

2022 年度北里大学大学院感染制御科学府

論文博士

殺虫剤アフィドピロペンの創出

堀越 亮

目次

序論

第1章 序論 I ー農薬の市場環境についてー	P1
第2章 序論 II ー創薬スクリーニング資源としての微生物代謝産物ー	P5

本論

第3章 殺虫剤探索の戦略	P10
第4章 殺虫化合物 Pyripyropene A (PP-A) の発見	P13
第5章 殺虫剤アフィドピロペン (AFD) の創出経緯	P21
第1節 第2リード PP8129 の創出	P21
第2節 ピリピロペン (PP) 誘導体の殺虫活性	P25
第3節 アブラムシ防除剤以外の用途について	P30
第6章 アフィドピロペン (AFD) の殺虫活性	P33
第1節 殺虫スペクトラム	P34
第2節 殺虫症状の特徴	P36
第3節 圃場有効性	P38
第4節 アフィドピロペン (AFD) の殺虫効果に関する作用機作	P42
第5節 非標的生物に対する影響	P46
第7章 その他の殺虫剤原体に関わる研究	P48
第8章 総合討論	P49
第9章 試験法	P51

参考文献	P67
------	-----

謝辞	P71
----	-----

第1章 序論 I－農薬の市場環境について－

農作物の生産性を上げるために、戦後、数多くの農薬が開発されてきた。殺虫剤に関しては、有機塩素系農薬 DDT に始まり、1960 年代以降の有機リン剤、カーバメート剤、合成ピレスロイド剤、1990 年代以降のネオニコチノイド剤、2000 年代以降のジアミド剤の開発（図 1-1～4）により農作物の収量および品質は飛躍的に改善されてきた¹。有機塩素系などの旧型農薬では単位面積あたりの投下量が 1～10 kg/ha も必要とする農薬も存在したが、1960 年代以降に開発された新規農薬の登場により、現在では 50 gai/ha 以下の薬量で優れた防除効果を有する農薬が多く上市されている¹。投下薬量が低減され、環境への負荷が減らされてきた一方で、農薬による哺乳動物、魚類、ミツバチ等の非標的生物に対する悪影響も報告されており²、近年、非標的生物に対する安全性や環境への負荷低減がさらに高いレベルで求められるようになってきている。また、ネオニコチノイドやジアミドの新規農薬は植物体上や根からの浸透移行性に優れ、作物への茎葉処理以外に、種子、苗、土壌など多用途に使用することが可能であり、各国での急速な普及に伴い、薬剤抵抗性害虫の発達事例も顕著になってきている。例えば、カメムシ目害虫を防除する主幹剤となっているネオニコチノイド剤に対し、代謝低毒性化およびターゲットサイト変異に起因する感受性低下が、アブラムシ類、コナジラミ類、ウンカ類などの害虫で問題となってきている^{3,4}。また、近年、ジアミド剤についても、穀類、野菜類で発生するメイチュウ、コナガの様なチョウ目害虫でやはり代謝やターゲットサイト変異による抵抗性が顕在化してきており⁵、これら抵抗性の発達を防ぐために作用機構の異なる薬剤のローテーション使用による防除体系が推奨されており、また交差抵抗性を示さない新規作用剤の開発が望まれている。また、このような状況に加え、近年、米国での「農業イノベーションアジェンダ」、欧州での「farm to fork 戦略」、日本での「みどりの食料戦略システム」に見るように、環境への負荷を減らす取り組みが各地で活発に議論されており、化学農薬の使用量をさらに低減させること、また選択性が高く、非標的生物への影響が少ない農薬が求められている。日本におけるみどりの食料システム戦略の中では、2050 年までに現行の化学農薬使用量を 50%に、肥料の量を 30%に減らす目標が示されている。天敵昆虫、微生物農薬のような生物農薬の使用、害虫の侵入を防ぐ防虫ネットや誘蛾灯など物理的な防除、害虫抵抗性、病害耐性を示す作物品種の使用（耕種的防除）を組合わせて、より環境への負荷が低い総合的な病虫害防除管理の方法が議論されている⁶。また、ミツバチなど有用生物へ悪影響を示す農薬の使用制限も検討されている。ミツバチは露地栽培や施設栽培の作物の受粉を媒介する昆虫の 1 種として、作物生産に深くかかわっており、日本における経済的価値は 4700 億円にも上り⁷、ミツバチへ影響が低い生産体系の確立が望まれている。ミツバチへの影響に関連する農薬の使用制限については、具体的には、欧州では 2013 年にミツバチに対する毒性の高いネオニコチノイド 3 種（図 1-2: イミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサム）、フェニルピラゾール系（図 1-3: フ

イプロニル)の一部用途が禁止され⁸、米国でも2015年にネオニコチノイド系4種の新たな使用方法での登録が承認しないことが決定された。これらネオニコチノイドやフェニルピラゾールは穀類などの害虫防除で普及率の高い農薬となっており(図1-5)、ネオニコチノイドとフェニルピラゾール系の2019年売上高は殺虫剤市場の29%を占める⁹。欧州では使用制限により作物の収量が大幅に悪化する、また、生産自体が不可能になる事例も報告されている¹⁰。例えば、UKではサトウ大根の栽培は、種子処理用のネオニコチノイド系薬剤の使用なしでは栽培は非常に難しい。農薬によるミツバチへの影響については、今なお実態調査が行われており、影響の強い農薬の使用制限や影響の低い使用方法への防除体系の変換が進んでいくと考えられる。

このように化学農薬の使用制限が強化される一方、2050年には、アジア、アフリカ等での人口増加が見込まれ、世界人口が97億人に達することが予測されている(表1-1)¹¹。この急速な人口増加に伴い、食糧需要の増加も見込まれ、限られた耕作地で単位面積当たりの収量を向上させていく必要がある。また、収量を向上させるだけでなく、消費者にとって安全かつ安心な農作物生産体系や環境への負荷が少ない持続可能な生産体系を整備していくことも必要である。生産性向上における化学農薬の果たす役割は依然大きく、安全性の高い、かつ環境への投下薬量が少なく選択的な農薬の開発が望まれる。筆者らは、生産性の改善に貢献できる安全性の高い農薬の創出を目指し、微生物二次代謝産物や合成化合物からの新農薬探索に取り組んできた。

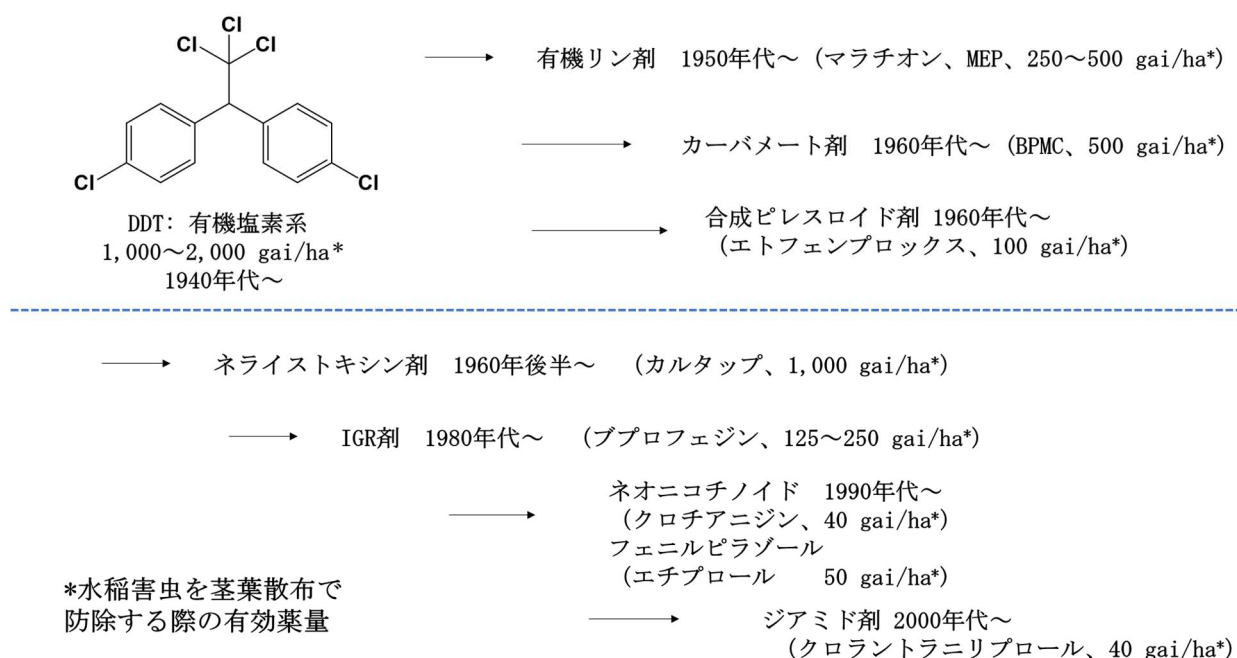
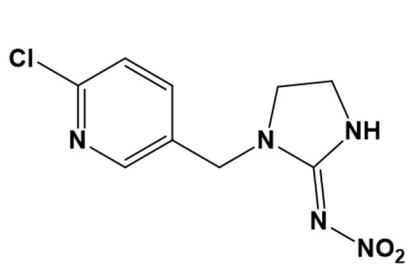
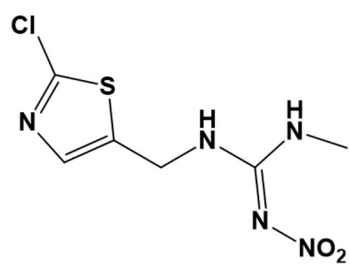


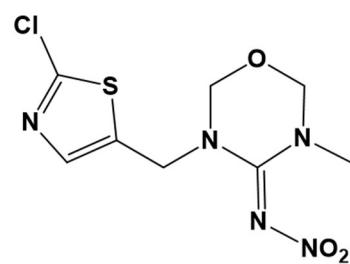
図 1-1. 農薬殺虫剤の歴史



イミダクロプリド

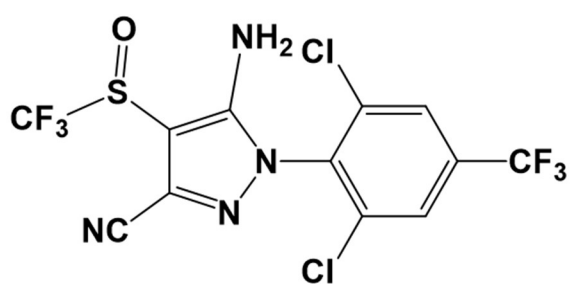


クロチアニジン

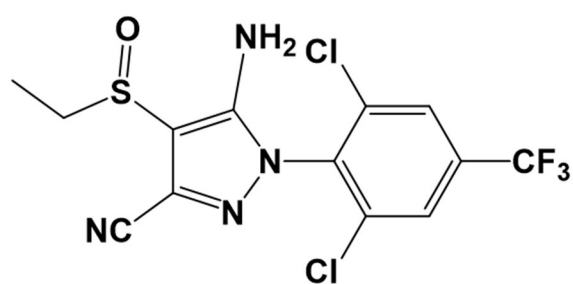


チアメトキサム

図 1-2. 代表的なネオニコチノイド剤の構造

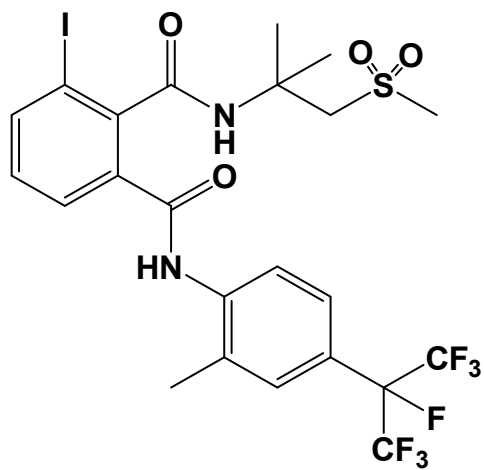


フィプロニル

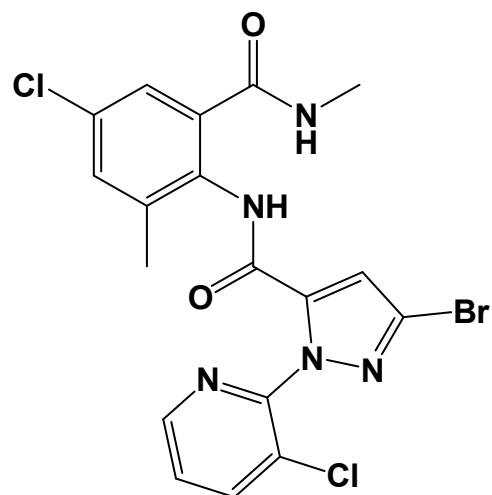


エチプロール

図 1-3. フェニルピラゾール系薬剤の構造



フルベンジアミド



クロラントラニリプロール

図 1-4. ジアミド系薬剤の構造

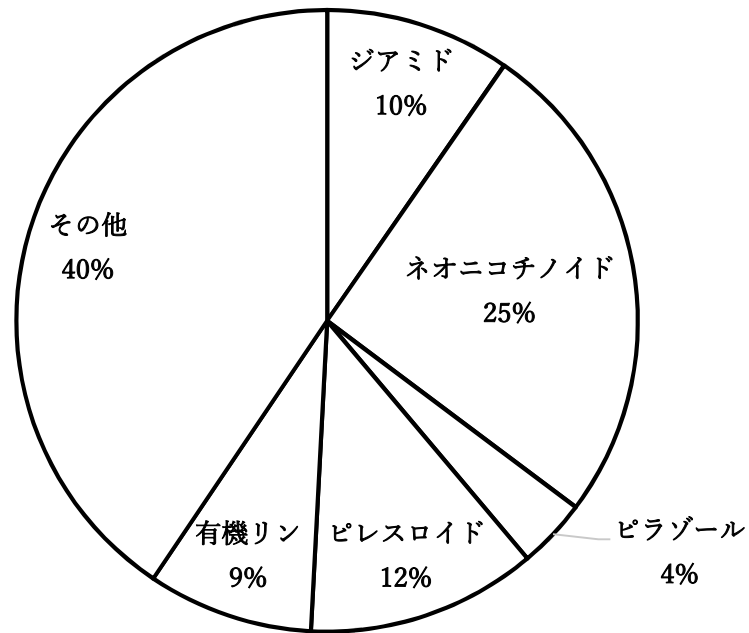


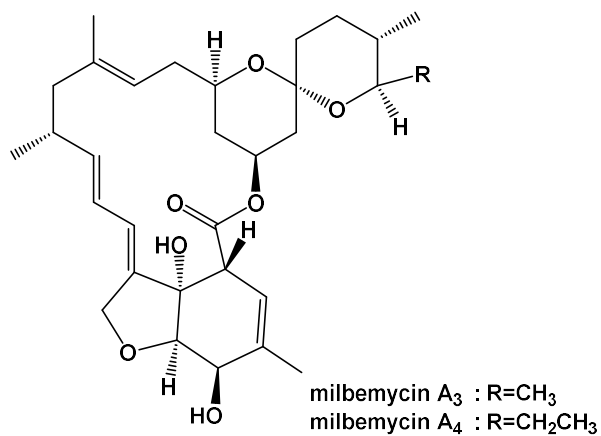
図 1-5. ジアミド、ネオニコチノイド、ピラゾールおよびその他の殺虫剤売上高の割合（総額 2.16 兆円：i-map, 2019 年データ）

表 1-1 世界の人口推計（単位：億人）

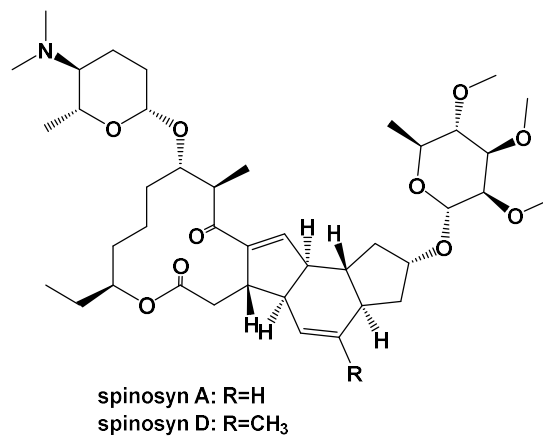
国名	2020 年	2050 年
中国	14.4	14.0
インド	13.8	16.4
USA	3.3	3.8
インドネシア	2.7	3.3
パキスタン	2.2	3.4
ブラジル	2.1	2.3
ナイジェリア	2.1	4.0
バングラデシュ	1.6	1.9
ロシア	1.5	1.4
メキシコ	1.3	1.6
日本	1.3	1.0
総計	77.9	97.4

第2章 序論 II－創薬スクリーニング資源としての微生物代謝産物－

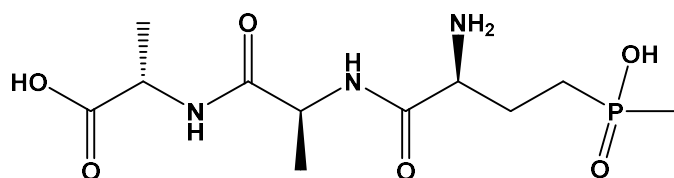
過去に微生物代謝産物由来の農薬が数多く開発上市されてきた。ここには、その一例を示したが、A. ミルベマイシン¹²、スピノシン¹³、ビアラホス¹⁴のように天然物そのものを農薬として使用するもの、B. 天然物をリードとして簡単な化学的修飾を加えたフェンピコキサミドやエマメクチン安息香酸塩、C. 天然物骨格をモチーフとし全合成的に開発されたストロビルリン系¹⁵、フェニルピロール系^{16,17} 薬剤などが知られる。図 2-1 に示す様に、微生物代謝産物の中にはユニークな構造を有す化合物も多く、また、比較的環境中で代謝されやすく、環境負荷が低い農薬も多い。さらに、ミルベマイシン、スピノシンなど農薬は、合成化学農薬に比較し、低薬量かつ選択的に対象害虫を防除できるという特徴も併せ持つ。微生物代謝産物以外にも、植物抽出物であるピレトリン、ニコチン (図 2-2) や海産動物であるイソメ毒であるネライストキシンなど天然物そのものが有効性を示すだけでなく、これら化合物をリードとし、全合成的に製造される合成ピレスロイド系 (図 2-3)、ネオニコチノイド系 (図 2-4)、カルタップなどのネライストキシン系の数多くの農薬の開発に繋がっている (図 2-5)。このように天然物を発想の源とし開発された各種農薬は世界各国の生産現場で使用され、実に殺虫剤売上全体の内の 50%以上を占める¹⁸ (図 2-6)。この中でとりわけ微生物代謝産物に関し、上述のユニークな構造を有すこと、環境への影響が少ない化合物が多いこと、また、いまだ未知の微生物や難培養で未利用の微生物が存在しており、希少菌の培養法の検討や微生物の未機能遺伝子の活性化による新規化合物の生産化など各種研究も進んでいることから、微生物二次代謝産物は依然創農薬研究のための有望なソースとして考え、筆者らは糸状菌や放線菌の代謝物を活用した創薬スクリーニングの検討を行ってきた。



ミルベマイシン(殺ダニ剤)

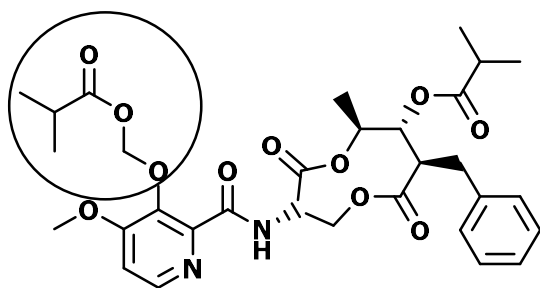


スピノシン (殺虫剤)

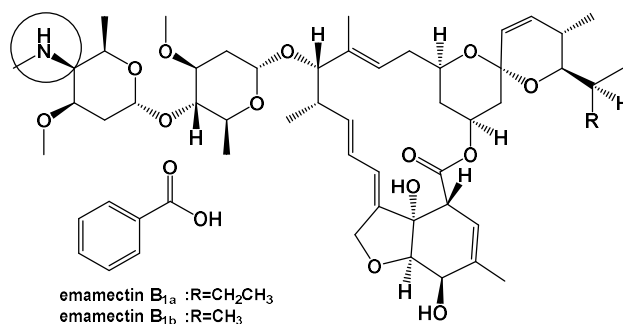


ビアラホス (除草剤)

A. 天然物そのものを農薬として実用化された事例

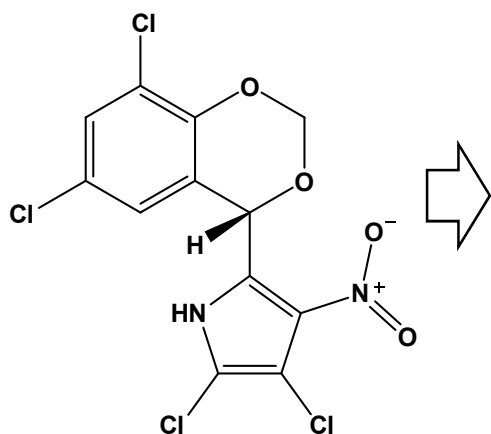


フェンピコキサミド (殺菌剤)

