

# 寄生蠕虫症の化学療法に関する研究 (XX) 広東住血線虫およびその他の二三の寄生線 虫に対する santonin の神経薬理的な作用

寺 田 護 佐 野 基 人

(昭和59年12月11日 受領)

**Key words:** *in vitro*, santonin, *Angiostrongylus cantonensis*, parasitic nematodes, inhibitory and stimulatory actions, gabergic and cholinergic mechanisms

## 緒 言

Santonin の作用様式とか作用部位に関しては、古くから内外で多くの研究がなされてきた。しかし、意外なことに、使用された虫種、虫体標本の部位、santonin の濃度などにより、結果はまちまちであり、一致した結論は未だ得られていない。例えば、その作用様式に関してみると、ある研究者は、ミミズ筋標本 ( $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ ,  $4 \times 10^{-4} \sim 8 \times 10^{-4} \text{M}$ ) (Trendelenburg, 1916)、ヒル神経筋標本 ( $10^{-4} \text{g/ml}$ ) (Brücke and Sarkander, 1940) ないし鉤頭虫 (*Macracanthorhynchus hirudinaceus*) の頭部標本 ( $2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ ) (Rebello and Rico, 1926) を用いて、santonin の興奮作用 (筋の収縮ないし自動運動の亢進) を報告している。一方、他の研究者は、蛔虫類の頭部ないし全虫体標本を用いて、santonin ( $2 \times 10^{-5} \sim 2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ ) の抑制作用 (自動運動の抑制ないし弛緩性麻痺) を観察し、これをもって santonin の駆虫作用の本態と考えている (Baldwin, 1943; Goodwin, 1958)。しかし、この抑制作用を認めながら、これに続く興奮作用をも観察し、むしろ、後者をもって、santonin の作用の本態としている者もある (板東, 1950; Kobayashi and Bando, 1950)。また、恐らく、主に使用された蛔虫類の頭部ないし全虫体標本が神経薬理的な薬物に対して感受性の低いこと (Baldwin and Moyle, 1949) に起因するものと考えられるが、この駆虫薬の作用機作を神経薬理的に追究した報告はほとんどない。

著者らは、これまでの研究で、広東住血線虫 (*Angiostrongylus cantonensis*) を抗線虫薬研究用のモデル標本とし、アイソトニック・トランスデューサー法を用

いて、各種抗線虫薬の作用様式とか作用機作を追究してきた (Terada *et al.*, 1983; 1984; 1985)。本研究では、この研究の一環として、上記の santonin の作用を広東住血線虫、豚蛔虫 (*Ascaris lumbricoides suum*) など新旧の標本を用いて比較検討し、興味深い知見を得たので報告する。

## 材料および方法

実験材料の入手およびアイソトニック・トランスデューサー法は、佐野ら (1981 a, b) および Terada *et al.* (1984; 1985) と同様に行なった。寄生線虫はいずれも雌成虫を実験に供したが、広東住血線虫は全虫体標本ないし Baldwin (1943) の方法を参照して作製した頭部神経環切除標本 (虫体の両端0.5cm 切除) を用いた。また、犬鉤虫 (*Ancylostoma caninum*) は全虫体標本を、犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*)、犬蛔虫 (*Toxocara canis*) および豚蛔虫は、Baldwin (1943) の方法で作製した頭部標本 (約2cm) を用いた。摘出カエル腹直筋標本 (2~3cm) は雄性トノサマガエル (*Rana nigromaculata*) より常法により摘出した。

試薬の入手先は以下の如くである。Santonin, bicuculline, eserine salicylate [Sigma], strychnine sulfate, dibenamine hydrochloride [半井], guanidine hydrochloride [和光], picrotoxin [東京化成], d-tubocurarine [武田], hemicholinium-3 [Aldrich], pyrantel tartrate [台糖ファイザー]。N-methylcytisine (N-MC) は野呂忠敬博士 (静岡薬科大学薬学教室) より供与されたものを用いた。

## 実験結果ならびに考察

### I. 広東住血線虫に対する santonin の作用

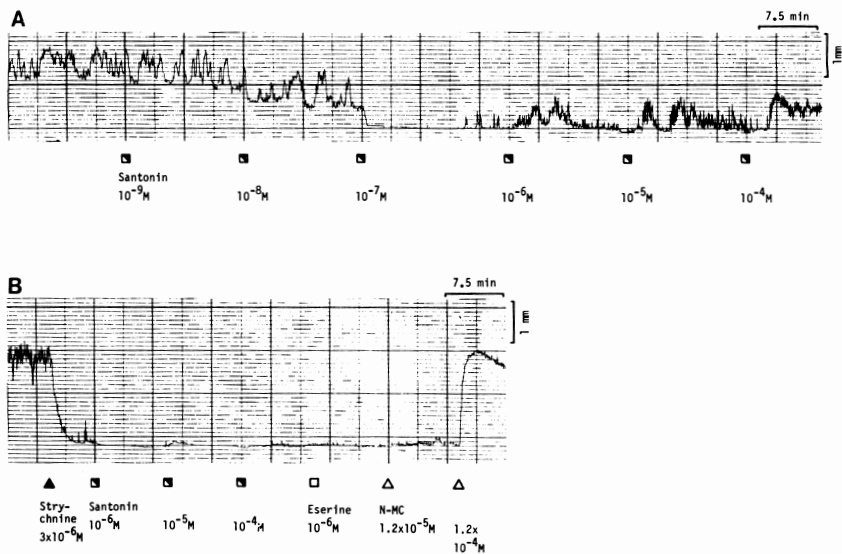


Fig. 1 Effects of santonin and other agents on the motility (A) and on the strychnine-induced paralysis (B) in whole worm preparations of *Angiostrongylus cantonensis*. Whole worm preparations of *A. cantonensis* was used with a tension of 0.7 to 0.8 g. In all figures, drugs in a single or cumulative dose were given successively at the points shown by the symbols; preparations were kept exposed to drugs until the end of experiments or until they were washed with Tyrode's solution for about 30 min at times shown by point W.

