

理化学研究所 ニュース

No. 88

Sep. 1986

農薬研究の新しい方向を考える —天然物とフッ素化学からのアプローチ—

はじめに

海外で農薬の開発に携わる人々から直接に話を聞くようになってから、「日本の国の中だけで考えられている農薬」に対する要請と地球的な規模におけるそれはかなり質的にも異なっているとの感を深めている。その第一は海外の主要な農作地帯の気象とそこに生息する有害な生物類の生態の圧力がもたらす自然の厳しさである。それを一言の感想に託するなら「日本は生態系がもたらす環境が比較的穏和で、地球上ではかなり恵まれた地域であり、それが遥かに厳しい海外の大農作地帯の実態を知る人は極めて少ない」と思う。しかし、農薬の重要性を理解するにはグローバルな水準での知識が不可欠である。そして、その強大な圧力に今後も対抗しそれを制御しながら生きることが人類の宿命のようで、その主要な手段となる化学制御の柱としての農薬の創製研究をめぐる問題点を考えてみたい。

なにがより問題となっているか？

「なぜ新しい農薬が常に必要とされるのか」と専門外の方からよく聞かれることがある。その語

調には「農薬は今までも多く作られてきたし、それで十分ではないのか」との響きが含まれることが多い。マスコミの一部には「必要性もさだかなく概して恐ろしいもの」と一方的に決めつけ続ける風潮があるので無理からぬことである。しかしその答えは明瞭である。つまり、未だに制御できない病害も少なくないし、今までよく効いていた薬も「生物進化の原理による耐性生物の発現」によって次第に効率が低下して行く自然の摂理が働く以上我々も手を抜けないのである。

未だに化学制御が十分にできない有害生物は土壌の中に多い。たとえば、作物の根を害する線虫や甲虫類の幼虫を初めとした土壌害虫は手ごわいものの代表である。また、土壌病害の防除もその現状はもどかしいかぎりである。土壌中に深く根ざす雑草も問題が大きい。「万物は土に還える」と言われるように、土壌には細菌による分解能や物理的な吸着能があって薬物を分解したり、その拡散を妨げたり、また、水の移動による溶脱作用があるので薬剤を単に土壌に混用する方法では限界があり、保護すべき植物に耐病虫害性を与える

ことを目標とした新しいアプローチがもっと必要と思われる。また、病原性のバクテリアやウイルスに農薬として用いられるものは極めて乏しい。さらに植物の病原菌や害虫類がその旺盛な環境適応力によって数年から二十年位で驚くほどの（数百倍に達する）薬剤耐性を獲得することは枚挙に暇がない。このように農薬研究の意義もその身近な標的も我々の手に余るほど存在するが、それらを追求する手法については再考の必要がある。今世紀の初頭における農薬の先導を果したものは、当時でも経済性が高かった金属塩類を初めとする「無機物」と、既に汎用されていた殺虫剤としての「天然有機物」であった。たとえば除虫菊やタバコ葉のニコチンがそれである。無機物は尿素を経て簡単な有機物へと進化を続け、二つの世界大戦の影響もあって、その供給力と適用範囲に限界があった天然物に代わって、この半世紀は農薬の研究開発の主流を占めてきた。

しかし、何十年も同じことを続ければ何か行き詰まりを生じるのは当然とも言える。その最大のものは研究開発の効率の低下である。今から三十年前では一つの農薬の開発に成功するには平均して二千から三千の試作化合物を必要とすると言われたが、それが十年前ではその数倍となり、昨今では数万とも、このままでは十年後にはまたその十倍とも、「天文学的数値」とも予想されている。この予想が当たるかどうかは別としても、その確率が数万分の一に低下したことは明らかに研究手法としての受忍限界を越えたとも言える。これは次の簡単な試算でも示される。即ち、ケミスト一人当たりが年間に平均して150の新しい化合物を合成することは、その質にもよるが、必ずしも容易ではない。3万の化合物を得るには200人を要するが、世界的に最も大きい企業でもこの数を維持するのは決して容易ではない。曲げてそれを可能としても、研究者個人のライフから見て200年も働いて1を達成する確率では人間工学的にもあまりに効率が低い。