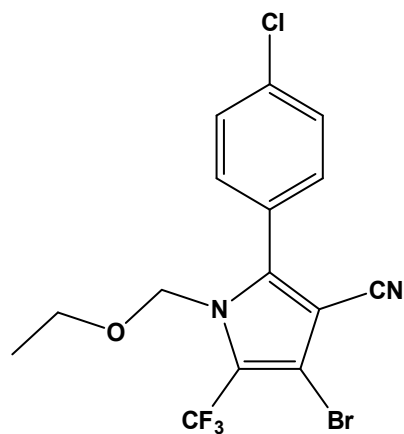


エマメクチン安息香酸塩 (殺虫剤)

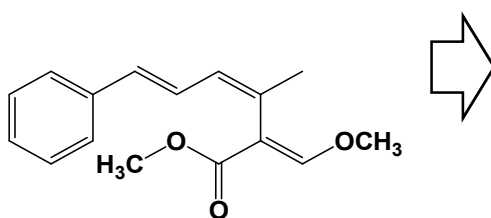
B. 天然物をリードとして半合成的に製造されて実用化された農薬事例 (円内が半合成による修飾構造)



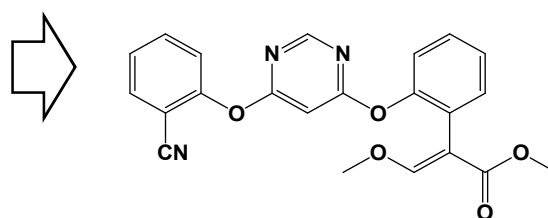
ジオキサピロロマイシン (天然物)



クロルフェナピル (殺虫剤)



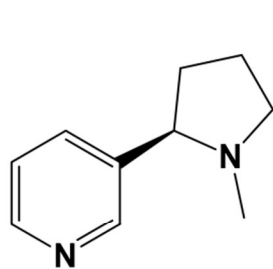
ストロビルリン A (天然物)



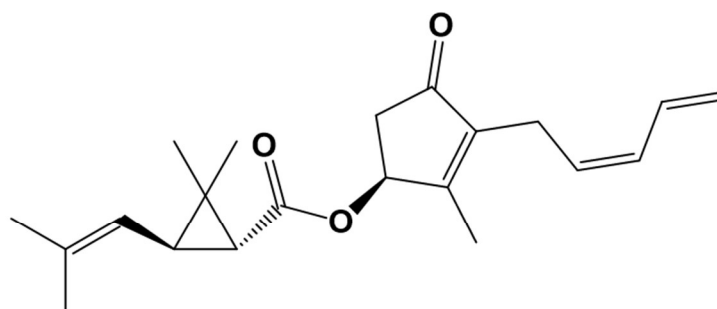
アゾキシストロビン (殺菌剤)

- C. 天然物をといてモチーフとして全合成的に製造されて実用化された農薬事例
 (右側が全合成的に製造された農薬、ストロビルリン系殺菌剤は他にも多数開発されている)

図 2-1. 微生物代謝産物由来の農薬



ニコチン



ピレトリンI

図 2-2. 植物抽出物由来の農薬

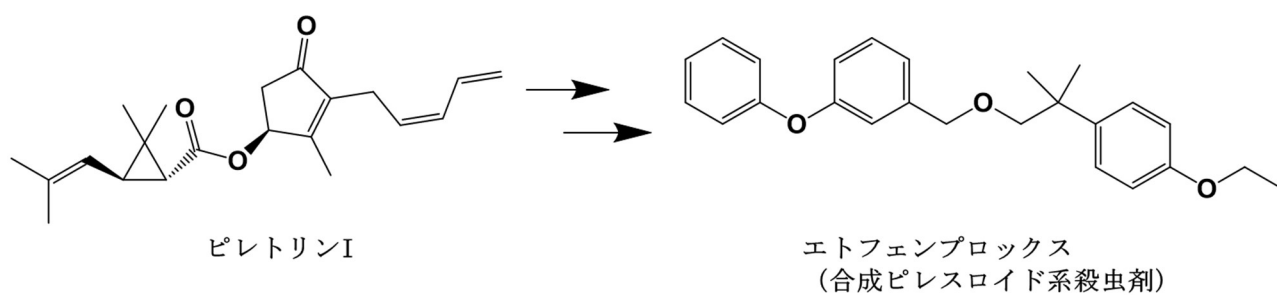


図 2-3. 合成ピレスロイド系殺虫剤

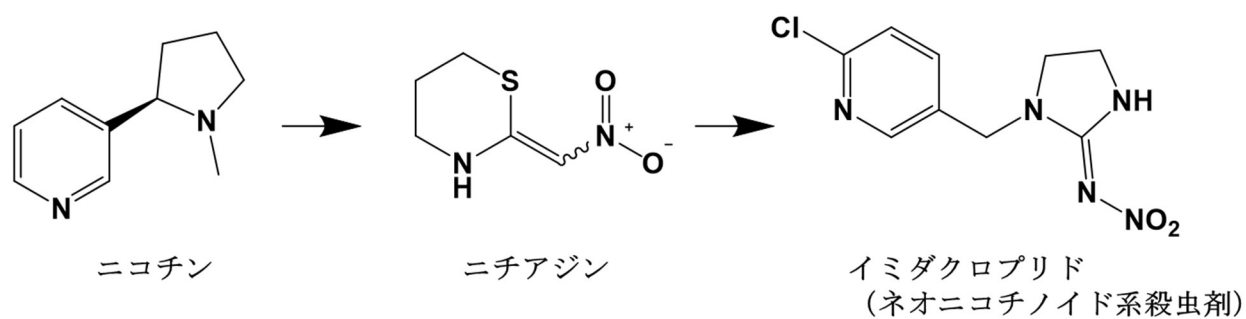


図 2-4. ニコチン系殺虫剤

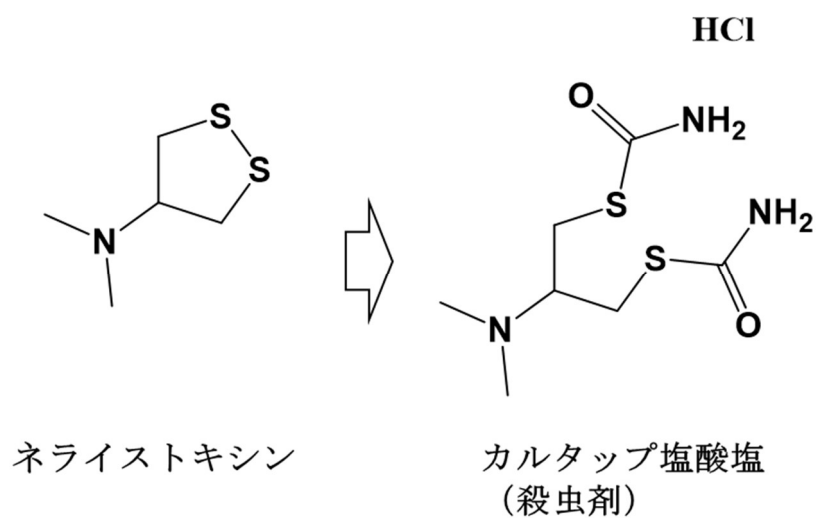


図 2-5. ネライストキシン系殺虫剤

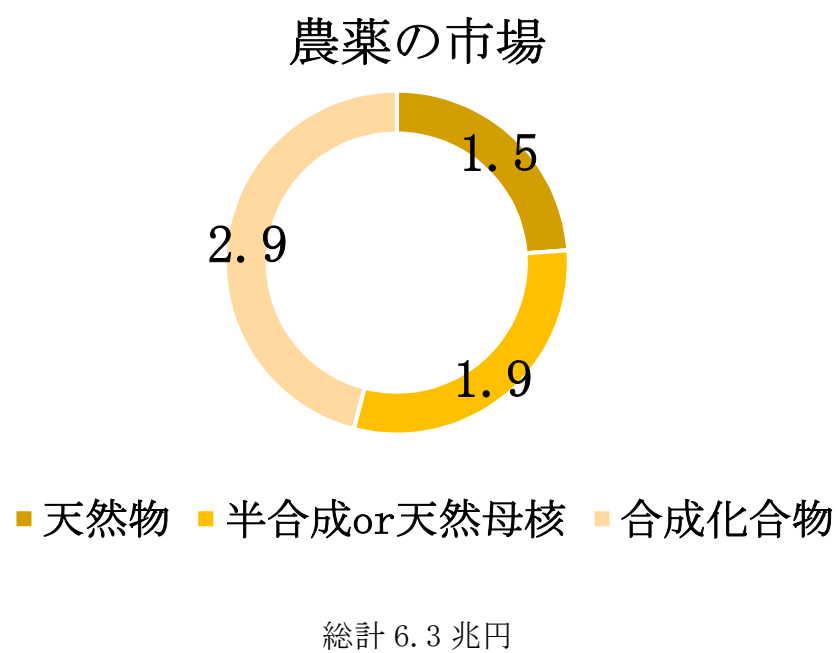


図 2-6. 天然物由来および合成化学農薬の売上 (兆円) ¹⁸
(100 円/US\$として算出)

第3章 殺虫剤探索の戦略

前章で説明した通り、戦後、種々の新しい農薬の開発に伴い、投下量が低減化されるとともに、農薬の使用方法についても変遷してきた。国内水稲分野を例にとると、従来、田植え後の本田の作物への茎葉散布や水面への施用が主であったが、1990年代以降の浸透移行性薬剤（根からの薬剤吸収性が高い）の普及に伴い、作物を栽培する土壌への散布や灌注処理、および、苗や苗箱へ散布処理することにより、浸透移行的に地上部へ移行させた有効成分により、幼苗から長期間病害虫を防除する技術が開発されてきた。また、近年では、環境中への暴露量がより少なく、生産者の病害虫防除の労力を低減させる種子処理による防除が普及している。約6兆円の農薬市場中3300億円強の種子処理市場があり、2025年へ向けて年率4.1%の市場の増加が見込まれる⁹。この様に現場では、予防的に病害虫を防除することが求められてきており、筆者はこのような使用用途に適した物理化学特性を有す有効成分を見出せるように評価系を構築してきた。

具体的には、日本のイネ栽培場面では、育苗箱で苗を栽培し、この育苗箱に農薬を処理し、田植え後の病害虫を防除するのが一般的になっており（図3-1）、水稲害虫に対する殺虫剤スクリーニングにおいては、図3-2Aに示す様に、コムギの苗に微生物培養代謝物（ブロス）を浸根処理し、浸根3日後にイネ害虫であるヒメトビウンカ2令幼虫を放飼し、放飼4日後に幼虫の生死を確認することで、殺虫評価を行ってきた。また、ワタアブラムシ圃場では十分に作物に農薬が掛からないことを想定し、キュウリリーフディスクの片面のみにブロス処理を行い、処理されていない葉面側にワタアブラムシ1令幼虫を放飼し、放飼4日後に虫の生死を調査することで、植物体内へ移行する物理化学特性を有する、殺虫性の高い活性成分の単離を目指した（図3-2B）。また、評価の際には、単に虫を殺すだけではなく、既存薬剤とは異なる苦悶症状を見出すことでユニークな作用性を持つ化合物の単離を目指した。

筆者は微生物代謝産物の有用性に着目し、糸状菌や放線菌のブロスをスクリーニング資源とした上記農薬スクリーニングを精力的に実施してきた。また、合成化合物の評価の際にも使用場面を想定したスクリーニングにより実用的な有効成分の創出に取り組んできた。

稲の生育ステージ



<育苗期> ----->

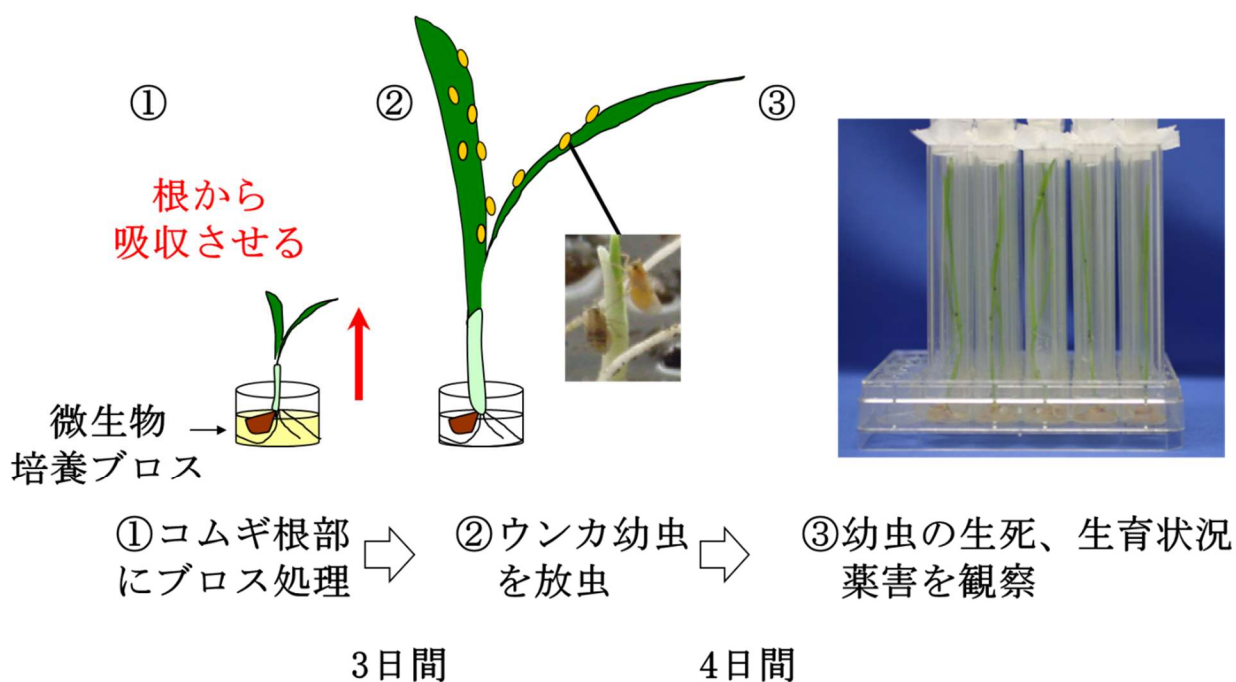


育苗箱処理

育苗期の薬剤処理により
田植え後の病虫害を長期間防除する

→薬剤が根から浸透し、茎葉部で効果を示す
物理化学特性が必要となる

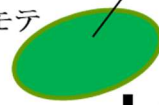
図 3-1. 水稻栽培における農薬処理法と防除薬剤に求められる物理化学特性



A. 水稻害虫：ヒメトビウンカの試験例

①キュウリ葉表にブロス処理
10 μ L処理/葉

オモテ



↓ 1日間放置
(25℃)

②葉裏（無処理面）を上にして
アブラムシ放飼



ウラ

↓ 4日間放置
(25℃)

③幼虫の生育状況、生死

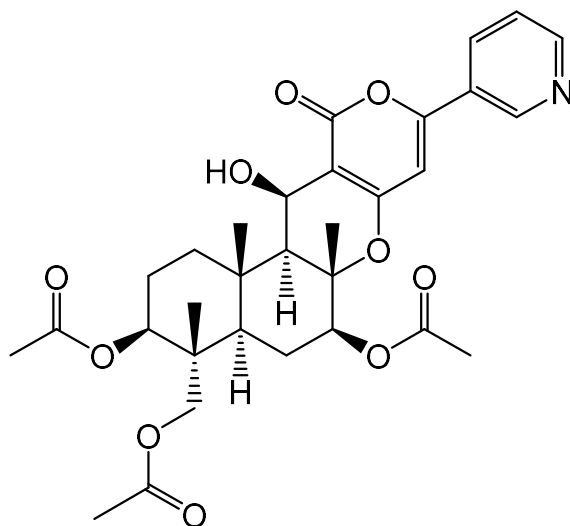
B. ワタアブラムシの試験例

図 3-2. 移行的な殺虫活性を有する微生物代謝物のスクリーニング方法の例

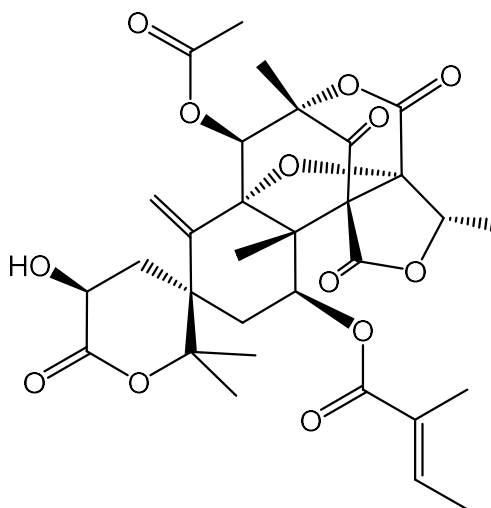
第4章 殺虫化合物 Pyripyropene A (PP-A) の発見

ここでは著者らが確立したスクリーニング系で見いだされた殺虫活性を示す化合物の一例を示す (図 4-1)。PF1364A や PF1378A は植物の根からの良好な浸透移行性を示し、イネ害虫であるウンカ類に活性を示す。*Aspergillus* sp. PF1364 が産生する PF1364A は同じメロテルペノイド構造を有す Dehydroaustin よりも優れた活性を、*Aspergillus aculeatinus* が産生する PF1378A は 16 位ケト基の置換がない Asperparaline A よりも優れた活性を示した^{19,20} (表 4-1)。置換基の違いにより浸透移行的殺虫活性が変わることが明らかとなった。また、糸状菌 PF1278 株が産生する PF1278A はナミハダニに対し、類似構造を有す Harzianopyridone よりも高い殺卵・ダニ活性を示した (図 4-2)。また、*Penicillium coprobim* が産生する Pyripyropene A (PP-A) がアブラムシ類に対し、移行的な殺虫活性を示し、かつ、既存の神経系薬剤とは異なる行動異常を引き起こすことを見出した²¹ (図 4-3)。

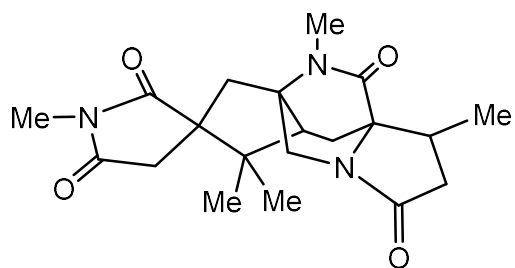
筆者は、これらの中でも特にユニークな殺虫症状を示した PP-A の殺虫活性に注目し、活性の特徴を評価した²²。PP-A は、北里大学大村グループにより高脂血症薬のターゲットとして、アセチル CoA トランスフェラーゼ (ACAT) 阻害活性を指標としたスクリーニングで単離されている²³⁻²⁷。PP-A は、 α ピロン環を有すメロテルペノイド構造を持つ化合物であり、ラット肝ミクロソーム酵素を用いた *in vitro* 試験では、天然物最強の ACAT 阻害活性を有することが報告される。また、韓国 KRICT グループらによって、PP-A が甲虫目害虫であるチャイロコメノゴミムシダマシ幼虫に対し、成育阻害活性を示すことが報告されているが²⁸、筆者らはアブラムシに対する強い活性を発見した。なお、PP-A 生産菌では、類縁物質が生産されており、トリアセチルエステル構造を有す PP-A よりもトリプロピオニルエステル構造を有す PP-I の方が高い殺虫活性を示す傾向が明らかとなった (表 4-2)。



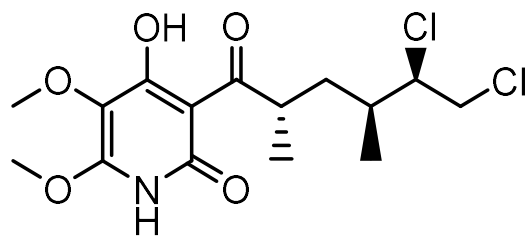
PF1169B: Pyripyropene A (PP-A)



