

第4回JSPS研究開発専門委員会 話題提供

企業での農薬創出の一例と まつわる話題

平成25年2月12日

日本農薬(株) 濱口 洋

話の内容

- セレンディプティ依拠型創薬研究 の成果
- 国際競争の激化(ジェネツリク品対新規創薬)

- 多面的創薬研究の必要性
ケミカルバイオロジー
そしてターゲット追求型研究の進化

- 化合物バンク研究に追いつかれたお話

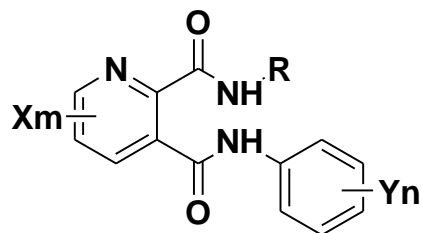
医薬と農薬の創生

- 活性を見つけるのは難しい。
天然物由来。学術論文。他社特許の解析。
偶然(観察、閃き)
- その活性を医薬、農薬に活用するのはこれまた
難しい。安全性、体内動態、環境での安全性。
残効性 その他
- 経済性の確保(開発経費の増大、競争の激化)
ジェネリック品の台頭。
(あるレベルの性能が期待できる)

フルベンジアミドの創生

- 偶然の産物。除草剤を探していて、全く新規の殺虫剤を創製。 大きな特徴：新規の構造、新規の作用
- 作用を詳細に調べると、動物の普遍的な機能のリアノジン受容体に作用する事が判った。
- しかも、動物でも昆虫のチョウ目にしか作用しない。
- リアノジン受容体に作用する物は！
 - 例えばリアノジン(天然物オリジンの殺虫剤。毒性が強い。そのままでは農薬としては使えない。

フルベンジアミドの創生

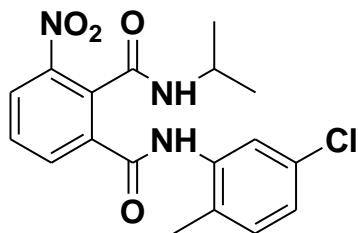


除草活性を示した化合物が
フルベンジアミド創出の端緒

除草活性

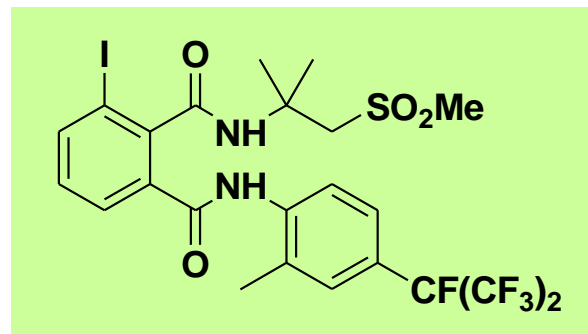


薬害軽減のためピリジン環をフェニル環へと変換



弱い殺虫活性

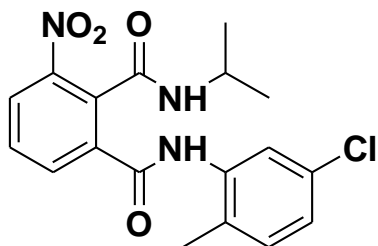
構造最適化



強い殺虫活性

殺虫剤としての構造最適化

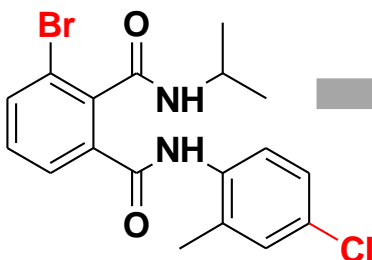
1993年



[500 ppm]

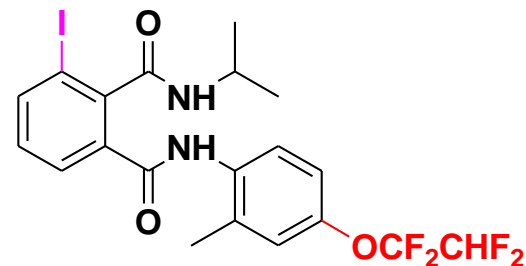
[ハスモンヨトウLC₅₀値]

