

氏 名	田 中 啓 司 た なか けい じ
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	農 博 第 299 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	農 学 研 究 科 農 芸 化 学 専 攻
学位論文題目	昆虫および哺乳動物におけるリンデンの代謝に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 島 稔 教 授 深 海 浩 教 授 駒 野 徹

論 文 内 容 の 要 旨

代表的な有機塩素系殺虫剤であるリンデン (γ -BHC) の昆虫や哺乳動物の体内における代謝については、これまで多くの研究がなされてきたが、代謝の初期および中間過程で、どのような反応がおこっているかという点については全く不明であった。本論文はこれら未解決の問題の解明を試みた研究成果をとりまとめたものである。

A. 昆虫のリンデン代謝

リンデンのすべての水素原子を重水素原子でおきかえたリンデン- d_0 は、もとのリンデンに比べてイエバエやワモンゴキブリに対し 8 倍もの殺虫活性を示した。一方、ワモンゴキブリの中枢神経索に対する後発誘起活性 (興奮作用) は、両化合物間に差はなく、同位体効果は 1 であった。またイエバエの虫体内への取り込み速度にも全く差が認められなかったことから、リンデン- d_0 がリンデンに比べ高い殺虫活性を示す理由として、解毒代謝の程度の差が考えられ、その代謝反応の第一段階として、炭素-水素結合の開裂が推論できる。またリンデンの *in vivo* および *in vitro* (ミクロゾーム, NADPH 系) での代謝物として hexachlorocyclohexene (HCCHE) や pentachlorocyclohexene (PCCHE) を同定したが、これらの代謝物はリンデンが脱水素や脱塩酸反応を受けて生成したものであり、上記の推論を証拠づけるものである。

つぎにリンデンはイエバエのホモゲネート上清 (105,000 $g \times 90$ 分) で、グルタチオン (GSH) の存在下で代謝されたが、この反応の同位体効果は 6 ~ 8 で、この代謝反応が脱塩酸反応であることを示唆している。一方、リンデンの 1 分子脱塩酸物である (36/45)-PCCHE は、リンデンに比べて 20 倍も早く代謝されたが、同位体効果は 1 であり、この代謝反応は PCCHE のアリル位の炭素原子への GSH の求核的置換反応であると考えられる。そしてこれらの反応では、S-2,4- と S-2,5-dichlorophenylglutathione が代謝物として同定された。

以上の実験結果から、リンデンは昆虫体内では二通りの代謝経路があり、その一つは脱水素、脱塩酸、酸素添加などの小胞体での酸化反応であり、もう一つは GSH 関与の PCCHE への脱塩酸反応と、それに続く GSH の抱合反応であることが判った。そしてこれらの代謝反応の第一段階は炭素-水素結合の開裂

であった。

B. 哺乳動物のリンデン代謝

リンデンはラット肝ミクロゾームで代謝され、HCCHE、PCCHE および trichlorophenol(TCP) を生成した。TCP は 2,4,6-異性体が主で、*in vivo* での代謝物としても尿中に最も多量に排泄される。HCCHE や PCCHE は、ミクロゾームでさらに代謝されて、2,3,4,6-tetrachlorophenol(TeCP) および 2,4,5-TCP を与えるが、2,4,6-TCP は生成しない。したがって 2,4,6-TCP は HCCHE や PCCHE を経由せずに、リンデンが直接酸素添加される別経路を通して生成するものと考えられる。すなわち、リンデンが直接水酸化されて生じた hexachlorocyclohexanol は、すみやかに pentachlorocyclohexanone となった後に、脱塩酸して α,β -不飽和ケトンとなり、さらにもう 1 分子脱塩酸して 2,4,6-TCP を生成することが有機化学反応モデルからも強く示唆された。なお、リンデン以外の BHC 異性体のミクロゾーム系での主代謝物は 2,4,6-TCP であった。また PCCHE や HCCHE からそれぞれ 2,4,5-TCP や 2,3,4,6-TeCP が生成する反応機構は、二重結合の転位を伴った酸素添加反応により説明することができた。

論文審査の結果の要旨

戦後、害虫防除に大きい成果をあげた DDT や BHC などの有機塩素系殺虫剤は、その難分解性や残留性のため使用禁止となったが、これらの殺虫剤の生体内における解毒代謝の機構を解明することは、農業に限らず医薬や環境物質などの生体異物の毒物学を研究する上からも誠に重要である。

著者は昆虫としてイエバエを、哺乳動物としてはラットを用いて、*in vivo* および *in vitro* (ミクロゾームと上清) でのリンデンの代謝について詳細に検討した。とくに注目すべきことは、リンデンの重水素化物を用い、同位体効果を指標として、初期代謝物の検索と、酸化やグルタチオン抱合反応過程の解明を行い、リンデンの解毒代謝の律速段階が炭素-水素結合の開裂であることを証明したことである。またミクロゾームにおける P-450 酵素系関与の脱水素および脱塩酸反応は、著者により初めて見出された代謝反応であり、他の薬物代謝においても重要な役割を担っているものと思われる。

一方、ラット肝ミクロゾームでの代謝について研究し、リンデンの各種フェノールへの代謝過程には二通りの経路があり、その一つはリンデンが直接水酸化された後に三塩化フェノールまで分解される経路と、他はリンデンが脱水素、脱塩酸反応をうけた後に、二重結合の転位を伴った酸素添加反応により各種フェノールまで代謝される経路であることを明らかにした。

このように本研究は、疎水性で脂溶性が高く、比較的難分解性のリンデンが解毒代謝される過程を詳細に解明したもので、農薬化学や環境毒物学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。