

## 石森國臣論文現代語訳 ～睡眠物質研究の原典～ (全文)

小林 里帆・桑 和彦<sup>✉</sup>

名古屋市立大学薬学部・大学院薬学研究科

睡眠物質が「覚醒中に増加することで睡眠が生じ、睡眠中に減少する」という睡眠物質による睡眠制御の考え方は、現在の睡眠研究の基盤となっている。これを実験的に証明しようとした研究が、100年以上前に日本の愛知県立医学専門学校（現在の名古屋大学医学部）の石森國臣らによって行われた。この研究は、日本語のみで発表されたため、その後、同様の研究を1913年に行ったフランスの Pieron らが世界でも最初と考えられていたが、このことに気づいた久保田競により、石森らの研究は英訳され、石森の研究者としてのプロフィールとともに英文で発表された<sup>1</sup>。

この英語訳は素晴らしいものだが、石森の業績を身近にするためには、日本語で簡単に読めることが好ましい。しかし、原文は明治時代の古文で、現代の私たちには簡単に読むことが難しい。そこで、今回、石森論文を現代語に訳して紹介することとした。実験結果そのものは、今の科学の水準から考えれば稚拙で、動物実験もサンプル数が少なく、統計的有意差があるか疑問をいただく部分もある。しかし、導入部では、今から100年前というDNAの構造も解明されておらず、脳波計測もなかった時代に、生理学者や生化学者が、睡眠という現象をどうとらえていたか、また、石森が、いかなる科学的発想から、この実験を行ったかがわかり、非常に興味深く、現在でも読む価値が充分にあると考えられる。また、断眠犬と正常犬の脳内物質を比較した実験ではその液性（pH）が異なり断眠で酸性になることを指摘しているが、これは100年以上経った2016年になってNedergaardらのグループにより、覚醒中には脳脊髄液のpHが下がり、さらにイオン組成が変化することとして証明された<sup>2</sup>。

なお、紙幅の都合で、本誌上では、論文の現代語訳の一部のみとして、残りを省略するが、現代語訳全文と原文を、インターネット上のPDFファイルで提供する。是非、ご覧頂きたい。

1. Kubota, K. Kuniomi Ishimori and the first discovery of sleep-inducing substances in the brain. *Neurosci. Res.* **6**, 497–518 (1989).
2. Ding, F. *et al.* Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle. *Science* **352**, 550–5 (2016).

以下、現代語訳。<>内は、現代語訳者による註。

東京医学会雑誌第23号第8号 429–457  
(1909年、明治42年)

不眠動物の脳質中に証明した催眠性物質（睡眠の真因）  
愛知県立医学専門学校生理医化学教室 石森 國臣

睡眠の原因は、脳髓<中枢神経>とりわけ大脳の疲労にあることは、万人の共通認識である。しかし、疲労がどのように睡眠を引き起こすのかつまり「睡眠の直接の原因は何か」という疑問に関し、古くから現在まで、医者は、自分が日々出くわす難治性の不眠症の生理的根拠に基づいた確実な治療法を発見するために、また、哲学者は、精神とは何かを深く究めるためには睡眠の成因の知識が必要と考えるため、あらゆる手段を使って研究を重ねてきたが、誰もが様々な説を唱えるも、その傾向をまとめれば全て想像説<推測>であり、確固たる実験に基づいた定説は存在しない。

睡眠の原因に対して、現在、我々が把握している多数の説の中で、最も推測から遠く、かつ有望なものは、化学的根拠に基づいたもので、さらに、次の2つに分けられる。

1. 脳質内の酸素欠乏に、<睡眠の>原因を求めるもの  
既に Alex v. Humbolt (1) によって提唱され、Job. E. v. Purkinje (2) もこの説を支持し、「睡眠状態は血

✉ kume@phar.nagoya-cu.ac.jp

液中の酸素が減少する現象」としている。E. Pflüger (3) はこの説を押し広げて、次のように説明している。元来、人間の脳質を組成する物質は絶えず化学的に分解され、炭酸を生み出している。これはとても急速で、爆発的な反応を生じ、それらが諸方に波状の振動を起こすことで、波に触媒された物質がさらなる分解反応を起こす。この現象は脳質への多くの感覚刺激により増加するため、覚醒時にピーク状態となる。しかし、これらが続くと、次第に脳質内の酸素量が欠乏していくため、炭酸生成反応、つまり、反応を誘導する波状振動が弱まると考えられる。意識を次第に弱め、睡眠状態を誘起することで、各種感覚器官の外部からの感覚刺激を断絶し、酸素量の回復を待つことを目的として、睡眠に至る。睡眠中に、脳質の酸素量が増加すれば再び、炭酸の分解反応が開始され覚醒状態へと移行する。E. Pflüger 氏はこの説の証明のためにカエルを用いて実験を行った。その結果、酸素を断絶した場合、カエルに傾眠症状を引き起こし、瀕死状態となったが、酸素を供給し続けると、何の変化も見られないということがわかった。

