

## 連載 日本の農薬産業技術史(6)

### —農薬のルーツと歴史, 過去・現在・未来—

独立行政法人 国立科学博物館  
産業技術史資料情報センター 元主任調査員

大田 博樹 (おおた ひろき)

#### はじめに

前稿では1990年代から現在に至るまでの超高性能農薬の出現について概観と殺虫剤について述べた。ここでは同様に大きな進歩と変革があった殺菌剤と除草剤について述べる。この分野においても化学構造は全く新規で、作用機構も新しい新規薬剤が数多く登場する。

#### (2) 殺菌剤

##### 1) メラニン生合成阻害剤 (MBI)

呉羽化学が1970年(昭和45年)にフサライド(ラブサイド)を開発、市販した。作用機構的には、第2世代のMBI(MBI-R)と位置付けられている。その後、以下の新規なMBI剤が1990年代の後半に登場した。これらの剤はいもち菌のメラニン生合成の過程の中で、フサライドとは異なるステップすなわちシタロン脱水素酵素を阻害することから、第3世代のMBI(MBI-D)と呼ばれる。

日本バイエルは1997年(平成9年)にカルプロバミド(ウィン)を開発、市販した。発明者の利部は、イネのファイトアレキシンであるモミラク톤を誘導する物質(抵抗性誘導物質)に着目してその関連化合物を検討していた。当初の狙いは抵抗性誘導作用だったが、結果的にはカルプロバミドはメラニン合成阻害作用によるものであるということがわかった。数多く発表される論文に対する着眼力、それをリード化合物として展開するときの着想力、さらには、失敗の連続を克服する執着力の結果がこの成功につながったものと言える。

このカルプロバミドの登場に続いて、住友化学が2000年(平成12年)にジクロシメット(デラウス)を、そしてACCと日本農薬が同年にフェノキサニル(アチーブ)を開発、市販した。

##### 2) エルゴステロール生合成阻害剤 (EBI)

糸状菌の細胞膜を構成する脂質成分のエルゴステロールの生合成を阻害して殺菌作用を示す薬剤群(Ergoster-

ol Biosynthesis inhibitor: EBI)がこの時期に多数登場した。植物体内への浸透性があり、予防効果だけでなく治療効果があること、ムギ類、大豆、野菜類、果樹等の幅広い重要病害に優れた効果を示すことから広く普及した。

日本で最初に開発されたEBI剤はセラメルクが発明し、1977年(昭和52年)に登録を取得したトリホリン(サブロール)である。その後バイエルが1983年(昭和58年)トリアジメホン(バイレトン)を市販した。これをきっかけに各社が開発に乗り出し、EBI剤の開発ラッシュとなった。現在国内登録を有しているEBI剤は20に上るが、そのうち日本企業が発明したものは以下に示す7剤があり、それぞれ特徴を持っている。

トリフルミゾール(トリフミン) 日本曹達(1986)

ペフラゾエート(ヘルシード) 北興(1989)

イプコナゾール(テクリード) 呉羽(1993)

イミベンコナゾール(マネージ) 北興(1994)

オキスポコナゾール(オーシャイン) 宇部(2000)

シメコナゾール(パッチコロン) 三共(2001)

メトコナゾール(ワークアップ) 呉羽(2006)

##### 3) ストロビルリン系殺菌剤

上述したEBI剤の開発競争が一段落したころ、新しい作用機構の殺菌剤が登場した。これが天然ストロビルリン(担子菌が産生する抗菌性物質)をモデルとしたストロビルリン系薬剤である。日本で最初に農薬登録を受けたのは1997年(平成9年)にBASFが開発したクレソキシムメチル(ストロビー)である。ついでゼネカが翌年にアズキシストロピン(アミスター)を市販した。その後多くの企業が開発競争に参入し、現在まで10剤が農薬登録を受けた。このうち日本企業が開発したのは2剤ある。

