Pineal Body and Metabolism.

2. The Effect of Pineal Extract upon Blood Sugar Curves Following the Administration of Glucose

By

Midori IWAMIYA

Department of Biochemistry, Tottori University School of Medicine, Yonago.
(Director: K. Yamasaki)

1. It was observed that the hyperglycemia in the rabbit following oral or intravenous administration of glucose was inhibited by an injection of bovine pineal extract, and that such an effect was demonstrable within a certain period of time after the injection of the extract.

2. Administration of thyroid preparation (thyradin) does not have any influences upon the alimentary hyperglycemia-lowering effect of pineal extract.

3. Intravenous injection of a relatively small dose of pineal extract made a result in lowering the glucose tolerance curves immediately after the injection as well as 3 days thereafter.

On the contrary, elevation of the glucose tolerance curves was observed 10 days after the injection.

4. The fasting blood sugar level was slightly lowered by an injection of pineal extract.

Pineal Body and Metabolism.

3. The Effect of Pineal Extract upon Blood Sugar Curves Following Administration of Adrenalin or Insulin. With Special Reference to the Relationship between Pituitary and Pineal Body

By

Midori IWAMIYA

Department of Biochemistry, Tottori University School of Medicine, Yonago.
(Director: K. Yamasaki)

It was found that the pineal extract (bovine) does not only to elevate the adrenalin hyperglycemia, but also to suppress the insulin hypoglycemia in the rabbit.

These effects of pineal extract appeared to continue for a relatively long period of time. Successive administrations of the extract, however, did not result in enhancement of the effect.

It was found that the cerebral extract (bovine) does not have such an action like pineal extract showed.

From these data and the others reported previously, the author reached to the conclusion that the administration of pineal extract might accelerate the pituitary function to secrete growth hormone and/or luteotropin, which in turn will display anti-insulin action.

Following to this new hypothesis, the author attempted to elucidate the apparent discrepancies among the experimental results which were reported previously.

松 果 体 と 代 謝

2. 松果体エキスの糖負荷血糖曲線に及ぼす影響

鳥取大学医学部生化学教室 (主任 山崎三省教授)

岩 宮 緑

松果体の機能については古来幾多の研究が行われて来たが、今日に至るも尚諸学者の承認する学説の確立を見ていない¹⁻⁴⁾。就中、松果体と糖代謝との関係については古く Jordan 及び Eyster⁵⁾ (1911), Ott 及び Scott⁶⁾ (1911) が松果体エキスを動物に静脈注射して利尿作用と共に一過性の糖尿を認めたと報じて以来、僅かに足立⁷⁾ (1939) が家兎の松果体を剔出して血中無機磷酸の減少、並びに血糖の増加を認めてこの小体と糖代謝との関連に注目しているに過ぎない。最近 Rorell 及び Öström⁸⁾ (1947) はアイソトープを用いて松果体内に旺盛な燐代謝が行われていることを見出したが、松果体は脳組織中グリコーゲンを含む唯一の場所であり、且つアルカリ・フォスファターゼの存在 (見上)⁹⁾ が認められているにかかわらず、糖代謝に関する業績が甚だ尠く、又何等の結論も得られていない。先に著者等¹⁰⁾ は松果体剔出家兎について糖を経口的に負荷して血糖曲線が扁平化すること、並びにかゝる家兎にウシ松果体を移植すると日時の経過と共に耐糖力の著明な波動的変動を招来することを認めて、松果体は糖代謝に影響を与えうる作用物質を分泌する臓器であろうと推定した。本報告に於てはウシの松果体エキスを投与して、之が経口的並びに静脈内糖負荷時の血糖曲線に如何様の影響を及ぼすかを検索し、以て松果体と糖代謝との関係を明かにせんとするものである。

実 験 方 法

実験動物としては総て健康な家兎を用い、16~18時間絶食せしめて後実験に供した。

経口的糖負荷時の血糖曲線の作製：先ず空腹時血糖を定量し、次いでブドウ糖を1匹当り4g又は毎kg 2gを蒸溜水40ccに溶してネラトン氏カテーテルにより経口的に投与し、投与後30分~1時間の間隔で血糖を定量した。

