

解説

昆虫の表皮形成異常に基づく
昆虫成長調節剤

満 井 喬

東京農業大学総合研究所

(平成 12 年 2 月 20 日受理)

Insect Growth Regulators Based on Disruption of
Insect Cuticle Formation

Takashi MITSUI

*Nodai Research Institute (NRI), Tokyo University of Agriculture, 1-1-1 Sakuragaoka, Setagaya-ku,
Tokyo 156-8502, Japan*

Key words: 昆虫成長調節剤, エクダイソン (ecdysone), 幼若ホルモン (JH), エクダイソンアゴニスト (bisacylhydrazines), キチン合成, benzoylphenylureas, ステロイドホルモン受容体, JH 受容体

緒 言

昆虫の表皮はキチンとタンパク質から成り、外骨格としての機能を持つだけでなく、水分保持、微生物など外敵に対するバリアーとしても重要な機能を果たしている。しかし、外骨格であるが故に成長・発育とともに古い表皮を脱ぎ捨て、新しい表皮を生産しなければならない。これが脱皮で、節足動物に特異的な生理現象である。昆虫の脱皮、変態はホルモンの制御を受け、カスケード的に遺伝子を発現することによって達成される。その結果得られる表皮のタンパクは幼虫、蛹、成虫と各ステージで著しく異なっている。従って、これらの表皮形成過程を攪乱すると昆虫はもはや正常な成長・発育を遂げることはできない。昆虫表皮形成のメカニズムを解明する研究は、分子レベルで現在盛んに行われている。それと同時に表皮を標的とする昆虫成長調節剤の開発も進められてきているので、ここでは表皮形成過程とその過程を攪乱する昆虫成長調節剤について簡単に解説する。

ハーバード大学の Williams 博士が「幼若ホルモン (Juvenile hormone, 以下 JH と略す) あるいはそのミミックである幼若ホルモン様作用物質 (Juvenile hormone analogues, 以下 JHAs と略す) は第 3 世代の安全な殺虫剤として登場

するであろう」と示唆して以来¹⁾、夥しい数の JHAs が探索され、Methoprene, Fenoxycarb, Pyriproxyfen などが次々と実用化されてきた。しかし、これらの化合物は主にハエやカなどの衛生害虫防除に用いられ、農業上の利用は限られている。その理由は、これらの化合物が野外条件下では化学的に比較的不安定であり、また害虫の発育ステージのごく限られた時期（終齢の初期）にのみ有効で、効果が現れるまでに時間がかかるなどの欠点を有するからである。一方、脱皮ホルモン (エクダイソン, Ecdysone) に関しても、脱皮ホルモン作用を持った化合物、特に植物起源のエクダイステロイド、が探索されたが、実用化に至るほど殺虫性の高い化合物は発見されなかった。その理由は、エクダイソンのステロイド骨格が構造的に複雑であり、化学的な修飾が困難なためであった。

昆虫ホルモン分野の初期の研究では、天然物であれ合成物であれ、構造的に天然ホルモンに類似の化合物が昆虫成長調節剤 (Insect Growth Regulators, 以下 IGRs と略す) として探索されたが、近年は、構造的にも多様なホルモン作用物質が発見されている。それらの化合物は代謝的にも環境に対する安全性の上からも初期の化合物よりも優れ、農業上の使用にも適している。その上、高度の選択性を有しているものも少なくない。1970 年代の初期、昆虫表皮の

主成分であるキチンの合成を阻害する Benzoylphenylurea 化合物が発見され、多くの化合物が IGRs として登場し、実用化されている。

最近、Bisacylhydrazine 化合物、芳香環を持った非テルペン JHAs についての総説が Dhadialla らによって紹介されているので²⁾、これを参考にして、3つのタイプの化合物群、ステロイド核を持たないエクダイソン作用物質である Bisacylhydrazine 化合物、芳香環を持った非テルペン JHAs、キチンの合成を阻害する Benzoylphenylurea 化合物について解説する。

昆虫の成長・発育のホルモン制御

昆虫の成長・発育は脱皮と変態で区切られ、これは脱皮ホルモン（エクダイソン*）と JH に制御されている。脱皮ホルモンは定期的な脱皮を誘導するので、昆虫の成長、変態に必須である。JH は幼虫期間を通して常に存在し、成長に関連した代謝活性を容易にする作用を持つ。成虫期においては、これらのホルモンは生殖成熟を制御している。

*: α -Ecdysone (エクダイソン) は前胸腺で合成され血中に放出されるとすぐに、20-hydroxyecdysone (β -ecdysone, 20-E, エクダイステロン) に変わる。これが脱皮ホルモンの本体であるので、以下は 20-E と略す。

昆虫表皮は最外層から外表皮 (epicuticle)、外原表皮 (exocuticle)、内原表皮 (endocuticle) の3層から成り、その内側に内原表皮に接して1層の真皮細胞がある。脱皮直後の幼虫では、最内層の内原表皮が薄く、成長とともにその厚みを増す。脱皮過程の開始は 20-E の増加で始まり、幼虫は摂食を停止する。この時、真皮細胞は古い表皮から離れ(これを apolysis という)、この間隙は脱皮液で満たされる。真皮細胞は新しい表皮タンパクや種々のタンパクを合成するよう再編成される。この時、JH が存在すると、前と同じ遺伝子群が発現されて、幼虫ステージを繰り返す。JH が存在しないと、別の遺伝子群が発現されて、幼虫から蛹へと変態する。体液中の 20-E 濃度が減少すると、脱皮液中のキチン分解酵素（キチナーゼ）は古い表皮の消化を開始し、古い表皮は真皮細胞によって再利用される。最終的に 20-E 濃度が基底レベルになると、古い表皮からの脱出 (ecdysis) が始まる。これは、ペプチドホルモンである羽化ホルモン (Ecdysis hormone) と Ecdysis-triggering hormone (ETH) の放出によって起こる。羽化ホルモンは脳の神経分泌細胞で合成され、幼虫、蛹脱皮では体節神経から、羽化の時は側心体から体液中に分泌される。ETH は体節の epitracheal glands (気門裏面腺) の Inka 細胞から放出され、中枢神経系に直接作用して、脱皮行動を開始させる³⁾。ETH はアミノ酸 26 残基からなるペプチドで最近分離・精製されている⁴⁾。この2つのペプチドホルモンは同時に働いて、脱皮をスムーズに完成させる。その後、摂食が再び開始され

ると、内原表皮の沈着が進む。

若齢幼虫では、体液中の JH 濃度は比較的高いレベルに保たれているが、終齢幼虫では、終齢初期に JH を特異的に分解する酵素 (JH esterase) が出現し、体液中の JH 濃度が急速に低下する。続いて 20-E の小さい第1ピークが現れると、幼虫から蛹への形質転換が起こる。従って、JH や JHAs に対する感受性が高いのはこの 20-E の第1ピークの直前で、第1ピークを過ぎると JH や JHAs に感受性を失い、いかなる条件下でも幼虫形質に逆戻りすることはない。さらに、大きい第2ピークの 20-E の出現により、蛹表皮形成が誘導される。この時、完全変態昆虫では、JH 濃度は再び上昇し、成虫原基が早熟発育するのを防ぐ。蛹-成虫脱皮では、20-E が徐々に上がり、成虫へと分化する。このように、昆虫の成長・発育は、20-E、JH、羽化ホルモン、その他の神経ホルモンによって巧みに制御されている。昆虫の成長・発育期間中の形態の変化は真皮細胞で起こる生化学的反應に基づき、JH が存在するか否かで、20-E によって発現する遺伝子の違いによって起こる。外因性のホルモンや合成ホルモンを投与して、これらのホルモンの1つ又はそれ以上を妨害すると、正常な成長や発育は攪乱される。同様に、表皮の合成あるいは再吸収などホルモン依存の生理過程が妨害されると、そのステージでの生存に悪影響が及ぶ。

分子レベルでの 20-E の作用

20-E で誘導される染色体上の「パフ」の出現が *Chironomus tentans* (ユスリカの1種) の巨大唾腺染色体で見つかり、さらに、*Drosophila melanogaster* (キイロショウジョウバエ) で初めてステロイドが直接遺伝子に作用して、一連の遺伝子群を次々に活性化することが明らかとなった。これらの研究は 20-E 作用のモデルとなっている。このモデルによると、20-E は種々の異なった標的遺伝子を制御する受容体と結合し、20-E-受容体複合体は初期遺伝子を直接活性化させる。初期遺伝子は転写因子をコードしており、この転写因子が後期遺伝子を活性化させ、それ自身 (初期遺伝子) の発現を抑え、次の反応を誘導する。*Drosophila* の最近の研究で、初期遺伝子の産物である転写因子がいくつか知られ、これらが後期遺伝子を制御していることが明らかとなっている⁵⁾。*Drosophila* の 20-E 受容体 (DmEcR) はステロイドホルモン受容体スーパーファミリーの1つであるが、別の遺伝子産物である ultraspiracle タンパク (USP) とヘテロダイマーになった時のみ働く⁶⁾。USP もステロイドホルモンスーパーファミリーに属し、シグナル領域とリガンド結合領域を持つ。EcR は USP 以外のステロイドホルモン受容体スーパーファミリーとヘテロダイマーになるかどうかはまだ明らかでない。また、DmEcR には少なくとも3つの異性体があり、共通の DNA およびリガンド結合領域を持つが、N 末が異なっている。これらの異性体は、

組織や発育ステージに特異的に働く⁷⁾。 *Manduca sexta* (タバコズメガ) からクローニングされた MsEcR の DNA 結合領域は、DmEcR と 95% のホモロジーを持ち、その発現は成長時期により変動する⁸⁾。内原表皮 (endocuticle) を作る成長期には、真皮の MsEcR mRNA レベルは低く、脱皮の時に増加する。特に、幼虫から蛹への形質転換のとき、JH が存在しない条件では、MsEcR mRNA が 10 倍量に増加する。また、MsEcR mRNA の増加は 20-E によって誘導されることが、*in vitro* で培養された真皮で確かめられている⁹⁾。さらに、*Chironomus tentans*⁹⁾、*Aedes aegypti* (ネッタイシマカ)¹⁰⁾、*Bombyx mori* (カイコガ)¹¹⁾、*Anthonomus grandis* (cotton boll weevil, ハナゾウムシの1種)¹²⁾ などからも EcR の cDNA がクローニングされている。

