グルタミン酸の精神機能に及ぼす影響

The Effect of Glutamic Acid upon the Mental Function

(文献的考察)

平 井 信 義

(Nobuyoshi Hirai)

序

この數年來、アミノ酸の一種である“グルタミン酸”が、様々な精神障碍の治療に有効であることが發表されて以來、一般雑誌にも、“brain food”として喧付され、注目の的となつている。

精神障碍、殊に精神薄弱者の數は、我が國では2~3%、アメリカに於ても1~2%と報ぜられているが、爾他の精神障碍を含めて相當數に上る人々を、斯かる藥劑乃至は榮養品を以て救ふことが出來るとすれば、寔に大きな福音と云わなければならない。

私共も愛育研究所に於て、精神薄弱乳幼児について臨床實驗を行なつたが(別報)、對照に比して見るべき効果を證明することが出來なかつた。目下臨床實驗と併行して基礎實驗を進行中であるが、アメリカに於ても既に各方面より批判的實驗が行われ、グルタミン酸無効説更にわ“人に誤つた希望を持たせるが故に有害なもの”とまで言われている。

そこでグルタミン酸と生體に関する文献から、臨床實驗、動物實驗、生化學實驗の3分野に分けて、抄録しつつ批判を加えてみたいと思う。

A. 臨床實驗

グルタミン酸の人間智能に對する影響は、てんかんの治療に際して偶然に觀察されたものであつた。即ち Waelsh, Price, Putnam (1943) はてんかん患者の精神狀態の變化を述べ「精神的にも肉體的にも一樣に機敏となり、精力的になり、より幸福になり、感情的な激發が輕くなり、振舞いが自然になり、友人とも親しくつき合う様になつた」と報じている。

又同人らは、天然即ち食物蛋白の中のグルタミン酸も、ラセミ體の dl-グルタミン酸と同じく有効であることを報じたが、後年 (1947) 小發作の患者にのみせると効く様であるが、痙攣の回数は減少しても、全く消えることは稀であり、大發作には効かないことを報じた。

精神薄弱者に初めて用いたのは Albert (1946) であるが、彼は8例の患者に毎日 10~12g のグルタミン酸を用い、その前後に對照として Placebo (乳糖) を與える期間をおいたところ、グルタミン酸を與えた後に7例は I. Q. が 5~17 (15~35%) 上昇し、Placebo に代えると再びもとの I. Q. に戻ることを報告した。

Zimmerman らは (1946・1947) 更に多數の患者に之を適用したが、痙攣發作のない者だけに限つた。對象は New York 市教育局管轄の遲退兒童 5~17 歳であるが、グルタミン酸を與えられた 30 名の子供の 30% は I. Q. が 5 點以上上昇した。對照に Placebo を與えられた 37 人は、精神作業能力が上昇しなかつた。更にグルタミン酸で効果のあつた 5 名中 3 名につき Placebo に代えたら、精神作業能力は元に戻つた。實驗の際の使用量は 1 日 6~24 gr.。之を分 3 にして、錠劑・カプセル・リンゴソースや砂糖に混入……という方法で與えたが、最初は少量で始め、次第に増量して、精神活動が稍々活潑になりかけてからその量を持続するか、或いは減少する。大量は 1 日 48 gr. に達したものもあつたが、1 日平均 12 gr. であつた。精神能力検査としては、1) Binet の應答試驗、2) Palmer のはめ板、3) Rorschach Test であつた。I. Q. の上昇は 64 (7 歳 3 カ月) から 72.67 (8 歳 7 カ月) へ 9% の危險率で向上し、(對照 62.84~61.76) Palmer test でも 7 歳 4 カ月から 8 歳 6 カ月へ、Rorschach test でも量的質的な變化が見られた。その他、情緒性、社會性、人格に基本的な變革があつたことをも報じている。

この研究に對する批難は、對象の選擇に不備であることが指摘されたことである。

その後 Zimmerman は Burgomeister と共に 252 人の精神薄弱者にグルタミン酸を適用した。特に對象からモンゴロイドを除外している。6 カ月の治療の後に Stanford-Bint test が行われたが、10 カ月の精神年齢の發達と 5.1 の I. Q. 向上が認められた。

