

メフェナセット開発物語

ーその2：メフェナセットにたどり着くまでー

バイエルクロップサイエンス株式会社 研究本部技術顧問 安井一臣
[旧社名：日本特殊農薬製造株式会社（通称：特農）
前社名：日本バイエルアグロケム株式会社（通称：NBA）]

III メフェナセットの選抜

1 OCH_2CON を基本骨格に持つ化合物群に注目する

かねてよりバイエル社と特農の研究者たちは、 OCH_2CON を基本骨格に持つ化合物群の除草活性に着目していた。また、バイエルグループでは、伝統的に有機リン化学が一つの得意分野である。そのようなわけで、1970年代には、 OCH_2CON を基本骨格に持つ有機リン系化合物の合成とスクリーニングを進めていた。一方、当時のチバガイギー（Ciba-Geigy）社もこの分野で研究を進めており、既にピペロホスを選抜し、水稻用除草剤として開発を進める意向であるという情報を入手した。そこで、バイエルグループではこの分野の研究を続行し、性能的にピペロホスを越える化合物の発見を目指すか、あるいは方向転換するかという決断に迫られた。

ちょうどその頃、バイエル社の合成研究室長であったFörster（フェルスター）が、この系統に属する化合物のリン酸エステル部分を芳香族ヘテロ環に置換するというアイデアを思いつき、それらの化合物の誘導化研究に着手した。この誘導体として初めて我々のもとに送られてきたものの中に、水稻用除草剤として興味ある特性を示すFOE1976という化合物があった。この化合物は、主に一年生単子葉雑草に高い効果を持ち、移植水稻に安定した選択性を示すこと

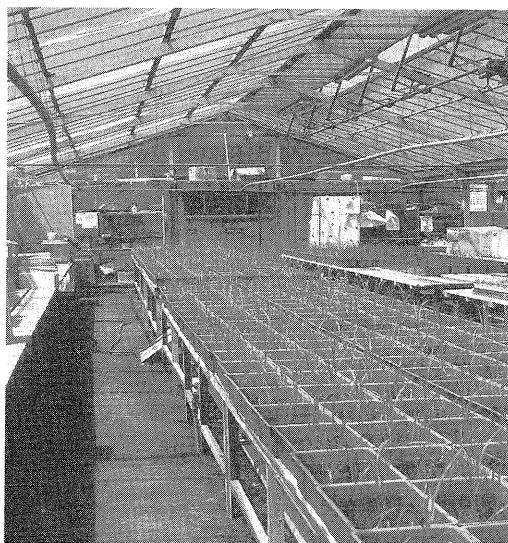


写真-1 メフェナセットを選抜したビニールハウス

が判明した。特に水田稲作の最強害雑草であるノビエ類（*Echinochloa*属3草種：タイヌビエ、ヒメタイヌビエ、イヌビエ）に対する効果が抜群で、その殺草徴候も従来剤にない目新しいものであった。私たちスクリーニング担当者の直感でも“これはいける”という感触を得たので、直ちにこの試験結果をバイエル社の担当者に連絡し、この化合物の更なる誘導化研究を強く要請した。それは1977年の秋のことであった（写真-1, 2）。

2 OCH_2CON を基本骨格に持つ化合物群の誘導化研究を推進する

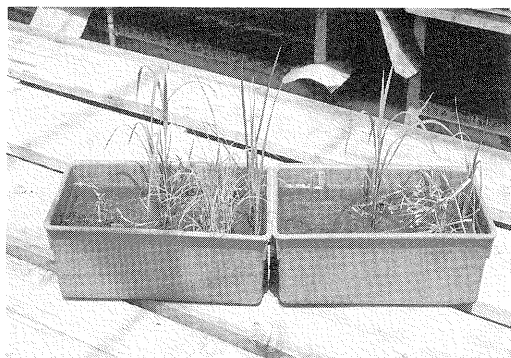


写真-2 メフェナセットを選抜したポット

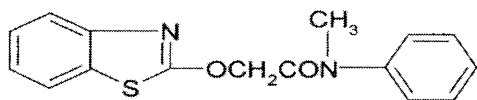
1977年秋のFOE1976の発見をきっかけに、よりよい化合物を求めて、バイエル社と特農の合成研究者がその誘導化研究をさらにスピードアップすることになった。

