交感神経の作用機序に関する中根氏説の吟味

岡山大学医学部第一生理学教室（主任：林香苗教授）

助手 宮 武 孝 明

〔昭和32年1月21日受稿〕

昭和29年6月19日岡山医学会第64回総会に於て口頭発表

I 結 言

古来 Adrenaline が滑平筋に作用して促進的、收縮的に（例えば血管、家兎及び妊娠猫の子宮等）、~~Acetylcholine~~^{或いは}が抑制的に、弛緩的に、（例えば消化管、気管枝、海狸及び非妊娠猫の子宮等）、作用することは周知のことである。然し乍ら Adrenaline は同一臓器の滑平筋或は心筋に対しても、或条件の下では普通の作用とは全く反対の作用を現わすことがあると古来沢山の人々によつてゐられている^{1,2)}。さきに教室の中根は心筋や滑平筋の自動運動は筋肉内に繰返し起つてゐる Acetylcholine の合成分解が因となつて起つており、而して普通滑平筋が Acetylcholine の加わり、乃至副交感神経の刺激で收縮を起すのはその筋肉内に Acetylcholine が増すからである。反之心筋の如き抑制される組織では平常 Acetylcholine が多量含まれていて、此上に筋收縮に必要以上に濃度が増すことになり、收縮が弱められ弛緩現象が見られるのである。又一般に Adrenaline はこの Acetylcholine の分解を促進することによつて作用を現わすのであつて、Adrenaline を加えるか、或は交感神経刺激で收縮が強くなる心筋等では筋肉内 Acetylcholine が減じて收縮を起すのに至適な Acetylcholine 濃度に近寄るに由り、又小腸等では筋内 Acetylcholine が減少して收縮を起すに不十分な濃度になるにより弛緩するのである³⁾。と説きこの証拠の一として蛙の心臓を Ringer 液で長時間灌流し Acetylcholine の濃度を低めておけば、Acetylcholine 添加によつて促進作用の現わ

れることを証明したり、而して心筋の自動運動は筋肉に起る Acetylcholine の合成及び分解に原因し、Adrenaline はこの Acetylcholine 量を減少させることにより、その作用を現わすのではあるまいか⁴⁾、という説を樹てた。

著者は若し以上の中根氏説が正しいとすれば心臓灌流によつて心筋内の Acetylcholine 量を少くしておき、その上に Acetylcholine 量を減少させる Adrenaline を添加すれば、Adrenaline は灌流によつて少くなつた Acetylcholine を分解して、心収縮を弱める、即ち心臓の自動運動に対して抑制的に作用するという所謂 Adrenaline の逆作用が現われるのではないかと考え次の様な実験を行つた。

II 実験方法

「とのさま」蛙の心臓に就いて、Straub 氏法に従い実験した。用いた Ringer 氏液の組成は NaCl 0.65%, KCl 0.01%, CaCl₂ 0.02%, NaHCO₃ 0.01% である。先づ Straub 氏カニューレの適当な大きさのものを選り、これを蛙心臓の左大動脈から心臓内に挿入し、カニューレの挿入端が心室内にあり、心臓収縮時にも抜けない様に心臓をカニューレに固定し、そのまま心臓を剔出する。この心臓を更にガラス円筒内に入れてカニューレの他端を固定した。図1の如くガラス円筒の下部には穴のあいたゴム栓を入れ、穴には短いガラス管を入れて、この短いガラス管と円筒壁との間に Ringer 氏液を注入し、内部につるした心臓の表面が乾燥することを防いだ。

心臓灌流のために Burn 等は Tyrode 溶液を含む浴槽に家兎の心房を懸架したが⁵⁾、著

図1 蛙心灌流実験装置

者は長時間灌流のためにカニユーレに流れ入る Ringer 液を適当にして、その上カニユーレ内の Ringer 液が常に新しく保たれる様に流れ出る液は毛細ガラス管で外部に誘導した。この装置でカニユーレ内の液柱の高さは約 3~5 cm、液量は常に 1~2 cc に保たれた。又 Ringer 液内の酸素の欠乏を防ぐため

に空気を泡立たしめた。灌流時間は夏冬で差があるが大体心搏動の止まる直前まで続けた。即ち夏は 6~10 時間冬は 30 時間前後であつた。

用いた Adrenaline は Rone Poulenc 製の結晶 Adrenaline を Ringer 氏液（溶解を容易にし、且つ Adrenaline の分解を防ぐ為に 1 規定 HCl を約 1% の割に加えた。）にて 1000 倍溶液にしたものを原液として用い、使用の際にこれを 10 万倍液にした。

Acetylcholine は Roch 製の結晶 Acetylcholine を Ringer 氏液にて溶かし、 10^{-6} にして使用した。

III 実験成績

Ringer 氏液にて 1~3 時間位（夏季）灌流した「とのさま」蛙の剔出心臓に 10^{-6} の Adrenaline 1~2 滴をカニユーレ内から添加すれば、蛙心の搏動は図 2 に示す如き Adrenaline の従来の著しい促進作用を現わす。

図2 灌流3時間の蛙心に及ぼす Adrenaline ($\times 10^{-5}$ 3gtt) の影響（従来の促進作用を示す）

然るに各標本で差はあるが大体夏季ならば 5~10 時間、冬季ならば 30 時間前後 Ringer 氏液にて灌流し続けた剔出蛙心に上記と同一の Adrenaline を 2~3 滴添加すれば、図 2~9 の

