

令和4年7月20日	発表者 笠原 駿輔
【Journal】 <i>BioorgMed. Chem. Lett.</i> <b>2020</b> , <i>30</i> , 127500	
【Title】 New lead discovery of insect growth regulators based on the scaffold hopping strategy	
【Affiliation & Authors】 Biaobiao Jianga, Bingbo Guoa, Jialin Cuia, Yawen Donga, Li Cuib, Li Zhanga, Qing Yangc, Xinling Yang, Innovation Center of Pesticide Research, Department of Applied Chemistry, College of Science, China Agricultural University	
【Abstract】 <p>昆虫の生育には、脱皮ホルモンと結合することで脱皮を促進するエクジステロイド受容体(EcR)や外皮を構成するキチンを分解するキチナーゼが大きく関わっている。昆虫成長制御剤(IGR)は、これらの昆虫の生育をコントロールしている生体物質に作用し、昆虫の正常な発育を抑制することで害虫の幼虫や蛹を死滅せることを目的とした化合物である。本研究では、先行研究でコナガに対して殺虫活性を示した化合物 <b>D-08</b>(<i>N</i>-(4-(tertbutyl)phenyl)-2-phenyl-2,4,5,6,7,8,hexahydrocyclohepta[<i>c</i>]pyrazole-5-carboxamide) より、scaffold hopping を用いて新規 IGR 候補の七環式ピラゾラミド化合物を 27 種類設計した。これらの化合物を 500 mg/L で コナガの幼虫に投与し、<i>in vivo</i> での殺虫活性を評価した結果、<b>III-27</b>(<i>N</i>-(2-methylphenethyl)-1-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta[<i>c</i>]pyrazole-5-carboxamide))が <b>D-08</b>(70%)よりも強力な殺虫活性(&gt;90%)を示した。また、200 mg/L の投与で、化合物<b>III-27</b> は 100% の殺虫活性を示した。しかし、<b>III-27</b> は溶媒への溶解度が低かったため、害虫に対して完全に吸収されない可能性がある。その問題点を改善するために構造の最適化などさらなる研究が求められる。次に、<b>III-27</b> が脱皮に関連するタンパク質の標的となることを確認するため、コナガのエクジソン受容体(EcR)に対して競合結合アッセイを行った。その結果、<b>III-27</b> は IC<sub>50</sub>=4.31 mg/L と <b>D-08</b> (IC<sub>50</sub>=18.46 mg/L) より強い結合活性を示した。そこで、<b>D-08</b> と <b>III-27</b> の EcR との結合をドッキングシミュレーションにより予測した結果、<b>III-27</b> のカルボニル酸素原子は Asn504 と重要な水素結合を形成していた。また、<i>Ostrinia furnacalis</i> のキチナーゼ(Of ChtI)に対するキチナーゼ阻害活性を評価したところ、<b>III-27</b> は <b>D-08</b> が IC<sub>50</sub>=0.88 mg/L であったのに対して IC<sub>50</sub>=0.29 mg/L と <b>D-08</b> より強力なキチナーゼ阻害活性を示した。<b>D-08</b> と <b>III-27</b> の Of ChtI との結合をドッキングシミュレーションで予測した結果、<b>III-27</b> のアミド基のカルボニル酸素原子は Arg274 と水素結合を形成し、ピラゾール環は Trp107 と n-n 相互作用を形成していることが分かった。</p> <p>本研究から、Scaffold Hopping を用いることで、<b>D-8</b> から新規 IGR として期待される強力な殺虫活性、EcR 結合活性、Of ChtI 阻害活性を示す化合物 <b>III-27</b> が得られた。</p>	