ミニレビュー

有害生物防除ターゲットとしてのイオンチャネルとGPCR[#]

尾 添 嘉 久*

島根大学生物資源科学部生命工学科

(2016年11月14日受理)

Ion channels and GPCRs as targets for pest control

Yoshihisa OZOE

*Department of Life Science and Biotechnology, Faculty of Life and Environmental Science, Shimane University,
1060 Nishikawatsu-cho, Matsue, Shimane 690–8504, Japan*

Keywords: ion channels, GPCRs, pest control targets.

はじめに

害虫や寄生虫などの既存防除剤のターゲットとなっているイオンチャネルには、電位依存性ナトリウムチャネル、アセチルコリン作動性陽イオンチャネル、 γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性塩素イオンチャネル (GABACl), グルタミン酸作動性塩素イオンチャネル (GluCl) およびカルシウム誘導性カルシウム放出チャネル (リアノジンレセプター) があり、さらに最近では一過性受容器電位 (TRP) 陽イオンチャネルが新ターゲットとして注目されている。また、これら以外の種々のカルシウムチャネル、カリウムチャネルなども潜在的ターゲットとして、古くからそして最近でも盛んに研究されている。また線虫は、興味深い固有のイオンチャネルを種々有しているが、これらの生理学的、薬理学的解析は十分進んでいるとは言えない。

またゲノム解析により、*Drosophila* にはオーファンレセプターを含めて116種のGタンパク質共役型受容体 (GPCR)

が存在すると推測されている。他の昆虫種のゲノム解析も進み、RNAiなどを用いた潜在的ターゲットのスクリーニングも行われているが、現時点で有害生物防除剤のターゲットとして知られている無脊椎動物のGPCRは、ホルマミジン系殺虫・殺ダニ剤の作用点であるオクトパミン (OA) レセプターだけであり、現在使用されている薬剤は殺ダニ剤アミトラズだけである。このほか、ニューロペプチドをリガンドとするGPCRなども薬剤ターゲットとして研究はされているが、実用化された薬剤はない。

本稿では、イオンチャネルのうちGABAClおよびGluClとGPCRであるOAレセプターに焦点を当て、筆者らの研究室で得た知見を中心に、私見を交えてレビューする。筆者はこれまでに、本誌に何度か和文の総説や解説¹⁻⁴⁾を書いたもので、今回はそれ以降の進展について述べることにする。なお、GABACl, GluClおよびOAレセプターについては詳細な総説^{5,6)}も書いたもので、是非こちらも参考にさせていただきたい。

1. 過去のGABAClとGluCl研究

GABAは、多くの場合、神経系における抑制性神経伝達物質として作用する。イオンチャネル型抑制性グルタミン酸レセプターをGluClと書くことが多いので、本稿では、この

[#] 第41回大会シンポジウムを取りまとめた解説。

* 〒690-8504 島根県松江市西川津町1060

E-mail: ozoe-y@life.shimane-u.ac.jp

© 日本農薬学会

表記法にあわせて、イオンチャネル型GABAレセプターをGABAClと表記することにする。

筆者のGABACl研究は、学生の時に江藤守総先生の研究室でユニークな構造の二環式リン酸エステル(BP)に出会い、1977年に、この化合物がミミズ縦走筋で観察される自発放電(微小抑制性接合部電位)を阻害することを見出したことに始まる⁷⁾。この活性は、GABAClをブロックするアンタゴニスト活性によるものであるが、TBPS(図1)などのBPの哺乳類急性毒性は強いのにに対し、その殺虫活性は弱いものであった¹⁾。しかしこの化合物は、PS-14(図1)のような置換基の変換だけで、ワモンゴキブリ神経節ニューロンのGABAClに対するアンタゴニスト活性が、ラット小脳皮質ニューロンGABAClに比べて、210倍活性が強くなり、BPに選択性をもたせることができることを後にパッチクランプ法による実験で明らかにした⁸⁾。PS-14の哺乳類毒性は調べていないが、殺虫活性は実際に上昇した。

1980年代初めに、松村文夫先生の研究室から殺虫剤シクロジェンとリンデンにGABAClアンタゴニスト活性があることが報告され、この周辺の研究が急に賑やかになった。しかし当時、GABAClの構造は不明であった。したがって、ネイティブ神経・筋細胞を使う電気生理学実験に加えて、化合物のデザイン、合成、膜画分と放射性標識リガンドを使う結合阻害活性試験を繰り返し、リガンドの構造活性相関解析から高活性、高選択性アンタゴニストを探索したが、天然物も含めて、殺虫剤になるような有望な化合物を得ることはできなかった³⁾。この間、ローヌ・プーラン社から、非競合的GABAClアンタゴニスト活性を有するフィプロニルが殺虫剤として上市され注目された。

