

Effects of PF1022A on adult *Angiostrongylus cantonensis* in the pulmonary arteries and larvae migrating into the central nervous system of rats

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 可知, 茂男 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/1503 |

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 226号 | 学位授与年月日 | 平成 7年12月22日 |
| 氏名 | 可知茂男 | | |
| 論文題目 | <p>Effects of PF1022A on adult <i>Angiostrongylus cantonensis</i> in the pulmonary arteries and larvae migrating into the central nervous system of rats (ラットに感染させた広東住血線虫の肺動脈寄生の成虫および中枢移行中の幼虫に対する PF1022A の作用)</p> | | |

博士(医学) 可知茂男

論文題目

Effects of PF1022A on adult *Angiostrongylus cantonensis* in the pulmonary arteries and larvae migrating into the central nervous system of rats

(ラットに感染させた広東住血線虫の肺動脈寄生の成虫および中枢移行中の幼虫に対する PF1022A の作用)

論文の内容の要旨

【目的】PF1022Aは日本で新しく開発中の抗生物質性抗線虫薬で、従来の駆虫薬と比べ、その由来および化学構造のいずれからみても極めてユニークな物質である。また、作用機序については、神経薬理的に GABA 機構の促進と ACh 機構の抑制により相乗的に作用し、虫体を麻痺させることが明らかにされている。

この薬剤は多くの腸管寄生線虫に対し速効的に作用し、マウス、ラット、犬に対する LD₅₀値が2,000 mg/kg以上であることから、抗腸管線虫薬としては十分に有望と考えられる。我々は抗組織線虫薬としての可能性を知るため、マウスに感染したコスタリカ住血線虫の幼虫(腸間膜動脈寄生)に対する作用を検討し、5 mg/kg/day(p.o.)または0.625 mg/kg/day(i.p.)の5日間連続投与で完全な殺虫効果を認めた。本研究では、我々のもう1つのモデル実験系の広東住血線虫感染動物を用いて、PF1022Aの組織線虫に対する作用を更に検討した。

【方法】今回の実験系では、薬物の投与時期を選択することにより、①中枢へ移行虫の幼虫、②中枢に寄生する幼虫・幼若成虫および③肺動脈移行後の成虫に対する作用を検討することができる。20虫の広東住血線虫をラットに感染させたのち、①の幼虫に対しては感染後1日から、③の成虫に対しては感染後8週から PF1022A 10 mg/kg/day(p.o.)ないし0.5 mg/kg/day(i.p.)を5回連続的あるいは間欠的に投与し、糞中第1期幼虫排出の経時変化、剖検時の虫体回収数、臓器の相対重量、病変の程度、肺臓内虫卵の有無などを指標として作用を検討した。一方、②の中枢寄生虫体に対しては感染後11日から PF1022A 20 mg/kg/day(p.o.)ないし2.5 mg/kg/day(i.p.)を投与し、同様に検討をした。②のステージについては広東住血線虫の50虫を感染させたマウスにおける効果も併せて検討した。

【結果】1. 肺動脈寄生虫に対する作用：糞中第1期幼虫の排出は p.o.連続投与、間欠投与および i.p.連続投与の何れの場合もほぼ完全に抑制された。雌虫体の回収数は p.o.連続投与でほぼ100%減少し、間欠投与では約70%の減少が認められたが、雄虫体については減少は認められなかった。しかし p.o.連続投与の繰り返しにより雄虫体の回収数も減少した。i.p.連続投与では雌虫体で約60%、雄虫体で約40%の減少がみられた。また、全ての治療群で非治療群に比較して、心肺の相対重量、肉眼的病変の程度などに有意な減少がみられ、その他の指標についても著明な効果が認められた。

