

植物
防疫
講座

農薬編-16

グルタミン酸作動性塩素イオンチャネル
アロステリックモジュレーター

—アベルメクチン系およびミルベマイシン系—

シンジェンタジャパン株式会社 ふな船 だ田 たか剛 つね玄

はじめに

本稿では、IRAC (Insecticide Resistance Action Committee) による作用機構分類のグループ 6, グルタミン酸作動性塩素イオンチャネルアロステリックモジュレーター (表-1, 農薬工業会, 2018) について解説する。

本グループの化合物は、放線菌の代謝産物であるアベルメクチンまたはミルベマイシンに属する化合物, およびそれらを化学修飾した半合成化合物であり, その化学構造からマクロサイクリックラクトン系またはマクロライド系化合物とも呼ばれる。アベルメクチンとミルベマイシンはそれぞれ 16 員環のマクロサイクリックラクトン構造をもつ一連の化合物群を指す名称であり, これらの化合物は作物・樹木保護のほか, 動物およびヒト用の駆虫薬等, 様々な分野で使用されている。2015 年に北里大学特別荣誉教授の大村智博士がノーベル生理学・医学賞を受賞したことは記憶に新しいが, 駆虫薬として実用化されたイベルメクチンも, アベルメクチンを基にした半合成化合物である。現在, 農業分野においては, アバメクチン, エマメクチン安息香酸塩, ミルベメクチンおよびレピメクチンが商業化されており, 本稿ではこれ

らの化合物に焦点をあてる。

I 開発の経緯

1 アバメクチンおよびエマメクチン

アバメクチンは, 静岡県内の土壌から分離された *Streptomyces avermitilis* の培養液から見いだされた代謝産物である。1970 年代に, 北里研究所の研究員が採取した土壌から 1976 年にメルク社が同放線菌を分離した。発酵物から得られる一連のアベルメクチン化合物群は 16 員環マクロサイクリックラクトン構造をもつことが解明され, 4 対の同族体からなる計 8 種の化合物 (A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a および B2b) が特定された。対となる同族体の化合物名末尾の a が主成分, b が副成分を表し, これらは 8:2 または 9:1 の比率で産生される。これらのうちアベルメクチン B1 (B1a > 80% と B1b < 20% の混合物) がアバメクチンである (図-1) (KRÄMER et al., 2007)。アバメクチンは幅広い殺虫, 殺ダニ, 殺センチュウ活性を有することが見いだされ, 海外では 1984 年に南アフリカ共和国で最初に農業登録が取得された。現在では 90 か国以上で使用されており, 日本では 2013 年に商品名アグリメック® として

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
6 グルタミン酸作動性塩素イオンチャネル (GluCl) アロステリックモジュレーター	6 アベルメクチン系 ミルベマイシン系	アバメクチン	アグリメック	神経および 筋肉作用
		エマメクチン安息香酸塩	アフアーム	
		レピメクチン	アニキ	
		ミルベメクチン	ミルベノック, コロマイト	

Review of Glutamate-gated Chloride Channel Allosteric Modulators. By Takatsune FUNADA

(キーワード: グルタミン酸作動性塩素イオンチャネルアロステリックモジュレーター, 殺虫剤, アベルメクチン, ミルベマイシン, マクロサイクリックラクトン, マクロライド, アバメクチン, エマメクチン安息香酸塩, ミルベメクチン, レピメクチン)

