

リレー連載

## 農薬を変えた農薬～開発ものがたり・日本の創薬力～(3)

## 殺菌剤ピリベンカルブ

クミアイ化学工業(株) 研究開発部

貴田 健一(きだ けんいち)

## はじめに

ピリベンカルブはクミアイ化学工業(株)とイハラケミカル工業(株)が創薬し、日本曹達(株)と共同開発したベンジルカーバメート系の新規殺菌剤である。本剤は果樹・野菜類の灰色かび病や菌核病、灰星病等の子う菌類をはじめとする病害に対して優れた防除効果を発揮する。2012年8月に単剤はファンタジスタ®顆粒水和剤(ピリベンカルブ40.0%)、混合剤はファンベル®顆粒水和剤(ピリベンカルブ10.0%、イミノクタジナルベシル酸塩15.0%)で農薬登録を取得した。本稿では本剤の開発経緯と特長、さらにその特長を活かした本剤の普及について紹介する。

## I 開発方針

クミアイ化学の殺菌剤開発の歴史は1969年の水稲用殺菌剤「アソジン」の開発から始まり、1981年に担子菌に防除効果を示す「メプロニル(商品名:バシタック)」,1995年に灰色かび病・うどんこ病に防除効果を示す「メバニピリム(商品名:フルピカ)」,2007年にべと病・疫病に防除効果を示す「ベンチアバリカルブイソプロピル(商品名:プロポーズ<TPN混合剤>)」となっている。これらの殺菌剤はいずれも特定の病害に対して効果を示す「単スペック型」の剤であり、ワイドスペックな殺菌剤は開発していなかった。

一方で、ピリベンカルブの探索が始まった1990年代はワイドスペックなDMI剤(ステロールのC14位の脱メチル化阻害剤)が世界の殺菌剤の主流となり、さらに天然抗菌物質をモデルとして合成展開されたワイドスペックで浸達性なども有するストロビルリン系(ST系)QoI剤が大型殺菌剤として台頭し始めていた時代である。そのため、クミアイ化学としても創製目標を「単スペック型」から「ワイドスペック型」へと変更し、ST系QoI剤の探索を実施することとなった。しかしなが

ら、当時は既に多くのST系QoI剤の特許が出願されており、後発剤となることは確実であったため、社内でも開発に前向きな意見ばかりではなかった。そこで、創製目標を従来と同様のST系QoI剤の開発ではなく、新しい系統のQoI剤の開発に軌道修正した。具体的な開発戦略として、まずはスペックでの差別化を目指し、ST系QoI剤の効果が低い灰色かび病・菌核病に卓効を示す剤を目指して探索・合成を進めることとなった。

## II ピリベンカルブの発見

前述の通りST系QoI剤との差別化を実現するためには、従来のQoI剤と大きく異なる骨格を有することが必須であると考えられた。そこで、これまでのST系QoI剤の基本骨格であるメトキシアクリレート系ではない新規骨格のQoI剤を探索することとした。まずはじめに2次元テンプレートを用いて各種既存ST系QoI剤の構造について比較を行った(図-1)。これによりST系QoI剤の構造は、生体内移行性に関与する「Carrier」と殺菌活性発現に関与する「Toxophore」からなり、ほとんどの薬剤はこの「Carrier」と「Toxophore」がベンゼン環を介してオルト位に結合していることが明らかとなった。この解析結果と先行技術情報を基に新たな骨格の探索をした結果、「Carrier」と「Toxophore」がベンゼン環を介してメタ位となる場合も殺菌活性を有し、新規性も高いことが明らかとなった(図-1(I))。

そこでこの構造をリード化合物として最適化を進め、1999年に「Toxophore」がカーバメート骨格の新規系統のQoI剤ピリベンカルブの合成に至った。我々は本化合物の系統をカーバメート骨格より、ベンジルカーバメート系(BC系)QoI剤として分類した。リード化合物の合成を開始してからピリベンカルブの合成に至るまでに約3年を費やし、合成化合物数は約1,100化合物に及んだ。

