

氏名(本籍)	梅田公利(福岡県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	博乙第1,108号
学位授与年月日	平成7年7月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	農学研究科
学位論文題目	ピレスロイド抵抗性機構および対策剤の作用機構に関する電気生理学的研究
主査	筑波大学教授 農学博士 正野俊夫
副査	筑波大学教授 農学博士 鈴木隆久
副査	筑波大学併任教授 農学博士 濱弘司
副査	筑波大学助教授 農学博士 本田洋

論文の要旨

本研究は、世界中で広く害虫防除に使われているピレスロイド系殺虫剤に抵抗性を示す害虫の抵抗性の機構を電気生理学的手法で解明することと、ピレスロイド抵抗性害虫の防除のために探索された新規化合物 S-377 の作用機構を明らかにすることを目的として行われた。

天然ピレトリンの構造決定以来、数多くの類縁体が合成されその殺虫活性が検討された。それらの中でも fenvalerate は多くの優れた特性のため害虫防除に広く使われている。fenvalerate には4個の光学異性体が存在するが、電気生理学的研究により、[S, S] 体 (esfenvalerate) のみが神経に対しピレスロイド特有の生理作用を示す活性本体であることが明らかにされた。一方、esfenvalerate に代表されるピレスロイド剤はその高い殺虫効力、哺乳動物に対する低毒性、低環境毒性などの優れた性質のため、種々の害虫防除に広く使われ、そのため、現在までに多くの昆虫種で抵抗性の発達が報告されるようになった。そこで、ピレスロイド剤に抵抗性を示すチャバネゴキブリ (*Blattella germanica*)、コガタアカイエカ (*Culex tritaeniorhynchus*) 及びネッタイエカ (*Culex quinquefasciatus*) を用いて抵抗性機構の解明を試みた。

ピレスロイド抵抗性のチャバネゴキブリについて抵抗性機構を調べる目的で、皮膚透過性の変化を明らかにする注射法、解毒酵素の関与を調べるための共力剤を用いた試験、神経のピレスロイド剤に対する感受性を調べる電気生理実験を行った。局所施用法および注射法では、抵抗性系統は permethrin に対する抵抗性比に大きな差はなく、皮膚透過性は抵抗性の要因として働いていないことが示された。抵抗性系統において、エステラーゼ阻害剤 (NIA-16388) は permethrin に対して共力効果を示したので、抵抗性の機構としてエステラーゼ活性の上昇が関与していることが示唆された。感受性及び抵抗性系統のチャバネゴキブリの中樞神経系(腹部神経索)に permethrin を処理し、自発性スパイクが消失するまでの時間を測定し神経感受性を調べた。Permethrin $2.5 \times 10^{-5} \text{M}$ を処理すると、感受性系統では処理後約14分で自発性スパイクが消失したのに対し、抵抗性系統では60分後でもスパイクは消失しなかった。同様の実験を、DDT ($2.5 \times 10^{-4} \text{M}$) を用いて行ったところ、感受性系統では処理後約8分でスパイクが消失したのに対し、抵抗性系統では60分後でも消失しなかった。抵抗性系統ではピレスロイド剤、DDT に対する神経の感受性が明らかに低下し、これがエステラーゼ活性の上昇と共にピレスロイド抵抗性の機構であることが判明した。

ピレスロイド剤に抵抗性を示す沖縄県知念村産コガタアカイエカと、サウジアラビア産のネッタイエカにつ

いてその抵抗性の機構を調べた。その結果、ピレスロイド剤抵抗性のコガタアカイエカではミクロゾーム酸化酵素の活性増大と神経の感受性の低下が抵抗性の機構として働いていることが明らかになった。また、ピレスロイド剤抵抗性のネッタイエカの成虫では神経の感受性の低下が抵抗性の機構として働いていることが明らかになった。以上、ピレスロイド剤に抵抗性を示す3種の昆虫、チャバネゴキブリ、コガタアカイエカ、ネッタイエカにおいてピレスロイド剤に対する神経の低下が抵抗性の機構として働いていることが証明され、ピレスロイド剤抵抗性においてこの機構の重要性が指摘された。

多くの害虫においてピレスロイドに対する抵抗性の発達が報告され、その対策として抵抗性の害虫に有効な殺虫剤の探索が続けられた。その結果、トリハロイミダゾール系化合物 S-377が発見され、この化合物の作用機構を電気生理学的手法で追求した。ザリガニの神経—筋接合部を用いて伝達物質の放出機構及び当部位を支配する神経への作用を検討した。その結果、S-377は興奮性及び抑制性神経に対し、ピレスロイド様の反復興奮を引き起こし、その結果として伝達物質の大量放出が生じることがわかった。また、神経外液（生理食塩水）に含まれる各種イオン濃度を変化させた場合の影響はピレスロイドで知られていることと同様であった。これらの結果から、S-377の作用点はNaチャンネルであると考えられた。次にNaチャンネルにおけるS-377の結合部位がピレスロイドのそれと同一であるか否かを調べるため競合実験を行った。S-377はそれ自体神経に対し反復興奮を起こすが、ピレスロイド（permethrin）による反復興奮を抑制することが明らかになった。この結果から、S-377はNaチャンネルに作用し、その結合部位はピレスロイドのそれと異なることが解明された。

審 査 の 要 旨

本論文は、農業害虫、衛生害虫の防除に広く使われているピレスロイド系殺虫剤に対して抵抗性を発達させた3種の害虫に関して、その抵抗性の機構を、また、これらピレスロイド剤抵抗性害虫の防除のため探索されたトリハロイミダゾール系化合物 S-377の作用機構を電気生理学的手法によって解明したものである。ピレスロイド剤抵抗性のチャバネゴキブリでは神経の感受性低下と解毒酵素のエステラーゼ活性の上昇が、コガタアカイエカでは酸化解毒酵素の活性上昇と神経の感受性低下が、ネッタイエカでは神経の感受性低下が、それぞれ抵抗性の機構として働いていることを明らかにした。ピレスロイド剤抵抗性害虫の防除を目的として探索されたS-377がピレスロイド剤と同じように神経のNaチャンネルを標的としているが、ピレスロイド剤とは異なる部位に結合することを明らかにした。

以上、ピレスロイド剤抵抗性の機構として神経の感受性の低下が重要な役割を果たしていることを指摘し、ピレスロイド剤抵抗性害虫防除の殺虫剤として、標的がピレスロイド剤と同じ化合物でも、結合部位が異なれば有効な殺虫剤になることを明らかにした。これらの研究成果は基礎、応用の両面から高く評価される。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。