

## 寄生虫症の化学療法に関する研究 (II) 各種寄生蠕虫および宿主臓器の自動運動に及ぼす Avermectin B<sub>1a</sub> の影響

佐野 基 人 寺 田 護 石 井 明  
記 野 秀 人 藤 生 好 則

(昭和56年4月27日 受領)

**Key words:** Chemotherapy of parasitic helminths, *in vitro* study, motility of parasites, spectrum of avermectin B<sub>1a</sub>

### 緒 言

著者らは、日本住血吸虫 *Schistosoma japonicum* および広東住血線虫 *Angiostrongylus cantonensis* (Ac) などによる難治性寄生虫症の化学療法に関する研究の一環として、*in vitro* での寄生虫の自動運動と薬物との関係について実験・観察を行なってきた。そして前報では、小形寄生蠕虫類の微弱な自動運動に適用できる *in vitro* 実験法の改良と実用化について報告した(佐野ら, 1981a)。すなわち、肉眼的観察法およびアイソトニック・トランスデューサー (isotonic transducer) 法を併用する実験法を確立し、この方法を実際に用いて avermectin B<sub>1a</sub> (Av-B<sub>1a</sub>) が Ac に対して著明な弛緩性麻痺作用を示すことを見出した。

今回は、Av-B<sub>1a</sub> の作用スペクトルを究明するため、Ac 以外の各種寄生蠕虫および宿主摘出臓器標本に対する Av-B<sub>1a</sub> の作用の有無を検討したので、その結果を報告する。

### 材料および方法

#### 1. 実験材料

実験に供した寄生蠕虫および宿主摘出臓器標本は以下の如くである。

1) 自然感染虫体として、犬糸状虫 *Dirofilaria immitis*, 犬回虫 *Toxocara canis*, 犬鉤虫 *Ancylostoma caninum*, 犬鞭虫 *Trichuris vulpis*, 瓜実条虫 *Dipyl-*

*idium caninum* および横川吸虫 *Metagonimus yokogawai* (静岡県ドッグセンターで剖検した犬より採取), 豚回虫 *Ascaris suum*, 豚鞭虫 *Trichuris suis*, 豚肺虫 *Metastrongylus elongatus* および肝蛭 *Fasciola hepatica* (浜松市食肉センターで屠殺した豚および牛より採取), マンソン裂頭条虫 *Diphyllobothrium erinacei* (plerocercoid, 当大学周辺で捕獲したヤマカガシ *Rhabdophis tigrinus* の皮下より摘出) の各成虫または幼虫 (*D. erinacei*) を用いた。

2) 実験感染虫体として Ac (ラット), 鼠蟻虫 *Aspiculuris tetraptera* および日本住血吸虫 (マウス), ウエステルマン肺吸虫 *Paragonimus westermani* および宮崎肺吸虫 *P. miyazakii* (イヌ) の各成虫を用いた。

3) 宿主摘出臓器としてカエル腹直筋 (当大学周辺で捕獲したトノサマガエル *Rana nigromaculata* より摘出, 2~3cm), マウス回腸 (ddY 系雄マウスより摘出, 0.5cm) を用いた。

#### 2. 実験方法

肉眼的観察法およびアイソトニック・トランスデューサー法とも、前報(佐野ら, 1981a)の方法に準拠して行なった。

1) 肉眼的観察法: 実体顕微鏡下で虫体の自動運動に及ぼす Av-B<sub>1a</sub> の作用の有無を肉眼的に観察した。使用した実験液は、腸管寄生虫には Tyrode 液を、マンソン裂頭条虫以外の血液・組織寄生蠕虫には Earle 液を、またマンソン裂頭条虫 (plerocercoid) には冷血動物用の Ringer 液を用いた。観察温度は22C (マンソン裂頭条虫) ないし35C (その他の成虫) とした。

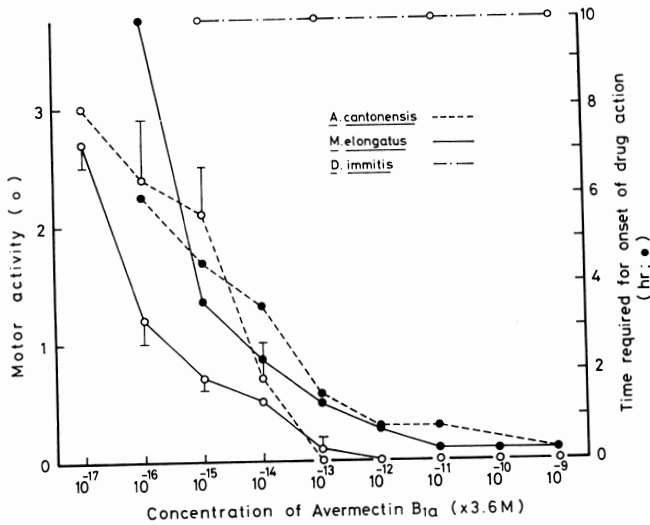


Fig. 1 Paralyzing effects of avermectin B<sub>1a</sub> on three species of blood or tissue nematodes by the visual observation method. Values are expressed as mean ± SE (vertical bars, n=5-7)

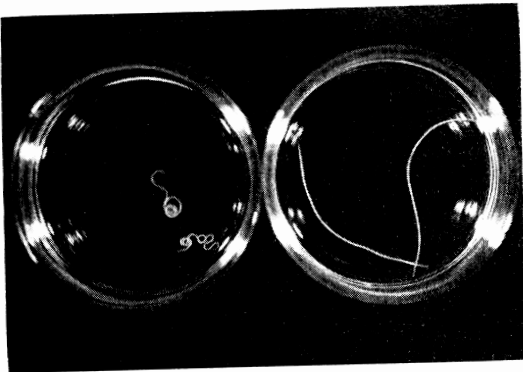


Photo. 1 Paralyzing effects of avermectin B<sub>1a</sub> on *Metastrongylus elongatus*. Right worms were treated with avermectin B<sub>1a</sub> at a concentration of  $3.6 \times 10^{-9} \text{M}$  for 15min, and left worms were not treated.

