

石龜及び蟄の洞房標本の adrenaline 及び acetylcholine に對する感受性の 個體差に就いて

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)

第1章 緒 言

蟄の洞房標本が acetylcholine (以下 Ach と略記す) 及び adrenaline (以下 Ad と略記す) に對して大なる感受性を有する事は曩に篠崎¹⁾に依りて報告された。即ち氏の標本竝に實驗裝置に於ては Ad は 10^{-11} (對數濃度), Ach. は 10^{-18} に於て蟄の洞房標本に認む可き變化を與へると言ふ。

從來 Ad 及び Ach の檢出には各種の方法が用ひられて居るが, Ad では家兎耳殻血管灌流法が感受性が最も大で岡村²⁾に依ると 10^{-9} 迄檢出可能なりと言はれて居る。Ach では水蛭が最も感受性が大であると言はれ 10^{-8} で反應するとされて居るが, 一方 Dale and Feldberg³⁾ は蛙直腹筋に依り $1:5 \times 10^8 \sim 1:2 \times 10^9$ を檢出し, 米澤⁴⁾ も同じく蛙直腹筋で $1:5 \times 10^7$ 迄檢出可能なりとして居る。又 Clark⁵⁾ は蛙心房で $10^{-7} \sim 10^{-8.5}$ を檢出し Ach に對して感受性が

最も大であると報告して居る。而して Ach の感受性に就いては多くの研究者 Clark⁵⁾ Bezuak, 米澤等は個體差を認め, 又水蛭, 蛙直腹筋に於ては eserine の作用に依り感受性の増大する事を認めて居る。蟄の洞房標本は Ach 及び Ad に對して感受性が大であると言はれるけれども幸野⁶⁾ は同じ標本に就いて Ad では 10^{-8} で反應ありとし, Clark は蛙心房で Ach は $10^{-7} \sim 10^{-8.5}$ が檢出可能なりと言ひ其の他の研究者に於ても 10^{-9} を前後して居る。著者は篠崎と其の他の研究者に於ける Ach. 及び Ad. の感受性に隔りがあり又感受性の個體差に就いても系統的なものを見ないので主として個體差竝に感受性と灌流方法, eserine との關係に就いて實驗し, 又從來用ひられて居らない石龜の洞房標本に就いても實驗を行つて見た。

第2章 實 驗 方 法

第1節 實驗動物竝に實驗操作

蟄 (*Bufo vulgaris formosus*) 及び石龜 (*Clemys japonica*) を用ひ, urethan 麻酔 (20%液 1c.c. pro 100g) を行ひ, 背位に固定して心臓を露出して各々洞房標本作製するのであるが篠崎¹⁾の如く, 自働性を有する下大靜脈, 房室漏斗, 心臓球部等を損傷せず, 出来るだけ遠心部に切斷して洞房標本に保有せしめる

事にした。灌流に用ひた「カニューレ」は幸野, 篠崎の二重「カニューレ」で各々型の異つたもの2本と, 2本の Straub 「カニューレ」を用ひたが, 二重「カニューレ」は心室の一部を切斷して心房内に挿入する。Straub 「カニューレ」は流入用と流出用に分け前者は下大靜脈に, 後者は心室より心房に挿入して灌流を生理的な経路をとらしめ且つ標本全體を水平位に固定し懸垂する

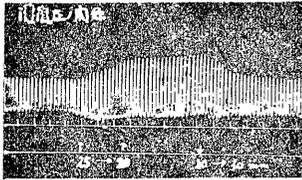
事に依り、標本の荷重を除去した。灌流液は高野氏液を用ひ、其の他灌流装置は幸野のそれに準じた。灌流壓は2~3 糎水柱を使用した。

第2節 灌流に於ける注意事項

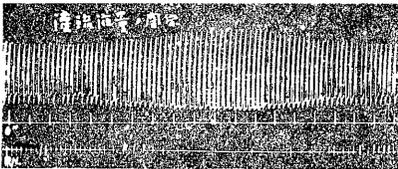
上記の方法に依り灌流する時は比較的安定せる洞房標本の収縮機械曲線を得るのであるが、特に注意すべき事は灌流量及び灌流壓である。壓は洞及び房の外観を目標とし隨時適當に調節する必要がある。灌流量多きに過ぐれば房は膨滿し、洞は房の収縮毎に受動的に著しく膨隆し、従つて曲線は一定せず疲勞を早くする。又之に反して液量少きに失する時は房は萎縮し、殊に弛緩期に於ては縦皺壁を生ずる。この場合の曲線も又一定せず疲勞を早める。この事柄は福田、鈴木⁷⁾松岡⁸⁾佐伯⁹⁾等の指摘せる通りである。著者は外觀上、

