

農薬の代謝分解と活性の変動

日本農薬株式会社研究本部安全性研究所 もと ば かず ひこ
元 場 一 彦

はじめに

農薬等の生理活性物質の生物に対する効果あるいは毒性は、本質的な生理活性 (intrinsic activity)、作用における濃度と持続時間によって支配される。また、効果や毒性は、化合物の化学構造に規定される特異的な生理活性に基づくものと、その物理化学的性質に規定される非特異的作用に基づくものに大別できる。

環境へ放出された農薬は、その物理化学的性質に従って大気、土壌、水、生物等の各環境コンパートメントの間で分配を繰り返し、生物に分配され作用点に到達した部分が効果 (毒性) を発揮する。生物による代謝あるいは光等による分解は、母化合物の減少、代謝物の生成とともに生理活性及び分配過程 (環境・体内動態) の変化を生じ、効果の質・量的変動を引き起こす (図-1)。したがって、ある化合物の効果あるいは安全性を評価する場合、代謝・分解による母化合物の減衰、生じる代謝物の生理活性あるいは動態について考慮する必要がある。本稿では、効果に及ぼす代謝分解の影響について、その本質的な生理活性と動態の変動といった二つの側面から、特に環境・安全性面に重点を置いて述べたい。

I 環境動態に及ぼす代謝の影響

一部の例外を除いて、生物による代謝は排泄に合目的な極性化 (水溶性の増大) の方向に働く。水と魚のみから成る単純な系内での分配を考えた場合、母化合物の

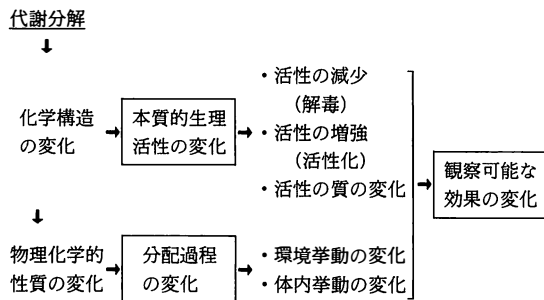


図-1 代謝分解の影響する要因及び過程

水中及び魚体内濃度を C_w 及び C_f 、吸収及び排泄の速度定数を k_1 及び k_2 とすると、分配が平衡状態に達すれば吸収速度と排泄速度が一致するので

$$k_1 \cdot C_w = k_2 \cdot C_f \dots\dots\dots (式1)$$

が成立する。代謝を考慮し、定数 k_2 が母化合物の排泄速度定数 k'_2 及び代謝による消失速度定数 k_3 から成るとすると、式1は

$$BCF(\text{生物濃縮係数}) = C_f / C_w = k_1 / (k'_2 + k_3)$$

$\dots\dots\dots (式2)$

と変形される。式2から、分解性 (k_3) が有意なレベルに達すると BCF が低下することは容易に理解できる。

筆者らは各種の置換ベンゼン類、トルイル酸エステル類及び種々の農薬のヒメダカに対する急性毒性を解析し、非特異的な作用 (nonspecific narcosis) のみを示す化合物の魚毒性及び濃縮性は、化合物の構造によらずその疎水性 (オクタノール/水分配係数, K_{ow}) の一次式で表されることを示した (図-2)。さらに、図-3 に示すように、分解性の異なるトルイル酸アルキルエステル類の魚毒性の実測値と K_{ow} からの予測値の差と代謝速度 (この場合エステル加水分解速度) の間に相関関係を見だし、

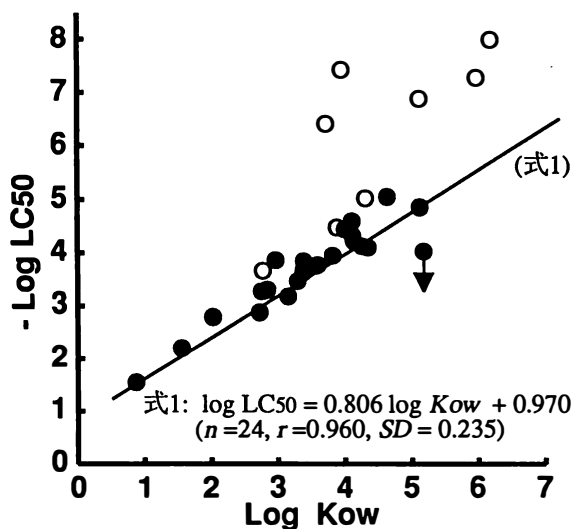


図-2 化合物の疎水性と魚毒性の関係 (Ikemoto, Y., 1992 より引用・改変)

○ : 特異的な活性物質,
● : 非特異的な活性物質.