著者らが、豚蛔虫に代るモデル虫種として、広東住血線虫を選出した根拠としては、入手の容易さとか実験の行ない易さとともに、種々神経薬理学的薬物に対する高い感受性を挙げることが出来る。そして、この虫体の自動運動の調節機構をある程度明らかに出来た点にある (Terada *et al.*, 1982 a, b; 1984). すなわち、本虫の自動運動は興奮性のコリン作働機構と抑制性の  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 機構並びに  $\alpha$ -アドレナリン作働機構により調節されていることを念頭において駆虫薬の作用を追究できる点は、広東住血線虫を用いた研究の大きな特徴と思われる。そこで、本研究では、先ず、広東住血線虫を用いて、santonin の作用様式を再検討し、ついで、その作用機序を神経薬理学的に追究した。

#### (1) 全虫体標本の自動運動に対する作用

Santonin は  $10^{-9}$ M 以上の濃度で抑制作用を示し、トーンの低下を生じ、収縮頻度および収縮高も減少した。これらの作用は  $10^{-7}$ M で最も著しく、高濃度 ( $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$ M) になると、逆に興奮作用も認められた。すなわち、濃度の上昇とともに、収縮頻度が増加し、トーンも回復傾向を示した (Fig. 1A).

#### (2) Strychnine で麻痺した全虫体標本に対する作用 広東住血線虫においては、eserine はアセチルコリン

エステラーゼ活性の阻害により、また、N-MC はアセチルコリン (ACh) の遊離促進により、いずれも内因性 ACh を介して収縮を生じ、一方、strychnine は ACh の遊離阻害により麻痺をひき起こすことが知られている (Terada *et al.*, 1982 a; 1984; 寺田ら, 1982).

Santonin ( $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$ M) と eserine ( $10^{-6}$ M) は、strychnine ( $3 \times 10^{-6}$ M) で麻痺した標本に対してほとんど収縮を生じなかったが、N-MC ( $1.2 \times 10^{-4}$ M) の添加で著明な収縮がみられた (Fig. 1B).

#### (3) Eserine ないし pyrantel で収縮した全虫体標本に対する作用

Pyrantel は線虫類のニコチン性アセチルコリン受容体に直接作用して収縮をひき起こすことが報告されている (Aubry *et al.*, 1970; Terada *et al.*, 1983).

Eserine ( $10^{-6}$ M) で収縮した標本に、santonin を作用させると、 $10^{-8}$ M 以上で著明なトーンの低下がみられた。この作用は  $10^{-7}$ M で最も著しかったが、徐々に回復がみられた。Santonin ( $10^{-5}$ M) の後で strychnine ( $10^{-6}$ ~ $3 \times 10^{-6}$ M) を添加すると弛緩性麻痺が生じたが、pyrantel ( $10^{-8}$ M) はこの麻痺標本においても収縮を生じた (Fig. 2A).

Pyrantel ( $3 \times 10^{-8}$ M) で収縮した標本の場合には、

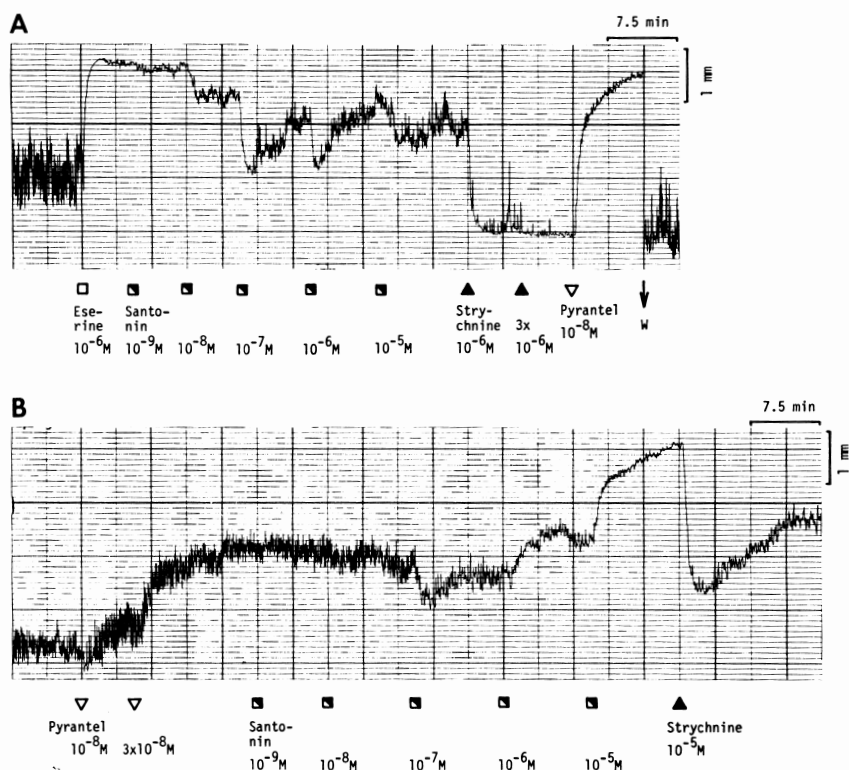


Fig. 2 Effects of santonin and other agents on the whole worm preparations of *A. cantonensis* contracted by eserine (A) or pyrantel (B).