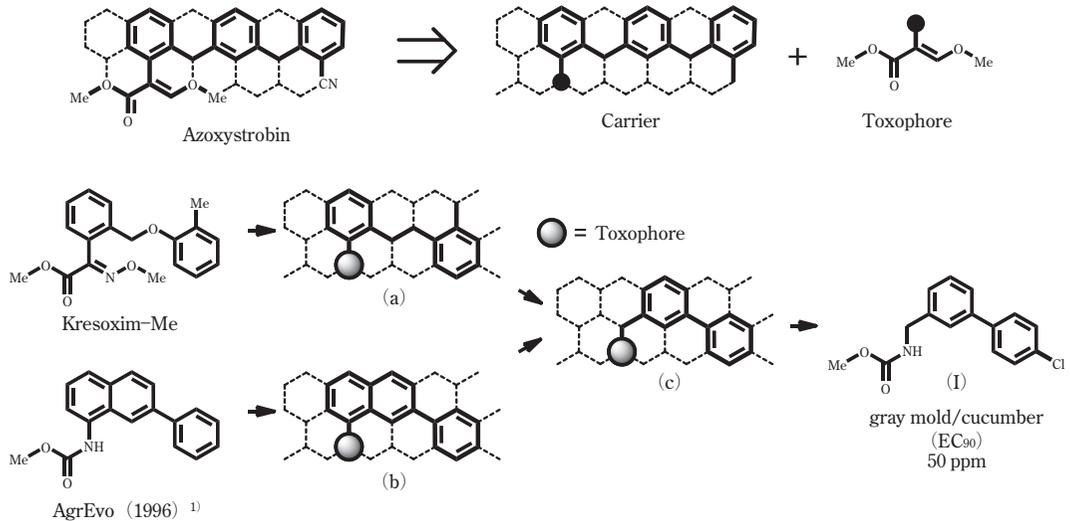


図-1 2次元テンプレートを用いたピリベンカルブのリード化合物の合成

### III 特性把握と委託試験開始、そして登録取得

ピリベンカルブ合成後は種々の特性把握および安全性・環境科学的な予備評価を進めた。その中で灰色かび病・菌核病に卓効を示すことに加えて、当時問題となり始めていたST系QoI剤耐性菌にも防除効果を示すこと、さらに植物体への安全性が高いことを見いだした。前述の新規骨格を合成したことにより、これまでのQoI剤にはない三つの大きな特長を得ることに成功した。これにより社内でも開発へのゴーサインが下り、2004年に本格的な委託試験を開始、2008年に登録申請、2012年8月20日に登録取得に至った。

### IV ピリベンカルブの特長

ピリベンカルブの作用機作はST系QoI剤と同様にミトコンドリアのComplex IIIである。しかしながら、前述の通り、ユニークな化学構造を持つためST系QoI剤にはない多くの特長を獲得することに成功した。ここではそれらの特長の詳細を紹介する。

#### (1) 防除スペクトラム

ピリベンカルブは子のう菌類や不完全菌類による病害に対して幅広い防除効果を示し、特にST系QoI剤が苦手としてきた各種灰色かび病・菌核病に対しても優れた防除効果を有する。一方で、卵菌類による病害に対しては活性を示さない(表-1)。

#### (2) 作用特性、防除特性

ピリベンカルブは予防効果および治療効果に加えて、病斑進展阻止効果、残効性を有する。また根および茎か

らの浸透移行性、葉表から葉裏への浸達性(図-2)を有している。菌核病をモデルとした検討では、菌糸生育阻害、胞子発芽阻害、菌核形成阻害、さらには子嚢盤形成阻害(図-3)を示すことも明らかとなっている。このように病原菌のすべてのライフステージに作用することによって本剤は各種菌核病に安定した防除効果を示す。さらにこれらの防除特性は圃場における安定した耐雨性・残効性につながっている。

#### (3) ST系QoI剤耐性菌に対する効果

ST系QoI剤は耐性菌発生リスクの高い剤として分類される。日本国内においても本系統の耐性菌はきゅうりうどんこ病から始まり、近年の稲いもち病まで25種類の病害で報告されている(石井, 2015)。これらの耐性菌の多くはシトクロムbの143番目のグリニンが1塩基置換によってアラニンに変わったG143A変異菌と呼ばれるものである。ピリベンカルブはこのG143A変異菌に対して交叉耐性を示すものの、その感受性低下幅はST系QoI剤と比較して明らかに小さい。また灰色かび病菌の試験では実際の圃場においても実用的防除効果を示すことを確認している(図-4)。同時に酵素阻害活性試験(SCR法)においても本剤の耐性菌に対する感受性低下の程度が低いことを確認している。さらに灰色かび病菌以外のST系QoI剤耐性菌に対しても、同様に感受性低下の程度はST系QoI剤と比較して低い。