2) アイソトニック・トランスデューサー法: アイソトニック・トランスデューサー (TD-112S, 日本光電) を介して寄生蠕虫および宿主摘出臓器標本の自動運動を記録し, Av-B<sub>1a</sub> の作用の有無を検討した。但し, カエル腹直筋については自動運動がみられないので, guanidine の処理で誘発される攣縮 (twitch response) に対する影響を観察した。

寄生虫体標本として, 犬糸状虫, 犬回虫および豚回虫は頭部標本 (約 2cm), 瓜実条虫は 1 成熟体節標本, その他は全虫体標本を用いた。

実験液は肉眼的観察法で用いたものと同じである。各標本の負荷条件は 0.2~3.8g, また増幅率は 1.5~60 倍の範囲から標本の種類ごとに可及的最適条件を選出して実験を行なった。

### 3. 試薬

Avermectin B<sub>1a</sub> (L-686, 895-00P, Merck), hexylresorcinol (和光), bithionol (三鷹), ウマ血清 (M. A. Bioproducts), ペニシリン G カリウムおよび硫酸ストレプトマイシン (明治), その他 (市販特級品) を用いた。

### 実験結果

#### 1. 肉眼的観察法による検討

1) 血液, 組織寄生線虫に対する Av-B<sub>1a</sub> の影響  
豚肺虫は Av-B<sub>1a</sub> に対し, Ac と同程度の感受性を示し, 弛緩性麻痺を生じた。その作用力および作用発現時間は, いずれも Av-B<sub>1a</sub> の濃度とよく対応していた。すなわち,  $3.6 \times 10^{-16} \text{M}$  以上の濃度で作用を示し,  $3.6 \times 10^{-13} \text{M}$  以上ではほぼ完全な麻痺を生じ, 麻痺が生ずるまでの所要時間は  $3.6 \times 10^{-9} \text{M} \sim 3.6 \times 10^{-11} \text{M}$  で 15 分以内,  $3.6 \times 10^{-12} \text{M}$  で 1/2 ~ 1 時間,  $3.6 \times 10^{-13} \text{M}$  では 1 ~ 2 時間であった。また, さらに低濃度での軽度の麻痺も  $3.6 \times 10^{-14} \text{M}$  では 2 ~ 3 時間,  $3.6 \times 10^{-15} \text{M}$  では 2 ~ 6 時間,  $3.6 \times 10^{-16} \text{M}$  では 6 ~ 12 時間で, それぞれの濃度での最大効果を生じた (Fig. 1, Photo. 1)。一方, 犬糸状虫の自動運動は Av-B<sub>1a</sub> の  $3.6 \times 10^{-15} \sim 3.6 \times 10^{-9} \text{M}$  のいずれの濃度においても影響を受けなかつた (Fig. 1)。

Table 1 List of preparations against which avermectin B<sub>1a</sub> showed little effect at concentrations of  $3.6 \times 10^{-9}$  M and less by both the visual observation and the isotonic transducer methods

Nematoda	<i>Dirofilaria immitis</i>
	<i>Toxocara canis</i>
	<i>Ascaris suum</i>
	<i>Aspicularis tetraptera</i> *)
	<i>Ancylostoma caninum</i>
	<i>Trichuris vulpis</i>
	<i>Trichuris suis</i>
Trematoda	<i>Schistosoma japonicum</i> *)
	<i>Fasciola hepatica</i>
	<i>Paragonimus westermani</i>
	<i>Paragonimus miyazakii</i>
Cestoda	<i>Metagonimus yokogawai</i> *)
	<i>Dipylidium caninum</i>
	<i>Diphyllobothrium erinacei</i> (plerocercoid)
Frog rectus†)	muscle tone guanidine-induced twitch response
Mouse ileum†)	

