

冷血動物に於ける神経作用の化学的 傳達に関する研究 第2報

肺臓血管系の神経作用の化学的傳達に就いて

金澤醫科大學生理學教室

越 山 健 二

Kenji Kosiyama

(昭和23年6月22日受附)

(本論文の要旨は第25回生理學會に於いて發表せり)

緒 言

著者は第1報¹⁾に於て藁胃腸血管系の神経支配に就いて報告した。更らに肺臓血管に関する神経支配の本質に就いても數多くの業績があるが、然し乍ら其の結果は區々であり一致して居ない様である。最近篠崎²⁾は藁の肺臓血管系に就いて、交感神経の刺戟に依り其の灌流液中に adrenaline 様物質の存在を認めて居るが、迷走神経の刺戟は血行の障害を來すも其の灌流液中

には洞房標本に變化を與へるが如き物質の存在は認められなかつたと言ふ。

著者は迷走神経刺戟に依る血行障害の起因を探究し、又交感神経刺戟に依り adrenaline (以下 Ad. と略記す) 様物質を遊離するとすれば、其の濃度に就いても吟味する必要があると思つたので第1報に於けると同様なる實驗を行つて見た。

第1章 肺臓血管系に関する文獻

第1節 血管系の神経支配に関する文獻

冷血動物の肺臓血管神経に關しては、Convereur³⁾が蛙の迷走神経を刺戟して血行の停止するのを認めて以來、Arthrand et Butte,⁴⁾ Dogiel⁵⁾ 等も等しく肺臓血管は神経支配を受けるものであると言ひ、又 Krogh⁶⁾は龜の肺臓の血液流量が同側の迷走神経を切斷すれば増加し、刺戟すれば減少するのを見て、肺血管收縮神経は迷走神経の中に含まれ且つ緊張状態にあるものと考へた。眞島⁷⁾は藁の肺人工灌流を行ひ、肺臓運動神経は交感神経であつて其の神経纖維は最前位脊椎神経が、迷走神経より腦又は脊椎より出るものならんと推論した。續いて西丸⁸⁾は其の神経は第3、第4、時には第5の

脊椎前根より脊椎を出て交感神経幹を上行し、頸靜脈神経節にて迷走神経と一緒に肺臓に分布するものならんと言ひ、松本⁹⁾もこれを認めて居る。最近篠崎は同様な實驗に於て交感神経刺戟に依る血管收縮の際には藁の洞房標本に對して收縮曲線を増大せしめる物質が遊離される事を認めて居るが、迷走神経刺戟に依る血行障害は、特殊の血管神経に依るものではないと言ふ。

温血動物の肺臓血管神経に關しても多數の研究があるが、Bradford and Dean¹⁰⁾は胸部脊椎神経を刺戟して血管收縮神経の存在を認めたが、其の作用は他の血管系統に比して甚だ僅少なりと言ふ。一方又 Brodie and Dixon¹¹⁾は迷走、交感神経刺戟に依り何等一定の變化を認めな

つたと言ふ。然し乍ら Cavazzani¹²⁾ は兎の摘出灌流肺に於て迷走神経刺戟は血管収縮であり、頸部交感神経刺戟は血管擴張であると言ひ、Euler¹³⁾ は同じく兎の肺臓に就いて、acetylcholine (以下 Ach. と略記す) 又は迷走神経刺戟で血管収縮が起り、これは atropine に依り消失し、eserine に依り増強すると言ふ。Dale and Narayana¹⁴⁾ は「もるもつと」肺で Ach. 又は迷走神経の刺戟は血管収縮と気管枝収縮を來すと言ひ、Petrovskaia¹⁵⁾ も同様の結果を得て居る。斯の如く肺臓血管には何等か弱い乍らも作用を及ぼす神経の存在する事は豊富な業績に依り明らかである。

第2節 肺臓血管に對する Ad. 及び

Ach. の作用に關する文獻

第1項 Ad. の作用

冷血動物に於ては眞島⁷⁾ は莖につき2萬倍濃度で漸く肺血管収縮的に作用すると言ひ、西丸⁸⁾ は1萬倍にても變化を認めず、1千倍で著明な収縮を認めたと言ひ、更らに横山¹⁶⁾ は0.01%で収縮を來し、0.05%で著明になると言ふ。松本⁹⁾ は1萬倍で軽度の滴數減少を見たと言ひ、又滴數の減少したる後幾分増加を認めた例もあつたと言ふ。

