

## 綜 説

Recent Studies on Juvenile Hormone. Tetsuya ONTAKI (Department of Entomology, National Institute of Health, Tokyo).

幼若化ホルモンの最近の研究 大滝哲也 (国立予防衛生研究所衛生昆虫部 東京都品川区)

### はじめに

幼若ホルモンの研究の歴史は、脱皮ホルモンとならんで、昆虫ホルモン研究の歴史そのものであるといつてよいほど、古く、かつ、常に昆虫変態生理学の中心課題であった。Wigglesworth がオオサンガメ *Rhodnius prolixus* で、脱皮の臨界期直後に断頭すると、3令ないし4令幼虫から、5令幼虫をとびこして、早熟な成虫に変態すること、このときアラタ体だけを残しておくで早熟変態が起らないこと、また、5令幼虫に若令幼虫のアラタ体を移植すると過令幼虫になることをみたのは今から35年以上前のことで、これがアラタ体の役割を明らかにする先駆的研究であった。

はじめ、潜在的な成虫型の発現をおさえるという意味で、アラタ体から分泌されるホルモンを、彼は "Inhibitory hormone" と呼んだが、後になって、成虫の上皮組織でもこのホルモンの影響を受けると、部分的にもせよ幼虫クチクラを作ることがわかって、積極的に幼虫型を誘導するという意味で "Juvenile hormone" (幼若化ホルモン) という名が与えられた。

最近、脱皮ホルモン物質であるエクダイソンの化学構造が解明され、続いてその合成にも成功した。それと同時にある種の植物体内に、昆虫からとれるエクダイソン、エクダイステロン両物質のほか、変態誘導活性をもつ数十種のエクダイソン類似体が含まれていることがわかって話題となったのは耳新しい。これと相前後して幼若化ホルモン (以下単に JH と略す) も化学構造が明らかとなり、より簡単な合成方法が研究され、また生理活性の高い類似体の合成もさかんに研究されている。脱皮ホルモンとならんで JH は昆虫の脱皮・変態の鍵となる物質だけに、最近この分野の研究が急速に展開されつつあることによって、これまで手がかりのつかみにくかったホルモンの作用が細胞レベルでの生理作用や分化に対する役割など、次々に明らかになっていくことが期待される。また JH が油溶性であり、微量で異常変態や胚の死を引き起こすことが確かめられており、有機合成殺虫剤に種々の問題が提起されている現在、それらに代わる殺虫剤として利用できる可能性があり、その面での研究も大いに発展するものと思われる。

### アラタ体の機能とホルモン分泌

Wigglesworth の研究以後、多くの研究者が、おもに実験形態学的手法によって、さまざまな種の昆虫で、アラタ体の役割を明らかにしていった。すなわち、1) アラタ体ないし JH は単独では脱皮・変態を誘導できないが、前胸腺から出る脱皮ホルモンと協力して幼虫脱皮をおこさせる。実験的には、このホルモンの存在で蛹から蛹への脱皮さえ起すことができる。逆にアラタ体の除去は早熟な蛹、成虫をつくる。成虫、蛹の皮膚でも活性のあるアラタ体の影響で、蛹型、幼虫型のクチクラを生ずる。2) アラタ体は表皮だけでなく、内部の幼虫器官にもそれを維持するようにはたらく。逆に、このホルモンがはたらくと成虫原基は分化をせず、成長にとまって大きさのみの増大がおこる。この点でとくに注目したいのは、JH に前胸腺を維持するはたらきのあることである。JH が完全なくなる時期を (完全変態の昆虫では蛹期) 経過すれば前胸腺は退化してしまう。3) JH は卵巣の発達、卵への卵黄の蓄積 (卵母細胞の成熟) にもはたらく。精巣の機能維持にもはたらくので、生殖腺刺激ホルモンともいわれる。

このほか JH の作用として、前胸腺を刺激して脱皮ホルモンを出させるはたらきがある。除脳したカイコの蛹にアラタ体を移植すると脱皮がおこるのは、このはたらきによる。また、幼虫休眠の維持にアラタ体ホルモンが必要だという報告もある。さらに、バックヤモンシロチョウの蛹の緑色化に関係しているといわれる。以上のようにアラタ体ホルモンはさまざまな生理作用をもっているが、ホルモンとして全く同一の物質であるかどうかについては疑問が出されたこともある。しかし最近の研究では後に述べるように、構造の確定した JH が、少なくとも幼若化と生殖刺激の2つの作用をもつことが明らかになっている。

アラタ体は発生のすべての段階を通じて一様にホルモンを分泌しているわけではない。アラタ体の除去・移植、あるいは虫体より JH 活性物質の抽出実験などから、周期的に分泌されることがわかった。すなわち、最終令をのぞくすべての幼虫期の脱皮直後から分泌活動が高まり、脱皮期の前には低くなる。終令幼虫から

蛹期前半にかけてはほとんど分泌がみられない。蛹期の後半から再び活性が高まるが、羽化した後雌では卵の成熟と一致して周期的に分泌される。しかし羽化直後に一回産卵して死ぬカイコのようなリン翅類は、アラタ体と卵成熟には関係がない。

ここで注意したいのは、幼虫時代繰返し JH が分泌されるのに、卵巣または精巣は決して成熟することはないということである。一度蛹期のように JH のない時代を経て、或程度分化がすすめば、JH に対して別の新たな感受性を獲得するのであろうか。

アラタ体による周期的な JH 分泌は何によって支配されているかについてもいろいろの研究がある。移植されたカイコのアラタ体は一度活性を失なっても再び活性が高まる例があり、またふつうは JH を分泌しない5令のホシカメムシ (*Pyrrhocoris apteras*) のアラタ体を他の5令幼虫に移植すると6令が正常の成虫にならず、幼虫型をおびるという。さらにゴキブリの1種 (*Leucophaea*) では単に脳からアラタ体に行く神経を切るだけでも、過剰の幼虫脱皮をおこすという。このように脳から切はなされ、神経的に連絡をもたないアラタ体がいつでも JH を分泌することは、脳からの抑制的刺激によってその分泌が調節されていることを示している。同様なことが、同じゴキブリの周期的な卵巣成熟の際にもみられるという。

