原 著

間脳機能と環境因子との関連についての研究

第2報 脳内無機物変化を中心にして

Studies on the relation between functions of interbrain and environmental factors

Report 2. Mineral metabolism in brain under some environmental conditions

三重県立大学医学部衛生学教室 (主任 松井清夫教授)

滝 川 寛

Hiroshi Takigawa

*Department of Hygiene, Mie Prefectural University School of Medicine
(Director: Prof. Kiyoo Matsui)*

Studies were made, using rabbits, on the relationship between the mineral metabolism in brain and some environmental factors. The environmental factors were noise and cold ($-10 \pm 2^\circ\text{C}$), and the noise condition was the same as the previous report. The animals were exposed to noise for 3 hours or to cold for 90 minutes. The brain was separated into 7 parts; telencephalon, diencephalon, the upper parts of mesencephalon, the lower parts of mesencephalon, cerebellum, pons and myelencephalon. And then, Na, K, and Ca were determined by flame photometry.

The results were as follows:

- 1) In the control group, the concentration of K and Na in pons and telencephalon were higher than that in the other parts, and Ca in pons was higher than the other.
- 2) In the noise condition, the concentration of K decreased in pons, and increased in diencephalon and cerebellum. The concentration of Na decreased in the lower parts of mesencephalon and pons, and increased in myelencephalon. The concentration of Ca decreased in pons, diencephalon and the lower parts of mesencephalon. The value of Na:K ratio decreased in the lower parts of mesencephalon and cerebellum, and increased in pons. The value of Ca:K ratio decreased in the diencephalon, the lower parts of mesencephalon and cerebellum.
- 3) In the cold condition, the concentration of K showed the same tendency as that in the noise, and Na increased in diencephalon, the upper and lower parts of mesencephalon, and Ca decreased in pons. The value of Na:K ratio increased in diencephalon and pons, and decreased in cerebellum. The value of Ca:K ratio decreased in diencephalon, the upper parts of mesencephalon, lower parts of mesencephalon, cerebellum and myelencephalon.

ま え が き

前報において、外部環境変動による生体反応、特に、生体内部環境調節の中枢である間脳機能について、超短波透射法による機能検査をおこない、その結果についてのべた。すなわち、部外環境要因として、明、暗、および、騒音条件についてのべ、そのうち、騒音曝露時に特異的に間脳機能異常が招来されることを報告した。しかしながら、超短波透射法は、間脳機能を末梢臓器に投影して観察する方法であるために、末梢臓器が正常であるという前提の上に立たねばならない。所が、騒音環境下で末梢内分泌臓器に機能異常があることは、すでに多く

の報告をみている¹⁻¹¹⁾。そこで、末梢臓器に投影することなく、間脳機能を直接観察する方法として、動物実験的に脳各部の物質代謝を観察し、その機能をうかがい知ろうと企てた。

脳内無機物質については、電気生理学的現象や、物理化学的な関連として取り上げられてきたが、中でも、脳内におけるKは、カリウム効果として、中枢神経組織の活動と密な関係が明らかにされてきた¹²⁾。更に、Kばかりでなく、これら無機物が神経活動をにう酵素反応の基質として重要な位置をしめているという知見¹³⁾を得るにいたり、脳内無機物質の検索は解明にせまられた問題といえよう。所が、脳内無機物に対する検索の多くは、

物質代謝との関連を生化学的立場から追求して論じられており、外部環境と生体反応という場における問題として取り上げ、検索を進めた報告は少い。そこで、私達は、諸種外部環境変動に伴う末梢内分泌腺の態度を追求してきた協同研究者の一連の観察^{1-7,14)}の上に立って、中枢部の物質代謝の検討を始めた。その一部として、私は、無機物の動態を観察し、いささか知見を得たので、以下、その概要をのべる。

実験方法

実験は9月より11月にわたっておこない、体重2～2.5 kgの雄成熟家兔を被験動物としてもちいた。

被験動物は、対照群、騒音曝露群、寒冷曝露群に分け、騒音、または、寒冷曝露中に耳静脈より空気を注入して屠殺、直ちに開頭して脳組織を取り出し、軟脳膜剝離の後、終脳、間脳、中脳上部(上丘を含む)、中脳下部(下丘を含む)、小脳、橋、および、延髄の7部位に分類し、各部位別にK, Na, および、Caの測定をおこなった。

