

人体骨格筋の随意性収縮疲労に及ぼす glucuronic acid の効果

(人体の筋, 神経の興奮性の研究第26報)

昭和34年3月12日 受付

信州大学医学部第一生理学教室(主任: 和合教授)

松 原 幹 彦

Influence of Glucuronic Acid on Contraction Fatigue of Human Skeletal Muscle

(Studies on the Excitabilities of Nerve and Muscle in Man, XXVI)

Mikihiko MATSUBARA

1st Institute of Physiology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Professor U. Wago)

緒 言

Schmiedberg & Meyer が、イヌの尿中から glucuronic acid を分離して、本物質について数多くの研究がなされた。それらの研究から、生体における解毒機構の主要なものの一つとして、glucuronic acid 抱合解毒がみとめられるにいたつた。

そして glucuronic acid が肝臓の機能と密接な関係を有し、肝臓がその機能を十分に運行する上に重要な役割を演じることも明らかになつた。

一方各種の運動や作業をおこなつたさい、乳酸や焦性ブドウ酸などの代謝物質が生産されるという報告は古くから Meyerhor^{①②}ら、Hill^③あるいは Embden^④などによつてなされていた。

現在筋収縮にさいしておこる生化学的反應の中心をなしているものは、Adenosine triphosphate (ATP) とされ、glycogen から上記の代謝物質への解糖過程に生じたエネルギーは、筋収縮にさいしてエネルギーを放出し、磷酸を失つた Adenosine diphosphate (ADP) や Adenosine monophosphate (AMP) が、ふたたび高エネルギー化合物である ATP に再生するために利用されると考えられている。それゆゑ乳酸などの代謝物質の生成が直接的に筋収縮の原因となるものではなく、またこれら代謝産物の大部分はふたたび肝において glycogen に合成されると考えられ、また代謝産物そのものが疲労の原因でありうるかは確実にはいえない。

しかし筋動作において、これら代謝産物の生成がおこなわれることは明らかであり、筋作業にともなう疲労そのものに関与して、それについて重要な意義をもつことは考えられる。

したがつて glucuronic acid がこれら代謝物質を抱合解毒するとすれば、疲労の回復あるいは軽減にも役立つであろう。

Salzman^⑤らは、肝疾患時において、肝機能障害によつて、血中にこれら代謝物質が異常に蓄積するため、それに応じて、血中の glucuronic acid の量が增加すると報告している。

また glucuronic acid は生体内で、chondroitine 硫酸やその他の酸性多糖類の重要な構成成分として広く分布するとされている。これら成分のうち、chondroitine 硫酸は結合繊維成分の母体と考えられ、また結合繊維のもつ種々の生理作用と密接な関係がある。ことに組織細胞に賦活作用を与え、その老化や衰弱を抑えるものとして知られている。

Hollmann^⑥は発育期の動物に glucuronic acid を毎日長期間与えると、肝、腎および脾などの臓器や横紋筋などの酸性多糖類が著明に増加することを報告している。

いずれにせよ glucuronic acid がこれら臓器組織の構成分子として、その生理的機能をいとなむ上に関与していることが考えられる。

また退行性変化をとまらう、諸種の筋萎縮患者の尿中における glucuronic acid 排泄量は、正常人にくらべて高い値を示すものが多く、これらの筋疾患においては glucuronic acid 代謝の異常が存在するものと考えられている。常松^⑦は重症筋無力症患者に glucuronic acid の投与をおこなつて、著明な効果を見た報告している。

これらのことから glucuronic acid が筋の生理的機能維持に、また筋収縮によつて生じた代謝物質の解

毒に関して大きな役割をもつことが考えられる。

小原^⑧らは尿ドナジオ値, 焦性ブドー酸値および血中乳酸値の測定から, glucuronic acid が疲労の回復に効果のあることをみとめている。

私たち^⑨はさきに glucuronic acid の長期間にわたる前投与ののちには, 断続矩形波刺激 (Augospel 使用) による, 被験者の m. rect. femoris におこる不随意性の筋収縮疲労が抑制されることをみとめた。

私は被験者の m. ext. poll. long. dext. における随意性の収縮疲労が glucuronic acid の投与により, いかに影響されるかを本実験でこころみた。

実験方法

前報にのべたように, 被験者に Mosso の ergograph によつて, 低頻度随意性の作業をおこなわせ, m. ext. poll. long. dext. に生じた収縮疲労を, 和合の 0.75 μ F V/Vr 法によつて測定した。これを対照として, 作業開始の5分前に, glucuronic acid をあらかじめ投与したときの測定値と, 比較をおこなつた。

