

殺虫剤の現状と将来*

河 野 義 明**

Insecticides : Present and Future

Yoshiaki KONO

農薬の安全性、環境影響の問題や害虫の薬剤抵抗性の発達などにより、害虫防除方法も殺虫剤一辺倒から多様化し、それらを組み合わせた総合防除に変わりつつある。殺虫剤自体もこれらの問題に対応するように変化してきており、将来もその存在意義が失われることはないと考えられる。そこで、殺虫剤の作用機作や抵抗性の研究に携わる立場から、殺虫剤の現状とその延長線上での将来について考えて見たい。

殺虫剤の作用の概念

図1に殺虫剤の効力と安全性の概念図を示した。殺虫剤原体は固有の作用性、即ち、対象害虫に対する殺虫力とそれ以外の生物に対する毒性を有している。この正と負の作用性の比較が選択性

と呼ばれるもので、負の作用の対象は人間を含むほ乳動物であることが一般的であるが、有益昆虫や天敵生物であったり、水生生物であったりもする。また、これら生物が関連し合う生態系を無機環境も含め、これに対する負の作用を環境影響と表現している。

殺虫剤原体のもつもう一つの重要な性質は分解性であり、反対の言葉、残留性と言ったほうが適切な場合も多い。無機的、生物的要因によって残留性は変化するが、殺虫効力を十分発揮するためにはある程度以上の残留性が要求される。しかし、毒性、環境影響からは残留することが負の作用を強めることになる。殺虫剤は開発段階で、複数の候補化合物の中から選択性、残留性を考慮して選択されたものであり、ここに開発した集団やその

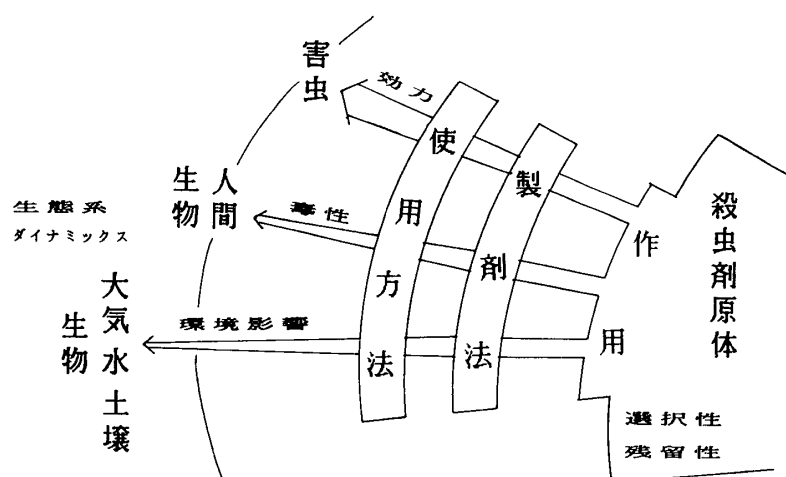


図1 殺虫剤の作用の概念図

* 日本家屋害虫学会第16回大会シンポジウム「害虫をめぐる諸問題—殺虫剤の将来像」で発表。

** 国立予防衛生研究所昆虫医科学部

周囲の殺虫剤に対するイメージが反映されると思われる。今日のように、マイナス影響に対して厳しくなれば、それに対応した化合物が選ばれる筈であり、歴史的に見ても殺虫剤は安全性が増すように変化している。

殺虫剤が使われるまでには、製剤、施用法というプロセスを経るが、これは単に使い易いものにする段階ではない。原体の選択性、残留性を適度に調節するための重要な段階と捉えて、最大限工

