

GABA 関連物質の灌流脳機能に対する作用

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任: 奥村二吉教授)

帆 秋 孝 幸

〔昭和44年6月26日受稿〕

はじめに

脳に特異的に存在する γ -アミノ酪酸¹⁾²⁾³⁾(GABA)が、その代謝的前駆物質であるグルタミン酸とともに、脳機能と密接な関係があることが想定されている。GABA は、Florey E.⁴⁾による Factor I の発見以来、抑制伝達物質の有力な候補物質として注目されている。また GABA の誘導体のうちで、より強力な抑制作用をもつ物質の探索が行われている。

GABA およびその誘導体の中枢神経系に及ぼす効果を調べるには、動物への系統的投与、脳への局所的投与 (大脳皮質への滴下あるいは微小電気泳動的投与)、あるいは髄腔内投与など、さまざまな方法によることができる。しかし、もつとも普通の投与方法である系統的投与では、各物質の血液脳関門透過性の難易とともに脳以外での代謝一分解速度によって、その効果の強さと持続時間が規定される。

脳灌流法においては、ネコを用いて、中枢神経系は無傷のまま体循環を体循環から分離し、脳に既知組成の人工血液を灌流させるので、灌流動脈系に GABA あるいは GABA 関連物質の種々の量を一定条件下で注入することによって、各物質の脳機能におよぼす影響を脳外因子の影響なしに定量的に比較検討することができる。したがって、本編は、ネコ脳灌流法を用いて、GABA ならびに GABA 関連物質を灌流動脈系である頸動脈内へ一定条件下で注入し、脳波、脈血流量、体側血圧に及ぼす急性効果を調べた。また、この投与条件における脳血中の投与物質の濃度時間曲線を知るために、 $[1-^{14}C]GABA$ を用いた実験を行った。

実験した物質は、GABA、 β -ヒドロキシ- γ -アミノ酪酸(BH-GABA)、 β -フェニール- γ -アミノ酪酸(BP-GABA)、 γ -ヒドロキシ酪酸(GHBA)、 γ -ヒドロキシ-

β -アミノ酪酸(GH-BABA)、 γ -アミノブチリルコリン(GABA-Ch)、ホモカルノシン(Homocarnosine)およびその硫酸塩、カルノシン(Carnosine)、 γ -グアニジノ酪酸(GGBA)およびその塩酸塩である。

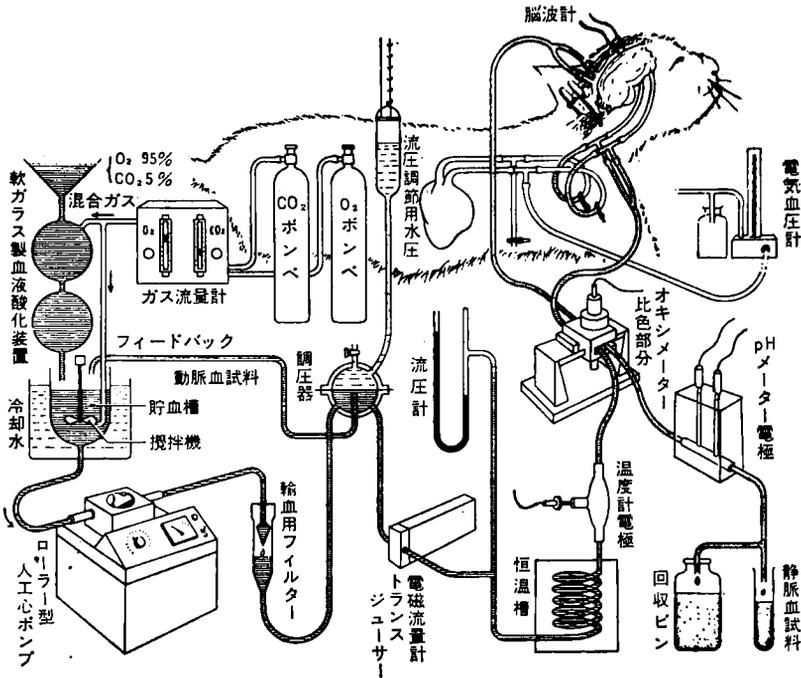
実験方法

実験には、体重 2~3kg の若い成ネコ22匹を用い、Pentobarbital sodium (45mg/kg)による麻酔下で脳一循環の分離手術を行った。採用した術式は、Geiger 原法⁵⁾の改良法⁶⁾である。また、本実験で用いた脳灌流法は、開放式脳灌流法(一度脳を灌流した血液は再度脳を通らない)であり(第1図)、使用した灌流人工血液は標準血⁷⁾である(第1表)。脳の灌流は、貯血槽中に貯えられた血液がローラ型ポンプ(メラ製)によつて送り出され、フィルターで濾

第1表 灌流血の組成

ウシ赤血球	40%
Krebs Ringer	60%
Dextran (平均分子量 40,000)	6g/dl
ウシ血清アルブミン	0.5g/dl
1.3% Natium bicarbonate	10ml/dl
Cytidine monophosphate	8mg/dl
Vitamin(mg/dl)	
A 100i. u.	Nicotinamide 0.4
B ₁ 0.1	D-pantothenol 0.1
B ₂ 0.22	B ₁₂ 4×10 ⁻⁵
B ₆ 0.04	D 10i. u.
C 1.0	
必須アミノ酸 (mg/dl)	
Arg 2.71	Met 2.04
Gly 1.80	Phe 2.88
His 1.29	Thr 2.10
Ileu 1.98	Try 0.90
Leu 3.00	Val 1.92
Lys 5.76	
ブドウ糖	100mg/dl

第 1 図 開放式脳灌流装置



過ぎたのち調圧器で一定流圧となり、流量計（日本光電製電磁流量計）を通つて恒温槽に入り、さらに温度計（日本光電製電子サーモメータ）を通つてネコ脳に到る。静脈血は、Sinus transversus に特殊カニューレを挿入して流出せしめ、オキシメータ（エルマ製）で酸素飽和度を連続的に測定したのち静脈血試料として回収した。体側血圧は、頸動脈の心臓端にそのまま血圧計（日本光電製電気血圧計）を連結し、連続的に測定した。

被検した GABA およびその関連物質と投与量を第 2 表に示す。被検物質はいずれもリンゲル液に溶解したが遊離型は殆んど難水溶性であるため、まず微量の濃塩酸を加えて溶解したのち苛性ソーダで pH を 7.0~8.0 に調整した。強度の難水溶性を示す BP-GABA では pH3.0 前後のものを使用した。投与方法はそれぞれの物質について、各濃度の溶液をつくり、その 1ml を 10 秒間かけて灌流脳の頸動脈血中に注入した。そのさい、影響の少い低濃度のものから開始し、先に注入した物質の影響が消失してから次の注入を行なつた。また、各実験例ごとに同一条件で pH を等しくした Ringer 液を注入し、対照とした。最初の注入は、灌流開始後 20 分を経過し脳波に Pentobarbital sodium の影響が消失⁷⁾してから行なつた。

第 2 表 GABA 関連物質およびその酸塩と投与量 (mg)

GABA	25, 50, 100, 200, 300, 500, 1000
BH-GABA	25, 50, 100
BP-GABA	1, 5, 10, 15, 25, 35
GHBA	0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100
GH-BABA	5, 25, 100
GABA-Ch	1, 5, 10, 15, 25, 50, 100
Homocarnosine	10, 25, 50, 100, 200
Carnosine	5, 12.5, 25, 50, 100
GGBA	1, 2, 5, 10, 50, 100, 200
Homocarnosine (硫酸塩)	5, 25, 50, 100
GGBA (塩酸塩)	5, 25, 50, 100, 200

(すべて 1ml 溶液として使用した)

薬物の注入によつて現われる脳血流量 (ml/g. brain /min.) の変化は、そのピーク値を注入直前の流量で除した値を 100 倍し、変化率を % で示した。

体側血圧の変化は、薬物の注入によつて現われる最高血圧値 (mmHg) の変動をそのまま記載した。

本実験装置で、脳血流量が 100ml/g. brain のとき、注入部位から脳に到達するまでの時間は、13~17 秒であり、Sinus transversus から出た静脈血が試験管に採取されるまでの時間は約 40 秒であつた。

[1-¹⁴C]GABA を用いた実験では、1ml 中に GABA

200mg, 300mg, 500mg, 1000mg を含む各 Krebs-Ringer 溶液に [1-¹⁴C] GABA 0.1 μ c を混じて灌流脳の前動脈側より注入し, Sinus transversus より流出する静脈血を採取し, その放射能を測定した. 静脈血の採取方法は, 注入開始よりの経過時間(秒)で次の順序に8回行った.

