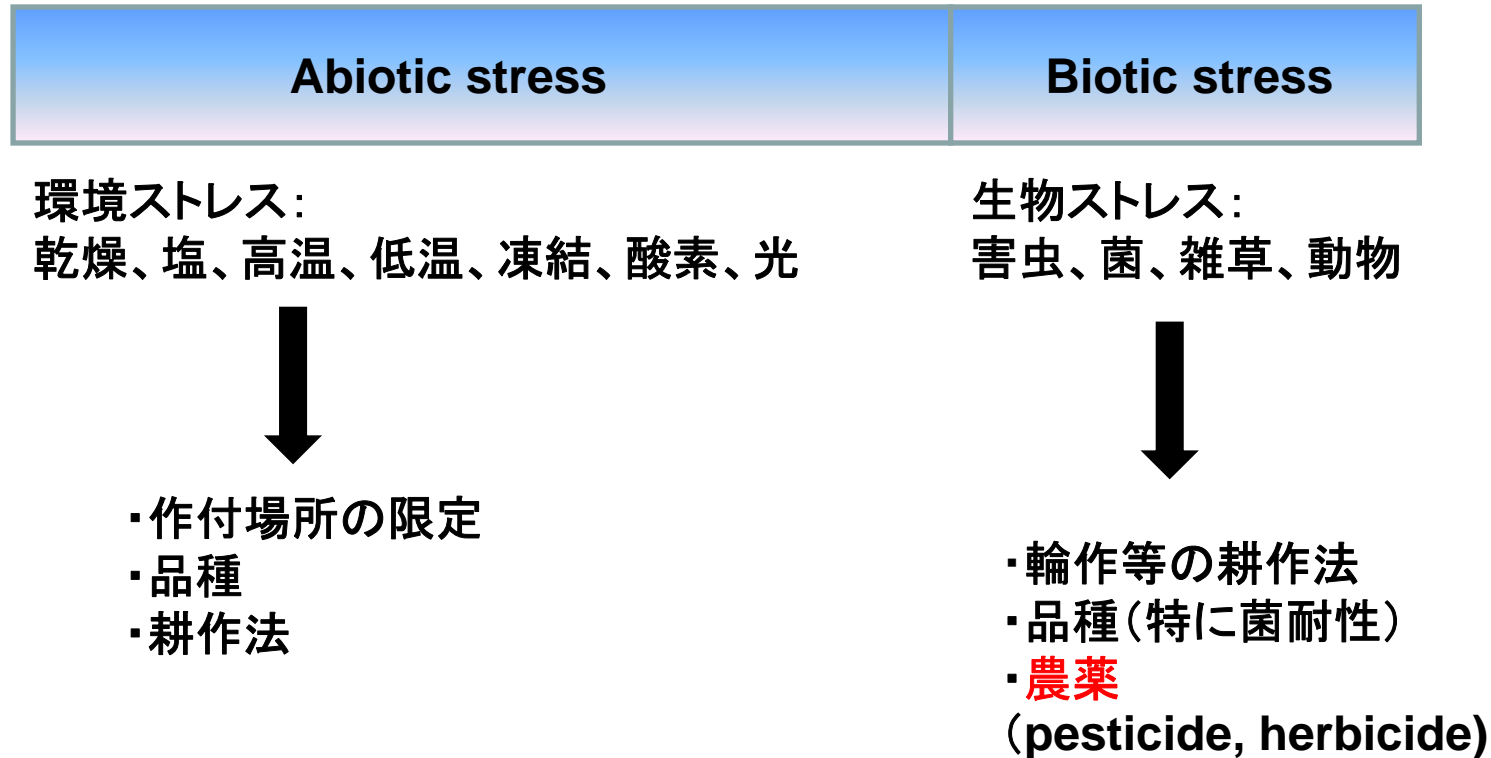


農薬探索研究における ケミカルバイロジ－の問題点

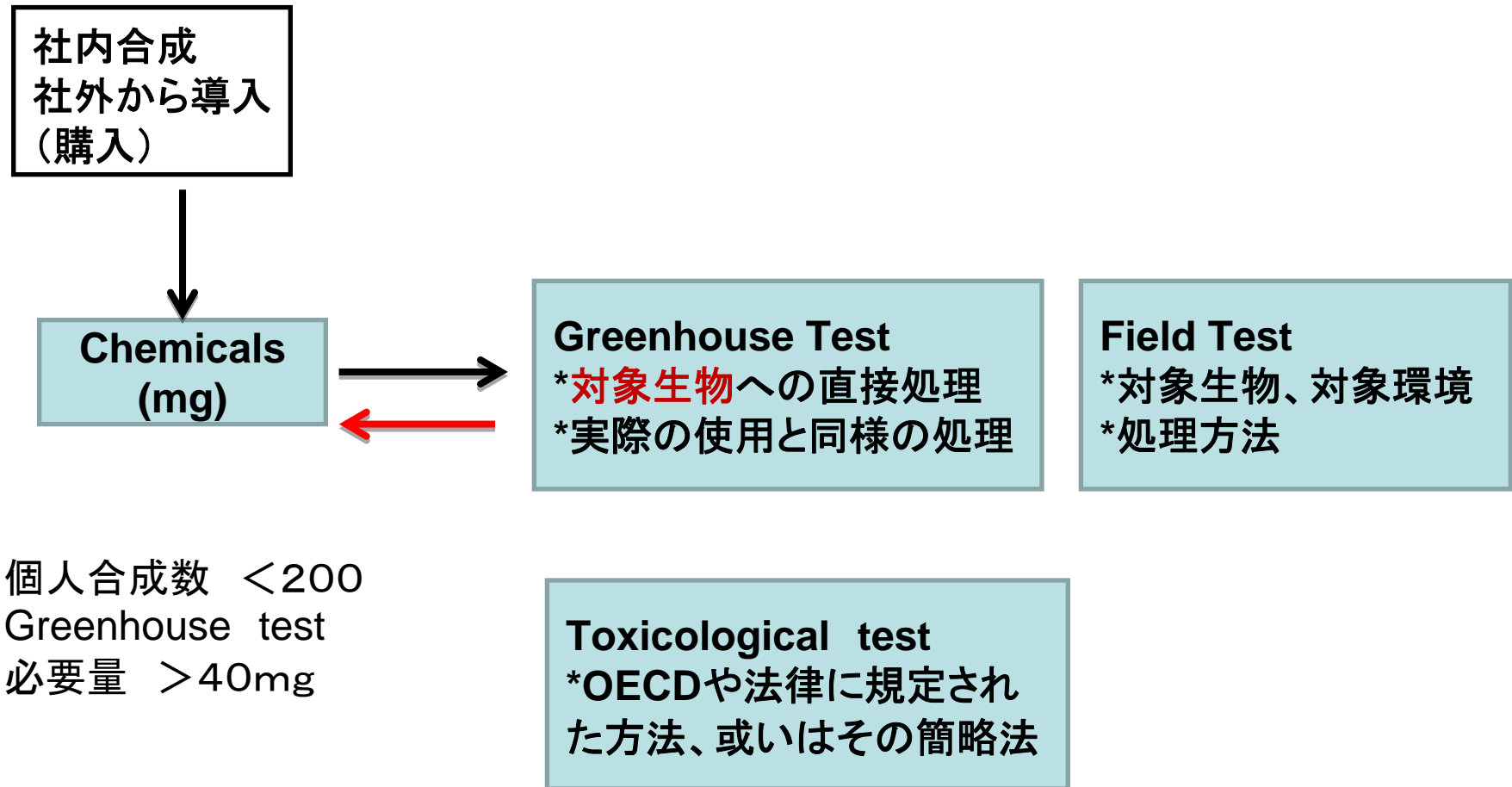
2012/8/2

農業は作物(植物)のストレスマネジメント CSM(Crop Stress Management)



* Abiotic stressに対応した化学品はほとんどないため、以降の話は従来の農薬に限定する

従来の農薬探索研究



従来の探索処方の問題

- 既知の作用性と同じ作用性がヒットしやすい。
- 新しい作用性を微弱な活性で感じ取るためには高い観察眼と目的意識が必要
- 他社で発見された化合物は効果が出やすいため、他社の特許追随になりやすい。
- 作用性の変化がほとんど見えない。

新しい作用性(作用点)を持つものが見出せなくなる。

何故作用性の新しさが求められているか？

運よく見つけた新規母核でも 作用点は同じであるケースは多い

Herbicide

- ALS inhibitor ; sulfonylurea / imidazolinones
- ACC inhibitor ; fop / dim
- PPO inhibitor ; diphenylethers / phenyimides

Insecticide

- Acetylcholine esterase inhibitor ; OP / carbamate
- GABA gating chloride channel inhibitor; BHC / fipronil
- Na channel deactivation inhibitor; DDT / pyrethroides

Fungicide

- 3-ketoreductase inhibitor; fenhexamide/ fenpyrazamin
- Cell wall synthesis; dimethomolf / phenethylamides