1994年



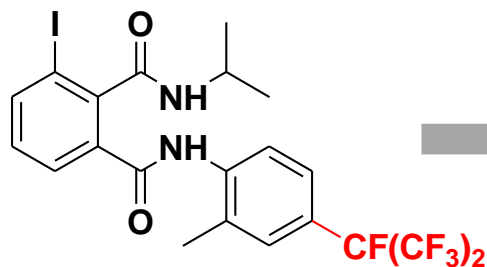
[10 ppm]

1995年



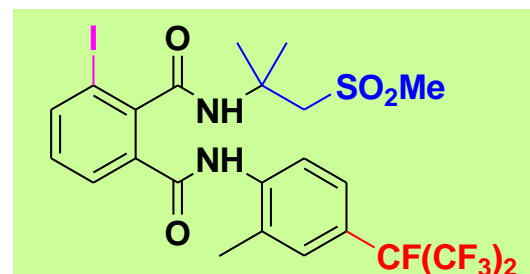
[1-3 ppm]

1996年



[0.1-0.3 ppm]

1998年



[0.03-0.1 ppm]

フルベンジアミド

新規の作用性

- チョウ目害虫に強い作用
- 幼虫に強い。



特徴ある生物活性:

- 持続的な筋収縮
- 摂食活動の停止
- 飢え



新規の症状(見たことも無い)

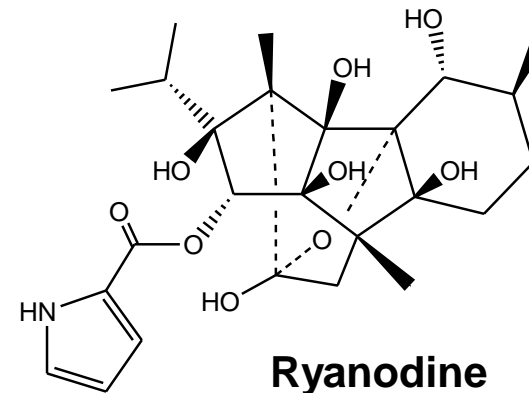


リアノジン受容体に作用

リアノジンとの作用症状の類似



ハスモンヨトウ6齢 体腔内投与1日後



リアノジン: 植物アルカロイド(熱帯性灌木 *Ryania speciosa* の抽出物)

