

***Lathyrus* 属植物中の興奮性アミノ酸 (EAA) アナログ類の神経毒性**

日本大学 薬学部 生物科学研究室¹⁾, 同 機能形態学研究室²⁾,
千葉大学 薬学部 医薬品素材学講座³⁾, ゲント大学 医学部 生理化学研究室⁴⁾
○草間國子¹⁾, 草間 貞²⁾, 渡邊和子¹⁾, 池上文雄³⁾, Yu-Haey Kuo⁴⁾,
Fernand Lambein⁴⁾

【目的】グラスピー (*Lathyrus sativus*) の種子の過剰摂取により引き起される中枢、運動神経系疾患 (neurolethyrism) の発生機序を解明する目的で、植物中に含まれる特異アミノ酸類の作用について、培養神経細胞およびクローン化グルタミン酸受容体 (Glu R), グルタミン酸トランスポーター (Glu T) を用いて検討した。

【方法】ラット胎児大脳皮質由来の培養神経細胞およびグリア細胞に対するアミノ酸類の致死作用はトリパン青または propidium iodide 染色法により測定した。また, Glu R (NMDA R および AMPA R) および Glu T (GLT-1, GLAST および EAAC 1) の各 mRNA を *Xenopus* oocyte に注入発現させ、薬物の作用を二電極膜電位固定法により測定した。

【結果・考察】1) Neurolethyrism の原因物質とみられている β -ODAP (β -N-oxalyl-L- α , β -diaminopropionic acid, BOAA) は培養神経細胞に対して 10 μ M 以上で急性の致死作用を示したが、グリア細胞に対しては殆ど影響がなかった。この作用は MK-801 (noncompetitive NMDA antagonist) により拮抗されたが、NBQX (AMPA antagonist) ではされなかった。2) β -ODAP は AMPA R に対して glutamate に匹敵するアゴニスト作用を示したが、NMDA R (glutamate および glycine 部位) や Glu T には顕著な作用を示さなかった。3) β -ODAP の生合成前駆体である β -(isoxazolin-5-on-2-yl)-L-alanine (BIA) はいずれの系でも何ら作用を示さなかった。一方、BIA の異性体である β -(isoxazolin-5-on-4-yl)-L-alanine (TAN, 抗菌剤) は強い NMDA アゴニストおよび AMPA の部分アゴニスト作用と共に、Glu T の高親和性阻害剤となり、また glutamate に匹敵する強い神経毒性を示した。4) BIA の γ -glutamyl 誘導体である compound XI は NMDAR に対して弱いアンタゴニストおよび AMPA R, Glu T に対して弱いアゴニスト作用を示した。5) Oocyte への β -ODAP の直接注入を行っても卵の viability には影響がなかった。以上の結果より、少なくとも大脳皮質神経細胞において β -ODAP は毒性を示すが、その急性作用はあまり強力ではなく、neurolethyrism の病理機転として、下位脊髄運動ニューロンに対する AMPA アゴニスト作用による興奮毒性や、植物中の他のアナログ類と β -ODAP との複合作用が重要である可能性が示唆された。