

日産化学株式会社 生物科学研究所

2018年4月25日、昨年3月に新装なった日産化学株式会社（2018年7月1日から新社名）の生物科学研究所（埼玉県白岡市白岡）を訪問した。JR宇都宮線白岡駅から500mと驚くほど近い。そのため、車通勤は認められていないそうであるが、その不便さを感じられない。

日産化学は、1887年（明治20年）に高峰讓吉や渋沢栄一らにより、わが国初の化学肥料製造会社として創業、1910年には農薬の硫曹液（石灰硫黄合剤）の初の工業生産を開始している。1931年に肥料・農薬研究の拠点としての白岡農事試験場が設置されて以来、1988年に生物科学研究所（生科研）と改称、そして、2012年から新研究本館をはじめとする全面的なリニューアル工事が進められ、2017年

3月に現在の姿が完成した。

日産化学全体の研究開発費は、売上高比率（R&D比率）で8.9%（2016年3月期）と、東証一部上場化学メーカーの平均3.8%を大幅に上回る。

生科研の施設と組織

敷地面積は約23,500㎡で、研究本館（鉄筋コンクリート4階一部5階建）、研究棟3棟、温室5棟が配置（図-1）されている。研究本館の土台は水害リスクを想定し、1mほど嵩上げされている。試験圃場は、敷地内の水田35aに加え、近隣農家の水田112a、畑地162a、果樹園30a、ハウス11aを借地している。さらに、国内には北海道、東北、関東、東海、近畿、九州等11か所に試験圃場（借地）を、海



図-1 生物科学研究所の全景（枠内）

公益財団法人日本植物調節剤研究協会
顧問

小川 奎

外にもフランス（フィラグロ社）、ブラジル（イハラプラス社）などに実験圃場を設置している。

生科研は、農薬創製のための生物評価を担う「農薬研究部」、農薬の安全性を確保するための毒性や化学分析を行う「安全性研究部」と、「医薬研究部」、「医療材料グループ」で構成されている。研究所全体の陣容は、研究員・研究補助員127名、派遣・パート50名である。

農薬研究部は「除草剤グループ」「殺虫殺菌剤グループ」「生理生化学グループ」「栽培管理グループ」から成り、「除草剤グループ」「殺虫殺菌剤グループ」はスクリーニングと開発の2つのチームに分かれる。また、「栽培管理グループ」はポットへの土詰め、播種からその後処理、圃場の準備、灌水、さらに雑草種子の採取・調整など、スクリーニングを効率的に進めるルーチン業務を担う。

各部署との協働作業が欠かせない、農薬開発（新剤創製）の流れ

農薬の新剤創製には、有機合成、製剤、分析を担う「物質科学研究所」（物質研：千葉県船橋市）と、薬効、安全性、環境科学など主として生物評価を受け持つ「生科研」、そして「本社農業化学品事業部」（東京）の密接な協働、フィードバック作業が欠かせない。

数多くのサンプルから可能性のある作用性を見出すスクリーニング、その特徴ある性能に磨きを掛けていく最適



図-2 化合物ライブラリー（自動サンプル保管庫）



図-3 除草剤スクリーニング用温室

化工程、様々な安全性のチェックなど、3つの部署をダイナミックに行き来しながら、らせん階段を上るように開発ステージが進行する。最終的に、市場性、コストなどを含めた判断がなされ、公的試験を経て登録、上市へと至る。ここまでに8年以上を要するという。

しかし、有機合成された化合物のなかから、最終的に製品化される確率は10万分に1とも言われ、簡単なことではない。長期的な開発戦略と、それを実現するための効率的な開発システムが不可欠なことを改めて感じるが、そのなかで生物評価系は最前線を担う。

創薬開発の財産、化合物ライブラリー

ここ生科研には、毎週定期的に物質研から合成された化合物のサンプルが送られてくる。それらは、まず自動サンプル保管庫（最大40万点の収納能力を誇る化合物ライブラリー）に厳重に収納される。サンプルはmg単位で小型の瓶に収められ、バーコードで管理され、専門の担当者が常駐し管理に当たっている。このサンプル保管庫はvial selectorによって自動で出し入

れができる優れモノである（図-2）。現在は、約20万点の化合物が保管されている。

スクリーニング用に工夫された温室・圃場

軒高の高い温室は、ガラス張りの側面に、天井など上部は紫外線透過フィルム張りで、供試植物の生育には良好という。温室は5室の連棟構造になっている（図-3）。

新剤開発に当たっては、ビジネスチャンスの大きいグローバルな市場を意識したスクリーニングをベースとするため、各室ごとに異なる温度環境に制御できるなどの工夫がなされている。

冷涼環境の温室では、クーラーがベンチの下に設置されている。これは日陰を避けるためと、天井部の温度が少々高くても、ベンチの周辺が冷涼であれば良しとする合理的な考えに基づいている。

また、中央のベンチがサイドに可動するので、通路スペースが節約でき、ポットを並べるスペースが広く確保でき、作業もし易い（図-4）。このように、新たに建設された温室には様々なこ

