

BHC—its Toxicity and its Penetration, Translocation and Metabolism in Insects and Mammals.
 N. KURIHARA (Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, Kyoto University).
BHC と生体との相互作用 —おもに昆虫および哺乳類について— 栗原紀夫 (京都大学農学部農薬化学研究室)

はじめに

BHC (1, 2, 3, 4, 5, 6-hexachlorocyclohexane), ことに殺虫力のない β -BHC (オールトランスの異性体, 塩素はすべてエクアトリアル配座) の残留性¹⁾が次々と確かな実験によって明かされるに及ぶ, またその慢性毒性の可能性が, やはり各種の動物実験によって指摘されて来た^{2,4,6)}. BHC 製剤が強力, 安全でしかも安価な殺虫剤としてとくに米の増産のためにもはやされていた時代は急速に過去のものとなりつつあるようにすら思える. 塩素系殺虫剤の代表ともいべき DDT が同様の問題をかかえてスウェーデン⁵⁾などで使用禁止の方向へ向かっていることを思うと, BHC を含めた塩素系殺虫剤, ひいては殺虫剤を用いる害虫防除法自体近いうちに, 生物的, 物理的ないし高度に選択的な化学的防除法を組み合わせたいわゆる総合防除法⁷⁾にとって代られて行くようにも考えられる.

そうはいうものの, そしてそれら新しい方法に向けて数多くの努力がなされているにも拘らず, 「殺虫剤」を全く使わないですむような時代が数年のうちに来るとは到底考えられない. とすれば「殺虫剤の生体および生態系への作用の仕方」についてももっともよく知っておかねばならない. そうでなくとも過去に散布されてわれわれの住む生活環境に対し各種生態系に対し, 少しずつではあるにせよ, しかし明らかな影響を(都合の悪い影響をも)殺虫剤(その他化学物質とくに合成品)がもたらしているからには, 「生体等への作用の仕方」について正確にしかも十分詳しく知っておくことは不可欠であり緊急性をも帯びて来る.

本稿ではわが国の殺虫剤の中で今一番問題になっている BHC をとり上げこの「生理活性」, なかでも生体に対しては「毒性」(普通は温血動物などに対して用いる表現であるが本稿では殺虫性その他すべての生体への毒物としての性質を指すこととする)が, どのようなメカニズムで現われるのかを, 生物種属間の選択毒性や, いわゆる慢性毒性の問題にも注意を払いつつ考えて見たいと思う. しかしおもにその基礎的な考え方や研究法の記述が中心になろう.

このような問題点は他の多くの殺虫剤についてと同様, BHC の場合, あまりにもわからないことが多す

ぎて⁸⁾これに対しほとんど白紙に等しい答案しか書けないような気もする. 羊頭狗肉のおそれをかえりみず, あえてとり上げたのは「わからないままで放っておけない問題だから」ということの他に, 最近ようやく研究者の関心がこの方面にも集まり出し問題点解明への手がかりができてつあるように思えるからである. もう一つ, BHC の場合これほど単純な構造をもち, しかも塩素の配置や配座の僅かな違いにより, その示す毒性がこれほど違っている化合物は珍しい. 研究者の好奇心をかきたてる化合物群であることも事実である⁹⁾.

個体内への侵入移動蓄積排泄など

§. 殺虫剤が毒性を発揮するためには何れともあれ生物個体内へ侵入せねばならない. (生体への接近については今は論じない.) その侵入口が口器であれ表皮であれ, そこから作用点へ到達するまでには数多くの障壁がある. 障壁とよべるものの中には表皮のように細胞層の連続としてとらえられるかなりマクロな層もあれば, 細胞膜というような, あるいは脂肪層, タンパク質など, 分子レベルで論じ得る障壁もある. 一般に化学物質がこのように生体外から生体内へ侵入しそして生体内で移動, 分布, 集積などを行なうときの侵入速度や分布状態, 移動の難易などは, 生体側の種々の特長(種類, 体内各臓器, 各組織等の性質)によっていることは無論であるし, それが選択毒性のひとつの原因になり得るわけであるが, 同一種の同様の状態にある個体に化合物が入って行く場合に物質移動の難易をきめるのは, 専らその化合物の物理化学的性質であるということも常識であろう.

筆者らが BHC 異性体についてワモンゴキブリ体内への透過速度を調べたのは化合物側の性質に重点を置いたそのような考え方を再検討してみようという考えからでもあった.

§. まず 1g 近くまで成熟したワモンゴキブリ(オス)の背中 1 匹 1 匹に各異性体の溶液を少量ずつ点滴する. こうして一定時間毎に点滴部位に残っている BHC を定量する. こうして求めた体表残存 BHC 量を時間に対してプロットしてみると片対数グラフでは各異性体共ほぼ 2 本の直線部分からなるような関係¹⁰⁾が

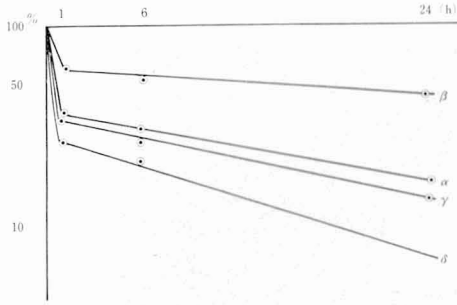


Fig. 1. Penetration of BHC Isomers.¹¹⁾

Table 1. Penetration rate constants.

$$- \frac{dx}{dt} = Kx \quad x: \text{BHC Remaining outside (\%)} \\ t: \text{Time (h)}$$

| Log ₁₀ K: | | | |
|----------------------|--------|--------|--------|
| α | β | γ | δ |
| -1.47 | -1.92 | -1.39 | -1.24 |
| K: 0.0341 | 0.0120 | 0.0405 | 0.0584 |

得られた(第1図)¹¹⁾。極く定性的に言うなら β-BHC は非常に透過しにくく、α, γ はそれよりかなり速く δ-BHC は最も速い。ゆるい方の勾配の直線が各異性体に特長的であると考え、これから透過速度を計算すると第1表のようである¹²⁾。定性的には同様の結果が既に報告されている¹³⁾。

透過してからの体内分布はどうか？ これは凍結全身マクロオートラジオグラフ法^{11,12,14)}で文字通り一目瞭然である(第2図)。とくに β と他の2異性体 α, γ との差は顕著である。β は透過と同様、体内での移動も遅い。しかし殺虫力があまりないもう1つの異性体 α-BHC は γ-BHC と分布が変わらず、その移動速度も大差ないようである¹²⁾。

このように見て来ると体内への入り易さは急性毒性発現の必要条件ではあっても十分条件ではないことが BHC 異性体においても言えることがわかる。オートラジオグラフによると、マクロの体内分布の状態も急性毒性発現の理由を十分説明できない。α-異性体も γ 体と同様に中枢神経系周辺部に到達している。ただ、β-BHC が急性毒性(殺虫性)を示さないこと¹⁵⁾ (*Carandra granaria* LD₅₀ 75,000 μg/g; ラットに対する急性毒性なし)は、「侵入のしにくさ」だけでも説明できる。

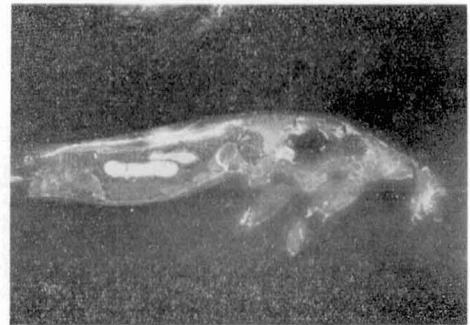
急性毒性のよって来たる原因として、もっと別の重要な因子がなければならぬことはわかったが、この内容については今のところ満足できるものがない。これについては後でもう少し立ち入って説明したい。



