

新局面を拓く光学活性農薬

—植物に多様な応答を示す光学活性物質—

宇都宮大学雑草科学研究センター 重川 弘 宜

はじめに

作物栽培における植物調節剤の役割は、単に雑草を制御するだけに止まらず、作物を正常に栽培する上で大きな役割を果たしている。植調剤の中での有機化合物が登場したのは昭和20年代のフェノキシ系化合物に始まり、その後、多種多様な農薬が登場し、食糧生産に多大なる貢献をしてきたことは、除草剤等の植調剤の開発・普及に携わっている方面には大きな勇気となっている。

雑草の制御、作物の生育の活性化に働く薬剤は、薬剤と生物の間の応答によってひきおこされた結果である。即ち、薬剤の活性は生物の中にある特定の受容体に作用（親和）したときに発揮する。生物は、動物、植物、微生物あるいは高等生物、下等生物に至るまでその体を構成している基本的物質に大きな違いがない。アミノ酸を構成成分としているタンパク質や糖類、リン脂質などから成り、これらはその他の構成成分との相互関係により高次元の立体構造を形成し、その結果として特定の機能が備わる。高次の立体構造に変化が生じると機能は発揮できなくなる。除草剤耐性雑草の出現に見られる現象である。特定の機能を持つ受容体は、アサガオの蔓や巻き貝の螺旋のように、鏡に映した時、お互いに重なり合わない構造的性をとっているのが普通である。このことをキラリティー・chira-

lity(掌性)をもつという。即ち、左手と右手の関係、実像と鏡像の関係にある。植調剤等の生理活性物質が受容体（生物）と相互関係をするときに、受容体は掌性をもつ構造であるため、活性物質の立体的構造の違いを認識し、その結果は活性の質的・量的な違いにつながる。光学活性農薬を使用したときに、このような違いが生体内で起こる。天然物を除くと、我が国で登録になっている光学活性農薬は未だ多くない。しかし、世界の情勢を客観的に分析すれば、光学活性農薬の登録は増加の一途をたどることは間違いない。

ここでは、生物活性と光学異性という観点から、光学異性に関する基礎的知見について紹介し、光学異性現象が将来もたらすであろう利点についても述べてみたい。光学活性農薬が実際の場合面に登場してきた背景及び今後のあり方についての論評がこれまでに多く散見する(1)。この原稿を書くに当たって参考にした。

1. 光学活性とは何か

分子不斉(dissymétrie)の概念は19世紀の初頭から中葉に醸成した。ファント・ホッフおよびビオールの炭素化合物の立体化学、酒石酸等の旋光性の発見、バストゥールのぶどう酸の光学分割・乳酸発酵の研究により立体化学と生命現象の扉が開かれた。

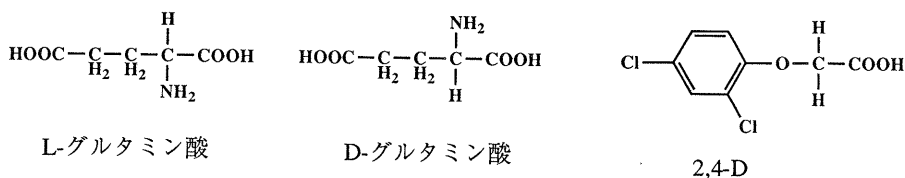


図-1 キラルな構造とアキラルな構造

生命活動を担っている物質は、もちろん植調剤をはじめ低分子・高分子を問わず、キラリティーを有するものが多く、左と右の興味ある現象は、この自然界では尽きない(2)。

光学活性体の存在が可能な分子をキラル(chiral)な分子という。キラルな分子とは重なり合わない鏡像体の存在が可能な分子、すなわち「左手と右手」の関係にある立体異性体を含む可能性がある構造で、アキラル(achiral)な分子は実像と鏡像が重なり合うものである。呈味成分の1つであるL-グルタミン酸の構造は、鏡に映した構造(D-グルタミン酸)とは重ならない。共に同じ平面構造であるが鏡像関係にあり、光学活性物質で、異なる生物活性を示す。2,4-Dはアキラルな構造で光学不活性である。キラルな構造を持つものに光学活性(旋光性を示す)が存在し、アキラルの構造は光学不活性(旋光性を示さない)となる。(図-1)

1) キラルな構造であるための条件

キラルな構造性に光学活性現象の存在が可能となる。分子が光学活性であるための必要十分条件は、分子構造に対称面、対称点、回映軸をいずれももたないこと(即ち、左手と右手の関係が生じるもの)で、そのためには以下の要素を含む必要がある。(図-2)

イ) 中心性キラル化合物

4本の単結合をもつ炭素原子は正四面体構造をしている。炭素原子にそれぞれに異なる置換基が付いている(不斉炭素原子という)化合物

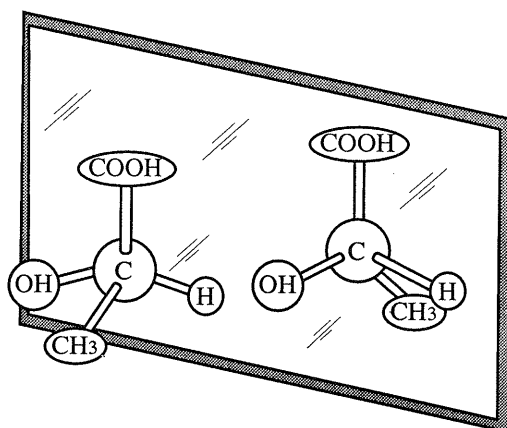


図-2 乳酸の正四面体構造、実像(R-体)と鏡像(S-体)

は、光学活性体の存在が可能となる(グルタミン酸やmecoprop)。炭素原子の他、Si, Ge, N, P, As, Sb, Sを含むものに光学活性が期待される。有機リン系農薬(多くは殺虫剤)にはキラルなものがあり、その一部は光学活性体としての生物活性が調べられている。除草剤にも不斉炭素原子を含む中心性キラル化合物が多くある。

ロ) その他のキラル化合物

キラル中心をもたない構造でも、分子全体の構造がキラル(重なり合わない鏡像関係)であれば光学活性となる。多くの構造性に観察されるが、ここでは、軸不斉をもつ除草剤metolachlorを例にとる。図-3のようにmetolachlorには不斉炭素原子と軸性の二つのキラリティーにより4個の光学異性体が存在する。この場合、植物活性は中心性キラリティーに大きく関与し、軸性キラリティーはそれほど関与していないことが分かっている。

