

生化学からみた瘀血と水毒

奥田 拓道

愛媛大学医学部生化学第二教室

Hiromichi OKUDA

Biochemical aspect of disturbances of periferal blood (Oketsu)
and water (Suidoku) flow

Hiromichi OKUDA

2nd Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Ehime University

Abstract

“Oketsu” and “Suidoku” are known to be disturbances of periferal blood and water flow. A question arises as to what is the water in “Suidoku”. We carried out experiments on the assumption that the water in “Suidoku” might be closely related to extracellular fluid.

When the thigh artery was pressed by a finger to stop the blood flow around the anterior tibial muscle, the extracellular fluid pH was found to reduce rapidly from 7.4 and recover immediately after cessation of the pressing. Inhalation of carbon dioxide also caused reduction of the extracellular fluid pH. These results suggest that reduction of the extracellular fluid pH due to disturbance of blood circulation may be derived from accumulation of carbon dioxide produced by the muscle.

Insulin-stimulated 2-deoxy-D-glucose uptake by the rat soleus muscle was found to be closely related to Na^+/H^+ exchanger from the following findings ; (1) Insulin stimulated Na^+ uptake by rat soleus muscle, (2) Amiloride or reduction of medium pH inhibited the effect of insulin on 2-deoxy-D-glucose uptake by the muscle, (3) External Na^+ or Li^+ was essential for the action of insulin, and Na^+ could not be replaced by other monovalent cations such as K^+ , Rb^+ , and choline $^+$.

These results suggest that the reduction of extracellular fluid pH may induce inhibition of insulin-mediated glucose uptake. Based on these results, we suggest that reduction of extracellular fluid pH due to disturbance of periferal blood flow (Oketsu) may be one of the pathological phenomena in “Suidoku”.

はじめに

東洋医学に対して、西洋医学と呼ばれる現代医学は、様々な面でひずみを生じているように思える。私が親しんできた生化学という窓を通してみただけでも、その感を深くする。19世紀末、Buchnerは、イースト菌をすりつぶしてもアルコール発酵が起こることを発見した。それまで、生きた菌のみで起こると信じられていたアルコール発酵が、物質で行な

われることを証明したのである。生命そのものだと信じられていたアルコール発酵が物質(酵素)によって起こるのだから、酵素を研究することによって、生命の詳細が明らかになると信じたのも当然である。20世紀に入り、酵素の精製、その構造、作用機作や酵素蛋白の合成に関わるメッセンジャー RNA、DNAの実体がわかってきたが、酵素だけでは生命の神秘を解くことができないのではないかという疑問がもたれるようになってきた。酵素だけではなく、その基質や補酵素の供給、酵素をとりまく環境

をつくっている細胞構造, pH, イオンの変化など酵素反応に関与するあらゆる因子が律速要因になっていることが気付かれるようになったのである。酵素万能の時代が変わって、細胞生物学が重視されるようになった。多くの細胞が集まり、ひとつの有機体として生命活動を行なう高等動物において、ホルモンは、そのホメオスタシスの維持に欠くことのできないものである。このホルモンの作用も、酵素万能時代の当然の帰結として、酵素で全て説明できると信じられてきた。このような考え方に拍車をかけたのが、Sutherlandによって提唱されたセカンドメッセンジャー説である。¹⁾肝細胞や脂肪細胞に作用したカテコールアミンは、受容体を介して cyclic AMP を上昇させ、この cyclic AMP がセカンドメッセンジャーとなってホスホリラーゼやリパーゼなどの酵素を磷酸化し、グリコーゲンや脂肪の分解などのホルモン作用が発現するというのである。この説に従えば、cyclic AMP をつくる Adenyl cyclase や酵素を磷酸化する蛋白キナーゼの研究もホルモンの作用機序の解明を行なっていることになる。水に溶けていないグリコーゲン顆粒や脂肪滴の表面に進むグリコーゲン分解や脂肪分解など、現在の酵素学的手法では、対応できないような複雑な系を扱わなくてはすむのである。その結果、カテコールアミンの β -受容体の全構造が明らかにされ、G 蛋白を介しての Adenyl cyclase の調節機序、蛋白キナーゼによる酵素の磷酸化の詳細が解明されるに至った。しかし、カテコールアミンによるホスホリラーゼの活性化は、 β -作用ではなく、カルシウムの関与する α -作用であることが判り、Sutherland の成績は否定されたのである。²⁾更に脂肪の分解反応も、cyclic AMP の関与に疑問が提出され、^{3,4)}リパーゼの磷酸化ではなく、リパーゼと油滴の接触の促進によるのではないかという考え方が浮上してきた。^{5,6)}なぜこのようなことになったのだろうか。2つの原因が考えられる。1つは、細胞内の酵素反応は、試験管内で測定される酵素の変化のみで解決できるという思い込みであり、他は、セカンドメッセンジャー説を信じるあまり、グリコーゲンの分解や脂肪の分解という生理作用との関連付けを怠ったことである。西洋医学は客観的、科学的である。しかし、そのアプローチは、細部にとらわれ、全体を忘れるという危険をはらんでいる。酵素にとらわれ、生理作用を忘れるといったのがその例である。一方、東洋医学は主観的、非科学的といわれているが、細部にとらわれず全体をみているという特徴があるように思われる。そこで、西洋医学の中の、生化学の立場から、