1987年にウシ脳から、1991年に*Drosophila*からGABAClサブユニットをコードするcDNAが単離されたことにより、GABAClの構造解明が進み、GABAClの生理学、薬理学研究も急速に展開し始めた²⁾。一方、無脊椎動物にだけ存在するGluClも選択的有害生物防除剤ターゲットとして注目され始め、1994年に*C. elegans*から2種、1996年に*Drosophila*から1種のサブユニットcDNAがクローニングされた。

GABAClとGluClは、構造が似た5量体リガンド作動性塩素イオンチャネルであり、GABAClアンタゴニスト・ピクロトキシニンのGluClへの弱いアンタゴニスト作用が報告されていたことから、昆虫膜画分を使った実験結果は両者に対する作用が混ざったものである可能性があると考えられた。そこで筆者らもすぐに、膜画分とリガンドを頼りにする手法から動物培養細胞やアフリカツメガエル卵母細胞に発現させたクローン化レセプターを使う手法に研究法をシフトさせた。その前に、近畿大松田研究室の協力を得て、GABAとグルタミン酸の両方で抑制性応答が得られるワモンゴキブリ単離ニューロンを使って、GABAClに対するリガンドとして用いられてきたEBOB(図1)が果たしてGABAClに選択的か調

図1. 二環式非競合的GABAClアンタゴニストの化学構造。

べた⁹⁾。その結果、EBOBはGluClにも作用するが、通常のリガンド結合試験に用いられる濃度(0.5 nM)ではほとんどGABAClにのみ作用することが明らかになった。また、遺伝子のクローニングのお陰で、BPやEBOB作用点はチャネル内部にあり、BPのワモンゴキブリ/ラットGABACl選択性の理由を明らかにすることができた¹⁰⁾。

2. その後のGABAClとGluCl研究

筆者らは、主にイエバエ(*Musca domestica*)を材料としてGABACl研究を行ってきた。イエバエからGABAClとGluClサブユニットをコードするcDNA(*Rdl*と*GluCl*)を単離し、いろいろな培養細胞での発現を試みたが、成功しなかった。そこで、再び近畿大松田研究室の協力を得て、アフリカツメガエル卵母細胞での発現を試みたところ、アゴニストの作用で内向き塩素イオン電流が観測され、チャネルの機能的発現が可能であることがわかった¹¹⁾。この研究で明らかになったことは、代表的な非競合的GABAClアンタゴニストであるピクロトキシニン、リンデン、フィプロニルのいずれもがGABAClに対して選択的であり、GluClに対する活性は弱いことであった。しかし、ワモンゴキブリ神経節ニューロンを使った実験でフィプロニルがGluClにも高活性を示すという結果¹²⁾との不一致の原因が解明すべき課題として残った。イエバエGABAClとGluClの培養細胞での発現は成功しなかったが、後に、ヒメトビウナカのGABAClを安定発現するS2細胞を構築することができ、安定発現細胞がリガンドのスクリーニング等には有効であることがわかった¹³⁾。

昆虫は、GABAClに高い配列類似性を示す少なくとも2種類の“リガンド”作動性塩素イオンチャネルをもつ。GluClとヒスタミン作動性塩素イオンチャネルである。既知GABAClアンタゴニストがGluClに対しては弱い活性しか示さないとしても、そのGluClへの作用が殺虫活性に反映されるかどうかは、GluClの生理学的な役割によると考えられる。したがって、GABAClとGluClが虫体内でどのような役割分担をしているか気になるところである。qRT-PCR解析の結果、イエバエではGABAClとGluClのmRNAは頭

部に圧倒的に多く、脚を除いて、各部位での両チャンネルの発現量はほぼ同等であった (図2)¹⁴⁾。それぞれのチャンネルに対する特異的抗体を使った免疫組織化学では、頭部において、GABAClはキノコ体などの脳の中心部に高発現し、GluClは視葉の最初の神経網ラミナなどに高発現が見られた (図3)¹⁴⁾。頭部以外の組織では、GABAClは胸腹融合神経節全体で、GluClは運動ニューロンの細胞体と脚において強く染色された (図3)。このように、両チャンネルの組織局在に