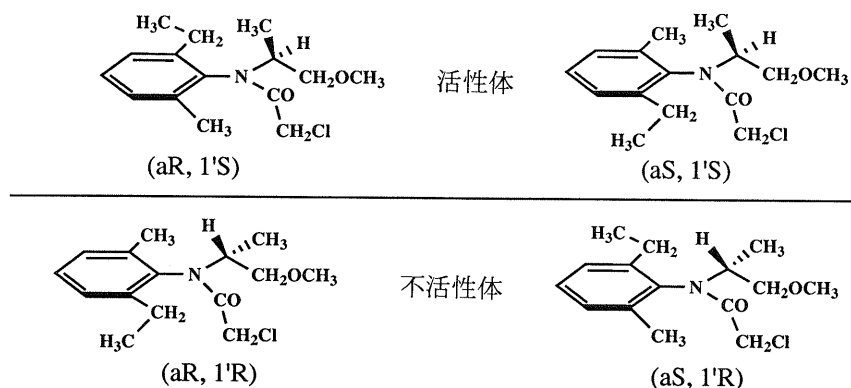


図-3 metolachlorの軸不斉と中心性不斉による光学異性体

2) キラル化合物の性質

キラルな構造を示す化合物は、鏡像関係にある化合物の存在が可能である。例えば、乳酸は1個のキラル中心を含むため、2個の異性体（光学異性体）が存在する。このような異性体を鏡像異性体あるいは対掌体（エナンチオマー）という。一般に、 n 個のキラル中心を持つ場合は、最大で 2^n 個の異性体の存在が可能である。話を簡単にするため、乳酸を例にとるが、光学活性体はl-乳酸とd-乳酸である。l-乳酸とd-乳酸の当量混合物をラセミ体と云い、乳酸には合計3種の化合物がある（表-1）。光学活性体であるl-乳酸とd-乳酸は旋光性を除いて物理化学的性質に差がなく、ラセミ乳酸は両活性体とは物性が異なる。製法に見られるように、生物はd-乳酸を作る（乳酸発酵）。一般的に、鏡像関係にある光学活性体は、融点、沸点、溶解性、クロマトグラフ（GC, TLC, HPLCなど）などに対して同一の性質を示し、旋光性を異にする。生物との応答性は異なる場合が多い（後で詳述する）。生物と

の応答性の違いは、生物の酵素等の反応の場がキラルな構造化（掌性）を有していることによる。従って、クロマトグラフィーにおいて最近

用いられているキラルカラム（分離剤の素材に糖や光学活性化合物を結合させたものを用いキラルな場を形成している）を用いれば、光学異性体を分離（区別）することが可能となる。化学合成によっては、一般に、光学活性体のみを作ることは難しい。しかし合成化学の進歩により、キラルな場を合成反応系（光学活性な試薬・触媒、酵素を用いる）に設定することにより光学活性体を化学合成したり分離することが可能となっており、進歩著しい分野である。

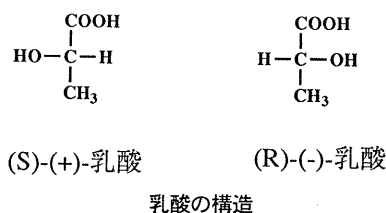


表-1 乳酸の異性体と性質

	融点(℃)	比旋光度	製 法
l-乳酸	53	-2.6	d1-体の光学分割で得られる
d-乳酸	53	+2.6	発酵で得られる
d1-乳酸	17	0	化学合成で得られる

3) キラルな構造を持つ除草剤・植調剤

我が国の農薬登録中、除草剤および植調剤の登録は、平成10年10月現在、除草剤(有効成分)

125剤、植物成長調整剤35剤となっている。光学活性体としての登録は数例に止まっているが、キラルな構造性を有しているものは多く、以下のものがある。(op)は光学活性体としての登録があるもの、(np)は天然物である。

(1) 除草剤 (29剤中、1 剤が光学活性体、1 剤が天然物)

アミプロホスメチル、アロキシジム、イマザキン、イマザモックス、イマザビル、エスプロカルブ、エンドタール、キザロホップエチル、グリホシネート、クレトジム、クロメプロップ、シジュロン、シハロホップブチル(op)、ジメタメトリン、ジメテナミド、ジメピペレート、シンメチリン、セトキシジム、トリアジフラム、ナプロアニリド、ナプロパミド、ビアラホス(np)、フェノキサプロップエチル、ブタミホス、フルアジホップ、プロマシル、プロモブチド、メトラクロール、M C P P

(2) 植物成長調整剤 (7 剤中、1 剤が光学活性体、2 剤は天然物)

アブシジン酸(np)、イナベンフィド、ウニコナゾール-P(op)、ジクロプロップ、ジベレリン(np)、バクロブトラゾール、フルルプリミドール

2. 生物活性とキラリティー

有機化合物は、天然由来、合成品とに関わらず、生物に対して薬理作用を持つものが多い。このような生理活性物質を構成している分子には「左向きと右向き」の関係にあるものから成り立っているものがあり、医薬を初めとして農薬、甘味物質、香料及び高分子化合物等でさまざまな有用な作用が見いだされている。キラルな構造を持つ化合物は、一般にはそれを構成して

いる光学異性体のうち、いずれか一方が有用で、より強い生物活性があるとされていた。しかし、今日では生物活性とモレキュラ・キラリティーの関係は、それほど単純なことではないことが分かってきた。

光学異性体の多様な生理活性がモレキュラ・キラリティーとの観点から重要視されたのはそう古いことではなく、サリドマイドの催奇形性に「左手と右手」の関係、即ちモレキュラ・キラリティーが強く関係していたとの報告が契機となった(3)。モレキュラ・キラリティーはさまざまな現象の解明にも利用されている。例えば、光学活性な分子のラセミ化率を測定し、古代物質の年代を確定する研究や、加齢の研究がある(4)。年齢を重ねるにしたがい目の水晶体中のタンパク質を構成しているL-グルタミン酸がD-体に変化し、その変化率から生物学的年齢が推定できる。

1) 光学異性と生物活性の関係

キラルな構造を有する生理活性物質の薬理作用様式とモレキュラ・キラリティーの間には複雑な関係が生じることが知られている。そこには単に薬効の強弱だけでなく、質的な変化も含まれ、それらは全て生物と有機化合物の相互作用による受容体・作用物質複合体の構造変化に包含されている。キラリティーと薬理作用様式は詳しい分類の方法も提案されているが、基本的には表-2に示したように類型化できる(5)。

表-2にあるように、生物とキラル化合物の関係には多様な側面が見られ、これは元を糾せば生物の多様性に帰する、と考えてもよい。今日、医薬の分野ではモレキュラ・キラリティーが重要なキー・ワードとなっている。モレキュラ・キラリティーと生物活性に関する書籍、

表-2 光学異性と生物活性 (文献5に拠った)

1. 構成している光学異性体の一方にのみ特定の生物活性が存在する
2. 構成している光学異性体が質的にも量的にも同一の生物活性を示す
3. 構成している光学異性体の生物活性は質的に同一であるが、力価が異なる
4. 構成している光学異性体が質的に全く異なる生物活性を示す

総説等は多くあり、貴重な知見を提供してくれる(6)。

2) 植物生理活性物質とキラリティー

植物生理活性物質を初めとする農薬(除草・殺菌・殺虫剤)と生物(昆虫, 植物病原菌, 植物)の間でモレキュラ・キラリティーの観点からみて数多くの興味ある報告がある。特に昆虫を取り巻く分野では多くの研究がみられ、昆虫

ことが1983年に見いだされ、作用性の違いがキラリティーの違いで説明された(11)。この現象はキラリティーと薬理作用の分類からは分類4(表-2)の異質の薬理作用を示す例として、植物と真菌との間でのキラル認識の違いが示され非常に興味深い。これに関する総説が数多く出され、この現象を利用した殺菌剤・植調剤の開発例も多い。(図-4)

