

82.

612:178.1

「あめふらし」(Aplysia) 心臓ニ對スル Acetylcholin ノ作用

岡山醫科大學生理學教室(主任生沼教授)

井 上 秋 雄

第1章 緒言

1921年 Loewi ハ迷走神經ヲ刺激スルコトニ依ツテ、蛙ノ心臓機能ヲ抑制スル一種ノ物質ガ遊離サレル事ヲ認メ、是ヲ迷走神經素(Vagusstoff)ト命名シタ。之ハ Atropin ニ依ツテ其ノ作用ガ抑制セラレル Acetylcholin (Ach ト略記ス) 様物質デアツテ、Sympathikusstoff ト共ニ心臓機能ノ調節ニ必要缺ク可カラザル化學的物質ナル事ヲ明カニシ、本物質ハ心臓組織内ニ存在スル Cholinesterase (Ch, E ト略記ス) ニ依ツテ、速カニ加水分解セラレ、其ノ效力ヲ消失スル事ヲ明カニシ、尙ホ Eserin ガ迷走神經刺激效果ヲ増強セシメルノハ之ガ Ch, E ノ作用ヲ抑制スルニ因ル事ヲ實證シ、次デ Loewi 及ビ Novratil(1926) ハ迷走神經素ト Ach トハ完ク同一物質ナル事ヲ證明シタ。Ach ノ心臓機能ニ及ボス作用ニ關シテハ、Loewi ノ實驗以來汎ク行ハレ、殊ニ之ガ高等動物心臓ニ對シ抑制作用ヲ有スル事ハ一般ニ認メラレタルガ、下等動物殊ニ軟體動物ノ心臓ニ對スル Ach ノ作用ニ就テノ研究ハ比較的少ク、種類ニ依ツテ多少其ノ趣ヲ異ニスルモノノ如クデアル。即チ Prosser(1940) ハ Venus 一貝ノ心臓ニ就テ、高槻、米澤ハ牡蠣ノ心臓ニ就テ、又米澤ハ烏貝ノ心臓ニ就テ、何レモ Ach ハ抑制的ニ作用スルヲ認メ、阿部、六川ハ「アカザ」ノ心臓ニ對シ、Ach ハ促進的ニ作用スル事ヲ報告シタ。

著者ハ軟體動物ノ1例トシテ Aplysia ノ心臓ニ及ボス Ach ノ作用ヲ檢シ、同時ニコノ心臓ノ生理機能ニ就テ觀察シタ1,2)ノ事項ヲモ報告スル次第デアル。

第2章 實驗方法

本實驗ハ昭和15年及ビ昭和16年7月—8月、鳥取縣境港ニ於テ行ツタ出張實驗デアツテ、實驗動物ハ同港防波堤ノ日本海ニ面シタ海底ニ棲育スル「アメフラシ」(Aplysia)ヲ使用シタ。動物ヲ背位ニ固定シ、縦切開ヲ加ヘルト、體腔内ニ菲薄ナ心嚢ニ依リ包圍サレ、搏動スル心臓ヲ認メル。心臓ハ1心房、1心室ヨリ成リ、體腔ヲ開イタノミデハ充分規則的ナ搏動ヲ營ンデアル。コノ心臓ヲ生體ノママ、心嚢ヲ開キ、心臓ヲ露出シ、心尖ヲ「セルフィン」ヲ以テ挟ミ、Engelmann ノ懸垂法ニ依リ描寫槓杆ニ連結シテ、心臓ノ搏動ヲ廻轉圓壩ノ煙煙紙上ニ描記セシメ、可檢溶液ハ新鮮海水ニテ稀釋調製シ、点滴ニ依ツテ心臓ノ外側ヨリ滴下作用セシメタ。實驗ハ比較的規則正シク活潑ニ搏動セル心臓ニ就テ行ツタ。