- (1) 0~10, (2) 10~20, (3) 30~40, (4) 50~60, (5) 70~80, (6) 90~100, (7) 110~120, (8) 180~190, (9) 240~250

静脈血の放射能の測定方法は, 各10秒間に流出する静脈血を各々1本の試験管に採取して, 血液量を測定したのち一定量を5%トリクロール酢酸にて除蛋白し, その上清 0.5ml を計数びんに入れ, エタノール 5ml, トルエン-PP0-POPOP 10ml を加え⁹⁾, Packard 製 liquid scintillation spectrometer により測定した. 試料の計数効率は external standardization により補正し disintegration per minutes (dpm) として記載した. なお, 使用した [1-¹⁴C] GABA は第一化学薬品株式会社製である.

脳灌流実験例のすべてに脳波記録を行ったが, そのうち20例は新皮質脳波のみ誘導し, 2例は新皮質および皮質下(海馬および扁桃核)脳波を誘導した. 新皮質脳波誘導例は, 脳灌流実験の直前に, 押ピン電極を極間距離 1cm として前頭皮質(Gyrus sigmoidus), 側頭皮質(Gyrus sylvius post.)上の頭蓋に刺入固定した双極誘導ネコを使用し, 新皮質および皮質下脳波誘導例は, 2週間以上経過した植込み電極ネコを使用した. 植込み電極ネコの新皮質電極は,

真鍮ネジを極間距離 1cm として側頭皮質(G. sylvius post.)上の頭蓋にねじ込んで固定し, 扁桃核および海馬の電極は直径 0.2mm の stainless steel wire をガラス毛細管で絶縁固定した平行双針電極(極間距離 2mm, 線端露出 0.5mm)を使用し, Jasper & Ajmone-Marsan の Atlas⁹⁾に従って計測した後, 東大脳研式脳定位固定装置を用いて所定の位置に挿入した. なお, 目的部位到達の確認は, 損傷放電の出現をもつて目やすとした. 脳波および心電図の記録には, 日本光電製 8 素子脳波計を用いた.

実 験 成 績

1 GABA (第3表)

新皮質脳波に及ぼす GABA の作用は, 100mg までは認められない. 200mg では26秒後より一過性に低振幅徐波化(約20秒間)したのち灌流個有の速波となつて回復する. 300mg では24秒後より著明に低振幅化したのち, 多発性の陽性棘波から, 紡錘波, 徐波と連続する特有な波型が40秒間持続する. 500mg では21秒後より灌流脳波に個有の速波が消失するとともに, 平坦化に近い抑制相と紡錘波を含む前記特有な波型の持続が回復して70秒後に回復する. 1000mg では脳波は20秒後より平坦化し, ととき陽性の棘波の出現をみるが140秒後にはほぼもとの脳波にかえる.

脳波変化の出現時間は, 投与量の増加とともにやや減少していくが, いずれも GABA が脳に到達するまでの時間(13~17秒)より僅かに遅れている.

第3表 GABA 頸動脈内投与による脳波, 脳血流量, 体側血圧の変化および生体微候

投与量	脳 波			脳 血 流 量			体 側 血 圧			生体微候
	新皮質	発 現 (秒)	持 続 (秒)	発 現 (秒)	持 続 (秒)	変 化 率 (%)	発 現 (秒)	持 続 (秒)	値 (mmHg)	
25	N					N			N	著変なし
50	"			15	50	+10.0			"	"
100	"			15	65	+12.0	45	20	-10	"
200	-1	26	20	15	55	+2.6	40	20	-16	"
300	-2	24	40			N	20	35	-21	縮 腫
500	-2	21	70			"	15	65	-36	"
1000	-2	20	140			"	15	110	-60	"
対照	N			10-15	15-20	+2-+6			N	変化なし

(注) 表1~10を通じて次のように記載した.

投与量は記載量の 1ml 溶液を10秒間で注入した. 発現は注入後の経過時間. Nは無作用, Lは作用が持続的であることを示す. -は減少および低下を示す. 脳波変化で, -1は徐波化, -2は紡錘-徐波化, -3は持続的平坦化, +1は低振幅速波化, +2は発作発射, +3は発作発射持続的平坦化することを示す.

脳波変化の持続時間は、投与量の増加に平行して延長する。

脳血流量に対しては、50mg, 100mg, 200mgで軽度の増加が認められるが、それ以上の投与量になると逆にその作用は消失する。

体側血圧に対しては、降圧作用を示す。その閾値は脳波変化を来たす閾値よりも低く、100mgから認められる。作用の発現時間は、投与量の増加とともに早まるが、少量では脳波変化の出現時間より遅れて出現する。降圧作用の持続時間と最高降圧値は、ともに投与量に比例して増大する。300mgまでは一過性降圧変化のあと、もとの水準まで回復するが、500, 1000mgでは一過性降圧変化のあと持続的降圧作用を残し、もとの水準まで十分回復しない。

300mg以上で瞳孔の縮小が認められる。

2 β-ヒドロキシ-GABA (第4表)

BH-GABA 25mgでは、新皮質脳波に変化を認めない。50mgでは20秒後より20秒間、一過性に低振幅徐波化する。100mgでは、20秒後より棘状波に始まる特有な紡錘-徐波群発が連続するパターンが認められ、60秒間持続して回復する(第2図)。

脳血流量に対しては、25mg以上で増加作用が認められる。脳血流量増加の出現時間は脳波変化の出現時間と同時的であり、持続時間、増加率とともに投与量に比例して増大する。

体側血圧に対しては、殆んど変化を与えない。

投与範囲内で、特異な生体徴候をみない。

3 β-フェニール-GABA (第5表) (第3図)

この実験では、新皮質、扁桃核、海馬から脳波を記録した。1mgでは、新皮質、扁桃核、海馬ともに脳波に変化を来たさない。5mgでは、18秒後より新皮質の速波は抑制され、高振幅の徐波を40秒間出現させて回復する。扁桃核では新皮質にわずかに先じて、個有の低振幅速波が抑制される。海馬脳波は新皮質、扁桃核より数秒はやく現われ、律動波が崩れ低振幅速波となつたのち高振幅の棘状波が散発し、40秒後から再び律動波となつて回復する。10mgのときの脳波変化は5mgの場合と殆んど同様である。15mgでは15秒後より新皮質脳波は強く抑制(40秒間)されたのち特有な紡錘-徐波群発(40秒間)が交互に反復出現し約20分間持続する。扁桃核脳波は新皮質にわずかに先行して低振幅化し、ついで高

第4表 β-ヒドロキシ-γ-アミノ酪酸頸動脈内投与による脳波、脳血流量、体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳 波			脳 血 流 量			体 側 血 圧			生体徴候
	新皮質	発 現 (秒)	持 続 (秒)	発 現 (秒)	持 続 (秒)	変 化 率 (%)	発 現 (秒)	持 続 (秒)	値 (mmHg)	
25	N			20	32	+ 8.2			N	N 著変なし
50	-1	20	20	20	42	+ 6.2			"	" "
100	-2	20	60	15	54	+10.0	15	20	-8	" "

