

殺虫剤フロニカミドの開発と作用機構研究

2015年9月30日

石原産業株式会社
吉田潔充



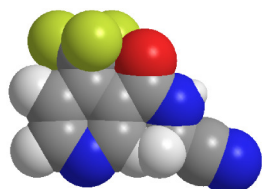
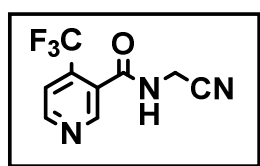
 Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

殺虫剤フロニカミド/ Flonicamid

化学名(IUPAC)

N-Cyanomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

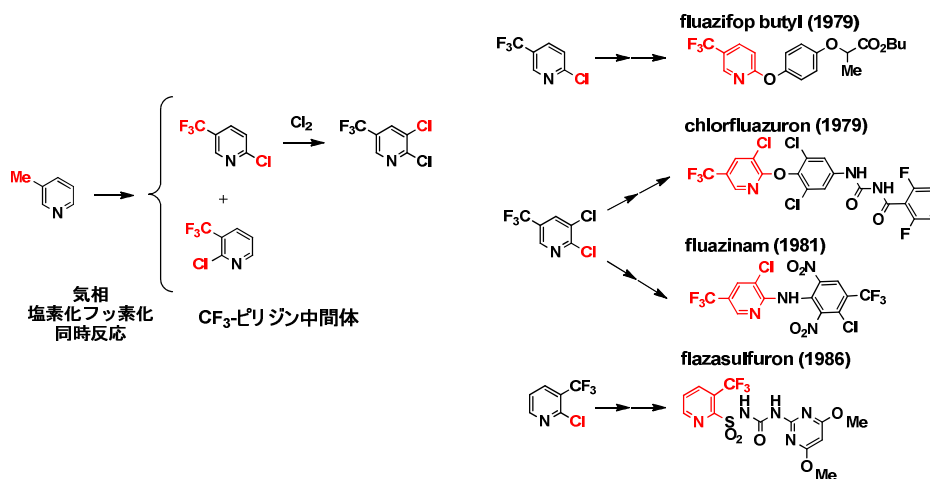
N-シアノメチル-4-トリフルオロメチルニコチンアミド



一般名	flonicamid (フロニカミド)
試験番号	IKI-220
商品名	ウララ™、Teppeki™、Carbine™、Aria™
分子式	C ₉ H ₆ F ₃ N ₃ O
分子量	229.2
形状	白色固体 (粉末)
融点	157.5 °C
蒸気圧	2.55 × 10 ⁻⁶ Pa
水溶解度	5.2 g/L
Log <i>P</i> _{ow}	0.30

フロニカミド/創製の経緯①

石原産業の創製したCF₃-ピリジン含有農薬の合成経路

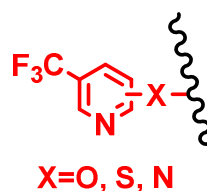


ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド創製の経緯②

本研究開始当時(1990年代初期)のCF₃-ピリジン誘導体の研究

- ・大半のCF₃-ピリジン誘導体は、ピリジン環β位にCF₃基が置換している。
- ・CF₃-ピリジン環から炭素鎖で結合する化合物は少ない。



以下の2条件を満たす、
新規CF₃-ピリジン環含有生理活性化合物の探索研究に着手

条件1: CF₃基はピリジン環β位以外で置換

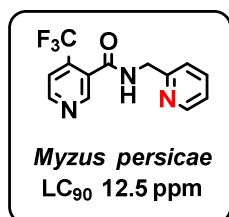
条件2: ピリジン環から炭素鎖で結合

新規活性物質を見出すため、種々の誘導体を生物試験に供試

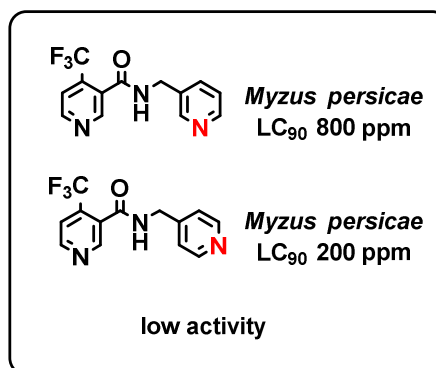
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド創製の経緯③

リード化合物の発見



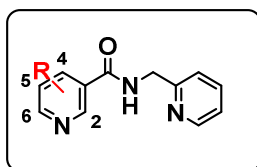
Myzus persicae
モモアカアブラムシ



ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド創製の経緯④

ニコチノイル基の置換基変換

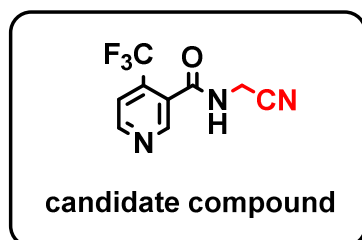
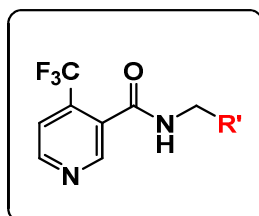


R	<i>Myzus persicae</i> LC ₉₀ (ppm)
4-CF ₃	12.5
2-CF ₃	800
2-Cl	
6-CF ₃	
6-Cl	>800
2-Cl-4-CF ₃	
4-Me	>800
4-OCH ₂ CF ₃	

ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド創製の経緯⑤

R' 部分の変換



R'	<i>Myzus persicae</i> LC ₉₀ (ppm)
CN	
CSNH ₂	3.1
NMe ₂	

(2-Pyridyl)	12.5

CO ₂ Me	
CONH ₂	50
CH ₂ CN	

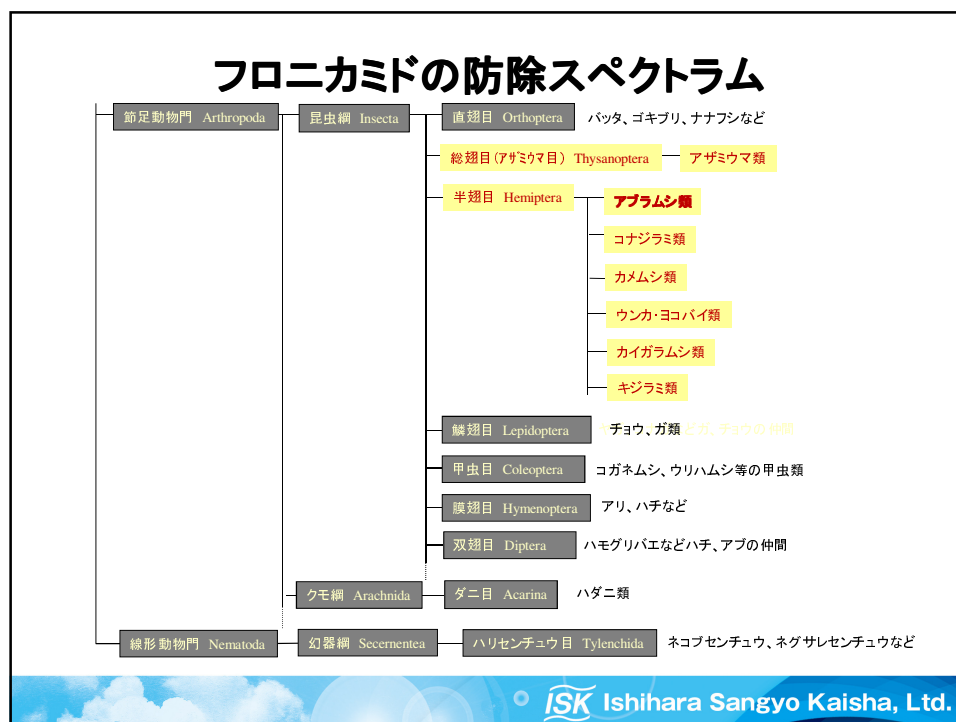
SO ₂ Me	200

ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミドの安全性試験結果

- 急性毒性(原体)**
 - ラット経口毒性 LD₅₀ ♂ 884 mg/kg
 - ♀ 1768 mg/kg
 - ラット経皮毒性 LD₅₀ ♂ ♀ >5000 mg/L
 - ラット吸入毒性 LC₅₀ ♂ ♀ > 4.9 mg/L
- 刺激性(原体)**
 - 眼及び皮膚刺激性 なし ~ 弱い刺激性
 - 皮膚感作性 なし
- 変異原性(原体)**
 - 復帰変異 陰性
 - 染色体異常 陰性
 - DNA修復 陰性
 - マウス小核 陰性
- 水生動植物への影響(原体)**
 - コイ LC₅₀ (96hr) >100 ppm
 - オオミジンコ EC₅₀ (48hr) >100 ppm
 - 藻類 EbC₅₀ >100 ppm
- 環境生物への影響(原体)**
 - カイコ 影響なし
 - ウズラ急性経口毒性 LD₅₀ >2000 mg/kg
 - ミズ無影響量 >1000 mg/kg
- 土壌半減期 (DT₅₀)** <3 days

ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

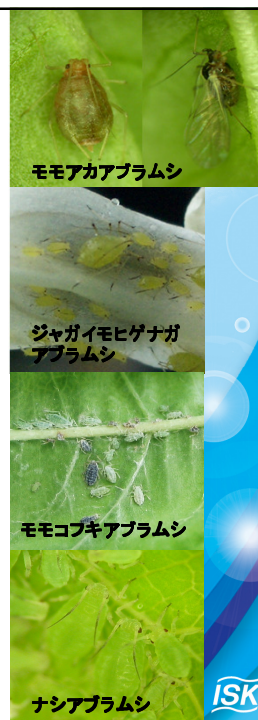


フロニカミドの殺アブラムシ効果

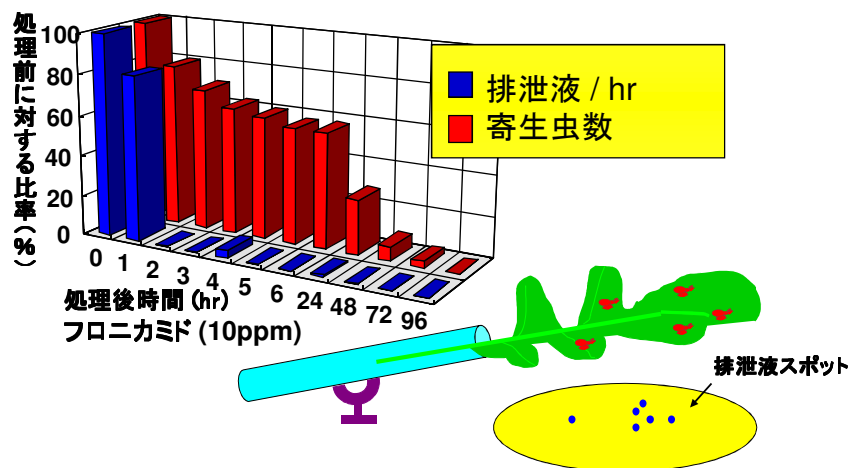
各種アブラムシ類に対して高い防除効果*

- **既存剤感受性低下個体群**
モモアカアブラムシ、ワタアブラムシなど
- **体サイズが大きいアブラムシ種**
ジャガイモヒゲナガアブラムシ、
チューリップヒゲナガアブラムシなど
- **体表面のロウ物質が発達したアブラムシ種**
モモコフキアブラムシ、オカボノアカアブラムシ、
リンゴワタムシなど
- **巻葉するアブラムシ種**
ナシアブラムシ、
ムギワラギクオマルアブラムシなど

