

## 第14回国際毒性学会議(2016；メリダ，メキシコ)に出席して

小畑 俊男

大阪青山大学健康科学部看護学科

Report on the XIV International Congress of Toxicology (ICT 2016), Merida, Mexico

Toshio Obata

School of Nursing, Faculty of Health Science, Osaka Aoyama University

**Abstract** An outline of the congress and some of my impression of Mexico are presented. I attended the XIV International Congress of Toxicology held on 2 through 6 October, 2016, to present some results of our recent research, entitled “Opening ATP-sensitive  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) channels increases MPP $^{+}$ -induced hydroxyl radical generation via estrogen action in rat striatum” (by Toshio Oata and Michiko Nakashima)

**Key words** : Merida, XIV International Congress of Toxicology (ICT 2016)

メリダ, 14回国際毒性学会議

### はじめに

第14回国際毒性学会議(XIV International Congress of Toxicology ; ICT) が2016年10月2日～6日の5日間(図1)にわたり、メキシコのユカタンコンベンションセンターにて開催されました(図2)。参加者は2000名前後で、以前よく発表していた北米国際

神経科学会(Society for Neuroscience)の約3万人に比べてるとほどよい規模の学会です。

メリダは黄熱病の研究で有名な野口英世が足跡を残した地であり、博士が研究を行ったオーラン病院があることで知られています。今回は学会の審査を受けて最近の研究の成果について発表の機会を得ることができました。

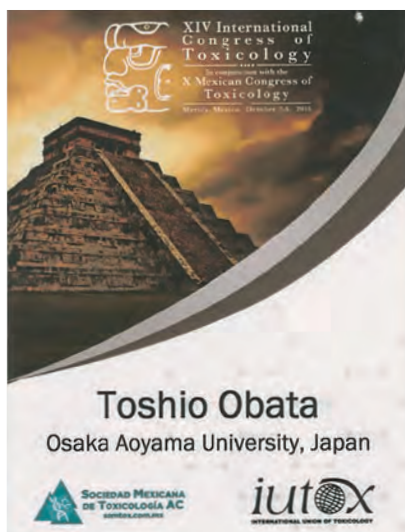


図1 ネームカード



図2 第14回国際毒性学会議 参加許可証

## メキシコを訪れて

成田空港から首都メキシコティーまで所要時間は約13時間で、さらに2時間乗り継ぐと今回の目的地であるメリダに着きます。メリダはメキシコのユカタン半島北部にある人口83万人の都市で無数のマヤ遺跡が散在するユカタン州の州都です。ベストシーズンは春・秋で、夏は38度を超える日が続き、冬は厳しい寒さが続くので防寒対策の服装が必要です。国の単位でいえば、2015年時点で、メキシコの人口は日本とほぼ同じ1億2千7百万人です。今後、日本の人口推計は減少が続く一方、メキシコは増加の見通しで、メキシコの人口が日本を上回るものと思われます。国土は約196万平方kmと、日本の国土のほぼ5.2倍の広さです。北はアメリカ、南はベリーズとグアテマラに国境が接しています。西は太平洋、東は大西洋とメキシコ湾に接しており、ビーチリゾートも豊富にあります。国土がかなり広いことからわかる通り、都市によってかなり気候も違うため、訪れる際はその都市の気候を確認したほうが良いでしょう。

## 文化

言語は公用語として、スペイン語が使われています。宗教は約9割がカトリック教徒であり、そのうちほぼ半数の人が毎週教会の礼拝に参加すると言われています。教会や十字架を見かけると、胸の前で十字を切る仕草もよく見かけます。主食はトウモロコシ粉や小麦粉を用いた伝統的な薄焼きパンであるトルティーヤです。このトルティーヤは肉や野菜など様々な具を挟むタコスに使ったり、揚げてチップスにしたり、卵や肉・野菜などと焼いたりなど、様々な料理に用いられます。町の中心部は植民地時代の面影を色濃く残して味わい



図3 メリダの路上パフォーマンス

深く、市民も観光客も暑い日中は避けて、夕暮れとともに州庁舎や大聖堂のある中央公園を中心にした美観地区に繰り出します。メリダの路上では毎晩のように伝統的なパフォーマンス(図3)が繰り広げられ、上演時間は1時間半ほどで、鑑賞は無料です。

チチェン・イツアー遺跡(図4)は200年以上にわたって、ユカタンにおける芸術、宗教、経済の中心地でした。そして今も、当時の栄華を彷彿とさせる壮大な遺跡が残り、世界中から旅行者を古代へのロマンへと誘い続けています。チチェン・イツアーとはマヤ人の言葉で“泉のほとり”のイツアー人という意味です。ユカタン半島最大のセノーテ(聖なる泉)を中心にしてこの都市が繁栄したことから、そのように呼ばれたと推察されています。7世紀には隆盛を誇ったチチェン・イツアーだが、その王族は自らこの都市から去り、歴史の舞台から一度は完全にその姿を消しました。古代のマヤ人は暦によって定期的に遷都を行ったと言われています。10世紀になって、マヤ人は再びこの地に戻り、新たな都を築いてきました。その後、軍事国家に変貌して栄華を極めたが、13世紀の初めにマヤパン族によって滅亡させられてしまい、その長い歴史を閉じました。

