脳含水量におよぼす γ -アミノ- β -ヒドロ オキシ酪酸の影響に関する研究

岡山大学医学部第1（陣内）外科教室（指導：陣内伝之助教授）

東 徹
森 昭 胤
吉 川 全

〔昭和34年11月11日受稿〕

緒 言

1955年永井(甲)¹⁾は犬を用いて中枢抑制過程の化学的研究を行い、 γ -アミノ- β -ヒドロオキシ酪酸（以下 GABOB と略す）はグルタミン酸ナトリウム、アセチルコリン、磷酸ナトリウムその他の発動物質に対して強い中枢抑制作用があることを発見し、本物質が中枢抑制機序を司る物質 inhibitory transmitter であることを明らかにした。つづいて教室の井上(和)²⁾、阪大の大原ら³⁾により GABOB が動物の正常脳に存在することが明らかにされ、本物質の脳における生理的意義が注目を浴びている。

今日 GABOB の生理作用は、慶大林教授およびその一門⁴⁾による痙攣あるいは中枢興奮の抑制物質としての一連の研究、てんかん脳波におよぼす作用（大田原）⁵⁾、呼吸、血圧、体温におよぼす作用（吉川）⁶⁾、glucose 代謝におよぼす影響（朝比奈他）⁷⁾などのほか、てんかん脳の物質代謝に関連して私どもの教室において数多くの研究が行われている（陣内、森）⁸⁾。

すなわち、てんかん脳において、今日もつとも注目されねばならない特長は脳遊離アミノ酸の減少（井上(圭)）⁹⁾であると私どもは考えているが、これ等のアミノ酸のうち、とくにグルタミン酸および γ -アミノ酪酸（以下 GABA と略す）の減少（国土）¹⁰⁾が重要であると考えられている。

さて、GABOB が脳の中で生成される過程は、教室井上(和)²⁾によると

グルタミン酸→GABA→GABOB

であるが、井上(和)¹¹⁾のその後の研究によるとてんかん脳では GABOB の含有量も対照脳よりやや減少している傾向にあり、GABOB が中枢興奮抑制物質であるという点からてんかん脳における

GABOB の意義が重視されるに至っている。

さて、てんかん発現の機序の1つとして、古くから水分代謝障害あるいは脳の含水状態の異常があるという報告が数多く行われており、事実、てんかん患者に水分摂取を制限して痙攣発作を減少あるいは消失せしめているいくつかの報告がある¹²⁾⁻¹⁶⁾。

私どもはこれらの説に鑑み、GABOB の痙攣抑制作用が脳の含水量に何らかの影響を与えるのではなからうかと考え、次の如き実験を試みた。

実 験 方 法

1) 実験動物

体重約 15 g 前後のマウスを使用した。これらは実験中および実験前数日間は一食餌で飼育し、とくに水分は自由に与えず、また食餌の量もほぼ一定とするよう留意した。

2) 脳片採取法

断頭後直ちに開頭して脳を剔出し、濾紙にて表面に附着した血液を除き、眼科用剪刀を用いて大脳皮質のみを数個の薄片として採取し、シャーレ中の10倍容量%塩化コバルト溶液に投入した。

3) 含水量測定法

Hatschek¹⁷⁾の方法に従い、塩化コバルト法により含水量を測定した。含水量の記載の方法は便宜上、自由水、結合水の量を乾燥前の組織重量に対する百分比であらわした。なお全水は自由水と結合水の和である。

4) GABOB

小野薬品より恵与せられたものを3度再結晶により純化し mp 195° のものを使用した。

5) 脳蓄水の発生方法

小林⁹⁾の報告に鑑み、マウス体重の1/10量のリンゲル液を腹腔内に注入した。

6) マウス40匹を5群に分ち、1群を8匹ずつとして、各群に次の如き処置を行った。

A群 対照、生理食塩液 0.1 ml 腹腔内注入

B群 GABOB 10 mg (0.1 ml) 腹腔内注入

C群 GABOB 1 mg (0.1 ml) 腹腔内注入

D群 リンゲル液 $1/10$ 体重量腹腔内注入

E群 リンゲル液 $1/10$ 体重量および GABOB 10 mg (0.1 ml) 腹腔内注入

これを一定条件下に飼育し、24時間目に断頭して実験を行った。

実験成績並びに考按

A群： 対照例脳含水量は自由水72.1~74.2%，平均73.05%，結合水2.8~3.8%，平均3.27%，全水74.9~77.6%，平均76.32%である。

		自由水 %	結合水 %	全水 %
A 群 (生理食塩液 0.1ml)	1	73.2	3.7	76.9
	2	73.1	3.2	76.3
	3	74.2	3.2	77.4
	4	72.7	3.1	75.8
	5	72.2	3.0	75.2
	6	72.1	2.8	74.9
	7	73.8	3.8	77.6
	8	73.1	3.4	76.5
	平均	73.05	3.27	76.32

B群： GABOB を 10 mg 投与した場合には自由水69.5~72.5%，平均71.34%，結合水3.4~4.3%，平均3.70%，全水73.0~76.1%，平均75.04%で GABOB 投与の影響はほとんど認められない。