わりと工夫が施されている。

国内の水稲用除草剤開発についても、トップシェアを維持できるように、その開発は重要であり、依然高い比重を掛けている。その水稲除草剤専用の試験施設として、6室連棟の中仕切りの無いガラス温室を建設しコイトロン3台が活用されている（図-5）。

また、水田圃場は研究所敷地内に200㎡区画が9筆整備され、通常、試験区は1区1.8㎡に設定している。問題雑草のクログワイの自然発生を養成する区画や、漏水田を想定した試験ができるように地下排水の高さを調整できる区画も設置されている。

ルーチン的に繰り返される除草剤のスクリーニング

新規除草成分の薬効・薬害の生物評価は、作物と雑草を一つの小型容器に播種し、発生前処理と茎葉散布処理に分け、薬効・薬害と同時に評価する方法を採っている。第1次スクリーニングは、物質科学研究所からの定期的なサンプル提供に合わせ、ルーチン的に1週間サイクルで順次連続的に実施される。この日も多数のサンプルのスクリーニングの様子を拝見したが、



図-4 可動式のベンチ



図-5 水稲除草剤専用温室

非常に効率化されており見事である。

実験用の材料の準備や養成は、別棟の専用温室で行われ、それらは薬剤散布室に持ち込まれ、一定量に調整された噴霧散布装置によって供試薬剤が処理される。スクリーニング終了後の土壌は3年間保管後、滅菌処理して、リサイクル利用する。供試雑草種子は、栽培管理グループが準備する。ヒエは野外で採取し、ホタルイなど一部のは温室で養成、採種する。

スクリーニングのなかで目に留まった化合物は、土壌条件や雑草の草種・生育ステージを拡大し、その特徴をより詳細に把握しつつ、最適化に向けての高次のステージへと進む。

閃きや勘も必要なスクリーニング

10万分に1の確率に挑むスクリーニングでは、一発で誰にでも分かる百点満点のスーパー化合物に出会うことまずない。試験の大半は捨てるよりも捨てるという地道な作業の繰り返しである。そのなかで、僅かでもユニークな反応を示すものを如何に見出すか生物評価の役割である。

癖のある特徴でも、その後の葉量や

製剤化の検討、混合剤としての組み合わせなど様々な最適化の工程を経て、そのユニークな性能が生きてくる可能性も十分にある。したがって、スクリーニング視点は一様ではなく、評価マニュアルといった決まった基準よりも、閃きや勘も必要で、それらが大きな武器となる。閃きや勘は、研究者自身の感性から導かれるものではあるが、それには経験が欠かせない。数多くのサンプルを見続けた経験こそが、ユニークあるいは非凡な反応を見抜く眼力を自ずと磨き、養うことに繋がる。

その一方、捨てるというマイナス方向の作業も決して無駄にならない。積み重ねられたマイナスのデータが、有機合成チームにとっての合成の方向性を示す羅針盤にもなる。このように、地道ではあるが、生物評価のスクリーニング工程には何一つとして無駄なことはない。

発見に関わった担当者は嬉しさを感ずる一方、開発のステージが徐々に上がり、開発投資額も増えて行くにつれ、その責任から緊張感も増して来るといふ(図-6)。

若手研究者の育成と貴重な財産「月報」

実績のある水稲除草剤のスクリーニングに関して、目は肥えている自負があるが、研究員の年齢構成には30代後半から40代前半にギャップがある。農業研究部として毎年新人2~3名を採用しているが、若手育成は大きな課題である。日々のスクリーニングを通して、面白いあるいは変わった反応が見つければ、チームを超えて相互に議論する。それによって、先輩から反応を見る目が伝授され、今後の方向性が明確になるので、貴重な機会と言える。

各研究員が作成する報告書「月報」も、意思疎通の重要な手段となっているが、それだけでなく、月報は昭和40年代からのものが整備保存されている。既にスクリーニングが終わった化合物のパフォーマンスを再評価する際に、その開発の経緯を知る大変貴重な資料でもある。化合物ライブラリーと同じように財産の一つである。

表-1 日産化学で開発された原体

上市年度	原体名	用途
1984	キザロホップエチル	畑作用除草剤「ポルト®フロアブル」
1989	ピラゾスルフロンエチル	水稲用一発除草剤「シリウス®」
1991	ピリダベン	果樹の殺虫・殺ダニ剤「サンマイト®」
1994	ハロスルフロンメチル	難防除雑草クログワイに卓効を示す 水稲用中後期剤「ハイカット®」 芝生用除草剤「インプール®」
2008	アミスルプロム	疫病・ベト病剤「ライメイ®」 根こぶ病剤「オラクル®」
2009	シエノピラフェン	ダニ剤「スターマイト®」
2013	メタゾスルフロン	ホタルイやカヤツリグサ科多年生雑草 に卓効を示す広スペクトラム水稲用除 草剤「アルテア®」
2014	フルララネル	ベット用外部寄生虫（ノミ・マダニ） 薬「ブラベクト®」
2019（予定）	フルキサメタミド	汎用性殺虫剤
2022（予定）	ピラプロポイン	汎用性殺菌剤
2024（予定）	NC-653	水稲用除草剤 2018年度より植調委託試験を開始