然るに Zimmerman は、グルタミン酸治療が中止さ

れると精神發達の改良が止むことを、その他 Hoch, Waelsch も Placebo に代えられると殆んど使用前に戻ることを報告した。

其後の研究は、グルタミン酸の効果に関して更に否定的な Data を報告している。即ち 1950 年に到り Kerr & Szurek を始めとして、Loeb & Juddenham, Ellson, McCulloch などがその主なものである。Loeb & Juddenham は、てんかんその他神経疾患を除き、6~29 歳の者につき、嚴格に性、年令、智能など均等に分け、16 週間 1 日平均 24g のグルタミン酸を與え、その前後に心理検査を行つたが、行動には何らよい効果が認められなかつた。Ellson らは、國立學校に收容されている 30 人の子供を年令、智能に従つて、完全に 2 群とし、約 10 カ月間に亘つてグルタミン酸を與えた。5 つの心理テストが行われたが、顯著な變化は coordination test に表れたのみで、その他の Test ではむしろ反對の結果が出て結局對照よりも早くわかるが正確さが減けていることが云われた。

McCulloch は年令、精神年令、診斷、環境、食餌など總て均一にして 2 群とし、實驗群 22 名、對照群 21 名として、グルタミン酸は 6 カ月間投與されたが、兩群には何ら認むべき差異は證明されなかつた。

特別に興味をひく 2 例があるが、男性一卵性双生児 2 組である。1 組は 6 歳で、それぞれ 49 と 57 の I.Q. を持つていたが、グルタミン酸服用後精神年令 8 カ月しか向上しなかつたのに却つて對照は 11 カ月も向上した。他は 8 歳で 63 と 62 の I.Q. であつたものが、進歩は殆ど同様で、8 カ月と 7 カ月であつた。

以上のことから、統計的に正しく處理された材料によると、グルタミン酸の効果と云うものは過去におけるほど信じられなくなつた。

精神薄弱以外の精神障得について、次のものがある。

前述のてんかんの患者の他に、Mongolism 及び、Schizophrenia にグルタミン酸が用いられた。

Mongolism については 2 つの研究があるが、2 つとも positive な結果が報告され、グルタミン酸治療 6 カ月間に、平均して精神發達年令に 8 カ月の上昇がみられた、といつてゐる。(Stanford-Binet 検査) 之の研究は Columbia-group の初期の研究であつて、嚴密な對象觀察を缺いているために、文獻的價值は少い。

なお、根本的な實驗計畫なしに、グルタミン酸を使用したものに、Schizophrenia の患者がある。(Ewalt & Bruce) (1948)

尙、人體實驗からグルタミン酸の作用機轉に類推を與える研究がある。それはインシコリンで昏睡になつた患者に、グルタミン酸を靜脈内注射した場合、血糖値が低いにも拘らず、意識をよくとり戻すと云う事實である。

——然しこの作用はグルタミン酸に特異ではなく、他のアミノ酸にもこの効力が認められている。

B. 動物に對する精神検査

神経系の病氣は、類似のものをさへ動物に見出すことが出来ない。その爲に動物は總て正常なものの特に white rat の行動を観察したものである。

Zimmerman & Boss は、1944 年に初めてグルタミン酸を與えられた白鼠が、simple maze を學習する能力を増した、と報告している。同年、Albert & Warden も、グルタミン酸適用群は、對照よりも困難な課題を master することが出来る、と報告した。

然し Stellar らは、Zimmerman の成績を批評して、兩群の差異はむしろ、實驗群の拔群の成績よりも、對照群の異常に貧弱な成績が原因であると皮肉を云つてゐる。

その後の實驗は總て、本質的に否定的な結果を出している。即ち、

Marx は 1946 年、modiby した Stone multiple T water maze の學習、又は再學習實驗では、グルタミン酸投與群は對照に比し全く變らないことを報じてゐる。

Hamilton & Maher は、young adult white rat にグルタミン酸を與えてみたが、よい成績は望めなかつたと報告した。

之ら同様な實驗について 2 様の結果が出たことについて、原則的な相異は動物の血統にあつた、と前記 Stellar & McElroy は述べてゐる。彼らの實驗は従つて Johns Hopkins 研究所で用いられている正しい血統の white rat で、可成むずかしい迷路を用いたが、見るべき成績はなかつたのであつた。

