

殺虫剤アフィドピロペンの創出

三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社

堀越 亮

概要

アフィドピロペンは、学校法人 北里研究所と Meiji Seika ファルマ (株) ((株) MMAG を経て、現在は三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社。以下 MMAG と記す。) が糸状菌 *Penicillium coprobium* の発酵産物であるピリピロペン A (以下 PP-A) をリード化合物とした誘導体合成研究の中から創出した新規殺虫剤であり、BASF 社が、有効成分名 Inscalis®としてグローバルに開発、登録を進め、各国で販売が開始されている。カメムシ目害虫であるアブラムシ類、コナジラミ類などに対し、卓効を示し、また、非標的生物への影響、および環境への負荷が低い薬剤である。

はじめに

農薬殺虫剤の世界市場は、約 1 兆 8000 億円¹であり、ネオニコチノイド系、ジアミド系、有機リン系、合成ピレスロイド系、天然由来マクロライド系化合物が代表的なものである。これら薬剤は幅広い作物で使用され、害虫防除に掛かる労力を低減させ、生産性や収穫物の品質を向上させることに多大に貢献している。しかしながら、生態系への農薬の影響に対する世間の関心が高まる中、ミツバチ、水生生物や天敵昆虫等の環境生物への悪影響のため、世界各国で薬剤の使用規制が進んでいる。また、長年使用する中で、薬剤抵抗性の発達も顕著となってきており、新規作用機作を有し、環境負荷の少ない代替剤が求められている。本報では、2018 年のオーストラリア、インド、米国での農薬登録を始め、各国で開発が進行中である新規殺虫剤アフィドピロペンの創薬経緯とともに、その生物活性の特徴を報告する。

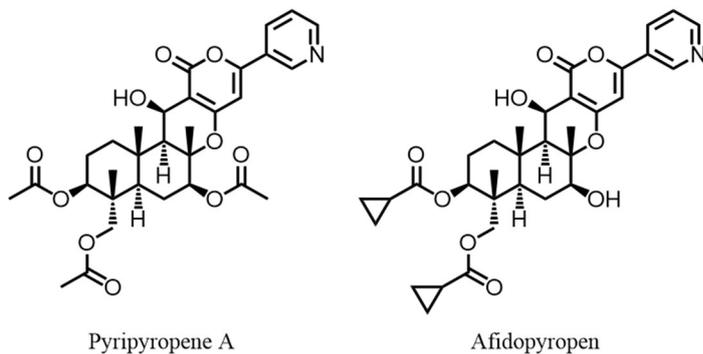


図 1. ピリピロペン A およびアフィドピロペンの化学構造

アフィドピロペンの物理化学特性

ISO 名	アフィドピロペン
分子量	593.66
融点	測定不能 (250°C以上で分解)
Log P	3.45
水溶解度	$2,5 \times 10^{-2}$ g/L (20°C)

アフィドピロペンの哺乳動物に対する影響

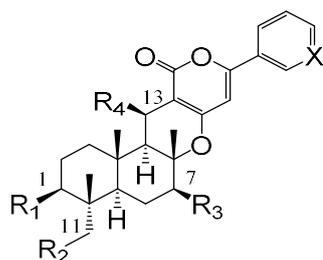
ラットに対する急性経口毒性	LD ₅₀ >2000 mg/kg
ラットに対する急性経皮毒性	LD ₅₀ >2000 mg/kg
ラットに対する急性吸入毒性	LC ₅₀ >5.48 mg/L
変異原性	陰性
ウサギに対する皮膚刺激性	なし
ウサギに対する眼刺激性	軽微

アフィドピロペンの創薬経緯

PP-A の発見

MMAG では、微生物代謝産物から新規農薬の創出を目指した探索研究を継続してきた。2004年に自社天然物ライブラリーのスクリーニングから、アブラムシ類に対し、ユニークな殺虫症状を示す PP-A を発見した²。天然類縁体には、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が (表 1)、PP-A 同様に圃場での茎葉散布による残効性が短く、北里大学との活性改善を目指した誘導體合成研究を開始した³。

