

植	物	
	防	疫
講	座	

農薬編-3

ニコチン性アセチルコリン受容体
競合的モジュレーター

—ネオニコチノイド系, スルホキシミン系, ブテノライド系, メソイオン系—

バイエルクロップサイエンス(株) ^{あ た か}安宅 ^{ま さ し}雅・^{な かく ら}中倉 ^{の り ひ こ}紀彦

はじめに

ニコチンに代表されるニコチノイド、ニコチンと類似の構造を持つネオニコチノイド、およびその類縁化合物群は、昆虫の中枢神経に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptors, nAChR) を標的とする。

IRAC (Insecticide Resistance Action Committee) による作用機構分類で、nAChR に作用する薬剤は、ネオニコチノイド系 (サブグループ 4A)、ニコチン (4B)、スルホキシミン系 (4C)、ブテノライド系 (4D)、およびメソイオン系 (4E) に分けられる。ネオニコチノイド系には、イミダクロプリド、チアクロプリド、ニテンピラム、アセタミプリド、チアメトキサム、クロチアニジン、ジノテフランがあり、これらはすべて日本で農薬登録されている。ニコチンは、日本では硫酸ニコチンの形で殺虫剤として用いられてきたが、哺乳動物に対する毒性が強く、2002年に農薬登録が失効している。スルホキシミン系のスルホキサフルは2017年12月に農薬登録された。ブテノライド系のフルピラジフロンは、農薬登録されているが上市されていない。メソイオン系のトリフルメゾピリムは、現時点で登録申請中である (農薬工業会, 2017) (表-1)。

ネオニコチノイド系薬剤 (以下、ネオニコチノイド) は、幅広い殺虫スペクトルと優れた浸透移行性を有していることから広く使用され、その販売金額が国内外の殺虫剤市場に占める割合は、およそ25%にもなる (BASS et al., 2015; 日本植物防疫協会, 2017)。本報では、このネオニコチノイドを中心にニコチン性アセチルコリン受容体競合的モジュレーター*について解説する。

Review of Nicotinic Acetylcholine Receptor Competitive Modulators. By Masashi ATAKA and Norihiko NAKAKURA

(キーワード: ニコチン性アセチルコリン受容体, ネオニコチノイド系, スルホキシミン系, ブテノライド系, メソイオン系)

*: モジュレーター: 特定のチャネルタンパクの機能を制御 (活性化もしくは阻害) する化合物

I ネオニコチノイドの定義と構造

1 化学構造

タバコ葉中に含まれるニコチンおよびその類縁アルカロイドをニコチノイドと総称する。ニコチンと類似の作用特性を有し、昆虫への活性を高めながらも哺乳動物への毒性を低減した化合物群がネオニコチノイドである。

ネオニコチノイドに先駆けて合成されたニトロメチレン基 (CHNO₂) を持つニチアジンは、昆虫の nAChR に働くものの、光安定性の問題から圃場においては十分な防除効果が得られなかった (SoLoway et al., 1979)。日本特殊農薬製造株式会社 (現バイエルクロップサイエンス株式会社) はそのユニークな化学構造および作用機作に着目して類縁化合物の合成研究を進め、ニコチンの構造とニトロメチレン基を持つリード化合物 NTN32692 を得た。その後、構造変換を行い、カメムシ目を中心とした害虫に対する活性や化合物の安定性を向上させたイミダクロプリドが選抜された (塩川ら, 1994)。

その後、約10年という比較的短い期間に次々と類縁のネオニコチノイドが開発された。チアクロプリドは、イミダクロプリドとはほぼ同時期に合成され、ともにクロロピリジン環にメチレン基を介して含窒素5員環が結合している構造を有するが、イミダクロプリドでは含窒素5員環がイミダゾリジン環であるのに対し、チアクロプリドではチアゾリジン環である。次に開発されたアセタミプリド、ニテンピラムは、含窒素5員環部位を開環した鎖状構造を有している。その後が開発された化合物では、クロロピリジン環を変換し、ジノテフランはテトラヒドロフラン環を、クロチアニジンとチアメトキサムはクロロチアゾール環を有する。さらにチアメトキサムは、イミダゾリジン環を変換したオキサジアジン環を有する (図-1)。

