

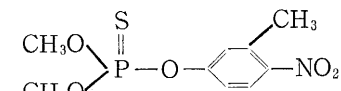
【 43 】

氏名	宮本純之
学位の種類	理学博士
学位記番号	論理博第78号
学位授与の日付	昭和39年9月29日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	<b>Biochemical studies on the toxicity of organophosphorus insecticides</b> (殺虫性有機リン化合物の毒性に関する生化学的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 田中正三 教授 後藤良造 教授 国近三吾

論文内容の要旨

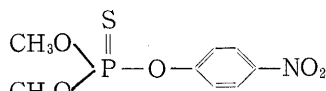
パラチオン、TEPPなどの有機リン化合物は、DDT、BHCなどの有機塩素化合物とともに殺虫剤として広く利用され、特にわが国においてはこれらを用いてイネその他の農作物の生産性の向上と環境衛生の改善とに顕著な効果をあげていることは衆知である。しかし、殺虫剤として利用されている有機リン化合物の多くは有害昆虫のみならず、ヒトを含む哺乳動物をはじめ種々の有用動物に強い毒性を有するために、その使用については厳重な規制が行なわれているにもかかわらず年々少くない中毒例が報告されており、高等動物に毒性の弱い選択性のある殺虫性化合物の発見が強く要望されている。

著者を含む研究グループによって発見、開発された O,O-Dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate は、パラチオン系殺虫化合物の代表者であるメチルパラチオン(Ⅱ)と酷似した化学構造(Ⅰ)をもち、二化メイ虫をはじめ多くの農作物害虫やハエ、カ、ゴキブリなどの衛生害虫に強い殺虫効果を示す化合物であるが、哺乳動物に対する毒性は非常に低く、たとえば、経口投与の場合モルモットでは(Ⅱ)の $\frac{1}{4}$ 、白ネズミでは $\frac{1}{8}$ 、ハツカネズミでは $\frac{1}{50}$ 以下の毒性しかないので、従来から用いられていた有機リン化合物に代って広く利用されようとしている。この低毒性の原因についてはほとんど不明であるが、さらに優れた殺虫性化合物の発見のためには、この原因解明が重要な礎石となることはいうまでもない。著者の学位論文はこの問題を生化学的立場から追究したものである。



O, O-Dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate

(Ⅰ)

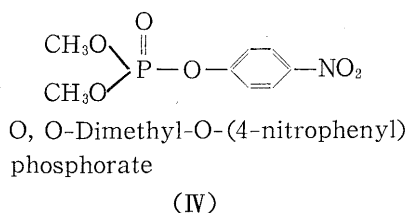
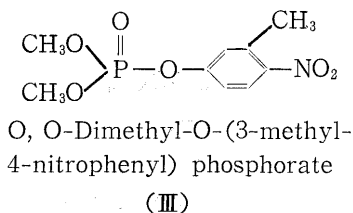


O, O-Dimethyl-O-(4-nitrophenyl) phosphorothioate

(Ⅱ)

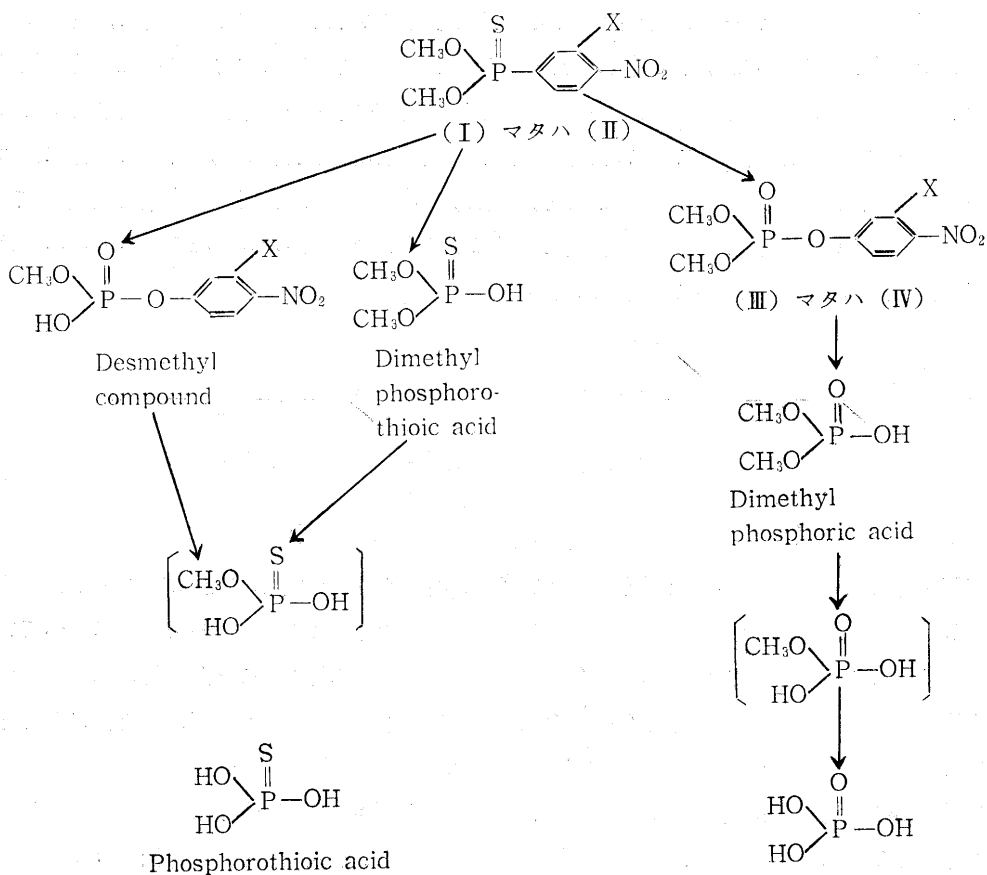
一般に動物に対する有機リン化合物の毒性は、これが、神経の刺激伝達に関係のあるアセチルコリンの