santonin の  $10^{-7}M$  ではトーンの下下と収縮頻度の減少がみられたが、 $10^{-6} \sim 10^{-5}M$  では、逆にトーンの上昇(収縮)が生じた。この収縮標本に strychnine ( $10^{-5}M$ ) を添加すると、トーンの一過性低下がみられ、次第に pyrantel により生じた収縮高まで回復した (Fig. 2B)。

以上の結果から、広東住血線虫は、従来用いられた豚蛔虫などに比較して、santonin に対する感受性が高いこと、また、この駆虫薬自体に、虫体の自動運動に対する抑制および興奮の両作用が認められることが明らかとなった。従って、従来の知見で、実験条件により、これら両作用の一方ないし両方が認められていた結果も、むしろ当然であったことがわかる。また、santonin による興奮作用は、eserine の作用と同様、strychnine で拮抗された。Pyrantel による収縮が strychnine で拮抗されない現象との比較からみると、santonin による興奮作用は、内因性 ACh を介するコリン作働機構促進作用に基づくものと考えられる。

(4) Santonin ( $10^{-7}M$ ) で麻痺した全虫体標本に対する各神経機構に作用する薬物の影響

広東住血線虫の自動運動の抑制は、GABA 機構ないし  $\alpha$ -アドレナリン作働機構の促進あるいはコリン作働機構の抑制により生じ得る (Terada *et al.*, 1982 a, b; 1984)。そこで、つぎに、santonin の抑制作用の機作について検討した。

Santonin ( $10^{-7}M$ ) で麻痺した標本は、dibenzamine ( $3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}M$ ,  $\alpha$ -アドレナリン遮断薬) で回復せず、picrotoxin ( $3 \times 10^{-5}M$ , GABA 機構拮抗薬) で回復した (Fig. 3A)。また、無処理の標本では、eserine ( $10^{-6}M$ ) により、持続性の収縮がみられたが、santonin ( $10^{-7}M$ ) で麻痺した標本では一過性の収縮のみが認められた。しかし、ひき続き GABA 機構の拮抗薬、bicuculline ( $10^{-5}M$ ) および picrotoxin ( $10^{-5}M$ ) を添加すると、トーンの上昇がみられた (Fig. 3B)。これらの結果からみると、santonin による抑制作用は GABA 機構の促進を介すると考えるのが妥当のように思われる。

(5) 虫体の前後端各 0.5cm を切除した標本に対する作用

ところで、santonin の作用部位に関しても、種々の

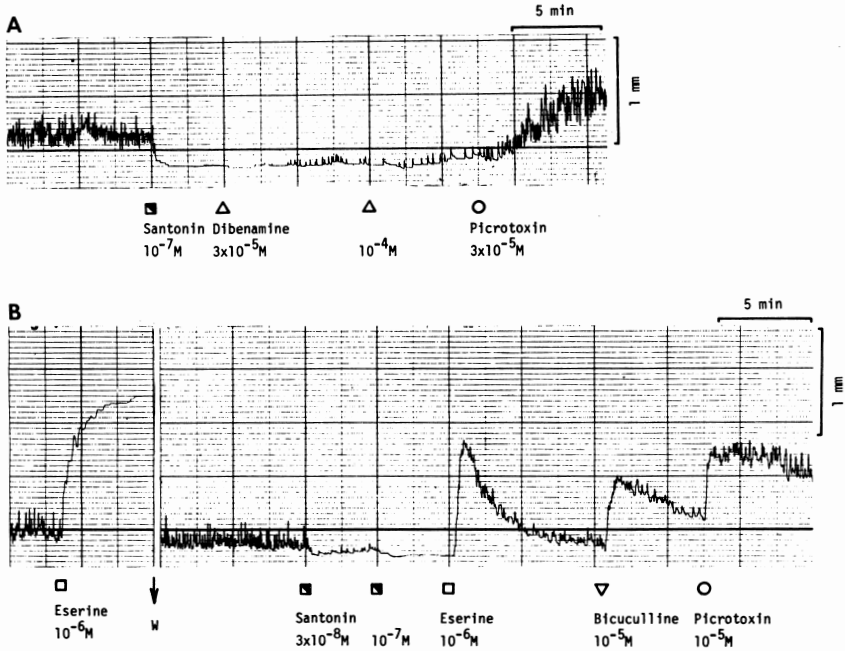


Fig. 3 Effects of  $\alpha$ -adrenergic and gabaergic antagonists (A), and cholinergic stimulant and gabaergic antagonists (B) on the paralyzing action of santonin ( $10^{-7}$  M) in whole worm preparations of *A. cantonensis*.

