

イマズスルフロン(TH-913)の研究・開発

武田薬品工業(株) 農業科学研究所 吉川 治 利

1. はじめに

昭和59年、10年前では日本の水稲作付面積は約230万haであり、そこに延べ約500万haの面積に相当する、657億円(出荷金額)の水田用除草剤が消費されていた。つまり、水田には少なくとも年2回の割合で除草剤が使用されていたことになる。その頃の代表的な薬剤と云えば初期一発処理剤としてクサカリンがあり、昭和60年の初期一発処理剤の70%、実に水田用除草剤全体の17%のシェアを占めていた。勿論、初期一発処理剤だけではすまされず、中期剤としてクミリードSM、マメットSM等のSM剤が初期剤との体系で多く使用されていた。当時の日本植物調節剤研究協会(以後日植調協会と省略)の重点課題には水稲関係では体系是正剤(一発処理剤)の開発、難防除雑草防除技術の確立等が掲げられていた。

このような状況の下で、武田薬品工業(株)は昭和59年から、初・中期一発処理剤としての性能を有するような除草剤を見出すという目的意識を持った創製研究を開始し、平成5年4月28日にイマズスルフロン(TH-913)を、水稲用「テイクオフ粒剤」、芝生用「シバタイト」として農業登録を取得し、その年に上市した。更に、同年12月24日にはイマズスルフロンを母剤とする4種の混合剤(アワードフロアブル、バトル粒剤、ハヤテ粒剤、ゴーサイン粒剤)の

農業登録を取得し、昨年2月から上市した。これを機会にイマズスルフロンの研究開発を振り返るとともに、その作用特性の一端を紹介したい。

2. 研究・開発の経緯

研究の発端、研究体制：

前述のように、今から10年前といえばクサカリン全盛であり、一年生雑草と一部の多年生雑草には卓効を示していた。しかし、ミズガヤツリ、クログワイ等の難防除雑草といわれる多年生雑草に対する効果は必ずしも満足されているとはいえなかったように思う。当時、海外ではデュポン社のスルホニル尿素系化合物が次々に開発されており、商品化されたものもでてきていた。日本ではDPX-84混合剤が日植調委託試験中であった。新しい農業を研究開発しようと考えている会社ならいずれの会社でも同じと思うが、当社も独自の水稲用除草剤を開発し、それを通じて農業、ひいては社会に貢献したいと願っていた。この願望を具体的に実現させるため研究所内の体制を整え、プロジェクトを結成した。

当社研究所の合成グループでは古くから複素環の合成研究が精力的に行われ、その成果として白葉枯防除剤「セルジオン」、除草剤「ベノキサゾール」等が創製されたが、その過程でピ

ラゾロ〔5, 1-*b*〕チアゾールの新合成法が見い出され、一般的合成法として確立されていた。このような背景のもとに、図1に示すような、当時画期的除草剤として評価の定まりつつあったスルホニル尿素系化合物のQの部分に、前述のような縮合複素環を導入することを試みた。特に、橋頭位にN原子を有する縮合複素環を導入することをねらった。このような橋頭位にN原子を有する縮合複素環は芳香環 moiety としての新規性が高く、かつ置換基導入の自由度が大きい利点があり、特徴ある除草活性が期待された¹⁾。また、スルホニル尿素系化合物は畑地、水田の両方の条件で除草活性を示し、作物に選択性を発現することから生物面でも非常に興味があった。

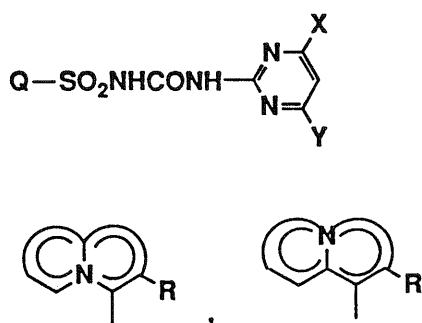


図1. スルホニル尿素系化合物

イマゾスルフロン[®]の選抜経過：

目標とする水稻用除草剤の条件は、人間、動物に安全性の高いこと、環境に優しいことは言うまでもなく、イネに安全で、問題雑草に高い活性を持つことであった。

まず、ピラゾロ〔5, 1-*b*〕チアゾールやピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリミジンを導入したスルホニル尿素を合成し、除草活性を調べた結果、イネ-水田雑草間に選択性を示す化合物が見い出された。この知見に力を得て、更に縮合複素環の種類と置換基を変えて多くのスルホニ