温血動物に於ては Brodie and Dixon¹¹⁾ は猫、犬の肺臓を灌流し Ad. は軽度の擴張を見たりと、Tribe¹⁷⁾ は鼠の肺で Ad. の大量は収縮を來し、少量は擴張なりと言ひ、Smith and Benett¹⁸⁾ は鼠の肺動脈に對する Ad. の作用は血壓上昇であるが、心臓作用を否定する事は出來ないと言ふ。Dale and Narayana は「もるもつと」肺で Ad. は血管収縮又は擴張するが、其の作用は気管枝の状態に關係すると言ふ。Ettinger and Hall¹⁹⁾ は兎につき Ad. (4萬倍) は弱い収縮作用で恐らく肺血管の緊張を誘導する事に依り Ach. の作用を potentiate するものであらう。

即ち Ach. に對して強い収縮の supper inposing を爲さしめる能力を與へるものであらうと言ふ。Foggie²⁰⁾ は少量の Ad. (0.05r) は鼠の肺血管に對し血管擴張であり多量 (0.5r) は収縮であると言ひ、尙 Petrovskaia²¹⁾ は「もるもつと」に於て Ad. は肺臓内壓を下降せしめ靜脈流出を増大せしめ肺臓内壓が變化しないときは靜脈流出の減少で Dale¹⁴⁾ 等の説を認めて居る。

第2項 Ach. の作用

冷血動物の Ach. の作用につき松本は 1:10⁸ で軽度の収縮を見、1:10⁷ で確實な流出の減少を認めて居る。而してこの作用は肺血管と肺滑平筋の収縮の總和であり atropine で減弱され、eserine で増強されると言ふ、其の他にはこれに關する文獻は見出す事が出來なかつた。

温血動物では Euler 及び Ettinger and Hall は兎の肺で Ach. (10~40萬倍) は血管収縮作用がある。又 Ad. を與へたる後に於て Ach を作用せしめると更らに強力なる収縮を起すと言ふ。Foggie は鼠では血管系よりも気管枝筋に強く作用し、5~50r は気管収縮と共に血管収縮を來す。この収縮は ergotoxine を作用させても變化はないが、Ad. の注入に依り増強したと言ふ。又 Ach. の少量は血管作用を缺き気管枝収縮を伴はない血管収縮を來す事はないと言ふ。Dale and Narayana も同様な事を認め、血管系に及ぼす作用は血管と気管枝筋に及ぼす2つの作用の協同に依るものと言ふ。其の他 Petrovskaia, Hunt,²²⁾ 野崎²³⁾ 等の報告があるが、Ach. に對する見解は血管収縮を気管枝収縮にあるとして居る。

生體に就いて Ettinger and Hall は其の大動脈壓と肺動脈壓とを測定して Ach. の作用は大動脈壓を下げるが、肺動脈壓は上昇を來したと言ふ。

第2章 實驗方法

囊肺臓血管を高野氏液を以て灌流し、迷走交感神経

を Porter 氏感應電流で刺戟し灌流量に及ぼす刺戟效

果並びに藥物との關係を検索し、更らにその刺戟期溶液を蠶の洞房標本に作用せしめてみた。即ち蠶の心臟を露出して洞房標本を作製し(第1報参照)、幸野²⁴⁾等の行つた灌流装置に連結し、更らに同一蠶の肺臓を眞島⁷⁾、西丸等が行つたと同様な方法にて人工灌流を行ひ、流出「カエユーレ」よりの液滴を「タンブール」

2個で作つた滴數計算装置に滴下せしめ得る様にした。刺戟に用ひた神経は前報と同様迷走交感神経幹、交感神経限界索、迷走神経根を用ひ、神経の分離法、刺戟方法等は前報に準じた。刺戟期溶液は前記洞房標本に間接的に作用せしめ、灌流量並びに灌流壓の變動なき様特に注意した。

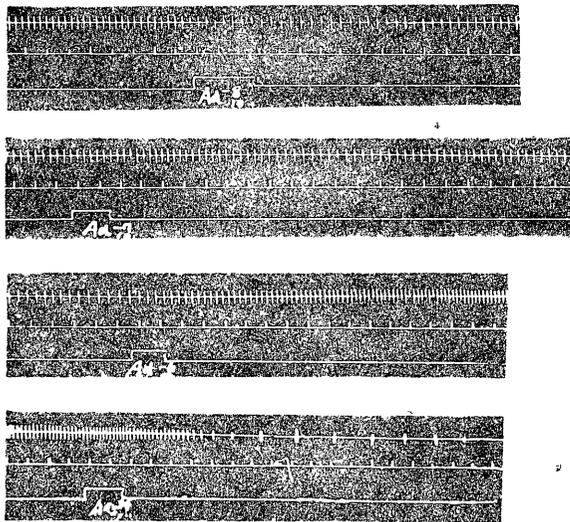
第3章 實驗成績

第1節 肺臓血管に對する Ad.