分子レベルでの JH の作用

分子レベルでの JH の作用はまだよく解明されてはいないが、細胞質と核の両方に受容体が存在すると考えられている。細胞質レベルで最もよく研究されている JH 作用は卵巣の濾胞細胞 (follicle cell) で、*Rhodnius prolixus* (オオサシガメ)、*Locusta migratoria* (トノサマバッタ)、*Leucophaea maderae* (マデラゴキブリ) の卵への卵黄タンパク (vitellogenin) の取り込みである。JH は *R. prolixus* の濾胞細胞膜の Na⁺/K⁺-ATPase を活性化し、そして、JH はミクロゾーム分画のタンパクに特異的に結合することから、このタンパクが受容体であろうと考えられている¹³⁾。光親和性の ³H-JHs および ³H-JHAs を供試して、*L. migratoria* の濾胞細胞の膜成分と JHs または JHAs の結合試験を行った結果、光親和性 ³H-JHs (この昆虫では、JH III が幼若ホルモンである) は 35 kDa のタンパクに、光親和性 ³H-JHAs (Methoprene が使用された) は 17 kDa のタンパクに特異的に結合することが明らかになった¹⁴⁾。Methoprene は濾胞細胞に対して JH と同じ作用を示すのに、何故異なるタンパクに結合するのか理由は明らかでない¹⁵⁾。マデラゴキブリ雌雄の脂肪体からも JH に親和性の高いタンパクが分離・精製されている。このタンパクの分子量は約 64 kDa で、32 kDa のサブユニット 2 つから成っていて、終齢から成虫に向かって日齢が進むにつれて量を増し、終齢より 1 つ前の齢では存在しない。このタンパクの存在は卵黄タンパクの合成と一致することから、卵黄タンパク合成と関連があると考えられている¹⁶⁾。JH は脂肪体での卵黄タンパクの合成を誘導し、卵巣の濾胞細胞の間隙を広げることによって、卵黄タンパクの卵内への取り込みを促す。これには Na⁺/K⁺-ATPase の活性化とそれに続く細胞の収縮で、これによって、卵黄タンパクの取り込みが促進される。この JH の作用は protein kinase C の活性化が関与している¹⁷⁾。

JH の核受容体については、*Manduca sexta* の真皮でよく研究されている。*Manduca* 幼虫の真皮細胞では、細胞に

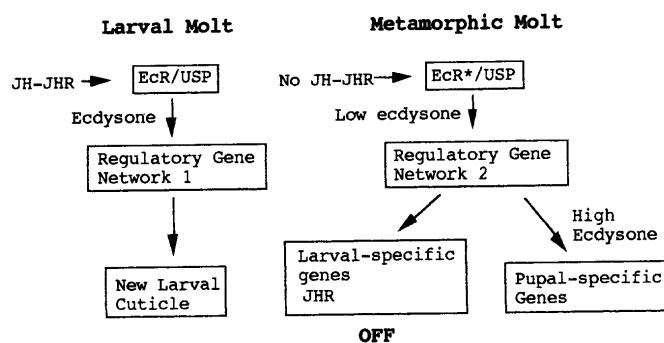


図1 JH および 20-E の分子レベルでの脱皮・変態制御⁵⁾

入った JH は 2 種のタンパクに特異的に結合する。Palli ら¹⁸⁾ は光親和性の ³H-JHAs を用いて、38 kDa の細胞質タンパクと 29 kDa の核タンパクを分離・同定した。この 29 kDa タンパクは、成長期にある幼虫の真皮細胞に存在するが、脱皮期には減少し、幼虫-蛹形質転換期には完全に消失する。さらに、幼虫真皮細胞から 29 kDa タンパクをコードしている cDNA を分離した結果、これには DNA との結合ドメインがなく、C 末にアミノ酸 8-12 に相当する 4 つのドメインがあって、これがウシのレチノイド結合タンパクおよびロドプシン結合タンパクと 60~67% のホモロジーがあることが明らかとなった。レチノイド結合タンパクと似ていることは、脂肪酸と結合すると考えられ、これが JH と結合する部分の一部ではないかと考えられている。これらの結果から、この 29 kDa タンパクが JH の核受容体ではないかと考えられている。このタンパクは今まで知られているホルモン受容体ファミリーのいずれにも属さない新しいタイプのタンパクである¹⁹⁾。このほか、*L. migratoria* の脂肪体からも核受容体と思われるタンパクが得られている²⁰⁾。

幼虫脱皮および幼虫-蛹への変態に JH と 20-E が分子レベルでどのように係わっているかを図 1 に模式的に示した⁵⁾。

幼虫脱皮では、JH-受容体複合体の存在下で、20E-受容体複合体はネットワーク 1 を ON にし、幼虫形質を発現する。他方、幼虫-蛹変態では JH-受容体複合体は存在せず、20-E 受容体複合体はネットワーク 2 を ON にして、JH 受容体および幼虫形質保持に必要なすべてのタンパクの発現を OFF の状態にする。そこに脱皮に必要な 20-E が放出されると、蛹表皮および蛹形質に必要なタンパクが合成される。JH-受容体複合体は、直接遺伝子を発現させるのではなく、20-E-受容体複合体による転写より前の段階で作用すると考えられる。

Bisacylhydrazines (20-E アゴニスト)

1983 年、20-E アゴニストとして最初の Bisacylhydrazine 化合物 (図 2, 化合物 1) が、Rohm and Haas 社により発

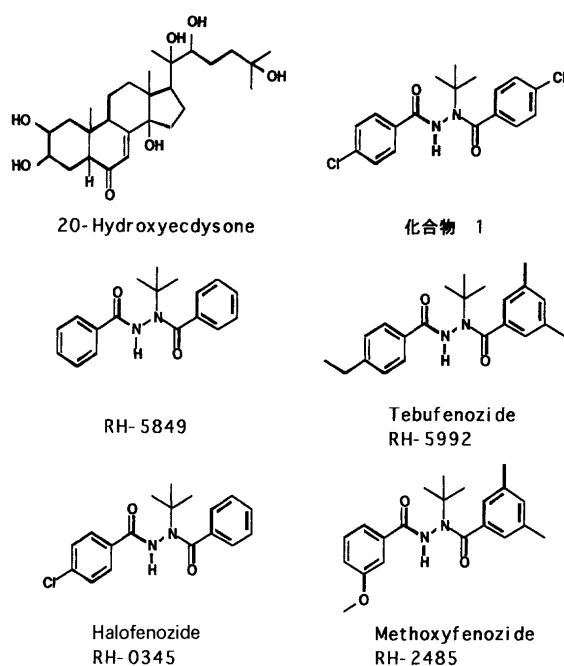


図2 20-E および bisacylhydrazines の化学構造

見された。続いてこの化合物をリードとして、化学修飾によってより活性の高い類縁体、RH-5849、が見つかった^{21,22}。RH-5849は鱗翅目、甲虫目、双翅目幼虫に対して活性があり、野外試験における実用レベルでの効力が認められている。

その後の研究で、RH-5849よりもさらに活性が高く、コスト的にも有利なRH-5992 (Tebufenozide)、RH-0345 (Halofenozide)、RH-2485 (Methoxyfenozideの名が提唱されている)などの化合物が見つかり、これらが実用化されているが、この一連の化合物群の生物学および生化学的研究は主にRH-5849で行われている。RH-5992 (Tebufenozide)は1992年に報告された。この化合物はMIMIC、CONFIRM、ROMDANの名で、世界中で実用化されている。この化合物は、鱗翅目幼虫に対してRH-5849よりも数段と活性が高いが、鱗翅目以外の昆虫および捕食性昆虫や寄生性昆虫などには毒性を示さない。RH-0345 (Halofenozide)はRH-5849とほぼ同じ殺虫スペクトラムを持つが、土壌浸透性効果が顕著で、scarabid beetle (コガネムシ)、cutworm (ネキリムシ)、fall web worms (アメリカシロヒトリ)などに有効である。この化合物はRohm and Haas社とAmerican Cyanamid社と共同で開発され、MACH2の商品名で米国の芝生や花卉園芸用を導入されている。

RH-2485 (Methoxyfenozide)は1996年に報告され、現在Rohm and Haas社が開発中の最新の化合物である。この化合物はTebufenozideよりも活性が高く、ワタ、トウモロコシ、その他の農作物の鱗翅目害虫に広く効くが、非標的生物に対する安全性はTebufenozideなみに高い。

1. 殺幼虫作用

3つのBisacylhydrazines (Tebufenozide, Halofenozide, Methoxyfenozide)の毒性症状や作用機構は同じであるが、各々の殺虫活性や殺虫スペクトルは異なる。RH-5849が20-Eアゴニストとして働くことはWingによって発見された²¹。*M. sexta* (タバコスズメガ) 幼虫に摂食させると、早熟で不完全な脱皮が起こるために死亡する。その活性は20-Eの30から670倍以上高い。結紮して前胸腺のない幼虫腹部にRH-5849を注射しても脱皮が起こるので、RH-5849は体内20-Eタイターを高めるものではなく、それ自体が脱皮ホルモン活性を持つと考えられた。事実、この遊離腹部の20-Eの濃度はむしろ低下していた。さらに、*Spodoptera exigua* (beet armyworm, ヨトウガの1種)と*Leptinotarsa decemlineata* (Colorado potato beetle, コロラドハムシ)にRH-5849を処理すると、体液中の20-E濃度は低下することが認められている。Tebufenozideの場合は、*S. exigua*では20-E濃度の低下が認められたが、*L. decemlineata*では見られなかった。このことは、この薬剤が鱗翅目に特異性があり、甲虫には効かないことと一致している。何故20-Eタイターが低下するのであろうか？これは20-Eの26位のCをOH化する酵素 (ecdysteroid 26-hydroxylase) をRH-5849が誘導するためであることが*M. sexta* 幼虫で認められている²³。

Lacanobia oleracea (tomato moth, ヤガ科) 幼虫は20-Eを400 ppm含む餌を消化しても、それをすぐに20,26-dihydroxyecdysoneや20-hydroxyecdysone acidに解毒してしまうので、幼虫の成長・発育は何の影響も受けないが、1 ppmのTebufenozideあるいは10 ppmのRH-5849では、早熟脱皮で死ぬ²⁴。これはRH-5849やTebufenozideがこの酵素によって分解されないで、体内に長く留まるからである。この他、*M. sexta*, *Cnaphalocrocis medinalis* (コブノメイガ)など、Bisacylhydrazine化合物の殺虫効力は多く報告されている。これらのBisacylhydrazine化合物は少なくとも16の目の幼虫および成虫でテストされ、大部分の目では影響がない。しかし、致死効果のある鱗翅目、双翅目、甲虫目では、その症状は20-E過剰状態、いわゆるhyperecdysionism、と同じである。脱皮阻害による致死は感受性昆虫のすべての幼虫期間に見られるが、Bisacylhydrazinesを摂取する時期によって、効果が現れる時期が変わる場合もある。例えば、*Choristoneura fumiferana* (spruce budworm, ハマキガ科)の5, 6齢幼虫にTebufenozideを摂食させる時、脱皮を誘導する20-Eタイターの前(5齢では3日目、6齢では4日目)までに与えると、100%の死亡率が得られる。これより後に摂食させると、90%以上が正常に脱皮するが、Tebufenozideが体内に残留しているために、次の不完全な脱皮が始まって死に至る。また、Tebufenozide処理によって、20-Eで発現する転写因子*Choristoneura* HR3