ル尿素を合成した結果、イミダゾ〔1, 2-*a*〕ピリジン環を含むものがイネ-水田雑草間に優れた選択性を示すことを見出した。これらの化合物中より除草特性、選択性の幅、経済性等を総合的に判断してイマゾスルフロン（試験名：TH-913）を選抜した^{2), 3)}。同時に、他の系統のスルホニル尿素系化合物も多数合成し、選択性を示す化合物として更に2剤を選抜した。それらの化合物は社内試験で、いずれもイネに安全性が高く、多くの水田雑草に極めて高い効果を示し、特にミズガヤツリには卓効を示した。このことから、昭和61年より日植調委託試験（沖縄試験、作-1試験、適-1試験）に供試し、実用性検討を開始した。即ち、TH-913粒剤（0.25%）、TH-744粒剤（0.25%）、TH-597粒剤（0.25%）の3剤を委託試験に供した。3剤とも期待通りの非常に良い成績を得たが、その作用性および化合物の新規性の面からイマゾスルフロンを選択した。

TH-913粒剤はイネに安全性が高く、ほとんどの水田雑草に卓効を示すことが確認されたが、その後、更に安定した効果を示すようにイマゾスルフロンの含量を0.3%としたTH-913[®]粒剤として本格開発に向けて委託試験を開始した。なお、イマゾスルフロンは芝生にも適用性のあることが社内試験で判明していたので、その後日植調委託試験において芝生用除草剤としての適用性を検討した。その結果、冒頭に述べたように、シバタイとして上市するに至り、日本芝、西洋芝（ベントグラス、ブルーグラス）の生育期で使用されている。

3. イマゾスルフロンの化学構造、物理化学的性質

イマゾスルフロンの化学構造式は図2に示さ

れるように、新規な環であるイミダゾピリジン環を有しているスルホニル尿素系化合物である。

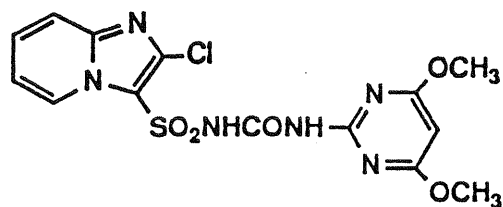


図2. イマゾスルフロン[®]の化学構造

その物理化学的性質の一部を次に示した。

化学名：1-(2-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)urea

コード番号：TH-913

一般名：イマゾスルフロン (imazosulfuron)

商品名：テイクオフ/シバタイト

分子式：C₁₄H₁₃ClN₆O₅S

分子量：412.83

性 状：無色針状結晶

比 重：1.574 (25℃)

融 点：183～184℃ (dec.)

蒸気圧：3.4 × 10⁻¹⁰ mmHg (25℃)

溶解度 (mg/l, 25℃)：

水 = 67 (pH 6.1), 5 (pH 5.1)

アセトニトリル = 2,500

酢酸エチル = 2,200

ジクロロメタン = 12,800

キシレン = 400

分配系数 (log POW)：pH 7 0.05

解離定数 (pKa)：4.0

4. イマゾスルフロンの水稻用除草剤としての特性

作 用 性：

スルホニル尿素系化合物の作用の特徴の一つ

として種子の発芽や塊茎の萌芽の阻止力が低いことがある。イマゾスルフロンの場合も同様で、処理後雑草は発生してから成長が停止し、枯死する過程を通る。成長停止から枯死までの日数は雑草の種類に依存しているが、感受性の草種では出芽後間もなく枯死するので発生を確認するのが難しいこともある。反面、ノビエのように出芽してから抑制までに時間を要するものは、抑制までに薬剤の十分な濃度が維持されない場合はそのまま成長し、結果として効果不足と判断されることがある。雑草の生育期処理では処理後雑草の成長を停止させ、枯殺させるが、一部の雑草では成長が停止したままで枯殺までに日数がかかることがある。このため、調査時点で残存と判定されるが、その後イネとの競合に負け、ほとんどの場合問題にはならなくなる。殺草スペクトラム、殺草ステージ幅：