静脈内糖負荷時の血糖曲線の作製：空腹時血糖の定量後ブドウ糖毎kg 2gを蒸溜水12ccに溶解し、一定の速度で徐々に耳静脈より注射し、注射後15分より3時間に亘つて反対側の耳静脈より採血して血糖を定量した。

血糖の定量はすべて Hagedorn-Jensen 氏法によつた。

尚ブドウ糖の投与量は実験開始時の体重より算定し、実験継続期間中に体重の多少の変動があつても考慮しなかつた。

ウシの松果体エキス：アセトン内に保存 (氷室) したウシ松果体を細切し、数倍量のエーテルで2回脱脂処理して後、真空デシケーターで乾燥後粉末にしたものに (その約40mgがウシ松果体の1コ分に相当する)、用に臨んで生理的食塩水を加えて充分磨砕 (乳鉢) しながら抽出して後、遠心分離 (2000回転, 10分)、その上清2ccがウシ松果体1コ分に相当するように調製した。このように調製したウシ松果体の粗エキス (松エキス) は opalescence を呈し、biuret 反応, sulfosalicyl 酸反応何れも弱陽性で、稀醋酸によつて幽微な沈澱の生成を見た。糖の反応は認められず、又沃度液を加えてもグリコーゲンの特有な呈色は示さなかつた。

ウシ大脳皮質エキス：ウシ大脳皮質を松果体と同様に処理し、その乾燥粉末40mgを松果体1コ分に相当する量として、用に臨んで松エキスと同様に生理的食塩水抽出エキス (2cc) を調製した。

実 験 成 績

1) 経口的糖負荷血糖曲線に及ぼすウシ松果体エキスの影響

a) 松エキス (6コ分) 筋肉内注射 (筋注) とブドウ糖二重負荷試験

松エキス2コ分ずつ3日間筋注し、注射前、注射終了翌日及び2週後にブドウ糖毎kg 2gを蒸留水40ccと共に経口的に投与し、更に同一量を2時間30分後再投与して血糖曲線を作製した。実験結果(3例平均)を図示して第1図に掲げた。即ち松エキス6コ分筋注終了翌日には最高増加率が筋注前の場合よりもやや高くなっている例も見られるが、血糖曲線の経過は一般に低値をとり、特に初回の糖負荷による血糖曲線の扁平化並びに血糖値の急速なる降下は顕著である。斯る傾向は松エキス筋注終了後2週目に於て更に著しいものが認められた。尚 Staub に倣つたこのような糖の二重負荷試験に於

て、松エキス筋注終了翌日の実験例中1例に於ては所謂 Staub 効果の陰性を見たが、この効果とランゲルハンス氏島の機能との関係については疑義がある¹¹⁾のでこゝには論及しないこととした。

b) 松エキス(1コ分及び6コ分)静脈内注射(静注)と経口的糖負荷血糖曲線

i) 健康成熟家兎(体重1.6kg~2.5kg)7匹に松エキス1コ分*を静注し、静注前、静注時、静注後3日目及び10日目に毎回ブドウ糖毎kg 2gを蒸留水40ccと共に経口的に投与し、且つ松エキス静注時以外には松エキスと同一量の生理的食塩水を静注して、各例について血糖曲線を画いた。実験結果は図示(平均値)して第2図に示した。

即ち松エキス(1コ分)静注時には静注前の血糖曲線に較べて最高増加率が低い例が多く、静注前に最高増加率が平均(7例)73.7%であつたものが、静注時には平均59.2%に低下して居り、且つ血糖の正常値への復帰も速かであつた(第2図)。これと同じような傾向は松エキス静注後3日目に於ても見られたが、最高増加率(平均68.5%)では殆んど静注前の値に回復していた。然るに松エキス静注後10日目になると最高増加率(平均85.2%)は却つて静注前

