

## アリルニトリルによって誘発される行動異常とその機序に関する知見

谷 井 秀 治, 臧 小 萍, 西 條 清 史

金沢大学医学部衛生学教室

### Allylnitrile-Induced Behavioral Abnormalities and Findings Relating to the Mechanism Underlying Behavioral Abnormalities

Hideji TANII, Xiao-Ping ZANG and Kiyofumi SAIJOH

*Department of Hygiene, Kanazawa University School of Medicine, Ishikawa*

**Abstract** Nitriles are widely used in industry as plastics, solvents, and synthetic intermediates. It has been shown that the thermal degradation of acrylonitrile-based plastics leads to the emission of a great variety of nitriles. Exposure of humans and experimental animals to some nitriles has been shown to lead to disorders of the central nervous, hepatic, cardiovascular, renal, and gastrointestinal systems. Iminodipropionitrile has long been known to induce in experimental animals behavioral syndromes that other nitriles have not been reported to induce. Recently, we have found that a single administration of allylnitrile, an analog of acrylonitrile, induces in rodents behavioral abnormalities including head twitching, head weaving, random circling, increased locomotor activity, backward pedaling, pivoting, and somersaulting. The induced abnormalities were persistent. Crotonitrile and 2-pentenitrile also are able to produce behavioral abnormalities. Thus, the nitriles appear as a new class of neurotoxic compounds with potential relevance to the human health. The mechanism by which allylnitrile induces and maintains the behavioral abnormalities is summarised below.

1. Allylnitrile activates the serotonin (5-HT) system in the central nervous system, and as a consequence activation of 5-HT<sub>2</sub> receptors due to increased 5-HT may lead to induction of head twitching.

2. Although the data available indicate that the dopamine (DA) system may be involved in allylnitrile-induced behavioral abnormalities, it remains unknown how the DA system relates to the abnormalities.

3. Allylnitrile decreases the noradrenaline level in the central nervous system, which is thought to be secondary to the 5-HT system activation mentioned above. The allylnitrile-induced head twitching, however, may occur in consequence to both enhanced  $\beta$ -adrenoceptor stimulation and to the removal of tonic inhibitory control by  $\alpha$ -2-adrenoceptors.

4. The neuropathological data indicate an important role of the medial habenular and raphe nuclei in allylnitrile-induced behavioral abnormalities. Onset of the behavioral abnormalities appears to be associated with the impairment in the medial habenulo-raphé relay owing to activation of apoptotic cascade in neurons.

5. On the basis of the findings with iminodipropionitrile and crotonitrile, allylnitrile might produce pathological changes in the vestibular sensory hair cells.

Further studies are needed to explore the mechanism underlying the allylnitrile-induced syndromes.

**Key words:** allylnitrile (アリルニトリル), serotonin (セロトニン), dopamine (ドーパミン), noradrenaline (ノルアドレナリン), medial habenular nucleus (内側手綱核), raphe nuclei (縫線核), vestibule (前庭)

### はじめに

ニトリルとはシアン基が直接炭素原子に結合した

受付 1998年11月11日 受理 1999年2月6日

Reprint requests to: Hideji TANII,

Department of Hygiene, Kanazawa University School of Medicine,

13-1, Takaramachi, Kanazawa 920-8640, Japan

TEL: +81(76)265-2211 FAX: +81(76)234-4232

有機化合物で、プラスチック、溶剤、合成中間体として広く工業的に使用されている。最近の研究によれば、アクリロニトリルベースのプラスチックの熱分解により非常に多くの種類のニトリルが発生することが示されている<sup>1)</sup>。これらのニトリルの急性暴露により、人間や実験動物の中枢神経、肝、心臓血管系、腎、胃腸管に障害がひきおこされる<sup>2)</sup>。このような毒性は主に生体内でニトリルから遊離するシアン

によるものと考えられており<sup>2)</sup>, シアン遊離の機序や遊離の程度はニトリルの種類, 動物種及投与経路により異なっている<sup>3-8)</sup>。但し, これまでの研究からニトリルの毒性には遊離シアンの他, それ自体の分子構造の関与も示唆されている<sup>7, 9, 10)</sup>。

遊離シアンの関与は不明であるが, 1952年のDelayの報告<sup>11)</sup>以来, 典型的神経毒性を示すニトリルとしてイミノジプロピオニトリルが知られている。このニトリルを実験動物に投与すると, その中枢神経系及末梢神経系に異常がもたらされ, 臨床症状として行動異常が認められる<sup>12)</sup>。これまで, 我々は産業的に有用性の高いアクリロニトリル( $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ )に類似したアリルニトリル( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CN}$ )が実験動物に行動異常をもたらすことを見出し<sup>13)</sup>, その行動異常はニトリルがひきおこしうる神経毒性の1つであることを示した。ニトリルがもたらす行動異常は他の毒性<sup>2)</sup>に比べて広く知られているようではないので, 本稿では行動異常をもたらすニトリル類を挙げ, 行動異常の特徴並びに発症進展の機序をアリルニトリルを中心として従来の知見をもとに概説する。