報告がある。例えば、ミミズ筋標本では筋に対する直接作用が (Trendelenburg, 1916), また、ヒル神経筋標本では末梢神経を介する作用が (Brücke and Sarkander, 1940), それぞれ示唆されている。一方、蛔虫類の頭部ないし全虫体標本を用いた実験からは、頭部神経環 (中枢神経) が作用点と考えられている (Baldwin, 1943; 板東, 1950; Kobayashi and Bando, 1950; Goodwin, 1958)。

線虫類は中枢神経として、頭部 (食道周囲) 神経環と肛門部 (直腸周囲) 神経環を有し (Del Castillo and Morales, 1969; Schmidt and Roberts, 1981), 前者は雌蛔虫の如き長大な虫体でも頭端1.5mm の辺に位置するとされている (Baldwin, 1943)。一方、広東住血線虫の雌虫体では頭端から0.35~0.46mm に食道があり、頭部神経環は食道の前部に位置している (Alicata and Jindrak, 1970)。そこで、広東住血線虫の頭部神経環を除去した標本を作製するため、虫体両端各0.5cm を切除し、この標本に対する santonin の作用を検討した。

頭部神経環切除標本においても、santonin の自動運動に対する抑制作用と興奮作用が、全虫体標本の場合と同様に認められた。すなわち、 $10^{-7}$ M でトーンの下

が、一方、 $10^{-4}$ M ではトーンの上昇がそれぞれ著明に認められた (Fig. 4A)。また、この標本においても、eserine ( $10^{-6}$ M) で収縮が生じ、その収縮標本に添加した santonin ( $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$ M) および strychnine ( $3 \times 10^{-6}$  M) も全虫体標本の場合と同様の作用を示した (Fig. 4 B)。

従って、広東住血線虫の場合、頭部神経環の有無に関係なく、santonin の作用が生ずることが明らかである。豚蛔虫の場合と同様に (Del Castillo and Morales, 1969; Schmidt and Roberts, 1981), 広東住血線虫においても、恐らく、虫体の全域にわたり、コリン作働性の興奮性シナプスと GABA を介する抑制性のシナプスが存在するものと考えられる。従って、santonin が、これらのシナプス領域で作用すると考えれば、頭部神経環切除標本でも作用が生ずることはむしろ当然かもしれない。このように、santonin の作用部位が末梢の神経シナプスとすれば、従来の知見との関係では、ヒル神経筋標本での結論 (Brücke and Sarkander, 1940) とよく一致している。

II. その他の寄生線虫に対する santonin の作用  
 広東住血線虫で認められた santonin の作用が、他の

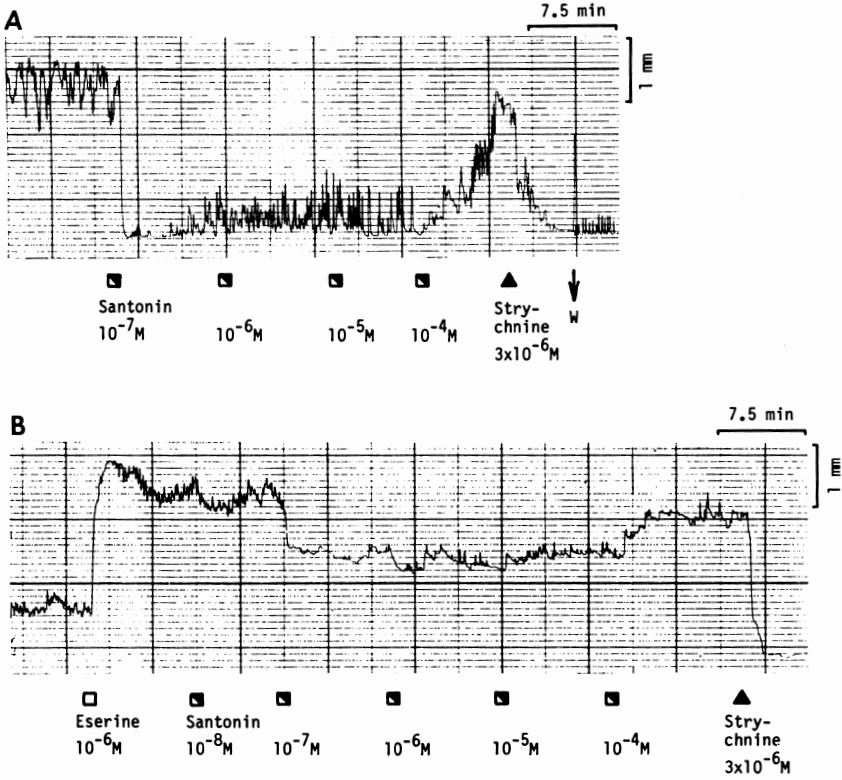


Fig. 4 Effects of santonin and other agents on the motility (A) and on the eserine-induced contraction (B) in preparations of *A. cantonensis* without the anterior nerve ring.

