

# ネオニコチノイド——作用機構と創製研究

東京農業大学農芸化学科 <sup>やま</sup>山 <sup>もと</sup>本 <sup>いづる</sup>出

## はじめに

ニトロメチレン系殺虫剤として Shell 社が nithiazine (NMTHT と略記) を見いだしたのは、1978 年頃である (SOLOWAY et al., 1978)。本化合物は独特の殺虫活性を示し、これまでのどの殺虫剤のタイプにも属しないため期待され日本に導入が試みられたが、圃場安定性に向け、この点の改良を目指した *N*-ホルミル体も実用化に至らず、忘れられるところであった。ところが日本バイエルアグロケム社に入社したばかりの利部氏はこれをリードとする殺虫剤創製に取り組み、その後塩川、盛家両氏も加わり、イミダクロプリドが発明されるに至った (SHIOKAWA et al., 1986)。この経緯はすでに知られているところである (坪井, 1993)。イミダクロプリドは NMTHT に比べはるかに殺虫活性が大で、圃場安定性に優れており、従来型の殺虫剤との交差抵抗性も認められず、当初全く新しい型の殺虫剤と称せられた。イミダクロプリドに続いて、日本では武田薬品工業からニテンピラム (MINAMIDA et al., 1993)、日本曹達からアセタミプリドが開発された (石光ら, 1992; TAKAHASHI et al., 1992)。いずれも 6-クロロ-3-ピリジルメチル部分を共有し、このクロル基は殺虫活性に必須であることから、クロロニコチル系殺虫剤の一般名が提唱された。

一方イギリスの SATTELE, アメリカの ELDEFRAWI, CASIDA ら、その他 (SATTELE et al., 1989; BAI et al., 1991; LEECH et al., 1991; CHEUNG et al., 1992; SCHROEDER and FLATTUM, 1984) は神経電気生理学、受容体結合の研究から NMTHT, イミダクロプリドが共にニコチン性アセチルコリン受容体へのアゴニストであることを示した。他方山本ら (TOMIZAWA and YAMAMOTO, 1993; YAMAMOTO and TOMIZAWA, 1993) はニコチンとイミダクロプリドがともに化学構造中に 3-ピリジルメチルアミノ部分を持つ点に着目し、ニコチン類縁体 (ニコチノイド) とイミダクロプリド類縁体の構造活性相関、作用機構を比較し、両方のグループが作用点、必須構造部分を同じくし、構造活性相関も酷似していることから、イミダクロプリドはニコチノイドの一種であると位置づけネオニコチノイド

の包括名を提唱している。さらにアメリカの CASIDA ら (Liu et al., 1993)、日本の西村ら (NISHIMURA et al., 1994) もイミダクロプリド類縁体の構造活性相関の研究を行った。以上の経緯からニコチン, NMTHT 化合物, ネオニコチノイドは同一の系列に属するといえる。

## I 各種のネオニコチノイド

イミダクロプリド類縁体の中には、室内試験では殺虫効果がイミダクロプリドに勝るものがあるが、イミダクロプリドは圃場効果が他に優り、実用化合物として選抜された (岩谷, 1995)。利部 (1995) はその優位性が環境条件 (光, 加水分解条件, 酸素) 下でのイミダクロプリドの適度の安定性に基づくことを明らかにした。

ウンカ剤としてのイミダクロプリドの地位には揺るぎはないが、圃場安定性は散布剤としての利用に制約を加え、一方半翅目害虫などには卓効を示すが、鱗翅目害虫への効果は比較的弱い。有機化学的にはヘテロ環化合物である NMTHT から出発し、ヘテロ環上の置換基の変換からイミダクロプリドが生まれた経緯からか、特許上の穴があった。これらの点から新機軸を出す努力をし、成功したのがニテンピラム, アセタミプリドといえる。

武田薬品工業はカルタップという優れた鱗翅目害虫防除剤を持つが、これがカバーできないウンカ類害虫を狙った。ニテンピラムはイミダクロプリドのイミダゾリジン環が開いたような化学構造を持つ。イミダクロプリドの特色は、移植用イネ苗に箱施用し、田植え後長期間にわたってウンカ類を防除できる点にあるが、ニテンピラムはその優れた殺虫活性によって散布剤としての特色を発揮できる (赤山, 1995)。

