

グルタミン酸系酸性アミノ酸の 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

脳の主要遊離アミノ酸であるグルタミン酸、アスパラギン酸は脳エネルギー源としてのグルコースの主要代謝経路である解糖系¹⁾²⁾、クエン酸回路³⁾の代謝と直接的に関係している。また、N-アセチルアスパラギン酸は脳に特異的に大量に存在する⁴⁾⁵⁾⁶⁾物質である。これら脳に大量存在するアミノ酸は脳の特有な機能との間に何らかの関連をもつものと予想される。したがってこれら酸性アミノ酸とその誘導体の脳に対する薬理作用をしらべることは興味ある問題であり、既にこれまでに脳切片を用いたもの⁷⁾、大脳皮質や脊髄表面に直接投与したもの⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾、全動物的に頸動脈、静脈、脳室¹¹⁾¹²⁾あるいは腹腔内投与¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾したものなど数多くの研究がある。

ネコ脳灌流法において、一定条件下で薬物を頸動脈系に注入することは、薬物の血管内投与において脳外因子を除いた脳に対する直接作用の性質と強さの比較に極めて有力な方法である。

したがって本研究は、ネコ脳灌流法を用いて動脈側の血液中に、グルタミン酸、アスパラギン酸ならびにそれらの誘導体を一定条件下で急性注入し、それぞれの投与量と脳電気活動、脳血流量、体側血圧に与える中枢作用および動物の生体徴候に与える影響について調べた。

脳灌流法、実験装置およびアミノ酸投与方法

実験には、体重2～3kgの若い成ネコ16匹を用い、脳体循環の分離手術は Geiger 原法¹⁶⁾の改良法¹⁷⁾を使用し、脳灌流法は開放式（脳を灌流した血液は再び脳を循環しない方法）で行った。実験方法、実験装置およびアミノ酸の投与方法は既法¹⁸⁾の場合と

全く同一であり、各種濃度の1ml溶液を頸動脈に接続したチューブ内に10秒間で注入した。

脳波記録は既報と同様であり、新皮質脳波は側頭皮質 (G. sylvius post.) から誘導し、一部の実験では慢性植込み電極によつて海馬、扁桃核からの脳波も記録した。

実験したアミノ酸はいずれも難水溶性であるため、生理的食塩水に少量の塩酸を加えて溶解したのち、苛性ソーダで pH を 7.0～8.0 に調整したものである。アミノ酸のアルカリ金属塩では、Na 塩はそのまま生理的食塩水に溶解したが、Ca 塩は難水溶性であるため少量の塩酸を加えて溶解し pH を 6.8～7.0 に調整した。被検物質は、L-グルタミン酸 (L-Glu) とそのナトリウム塩 (L-Glu-Na)、L-アスパラギン酸 (L-Asp) とそのナトリウム塩 (L-Asp-Na)、N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-Methyl-D-Asp)、N-アセチル-DL-アスパラギン酸 (N-Acetyl-Asp) とそのカルシウム塩 (N-Acetyl-Asp-Ca) および β -ヒドロキシグルタミン酸-erythro 型 (BH-Glu) である。N-Methyl-Asp では D 型のみを用いたが、この理由は薬理作用が DL 型に比較して強いことが知

第1表 グルタミン酸系酸性アミノ酸およびそのアルカリ金属塩と投与量

L-Glu	5, 10, 50, 100, 200 (mg)
L-Glu-Na	5, 10, 25, 50
L-Asp	1, 5, 10, 25, 50, 100, 200
L-Asp-Na	5, 10, 25, 50, 100
N-Methyl-D-Asp	1, 2, 5, 10, 25
N-Acetyl-DL-Asp	1, 5, 10, 25, 50, 100
N-Acetyl-DL-Asp-Ca	1, 5, 10, 25, 50, 100
BH-Glu	0.5, 1, 2, 10, 20, 40

(すべて 1 ml 溶液として使用した)

られているからである。各物質の投与量を第1表に示す。

実験成績

L-グルタミン酸 (第2表)

1. 脳波(第1図): 5mg では変化は認められない。10mg では新皮質脳波は、ただちに低振幅速波化して回復する。50mg では著明に低振幅速波化した後、特有な徐波相となり、両相が交代性に回復し、しだいに灌流個有の速波が混入して回復する。100mg では発作発射を出した後、いつたん平坦化するが、それ以後は発作発射にかわつた低振幅速波、平坦相にかわつた徐波相が交代性に回復したのち、灌流個有の速波となつて回復する。200mg では発作発射を出したのち直ちに平坦化して回復しない。

脳波変化を時間的経過からみると、アミノ酸が注入部位から脳に到達するまでに要する時間は約10秒であるので、脳波変化の発現時間はアミノ酸が脳に達する時間にはば一致している。最初に現われる脳波変化は、低振幅速波あるいは発作発射で20~30秒間持続するが、続いて特有な徐波あるいは平坦相が

同様に20~30秒間持続する。反復性を示す場合は両相ともその持続時間が短縮する。作用脳波が消滅するまでに要する時間は50mg で2~4分、100mg で12~16分である。

2. 脳血流量: 5mg では殆んど作用は認められない。10mg では一過性に9.5%の減少を来す。50mg では一過性に7.5%の減少を来す。100mg, 200mg ではいずれも6%前後の一過性流量減少を来すが、その後、動揺性に流量が変化し、アミノ酸注入前の流量レベルまで回復しない(第2図)。

脳血流量に現われる変化は、脳波変化にやや遅れて始まり、15秒でピークを示し、20~30秒間持続する。

3. 体側血圧(第2図): 50mg で30mmHg, 100mg で50mmHg, 200mg で70mmHgの一過性昇圧作用を示す。その変化は、脳波変化にやや遅れて現われ、20~30秒でピークを示し、26~40秒間持続する。持続時間は投与量の増加とともに延長する。

4. 生体徴候: L-グルタミン酸は、5mg から一過性の瞳孔散大(約20秒間)を来す。これは投与量

第2表 グルタミン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)	脳波変化			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)	値 (%)	発現 (秒)	持続 (秒)	値 (mmHg)	
5	N					N			N	軽度散瞳
10	+1	10	16	15	32	-9.5			"	散瞳
50	+1	10	>120	15	30	-7.5	17	26	30	"
100	+2	10	>720	15	20	-6.0	14	32	50	散瞳痙攣
200	+3	10	L	15	20	-6.0	15	40	70	"
対照	N			10~15	15~20	+2~+6			N	変化なし

(注) 表1~7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。発現時間は注入終了後の経過時間。

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。

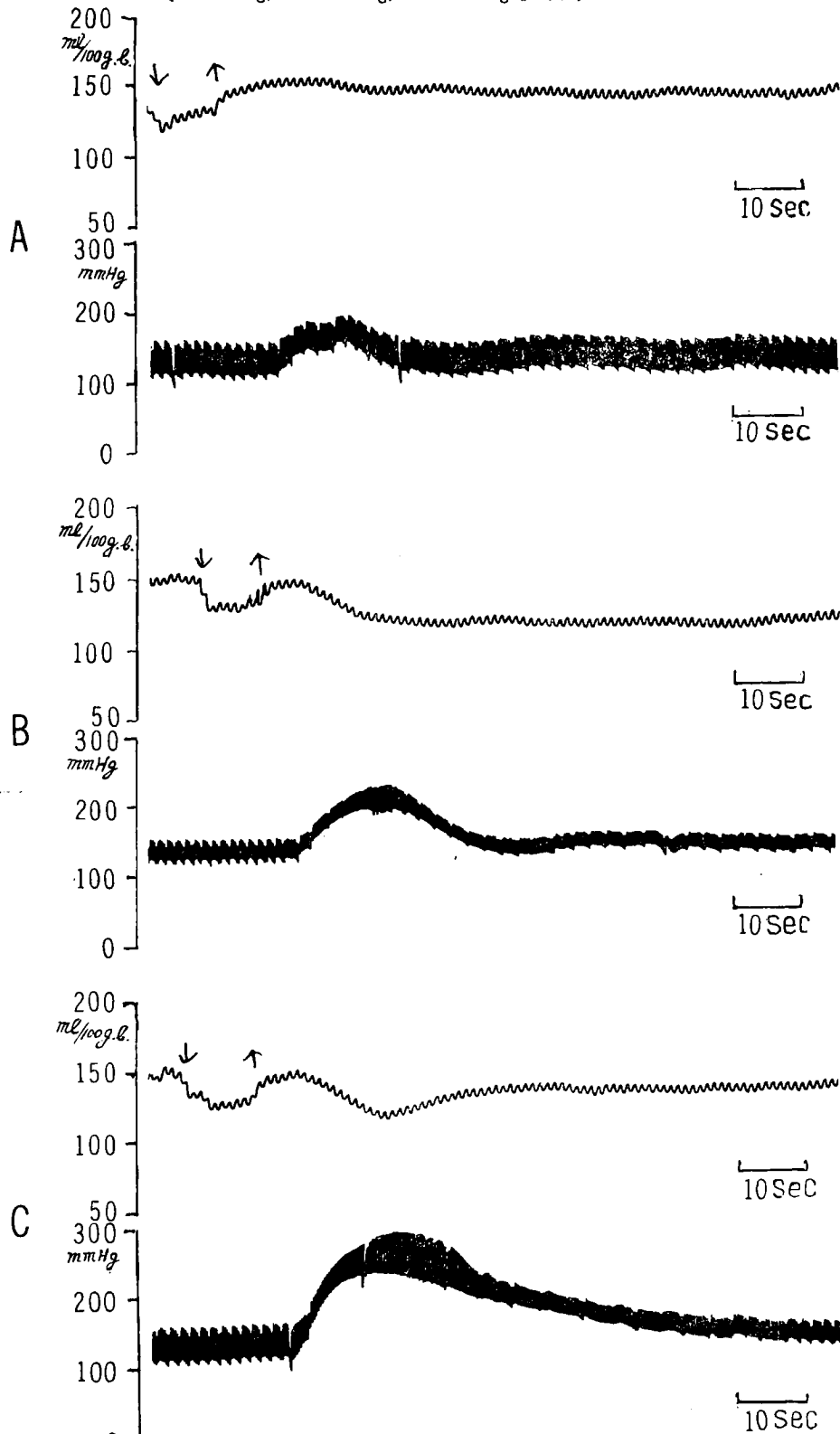
脳波変化で、-1 徐波化することを示し、+1 は低振幅速波化、+2 は発作発射、