騒音条件は、前報でもちいたものと同一周波数構成をもつ騒音で、100～105ホンの大きさに3時間曝露した。

寒冷条件は、 $-10\pm 2^{\circ}\text{C}$ の冷凍室において1時間30分

の曝露をおこなった。

K, Na, および、Caの測定は、浅岡の法¹⁵⁾により灰化をおこない、焰光光度計で定量した。すなわち、過塩素酸200 ml中にトリクロル醋酸20 gを加え、徐々に加熱し、溶解後、冷却保存した灰化試薬をもちい、各部位別に計量した脳組織に加え、ドラフト内で加熱、透明な液の得られるのを待って、終脳、および、小脳は全量を400 mlとし、その他の部位は全量を100 mlとして測定に供した。なお、焰光分析をおこなうにあたり、標準液は、橋本^{17,18)}らの家兔脳無機物測定成績より、K:Na:Ca:Mgの比が約38:15:1:2となることから、K 380 mg/dl, Na 150 mg/dl, Ca 10 mg/dl, および、Mg 20 mg/dl含有の原液を作り、これを、100～800倍にわたる各濃度に希釈し検量線を作製した。定量にはコタキ製 Flame Photometer をもちいた。

実験成績および考察

各条件における脳各部位別、K, Na, および、Ca含有量の測定結果を、それぞれ、表1, 2, 3に示す。(湿重量当りのmgで表わす)。

対照群におけるK含有量をみると、橋、ついで、終脳に、その含有量が高い。Naについても同様の傾向がう

表1 家兔脳各部位別 K 含有量

(mg/g)

		終 脳	間 脳	中脳上部	中脳下部	小 脳	橋	延 髄
対 照	1	2.08	1.77	1.75		1.69		1.49
	2	2.37	1.38	1.66		1.63		1.11
	3	2.29	2.73	1.60	1.86	1.46	2.32	1.92
	4	2.54	1.72	1.97	1.91	1.64	3.25	1.72
	5	2.35	1.52		1.61	1.43	2.81	
	6	2.63	1.85	1.74	1.59	1.29	3.12	1.94
平 均		2.38	1.83	1.74	1.74	1.52	2.88	1.64
騒 音 曝 露	1	2.69	2.72	2.24	1.58	2.90	0.69	1.95
	2	2.70		1.90	1.89	3.25	1.59	1.73
	3	2.50	2.19	1.68	1.80	2.44	1.27	1.02
	4	2.69	2.35	2.08	2.26	2.62	1.69	1.93
	5	2.72	2.53	2.31	1.85	2.84		2.20
	6	2.89	2.59	2.16	2.49	2.93	1.83	2.40
平 均		2.69	2.48	2.06	1.98	2.83	1.42	1.87
寒 冷 曝 露	1	2.70	2.59	2.65	2.29	2.77	1.85	2.38
	2	2.49	2.57	2.39	2.12	2.98	2.14	2.69
	3	2.59	2.29	2.37	2.20	2.78	1.75	2.38
平 均		2.59	2.48	2.47	2.20	2.84	1.91	2.48

表 2 家兔腦部位別 Na 含有量

(mg/g)

		終 腦	間 腦	中脳上部	中脳下部	小 腦	橋	延 髓
対 照	1	0.66	0.61	0.68		0.66		0.41
	2	0.82	0.41	0.53		0.61		0.24
	3	0.77	0.69	0.50	0.69	0.55	0.83	0.46
	4	0.84	0.34	0.65	0.69	0.58	1.11	0.28
	5	0.72	0.22		0.44	0.49	0.80	
	6	0.76	0.22	0.60	0.47	0.33	1.32	0.45
平 均		0.76	0.42	0.59	0.57	0.54	1.02	0.37
騒 音 曝 露	1	0.63	0.33	0.57	0.40	0.44	0.87	0.56
	2	0.81		0.76	0.46	0.50	0.61	0.73
	3	0.58	0.49	0.38	0.23	0.33	0.44	0.23
	4	0.74	0.58	0.47	0.55	0.44	0.60	0.49
	5	0.79	0.56	0.61	0.25	0.49		0.68
	6	0.83	0.32	0.58	0.33	0.60	0.73	0.53
平 均		0.73	0.46	0.56	0.37	0.47	0.65	0.55
寒 冷 曝 露	1	0.92	0.92	0.94	0.63	0.68	0.99	0.66
	2	0.78	1.10	1.02	0.87	0.60	1.00	0.76
	3	0.86	1.02	0.94	0.80	0.53	0.91	0.69
平 均		0.85	1.01	0.97	0.77	0.60	0.97	0.70

表 3 家兔腦各部位別 Ca 含有量

(mg/g)