一方日本曹達は鱗翅目害虫にも高い活性を持つものを求めた。ニテンピラムはイミダゾリジン環を開環した形で窒素原子を二つ持つが、アセタミプリドはその一個を除いた化学構造を持ち、さらにニトロイミノ, ニトロメチレン基の代わりにシアノイミノ基を持つ。殺虫スクリーニングの過程で、シアノメチレン系化合物が殺虫活性の割には強い興奮作用を示すことに注目し研究を進め、シアノ基で置換されたアミジン系化合物がワタアブラムシのみならず、アワヨトウにも強い殺虫力を有することを認め、ついにシアノアミジン誘導体の中から鱗翅目、

半翅目害虫に共に効くアセタミプリドに到達したものである(松田, 1995)。以上3化合物の殺虫スペクトル, 実用適用害虫, 施用法などは各社の資料などに詳述されているが, これらはかなり共通する性質を有している。

1. 作用機構: ニコチン同様, 昆虫中枢神経系のシナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体にアゴニストとして作用し, 異常興奮を引き起こし, その後神経伝達を遮断する。
2. 疎水性が低く, 水溶性が大である。
3. 浸透性: 根部からの吸収移行性あり浸透殺虫力に優れている。
4. 浸透性: 葉の表面から裏面への移行性がある。
5. 接触毒としてより食毒の方が効く。
6. 半翅目害虫によく効く。
7. 低濃度で吸汁阻害・摂食防止効果がある。
8. 殺卵力がある。
9. 有機リン剤, カーバメート剤, ピレスロイド剤と交差抵抗性を示さない。
10. 温血動物への急性毒性が低い。
11. 水棲動物への毒性が低い。
12. 有用昆虫, 天敵への影響が低い。
13. 蒸気圧が低い。

親水性が大なことは3, 4, 5に関係し, また吸汁性の昆虫に効く(6)原因かと思われる。一方, 化学構造の微細な差異から次のような点で異なる特性を示し, それぞれの特色を発揮している。

1. 光安定性。
2. 残効性・残留性。
3. 加水分解性。
4. 半翅目以外の害虫への効果。
5. 用途の狙い。
6. 分配係数。

アセタミプリドは疎水性が他の化合物より高く (*n*-オクタノール/水 log P 0.80; イミダクロプリド 0.57; ニテンピラム-0.64), これが昆虫の皮膚透過性を高め, 経皮的にも殺虫効果を発揮しえ, 鱗翅目にも効き殺虫スペクトルが幅広い原因かと思われる(斉藤, 1995)。

ニテンピラム, アセタミプリドについての詳細は本号, イミダクロプリドについては植物防疫第47巻第5号を参照されたい。

## II 作用機構と選択毒性機構

ネオニコチノイドは, ニコチンと同じ部分構造(3-ピリジルメチルアミノ:3-PMA)をもち, ニコチン性アセチルコリン(nAChR)の認識部位と相互作用する(TOMIZAWA and YAMAMOTO, 1992)。イミダクロプリド類縁体のツマグロヨコバイへの殺虫力とニコチノイドのイエバエへの殺虫力, また [<sup>3</sup>H] α-ブングロトキシン(α-BGT)をプローブとしたミツバチ頭部のnAChRへの結

合力を比較したところ, 両グループの構造活性相関は類似していた(TOMIZAWA and YAMAMOTO, 1993)。 [<sup>3</sup>H] フェンサイクリジンをプローブとしTorpedoのnAChRのイオンチャンネル開口への効果を見た結果, ネオニコチノイドはニコチン同様アゴニスト作用を呈した(TOMIZAWA et al., 1995)。このようにニコチノイドとネオニコチノイドは第一近似として同じカテゴリーの殺虫剤といえる。しかしニコチンは脊椎動物への毒性が強く, 殺虫効力は限られているのに反し, ネオニコチノイドは正に反対の特性を示し, ネオニコチノイドとニコチンとは選択毒性が大きく異なっている(表-1)。nAChRは脊