第1図 松エキス(6コ分)筋注とブドウ糖二重負荷試験

第2図 松エキス(1コ分)静注と経口糖負荷血糖曲線
ブドウ糖毎kg 2g 経口投与

* 松エキス $\frac{1}{2}$ コ分投与では経口的糖負荷血糖曲線に殆んど影響が見られなかつた。

の値を上廻り、且つ血糖曲線の経過も松エキス静注前に較べて高値を示した。尚このような血糖曲線の変動を動物の性別(7匹中4匹が雄性, 3匹が雌性動物)によつて検討するに、エキス投与時並びに投与3日後の傾向は雄性動物に於て顕著に見られ、反対にエキス投与後10日目の傾向は却つて雌性動物に著しいものが見られた。併してこのような性別による差違が有意のものか否かは更に検討を要するであろう。

ii) 健康成熟(雄性)家兎(体重2.3~2.6kg) 4匹に松エキス2コ分宛3日間(計6コ分)連続静注し、その静注前、静注終了の翌日及び静注終了後5日目に各々ブドウ糖1匹当たり4gを蒸溜水40ccと共に経口的に投与して血糖値を測定し、血糖増加率(平均値)を第3図に示した。即ち松エキス6コ分を静注した場合には前記の1コ分静注並びに6コ分筋注の場合と同じく全例に於て血糖曲線の扁平化が認められ、且つ糖負荷前の値へ戻る傾向が対照に比べてより速かつた。而して松エキス静注前には最高増加率が平均74.5%を示したものが、エキス静注終了の翌日には平均61.8%に低下した。尚エキス静注後5日目(2例)に於てもほぼ同様な傾向(やや強い程度)が見られた(第3図)。

第3図 松エキス(6コ分)静注と経口糖負荷血糖曲線
ブドウ糖1匹当たり4g投与

c) 松エキス(3コ分)静注と thyradin 投与が糖負荷血糖曲線に及ぼす影響

上記の諸実験に於て血糖曲線の扁平化は甲状腺の機能低下により腸内での糖の吸収速度が減退した結果とも考えうるので、松エキス(3コ分静注)投与後20時間並びに5日目に甲状腺製剤を投与してその影響を見た。即ち甲状腺製剤としては thyradin (帝國臓器製)を用い、その1cc(甲状腺0.2gに相当)を筋注し、1時間後にブドウ糖1匹当たり4g(蒸溜水40cc)を経口的に投与して血糖値を測定し、その増加率(3例の平均)を図示して第4図に掲げた。尚 thyradin 連続投与の影響をさける為に前実験は松エキス投与1週間前に行った。

第4図で明かなように thyradin 投与の場合にも松エキスは経口的糖負荷血糖曲線に対して同様な影響を現わし、血糖曲線が左方に片寄り、且つ血糖値の正常値への降下が速かつたことは松エキス1コ分静注の

第4図 松エキス(3コ分静注)と Thyradin (1cc筋注)投与糖負荷血糖曲線
ブドウ糖1匹当たり4g経口投与

場合(第3図)と全く同様であつた。即ち松エキスの負荷血糖降下作用は thyradin 投与により何らの影響を受けなかつた。

Ⅱ) 静脈内糖負荷血糖曲線に及ぼすウシ松果体エキスの影響

腸内吸収の影響をさける為にブドウ糖(毎kg 2g+蒸溜水12cc)を耳静脈より注入し、その際得られる血糖曲線に対して松エキスの皮下注射(4日間に10コ分)が如何なる影響を及ぼすかを雄性家兎(4匹)について調べた実験成績(平均値)は第5図(4例平均)に示した如くである。

即ち先ず松エキス1コ分皮下注時の血糖曲線を対照と比べて見るに、その最高増加率は平均306.1%で、皮下注前の値(325.7%)よりも減少しており、且つ血糖曲線の全経過に於て対照の値より低値を示した。