様々なミッションに挑む生 科研

日産化学が開発した自社原体は、表-1に示すように、畑作用・水稲用除草剤から、殺虫・殺菌剤、ペット用動物薬まで多岐に上る。全体として2万分の1の高い確率を誇る。

生科研の役割は、合成された原体の生物評価に限定されることなく、様々な開発ステージに関わっている。

(1) 製剤処方でパワーアップしたラ ウンドアップマックスロード

ラウンドアップは、アメリカモンサント社から国内販売権を獲得した剤であるが、「ジェネリック剤に対抗するため、これまでの除草剤との違いが誰の目にもはっきりと分かる圧倒的な剤を作り出せ」が本社の開発方針であった。これは大変厳しい目標ではあるが、逆に言えば、極めて明確な指示とも言えた。

活性成分の雑草への吸収移行性を一

段とアップさせる新製剤処方の開発を中心に据え、既存の海外製品を含め1,000点を超える製剤処方スクリーニングには、新規化合物並みの労力が注がれた。物質研とのやり取りが続くなか、効果向上に極めて有効に働く界面活性剤の発見がキーとなった。

圧倒的なパフォーマンスの実証するために、ターゲットを難防除のスギナに絞り込み、直接圃場試験で評価するという大胆な方法が採用された。これが成功のポイントの一つとなった。ある時、処理直後の豪雨であきらめていた圃場試験のなかで、明らかに高い効果のパフォーマンスを示す製剤が見出され、これがラウンドアップマックスロードの誕生となった。そこから、製剤の物性安定性や製造コストなど最適化が図られ、その開発には4年間を要した。

(2) メタゾスルフロン（アルテア） の中国での展開にも一役

日産化学ではこれまで ALS 阻害剤

としてピラゾスルフロンエチル、ハロスルフロンメチルを開発している。その保有するライブラリーから、抵抗性雑草に対する除草活性や水稲への安全性の再評価のなかで見出されたのが、メタゾスルフロンである。ホタルイやカヤツリグサ科多年草など広スペクトラム水稲除草剤として注目を浴びている。

生科研は、中国へのメタゾスルフロン（アルテア）展開プロジェクトに、海外部中国チームとともに参画した。アルテアが日本と同じように、中国で防除効果を示すとは限らない。中国の地域特性を考慮し、効果発揮に必要な製剤や薬量などをきちんと把握することは生科研の役割である。

主要な水田地帯である東北地方から揚子江流域までの調査結果から、ターゲットをホタルイに絞り、黒竜江省、吉林省、遼寧省の東北3省に集中というマーケット戦略を明確化した。

さらに、中国独特の薬剤散布法である、農業を肥料や土と一緒に混ぜて田に入れる「毒土法」についても、問題なく効力を発揮することを実証し、2014年10月の許可に繋げた。ところが、2015年7月に、アルテアを使い始めた農家から思いもかけず「稲が育たない」というクレームが寄せられる。生科研では、実地調査、気象状況や土壌のデータから、「数十年に一度の低温で、稲の根張りが遅れていたところに、アルテアが投入され、稲に強く作用したため」とその要因を明らかにした。このような素早い対応姿勢は、



図-6 熱い思いで語る小林 弘 除草剤グループリーダー (左)

中国の農家の信頼を逆に高め、今後の普及へ足掛かりとなっている。(日産化学ホームページより抜粋)

今後の展望について

今後の農業開発の大きなテーマは、グローバル的には、農業抵抗性問題への対応である。除草剤についても、除草剤耐性 GMO 作物の開発が進むなか、欧米でのラウンドアップレディの作付の増加によって、ラウンドアップ抵抗性雑草の出現が問題視されているように、除草剤抵抗性雑草を意識し、

多様な除草剤の開発を目指している。

新規有効成分の発見がなかなか難しいなか、既存有効成分の周辺の新規合成化合物にも製剤技術や使用方法の工夫によっては、新たな展開を期待できる可能性があると考えている。

わが国の農業の場面では、大規模経営が増えることが想定されるので、より省力的な製剤や使用方法などに繋がる開発を進めたい。また、ドローンによる農業散布が現実的となっているように、今後、自動化散布技術の実用化が一層進むと思われる。これへの対応も重要であると考えている。

最後に、研究所長の三宅敏郎氏、農業研究部長の瀧井新自氏、同除草剤グループリーダーの小林弘氏(図-6)、本社企画開発部除草剤調剤開発チーム宮崎隆雄氏には、お忙しいなか、貴重な時間を割いて懇切丁寧に対応していただき、とくに、小林、宮崎両氏には、除草剤スクリーニング関連の施設や現場の様子を詳細にご案内いただいた。

非常にオープンな研究所という印象を強く持つと同時に、三宅所長をはじめ、研究所の皆さんが日本のみならず世界の農業の発展のために、農業開発に心血を注いでおられる姿を垣間見る貴重な経験を得たことに、心より感謝申し上げたい。拙文ではあるが、その意が少しでも伝われば幸いである。

注) 同行者：(公財)日本植物調節剤研究協会
野村卓史，仮谷道則