東洋医学が提起する問題を眺めた例を紹介し、御批判をおおぐことにしたい。東洋医学が提起する様々な問題の中で、特に瘀血と水毒について考えてみることにした。

細胞間質液 pH の意義

瘀血とは、気血水の中の血の流通に障害をきたした病態である。また気水の異常と関連して出現することが多いといわれている。⁷⁾西洋医学的には、末梢循環不全に伴う病態を指しているものと思われる。末梢循環の中心は、毛細血管である。毛細血管を通じて、血糖や脂肪酸などの栄養や酵素が細胞に送り込まれる。細胞が産生する炭酸ガスや水は、この毛細血管を通じて運び出される。また筋肉や脂肪細胞など血管外の細胞は、血液に直接取りまかされているのではなく、毛細血管からしみ出た細胞間質液にひたっている。ところで、瘀血では、末梢循環の不全によって細胞への栄養や酵素の供給が障害され、細胞が産生する炭酸ガスや水の運搬ができなくなり、細胞のエネルギー代謝の低下が予測されるが、細胞を直接取りまいている細胞間質液は、どのようにに変化するのだろうか。1969年 Lemuix らは、骨格筋の表面を覆う細胞間質液 pH を測定し、出血時にその pH が低下するのを初めて観察している。⁸⁾しかしこの現象は、主として麻酔科領域で、手術中の患者の全身状態を知る目安の1つとして注目されたに止まり、その細胞代謝に及ぼす影響について調べられることはなかった。一口に細胞間質液 pH といっても、その測定は容易ではない。筋膜下に pH 電極を挿入して測定するのだが、出血があってはならない。電極の挿入時に細胞間質液は空気に触れるが、その時 pH が低下するので安定するまで(約20分)待つ必要がある。我々は、ラットを用いて測定したが、麻酔中に体温が低下したり、動物が動き電極の位置が変わったり、光の変化によっても pH は変動することを認めている。我々は、体重 150~250 g の Wistar 系雄性ラットを用い、ウレタン麻酔下で一定光量の測定用恒温ボックス (25±0.5°C) 内で細胞間質液 pH を測定した。ラットの左下腿に小切開を加え、前脛骨筋の表面に達した後、筋膜に小切開を加え筋膜下腔に、直径 1.1 mm の pH 電極(クラレ FET センサー pH-2135)を電極面が筋表面に接するようにそう入して pH を測定した。pH モニターには、温度補正機能付きのクラレ KR-5000 を使用した。Fig. 1 は、電極装着直後からの pH の変動を記録したものである。pH 電極装着時に行われ