		自由水 %	結合水 %	全水 %
B 群 (GABOB 10mg)	1	71.2	3.5	74.7
	2	72.5	3.5	75.0
	3	69.5	3.5	73.0
	4	72.4	3.7	76.1
	5	70.4	4.3	74.7
	6	71.1	4.1	75.2
	7	71.6	3.4	75.0
	8	71.8	3.6	75.4
	平均	71.34	4.37	75.04

C群： GABOB 1 mg 投与した場合には自由水69.7~73.8%，平均73.25%，結合水3.1~4.1%，平均3.55%，全水73.3~77.5%，平均76.80%で

GABOB による影響はまったく認められない。

		自由水 %	結合水 %	全水 %
C 群 (GABOB 1mg)	1	71.5	4.1	75.6
	2	73.8	3.6	77.4
	3	73.6	3.9	77.5
	4	73.0	3.3	76.3
	5	72.6	3.8	76.4
	6	71.8	3.1	74.9
	7	69.7	3.6	73.3
	8	71.2	3.1	74.3
	平均	73.25	3.55	76.80

D群： リンゲル液を投与した場合には自由水は75.7~78.9%，平均77.4%と増加する。しかし結合水は3.2~3.9%，平均3.50%ではほとんど影響はない。このさい全水は自由水の増加のため79.2~82.5%，平均80.92%と増加を示すことになる。

		自由水 %	結合水 %	全水 %
D 群 (リンゲル液)	1	77.6	3.3	80.9
	2	77.1	3.6	80.7
	3	75.7	3.5	79.2
	4	75.9	3.9	79.8
	5	78.9	3.2	82.1
	6	78.9	3.6	82.5
	7	77.3	3.6	80.9
	8	78.0	3.3	81.3
	平均	77.42	3.50	80.92

E群： リンゲル液投与による自由水の増加に GABOB 10 mg 投与が如何に影響するかをしらべたが、自由水74.9~78.6%，平均77.03%でリンゲル液のみの投与の場合と同程度の増加を示している。このさい結合水は2.8~3.8%，平均3.26%であり、

		自由水 %	結合水 %	全水 %
E 群 (リンゲル液+GABOB10mg)	1	76.3	3.8	80.1
	2	78.0	3.1	81.1
	3	78.1	2.8	80.9
	4	77.8	3.0	80.8
	5	77.3	2.9	80.2
	6	78.6	3.6	82.2
	7	74.9	3.6	78.5
	8	75.3	3.3	78.6
	平均	77.03	3.26	80.29

また全水は78.5~82.2%, 平均80.29%である。すなわち GABOB はリンゲル液投与による脳の蓄水に対して何らの影響を与えないことがわかった。

以上の実験成績は先述したごとく、痙攣誘発の因子の1つと考えている脳の含水量増加に対して GABOB はまったく影響を与えないことを意味するものであり、GABOB の痙攣抑制作用の機序は少くとも脳の蓄水の問題とは関係がないと考えられる。

結 論

正常マウス脳およびリンゲル液注入により蓄水を生ぜしめる場合のマウスの含水量におよぼす GABOB の影響を検索したが、GABOB はこれらのいずれの含水量に対しても影響を与えなかつた。

文 献

- 1) 永井甲子四郎：個人的教示による。
- 2) 井上和久：生化学，**31**，127~129 (1959)。
- 3) 大原和雄，小泉英雄，佐野勇，西沼啓次：第55回日本精神神経学会総会，(198)。
- 4) Hayashi, T.: Chemical Physiology of Excitation in Muscle and Nerve (Second Edition), Nakayama Shoten Ltd., Tokyo (1958)。
- 5) 浜本英次，大田原俊輔：第62回，小児科学会総会，(1959)。
- 6) 吉川全，井上和久，森昭胤：第8回中四国生化学会総会，(1958)。
- 7) 朝比奈勝，西原庸一，升岡亘，東徹，森昭胤：生化学，**31**，157~159 (1959)。
- 8) 陣内伝之助，森昭胤：第36回日本生理学会， γ -アミノ酪酸シンポジウム，(1959)。
- 9) 井上上郎：岡山医学会雑誌，**64**，1637~1646 (1952)。
- 10) 国土忠男：岡山医学会雑誌，**71**，5643~5650 (1969)。
- 11) 井上和久：生化学投稿中。(32, No.2 掲載予定)
- 12) Byron: Quart. J. Med. J., **289** (1932)。
- 13) Mc Quarrie, I.: Am. J. Int. Med, **6**, 497 (1932)。
- 14) Engel, R.: Nervenarzt, **120** (1933)。
- 15) Fay, Temple: J. Nerv. & Ment. Dis. **71**, 481 (1930)。
- 16) Mc Quarrie, I.: Am. J. Dis. Child. **38**, 451~467 (1929)。
- 17) Hatschek: Trans. Farad. Soc. **32**, 787 (1936)。

The Influences of γ -Amino- β -hydroxybutyric Acid (GABOB) On the Mouse Brain Water Content

By

Tohru HIGASHI,
Akitane MORI
and
Tamotsu YOSHIKAWA

The First Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director Prof. D. Jinnai)

The influences of GABOB on water content of CF-I pure strain mouse cerebral cortex having artificially increased water content in cerebral cortex and non treated one as the control were investigated, and it was clarified that GABOB has no effect on the water content of the brain in both cases.