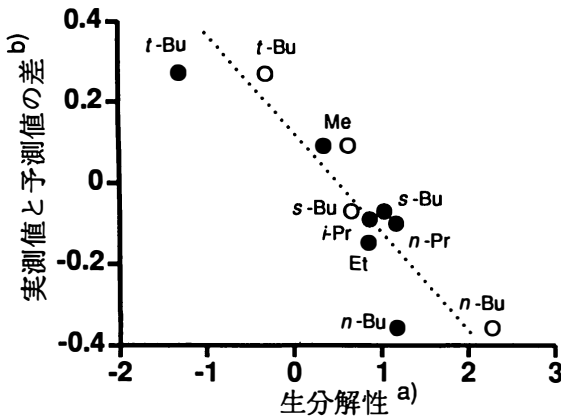


図-3 生分解性の魚毒性に及ぼす影響 (Ikemoto, Y., 1992 より引用・改変)

- a) *in vitro* (●) あるいは *in vivo* (○) エステル加水分解速度 (nmol/min/mg protein or mg/hr/g fish).
 b) 魚毒性の差 = $-(\text{Log } \text{LC}_{50}(\text{実測値}) - \text{Log } \text{LC}_{50}(\text{予測値}))$

高い分解性は毒性軽減に働くことを実証した (Ikemoto et al., 1992)。

一般的な化学反応とは異なり、酵素反応には飽和がみられることから、体内濃度がある限界を越えると代謝の排泄への寄与は低濃度の場合ほど期待できなくなる。したがって、代謝・分解による毒性軽減効果は、低濃度暴露による長期毒性あるいは特異的活性を持つ化合物の場合ほど大きいことが期待される。

もう一つの大きな環境コンパートメントである土壌への分配もまた、疎水性から予測可能であり、有機炭素含量で補正した土壌吸着係数 (K_{oc}) は K_{ow} の一次式で表現できる (内田, 1990)。疎水性の高い化合物は土壌に強く吸着するため、生物学的利用率 (bioavailability) が低下し、分解速度が変化する場合がある (内田, 1984; Landrum, 1989)。Gustafson (1989) や Cohen ら (1984) によって提唱されている化合物の土壌からのリーチング性の予測においては、分解性の寄与が考慮されている。代謝物に安定に存在するものがある場合は、当然、その代謝物の動態あるいは毒性が検討されねばならない。

高い疎水性と低い分解性を兼ね備えた化合物 (例えば DDT, PCB 等) は環境中あるいは生物体内に長期間残留あるいは蓄積する。また、分解性が高い化合物であっても、環境あるいは生体への負荷量が多ければ、生物活性を示すに十分な量が長期的に残存する可能性があり、逆に分解性が低い化合物であっても負荷量が小さければ、その影響は無視できる。ゆえに、環境動態・安全性の立

場からは、化合物の活性、施用量、疎水性に加え、分解性に関心事となり、分解性は常に施用量 (負荷量) との関連においてとらえられるべきものとなる。

II 本質的生理活性に及ぼす代謝の影響

農・医薬のように特定の生理活性を有する化合物の代謝・分解は、活(毒)性の低減として作用する場合が多いが、まれに活性の増強あるいは質的变化として作用する場合がある。活性が増強する例としては、プロドラッグあるいはプロベスチサイドの活性体への変換、例えばチオノ型有機リン剤のオクソン体への脱硫がその典型である。また、活性の質が変化する場合の例として、イプロニアジド (モノアミン酸化酵素阻害、抗鬱剤) の *N*-脱アルキルによるイソニアジド (葉酸アナログ、抗結核剤) への変化、PCBA (殺菌剤) のトリあるいはテトラクロロ安息香酸 (殺草活性) への変化が挙げられる。

フェニトロチオンのオクソン体への脱硫は代謝活性化であるが、哺乳類において優先する加水分解は解毒代謝である。このように、標的生物と非標的生物間の代謝の違いが選択毒性発現の要因となるケースは多く、それを意図してデザインされた化合物も少なくない。