## 2. 覚醒中に脳質・体内で作られた物質が脳に対して催眠作用を示す

この説は Obersteiner (4) によって初めて提唱され、次のように説明している。

筋肉の収縮時には乳酸クレアチンの様な疲労物質が生じ、筋質に作用することが疲労の原因となることと同じ原理で、脳では覚醒時の様々な感覚刺激により疲労物質を生じ、それらが催眠作用を示す。また、筋肉を安静にすることで蓄積した疲労物質を血行により排泄し、正常状態への回復を計ると同じく、睡眠時も覚醒時に蓄積した睡眠物質を血行により排泄することで、覚醒状態への移行を促進する。Obersteiner 氏はこれらの化学的根拠として興奮状態での神経線維が酸性の反応を表し、中枢神経系の最も主要部位と言われている灰白質も同様に酸性を示すことを挙げている。Obersteiner 氏のこの仮説を実際に試みたのが、Preyer (5) 氏である。氏の実験報告によると、乳酸ナトリウム飽和溶液を人間、動物にそれぞれ皮下注射、もしくは胃内で大量摂取させたところ、常に疲労性の催眠状態を起こし、ついには睡眠状態と何ら差異のない状態になった。また、直接乳酸を与えるだけではなく、腸内に飽和砂糖水を与え酸性物質を体内で増加させても同様の結果が起こった。しかし、Preyer 氏の実験は当時多くの研究者によって再現実験が行われたが、結果はそれぞれ異なるものであり、その真実

を証明するものではなかった。

同じくこの説を推奨し、しかしこの現象を他のもので説明しようと試みたのが、J. Hensel (7)、Lahusen (8) らである。Hensel 氏は覚醒時に生成される複数の不燃性の灰分が神経末に蓄積して機械的な影響を及ぼし、レシチン燃焼度を減弱させ、睡眠状態を引き起こす、と証明した。睡眠の本質は(1)レシチン燃焼が弱まり、(2)炭酸や水、その他の燃焼産物を排除し、(3)レシチン新生が再び起こるという 3 段階で引き起こされるというものである。Lahusen 氏によると、我々が覚醒している時、すなわち神経中枢器官の興奮時には、一種の有毒素を生じ、これが神経中枢器官に麻酔的に作用して同時に一種の退行変性物を産生し、これが睡眠を引き起こす。Lahusen 氏以外の Errera (9)、Dubois (10)、Berger u. Loeweg (11)、Bugnion (12)、D. Querton (13) 氏らもまた、覚醒時の酸性物質の一種が中毒性を示すという結論に至ってはいるそうだが、これらの原著を読んではいないので、彼らの主張を説明することはできない。

以上の説は、皆すでに卓越した論拠を所有するといえども、多少の思弁的性質を離れることのできないものばかりであるが、実験上の確証を得ようとする私はこれに対して批評を試みることを省いて、下記実験を持ってして、これらの説明の是非にできる限り応えようとする。

私は、物質の本質がわからない時は、まずその物質そのものに対しての研究を行う必要があるのと同様に、器官に発生する現象の原因・本質の研究にはその器官そのものに対して何か物質や現象を与えるという実験は欠かせないとする。私の興味である睡眠という現象に関してもまた同じであるべきである。睡眠を誘発している器官は脳質である。それならば睡眠発現の原因を、まず脳に求めるべきである。しかし今までの睡眠研究の中で直接脳に対して実験を行うものはなかった。これまでは自己の想像に求めるか、そうでなければ、他の器官に起こった現象と重ねて脳でもそうであると説明をしてきたが、真実に怪しむことである。脳質のような器官は理化学的構造についても、またその機能においても奥深く奇妙であり、特に睡眠のような未だその性質が詳しく明らかではない現象に対する原因を求めることは、到底なし得ることのできないというような先入観が、多くの人の考えの中心になっているが、これこそが実証を躊躇わせるものである。

本来、生物化学上の理論によれば、体を構成する各

種器官に現れる幾つかの生理現象は、その器官の内部で起きた科学現象と相伴うものであり、各器官に生じる現象が変化した場合はその内部での化学現象の変化が相伴う。つまり、ある変化を生じた器官の変化前後の化学構造を比較すれば、必ず変化がある。もしその差を証明し、またその差を生む物質の性状について知れば、これをもって現象の変化に由来する動因を追究できる。

今、話題を戻して、我々の睡眠状態について考えると、睡眠は、覚醒に対応する生活現象であり、その両者が、ともに中枢器官で発生する。

そこで、睡眠状態と覚醒状態の脳質を比較してその間に一定の化学的な差を認め、睡眠発因に対して正当な一定の推測を下し、また更に、その差を引き起こす物質の性状を調べ、これを動物に与えて睡眠様状態を誘起することが可能であれば、睡眠状態に対する原因の研究はもはや到達したと言える。

私は長い間、この方針に従って実験を行うことを最も肝心なこととして捉えてきた。

しかし、その一方で、現在のような不完全な脳科学の知識をもってその理想を貫きとおすのは極めて困難であり、万が一幸いなことに睡眠及び覚醒状態における大脳の化学的な差を証明することが出来たとしても、その差が果たしてどんな物質によるものなのかを研究することは、1日の仕事では到底達成しえないことであると恐れている。また、私がこの研究を施行するにあたり、精細な方向性は全く定まっておらず、この研究を遂行することを躊躇していたが、3年前明治40年の初夏、幸いなことに多数の同志を得、彼らに多大に助けをもらい、ついに、次に述べる実験を行うこととなった。今ここに同志諸君の名前を紹介し、長期におよぶ研究に対する感謝を表したいと思う。

