

メトキシアクリレート抗生物質からの農業用殺菌剤の開発

宇部興産株式会社宇部研究所 わたなべ まきのり うえすぎ やすひこ
渡辺 正徳・上杉 康彦

はじめに

殺虫剤分野でピレトリン系剤といえば、昔は除虫菊から抽出した天然殺虫成分を指していたが、今やそれら天然殺虫成分の化学構造をモデルとして合成展開され、新しい特徴と優れた効果を示す新規開発殺虫剤群のほうが圧倒的に重要となっている。その他、イソメ毒をヒントとしたカルタップやチオシクロラムの開発、また開発途上で偶然に見いだされたことではあるが、ニコチンとイミダクロプリドの類似も、新規合成殺虫剤開発の一つの例として挙げられる。

殺菌剤の分野でもそれと同様のことが現在起こりつつあるように思える。抗生物質の農業用殺菌剤への応用は我が国のお家芸であり、それらの成分を直接利用する製剤は、今なお重要な殺菌剤群であるが、抗生物質など天然生理活性物質をモデルとして展開する新規殺菌剤の開発が一つの流れとして注目を集めている。

このような状況が天然物化学及び有機合成化学の進歩に負うことは言うまでもないが、コンピュータケミストリー、生理生化学など多くの関連の学術の発展がなければ到達できなかったと思われる。

ここでは、現在最も注目されている新しい殺菌剤の一つ、メトキシアクリレート抗生物質（ストロビルリン類など）をリード化合物とした、農業用殺菌剤の開発について述べることにする。

I ストロビルリンファミリー

ストロビルリン A, B は ANKE 及び OBERWINKLER (1977) により担子菌類から発見された。これらは、酵母、数種類の真菌類に抗菌活性を示し、特に *Botrytis cinerea* や *Rhizoctonia solani* については 10 ppm の濃度でほぼ完全に生育を阻害した。また、ガン細胞の DNA, RNA, タンパク質など生体高分子合成を 0.2 ppm で阻害することが明らかにされている。

その後、オーデマンシン (ANKE et al., 1979) をはじめ、ミキソチアゾール (GERTH et al., 1980) など、ストロビルリンファミリーが発見されたが (図-1)、これらには

いずれも、高い抗菌活性が明らかにされている。

これらの抗生物質はいずれも β -メトキシアクリル酸残基を有し、ストロビルリン類、オーデマンシン類は π 電子に富んだ鎖がアクリル酸残基の α 位に置換しているが、一方、ミキソチアゾールは β 位にチアゾール環を含んだ鎖が結合している。いずれにしても、すべての化合物に共通したメトキシアクリル酸残基（エステル及びアミド）が活性発現に必須の構造と考えられており、天然物、合成化合物を含め、このような化学構造を有する一群の類似化合物をメトキシアクリレートと呼んでいる。ストロビルリンは、1984 年 ANKE らにより全合成されるまで、共役二重結合の配置は確定していなかったが、それ以後、幅広い生物活性を持つ新しい抗生物質に興味を持たれ、いくつかの立体選択的合成について、報告されている (BEAUTELEMENT and CLOUGH, 1987; SUTTER, 1989)。

一方、共役二重結合が切断されているオーデマンシンは、X 線結晶構造解析により構造が明らかにされていたため (ANKE et al., 1979)、はやくから合成研究が進み、二つの不斉中心を持つこの化合物の光学活性体の全合成が報告されている (AKITA et al., 1983)。

これらの抗生物質も、例外はあるが、多くの天然生理活性物質を持つ宿命ともいえる不安定性を持っている。

高い抗菌活性を持つにもかかわらず、ガラス室内のポット試験ではほとんど活性を示さないとされている。これは、共役二重結合の一部に Z 配置が存在しているため、光に対する安定性を欠いていることによる、と考えられた。

この結果、光に対する安定性の向上した実用的殺菌剤を目指し、ストロビルリン誘導体合成が盛んに行われるようになった。

II ストロビルリンから合成農業へ

ストロビルリン A の構造上の特徴は、EZE 配置の共役二重結合である。このうち、Z 配置の二重結合はメトキシアクリレート構造とスチリル残基を有する特定の空間的關係に固定していると考えられる。この Z 配置の二重結合を固定するため、図-2 に示したような構造変換が考えられた。

この MOA スチルベン (図-2) は抗菌力試験、ガラス室内のポット試験でいずれも高い病害防除効果を示した

Development of New Agricultural Fungicides Derived from The Methoxyacrylate Antibiotics. By Masanori WATANABE and Yasuhiko UESUGI