夫を凝らさなければならない。新規薬剤の開発は長い年月と多大な費用が心要になり、難しくなる中ではますます重要となる分野であると考えられる。

殺虫剤の種類と選択毒性

現在使用されている殺虫剤をその作用点によって分類すると表1のように9種類に分けられる。上の4つは昆虫の神経系に作用するものであり、

表1 殺虫剤と作用点

殺虫剤	作用点	構造式
γ -BHC シクロジエン アベルメクチン	GABA受容体	
有機燐化合物 カーバメイト	AChE	Malathion Fenitrothion Prothiophos Propoxur
DDT ピレスロイド	Na ⁺ -チャンネル	pp'-DDT Fenvalerate Etofenprox
ネライシキシン類縁化合物 ニトロメチレン化合物	ACh受容体	Cartap Imidacloprid
ベンゾイルフェニルウレア シロマジン	キチン合成系	Diflubenzuron Cyromazine
幼若ホルモン様化合物	幼若ホルモン受容体	Methoprene Pyriproxyfen
脱皮ホルモン様化合物	脱皮ホルモン受容体	Tebufenozide
バチルス菌毒素	消化管の受容体	
ヒドラメチルノン	ミトコンドリア	Hydramethylnon

GABA: γ -アミノ酪酸、AChE: アセチルコリンエステラーゼ
ACh: アセチルコリン

表2 殺虫剤の選択毒性

薬 剤 名	ラット急性毒性値 LD-50 mg/kg	イエバエ局所施用 殺虫力 LD-50 μ g/g	選択性指数
DDT	ca.500	1.65	303
γ -BHC	91	1.0	91
Chlordene	ca.500	4.0	125
Parathion	8.0	0.9	9
Methyparathion	22	1.3	17
Dichlorvos	68	1.2	57
Diazinone	268	4.6	58
Malathion	2800	28	100
Fenitrothion	565	2.6	217
Pyrethrin I	340	76	4
Allethrin	842	31	27
Tetramethrin	>4000	46.5	>86
Permethrin	450	1.8	250
Ethofenprox	42880	4.4	9745
Diffubenzuron	>10200	40*	>255
Methoprene	>34600	0.16**	>216250

* 次世代の卵からの孵化の阻害

** 幼虫に処理（他はすべて成虫に処理）

つぎの3つはいわゆる昆虫生長制御剤（IGR, Insect Growth Regulator）として分類されるもので、脱皮時のキチン合成を阻害する化合物と昆虫ホルモンの作用を有する化合物を含んでいる。その他、バチルス菌の生産する毒素（BT toxin）、呼吸酵素系に作用する化合物がある。

このうち代表的な殺虫剤について、選択性指数を表2に示した（Hayes and Law, 1991；渋谷ら, 1991；Worthing and Hance, 1991），ラットに対する経口急性毒性値（LD-50, mg/kg）をイエバエに対する局所施用法でのLD-50（ μ g/g）で割った値を選択毒性の一つの指標としている。DDT, γ -BHC, クロールデンのような有機塩素剤は現在日本では使用されていない。選択指数で見ると急性毒性は高くないが、残留性と長期毒性によって使用禁止となった。有機りん剤やピレスロイド剤では初期の薬剤には急性毒性が高いものも含まれるが、新しい薬剤では選択性が増しているのがわかる。IGR のジフルベンズロン、メトプレンは選択性が非常に高く、イエバエでの試験はされ

ていないが BT およびヒドラメチルノンもラット経口急性 LD-50 が各 5000mg/kg 以上、1200mg/kg であり、選択性は高いと考えられる。

有機りん殺虫剤

有機りん殺虫剤は化学構造から見て多様性に富んでいる。対象害虫に対する効力を増すと同時に選択性を高めるために多くの化学的修飾が試みられた結果であろう。比較的新しい化合物群である S-n-proopy 1 型の薬剤、ピラクロホス、O-[1-(4-chlorophenyl)-4-pyrazoryl] O-ethyl S-n-propylphosphorothioate、とフェニトロチオンとのハスモンヨトウ幼虫での作用機作を比較して見る。チオノ型有機りん化合物であるフェニトロチオンは昆虫体内に入ると、中腸や脂肪体において酸化的に活性化されてフェニトロオクソンに変化し、体液によって中枢神経に運ばれてそのアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を阻害する。活性化されることによってフェニトロオクソンは AChE 阻害活性は親化合物の1000倍以上になる。