PF1364A



PF1378A

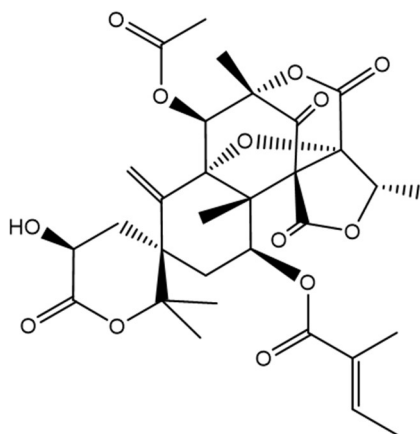


PF1278A

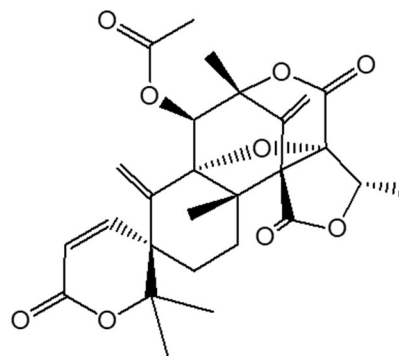
図 4-1. 単離された殺虫活性化合物一覧

表 4-1 単離天然物の浸透移行的な殺虫活性

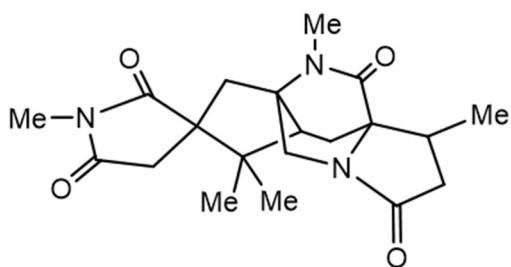
化合物名	ヒメトビウンカ
	LC ₅₀ , µg/苗
PF1364A	4
PF1378A(16-keto-aspergillimide)	0.2-0.5
Dehydroaustin	> 10
PF1378B(Asperparaline A)	0.5 µg で死虫率 0%
フェニトロチオン	4
イミダクロプリド	0.05



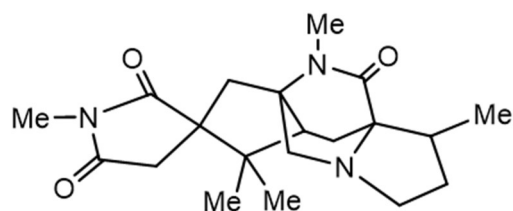
PF1364A



Dehydroaustin



PF1378A(16-keto-aspergillimide)



PF1378B(Asperparaline A)

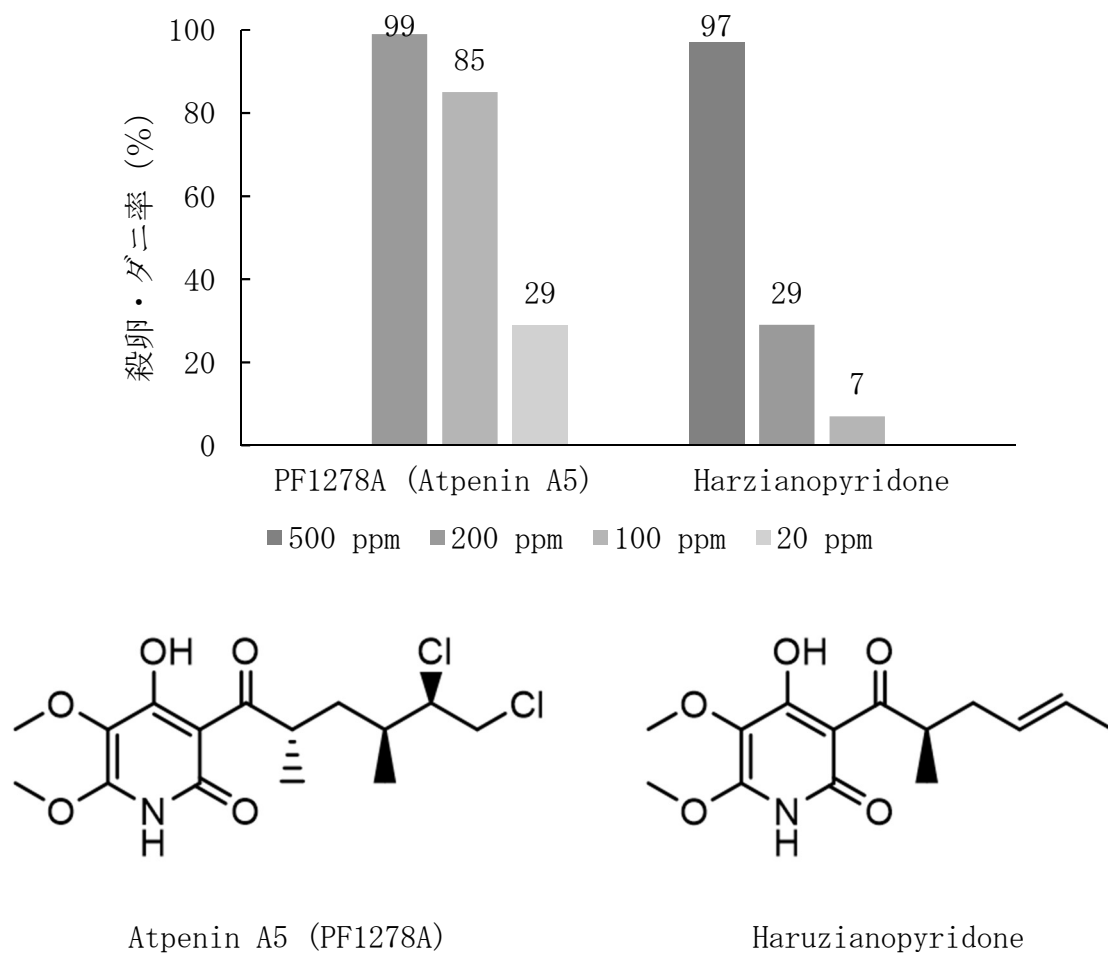


図 4-2. PF1278A のナミハダニ赤色型に対する殺ダニ活性

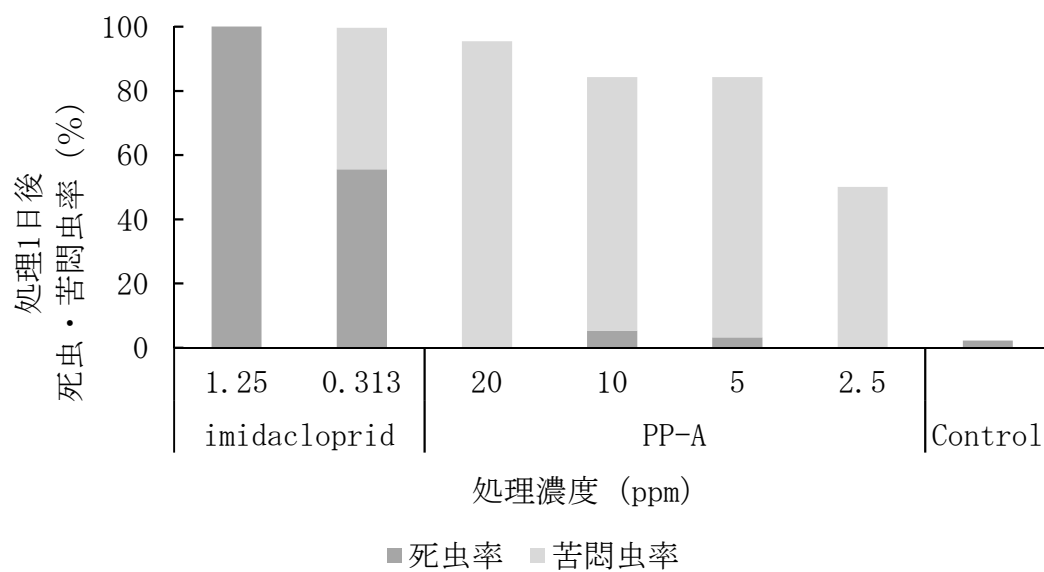
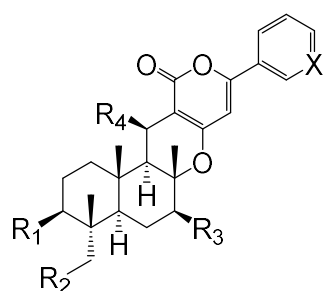


図 4-3. PP-A のモモアカアブラムシに対する影響

表 4-2 ピリピロペン（PP）類縁体の殺虫活性



化合物名	X	置換基				モモアカアブラムシに対する活性 LC ₉₀ (mg/L)
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
PP-A	N	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	0.56
PP-E	N	OCOCH ₃	H	H	H	117
PP-I	N	OCOCH ₂ CH ₃	OCOCH ₂ CH ₃	OCOCH ₂ CH ₃	OH	0.043
PP-O	N	OCOCH ₃	OCOCH ₃	H	H	64
PF1169J	N	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	OH	1.2
Phenylpyropene A	C	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OH	>100

Pyripyropene A (PP-A) で処理されたモモアカアブラムシは、図 4-3 に示すように既存剤であるイミダクロプリドと比較すると、明らかな殺虫効果を示さないが、処理 1 時間以内にアブラムシが過活発状態となり、寄生葉上で脚や触覚を頻繁に動かす様子が観察された。その後、アブラムシは葉上で姿勢を維持できず、葉から地表へ転げ落ちる個体数が多くなった。また、アブラムシの寄生するポットへの散布試験においても、アブラムシが、処理後ほどなく、姿勢を保つことができなくなったり、ひっくり返ったり、吸汁のために挿入した口吻を葉から引き抜くことができず、苦しみもがく様子が顕著となる。処理数時間もすると、若齢幼虫と同様に地表上に落下する個体が多くなり、落下した個体は地表上を這い回るが、脚部の力が弱っており、処理 1 日以上経過すると、餓死による死亡が観察された（図 4-4）。この様に、通常法での速効的な殺虫活性に着目した評価法では、一見、PP-A の活性はあまり強くないように思われたが、濃度依存性に乏しく、2.5 ppm 以下の低濃度でもまだかなり割合の個体が行動異常を示したことから、本化合物の作用性は既存の神経阻害薬とは明らかに異なると判断し、特徴を掴むための評価を実施した（I. 殺虫スペクトラム、II. 薬剤抵抗性害虫に対す

る効果、III. 圃場実用性)。

まず、殺虫スペクトラムを評価した結果、PP-A は、カメムシ目害虫でもモモアカアブラムシ、ワタアブラムシのアブラムシ類、オンシツコナジラミ、タバココナジラミのコナジラミ類、クワコナカイガラムシに対し、高い殺虫活性を示した (表 4-3)。一方で、カメムシ目の中でもトビイロウンカ、ツマグロヨコバイ、アカヒゲホソミドリカスミカメ、チョウ目 (コナガ、ハスモンヨトウ)、アザミウマ目 (ミカンキイロアザミウマ)、ダニ目 (ナミハダニ) に対する活性は低いことが明らかとなった (表 4-3)。また、有機リン剤抵抗性モモアカアブラムシに対する評価を行った結果、抵抗性害虫にも高い殺虫効果を維持し、既存剤とは交差抵抗性を示さないことが明らかとなった (表 4-4)。また、圃場試験では、対照薬剤よりも残効性が劣るものの、茎葉散布によりモモアカアブラムシに対する密度抑制効果を示した (図 4-5)。PP-A の実用性は物足りなかったものの、農薬としてユニークな化学構造および殺虫症状を有し、さらに選択的な殺虫スペクトラムを示すことから環境生物への影響も比較的低いことが推測されたため、本物質をリードとした誘導体展開を実施することとした。

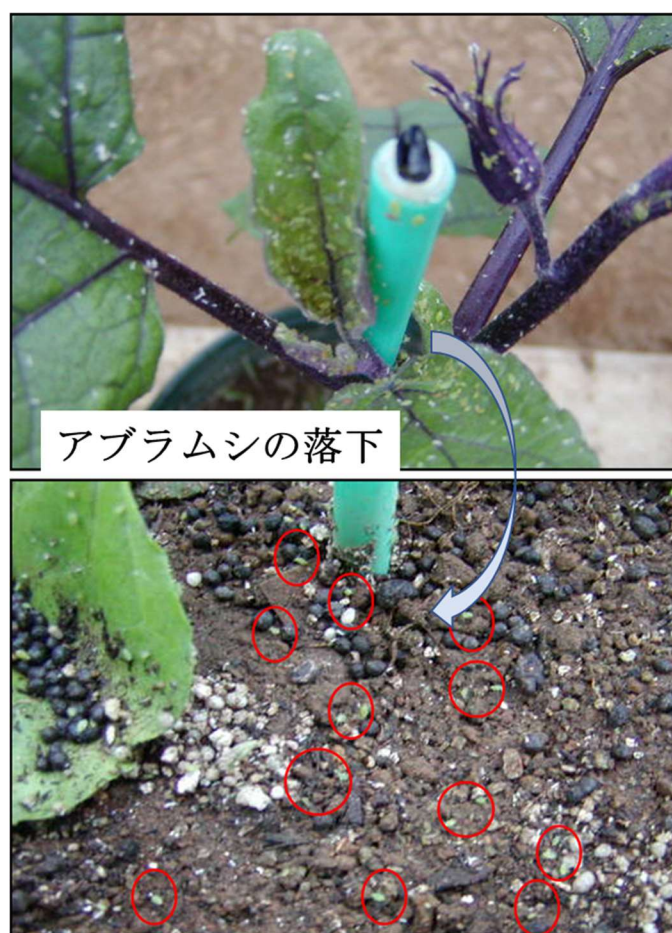


図 4-4. PP-A 処理後のアブラムシの様子
100 ppm の PP-A 溶液を処理した後、ナスからアブラムシが
落下し、地表上を徘徊する症状が観察された

表 4-3 PP-A の殺虫スペクトラム

	害虫名	令期	LC ₅₀
			(mg/L)
カメムシ目	モモアカアブラムシ	1 令幼虫	0.56
	ワタアブラムシ	1 令幼虫	0.30
	クワコナカイガラムシ	1 令幼虫	6.4
	オンシツコナジラミ	成虫	2.5
	タバココナジラミ	成虫	1.8
	バイオタイプ B		
	アカヒゲホソミドリカ	2 令幼虫	>100
	スミカメ		
	トビイロウンカ	2 令幼虫	>100
	ツマグロヨコバイ	2 令幼虫	>100
チョウ目	コナガ	2 令幼虫	>100
	ハスモンヨトウ	3 令幼虫	>100
アザミウマ目	ミカンキイロアザミウマ	1 令幼虫	>100
ダニ目	ナミハダニ	成虫	>500

表 4-4 有機リン剤 (OP) 抵抗性モモアカアブラムシ (*M. persicae*) に対する PP-A の殺虫効果 (LC₅₀; mg/L)

サンプル名	OP 抵抗性系統* (R)	感受性系統 (S)	R/S
PP-A	0.65	0.98	1.0
Fenitrothion	232	5.3	44

*2004 年に平塚全農から分譲を受けた OP 抵抗性系統

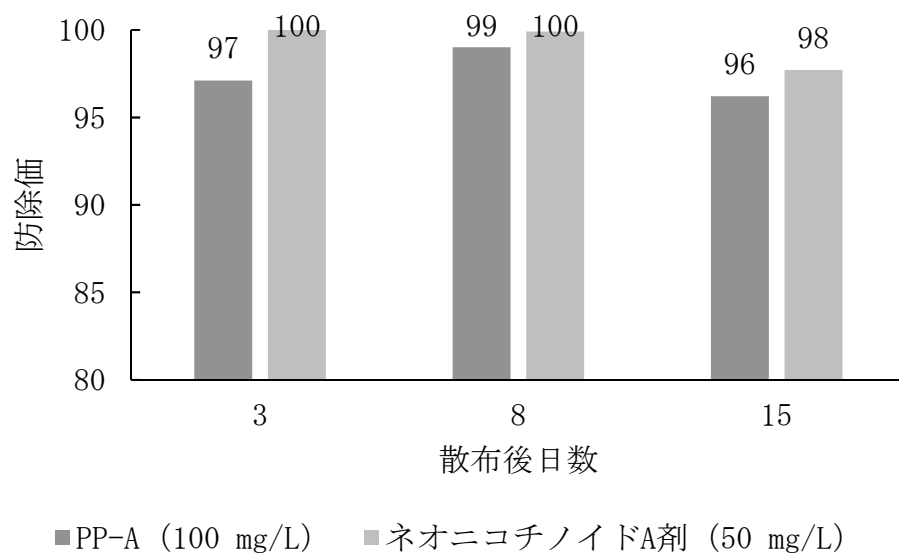


図 4-5. ナス/モモアカアブラムシに対する防除効果

第5章 殺虫剤アフィドピロペン（AFD）の創出経緯

第1節 第2リード PP8129 の創出

北里大学大村グループにおいて、ピリピロペン誘導体が高脂血症薬のターゲットとなるアセチル CoA アシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害活性を有し²³⁻²⁷、合成誘導体研究を進めていたため、合成ノウハウを有す北里大学大村グループと殺虫活性の改善を目指した誘導体合成研究を開始した。誘導体展開にあたり、天然類縁体の中に、1 炭素長いアルキル側鎖を有す PP-I が PP-A に優る殺虫活性を示したことから（表 5-1）、1, 7, 11 位のアルキル側鎖変換により活性向上を目指すこととした。また、殺虫活性の向上や殺虫スペクトラムの変化を指向し、3-ピリジル、 α ピロン構造、13 位置換基の修飾も検討した（図 5-1）。なお、PP-A を含む初期の誘導体の ACAT 阻害活性と殺虫活性との相関から、PP 化合物の殺虫活性と ACAT 阻害活性に相関は見られず、殺虫活性の作用点は他にあると判断した（表 5-1）。なお、本誘導体の殺虫評価に当たっては、PP-A で観察されたユニークな行動異常活性も含め、殺虫活性と判断した。

北里大学との共同研究による合成誘導体研究（2005年～2007年）

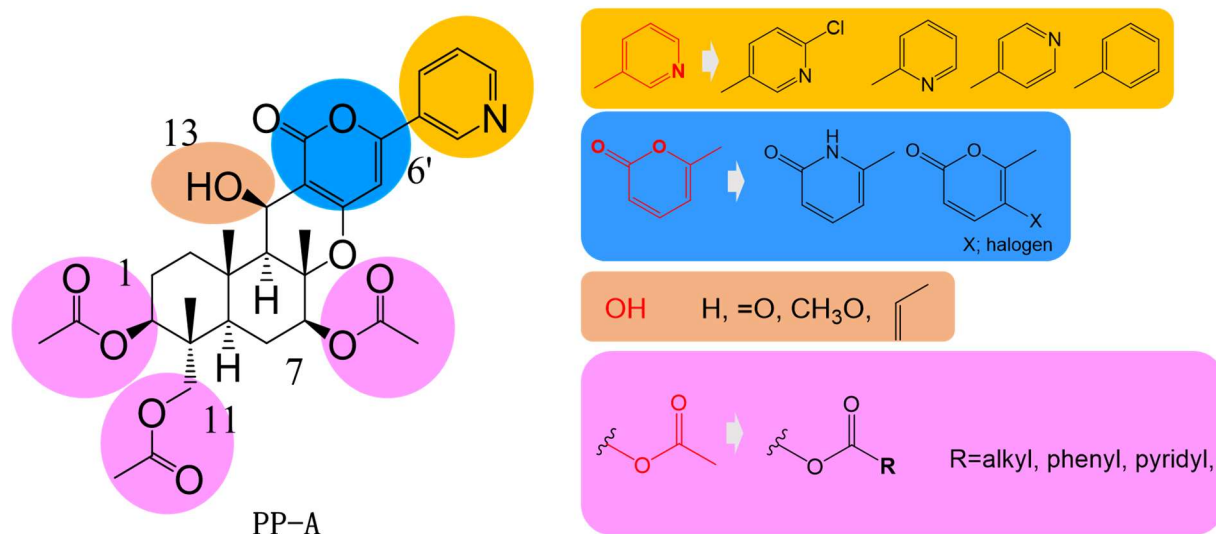


図 5-1. 合成展開の概要

表 5-1 ACAT 活性と殺虫活性の相関

	モモアカアブラムシ LC ₅₀ (mg/L)	ACAT 阻害 IC ₅₀ (μM)	LC ₅₀ /IC ₅₀
PP-A	0.56	0.058	9.655
PF1169J	1.2	57	0.021
PP-I	0.043	0.78	0.055

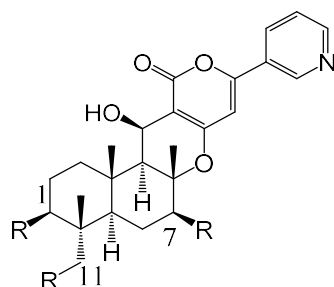
マウス *in vitro* 評価 (文献値²³⁻²⁷)

殺虫活性を指標とした側鎖構造の変換

天然物評価の中で 1, 7, 11 位の側鎖構造の変換によりモモアカアブラムシに対する殺虫活性が向上する知見が認められたため、同置換位置での最適な側鎖長を検討した。その結果、C3~4 の環状アルカン構造を有す化合物 **4** (PP8129), **5** が高い殺虫活性を示したが (表 5-2)、嵩高い C6 の環状アルカンや芳香環化合物では活性が低下する傾向が認められた²⁹。側鎖変換化合物の中で PP8129 がモモアカアブラムシに対し最も高い活性を示し、同じカメムシ目害虫であるワタアブラムシ、オンシツコナジラミに対しても PP-A 以上の高活性を示した。アザミウマ目害虫であるミカンキイロアザミウマに対しては弱い活性を示し、PP-A と同様の殺虫スペクトラムを示した (表 5-3)。