* 処理薬量は、25ppm或いは50ppm



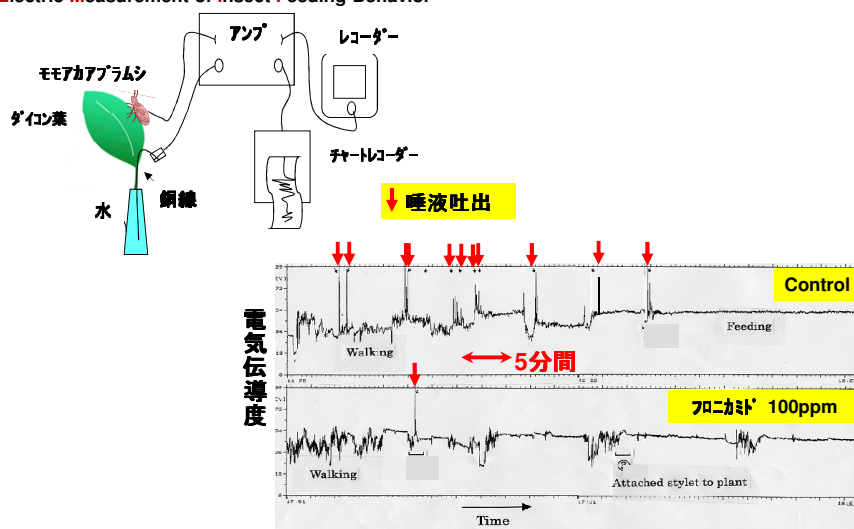
フロニカミド/ モモアカアブラムシに対する吸汁阻害作用



ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

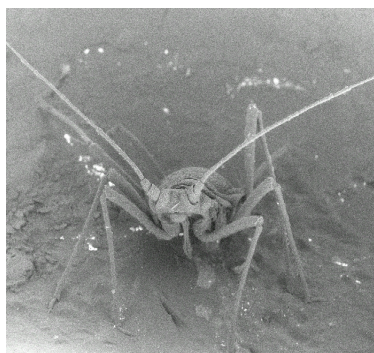
EMIF法によるアブラムシ吸汁行動解析

Electric Measurement of Insect Feeding Behavior

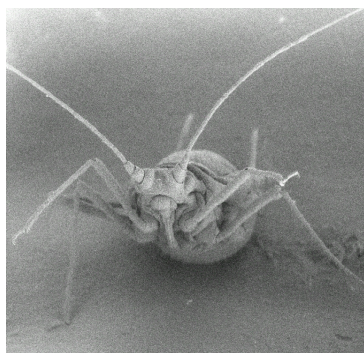


ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

モモアカアブラムシの吸汁阻害症状



フロニカミド (50ppm)
処理3日後



無処理

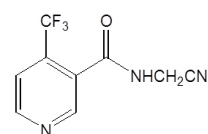
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミドの特徴

- 作用機構: カメムシ目に対する選択性摂食阻害

Homoptera selective feeding inhibitor

IRAC GROUP	9C	INSECTICIDE
------------	----	-------------

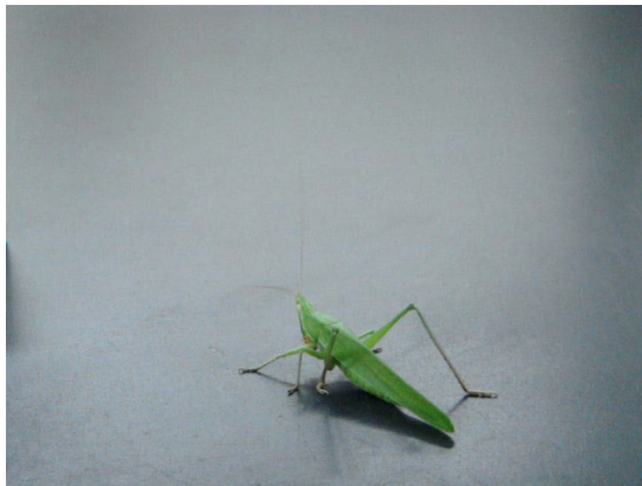


Flonicamid

- 殺虫スペクトラムは吸汁害虫類に限定的
 - アブラムシ類、カメムシ類、アザミウマ類、コナジラミ類など
- 各種作物類に対し安全、薬害がない
 - リンゴ、もも、麦類、馬鈴薯、棉、トマトなど
- 有益生物に対し影響が殆どない
 - 花粉媒介蜂類、捕食性カブリダニ類など
- 様々な害虫類に見られる特異な殺虫作用 → 単なる摂食阻害ではない
 - 吸汁行動阻害: アブラムシ類、ヨコバイ類、アザミウマ類、
 - 交尾行動阻害: ウンカ類