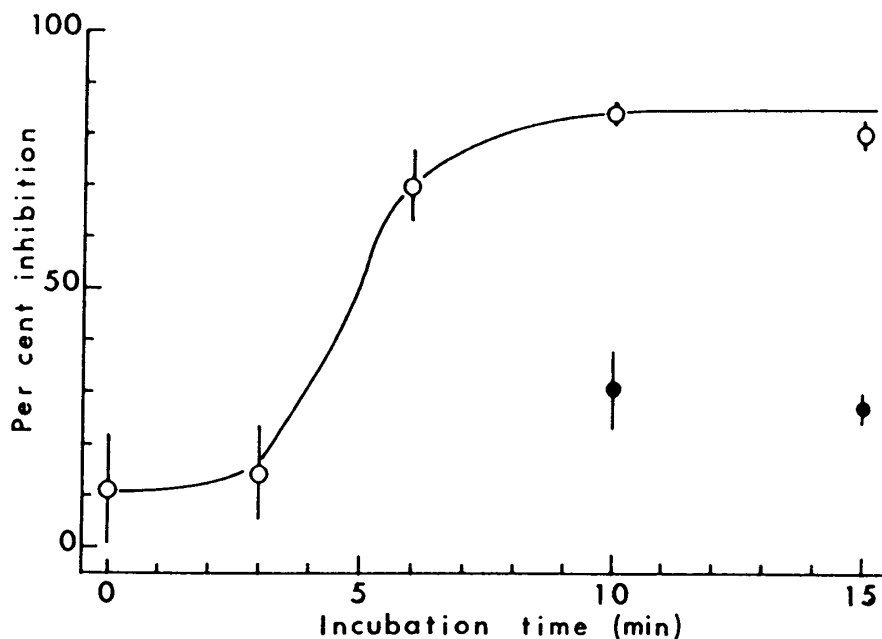


図2 ハスモンヨトウ神経索でのピラクロホスの活性化
10-5M ピラクロホス溶液にハスモンヨトウ幼虫の神経索を浸漬し、時間経過に従って神経の AChE 活性を測定し、阻害百分率としてプロットした (白丸)。黒丸は10-5M のピペロニルブトキシド (モノオキシゲナーゼ阻害剤) を同時に浸漬液に加えた結果。

しかし、フェニトロオクソンはハスモンヨトウ幼虫の各組織に存在するカルボキシルエステラーゼと結合し易く (Kono and Sato; 1987), 神経の AChE に到達する量が減少し、効果を現しにくい。一方、ピラクロホスはこの幼虫のカルボキシルエステラーゼとは結合しにくく、そのままの形で神経系に到り、そこで活性化を受けて AChE を阻害する。図2はハスモンヨトウ幼虫の神経系でピラクロホスが活性化される様子を示したもので、酸化酵素系の阻害剤であるピペロニルブトキシドを加えると活性化が起きないことも示している (Kono et al., 1983)。ピラクロホスの酸化を受ける部位はイオウ原子であると考えられている。

このように有機りん剤には少しずつ作用機作が異なるものがあり、それぞれの有効害虫種の範囲も異なるが、この化合物群としては広い範囲をカバーしている。しかし、有機りん化合物は脊椎動物のコリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼに対する阻害も示す為、今後新規化合物が開発される機会は少ないと考えられる。作用機