測定に使用した装置およびその他の実験条件はすべて前報と同様である。

glucuronic acid の投与量は各人 200mg および 400mg であり, 投与方法は皮下注射によつた。

測定は V/Vr の正常値を測定し, ついで glucuronic acid を投与し, 5分後に ergograph の作業を10分間おこない, 筋の興奮性の変化を V/Vr 値が正常値になるまで測定している。

実験成績

1) glucuronic acid 200mg 投与による実験

Table 1, 2 および 3 に示すように, いずれの例においても glucuronic acid 投与によつて, V/Vr の疲労後の最高値, 増加率 (i. r.) および回復時間 (r. t.) は非注射時のときの値とくらべて差異を示した。

a) V/Vr の最高値: 各被験者によつて個人差はあるが, 同一被験者において, glucuronic acid 未処置の場合とくらべ, この平均値は5%以上の減少を示している。

b) 増加率 (i. r.): 各被験者の平均値において, いずれも対照値より減少を示した。

c) 回復時間 (r. t.): 各被験者とも28%以上の減少をみた。

d) 回復時間恒数 (Km): 対称値と同じでいどか, やや増加している。

2) glucuronic acid 400mg 投与による実験

Table 4, 5 および 6 に示すように, glucuronic acid を 400mg に増量した場合も, V/Vr 値の疲労後最高

Table 1.

	Exp. No.	normal V/Vr	V/Vr after work (max.)	i. r.	r. t. (minut.)	Km
control (average)		1.09	1.23	1.13	28	2.2
glucuronic acid inj. (200mg.)	258	1.06	1.13	1.07	17	2.5
	259	1.08	1.18	1.09	19	2.1
	260	1.09	1.22	1.12	22	1.8
	261	1.07	1.16	0.08	16	2.0
	262	1.08	1.15	1.07	17	2.5
average		1.08 (± 0.015)	1.17 (± 0.027)	1.09	18 (± 1.9)	2.2

subject: A. O.

() 内の数字: 標準誤差 $\times 2$

Table 2.

	Exp. No.	normal V/Vr	V/Vr after work (max.)	i. r.	r. t. (minut.)	Km
control (average)		1.07	1.27	1.19	36	2.0
glucuronic acid inj. (200mg.)	268	1.07	1.17	1.09	19	2.1
	269	1.08	1.19	1.10	23	2.3
	270	1.08	1.17	1.08	21	2.5
	271	1.09	1.20	1.10	26	2.6
	276	1.08	1.18	1.09	18	2.0
average		1.08 (± 0.006)	1.18 (± 0.011)	1.09	21 (± 2.6)	2.3

subject: M. O.

Table 3

	Exp. No.	normal V/Vr	V/Vr after work (max.)	i. r.	r. t. (minut.)	Km
control (average)		1.08	1.25	1.14	29	2.1
glucuronic acid inj. (200mg.)	272	1.07	1.15	1.07	17	2.5
	273	1.09	1.18	1.10	20	2.0
	274	1.07	1.21	1.13	26	2.0
	275	1.08	1.18	1.09	29	3.2
	277	1.09	1.16	1.06	12	2.0
average		1.08 (± 0.008)	1.18 (± 0.019)	1.09	21 (± 5.5)	2.3

subject: Y. M.

値, 増加率, 回復時間および回復時間恒数のそれぞれの値について, 200mg 投与の場合とくらべて有意の差をみとめられなかつた。

Table 4. glucuronic acid 400mg. inj.

Exp. No.	normal V/Vr	V/Vr after Work (max.)	i. r.	r. t. (minut.)	Km
278	1.07	1.16	1.08	15	1.9
279	1.07	1.17	1.09	20	2.2
280	1.09	1.20	1.10	22	2.2
281	1.08	1.16	1.07	16	2.3
282	1.08	1.17	1.08	19	2.0
average	1.08 (±0.007)	1.17 (±0.013)	1.08	18 (±2.3)	2.1

subject: A. O.

Table 5. glucuronic acid 400mg. inj.

Exp. No.	normal V/Vr	V/Vr after work (max.)	i. ri	r. t. (minut.)	Km
283	1.07	1.18	1.10	20	2.0
284	1.08	1.17	1.08	15	1.9
285	1.08	1.18	1.09	21	2.3
286	1.07	1.16	1.08	18	2.3
287	1.09	1.20	1.10	21	2.1
average	1.08 (±0.007)	1.18 (±0.012)	1.09	19 (±2.0)	2.1

subject: M. O.

