琉球大学学術リポジトリ

農薬用抗生物質について

メタデータ	言語: 出版者: 沖縄農業研究会 公開日: 2009-01-29 キーワード (Ja): イネ用抗生物質, 抗細菌性抗生物質, 抗かび性抗生物質, ブラストサイジンＳ, 農業用抗生物質 キーワード (En): 作成者: 見里, 朝正, Misato, Tomomasa メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015126

農薬用抗生物質について

見　里　朝　正
（農林省農業技術研究所）

沖縄出身の農学研究者の一人として琉大島袋俊一先生のおすすめにより、本誌に投稿できることを光栄に存じます。筆者は農林省農業技術研究所において十数年農薬用抗生物質の開発研究を行なうと同時に農薬用抗生物質研究会の幹事として、日本全国における農薬用抗生物質の試験研究の連絡調整をも行なってきたので、筆者の最も特意とするこの分野にについて御紹介したいと思う。

はじめに

1941年以来医薬用抗生物質は急増し、人間の病気の治療に目覚しい進歩貢献をしたが、1950年頃から抗生物質を医薬外に応用しようとする研究が盛んになり家畜の病気の治療薬、飼料強化剤、食品の防腐剤、植物病害に対する防除薬などに使用され、農業面においても多大の成果をおさめている。

たとえば家畜の病気の治療にはペニシリンをはじめとしてストレプトマイシン、ネオマイシン、バチトラシン、テトラサイクリンなどの抗生物質が使用されており、家畜・家禽の生育促進、飼料節約、保健を目的とした飼料強化剤としてはクロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンなどが飼料中に混合されて使用されている。また新鮮な野菜、果物、牛肉、ミルク、魚などの産地と消費地とが遠い場合には、輸送中における食品の腐敗が大きな問題となるが、この食品の防腐に抗生物質が卓効を示した研究例は多い。然し実際には保健衛生上の見地から、わが国ではクロルテトラサイクリン5ppmを含んだ氷を魚の冷蔵用として使用することが認可されているのみである。

抗生物質が農薬として実際に農家で使用されたのは米国でナシの火傷病防除にストレプトマイシンが使用されたのが始めてであり、その後農薬用抗生物質の研究が盛んに行なわれたが米国その他の諸国で実用化されたものは少なく、細菌性病害の防除にストレプトマイシン製剤、かび（糸状菌）による植物病害の防除にシクロヘキシイミドとグリゼオフルビンの2種類の抗生物質が使用されているのみである。ところが、わが国では上記三種の抗生物質が果樹、そさいの病害防除に使用されているほか、イネのいもち病に対する特効薬としてブラストサイジンSが発見され、昭和36年から市販されており、昭和38年度には粉剤1万4千トンが48万ヘクタールの水田に、水和剤147トンが17万4千ヘクタールの水田に使用され、本年度は昨年度の2～3倍量の使用が予定されている。またイネの白葉枯病防除用の抗生物質としてセロサイジンが本年より市販される予定であり、農薬用抗生物質の研究開発および実用化に関する限り、わが国が世界で一番進んでいるということが出来よう。

農薬用抗生物質の現状

現在わが国で実際に使用されている農薬用抗生物質は表1に示す通りである。

第1表　実用化されている農薬用抗生物質

種類	抗生物質	対象病害
抗細菌性抗生物質	1. ストレプトマイシン 2. ジヒドロストレプトマイシン 3. アグリマイシン（ストレプトマイシン＋テラマイシン）	モモ穿孔性細菌病 コンニャク腐敗病 白菜軟腐敗病など
	4. セロサイジン 5. クロラムフェニコール	イネ白葉枯病
抗かび性抗生物質	6. ブラストサイジンS	イネいもち病
	7. シクロヘキシイミド	タマネギべと病
	8. グリゼオフルビン	リンゴもにりや病 メロンつる割病