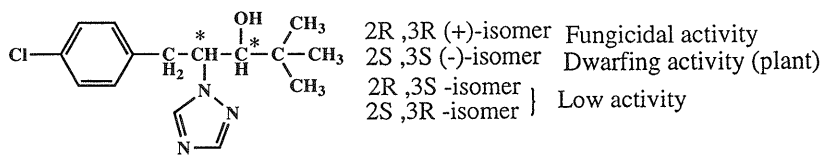


図-4 paclobutrazolの光学異性体と生理活性

フェロモンに対する昆虫のアンテナ(受容部位)の感受性の多様性が注目されている(7)。光学活性農薬のキラリティーと生理活性(8)や、植物ホルモンの立体構造と活性(9)、インドール酢酸関連物質のキラリティーと植物活性(10)など興味深い総説も多い。また、最近、農薬とキラリティーについて良書が出版された(1-c)。ここでは、植物に対して成長調節作用を示す興味深い例を紹介する。

(1) 植物と菌に対して二重の活性を持つ化学物質

エルゴステロール生合成を阻害するpaclobutrazolやtriadimenolは、植物に対して重要なホルモンであるジベレリン合成阻害と植物病原菌に対する抗菌活性に有利な立体構造が異なる

(2) 光学活性な構造を持つ除草剤・成長調節剤

植物に対し生物活性を有する有機化合物は、除草剤、植物成長調節剤、植物ホルモンをはじめその他の農薬を含め多くのものがある。除草剤と植物成長調節剤だけをみても、キラルな構造(光学異性体の存在可能な構造)のものは多いが、光学活性体が用いられている(上市予定も含む)ものは少ない(図-5, The Pesticide Manual, 11版, British Crop Protection Council, 1997より抽出)。キラルな構造を有する除草剤や植調剤の薬理作用とキラリティーは分類1と分類3に属するタイプのものが殆どである。そのためこれまではキラルな除草剤・植調剤の登録は、ラセミ体として取得するのが一般的であった。以下に、光学異性との関係で生物活性

が報告されているものの構造的特徴について概説する。

(a) フェノキシプロピオン酸型化合物

2,4-D関連化合物であるフェノキシプロピオン酸系除草剤は乳酸型のキラル構成体から成り、R-体が活性である。その多くは分類3に属する。dichloprop-P, mecoprop-P

(b) アリロキシフェノキシプロピオン酸系

この系統のものは基本的には(a)と同様のキラル構成体から成り立ち、R-体が活性体である。clodinafop-propargyl, cyhalofop-butyl, fenoxaprop-P-ethyl, fluazifop-P-butyl, haloxyfop-P-methyl, HC-252, propaquizalofop, Quizalofop-P,

(c) アリルアラニン系

D-アラニン(構造的には乳酸と等価)をキラル構成体としたアミド化合物である。flamprop-M

(d) クロロアセトアミド系

metolachlorの構造的な活性は興味深い(図-2)。中心性キラル中心と軸性キラル中心を有し、4種の光学異性体の存在が可能である。(aR, 1'S)体が活性体であり、軸性キラル中心は活性にそれほど関与していない。dimethenamideの場合も(S)-体が活性体である。

(e) protoporphyrinogen oxidase(Protox) 阻害剤

キラルな構造を有するprotoporphyrinogen oxidase 阻害剤の除草活性やProtox阻害活性等の生物活性が一方の対掌体に強く存在するとの報告がある。

(f) 有機リン系

有機リン除草剤ではチオリン酸アミド型に属するDMPAの活性が調べられており、ウシノケグサには、(-)体が(+)体の約24倍、ラセミ体の2.7倍の高い活性である。また、S-71はイネ、ヒエ

ともに(-)体が活性体であり、イネヒエ選択性は大きい。

(g) 天然物

bilanafosやジベレリン、アブシジン酸がある。

(h) 矮化剤

paclobutrazolやtriadimenolに代表されるazole系化合物は、先に述べたように一方の異性体が矮化作用を有している。uniconazole-P (図-5)

(3) 光学活性除草剤の挙動

生体内に吸収されたキラル分子は、生体内でさまざまな生化学反応により代謝され分解・活性化・解毒化等の変化を受ける。生化学反応を受けるさい光学異性体の構造的な違いで速度論的に代謝産物に差があることは、多くの医薬等の事例でも知られている。また、プロキラルな構造的な場でも、生化学反応のさいキラルな場が形成され代謝速度、代謝産物に差が生じ、光学活性な代謝産物に変化することも知られている。特に、シトクローム系での酸化反応では上記の反応が頻繁に起こっている(12)。除草剤でも生体との間でさまざまな反応が起こり、散布された薬剤が植物体内や、土壤微生物によりキラル反転やラセミ化を伴った代謝を受けることも報告されている。

(イ) キラル反転とラセミ化

脂肪酸合成系、オーキシン受容体に関与して活性を現すとされるアリロキシフェノキシプロピオン酸系に属す除草剤にはhaloxyfop, diclofop, fluazifop, quizalofop等があり、エステル誘導体の茎葉処理剤が開発されている。プロピオン酸の α -位にキラル中心を持ち、活性型は共に(R)-体である。そのため茎葉処理では(R)-

