

表2 バリダマイシン類縁体の化学構造

VM-A	:	VA-A	$\xleftarrow{\beta}$ G
VM-D	:	VA-A	$\xleftarrow{\alpha}$ G
VM-E	:	VA-A	$\xleftarrow{\beta}$ G $\xleftarrow{\alpha}$ G
VM-C, F	:	G $\xrightarrow{\alpha}$ VA-A	$\xleftarrow{\beta}$ G
VM-B	:	VA-B	$\xleftarrow{\beta}$ G

G: D-グルコース

2. 作用特性

VM-A は富栄養下ではほとんどの微生物に活性がない。 *R. solani* は栄養転流型の糸状菌である。その稲体上の生理状態に近づけ貧栄養に保つと、VM-A 処理で菌そうの生育は渋滞し周辺が密に盛り上がる。これは菌糸の主枝伸長が抑えられ、分枝角度が広がるためである。しかし、菌体重・細胞の微細構造・核分裂などに異常はない^{2,3,5)}。

本菌の稲体侵入前行動を特徴づける侵入菌糸塊の形成は、菌糸伸長に対するよりさらに低濃度で阻害される。とくに VM-A 散布後の病斑を採り無散布稲に接種するとき、病斑から再生する菌糸の伸長は迅速に抑制される。VM-A は稲体に残留しないがその菌体吸収はよく、発病初期の散布で進展阻止作用は長く持続する。しかし、通常薬剤では菌糸再生抑制よりも、稲体残留に基づく健全部への侵入防止に主体がある。VM-A 処理した葉鞘を解剖学的に観察すると、空腔内に菌糸があっても細胞のえ死や組織の崩壊が進行せず、病原力は明らかに減退している⁴⁾。

3. 作用点と作用機構

VM-A により *R. solani* の病原力は減退するが、軟化酵素の活性やフェニル酢酸系毒素の産性に VM-A の第一義的な影響は検出されない。また、菌体の呼吸、リ

ボ核酸・たん白・遊離アミノ酸の含量や細胞壁のグルコース・グルコサミンの含量などにも変化は認められない^{4,6)}。

VM-A は本菌培養液中のイノシトール (I) を顕著に減少させる。I 添加では、濃度に応じ、本剤による菌糸伸長と病原力の減退が回復する。I は一般に微生物の細胞の構成成分であり、かつ本剤を構成するサイクリトールと構造が類似する。これらを総合すると VM-A は I と菌体内で拮抗的に作用するものと推定される³⁾。

最近に至り、*R. solani* の菌糸先端部に局在する酸性の菌糸伸長因子 (HE-factor) と菌糸全体に分布する塩基性の菌糸伸長抑制因子 (HE-inhibitor) が抽出された。本菌の盛んな先端生長は前者に基づき、分枝は後者によることが解明されている。両者は互いに拮抗しており、VM-A も前者と拮抗する。また、VM-A 処理区では前者の生産量が低いことも知られている⁷⁾。

VM-A は紋枯病菌の生長を阻害することなく、マイルドに作用し菌糸の伸長を抑制するにすぎない。それでいて、この作用が稲体上での本菌の生理・生態とよく適合するため、十分な防除効果に結びつくと考えられる。

引用文献

- 堀井 聡: ファルマシア **9**, 739 (1973)
- 岩佐 昂: 武田研究所報 **37**, 307 (1978)
- O. Wakae & K. Matsuura: *Plant Protec. Res.* **8**, 81 (1975)
- 若江 治・松浦一穂: “農薬実験法 (第2編)”, 深見順一・上杉康彦・石塚皓三・富沢長次郎編, ソフトサイエンス社, 東京, pp. 285-297, 1981
- 石崎 寛・藤野正人・河野 満・久能 均: 三重大学農学部学術報告 **59**, 1 (1979)
- T. Nioh & S. Mizushima: *J. Gen. Appl. Microbiol.* **20**, 373 (1974)
- M. Shibata, M. Uyeda & K. Mori: *Agric. Biol. Chem.* **44**, 2241 (1980)

DDT の作用点と作用機構

樽 橋 敏 夫

Department of Pharmacology, Northwestern University, Medical School

DDT の作用機構は過去 30 年以上にもわたって広く研究され、とくにその代謝についてはかなり明らかにされてきた。しかし作用点に対する毒作用については、最近になってようやく解答が得られ、その分子レベルでの機構に近づきつつある¹⁻³⁾。このように比較的小さい進

歩は、一つには作用点が神経の興奮性膜であり、しかも作用様式が酵素阻害といったような平面的なものではないことによる。

昆虫における中毒症状からみて、DDT が神経系に働いていることは明らかである。DDT 中毒昆虫の神経か

ら活動電位を記録してみると、異常な反復興奮が起こっていることがわかる。反復興奮は神経のいろいろな部位にみられ、感覚神経、中枢神経、運動神経および筋肉のすべてに観察される。微小電極を神経筋接合部に近づけてとった細胞外記録から、反復興奮は神経の末端において発生していることが明らかにされた⁴⁾。