1 イネ用抗生物質

1 ブラストサイジンS

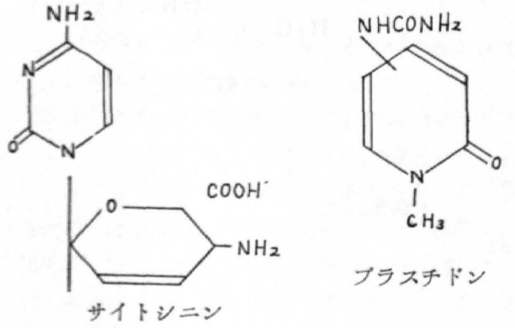
東大応微研と農技研の筆者の研究室との共同研究により開発された抗生物質ブラストサイジンSは、イネの一番大きな病気であるいもち病に対して優れた治療効果を示す。昭和27年以来、いもち病は有機水銀剤により防除されており、これがわが国の昭和30年以来の連続豊作の一因となっているが、有機水銀剤を作物に散布することは食品衛生上好ましくないと考えられているので、有機水銀剤の代りに本抗生物質を使用することはこの面からも好ましいと思われる。

ブラストサイジンSという名前は、いもち病（ブラスト）を殺すもの（サイジン）という意味であり、末尾のSはBacillus subtilis（枯草菌）という細菌にも効くのでつけられた。

本抗生物質はストレプトミセス・グリゼオクロモゲネスという放線菌により生産される抗生物質で、多くの細菌、酵母、一部のかびに対して有効である。融点 235～236°Cの白色針状結晶で、水、醋酸に可溶、有機溶剤に難溶の弱塩基物質で、各種の酸や酸性物質と塩を作る。本物質は哺乳動物に対する毒物が強い（シロネズミLD_{50}、16.3mg/kg）ので、毒性軽減の方法が検討された結果、アニオン界面活性剤ベンジルアミノベンゼンスルホン酸との塩にすることで、効力を落さずに毒性を数倍に軽減（シロネズミLD_{50}、53.3mg/kg）することに成功し、この塩が現在農薬用製剤の原体として使用されている。

本抗生物質の化学構造は目下検討中で、まだ正確には決定されていないが酸またはアルカリによる加水分解物としては図1に示すような分解物が得られており、タンパク合成阻害剤として有名なプロマイシン(Puromycin)と同じような核酸類似物質である。

第1図　ブラストサイジンSの分解物



ブラストサイジンSはいもち病に対して優れた治療効果を有するが、それは本物質がいもち病菌の菌糸の生育を強く阻害するからであり、その強い菌糸生育阻害作用は、本物質が作用するといもち病菌のタンパク質の合成が阻害されるからであることが判明した。本物質がタンパク合成阻害剤として作用することは、その化学構造がプロマイシン（図2）と同じく核酸に似た構造を持った配糖体抗生物質であることからもうなづけることである。

タンパク質合成の機構は非常に複雑であるが、リボゾーム（リボ核酸とタンパク質からなる細胞内粒子で、タンパク質の合成はおもにここで行なわれる）におけるタンパク質の合成は次のように単純化して考えることができる。

(1) アミノ酸の活性化

アミノ酸＋ATP＋酵素⇄アミノ酸－AMP－酵素＋PP

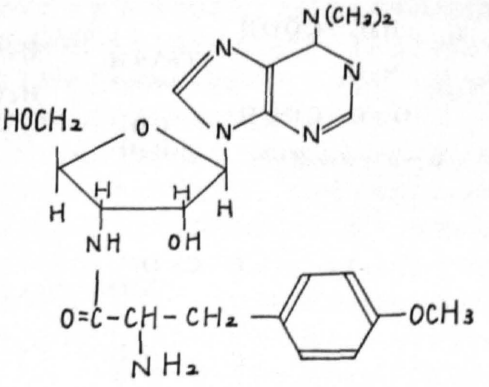
(2) 活性アミノ酸の転移型リボ核酸（sRNA）への伝達アミノ酸－AMP－酵素＋sRNA⇄アミノ酸～sRNA＋酵素＋AMP