加水分解酵素コリンエステラーゼを強く阻害して伝達系を乱すことに起因する。著者は、まず参考論文その2において、(I)によってもまた(II)と同様に、その投与をうけた動物では脳その他の組織のコリンエステラーゼの活性が著しく低下し、血涙、排尿筋収縮、括約筋弛緩、気管支収縮、麻痺などの典型的なコリン作動型神経刺激症状がおこることを観察している。また、(I)、(II) それら自体にはコリンエステラーゼ阻害作用がなく、動物組織内で(I)、(II)の分子のイオウ原子が酸素と置換して生ずるOxygen analogue (III)、(IV)が作用型物質であることを確かめ、さらに、(III)のコリンエステラーゼ阻害は(IV)に比べて著しく弱いことを認めている。



主論文第1部では $P^{32}$ で標識した(I)および(II)をつくり、白ネズミとモルモットに静脈注射して、これらが肺、心臓、腎、肝、脳などの組織において変化生成したリン化合物を詳細に調べている。その結果として、これらの組織や血液中には(III)、(IV)が実際に存在することが確認された。また、肝と腎を除く他の組織からはかなりの量の(I)、(II)がそのまま回収されたが、肝と腎ではほとんどが分解されていて、他の無毒の $P^{32}$ 化合物としてとり出された。

動物の種により、また、組織の別によって、これらの分解産物の相対的含量には差異があるが、何れの場合にも、つぎの図に示した種類のリン化合物が生成していることが、主として濾紙クロマトグラフィーによって確認され、(I)、(II)の代謝経路は図のように推定された。この結果、代謝の過程では(I)と(II)の間に差異がなく、両者のホ乳動物に対する毒性の相異はその作用型であるOxygen analogueの生成と分解の速度に関係があることが推定された。



(I) デハ X=CH<sub>3</sub>  
 (II) デハ X=H

主論文第2部では、まず、P<sup>32</sup>で標識した(I)、(II)および(III)、(IV)をモルモットに静脈注射した場合の脳中のリン化合物の種類と量およびコリンエステラーゼの活性について詳細にしらべている。それによると、脳のP<sup>32</sup>の総量は(I)と(II)の間では大差がないが、コリンエステラーゼの阻害は(II)の場合が遙かに強い。また、作用型である(III)、(IV)を注射した場合は脳中のP<sup>32</sup>量は後者が前者に比べて著しく大であり、特に脳に入ったP<sup>32</sup>化合物のうち、酸性で蛋白質と共沈するものの割合が(IV)の場合には特に著しく大であった。そしてこの酸沈澱性リン化合物の量と脳のコリンエステラーゼ阻害度との間には密接な関係があることが判明した。脳には(I)、(II)を作用型のOxygen analogueに変化させる酵素が存在しないので動物に投与した(I)または(II)は脳以外の組織で作用型に変化したのち脳に移行して毒性を示すと考えられるが、(III)またはこれから生ずるリン化合物は(IV)よりも脳に滲入し難く、また、脳中で酸沈澱性のリン化合物に変化し難いことがわかった。また、脳組織では(III)は(IV)より速かに分解されることも明らかになった。

