

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



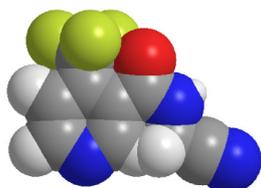
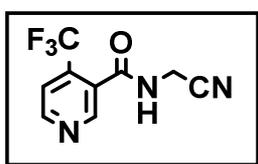
 Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

殺虫剤フロニカミド/ Flonicamid

化学名(IUPAC)

N-Cyanomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

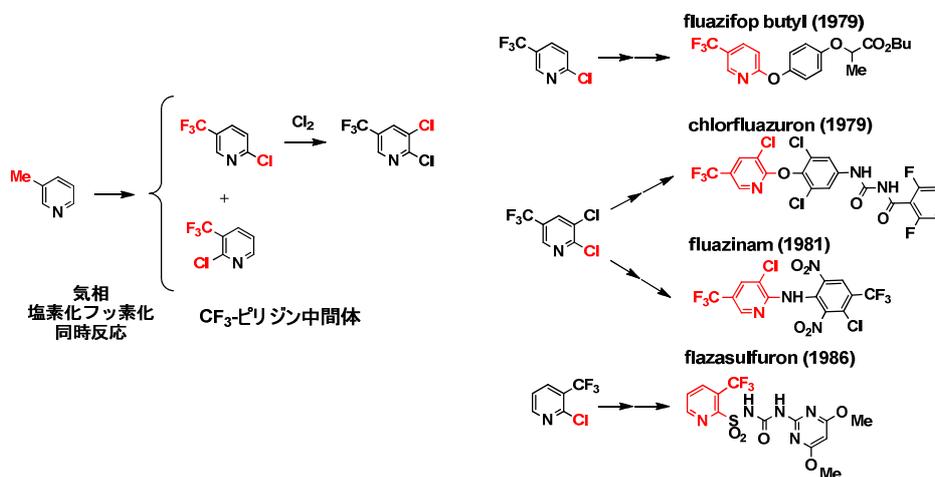
N-シアノメチル-4-トリフルオロメチルニコチンアミド



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

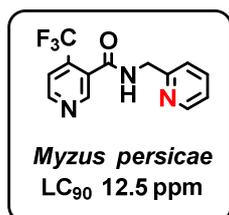
条件2: ピリジン環から炭素鎖で結合

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

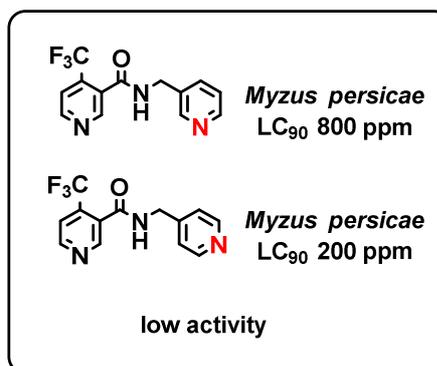
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

フロニカミド創製の経緯③

リード化合物の発見



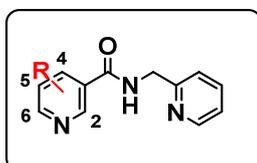
Myzus persicae
モモアカアブラムシ



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

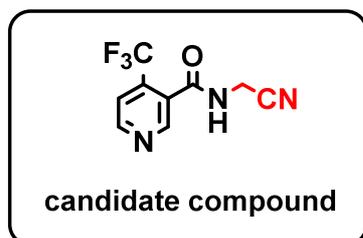
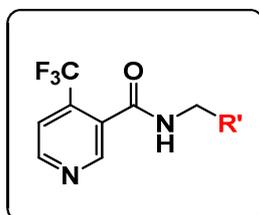


R	<i>Myzus persicae</i> LC ₉₀ (ppm)
4-CF ₃	12.5
2-CF ₃	800
2-Cl	
6-CF ₃	
6-Cl	>800
2-Cl-4-CF ₃	
4-Me	>800
4-OCH ₂ CF ₃	

