

新規殺菌剤オキシポコナゾール フマル酸塩の 開発と生物活性

大塚化学株式会社 ^{もり}森 ^た田 ^{たか}孝 ^{のぶ}延
 宇部興産株式会社 ^{にし}西 ^{むら}村 ^{たかし}孝

はじめに

SBI (Sterol biosynthesis inhibitor) 剤は、その高い抗菌活性と広い抗菌スペクトルもさることながら、比較的耐性菌が出現し難いことが特長の一つとされている。そのため、殺菌剤の中においても最も研究開発が盛んに行われている系統の一つである。国内においても本系統の薬剤に関してはすでに19薬剤が登録・販売されており、現在も引き続き、その研究開発が行われている。

本稿で解説するオキシポコナゾール フマル酸塩 (オーシャイン) は、宇部興産株式会社と大塚化学株式会社との間で共同開発した新規イミダゾール系 SBI 剤である。本剤は1992 (平成4) 年から委託試験番号 UBF-

910として社団法人 日本植物防疫協会を通じ、日本国内の各公的機関において数多くの委託試験が行われた。一連の検討を通じてその高い防除効果と優れた安全性が確認されたことから、2000 (平成12) 年4月28日に農薬登録 (登録番号: 第20357, UBE オーシャイン水和剤; 第20358, オーシャイン水和剤) された。

本剤は従来の SBI 剤と同様に各主要果樹の黒星病、赤星病、灰星病、うどんこ病等に卓効を示すだけでなく、従来の SBI 剤では効果の低いリンゴモニリア病・黒点病、ナシ黒斑病、ブドウ灰色かび病・黒とう病、モモホモプシス腐敗病、カンキツ灰色かび病・そうか病・貯蔵病害等にも高い効果を示す。なお、SBI 剤としては初めて灰色かび病にも登録を取得した薬剤といえる

表-1 オキシポコナゾール フマル酸塩 (オーシャイン) の適用病害および使用方法

作物名	適用病害名	希釈倍数 (倍)	10 a 当たり散布液量 (l)	使用時期	総使用回数	使用方法
リンゴ	黒星病 赤星病	3,000~4,000	200~700	収穫7日前まで	5回以内	散布
	モニリア病 斑点落葉病 黒点病	2,000~3,000				
	すす点・すす斑病	3,000				
アウトウ	灰星病	3,000	200~500	収穫前日まで	3回以内	
ナシ	黒星病 赤星病	3,000~4,000				
	黒斑病	2,000				
モモ	灰星病 黒星病	2,000~3,000	200~500	収穫前日まで	3回以内	
	ホモプシス腐敗病	1,000~2,000				
ブドウ	うどんこ病 黒とう病	2,000~3,000	200~700	収穫7日前まで	5回以内	
	灰色かび病	2,000				
カンキツ (ミカンを除く)	そうか病 灰色かび病	2,000	200~700	収穫前日まで	5回以内	
ミカン	貯蔵病害 (緑・青かび)					

Development and Fungicidal Activity of New Fungicide "oxpoconazole fumarate". By Takanobu MORITA and Takashi NISHIMURA

(キーワード: オキシポコナゾール フマル酸塩, オーシャイン水和剤, SBI 剤, 灰色かび病)

(表-1)。

Botrytis cinerea は多犯性の植物病原菌であり、多くの果樹・野菜・花きに対して灰色かび病を引き起こす重要病害である。なお、この灰色かび病菌にはすでに多くの既存剤に対する耐性菌が出現しており、防除上の大きな問題となっている。既存剤と交叉しない新規剤の開発が望まれており、本剤は灰色かび病にも登録を取得したことによって、既存のSBI剤にはない同時防除性を有している。本報では本剤の概要、開発の経緯、および灰色かび病に対する作用機構と作用特性に関して紹介する。

I 成分・理化学的性状

1 名称および化学構造等

一般名：オキシポコナゾール フマル酸塩 (oxpoconazole fumarate)

商品名：オーシャイン水和剤

試験名：UBF-910 水和剤

化学名：ピス [(RS)-1-(2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル)=イミダゾリウム] フマラート

bis [(RS)-1-(2-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2,4,4-trimethyl-1,3-oxazolidin-3-ylcarbonyl)imidazolium] fumarate

