

シンポジウム

第 17 回農薬デザイン研究会

「Agrochemicals toward Sustainable Development」

日時：平成 13 年 11 月 15 日, 16 日

場所：ゆうぼうと（東京・五反田）

主催：日本農薬学会

第 17 回農薬デザイン研究会が都心・五反田の“ゆうぼうと”で開催された。今回は 21 世紀を迎えて初回の研究会でもあり、「Agrochemicals toward Sustainable Development」の観点から農薬研究をもう一度見据えようとするものであった。日本の農業基盤である稲作の現状と稲の研究戦略に関する講演、創薬の「鍵」・「鍵穴」論から「鍵」に相当するリード化合物探索には化合物ライブラリーの効率的な構築が必須とする講演、リード化合物から開発化合物に至る創薬研究において合成者個人の創薬化学的創意工夫は欠かせないとする講演、企業における研究開発の背景など、新規農薬の創製に携わる方々に研究の原点となる話題の提供を試みた。以下、過酸化水素が関わる植物防御についての化学的アプローチや 6 族金属カルボニル錯体を利用する先端有機合成法を含む招待講演 6 題およびポスター発表 11 題の概要を記す。

【招待講演】

独立行政法人農業技術研究機構、作物研究所の池田良一氏が「稲作の現状と稲研究の展開」について講演された。世界の稲作の 50%以上が灌漑水稲であり、天水田稲、洪水常発地水稲、陸稲と続く。また灌漑水田の栽培方法は、移植から直播に移行しつつある。わが国では 99%が農薬の最大の市場である灌漑水田であり、そのほとんどが移植栽培であり、今後も急激に変化することはないであろう。わが国における稲の育種目標は、多収稲に始まり、現在では品質向上、多用途、冷害および病害虫抵抗性である。各種病害虫抵抗性稲の育種はまさに減農薬が最終ゴールであり、農薬開発のライバルである。稲はその栄養価も高く、アジアを中心とした歴史的農耕文化を築き上げてきており、水稲は主食となる作物の中で、連作が可能であり、土壌浸食が少なく肥沃な土壌が維持され、保水性もある。その意味で、環境保全型の持続的農業の推進に最も適した作物と言える。従って、稲は世界の食料問題対策に必須の作物であり、長期的視点から今後ともアジアを中心として高

いニーズが存在する。

農薬合成と作物育種は、一見かけ離れた分野のように思われるが、この研究会名である作物の品質および収量の向上を目標にした「デザイン」という点で共通している。氏の講演は、新剤の創製・開発における方法論や考え方に、新たな風を吹き込むものであった。

（中央農業総合研究センター 奥語靖洋）

北海道大学大学院理学研究科の村井章夫教授が「過酸化水素が関与する植物防御の化学」と題して講演された。地球上の植物は活性酸素と関わりを持っており、例えばジャガイモでは、疫病菌の侵入と同時に体内に過酸化水素が発生し、ファイトアレキシンの生成・蓄積を誘発する。過酸化水素を噴霧したジャガイモ塊茎より内因性エリシターとして、分子量がそれぞれ約 7200 と約 50,000 である 2 種類の酸性糖を単離した。コムギでは、ハードニングと言われる耐寒性・越冬性を獲得する段階で過酸化水素が何らかの関与をしていると考えられている。過酸化水素処理したコムギより異常代謝物を単離し構造決定しているが、内因性エリシターの単離には至っていない。また、海藻類は過酸化水素を基質とし、臭素カチオンを取り込み防御物質を生成すると考えられている。紅藻が過酸化水素を基質とし、臭素カチオンを取り込むと同時に自己防御物質である含臭素中員環エーテルを生成することを明らかにした。「化学」という言葉によって植物の自己防御現象を説明する内容であり、植物の生理現象と化学物質との関係を農薬創製に結びつける上で示唆に富む講演であった。

（クミアイ化学工業(株) 米倉範久）

東京工業大学大学院理工学研究科の岩澤伸治教授が「6 族金属カルボニル錯体を利用する有機合成」と題して講演された。演者は 1) 新しいタイプの反応活性種の創製とその活用 2) 利用されていない錯体（ビニリデン錯体等）を活用した新反応の発見の 2 点をコンセプトとした研究をおこ

なっている。前者では Fischer 型カルベン錯体へのアルキルリチウム付加を利用することにより、従来例のないアニオン型プロパルギル遷移金属種を生成することができた。これを用い各種炭素求電子剤と反応することにより、更には生ずるビニル金属種のヨウ素酸化反応を組み合わせることで、様々な多置換五員複素環化合物を簡便に合成することが出来た。本反応を利用して血小板凝集抑制作用を持つ(-)-PI-091を短工程で合成した。後者では従来あまり利用されていなかった0価タングステンのカルボニル錯体を用いることにより、様々な新しい環形成反応を開発した。特にビニリデン錯体を利用する炭素骨格形成反応は末端アルキン化合物の新しい活性化法として注目された。

これらのタングステンカルボニル錯体を利用した各種反応は農薬探索合成の場面でも広く活用が期待され示唆に富んだ講演であった。

(三菱化学(株) 織田雅次)

