ツツジ科植物ネジキの筋均衡失調成分 Lyoniol-A の薬理 (第1報¹⁾)

福田英臣, 渡辺和夫, 伊藤継孝

名古屋市立大学薬学部²⁾Pharmacology of Lyoniol-A, an Amyostatic Component from *Lyonia ovalifolia* var. *elliptica* (Ericaceae). I¹⁾

HIDEOMI FUKUDA, KAZUO WATANABE, and TSUGUTAKA ITO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University²⁾

(Received September 9, 1968)

A study was made to clarify the mechanisms of amyostatic action of Lyoniol-A isolated from *Lyonia ovalifolia* var. *elliptica*. In the intact mice, intraperitoneal injection of 5 mg/kg of Lyoniol-A caused postures characterized by torsion, retrocollis, spasm, and locomotive ataxia. These postures were also observed in rats, chicks, and frogs. Lyoniol-A in a concentration of 5×10^{-6} g/ml did not alter the twitches of both isolated frog sartorius muscle and rat diaphragm elicited by a nerve stimulation. Intravenous injection of 1 mg/kg of Lyoniol-A produced contraction of the guinea-pig ileum *in situ*, whereas 5×10^{-6} g/ml of it did not have any effect on the responsiveness of the isolated Guinea-pig ileum, suggesting that the autonomic response to Lyoniol-A was *via* the central nervous system. A small dose of Lyoniol-A injected intraventricularly produced an immediate effect in mice. In the intact chicks as well as in the spinal ones, Lyoniol-A slightly enhanced the crossed extensor reflex. In evoked electromyogram in chicks, intravenous injection of 2 mg/kg of Lyoniol-A induced late responses, which seemed to be due to the interference with spinal and supraspinal structures. From these results the possible mode of action of Lyoniol-A is discussed.

ツツジ科植物“ネジキ” *Lyonia ovalifolia* var. *elliptica* は落葉性の灌木あるいは半喬木で通常日本の野辺や山岳のほとんどの地方に存在し, 若い芽や葉を動物が食べると中毒を起すといわれている。Kishida 等^{3a)} はこれら成分の研究を行ない“ネジキ”の葉の抽出粗物質の生物活性を主として病理組織学的に調べ, ウサギの筋均衡失調症状と中枢神経系の組織像の所見よりこの物質が中脳赤核に損傷を与えるものとした。その後安江等は Lyoniol-A を単離し,⁴⁾ Kishida 等は^{3b)} この物質についても粗物質と同様の結果を得ている。また薬理学的には小林等⁵⁾ がこの抽出粗物質の中枢作用を主として調べている。

著者等もこの物質の強い毒性と動物の示す特異な症状に興味をもち, 単離結晶化された Lyoniol-A についてまず一般薬理を検索した。まずこの薬物の作用を最も基本的な段階から追究していく目的で, 行動観察に主眼を置いた実験から出発し, 末梢作用, 脊髄反射におよぼす作用, さらに高位の中枢におよぼす作用などを調べた。

実 験 の 部

Lyoniol-A ($C_{22}H_{34}O_7 \cdot H_2O$) は Yasue 等⁴⁾ により単離され, 分与された。

実験方法

1) 行動観察 体重 15—35 g の雄マウス (静岡実験動物農協より購入) に Lyoniol-A 5 mg/kg を腹腔内注射し観察した。またラット, ヒヨコおよびカエルに対する効果も観察した。

2) 各種薬物との相互作用 マウス, ヒヨコを用いた。硫酸アトロピン (再蒸留水に溶解, 以下とくに説明の

1) 第 41 回日本薬理学会にて発表, 岡山, 1968 年 4 月。

2) Location: Tanabe-dōri, Mizuho-ku, Nagoya.

3) a) T. Kishida, H. Ota, K. Tsujimura, M. Yasue, Y. Kato, *Yokohama Medical Bulletin*, **13**, 279 (1962);

b) *ibid.*, **14**, 107 (1963).