表1 ピリピロペン類およびフェニルピロペンの殺虫活性



化合物名	X	置換基				モモアカアブラムシ*
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	LC ₉₀ (mg/L)
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

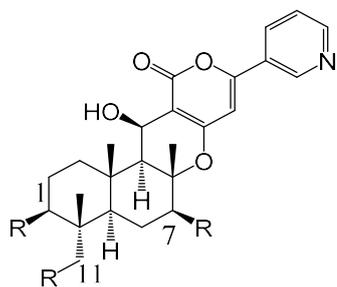
*モモアカアブラムシ1令幼虫に対するキャベツ葉・虫体散布による殺虫活性、以下表も同じ。

側鎖構造の最適化

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、1, 7, 11 位の最適側鎖長の検討を行った。その結果、C3~4 の環状アルカン構造を有す化合物 4, 5 が高い殺虫活性を示したが(表 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⁴。7 位にヒドロキシル基を有す天然物 PF1169J が根からの良好な移行的効果を示したこと、またシクロプロピル構造を有す誘導体が経皮的に高活性を示したことから、その最適化検討を行った結果、良好な経皮および移行的活性を有す 15 (AP) を見出し、開発候補化合物として選抜した(表 3)⁵。さらなる 7 位置換基の検討では、ケト基を有す 18, 19 のようにアフィドピロペンに近い殺虫活性を示す化合物も見られたが(表 4)、植物ポットを用いた茎葉散布評価において、アフィドピロペンに優る活性を示す化合物は得られなかった。

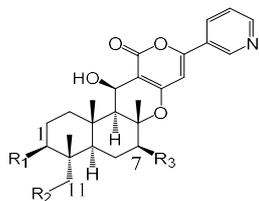
また、3-ピリジル環上への置換基導入や 1, 7, 11 位の側鎖変換誘導体の中には、アブラムシの様な農業害虫ではなく、犬糸状虫に対し殺虫活性を示す誘導体を見出したが、実用的な活性を示す化合物は得られなかった⁶。

表2 ピリピロペン誘導体の殺虫活性—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
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

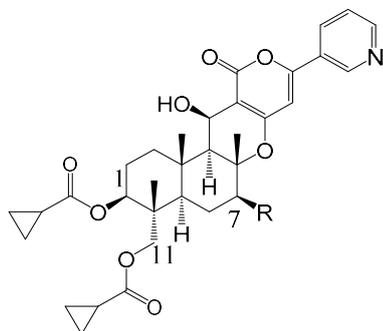
表3 ピリピロペン誘導体の殺虫活性—1, 7, 11位変換体 II—



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
12	OCO-cyclopropyl	OH	OH	0.91	>1.3
13	OH	OCO-cyclopropyl	OH	1	0.36
14	OH	OH	OCO-cyclopropyl	>1.3	>1.3
15 (AP)	OCO-cyclopropyl	OCO-cyclopropyl	OH	0.0068	0.012
16	OCO-cyclopropyl	OH	OCO-cyclopropyl	>1.3	>1.3
17	OH	OCO-cyclopropyl	OCO-cyclopropyl	0.6	>1.3

**キュウリ葉散布試験、以下表も同じ試験での評価結果を示す

表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)
PP-A	OCO-methyl	0.56	0.30
4	OCO-cyclopropyl	0.026	0.078
15 (AP)	OH	0.0068	0.012
18		0.015	0.023
19		0.016	0.034
20		0.056	0.061
21		0.73	0.15

母核構造の変換

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も検討されたが、アブラムシ類や他の農業害虫に対し、高い殺虫活性を示すものは見出されず、3-ピリジルおよび α ピロン構造が PP 化合物の殺虫活性に必須であることが明らかとなった⁶。