(ここに共同研究者27名の氏名の記載があるが、省略する)

### 【実験方法】

生後同じ年月を経た、同種の動物の同種の器官の化学的構造においても、やはり個体面での差を避けることは出来ず、同種動物の同種器官が互いに異なる時(睡眠・覚醒時)に証明できる構造上の差を断定することが求められる。これより、この研究は、同一動物から、構造の差を示す器官を、色々な機能時に分けて採取し、比較試験を行うのが最も確証を得たる処置とすることができる。しかし、我々の知りたいと思っ

ている覚醒時ならびに睡眠時における脳質構造の差を、同一動物の同一中枢器官において究めようとするのは、とても困難であるため、他の順当な方法を選ぶ必要があり、私はこの不可避な問題を補いたいと、様々な苦慮を重ねた結果、ついに同じ親、同じ生年月日で、また、生後年数がさほど経っていない動物とりわけ犬を実験に用いることを決定した。このような動物においては、その親や生年月日が異なっている点を考慮する必要がなく、また老熟しているものを使用した時に比べれば、その個体間に存在する差は極めて少ないものであると考えている。

また、さらに考える必要があることは、睡眠ならびに覚醒状態において試験動物から、その脳質を抽出するタイミングである。人間のような両状態の発現が常に一定であるものにおいては随意にタイミングの良い時を得られるが、睡眠覚醒に定まりのない動物においては、到底このタイミングの選択は望んだものではない。私は、まずこの問題を解決するために、随意に睡眠ならびに覚醒状態である犬の脳質を、睡眠状態における、催眠性の要因を有さないものとし、また、数日間不眠状態においた犬の脳質を覚醒状態における、催眠性要因を有するものとし、両種の脳質を全く同じ方法の元で処置し、これらの化学的成分の差を検証することとした。

★以下、次の☆までの部分は、紙面では省略

★これ以後の実験手法は、省略する

私が、この検査に対して、脳質に適用した処置は、Hoppe-Seyler(14)氏の脳質分析方法である。睡眠ならびに覚醒状態の脳質について、様々な浸出液を作製し、互いにその可溶、不溶成分の重量を比較した。まず、同年同月日に同腹から生まれた幼犬を数種ひとまとめに集め、一方の犬のグループは随意の睡眠を許し、他方のグループには、縛った縄をぶつけ、牽引、もしくは他の強迫処置により、数日間、一睡も睡眠をとらせない状態にした。その後、一頭ずつ、クロロホルム軽麻酔下で頸動脈を切断して出血死を起こさせて、直ちに頭蓋を開き、延髄脊髓移行部分を離断して、全脳を摘出して、その重量を計測し、一度生理食塩水でその表面を洗い、出来た脳より脳膜、血管ならびに結締組織(結合組織)を切除した。次に、これを乳鉢に入れてよく摩擦し、粥状にして、その反応を検証した後、天秤に移して速やかに一定量を精秤し、80パーセントアルコール中に浸け、時々攪拌しつつ、24時間後濾過し、残渣を数回同じ80パーセントアルコールで洗浄し、濾液は保存し、残渣は再び、アルコール洗浄を行い、24時間浸出し、全濾液中に濾過し、洗浄することを3回繰り返した。全濾液混合液に少量の炭酸バリウムを加え(この中に溶けている乳酸がレシチンに対して分解性に作用することを防ぐためである)、

45 度の温水でシロップ状となるまで蒸発させ、その後、これにエーテルを加えて再度反復浸出した。エーテル浸出液は摂氏 45 度の温水で蒸発乾燥し、硫酸乾燥器中において重量不変とさせてこれを秤量し、残渣はこれを、摂氏 100 度の温度にて乾燥秤量した。

アルコールにて浸出された残渣は、低温で乾燥したのちエーテルに移し、アルコール浸出時と同様に 24 時間ずつ 3 回浸出し、ついに得た濾洗エーテル全量を 45 度において蒸発し、乾燥器中において重量不変としてこれを秤量した。エーテルに浸出された残渣は、これを乾燥したのち 85 パーセントアルコールで煮沸し、浸出して加温濾過すること 4 回、熱アルコール浸出液を重湯煎上で、蒸発乾燥し、不変の秤量値を求めた。浸出後の残渣は、乾燥固体にした後、熱水で数回浸出し、熱水浸出液は、これを蒸散させて残渣を秤量した。最後の残渣は、これを 100 度で乾燥し、その不変重量を秤量し、さらにそれを燃焼して灰分量を秤量した。

以上の分離法を用いて各浸出液の残渣を秤量比較した結果、熱アルコールに溶解する物質は、常に不眠状態の脳質において増加することを発見し得た。これよりこの中に溶解していると考えられるプロターゴン、レシチン、コレステリン等のような物質を除去するために、エーテル浸出を行った後、その残渣を 45 度の 85 パーセントアルコール中で 3 時間ず