新薬の探索研究の主体は新しい展開への起点と

なる先導物質の発見と、それとの類縁性を追求して薬としての性能をきわめる最適化より成り立っている。後者はこれまでの経験の蓄積とその体系化によってその効率の改善が計られているが、前者の「先導の発見」となると問題は格段に難しくなる一途である。先導とは経験や理論からは予測が困難な、本質的に不連続的な存在であるので、これを求めるには「論理的に納得できる」とは必ずしも言えない手法を取らざるを得ない。それは端的に言えば「仮設の導入か、ランダムな試行か」に分けられる。新農薬の探索では圧倒的にランダムな試行が優先されてきた。これは化学構造と生物活性の間に大きなブラックボックスが存在し、且つ新母核を必要とする度合は医薬よりも現実的に高い故に、当然とも言える。未知の要因があまりに多い系では仮設はとかく「下手な考え休むに似たり」の観を呈するからだ。そしてランダム手法はこの数十年間は着実に実績を挙げてはきた。しかし、その間に推定数百万の化合物の選別を経て、近年に至り効率の低下を招いたのは当然の帰結とも言える。そして先導発見の効率の大幅な改善は至上の命題となっている。

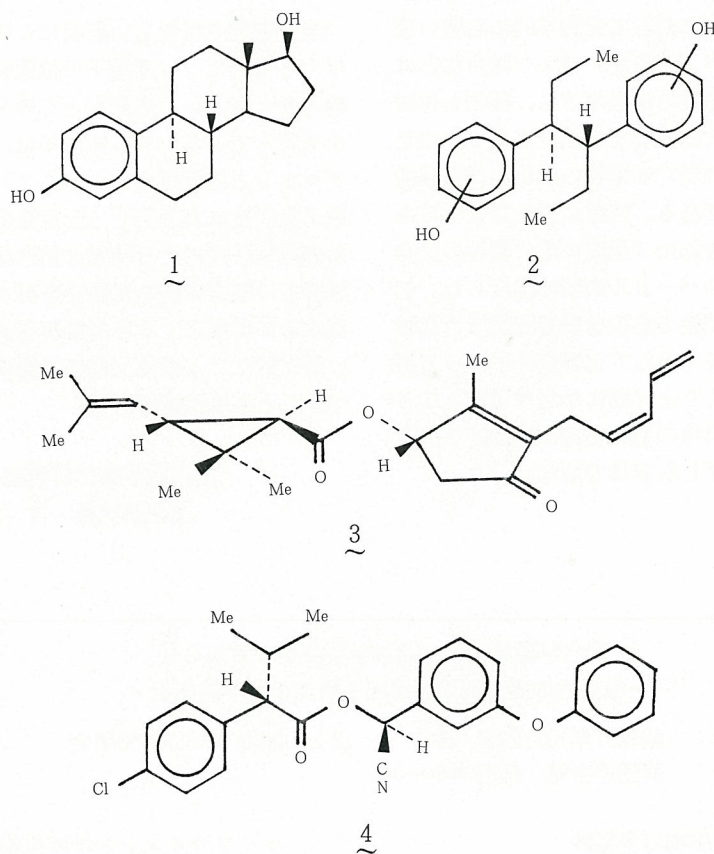
ランダム試行の限界が顕在化してきた昨今、もはや仮設の導入をためらっている時ではないが、それでは「いかに仮設を発生させるか」が問題である。その一法として近年「分子設計」という概念をめぐる論議が盛んとなってきた。しかし設計という言葉には「かなり確かそうなアイデアを具体化するための手段」としてのイメージがあるせいか、私には農薬創製の現状に照らしてあまり馴染めない感がある。その「確かそうなアイデア」はどうしたら生まれるのかが先に問題である。

振り返ってみると、我々は多くの経験を積み上げてはきたが、その割にはその蓄積を体系的に利用していないことが大いに問題だと思う。それは、かのブラックボックス性が災いして「つまり不可解」と諦めの感を深くすることが多かったのも理由の一つであろう。しかしこれを更に突き詰めてみると、我々化学屋は有機化合物の構造と生物活性の相関においても、その習熟の過程で身につけ

た有機化学の徒としての常識と言語の上でのみ解釈を試みているために「より優先すべき共通点や因果律」が見いだせないのではないかと思われる節がある。

例えば、炭素骨格について直鎖と環、単環と多環、芳香環と脂環等など、有機化学では立体的にも画然と区別されている種族も、生物側の受容体との結合においては驚くべき類似性を発揮していると見るべき例がある。古くは医薬でステロイド

のエストラジオール¹とヘキサステロール²、農業では天然物ピレトリン³とフェンバレレート⁴との対比にもみることができる。ここに見られるように、天然の生理活性物質の多くは複雑で合成の困難なものが多いので、これをそのまま合成修飾の先導とすることの困難をかこつよりも、当初より新しい生物等価性による仮設モデルを設定して多様に試行することがもっと必要と思われる。当研究室ではこの理念に沿った幾つかの試行の検証を行っている。