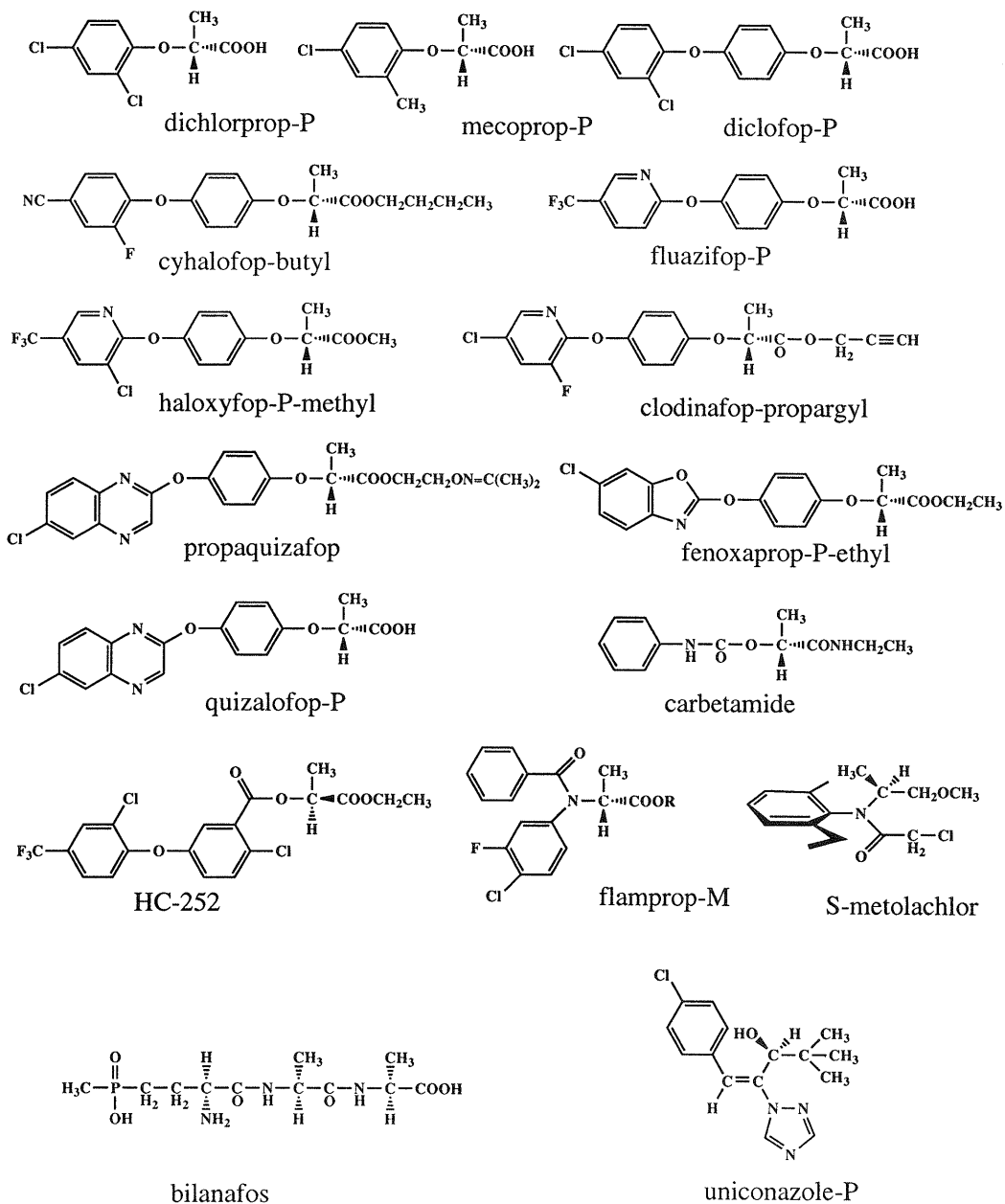


図-5 光学活性な除草剤, 植物生長調節剤

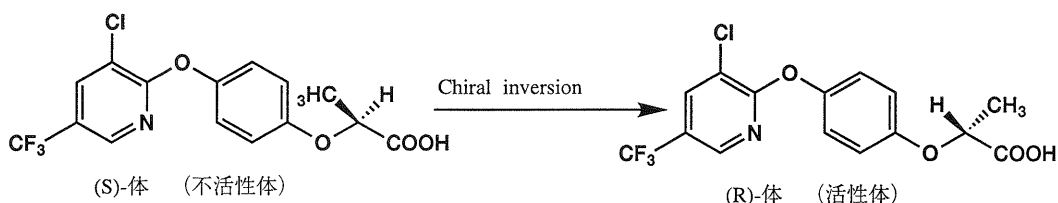
体の活性が高くなる。しかし、ラセミ体および対掌体の(S)-体は土壤に処理した時に(R)-体との活性に差がなくなる(13)。これは(S)-体が土壤中で微生物の作用によりキラル反転し活性型の(R)-体に変化することによる(14)。また、ラットでは(S)-体は(R)-体に急速に反転することも報告されている(15)。キラル反転だけではなく、ラセミ化機構による変化の報告もある。(R)-flamprop-methylのラットでの加水分解では一部ラセミ化される(16)。そのメカニズムも関連する医薬品で提案されている(17)。

(ロ) エナンチオ選択的分解

フェノキシ系除草剤MCPPはキラル化合物であるが、スイスではmecoprop-Pとしてその(R)-体が除草剤として使用されている。この除草剤はラセミ体、光学活性体としての使用に関わらず土

壌中では(R)-体が多く検出され、湖水からは(S)-体が多く検出される事例もみられる。また、アトラジン等のs-トリアジン除草剤の各種動物でのエナンチオ選択的な代謝の違いがみられる(アトラジンのS/R比; rats: 76/24, pigs: 49/51, humans: 28/72)。上路らはメトラクロールの土壤中でのエナンチオ選択的分解について調べた結果を報告している。

このように、医薬の分野ではこれまでも指摘されていることではあるが、除草剤をはじめとする農薬でも、光学活性体だけでなくアキラルなものの生物活性、生物分解・環境動態の立体化学から見た多様性が指摘され始めており、環境動態学および毒理学研究でのモレキュラ・キラリティーの関心が高まることが期待される(18)。(図-6)



(R)-体は(S)-体の1000倍の活性を持つ。その為、茎葉処理では(S)-体は活性を示さない。しかし、(S)-体は土壤中で7日間で(R)体に変換する(14-C)。ラットで速やかに(S)-体から(R)-体へ変換する(15)。

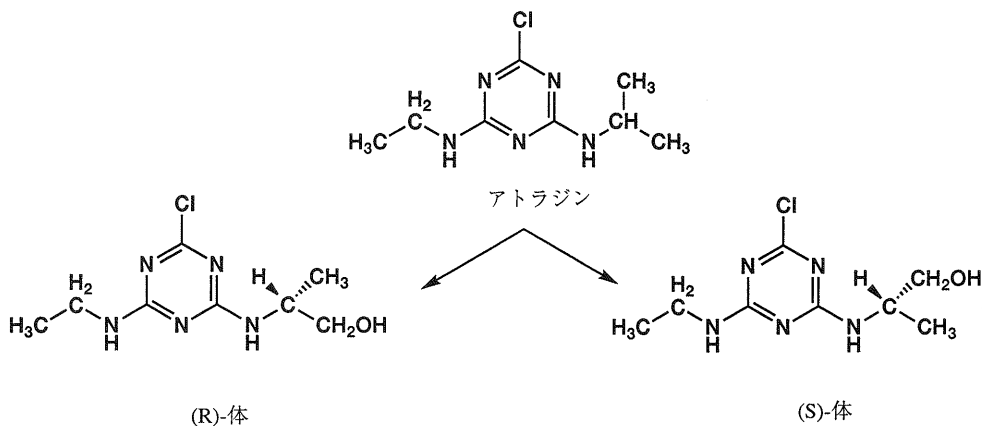


図-6 haloxyfopのキラル反転とアトラジンのエナンチオ選択的代謝

4) キラリティーを利用した植物の多様性の 発見

宇都宮大学雑草科学研究センターで見出された現象を紹介し、モレキュラ・キラリティーが植物の多様性発見に大きく関与していることを述べたい。

(1) s-トリアジン化合物のキラリティーと 生物活性の多様性

s-トリアジン系除草剤として分類される化合物は、1950年の初頭から植物の生育を阻害することが見出され、その後今日まで、多くの関連除草剤が開発されている。s-トリアジン骨格をもつ植物生理活性物質の作用性は、光合成とは関係ない代謝系へも作用するが、植物の生命活動として最も重要な光合成反応 (PSII反応系) を特異的に阻害することにより発現する。