## 1. 行動異常の出現

マウスあるいはラットにアリルニトリルを1回経口投与すると, 1-2日目以降に首の前後運動(図1), 首の左右運動, 回転運動, 運動量の増加, 後方歩行, 旋回運動, 宙返り等の行動異常が出現する(表1)<sup>13, 14)</sup>。マウスでは, シアン遊離を抑制した条件で75-150mg/kg, 抑制しない条件で63-112mg/kg, ラットではシアン遊離を抑制しない条件で83-120mg/kgの各用量で上記行動異常が現われる<sup>13, 14)</sup>。上記の各行動の定量的評価は困難であるが, 首の前後運動は単位時間当たりの運動を数えることにより定量化できる。そこでこの首の前後運動を指標にした場合には用量-反応関係が認められている<sup>13, 14)</sup>。また少なくとも首の前後運動, 回転運動, 運動量の増加(図2), 後方歩行は投与後数か月間にわたって観察されるが, 旋回運動と宙返りは約1か月以内に限って認められる。さて, 行動異常誘発はアリルニトリルに固有の毒性であろうか? 我々はアリルニトリルに類似した構造の化合物を検討し, クロトニトリルと2-ペンテンニトリルはマウスとラットに行動異常誘発能を有することを, アクリロニトリル, プロピオニトリル, アリルクロライド, n-ブチロニトリル, 3-ペンテンニトリル, n-バレロニトリル, n-カプロニトリルは本活性を有しないことを示した(表2)<sup>13-15)</sup>。表2には参考のためにイミノジプロピオニトリル関連化合物の活性も示されているが, 行動異常誘発という多くのニトリルにはみられない毒作用を示す4種のニトリルの存在が明らかとなった。

アリルニトリルがもたらす行動異常はSelyeのいう「EEC-syndrome(excitement, choreoathetosis and

circling)」<sup>16)</sup>あるいはChou and Hartmannのいう「waltzing syndrome」<sup>17)</sup>に似ている。また, 同一ではないが類似した行動異常はdopamine (DA) agonists<sup>18)</sup>, serotonin (5-HT) agonists<sup>19-23)</sup>, phencyclidine<sup>24)</sup>の全身投与後, あるいはopioid peptides<sup>21)</sup>, thyrotropin releasing hormone<sup>21)</sup>, corticotropin releasing factor<sup>25)</sup>の脳室内投与後にみられる。行動異常の出現期間は用いる薬物の半減期に関係していると思われるが, アリルニトリルによってもたらされる行動異常は非常に長く持続するので, おそらく脳内での不可逆的な変化が背景に存在すると考えられる。従って, 行動異常の機序を行動学的, 生化学的, 病理学的に研究するためのよいモデルになるとと思われる。

## 2. 行動異常の出現及其保持の機序

アリルニトリル投与後から行動異常の出現及其保持に関する機序を現在までの知見をもとに以下に示す。

1) 5-HT系の関与。アリルニトリルが誘発する行動異常は5-HT agonistsの投与後にみられる症状に似ている<sup>19, 21-23, 26)</sup>。この5-HT syndromeは主に5-HT<sub>2</sub>受容体の活性化の結果として起こるとされているが<sup>21, 27)</sup>, 5-HT<sub>1</sub>受容体の活性化の関与も示唆されている<sup>20)</sup>。一方, アリルニトリルによる行動異常への5-HT系の関与は行動薬理学的に示されている。誘発された首の前後運動は5-HT antagonistのcyproheptadineやmethysergide, あるいは5-HT depletorのparachlorophenylalanineにより抑制され, 5-HT releaserのparachloroamphetamineにより促進される<sup>13, 14)</sup>。

アリルニトリル投与後1か月間にわたり, 脳内5-



Fig. 1 Allylnitrile-induced head twitching.

Table 1 Allylnitrile-induced behavioral syndrome.

