

【347】

氏名	中 村 利 家 なかむらとしえい
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	論 農 博 第 123 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 23 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	Monofluoroacetanilides の毒性発現に関する生化学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 小野寺幸之進 教授 満田久輝 教授 中島 稔

論 文 内 容 の 要 旨

モノフルオロ酢酸誘導体は強力な殺虫性と植物浸透性をもち、殺虫剤として有望であるが、人畜に対しても毒性が強いため、現在、fluoroacetamide (FAM) が実用化されているにすぎない。

著者はその誘導体のうち fluoroacet-*p*-bromoanilide (FBA と略記) および *p*-chloroanilide (FCA と略記) は FAM よりも効力がすぐれ、毒性が緩和されていることを見いだしたが、なお高等動物に対してかなりの毒性を示すことを知った。これより前に、モノフルオロ酢酸そのものの毒性については、TCA サイクルに入って代謝系を阻害するのに基づくという説が提唱されていた。

そこで monofluoroacetanilide の毒性発現の過程を明らかにするため、まず植物体内における毒性残留期間を明らかにし、ついで、高等動物の各組織について加水分解酵素の分布をしらべたところ、マウス、ラット、ニワトリ、ウシなどの肝臓に強い活性がみられた。本酵素は高等動物一般の肝臓に特異的に存在すると思われるが、マウス肝ホモジネートの酵素では最適 pH 8.5 付近、最適温度 45°、かなり安定である。なお活性に及ばず金属イオンの影響を明らかにした。

本酵素は monofluoroacetanilide の毒性発現に重要な役割をもつので、便宜上、fluoroacetanilide amidohydrolase (fluoroacetanilidase) (仮称) とよぶことにした。この酵素の活性は細胞質にのみ見出され、SH 基反応試薬および金属キレート剤で阻害をうける。

ニワトリ肝アセトンパウダー抽出液を部分精製を行なってえられた比活性度約50倍の酵素標品は monofluoroacetanilide ばかりでなく、他の halogenoacetanilide にも作用する。しかし acetanilide には作用しない。この部分精製酵素は一種の金属酵素と思われ、 Mn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Ca^{2+} で活性が増大し、 Zn^{2+} 、 Ni^{2+} で阻害される。

Monofluoroacetanilide の毒性発現がその酵素的加水分解に基づくとする、その酵素 fluoroacetanilidase の選択的阻害によって毒性の低下が期待できる。そこで広く検索を行なった結果、種類の有機リン酸エステル類が強い阻害性をもつことがわかった。とくに triphenyl phosphate, tri-*n*-butyl- pho-

sphorothioate, triphenyl phosphite は強力な阻害性をもつ。なおそれらの 50% 阻害度は 10^{-8} ~ 10^{-7} M の次数である。またこれらの阻害剤自体はマウスに対しいずれも低毒性を示した。

これらの阻害剤は、動物試験によると、経口のおよび経皮的毒性では、事前投与によって monofluoroacetanilide の毒性を低下させる。一方、吸入毒性および複合毒性では同時投与でも毒性低下力を示す。なおこれら阻害剤はイエバエ、カイガラムシ、ダニなどに対する FBA の殺虫効力を低下させない。

以上の結果、高等動物に対する monofluoroacetanilide の毒性発現は、これに fluoroacetanilidase が作用してアニリン（ハロゲノ）とフルオロ酢酸に分れ、後者がさらに fluoroacetyl-S-CoA を経て fluorocitrate となって aconitase を阻害することによると結論される。この酵素は肝臓に局在すると考えられ、したがって毒性の発現は monofluoroacetanilide が肝臓に到達してのち、はじめておこるものと思われる。なおこの種の酵素は、1, 2 の昆虫にもその存在の可能性が見いだされた。

論文審査の結果の要旨

モノフルオロ酢酸系誘導体は殺虫剤として期待がもてるので、その開発を目標として著者は monofluoroacetanilide をとりあげ、その再評価試験を行ない、とくに fluoro-*p*-bromoanilide (FBA) および *p*-chloroanilide (FCA) が、現在実用されている fluoroacetamide (FAm) よりも効力がすぐれ、しかも毒性が緩和されていることを見いだした。これらの化合物はカイガラムシ類、ダニ類、およびアブラムシ類に対して著しい効力を示したが、高等動物に対しても、なお、かなりの毒性を示した。

そこで著者はこれらの化合物の実用化を目標に毒性の低下をはかるため、まず、これら化合物の毒性発現の機構を明らかにしようと企図した。研究の基礎的段階で著者は生体内のフッ素あるいはアニリン類の微量定量法を新しく設定している。

Monofluoroacetanilide はそれ自体には毒性はないが、この化合物が生体内に入ると毒性が発現されるのは、生体内で酵素的加水分解をうけてフルオロ酢酸を生成する過程に基づくことに着想し、高等動物体内におけるこの酵素の存在の可能性を追求し、その分布をしらべた。その結果、動物肝にこの酵素活性が高いことを発見し、これに fluoroacetanilidase (仮称) と名づけた。部分精製酵素の諸性質を明らかにするとともに、monofluoroacetanilide の毒性発現の様相を明らかにした。さらにこの酵素作用の阻害剤は高等動物に対する中毒性を軽減する効果をもつことも明らかにし、実用化への方向を指摘している。

このように本論文は殺虫剤としての monofluoroacetanilide を生化学的見地から系統的に追究したもので独創的な内容を持ち、生化学および農薬の分野に貢献するところが大きい。

よって本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。