また第1図は1例の実験経過を示している。glucuronic acid 200mg 注射によって、V/Vr 曲線上昇の頂は非注射時にくらべて低くなるが曲線の形は類似している。

Fig. 1

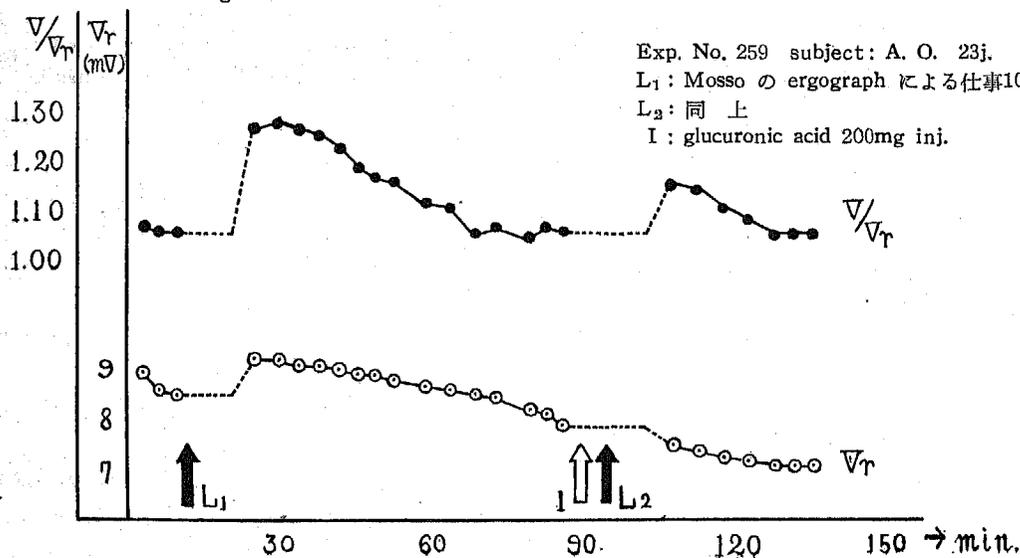


Table 6. glucuronic acid 400mg. inj.

Exp. No.	normal V/Vr	V/Vr after work (max.)	i. r.	r. t. (minut.)	Km
288	1.07	1.19	1.11	23	2.1
289	1.07	1.16	1.09	18	2.0
290	1.08	1.15	1.07	13	1.9
291	1.06	1.20	1.13	19	1.5
292	1.08	1.16	1.07	15	2.1
average	1.07 (±0.007)	1.17 (±0.017)	1.09	18 (±3.1)	1.9

subject: Y. M.

第2図は各被験者の V/Vr の正常値にたいする疲労後最高値を示している。glucuronic acid 200mg 注射時には V/Vr 値は大部分が 1.20 以下になっているが非注射時には全例 1.20 以上になっている。

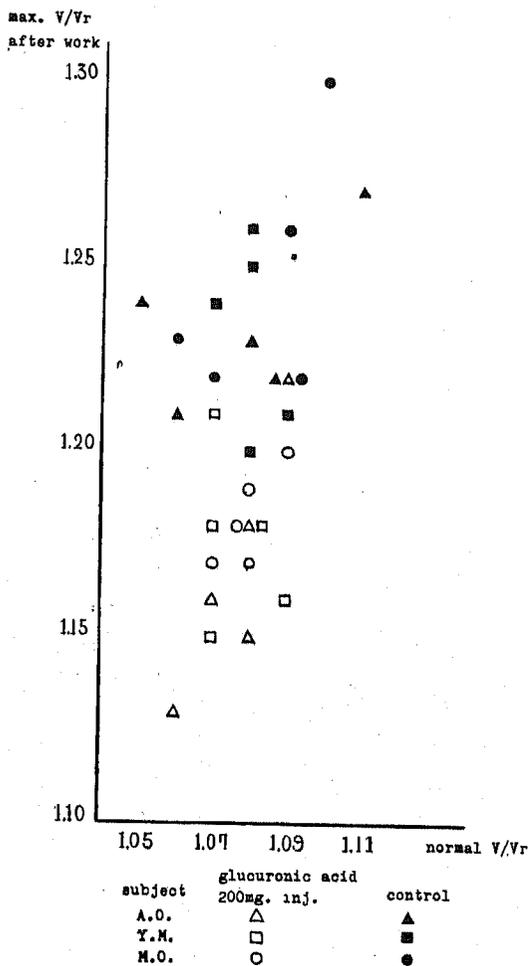
以上のように glucuronic acid 投与により作業後の V/Vr 最高値、増加率および回復時間は非注射時にくらべて明らかに減少を示し、筋の興奮性の低下が抑制されたことを示している。