\*) : Tested only by the visual observation method

†) : Tested only by the isotonic transducer method

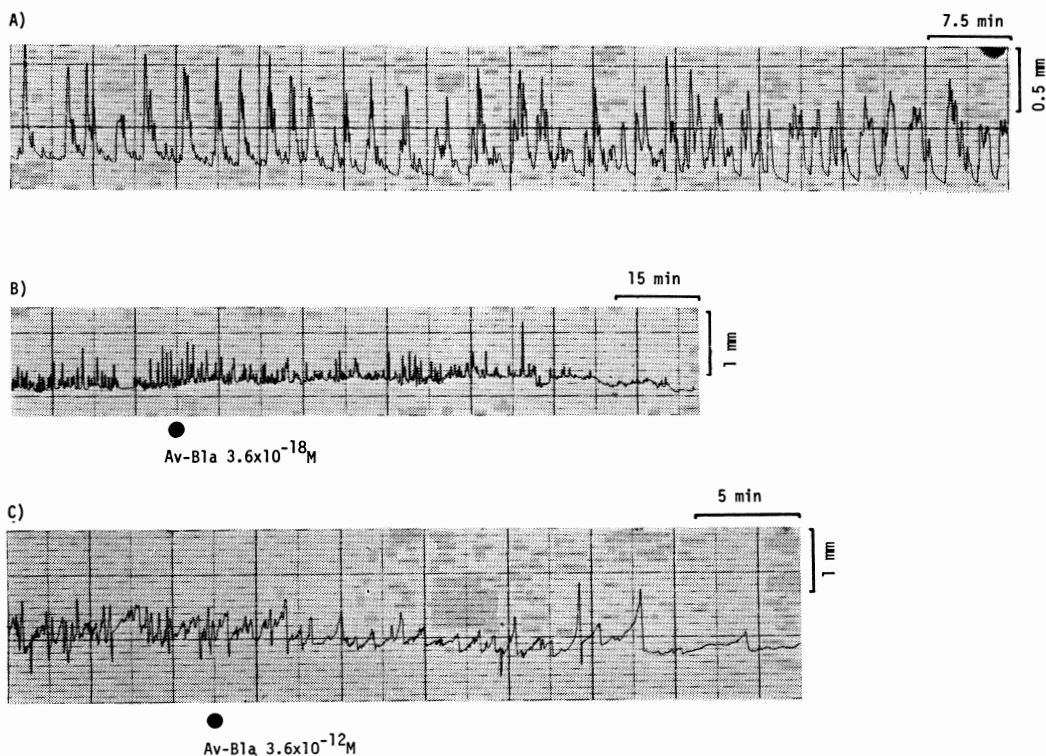
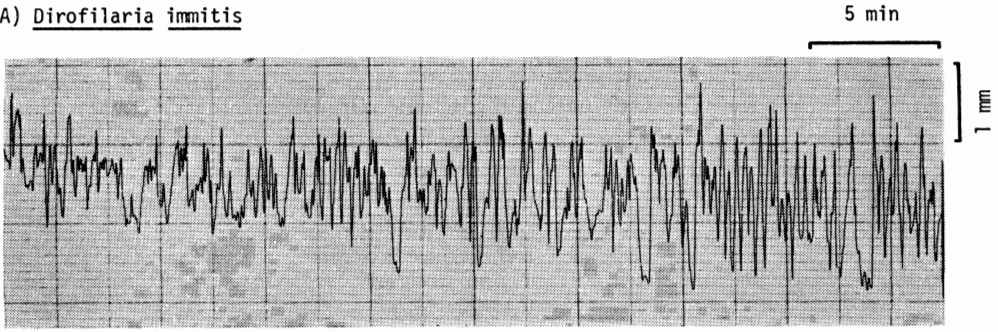


Fig. 2 Paralyzing effects of avermectin B<sub>1a</sub> on *Metastrongylus elongatus* by the isotonic transducer method. Worms were used as a whole worm with a tension of 0.2g.

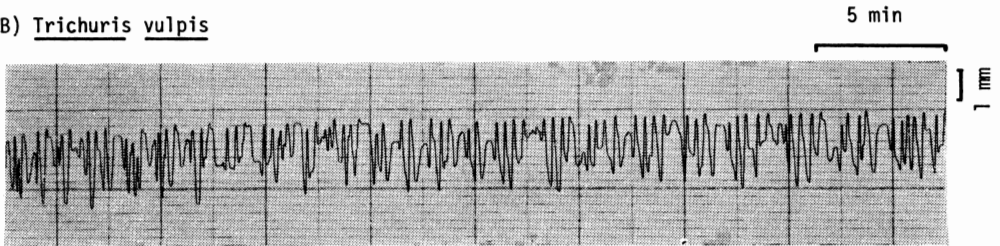
2) その他の各種寄生蠕虫に対する Av-B<sub>1a</sub> の影響  
Table 1 に示した各種寄生蠕虫, すなわち, 線虫とし  
て犬回虫, 豚回虫, 鼠蟯虫, 犬鉤虫, 犬鞭虫および豚鞭虫, 吸虫として日本住血吸虫, 肝蛭, ウエステルマン肺

A) Dirofilaria immitis



●  
Av-B1a  $3.6 \times 10^{-9} M$

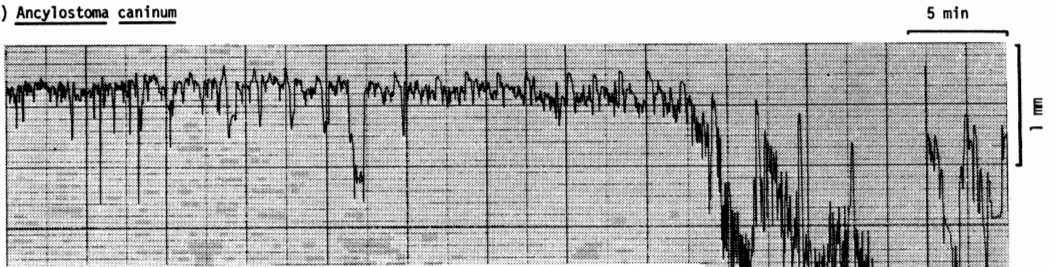
B) Trichuris vulpis



●  
Av-B1a  $3.6 \times 10^{-9} M$

Fig. 3 Effects of avermectin B<sub>1a</sub> ( $3.6 \times 10^{-9} M$ ) on the motility of *Dirofilaria immitis* and *Trichuris vulpis*. *D. immitis* (A) was used as an anterior portion of the worm with a tension of 0.45g, and *T. vulpis* (B) as a whole worm with a tension of 1 g, respectively.