フェンピロキシメートはナミハダニ、ミカンハダニ等の植物寄生性ダニに対し高い殺ダニ活性を示す化合物であり、その作用機構もすでに明らかにされている (Motoha et al., 1992 a)。本化合物の哺乳類に対する毒性は強くなく、雄性ラットに対する LD_{50} 値は 480 mg/kg である (Hamaguchi et al., 1990)。本化合物の活性本体は母化合物であり、分子中の 3 級ブチルエステルが加水分解されることによって容易に解毒される。一般に、3 級アルコールのエステルはエステラーゼや塩基による加水分解を受けにくい (Uchida et al., 1982)。フェンピロキシメートの直接的 (*in vitro*) 加水分解は速くはないが (Motoha et al., 1992 b)、ラットにおける主代謝経路は 3 級ブチルエステルの加水分解であり、ラットにおいて速やかに解毒されることが示唆された (Nishizawa et al., 1993)。

フェンピロキシメートの加水分解機構について精査した結果、以下の事実が明らかとなった。ラット体内において、フェンピロキシメートは直接 3 級ブチルエステルの加水分解を受けるのではなく、まず 3 級ブチル基の水酸化により不安定な中間代謝物 (図-3, 代謝物 A) が生成し、次にこの代謝物が自発的・非酵素的な分子内エステル転位により、1 級エステル結合に異性化した化合物 (図-3, 代謝物 B) を生成する。ここで生成した代謝物 B は 1 級エステルであるため、エステラーゼによって容易

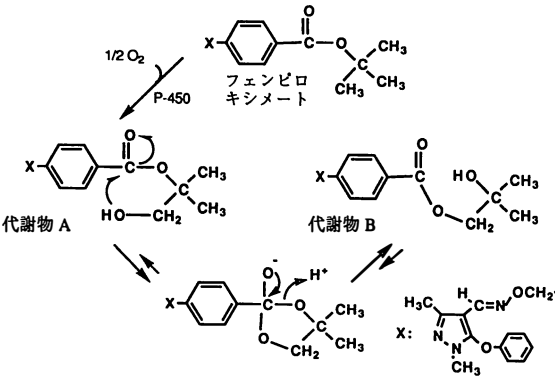


図-4 フェンプロキシメート代謝物の分子内エステル転位機構 (MOTOBA et al., 1992 より引用・改変)

に加水分解される。この反応経路による加水分解速度は、フェンプロキシメートの直接的加水分解速度の約 100 倍であり、3 級ブチル基の水酸化反応がエステル加水分解の律速段階であった (MOTOBA et al., 1992 b)。ラット、マウス、カニクイザル、ウサギ、ウズラ、コイ及びハスモンヨトウに、この水酸化活性を認めたが、ナミハダニには全く認められなかった。このことから、フェンプロキシメートの選択毒性は解毒代謝活性すなわち、3 級ブチル基の水酸化活性の種差に基づくものであることが明らかとなった。

上記の場合、代謝が解毒を意味し、代謝の種差が選択毒性の発現として働いた例であるが、一方、アセチルアミノフルオレン (AAF, 芳香族アミンの一種) のように特定の生物における毒性の増強となる場合もある。AAF はイヌに発癌性を示すが、その活性本体は母化合物ではなく、*N*-水酸化を受けた *N*-ヒドロキシアミノフルオレン及びその抱合体であり、環水酸化は解毒として働いている。*N*-水酸化反応 (活性化) 及び環水酸化 (解毒) は競合的に起こる。この二つの反応のバランスが発癌性の強弱に相関し、ヒト、マウス、モルモット等に比べ、イヌ、ウサギ等では *N*-水酸化による代謝が大きな割合を占めるため、本化合物による発癌に対してより感受性が高い (DAUTERMAN, 1983)。

フェンプロキシメートや AAF の場合は、その毒性種差と代謝の関係が明りようになっている例であるが、代謝に種差が存在することが、化合物の毒性 (安全性) 評価を困難にもしている。代謝モデルとして齧歯類及びイヌ、ウサギ等を用いた場合、ヒトへ外挿可能である化合物は 30%程度にすぎないという。すなわち、実験動物による代謝のデータからヒトでの代謝を予測することはき

