痙攣性カビ毒の薬理

鈴木重紀*

S. SUZUKI*: Pharmacology of tremorgenic mycotoxins

痙攣性カビ毒の毒性薬理学研究の発端は Wilson らによる *Aspergillus flavus* から振戦や痙攣を発現する物質（後に aflatrem, AFT と命名された）¹⁾、また *Penicillium cyclopium* から tremortin A（現在では penitrem A, PTA と改称されている）²⁾ の分離によるところが大きい。この物質は Stern らによって、毒性薬理学的研究がはじめて検討され、この領域への関心を高める引金となった。一連の痙攣性カビ毒の多くは家畜中毒に関連しており、痙攣性カビ毒には発癌性カビ毒の研究と同様に大きな社会的重要性が含まれていると考えられる。今回は一連の痙攣性カビ毒の毒性全般については Mantle と Penny³⁾ の総説にゆずることとし、毒性薬理学的研究について fumitremorgin A (FTA, *Aspergillus fumigatus*), verruculogen (VER, *Penicillium simplicissimum*), AFT, PTA における概要を述べる。

1. 痙攣性カビ毒の毒性

痙攣を起こすといわれているカビに汚染された牧草を摂取した家畜（牛、羊）の向神経作用と考えられる症状は骨格筋、肩、側腹部、頭部の振戦に代表される。より強い症状は、牛、羊を走らせようとするとき認められ、家畜は前肢を突っ張り、硬直し揺り台を付けた木馬のような歩き方をし、運動失調状態、時には虚脱状態を呈する。そして強い運動不能が観察されるとき死亡することがある。豚では初期の振戦は尾で観察される³⁾。実験動物における痙攣性カビ毒の向神経作用と考えられる症状は我々の研究室の観察報告によれば、FTA はマウス、ラットでは経口投与、腹腔内投与、尾静脈内投与で、ウサギでは耳静脈内投与で少量では四肢にはじまり全身におよぶ振戦の発現する。多量投与では振戦に加えて、四肢にはじまり軀幹筋に至る痙攣が起こり、はじめ間代性であるが後に強直性となり後弓反張状態にまで至る。マウス、ラットでは間代性から強直性痙攣の変化の途中で特異的なカンガルー様姿勢が観察され、強直性痙攣はストリキニーネ様の痙攣で死に至る場合がある³⁻⁶⁾。文献によれば、VER, PTA を含めたその他の痙攣性カビ毒もほぼ同様な向神経作用を示すと報告されている³⁾。

2. 痙攣性カビ毒の代謝

痙攣性カビ毒の代謝研究は、その物質の微量で薬理作用（特に中枢作用）を示すために他の物質の代謝研究に使用されるよりはるかに高い比活性の放射性カビ毒が要求されるので、現在まで VER を除いてほとんど行われていない。VER の吸収、排泄、生体内分布および代謝に関する研究はラットと羊で行われている。実験系は共に、¹⁴C-メバロン酸および ¹⁴C-プロリンを *Penicillium simplicissimum* の液体培養で取り込ませた ¹⁴C-VER ($5.89 \times 10^2 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$) を使用している。ラ

* 千葉大学薬学部 (〒260 千葉市弥生町1-33)

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University (1-33, Yayoi-cho, Chiba 260)

ットでは、 ^{14}C -VER (1 mg/kg) を静脈内投与した場合、放射活性は25分後に肝臓をはじめ小脳、大脳にまで分布していることが明らかにされている。代謝は肝灌流実験で検討され、VER はおそらく肝臓の薬物代謝酵素によって還元および脱水素を受け desoxy-VER を経て TR-2 になり異性化を起し (metabolite C) になる経路が推定されている⁹⁾。羊の場合、 ^{14}C -VER (3.6 mg/48 kg) を静脈内投与、110分後に殺した場合、投与量の約4%が肝臓、約11%が胆汁、約11%が腸管に分布し、尿には0.5%が排泄されることが明らかとなった。脳には大脳皮質で0.025%、線条体で0.0025%の微量分布が認められている。代謝経路はラットの場合と同様であり、TR-2 および metabolite C は更に腸内細菌によって構造未知の水溶性の極性の高い物質に代謝されることが判明している^{10,11)}。

3. 痙攣性カビ毒の作用機序

痙攣性カビ毒の作用機序の研究ははじめは手探りの状態で VER で行われ、既知のある程度作用機序の知られている抗振戦剤をもちいて VER 誘発振戦に対する拮抗作用が検討された。Hotujac と Stern により、非作用発現濃度の picrotoxin と VER 併用で VER 作用発現が増強され、VER の振戦作用は γ -aminobutylic acid (GABA) 神経と関連があると報告された¹²⁾。その後、我々の研究室で FTA の振戦を含んだ異常行動に対する抗コリン、抗アドレナリン、抗ヒスタミン、抗セロトニン、抗ドパミンおよび抗興奮性アミノ酸作動薬などの影響を観察することで同様な検討が行われた。その結果、抗ドパミンおよび抗興奮性アミノ酸作動薬において振戦の抑制が認められ、FTA の振戦を含んだ異常行動の発現は中枢のドパミン作動性神経系および興奮性アミノ酸作動性神経系の関与していることが示唆された⁴⁻⁷⁾。