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	

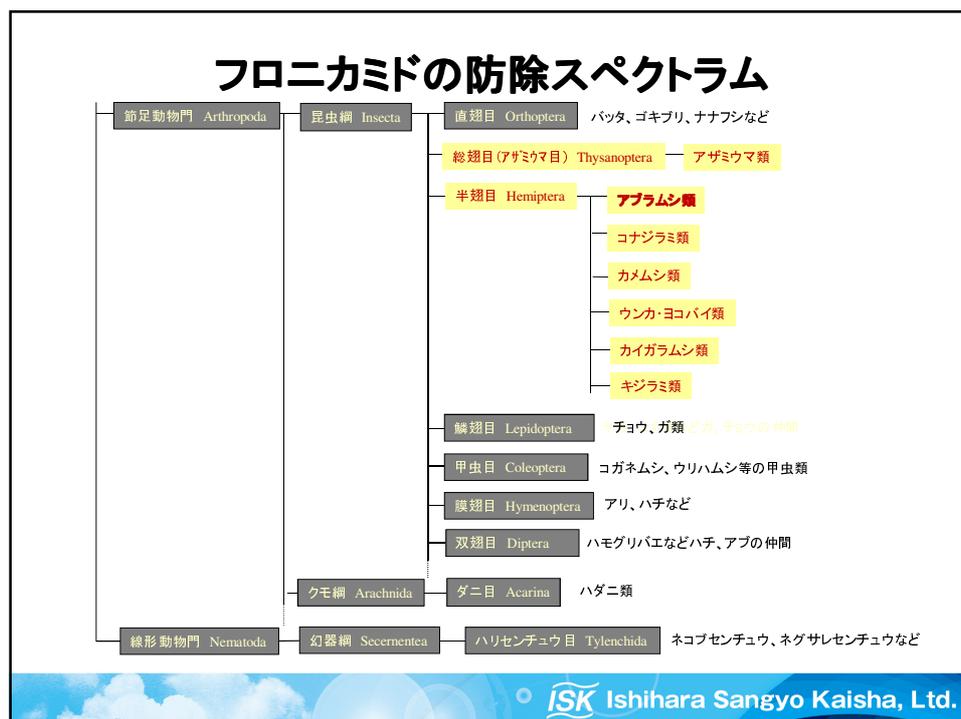
SO ₂ Me	200

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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