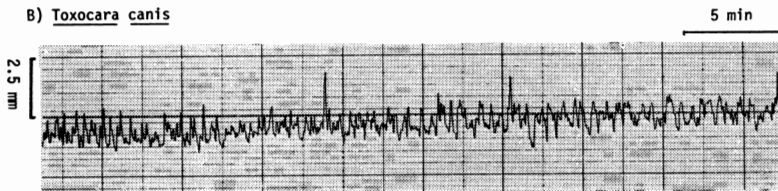
A) Ancylostoma caninum



●  
Av-B1a  $3.6 \times 10^{-9} M$

■  
HX  
 $10^{-5} M$

B) Toxocara canis



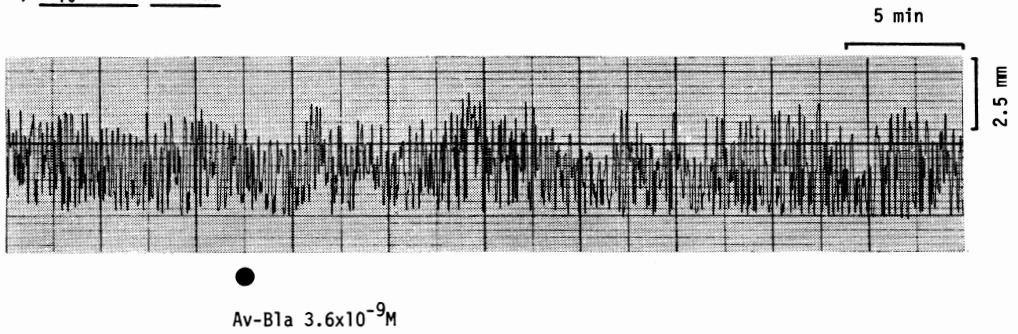
●  
Av-B1a  $3.6 \times 10^{-9} M$

■  
HX  
 $10^{-4} M$

↓  
W

Fig. 4 Effects of avermectin B<sub>1a</sub> and hexylresorcinol (HX) on the motility of *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis*. *A. caninum* (A) was used as a whole worm with a tension of 0.6g, and *T. canis* (B) as anterior portion of the worm with a tension of 3.8g, respectively.

A) *Dipylidium caninum*



B) *Diphyllobothrium erinacei*  
(plerocercoid)

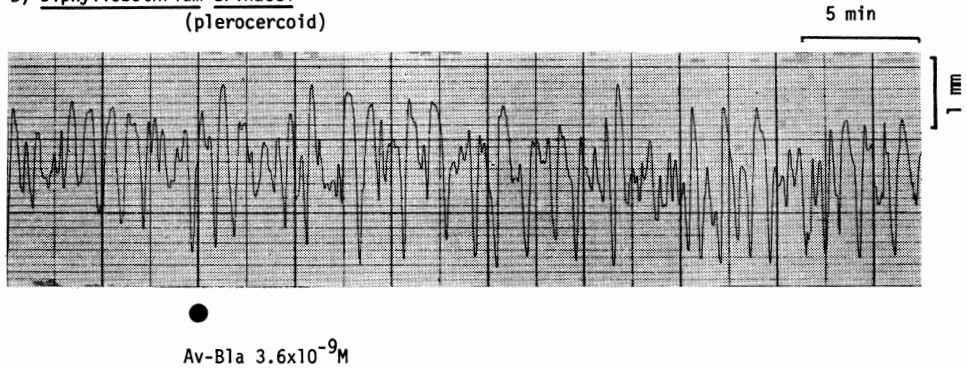
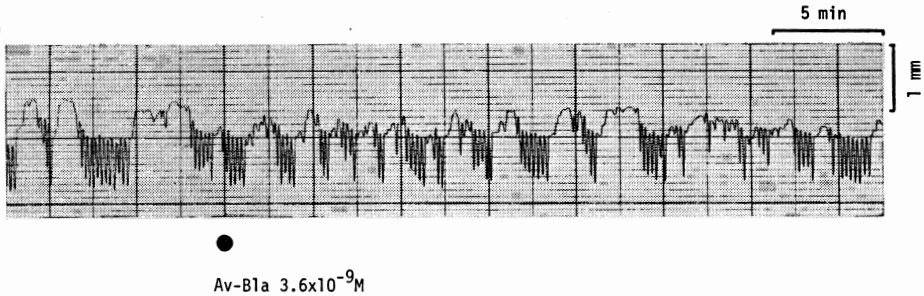


Fig. 5 Effects of avermectin B<sub>1a</sub> ( $3.6 \times 10^{-9} M$ ) on the motility of *Dipylidium caninum* and plerocercoid of *Diphyllobothrium erinacei*. A mature proglottid of *D. caninum* (A) was used with a tension of 0.4g, and *D. erinacei* (B) as a folded worm with a tension of 0.2g, respectively.