PP8129 の実用性をアブラムシの寄生するバレイショへの茎葉散布試験により評価した。また同様の圃場のバレイショの茎葉散布試験では、処理 2, 7, 14 日後調査で同薬量 30 gai/ha でピメトロジンの 125 gai/ha よりも処理 7, 14 日後の効果明らかに劣る効果であった (図 5-2)。無処理区では、処理 7 日後まで新芽を中心にアブラムシが増殖しており、PP8129 は防除効果を示すものの、散布後に新しい芽で増殖するアブラムシを抑えきれないことが明らかとなった²⁹。アブラムシは新芽での増殖が旺盛であることから、効果不足の要因としては、植物体での移行性が足りないことが推察された。

表 5-2 ピリピロペン誘導体の食葉処理による殺虫活性—1, 7, 11 位変換体 I—



化合物	置換基	モモアカアブラムシ
	R	LC ₉₀ (mg/L)
PP-A	OCO-methyl	0.56
PP-I	OCO-ethyl	0.043
1	H	>100
2	OCO-isopropyl	0.66
3	OCO- <i>t</i> -butyl	1.3
4	OCO-cyclopropyl	0.026
(PP8129)		
5	OCO-cyclobutyl	0.03
6	OCO-cyclohexyl	18
7	OCO-phenyl	88
8	OCO-3-pyridyl	16
9	OCO-2-pyridyl	18
10	OCO-5-CF ₃ -3-pyridyl	>100
11	OCO-4-CF ₃ -3-pyridyl	>100

表 5-3 ピリピロペン誘導体の吸汁性害虫に対する殺虫スペクトラム

	モモアカア ブラムシ <i>Myzus persicae</i>	ワタアブラ ムシ <i>Aphis gossypii</i>	オンシツ コナジラミ <i>Trialeurodes vaporariorum</i>	ミカンキイロ アザミウマ <i>Frankliniella occidentalis</i>
	LC ₉₀ (ppm)	LC ₉₀ (ppm)	% mortality at 5 ppm	% mortality at 200 ppm
PP-A	0.56	0.30	80	0
PP-I	0.043	0.14	18	53
PP8129	0.026	0.078	100	60

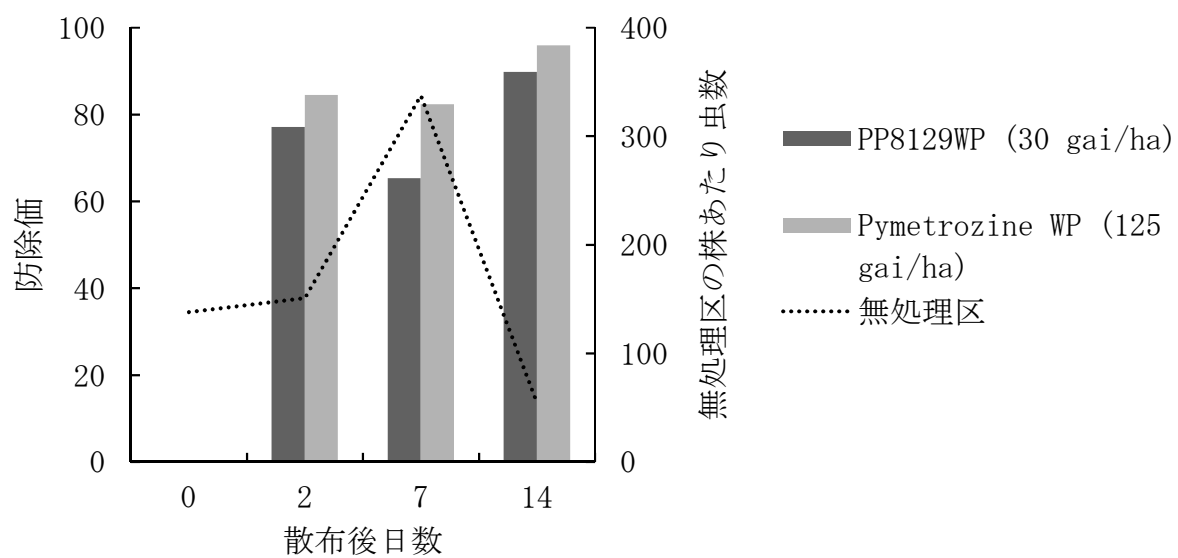


図 5-2. PP8129 水和剤(WP) の茎葉処理による
バレイショ/ワタアブラムシに対する防除効果

第2節 ピリピロペン（PP）誘導体の殺虫活性

当初、食葉と虫体の両方に処理するモモアカアブラムシ試験での活性を指標に合成誘導活性を評価していたが、PP8129 の圃場試験結果から、植物体での移行性の改善が必要と考え、目的の物性を有す化合物を選抜するためのワタアブラムシ評価系を追加した（図 5-3）。従来のモモアカアブラムシ評価系では、直接虫体に薬剤処理することから経皮吸収性が高い脂溶性の高い誘導体を選抜される傾向にあったが、ワタアブラムシ試験においては、植物体のみ薬剤を処理することから、アブラムシが処理された植物から薬剤を経口摂取し、殺虫効果を示す誘導体を選抜することを目的とした。

また、誘導体展開に当たっては、天然類縁体の中で PP-A の 7 位にヒドロキシル基を有す天然物 PF1169J が、コムギ根部に処理した際に、茎葉部に寄生するムギクビレアブラムシに対し PP-A にやや優る移行的な殺虫効果を有したこと（図 5-4）、また、シクロプロピル構造を有す誘導体が高活性を示したことから、1, 11 位置換基にシクロプロピル構造を有する誘導体に着目し、7 位置換基の最適化を検討した。モモアカ、ワタアブラムシに対する殺虫活性を評価した結果、両種に対し良好な活性を有す 7 位水酸基誘導体（アフィドピロペン：AFD）を見出した（表 5-4）³⁰。1, 7, 11 位のシクロプロピルカルボニル基および水酸基置換組み合わせを検討したが、両種に対しアフィドピロペンの殺虫活性を越える誘導体は得られなかった（表 5-5）。最終的に開発候補化合物としてアフィドピロペンを選抜した。選抜された AFD は、PP8129 よりも低い log P 値（3.45）、高い水溶解度（25.1 ppm）を有し、市販のアブラムシ類等の吸汁性害虫を防除する薬剤と近い物理化学性を示した（図 5-5）。圃場試験においても、処理 20 日後までダイコンアブラムシの密度を低く抑え、対照薬剤であるピメトロジンや PP8129 よりも優れた効果持続性を示した（図 5-6）。

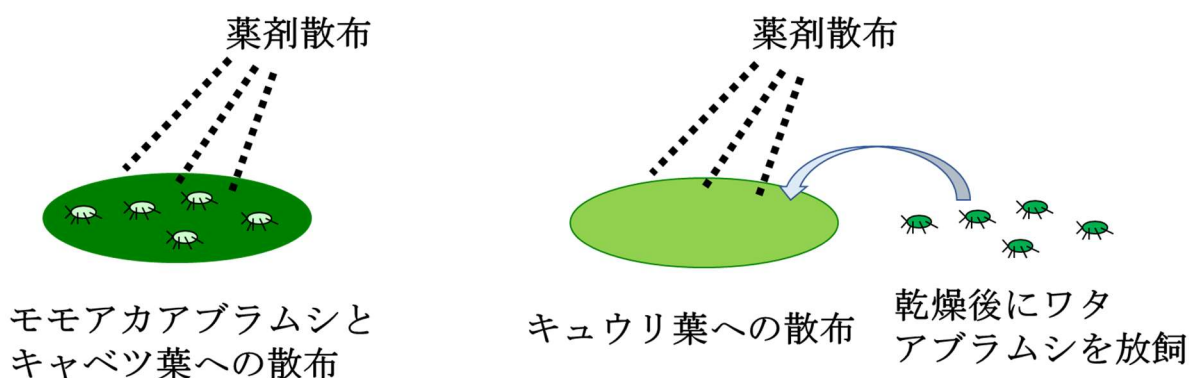


図 5-3. スクリーニングに用いたアブラムシ試験方法の違い

モモアカアブラムシ：経皮＋経口活性による選抜、

ワタアブラムシ：経口活性による選抜

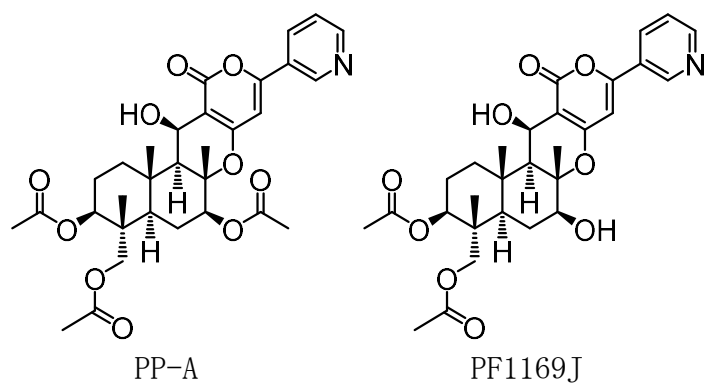
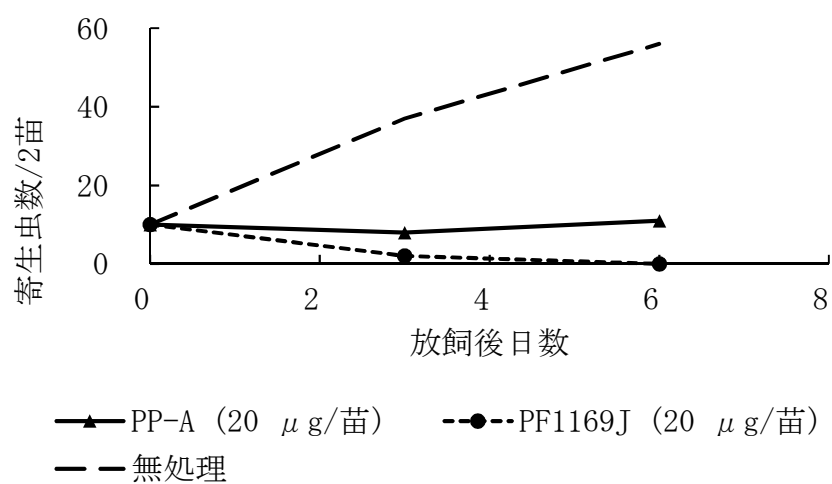
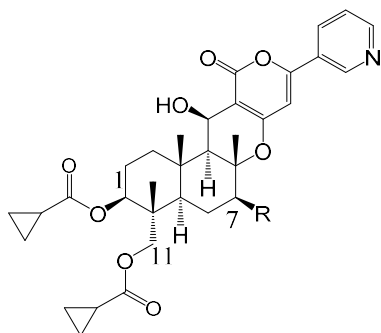


図 5-4. ムギクビレアブラムシに対する浸透移行的な殺虫効果

表 5-4 ピリピロペン誘導体の殺虫活性—7 位変換体—







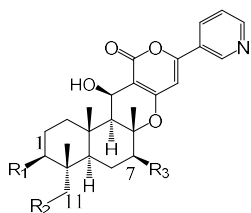
化合物	置換基	モモアカアブラムシ	ワタアブラムシ
	R	LC ₉₀ (mg/L)	LC ₉₀ (mg/L)
4	OCO-cyclopropyl	0.026	0.078
AFD	OH	0.0066	0.012
18		0.015	0.023
19		0.016	0.034
20		0.056	0.061
21		0.73	0.15
PP-A	-	0.56	0.30

表 5-5 ピリピロペン誘導体の殺虫活性—1, 7, 11 位変換体 II—



化合物	置換基			モモアカアブラムシ	ワタアブラムシ
	R ₁	R ₂	R ₃	LC ₉₀ (mg/L)	LC ₉₀ (mg/L)
PP-A	OCO-methyl	OCO-methyl	OCO-methyl	0.56	0.30
4	OCO-cyclopropyl	OCO-cyclopropyl	OCO-cyclopropyl	0.026	0.078
(PP8129)	OCO-cyclopropyl	OH	OH	0.91	>1.3
12	OH	OCO-cyclopropyl	OH	1	0.36
13	OH	OH	OCO-cyclopropyl	>1.3	>1.3
14	OCO-cyclopropyl	OCO-cyclopropyl	OH	0.0066	0.012
15 (AP)	OCO-cyclopropyl	OH	OCO-cyclopropyl	>1.3	>1.3
16	OH	OCO-cyclopropyl	OCO-cyclopropyl	0.6	>1.3
17					

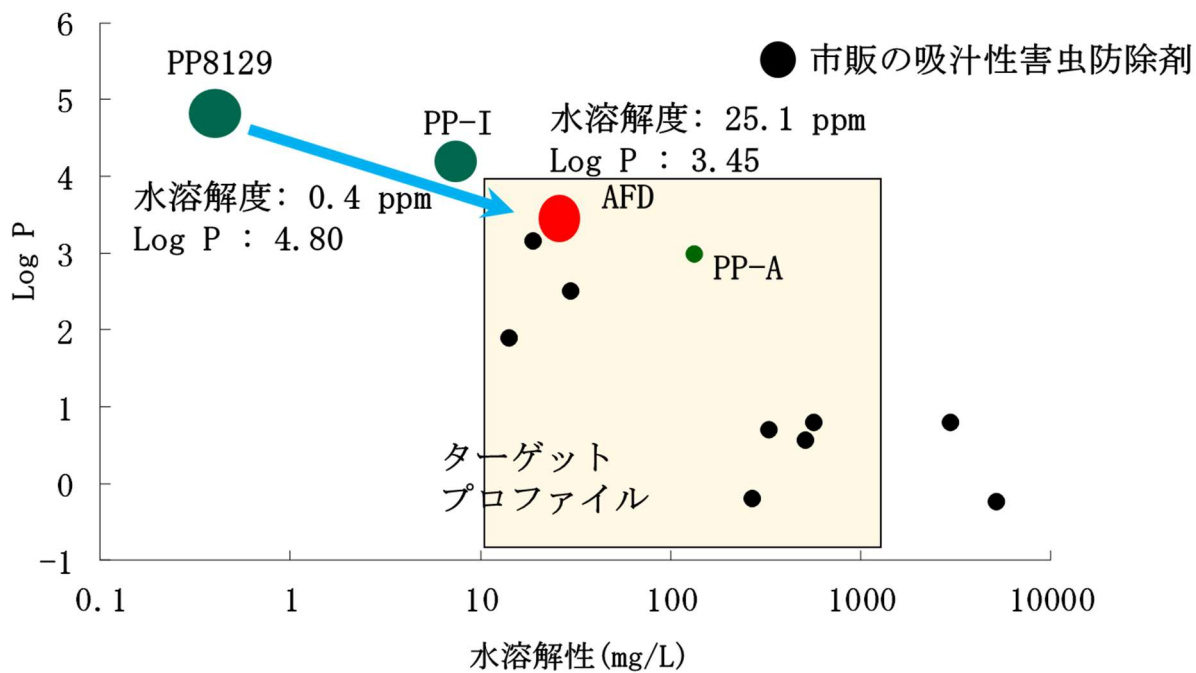


図 5-5. ピリピロペン類縁体および合成誘導体の物理化学特性

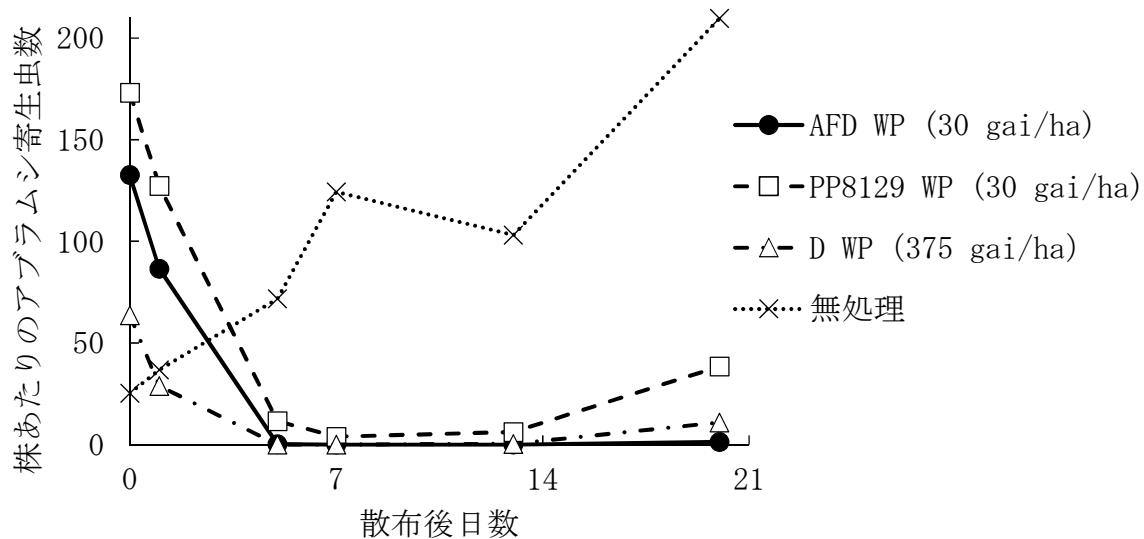


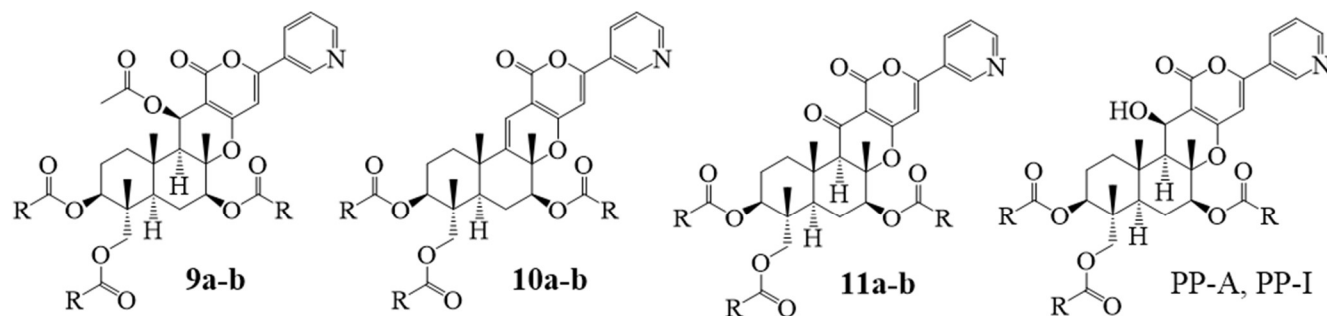
図 5-6. アフィドピロペン (AFD) および PP8129 水和剤の
キャベツ/ダイコンアブラムシに対する茎葉・虫体散布による防除効果

第3節 アブラムシ防除剤以外の用途について

殺虫スペクトラムの拡大を指標とした構造変換

殺虫スペクトラムの拡大や活性向上を目指し、PP-Aの母核構造である3-ピリジルおよび α ピロン構造の変換や環構造への置換基導入について検討した。3-ピリジル環上への置換基導入や1, 7, 11位の側鎖変換誘導体の中には、**10a**化合物の様に従来のアブラムシではなく、ミカンキイロアザミウマに対し高活性を示す化合物(表5-6)や、農業害虫ではなく、犬糸状虫に対し高活性を示す**13d**, **13k**を見出した(表5-7)が、これら害虫に対し実用性を示す化合物は得られなかった。本研究においてアブラムシ以外の農業害虫や犬糸状虫の防除への適用可能性が示唆されたが³¹、本系統のアブラムシ選択的な殺虫特性を根本的に変化させることはできなかった。

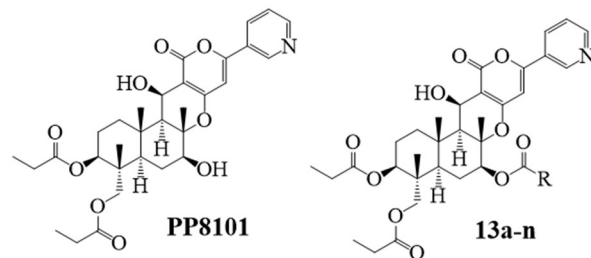
表 5-6 9a-b, 10a-b and 11a-b の殺虫活性



Compound No.	R	モモアカアブラムシ 小田原 (2002) ^{a)}	オンシツコナジラミ 小田原 (2001) ^{a)}	ミカンキイロアザミウマ 購入 ^{a)}	トビイロウンカ 鹿児島 (1970s) ^{a)}	ナミハダニ 購入 ^{a)}
		LC ₉₀	5 ppmでの死虫率	200 ppmでの死虫率	200 ppmでの死虫率	200 ppmでの死虫率
9a(PP8378)	CH ₃	>1.3	57	55	0	0
9b(PP8375)	CH ₂ CH ₃	>1.3	8	15	0	0
10a(PP8151)	CH ₃	>1.3	ND	84	0	0
10b(PP8376)	CH ₂ CH ₃	>1.3	9	19	90	0
11a(PP8379)	CH ₃	>1.3	0	0	14	0
11b(PP8377)	CH ₂ CH ₃	>1.3	15	13	0	0
PP-A	CH ₃	0.56	80	65	50	0
PP-I	CH ₂ CH ₃	0.043	18.3	53	50	0

