

ミツバチに優しい殺虫剤創製に向けた取り組み

世界の農業と環境に貢献する新殺虫剤 グレースィア®

幅広い害虫に対する効果と安全性を両立し、ミツバチにも優しいという殺虫剤「グレースィア®」。
生物科学研究所の三宅所長に、その特長や開発の経緯などについて話を聞きました。



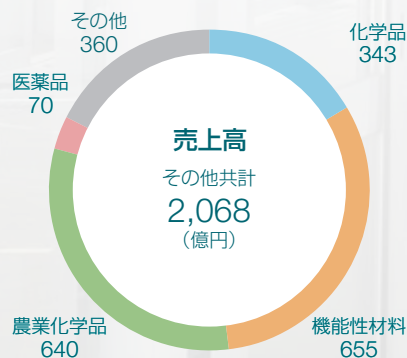
—まずグレースィア®の特長について教えてください。

グレースィア®は、当社が開発したイソオキサゾリン系の有効成分「フルキサメタミド」を含む高性能の野菜・茶用殺虫剤です。主な特長は3つあり、一つ目は幅広い害虫に素早く効くことです。近年の殺虫剤は人間への安全性や環境への配慮から、特定のグループの昆虫だけに効く選択性の強い薬が多くなってきています。これに対しグレースィア®は、幅広い種類の害虫に作用する一方で、ヒトや害虫以外の生物には高い安全性を持つ優れた薬剤だと言えます。2つ目の特長は、新しい化学構造と作用機構を持っていることで、従来の殺虫剤に抵抗性(耐性)を持つコナガやアザミウマなどの害虫も効果的に防除できます。そして3つ目が、作物の受粉に重要な役割を果たすミツバチやマルハナバチなどに対し、ほとんど影響を与えないことです。欧米でセイヨウミツバチの大量死が相次ぎ、ネオニコチノイド農薬の規制が強まるなかで「ミツバチに優しい殺虫剤」として注目されています。

常務執行役員
生物科学研究所長
三宅 敏郎



農業化学品事業の位置づけ(2019年度)



有機合成農薬 レギュレーション(安全性規制)の変遷

1939年	DDT*が持つ殺虫活性の発見	
1940/50年代	品質保証基準 農薬取締法(1948)	製造
1960/70年代	ヒトへの安全性、環境への残留性農薬取締法大改訂(1971)	人畜毒性
1980/90年代	農薬毒性試験の適正実施基準 農薬GLP(1984)	実験施設
2000/10年代	環境に対する高度な安全性環境運命/環境生物影響	環境

*ジクロロジフェニルトリクロロエタン



ー グレーシア®の開発に至ったきっかけと、製品化までの経緯について説明してください。

昔から当社は、農薬創製方針の一つとして、幅広い作物に使える汎用性の高い殺虫剤を作りたいという構想を持っていました。2003年の終わり頃から、本格的にイソオキサゾリン系化合物の探索を始めました。全く新しい化合物を作り出したり、既知の殺虫活性化合物の部分構造を組み合わせたりするうち、2005年に早くも現在のグレーシア®に近い活性を持つ化合物を得ることができました。しかし、この時点で良かったのは効き目だけで、哺乳類や環境生物への安全性や、土壌残留性などの面では全くだめで、合成コストも高く実用化には程遠い状況でした。その後2010年頃まで、5年ほどかけて安全性などの課題を一つ一つ解決していくとともに、日本でいち早くミツバチに対する影響の検証を行いました。最終的には、社内外の評価施設においてさまざまな実験や検証を重ねた結果、グレーシア®の商品化に成功し、2018年に韓国で、2019年より日本国内で販売を開始しました。

ー なぜ、ミツバチにとってほとんど影響がない安全な殺虫剤なのでしょう。

正確にいうと、まだ最終的にわかっていない部分があるのですが、次のように考えています。殺虫剤は虫の口や皮膚から吸収され、体内にある「作用点」に働きかけることで、害虫を死に至らしめます。この点はミツバチも同様です。ただし、ミツバチにはグレーシア®(フルキサメタミド)を体内で代謝(分解)する能力があるのではと、私たちの研究結果から推測しています。また、トマトなどの受粉に使われるマルハナバチに効かない理由についても、ミツバチと同じ理由であろうと想像しています。

ー 農家にとってグレーシア®を使うことはどんなメリットがありますか。また、社会への貢献という面ではいかがでしょうか。

実際に使用する農家の皆さんにとっては、幅広い作物の害虫に効果があるうえにミツバチにも優しく、抵抗性の問題もないということで、害虫管理を行ううえで大変使いやすい殺虫剤だと思います。発売後も農家さんからのクレームが少なく、非常に好評であると聞いています。また、これは近年の農業で共通の傾向でもあります。使用時の濃度が低くても効くため、使用する薬量が少なくなり、環境への負荷が低く抑えられることで、結果的に社会貢献にもつながっています。一方、販売も好調で、当社のビジネス面にも大きく貢献する製品となっています。

ー 生物科学研究所における、今後の開発方針について、教えてください。

国内市場でのトップシェアを意識しつつ、海外市場、特にアジア市場の状況を精査し、地域のニーズや環境に則した農薬の開発を、事業部と連携しながら進めていきます。

また、従来の「化学農薬」に比べ環境により優しい薬剤として、微生物や昆虫などの働きを利用した「生物農薬」の研究が世界的に進められています。当研究所でもこれまで「化学農薬」で培った経験と技術を活かしながら、「生物農薬」の研究開発にも取り組み、世界の農業の発展に貢献していければと考えています。