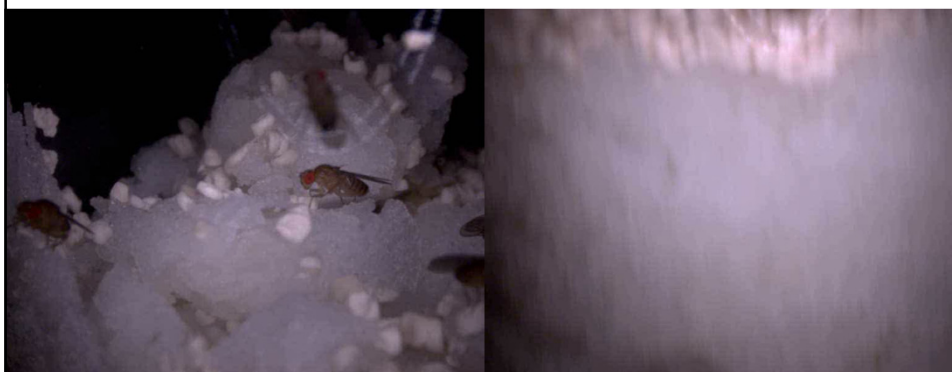
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド処理により誘導された ショウリョウバッタ脚部の異常症状



ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド処理により誘導された ショウジョウバエ成虫の行動異常

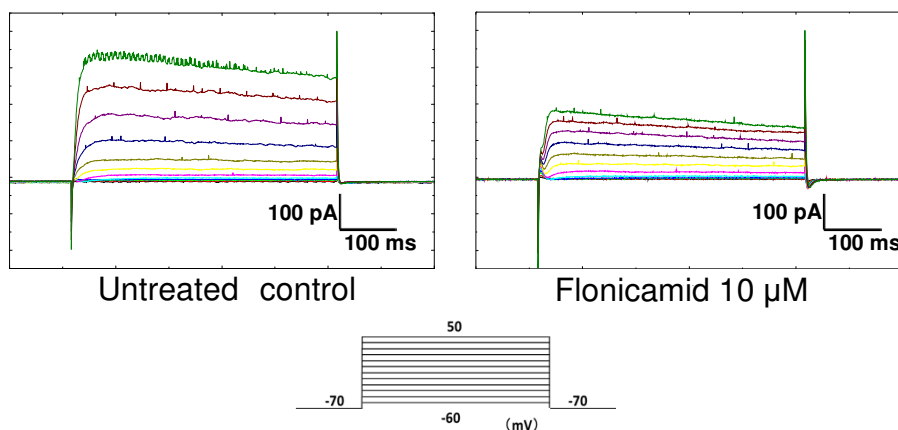


Untreated

Treated with
flonicamid

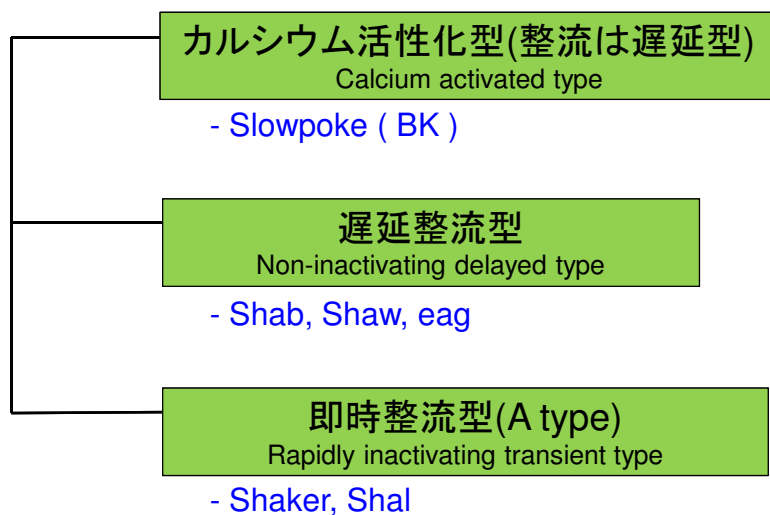
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

ハスモンヨトウ (*Spodoptera litura*) 中部神経索細胞の 全カリウムチャンネルに対するフロニカミドの影響



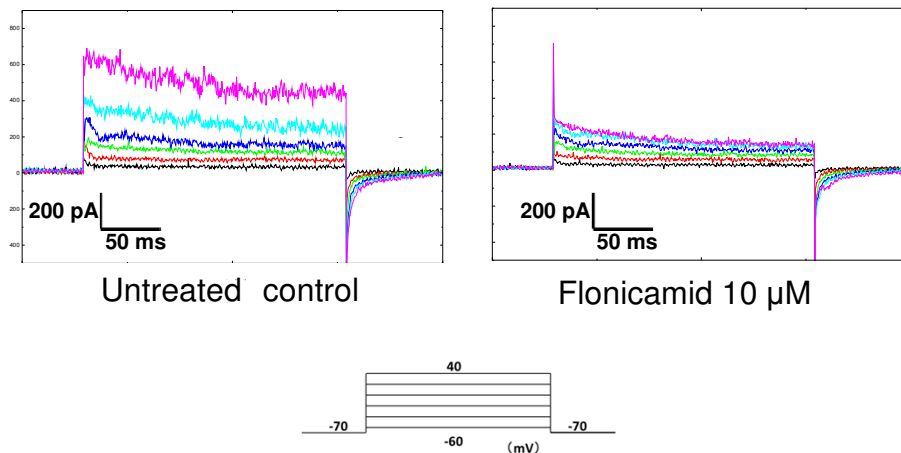
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