α-BHC 24h



β-BHC 3h



γ-BHC 3h

Fig. 2. Distribution of BHC in american cockroach.^{11,12,14)}

§. これと同様の実験がネズミなどを使って行なわれている。数年前からの α-BHC や γ-BHC を用いた Koransky, Portig, Ullberg らの実験がその1つである^{16,17)}。腹腔内注射 (¹⁴C-α-BHC や ¹⁴C-γ-BHC) したマウスやラットの体内での放射能分布が全身オートラジオグラフ法または臓器でき出による定量によって調べられた。α, γ 共に短時間で中枢神経系、肝臓、脂肪層に分布して行くことがわかった¹⁶⁾。α-BHC については一層詳しく脳内分布が調べられ、とくに白質に非常にはっきりと集って来る(注射の24時間後)ことがやはりオートラジオグラフ法で鮮かに示された¹⁷⁾。これがいろいろの生理作用~毒作用とどのように関連づけられるか今のところ全く不明である。最近マウスを使って γ-BHC と β-BHC の体内分布の比較をした実験がなされた¹⁸⁾。そのオートラジオグラフをここに

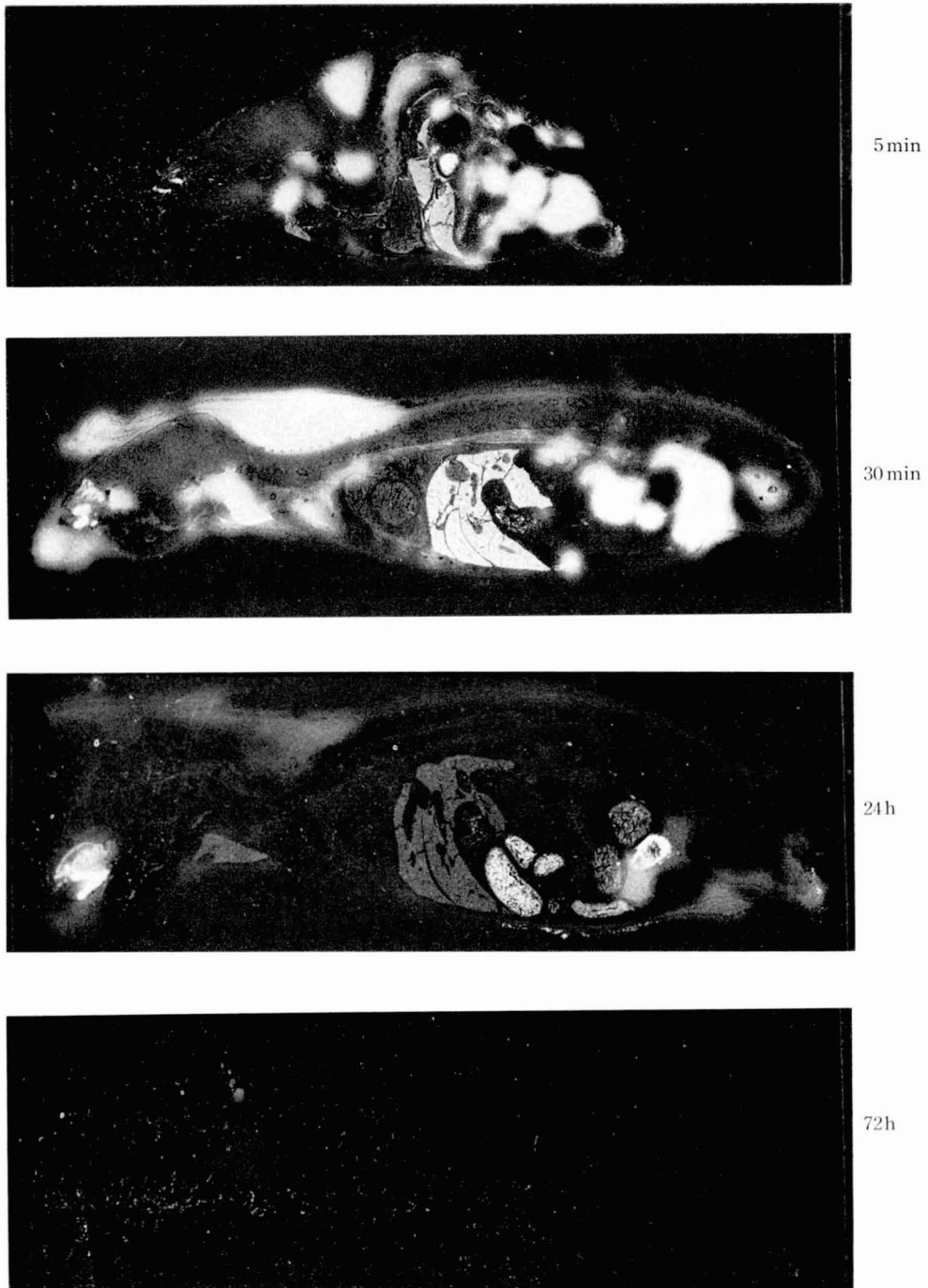
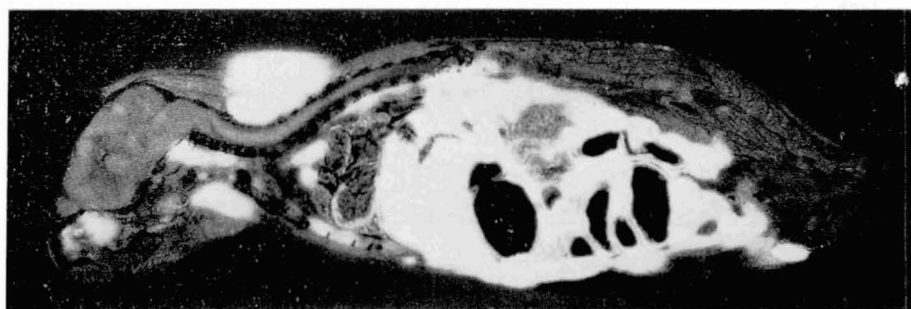
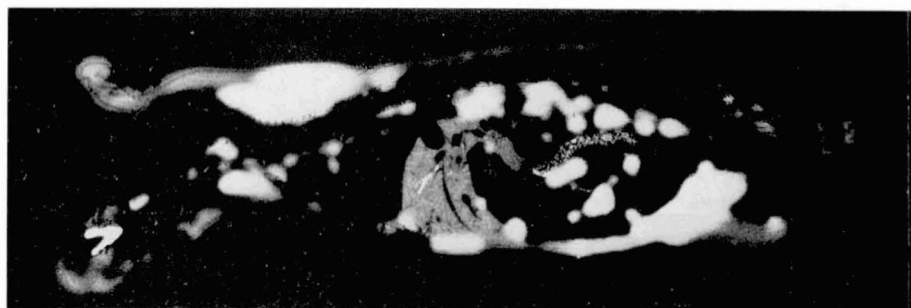


