

氏 名	にし わき ひさし 西 脇 寿
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	農 博 第 1192 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	農 学 研 究 科 応 用 生 命 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	クロロニコチニル系殺虫剤の受容体親和性と殺虫活性

論文調査委員 (主 査) 教 授 上 野 民 夫 教 授 岩 村 俣 教 授 大 東 肇

論 文 内 容 の 要 旨

クロロニコチニル系殺虫剤は、昆虫の中枢神経系に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) にアゴニストとして作用することにより卓越した殺虫効果を示す。これまでに本薬剤の受容体への結合親和性に関して定量的構造活性相関解析の手法を用いた研究が行われ、本薬剤の nAChR への結合にはニトロイミノ基部位の静電的要因の関与していることが明らかとされている。本研究では、nAChR への結合の際に要求される本薬剤のピリジン環部位およびイミダゾリジン環 3 位の窒素原子部位の物理化学的性質を定量的構造活性相関解析の手法を用いて明らかにすることを目的として、対応する部位を種々に変換した類縁化合物群に関して nAChR への結合親和性を測定した。さらに、これら化合物群の殺虫活性を測定し、両活性間の相関関係を詳細に検討することにより、殺虫活性発現機構に関して新たな知見を得ることを試みた。本論文の主な内容は以下に示す通りである。

1. クロロニコチニル系殺虫剤のピリジン環部位を種々の置換基を有するベンゼン環に変換した化合物を合成し、それら化合物に関してイエバエ頭部より調製した nAChR に対する結合親和性を測定した。さらに、共力剤として propargyl propyl phenylphosphonate (NIA 16388) を併用した条件下でイエバエに対する殺虫活性を測定し、結合親和性との相関関係を定量的に解析した。その結果、数種の化合物を除いて両活性間には良好な相関関係の存在することが認められた。

2. 共力剤として NIA 16388 に加えて piperonyl butoxide (PB) を併用した条件下で化合物の殺虫活性を測定し、NIA 16388 のみを共力剤として用いて測定した殺虫活性との比較を行うことにより、殺虫活性に影響を及ぼす共力剤の効果について検討を行った。その結果、標準化合物であるピリジン環を有する化合物は NIA 16388 に PB を加えても活性の上昇がほとんど認められなかったにもかかわらず、置換ベンジル類縁体の幾つかの化合物に関しては NIA 16388 に PB を加えることによって活性がさらに上昇することが明らかとなった。また、殺虫活性と nAChR に対する結合親和性との相関関係を定量的に解析した結果、共力剤として NIA 16388 のみを用いて求めた殺虫活性を用いるよりも NIA 16388 と PB を併用して求めた殺虫活性を用いる方が両活性間に良好な相関関係を与えることが明らかとなった。

3. クロロニコチニル系殺虫剤のイミダゾリジン環 3 位の窒素原子上に種々の置換基を有する化合物 (N3-置換類縁化合物) に関して、nAChR への結合親和性と殺虫活性を測定し、その両活性間の相関関係を定量的に解析した。その結果、イミダゾリジン環上の置換基の構造について考慮する必要があるものの、N3-置換類縁化合物群に関しても、置換ベンジル類縁体や他のクロロニコチニル系化合物と同様に、受容体結合親和性と殺虫活性の間には良好な相関関係の存在することが判明した。

4. 受容体への結合に要求される化合物の物理化学的性質について考察することを目的として、三次元定量的構造活性相関解析を行った。その結果、ベンゼン環のメタ位のうち、一方への置換基の導入は結合親和性にとって有利となるが、もう一方のメタ位への置換基の導入は不利となり、この方向には立体障壁のあることが示唆された。さらに、その立体的に制限されているメタ位に負電荷の集中する方が結合親和性に有利であり、ピリジン環の窒素原子はその条件を満たすものである

ことが明らかとなった。また、パラ位の置換基の長さには最適値の存在すること、イミダゾリジン環3位の窒素原子周囲は立体的に不利であるが、有利となる領域もその近傍に存在することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

クロロニコチニル系殺虫剤は、既存の殺虫剤である有機リン剤やカーバメート等とは異なる作用部位であるニコチン性アセチルコリン受容体に作用することにより、卓越した効果を示すことが知られている。本論文は、多種にわたる本薬剤類縁化合物の殺虫活性発現機構を詳細に検討するために、代謝の効果を考慮しつつ殺虫活性と受容体結合親和性を測定し、両活性間の相関関係を定量的に解析した結果をまとめたものである。さらに本論文では、受容体への結合に要求される化合物の物理化学的性質を詳細に検討するために、受容体結合親和性を三次元定量的構造活性相関の手法を用いて解析し、その結果得られた知見についても言及している。成果として評価すべき点は以下に示す通りである。

1. 本薬剤の有するピリジン環上の窒素原子が受容体と相互作用する上で重要な役割を果たすことが考えられてきた。本論文ではこの窒素原子を保有しない置換ベンジル類縁化合物を用いて、殺虫活性と受容体結合親和性との相関関係を詳細に検討し、置換ベンジル類縁化合物に関してもピリジン環を有する化合物と同様に、受容体結合親和性が殺虫活性に大きな影響を及ぼしていることを明らかにした。

2. 本薬剤の殺虫活性を測定する際に用いる共力剤について検討を行った結果、置換ベンジル類縁体に関して propargyl propyl phenylphosphonate および piperonyl butoxide による殺虫活性の上昇効果を確認した。本研究の結果は、クロロニコチニル系化合物が昆虫体内では主に酸化的な代謝によって解毒されていることを強く示唆するものであった。

3. イミダゾリジン環3位の窒素原子上に種々の置換基を有する化合物群に関して、受容体結合親和性と殺虫活性との相関関係を定量的に解析した結果、その両活性間に良好な相関関係の存在することを確認した。さらに、1に示した結果を含め、本研究では多種にわたるクロロニコチニル系化合物に関して、殺虫活性と受容体結合親和性との間に良好な相関関係の存在することを定量的に示した。

4. 三次元定量的構造活性相関解析の手法を用いて、受容体への結合に要求される化合物の立体的および静電的性質を解明した。本研究において得られた知見は、高い受容体結合親和性および殺虫活性を有する化合物を設計する上で役立つだけでなく、フォトアフィニティーラベル試薬等の分子生物学的な研究を行う上で重要となる化合物を設計する上でも有用となるものである。

以上のように、本論文はクロロニコチニル系殺虫剤の殺虫効果発現機構を受容体結合親和性および代謝の効果を踏まえて精査したものであり、農業化学、昆虫生理学および生物調節化学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13年2月8日、論文並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。