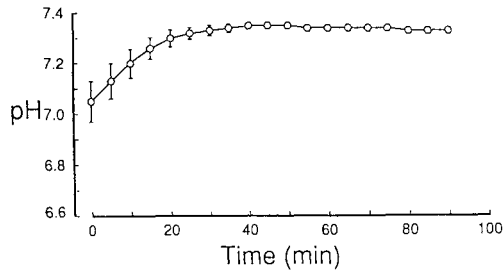


Fig. 1 前脛骨筋表面の細胞間質液 pH の測定
測定値は、5頭のラットを用いて測定した平均値で示した。

る下腿の小切開や電極による筋表面の刺激、或いは、筋表面と外気との接触などの原因によって、電極装着直後の細胞間質液 pH は低下するものと思われる。しかし、その後 pH は徐々に上昇し、20分後には7.3前後に達し一定となる。そこで、電極装着から20分以後の値を細胞間質液 pH とすることにした。Fig. 2は、pH 電極を装着している左下腿の前

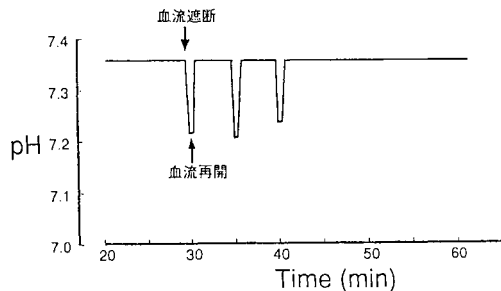


Fig. 2 虚血時の前脛骨筋表面の細胞間質液 pH の測定
左下腿の前脛骨筋の上部にある大腿動脈を手指で圧迫し細胞間質液 pH の変動を測定した。

脛骨筋の上部にある大腿動脈を手指で圧迫し、細胞間質液 pH の変動を観察したものである。動脈を圧迫すると瞬時に pH が低下し、圧迫を中止すると直ちに pH が上昇し元の値に戻ることがわかる。この時下大静脈から採血した静脈血の pH は、変動しない。血液とは異なり、細胞間質液は、末梢循環不全に際して、容易にその pH が低下するのである。では、なぜこのような pH の低下が起こるのだろうか。生体内で細胞間質液 pH を低下させる因子としては、炭酸ガス、乳酸、脂肪酸、ケトン体などが考

えられるが、この中で、筋肉等の細胞から常時排出され、毛細血管、静脈を介して肺に送られ、呼吸として体外に排出される炭酸ガスは、末梢循環不全に最も鋭敏に反応して、細胞間質液に蓄積し、その pH を低下させるのではないかと推測される。このような推測を裏付ける為に行なったのが Fig. 3に

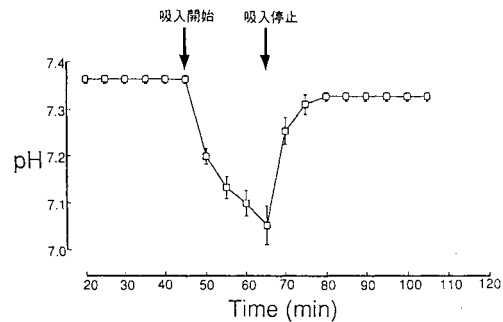


Fig. 3 炭酸ガス吸入時の前脛骨筋表面の細胞間質液 pH の変動

示す実験であり、3頭のラットを用いて行なった値の平均値を示している。ラットに炭酸ガス10%、酸素21%、窒素69%の組成からなる混合ガスを10 ml/分の速度で吸入させた。混合ガスを吸入させると、吸入開始直後から、細胞間質液 pH は徐々に低下し、空気による通常の呼吸に切り換えると、pH はしだいに上昇する。このような成績は、炭酸ガスが細胞間質液 pH を低下させる因子であることを示すと共に、Fig. 2にみられた末梢循環不全に伴う細胞間質液 pH の低下に、炭酸ガスの蓄積が関与していることを推測させるものである。ところで、細胞間質液 pH の低下は、細胞内の代謝にどのような影響を与えるのだろうか。生化学者の多くは、細胞をとりまく溶液の pH は常に一定であると考えているので、その pH の変動についてはほとんど関心をもたなかった。しかし、細胞間質液との関連で行なった実験ではないが、試験管内で脂肪細胞におけるインスリンの作用が、メジウムの pH の低下で阻害されるという現象は、Sonnenfeldt によって観察されていた⁹⁾。我々も脂肪細胞におけるグルコースからの脂肪酸合成やひらめ筋を用いた 2-deoxy-glucose (2DG) の取り込みを目安に、インスリンの作用がメジウムの pH の低下で阻害される事実を確認している。^{11, 12)} メジウムの pH 低下がインスリン作用を阻害するというのは、とりもなおさず、細胞間質液 pH の低下がインスリンの作用を阻害することを意味してい