及び Ach. の作用

Ad. (三共製品)、及び Ach. (Rohe 製品)の各種濃度のものを實驗開始直前に作製し、即ち Ad. は $1:10^8$ より $1:10^{12}$ までの濃度のもの、Ach. は $1:10^8$ より $1:10^{20}$ までのものを作り、逐次稀薄なる濃度のものから高濃度のものを肺

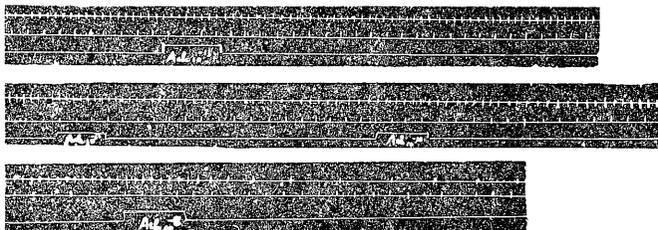
第 1 圖



説明. 蠶の肺血管灌流, 壓. 15mm.

Ad=adrenaline の作用に依り 滴數は低濃度の際は一時的減少し、更らに濃度を漸次高めると、反對に滴數は増加する。

第2圖 肺臓血管に對する Acetylcholine の作用



血管灌流輪道内に作用せしめると、Ad. では $10^{-9} \sim 10^{-8}$ の濃度で軽度の滴數減少を來し、更らに高濃度のものを作用せしめると $10^{-6} \sim 10^{-5}$ では、再び逆轉して滴數は増加し $10^{-4} \sim 10^{-3}$ では再び強度な滴數の減少を示し灌流は殆ど停止する様になる。(第1圖参照)

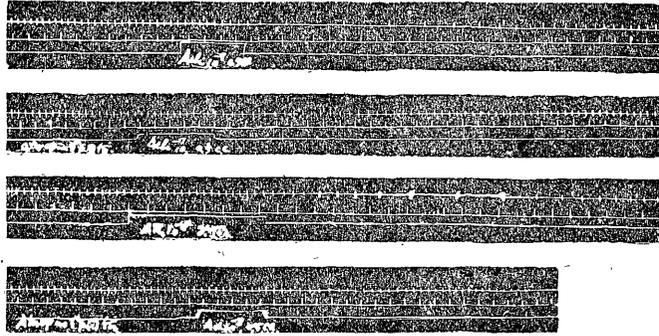
Ach. に對しては $10^{-18} \sim 10^{-9}$ で滴數は減少し始め、以後濃度に比例して滴數の減少は著明となる。(第2圖参照)

更らに又 Ad. を豫め作用せしめた後に於ては、以前其の濃度では滴數の變化を認めない Ach. の濃度で滴數の減少を來し、Ach. の作用が Ad. の作用に依つて増強する事が認められた。

又 0.005% atropine 高野氏液灌流後に Ad. 又は Ach. を作用せしめると兩者共其の作用は抑制せられる。(第3圖参照)

更らに 0.0025% eserine 高野氏液にて前處置せる場合の Ach. の作用は増強せられて滴數減少は著明となる。

第 3 圖



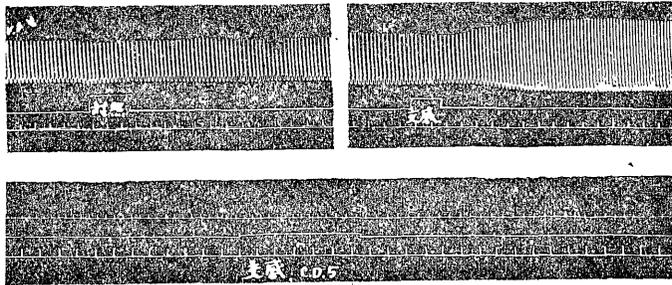
説明. Ach 及び Ad. の血管收縮作用は atropine に依り抑制せられる.