Head twitching (backward head movements)
Head weaving (side to side head movements)
Random circling
Increased locomotor activity
Backward pedaling
Pivoting
Somersaulting

HTとその代謝物5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)の濃度変化が調べられ、投与1日後にのみ変化が検出された(表3)。なおこの期間では処理動物は行動異常を持続して示した。マウスでは<sup>28)</sup>、5-HIAA濃度は大脳皮質、延髄・橋、線条体、視床下部、中脳の5部位で増加し、5-HT濃度は上記5部位の線条体を除く4部位で増加した。また、5-HIAA/5-HT比は延髄・橋、線条体、中脳で有意に高かった。ラットでもほぼ同様の変化をしめした<sup>14)</sup>ことから、アリルニトリ

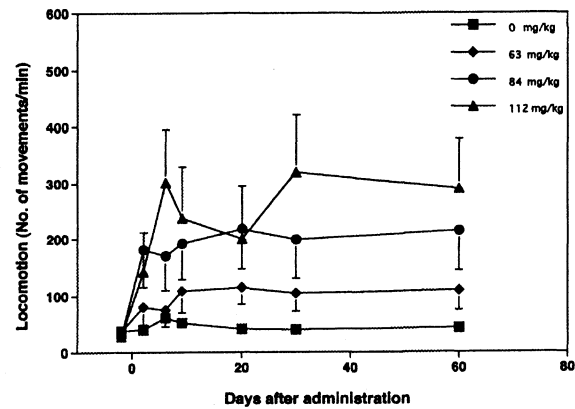


Fig. 2 Locomotor activity in mice following treatment with allylnitrile. ANOVA for repeated measures showed a significant effect of treatment, time and the interaction between treatment and time.

ルによる5-HT系の活性化が示された。5-HTは主に縫線核で合成されるので、縫線核が活性化されることによって5-HIAAの濃度上昇にみられる広範囲での変化となるのであろう。但し、この変化は6日目以降にみられなくなるので行動異常の保持とは結びつかないが、初期変化として注目される。

行動異常の保持と5-HT系の関係をみるため、脳内5-HT神経の傷害実験が行われた<sup>29)</sup>。ラットに5-HT神経毒5,7-dihydroxytryptamineを脳室内投与した5-HT神経傷害動物を作成後、アリルニトリルが経口投与された。この動物の首の前後運動は1か月間抑制されたままであり、投与1日後にみられる5-HT系の活性化はなく、1か月後でも多くの脳部位で5-HT及5-HIAA濃度は低下したままであった。行動異常が保持されるためには少なくともベースライン量の5-HTが必要なのであろう。

5-HT系と回転運動との関係が示唆されているが、DA系との相互作用を介しての関与が考えられている<sup>30-35)</sup>。例えば、線条体を6-hydroxydopamineで処理(DA神経の傷害)後、5-hydroxytryptophanによる5-HT合成の促進はapomorphineとamphetamineによる回転運動を減少させるが、5-HT depletor chlorophenylalanineはDA agonists投与後の回転運動を増加させる<sup>31)</sup>。ある5-HT agonistsは回転運動をひきおこすが<sup>19, 21)</sup>、脳の5-HT濃度を高めるある薬物は黒質線条体路に1側性傷害を

Table 2 Behavioral abnormality inducing activity of compounds<sup>13-16)</sup>.

Compound	Structure	Activity
Potassium cyanide	KCN	—
Acetonitrile	CH <sub>3</sub> CN	—
Acrylonitrile	CH <sub>2</sub> =CHCN	—
Propionitrile	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
Allylnitrile	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> CN	+
Allyl chloride	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Cl	—
Crotononitrile	CH <sub>3</sub> CH=CHCN	+
n-Butyronitrile	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	—
2-Pentenitrile	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CHCN	+
3-Pentenitrile	CH <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> CN	—
n-Valeronitrile	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	—
n-Capronitrile	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CN	—
Ethylene cyanohydrin	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	—
Succinonitrile	CN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	—
Aminoacetonitrile	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
β-Aminopropionitrile	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
β,β'-Iminodipropionitrile	NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN) <sub>2</sub>	+
Tris-(β-cyanoethyl)-amine	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN) <sub>3</sub>	—
β,β'-Oxydipropionitrile	O=(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN) <sub>2</sub>	—
Thiodipropionitrile	S=(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN) <sub>2</sub>	—
Ethylaminodipropionitrile	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN) <sub>2</sub>	—
Benzylaminopropionitrile	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
Phenylethylaminopropionitrile	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
Phenylisopropylaminopropionitrile	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
β-Methylaminopropionitrile	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
β-Dimethylaminopropionitrile	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	—
Methyleneaminoacetonitrile	CH <sub>2</sub> =NCH <sub>2</sub> CN	—

+ positive, — negative.