ND: no data, ^{a)} 由来

表 5-7 PP8101 および **13a-n** の殺虫活性



Compound No.	R	モモアカアブラムシ	フタトゲチマダニ		犬糸状虫 ^{a)}					
		LC ₉₀ (ppm)	200 ppmでの死虫率	100 ppm	50 ppm	25 ppm	12.5 ppm	6.25 ppm	3.13 ppm	
PP8101	-	0.17	4	-						
13a (PP8104)	CH ₃	0.15	0	+						
13b (PP8102)	C ₆ H ₅	0.15	0	-						
13c (PP8179)	2-CN-C ₆ H ₄	0.61	10	-						
13d (PP8207)	3-CN-C ₆ H ₄	0.15	14	++	+	+	+	-	-	
13e (PP8206)	4-CN-C ₆ H ₄	1.82	30	-						
13f (PP8208)	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	0.26	20	-						
13g (PP8124)	2-pyridyl	0.08	4	+						
13h (PP8103)	3-pyridyl	0.04	0	-						
13i (PP8163)	3-CH ₃ -2-pyridyl	0.14	35	-						
13j (PP8200)	3-Cl-2-pyridyl	0.64	45	+						
13k (PP8197)	6-Cl-2-pyridyl	0.75	50	++	++	++	++	++	+	
13l (PP8191)	3,5-di-F-2-pyridyl	0.44	0	-						
13m (PP8119)	6-Cl-3-pyridyl	0.17	0	-						
13n (PP8192)	2-pyrazinyl	0.30	5	-						
PP-I	CH ₂ CH ₃	0.043	0	-						
市販薬剤		imidacloprid	fipronil	ivermectin						
		LC ₉₀ (ppm)	10 ppm	5 ppm						
		0.14	100	+++						

^{a)} 犬糸状虫ミクロフィラリアに対する活性; +++: 2/3以上が死亡, ++: 多くの個体が影響を受ける、もしくは1/3以上が死亡, +: 1/3以下の死亡, -: 影響なし

第6章 アフィドピロペン（AFD）の殺虫活性

図 6-1 に示すアフィドピロペン（AFD）は農薬として新規な母核を有し、適度な水溶解度を有す。環境動態の評価の中で土壌半減期 2.7～18.6 日と土壌では比較的速く分解されることも明らかとなっている³²。また、農薬としての開発研究の中で哺乳動物に対して、重篤な影響は認められていない。BASF 社がグローバルに開発、登録を進め、2018 年にオーストラリア、インド、米国で農薬登録され、各国で販売が開始されている。本章では、PP-A からの創薬研究において見いだされたアフィドピロペンの防除対象の害虫に対する殺虫活性および非標的生物に対する影響の特徴を示す。

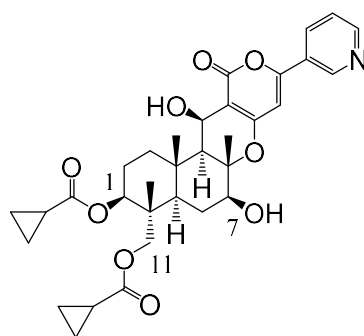


図 6-1. アフィドピロペン（AFD）の化学構造

アフィドピロペンの物理化学特性³²

ISO 名	アフィドピロペン
分子量	593.66
融点	147.3℃-160.1℃
沸点	測定不能（250℃以上で分解）
LogP	3.45
水溶解度	2.5×10^{-2} g/L（20℃）

アフィドピロペンの哺乳動物に対する影響³²

ラットに対する急性経口毒性	LD ₅₀ >2000 mg/kg
ラットに対する急性経皮毒性	LD ₅₀ >2000 mg/kg
ラットに対する急性吸入毒性	LC ₅₀ >5.48 mg/L
変異原性	陰性
ウサギに対する皮膚刺激性	なし
ウサギに対する眼刺激性	軽微

第1節 殺虫スペクトラム

アフィドピロペンは、葉面散布もしくは葉面＋虫体散布試験において、モモアカアブラムシ、ワタアブラムシ、マメアブラムシに対し高い殺虫活性を示す他、同じカメムシ目のオンシツコナジラミ、タバココナジラミ、クワコナコナカイガラムシ、チャノミドリヒメヨコバイに高い殺虫効果を示した。一方、チョウ目のコナガ、ハスモンヨトウ、アザミウマ目のミカンキイロアザミウマ、ハエ目のマメハモグリバエ、甲虫目のイネドロオイムシ、ダニ目のナミハダニに対する効果は低いことが明らかとなった（表 6-1）。また、有機リンやネオニコチノイド剤薬剤に対する抵抗性系統ワタアブラムシに対してもアフィドピロペンは感受性系統に対する効果と変わらぬ高い殺虫効果を維持した（図 6-2）。アフィドピロペンの殺虫スペクトラムはカメムシ目害虫に限られるものの、これら害虫は野菜、果樹、穀物、花卉と幅広い作物で発生し、また既存薬剤に対する抵抗性問題も多数報告されることから、アフィドピロペンはこれらカメムシ目害虫に対する選択的な防除剤として使用できることが期待された。

表 6-1 アフィドピロペンの殺虫スペクトラム ³³

害虫目	害虫名	生育ステージ	LC ₉₀ (mg/L)
カメムシ目	モモアカアブラムシ	1 令幼虫	0.0068
	ワタアブラムシ	1 令幼虫	0.012
	マメアブラムシ	成虫、幼虫ミックス	2.9
	オンシツコナジラミ	成虫	2.6
		卵	0.13
	タバココナジラミ バイオタイプ B	成虫	1.5
	タバココナジラミ バイオタイプ Q	成虫	2.1
	クワコナカイガラムシ	1 令幼虫	0.3
	チャノミドリヒメヨコバイ	成虫	17
	トビイロウンカ	2 令幼虫	>100
チョウ目	コナガ	2 令幼虫	>100
	ハスモンヨトウ	3 令幼虫	>100
アザミウマ目	ミカンキイロアザミウマ	1 令幼虫	>100
ハエ目	マメハモグリバエ	成虫	>100
コウチュウ目	イネドロオイムシ	成虫	>1000
ダニ目	ナミハダニ	卵	>100

*0.5 μ L/成虫の処理

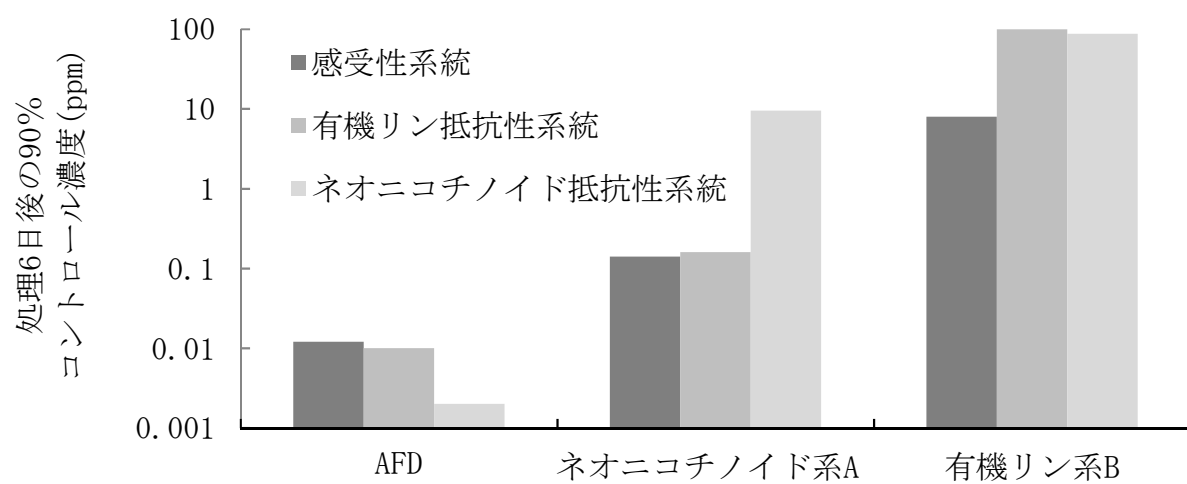


図 6-2. 薬剤抵抗性ワタアブラムシに対する殺虫効果

第2節 アフィドピロペンの殺虫症状の特徴

アフィドピロペンの防除対象となるアブラムシ類は、雌性産生単為生殖を行い、短時間で指数的に増殖する。寄主作物の新芽など茎葉部に寄生したアブラムシ類は急速にコロニーを増大させ、直接的な吸汁により作物の生育を阻害するだけでなく、糖分を含む排泄物（甘露）を放出し、寄主作物にすす病を発生させる。また、植物に寄生するウィルスは 860 種あまり知られるが、そのうちの半数近く（約 344 種）がアブラムシ類によって媒介されることが知られている³⁴。アブラムシ類の防除においては、寄生するアブラムシ類を防除することの他、吸汁行動を抑制することがウィルス病の蔓延を防ぐ上で重要となる。アフィドピロペンで処理されたアブラムシ類は、PP-A と同様に植物から落下し、土壌上を徘徊する症状が観察された。また、アブラムシに微細電極をつなぎ、植物との間で電気回路を作ることにより、電圧の変化をモニターしたところ、アフィドピロペンで処理されたモモアカアブラムシは口吻を植物体に出し入れする吸汁探索行動や吸汁行動が阻害されることも明らかとなった（図 6-3）。このようにアブラムシによる吸汁行動を阻害することが明らかとなり、アブラムシ類が媒介するウィルス病の発生を抑制できる可能性が示唆された。アフィドピロペンのアブラムシに対する比活性は非常に高く、圃場での使用場面においては、経皮もしくは経口的に極少量の薬剤を摂取することでアブラムシは非回復性の苦悶症状を示し、吸汁行動に異常をきたすことが推測された。

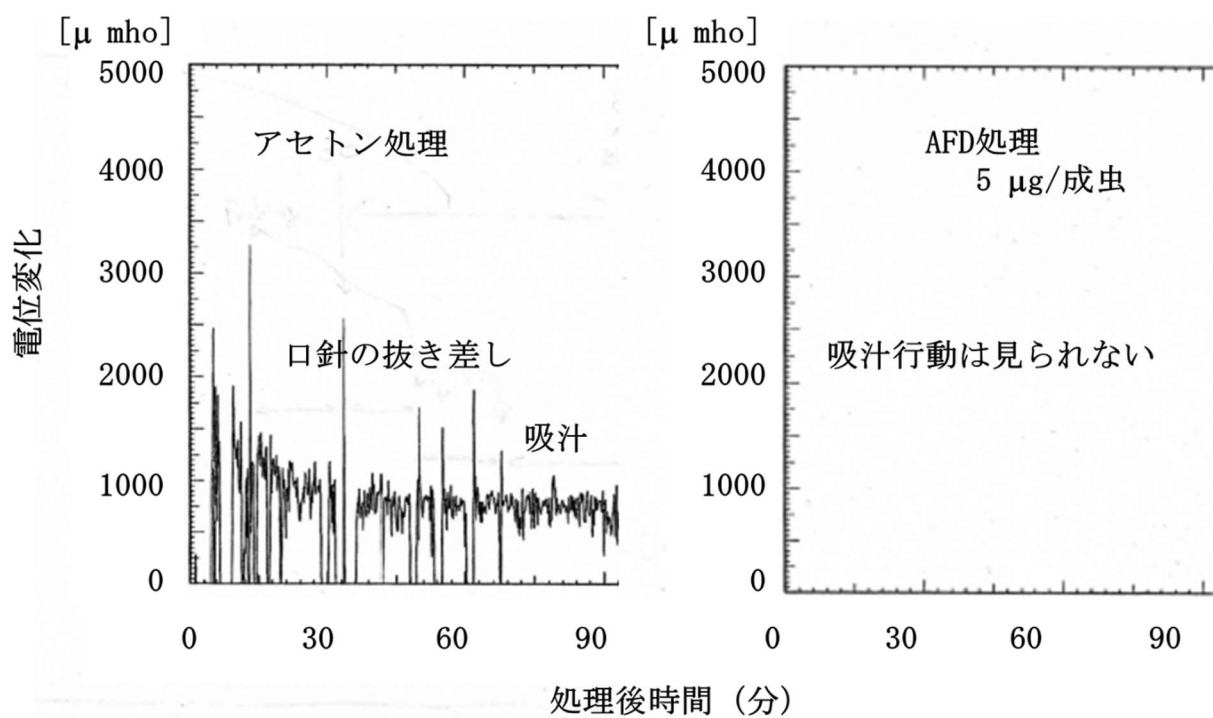
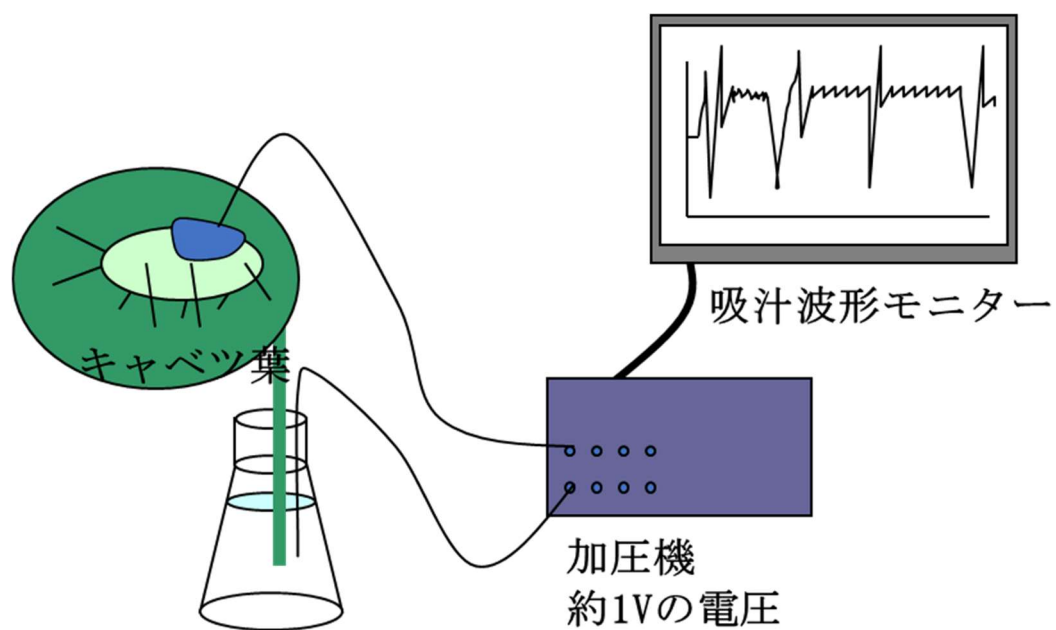


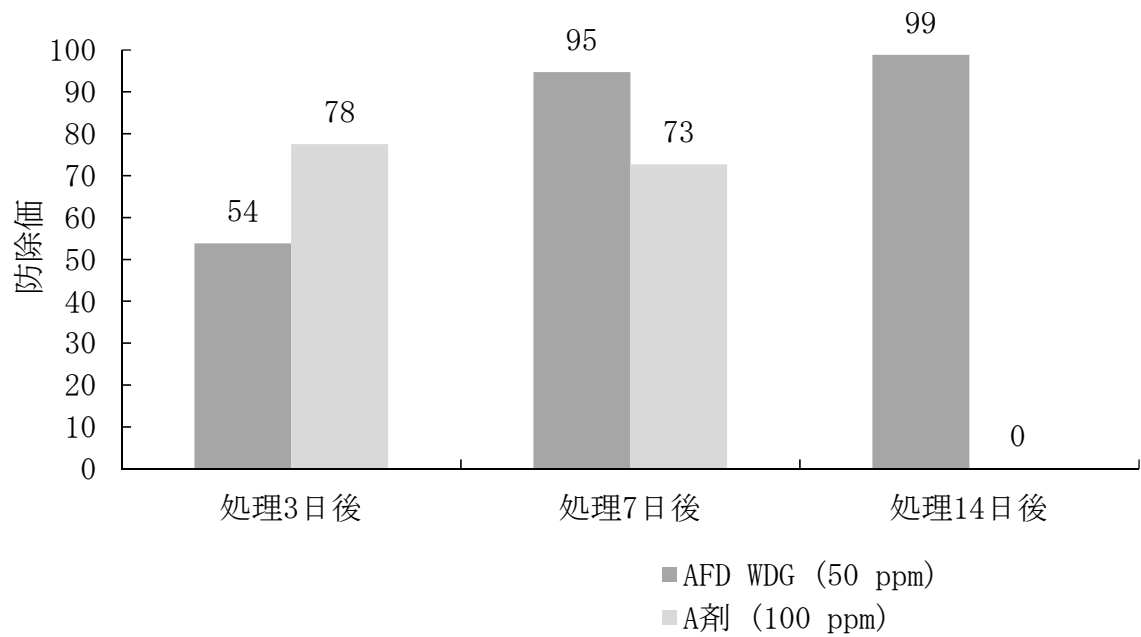
図 6-3. モモアカアブラムシの吸汁行動へのアフィドピロペンの影響

第3節 圃場有効性

2006年にアフィドピロペンが創出された後、国内では2007年から、(財)日本植物防疫協会を通じた野菜類、果樹類など各種作物に寄生するアブラムシ類や同じカメムシ目害虫に対する圃場試験を実施した。各種作物での圃場試験において、アフィドピロペン顆粒水和剤は、25 および 50 ppm の薬剤液の茎葉散布によりアブラムシ類、コナジラミ類を中心に高い防除効果を示した。例えば、露地栽培バレイショに寄生するワタアブラムシに対する茎葉散布試験では、アブラムシ防除のための主幹剤となっている対照薬剤 A 剤（中枢神経系作用性）の処理区で14日後にアブラムシが再増殖するところ、アフィドピロペンは、優れた残効性を示した（図 6-4）。さらに、植物上での移行的な殺虫効果が必要される少水量条件での茎葉散布試験でもアフィドピロペンは対象害虫に対して安定した防除効果を示し（図 6-5）、海外における開発研究の中においても、10～50 gai/ha の低薬量でアブラムシ類、コナジラミ類などのカメムシ目害虫に対し高い防除効果を示すことが例証されている³⁵⁻³⁹。

呼吸障害系や中枢神経系に作用する薬剤と比較し、アフィドピロペンによる防除効果の発現には処理数日と時間を要することが圃場試験から明らかとなっているが、ダイズへの茎葉散布による圃場試験では、アフィドピロペンは合成ピレスロイド系の速効的薬剤である B 剤には劣るものの、ジャガイモヒゲナガアブラムシに媒介される矮化ウイルス病の発生を明らかに抑制した（表 6-2）。このように、アフィドピロペンは作物に重大な被害をもたらすウイルス病の発生も抑制できることが明らかとなった。

さらに、実用化には至っていないが、アフィドピロペンを土壌に処理し、根から吸収されたアフィドピロペンが茎葉部に寄生するアブラムシ類を防除する性能も明らかにした（図 6-6）。この様に筆者らは茎葉散布以外の土壌処理や種子処理のような浸透移行的な使用法による用途の可能性を示した。



