

# チオファネートメチルの開発経緯 —トップジン剤発売 50 周年記念寄稿



株式会社日曹分析センター

佐野 慎亮

Shinsuke Sano

## 1. はじめに

今年、平成31年（2019）は、殺菌剤チオファネートメチル（トップジンM®）の前身にあたるチオファネートが昭和44年（1969）に開発されてから50年目に当たり、この農業時代も記念すべき200号になります。農業時代には、本剤が開発されてから区切りの良い年度に必ず特集記事が掲載されているので、改めて開発経緯を書くというのは気が引けますが、本剤の生物評価を牽引されていた安田康博士（以後安田さん）のインタビューを交えて、当時の月報に記載されていた内容を中心に、ひとりの生物屋の視点から開発までのエピソード等を書かせて頂きます。なお、本稿は植物防疫に寄稿（第70巻第1号、2016年）した内容を下敷きに加筆修正したものです。

## 2. 大磯の生物科学研究所

昭和34年に神奈川県大磯町の山間に生物研究所（写真1）が設立され、増築を重ねた10年後には写真2の左上端に立つ薬品安全研究所と併合して生物科学研究所と改称しました。そして、昭和59年に現在の小田原研究所として統合されるまでの25年間に亘り数多くの生物評価が行なわれました。チオファネートメチルが開発された後には、新規作用機構の除草剤セトキシジム（ナブ®）、伝説的な評価方法で他社に衝撃を与えた殺ダニ剤ヘキシチアゾクス（ニッソラン®）、殺菌剤トリフルミゾール（トリフミン®）という新農薬を次々と創出しました。

当時から大磯と言えば海水浴場や吉田元首相の邸宅で有名な別荘地でした。その大磯が研究所の立地場所として、なぜ選ばれたかについては、「今後の農薬開発は日本国内の水稻だけでなく、世界的

な視野に立つべきであり、特にブドウやカンキツの病害虫が重要である」という服部東大教授のご意見を取り入れたものでした。そして、カンキツが屋外で栽培できる北限であることや、交通の便がよく、人材交流の活発な大磯が選ばれたということです。個人的にも大磯の研究所の環境は理想に近く、毎朝、大磯駅から野鳥の声を聞き、道端の野草を見ながら山道を10分ほど歩き、山や森に三方を囲まれた緑豊かな研究所に通勤するのが楽しみでした。

また、当時としては最新鋭の生物評価研究施設で



写真1.大磯に立つ生物研究所



写真2.併合した生物科学研究所

あったことから、国内外から多くの見学者が来訪されました。昭和39年には皇室の義宮殿下のご一行が見学され、昭和58年にはダニの研究で有名な研究所として推理小説のテレビ撮影が行われました。主役は大原麗子と中村敦夫で、実験室に置いてあった冷蔵庫にサインして貰い、見学者や若い新入社員に「これは木枯らし紋次郎のサインです」と説明すると、研究とは全く関係ありませんが、皆さんは一樣にへーと感心されていました。

独創的な研究にとって重要なことは、高価な機械や施設があることではなく、研究者が伸び伸びと実験ができる環境、特に緑の植物が身近にあると優れたアイデアが出やすいと言われています。山と森に囲まれた大磯の研究所は、カンキツが生育できるだけでなく、生物屋の育成にとっても、人材交流の豊かな理想的な環境だったように思います。「安田：そうだね、あの大磯の研究所でなければ、チオファネートメチルを見つけることができなかったかも知れないね。」

### 3. 選択毒性の研究

昭和30年代は農薬に対する安全性や公害等に関する論議が急速に高まってきた時期でした。レイチェル・カーソンの「沈黙の春」は、海外の農薬メーカーから昔も今も批判されていますが、野生動物の保護と生物多様性の重要性等を訴えた啓蒙書として現在読んでも色褪せていない名著だと思います。当時の農薬は非選択的な作用で効果を示す重金属や塩素系が大半を占め、殺菌剤分野では有機水銀剤や有機ヒ素剤、殺虫剤分野ではDDT等の有機塩素剤やパラチオン等の有機リン剤、除草剤分野ではPCP等が広く使用されていました。このような社会情勢の中、国内農薬メーカーの各社は「低毒化」を目標にした新農薬の開発を行っていましたが、日本曹達の合成陣は重金属を含まず、非塩素系でヘテロ環を持つ有機化合物に重点を置き、生物屋はそれらの新規化合物を片手に医薬と農薬の開発をめざし、「選択毒性」をキーワードにして探索研究を行っていました。