4) M. Yasue, Y. Kato, T. Kishida, H. Ota, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **9**, 171 (1961).

5) 小林竜男, 高橋功, 日薬理, **57**, 81§ (1961).

ない場合は同様), メフェネシン, trihexyphenidyl-HCl (100 倍散の CMC 懸濁液), サリチル酸エゼリン, メチル硫酸ネオスチグミンでは投与直後 Lyoniol-A を投与した. ジフェニルヒダントイン [ナトリウム塩を溶解剤 (ブピレングリコール 40%, エタノール 10.5%) で溶解し 50 mg/ml 液とし, 塩酸で中和した懸濁液を 5% CMC, α -Tween 80 で懸濁させて 5 mg/ml 液とした] は投与 10 min 後, 塩酸クロルプロマジンに投与 20 min 後, メプロバメート, フェノバルビタールナトリウムは投与 30 min 後に Lyoniol-A を腹腔内注射した. マウスのフェノバルビタールナトリウム, メフェネシン投与を皮下注射にした以外はすべて腹腔内注射した.

3) 神経筋標本に対する作用 a) トノサマガエル坐骨神経縫工筋標本——常法にしたがって標本を摘出し, 10 ml の冷血動物用 Ringer 液を入れた Magnus 管中に懸垂し室温で筋の攣縮を等張性ヘーベルを介し煤煙紙上に描記した. 坐骨神経にパルス幅 0.2 msec の矩形波の supramaximal 電気刺激を頻度 0.1 cps で加えた.

b) ラット横隔膜神経筋標本——Bülbring⁶⁾ の方法に準じて摘出した標本をデキストロース量が通常の 2 倍量の Tyrode 液 20 ml を入れた Magnus 管中に懸垂し, 36° で筋の攣縮を等張性ヘーベルを介して煤煙紙上に描記した. 横隔膜神経にパルス幅 0.02 msec の矩形波の supramaximal 電気刺激を頻度 0.2 cps で加えた.

4) 腸管に対する作用 a) 摘出腸管に対する作用 (Magnus 法)——モルモット回腸を用い常法にしたがって実験した.

b) *In Situ* における腸管に対する作用 (Trendelenburg の生体位懸垂法⁷⁾)——体重 500—600 g の雄モルモット, 体重 230—350 g の雄ラットを使用しウレタン麻醉下, 背位に固定し腹部正中線上で胸骨尖端部から数 cm 離れた所から縦に切開し, 直径 15 mm のガラス円筒を挿入し, これを腸管とヘーベルをつなぐ糸の導出口とした. 腸管の 2 点を固定しその中間部をセルフインで結びガラス円筒から糸を通じてヘーベルにつなぎその運動をキモグラフ上に記録した. 腸管の乾燥を防ぐため時々温めた Tyrode 液を滴下した. また薬液投与は大腸部を切開して股静脈から行なった.

5) 食用ガエルの脳切断による作用点の推定 Lyoniol-A 20—30 mg/kg をリンパ腔内に注射して筋衝失調状態にある食用ガエルを腹位に固定し脳部位を露出する. 次に大脳, 小脳および延髄の一部, 延髄の順で三段階に切断し外来性刺激により誘発される発作を指標として反応性を調べて作用点を推定した.

6) マウス脳内注射による反応 Haley 等⁸⁾ の方法に準じた. Lyoniol-A を生理的食塩水に溶解し各濃度の試薬を調製し各濃度につき 10 匹以上の dd 系マウス (体重 20—28 g) を用いた. 注射針は $\frac{1}{4}$ 皮下針から先端 3 mm のものを自製し, また注射筒は 0.25 ml 用を用いた. 注射部位は左右の耳のつけ根の前方を結ぶ線上で正中線より 2 mm 離れた部位に注射針を 3 mm 挿入する. 薬液量は 0.01—0.02 ml とした. 薬液が確実に側脳室内に入っていることを確かめるため予試験的にトリパンプルーを注射し脳をとり出し組織学的に確認した.

