

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研究テーマ	ジクロフェンチオンの塩素置換位置に基づくコリンエステラーゼ阻害能評価に関する研究				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	牧野 正和
	研究協力者	所属・職名	常葉大学社会環境学部・准教授	氏名	山田 建太
		所属・職名	静岡県立大学大学院 ・客員共同研究員	氏名	定塚 和彦
		所属・職名	環境科学専攻・博士後期課程 2 年	氏名	五老 裕大
		所属・職名	環境科学専攻・博士後期課程 1 年	氏名	数原 裕大
		所属・職名	食品栄養科学部・学部 4 年	氏名	佐野 那月
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	牧野 正和

講演題目
ジクロフェンチオンの塩素置換位置に基づくコリンエステラーゼ阻害能評価に関する研究
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的・成果】 有機リン系殺虫剤・殺線虫剤であるジクロフェンチオン(ECP)に着目し、その使用後に生じる環境・生態系へのリスクを高精度に予測することを目的として本研究を進めた。ECPは、分子内にクロルピリホス(CPF)と同様に複数の塩素原子を有することから、生体蓄積性が高いと考えられる。一方、CPFとは異なり複素芳香環をもたない化合物でもあることから、ECPとCPFのアセチルコリンエステラーゼ(AChE)の機能を比較・検証することで複素芳香環の役割、特にAChE基質作用領域に存在するコリンバインディングサイト(CBS)における役割についてより詳細な情報が得られるものと考え、類縁化合物も含めてAChEとのドッキング計算を行った。結果および成果は以下の通り。 (1) まず、ECPとECPoxonを有機合成(それぞれの収率は57.2%と34.1%)し、バイオアッセイ可能な量まで繰り返し合成を実施した。(2) ECPとECPoxonについて、Electric Eel由来のAChEを用いて、エルマン法によるバイオアッセイを行った。この結果、4hr. 経過後のそれぞれのIC50値は、N.D. と0.515 μMであった。さらに(3) <i>Torpedo californica</i>由来のAChEに対してリガンドドッキング計算を行った。この結果、ECPの結合エネルギーは-7.10 [kcal/mol]、ECPoxonは-7.40 [kcal/mol]であり、ECPoxonの親和性が高いことが分かった。これは、オキソン化によりAChE阻害がより顕著(または増大)となることを示唆している。本研究結果より、ECPの酸化変換後に生じるECPoxonにおいても、AChE阻害に基づく殺虫・殺線虫作用が増強されることが確認された。比較対象のため、3,5-diCl-CPFおよび3,5-diCl-CPFoxonを合成し、上述の(2)および(3)を行った。この結果、オキソン化によりAChEへの親和性は高くなる傾向が同様にみられたが、芳香環中の窒素原子がなくなることにより、AChE阻害能力は低減することが分かった。さらに、ドッキング計算の結果、バイオアッセイの結果と異なり、芳香環に窒素原子を含まないECPの方がCPFよりも結合エネルギーが負に大きく(絶対値が大きく)、安定であることが分かった。これは、計算において考慮できていない水分子が、親和性に対し重要な役割を果たしていることを示唆している。 【まとめ・今後の展望】 有機リン系殺線虫剤であるECPとその類縁化合物のAChE阻害能をドッキング計算により評価した。ECPは分子内に複素芳香環をもたないため、AChEポケット内のCBSへの相互作用が低いと予想された。この阻害能は、エルマン法による試験結果においてIC50値が大きくなるという傾向と一致した。一方、有機リン化合物が特徴的に示す不可逆的な相互作用は観測されることが分かった。これらの結果は、ECP使用後の環境・生態系リスクを高精度に予測する上で重要な知見を与えるものである。今後も有機リン系化合物の使用に起因する生体・生態系への影響に関する情報を提供することで、経済的かつ安定的な食料生産に寄与し、生活環境の保全に向けたリスク評価に資する有益な情報を提供したいと考えている。