(3) アミノ酸のリボゾームへの転移、配列の決定、縮合

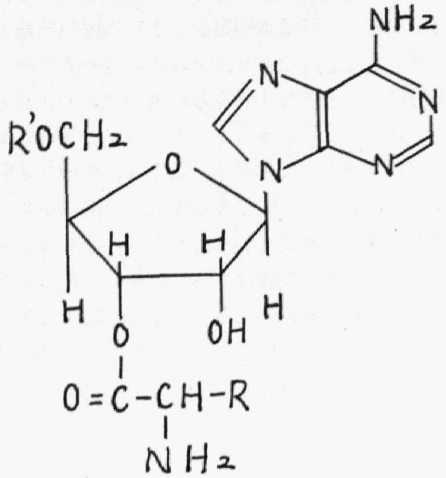
アミノ酸～sRNA～リボゾーム $\xrightarrow[\text{ATP}]{\text{GTP}}$ タンパク質～リボゾーム

ブラストサイジンSおよびプロマイシンはこのタンパク質合成の三つの過程のうち、初めの二つの過程には影響せず、最後の段階を阻害する。これは両抗生物質がアミノ酸～sRNA（図3）と構造が似ているので、リボゾールとりこまれる際に拮抗作用がおこるためと考えられている。

第2図　プロマイシン



第3図　アミノ酸～sRNA



本抗生物質製剤を使用する際に、注意しなければならないことは、本物質が眼に入ると軽いときは結膜炎、重くなると角膜炎をおこすことである。水和剤、乳剤などの液剤を使用した際には、事故を起した例はなかったが粉剤を使用した際に目に対する障害をおこした例があった。従って本抗生物質を使用する時はなるべく液剤を使用し、若しも粉剤を使用する時は、保護メガネを着用し、目に粉が入らないよう十分に注意する必要がある。

2　セロサイジンとクロラムフェニコール

両抗生物質ともイネの白葉枯病に対する防除薬剤として今年から市販される予定である。クロラムフェニコールは医薬でも広く使用されているので、ここではセロサイジンについて説明しよう

セロサイジンは最初ストレプトミセス・チバエンシスという放線菌の生産する抗生物質として発見されたが、その後アセチレン・ジカルボキサアミド $\begin{array}{l} C-CONH_2 \\ \| \\ C-CONH_2 \end{array}$ という簡単な化学構造を有することが判明し、現在は合成法により製造されている。

本抗生物質は理化学研究所において抗結核性の抗生物質として発見されたが、皮下注射した際の毒性が強い（マウス、LD_{50}、11.0mg/kg）ので医薬としては実用化されなかったが、東大応微研と農技研の筆者の研究室との共同実験により、イネ白葉枯病に有効なことが判明し、さらに経口毒性は低く（マウス、LD_{50}、82.9mg/kg）経皮毒性も低いので農薬としての使用は可能であることがわかり、本年からイネ白葉枯病防除薬剤として実用化されることになった。ブラストサイジンSに次いで実用化に成効した国産第2号の抗生物質である。イネ白葉枯病は今まで適当な防除薬剤がなく、その対策に手を焼いていた病害であるから、本抗生物質によりその防除が可能になったことは、わが国農業技術の進歩の上からも誠に喜ばしいことといえよう。