そして、初期のスクリーニングから農薬を目指した殺菌剤、殺虫剤、除草剤、抗菌試験等だけでなく、医薬を目指した動物実験による抗腫瘍性や水虫薬の試験も行なわれていました。さらに、安全性の観点

から急性毒性や皮膚刺激試験等がほぼ同時期に実施され、現在の動物愛護の観点からすると問題かも知れませんが、これら一連の研究は「選択毒性の研究」として薬学会において発表されました。そして、最初の大きな成果は農薬ではなく、昭和41年に実を結んだ水虫薬のナフチオメートでした。その裏には選択毒性に注目し、多様な生物活性を同時かつ短期間に試験したことが挙げられます。

### 4. 化合物の合成と生物評価

戦前、富山県に建設された高岡工場の一画で合成された化合物は、毎月、山を越えて大磯まで運ばれ、直ちに開封されて多くの生物試験が行われ、それらの結果は隔月の会議で議論されていました。現在に比べて研究者の数も化合物の数も格段に少なかったのですが、前述のように多くの生物種を用いた試験がほぼ同時に行われていたことが幸いして、新しい農薬が短期間で創出されたことに繋がったように思います。Web会議もなく、北陸新幹線も開通していない50年前の国鉄に乗り込んで、遠路はるばる雪深い高岡から、明るく温暖な大磯に来所するのが合成担当者の憧れであったそうです。そして、形式ばった会議が終ると、実験室で試験をしている生物担当者と「あの化合物はこれこれの思いで僕が作ったんだけど、どう思う？」とああでもない、こうでもない議論することが好まれたそうです。なお、正確な数は不明ですが、大磯の研究所で実験補助をされていた女子社員との社内結婚が多かったようです。

このように高岡の熱い思いで合成された化合物には、二文字のアルファベットと4桁の数字でFA-1234、HG-5678、VA-22、FS-1625のように表記されていました。最初の二文字が研究対象の生物分野と合成者の頭文字等の組み合わせで、続く4桁の数字が合成された化合物の通し番号でした。例えばVA-22という化合物は、抗ウイルス剤（V）を目指してA氏が合成した22番目の化合物を指し、FS-1625という化合物は、殺菌剤（F）を目指してS氏とその仲間が合成した1625番目の化合物を意味します。そして、VA-22がチオファネート、FS-1625がチオファネートメチルでした。「安田：僕はね、最初からウイルス病の研究がしたくて入社したんだよ。だから、VA系と名前が付けられた化

合物には特に愛着があったね。」

なお、これらの化合物は一連の生物評価が終った後には出番がなく、一時は捨てられる運命にありましたが、将来、新しい生物評価系が生まれる可能性があるということで救われ、整然と管理されたサンプル倉庫内で熟成しながら今も出番を待っています。

## 5. 殺菌剤の月報

大磯で生物評価された試験結果は全て月報にまとめられ、今も小田原研究所に大切に保管されています。今回、研究室の棚の奥深くに積まれていた昔の殺菌剤の月報を久しぶりに取り出し、その記載内容と安田さんのおぼろげな記憶を辿りながらチオファネートメチル発見から開発までの経緯を時系列にご紹介します。

大磯の生物科学研究所は果樹園芸農薬を目指して設立されたにもかかわらず、最初の数年間は既に大学や試験場で評価系が確立されていた水稻病害を中心とした殺菌剤のスクリーニングが行われていました。福山市の中国農業試験場でイネいもち病や紋枯病の研修を受け、修得した試験方法の詳細が月報に記載されています。対照剤にはブラストサイジンSというイネいもち病の特効薬、あるいは抗菌スペクトラムが極めて広い保護的な殺菌剤が使われていたため、苦勞して作り上げた抗菌試験やポット試験でこれらの対照剤に優る化合物がなかなか見出されなかったのはある意味では当然でした。さらに、あまり大きな声では言えませんが、外見的には立派な施設であっても、実際に使われた設備や器具は満足のいくものではなかったようで、「イネいもち病は湿度と温度に敏感であり、手持ちの接種箱ではスクリーニングを円滑に行い難い」と月報にぼやかれています。担当者は苦しかったと思いますが、再現性のある生物評価すら出来ない時期が続き、数年間は新規の有望殺菌剤がひとつも見出せませんでした。