また、イミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサム、ジノテフランはニトロイミノ基 (NNO₂) を、チアクロプリド、アセタミプリドはシアノイミノ基

表-1 日本における農業用殺虫剤の作用機構（一部抜粋改変）

主要グループと一次作用部位	サブグループ あるいは代表的有効成分	有効成分	農薬名(例) (剤型省略)	標的 生理機能
4 ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 競合的モジュレーター 神経作用	4A ネオニコチノイド系	アセタミプリド	モスピラン	神経 および 筋肉
		クロチアニジン	ダントツ, ワンリード	
		ジノテフラン	スタークル, アルバリン	
		イミダクロプリド	アドマイヤー	
		ニテンピラム	ベストガード	
		チアクロプリド	バリアード	
		チアメトキサム	アクタラ, クルーザー	
	4B ニコチン			
	4C スルホキシミン系	スルホキサフロル	エクシード, トランスフォーム	
	4D プテノライド系	フルピラジフロン	シバント	
	4E メソイオン系	トリフルメゾピリム	商品名未定 [2016年12月現在申請中]	

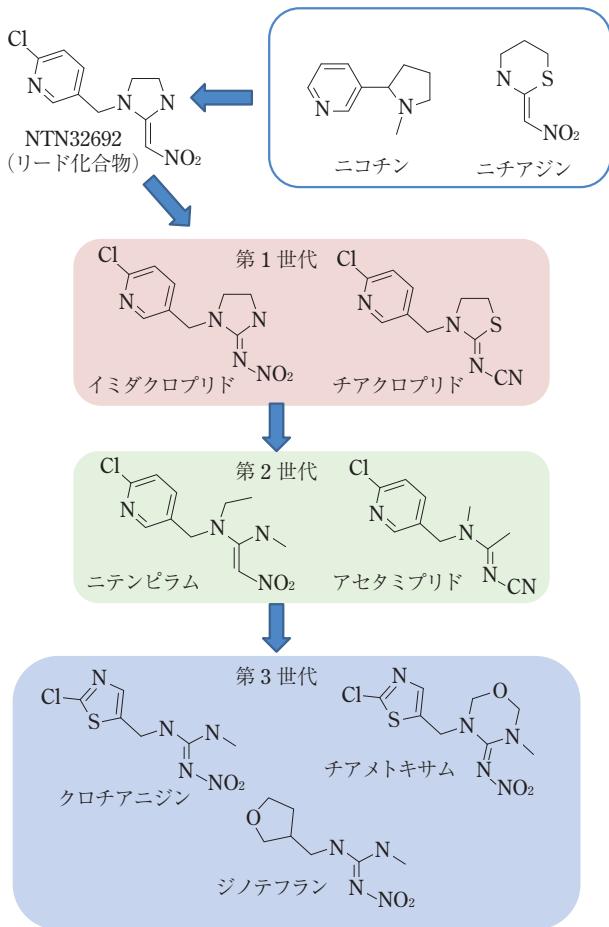


図-1 ネオニコチノイドとその類縁化合物

(NCN)を、ニテンピラムはニトロメチレン基を有し、この基の違いが薬剤の特性に関係している。

なお、ネオニコチノイドに分類されるこれらの7化合物のうちチアメトキサムを除く6化合物までが日本にお

いて合成されたことは特筆すべきことである。

2 昆虫に対する選択性

ネオニコチノイドは、昆虫のnAChRに対して選択的に活性を示す。nAChRは五つのサブユニットからなるイオンチャネル型受容体である。ネオニコチノイドはnAChRとアセチルコリンのリガンド結合部位で結合する。リガンド結合部位はA~Fの六つのループから成り(図-2)、ネオニコチノイドと水素結合によって結びつく。ループDには昆虫由来nAChRでは塩基性アミノ酸残基があり、ネオニコチノイドのニトロ基やシアノ基と結合する(IHARA et al., 2017)。一方、脊椎動物由来のnAChRでは、同じ箇所が多くの場合中性または酸性アミノ酸残基になっており、ネオニコチノイドとの親和性に劣る。この親和性の差が選択毒性に貢献している。