表-1 ニコチンとイミダクロプリドの選択毒性

| 殺虫剤            | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |      |
|----------------|--------------------------|------|
|                | ラット                      | イエバエ |
| <i>l</i> -ニコチン | 53                       | 272  |
| イミダクロプリド       | 450                      | 22.3 |

表-2 脊椎動物, 昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体認識部位へのニコチノイド, ネオニコチノイド, 関連化合物の結合親和性

| リガンド/<br>プローブ       | IC <sub>50</sub> (μM)     |                        |                        |
|---------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
|                     | ラット<br>脳                  | シビレエイ<br>電気器官          | ミツバチ<br>頭              |
|                     | [ <sup>3</sup> H]Nicotine | [ <sup>3</sup> H]α-BGT | [ <sup>3</sup> H]α-BGT |
| <i>l</i> -Nicotine  | 0.01                      | 23                     | 1.3                    |
| <i>l</i> -Anabasine | 0.29                      | 193                    | 2.0                    |
| Nicotyrine          | >1,000                    | >1,000                 | >1,000                 |
| TMA                 | —                         | 197                    | 542                    |
| Imidacloprid        | 0.98                      | 1,060                  | 2.0                    |
| Nitenpyram          | —                         | >300                   | 61                     |
| Acetamiprid         | —                         | >300                   | 8.8                    |
| NMTHT               | 109                       | 1,594                  | 1,364                  |

結合親和性: IC<sub>50</sub>の逆数

表-3 化学構造と結合親和性

| リガンド                | 3-PMA* | イオン化 | 結合親和性 |    |
|---------------------|--------|------|-------|----|
|                     |        |      | 脊椎動物  | 昆虫 |
| <i>l</i> -Nicotine  | あり     | 大    | 強い    | 強い |
| <i>l</i> -Anabasine | あり     | 大    | 強い    | 強い |
| Nicotyrine          | あり     | 小    | 弱い    | 弱い |
| TMA                 | なし     | 大    | 強い    | 弱い |
| NMTHT               | なし     | なし** | 弱い    | 弱い |
| Imidacloprid        | あり     | なし** | 弱い    | 強い |
| Nitenpyram          | あり     | なし** | 弱い    | 強い |
| Acetamiprid         | あり     | なし** | 弱い    | 強い |

\*: 3-ピリジルメチルアミノ部分構造

\*\* : 部分陽荷電を持つ

脊椎動物では中枢と末梢神経系にあるが、昆虫では中枢神経系にしかない。ニコチンの主な作用点である脊椎動物の神経筋接合部のモデルとして Torpedo の電気器官の nAChR を、またマウス脳、ミツバチ頭部から中枢神経系 nAChR を調製した。表-2, 3 に示すように nAChR への結合に関し、昆虫では 3-PMA 部分を持つこと、脊椎動物ではイオン化度の高いことが必要条件であった (YAMAMOTO et al., 1995)。このことはまたアゴニスト作用としての効果に反映し、Torpedo ではイミダグロブリンの効果は *l*-ニコチン、テトラメチルアンモニウム (TMA) に比べ弱かった (TOMIZAWA et al., 1995 a)。

問題は 3-PMA 部分を持つネオニコチノイドがなぜ脊椎動物で弱く、昆虫では強いからである。Beers and Reich (1970) は nAChR のリガンドの共通の特徴として、陽荷電の中心から 5.9 Å のところで水素結合を作れる電子供与基があることを上げている。アセチルコリンでは 4 級窒素原子とカルボニル酸素がこの条件にかなう一方、4 級窒素原子とエーテル酸素はムスカリン性受容体との結合に必要とされている。脊椎動物の受容体との結合には 1 単位の陽荷電の方が重要らしく、簡単なテトラメチルアンモニウムイオンでもかなりの結合親和性があるが、昆虫の受容体との結合には両者が受容体との結合に与か