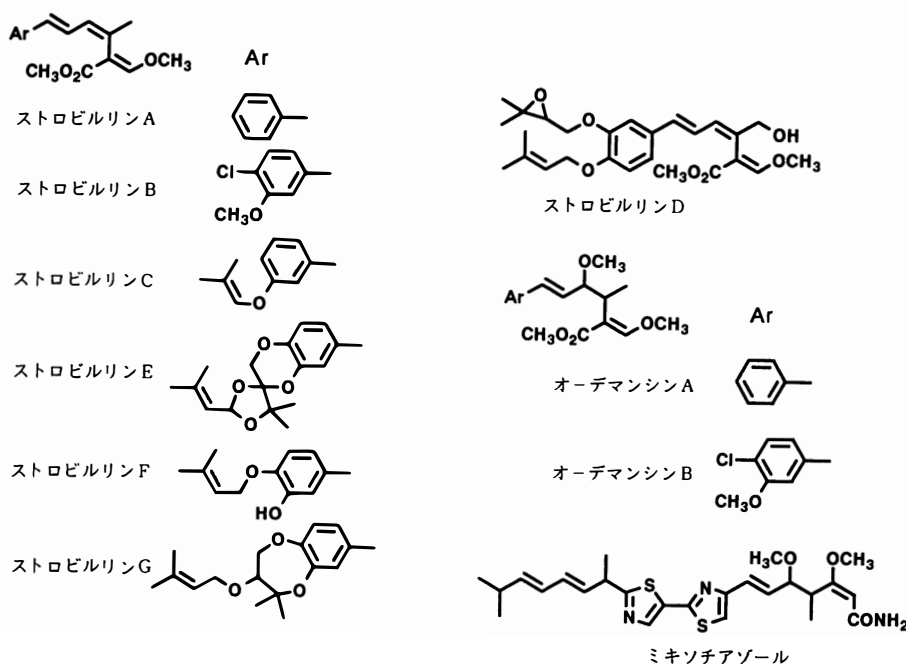


図-1 ストロビルリンファミリーの化学構造

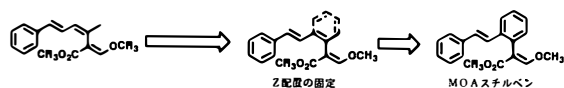


図-2 ストロビルリンから MOA スチルベンへの構造変換

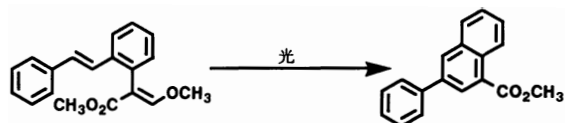


図-3 MOA スチルベンの光による失活機構

が、屋外の試験ではやはり、大きく活性が低下したようである。その失活機構についても詳細に研究され、図-3に示したような(失活)機構が確認されている (BEAUMENT et al., 1991)。

前述のように、Z配置の二重結合をベンゼン環に変換固定化することで、化合物の光安定性は改善されるが、実用的には不十分であることが示された。スチル基のような共役した側鎖が結合していれば、光による失活を防ぐのは困難と考えられ、共役を切断した側鎖導入が研究された。

横山ら (1993) は、側鎖共役系を切断する目的でオキシムエテルを導入したメトキシアクリレート誘導体を合成した。この化合物はキュウリべと病、イネいもち病、コムギ赤さび病などに高い防除活性を示すと報告されている。

オキシムエテルには、*syn*, *anti* の2種類の異性体が存在しうが、合成した際には1種類の異性体のみが得られる。この化合物に紫外光を照射するとオキシムエテル部分の異性化が起こり、もう一方の異性体が生成す

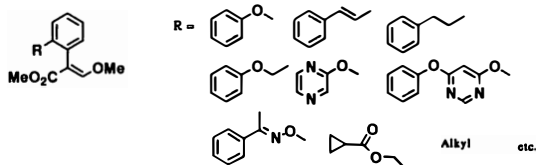
る。両者の殺菌活性をイネいもち病を対象としたポット試験で比較すると、元の化合物は8 ppmでも100%防除できるのに対し、紫外線照射で得た異性体は200 ppmでもほとんど活性を示すことができない。

このことは、メトキシアクリレートの光による失活機構に側鎖の立体構造の変化が関与する可能性があることを示唆していると思われる。

横山ら (1993) は、オキシムエテルの側鎖誘導体の両異性体の安定配座を分子力場計算で求めて比較した結果、必須構造であるメトキシアクリレート部分と側鎖オキシムエテル部分の相対的位置関係が、両異性体間で異なっていることを見だしている。