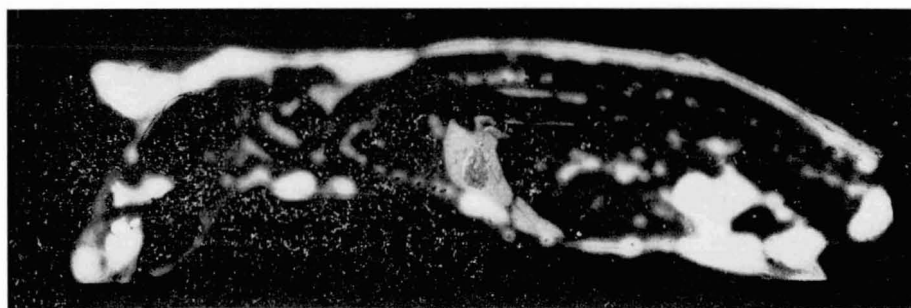
Fig. 3. (A) Distribution of γ -BHC in mouse.¹⁸⁾



5 min



30 min



24h



72h

Fig. 3. (B) Distribution of β -BHC in mouse.¹⁸⁾

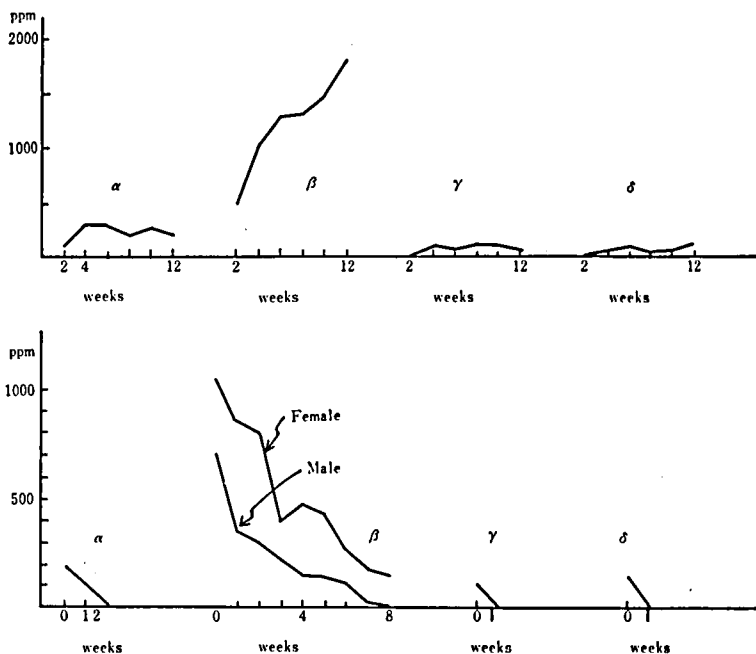


Fig. 4. Accumulation of BHC isomers in fat tissues of rats fed 100ppm (up); Disappearance of BHC isomers from fat tissues following the removal of BHC from the diet (down).²⁾

かかげる(第3図)。両異性体共、短時間で神経系や肝臓にかなり入って行くことが見られる。肝臓中の放射能はかなり長時間残るのに反し、神経系からは急速に減って行く。長時間たつと消化器を経て体内の放射能が次第に減少して行くことが見られるが、72時間後の写真で見られるようにγ-BHCはこの時点でほとんど排泄されてしまっているのに反し、β異性体はおもに脂肪組織に蓄積し、さらに長期残留の可能性を見せている。ところでマウスやラットそれにイヌを使って古く1940年代後半から1950年代にかけてBHCの貯留、排泄についての実験がある¹⁾。古めかしい手法であるが確実な定量法を用い、当時すでにβ-BHCの体内蓄積(おもに脂肪組織中)が他異性体と比べてはるかにおこりやすく、また排泄は極度に遅いことが示されている。くわしくは第4図とその説明を見てほしい。イヌを使った実験でもβ-BHCの脂肪部分への蓄積が他異性体と比べて多いことが示されている²⁾。

§. ここで「物理化学的性質」との関連に、話を持って行きたい。先ほどから述べている物理化学的性質とは何か?たとえば「ゴキブリ表皮の透過性」だとか「脂肪層への蓄積のし易さ」だとかは、アブラ(有機溶媒)への溶解度のような物理化学的性質と平行関係にあるのだろうか?

BHC各異性体の有機溶媒への溶解度を抜き書きし

てみると第2表のようになる^{15,19,20)}。これにはラット脂肪に対する値²¹⁾も添えておく。これを見るに溶解度は一般に $\delta \geq \gamma > \alpha > \beta$ となり蓄積しやすさは正反対の順となる。滲透速度はこの順序になっているがどう

Table 2. Solubility of BHC isomers in org. solvents (20°C) gram dissolved in 100g solution. (Ref. 15, 19, 20, and 21)

| | α | β | γ | δ |
|-----------------|------|------|------|------|
| Petroleum ether | 1.3 | 0.2 | 3.5 | 3.5 |
| Decaline | 2.5 | 0.4 | 8.7 | 10.4 |
| Benzene | 9.9 | 1.9 | 28.9 | 41.1 |
| Ethyl ether | 6.2 | 1.8 | 20.8 | 35.4 |
| Chloroform | 6.3 | 0.3 | 24.0 | 13.7 |
| Rat fat | 4.6 | 0.17 | 20.1 | 12.6 |
| | 4.29 | 0.67 | 14.4 | 23.6 |

Table 3. Solubility of BHC isomers in water (28°C) (8-15 days equilibrium) (Particle size <0.1μ) (Ref. 12)

| | |
|---|----------------|
| α | ca. 1.13 ppm |
| β | 0.015~0.02 ppm |
| γ | ca. 5.75 ppm |
| δ | ca. 20.3 ppm |

Table 4. Calculated partition coefficients. (Ref. 12)

| | α | β | r | δ |
|-----------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Petroleum ether | 0.89×10^4 | 1.0×10^5 | 0.50×10^4 | 0.16×10^4 |
| Decaline | 2.21 | 2.0 | 1.52 | 0.51 |
| Benzene | 8.76 | 10 | 5.02 | 2.02 |
| Ethyl ether | 5.49 | 9 | 3.62 | 1.74 |
| Chloroform | 5.57 | 1.5 | 4.18 | 0.67 |
| Rat fat | 3.80 | 3.3 | 2.5 | 1.16 |

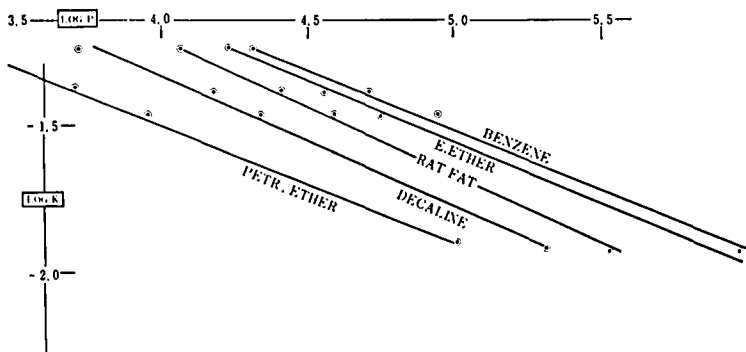


Fig. 5. Correlation of log K and log P. (P: Partition coefficients) (Ref. 12)