っていると解せられる。ニコチノイドではイオン化したピロリジル窒素原子が陽荷電の中心となり、3-ピロリジル窒素原子が電子供与基となり、上記の条件を満たしており、2-または 4-ピロリジルではこの条件を満たさない。ニコチノイドのアミノ窒素原子とネオニコチノイドの構造上対応する窒素原子の <sup>15</sup>N-NMR を測定したところ、ネオニコチノイドの当該窒素原子上の非共有電子対がニトロメチレン、ニトロイミン、シアノイミン等の電子吸引性基により非局在化、すなわち部分陽荷電を帯びていることが示された (YAMAMOTO et al., 1995)。これが 3-ピロリジル窒素原子と相まって、脊椎動物の nAChR との相互作用には不十分だが昆虫の nAChR との相互作用には

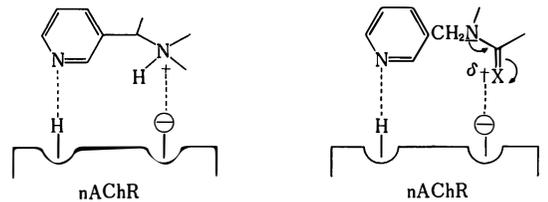


図-1 ニコチノイド、ネオニコチノイドと昆虫受容体との相互作用

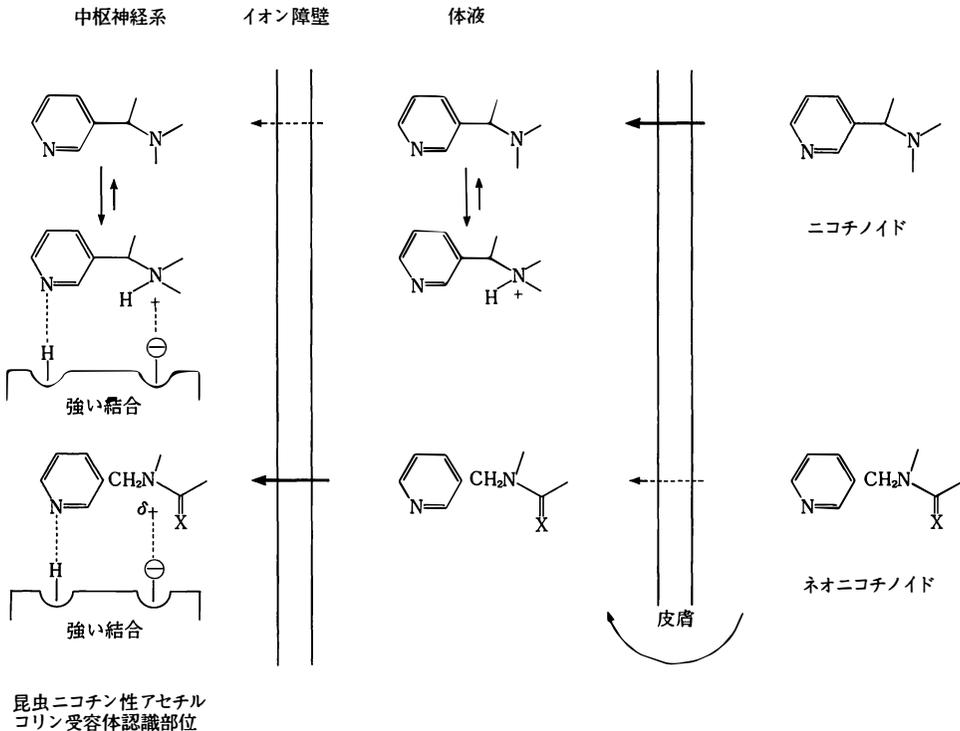


図-2 昆虫でのニコチノイド、ネオニコチノイドの作用

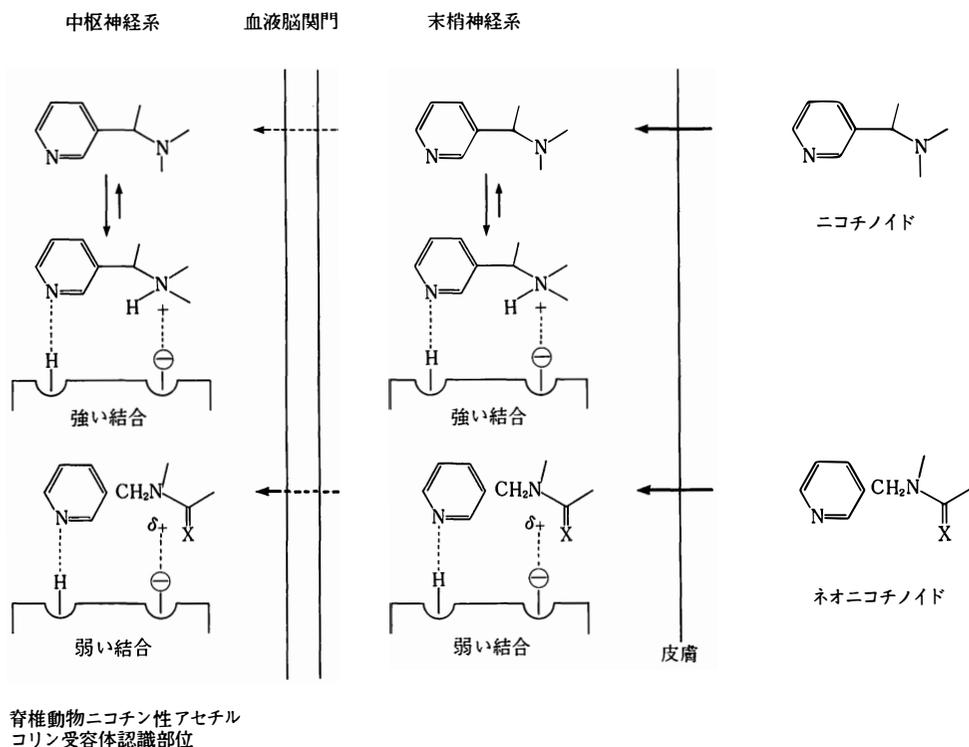


図-3 脊椎動物でのニコチノイド、ネオニコチノイドの作用