#### (4) 植物に対する安全性

一般的にQoI剤のようにミトコンドリアの電子伝達系を阻害する剤は、ミトコンドリアが植物体にも存在しているため薬害発生リスクが高いとされる。実際にST

表-1 ピリベンカルブの各種植物病害に対する防除活性

分類	病害名	病原菌名	評価
卵菌類	キュウリ苗立枯病	<i>Pythium debaryanum</i>	—
	バレイショ疫病	<i>Phytophthora infestans</i>	—
	キュウリべと病	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>	—
子のう菌類	各種菌核病	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	+++
	ナシ黒星病	<i>Venturia nashicola</i>	+++
	ナシ輪紋病	<i>Botryosphaeria berengeriana</i>	++
	リンゴモニリア病	<i>Monilinia mali</i>	+++
	リンゴ褐斑病	<i>Diplocarpon mali</i>	+++
	モモ灰星病	<i>Monilinia fructicola</i>	+++
	イチゴ炭疽病	<i>Glomerella cingulata</i>	++
	チャ輪斑病	<i>Pestalotiopsis theae</i>	+++
	カンキツそうか病	<i>Elsinoëfawcettii</i>	+++
	カンキツ黒点病	<i>Diaporthe citri</i>	++
	コムギうどんこ病	<i>Blumeria graminis</i>	++
	イネごま葉枯病	<i>Cochliobolus miyabeanus</i>	+
	イネいもち病	<i>Magnaporthe grisea</i>	++
	不完全菌類	各種灰色かび病	<i>Botrytis cinerea</i>
モモホモブシス腐敗病		<i>Phomopsis sp.</i>	+++
モモ黒星病		<i>Cladosporium carpophilum</i>	+++
ナシ黒斑病		<i>Alternaria kikuchiana</i>	+++
タマネギ白斑葉枯病		<i>Botrytis cinerea, B. squamosa</i>	+++
タマネギ灰色腐敗病		<i>Botrytis allii</i>	+++
トマト葉かび病		<i>Fulvia fulva</i>	+++
ダイズ紫斑病		<i>Cercospora kikuchii</i>	+++
インゲン炭疽病	<i>Colletotrichum lindemuthianum</i>	++	
担子菌類	イネ紋枯病	<i>Thanatephorus cucumeris</i>	—
	ナシ赤星病	<i>Gymnosporangium asiaticum</i>	+

—：効果なし ～ +++：高い効果。

系 QoI 剤では薬害発生リスクから使用場面が制限されている。一方、ピリベンカルブはこれまで種々の作物を用いて薬害発生リスクを検討しているが、ST 系 QoI 剤で発生事例があるナシの開花期散布、オウトウの落花後散布、ハクサイの結球期前散布等で薬害を示さない。また植物体のミトコンドリアを用いた酵素阻害試験においても ST 系 QoI 剤と比較してピリベンカルブの各作物に対する阻害活性は低い（表-2）。このように本剤は酵素レベルからも選択性が高い剤と考えている。

## V 普及について

本剤は 2012 年に販売を開始し、ここまで紹介した特長を活かし普及推進を図っている。そのいくつかの事例を紹介する。

### (1) 灰色かび病・菌核病剤としての普及

本剤は ST 系 QoI 剤の特長である広スペクトラムを維持しつつ、これまでの ST 系 QoI 剤が苦手としてきた灰色かび病・菌核病に対しても卓効を示す。この特長を活かせる場面として開発当初から北海道の豆類灰色かび

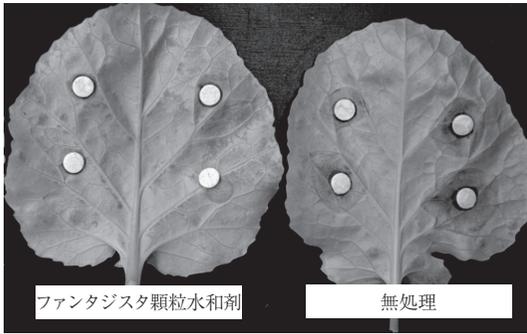


図-2 ピリベンカルブのキャベツ菌核病菌を用いた浸透性(葉表→葉裏)試験(接種5日後)  
 薬剤処理: ファンタジスタ顆粒水和剤3,000倍をキャベツ(品種: '四季穫')葉表に塗布した。  
 接種: 薬剤処理2日後に葉裏に子嚢胞子をペーパーディスク法により接種した。

