



In vitro effects of milbemycin oxime : mechanism of action against *Angiostrongylus cantonensis* and *Dirofilaria immitis*.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 李, 秀雄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1413

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 136号	学位授与年月日	平成 5年 2月12日
氏 名	李 秀 雄		
論文題目	In vitro effects of milbemycin oxime : mechanism of action against Angiostrongylus cantonensis and Dirofilaria immitis. (milbemycin oxime の in vitro 作用 : 広東住血線虫および犬糸状虫に対する作用機序)		

医学博士 李 秀 雄

論文題目

In vitro effects of milbemycin oxime : mechanism of action against *Angiostrongylus cantonensis* and *Dirofilaria immitis*.

(milbemycin oxime の in vitro 作用 : 広東住血線虫および犬糸状虫に対する作用機序)

論文の内容の要旨

目的 : 世界的にみれば寄生虫症患者は未だ多く、他の感染症と同様に予防と治療の両面からの対策が必要である。細菌感染症などの場合、発症の3大要因すなわち感染源、感染経路および宿主感受性をどこかで断ち切れれば発症を阻止できる。ところが、寄生虫症については、栄養改善やワクチンにより宿主抵抗性を高める対策が、現状では期待し難い。ここに、寄生虫症の対策の特殊性があり、化学療法の役割の重要性の根拠がある。そこで、より有効で安全な抗寄生虫薬の開発と治療法の研究が必要となり、欧米を中心に、基礎・臨床にわたる研究が続行されている。もちろん、例外的なものはあるが、吸虫症と条虫症については、praziquantel の開発によりほぼ解決した。ところが、線虫症については、フィラリア症や糞線虫症ならびに犬回虫や顎口虫による幼虫移行症など多くの難治症が残っており、有効な駆虫薬の開発が望まれている。抗線虫性駆虫薬の最近の進歩としてマクロライド系抗生物質の駆虫薬が導入された。例えば、ivermectin 誘導体および milbemycin D などである。milbemycin 誘導体は *Streptomyces hygroscopicus* subspecies *aureolacrimisus* が産生する一連のマクロライド系抗生物質であるが、milbemycin oxime は有害副作用が少ない点から特に注目されるようになった。この駆虫薬は A_3/A_4 タイプの oxime 混合物であり、 A_4 タイプが80%以上を占める。milbemycin oxime については既に in vivo で犬糸状虫症予防効果や犬回虫などに対する駆虫効果が知られている。一方、in vitro では、著者らが各種寄生蠕虫の自動運動に対する作用を検討し、興味深い知見を得ている。すなわち、milbemycin oxime は、線虫類に対して低濃度と高濃度で異なる2つの作用を示し、特に、広東住血線虫や犬糸状虫のような組織寄生虫で著明であった。この点で milbemycin oxime は同族の milbemycin D を含む他の GABA 機構作用性の駆虫薬と異なっており、diethylcarbamazine (DEC) や santonin と似ていた。一方、この駆虫薬は条虫類と吸虫類に対しても作用を示し、この点でも milbemycin D などと異なっていた。本研究では、in vitro での作用スペクトルにおいて特徴的であった milbemycin oxime の広東住血線虫と犬糸状虫の自動運動に対する2つの作用の機序を検討した。

材料と方法 : 本実験では両線虫とも雌虫を用い、広東住血線虫は全虫体標本として、また犬糸状虫は頭部標本 (2.0-2.5cm) として実験に供した。虫体の自動運動に対する milbemycin oxime などの作用は、アイソトニック・トランスデューサー法により観察した。

結果および考察 : 1. milbemycin oxime の広東住血線虫に対する麻痺作用力は、ivermectin とほぼ同等であり milbemycin D に比べると $1/10$ 以下であった。また、milbemycin oxime の $10^{-8} - 10^{-7}$ g/ml による麻痺は、milbemycin D や ivermectin の場合と同様に洗浄により回復しなかった。 $10^{-8} - 10^{-7}$ g/ml の milbemycin oxime で完全麻痺を受けた自動運動標本は、GABA 機構の拮抗薬である picrotoxin ないし bicuculline で拮抗されたが、 α -アドレナリン受容体の拮抗薬の dibenamine では拮抗されなかった。eserine ないし pyrantel の収縮作用は、milbemycin oxime により抑制され、その抑制は picrotoxin ないし bicuculline の添加により拮抗された。従って、milbemycin oxime も ivermectin 誘導体や milbemycin-

n D、DEC、santonin などと同様に、GABA 機構に対する作用を介して麻痺を引き起こすことが示唆された。一方、 $3-5 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ の milbemycin oxime による促進作用、この虫体で acetylcholine (ACh) の遊離を阻止すると考えられている strychnine で拮抗された。2. 広東住血線虫に対する顕著な作用に比較して、犬糸状虫に対しては milbemycin oxime の 10^{-7}g/ml および $3-5 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ で軽微な抑制および促進作用がみられたのみであった。また、この作用はそれぞれ picrotoxin および strychnine により拮抗された。この駆虫薬が成虫に対して軽微な作用しか示さなかった点は、その予防効果にとっては有利と考えられる。