総括ならびに考按

被験者にあらかじめ glucuronic acid 200mg および 400mg の注射をおこなつておき、Mosso の ergograph の作業をさせて、m. ext. poll. long. dext. に生じた随意性の筋疲労を、0.75μF V/Vr 法によつて測定し、glucuronic acid の疲労に及ぼす効果を観察した。

実験成績の示すように、glucuronic acid の前投与

Fig. 2



は、筋の興奮性に影響を及ぼし、投与をおこなわない場合の作業後の値と比較して、V/Vr の増加率および回復時間などにおいて、より低い値を示した。しかし 200mg の場合でも、400mg の場合でも、正常値に近くまで筋の興奮性の低下を抑制するにいたらなかった。

すなわち glucuronic acid をあらかじめ注射することにより、作業後の筋興奮性の低下は軽減されたことがわかる。

Sacks^⑬らはネコで、Bollman^⑭らはラットで、それぞれ電気刺激を与えて筋収縮をおこさせたとき、筋乳酸量は最初の1分間だけ増加するが、そののちしだいに減少するのとべている。

Bang^⑮は被験者に中等度の運動をさせて、血中の乳酸量を定量し、運動開始の初期に濃度の上昇をみて

いる。

吉川^⑯らおよび Johnson^⑰らは、短時間に激しい運動をおこなったとき、血中の乳酸および焦性ブドウ酸の濃度の上昇をみ、比較的激しくない長時間の運動では代謝物質の濃度の上昇は明らかでないとしている。

吉川^⑱らは被験者に1分間に30回の割合で膝の屈伸運動を90~180秒間おこなわせ、血中の乳酸および焦性ブドウ酸を定量したさい、これらの代謝物質の濃度は直後より上昇しはじめ、約10分で最高を示し、約60分で運動開始前の値にもどつたとのべている。

彼はまた握力計を被験者に握らせた実験では、代謝物質の血中濃度は約30分で正常値に回復するのとべている。

そのほかこれに類した多くの研究^{⑲⑳㉑}があるが、運動の性質あるいは時間によつて、それぞれ代謝物質の消長はことなつている。

私が被験者におこなわせた Mosso の ergograph の作業による疲労は、収縮疲労に近いものである。それゆえこれらの説からすれば私の実験において、代謝物質はより短時間の激しい作業をおこなったときにくらべ大量には血中へあらわれないかもしれない。しかしこの作業は随意性に10分間おこなわせたもので、あるていどの代謝物質の生成は当然考えられる。茂手木^㉒らは被験者に3分間の「縄とび」運動を休息を置いて3回おこなわせたのち血中焦性ブドウ酸を定量して、その明らかな上昇をみとめているが、このことからみても、本実験において、代謝産物が増加することはうなずけるのである。

それゆえ glucuronic acid の投与は、これらの代謝産物を抱合解毒し、しかも緒言でのべたように、生体の種々の生理機能に関与することと合せ考えて、glucuronic acid 未投与の場合の V/Vr 値より減小を示したのであろう。

私たちはさきに glucuronic acid を50日間の長期にわたり毎日、内服させ、m. rect. femoris に生じた不随意性の収縮疲労が軽減され、しかも内服に加えて、同時に注射するときは、V/Vr 値が正常値、あるいは正常値以下の値を示したことを報告した。

私の今回の実験において、V/Vr 値が正常値までにはさがらなかつたのは、1回の注射により glucuronic acid を投与したという、薬物投与方法の差異により、もたらされたものと考えられる。

このことは断続矩形波刺激によつての不随性収縮疲労と ergograph による随意性収縮疲労との質的差によるものでないことは、私^㉓がさきに報告した実

験からも推察されうる。

田村²⁹らは学童に運動をおこなわせ、尿中に排泄される glucuronic acid, およびその抱合物中の窒素を定量して、運動によつて両者の排泄がはじめ増加し、運動が長時間に及んで、著しい疲労が生じたときは、減少を示すことから、労作によつて体内の glucuronic acid が消費されて、それにとまつて解毒機能が減退した場合には、疲労が強くなると報告している。これによると、体内 glucuronic acid 含有量が疲労の発現にたいして、あるていど関係をもつことがわかる。もちろん生体内に存在しうる glucuronic acid の量には限界がある、しかしその範囲内では、投与方法によつて体内含有量に差異が生じるであろう。