ここでは個々の文献の引用は省略したが、アラタ体の機能については、詳細な説明のついた専門書が多数出されているので参照して頂きたい (Wigglesworth, 1964<sup>11</sup>, 1965<sup>12</sup>, Novak 1966<sup>13</sup>, 福田, 1966<sup>14</sup>, 1970<sup>15</sup>)。

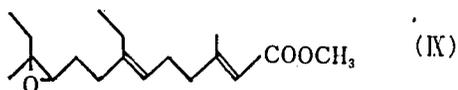
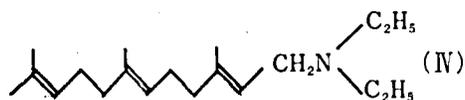
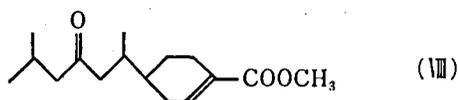
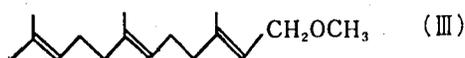
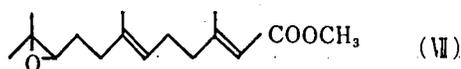
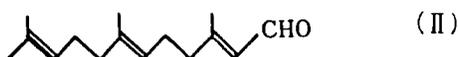
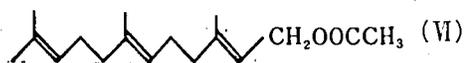
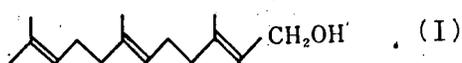
#### 幼若化ホルモン分離の試み

前胸腺およびアラタ体がホルモン分泌器官であることが確立されてから、これらホルモンを化学的に分離し、構造決定への研究が始められた。JH については、Williams がセクロピア蚕の雄の成虫の腹部に蓄積されていることを発見し、これをエーテルで抽出した油に移ることを報告したのが最初で (1956)<sup>6</sup>、その後 JH 分離の原材料にしばしばこのセクロピア油が用いられることになった。彼はその時、この有効成分が、熱に安定で水に不溶のリピドであることを確めた。その後、彼はセクロピア油の JH 活性物質が実際にアラタ体から由来するものであり、アラタ体を除去したかからは、全く物理的性質の同じ油がとれるが、JH 活性がないことを報告している (1963)<sup>7</sup>。

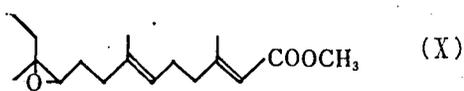
一度粗抽出の方法が発見されてから、他の種類の昆虫、あるいは甲殻類、さらに脊椎動物の内分泌器官やバクテリア、植物までが JH 抽出の対象となった。副腎皮質の中に活性物質が発見されたときは、JH がステロイドではないかと考えられた (Gilbert, 1958<sup>8</sup>)。

現在、エクダイソンがステロイドであり、JH が Sesquiterpene であることがわかったのは大変興味深い。ついで、チャイロゴミシダマシ *Tenebrio molitor* の糞中から JH 活性物質が抽出され (Karlson, Schmialek, 1959<sup>9</sup>), Schmialek はその有効成分が farnesol (I) とそのアルデヒド farnesal (II) の混合物であることを明らかにした (1961)<sup>10</sup>。

Farnesol は比較的容易に入手できるものであるだけに直ちに各種の昆虫で、その JH 作用の有無が調べられた。しかしその活性度は予期したほど高くはなかった。その後 Schmialek は farnesol の一連の誘導体の活性を *Tenebrio* の二次蛹形成能でしらべたが、中でも farnesyl methyl ether (III) と farnesyl diethyl amine (IV) の2つが活性の高いことを発見した (1963)<sup>11</sup>。Wigglesworth<sup>12</sup> は *Rhodnius* で、Schneiderman<sup>13</sup> らはハチミツガ *Galleria* の wax test (注射針などで蛹の皮膚に小さな穴をあけ、検体を植物油とパラフィンの混合物に混ぜ、傷口にふたをするように塗るかため、蛹から成虫が羽化したとき、傷口付近にどの程度蛹型のクチャラを生ずるか調べる方法。JH 活性物質の生物検定としては、手法が簡単でもっとも感受性が高いといわれる) で farnesol とその誘導体の JH 活性が調べられた。Schneiderman は farnesyl methyl ether, farnesyl diethyl amine が farnesol よりも10倍以上高い活性をもつこと、同時に dodecyl methyl ether (V) が同じぐらい高い活性をもつことを報告した。一方、farnesol を与えたホシカメムシ *Pyrrhocoris* (Sláma, 1962)<sup>14</sup> やゴキブリ (Fukaya, 1962)<sup>15</sup> が、成虫脱皮をしたとき翅の発達が悪いものが現われる。しかしこの効果はしばしば脂肪酸などを与えただけで起ることがあり、非特異的な毒作用とみた方がよいと思われる。farnesol をカイコ *Bombyx mori* の蛹に与えたところ塗布した部分が脱皮の際必ずしも蛹型にならず、むしろ傷害作用とみられる反応を示した (Fukuda, 1964)<sup>16</sup>。以上のような結果、farnesol やその近縁化合物が JH そのものであるということは疑わしくなった。Williams らは、上記 farnesol の誘導体よりセクロピア油の方が JH 活性が高いという Schneiderman と Gilbert (1964)<sup>17</sup> の報告から、これら物質が JH であることに強い疑をもち、セクロピア油をカラムクロマト及びガスクロで精製し、出発物質より5万倍もの活性をもつ物質まで純化し得た (1965)<sup>18</sup>。分析の結果有効成分は脂肪酸エステルのエポキシドに近いという推論が出されたが、結局 JH を単離することには失敗した。ついで Bowers (1965) は、farnesol の JH 活性がその異性体のうち *trans-trans* 構成のものに高いという報告 (Yamamoto, Jacobson, 1962)<sup>19</sup> や、*trans*,



(天然物 *trans, trans, cis*)



(天然物 *trans, trans, cis*)

*trans*-farnesyl acetate (VI) が高い JH 活性をもつという報告 (Tamlen, 1963)<sup>20)</sup>をも考慮に入れて, *trans, trans* を 80% 含む, 10,11-epoxymethyl farnesoate (VII) を合成し, *Tenebrio* 検定でこの物質が farnesyl methyl ether (III) の 16 倍, farnesol の 1600 倍も効果のあることをみて, 本当の JH がこれと同じか, 非常に近い関係にある物質であること示した<sup>21)</sup>.