供試作物：バレいしょ

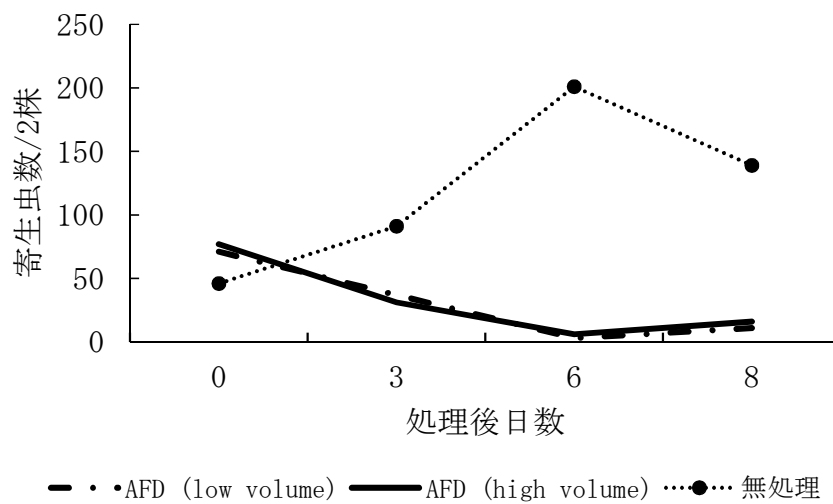
対象害虫：ワタアブラムシ中発生

試験年度：2009 年

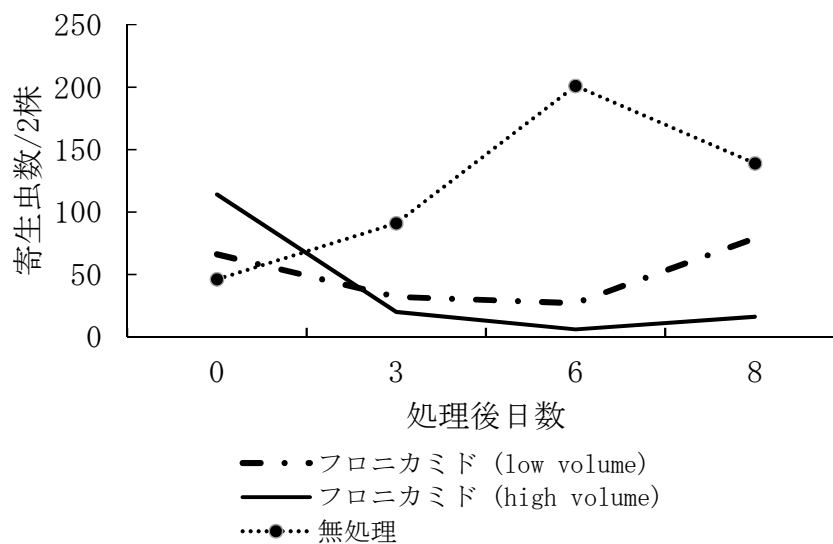
試験機関：長崎県農林技術開発センター

散布水量：250 L/10 a

図 6-4. バレイショ/ワタアブラムシに対する
アフィドピロペン顆粒水和剤の防除効果



(a) AFD 水和剤の効果



(b) フロニカミド水和剤の効果

図 6-5. コムギ/ムギクビレアブラムシに対するアフィドピロペン (AFD) の
少水量条件での防除効果
(low volume: 400 L/ha of 320 mg/L; high volume: 1,280 L/ha of 100 mg/L,
(a) AFD 水和剤; (b) フロニカミド水和剤)

表 6-2 アフィドピロペン顆粒水和剤の茎葉散布によるジャガイモヒゲナガアブラムシ/ダイズ試験 -ダイズ矮化ウィルス病の感染抑制効果, 2010 年北海道植物防疫協会委託試験-

薬剤名	処理濃度 (ppm)	ダイズ矮化ウィルス 感染率 (%)	防除価
アフィドピロペン顆粒水和剤	50	9.9	73
合成ピレスロイド系 B 剤	25	4.2	88
無処理区		36.4	-

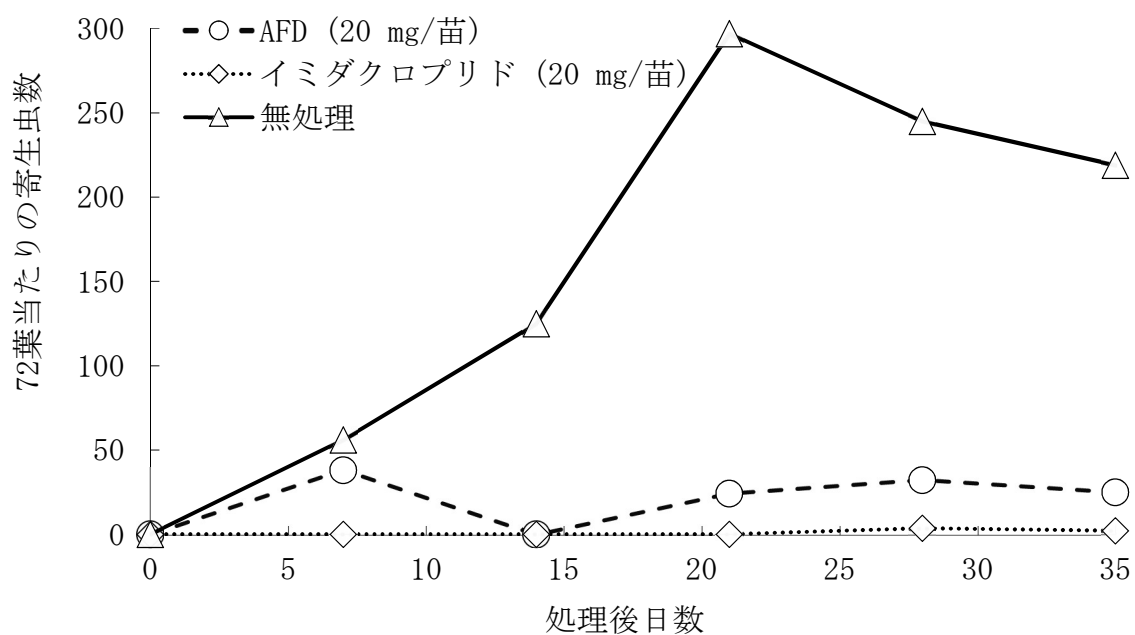


図 6-6. キュウリ/ワタアブラムシに対するアフィドピロペン粒剤の
土壌灌注処理による防除効果

第4節 アフィドピロペンの殺虫効果に関する作用機作

圃場試験で薬剤処理されたアブラムシ類は、処理1時間後には、異常行動を起こし、植物体からの落下が観察されるようになる。その後、地上部で徘徊する行動が顕著に確認されるようになり、数日程度で死に至る。散布1週間後には植物体上に死虫も含め、寄生虫がほぼ観察されなくなる（図6-7）。

筆者らは、アフィドピロペンがアブラムシ類の防除剤として使用されるニコチン性アセチルコリン受容体作用薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは交差抵抗性を示さないことを明らかとした。また、コーネル大学との共同研究においても、既存薬剤と同じような作用性を示さず、セロトニン（5-HT）と類似するザリガニに対する尾や脚の屈曲症状が観察された⁴⁰。

共同開発社であるBASF社研究者らが、最終的に本剤がTRPV（Transient Receptor Potential Vanilloid）チャネルのモジュレーターとして作用することを報告している⁴¹。TRPチャネルは、重力、温度、視覚、聴覚、機械刺激など外部刺激を感知し、各刺激を電気信号に変換し、中枢神経へ伝達する際に重要な役割を果たすチャネルである（表6-3）。製品として、唯一実用化されているターゲットであるTRPVチャネルは、昆虫後脚部の弦音器官に存在し、外部刺激に適切に対応しながら昆虫の平衡感覚を保つ、つまり、寄生作物上で姿勢を保ちながら吸汁行動を行う際に重要な役割を果たす。本剤の選択的な殺虫スペクトラムや哺乳動物への安全性は、この作用点レベルでの選択性に由来するのかもしれない⁴²。また、アフィドピロペンは、有機リン系、合成ピレスロイド系、ネオニコチノイド系殺虫剤抵抗性のアブラムシ類やコナジラミ類に高い殺虫効果を示し、これら既存剤と交差抵抗性を示さないことが明らかとなった。殺虫剤抵抗性対策委員会（IRAC）による作用機作分類では、アフィドピロペンは弦音器官TRPVチャネルモジュレーターとして、グループ9D：ピロペン系殺虫剤に属す唯一の薬剤となっている⁴³（表6-4）。

A.



B.



図 6-7. アフィドピロペンのマメアブラムシ/あずきに対する圃場効果

A: アフィドピロペン顆粒水和剤処理区 (12.5 gai/ha、処理 7 日後), B: 無処理区

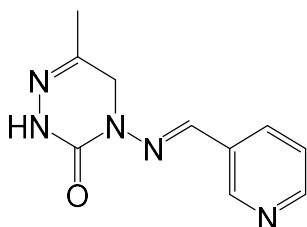
表 6-3 昆虫における TRP 受容体の役割

ファミリー名	チャネル名	機能
TRPC	TRP	視覚、機械刺激の増幅伝達
	TRPL	視覚、冷感、機械刺激の増幅伝達
	TRP γ	運動制御
TRPP	Amo (PKD2)	受精嚢への精子の侵入、アポトーシス細胞の排除
TRPM	TRPM	Mg ²⁺ 排出
TRPML	TRPML	運動、オートファジー、アポトーシス細胞のクリアランス
TRPN	NOMPC	幼虫 mdIII ニューロンや成虫の剛毛における機械刺激感知、聴覚および固有感覚など
TRPA	TRPA1	熱感知、接触感覚、光感知、化学刺激物感知
	Painless (Pain)	熱感知、接触感覚、重力感知
	Pyrexia (Pyx)	熱感知、重力感知
	Water witch (Wtrw)	湿度感知、機械刺激の増幅伝達
	TRPA5	一部の膜翅目、鞘翅目、鱗翅目のみ存在、機能不明
TRPV	Nanchung (Nan)	平衡感覚、聴覚、乾燥感知
	Inactive (iav)	前シナプスにおける [Ca ²⁺] 濃度制御

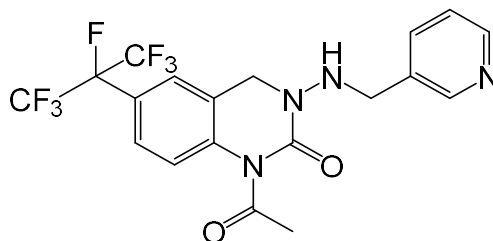
(文献⁴⁴を参考に作成)

表 6-4 IRAC グループ 9 作用薬剤

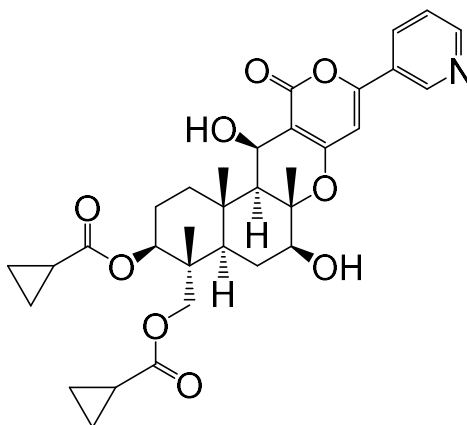
グループ名		サブグループ	有効成分名
9	弦音器官 TRP チャネル モジュレーター	9B ピリジン アゾメチン 誘導体	ピメトロジン、ピリフル キナゾン
		9D ピロペン系	アフィドピロペン



9B: ピメトロジン



9B: ピリフルキナゾン



9D: アフィドピロペン

IRAC では、同作用性の薬剤の連用による薬剤抵抗性の発達を回避するために、作用タンパク質の違いに基づき、実用化された殺虫剤を 34 のグループに分類しており、異なるグループ薬剤をローテーションで使用することを推奨する。その他に、作用不明 (unknown) の有効成分も存在する。

第5節 非標的生物に対する影響

農薬としての登録試験を進める中で、アフィドピロペンの水生生物（表 6-5）、セイヨウミツバチ（表 6-6）、その他の非標的生物（表 6-7）に対する影響が低い農薬であることが明らかとなった。特に、セイヨウミツバチや捕食性昆虫に対しては、高濃度でも影響が低く、ガラス温室栽培など天敵昆虫が生物農薬として使用される場面やミツバチが好む作物への使用場面でも、アフィドピロペンは使用しやすい農薬であると言える。

また、圃場評価においても、タバココナジラミの天敵昆虫であるスワルスキーカブリダニへの影響が低く、アフィドピロペンとの併用によるコナジラミを効率的に防除できることが報告されている⁴⁵。これら非標的生物への影響が低いことに加え、環境中への有効投下量が少なく、土壌でも比較的早く分解されることから、アフィドピロペンは環境への負荷が小さい環境調和型の農薬であると言える。

表 6-5 水生生物に対する影響³³

コイ	LC ₅₀	18 mg/L
オオミジンコ	EC ₅₀	8 mg/L
藻類	ErC ₅₀	>25 mg/L

表 6-6 セイヨウミツバチに対する影響³³

	処理法	影響
急性経口毒性	混餌摂取	LD ₅₀ : >100 µg/bee
急性経皮毒性	局所施用	LD ₅₀ : >100 µg/bee
セミフィールド試験*	茎葉散布	116.7 gai/ha で影響なし

*露地試験において、アフィドピロペン顆粒水和剤をアルファルファに茎葉処理した 3, 8, 24, 48 時間後に、処理された茎葉をチャンバーに入れて、これに 25 頭の働き蜂を放虫した。放虫 3, 24, 48 時間後に死虫数を観察した。

表 6-7 捕食性・寄生性生物、ミミズに対する影響³³

生物種	供試ステージ/処理法	半数致死量: LD ₅₀
ナミテントウ	幼虫/浸漬	>100 mg/L
ヤマトクサカゲロウ	幼虫/茎葉浸漬	>100 mg/L
コレマンアブラバチ	成虫/ドライフィルム接触	>100 µg/cm ²
オンシツツヤコバチ	成虫/ドライフィルム接触	>100 µg/cm ²
タイリクヒメハナカメムシ	幼虫/茎葉浸漬	>100 mg/L
ウヅキコモリグモ	成体/浸漬	>100 mg/L
ホソヒラタアブ	成虫/浸漬	>100 mg/L
ショクガタマバエ	成虫/ドライフィルム接触	>100 µg/cm ²
ゴミムシ	成虫/浸漬	>100 mg/L
シマミミズ	成体/土壌混和	>1000 mg/kg soil

第7章 その他の殺虫剤原体に関する研究

筆者は、微生物二次代謝産物以外にも、有望母核からの合成誘導体展開による新規殺虫原体の創出にも取り組んできた。1990年代以降の殺虫剤市場で、根からの浸透移行性に優れるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に作用する薬剤が、カメムシ目害虫を防除する主幹薬剤として種々の作物で普及している⁹。1980年代に創出された nAChR 作用薬であるネオニコチノイドは、人畜への影響が低く、野外での有効性に優れ、また害虫防除に掛かる労力を低減させる種子処理が可能な薬剤として全世界の食糧生産に貢献している。しかしながら、抵抗性害虫の顕在化や非標的生物への影響など課題もある。これらの課題を解決する新たな薬剤の開発を目標に探索研究を進める中、2010年から開始した利部教授との共同研究において、筆者らは第3章に示した探索戦略に基づき、水稻栽培における重要害虫であるウンカ類に対して優れた浸透移行的殺虫効果を示し、ミツバチに対する影響が低い特長を示すフルピリミン (図 7-1) を見出した⁴⁶。本剤はネオニコチノイド系薬剤の1種であるイミダクロプリドに対する薬剤抵抗性ウンカ類にも高い効果を維持し、水稻害虫の防除薬剤として、日本、インドで上市され、さらに世界各国で開発が継続中である。

筆者らは、さらに本剤の作用性の特徴を明らかにしながら、本剤が nAChR の既存作用薬とは異なる受容体結合性、および、ネオニコチノイドとは異なる昆虫に対する強いアンタゴニスト作用を有すことを明らかとした^{46, 47}。

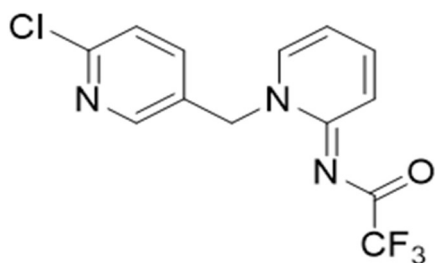


図 7-1. フルピリミンの構造

第8章 総合討論

PP-A を含むピリピロペン類縁体は、1990 年代半ばに高脂血症薬のターゲットである ACAT (Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase) 阻害活性物質として北里大学グループより初めて報告され、その後、2004 年に筆者らの農薬評価の中で、PP-A のアブラムシ類に対するユニークな行動異常活性が発見された。北里大学において、ACAT 阻害剤としての研究が精力的に進められていたこともあり、約 300 検体の合成誘導体の評価から誘導体合成の方向性が早期に見極められ、リード化合物の発見から約 2 年で 66 倍の高活性を示すアフィドピロペンの発見に至った。①アブラムシに対する特異的な殺虫症状に着目し、構造活性相関研究が行われたこと、②天然物に関する合成ノウハウを有するアカデミアとの活発な共同研究が、本剤の早期創出に繋がった。また、当初、食葉虫体散布による評価では、脂溶性が高い高活性化合物が選抜される傾向にあったが、圃場試験での防除効果の安定性のために、より植物体上での薬剤移行性に優れた化合物の選抜を目指した評価方針の変更により、市販のアブラムシ防除剤と物理化学特性（水溶解度および Log P）が近く、植物体上での良好な移行的な殺虫効果を示し、安定した圃場での防除効果を示すアフィドピロペンを見出した。

アフィドピロペンは、Scott らの研究においても（図 8-1）アブラムシに対する比活性が高いことが報告されており⁴⁰、また既存薬剤に対する抵抗性系統を含む各種カメムシ目害虫に対し安定した防除効果を示すことが明らかとなっている³⁵⁻³⁹。アフィドピロペンは直接的な殺虫効果は低く、既存の神経系薬剤に比べると、致死までに時間を要すが、処理後すぐに行動異常を引き起こすことで圃場試験においても神経系薬剤と同様にウィルス病の発生率を抑えることが明らかとなった。BASF 社竹田らの報告においても、ネオニコチノイド薬剤アセタミプリドと同様に摂食行動時間を抑制することが報告されている⁴⁸。この様に、アフィドピロペンの殺虫スペクトラムはアブラムシ類、コナジラミ類などの一部のカメムシ目害虫に限定されるものの、既存薬剤よりも低薬量でかつ交差抵抗性を示さず、優れた防除効果を示す薬剤である。アフィドピロペンの作用点である TRPV チャネルは昆虫に全般に存在するが、本チャネルへの作用により引き起こされる症状は、直接的な殺虫効果ではなく、行動異常であることから、アブラムシ類、コナジラミ類の様な長い脚を持つ虫で TRPV による影響が出易くなるのかもしれない。第 5 章 3 節で紹介したように、誘導体の中にはアブラムシ類以外にも効果を示す誘導体が存在することや、またセンチュウの 1 種である *C. elegans* の行動に TRPV チャネルへの作用薬が影響を及ぼす報告もあることから⁴⁹、今後、アブラムシ以外の殺虫スペクトラムを有す TRPV チャネル作用薬の開発も期待される。

アフィドピロペンは、低薬量で効果を示すのみならず、ミツバチ、天敵昆虫等の非標的生物への影響も低く、環境負荷の低い次世代型の農薬である。世界各国で開発が継続されており、今後、持続可能な農業生産体制の維持に貢献していくことを期待す

る。

筆者は、アフィドピロペン以外にも、第3章で示した探索戦略に基づき、現場での用途を踏まえ、求められる物理化学特性を有す化合物を選抜することにより、育苗箱に処理可能な、良好な浸透移行性を有す新規殺虫剤フルピリミンを創出した。本化合物はネオニコチノイド系薬剤と同様に nAChR に作用するが、新規な母核構造を有し、筆者らの作用機作検討において、殺虫スペクトラム、nAChR に対する結合性および作用性が既存 nAChR と異なる特徴が見いだされており、IRAC の作用機作分類では、グループ 4F（ピリジリデン）に属す唯一の薬剤となっている⁴³。ミツバチに対する影響が低いことから、ミツバチに対する毒性が高い既存 nAChR 作用薬の使用が制限される場面でも使用可能な薬剤として生産性の改善に貢献できることを期待する。

筆者は、植物体上での良好な移行性を有す天然物および合成化合物の選抜から、特徴のある殺虫原体の創出に取り組んできた。グローバルに化学農薬に対する規制強化が進められるなか、今後、環境への暴露量や影響の低減化など負荷がより少ない技術や有効成分が求められている。環境への負荷が少ない微生物農薬、天敵昆虫、物理的な防除方法を組合せながら、環境負荷の低い防除技術を確立していくことが必須となる。急速な人口増加に備えるために、持続可能な病虫害管理および収量向上を達成していく上で、天然物や微生物は今後も益々重要なスクリーニング資源となると考えられ、これら資源を由来とし、さらに安全で効率的な防除技術の確立に向けた探索研究を邁進していくことで農業体系の発展に寄与していきたいと考える。

