

氏名	三 克 下 鴨 ぞう かつ した かも
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	論 農 博 第 888 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 11 月 25 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	Acetylcholinesterase 阻害剤の定量的構造活性相関 に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 中島 稔 教授 深海 浩 教授 井上雄三

論 文 内 容 の 要 旨

薬剤の生理活性の発現は、薬剤のもつ化学的、物理化学的性質と密接に関係しているので、この両者の関係を明らかにすることは、薬剤の活性発現の機構解明に有力な手掛りを与えるばかりでなく、活性化合物の創製にも有益な知見を提供するものである。

本論文は著者が *O,O*-dimethyl *O*-置換 phenyl phosphate 類と置換 phenyl *N*-methylcarbamate 類の acetylcholinesterase (AChE) 阻害活性における構造活性相関を詳細に検討するとともに、carbamate 類については、イエバエとヒメトビウソカに対する殺虫活性に関しても同様な解析を行った研究成果について記述したものである。

まず55種類の phosphate 類および72種類の carbamate 類を合成し、分配係数を測定して疎水性置換基定数 π を求めた。またイエバエ AChE 阻害活性を測定し、阻害反応における平衡定数 K_d 、速度定数 k_2 を求めた。Carbamate 類ではイエバエの他にヒメトビウソカより調製した酵素標品についても阻害反応を行い、殺虫活性はイエバエに対しては局所処理法による LD_{50} 値を、ヒメトビウソカに対してはイネ幼苗浸漬法による LC_{50} 値を求めた。

(1) *O,O*-Dimethyl *O*-置換 phenyl phosphate 類のイエバエ AChE 阻害作用における構造活性相関については、モノ置換体19種類につき酵素阻害反応を行い K_d 、 k_2 を求めた結果、置換基の変化に対応して K_d が大きく変化するのに比べて k_2 の変化は小さく、酵素阻害活性の強さは可逆的複合体形成段階で支配されていることが判った。その解析結果として(1)式が導かれた。

$$\log 1/K_d = 0.176\pi_{23} + 2.253\sigma + 2.892 \quad (1)$$

$$n=19, \quad r^2=0.941, \quad s=0.153$$

(2) 置換 phenyl *N*-methylcarbamate 類のイエバエ AChE 阻害作用と殺虫作用における構造活性相関については、54種類のモノ置換 carbamate 類の酵素阻害反応を行い $K_d \cdot k_2$ を求めたが、phosphate 類と同じ置換基の変化に対して K_d の変化が大きく、 k_2 の変化は小さかった。最も有意な回帰分析の結果として(2)式が得られた。

$$\begin{aligned} \log 1/K_d &= 1.554 \pi_2 + 1.134 \pi_3 + 0.238 \pi_4 + 1.174 \sigma^0 (\rho > 0) \\ &\quad - 1.592 \sigma^0 (\rho < 0) + 1.188 \text{HB}_1 + 0.435 \text{HB}_2 + 4.027 \quad (2) \\ n &= 54, \quad r^2 = 0.924, \quad s = 0.210 \end{aligned}$$

イエバエに対する殺虫活性では共力剤を併用した場合のみ(3)式で示す解析結果が得られ、酵素阻害活性と密接な関係があることが判った。

$$\begin{aligned} \log 1/\text{LD}_{50} &= 0.375 \pi_{23} - 0.082 \pi_4 + 0.995 \sigma^0 (\rho > 0) \\ &\quad - 0.668 \sigma^0 (\rho < 0) + 0.852 \text{HB}_1 + 0.328 \text{HB}_2 + 8.419 \quad (3) \\ n &= 37, \quad r^2 = 0.912, \quad s = 1.04 \end{aligned}$$

(3) 置換 phenyl *N*-methylcarbamate 類のヒメトビウソカ AChE 阻害作用と殺虫作用における構造活性相関については、47種類のモノ置換体と6種類の多置換体の酵素阻害反応を測定した結果、 K_d の大きな変化に対して k_2 はほぼ一定であり、イエバエと同様な傾向がみられた。

$$\begin{aligned} \log 1/K_d &= 1.300 \pi_2 + 1.043 \pi_3 - 0.493 \pi_4 + 0.696 \sigma^0 (o) \\ &\quad - 1.343 \sigma^0 (m, p) + 0.767 \text{HB}_1 - 0.784 \text{HB}_2 + 5.043 \quad (4) \\ n &= 47, \quad r^2 = 0.951, \quad s = 0.212 \end{aligned}$$

ヒメトビウソカに対する殺虫活性 LC_{50} 値に対する回帰分析結果として(5)式が得られた。

$$\begin{aligned} \log 1/\text{LC}_{50} &= 0.921 \pi_2 + 0.218 \pi_3 - 0.357 \pi_4 - 0.805 \sigma^0 \\ &\quad - 0.967 \text{HB} + 0.687 \text{E}_s - 6.909 \quad (5) \\ n &= 37, \quad r^2 = 0.834, \quad s = 0.183 \end{aligned}$$

メタ、パラ置換体に対しては酵素レベルでの解析結果(4)式と類似しているが、オルソ置換体に対しては立体的効果 E_s が関与し、水素結合は有意でなく、電子的効果の係数は負で酵素レベルとは逆の効果が働いていることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

農薬や医薬などの生理活性物質が、その生理活性を発現するためには、まず生体内にとりこまれ、複雑な過程を経ながら作用点に達し、そこで生体成分と相互作用を営まねばならない。活性の発現するまでの過程における生理活性物質の挙動には、物質の化学的、物理化学的性質が大きく関与している。

著者は定量的構造活性相関の手法の一つである Hansch 法を用い、50種類の *O,O*-dimethyl *O*-置換 phenyl phosphate 類と72種類の置換 phenyl *N*-methylcarbamate 類の acetylcholinesterase(AChE) 阻害活性における構造活性相関を詳細に検討し、さらに carbamate 類については、イエバエとヒメトビウソカに対する殺虫活性に関して同様な解析を行い、酵素レベルと生体レベルの薬剤の作用機構について比較検討した。

まず phosphate 類と carbamate 類の AChE 阻害反応に及ぼす置換基効果は、いずれも可逆的複合体形成段階に関与していることを証明した。そして phosphate 類では置換基の電子的効果が大きな意味を有するが、オルソおよびメタ位では電子的効果以外に疎水的効果もわずかながら関与していること、carbamate 類では phosphate 類に比べて複雑であり、置換基の疎水的効果や電子的効果の他に、置換基の位置

と種類による水素結合効果に関与していることを明らかにした。

殺虫活性については、共力剤を使用した場合にのみ有意な解析結果が得られたが、これは酸化的代謝が複雑に関与していることを示唆するものである。殺虫活性に及ぼす置換基効果は酵素レベルでの効果とよく対応した。Carbamate 類のヒメトビウンカに対する選択性については、酵素レベルで絶対活性が高いこと、および殺虫レベルでは酸化的代謝活性の低いことがその要因であると指摘している。

このように著者の行った研究は、数多くの phosphate 類と carbamate 類を合成して、AChE に対する阻害活性の定量的解析を行い、さらにイエバエとヒメトビウンカの殺虫活性についても同様な解析を行って、酵素レベルと生体レベルの薬剤の作用機構を置換基効果の立場から比較検討して数多くの貴重な知見を得たもので、農業化学の分野に寄与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。