(CHR3) が真皮, 脂肪体, 中腸で誘導されることも認められている²⁵⁾。通常, 鱗翅目幼虫は Bisacylhydrazine 化合物を摂取後 4~16 時間以内に摂食を停止し, 脱皮過程が開始され, その後 24 時間までに頭蓋剥離 (head capsule slippage) が起こって死に至る。正常な脱皮過程では, 20-E タイターがほとんど基底レベルに減じると, 羽化ホルモンが放出され, 幼虫は体を動かしながら, 古い皮を脱ぎ捨てる。体液中に 20-E あるいはそのアゴニストが有効量存在すると, 羽化ホルモンの分泌が抑えられるために脱皮することができない²⁶⁾。Bisacylhydrazine 化合物で誘導された頭蓋剥離の結果, その下に形成された新しい頭部および口器の皮膚は硬くならないし, 着色もしない。その上, そのような幼虫は後腸が飛び出し, 体液および脱皮液をロスする。これによって, 乾燥し最終的には死ぬ。このような効果は鱗翅目や甲虫目の幼虫で多く観察されている。

Tebufenozide の表皮形成に及ぼす効果は *Spodoptera exigua* (ヨトウガの 1 種), *Spodoptera litura* (ヨトウガ), *Choristoneura fumiferana* などの幼虫表皮の微細構造で観察されている。Tebufenozide を処理した *S. exigua* 幼虫では, 新しく形成された表皮が不完全で, 外表皮が薄いあるいは内原表皮のラメラの数が少ない。さらに, 真皮細胞は液胞を持ち, 崩壊が進んでいる²⁷⁾。*S. litura* 幼虫あるいは幼虫の遊離腹部に RH-5849 を処理すると, 表皮が形成されるが, 内原表皮のラメラ構造が欠如し, 20-E で誘導される表皮よりも薄い²⁸⁾。脱皮直後の *C. fumiferana* 幼虫に Tebufenozide を処理すると, 6 時間後には摂食を停止し, 頭蓋剥離に続いて 24 時間以内に新しい表皮が形成されるが, この内原表皮のラメラ構造は形成されない。正常虫と処理虫での脱皮サイクルでおこる現象を分子レベルで比較すると, 図 3 のようになる。20-E で制御されている遺伝子はすべて Tebufenozide で発現するが, 20-E がなくなることによって発現する遺伝子は, 組織中に Tebufenozide が長く残留するために, 発現しない²⁹⁾。

Bisacylhydrazines による表皮形成阻害は Benzoylphenylureas によるものとはっきりと異なる。後者はキチンの合成を阻害する。さらに, Benzoylphenylureas は脱皮の時に効果が現れるが, Bisacylhydrazines は正常な脱皮時期以前のいかなる時期にも, 早熟な脱皮を誘導し, これが致死効果となる。

2. 産卵抑制効果

殺幼虫効果の他に Bisacylhydrazine 化合物は産卵抑制効果があることが, 鱗翅目, 甲虫目, 双翅目昆虫で知られている。RH-5849 を処理した葉を *Popillia japonica* (マメコガネ) 雌成虫に摂食させると, 産卵が 66~74% 抑制されるが, 産下された卵は正常に孵化する³⁰⁾。Tebufenozide および Methoxyfenozide は共に *Ostrinia nubilalis* (European corn

borer, アワノメイガ) に対して殺卵効果がある。1 ppm の濃度で卵を処理すると孵化率が低下し, 孵化した幼虫もその後の脱皮ができなくて死ぬ個体が多い。これは羽化ホルモンの分泌が抑えられるためと考えられている³¹⁾。Tebufenozide および Diflubenzuron (キチン合成阻害剤) を加えた餌を *Helicoverpa zea* (タバコガの 1 種) 幼虫に与え, 得られた成虫と無処理の成虫を交尾させると, 雄成虫の生殖力の低下が見られた³²⁾。*Cydia pomonella* (コドリガ) 休眠幼虫の遊離腹部に Tebufenozide を処理すると, 精子形成が開始されるが, すべて apyrene (異型精子) であることが報告されている³³⁾。このように, Bisacylhydrazines には精子形成過程に障害を与えるものがあると考えられるが, これら産卵抑制や殺卵作用のメカニズムについては全く不明である。

3. 組織および細胞レベルでの効果

昆虫の組織, 器官, あるいは培養細胞を用いた実験で, Bisacylhydrazine 化合物は 20-E とほぼ同じ作用を示す。完全変態昆虫では成虫原基は変態時まで未分化の状態であり, 変態時にこれらの原基は 20-E に反応して伸長し, 翅, 脚, その他の成虫構造となる。*in vitro* で 20-E および Bisacylhydrazine 化合物とともに, 活性の強さは異なるが, 鱗翅目および甲虫目の翅原基を伸長・分化させることができる。*Plodia interpunctella* (ノシメコクガ) の翅原基を *in vitro* で培養し, これに RH-5849 を投与すると, 翅原基は伸長し, キチンの合成は促進される³⁴⁾。

Tebufenozide は 20-E や RH-5849 よりも強く *Galleria mellonella* (ハチミツガ) の翅原基の伸長を誘導する。Tebufenozide は甲虫目に効かないけれど, 高濃度では *Leptinotarsa decemlineata* (コロラドハムシ) の翅原基の伸長を促す。また, 受容体との結合試験で, ³H-ponasteron A の結合を 50% 阻害する濃度で 20-E, RH-5849, Tebufenozide を比較すると, 成虫原基の反応の強さと同様の結果が得られている³⁵⁾。

RH-5849 と Tebufenozide は細胞に対して, 生化学レベルで, 20-E と同じ作用を持つことが *D. melanogaster* Kc 細胞で示されている。アセチルコリンエステラーゼ活性のみならず²¹⁾, 20-E で誘導されるプロモーター (hsp 27) で働くルシフェラーゼ遺伝子の発現, EcR (20-E の受容体) との結合および Kc セルの形態異常が Bisacylhydrazines でも誘導され, Tebufenozide のほうがすべて活性が高いこと³⁶⁾が報告されている。

RH-5849 と Tebufenozide の細胞の生長および形態に及ぼす影響は, *Malacosoma disstria* (forest tent caterpillar, ウメケムシの 1 種) から得られたセルライン (MD-66) と *C. fumiferana* (spruce budworm) のセルライン (CF-1) で観察されている。Tebufenozide は 20-E および RH-5849 よ

りも活性が高く、MD-66 と CF-1 の形態的变化をもたらし、増殖を著しく抑える。また、MD-66 から *Malacosoma disstria* hormone receptor 3 (MdHR3) をクローニングし、これらの薬剤の影響を調べると、Tebufenozide は、20-E と同様に、MdHR3 の mRNA を誘導する。これは Tebufenozide が 20-E と同じ作用を持つことを示している³⁷⁾。

RH-5849 は *Plodia interpunctella* の培養細胞 (IAL-PID2 セルライン) で、20-E よりも高い濃度ではあるが、¹⁴C-N-acetylglucosamine の取り込みを活性化する³⁴⁾。同様に、20-E は *Chilo suppressalis* (ニカメイガ) の *in vitro* 培養表皮での ¹⁴C-N-acetylglucosamine の取り込みを促進するが、RH-5849 の関連化合物である diacylhydrazines でも同様に ¹⁴C-N-acetylglucosamine の取り込みを促進する³⁸⁾。これとは逆に、20-E も RH-5849 も *C. tentans* の培養細胞でキチン合成を阻害することが報告されている³⁹⁾。Tebufenozide は、20-E と同様に、*C. tentans* 細胞の生長を抑え、キチン合成を阻害する⁴⁰⁾。Retnakaran らは、*Manduca sexta* 真皮で 20-E で誘導される遺伝子の転写が Tebufenozide でも誘導されることを報告している。すなわち、Tebufenozide は *Manduca* hormone receptor 3 (MHR3) の mRNA を誘導し、14 kDa の幼虫表皮タンパク (LCP-14) の発現を転写レベルで抑制する。しかも MHR3 を誘導する活性は、20-E よりも 10 倍高い。MHR3 は DNA と結合するステロイドホルモン受容体スーパーファミリー・タンパクの 1 つで、脱皮期間中の真皮のみで、20-E によって直接誘導される。LCP-14 遺伝子は脱皮と脱皮の中間に発現し、20-E 誘導タンパクを抑制する⁴¹⁾。20-E で誘導される転写因子 (CHR3) が、*C. fumiferana* の中腸、脂肪体、真皮組織でも見られる²⁵⁾。これらの研究から、Bisacylhydrazine 化合物は 20-E と同じ作用機構を持つことが分かる。

Bisacylhydrazine 化合物と 20-E が同じ作用機構を持つと結論するためには、さらにこれらが同一標的分子と結合することを証明しなければならない。20-E、RH-5849 あるいは Tebufenozide は *Drosophila* Kc 細胞の細胞質タンパクと結合し、³H-ponasteron A と完全に置換することができる^{21,36)}。Tebufenozide は *C. tentans* 細胞で ³H-ponasteron A と競合する。その親和性は 20-E の 1/4 と低いが、脊椎動物

のステロイド結合部位には影響しない⁴⁰⁾。一般に Tebufenozide は 20-E よりも高い親和性で ³H-ponasteron A と置換し、RH-5849 よりも優れた競合物質である。*Plodia interpunctella* (Indian meal moth, ノシメコクガ) の翅原基から得られたセルラインの抽出タンパクを用いた結合試験で、RH-5849 も Tebufenozide も共に ³H-ponasteron A と競合することが認められている。³H-ponasteron A との競合は、鱗翅目、甲虫目幼虫の翅原基を *in vitro* で培養して、EcR の探索に用いられている。例えば、*S. exigua* の翅原基を *in vitro* で培養したとき、Ponasteron A、Tebufenozide、20-E、RH-5849 の結合親和性 (Kd 値) は各々 2.5, 13.4, 179, 582 nM である²⁾。20-E と Bisacylhydrazines の相対的結合親和性は *L. decemlineata* と *Galleria mellonella* 翅原基でも調べられている。³H-ponasteron A を 50% 置換するのに要する 20-E、RH-5849、Tebufenozide の濃度は、*L. decemlineata* ではそれぞれ 425, 740, 1316 nM であり、*G. mellonella* では 106, 911, 22 nM である。すなわち、Tebufenozide は鱗翅目に特異的に作用することが分かる。Tebufenozide は甲虫目でも ³H-ponasteron A と競合するし、*L. decemlineata* の翅原基を *in vitro* で伸長させるが、これは非常に高い濃度のときに限られ、実際には毒性がない³⁵⁾。