また、類似性を追求するに際して、モデルの機能そのものの再現を計ることのみに目的を限定して、意外な発見の機会を失っている恐れも見逃せないことの一つであろう。これは天然の生理制御物質を先導とするアプローチに際して特に重要と思われる。例えば、昆虫の幼若ホルモン（幼

虫の変態を妨げるホルモン）は「幼虫期が延びるので」幼虫時の加害が問題の分野では不向きとされているが、その作用自体を目標とする限りこの限界は越えられない。しかし、それに似て非なるもの、例えば、幼若ホルモンの受容体に結合するが正しい情報は伝えない反ホルモン様の物質なら

ば、それは変態の攪乱による新しい昆虫制御の可能性を開くことになる。元来、昆虫制御剤の新しいリードはランダム試行では極めて発見し難いものである。研究手法の上で発想の転換と斬新なアプローチが特に必要である。

更に農薬はその施用のあとで医薬とは異なる試験に曝される宿命を負っている。と言うのは、施用されてから標的生物に出会うまで植物か土壌の上でかなり残存しなければならない。簡単なようだがそれは意外に難しい。太陽光に曝される自然界には多くの有機物に対して光化学的にも強い破壊力がある。テルペン性のオレフィン結合などは速やかにオキシドを経て消滅するし、植物も付着した薬物の多くを代謝分解する能力をもつ。また、薬剤抵抗性の生物の多くは薬物の解毒・代謝機能が特に顕著なものである。残留問題を意識するあまり、過去に喧伝された「過度に易分解性の安全農薬」の多くはこのハードルの前に挫折した。勿論、あまりに難分解性のものも残留問題で行き詰まった。この経験を生かして化学修飾によって適度の安定性を与えることは既にかなり可能となったが、総じて易分解性の構造を持つ天然物をモデルとする場合は必ずしも容易ではない。

このように、薬物自体を適度に安定化する課題に加えて、「農薬には標的生物の外側からその生体膜を透過移行できる物性」が要求される。医薬のように注射などは出来ないのである。生体膜は微視的には親水性と疎水性の化学官能基群の綾なす巨大なコンプレックスであり、これの透過をはかる薬剤分子にはその両方に親和できる物性を与える必要がある。それは今までは偶然的に得られた場合が多いが、それを分子設計面で積極的に果たすことが今後の課題である。

当研究室では新しい農薬にこのような必要物性を与える目的でフッ素原子の位置特異的な導入を目的とした新しい反応開発とその分子設計への応用も行っている。フッ素原子は、1) 立体的にはプロトンと同程度の大きさ、2) 元素中で最強の電子吸引性による極性と安定性の付与、3) 独特の外郭電子殻による特異な物性など生物活性分子設計では魅力に満ちた属性を有するが、それを実現するには反応上の自由度が現状では低く、新しい選択的なフッ素化反応の開発のためになされるべきこともまた多い。

農薬化学第二研究室
主任研究員 吉岡宏輔

理化学研究所第9回科学講演会のお知らせ
……微生物の高度利用と遺伝子研究の医学的応用……

日時： 昭和61年10月29日（水） 13:00開場 17:00閉会
場所： 経団連会館 経団連ホール
講演題目：

- | | |
|-------------------|----------------------------|
| 1. 微生物の多様性 | ライフサイエンス培養生物部部長
農博 駒形和男 |
| 2. バイオリアクターの最近の動向 | 化学工学研究室主任研究員
工博 遠藤 勲 |
| 3. 遺伝子研究の医学への応用 | 分子腫瘍学研究室主任研究員
医博 井川洋二 |

問合せ先：開発調査室 Tel. 0484-62-1111, 内線2302~4

新主任研究員紹介



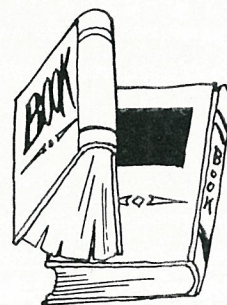
宇宙線研究室

松岡 勝

私は大学院を修了してから20年間宇宙科学の研究を現在の宇宙科学研究所でつづけてきました。理研はかつての仁科研究室の伝統をひく宇宙線研究室からでた偉い先生方を通して比較的身近に感じていました。ただ自由な雰囲気の研究ができるということを知りてあまり深く調べずに入っていました。しかし着任して3ヶ月余り、内情がみえてくるといろいろな問題をかかえていることが分かってきました。第一に理研の特徴を生かした研究課題を考えなければならないということです。これはあたり前のことですが、科学技術庁と文部省の違いを今更ながら認識しなければならないということです。今日、国立大学の共同利用研究所は予算、人材とも大変恵まれて成功しているようです。理研にある多くの研究室は多かれ少なかれ理研の特徴を生かしてこれにたち向わなければなりません。

