

3) 一側頸動脈のみからの効果注射群では、注射側半球に Ach 代謝の亢進を認める。而して、1 回のみ効果注射を行つたものでは、効果注射の回数を重ねたものに比して、むしろ差のみられる傾向が著明である。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師陣内教授に深い感謝の意を表すると共に、実験にあたり種々御助言をいたゞいた、本学精神科教室高坂助教授、東大沖中内科教室吉川博士、当教室井上講師に深謝する。

文 献

- 1) Conrad ; 諏訪. 精神々経学会雑誌 43 : 121, 286 (1939)
- 2) Pierre Marie ; Zbl. Neur. 50 : 247 (1928)
- 3) Claude, Marcel & Paul ; Zbl. Neur. 76 : 474 (1935)
- 4) Spielmeyer; Z. Neur. Psychiat. 148 : 285 (1933)
- 5) Fischer & Thurzo ; Zbl. Neur. 43 : 707(1926)
- 6) Bigwood ; Zbl. Neur. 38 : 470 (1924)
- 7) Speransky ; Arch. Neurol. & Psychiat. 17 : 525 (1927)
- 8) Spangle r; J. Labor. a. clin. Med. 13 : 41 (1927)
- 9) Ward & Patterson ; Arch. Neurol. & Psychiat. 17 : 427 (1927)
- 10) 礪原; 岡山医学会雑誌 63 : 347 (1952)
- 11) 笠井 ; 第 48. 49 回精神々経学会 (1951, 1952)
- 12) 清水 ; 第 7 回脳神経外科学会 (1951)
- 13) 緒方 ; 第 1 回衛生学, 微生物学. 寄生虫学聯合会 (1927)
- 14) Nachmansohn & Feld ; J. Biol. Chem. 171 : 715 (1947)
- 15) Dubois & Magnum ; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64 : 137 (1947)
- 16) Feiss, Field & Hall ; Am. J. Physiol. 155 : 56 (1948)
- 17) 後藤 ; 日新医学. 37 : 434 (1950)
- 18) 中村 ; 血清学免疫学雑誌. 1 : 319 (1940)

真正癲癇における大脳皮質内遊離

アミノ酸に関する研究

(本研究は文部省科学研究費の補助による)

第 1 篇

真正癲癇患者大脳皮質の非蛋白窒素特にアミノ窒素に就て

(本論文要旨は第 4 回脳神経外科学研究会に発表)

岡山大学医学部第一(陣内)外科教室(指導 陣内教授)

医学士 井 上 圭 爾

[昭和 27 年 7 月 10 日受稿]

第 1 章 緒言並に文献

癲癇症は頗る顯著な症状を示すため、古くから人の注目を引き、病理組織学的、次で体液病理学的に多数の研究が行われ、更に近

年、脳波並に治療薬品の進歩により、電気生理学や薬理学の方面からも種々検討されつゝある。

然し、癲癇患者の脳髓そのものゝ生化学的研究は極めて稀で、1928 年 Lönnox¹⁾も癲癇

患者の脳内物質の生化学的研究は殆んど見当らないと述べている。その後、脳内燐脂質並に無機物 (Mc Quarry²⁾), 誘発痙攣後の癲癇脳内痙攣毒 (Kroll³⁾), 脳血行と酸素消費量 (Gibbs その他⁴⁾), 組織呼吸並に解糖作用 (Elliot⁵⁾), コリンエステラーゼ活性度 (Pope⁶⁾) 等に関する研究があるが、癲癇患者脳髓の蛋白質アミノ酸代謝に関しては未だ全く未開拓の状況である。

所で、古くから癲癇患者には蛋白代謝の混乱か、蛋白食に対する特別な感受性があると一般に云われているが、その尿尿、血液、脳脊髄液等に関する諸家の検査成績を総合すると、血中フィブリノーゲン、髄液中蛋白及び血中尿中の抗蛋白分解酵素の増加が見られたと云う (Lennox¹⁾)。一方林教授とその門下⁷⁾は動物実験により、グルタミン酸ソーダ (以下「グ」酸 Na と略記)、アスパラキシン酸ソーダを運動領皮質内に注射すると、強縮性、間代性痙攣が起ることを確めた。之に反し、宗本⁸⁾は「グ」酸 Na を癲癇患者に注射すると、顕著な発作回数の減少を認めると云い、又 Waelsch その他⁹⁾は「グ」酸 Na 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じている。又最近の研究により、ビタミン B₆ は蛋白質アミノ酸代謝に重要であることが種々の点より証明せられているが、この B₆ 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¹⁰⁾により明かにされている。尙、中教授¹¹⁾も癲癇症の本態は脳髓に於ける呼吸抑制機転の欠乏であると考え、その呼吸に関係のある「グ」酸 Na やアンモニアと癲癇症との間に密接な関係があるのであると推測している。

以上の事から、脳内の蛋白質アミノ酸代謝異常と癲癇乃至痙攣との間に何等かの関連があると推察される。私は偶々真正癲癇患者の大脳皮質剔除術による新鮮人脳皮質を用いて実験する機会を与えられたので、未開の分野であり、且興味深い癲癇脳皮質内の蛋白質アミノ酸代謝の一端を窺わんとし、本研究を