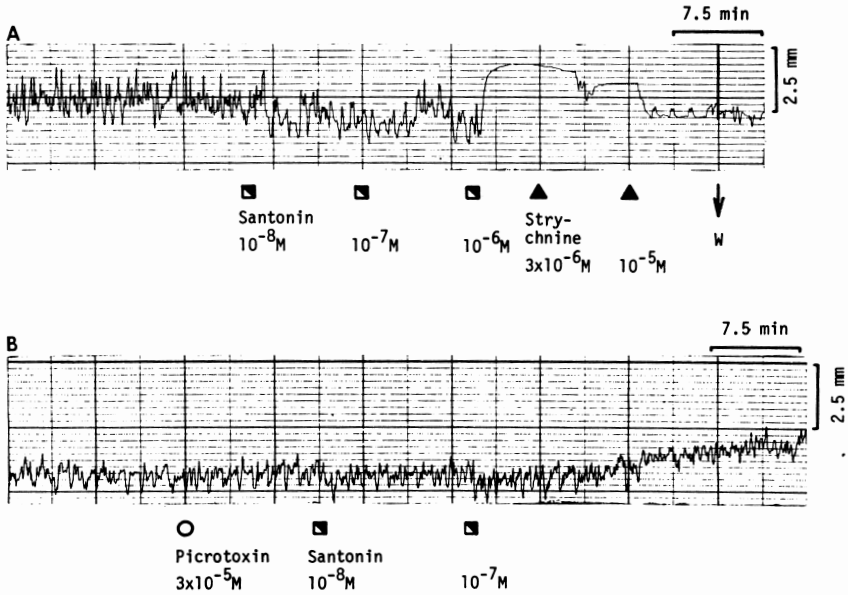


Fig. 5 Effects of strychnine (A) and picrotoxin (B) on the actions of santonin in *Dirofilaria immitis*. Anterior preparations of the worm were used with a tension of 0.7g.

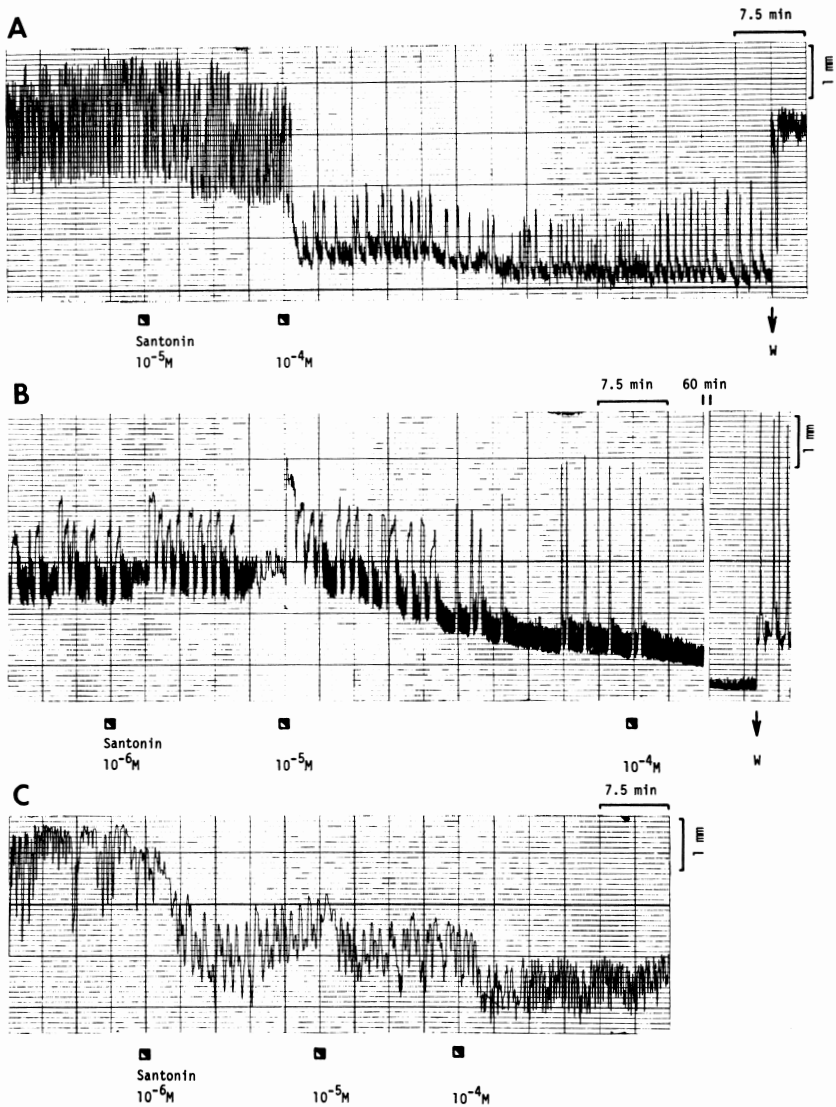


Fig. 6 Effects of santonin on the motility of *Ancylostoma caninum* (A), *Ascaris lumbricoides suum* (B) and *Toxocara canis* (C). The whole worm preparation of *A. caninum* was used with a tension of 0.6g, and anterior preparations of *A. lumbricoides suum* and *T. canis* were used with a tension of 1.0g.