その後 Marx は、グルタミン酸を大量に投與すれば、期待するより大きな差異が實驗動物に表はれるのではないかと考え、10% のグルタミン酸を含んでいる食餌では見るべき効果が表れなかつたので、それを 20% にしてみた。

然しこの様にしても尙、完全に Maze を走るための回数・時間・失策など、統計的に有意な差は認められなかつた。

1950 年 Porter & Griffin は、1 日量 50~560mg のグルタミン酸を用いたが、何ら maze learning に及ぼす効果は認められなかつた。

結局、グルタミン酸は maze learning にも又 problem solving (問題解決) にも顯著な効果を表わさなかつたのである。

グルタミン酸の精神發達に及ぼす臨床的、動物實驗上の研究は、むしろ否定的であるが、こゝに兩者について明かなことは、身體發育に及ぼす影響ははつきり現れた

ことである。對照群に比較して身長、體重共に實驗群が良好であつて、このことははつきりと他の factor を除外して云えることである。

C. 生化學的な研究

以上の如き實驗についてはつきりした裏付けを與えるものは、生化學的な研究である。然し乍らグルタミン酸に就いては現在、我々の腦に直接に影響があるという積極的な證明は一つもない。之れが結論である。

1. 腦内のグルタミン酸：腦内に、グルタミン酸が他の臓器より大量に證明されるということは事實である。而も、1936年 Weil-Malherbe が大脳の切片に各種アミノ酸を基質として興えたところトグルタミン酸のみがそれに使われることを認めて以來、Waelsch も皮質の小片について組織呼吸をしらべてみると、その組織呼吸の維持に、ブドー糖に代り得る唯一のアミノ酸であることが報ぜられた。

また、腦にはグルタミン酸をアミドにかえる酵素系があることも、Krebs (1935年) によつて報ぜられていたし、その後、神經の刺激傳導に預る酵素系については Nachmansohn 一派の研究がある。後者の説によると、Acetylcholin が組織から生ずること、神經の活動にとりなり、電氣的變化とは密接に關係している。即ち、Acetylcholin を合成する Cholinacetylase という酵素を分離した。そして Acetylcholin が合成される際にトグルタミン酸が觸媒として作用することを認めた。即ち、Cholinacetylase を透折によつて非活性化したもの、1(+)グルタミン酸を加えると、再び活性化する事を。この作用はチステイン・アラニンにも認められてはいるが、腦切片の代謝基質にはならぬことも認められた(1943)。

それより以前(1939) Mc Illwain は、グルタミン酸の代謝を考えるには、そのアミドであるグルタミンを切離してはみることは出来ない、哺乳動物組織には、グルタミン酸をグルタミンにかえる酵素系があり、逆にグルタミンを分解してグルタミン酸とアンモンにする酵素系がある。グルタミンも重要な物質であり、ある種の微生物には不可欠であるから、グルタミン酸でおきかえることは出来ない、と云つてゐる。

こうした酸とかアミドが一體腦で合成されるかどうか。——これについては、モルモットの腦皮質を好氣的に Krebs-Ringer 磷酸液に置いてよく振り、ブドウ糖があるときとない時のグルタミンと、グルタミン酸量をしらべたものがある。ブドー糖がないと、腦切片の酸もアミドも急速に減少する。そこへブドー糖を入れると、酸、アミド共にふえてゆく。又最初からブドー糖を入れておくと、酸もアミドも低下が阻止された。——この事實からグルタミン酸もアミドも腦組織の中で合成される

と考えてよい。——この事實が、又後述のグルタミン酸の腦に及ぼす効果と關係を持つて来る。

2. 血液中のグルタミン酸：血漿内の濃度について、正常人とてんかんについて比較研究したものがあつた。これによると、グルタミン酸は正常者でも $0.4 \sim 1.7 \text{ mg/dl}$ であり、てんかんも $0.3 \sim 1.2 \text{ mg/dl}$ で大した差がなく、グルタミンも正常者 $4.5 \sim 10.6 \text{ gr}$ 、てんかん $4.8 \sim 10.1 \text{ gr}$ となつていて、健康者とてんかんの間に本質的なちがひがない。但し興味があるのは、グルタミン濃度が、グルタミン酸の 10 倍に當るということである。食物中では大部分アミドの形であるのに、血中の濃度が一定であり而もアミドが 10 倍もあるのは、アミドの形のグルタミン酸では特異の基質となる様な代謝過程に、大部分關與していないことが推定される。