+3 発作発射後持続的に平坦化することを示す。

第1図 L-グルタミン酸投与後の皮質脳波にみられる発作発射 (上図は100mg のとき、下図は200mg のとき)



第2図 L-グルタミン酸 200mg を投与したときの脳血流量, 体側血圧(下図)の変化
(Aは 50mg, Bは 100mg, Cは 200mg 投与例)



の増大とともに顕著となる。100mg, 200mg では脳波変化に数秒遅れて痙攣をみる。

L-グルタミン酸-Na (第3表)

1. 脳波(第3図): 5mg では変化はない。20mg では皮質は変化ないが、海馬は一過性に低振幅速波化する。25mg では皮質は低振幅速波化した後、徐波群と低振幅速波が交代性に回復し、漸次灌流個有の速波が混入して回復する。海馬は皮質の変化に数秒先行して律動化した後、発作発射をみるが、以後いつたん平坦化し、漸次高振幅の棘状波が現われ、これが律動波と交代性に回復して回復する。50mg では皮質に発作発射をみた後、平坦化するが、以後

低振幅速波と特有な徐波群が交代性に回復して回復する。海馬は 25mg の場合と殆んど同一の変化を示す。皮質脳波の時間的経過は、遊離型の場合に似る。

2. 脳血流量: 10mg で8%の増加を来すが、50mg では減少する。

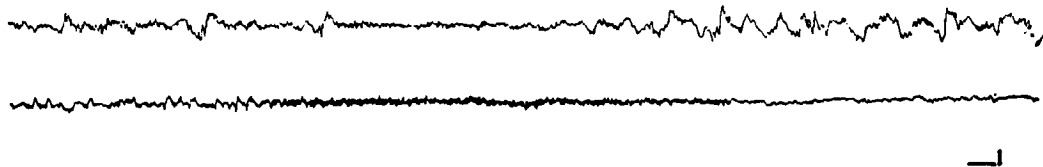
3. 体側血圧: 昇圧作用を示すが、遊離型にみられる程顕著ではなく、被検量の範囲内で20mmHgまでの軽度の作用である。

4. 生体微候: 50mg で軽度の一過性散瞳作用がみられる。

第3表 グルタミン酸-Na 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 (mg)	脳波変化				脳血流量			体側血圧			生体微候
	新皮質	海馬	発現(秒)	持続(秒)	発現(秒)	持続(秒)	値(%)	発現(秒)	持続(秒)	値(mmHg)	
10	N	+1	10	20			N			N	
25	+1	+2	10	L	12	15	-5.2			"	
50	+2	+2	8	"	10	15	-5.2	15	20	20	軽度散瞳

第3図 L-グルタミン酸-Na 25mg 投与後の皮質および海馬脳波の変化



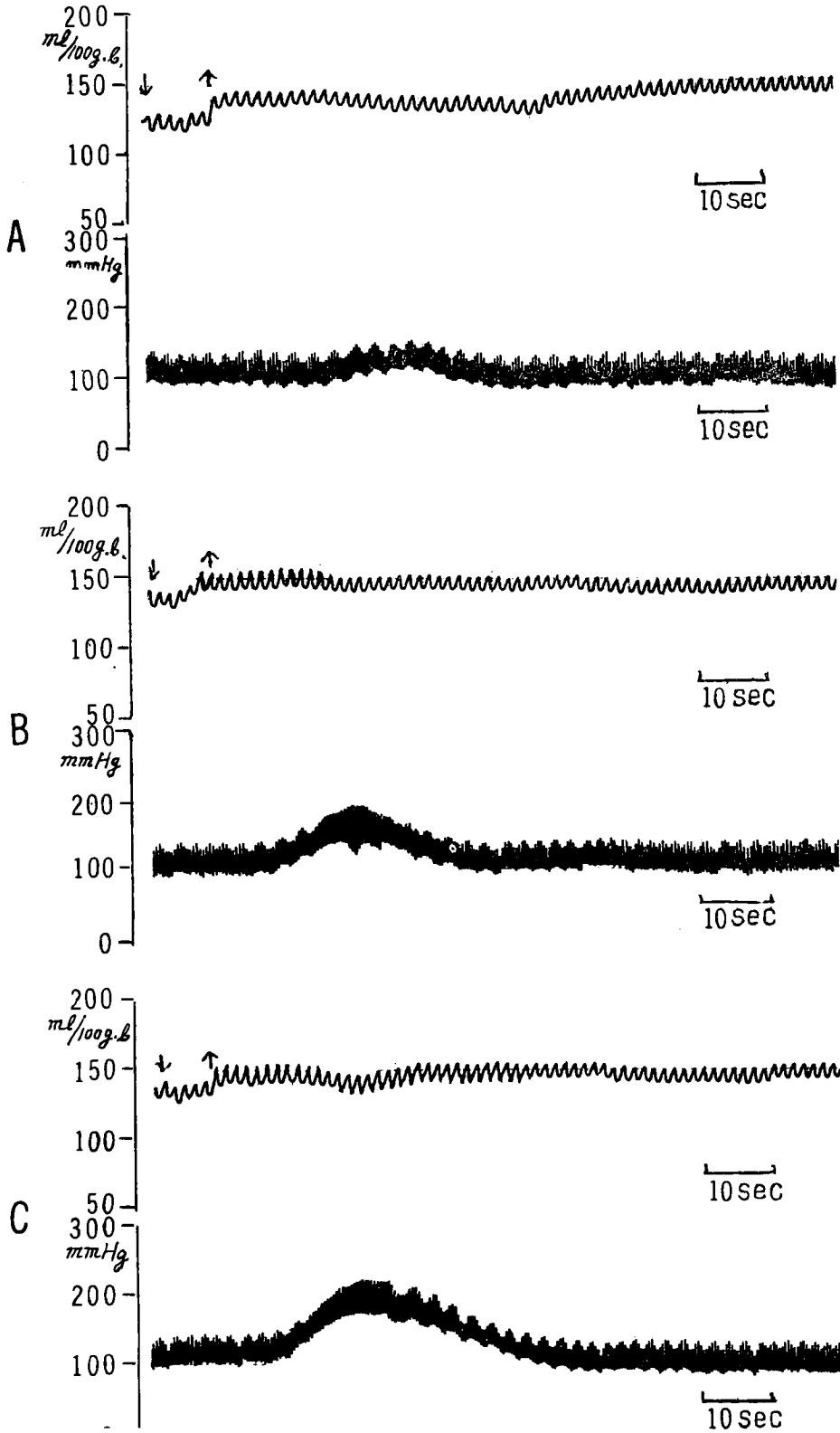
第4表 アスパラギン酸頸動脈内投与による脳波, 脳血流量, 体側血圧の変化および生体微候