構造式：図-1 に示す

2 物理化学的性質・人畜毒性・有用生物等に及ぼす影響

オキシポコナゾール フマル酸塩は普通物に分類され、魚毒性はA類相当、訪花昆虫・天敵類・蚕・発酵酵母等の有用生物に対してもほとんど影響を及ぼさない。また、ワインの品質にも影響を及ぼさないことが確認されている。本剤の畑地土壌における有機炭素吸着係数(K'_{oc})は1,000以上で、土壌中の移行性は小さく、地下水等の水系への影響も少ない薬剤と考えられる。果樹等に散布された本剤の一部は土壌中に入るが、土壌中における半減期は23~34日で、最終的には土壌微生物等によって炭酸ガスにまで分解されることから土壌中に蓄積することはない。

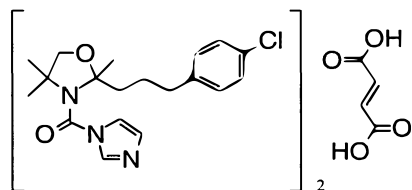


図-1 オキシポコナゾール フマル酸塩の化学構造

以上、本剤は動植物に対する安全性が高い上、環境に対しても好ましい化合物であると考えられる。

3 作物残留性

オキシポコナゾール フマル酸塩の登録保留基準は作物残留試験の結果に基づき、ミカン0.5 ppm, ミカン以外のカンキツ類5 ppm, 第一大粒果実類2 ppm, 第二大粒果実類2 ppm, 小粒果実類5 ppmと設定された。

4 代謝

オキシポコナゾール フマル酸塩の動物代謝は、ラットを用いた試験では単回・反復投与ともに速やかに吸収・排泄され、 ^{14}C は主に肝臓・腎臓に分布したが、速やかに尿・糞中に排泄された。いずれの試験においても排泄挙動の変化は認められず、臓器・組織への顕著な貯留性・蓄積性は認められなかった。一方、植物代謝に関しては、果実・葉面に処理した本剤は速やかに代謝・分解され、可食部への移行はわずかであった。また、土壌に処理した本剤の土壌から果実への ^{14}C の移行も極めて低かった。

II 開発の経緯

オキシポコナゾール フマル酸塩はプロクロラズやペフラゾエートと同様に、1-イミダゾリルカルボキサミド構造を有する化合物である。本剤は主にペフラゾエートの構造活性相関に基づいて化合物のデザインと構造の最適化を行った(西村, 1994)。以下にその経緯を述べる。

ペフラゾエートはイネ種子消毒剤として高い効果を有しているものの、茎葉散布剤としての防除効果は十分とはいえなかった。その要因の一つとして、N-CO-N結合が葉面上で速やかに分解することが推定された。そこで、N-CO結合まわりを嵩高くすることによって化合物の安定性を改善できれば、さらに高い効力を持つものへ誘導できると考えた。その条件を満たすリードは種々考案できるが、自社化合物の中から生物活性自体は低位であるものの、この構造要件を満たす骨格であるオキサゾリジン誘導体をリードとして合成展開を行った。ちなみに、構造最適化の過程ではペフラゾエート関連化合物の定量的・定性的構造活性相関情報を利用しながら種々の誘導体を合成評価した。その結果オキシポコナゾールを見出し、実用化の際には物理化学性状を考慮したうえで、フマル酸塩を選抜した(西村, 2000)。

