

昆虫キチン合成酵素の新規阻害剤の設計および結合様式の *in silico* 解析

森 湖太郎

緒言

昆虫はクチクラ外骨格に覆われた体を持っており、成長のために脱皮を行う。Benzoylphenylurea (BPU) 類に代表される節足動物特異的なキチン合成阻害剤は、クチクラに含まれるキチンの生合成を阻害することで殺虫活性を発揮する。その特異性から人畜に比較的影響の少ない農薬として利用され、作用機序研究が長年にわたって行われてきた。キチン合成酵素 1 (CHS1) の特定のイソロイシン残基がメチオニンやフェニルアラニンに変異することで、様々なキチン合成阻害剤に対する抵抗性が獲得されることが知られており、これらの阻害剤は CHS1 に直接作用すると考えられる。しかし、阻害剤の CHS1 に対する結合様式は明らかになっておらず、上記の変異によって抵抗性が生じる機構についても不明である。本研究では、標的タンパク質である CHS1 に着目したリガンド分子設計によって、イソキサゾール環を持った新規キチン合成阻害剤 5-benzoylamino-3-phenylisoxazole (IOX) 類を設計し、その構造活性相関研究をおこなった。また、昆虫 CHS1 の立体構造予測モデルを利用して、これらの阻害剤の結合様式の解析をおこなった。

1. 新規骨格を有するキチン合成阻害剤 IOX 類の設計と合成

CHS1 の相同タンパク質であるセルロース合成酵素に着目し、その阻害剤である isoxaben をもとにした分子設計をおこなった。ニカメイガ幼虫の培養表皮を用いて、*in vitro* でキチン合成阻害活性を評価したところ、isoxaben 自体は活性を示さないが、アルキル側鎖を BPU 類と同様のパラ置換ベンゼンに変換した化合物 (IOX 類) は活性を示すことを見出した。

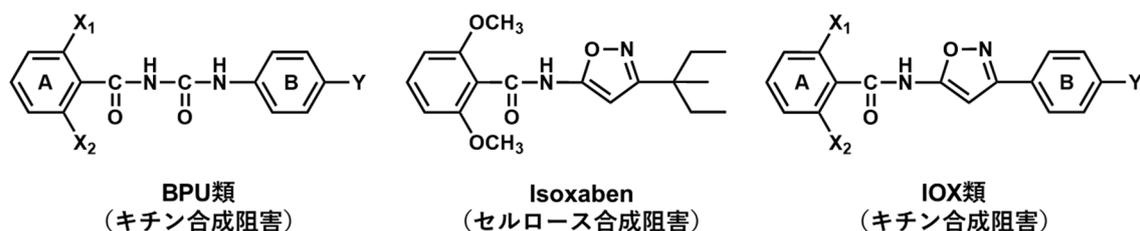


図 1. BPU 類, isoxaben, IOX 類の化学構造

2. IOX 類の B 環パラ位置換基効果の解析

IOX 類の 2 つのベンゼン環を A 環, B 環と定義し、活性発現に特に重要だと考えら