イマゾスルフロンはノビエを除く水田の一年生雑草及びマツバイ、ホタルイ、ウリカワ、ミズガヤツリ、ヘラオモダカ、ヒルムシロ、クログワイ、セリ等の多年生雑草の出芽前(萌芽前)から生育初期までの処理で、表1⁴⁾に見るように極微量で極めて高い効果を示す。

このように、殺草スペクトラムおよび殺草ステージ幅が広いということは処理適期幅が広くて使用し易いことにつながる。特に、ミズガヤツリに対してはこれまでのスルホニル尿素化合物と比較しても明らかに高い効果、抑制作用を示すことが社内外の試験で明らかである。兼業農家などで1週間置きにしか農作業が出来ない場合には、この処理適期幅の広いことは有効である。表1でもわかるように、イマゾスルフロンはノビエにも効果を示し、特に生育初期のノビエに対しては高い抑制効果を発揮するが、出芽前処理においては残効性の面で不足するので、

表 1. イマゾスルフロン除草効果

草 種 名	処理時期	地上部乾燥重制御率(%)	
		0.45g/a	0.9g/a
タイヌビエ	出 芽 前	66	85
	1.0 葉 期	93	98
	2.5 葉 期	83	92
コ ナ ギ	1.0 葉 期	>99	>99
	2.5 葉 期	97	97
ア ゼ ナ*	子 葉 期	>99	>99
	2~4 葉期	82	90
キカシグサ*	子 葉 期	>99	>99
	2~4 葉期	85	83
ウ リ カ ワ	1.0 葉 期	95	98
	2.7 葉 期	93	96
オ モ ダ カ	2.2 葉 期	95	97
	4.2 葉 期	96	96
セ リ	萌 芽 期	>99	>99
	1~2 葉期	97	95
ヒ ル ム シ ロ	0~1 葉期	96	96
	2~3 葉期	93	95
イヌホタルイ	出 芽 前	96	97
	2.1 葉 期	99	99
	3.5 葉 期	98	98
ミズガヤツリ	1~2 葉期	99	99
	3~4 葉期	94	96
コウキヤガラ	2~3 葉期	93	95
	3~4 葉期	81	87
クログワイ	茎 未 発 生	90	91
	茎 2~3 本	79	86

*：アゼナ，キカシグサは観察による評価

0（作用なし）～100（完全枯殺）

1/5,000 a ワグネルポット試験（屋外）

処理21～28日後調査

結果的に実用的でなかった。実用面ではテイクオフ粒剤はノビエに有効な前処理剤との体系処理で使用されるが、これを使い易くするため、ノビエに効果のある化合物、特に残効性に優れる化合物との混合剤として上市した。イヌホタルイに対してもノビエの場合と同じような現象が認められたので、出芽前のイヌホタルイに効果の高い、特に残効のあるダイムロンとの混合剤として実用化した。

効果，薬害の変動要因との関係：

イマゾスルフロンは土性，温度，水深，漏水等による効果の変動，即ち環境による効果変動が小さい。イネの移植深度が極端に浅くなり，根部が薬剤にふれるような条件では薬害が出易くなるのはこれまでの除草剤と同じであるが，その程度は小さい⁴⁾。また，漏水，水深，温度，移植後日数（＝処理時のイネのステージ），土性等によるイネの生育への影響は小さく，イネに対する安全性が大きい。このことから，製剤中のイマゾスルフロンの含量を地域によって変える必要は無く，全国的に同一製剤を使用できることはイマゾスルフロンの特長である。