#### ペーパーファクター

そのころ *Pyrrhocoris* でその変態を研究していた Sláma は, 単に脂肪酸や高級アルコールを与えただけで, 次の脱皮の際に終令の幼虫の表皮細胞は成虫分化をなし得ず, 再び幼虫型のクチクラを作るのみで, farnesol その他の物質が JH 効果を示すのは, 非特異的な反応であって, 本当のアラタ体ホルモンの作用とは全く違うのではないかという疑問を提出していたが, その後彼はアラタ体除去の雌成虫に farnesol (I) や farnesyl methyl ether (III), セクロピア油を与えて, いずれも卵巣の発達に全く無効であったこ

とから, これらの物質がアラタ体から出るホルモンであることを否定した (1965)<sup>22)</sup>. 彼はそれから, プラーグの研究所から *Pyrrhocoris* を持って, ハーバード大学の Williams の研究室に留学したが, プラーグでは正常に世代を繰り返したこの虫が, ハーバードの研究室では成虫にならず, JH がはたらいたときと同じように, 過幼幼虫になったり, 成虫, 幼虫の中間型があらわれた. それからボストンとプラーグでの飼育条件の違いを調べあげた結果, 飼育のとき下に敷く紙が正常な成虫化を阻んでいることを明らかにし (1966)<sup>23)</sup>, 米国産紙中に存在する JH 活性物質, すなわちペーパーファクター (PF) は, パルプの原材料である裸子植物に含まれていることをつきとめた<sup>24)</sup>. PF は大量に入手できる原料から得られるだけに直ちにその有効成分が分離同定され, その一つがトドマツ酸のメチルエステルであることがわかり, juvabione (VIII) と名づけられた (Bowers ら, 1966)<sup>25)</sup>. さらにもう一つの成分 dehydro-juvabione が含まれていることがわかった<sup>26)</sup>.

ところで, Slàma の先の報告で, *Pyrrhocoris* にはセクロピア油や farnesol 誘導体が無効なこと, それとは構造のやや違う juvabione が JH 作用及び卵巣成熟作用をもつこと, さらに, PF や juvabione が *Pyrrhocoris* 類以外の昆虫には全く効果がないことは, 昆虫ホルモンに種特異性がないと考えられていた学界に一名を投ずることになった。Williams らは, ホルモンを受け入れる細胞の側の性質の進化的分離とみている<sup>23)</sup>。

#### JH の構造決定

セクロピア油から出発して JH の分離, 構造決定を目標に研究を進めていた Rölller らは, 中間段階での発表ののち (1965a, 1965b)<sup>27, 28)</sup>, 単一で非常に活性の高い物質を得, 分析の結果それが methyl 10-epoxy-3, 11-dimethyl-7-ethyl-trideca-2, 6-dienoate (IX) であることを発表した<sup>29)</sup>。ホルモンを分離, 精製するには, 大きな検定作業をこなさなければならない。生物検定はそれ自身化学構造の解明に役立たないし, あまり定量的ではないが, 現在の化学的分析機器に比べるとはるかに感度が高い。したがって, 有利な生物検定法の発見や改良も, この研究には軽視できない仕事である。Rölller らは, *Tenebrio*-テスト (蛹化後1日以内のものに活性物質を溶かした 1.0 $\mu$ l のオリーブ油を腹部に注射し, 成虫脱皮したとき, 注射部位に蛹型のクチクラをもつものを+とする) を検定法として採用したが, その感度が極めて高いにも拘らず, 1962年にこの仕事をはじめて以来12万匹の *Tenebrio* を使ったという。純化された上記の物質は, この *Tenebrio*-検定で 0.2 nanogram で40%の陽性を示すという。同じころやはりセクロピア油から JH の分離を試みていた Schneiderman らは<sup>30)</sup>, 上記の物質 (IX) のほかに, 7の位置がメチルになっている物質 (X) を得

Table 1. Juvenile hormone activity of some terpenoid compound and methyl ester of straight chain alcohols on *Galleria wax test*.<sup>13)</sup>

Compound	<i>Galleria</i> units per g
Farnesol (I)	60
Farnesyl methyl ether (III)	625
Farnesyl diethyl amine (IV)	1000
Farnesyl acetate (VI)	7.5~30
Hexahydroxy farnesol (3, 7, 11-trimethyl-dodecanol)	0
Decyl methyl ether	1.5
Undecyl methyl ether	500
Dodecyl methyl ether	1000

Table 2. Biological activity of authentic juvenile hormone and synthesized compounds.<sup>31)</sup>

Compound	<i>Tenebrio</i> units $\mu$ g
<i>t, t, t</i> -methyl-7-ethyl-3, 11-dimethyl tridecadienoate	200
<i>dl-t, t, t</i> - (IX)	2000
<i>dl-t, c, t</i> - (IX)	150
<i>dl-c, t, t</i> - (IX)	10
<i>dl-c, c, t</i> - (IX)	10
<i>dl-t, t, t</i> -methyl-6-epoxy-7-ethyl-3, 11-dimethyl tridecadienoate	200
Juvenile Hormone	5000

た。これも JH 活性が非常に高く量としては (IX) の 1/10 含まれているという。

Rölller らは彼らが分離した JH の立体異性体を合成し, セクロピア油からとったものと物理化学的性質, ならびに JH 活性の生物検定をおこない。2-3, 6-7, 10-11 の結合が, *trans, trans, cis* であることを証明した。合成した all *trans* のものは, 天然のもの約半分の活性を示すので, 最後の *cis, trans* は強い影響力はない。また *dl* 異性体があるが生理活性は同じとみられ, 天然のものはそのどちらかはまだわからない<sup>31)</sup>。さらにこの物質 (IX) が本当にアラタ体から出るかどうかを調べるため, 羽化したのセクロピア蚕の雄からとったアラタ体を5日間培養し, その培養液中に, ガスクロ, 薄層クロマト, 生物検定などで, セクロピア油の JH と全く同じ性質の物質が存在することを確認し, この物質が実際にアラタ体から分泌されるホルモンであることを証明した<sup>32)</sup>。