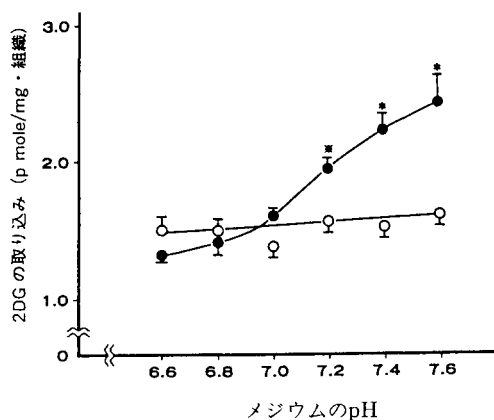


Fig. 4 2-deoxy-D-glucose のラットひらめ筋への取り込み

● インスリン 10 nM
○ インスリン なし
* $p < 0.01$, * $p < 0.05$

る。では、なぜそのような現象が起こるのだろうか。インスリンをひらめ筋に作用させ、細胞内（細胞質内）の pH の変化を NMR を用いて測定したのが Table I の成績である。細胞質内の pH は、 ^{31}P の chemical shift を測定することによって知ることができる。Table から明らかなようにインスリンを

Table I ラットひらめ筋細胞質内 pH に及ぼすインスリンの作用

No.	インスリン(-) pH	インスリン(+) pH	ΔpH
1	6.87	6.91	0.04
2	7.22	7.31	0.09
3	7.27	7.42	0.15

作用させることによって、細胞質内 pH は、0.04～0.15だけアルカリ側に移行することが判る。この現象は、インスリンを作用させることによって細胞質内の H^+ が細胞外に排出された可能性を示すものである。次に Na^+ の取り込みに対するインスリンの作用を調べてみた。Fig. 5 はこれを示したもので、 ^{22}Na のヒラメ筋への取り込みがインスリンによって促進されることが判る。この Na^+ の取り込みは、アミロライドで阻害される ^{22}Na の取り込みである。なぜこの様な ^{22}Na の取り込みを調べたかといえば、細胞内の H^+ を細胞外へ排出し、細胞外の Na^+ の細胞内への取り込みを行なう Na^+/H^+ チャネルがインスリンの作用に深く関与しているのではないかと考えたからである。アミロイドは、この Na^+/H^+ チャネルを阻害することで知られている

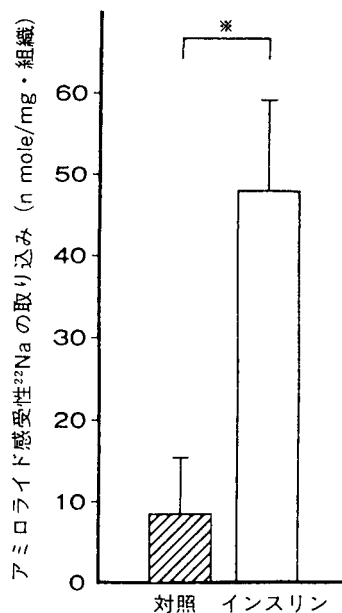


Fig. 5 ラットひらめ筋へのアミロライドで阻害される ^{22}Na の取り込み
* $p < 0.05$

物質である。推測通り、インスリンによってアミロイドで抑制される ^{22}Na の取り込みが促進されたことになる。この様な事実は、インスリンが 2DG の取り込みを促進するばかりではなく、 Na^+/H^+ チャネルも活性化することを示している。問題は、インスリンによるこのチャネルの活性化と 2DG の取り込みがどのような関係にあるかである。ひらめ筋への 2DG の取り込みは、インスリンによって促進されることはすでに述べたが、この取り込み促進は Fig. 6 にみられる様に、アミロライドによって阻害され、ウワバインによっては阻害されない。ウワバインは、 $\text{Na}-\text{K}$ ATPase の阻害剤として知られて