この化合物群は、

一般式： $R_1OCH_2CON(R_2)(R_3)$

で示することができる。もう少し詳しく述べると、 R_1 は芳香族ヘテロ環類、 R_2 は低級アルキル基、 R_3 はアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基などをあげることができる。また、 R_2 と R_3 を結合した環状構造でも高い除草活性は維持される。

ちなみに、FOE1976は R_1 がベンゾチアゾール基、 R_2 がメチル基、 R_3 がフェニル基である。



2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセトアニリド

本格的誘導化研究の開始当初から大きな鉾脈を掘り当てた如く、ノビエ類に高い活性を持つ誘導体が次々と見つかり始めた。我々は新しい誘導体が届けられるたびに、期待に胸を躍らせてその除草活性評価に取り組んだ。毎朝、研究所の門をくぐると先ず温室に直行し、しばらくの間試験ポットを眺めてから更衣室に向かうという状態で、汗と泥にまみれつつも、心を弾ま

せながらスクリーニングに取り組んでいた当時の頃を深い感慨をもって思い出すことができる。

1977年の秋から翌年の春にかけての数ヶ月間に、数百の誘導体が合成され、スクリーニング試験に送られてきた。その中から私たちは、特にノビエ防除活性と移植水稻に対する選択性に優れた数十点の化合物を、圃場試験候補化合物として選抜することができた。

3 殺草活性の基本特性を解明する

上述のような誘導化研究を進める一方で、リード化合物であるFOE1976を用いて、この化合物群の基本的除草特性の解明に着手した。その結果は以下のように要約できる。

- 湛水条件下の処理で、発芽期から3葉期までのノビエ類に対し、強い生育抑制作用をしめす(写真-3)。
- ノビエ類に対する生育抑制作用を外見的な時間経過として見ると、幼芽部の肥大・異常膨化 → 茎葉部・根部の生長停止 → 茎葉部の一時的濃緑化 → 茎葉部の黄化 → 茎葉部・根部の褐変という段階を経て枯死に至る。