房が膨滿せず而も弛緩期皺壁を呈せず、洞は受動的に著しく膨隆せざる程度を以て最適當量とし大體2~3 糎水柱壓を使用した。水壓を適當に調節して安定なる状態にある場合、壓力を増し灌流量が増加する時は、収縮曲線は低くなる。而して壓の急激なる増減は階段的な變化を示し、徐々に變化せしむれば漸次的な曲線を得るので灌流輪道内に藥液を作用せしむる場合には充分注意して實驗成績に誤謬なき様にした。この事は神經刺激物質等の検索に當り、それ等物質を含む(同一)灌流液を洞房標本に直接に作用せしむる場合にも物質に依つて起る灌流量の増減は直ちに洞房標本の収縮曲線の増減となるから注意を要する。(第1圖参照)

第 1 圖



説明。蝸洞房標本に於ける灌流壓の収縮機械曲線に及ぼす影響。壓を3.0cmより2.0cmに變ずる際急激に行へば階段的な増減を示す。



説明。灌流量が漸次減少すれば、漸次に増減する曲線を示す。
D.N.=(灌流)滴數
T=時標, 6秒

第3節 灌流法に於ける差違

著者は篠崎¹⁾幸野²⁾の使用した二重「カニユレ」に依る方法と、Straub氏「カニユレ」2個を用ひて兩者に於ける感度の相違を比較したのであるが兩者の灌流法に於ける差違は前者は空氣中に懸垂する爲心臟自身の荷重の影響が大であり且つ下方より「ヘーベル」に連結する爲灌流液は搏動毎に更新せられず、代謝産物は滲溜し搏動を長く恒常状態に保持出來ないが、灌流速度を適當に調節すると可成り長時間に亘つて實驗に供する事が出来る。然し乍ら石龜の洞房標本に於ては心房全體が大なる爲内容積大となり、爲に内壓の増加も著明で疲勞現象が早く起つて來る事が多い。然し後者の方法に依つて灌流する時、即ち、洞房標本を水平板

上に固定して、心臟自身の荷重の影響を去り且つ乾燥を防ぐ爲に板の下に施せる被蓋を以て堪へず潤す様にすると龜の洞房標本に於ても容易に實驗可能である。(この際は「ヘーベル」は上方に連結せしむ)。

使用せる藥品は Ach (Roche), Ad (三共), 「サリチル酸エゼリン」(大日本製藥)で Ach 及び Ad は實驗開始直前に各種濃度のもの、即ち Ach は 10^{-20} , Ad では 10^{-13} 迄を高野氏液に依つて作製し、その1.0ccを灌流輪道内に注射器を以て注入した。Ach液は高野氏液より NaHCO_3 を除去せるものを使用した。藥液は稀薄なものから順次高濃度のものを注入し、注入に際しては「マリヨット」瓶内通氣管の液との接觸面が移動しない状態で作用せしめた。

第3章 實驗成績

第1節 蟻の Ad 及び Ach. の感受性

蟻及び石龜の洞房標本に對する Ad 及び Ach に對する作用は前者は收縮機械曲線の増大及び搏動數の増加であり、後者は收縮機械曲線の減

少及び搏動數の減少である。著者が昭和21年7月より22年8月迄に行へる蟻の Ad 及び Ach に對する感受性を個體數に依つて示すと第1表の如くなる。

第1表 蟻の洞房標本

	Ach の感受性			Ad の感受性		
	Dopp. K.	Straub. K.	計	Dopp. K.	Straub. K.	計
— 18	1	1	2	0	0	0
— 17	1	1	2	0	0	0
— 16	3	2	5	0	0	0
— 15	3	3	6	0	0	0
— 14	4	2	6	0	0	0
— 13	5	3	8	0	0	0
— 12	2	2	4	0	0	0
— 11	5	2	7	1	1	2
— 10	6	4	10	3	2	5
— 9	6	6	12	3	6	9
— 8	0	0	0	11	3	14
— 7	0	0	0	6	3	9
— 6	0	0	0	7	3	10
Tot.	36	26	62	31	18	49