Douglas³⁰らは glucuronic acid を動物体内に静脈注射、または腹腔内注射したとき、約半量が尿中に、また $1/3$ 量が CO_2 として呼吸中に排泄され、残りの少量が抱合体である glucuronic acid 合成に用いられるか、肝臓その他の臓器組織に固定されると報告している。

これにたいして経口投与をおこなつた場合は、尿中に排泄される量は投与量の10%である³¹。すなわち長期間連日経口投与をおこなつたとき glucuronic acid は臓器組織中にたくわえられていることが想像される。もちろん注射した glucuronic acid が尿中へ排泄されるまでに体内で利用されるのであるが、単に注射をおこなつたのみの場合と、長期間経口投与をおこなつた場合と、さらに経口投与に注射を併用した場合とでは、臓器組織内での分布状態もことなり、その効果に差異の生じることは考へることである。すなわち後2者においては、利用されうる glucuronic acid が量的に多く、それが筋収縮に影響して、 V/Vr 値に前記の若干の差異をもたらしたものと思われる。

結 論

1) 被験者に glucuronic acid を皮下注射してのち、Mosso の ergograph を低頻度で作業させて、m. ext. poll. long. dext. に生じた随意性の収縮疲労を、和合の $0.75\mu FV/Vr$ 法によつて測定し、glucuronic acid の筋疲労に及ぼす効果を観察した。

2) glucuronic acid 200mg を投与したときの V/Vr

値を、未投与の値と比較してみると、作業後最高値、増加率および回復時間はいずれも減少を示した。glucuronic acid 400mg 投与の場合は、200mg 投与の場合と大きな差異はみられなかつた。

3) 以上のことから随意性の作業により生じた筋疲労は、glucuronic acid の前投与によりあるていど抑制されることがみとめられた。

参 考 文 献

- ①Meyerhof, O. & Lohman, K: Pflügers Arch. 210, 790, 1925 ②Ibid: Biochem. Z. 168, 128, 1926; 196, 224, 1928; 276, 60, 1930 ③Hill, A. V. et al: Physiol. Rev. 12, 1932 ④Embden, G. et al: Ztschr. Physiol. Chem.: 178, 311, 1928 ⑤Salzman, A. et al: J. Biol. Chem. 118, 427, 1937 ⑥Hollman, S.: Klin. Wochschr. 33, 126, 1955 ⑦常松: 日本内科学会第28回近畿地方会発表, 1955 ⑧小原, 遺藤, 稲田および萩原: 第14回日本医学会総会生化学会発表, 1955 ⑨Sacks, J. et al: Am. J. Physiol. 105, 151, 1933; 112, 565, 1935; 118, 232, 1937; 122, 215, 1938 ⑩Bollman, J. L. & Flock, E. V.: J. Biol. Chem. 130, 565, 1939 ⑪Bang, O.: Skand. Arch. Physiol. 74, 51, 1936 ⑫吉川春寿および福山富太郎: 厚生科学 4, 405, 1943 ⑬Johnson, R. E. & Edwards, H. T.: J. Biol. Chem. 118, 427, 1937 ⑭吉川春寿, 佐藤篤郎および福山富太郎: Jap. Med. J.: 2, 32, 1949 ⑮Dill, D. B. et al: Arbeit Physiol. 9, 299, 1936 ⑯Robinson, S. & Harmon, P. M.: Am. J. Physiol. 132, 757, 1941 ⑰佐藤喜代子: 日新医学 39, 295, 1952 ⑱茂手木皓喜, 近藤高男および鈴木八郎: 臨床内科小児科学 4, 27 1949 ⑲倉田, 松原, 和合, 山村および吉原: 信州医誌 8, 600, 1959 ⑳松原幹彦: 信州医誌 8, 392, 1959 ㉑松原幹彦: Ibid 8, 499, 1959 ㉒田村俊吉および橋田豊雄: 日薬理誌 46, 148, 1950 ㉓Douglas, J. F. & King, C. G.: J. Biol. Chem. 222, 223, 1956 ㉔Hollman, S. & Will, E.: Hopp-Seyler Ztschr. 290, 91, 1952