企てた次第である。

第2章 検査方法

(I) 検査材料

癲癇患者の症例としては陣内外科教室に入院し、治療の為に運動領野、前運動領野或いは前頭葉の皮質剔除を受けた真正癲癇患者の剔出皮質を用いた。(但し、手術前に3回カルチアゾールによる誘発痙攣を行つたものである。) 対照としては癲癇患者以外の、痙攣発作の無い脳疾患患者の大脳皮質を用いた。

開頭術により剔除後、直ちに軟腦膜を剝離し、付着した凝血を除去し、次で眼科用剪刀及び鑷子を用い、白質を剪去して灰白質のみとする。化学天秤によりその新鮮重量を秤り、硫酸々性 (コンゴロート試験紙) 純アルコール約 20c.c. を入れた共栓褐色瓶に入れ、冷蔵庫内に保存する。

1回の試料は少くとも 10g を必要とするが、手術時に剔除する皮質の量は此の必要量以下である。それで、このようにして保存した数例を併せて 10g とし、10g を1回の単位として実験を行つた。尙、硫酸々性としたのは、貯蔵中にアンモニアの変化するのを防ぐためである。各例の条件を出来るだけ同一にするため、剔出皮質の処理は 15 分間、保存は 1 ヶ月間を基準とした。

(I) 抽出液の作製

保存瓶中の試料を保存液と共に乳鉢に移し、その乳鉢を除湿器に入れ、強力な水流ポンプを用いて乾燥する。保存液をそのまま捨て去ると、その中に滲出している検体の一部を失う恐れがあるので、除湿器によりアルコールを除くわけである。

乾燥後除湿器より取出し、乳棒により試料を充分磨碎し、倍量の石油エーテル (沸点 40°C 以下) と混和し、共栓遠心沈澱管に移し、更に攪拌の上室温に放置する。一昼夜後、遠沈し上清を捨て、新たに石油エーテルを加える。このようにして石油エーテルによる脱脂を 3 回行う。

脱脂を終れば、1分間 3000 回転で 15分間

遠沈し、上清（石油エーテル）を捨て、蒸溜水 30c.c.（試料新鮮重量の 3 倍）を加え、良く攪拌しつゝ 40°C 1 時間重湯煎上で浸出した後、無灰濾紙にて之を濾過し、その濾液を検液 (A) とする。

検液 (A) に純アルコールを倍量加えて除蛋白を行い、その上清液を枝付コルベンに移し、40°C の重湯煎上で低温減圧濃縮法により $\frac{1}{2}$ に濃縮する。これを検液 (B) とする。

(I) アミノ酸の定性

濾紙クロマトグラフ法^{12,13,14)}（上昇法）による。

溶媒としてはフェノール、ブタノール醋酸液を用い、一次元法と二次元法とを併用した。

検液としては前記検液 (B) を用いた。即ち、その一定量を時計皿に入れ、除湿器中にて乾燥し、検査時に之を一定量の蒸溜水に溶解して用いた。又、検液 (B) の代りに新鮮脳皮質の 70~80% 冷アルコールによる抽出液 (Dent¹²⁾) も用いたが、そのクロマトグラムは同一であつた。

次に、硝子製毛细管を用い、検液を濾紙の所定の部に付着せしめるのであるが、量的な比較をする時には、毛细管の代りに赤血球計算用メランジュールを用い、次の要領で行つた。即ち、各検液毎に別箇のメランジュールを用い、血球計算の場合とは逆に、101 の目盛まで蒸溜水を吸い、これを時計皿に移して良く検体を溶解させた後、同一目盛 (3~5~10) まで検液を吸込み、そのままそのメランジュールを用い検液を濾紙に付着させるのである。

検体を所定の溶媒により濾紙上に展開した後、これを乾燥し、溶質の移動点をニンヒドリン呈色反応により検出し、その Rf 値を求めて如何なるアミノ酸であるかを判定する。

$$Rf = \frac{\text{溶質の移動距離}}{\text{溶媒の滲透先端と溶質の附着点との距離}}$$

尚、室温その他の条件の変動により、Rf 値が動揺するので、一次元の場合には同一濾紙上に、二次元の場合には同一条件で、既知アミノ酸の対照実験を併行して行つた。

(IV) アンモニアの定量

検液 (A) を用い、硝子製アンモニア捕集瓶¹⁵⁾ を二個連結して、Otto Folin¹⁶⁾ の低温蒸餾法を行い、ネスレル化した後、Pulfrich の光度計 (Filter: S 47) により比色定量した。

尚、検液中のアンモニアは微量であるから、実施上次のような注意をした。

(1) 連結したアンモニア捕集瓶の球状部を重湯煎 (30°C) の中に入れ、室温の高低によりアンモニア捕集率の変動するのを防いだ。

(2) 吸引持続時間は次のような予備実験により 1 時間とした。即ち、Kahlbaum の $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$ 0.4716 g を 1 l の水に溶解したものを基準液とする。此の液 10c.c. は N 1mg を含む。基準液を用い、検液 (A) と略々同一濃度 (1c.c. 中にアンモニア窒素 0.01mg) の試験液を作り、そのアンモニア捕集率と吸引持続時間との関係を見た所、2 分間——20%、10 分間——40~50%、30 分間——70~80%、1 時間——94~100% であつた。