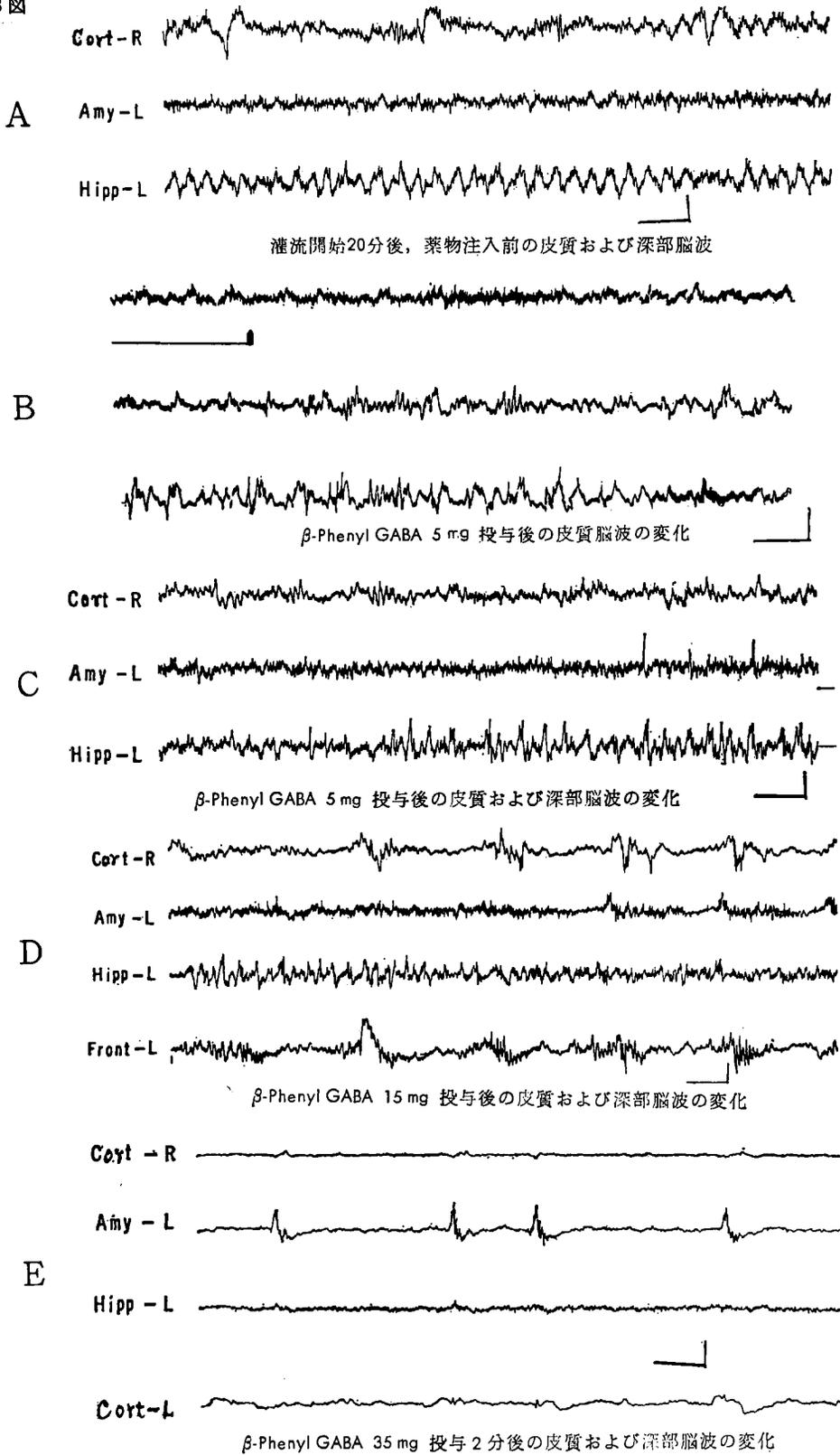
第 2 図 BH-GABA 100mg 投与後の皮質脳波の変化

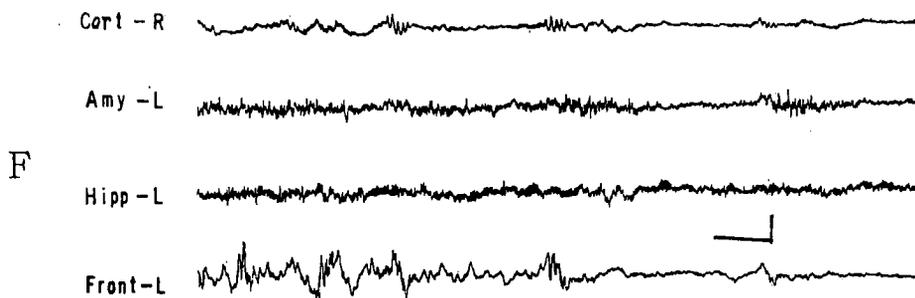


第5表 β-フェニール-GABA 頸動脈内投与による脳波、脳血流量、体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳 波				脳 血 流 量			体側血圧	生体徴候
	新皮質	海 馬	発 現 (秒)	持 続 (秒)	発 現 (秒)	持 続 (秒)	変 化 率 (%)		
1	N	N					N	N	著変なし
5	-1	-1	18	40	10-15	20-40	18.3	"	"
10	-1	-1	18	40	"	"	8.3	"	"
15	-2	-2	15	1200	"	"	10.0	"	"
20	-2	-2	15	1200	"	"	8.6	"	"
35	-3	-3	13	L	"	"	14.2	"	"

第3図





β-Phenyl GABA 35 mg 投与後の皮質および深部脳波の変化

振幅の棘状波が出現し、両相が交互に反復出現する(約20分間)。海馬脳波では、新皮質、扁桃核より数秒はやく律動波が消失し低振幅速波を示したのち、不規則な高振幅棘波が現われ、約20分間両相が交互する。20mg では、15mg の場合と殆んど同一である。35mg では、13秒後より新皮質は急速に平坦化し、やや遅れて扁桃核、海馬が平坦化する。

脳波変化の出現時間は、BP-GABA の脳到達の時間にはほぼ一致しており、投与量が増加するにしたがつて短縮する傾向が認められる。脳波変化の持続時間は投与量の増加によつて急速に延長して 35mg では持続的となる。

脳血流量に対する作用は、10~15秒後より始まり、20~40秒間持続する。流量の増加率は 5mg で最も高く、約21%である。35mg では、はじめ増加したあと動揺性を示して減少する。

体側血圧には変動を与えない。

生体徴候をみない。

4 γ-ヒドロキシ酪酸 (第6表)

5mg までは、新皮質脳波に影響を与えない。10

mg では30秒後より20秒間一過性に徐波化する。25, 50mg では20秒後より紡錘-徐波群発(20秒間)と低振幅速波(約20秒間)が持続的に反復出現する(第4図)。100mg では紡錘-徐波群発が現われたのち、脳波は平坦化するが回復性を示す。

