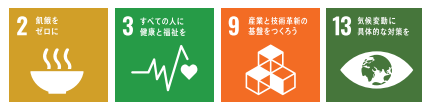


新規殺菌剤メチルテトラプロールの研究開発



住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

松崎 雄一
吉本 祐也*
有森 貞幸
岩橋 福松
倉橋 真
鳥海 達也
伊藤 理紗

生物環境科学研究所

近藤 美和
田淵 美穂

Discovery and Development of a Novel Fungicide, Metyltetraprole

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Yuichi MATSUZAKI
Yuya YOSHIMOTO
Sadayuki ARIMORI
Fukumatsu IWAHASHI
Makoto KURAHASHI
Tatsuya TORIUMI
Risa ITO

Environmental Health Science Laboratory

Miwa KONDO
Miho TABUCHI

Metyltetraprole is a novel fungicide developed by Sumitomo Chemical. It belongs to QoI fungicides, which target the Qo site of complex III ubiquinol oxidase enzyme in fungal cells. QoI fungicides have been widely used in various crops since the late 1990s for their broad spectrum of activity. The spread of QoI resistant fungal strains has decreased the effectiveness of QoI fungicides that have been typically used. In contrast, metylytetraprole, despite being a QoI, exhibits equivalent efficacy to susceptible strains and to QoI-resistant strains thanks to its unique chemical structure. Metylytetraprole can be used to manage various diseases of important crops such as wheat, barley, soybean, cotton, and sugar beet. It also possesses favorable characteristics such as long-lasting activity and rainfastness in practical settings. It is highly safe for humans, animals, and the environment. The product, known as Muketsu DX in Japan, was launched in 2023, and its development is also underway in Europe, South America, *etc.*

はじめに

現代的、集約的な農業は食料の安定供給、ひいては人々の健康や政治的、経済的安定による平和に寄与してきた。そして、農薬の施用は集約的農業において高収量を確保するための主要手段の1つである¹⁾。一方、農薬の使用は健康被害、環境破壊などの原因として少

なからぬ批判を受けてきた。よって著者ら農薬研究者は、人畜や標的外生物に十分な安全性を持ち、環境中で長期間残留することのない農薬を発明すべく努力してきた。その成果である有機合成農薬は概して、過去に使用されていたヒ素、水銀などと比較して大幅に少ない薬量で有効性を示し、科学的な毒性評価試験において十分な安全性を示す²⁾。

ところが、人畜や非標的生物に対する安全性と、環境中で分解無毒化する生物学的、化学的特性を

* 現所属：三沢工場

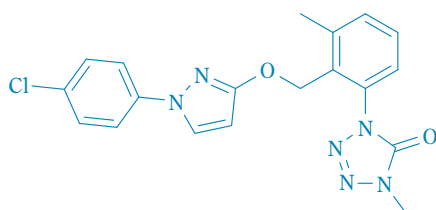


Fig. 1 Chemical structure of metyltetraprole

農薬に付与したことは、標的生物が遺伝子の突然変異により農薬に対する耐性、抵抗性を獲得する余地を与えた。昨今ではこのような耐性、抵抗性を獲得した害虫、植物病原菌、雑草の蔓延は農薬使用における新たな、そして大きな問題となっている²⁾。農薬の施用は、その安全性が増したとはいえゼロリスクではありえない。すなわち、合成化合物か天然化合物を問わず毒性学においてゼロリスクな物質は存在しないため、あらゆる農薬の施用には、たとえ小さくとも何らかのリスクが伴う³⁾。また、農薬の製造や施用には化石燃料や水が使われる。つまり農薬の使用は温室効果ガスの排出、貴重な水資源の消費という負の側面も存在する。従って、化学合成品、天然由来の種別を問わず、農薬は使用されるからには高い有効性を示し、社会にとって使用上のデメリットを上回るメリットが得られなければならない。農薬の安全性を十分に高く保ちつつ、前述の耐性、抵抗性問題に対処し有効性を維持することは農薬研究者にとって新たな挑戦である²⁾。

このような背景のもと著者らは、本稿で説明する新規殺菌剤メチルテトラプロールを開発した (Fig. 1)⁴⁾。メチルテトラプロールは主要殺菌剤の1つであるQoI剤 (ユビキノール酸化酵素Qo部位阻害剤、別名ストロビルリン系殺菌剤) に分類されるが、既存のQoI剤に対する耐性を獲得した植物病原菌に対しても有効

である⁴⁾。メチルテトラプロールは商標名「Pavecto」として多くの国において開発中であり、日本においてはマンゼブ (非QoI剤) との混合剤「ムケツDX」が他国に先駆けて2023年に上市されている。