もった動物に回転運動をおこさない<sup>35)</sup>。アリルニトリルでみられる回転運動と5-HT系との関係は明らかでない。

2) DA系の関与。回転運動と運動量増加はこれまでDA系との関連で研究されてきたが<sup>34, 35-38)</sup>、アリルニトリルがもたらすこれらの行動異常にもDA系の関与の可能性がある。アリルニトリルで誘発された首の前後運動を指標にした場合、DA antagonistのhaloperidol, sulpirideあるいはchlorpromazineはこの異常運動を抑制する<sup>13)</sup> (図3)。定量的ではないが回転運動と運動量も抑えられる。

行動薬理学的にはDA系の関与が示唆されたが、生化学的には関連する結果が得られていない。マウスではアリルニトリル投与1日後に、大脳皮質と中脳でDA代謝物homovanillic acidの濃度が上昇していたがDA濃度は不変であった<sup>28)</sup>。また、その後1か月間、DA系に対照との差は認められていない。ラットではDA系の生化学的变化は検出されていない。Homovanillic acidの濃度上昇の意味は不明のままである。

3) ノルアドレナリン(NA)系の関与。行動調節におけるNAの役割は既に知られているが<sup>40)</sup>、行動薬理実験に基づきNA系の関与が示されている<sup>41)</sup>。 $\alpha$ -1 agonist phenylephrine,  $\alpha$ -2 agonist clonidine,  $\alpha$ -1 antagonist prazosinはアリルニトリルで誘発された行動異常を抑制したが、 $\alpha$ -2 antagonist yohimbineは無効であった。このことからNA系の関与が示唆されるが、 $\alpha$ ノルアドレナリン受容体の性質から推定して、大脳皮質下への持続的なNAの影響が異常保持のために必要とおもわれる。同様の結果が、EEC-syndromeと多くの類似性をもつ5-HT syndromeで報告されている<sup>19, 21, 22)</sup>。

NA系のdystoniaへの関与が生化学的に示されている<sup>42, 43)</sup>。ラットでアリルニトリルはNA量を低下させた<sup>29)</sup> (表4)。海馬、大脳皮質、視床下部、中脳、延髄・橋で投与1-4日後まで低下がみられたが、7-28日後では正常であった。また、NA神経毒N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4) 処理したNA傷害動物を作成後アリルニトリルが投与された。この動物は1か月間首の前後運動は促進され、脳の調べた全ての部位でNA量は低下したままであった。アリルニトリル投与によるNA量の低下は次のように解釈される。5-HT神経が青斑核に投射し、そこ

Table 3 Serotonin metabolism in 5 regions of the mouse brain 1 day after dosing with allylnitrile (150 mg/kg)<sup>28)</sup>.

Region	5-HT	5-HIAA	5-HIAA/5-HT
Cortex	134%*	174%*	131%
Medulla-pons	149%*	226%*	153%*
Striatum	122%	189%*	153%*
Hypothalamus	144%*	153%*	102%
Midbrain	155%*	208%*	130%*

Each value represents the percent of control. \*Significantly different from the control(P<0.05). 5-HT serotonin, 5-HIAA 5-hydroxyindoleacetic acid.

で5-HTはNA合成に阻害的に働く。従って5-HT神経の活性化により2次的にNA合成が低下する<sup>29)</sup>。DSP-4による首の前後運動の促進については、DSP-4によりNA量が低下し $\beta$ ノルアドレナリン受容体がsupersensitiveとなり、そこへ残存NAが作用することで上記の促進が起こる<sup>29)</sup>と考えられる。

NA系は回転運動、運動量にも関与し<sup>35, 44-46)</sup>、その作用は他の神経伝達物質の刺激により誘発された行動を促進させる方向であるが、このことはアリルニトリルによる行動異常でのNA系の関与の仕方と一致している。

4) 神経病理的变化。不可逆の病理変化と行動異常の関連が示されている<sup>47)</sup>。アリルニトリル投与後2か月間にわたり検討された。ヘマトキシリン・エオジン染色では、核濃縮を伴った神経細胞の萎縮が縫線核、大脳皮質、視床下部、海馬、歯状回で30日目以降にみられたが、gliosisは観察されていない。Caspase-3免疫染色では(表5)、海馬、内側手綱核、縫線核の一部の神経細胞が2日目で陽性を示し、Hoechst 33258陽性でもあった。これは行動異常が出現する時期(2日目)に特定の神経細胞にapoptosisが引き起こされたことを示している。これらのapoptosisは2か月間検出された。一方、caspase-3陽性部位のほぼ全部の神経細胞はterminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) 陽性であった。以上よりアリルニトリルは神経細胞apoptosisカスケードの活性化を誘

