

BHC およびドリノ剤の作用機構

栗原 紀夫

京都大学放射性同位元素総合センター

1. 殺虫作用をもたらす生理活性

γ -BHC (リンデン) やドリノ剤 (サイクロディエン) の致死量を昆虫に投与すると、虫は間もなく細かくふるえ、興奮状態に陥り、激しく全身を痙攣させ、そしてついには麻痺して死に至る。殺虫剤には痙攣を惹き起こさず麻痺のみで昆虫を殺すものもあるが γ -BHC などでは痙攣誘起が特徴である。当然神経に対する作用が致死に結びつくと考えられる。そこでワモンゴキブリの中樞神経を用いて作用を調べると、 γ -BHC なら $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 以上の濃度の溶液に神経を浸して処理すると、電気刺激に対し後放電 (after-discharge, 以下 AD) を惹き起こす。AD はカーバメイトのようなアセチルコリン (ACh) エステラーゼ阻害剤の特徴でもある。後者の場合 ACh エステラーゼ阻害によりシナプスに ACh がいつまでも残存し刺激が永く続くために神経が興奮し続けるのだと考えられる。神経レベルで同様の現象を惹き起こすにもかかわらず γ -BHC では $10^{-7} \sim 10^{-8} \text{ M}$ 程度では ACh エステラーゼ阻害はない。しかし ACh はシナプスに存在しつづける。ネライストキシン (NTX) を用いる実験でこれはわかる。 γ -BHC で AD を起こすようになった神経を NTX の 10^{-6} M 程度の溶液で処理すると AD はまったく抑えられる。NTX は ACh の拮抗物質としてシナプス後膜に働くものである。この結果から γ -BHC は (ドリノ剤も) シナプス前膜に働いて ACh を過剰に放出させると推定された。なぜなら ACh はエステラーゼによりどんどん分解されているのだから供給がなければ存在し続けられないはずである。これほどの低濃度での BHC の対神経作用は他にないから、これが殺虫作用に結びつくと考えるのは自然である。たとえば BHC は神経伝導遮断活性も示すがこれは 10^{-4} M のオーダーにおいてである。AD と殺虫作用が結びついていることを示す証拠は活性-活性相関解析で得られる。BHC の分子中の 1~2 の塩素を他の置換基に置換した類縁体を合成し、それらの殺虫活性と AD 誘起活性の相関を調べるのである。両活性を示す最小濃度の逆数の対数を取ってプロットするとききれいな直線関係になる。これが決め手となり、AD 誘起活性が殺虫活性の原因であると判明した。

全身症状としては死に至らないまでも激しく全身痙攣

を起こすという状態があることは先に述べた。この状態の延長上に γ -BHC による死があると考えられるが、この痙攣誘起活性を示す最小注射量は致死注射量より低い一定値をとる。この二つの値について類縁体で活性-活性相関解析を行なうと良好な直線関係を得る。

要約すると γ -BHC は、① シナプス前膜から ACh を過剰放出、② AD 誘起、③ 全身痙攣、という経過を辿り殺虫作用を示す。

2. 他の生理活性

γ -BHC および他の異性体は神経伝導遮断活性を持つ。また神経軸索のイオンの出入りに関与する Na^+ - K^+ -ATP ase 阻害作用も持つ。これらの作用は殺虫力に関係ないのだろうか？ 結論からいえば「関係ない」。もう少し正確に言えば少なくとも殺虫力の主要な原因ではない。ATP ase 阻害や、神経伝導遮断を示す化合物についてそれらの最小作用濃度と物理化学的性質との関係を調べると、もっぱら化合物の分配係数のみによってこれら阻害作用の大きさが支配されていることがわかる。オクタノール/水の系で分配係数 P を測り、 $\log P$ と、たとえば ATP ase 阻害最小濃度 C の逆数の対数をプロットすると良好な直線関係が得られる。 $\log P$ で示した疎水性が大きいほど ATP ase 阻害活性が大きい。また、 $\log P$ が大きいほど、神経伝導遮断活性も大きい。BHC や DDT のみならず殺虫力のない脂肪族アルコールであってもまったく同一の関係の中に含まれる。たしかに BHC の $\log P$ は大きい。しかし δ -異性体は γ 体より $\log P$ 大であり ATP ase 活性も伝導遮断活性も γ 体より大きい。殺虫活性はもちろん γ 体のほうが強い。ATP ase 阻害や神経伝導遮断が BHC 殺虫作用発現の主要な原因でありえないことがわかる。繰り返すと中樞神経のシナプス前膜に働いて ACh を放出し神経興奮から死を惹き起こす——これが BHC の作用機作である。

