

## 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～(5) 殺ダニ剤エトキサゾールの開発－抵抗性との格闘の記録

協友アグリ株式会社 研究所

石田 達也 (いしだ たつや)

## はじめに

エトキサゾールは殺ダニ剤「バロックフロアブル」(商品名)の有効成分で1998年4月に農薬登録を取得して販売を開始し、今年(2015年)で18年目の防除シーズンを迎えている。ハダニ類はその増殖能力の高さから、薬剤抵抗性が発達しやすい害虫であり、殺ダニ剤の寿命は短いものが多いが、エトキサゾールは現在でもお茶の分野などで主力剤として使用されている。近年では、米国トウモロコシのハダニ防除剤として広く使用され米国の植物防疫にも貢献している。さらに最近、ナミハダニの抵抗性研究からベンゾイルフェニルウレアを含むキチン合成阻害剤の作用機作解明につながるような発見もなされ(Van Leeuwen et al., 2012)、学問的な貢献にもつながっている。新規有効成分は研究・開発・製造・販売して、はじめて真の価値がわかるものだと実感する。

エトキサゾールは発明段階から抵抗性との格闘に明け暮れてきた。一筋縄でいかなかった開発の経緯をご紹介します。幾度も挫折、諦めそうになったなか、自分を励まし、仲間助けられ、ついに発売にまでこぎつけたエピソードが、新たな創薬に取り組んでいる方々への参考に少しでもなれば、一文を起こす者として望外の喜びである。

## I スクリーニング黎明期

協友アグリの前身八洲(やしま)化学は、長らく製剤メーカーとして業界で生きてきたが、自社原体開発が社の存続には不可欠と、1980年より原体開発への歩みを開始した。宇都宮大学の竹松先生は言わずと知れた除草剤の大家で、先生にアイデアとスクリーニング手法の

ご指導を仰ぎ、合成については東京大学の鈴木先生にご指導いただいて、3者共同で創薬体制を作り、TYU(東大のT、八洲のY、宇大のU)というコード番号をつけた化合物の合成とスクリーニングを開始した。TYU化合物は除草剤開発を目的としていたが、殺菌や殺虫の評価も行った。小職は1981年入社で、まさしくスクリーニング体制が始まったばかりの入社であり、研究所配属直後から殺虫剤スクリーニングの一部を担当した。程なく除草剤として評価される化合物がいくつも現れたが、残念ながら開発に足るものはなかった。また、殺虫作用の認められる化合物もあり、日植防委託試験に進めたが、これも開発には至らなかった。TYU化合物から開発剤は生まれなかったものの、合成グループの育成やスクリーニングの考え方等、当社の創薬体制の基礎部分はこの時代に両先生のご指導により形作られた。

当時TYU化合物とは別に合成陣のアイデアによる化合物も評価しており、そういった化合物はYK番号をつけていた。1987年には竹松先生の退官に伴いTYU化合物は一区切りとなり、自社アイデアのYK化合物が中心となったが、生理活性を持つ化合物はそうたやすく見つけられるものではなく、殺虫剤のスクリーニングは毎回評価0、全く効果の認められない状態が続いていた。

## II 一筋の光

そんな状態が続いていたころ、小職の1年後輩入社で合成を担当していた鈴木は、天然殺虫成分であるイボテン酸などを参考に殺虫剤目的の合成に取り組んでいた。イボテン酸はベニテングタケなどに含まれる殺虫成分で、その変成物ムッシモール(図-1)はGABAのアゴニストとして神経に作用する。鈴木はムッシモールなどが持つイソオキサゾールの代わりにオキサゾリンを持つ化合物の合成に取り組み、その1号として1987年4月に2-フェニル,4-ベンジルオキサゾリン(YK-800, 図-2)を提供した。この化合物は想定とは異なり、ナミハダニ

The Development of Acaricide etoxazole and the Record of the Grapple with the Resistance. By Tatsuya Ishida (キーワード:

エトキサゾール, ヘキシチアゾクス, ベンゾイルフェニルウレア, キチン合成阻害剤, 殺ダニ剤, 抵抗性, ナミハダニ, ミカンハダニ)