しかも水稻病害を中心にした評価だったため、本社の経営陣から業を煮やされてしまいました。そして、昭和40年6月に「殺菌剤の研究は果樹園芸病害の評価にシフトせよ」とのチャレンジ目標というより必達目標の指示が下りました。早速、抗菌試験に用いていた病原菌の大幅な見直しが行なわれ、柑

橘やリンゴ病害をはじめ、キュウリ炭疽病やトマト萎凋病等の新たなポット試験の検討が大急ぎで開始されました。「安田：僕は丁度、イネのウイルス病の研究で中国農試に派遣されていて大磯にはほとんどいなかったんだけど、かなりのプレッシャーがあり大変だったらしいね」

## 6. チオファネートの発見と評価

生物評価の見直しが行われた時期と前後して、高岡の合成陣は生体内における硫黄の挙動に興味を持ち、含硫黄化合物誘導体の合成が始まりました。本社からの強いプレッシャーの中、努力の甲斐あって果樹園芸病害の様々な評価系が次々と構築されていました。そして、半年後の昭和41年3月に果樹園芸病害6種類の病原菌を取り入れた抗菌試験にVA系の26化合物が供試されましたが、対照剤とは異なり、全ての菌種に対し10ppmでも菌糸生育阻害が認められず、VA-22も孢子発芽試験でまったく1ppmと書かれていたに過ぎません。「安田：当時の抗菌試験は寒天平板希釈法ではなく、ペーパーディスク法が主流だったから阻止円がハッキリしないと活性がないと判断したんだ。孢子発芽試験は同じ試験管内に薬剤と孢子があったから影響がなんとか見えたんだね。」

同年の4月に研究者が倍増されたこともあり、まずは手慣れたイネいもち病のポット試験が数百化合物試験され、7月の試験では12化合物がイネいもち病に対して予防活性を示し、驚くべきことにVA-22には治療効果が認められました。当然のことながら、圃場の自然感染でも防除効果が期待される有望な35化合物のひとつとして選抜され、9月に約240坪の畑苗代を用いたイネいもち病のベッド試験が実施されました。ところが、台風24号と26号の2つが同時に西日本と東日本に上陸するという前代未聞の異常事態に見舞われました。「台風の影響で塩害や風害があり、明らかに無効な化合物を除き、一応調査してみたが対照剤と無処理の差異がなく効果不明」との判定が下されてしまいました。その後、ウイルス病剤の研究が中止されたため、昭和42年4月から殺菌剤の評価責任者として安田さんが抜擢され、まずはイネいもち病に治療効果があった薬剤の一斉見直しが行われました。この時、抗菌活性や予防活性よりも、治療活性に着目したことが

画期的に重要でした。「安田：ウイルス病剤には浸透移行性が必要だったんだよ。そして、VA-22にはこの特性が備わっていたから治療性を発揮させたんだと思うよ。」

この時、VA-22の名前が月報に復活しましたが、当時、果樹病害で注目されていたナシ黒星病菌の孢子発芽試験では「VA-22にはその効果は認めがたい、発芽形態でも無処理と比べて差異は認められなかった」と興味なさそうに記載されているだけでした。38種類まで増えた抗菌試験において、対照剤が50ppmで優れた効果を示したのに対し、「VA-22は500ppmでようやく18種の菌に効果を示したのみである」という否定的なコメントが残されています。

一方、このころから園芸病害の各種ポット試験が実施できるようになりました。抗菌活性は明らかに劣るのですが、安田さんはVA系に対する愛着が深かったため、治療活性を示すVA-22のサンプル瓶が再度取り上げられ、新しいキュウリ炭疽病やキュウリうどんこ病、トマトつる割病等に試験を実施することになりました。すると、天が味方して、予想をはるかに超えた優れた効果が認められたのです。