塩野義製薬は、メトミノストロピン(オリブライト)を発明し1998年(平成10年)に市販した。これはイネいもち病を始め紋枯れ病葉枯れ病など、水稻の病害に幅広く効果がある。

2012年（平成24年）にクミアイ化学がピリベンカルブ（ファンタジスタ）の農業登録を取得した。この剤は果樹、蔬菜等広範囲の幅広い病害に適用があるとともに、ストロビルリン系薬剤に抵抗性を発達させた病菌にも効果が高いという特徴がある。

以上述べたEBI剤とストロビルリン系剤のほかにも、日本企業が発明した殺菌剤が2000年代に入り数多く登場した。以下に述べるこれらはいずれも作用機構が上述の2系統とは異なっており、既存剤に抵抗性を発達させた病菌にも効果を発揮するのが特徴である。

ジフルメトリム（ピリカット）宇部（1997）  
 シアゾファミド（ランマン）石原産業（2001）  
 シフルフェナミド（パンチョ）日本曹達（2002）  
 ベンチアバリカルブイソプロピル（マモロット）クミアイ化学（2007）  
 アミスルプロム（ライメイ）日産化学（2008）  
 ベンチオピラド（アフエット）三井化学（2008）  
 ピリオフェノン（プロパティー）石原産業（2013英国）  
 フルチアニル（ガッテン）大塚アグリテクノ（2013）

### （3）除草剤

#### 1) スルホニルウレア系除草剤

デュボン社のG. Levittらは1977年（昭和52年）に新規構造であるスルホニルウレア系（SU系）の除草剤に関する画期的な特許を出願し、1982年（昭和57年）に麦類の広葉雑草対象にクロルスルフロロン（Glean）を米国で販売開始した。従来剤よりも二けた低薬量の数グラム～数十グラムで除草活性を示すことから超大型商品となった。デュボンはさらに水稻の広葉雑草を対象としたベンスルフロロンメチルを1987年（昭和62年）に日本で市販した。

SU剤の作用機構は、植物の必須アミノ酸であるロイシン、バリン、イソロイシンのような分枝アミノ酸生合成系の初期の段階であるアセト乳酸合成酵素（ALS）阻害作用によるものであることがわかっている。日本のメーカーはいち早くこの分野に追随して研究を進め、多くのALS阻害剤を開発してきた。

日産化学は水稻用の薬剤として、ピラゾスルフロロンエチル（シリウス）を1989年（平成元年）に、またハロスルフロロンメチル（インプール）を1993年（平成5年）に相次いで開発、市販を開始した。カヤツリグサ科雑草に効果が高くトウモロコシ、芝、水稻に選択性がある。さらに日産化学は3番目の剤としてメタゾスルフロロンを見いだした。まず韓国で2010年（平成22年）に市販した。日産化学は共通するピラゾール誘導体の新規合成法を開発したことがこれら3剤の開発につながった。

石原産業は、シバに選択性があるSU剤フラザスルフロロン（シバゲン）を開発、1989年（平成元年）に国内登録を取得した。50 g/haの低薬量で一年生雑草に加えて、多年生雑草、広葉雑草に効果を示す。これに続いて類似構造を持つニコスルフロロン（ワンホープ）を開発、トウモロコシ用除草剤として開発した。日本での登録は1994年（平成6年）である。この剤は、世界38か国で登録を取得、販売されている。さらにシバに選択性があるSU剤フラザスルフロロン（シバゲン）を開発、1989年（平成元年）に国内登録を取得した。

イマゾスルフロロン（テイクオフ）は武田薬品によって発明された水稻用除草剤である。1993年（平成5年）に国内登録された。武田薬品は次いで同様の化学構造を有するスルホスルフロロン（Monitor）を開発した。この剤は、10～30 g/haという低薬量でコムギの主要雑草に高い効果を示す。1997年（平成9年）から東欧で市販を開始したのを皮切りに、米国、カナダ、欧州、インド、オーストラリア等主要小麦生産国20か国以上で販売されている。