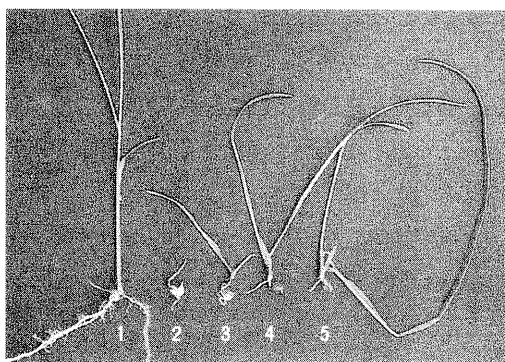


写真-3 メフェナセットのノビエに対する生育抑制作用

- 1 : 無処理
- 2 : ノビエ発芽前処理
- 3 : ノビエ1葉期処理
- 4 : ノビエ2葉期処理
- 5 : ノビエ3葉期処理

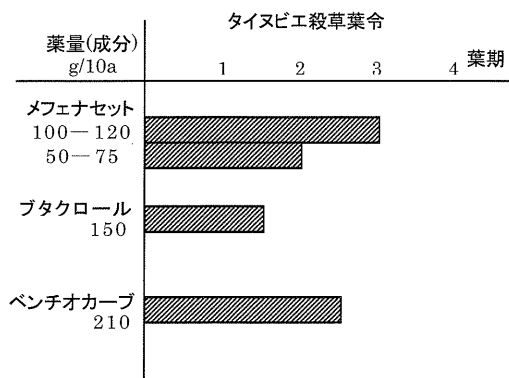


図-1 タイヌビエの生育ステージと殺草効果

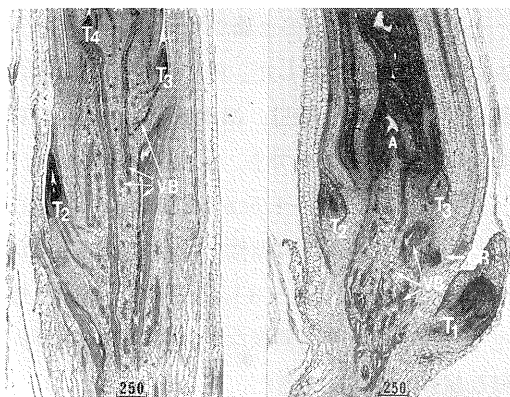


写真-4 メフェナセットを処理したノビエ幼芽部組織断面拡大写真 左: 無処理 右: 3葉期処理 分株芽も枯死している

- ノビエ類に対する殺草効果は、化合物の処理時期と薬量に相関し、50-75g, 100-120g/10aで、それぞれ1.5-2, 2.5-3葉期までのノビエの類を枯殺することができる(図-1)。
- ノビエ類の3葉期処理では、頂芽だけでなく、処理時に既に発生している分げつ芽に対しても安定した抑制効果を示す(写真-4)。
- 薬剤処理後のノビエ類に対する発芽抑制期間は、50-75g, 100-120g/10aの薬量でそれぞれ30日, 40日以上持続する(図-2)。
- 気温や水温, 土壌の種類, 圃場の減水深など, 多くの変動要因と生物活性との関係は相対的に低く, 種々の栽培条件下でも安定した除草効果と選択性を示す。

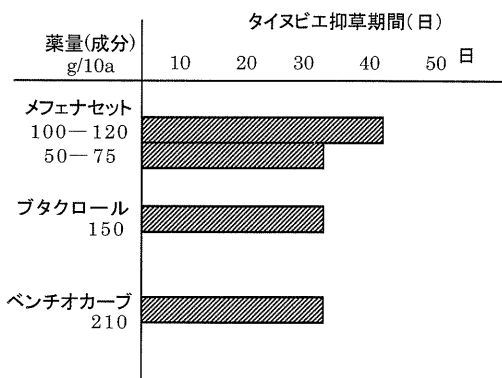


図-2 メフェナセットのタイヌビエに対する除草効果の持続性

- タマガヤツリやマツパイなど, カヤツリグサ科の一部雑草には高い除草効果を持つが, 双子葉雑草には概して効果が低い。
- 移植水稻に対する選択性は「生理的选择性」によるものではなく, いわゆる「位置選択性」によるものである。

4 実際の圃場試験で除草活性と選択性を確認する

前述のように, 1977年の秋から翌年の春にかけて取り組んだ誘導化研究において, 数十点の化合物を圃場試験用に選抜できた。これらの化合物については, 圃場試験に備え予備的な人畜毒性と魚毒性の評価を行い, 安全性を確認した後, 1978年の圃場試験に供試した。その結果, F0E1976を含む数個の化合物が, 圃場条件下でもノビエ類に対して, その発芽前から3葉期までの処理で安定した活性を示すことを確認した。中でも, F0E1976は卓越した除草効果と選択性を有していることが明らかになった。これらの結果から, 「処理適期幅の広い体系は正剤」の可能性に夢が膨らんだ(写真-5)。一方, 一年生広葉雑草や多年生雑草に対して, 効力が十分でないことも確認されたので, その対策が課題として残った。