脳波変化の出現時間は比較のおそいが、その持続時間は長い。

脳血流量では、薬物の脳に到達した時間に一致して軽度の一過性増加を認める。

体側血圧に対しては影響を与えない。

生体徴候に著変はない。

5 γ-ヒドロキシ-β-アミノ酪酸

GH-BABA は 100mg までの投与量で、新皮質脳波に影響を与えない。また、脳血流量、体側血圧に対しても作用は認められない。特異な生体徴候もない。

6 GABA-コリン (第7表)

GABA-Ch は、100mg までの投与量では新皮質脳波に影響を与えない。また、脳血流量に対しても同様に影響はみられない。

第6表 γ-ヒドロキシ酪酸頸動脈内投与による脳波、脳血流量、体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳 波			脳 血 流 量			体側血圧	生体徴候
	新皮質	発現 (秒)	持続 (秒)	発現 (秒)	持続 (秒)	変化率 (%)		
5	N					N	N	著変なし
10	-1	30	20	10	20-25	+9.5	"	"
25	-1	20	L	"	"	"	"	"
50	-2	20	"	"	"	"	"	"
100	-2	20	"	"	"	"	"	"

第4図 GHBA 50mg 投与後の皮質脳波の変化



第7表 GABA コリン頸動脈内投与による脳波、脳血流量、体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳波		体側血圧			生体徴候
	新皮質	脳血流量	発現(秒)	持続(秒)	値 (mmHg)	
10	N	N			-8	N
15	"	"			-15	"
25	"	"			-32	"
50	"	"			-42	"
100	"	"			-82	"

体側血圧に対しては、強力な降圧作用を示し、投与開始後40~60秒よりはじまり、10数秒でピークを示したのち比較的長く持続する。最高降圧値は投与量の増加に比例して増大する。

7 Homocarnosine (第8表)

遊離型の Homocarnosine は、200mg までの投与量では新皮質脳波に対し、影響を与えない。また、同様に脳血流量に対しても変動を与えない。体側血圧に対しては投与量に比例した降圧作用がみられる。降圧作用の持続時間はいずれも長い。生体徴候をみない。

第8表 ホモカルノシン頸動脈内投与による脳波、脳血流量、体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳波		体側血圧			生体徴候
	新皮質	脳血流量	発現(秒)	持続(秒)	値 (mmHg)	
25	N	N			N	著変なし
50	"	"	25	L	-10	"
100	"	"	20	"	-16	"
200	"	"	15	"	-24	"

7' Homocarnosine 硫酸塩 (第9表)

Homocarnosine 硫酸塩は 25mg まで新皮質脳波に変化をきたさない。50mg では40秒後より低振幅速波化するとともに30秒間発作発射をみるが、以後低振幅速波活動と平坦化あるいは徐波相がしばらく反

復出現する。100mg では、40秒後より30秒間発作発射をみたのち持続的に平坦化する。

脳血流量に対しては、25mg 以上で流量の減少をみる。脳血流量の減少の出現時間は脳波変化の出現より早く、投与量の増加に伴って減少度が増強する。脳血流量の変化は減少をはじめてから25~35秒後に最低値を示す。

体側血圧に対しては、50, 100mg で軽度昇圧作用を示す。生体徴候として 50mg, 100mg で軽度の散瞳を認める。

第9表 ホモカルノシン硫酸塩頸動脈内投与による脳波、脳血流量、体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳波		脳血流量			生体徴候	
	新皮質	発現(秒)	持続(秒)	発現(秒)	持続(秒)		変化率 (%)
5	N					N	
25	"			20	20	-16.5	
50	+2	40	30	20	70	-27.4	散瞳 ±
100	+3	40	L	25	100	-40.6	" ±

8 Carnosine (第10表)

Carnosine は、25mg まで新皮質脳波に影響を与えない。50mg では、30秒後より25秒間一過性に低振幅徐波化し、100mg では、30秒後より25秒間、特有害な徐波群発がみられる。

脳血流量に対しては、12.5mg まで著変なく脳波変化に先行して 25mg 以上で著明に増加させる。脳血流量増加は薬物注入終了15秒後からはじまり、25~30秒後に最高値に達し全持続時間は50~70秒間である。

体側血圧に対しては、50, 100mg で軽度の一過性の降圧作用を示す。

生体徴候を示さない。

9 γ-グアニジノ酪酸 (第11表)

GGBA 200mg までの投与量で新皮質脳波に変化を現わさない(第5図)。また、同様に脳血流量にも

第10表 カルノシン頸動脈内投与による脳波、脳血流量、体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳波			脳血流量			体側血圧			生体徴候
	新皮質	発現(秒)	持続(秒)	発現(秒)	持続(秒)	変化率 (%)	発現(秒)	持続(秒)	値 (mmHg)	
12.5	N					N			N	著変なし
25	"			15	49	26.7			"	"
50	-1	30	25	15	55	28.6	17	30	-12	"
100	-2	30	28	16	63	35.1	20	40	-12	"

影響を与えない。

体側血圧に対しては、5mg 以上で作用を現わすが、作用方向は不定である。5mg, 10mg の少量では降圧作用を示すが、50mg 以上では降圧, 昇圧作用を示す。

生体徴候として 5mg 以上で瞳孔散大を示し、探索様の眼球運動がみられる。

9' γ -グアニジノ酪酸塩酸塩 (第12表)

GGBA 塩酸塩 25mg までは、新皮質脳波は不変である。50mg では10秒後より発作発射を10秒間みただのち回復する。100mg では、15秒後より発作発射を10秒間認めたのち、いつたん平坦化するが、速波の出現とともに回復する。200mg では、100mg の場合と同一であるが、回復は遅延する(第6図)。

脳血流量に対しては、脳波変化と同様に 50mg 以

第11表 γ -グアニジノ酪酸頸動脈内投与による脳波, 脳血流量, 体側血圧の変化および生体徴候

投与量 (mg)	脳波 新皮質	脳血流量	体側血圧			生体徴候
			発現 (秒)	持続 (秒)	値 (mmHg)	
2	N	N			N	
5	"	"	10	180	-70	散瞳
10	"	"	40	120	-40	"
50	"	"	45	L	+10	"
100	"	"	35	"	+10	"
200	"	"	40	"	-5	"

第5図 GGBA 200mg 投与後の皮質脳波



第12表 γ -グアニジノ酪酸塩酸塩頸動脈内投与による脳波, 脳血流量, 体側血圧の変化

投与量 (mg)	脳波			脳血流量			体側血圧			生体徴候
	新皮質	発現 (秒)	持続 (秒)	発現 (秒)	持続 (秒)	変化率 (%)	発現 (秒)	持続 (秒)	値 (%)	
25	N					N			N	散瞳
50	+1	10	10	15	60	-31.6	25	50	-10	
100	+2	15	L	15	90	-36.8	15	L	-20	
200	+3	15	"	15	180	-57.8	15	L	-32	散瞳 眼球運動