次に松エキス10コ分の皮下注を終了した翌日に於ては更に上述の傾向が著明で、最高増加率は松エキス投与前値平均325.7%に対して平均263.3%に減少し、2時間値に於て既に全く空腹時血糖値迄降り、3時間値では更にそれ以下に低下する傾向を示した。尚上述の如き松エキスの静注が糖負荷血糖曲線を低下せしめる作用は松エキス(2コ分ずつ3日間)を筋注した実験(2例)でも見られた(第6図)。

Ⅲ) ウシ松果体エキスの空腹時血糖に及ぼす影響

松エキス1コ分乃至3コ分を静注し、或は皮下注射して空腹時血糖に及ぼす影響を5時間に亘り逐時的に検べた成績は第1表の如くで、松エキスの投与によつては過血糖は起り得ず、その程度は著明でない迄も、明かに低血糖を招来するのが見られた。対照として行つたウシ大脳皮質エキス投与の場合には必ずしも低血糖を来さず、血糖の上昇を見た例もあつた。

第5図 松エキス(10コ分)皮下注と静脈内糖負荷血糖曲線
ブドウ糖毎kg 2g静注

第6図 松エキス(6コ分)筋注と静脈内糖負荷血糖曲線
ブドウ糖毎kg 2g静注

第1表 松果体エキスの空腹時血糖に及ぼす影響

家 兎 番 号	性	松エキス(大脳皮質エキ ス)投与量, 投与方法	体重	血 糖 値 (mg/dl)							最高増減率	
				前	30'	1°	2°	3°	4°	5°	最 高 増加率	最 高 減少率
41	♂	松エキス1コ分静注	1.40	112.0	—	112.0	112.0	112.0	99.4	102.8	0	—11.25
42	♀	〃	1.40	100.6	—	99.4	104.7	97.4	75.6	85.4	+4.07	—24.85
43	♀	〃	1.50	118.0	—	116.0	112.0	106.2	104.7	104.7	—1.69	—11.27
44	♂	〃	1.80	98.0	—	97.1	95.3	95.3	94.0	95.3	—0.91	—4.08
松エキス1コ分静注平均値			mg/dl	107.2	—	106.1	106.0	102.7	93.4	97.1		
			%	0	—	—1.0	—1.1	—4.1	—12.8	—9.4	+0.37	—12.86
45	♀	松エキス3コ分静注	1.80	117.6	—	111.9	106.7	113.4	113.4	111.9	—3.57	—9.26
46	♂	〃	1.40	108.2	—	98.6	100.8	108.2	113.4	115.6	+6.83	—8.87
47	♀	〃	1.80	113.4	—	110.2	110.2	111.9	111.9	111.9	—1.32	—2.82
48	♂	〃	1.90	106.2	—	103.2	99.9	99.9	92.2	96.4	—2.82	—13.18
49	♂	〃	1.70	111.4	—	111.4	100.6	100.6	103.2	100.6	0	—9.69
松エキス3コ分静注平均値			mg/dl	111.4	—	107.1	103.6	106.8	106.8	107.3		
			%	0	—	—3.9	—6.9	—4.1	—4.1	—3.7	—0.18	—8.76
51	♂	松エキス1コ分皮下注	1.65	121.6	112.6	105.0	105.0	105.0	100.6	—	—7.31	—17.26
52	♂	〃	1.50	99.0	97.2	89.4	85.2	85.2	83.0	—	—1.81	—16.18
53	♂	〃	2.45	102.4	102.2	108.8	104.4	94.4	98.8	96.6	+6.25	—7.81
54	♂	〃	2.45	95.0	84.4	74.7	76.6	68.8	76.6	81.0	—11.15	—27.57
松エキス1コ分皮下注平均値			mg/dl	104.5	99.1	94.5	92.8	88.4	89.8	—		
			%	0	—5.2	—9.6	—11.2	—15.5	—14.1	—	—3.50	—17.20
61	♂	大脳皮質エキス40mg/2cc皮下注	1.65	112.5	109.1	105.0	101.5	99.8	99.8	99.8	—3.02	—11.73
62	♂	〃	1.50	73.1	84.5	83.9	73.1	73.1	84.5	83.9	+15.59	0
63	♀	〃	1.70	95.5	100.6	105.0	103.2	103.2	103.0	105.0	+9.94	+5.33
大脳皮質エキス皮下注平均値			mg/dl	93.7	98.1	98.0	93.0	95.4	95.8	96.2		
			%	0	+4.7	+4.5	—1.2	+1.8	+2.3	+2.7	+7.50	—2.13