作の違いを利用して抵抗性の対策に役立った例は多く、将来は限られた化合物を有効に使う方策を考えるべきである。

ピレスロイド殺虫剤

ピレスロイドは天然ピレトリンの模倣に始まり、今日のような初期の定義に当てはまらないような化合物へと変遷を遂げた (図3)。アルコール部分を天然にはないフェノキシフェノール基に換えて、ペルメトリンが作られ、 α 位にシアノ基を導入してシペルメトリンが作られた。この間に、効力ばかりでなく選択性も増した。菊酸部分も必須ではないことが実証されてフェンバリレートが、エステル結合も心須ではなくなりエトフェンプロクスが登場した。今日ではシラフルオフェンのように、炭素鎖のみで殺虫活性を示す化合物も作られた。ピレスロイドには不整炭素が含まれるため、立体異性体、光学異性体が多く存在し、生物活性も異性体により異なる。殺虫活性の強い異性体のみを作り出す努力もなされ、デルタメトリンに結び付いた。初期には製造コストの低減が合

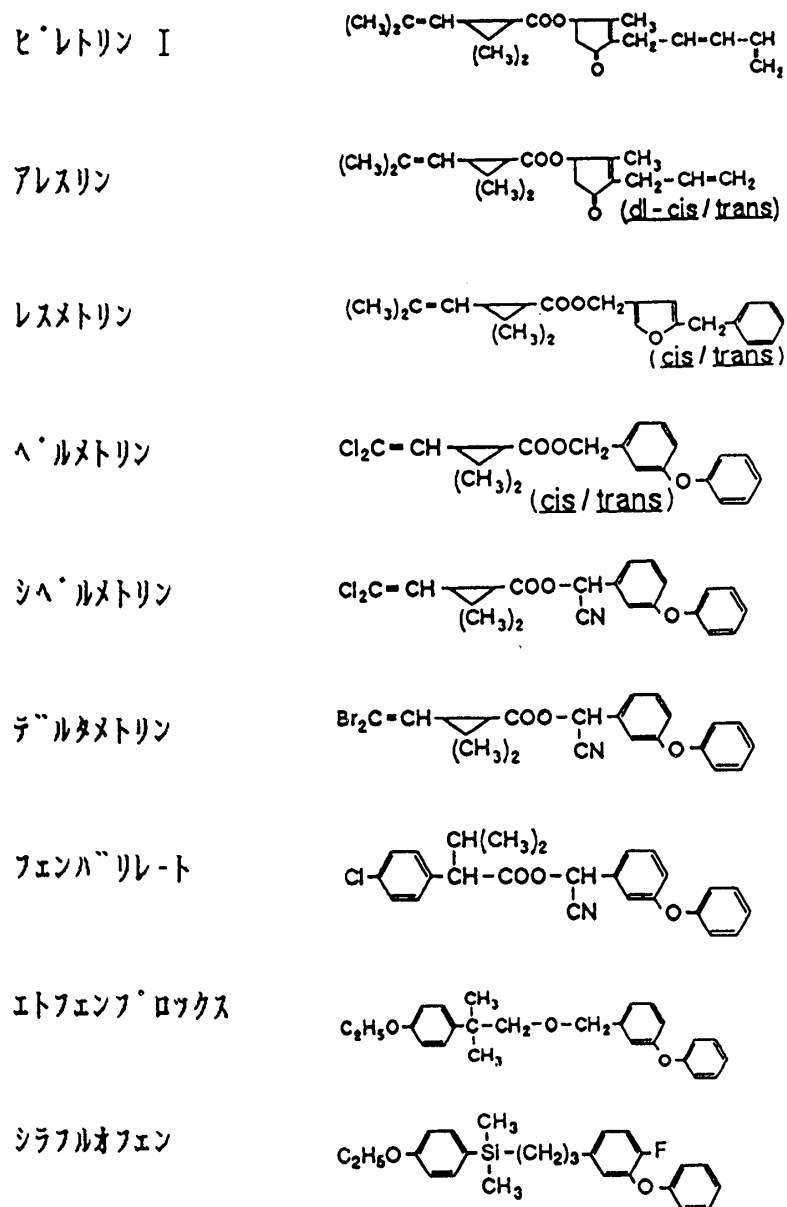


図3 ピレスロイド化学構造の変遷

成の大きな目標であり、高活性化合物の選択もそれに沿うものであったと考えられるが、最近では広い意味での選択毒性の改善といった方向に向いているように見える。将来もこの延長での発展が期待される。