A)



B)

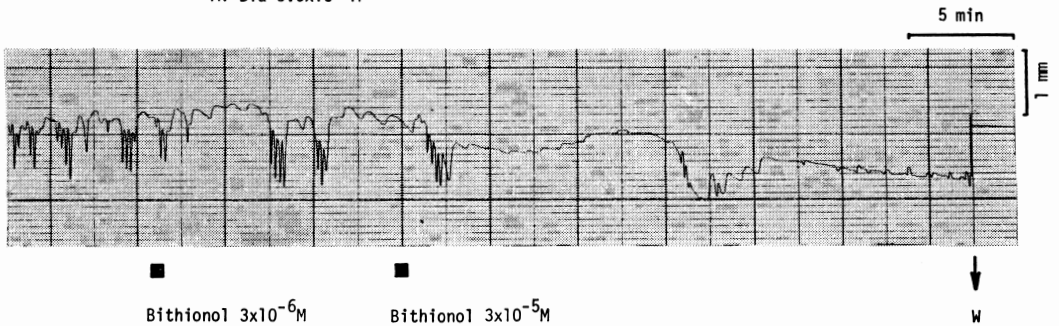


Fig. 6 Effects of avermectin B<sub>1a</sub> and bithionol on the motility of *Paragonimus miyazakii*. *P. miyazakii* was used as a whole worm with a tension of 0.3g.

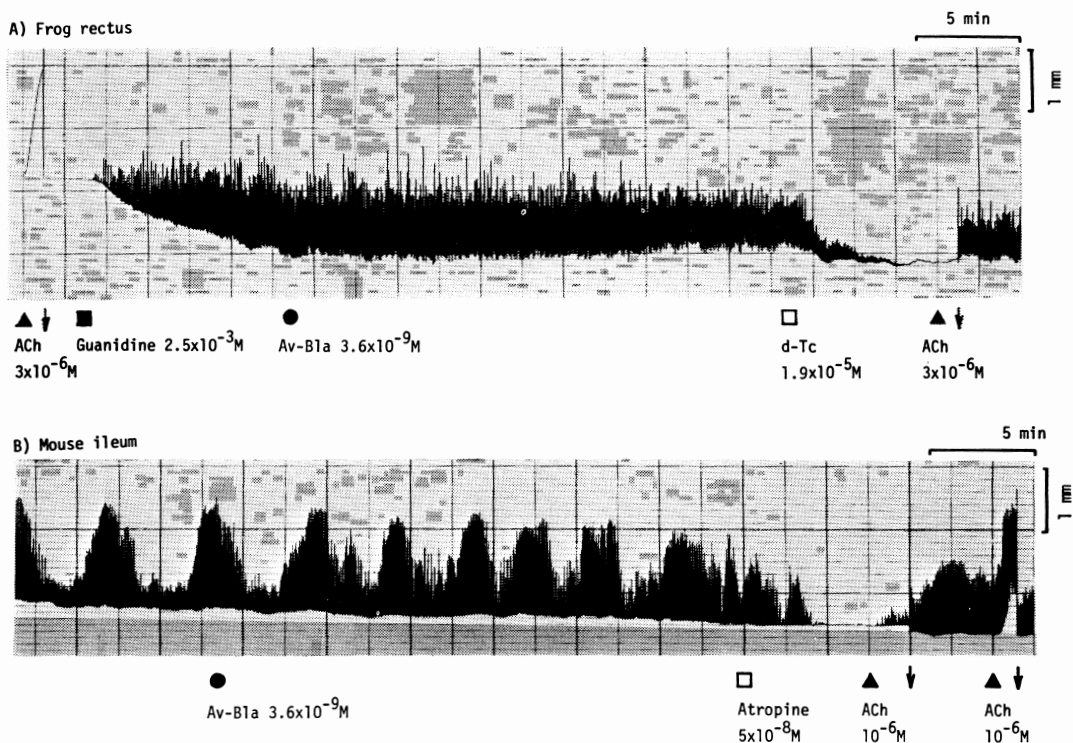


Fig. 7 Effects of avermectin B<sub>1a</sub> and some pharmacological agents on the guanidine-induced twitch response in the frog isolated rectus and on the motility of the mouse isolated ileum. Frog rectus (A) was used with a tension of 1 g. Effects of acetylcholine (ACh,  $3 \times 10^{-6} M$ ) and d-tubocurarine (d-Tc,  $1.9 \times 10^{-5} M$ ) were also shown. Mouse ileum (B) was used with a tension of 0.8 g. Effects of atropine ( $5 \times 10^{-8} M$ ) and ACh ( $10^{-6} M$ ) were also shown. At the point arrows, the tissues were washed by Ringer's frog solution or Tyrode's solution.

吸虫, 宮崎肺吸虫および横川吸虫, また条虫として瓜実条虫およびマンソン裂頭条虫 (plerocercoid) について検討した。その結果, これらの各種寄生蠕虫は, Av-B<sub>1a</sub> の  $3.6 \times 10^{-9} M$  以下の濃度では24時間の観察時間内に影響を受けなかった。

但し, 犬鉤虫の場合, 流動パラフィンを実験液上に積層すると, 3時間後から対照群虫体にも自動運動の抑制がみられ, 一方, 空気導通下では実験液の蒸発濃縮が生じ萎縮が生じた。結局, 犬鉤虫については Av-B<sub>1a</sub> ( $3.6 \times 10^{-9} \sim 3.6 \times 10^{-15} M$ ) により3時間まではほとんど影響を受けなかったが, それ以降の影響については明確にできなかった。

## 2. アイトニック・トランスデューサー法による検討

本法で検討すると, Ac は  $3.6 \times 10^{-10} M$  の Av-B<sub>1a</sub> で10分以内に完全な弛緩性麻痺作用を受けた (佐野ら,

1981a)。そこで, この Ac に対する作用を基準にして, 本実験では各種寄生蠕虫および宿主摘出臓器標本に対する Av-B<sub>1a</sub> の作用の有無を25~30分にわたり観察した。