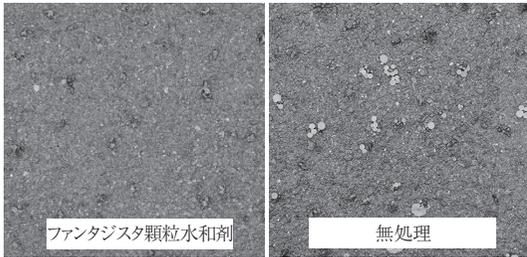


図-3 ピリベンカルブの菌核病菌を用いた子嚢盤形成阻害試験  
 菌核設置: 川砂を充てんした育苗箱に低温処理した菌核6g(100~150個)を均等に設置。  
 散布: 菌核設置当日および11日後, ファンタジスタ顆粒水和剤2000倍を200l/10a相当量散布。  
 調査: 設置29日後に子嚢盤形成を観察。

病・菌核病市場での普及を視野に開発を進めてきた。本分野ではこれまでSDHI剤, ベンゾイミダゾール系薬剤, N-フェニルカーバメート系薬剤, ジカルボキシイミド系薬剤, フルアジナム剤等が使用されてきたが, SDHI剤を除くいずれの系統の剤も耐性菌発生の報告があり, 耐性菌発生リスク回避のために新たな薬剤系統の投入が求められている(2008, 清水)。

本分野ではスペクトラムの問題からST系QoI剤は使用されていないため, ピリベンカルブはこの要望に応えることが可能な剤と考える。実際に2012年に上市して以降これまでに北海道における豆類分野では灰色かび病・菌核病の同時防除剤としての防除層の一部に採用していただいている。

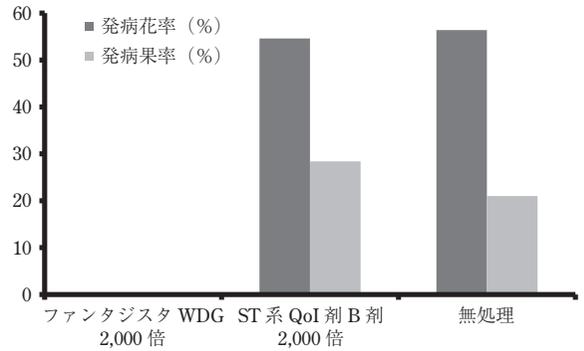


図-4 ピリベンカルブのST系QoI剤耐性カンキツ灰色かび病に対する防除効果  
 試験場所: 和歌山県果樹試験場内圃場。  
 薬剤散布: 2005年5月16日(満開~落弁期)。  
 接種: 2005年5月18日に胞子懸濁液を噴霧接種。  
 調査: 2005年5月24日(花弁), 6月10日(果実)。

表-2 ピリベンカルブおよび各種ST系QoI剤の灰色かび病菌と各種作物の酵素レベルでの阻害活性比

薬剤	キュウリ	トマト	インゲン
ピリベンカルブ	22	71	380
ST系QoI剤A剤	1	2.5	7.4
ST系QoI剤B剤	0.7	6.2	6.2

阻害活性比\* = 各作物のSCR阻害活性150値/灰色かび病菌のSCR阻害活性150値。

\*...数値が高いほど植物への選択性が高いことを示す。

(2) 薬害発生リスクの低さを活かした普及

本剤は各種薬害試験より薬剤発生リスクが低いことを確認している。この特長を活かした普及事例としてはナシ黒星病防除への活用が挙げられる。ナシ黒星病防除の最重要防除時期は落花後~落花10日後であるが, この時期は新葉展開期でもあり薬害が発生しやすい。ST系QoI剤は黒星病に対する活性が高いが薬害問題からこの時期の使用は制限され, 現場ではEBI剤に頼った防除体系となっている。地域によっては3回連続でEBI剤が散布される地域もあり, EBI剤低感受性菌が報告され問題となっている(菊原・石井, 2008)。

一方でピリベンカルブはナシに対してどの時期に使用しても薬害を生じることはなく, さらに黒星病に対しても安定した防除効果を発揮する(図-5)。この特長を活かし, ピリベンカルブを開花後から開花10日後の時期にEBI剤と体系で使用することで, EBI剤の耐性菌リスク回避を実現しつつ, 黒星病に対しても安定した防除体系が組めると考える。さらに, ピリベンカルブは心腐