図2. イエバエ成虫各部位、サナギ頭部、幼虫頭部および胚におけるGABAClサブユニットmRNA (*Rdl*)とGluClサブユニットmRNA (*GluCl*)の発現レベル。qRT-PCRによって調べた(平均値±S.E., $n=3$)。内部標準イエバエ*RpS3*に対して正規化した。引用文献14)からの改変図。*有意差あり ($p<0.01$)。

違いが見られたが、一方で、ワモンゴキブリ神経節ニューロンを使った電気生理学実験で観察されるように、1つのニューロンでGABAとグルタミン酸の両方に対する応答が見られるのはなぜかという疑問も残る。GluClはもともと、シナプス外 (extrajunctional) の抑制を担うチャンネルとして発見された経緯があるので、シナプス後膜のGABAClとシナプス外のGluClの応答を見ているのであろうか。どの組織のGABAClやGluClが殺虫活性発現に強く関わるのかについては、さらにGAL4-UASシステムやRNAiなどを用いた研究が必要であろう。

GABAClとGluClに対するリガンドの活性の違いに関して、既知の非競合的GABAClアンタゴニストはGluClよりGABAClに対して高い活性を示すという結果が得られたと述べたが、一方で、イベルメクチンのようなアロステリックモジュレーターはGABAClよりGluClに対して高い活性を示す¹⁵⁾。このような違いは、それぞれのチャンネルがもつ本質的なものか、どのような構造の違いによってもたらされるのか、また、GluCl特異的アンタゴニストやGABACl特異的モジュレーターは創製可能か、このあたりには有害生物防除剤開発のヒントが潜むように思われる。

3. GABAClは複数のリガンド結合部位をもつ

フィプロニルに対する抵抗性害虫の出現あるいはミツバチへの影響の懸念により、殺虫剤のターゲットとしてのGABAClの発展性が狭められたかのように思われた。しかし、殺虫性イソキサゾリン誘導体と3-ベンズアミド-*N*-フェ

図3. 免疫組織化学によるGABACl (RDL)とGluClサブユニットのイエバエ体内における局在。A:頭部前額断, 視葉, GluCl. Re, retina; La, lamina; Me, medulla. B:頭部前額断, 視葉, GABACl. Lo, lobula; LP, lobula plate. C:頭部前額断, GABACl. EB, ellipsoid body; FB, fan-shaped body. D:頭部前額断, GABACl. AL, antennal lobe; α , α -lobe; β , β -lobe; γ , γ -lobe; Pd, peduncle. E:胸部水平切片, GluCl. TG, thoracic ganglion. 矢印は運動ニューロン細胞体を指す。F:胸部水平切片, GABACl. G:腿節水平切片, GluCl. H:腿節水平切片, GABACl. スケールバー: A, B, D, 50 μ m; C, 25 μ m; E, F, G, H, 100 μ m. 引用文献14)からの改変図。

ニルベンズアミド (BPB; メタジアミド) 誘導体がGABAClの既知アンタゴニスト作用点とは違う部位に作用することが示唆され^{16,17)}, GABAClが再び注目されるようになった. BPBは, GABAClの膜貫通ドメインのサブユニット境界面に存在する昆虫特異的部位に作用すると推察されている¹⁸⁾. また, GABAClが高発現するイエバエ頭部膜画分への³H]BPB 1の特異的結合がBPB 1によって阻害されるのとは対照的にフィプロニルなどの既知アンタゴニストによって促進される実験結果 (図4) は, 明らかに両者の作用機構が違うことを示している¹⁹⁾. また, GABACl (RDL_{bd}) チャンネル内部のアミノ酸変異A2'Nは, フィプロニルの作用を妨げるが, イソキサゾリン誘導体の作用は影響を受けないことなど

図4. 非競合的GABAClアンタゴニストBPB 1による³H]BPB 1結合阻害と既存アンタゴニストによる結合増強. イエバエ頭部膜画分への特異的結合を調べた (平均値±S.D., $n=3$). 引用文献19)からの改変図.

から, イソキサゾリン類はフィプロニルとは違う部位に作用すると示唆されており²⁰⁾, 筆者らもRDL_{ac}サブユニットのA299に変異を含むイエバエGABAClをアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ, 二電極膜電位固定法でこれを確認した

図5. アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたイエバエGABACl野生型と変異体のGABA応答に対するフルラネル (A) とフィプロニル (B) の影響. サブユニットRDLはacバリエーションを用いた. 二電極膜電位固定法で電流測定した (平均値±S.E., $n=4-6$). 引用文献21)からの改変図.