7) ヒヨコの脊髄反射に対する作用 Bowman 等⁹⁾ の方法を福田等¹⁰⁾ が一部改変した方法にしたがい屈筋反射, 交叉性伸展反射におよぼす影響を調べた. ヒヨコを背位に固定し腓骨神経に電気刺激を加え, 同側の前脛骨筋の収縮と反対側の足の伸展の大きさを指標とした. 刺激条件はパルス幅 1 msec の supramaximal の矩形波電流とした. 薬物投与は頸静脈より行なった. 脊髄ヒヨコ標本作製はさきに福田等¹⁰⁾ が行なった方法と同様にした. 実験中露出した末梢神経は温めた流動フィンで覆い赤外線ランプを照射しその温度を一定に保った.

8) ヒヨコ誘発筋電図に対する作用 ヒヨコをクロラローゼ (60 mg/kg) 麻醉下, 側位に固定し腓骨神経にパルス幅 0.01 msec の矩形波電流を加え同心型針電極を同側の腓腹筋に刺入しこれを増幅し記録した.

実験結果

1) 行動観察 Lyoniol-A 5 mg/kg をマウスに腹腔内注射すると投与後 5 min ほどで初め rectching 様の症状がおこる. そして動きが少なくなり四肢に運動失調が起りそれに伴って唾液分泌過剰, 頻呼吸となる. 注射後 10—20 min 分ほどで特異の反応が起った (Fig. 1-A). これは捻転の変形とみられ後肢の一方を緊張させ頸部は緊張させた後肢と反対方向に向って緊張した. そして体中央部を中心にねじり, 激しいときには 180 度近くねじれた. しかし後肢の一方は体に垂直に伸ばして緊張することもあれば後方にのばして緊張することもあった. また緊張後その体位で弛緩した (Fig. 1-B). 要するにこの薬物の特異な作用は捻転, 後屈性斜頸 rectrocollis, 強直の集合されたもののようである. この反応は発現後約 2 hr 弛緩と繰り返して起り, この間発作的に後弓反張 opisthotonus, 強直, 後屈性斜頸が起った. 反応は激しく起るけれどもしだいに回復の兆候が見え, しばらく鎮静的な状態が続いてからよちよち歩きをはじめる. そして正向反射が回復するがそれまで約 2 時間 40 分を要した. また Table I 例 10 の内の 1 例を示す. 他の動物もほとんどすべて同様の経過を示した.

これらの症状はラットで 5 mg/kg 腹腔内投与, ヒヨコで 10 mg/kg 腹腔内投与, カエルで 20 mg/kg 腹腔内投与においても見られ, また背中を摘み上げて離す外来性刺激を加えるとこの症状発現の回数が増加した. Fig. 1-C は食用ガエルに Lyoniol-A 30 mg/kg を腹リンパ腔内注射した例を示した.

2) 各種薬物との相互作用 Table II に示すように Lyoniol-A 5 mg/kg 腹腔内投与によるマウスの症状は

6) E. Bülbring, *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 38 (1946).

7) 小林芳人, “薬理学実習講義,” 南山堂, 1957, p. 174.

8) T.J. Haley, W.G. McCormick, *Brit. J. Pharmacol.*, 12, 12 (1957).

9) W.C. Bowman, B.A. Callingham, G. Osuide, *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 505 (1964).

10) 福田英臣, 渡辺和夫, 工藤佳久, 大島隆, 薬誌, 88, 1338 (1968).

Fig. 1. Postures of Mice and Frogs Injected Lyoniol-A

- A) The characteristic posture of the mouse observed 13 min after the intraperitoneal injection of 5 mg/kg of Lyoniol-A.
 B) Ataxia of the mouse observed 1 min after the injection.
 The characteristic signs (A) and ataxia (B) appeared alternately for 2 hr 30 min.
 C) The characteristic posture of the *Rana catesbiana* observed 87 min after the injection of 30 mg/kg into thoracic sac.