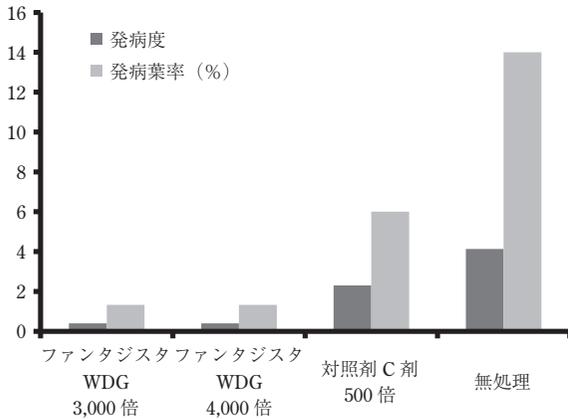


図-5 ファンタジスタ顆粒水和剤落花10日後散布のナシ黒星病に対する防除効果

りんぼう脱落期から落花直後までは下記の薬剤で通常防除した。落花10日後のみ供試薬剤を散布した。  
試験場所：クミアイ化学工業（株）生物科学研究所。  
薬剤散布：2011年3月24日（りんぼう脱落期，ジチアノン水和剤），4月8日（開花直前，フェナリモル水和剤），4月21日（落花直後，フェナリモル水和剤），5月2日（落花10日後，各供試薬剤）。

調査：5月17日 発病状況：5月第1週に初発確認，調査時には中発生。

れ症に対しても防除効果を示す（金子・牛尾，2011）ことから，落花10日後散布で黒星病と心腐れ症の同時防除剤としても期待できる。このような事例でこれまでに茨城県などの一部の防除暦に採用いただいている。

### （3）耐性菌に対する防除効果を活かした普及

本剤はST系QoI剤耐性菌に対しても防除効果を示す。この特長を活かした普及としては，かんきつ灰色かび病防除が挙げられる。これまでST系QoI剤が使用されており，一部地域でST系QoI剤耐性菌の発生と防除効果低下が報告されている。一方でピリベンカルブは本分野においてST系QoI剤耐性菌に対して実用的効果を発揮することが確認されている（愛媛県，2014）。このように本剤は耐性菌対策剤としても利用可能である。ただ

し，本剤はST系QoI剤耐性菌と交差耐性を弱いながらも示すことは事実であり，耐性菌対策が必要と考えている。そのため，果樹分野では使用回数を1回とし，ST系QoI剤との連散は行わない方針で普及を進めている。

## おわりに

ここまで述べてきたようにピリベンカルブはST系QoI剤の長所を継承しつつ短所を克服した剤であり，次世代型QoI剤である。薬剤開発を取り巻く環境は，食の安全・安心への関心の高まりを受けた規制強化により，新規系統の薬剤開発が厳しい状況になりつつある。このような状況の中で本剤のように従来の系統に新しい特性を付与させることは，薬剤の多様性を高める重要な手段の一つになると考える。

本剤は2012年の上市以降，ここで紹介した事例も含め，様々な場面で活用頂いている。しかしながら，本剤は日本の農業への貢献という観点ではまだスタートラインに立ったばかりである。本連載では「農薬を変えた農薬」の一剤として取り上げて頂いているが，この連載に相応しい剤となるためにも今後もさらなる普及・推進に邁進していく所存である。また同時にここで紹介した特性，特にST系QoI剤耐性菌に対して防除効果を示す作用メカニズムの解明は本剤の大きな課題である。これらの課題を解明することが，今後の本剤の確実な耐性菌対策及び更なる普及・推進に繋がるものと考えられる。これまでの本剤の開発においては多くの関係機関の皆様からご指導・ご助言を頂いてきた。今後の普及に際しても，関係機関の皆様と連携して活動を行っていく所存であり，引き続きご指導・ご助言をお願いする次第である。

## 引用文献

- 1) 愛媛県果樹試験場 HP (2014) : <http://www.pref.ehime.jp/kashi/paneru/documents/26sankande19.pdf>
- 2) 石井英夫 (2015) : 植物防疫 69 : 469 ~ 474.
- 3) 金子洋平・牛尾進吾 (2011) : 関東東山病害虫研究会報 58 : 63 ~ 66.
- 4) 菊原賢次・石井英夫 (2008) : 九州病害虫研究会報 54 : 24 ~ 29.
- 5) 清水基滋 (2008) : 農業時代 No.190 : 22 ~ 27.