薬物	母化合物の半減期(時間)				
	ラット	マウス	イヌ	アカゲザル	ヒト
CPIB	6	2	40	2	21
Benoxaprofen	28	24	11	12	23
Naproxen	5	-	35	2	14
Phenylbutazone	6	-	6	8	72
Tolmetin	0.7	1.4	-	3.5	2.8
Isoxicam	31	-	41	29	31
Suprofen	3.7	1.8	1.9	1.9	0.7
Indomethacin	4	-	1.5	1.5	2
Caffein	4	-	5	2.4	3.5
Antipyrine	-	-	1.7	1.8	12
Oxisurum	10	-	12	21	55

—: データなし Roloff(1987), Hawkins(1983)より引用・改変

わめて困難で、実験動物で得られた毒性データをそのままヒトにあてはめることの危険性を示唆している。表-1 に各種生物による薬物代謝速度の比較を示す。実験動物としてヒトに最も近縁であるアカゲザルでさえヒトとは大きく異なる代謝速度を示している。

近年、薬物代謝に大きな役割りを果たしているチトクローム P 450 (以下、P 450) の分子生物学の発展により、各種生物の P 450 アポタンパクの一次構造を含む種々の特性が明らかになり、多数の P 450 分子種の存在が認められようになった。このような各 P 450 分子種の活性、分布に関する比較生化学的研究は、化学発癌はもとより化学物質の毒性にかかわる代謝種差の解明に重要な手掛かりを提供する。

種差の問題とともに、代謝には飽和が認められることも注意を要する。アセトアミノフェンの代謝活性化の機序は図-4 のように推定されている。動物実験の際には高投与量であるため、肝中グルタチオン (GSH) の枯渇が起こり、通常の代謝系をオーバーフローして生成した反応性に富むキノンあるいはキノンイミンが細胞障害を引き起こす。ヒトが実際に暴露されるような低投与量では、アセトアミノフェンは抱合体として排泄されるため、キノン類の生成に伴う肝毒性の発現の可能性はきわめて低い (VERMEULEN et al., 1992)。このように、化合物の毒性についての投与量-反応曲線は必ずしも直線ではない点にも注意が必要であろう。

お わ り に

安全性の場面からは、農薬の投下量は低いことが望ましい。実際の農業場面では省力的防除のニーズが高く、長期にわたる残効性を持つ剤も求められている。低薬量

化したうえで長期の残効を達成しようとする、化合物は環境中において安定化する方向に展開され、“残効”と“残留”は表裏一体の関係にあるととらえられている。しかし、プロフエジンのように、ウンカ雌の産下卵数の低下及びふ化率の低下によって次世代の密度を低下させ、化合物の残留によることなく長期間の残効を実現している化合物 (KANNO et al., 1981) も存在し、必ずしも残効と残留は不可分ではない。

農薬は人間の生存に必要な不可欠なものである。とすれば、ヒトを含めた環境に対する影響を最小とする努力がはらわれるべきであろう。高活性化 (低薬量化) とともに、農薬送達システム (PDS, Pesticide Delivery System) 等の進展による環境への放出量低下の努力、さらに比較生化学的研究や過去の知見のデータベース化による毒性種差の高精度の予測等が強く望まれる。

代謝・分解がどのように農薬の生理活性及び環境動態に影響を及ぼすかについて解説を試みたが、筆者の不勉強と紙面の都合から十分意を尽くせなかった。薬物代謝と毒性発現、環境動態のモデル化あるいは毒性のヒトへの外挿については是非とも成書を参考にさせていただきたい (KING et al., 1987; CONNELL and MILLER, 1984; MIYAMOTO et al., 1988; ROLOFF et al., 1987; HODGSON et al., 1991)。

引用文献

- 1) COHEON, S. Z. et al. (1984) : Treatment and Disposal of Pesticides Waste, ACS symposium series 259, American Chemical Society, Washington D. C., U.