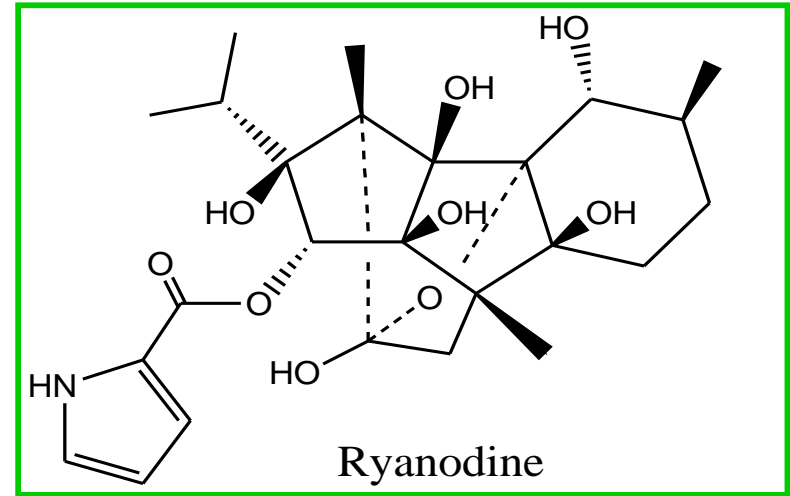
昆虫および哺乳類の筋肉に直接的な毒性をもたらす

筋収縮に重要な働きを担うカルシウムチャンネル(リアノジン受容体)に作用する



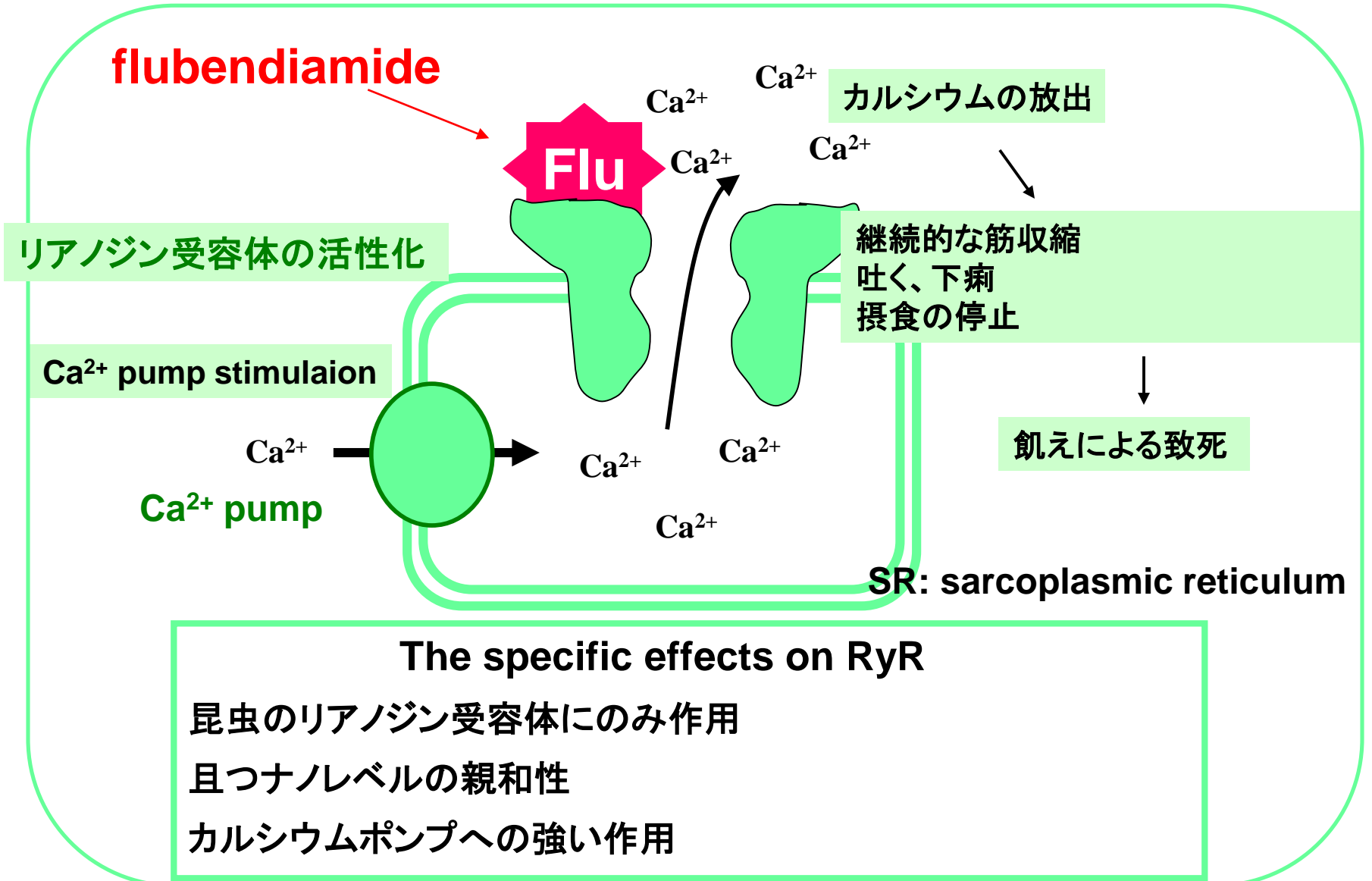
フルベンジアミドによる体収縮作用もリアノジン受容体を介しての筋収縮によるものか？