抵抗性問題の顕在化

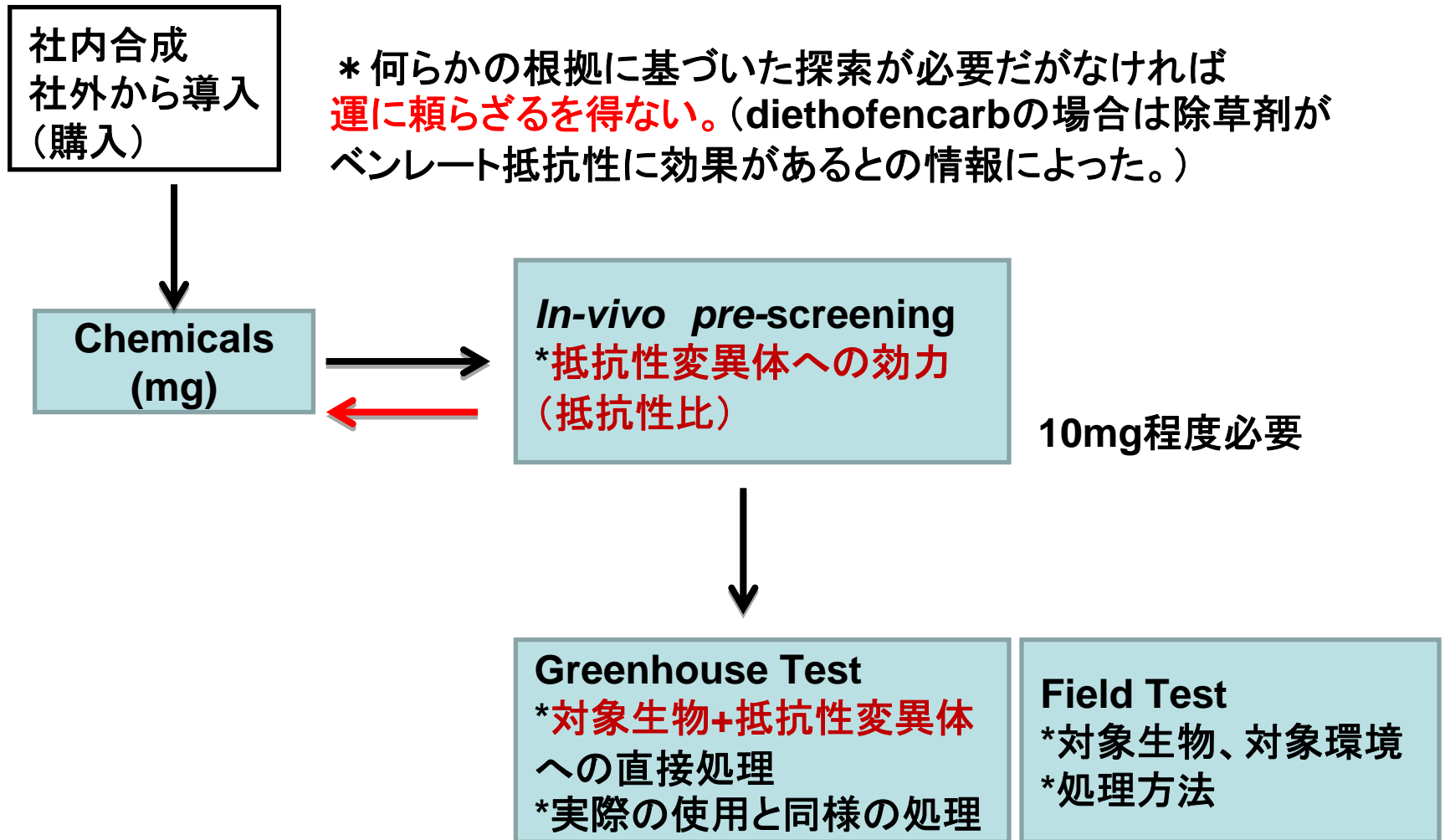
- 農薬の抵抗性に関する情報
 - 殺虫剤: IRAC (Insecticide resistance action committee) <http://www.irc-online.org/>
 - 殺菌剤: FRAC (fungicide resistance action committee) <http://www.frac.info/>
 - 除草剤: HRAC (herbicide resistance action committee) <http://www.hracglobal.com/>
- 作用性の同じものをcode分類して、抵抗性の危険度をランク分けしている。

農薬の既存作用点は多くない

- 殺虫剤: 28 groups + unknown (Irac 2012)
- 殺菌剤: 46 groups + unknown (Frac 2012)
- 除草剤: 16 groups + unknown (Hrac 2012)
- 実際には登録面や経済的面から作用性は限られる

* 現状、圃場で抵抗性変異個体がない作用性はないと考えられる。

抵抗性を考慮した従来の農薬探索研究



新規作用性が性能に結びつかない事もある

- House-hold insecticide

DDT (~1950年代) : knock + kill Na channel



DDVP (~2000年代) : knock + kill

Acetylcholine esterase inhibitor

Pyrethroides (~現在) : knock + kill Na channel

求められる性能と現製品があまりに整合する。

運だけの探索から抜きたい

- 既存の作用性とは異なる
医薬品、生物側からの情報を基に評価系を作っていく。対象生物の遺伝子、タンパクを取得。
 - 既存の作用性だが作用点異なる
既存剤の結合点、抵抗性情報が必要
対象生物の作用タンパクの取得が必要
- * いずれもケミカルバイオロジー的な手法が必要

各社の取り組み

- 既存剤と交差しない事を確認する評価
- 作用点レベルでのin-vitro評価（取り組みの度合いに差が大きい。）
- インシリコ評価
- Omics技術を用いた網羅的な評価（作用点の絞り込み目的が多い）
- サンプル保管のシステム化によるサンプルの物化性（logP、水溶解度）の自動取得、選別の高速化。

グローバルな探索研究の問題点

- 対象生物、その遺伝子情報の取得が困難。
(現地ラボでの評価が必須)
- 作用点のタンパク質が取れない。(遺伝子が取得できても、対応する研究者が不足)
- 抵抗性変異体の適応性が評価できない。