ところで、これまでやってきた宇宙科学、特に、X線天文学を中心とした宇宙物理学が理研でやれるでしょうか。X線や粒子線など高エネルギー放射線を観測して宇宙を研究する分野はだんだん精密になってきました。実験室内での観測器を転用した比較的やりやすい観測の第一段階は終わりました。最先端の宇宙物理学の研究から要請される新しい観測器や観測方法を考えださなければなりません。基礎科学の最先端は意識しなくても応用につながる最先端の技術を絶えず刺激するものと信じております。さらに、宇宙での基礎実験システ

ムが通産省、宇宙開発事業団、宇宙科学研究所の三者の協力ですすめられています。1990年代に向けて宇宙環境科学(含宇宙物理学)、材料、化学薬品、生命科学等の基礎的研究を宇宙を利用して行なうことに理研も参加することは時代の要請だと考えます。理研内に宇宙を利用して基礎科学を研究するグループが育つことを切に望んでおります。宇宙実験への参加は何年間かの準備期間が必要のため、急には参加できないことも考慮しておかなければなりません。





上 下 ・ 左 右

オーストラリアを2月に訪れたことがある。冬の日本から夏の国に飛んで体調が狂わないかと心配だったが、それはどうということもなく、むしろ時差のないのが非常に楽だった。シドニーではニュウサウスウェルズ大学で国際会議が開かれ、出席者は夏休みの学生寮に泊めてもらった。寮のあたりは古風な建物が多く、その一つは正面を是非写真にとりたかったので、カメラを持って出た日、そこに行くと正面はわずかに日陰になっていた。太陽を仰いでもう暫らくすれば正面にまわるなと思った。

ここまで読んで、南半球に行った経験をお持ちの方は、この後どう話が続くかももうお分りであろう。2時間程して再度その場に立った時、正面の陰は先程より一層濃くなっていたのである。赤道辺では別だろうが、北半球では日中の太陽は頭上から南側にあって、太陽に向かって立つと太陽は左から右へと動いて行く。しかし南半球では太陽は北側にあり「右から左へ」と動く。一瞬とまどった後このことに気付いて自分は今南半球にいるのだとしみじみと思った。

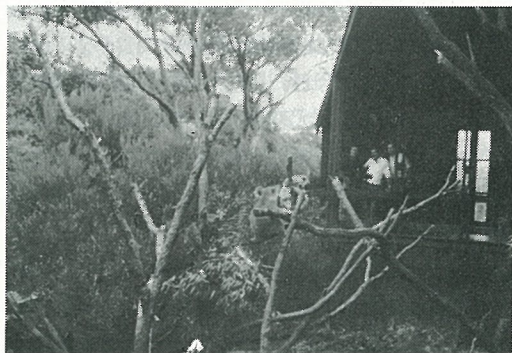
一口に上下左右というけれど、左右は他人と単純に共有できない方向基準である。「云々を向いて左(また右)」といわねば分らない。しかし上下はそうでない。天が上で大地が下というのは万人に共通する(感覚的)基準である。よく、鏡に姿を写した時何で左右は入れ換るのに上下はそうならないのかといわれる。数学者や物理学者はこれを対称性から説明して呉れるけれども、一般人は対称性などといわれると逃げ出したくなる。自

分の感覚的レベルで考えようとする。この時邪魔になるのが、「上下」が我々に対してもつ絶対性なのではないか、という気が私はしている。

ある世界の内側で生活してゆく上で、種々の基準を感覚的に覚え込んで置くのは便利なことだ。しかしその世界を出ればそれはもう役に立たなくなるかも知れない。上下だってそうだ。宇宙船で地球の重力圏から出れば、宇宙船Aに乗った人とBに乗った人とが上下の感覚を共有することは出来なくなる。

例えば地球上にいても、鏡の中の像を見る時には身体に覚えさせた方向基準は捨てた方が良さそうだ。上下左右で考えるのは止めて、上下左右にあたるところに機械的にA, B, C, D, と符号をつけてみれば、上下方向、左右方向というものに特別な意味はなくなり等価なものになるだろう。もちろんこれで問題がすぐ解決する訳ではないが、こうした立場からスタートする方が問題の所在をハッキリさせやすいように思う。これだけのことでも思考の上で少しばかり違う世界に移って見るのだといえないだろうか。

ビーム解析室室長 坂入英雄



コアラ タロンガ動物園 (シドニー)

理化学研究所ニュース No. 88, Sep. 1986

発行日・昭和61年9月30日

編集発行・理化学研究所

編集責任者・中根良平

問合せ先・開発調査室(内線 2304)

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号

電話 (0484) -62-1111 (代表)