吸収部位：

ミズガヤツリとイネを用いた実験から，イネでは茎葉部に処理された場合が最も地上部生育への影響が小さく，根部と茎葉部，あるいは根部のみに処理した場合は影響が大きかった。また，ミズガヤツリでは茎葉部処理で地上部生育への影響が小さいことはイネの場合と同じであったが，根部のみより根部と茎葉部に処理した方が地上部生育への影響が大きかった⁵⁾。このことは，イネの根部に薬剤を触れさせないことが薬害から守ることであり，ミズガヤツリの幼芽部に薬剤を接触させることが防除効果を高めることにつながることを示している。

イネの品種：

イネの品種と薬害についての詳細は未検討であるが，今までの日植調委託試験結果では特定の品種で薬害が強くなるような傾向は認められていない。インディカ種とジャポニカ種間の感受性比較についても未検討であるが，これらは今後の検討課題である。

以上のように，イマゾスルフロンではノビエを除く水田の一年生雑草及び多年生雑草に対して9（a. i.）g/10 a で実用的な効果が得ら

れ、水稻に安全性が高く、環境条件での効果・薬害の変動も小さい。また、人畜・魚介類・野生生物（蚕、ミツバチ）にも安全であり、非常に使用し易い薬剤である。

5. イマゾスルフロン の作用機構

スルホニル尿素系化合物はアセトラクテート合成酵素（通常ALSと呼称されている）、この酵素はバリン、ロイシン、イソロイシン等の分岐鎖アミノ酸の生合成を司る酵素であるが、を阻害することが作用機構とされている。

エンドウおよびダイズの切除根を用いたバリン、イソロイシン等のアミノ酸添加によるイマゾスルフロン の阻害からの回復実験から、これらのアミノ酸がイマゾスルフロン による阻害を回復することが示された⁶⁾。更に、対象作物であるイネを用いた実験でも同様な結果が得られた⁷⁾。このことから、イマゾスルフロン は分岐鎖アミノ酸の生合成経路の初期段階におけるアセトラクテート合成酵素を阻害することにより、バリン、イソロイシンの生合成を妨げることが推察された。事実、イネおよびエンドウからのALSに対するイマゾスルフロン の阻害力を調べた結果、 I_{50} 値はイネでは栽培条件によって多少異なるが14~45 nM、エンドウでは24 nMであり⁷⁾、これはDPX-84やNC-311で報告されているのとはほぼ同等の阻害力であった。エンドウのALSにおけるピルビン酸に対するイマゾスルフロン の阻害様式は非拮抗阻害の傾向を示した⁷⁾。このことから、イマゾスルフロン の主たる作用点はALSの阻害であると考えられた。

6. イマゾスルフロン の選択性とその機構

イネ-雑草間の選択性：

イマゾスルフロン の各種の植物に対する影響を調べた結果から、図3に示されるように、イネと水田雑草間に選択性を示すことが明らかである⁵⁾。

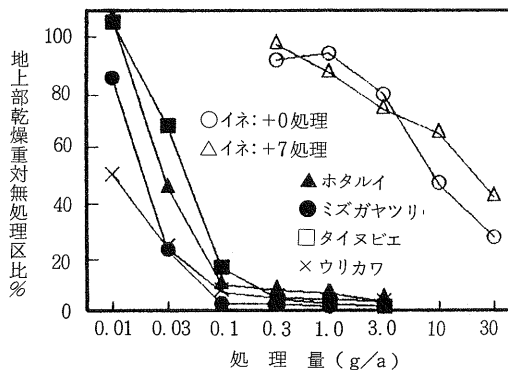


図3. イマゾスルフロン の各植物に対する影響
1/5,000 a ワグネルポット試験（温室内）
雑草は0.9~1.2葉期に処理
処理28日後調査

選択性の機構：

一般に、作物と雑草間に選択性の生じる要因としては、薬剤の吸収量の相違、植物体への透過量の相違、植物体中での移行性の相違、代謝・分解能の相違、作用点での反応の相違等が考えられる。イネや各種雑草から得たALSに対するイマゾスルフロン の阻害力を調べた結果では、感受性に大きな相違がなかった（表2）⁵⁾。