第3章 實驗成績

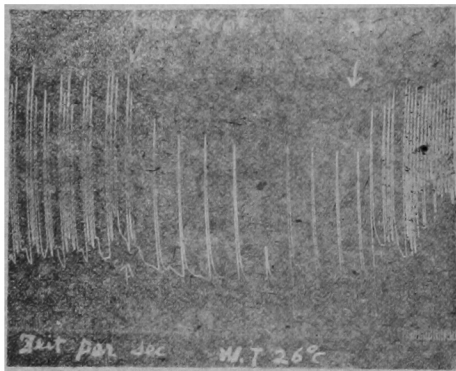
Aplysia ノ心臓ハ心嚢ヲ開イタノミデハ尙ホ規則的ナ搏動ヲ營ンデアル。文獻ニ依レバ、(Schönlein⁷⁾) 其ノ搏動數ハ水温ニ影響サレル事ガ著明デアルトノ事デアルガ、著者ガ行ツタ盛夏

ノ季ニ於テモ毎分 30—40 デアツタ。コノ心臓ヲ開イタノミノ搏動セル心臓モ、神經ヲ損傷シナイ様ニ注意シテ、心尖ヲ「セルフイン」ニテ挟ミ、懸垂装置ニ連ネルト、搏動ガ不規則ニナツタリ、或ハ數回ノ搏動ノ後ニ擴張期ノ状態ニ靜止ヘルモノガ多ク、實驗ヲ進メル様ナ標本ヲ得ル事ハ中々困難デアル。尙ホ又 Schönlein⁷⁾ガ Aplysia ノ心臓ニ就テ生理學的研究ヲ行ツタ如ク、心臓ノ摘出標本ヲ使用セント試ミタルモ、季節ノ關係カ何ウカハ明カデナイガ、摘出シタ心臓ハ何レモ搏動ヲ中止シ、之ニ就テ實驗ヲ進行セシムル事ハ不可能

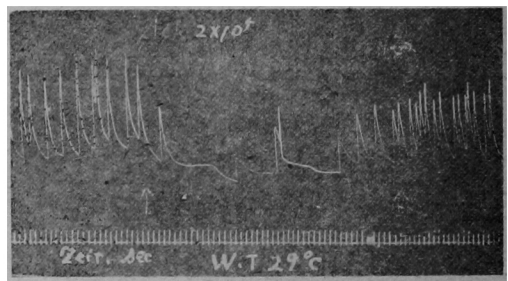
デアツタ、作用セシメタ Ach ノ濃度ハ $1:2 \times 10^4$ 或リ $1:2 \times 10^5$ 程度デアツタガ、Aplysia ノ心臓ハコノ程度ノ濃度ノ Ach 溶液ノ滴加ニ依ツテ稍々其ノ「トーンズ」ヲ減ジ、且著レク搏動數ヲ減少シ、多クノ場合收縮高ヲモ減ズ。或ハ又 Ach ヲ作用セシメルト心臓ノ搏動ハ著レク不規則トナリ、2, 3 回ノ搏動ト靜止状態トガ相交互スルモノモアル。Ach ノ有效濃度ハ個體ニ依リ著シイ差異ガ認めラレ、 $1:2 \times 10^5$ デ既ニ陰性デアリ。又 $1:5 \times 10^5$ デ充分明カニ有效ナルヲ認メタ例モアツタ。 $1:10^4$ 溶液ノ滴加後直チニ擴張期ニ靜止スル(第1圖參照)。