セクロピア油から抽出精製されたこの JH と合成されたその *dl* 異性体について, Rölller が検定に使った *Tenebrio* のほかに, *Galleria*, ポリフィマス蚕 *Antheraea polyphemus*, *Pyrrhocoris*, ニクバエ *Sarcophaga bullata*<sup>34)</sup>, *Rhodnius*<sup>35)</sup> などで JH 活性が調べられた。*Pyrrhocoris* の場合に相対的に Juvabione に比べて感受性が低かったが, 他の昆虫には有効であった。また, セクロピア蚕で前胸腺の刺激作用を, 2種のゴキブリ *Periplaneta americana* と *Leucophaea maderae* のアラタ除去雌で生殖腺刺激作用が調べられたがいずれも  $\mu$ g 以下の量で有効であった。とくに後者では, 血液中に卵黄形成時に独特の蛋白質が, アラタ除去雌に 0.08~0.12  $\mu$ g 局所塗布しただけで現われるという (Engelman, 1969)<sup>37)</sup>。

#### JH およびその類似体の合成の試み

すでに述べたように, JH の分離, 構造決定に至る

Table 3. Amounts of juvenile hormone and juvenile hormone analogs required to induce morphological effects.<sup>32)</sup>

Material tested	<i>Tenebrio</i>	<i>Galleria*</i>	<i>Antheraea polyphemus</i>	<i>Pyrrhocoris</i>
Authentic JH	0.0002 $\mu$ g	0.2~0.4 $\mu$ g	—	—
<i>dl</i> -JH	0.0002 $\mu$ g	0.2~0.4 $\mu$ g	0.01 $\mu$ g	0.8~1.0 $\mu$ g
<i>dl-t, t, t</i> isomer of JH	0.0005 $\mu$ g	0.5~1.0 $\mu$ g	—	1~2 $\mu$ g
HCl-Ethyl farnesoate <sup>33)</sup>	0.01 $\mu$ g	10~20 $\mu$ g	50 $\mu$ g	0.04 $\mu$ g
Methyl <i>dl-t, t</i> -10-epoxyfarnesoate (VII)	5 $\mu$ g	500 $\mu$ g	50 $\mu$ g	0.8~1.0 $\mu$ g
Juvabione	20 $\mu$ g	inactive	—	0.8~1.0 $\mu$ g

\* Scored according to Piepho, H.: *Arch Entwicklungsmech. Organ.*, 141, 500 (1942).

Table 4. Amounts of juvenile hormone and juvenile hormone analogs required to induce prothoracotropic and gonadotropic effects.<sup>32)</sup>

Material tested	Prothoracotropic	Gonadotropic	
	<i>Hyalophora cecropia</i> brain less diapause pupae	<i>Periplaneta americana</i> allatectomized adult female	<i>Leucophaea maderae</i> allatectomized adult female
Authentic JH	0.2 $\mu$ g	1 $\mu$ g	—
<i>dl</i> JH	—	1 $\mu$ g	1~2 $\mu$ g
<i>dl-t, t, t</i> isomer of JH	0.5~1.0 $\mu$ g	1~2 $\mu$ g	2~4 $\mu$ g
Ethyl farnesoate HCl product <sup>33)</sup>	—	10 $\mu$ g	100 $\mu$ g
Methyl, <i>dl-t, t</i> -10-epoxy farnesoate (VII)	—	1 $\mu$ g	—
Response criterion	Initiation of adult development	Egg maturation	Egg maturation

までの研究の過程でさまざまな JH 活性物質が合成された。比較的合成が簡単でかつ JH 活性の非常に高い物質としては、Law と Williams が合成した物質があげられる。これは farnesonic acid をエチルアルコールに溶かし、HCl を通じて得たもので、25 $\mu$ g でポリフィマス蚕の蛹で二次蛹を作るという<sup>33)</sup>。またこの物質は種々の昆虫に広く高い効果をもつという。この活性成分の1つは、後に (XI) に示す構造であることが確められた (Romanuk, 1967)<sup>36)</sup>。Wigglesworth は、これらの物質、および natural JH (IX) の立体異性体など42種の化合物について、*Rhodnius* でその活性を比較検討した。その結果<sup>35)</sup>、やはり IX が一番有効で、エチルエステルでも同様の効果がみられた。注射だけでなく、局所塗布でもその活性比は1/10以上で、IX は 0.5 $\mu$ g の塗布で十分有効であった。

一たん JH の構造が決定されてから、市販で入手しやすい低分子有機物などを原料として簡単に合成する方法を見出す試みが各所で始められた。Dahm らは、2-butanone<sup>38)</sup> や acetylcyclopropane<sup>39)</sup> などを出発材料として IX の *dl* 混合の異性体を合成した。また

Braun<sup>40)</sup> らもこの合成を同様な物質を原料として、また Jonson らも<sup>41)</sup> bromo. dimethyl acrylate から 12 の段階を経てラセミ体の JH を合成することに成功している。Findlay<sup>42)</sup> らはさらに簡単な合成法として 3-methyl pent-1-en-3-ol と ethyl vinyl ether を原料とした合成法を考えた。

Schwarz<sup>43)</sup> らは天然 JH (IX) と同じものを合成し、さらに Meyer<sup>30)</sup> の分離した JH (X) などの異性体をつくり、JH 活性を *Tenebrio* で検定したが、物質 (X) は (IX) に比べて活性が低いだけでなく、Bowers の合成した (VII) に比べても作用が劣るという。わが国では Mori ら<sup>44)</sup> が (IX) (X) の立体異性体混合物と、methyl 10-epoxy-7-ethyl-3, 11-methyl-dodeca-dienoate (XII) を合成、Bowers の所で *Tenebrio*-検定したところいずれも 0.1~1 $\mu$ g で高い活性を示した。しかしこの実験でも (X) の立体異性体は他の2つに比べてやや活性が低かった。筆者ら<sup>45)</sup> は Mori らの合成した (X), (XII) を 4 令初期にアラタ体を除去したカイコに局所塗布あるいは注射によって与えた所、注射の場合前者は 1 $\mu$ g で、後者では 10 $\mu$ g で約半数が