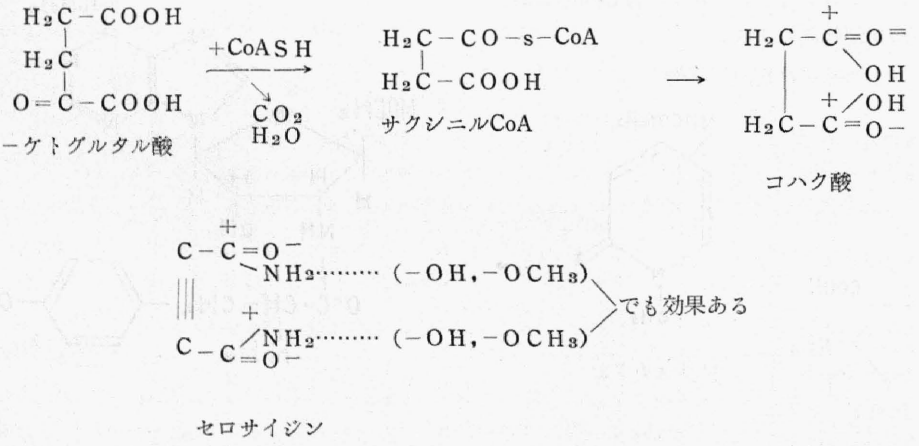
核酸類似物質であるブラストサイジンSがタンパク合成を阻害したのと同じように、TCAサイクル中の有機酸であるコハク酸に似た構造を持ったセロサイジンが、TCAサイクル中のα－ケトグルタール酸→サクシニルCoA→コハク酸（図4）に至る経路を阻害することは代謝拮抗の見地から興味あることといえよう。

Ⅱ　果物・そさい用抗生物質

1　ストレプトマイシン関係

果樹、そさいの細菌性病害の防除にストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシンおよびストレプトマイシンに10分の1量のクロルテトラサイクリンを混合した製剤(アグリマイシン)が使用されている。これら抗生

第4図　セロサイジンの作用点

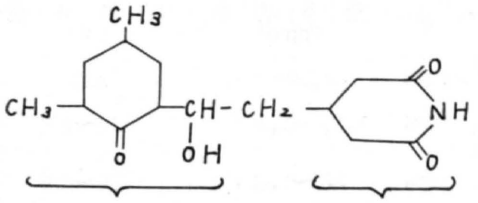


物質は医薬用に広く使用されているので説明は省略する

2　シクロヘキシイミド

ストレプトマイシンを製造する時の副産物としてとれるシクロヘキシイミド（米国アップジョン社の商品名をアクチジオンという）は各種植物病害に低濃度で効果を有し、発見当時は農薬界におけるペニシリンとして期待されたが、薬害が強いので実用化されず、わが国では現在玉ねぎのべと病防除に使用されているのみである。ただし最近後述の林学関係でカラマツの先枯病の防除薬剤として広く使用されようとしている。またネズミ、ウサギ、クマ、イノシシなどの忌避剤としても使用されている。

第5図　シクロヘキシイミド



シクロヘキシイミドは図5に示すような構造を有するが、Latsuasanはその抗菌作用と化学構造との関係を次のように説明している。グルタルイミドとコハク酸イミドとが酵母のアルコール脱水素酵素に対してシクロヘキシイミドと同程度の阻害作用を有するが、イミド基中の水素原子をN－メチル化すると阻害作用が完全に消失することと、前2物質が酵素 阻害作用を有するにもかかわらず抗菌作用を有しないことなどから、シクロヘキシイミド中のグルタルイミド基が作用基であり、ジメチルヘキサノン部は微生物細胞の透過性、あるいは生体内での不活性化を抑制することに関与する因子であるとみなしている。

3　グリゼオフルビン

ペニシリウム・グリゼオフルバムというかびの生産する抗かび性抗生物質で、リンゴのモニリヤ病とメロンのつる割病の防除に使用されている。飲んで効く水虫の薬として宣伝されているように、水虫の薬としても使用されている。モニリヤ病は開花中に発生するため、従来の合成農薬では病原菌とともに花粉の発芽も抑制されるので散布することができず、その対策に手を焼いていたが、人工受粉のさいに石松子（ヒカゲノカヅラの胞子）とリンゴの花粉にグリゼオフルビンを25%混ぜて散粉すると、花粉の発芽に影響を与えないで、病原菌のみを抑制することが認められ実用に供されている。