III 作用機構と作用特性

1 作用機構

各種SBI剤の中でも本剤が灰色かび病に対して高い効果を示す理由を解明するに当たり、まずはその作用機

構に関してステロール生合成阻害以外の作用点が存在する可能性を挙げ、定法に従って作用点を検討した。第一に、灰色かび病菌を用いてSBI作用を検討したところ、本剤の作用点は既存のSBI剤同様、C14位脱メチル化阻害(DMI)であることが確認された。なお、既存SBI剤の代表として対照薬剤に用いたT剤(イミダゾール系SBI剤)と比較して、この灰色かび病菌に対するDMI作用自体が強い傾向にあり、後述する抗菌活性の差と相関していた。以上のことから、本剤は既存SBI剤と比較して灰色かび病菌の作用点に対する親和性が高い可能性が示唆された。第二に、イネいもち病菌を用いて呼吸阻害、タンパク質生合成阻害、リン脂質生合成阻害等を検討し、さらにはグルタチオンレダクターゼ阻害を検討した結果、いずれの阻害活性も認められなかった。第三に、イネいもち病菌および灰色かび病菌を用いてキチン生合成阻害作用を検討した結果、本剤10 ppm処理において、キチンの生合成が抑えられる傾向にあった。ただし、本剤0.1 ppm処理においてはその傾向は認められなかった。なお、同様の作用はポリオキシシン剤にも認められたが、既存SBI剤の代表として対照薬剤に用いたT剤(イミダゾール系SBI剤)には認められなかった(田中・森田, 2000)。

以上、本剤の灰色かび病に対する作用機構に関しては、DMI作用と共にキチン生合成阻害作用が関与している可能性が示唆された。ただし、その活性程度から判断して、本剤の一次作用点はあくまでもC14位脱メチル化阻害(DMI)であると考えている。なお、このキチン生合成阻害作用が防除効果に対して、実際にどの程度寄与しているかに関しては、現在も引き続き検討中である(表-2)。また、上述した灰色かび病菌の作用点(SBI)に対する本剤の親和性が高い可能性に関しては、今後の検討課題としたいと考えている。

2 抗菌活性

本剤は分子中に一個の不斉炭素を有するラセミ体であ

表-2 作用機構

検討項目	作用の有無 ^{a)}	作用点としての評価
エルゴステロール生合成阻害	◎	一次作用点
キチン生合成阻害	○	二次作用点?
呼吸阻害	×	
タンパク質生合成阻害	×	
リン脂質生合成阻害	×	
グルタチオンレダクターゼ阻害	×	

^{a)} ◎は本剤0.1~1 ppm処理で活性あり, ○は1~10 ppm処理で活性あり。

る。本剤の各植物病原菌に対する抗菌活性のエンナンチオ選択性を検討した結果、イネばか苗病菌(*Gibberella fujikuroi*)、イネごま葉枯病菌(*Cochliobolus miyabeanus*)、イネいもち病菌(*Pyricularia oryzae*)に対するEC₅₀値の差はほとんど認められなかった。しかしながら、灰色かび病菌(*Botrytis cinerea*)に対してはEC₅₀値で20倍程度の差が認められた。本剤は子のう菌類、不完全菌類に対して強い抗菌活性を示し、特に灰色かび病菌に対する抗菌活性は既存のSBI剤と比較して高かった(表-3)。また、灰色かび病に対する効果をキュウリ子葉ペーパーディスク法で検討したところ、本剤の効果は既存のSBI剤と比較して明らかに優り、灰色かび病専用剤であるジカルボキシイミド系薬剤とほぼ同等であった。

3 作用特性

本剤の灰色かび病やうどんこ病に対する各種作用特性を検討した(森田, 1999; 2000)。①灰色かび病菌の胞子発芽に対してはごく弱い阻害作用しか示さないが、発芽管の伸長、付着器の形成、細胞内への侵入、および細胞内での菌糸まん延に対しては強い阻害作用を示した。また、胞子形成に対しても適度な抑制作用を示した。なお、発芽管への影響を顕微鏡観察したところ、伸長を完全に阻害する2 ppm処理で発芽管の短縮・膨潤化等が認められた。②適度な浸透性を示すが、浸透移行性とペーパーアクションは示さなかった。③適度の予防効果と優れた治療効果を示すうえに、耐雨性にも優れていた(表-4)。次に、既存剤との交叉耐性の有無について検討した。各地から分離した灰色かび病菌(他剤感受性・低感受性菌株)を用いて本剤に対する感受性ベースラインを作成したところ、全菌株に対して同様の抗菌活性を示