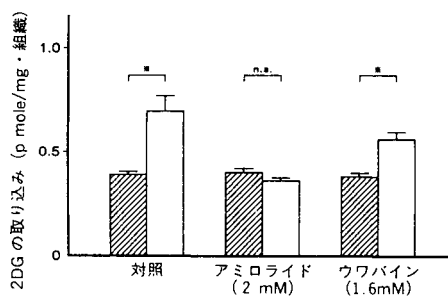


Fig. 6 ラットひらめ筋への 2DG の取り込みに対するアミロライドとウワバインの作用
* $p < 0.05$ n.s. 有意差なし

いる。つまり、インスリンによる 2DG の取り込み促進には Na^+/H^+ チャネルが深く関与しているが、 $\text{Na}-\text{K}$ ATPase は直接関係していないことが判る。更に、メジウムに含まれる 140 mM の Na^+ を K^+ , Rb^+ , Choline^+ に置き換えると、インスリンによるひらめ筋への 2DG の取り込み促進作用はみられなくなる (Fig. 7)。ところが、 Na^+ を Li^+ に置き換

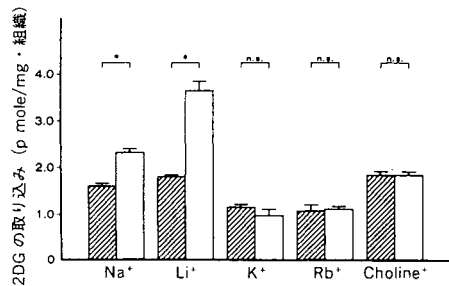


Fig. 7 種々の陽イオンのインスリンによる 2DG 取り込みに及ぼす効果

2DG 取り込みは、ラットひらめ筋を用いて行なった。Hanks 緩衝液中の Na^+ を他の陽イオンに置換した。

* $p < 0.01$, n.s. 有意差なし

えた場合には、インスリンの作用は発現する。一般に Na^+/H^+ チャネルでは、 Na^+ を K^+ , Rb^+ , Choline^+ に置き換えた場合にはこのチャネルは作動しないが、 Li^+ に置き換えた場合にのみ Na^+/H^+ チャネルが機能することが知られている。¹⁰⁾ インスリンによるひらめ筋への 2DG 取り込み促進作用については、メジウムの Na^+ を Li^+ に置き換えた場合のみ、このホルモンの作用が発現するという事実

も、 Na^+/H^+ チャネルが密接に関与していることを示すものである。以上の成績は、以下の様に要約することができる。すなわち、ひらめ筋において、

1) インスリンによって細胞内 pH は、アルカリ側に移行する。

2) インスリンによって Na^+ の取り込みが促進される。

3) アミロライドによって、インスリンによる 2DG 取り込み促進作用が消失する。

4) Na^+ 欠乏状態 (Na^+ を K^+ , Rb^+ , Choline^+ に置換した場合) ではインスリンの作用は消失する。

5) Na^+ を Li^+ に置換してもインスリンの作用は認められる。

ところで、インスリンによる Na^+ 取り込み促進作用には、メジウムにグルコースが存在する必要はない。反対に、グルコースの取り込み促進作用には、メジウムに Na^+ が存在する必要があることはすでに述べた通りである。この現象は、インスリンはまず Na^+/H^+ チャネルを活性化し、それに引き続いてグルコース運搬体が機能し、グルコースの取り込みが起こることを推測させるものである。Fig. 8 はこれを図示したものである。インスリンが直接 Na^+/H^+ チャネルに作用するのか、或いは受容体を介してこのチャネルを活性化するのかは、いまだ明らかではないが、いずれにしてもインスリンによって Na^+/H^+ チャネルが活性化されることによって、グルコースの取り込みが促進されるようになると思われる。そこでこの様な説に基づいて、細胞間質液 pH の低下とインスリン作用について考えてみよう。細胞間質液 pH の低下は、その H^+ 濃度が上