つ 6 回浸出させ、残渣を熱アルコールで処置し、得た残渣に対して動物試験 ならびに定性試験を行った。

☆紙面での省略、ここまで

### 【実験成績】

私の実験は二部構成であり、一部は、浸出成分の比較検査、ならびに浸出物質による動物試験を行い、二部では主に、浸出物質による動物試験ならびに催眠物質の分離を試みた。

第一部の実験は、明治 40 年 7 月に開始し、実験動物として 5 対 10 頭の幼犬を用い、各対のうち半分、つまり(イ)から(ホ)の 5 頭は随意に睡眠を取り、他の半分、つまり(い)から(ほ)の 5 頭は不眠状態に置き、その脳質を検査し、次に列挙する結果を得た。

ただしそれぞれのカタカナの幼犬はひらがなの幼犬と対になっており同生年月日同腹から誕生した幼犬である。

	(イ)	(い)
生誕日	明治 40 年 3 月上旬	(イ)と同一日
体重	2830g	2860g(実験開始時) 2810g(死亡直前)
不眠時間数		112 時間 7 月 16 日午後 5 時 ～7 月 21 日午前 9 時
死亡日	明治 40 年 7 月 16 日	明治 40 年 7 月 21 日午前 9 時
脳重	52.5g	57g
脳質反応	極弱酸性	弱酸性
検査用脳質	18.6373g	18.982g
アルコール浸出物		
エーテル可溶分	1.2510g	1.2030g
エーテル不溶分	0.0845g	0.1358g
エーテル浸出物	0.6294g	0.6588g
熱アルコール浸出物	0.1760g	0.1923g
熱水浸出物	0.1555g	0.0628g
不溶物	1.6210g	1.8080g
百分改算数		
水分	78.9272g	78.6129g
固形分	21.0728g	21.3871g
内		
アルコール浸出物	0.4534g	0.7154g
エーテル浸出	10.1433g	9.8030g
熱アルコール浸出物	0.9444g	1.0131g
熱水浸出物	0.8344g	0.3308g
不溶物	8.6973g	9.5248g

★以下、次の☆までの部分は、紙面では省略

★以下、(ロ)(ハ)(ニ)(ホ)と(ろ)(は)(に)(ほ)の組み合わせの結果は省略する

	(ロ)	(ろ)
生誕日	明治 40 年 3 月中旬	(ロ)と同一日
体重	3470g	3500g(実験開始時) 3225g(死亡直前)
不眠時間数		113 時間 7 月 16 日午後 5 時 ～7 月 21 日午前 10 時
死亡日	明治 40 年 7 月 16 日	明治 40 年 7 月 21 日午前 10 時
脳重	54.5g	52.5g
脳質反応	極弱酸性	弱酸性
検査用脳質	12.996g	20.912g
<u>アルコール浸出物</u>		
エーテル可溶分	0.9741g	1.3874g
エーテル不溶分	0.1527g	0.1216g
エーテル浸出物	0.2330g	0.6510g
熱アルコール浸出物	0.0894g	0.1953g
熱水浸出物	0.1366g	0.0730g
不溶物	1.1060g	2.0282g
<u>百分改算数</u>		
水分	79.1942g	78.6893g
固形分	20.8054g	21.3107g
内		
アルコール浸出物	1.1749g	0.5814g
エーテル浸出	9.3805g	9.7476g
熱アルコール浸出物	0.6886g	0.9339g
熱水浸出物	1.0511g	0.3491g
不溶物	8.5103g	9.6987g

	(ハ)	(は)
生誕日	明治 40 年 4 月上旬	(は)と同一日
体重	1870g	1800g(実験開始時) 1790g(死亡直前)
不眠時間数		69 時間 7 月 16 日午後 5 時 ～7 月 19 日午後 5 時
死亡日	明治 40 年 7 月 16 日	明治 40 年 7 月 19 日午後 2 時
脳重	48.5g	48.0g
脳質反応	極弱酸性	弱酸性
検査用脳質	18.5772g	21.869g
<u>アルコール浸出物</u>		
エーテル可溶分	1.1270g	1.1570g
エーテル不溶分	0.1354g	0.1343g
エーテル浸出物	0.5584g	0.8796g
熱アルコール浸出物	0.1658g	0.2486g
熱水浸出物	0.1850g	0.2602g
不溶物	0.5560g	1.7845g
<u>百分改算数</u>		
水分	79.9023g	79.6016g
固形分	20.0977g	20.3984g
内		
アルコール浸出物	0.7174g	0.6141g
エーテル浸出	9.0724g	9.2977g
熱アルコール浸出物	0.8925g	1.1368g
熱水浸出物	0.9959g	1.1898g
不溶物	8.4195g	8.1600g