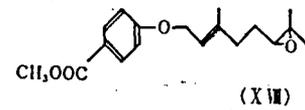
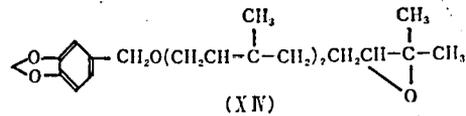
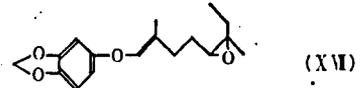
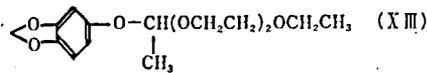
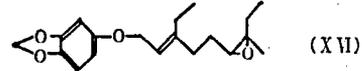
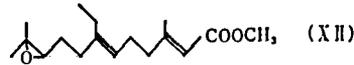
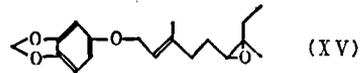
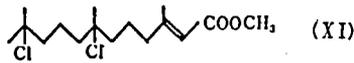


Table 5. Effects of synthetic JH on allatectomized 4th instar larvae of silkworm.<sup>45)</sup>

Compound	Dose $\mu\text{g}^*$	Pupal molt		Molting to 5th larva		Total
		Perfect	Imperfect	Imperfect	Perfect	
X	10	0	0	0	17	17
	1	8	3	2	7	20
	0.1	18	0	0	0	18
XII	20	4	4	7	4	19
	10	9	3	3	5	20
	5	20	0	0	0	20
Control**		23	0	0	0	23

\* Dissolved in 1 $\mu\text{l}$  of peanuts oil; given by injecton.

\*\* 1 $\mu\text{l}$  of peanuts oil.

5令幼虫となり、いずれも高い活性のあることを示した。とくに物質(X)の場合、*Tenebrio* や *Galleria* と逆に(XII)より活性が高い。また(X)は5 $\mu\text{g}$ の局所塗布で半分以上が正常な5令幼虫となった。JH活性物質を与えて5令幼虫になったものはいずれも、4令で蛹化した対照区のカイコより、約2日早く脱皮し、これら物質が前胸腺刺激作用をもつことが示された。チェコの研究所でも各種のJH類似体を合成し、*Galleria*の蛹化、成虫化時に対する幼若化作用をみており、蛹化の場合と成虫化の場合で、感受性の高い物質の構造に違いがあるという<sup>46)</sup>。その他、JH類似物質<sup>47)</sup>あるいはJH合成の中間体などを合成した報告もある<sup>48)</sup>。

一方、*Pyrhrocoris*に有効なjuvabione系統のものでは、Suchyら<sup>49)</sup>が12のbenzoic acid誘導体を合

成し、juvabione, dehydro juvabioneとともに、ホシカメムシ属の*Dysdercus*に属する5種の昆虫と、*Pyrhrocoris*<sup>50)</sup>に局所塗布しその活性を比較した。この両者の比較で、彼らは種間では活性の差は大きくないが、属間ではやや大きく、科それ以上のレベルでは極端な開きがでてくると述べている。Moriらもjuvabione<sup>51,52)</sup>およびdehydro juvabione<sup>53)</sup>を合成し、天然物に比べてやや効果は低い、*Pyrhrocoris*に対して1 $\mu\text{g}$ の塗布で擬成虫を生じさせるという。

#### JHの殺虫剤への応用

Juvabioneが撰択的に*Pyrhrocoris*だけに有効で、しかし正常な成虫に至らずに死を招くことは、害虫の撰択的駆除にそのまま適用できる。これより先すでに1956年にWilliamsはJHが将来殺虫剤として利用で

きる可能性について述べている。彼はさらに最近、JH が毒性の低いこと、(昆虫に対してさえ普通の意味の毒物ではない)、昆虫の側に抵抗性ができたり、感受性が低くなるということはない、もしそんなことがあったら、自身の JH に反応できなくなり、それこそ自殺行為であるとし、又純粋な物質が非常に微量で有効なことから、現在の種々問題をおこしている有機合成殺虫剤に代わり得ると述べている<sup>64)</sup>。これに関連して、彼と Sláma<sup>65)</sup> は活性のある紙にふれただけで *Pyrrhocoris* の卵中の胚発生が或段階で止ってしまい、致死作用のあることを報告した。PF がこの作用があるのは *Pyrrhocoris* だけで、他の昆虫の卵には効かない。すなわち、JH 作用と同じようにこの種にだけ効く高い特異性をもっている。これと同じ JH の胚発生抑制効果は、Riddiford によってセクロピア蚕や炸蚕で観察された<sup>66)</sup>。セクロピア油あるいは Law の合成した物質<sup>33)</sup>を塗布するか、適当な時期の雌に量を多く与えれば、卵中の胚発生は途中で止まってしまう。もちろんこの場合 PF は無効である。さらに彼女は、juvabione を与えた *Pyrrhocoris* のうち、正常に孵化したのもでも、after effect によって過幼虫や6令で擬成虫のできることを報告し、胚の時代の適度でアラタ体の活性パターン(とくに神経支配を通じての)が変わってしまうのだと考えた<sup>67)</sup>。Williams は *Pyrrhocoris* はとくに激しい害を与えないが、アジアではこの類にワタの害虫として知られているもの (*Dysdercus koeuigii*) があるので、それに対する殺虫剤としての PF の効果を Saxena と共同して調べた。その結果 0.01 $\mu$ g の局所塗布でも大部分は正常に成虫になれなかったといわれる<sup>68)</sup>。

Law の合成した物質を撒布する形式で害虫に対する致死作用を調べた実験がある。すなわち、ネッタイシマカ *Aedes aegypti* の幼虫を1日だけこの合成 JH 作用物質を含んだ水にさらし、羽化までの経過を追ったが、0.5ppm に相当する濃度で約50%が羽化せずに死んでしまった<sup>69)</sup>。また、シラミに対してこの合成ホルモンをナイロン又は毛織物の小片に浸み込ませ、そこに雌成虫をはわせて産卵させ、その孵化率を観察するとともに、孵化したての幼虫をその織物にはわせつけて、後胚発生の様子をみた<sup>69)</sup>。これで孵化率の低下が見られたほか、幼虫の場合は、28日間に対照区が第3代までになっていて数が非常にふえたのに、実験区は最初の200匹が、ただ10匹の擬成虫だけになったという。