投与量 (mg)	脳波変化			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)	値(%)	発現(秒)	持続(秒)	値(mmHg)	
5	N			20	50	-6.3			N	軽度散瞳
10	+1	25	10	15	30	-20.0			"	"
25	+1	25	60	20	45	-5.2			"	散瞳
50	+1	15	L	20	40	-8.7	15	20	26	"
100	+2	10	"	15	20	-4.2	13	30	55	散瞳, 痙攣
200	+3	10	"	15	20	-4.6	13	38	92	"

第4図 L-アスパラギン酸投与後の皮質脳波にみられる発作発射 (上図は 100mg のとき, 下図は 200mg のとき)



第 5 図 L-アスパラギン酸 200mg を投与したときの脳血流量, 体側血圧(下図)の変化
(Aは 50mg, Bは 100mg, Cは 200mg 投与例)



L-アスパラギン酸 (第4表)

1. 脳波(第4図): 5mgまで, 変化はない. 10mgでは一過性に低振幅速波化して回復するが, 25mg, 50mgでは低振幅速波が続いたあと徐波相と低振幅速波活動が交代性に反復して回復する. 100mgでは発作発射をみた後, いったん平坦化し, 以後低振幅速波活動と徐波相が交代性に反復し, 漸次灌流個有の速波が混入して回復する. 200mgでは発作発射をみたあと平坦化して回復しない. 脳波変化の時間的経過は L-Gluの場合と殆んど同じである.

2. 脳血流量(第5図): 5mgまでは軽度(2~4%)の流量減少に留る. 10mgで20%, それ以上で4~9%の一過性流量減少を来すが, 投与量と減

少値との間には比例的関係はない. 100mg, 200mgでは一過性流量減少のあと, 動揺性変化を示し, 投与前の流量レベルまで回復しない. 時間的経過は, L-Gluの場合と同じである.

3. 体側血圧(第5図): 10mgまでは変化は現われない, 25mgで8mmHg, 50mgで26mmHg, 100mgで55mmHg, 200mgで92mmHgの一過性昇圧作用が現われる. 変化の時間的経過は, L-Gluの場合と同じである.

4. 生体徴候: 5mg, 10mgで軽度の瞳孔散大作用が認められる. これは25mg以上の投与で顕著となる. また, 100mg以上の投与で痙攣発作が現われる.

第5表 アスパラギン酸-Na 頰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)	脳波変化				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)	値(%)	発現(秒)	持続(秒)	値(mm)	
5	N	N					N			N	
10	"	+1	10	20			"			"	
25	+1	+1	10	L	13	24	-6.0			"	
50	+2	+2	10	"	10	22	-7.8	20	26	19	軽度散瞳
100	+3	+3	10	"	17	20	-14.3	18	43	45	"

L-アスパラギン酸-Na (第5表)

1. 脳波(第6図): 5mg, 10mg, 25mg, 50mgでは投与量と脳波変化, 脳波変化の時間的経過は L-Glu-Naの場合に極めて類似する. 100mgでは脳にアミノ酸の到達と同時に, 海馬に発作発射(20秒

間)を来し, 数秒おきて新皮質に発作発射を来したのち, 持続的に平坦化する.

脳血流量: 25mgから流量の減少をみる. 25mgで6.0, 50mgで7.8, 100mgで14.3%の流量減少である.

第6図 L-アスパラギン酸-Na 100mg 投与後の皮質および海馬脳脈の変化



第6表 N-メチル-D-アスパラギン酸頰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)	脳波変化				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)	値(%)	発現(秒)	持続(秒)	値(mmHg)	
1	N	N					N			N	
2	+1	+2	10	60			"	30	75	10	散瞳
5	+1	+2	20	L	15	30	-6.6	30	75	10	"
10	+3	+3	20	"	15	30	-18.2	25	95	80	散瞳, 痙攣
25	+3	+3	20	"	20	30	-23.2	20	120	108	"

3. 体側血圧：昇圧作用は遊離型にみられる程顕著でなく、被検量で L-Glu-Na の作用に極めて類似している。

4. 生体微候：50mg から軽度の散瞳作用が認められる。

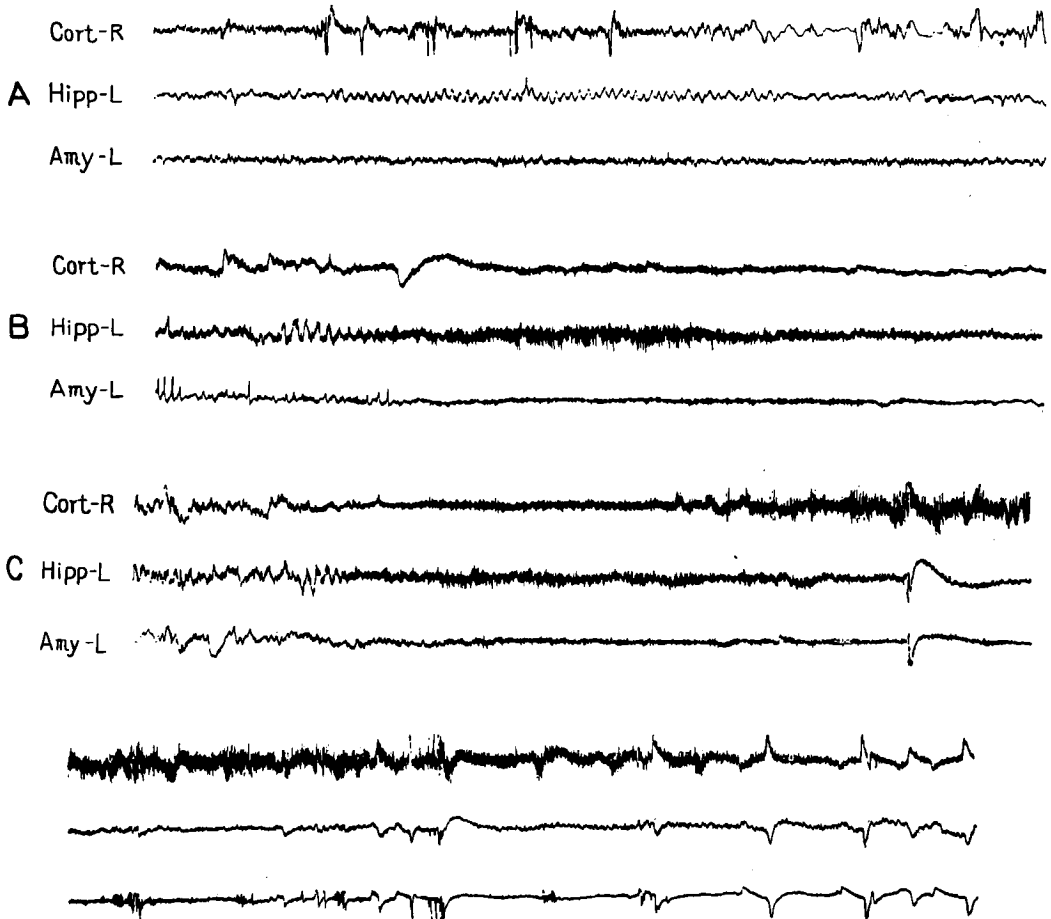
N-メチル-D-アスパギン酸 (第6表)

1. 脳波 (第7図)：1mg では変化は認められない。2mg では新皮質は一過性に低振幅速波化する。扁桃核は発作発射を出したのち、いつたん平坦化するが漸次扁桃核個有の速波となつて回復する。海馬は崩れていた波型が律動的となつて発作発射を出したのち平坦化するが、やがて不規則な棘状波に続いて律動波が現われ、以後両活動が交代性に反復して回復する。5mg では皮質、扁桃核は低振幅速波

化したのち平坦化する。それ以後、新皮質は低振幅活動と徐波相が、扁桃核は低振幅速波と不規則な棘状波が交互に反復して回復する。海馬は崩れた律動波がいつたん明確化して発作発射を出した後、平坦化するが、以後高振幅の棘状波を伴つた波型の崩れた律動波と明確な律動波がしばらく反復して回復する。10mg では皮質は低振幅の発作発射に続いて高振幅の発作発射を現わした後、持続的に平坦化する。扁桃核も同様に発作発射後持続的に平坦化する。海馬はいつたん律動化したのち発作発射を出した後、持続的に平坦化する。25mg では10mg の場合と殆んど同一の変化を示すが、回復性は示さない。