もすっきりしない。ここで水に対する溶解度を見ると(第3表), やはり $\delta > r > \alpha > \beta$ の順になっている^{12,23}。溶解度のみの順序をもって親油性, 親水性を云々するのはこれをもってみても意味がないことがわかる。ここでは分配係数を用いるべきなのである。分配係数の大なほど親油性大といえよう。分配係数は疎水性の尺度であるともいえる。上に記した有機溶媒への溶解度と水への溶解度との比を計算して分配係数とする(厳密には正しくないが)と第4表のようになる。 $\beta > \alpha > r > \delta$ の順になり, β 異性体の飛び抜けた脂肪層蓄積現象の理由はもはや明らかである。しかし, こんどは透過性の順序が疎水性の順序と逆になって来ることを説明せねばならない。この関係をもう少し詳しく整理すると, 両対数プロットが第5図に示すようにほぼ直線になる。このような関係は O'Brien の書物⁸⁾にもすでにいくつか引用されている。これらをプロットしてみると, 得られる直線の勾配が正であったり負であったりする。たとえばリン酸, Dimethoate, Paraoxon, Dieldrin, DDT を同じ投与方法でゴキブリ表皮透過性を比較すると, 上に書いた順序で透過速度は落ちて行く²⁰。つまりこの場合疎水性が高いほど透過しにくい。われわれの BHC の場合と同様, 得られる直線の勾配は負になる。BHC 異性体ではコクソウへの親和性が調べられた例がある²⁰。方法がやや不満足であるが $\delta > r > \alpha > \beta$ の順に親和性が下がっていてこれもわれ

われのデータと平行関係にある。この実験で体内への透過は $r > \delta > \alpha > \beta$ という結果を出しているが, これは薬剤をしみこませた濾紙上に虫を放つという方法であるので物理化学的定数との相関を数量的に解析することは困難である。

一方, 上記の書物⁸⁾には全く逆の順序を示す人間の皮膚, ウサギの皮膚, バッタの表皮などの例もあげられている。O'Brien は投与時の溶媒が問題であるとしているがこれだけでは統一的に理解できない。

Penniston ら²⁶⁾, 藤田²⁷⁾, Hansch²⁸⁾ 達の説明を借りると, 分配係数を横軸にとり, 透過速度を縦軸にとり, 対数目盛でプロットするなら, 直線関係よりむしろ上に凸の二次曲線で近似した方が妥当なのである。この場合, Penniston ら²⁶⁾によると, 透過という過程は次の第6図に示すように水層, 脂肪層の小さなコンパートメントが交互に連らなっている中を, random walk で通り抜けて行くことでモデル化され, しかも化合物の最終コンパートメントへの結合が非可逆であるとすると, 各コンパートメント間の分配係数各

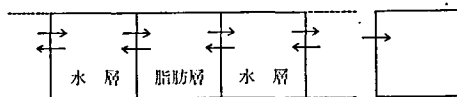


Fig. 6. A model of penetration processes.

ンパートメントの容積等に拘りなく、上述のように

$\log(\text{滲透速度}) = a(\log P)^2 + b \log P + c$ (P は分配係数)

という一般的な形で書き表わされることになる。より詳しい説明は原著²⁶⁾を参照してほしいが定性的にいうなら、極端に親水性 ($P \rightarrow 0$)、極端に親油性 ($P \rightarrow \infty$) な化合物はいずれも滲透ないし体内移動の途中で、それぞれほぼ完全に水層、油層に移行してしまい移動がほとんどおこらなくなる。 P が 0 と ∞ との間のある値において最大の滲透速度を与えると考えられるわけである。

たとえば Olson と O'Brien の殺虫剤のゴキブリ表皮透過のデータ²⁴⁾に関しては

$$\log t_{1/2} = 0.543 \log P_{\text{olive oil}} + 1.639 \\ (r=0.978, s=0.198)$$

という式もかなり良い近似であるが、

$$\log t_{1/2} = 0.124 (\log P_{\text{olive oil}})^2 \\ + 0.360 \log P_{\text{olive oil}} + 1.492 \\ (r=0.998, s=0.077)$$

の方がより妥当である。 F テストにより前者を捨て後者を選ぶことに意味があることがわかっている。なお、ここでは $\log t_{1/2}$ を縦軸にとっているの下に凸の放物線になる。半減期 $t_{1/2}$ と速度常数 k とは一般に反比例する。すなわち

$$-\frac{dx}{dt} = kt; \quad \frac{x}{x_0} = e^{-kt} \quad \text{となるとき、}$$

$\frac{x}{x_0} = \frac{1}{2}$ のときの t を $t_{1/2}$ としているのであるから $t_{1/2} \times k = \log_e 2$ となる。上式で左辺を $\log k$ とすると右辺の $\log P$ を含む項の符号は逆転する。またウサギの目の中への有機化合物の滲透に関しては²⁹⁾

$$\log k = 0.280 \log P_{\text{ether}} + 0.202 \quad \text{よりも} \\ \log k = -0.067 (\log P_{\text{ether}})^2 + 0.073 \log P_{\text{ether}} + 0.140$$

の方が妥当であるという結論が得られている²⁹⁾。これらの考え方をわれわれの BHC のゴキブリへの滲透性にも借用すれば、先に得た第5図の結果は上に凸の二次曲線の右半分の中の小部分を見ているのであるとも考えられる。そうだとすれば δ -BHC より分配係数が小さい化学物質は δ より滲透速度が、速いとは限らず、ある限度を越せば、今度は分配係数が小さいほど滲透速度が落ちてくるという領域があるであろう。先ほどの Penniston の報告中で、ゴキブリ滲透速度が最大になる化合物の分配係数 (ここではオリーブ油/水) の対数は -1.46 であろうと計算されている²⁶⁾。

先程のいくつかの例でプロットが正の勾配の直線になるような場合は、疎水性の低い領域の化合物のみを扱っていたことになり、上に凸の放物線の左半分のうちの小部分を見ていたことになろう。

以上のような考察により、疎水性の非常に高い β -BHC がなぜ滲透性が悪く、体内での分布移動が遅く、かつ脂肪層などに蓄積し易いかという問に対し、適確な解答とまで行かなくとも、かなり解析できたといえよう。

これまでのものとやや異なる物理化学的性質との関連づけのアプローチとして諏訪内らの報告³⁰⁾がある。これはアズキゾウムシを用い、ガス状態、あるいは水溶液からの DDT, BHC, リン剤などのとり込み (表皮吸着、内部吸収) を調べており、その量あるいは速度と化合物の飽和蒸気圧や拡散係数との関連の解析は、外気ないし環境より昆虫体への薬剤の接近という観点から、重要でありまた興味深い。一層系統的な化合物群を用いた今後の研究の発展が期待される。

なお、この節を終るにあたり少々先走り気味につけ加えておくと、今後とくに人体にはいりこみ害をなす可能性のある化合物については、その疎水性すなわち分配係数を測定し、生体とくに哺乳動物での分配係数の滲透への最適値などからのずれ——とくに疎水性の方向への——を計算し、長期体内残留の可能性について予想を立ててみることは十分価値のある作業であろう。ただ各種化合物の生体内代謝を考慮しておかないと、これだけでは思いがけない誤りをおかすこともあり得る。

生体内での化学変化・代謝

§. 種々の異物が生体内へ入ると、目的論的な表現をすれば各種の防御反応に出逢う。異物の解毒代謝はそうした防御反応のうち最も重要なものの1つと考えられる。BHC も生体内でかなりの比率で代謝され排泄へ向かう。ことによく調べられているのは昆虫ではイエバエ、哺乳類ではネズミ (ラットおよびマウス) である。イエバエ、ネズミ両者共 BHC を水に溶けやすい物質に変化させる。BHC 抵抗性のイエバエは、与えられた γ -BHC を24時間内に80%程度も水溶性物質に変化させたという報告³¹⁾があり、しかもその60%以上が dichlorothiophenol の誘導体であったという。体内変化の速さ (Oppenoorth³²⁾ によると、 $r > \alpha \gg \delta$ や、水溶性物質生成の速さ (Bradbury ら³³⁾ によると $\alpha > r > \delta \gg \beta$) は抵抗性イエバエの方が感受性のものに比べて速い。また異性体間の差も著しいことに注意せねばならない。最近、イエバエやラットから酵素をかなり精製しこれによる BHC 代謝の研究が行なわれている³⁴⁾。これらに関しては既にくわしい論文総説^{35,36)}や報告^{37,38)}があるので、それらにゆずりたいが、BHC がどのような経路でどのような化合物に変化していくかという大筋を最近のデータも含めて一覽図にしておく (第7図)。確認されていない化合物も含めて