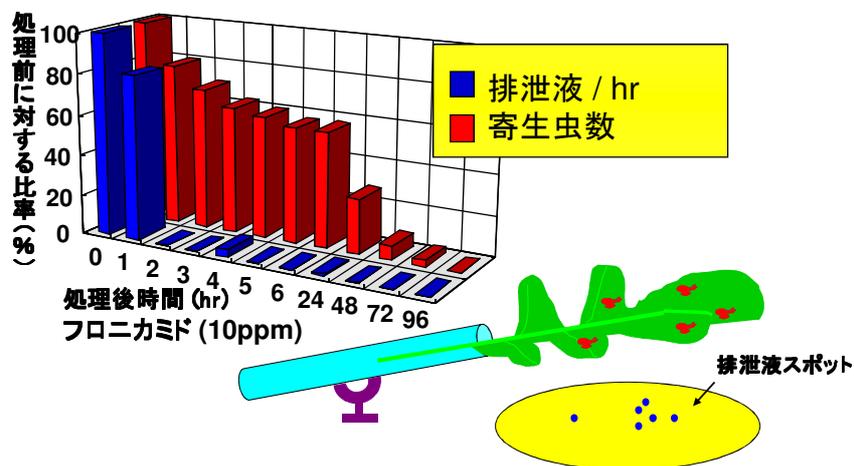
各種アブラムシ類に対して高い防除効果*

- **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



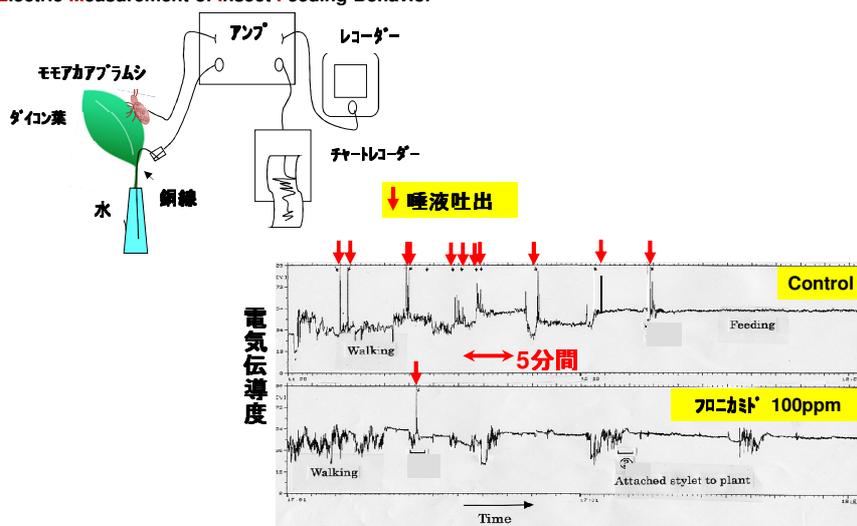
フロニカミド/ モモアカアブラムシに対する吸汁阻害作用



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

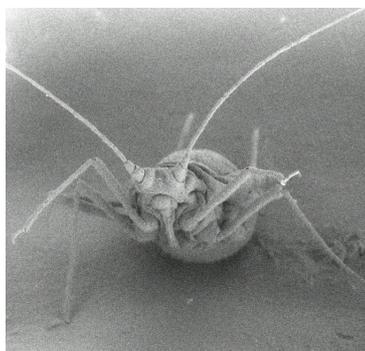


ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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

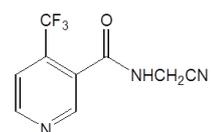
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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
------------	----	-------------