TABLE I. Gross Behavior in Mice Injected Lyoniol-A

Example Mouse 24 g ♂			Example Mouse 24 g ♂		
p.m.	1:31	Lyoniol-A 5 mg/kg <i>i.p.</i>	p.m.	1:59	tail-up response
	1:32	decrease of motor activities		2:01	torsion, retrocollis, spasm (intermittently)
	1:35	retching, hypersialosis		4:04	opisthotonus
	1:45	ataxia		4:15	tottering
	1:46	spasm of hindlimb		4:16	righting reflex (+)
	1:47	righting reflex (-)		4:29	recovered
	1:53	torsion, retrocollis, spasm			
	1:54	tachypnea			

The signs in mice caused by Lyoniol-A were characterized by torsion, retrocollis and spasm.

クロルプロマジン (2.5 mg/kg), メプロバメート (75 mg/kg), フェノバルビタール (50 mg/kg), メフェネシン (80 mg/kg) により抑制され, 消失した. 抗パーキンソン作用のあるアトロピンや trihexyphenidyl は高用量ではじめて抑制した. またエゼリン, ネオスチグミンは影響しなかった. ヒヨコにはアトロピン, trihexyphenidyl を投与したが, マウスと同様の傾向であった.

TABLE II. Antagonism of Various Drugs to the Action of Lyoniol-A in Mice and Young Chicks

Drug	Animal	Dose (mg/kg)	Min. before the inj. of Lyoniol-A	The degree of antagonism
Atropine sulfate	mice	5 (ip)	0	-
	mice	52 (ip)	0	-
	mice	50 (ip)	0	+
	mice	75 (ip)	0	++
	mice	100 (ip)	0	+++
	chicks	50 (ip)	0	+
	chicks	100 (ip)	0	++
Chlorpromazine-HCl	mice	2.5 (ip)	20	++
	mice	5 (ip)	20	+++
Meprobamate	mice	75 (ip)	30	+
	mice	150 (ip)	30	++
Phenobarbital-Na	mice	50 (sc)	30	+++
Mephnesin	mice	80 (sc)	0	++
Diphenylhydantoin-Na	mice	50 (ip)	10	-
	mice	100 (ip)	10	-

Trihexyphenidyl-HCl	mice	100	(ip)	0	+
	chicks	50	(ip)	0	+
	chicks	100	(ip)	0	++
Physostigmine salicylate	mice	0.1	(ip)	0	—
Neostigmine methylsulfate	mice	0.05	(ip)	0	—
	mice	0.1	(ip)	0	—
<hr/>					
Lyoniol-A		mice	5 mg/kg <i>i.p.</i>		
		chicks	20 mg/kg <i>i.p.</i>		

Dose of 5 mg/kg in mice and 20 mg/kg in chicks of Lyoniol-A injected intraperitoneally caused the characteristic posture in both animals.

Drugs have been injected before the injection of Lyoniol-A.

3) 神経筋標本に対する作用 この薬物の作用を末梢から調べるために神経筋接合部作用を検索した。

a) トノサマガエル坐骨神経縫工筋標本——Lyoniol-A 5×10^{-6} g/ml で間接的電気刺激による筋攣縮は影響を受けなかった (Fig. 2).

Fig. 2. Effect of Lyoniol-A on the Neuromuscular Transmission

A) Sciatic nerve-sartorius muscle preparation (Rana nigromaculata, 15 g ♀)

B) Phrenic nerve-diaphragm preparation (rat, 260 g, ♀)

Muscle twitches were elicited by the nerve-stimulations (rectangular pulses, duration: A) 0.2 msec B) 0.02 msec, supramax voltage).

The concentration of 5×10^{-6} g/ml of Lyoniol-A did not affect the twitches of both muscles.

At each dot, 5×10^{-6} g/ml of Lyoniol-A was added.

b) ラット横隔膜神経筋標本——a) と同様, Lyoniol-A 5×10^{-6} g/ml で筋攣縮は影響を受けなかった (Fig. 2).

