

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

研究テーマ	有機リン酸エステルにより誘引される コリンエステラーゼ阻害能の増強に関する研究				
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	食品栄養環境科学研究所・ 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	小池 悠仁
	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	有機リン酸エステルにより誘引されるコリンエステラーゼ阻害能の増強に関する研究
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クロルピリホス(CPF)およびその類縁化合物を対象として、「低用量による殺虫効果の増強が期待される、低リスク有機リン混合剤の開発に資する分子構造情報の提供」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>CPFは、生体内でP=S基がP=O基へ酸化変換されオキソン体(CPFoxon)となり、これが神経伝達物質(アセチルコリン:ACh)を分解する酵素(アセチルコリンエステラーゼ(AChE))のはたらきを著しく阻害することが知られている。阻害により、シナプス空隙におけるAChの過剰存在を引き起こし、神経伝達機構が攪乱されるため殺虫に至る、と考えられている。そこで、生体内代謝(酸化変換)を考慮し、体内ではCPFとCPF-oxonが混合している状態であると考え、この混合物を作成、AChE阻害試験を行った。具体的には、(1) CPFとCPFoxonを濃度比1:1で混合し、反応15分後のAChE阻害50%濃度(IC₅₀^{15min})を算出した。この結果、1.29×10^{-3} [μM]であることがわかった。これをCPFoxon単独のIC₅₀^{15min}値(3.66×10^{-3} [μM])と比較したところ、混合により僅かではあるが阻害能が増強される、つまり「相乗的な効果」が確認された。なお、CPF単独のIC₅₀^{15min}値は7.0 [μM]であったため、この増強は、CPFの阻害能が相加的に影響しているとは考え難いと判断された。次に、CPFの分解生成物を考慮し、分解物と分解物のオキソン体とが混合して体内に存在している状態を考え、この混合物を作成、AChE阻害試験を行った。具体的には、(2) CPFの分子内ピリジン骨格の3,5,6-位に結合している塩素置換基のなかで、既に光分解により検出が報告されている5,6Cl-CPFに注目し、オキソン体(5,6Cl-CPFoxon)も含めて合成を行った。NMRスペクトルにより合成物が標準品として使用できること(構造の一致と純度)を確認し、CPFと5,6Cl-CPFoxonを濃度比1:1で混合した後、IC₅₀^{15min}を算出した。この結果、1.01×10^{-2} [μM]であることがわかった。そこで、上記(1)の結果と比較したところ、混合により阻害能が10分の1に減ることがわかった。なお、5,6Cl-CPFと5,6Cl-CPFoxonを濃度比1:1で混合し、IC₅₀^{15min}を算出した結果、0.74×10^{-2} [μM]であり、大きな差は観測されなかった。また、5,6Cl-CPFoxon単独のIC₅₀^{15min}値(1.16×10^{-2} [μM])であったため、観測された阻害能は、5,6Cl-CPFoxonそのものに起因し、この場合、混合によるAChE阻害の相乗効果は検出できなかった。</p> <p>【今後の展望】有機リン系殺虫剤であるCPFとその類縁化合物との混合体が示す受容体作用能について、脱塩素化体を合成し、混合物を作成後、AChE阻害試験を行った。CPFとCPF-oxonの混合において相乗的な阻害能が観測されたが、脱塩素化されると混合による相乗的な阻害能は検出できなかった。令和5年度は生体内代謝により生じる酸化変換体との混合物とを調べたが、環境条件下による光異性化など、CPF類縁体は多く存在する。今後も混合に伴う生体作用能に関する情報を提供することにより、食料生産に役立ち、かつ生活環境の保全に有益な情報に資するリスク評価を行いたいと考えている。</p>