第 2 節 交感神経限界索の刺戟

頸静脈神経節の近くで限界索を「コイル」距離 (C.D.) 8~2 纏で刺戟すると常に肺血管灌流滴数は減少を來し, 0.005% atropine 高野氏

液前處置せる場合には抑制せられる. この 1~2 分間の刺戟期溶液は atropine の前處置如何にかゝはらず墓洞房標本に對して明かな陽性變力作用を呈した. (第 4 圖参照)

第 4 圖



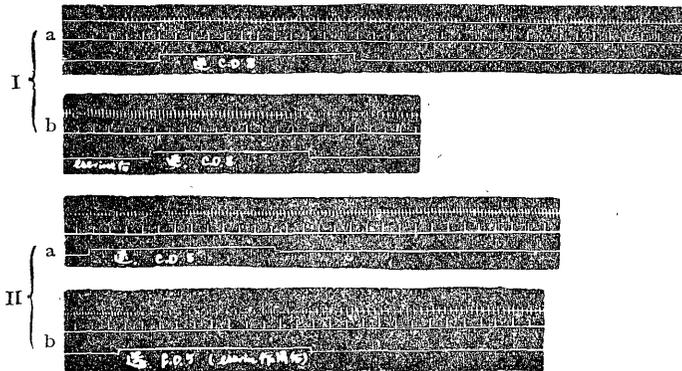
説明. 交感神経限界索の刺戟期溶液の作用. C.D.=5 cm. 時間=60秒. 量=1.0cc

第 3 節 迷走神経根刺戟

迷走神経根の刺戟は主として弱き電流 (C.D.

10~5 纏) を用ひた. この場合も交感神経限界索刺戟と同様常に軽度の滴數減少を來し, この作

第 5 圖



説明

0.005% eserine 處置後に於ける迷走神経根刺戟

I C.D.=8 cm の場合

a eserine 作用前

b eserine 作用後

II C.D.=5 cm の場合

a eserine 作用前

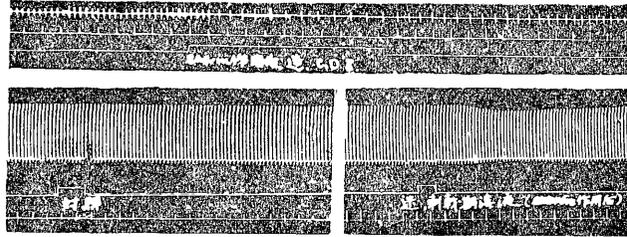
b eserine 作用後

用は atropine 前處置の場合には抑制せられ、0.0025% eserine 高野氏液で15分間灌流せる後に於ては増強せられて、滴數減少は著明となる。(第5圖参照)

この際の刺戟期溶液は墓の洞房標本に對して

何等作用を認めなかつた。然るに偶々 eserine で前處置した際には、陰性變力作用を認め、eserine 高野氏液で2~3回前處置(1回10~15分間)を繰り返した場合には更に明らかな作用を認めた。(第6圖参照)

第 6 圖



説明. 迷走神経根刺戟期溶液の洞房標本に及ぼす作用.

刺戟期溶液 C.D.=8種. 時間=60秒. 量=1.0cc

尙これ等刺戟期溶液が洞房標本に對し、變化を興へる場合は標本の感受性が高い事が必要であり、Ach. 及び Ad. に對して Ach. では 10^{-13} Ad. では 10^{-9} 以下の感受性を示すものには認められなかつた。

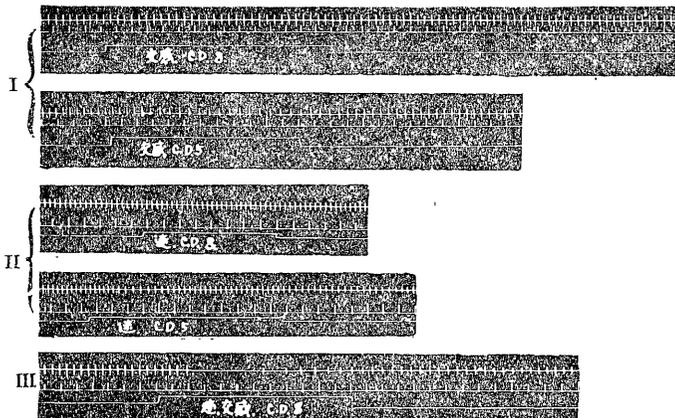
第4節 迷走交感神経幹の刺戟

更らに迷走交感神経幹を「コイル」距離10~5 纏で刺戟する場合には常に滴數の減少を來し、而も迷走、交感兩神経を各々單獨に刺戟せる場

合よりも常に強度の滴數減少を來した。(第7圖参照)