4) 腸管に対する作用 行動観察の際, 著明な唾液分泌過剰が認められたのでまず自律神経系の末梢作用を調べた。

a) 摘出腸管に対する作用——Lyoniol-A 5×10^{-6} g/ml はモルモット摘出腸管に対して作用しなかった。

b) *In Situ* における腸管に対する作用——自律神経系末梢に対する作用はほとんどないと考えられるので中枢性に副交感神経系を興奮させる可能性を推定しモルモット, ラットを用いて, Trendelenburg 法を行なった。モルモットの薬物投与前の腸管は一定の波形をもった自動運動を行っていたが, この状態で塩化アセチルコリン 3γ/kg を静注するとわずかに収縮した。回復後 Lyoniol-A 1 mg/kg を静注すると Fig. 3 に示すごとく持続的な収縮を示し自動運動も激しくなった。この収縮は硫酸アトロピン 1 mg/kg の静注により緩解した。ラットの場合でもモルモットとほぼ同様の結果を得た。

Fig. 3. Effect of Lyoniol-A on the Guinea-pig Ileum *In Situ* (Trendelenburg's Method)

Guinea-pig 560 g ♂ under urethane.

Intravenous injection of 1 mg/kg of Lyoniol-A (●) caused remarkable contractions, which were antagonized by the following injection of 1 mg/kg of atropine sulfate (▼)

5) 食用ガエルの脳切断による作用点の推定 中枢の作用部位の大凡の見当づけのため、Lyoniol-A をカエルの腹リンパ腔内に注射し、ねじき特有の反応の発現の有無を順次中枢を切断して調べた。カエルの場合は感受性が低いので手でつまみ上げ離す刺激を用いて反応を誘発した。結果を Table III に示したが、大脳切断では症状は消失せず、小脳延髄部の切断によって症状が消失した。

TABLE III. Effect of Transection of the Nervous Centers on the Characteristic Postures Caused by Lyoniol-A in Frogs

Body weight (g)	Dose (mg/kg)	Transection cerebrum	Cerebellum and a part of medulla oblongata	Medulla oblongata
48	25	+	—	—
36	20	+	—	—
45	30	+	—	—
49	30	+	—	—

A mark of + indicates the lasting of the characteristic posture, and a mark of — indicates the disappearance of this posture.

By the transection of the medulla oblongata, the posture disappeared.

6) マウス脳内注射による反応 マウスの側脳室内に Lyoniol-A を注入すると、腹腔内投与と同様特有の症状が現われ、しかも発現までの時間は腹腔内投与に比して著しく短縮した。Table IV はその反応性を示した。動物当たり 0.5 γ , 1.25 γ , 2.5 γ , 5 γ と増量するとともに特有の症状を示す動物数も増加した。また腹腔内の注射量に比較してその 1/10—1/100 と非常に小量で特有の反応を生じた。

TABLE IV. Effect of Intraventricular Injection of Lyoniol-A in Mice

Dose γ /animal	<i>i. vent./i.p.</i>	positive/tested
0.5	1/100	1/12
1.25	1/40	5/10
2.5	1/20	8/10
5.0	1/10	9/10

The animal which showed characteristic posture was assigned positive. The volumes of 0.01 to 0.02 ml of Lyoniol-A dissolved in physiological saline were injected into the ventricle by the method published by Haley, *et al.*

7) ヒヨコの脊髄反射に対する作用 脊髄反射に対する作用をヒヨコを用いて調べた。Lyoniol-A を麻酔し脊髄を切断しない（以後無傷と呼称）ヒヨコに 1 mg/kg, にまた脊髄ヒヨコに 2 mg/kg 頸静脈から投与すると、交叉性伸展反射は前者ではわずかながら亢進し、後者でも同程度の亢進が見られた (Fig. 4)。

Fig. 4. Effect of Lyoniol-A on the Spinal Reflex in Chicks

The crossed extensor reflex of the leg (lower record) and the flexor reflex of m. tibialis anterior (upper record) were elicited once every 20 sec by stimulation of n. fibularis.