Ponasteron A、20-E、Bisacylhydrazines の EcR との結合親和性は、*D. melanogaster* Kc セルの細胞質抽出物、*P. interpunctella* IAK-LID2 セルの核抽出物、*L. decemlineata* および *Anthonomus grandis* (cotton boll weevil) の胚細胞などでも決定されている。

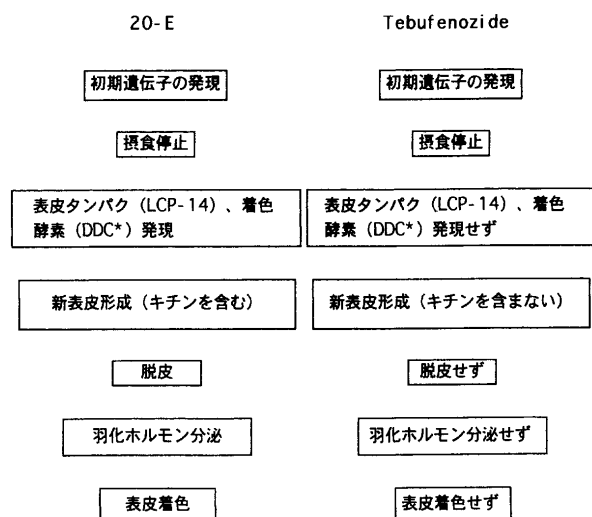
Bisacylhydrazines は種々の昆虫の EcR と結合するが、結合の親和性 (Kd) は種によって異なる。一方、Ponasteron A は種が違っていても、ほぼ同じ親和性を持つ (表 1)。

Tebufenozide と Methoxyfenozide は *P. interpunctella* EcR に対して Ponasteron A と同等もしくはそれ以上の親和性で結合するが、鱗翅目以外の EcR とは親和性がずっと低い。このことは、これらの化合物が鱗翅目に対して高い毒性を持つこととよく一致している。

種々の双翅目、鱗翅目昆虫から EcR および USP をコードする DNA がクローニングされており、*in vitro* で作られた EcR/USPs 複合体と Tebufenozide の結合を ³H-

表 1 双翅目、鱗翅目、甲虫目 EcR に対する各種リガンドの結合親和性²⁾

Ligand	Kd (nM)			
	<i>Drosophila</i> Kc	<i>Plodia</i>	<i>Leptinotarsa</i>	<i>Anthonomus</i>
20-E	60	210	40	247
Ponasteron A	0.7	3	3	6
RH-5849	2000	230	4490	48,855
Halofenozide	493	129	2162	117,000
Tebufenozide	192	3	218	12,500
Methoxyfenozide	124	0.5	ND	5058



* DDC: dopadecarboxylase

図3 正常虫(20-E)およびTebufenozide処理虫の脱皮サイクルで起こる現象の比較²⁹⁾

ponasteron をリガンドとして用いることにより測定することが示されている。*D. melanogaster*, *Aedes aegypti* (ネッタイシマカ), *C. fumiferana* の EcR/USP 複合体と ³H-ponasteron A の *in vitro* での結合親和性はほぼ同じで、それぞれ 0.8, 2.8, 3 nM である。それに対して、Tebufenozide の K_d 値はそれぞれ 336, 28, 0.5 nM であった。これらの結果は、Bisacylhydrazines は Ponasteron A や 20-E と同じ働きを持ち、EcR/USP 受容体複合体と相互に反応することによって作用が現れることを示す動かし証拠である。感受性昆虫に致死作用を示すのは、20-E 活性の強さと組織中での安定性にある。20-E 依存性の遺伝子や行動などを Bisacylhydrazines は発現するけれど、20-E がなくなることによって発現する遺伝子や行動、例えば新しい表皮のタンニンに必要な dopadecarboxylase や脱皮行動など、の発現もこれらの化合物は阻害する。それはこれらの化合物が組織中に長く留まるからである (図3)。

4. Bisacylhydrazines の野外試験効果

Tebufenozide は *Cydia pomonella* (コドリガ) をはじめ多くのリンゴのハマキガ類、ワタの *Spodoptera exigua* (ヨトウガの1種)、森林害虫の *Choristoneura fumiferana* (spruce budworm, ハマキガ科) や *Lymantria dispar* (マイマイガ)、イネの *Cnaphalocrocis medinalis* (コブノメイガ) などメイガ類、果樹のハマキガ類、野菜や花卉の *S. exigua*, *Helicoverpa* spp. (タバコガ類) やその他の鱗翅目害虫に対して、野外で高い効果を示す。薬量は対象作物と害虫によって異なるが、通常は 100~300 g/ha 有効成分である。

Halofenozide は液剤あるいは粒剤として、有効成分 1.75~2 pound/acre で、*Popillia japonica* (マメコガネ) など土壌

あるいは芝の害虫に効果が高い。Halofenozide は *P. japonica* に対しては全ステージで有効であるが、*Rhizotrogus majalis* (European chafer, コガネムシ科) や *Anomala orientalis* (oriental beetle, コガネムシ科) ではステージによって効果が異なる。一般には、卵および1齢期に最も効果が高い。Methoxyfenozide はリンゴ、トウモロコシ、ワタ、ブドー、イネ、果樹、野菜のイモムシ類に有効である。

5. 非標的無脊椎動物に対する Bisacylhydrazines の安全性

Tebufenozide は鱗翅目害虫に特異的に有効で、甲虫目、等翅目、直視目、半翅目、双翅目害虫に対してはほとんど毒性を示さない。しかし、ある種のカには効果があり、LC₅₀=3~6 ppm である。Tebufenozide は *Apis mellifera* (ミツバチ) のような花粉媒介昆虫、クサカゲロウ、捕食性甲虫や半翅類、クモ、捕食性ダニ、など種々の捕食昆虫・節足動物、生態的に重要な寄生バチ類や腐食性昆虫には安全である。このように非標的節足動物に安全性が高いので、Tebufenozide は鱗翅目害虫防除の IPM プログラムに有力である。Methoxyfenozide は Tebufenozide 同様鱗翅目幼虫防除に適し、鱗翅目以外の害虫には毒性が低い。また、ミツバチや捕食性ダニ、寄生バチなどに安全である。Halofenozide についてはまだよく知られていないが、殺虫スペクトルが狭く、ミツバチに無毒であること、構造や作用の類似性から、非標的節足動物に対しては毒性は低いと考えられる。Tebufenozide は甲殻類やその他 11 種の水生昆虫に急性毒性が低いことが報じられている。Tebufenozide, Halofenozide, Methoxyfenozide は *Daphnia magna* (ミジンコ) に対する急性毒性は低い。これら 3 化合物はミミズには無毒である。

6. 脊椎動物に対する Bisacylhydrazines の安全性

代表的な Bisacylhydrazines は、人間、鳥、魚に対して急性毒性が低い。また、*in vivo*, *in vitro* とともに、催奇形性はない。亜急性毒性試験でも成長や生殖に影響は見られない。Tebufenozide はマウス、ラットの慢性毒性試験で、発ガン性は見られない。

非テルペン型幼若ホルモン活性物質

1970 年代の初期から、夥しい数の JH 活性物質の殺虫活性がテストされた。初期にスクリーニングされた化合物の大部分はテルペン骨格を持った JH 類縁化合物であった。JH 活性には 10, 11 位のエポキシ基が必須とされていたが、Methoprene や Hydroprene のようなエポキシ基を持たないのに活性の高い化合物が出現した。さらに、JH と構造的に似ていないが活性の高い化合物、Fenoxycarb (INSEGAR, LOGIC, TORUS, PICTYL, VARIKILL など) で登録され

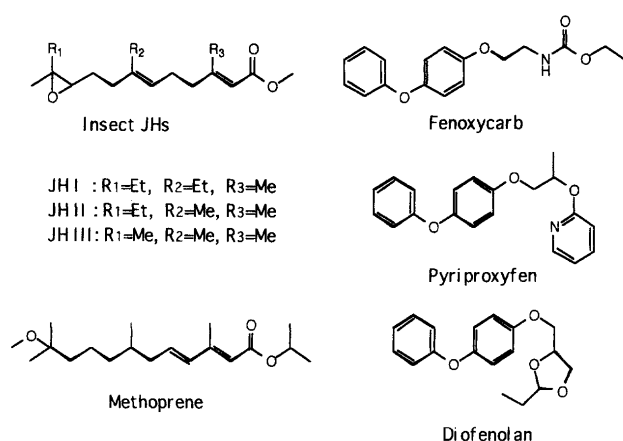


図4 JHs および JHAs の化学構造

ている), Pyriproxyfen (KNACK, SUMILARV, ADMIRAL), Diofenolan (CGA 59205, AWARE, Ciba Geigy) などが合成されている (図4)。

1. 殺虫作用

完全変態の昆虫では、幼虫-蛹の形質転換は JH が存在しない条件下で、20-E で誘導される。従って、JH や JHA がこの期間に存在すると、薬量と投与時期によって、過剰脱皮虫や幼虫-蛹中間型を生じ、正常な成虫には至らない。*Ostrinia nubilalis* (European corn borer, アワノメイガ) 2~4 齢幼虫に Fenoxycarb を投与しても、5 齢期間が若干延びるだけで、形態的には何の変化も起こらない。しかし、5 齢(終齢)幼虫に与えると、薬量と投与時期によって、過剰脱皮幼虫、永久幼虫、あるいは翅原基の一部が伸長した幼虫-蛹の中間型や変形蛹などが生じる⁴²⁾。同じ様な形態異常は *Choristoneura fumiferana* (spruce budworm, ハマキガ科) でも見られる⁴³⁾。このほか、形態異常は *Heliothis virescens* (タバコガの1種), *Adoxophyes orana* (コカクモンハマキ) などの鱗翅目幼虫で多く見られる。Fenoxycarb をごく低濃度 (0.05 ppm) 含む餌を *Alphitobius diaperinus* (lesser mealworm, ガイマイゴミムシダマシ) の幼虫に与えると、成虫羽化は完全に抑制される。Pyriproxyfen を *Spodoptera litura* (ヨトウガ) 終齢幼虫に注射すると、過剰脱皮幼虫を生じ、Methoprene や JH I よりも活性が高い。Pyriproxyfen や Methoprene を注射すると、体液中の 20-E 濃度は 1/3 に減少するが、正常よりも 12~24 時間早く 20-E タイターが現れるために、過剰脱皮を生じる⁴⁴⁾。このほか、JHs あるいは JHAs の変態阻害効果は *Galleria mellonella* (ハチミツガ), *Chilo suppressalis* (ニカメイガ) などの鱗翅目, *Tenebrio molitor* (チャイロコメノゴミムシダマシ) などの甲虫目, カヤハエなどの双翅目, *Nephotettix cincticeps* (ツマグロヨコバイ) などの半翅目など多くの昆虫で報告されている。