3. 構造との関係

大きな問題が残っている。BHC あるいはサイクロディエンという構造が何故神経に AD を起こすかという問いである。構造活性相関のアプローチが一つの解答を与える。30 以上の類縁化合物を用いた解析の結果 AD 誘起活性あるいは殺虫活性は分子の大きさに関係することがわかった。置換基の位置により Van der Waals 体

積か半径がこれら活性発現に最重要な因子であると判明した。「大きさ」の重要性は多分神経のシナプス前膜の決定的な部分への化合物分子の「はまり込みやすさ」に

関係するのであろうが、このあたりは今のところ想像の域を出ない。

シメトリンの作用機作と作用点について

木 川 幸 治

日本チバガイギー株式会社農薬本部

シメトリンは、トリアジン系除草剤のうちメチルチオトリアジンに属し、化学名は 2-メチルチオ-4,6-ビスエチルアミノ-s-トリアジンである。

荒井、宮原らにより、本剤がトリアジン系除草剤中水稲用除草剤として高い適応性を有していることが明らかにされ^{1,2)}、以来わが国において広く使用されるに至っている。本稿においては、水稲における使用場面を中心として、その作用機作と作用点について述べることにする。

作 用 機 作

1. 吸収および移行

シメトリンは、根部および茎葉部から吸収される³⁾。とくに水田においては、湛水条件下において処理され、かつシメトリンの水溶性がきわめて高いことから、両者が同時に、または相互補完的に起こるものと考えられる。なお、吸収量を決定する因子の一つとして、植物体からの蒸散を挙げることができる⁴⁾。水稲においても、吸水量が多くなる高温条件下や比較的中・低温でも異常乾燥条件下では本剤の吸収量は増加する⁵⁾。すなわち、本剤の植物体内での移行は、主としてアポプラスト系によるものと考ええる。しかし、条件いかによってはシンプラスト系による移行もおこりうることを石塚らは示唆している⁶⁾。

なお、植物体内の移行量は、植物の種類、または品種により異なることが知られている。たとえば、根部から本剤を吸収させると、水稲などの抵抗性植物では、根部（または維管部）にかなり集積するのに対し、タイヌビエなどの感受性植物では、根部にも茎葉部にも均一に分布する^{3,4)}。茎葉部からの吸収の場合は、両者とも植物体全体への移行・分布が認められるが、タイヌビエの方が多⁵⁾。また、メチルチオトリアジン系化合物は、火山灰土壌のごとく、有機物（とくに腐植）やアロフェンが多いと土壌に吸着される量が多くなるという報告⁹⁾からみて、腐植含量の低い沖積砂質土壌などでは、植物体が吸収可能なシメトリンが多く存在し、薬害も発生しや

すくなるものと考えられる。

2. 代謝・分解

水稲などの抵抗性の植物では、シメトリンが代謝され、水可溶画分および未抽出残渣画分に変換されるのに対し、感受性植物であるタイヌビエでは、N-エチル基の脱エチル化によるモノ脱アルキル体が主として生成される⁹⁾。前者の場合は代謝により速やかに不活性化が進むのに対し、後者では依然として生理活性を有するモノ脱アルキル体が生成する。これが吸収量または作用点への移行量の差と相まって、水稲とタイヌビエとの間の選択性として表われるということができよう。抵抗性植物の水稲と感受性植物のタイヌビエから分離したクロロプラストを用いた試験では、本剤による両者の 50% ヒル反応阻害濃度 (IC₅₀) にまったく差異が認められない⁷⁾ことから、本剤の選択性は上記の事実によるものと考えられる。

作 用 点

本剤の第一次作用点は、他のトリアジン系除草剤と同じく光合成阻害である。すなわち、光化学系 (PS) I から光化学系 (PS) II への電子伝達系のうち、クエンチャー “Q” からプラストキノンへの電子伝達、いわゆる「ヒル反応」を阻止する^{10,11)}。また、NADPH の生成は阻止しないが、サイクル式光リン酸化反応 (PS I において活性化された電子が P₇₀₀→P₄₃₀→チトクローム f→プラストシアニン→P₇₀₀ と環状に伝達される反応) は阻止する¹⁰⁾。

しかしながら、電子伝達系の阻害に起因する一種の飢餓のみにより植物体が死滅するとは考えられない。たとえば、細胞にも生理・形態学的変化が認められることから、水の光分解に起因する二次的毒物の生成が除草作用として現われるとする説¹²⁾もある。事実、高濃度のトリアジンを吸収した植物対にクロロシスやネクロシスが生ずることからも、このことは裏付けられよう。

いずれにしても、上述の現象を光とクロロフィルと薬剤との相互作用と解すれば、作用点は植物体中のクロロ