まず, 豚肺虫に対して, Av-B<sub>1a</sub> は  $3.6 \times 10^{-18} M$  以上で Ac の場合と同様に弛緩性麻痺作用を示した。しかし, この虫体は極めて脆弱なため, 一定条件下で自動運動を反復記録することが困難であり, 薬物濃度と作用力などの関係を Ac の場合の如く数量化して示すことができなかった (Fig. 2)。

つぎに, 豚肺虫以外の各種寄生蠕虫および宿主摘出臓器標本に対する Av-B<sub>1a</sub> の影響を検討した。すなわち, Av-B<sub>1a</sub> は Ac ならびに豚肺虫に対しては  $3.6 \times 10^{-18} M$  という極めて低濃度で弛緩性麻痺作用を示したのに対し, Table 1 に示した各種寄生蠕虫ならびに摘出マウス回腸およびカエル腹直筋標本に対しては  $3.6 \times 10^{-9} M$  でも影響が観察されなかった (Figs. 3-7)。一方, 既

Table 2 *In vivo* effects of avermectin B<sub>1a</sub> against various parasitic nematodes in domestic animals (From Egerton *et al.*, 1979)

Host animals	Effective on	Dose tested	Ineffective on	Dose tested
Dog	<i>Ancylostoma caninum</i>	0.003-0.005mg/kg	<i>D. immitis</i> (adult)	0.25mg/kg
	<i>Dirofilaria immitis</i> (pre-cardiac stage)	0.1		
Sheep	<i>Haemonchus contortus</i>	0.025-0.1		
	<i>Ostertagia circumcincta</i>	0.1		
	<i>Trichostrongylus axei</i>	0.1		
	<i>T. colubriformis</i>	0.1		
	<i>Cooperia oncophora</i>	0.1		
	<i>Oesophagostomum columbianum</i>	0.1		
Cattle	<i>Haemonchus placei</i>	0.1		
	<i>Ostertagia ostertagi</i>	0.025-0.1		
	<i>Trichostrongylus axei</i>	0.1		
	<i>T. colubriformis</i>	0.1		
	<i>Cooperia oncophora</i>	0.1		
	<i>C. punctata</i>	0.1		
	<i>Oesophagostomum radiatum</i>	0.025-0.1		
Chicken	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	0.025-0.1		
	<i>Capillaria obsignata</i>	0.05-0.1	<i>Heterakis gallinarum</i>	0.1
	<i>Ascaridia galli</i> (immature)	0.05-0.1		

知駆虫薬の hexylresorcinol ( $10^{-5}M \sim 10^{-4}M$ ) および bithionol ( $3 \times 10^{-6}M \sim 3 \times 10^{-5}M$ ) などは、それぞれに感受性を持つとされる犬鉤虫および宮崎肺吸虫などに対し著明な作用を示した (Figs. 4A, 6B). また、カエル腹直筋では、d-tubocurarine (ニコチン受容体遮断薬) が guanidine により誘発される攣縮および acetylcholine (ACh) の収縮作用を阻害した。一方、マウス回腸では、atropine (ムスカリン受容体遮断薬) が回腸の自動運動および ACh の収縮作用を阻害した (Fig. 7). すなわち、既知の駆虫薬および神経薬理的薬物が、それぞれ著しい作用を示した条件下で Av-B<sub>1a</sub> の影響は認められなかった。

### 考 察

Av-B<sub>1a</sub> は、放線菌の一種、*Streptomyces avermitilis* から分離された大きな環状ラクトンを含む一連の抗生物質の1つであり、*in vivo* での本剤の駆虫効果に関しては、既に多くの報告がある。これまでのところ、牛、豚、羊、犬、ニワトリなどの、主として腸管寄生線虫類ならびに外部寄生昆虫類に対して、本剤がすぐれた効果を示すことが報告されている (Campbell and Blair, 1978 ; Egerton *et al.*, 1979 ; James *et al.*,

1980 ; Roncalli, 1980). *In vivo* での寄生線虫類に対する効果を Egerton ら (1979) の結果をもとにして Table 2 に要約した。

しかし、Av-B<sub>1a</sub> の *in vitro* での効果については未だほとんど報告がなく、とりわけ条虫類、吸虫類については報告に接しない。

そこで今回は、Av-B<sub>1a</sub> が各種寄生線虫類、条虫類および吸虫類、とりわけ血液・組織寄生蠕虫類に対し如何なる作用を示すかを追究するため、*in vitro* 実験により Av-B<sub>1a</sub> の作用を検討した。更に、その選択的作用の良否、すなわち宿主臓器に対する影響の有無についても検討した。

その結果、今回の *in vitro* 実験では、豚肺虫科 (Metastrongylidae) に属す Ac および豚肺虫が Av-B<sub>1a</sub> に対し特異的的感受性を示すことが判明した。これら寄生虫は、肉眼的観察法では Av-B<sub>1a</sub> の  $3.6 \times 10^{-16}M$ 、またアイソトニック・トランスデューサー法では  $3.6 \times 10^{-18}M$  という極めて低濃度でそれぞれ持続性の弛緩性麻痺作用を受けた (Figs. 1, 2, Photo. 1). しかし、その他の寄生蠕虫および宿主摘出臓器に対しては、肉眼的観察法 (24時間まで観察) およびアイソトニック・トランスデューサー法 (25~30分観察) のいずれにおいても  $3.6 \times$



10<sup>-9</sup>M 以下の濃度では作用が認められなかつた (Table 1, Figs. 3-7).