2. 生殖および胚発生に及ぼす効果

Fenoxycarb を *Blattella germanica* (チャバネゴキブリ) 処女雌あるいは既交尾雌に処理すると、産卵が抑制される。処理雄と無処理雌を交尾させても、次世代の幼虫数が減少するので、Fenoxycarb は精子にも影響するものと思われるが、詳しいメカニズムは分からない。また、卵鞘に処理しても殺卵性が見られる⁴⁵⁾。不妊作用は *C. fumiferana* でも見られ、雌成虫に Fenoxycarb を 0.1 mg/insect 処理すると、処理雌の交尾行動や産卵数は影響を受けないが、産下された卵の孵化率は 90.7% 阻害される。また、雄成虫に 1 mg/insect を処理し、無処理雌と交尾させると、その雌が産下した卵の 92.3% が孵化阻害される⁴⁶⁾。INSEGAR25 (0.1%) は *Trialeurodes vaporariorum* (greenhouse whitefly, コナジラミ類) 幼虫の成長と成虫の生殖に影響する。*Solenopsis invicta* (imported fire ant, アリ科) のコロニーに Fenoxycarb を処理すると、コロニーサイズは 93~98% 減少する。この原因は、幼虫の死、女王の産卵抑制、働きバチが生殖型に移行することであった。また、女王に局所施用すると、産卵数が減じる⁴⁷⁾。Fenoxycarb を *S. invicta* 雌成虫に処理すると、卵黄上皮 (follicular epithelium) と哺育細胞の生長が抑制され、卵巣への卵黄の蓄積が阻害され、成熟中の卵は再吸収される⁴⁸⁾。*Ips paraconfusus* (California fivespined ips, キクイムシ科) では、孵化および次世代幼虫数が減少する (表2)⁴³⁾。

Fenoxycarb の胚発生に及ぼす効果は *Ctenocephalides felis* (cat flea, ネコノミ) の卵でも観察され、細胞やオルガネラの崩壊を伴う胞胚の崩壊が観察されている。Pyriproxyfen を *Spodoptera litura* (tobacco cutworm, ハスモンヨトウ) 0 日齢の蛹に投与すると、卵巣発育と卵の成熟は正常であるが、産卵数が減少する。産卵が抑制されるのは、無処理雌の体液中に存在する産卵刺激因子の放出が抑制されるためである⁴⁹⁾。このことは、JHA は昆虫の発育過程の1つあるいはそれ以上を攪乱することを意味している。Pyriproxyfen を *Ctenocephalides felis* (ネコノミ) に処理すると、処理後 70 時間以内に産下された卵はしばしば卵黄を欠き、産卵後崩壊する。70 時間以後に産下された卵は少量の卵黄の蓄積は見られるが、胞胚には至らない。Methoprene 処理では、胚発生が行われるが、途中で死ぬか、あるいは孵化後しばらくして死ぬ⁵⁰⁾。また、Pyriproxyfen を *Glossina morsitans* (ツェツェバエ) 成虫に局所施用すると、

表2 *I. paraconfusus* の孵化および次世代幼虫に及ぼす Fenoxycarb の影響 (成虫に 50 mg を局所施用)⁴³⁾

処理	孵化率 (%)	幼虫減少率 (%)
無処理♂×無処理♀	93.5	—
無処理♂×処理♀	59.1	57.1
処理♂×処理♀	56.1	58.5

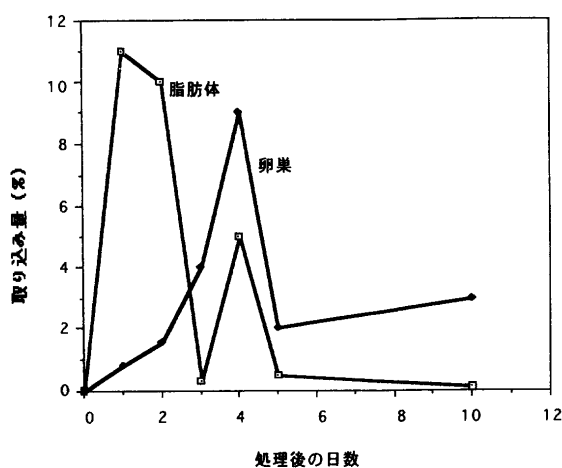


図5 *Rhodnius prolixus* (オオサンガメ) 雌成虫に ^{14}C -pyriproxyfenを投与した時の脂肪体及び卵巣への取り込み⁵²⁾

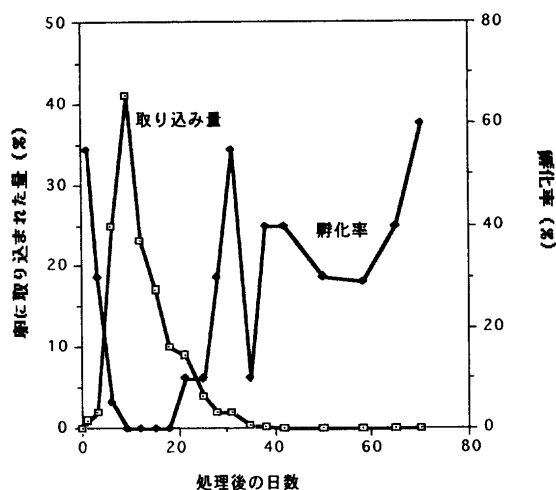


図6 *Rhodnius prolixus* 卵に取り込まれた ^{14}C -pyriproxyfenの量と孵化率の関係(Hatakoshi氏より提供)

一生涯活性卵を産まないという報告もある。雄成虫を ^{14}C でラベルした pyriproxyfen に接触させると、交尾の時に雌に移り、雌が不妊化することも確認されている⁵¹⁾。しかし、いずれの場合にも、不妊化や胚発生阻害のメカニズムは全く分かっていない。Langleyらは *Rhodnius prolixus* (オオサンガメ) 雌成虫に ^{14}C -pyriproxyfenを投与し、これが卵に移行して、卵の活性が低下することを報告している⁵²⁾。雌成虫に ^{14}C -pyriproxyfenを投与すると、 ^{14}C は急速に脂肪体に取り込まれ、10日後にはほとんど検出されない。逆に卵巣では4日後から急速に上昇し、その後徐々に低下する。他の器官ではこのような顕著な差は見られない(図5)。卵巣への ^{14}C の取り込みは卵黄タンパクの生合成の時期と一致し、卵黄膜形成前に起こる。その後は中腸や糞に量が増す。このことから、 ^{14}C -pyriproxyfenはまず脂肪体に取り込まれ、卵黄タンパクと共に卵巣に移行すると考えられる。さらに、図6に示すように、 ^{14}C -pyriproxyfenは卵の中に取り込まれ、卵の活性に影響を及ぼす。10 mgの ^{14}C -

pyriproxyfenを雌成虫に投与すると、卵への取り込みのピークは10日後で、この間の孵化率は0となる。従って、雌成虫に投与された pyriproxyfenは脂肪体→卵巣→卵へと移行し、卵の孵化を阻害することが明らかとなった。しかし、阻害のメカニズムは分からない。

3. 作用機構

卵黄タンパクの合成や卵内への取り込みはJHによって誘導される。これらの生理過程はJHAsによっても誘導されることが多くの昆虫で認められている。*Locusta*類では、アラタ体を除去した雌に、JHとJH esterase阻害剤を同時に注射すると、卵黄タンパクの生合成が誘導される。Pyriproxyfen, Fenoxycarb, Methopreneは単独で投与しても(JH esterase阻害剤を加えないでも)、卵黄タンパクの生合成は強く誘導される。断頭によって、完全に卵黄タンパクの生合成が止まった短日の *Pseudaletia unipunctata* (アワヨトウの1種) 成虫にMethopreneまたはPyriproxyfenを局所施用するとJHの25および300倍強く卵黄タンパクの生合成が誘導される⁵³⁾。

JHsやJHAsが作用を現す受容体タンパクの分子の性質についてはまだ不明の点が多いが、JHAsはJHsと同じ作用をするにもかかわらず、両者の結合するタンパクは必ずしも同じではない。*Rhodnius prolixus*の濾胞細胞膜にJH Iは特異的に結合するが、JH IIおよびJH IIIは生物活性もないし、JH Iと膜での結合も阻害しない¹³⁾。*Locusta migratoria*の濾胞細胞の膜成分には、JH IIIと特異的に結合する分子量35 kDaのタンパクが存在する。光親和性Methoprene diazoacetateはこのタンパクとは別の17 kDaのタンパクと結合するが、共に濾胞細胞での卵黄タンパクの取り込みを促進する¹⁵⁾。これらのことから、昆虫の濾胞細胞の膜を通じてJHが作用するためには、特異的な受容体が必要と考えられる。 ^3H -JH Iと ^{125}I ラベルしたMethopreneの類縁体、iodovinylmethoprenol (IVMA)、を *M. sexta* 5齢幼虫真皮の核と結合させると、MethopreneはIVMAと競合するが、JH Iは競合しない⁵⁴⁾。しかし、過剰のIVMAを加えると、 ^3H -JH Iの結合とも競合する。これらの結果から、JHsとJHAsとは同じ効果はあっても、受容体タンパクとの結合部位は異なり、このタンパクが独立あるいは2量体あるいは多量体の複合体として働くのではないかと考えられる。細胞質あるいは核のJH受容体タンパクは、甲状腺(thyroid)ホルモン受容体やレチノイド受容体などステロイド受容体スーパーファミリーに構造的に似ていると考えられる。Retinolは細胞中でall-*trans*-retinoic acid (RA)と9-*cis*-retinoic acid (9cRA)に変わる。

Retinoic acidは2つのクラスを受容体を通して機能する。1つは、retinoic acid receptor (RARs)でRAと9cRA両方が結合し、他はretinoid X receptor (RXR)で9cRAの