3. グルタミン酸の經口投與：グルタミン酸を經口投與した場合、それは當然腸から吸収され、血液の中に入り、全身臓器に分布されるのであるが、先ず吸収ということから考えてみると、それがそのまま血中に入るかという問題である。即ち他の物質の吸収を少しも變えずに、腸内細菌よりの變化も受けずに、グルタミン酸のカロリー源としての効果を考えずに……ということになる。と到底考えられないことになる。

そこで Bessman は 1948 年、經口投與した者につき末梢血液の濃度をしらべた。(4例) 體重 10 kg 當 1 gr を口からのませてみると、グルタミン酸濃度の上昇が弱くないものはグルタミンが増して居り、グルタミン酸が非常にふえている者ではグルタミンはあまり増えないか減少している。

そこで腸管から吸収される間に、グルタミンとグルタミン酸の間に何か一定の關係が成立つか、という問題が起る。猫の小腸へグルタミンとグルタミン酸を注射してみる。そして門脈血漿について 18分、30分と兩者の濃度をしらべてみると、それぞれ獨立に吸収され、血中濃度を高めることがわかつた。

その際、グルタミン酸を與えると、15分では門脈血漿中グルタミンが減少し、30分後にふえて来る。という現象が認められた。——そこで次の様な推論が下される。即ち 15分にグルタミンが減るのは、血漿内のグルタミンが組織の中へ移つていく、而も 30分にグルタミン値が最初より高くなるのは、組織グルタミンから遊離するか、投與グルタミン酸から臓器で作られたグルタミン酸がこゝに表れるのかということである。

結局、グルタミン酸を經口的に投與すると、末梢血中にグルタミン酸及びグルタミンが増加する。そこで腦に對する影響の條件が整つた様であるが、グルタミン酸の効果を云うためには、血液濃度と組織との關係をしらなければならぬ。

4. グルタミン酸を静注した場合：脳は特に高濃度にグルタミン酸が分布するが、之が一體血液から來たものかどうか。white rat の靜脈内にグルタミン酸を與えてみると、腦組織の濃度は増加していないこと、20分以内に肝には2倍、腎には4倍となつたことを Waelsch は報告している。つまりグルタミン酸という形では腦に入り込まない、と思われる。ところがグルタミンを静注すると、廿日鼠の腦では著しく、白鼠では軽くアミドがふえ、肝では非常にふえている。

之らから、グルタミン酸もアミドも肝にはたやすく入り込む、然し腦にはアミドのみが入り込ことが分つた。然し、之が入間、殊に病的な状態でどうであろうか。と云う反對説になると、それを否定することも出来ない。殊にグルタミンでは腦組織に明かに高まるからである。

そこで酸もアミドも、血流中に由來するとして、投て腦で合成されていないか、という問題をもう一度こゝに取出してみると、Krebs Ringer 氏液で實驗された如く、兩者とも腦組織で合成されているのであつて、以上の實驗の範圍からは、投與グルタミン酸の中樞神経系代謝及び機能に關する効果は、グルタミン酸の直接作用ではあるまい、という結論が下せる。

腦は恐らくこのアミノ酸とアミドを合成しているであろうから、投與したグルタミン酸の効果は、他の組織の代謝が起つて、二次的に表れるものと思われる。

以上の如く Waelsch の苦心して研究した結果から、グルタミン酸の代謝と神経系統との關係については、生化学者にとつて酷しい限界點に達していることを考えるべきである。

結 論

文献を通觀してみると、グルタミン酸も亦憐の如く過去に於て推奨された brain food と同じ悲しい運搬人 (dreary carrier) であつた。腦機能の爲には、もつとよく更によいものを探し出して、それを與えねばならない。