表2. 各種植物のALSに対するイマゾスルフロン の50%阻害濃度

	I_{50} (nM)	ALS 活性*
タイヌビエ	26	98
ウリカワ	58	80
ミズガヤツリ	20	89
コムギ	19	116
イネ	14	412

*: nmole アセトイン/hr/mg タンパク質

このことから、作用点でのALS阻害程度の相違が選択性を引き起こしているのではないことが明らかである。

イネとミズガヤツリを用いた吸収部位の実験

で、イマゾスルフロン[®]の阻害からの回復が茎葉部処理でミズガヤツリよりイネで大きかったことから、茎葉部中での代謝速度の違いが選択性の要因であると推察した。実際、切除葉を用いた代謝研究から、イマゾスルフロン[®]のイネ切除葉身部中での半減期は4.0～5.1時間であるのに対して、ミズガヤツリ切除葉中では25.8～35.2時間であった⁸⁾。イネ、ミズガヤツリのいずれにおいてもイマゾスルフロン[®]のモノ脱メチル化が起こり、主要代謝物として1-(2-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-ylsulfonyl)-3-(4-hydroxy-6-methoxy-pyrimidin-2-yl)urea (HMSと略称)を与えた(図4)⁶⁾。

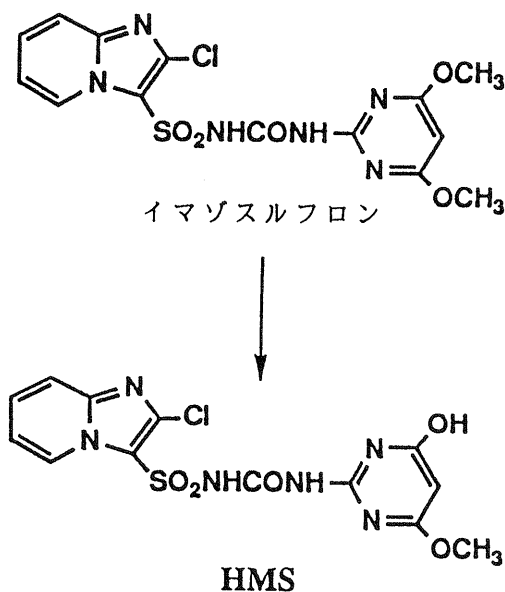


図4. イマゾスルフロン[®]のイネおよびミズガヤツリ葉部中での主要代謝経路

また、HMSのイネ切除葉身部中での半減期は46.6～51.6時間であるのに対して、ミズガヤツリ切除葉中では83.3～130.8時間であった⁸⁾。このHMS(脱メチル体)は活性が非常に弱く、HMSへの代謝が解毒機構の一部と考えられる。

このような代謝速度の相違がイネーミズガヤツリ間の選択性発現の大きな要因と考えられる。

7. イマゾスルフロン混合剤の開発

実用場面でイマゾスルフロンを一発処理剤として使用していくためには、更にノビエに対する効果、特に持続性を適当な補助剤で補強しておくのが好ましいと判断した。また、イヌホタルイの多発田、だらだら発生の水田でも安心して使用できるような混合剤化をめざして種々検討し、イヌホタルイに出芽前から出芽初期に卓効を示すダイムロンを補助剤として混合することを決定した。結果としてイヌホタルイのだらだら発生時でも完全に抑制することができた。

米国では水田でもスルホニル尿素系化合物で、一部のカタツムリグサ科雑草に抵抗性がでていたとの情報がある。日本では今のところ抵抗性の出現はなく、今後あってもほしくないことであるが、ダイムロンとの混合剤であることが、これら抵抗性発現防止に役立つのではないかと考えている。抵抗性発現に関しては以下に述べるヒエ剤との混合剤であることもその発現阻止に役立つように思う。