リアノジン

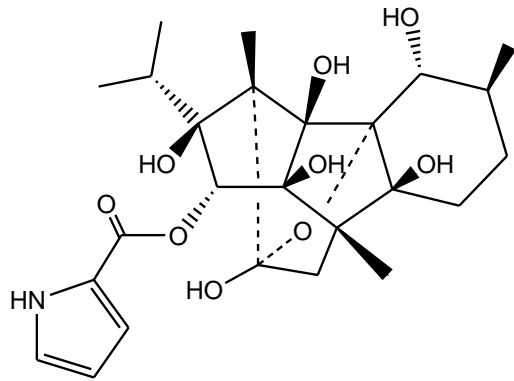


- 天然物である(植物の成分)
 - 農薬として使用されていた。
 - 細胞内のカルシウムの濃度を変化させる。
 - 生化学の分野で重要な役割を果たした。
- (リアノジン受容体の発見。この受容体は、幅広い生物に存在する。細胞内の小胞体中存在し、細胞内のカルシウム濃度を制御する。 → 例えば筋肉の収縮)

新規の作用性(京都大学との共同研究)



新規な作用性

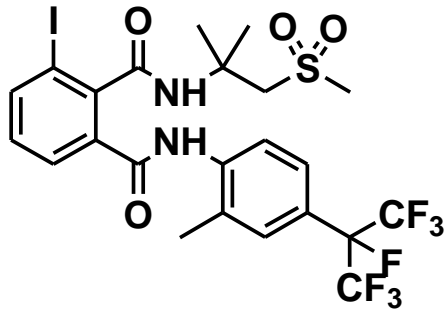


リアノジン

植物アルカロイド(熱帯性灌木
Ryania speciosa の抽出物)