萬有製薬(株)の奥山彬氏が「先端技術による創薬アプローチと化合物ライブラリー」という演題で講演された。演者自身は、抗がん剤の開発ということでいくつかの化合物の開発研究に関わり、創薬についての考察を重ねた結果として、現在喧伝されているゲノム創薬には、もう手を挙げての賛成はしかねるとの立場を取っている。ゲノム創薬の問題点は、genotypeから一義的にphenotypeが決らないこと、膨大な費用と時間が必要であることであり、ゲノム情報をいかに効率的に創薬に活用するかが今後の大きな課題である、と考えている。一方、薬剤探索でいうところの、「鍵」と「鍵穴」論での鍵探しについては、今後も本質的には従来の手法とそれほどの変化はないだろうと考えている。この点について、より発展させるため、演者は、大学等で合成される化合物の登録・データベース化を目的として「大学化合物プロジェクト」を発足させており、現在はこの目的のために科学技術教育協会大学化合物プロジェクトでお仕事され、大学等研究者と企業の橋渡しをすべく御活躍中である。参考までに連絡先を記しておく。

E-mail: okuyama@fest.or.jp

(理化学研究所 浅見忠男)

岐阜大学教育学部化学科の利部伸三教授より「ネオニコチノイド系殺虫剤に見るリード化合物から開発化合物への展開」の演題で講演がなされた。探索合成研究者にとってリード化合物を見いだすとともに、それをどのように分子設計・構造修飾していくかは重要な問題である。現在、一般的にはハンシュ法による置換基変換やバイオアイソステリズムに則った分子骨格の変化、などの方法がある。演者らの発明したイミダクロプリドおよびその後のネオニコチノイド系化合物の合成展開をふり返れば、それらの方法が

巧妙に取り入れられていることが分かる。しかし、実際の展開過程では新しい構造や官能基の物理化学的性質が明らかになっているものは少なく、試行錯誤の中における研究者個人の判断によることが多いように思われる。最後に、探索に携わった感想として①思い込んだものは必ず合成する。②ここぞと思う時にはじゅうたん爆撃的に合成する。③安心するな、思わぬ落とし穴がある。④あきらめがカンジン。⑤中断し好機を待つもよし。⑥最後は自分の判断による創意工夫、などをあげた。5万分の1の夢にチャレンジできる探索研究者の喜び、これらの体験に基づいた心得は、経験者にとって十分うなずけるし、また探索に携わる若い人に対する励ましの言葉にもなったと思う。

(日本曹達(株) 汲田 泉)

日本バイエルアグロケム株式会社・研究本部 久米豊彦氏が「フェントラザミド開発の背景」という演題で講演された。講演では、1960年代の有機リン化合物からフェントラザミドまで、同社研究部門で行われた研究の背景と経緯について、合成研究者の立場から紹介があった。

フェントラザミドにおいては、当初トリフルオロメチル置換アニリンに傾倒した研究者がテトラゾリノン環への展開を図り、スクリーニング担当者の意見を受け入れて研究を続行した結果、2-クロロアニリンから誘導されるフェントラザミドの発見に至った。プロチオホスのような非対称三置換有機リン系殺虫剤や、紋枯病用殺菌剤ペンシクロン、さらにはいもち病用殺菌剤カルプロバミド、汎用性殺虫剤イミダクロプリドなどの場合を含め、合成研究者が随所にこだわりを持ち続けたことと生物研究者とのタイムリーな連携により、日本バイエルアグロケム社から多くの優れた化合物が創出されたとのことである。

「こだわり」=「自由研究」ということで、自由研究も企業における研究スタイルの一つであると演者は提唱された。その提唱を含め、本講演内容は、企業研究のあり方について大変示唆に富むものであった。

(武田薬品工業(株) 采女英樹)

[ポスター発表]

ポスター発表が、企業から8件、公的機関より3件、計11件あった。まず、5-6員環含窒素化合物を骨格に含む各種除草剤の発表が4件あった。各々の合成法、作物選択性、作用性に新規なものが有り興味深かった。一方、生物農薬として水田用微生物除草剤(MTB-951)が現在登録を目指し実用化研究を進めているという発表があった。またALS阻害剤に高い抵抗性を示す新規ALS遺伝子を見出したという発表や、雑草抑制剤を目指し植物に特有なグニン生合成経路の酵素に関する発表、DNAマイクロアレイでブラシノステロイドの生理的な機能とシグナル伝達機構を

解析したという発表もあり探索手法の選択肢が増えていることを感じさせた。現在開発中の殺虫剤、ネオニコチノイド系のクロチアニジンの合成と構造活性相関、そしてGABA阻害剤のフェニルピラゾール誘導体、エチプロールの作用機作、安全性と殺虫活性の発表があった。殺菌剤分野ではプロベナゾールを含む5剤がサリチル酸生合成経路のどの部分に作用し病害に対する植物のSARを誘導しているかという発表があった。企業や公的機関から出された貴重なデータが今後の新農薬創製の一助となることを願っている。

(日産化学工業(株) 佐藤 純)

都心での開催ということで宿泊者数は例年より少なかったが、100名弱の参加を頂いた。講演やポスター発表時のみならず、懇親会や二次会にいたるまでフランクな雰囲気のもと活発に討論されたほか、業界の情報交換や旧交を温めるなど深夜まで懇談が続いた。上野先生の計らいで懇親会

には“米パン”の試食があり、今回のテーマに関連して好評を頂戴した。おりしも業界にあっては厳しい時代の真只中にあるものの、参加者の前向きな姿勢は本研究会の更なる発展と新しい世紀における業界の再生を十分に予測させるものであった。今回は二社が幹事を担当したが、講演やポスター依頼など大会運営に余裕をもって対応できたことを付記したい。

なお、次回大会は関西地区・石原産業(株)に幹事会社をお願いし、下記のように予定されている。多数の方の参加を希望します。

第18回農薬デザイン研究会

日時：平成14年10月31日(木)12:00～

11月1日(金)12:00

場所：天津プリンスホテル

(滋賀県大津市におの浜4-7-7: Tel.077-521-1111)

(日本バイエルアグロケム(株) 五島敏男)