LD₅₀ = 1.63 ± 0.26 (SD) nmol/housefly

図6. 昆虫GABAClに対して競合的アンタゴニスト活性を示す化合物の構造と殺虫活性^{22,23)}.

図7. イソキサゾール2aの3種昆虫GABAClにおける活性. 引用文献23)中の化合物番号2aをそのまま用いた. 2aの構造は図6に示した. サブユニットRDLはすべてbdバリエーションを用いた. A:ハスモンヨトウGABAClにおける2aのGABA電流阻害. B:ハスモンヨトウGABACl (図中SIRDLRs)とイエバエGABACl (図中MdRDLRs)におけるGABA電流阻害の濃度応答曲線. C:ヒメトビウンカGABAClにおける2aによる誘起電流. D:ヒメトビウンカGABAClにおけるGABAと2aによる電流誘起の濃度応答曲線. 平均値 $\pm$ S.E., $n=3-8$. 引用文献23)からの改変図.

(サブユニットRDL_{ac}とRDL_{bd}の違いは、選択的スプライシングによる細胞外N末端アミノ酸配列にある) (図5)²¹⁾. これらの新しい非競合的GABAClアンタゴニスト作用点の構造、機能のさらなる解明によりこの部位に作用する新たな薬剤の開発が期待される.

4. 殺虫活性発現に導く第3の部位がGABAClに存在するか

前述のように、非競合的GABAClアンタゴニストは殺虫剤として開発され、今なお新規薬剤の出現も期待される. しかし、同じアンタゴニストであっても、オルトステリック (アゴニスト結合) 部位に結合する競合的アンタゴニストが殺虫活性を示すという報告は皆無である. また、哺乳類GABAClに対する競合的アンタゴニストとしてはピククリンやガバジン (SR95531) などが知られているが、ピククリンは昆虫GABAClに対して活性がなく、ガバジンについては弱い活性が報告されているのみである. しかし逆に、昆虫GABAClに効く競合的アンタゴニストが発見できれば、高選択的殺虫剤創製に繋がる可能性がある. このような期待のもと、3種昆虫GABAClを使ってスクリーニングを行い、図

6に示した化合物が比較的強い競合的アンタゴニスト活性を示すことを明らかにした^{22,23)}. 面白いことに、イソキサゾール2a (図6) はイエバエとハスモンヨトウのGABAClには競合的アンタゴニストとして作用するが、ヒメトビウンカGABAClにはアンタゴニスト活性と部分アゴニスト活性の両方を示した (図7)²³⁾. 2aは、極性基をもっているが、注射法で殺虫活性を調べた結果、実際にイエバエに対して殺虫活性を発現した. 今後、さらに活性の高い殺虫性競合的アンタゴニストを得るためには、適当な保護基によるプロドラッグ化や類縁体を含む関連化合物の探索、さらには新規なリード化合物発見によるブレークスルーが必要である.

5. フェノールアミンGPCR研究のその後

オクトパミン (OA) は、無脊椎動物の体内で多様な生理過程に関わるフェノールアミンであり、神経伝達物質、神経調節物質、神経ホルモンとして働く⁶⁾. 2004年の本誌ミニレビュー⁴⁾で、チラミン (TA) は単なるOAの生合成前駆体ではなく、シグナル分子として機能することを明らかにした経緯を述べ、そのレセプター (TAR1) は生物制御剤のターゲットになり得るか?と問いかけたが、TAレセプター

図8. HEK-293細胞に発現させたカイコフェノールアミン GPCRの活性化によって生じる細胞内シグナル。

に作用する生物制御剤は未だ実現していない。しかしその後研究が進展し、我々は、カイコ (*Bombyx mori*) から TAR1 のほかに TA レセプター 2 (BmTAR2) と α -および β -アドレナリン様 (AL) OA レセプター (BmOAR1, 2) をコードする cDNA をクローニングし、HEK-293細胞に安定発現させて機能解析した²⁴⁻³²⁾。

これらのフェノールアミン GPCR 研究の中で、安定発現 HEK-293細胞にアゴニストを投与すると、BmOAR1は細胞内のセカンドメッセンジャー Ca^{2+} と cAMP のレベルを、BmOAR2は cAMP レベルを、BmTAR2は Ca^{2+} レベルをそれぞれ上昇させ、BmTAR1は cAMP レベルを低下させること

表1. BmOAR1とBmOAR2におけるアミトラズ、DPMFおよびOAのアゴニスト活性³³⁾

アゴニスト	EC ₅₀ 値 (nM)		
	BmOAR1		BmOAR2
	Ca ²⁺ 動員	cAMP 生成	cAMP 生成
アミトラズ	9.62	708	2.04
DPMF	1.17	181	0.0796
OA	23.4	3030	5.23

DPMF: *N*²-(2,4-dimethylphenyl)-*N*¹-methyformamidine.