カルシウムチャネル(リアノジン受容体)に作用、筋肉を収縮させ死に至らしめる。

米国S.B.Penick & Co.社が農薬登録(天然物農薬)
哺乳類との選択性はなく、1997年に登録抹消



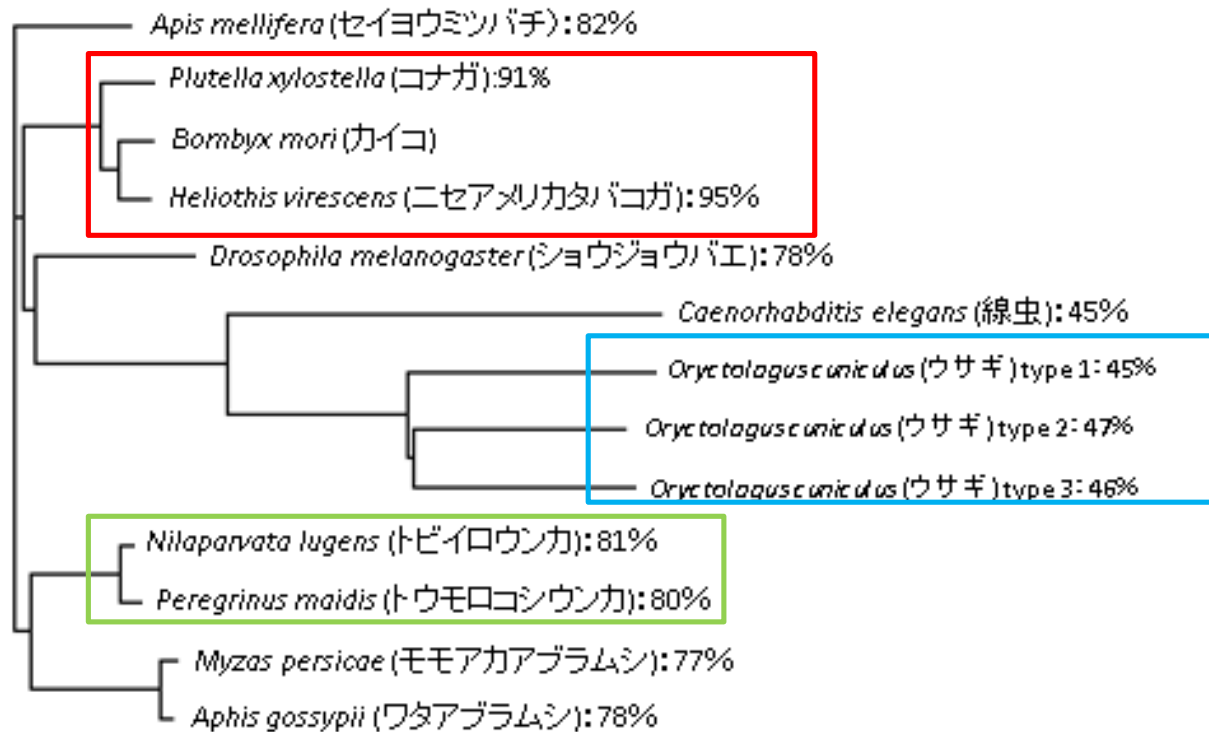
フルベンジアミド

フルベンジアミドはリアノジン受容体に作用する
世界初の合成殺虫剤として当社が開発
哺乳類との選択性も高く、安全性が高い
(極めて高い作用点レベルでの選択性)