イ) 葉枯れ症状のでないs-トリアジン除草剤

1980年頃までに提示されていた光合成を阻害するs-トリアジン除草剤の構造的特徴は、シマジン、アトラジン、シメトリンに代表される「2-位、4-位の二個のアミノ基に比較的簡単なアルキル基を置換している」ということであった。構造的な変化 (物性的変化も伴う) による作用性の変化を期待し、メチルベンジルおよびジメチルベンジル基をもつs-トリアジン化合物 (図-7) を合成し、その生理活性を検討した。その結果、水稻栽培にとって、今日でも最も問題になるタイヌビエが、光合成系の阻害によると考えられる葉枯れ症状と出芽初期からの成育阻害型の作用 (光合成系とは関係が無い代謝系が阻害されたと推察される) の二つの症状を呈する枯殺現象が観察された。その後、多くの関連化合物を合成し、活性と構造との間に興味深い相関が存在することを明らかにした (19)。

ロ) 光学活性と作用性

ラセミ体で発現した作用の二重性は化合物それ自身の構造的な起因していると考えるのが妥当である。解析の結果、従来の光合成阻害活性は(S)-体により強く発現され、暗条件下でのヒエの根部伸長阻害活性は(R)-体により発現された。即ち、光依存型阻害作用は(S)-体に、非依存型阻害作用は(R)-体によってエナンチオ選択的に発現されることが分かった。これを反映し、湛水土壤処理試験では、(S)-体で処理されたヒエは光合成阻害に基づく葉枯れ症状を呈し、(R)-体でのヒエは出すくみ症状と濃緑化を伴った生育阻害型の症状を呈した。ラセミ体を処理したヒエは最初(R)-体型の症状を呈し、その後、葉期が進むにつれ葉が水面に垂れ、退色する(S)-体型の症状を示した。ラセミ体の作用の二重性は、それを構成している両光学異性体により発現されたことを顕著に示し、キラルな構造を持つ化合物は二種以上の作用様式で多重的に植物を制御する可能性が示された (20)。

一般のs-トリアジン除草剤は水田の強害雑草の一つであるミズガヤツリ (*Cyperus serotinus* Rottb.) に対しては活性が低い。しかし、ミズガヤツリに対し顕著な生育抑制型の除草活性を示すものもあった。また、(R)-体はミズガヤツリのリゾームの出芽を積極的に促進する作用を有していた。この作用は植物ホルモンのサイトカイニン類でのみ発現され、(R)-体がサイトカイニン様活性を有していることが示された (21)。

このように、キラルな構造を持つs-トリアジン化合物は従前のs-トリアジン系除草剤とは異なる作用様式を持ち、複数の作用様式で植物の生長を制御し、それぞれがキラリティーで説明される特異な化合物群となった。このアイデアは更に展開し、新しい作用性を持つ芝生用新規

R1, R2 =H, CH3 Y = CH3	PS II 阻害 活性 (明)	根部伸長阻害 活性 (暗)	サイトカニン様活性 (リゾーム出芽促進)	殺草症状 (湛水土壤試験)
R	弱	強	大	濃緑化・出すくみ
S	強	弱	無	葉身下垂・退色
R S (ラセミ体)	中	中	中	初期:濃緑化・出すくみ 初-中期:葉身下垂・退色

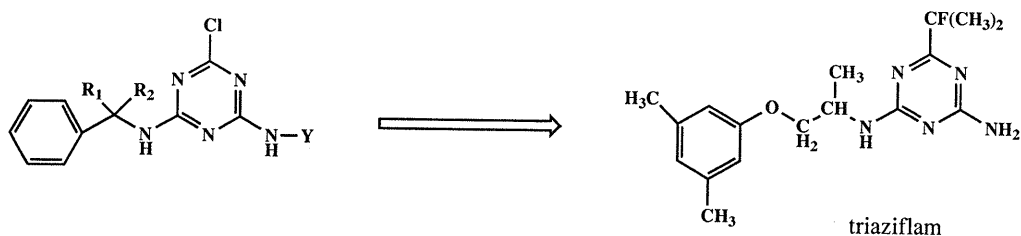


図-7 多様な植物活性を持つS-トリアジン構造と構造展開

s-トリアジン除草剤(triaziiflam)の上市に至った(22)。

(2) ウレア化合物のキラリティーと生物活性の多様性

イ) 葉害軽減効果とカヤツリグサ科雑草制御

ダイムロンはカヤツリグサ科雑草に対する除草効果とスルホニルウレア除草剤のイネに対する葉害を軽減する二面性を有している(23)。このダイムロンの構造は、二つのメチル基が同一の炭素に付いており、アキラルである。二つのメチル基の一方を水素に置換した化合物は、キ

ラルな構造となり二つの光学異性体の存在が可能となる。それぞれの光学異性体を別々に合成し活性を調べると、(R)-体には除草活性が強く発現し、(S)-体には葉害軽減効果が強く発現した。即ち、ダイムロンの持つ二面性が、不斉炭素上のメチル基の違い(プロキラリティー)により説明できることを示している(24)。(図-8)

ロ) イネ科植物の系統分類とキラル認識

イネ科植物は世界の主要なエネルギー源となっているイネ、ムギ類、トウモロコシ、ソル

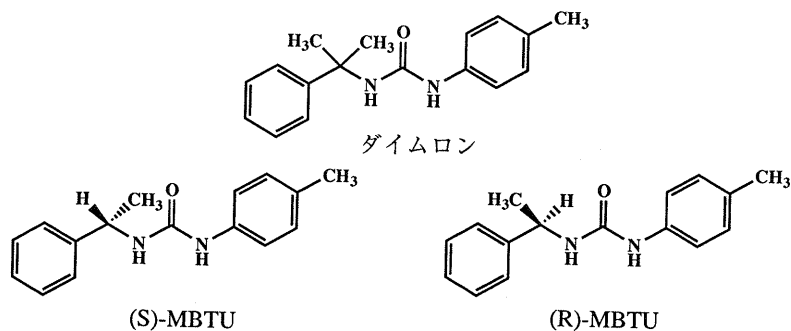


図-8 多様な植物活性を持つダイムロンと光学活性MBTU化合物

ガム等を含んでいる。これらの作物栽培ではイネ科植物が防除対象雑草となり、イネ科属間選択防除というイネ科特有の問題も提起され、イネ科植物は生物学的・化学的側面から研究対象として魅力的な特質を具備している。

イネ(*Oryza sativa* L.)と食用ピエ(*Echinochloa crus-galli* var. *frumentacea* Wight)の根部伸長が上記の光学活性なウレア化合物の別々の異性体により阻害された(24)。即ち、イネに対しては(R)-体が根の伸長を強く阻害するのに対し、ヒエは(S)-体により強く阻害された。ムギおよびトウモロコシもイネとは逆のキラリ認識様式を示した。

これまでに検定したイネ科植物でのキラリ認識の形式から、大別して二つのグループに分類することができる(25)。一つのグループはイネに代表され、(R)-体により強く応答性を示すもので、他は鏡像異性体の関係にある(S)-体に強く応答するヒエやムギに代表されるものである。それぞれイネ型応答性とムギ型応答性と仮称する。

イネ型イネ科植物にはタケ亜科 *Oryzeae* (イネ) 連植物の *Oryza* 属, *Leersia* 属, *Zizania* 属, *Chikusichloa* 属があった。これらが類似したキラリ認識を示したことは興味深い。また、イネの進化を考える上で、*O. sativa* と *O. glaberrima* および多くの野生イネが類似した応答性を示していることも示唆深い。