殺虫スペクトラム

アフィドピロペンは、アブラムシ類に高い殺虫活性を示す他、コナジラミ類、コナカイガラムシ、チャノミドリヒメヨコバイにも高い殺虫効果を示す。一方、チョウ目、アザミウマ目やダニ目害虫に対する効果は低いという特徴を有す（表 5）。

表 5 アフィドピロペンの殺虫スペクトラム

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	成虫	1.5
	バイオタイプ B		
	タバココナジラミ	成虫	2.1
	バイオタイプ Q		
	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	
チョウ目	トビイロウンカ	2 令幼虫	>100
	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	卵*	>100

*虫体および切葉双方に薬剤を処理

作用機作

薬剤処理されたアブラムシ類では、処理 1 時間後には、異常行動が引き起こされ、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 2）。アフィドピロペンは、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が報告されている⁷。TRPV チャネルは、昆虫後脚部の弦音器官に存在し、外部刺激に正常に応答する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ことが示唆されている⁷。また、アフィドピロペンは、その他の神経チャネルおよび神経受容体に対する作用は示さず⁸、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も高い殺虫効果を示すことが明らかとなっている⁹。殺虫剤抵抗性対策委員会による分類上、アフィドピロペンは 9D ピロペン系殺虫剤に分類されている。

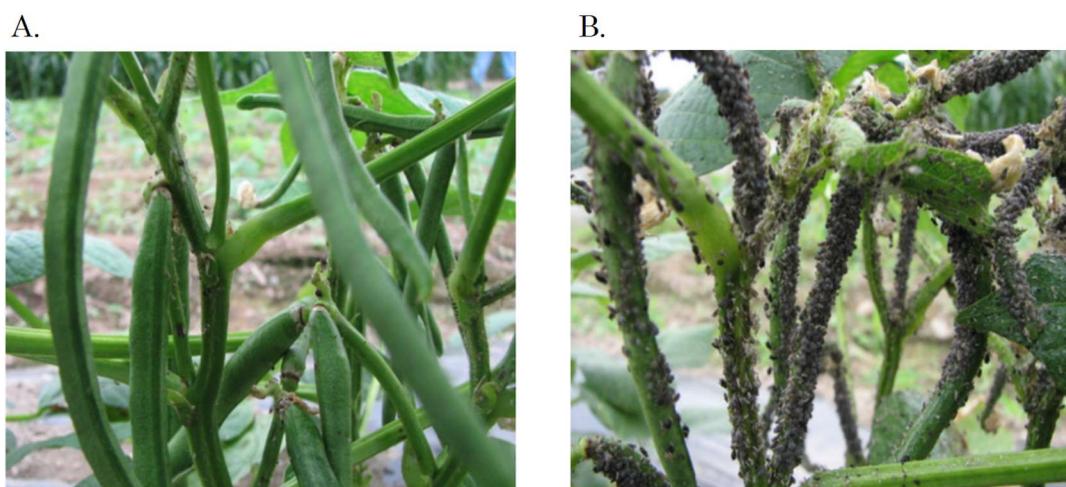


図2 アフィドピロペンのマメアブラムシ/あずきに対する圃場効果

A. アフィドピロペン顆粒水和剤処理区（12.5ppm、処理7日後）

B. 無処理区

農業害虫に対する作用特性

2009 年から 2012 年に実施された日本植物防疫協会による新農薬実用化試験では、アフィドピロペン顆粒水和剤は、25 および 50ppm の茎葉散布により幅広い作物でアブラムシ類、コナジラミ類を中心に高い圃場有効性が確認されている。また、茶のチャノミドリヒメヨコバイやリンゴのクワコナカイガラムシに対する密度抑制効果や吸汁被害抑制効果も確認されている。本剤は、海外における少水量条件での茎葉散布で、10～50 gai/ha の低薬量でアブラムシ類、コナジラミ類、ヒメヨコバイ類、コナカイガラムシ類、カンキツキジラミに対する高い防除効果を示した。呼吸阻害系や中枢神経阻害系薬剤と比較し、アフィドピロペンによる殺虫活性の発現は遅効的ながら吸汁を速やかに抑制することからアブラムシ類、コナジラミ類やカンキツキジラミによって媒介される植物ウィルス病の感染抑制効果が高いことが国内外で実証されている（表 6）。