これは迷走、交感兩神経の共同作用に依るものであらうけれども、前報の胃腸血管系とは異り、其の作用は刺戟の強さと比例する事は注目す可き事である。atropine 前處置の刺戟は抑制せられる事は前二者と同様であつた。而してこの際の刺戟期溶液は墓洞房標本に對して陽性變力作用を呈した。

第 7 圖



説明

- I 交感神経刺戟の場合
- II 迷走神経刺戟の場合
- III 迷走交感神経幹刺戟の場合

第4章 考 察

蟻の肺臓血管灌流中に於ける迷走神経根刺戟は滴數減少を來し外見上血管の收縮と言ふ形で現はれる。この事は先述の如く Conveur, 以來 Krogh 其の他多くの人に依つて認められて居る事であり, Cannon²⁴⁾ はこれを adrenergic parasympathetic fibres. ならんと推論したのであるが, 著者の實驗より迷走神経根に依る血管收縮の起因を考察すると, eserine 前處置に於ける刺戟期溶液中には洞房標本に對して陰性變力作用を呈する物質の存在を認め且つ atropine に依り抑制せられ, eserine に依り増強される事から, この際には Ach. 様物質が遊離したのではないかと思はれる。

一般に哺乳動物に於て迷走神経, 若しくは Ach. の肺に及ぼす作用は先述の如く氣管枝筋に強く作用し, 氣管枝筋に作用せずして血管に作用する事はないと言はれて居る。蟻に於ては肺胞を含む隔壁と隔壁との間には多くの平滑筋が存在し, 又隔壁の頂端の部分には二重の纖毛圓柱細胞がありこの部の肺静脈の間には多數の平滑筋纖維が存在して哺乳動物の氣管枝に相當するものが存在して居る²⁵⁾。即ち Ach. 様物質を遊離する神経纖維は哺乳動物の氣管枝筋に相當する血管以外の肺胞内平滑筋及び其の他の纖毛細胞に作用して二次的に血管の收縮を來たさしめたのではないかと思はれる。この事は Ad. を蟻肺血管に作用せしめたる後に Ach. を作用せしめると Ach. の收縮作用を及ぼす限界濃度が同一の個體に於て, より稀薄な濃度で作用する事を認め, Ad. と Ach. が協力的に作用し, 一般に拮抗的に作用すると言はれる Ad. と Ach. は²⁷⁾ 肺に於ては異つた組織に作用して居る様に思はれ, 上記説明を裏付けるものである。尙哺乳動物の肺血管にも Ad. を作用せしめたる後に Ach. を與へると其の收縮度は強くなり, Ad. 及び Ach. を共に作用せしめると各々別々に作用したる場合よりも更に大なる作用を見たと言はれて居る¹⁹⁾。

而して Ach. 様物質は eserine 前處置の場合に於てのみ認められた。即ち Clark²⁸⁾ 等の指摘する如く Ach. は組織内で容易に分解するが, 其の choline-esterase の作用を抑制する²⁹⁾ eserine の作用に依り, より多量の Ach. の遊離を證明する事が出來たものと思はれる。又其の遊離される濃度は極めて稀薄で洞房標本に對する Ach. の感受性が $1:10^{13}$ 以上のものに於て漸く證明され得るものであつた。

交感神経限界索の刺戟は迷走神経根の刺戟と同様, それは滴數の減少を來し, 刺戟期溶液は洞房標本に對して陽性變力作用を呈した事から, この際の刺戟時には Ad. 様物質の遊離が考へられる。この事は曩の篠崎の報告と一致して居る。然し乍ら其の遊離される濃度に就いては著者は刺戟期物質が洞房標本の Ad. に對する感受性が 10^{-9} 以上のものに於て認められた事及び肺血管に對する Ad. の作用は偶々微量の Ad. ($10^{-9} \sim 10^{-8}$) で血管は收縮する事を認め, 更らに濃度を高くすると, かへつて血管は擴張し, 1 萬倍 ~ 1 千倍では再び強度の收縮を認めた事から, 實際に交感神経が充奮して遊離される Ad. 様物質は微量のものであり Ad. 濃度 $10^{-9} \sim 10^{-8}$ に相當するものと思はれる。

而して一時的な擴張は如何なる機構に依るものかは俄に決定し難いが, 一般哺乳動物に於て Ad. は氣管枝筋を弛緩せしめると言はれて居るが, 蟻に於ても或る濃度の Ad. が前述の血管以外の平滑筋並びに纖毛細胞に作用して起つた二次的のものではないかとも考へられる。