みが結合する。これらの受容体は RXR/RAR ヘテロ 2 量体あるいは RXR ホモ 2 量体として、リガンド依存性の遺伝子を発現する。また、RXR はビタミン D、甲状腺ホルモンなどの核受容体のヘテロ 2 量体のパートナーとしても働く。RXR と RAR は共に 9cRA と結合し、反応するが、進化的には全く違っていて、リガンド結合ドメインで 27% のアミノ酸相同性があるに過ぎない。この脊椎動物の RXR に対して Methoprene、Hydroprene 及びその誘導体は作用して、レポーター遺伝子として用いたルシフェラーゼ遺伝子を発現する。また、結合試験でも、Methoprenic acid が 9-*cis*-Retinoic acid と競合することが明らかとなった。しかし、Methoprene 自身は競合しない。競合しないのに Methoprene が遺伝子を発現するのは、細胞中で代謝されて Methoprenic acid を生じるからであろうと考えられている。これに対して、JHs では遺伝子発現も結合もしない⁵⁵⁾。さらに、哺乳類（マウス）から構造的には核受容体と似ているが、リガンドが知られていない「みなしご受容体 (orphan receptors)」が分離された。これは、RXR とヘテロ 2 量体になっているが、リガンドが知られていない。スクリーニングの結果、この 2 量体を活性化するものとして、farnesol とその代謝物を同定し、このタンパクは farnesoid X-activated receptor (FXR) と名付けられた。Farnesol および JH III は FXR-RXR2 量体の活性を誘導する強力な活性化リガンドであるが、Methoprene は活性を誘導しない⁵⁶⁾。これらのことから、JHs と JHAs は異なる受容体を介して同じ遺伝子を発現するものと思われる。*L. migratoria* の濾胞細胞で、Fenoxycarb に構造的に似ている甲状腺ホルモンが *in vitro* で、JH 様効果を示すことが報告されている。哺乳動物の甲状腺ホルモンの本体である Triiodothyronine はこの効果が高い。このことから、phenoxyphenyl 化合物は JH のアゴニストであり、JH の膜受容体はチロキシンの膜受容体に似ているものと考えられる⁵⁷⁾。

4. 害虫防除効果

JHAs は、Bisacylhydrazines と違って、比較的広い範囲の昆虫に毒性を示す。Fenoxycarb は種々のグループの害虫防除に種々の剤型が開発され、貯蔵害虫や鱗翅目害虫防除に用いられている。また、*Cacopsylla pyricola* (pear sucker, キジラミの 1 種)、*Adoxophyes orana* (summer fruit tortrix, コカクモンハマキ)、*Archips podana* (fruit tree tortrix, ハマキガの 1 種)、その他のハマキ類 (tortricid species)、*Platynota idaeusalis* (tufted apple bud moth)、*C. pomonella* (codling moths, コドリング)、種々のハマキガ類 (leaf rollers)、キジラミ類 (pear psyllids)、マルカイガラムシ類 (diaspidid scales) などに有効である。Fenoxycarb はまた、アリの 1 種 (fire ant) の防除として LOGIC、ノミヤゴキブリ用に TORUS、カの防除に PICTYL の名で市販されてい

る。

Pyriproxyfen は各種カの防除に、また牛、ブタ、家禽に対して feed-through として、*Musca domestica* (イエバエ) や *Musca autumnalis* (face fly, イエバエ科) 防除に用いられる。また、マルカイガラやカタカイガラムシ類 (coccid scales)、コナジラミ類、モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*)、*Psylla pyricola* (pear psylla, フタホシナシキジラミ) にも広く活性がある。最新の JHA である Diofenolan は落葉性果樹、柑橘、ブドー、オリーブの鱗翅目害虫やナシ、柑橘のカイガラムシなどに効果が高い。

5. 非標的無脊椎動物および脊椎動物に対する効果

Fenoxycarb も Pyriproxyfen も双翅目、甲虫目、半翅目捕食虫やカイガラムシの寄生者に毒性がある。しかし、*Aonidiella aurantii* (California red scale, アカマルカイガラムシ) と *Ceroplastes floridensis* (Florida wax scale, カメノコロウカイガラムシの 1 種) の外寄生である *Aphytis holoxanthus* (膜翅目, Aphelinidae) は Pyriproxyfen に感受性がない⁵⁸⁾。Fenoxycarb (0.025%) を処理した *Chrysomphalus aonidum* (マルカイガラムシの 1 種) を食べた *Chilocorus bipustulatus* (Coccinellid, テントウムシ科) は蛹化が妨げられる。Fenoxycarb は *Adoxophyes orana* (コカクモンハマキ) や *Pandemis heparana* (トビハマキ) の寄生者である *Colpoclypeus florus* に毒性を示す。ハチ成虫には直接害がないが、Fenoxycarb で汚染された花粉を働きバチが幼虫に与え、コロニーへの影響が見られた。水生昆虫の終齢で JHA に感受性のものが見られる。Fenoxycarb は *Anax junius*, *Pantala hymenaea* (共にトンボの 1 種) の形態異常を起こさせる。同じ様な効果は Pyriproxyfen でも見られ、*Orthetrum albistrum* (トンボ) や *Chironomus yoshimatsu* (midge, ブヨ) の終齢幼虫で形態異常が出る。Fenoxycarb の脊椎動物に対する毒性は低い。例えば、Fenoxycarb のラットの LD₅₀ は >10 g/kg (経口), >2 g/kg (経皮), >480 mg/m³ (4 時間吸入) である。一般に、JHAs の魚、鳥、哺乳動物に対する毒性は低い。

Benzoylphenylureas

1970 年代に Philips-Duphar 社が、除草剤研究の過程で、Benzoylphenylurea 化合物が *Pieris brassicae* (cabbage worm, オオモンシロチョウ) の脱皮を阻害することを発見し、最初の化合物として、Diflubenzuron (Dimilin) を開発した^{59,60)}。化学的にも殺虫の症状や作用機構においても従来の殺虫剤とは全く異なった新しいグループの殺虫剤で、昆虫の表皮の主成分であるキチンの合成を阻害することによって脱皮を妨げる。その後、Triflumuron, Chlorfluazuron, Teflubenzuron など新しい Benzoylphenylurea 化合物が登場し実用化されている (図 7)⁶¹⁾。昆

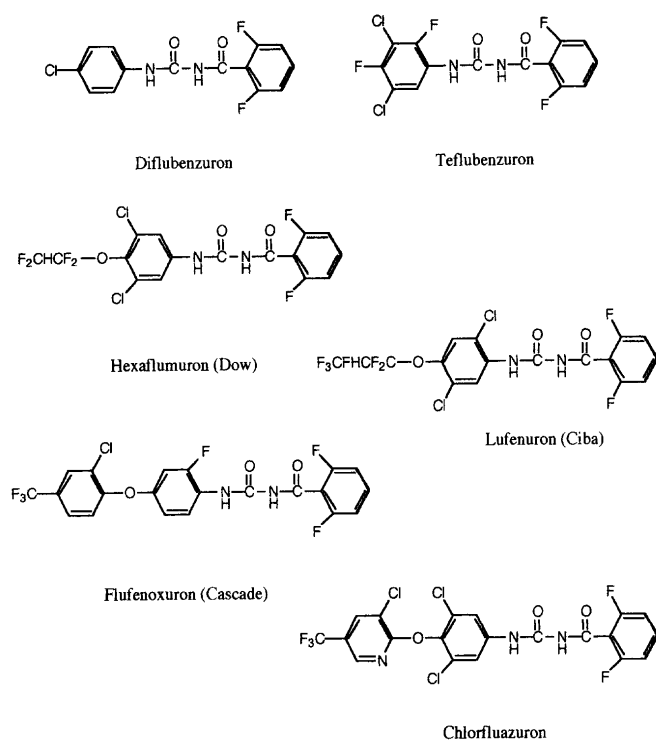


図7 Benzoylphenylurea 化合物

虫表皮はキチンとタン白質から成る。脱皮直後は最内層の内原表皮が薄く、成長と共に厚みと強度を増す。この時期に Benzoylphenylureas を処理すると、キチンの合成が抑えられ、内原表皮が薄くまた強度も増さないで表皮が破れ出血して死ぬ。幼虫が眠に入ると、真皮細胞と表皮との間に隙間があいて、そこに次の齢の新しい表皮が形成される。この時期に処理すると、新しい表皮の形成が阻害されて脱皮ができない。このように、幼虫期間のいかなる時期に投与しても殺虫効果を発揮することが特徴である。

1. 殺幼虫作用

表3に示すように、Diflubenzuron は成虫には全く無効で、幼虫にのみ作用する。

他の Benzoylphenylurea 化合物も一般に成虫には無効で、幼虫のみに作用する。殺卵や卵の孵化阻害も害虫や薬剤の種類によっては認められるが、主な対象は幼虫である。また、鱗翅目、甲虫目、双翅目の幼虫のように咀嚼口の昆虫に対して有効で、ウンカ、ヨコバイ、アブラムシ、ダニ等の吸汁口を持つ昆虫に対しては効果が低い。これは薬剤の皮膚透過性が悪いからであろう。従って、製剤の粒子が小さい程効果は高い。実用場面においては、接触によってある程度効果があるが、一般には摂食によって体内に取り込まれて効果を発揮する。脱皮直後の *Mamestra brassicae* (ヨトウガ) 終齢幼虫に LD₁₀₀ に相当する 100 ng の ¹⁴C-Teflubenzuron を局所施用すると、24時間で約50%が皮膚を透過して体内にとり込まれる。有機リン剤やカーバメート剤では投与後2~3時間で70~80%が体内にとり込

表3 Diflubenzuron の各種昆虫に対する殺虫効力 (100%致死濃度)

イエバエ	成虫	無効
	幼虫	1 ppm
ネッタイシマカ	幼虫	0.01 ppm 以下
コロラドハムシ	成虫	無効
	幼虫	100 ppm
モンシロチョウ	幼虫	0.1 ppm
ヨトウガ	幼虫	3 ppm
アブラムシ		無効
ハダニ		無効

まれるという。従って、これらの薬剤に比べれば、Teflubenzuron の皮膚浸透速度はかなり遅い。最終的に蛹化までに投与量の80%は表皮を透過する。表皮を透過した薬剤は真皮→体液→中腸→排泄の経路をたどるが、真皮には長くとどまり、蛹化前で10 ng が真皮から検出される。一方、脱皮直後の終齢幼虫に、¹⁴C-Teflubenzuron を1 ppm (LD₁₀₀ に相当する) を含む人工餌を24時間摂食させると、摂取薬量360 ng の約60%が体内に吸収され、すみやかに真皮に達する。摂食投与の場合も真皮中に長くとどまり蛹化前に10 ng が検出される⁶²⁾。このように、ヨトウガの場合は接触毒性も期待され、むしろ経口的に与えるよりも経皮的に与えた方が効率はよい。Benzoylphenylurea 化合物と有機リン剤やピレスロイド剤との幼虫に対する効力を比較すると、Benzoylphenylurea 化合物は遅効的ではあるが、薬量的にはほぼ同じ活性を持つ。例外的に、Flufenoxuron (Cascade) は吸汁性のダニの防除に用いられる接触型の薬剤である。Lufenuron はCIBA社が開発した Benzoylphenylurea 化合物で、主に鱗翅目幼虫を対象にした殺虫剤であるが、吸汁性を持つ *Frankliniella occidentalis* (アザミウマの1種)、サビダニ類、コナジラミなどにも有効である⁶³⁾。近年はキチン合成阻害剤が犬や猫のノミやゴキブリなどの衛生害虫防除を目的として、注目されている⁶⁴⁾。