ピレスロイドの作用点は神経軸索上の Na イオンチャンネルであって、このチャンネルの閉じる機構が作動しなくなることによって、神経伝達が攪乱され、昆虫は死に至る (Narahashi; 1988)。近年このような神経のピレスロイド感受性の低下したノックダウン抵抗性 (kdr) と呼ぶ集団が各種昆虫に出現して問題となっているが、この kdr に

有効なピレスロイドの登場も期待できる。

IGR

IGRの特長は脊椎動物には存在しない昆虫に特有の作用点に働く点である。このために、ほ乳動物に対する急性毒性は低い (表3)。昆虫の脱皮、変態は脱皮ホルモンと幼若ホルモンのバランスによって調節されているため、どちらかのホルモン活性をもつ化合物を外部から昆虫に投与するとホルモン・バランスが崩れて正常な脱皮、変態が進行しない。形態的にも、幼虫と蛹の両形質が発現するなどして、最終的には死に至る。これまでは

表3 昆虫生長調節剤の化学構造とラット急性経口LD-50 値

薬剤名	化学構造	ラット急性 経口毒性 (LD50 mg/kg)
Tebufenozide		>5000
Methoprene		>10200
Fenoxycarb		>10000
Pyriproxyfen		>5000
NC-184		
Diflubenzuron		>10000
Teflubenzuron		>5000
Triflumuron		>5000
Buprofezin		8720
Cyromazine		3387

幼若ホルモン様化合物が使われていたが、最近テブフェノザイドという脱皮ホルモン様化合物が実用化された。

IGR に分類されるもう一方の殺虫剤はキチン合成阻害剤である。昆虫が脱皮する時には、表皮の下に新しい表皮が形成される。IGR はこの表皮の主成分であるキチンの合成を阻害し、脱皮時に表皮が破れたりすることが原因で昆虫は死亡す

る。

昆虫に特異的に作用する IGR のような殺虫剤は安全性の面から見て将来の開発対象の主流になることは間違いない。

協力剤

殺虫剤による害虫防除では、害虫における殺虫剤抵抗性の発達が大きな問題であり、常にその対

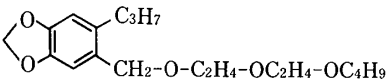
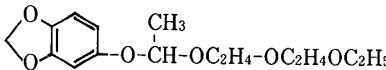
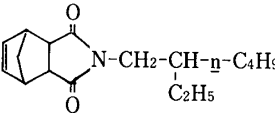
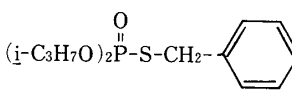
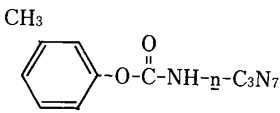
策に苦慮している。抵抗性の要因は殺虫剤の作用経路（表 4）の各所に存在するが、これまでの研究成果から、特に殺虫剤の解毒能力の増強と作用点の感受性低下にあることが明らかになってい

る。協力剤（表 5）は主に解毒酵素の働きを抑制して、殺虫剤の効力を十分発揮させる薬剤である。これまでピレスロイド剤の協力剤としてピペロニルブトキシドのようなメチレンジオキシ化合物が

表 4 殺虫剤の作用経路

1.	殺虫剤の昆虫体内への浸透（表皮，消化管壁，気管壁の透過性）
2.	体内循環
(1)	活性化 酸化酵素によるもの（希に他の酵素の関与もある） 非酵素的なもの
(2)	解毒 チトクローム P-450 による酸化 脱塩酸酵素によるもの エステラーゼ，フォスファターゼによる加水分解 グルタチオン S-トランスフェラーゼによる抱合 エステラーゼとの結合 グルコース，硫酸，磷酸，アミノ酸などとの抱合
(3)	組織，蛋白との結合
3.	作用点への浸透（神経組織の透過性） この間にも活性化，解毒機構が存在する
4.	作用点と結合（受容体との親和性）
5.	致死作用の発現