結論：神経薬理学的薬物の作用との関係から、広東住血線虫および犬糸状虫に対する milbemycin oxime の低濃度の抑制作用は GABA 機構の促進作用を、一方、高濃度による促進作用は ACh の遊離促進を介することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

(論文試験結果の要旨)

抗線虫性の駆虫薬としてマクロライド系抗生物質 milbemycin oxime が導入された。この駆虫薬は *Streptomyces hygroscopicus subspecies aureolacrimsus* が産生する一連のマクロライド系抗生物質で、有害副作用が少ない点から特に注目されるようになった。この駆虫薬は milbemycin A₃ oxime、milbemycin A₄ oxime の混合物であり、A₄ タイプが80%占める。milbemycin oxime については既に in vivo で犬糸状虫症予防効果や犬回虫などに対する駆虫効果が知られている。今回、申請者は in vitro での作用スペクトルにおいて特徴的であった milbemycin oxime の広東住血線虫と犬糸状虫の自動運動に対する2つの作用の機序を検討した。

(材料及び方法)

本実験では両線虫とも雌虫を用い、広東住血線虫は全虫体標本として、また犬糸状虫は頭部標本 (2.0~2.5cm) として実験に供した。虫体の自動運動をアイソトニック・トランスデューサー法を用いて増幅記録し、milbemycin oxime などの作用を観察した。

(結果)

1. milbemycin oxime の広東住血線虫に対する麻痺作用力は、ivermectin とほぼ同等であり、milbemycin D に比べると $1/10$ 以下であった。また $10^{-8} \sim 10^{-7} \text{g/ml}$ の milbemycin oxime で完全麻痺を受けた自動運動標本は GABA 機構の拮抗薬である picrotoxin ないし bicuculline で拮抗されたが、 α -アドレナリン受容体拮抗薬 dibenamine では拮抗されなかった。eserine ないし pyrantel の収縮作用は milbemycin oxime により抑制され、その抑制は picrotoxin ないし bicuculline の添加により拮抗された。

従って、milbemycin oxime は ivermectin と同様に GABA 機構に対する作用を介して麻痺を引き起こすことが示唆された。一方、 $3 \sim 5 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ の milbemycin oxime による促進作用は、この虫体で acetylcholine (ACh) の遊離を阻止すると考えられている strychnine で拮抗された。

2. 犬糸状虫に対しては milbemycin oxime の 10^{-7}g/ml および $3 \sim 5 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ で軽微な抑制及び促進作用がみられたのみであった。また、この作用はそれぞれ picrotoxin および strychnine により拮抗された。

(結論)

神経薬理学的薬物の作用との関係から、広東住血線虫及び犬糸状虫に対する milbemycin oxime の低濃

度の抑制作用は GABA 機構の促進作用を、一方、高濃度による促進作用は ACh の遊離促進を介することが示唆された。

主論文に対し、以下の質疑がなされた。

1. 広東住血線虫を用いた理由
2. 広東住血線虫および犬糸状虫の雌成虫を用いたが幼虫と成虫間および雌雄間に反応の差が見られるか
3. milbemyacin oxime の線虫類に対する感受性は腸管寄生のものより組織寄生のものに対して高いが、その理由は
4. 線虫類の神経薬理学的受容体に作用する各種薬物と駆虫薬の関係
5. 線虫類にはニコチン様の ACh 受容体の存在が知られているが、ムスカリン様受容体に作用する薬物から駆虫薬が見つかる可能性はないのか
6. milbemyacin oxime の線虫に対する作用と条虫・吸虫に対する作用では機序が異なるのか
7. milbemyacin oxime の低濃度と高濃度に作用差があるが、中間的濃度ではどのような作用がみられるか
8. milbemyacin oxime の実用化、人への応用はどうか

以上の点について質疑がなされたが、申請者の答えはほぼ適切であり、博士（医学）の学位授与に値すると審査員全員一致で決定した。

論文審査担当者 主査 教授 藤 井 喜一郎

副査 教授 佐 野 基 人 副査 助教授 植 松 俊 彦

副査 教授 竹 内 宏 一 副査 助教授 小 林 明