(V) 尿素の定量

Folin-Wu¹⁶⁾ の Urease 法により定量した。

尿素酵素には市販品がなく、Folin-Wu の方法によつて調製し、褐色瓶に入れて冷蔵庫中に保存し、3 週間毎に新調した。

検液 (B) 5c.c. 及び尿素酵素 1c.c. を試験管に採り、緩衝液を滴下し、pH を 7.2~7.3 とする。pH の測定には東洋 pH 試験紙を用いた。この試験管を 40°C の温湯中に 10 分間浸すと検液中の尿素はアンモニアに分解される。

以下前項のアンモニア定量法を行う。

尿素酵素の効力検査には、0.2143g の尿素を 100c.c. の蒸溜水に溶解した基準液 1c.c. (N: 1mg) を用い、同様に行つた。

(VI) 遊離アミノ窒素の定量

van Slyke のガス容量法により定量した。

検液 (B) を用い、藤井¹⁷⁾、赤堀¹⁸⁾、Brugsch¹⁹⁾ の記載に基いて行い、特に次の点に注意した。

(1) グリシン 0.1g を蒸溜水 50c.c. に溶解し、その 2c.c. を本法により定量し、計算値 (0.7466mg) と一致するか否かを検し、試薬

並に装置の検定を行つた。

(2) 抽出液の場合は純化学薬品測定時に較べ、窒素以外のガス発生が甚だ大で、KMnO₄液の汚染度も従つて大である。それで1~2回毎に全量の約1/8を交換し、その性能の低下により実験誤差の増大するのを防いだ。

(3) 室温が高い程、窒素以外のガス発生量が増加するので、15~20°Cの室温で行うように努めた。

(4) モーターの廻転は1分間300~400廻転としたが、検液をガス発生室に注入後、最初の約20秒間は徐々に振盪し、漸次強くした。最初から強くすると、時に多量の泡沫が生じ、正確な測定が出来ないことがあるからである。

第3章 検査成績

(1) 濾紙クロマトクラブ法による遊離アミノ酸の定性

(1) 既知アミノ酸の Rf 値

入手し得た12種のアミノ酸の Rf 値として第1表のような値を得た。

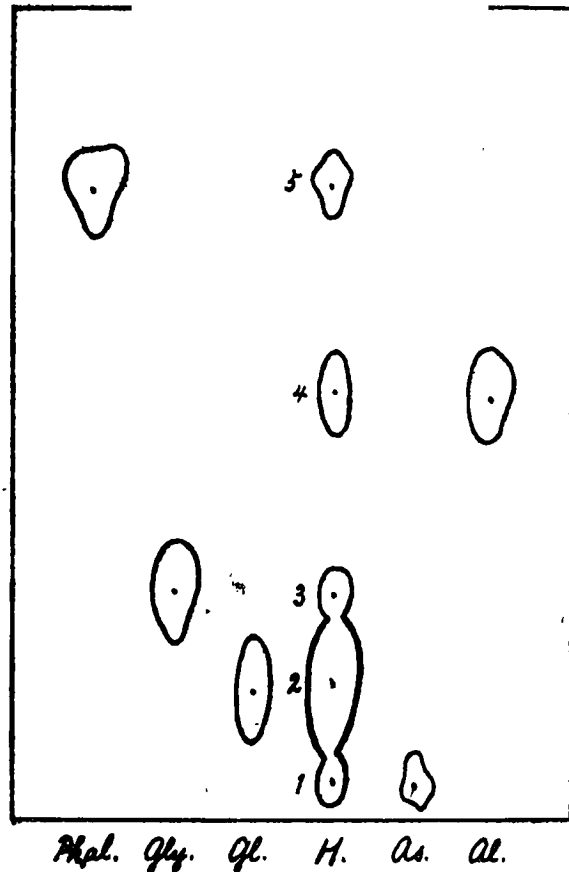
第1表 既知アミノ酸の Pf 値

アミノ酸	溶 媒	
	フェノール	ブタノール 酪酸
アスパラギン酸	0.04	0.08
グルタミン酸	0.16	0.12
ゼ リ ン	0.21	0.10
タ ウ リ ン	0.26	0.10
アスパラギン	0.51	0.15
グ リ シ ン	0.27	0.09
ア ラ ニ ン	0.52	0.18
ロ イ シ ン	0.81	0.60
ヒ ス チ デ ン	0.45	0.08
メ チ オ ニ ン	0.77	0.40
トリプトファン	0.73	0.45
フェニールアラニン	0.82	0.56

(2) 人脳皮質内遊離アミノ酸

手術時剔除した新鮮人脳皮質の抽出液を用いた結果は第1~3図の如くである。即ち、「グ」酸、アスパラギン酸、アラニン、グリシン、アルギニン、チロシン、ヒスチチン、ワリン、ロイシンの9種のアミノ酸が確認せ

第1図 人脳皮質内遊離アミノ酸 (フェノール一次元)



脳皮質抽出液	Rf 値	アミノ酸	対照 Rf 値
1	0.05	アスパラギン酸	0.04
2	0.17	グルタミン酸	0.15
3	0.28	グリシン	0.28
4	0.53	アラニン	0.52
5	0.80	フェニールアラニン?	0.78