如き蛙心の搏動は直ちに収縮力が弱まり、或は一時搏動は停止し、時には搏動数が減少した。（図 3）

併し乍ら Ringer 氏液を以てする灌流を続

図3 (A) 灌流30時間の蛙心搏動及び収縮力に及ぼす Adrenaline ($\times 10^{-5}$ 0.1~0.5cc) の影響

図3 (B) 蛙心搏動の一時停止、搏動数減少を示す。（灌流30時間後の蛙心）

けておれば心搏動は次第に元に復し、次には平常よりも収縮力、搏動数共に大なる普通の Adrenaline 作用の場合と同様の作用が現われた。

この一時性の収縮力の減弱は標本を作つてから4時間位灌流した剔出蛙心に於ては全然見られないものであることから、この収縮力減弱は加えられた Adrenaline の作用であり、而もその作用は平常の場合とは逆の結果を現わすために所謂 Adrenaline の逆作用と見做されるのではないかと考える。

IV 考 察

著者の使用した Adrenaline は市販の Bosmine 等に入れてある Chloretone 等の薬物を混じておらず、又使用した Adrenaline 溶液は酸性でなく中性、或は少しくアルカリ性に傾いている位の pH を有つている為 Chloretone 或は溶液の酸性による所謂 Adrenaline の逆作用の危険は避けられている。

Adrenaline が種々の条件の下では同一の組織に対して正常とは全く反対の作用を現わす事があることは古くから沢山の人々の報告がある。又その所謂 Adrenaline の逆作用を説明する説も種々あると考える。中根氏学説も亦その一つであることをこの実験に於て確めてみた。

中根氏は Adrenaline の所謂逆作用の条件を確かめることが出来なかつた。著者も亦確実なる条件を認めることは出来なかつた。併し乍ら蛙心を灌流することにより蛙心に対する Adrenaline の作用が従来とは逆に、抑制的に作用する現象を確めたので、剔出蛙心の灌流が少くとも Adrenaline の逆作用を現わす一つの条件を作つたと考え得られるだろう。

而もその灌流時間が1~3時間では Adrenaline の逆作用は現われず、少くとも5~10時間は灌流を続けねばならず、冬季ならば30時間も要する。その上そんなに長時間の後も依

然として灌流を続けて心搏動が正に静止せんとする限界まで灌流する必要があることから、著者は Adrenaline の所謂逆作用を現わす一つの条件として剔出蛙心の搏動を停止する直前まで Ringer 氏液に依る心臓灌流を挙げ度いとする。此の状態に於ては中根氏の説によると蛙心内の Acetylcholin の量が著しく低下しているものと考えられる。

そこで此度の著者の実験に就いて観察される剔出蛙心に対する一時的 Adrenaline の抑制作用に就いては中根氏説を以てすれば次の如く理解出来るものとする。即ち Ringer 氏液を以て灌流することに依つて蛙心内の Acetylcholine は次第に流れ出されその量は減少する。そして減少のために蛙心へ Adrenaline が添加されれば一時は Acetylcholine が Adrenaline の影響を受けて分解され、一段と少くなる為蛙心の収縮力が弱まる。この収縮力減退が Adrenaline の逆作用として観察される。その後次第に Adrenaline が流れ出されるか、或は Acetylcholine の分解に使用せられるかによつて減量すると共に Acetylcholine の合成が起り蛙心は著明な収縮力と搏動数を現わすのではないかと考える。この Adrenaline 逆作用の次に起る著明なる蛙心の収縮力と搏動数の増加は Adrenaline 添加後灌流する Ringer 氏液の量を増加することに依つて著明であることから推察出来ることである。

V 結 論

中根氏学説を吟味するために、中根氏の方法と同じ方法を以て Ringer 氏液で長時間灌流した剔出蛙心に Adrenaline を作用せしめ、中根氏学説から期待される Adrenaline の心臓抑制作用が起ることを確かめた。

擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた林香苗教授に対し深く感謝の意を表す。

主 要 文 献

- 1) Trendelenburg, P. . Heffer's Handbuch d. exper. Pharmacol., Bd. 2, H. 2, 1130 (1929)

Die Hormon, Berbin, Verlag von Julius Springer, Bd. 1, 226 (1929)

- 2) Langley, J. N. : The Automatic Nervous System. Cambridge, W. Heffer & Sons, Part 1, 28 (1921)
- 3) 4) 5)
- 6) Edith Bülbring & J. H. Burn : J. of Physiol., Vol. 108, 508 (1949)

A test of the Nakane's hypothesis according to action
mechanism of sympathetic nerve.

By

Takaaki Miyatake

(1st Dep. of Physiol. Medical Faculty, Okayama University.
Director : Professor K. Hayasi, M.D.)

To test the Nakane's hypothesis (1952) by his method which perfuses with Ringer's solution on the organs, experiments have now been performed on isolated frog's heart allowed to beats for many hours until they stopped.

I have been found to be reversal action of Adrenaline adding of Adrenaline under these circumstances, and this phenomenon has been expected to the Nakane's hypothesis.