脳波変化の時間的経過は、アミノ酸の脳到達にや

第7図 N-メチル-D-アスパギン酸投与後の皮質および深部脳波の変化 (Aは2mg, Bは5mg, Cは10mg 投与例)



や遅れて低振幅速波または発作発射が現われ、50~60秒間持続した後、徐波相または平坦化が50~60秒間持続し、両相の反復とともにその持続時間も短縮する。脳波変化を最初にみるのは海馬であり、ついで扁桃核、新皮質の順である。新皮質の変化は海馬の変化に数秒おくれる。

2. 脳血流量(第8図): 1mg, 2mg では変化は認められない。5mg では8.6%, 10mg では18.2%, 25mg では23.2%の一過性流量減少を示す。10mg, 25mg の場合は、一過性減少のあと動揺性変動を示して、投与前の流量レベルまで回復しない。注入後

20~30秒でピーク値を示し、20~30秒間持続する。

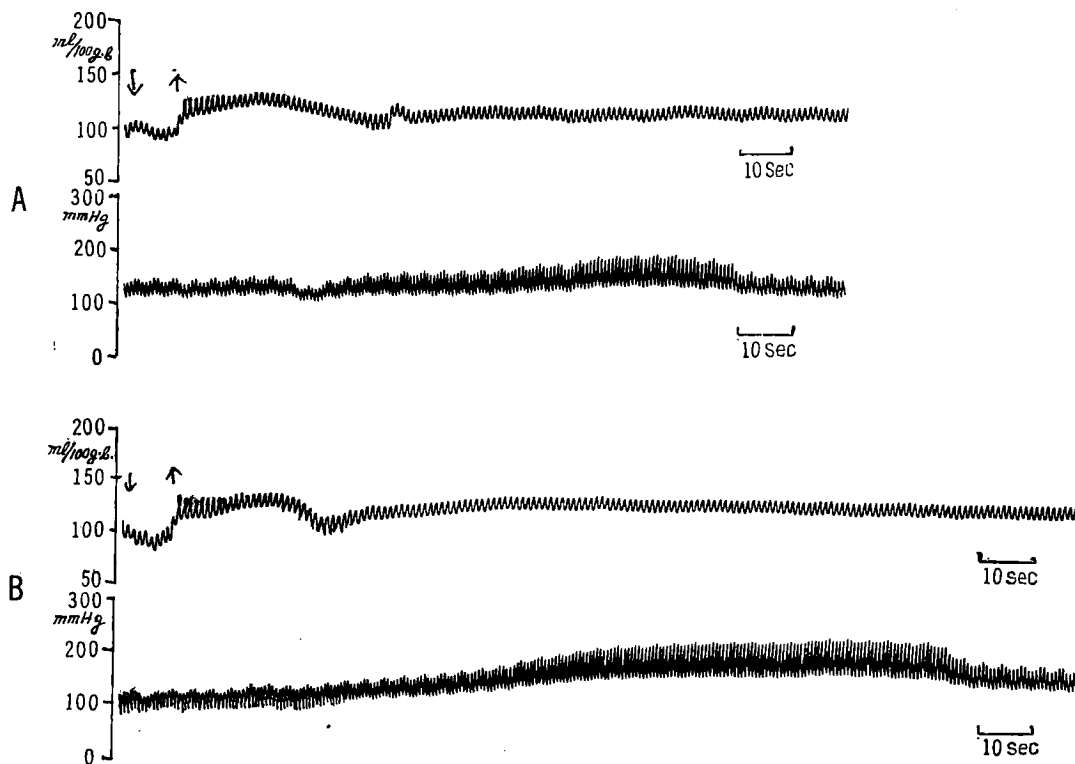
3. 体側血圧(第8図): 2mg, 5mg で10mmHg, 10mg で80mmHg, 25mg で108mmHgの昇圧作用がある。作用の発現は2mg, 5mg では30秒後から、10mg, 25mg では25秒後からであり、持続は2mg, 5mg で75秒, 10mg で95秒, 25mg で108秒である。

4. 生体徴候: 2mg より瞳孔散大作用があり、10mg, 25mg で間代性痙攣をみる。

N-アセチル-DL-アスパラギン酸(第7表)

1. 脳波(第9図): 10mg までは変化は現われない。25mg では皮質は低振幅速波化後、いつたん平

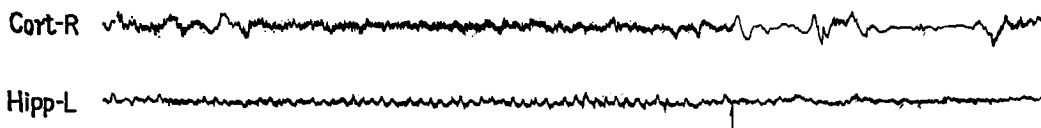
第8図 N-メチル-D-アスパラギン酸投与後の脳血流量, 体側血圧(下図)の変化 (Aは10mg, Bは25mg 投与例)



第7表 N-アセチル-DL-アスパラギン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)	脳波変化				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)	値(%)	発現(秒)	持続(秒)	値(mmHg)	
5	N	N					N			N	
10	"	"			15	15	-4.1	15	6	9	散瞳
25	+1	+1	10	L	15	20	-7.3	10	27	32	"
50	+1(+2)	+1(+2)	10	"	15	L	-19.0	10	30	81	"
100	+1(+3)	+1(+3)	10	"	15	"	-21.7	10	60	140	"

第9図 N-アセチル-DL-アスパラギン酸 50mg 投与後の皮質および深部脳波の変化



担化し、以後低振幅速波活動と徐波相が交代性に回復して回復する。海馬は明瞭に律動化したあと平坦化するが、以後律動波と棘状波を伴った不規則な低下相が交代性に回復して回復する。50mg, 100mgでは25mgの場合と殆んど同一の変化を示すが、100mgでは低振幅速波化後、持続的に平坦化する。N-Acetyl-DL-Aspは50mg, 100mg投与量するとき、恒常的ではないが発作発射をみることもある。

脳波変化は、アミノ酸の脳到達にはほぼ一致して最初の興奮相が現われ、続いて活動低下相が現われる。両相はほぼ10秒ごとに交代し、しばらく持続したのち回復する。海馬の脳波変化の経過は、新皮質と同じであるが、新皮質の変化にやや先行する。また平坦化は、新皮質では15秒前後、海馬では30秒前後であり、新皮質の方が早く変化する。

2. 脳血流量 (第10図): 10mgまでは軽度流量減少(4%以下)に留るが、25mgでは16%、50mgでは19.2%、100mgでは21%と急激に減少する、流量変化は、10秒前後で始まり、20秒前後でピークを示し、20~30秒持続する。変化の持続時間は、投与量の増加により延長し、50mg, 100mgでは一過

性変化のあと投与前のレベルまで回復しない。

3. 体側血圧 (第10図): 5mgまで変化は現われない。10mgで6mmHg, 25mgで32mmHg, 50mgで81mmHg, 100mgで160mmHgの昇圧作用を示す。変化は10秒前後で始まり、20秒前後でピークを示し、30~60秒間持続する。

4. 生体徴候: 10mgより軽度の瞳孔散大を示す。25mg以上で顕著となる。

N-アセチル-DL-アスパラギン酸-Ca (第8表)

1. 脳波: 10mgまで変化はみられない。25mg, 50mg, 100mgでは、脳到達にはほぼ一致して10秒間一過性に低振幅徐波化した後、直ちに回復する。投与量で反復的、持続的变化はみられず、また平坦化も来さない。