第 1 圖 Aplysia 心臓ニ對スル Ach ノ作用諸態

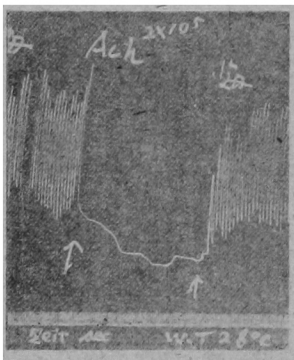
A



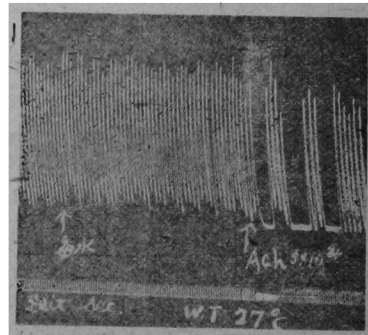
B



C



D

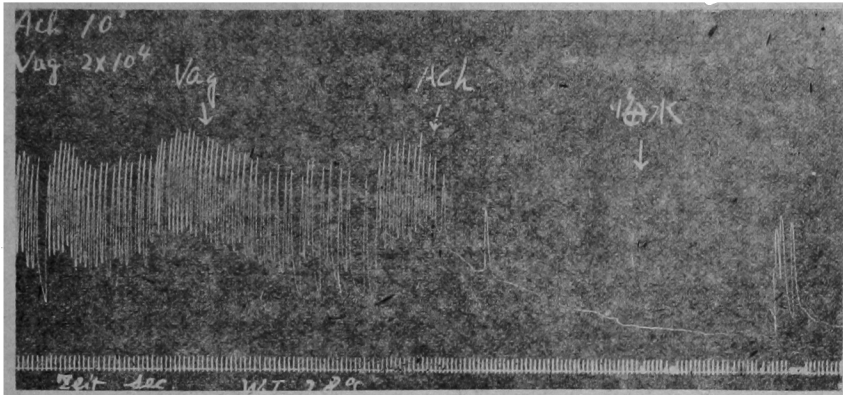


次ニ Eserin (Vagostigmin) 液 ($1:2 \times 10^4$) ヲ單獨ニ夫レノミヲ作用セシメテモ心臓機能ニ何等ノ影響ハ認めラレナイガ、豫メ之ヲ以テ處置シテオイト、次デ Ach ヲ作用セシムレバ、Ach ノ作用

ヲ著シク助長シ、完ク搏動ヲ中止シ擴張期ノ状態ニ靜止スル事ガ多イ。Ach ヲ單獨ニ作用セシメタ時ニハ、海水ヲ注グベ速ニ Ach ノ作用ハ消失シ、舊ノ搏動ヲ營ムモ、Vagostigmin 前處置後ニ Ach

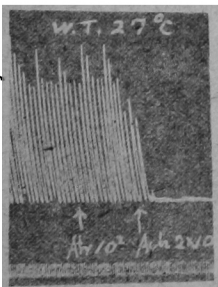
ア作用セシメタ場合ハ、海水ヲ滴加シテモ容易ニ恢復スルカ、或ハ其ノ儘静止ノ状態ヲ繼續スル場合ゾ多イ(第2圖参照)。

第2圖 Vagostigmin 前處置後ノ Aplysia 心臓 = 對スル Ach ノ作用



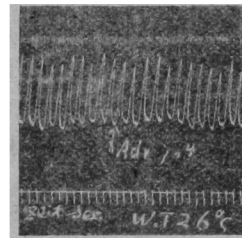
又規則正シク搏動セル心臓 = Atropin (1:10²) ヲ滴加シテモ、其ノ機能ニ何等ノ影響ハナク、次デ ACh (1:2×10⁴) ヲ作用セシムルモ直チニ搏動ハ静止スル。即チ Atropin ヲ以テ前處置シテモ ACh ノ抑制作用ヲ阻止スル事ハ出来ナイ。コノ關係ハ他ノ脊椎動物ノ心臓ニ於ケル ACh ノ作用並ニ是ト Atropin トノ關係トハ著シク異ル點デアル(第3圖参照)。

第3圖 Atropin-前處置後ノ Aplysia 心臓 = 對スル Ach ノ作用



Ach トハ反對ノ、即チ心臓ノ促進物質トシテ一般ニ認メラレテタル Adrenalin ノ影響ヲ檢スル爲、其ノ濃度 1:10⁴ ノモノヲ作用セシムルモ、心臓機能ニ見ル可キ變化ハ認メラレナイ(第4圖参照)。

第4圖 Aplysia 心臓 = 對スル Adrenalin ノ作用



第4章 Aplysia 心臓ノ機能抑制機轉ニ就テ

前記ノ實驗成績ニ示タル如ク、Ach ハ Aplysia ノ心臓ニ對シテ抑制的ニ作用スル事ヲ認メタ。周知ノ如ク脊椎動物ニアリテハ心臓支配神經ハ促進(交感)神經ト抑制(迷走)神經トガアリ、夫等ハ互ニ拮抗的ニ作用ヲ營ミ、抑制神經ノ亢奮ニ際シ、其ノ末端ヨリ ACh ガ遊離セラレ、之ガ傳導物質トシテ作用シ心臓機能ヲ抑制スルモノデアル事ハ一般ニ認メラレテタル。然ルニ軟體動物ノ如キ下等動物ニアリテハ、コノ心臓支配神經ハ動物種屬ニ依リ多少其ノ趣ヲ異ニスルモノノ如ク、脊椎動物ニ於ケル如ク必ズシモ、促進、抑制ノ兩神經ノ