同じタケ亜科でも、*Phaenospermateae* 連タキキビ(*P. globosum* Munro) (日本と中国に分布する一属一種の遺伝子資源としても貴重な植物) と *Streptochaeteae* 連の *S. spicata* の根部伸長は共に(S)-体によって強く阻害され、イネ連と応答性が異なりムギ型応答性で、ヒエやムギ類と類似したキラリ認識を示した。尚、タケ亜科

植物をタケ亜科とイネ亜科に分ける分類法もある(26)。この分類法によれば、上記のイネ連植物の特異なキラリ応答性と分類が対応するが、その詳細については今後の進展を待たないと明確には論じられない。

その他のイネ科植物では、コムギ (Chinese Spring, 農林61号), オオムギ, *Aegilops cylindrica* を含め検定した *Triticeae* 連植物 (*Secale cereale* L.) および *Poeae* 連の *Lolium multiflorum* もムギ型応答性を示した。*Paniceae* 連 *Echinochloa* 属の *crus-galli* var. *frumentacea* Wight, *crus-galli* (L.) Beauv. var. *crus-galli* および *colonum* (L.) Link, *Andropogoneae* 連の *Sorghum bicolor* および *Zea mays* L. もムギ型応答性を示した。

最近、山形大学の佐々らは、糸条菌 *Acremonium roseum* 14267 の生産する (S)-(+)-2-インドールプロピオン酸と、その対掌体である合成の (R)-(-)-体のイネ、カラスムギ、オオムギに対する阻害活性を調べ、イネに対しては天然型の (+)-体が活性体であり、ムギ類には (-)-体が活性体であった、と報告している(27)。イネ科植物でのキラリ認識の逆転現象がイネ科植物全体ではどうなっているのか、植物分類との関係が存在するのかは、今後の興味深い課題である。

ここで紹介した二種の光学活性な植物生理活性物質、s-トリアジンとウレア化合物、は、植物に対して異なる光学異性体が質的に異なる作用性(前出の表-2の分類4に属する)を示した。このような植物に対する興味あるモレキュラ・キラリティーと生物活性の関係は、この事例が始めてであった。

3. 農業と光学異性の諸問題

光学活性体を農業として開発することに対

し、さまざまな観点からその長所・短所(?)が論じられている(1a)。これまでも農薬の登録申請には、薬効・安全性・品質に関する諸データの開示とともに、主成分の製造過程で生成し製品に混入する他の化合物(副生成物及び不純物)については、その割合・物性・生物学的性質等の開示が求められてきた。これと同様のことがキラル化合物にも当てはまる。キラル化合物は光学異性体の存在が可能であるため光学異性体の混合物と見なせ、もしそれを分離精製せずに農薬等の製品として世に出せば、その製品の中には活性主成分と同時にその他に、目指す活性のない(少ない)、または異なる様式の活性を持つ化合物が混入する(この場合は光学異性体であるが)こととなる。しかしこれは単に、農薬だけの問題ではなく、医薬をはじめ我々の生活に関与している全ての物質の問題であると理解すべきであろう。

医薬では既に、単一の光学活性体(シングルエナンチオマー)としての登録が望ましく、被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体についても体内動態を検討することが望ましいとの方向性が示されている。光学異性体を含むものについては単一のものに分離し、物質として単一の純粋なものとして登録(薬効・毒性・代謝を含め)に関する諸事項をクリアーすることが世界的な理解である(米国FDA, 1992年)。農薬についても基準、概念が変化せずに推移することは考えられないであろう。

光学活性農薬の開発が遅れてきた主な要因として経済性が指摘できる。現時点でも、医薬品、香料や食品関連化合物および限られた農薬(ピレスロイド殺虫剤、ステロール合成阻害殺菌剤、フェノキシおよびアリロキシフェノキシ系除草剤など)で光学活性体を製造する技術(合成・

分離・精製)が確立され、工業化が完成している。しかし、ラセミ体としての製造と比較したとき、まだまださまざまな障壁を解決する必要がある。その結果、原体製造経費高騰についての懸念も否定できず、これが最も光学活性体の拡大を制限していることであることは周知のことである。ここ数年の合成化学・分離精製技術のめざましい進歩を背景に、この問題は影を薄くする兆候(期待感)にあり、またこの問題を解決する科学者の挑戦は今後も続くであろう。我が国における光学活性ピレスロイドおよび昆虫ホルモン・フェロモンの実用化は驚嘆に値する。

「生物活性と価格」の問題も存在する。光学異性体同士は活性の量的な違いのみで、活性体を使用したとしても活性が単に2倍となるだけでは製造コストから考え価格障壁をクリアーできないと考えるのが妥当である。しかし、合成ピレスロイド・フェンバレレート(4種の光学異性体の混合物)の活性本体であるesfenvalerateでは、活性が4倍に向上し(フェンバレレートにはesfenvalerateが1/4含まれていた)ので活性が4倍となるのは一般的には当然)、植物に対する薬害も低減し(他の異性体に薬害の本体があった)、人間に対するADIも3倍となり(人間には他の異性体の方が毒性が高い)、安全性が高くなった。このように、高付加価値の農薬の創製である。前述したように植物は多種な性質を有している。特に、キラル化合物との応答性に多様性がみられ、これからの植物研究によって光学活性体の長所も理解できるようになると考えられ、光学活性現象を利用したハイパフォーマンス薬剤の創製が将来大きく期待できる。

欧米だけでなく我が国でも光学活性農薬の登

表-3 農薬として単一な光学活性体の使用に関わる課題と将来展望

1) 製造コスト	現時点では安価に、一方だけを合成・分離する技術に不満がある。しかし今後、急速に技術革新が起こり製造コストの低下が期待できる。
2) 動態研究	環境・生物安全性評価に際し、ラセミ化やキラル反転等の立体化学に関する生物的・化学的反応が起こる可能性を考慮する必要がある。そのような可能性のある光学活性農薬には、使用するシングルエナンチオマーだけではなく、他の異性体の安全性評価も必要となることが予想される。しかし、このことは、環境・生物にとって安全性の高い農薬の開発につながる、前向きな課題である。
3) 環境負荷	シングルエナンチオマーの使用は、薬効の向上を伴い、投薬量の低減化（半減もしくはそれ以上の減量）につながり、環境負荷を低減する。
4) 生物活性	対象作物に対する副作用（薬害）の解消と選択性、薬効の向上につながる。
5) 毒性・安全性	ラセミ混合物がもたらす望ましくない副作用を解消し、人畜毒性が低下し、安全性の向上につながる。
6) その他	薬効の向上に伴い投薬量が減少し、それにより製剤化・梱包・運搬・保管・散布等に関わる経費削減が見込まれる。

録増加の動向が現れてきた。農薬に対してはまだシングルエナンチオマー登録の取り扱いについては、我が国だけではなく諸外国でも明確なルールはない。しかし、医薬での共通認識に引きずられる形で類似の概念が確立されよう。光学異性体混合物の使用は、次のような時代の要請に逆行するマイナスイメージが挙げられる。