2. 脳血流量 (第11図): 流量増加傾向がみられる。

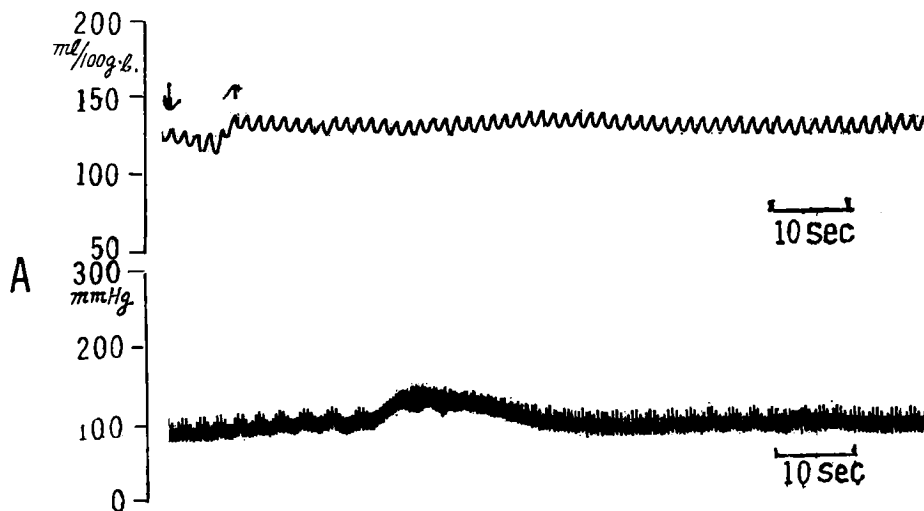
3. 体側血圧 (第11図): 25mgより、2相性変化を示す。

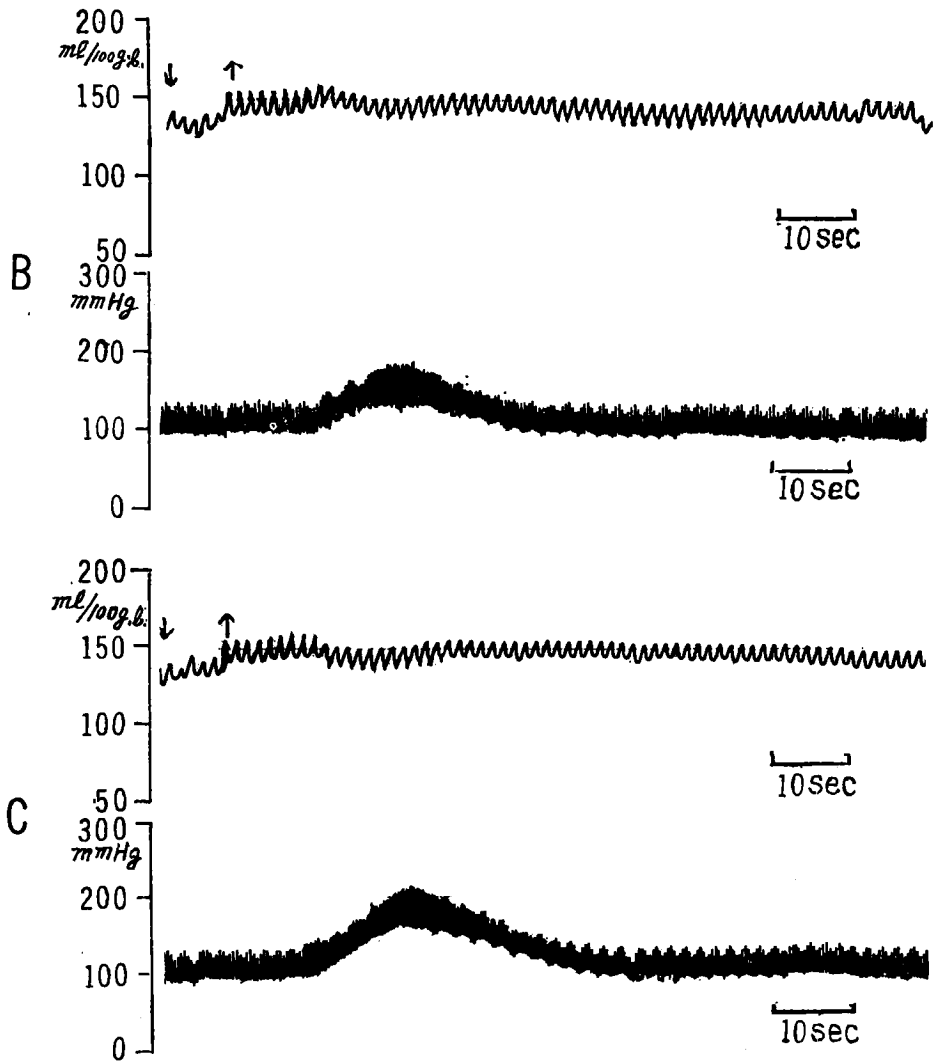
4. 生体徴候: 顕著な作用はない。

β -ヒドロキシグルタミン酸 (第9表)

1. 脳波: 0.5mgでは皮質脳波に変化は現われない。

第10図 N-アセル-DL-アスパラギン酸を投与したときの脳血流量、体側血圧(下図)の変化 (Aは25mg, Bは50mg, Cは100mg投与例)





第8表 N-アセチル-DL-アスパラギン酸-Ca 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)	脳波変化			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)	値 (%)	発現 (秒)	持続 (秒)	値 (mmHg)	
10	N			10	15	+6.4			N	なし
25	-1	45	10	10	20	+13.5	10	20	±12	"
50	-1	10	10	10	30	+11.6	10	25	±18	"
100	-1	10	10	10	35	+20.0	12	23	±20	"

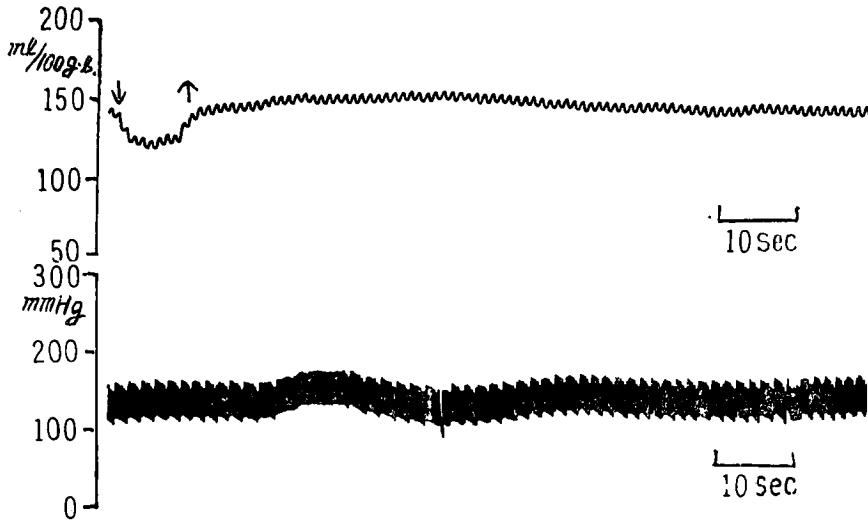
い. 1mg では一過性に低振幅速波化する. 2mg では低振幅速波に続いて徐波相が現われ, 以後両相が反復して回復する. 10mg では 2mg の場合と同様な変化を示す. 20mg, 40mg では低振幅速波化した後, 急速に平坦化して回復しない,

2. 脳血流量: 投与量の範囲内では作用は認められない.

3. 体側血圧: 僅かな昇圧作用を示す.

4. 生体徴候: 顕著なものはない.

第11図 N-アセチル-DL-アスパラギン酸-Ca 50mg 投与後の脳血流量, 体側血圧 (下図) の変化



第9表 β-ヒドロキシグルタミン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微候

投与量 (mg)	脳波変化			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)	値 (mmHg)	
1	+	40	L	N			10	著変なし
2	+	40	"	"			5	"
10	+	20	"	"			10	"
20	⊕	20	"	"			10	"
40	⊕	20	"	"			8	"

各アミノ酸の作用の比較

1. 脳波におよぼす作用

脳灌流法によつて, グルタミン酸系酸性アミノ酸を投与すると, 新皮質脳波に興奮性変化を来す。投与量が作用量に達すると, 一過性に20~数十秒間, 低振幅速波化して回復するが, 作用量を増加すると, 始め20~数十秒間, 低振幅速波, 発作発射の如き興奮性変化を示した後, それとほぼ同じ時間, 徐波相の活動低下相を現わし, しばらく両相が回復して回復する。この場合, 興奮性変化が強いときには, その後の活動低下相のときに平坦化をみることもある。さらに, 最大作用量に達すると, 脳波は興奮性変化を示したあと, 持続的に平坦化して回復しない。

海馬脳波は, 新皮質脳波の場合と同様な変化を示すが, 脳波水準によつて多少異なる。海馬が高機能水準を維持し, 律動性を示しているときは, アミノ酸の注入によつて低振幅速波または発作発射をだす

が, 続いて平坦化あるいは高振幅の棘状波を散発する活動低下相となり, 以後律動波と活動低下相が回復する。アミノ酸投与前の海馬機能水準が低くて高振幅の棘状波を出しているときは, いったん数秒間律動波が現われた後, 海馬が高機能水準のときと同一の経過をとる。

扁桃核脳波は, 脳機能水準が高く, 個有な低振幅速波を示しているときも, 脳機能水準が低く, 高振幅棘状波を示しているときも, アミノ酸の注入によつて低振幅速波, あるいは発作発射を現わすが, 続いて平坦化あるいは高振幅の棘状波を散発させ, これが低振幅速波と交互に回復して回復する。