表-3 各種植物病原菌に対する抗菌活性

《菌類名》植物病原菌名	病害名	EC ₅₀ (ppm) ^{a)}	MIC (ppm)
Oomycetes			
<i>Phytophthora infestans</i>	トマト疫病	12.030	> 100
Basidiomycetes			
<i>Corticium rolfsii</i>	ダイズ白絹病	5.411	> 100
Ascomycetes			
<i>Monilinia fructicola</i>	モモ灰星病	0.002	0.14
<i>Venturia nashicola</i>	ナシ黒星病	0.019	0.14
Deuteromycetes			
<i>Botrytis cinerea</i>	ブドウ灰色かび病	0.058	3.7
<i>Penicillium digitatum</i>	カンキツ緑かび病	0.114	3.7

^{a)} 平板希釈法によって菌糸生育阻害率を調査し、EC₅₀とMIC値を算出した。

表-5 感受性ベースライン (灰色かび病菌)

供試菌株 ^{a)}	オキシポコナゾール フマル酸塩		B 剤 (ベンゾイミダゾール系)	
	MIC (ppm) ^{b)}	EC ₅₀ (ppm)	MIC (ppm)	EC ₅₀ (ppm)
S・S・HR	3.7	0.13	0.41	0.14
HR・S・S	3.7	0.13	> 100	> 100
HR・MR・S	3.7	0.12	> 100	> 100
HR・MR・WR	3.7	0.14	> 100	> 100

^{a)} 記号は順にベンゾイミダゾール系, ジカルボキシイミド系薬剤, および N-フェニルカーバメート系剤に対する感受性を示した。 ^{b)} 平板希釈法によって菌糸生育阻害率を調査し, EC₅₀ と MIC 値を算出した。

表-4 作用特性

作用特性	検討内容	対象病害	評価 ^{a)}
生活環と作用部位	胞子発芽阻害	灰色かび病	△×
	発芽管伸長阻害	〃	◎
	付着器形成阻害	〃	◎~○
	菌糸組織内侵入阻害	〃	◎~○
	菌糸生育阻害	〃	○
	胞子形成阻害	〃	△
	予防効果	莖葉処理/ 胞子接種	灰色かび/ うどんこ病
治療効果	〃	〃	◎
残効性	〃	〃	○~△
耐雨性	人工降雨/ HPLC 定量	(カンキツ)	○
浸達性 (葉裏→葉表)	莖葉処理/ 胞子接種	うどんこ病	○
浸達性 (葉表→葉裏)	〃	うどんこ病	○
浸透移行性 (葉先→基部)	〃	うどんこ病	×
浸透移行性 (基部→葉先)	〃	うどんこ病	×
浸透移行性 (葉右→葉左)	〃	うどんこ病	×
浸透移行性 (根部→莖葉)	土壌処理/ 胞子接種	うどんこ病	×
ペーパーアクション	莖葉処理/ 胞子接種	うどんこ病	×

^{a)} 評価: ◎, 非常に優れる; ○, 優れる; △, やや劣る; ×, 劣る。

し, 既存灰色かび病用薬剤と交叉しなかった (表-5)。さらに, SBI 剤感受性・低感受性うどんこ病菌を用いて交叉耐性の有無を検討したところ (森田・西村, 2001), 既存 SBI 剤と交叉するが, その resistance factor は明らかに小さかった (表-6)。

IV 上手な使い方

オキシポコナゾール フマル酸塩は既存 SBI 剤の対象病害である黒星病・赤星病・灰星病・うどんこ病等を始めとし, ジカルボキシイミド系薬剤やベンゾイミダゾール系薬剤の対象病害である各種灰色かび病, リンゴモニリア病, ナシ黒斑病, モモホモプシス腐敗病, ブドウ黒

表-6 既存 SBI 剤との resistance factor の比較

供試薬剤	resistance factor ^{a)}
オキシポコナゾール フマル酸塩	17
T 剤 (イミダゾール系 SBI 剤)	78
T 剤 (トリアゾール系 SBI 剤)	270

^{a)} 中沢らの方法 (植物防疫 48(6)1994) を基に, キュウリうどんこ病の各菌株 (SBI 剤感受性・低感受性) に対する EC₅₀ 値から resistance factor を算出した。

とう病, カンキツそうか病・貯蔵病害 (緑・青かび) 等も同時に防除することができる。すなわち, まずは本剤を既存の SBI 剤の使用時期に当てはめたうえ, 広いスペクトルを考慮し, より多くの同時防除の可能性を追求することが本剤の上手な使い方になると考えている (図-2)。