II ネオニコチノイドの特徴

1 殺虫スペクトラム

ネオニコチノイドはカメムシ目、アザミウマ目、チョウ目、ハエ目、コウチュウ目等幅広い農業害虫に効果を示す。また、シロアリやゴキブリ、ノミ、シラミ等にも高い効果を示し、農業分野以外にも動物薬、衛生害虫防除薬として広く用いられている。

2 特徴

表-2にネオニコチノイドの水溶性とオクタノール/水分配係数(Log Pow)を示す。これらの値からネオニコチノイドは一般的に水溶性が高く、油には溶けにくい性質があることがわかる。こうした物性によって、ネオニコチノイドは、根、一部葉から植物体への浸透移行性を有するとともに、長期残効性を示す。このため、省力化

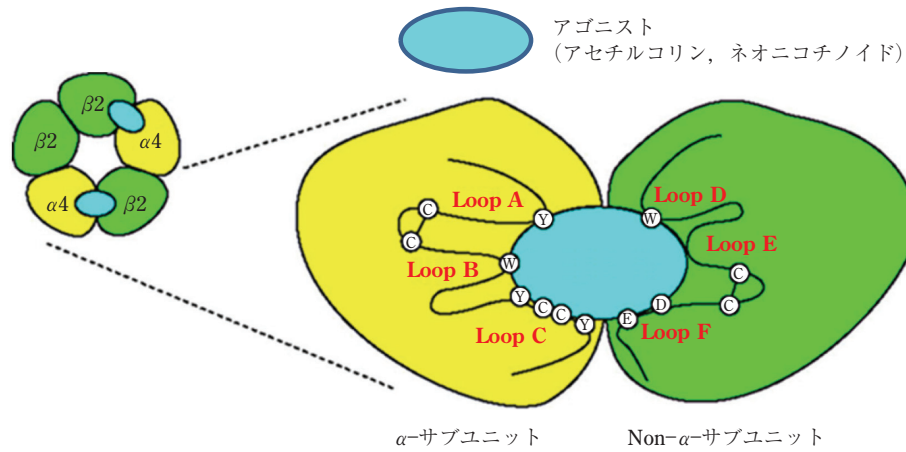


図-2 アセチルコリン受容体の構造 (MATSUDA et al., 2005 を基に作成)

表-2 ネオニコチノイド系薬剤の水溶性とオクタノール/水分配係数

	イミダクロプリド	チアクロプリド	アセタミプリド	ニテンピラム	チアメトキサム	クロチアニジン	ジノテフラン
水溶性 (mg/l)	510	190	4,200	840,000	4,100	720	54,300
オクタノール/水分配係数 Log Pow	0.57	1.26	0.8	-0.64	0.80	1.05	-0.64

につながる様々な施用方法が可能となり、農作物生産現場における防除体系を一変させることとなった。

水稲では、茎葉散布や育苗箱施用、水面施用等の処理方法によって主要水稲害虫防除が可能である。特に育苗箱施用はネオニコチノイドのもつ浸透移行性との相性がよく、栽培初期～中期に発生するコウチュウ目害虫のみならず、長期間にわたってウンカ・ヨコバイ類の発生を抑える。また、近年では有効成分の溶出を制御する製剤技術により、育苗箱施用でありながら出穂期のカメムシ類を防除することが可能となっており、本田防除の回数軽減に寄与している。