脳灌流法によつて検討した5つの酸性アミノ酸は, いずれも上記したように脳を興奮させる。それぞれの閾値量を新皮質脳波についてみると, N-Methyl-D-Asp と BH-Glu は 2mg, L-Glu と L-Asp は 10mg, N-Acetyl-DL-Asp は 25mg である。

脳波の興奮性変化は, N-Methyl-D-Asp は低振幅速波から顕著な発作発射を, L-Glu, L-Asp は低振幅

速波に続いて発作発射を、BH-Glu, N-Acetyl-DL-Asp は通常低振幅速波のみを現わす。酸性アミノ酸のアルカリ金属塩では、Na 塩は遊離型と同様に興奮性を示すが、Ca 塩では、遊離型と違って脳波に興奮性変化を示すことはなく、逆に徐波化する。

2. 脳血流量に対して

脳血流量に対して、BH-Glu が不変である外は、他のアミノ酸はすべて流量を一過性に減少させる。このうち、N-Methyl-D-Asp, N-Acetyl-DL-Asp の作用は顕著である。L-Glu-Na, L-Asp-Na は、少量で流量を軽度増加させるが、投与量を増加すると遊離型と同様に、流量を減少させる。N-Acetyl-DL-Asp-Ca は遊離型とは異つて脳血流量を増大させる。

3. 体側血圧に対して

BH-Glu が不変である外は、投与量に比例的な一過性の昇圧作用を示す。この作用は N-Methyl-D-Asp, N-Acetyl-DL-Asp において最も顕著であり、ついで L-Glu, L-Asp であるが、両アミノ酸の作用は殆んど同一である。また、L-Glu-Na, L-Asp-Na は、遊離型に比較するとその作用は弱い。N-Acetyl-Asp-Ca は殆んど不変である。

4. 生体微候

BH-Glu を除いたアミノ酸では動物に、散瞳、眼振様の眼球運動、流涎、痙攣、立毛などの興奮性生体微候を示す。その閾値は表に記したようである。

考 察

1. 脳波に対して

脳皮質表面、脳室内、腹腔内などに投与された或る種のアミノ酸が脳を興奮させる事実はすでに知られている^{8)~15)}。脳灌流法によつてグルタミン酸系酸性アミノ酸を投与すると、新皮質、旧皮質および古皮質に興奮性変化が現われる。新皮質では、投与量を増加して作用量に達すると各段階の興奮性変化を来す。作用量が少いときは一過性の脱同期性の低振幅速波であるが、増量すると一定時間、脱同期した低振幅速波またはアミノ酸によつては発作発射を生じ、それとほぼ同じ時間、徐波成分の多い活動低下相が続き、両相がしばらく回復して回復する。最大作用量では、脳波は低振幅速波または発作発射を出したのち、持続的な平坦波を示し回復性を示さない。その場合、新皮質脳波が海馬、扁桃核脳波よりさきに平坦化する。

海馬脳波は、投与したアミノ酸量に応じて新皮質脳波の変化と同様な過程を示すが、脳波水準によつ

て多少異つている。アミノ酸投与前の海馬機能水準が高く、律動波を示しているときは¹⁰⁾、アミノ酸の注入によつて一定時間低振幅速波化し、またアミノ酸の種類によつては発作発射を出す。続いて脱同期した高振幅の棘状波を散発させる活動低下相となり、以後興奮相は律動波にかわり、これと活動低下相が反復する。アミノ酸投与前の海馬機能水準が低く、高振幅の棘状波を出しているときは¹⁰⁾、いつたん律動波を数秒間出したのち、低振幅速波または発作発射となり、以後高機能水準の場合と同一な経過をとる。最大作用量では、高振幅の棘状波を散発させたのち持続的に平坦化する。

扁桃核脳波は、アミノ酸注入前の脳波機能水準が高く、個々の低振幅速波を示しているときも、脳機能水準が低く、高振幅棘波を示しているときも、アミノ酸の注入によつて低振幅速波または発作発射を生じるが、その後、平坦化または高振幅の棘状波が散発的に現われ、低振幅速波と交互に回復したのち回復する。最大作用量では、高振幅の棘状波を散発させたのち海馬よりさきに平坦化する。

脳波変化の発現および回復を時間的経過からみると、変化の開始はまず海馬に、数秒おくれて扁桃核、新皮質に及び、回復はこの逆である。また海馬は、新皮質、扁桃核に比較し少量のアミノ酸で変化するが、いつぼう投与量の増加に対しては最後まで活動性をのこす。このことは、脳循環血液中のアミノ酸に対し、海馬は扁桃核、新皮質よりも敏感に反応するが、他方強い抵抗性も有しているといえよう。

ここで被検したアミノ酸相互の興奮性を比較してみると、L-Glu, L-Asp, L-Glu-Na, L-Asp-Na では殆んど同等の作用力価を有している。N-Methyl-D-Asp では、最も少量の投与で脳を興奮させ、投与量の増加による脳活動消失までの作用範囲は最も狭い。また、N-Methyl-Asp による脳興奮は、海馬に始まる典型的な発作発射である。N-Acetyl-Asp は最も興奮作用が弱く、新皮質、海馬の脳波はともに低振幅速波化するが、発作発射を来すことはない。BH-Glu は少量投与で脳波を低振幅速波化するが、発作発射をみることはない。

ここで腹腔内投与¹⁰⁾によつた場合の脳波変化を N-Methyl-D-Asp について調べてみると、主として海馬に作用点をもっていることは同じであるが、発作発射は海馬に限局し、皮質への波及もみられるようであるがその程度は少く、それが間歇期において

挿間的に反復出現することが多いという。脳灌流法の投与によると、投与量が少いときは海馬に限局した発作発射であるが、投与量を増加すると、確実に新皮質にも波及する。また、海馬の発作発射とは独立した新皮質の発作発射も認められるところから、脳興奮をおこす閾値濃度の差に基づいているものといえる。

一方、他の実験方法により、酸性アミノ酸の中枢神経系に対する作用を調べた成績と比較してみると、incubateされた分離脳に投与した Bradford & McIlwain の報告⁷⁾、アミノ酸を直接大脳皮質に投与した Crawford & Curtis の報告²⁰⁾、同様に脊髄に投与した Curtis & Watkins の報告²¹⁾では、L-Glu と L-Asp の作用力価は同じであるが、L-Glu に対する N-Methyl-D-Asp の作用比は Curtis らでは約 7 であるが、McIlwain らによると 1 以下である。N-Methyl-D-Asp は Purpura ら²²⁾による大脳皮質への添加、Curtis²¹⁾ らによる脊髄ニューロンへの添加では作用をもたないという。BH-Glu の脊髄ニューロンに対する作用は、Curtis ら²¹⁾によればかなりの活性を示すが、L-Glu、L-Asp に比較すると作用はやや劣る。丸川²³⁾は灌流脳に BH-Glu を投与し、新皮質脳波を低振幅速波化するのに必要な量は 3mg であるといい、最大 10mg までの投与量で発作発射は認めていない。

以上述べた脳の興奮性の相違は、いかなる原因に由来するのであろうか。ここでそれぞれの実験方法を比較してみると、McIlwain らの方法はモルモットの incubate された分離脳の表面にアミノ酸を添加し、滲透によつて現われる脳内部の膜興奮を測定したものであり、Curtis らの方法は軽麻酔下のネコの大脳および脊髄表面に酸性アミノ酸を微小電気泳動的に添加し、アミノ酸の脳内部への滲透によつて現われる大脳皮質細胞や脊髄インターニューロンの膜電位を測定したものである。しかるに本編の脳灌流法では生体脳をつかい、アミノ酸の脳血管内投与によつておこる脳波変化を記録したものである。すなわち、酸性アミノ酸による中枢神経系の興奮は、incubate された分離脳では、生理的活動の加わらないときの細胞膜の興奮、換言すれば静止膜電位からの脱分極そのものを現わしており、生体脳では生理活動をもっている細胞膜の興奮、つまり生理活動による膜の興奮が加わっているときの興奮と考えられ、灌流脳ではさらに血液脳関門の働きが介在したときの脳の興奮である。すなわち、それぞれの実験