神経生化学的研究方法による解析 近年まで定量法に疑問がもたれていた脳内アミンおよびアミノ酸の定量も脳内酵素不活化装置、高速液体クロマトグラフィーおよび検出器の開発改良によって急展開した。我々の研究室では FTA 投与のマウスで、脳内 dopamine の代謝産物 5,6-dihydroxy-phenylacetic acid および homovanillic acid 量の増加が投与量 および経時的に依存性を示し、dopamine 代謝の亢進が考えられた。更に脳を大脳皮質、線条体、海馬、中脳、視床下部、橋-延髄および小脳に分割してアミン量を定量した結果、中脳、視床下部および橋-延髄で 5,6-dihydroxy-phenylacetic acid の増加が認められた。また、同様に aspartate および glutamate 量についても定量した結果、中脳および視床下部にそれらのアミノ酸量の増加が認められ、FTA の作用点が中枢の中脳および視床下部周辺に存在することが考えられた⁷⁾。脳内興奮性アミノ酸量については、ラットおよび羊における VER, PTA と AFT に関して Norris ら、Peterson らおよび Valdes らによる報告がある。Norris らは VER と PTA で glutamate と aspartate さらに PTA で GABA の大脳皮質シナプトゾームからの放出を観察している¹³⁾。Peterson らは VER を側脳室灌流液中に注入した場合、経時的にその灌流液に glutamate と aspartate の増量を認めたが、皮質内灌流液中に注入した場合にはその現象は認められなかったと報告している¹⁴⁾。Valdes らは AFT は急性作用としてラット脳の海馬シナプトゾームにおいて glutamate および GABA 取り込み系に対する取り込み能の増加と親和性の減少を認め、両方の神経伝達物質の放出促進を促進し、また亜急性作用として逆現象を誘起し、その結果は海馬の神経伝達物質系に関わる神経系の変性に由来する可能性と報告した¹⁵⁾。以上の報告から推論すると少なからず痙攣性カビ毒は中枢の興奮性アミノ酸神経系に関与していると考えられる。

神経生理学的研究方法による解析 FTA によるウサギの実験報告がある。実験には成熟ウサギを使用し、FTA の効果発現の指標として、後肢の屈筋および伸筋を支配する運動神経の自発発射

インパルスを電気生理学的に記録した。FTA の痙攣発現量以下の少量で脳幹の電気刺激効果によって誘導される総ひ骨神経や頸骨神経の自発発射が増強したことから、FTA は痙攣といった激しい運動興奮効果を起こす以前に、運動機能に関係深い神経細胞の集合する脳幹領域に作用すると報告されている⁸⁾。

以上述べた通り、痙攣性カビ毒の薬理学的研究は実験動物で観察される症状の解析方法およびその量の確保が困難であるために、振戦、痙攣を含む異常行動の作用機作の研究はまだ充分行われていず、今後の展開が期待される分野である。また人間や動物の種々の中樞性疾患の作用機作の解明および治療薬の開発の手助けになると考えられる。

引用文献

- 1) Wilson, B.J., Wilson, C.H.: Science, **144**, 177 (1964).
- 2) Wilson, B.J., Wilson, C.H., Hayes, A.W.: Nature, **120**, 77 (1968).
- 3) Betina, V. (Ed.), Mycotoxins, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1984, pp. 415.
- 4) Yamazaki, M., Suzuki, S., Kukita, K.: J. Pharmacodyn., **2**, 119 (1979).
- 5) Yamazaki, M., Suzuki, S., Ozaki, M.: J. Pharmacodyn., **6**, 748 (1983).
- 6) Suzuki, S., Kikkawa, K., Yamazaki, M.: J. Pharmacodyn., **7**, 935 (1984).
- 7) Yamazaki, M., Suzuki, S.: New Concepts and Developments in Toxicology, Edited by Chambers, P.L., Gehring, P., Sakai, F., Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986, pp. 273.
- 8) Nishiyama, M., Kuga, T.: Japan J. Pharmacol., **40**, 481 (1986).
- 9) Pepera, K.P.W.C., Day, J.B., Mantle, P.G., Rodrigues, L.: Appl. Environ. Microbiol., **43**, 503 (1982).
- 10) Pepera, K.P.W.C., Mantle, P.G.: Res. Vet. Sci., **32**, 347 (1982).
- 11) Laws, I., Mantle, P.G., Rodrigues, L., Penny, R.H.C.: Xenobiotica, **17**, 937 (1987).
- 12) Norris, P.J., Smith, C.C.T., De Belleroda, J., Bradford, H.F., Mantle, P.G., Thomas, A.J., Penny, R.H.: J. Neurochem., **34**, 33 (1980).
- 14) Peterson, D.W., Bradford, H.F., Mantle, P.G.: Biochem. Pharmacol., **31**, 2807 (1982).
- 15) Valdes, J.J., Cameron, J.E., Cole, R.T.: Environment. Health. Perspect., **62**, 459 (1985).