学, 36 : 130, 1949.
- 12) 立花 : 第50回日本精神神経学会総会.
- 13) Richter & Dawson : Physiological Reviews., 30 : 549, 1950. より引用.
- 14) 宇都宮 : 第50回日本精神神経学会総会.
- 15) 清水 : 第7回日本脳神経外科学会総会.
- 16) 高木 : 第9回日本脳神経外科学会総会.