

石原産業株式会社 吉田潔充

殺虫剤フロニカミドは、石原産業(株)により発明、グローバル開発され、既に主要な作物生産国で実用化されている。本剤は、直接的な殺虫作用は無く、アブラムシ類では吸汁阻害により飢餓状態をもたらし、水稻のウンカ類では交尾阻害により次世代寄生密度を低下させるなど、ユニークな作用性により特徴付けられる。また、接触(経皮)毒より胃毒(経口)効果が高く、且つ、防除スペクトラムが限定的なため、天敵類や花粉媒介昆虫に対し安全性が高く、IPM(総合病害虫管理)や持続型農業に適合する選択性化学農薬として注目されている。

当社は、置換基としてトリフルオロメチル基を持つピリジン環誘導体が示す生理活性に興味を持ち、いくつかの新農薬を創製した。その後、従前化合物と異なり、ピリジン環の  $CF_3$  基を  $\beta$  位以外に持ち、且つ、他の官能基との結合を、ヘテロ原子を介する換わりに、炭素鎖で結合する構造に着目し、スクリーニングを進めたところ、アブラムシ類にのみ特異的に防除効果を示すピリジンカルボキシアミド化合物群を見出した。本化合物群は、直接的な殺虫効果はないため、処理されたアブラムシ類の個体は、数日間、植物体上に留まり、生物屋の粘り強く鋭い観察眼無しには発明には至らなかった。そして、最適化研究を経てフロニカミド創製に至った。

フロニカミドが創製された時期は、イミダクロプリドをはじめとする多くのネオニコチノイド系殺虫剤が次々と発明され、世界中でその実用化・普及が進み、既に一部で、その感受性低下問題が指摘され始めた時期に当たった。殺虫スペクトラムは近似するものの、本剤による死亡様態が、ネオニコチノイドも含めた既存剤とは全く異なることから、独特の作用機構が想定されたが、その証明は、いずれも既存剤のものとは異なるという消去法の結論であり、直接的な実験による証明の必要性に迫られた。

本剤が、中枢神経系に作用する殺虫剤のような直接的殺虫効果は示さず、処理された様々な昆虫の脚や翅に痙攣等を伴う異常行動を発現させることから、本剤の運動神経系への作用を疑い、カリウムチャンネルに対する影響をホールセルパッチクランプ法で確認した。その結果、本剤は、従来の殺虫剤が作用しない神経細胞のカリウムチャンネル、それも筋肉と運動神経の接合部に多く分布するカルシウム活性化遅延整流型の電位依存性カリウムチャンネル(Slowpoke)に強く作用し、チャンネル依存性の外向き電流を阻害していることが示された。また、Slowpoke のみならず、電位依存性遅延整流型カリウムチャンネル(Shab, Shaw)にも作用することが確認された。一方、中枢神経系シナプスに多く存在する A-Type(即時整流型)の電位依存性カリウムチャンネル(Shaker, Shal)には全く作用しないことも明らかになった。ほぼ同時期に発明された吸汁阻害を作用性とする殺虫剤ピメトロジン(セロトニン作用剤)があるが、これは、いずれのカリウムチャンネルにも一切影響しないことが確認された。

本剤が、既存殺虫剤の全く作用しないカリウムチャンネルによる外向き電流を阻害していることが明らかになったが、本剤を処理したウンカ類に見られる交尾行動阻害のメカニズム解明のために昆虫音響学実験を進めている。ウンカ類は雌雄個体間の確認を、目視によらず、定位する植物体を振動させて発する基質振動波の交信により行うが、本剤が処理されたオスは、交尾音を発する頻度が極端に低下することが明らかとなった。この結果から、本剤がウンカ類の運動神経/筋肉間の電位依存性カリウムチャンネルに作用し、身体の行動に異常を来たしたオスが正常な交尾音を発することができず、メスの応答信号の発生に伴う連続的な配偶行動が順調に進行しないことになり、交尾が阻害されると考察された。アブラムシ類等で観察される吸汁阻害も、この電位依存性カリウムチャンネルによる外向き電流が阻害され、吸汁を司る筋肉運動の異常により引き起こされると考察された。