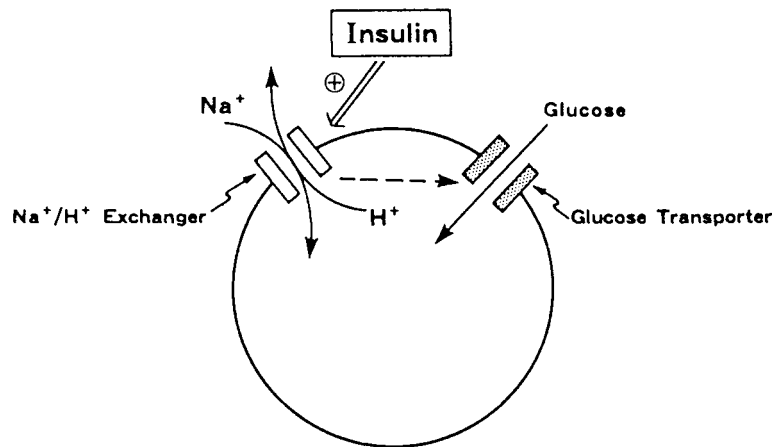


Fig. 8 Na^+/H^+ チャネルとグルコース運搬体との関係

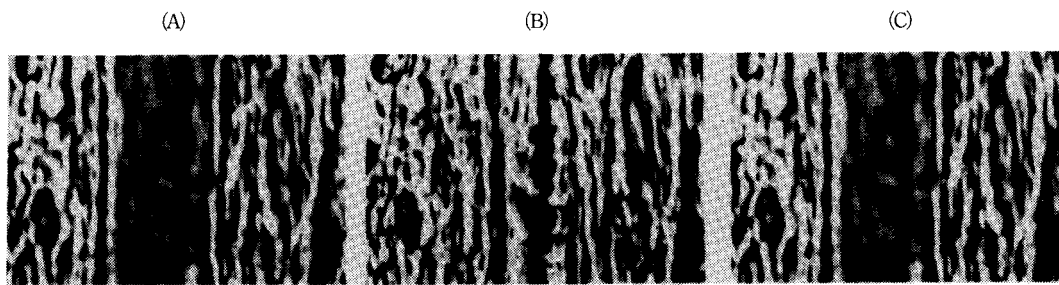


Fig. 9 ラット細動脈の血流に及ぼすノルエピネフリンとアデノシンの作用

- A: ラット腸管膜細動脈 (直径 30μ) の血流
 B: ノルエピネフリン (500 ng/ml), 200μ l を局所添加し, 40秒後の血流 (全く血流は止まっている)
 C: ノルエピネフリン (500 ng/ml) とアデノシン溶液 (50μ g/ml) をそれぞれ 200μ l局所添加し40秒後の血液

昇することを意味している。このような状況では、インスリンが作用しても細胞内の H^+ は細胞外に排出されにくくなる。つまり、 Na^+/H^+ チャネルが作動しにくくなる。 Na^+/H^+ チャネルが作動しなければ、グルコース運搬体も活性化されず、グルコースの取り込みも行われなないと考えられる。^{11, 12)}インスリンは存在しても、その作用は発現しないという成人糖尿病の状態になるのである。従って、末梢循環を改善し、低下した細胞間質液pHを上昇させるような物質は、糖尿病状態を改善することにもなる。Fig. 9は、薬用人参に含まれるアデノシンが、ノルエピネフリンによる細動脈の収縮を阻止する成績を示したものである。これは、薬用人参が、瘀血を改善すると共に、成人糖尿病にも好ましいとされていることに対する科学的根拠となる実験成績であるかも知れない。

ところで、Sonneらは、メジウムのpH低下による脂肪細胞のインスリン感受性の低下をインスリン結合量の減少で説明している。⁹⁾そこで特異的結合法を用いて、いわゆる受容体に対するインスリンの結合が、pHの低下によってどの様になるかを調べてみることにした。メジウムのpH 7.4, インスリン濃度1 nMの時には、2DGのひらめ筋への取り込みは有意に上昇するが、pH 7.0の時には10 nMのインスリン存在下でもその効果は認められない (Fig. 4)。一方、メジウムのpH 7.4, インスリン濃度1 nMのときのインスリン特異的結合量は5.8 pg/mg組織であった。また、メジウムのpH 7.0, インスリン濃度10 nMの時のインスリン特異的結合量は36.5 pg/mg組織であった。つまり、pH 7.4, インスリン濃度1 nMの条件下でのインスリン特異的結合量に