文 献

- 1) H. A. Krebs: Biochem. F. 29, 1951 (1935).
- 2) H. Weel-Malherbe: Glutamic Acid is the only known amino acid to be metabolized by of brain Biochem. F. 30, 665 (1936).
- 3) Mc. Illwain, Fildes, Gladstone & Knight: Biochem. J. 33: 323 (1939).
- 4) A. C. Chibnall: Protein Metabolism in the Plant. London (1939).
- 5) Mayer-Gross & J. W. Walker: Nature. 160: 334 (1940).
- 6) Nachmahnson & others (H. M. Tbhnn): K(-) Glutamic Acid acts Catolyst in the production of acetylcholin J. B. C. 150, 485 (1943).
- 7) D. Nachmahnson & others: Acetylcholine

- and Acetylase J. Neurophysiol 6, 383 (1943).
- 6, 393 (1943).
- 8) J. C. Price, H. Waelsch & T. J. Putnam: J. Am. Med. Assn. 122, 1153 (1943).
- 9) F. T. Zimmerman and S. Ross: The effects on the maze learning in white rat., Arch. Neurol. Psychiat., 51, 446 (1944).
- 10) H. G. Waelsch & J. C. Price: The Changes by dl-Glutamic Acid hydrochloride in mental and physical alertness of subjects and improvements in personality. Arch. Neurol. Psychiat, 51, 393 (1944).
- 11) K. E. Albert & C. T. Warden: A followin proof of the effects on the maze learning in white rat. Science 100, 476 (1944).
- 12) R. M. Archibald: Chem. Rev. 37: 161, (1945).
- 13) M. H. Marx: Am. Psychologist 1, 273 (1946).
- 14) F. T. Zimmerman, B. B. Burgemeister & T. J Putman: Arch. Neurol. Psych, 56, 489 (1946).
- 15) B. A. Prescott & H. Waelsch: J. B. C. 164: 331 (1946).
- 16) K. Albert, P. Hoch, & H. Waelsch: J. Nerv. Meut. Dis 101: 263 (1946).
- 17) J. C. Price, H. Waelsch & T. J. Putnam: The effects of dl-Glutamic Acid hydrochloride to the patients with petit mal Nutrition review 5, 174 (1947).
- 18) M. Womak & W. C. Rose: J. B. C. 171: 37 (1947).
- 19) F. Friedberg & D. M. Greeuberg: J. B. C. 186, 411 (1947).
- 20) B. A. Brestott & H. Waelsch: J. B. C. 167: 855 (1947).
- 21) H. C. Hamilton & E. B. Maher: The effects of Glutamic Acid on rats on the three table tests of "reasoning" J. comp. Physiol Bsychol 40, 463 (1947).
- 22) " Brain food Time, June 9, 1947.
- 23) F. T. Zimmerman, B. B. Burgemeister & T. J. Putnam: Clinical trial of Glutamic acid in Patients, Am. J. Psychiat, 104, 931 (1948).
- Psychosomat. Med. 9, 175 (1947).
- 24) " The ceiling effect of Glutamic Acid upon Intelligence in Children and adolescents. Amer. J. Psychiat, 104, No.-4 593 (1948).
- 25) M. H. Marx: Adiscussion for these types of animal data., J. Comp. Physiol. Psychol. 41, 82 (1948).
- 26) Kety, Lubens, Woodford. Harmel, Freyhau & Schmidt: Fed. Proc. 7: 64 (1948).
- 27) H. N. Christenson, J. A. Streicher & R. L. Elbinger: J. B. C. 172: 515 (1948).
- 28) P. P. Cahen & S. Grisolia: Fed. Proc. 7: 150 (1948).
- 29) E. Stellar and W. D. McElroy: Science 103, 281 (1948).

