

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

研究テーマ	殺虫効力増強剤(S-421)による複合的神経伝達攪乱能に関する研究				
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・講師	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	薬食生命科学総合学府・環境科学専攻 修士2年	氏名	船水 純那
	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	殺虫効力増強剤(S-421)による複合的神経伝達攪乱能に関する研究
------	-----------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

【目的・成果】有機リン系殺虫剤の共力剤として配合されているBis (2, 3, 3, 3-tetrachloropropyl) ether (以下 S-421) を対象として、「S-421による複合的神経伝達攪乱能」の解明 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。S-421は、殺虫剤有効成分がシトクロムP450により代謝される過程を阻害することにより、有効成分の体内残留濃度を高めAChE阻害に起因する殺虫作用を増強させると考えられているが、他のシグナルパスウェイを攪乱する可能性を考慮し、以下の5種 (i) ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  (hER $\alpha$ ;PDBID=3erd)、(ii) ヒトアリルヒドロカーボン受容体 (hAhR;PDBID=3h7w)、(iii) ヒト甲状腺ホルモン受容体 (hTR;PDBID=2h77)、(iv) アセチルコリンエステラーゼ (TcAChE;PDBID=1qt1)、(v) ヒトブチリルコリンエステラーゼ (hBChE;PDBID=1p0i) を受容体として、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 (PC) としてDocking計算を実施した。なお、S-421は二種類の光学異性体を有するため、これらをS-421 (RS) とS-421 (RR-SS) と表記する。まず、Dockingに伴う安定エネルギー ( $\Delta G_s$ ) を計算した結果 (単位 [kcal/mol])、(i)~(iv)の受容体では、-6.1~-6.5であり、このうち、(iii)の受容体に対してS-421 (RS) のdockingが最も安定している ( $\Delta G_s$ =-6.5) という結果となった。加えて、PCのみの $\Delta G_s$ を比較した場合、(iii)の受容体に対してT3は(-8.4)と他の結果(例：(i)で用いたE2(-11.2))と比較して安定度が小さいことが分かった。つまり、 $\{\Delta G_s(PC) - \Delta G_s(Ligand)\}$ の値が最も小さいこととなるため、シグナルパスウェイを攪乱する可能性は、(iii)に対するS-421 (RS) の可能性が最も高いと予想された。次に、S-421 (RS) とS-421 (RR-SS) の $\Delta G_s$ を比較したところ、上述の(iii)の受容体のみS-421 (RS) の安定度が大きく、その他の受容体に対しては、S-421 (RR-SS) の安定度が大きいか、同じ値(-5.4; (v)の受容体の場合) であることが分かった。このため、S-421 (RS) の光学異性に関する置換基の配置は、甲状腺に関するシグナルを攪乱する可能性が示唆される結果となった。S-421が光学異性体を有することは分子構造的に明らかであるが、市場に流通しているS-421はラセミ体であるため、光学異性体間における活性の違いを数値化できた点は、大きな成果と考えられる。

【今後の展望】室内環境より検出例が報告されている共力剤 S-421 の非意図的生体作用能について、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。室内環境の保全において、殺虫剤に代表される不快害虫駆除剤は、欠くことのできない薬剤といえる。一方、これらの薬剤は心理的な不安感が相乗的に作用する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。今後も、上記の非意図的な生体および生態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。