2. 卵に対する効果

前述のように Benzoylphenylurea 化合物のターゲットは幼虫が主であるが、薬剤や昆虫の種類によっては産卵や卵の活性にも影響を及ぼすことが多く報告されている。*Stomoxys calcitrans* (stable fly, サシバエ) と *Musca domestica* (イエバエ) 成虫に Diflubenzuron を処理すると、表4に示すように、産卵数や卵の孵化率が低下する。雌に処理した時に活性が高いが、雄に処理しても雌に影響を及ぼす⁶⁵⁾。

Sitophilus oryzae (コクゾウ) と *Rhyzopertha dominica* (コナナガシクイムシ) に Chlorfluazuron あるいは Diflubenzuron を処理した穀類を与えると、「delayed toxic effect」が現れ、子孫が減少することが観察されている^{66,67)}。

表4 *S. calcitrans* (サシバエ) と *M. domestica* (イエバエ) 成虫に Diflubenzuron を処理した時の産卵数および卵の孵化率⁶⁵⁾

処理	サシバエ		イエバエ	
	産卵数	孵化率 (%)	産卵数	孵化率 (%)
処理♂× 処理♀	576	0	349	44.8
処理♂×無処理♀	1463	10.7	349	53.6
無処理♂× 処理♀	496	0.02	386	11.1
無処理♂×無処理♀	2207	90.1	644	92.7

表5 Triflumuron を *L. sericata* 成虫に処理した場合の卵の孵化に及ぼす影響⁶⁸⁾

濃度	処 理	孵化率 (%)
0%		60~75
10%	無処理♂× 処理♀	4~14
	処理♂×無処理♀	影響なし
15%~20%	処理♂×無処理♀	3~10

Lucilia sericata (blowfly, ヒロズキンバエ) 成虫に Triflumuron を処理すると、表5のように、成虫に対する毒性効果は認められないが、卵の孵化率が低下することが認められている⁶⁸⁾。処理雄で孵化率が低いのは、雄が不妊化するのか、雄の交尾能が低下するためか不明であるが、実用場面でもこのような現象が起こって、密度の低下に貢献しているものと考えられる。これと同じような現象は *Plutella xylostella* (diamondback moth, コナガ) などでも知られている。

3. 防除効果

Diflubenzuron をはじめ Benzoylphenylurea 殺虫剤は米国でワタ、ダイズの害虫防除に用いられたが、蔬菜、果樹、森林害虫に広く使用されるようになった。最近はペットや衛生害虫防除にも試験がなされている。Diflubenzuron はワタの害虫である *Anthonomus grandis* (cotton boll weevil, ハナゾウムシの1種)、*Epilachna varivestris* (Mexican bean beetle, ニジュウヤホシテントウの1種) やダイズの *Anticarsia gemmatilis* (velvet bean caterpillar) のほか、森林害虫の *Malacosoma disstria* (forest tent caterpillar, ウメケムシの1種)、*Lymantria dispar* (gypsy moth, マイマイガ) などにひろく用いられている。Teflubenzuron は *Plutella xylostella* (コナガ) に卓効を示し、Chlorofluazuron は蔬菜類の害虫に広く用いられている。

4. 作用機構

これまでに Diflubenzuron の作用機構として、Chitinase 活性の増大⁶⁹⁾、20-E のメタボリズムを阻害することによってホルモンバランスを攪乱する⁷⁰⁾、chymotrypsin の阻害によってキチン合成酵素の活性化を阻害する⁷¹⁾ など様々な

説が提唱されたが、いずれも決定的な証明が得られず、やはり Diflubenzuron はキチンの合成過程を抑えるという考え方が有力となった。昆虫のキチン生合成の経路は Candy & Kilby⁷²⁾ によって glucose から UDP-*N*-acetylglucosamine (UDP-AGA) までは明らかにされ、Jaworski ら⁷³⁾ によって UDP-AGA からキチンを合成する酵素、Chitin synthetase (CS) が crude ではあるが抽出されている。UDP-AGA の生合成に及ぼす Diflubenzuron の影響についてみると、Diflubenzuron は UDP-AGA の生合成を阻害せず、むしろこれが蓄積することが認められている^{74,75)}。昆虫の中腸や皮膚から CS を抽出し、*in vitro* でキチン合成の阻害をみると、Polyoxin D は CS を強く阻害するが、Diflubenzuron はこれを阻害しないことが分かった⁷⁶⁾。これらの結果から、Diflubenzuron は前駆物質 (UDP-AGA あるいは *N*-acetylglucosamine のオリゴマー) の膜透過に関与するファクターと密接に関係していると考えられた。

細菌の細胞壁ペプチドグリカンには、膜に存在する酵素群によって、基質のリピッド中間体が合成され膜を透過する。この中間体は Tunicamycin で阻害される。Horst⁷⁷⁾ および Mayer and Chen⁷⁸⁾ は、昆虫のキチン合成でもリピッド中間体が存在し、中間体の形で膜を透過すると考えた。昆虫のホモジネート中で dolichol monophosphate と UDP-AGA を反応させ、AGA-pyrophosphoryldolichol を得たが、昆虫体内ではこの中間体の存在が確認されないし、この反応に関与する酵素は Tunicamycin で阻害されるが、Diflubenzuron では阻害されない。また、Tunicamycin はキチンの合成を抑えない。Mitsui ら⁷⁹⁾ はヨトウガ終齢幼虫の中腸を用いて、Diflubenzuron がキチンの前駆物質の膜透過を阻害することを示した。細胞内で生成した UDP-AGA は上皮細胞 (epithelial cells) のマイクロビリー (microvilli) を透過し、囲食膜にキチンが沈着されるが、Diflubenzuron によってその膜透過が阻害される。しかし、この膜透過に関与する物質はまだ明らかでない。最近、Nakagawa ら⁸⁰⁾ は Diflubenzuron の作用機構として、小胞の脆弱化を提唱している。小胞体で合成されたタンパクはゴルジ体へ輸送され、そこで *N*-acetylglucosamine がタンパクに結合し、糖鎖がある程度にまで伸長する。この糖タンパクは小胞によって細胞内を輸送され、細胞膜上で CS によってキチンにまで成

長する。小胞による輸送過程では、 H^+ -ATPaseやイオンバランスが重要で、Diflubenzuronはそのうちのカルシウムの輸送系を阻害することによって、小胞を脆弱化すると考えている。しかし、いずれの説もまだ決定的な証拠が得られておらず、作用機構の解明は今後の研究を待たねばならない。

5. 非標的生物に対する安全性

キチンは菌の細胞壁、昆虫や甲殻類の表皮として存在し、温血動物等には存在しないので人畜に及ぼす影響は比較的少ない。また、昆虫間での選択性も高く、天敵に及ぼす影響も少ない。例えばDiflubenzuron, Teflubenzuron, Chlorfluazuronのマウス、ラットに対する急性毒性(LD_{50})はそれぞれ、 >4640 , >5000 , >7000 mg/kgと低毒性で催奇性や突然変異性も見られない。ラットの繁殖にも悪影響は認められない。発ガン性もない⁶¹⁾。魚毒は低いが、ミジンコ等甲殻類には影響を及ぼすので河川への流入を避けるなど実用に当たっては十分な注意をする必要がある。水生昆虫のPlecoptera(カワラゲ目), Trichoptera(毛翅目, トビケラ)の羽化に若干の影響が見られる⁶¹⁾。寄生バチに対する直接の致死作用はないが、その幼虫に害がでる場合もある⁶²⁾。

IGRsに対する抵抗性

Williamsがホルモン活性物質を第3世代の殺虫剤として利用することを提唱したとき、ホルモン活性物質には抵抗性が見つからないと信じられていた。何故ならば、ホルモン活性物質に抵抗性がつくと、自分自身のホルモンの抵抗性となるからである。しかし、この考え方は正しくなく、JHAsに対する抵抗性の発達はいろいろな昆虫で認められた。例えば、Pyriproxyfen抵抗性は*Bemisia tabaci*(ワタコナジラミ)に見られ、3回の連続施用で抵抗性がみられている⁶³⁾。*D. melanogaster*ではMethoprene抵抗性突然変異が選抜されている⁶⁴⁾。南フランスでコドリガのDiflubenzuronによる防除が3年間にわたって失敗した。野外で採集した虫は、Diflubenzuronに対して370倍抵抗性であり、他のBenzoylphenylurea殺虫剤にも抵抗性をつけていた。ところが、この系は今までにTebufenozideに接したことがないにもかかわらず、Tebufenozideに対して26倍抵抗性であった⁶⁵⁾。しかし、同じDiflubenzuron抵抗性コドリガでも別の系ではTebufenozide抵抗性は見られない。有機リン剤およびピレスロイド剤とTebufenozideとの交差抵抗性は見られない⁶⁶⁾。Benzoylphenylurea化合物は有機リン剤やピレスロイド殺虫剤と作用機構が全く異なるため、これらの殺虫剤に対して抵抗性を獲得した害虫に対しても効力を発揮することが考えられる。ピレスロイド抵抗性コナガに対してBenzoylphenylurea化合物の交差抵抗性は全く見られない。*Cydia pomonella*(コドリガ)の防除にDiflubenzuron

が導入されて10年後にヨーロッパで抵抗性が現れた。抵抗性の強さを感受性系と比較すると、殺卵性ではDiflubenzuronで約30倍、Teflubenzuronで22倍、Flufenoxuronで11倍であったが、殺幼虫性では、各々45,000倍、33倍、2.1倍であった。実際フィールドでFlufenoxuronで97%の防除効果をあげることができるのに対して、Diflubenzuronでは全く効果がない。このように、同じbenzoylphenylurea化合物であっても、抵抗性に大きな差が生じることもある⁶⁷⁾。*Spodoptera exigue*ではDiflubenzuronやTeflubenzuronに抵抗性が出現し、抵抗性系のグルタチオントランスフェラーゼ、ミクロゾームの酸化酵素系などの活性が高い⁶⁸⁾。クロバエのDiflubenzuron抵抗性系では、モノオキシゲナーゼ活性が高いことが報告されている⁶⁹⁾。昆虫は終局的には、いかなる新しい殺虫剤に対しても抵抗性を持つことは避けられないことではあるが、特に不適切に使用した場合には抵抗性の出現は早い。新しいIGRsがIPMに組み込まれたならば、抵抗性管理の実施によって、抵抗性の発達を遅らせねばならない。