較べて、メジウムpH 7.0, インスリン濃度10 nMのときのインスリン特異的結合量は6.3倍にも増加しているのである。それにもかかわらず、インスリンによる2DGの取り込み増加作用は全く認められなかったのである。 Na^+ を $Choline^+$ に置換したときには、インスリン濃度が10 nMでも2DGの取り込み促進作用は認められなかったが、インスリン特異的結合量は、インスリン作用が発現するpH 7.4, インスリン濃度1 nMの条件下での結合量よりはるかに高い値を示したのである。アミロライドをメジウムに添加すると、インスリンによる2DGの取り込み促進は阻害されたが、驚いたことにアミロライド添加によって、インスリンの特異的結合量は増加したのである。このような成績は、いずれもインスリンの特異的結合量、すなわち受容体量とこのホルモンによる2DGの取り込みは、一致していないことを示している。¹²⁾つまり、インスリンの特異的結合量によって測られる受容体と称するものは、その名称とは裏腹に、インスリンの生理作用であるグルコースの取り込みには関与していない可能性が高いのである。これも、生理作用との関連づけをおろそかにした現代の生化学的アプローチの欠点を露呈した例と云えるかも知れない。

ところで、ヘキソキナーゼやフォスフォフラクトキナーゼ (PFK) など細胞内の解糖系諸酵素は、至適pHを7.0以上のアルカリ側に持っている (Fig. 10)。一方これらの酵素が存在する細胞質pHは、6.8前後の酸性から中性付近である。このようなpHでは、解糖系諸酵素の活性は、至適pHでのそれより著しく低く抑制されている。Fig. 10をみていただきたい。pHが6.8から7.0へ或いは7.0から7.2へ

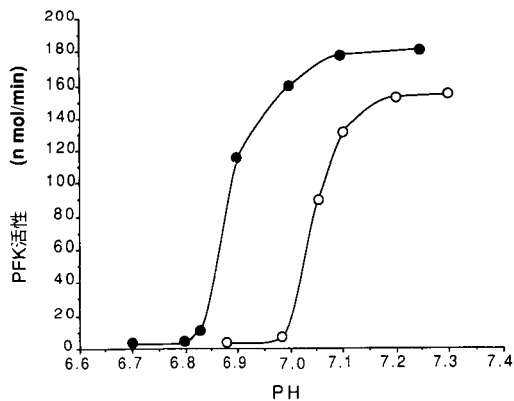


Fig. 10 フォスフォフラクトキナーゼ (PFK) 至適 pH
 ●—● F6P 0.02 mM 存在下
 ○—○ F6P 0.11 mM 存在下
 (Donforth ら, J, B, C, 241, 4110-4114, 1966 より)

0.2だけアルカリ側に移行するだけで急激な PFK 活性の上昇が起こることがわかる。インスリンにより細胞内に取り込まれたグルコースは、このホルモンによる細胞質 pH のアルカリ移行で、その後の代謝が促進されることになる。このような代謝の促進は、ミリ秒単位といった短時間で起こる現象であり、細胞をホモジナイズした後は消失してしまう。細胞をホモジナイズし、至適 pH で酵素を測定するといった従来の生化学的手法では、このような素早い代謝調節を見逃していたのである。

おわりに

インスリンがその受容体と特異的に結合することは、当然のことである。しかしその結合が、放射性インスリンを細胞に作用させ、洗った後になお残っている放射能を非放射性インスリンと置換するという特異的結合法で測定できるかどうかは疑問である。もしインスリンと受容体との結合が、洗ったら除かれるような弱い結合（イオン結合など）の場合には、このような方法では真の受容体を認識できないのである。この特異的結合法を採用するにあたって、この結合が真の受容体を認識しているかどうか、生理作用（グルコースの取り込みなど）に聞くべきであった。また酵素を重視するあまり、細胞をホモジナイズし至適 pH で酵素を測定することで、

