

- 124) Cavallito, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1032 (1945).
 125) Davis, D.: *Phytopathology*, 54, 290 (1964).

- 126) Virtanen, A. I. and M. Saarrivirta: *Soumen Kem.*, 35B, 102 (1962).

抄 録

クロルジメホルムの作用機作

Chlordimeform: a Pesticide Acting upon Amine Regulatory Mechanisms. R. W. Beeman, F. Matsumura; *Nature* 242, 273 (1973).

Inhibition of Monoamine Oxidase by the Pesticide Chlordimeform and Related Compounds.

S. A. Aziz, C. O. Knowles; *Nature* 242, 417 (1973).

クロルジメホルムは、有機リン剤やカーバメイトに抵抗性を持った昆虫やダニに効果があり、また、DDTやBHCの殺虫力を数倍高める作用を有することが知られているが、その作用機作が調べられた。

クロルジメホルム 200mg/kgをラットやマウスに腹腔内注射すると、短時間のうちに過度に興奮して身震いし、外部刺激に対してきわめて過敏になり、さらに時間がたつと歩行困難になる。それより低濃度の投与(50~200mg/kg)では鎮静効果が見られ、外部刺激がなければ供試動物は不動のまま低い姿勢をとり、1時間以上瞳孔の拡大が続く。しかし、試験範囲内の投与量では、心拍の抑制や、流涎、放尿のようなアセチルコリン類似効果に特有の症状を示さず、むしろ、交感神経効果と類似の症状を示す。この事実は、クロルジメホルムがハエ頭のコリンエステラーゼを阻害しないという観察結果とよく一致している。

ダニにホルムアミジンを投与したときの症状が、既知のMAO(モノアミン酸化酵素)阻害剤を含む交感神経効果剤によるものと類似しており、また、一般にアミジン類は高等動物のMAOを阻害することが知られている。そこで、高等動物のMAOに対するホルムアミジン類による阻害効果が調べられた。

まず、ラットの肝臓の20%磨砕液をガーゼでろ過し、ロ液を500gで10分間遠心分離して得られた上澄液がそのままMAO酵素液として用いられた。酵素反応は酵素液0.2ml、基質としてキヌラミン0.3 μ mole, 0.05Mリン酸緩衝液2.8ml(pH 7.4)を37°で20分間保温して行なわれ、基質の酸化量を360nmにおける吸光度の減少から求めて酵素活性とした。また、酵素阻害実験は、酵素液をあらかじめ室温で15分間阻害剤で処理し、それを酵素反応に用いて行なわれた。

その結果、クロルジメホルムは、典型的なMAO阻

害剤であるイプロニアジドやトラニルサイプロミンにくらべると、やや弱いがかかなり強い阻害活性を示すことがわかった。クロルジメホルムは、高等動物、昆虫、ダニなどによって代謝されてデメチルクロルジメホルムになることが知られており、ダニに対する場合、デメチル体が殺ダニ活性を示す本体であろうと推論されている。MAO阻害の場合にも、代謝物の方により強い活性が認められたことは、このような推論が妥当であることを示唆する。

一方、クロルジメホルム類縁体のラット肝MAO阻害度は、ダニに対する毒性とほぼ比例し、特に、4-クロロ-2-トリル基を持つN-アルキル同族体に強い活性が見られ、ある種のもの、トラニルサイプロミンに匹敵する位の強い活性を示した。

クロルジメホルムは、*in vivo*でMAOを阻害することによってある種の生理活性アミンの蓄積を誘起することが予想される。実際、ラットにクロルジメホルムを200mg/kg腹腔内注射し、1時間後における頭部のセロトニンとノルエピネフリンの量を測定すると、無処理のものにくらべてそれぞれ70%、22%含量が高いことがわかった。

クロルジメホルムの中毒作用は、単にMAO阻害のみに基づくものかどうか不明確であるが、投与時の症状が、他のMAO阻害剤を投与したときのセロトニンによる中毒症状と酷似していること、また、クロルジメホルムを50mg/kg投与すると、レセルピンによって生じた身震いや眼瞼をとじる動作の回復を遅延させる作用があるということは、*in vivo*でもMAO阻害に対しかなり大きい寄与をしていることを推測させる。さらに、もしもこの化合物が生理活性アミンの受容体に直接作用しても、MAO阻害作用による場合と似かよった中毒症状をひきおこすと考えられるので、クロルジメホルムによる中毒作用発現に、このような直接的な機作が関与しているという可能性も無視できない。

このように、ホルムアミジン系の化合物が、今まで知られている殺虫剤とは異なる作用機構を持つということは薬理学的にも応用的にも重要な事実である。

(西村勁一郎)