十分であるといえる(図-1)。なお電子吸引性基も結合に関係している証拠もある(YAMAMOTO, 1995)。NMTHTは3-ピリジル窒素原子を欠くため結合親和性が低い。しかしこの化合物は昆虫に強い興奮作用をもたらす、この理屈だけでは説明できない作用機構が推測される。

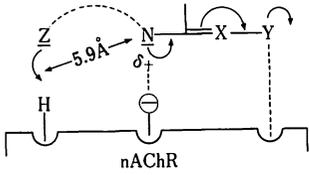
昆虫では、イミダクロプリドは体内に入るとイオン化していないので、中枢神経系内の作用点に到達しやすく、結合力、殺虫力は共に強い。ニコチンは結合力は強いがイオン化しているため到達性が悪く、殺虫力が限定される(図-2)。他方脊椎動物ではイオン化したニコチンは容易に神経筋接合部に到達し毒性を発揮するが、イミダクロプリドの結合力、毒性は共に弱い(図-3)。昆虫と脊椎動物(シビレエイ)とのニコチン性アセチルコリン受容体には若干の相違があり(TOMIZAWA et al., 1995 b)、イオン化により1単位の陽荷電を持つニコチノイドはこの相違を区別できないが、部分陽荷電を持つネオニコチノイドはこの相違を認識しているといえる。このように、ネオニコチノイドの特色は電子吸引性基により与えられた窒素原子上の部分陽荷電にあるといえよう。