- S. A., pp. 297~325.
- 2) CONNELL, D. W. and G. J. MILLER (1984) : Chemistry and Ecotoxicology of Pollution, John-Wiley and Sons, N. Y., pp. 7~42.
- 3) DAUTERMAN, W. C. (1983) : Pesticide chemistry, human welfare and the environment, vol. 3, Pergamon Press, Oxford, U. K., pp. 247~254.
- 4) GUSTAFSON, D. I. (1989) : Environ. Toxicol. Chem. 8: 339~357.
- 5) HAMAGUCHI, H. et al. (1990) : Proceedings of Brighton Crop Protection Conference, vol. 2, BCPC publications, Croydon, U. K.: pp. 71~78.
- 6) HODGSON, E. et al. (1991) : Handbook of Pesticide Toxicology, vol. 1, Academic Press, Inc., San Diego, U. S. A., pp. 107~156.
- 7) IKEMOTO, Y. et al. (1992) : Environ. Toxicol. Chem. 11: 931~939.
- 8) KANNO, H. et al. (1981) : Proceedings of British Crop Protection Conference Pest and Disease, vol. 1, BCPC publications, Croydon, U. K., p. 59~66.
- 9) KING, L. J. (1987) : Drug Metabolism from Molecules to Man, Taylor & Francis, London, U. K., pp. 657~668.
- 10) LANDRUM, P. F. (1989) : Environ. Sci. Technol. 23: 588~595.
- 11) MIYAMOTO, J. et al. (1988) : Pesticide Metabolism, Extrapolation from Animals to Man, Blackwell Scientific Publications, Oxford, U. K.
- 12) MOTOKA, K. et al. (1992a) : Pesticide Biochem. Physiol. 43: 1~8.
- 13) MOTOKA, K. et al. (1992b) : Biosci. Biotechnol. Biochem. 56: 56~57.
- 14) NISHIZAWA, H. et al. (1993) : J. Pesticide Sci. 18: 59~66.
- 15) ROLOFF M. V. et al. eds. (1987) : Human Risk Assessment-The Role of Animal Selection and Extrapolation, Taylor & Francis, London, U. K.
- 16) UCHIDA, M. et al. (1982) : J. Pesticide Sci. 7: 181~186.
- 17) 内田又左衛門 (1984) : 日本農薬学会誌 9: 559~569.
- 18) VERMEULEN N. P. E. et al. (1992) : Drug Metab. Rev. 24: 367~407.

(21 ページより続く)

大泰司 誠氏 (四国農試生産環境部虫害研主研) は東北農試畜産部家畜虫害研究室長に
鳥山和伸氏 (北陸農試企画連絡室総合研究チーム主研) は北陸農試水田利用部土壌管理研究室長に
大矢慎吾氏 (鹿児島農試大隅支場畑作物病虫害研究室長) は北陸農試水田利用部虫害研究室長に
岩崎真人氏 (四国農試生産環境部病害研主研兼総合研究チーム) は四国農試企画連絡室企画科主研に
川瀬真琴氏 (農生研遺伝資源第一部植物探索導入研究チーム主研) は四国農試作物開発部育種工学研究室長に
西 和文氏 (農研センター病虫害防除部畑病害研主研) は九州農試地域基盤研究部微生物制御研究室長に
田中幸一氏 (九州農試企画連絡室研究技術情報科主研) は九州農試地域基盤研究部害虫制御研主研に
川崎建次郎氏 (沖縄農試病虫部ミバエ研究室長) は蚕糸・昆虫研生体情報部増殖機構研究室長に
新垣則雄氏 (沖縄農試病虫部サトウキビ害虫研) は蚕糸・昆虫研生体情報部選択情報研主研に
中園和年氏 (九州農試地域基盤研究部線虫制御研主研兼

熱研センター研究第二部) は熱研センター研究第二部主研に

榊原充隆氏 (蚕糸・昆虫研生体情報部選択情報研主研) は熱研センター沖縄支所作物保護研主研に
根本文宏氏 (福島農試病理昆虫部) は農研センター病虫害防除部水田病害研へ
前田美紀氏 (農生研機能開発部化学耐性研) は農生研遺伝資源第二部遺伝資源管理情報科へ
仁木智哉氏 (農生研企画調整部ゲノム研究チーム) は農生研分子育種部抵抗性遺伝子研へ
河野勝行氏 (東北農試地域基盤研究部害虫発生予察研) は野菜・茶試久留米支場虫害研へ
斉藤由里子氏 (農生研分子育種部生育遺伝子研) は北農試生産環境部ウイルス病研へ
三橋 渡氏 (森林総研森林生物部森林動物科昆虫病理研) は蚕糸・昆虫研生体情報部媒介機能研へ
矢治幸夫氏 (技術会議事務局研究調査官 (畑作担当)) は技術会議事務局研究調査官 (要員担当) 兼科技厅科学技術政策局政策課専門調査官に