	(二)	(三)
生誕日	明治 40 年 5 月上旬	(二)と同一日
体重	960g	860g(実験開始時) 920g(?)(死亡直前)
不眠時間数		24 時間 7 月 16 日午後 5 時 ～7 月 17 日午後 5 時 (24 時間でとても衰弱した)
死亡日	明治 40 年 7 月 16 日	明治 40 年 7 月 17 日午後 5 時
脳重	31.5g	33.0g
脳質反応	極弱酸性	弱酸性
検査用脳質	14.8142g	18.353g
アルコール浸出物		
エーテル可溶分	0.9582g	1.0972g
エーテル不溶分	0.1171g	0.1422g
エーテル浸出物	0.0986g	0.2060g
熱アルコール浸出物	0.0340g	0.0611g
熱水浸出物	0.4063g	0.1593g
不溶物	1.0730g	1.4144g
百分改算数		
水分	81.8587g	83.2170g
固形分	18.1413g	16.7830g
内		
アルコール浸出物	0.7905g	0.7748g
エーテル浸出	7.1342g	7.1007g
熱アルコール浸出物	0.2295g	0.3329g
熱水浸出物	2.7439g	0.8680g
不溶物	7.2432g	7.7066g

	(木)	(ほ)
生誕日	明治 40 年 5 月上旬(二と同様)	(木)と同一日
体重	667g	695g(実験開始時) 700g(死亡直前)
不眠時間数		25 時間 7 月 16 日午後 5 時 ～7 月 17 日午後 6 時
死亡日	明治 40 年 7 月 16 日	明治 40 年 7 月 16 日午後 6 時
脳重	31.5g	34.0g
脳質反応	極弱酸性	弱酸性
検査用脳質	14.559g	18.9880g
アルコール浸出物		
エーテル可溶分	0.8062g	1.2157g
エーテル不溶分	0.2091g	0.1317g
エーテル浸出物	0.0224g	0.1740g
熱アルコール浸出物	0.0434g	0.0628g
熱水浸出物	0.1560g	0.1672g
不溶物	1.1200g	
百分改算数		
水分	83.1225g	
固形分	16.8775g	
内		
アルコール浸出物	1.4362g	0.6936g
エーテル浸出	6.3789g	7.3188g
熱アルコール浸出物	0.2981g	0.3307g
熱水浸出物	1.0715g	0.8806g
不溶物	7.2928g	

☆紙面での省略、ここまで

以上、列挙した各脳質成分の量を睡眠時ならびに不眠時に分けて類表した(百分数)

睡眠時脳質	(イ)	(ロ)	(ハ)	(ニ)	(ホ)
水分	78.9272g	79.1942g	79.9023g	81.8587g	83.1225g
固形分	21.0728g	20.8054g	20.0977g	18.1413g	16.8775g
アルコール浸出物	0.4534g	1.1749g	0.7174g	0.7905g	1.4362g
エーテル浸出	10.1433g	9.3805g	9.0724g	7.1342g	6.3789g
熱アルコール浸出物	0.9444g	0.6886g	0.8925g	0.2295g	0.2981g
熱水浸出物	0.8344g	1.0511g	0.9959g	2.7439g	1.0715g
不溶物	8.6973g	8.5103g	8.4195g	7.2432g	7.2928g

不眠時脳質	(イ)	(ロ)	(ハ)	(ニ)	(ホ)
水分	78.6129g	78.6893g	79.6016g	83.2170g	
固形分	21.3871g	21.3107g	20.3984g	16.7830g	
アルコール浸出物	0.7154g	0.5814g	0.6141g	0.7748g	0.6936g
エーテル浸出	9.8030g	9.7476g	9.2977g	7.1007g	7.3188g
熱アルコール浸出物	1.0131g	0.9339g	1.1368g	0.3329g	0.3307g
熱水浸出物	0.3308g	0.3491g	1.1898g	0.8680g	0.8806g
不溶物	9.5248g	9.6987g	8.1600g	7.7066g	

(表の一部を省略)

今この表より、水分の量は、(イ)(ロ)(ハ)は、各相対相手の(イ)(ロ)(ハ)に劣るも、(ニ)は(二)に勝り、固形分の量は同じだった。水分量と反対に、アルコール浸出物の量は、(イ)は(イ)に勝るも(ロ)(ハ)(ニ)(ホ)は、(ロ)(ハ)(二)(ホ)に劣り、エーテル浸出物の量は、(イ)(ニ)は(イ)(二)に劣るも、(ロ)(ハ)(ホ)は(ロ)(ハ)(ホ)に勝り、熱水浸出物の量は、(イ)(ロ)(ニ)(ホ)は(イ)(ロ)(二)(ホ)に劣るも、(ハ)は(ハ)に勝り、又不溶物の量は、(イ)(ロ)(ニ)は(イ)(ロ)(二)より多いも、(ハ)は(ハ)より少なく、どちらにおいても全対を通して、同意義上の差を認めることができるものは、熱アルコール浸出物である。すでに、表、この浸出物は、(イ)は(イ)よりも0.0687 g、(ロ)は(ロ)よりも0.2453 g、(ハ)は(ハ)よりも0.2443 g、(ニ)は(二)よりも0.1034 g、(ホ)は(ホ)よりも0.0326 g 増加しており、熱アルコール浸出物の量は、全対を通して、もっぱら不眠状態の脳質においてわずかに増加していた。

睡眠覚醒の両脳質間で成分量に一定の差を表すことは本研究で、何よりもまず証明しておかなければならない極めて必要な事項であり、上記の検査より、今や私の暗黒な研究方路に対して、一大な導光を得たものと言っても過言ではない。上記の成績は比較的少数の実験により示したものであり、仮説動物の選択やその他の事柄(方法等)において、評価する人たちがいるとは言っても、直接的にこれを採取して必発の成績とし、これが睡眠発現に対して一定の因果関係を有するものであるということは、未だ断言することは出来ない。これらを断定するために、同種の実験を反復す