結果の相違は実験方法の相違に基づいており、アミノ酸の作用する素材が非生体の incubate 脳であるか、血液脳関門を介さない生体脳であるか、血液脳関門の介在した生体脳であるかによつている。そこで問題となるのは、酸性アミノ酸に脳の生理活動を興奮させる活性の存在が推測されることである。Bradford⁷⁾ らは、in vivo での酸性アミノ酸による脳の興奮、電解質などの興奮関連物質の変動と、in vitro のそれを文献的にレビューし、両者の成績に差があることから、in vivo の脳では、細胞発火をおこすまえで疎なあるいは閾値下の興奮が常に進行しており、そのような活性がグルタミン酸によつて脱分極をおこさせ、細胞発火を生じているものと考えられ、in vivo で活性を示す N-アルキルアミノ酸が、彼らの in vitro の実験でより小さい活性を示すことは理解できないという。このことから結論して、in vivo で活性を示す N-アルキルアミノ酸は、閾値下の興奮そのものを増大させていると想像している。灌流脳において N-Methyl-D-Asp に最も顕著な発作発射をみることは、L-Glu、L-Asp に比べ細胞膜の脱分極は劣るにもかかわらず生理的活性が大きく、かつ血液脳関門の通過性が高いことに起因し、L-Glu、L-Asp の発作発射が N-Methyl-D-Asp におけるほど顕著でないのは、細胞膜の脱分極が著しいにもかかわらず、生理的活性および血液脳関門の通過性が低いことに起因していると考えられる。生物の電気現象²⁴⁾²⁵⁾は、主として陽イオン濃度と細胞膜を通じての陽イオンの移動とに関係している。酸性アミノ酸によつておこるニューロンの脱分極の機序については、現在のところ十分な説明はなされていない。酸性アミノ酸を微小電気泳動的にネコ大脳皮質切片に投与した Bradford & McIlwain の報告⁷⁾によると、Na の細胞内透過性を増大させるが、K の透過性はあまり変らないという。一方、グルタミン酸などの陰イオンが細胞膜の蛋白荷電を変さすことによつて膜透過性を増大させ、Na の細胞内増加、K の細胞外遊出をおこすものといわれる²⁶⁾。

L-Glu、L-Asp などの酸性アミノ酸を大脳皮質に直接投与すると spreading depression²⁷⁾²⁸⁾ がおこることが認められている。大脳皮質に細胞発火をおこす L-Glu 閾値濃度は 0.14mM²⁹⁾ あるいは 0.2mM³⁰⁾ であるとされている。灌流脳で脳波変化を来す L-Glu の量は、1ml 中 10mg を 10 秒間で注入した量である。L-Glu の血管内から脳内への透過性が GABA のそれと同じであると仮定すると、L-Glu の

溶液としては、1.7mM となり、上述の閾値濃度の約10倍である。この差は、血管内投与における L-Glu の脳組織への滲透性の困難さに基づくものと理解される。

酸性アミノ酸のアルカリ金属塩の脳波に対する作用をみると、L-Glu, L-Asp の Na 塩は遊離型と類似した作用を示し、最小有効量も殆んど変わらないが、最大作用量は低くそのため作用範囲はやや狭い。脳灌流法による急速注入実験で、高張食塩水は脳波を脱同期低振幅速波化し、さらに顕著な発作発射を生じる³¹⁾。また、生体で頸動脈内に高張食塩水を注入すると、扁桃核から始まる発作発射が誘発される³²⁾。この食塩水による脳の興奮は電離した Na イオンの働きによるものである。すなわち、少量のアミノ酸の Na 塩では、Na イオンの働きは強く現われないが、多量になると Na イオン自体にある興奮作用がアミノ酸の興奮作用よりも強くなる。N-Acetyl DL-Asp-Ca は遊離型とは異つて脳興奮作用は全くなく、脳波を徐波化する。これは比較的興奮性の弱いアミノ酸基の作用よりも、膜安定剤としての Ca イオン³³⁾の働きが強いことによると考えられる。

2. 脳血流量に対して

脳灌流法で酸性アミノ酸を急速注入すると BH-Glu 以外のアミノ酸は脳血流量を一過性に減少させる。この場合、N-Methyl-D-Asp, N-Acetyl-DL-Asp は L-Glu, L-Asp に比べると著明に強力である。N-アルキルアミノ酸に顕著であることは、その高い酸性度が関係しているものと推測されるが、他方 L-Glu, L-Asp で知られているように細胞内 Na の増加に伴う水分含有量の増加⁷⁾も関係があるものと考えられる。BH-Glu では軽度な一過性の脳血流量の増加が認められる²⁹⁾が、これは脳のみではなく末梢器官の灌流においても認められる³⁴⁾ところから、被検した他の酸性アミノ酸とは異つた薬理作用であると思われる。L-Glu, L-Asp の Na 塩は少量で脳血流量を増大させるが、投与量を増加すると流量の減少を来す。N-Acetyl-DL-Asp-Ca は遊離型とは逆に流量の増大を来すが、これは Ca イオンの働きによるものと考えられる。

3. 体側血圧に与える影響について

被検した酸性アミノ酸のうち、BH-Glu を除いた他のアミノ酸はいずれも投与量に比例した一過性の昇圧作用を示す。これはN-アルキルアミノ酸である N-Methyl-D-Asp, N-Acetyl-DL-Asp において最も顕著であり、ついで L-Glu, L-Asp であるが、両アミ

ノ酸の作用は殆んど同一である。しかし、BH-Glu には昇圧作用は殆んどない。また、L-Glu, L-Asp の Na 塩は遊離型ほど強力ではなく、N-Acetyl-DL-Asp-Ca は逆に降圧作用を示す。

薬物を動物に投与して血圧を変動さすものは多い。その場合、全動物レベルの試験であると、それが中枢性のものか末梢性のものかを決定することは困難である。しかるに脳灌流法では、脳循環系が体循環系と神経系の継がりを残したまま分離されており、脳動脈血中に投与された薬物の作用が体側に現われた場合、その薬物による中枢作用であるといえることができる。しかし、この場合にも体側筋の攣縮が起る場合には、これによつて体側血圧が影響されることは否定できない。しかしながら体側の攣縮を伴わなかつた N-Acetyl-DL-Asp が強い昇圧作用を示したものの1つであつたことから、酸性アミノ酸は体側血圧を中枢性に上昇させるものと考えられる。

4. 生体徴候について

N-Methyl-D-Asp をマウスの脳室内に¹¹⁾¹²⁾に投与すると疾走発作をおこすこと、さらに腹腔内投与、脳内局所注入¹³⁾によつても同様に発作がおこる。また、いろいろな身体・行動的あるいは自律神経的徴候を呈することが知られている。Crawford¹¹⁾は N-Methyl-D-Asp のほかにホモチステイン酸の D 型、DL 型および DL-N-メチルグルタミン酸をマウスに注入して疾走発作と痙攣がおこることを報告している。N-Methyl-D-Asp, L-Glu, L-Asp を脳灌流法によつて投与したときも、散瞳、攣縮などの生体徴候を示す。したがつて、このような中枢神経系の興奮または活発化は、ある程度酸性アミノ酸が中枢神経系に対してもつ共通した現象である。

脳灌流法によつて現われる酸性アミノ酸の動物の攣縮は、同時に脳血流量の減少、中枢性体側血圧の上昇を伴う。一方、全動物にメトラゾール、ピクロトキシンなどの痙攣誘発剤を投与して発作活動をおこしている動物は、脳血流量の爆発的増大を来すという。すなわち、サルにおいて発作中の大脳血流量、脳酸素消費量は、対照値の2倍近く増加すると³⁵⁾いい、誘発活動をおこしているネコにおいても大脳および脳皮質の血流量、酸素消費量は明らかに増加する¹⁶⁾³⁶⁾という。この脳血流量の増大は、脳における代謝の亢進によつて生じる炭酸ガス濃度の上昇に基づくものと説明されている³⁷⁾。本実験の結果は、この通則に反した現象である。

脳灌流法において視床下部あるいは脳幹網様体の

電気刺激によつて皮質脳波の覚醒反応を示す時には、脳血管は初期収縮後拡大する³⁰⁾。酸性アミノ酸投与においても、この血管収縮反応がおこるものと考えられる。この初期収縮にひきつづいて脳血管拡大が生じないのは、主として酸性アミノ酸の陰イオン、あるいは随伴する陽イオンの動きによる影響が、炭酸ガス増大による血管拡張作用を上まわるためであろう。