電位依存性カリウムチャンネル



ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

Effect of flonicamid on “Slowpoke” [カルシウム活性化型チャンネル(整流は遅延型)]

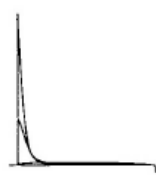
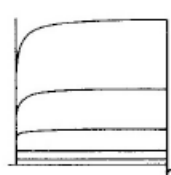
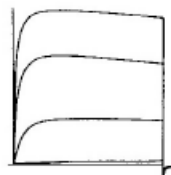


ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

パッチクランプ法により測定された 電位依存型カリウムチャンネル電流

遅延整流型カリウムチャンネル
Non-inactivating delayed-type

即時整流型カリウムチャンネル
Rapidly inactivating transient-type



Shab

Shaw

Shaker

Shal

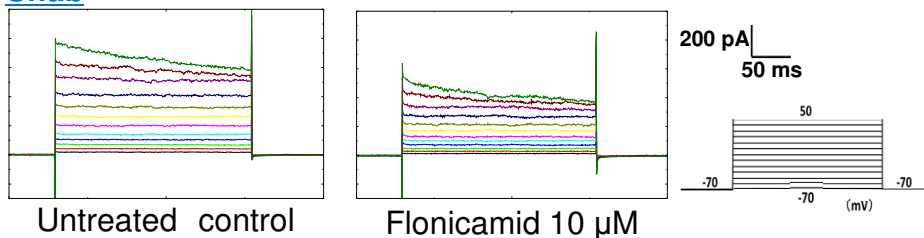
0.3nA
200ms

Salkoff, et al. Trends Neurosci., 15, 161-166 (1992)

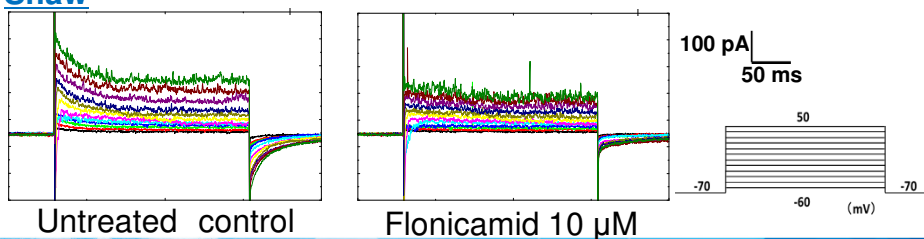
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

Effect of flonicamid on “Shab” and “Shaw” (フロニカミドの遅延整流型チャネルへの影響)