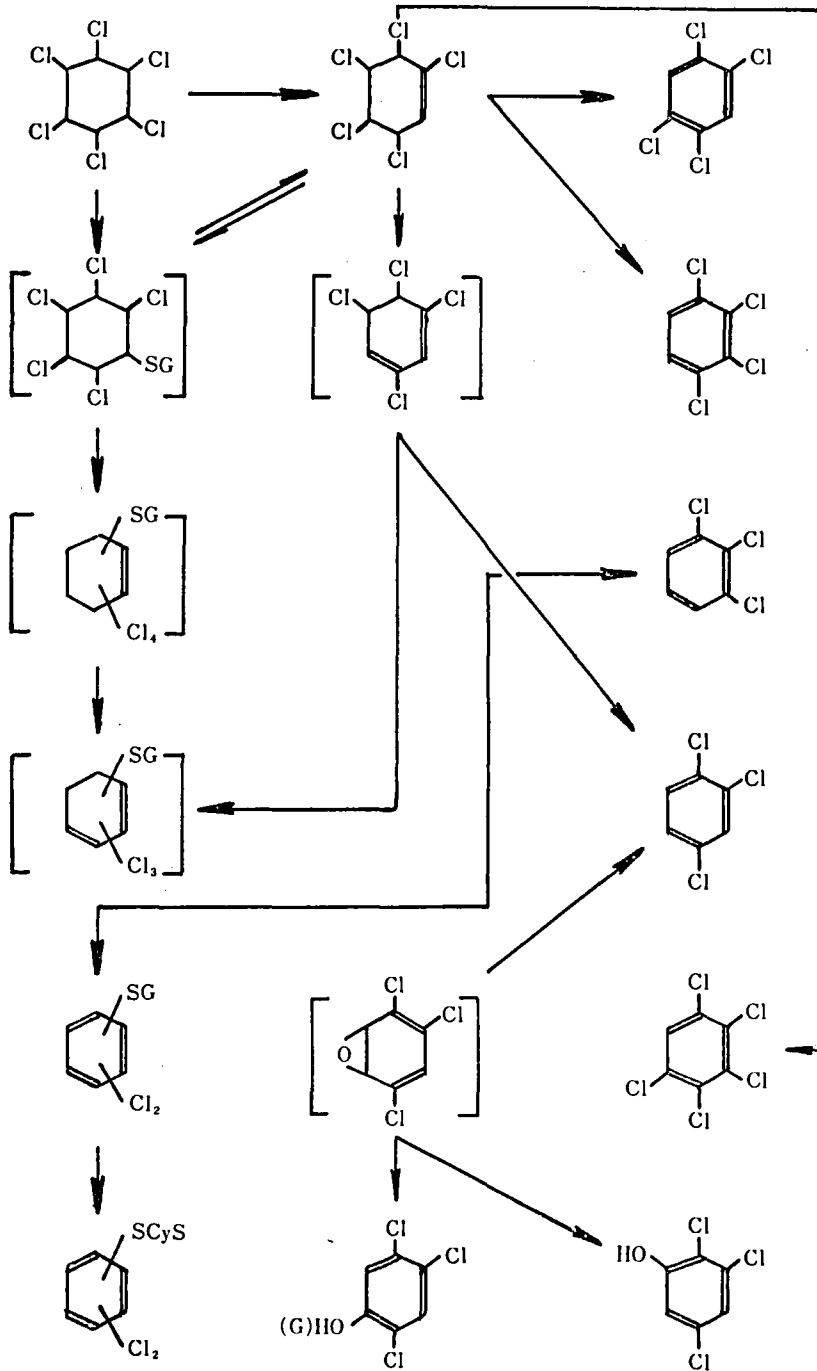


Fig. 7. Metabolites from BHC

(SG=Glutathion 残基; SCyS=N-Acetyl cysteine 残基)

(G=Glucuronic acid 残基)

一応の筋道をつけておく。このうちイエバエで水溶性物質やその他の代謝物を綿密に調べたグループは Bradbury-Standen³³⁾; Clark ら³⁹⁾, 石田ら^{35,37,38)} である。イエバエで有機溶媒に易溶の代謝物については古くは Sternburg & Kearns⁴⁰⁾, Bridges⁴¹⁾ らや, Bradbury らのグループが, Pentachlorocyclohexene についてどの程度生成するかを研究しており, 最近では tri-および, tetrachlorobenzene 類や pentachlorocyclohexene の新異性体を γ -BHC から得たという報告^{42,43)}がある。各種昆虫での代謝能の違いは Bradbury がすでに古くに発表しており⁴⁴⁾, ダニやバッタの類について最近 Clark ら³⁹⁾も調べている。イエバエが他種に比べて, 感受性の系統といえども, 代謝能が強いのは注目される。これら昆虫での代謝研究はおもに抵抗性と感受性との比較で行なわれたものであり, イエバエではたしかに代謝能において両者かなり差がある^{44,45)}。イエバエ以外の昆虫では BHC 抵抗性であっても BHC 代謝能が高いとは限らない⁴⁶⁾。殺虫剤に対する抵抗性のいろいろなメカニズムに関する研究はかなりあり^{8,9)} BHC でも渗透性との関係⁴⁵⁾や神経の感受性との関係⁴⁷⁾を調べたものがある。

一方, 人畜毒性に関連してはラットでの研究が参考になろう。Koransky & Portig⁴⁸⁾ や Grover & Sims^{48,49)} らの研究では γ -BHC や γ -PCCH を与えて尿中から Trichlorophenol, その Glucuronide, あるいは mercapturic acid 等の S 抱合体などを見出した。

なお, われわれは既述のようにゴキブリのオートラジオグラフィを行ない, その放射能分布すなわち BHC 分布であるとして議論をして来たが, 実際ゴキブリでは α, β, γ -BHC は 24 時間内にほとんど変化を受けていない¹²⁾。なお, δ -BHC はかなり速く代謝を受けているようである¹²⁾。

以上の代謝実験でわかるようにイエバエ, ラットなどでは代謝がかなり速い。ラットの場合¹⁶⁾, 尿中には投与後数週間にわたって代謝物の排泄が見られるが, 大部分は数日中に水溶性となって体外へ出ている。すでに述べたマウスのオートラジオグラフの結果¹⁸⁾でも γ -BHC の排泄が速いことはこれが水溶性物質に変化する速度が大であることの 1 つの証拠でもあろう。

β -BHC は今まで調べられた各種昆虫内での変化は非常に遅く, 化学的な安定性とよく対応している。ラットやマウスで β -BHC の排泄が遅く貯留, 蓄積しやすいのは, これらの体内でも β -BHC が代謝されにくいことを予想させる。

§. 微生物による BHC の代謝については, いくつかの研究があるが, 今までのところ余りよくわかっていない。Allan⁵⁰⁾は 2,3 のバクテリアが γ -BHC を脱

