

氏 名 (本 籍)	なか やま ち ふゆ 中 山 千 冬
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 3 9 0 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 4 1 年 7 月 1 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 3 0 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業
学 位 論 文 題 目	大 腦 辺 縁 系 に お け る 亜 鉛 の 意 義 に つ い て

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 九 嶋 勝 司 教 授 和 田 豊 治

教 授 諏 訪 紀 夫

論 文 内 容 要 旨

亜鉛が内分泌腺や血液あるいはその他の臓器の常成分として存在することは周知の事実であるが、その生理的意義については、わずかに炭酸脱水酵素等数種の酵素の構成要素としての意義と、インシュリンなどの蛋白性ホルモンに対する作用とが明らかであるのみで、その他の亜鉛が如何なる生体の生理機能と結びついているかについては全く不明であるといつてよい。近時、組織化学の進歩により中枢神経系においても、特に大脳辺縁系に多く亜鉛が証明されることが明らかとなつた。大脳辺縁系は自律神経機能及び情動に関する高位中枢であり、この系の機能と精神身体症の発症との間に関連があることが推定されている。著者は大脳辺縁系に存在する亜鉛の意義を研究し、更に精神身体症に対する各種向精神薬療法をはじめ、各種刺激療法的作用機序を解明する手がかりを得る目的で種々の条件下における海馬を主とする中枢神経系の亜鉛の変動を組織化学的に検索すると同時に、放射性亜鉛を利用することによつて、各種条件下の中枢神経系の亜鉛の取り込みを検討した。

1) ラット脳における亜鉛の組織化学的検討：150g前後のラットを用い、これを1群5匹として、次の各実験を行ない、無処置対照ラットと比較した。投与薬品はChlorpromazine (10mg/kg), Resnpin (2mg/kg), Mepropamate (1mg/kg), Chlordiazepoxide (100mg/kg), Zn-Gluconate (50mg/kg), Niamid (100mg/kg), γ -oryzanol (10mg/kg), Adrenalin (1mg/kg), estradiol benzoate (500 γ /kg), Progesterone (500 γ /kg), Testosterone propionate (500 γ /kg) の11種であり、その他、精神身体症に早効を示す絶食及び絶食後の復食の影響及びelectroshockの影響などについて検討を行なつた。亜鉛の組織化学的証明にはTimmeの方法を行なつた。その結果、亜鉛は海馬ではFascia dentataに接する部分の錐体細胞の原形質に存在し、又、Vogtのh₃野内の錐体細胞にも認められたが、h₁h₂野では不染であつた。各種薬品投与及び刺激実験ではこれら海馬の亜鉛には殆んど増減を認めなかつた。この様な組織化学的手段によつて証明される亜鉛は遊離の亜鉛のみであつて、蛋白結合亜鉛は証明不能であるので、放射性亜鉛を使用して、次のような実験を試みた。

2) 放射性亜鉛による検討：先づ、放射性亜鉛をCarrier freeの⁶⁵ZnCl₂の形とし、これを家兔の静脈内に注入し、脳各部の亜鉛の摂取量をScintillation Counterにより測定した。その結果、脳下垂体及び調脳室壁が最も亜鉛摂取量多く、次いで、前頭葉皮質、白質、中脳、橋及び小脳であり、延髄及び海馬は最も低値を示した。

次に、ラットの脳の亜鉛の取り込みの経時的変化を検討するために、⁶⁵ZnCl₂を股静脈に注入、30分、18時間、48時間、72時間、96時間及び168時間後の脳及び血液の⁶⁵Zn量を測定した。その結果、血液では48時間まで急激に減少し、72時間以降は略一定であり、

脳では逆に、48時間まで急激に増加し、72時間以降は168時間まで略々一定のcount数を示した。そこで、以下の各種薬品の投与実験は全て $^{65}\text{ZnCl}_2$ 投与後96時間で行うこととした。

次に、ラットに上記11種の薬品投与及び絶食、electroshockなどの刺激実験を行ない、それぞれの末梢血液、大脳皮質、間脳及び海馬の放射性亜鉛の含量を測定した。その結果、末梢血液ではZn-Gluconate投与群、復食群及びelectroshock群が有意に高い値を示した。前頭葉皮質及び間脳視床下部では何れの実験においても有意の変動がなかつた。大脳辺縁系の一部である海馬においては、Chlorpromazine投与群及び絶食群で ^{65}Zn 量の有意の増加を認めた。