グリゼオフルビンは多くのかびの胞子発芽は阻害しないが、菌糸を1ppmの低濃度で本物質に特有のラセン状にカールし、10ppm台では菌糸の異常分岐や、奇形を生ずるのが特徴として知られている。グリゼオフルビンによって作用されるかびのすべては、キチンがその細胞膜の主要構成成分となっており、セルローズを主とした細胞膜を持ったかびは影響を受けない。薬剤感受性と細胞膜のキチンの存在の間に強い相関が認められるので、グリゼオフルビンは細胞膜のキチン質の合成に干渉するものであると考えられている。

Ⅲ　林業用抗生物質

近年北海道および東北地方の一部においてカラマツ先枯病が急激に蔓延し、カラマツ造林上きわめて重大な問題となっている。この病気は Physalospora laricina Sawada という糸状菌の胞子により伝染され、苗木から造林木にいたるまでカラマツの一生を通じて発生する。北大、林業試験場などで過去数ケ年にわたり本病害の防除方法が検討された結果、シクロヘキシイミド3ppm水溶液の散布が有効であることが確認され、今年から広く実用化される予定である。

Ⅳ　水産用抗生物質

今年は暖冬のため東京湾、伊勢湾、有明湾などのノリ養殖場にアカグサレ病が大発生し、ところによっては全滅した地域もあり、ノリ養殖は大打撃を受けた。アカグサレ病の病原体は糸状菌で、水温が摂氏10度以上になると突然発生し、ひどい場合は収獲皆無になることもあり、ノリ養殖にとつての大敵である。この病気にブラストサイジンSが効果のあることが東大農学部新崎教授（沖縄出身）を中心とした研究グループにより判明し、現在その実用化試験が行なわれているので、一般に広く使用されるのも遠い将来ではないであろう。

なお、これは余談であるが、新崎先生がアカグサレ病にブラストサイジンSが有効なことを発見されたのは沖縄が縁となっていたので簡単に御紹介しよう。筆者の学位論文〝ブラストサイジンSによるいもち病防除とその作用機作に関する研究〟が東大農学部の教授会で審査された時その席に出席されていた新崎先生が、同じ沖縄出身ということで特にこの論文に興味を抱かれ、翌日筆者にお祝の電話とともにその抗生物質を分けて呉れとの御依頼があった。先生は御存知のように、ノリの病気では日本一の権威で、丁度アカグサレ病の研究もなさっておら

れたので、その病気にブラストサイジンSが効くかどうかを試験されたところ、有望そうだということが認められた次第である。筆者も先生のお伴をして、試験結果を見に各地の水産試験場を廻ったこともあるが、郷里の先輩は有難いものだと痛感している。

農薬用抗生物質の特長

抗生物質は微生物の生産する化学物質であり、抗生物質による植物病害の防除は、微生物により微生物を駆除するという生物農薬とは明らかに異なり、化学物質であるという点から考えれば、普通の有機合成殺菌剤と同様に考えてよい。ことに抗生物質の中にも、セロサイジンのように合成可能なものが増加しつつある状態なので、将来この両者の区別はつけ難くなるであろう。

したがって物質的には抗生物質は微生物が生産するものであるということ以外には、普通の有機殺菌剤とあまり差はないが、農薬としては、従来の殺菌剤に比較して、つぎのような大きな特長を有すると思われる。