Shab

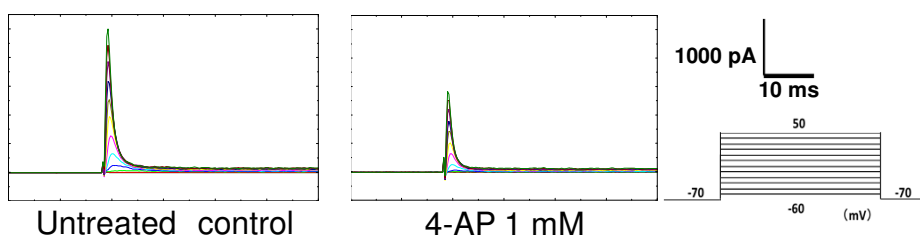


Shaw

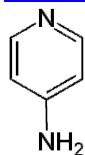


ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

即時整流型カリウムチャネル“Shaker”に対する 4-AP(ポジティブコントロール)の影響



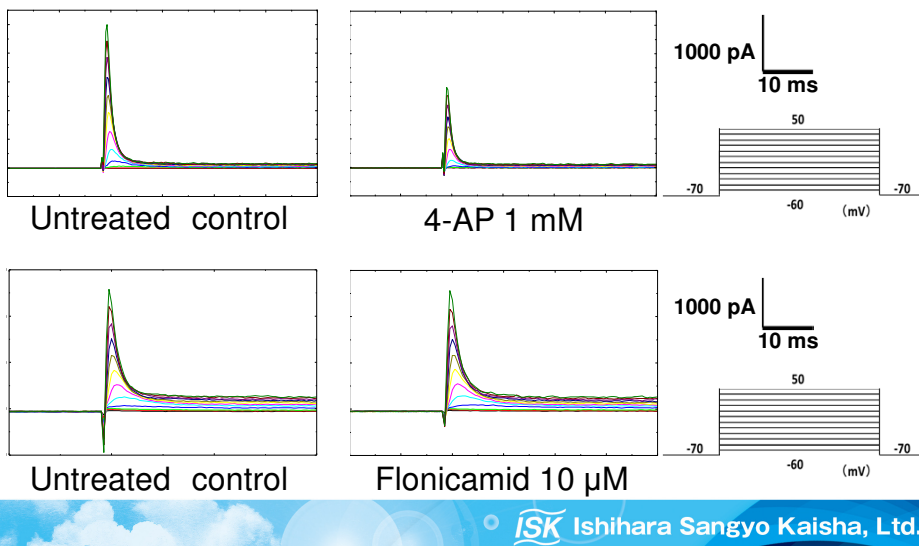
4-AP : 4-Aminopyridine



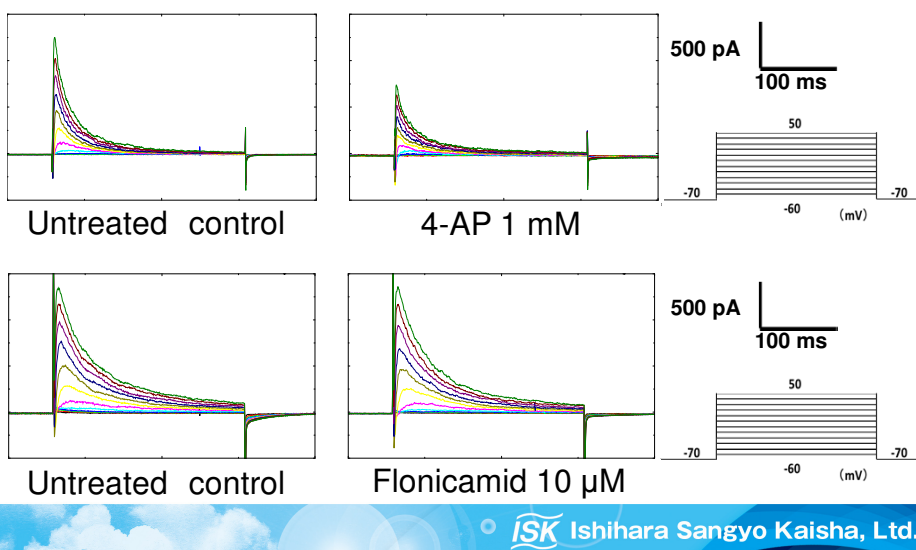
- ◆ Used in characterizing subtypes of potassium channel
- ◆ Relatively selective blocker of “Shaker” family of voltage-activated potassium channels
- ◆ Selectively and reversibly inhibits “Shaker” channels at concentration of 1 mM

ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

即時整流型カリウムチャンネル“Shaker”に対するフロニカミドの影響



即時整流型カリウムチャンネル“Shal”に対するフロニカミドの影響



まとめ

-フロニカミドのカリウムチャンネルにおける外向き電流の抑制-

Calcium activated type

	Flonicamid
Slowpoke	+++

Non-inactivating delayed-type

	Flonicamid
Shab	++
Shaw	+

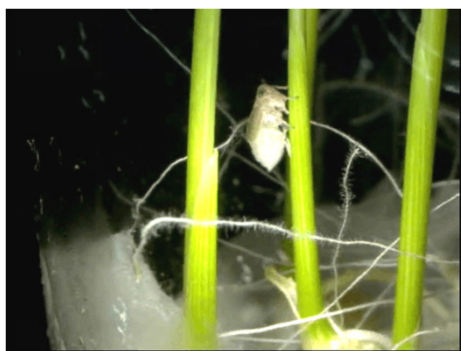
Rapidly inactivating transient-type

	Flonicamid	4-AP
Shaker	-	++
Shal	-	++

+++; marked, ++; moderate, +; weak, -; no effect

ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド処理により誘導されたトビロウカ成虫の行動異常



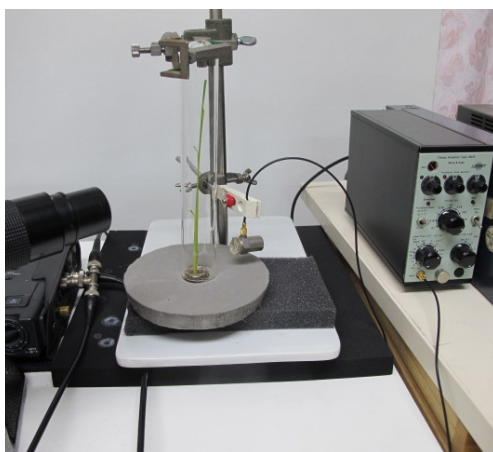
Untreated



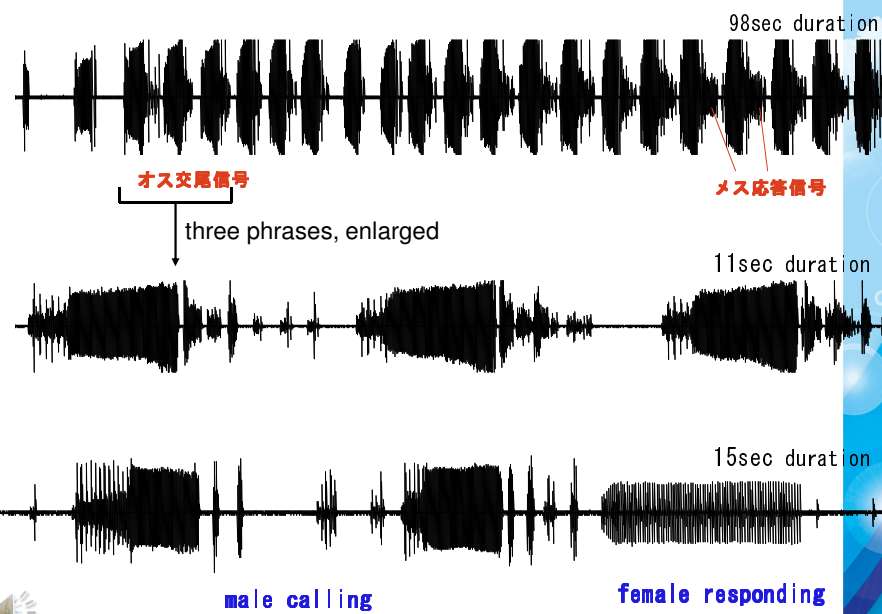
Treated with flonicamid

ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

ウンカが茎を揺する微小な基質振動波を検出

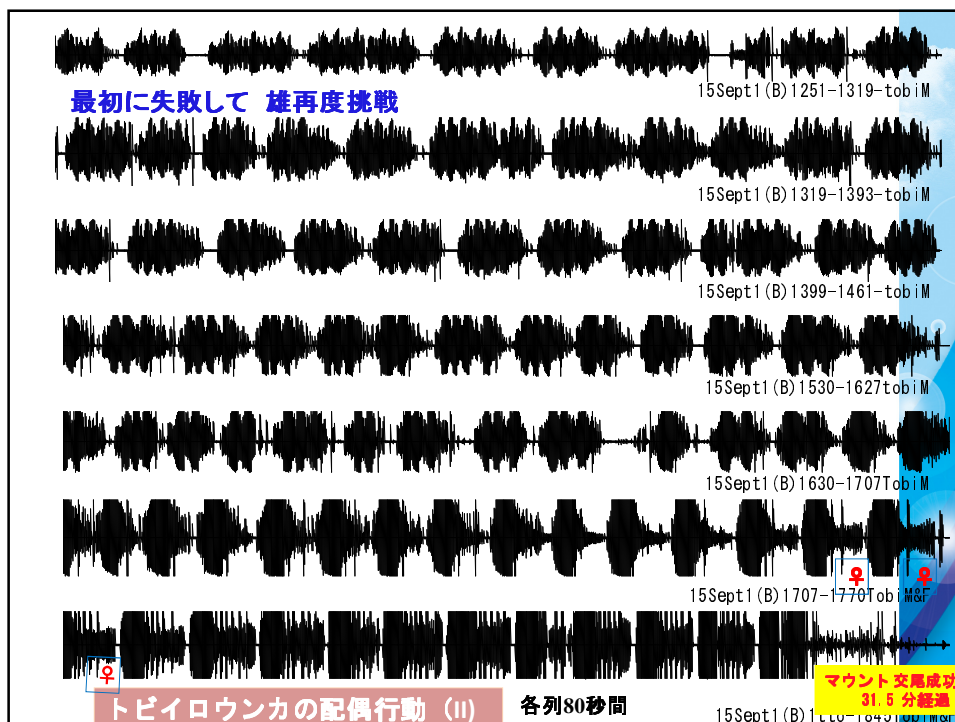
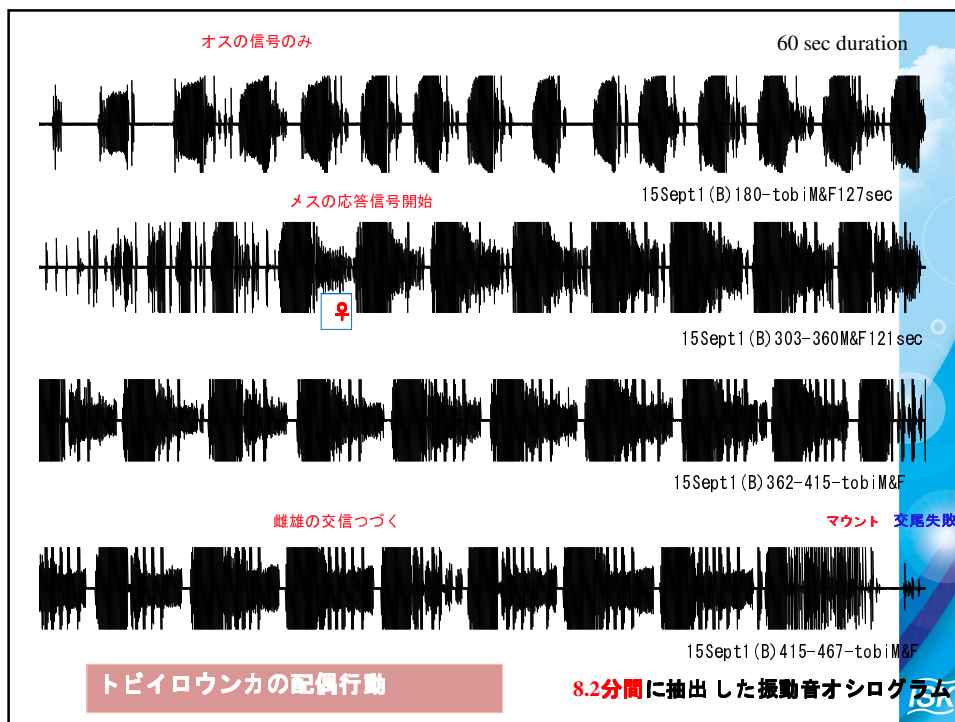