Sláma らは、*Pyrrhocoris* に有効な juvabione 系の JH 作用をもつ、化合物を合成、その活性をしらべたが、dehydro juvabione の alicyclic 環を芳香環化し、C-10 のケトをとると10倍も強くなり、さらに側鎖

の二重結合に H と Cl を結合させると、1桁活性が高くなるという<sup>69)</sup>。また、彼は合成した JH の 1mg という多量を成虫雄に与え、これが雌と交尾すると、JH が交尾の過程で雌にかなり移され、それが卵の発生を阻止するため不妊となる。さらにこの雌が交尾した雄に JH が移され、その雄と交尾した雌も不妊にすることができるという。この方法で害虫を駆除できれば、全く種特異的で理想的な殺虫(不妊)剤の適用法といえる。

天然の JH はその構造から安価に製造し、それをそのまま殺虫剤に使えるということは近い将来なさそうである。またいまの所、簡単に合成できる類似体で天然のものと同程度に強力な作用をもつものは見つかっていない。ところが、Bowers は JH を殺虫剤として利用する上で、現在ピレスリンなどの協力剤として使われている物質が同様に JH に増強作用を示さないかということで、2, 3 の実験をしたとき、対照区として単に協力剤だけを与えたものに、JH 作用のあらわれとしての幼若化脱皮がみられた。そこで彼は現在使われたり、研究されている種々の協力剤の JH 活性を調べてみた。その結果 *Tenebrio* 検定では SesameX (XIII) に強い JH 活性のあることがわかった。

また *Oncopeltus* には piperonyl farnesyl epoxide (XIV) が強い作用をもつという<sup>62)</sup>。これに対して、これら協力剤は昆虫体内で分泌された自身の JH の分解を抑えるために、体内に JH が蓄積されるためでそれ自身が JH 活性はもたないであろうとの疑問が出されたが、Bowers はこの仕事を発展させ、さらに強力な数種の化合物を合成した<sup>63)</sup>。この中でとくに XV, XVI, XVII は *Tenebrio* に 0.001 $\mu$ g 以下で有効、XVIII は *Oncopeltus* に 0.01 $\mu$ g で有効という結果を得た。

現在各所で JH 活性物質の探索、合成研究が試みられているので、この種の新たな化合物も続々と報告されていくであろう。

### JH の作用機作

最初 JH の作用は、それが分化に抑制的効果を現わすことから、細胞質内である物質の合成反応を抑えるものと考えられた。しかし現在では、エクダインとともに最終的には遺伝子レベルに働くものという意見が一般的である。もちろん、中間過程として細胞質や種々の膜が、その作用の発現に関与するであろうと考えられる。

エクダインがユスリカの幼虫の腫腺染色体に、蛹化時にみられるのと同じ位置にパフを作るという Clever の仕事と、パフの位置が RNA 合成の盛んな所であることから、Karlson はエクダインが直接核内の DNA にはたらく、変態に必要な情報を引き出

す、たとえば、ハエの蛹化に際しては、クチクラの硬化と黒化にはたらく酵素を作らせる m-RNA 合成を誘導するという仮説を立てた<sup>65)</sup>。彼はエクグアイソンのみならず、JH も DNA の特定の遺伝部位にはたらく可能性を考えた<sup>66)</sup>。Vanderberg はアラタ体を除去した *Rhodnius* の成虫で、卵巣その他の器官の RNA 合成が低下するのをラジオオートグラフでみた(1963)<sup>67)</sup>。しかし、Krishnakumaran と Schneiderman はシンジュサン *Samia cynthia* の成虫でアラタ体除去が RNA 合成にどんな影響があるかを調べたが、この成虫では卵巣成熟に JH が不要なためか、RNA 合成率には何らの影響も与えなかった(1964)<sup>67)</sup>。ついで同じ Schneiderman らは、蛹で RNA 合成と JH の関係をしらべた。ポリフィマス蚕の蛹にセクロピア油を与えると RNA 合成は高くなるが、セクロピア蚕の蛹の遊離腹部にこれを与えても RNA 合成率は高まらない。すなわち、前胸腺が存在するとき JH を与えると——二次蛹ができるが——脱皮ホルモンと協同してはたらくわけで、このときは RNA 合成を盛んにするが、単独では何んの影響も与えない<sup>68)</sup>。

最近 Karlson 等は、Röller の分離した純粋な JH を用い、ルリクロバエ *Calliphora erythrocephala* の脂肪体の細胞から核だけを分離することによって、核に直接ホルモンを働かせたときの RNA 合成をみた。この実験で、エクグアイソンを核の培地に入れた場合には RNA 合成は高まるが JH を入れた場合には age によって違いがあり、若い幼虫では高まるが、老熟幼虫では RNA 合成を刺激しないという<sup>69)</sup>。しかし双方を一緒に与えると互いに抑制してしまう。これらの結果から実際に生体内でエクグアイソン、JH とともに核の DNA にはたらく特定の RNA 合成を盛んにするとも考えられるが、膜や細胞質が何んにも関与していないと考える根拠はない。Williams は以前エクグアイソンがひき出す新しい情報を JH は細胞質までの段階でおさえてしまうという考をもっていた<sup>64)</sup>。彼の研究室で Riddiford は JH が作用する場合を確かめるため、<sup>3</sup>H で標識した juvabione を *Pyrhocoris* に与えラジオオートグラフで分布を調べた。この結果、上皮や脂肪体の細胞では核膜付近に集中することがわかった。これに対して juvabione に感受性の低い *Oncopeltus* に放射性 juvabione を与えたところ、核膜に限らず、どこといて集中することなく細胞中に散っていることがわかった<sup>70)</sup>。この種の実験は、ホルモンが極めて微量で効くために、しばしば過剰に加えられたホルモンの行方を追跡しているという欠陥がある。したがって、さらに適切な手技を使つての正確な実験が求められるところである。

いずれにせよ、ホルモンの作用機序は、受け入れる

標的細胞の生理学がよくわからない限り、明快な答は得られそうにない。最近脊椎動物の性ホルモン——ステロイドホルモン——で、receptor protein が標的器官にあることがみつかり、その細胞内の行動が多少なりともわかってきた。すでに昆虫で変態に関与する3つのホルモンのうち、脱皮ホルモンと JH の構造がわかり、合成もできるようになったので、細胞内での動き、あるいは分解過程などは近い将来明らかにされるであろう。しかし、JH の作用は、少なくともいままで知られている限りでも、種により、器官により、全くさまざまで、そのすべての機序を明らかにするには、かなりの年月を要することと思われる。