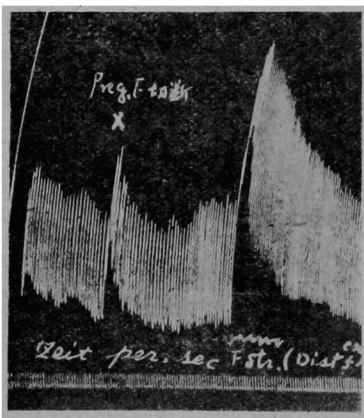
支配ヲ受ケテアルモノトハ斷ズル事ハ出來ナイ。

上述ノ如ク *Aplysia* ノ心臓機能ガ *Ach* ニ依リテ抑制セラレタル事實ヨリ考察スルナラバ、コノ動物ノ心臓モ亦脊椎動物ニ於ケル迷走神經ノ如キ、抑制系統ノ存在スルモノノ如ク想像セラレル。此處ニ於テコノ想像ガ果シテ事實デアルカ否カ、或ハ又夫レガ存在スルトスレバ如何ナル經過ヲ取ルモノカラ探索ス可ク、神經ノ刺戟實驗ヲ試ミタ。

刺戟ニハポーター氏型感應電流器ニ依ル感應電流ヲ用ヒタ。電壓ハ2「ボルト」、電距離ハ4—5cmノ程度、極間距離2—3mmノ白金電導子ヲ以テ電流ヲ誘導シタ。

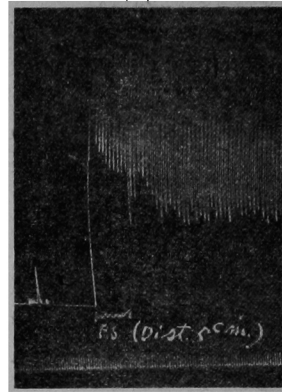
1) 規則正シク搏動ヲ營メル標本ニ就テ本動物ノ心臓ノ支配神經ヲ出シテアル内臓神經節ノ節前纖維ヲ切斷スルニ、切斷ニ際シテハ其ノ機械的刺戟ニ依リ、心臓ハ「トームス」ヲ増スガ間モナク切斷前ノ搏動ヲ繼續スル。其ノ心臓端ヲフアラデー電流ヲ以テ刺戟スルト著シク「トームス」ハ上昇シ、且搏動數ヲ増シ、非強直性ノ收縮ヲ營ム、即チ節前纖維ノ刺戟ハ心臓機能ヲ促進スル事ヲ示ス(第5圖參照)。

第5圖 節前纖維切斷竝ニ末梢端刺戟



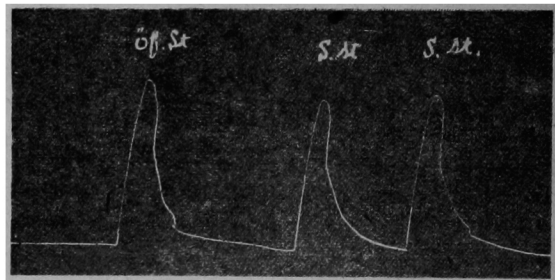
2) 静止セル心臓ニ對シテ、節前纖維ヲフアラデー電流ニテ刺戟スルト「トームス」ヲ上昇シ、搏動ヲ開始シ、刺戟中止後モ暫ク規則的ナ搏動ヲ繼續スルヲ見ル(第6圖參照)。