共役系の切断を目指した化合物デザインのほか、メトキシアクリレート部分と側鎖を結合するブリッジ部分の変換、必須構造部分の変換など、それぞれユニークな変換が試みられている。図-4に各部分の構造変換の概要を示したが、実際にはまだまだ多くの変換が行われている。

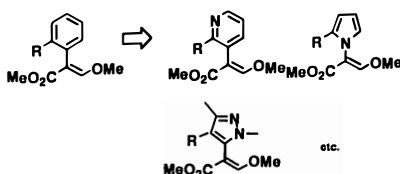
1. 側鎖 (R) の変換



3. Toxophoreの変換



2. Bridge 部分の変換



4. その他

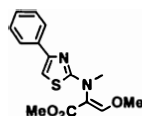


図-4 メトキシアクリレートの変換

これら多くの研究の中から、モデルとなった抗生物質の欠点を克服し、すぐれた防除効果を持つ殺菌剤が開発されようとしている。構造が明らかにされているのは図-5に示した三つの化合物であるが、実際にはまだ多くの化合物が開発されつつあるものと思われる。

これら三つの化合物の化学構造から明らかなように、メトキシアクリレート構造を持っているのは ZENECA 社が開発中の ICIA 5504 だけで、BAS 490 F (BASF), SSF-126 (塩野義製薬) はメトキシメチレン基がメトキシイミノ基に変換されている。この部分の構造と活性との相関については、WIGGINS (1992) により十分検討されている。

ICIA 5504 はガラス室内のポット試験でコムギうどんこ病、コムギ葉枯病、オオムギ網斑病、リンゴ黒星病、コムギ赤さび病、イネ紋枯病、イネいもち病、トマト夏疫病、ブドウべと病、ジャガイモ疫病に幅広く高い活性を示している。

ムギの病害についての圃場試験では、赤さび病、葉枯病、ふ枯病、網斑病に 250 gAI/ha で高い防除効果を示した。一方、ムギ類のうどんこ病では茎葉部の病害防除効果は中程度であるが、穂のうどんこ病にはよい効果を示すことが明らかにされた。イネ病害ではいもち病及び紋枯病に水面施用または茎葉散布で効果を示す。藻菌類による病害であるブドウべと病には 25 gAI/h l で高い予防効果を示し、同様に、ブドウうどんこ病にも防除効果が高い。

このように幅広い殺菌スペクトルに加え、この化合物は植物体内を移行するという特徴がある。ムギの葉の基部に塗布された薬剤は、24 時間以内に葉全面に分布し、

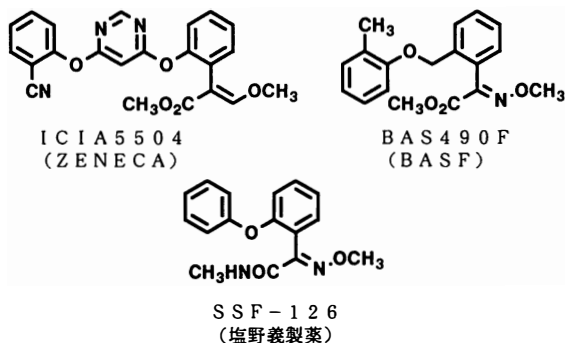


図-5 開発中のメトキシアクリレート関連化合物

殺菌効力を発揮するとされている。

BAS 490 F は BASF 社で開発中の化合物である。抗菌力試験では *Alternaria solani*, *Cercospora kikuchii*, *Coniophora puteana*, *Corticium rolfsii*, *Guignardia citricarpa*, *Leptosphaeria salvinii*, *Phytophthora infestans*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Venturia inaequalis* などに高い活性を示している。温室内のポット試験では、リンゴ黒星病に優れた治療効果のあることが見だされている。圃場試験の結果もリンゴ黒星病、リンゴうどんこ病に良い防除効果を挙げている。また、ブドウべと病、うどんこ病にも良い結果を与えているが、条件（品種、気候など）によっては ICIA 5504 と同様、若葉にわずかな葉害を生ずる場合があると報告されている。ムギ病害では、うどんこ病、ふ枯病、赤さび病、網斑病、雲形病に良い防除効果を挙げている。

日本国内でも各種病害の防除試験が行われており、黒

星病（ナシ、モモ、ウメ）、ブドウベと病、黒とう病、うどんこ病（ムギ、キュウリ、カキ）などでよい成績を挙げている（1993：日植防委託試験成績書）。

SSF-126 は塩野義製薬㈱で合成された新規化合物であり、イネいもち病防除剤として開発が進んでいる。

新川ら（1993）は、SSF-126 は魚毒性が低いこと、いもち病菌に対しては、胞子発芽抑制効果及び菌糸伸長抑制効果があるが、時間の経過とともに菌が活性を回復すること、すなわち、静菌的に作用することを明らかにした。ポット試験では、茎葉散布及び水面施用でいもち病に対し、予防、治療とも優れた効果を示した。