生物の不思議な力を実験で解明する

グレースシア®の重要な特長である、ミツバチに対する安全性を解明するため、フルキサメタミドの作用点解析と選択性の要因解明に取り組んだ生物科学研究所の2名の研究者に、開発に伴う奮闘について聞きました。

一 お二人が担当した作用点解析と選択性の要因解明について、概略を教えてください。

旭 私が担当した作用点解析に関しては、フルキサメタミドの生物活性を見る段階で、害虫がこれまでの殺虫剤とは異なるとても変わった興奮性の死に方をすることがわかっていました。

稲田 興奮の仕方にも脚の痙攣や、激しく体を振るなどいくつか種類がありますが、フルキサメタミドの場合は、最初に頭を振り始めるという点でこれまでのパターンと違っていました。激しい興奮が長く持続するところも変わっていましたね。

旭 そこでこれまでになかったと感じた症状を視覚化するために、トランスデューサーという装置を用いて昆虫体表の収縮パターンをチャートにしました。

このチャートを眺めていると、GABA(γ-アミノ酪酸)受容体に作用する既存剤のパターンに似ていると気づいたのです。幸いなことに、昆虫のGABA受容体の研究をしている大学の先生と交流があったので、共同研究をお願いし、フルキサメタミドは予想通りにGABA受容体に作用すること、そして、既存のGABA阻害剤とは異なる結合様式をとることを明らかにしました。この研究によりGABA受容体に作用することがわかりましたので生物種による違いがないかどうか、さまざまな生物のGABA受容体をカエ

ルの卵母細胞表面に人工的に発現させ、これらを使って試験を行いました。

一 作用点解析の次の段階として、ミツバチにどう影響していくかという選択性の要因解明に移ったわけですね。

旭 開発を進めていくなかで、なぜかミツバチに対する効果が弱い。逆に言うとミツバチに優しいということがわかってきたのです。新規開発剤として展開していく際に「こういうメカニズムだから優しい」ということの説明はアピールにつながると考え、要因解明に向けて研究を進めました。

稲田 商品化するうえでミツバチに優しい理由が、きちんと説明できることは、消費者に対する責任でもあります。

旭 最初はミツバチのGABA受容体に、フルキサメタミドが作用しないのではと考えましたが、試験をしてみたところ、他の害虫と同じ様に強く作用することがわかりました。そこで、今度はミツバチとハスモンヨトウという害虫を使い、薬剤が実際にどういうふうに体内に取り込まれ、どういう代謝を受けているかというのを調べることにしたのです。

稲田 まず、フルキサメタミドに代謝阻害剤を加えた状態で処理すると、ミツバチに対する殺虫効果があが



生物科学研究所
農薬研究部
旭 美穂



る一方で、ハスモンヨトウでは変化がないことを確認しました。そこで代謝が影響している可能性があると考察し、虫体中の代謝物を分析してみると、ミツバチではよくフルキサメタミドが代謝されているのに対しハスモンヨトウでは代謝されていないことがわかりました。

旭 具体的な実験方法としては、薬剤で処理した昆虫を準備し、1時間後、2時間後、24時間後に凍結させます。それぞれを粉砕、抽出物を得て成分分析を行い、その中にどのような化合物が含まれているか解析しました。その解析パターンからフルキサメタミドが昆虫体内でどのように代謝されていくのかを推測したのです。

稲田 その結果から、予測通り害虫とは異なり、ミツバチはフルキサメタミドを体内で代謝しているため、作用点のGABA受容体まで達せず、影響を受けにくいのではないかという結論に達しました。

— 研究開発を行っていくうえで、特に苦労した点はなんでしょうか。

旭 苦労はたくさんありました(笑)。作用点を明らかにすることには、とにかくいろいろと時間がかかりました。特に、昆虫GABA受容体を使用した試験系の組み立てには、かなり時間が必要でした。

昆虫の神経に作用する薬剤を評価するという一連の試験は、自分にとって全く扱ったことのなかった試験でしたので、方法を外部の研究機関に習いに行ったり、装置をセッティングしたりと準備の段階で時間がかかりましたね。

代謝物の解析では、ミツバチやハスモンヨトウという小さな昆虫の一頭からの化合物を分析するため、検

出量が微量で、分析条件を決めるのも非常に大変でした。また、ミツバチの分析では、ハチミツなどの夾雑物が多く、その中から目的のフルキサメタミドやその代謝物だけを分析できるように、サンプルの下処理の条件検討にも時間がかかりました。

— 今後も研究開発の仕事が続けていくにあたり、これから開発していきたい製品や工作上的の夢などがあれば教えてください。

旭 グレーシア[®]はミツバチに優しい殺虫剤ですが、ミツバチのGABA受容体には作用しているということが気になっています。作用点レベルで完全な選択性をアピールできるような薬剤を、これから見つけていきたいです。

稲田 近年は技術の進歩によって、AI(人工知能)の力で化合物をデザインすることができるようになってきました。また次世代シーケンサーにより遺伝子情報を簡単に得られるようになっており、こうした最新技術を利用して、効率的に研究をしていけたらと思っています。

旭 そうですね、私もこうした技術を駆使して、より汎用性が高くかつ安心・安全な農薬の開発を目指したいです。このグレーシア[®]の開発は15年以上かかっていて、私が加わったときには化合物自体は見つかっており、ある程度研究も進んでいました。それまで開発に関わってきた多くの人々の思いを感じながら、大きな研究の一部分を私がやらせていただいたことに非常に感謝していますし、今後の研究の大切な糧として活かしていければと思っています。



生物科学研究所
農薬研究部
稲田 誠