第6図 GGBA 塩酸塩 200mg 投与後の皮質脳波の変化



上で流量の減少を来たす(第7図)。脳血流量減少は45~70秒後に最低値に達したのち回復する。

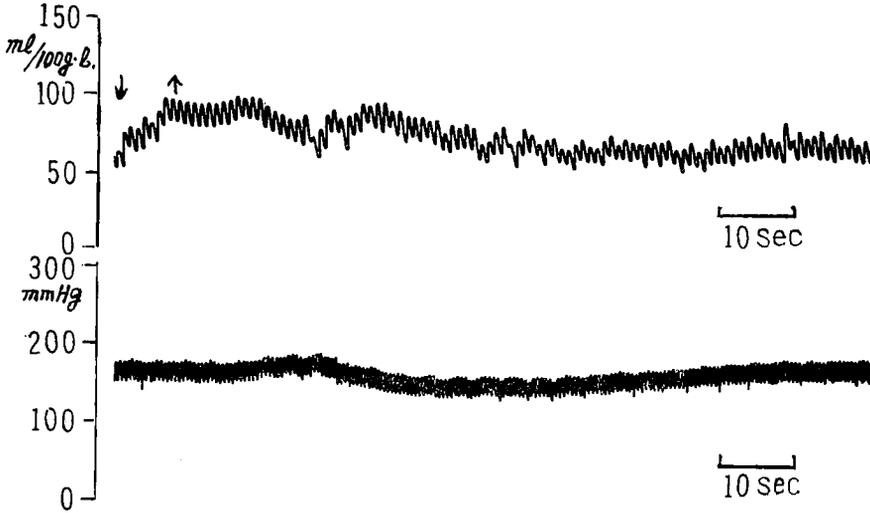
体側血圧は、降圧作用を示す。

生体徴候は 25mg より散瞳作用を現わし、200mg では、探索様運動, 瞬目運動を示す。

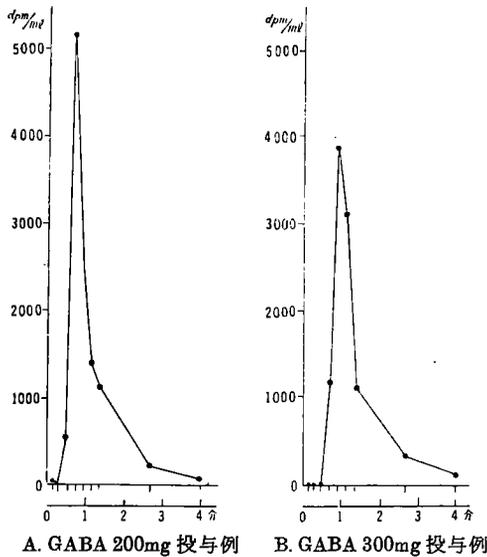
10 [1-¹⁴C] GABA の投与

0.1 microcurie の [1-¹⁴C] GABA を含む各濃度の GABA 溶液 1ml を10秒間かけて脳に流入する頸動脈血中に注入し、脳を通過したあとで sinus transversus より流出する脳静脈血中の放射能を時間的に測定し、その時間経過を調べた。注入部位から脳に達するまでの時間は、用いたチューブの内径から計算すると、脳血流量 100ml/g. brain のとき、13~17秒、sinus transversus から採血試験管に達するまでの時間は47秒である。実測した脳静脈血中の放射能の上昇曲線は極めて急峻で70~80秒の10秒間に採血した試料で頂点に達した。この実験の脳血流量は 120ml/100g. brain/min. であつたので、この時間は上述の計算値と一致している。下降曲線は比較的緩やかであり、注入2分でかなり下降し、4分後頃には零線に接近する(第8図)。静脈血中に流出した放射能の量は、時間的に測定した放射能を記載した各点を直線で結んでその面積として求めた。4分間内の放射能の回収率は、投与した放射能の80~90%であつた(第13表)。このことは、血管内に投与された GABA は、4分後には殆んど脳内に残存していないことを示している。

第 7 図 GGBA 100mg 塩酸塩を投与したときの脳血流量, 体側血圧 (下図) の変化



第 8 図 灌流脳の動脈系に $[1-^{14}C]$ GABA 0.1 μ C を投与し, 横静脈洞血中に現われる放射能の時間的变化



静脈血中の放射能の時間経過と脳波変化の持続時間から, GABA の各投与例において脳波変化をおこす脳血液中の放射能濃度を求め, これから GABA の脳血液中で有効濃度を計算したところ, 200mg 投与例 4.3mg/ml, 300mg 投与例 5.5mg/ml, 500mg 投与例 4.0mg/ml, 1000mg 投与例 5.7mg/ml となり, 平均 4.9 ± 0.95 mg/ml であつた. すなわち, 脳血液中に 5mg/ml 以上の GABA 濃度が保たれている時間だけ脳波が抑制されることがわかつた.

第 8 図に示された曲線から得られた急速頸動脈内投与による GABA の最高濃度 (Peak concentration) は, 200mg 投与例 6.5mg/ml, 300mg 投与例 7.2mg/ml, 500mg 投与例 12.6mg/ml, 1000mg 投与例 16.4mg/ml であつた. しかし, この濃度は 10 秒間の静脈血の平均値を示すものであり, 真のピークはより高いものである.

第 13 表 $[1-^{14}C]$ GABA 頸動脈急速投与時血液放射能の動態

GABA mg/ml/10秒	$[1-^{14}C]$ GABA		有 効 濃 度		最 高 濃 度	
	投 与 dpm/ml/10秒	回収 dpm	dpm/ml	mg/ml	dpm/ml	mg/ml
200	177,000	160.450	3.480	4.3	5.220	6.5
300	177,000	163.290	3.000	5.5	3.930	7.2
500	177,000	160.000	1.280	4.0	4.040	12.6
1000	177,000	140.850	800	5.7	2.320	16.4

$\bar{X} = 4.9 \pm 0.95$

各物質の作用の比較

上述の実験結果はすべて投与条件が一定しており、1 ml 溶液を10秒間かけて頸動脈系に注入したもので、各物質の脳波、脳血流量、体側血圧に及ぼす効果を量的に比較することができる。

1 脳波に及ぼす作用

脳波に対する最少作用量は第14表に示すように、GABA 200mg, BH-GABA 50mg, BP-GABA 5mg, GHBA 10mg, Carnosine 50mg であり、いずれも低電位徐波化さらに特異な紡錘-徐波群発を示し、脳波に対する抑制作用のあることを示した。また、強い抑制時に陽性の棘波を出現させる。GH-BABA, GABA-Ch, GGBA(遊離型)は、いずれも100mgまでの投与では無作用であり、Homocarnosine(遊離型)は200mgまで無作用であった。すなわち、脳波抑制作用の強いものは、BP-GABA と GHBA であり、抑制作用は認められるが、その作用の弱いものは GABA, BH-GABA, Carnosine である。

Homocarnosine 硫酸塩と GGBA 塩酸塩ではいずれも50mgで低振幅速波活動が現われたが、これはアミノ酸自体の作用ではなく、強い酸基によるものであろう。

抑制物質による脳波変化の出現時間は、物質注入後脳に達する時間である13~17秒よりやや遅れて注入後20~30秒後であるのが普通であった。脳波変化の持続時間は、GABA, BH-GABA, Carnosine ではいずれも短いに対して、GHBA, BP-GABA では

いずれも長く、最初数秒から20秒間抑制された後、いつたん薬剤投与前の低振幅速波活動にもどるが、再び抑制相が現われる。このような波相の交代はしばらく持続するが、回復過程においては抑制相はしだいに短縮する。

脳波抑制の持続時間と投与量との関係を見ると、作用時間の短い GABA, BH-GABA では、投与量の増加と作用持続時間の延長が直線的関係にある。作用持続時間の長い BP-GABA, GHBA では、いつたん作用量に達すると、作用持続時間は急速に延長する。

2 脳血流量におよぼす作用

GABA およびその関連物質には、脳血流量の増大をきたすものがあつた。その変化は、薬物の脳到達に数秒おくれて流量の増大をきたし、数十秒間持続して徐々に注入前の流量水準に回復するが、投与量が増加するとともにの水準まで十分に回復しない。最少有効量は BP-GABA 1mg, GHBA 10mg, Carnosine 25mg であり、投与量の増加とともに脳血流量も増加する。BP-GABA では1mgで10%程度の増加であるが、5mgで増加率は最も高く20%である。15mg以上の投与量では増加率はしだいに減少し、35mgでは軽度増加したあと動揺性を示しながら著しい減少を持続するが、これは BP-GABA の一次作用であるかどうかは不明である。GABA, BH-GABA, GABA-Ch, GABA では投与範囲内でわずかに流量の増加傾向を示すが、投与量の増加に対する比例的関係は認められない。

第14表 GABA 関連物質の新皮質脳波におよぼす作用

	最小有効量 (mg)	作用方向	作用持続時間
GABA	200	-1	短い
BH-GABA	50	-1	短い
BP-GABA	5	-2	長い, 反復
GHBA	10	-2	長い, 反復
GH-BABA	(100)	N	
GABA-Ch	(100)	N	
Homocarnosine	(200)	N	
Carnosin	50	-1	短い
GGBA	(200)	N	
Homocarnosine (硫酸塩)	50	+2	長い, 反復
GGBA (塩酸塩)	50	+2	長い, 反復

