

11445

中枢コリン作動性神経活性に及ぼす殺菌農薬
トリアジメフォンの影響佐藤 秀行 小林 晴男 鈴木 忠彦
(岩手大学農学部獣医学科家畜薬理学教室)

神経系に作用する農薬のほとんどは有機リン剤やカーバメイト剤などの殺虫薬である。トリアゾール系の殺菌農薬であるトリアジメフォン (TDF) は覚せい剤であるメチルフェエーデートやアンフェタミン様の中枢作用を有することで珍しい薬物である¹⁾。ラットに高用量の TDF を投与すると自己の指を噛み切るなどの異常行動を示し、中枢神経終末へのドパミンの再取り込み阻害が示唆されている²⁾。中枢コリン作動性神経系に対する TDF 反復投与の作用はほとんど知られていない。また、記憶能への影響を調べた。

材料と方法

動物は6-8週齢のICR系雌マウスを用いた。コーン油にTDFを溶解して、0(対照)、100および200mg/kgを毎日1回、3日間経口投与した。最終投与後24時間に大脳皮質(皮質)、海馬および線条体を摘出し、アセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性³⁾、コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性³⁾、高親和性コリン取り込み(HACU)³⁾、ムスカリン受容体(mAChR, [³H] QNB 結合能)³⁾、アセチルコリン(ACh)含量およびコリン含量を測定した⁴⁾。

記憶能は受動回避行動を測定した⁵⁾。

結果

脳部位のコリン作動性神経活性

TDF 群には前肢の指を噛んで出血するものもいた。3日間の体重は対照群とTDF 群の間に有意差はなかった(データはない)。

ChAT 活性(図1A, B)は海馬においてTDF投与群のKm値がいずれの投与群でも有意に高値を示した。HACUは対照群に比べてTDFいずれの投与群も有意差は認められなかったが、用量依存的にKm値およびVmax値が減少する傾向を示した(図1C, D)。[³H] QNB 結合能はKd, Vmax値とも変化は認められなかった(データはない)。ACh含量はTDFの投与によって影響を受けなかつ

た(図2A)。コリン含量はTDF投与群の海馬において有意に減少した(図2B)。AChE活性はTDF投与群の大脳皮質において有意に増加した(図2C)。

学習と記憶能

獲得試行前, すなわち暗室での刺激前の暗室進入時間は5-10秒で, 対照群, TDF 100 および 200mg/kg 間で有意差は認められなかった。刺激後の暗室進入時間(受動回避時間=記憶能)は図2Dに示すように, 対照群とTDF投与群間に有意差は認められなかった。

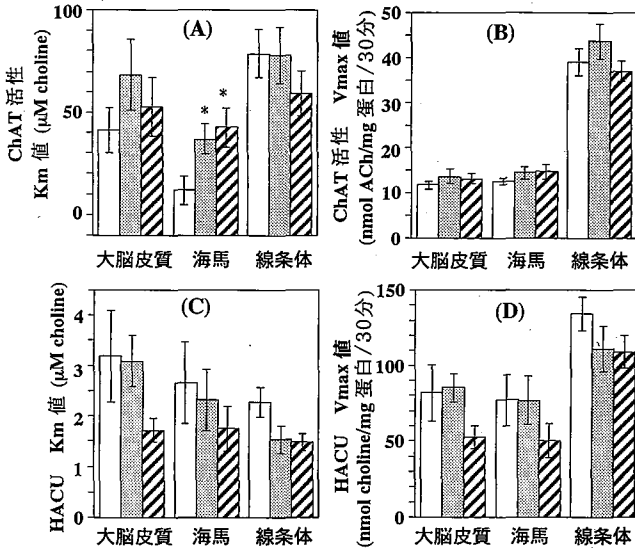


図1 コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性および高親和性コリン取り込み (HACU) に及ぼす影響

(A): ChAT 活性 Km 値, (B): ChAT 活性 Vmax 値, (C): HACU Km 値, (D): HACU Vmax 値

□: 対照群, ▨: 100mg TDF/kg, ▩: 200mgTDF/kg. 例数: 5-7. 対照群に比べて有意 (* $p < 0.05$).