第2表 蟻の洞房標本

	Ach の感受性			Ad. の感受性		
	覺醒期	冬眠期	計	覺醒期	冬眠期	計
— 18	2	0	2	0	0	0
— 17	2	0	2	0	0	0
— 16	5	0	5	0	0	0
— 15	4	2	6	0	0	0
— 14	4	2	6	0	0	0
— 13	6	2	8	0	0	0
— 12	2	2	4	0	0	0
— 11	4	3	7	0	2	2
— 10	8	2	10	1	4	5
— 9	4	8	12	3	6	9
— 8	0	0	0	8	6	14
— 7	0	0	0	5	4	9
— 6	0	0	0	7	3	10
Tot.	41	21	62	24	25	49

第1表に依ると蟄の Ad 及び Ach に對する感受性は、變異が非常に大なる事が一目して明らかである。即ち Ad では 10^{-11} ~ 10^{-6} の變異があり、Ach では更にその變異は大で 10^{-18} で洞房標本に變化を與へるものがあるかと思へば 10^{-9} で漸く作用を認めるものがあり個體差の大なる事を示して居る。尙灌流方法に依る感受性の相違は認められない。

尙第1表を、覺醒期(4月~10月)の蟄と冬眠期(11月~3月)蟄とに分類して見ると第2表の如くなる。Ach の感受性に就いて米澤は蛙直腹筋に於て覺醒期に於けるものは一般に感受性が高いと言ひ、Ledebur and Wachholder¹⁰⁾ も哺乳動物に於て夏期と冬期の差を認めて居る。著者の蟄洞房標本に於ても覺醒期のものが感受性が高いけれども第1表に示すが如き大なる感受性の變異は個體の本質的な差異に依るものと思はれる。Ad に対しては冬眠期のものが僅かに覺醒期のものより感受性が高い様である。

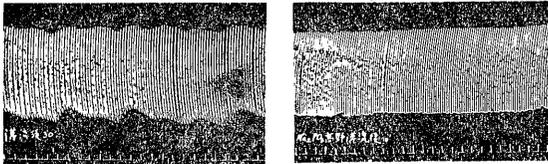
第2節 石龜の Ad 及び Ach の感受性

石龜の全心臓に對する Ach の作用は米澤に

依り報告されて居り $1:5 \times 10^5$ で作用を現はすと言ふ。又龜心室は筋層著しく厚い爲めに藥液の作用が適用後直ちに現はれ難いと言ひ蟄心臓よりも Ach に對する感受性が低いと言つて居る。著者は石龜の洞房標本を使用して Ach 及び Ad の感受性を檢索して見た。龜に於ては Fano¹¹⁾ 以來認められて居る如く心臓殊に心房に於て特有の緊張變動がある。著者の行つた實驗に於ても洞房標本は輕重の差はあるが、常に緊張變動があり Ad 及び Ach の感受性を驗べるのに可成りの不便が生ずる。然し乍ら古田¹²⁾ の研究に依るとこの緊張變動は PH. に依る影響が大であると言はれて居るが、偶々著者は 0.2% NaH_2PO_4 —高野氏液にて標本を灌流する時は緊張變動は消失し、灌流を高野氏液に切り換へても以後緊張變動が生じない事を知り得たので、緊張變動に依る不便を除く事が出來た。又冬期では(温度の低下も)緊張變動は少いから、上記の操作なしにも實驗は可能である。

(第2圖参照)

第 2 圖



説明。石龜の洞房標本の緊張變動が酸性液の灌流に依りて消失せるを示す。

石龜の洞房標本に對する Ad 及び Ach の感受性は第3表の如くである。

即ち石龜の洞房標本に於ても蟄の洞房標本と同様 Ach 及び Ad の感受性は個體に依る差異が大である事を示して居る。然し乍ら Ach 及び Ad の感受性は蟄の洞房標本に勝るとも決して劣らざるものである事を示して居る。又灌流方法に依る感受性の變化は認められない。尙蟄と同様第3表を期節的に分類すると第4表になり、蟄に於けると同様の事が石龜に就いても認められる。即ち Ach に對する感受性は覺醒期

が高く Ad に対しては冬眠期が僅かに高いが、大なる感受性の差異は個體差に依るものである。

第3節 感受性の時間的増減に就いて

Ad 及び Ach の感受性は時間的経過と共に増減する事はなく、標本が恒常状態にある限り常に一定である。著者の實驗に於ては、60時間経過せる標本に於ても尙感度は同一である事を認めた。米澤も蛙直腹筋に於て、Ach を直接作用させたものは感受性の變化を認めて居ない。然し乍ら eserine 等で處置したる場合は時