従来報告されている *in vivo* 実験での駆虫効果と今回の *in vitro* 実験の結果を比較すると、犬糸状虫の成虫に対しては本剤は共に無効であつた。しかし、犬鉤虫については *in vivo* 実験では有効であつたのに対し、*in vitro* 実験では無効であつた。

そのほとんどが、主に嫌氣的経路でエネルギーを獲得するとされている寄生蠕虫類のなかで、鉤虫は好氣的代謝系によるとされる例外中の1つである (Warren, 1970)。著者らの肉眼的観察法においても、犬鉤虫以外の寄生虫種は、流動パラフィンを実験液上に積層しても最低24時間後までは活発に運動を示した。しかし、犬鉤虫は3時間後から対照群の虫体にも自動運動の抑制がみられたが、空気の導通で回復したことから、この抑制はO<sub>2</sub> 欠乏によるものと考えられる。一方、本実験は比較的少量の実験液 (2ml/犬鉤虫) で行なつたため、空気導通下では実験液の蒸発濃縮による虫体の萎縮が生じ、やはり実験の継続が困難になつた。このように、寄生虫種によつては肉眼的観察法が適用しにくい場合もあることが認められたので、今後、この点を改良するとともに、Av-B1a の犬鉤虫に対する *in vitro* 効果についてもさらに検討を加えたい。

また、今回の *in vitro* 実験では豚回虫に対しても Av-B1a (3.6×10<sup>-9</sup>M 以下) が無効であつたが、Kassら (1980) は豚回虫の体腔液内へ高濃度の Av-B1a (1.5μg 以上) を注入することにより虫体の不動化 (immobilization) を認めている。従つて、*in vitro* 実験を更に高濃度の Av-B1a を用いて検討する余地がある。

結局、今回の *in vitro* 実験で、Av-B1a の作用スペクトルとして、従来の腸管寄生線虫類および外部寄生昆虫類に、新たに血液・組織寄生線虫類の Ac および豚肺虫を加えることができた。しかも、Ac などに対する Av-B1a の弛緩性麻痺作用は、持続性であり、選択的作用もすぐれており、宿主臓器などに対しては無作用であつた。従つて、侵襲点が限られ、駆虫薬開発の困難な血液・組織寄生蠕虫に対する作用を見出した点で、今回の知見は特に有意義のように思われる。

なお、Ac に対する Av-B1a の駆虫効果もすでに著者らの *in vivo* 実験で認められている (佐野ら, 1981b)。

ところで、Av-B1a は哺乳動物の中枢神経系、線虫 (豚回虫) および甲殻類 (*Homarus americanus*, *Procambarus clarkii*) において、いずれの場合も  $\gamma$ -

aminobutyric acid (GABA) を含む神経生理機構を介して作用することが報告されている (Fritz *et al*, 1979; Williams and Yarbrough, 1979; Paul *et al*, 1980; Kass *et al*, 1980)。

また、外部寄生昆虫類に対する作用も GABA 機構を介することが推察されている (Roncalli, 1980)。著者らも、豚回虫について報告されている神経生理機構と近似の機構 (Baldwin and Moyle, 1949; Castillo and Morales, 1969; Natoff, 1969; 林ら, 1980)、すなわち、GABA を抑制性、一方 ACh を興奮性の神経伝達物質とする機構の存在を示唆する結果を Ac について得ている (佐野ら, 1981c)。そして、Av-B1a が Ac の GABA 機構を介して弛緩性麻痺作用をひき起こすことを報告している (佐野ら, 1981d)。

一方、吸虫類および条虫類については ACh を抑制性、5-hydroxytryptamine (5-HT) を興奮性の神経伝達物質とする機構が推察されているが、GABA 機構の関与の可能性は報告されていない (Bennett *et al*, 1969; Bueding and Bennett, 1972; 佐野ら, 1981e)。

従つて、*in vitro* および *in vivo* 実験を通じて得られている Av-B1a の作用スペクトルの背景として GABA 機構が関与している可能性が考えられる。

## 結 論

駆虫薬の研究を目的として著者らが改良した *in vitro* 実験法を用い、各種寄生蠕虫および宿主摘出臓器標本に対する Av-B1a の作用を検討し、以下の如き結果を得た。

1) Av-B1a は、豚肺虫科に属す Ac および豚肺虫に対し極めて特異性の高い持続性の弛緩性麻痺作用を示した。その作用は、肉眼的観察法では 3.6×10<sup>-10</sup>M から、一方アイソトニック・トランスデューサー法では 3.6×10<sup>-10</sup>M からそれぞれ認められた。

2) その他の線虫類、条虫類、吸虫類ならびに宿主臓器 (マウス回腸およびカエル腹直筋) 標本に対し、Av-B1a (3.6×10<sup>-9</sup>M 以下) は作用を示さなかつた。

本研究の要旨は、第40回日本寄生虫学会東日本大会で発表した。

## 文 献

- 1) Baldwin, E. and Moyle, V. (1949): A contribution to the physiology and pharmacology of *Ascaris lumbricoides* from the pig. Brit. J. Pharmacol., 4, 145-152.
- 2) Bennett, J., Bueding, E., Timms, A. R.