- 30) S. P. Bessman, J. Magnes, P. Schwerin & H. Waelsch: J. B. C. 175:817 (1948).
- 31) T. R. Ewalt & E. I. Bruce: Texas Rep. Biol. Med. 6, 97 (1948).
- 32) H. Waelsch: The metabolism of glutamic acid. Lancet II, 1 (1949).
- 33) F. T. Zimmerman, B. B. Burgemeister & T. J. Putnam: Effect of glutamic Acid on the intelligence of Patients with Mongolism Arch. Neurol. Psychiat 61, 275 (1949).
- 34) F. T. Zimmerman, B. B. Burgemeister & T. J. Putnam: Am. J. Psychiat, 105, 661 (1949).
- 35) F. T. Zimmerman: Quart. Rev. Psychiat. Neurol. 4, 263 (1949).
- 36) H. Kitzinger, D. G. Arnold, R. W. Cartwright, & D. Shapiro: (printed from) Parschach Res. Exch. and J. Projective Techniques 13, No. 2, 1949.
- 37) " The effects of the l-Glutamic Acid and Others Amino Acids in hypoglycemia. J. B. C. 144, No. 1 (1949).
- 38) M. H. Marx: J. Comp. Physiol. Psychol. 42, 313 (1949).
- 39) P. Schwerin, S. P. Bessman & H. Waelsch: The uptake of Glutamic Acid and Glutamic by brain and other tissues of rat and mouse. J. B. C. 184, 37 (1950).
- 40) F. T. Zimmerman & B. B. Burgemeister: Education 70, 410 (1950).
- 41) P. B. Porter & A. C. Griffin: J. Comp. Physiol. Psychol 43, 1 (1950).
- 42) L. M. Miller: Brain Food for the Backward-child. Reader is digest, Oct, 1950.
- 43) W. T. Wingo and J. Awapara: Decarboxylation of A-Glutamic Acid by Brain, J. B. C. Nov. 1950. (P. 267).
- 44) J. Awapara and Others: Three-Amino butylic Acid in Brain. J. B. C. Nov. 35 (1950).
- 45) E. Roberts and S. Krankell: Amino butylic Acid in Brain, Its formation from Glutamic Acid. J. B. C. Nov. (1950).
- 46) B. Ginsburg, & Ross. M. T. Zanis & A. Perkins: An Essay method for the behavioral effects of l-Glutamic Acid Science, 112, 12 (1950).
- 47) T. L. McCulloch: Am. J. Meut. Defeciency 55, 117 (1950).
- 48) " New York State J. Med. 50, 693 (1950).
- 49) D. G. Ellson, P. R. Fuller & R. Urmston: Science 112, 248 (1950).
- 50) H. G. Loeb & R. D. Tuddenham: Pediatrics, 6, 72 (1950).
- 51) W. Ashby: An Approach to the solution of Mental dysfunction through brain enzyme studies. Am. J. Psyciat 7, 421 (1950).
- 52) W. J. Kerr & S. A. Szurek: Pediatrics 5, 645 (1950).
- 53) " Glutamic acid and mental functions Nutrition reviews. April 1951-113.
- 54) H. Bakwin: Glutamic Acid and Mental functioning J. of Ped. Vol. 31, No. 5.
- 55) 脳のはたらきとグルタミン酸代謝, 醫學のあゆみ 8~6~381.
- 56) グルタミン酸と低脳兒 投與方法, J. A. M. A.—11—66.
- 57) グルタミン酸と知識 從來の研究への批判, J. A. M. A.—11—62. .

(愛育研究所)

原 著

人體に於ける食鹽、重曹、鹽化安門大量負荷試験について

On the Human Experiments of large Doses Administrations of
Sodium chloride, Sodium bicarbonate and Ammonium chloride

杉 浦 慎 自
(Shinji Sugiura)

I. 緒 論

食鹽は Magnus-Levy¹⁾ 以來それを構成する Na 及び Cl 兩イオンに分ち研究され、今や Gamble²⁾ の説く如く、Na は陽イオンの 90% 以上を、Cl は陰イオンの 60% 以上を占め、相拮抗して體液滲透壓に參照している。然し 1909 年 Erben³⁾ によつて行われた人體食鹽大量負荷試験が不幸死の歸轉をとつて以來、食鹽或は各種鹽の人體一時大量負荷試験は絶えて行われず、筆者の調べ

た所では、僅かに一松⁴⁾の重曹 22.5gr、鹽化安門 19gr、食鹽 20.5gr 及び Davis⁵⁾ の食鹽 26gr 負荷試験を見るに過ぎない。

従つて Na, Cl 兩イオンの體内に於ける拮抗的或は協調的關係、又は兩イオン調節に與る腎排泄能については猶不明の點が多い。

依つて筆者自身 Glatzel⁶⁾ の云う食鹽一時負荷の限界 30gr を越えて、食鹽 50gr、重曹 50gr 及び鹽化安門 20gr を夫々經口負荷し、之れを検討した。