写真-5 メフェナセットのノビエ防除効果 (圃場)
左：無処理区 右：メフェナセット処理区 プロット
の奥に健全に生育した移植稲が見える

FOE1976については単剤の評価と平行して、処理適期幅の広い体系は正剤を目指し、ナプロアニリド (MT101) やピラゾレート (SW751) との混合剤についても評価した。その結果、当時、初期一発剤として開発中のクサカリン粒剤 (ブタクロール+ピラゾレート) やオーザ粒剤 (ブタクロール+ナプロアニリド) と同等の高い性能を有することが明らかになった。更に、ノビエ類に対する処理適期幅の広さから、「初中期一発剤」という新しい分野を開拓できる可能性についても確認できた。しかし、いくつかの課題も見つかった。その一つは移植水稻に対する生育抑制の発生事例である。生育抑制が発生したプロットを詳しく観察すると、全稲株ではなく、わずか数株にその兆候が見られるに過ぎないが、その中には枯死に至るほど激しいものもあった。その原因究明のため、稲株の抜き取り調査を行った結果、生育抑制は植え付け深度が極端に浅い株に集中して観察され、通常の植え付け深度であれば、薬剤の影響を受けることはないことが明らかになった。

5 短所を矯めるより長所を伸ばす

前述したように、FOE1976の最大の除草特性

は、ノビエ類に対する安定した効果であるが、最大の懸念事項は移植水稻に対する選択性が、「位置選択性」に由来することである。即ち、FOE1976の移植水稻に対する選択性を十分に発揮させるためには、移植稲苗の茎葉基部 (生長点) と根部が、直接、薬剤に接触しない条件が満たされなければならない。言い換えると、土壌中の薬剤移行性の詳細な検討、並びに、稲作現場における植え付け深度の正確な把握が重要である。

そこで、FOE1976の土壌中での移動性をカラム試験で詳細に検討した。その結果、この化合物は、沖積埴壌土では、減水深3cm/日・5日間という厳しい条件でも、土壌の表層から0.5cmまでに80%、0.5-1.0cmまでに19%が吸着され、それより下層には拡散・移行しないことが明らかになった (図-3)。さらに、黒ボク壤土や沖積砂壤土でも同様な傾向にあることが同様な試験から確認できた。

既にその当時、稲苗の機械移植技術が確立さ

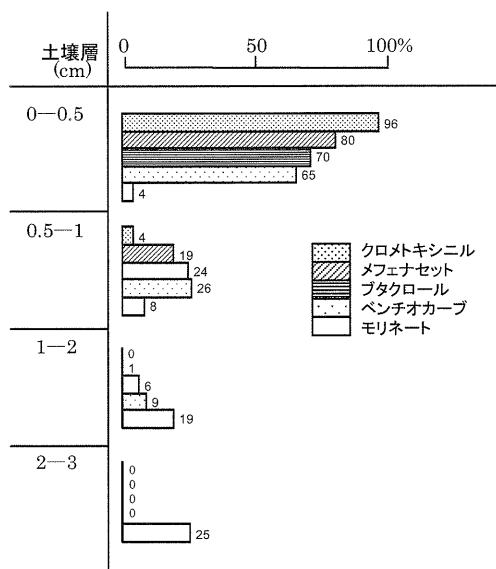


図-3 水田条件におけるメフェナセットの土壌中の移動性

れ、その技術は急速に拡大する社会状況にあった。そのため、将来の田植え作業は全面的に稚苗機械移植に移行すると想定し、実際に田植え機を用いて、植え付け深度の実情を確かめることにした。植え付け深度を測定してみると、実際の圃場では3～4 cmでほぼ一定していることが判明した。

また、各種土壌における水稻苗の植え付け深度と選択性の関係を、ポット試験で詳細に検討した結果、2 cm以上の植え付け深度を確保すれば、葉害の心配は無いことが明らかになった(図-4)。