①作用性：作物に対する選択性の低下と薬害の危険性

②環境要因：多量投下による負荷の増大、生物に対する副作用の危険性

③効果：不純物が混入しているため効果が少ないという失望感

次のような動きが西欧を中心に現れている(1a)。

①オランダやスイスでのフェノキシ系除草剤のラセミ体としての再登録規制の動き

②オランダ、スウェーデン、デンマークでの農薬投下量の低減化の動き

③製剤に含まれる原体の重量に応じた税金を課すスウェーデンでの動き

など、総合的見地から投下量を減少させようとする方向に傾いている。また、投下量の減少はその農薬の印象を高める（グリーンイメージ）といった環境を配慮した効果、さらに、梱包、運搬、収納および散布等の経費削減の経済的インパクトも、光学活性除草剤の開発意欲に味方している。

この他に、筆者は生物サイドから光学活性という現象を捉え、今後さまざまな興味ある現象が見出され、その結果が光学活性体開発の意識改革につながると考えている。

イ) 植物の多様性は計り知れない

前に紹介したイネ科植物のキラル化合物に対する応答の二面性はウレアの構造的にだけ依存しているのでしょうか？ キラリティーからみた植物活性の多様性、その他多くの植物ホルモン、生長調節剤にみられる多様性、植物は我々が未だ認識していない有用な形質を数限りなく内包している、と考えれば間違いないでしょう。植物の持つ多様な性質をモレキュラ・キラリティーの概念を通して解析することは、今後

重要な研究課題の一つになると、筆者は考えている。その一例がイネ科植物間での応答の逆転現象および植物における光依存系と非依存系でのキラル認識の違いとなつて示されたのではない。

ロ) モレキュラ・キラリティーの魅力

多くの研究者により言われていることだが、キラル化合物を医薬として開発する場合、ラセミ体として使用することは危険が多である。特に、一般に有効な作用は一方の対掌体存在することが多く、別の対掌体が異なる作用を示す事がある。特に人間をはじめとする生物や環境に望ましくない作用を示す場合、各々の光学異性体の分離に多大な費用がかかろうとも分離しなければならなくなる。シングルのエナンチオマーは、前述したように、生物活性およびリスクの面からは混合物に勝る性質を有している。しかし全て光学活性体としなければならないかという、そうではないとも考えられる。農業用薬剤として開発する場合を想定してみよう。動物毒性が無く、環境に対するリスクが少ないことが前提となるが、キラル構造を持つs-トリアジン化合物やウレア化合物での多様な除草活性と葉害軽減活性で示されたように、それぞれを構成している光学異性体が異なる植物活性を持ち、多重に植物を制御する可能性も否定できない。この場合、光学異性体を分割することなく、光学異性体混合物を農薬として開発し（同一の平面構造をもつ化合物の混合剤とも考えられ、それぞれの毒性等の諸データが必要となるが）、複数の作用性により植物の生長を望ましい方向に制御することも可能となる。また、プロキラリティーの考え方を取り入れるとアキラルな構造性の中に複数の有用な作用性を付与することも可能となる。立体化学の構想を取り

入れた化合物の創製研究も今後大いに進め、植物の魅力を引き出してもらいたいものである。

重ねて述べることとなるが、植物体や土壌微生物、動物等の生物によるキラル反転やラセミ化等の立体化学に関する諸反応、シングルのエナンチオマーまたは幾何異性体を使用しても生体及び環境中で他の異性体に変化したり混在する可能性、も決して忘れてはならない。

生物が示す「左と右の認識」の多様性は、進化の過程で獲得した、受け継がれた、生物が本来固有している特質と考えられる。植物を研究の対象とした場合、我々が見聞きしたことのない生命現象が次々と現れてくる。モレキュラ・キラリティーの概念だけでなく、植物全体に多様な観点からのアプローチが、これからの雑草・除草剤研究に新たな扉を開いてくれるものと信じている。

ミニ用語解説

1. キラル, キラリティー

キラル(chiral)はギリシャ語のcheiro (手)に由来する言葉で、左手と右手の関係をいう。キラルな性質はキラリティー(chirality, 掌性)という。従って、キラルな化合物とは左手と右手の関係のように、鏡に映したときに実像と鏡像が重ならないものをいう。

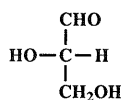
2. 光学活性(体), 右旋性, 左旋性

普通の光はあらゆる方向に振動しているが、Nicolプリズムを通した光はただ一つの方向に振動するようになる。このような光を平面偏光という。特定の構造性(キラルな構造)をもつものに平面偏光を通すと、前とは異なった面内で振動する。この性質をもつものを光学活性物

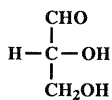
質(体)という。この回転の度合いを測定し、右に回転するものを右旋性物質(d, dexter), 左に回転すれば左旋性(l, laevus)物質という。

3. R/S, D/L 表示

立体構造の基準となる化合物は、(+)-グリセルアルデヒドと(-)-グリセルアルデヒドで、前者をD, 後者をLと表示する。このものと同一の立体配置を有している炭水化物, アミノ酸などの化合物をD系列, L系列とする。天然のアミノ酸はL系列で, 単糖類はD系列である。d, lは旋光性を表すもので, D/Lとd/lは必ずしも一致しない。キラル中心の立体配置を表示する上でD/Lやd/lは一義的に規定されてないので, R/S表示法がある。不斉炭素原子に付いている4個の置換基を最低順位のことを遠く離れたように見た時の, 残りの置換基の順位をなぞって, 右回りならRと左回りならSと表示する。それぞれラテン語のrectusとsinisterからきている。



L-(-)-グリセルアルデヒド (S-体)



D-(+)-グリセルアルデヒド (R-体)

4. プロキラル, プロキラルティー

アキラルな構造であるが, 酵素反応や化学反応等において同一の置換基や平面の上下が区別されキラルな構造に変化することがある。キラルな構造に変化したことは, 元の構造にキラル以前の構造型を有していたこととなり, これをプロキラルな構造とかプロキラルティーの中心であるという。例えば, カルボニルの上下を区別したピルビン酸からd-乳酸の酵素反応による変化やアトラジンのイソプロピル基の2つのメ

チル基は酵素反応時に区別(図-6)される。

5. エナンチオマー, エナンチオ選択

左手と右手の関係にあるものをエナンチオマー(対掌体)という。鏡像体ともいう。合成や代謝のさい, 両異性体の生成が可能となき一方の対掌体が多くなる場合エナンチオ選択的合成とかエナンチオ選択的代謝という。

6. キラル反転(キラルインバージョン), ラセミ化

生化学反応や化学反応によってキラリティーが元のものとは逆になる((R)-体が(S)-体へ, (R)-体が(S)-体に)ことがある。これをキラル反転という。医薬品で報告され, 除草剤でも見つかっている。ラセミ化(光学活性体がラセミ体になる)と異なる現象である。

参 考 文 献

- (1) a) Opportunities for chiral agrochemicals, A. Williams, Pestic. Sci., 46, 3-9, 1996, b) 宮崎昭雄, 日本農薬学会誌, 32, 136-155, 1997, c) "Chirality in Agrochemicals", ed. N. Kurihara & J. Miyamoto, John Wiley & Sons, 1998
- (2) a) マーティン・ガードナー(坪井, 藤井, 小島訳), "自然界における左と右"(紀伊國屋書店), b) 黒田玲子, "生命世界の非対称性"(中公新書)
- (3) a) S. Fabro and R.L. Smith, Nature, 215, 296, 1967, b) G. Blaschke, H.P. Kraft, K. Fickentscher and F. Koehler, Drug Res., 29, 1964, 1979, c) 山田秀雄, "モレキュラ・キラリティー", 原, 古賀, 首藤編, (化学同人), 155-156,