られた。此等の中、「グ」酸は稀薄な溶液の展開によつても認められ、その着色度並に範囲が極めて大である。

(3) 癲癇脳と非癲癇脳との比較

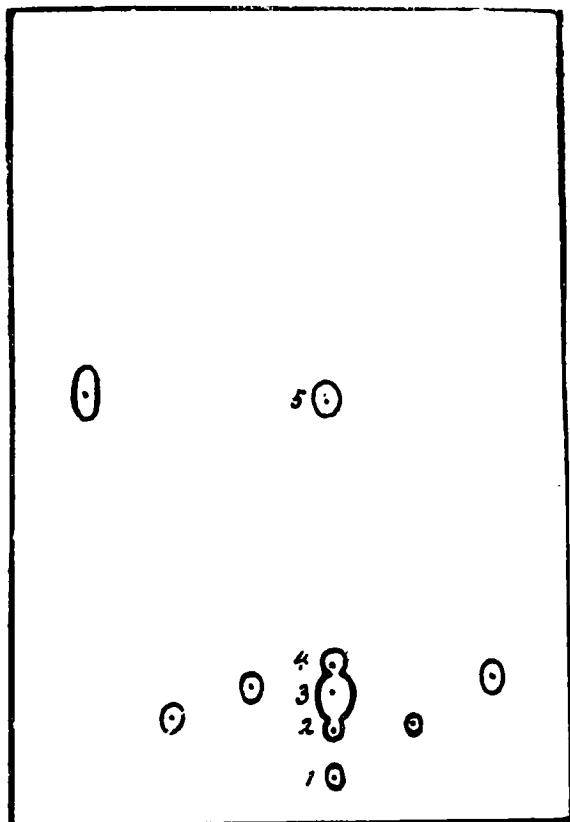
第4図(A)は屍脳、(B)は新鮮脳を用いた場合の濾紙クロマトグラムであり、Eは癲癇患者、Kは非癲癇患者の脳皮質抽出液を展開したものである。その着色斑の部位並に範囲はK、E略々等しいが、呈色度はEが全般に微弱である。

尚屍脳について各部脳皮質抽出液を比較したが、その呈色度並に呈色範囲には殆んど差異が認められなかつた。

(1) 非蛋白窒素の定量

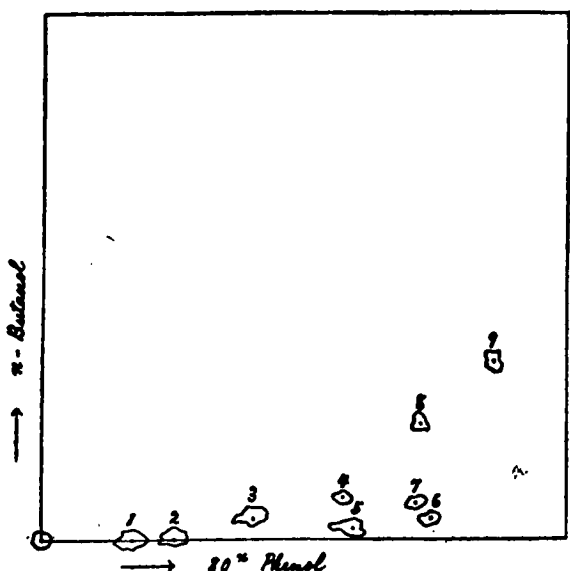
真正癲癇患者19例(第2表)、非癲癇患者

第2図 人脳皮質内遊離アミノ酸 (ブタノール醋酸一次元)



脳皮質抽出液	Rf 値	アミノ酸	対照 Rf 値
1	0.05	?	
2	0.11	{ アスパラギン酸	0.12
		{ グリシン	0.13
3	0.16	グルタミン酸	0.17
4	0.19	アラニン	0.18
5	0.52	フェニールアラニン	0.53

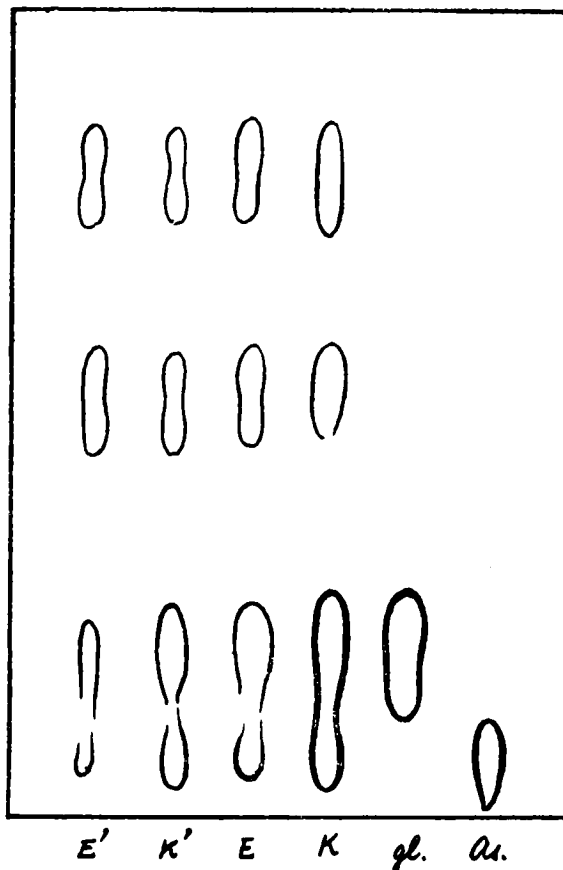
第3図 人脳皮質内遊離アミノ酸 (フェノールブタノール二次元)



番号	アミノ酸	着色度
1	アスパラギン酸	(+)
2	グルタミン酸	(卍)
3	グリシン	(+)
4	アラニン	(+)
5	アルギニン	(+)
6	ヒスチジン	(卍)
7	チロシン	(+)
8	ワリン	(卍)
9	ロイシン	(卍)