プロピリスルフロロン（ゼータワン）は住友化学が開発した水稻用のSU剤である。日本での登録は2010年（平成22年）であるこの剤はノビエ3葉期まで防除可能なこと、およびSU抵抗性のアゼナ、イヌホタルイなどにも効果を持つという。

#### 2) ピリミジニルカルボキシ系（PC系）除草剤

ピリミジニルカルボキシ系（PC系）除草剤はクミアイ化学が開発した化合物群である。ワタ用除草剤として1996年に米国で登録を取得したピリチオバックナトリウム塩（Staple）、また、同年には水稻用除草剤としてピリミノバックメチル（ヒエクリン）、さらに1997年（平成9年）にはビスピリバックナトリウム塩（ノミニー）を移植、直播水稻用との茎葉処理剤として開発、市販した。また、最近では2010年（平成22年）にピリミスルファン（ベストパートナー）を見いだしている。ピリミスルファンは67 g/haの施用で、ヒエ（3葉期）を始め一年生雑草、および多年性雑草に優れた効果を示す。これら4剤はいずれも前述のSU剤と同様にALSを強く阻害することで除草活性を示すことから、ALS阻害剤の一つのグループとして分類される。

以上述べてきたようにデュボン社のLevittにより見いだされたSU系はALS阻害剤という一つの大きな分野を作り上げ、この30年間で大きな展開を遂げた。ALS阻害剤は、哺乳動物にはその標的酵素が存在しないため安全性が非常に高く、かつ従来剤よりも二けた少量で済むという超高性能であり、多様な作物に適用ができるこ

とから理想的な除草剤であった。

しかし、大規模な普及があまりにも急速に進んだことから、SU剤を連用した地域での抵抗性雑草の出現という大きな問題が1995年(平成7年)ごろから顕在化してきた。使用場面では同一剤の連用を避けるなど適切な使用を推進することが必要である。

### 3) 超長鎖脂肪酸合成酵素阻害剤 (VLCFAE 阻害剤)

従来タンパク合成阻害作用によるとされてきたクロルアセトアミド系除草剤(ブタクロール、プレチラクロールなど)が、脂肪酸合成系における超長鎖脂肪酸の炭素鎖延長合成酵素(Very-Long-Chain Fatty Acid Elongase: VLCFAE)の阻害によるものであることが1990年代後半にはっきりしてきた。この範疇に入る薬剤が多数開発された。

徳山曹達(現トクヤマ)は1980年(昭和55年)に農薬の研究開発に参入し、宇都宮大学との共同研究によってテニルクロール(アルハープ)を見だし、1993年(平成5年)に登録を取得した。ノビエだけでなくカヤツリグサ、コナギ等にも効果が高い。この剤の登場以降、同じ作用機構を有する以下の剤が開発された。

エトベンザニド(キックバイ) 保土ヶ谷化学(1995)  
カフェンストロール(ハイメドウ) 中外製薬(1996)  
インダノファン(トレビエース) 三菱化学(1996)  
フェントラザミド(イノーバ) 日本バイエル(2000)  
ピロキサスルホン クミアイ化学(2011 オーストラリア 2012 米国)

イプフェンカルバゾン(ウィナー) 北興化学(2013)  
フェノキサスルホン(スパダ) クミアイ化学(2014)

これらの剤の中で、ピロキサスルホンが小麦、大豆、トウモロコシの広葉雑草を対象としている以外はいずれも水稲作のヒエを中心とした一年生雑草を対象としている。化学構造が多岐にわたっており、それぞれ特徴を持っている剤が多数開発されたことを考えると、今後も新しい剤がこの分野から見いだされる可能性を秘めているといえ、今後の発展が期待される。