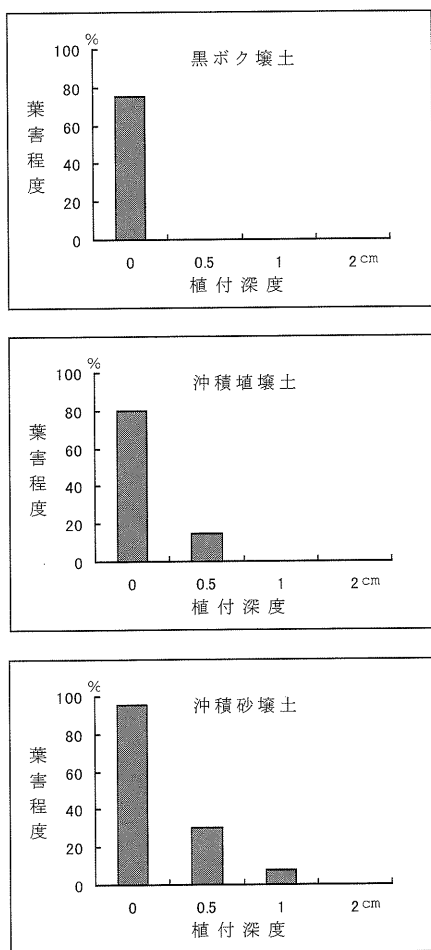


図-4 各種土壌における水稻の移植深度と選択性

以上のような試験結果から、私たちは、FOE 1976を初めとするこの系統の化合物が新しいノビエ防除剤として実際の稚苗機械移植栽培に適用できるという明るい見通しを立てることができた。しかし、この見通しに対しては、社内外の強い懸念や反論が多くあったことも忘れることができない。

6 開発戦略を構築する

このような検討を積み重ねる一方で、この系統の化合物の誘導化研究は休むことなく進められていたが、合成研究者たちの見解によると、前述の一般式で示される誘導体の数は、ちょっと考えただけでも数千に達し、その主要部分の誘導化研究だけでも数年の期間が必要と思われた。

そこで、今後の具体的開発戦略につき社内で検討を重ねた結果、誘導化研究の終了を待っているのは開発が大幅に遅れるので、1978年の圃場試験結果に基づいて選抜された数点の中から最優先開発候補として、1化合物を選び、実用化に向けた開発研究に進むべきかどうかを早急に判断するという結論に達した。私たち、スクリーニング担当者は、まだ化合物誘導化研究の途上でもあり、性能的にさらに優れた誘導体が見つかる可能性にも期待を寄せていたので、この時点で1化合物に絞ることには、ある種の“とまどい”を覚えたことも事実である。その一方、開発の可能性がある化合物をいつまでも手元で温めておいても「百害あって一利なし」ということも十分理解できたので、1化合物に絞るには、さらにどのような事項を検討しなければならないかを列挙して、それを一つずつ解明していくことにした。具体的検討事項として、今でも以下のような項目を直ちに思い出すことがで

きる。

- 除草活性を示すのは、化合物本体か、あるいはその分解物か？
- 化合物本体やその分解物が、周辺の田畑で栽培される稲以外の作物に害作用を及ぼす恐れはないか？
- 化合物本体やその分解物が、収獲物に残留したり、土壤中に蓄積する恐れはないか？
- 強還元などの特殊な栽培条件下でも、除草効果や選択性に変動はないか？
- 実用場面での使用に耐える製剤化の見通しは立てられるか？
- 原料の調達や大量製造の工程に見通しは立てられるか？
- 移植稲に対する選択性は、実際の場面で本当に問題ないか？

このような検討事項は、当然ながら私たち生物部門の担当者だけでは解明できないので、関連部署の若手研究者で小さなプロジェクト・チームを立ち上げて検討することになった。