A) intact chick (58 g, 10 days) under chloralose (60 mg/kg *i.p.*)

At dot, 1 mg/kg of Lyoniol-A was

B) spinal chick (85 g, 13 days) under chloralose (60 mg/kg *i.p.*)

At dot, 2 mg/kg of Lyoniol-A was injected *i.v.*

8) ヒヨコ誘発筋電図に対する作用 ヒヨコを用いて腓骨神経を刺激し、腓腹筋から導出した誘発筋電図において Lyoniol-A を投与すると潜時の長いスパイクが新たに発現することを認めたので、この物質の中枢における作用を調べる手掛りとした。

薬物を投与しない場合刺激条件によって脊髓動物では刺激から 5 msec と約 15 msec の時点にスパイクが得られ、無傷の動物では上記 2 つのスパイク以外に脊髓より高位の中枢を介すると思われる潜時の長いスパイク (約 75 msec) も得られた (Fig. 5-A). つぎに潜時約 5 msec のスパイクのみ残り潜時の長いスパイクが消失するように刺激の強さを下げて (Fig. 5-B), Lyoniol-A 2 mg/kg を静注すると再び長い潜時の evoked response が現われた. すなわち脊髓動物の場合は潜時 15 msec をもったスパイクが再び現われ、無傷動物の場合はさらに潜時の長い種々のスパイクが発現した (Fig. 5-C). Fig. 5-D は Lyoniol-A 2 mg/kg 静注後、1 min, 2 min, 4 min および 8 min 後における各誘発筋電図に現われる最大スパイクの潜時をプロットしたものである. 60 msec の点線は脊髓ヒヨコにおいてこの潜時以上ではスパイクが発現しないことを示した。

Fig. 5. Effect of Lyoniol-A on Evoked Electromyogram in Chicks

Chicks under chloralose. Electromyograms were recorded from the gastrocnemius muscle by a coaxial needle electrode. Potentials were evoked by the single stimulus of the ipsilateral peroneal nerve.

I: intact chicks, II: spinal chicks

A) In spinal chicks, spikes with stimulus-response latencies of 5 and 15 msec were recorded by the strong stimulus. In intact chicks, late spikes were also observed. The pictures are the repeated traces of 10 sweeps.

B) The stimulus was reduced until spikes recorded in (A) disappeared except for the spike with latency of 5 msec.

C) By the same strength of stimulus as in (B), the late spikes appeared again by the intravenous injection of 2 mg/kg of Lyoniol-A. Records indicate the potentials 8 min after the injection.

D) The latency of each maximal evoked spike after the injection of 2 mg/kg of Lyoniol-A is plotted in intact (○) and spinal chicks (●).

考 察

マウス、ヒヨコに Lyoniol-A を投与するといろいろな症状を呈した。このうち特に著明な症状は運動失調、後弓反張、後屈性斜頸、強直などの筋の異常運動、呼吸器系統の頻呼吸および消化器系統の retching 様症状、唾液分泌過剰であり、Kishida 等³⁾と一致している。

小林等⁵⁾によればネジキ抽出粗物質ではウサギは歩行失調の状態のとき、被刺激興奮性は高まるが、無刺激放置時にはむしろ無関心状態であるといわれる。著者等もマウスに Lyoniol-A を投与してほぼ同様の結果を得たが特に外来性刺激に対する反応性について検討した。マウスに 5 分間ごとに背をもってつまみ上げて放すと特有の症状の発現回数は増加し、刺激を与えるごとに発作を生じた。このことから刺激を受けた直後、正常の体位を保とうとする際、すなわち随意運動を行なうとき特有の反応を生ずると考えられる。

トノサマガエルやラットの神経筋標本に対しては Lyoniol-A の作用は認められなかったので Lyoniol-A による症状は末梢の神経、筋または神経筋接合部作用によるものでないと考えられる。