### 4) カロチノイド合成(4-HPPD) 阻害剤

次に1990年後半から活発に研究されているカロチノイド合成(4-HPPD)を阻害して作用を発現する剤について述べる。この系統は三共が1979年(昭和54年)に開発したピラゾレート(サンバード)の登場が嚆矢となることは以前に述べた。その後、代わりに登場したのがトリケトン誘導体のベンゾピシクロン(シヨウエース)でエス・ディー・エス バイオテック(SDS)によって見いだされ、2001年(平成13年)に農業登録を受けた。200~300 g/haの薬量で一年生広葉雑草、多年生雑草

に優れた効果を示す。特にSU系除草剤に抵抗性を獲得したイヌホタルイ、コナギ等の雑草に効果が高いという特徴があることから急速に普及した。

### 5) 光色素合成阻害剤(PPO 阻害剤)

最後にこの時代に大きな進展を遂げた光色素(クロロフィル)生合成阻害により殺草活性を示す除草剤の進展について述べる。この作用を示す化合物の歴史は古く、ジフェニルエーテル系除草剤に遡る。NIP(1963年に登録)、CNP(1965年に登録)そしてクロメトキシニル(X-52, 1973年に登録)は除草活性を発現するには光の存在が必要であり、当時は光要求型除草剤と言われていた。その後、化学構造は全く異なるオキサジアゾン(ロンスター)が1972年(昭和47年)にローヌブーランによって開発された。また、三菱化学(当時は三菱化成)が1981年(昭和56年)に環状イミド構造を持つクロルフタリムを発明、市販した。この剤は芝生用途の除草剤として現在も使われている。これらの化学構造は全く異なるものであるが、ジフェニルエーテル系と同様の光要求型の範疇であった。

1980年代後半になり、これらの作用は、葉緑素(クロロフィル)の生合成過程におけるプロトポルフィリンIXの合成酵素であるプロトポルフィリノーゲンIX合成酵素(protoporphyrinogen-IX oxidase: PPO)を阻害する結果、光増感作用で産生する活性酸素によって植物が枯死することによるものであることが明らかになった。このPPO阻害剤は、その後各社が開発競争に入り多くの剤が開発された。

住友化学は、フルミクロラックペンチル(Resource)を1994年にダイズ用の除草剤として開発、さらにフルミオキサジン(スミソーヤ)を2000年(平成12年)に国内登録を取得した。米国でも2001年にダイズ、ピーナツ用途で登録を取得している。

科研製薬はペントキサゾン(ベクサー)を水稲のヒエや広葉雑草用途で開発、1997年(平成9年)に市販した。一年生雑草全般に効果があり、スルホニルウレア剤に抵抗性を獲得したアゼナ類、ミズアオイ類にも効果が高いことから現在では40種類に上る混合剤が開発されている。

日本農薬は1999年(平成11年)にピラフルフェンエチル(エコパート)を開発、市販した。この剤はスルホニルウレア並みの低薬量(6~12 g/ha)でムギ類の広葉雑草(ヤエムグラなど)に効果が高い。欧州でも登録を取得している。

クミアイ化学は、2002年(平成14年)にフルチアセツトメチル(ベルベカット)を開発、市販した。トウモロコシの強害雑草であるイチビに3~10 g/haの薬量で

優れた効果を示す。この剤は米国では 1991 年にダイズ、トウモロコシ用途に登録を取得している。

以上述べてきたように除草剤の分野では 1990 年代以降に高性能新規剤の登場が相次いだ。作用機構の面から見れば、ALS 阻害剤、VLCFAE 阻害剤、4-HPPD 阻害剤、そして PPO 阻害剤の研究開発が盛んに行われている状況にある。しかし大きな課題が二つ出てきた。一つは、ALS 阻害剤の抵抗性による効果低減の問題であり、もう

一つはダイズなどの畑作分野でのラウンドアップ耐性問題である。これまでは除草剤は抵抗性発現の問題がほとんどなく、商品寿命は比較的長いものという考えがもはや通じなくなった。これを解決するには、それに代わる新規な作用を持つ剤を継続的に探しだすことに加えて、既存剤、新規剤を問わず抵抗性の発達を避けるような上手な使い方が求められる。