安達は脳波を用い、樋口は酸素消費量を測定することにより、各種薬品投与時の海馬の機能を検討したが、その成績によると、絶食及びChlorpromazine投与時には海馬の機能は低下するという。この事実と著者の成績を考え合わせると、 ^{65}Zn の取り込みの増加は海馬の機能の亢進を意味しないと思われるが、亜鉛の代謝が海馬の機能と密接な関連をもつことは確実と考えられる。脳波での検討によると、Meprobamate, Reserpinは辺縁系の機能を抑制するが酸素消費量には変化なく、著者の亜鉛の取り込みも有意差がなかつた。性ホルモン投与により酸素消費量の変化を認めているが、著者の成績では、著変がなかつた。この様に脳波、酸素消費量、亜鉛の取り込みの三者の成績が細部において一致しない場合があることは、海馬の機能の複雑さを物語ると同時に、単一の方法によつてその代謝や機能を云々することが甚だ危険であることを示している。

3) Zn-Gluconate投与によるラット血圧の変動：視床下部辺縁系に対する亜鉛塩の作用を検討する目的で、その血圧の変動を検討した。1mg/kg投与群では殆んど変動なく、10mg/kg、50mg/kg投与群では、その半数が血圧上昇を示し、半数は不変であつたが少数例では逆に血圧低下を示すものがあつた。

結 論

1) 組織化学的には亜鉛は海馬の h_3 野、扁桃核に強陽性であり、 h_1 、 h_2 野、新皮質、中脳、小脳は陰性であつた。

2) 各種中枢作用物質投与時及び各種刺激実験のさいの海馬の放射性亜鉛の取り込みを検討した結果、Chlorpromazine投与群、絶食群及び復食群で有意の増加を認めたが、その他の群では有差を認めなかつた。

3) ラットにZn-Gluconateを投与し、その血圧の変動を検討してみると、10mg/kg、50mg/kg投与群において有意の血圧上昇を認める例と殆んど変動を示さない例が相半ばし、少数例では逆に血圧低下を示した。

審 査 結 果 の 要 旨

情動障害によつて惹起される心身症を脳生理学的に攻究しようとするれば、先ず情緒中枢たる大脳辺縁系を問題としなければならぬ。しかるに大脳辺縁系に関する研究は解剖学的、電気生理学的な段階にとどまり、心身症の関連において行われたものは甚少ない現状である。著者は自律神経中枢のある視床下部では銅が多いのに反し、大脳辺縁系では亜鉛が多いことに着目し、この亜鉛の動態と心身症治療に用いられる向精神薬ないし処置との関係を追及している。

辺縁系のうち主として海馬を選び、その亜鉛を Timm の方法で組織化学的に検索するに、Fascia dentata に接する部位の錐体細胞の原形質や Vogt の h₃ 野の錐体細胞などに亜鉛が検出された。然し、向精神または向中枢作用が推定されるクロールブロマジン (10 mg/Kg)、レセルピン (2 mg/Kg)、メプロバメート (1 mg/Kg) クロールデアゼボキサイド (100 mg/Kg) グルコン酸亜鉛溶液 (50 mg/Kg)、ナイアマイド (100 mg/Kg)、ガンマ・オリザノール (10 mg/Kg)、アドレナリン (1 mg/Kg)、エストラジオール (500 r/Kg)、プロゲステロン (500 r/Kg)、テストステロン (500 r/Kg) などの投与および絶食に卓効のある絶食ならびに電気ショックなどによつても殆んど変化しなかつた。

組織化学的に証明される亜鉛は遊離のもののみであり、蛋白質に結合した亜鉛を見ることが出来ない。著者は蛋白結合亜鉛の動態を ⁶⁵ZnCl の形として家兔の静脈に注射したときの脳各部のトリコミから検討して見ている。末梢血液での放射性亜鉛はグルコン酸亜鉛注射群、復食群、電気ショック群などで有意に高値となるのに、前頭葉皮質および間脳視床下部では投与薬剤や処置の如何を問わず放射性亜鉛トリコミに変化がおこらなかつた。然るに海馬における放射性亜鉛のトリコミはクロールブロマジン投与および絶食で有意の増加を示した。この成績は大脳辺縁系の蛋白結合亜鉛がこの部の機能と関係するものであることを示している。

グリコン酸亜鉛の注射によつてラットの血圧は上昇する傾向を示すが、この成績は必ずしも一定しなかつたことから、このときの亜鉛の作用部位は視床下部よりも大脳辺縁系に作用するものと考えの方が妥当性が大きい。

以上、困難な実験により、大脳辺縁系の亜鉛の意義を推定し得る結果を得ており、学位に値するものと判定した。