おわりに

かつて山本らは、ニコチンの必須構造部分の認識に基

づいて3-ピリジルメチルアミン化合物をはじめ多数の化合物を合成したが、強力な殺虫剤をえることはできなかった(山本, 1977)。受容体との結合にはイオン化が必要であり、イオン化は受容体への到達を妨げるという二律背反を克服できなかったためと理解している。ネオニコチノイドはこの課題を見事に解くとともに低毒性も達成した。イミダクロプリド、ニテンピラム、アセタミプリドの開発はどちらかといえば Chemo-rational design によったといえるが、ネオニコチノイドの作用機構、選択毒性機構、その分子の基盤が明らかになった今日、Bio-rational design が可能となろう。上記の三つのネオニコチノイドはいずれも6-クロル-3-ピリジルメチル部分を持ち、このクロル原子を欠くと殺虫力は激減することから、クロルニコチル化合物と称せられたが、受容体への結合親和性はクロル原子のかわりにメチル基ないし無置換でも十分ある。またメチル置換化合物は、対応するクロル置換化合物に匹敵する室内殺虫力がある。これらを勘案しクロル原子やメチル基は代謝部位の隠蔽ではないかと推測されたが、むしろ疎水性の増大による作用部位への到達性の向上にあることが判った(斉藤, 1995)。これまでの知見を総合すると、昆虫ニコチン性アセチルコリン受容体に強い親和力を持つには、電子吸引

性基により与えられた部分陽荷電と、これから5.9Åの所で水素結合をつくれる電子供与基があることが必要条件である。これを図示すれば次のようになる。



実用殺虫効果にはこの他皮膚透過性、移行性、活性化・

解毒代謝、排泄、環境安定性などがからまり、また合成の難易、コストの要因も関係するが、すでに上記のネオニコチノイド以外にも上記必要条件を満たしたいくつかの殺虫化合物が現れつつある。

過去を顧み将来を展望すると、図-4のような系統発生が見てとれる。カルタップ類縁殺虫剤は、ネレリストキシンに変換されて昆虫ニコチン性アセチルコリン受容体に作用し、クロルジメホルムはこれに似た作用点であるオクトパミン受容体に作用する。いずれも化学構造中に重要な機能を果たすと思われる窒素原子を持っており、