野菜類においても、茎葉散布のみならず、灌漑処理、植穴処理、および株元処理といった様々な施用法で処理することで、アブラムシ類、アザミウマ類、コナジラミ類等の吸汁害虫防除が可能である。また主に海外において普及している技術であるが、小麦、なたね、とうもろこし等の種子に薬剤を処理することにより、生育初中期に発生する各種害虫の防除が可能である (ANDERSCH and SCHWARZ, 2003)。

ネオニコチノイドは経口的、経皮的に昆虫体内に取り込まれ、速効的に効果をしめす。致死濃度以下でも麻痺を引き起こし、摂食や歩行、飛翔の各種行動を抑制する。このため、害虫の食害による直接的なダメージを防ぐとともに、害虫によって媒介されるウイルス病、例えばヒ

メトビウンカによって永続伝搬される縞葉枯病、の伝搬を防ぐことができる。

また、化学構造から、ニトロイミノ基を持つ薬剤は広範囲の害虫に高い殺虫活性を示す一方、有用昆虫であるハチ類に対しても影響を与える。シアノイミノ基を持つ薬剤は、ニトロイミノ基を持つものに比べやや活性は低くなるものの、チョウ目害虫に対し活性が高く、ハチ類に対して影響が少ない。ニトロメチレン基を持つ薬剤は対象害虫に高い活性を有しているが、光などによる分解を受けやすい特徴を持つ。

III ネオニコチノイドの作用機構

nAChR はシナプス後膜に存在して神経伝達物質であるアセチルコリンと結合し、イオンチャネルを開口させることにより、ナトリウムイオンが流入し興奮性シナプス後電位を発生させる。ネオニコチノイドは nAChR に対しアゴニストとして働く。すなわち、アセチルコリンと同様 nAChR に結合するが、ネオニコチノイドはアセチルコリンエステラーゼによって分解されないため、後シナプスの脱分極が持続することになり神経伝達が遮断される (図-3)。

ネオニコチノイドが神経伝達を速やかに遮断することにより、運動機能を阻害しその結果、吸汁行動や繁殖行動が阻害される。アブラムシ類のような脂肪をあまり持

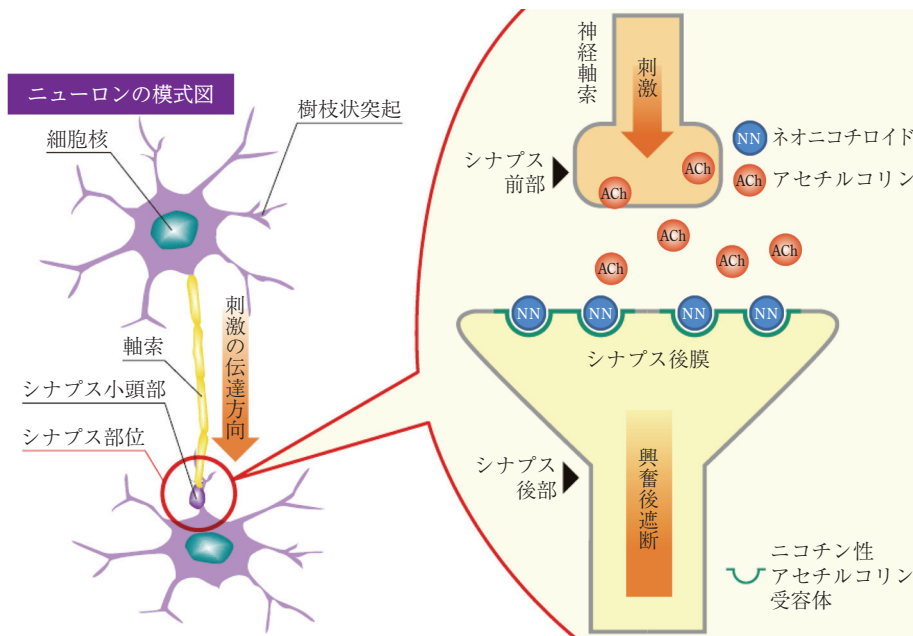


図-3 ネオニコチノイドの作用機構



図-4 ネオニコチノイド系薬剤による中毒症状 (曾根, 2007)