() 内の数値は、その投与量まで無作用であることを示す

-1, 徐波化の認められるもの

-2, 徐波化後、投与量の増加によつて平坦化するもの

N, 無作用のもの

+2, 発作発射をみるもの

Homocarnosine 硫酸塩では 10mg, GGBA 塩酸塩では 50 mg より脳血流量の著しい減少が認められたが、これは脳波変化の項で述べた如く薬物自体の作用ではないものと思われる。

3 体側血圧に及ぼす作用

GABA, BH-GABA, GABA-Ch, Carnosine, Homocarnosine はいずれも血圧降下作用を示す。このうち GABA, GABA-Ch の作用は強力であり、他のものはほぼ同程度である。ただ、GGBA は軽度ではあるが、降圧、昇圧の両作用を示し、他の GABA 関連物質の作用とは異っているのが特徴である。

最少有効量は、GABA-Ch 10mg, その他の物質は 100 mg である。血圧降下値は、投与量の増加に対して比例的な関係を示す。作用は、薬物の脳到達に数十秒おくれで現われるが、投与量の増加とともに短縮する。変化の持続は数十秒間にわたるが、一般に脳血流量の変化の持続に比べ長いことが特徴である。また、著しい降圧作用を示したあとは充分もとのレベルまで回復しない。

4 生体徴候について

GABA は 300mg 以上で、一過性の縮瞳効果が認められる。GGBA は脳波変化を来たさないにもかかわらず少量 (5 mg) から一過性散瞳効果を示す。塩酸塩も同様に散瞳を示すが、200 mg 以上で眼球運動、瞬目も示す。

考 察

ネコ脳灌流法において、灌流動脈系に被検物質を注入する方法によつて、GABA およびその関連物質の脳に対する作用をしらべたところ、脳波抑制作用、脳血流量増大作用、体側血圧下降作用などを示すものがあり、各物質によつてこの三者の作用が平行するものと、各個の作用のみを示すものなどまちまちであつたが、逆の方向の作用である脳波賦活、脳血流量減少、体側血圧上昇作用を示すものはないことを認めた。

被検物質のうち正常脳成分として存在するものは GABA¹⁾⁻³⁾, GABA-Choline¹⁰⁾¹¹⁾, Homocarnosine¹²⁾, GGBA¹³⁾¹⁴⁾ である。このうち GABA-Choline は、GABA のコリンエステルであり、GABA とアセチルコリンとの関連性においてその存在に興味もたれている。Homocarnosine は γ -アミノブチリル・ヒスチジンである。GGBA は GABA とアルギニンとの transamidation によつて生成される。

脳に存在するか否かに未だ疑問を残しているもの

は BH-GABA, GHBA である。BH-GABA¹⁵⁾⁻¹⁹⁾ は富田²⁰⁾ によつて合成された GABA の酸化物である。BHGA²¹⁾²²⁾ は GABA と構造近縁の低級脂肪酸であり、GABA-transaminase によつて GABA から生成されたコハク酸セミアルデヒドから脳内で生成されるという報告もある。

Carnosine²³⁾ は筋に大量に存在する β -アラニル・ヒスチジンであり、Homocarnosine と同様に ω -アミノ基をもつジペプチドである。

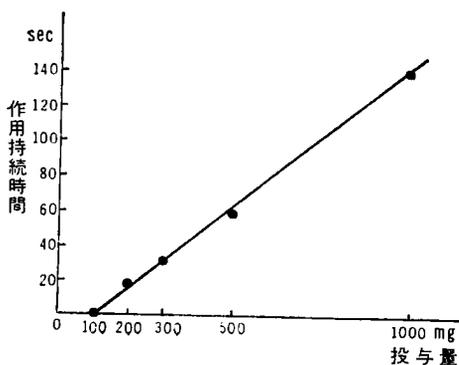
生体内に存在せず合成されたものは BP-GABA と GH-BABA である。BP-GABA は Perekalina²⁴⁾ らにより合成された。GH-BABA は BH-GABA の合成のさいの副産物である²⁵⁾。

被検量の範囲内で脳波抑制作用を示したものは、GABA, BH-GABA, BP-GABA, GHBA, Carnosine である。GABA-Choline と Homocarnosine では多少の徐波化傾向があつたようであるがその変化はあいまいであつたのでとらなかつた。投与量を増加すれば脳波抑制作用が明瞭になる可能性がある。脳波抑制作用の強さと持続時間について、GABA (第 9 図), BH-GABA, Carnosine では抑制作用が弱く、大量投与によつてはじめて抑制作用をあらわし、その持続時間も短かい。BP-GABA (第 10 図) と GHBA では抑制作用が強く少量によつて長時間の抑制作用をあらわす。脳灌流法では被検物質の脳以外の組織における代謝を考慮する必要がなく、脳を循環する血液は被検物質以外は常に一定の組成を維持しているので、投与条件を一定にさだめることによつて、血管内に投与した諸物質の脳に対する直接的な薬理作用を比較検討する目的に適している。

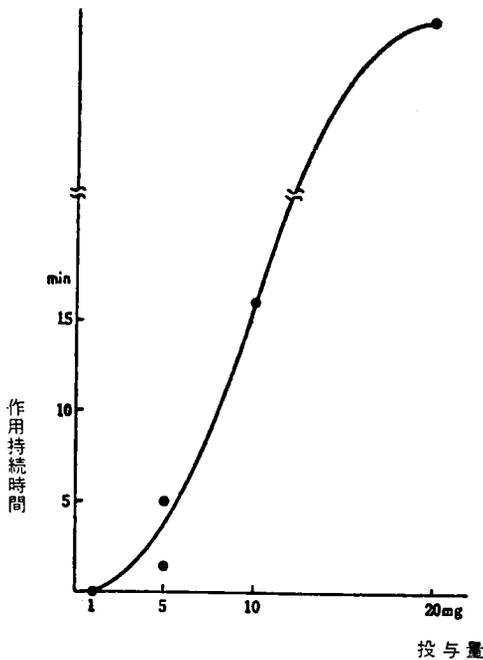
薬物の血液脳関門の透過性との関係；

本編でおこなつた実験では、投与法はすべて、各

第 9 図 GABA 頸動脈急速投与量と脳波に及ぼす作用持続時間との関係



第10図 β -phenyl GABA 頸動脈急速投与量と脳波に及ぼす作用持続時間との関係



種濃度の 1ml 溶液を 10秒間かけて頸動脈に接続したチューブ内に注入する方法に統一している。この投与方法における脳血管内の物質濃度の変動の時間経過は、物質の血管内から脳組織内への移行性の難易によつて多少変わるとしても、ほぼ、 $[1-^{14}C]$ GABA を用いた本編の成績に従うものと考えられる。この成績で、脳静脈血が *sinus transversus* を出て試験管に採取されるまでの時間は約 40秒かかるので、脳血管内放射能のみかけのピーク時間である 80秒から 40秒をひくと、注入開始時 40秒に脳血管内濃度は最高値に達し、4分後には殆んど痕跡的になる。

脳灌流法における薬物の脳におよぼす作用は、脳血管内濃度と、薬物の血管内から脳への透過性によつて規定されるが、ここで採用した投与方法によつて一過性の脳波変化をきたすもの、例えば GABA, BH-GABA は上述の脳血管内の濃度曲線に正しく従うものである。これらは血液脳関門を通過しにくい物質であるといえる。反対に BP-GABA, GHBA ではこの濃度曲線にしたがわず脳波変化が反覆持続することは、血液脳関門を通過しやすいためと考えられる。したがつて、この方法によつて薬物の血液脳関門の透過性の難易をしらべることが可能である。しかし、Homocarnosine 硫酸塩, GGBA 塩酸塩のように発作発射をきたす物質では、発作発射にひきつづく脳自

