

令和4年12月24日	発表者 笠原 駿輔
【Journal】 <i>J. Agric. Food Chem.</i> <b>2022</b> , 70, 33, 10326–10336	
【Title】 Rational Design and Identification of Novel Piperine Derivatives as Multichitinase Inhibitors	
【Affiliation & Authors】 Zhiyang Jiang, Dongmei Shi, Huilin Li, Danchan He, Kai Zhu, Jingyi Li, Yunjiang Zi, Zhijian Xu, Jiaying Huang, Hongxia Duan, and Qing Yang, Innovation Center of Pesticide Research, Department of Applied Chemistry, College of Science, China Agricultural University.	
【Abstract】 <p>コナガはトウモロコシに対して年間約10%の収量損失を引き起こし、多大な影響を与えている。コナガを防除するための新規農薬のターゲットとして、コナガが生合成している3つのキチナーゼ <i>Of</i> Cht I、<i>Of</i> Cht II、<i>Of</i> Chi-h が注目されている。先行研究より黒コショウより単離された piperine が <i>Of</i> Cht I に対する阻害活性を示した。本研究では、まず piperine の3種のキチナーゼに対する阻害活性評価を行ったところ、上記のキチナーゼ全てに活性を示した。そこで piperine と3つのキチナーゼとの相互作用をドッキングシミュレーションにより調査したところ、piperine のベンゾ [d] [1,3] ジオキソール環は3つのキチナーゼに対して水素結合と<math>\pi</math>カチオン相互作用を持つが、ピペリジン環は相互作用を持たないことを示した。そこでピペリジン環をベンジルアミン基に置換した誘導体を19種類設計・合成した。これらの中で化合物 <b>5k</b> ((2<i>E</i>, 4<i>E</i>)-5-(hexahydrobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-<i>N</i>-(3-(trifluoromethyl)benzyl)penta-2, 4-dienamide)が10 <math>\mu</math>M の濃度で3つのキチナーゼに対して一定の阻害活性を示した。さらに化合物 <b>5k</b> の殺虫活性は既存の昆虫成長阻害剤 (IGR) である tebufenozide と同等であった。化合物 <b>5k</b> と3種のキチナーゼとの相互作用についてドッキングシミュレーションを用いて調査したところ、化合物 <b>5k</b> のベンジル部位が <i>Of</i> Cht I 及び <i>Of</i> Cht II と<math>\pi</math>-<math>\pi</math>相互作用及び疎水性相互作用を持つことが示された。しかし、<i>Of</i> Chi-h に対しては相互作用が見られず、このことが化合物 <b>5k</b> の <i>Of</i> Chi-h に対する阻害活性が <i>Of</i> Cht I や <i>Of</i> Cht II に対するものよりも弱かった理由だと考えられる。また3種のキチナーゼの結合自由エネルギーを MM/PBSA 法により算出したところ、化合物 <b>5k</b> と3種類のキチナーゼとの分子間相互作用には、van der Waals エネルギーと静電エネルギーが最も寄与していることが示された。さらに、化合物 <b>5k</b> のコナガに対する亜致死効果を直接コナガの幼虫に注射することで調べたところ、高い殺活性を示さなかったが、発育期間の遅延及び蛹化および脱皮の失敗など典型的な IGR の症状を引き起こした。また、化合物 <b>5k</b> の非標的生物に対する毒性を評価したところ、ラット経口急性毒性、発がん性、AMES 遺伝毒性、ミツバチに対する毒性のいずれも示さなかった。</p> <p>本研究では、ドッキングシミュレーションを用いることで3種類のキチナーゼを阻害するマルチキチナーゼ阻害剤である化合物 <b>5k</b> を設計・合成した。化合物 <b>5k</b> は将来的にコナガを防除する IGR 候補としての可能性があることが示唆された。</p>	