		終 腦	間 腦	中脳上部	中脳下部	小 腦	橋	延 髓
対 照	1	0.06	0.10	0.07		0.08		0.07
	2	0.06	0.06	0.06		0.07		0.06
	3	0.06	0.10	0.06	0.09	0.06	0.08	0.08
	4	0.06	0.08	0.06	0.09	0.08	0.12	0.05
	5	0.05	0.08		0.07	0.07	0.11	
	6	0.06	0.08	0.06	0.08	0.06	0.14	0.08
平 均		0.06	0.08	0.06	0.08	0.07	0.11	0.07
騒 音 曝 露	1	0.06	0.05	0.04	0.04	0.06	0.05	0.05
	2	0.06		0.04	0.03	0.07	0.06	0.06
	3	0.06	0.03	0.04	0.04	0.06	0.05	0.03
	4	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06	0.05
	5	0.07	0.05	0.06	0.04	0.06		0.07
	6	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07
平 均		0.06	0.05	0.05	0.04	0.06	0.06	0.06
寒 冷 曝 露	1	0.06	0.07	0.06	0.08	0.08	0.07	0.06
	2	0.07	0.06	0.06	0.06	0.08	0.07	0.06
	3	0.07	0.07	0.06	0.07	0.07	0.06	0.06
平 均		0.07	0.07	0.06	0.07	0.08	0.07	0.06

かがえる。Ca は橋に最も高く、他の部位には差がみられない。Tupikova, Gerard¹⁶⁾ は、犬の脳について無機物を測定し、K は小脳、大脳に多いと報告している。橋本¹⁷⁾ によれば、家兎脳のKは部位別にほとんど差を認めず、Ca は延髄に低値であるとのべている。野坂¹⁸⁾ は、家兎大脳、中脳・間脳、および、小脳について、K, Ca, および、Mg を測定し、K は大脳に多く、中脳・間脳、および、小脳はこれに比べて低値であり、Mg は大脳、小脳に多く、中脳・間脳に少い。Ca では部位差がないと報告している。これらの報告を総合すれば、各無機物の脳部位別含有量については一定傾向がみられないが、K含有量が脳に高いことは、ほぼ一致するところと考えられる。私の成績では、終脳に記載した部位にあたるが、やはりK含有量は高く、一致した成績である。このように、各部位別で無機物含有量が異なるので、以後の各条件の検討には、各部位別の対照値をもちいて比較検討する。なお、各部位間にみられる濃度差のもつ意味については不明の点が多いが、奥村¹⁹⁾ は、Kの部位差について、呼吸、および、酸素気中解糖作用との関連性をのべている。一方、教室の因田²⁰⁾ は、家兎脳各部の酸素消費量をしらべ、小脳に比し終脳は酸素消費が高く、橋、および、延髄に比し、間脳、中脳に酸素消費が高い結果を得、脳分化の進んだ部に酸素消費の高いことをのべている。K含有量についての私の測定結果で終脳に高いことは、脳呼吸の状態と関連を持つことも推測されるが、橋におけるKが高く、酸素消費との間に矛盾が存在する。したがって、この問題についての解明は、より詳細な検討にまたねばならない。

騒音曝露群の変化をみると、Kは橋をのぞく部位では増加を示し、とくに、小脳において著しい。Na は、終脳、間脳、中脳上部、および、小脳ではほとんど変化なく、中脳下部、橋での減少と、延髄での増加傾向を示す。Ca は、終脳をのぞく他の部位では減少傾向を示し、とくに、間脳、中脳下部、および、橋に著しい。

寒冷曝露群ではKは、騒音条件における変化と同じく、橋での減少と、その他の部位での増加をみる。なかでも、小脳に著明で、延髄がこれについて多い。Na は、間脳、中脳上部、中脳下部、および、延髄で増加し、とくに、間脳、中脳上部で著しい。Ca は、橋での減少以外はほとんど変化しない。

各無機物の動態を、騒音曝露時と寒冷曝露時に示す変化から対比してみたのが図1である。0線は対照値を示し、各条件での変化を増減率(%)であらわした。

Kについては、両条件共に同一傾向を示している。し

かし、中脳、延髄での増加は寒冷条件で著しく、橋における減少は騒音条件に著明である。Kは、神経細胞の活動時に細胞透過性が増すといわれており、Ashford, Dixon²¹⁾ は、脳切片でKの0.1 mol が酸素気中解糖、および、酸素呼吸を高め、無酸素解糖を抑制することをみている。Greville, Dickens²²⁾ は、このKの作用は脳に特有用のものであり、脳の酸素消費の増加は、Rb, Cs, および、Naによっても起るとのべ、田島²³⁾ は、延髄、間脳の組織呼吸に対してKClは亢進し、CaCl₂は抑制的に作用すると報告している。Demole²⁴⁾ は、覚醒中間脳部にK⁺の蓄積があり、睡眠によって、Ca⁺⁺の蓄積が起るとのべている。