圃場でのイネいもち病防除試験は、主に水面施用で行われているが、いもち病発生前に施用した場合の予防効果は高く、また発生時または発生後の施用でも防除効果を挙げている。特に、発生7日後の処理でも防除効果のあることは注目される。

開発中の3剤のうち2剤（ICIA 5504, BAS 490 F）は、幅広い殺菌スペクトルを持ち、子のう菌、担子菌、不完全菌、藻菌による種々の病害の防除を目的に開発が進められている。

一方、SSF-126 はイネ病害をターゲットとし、主要病害であるいもち病に対しては適用時期が広いという特徴を持っている。

三つの開発剤だけでもこのように個々の異なった特徴を持っており、今後さらにパラエティーに富んだメトキシアクリレート系化合物が開発されるものと思われる。

III メトキシアクリレートの作用機構

殺菌剤の作用機構は、一般に、生合成系の阻害、エネルギー生成系の阻害、細胞膜や細胞壁のかく乱に大別できると思われる。

生合成系の阻害には、タンパク質合成阻害、RNA や DNA の合成阻害、ステロール合成阻害などが挙げられる。フェニルアミドやベンズイミダゾールは核酸レベルで阻害する薬剤として幅広く用いられている。SBI（ステロール合成阻害剤；EBI と呼ばれる）も同様、果樹・野菜病害、ムギ病害など広範囲に用いられている。

エネルギー生成系の阻害には、呼吸鎖の電子伝達系阻害やアンカップラーがある。

メトキシアクリレートは、エネルギー生成系であるミトコンドリアの電子伝達系を阻害することで殺菌作用を発揮する。

電子伝達系を阻害する薬剤は古くから知られており、ロテノンは天然殺虫剤として使用されていた。殺菌性抗生物質であるアンチマイシンも電子伝達系阻害剤として

知られている。電子伝達系阻害作用で殺菌活性を示す合成農薬としては、カルボキシシンなどが含まれるカルボキシアミド系殺菌剤がある。これらの薬剤は、電子伝達系の中で、コハク酸-CoQ リダクターゼ間の電子伝達を阻害し、担子菌類による病害に特異的に活性を示すことが知られている。

メトキシアクリレート抗生物質について BECKER ら（1981）は、牛のミトコンドリアを用いて検討し、ストロビルリン、オーデマンシン、ミキソチアゾールがカルボキシアミド殺菌剤と異なり、アンチマイシンと同様、複合体III（チトクローム bc_1 複合体）を阻害することを明らかにした。この研究を通じて、メトキシアクリレートは、複合体IIIの中で、アンチマイシンと阻害位置が微妙に異なっていることが明らかにされている。

複合体IIIのチトクローム b から c_1 への電子伝達を媒介するのはユビキノンであり、キノン（酸化型）からハイドロキノン（還元型）に還元された後、順次、電子を渡していく。

メトキシアクリレートは、化学構造的にはキノン類と類似しているともできるが、ユビキノン及びヒドロキシユビキノンと拮抗して阻害するのではないとされている（BRANDT et al., 1988）。

農薬として開発が進んでいる ICIA 5504 及び BAS 490 F の阻害作用も公表されており、前者は、チトクローム bc_1 複合体の Q_o 部位に結合することでミトコンドリアの電子伝達を阻害（WIGGINS and JAGER, 1993）し、後者も同じ部位で電子伝達を阻害することが明らかにされている（AMMERMAN et al., 1993）。

SSF-126 の作用機構はまだ明らかにされていないが、構造の類似性からみて、電子伝達系の阻害が、いもち病菌に対する主な作用と思われる。

IV メトキシアクリレートの選択性

メトキシアクリレートは前述のように、多くの生物が共通して持つミトコンドリアの電子伝達系を阻害する。したがって、菌だけでなく、植物、昆虫、哺乳動物などの電子伝達系に影響を与えることが考えられる。

メトキシアクリレート抗生物質による阻害実験では、実際、ウシの心臓から取り出したミトコンドリアが用いられている。この実験において、ストロビルリン A は 65 nM で電子伝達を 50% 阻害し、MOA スチルベンはさらに5倍ほど高活性であることが示された（BRANDT et al., 1988）。