図9. カイコガ組織におけるフェノールアミンレセプター mRNA の発現レベル。qRT-PCRによって調べた (平均値±S.D., $n=3$)。内部標準カイコ Rps3 に対して正規化した。異なる小文字アルファベットは有意差ありを示す ($p<0.05$)。引用文献 33) からの改変図。

を明らかにした (図8)。また、代表的なアゴニスト、アンタゴニストに対する応答や各レセプターのアゴニスト相互作用アミノ酸残基の同定、レセプター活性化メカニズムの解析なども行った²⁴⁻³²⁾。ここですべてをレビューすることはいないので、必要なら引用文献を参照していただきたい。

我々の研究結果の中で薬理学的に重要なことは、 β -AL OA レセプター (BmOAR2) が、アゴニストであるデメチルクロロジメホルム (クロロジメホルムの代謝活性体) や N^2 -(2,4-ジメチルフェニル)- N^1 -メチルホルマミジン (DPMF) (アミトラズの代謝活性体) に対して最も感受性が高く (表1)、しかも BmOAR2 mRNA がカイコ幼虫、成虫の各組織に最も広く分布し、発現レベルが高かったことである (図9)³³⁾。他の昆虫種を用いたさらなる検証が必要であるが、フェノールアミン GPCR の中で β -AL OA レセプターが有害生物防除剤の主要ターゲットであるように思える。最近、遺伝子のクローニングが容易になったので、新規な防除剤の開発のためには、防除対象有害生物の GPCR を発現させた培養細胞を用いてリガンドスクリーニングを行うことが重要であると考えられる。

おわりに

構造が不明だった時代から殺虫剤のターゲットとして注目された GABACl は、今は構造もわかり、複数のリガンド結合部位をもつこともわかった。GABACl だけでなく、GluCl も含めて、既知薬剤とは異なる部位に作用する薬剤の新たな開発も可能なように思われる。これまでは、共役しているアデニル酸シクラーゼの活性化によって生じる cAMP を指標に膜画分を使って様々な OA レセプターリガンドの探索が行われた。しかし、複数のレセプタータイプの存在が明らかになった今、個々のレセプター発現系を使って直接リガンドを評価する中から新たな薬剤リードの発見が期待される。近年、種々の膜タンパク質の構造が分子、原子レベルで解明されるようになったので、イオンチャネルと GPCR は創農薬ターゲットとしてますます魅力的な存在になっている。