第6圖 静止心臓ノ節前纖維刺戟



3) 静止セル心臓ニ就テ節前纖維ニ單一電氣刺戟ヲ與ヘルト、夫レニ應ジテ只1回ノ收縮ヲ營ムヲ認メラレル(第7圖參照)。

第7圖 静止心臓ノ節前纖維單一刺戟



節後纖維ノ刺戟實驗ヲ試ミタルモ、*Aplysia* ノ體ガ小サク、神經節ト心臓トノ間ノ距離過小ニシテ、電導子ヲ心臓ニ接スル事ナク刺戟スル事困難ニシテ、一定ノ成績ヲ得ル事ガ出來ナカツタ。從ツテ此處ニ決定的ナ解決ハ得ラレナイガ、以上ノ實驗成績ノ範圍ニ於テ考察ヲ試ミルニ、囊ニ生沼教授、林助教授³⁾ガ「かぶと蟹」ノ心臓ノ神經支配ニ就テ實驗ヲ試ミラレ、其ノ抑制作用ハ神經節ニ於ケル刺戟ノ干涉ニ依ルモノト推斷セラレタ。本動物ニ於テハ前述ノ如ク節前纖維ヲフアラデー電流ヲ以テ刺戟シテモ、心臓機能ハ何等抑制ナレザルノミナラズ、反ツテ促進サセラルヲ認メタ。即チ「かぶと蟹」ニ於ケル如キ刺戟ノ干涉ハ見ラレナイ。前述ノ如ク *Atropin* ハ何等影響ヲ得ナカツ

タケレドモ, Ach ガ確ニ心機能ヲ抑制セシムル點カラ考フレバ, 本動物ノ心臓, 筋肉ガ直接ニ Ach ニヨリ抑制サルモノト推定サレルガ, 尙ホ今後ノ研究ヲ重ネタ上デナイト言明スル事ガ出来ナイ。

第5章 總括並ニ考按

前記實驗成績ニ示ス如ク, Ach ハ本動物ノ心臓機能ニ對シテ抑制的ニ作用スル事ハ確デアルガ, 其ノ敏感度ハ他ノ脊椎動物ノ心臓ニ比較スレバ遙ニ不鋭敏デアル。即チ多クノ標本ハ, $1:5 \times 10^4$ — $1:2 \times 10^5$ ノ濃度デ其ノ作用ヲ現ハシタ。又動物個體ニ依リ, 其ノ敏感度ニ著シイ差異アルヲ認メタ。一般ニ軟體動物ノ心臓ノ Ach ニ對スル敏感度ノ低イ事ハ, 蠶ニ米澤氏⁵⁾ノ牡蠣及ビ烏貝ノ心臓ノ實驗報告ニ依ツテモ明カニサレテ居ル。Aplysia 心臓ニ對スル Ach ノ作用ニ就テ先人ノ報告ヲ見ルニ Heymann⁹⁾ハ Aplysia limacinaニ就テ, 又 Jullien¹⁰⁾ハ Aplysia fasciataニ就テ夫々抑制作用アルヲ認メテアル。

Eserin (Vagostigmin) 液 $1:2 \times 10^4$ ヲ以テ前處置シタ後ニ Achヲ作用セシメルト, 其ノ抑制作用ヲ著シク高メ, Achノミヲ作用セシメタ場合ハ海水ヲ以テ洗ヘバ直チニ Achノ作用ハ消失シ, 舊ノ搏動ヲ營ムノガ常デアルニ反シ, Vagostigmin 前處置ノ場合ハ海水ヲ滴下シテモ恢復ハ緩慢デアリ, 時ニハ遂ニ再ビ搏動ヲ起サザルモノモアル。コノ關係ヲ米澤⁵⁾ハ烏貝ニ就テ同様ノ成績ヲ報告サレテアル。次ニ Achノ作用ニ及ボス Atropinノ影響ニ就テ見ルニ, 脊椎動物ノ心臓ニ於テハ Atropinハ Achノ心臓機能抑制作用ヲ完全ニ消失セシメル事ハ一般ニ認メラレテアル所デアルガ, 軟體動物ノ如キ下等動物ニ於テハ動物種屬ニ依リ多少其ノ趣ヲ異ニスルモノノ如シデアル。Dale 及ビ Loewi 一派ノ最近ノ研究ノ結果ニ依レバ, Achハ彼等ノ所謂 Cholinergic nerveノ興