- 1993, d) 橋本祐一, ファルマシア, 30, 1276-1280, 1994, 化学と生物, 32, 604, 1994
- (4) 藤井紀子, 村岡嗣朗, 原田馨, 分析, 40, 742, 1991
- (5) J.R. Powell, in "Drug Stereochemistry", ed. by I.W. Wainer and D.E. Drayer, Marcel Dekker, INC. New York and Basel, pp. 245-270, 1988
- (6) a) "Chirality and biological activity", ed. B. Holmstedt, H. Frank & B. Testa, Alan R. Liss, Inc., New York, 1990, b) Stereoselectivity of pesticides, Biological and chemical problems, ed. by E.J. Ariens, J.J.S. van Rensen & W. Welling, Elsevier, 1988,
- (7) a) 森謙治, "モレキュラ・キラリティー", 原, 古賀, 首藤編, (化学同人), 169-170, 1993, b) K. Mori, in "Chirality in Agrochemicals", ed. N. Kurihara & J. Miyamoto, John Wiley & Sons, 199-257, 1998
- (8) a) 上路雅子, 植物防疫, 41, 265-270, 1987, b) M. Sakaki, in "Chirality in Agrochemicals", ed. N. Kurihara & J. Miyamoto, John Wiley & Sons, 85-140, 1998
- (9) 禿 泰雄, 植物の化学調節, 29, 155-165, 1994
- (10) 片山正人, 植物の化学調節, 32, 60-73, 1997
- (11) a) B. Sugavanam, Pestic. Sci., 15, 296, 1984, b) 泉, 岩井, 大塩, 植物の化学調節, 24, 142-146, 1989, c) 上野博, 植物の化学調節, 24, 127-141, 1989, d) F. Spindler & T. Truh, in "Chirality in Agrochemicals", ed. N. Kurihara & J. Miyamoto, John Wiley & Sons, 141-174, 1998
- (12) a) D.R. Thakker, W. Lervin, A.W. Wood, A.H. Conney, H. Yagi & D.M. Jerina, in "Drug stereochemistry", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 271-296, 1988, b) 山添 康, 加藤隆一, "モレキュラ・キラリティー", 原昭二, 古賀憲司, 首藤紘一編, (化学同人), 147-154, 1993
- (13) B.C. Gerwick, L.A. Jackson, J. Handly, N.R. Gray & J.W. Russell, Weed Sci., 36, 453-456, 1988
- (14) a) J.W. Dicks, J.W. Slater & D.W. Bewick, Proc. British Crop Protection Conf. Weeds, 171-179, 1985, b) O. Wink & U. Luley, Pestic. Sci., 22, 31-40, 1988, c) B.C. Gerwick, L.D. Lackson, J. Handly, N.R. Gray & J.W. Russell, Weed Sci., 36, 453-456, 1988, d) D.H. Hutson, C.J. Logan & B. Taylor, Pestic. Sci., 31, 151-162, 1991
- (15) M.J. Barteles and F.A. Smith, Drug Metab. Dispos., 17, 287, 1989
- (16) D.H. Hutson, C.J. Logan & B. Taylor, Pestic. Sci., 31, 151-62, 1991
- (17) a) W.J. Wechter et. al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 61, 833, 1974, b) Y. Nakamura et. al., J. Pharmacobiodyn., 4, S-1, 1981
- (18) a) R.H. Shimabukuro & B.L. Hoffer, Pesticide Biochem. & Physiol., 51, 68-82, 1995, b) D. Lang, D. Crieggee, A. Grothusen, R.W. Saalfrank & R. Boecker, Drug Metab. Dispos., 24, 859-865, 1996,

- c) C. Zipper, K. Nickel, W. Angst & H-P.E. Kohler, Appl. Environ. Technol., 62, 4318-4322, 1996, d) A.W. Garrison, P. Martens, A. Kettrup, Environ. Sci. Technol., 30, 2449-2455, 1996, e) M.D. Mueller & H-R. Buser, Environ. Sci. Technol., 31, 1953-1959, 1997, f) K. Nickel, M.J.F. Suter, H-P.E. Kohler, J. Bacteriol., 179, 6674-6679, 1997, g) H-R. Buser & M.D. Mueller, Environ. Sci. Technol., 32, 626-633, 1998, h) 上路, 石坂, 杉山, 雑草研究(別), 38, 64-65, 1993, i) H-P.E. Kohler, W. Angst, G. Werner, C. Kanz, S. Mueller & J.F. Marc, Chimia, 51, 947-951, 1997
- (19) a) H. Omokawa, N. Ichizen and T. Takematsu, Agric. Biol. Chem., 51, 2563-8, 1987; 52, 1047-8, 1988, b) H. Omokawa, N. Ichizen, M. Konnai and T. Takematsu, Agric. Biol. Chem., 52, 1515-9, 1988
- (20) H. Omokawa & M. Konnai, Pestic. Sci., 35, 83-86, 1992
- (21) a) H. Omokawa, M. Takeuchi & M. Konnai, Pestic. Sci., 35, 87-90, 1992, b) H. Omokawa, H. Kuramochi, Y. Kawata & M. Konnai, J. Pesticide Sci., 19, 25-32, 1994
- (22) 平田, 尾川, 小林, 重川, 芝草学会, 102-103, 1998
- (23) a) T. Takematsu, M. Konnai, T. Akashiba & N. Seki, Weed Sci., 23, 15, 1975, b) 本間, 寺西, 日本特許(公開), 61-112003, 1986
- (24) a) Omokawa, Kawata & Konnai, Pestic. Sci., 37, 107, 1993, b) Omokawa, Wu & Hatzios, Pesticide Biochem. Physiol. 55, 54-63, 1996
- (25) H. Omokawa, H. Murata, S. Kobayashi & H. Kuramochi, 16th Asian-Pacific Weed Science Society Conference (Malaysia), 173-176, 1997
- (26) a) W.D. Clayton and S.A. Renvoize, "GENERA GRAMINUM" Grasses of the World, Royal Botanic Gardens, Kew, Her Majesty's Stationery Office, London, 1986, b) 館岡亜緒, セミナー資料(国立科学博物館筑波実験植物園), 1985
- (27) 佐々武史, 秋元聡, 矢島裕幸, 日本農薬学会要旨, 39, 1993

改訂新版

芝生の病虫害と雑草

細辻豊二・吉田正義・米山勝美・山下義幸／著
B6判 296頁 本体3,500円(税別)

芝生の病気、害虫、雑草の見分けかたから防除法までを解説した本書は、発刊以来好評を頂いておりますが、今回病虫害を最新の知見で改訂し併せて防除薬剤も最新に改訂した。

全国農村教育協会

〒110-0016 東京都台東区台東1-26-6
Tel.03-3833-1821 Fax.03-3833-1665