るか、あるいは上記の実験により得た浸出物を動物実験に投与する必要がある。

私はこの事項を確定するために、簡単ではあるが最も確実に行うことのできる後者の方法を選んだ。先立って両種の脳質の熱アルコール浸出物より、温水溶液を作成し、犬の皮下に注射し、その反応を検証した。

### 第一試験(明治41年4月1日施行)

幼犬=体重2120g

生後約3か月余を経、よく吠えよく声に反応し、とても元気である。

正午、(ハ)の熱アルコール浸出物0.15 g から得た、温水溶液を腹部の皮下に注射した。

30分後からしきりに涙を流し、涎を垂らして、時々全身に戦立(戦慄のことか?)を起こし、体が明らかに不活発となり、歩行を避けて一箇所に居座り、呼んでも応ずる気配がなく、食を与えても摂食意欲がない様子で、強制的に歩かせようとする歩調はよろめき、部屋の隅や机の下に逃げ、また放した状態ではすぐに目を閉じて頭を垂れて、しまいには床の上に崩れ睡眠状態に陥った。体勢も、すべての人が睡眠状態と確信する状態となり、これらの様々な特徴は、時間とともに強まり、1時間あまりを経た時には、無理に(起き上がらせて)床の上に立たせようとしても、目は閉じ絶えず体を揺らして、頭は起き上がれず、鼻を床の上につけ、全身のバランスを失って、前方もしくは側方に倒れ、倒れても再び起き上がろうとする気配もなく、

そのまま睡眠状態を維持した。また、片側の足や耳を引っ張りあげて異常な体の位置をとってみても、これに反抗する様子もなく、逆にその体勢のまま目を閉じて睡眠をとり、耳の前で騒音を立てる、体を比較的強く打撲しても、完全な覚醒状態とはならず、そのまま放置すると午後2時に熟睡より目を醒まし、多尿を漏らして、大量の餌を食べ、しばらく室内を走り、その後再び部屋の隅で深い睡眠状態になった。翌朝この犬を観察してみると、体勢は(実験中と比べて)正常に戻り、前日の試験による影響のようなものは、跡形も認められなかった。

## 第二試験(明治41年4月2日)

幼犬=第一試験に使用したもの

午前10時、(ハ)の熱アルコール浸出物 0.15g より得た、温水溶液を腹部に皮下注射した。

20分後より、涙や涎を流すも、着眼すべき他の異常を示さず、絶えず室内を歩いて食を求め、睡眠をとることもあったが、軽い音など環境の影響によって容易に覚醒した。

★以下、次の★までの部分は、紙面では省略

★以下、第三試験から第六試験は、不眠犬と通常犬の抽出物を接種した同様の実験で、省略する

## 第三試験(明治41年4月7日)

小犬=体重 3500g

生後2年を経、午前9時10分、(ろ)の熱アルコール浸出物全量から得た、温水溶液を腹部の皮下に注射した。

20分後からしきりに涙を流し、涎を垂らして、時々全身に痙攣<sup>?</sup>を起し、一箇所に座り、運動を嫌い、また放した状態ではすぐに目を閉じて屈伏して睡眠状態となった。1時間余り後には、いよいよ倦怠、睡眠欲求が高くなり、強制的に歩かせようとするればこれに無力に従うも、目は閉じ頭を垂れて、絶えず体を揺らして、座る姿勢や伏せる姿勢となって睡眠状態に陥った。この状態が正午ごろまで続き、しばらくすると正常状態へと戻った。ただしこの試験においては、第一試験時のような顕著な傾向は見られなかった。

## 第四試験(明治41年4月8日)

小犬=第三試験に使用したもの

午前9時45分、(イ)(ロ)の熱アルコール浸出物 0.2g より作った、温水溶液を側腹部に皮下注射した。数十分後より、涙や涎を流すも、特に徴となるような貪睡眠の傾向は得られなかった。

## 第五試験(明治41年4月9日)

幼犬=体重 1610g

生後2ヶ月を経、午前10時30分、(に)の熱アルコール浸出物全量から作製した、温水溶液を腹部の皮下に

注射した。

1時間後には明らかな貪睡眠状態を示し、無理に立たせると、前方に倒れ、騒音または打撲を与えると一時は目を開くも、すぐに熟睡状態に陥り、強制的に歩かせようとする歩調はよろめき、すぐに前脚を曲げてしまった。そのまま放置すると、午後0時に熟睡より目を醒まし、しばらく室内をうろつき、その後再び睡眠状態となった。

## 第六試験(明治41年4月10日)

幼犬=第五試験に使用したもの

午前10時30分、(二)(ホ)の熱アルコール浸出物全量より作った、温水溶液を側腹部に皮下注射した。涙や涎を流すも、特に徴となるような貪睡眠の傾向は得られなかった。