2. 中枢移行中の幼虫に対する作用：糞中第1期幼虫の排出は全ての治療群で有意に抑制された。p.o.連続投与の虫体回収数は雌虫体で約80%の減少、雄虫体で約50%の減少を示し、雌に対する特異的作用は認められなかった。i.p.連続投与でも雌雄の両虫体に対して殺虫作用が認められたが、その程度は p.o.の場合より劣った。脾、心肺の相対重量、肉眼的病変の程度に有意な差は認められず、肺臓内虫卵も非治療群と差がみられなかった。

3. 中枢に寄生する虫体に対する作用：20虫感染ラット系で、いずれの指標についても、20 mg/kg/day(p.o.)と2.5 mg/kg/day(i.p.)の何れの投与群も非治療群に較べ有意な差は認められなかつ

た。また、50虫を感染させたマウス系では、PF1022A (20mg/kg/day) 投与群では感染後4週までに30%が死亡したのに対し、mebendazole (10mg/kg/day) 投与群は全てが生存した。体重もPF1022A投与群は非治療群と同様に減少したのに対し、mebendazole投与群は非感染群と同様の増加を示した。

【考察】広東住血線虫感染動物を用いた今回の実験で、PF1022Aはその成虫に対してp.o. (10mg/kg/day) で著明な殺虫作用を示し、作用は雌虫体に対して特に強いことが明らかとなった。投与を繰り返すかi.p. (0.5mg/kg/day) の場合には雄虫体に対してもかなりの殺虫作用を示した。また中枢に移行中の幼虫に対してもPF1022Aの殺虫作用がみられたが、その作用は弱く、しかも雌雄虫体に対する作用の差は認められなかった。これらの結果から成虫の雌虫体に対する特異的な作用には神経薬理的な作用の他に成熟した雌虫体の生殖器官に対する直接作用も関与することが示唆された。

つぎに中枢寄生の虫体に対してはPF1022Aはp.o. (20mg/kg/day) とi.p. (2.5mg/kg/day) のいずれのルートでも全く無効であった。今日繁用されている多くのGABA作用性の抗線虫薬は血液-脳関門を通過することから、宿主の中枢GABA機構への有害副作用の問題があった。PF1022Aも脳内に直接投与すると宿主の中枢GABA機構に作用することが報告されており、中枢寄生の広東住血線虫に対してPF1022Aが無効な結果は、この新薬が血液-脳関門も通過しないことを示唆している。従って、PF1022AはLD₅₀値のみでなく、血液-脳関門を通過しない点でも画期的な抗線虫薬といえるだろう。

【結論】広東住血線虫感染動物を用いた実験系で、PF1022Aが肺動脈に寄生する成虫と中枢移行虫の幼虫に対しては殺虫作用を示し、中枢寄生の虫体に対しては全く作用を示さなかった。以上の結果から、PF1022Aは腸管線虫のみならず組織線虫に対しても安全で有効な駆虫薬となることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

人体寄生虫感染者は世界的には多く、その対策が世界保健機構でねられている。一方、国際交流の激増に伴い、我が国でもアジア、アフリカなどの開発途上国の寄生虫が問題化してきた。ペットブームがそれに拍車をかけ、人獣共通寄生虫症が増加している。そこで寄生虫駆除薬の重要性が再認識されつつあるのが現状であり、特に組織寄生線虫に対する有効で安全な薬剤の開発が求められている。