5. GABA およびその関連物質による成績との比較

ここで本編の成績と、同一実験方法によつた GABA およびその関連物質の成績¹⁸⁾とを比較してみると、グルタミン酸など酸性アミノ酸は、脳波の興奮、脳血流量減少、体側血圧上昇の方向に働くのに対して、GABA とその誘導體では脳波の抑制、脳血流量増加、体側血圧低下の方向に働き両者の作用が全く相反した方向であることが明瞭である。このことは、グルタミン酸と GABA が代謝的に Precursor-product の関係にあることから、脳代謝と機能との関連において興味ある事実である。両群の脳に対する作用の閾値量は、一般的に酸性アミノ酸の方が低く、血管内投与では GABA 系物質よりもグルタミン酸系物質の方がより少量で作用するといえる。

GABA などの脳波抑制物質においては、脳波抑制の持続時間の長短によつて、被検物の血液脳関門透過性の難易が推定できると述べたが、酸性アミノ酸の場合には、脳波は覚醒反応の後、二次的と考えられる抑制が持続するので、作用時間の長短によつて直ちに血液脳関門の透過性の難易を推定することは不可能である。

ま と め

グルタミン酸系酸性アミノ酸およびそのアルカリ金属塩 すなわち、L-Glu, L-Asp, N-Methyl-D-Asp,

N-Acetyl-DL-Asp, BH-Glu, L-Glu-Na, L-Asp-Na, N-Acetyl-DL-Asp-Ca を脳灌流法によつて、灌流血液内に急速注入し、投与量と脳波変化、脳血流量および体側血圧に与える影響を調べた。

酸性アミノ酸は脳波に対して一次的な興奮性変化を来し、そのうち大多数のアミノ酸において後抑制を伴う。興奮性変化は発作発射または低振幅速波であり、後抑制の脳波は徐波または平坦波である。

N-Methyl-D-Asp は最も少量の投与で顕著な発作発射を来し、L-Glu, L-Asp, L-Glu-Na, L-Asp-Na も確実に発作発射が現われる。N-Acetyl-DL-Asp では低振幅速波を示すが、発作発射を現わすこともある。BH-Glu では低振幅速波のみを示し発作発射は認められない。N-Acetyl-DL-Asp-Ca は逆離型とは異つて興奮性変化を来すことはなく、一過性に徐波化し、被検した他の酸性アミノ酸にみられた如き反復性変化を示すことはない。

深部植込み電極ネコの脳波では、酸性アミノ酸に対し海馬が最も敏感に反応するが、他方、新皮質に比べより強い抵抗性示すことがわかつた。

脳血流量に対して、酸性アミノ酸は流量を減少させるが、作用の強いものは N-Methyl-D-Asp, N-Acetyl-DL-Asp の N-アルキルアミノ酸であつた。

また、酸性アミノ酸は体側血圧に対して昇圧作用を示すが、特に N-アルキルアミノ酸において強力である。

稿を終えるに臨み、御懇篤なる御校閲を賜つた、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た岡山慈恵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

<p>1) Elliott, K. A. C.: Brain tissue respiration and glycolysis, p 53 in Elliott, K. A. C., Page, I. H. and Quastel, J. H., Eds.: Neurochemistry: The Chemical Dynamics of Brain and Nerve. Springfield, Thomas, (1955).</p> <p>2) McIlwain, H.: Biochemistry and central nervous system, Ed. 2. London, Churchill, (1959).</p> <p>3) Krebs, H. A.: Brit. M. Bull., 9: 97 (1953).</p>	<p>4) Tallan, H. H., Moore, S. & Stein, W. H.: J. Biol. Chem., 211: 927 (1954).</p> <p>5) Ansell, G. B. & Richter, D.: Biochem. J., 57: 70 (1954).</p> <p>6) Berl, S. & Waelsch, H.: J. Neurochem., 3: 161 (1958).</p> <p>7) Bradford, H. F. & McIlwain, H.: J. Neurochem., 13: 1163 (1966).</p>
--	--

- 8) Curtis, D. R., Phillis, J. W. & Watkins, J. C.: Brit. J. Pharmacol., 16:262 (1961).
 - 9) Curtis, D. R. & Watkins, J. C.: J. Neurochem., 6:117 (1960).
 - 10) Curtis, D. R. & Watkins, J. C.: Nature, 191:1010 (1961).
 - 11) Crawford, J. M.: Biochem. Pharmacol., 12:1443 (1963).
 - 12) Kita, T., Kamiya, H. & Kiyota, C.: Biochem. Pharmacol., 12:213 (1963).
 - 13) 成田四郎:精神経誌, 68:681 (1966).
 - 14) 秋元波留夫, 田縁修治, 関場一恵, 成田四郎, 後藤蓉子, 新井健, 岩沢克:第7回日本神経学会関東地方会 (1963).
 - 15) 田縁修治, 成田四郎, 関場一恵, 後藤蓉子, 岩沢克:条件反射特集, GABA, GABOB および関連物質の研究, 76 (1964).
 - 16) Geiger, A. I. & Magnes, J.: Amer. J. Physiol. 149:517 (1947).
 - 17) 池田久男:精神経誌, 63:611 (1961).
 - 18) 帆秋孝幸:岡医誌, 81:520 (1969).
 - 19) 山本研一:塩野義研究所年報, 9:1125 (1959).
 - 20) Crawford, J. M., Curtis, D. R.: Brit. J. Pharmacol., 23:313 (1964).
 - 21) Curtis, D. R., Watkins, J. C.: J. Physiol. (London), 166:1 (1963).
 - 22) Purpura, D. P., Girado, M., Smith, T. G., Callam, D. A. & Grundfest, H.: J. Neurochem., 3:238 (1959).
 - 23) 丸川尚一:岡医誌, 73:687 (1961).
 - 24) Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.: J. Physiol., 117:500 (1952).
 - 25) Huxley, A. F.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 81:221 (1959).
 - 26) Lieberman, E. M., Perkins, M. S., Tomita, T. & Wright, E. B.: Science, 156:240 (1967).
 - 27) Van Haneveld, A.: J. Neurochem., 3:300(1959).
 - 28) Watkins, J. C.: J. Med. Pharm. Chem., 5:1187 (1962).
 - 29) Krnjićević, K. & Phillis, J. W.: J. Physiol. (Lond.), 165:274 (1963).
 - 30) Gibson, I. M., McIlwain, H.: J. Physiol., (Lond.), 176:261 (1965).
 - 31) 大月三郎:第17回日本医学会総会学術講演集, 1:378 (1967).
 - 32) Sawyer, C. H., Gernaudt, B. E.: Amer. J. Physiol., 185:209 (1956).
 - 33) Shanes, A. M.: Pharmacol. Rev., 10:165 (1958).
 - 34) 中島敏夫:名古屋大誌, 12:262 (1961).
 - 35) Schmidt, C. F., Kety, S. S., Pennes, H. H.: Am. J. Physiol., 143:33 (1945).
 - 36) Gibbs, F. A.: Arch. Neurol. & Psychiat., 33:1003 (1933).
 - 37) Schmidt, C. F.: Handbook of Physiology, American physiological Society. Washington, Sec. 1:1745 (1960).
 - 38) 弘地明義:精神経誌, 67:674 (1965).
-

Effects of intracarotid administration of glutamic acid 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)

By means of brain perfusion method, for the purpose to study the effects of glutamic acid and its related amino acids on EEG, cerebral blood flow and systemic blood pressures, these amino acids 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 amino acids tested in the experiments were L-glutamic acid, L-aspartic acid, N-methyl-D-aspartic acid, N-acetyl-DL-aspartic acid, β -hydroxy-glutamic acid, L-glutamic acid-Na, L-aspartic acid-Na, and N-acetyl-DL-aspartic acid-Ca.

For EEG, acidic amino acids induce transient excitatory changes followed by inhibition. These excitatory changes prove to be low-amplitude fast waves or burst of seizures, and post-excitatory inhibition to be slow waves or flat waves.

N-methyl-D-aspartic acid, even in a minimal dose, induces marked bursts of seizures followed by L-glutamic acid, L-aspartic acid, L-glutamic acid-Na, and L-aspartic acid-Na, in their potency. Generally, N-acetyl-DL-aspartic acids show only low-amplitude fast waves but some of them do induce burst of seizures. β -Hydroxy-glutamic acid elicits only low-amplitude fast waves but never burst of seizures. N-Acetyl-DL-aspartic acid-Ca, differing from the free form, never induces excitatory changes.

For the cerebral blood flow, acidic amino acids decrease the blood flow, but those that show a strong decreasing effect are N-alkyl amino acids such as N-methyl-D-aspartic acid and N-acetyl-DL-aspartic acid.

On the other hand, acidic amino acids increase the systemic blood pressure, and of them such an effect is especially marked with N-alkyl amino acid.