メリダから80kmほど南のうっそうとした森の中にチチェン・イツアーと並び称されるマヤ文明を代表するウシュマル遺跡(図5)があります。都市国家はこの地に7世紀頃に創建され、建築スタイルや装飾に優れたアートの都としても有名です。遺跡の各神殿は神々の像で飾り立てられています。

## 日本人の軌跡

千円札の肖像でお馴染みの野口英世の銅像がメリダのオーラン病院の入口に建っています(図6)。この病



図4 チチェン・イツアー遺跡

院で黄熱病の研究をしていた記念として建てられたそうです。野口英世博士はアフリカのイメージが強く、メキシコに縁があることは知りませんでした。博士はアフリカのガーナの地で自らが研究していた黄熱病によって生命をたたえたことはよく知られています。しかし、その前に、当時黄熱病が猛威をふるっていたメキシコのメリダに黄熱病の研究と撲滅のための医師団として1919年にロックフェラー財団から派遣され、その対策にあたっていました。今、地元の人々から愛され続けています。博士が渡航中に覚えたスペイン語を巧みに操り、丁寧に指導してくれた事をメキシコの人たちは忘れてはいませんでした。銅像は、現在メキシコで文化財に登録されています。

しかし、博士が発見したと信じていた黄熱病の病原体は、後に誤りであったことが判明しました。博士の業績は、同時代の北里柴三郎や志賀潔のように、後々までも残るものはほとんどないにもかかわらず、今日でもわが国では国民的英雄の扱いです。紙幣にその姿が用いられているのはその証でもあります。日本から遠く離れたこんなところに約100年も前に野口英世はこ

の土地で生活していたと考えると、とても不思議な気持ちになります。今回、メリダを訪れて、わが国の先人の活躍にふれることができたということも、個人の業績の内実と世間の評価は必ずしもイコールではないと知らされたことも個人的には大きかったと思います。

### 研究の概要

今回、国際毒性学会議に出席し、最近の研究の成果について発表の機会を得ることができました。"Abstract"に示すように"Opening ATP-sensitive  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) channels increases MPP<sup>+</sup>-induced hydroxyl radical generation via estrogen action in rat striatum"と題してポスターで発表しました(図7)。パーキンソン氏病は不治の病とされ、その発症のメカニズムは未だ解明されていません。パーキンソン氏病は錐体外路症状を示す進行性の神経変性疾患です。日本では難病(特定疾患)に指定されています。1817年にこの病気を初めて報告したイギリス人のジェームズ・パーキンソンという医師の名前から由来する病名です(図8)。この病気は、脳の中の神経に



図5 ウシュマル遺跡

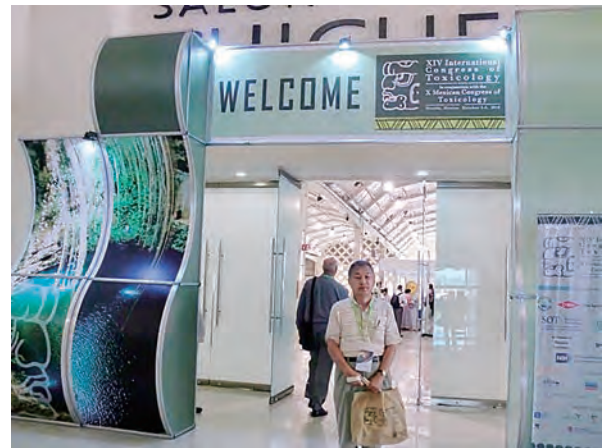


図7 第14回国際毒性学会議 会場入り口



図6 野口英世の銅像 オーラン病院 メリダ

#PP21.25

Opening ATP-sensitive  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) channels increases MPP<sup>+</sup>-induced hydroxyl radical generation via estrogen action in rat striatum.  
Oata T<sup>1</sup>, Nakashima M<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>School of Nursing, Faculty of Health Sciences, Osaka Aoyama University, 2-11-1 Niina, Mino City, Osaka, Japan,

<sup>2</sup>Department of Nursing, School of Health Sciences, Asahi University, 1851 Hozumi Mizuho City, Gifu, Japan

Wednesday, October 05 12:30 PM –2:30 PM  
Exhibit Hall

異常が起こることによって発病しますが、若い人には少なく、普通40～50歳以降にみられることが多いとされています。脳は、大脳、小脳、脳幹に大別(図9)されますが、パーキンソン氏病では、脳幹に属する中脳の「黒質」という部分と、大脳の大脳基底核にある「線条体」という部分に異常が起こっていることが明らかにされています。