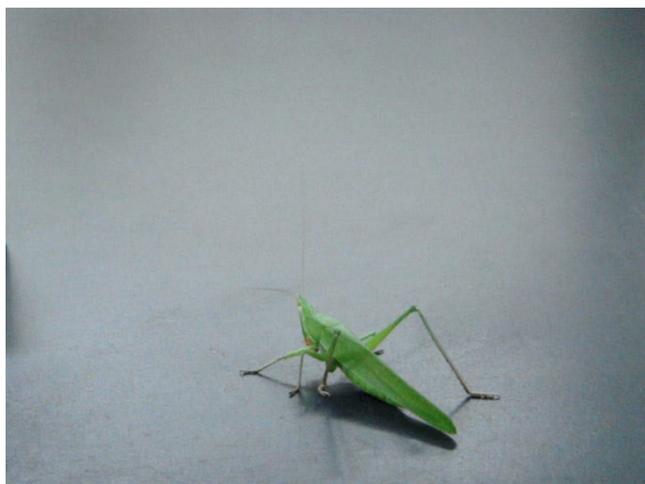


Fonicamid

- 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

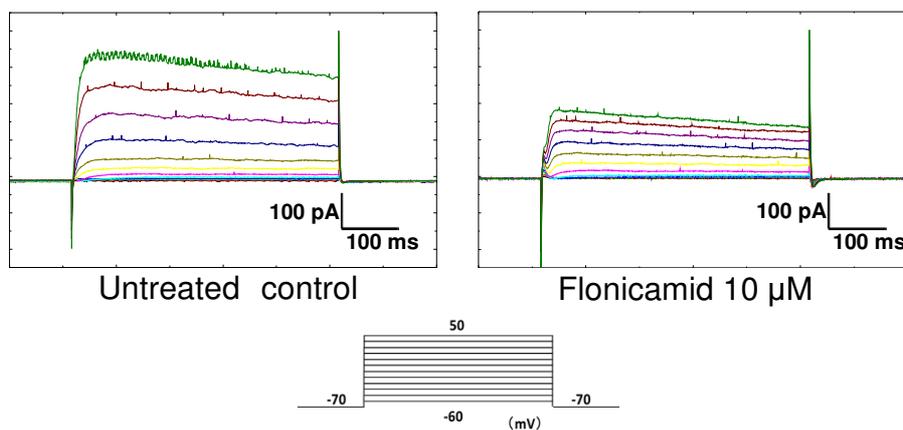


Untreated

Treated with
flonicamid

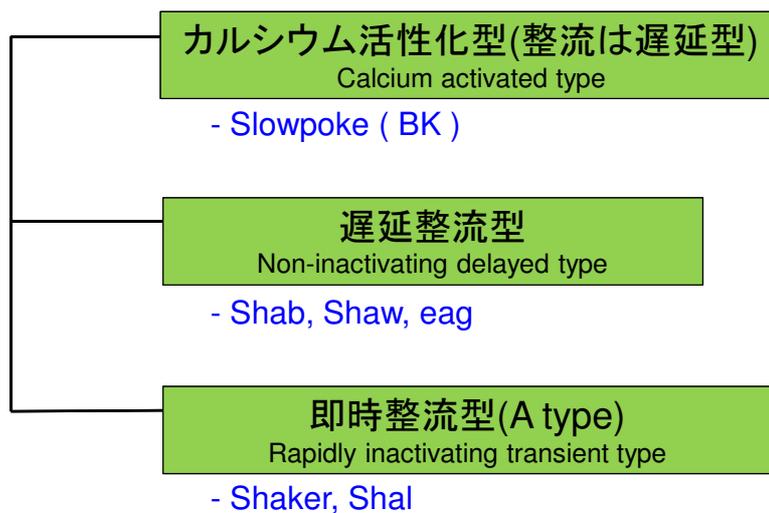
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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



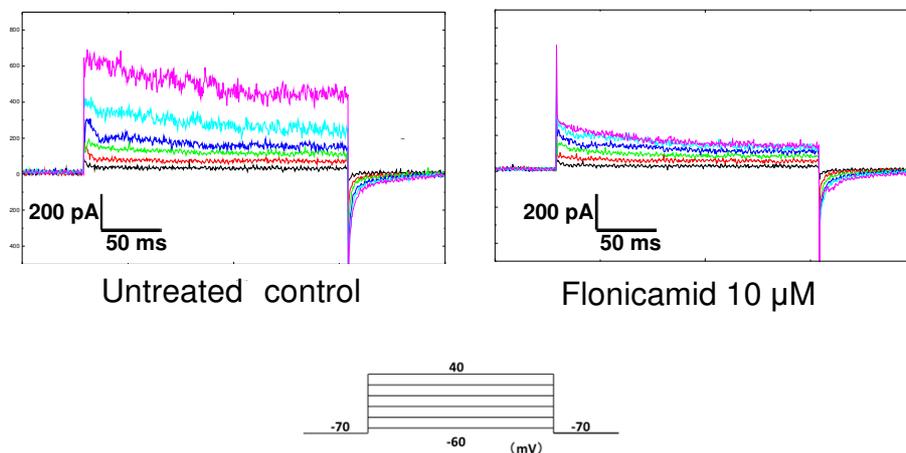
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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)]

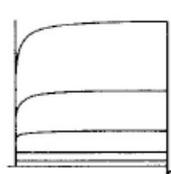
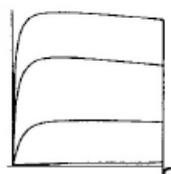


ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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