申請者は抗線虫薬として現在開発中のPF1022Aの組織寄生線虫に対する作用を広東住血線虫をモデルとして検討した。この薬は、植物の葉(ヤブツバキ)のマイクロフローラ由来の新しい化学構造を持つ物質で、その作用機序として神経薬理的にGABA機構の促進とACh機構の抑制による虫体の弛緩性麻痺作用が考えられている。腸管寄生線虫に対しては多くの線虫に対して有効であり、組織寄生線虫に対しては申請者の教室でコスタリカ住血線虫に対する抗幼虫作用が検討され、p.o. (経口: 10mg/kg×5) ないしi.p. (腹腔内: 0.625mg/kg×5) にて完全な効果が明らかにされている。それを参考にして本研究ではp.o. (10mg/kg×5) およびi.p. (0.5mg/kg×5) の用量での①肺動脈中の成虫、②中枢へ移動中の幼虫、③中枢寄生の虫体に対する作用を広東住血線虫感染ラットを用いて検討した。この方法は、申請者の教室で確立され、投与時期を変えることにより使い分けられるものである。すなわち20虫の広東住血線虫をラットに感染後8週間より薬剤を投与し、糞中への幼虫排出の経時変化、剖検時の虫体回収数、肺臓内虫卵の有無、臓器の相対重量、病変の程度などを指標として、①の成虫への作用を検討した。②の幼虫に対しては感染後1日から投与を開始し、③の中枢寄生虫体に対しては感染後11日から投与を開始した。特に③では効果が出にくい場合用量を増し、p.o. (20mg/kg×5) およびi.p. (2.5mg/kg×5) を用いた。なお、mebendazole (中枢寄生虫体に有効であることが既知の薬剤) 投与群

との比較を50虫感染マウス系を用いて行った。

結果は、①の成虫では p.o. で強い効果が認められたが、i.p. ではやや弱かった。興味あることに p.o. での効果は雄虫体に比べ雌虫体で強く認められた。しかし、投与を繰り返すことにより雄虫体に対しても強い効果が認められた。②の幼虫では効果は認められたが完全な抑制はなく、肺臓内虫卵、脾および心肺の相対重量、肉眼的病変の程度が非治療群と有意な差はなく、雌雄に対する作用差も認められなかった。③の中枢寄生虫体に対しては、20虫感染系では増量にもかかわらず、全く効果は認められなかった。また、50虫感染マウス系でも mebendazole では効果が認められたが、本剤では感染後4週までに30%の宿主が死亡し、非治療群同様体重も減少し、効果は認められなかった。

本実験結果より、①で雄より雌の成虫に対してより感受性の高かった理由として、雌の生殖器官に対する直接作用を本剤が持つ可能性を考えた。②で効果が完全でなかったのは、薬剤投与期間中に幼虫が中枢に移行してしまったためと考えた。③の中枢寄生虫体に対する作用が認められないことは、本剤が他剤と異なり血液-脳関門を通過しないためであり中枢性の副作用が少ない安全性の高い薬である可能性が示唆された。

以上、本剤は脳に移行せず、組織寄生線虫の幼虫のみならず成虫に対しても有効な薬剤であることを広東住血線虫感染ラットをモデルにモデル系として初めて証明した論文であることを評価した。

以上の論文の説明に対して関連事項として審査委員から次の質問が出された。

- 1) PF1022Aの安全性、薬物動態
- 2) PF1022Aの特色
- 3) PF1022Aの動物への適応はどのような種類の動物を対象と考えるか
- 4) 広東住血線虫のヒトでの症状は(好酸球性髄膜脳炎)
- 5) 雄より雌が成虫ではより感受性が高い理由は生殖器への作用以外に考えるか
- 6) p.o. と i.p. の量的差異はどのように決めたか
- 7) 成虫は何故肺動脈に入り込むのか
- 8) 成虫が死んでアレルギー源となる可能性
- 9) 投与剤型に oral cream を用いた理由
- 10) 他の寄生虫に対する効果はどうか(アニサキス、蟻虫)

これらの質問に対して申請者は概ね適切に解答し、また本研究は新抗線虫薬の開発に寄与するものと認めた。以上により、審査委員会は本論文が博士(医学)の学位を授与するに十分な内容を有するものと全員一致で判定した。

| | | | | | | |
|---------|----|-----|------|----|-----|------|
| 論文審査担当者 | 主査 | 教授 | 中島光好 | | | |
| | 副査 | 教授 | 佐野基人 | 副査 | 教授 | 橋本久邦 |
| | 副査 | 助教授 | 上里忠良 | 副査 | 助教授 | 佐藤篤彦 |