定例の会議では「VA-22の作用機作は従来の保護剤と違うのではないか?」、「抗菌活性とは相関しないのはなぜか?」、「大磯の試験だけではちが明かないのではないか?」、「外部の機関で試験したらどうか?」ということになり、早速NF-35という開発用の供試番号が付けられ、国内外で圃場試験実施することになりました。

試験の経緯を振り返れば、抗ウイルス剤用に合成された化合物のひとつが、たまたま試験したイネいもち病に治療効果を示したのですが、規模を大きくしたベッド試験は台風の影響で失敗に終わり、抗菌活性は非常に弱いにもかかわらず、いくつかの園芸病害にポット活性を示したというだけで外部供試を実施したことになります。

## 7. テンサイ褐斑病に対する効果

チオファネートの商品名「トップジン」のトップは甜菜（サトウダイコン）の地上部を指す言葉ですが、テンサイ褐斑病に対する効果が判明したのは、社内試験ではなく、北海道の日本てん菜振興会による圃場試験のおかげでした。昭和34年に「日本て

ん菜振興会法」が制定され、甜菜の栽培は当時の国策として多額の補助金が付き、当時の作付面積は5万haを超え、収量増加を目指した品種改良が進み、優良品種の認定が試験場で行われていた時期でした。特にテンサイ褐斑病は収量に大きく影響するため、徹底した防除が望まれていましたが、当時使われていた有機スズ剤は治療性がなく、薬害を示したことから代替剤が求められていました。てん菜振興会の圃場では10化合物まで評価できるということなので、抗菌試験が弱く褐斑病のポット試験も行われていないVA-22が10番目の最後の化合物として選ばれました。「安田：あの時は、背水の陣というより、本当にワラにもすがる気持ちで最後の最後に選んだ化合物なんだよ。」

そして、VA-22すなわちNF-35(チオファネート)がテンサイ褐斑病に対照剤に優る卓効を示し、耐病性よりも増収性に優る品種が認定会議で採用されるきっかけにもなりました。てん菜振興会の試験報告を受け、翌年からNF-35は道内各試験場の連絡試験に組み入れられ、当時使われていた有機スズ剤にはない治療性があり、薬害も全く認められないことから、国、北海道、製糖メーカーから極めて大きな期待が寄せられました。現在では有り得ないことですが、抗菌試験からわずか3年後の昭和44年5月に商品名「トップジン」として登録されました。

因みに、テンサイ褐斑病の大規模な圃場試験が道内各地で実施され、実用性が確認された昭和43年は、蝦夷が北海道に改称されて100年目の北海道百年祭の年でした。

## 8. チオファネートメチルの開発

チオファネートがNF-35として外部供試された直後の昭和42年8月にFS-1625の番号で月報に登場したのが、本稿の主役チオファネートメチルです。分子量が小さい分、移行性等の特性がさらに優れていることが判明し、わずか1年後の昭和43年からNF-44として国内だけでなく海外の販社等に外部供試されることになりました。特にリンゴうどんこ病を対象病害にしていたイタリア販社の圃場試験において、偶然が幸いして同じ樹木に併発していたリンゴ黒星病にもNF-44が卓効を示していることがわかりました。早速、開発担当者が現地へ赴き、狂喜乱舞してイタリアワインで祝杯を挙げたことは想

像に難くありません。

この成果は大磯の研究所設立当初の目論見通りで、チオファネートメチルが果樹病害防除剤としての市場が一挙に広がり、かなり強気に国内外同時開発の計画が推進されることになりました。さらに、当時は国内の重要病害とは考えられていなかった灰色かび病にも効果を示し、圃場のブドウ灰色かび病に極めて高い効果を示すことが明らかになりました。「安田：イタリアのS社が本当によく頑張ってくれたね。圃場で薬剤のスクリーニングをしてくれたんだ。」

加えて、テンサイ褐斑病と類縁菌のバナナのシガトカ病に対しても優れた効果が確認され、海外開発は爆発的に促進することになりました。本剤が開発された後の事になりますが、テンサイ褐斑病と類縁菌であるコムギ眼紋病に対しても優れた効果を發揮して、麦用の茎葉散布殺菌剤として昭和50年代の麦分野市場形成の先駆になりました。