考察

ChAT 活性は TDF 投与群の海馬において Km 値が高値を示した。Km 値の上昇は基質コリンの濃度を高めることによって ACh 合成の進行を抑えていると考えられる。TDF 投与群では海馬のコリン濃度は有意に低く, Km 値の上昇と符合する。

HACU は ACh 合成の律速段階といわれる⁶⁾。HACU は, TDF の投与によって用量依存的に Km 値および Vmax 値が減少する傾向を示したことから, ACh 合成速度の抑制状況に対して, コリンの反応至適濃度を下げている状態にあると考

えられる。

[³H] QNB 結合能は mAChR の密度 (B_{max}) や親和性 (K_d) を示すが、TDF の投与によって変化はみられなかった。このことはシナプス間隙に持続的な ACh の蓄積または直接的な mAChR 遮断は無かったことを示唆している。

TDF の投与は ACh 含量に影響しなかったことから ACh のホメオスタシスを乱さないと考えられる。一方、大脳皮質の AChE 活性は増加した。このことはシナプス間隙に ACh の存在頻度が高いことに対する代償性反応と考えられる。本実験において、TDF は ACh の合成促進作用および分解抑制作用を示さなかつ

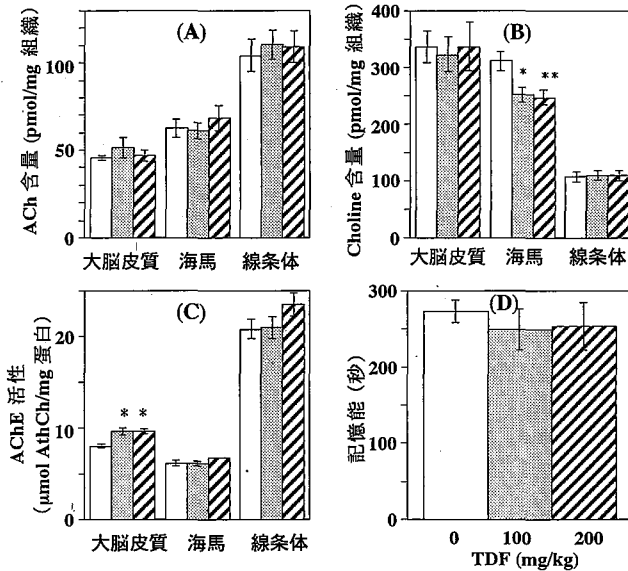


図2 アセチルコリン (ACh) 含量 (A), コリン含量 (B), アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性 (C) および記憶能 (D) に及ぼす影響。

□: 対照群, ▨: 100mg TDF/kg, ▩: 200mg TDF/kg.
対照群に比べて有意 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

たことから、ドパミン系の促進²⁾によって間接的に ACh 放出が促進した結果、AChE 活性が上昇したと考えられる。

TDF は受動回避行動に影響しなかったことから、学習および記憶には影響しないことが示唆された。この研究は TDF の学習および記憶能に対する影響に関する最初の報告である。

結語

TDF の反復投与は、マウス中枢コリン作動性神経系に顕著ではないが影響を

及ぼした。この影響は他の神経系，例えばドパミン神経系への影響を介する二次的な作用と思われる。また，TDFの反復投与は学習および記憶には影響しないと考えられる。

1) Perkins, A. N., et al.: Discriminative stimulus properties of triadimefon: Comparison with methylphenidate. *Pharmacol Biochem Behav* 40: 757-761 1991 —2) Walker, Q. D. & Mailman, R. B.: Triadimefon and triadimenol: Effects on monoamine uptake and release. *Toxic Appl Pharmacol* 139: 227-233 1996 —3) Kobayashi, H., et al.: Effects of systemic administration of 2-(4-phenyl-piperidino)-cyclohexanol (vesamicol) and an organophosphate DDVP on the cholinergic system in brain regions of rats. *Brain Res Bull* 43: 17-23 1997 —4) Takahashi, T. & Aprison, M. H.: Acetylcholine content of discrete areas of the brain obtained by a near-freezing method. *J Neurochem* 11: 887-898, 1997. —5) Hiramatsu, M., et al.: Effects of U-50, 488H on scopolamine-, mecamylamine- and dizocipine-induced learning and memory impairment in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 284: 858-867 1998 —6) Simon, J. R., et al.: Sodium-dependent high affinity choline uptake: A regulatory step in the synthesis of acetylcholine. *J Neurochem* 26: 909-922 1976

(受付: 1999年5月6日)

[通信先 小林晴男: 岩手大学農学部獣医学科畜薬理学教室

盛岡市上田3丁目18-8 (〒020-8550)]