### おわりに

JH の構造決定、および JH ないしその類似体の合成の詳細な説明については、筆者が取り扱う内容の範囲を超えてしまうので、ここで述べることはしなかったが、興味のある方は参考文献を引用して頂きたい。また、現在すでにある意味で古典的になりつつあるアラタ体の移植・除去を通じての、実験形態学的な研究も詳しく述べることはできなかった。しかし、休眠とアラタ体、前胸腺の退化とアラタ体の活性など大変興味ある研究も少なからず発表されているので、またの機会に取りまとめて報告したいと思っている。

### 引用文献

- 1) Wigglesworth, V. B.: Hormones in Growth and Reproduction. *Advances in Insect Physiol.*, 2, 247 (1964).
- 2) Wigglesworth, V. B.: The Principles of Insect Physiology. 6th Ed. Methuen & Co. Ltd., London (1965).
- 3) Novák, V. J. A.: Insect Hormones. Methuen & Co. Ltd., London (1966).
- 4) 福田宗一: 無脊椎動物のホルモン, 現代の生物学 7, ホルモンとホメオスタシス, 123, 岩波書店 (1966).
- 5) 福田宗一: 昆虫ホルモン, 岩波書店 (出版予定).
- 6) Williams, C. M.: *Nature* 178, 212 (1956).
- 7) Williams, C. M.: *Biol. Bull.*, 124, 355 (1963).
- 8) Gilbert, L. I., Schneiderman, H. A.: *Science*, 128, 844 (1958).
- 9) Karlson, P., Schmiealek, P.: *Z. Naturf.*, 14b, 821 (1959).
- 10) Schmiealek, P.: *Z. Naturf.*, 16b, 461 (1961).
- 11) Schmiealek, P.: *Z. Naturf.*, 18b, 516 (1963).
- 12) Wigglesworth, V. B.: *J. Insect Physiol.*, 9, 105 (1963).

- 13) Schneiderman, H. A., et al.: *J. Insect Physiol.*, 11, 1641 (1965).
- 14) Sláma, K.: *Acta. Soc. Ent. Cechoslov.*, 59, 323 (1962).
- 15) Fukaya, M.: *Jap. J. App. Ent. Zool.*, 6, 298 (1962).
- 16) Fukuda, S.: *Annot. Zool. Jap.*, 37, 86 (1964).
- 17) Schneiderman, H. A., Gilbert, L. I.: *Science*, 143, 325 (1964).
- 18) Williams, C. M., Law, J. H.: *J. Insect Physiol.*, 11, 569 (1965).
- 19) Yamamoto, R., Jacobson, M.: *Nature*, 196, 908 (1962).
- 20) Van Tamlen, E.: *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3295 (1963).
- 21) Bowers, W., et al.: *Life Sciences*, 4, 2323 (1965).
- 22) Sláma, K.: *J. Insect Physiol.*, 11, 1121 (1965).
- 23) Sláma, K., Williams, C. M.: *Proc. N. A. S.*, 54, 411 (1965).
- 24) Sláma, K., Williams, C. M.: *Biol. Bull.*, 130, 235 (1966).
- 25) Bowers, W. S., et al.: *Science*, 154, 1020 (1966).
- 26) Cersiy, V., et al.: *Tetrahedron Letters*, 12, 1053 (1967).
- 27) Röller, H., Bjerke, J. S.: *Life Science*, 4, 1617 (1965).
- 28) Röller, H., et al.: *J. Insect Physiol.*, 11, 1185 (1965).
- 29) Röller, H., et al.: *Angew. Chem. (Intern. Ed.)* 6, 179 (1967).
- 30) Meyer, A. S., Schneiderman, H. A., Hanzmann, E.: *Fed. Proc.*, 27, 393 (1968). *Proc. N. A. S.*, 90, 853 (1968).
- 31) Dahm, K. H., Rötter, H., Trost, B. M.: *Life Science*, 7, 129 (1968).
- 32) Röller, H., Dahm, K. H.: The Chemistry and Biology of Juvenile Hormone in Recent Progress of Hormone Research, 24, 651 (1968).
- 33) Law, J. H., Yuan, C., Williams, C. M.: *Proc. N. A. S.*, 55, 576 (1966).
- 34) Srivastava, U. S., Gilbert, L. I.: *Science*, 161, 61 (1968).
- 35) Wigglesworth, V. B.: *J. Insect Physiol.*, 15, 73 (1969).
- 36) Romaňuk, M., et al.: *Proc. N. A. S.*, 57, 349 (1967).
- 37) Engelman, F.: *Science*, 165, 407 (1969).
- 38) Dahm, K. H., et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (20), 5292 (1967).
- 39) Dahm, K. H., et al.: *Life Science*, 7, 129 (1968).
- 40) Braun, B. H., et al.: *J. Econ. Ent.*, 61, 866 (1968).
- 41) Johnson, W. S., et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (22), 6225 (1968).
- 42) Findlay, J. A., MacKay, W. D.: *Chem. Comm. Com.*, 630, 733 (1969).
- 43) Schwarz, M., et al.: *Ann. Ent. Soc. Ann.*, 62, 668 (1969).
- 44) Mori, K., et al.: *Tetrahedron*, 25, 1667 (1969).
- 45) Ohtaki, T.: Unpublished data.
- 46) Jarolim, V., et al.: *Life Science*, 8 (II), 831 (1969).
- 47) Wakabayashi, N.: *J. Med. Chem.*, 12, 191 (1969).
- 48) Zurflüh, R., et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (22), 6224 (1968).
- 49) Suchý, M., Sláma, K., Šorm, F.: *Science*, 162, 582 (1968).
- 50) Sláma, K., Suchý, M., Šorm, F.: *Biol. Bull.*, 134, 154 (1968).
- 51) Mori, K., Matsui, M.: *Tetrahedron Letters*, No. 26, 2515 (1967).
- 52) Mori, K., Matsui, M.: *Tetrahedron Letters*, No. 26, 2515 (1967).
- 53) Mori, K., Matsui, M.: *Tetrahedron Letters*, No. 48, 4853 (1967).
- 54) Williams, C. M.: *Scientific Am.*, 217, 13 (1967).
- 55) Sláma, K., Williams, C. M.: *Nature*, 210, 329 (1966).
- 56) Riddiford, L. M., Williams, C. M.: *Proc. N. A. S.*, 57, 595 (1967).
- 57) Riddiford, L. M.: *Science*, 167, 287 (1970).
- 58) Saxena, K. N., Williams, C. M.: *Nature*, 210, 441 (1966).
- 59) Spielman, A., Williams, C. M.: *Science*, 154, 1643 (1966).
- 60) Vinson, J. W., Williams, C. M.: *Proc. N. A. S.*, 58, 294 (1967).
- 61) Sláma, K., et al.: *Biol. Bull.*, 134, 154 (1968).
- 62) Bowers, W. S.: *Science*, 161, 895 (1968).
- 63) Bowers, W. S.: *Science*, 164, 323 (1969).
- 64) 日高敏隆, : 第 3 回 国際比較内分沁学会紹介記