昔も今も欧米のメジャーが優位を占める農薬市場において、日本独自の農薬を欧米に持ち込むことには多くの困難を伴いましたが、前述のように、大磯の研究所では安全性評価体制の整備強化に留意し、長期にわたる各種毒性試験および多種類の作物についての残留分析研究を精力的に行い、研究開発陣の総力を結集されていました。そして、チオファネートメチルは難問とされる米国環境保護庁(EPA)の農薬登録を昭和48年に国産農薬の第1号として取得し、さらに国際食品規格委員会の農薬残留規準の設定をクリアし海外輸出の拡大につなげることができました。

## 9. チオファネートメチルの作用機作

前述のように、VA-22は有機イオウの挙動が、生物活性にどのような影響を表すかに興味が抱かれ、植物RNAウイルスを含めて核酸合成の代謝調節系との相互作用を期待して合成された含硫黄化合物誘導体です。チオファネートメチルは植物表面上あるいは菌体代謝等によって、この有機イオウを持たないMBCを生成しますが、動物代謝ではMBCを生成しません。そのため、MBCの作用点は糸状菌の $\beta$ チューブリンですが、毒性の強い制癌剤やコルヒチン等とは異なり、プタ脳チューブリンとは結合せず、植物チューブリンとの親和性も低い

ため、人畜毒性や作物の薬害が認められず、「選択毒性」に優れています。

キュウリ炭疽病菌を接種し、チオファネートメチルを処理した植物の表皮を顕微鏡で観察すると、「胞子は発芽して付着器の形成は認められたが、その後の侵入菌糸の伸長や蔓延は全く観察されなかった。」という月報が見つかったので、綺麗な手書きの図を当時の青焼き原稿の汚れもそのままにご紹介します。

一方、MBCとは異なり、有機イオウを持つチオファネートメチル自体にも様々な生理活性が知られています。本剤による植物葉のリボゾームRNA合成の初期促進やクロロフィル保持作用などの知見は興味深く、イネ苗を用いた試験では1mMでカイネチン1ppm処理と同等のクロロフィル保持作用を示し、インゲン茎の切口に塗布すると、切口直下の細胞分裂を促進させ、切口部の面積が小さくなることが報告されています。また、本剤は不完全菌や子嚢菌に優れた活性を示すのですが、各種さび病などの担子菌類や疫病やべと病等の卵菌類に対してはほとんど効果を示しません。例外的に担子菌によるイネ紋枯病に効果を示し、本菌を用いた呼吸阻害試験では25ppmで有意な呼吸阻害を示していることから、比較的高い濃度ではMBCとは異なる様々な

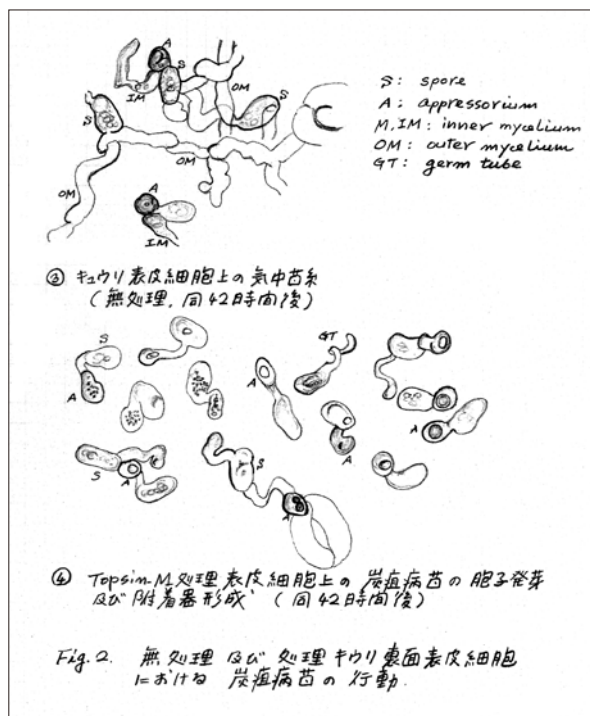


写真3.キュウリ炭疽病菌の発芽

生理活性を示すと考えられます。本剤の各種病害に対する治癒効果を考えると、単純な殺菌効果だけでなく、植物の生体防御反応や正常な生理状態を賦活化させる効果も暗示させます。