★紙面での省略、ここまで

以上、私が助手たちの観察の下、行った試験は、実に顕著なる成績を表し、不眠状態の脳質に現れた熱アルコール浸出物を注射した時において、明確に分かり得る貪睡眠もしくは熟睡の状態を必ず表し、睡眠状態の脳質に得た熱アルコール浸出物注射時には、仮定した量が前者に対する相当量を超える場合といても、特に睡眠をもってこれに反応するものはなかった。特に試験中に顕著な成績を与えたものは、第一試験であり、外界の影響(刺激)に感覚反応を示さず、どんな異常な位置(体勢)をとっても熟睡し、昏睡状態ととらえられた。また第三試験においては、比較的年のとった犬を使ったのでその成績に顕著な傾向は見られなかったが、明らかに貪睡眠の状態を示した。

また私が明確にした実験結果は、不眠動物の脳質に得た熱アルコール浸出物中には、睡眠動物の脳質には存在せず、作用が顕著である催眠性物質を含むものであることを証明した。また同時に不眠時の脳質中には、熱アルコールに溶解する物質を増加させ、この増加は催眠作用を有する新生物質によるものであること、ならびに、我々の睡眠は、主にこの物質の影響によって発現するものであることを判定できる運びとなった。

私が熱アルコール浸出物として、睡眠不眠両種の脳質から得た物質は、湿潤状態においては、褐色樹脂のような軟らかい塊で、すこし辛い味であり、比較的顕著な酸性反応を示した。これを乾燥状態にすると、粉々な褐色無定型の硬い塊となった。これを水もしくは温水に溶解させると酸性に反応する淡褐色溶液となり、この中には私が証明した催眠性物質が含まれる、と考えられる。

—熱アルコール浸出物に含まれていると考えられる成分は、主に、加熱によって生じたルプロタゴン



(Protagon)の分解産物、特にセレブローデ(Cerebroside)、レチシン(Lecithin)より生じたコリン(Cholin)グリセリン酸(Glycerinphosphorsäure)脂肪酸、コレステリン(Cholesterin)、F. Baumstark(15)が脳質分析中熱アルコール浸出物として得た含有物質、ならびにその他の不明物質であり、不眠脳質中にはこのほかに、私が証明した催眠性物質も含まれる。ただし、催眠物質の性状に関しては、後に特に述べるため、ここでは省略する。

- ★以下、次の☆までの部分は、紙面では省略
- ★以下、第七試験は省略する

私は上述の実験より、不眠動物の脳質中には、熱アルコールによって浸出する催眠性物質が新生し、我々の睡眠発現の主因となるものであることを示したが、実際に私が不眠動物の全脳質で得た熱アルコール浸出物は、わずかに0.8gにもならないほど少量であり、たちまち欠乏状態となりうる。また、この性状にいたっては、研究を行うことは難しい。これよりわたしは、この実験を続け、催眠性物質の性状はどのようなものであるかを検討する傍らで、熱アルコール浸出物を用いた動物試験をもう一度行おうと思ひ、ついに明治42年に二回目の実験を行うこととなった。

この実験では、睡眠覚醒の成分量を比較は省略し、もっぱら、不眠物質の成分を得ることを目的とした。浸出物の調製時に、熱アルコール移行した被験物質の性状を鑑識において排除すべき、ポロターゴン、レチンならびにコレステリンを除去するために予め、実験方法に挙げた様に、エーテル浸出を行った後に、その残渣を45度の温アルコールを用いて再度反復浸出して、これに溶けた成分を除去し、その後、熱アルコール浸出物を作製した。またこの実験に使用した動物は、多量の浸出物を得るために、とくに年老いた犬を選び、前回の実験時より比較的長く不眠状態を保たせた。今ここに使用した動物の体重、不眠時間数、その他を列挙する

(1)	
体重	8950g
不眠時間数	104 時間 7/11 午前 10 時～7/15 午後 6 時
脳量	68g
脳質反応	弱酸性
検査用脳質	62.150g

(2)	
体重	10080g
不眠時間数	131 時間 7/11 午前 10 時～7/15 午後 6 時
脳量	62g
脳質反応	弱酸性
検査用脳質	52.926g

(3)	
体重	15000g
不眠時間数	147 時間 7/11 午前 10 時～7/17 午後 1 時
脳量	71.5g
脳質反応	酸性
検査用脳質	59.907g

(4)	
体重	11567g
不眠時間数	149 時間 7/11 午前 10 時～7/17 午後 3 時
脳量	57g
脳質反応	酸性
検査用脳質	39.205g

(ただし 1 は 2 と混合して浸出した)

(3 は 4 と混合して浸出した)

これらの脳質を注意してよく浸出し、熱アルコール浸出物として

(1)(2)の脳質 115.076g より 0.1217g (3)(4)の脳質 99.112g より 0.1046g、また全体の脳質 214.188g よりわずか 0.2263g の浸出物を得た。ただし前回の実験より、脳重量また不眠時間を考えると、浸出物が少量である意味は、催眠物質の一部が温アルコール浸出中において移行したのではないかと考えたが、私は、温アルコール浸出物(乾燥物)を用いて検証したいと考えた。