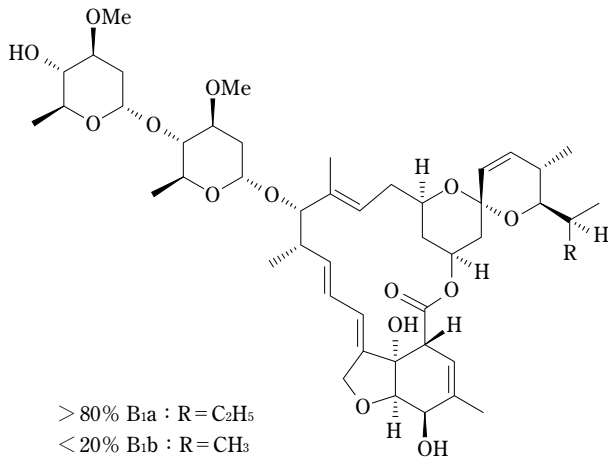


図-1 アバメクチンの化学構造

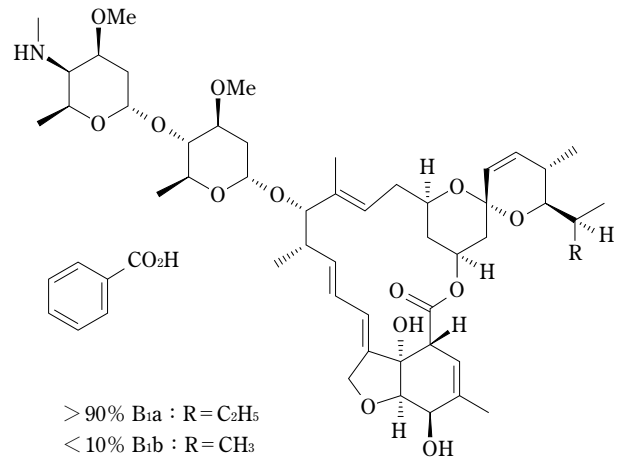


図-2 エマメクチン安息香酸塩の化学構造

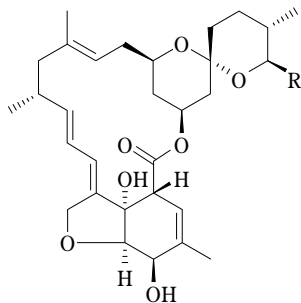


図-3 ミルベメクチンの化学構造

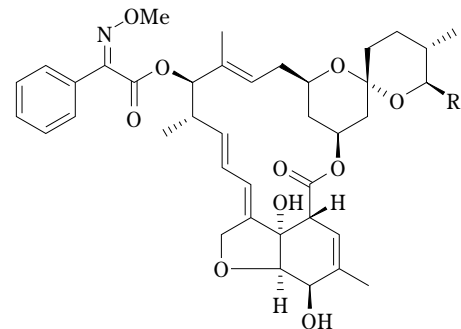


図-4 レビメクチンの化学構造

上市された。

エマメクチンはアバメクチンを化学修飾して得られる半合成化合物である。メルク社が、チョウ目に対するスペクトラム拡大を目的として周辺化合物の探索を行う中で、エマメクチンが見いだされた(図-2)(KRÄMER et al., 2007)。同化合物はエマメクチン安息香酸塩としてノバルティス社(現シンジェンタ社)によって開発され、1997年に商品名アフーム®乳剤として国内で農薬登録が取得され、海外でも同時期に商業化された。その後、国内においては松枯れ予防剤として1998年にショットワン®液剤、1999年にショットワン・ツー®液剤、さらに2017年には樹木のケムシ類防除を目的としたリバイブ®が上市された。

2 ミルベメクチンおよびレビメクチン

ミルベメクチンは、北海道内の土壌から分離された

アグリメック®, アフーム®, ショットワン®, ショットワン・ツー®およびリバイブ®はシンジェンタ社の登録商標です。

アニキ®, コロマイト®, マツガード®, マツガードクイック®およびミルベノック®は三井化学アグロ(株)の登録商標です。

Streptomyces hygroscopicus subsp. *aureolacrimosus* の培養液から見いだされた代謝産物である。1969年に三共株式会社(現三井化学アグロ株式会社)は培養液に高い殺ダニ活性を有する物質が含まれていることを見だし、その活性物質は1974年にミルベマイシンと命名された。この放線菌とその変異株による発酵産物は多岐にわたり、16員環マクロサイクリックラクトン骨格を有する13のミルベマイシン化合物群が原株から単離された(α_{1-10} , β_{1-3})。その化合物群のうち、 α_1 (後にミルベマイシンA₃と命名)と α_3 (後にミルベマイシンA₄と命名)を約3対7の割合で含む混合物がミルベメクチンである(図-3)(青木ら, 1994)。ミルベメクチンは1990年に商品名ミルベノック®乳剤として世界に先駆けて国内で上市され、その後も1993年にコロマイト®乳剤、1997年にコロマイト®水和剤、さらに松枯れ予防剤として2000年にマツガード®, 2016年にマツガードクイック®が上市された。海外では47か国で登録を取得している。

レビメクチンは、ミルベメクチンを化学修飾して得られる半合成化合物である(図-4)。ミルベメクチンの特

長（哺乳動物に対して急性毒性が低い、ハチ類への影響が小さい等）を保持しつつ、ダニ目以外の害虫に対するスペクトラム拡大を目指した探索によって、レピメクチンが見いだされた。国内では商品名アニキ®乳剤として2010年に上市された（一ノ瀬，2010）。