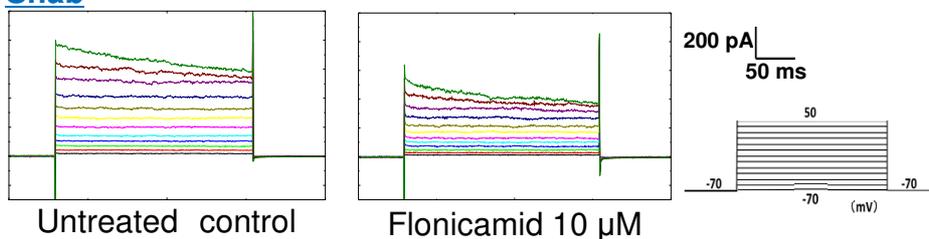
0.3nA
200ms

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

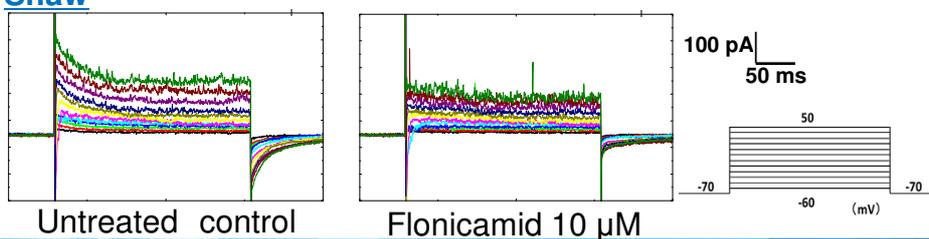
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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

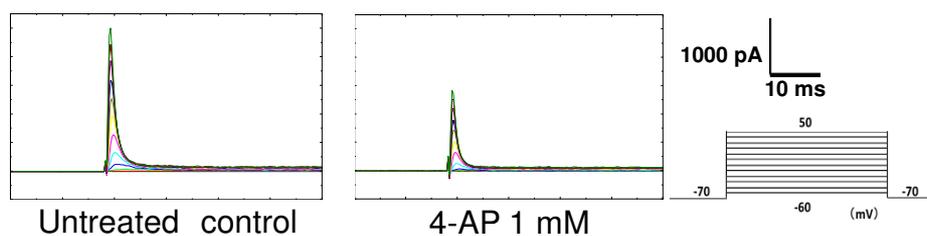


Shaw

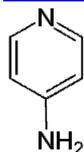


ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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



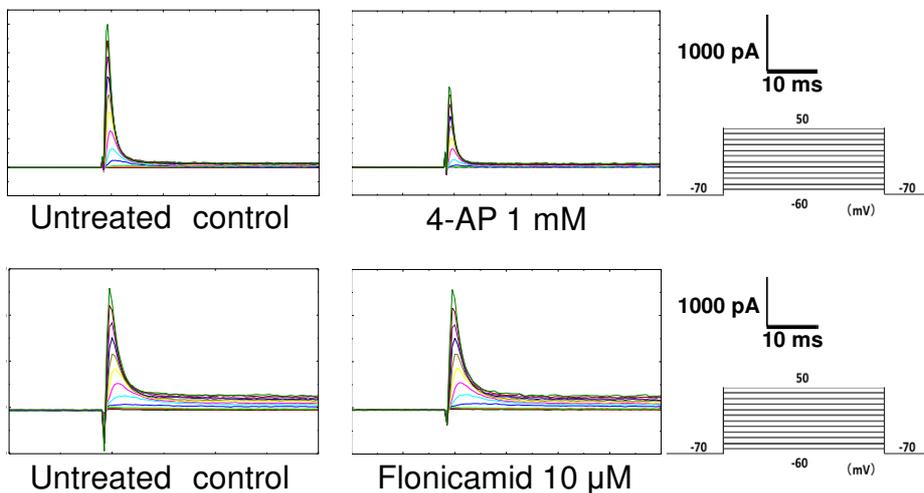
4-AP : 4-Aminopyridine



- ◆ 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

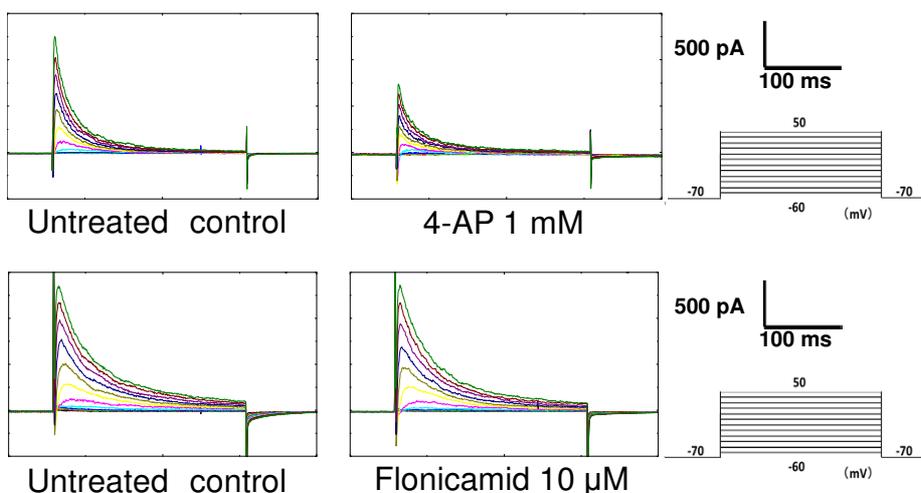
ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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



ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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



ISK Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

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



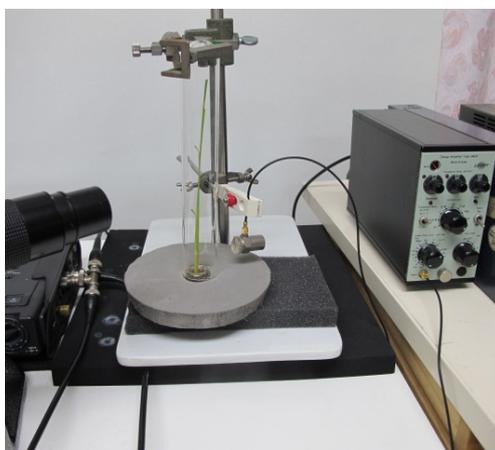
Untreated



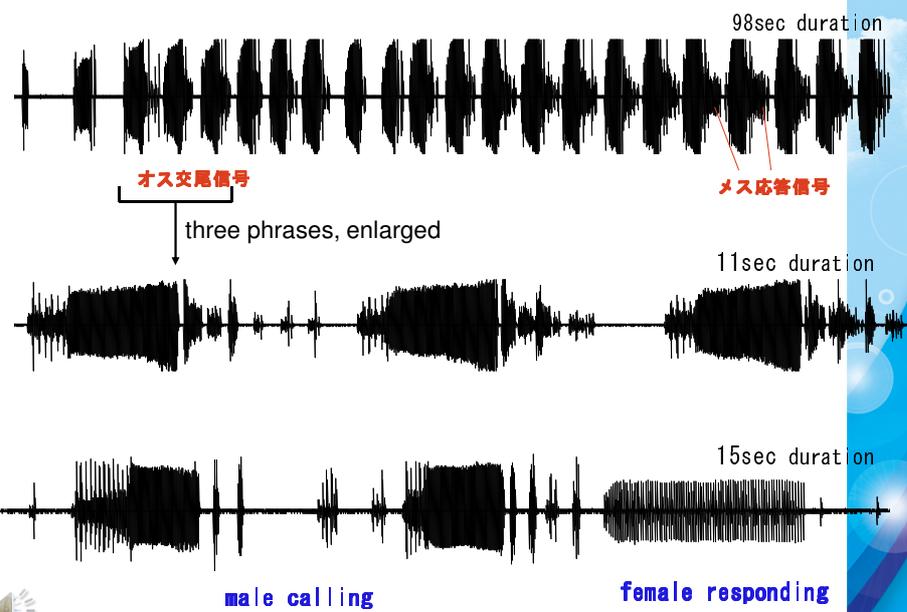
Treated with
flonicamid

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

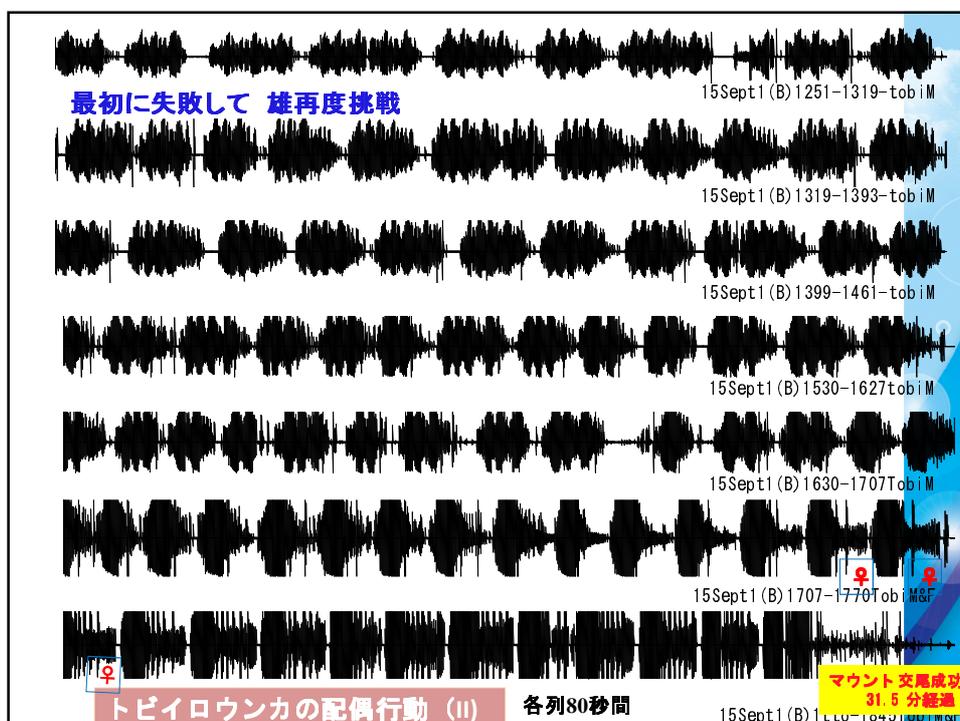
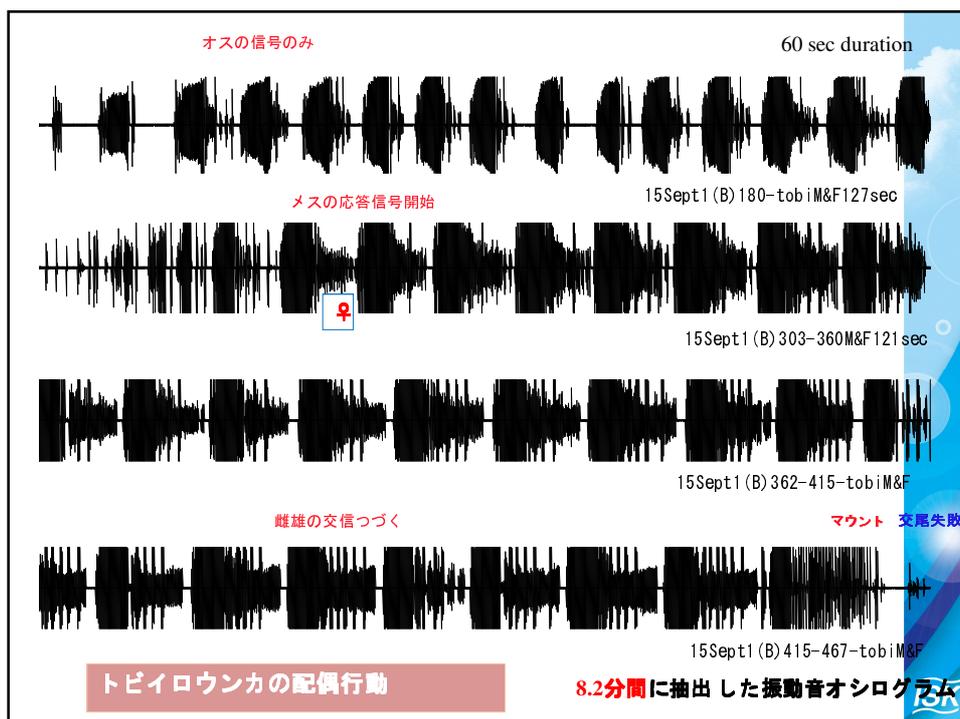


加速度センサ測定装置



基質振動波によるトビロウンカ雌雄交信 初期段階







Thank you for your attention