おわりに

オキシポコナゾール フマル酸塩 (オーシャイン) は広い適用病害に卓効を示す。また, 現在問題となっているベンゾイミダゾール系薬剤やジカルボキシイミド系薬剤の低感受性菌に対しても, 感受性菌と同様に高い効果を示す。さらには, 既存 SBI 剤が実用的な効果を示さない灰色かび病等にも有効であることが確認されている。すなわち, 本剤は多くの場面で複数病害の同時防除が可能のため, 各作物の病害防除において散布回数削減が可能であり, 低感受性菌による効力低下に対して改善が期待できると考えている。

現在, リンゴ, オウトウ, ナシ, モモ, ブドウ, およびカンキツの計 6 作物の主要病害 (20 病害) に登録を取得済みである。また, リンゴうどんこ病, オウトウ幼果菌核病, 貯蔵病害であるカンキツ黒腐病等への適用病害の拡大と, スモモ, ウメ, チャ, ナス, およびイチゴ等への適用作物の拡大を準備中である。今後は, 既存の SBI 剤にはない本剤独自の長を生かし, より多くの農業生産分野に貢献していきたいと考えている。

リンゴ	発芽期	展葉期	開花直前	開花期	落花直後	落花10日後	果実肥大期	
モニリア病								
黒星病								
赤星病								
(うどんこ病) ^a								
斑点落葉病								
黒点病								
すす点・すす斑病								
▲ ^b								
モニリア病・黒星病等防除時期 ← 4000倍散布 →								
黒星病・斑点落葉病・黒点病等防除時期 ← 3000倍散布 →								
オウトウ	発芽前	開花前	満開期	満開3日後	満開15日後	果実肥大期	収穫期	
灰星病								
(灰色かび病)								
(幼果菌核病)								
▲ ▲ ▲								
灰星病等防除時期 ← 3000倍散布 →								
ナシ	りん片脱落期	開花前	開花期	落花後	落花10日後	果実肥大期	収穫期	
黒星病								
赤星病								
黒斑病								
▲ ▲ ▲ △ △								
黒星病・赤星病等防除時期 ← 3000倍 → 黒星病果実感染時期								
黒斑病・黒星病等防除時期 ← 2000倍 →								
モモ	発芽期	開花期	幼果期	果実肥大期			収穫期	
灰星病								
黒星病								
ホモブシス腐敗病								
▲ ▲ ▲								
灰星病重点防除時期 ← 3000倍 →								
灰星病・ホモブシス腐敗病等防除時期 ← 2000倍 →								
ブドウ	萌芽期	展葉期	開花期	落花期	小豆大期	袋かけ	果実肥大期	収穫期
黒とう病								
灰色かび病								
うどんこ病								
▲ ▲ ▲								
黒とう病・灰色かび病防除時期 ← 2000倍 →								
灰色かび病・うどんこ病防除時期 ← 2000倍 →								
カンキツ	発芽期	開花期	落弁期	幼果期	果実肥大期		収穫期	
そうか病								
灰色かび病								
貯蔵病害								
▲ ▲ ▲ ▲ ▲								
灰色かび病・そうか病防除時期 ← 2000倍 →								
貯蔵病害防除時期 ←2000倍→								

図-2 オキシポコナゾール フマル酸塩(オーシャイン)のターゲットと上手な使い方
^{a)}()内の病害は登録拡大準備中,^{b)}▲はオーシャインの使用適期を示す,^{c)}網掛け部分は対象病害の発生時期および発生盛期を示す。

引用文献

- 1) 西村 孝ら (1994): 日本農薬学会大会講要, p. 78.
- 2) ———ら (2000): 同上, p. 40.
- 3) 田中敏房ら (2000): 日本植物病理学会大会講要, p. 208.
- 4) 森田孝延ら (2000): 四国植防大会講要, pp. 55~56.
- 5) ———ら (1999): 四国植防大会講要, p. 103.
- 6) ———ら (2000): 日本植物病理学会大会講要, p. 209.
- 7) 森田孝延, 西村 孝 (2001): 日本農薬学会農業生物活性研究会第18回シンポジウム講要, pp. 21~24.