

|            |   |
|------------|---|
| 氏名(国籍)     | Muhammad Mubarak Hossain (バングラデシュ共和国)   |
| 学位の種類      | 博士(獣医)  |
| 学位記番号      | 獣医博甲第173号   |
| 学位授与年月日    | 平成17年3月14日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当  |
| 研究科及び専攻    | 連合獣医学研究科<br>獣医学専攻   |
| 研究指導を受けた大学 | 岩手大学  |
| 学位論文題目     | Studies on the Mechanism of CNS Neurotoxicity<br>Induced by Pyrethroids<br>(ピレスロイドの中樞神経毒性発現機構に関する研究)        |
| 審査委員       | 主査 岩手大学 教授 小林 晴 男<br>副査 帯広畜産大学 教授 西 村 昌 数<br>副査 岩手大学 教授 岡 田 幸 助<br>副査 東京農工大学 教授 小久江 栄 一<br>副査 岐阜大学 教授 武 脇 義 |

### 論文の内容の要旨

家庭用の殺虫薬の大部分はピレスロイド剤である。ピレスロイドは主に神経軸索のナトリウムイオンチャンネルに作用して、チャンネルの開口時間を延長し、脱分極を持続させることが知られている。ピレスロイドの末梢神経系に対する影響はよく知られているが、中枢神経系に対する影響はよくわかっていない。本研究では、ピレスロイドの中樞神経系に対する影響を知る目的で、主として脳の代表的な神経伝達物質の放出に対する影響について検討した。

ピレスロイドはI型とII型に分類される。無拘束ラットの脳におけるアセチルコリン(ACh)、ドパミン(DA)、セロトニン(5-HT)、γアミノ酪酸(GABA)およびグルタミン酸(Glu)の放出に対するアレスリン(I型)、シハロスリン(II型)およびデルタメスリン(II型)の影響を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフを用いてマイクロダイアリシス法によって検討した。透析プローブを雄性SD系ラットの左側海馬あるいは線条体に設置した。ピレスロイドまたは溶媒を腹腔内に投与した。溶媒投与は伝達物質の放出には影響しなかった。

海馬におけるACh放出に対してアレスリンは二面作用を示し、20 mg/kgでは増加作用を、60 mg/kgでは減少作用を示した。シハロスリン20および60 mg/kgはACh放出を用量依存的に抑制した。デルタメスリン20 mg/kgおよび60 mg/kgはACh放出を用量依存的に著明に増加させた。

3種のピレスロイド薬はACh分解酵素(AChE)活性には影響しなかったが、60 mg/kgの投与は線条体のACh合成酵素(ChAT)活性を増加させた。海馬の高親和性コリン取り込み(HACU)に対して、アレスリン(60 mg/kg)およびシハロスリン(20および60 mg/kg)はVmax値を低下、デルタメスリン(60 mg/kg)はVmax値を増加させた。In Vitroでは $10^{-6}$  M以上において、アレスリンとシハロスリンはHACUを抑制、デルタメスリンは増加させた。以上の結果は、ACh合成系に対する影響もピレスロイドのコリン作動性神経系に対する影響に含まれることを示唆している。

線条体におけるDA放出に対してアレスリン10 mg/kgは促進作用を、20および60 mg/kgは抑制作用を示した。10~60 mg/kgのシハロスリンは用量依存的にDA放出を抑制した。デルタメスリン10および20 mg/kgは用量依存的にDA放出を促進したが、60 mg/kgは投与後1時間まで抑制を示した後、投与後3時間にわたって著明にDA放出を促進した。3種のピレスロイドはDAの代謝物DOPACおよびHVAの放出には影響しなかったが、アレスリンとシハロスリンは20および60 mg/kgにおいて3-MTの放出を促進した。アレスリンとシハロスリンはDA取り込みを阻害したことから、代謝物である3-MTが増加したと考察した。

線条体における5-HT放出に対してピレスロイドはDA放出とは全く反対の作用を示した。アレスリン10 mg/kgは抑制作用を、20および60 mg/kgは促進作用を示した。10~60 mg/kgのシハロスリンは用量依存的に5-HT放出を促進した。デルタメスリン10~60 mg/kgは用量依存的に5-HT放出を抑制した。3種のピレスロイドは5-HTの代謝物5-HIAAの放出には影響しなかった。

海馬におけるGABA放出に対してピレスロイドはACh放出とは全く反対の作用を示した。アレスリン10 mg/kgは抑制作用を、20および60 mg/kgは促進作用を示した。10~60 mg/kgのシハロスリンは用量依存的にGABA放出を促進した。デルタメスリン10~60 mg/kgは用量依存的に5-HT放出を抑制した。

海馬におけるGlu放出に対してアレスリン10 mg/kgは促進作用を、20および60 mg/kgは抑制作用を示した。10~60 mg/kgのシハロスリンは用量依存的にGlu放出を抑制した。デルタメスリン10および60 mg/kgは用量依存的にGlu放出を促進した。

