

学位論文審査の結果の要旨

氏名	Genyan Liu (刘 根炎)
審査委員	<p>主査 尾添 嘉久 (印)</p> <p>副査 古田 賢次郎 (印)</p> <p>副査 中島 廣光 (印)</p> <p>副査 澤 嘉弘 (印)</p> <p>副査 小林 淳 (印)</p>
題目	Synthesis and pharmacological characterization of 3-isothiazolols and 3-isoxazolols as competitive antagonists of insect GABA receptors (昆虫 GABA 受容体の競合的アンタゴニストとしての 3-イソチアゾロール類および 3-イソキサゾロール類の合成と薬理学的特性)
<p style="text-align: center;">審査結果の要旨 (2,000字以内)</p> <p>γ-アミノ酪酸 (GABA) とその受容体 (GABAR) は、神経系におけるニューロンの興奮抑制に重要な役割を果たしている。また、無脊椎動物のイオンチャネル型 GABAR は有害生物防除剤の有望な作用点であり、フィプロニルのような非競合的アンタゴニスト (NCA) が殺虫剤や外部寄生虫薬として実用化されている。しかし近年、フィプロニル抵抗性農業害虫の出現が問題となっており、新規作用機構の防除剤が必要とされている。GABAR は低分子リガンドが結合可能な複数のポケットをもち、本論文では、GABAR 内の別の部位に結合する薬剤の創製が可能であるとの考えに基づいて、オルソステリックアゴニスト結合部位に作用して GABAR を阻害する競合的アンタゴニスト (CA) の創製に着目した研究が行われている。</p> <p>最初に、既知アゴニスト 5-(4-piperidyl)-3-isoxazolol (4-PIOL) をリードとして 4-置換 5-(4-piperidyl)-3-isothiazolol (thio-4-PIOL) 類縁体 11 種を 8 段階で合成し、蛍光膜電位アッセイ法と二電極膜電位固定法 (TEVC) を用いて、3 種の昆虫 (ハスモンヨトウ、ヒメトビウンカ、イエバエ) からクローニングした GABAR に対するアンタゴニスト活性を測定した。Thio-4-PIOL は 3 種の昆虫 GABAR に対してアンタゴニスト活性を示したが、isothiazole 環の 4-位に芳香環を導入すると、活性が半数阻害濃度 (IC₅₀) 数十 μM まで増強されることが分かった。GABA 濃度応答曲線の解析から、合成類縁体は確かに GABAR を競合阻害していることが確認された。また、試験した化合物は弱いながら殺虫活性を示した。さらに、GABAR ホモロジーモデルを用いた解析から、オルソステリック部位には thio-4-PIOL 類縁体 4 位の芳香環を収容出来る大きさのポケットが 2 つ存在することが推測された。</p> <p>次に、既知アゴニスト muscimol をリードとして 4,5-二置換 3-isoxazolol 類 9 種を 6 段階で合成し、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたイエバエ GABAR の 4 種の選択的スプライズバリエーションに対する活性を TEVC で調べた。Muscimol はイエバエ GABAR に対してアゴニスト活性を示したが、合成類縁体はアゴニスト活性ではなく、アンタゴニスト活性を示した。4 位への芳香環の導入と 5 位のアミノメチル基のカルバモイル基での置換により、ac バリエーションにおけるアンタゴニスト活性が IC₅₀ 値数十 μM にまで増強された。また、合成化合物はイエバエに対する殺虫活性を示した。GABAR ホモロジーモデルを使った解析により、オルソステリック部位内のループ C に存在するアルギニン残基と化合物の 3-ピフェニル基との間のカチオン-π 相互作用がイエバエ GABAR におけるアンタゴニズム発現に重要であることが推測された。</p>	

最後に、昆虫 GABAR の競合的アンタゴニズム機構を分子レベルで解明するために、前述の 3 種の昆虫 GABAR に対する 4-aryl/arylalkyl-4-PIOL、4-aryl-thio-4-PIOL および 5-aryl-4-(4-piperidyl)-1-hydroxypyrazole 類縁体のアンタゴニスト活性について調べた。3-isoxazole 環は、ハスモンヨトウとイエバエの GABAR に対するアンタゴニスト活性発現において 3-isothiazole 環や 1-hydroxypyrazole 環よりも有利であることが分かった。特に 4-(3-biphenyl)-4-PIOL は、ハスモンヨトウ GABAR に対して IC_{50} 値が数 $3.4 \mu\text{M}$ という、昆虫 GABAR に対する CA としては最も強力な活性を示した。興味深いことに、この化合物はヒメトビウンカ GABAR ではアゴニストとしても作用し、アゴニズム/アンタゴニズムスイッチ機構解明のツールとなると考えられた。ホモロジーモデルを使った解析により、オルソステリック部位のループ C、E とのカチオン- π 相互作用がリガンドのアンタゴニズム発現に重要であることが推測された。

以上のように本論文は、昆虫 GABAR に作用する高活性 CA のデザインとアンタゴニズム機構解明に示唆を与える新規知見を含んでおり、オルソステリック部位を標的とした新規害虫防除剤の開発に有益な情報を提供している。記載されている研究結果は、農薬化学の発展に寄与する極めて重要な知見であり、本論文は博士（農学）の学位論文に値するものであると認められる。