

第8回国際農薬化学会議に出席して

——新農薬の開発動向（殺虫剤）——

武田薬品工業株式会社アグロ事業部農薬開発部 だん
つじ
ひろ
かず
壇
辻
寛
和

第8回国際農薬化学会議 (ICPC) は、アメリカ合衆国ワシントン D.C. で7月4～9日に開催された。会議初日の7月4日はちょうどアメリカ合衆国の独立記念日であり、スミソニアン博物館前の公園では30°Cを超える炎天下、パレードや催し物が開催され、夜には花火が打ち上げられ、お祭気分で盛り上がっていた。

国際農薬化学会議はワシントン D.C. のダウンタウンの北にあるシュラトン・ワシントンホテルで開催され、発表は10の部門に分けられ、さらに各部門はシンポジウム、ポスターセッションおよびワークショップの形式で発表討議が行われた。

これらの発表の内、殺虫剤の研究開発動向に関するものとして合成及び作用機構の研究発表の内から興味を持ったものについて報告したいと思う。

1 合成研究

まず、一般的なこととして、合成研究を始めるときには目標とするスペクトラム及び活性を設定し研究を始める。次に合成を始めるためのリード化合物を選抜する。リード化合物の選び方にはいろいろあるが、一般的には既知の農薬をリード化合物に選びスペクトラム及び活性を目標に近づけていく方法、またはリード化合物に生理活性を持った天然物を選び目標とする農薬に近づけていく方法を取る。

既知の農薬をリード化合物とした場合、スペクトラムの拡大は難しく、また、化合物の構造は複雑になるので、飛躍的な活性の向上がない限りリード化合物を超えることは困難である。

一方、天然物をリード化合物に選んだ場合、天然物は構造が複雑な場合が多く、生理活性を維持したまま構造を簡素化していかなければならない難しさがある。

今回の発表された合成研究の中で、既知の農薬をリード化合物とし、スペクトラムを変え、活性を飛躍的に向上させた研究と天然物をリード化合物とし、構造を簡素化しながら目標の活性を持つ農薬を合成した研究を紹介したいと思う。

既知農薬をリード化合物に選んだ研究として、シンポジウムで日本バイエルアグロケムの塩川が発表したイミ

ダクロプリドの研究を報告する。本研究は本年度の日本農薬学会で業績賞を受賞されているので詳細は述べないが、リード化合物として Shell の WL35651 を選び、構造と活性の相関をみながら活性の最適化を行った研究である (図-1)。研究の進め方としては当然の方法ではあるが、合成原料の中には合成に時間がかかると思われる物もあり、これらを見逃さず努力を惜しまず研究をされた結果、スペクトラム及び活性において、目標を達成できたものと感銘を受けた。

次に天然物をリード化合物に選んだ研究としては、アメリカンサイアナミッドの BARNES, K. D. ら及び YULIN Hu らによる発表を報告する。本研究のリード化合物となっているのは、1980年代後半に発見された発酵生産物である Dioxapyrrolomycin である。Dioxapyrrolomycin 自体は家畜などの線虫、吸虫および条虫に対して殺虫活性を有する生理活性天然物である。本研究では活性本体を多置換ピロールとし (推測ではあるが)、構造を簡素化しながらアフトウ、ナミハダニ、タバコガ幼虫などに高い活性を維持させ、広いスペクトラムの殺虫剤に誘導した研究である (図-2)。

また、本系統で開発段階にある AC-303, 630 の作用機構についてはアメリカンサイアナミッドの HOLLINGWARTH, R. M. らにより発表された。

AC-303, 630 はジャーマンコックローチの呼吸作用を極度に増加させる作用を持つが、単離したミトコンド

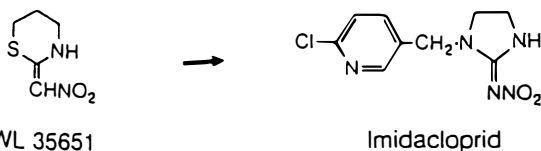


図-1



図-2

リア自体に対しては脱共役剤としての活性は認められなかった。しかし、類似化合物で脱 N-アルキル化した AC-303, 268 は魚、昆虫などのミトコンドリアに対して 10~100 nM で脱共役作用を示した。また、AC-303, 630 はピペロニルブトキサイド処理した昆虫で呼吸刺激及び毒性が競合したことも踏まえ、本化合物は昆虫体内で酸化的に脱 N-エトキシメチル化され活性体となり脱共役剤として作用することが明らかになった。