とても少量だったため、もともと予定していた検査を施すことは不可能であったが、今再実験を重ねて、この少量をかき集めることすら、1日で達成できるものではないので、この少ない物質を、最も必要な用途に使うことにした。まず先に物質中に催眠物質が含まれているかどうかを決定した後、その一部を使って次の動物試験を行った。

### 第七試験(明治41年11月8日施行)

幼犬=体重 1260g

生後約3か月余を経、午後2時、前記の熱アルコール浸出物 0.05g から得た、温水溶液を側腹部の皮下に注射した。

20分後から疲労倦怠の様子が見られ、絶えず全身を震わせた。最初その体の状況を比較するために、同時につれてきた他の幼犬と一緒に、興奮していたが、部屋の隅に座って動こうとせず、これを放置すれば、すぐに目を閉じて頭を垂れて睡眠に陥った。この兆候は、時間が経つにつれて増強し、1時間余りたつとほぼ昏睡状態となり、どのような不適切な位置(体勢)をとらせようとも、睡眠状態を保った。午後4時になって覚醒状態へと移行し、多量の尿を漏らし、大量の餌を食べ、その後再び睡眠状態になった。

この試験によって、今回得た熱アルコール浸出物の中にもまた、催眠性物質が含まれることを明らかにした。そこで、残りの物質を使って次の化学的反応を検証することにした。

## 熱アルコール浸出物に対する化学的検査

被験物質が少量なので、必要な検査を全て行うことはできないのが大変遺憾な点ではある。幸いなことに、今回の実験で温アルコール浸出物を採取し、さらにその中に催眠性物質の存在を示した場合は、自分の専門をこの方面に注いで、多少の補充実験を行うことを予定した。

私が二次実験により得た熱アルコール浸出物は、乾燥状態においては、黄淡褐色無定形の塊を呈し、一種の軽い匂いと、若干の苦味を伴った。その大部分は水に特に温水に溶け、大体が無色で、蛋白石光を放ち、弱い酸性反応を示した。この溶液の一部を蒸発乾燥し、これを燃焼すると角を焼いたような匂いを放ち、Lasseigue 氏による窒素証明法によりわずかに青緑色を呈し、窒素を含むことを示した。数々の濃度の溶液を作製し、これにニゴール氏液、燐オルフラム酸液、燐モリブデン酸液、ピクリン酸液、酸化白金酒精溶液、また酸化金溶液を加えると、薄い濃度でも、酸化白金およびピクリン酸溶液を加えた時に顕著に沈殿を生じた。これよりこの水溶液中にはブトメインを含むことを示し、さらに溶液中から、酸化白金化合物の結晶に成分を証明しようと試みたものの、原料が少なく、果たすことができなかった

今、この化学的な反応結果と、前に述べた動物実験の成績を考え、不眠動物のアルコール浸出物に存在する催眠性物質の性状を推定すると、不眠時において脳質中に生じ、冷アルコールおよびエーテルに不溶または難溶で、熱アルコールならびに水には可溶の物質で、その作用は、ゆっくりと通常注射後 30 分以後に顕著に効果が現れるも、その作用力はとても強いものであり、すでに不純な状態であっても、百分の数グラムにおいて高度な睡眠状態を引き起こし、作用の持続時間は一回が数時間にして、作用後に不可逆な障害を残すこともない。また、この物質を含む熱アルコール浸出物の水溶液中には、窒素を含む物質があり、また同時に諸種のブトイメン反応を表すことを示したことを考えれば、Lahusen 氏やそのほかの憶測のようにブトメインの一種、いわゆるロイコメイン(Leukomein) に属するものではないか、と考える。し

かしロイコメインをブトメインに属す物質とみるも、これがレシチンの分解によって生じたものであれば同一のものではなく、コリンもレシチンも、脳質が熱アルコールに浸出されるより前に、すでに冷アルコールによって除去されているはずである。

第 1 試験から第 6 試験に使用した、熱アルコール浸出物には、レシチンの分解によって生じ多少のコリンを含み、この試験中でほぼ全てで涙ならびに唾液の分泌を高めたのはこの物質の作用によるものである。コリンは Asher and Wood(16)、Lohmann 氏(17)、Dezgrez 氏(18)らによって証明されたようにこのような分泌機能に固有の作用を示している。

☆紙面での省略、ここまで

## 結論

上述の多くの実験により証明した、不眠動物の脳質中には、睡眠動物の脳質中には発見できない強力な催眠作用を持つ物質を含むという事実は、われわれ人間における、日常の睡眠現象の原因を解明するものであった。覚醒と名前のついた状態は主に外界からくる諸種の刺激による、間断ない脳質成分の化学的作用を意味し、この作用の結果、常にその中に熱アルコールによって浸出されるある物質、おそらくは、ある種のロイコメインを生じ、これが大脳の神経細胞に対して中毒作用を及ぼし、その機能を減弱させ、いわゆる貪睡眠状態を引き起こす。この時に同時に外界刺激への減弱または断絶が起り、ついに真性の睡眠に陥るに至る。しかし、睡眠をとれば、脳質中に蓄積した催眠性物質は、随時血行により排泄され、外界からの刺激を待つて、再び覚醒の状態に戻る。(完) (明治 42 年 1 月 14 日稿)

(引用文献、引用書籍は省略：原著を参照)