たない害虫では早く死に至るが、カメムシ類やイネミズゾウムシ等脂肪を多く持つ害虫では、正常に活動することはできないが、死に至るまでに時間を要する。ネオニコチノイドは、ある害虫に対しては速効的であるし、ある害虫に対しては遅効的であると言える (曾根, 2007, 図-4)。

IV ネオニコチノイドに対する抵抗性と管理

1 抵抗性の現状

ネオニコチノイド系薬剤に対する抵抗性は、国内外で、タバココナジラミ、モモアカアブラムシ、ワタアブラムシ、トビイロウンカにおいて報告されるようになり、2014年までには、これらの4種に関する報告が全体の約8割を占めている (Bass et al., 2015)。日本ではそれらに加えて一部地域でイネドロオイムシ、アザミウマ類について感受性低下が報告されているが、抵抗性機構については明らかでない。

モモアカアブラムシとワタアブラムシの野外個体群で、作用点変異による抵抗性が確認されている。モモア

カアブラムシでは、2009年にnAChRの変異R81Tがスペイン南部-フランス-北部中央イタリアにまたがる地域で確認されている。ワタアブラムシでは、2010年ころからオーストラリア、米国で感受性の低下が示唆され、東アジアで作用点変異R81Tを伴う高いレベルの抵抗性の発現が確認された。ネオニコチノイド抵抗性のモモアカアブラムシとワタアブラムシにおいて、同一の作用点変異が生じていることは進化的に意義深い。すなわち、受容体の機能を維持しつつネオニコチノイド抵抗性を示す変異を生じる可能性がごく限られていることが推察される。

解毒代謝の亢進により抵抗性が認められるものには、モモアカアブラムシ、タバココナジラミ、トビイロウンカがある。多くの場合、チトクロームP450と総称される酸化還元酵素が過剰発現しており、これらによって農薬成分が代謝され、十分な効果が得られないものと考えられる。モモアカアブラムシでは、チトクロームP450の分子種のひとつであるCYP6CY3の過剰発現による感受性の低下が報告されている。タバココナジラミでは、いくつかのチトクロームP450の過剰発現が報告されているが、CYP6CM1の過剰発現がイミダクロプリドの抵抗性と最も顕著な相関を示す。この酵素はアセタミプリドを代謝しないが殺虫剤ピメトロジンの代謝に関与しており、イミダクロプリド-ピメトロジン間で交差抵抗性が報告されている。トビイロウンカでは、2000年ころから感受性低下が報告されるようになった。室内における人工淘汰で作用点変異Y151Sが報告されたが、野外の

低感受性個体群ではこの変異は検出されず、CYP6ER1とCYP6AY1が関与すると思われる活性の上昇が低感受性に貢献していると考えられる。

以上のように、感受性低下のメカニズムとしては作用点変異より解毒代謝の亢進がより一般的で、なかでもチトクローム P450 の分子種の 1 種が過剰発現する報告例が多い。ネオニコチノイド系薬剤間で抵抗性発達の程度に差が見られる例があるが、交差のパターンは一定ではなく、抵抗性のメカニズムや関与するチトクローム P450 分子種の違い等が影響していると考えられている。

2 抵抗性の管理

ネオニコチノイド系薬剤は、一部の害虫において抵抗性の発達が散見されるものの、多くの害虫種に対して卓効を示し、現在においても害虫防除に欠かせない薬剤である。抵抗性の発達を遅らせ、薬剤を長期にわたり使用させるために、抵抗性管理は欠かすことができない。他の薬剤と同様ではあるが、ラベルを遵守して使用する、繰り返しネオニコチノイド系薬剤を使用するのではなくローテーション散布を行う、薬剤防除だけでなく、他の生物的防除、耕種的防除、物理的防除を組み込んだ IPM (Integrated Pest Management) の実施が重要である。また、感受性を知るための感受性検定を定期的に行うことにより、抵抗性発達のレベルを把握する必要がある。