表 5 殺虫剤の協力剤の例

薬剤名	化学構造	ラット急性 経口毒性 (LD50 mg/kg)
Piperonyl butoxide		7500
Seamex		2000
MGK-264		2800
Iprobenfos (IBP)		660
MTMC-Z		

使用されている。有機りん剤の解毒に働くカルボキシエステラーゼを阻害する、稲イモチ病殺菌剤 IBP は有機りん剤の協力剤として知られている。また、カーバメート剤抵抗性ツマグロヨコバイの感受性の低下した AChE に阻害活性をもつ MTMC-Z が MTMC とともに使われたこともある。

協力剤は抵抗性対策には効果を発揮するが、実用に際しては殺虫剤と同じ登録データを揃えなければならないために開発のメリットが少なく、近い将来での発展は見込めない。

抵抗性分子機構研究成果の利用

γ -BHC やシクロジエン化合物は昆虫の抑制性神経にあるこの神経の伝達物質、 γ -アミノ酪酸 (GABA)、の受容体に作用してこの神経の働きを止めることにより殺虫効力を現す。上述した AChE の場合と同じく、これらの薬剤に抵抗性の昆虫では GABA 受容体の感受性が低下する。最近、各種抵抗性昆虫の GABA 受容体の遺伝子が感受性のものと比較された結果、構成蛋白質中の16個アミノ酸からなる重要な配列のただ1個のアミノ酸アラニンが共通してセリンに置換していることが明らかにされた (French-Constant; 1994) これは受容体の機能を保ち、かつ、殺虫剤感受性を低下させるためには、非常に限られた部位の変異しかありえないことを示し、この変異した受容体に作用する薬剤の創製も可能になると考えられる。

BT トキシシン

昆虫病原バクテリア、*Bacillus thuringiensis*, の芽胞に含まれる結晶体蛋白毒素、 δ -エンドトキシシンが殺虫剤としてかなり以前から利用されている。この毒素はほ乳動物などには作用がなく、昆虫に対しても特異性が高い。作用機作は他の殺虫剤とは異なり、昆虫体内には入らず、中腸の繊毛上皮にある受容体に結合して作用を現す。口から中腸に入った毒素の結晶はそのアルカリ性のために解離し、さらに蛋白消化酵素によって活性のあるポリペプチドに分解されて受容体と結合する。このペプチドは繊毛上皮にチャンネルを形成

し、Ca イオンなどを中腸細胞の中へ通してしまふ。その結果細胞は崩壊して、敗血症などが誘発されて昆虫は死ぬ (Tabashnik; 1994)。

この毒素が注目される点は、バクテリアの遺伝子を操作することによって、作物の中でこの毒素を作らせたり、抵抗性昆虫に対して毒素の構造を改良して効力あるものに変異させ得ることである。

トレハラーゼ阻害剤

未だ殺虫剤の作用点としては利用されてい、昆虫に特有の作用点として、私どもではトレハラーゼを取り上げ、その阻害剤が殺虫剤として利用できないかを研究している。昆虫は体液中に多量のトレハロースを保持しており、これをエネルギー源にしている。トレハラーゼは昆虫の各組織に存在して、トレハロース利用の際にこれを加水分解する酵素で、これが阻害されると昆虫に様々な生理異常が起きて昆虫の生存、増殖を制御できることが明らかになってきた。阻害剤としてバリドキシルアミン A (VAA, 図 4) という特異的でかつ強力な化合物を使っている。ワモンゴキブリ成虫に VAA を投与すると、その飛翔は抑制される (Kono et al; 1994), また、ワモンゴキブリやトノサマバッタの卵の発育は阻害される。さらに、鱗翅目の終齢幼虫に投与すると、蛹化が正常に進まず、最終的には虫は死亡する (Kono et al; 1995)。この化合物はまだ実用にできるものではないが、まだまだ新しい昆虫特有の殺虫剤の作用点になりうるものは存在するように思われる。