総括並びに考按

松エキスを比較的多量(松果体6コ分)投与の場合には投与直後に経口的糖負荷を行うと、血糖値の急速なる降下が認められ、更に松エキスを投与した数日後には負荷血糖曲線全般の扁平化が認められた。

松エキスの比較的小量(1コ分)を静注した場合には投与直後及び3日後には前述の比較的多量投与の場合と等しく血糖曲線の低下が見られたが、10日目頃には逆に血糖曲線の上昇が認められた。

以上の成績から明かなように松エキスは経口的糖負荷実験に於て個体の耐糖力を増進するが如き作用を現出し、且つその作用は松エキス投与終了後に於ても或る期間持続するもののようである。このような松果体エキスの耐糖力増強作用は最近われわれとは全然無関係に Altschule ら¹²⁾(1954)が精神病患者者についても認めている所である。しかしてこのような松エキスの作用は比較的持続性を有する故に糖代謝への直接的影響と見るよりは、糖代謝に関係の深い臓器或は臓器群に何らかの影響を与えた結果と見るべきものであろう。

そして経口的糖負荷血糖曲線を扁平化する松エキスの作用が腸管からの糖の吸収障礙に基因するものでないことは、腸管からの糖の吸収に關する甲状腺ホルモンの(thyradin)を投与しても尚血糖曲線の扁平化を

正常に戻し得ないことや、腸管からの吸収過程を除外した投与法によつた実験即ち静脈内糖負荷の実験に於ても糖投与によつて上昇した血糖値が松エキス投与によつて急速に空腹時血糖値へ降下するのが見られたことなどからも了解されよう。

経口的並びに静脈内糖負荷血糖曲線が松エキス投与により扁平化され、或は急速に正常値へ戻る上述の現象は、体内に於ける高血糖処理機能の亢進状態を意味するものであつて、一見インシュリンの過剰分泌を想起せしめる。しかしながら松エキスの空腹時投与は一時的に低血糖（僅かながらも）を来すけれども、その連続投与によつて必ずしも空腹時血糖値の著しい低下は見られず、他方松エキスには下垂体前葉ホルモン就中成長ホルモンが有する如き抗インシュリン作用並びにアドレナリン過血糖増強作用のあること¹³⁾などから、上記血糖曲線の扁平化はインシュリンの過剰分泌によるものとは考えられず、他にその原因を求めねばならない。更に前報告に於て、松果体剔除時にも糖負荷血糖曲線が扁平化する傾向のあることを見て来たが、一見矛盾する如きこれらの成績の適正なる説明は将来の課題として残して置きたい。

教室の仲村¹⁴⁾がウシ松エキス投与（1コ分3日間）後の或る時期に dehydrochol 酸負荷による肝機能検査法によつて、肝機能の亢進の像を認めているが、これは本問題解決に或る示唆を与えるものであろう。

比較的少量（松エキス1コ分）の松エキス投与の際に、投与後10日目に於て今まで扁平化していた糖負荷血糖曲線が対照以上に上昇するのが見られたが、これは松エキスが糖代謝に関与する諸機構に与えた最初の影響への balance reaction の現れと見るべきであらう。