脳は神経細胞の集合体で、神経細胞のネットワークがさまざまな情報伝達を行い、体全体のバランスを保ち、生命を維持するように働いています。この神経細胞同士の情報伝達には、「ドパミン」、「セロトニン」、「アセチルコリン」といわれる神経伝達物質が欠かせません。パーキンソン氏病では、黒質に異常が起こって正常な神経細胞を減少させるため、そこでつくられるドパミンの量が低下し、黒質から線条体に向かう情報伝達経路がうまく働かなくなる状態ということがわかっています。このため、姿勢の維持や運動の速度調節がうまく行えなくなるなど、パーキンソン氏病特有の症状が現れると考えられています。黒質でつくられるドパ

ミンの量が正常な人の20%以下まで低下すると、パーキンソン氏病の症状が現れるといわれます。

パーキンソン氏病の主な初期症状には、「ふるえ」「固縮」「無動」「姿勢障害」の4つが知られています。ふるえは、「静止時振戦」(図10)といわれ、じっとしている時に手や足にふるえが現れることが特徴です。例えば、手を膝に置き、じっと座っていると膝の上の手が振るえ出します。手を膝から離して何かをしようとすると振るえは消えます。我々は脳内細胞の表面にも存在するといわれるATP感受性カリウム( $K_{ATP}$ )チャンネルに注目しました。 $K_{ATP}$ チャンネルの開口は活性酸素を放出することが知られています。パーキンソン氏病の原因物質とされている1-メチル4-フェニルピリジニウムイオン(MPP<sup>+</sup>)によりドパミンの放出が活性酸素を誘発し、パーキンソン氏病に深く関与していると考えられています。そこで、ドパミン由来の活性酸素が $K_{ATP}$ チャンネルの開口と女性ホルモンとして知られるエストロゲンに関する興味ある結果が得られたので報告しました。



図8 パーキンソン氏病の患者

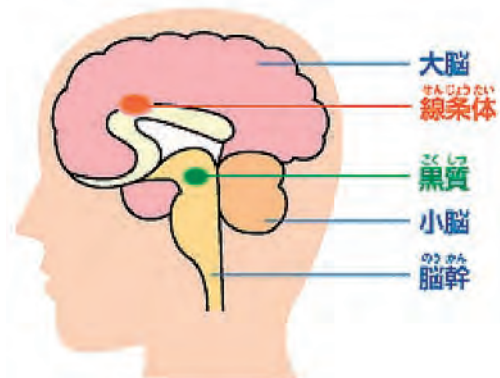


図9 脳の断面図



図10 パーキンソン氏病の症状

## &lt;Abstract&gt;

**Opening ATP-sensitive  $K^+$ ( $K_{ATP}$ ) channels increases MPP<sup>+</sup>-induced hydroxyl radical generation via estrogen action in rat striatum**Toshio Oata<sup>a\*</sup>, Michiko Nakashima<sup>b</sup>

<sup>a</sup>School of Nursing, Faculty of Health Science, Osaka Aoyama University, 2-11-1 Niina, Mino City, Osaka, Japan.

<sup>b</sup>Department of Nursing, School of Health Sciences, Asahi University, 1851 Hozumi Mizuho City, Gifu, Japan.

**Abstract** The present study was examined the antioxidant effect of tamoxifen, a synthetic non-steroidal antiestrogen, on cromakalim or nicorandil (ATP-sensitive  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) channels opener)-enhanced hydroxyl radical ( $\bullet$ OH) generation induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP<sup>+</sup>) in extracellular fluid of rat striatum. Rats were anesthetized, and sodium salicylate in Ringer's solution (0.5 mM or 0.5 nmol/ $\mu$ l/min) was infused through a microdialysis probe to detect the generation of  $\bullet$ OH as reflected by the non-enzymatic formation of 2,3-dihydroxybenzoic acid (DHBA) in the striatum. Cromakalim (100 $\mu$ M) or nicorandil (1 mM) enhanced the formation of  $\bullet$ OH trapped as DHBA induced by MPP<sup>+</sup> (5 mM). Concomitantly, these drugs enhanced dopamine (DA) efflux induced by MPP<sup>+</sup>. Tamoxifen (30 $\mu$ M) significantly decreased the level of DA enhanced by cromakalim or nicorandil. When iron (II) was administered to cromakalim or nicorandil treated animals, a marked elevation of DHBA was observed, compared with MPP<sup>+</sup>-only treated animals. Tamoxifen suppressed DHBA formation induced by MPP<sup>+</sup> and cromakalim or nicorandil. These results indicated that the effects of tamoxifen on opening of  $K_{ATP}$  channels enhances  $\bullet$ OH generation in the extracellular space of striatum during of DA release by MPP<sup>+</sup>. These results indicated that estrogen protects against neuronal degeneration by as an antioxidant.