## 10. これからの農薬開発

ところで、人間の病気を治す医薬の開発に比べて、植物の病気を治す農薬の開発は容易だと言われていますが、本当でしょうか。医薬は感染症を除けば、人間という1種類の生物だけが評価対象です。また、医薬は環境生物への影響を心配する必要はなく、環境からの影響もほとんど気にする必要がありません。さらに、医薬の効果は無処理の対照に比べて僅かな有意差、例えば30%もあれば認可されます。そして、医薬を開発する研究者の数は非常に多く、研究費も莫大であり、1錠何十万円もする医薬を開発しても喜ばれ、ノーベル賞すら貰えます。

一方、農薬は何百何千という病原菌や害虫や雑草が対象生物です。さらに、農薬は環境生物への影響を十分に配慮する必要があり、雨風や太陽光等の環境の影響を強く受けます。加えて、農薬の効果は無処理の対照に比べて概ね80%以上が求められ、30%程度ではほとんど使われません。研究者の数も少なく、研究費も少なく、農薬を使用するだけで悪者のように嫌われて、無農薬の作物が喜ばれます。

このような、過酷な文化的環境の中で新しい農薬の開発は年々厳しくなっています。今後、21世紀の80年間にどれほどの新農薬が開発できるか予想は出来ませんが、22世紀に向けて目指すべき研究

の方向性は幾つか挙げることができます。

まず、安全な「選択毒性」は必須です。やや逆説的ですが、作用点は単一ではなく、複数が望ましいと考えます。その理由は耐性や抵抗性の発達を抑えるという消極的な理由ではなく、複数の選択毒性が複雑に絡み合って、相乗的な効果が期待できるからです。同じ理由から、新規な単剤を開発して高い効果を追求するのではなく、相乗効果を持つ混合剤の開発や様々な製剤の開発がますます進むはずで、いずれも、チオファネートメチルの開発経緯が参考になると考えるのは、かなり手前味噌ですが、まさに温故知新だと思います。

## 11. おわりに

本稿の執筆依頼が来たとき、いまさらチオファネートメチルの開発について語ることもないというのが本音でしたが、50年前に書かれた月報を読み返すと驚きの連続でした。このような機会を与えて頂いたことに心より感謝します。また、生物評価研究を牽引され、現在の殺菌剤研究の基盤を作られ、当時の研究状況を独特の口調で懇切丁寧にお聞かせ頂いた安田康博士に心よりお礼申し上げます。

最後に生物科学研究所の初代所長である野口照久博士と安全性研究を指導された小坂璋吾博士及び開発を推進された石井敬一郎博士のご冥福をお祈りします。

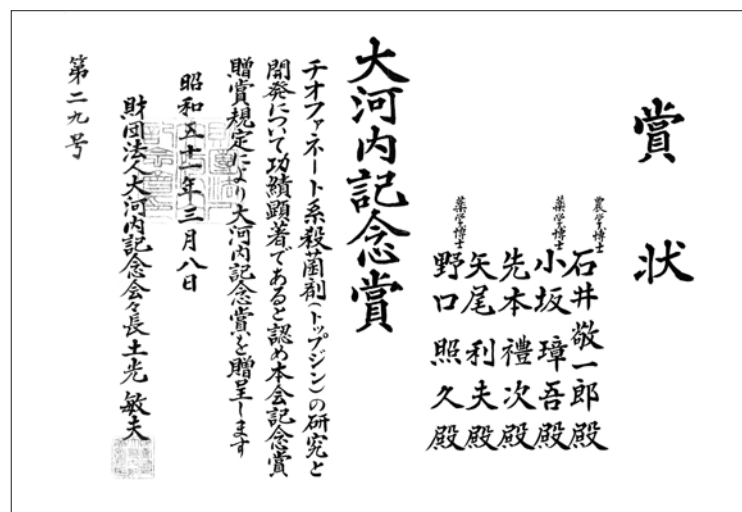


写真4.大河内記念賞