塩酸すると報告し, また最近 International Rice Research Institute⁵¹⁾では嫌気性菌による γ -および α -BHC の変化を報告している。生成物は pentachlorocyclohexene でも trichlorobenzene でもないとのことである。

微生物による代謝は, 残留 BHC 除去のために利用できると考えられるので今後の研究の発展が期待される。

BHC が微生物におよぼす作用に関しては非常に研究が多く, とくに δ -BHC の酵母やカビにおよぼす各種阻害作用がかなり詳しく研究されている。細胞質膜の透過性への影響⁵²⁾や, myo-イノシトールとの拮抗作用の否定⁵³⁾など興味深い実験もあり, とくに後者の事実は立体構造の類似性からいろいろ議論されていた⁵⁴⁾だけに面白い問題を含んでいる。

ここでは本稿の主眼から少し離れるので, 詳しくは立ち入らない。

毒性の発現

§. まず急性毒性について考える。BHC が虫の表面に付着して侵入, 移動などのちにいわゆる作用点に到達する。この途中で代謝を受けたり蓄積に向かう部分は広い意味で解毒を受けていることになり, 急性毒作用は弱まる。これらのことは前節までに述べた。

BHC に限らず多くの殺虫剤は, 作用点が神経系であろうと思われる⁸⁾。BHC は中でも中枢神経系に働くと考えられており, 最近のいろいろの研究もほとんどこれを前提としている。

1955年, Mullins⁵⁵⁾は BHC が神経膜にあると考えられる“孔”(pore)にうまくはまりこみ神経膜に“ゆがみ”(distortion)をひきおこし, これが神経膜を通るイオンの“もれ”を誘発し, ついにはイオンが無秩序に流出入することにより神経興奮をひきおこすとする大胆な仮説を提出した。これによると BHC は異性体により特有の占有面積の大きさ(向きによって異なる)があり, そのうち γ -異性体の大きさが, 神経膜にゆがみをおこさせるに最も適しているとされた。神経膜を構成するリポタンパクのシリンダー構造の直径が約 40Å で, それらの間隔が 2Å であるなど決して無根拠とはいえない数字を示し, その間の空間が BHC 分子をうまく収容できる大きさになることを示している。魅力的な仮説ではあるし, 麻醉剤の作用や低温における温血動物の麻醉の理由づけに使われているのと類似の考え方を含んでいる。これらとの関連で将来実験的な証拠をあげていくことが必要であり, その時点においてこの仮説が作業仮説として有効か, またどの程度真実性があるかを論じ得よう。これと似たおもむきをもつのがドリン剤との関連で電子密度のか

たよりを問題にする、Solowayの考え方である⁶⁰。有機化学的には興味深い、作用点との関連は明確でない。

電気生理的な実験がワモンゴキブリの神経を用いて γ -異性体に行なわれている⁶¹。(47をも参照のこと)。この報告によると γ -BHCの一次作用として「自発性興奮の増大」とそれにつづく「シナプス伝達の疎通」をもたらすという。これが分子レベルではどのようなメカニズムによっているのかということまではわかっていないようで、今後異性体や類縁体などを含めて、構造-活性の相関を追求していくことで解析されるべき問題のように思える。

神経興奮をもたらす、ということはBHCが神経に何らかの親和性を持っているのであろうと考えられ、実際Mullinsの説はそういう考え方を前提としているが、こういう観点から松村ら^{62,63}はBHCやその他の殺虫剤の神経組織ホモジェネートのいくつかの遠沈画分との親和性を調べている。今のところ殺虫性との特異的な関係は見られない。神経との親和性の問題には、オートラジオグラフ法も役立てられよう^{60,11,12}。実際、中枢神経系や神経球の「周辺部」にかなり特異的にBHCが(γ, α 共に)集積しているのが見られる^{11,12,14}。たとえばニコチンが神経球内部にまで完全に入りこんでいる¹⁴ことを思うとBHC特有の殺虫機構に対する説明が、このような事実の積み重ねから生まれて来るようにも考えられる。脳内での α -BHCの分布についてはすでに触れたように白質に集積することがわかっており¹²、このような事実も神経ないし脳との反応性、ひいては毒性発現に重要な示唆を与えるものであろう。

§. 昆虫と哺乳類との間で急性毒性にかなり差が見られる事実にここで触れておきたい。 γ -BHCのワモンゴキブリに対するLD₅₀は、注射法(3~7ppm)であろうと接触法であろうと(4~7ppm)あまり変わらない。一方ラットでは、接触の場合のLD₅₀が500ppmとなり人畜に対するBHCの低毒性を示しているが、注射したときのLD₅₀は50ppm以下となる⁶¹。つまり選択毒性の少なくとも一つの原因は表皮透過性の差ということになる。もし作用点と考えられる神経系をとり出して両者間でBHCの作用の大きさを比較してもどれほどの差が見られるか疑問である。

§. 慢性毒性に関しては、急性毒性以上に考えるべき因子が多く、その発現機構を分子レベルで説明できるようになるのは残念ながらかなり遠い将来のことになりそうである。

現象面の研究では古く1950年Fitzhughら⁴¹の実験がある。ラットに対し、いろいろの濃度のBHCを混ぜた食餌を与えつけて、6ヵ月後では β が既に100

ppmで体重増加をにぶらせる作用があること、 α -異性体では800ppm前後で同様の現象を示すこと、また γ -異性体は1600ppmではじめて同様の現象を示すこと、などを示した。また肝臓肥大に関しては β は10ppmにおいて既にこれをひきおこすが α, γ は100ppmという数字であった。肝細胞の損傷の顕微鏡観察により、20ヵ月後に最小の損傷を与える濃度として、 γ 100, α 50, β 10ppmという数字を提出している。腎臓に関しては肝臓ほど損傷を容易に受けないようである⁴¹。以上の実験結果に関する限り、慢性毒性の強さは蓄積の容易さと平行関係にあり($\beta > \alpha > \gamma$)、慢性毒の現われ方も類似しており、毒性発現の機構はこれら異性体間で共通なのかも知れない。とすれば急性毒性が非常に立体構造特異性があったのと対照的である。

ごく最近の研究⁶⁴では、ウサギに γ -BHCを含む食物を毎日食べさせ2ヵ月後に種々の器官に残っている量を定量し、その濃度は腎臓>肝臓>脳の順であったと報告されているが、毒性に関するものとして、大量投与(15mg/kg体重/1日)では2ヵ月後に肝細胞がかなり壊れているのが観察されたと報告され注目すべき事柄である。

以上のように現在は慢性毒性に関しては現象面でのデータ集積がはじまった時期といつてよからう。このような現象の観察は何にも増して重要であり今後も力を入れて行なわなければならないが、さらにその奥にある機構を少しでも包括的な仮説ないし理論で説明できるような方向へ向けた研究もどしどし行なわねばならない。

急性、慢性両者を通じて毒性発現の機構に関する研究は今後に残された最重要問題の一つであろう。

立体構造と殺虫性の相関

本稿のはじめに述べたように、BHCは有機化学を研究するものの好奇心をそそる化合物群である。実際、数多くの研究が行なわれ立体化学ことにシクロヘキサン誘導体の立体配座という面でのこの化合物群の寄与は実に大きい^{62,63}。それと同時に塩素の向きが僅かに違っているだけでこれほど殺虫性や急性毒性の違う化合物も珍しい。(たとえばMetcalfの毒物⁶⁴を見られたい。)化学構造と殺虫性という、いわば始発駅と終着駅とだけの関係を調べるという方法が今まで数多くの殺虫剤やその他の薬剤の開発改良に用いられて来た手法であったと同時に、作用機作研究の有力な1手段になっていたことを思うと、BHCについても、構造-殺虫性の相関を調べてみなければならないだろう。広い意味での構造-活性相関の研究の基礎データになるべき事柄は、本稿でもすでに幾度か触れて来た。体内移動、代謝速度、神経生理などにおいて、ここで