体の過程によつて、発作後の抑制が持続するために、脳波変化の持続時間が、薬物の血液脳関門の透過性の指標とはならない。また、この方法は頸動脈内に薬物を直接注入する方法であるので、Homocarnosine, GGBA の結果でわかるように、遊離型と塩型とによつて作用が全く異なる場合があることは注意を必要とする。

薬物作用の出現時間；

薬物の注入部位から脳に達する時間は約 10秒余りであるので、20秒以上を経過して作用が現われる場合には、薬物の脳への透過性が遅いか、薬物の作用が直接的でなく、何らかの段階を経たのちに作用を現わすことを推測させる。GABA, BH-GABA, GHBA はいずれも脳波変化の出現時間がやや遅い傾向がある。このことは脳血流量と体側血圧の出現時間についても同様であり、特に著明な体側血圧下降作用を示した GABA と GABA-Choline では体側血圧下降の開始はいずれも遅れて始まっている。

急速投与方法と持続投与方法との量的関係；

この投与方法による作用発現の閾値量から、灌流血液内にどの程度の濃度の薬物を加えた時に、持続的な作用が期待できるかという推定が可能である。 $[1-^{14}C]$ GABA を用いた実験で、GABA の脳波変化をおこす閾値量は 200mg であり、計算された脳血管内有効濃度は 4.3mg/ml である。このことから、閾値量の 50分の 1 を持続的に灌流血液に添加すれば、持続的に GABA の作用が現われうことを示している。この関係は、薬物の脳への透過性と蓄積の状態によつて勿論異なるものではあるが、他の薬物における成績からも、閾値量の $1/50 \sim 1/100$ の濃度に灌流血液に薬物を加えることによつて、持続的作用を現わすことを認めている。灌流実験における脳の状態は、正常脳とくらべると多少の偏位はあるものと考えられるが、少なくとも光学顕微鏡における形態学的研究と、脳波、脳酸素消費量、糖摂取量などでは正常脳にかなり近いことが認められている⁷⁾ ので、本研究における投与方法による閾値量は、系統的投与を行うさいの投与量の参考になりうるものと考えられる。

他の投与方法における作用との比較；

GABA 溶液を大脳皮質に滴下あるいは微小電気泳動的に投与すると、中枢神経系を抑制する作用が認められている²⁶⁾。また、大槽内注入によりグルタミン酸による発作を防ぐ作用もある²⁷⁾。系統的投与では、血圧下降作用は認められるが²⁸⁾²⁹⁾、脳波には

著明な作用はない³⁰⁾。頸動脈内投与ではシナプス伝達を抑制し、一過性の脳波変化が認められている³¹⁾。脳灌流法においても GABA によつて脳波変化をきたすためには、大量投与を必要とすることから、血管内投与によつては作用は弱いことが一致している。岩間ら³²⁾は GABA を大脳皮質に直接作用させたときの脳波型をくわしくしらべているが、脳灌流法によつて投与した場合の脳波にも陽性棘波が出現する。GABA および GABA 関連物質を灌流脳に投与すると、そのとき現われる脳波型は互に類似しており、多発性の陽性棘波から紡錘波、徐波へと移行する特有なパターンを反復する。

BH-GABA は脳組織に直接投与した場合、抑制作用が GABA より強力である³³⁾、GABA と同等あるいは GABA よりも劣る³⁴⁾など種々の報告がある。脳灌流法による成績では GABA よりもやや強力である。

BP-GABA は系統的投与によつても中枢神経系を抑制することが知られている²⁴⁾。このことは本研究の結果と全く一致する。BP-GABA による脳波抑制のさい、著明な棘波を発生することが特徴的である。また、脳血流量増加作用が認められている。

GHBA は系統的投与によつて中枢神経系の著明な抑制をきたし、睡眠の機構との関係において興味をもたれている³⁵⁾³⁶⁾。Crawford²⁶⁾らは大脳皮質への微小電気泳動的投与では無作用であることを認めており、一般に低級脂酸による中枢神経系の抑制作用は、主として中脳網様体一視床一脳皮質系に作用する³⁷⁾といわれている。脳灌流法ではこれらの点を区別することはできないが、少量投与により持続性の作用を示すことは一致している。脳灌流法をもちいた GHBA を含む低級脂酸の作用については、修多羅³⁸⁾が本編の結果と同様な結果を報告している。また、脳血流量の増大についての報告³⁹⁾もある。

GABA-Ch は GABA とアセチルコリンとの関連性において脳内存在に興味をもたれている¹⁰⁾¹¹⁾が、血液脳関門を通りにくい⁴⁰⁾。脳への直接適用によつて抑制作用をもっている⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾。しかし、その作用は極めて弱いという報告もあり、本編の結果に一致する。また、GABA とともに著明な中枢性の体側血圧下降作用を示したが、このことは、高橋らの報告²⁸⁾に一致している。

Homocarnosine は森⁴⁴⁾らにより髄腔内投与によつて抗痙攣作用が認められているが、脳灌流法では軽度の血圧下降作用を認めたのみである。

Carnosine は大脳皮質への局所適用によつて GABA より弱い抑制作用が認められているが²⁶⁾、脳灌流法では、抑制作用は GABA より強く BH-GABA とほぼ同様であり、脳血流量増加作用がかなり強いことが認められた。β-アラニンが強い抑制物質である⁴⁵⁾ことに関係があらう。

GGBA は大脳皮質への局所適用や大槽内投与によつて興奮一痙攣作用をもつが⁴⁶⁾⁴⁹⁾、脳灌流法では、このような作用は認められなかつた。しかし、少くとも抑制作用は全く認められなかつた。

要 約

ネコ脳灌流法を用いて頸動脈系に一定条件下で GABA およびその関連物質を注入し、脳波、脳血流量、体側血圧に及ぼす作用を調べ、各物質の作用力価を比較した。被検物質は GABA、β-ヒドロキシ-GABA、β-フェニール-GABA、γ-ヒドロキ酪酸、γ-ヒドロキシ-β-アミノ酪酸、γ-アミノブチリルコリン、ホモカルノシン、カルノシン、γ-グアニジノ酪酸である。

脳波変化をきたすものでは、その変化はいずれも徐波群発などの抑制作用を示した。脳波抑制作用を示したものに GABA、BH-GABA、BP-GABA、GHBA、Carnosine がある。このうち GABA の作用が最も弱く、BH-GABA、Carnosine がこれに続き、GHBA と BP-GABA が最も強い作用を示した。Homocarnosine 硫酸塩と GGBA 塩酸塩では逆に発作発射をきたしたが、これは塩の作用と考えられる。

脳血流量の変化をきたす場合には、いずれも流量増大の傾向を示した。脳血流量増大作用を示したものに BH-GABA、BP-GABA、GHBA、Carnosine があるが、このうち BP-GABA、GHBA、Carnosine が著明であつた。

体側血圧の変化をきたす場合には、いずれも降圧的に作用した。降圧作用を示したものに GABA、GABA-Ch、Homocarnosine、Carnosine、GGBA があるが、このうち、GABA、GABA-Ch の作用が強かつた。

また、GABA で脳波変化をおこす脳血中有効濃度を求めるため、GABA の各投与量に [u-¹⁴C-GABA] を加え、流出脳静脈血中の放射能を回収し、その経過図から脳血中に 5mg/ml 以上の GABA が存在する時間だけ脳波が抑制されることがわかつた。