細胞内の代謝調節の全貌を知ることができると信じたことも誤りだったようである。確かに、時間や日のオーダーで変化する酵素量はとらえることはできても、刻々変化する素早い代謝変動に酵素万能の現代生化学は、対応できなかったように思われる。生命は、膜で仕切られている。この膜の内外で物質が偏在する。細胞膜の内外での H^+ の濃度差、 Na^+ や K^+ の濃度差、ミトコンドリアの内膜を介しての H^+ の濃度差等がこれである。この濃度差を維持し、状況の変化に応じてそれを部分的に解除することによって、ホメオスタシスが保たれている。濃度差が無くなれば死に至る。生命とは、そのような濃度差が基本となって、作り出されているものではなかろうか。このような生命は、試験管の中で測定される酵素活性のみで理解できるようなものでは決してない。生化学ばかりではなく、形態学、生理学などの手法を動員しなければならない。しかし、これらはあくまで手段であり、生命全体を見ずえる視点を忘れてはならない。瘀血の背景には、細動脈の収縮を起す交感神経の興奮がある。これは気であろう。また末梢循環の不全による細胞間質液 pH の低下は水毒の 1 部であろうと思われる。また酸性体質とは、血液の pH ではなく、細胞間質液 pH の低下 (7.4 以下に下がること) を指しているのかも知れない。いずれにしても、東洋医学が提起する瘀血や水毒は、現代の生化学の欠点を指摘しているだけではなく、今後の進むべき方向を示してくれているように思えるのである。

文 献

- 1) Butcher, R.W., Ho, R.J., Meng, H.C., Sutherland, E.W.: Adenosine 3',5'-monophosphate in biological materials. II. The measurement of adenosine 3',5'-monophosphate in tissue and the role of the cyclic nucleotide in the lipolytic response of fat to epinephrine. *J. Biol. Chem.* **240**, 4515-4523, 1965.
- 2) Huton, N.J., Brumley, F.T., Assimacopoulos, F.D., Harper, S.C. and Exton, J.H.: Studies on the α -adrenergic activation of hepatic glucose output. *J. Biol. Chem.* **251**, 5200-5208, 1976.
- 3) Ninomiya, H., Morimoto, C., Tsujita, T., Sumida, M. and Okuda, H.: Biomodulator-mediated susceptibility of endogenous lipid droplets from rat adipocytes to hormone-sensitive lipase. *Biochem. Med. Metal. Biol.* **43**, 112-127, 1990.
- 4) Okuda, H., Morimoto, C. and Tsujita, T., Relationship between cyclic AMP production and lipolysis induced by forskolin in rat fat cells. *J. Lipid Res.* **33**, 225-231, 1992.

- 5) Egan, J.J., Greenberg, A. S.- Chang, M-K., Wek, S.A., Moos, M.A. Jr. and Londos, C.: Mechanism of hormone-stimulated lipolysis in adipocytes: Translocation of hormone-sensitive lipase to the lipid storage droplet. *Proc. Natl. Acad. Sci.* in prcrs.
- 6) Morimoto, C., Tsujita, T. and Okuda, H., Propranolol-sensitive and phenoxybenzamine-insensitive finding of norepinephrine to endogenous lipid droplets from rat adipocytes. *Biochem. Med. Metal. Biol.* **44**, 126-134, 1990.
- 7) 寺沢捷年, 和漢診療学, p.45 医学書院
- 8) Lemieux, M.D., Smith, R.N. and Couch, N.P.: Surface pH and redox potential of skeletal muscle in graded hemorrhage. *Surgery.* **65**, 475-461, 1969.
- 9) Sonne, O., Glieman, J. and Linde, S.: Effect of pH on finding kinetics and biological effect of insulin in rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* **256**, 6250-6254, 1981.
- 10) Schmalzing, G., Schlosser, T. and Kutschera, P.: Li⁺ as substrate of the synatosomal Na⁺/H⁺ antiporter. *J. Biol. Chem.* **261**, 2759-2767, 1986.
- 11) Sekiya, K., Yamanouchi, T., Kubo, M., Kimura, S. and Okuda, H., Inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger and insulin-stimulated lipogenesis in rat adipocytes. *Biomedical Res.* **10**, 191-196, 1989.
- 12) Yamanouchi, T., Sekiya, K., Okuda, H. and Kimura, S.: Role of Na⁺/H⁺ exchanger in insulin-stimulated glucose uptake into skeletal muscle. *Agressologie* **32**, 115-120, 1991.