第 3 表 石龜の洞房標本

	Ach の感受性			Ad. の感受性		
	2本の Straub. K.	Dopp. K.	計	2本の Straub. K.	Dopp. K.	計
— 18	1	1	2	0	0	0
— 17	1	1	2	0	0	0
— 16	2	0	2	0	0	0
— 15	0	3	3	0	0	0
— 14	3	2	5	0	0	0
— 13	3	0	3	0	0	0
— 12	1	4	5	0	0	0
— 11	3	1	4	0	1	1
— 10	1	2	3	2	3	5
— 9	3	2	5	1	3	4
— 8	0	0	0	2	5	7
— 7	0	0	0	3	2	5
Tot.	18	16	34	8	14	22

第 4 表 石龜の洞房標本

	Ach の感受性			Ad. の感受性		
	覺醒期	冬眠期	計	覺醒期	冬眠期	計
— 18	2	0	2	0	0	0
— 17	2	0	2	0	0	0
— 16	2	0	2	0	0	0
— 15	2	1	3	0	0	0
— 14	3	2	5	0	0	0
— 13	2	1	3	0	0	0
— 12	2	3	5	0	0	0
— 11	3	1	4	0	1	1
— 10	3	0	3	1	4	5
— 9	3	2	5	2	2	4
— 8	0	0	0	3	4	7
— 7	0	0	0	3	2	5
Tot.	24	10	34	7	15	22

間と共に感受性は増すと言ふ。

第 4 節 eserine に依る Ach の増感作用

Ach の作用が eserine に依り増大する事は Loewi u. Navratil¹³⁾ 以來知られて居る事であるが、即ち Ach は組織中に於ては速かに加水分解するが eserine は cholinesterase の作用を抑制する爲めに感受性は増大すると言ふ。著者は蟄及び石龜の洞房標本を 0.0025% eserine-高野

氏液で10~15分前處置せる後に Ach を作用せしめて見ると、多少感受性は増大せられ、大體1桁の増大であり、感受性の異なる變異に較ぶれば大きな意味を有しないと思はれる。又 eserine-高野氏液で灌流する際は一時收縮曲線の下降を來し、高野氏液に換へると漸次曲線は舊の恒常状態に歸るが、操作の繁雜に比して増感度が低い。

第4章 總 括

以上の成績に依り 蟄の洞房標本に對する Ad 及び Ach の感受性は大きく従來用ひられて居る Ach 及び Ad の檢出法に劣らぬものである事を再確認する事が出來た。又著者は石龜の洞房標本に於ても、その緊張變動は簡單なる操作に依り消失して、而も Ad 及び Ach に對して蟄に於けるものとは勝るも劣らない感受性を有する事を認めた。

これ等兩標本は、作製、裝置簡單で實驗條件も繁雜でないので、この種の實驗には都合のよいものであると言ふ事が出來る。

心房が全心臓を用ひるよりも Ad 及び Ach に對する感受性が強い事は Clark¹⁹⁾等に依り報告されて居るが、それは全心臓を用ひるよりは實驗條件を安定にし、且つその壁が極めて薄い

爲めに、化學的物質が直ちに作用し藥液は速かに洗ひ去られる事にも依るが、一方 Langley¹⁹⁾松村¹⁹⁾等の言ふ如く心室と心房に於ける本質的な差異に依るものか、西丸、飯塚、篠崎¹⁹⁾等が血管に就いて述べる如く神經組織が單に多いと言ふ組織學的な差異に依るものであらう。

注目すべき事は Ach 及び Ad の感受性の個體に依る差異の大なる事である。即ち第1、第3表の感受性の異なる變異は期節的な差異に依るものでもなく、又灌流方法に依るものでもなく、尙又動物の雌雄の差異に依るものでもない。又感受性は時間の経過と共に變化しない。この事は従來用ひられて居る水蛭又は蛙直腹筋等を以てする方法は筋が比較的不安定である事に比すれば重用なる事である。