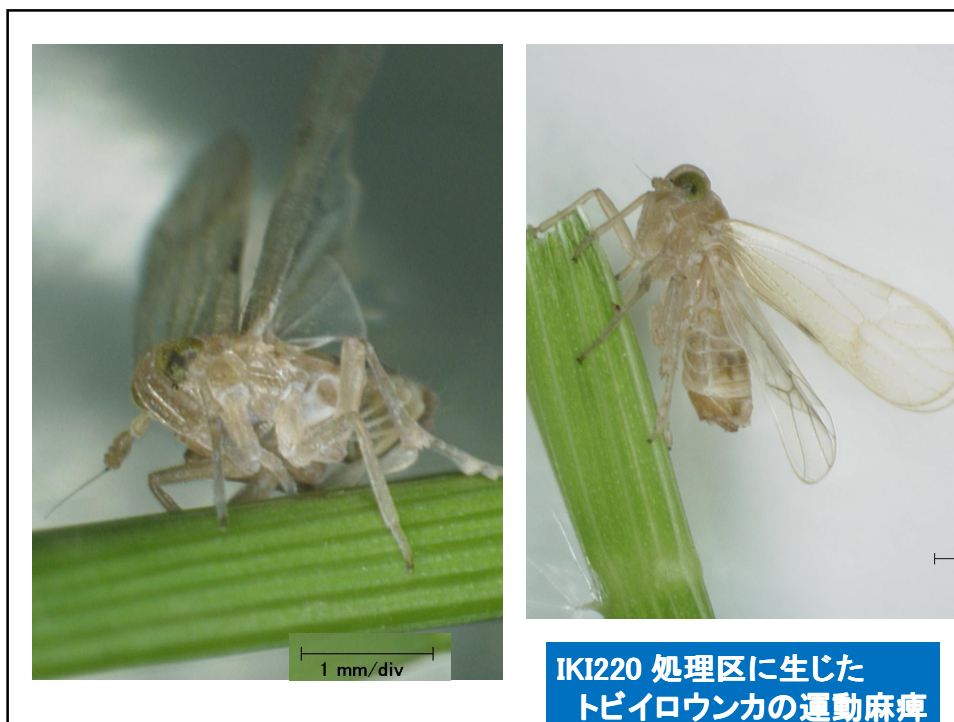
加速度センサ測定装置

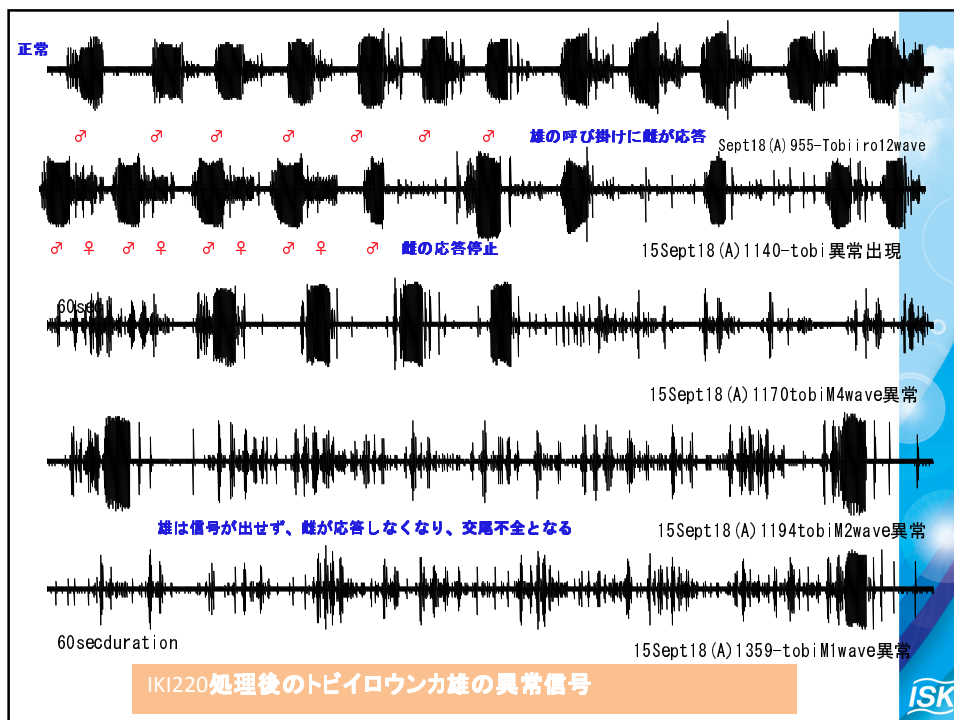


基質振動波によるトビロウンカ雌雄交信 初期段階









フロニカミドの作用機構(カリウムチャネルにおける外向き電流の阻害)による殺虫作用性の説明

①トビイロウンカ/ 交尾行動の阻害

- ウンカ類の交尾は、♂の基質振動波と、それに応答する♀の基質振動波の交尾の末、ランデブーから、マウント/交尾に至る。目視の相互確認はない。
- フロニカミド処理のトビイロウンカ♂は、基質振動波の発生頻度が著しく低下し、近傍定位の♀成虫の応答振動波もなくなり、♀♂が交尾に至らない。
- フロニカミド処理のトビイロウンカ♂には、脚部痙攣や翅上げの異常が見られ、運動統制不全に陥っており、交尾基質振動波発生も妨げていると考察される。
- 電気生理実験で確認された、フロニカミドの神経/筋接合部に多く存在するとされる遅延整流を示すカルシウム活性化型カリウムチャネルSlowpokeにおける外向き電流の阻害が、筋肉運動の統制を奪い、交尾振動音発生を阻害し、交尾を阻害していると考察される。

②アブラムシ類など/ 吸汁行動の阻害

- アブラムシ類の吸汁を司る筋肉運動が、フロニカミド処理により統制を奪われ、吸汁行動が阻害されると考察される。吸汁できなくなったウンカ類は体内水分が急速に奪われ、餓死状態となり、やがて死亡に至ると考察される。

Thank you for your attention