OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	麻ひ性貝毒の毒性に関する研究
Author(s)	知見, 憲次
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35805
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【8】

氏名・(本籍)	知見憲次
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第7985号
学位授与の日付	昭和63年2月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**麻ひ性貝毒の毒性に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 近藤雅臣 (副査) 教授 岩田平太郎　教授 三浦喜温　教授 内田驍

論文内容の要旨

麻ひ性貝毒（Paralytic Shellfish Poison）はフグ毒Tetrodotoxinに匹敵する毒力を有することが知られているが，この貝毒には多数の異性体が存在し，このうち，我国における麻ひ性貝毒の主成分である（Gonyautoxin）（ＧＴＸ群）が筋麻ひを招来する原因，作用機序に関しては未だ十分な解明がなされていなった。

そこで，著者は1979年６月大船渡湾（岩手県）で採取したホタテガイの中腸線より貝毒を精製・分離し，この毒がGTX_1，GTX_2及びGTX_3を含有していることを確認し，このＧＴＸ群を用いて，筋麻ひ発現のメカニズムについての検討を行った。

薬物による筋麻ひの発現要因としては，脊髄準位以上の上位運動神経系に作用する場合と脊髄以下の末梢神経一筋系に働くものに大別することが出来る。

まず，いずれの部位ＧＴＸ群が作用するのかを判定するために，ウサギの耳静脈にＧＴＸ群を投与，腓腹筋から記録した単一神経筋単位の筋電図について，放電間隔を計測した後放電間隔時系列を作成した。ついで，この系列を緩慢な動揺と不規則な変動の２つの成分に分け，後者に時実の元－Ｓ曲線法を適用して考察を加えた。さらに，単一神経筋単位の放電間隔時系列に野村の周期分析法を適用して，これを解析した。

その結果，ＧＴＸ群は上位の運動神経系の活動を反映する緩慢な動揺に変化を示さず，また，骨格筋運動を支配する大脳皮質運動野の神経活動を表現するＨ型変動のＣ曲線の傾斜に対してはほとんど影響を及ぼしていない。これに対して，下位運動神経系の働きを反映するπ－Ｓ点はＧＴＸ群投与後，その分布域を拡大し，下位運動神経系に抑制的に働くことを示唆した。更に，脊髄準位以下の運動神経系の

働きが関与しているR型変動においてもＧＴＸ群投与後周期の延長を示し，下位運動神経系に及ぼすＧＴＸ群の抑制効果を確認した。

次いで，M波を指標とする誘発筋電図を観察し，このM波の振幅，潜時及び持続時間に及ぼすＧＴＸ群を検討した。ＧＴＸ群はM波の振幅の減小，潜時及び持続時間の延長をもたらせた。この成績はＧＴＸ群が神経筋接合部近傍に対して抑制的に作用した結果であると解釈される。

カエル坐骨神経縫工筋標本の収縮反応に対するＧＴＸ群の作用を観測した。この標本をＧＴＸ群処理すると神経間接刺激による収縮反応は減少し，ついには消失するが，筋直接刺激による収縮反応は持続していた。この実験よりＧＴＸ群は筋肉に直接作用するのではなくて，神経から筋に至る過程に作用していることが明確になった。そこで，坐骨神経の活動電位に対するＧＴＸ群の影響を調査した。正常坐骨神経はＧＴＸ群で120分間処理した後も，処理前の活動電位と同様の波形を示したが，神経鞘を脱鞘した神経をＧＴＸ群で処理すると数分後に活動電位は消失し，ＧＴＸ群は無髄の神経に作用している可能性を推察される。

そこで，縫工筋線維に微小電極を挿入し，終板電位を誘導し，ＧＴＸ群の終板電位に及ぼす影響を観測した。筋にＧＴＸ群を作用させると数分後に終板電位は消失するが，ＧＴＸ群を洗浄除去すると再度終板電位が出現した。この実験結果はＧＴＸ群が神経筋接合部のpresynaptic siteに優先的に作用していることを物語っている。

微小電極を用いて，運動神経の活動電位とその神経に支配される終板電位を同時に記録した。筋標本にＧＴＸ群を作用させると数分後に両電位は同時に消失したが，ＧＴＸ群を洗浄除去すると再び両電位は同時に出現した。

この成績は，ＧＴＸ群が神経終末線維に作用し，興奮の伝播を阻害した為に，神経終末部よりアセチルコリンの放出が抑制された。その結果，活動電位と終板電位が同時に消失したと考えられる。また，両電位の回復が同時であったことも終末線維に作用していることを裏付けている。

以上の結果より，ＧＴＸ群は上位運動神経系に作用するのではなくて，神経筋接合部のpresynaptic siteの神経終線維に作用して興奮の伝導を阻害し，骨格筋麻ひを招来すると確信した。

最後に，ＧＴＸ群の平滑筋に及ぼす影響について検討するために，モルモット腸管を用いて蠕動運動，アセチルコリン及びニコチンの腸管収縮反応そして経壁電気刺激効果などに及ぼすＧＴＸ群の作用を観察した。

ＧＴＸ群は蠕動運動，ニコチン収縮反応及び電気刺激効果を抑制するが，アセチルコリン収縮反応には影響を及ぼさなかった。即ち，ＧＴＸ群は平滑筋及び筋側のアセチルコリン受容体に対して抑制的に働くことが明らかとなった。

そこで，モルモット回腸より縦走筋標本を摘出し，この標本にニコチン刺激，電気刺激及びhigh－K^+刺激を加えてこの時放出されるアセチルコリン量を測定することにより，縦走筋を支配する副交換神経系に対するＧＴＸ群の作用機序について検討した。

ＧＴＸ群はニコチン刺激，電気刺激によるアセチルコリンの放出を抑制したが，high－K^+刺激によるアセチルコリンの放出を妨げなかった。

この結果，ＧＴＸ群は神経末端のアセチルコリン放出系に対して抑制的に働くのではなくて，副交換神経筋後線線に作用し，興奮の伝導を阻害すると判断した。

論文の審査結果の要旨

わが国における麻ひ性貝毒の主成分とされているgonyautoxin群の生理・薬理作用について有毒ホタテガイの中腸線から分流，精製したgonyautoxin群を用いて検討した。まず，ウサギを用いた実験から本毒素は上位の運動神経の活動にほとんど影響せず下位運動神経の活動に抑制的に働くことを見出した。ついで，神経筋接合近傍に対して抑制的効果がみられ，また，カエルの坐骨神経縫工筋線維を用いた実験から本毒素はpresyhaptic siteの神経終末線維に作用し，興奮の伝導を遮断する作用を有することを明らかにした。一方，モルモット腸骨を用いて，平滑筋活動に及ぼす影響を検討した結果，コリン作動性神経末端からのアセチルコリン放出が阻害され腸骨平清滑に対する収縮余生効果がみられることを明らかにした。これらの結果は麻ひ性貝毒とくにgonyantoxinの神経系への影響のメカニズムを明らかにしたものであり，薬学博士の学位を授与するに値するものと判定した。