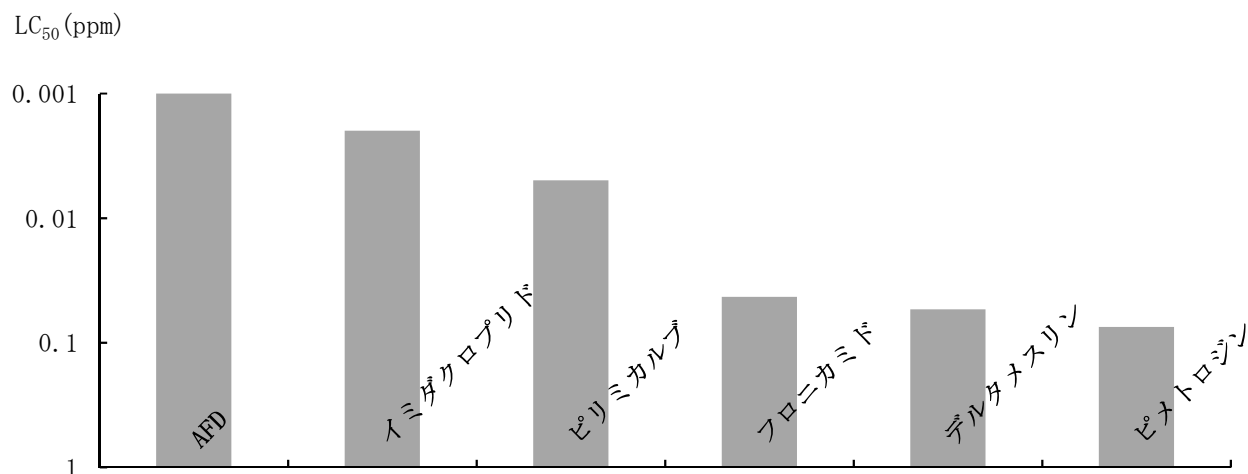


図 8-1. ソラマメヒゲナガアブラムシに対する殺虫活性

第9章 試験方法

供試薬剤

PP-A および PP 誘導体は、農薬における典型的な製剤タイプである水和剤（WP）および顆粒水和剤（WDG）を使用した。イミダクロプリド、ピメトロジン、フロニカミドは原体、富士フイルム和光純薬株式会社（日本、東京）から、フェニトロチオンはシグマ・アルドリッチ（東京）から標準物質を購入した。圃場試験では、農薬として市販されているイミダクロプリド水和剤および粒剤、ピメトロジン水和剤、フェニトロチオン乳剤などを対照薬剤として供試した。

PP 誘導体およびアフィドピロペン⁵⁰は、先行例に従い合成した。その他の有機溶媒、試薬および消耗品はすべて富士フイルム和光純薬株式会社（日本、東京）から購入した。

第4章 殺虫試験方法

既報の試験方法に従い^{16, 43}、各種農業害虫に対する殺虫試験を実施した。以下に詳細を記載する。

試験例 4-1 ヒメトビウンカ (*Laodelphax striatellus*) に対する殺虫試験 (表 4-1)

24 穴プラスチックプレートに約 18 時間芽出しを掛けた後のコムギ (農林 61 号) を播種し、播種 2 日後の苗の根部を終濃度 10%アセトン水となるように調製した各濃度の薬剤液 200 μ L に浸漬させた。浸漬 3 日後に、根部を脱脂綿にて覆い隠し、各穴へプラスチック筒を立てた後に、筒の中の苗に 2 令幼虫を 10 頭ずつ放飼し、メッシュ蓋で筒を覆った。放虫 3 日後に、各筒内の幼虫の生死を確認し、次式に従い、死虫率を算出した。本試験は 2 反復で実施した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-2 ナミハダニ (*Tetranychus urticae*) に対する殺卵・殺ダニ試験 (図 4-2)

温室のポット栽培インゲン (セリーナ、播種 2 週間後) からコルクボーラーで直径 2.0 cm のリーフディスクを切り抜き、プラスチックカップ内に予め注入し、固めた 40 mL の寒天ゲル上に載せた。その後、各リーフディスクに 7 頭の成虫を放飼した。放飼 24 時間後に成虫を除去し、リーフディスク上に産下された乱数をカウントした。その後、0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液で溶解させた試験化合物 0.5 mL/リーフディスクをスプレーガンで葉面散布し、室温で風乾させた。風乾後、このカップを温度調節された室内 (明期; 16 時間、暗期; 8 時間、温度; 25°C) に静置した。処理 7 日後、残存卵や孵化したダニの生死を観察し、次式に従い、殺卵・ダニ率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{殺卵・ダニ率} = (\text{残存卵数} + \text{死亡ダニ数} / \text{産下卵数}) * 100$$

試験例 4-3 モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対するキャベツ葉 + 虫体処理試験 (表 4-2, 4-3)

ポット栽培のキャベツ (金系 201 号、播種 1 か月後) から直径 2.8 cm のリーフディスクを 1 枚切り出し、2.5 mL の寒天ゲルを入れた 5.0 cm のプラスチックシャーレに入れた。薬剤処理 1 日前に、アブラムシ成虫 4 頭をリーフディスク上に放飼した。放飼 1 日後に成虫をすべて取り除き、1 令幼虫数を 10 頭に調整した。その後、0.05% Tween20 を含む試験物質の 50%アセトン水溶液 0.5 mL/リーフディスクをエアブラシで葉面に散布し、室温で乾燥させた。本試験では、2002 年に神奈川県小田原市の野外圃場で採集され、研究室で継代された個体群を使用した。風乾後、シャーレに蓋をし、

25℃の恒温室（明期 16 時間、暗期 8 時間）に置いた。放飼 3 日後に幼虫の生死を観察し、死虫率を以下の式で算出した。なお、各区 2 反復で行った。LC 値は、ECOTOX v3 ソフトウェアを用いて、プロビット法で算出した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

死虫には行動異常虫を含む

試験例 4-4 ワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対するキュウリ葉散布試験(表 4-3, 表 5-3～5-5)

ポットで栽培した播種 2 週間後のキュウリ（四葉）本葉から直径 2.8 cm のリーフディスクを切り抜き、2.5 mL の寒天ゲルを流し込んだ 5.0 cm のプラスチックシャーレに入れた。0.05% Tween 20 を含む試験化合物の 50%アセトン水溶液 0.5 mL/リーフディスクをスプレーガンで葉面処理し、室温で乾燥させた。風乾後、1 令幼虫 10 頭をリーフディスクに放飼した。本試験では、2004 年に住化テクノサービス株式会社（日本、宝塚市）から購入し、室内で継代された感受性個体群を使用した。放飼後、シャーレに蓋をし、温度調節された室内（明期 16 時間-暗期 8 時間、25℃）に静置した。放飼 3 日後に幼虫の生死を観察し、次式に従い死虫率を算出した。なお、各区 2 反復で行った。LC 値は、ECOTOX v3 ソフトウェアを用いて、プロビット法で算出した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

死虫には行動異常虫を含む

試験例 4-5 クワコナカイガラムシ (*Pseudococcus comstocki*) に対する殺虫試験(表 4-3)

温室でポット栽培したインゲン（セリーナ）から直径 2.8 cm のリーフディスクを切り抜き、プラスチックカップ内に予め注入し、固めた 40 mL の寒天ゲルの上に載せた。その後、0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液で溶解させた試験化合物 0.5 mL/リーフディスクをスプレーガンで葉面散布し、室温で風乾させた。風乾後、リーフディスクに 10 頭の 1 令幼虫を放飼した。放飼後、このカップを温度調節された室内（明期；16 時間、暗期；8 時間、温度；25℃）に静置した。3 日後、幼虫の生死を観察し、次式に従い、死虫率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-6 オンシツコナジラミ (*Trialeurodes vaporariorum*) に対する殺虫試験(表 4-3)

播種2週間後のインゲン（セリーナ）から直径1.4 cmのリーフディスクを切り抜き、24穴プレートウェルに予め注ぎ、固めた1.0 mLの寒天ゲル上に載せた。次に、0.05% Tween 20を含む50%アセトン水溶液で溶解させた試験化合物0.1 mL/リーフディスクを小型噴霧器でリーフディスクに葉面散布し、室温で風乾させた。風乾後、各穴へ放虫用の筒を立てた後、10頭の成虫をリーフディスク上に放飼した。2001年神奈川県内野外圃場で採集し、研究所内で継代した個体群を供試した。その後、プレート各穴にメッシュ蓋をし、温度調節された室内（明期16時間、暗期8時間、25℃）に置いた。5日後に成虫の生死を観察し、次式に従い、死虫率を算出した。各区2反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-7 タバココナジラミ タイプ B(*Bemisia argentifolii*) に対する殺虫試験(表 4-3)

播種2週間後のキュウリ（四葉）本葉から直径1.4 cmのリーフディスクを切り抜き、24穴プレートウェルに予め注ぎ、固めた1.0 mLの寒天ゲル上に載せた。次に、0.05% Tween 20を含む50%アセトン水溶液で溶解させた試験化合物0.1 mL/リーフディスクを小型噴霧器でリーフディスクに葉面散布し、室温で風乾させた。風乾後、各穴へ放虫用の筒を立てた後、10頭の成虫をリーフディスク上に放飼した。その後、プレート各穴にメッシュ蓋をし、温度調節された室内（明期16時間、暗期8時間、25℃）に置いた。5日後に成虫の生死を観察し、次式に従い、死虫率を算出した。各区2反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-8 アカヒゲホソミドリカスミカメ (*Trigonotylus caelestialium*) に対する殺虫試験(表 4-3)

24穴プラスチックプレート上で約18時間芽出しを掛けた後のコムギ（農林61号）を播種し、播種4日後の苗を用い試験を実施した。播種4日後の苗を終濃度50%アセトン水(0.05% Tween20加用)となるように調製し、5 mL容プラスチックチューブに入れた薬剤液5 mLに茎葉部全体を30秒間浸漬させた。風乾後、放虫用ガラス管へ苗を移し、これに2令幼虫3頭/苗を放飼した。試験期間中、コムギ根部を水で湿らせた脱脂綿から給水させた。放虫4日後に、ガラス管内の幼虫の生死を確認し、次式に従い、死虫率を算出した。本試験は3反復で実施した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-9 トビイロウンカ (*Nilaparvata lugens*) に対する殺虫試験 (表 4-3)

播種 2 週間後の 4 本植えのイネポット (十石) へ 0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液に溶解させた試験化合物 1.5 mL/ポットをスプレーガンにて茎葉処理し、室温で風乾させた。風乾後、ポットに放虫用プラスチック筒を立て、これに 2 令幼虫 10 頭を放飼した。供試虫は 2000 年代に鹿児島県内で採集され、研究室で継代した個体群を使用した。放飼後、筒にメッシュ蓋をし、温度調節された室内 (明期 16 時間、暗期 8 時間、25℃) に置いた。処理 3 日後、幼虫の生死を観察し、次式に従い死虫率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-10 ツマグロヨコバイ (*Nephotettix cincticeps*) に対する殺虫試験 (表 4-3)

播種 2 週間後の 4 本植えのイネポット (十石) へ 0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液に溶解させた試験化合物 1.5 mL/ポットをスプレーガンにて茎葉処理し、室温で風乾させた。風乾後、ポットに放虫用プラスチック筒を立て、これに 2 令幼虫 10 頭を放飼した。供試虫は 2000 年代に神奈川県内で採集され、研究室で継代した個体群を使用した。放飼後、筒にメッシュ蓋をし、温度調節された室内 (明期 16 時間、暗期 8 時間、25℃) に置いた。処理 3 日後、幼虫の生死を観察し、次式に従い死虫率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-11 コナガ (*Plutella xylostella*) に対する殺虫試験 (表 4-3)

ポット栽培 (播種約 1.5 ヶ月後) のキャベツから直径 5.0 cm のリーフディスクを切り出し、プラスチックシャーレに入れた。これに 0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液に溶解させた試験化合物 1.0 mL/リーフディスクをスプレーガンにてリーフディスクに散布処理し、室温で乾燥させた。風乾後、2 令幼虫 5 頭をリーフディスク上に放飼した。供試虫は 1990 年代に神奈川県内で採集し、研究室で継代した個体群を使用した。放虫後、プラスチックカップに蓋をし、温度調節された室内 (明期 16 時間、暗期 8 時間、25℃) に置いた。処理 3 日後、幼虫の生死を観察し、次式に従い死虫率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-12 ハスモンヨトウ (*Spodoptera litura*) に対する殺虫試験 (表 4-3)

ポット栽培（播種約 1.5 ヶ月後）のキャベツから直径 5.0 cm のリーフディスクを切り出し、プラスチックシャーレに入れた。これに 0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液に溶解させた試験化合物 1.0 mL/リーフディスクをスプレーガンにてリーフディスクに散布処理し、室温で乾燥させた。風乾後、2 令幼虫 5 頭をリーフディスク上に放飼した。供試虫は 1990 年代に神奈川県内で採集し、研究室で継代した個体群を使用した。放虫後、プラスチックカップに蓋をし、温度調節された室内（明期 16 時間、暗期 8 時間、25℃）に置いた。処理 3 日後、幼虫の生死を観察し、次式に従い死虫率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-13 ミカンキイロアザミウマ (*Frankliniella occidentalis*) に対する殺虫試験 (表 4-3)

播種 2 週間後のインゲン（セリーナ）から直径 2.8 cm のリーフディスクを切り出し、5 cm プラスチックシャーレ上で予め水を染み込ませた脱脂綿の上に載せた。次に、0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液に溶解させた試験化合物 0.5 mL/リーフディスクをスプレーガンにてリーフディスクに散布処理し、室温で乾燥させた。風乾後、1 令幼虫 10 頭をリーフディスク上に放飼した。供試虫は 2004 年に住化テクノサービス株式会社（日本、宝塚市）から購入し、室内で継代された感受性個体群を使用した。放虫後、シャーレに蓋をし、温度調節された室内（明期 16 時間、暗期 8 時間、25℃）に置いた。処理 3 日後、幼虫の生死を観察し、次式に従い、死虫率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-14 ナミハダニ赤色型 (*Tetranychus urticae*) に対する殺虫試験 (表 4-3)

温室でポット栽培したインゲン（セリーナ）から直径 2.8 cm のリーフディスクを切り抜き、プラスチックカップ内に予め注ぎ、固めた 40 mL の寒天ゲル上に載せた。そして、各リーフディスクに 10 頭の成虫を放飼した。放虫後、0.05% Tween 20 を含む 50%アセトン水溶液で溶解させた試験化合物 0.5 mL/リーフディスクをスプレーガンで葉面散布し、室温で乾燥させた。風乾後、このカップを温度調節された室内（明期；16 時間、暗期；8 時間、温度；25℃）に静置した。2 日後、成虫の生死を観察し、次式に従い、死虫率を算出した。各区 2 反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-15 有機リン剤抵抗性モモアカアブラムシ(*Myzus persicae*)に対するキャベツ葉処理試験(表 4-4)

ポット栽培(播種約1ヶ月後)のキャベツから直径2.8 cmのリーフディスクを切り出し、予め2.5 mLの寒天ゲルを入れた5.0 cmのプラスチックシャーレに入れた。次に、0.05% Tween 20を含む50%アセトン水溶液に溶解させた試験化合物0.5 mL/リーフディスクをスプレーガンにてリーフディスクに葉面処理し、室温で乾燥させた。風乾後、1令幼虫10頭をリーフディスク上に放飼した。供試虫は2004年に平塚全農から分譲を受け、研究室で継代した系統を使用した。感受性個体群に対する試験は、試験例4-3で使用した個体群を用い、同様に試験した。放虫後、プラスチックカップに蓋をし、温度調節された室内(明期16時間、暗期8時間、25℃)に置いた。処理3日後、幼虫の生死を観察し、死虫率を以下の式で算出した。各区2反復で試験し、LC値はプロビット法で算出した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

死虫には行動異常虫を含む

試験例 4-16 モモアカアブラムシ(*Myzus persicae*)に対する影響評価(図 4-3)

試験例4-15と同様に試験を行い、供試虫は2002年に神奈川県小田原市の野外圃場で採集され、研究室で継代された個体群を用いた(試験例4-3での使用個体群)。**薬剤処理1日後**、幼虫の生存、苦悶、死亡の区別でカウントした。死虫率および苦悶虫率は以下の式で算出した。各区2反復で試験した。

$$\text{死虫率} = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

$$\text{苦悶虫率} = \{ \text{苦悶虫数} + \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{苦悶虫数} + \text{死虫数}) \} * 100$$

試験例 4-17 ナス/モモアカアブラムシ(*M. persicae*)に対する PP-A の茎葉散布試験(図 4-5)

神奈川県小田原市の露地ナス(千両2号、1区10株、各処理区2反復、アブラムシ多発生条件)にて、圃場試験を実施した。散布前に茎葉部に寄生するアブラムシ虫数をカウントした後、PP-A水和剤および対照薬剤A(製剤)を水道水で希釈した懸濁液をポータブルスプレーヤー(マルヤマ製、散布液量200 L/10 a)で茎葉部が十分に濡れるように処理した。処理3、8、15日後に、各区のアブラムシ寄生数をカウントした。その後、式1に従って補正密度指数を算出した。また、式2のように防除価を算出した。

式1：(補正密度指数) = {(各観察日における処理区のアブラムシ寄生虫数) / (散布前の処理区のアブラムシ寄生虫数)} * {(散布前の無処理区のアブラムシ寄生虫数) / (各観察日における無処理区のアブラムシ寄生虫数)} * 100

式2：(防除価) = 100 - (補正密度指数)

第5章 殺虫試験方法

試験例 5-1 モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対するキャベツ葉＋虫体処理試験 (表 5-2～5-7)

試験例4-3と同試験方法により殺虫試験を実施した。各区2反復で試験し、LC値はプロビット解析により算出した。

試験例 5-2 ワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対するキュウリ葉散布試験 (表 5-3～5-5)

試験例4-4と同試験方法により殺虫試験を実施した。各区2反復で試験し、LC値はプロビット解析により算出した。

試験例 5-3 オンシツコナジラミ (*Trialeurodes vaporarioru*) に対する殺虫試験 (表 5-3, 5-6)

試験例4-6と同試験方法により殺虫試験を実施した。試験濃度は5 ppmとし、各区2反復で試験した。

試験例 5-4 ミカンキイロアザミウマ (*Frankliniella occidentalis*) に対する殺虫試験 (表 5-3, 5-6)

試験例4-13と同試験方法により殺虫試験を実施した。試験濃度は200 ppmとし、各区2反復で試験した。

試験例 5-5 根部浸漬処理によるコムギ/ムギクビレアブラムシ (*Rhopalosiphum padi*) に対する防除試験 (図 5-4)

播種1週間間後のコムギ苗の根部を、10%アセトン水で溶解させた100 mg/Lの試験化合物溶液200 μ Lに浸漬させた(20 μ g/苗)。浸漬4日後に、各苗のアブラムシ成虫を5頭ずつ放飼した。成虫放飼3日後および6日後に、各苗のアブラムシ寄生虫数をカウントした。本試験は2反復で実施した。

試験例 5-6 トビイロウンカ (*Niraparvata lugens*) に対する殺虫試験 (表 5-6)

試験例4-9と同試験方法により殺虫試験を実施した。試験濃度は200 ppmとし、各区2反復で試験した。

試験例 5-7 ナミハダニ赤色型(*Tetranychus urticae*)に対する殺虫試験(表 5-6)

試験例4-14と同試験方法により殺虫試験を実施した。試験濃度は200 ppmとし、各区2反復で試験した。

試験例 5-8 バレイショのワタアブラムシ(*Aphis gossypii*)に対する PP8129 の茎葉処理試験(図 5-2)

一般社団法人日本植物防疫協会の非公開試験として、青森県三沢市のジャガイモ圃場にて実施された。PP8129 5%水和剤および対照薬剤であるピメトロジン(pymetrozine)水和剤の水希釈液をワタアブラムシが発生するバレイショに 200 L/10 a の水量で茎葉散布した。散布前、散布2日後、7日後、14日後に各区のアブラムシ寄生虫数をカウントした。その後、式1に従って補正密度指数を算出した。また、式2のように防除価を算出した。

式1：(補正密度指数) = {(散布後 X 日の処理区におけるアブラムシ寄生虫数) / (散布前の処理区におけるアブラムシ寄生虫数)} * {(散布前の無処理区におけるアブラムシ寄生虫数) / (散布後 X 日の無処理区におけるアブラムシ寄生虫数)} * 100

式2：(防除価) = 100 - (補正密度指数)

試験例 5-9 キャベツ/ダイコンアブラムシ(*Brevicoryne brassicae*)に対する茎葉散布による圃場試験(図 5-6)

神奈川県小田原市のキャベツ圃場において 5%水和剤を用いて圃場試験を実施した。薬剤処理前にキャベツに寄生するアブラムシ寄生数をカウントした後(10 株/区、2 連制)、メノウ製乳鉢上で原体と水和剤白試料を混合させることにより調製した⁵⁰PP8129 またはアフィドピロペン水和剤の水希釈液をキャベツに茎葉処理した。処理 1、5、7、13、20 日後に、各区のアブラムシ寄生虫数をカウントした。

試験例 5-10 イヌ糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) に対する殺虫試験 (表 5-7)

96 穴プレートにおいて、各誘導体を RPMI1640 ベースの液体培養液に決められた濃度になるように溶解した。その後、各培養液に *D. immitis* ミクロフィラリアを～20 匹入れ、37℃にて培養した。培養開始から 48 時間後に *D. immitis* ミクロフィラリアへの影響を観察し、各誘導体の活性を以下の基準に基づき指数評価した。

犬糸状虫ミクロフィラリアに対する活性：指数評価の基準

+++： 2/3 以上が死亡

++： 多くの個体が影響を受ける、もしくは 1/3 以上が死亡

＋： 1/3 以下の死亡

－： 影響なし

試験例 5-11 フタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) に対する殺虫試験 (表 5-7)