V その他のニコチン性アセチルコリン受容体モジュレーター

この作用機構にはネオニコチノイドのほか以下の三つの系統がある (図-5)。

1 スルホキシミン系薬剤

スルホキサフロルは、nAChR に結合してアゴニストとして作用し、アブラムシ類やコナジラミ類等の吸汁性害虫に対して高い殺虫活性を示す。また、捕食性天敵のクモ類、カマキリ、テントウムシ類に影響の少ない薬剤である。

2 ブテノライド系薬剤

フルピラジフロンは、nAChR に結合してアゴニストとして作用し、アブラムシ類やコナジラミ類といったカメムシ目害虫のみならずコウチュウ目害虫にも活性を示す。ミツバチなどのハチ類に対し影響のない薬剤である。

3 メソイオン系薬剤

トリフルメゾピリムは、nAChR の結合部位に結合するもののほとんど活性化せず、その効果は nAChR の阻

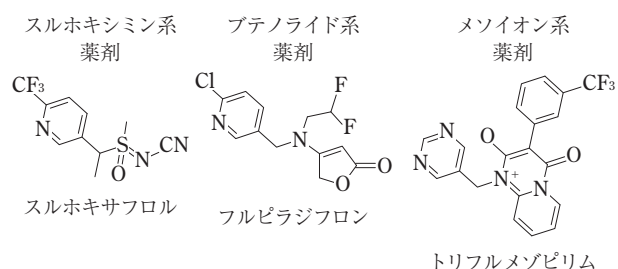


図-5 ニコチン性アセチルコリン受容体に作用するネオニコチノイド系薬剤以外の薬剤

害が主とされる (CORDOVA et al., 2016)。ウンカ類に高い活性を示し、ネオニコチノイド系殺虫剤に対し感受性の低下した個体群に対しても十分な効果を示すことから、近年被害が問題となっている海外飛来性のトビイロウンカ、ヒメトビウンカに対する有効な防除資材として期待されている。

おわりに

世界、日本の殺虫剤市場の 1/4 を占めるネオニコチノイドは、害虫防除の分野で欠かせない薬剤の一つである。抵抗性の発達が散見されてはいるものの、ネオニコチノイドの果たす役割は依然として大きい。そのため、抵抗性の発達を遅延させる薬剤抵抗性管理は益々重要になってきている。また、低感受性個体群に有効なニコチン性アセチルコリン受容体モジュレーターの新しい化合物も開発されており、今後もニコチン性アセチルコリン受容体は殺虫剤の重要な標的部位であり続けるとされる。薬剤の特性を理解し、最も有効な手段で防除を実施するために、本報が少しでも貢献できれば幸いである。

引用文献

- ANDERSCH, W. and M. SCHWARZ (2003): Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer **56**: 102~110.
- BASS, C. et al. (2015): Pesticide Biochemistry and Physiology **121**: 78~87.
- CORDOVA, D. et al. (2016): Insect Biochemistry and Molecular Biology **72**: 32~41.
- IHARA, M. et al. (2017): British Journal of Pharmacology, DOI: 10.1111/bph.13914
- MATSUDA, K. et al. (2005): Biosci. Biotechnol. Biochem. **69**: 1442~1452.
- 日本植物防疫協会 (2017): 農業要覧 2017, 日本植物防疫協会, 東京, p.4~53.
- 農業工業会 (2017): 日本における農業用殺虫剤の作用機構, http://www.jcpa.or.jp/lab0/pdf/2017/mechanism_irac02.pdf
- SOLOWAY, S. B. et al. (1978): (H. GEISSBÜHLER, Ed.) Advances in Pesticide Science, Pergamon, Oxford, p.206~217.
- 塩川絃三ら (1994): 日本農薬学会誌 **19**: 209~217.
- 曾根信三郎 (2007): 木材保存 **33**(4): 160~165.