混合剤の第1段階としてピリブチカルブ(アワードフロアブル)、エスプロカルブ(ゴーサイン粒剤)、プレチラクロール(ハヤテ粒剤)、メフェナセット(バトル粒剤)等を選択し、イマゾスルフロン[®]の性質を十分発揮できる混合剤とすることができた。ハヤテ粒剤は藻類にも効果の高い初期一発処理剤として、バトル粒剤とゴーサイン粒剤は初・中期一発処理剤として上市した。また、ピリブチカルブとの混合剤であるアワードフロアブルは製剤形態をフロアブルとし、処理の省力化を図れるものとした。幸い成分の物性と製剤形態の相性が良く、拡散性に

優れたフロアブルとすることができた。アワードフロアブルはイネに対する安全性が高いことから、イネの移植直後から使用でき、通常の水田の中に入っての手振り散布は勿論、その拡散性の良さから畦畔からの手振り散布処理、水口処理、田植機に装着しての田植同時処理、ラジコンヘリコプターによる滴下処理（RCH散布）等も可能であり、今後の除草剤の処理のあり方を変えていくものと期待している。

8. お わ り に

研究を開始してからイマゾスルフロン（TH-913）として上市するまでに9年の歳月を費やしたことになるが、その間日本植物調節剤研究協会をはじめ、国公立の試験場の先生方、関係メーカーの方々等関係者各位のご指導、ご協力を得て順調に開発を進めることができた。この場をかりて感謝の意を表したい。

除草剤に限らず農薬の開発には10年の歳月を必要とする。したがって、新しい薬剤の研究開発には10年先を見据えて取り組まなければならないが、農業をとりまく環境や農業の形態が今後どう変化するのかの予測が難しく、容易なことではない。一昨年、近年希にみる冷害による米不足に端を発し、米国、タイ、オーストラリア等からの輸入による米不足の解消が図られた。今後は一定量の外国産米が輸入される部分解放が実施される。これらをにらんで農業の変革、水田の大型化や労働力不足、農業従事者の高齢化の進展等によって、省力化、省資源化が一層加速されていくものと思われる。現に、除草剤分野では省資源、省力の観点からフロアブル剤、1kg剤、ジャンボ剤等の開発が急速に推進されている。また、水田の大型化に備えた除草体系の一部として、除草剤散布の機械化（滴下マ

ン、まきちゃん、RCH）の検討も着々と進められている。除草剤に限らず農薬開発にはこれまでに述べてきたように、1剤の農薬を世に出すためには、10年という長年の研究期間と、一説によると数10億円という莫大な研究費の投資が必要である。従って、ひとたび世に出した農薬は長く愛用していただけるようにしていきたい。今後により良い除草剤を開発すべく努力を続けるつもりである。楽しむ農業、楽しむ除草法ができるようになればと願っている。

以 上

参 考 文 献

- 1) 石田泰雄・太田一成・伊藤滋之・吉川治利：第9回農薬デザイン研究会要旨集 40～41 (1993)。
- 2) Y. Ishida, K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki, J. Yamada, Y. Kando, K. Masumoto, T. Kamikado and H. Yoshikawa: Abstr.; 7th Int. Congr. Pestic. Chem. (IUPAC), Hamburg, 01A-46, 1990.
- 3) Y. Ishida, K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki and H. Yoshikawa: J. Pesticide Sci. 18, 175～182 (1993)。
- 4) 山脇孝博・長井輝代・田中 易・吉川治利：雑草研究 39 (別号I), 24～25 (1994)。
- 5) 田中 易・山脇孝博・吉川治利：雑草研究 39 (別号I), 150～151 (1994)。
- 6) 清水直史・坂本順子・神園博史・太田一成・田代茂喜：日本農薬学会第19回大会講演要旨集 86 (1994)。
- 7) 田中 易・吉川治利：雑草研究 39 (別号I), 152～153 (1994)。
- 8) 神園博史・坂本順子・田代茂喜・吉川治利：日本農薬学会第19回大会講演要旨集 87 (1994)。