以上の諸報告で、脳内K含有量が高まることは脳の興奮を意味するものと解することができよう。しかし、橋本¹⁷⁾ は、家兎にカルジアゾールを投与し、Kは小脳以外はすべて減少し、Caは間脳、中脳、延髄に著明に増加し、また、血液にも増加することを観察し、カンファー投与実験でも同様の結果を得ている。これは、前述の報告とは逆に、興奮時にKが減少し、Caの増加をきたすとのべているものである。したがって、Kの動態のみについてみても興奮、もしくは、機能抑制という抽象的な概念の枠内でまとめられる知見の段階までには至っておらず、脳に加えられた条件と、その動態の観察には、多くの事実の積み重ねをしなければならないと思われる。したがって私の得た測定結果における騒音と寒冷のK含有量の差が、何を意味するものかに関する考察も慎重に進めねばならぬと思われる。

Naの変化をみると、Kの変化と異った動きを示している。すなわち、間脳、中脳上部、および、延髄において、寒冷曝露時の増加は大きく、騒音曝露ではほとんど変化しない。しかし、中脳下部では寒冷曝露で増加を、騒音曝露で減少を示している。また、橋においては、寒冷曝露では変化しないが、騒音曝露で減少をみる。これらは、寒冷というストレスによる変化が、あるいは、一般的ストレスでも同様の変化をきたすものなのかは、今後の解明に待つとしても、騒音曝露と寒冷曝露条件との間に、Naに関しては明らかに変動様相を異にしたものがあることが解る。すなわち、Naを中心にみると、寒冷曝露で間脳、中脳上部、下部、延髄での増加、騒音曝露では、延髄における増加と中脳下部、橋での減少が特徴づけられる。

Caは、寒冷曝露において、橋に減少をみるほかは、他の部位で著変はない。ところが、騒音曝露では間脳、中脳下部、および、橋において減少を示している。両条

図 1 騒音曝露および寒冷曝露時 K, Na, Ca の増減率

件での Ca の動きの特徴は、騒音曝露による間脳、中脳下部での減少ということである。

以上、K, Na, および Ca の両条件における各部位別動態の特徴を要約すると次の如くである。すなわち、寒冷曝露で Na は間脳、中脳上部および、下部に増加する。騒音曝露では K は橋で、Na は橋、および、中脳下部でそれぞれ減少し、Ca は間脳および、中脳下部で減少する。

一方、無機物の生体内変化を観察する場合、互に拮抗して作用する点を考慮に入れねばならない。先にのべた、橋本¹⁷⁾、Dickens²¹⁾、田島²³⁾、Demole²⁴⁾ らの報告にみられる如く、拮抗無機物の対比の上で論じられていることからみても明らかであろう。そこで、Na:K 比、Ca:K 比を求め、対照時の比を基準にして各条件における比の増減率 (%) として示したのが図 2 である。

Na:K 比においては、両条件共に終脳では動きがな

図 2 騒音曝露および寒冷曝露時の Na/K, Ca/K 増減率

く、小脳で低下、橋、延髄で上昇するが、両条件による差はない。ところが、間脳、中脳上部、中脳下部においては、寒冷曝露で上昇傾向にあるのに対し、騒音曝露では低下傾向を示す。この中で、特に著しい変化を示すのが間脳における寒冷曝露時の上昇と、騒音による中脳下部での低下であり、両条件によりひき起される脳内無機物動態の差とみることが出来る。

Ca:K 比では各部位とも両条件でほとんど同じ傾向を示す。すなわち、終脳、橋では変化なく、間脳、中脳上部、中脳下部、小脳、および、延髄において低下傾向を

示す。しかし、その傾向は中脳上部、延髄をのぞき騒音曝露時に著しい。

すでにのべた如く、騒音曝露時の超短波透射法による間脳機能異常が末梢内分泌腺の異常に起因するかも知れないという疑議をときほぐす一つの手がかりとして、この Ca:K 比を考えるわけにはいかないものであろうか。この動きに主導的役割をになっているのは Ca 量の低下であるから、K の動きをのぞいて Ca に問題の焦点を合せて検討するのが妥当かも知解らない。いずれにしても、間脳は音響刺激による impulse の経路として明らかな中