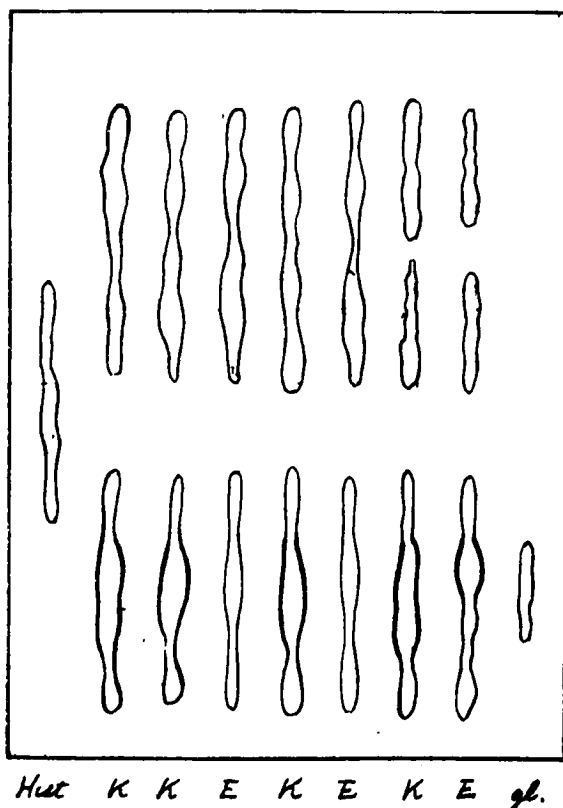
第4図 癲癇脳(E)と非癲癇脳(K)との比較 (フェノール一次元)

(A) 屍体脳



$K' = \frac{1}{2}K$ $E' = \frac{1}{2}E$

(B) 新鮮脳



第2表 真正癲癇例

実験番号	患者姓名	年令	性別	皮質剔除部位	新鮮重量
1	石○公○	25	♂	左前運動領	8.5 ^{gr}
1	中○辰○	22	♂	左前運動領 並運動領	1.5
2	"	"	"	"	5.5
2	石○巖○	27	♂	左前運動領	1.5
2	日○明○	13	♂	"	3.0
3	岡○助○	25	♂	"	3.0
3	中○元○	14	♀	"	3.4
3	藤○虎○	54	♂	右前運動領	2.0
3	額○鈴○	15	♀	"	1.6
4	"	"	"	"	4.5
4	木○順○	48	♀	"	5.5
5	"	"	"	"	4.0
5	小○八○子	8	♀	"	1.0
5	松○春○	13	♀	"	5.0
6	"	"	"	"	5.0
6	尾○昌○	22	♂	"	5.0
7	"	"	"	"	3.0
7	松○春○	13	♀	左前頭葉	5.0
7	徳○艶○	21	♀	左前運動領	2.0
8	松○春○	13	♀	左前頭葉	10.0
9	徳○艶○	21	♀	左前運動領	3.0
9	綾○佳○	14	♀	右前運動領	7.0
10	藤○利○	27	♂	左前運動領	10.0
11	"	"	"	"	1.0
11	綾○佳○	14	♀	"	4.0
11	荒○健○	9	♂	"	1.0
11	丹○美○子	26	♀	"	3.0
11	清○啓○	9	♀	"	1.0

5例(アテトーゼ1例を含む)(第3表),並に屍体例2例(第4表)に就き,大脳皮質内アンモニア窒素,尿素窒素,及び遊離アミノ窒素を夫々定量した.尙屍体例とは死後1時間で開頭し皮質剔除を行つたもので,真正癲癇屍体例はカルチアゾール誘発痙攣により,

第5表 非蛋白窒素の定量

	実験番号	アンモニア窒素 mg/g	尿素窒素 mg/g	アミノ窒素 mg/g
対照例	1	0.080	0.083	1.0631
	2	0.056	0.059	1.0809
	3	0.036	0.045	0.8154
	4	0.053	0.049	0.7384
	平均	0.056	0.059	0.9245
	番外	0.064		0.3530
真正癲癇例	1	0.042	0.046	0.6084
	2	0.078	0.067	0.5961
	3	0.084	0.066	0.5252
	4	0.029	0.024	0.4021
	5	0.087	0.093	0.6652
	6	0.065	0.059	0.4230
	7	0.057	0.063	0.5769
	8	0.060	0.054	0.5926
	9	0.081	0.062	0.5665
	10	0.039	0.051	0.5896
	11	0.052	0.039	0.5111
	平均	0.061	0.057	0.5506
屍体例	対照例	0.084	0.098	1.4043
	癲癇例	0.132	0.087	0.6759

第3表 対照例

実験番号	患者姓名	年令	性別	病名	皮質剔除部位	新鮮重量 gr
1	湯○絹○	18	♀	精神薄弱	左前頭葉	10.0
2	松○照○	41	♀	脳腫瘍	右前頭葉	"
3	"	"	♀	"	"	"
4	加○雅○	21	♂	"	左前頭葉	"
番外	渡○玉○	13	♀	アテトーゼ	右前運動領	6.0

第4表 屍体例

	患者姓名	年令	性別	病名	皮質剔除部位	新鮮重量 gr
対照例	堅○稻○	44	♀	脳水腫	運動領	10.0
癲癇例	若○健○	24	♂	真正癲癇	"	"