寄生線虫類についても同様に認められるか否かを知り、また、アイソトニック・トランスデューサー法で従来用いられた豚蛔虫などと広東住血線虫の santonin に対する感受性を同時に比較する目的で、その他の寄生線虫類の自動運動に対する santonin の影響を観察した。

犬糸状虫頭部標本の場合、santonin の  $10^{-8}$ ~ $10^{-7}$ M で軽度の抑制作用を生じ、一方、 $10^{-6}$ M では興奮作用がみ

られた。また、santonin ( $10^{-6}$ M) による興奮作用は strychnine ( $3 \times 10^{-6}$ ~ $10^{-5}$ M) により拮抗された (Fig. 5A)。Picrotoxin ( $3 \times 10^{-5}$ M) で前処理された標本では santonin ( $10^{-8}$ ~ $10^{-7}$ M) の抑制作用は認められず、逆に  $10^{-7}$ M で興奮作用がみられた (Fig. 5B)。

犬鉤虫全虫体標本および豚蛔虫頭部標本の場合、santonin の  $10^{-5}$ ~ $10^{-4}$ M により抑制作用 (主としてトーンの内

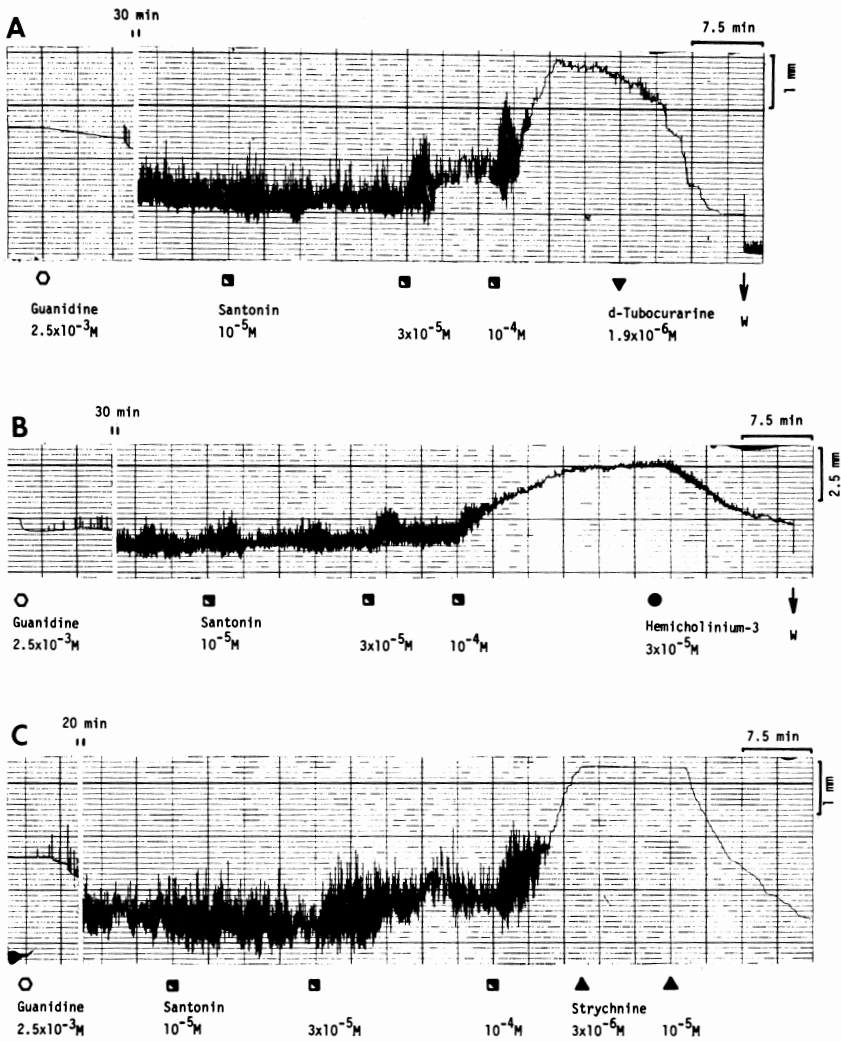


Fig. 7 Effects of santonin and other agents on the guanidine-induced twitch response in the frog isolated rectus. Frog isolated rectus preparations were used with a tension of 0.9g. The twitch response was induced by guanidine ( $2.5 \times 10^{-3} M$ ) according to Otsuka and Endo (11).

低下) がみられ、犬蛔虫頭部標本では  $10^{-6} \sim 10^{-4} M$  で同様の作用が認められた。しかし、 $10^{-4} M$  などの高濃度では、同時に、軽度ながら興奮作用も認められ、収縮頻度の増加とか収縮高の回復ないし増大がみられた (Fig. 6A, B, C)。

従って、santonin の GABA 機構を介する抑制作用とコリン作働機構を介する興奮作用は、今回検討した寄生線虫類に共通して生ずるものと考えられる。また、本研究の方法で同時に比較した結果では、線虫類間で santonin に対する感受性に著しい差がみられ、広東住血線

虫や犬糸状虫などの組織寄生の線虫が、犬鉤虫、犬蛔虫、豚蛔虫などの腸管寄生の線虫に比べ高い感受性を示した。これらの差異は、寄生環境の恒常性の違いとか体表構造の相違と関連して生じたものかもしれない。

### III. 摘出カエル腹直筋に対する santonin の作用

以上の寄生線虫類を用いた実験で、santonin の作用がほぼ明らかとなった。しかし、興奮作用は常に抑制作用により拮抗された状態で認められるので、多少不明確な感がある。そこで、つぎに、コリン作働性の興奮機構のみを有するカエル腹直筋標本を用いて santonin の興