透析プローブを介して1  $\mu$ Mテトロドトキシンを投与すると、アレスリン、シハロスリンおよびデルタメスリン(20 mg/kg)のACh、DA、5-HT、GABAおよびGluの放出に対する作用は完全に遮断されたが、デルタメスリン(60 mg/kg)の作用は完全には遮断されなかった。アレスリン低用量およびデルタメスリンは海馬におけるコリン作動性神経、Glu作動性神経および線条体におけるDA作動性神経のNa<sup>+</sup>チャネルを介してそれぞれの伝達物質の放出を促進するのに対して、5-HT作動性神経およびGABA作動性神経に対してはそれぞれに先行する抑制性神経のNa<sup>+</sup>チャネルに強く作用してそれぞれの伝達物質の放出を抑制すると考察した。他方、アレスリン20と60 mg/kgおよびシハロスリンはコリン作動性神経、Glu作動性神経およびDA作動性神経に対して、それぞれに先行する抑制性神経のNa<sup>+</sup>チャネルに強く作用してそれぞれの伝達物質の放出を抑制し、5-HT作動性神経およびGABA作動性神経に対してはそれぞれのNa<sup>+</sup>チャネルを介してそれぞれの伝達物質の放出を促進すると考察した。中枢神経系伝達物質の放出に対する作用に関して、デルタメスリンとシハロスリンは同一のII型ピレスロイドに分類できないことを見いだした。

## 審 査 結 果 の 要 旨

現在の家庭用殺虫剤の大部分はピレスロイド剤であるが、中枢神経系に対する影響はよくわかっていない。ピレスロイドは I 型と II 型に分類される。申請者は、無拘束ラットの脳におけるアセチルコリン(ACh)、ドパミン(DA)、セロトニン(5-HT)、ガンマアミノ酪酸(GABA)およびグルタミン酸 (Glu) の放出に対する10~60 mg/kg (腹腔内投与) のアレスリン (I型) , シハロスリン (II型) およびデルタメスリン (II型) の影響を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフを用いてマイクロダイアリシス法によって検討した。

海馬におけるACh放出に対して、アレスリンは二面作用 (20 mg/kg : 増加, 60 mg/kg : 減少) を、シハロスリンは用量依存的な抑制作用を、そしてデルタメスリンは用量依存的な増加作用を示すことを明らかにした。また、海馬の高親和性コリン取り込みを、アレスリンとシハロスリンは抑制、デルタメスリンは促進した。この結果より、3種のピレスロイドはACh合成系にも作用することを示唆した。

線条体におけるDA放出に対して、アレスリンは二面作用 (10 mg/kg : 促進, 20 および60 mg/kg : 抑制) を、シハロスリンは用量依存的な抑制作用を、そしてデルタメスリンは用量依存的な促進作用 (ただし、60 mg/kgは投与後1時間まで抑制を示した後に促進) を示すことを明らかにした。

線条体における5-HT放出に対して、アレスリンは二面作用 (10 mg/kg : 抑制, 20 および60 mg/kg : 促進) を、シハロスリンは用量依存的な促進作用を、そしてデルタメスリンは用量依存的な抑制作用を示すことを明らかにした。

海馬におけるGABA放出に対して、アレスリンは二面作用 (10 mg/kg : 抑制, 20 および60 mg/kg : 促進) を、シハロスリンは用量依存的な促進作用を、そしてデルタメスリンは用量依存的な抑制作用を示すことを明らかにした。

海馬におけるGlu放出に対して、アレスリンは二面作用 (10 mg/kg : 促進, 20 および60 mg/kg : 抑制) を、シハロスリンは用量依存的な抑制作用を、そしてデルタメスリンは用量依存的な促進作用を示すことを明らかにした。

上記5種の神経伝達物質の放出に対する3種のピレスロイドの作用はテトロドトキシンを投与すると完全に遮断されたことから (ただし、デルタメスリン60 mg/kgの作用は完全には遮断されなかった) , 放出促進作用はその神経のNa<sup>+</sup>チャンネルにピレスロイドが作用することによって、また、放出抑制作用はその神経に先行する抑制性神経のNa<sup>+</sup>チャンネルにピレスロイドが作用することによって発現すると結論した。中枢神経系伝達物質の放出に対する作用に関して、デルタメスリンとシハロスリンは同一の II 型ピレスロイドに分類できないことを見いだした。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があることを認めた。

## 基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : The modulatory effect of pyrethroids on acetylcholine release in the hippocampus of freely moving rats  
著 者 名 : Hossain, M.M., Suzuki, T., Sato, I., Takewaki, T., Suzuki, K. and Kobayashi, H.  
学術雑誌名 : NeuroToxicology  
卷・号・頁・発行年 : 25 (5) : 825-833, 2004

## 既発表学術論文

- 1) 題 目 : Efficacy of Teniazole<sup>1</sup> against gastrointestinal nematodes in calves of Bangladesh Agricultural University dairy farm  
著 者 名 : Karim, M.A., Mostofa, M. and Hossain, M.M.  
学術雑誌名 : The Bangladesh Veterinarian  
卷・号・頁・発行年 : 16 (2) : 72-75, 1999
- 2) 題 目 : Effect of medicated block licks on the performance of indigenous dairy cows of Bangladesh  
著 者 名 : Rafiq, K., Mostofa, M., Awal, M. A. and Hossain, M.M.  
学術雑誌名 : Asian-Australasian Journal of Animal Sciences  
卷・号・頁・発行年 : 13 (6) : 774-780, 2000
- 3) 題 目 : Neurotoxicity and brain regional distribution of manganese in mouse  
著 者 名 : Kobayashi, H., Uchida, M., Sato, I., Suzuki, T., Hossain, M.M. and Suzuki, K.  
学術雑誌名 : Journal of Toxicology, Toxin Reviews  
卷・号・頁・発行年 : 22 (4) : 679-689, 2003

その他の論文

1) 題 目 : Therapeutic evaluation of cypermethrin against ticks and lice with their haemato-biochemical changes in cattle

著 者 名 : Hossain, M.M., Awal, M. A., Kobayashi, H. and Talukder, M. H.

学術雑誌名 : Bangladesh Veterinary Journal

巻・号・頁・発行年 : 35 (1-2) : 39-43, 2001