では神経線維の DDT による反復興奮はどのようにして起こるのであろうか。この問題を解決するためにゴキブリ、ザリガニなどから摘出された巨大神経線維に細胞内微小電極を挿入して膜電位を直接記録してみる。DDT を与えて最初にみられる変化は、活動電位に続く後電位が大きくなることである。後電位がある高さ（閾値）に達すると、そこから活動電位が繰り返し起こり、ついには単一刺激によって反復興奮が発生するようになる⁵⁾。

つぎに問題になるのは、後電位がどのようにして大きくなるかということであろう。活動電位は膜の Na と K の透過性の増大によって起こることは広く知られており、Na と K イオンの透過の場合はそれぞれ Na チャネル、K チャネルと呼ばれる直径、数オングストロームの穴である。チャネルには gating 機構があり、静止時には gate が閉じているが、刺激（脱分極）によって gate が短時間開き、イオンがその電気化学的勾配に従って出入する。このようなチャネルの gating 機構は膜電位固定法（voltage clamp）と呼ばれる方法で直接測定できる。正常な神経膜では、Na チャネルは刺激によって速やかに（約 0.5 ミリ秒）開き、2~3 ミリ秒の時間経過で閉じる。K チャネルは刺激によってゆっくりと（約 5 ミリ秒）開く。DDT を与えると、Na チャネルはほぼ正常に開くが、閉じる速度が非常におそくなって Na イオンによる膜電流がゆっくりと流れる。このおそい Na 電流によって膜が長時間脱分極し、大きな後電位が現われてここから反復興奮が発生する⁶⁾。

詳細な膜電位固定実験から⁷⁾、DDT による膜の Na チャネルの変化は all-or-none に起こることが明らかにされた。低い DDT 濃度ではほんの一部の Na チャネルしか変化しないが、濃度を高めるとより多くのチャネルが変化する。変化した個々のチャネルの性質は、DDT 濃度にかかわらず一定である。反復興奮を発生させるためには後電位がほんのわずかだけ増大すればことが足り、これは Na チャネルの 1% 以下が変化するだけで十分であることが計算によって明らかにされた。つまりほんの一部の Na チャネルの変化が増幅されて反復興奮となり、ついには昆虫の異常興奮をひき起こすといえる。DDT が昆虫に非常に有効であるかぎの一つは

このことにあるともいえる。

DDT とピレスロイドが多く共通点をもっていることが最近明らかにされつつある⁸⁾。両方とも神経の Na チャネルに対して非常に似た作用を示し、反復興奮の機構もほとんど同じである⁹⁾。このような共通の作用点と作用様式から、交叉抵抗性をよく説明することができる。DDT やピレスロイドに対する抵抗性は、一般に解毒の促進と神経感受性の低下によってよく説明することができる。

DDT が種々な ATPase を阻害することはよく知られているが、それが毒作用にどのように関係しているかは最近まで明らかにされなかった。Na, K-ATPase の阻害は Na-K ポンプの抑制をもたらし、終局的に起こる神経伝導阻害に関係しているものといえる。Mg-ATPase の阻害は、神経筋接合部において観察される DDT による自発性微小終板電位の促進に関係しているかもしれない。Ca-ATPase は膜の Na-Ca exchange に関係しているらしいことが最近になって明らかにされつつあり、DDT の作用に関連して興味ある問題を提起している¹⁰⁾。

結論として、DDT の第一次作用点は神経膜の Na チャネルで、その gating 機構の変化によって終局的に反復興奮がもたらされ、昆虫の異常興奮をひき起こすものと考えられる。

引用文献

- 1) T. Narahashi: "Advances in Insect Physiology," Vol. 8, ed. by J. W. L. Beament, J. E. Treherne and V. B. Wigglesworth, Academic Press, London and New York, pp. 1-93, 1971
- 2) T. Narahashi: "Insecticide Biochemistry and Physiology," ed. by C. F. Wilkinson, Plenum Press, New York, pp. 327-352, 1976
- 3) 檜橋敏夫: "農薬—デザインと開発指針", 山本出, 深見順一編, ソフトサイエンス社, 東京, pp. 11-49, 1979
- 4) J. M. Farley, T. Narahashi & G. Holan: *Neurotoxicology* **1**, 191 (1979)
- 5) T. Narahashi & T. Yamasaki: *J. Physiol.* (London) **152**, 122 (1960)
- 6) T. Narahashi & H. G. Haas: *J. Gen. Physiol.* **51**, 177 (1968)
- 7) A. E. Lund & T. Narahashi: *Neuroscience* (1981) in press
- 8) W. Wouters & J. van den Bercken: *Gen. Pharmacol.* **9**, 387 (1978)
- 9) A. E. Lund & T. Narahashi: *Neurotoxicology* **2**, 213 (1981)
- 10) F. Matsumura: Personal communication (1981)