第5章 結 論

蟄及び石龜の洞房標本に對する Ad 及び Ach の感受性を檢索して以下の事を知つた。

1) 蟄及び石龜の洞房標本は Ach 及び Ad に對して感受性が高いが、感受性の變異は大きく、而してその變異は蟄及び石龜の個體差に依るものである。

2) Ad 及び Ach の感受性は洞房標本灌流の

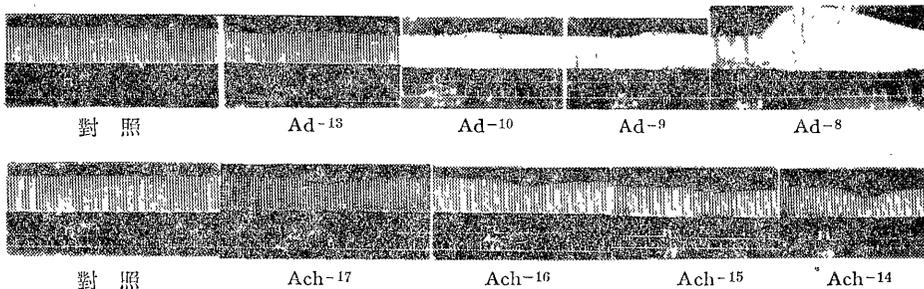
時間的経過と共に増減する事はない。

3) eserine 處置に依り感受性は高められるが、感受性の異なる個體差に比して重用な意味を有するものではない。

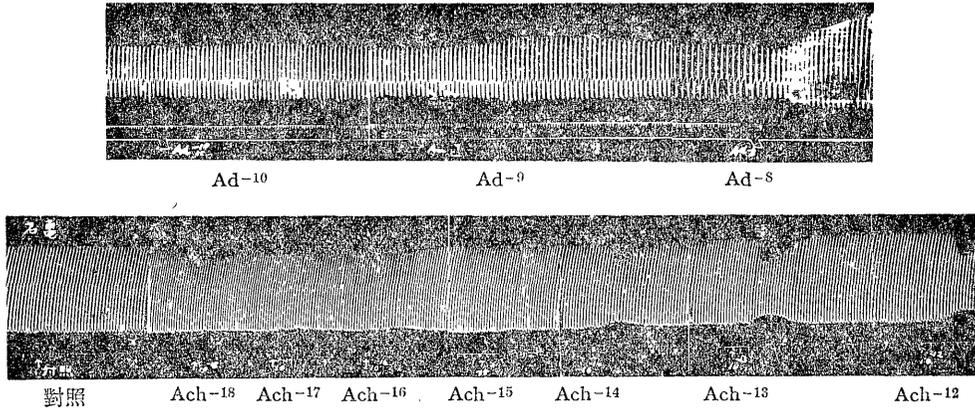
4) 龜の洞房標本の緊張性變動は 0.2% NaH_2PO_4 -高野氏液の灌流に依つて減弱又は消失する。

附 圖

蟄の洞房標本に對する Ad. 及び Ach. の作用



石龜の洞房標本に對する Ad. 及び Ach. の作用



稿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報するに當り、絶大なる

御支援を戴いた熊莖御堂教授に對し衷心より感謝致します。

文 獻

- 1) 篠崎尚次: 日本生理誌, 8, 675, 1943.
- 2) 岡村道一: 東京醫學誌, 53, 178, 1939.
- 3) H. H. Dale and Feldberg: J. of Phy., 82, 121, 1934.
- 4) 米澤末吉: 岡山醫學誌, 54, 691, 1942.
- 5) Clark A. J.: J of Phy., 64, 124, 1927.
- 6) 幸野密二: 成醫會誌, 60, 416, 1941.
- 7) 福田邦三, 鈴木辰三: The Nagoya J. of Med. Sciences: 9, 82.
- 8) 松岡修吉: 愛知醫學雜誌, 40, 986 及び 1233, 1931.
- 9) 佐伯寛吉: 日本生理學誌, 2, 27, 1937.
- 10) Ledebur and Wachholder: Pflüger's Arch. 231, 114, 1933.
- 11) Fano: zit. u. Zentral bl. f. Phy., 310, 1887.
- 12) 古田耕介: 東京醫學誌, 48, 527.
- 13) Loewi O. u. F. Navratil: Pflüger's Arch., 214, 689, 1926.
- 14) Clark A. J. and Raventós: Quart. J. exp. Phy. 26, 374, 1937.
- 15) Langley: J. of Phy. 33, 374, 1905.
- 16) 松村竹雄: 東醫學誌, 46, 1365, 1932.
- 17) 西丸和義, 齋藤, 篠崎: 日本生理誌, 8, 54, 1943.

パパペリンに代る

★本剤はパパペリンに同じく滑平筋痙攣および泌尿器痙攣による疼痛を緩和、制止させます、麻薬の取扱いを受けない合成鎮痙剤として廣く賞用されて居ります。

1cc10A ¥262.60 1cc50A ¥1,225.00



合成パパペリン系
鎮 痙 剤

フジパペリン

藤 澤 大阪市東區道修町 藤澤藥品工業株式會社 東京・福岡・札幌