表 6 アフィドピロペン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阻止効果, 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
神経伝達阻害 A 乳剤	25	4.2	88
無処理区		36.4	-

非標的生物に対する影響

アフィドピロペンの水生生物 (表 7)、セイヨウミツバチ (表 8)、捕食性昆虫 (表 9) に対する急性毒性は低く、種々の非標的生物に対する影響が低い薬剤である。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¹⁰。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、土壌や水中での分解性も比較的早いことから、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薬剤であると言える。

表 7 水生生物に対する影響

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 8 セイヨウミツバチに対する影響

試験内容	供試ステージ	処理法	観察	影響
単回経口毒性	成虫	混餌摂取	48h	LD ₅₀ : >100 ai µg/bee
単回経皮毒性	成虫	局所施用	48h	LD ₅₀ : >200 ai µg/bee
反復経口毒性	成虫	混餌摂取	10d	LDD ₅₀ : >73.3 ai µg/bee/day
単回経口毒性	幼虫	混餌摂取	72h	LD ₅₀ : 42.2 ai µg/bee

表 9 非標的生物に対する影響

昆虫種	供試ステージ/処理法	観察	LD ₅₀
ナミテントウ	幼虫/浸漬	10d	>100 mg/L
コレマンアブラバチ	成虫/ドライフィルム接触	48h	>100 µg/cm ²
オンシツツヤコバチ	成虫/ドライフィルム接触	48h	>100 µg/cm ²
ウヅキコモリグモ	幼体/浸漬	7d	>100 mg/L
ホソヒラタアブ	成虫/浸漬	5d	>100 mg/L
シヨクガタマバエ	成虫/ドライフィルム接触	2d	>100 µg/cm ²
ゴミムシ	成虫/浸漬	3d	>100 mg/L
シマミミズ	成体/土壌混和	14d	>1000 mg/kg soil
カイコ	4 齢起蚕/混餌	20d	175 µg/g (全て健蛹)

d; 日後、hr; 時間後

おわりに

PP-A を含む PP 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¹¹として北里大学グループより初めて報告されており、その後、2000 年前半の農薬評価の中で、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活性に着目し、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と考えている。アフィドピロペンはグローバルに開発中であり、今後、本剤が害虫防除体系の進展や生産性・品質の改善に寄与することを期待する。また、天然物リードからの特長のある新農薬の創出により、農業技術の進展に寄与していきたいと考えている。

参考文献

1. Agbioinvestor (2019)
2. R. Horikoshi *et al.*, *The Journal of Antibiotics*, **70**, 272-276 (2017)
3. R. Horikoshi *et al.*, *Journal of Pesticide Science*, **43**, 266-271 (2018)
4. K. Goto *et al.*, *The Journal of Antibiotics*, **71**, 785-797 (2018)
5. K. Goto *et al.*, *The Journal of Antibiotics*, **72**, 661-681 (2019)
6. K. Goto *et al.*, *Journal of Pesticide Science*, **44**, 255-263 (2019)
7. R. Kandasamy *et al.*, *Insect Biochem Mol Biol.*, **84**, 32-39 (2017)
8. C. A. Leichter *et al.*, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107(2), 169-176 (2013)
9. R. Horikoshi *et al.*, *Scientific Reports*, **12**, 2827 (2022)
10. V. Kumar *et al.*, *Arthropod Management Tests*, **43**(1), 1-2 (2018)
11. S. Ōmura *et al.*, *The Journal of Antibiotics*, **46**, 1168 (1993)