稿を終えるに臨み、御懇篤なる御校閲を賜わつた、恩師奥村二吉教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始御指導を頂いた大月三郎講師、渡辺昌祐博士に深く感謝致します。なお、実験にあたり、施

設器具を提供して下さいました岡山慈生病院精神医学研究所長、伊原博士の御好意、ならびに御援助、御協力を頂いた中島、光信博士、二宮、三宮医学士に心から御礼申し上げます。

文 献

- 1) Awapara, J. et al.: *J. Biol. chem.*, **181**: 35 (1950).
- 2) Robert, E. and Frankl, S.: *J. Biol. chem.*, **187**: 55 (1950).
- 3) Udenfriend, S.: *J. Biol. Chem.*, **187**: 65 (1950).
- 4) Florey, E.: *Naturwiss.*, **40**: 413 (1953).
- 5) Geiger, A. & Magnea, J.: *Amer. J. Physiol.*, **149**: 517 (1947).
- 6) 池田久男: *精神経誌*, **63**: 611 (1961).
- 7) 森光淳介: *精神経誌*, **70**: 330 (1968).
- 8) Hall, T. C. and Cocking, E. C.: *Biochem. J.*, **96**: 626 (1965).
- 9) Jasper, H. H. & Ajmone-Marsan, C.: *A Stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. The National Research Council of Canada, Ottawa* (1954).
- 10) Kuriaki, K., Yakushiji, T., Moro, T., Shimizu, T. and Saji, Sh.: *Nature*, **181**: 1336 (1958).
- 11) Kewitz, H.: *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, **237**: 308 (1959).
- 12) Kanazawa, A., Kakimoto, Y., Miyamoto, E., Sano, I.: *J. Neurochem.*, **12**: 957 (1965).
- 13) Pisano, J. J., Abraham, D., Udenfriend, S.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **100**: 323 (1963).
- 14) Lrreverre, F., Evans, R. I., Hayden, A. R., Bilter, R.: *Nature*, **180**: 704 (1957).
- 15) Hayashi, T., Nagai, K.: *Proc. 20th Internal, Physiol. Cong.*, P 410, (1956).
- 16) Hayashi, T.: *J. Physiol. (Lond.)*, **145**: 570 (1959).
- 17) Ohara, K., Sano, I., Koizumi, H., Nishimura, K.: *Science*, **129**: 1229 (1959).
- 18) Mitoma, C.: "Inhibition in the Nervous system and gamma-aminobutyric acid. (eds. Roberts, E., et al.) p 236, Pergamon Press, New York (1968).
- 19) Elliot, K. A. C.: *Jap. J. Brainphysiol.*, **88**: 3116 (1967).
- 20) Tomita, M.: *J. Physiol. Chem.*, **124**: 253(1923).
- 21) Fishbein, W. N., Bessman, S. P.: *J. Biol. Chem.*, **239**: 357 (1964).
- 22) Giarman, N. T., Roth, R. H.: *Science*, **145**: 583 (1964).
- 23) 蛋白質化学 2 巻, 635 頁, 共立出版 (東京) 水島三郎, 赤堀四郎編
- 24) Maslova, M. N., & Khaunina, R. A.: *Byul. Eksperim. Biol. i Med.*, **60**: 65 (1965).
- 25) 和田豊治, 桜田敏, 鈴木喜八郎; 条件反射, **61**: 111 (1965).
- 26) Crawford, J. M. & Curtis, D. R.: *Brit. J. Pharmacol.*, **23**: 313 (1964).
- 27) Wiechert, P. & Herrbst, A.: *J. Neurochem.*, **13**: 59 (1966).
- 28) Elliott, K. A. C. & Hobbiger, F.: *J. Physiol.*, **146**: 70 (1959).
- 29) Takahashi, H., Koshino, C. & Ikeda, O.: *Jap. J. Physiol.*: **12**: 97 (1962).
- 30) Purpura, D. P., Girado, M., Smith, T. G., Callan, D. A. & Grundfest, H.: *J. Neurochem.*, **3**: 238 (1959).
- 31) Marrazzi, A. S., Hart, E. R. & Rodrigues, J. M.: *Science*, **127**: 284 (1958).
- 32) Iwama, K., Yamamoto, C. & Ohsaki, K.: *Tohoku J. Exper. Med.*, **72**: 366 (1960).
- 33) Hayashi, T.: *J. Physiol. (Lond.)*, **145**: 570 (1959).
- 34) Levin, E., Lovell, R. A., & Elliott, K. A. C.: *J. Neurochem.*, **7**: 147 (1961).
- 35) 松崎正二, 岡田安弘, 森昌弘: 第14回日本脳波学会講演抄録集, **136**, (1965).
- 36) 丸山勝一, 高橋喜弥太, 大友英一: *臨床神経*, **6**: 156 (1966).
- 37) 武藤泰敏, 高橋喜弥太, 川村 浩: *脳と神経*, **16**: 601 (1964).
- 38) 修多羅正道: *岡医誌*, **79**: 1049 (1967).
- 39) Holmquist, B. & Ingvar, D. H.: *Experientia*,

- 13: 331 (1957).
 40) Gryglewski, R., Marczyhski, T., Trabka, J. :
 Dissertationes Pharm., 17: 135 (1965).
 41) Ashida, H., Takeuchi, N., Mori, A., Jinnai, D. :
 Nature, 206: 614 (1965).
 42) Takahashi, H., Nagashima, A., Koshino, Ch. :
 Nature, 182: 1443 (1958).
 43) Holmstedt, B., Sjöqvist, F. : Biochem. Pharma-
 col., 3: 297 (1960).
 44) 森昭胤, 他: 条件反射34集, (1962).
 45) Curtis, D. R., & Watkins, J. C. : J. Neurochem.,
 6: 117 (1960).
 46) Takahashi, H., Arai, B., Koshino, C. : Jap. J.
 Physiol., 11: 403 (1961).
 47) Purpura, D. P., Girado, M., Grundfest, H. :
 Science, 127: 1179 (1958).

Effects of intracarotid administration of GABA and its related compounds on the perfused cat brain

Takayuki HOAKI

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

For the purpose to study the effects of GABA and its related compounds on EEG, cerebral blood flow and systemic blood pressures, GABA and related compounds were administered into the carotid system of perfused cat brains under a certain fixed condition and the intensity of each drug action was compared. The agents in the experiments were GABA (γ -amino-butyric acid), β -hydroxy-GABA, β -phenyl-GABA, γ -hydroxybutyric acid, γ -hydroxy- β -amino-butyric acid, γ -aminobutyrylcholine, homocarnosine and γ -guanidinobutyric acid.

Those agents that induced changes in EEG all showed inhibitory effects such as slow bursts. Those that had inhibitory effect on EEG were GABA, β -hydroxy-GABA, β -phenyl-GABA, γ -hydroxy-butyric acid and carnosine. Among them GABA showed the least effect followed in ascending order by β -hydroxy-GABA, carnosine and γ -hydroxybutyric acid and β -phenyl-GABA being most potent. On the contrary, sulfate salt of homocarnosine and chloride salt of γ -guanidiobutyric acid induced transient excitatory changes, but this seemed to be the effect of salts.

In the cases where changes occurred in the cerebral blood flow, there was an increasing tendency of the blood flow in every cases. Those agents that induced the increase in blood flow were β -hydroxy-GABA, β -phenyl-GABA, γ -hydroxy-butyric acid and carnosine, and of them such an increasing effect was marked with β -phenyl-GABA, γ -hydroxybutyric acid and carnosine.

In the cases where changes were brought on the systemic blood pressures, the effect proved to be depressing in every case. The agents showing such a depressing effect were GABA, γ -aminobutyrylcholine, homocarnosine, carnosine and γ -guanidino-butyric acid. Of them the effects of GABA and γ -aminobutyrylcholine proved to be strongest.