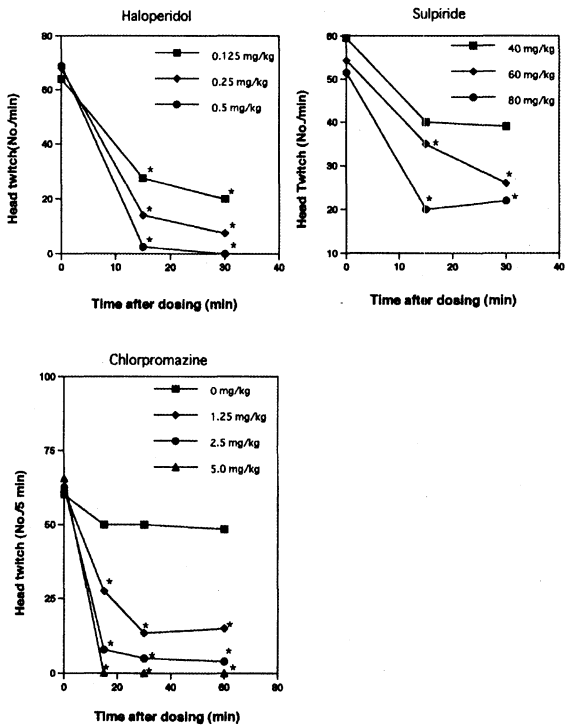


Fig. 3 Effects of dopamine antagonists on allylnitrile-induced head twitch. \*P<0.05 vs control value.

発するが必ずしも細胞死をもたらさないと思われる。また、神経細胞の萎縮の結果として行動異常が固定されるのであろうが、投与2日目及それ以降で内側手綱核と縫線核でapoptosisカスケードが活性化されて行動異常の出現と関連するので、これら両神経核が特に注目される。

脳特定部位あるいは神経核の傷害とその結果現われる行動との関連については既に多くの研究がある。内側手綱核は辺縁系を統合する部位として、中隔と視床下部からのインパルスを通脚間核を経て縫線正中核などに分布させる<sup>48)</sup>。一方、縫線核の上行性5-HT神経は手綱核からインパルスを受け、基底核・運動系と辺縁系を含む多くの領域にインパルスを出している<sup>49)</sup>。手綱核からの軸索は反屈束を形成しているが、この反屈束の傷害は運動量の増加をもたらす、かつ持続させるので<sup>50)</sup>、手綱核反屈束路はDA神経に持続的な抑制作用を示すと考えられている。また、縫線正中核の傷害で運動量の増加がみられるが、縫線背側核の傷害ではそうでない<sup>51, 52)</sup>ので縫線正中核は運動にたいして抑制的に働くと考えられている。従って、アリルニトリルがもたらす運動量の増加に限れば、まず内側手綱核がapoptosisカスケードの活性化によって傷害を受けて運動量が増加し、縫線正中核でのapoptosisによる傷害は更に運動量を増加させるのであろう。行動異常は、縫線核での病理変化の出現後、中枢神経系での5-HTの抑制的作用の解除あるいは5-HT神経支配を受けている神経で起こりうる適応メカニズム、たとえば受容体の感受性の変化によって引き起こされると考えられる。ここで述べた神

経核以外の病理変化のみられた部位が直接行動異常と関連するかどうかは現在不明であるが、入力障害の補償として現われた変化かもしれない。例えば、海馬の主要な入力の一つは縫線背側核に由来していることが知られている<sup>49)</sup>。

5) 前庭器の病理変化。前庭器は身体の平衡調節に関する姿勢反射に関連している<sup>53)</sup>、アリルニトリルによる行動異常にその機能障害の関与が考えられる。事実、イミノジプロピオニトリル投与ラットでは前庭器の感覚毛の変性が示され、この変性が行動異常の出現に寄与するとされている<sup>54, 55)</sup>。アリルニトリルではまだ前庭器に関する報告はないが、クロトノニトリル250mg/kgの投与3週間後には変化がみられている<sup>54)</sup>。この変化とは、膨大部嚢、卵形嚢斑、球形嚢斑での感覚毛の変性及消失である。しかし、3週間後のみの変化であり、より早い時期、即ち行動異常が出現しはじめるときの変化が不明なので、行動異常との関連の結論はだせない。今後、アリルニトリルも含めて前庭器への影響を詳細に検討する必要がある。

## 結 語

アリルニトリル、クロトノニトリル、2-ペンテンニトリルは実験動物に行動異常をひき起こすことを示した。また、アリルニトリル投与後の行動異常の出現とその保持に、中枢神経系の5-HT系、DA系、及NA系の関与、そして神経病理的には内側手綱核と縫線核の関与の大きいことをこれまでの知見にもとずき

Table 4 Noradrenaline content in discrete regions of the brain of rats after dosing with allylnitrile(100 mg/kg)<sup>29)</sup>.