は「活性」の一つとしての、あるいは各種活性の総合的な現われとしての「殺虫性」に注目する。

よく研究されている α から η までの6異性体のうち殺虫性においてとび抜けているのは γ -異性体であり、それと他異性体との差が余りにも大き過ぎて、殺虫力をいくつかの活性の「集積」であろうとして個々の「活性」に分けて考えて行く場合の大きな難関となっている。(なお最近 BHC の新異性体を合成し殺虫力があつたとする報告がある)⁶⁵⁾。

始発駅と終着駅の間の中下車駅としては「化学反応性」を考える方法があり、実際、各異性体の立体構造と化学反応性とは一般的な有機化学の理論を援用して関連づけられる場合も多いので(たとえばアルカリによる1モル塩酸反応速度が $\delta > \alpha > \gamma > \beta$ であること)、何らかの化学反応性と殺虫力とを関連づけようという試みもあり^{37, 66)}興味深い。

一方、BHC 構造つまり 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexachlorocyclohexane 異性体にとどまっていた、関連化合物の数が少な過ぎ、包括的な理論にまで発展することが難しいであろうともいえる。そこでこの構造中の塩素を他のハロゲンと置換してみようという研究が Riemschneider らにより精力的に行なわれた⁶⁶⁻⁶⁹⁾。

しかしそのうちアズキゾウムシに対し殺虫力を強く示したのは γ -BHC 同じ立体配置をもつ二臭素化合物のみであった^{66, 69)}。合成された弗素や沃素、それに臭素の入った化合物で他に殺虫力を持つものは見つからなかったと報告された⁶⁹⁾。構造をみると上述の二臭素化合物のみが γ -BHC と同一の立体配置を持っており、他の多くは α -または β -型である。これからも γ -型の立体配置が重要であることが再認識されるわけであるが、その後 γ -と同じ立体配置をもつ化合物の合成が困難なためか研究がほとんど見られなかった。

筆者らは(36/45)-3, 4, 5, 6-tetrachlorocyclohexane すなわち α -BTC を出発物としてこの方面への研究を数年前からはじめており^{70, 71)}、いろいろのルートを経てまがりなりにも5種類の γ -型の臭素ないし沃素⁷²⁾を含む化合物を合成した⁷³⁾。この中には Riemschneider の二臭素化合物も含まれるが、供試昆虫としてアカイエカを用い、点滴投与すると第5表のような LD_{50} の値を示すことがわかった⁷⁴⁾。ハロゲン中での塩素の重要性、あるいは γ -型の立体構造の重要性などいくつかの傾向を読み取ることができようが、化合物の種類が少な過ぎるので、ここでは詳しい議論には立ち入らない。なおこれらの化合物では γ -BHC と同様、室温において溶液中では可能な椅子型構造はほぼ同等のポテンシャルエネルギーをもちしかもその間での速い変換がおこっていると考えられる証拠が、いろいろの温度における NMR 測定によって挙げられた⁷²⁾。この

Table 5. Insecticidal activity of γ -BHC analogs.

| X | X' | Y | LD_{50} ($\mu\text{g}/\text{insect}$), Topical, <i>Culex pipiens pallens</i> (Female adult) |
|------------------|----|----|---|
| Cl | Cl | Cl | 0.034 (1) |
| Br | Cl | Cl | 1.48 (43) |
| Br | Br | Cl | 10.9 (320) |
| Cl | Br | Br | 34.5 (1000) |
| I | Cl | Cl | 45.3 (1330) |
| Cl | Cl | I | >50 (>1500) |
| (α -BHC) | | | 46.1 (1360) |

ような物理化学的な性質が果たしてどのように殺虫性と結びつけられるのか全く不明であるが、BHC において γ 以外の異性体 (η および未知のオールシスの異性体を除いて) は、室温でとり得る椅子型構造は一方に大きく片寄っていると考えられるので、殺虫性と全く無関係と言い切ることもできまい。

おわりに

BHC が生体おもに動物体と、どのようなかわりあいの仕方をするのかを、生物物理化学的、生化学的などの立場から論じた。微生物との相互作用についての研究、植物体とのかかわりあいについての研究などについてはほとんど触れなかったが、これらは大きな問題であり方面によっては研究もかなり多いので、また別の機会に論じたい。

数多くの方面から、表題のような問題に接近して行けること、またしなければならぬことがおわかりいただけると思うが、今後の問題は、そのような各種のアプローチから得られる知見を如何に総合し、以後の薬剤の研究、たとえば新規開発、危険性の予測など、へ向けて行くかであろう。本稿でもできるだけ各種の問題を総合的に述べるよう努力したが、わかっていないことが多すぎるためもあってまだまだつきはぎだらけの感が深い。

さらに本稿で論じることができなかった重要問題として「化学物質の生態系への作用の仕方」が挙げられる。殺虫剤を含めた農薬が多くの場合、野外で広範囲に散布される事実がある以上、この問題には動植物、微生物を含めた生態学的研究をやっておられる方々と積極的に協力して行かねばならない。(1970. 5. 2)

引用文献および註

- 1) Laug, E. P., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 93, 277 (1948).