脳下部と同じ動きを示し、しかも、寒冷曝露とは異った変化を示す Ca 、および、著明な変化を示す $\text{Ca}:\text{K}$ 比率変化は、何らかの重要な意味があるものと考えられる。しかし、脳機能との関係については今後の検討に待たねばならない。

結 語

家兔脳を、終脳、間脳、中脳上部、中脳下部、小脳、橋および延髄の7部位に分け、対照群、騒音曝露群および寒冷曝露群について、 K 、 Na および Ca 含有量を焰光分析法により測定し次の如き成績を得た。

1. 対照群においては、 K は橋、終脳に多く、 Na も同様の傾向を示し、 Ca は他の部位に比べ橋に多い。
2. 騒音曝露群では、 K は橋で減少し、間脳、小脳において増加する。 Na は中脳下部および橋での減少と、延髄においての増加を認め、 Ca は、間脳、中脳下部および橋で減少を示す。 $\text{Na}:\text{K}$ 比は、中脳下部および小脳で減少し、橋で上昇する。 $\text{Ca}:\text{K}$ 比は、間脳、中脳下部、および小脳で低下する。
3. 寒冷曝露群では、 K は騒音曝露と同じ傾向を示し、 Na は間脳、中脳上部および中脳下部で増加し、 Ca は橋で減少する。 $\text{Na}:\text{K}$ 比は間脳および橋で上昇し、小脳で低下する。 $\text{Ca}:\text{K}$ 比は間脳、中脳上部、中脳下部、小脳および延髄で低下を認める。
4. 騒音、寒冷両条件の対比において、 K の動きに著変はない。 Na は寒冷曝露では、間脳、中脳上部および下部に増加し、騒音曝露では中脳下部、橋に減少がみられる。 $\text{Na}:\text{K}$ 比は、寒冷曝露では間脳において上昇し、騒音曝露では中脳下部において低下する。 Ca は騒音曝露では間脳および中脳下部において減少する。 $\text{Ca}:\text{K}$ 比においても、騒音曝露で中脳下部および間脳での低下が著しい。

擧筆するに当り、御指導と御校閲を賜った恩師松井清夫教授に深甚なる謝意を表します。また、終始御鞭撻を戴いた坂本弘助教授および、実験に御協力戴いた原淑研究員に深謝致します。

本論文の要旨は、第33回日本衛生学会総会において発表した。なお、本研究の一部は文部省科学研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) 坂本 弘: 労働科学 33—93, 昭 32.
- 2) 坂本 弘: 労働科学 33—175, 昭 32.
- 3) 坂本 弘: 労働科学 33—308, 昭 32.
- 4) 若原正雄: 日衛誌 14—996, 昭 34.
- 5) 若原正雄: 日衛誌 14—1000, 昭 34.
- 6) 若原正雄: 三重医学 4—319, 昭 35.
- 7) Sakamoto. H.: Mie Med. J. 9—39, 1959.
- 8) Hale et al: Amer. J. Physiol., 171—732, 1952.
- 9) 山川和彦他: 順天堂医学雑誌 6—227, 昭 35.
- 10) 坂本弘他: ホルモンと臨床 9—522, 昭 36.
- 11) 川畑愛浩他: 三重医学 5—264, 昭 36.
- 12) 木村雄吉: 神経化学 p. 273, 医学書院, 昭 33.
- 13) 成瀬 浩: 蛋白質核酸酵素 7—33, 昭 38.
- 14) 阿部 啓: 三重医学 4—825, 昭 35.
- 15) 浅岡久俊: 化学の領域 12—318, 昭 33.
- 16) Tupikova and Gerare: 19) より引用
- 17) 橋本里吉: (Jap. J. Med. 10—183, 1937) 19) より引用
- 18) 野坂次郎: 日内分泌誌 12—590, 昭 11.
- 19) 奥村二吉: 神経化学 p. 18, 医学書院, 昭 33.
- 20) 因田与志男: 日衛誌 17—253, 昭 38.
- 21) Ashfold, C. A. and Dixon, K. C.: (Biochem. J. 29—157. 1935) 19) より引用
- 22) Greville, G. C., Dickens, F.: (Biochem. J. 29—1468, 1935) 19) より引用
- 23) 田島明守: 熊本医会誌 16—155, 昭 15.
- 24) Demole: 19) より引用

〔三重県立大学審査学位論文〕

(受付: 1963年4月13日)