Region	Days after dosing					
	1	2	4	7	12	28
Medulla-pons	90%	88%	96%	107%	113%	116%
Hippocampus	50%*	60%*	87%	108%	104%	93%
Cortex	68%*	54%*	98%	115%	105%	112%
Hypothalamus	60%*	49%*	53%*	82%	96%	100%
Midbrain	88%	78%*	96%	110%	110%	102%

Each value represents the percent of control. \*Significantly different from respective control(P<0.05).

Table 5 Brain areas showing caspase-3-positive neurons following allylnitrile<sup>47)</sup>.

mg allylnitrile/days Cx	Hyp	Hip			DG	Mhb	RN		
		CA1	CA2	CA3			DR	MnR	Rpa
63/2	—	+	—	—	—	+	+	+	+
63/30	+	+	—	+	—	+	+	+	+
63/60	+	+	+	+	+	+	+	+	+
84/2	—	+	—	+	+	+	+	+	+
84/30	+	+	+	+	+	+	+	+	+
84/60	+	+	+	+	+	+	+	+	+
112/2	+	+	—	+	+	+	+	+	+
112/30	+	+	+	+	+	+	+	+	+
112/60	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Mice were orally given allylnitrile(0,63,84 and 112 mg/kg), and sacrificed 2 to 60 days after dosing to assess caspase-3-positive neurons. —,not different from control; +,the presence of caspase-3-positive neurons.

Cx,cerebral cortex; Hyp,hypothalamus; Hip,hippocampus formation; DG,dentate gyrus; Mhb,medial habenular nucleus; RN,raphe nuclei; DR,dorsal raphe nucleus; MnR,median raphe nucleus; Rpa,raphe pallidus nucleus.

概説した。従来多くの研究が行われたイミノジプロピオニトリルはジニトリルであり、本稿で述べた3種のニトリルはモノニトリルであるが、いずれの系列であってもエンドポイントとして共通の行動異常を示すことは興味深い。ニトリル毒性の真の理解のため、行動異常発現の機序の研究は今後さらに進める必要がある。