モルモット摘出腸管に対しては Lyoniol-A は 5×10^{-6} g/ml で作用を示さないで、この化合物による自律神経性の症状は末梢部への直接作用とは考え難い。しかるに *in situ* における腸管 (Trendelenburg 法) は 1 mg/kg 静注により著しく収縮しそれはアトロピンにより直ちに緩解された。したがって Lyoniol-A による自律神経症状の多くは中枢を介するものと推定する。Haley 等の方法⁹⁾ によってマウス側脳室に腹腔内注射 (5 mg/kg) の 1/10—1/100 の用量を注入すると特有な発作があらわれ、それは増量にしたがって顕著になった。しかも腹腔内注射よりも発現までの時間が早く、したがって Lyoniol-A の主な作用部位は中枢であることが明らかであろう。

著者等が観察した Lyoniol-A によるマウスの症状や Kishida 等⁹⁾ の中脳赤核が損傷をうけるという病理学的所見より、Lyoniol-A の作用部位が錐体外路系であるという可能性が強い。そこでマウスでアトロピン、tri-hexyphenidyl による拮抗を調べたが、かなりの大量投与によりはじめて特異な症状が抑えられたにすぎず、従来知られている錐体外路を介する痙攣毒とは作用が異なることが推測される。

ヒヨコの交叉性伸展反射は Lyoniol-A 1—2 mg/kg 投与により無傷の場合も脊髄動物の場合もやや亢進した。このことは Lyoniol-A が脊髄にも作用することを示唆する。ヒヨコの誘発筋電図において潜時約 5 msec のスパイクのみ誘発しうる低刺激強度の条件下で Lyoniol-A 2 mg/kg を静注すると、脊髄動物の場合潜時 15 msec のスパイクが出現した。このスパイクは脊髄を介するものと考えられ、このことも Lyoniol-A の脊髄に対する作用を示すものである。無傷動物では 15 msec の他に潜時の長いスパイクが得られ、これらのスパイクは脊髄より上位の中枢の関与する反射性電位で Shimamura 等^{11,12)} がネコ、ラットで得た脊髄-延髄-脊髄反射 (spino-bulbo-spinal reflex) に相当するものであろう。この筋電図による結果は Lyoniol-A が脊髄より上位の中枢に強く影響をおよぼすことを支持している。

結 論

1. Lyoniol-A 1—5 mg/kg をマウスに腹腔内注射すると間隔をおいて捻転、後屈性斜頸等の特異な筋均衡失調様の症状を繰返した。ラット、ヒヨコおよびカエルに投与した場合も動物により感受性の差はあるがこれらの症状が認められた。Lyoniol-A と数種薬物を併用したが、この症状を特異的に抑制する薬物に見当らなかった。

2. カエル摘出縫工筋、ラット摘出横隔膜の神経刺激による攣縮は Lyoniol-A 5×10^{-6} g/ml によって影響をうけなかった。

3. Lyoniol-A は 5×10^{-6} g/ml でモルモット摘出腸管には作用しないが、1 mg/kg 静脈注射で *in situ* の腸管運動を顕著に促進した。この場合は中枢を介して腸管運動に影響を与え、流涎などの自律神経性症状も中枢を介するものと推定した。

4. Lyoniol-A 0.5—5.0 γ /個体 (腹腔内注射よりはるかに少量) をマウス脳室内に注射すると速効的な症状があらわれた。

5. カエルの Lyoniol-A 注射による症状は大腦除去でも消失せず、小脳延髄除去で消失した。

6. ヒヨコの交叉性伸展反射は無傷の場合も脊髄動物にした場合も Lyoniol-A 1—2 mg/kg で亢進した。

7. ヒヨコの誘発筋電図において Lyoniol-A 2 mg/kg 静脈注射によって脊髄および脊髄より上位を介すると思われる潜時の長いスパイクが出現した。

8. 以上の実験結果より Lyoniol-A の筋均衡失調作用の機序を考察した。

謝辞 終りに臨み Lyoniol-A を分与下された名古屋市立大学薬学部安江政一教授に深謝致します。

11) M. Shimamura, R.B. Livingston, *J. Neurophysiol.*, 26, 258 (1963).

12) 永井千恵, 山内俊雄, 島村宗夫, 日本生理誌, 28, 317 (1966).