- and Engstrom, R. G. (1969) : Occurrence and levels of 5-hydroxytryptamine in *Schistosoma mansoni*. Mol. Pharmacol., 5, 542-545.
- 3) Bueding, E. and Bennett, J. (1972) : Neurotransmitters in trematodes. Comparative Biochemistry of Parasites, Academic Press, New York and London, p. 95-99.
- 4) Campbell, W. C. and Blair, L. S. (1978) : Efficacy of avermectins against *Dirofilaria immitis* in dogs. J. Helminthol., 52, 308-310.
- 5) Castillo, J. del and Morales, T. (1969) : Electrophysiological experiments in *Ascaris lumbricoides*. Experiments in Physiology and Biochemistry, Vol. 2, p. 209-273. Academic Press, New York.
- 6) Egerton, J. R., Ostlind, D. A., Blair, L. S., Fary, C. H., Suhayda, D., Cifelli, S., Riek, R. F. and Campbell, W. C. (1979) : Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Efficacy of the B<sub>1a</sub> component. Antimicrob. Agent Chemother., 15, 372-378.
- 7) Fritz, L. C., Wang, C. C. and Gorio, A. (1979) : Avermectin B<sub>1a</sub> irreversibly blocks postsynaptic potentials at the lobster neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance. Proc. Natl. Acad. Sci., 76, 2062-2066.
- 8) 林 栄一・春野明弘・清水 武・寺田護(1980) : 回虫筋の薬理学的反応の特異性について. 日薬理誌, 76, 15-24.
- 9) James, P. S., Picton, J. and Riek, R. F. (1980) : Insecticidal activity of the avermectins. Vet. Rec., 106, 59.
- 10) Kass, I. S., Wang, C. C., Walrond, J. P. and Stretton, A. O. W. (1980) : Avermectin B<sub>1a</sub>, a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in *Ascaris*. Proc. Natl. Acad. Sci., 77, 6211-6215.
- 11) Natoff, I. L. (1969) : The pharmacology of the cholinceptor in muscle preparations of *Ascaris lumbricoides* var. *suum*. Brit. J. Pharmacol., 37, 251-257.
- 12) Paul, S. M., Skolnick, P. and Zatz, M. (1980) : Avermectin B<sub>1a</sub>: an irreversible activator of the  $\gamma$ -aminobutyric acid-benzodiazepine-chloride-ionophore receptor complex. Biochem. Biophys. Res. Commun. 96, 632-638.
- 13) Roncalli, R. A. (1980) : Clinical evaluation of the avermectins, a new class of broad spectrum anthelmintic agents. The Argentinian Veterinary Congress, Buenos Aires, Argentina, November 5, 1980.
- 14) 佐野基人・寺田 護・石井 明・記野秀人・林道明(1981a) : 寄生虫症の化学療法に関する研究 (I) *In vitro* 実験法の検討ならびに広東住血線虫に対する Avermectin B<sub>1a</sub> の弛緩性麻痺作用について. 寄生虫誌, 30, 305-314.
- 15) 佐野基人・寺田 護・石井 明・記野秀人・林道明(1981b) : 寄生虫症の化学療法に関する研究 (7) Ivermectin の *in vivo* における *Angiostrongylus cantonensis* に対する駆虫効果. 寄生虫誌, 30(増), 57.
- 16) 佐野基人・寺田 護・石井 明・記野秀人(1981c) : 寄生蠕虫および宿主臓器の比較薬理学的研究(3), 広東住血線虫の神経生理機構について. 寄生虫誌, 30(増), 119.
- 17) 佐野基人・寺田 護・石井 明・記野秀人・林道明(1981d) : 寄生虫症の化学療法に関する研究(6), 広東住血線虫に対する Avermectin B<sub>1a</sub> の弛緩性麻痺作用機序について. 寄生虫誌, 30(増), 58.
- 18) 佐野基人・寺田 護・石井 明・記野秀人(1981e) : 寄生蠕虫および宿主臓器の比較薬理学的研究(4), 瓜実条虫の神経生理機構について. 寄生虫誌, 30(増), 120.
- 19) Warren, L. G. (1970) : Biochemistry of the dog hookworm. III. Oxidative phosphorylation. Exper. Parasitol., 27, 417-423.
- 20) Williams, M. and Yarbrough, G. G. (1979) : Enhancement of *in vitro* binding and some of the pharmacological properties of diazepam by a novel anthelmintic agent, avermectin B<sub>1a</sub>. Eur. J. Pharmacol., 56, 273-276.

**Abstract**

STUDIES ON CHEMOTHERAPY OF PARASITIC HELMINTHS (II); EFFECTS  
OF AVERMECTIN B<sub>1a</sub> ON THE MOTILITY OF VARIOUS PARASITIC  
HELMINTHS AND ISOLATED HOST TISSUE PREPARATIONS

MOTOHITO SANO, MAMORU TERADA, AKIRA, I. ISHII,  
HIDETO KINO AND YOSHINORI FUJIO  
(*Department of Parasitology, Hamamatsu University School of Medicine,*  
*Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan*)

Using the *in vitro* methods described previously (Sano *et al.*, 1981a), the effects of avermectin B<sub>1a</sub> on the motility of various parasitic helminths and isolated host tissue preparations were studied. It was found that at concentrations of  $3.6 \times 10^{-16}$  M or more (by the visual observation method) and  $3.6 \times 10^{-18}$  M or more (by the isotonic transducer method), avermectin B<sub>1a</sub> caused a sustained inhibition in motility, with relaxation, in *Angiostrongylus cantonensis* and *Metastrongylus elongatus* belonging to the Metastrongylidae. And it was also observed that avermectin B<sub>1a</sub> showed little effect at concentrations of  $3.6 \times 10^{-9}$  M and less on the motility of other parasitic nematodes, trematodes and cestodes tested, and of the isolated host tissue preparations (mouse ileum and frog rectus).