II 作用機構

アベルメクチン系およびミルベマイシン系の薬剤を処理された害虫は外部からの刺激に対して反応を示さなくなり、麻痺症状を呈し、静かに死に至る。これまでの一連の研究から、本系統の薬剤は抑制性神経系のグルタミン酸作動性塩素イオンチャネルに作用して、チャネルを不可逆的に開いた状態に保つことが明らかになっている。この作用によって、神経細胞において塩化物イオン流入による過分極が起こり、細胞の活動電位が抑制され、その結果、興奮伝達が抑制される。これによって本系統の薬剤を処理された害虫は麻痺症状を呈することになる。また、本系統の薬剤は害虫の抑制性神経系に存在する GABA 作動性塩化物イオンチャネルにも作用するが、副次的と考えられている。主な作用点であるグルタミン酸作動性塩素イオンチャネルは脊椎動物には存在せず、選択毒性に寄与していると考えられる。

III 作用特性

類縁化合物であるアベルメクチン系およびミルベマイシン系の薬剤は、総じて広い殺虫スペクトラムを有しているが、薬剤によって害虫種に対する活性の強弱がある。アベルメクチン系のアバメクチンとエマメクチン安息香酸塩は、国内においてチョウ目、ダニ目、アザミウマ科、コナジラミ科、ハモグリバエ科等の害虫に登録がある。両薬剤の殺虫スペクトラムは重複するが、明確な相違点はアバメクチンがハダニに対してより高い活性を示すこと、エマメクチンは化学修飾によってハダニ活性は低下したもののチョウ目活性が飛躍的に向上したことである。なお、両薬剤とも野菜分野ではハダニ類の防除に使用されるが、*Panonychus* 属のハダニ類に対する残効はやや短いため果樹分野ではハダニ類の登録を有していない。ミルベマイシン系薬剤のミルベメクチンとレピメクチンは、共通してダニ目、コナジラミ科、ハモグリバエ科等の害虫に登録がある。ミルベメクチンは *Panonychus* 属および *Tetranychus* 属のハダニ類に対して卓効を示すことから主に殺ダニ剤として使用されている。レピメクチンはハダニ類の登録はないが、ミルベメクチンと比較すると殺虫スペクトラムが拡がり、チョウ目に対する活性が向上しただけでなく、アザミウマ科の害虫およ

びキスジノミハムシの登録がある。また、アベルメクチン系およびミルベマイシン系の薬剤はセンチュウ類に対する活性も有しており、国内ではエマメクチン安息香酸塩（ショットワン®液剤、ショットワン・ツー®液剤）およびミルベメクチン（マツガード®、マツガードクイック®）がマツノザイセンチュウによる松枯れ病の予防剤（樹幹注入剤）として登録があるほか、アバメクチンは海外においてネコブセンチュウ類などの土壌センチュウ類の防除に使用されている。

アベルメクチン系およびミルベマイシン系の薬剤は、食毒および接触作用の両方で殺虫活性を示すが、食毒活性のほうが強い。また後述の通り、本系統の薬剤は植物体上で速やかに分解するため、接触活性が発揮される期間は短く、実用場面では食毒作用による効果発現が主体と考えられる。有効成分を取り込んだ害虫は、不可逆的な麻痺作用によって摂食行動を速やかに停止する。圃場においては、薬剤処理から2~4日後に死虫率が最大に達する。

アベルメクチン系およびミルベマイシン系薬剤の特性の一つに浸透性がある。散布後、有効成分の一部が葉の表面から素早く取り込まれ、葉裏に到達する。この性質により、図-5に示す通り、葉の表面にだけ薬剤を散布した場合でも、葉の裏面に加害する害虫に対して効果を示す。また、浸透性による利点として耐雨性を挙げることができる。植物体内に取り込まれた有効成分は、降雨によって流亡することがないため、降雨条件での効果の安定化に寄与していると考えられる。しかし、葉面から植物体内に取り込まれた有効成分が導管・師管を通過して移動することはないため、図-6に示す通り、水平方向の移動はほとんどない。したがって散布後に新しく形成



図-5 葉面における浸透性

葉の表面にのみ薬剤を散布し、葉の裏面にナミハダニを放飼した。無処理の葉では、ハダニによる吸汁痕が見られる。（左：無処理 右：アバメクチン 18 ppm）

表-2 アベルメクチン系およびミルベマイシン系化合物の水溶性およびオクタノール/水分配係数

	アバメクチン	エマメクチン安息香酸塩	ミルベメクチン	レビメクチン
溶解度 水 (mg/l)	1.21 ± 0.15 (25℃)	310 (25℃)	M.A ₃ : 0.88 M.A ₄ : 7.2 (20℃)	L.A ₃ : 103.47 × 10 ⁻³ L.A ₄ : 46.79 × 10 ⁻³ (20 ± 0.5℃)
オクタノール/ 水分配係数 (log Pow)	4.4 ± 0.3	B1a 安息香酸塩 : 5.7 B1b 安息香酸塩 : 5.2	M.A ₃ : > 4.94 M.A ₄ : > 5.06	L.A ₃ : 6.5 L.A ₄ : 7.0