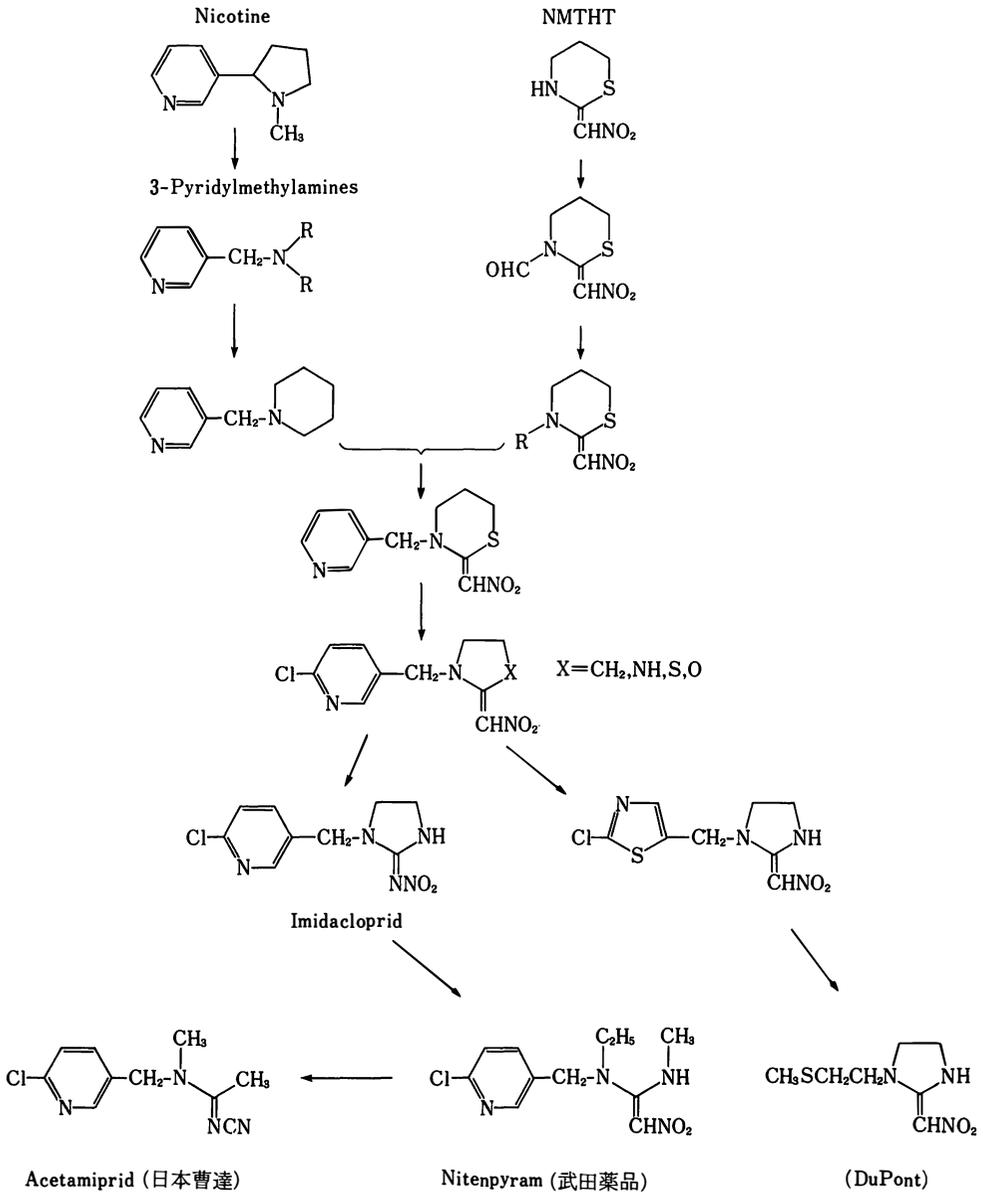


図-4 ネオニコチノイド展開の系統図

有機塩素、有機リン、カーバメート、ピレスロイドに続きネオニコチノイドを含む含窒素殺虫剤の将来が期待される。

引用文献

- 1) 赤山敦夫 (1995) : 日本農薬学会第 20 回大会講演要旨 : 37.
- 2) BAI, D. et al. (1991) : Pestic. Sci. 33 : 197.
- 3) BEERS, W. H. and E. REICH (1970) : Nature 228 : 917.
- 4) CHEUNG, H. et al. (1992) : Pestic. Sci. 34 : 187.
- 5) 石光圭一ら (1992) : 特公平 4-154741.
- 6) 岩谷宏司 (1995) : 日本農薬学会第 20 回大会講演要旨 : 33.
- 7) 利部伸三 (1995) : 同上 : 35.
- 8) LEECH, C. A. et al. (1991) : FEBS Lett. 290 : 90.
- 9) LIU, M.-Y. et al. (1993) : Pestic. Biochem. Physiol. 46 : 200.
- 10) 松田達彦 (1995) : 日本農薬学会第 20 回大会講演要旨 : 39.
- 11) MINAMIDA, et al. (1993) : J. Pesticide Sci. 18 : 41.
- 12) NISHIMURA, K. et al. (1994) : Pestic. Biochem. Physiol. 50 : 51.
- 13) 斉藤隆行 (1995) : 博士学位論文.

- 14) SATTELE, D. B. et al. (1989) : Proc. R. Soc. Lond. B 237 : 501.
- 15) SCHROEDER, M. E. and R. F. FLATTUM (1984) : Pestic. Biochem. Physiol. 22 : 148.
- 16) SHIOKAWA, K. et al. (1986) : European Patent EP 0 192 060 A 1.
- 17) SOLOWAY, S. B. et al. (1978) : In Advances in Pesticide Science, Part 2. ed. GEISSBUUEHLER, H. et al., pp. 206~217.
- 18) TAKAHASHI, H. et al. (1992) : Proc. Brit. Crop Protec. Conf. : 89.
- 19) 坪井真一 (1993) : 続医薬品の開発 18 巻農薬の開発(III) 矢島治明, 岩村 俊監修, pp. 629~648.
- 20) TOMIZAWA, M. and I. YAMAMOTO (1992) : J. Pesticide Sci. 17 : 231.
- 21) ——— (1993) : ibid. 18 : 91.
- 22) ——— et al. (1995 a) : ibid. 20 : 49.
- 23) ——— et al. (1995 b) : ibid. 20 : 57.
- 24) 山本 出 (1977) : 「農薬-デザインと開発指針」山本 出, 深見順一編, pp. 891~928.
- 25) YAMAMOTO, I. and M. TOMIZAWA (1993) : In Pesticides/ Environment: Molecular Biological Approaches, ed. Mitsui, T. et al., pp. 67~83.
- 26) ——— (1995) : 未発表.
- 27) ——— et al. (1995) : J. Pesticide Sci. 20 : 33.