7 社内連携により総合的に判断する

当時の特農の研究所は、同業他社に比べて、その規模は決して大きいものではなかったが、私たちにとってたいへん幸運だったのは、新しい農薬の研究開発に必要な部門が全て揃っていたことである。当時はこのような恵まれた仕事環境をあまり意識することはなかったが、今になって振り返ってみると、その有難さがよく理解できる。このような研究体制を作りあげたのは、歴代の研究所長、特に上遠章氏および久山真平氏の理念に基づくところが大きい。このような創造的な仕事の場を与えてもらったことに對して、深い感謝の念を禁じえない。

プロジェクト・チームで掲げた多くの検討課

題を、それぞれのチーム・メンバーがおのおのの担当部署に持ち帰って検討したり、バイエル社の担当者と協議を重ねたりした結果、開発の第一候補としてF0E1976が最適であるという結論に達した。それは1979年の早春のことであった。

以上のような経過を経て、特農はメフェナセット (F0E1976) の開発を本格的にスタートすることになったが、それは、当時バイエル社の合成研究室長・フェルスターのひらめきで合成したこの系統の第一号の化合物であった。第一号として合成したという背景からも明らかのように、メフェナセットの化学構造は、この系統化合物の中では最も簡単なものの一つである。その後も数年にわたって、バイエル社と特農の合成研究者はこの誘導化研究を続けてきた。その過程で誘導化された化合物を総計すると数千にも達する。その中には極めて低薬量で、高いノビエ防除効果を示すなど、興味ある特性を示すものもあったが、それらの除草活性や選択性、処理薬量と効果、処理適期幅、人畜や環境安全性、代謝分解物の残留・蓄積性、製造の難易度などを総合評価すると、水稻用除草剤としてメフェナセットを超える誘導体は結局見出せていない。以上のように、私たちはこのプロジェクトの最初の段階でメフェナセットに出会っている。顧みると、この頃から私たちの周りに“幸運”あるいは“ツキ”のようなものが巡って来はじめていたことに思い当たる。

メフェナセットの生物特性については、私たち生物研究部門が判断し、責任を負う事項であったが、当時の気持ちを正直に思い返すと、特に移植水稻に対する選択性については、必ずしも

100%の自信があつてこの化合物を推薦したわけではない。しかし、この化合物の開発を見送っても、その後、これほどの性能を持った化合物に巡り会う機会はほとんど無いだろうという感じも強く抱いていた。

その当時、社内の先輩諸氏から「君たちは本当にこの化合物を開発・普及できると思っているのか？」という質問（というより詰問）をしばしば受けた。そのようなとき、私たちは「開発できるかどうかという議論より、どうすれば開発できるかということに集中しています。一日でも早い登録取得を目指し、農家の稲作現場

で問題なく普及できるようにするために、どのような事柄を明らかにしておかなければならないかということに全力投球しているところです」と口答えをした。このような社内の雰囲気は私たちの「反骨精神」を後押ししてくれたのも事実であった。しかし、本心を述べると、科学的根拠に基づく自信と、神の采配による幸運を祈る気持ちだが、胸中で複雑に絡み合っていたと言っても過言ではない。当時、除草剤研究部門の総括責任者であった綾正弘室長の胸中はさらに複雑であったに違いない。その心情は察して余りある。

（以下、次号に続く）

省力タイプの
高性能一発処理除草剤
シリーズ

問題雑草を一掃!!

投げ込み用 水稻用一発処理除草剤

マサカリ ジャンボ

投げ込むだけ!!

水稻用初・中期一発除草剤

ダイナマン

フロアブル 1キロ粒剤75

ダイナマンにお任せ!!

少量拡散型 水稻用一発処理除草剤

ダッシュパーカー

500グラム粒剤

容れ物を振らずに歩いただけ!!

- 使用前にはラベルをよく読んでください。
- ラベルの記載以外には使用しないでください。
- 本剤は小児の手が届くところには置かないでください。
- 空容器は畑場に放置せず、環境に影響のないように適切に処理してください。

日本農薬株式会社
東京都中央区日本橋1丁目2番5号
ホームページアドレス <http://www.nichino.co.jp/>