

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

研究テーマ	甲虫目衛生害虫剤プロモホスエチルの非意図的生体作用能に関する研究				
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
	研究分担者	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	食品栄養科学部・学部4年	氏名	高下 泰地
	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	甲虫目衛生害虫剤プロモホスエチルの非意図的生体作用能に関する研究
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的・成果】有機リン系殺虫剤であるプロモホスエチル (BPET) を対象として、「BPETによる核内受容体やコリンエステラーゼに及ぼす阻害作用能と分子構造との関係」を構造活性相関の視点から解明することを目的として本研究を進めた。結果および成果は以下の通り。</p> <p>BPETは、生体内で酸化変換によりオキシソン体 (BPET-oxon) となり、これがコリンエステラーゼに因るアセチルコリン分解を著しく阻害することで神経伝達機構を攪乱し、殺虫に至ると考えられている。一方、BPET-oxonが、他のシグナルパスウェイを攪乱する可能性を考慮し、令和4年度は以下5種；(i) ヒトエストロゲン受容体 α (hERα ;PDB-ID=3erd)、(ii) ヒトアрилヒドロカーボン受容体 (hAhR;PDB-ID=3h7w)、(iii) ヒト甲状腺ホルモン受容体 (hTR;PDB-ID=2h77)、(iv) アセチルコリンエステラーゼ (TcAChE;PDB-ID=1qti)、(v) ヒトブチリルコリンエステラーゼ (hBChE;PDB-ID=1p0i) を受容体として、さらに以下6種；(i) E2、(ii) BNF, THS017、(iii) T3, T4、(iv) と (v) ガランタミンを各受容体の陽性コントロールとして Docking 計算を実施した。Docking に伴う安定エネルギー (ΔG_s) を計算した結果 (単位 [kcal/mol])、(i) 3erd では、BPET オキシソン体のドッキング能が最も高く、分解生成物 (4-Br-2,5-Cl-phenol) 由来の化合物では、4位の Br 基が脱離すると、大きくドッキング能力が低下することが分かった。(ii) 3h7w では、3erd の場合と同様に BPET オキシソン体のドッキング能が最も高いが、分解生成物由来の化合物においては、2位と5位の Cl が共に脱離するとドッキング能力が著しく低下することが分かった。(iii) 2h77 においても同様に、BPET オキシソン体のドッキング能が最も高いことが分かった。一方、分解生成物由来の化合物では、どのハロゲン置換基が脱離してもドッキング能力の顕著な低下は観測されなかった。(iv) 1qti では、BPET オキシソン体のドッキング能力も高いが、これ以上に BPET-S-aryl 体 (BPET 変換生成物) のドッキング能力が高いことが分かった。加えて、分解生成物由来の化合物では、4-Br-2,5-diCl-phenol そのものでドッキング能力が高く、どのハロゲン置換基が脱離してもドッキング能力が低下してしまうことが分かった。(v) 1p0i でも、1qti への作用と同様の傾向が観られたことから、コリンエステラーゼ阻害で、オキシソン体だけでなく S-aryl 体も評価・検討する必要があることが示唆され、この点は、大きな成果と考えられる。</p> <p>【今後の展望】有機リン系殺虫剤である BPET の受容体作用能について、上記 (i)~(v) を受容体とする Docking 計算により評価し、これらに基づく生体リスクに関する情報を提示することができた。食料生産において殺虫剤に代表される農薬は、欠くことのできない資材といえる一方で心理的な不安感を招くことで実体以上のリスク因子として捉えられる傾向にある。圃場等育成環境の保全や農業従事者および周辺住民の健康は極めて重要であることから、今後も上記の生体作用能に関する情報を提供することにより、生活環境の保全に役立っている薬剤に関する正しいリスク評価に役立てたいと考えている。</p>