(1) 低濃度で効果がある

抗生物質の圃場における散布濃度を、従来の殺菌剤の散布濃度に比較すると、表2に示す通りに非常に低濃度である。

第2表　殺菌剤の散布濃度

種類		薬剤名	有効成分含量	散布濃度 (ppm)	反当薬量* (g)
無機農薬		ボルドー	硫酸銅 495g/108l	4,167	450
		石灰イオウ合剤	全硫化態イオウ 22%	1,100～2,200	118～236
有機農薬	合成	ダイセン水和剤	ジネブ 65%	975～1,625	108～176
		トリアジン水和剤	トリアジン 50%	625～1,666	67.5～180
		ニリット水和剤	ニリット 15%	300～500	32.4～54
		水銀乳剤	酢酸フエニル水銀 5%	25～33	2.7～3.6
	抗生物質	ヒトマイシン液剤	ストレプトマイシン5万単位	100～200	15～30
		ブラエス水和剤	ブラストサイジンS 2%	10～20	1.5～3.0
		シクロヘキシイミド液剤	シクロヘキシイミド 0.5%	1.25～2	0.14～0.22

*反当薬量は10a当り144l散布として計算した

無機農薬では散布濃度は数千ppm（1ppmは百万分の1g）で、1ppmを単位にすれば、4ケタであり、有機合成農薬でも数百ppmから千ppm前後の散布濃度で、3～4ケタの濃度を必要としている。例外は水銀剤で、これのみは数十ppmすなわち2ケタの濃度で効いている。ところが抗生物質ではストレプトマイシンが100～200ppm、ブラストサイジンSが10～20ppmでよく、シクロヘキシイミドにいたっては僅かに1.25～2ppmという低濃度の散布で十分に効果を発揮している。このように低濃度で効果があるということが農業用抗生物質の一つの特長である。

(2) 治療効果が高い

医薬用の抗生物質が、人間の病気に対する治療薬として素晴しい効果を示しているのと同様に、農薬用の抗生物質も、作物の病害に対して優れた治療効果を示す場合が多い。

昨年天候不順で各地に葉いもち病が大発生したが、この激発いもち病に対しブラストサイジンSが素晴しい治療効果を示し好評であった。ブラストサイジンSはいもち病が発生する前に予防的に散布しておいた場合には、有機水銀剤より効果が低いが、いもち病が発生した後に治療的に薬剤を散布した場合には、ブラストサイジンSの方が有機水銀剤よりも遙かに効果が高い。メロンのつる割病に対するグリゼオフルビンの防除効果や、シクロヘキシイミドの玉ねぎべと病に対する効果なども治療効果といえよう。

予防効果よりも治療効果の方が強いという抗生物質の特長は、実際の圃場における病害防除技術の面でも、大きな変化をもたらすことになるであろう。従来の予防的な散布は少なくなり、病気が発生してからの治療的な散

布だけに、農家にとっては労力と薬剤費の点で大きなプラスとなるであろう。

(3) 残留毒性の心配が少ない

治療効果は高いのに、予防効果が低いということは、薬剤が直接病害菌に作用した場合には効果が高いが 薬剤散布後日数が経過すると、作物体上の薬剤は分解して効力を失なうことを意味する。これは病害の防除という点からみると欠点であるが、反面食品衛生上の見地からみると、非常に好ましいことである。金属を含む殺菌剤では、散布後分解してほかの化合物に変ったとしても、その金属は別の形として作物体中に残留するが、抗生物質ではそのような心配はない。

またストレプトマイシンのように医薬で使用されている抗生物質を農薬として使用する場合には、耐性菌その他公衆衛生面の注意がいるが、ブラストサイジンS、セロサイジンなどのように医薬としては使用されず農薬としてのみ使用される抗生物質では人間の病源菌に対する耐性の問題はない。

おわりに

抗生物質は土壌微生物が生産してくれるので、資源に乏しいわが国でも資源的には恵まれており、わが国で開発するには適しているといえよう。また農薬は省力栽培に移りつつあるので、抗生物質のように治療効果のある薬剤は、病気が発生した時にのみ散布すればよいという点で、労力と薬剤費の節約となり、省力栽培の目的に一致している。したがって、治療効果のある抗生物質の使用は、今後益々増加すると思われる。