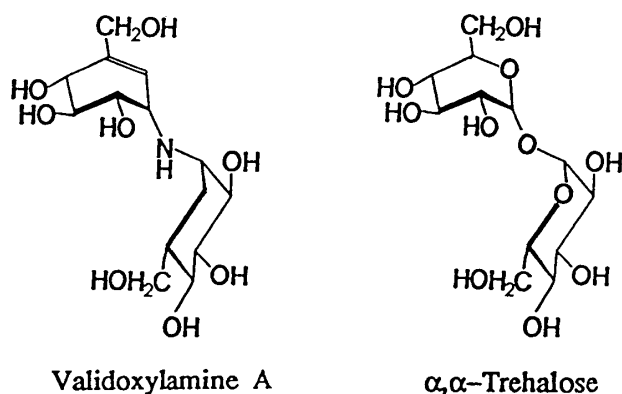


図4 バリドキシルアミン A とトレハロースの化学構造

殺虫剤の安全性の向上にともなって昆虫種間でも選択性を示す化合物が増える傾向にある。一方、殺虫剤の開発には費用と時間が掛かる。その結果、市場規模の小さな害虫に対する殺虫剤の開発は採算が取れないために放棄される心配がある。害虫防除にかかわる人々がその対応を真剣に考える必要があると感じる。

参考文献

- French-Constant, R. H. (1994) The molecular and population genetics of cyclodiene insecticide resistance. *Insect Biochem. Molec. Biol.* 24 : 333-345.
- Hayes, W. J. Jr. and E. R. Laws Jr. (1991) *Handbook of Pesticide Toxicology*. vol. 2. Academic Press Inc., New York.
- Kono, Y. and Y. Sato (1987) AliE in *Spodoptera litura* with special reference to organophosphorus insecticide susceptibility. *Appl. Entomol. Zool.*, 22 : 504-511.
- Kono, Y., Y. Sato and Y. Okada (1983) Activation of an O-ethyl S-n-propyl phosphorothioate, TIA-230, in the central nerve of *Spodoptera* larvae. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 20 : 225-231.
- Kono, Y., M. Takahashi, K. Matushita, M. Nishina, Y. Kameda and E. Hori (1994) Inhibition of flight in *Periplaneta americana* by a trehalase inhibitor, validoxylamine A. *J. Insect Physiol.* 40 : 455-461.
- Kono, Y., S. Takeda, Y. Kameda, M. Takahashi, K. Matushita, M. Nishina and E. Hori (1995) NMR analysis of the effect of validoxylamine A, a trehalase inhibitor, on the larvae of the cabbage armyworm. *J. Pestic. Sci.* 20 : 83-91.
- Narahashi, T. (1988) Molecular and cellular approaches to neurotoxicology : past, present and future. In : *Neurotox '88* (ed. G. G. Lunt), Excerpta Medica, Amsterdam, 269-288.
- 渋谷成美, 嶋崎功, 渋谷真澄 (1991) *Shibuya Index*, 6th ed. 全農, 東京。
- Tabashnik, B. E. (1994) Evolution of resistance to *Bacillus thuringiensis*. *Ann. Rev. Entomol.*, 39 : 47-79.
- Worthing, C. R. and Hance, R. J. (1991) *The Pesticide Manual*, 9th ed., The British Crop Protection Council, Surrey.

キーワード：殺虫剤；作用機構；抵抗性；選択性。

Keywords : Insecticide ; Mode of Action ; Resistance ; Selectivity.