痙攣重積状態に陥り、死に到つた特殊例である。

●成績は第5表の如くで、その数値は新鮮重量1gの脳皮質中の夫々の重量(mg)を示している。

対照例と真正癲癇例とを比較すると、尿素窒素量は略々等しく、アンモニア窒素量は癲癇例に稍々増加の傾向が認められるが、有意の差があるとは思われない。之に反してアミノ窒素量は対照例に比し癲癇例では著明に減少している。屍体例では1例宛であるが、此等の差異が更に著しいようである。

又非癲癇例中アテトーゼの1例では、癲癇と同傾向の変化が見られ、且つその程度は癲癇例よりも高度であつた。

第4章 総括並に考按

(I) アンモニアについて

アンモニアは組織並に血液の水素イオン濃度の調節並に維持に重大な意味を持つと云われている(Hasselbalch²⁰⁾)。又蛙の神経刺戟時にアンモニアが増量することが証明され(Tashiro²¹⁾)、次で脊髄に於いても同様の事実が明かにせられた(Winterstein²²⁾)。此等の事実から、Schwarz u. Dibold²³⁾は脳髄においても塩基性物質即ちアンモニアの生成が、神経活動時或いは種々の病的過程に際して現われる酸類を中和する点で、重要であろうと考え、家兎及び脳腫瘍患者の脳髄のアンモニア量を測定した。その際 Parnas u. Mozolowski²⁴⁾が筋肉において認めた traumatische Ammoniakbildung (以下 traumat. NH₃-bildg. と略記)が脳組織においても認められたと云つている。

又、最近 Weil-malherbe は綜説²⁵⁾「神経組織の物質代謝に対する「グ」酸の意義」の中で、脳髄とアンモニアに関する諸家の成績を総括し、次のように述べている。

(1) Richter u. Dawson 及び Krebs は新しい実験方法によつて、前記 Schwarz 等と同様の結果を得、死後数秒間にアンモニアの爆発的な生成を認めたという。

(2) アンモニアの生成にあずかる此の強力な酵素が生体内で働かないとは思われない。事実、Winterstein 等により、神経活動とアンモニア生成との関係が実証されており、又ピクロトキシン、無酸素状態、及び電気刺戟による痙攣時には脳髄アンモニアは増加する(Richter u. Dawson) という。

(3) Weil-Malherbe 自身の脳切片による実験においても、乾燥重量1mgに対し、4時間で3 μ l.のアンモニアの生成を認めた。このアンモニアが何から生ずるかは目下の所不明であるという。

(4) アンモニアイオンは組織呼吸及び酸素中解糖作用を増進し、無酸素中解糖作用を障碍するという。

(5) カリウムイオンの如く、アンモニアイオンも脳粥或いは脳切片における結合アセチルコリンの減少と遊離アセチルコリンの増加をもたらすという(Torda, Mann)。尙これはペンタゾール注射後、痙攣発来前の脳髄では、結合アセチルコリンは減少し、遊離アセチルコリンは増加するという中島²⁶⁾の成績と関連して興味深い問題である。

(6) アンモニアイオンは中枢神経系の強力な刺戟剤であり、Richter u. Dawson の実験によれば、鼠は脳内アンモニア濃度が9mg.%以上になると全身痙攣を起すという。

以上の諸事実より、脳内アンモニアとその神経活動殊に痙攣との間には密接な関係があることが明かであり、又死後或いは脳組織片採取後、traumat. NH₃-bildg. により、脳組織内アンモニア量が著明に増加することがわかる。

さて、私の成績では人脳皮質内アンモニア量は、新鮮重量に対し、2.9~8.7mg.%である。これは家兎脳の0.4mg.% (Schwarz)、鼠脳の0.28mg.% (Richter u. Dawson) 等、液体空気中で致死させた例に比し著しく高く、死後5分後に処理した羊脳(Krebs)の6mg.%と略々等しい。これは traumat. NH₃-bildg. により増加したためと考えるのが至当であろう。

皮質剔除後の操作を出来るだけ同一とし、traumat. NH_3 -bildg. による影響を等しくしようとしたのであるが、癲癇例と非癲癇例との間に有意の差が認められない。本来両者の間に差が無いのか、或いは余りにも大きな traumat. NH_3 -bildg. のために差が認められなくなつたのかは明かでない。

唯1例宛の比較ではあるが、屍体例においては明かに癲癇例の方に増量が認められる。これは痙攣重積状態で死亡した特殊例であるから、痙攣により脳内アンモニア量が増加するという Richter u. Dawson の実験成績と一致する結果を得たのであろう。

(II) 尿素について

尿素は蛋白質代謝の主な終末産物で、無毒であり、細胞内及び体液中にはその水分量に応じて平均して分布している。又尿素は肝臓で、アスパラギン、グルタミンからオルニチン——チトルリン——アルギニンの媒介により生成せられるというのが一般の定説である。然しこの化学過程については、未だ不明の点が少ないと云われており、特に脳髄に於ける生化学的生理学的意義は詳でない。

私の成績では癲癇例と非癲癇例との間に、全く差異が認められなかつた。尙 Holmes²⁷⁾ は試験管内実験により、脳髄にも Urease が存在すると主張している。若しこの考えが妥当とすれば、アンモニアに於ける traumat. NH_3 -bildg. と同様なことを尿素についても考慮せねばならぬ。