奮ニ際シ其ノ末端ヨリ遊離セラレル物質デアリ, Atropinハコノ遊離セラレタ Achヲ受取ル末端器ヲ麻痺セシムル作用ヲ有スルモノデアルカラ, 脊椎動物ノ如キ高等動物ニ於テハ, 其ノ心臓ハ促進及ビ抑制系統ノ兩神經ニ依ツテ支配セラルルモノナレバ, 之等兩者ノ拮抗的關係ニアル事ハ當然デアルガ, 軟體動物ノ如キ分化過程ノ低級ナ動物ニ於テハ, 其ノ心臓支配神經ハ必ズシモ, 促進, 抑制ノ兩系統ガ完備シテアルモノトハ限ラナイ。從ツテ之等ノ動物ノ心臓ニ對スル Atropinノ作用竝ニ Achノ作用ニ及ボス Atropinノ影響ハ動物ノ種屬ニ依リ一定セズ, 又之等ニ關スル先人ノ報告モ區々デアル。例ヘバ Yung¹¹⁾ニ依レバ Atropinハ少量デハ頭足類及ビ2枚貝ノ心臓ニ對シ無効デアリ, Vita¹²⁾ニ依レバ蝸牛ニ於テモ無効デアルト云ツテ居ル。夫レニ反シ Atropinガ心臓機能抑制系統ニ對シ麻痺作用アリトナスモノニ, Forster¹³⁾, Evans¹⁴⁾ハ蝸牛デ, Straub¹⁵⁾ハ Aplysiaデ, Cate¹⁶⁾ハ烏貝デ夫々證明シテアル。Heymann⁹⁾ハ Aplysiaノ心臓ニ就テ, 又 Jullien¹⁰⁾ハ Aplysia蝸牛, 「アツキ」貝ノ心臓ニ就テ, Achノ抑制作用ハ Atropinニ依リ消失セラレル事ヲ認メタ。之ニ反シ米澤⁵⁾ハ牡蠣竝ニ烏貝ニ於テハ Atropinハ Achノ心臓ノ抑制作用ヲ阻止スル事ガ出来ナイ事ヲ認メタ。著者モ亦 Aplysiaニ於テ Achノ心臓抑制作用ニ對シ Atropinガ無効ナルヲ認メタ。コノ事實ハ本動物デハ Atropinノ働ヲ阻止スル, 何物カガ其ノ生體內ニアツテ, Achニ作用スル以前ニ Atropinトシテノ働ヲ失フ爲デアルカ或ハ Achガ直接ニ心臓筋肉ニ作用スルモノニアラザルト考ヘラレル。而シコノ成績ハ Heymann 及ビ Jullienノ夫レトハ相反スルモノデアル。

Adrenalinノ軟體動物ノ心臓ニ對スル作用モ亦區々デアル。即チ Cateニ依レバ烏貝ノ心臓ニハ無効デアリ。Heymann⁹⁾ハ Aplysia 心臓ニ對シテ

ハ促進的作用アルヲ認メタ。著者ハ實驗成績ニ示ス如ク本動物ノ心臟機能ニ何等ノ變化モ見ラレナカッタ。

内臟神經節ノ其ノ節前纖維ヲ介シテノ刺激ハ常ニ心臟機能ヲ促進セシメタ。コノ事實ハ「かぶと蟹」ニ於ケル如キ刺激ノ干涉ニ依ツテ抑制作用ガ起ルモノトハ考ヘラレナイ。著者ノ今回ノ刺激實驗ノ成績ノ範圍デハ、既ニ Carlson¹⁷⁾ガ指摘シタ如ク、本動物ノ心臟ハ獨占的ニ促進系統ニ依ツテ支配セラルルモノト解スベキデアルガ、Atropinハ無効デアツタケレドモ Ach ガ常ニ抑制的ニ作用シタ點ヨリ見レバ、本動物ノ心臟機能抑制機轉ハ恐ラク迷走神經様ノモノト想像サレルガ、コノ點ニ關シテハ、尙ホ今後ノ研究ヲ要スルモノデアル。

第6章 結 論

心臓ヲ開キ露出シタ Aplysia ノ心臟ヲ生體ノ罐デ、懸垂法ニ依リ、描寫槓杆ニ連結シ、新鮮海水ニテ稀釋溶解セシメタ可檢液ヲ點滴ニヨツテ心臟ノ外側ヨリ作用セシメ、次ノ結論ヲ得タ。