## 文 献

- 1) Shapi MM, Hess A. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of some potential toxicants among volatile compounds emitted during large-scale thermal degradation of poly(acrylonitrile-butadiene-styrene) plastic. *J Chromatog* 1991 ; 562 : 681-96.
- 2) Hartung OR. Cyanides and nitriles. In: Clayton GD, Clayton FE, editors. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. New York: Wiley-Interscience Publication, 1982 : 4845-900.
- 3) Brieger H, Rieders F, Hodes WA. Acrylonitrile: Spectrophotometric determination, acute toxicity, and mechanism of action. *Arch Ind Hyg* 1952 ; 6 : 128-40.
- 4) Zeller H, Hofmann HTh. Zur toxisität der nitrile. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl* 1969 ; 19 : 225-38.
- 5) Gut I, Nerudova J, Kopecky J, Holecek V. Acrylonitrile biotransformation in rats, mice, and chinese hamsters as influenced by the route of administration and by phenobarbital, SKF-525A, cystein, dimercaprol, or thiosulphate. *Arch Toxicol* 1975 ; 33 : 151-61.
- 6) Silver EH, Kuttub SH, Hasan T, Hassan M. Structural considerations in the metabolism of nitriles to cyanide in vivo. *Drug Metab Dispos* 1982 ; 10 : 495-8.
- 7) Tanii H, Hashimoto K. Studies on the mechanism of acute toxicity of nitriles in mice. *Arch Toxicol* 1984 ; 55 : 47-54.
- 8) Grogan J, DeVito SC, Pearlman RS, Korzekwa KR. Modeling cyanide release from nitriles: Prediction of cytochrome P450 mediated acute nitrile toxicity. *Chem Res Toxicol* 1992 ; 5 : 548-52.
- 9) Hashimoto K, Kanai R. Studies on the toxicology of acrylonitrile metabolism, mode of action and therapy. *Ind Health* 1965 ; 3 : 30-46.
- 10) Willhite CC, Smith RP. The role of cyanide liberation in the acute toxicity of aliphatic nitriles. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981 ; 59 : 589-602.
- 11) Delay J, Pichot P, Thuillier J, Marquiset JP. Action de l'aminodipropionitrile sur le comportement moteur de la souris blanche. *C R Soc Biol* 1952 ; 146 : 533-4.
- 12) Cadet JL. The iminodipropionitrile (IDPN)-induced dyskinetic syndrome : Behavioral and biochemical pharmacology. *Neurosci Biobehav Rev* 1989 ; 13 : 39-45.
- 13) Tanii H, Kurosaka Y, Hayashi M, Hashimoto K. Allylnitrile : A compound which induces long-term dyskinesia in mice following a single administration. *Exp Neurol* 1989 ; 103 : 64-7.
- 14) Tanii H, Hayashi M, Hashimoto K. Behavioral syndrome induced by allylnitrile, crotononitrile or 2-pentenitrile in rats. *Neuropharmacology* 1991 ; 30 : 887-92.
- 15) Tanii H, Hayashi M, Hashimoto K. Nitrile-induced behavioral abnormalities in mice. *Neurotoxicology* 1989 ; 10 : 157-66.
- 16) Selye H. Lathyrism. *Rev Can Biol* 1957 ; 16 : 1-73.
- 17) Chou S-M, Hartmann HA. Axonal lesions and waltzing syndrome after IDPN administration in rats. With a concept-axostasis. *Acta Neuropathol* 1964 ; 3 : 428-50.
- 18) Thornburg JE, Moore KE. The relative importance of dopaminergic and noradrenergic neuronal systems for the stimulation of locomotor activity by amphetamine and other drugs. *Neuropharmacology* 1973 ; 12 : 853-66.
- 19) Arnt J, Hyttel J, Larsen JJ. The citalopram/5-HT-induced head shake syndrome is correlated to 5-HT-2 receptor affinity and also influenced by other transmitters. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984 ; 55 : 363-72.
- 20) Goodwin GM, Green AR. A behavioral and biochemical study in mice and rats of putative selective agonists and antagonists for 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Br J Pharmacol* 1985 ; 84 : 743-53.
- 21) Green AR. 5-HT mediated behavior. *Neuropharmacology* 1984 ; 23 : 1521-8.
- 22) Handley SL, Brown J. Effects on the 5-hydroxytryptamine-induced head twitch of drugs with selective actions on alpha-1- and alpha-2-adrenoceptors. *Neuropharmacology* 1982 ; 21 : 507-10.
- 23) Jacobs BL, Simon SM, Ruimy DD, Trulson ME. A quantitative rotational model for studying serotonergic function in the rat. *Brain Res* 1977 ; 124 : 271-81.
- 24) Sturgeon RD, Fessler RG, Meltzer HY. Behavioral scale for assessing phencyclidine-induced locomotor activity, stereotyped behavior, and ataxia in rats. *Eur J Pharmacol* 1979 ; 59 : 169-79.