学 界 だ よ り

○日本植物病理学会平成 8 年度植物感染生理談話会のお知らせ

会 期 : 平成 8 年 7 月 17 日(水)13 時~19 日(金)12 時まで

会 場 : 宮城勤労総合福祉センター 蔵王ハイツ  
(〒 989-09 宮城県刈田郡蔵王町遠刈田温泉 上原 128 TEL 0224-34-2311)

テーマ : 植物感染生理学研究の現状と将来展望——若手研究者を中心として——

(7 月 17 日)

開会挨拶, 講演 (13 : 10~16 : 50), 懇親会 (18 : 00~)

I. 講演

Bymovirus の病原性に関する遺伝子  
(農研セ) 柏崎 哲氏

レタス腐敗病菌 *Pseudomonas cichorii* における  
病徴発現物質について (野菜茶試盛岡) 白川隆氏

ハクサイ根こぶ病菌 *Plasmodiophora brassicae*  
の病徴発現について (茨城生工研) 成澤一彦氏

植物感染の特異性 : 宿主特異的毒素生成菌を例に  
して (鳥取大農) 児玉基一朗氏

植物の病害抵抗性における細胞骨格の役割  
(三重大生物資源) 小林一成氏

*Pseudomonas syringae* の非病原性遺伝子 *avr D* 由来  
エリシター・シリノグライドに対するダイズ蛋白  
の特異的結合 (北大大学院理学) 竹内洋二氏

大豆由来グルカンエリシター受容体の精製とクロ  
ーニング (キリンビール基盤研) 柿谷 誠氏

(7 月 18 日)

特別講演, 親睦・登山等, 講演

II. 特別講演

細胞表層から核への情報伝達

(東北大医) 菅原和夫氏  
プロテインホスファターゼと細胞機能の制御

(東北大加齢研) 田村真理氏  
植物細胞におけるリン酸化によるタンパク質生合  
成の制御 (岩手大農) 江尻慎一郎氏

III. 講演

キュウリモザイクウイルス RNA レプリコン発現タ  
パコの作製と解析 (日本たばこ) 鈴木 匡氏

プロモウイルスの細胞間移行と宿主適応  
(京大農) 三瀬和之氏

病害抵抗性におけるサリチル酸を介した情報伝達  
機構 (農工大農) 高橋英樹氏

(7 月 19 日) 講演

IV. 講演

いもち病抵抗性誘導物質の作用機構の研究  
(明治製菓薬総研) 御堂直樹氏

植物防御応答にかかわるシグナル伝達機構——病  
原菌シグナルによる制御 (岡山大農) 豊田和弘氏

植物の感染応答における情報伝達とホスホリパー  
ゼ (名大農) 川北一人氏

*Rhizoctonia solani* のヘアピン・ループ線状プラ  
スミドと新規タンパク質 (東北大農) 宮坂 篤氏

イネいもち病菌 *Magnaporthe grisea* の高密度  
RFLP 染色体地図の作製  
(日本たばこ研) 新田直人氏

総括 (東北大農) 江原淑夫氏

申し込み

: 出席ご希望の方は、6 月 15 日までに下記宛ご連絡下  
さい。詳しい案内と申し込み用紙が送られます。

申し込み多数の場合は 120 名まで。

〒 997 山形県鶴岡市若葉町 1-23 山形大学農学部  
生物生産学科 平成 8 年度植物感染生理談話会事務局

TEL 0235-28-2849(直通) FAX 0235-28-2812