2 作用機構研究

殺虫剤で昆虫の神経系に作用する化合物はこれまで多く知られているが、コリンエステラーゼ阻害剤に比べ、GABA (γ -aminobutyric acid) 関与の神経系に採用する薬剤の研究は少ない。GABA 関与の神経系の化合物が注目されたのは、 γ -BHC、シクロジエン及び環状リン酸化合物の作用機構が解明されたここ 10 年のことと思う。今回の会議で GABA 関与の神経系作用薬の発表があり、興味を持ったので報告する。

カリフォルニア大学の Casida, J. E. らは Trans-5-tert-butyl-2-(4-ethynylphenyl)-1,3-dithiane が殺虫活性を持ち、その作用機構が GABA 開閉クローリオンチャンネルに関連した非競合的遮断薬であることに注目し、4 位エチニル基に非極性及び極性置換基を導入し(図-3)、その活性の強さをウシの脳膜での [^3H] EBOB の結合阻害能力で求めた。その結果、4 位エチニル基の置換基として極性基を有する化合物が非極性基を有する化合物に比べ活性が強い傾向を示した。また逆に、ジチアン環のイオウ原子一つがスルホンに酸化された化合物では 4 位エチニル基の置換基が非極性基のほうが強い傾向を示した。

これら置換基の極性と結合部位の構造との関係は非常に興味あるところであり、今後の研究に期待するところである。

次に GABA 関与の神経系作用薬として近年アリルヘテロサイクルが注目されており、ゼネカの STUART, J. D. らとローヌ・プーランの GANT, D. B. らによるアリルヘテロサイクルの作用機構に関する発表があった。

ゼネカの STUART, J. D. らは、図-4 の 3 化合物を用いて殺虫活性試験を実施したところ、シクロジエン抵抗性の害虫に対して効果が弱いことから、この結果が作用機構に由来するものかどうか、電気生理学的手法を用いて解明した。

これらの化合物は濃度 0.5 及び 1.0 μM で感受性 W. H. O. 系統のイエバエの中枢神経系に対して興奮性の活動電位を起こさせた。これは神経伝達物質のブロックに

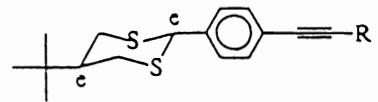
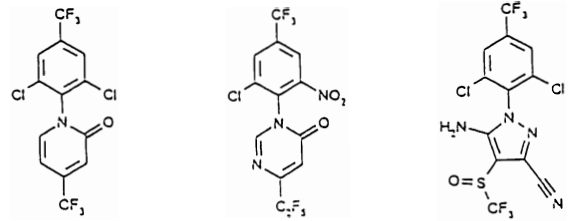


図-3



Fipronil

図-4

よるもので、アセチルコリン受容体の感受性の低下によるものである。(シナプス前膜に作用し、自発性放電を引き起こした) この実験より作用機構としてシナプス前膜に作用する GABA 受容体拮抗薬である可能性が示唆された。また、シクロジエン抵抗性系統の中枢神経系を用いた実験では 10^{-4}M 以上の濃度でも興奮誘導は起こらず、活性部位での交差抵抗性は 100 倍以上になっていることから、本系統の化合物はシクロジエン抵抗性の報告されている害虫への使用は制限するのが望ましいと提案している。

一方、ローヌ・プーランの GANT, D. B. らは、ローヌ・プーランが開発したアリルヘテロサイクル系殺虫剤であるフィプロニルの作用機構を電気生理学的手法、結合アッセイ的手法を用いて解明した。

電気生理学的試験をイエバエの神経系を用いて行ったところ、フィプロニルは神経系に興奮を起こし、GABA により抑制された神経系を回復させた。

結合アッセイ試験では、ラットの脳を用い試験を実施した結果、 $[^{35}\text{S}]$ TBSP と $[^3\text{H}]$ EBOB の結合をそれぞれ IC_{50} 値 483 nM 及び 772 nM で阻害した。これに対しイエバエの脳膜での阻害活性は $[^{35}\text{S}]$ TBPS では認められなかったが、 $[^3\text{H}]$ EBOB では IC_{50} 値 8.7 nM と強い結合阻害能を示した。これらの結果より、フィプロニルは昆虫の GABA 受容体の拮抗薬として強い作用を有し、哺乳動物の GABA 受容体の拮抗薬としては弱いことより、昆虫と哺乳動物との間に選択毒性があると結論付けている。