更らに迷走交感神経幹刺戟は常に滴數減少を來し, 而もこの際には交感神経限界索及び迷走神経根を別々に刺戟した場合よりも刺戟効果は常に大であり, 而も刺戟の強さと刺戟効果は常に比例する。この事は Ad. 及び Ach. の血管に對する作用と同様, 迷走, 交感兩神経が共に協力して血管を收縮せしめたものと思はれる。

而してこの際の刺戟期溶液は洞房標本に對し

て陽性變力作用のみ呈し陰性變力作用は認められなかつた。この事は先述の如く Ach 様物質

が速に組織内で分離する爲めと思はれる。

第5章 結 論

蟄の肺臓を高野氏液で灌流し、其の迷走交感神経幹、迷走神経根、交感神経限界索を刺戟して、其の刺戟効果、刺戟と藥物との關係並びに刺戟期溶液を生物學的に檢索して次の如き成績を得た。

(1) 蟄の肺臓血管は交感神経に屬する adrenergic fibres の支配を受け、其の亢奮に依つて收縮する。其の際遊離される Ad. 様物質の濃度は Ad. の 10^{-9} ~ 10^{-8} 程度のものに相當する。

(2) 迷走神経根刺戟に依る血管收縮は、肺血管以外の平滑筋、纖毛上皮細胞等に作用し二

次的に血管を收縮せしめた見掛けの收縮である。而してこの收縮は eserine に依り増強し、atropine に依り抑制され、且つ刺戟期溶液は陰性變力作用を呈する事から cholinergic fibres に依るものと思はれる。其の遊離される濃度は Ach. の 10^{-13} 程度のものに相當する。

本研究を終へるに當り終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師故上野教授に滿腔の謝意を捧げます。又御校閲を賜つた岡本教授、尙又本研究を發表するに當り絶大なる御支援を戴いた熊埜御堂教授に對し衷心より感謝致します。

文 獻

- 1) 越山健二: 十全醫學會誌, 51卷, 210 及び 261, 1949.
- 2) 篠崎尙次: 日本生理誌, 8卷, 483, 1943.
- 3) Conveur: Compt. rend. Sec. bioi., P. 731, 1889.
- 4) Arthrand et. Butte: Nagel, Handbuch der Phy. des Menschen I Teil, S. 298, 1908.
- 5) Dogiel: Central. bl. f. Phy. (Referat) 369, 1900.
- 6) Krogh: Skand, Arch. f. Phy., Bb. 23 S. 1200, 1910.
- 7) 眞島典二: 東京醫學誌, 35卷, 84, 1921.
- 8) 西丸和義: 岡山醫學誌, 397號, 51, 1923.
- 9) 松本茂人: 岡山醫學誌, 52卷, 1885, 1940.
- 10) Bradford and Dean: J. of Phy., Vol. 16, 34, 1894.
- 11) Brodie and Dixon: J. of Phy., Vol. 30, 406, 1904.
- 12) Cavazzani E.: Arch. ital. de. biolog. T 16, 32, 1891.
- 13) Euler: J. of Phy., Vol. 74, 271, 1932.
- 14) Dale A. S. and Narayana B.: Quart. J. of exp. Phy. 25, 85, 1935.
- 15) B. Petrovskaia: Quart. J. of exp. Phy. 29, 239, 1939.
- 16) 横山卓: 成醫會誌, 57卷, 1327, 1938.
- 17) Tride E. M.: J. of Phy. 45, 20, 1912.
- 18) Smith E. J. C. and Benett G. A.: J. exp. Med. 59, 173, 1934.
- 19) G. H. Ettinger and E. G. Hall: Quart. J. of exo. Phy. 25, 1935.
- 20) Foggie P.: Quart. J. of exp. Phy. 26, 225, 1937.
- 21) B. Petrovskaia: Quart. J. of exp. Phy. 29, 119, 1939.
- 22) Hunt: Amer. J. of Phy. 45, 197, 1918.
- 23) 野崎道郎: 日新醫學, 23卷, 882, 1934.
- 24) 幸野密二: 成醫會誌, 60, 416, 1942.
- 25) Cannon W. B. and Rosenbluth: Autonomic Neuro-Effector-system. New York. 1937.
- 26) 吉岡俊亮: 綜合動物學, 1卷, 138.
- 27) 篠崎尙次: 日本生理誌, 7卷, 696, 1942.
- 28) A. J. Clark and J. Raventos: Quart. J. of exp. Phy. 26, 375, 1937.
- 29) Loewi O. u. F. Navratil: Pflügers Arch. 214, 189, 1926.