リアノジン受容体のアミノ酸配列の相同性

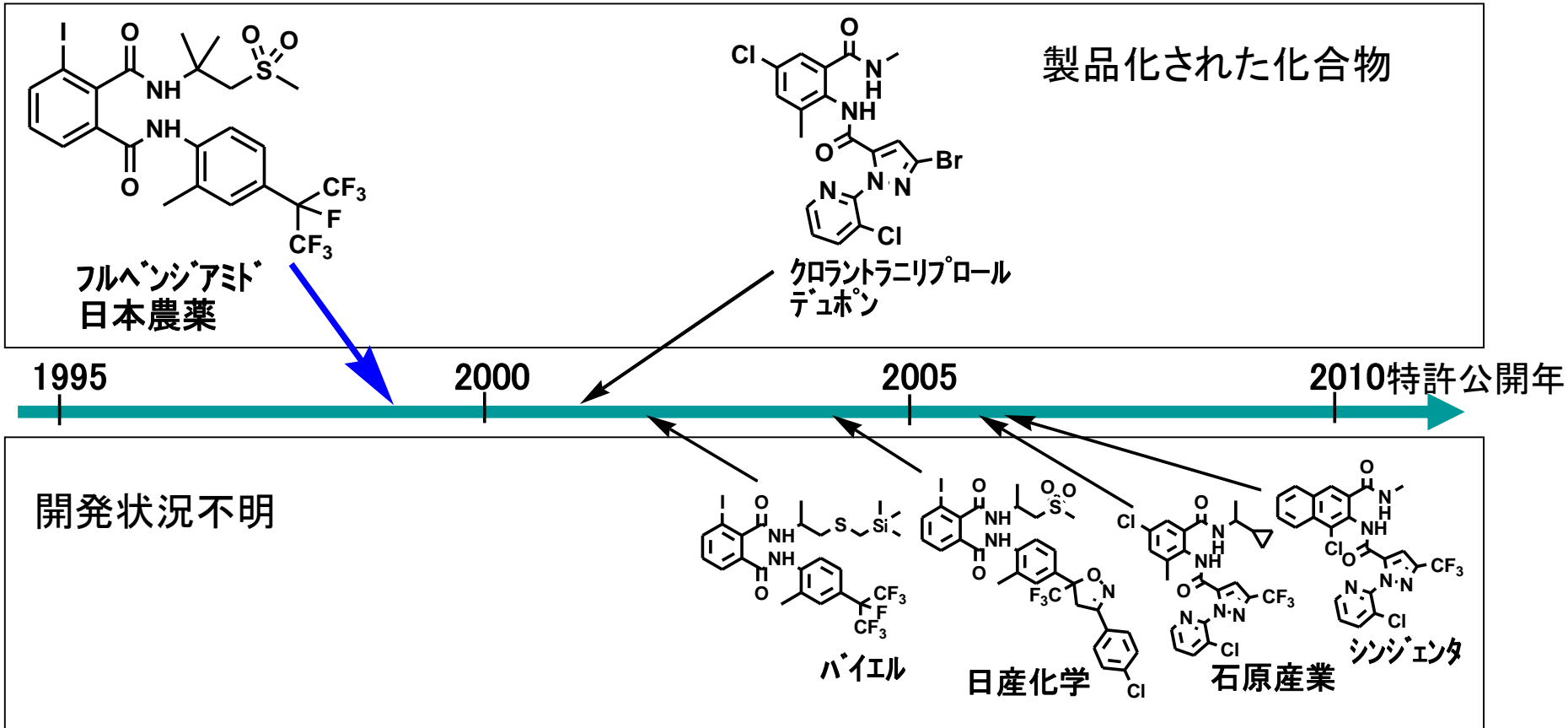
京都大学 大学院地球環境学堂環境適応生体システム論分野 作成

Amino acids sequence comparison among RyRs



フルベンジアミドに関連した研究

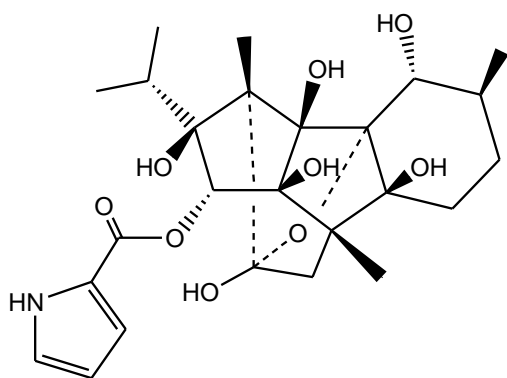
ーリアノジン受容体に作用する化合物(特許状況等を含めて)ー



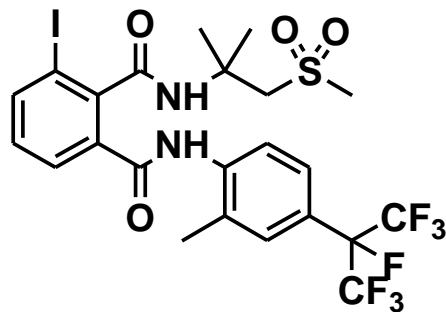
リアノジン受容体に作用する農薬

(殺虫剤としては珍しい作用)

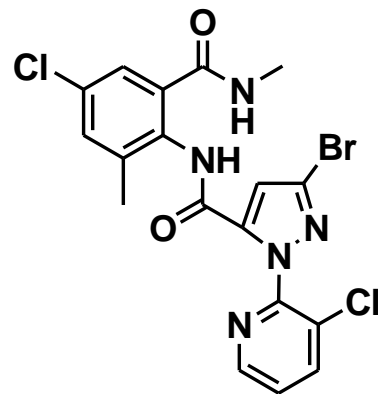
選択性はあるのか？
構造は似ているのか？
研究の端緒は？



リアノジン



フルベンジアミド



クロラントラニプロール

デュポン社の学会発表から

- ①日本農薬の分厚い特許を見た。興味を持つ
- ②(化合物を合成) 新規の作用性を確認
(リアノジン受容体のアッセイ系を持っていた)
- ④同社の化合物バンクでジアミド化合物を選びアッセイを開始。
- ⑤同種の作用を見つけて、研究を開始
- ⑥開発決定
(日本農薬はデュポン社の異なったジアミドまで発想は至らなかった。特許でカバー出来なかった。)

偶然も大事

新規のアッセイ系も大事

特許を回避した研究も大事

(安全性の担保、経済性の確保も重要)

化合物バンク モレキュラーバイオロジーも大事