松エキス投与が空腹時血糖の上昇を来さず、曾て Frada¹⁵⁾も証明したようにむしろ血糖の低下を来したことは、松果体と解剖学的に近接部位にある間脳殊に視丘体下部のエキスが血糖上昇作用を有するとの八木¹⁶⁾の報告と併せ考えると、松果体エキス投与時に見られた上記の負荷時血糖曲線の扁平化は松果体が特異な作用物質を分泌する臓器なることを指し示すものと言えよう。

最後にもし松エキス投与が stress (Selye) として作用するならば、Cannon, Long¹⁷⁾らの言う如くアドレナリンの分泌を促して血糖値の上昇を来す筈であるが、そのような作用の見られなかつたことや、松エキスの注射部位に何等の肉眼的変化を認めえなかつたことなどから、松エキス投与による上述の成績はそれが単なる stressor として作用した結果とは考えられない。

抄 録

1. ウシ松果体エキスを家兎に投与して経口的並びに静脈内負荷血糖曲線に及ぼす影響を調べた結果、同エキスが個体の高血糖処理機能の亢進を招来することが認められた。かゝる作用はエキス投与終了後に於ても或る期間持続する。

2. 松エキス投与による負荷血糖降下の現象は甲状腺製剤 (thyradin) 注射により何らの影響を蒙らなかつた。

3. ウシ松果体エキスの比較的少量（松エキスの1コ分）を静注した場合、静注時並びに静注後3日目に於ては経口糖負荷血糖曲線に於て上述(1)の如き反応が見られるにかかわらず、静注後10日目には逆に血糖曲線が対照よりも上昇するのが認められた。

4. ウシ松果体エキスの非経口的投与によつて空腹時血糖（家兎）はやや低下する傾向を示した。

稿を終るに臨み、本研究を命ぜられ、かつ御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師山崎三省教授に深甚なる謝意を表する。

実験に用いたウシ松果体は塩野義製薬株式会社研究所峰下鎮雄博士の御好意によるもので、こゝに附記して謝意を表する（山崎）。

本論文の要旨は第62回岡山医学会総会（昭和27年6月22日）並びに第26回日本内分泌学会総会（昭和28年4月2日）に於て発表した。

文 献

- 1) Grollman, A.: *Essentials of Endocrinology* (1947).
- 2) Selye, H.: *Textbook of Endocrinology* (1949).
- 3) 武谷広: *日内分泌誌*, **12**, 1 (1936).
- 4) 荒木千里, 半田馨: *臨床*, **3**, 336 (1950).
- 5) Jordan, H. E., Eyster, J. A. E.: *Am. J. Physiol.* **29**, 115 (1911~1912) [Kitay, J. I., Altschule, M. D.: *The Pineal Gland* (1954) より引用].
- 6) Ott, I., Scott, J.C.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* **9**, 64 (1911) [Kitay, J. I., Altschule, M. D.: *The Pineal Gland* (1954) より引用].
- 7) 足立幸治: *成医会雑誌*, **58**, 1382 (1939).
- 8) *医学のあゆみ*, **8**, 51 (1949) より引用.
- 9) 見上晋一: *畜産の研究*, **6**, 85, 155 (1952).
- 10) Yamasaki, K., Iwamiya, M.: *Yonago Acta Medica* **1**, 191 (1955).
- 11) 小坂樹徳: *総合医学*, **20**, 916 (1951).
- 12) Altschule, M.D., Siegel, E.P., Goncz, R.M., Murnane, J. P.: *Arch. Neur. Psychiat.* **71**, 615 (1954).
- 13) 岩宮緑: *日内分泌誌*, **32**, 松果体と代謝. 3. 松果体エキスのアドレナリン並びにインシュリン血糖曲線に及ぼす影響, 483 (1956).
- 14) 仲村民広: 未発表.
- 15) Frada, E.: *Arch. ital. med. sper.* **2**, 1105 (1938) [Kitay, J.I., Altschule, M.D.: *The Pineal Gland* (1954) より引用].
- 16) 八木貫一: *日内分泌誌*, **12**, 479 (1936).
- 17) Long, C.N.H.: *生化学*, **23**, 1 (1951).