結論と将来展望

JHと20-Eの作用機構が明らかになるにつれて、さらに活性の高いホルモン作用物質の出現が期待される。JH受容体の分子レベルでの性質はまだよく分かっていないが、今までに開発されたJHAsは全てJH受容体タンパクに結合する。しかし、JHsとJHAsとで結合部位が異なっており、このメカニズムが解明されるなら、遺伝子情報からの創薬として活性の高いJH様物質が発見される可能性は高い。また、受容体に結合し、JHの作用と拮抗する物質(JH antagonists, Anti-JH)の出現も期待される。拮抗物質は若齢で効果が出るので、農業利用上JHAsよりも有利となる。全ての昆虫は20-Eを変態ホルモンとして使用しているので、Bisacylhydrazinesが高い選択性を有するのは矛盾がある。しかし、特異性があるということは、別の昆虫に特異性を持った新しい化合物群の発見の可能性を意味する。最近、2つのステロイド骨格を持たない20-E様作用物質が見つかった。1つは3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxy-*N*-isobutyl-benzamide (DTBHIB)で、住友化学によって発見された⁹⁰⁾。もう1つは、植物に含まれるIridoid glycosideで、*Ajuga reptans* (Lamiaceae)からメルク社によって分離され、8-*O*-acetylharpagideと同定された(図8)⁹¹⁾。両化合

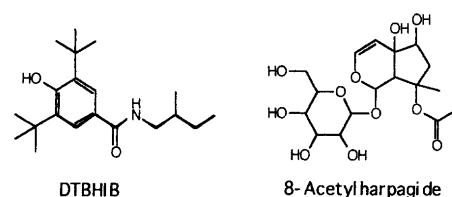


図8 20-E活性を持った新規化合物

物とも Kc 細胞で 20-E と同じ形態変化を起こし, *Drosophila* の 20-E 受容体と ^3H -ponasteron A の結合を RH-5849 と同程度に阻害する。しかし, 殺虫性についてはまだ報告されていない。このように, ホルモン受容体の DNA が *in vitro* でスクリーニングに利用できるようになり, 従来の殺虫テストと組み合わせて, 効率的なアッセイが期待できる。

引用文献

- 1) C. M. Williams: *Biol. Bull. Woods Hole* **121**, 572 (1967)
- 2) T. S. Dhadialla *et al.*: *Annu. Rev. Entomol.* **43**, 545 (1998)
- 3) F. M. Horodyski: *J. Insect Physiol.* **42**, 917 (1996)
- 4) D. Zitnan *et al.*: *Science* **271**, 88 (1996)
- 5) L. M. Riddiford: *Receptor* **3**, 203 (1993)
- 6) T. P. Yao *et al.*: *Nature* **366**, 476 (1993)
- 7) W. S. Talbot *et al.*: *Cell* **73**, 1323 (1993)
- 8) H. Fujiwara *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **25**, 845 (1995)
- 9) O. M. Imhof *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **23**, 115 (1993)
- 10) W. Cho *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **25**, 19 (1995)
- 11) L. Swevers *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **25**, 857 (1995)
- 12) T. S. Dhadiall & G. Tzertziniz: *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **35**, 45 (1997)
- 13) T. T. Ilenchuk & K. G. Davey: *Insect Biochem.* **17**, 525 (1985)
- 14) G. D. Prestwich *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **24**, 747 (1994)
- 15) V. L. Sevala *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **25**, 267 (1995)
- 16) F. Engelmann: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **25**, 721 (1995)
- 17) T. T. Ilenchuk & K. G. Davey: *Can. J. Biochem. Cell Biol.* **63**, 102 (1985)
- 18) S. R. Palli *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 796 (1990)
- 19) S. R. Palli *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 619 (1994)
- 20) R. P. Braun *et al.*: *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **28**, 291 (1995)
- 21) K. D. Wing: *Science* **241**, 467 (1988)
- 22) K. D. Wing *et al.*: *Science* **241**, 470 (1988)
- 23) D. R. Williams *et al.*: *J. Biol. Chem.* **272**, 8427 (1997)
- 24) M. Blackford & L. Dinan: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **27**, 167 (1997)
- 25) S. R. Palli *et al.*: *Eur. J. Entomol.* **92**, 325 (1995)
- 26) J. W. Truman: *J. Insect Physiol.* **29**, 895 (1993)
- 27) G. Smagghe *et al.*: *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **33**, 121 (1996)
- 28) K. Tateishi *et al.*: *Appl. Entomol. Zool.* **28**, 177 (1993)
- 29) A. Retnakaran *et al.*: *J. Insect Physiol.* **43**, 55 (1997)
- 30) C. Monthean & D. A. Potter: *J. Econ. Entomol.* **85**, 507 (1992)
- 31) A. Trisyono & G. M. Chippendale: *J. Econ. Entomol.* **90**, 1486 (1997)
- 32) J. E. Carpenter & L. D. Chandler: *J. Entomol. Sci.* **29**, 428 (1994)
- 33) M. Friedlander & J. J. Brown: *J. Insect Physiol.* **41**, 403 (1995)
- 34) D. L. Silhacek *et al.*: *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **15**, 201 (1990)
- 35) G. Smagghe *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **26**, 687 (1996)
- 36) K. Mikitani: *J. Insect Physiol.* **42**, 937 (1996)
- 37) S. S. Sohi *et al.*: *J. Insect Physiol.* **41**, 457 (1995)
- 38) N. Oikawa: *Pest. Biochem. Physiol.* **47**, 165 (1993)
- 39) S. Quack: *Eur. J. Entomol.* **92**, 341 (1995)
- 40) M. Spindler-Barth *et al.*: *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **16**, 11 (1991)
- 41) A. Retnakaran *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **25**, 109 (1995)
- 42) C. Gadenne *et al.*: *Experientia* **46**, 744 (1990)
- 43) N. M. Chen & J. H. Borden: *Can. Entomol.* **121**, 1059 (1989)
- 44) M. Hatakoshi *et al.*: *Appl. Entomol. Zool.* **21**, 351 (1986)
- 45) J. E. King & G. W. Bennett: *J. Med. Entomol.* **27**, 642 (1990)
- 46) B. J. Hicks & R. Gordon: *Can. Entomol.* **124**, 117 (1992)
- 47) W. A. Banks *et al.*: *J. Econ. Entomol.* **81**, 83 (1988)
- 48) M. B. Glancey & W. A. Banks: *Ann. Entomol. Soc. Am.* **81**, 642 (1988)
- 49) M. Hatakoshi: *J. Insect Physiol.* **38**, 793 (1992)
- 50) K. G. Palma *et al.*: *J. Med. Entomol.* **30**, 421 (1993)
- 51) P. A. Langley *et al.*: *Med. Vet. Entomol.* **4**, 127 (1990)
- 52) P. A. Langley *et al.*: *Entomol. Exp. Appl.* **57**, 271 (1990)
- 53) M. Cusson *et al.*: *J. Insect Physiol.* **40**, 129 (1994)
- 54) L. M. Riddiford *et al.*: *Insect Biochem.* **17**, 1039 (1987)
- 55) M. A. Harmon *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 6157 (1995)
- 56) B. M. Forman *et al.*: *Cell* **81**, 687 (1995)
- 57) K. G. Davey & D. R. B. Gordon: *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **32**, 613 (1996)
- 58) B. A. Peleg: *J. Econ. Entomol.* **81**, 88 (1988)
- 59) K. Wellinga *et al.*: *J. Agric. Food Chem.* **21**, 348 (1973)
- 60) K. Wellinga *et al.*: *J. Agric. Food Chem.* **21**, 993 (1973)
- 61) T. Mitsui: Japan Pesticide Information No. 47, 3 (1985)
- 62) M. Tada *et al.*: *J. Pesticide Sci.* **12**, 455 (1987)
- 63) F. Buholzer & S. W. Skillman: Proc. 47th Intern. Symposium on Crop Protec. P14, 919 (1995)
- 64) W. R. Byron *et al.*: *J. Econ. Entomol.* **90**, 510 (1997)
- 65) J. E. Wright & G. E. Spates: *J. Econ. Entomol.* **69**, 365 (1976)
- 66) J. A. Elek: *Entomol. Exp. Appl.* **88**, 31 (1998)
- 67) J. A. Elek: *Entomol. Exp. Appl.* **89**, 125 (1998)
- 68) K. E. Smith & R. Wall: *Entomol. Exp. Appl.* **87**, 85 (1998)
- 69) I. Ishaaya & J. E. Casida: *Pestic. Biochem. Physiol.* **4**, 484 (1974)
- 70) S. J. Yu & L. C. Terriere: *Pestic. Biochem. Physiol.* **7**, 48 (1977)
- 71) T. Leighton *et al.*: *Science* **213**, 905 (1981)
- 72) D. J. Candy & B. A. Kilby: *J. Exp. Biol.* **39**, 129 (1962)
- 73) E. Jaworski *et al.*: *Nature* **198**, 790 (1963)
- 74) N. P. Hajjar & J. E. Casida: *Science* **200**, 1499 (1978)
- 75) W. H. von Eck: *Insect Biochem.* **9**, 295 (1979)
- 76) T. Mitsui *et al.*: *J. Pesticide Sci.* **6**, 155 (1981)
- 77) M. N. Horst: *Arch. Biochem. Biophys.* **223**, 254 (1983)
- 78) R. T. Mayer & A. C. Chen: *Experientia* **41**, 623 (1985)
- 79) T. Mitsui *et al.*: *J. Pesticide Sci.* **10**, 55 (1985b)
- 80) Y. Nakagawa: *J. Pesticide Sci.* **21**, 460 (1996)
- 81) M. B. Griffith *et al.*: *J. Econ. Entomol.* **89**, 442 (1996)
- 82) L. Butaya & D. Degheele: *J. Econ. Entomol.* **88**, 600 (1995)
- 83) A. R. Horowitz & I. Ishaaya: *J. Econ. Entomol.* **87**, 866 (1994)
- 84) T. G. Wilson & J. Fabian: *Dev. Biol.* **118**, 190 (1986)
- 85) B. Sauphanor & J. C. Bouvier: *Pestic. Sci.* **45**, 369 (1995)

- 86) D. J. Biddinger *et al.*: *J. Econ. Entomol.* **89**, 274 (1996)
87) B. Sauphanor *et al.*: *Entomol. Exp. Appl.* **88**, 247 (1998)
88) K. V. Laecke *et al.*: *J. Econ. Entomol.* **88**, 777 (1995)
89) A. G. Kotze *et al.*: *J. Econ. Entomol.* **90**, 15 (1997)
90) K. Mikitani: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **227**, 427 (1996)
91) A. Elbrecht *et al.*: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **26**, 519 (1996)

略 歴

満井 喬

生年月日：1934年8月28日

略 歴：昭和34年3月 東京大学農学部農学科卒業
昭和43年1月 理化学研究所研究員
昭和62年4月 理化学研究所昆虫生態制御研究室主任研究員
平成7年4月 理化学研究所名誉研究員
東京農業大学総合研究所客員教授

研究テーマ：理化学研究所を定年退職後は本来の専門である昆虫生理・生化学を中心に、さらに幅広く動物全般についての知見を深めること

趣 味：週2～3回の水泳。