- 事より, 医学のあゆみ 38, 165 (1961).
- 65) Karlson, P.: *J. Cell Comp. Physiol.*, 66, Suppl 1, 96 (1965).
- 66) Vanderberg, J. P.: *Biol. Bull.*, 125, 576 (1963).
- 67) Krishnakumaran, A., Schneiderman, H. A.: *J. exp. Zool.*, 157, 293 (1964).
- 68) Oberlander, H., Schneiderman, H. A.: *J. Insect Physiol.*, 12, 37 (1966).
- 69) Congote, L. F., Sekeris, C. E., Karlson, P.: *Exp. Cell. Res.*, 56, 338 (1969).
- 70) Riddiford, L. M.: Conference on Insect Plant Interaction, *Bioscience*, 18, 79 (1968).

## 抄 録

### 除草剤の混成生成物

Pesticide Interaction Creates Hybrid Residue.

Richard Bartha. *Science* 166 1299 (1969)

1つの殺虫剤に数種類の農薬が使われるが、その際これらの農薬やその分解生成物が複雑な、予期せぬ様式で作用することがある。例えば除草剤 *N*-(3,4-dichlorophenyl)-propionamide (Propanil) といくつかの殺虫剤はそれ自体では稲に無害であるが混合して使うと害が出、これは殺虫剤が除草剤を分解して無害にする酵素を阻害するために引き起されることがすでに報告されている。

著者は除草剤だけでもその分解生成物が互いに反応し合い新たに混成した化合物を与えることを報告している。

Propanil と *N*-(3-chloro-4-methyl phenyl)-2-methylpentanamide (Solan) は同じ殺虫剤に使用することを許可されている除草剤であるが、各々 50mg を新鮮な土壌 (Nixon sandy loam) (pH, 6.0) 100g に混ぜポリエチレンフィルムのふたをしたビーカーに入れ 27°C, 湿度 60% の条件下、毎日空気を入れかえる。Propanil と Solan から分解して得られる 3,4-dichloroaniline と 3-chloro-4-methyl aniline も同様に処理する。

1~3週間後土壌から抽出しガスクロマトグラフィを用いて定量分析したところ抽出の過程で一部分解するアニリンの場合を除いて各化合物が定量的に回収された。

Propanil, Solan をそれぞれ別々に処理した時に得られる対称形のアゾベンゼン, 3,3'-dichloro-4,4'-dimethylazobenzene (DCDMAB) と 3,3',4,4'-tetrachloroazobenzene (TCAB) 以外に非対称形の 3,3',4-trichloro-4'-methylazobenzene (TCMAB) が得られた。このものの構造は2次元薄層クロマトグラフィを行ない質量分析したところ、別に合成したTCMABに特有なピークを与えたこと、またガスクロマトグラフでの保持時間が一致していることから確認されている。アニリンを処理したものではDCDMAB, TCAB, TCMAB の量がほぼ一定であるのに対し、

Propanil と Solan を処理したものでは TCAB, TCMAB, DCDMAB の順に生成量が少なくなっている。これは Propanil が Solan より早く分解するためでこのことから非対称形の TCMAB は Solan と Propanil を同時に、あるいは Solan を先に与えた時にその生成量が増し Propanil を先に与えた時にはほとんど生成しないと結論される。(高 行植)

### カツオブシムシの1種の性誘引物質

Sex Attractant of Female Dermestid Beetle

*Trogoderma inclusum* Le Conte. J. O. Rodin,

R. M. Silverstein, W. E. Burkholder, J. E.

Gorman. *Science* 165 904 (1969)

穀物, ドライミルク, ナッツその他の貯蔵乾燥食品を食害するカツオブシムシの1種 *Trogoderma inclusum* Le Conte の未交尾メス成虫25万頭より性誘引物質を単離し、構造決定, 合成を行なった。メス虫体をベンゼン中で磨砕, 抽出し, 得られた抽出物 50g を 0.01 mm Hg, 65°C で蒸留し, 留出物を得た。これをベンゼンに溶解し, 0.1N 苛性ソーダで洗浄し, 非酸性部 9g を得た。これを SiO<sub>2</sub> 液体カラムクロマトで分離した。活性はエーテル溶出部 5g に認められた。活性部はさらに GLC 分取による精製を2回行なって化合物 I (1mg/10万頭) を, さらに一回繰返して化合物 II (0.2mg/10万頭) を単離した。化合物 I および II は IR, NMR, 質量分析, オゾン分解生成物の GLC, 旋光度, 還元分解の質量分析等の結果より (-)-14-methyl-*cis*-8-hexadecen-1-ol (I), および (-)-methyl-14-methyl-*cis*-8-hexadecenoate (II) と結論した。合成によって得られた化合物 I および II は天然物と全く同一のスペクトルを与え, 生理活性を有している。室内での生物試験の結果, 合成化合物 I は 0.001μg で, II は 0.01μg で活性を示した。両化合物の混合物は加成性を示したが, 協力作用も減殺作用も示さない。他の5種の *Trogoderma* 属カツオブシムシに対して, 化合物 I, II を各 1μg 用いて生物試験したところ, 未交尾メス抽出物を用いた場合と同様に種間誘引性が認められた。上記単離に成功した以外に