1) Ach ハ $1:2 \times 10^4$ 乃至 $1:2 \times 10^5$ 程度ノ濃度ニテ Aplysia ノ心臟ニ對シ抑制的ニ作用ス。

2) Vagostigmin ($1:2 \times 10^4$) 液ヲ以テスル前處置ハ Ach ノ作用ヲ助長スル。

3) Atropin ($1:10^2$) ハ Aplysia ノ心臟ニ對スル Ach ノ作用ニ影響ヲ及ボサズ。

4) Adrenalin ($1:10^4$) ハ Aplysia ノ心臟ニ對シテ無効デアル。

5) 内臟神經節ノ其ノ節前纖維ヲ介シテノ刺激ハ常ニ心機能ヲ促進セシメル。

本實驗成績ノ一部ハ昭和16年7月第20回大日本生理學會總會ニ於テ發表濟。

稿ヲ撰クニ當リ御忠篤ナル御指導ト御校閲ヲ賜リタル恩師生沼教授ニ對シ深甚ナル謝意ヲ表シ、又實驗上種々御援助ニ與リタル林助教授並ニ小坂講師ニ深謝ス。尚ホ出張實驗ニ際シ多大ノ便宜ヲ賜リタル鳥取縣境國民學校小濱末吉訓導ニ感謝ス。

文

- 1) Loewi, Pflüger's Arch. 189, 237, 1921.
- 2) Loewi & Navratil, Pflüger's Arch. 214, 678, 1926.
- 3) Prosser, Biol. Bull. 78, 1940.
- 4) 高槻, 科學, 9, 369, 昭和14年.
- 5) 米澤, 岡醫雜, 54, 861, 昭和17年.
- 6) 阿部, 六川, 科學, 11, 96, 昭和16年.
- 7) Schönlein, Ztschr. f. Biol. 30, 187, 1894.
- 8) Oinuma & Hayasi, Japan. Journ. of Med. Scien. III. Phys. Vol. 1, 89, 1930.
- 9) Heymann, Arch. intern. Phys. 28, 337, 1923.
- 10) Jullien, Journ. Phys. et Pathol. gene. 34,

獻

774. 1936., Arch. intern. Physiol. 45, 189, 1937.
- 11) Yung, Cit. Nach. Jullien.
- 12) Vita, Cit. Nach. Jullien.
- 13) Forster, Arch. ges. Phys. 5, 191, 1872.
- 14) Evans, Ztschr. f. Biol. 59, 397, 1913.
- 15) Straub, Arch. Ges. Phys. C III. 429, 1904.
- 16) Cate, Cit. Nach. Jullien.
- 17) Carlson, Amer. J. Phys. 13, 396, 1905, Ergebnisse. Phys. 8, 371, 1909.
- 18) Winterstein, Handbuch d. Vergleich. Phys. Bd. 1, 959, 1925.

(昭和18年3月3日受稿)

Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.

(Vorstand : Prof. Dr. S. Oinuma)

Über die Wirkung von Acetylcholin auf die Aplysienherzen.

Von

Akio Inoue.

Eingegangen am 3. März-1943.

Einige Autoren behaupten, dass die Herzen von Mollusken Sonderstellung gegen Acetylcholin nehmen. Daher untersuchte der Verfasser über die Wirkung von Acetylcholin auf die Aplysienherzen, deren Kontraktionen nach Engelmannscher Suspensionsmethode auf dem rotierenden Kymographion aufgezeichnet wurden.

Acetylcholin verdünnte er mit dem frischen Seewasser.

Die Versuchsergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen :

- 1) Die minimale effektive Konzentrationen von Acetylcholin waren in Verdünnung ca von $1:2 \times 10^4$ bis $1:2 \times 20^5$.
- 2) Acetylcholin wirkt hemmend auf die Tätigkeit der Aplysienherzen.
- 3) Diese Wirkung von Acetylcholin wurde durch die Vorbehandlung mit Vagositigmin gesteigert.
- 4) Atropin übte keinen Einfluss auf die Wirkung von Acetylcholin an Aplysienkerzen aus.
- 5) Adrenalin übte keinen Einfluss auf die Funktion der Aplysienkerzen aus.
- 6) Durch die elektrische Reizung der präganglionären Fasern des N. visceralis wird die Herzfunktion befördert.

(Autoreferat)