各化合物の 200 ppm アセトン溶液 30・L を 4 mL ガラスバイアルに注いだ。このガラスバイアルをシェーカーに乗せ、回転させながら薬剤を風乾させ、バイアル内壁に化合物のドライフィルムを形成させた。乾燥 24 時間後に、各バイアルに幼虫を 10 頭ずつ放した。その後、バイアルにキャップをし、25℃、湿度 80% の暗室で 24 時間静置した。放飼 1 日後、幼虫の生死数をカウントし、次式から死亡率を算出した。本試験は 2 反復で実施した。

死虫率 = (死虫数 / 生存虫数 + 死虫数) × 100

第 6 章 殺虫試験方法

試験例 6-1 農業害虫に対する室内殺虫試験(表 6-1 および図 6-2)

アフィドピロペン原体を用いて、各種害虫に対する殺虫試験を実施した。モモアカアブラムシ、マメアブラムシ、ナミハダニ卵に対しては、植物体および虫体への薬剤処理、ワタアブラムシ、オンシツコナジラミ成虫及び卵、タバココナジラミ/バイオタイプ B および Q、クワコナカイガラムシ、チャノミドリヒメヨコバイ、トビイロウンカ、コナガ、ハスモンヨトウ、ミカンキイロアザミウマ、マメハモグリバエに対しては、リーフディスク、ポット植え植物および野外圃場から切り取った新梢への茎葉処理、またイネドロオイムシに対しては虫体への局所施用により評価した⁵¹。供試害虫の由来、試験方法、供試害虫、反復および観察日に関する概要を補表 1 に記載する。LC 値は、ECOTOX v3 ソフトウェアを用いて、プロビット法で算出した。

補表 1 殺虫スペクトラム評価の概要

害虫名/学名	由来	試験方法	供試令期/ 虫数	反復	処理後 観察日
モモアカアブラ ムシ/ <i>Myzus persicae</i>	2002 年小田 原採集	キャベツ 食葉虫体 散布	1 令幼虫 /10	2	6
ワタアブラムシ / <i>Aphis gossypii</i>	感受性系統*	キュウリ 食葉散布	1 令幼虫 /10	2	6
マメアブラムシ / <i>Aphis</i> <i>craccivora</i>	2007 年小田 原採集	アブラム シ寄生マ メ葉への 散布	成虫・幼 虫ミック ス /25～50	2	7
オンシツコナジ ラムシ/ <i>Trialeurodes</i> <i>vaporariorum</i>	2002 年小田 原採集	インゲン 食葉散布	成虫/10	2	6
		キュウリ 食葉散布	卵/ 20～30	2	14
タバココナジラ ミバイオタイプ B/ <i>Bemisia</i> <i>argentifolii</i>	2000 年代前 半茨城県採 集	キュウリ 食葉散布	成虫/10	2	5
タバココナジラ ミバイオタイプ Q/ <i>Bemisia</i> <i>tabaci</i>	2007 年茨城 県採集	キャベツ 食葉散布	成虫/10	2	5
クワコナカイガ ラムシ/ <i>Pseudococcus</i> <i>comstocki</i>	1990 年代神 奈川県採集	インゲン 食葉散布	1 令幼虫 /10	2	7

害虫名/学名	由来	評価法	供試令期/ 虫数	反復	処理後 観察日
チャノミドリヒ メヨコバイ/ <i>Empoasca onukii</i>	2000 年代 小田原採集	チャ新韃 への散布	成虫/5	2	5
トビイロウンカ / <i>Nilaparvata lugens</i>	2000 年代鹿 児島県採集	イネ食葉 散布	2 令幼虫 /10	2	7
コナガ/ <i>Plutella xylostella</i>	1990 年代神 奈川県内採 集	キャベツ 食葉散布	2 令幼虫 /5	2	6
ハスモンヨトウ / <i>Spodoptera litura</i>	1990 年代神 奈川県採集	キャベツ 食葉散布	3 令幼虫 /5	2	6
ミカンキイロア ザミウマ/ <i>Frankliniella occidentalis</i>	感受性*	インゲン 食葉散布	1 令幼虫 /10	2	6
マメハモグリバ エ/ <i>Liriomyza trifolii</i>	2008 年小田 原採集	インゲン 食葉散布	成虫/7	2	17
イネドロオイム シ/ <i>Oulema oryzae</i>	2008 年御殿 場採集	局所施用	成虫 5	2	2
ナミハダニ赤色 型/ <i>Tetranychus urticae</i>	感受性	インゲン 食葉散布	卵/ 20 to 30	2	7

*住化テクノサービスより購入（宝塚，日本）.

試験例 6-2 薬剤抵抗性ワタアブラムシ(*Aphis gossypii*)に対するキュウリ葉散布試験 (図 6-2)

試験例4-4と同様の試験方法により殺虫試験を実施した。ただし、2007年に青森県内で採集し、研究所内で継代した個体群を有機リン剤抵抗性系統、2011年に宮崎県内で採集し、研究所内で継代した個体群をネオニコチノイド抵抗性系統とし、試験例4-4と同じ個体群を感受性系統として供試した。また、処理6日後にリーフディスク上の寄生虫数をカウントし、次式に従い、90%コントロール濃度を算出した。各区2反復で試験し、LC値はプロビット解析により算出した。

式 1 : (密度指数) = (散布 6 日後の薬剤処理区におけるアブラムシ寄生虫数) / (散布 6 日後の無処理区におけるアブラムシ寄生虫数) *100

式 2 : (防除価) = 100 - (補正密度指数)

試験例 6-3 アブラムシによる吸汁行動のモニタリング (図 6-3)

播種 14 日後のキャベツ苗とモモアカアブラムシ(*M. persicae*)成虫を用い、試験を実施した。キャベツポット苗の根を水道水で洗浄し、予め水道水を容れたガラスフラスコに電極線を浸漬した。また、この苗に、白金製電極線を背面に接着させたモモアカアブラムシにハミルトンマイクロシリンジでアセトン処理を行い (10,000 mg/L アフィドピロペンのアセトン溶液 0.5 ・L/虫)、処理後のアブラムシをキャベツ苗に放飼した。その後、1 V で電圧を掛けながら、簡易電子回路に流れる電圧を測定しながら、目視により吸汁行動も観察した。

試験例 6-4 バレイショ/ワタアブラムシ(*A. gossypii*)に対する茎葉処理試験 (図 6-4)

播種5週間後のバレイショ (ニシユタカ) を用いて、圃場試験を実施した。アフィドピロペン顆粒水和剤を水に溶かした水溶液を、ワタアブラムシが自然発生するバレイショに250 L/10 aで散布した。処理3、7、14日後に、各区10株のアブラムシ寄生虫数をカウントした。各区は3反復で試験した。

補正密度指数 = [(散布後 X 日の処理株のアブラムシ寄生虫数) / (散布前の処理株のアブラムシ寄生虫数)] × [(散布前の無処理株のアブラムシ寄生虫数) / (散布後 X 日の無処理株のアブラムシ寄生虫数)] × [(散布前の無処理区のアブラムシ寄生虫数) / (散布後 X 日目の無処理区のアブラムシ寄生虫数)]。 × 100

次に、無処理植物と比較して、防除価を以下のように算出した。

防除価 = 100 - (補正密度指数)

試験例 6-5 アブラムシによるウイルス病感染の抑制効果(表 6-2)

2010 年北海道植物防疫協会にて、播種約 2 ヶ月のダイズ（トヨムスメ）を用いて、圃場試験が実施された。ジャガイモヒゲナガアブラムシ(*Aulacorthum solani*)が自然発生するダイズに、アフィドピロペン顆粒水和剤の水希釈液を 150 L/10 a で茎葉処理した。処理 3、7、13 日後に各区 10 株のアブラムシ寄生虫数をカウントした。さらに、処理 13 日目後にはダイズ矮化ウィルス病(SbDV)に感染した株数もカウントした。各区は 3 反復で実施した。SbDV の感染率（%）および防除価は次式（1）、（2）により算出した。

$$\text{SbDV 感染率（\%）} = (\text{散布後 13 日目の処理区における感染株数}) / (\text{散布後 X 日目の無処理区の感染株数}) \times 100 \quad (1)$$

$$\text{防除価} = 100 - (\text{SbDV の感染率}) \quad (2)$$

試験例6-6 コムギ/ムギクビレアブラムシ(*R. padi*)に対する少水量散布試験(図6-5)

温室内でポット栽培した播種2週間後のコムギ苗を用いて試験を実施した。予めムギクビレアブラムシが寄生した苗に、所定量の水和剤を水で希釈した水溶液を茎葉処理した。High volumeとLow volumeで苗当たりの投下薬量が同じとなるように処理液量を調整した。処理前および処理3、4、6、8日後に、各苗に寄生するアブラムシ虫数をカウントした。本試験は2反復で実施した。

処理条件

low volume : 320 mg/L の薬剤液を 400 L/ha 相当処理した

high volume: 100 mg/L の薬剤液を 1,280 L/ha 相当処理した

試験例 6-7 キュウリ土壌灌注による浸透移行性試験(図 6-6)

播種 3 週間後のキュウリ（四葉）苗を移植する際、アフィドピロペン粒剤または市販のイミダクロプリド粒剤を植穴に土壌散布した。移植 7、14、21、28、35 日後に、12 株 72 枚の葉にいるアブラムシ寄生虫数を数えた。各区 3 区ずつ設置し、1 区あたり 12 株を移植した。

参考文献

1. 農薬の創製研究の動向－安全で環境に優しい農薬開発の展開－, シーエムシー出版, 監修: 梅津憲治 (2018).
2. 農薬の使用に伴う事故及び被害の発生状況について: 農林水産省 (maff.go.jp), 2023 年 2 月 14 日
3. Bass, C. *et al.* The evolution of insecticide resistance in the peach potato aphid, *Myzus persicae*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **51**, 41-51 (2014).
4. Fernández, E. *et al.* Insecticide resistance status of *Bemisia tabaci* Q-biotype in south-eastern Spain. *Pest Manag. Sci.* **65**, 885-891 (2009)
5. Richardson, E. B. *et al.* Diamide resistance: 10 years of lessons from lepidopteran pests. *Journal of Pest Science* **93**, 911-928 (2020).
6. みどりの食料システム戦略トップページ: 農林水産省 (maff.go.jp), 2023 年 1 月 9 日
7. ミツバチなどによる経済効果 4700 億円 農環研が推定 | ニュース | 栽培技術 | JAcom 農業協同組合新聞
8. *Official Journal of the European Union*, COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 485/2013 of 24 May 2013.
9. i-map, 2019.
10. Abby Kellett, EU neonicotinoid ban could leave UK sugar beet farmers with no defense against virus, *Farmers Guardian*, June 6, 2018
11. 国連人口推計 2019 年版、プレスリリース 19-048J、2019 年 7 月 2 日
12. Aoki, A. *et al.* (Sankyo Co., Ltd.) Antibiotic substances US3950360A (1976)
13. Kirst H. A. The spinosyn family of insecticides: realizing the potential of natural products research. *J. Antibiot.* **63**, 101-111 (2010).
14. Kondo, Y. *et al.*, Studies of a new antibiotic SF1293. I. Isolation and physicochemical and biological characterization of SF1293 substances. *Science Reports of Meiji Seika Kaisha*, **13**, 34-41 (1973)
15. Becker, W. F., Von Jagow, G., Anke, T. & Steglich, W. Oudemansin, strobilurin A, strobilurin B and myxothiazol: New inhibitors of the bc₁ segment of the respiratory chain with an E-β-methoxyacrylate system as common structural element. *FEB letters* **132**, 329-333 (1981).
16. Carter, G. T. *et al.* LL-F42248a, a novel chlorinated pyrrole antibiotic. *J. Antibiot.* **40**, 233-236 (1987).
17. Barnes, K. D. *et al.* Insecticidal 2-Aryl-3-trifluoromethylsulfonylpyrroles *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV*, 300-311 (1995).
18. Lorsbach, B. A., Sparks, T. C., Cicchillo, R. M., Garizi, N. V., Hahn, D. R., & Meyer, K. G. Natural products: a strategic lead generation approach in crop protection discovery. *Pest*

Manag. Sci. **75**, 2301-2309 (2019).

19. 堀越 亮ら（明治製菓株式会社）、糸状菌 PF1364 株の生産する新規殺虫活性物質、日本農薬学会第 33 会大会、2008 年 3 月 30 日～4 月 1 日
20. 堀越 亮、土田 麻里子、辻内 豪（明治製菓株式会社） 16-ケトアスペルギルイミドを有効成分とする農園芸用殺虫剤 WO2008/156165 (2008)
21. Horikoshi, R., Goto, K., Mitomi, M., Oyama, K., Sunazuka, T., & Ōmura, S. Identification of pyripyropene A as a promising insecticidal compound in a microbial metabolite screening. *J. Antibiot.* **70**, 272-276 (2017).
22. Horikoshi, R., Goto, K., Mitomi, M., Oyama, K., Sunazuka T., & Ōmura, S. Insecticidal properties of pyripyropene A, microbial secondary metabolite, against agricultural pests. *J. Pestic. Sci.* **43**, 266-271 (2018).
23. Ōmura, S., Tomoda, H., Kim, Y. K., & Nishida, H. Pyripyropenes, highly potent inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. *J. Antibiot.* **46**, 1168-1169 (1993).
24. Tomoda, H., Kim, Y. K., Nishida, H., Masuma, R. & Ōmura, S. Studies on pyripyropenes, novel inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. I. Production, isolation, and biological properties. *J. Antibiot.* **47**, 148-153 (1994).
25. Kim, Y. K., Tomoda, H., Nishida, H., Sunazuka, T., Obata, R., & Ōmura, S. Pyripyropenes, novel inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. II. Structure elucidation of pyripyropenes A, B, C and D. *J. Antibiot.* **47**, 154-162 (1994).
26. Tomoda, H., Tabata, N., Yang, D. J., Takayanagi, H., Nishida, H., Ōmura, S., & Kaneko, T. Pyripyropenes, novel inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. III. Structure elucidation of pyripyropene E to L. *J. Antibiot.* **48**, 495-503 (1995).
27. Tomoda, H., Tabata, N., Yang, D. J., Namatame, I., Tanaka, H., & Ōmura, S. Pyripyropenes, novel ACAT inhibitors produced by *Aspergillus fumigatus*. IV. Structure elucidation of pyripyropene M to R. *J. Antibiot.* **49**, 292-298 (1996).
28. Kim, Y. K., Lee, H. S., Rho, M. C. & Kim, S. U. (Korea Research Institute of Bioscience And Biotechnology) Insecticidal compositions comprising compounds having inhibitory activity versus acyl CoA: cholesterol acyltransferase or salts thereof as effective ingredients WO2004060065 (2004).
29. Goto K, Horikoshi R, Mitomi M, Oyama K, Hirose T, Sunazuka T., & Ōmura S. Synthesis and insecticidal efficacy of pyripyropene derivatives focusing on the C-1, C-7, and C-11 positions' substituent groups. *J. Antibiot.* **71**, 785-797 (2018).
30. Goto K, Horikoshi R, Mitomi M, Oyama K, Hirose T, Sunazuka T., & Ōmura S. Synthesis and insecticidal efficacy of pyripyropene derivatives. Part II-Invention of afidopyropen. *J. Antibiot.* **72**, 661-681 (2019).
31. Goto, K., Horikoshi, R., Nakamura, S., Mitomi, M., Oyama, K., Hirose, T., Sunazuka, T., &

- Ōmura, S. Synthesis of pyripyropene derivatives and their pest-control efficacy. *J. Pestic. Sci.* **44**, 255-263 (2019).
32. 農薬評価書アフィドピロペン、[pc1_no_afidopyropen_310206.pdf\(fsc.go.jp\)](https://fsc.go.jp/pc1_no_afidopyropen_310206.pdf)、食品安全委員会農薬専門調査会、2019年2月
 33. Horikoshi, R., Goto, K., Mitomi, M., Oyama, K., Hirose, T., Sunazuka T., & Ōmura, S. Afidopyropen, a novel insecticide originating from microbial secondary extracts. *Sci. Rep.* **12**, 2827 (2022).
 34. アブラムシの生物学, 東京大学出版会, 編者: 石川統 (2000).
 35. Stout, J., Nyoike T., & Salgado, V.. Inscalis™ Insecticide: A novel insecticide for management of piercing-sucking pests. In *Entomological Society of America Annual Meeting*, Denver, CO, November, (2017).
 36. Nyoike T. *et al.* Inscalis™ Insecticide: A management tool for asian citrus psyllid (*Diaphorina citri*) in citrus. In *Entomological Society of America Annual Meeting*, Denver, CO, November, (2017).
 37. Nyoike T. *et al.* Inscalis™ Insecticide for control of piercing-sucking pests in vegetable crops. In *Entomological Society of America Annual Meeting*, Denver, CO, November, (2017).
 38. Keese R. *et al.* Ventigra™ Insecticide for control of piercing and sucking insects in ornamentals and vegetable transplants. In *Entomological Society of America Annual Meeting*, Denver, CO, November, (2017).
 39. Nyoike T., Tiwari, S., & Wofford, J. Inscalis™ Insecticide: A new insecticide for management of sap feeding insects in vegetables and tree crops. In *Entomological Society of America Annual Meeting*, St. Louis, MO, November, (2019).
 40. Leichter, C. A., Thompson, N., Johnson, B. R., & Scott, J. G. The high potency of ME-5343 to aphids is due to a unique mechanism of action. *Pestic. Biochem. Physiol.* **107**, 169-176 (2013).
 41. Kandasamy R, London D, Stam L, von Deyn W, Zhao X, Salgado VL, Nesterov A. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **84**, 32-39 (2017).
 42. Kandasamy, R., Contea, P. I., Stam L, Nesterov, A. TRPV channel nanchung and TRPA channel water witch form insecticide-activated complexes. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **149**, 103835 (2022).
 43. Insecticide Resistance Action Committee (IRAC): *IRAC Mode of Action Classification Scheme* Version 10.4 (2023).
 44. Salgado, V. L. Insect TRP channels as targets for insecticides and repellents. *J. Pestic. Sci.* **42**, 1-6 (2017).
 45. V. Kumar *et al.*, *Arthropod Management Tests*, **43**, 1-2 (2018)
 46. Onozaki, Y., Horikoshi, R., Ohno, I., Kitsuda, S., Durkin, K. A., Suzuki, T., Asahara, C., Hiroki, N., Komabashiri, R., Shimizu, R., Furutani, S., Ihara, M., Matsuda, K., Mitomi, M., Kagabu, S., Uomoto, K. & Tomizawa, M. Flupyrimin: A Novel Insecticide Acting at the

- Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J. Agric. Food Chem.* **65**, 7865-7873 (2017).
47. Terajima, T., Suzuki, T., Horikoshi, R., Doi, S., Nakamura, M., Kobayashi, F., Durkin, K. A., Shimomura, K., Nakamura, S., Yamamoto, K., & Tomizawa, M. Deciphering the Flupyrimin Binding Surface on the Insect Nicotinic Acetylcholine Receptor. *J. Agric. Food Chem.* **69**, 9551-9556 (2021).
48. 竹田 遼ら (BASF ジャパン株式会社)、新規殺虫剤アフィドピロペン (セフィーナ[®]DC) のアブラムシに対する作用特性—吸汁阻害効果—日本農薬学会第 47 会大会、2022 年 3 月 7 日～9 日
49. Lee, B. H., Ashrafi, K. A TRPV channel modulates *C. elegans* neurosecretion, larval starvation survival, and adult lifespan. *PLoS Genet.* 4(10): e1000213. Published online (2008).
50. Goto, K. *et al.* (Meiji Seika Kaisha Co., Ltd. & the Kitasato Institute) Pest control agent WO 2008/066153 A1 (2008).
51. Kagabu, S., Mitomi, M., Kitsuda, S., Horikoshi, R., Nomura, M., & Onozaki, Y. (Meiji Seika Pharma Co., Ltd.): Pest Control Agent *US Patent Appl.* US9073866 (2013).

謝辞

本研究の遂行及び本発表にあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました北里大学大学院 感染制御科学府 大村智特別荣誉教授、砂塚敏明教授、ならびに廣瀬友靖教授に深く感謝致します。

また、入社以来、殺虫剤探索研究を進めるにあたり、いつも相談に載って頂き、時には厳しく時には温かく見守りながら、ご指導頂きました Meiji Seika ファルマ株式会社 生物産業研究所の三富正明氏、尾山和彦氏、山本一美氏、また論文の執筆にあたり、諸々ご助言頂きました野村昌弘氏に深く感謝致します。

本研究に当たり、探索合成を担当した後藤公彦氏、殺虫剤評価に使用する試験害虫の飼育や各種評価の補助など多大に評価業務をサポートして頂いた生物産業研究所の派遣社員各位、また、本剤の開発研究に携われた横浜研究所および生物産業事業部の皆様に感謝致します。