- 25) Sutton RE, Koob GF, Lemoal M, Rivier J, Vale WW. Corticotropin-releasing factor produces behavioral activation in rats. *Nature* 1982 ; 297 : 331-3.
- 26) Bednarczyk B, Vetulani J. Antagonism of clonidine to shaking behaviour in morphine abstinence syndrome and to head twitches produced by serotonergic agents in the rat. *Pol J Pharmacol Pharm* 1978 ; 30 : 307-22.
- 27) Heal DJ, Philpot J, Molyneux SG, Metz A. Intracerebral administration of 5,7-dihydroxytryptamine to mice increases both head-twitch response and the number of cortical 5-HT-2 receptors. *Neuropharmacology* 1985 ; 24 : 1201-5.
- 28) Tanii H, Okayama A, Yamatodani A, Hayashi M, Hashimoto K. Alterations in the metabolism of serotonin and dopamine in the mouse brain following a single administration of allylnitrile, which induces long-term dyskinesia. *Toxicol Lett* 1991 ; 58 : 323-8.
- 29) Tanii H, Huang J, Hashimoto K. Involvement of noradrenergic and 5-hydroxytryptaminergic systems in allylnitrile-induced head twitching. *Brain Res* 1993 ; 626 : 265-71.
- 30) Costall B, Naylor RJ. Stereotyped and circling behaviour induced by dopaminergic agonists after lesions of the midbrain raphe nuclei. *Eur J Pharmacol* 1974 ; 29 : 206-22.
- 31) Giambalvo CT, Snodgrass SR. Effects of chloramphenamine and 5,7-dihydroxytryptamine on rotation and dopamine turnover. *Brain Res* 1978 ; 149 : 453-67.
- 32) Kostowski W, Giacalone E, Garattini S, Valzelli L. Studies on the behavioural and biochemical changes in rats after lesion of midbrain raphe. *Eur J Pharmacol* 1968 ; 4 : 371-76.
- 33) Nicolaou NM, Garcia-Munoz M, Arbuthnott GW, Eccleston D. Interactions between serotonergic and dopaminergic systems in rat brain demonstrated by small unilateral lesions of the raphe nuclei. *Eur J Pharmacol* 1979 ; 57 : 295-305.
- 34) Oberlander C, Hunt PF, Dumont C, Bolissier JR. Dopamine independent rotational response to unilateral intranigral injection of serotonin. *Life Sci* 1981 ; 28 : 2595-601.
- 35) Pycock CJ. Turning behavior in animals. *Neuroscience* 1980 ; 5 : 461-514.
- 36) Cools AR. Chemical and electrical stimulation of the caudate nucleus in freely moving cats : The role of dopamine. *Brain Res* 1973 ; 58 : 437-51.
- 37) Fishman RHB, Freigenbaum JJ, Yanai J, Klawans HL. The relative importance of dopamine and norepinephrine in mediating locomotor activity. *Prog Neurobiol* 1983 ; 20 : 55-88.
- 38) Settler PE, Malesky M, McDevitt J, Turner K. Rotation produced by the administration of dopamine and related substances directly into the supersensitive caudate nucleus. *Life Sci* 1978 ; 23 : 1277-84.
- 39) Shapiro RM, Glick SD, Camarota NA. A two-population model of rat rotational behavior: Effects of unilateral nigrostriatal 6-hydroxydopamine on striatal neurochemistry and amphetamine induced rotation. *Brain Res* 1987 ; 426 : 323-31.
- 40) Iversen SD, Iversen LL. Central neurotransmitters and the regulation of behavior. In: Gazzaniga MS, Blakemore G, editors. *Handbook of Psychobiology*. New York : Academic Press, 1975 : 153-200.
- 41) Tanii H, Hayashi M, Hashimoto K. Effects of neurotropic agents with a selectivity for alpha-adrenoceptors on nitrile-induced dyskinetic syndrome in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1990 ; 36 : 317-20.
- 42) Lorden JF, Mckeen TW, Baker HJ, Cox N, Walkley SV. Characterization of the rat mutant dystonia (DT) : A new animal model of dystonia musculorum deformans. *J Neurosci* 1984 ; 4 : 1925-32.
- 43) Rikler DK, Messer A, Roth RH. Increased noradrenergic metabolism in the cerebellum of the mouse mutant dystonia musculorum. *J Neurochem* 1981 ; 37 : 649-54.
- 44) Donaldson I MacG, Dolphin A, Jenner P, Marsden CD, Pycock C. The roles of noradrenaline and dopamine in contraversive circling behavior seen after electrolytic lesions of the locus coeruleus. *Eur J Pharmacol* 1976 ; 39 : 179-91.
- 45) Pycock CJ, Donaldson I MacG, Marsden CD. Circling behavior produced by unilateral lesions in the region of the locus coeruleus in rats. *Brain Res* 1975 ; 97 : 317-29.
- 46) Velly L, Kempf E, Cardo B. Locomotor activity of rats after stimulation or after lesions of the dorsal noradrenergic bundle : Effects of clonidine, prazosin and yohimbine. *Psychopharmacology* 1982 ; 78 : 239-44.
- 47) Zang XP, Tanii H, Kobayashi K, et al. Behavioral abnormalities and apoptotic changes in neurons in mouse brain following a single administration of allylnitrile. *Arch Toxicol* 1999 ; 73 : 22-32.
- 48) Herkenham M, Nauta WJH. Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1979 ; 187 : 19-48.

- 49) Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992 ; 72 : 165-229.
- 50) Thornton EW, Murray M, Connors-Eckenrode T, Haun F. Dissociation of behavioral changes in rats resulting from lesions of the habenula versus fasciculus retroflexus and their possible anatomical substrates. *Behav Neurosci* 1994 ; 108 : 1150-62.
- 51) Wirtshafter D, Asin KE. Evidence that electrolytic median raphe lesions increase locomotion but not exploration. *Physiol Behav* 1982 ; 28 : 749-54.
- 52) Albinsson A, Andersson G, Andersson K, Vega-Matuszczyk J, Larsson K. The effects of lesions in the mesencephalic raphe systems on male rat sexual behavior and locomotor activity. *Behav Brain Res* 1996 ; 80 : 57-63.
- 53) 古屋信彦, 小泉達郎. 前庭反射. *神経内科* 1995 ; 42 : 315-9.
- 54) Llorens J, Dememes D, Sans A. The behavioral syndrome caused by 3,3'-iminodipropionitrile and related nitriles in the rat is associated with degeneration of the vestibular sensory hair cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993 ; 123 : 199-210.
- 55) Llorens J, Dememes D. Hair cell degeneration resulting from 3,3'-iminodipropionitrile toxicity in the rat vestibular epithelia. *Hear Res* 1994 ; 76 : 78-86.