ICIA 5504, BAS 490 F の両化合物についても同様のことがいえる。ICIA 5504 は *Septoria tritici* のミトコン

ドリアの電子伝達を $0.1 \mu\text{M}$ で 50% 阻害するが、コムギの種子やウシ心臓ミトコンドリアの阻害は $1 \mu\text{M}$ で起こり、生物間でそれ程阻害濃度の違いはない (WIGGINS and JAGER, 1993)。BAS 490 F でも同様で、灰色かび病菌、ハエ、ラット、トウモロコシに対する酵素レベルでの阻害濃度は、ほぼ同じといってよい (RÖHL and SAUTER, 1993)。

これらの化合物は、作用点における阻害活性は各生物間で大きな差はないが、実際には植物や哺乳動物に対し、きわめて毒性が低いことが明らかにされている。

このような高い選択性は、おそらく、化合物の吸収、移行、代謝などの機構で実現されていると思われる (GODWIN et al., 1992; AMMERMAN et al., 1992)。

おわりに

メトキシアクリレート系殺菌剤はまだ開発途上であるが、ここ数年のうちに欧州をはじめ、日本国内でも使用されるようになるであろう。これらの薬剤は、欧米で重要なムギ類の SBI 剤の適用分野をカバーし、一方、フェニルアミド系薬剤の防除対象である疫病、べと病など藻菌類による病害にも高い活性を示す。

このように殺菌スペクトルの広いこと、既存の薬剤と作用機構が異なることなど、魅力的な化合物群であることは間違いのない事実である。

作用点レベルでは菌以外に昆虫や植物にもほぼ同じレベルで電子伝達阻害をすることがわかっており、メトキシアクリレートは殺菌剤から殺虫剤、除草剤まで発展していく可能性があると思われる。

事実、いくつかの化合物では殺虫、殺ダニなどの活性が報告されている。

メトキシアクリレートの化学は今後も発展を続けていくと思われ、さらに新しい優れた農薬の創製を期待したい。

引用文献

- 1) AKITA, H. et al. (1983) : Tetrahedron Lett. 24 : 2009~2010.
- 2) ANKE, T. and F. OBERWINKLER (1977) : J. Antibiot. 30 : 806~810.
- 3) ——— et al. (1979) : ibid. 30 : 1112~1117.
- 4) ——— et al. (1984) : Liebigs Ann. Chem. : 1616~1625.
- 5) AMMERMAN, F. et al. (1992) : Proceedings of Brighton Crop Protection Conference : 403~410.
- 6) ——— et al. (1993) : Abstracts of The Biochem. Soc., Bioenergetic Group Meeting
- 7) BEAUMENT, K. and J. M. CLOUGH (1987) : Tetrahedron Lett. 28 : 457~478.
- 8) ——— et al. (1991) : Pestic. Chem. 31 : 499~519.
- 9) BECKER, W. F. et al. (1981) : FEBS Lett. 132 : 329~333.
- 10) BRANDT, U. et al. (1988) : Eur. J. Biochem. 173 : 499~506.
- 11) GERTH, K. et al. (1980) : J. Antibiot. 33 : 1474~1479.
- 12) GOGWIN, J. R. et al. (1992) : Proceedings of Brighton Crop Protection Conference : 435~442.
- 13) RÖHL, F. and H. SAUTER (1993) : Abstracts of The Biochem. Soc., Bioenergetic Group Meeting
- 14) 新川 求ら (1993) : 日本農薬学会第 18 回大会要旨集 : 58
- 15) SUTTER, M. (1989) : Tetrahedron Lett. 30 : 5417~5420.
- 16) WIGGINS, T. E. (1992) : Biochem. Soc. Trans. 21 : 1 s.
- 17) ——— and B. J. JAGER (1993) : Biochem. Soc. Trans. 21 : 68 s.
- 18) 横山 修司ら (1993) : 日本農薬学会第 18 回大会要旨集 : 60.

本会発行図書

『応用植物病理学用語集』

濱屋悦次 (前農林水産省農業環境技術研究所微生物管理科長) 編著 B6判 506 ページ

定価 4,800 円 (本体 4,660 円) 送料 380 円

植物病理学研究に必要な用語について、植物病理学はもちろん、農薬、防除、生化学、分子生物学などについても取り上げ(約 6,800 語)、紛らわしい用語には簡単な説明を付けそれぞれを英和、和英に分けてアルファベット順に掲載し、また、付録には植物のウイルス、細菌、線虫の分類表を付した用語集です。植物病理学の専門家はもちろん広く植物防疫の関係者にとってご活用いただきたい用語集です。

お申し込みは前金 (現金書留・郵便振替・小為替など) で直接本会までお申し込み下さい。