引用文献

- 1) 尾添嘉久：農薬誌 **10**, 579–589 (1985).
- 2) 尾添嘉久：農薬誌 **21**, 217–222 (1996).
- 3) 尾添嘉久：農薬誌 **29**, 141–146 (2004).
- 4) 尾添嘉久，太田広人：農薬誌 **29**, 267–271 (2004).
- 5) Y. Ozoe: "Target Receptors in the Control of Insect Pests, Part I," ed. by E. Cohen, *Advances in Insect Physiology*, Vol. 44, Academic Press, Oxford, pp. 211–286, 2013.
- 6) H. Ohta and Y. Ozoe: "Target Receptors in the Control of Insect Pests, Part II," ed. by E. Cohen, *Advances in Insect Physiology*, Vol. 46, Academic Press, Oxford, pp. 73–166, 2014.
- 7) S. Korenaga, Y. Ito, Y. Ozoe and M. Eto: *Comp. Biochem. Physiol.* **57C**, 95–100 (1977).
- 8) Y. Akiyoshi, X.-L. Ju, S. Furutani, K. Matsuda and Y. Ozoe: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 3373–3376 (2013).
- 9) M. Ihara, C. Ishida, H. Okuda, Y. Ozoe and K. Matsuda: *Invert. Neurosci.* **5**, 157–164 (2005).
- 10) K. Hisano, F. Ozoe, J. Huang, X. Kong and Y. Ozoe: *Invert. Neurosci.* **7**, 39–46 (2007).
- 11) Y. Eguchi, M. Ihara, E. Ochi, Y. Shibata, K. Matsuda, S. Fushiki, H. Sugama, Y. Hamasaki, H. Niwa, M. Wada, F. Ozoe and Y. Ozoe: *Insect Mol. Biol.* **15**, 773–783 (2006).
- 12) X. Zhao, J. Z. Yeh, V. L. Salgado and T. Narahashi: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **310**, 192–201 (2004).
- 13) K. Narusuye, T. Nakao, R. Abe, Y. Nagatomi, K. Hirase and Y. Ozoe: *Insect Mol. Biol.* **16**, 723–733 (2007).
- 14) T. Kita, F. Ozoe, M. Azuma and Y. Ozoe: *J. Insect Physiol.* **59**, 887–893 (2013).
- 15) T. Fuse, T. Kita, Y. Nakata, F. Ozoe and Y. Ozoe: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **77**, 78–86 (2016).
- 16) Y. Ozoe, M. Asahi, F. Ozoe, K. Nakahira and T. Mita: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **391**, 744–749 (2010).
- 17) T. Nakao, S. Banba, M. Nomura and K. Hirase: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **43**, 366–375 (2013).
- 18) T. Nakao and K. Hirase: *J. Pestic. Sci.* **39**, 144–151 (2014).
- 19) Y. Ozoe, T. Kita, F. Ozoe, T. Nakao, K. Sato and K. Hirase: *Pestic. Biochem. Physiol.* **107**, 285–292 (2013).
- 20) M. Asahi, M. Kobayashi, H. Matsui and K. Nakahira: *Pest Manag. Sci.* **71**, 91–95 (2015).
- 21) Y. Ozoe, F. Ozoe, T. Kita, M. M. Rahman, G. Liu, K. Hisano, M. Takashima and Y. Nakata: "Discovery and Synthesis of Crop Production Products," ed. by P. Maienfisch and T. M. Stevenson, ACS Symposium Series 1204, American Chemical Society, Washington, DC, Chap. 30, pp. 431–446, 2015.
- 22) M. M. Rahman, G. Liu, K. Furuta, F. Ozoe and Y. Ozoe: *J. Pestic. Sci.* **39**, 133–143 (2014).
- 23) G. Liu, B. Frølund, F. Ozoe and Y. Ozoe: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **66**, 64–71 (2015).
- 24) H. Ohta, T. Utsumi and Y. Ozoe: *Insect Mol. Biol.* **12**, 217–223 (2003).
- 25) H. Ohta, T. Utsumi and Y. Ozoe: *Insect Mol. Biol.* **13**, 531–538 (2004).
- 26) A. Ohtani, Y. Arai, F. Ozoe, H. Ohta, K. Narusuye, J. Huang, K. Enomoto, H. Kataoka, A. Hirota and Y. Ozoe: *Insect Mol. Biol.* **15**, 763–772 (2006).
- 27) J. Huang, T. Hamasaki, F. Ozoe, H. Ohta, K. Enomoto, H. Kataoka, Y. Sawa, A. Hirota and Y. Ozoe: *Biochemistry* **46**, 5896–5903 (2007).
- 28) J. Huang, T. Hamasaki, F. Ozoe and Y. Ozoe: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **371**, 610–614 (2008).
- 29) J. Huang, H. Ohta, N. Inoue, H. Takao, T. Kita, F. Ozoe and Y. Ozoe: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **39**, 842–849 (2009).
- 30) J. Huang, T. Hamasaki and Y. Ozoe: *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **73**, 74–86 (2010).
- 31) X. Chen, H. Ohta, F. Ozoe, K. Miyazawa, J. Huang and Y. Ozoe: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **40**, 476–486 (2010).

- 32) X. Chen, H. Ohta, K. Sasaki, F. Ozoe and Y. Ozoe: *J. Pestic. Sci.* **36**, 473–480 (2011).
- 33) T. Kita, T. Hayashi, T. Ohtani, H. Takao, H. Takasu, G. Liu, H. Ohta, F. Ozoe and Y. Ozoe: *Pest Manag. Sci.*, DOI: 10.1002/ps.4412 (2016).

略 歴

尾添嘉久（おぞえ よしひさ）

生年月日：1951年6月24日

最終学歴：九州大学大学院農学研究科博士課程中退

研究テーマ：昆虫，線虫のイオンチャネルとGPCR

趣味：ジャズ，ネイチャーウォーク，フットパス