奮作用について更に検討を加えてみた。

無処理の摘出カエル腹直筋の示すトーンに対しては、santonin ( $10^{-5} \sim 10^{-4}M$ ) はほとんど影響を示さなかったので、guanidine ( $2.5 \times 10^{-3}M$ ) で誘発される攣縮反応に対する作用を検討した。Guanidine は運動神経終末からの ACh の遊離を促進して攣縮反応をひき起こすことが知られているが (Otsuka and Endo, 1960), santonin ( $3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}M$ ) はこの反応を著明に促進し、収縮を生じた。また、生じた収縮反応は d-tubocurarine ( $1.9 \times 10^{-6}M$ , ニコチン性アセチルコリン受容体遮断薬), hemicholinium-3 ( $3 \times 10^{-6}M$ , ACh 合成阻害薬) ないし strychnine ( $3 \times 10^{-6} \sim 10^{-5}M$ ) により拮抗された (Fig. 7A, B, C)。

従って、これらの結果から、santonin のコリン作働機構を介する興奮作用が一層、明確となった。

今日、欧米では、santonin は危険性が高く、すでに時代遅れの駆虫薬とみなされている (Cavier, 1973)。Santonin は、ヒトの中枢神経系にも作用し、多くの副作用 (眩暈、失神、頭痛、痲痺様痙攣、黄視症の如き感覚異常など) を生ずることが知られているからである。本研究で明らかにされた santonin の神経薬理学的作用は、ヒトの中枢神経系に対する本駆虫薬の副作用の発現とも、恐らく、密接なかかわりを有するものと考えられる。

### 結 論

広東住血線虫およびその他の寄生線虫に対する santonin の作用を神経薬理学的に追究し、以下の結果を得た。

1) 広東住血線虫の全虫体標本の自動運動に対し、santonin は  $10^{-9} \sim 10^{-7}M$  では抑制作用のみを、一方、 $10^{-6} \sim 10^{-4}M$  では興奮作用をも示した。これら両作用は、eserine ないし pyrantel で収縮した標本でも認められた。また、santonin による興奮作用は strychnine で拮抗され、一方、その抑制作用は dibenamine では拮抗されず、picrotoxin ないし bicuculline で拮抗された。2) 広東住血線虫の頭部神経環切除標本においても、santonin の両作用は全虫体標本と同様に認められた。3) 犬糸状虫頭部標本の自動運動に対し、santonin は  $10^{-8} \sim 10^{-7}M$  で抑制作用を、一方、 $10^{-6}M$  では興奮作用を示した。これらの作用は picrotoxin および strychnine により、それぞれ拮抗された。4) 犬鉤虫全虫体標本、犬蛔虫および豚蛔虫の頭部標本の自動運動に対し、santonin は  $10^{-6} (10^{-5}) \sim 10^{-4}M$  で抑制作用を示し、 $10^{-4}$

M などの高濃度では軽度ながら興奮作用も認められた。

5) 摘出カエル腹直筋の guanidine による攣縮反応に対し、santonin ( $3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}M$ ) は促進的に作用し収縮をひき起こした。この作用は d-tubocurarine, hemicholinium-3 ないし strychnine により拮抗された。

これらの結果から、今回検討した各種の寄生線虫類では、santonin は GABA 機構を介する抑制作用とコリン作働機構を介する興奮作用を有することが示唆された。

### 文 献

- 1) Alicata, J. E. and Jindrak, K. (1970) : Angiostrongylosis; In The Pacific And South-east Asia, Charles C Thomas Publisher, Springfield, 105pp.
- 2) Aubry, M. L., Cowell, P., Davey, M. J. and Shevde, S. (1970) : Aspects of the pharmacology of a new anthelmintic: pyrantel. Brit. J. Pharmacol., 38, 332-344.
- 3) Baldwin, E. (1943) : An *in vitro* method for the chemotherapeutic investigation of anthelmintic potency. Parasitology, 35, 89-111.
- 4) 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.
- 5) 板東文夫 (1950) : 諸種駆虫薬の作用機序に就ての実験的研究。東京医学誌, 59, 39-54.
- 6) Brücke, F. Th. v. and Sarkander, H. (1940) : Untersuchungen am Blutegel über den Angriffspunkt des Santonins und anderer muskelerregender Stoffe. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 195, 79-88.
- 7) Cavier, R. (1973) : Chemotherapy of Intestinal Nematodes. In Chemotherapy of Helminthiasis, ed. by Bovet, D., Burgen, A. S. V., Cheymol, J., Koelle, G. B., Michelson, M. J., Peters, G., Radouco-Thomas, C. and Raskova, H., Pergamon Press, Oxford, New York and Toronto, 215-436.
- 8) Del Castillo, J. and Morales, T. (1969) : Electrophysiological Experiments in *Ascaris lumbricoides*. In Experiments in Physiology and Biochemistry, ed. by Kerkut, G. A., Vol. 2, Academic Press, 209-273.
- 9) Goodwin, L. G. (1958) : A method for recording the effects of anthelmintics on the movements of *Ascaris lumbricoides*. Brit. J. Pharmacol., 13, 197-201.
- 10) Kobayashi, Y. and Bando, T. (1950) : Studies on the locomotion of *Ascaris suilla* and *lumbricoides* observed in the glass tube,