(III) 遊離アミノ酸について

脳髄のアミノ酸に関する研究は極めて少い。先ず Abderhalden²⁸⁾ の詳細な業績の外、Block, Tusstanowski, Kaphaski 等の研究があるが、何れも脳髄蛋白質を加水分解して生じたアミノ酸に関するものである。又 Fürth u. Lieben²⁹⁾, Zuwerkalow³⁰⁾ は脳髄のトリプトファン、チロシンを定量しているが、脳髄の乾燥粉末を苛性ソーダに溶解して測定している。このような方法では、苛性ソーダにより蛋白質の分解が起り得るから、その値は純粋な遊離アミノ酸の値ではないと思われる。一方、

清水教授³¹⁾ は大量の牛脳を用い、アラニン、ワリン、ロイシン、「グ」酸、チロシン、ヒスチチン、アルギニン、リチン等を分離定量した。これは脳髄の遊離アミノ酸に関する最初の業績であろう。

次に私の検査成績について考察を試みよう。

(1) 人脳皮質内遊離アミノ酸

濾紙クロマトグラフ法により、「グ」酸、アスパラギン酸、グリシン、アラニン、アルギニン、チロシン、ヒスチチン、ワリン、ロイシンの9種のアミノ酸を確認することが出来た。此等の中、「グ」酸は極めて稀薄な検液の展開によつても認められ、着色強度並に範囲が極めて大きい。この事から、たとえ「グ」酸はその最少検出量が低いということも考慮に入れても、「グ」酸が他に比較し、多量に存在することが推察される。

大脳皮質内遊離アミノ酸として「グ」酸が最も多いということは、「グ」酸が脳髄の酸化し得る唯一のアミノ酸であるという事実や、林教授、宗本等の研究からみても容易に推測しうるところである。

尙, Shurr³²⁾ 及び Krebs³³⁾ の動物実験による最近の成績も私の人脳における結果と一致するようである。即ち、Shurr その他は microbiological assay により鼠脳の遊離アミノ酸を定量し、その結果を Friedberg u. Greenberg の成績に当嵌め、「グ」酸、アスパラギン酸、グリシン、アラニン、ゼリン、チステン、ヒドロオキシプロリンが脳内遊離アミノ酸の93%を占めるという。又 Krebs その他も「グ」酸とグルタミンとは脳髄の遊離アミノ窒素の40~80%に達すると云う。

(2) 癲癇患者の大脳皮質内遊離アミノ窒素量

癲癇例と非癲癇例との脳皮質内遊離アミノ窒素量を比較すると、実験成績の如く、明かに癲癇例に少い。所が、非癲癇患者の運動領皮質を手術により得る機会はないから、前掲第2,3表の通り、癲癇例では運動領乃至前運動領、非癲癇例では前頭葉を用いた。それで、両者のアミノ窒素量の差異は此の局所的差異に基くのではなからうかとの疑問が生

ずる。

脳の化学的成分の局所的差異に関しては、乾固物質並に灰分量 (美濃口, 一色³⁴), 高橋³⁵), 残余窒素量 (奥村³⁶), 磷脂質及び総窒素量 (Gorodisskaja³⁷), トリプトファン及びチロシン (Zuwerkalow³⁸), 磷脂質各種成分, 水分並に蛋白窒素量 (Randall³⁹), 西本³⁹), カタラーゼ量 (八木⁴⁰), アセチルコリン様物質 (中島²⁶) 等の研究がある。此等によれば, 灰白質と白質との間には差異が認められるが, 灰白質或いは白質内では部位による差異は殆んど認められないようである。

又癲癇例中 1 例は前頭葉皮質について定量し得たが, その値は他の癲癇例と略々等しい。更に, 屍体例は何れも運動領皮質における値であるが, 手術例と同傾向の差異が認められる。

此等の点から, 癲癇例と非癲癇例との間に

認められる遊離アミノ窒素量の差異は, 局所的差異に基くものではなく, 真正癲癇そのものと因果関係を持つていると考えられる。

第5章 結 論

(1) 新鮮材料として真正癲癇患者 19 例, 非癲癇患者 5 例, 剖検材料として各 1 例につき, 大脳皮質内アンモニウム系, 尿素窒素, 遊離アミノ窒素量を定量した。

(2) 癲癇脳皮質においては明かに遊離アミノ窒素量の減少が認められる。

(3) 新鮮人脳皮質内遊離アミノ酸を濾紙クロマトグラフ法により分離し, 「グ」酸, アスパラギン酸, アラニン, グリシン, アルギニン, チロシン, ヒスチジン, ワリン, ロイシンの 9 種のアミノ酸を確認し, 就中, 「グ」酸が最も多量に存在している。