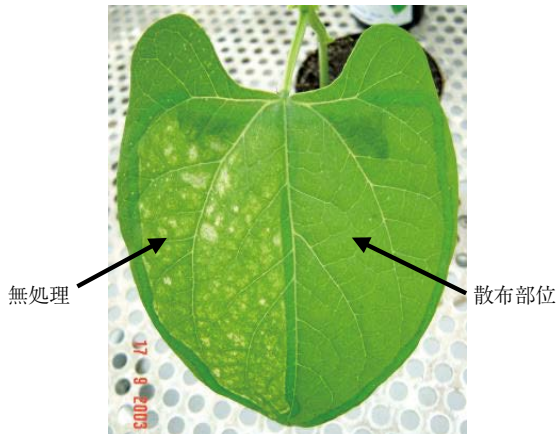


図-6 葉面における移行性

された植物組織における防除効果は期待できない。表-2に示す通り、本系統の化合物は比較的水に溶けにくく、オクタノール/水分配係数が高い。これらの物性から、作物保護の分野における使用法は基本的に茎葉散布だが、例外的に土壌センチウ類の防除においては土壌灌注や種子処理が、樹木のケムシ類やセンチウ類の防除においては樹幹注入の処理がなされている。

アベルメクチン系およびミルベマイシン系の化合物は、環境中では短期間で消失する。すなわち、植物表面においては速やかな光分解が起り、土壌表面においては土壌に強く吸着され溶脱し難く、微生物によって速やかに分解される。これらの特性から、本系統の薬剤が環境に及ぼす影響は小さいと考えられる。本系統の薬剤間でハチや有用昆虫に対する毒性は異なるが、接触によって高い毒性を示す薬剤であっても、植物表面から有効成分が速やかに消失するため、散布後の影響日数は比較的短い。一方で、有効成分の一部は植物組織内に保持されるため、植物を加害する害虫に対しては殺虫活性に応じた残効性が確保される。

IV 抵抗性の現状

1 国内外の抵抗性事例

アベルメクチン系およびミルベマイシン系の薬剤に対する抵抗性の発達は、いくつかの害虫において報告があ

る。海外では、多くの国・地域で早くから使用されているアバメクチンについての報告が多く、ナミハダニ、コナガ、ハスモンヨトウ、オオタバコガ、シロイチモジヨトウ、マメハモグリバエ、ミカンキイロアザミウマ、トマトキバガ等における抵抗性が報告されている。それでも、抵抗性の発達によって使用できない地域・場面は限られており、現在も殺虫・殺ダニ・殺センチウ剤として広く使用されている。国内においても、都道府県が実施した薬剤感受性検定結果の中には、ナミハダニ、アザミウマ類、コナガ等において本系統の薬剤に対する感受性の低下を示唆する事例はあるが、現在も主要な殺虫・殺ダニ剤としての役割を担っている。

2 抵抗性機構

アベルメクチン系およびミルベマイシン系の薬剤に対する抵抗性機構については、ナミハダニ、コナガ、コロラドハムシ、トマトキバガ等で研究報告があるが、本稿では機構の解明が比較的進んでいるナミハダニのアバメクチン抵抗性について紹介する。一般的に、主たる抵抗性機構として作用点変異または解毒代謝活性の増大が知られているが、ナミハダニのアバメクチン抵抗性については、両機構について報告がある。

作用点変異については、主な作用点であるグルタミン酸作動性塩化物イオンチャンネル (GluCl) において二つのアミノ酸置換が知られている。GluCl は5量体のタンパク質であるが、一つはサブユニット1のG323D (G314D)、もう一つはサブユニット3のG326Eのアミノ酸置換である (KWON et al., 2010 ; DERMAUW et al., 2012)。なお、この変異による抵抗性は、不完全劣性で常染色体遺伝するものと考えられている。作用点変異は、単独でも高度の抵抗性をもたらすことがある。RIGAらは、ナミハダニの抵抗性に関与する作用点変異の報告がある複数の薬剤を対象に、マーカーを利用した戻し交配によって、遺伝的背景がほぼ同一とみなせる感受性系統と抵抗性系統を作出し、既知の作用点変異がどの程度抵抗性に寄与しているかを調べた。作用点変異の導入によって特定の薬剤に対する抵抗性比は数千倍に達したが、アバメクチンについては、上述のG314DまたはG326E単独の