- and the influence of santonin. Proc. Jpn. Acad., 26, 72-77.
- 11) Otsuka, M. and Endo, M. (1960) : The effect of guanidine on neuromuscular transmission. J. Pharmacol. Exp. Ther., 128, 273-282.
  - 12) Rebello, S. and Rico, J. T. (1926) : La réactivité des helminthes étudiée par la méthode graphique. *Macracanthorhyncus hirudinaceus*. Compt. Rend. Soc. Biol., 94, 914-919.
  - 13) 佐野基人・寺田 護・石井 明・記野秀人・林道明 (1981 a) : 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 B1a の弛緩性麻痺作用について. 寄生虫誌, 30, 305-314.
  - 14) 佐野基人・寺田 護・石井 明・記野秀人・藤生好則 (1981 b) : 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 B1a の影響. 寄生虫誌, 30, 447-456.
  - 15) Schmidt, G. D. and Roberts, L. S. (1981) : Foundations of Parasitology, 2nd ed., The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 795 pp.
  - 16) Terada, M., Ishii, A. I., Kino, H. and Sano, M. (1982 a) : Studies on chemotherapy of parasitic helminths (VII). Effects of various cholinergic agents on the motility of *Angiostrongylus cantonensis*. Jpn. J. Pharmacol., 32, 633-642.
  - 17) Terada, M., Ishii, A. I., Kino, H. and Sano, M. (1982 b) : Studies on chemotherapy of parasitic helminths (VIII). Effects of some possible neurotransmitters on the motility of *Angiostrongylus cantonensis*. Jpn. J. Pharmacol., 32, 643-653.
  - 18) 寺田 護・佐野基人・石井 明・記野秀人・福島清吾・野呂忠敬 (1982) : 寄生虫症の化学療法に関する研究 (IV) クララアルカロイド, N-Methylcytisine および Matrine の *in vitro* における抗寄生虫作用について. 日薬理誌, 79, 105-111.
  - 19) Terada, M., Ishii, A. I., Kino, H. and Sano, M. (1983) : Studies on chemotherapy of parasitic helminths (XVIII). Mechanism of spastically paralyzing action of pyrantel in *Angiostrongylus cantonensis*. *Experientia*, 39, 1383-1385.
  - 20) Terada, M., Ishii, A. I., Kino, H. and Sano, M. (1984) : *Angiostrongylus cantonensis* : Paralysis due to avermectin B1a and ivermectin. *Exp. Parasitol.*, 57, 149-157.
  - 21) Terada, M., Ishii, A. I., Kino, H. and Sano, M. (1985) : Studies on chemotherapy of parasitic helminths (XXI). Paralyzing action of hexylresorcinol on *Angiostrongylus cantonensis*, *Dirofilaria immitis* and *Ancylostoma caninum*. Jpn. J. Parasitol., 34, 79-86.
  - 22) Trendelenburg, P. (1916) : Über die Wirkung des Santonins und seiner Derivate auf die Wurmmuskulatur, und Bemerkungen zur Wirkung des Oleum Chenopodii. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 79, 190-217.

**Abstract**

STUDIES ON CHEMOTHERAPY OF PARASITIC HELMINTHS (XX)  
NEUROPHARMACOLOGICAL ACTIONS OF SANTONIN ON *ANGIO-  
STRONGYLUS CANTONENSIS* AND SOME OTHER PARASITIC  
NEMATODES

MAMORU TERADA AND MOTOHITO SANO

(Department of Parasitology, Hamamatsu University School  
of Medicine, Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan)

The effects of santonin on the motility of *Angiostrongylus cantonensis* and some other parasitic nematodes were studied. On whole worm preparations of *A. cantonensis*, santonin paralyzed worms at lower concentrations ( $10^{-9}$ – $10^{-7}$ M), whereas a slight stimulatory effect on the motility was also seen at its higher concentrations ( $10^{-6}$ – $10^{-4}$ M). Both effects were observed in preparations contracted by cholinergic spasmogens such as eserine and pyrantel. The stimulatory action of santonin ( $10^{-6}$ – $10^{-4}$ M) was antagonized by strychnine ( $3 \times 10^{-6}$ M). Santonin ( $10^{-7}$ M)-induced paralysis was not reversed by dibenamine ( $10^{-4}$ M), but was reversed by picrotoxin ( $3 \times 10^{-5}$ M). Additionally, both inhibitory and stimulatory effects of santonin were observed in the preparations without the anterior nerve ring. In *Dirofilaria immitis*, santonin paralyzed worms at lower concentrations ( $10^{-8}$ – $10^{-7}$ M) and contracted them at its higher concentrations ( $10^{-6}$ M), and these actions were antagonized by picrotoxin and strychnine, respectively. Santonin at concentrations of  $10^{-6}$  ( $10^{-5}$ ) to  $10^{-4}$ M had inhibitory effects on intestinal nematodes like *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis*, and *Ascaris lumbricoides suum*, though slight stimulatory effects were also seen at its higher concentrations such as  $10^{-4}$ M. Santonin ( $3 \times 10^{-5}$ – $10^{-4}$ M) had a stimulatory effect on the guanidine-induced twitch response in the frog isolated rectus, and this action was antagonized by d-tubocuraine, hemicholinum-3 or strychnine. These results suggest that santonin has inhibitory and stimulatory actions through stimulating gabergeric and cholinergic mechanisms in parasitic nematodes examined.