

植	物	
防	疫	
講	座	

農薬編-48

チューブリンダイナミクスモジュレーター

住友化学株式会社 くら 倉 はし 橋 まこと 真

はじめに

微小管は、真核生物の細胞骨格の一つとして、細胞分裂、細胞内での物質輸送、細胞の形の維持や変化など、様々な機能に重要な役割を果たしている。微小管は α 型と β 型の2種のチューブリン(α チューブリンと β チューブリン)がそれぞれ1分子ずつ結合した2量体を構成単位として、それらが規則的に積み重なり円筒状に形成された構造物である(図-1)。細胞内物質輸送においては、微小管がレールとして細胞内に張りめぐらされ、このレールに沿って目的地へ積み荷(ミトコンドリア、小胞、タンパク質、核酸など)が運ばれている。微小管はチューブリンの重合と脱重合によって常に伸長と収縮を繰り返しており、特に、細胞分裂のプロセスにおいては、微小管の伸縮によって染色体が適切に配置され、また、細胞質の分離が誘導されるなど、極めて重要な役割を担っている。微小管の機能が阻害されると正常に細胞分裂ができなくなるため、例えば植物病原糸状菌の微小管を標的とした殺菌剤が開発され、使用されている。

薬剤耐性菌対策を検討する国際的な委員会であるFRAC(Fungicide Resistance Action Committee)では、

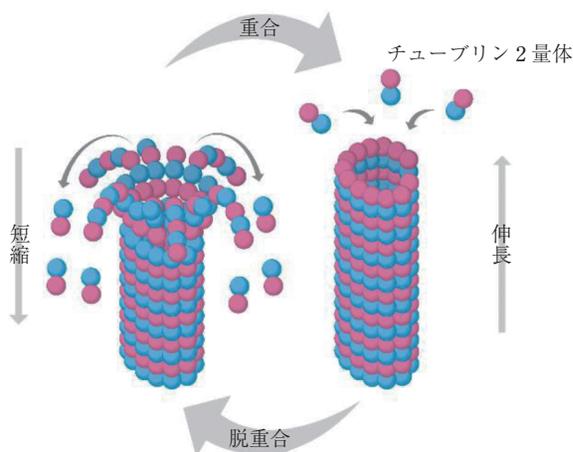


図-1 微小管の構造と伸縮(イメージ図)

Tubulin Dynamics Modulators. By Makoto KURAHASHI
(キーワード: チューブリン, 殺菌剤, 作用機構, ピリダクロメチル)

作用機構と交差耐性パターンを基に殺菌剤を分類し、細胞骨格とモータータンパク質を標的とする殺菌剤を作用機構グループB、それらのうちチューブリンに作用する殺菌剤グループを標的コード別にB1、B2、B3、B7に区分している(表-1)(CropLife Japan, 2024)。B1、B2、B3の殺菌剤はチューブリン重合阻害剤、B7はチューブリンダイナミクスモジュレーターであり、B7は他の標的コードの殺菌剤と交差耐性を示さない。

本稿では、チューブリンダイナミクスモジュレーターについて解説する。

I チューブリンダイナミクスモジュレーター、ピリダクロメチルの開発

住友化学株式会社(以下、住友化学)は、1998年に特許出願化合物の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(PEES and ALBERT, 1998)が開示された後にチューブリンダイナミクスモジュレーターの開発研究を開始した。まず、特許出願の代表的化合物であるBAS600F(Compound 1)が幅広い病原菌に高い殺菌活性を示すこと、既存の殺菌剤とは異なるユニークな化学構造を有することに着目し、この化合物の構造変化によって新規の作用機作を有する広スペクトル殺菌剤の創製を目指した(図-2)。はじめに、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン化合物(Compound 2)が合成された。この化合物はCompound 1のように高い殺菌活性を有するが、その化学構造は、新剤創製に欠かせないハイスループットスクリーニングやさらなる構造変換には適さなかったため、2(1H)-ピリミジノン化合物(Compound 3)が合成された。しかし、Compound 3はCompound 2に比べ殺菌活性が劣ったため、新たな構造変換が検討され、より高い活性を持つ化合物(Compound 4)が見いだされた。ピリダジン環を有するCompound 4を新たなリードとし、種々の周辺化合物の殺菌活性や哺乳動物に対する安全性の検討などにより、ピリダクロメチルが開発候補化合物として選抜された(MATSUZAKI et al., 2020; MANABE et al., 2023)。

2015年に住友化学から一般社団法人日本植物防疫協会への委託によるピリダクロメチルの新農薬実用化試験