著者は、主論第1部、第2部と参考論文その1、その2の結果を総括して、(I)の低毒性の理由は(イ)その作用型の(III)の毒性が(II)より生ずる(IV)より著しく弱いこと、(ロ)(I)の動物組織内での(III)への変化が(II)の場合に比して遅いこと、(ハ)(III)の脳への滲入が(IV)に比べて困

難であること、(二)動物組織における Oxygen analogue の無毒物質への分解が(Ⅳ)に比べて(Ⅲ)が著しく速いことなどの総合的なあらわれであると結論している。

参考論文その1は、経口的に与えた(Ⅰ)および(Ⅱ)の腸管からの吸収の難易をしらべたものであり、その2については既に述べた。その3は、有機リン殺虫剤の一つである O, O-Dimethyl 2, 2, 2-trichloro-1-hydroxyethyl phosphate の作用型の確認とその生成機構に関する研究であり、その4は、この有機リン化合物の低毒性の原因が、グルクロン酸抱合体として排泄され易いことにあることを明らかにしたものである。その5は、(Ⅰ)の化学的性質や生物的活性について詳細に研究したものである。その6は、哺乳動物に低毒性で二化メイ虫に強い殺虫効果をもつ新しい有機リン化合物に関する研究である。また、その7とその8は、微生物によるビタミン B<sub>12</sub> の生成に関する研究である。

### 論文審査の結果の要旨

農作物の増産と環境衛生の改善とに顕著な成果を収めているパラチオンや TEPP などの有機リン化合物は、昆虫に強い殺生作用をもつばかりでなく、人畜にも強い毒性を示すものが多い。この理由は、これらの化合物が動物の脳や神経のコリンエステラーゼを強く阻害して神経の刺激伝達を乱すためである。著者の研究グループによって発見された O, O-Dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate, (Ⅰ)はパラチオン系有機リン化合物の代表であるメチルパラチオン(O, O-Dimethyl-O-(4-nitrophenyl) phosphorothioate, (Ⅱ))と酷似した化学構造をもつにもかかわらず、哺乳動物に対する毒性は(Ⅱ)の数の1に過ぎない。

著者の主論文は(Ⅰ)の低毒性の原因を解明しようとした研究であり、P<sup>32</sup>で標識した(Ⅰ)と(Ⅱ)とを合成して哺乳動物に投与し、組織における有機リン化合物について詳細にしらべて次のようなことを確認している。

- (イ) (Ⅰ)の毒性は他の有機リン化合物と同様にコリンエステラーゼを阻害することに起因する。
- (ロ) (Ⅰ)も(Ⅱ)もそれ自体にはコリンエステラーゼ阻害作用がない。これらの化合物は動物組織内で変化して分子内のイオウ原子が酸素に置換されて Oxygen analogue を生ずるが、これが阻害作用を示す所謂作用型化合物である。
- (ハ) (Ⅰ)より生ずる Oxygen analogue の毒性は(Ⅱ)のものより遙かに弱い。
- (ニ) (Ⅰ)と(Ⅱ)はいずれも肝や腎などの組織で速かに代謝されるが、その主な代謝経路は Oxygen analogue を経て、次第にエステル結合が加水分解されて無毒のリン化合物になる。
- (ホ) (Ⅰ)と(Ⅱ)は同じ過程を通して代謝されるが、これらの Oxygen analogue への変化の速度は(Ⅰ)の方が著しく遅く、また、Oxygen analogue の分解速度は(Ⅰ)からのものの方が遙かに早い。

したがって、(Ⅰ)および(Ⅱ)が哺乳動物に投与された時それらの作用型物質である Oxygen analogue の脳における蓄積は(Ⅰ)よりも(Ⅱ)の場合の方が大であり、これと Oxygen analogue 自体の毒性の差異とが相まって(Ⅰ)は(Ⅱ)よりも低毒性となると結論している。

参考論文8編のうち4編は主論文の前駆または補遺をなす貴重な研究であり、2編は殺虫性有機リン化

化合物の O, O-Dimethyl 2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl phosphate の作用機構に関するものであり、他の 2 編は微生物のコバルト代謝に関する研究である。

要するに、著者の研究は殺生性化合物の生物に対する選択毒性の機構の解明に新機軸を開き、この研究領域の発展に貢献するところが大である。

よって、著者の本論文は理学博士の学位論文として価値があるものと認める。