

氏 名	岡 澤 敦 司
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学位記番号	論 農 博 第 2206 号
学位授与の日付	平 成 10 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	殺虫剤イミダクロプリドおよび関連化合物の構造活性相関と昆虫神経に対する選択的作用

(主査)

論文調査委員 教授 上野民夫 教授 岩村 俣 教授 大東 肇

論 文 内 容 の 要 旨

殺虫剤イミダクロプリドは90年代の初期に開発され、世界各地で多大な効果を発揮したクロロニコチニル系もしくはネオニコチノイド系と呼ばれる殺虫剤の筆頭となる化合物である。これらの殺虫剤の特徴として、従来の殺虫剤とは異なる作用点、環境中での適当な分解性、ほ乳類および魚類に対する安全性が挙げられる。しかし、現在までに、これらの殺虫剤の昆虫に対する非常に高い選択性がいかなる機構によるものかは明らかにされていない。本論文は、これら一連のクロロニコチニル系殺虫剤の *in vivo* から *in vitro* までの各系における生理活性を、様々な関連化合物を用いて、包括的に測定、解析している。また、安全性に関して、ほ乳類および魚類の受容体を用いて、作用点レベルでの選択性を考察している。本研究の目的は、これら一連の実験を通して、クロロニコチニル系殺虫剤が昆虫の受容体とどのように相互作用しているかを解明し、その選択性の発現はいかなる機構によるものかを明らかにすることである。本研究で得られた結果は以下の通りである。

(1) イミダクロプリドおよび関連化合物の構造と受容体結合活性の関係について、イエバエの頭部神経膜画分を用いた受容体結合実験を行い、その活性値を比較することによって考察した。その結果、イミダクロプリド関連化合物の活性発現にとってピリジン環とイミダゾリジン環1位の2つの窒素原子間の距離が非常に重要であること、ピリジン環の6位の置換基に関してはある程度の立体的制約があること、イミダゾリジン環の3位の周辺に厳しい立体的制約があること、ニトロ基の効果が重要であることが明らかとなった。イミダゾリジン環が開環したニテンピラムおよびアセタミプリド関連化合物においては、窒素原子上の置換基が、立体的あるいは疎水的な相互作用を変化させ、活性に影響を及ぼすことが明らかとなった。またこれらの化合物群の構造と活性の比較から、環構造は化合物の配座を活性に有利な形に固定していることが示された。

(2) 三次元定量的構造活性相関の一手法であるCoMFA法を用いて、イミダクロプリド関連化合物がとり得る四種の立体配座と活性の関係について解析を行い、活性型の立体配座を推定した。この立体配座は、天然のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) アゴニストである (-)-ニコチンとも良く重なった。また、重ね合わせ法より、イミダクロプリドのピリジン環およびイミダゾリジン環1位の窒素原子が受容体とそれぞれ水素結合および静電的相互作用を介して結合していることが示唆された。また、ニテンピラム関連化合物においては、窒素上の置換基が疎水性相互作用を介して受容体と結合していることも示された。さらに、これらの化合物が受容体と結合する際にはニトロ基の位置が非常に重要であることが明らかとなった。

(3) ワモンゴキブリを用いてイミダクロプリドおよび関連化合物の殺虫活性および神経活性を測定し、これらの活性と結合活性の関係を疎水性の指標であるlogPを用いて定量的に解析した。その結果、これらの活性の間に正の相関が認められ、化合物が受容体に結合し、神経に対してアゴニストとして作用することによって昆虫を死に至らしめることが明らかとなった。その場合には、化合物の疎水性が体内での輸送の過程などを反映して、殺虫活性に影響を与えることが示された。化合物の殺虫活性を最も効果的に発現する最適logP値は約0.5であった。

(4) シビレエイの発電器官およびラットの脳膜画分を用いて、イミダクロプリド関連化合物の α -ブンガロトキシン感受

性のニコチン性アセチルコリン受容体に対する結合活性を測定した。その結果、イミダクロプリド関連化合物がこれら二種のニコチン性アセチルコリン受容体には結合せず、昆虫の受容体のみの特異的に結合することを明らかにした。これによってイミダクロプリドおよび関連化合物の選択性が、その作用点での相互作用の違いによるものであることが明らかとなった。CoMFAの結果より、昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体中には、イミダクロプリドのニトロ基と強く相互作用するアミノ酸残基が特異的に存在していることが推測された。

論文審査の結果の要旨

クロロニコチル系もしくはネオニコチノイド系と呼ばれる殺虫剤の特徴は、nAChRというこれまでの農薬では見られない作用点に働くことにある。本論文において著者は受容体を念頭に置いて、その相互作用様式を様々な類縁化合物の結合活性を測定・比較することによって詳細に検討している。また、殺虫活性との関係も求め、その殺虫力のメカニズムを定量的に考察した。さらに昆虫だけではなく、ほ乳類および魚類の受容体に対する結合活性も測定し、これらの化合物の選択性が受容体との結合の段階で現れていることを示した。評価すべき点は、以下の通りである。

(1) イミダクロプリド関連化合物について、様々な構造を持つ化合物の結合活性の比較によって、受容体との結合に必要な構造を求めた。この際に、その部分構造であるイミダゾリジン環の閉環した化合物群と、開環した化合物群を分けて考察しその相互作用や活性の違いについて詳細に検討している。

(2) 三次元的構造活性相関の手法を用いて受容体との結合時の活性コンフォーマーを求めた。この際、X線結晶解析により得られていたコンフォーマーだけではなく、回転異性体についても詳しい解析を行っている。

(3) 重ね合わせ法を受容体との結合様式の仮説に基づいて適用し、ピリジン環が相互作用しているとする仮説を支持する結果を得た。さらに、ニコチンを解析に加え、イミダクロプリドとニコチンの立体配座が重なることを示し、その解析の結果も有意であったことから、この仮説の正当性がより強く支持された。

(4) 化合物の殺虫活性および神経活性と結合活性の関係を定量的に解析し、正の相関が認められることを明らかにした。また、化合物の疎水性が殺虫活性に影響を与えることを明らかにした。

(5) シビレエイの発電器やラットの脳を用いて結合実験を行い、化合物の選択性が受容体との相互作用の段階で発現していることを明らかにした。 α -ブンガロトキシンとラットの脳を用いた結合実験は今回初めて行われたものであり、イミダクロプリドの薬理的性質を理解する上で重要な知見である。

以上のように本論文は、イミダクロプリドの受容体との相互作用様式を詳細に検討し、その相互作用が引き金となって殺虫活性が現れるメカニズムにまで言及している。また、受容体レベルでの相互作用の差異によって選択性が発現していることを示した。従って、本論文の農薬の分子設計学および構造活性相関学の分野の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は、博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成10年10月8日、論文ならびにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。