- 2) Davidow, B., and J. P. Frawley, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Medicine*, 76, 780 (1951).
- 3) Woodward, G., and E. C. Hagan, *Fed. Proc.*, 6, 387 (1947).
- 4) Fitzhugh, O. G., A. A. Nelson, and J. P. Frawley, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 100, 59 (1950).
- 5) 若月俊一ら(新聞記事) 朝日 1969. 7. 27. (14面)
- 6) Statement of the National Poisons and Pesticides Board, Sweden, 27 March (1969).
- 7) Kilgore, W. W., and D. L. Douth, "Pest Control", Acad. Press, New York and London (1967).
- 8) O'Brien, R. D., "Insecticides", Academic Press, New York and London (1967);
a) pp. 182~190; b) pp. 255~262.
- 9) 山本亮監修 "新農薬研究法", 南江堂(東京, 京都) 1958.
- 10) 単純に云うと, ある時点で残っている物質濃度(濃度)に比例した速度で滲透することになり, 一次反応と云ってよい.
- 11) Kurihara, N., E. Nakajima, and H. Shindo, Oral Presentation in US-Japan Seminar "Metabolism, Degradation and Mode of Action—Biochemical Toxicology of Insecticide Action" June 16~20 1969, Tokyo. Proceeding will be published from Academic Press.
- 12) 栗原紀夫 日本農芸化学会, 1970年度大会(福岡)にて口頭発表.
- 13) Fukami, J., T. Nakatsugawa, and S. Ishii, *Jap. J. Applied Entomol. Zool.*, 5, 281 (1961).
- 14) 中島 栄一, 進藤 英世, 栗原 紀夫, 藤田 稔夫 *Radioisotopes*, 18, 365 (1969).
- 15) Slade, R. E., *Chem. Ind.*, 314 (1945).
- 16) Koransky, W., and J. Portig, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 244, 564 (1963).
- 17) Koransky, W., and S. Ullberg, *Biochem. Pharmacol.*, 13, 1537 (1964).
- 18) 進藤英世, 中島栄一ら, 未発表(本稿のために, 写真を快くお送り戴いた両氏に感謝する)
- 19) Kauer, K. C., R. B. DuVall, and F. N. Alquist, *Ind. Eng. Chem.*, 39, 1335 (1947).
- 20) Schwabe, K., H. Schmidt, R. Kühnemann, *Angew. Chemie*, 61, 482 (1949).
- 21) Sedlak, V. A., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 7, 79 (1965).
- 22) Bowman, M. C., F. Acree, Jr., and M. K. Corbett, *Ag. Food Chem.*, 8, 406 (1960).
- 23) γ -BHCの水に対する溶解度のデータには今迄2つある。 a) 8.7 ppm (モル濃度より換算); b) 6.8 ppm. ただし, 両者共方法は今のところ不詳である。
a) Lipke, H., and C. W. Kearns, *J. Econ. Entomol.*, 53, 31 (1960).
b) Voerman S., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 4, 64 (1969). (C. A., (Biochem.) 71, 69561 s (1969).); Gunther, F. A., *Resid. Rev.*, 20, 142 (1968).
- 24) Olson, W. P., and R. D. O'Brien, *J. Insect Physiol.*, 9, 777 (1963).
- 25) Armstrong, G., F. R. Bradbury, and H. Standen, *Nature*, 167, 319 (1951); *Ann. Appl. Biol.*, 38, 555 (1951).
- 26) Penniston, J. T., L. Beckett, D. L. Bentley, and C. Hansch, *Mol. Pharmacol.*, 5, 333 (1969).
- 27) 藤田稔夫 化学の領域, 22, 578 (1968).
- 28) Hansch, C., *Accounts Chem. Res.*, 2, 232 (1969).
- 29) Ross, E. J., *J. Physiol.*, 112, 229 (1951).
- 30) Suwanai, M., US-Japan Seminar "Pesticide Metabolism, Degradation and Mode of Action" Aug. 16~19, 1967, Nikko. Abstract of Papers, p. 287.
- 31) Bradbury, F. R., and H. Standen, *Nature*, 183, 983 (1959).
- 32) Oppenorth, F. J., *Nature*, 175, 124 (1955).
- 33) Bradbury, F. R., and H. Standen, *J. Sci. Food Agr.*, 7, 389 (1956).
- 34) Ishida, M., *Agr. Biol. Chem.*, 32, 947 (1968).
- 35) 石田三雄 学位論文 (1968).
- 36) Perry, A. S., Misc. Publications *Ent. Soc. Am.*, 2, 95 (1960).
- 37) Ishida, M., and P. A. Dahm, *J. Econ. Entomol.*, 58, 383 (1965).
- 38) Ishida, M., and P. A. Dahm, *J. Econ. Entomol.*, 58, 602 (1965).
- 39) Clark, A. G., M. Hitchcock, and J. N. Smith, *Nature*, 209, 103 (1966).
- 40) Sternburg, J., and C. W. Kearns, *J. Econ. Entomol.*, 49, 548 (1956).
- 41) Bridges, R. G., *Nature*, 184, 1337 (1959).
- 42) Reed, W. T., and A. J. Forgash, *Science*, 160, 1232 (1968).
- 43) Reed, W. T., and A. J. Forgash, *Ag. Food Chem.*, 17, 896 (1969).
- 44) Bradbury, F. R., *J. Sci. Food Agr.*, 8, 90

- (1957).
- 45) Oppenoorth, F. J., *Arch. Neerl. Zool.*, 12, 1 (1956) (See ref. 8; pp. 240~241).
- 46) Bradbury, F. R., and H. Standen, *Nature*, 178, 1053 (1956).
- 47) 山崎輝男, 橋橋敏夫 応動昆, 6, 293 (1962).
- 48) Sims, P., and P. L. Grover, *Biochem. J.*, 95, 156 (1965).
- 49) Grover, P. L., and P. Sims, *Biochem. J.*, 96, 521 (1965).
- 50) Allan, J., *Nature*, 175, 1131 (1955).
- 51) *Ann. Report Int. Rice Res. Inst.*, pp. 120~126 (1966); pp. 136~139 (1967).
- 52) Lyr, H., *Z. Allg. Mikrobiol.*, 9, 197 (1969).
- 53) Lyr, H., *Z. Allg. Mikrobiol.*, 7, 373 (1967).
- 54) Posternak, T., "The Cyclitols", Hermann, Paris (1965), pp. 311~314.
- 55) Mullins, L. J., *Science*, 122, 118 (1955).
- 56) Soloway, S. B., *Adv. Pest Control Res.*, 6, 85 (1965).
- 57) 山崎輝男, 石井敏夫 (橋橋), *防虫科学*, 19, 106 (1954).
- 58) Matsumura, F., and M. Hayashi, US-Japan Seminar "Pesticide Metabolism, Degradation and Mode of Action" Aug. 16~19, 1967 Nikko. Abstract of Papers, p. 231.
- 59) Matsumura, F., and M. Hayashi, *Resid. Rev.*, 25, 265 (1969).
- 60) Quraishi, M. S., and Z. T. Poonawalla, *J. Econ. Entomol.*, 62, 988 (1969).
- 61) Winteringham, F. P. W., *Chem. Ind.*, 1195 (1957).
- 62) Orloff, H. D., *Chem. Rev.*, 54, 347 (1954); 抄訳: 中島稔, 化学の領域, Vol. 10, No. 8~12 (1956).
- 63) Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., and Morrison, G. A., "Conformational Analysis" Interscience Publ., New York, London, and Sydney. 1965. pp. 36~128.
- 64) Metcalf, R. L., "Organic Insecticides" Interscience Publ., New York and London. 1955. pp. 220~223.
- 65) Visweswariah, K., and S. K. Majumder, *Chem. Ind.*, 379 (1969).
- 66) Riemschneider, R., *Mh. Chem.*, 85, 1133 (1954).
- 67) Riemschneider, R., *Chem. Ber.*, 88, 1437 (1955).
- 68) Riemschneider, R., and G. Mau, *Chem. Ber.*, 90, 2713 (1957).
- 69) Riemschneider, R., *Angew. Chem.*, 67, 788 (1955).
- 70) Kurihara, N., Y. Sanemitsu, T. Kimura, M. Kobayashi, and M. Nakajima, *Agr. Biol. Chem.*, 34, 784 (1970).
- 71) Kurihara, N., Y. Sanemitsu, Y. Tamura, and M. Nakajima, *Agr. Biol. Chem.*, 34, 790 (1970).
- 72) Kurihara, N., Y. Sanemitsu, M. Nakajima, G. E. McCasland, and L. F. Johnson, *Agr. Biol. Chem.*, Manuscript in preparation.
- 73) 沃素誘導体 (文献72) 以外は全く未発表である。
- 74) この殺虫試験には大日本除虫菊株式会社研究所。勝田, 大神, 広部の各氏に大変お世話になった。この結果は口頭発表のみである (12)。

昭和45年5月25日 印刷 昭和45年5月31日 発行

防虫科学 第35卷—II 定価 ¥ 500.

個人会員年1000円 団体会員年2000円 外国会員年U.S.\$5

主 幹 武居三吉 編集者 石井象二郎

京都市左京区北白川 京都大学農学部

発行所 財団法人 防虫科学研究所
京都市左京区吉田本町 京都大学内
(振替口座・京都5899)

印刷所 昭 和 印 刷

京都市下京区猪熊通七条下