参 考 文 献

- 1) W. G. Lennox & Stanley Cobb : *Medicine* VII No. 2 ; 105. (1928).
- 2) I. Mc Quarry : *American J. of Dis. of Child.* 38 ; 451. (1929).
- 3) Kroll : *Z. Neur.* 143 ; 780. (1933). 145 ; 739. (1933).
- 4) F. A. Gibbs, E. L. Gibbs, R. Hayne & H. Maxwell : *Epilepsy.* 131. (1946).
- 5) K. A. C. Elliot & W. Penfield : *J. of Neurophysiol.* 11 ; 485. (1948).
- 6) A. Pope, A. A. Moris, H. Jasper, K. A. C. Elliot & W. Penfield : *Research Pubs. Assoc. Research Nervous Mental Disease* 26 ; 218. (1947).
- 7) 林 高嶽 : *生理学講座* 10, I, 12 ; 36. (1951).
- 8) 宗本尙徳 : *台湾医学会誌* 41 ; 497, (1942).
- 9) H. Waelsch, J. C. Price, & T. J. Putnam : *J. A. M. A.* 122 ; 1153, (1943).
- 10) 島園順雄 : *ビタミン* 1 ; 237, (1948)
- 11) 中 脩三 : *精神々経誌* 49 ; 87, (1947)
- 12) C. E. Dent, W. Stepka & F. C. Steward : *Nature* 15 ; 182. (1947).
- 13) R. J. Welian & Helen Kirby : *Science* 7 ; 481. (1948).
- 14) 佐竹一夫 : *化学の領域* 3 ; 264, (1949)
- 15) 小金井良一 : *生化学的微量定量法*, 78, (1942)
- 16) Otto Folin & Wu : *J. Biol. Chem.* 26 ; 501. (1916). 38 ; 111. (1919).
- 17) 藤井暢三 : *生化学実験法 (定量篇)* 78, (1947)
- 18) 赤堀四郎 : *アミノ酸及蛋白質* 176, (1946)
- 19) Brugsch & Schnittenhelm : *Klin. Laboratoriumstechnik* I. 854. (1924).
- 20) K. A. Hasselbalch : *Bioch. Zschr.* 74B ; 18. (1916).
- 21) S. Ta shiro : *Amer. J. Physiol.* 60 ; 519. (1922).
- 22) H. Winterstein & E. Hirschberg : *Bioch. Zschr.* 156 ; 138. (1925).
- 23) H. Schwarz & H. Dibold : *Bioch. Zschr.* 251 ; 190. (1932).
- 24) J. K. Parnas & Wl. Mozolowski : *Bioch. Zschr.* 184B ; 397. (1927).
- 25) H. Weil-Malherbe : *Physiol. Reviews* 30 ; 549. (1950).
- 26) 中島喜敏 : *日本外科学会誌* 52 ; 23, (1951)
- 27) B. E. Holmes & E. Watchorn : *Compt.*

- rend. Soc. Biologie. 96 ; 691. (1927).
- 28) E. Abderhalden & A. Weil : Zschr. f. physiol. Chem. 83 ; 425. (1913).
- 29) O. Fürth & F. Lieben : Biochem. Zschr. 109 ; 124. (1920).
- 30) D. Zuwerkalow . Biochem. Zschr. 223 ; 145. (1930).
- 31) T. Shimizu : Biochem. Zschr. 117 ; 252. (1921).
- 32) Schurr : J. Biol. Chem. 182 ; 29. (1950).
- 33) H. A. Krebs : cited from H. Weil-Malherbe : Physiol. Reviews 30 ; 549. (1950).
- 34) 美濃口玄. 一色五美 : 解剖学雑誌 10 ; 101, (1937)
- 35) 高橋 齊 : 京都医学会誌 39 ; 521, (1942)
- 36) 奥村二吉 : 福岡医科大学雑誌 28 ; 1013, (1935)
- 37) G. Gorodisskaja : Biochem. Zschr. 164 ; 446. (1925).
- 38) L. O. Randall: J. Biol. Chem. 124 ; 481. (1938).
- 39) 西本順次郎 : 第 49 回日本精神々経学会に発表
- 40) 八木俊一 : 第 49 回日本精神々経学会に発表

真正癲癇における大脳皮質内遊離

アミノ酸に関する研究

(本研究は文部省科学研究費の補助による)

第 2 篇

痙攣による大脳皮質内遊離アミノ窒素量の変動に就て

(本論文要旨は第 49 回精神神経学会並に第 9 回脳神経外科学会に発表)

岡山大学医学部第一(陣内)外科教室(指導 陣内教授)

医学士 井 上 圭 爾

(昭和 27 年 7 月 10 日受稿)

第 1 章 緒言並に文献

私は第 1 篇において、癲癇患者の大脳皮質は非癲癇患者のそれに比し、遊離アミノ窒素が著明に少いという結果を得たが、此処に二つの疑問が考えられる。

その一つは、此の変化が癲癇脳における一次的なもの即ち本質的な状態か、或いは痙攣発作という爆発的な脳内条件の変化に伴う二次的なものかということである。

唯 1 例の経験ではあるが、アテトーゼ患者の大脳皮質では著明なアミノ窒素の減少が認められ、癲癇脳値よりも更に低値を示している。アテトーゼは hypotonisch hyperkinetisch の不随意運動症で、その神経細胞は不

断に刺戟状態にあると推測される。このことはその変化即ち遊離アミノ窒素の減少と大脳皮質の刺戟状態との間に何等かの関連があることを思わせる。

しかして、第 1 篇における癲癇例は何れも術前に 3 回カルヂアゾールによる誘発痙攣を行つたものである。そこで今回は、此の誘発痙攣を全く行わずに手術した例、及び手術中に偶々自然発作を起し、痙攣終了後に皮質剔除を行つた例につき、夫々アミノ窒素を定量して比較検討し、痙攣とアミノ窒素値との関係を明かにしようと試みた。

又、榊原¹⁾は、組織学的に何等変化の見られない潜在性脳局所アナフィラキシー(以下脳局「ア」と略記)がカルヂアゾール痙攣調