作用点変異では抵抗性比が数倍程度にしかならず、両方の変異を導入した系統でも抵抗性比は10~20倍にとどまった。戻し交配に用いた抵抗性系統がアバメクチン高度抵抗性(抵抗性比1,000倍以上)であったことから、これらの作用点変異はアバメクチン抵抗性に寄与する一つの要素に過ぎないと考察している(RIGA et al., 2017)。

解毒代謝については、主に共力剤を用いた研究によって、チトクローム P450, グルタチオン-S-トランスフェラーゼ, エステラーゼの関与が報告されている(STUMPF and NAUEN, 2002; KONANZ and NAUEN, 2004; KWON et al., 2010; RIGA et al., 2014)。またRIGAらは、アバメクチンに高度抵抗性を示すナミハダニにおいて過剰発現が認められたチトクローム P450のCYP392A16, CYP392D8およびCYP392D16の遺伝子をクローニングした。そのうちCYP392A16を大腸菌で発現させ、*In vitro*試験において、同酵素がアバメクチンをヒドロキシル化して低毒化させることを示した。

昆虫やダニの薬剤抵抗性機構は、作用点変異、解毒代謝や排出機構等、複数の抵抗性機構が関与する場合もあり、概して大変複雑である。これまでの研究成果が示す通り、アバメクチンについても複数の因子が抵抗性発達に関与し、それらの影響によって抵抗性の程度が変動するものと推測される。本系統の薬剤間でも抵抗性の程度に差が見られる場合があるが、基本的には交差抵抗性のリスクがあるとみなし、適切な抵抗性対策の中で薬剤を活用していく必要がある。

おわりに

古くから人類は生理活性を有する天然の有機化合物の探索を行い、見いだされた様々な化合物およびその誘導体は、主に医薬・農薬の分野において活用されてきた。本稿で紹介したアバメクチン系およびミルベマイシン系の化合物も、先人のたゆまぬ努力によって実用化されたものである。国内ではミルベメクチンが上市から30年近く、エマメクチン安息香酸塩が上市から20年以上経過しているが、現在も作物保護において大きな役割を果たしている。適切な薬剤抵抗性管理によって少しでも長くこれらの化合物が作物生産に貢献できることを願う。本系統の化合物の特性をご理解いただき、農業現場における日々の問題解決の一助となれば幸いである。本稿を執筆するにあたり、ご協力いただいた三井化学アグロ株式会社の皆様に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 青木 篤ら (1994): 日本農薬学会誌 19: 125~131.
- 2) DERMAUW, W. et al. (2012): Insect Biochem. Mol. Biol. 42: 455~465.
- 3) 一ノ瀬礼司 (2010): 植物防疫 64(9): 626~632.
- 4) KONANZ, S. and R. NAUEN (2004): Pestic. Biochem. Physiol. 79: 49~57.
- 5) KRÄMER, W. and U. SCHIRMER (2007): Modern Crop Protection Compounds, Wiley-VCH, p.1069~1088.
- 6) KWON, D. H. et al. (2010): Insect Mol. Biol. 19: 583~591.
- 7) 農薬工業会 (2018): 殺虫剤の作用機構分類 (IRACによる), http://www.jcpa.or.jp/labo/pdf/2018/mechanism_irac02.pdf
- 8) RIGA, M. et al. (2014): Insect Biochem. Molec. 46: 43~53.
- 9) ——— et al. (2017): Scientific Report 7: 9202.
- 10) STUMPF, N. and R. NAUEN (2002): Pestic. Biochem. Physiol. 72: 111~121.



登録が失効した農薬 (2019.2.1~2.28)

掲載は、種類名, 登録番号: 商品名 (製造者又は輸入者) 登録失効年月日。

「殺虫剤」

- MPP 乳剤
12304: サンケイバイジット乳剤 (琉球産経) 19/2/21
- MEP 粉剤
15400: サンケイスマチオン粉剤 3DL (琉球産経) 19/2/21
- BPMC・MEP 粉剤
15696: サンケイスマバッサ粉剤 20DL (琉球産経) 19/2/21

「殺菌剤」

- 生石灰

4617: 上州石灰ボルドー液用生石灰 (有恒鉱業) 19/2/1

「除草剤」

- オキサジクロメホン・ベンスルフロンメチル・ベンゾピシクロン水和剤
22005: ホクコープラスワン Lフロアブル (北興化学工業) 19/2/6
- オキサジクロメホン・ベンスルフロンメチル・ベンゾピシクロン粒剤
22007: ホクコープラスワン 1 キロ粒剤 51 (北興化学工業) 19/2/6