本稿ではメチルテトラプロールの発見の経緯、製造法、作用機作、生物効果、製剤、哺乳類や環境への安全性について報告する。

発見の経緯

メチルテトラプロール発見の経緯を化学構造の変換をたどる形でFig. 2にまとめた。

1990年台後半に登場したQoI剤は概して広い殺菌スペクトラムを持つ汎用性殺菌剤であり、その2021年の世界全体での売上は30億ドル (約4,400億円)/年に達する^{5),6)}。一方、実用場面においては本系統への感受性が低下したQoI剤耐性菌が蔓延し、効力の低下が大きな問題となっている。QoI剤耐性菌の発生および蔓延は多くの作物病原菌で起こっているが、その耐性獲得メカニズムには共通性があり、ほとんどの場合、標的酵素である電子伝達系複合体III (ユビキノール酸化酵素) のうちチトクローム*b*タンパク質の143番目のアミノ酸がグリシン (G) からアラニン (A) に置換する突然変異が原因である (これをG143A型耐性と呼ぶ)⁵⁾。このアミノ酸置換は既存のQoI剤がチトクローム*b*に結合するうえで立体的な障害となり、結果としてQoI剤の活性は100分の1以下に低下する (Fig. 3, Table 1)。そこで著者らは、G143A型耐性による影響を受けない新規QoI剤の創製を目指して探索研究を開始した^{4),7)}。

まず、創薬のスタートとして用いるシード化合物を見いだすべく、前述の立体障害を回避できる可能性のあるさまざまなQoI剤様のファーマコフォア (薬理活性を示すうえで中心となる部分構造) を持つ

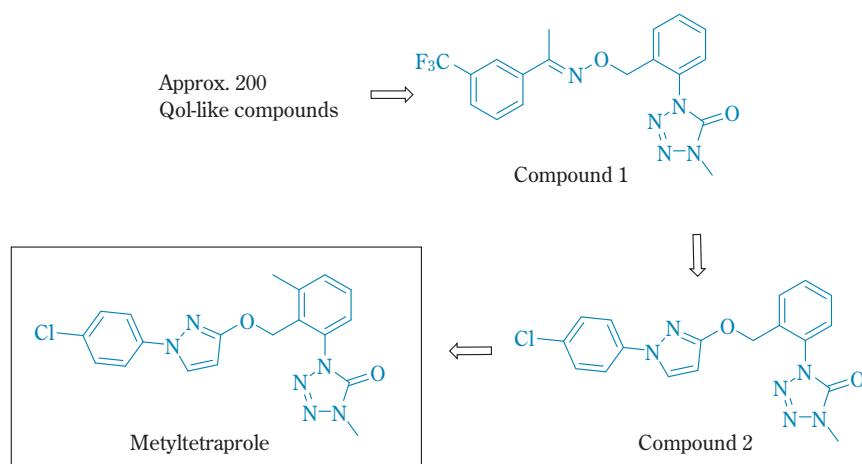


Fig. 2 Structural modifications that led to the discovery of metyltetraprole

Table 1 Activity against *Zymoseptoria tritici* wildtype and G143A-harboring strains

| Compound | Sensitive wild-type strain EC ₅₀ mg/L | G143A-harboring strain EC ₅₀ mg/L | Resistance factor ^a |
|--------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| Compound 1 | 0.2 | 0.4 | 2.0 |
| Compound 2 | 0.02 | 0.02 | 1.0 |
| Metyltetraprole | 0.002 | 0.002 | 1.0 |
| Azoxystrobin (reference QoI) | 0.02 | > 10 | > 500 |
| Pyraclostrobin (reference QoI) | 0.001 | 0.2 | 200 |

a: Resistance factor, EC₅₀ [G143A-harboring strain]/EC₅₀ [sensitive wild-type strain]

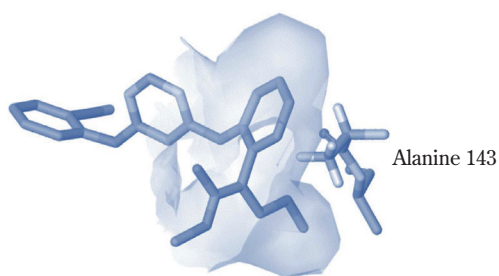


Fig. 3 Steric hindrance between a conventional QoI fungicide (azoxystrobin) and G143A-harboring cytochrome b

化合物約200点を、当社が保有する化合物コレクションから、コンピューターシミュレーションでの結果も参考にしつつ選抜した。コムギ葉枯病菌 (*Zymoseptoria tritici*) のG143A型耐性株への抗菌活性試験にてスクリーニングを行ったところ、テトラゾリノン環を有する化合物1がG143A型耐性株および感受性株に対して同等の抗菌活性を示した (Fig. 2, Table 1)。さらなる調査の結果、化合物1と同様にテトラゾリノン環を持つ周辺化合物群において、G143A型耐性株と感受性株への活性の比を表す耐性度 (Resistance factor) はおしなべて2以下であった (データ省略)。すなわち、テトラゾリノン環をファーマコフォアとするQoI剤様化合物はG143A型耐性株と感受性株にほぼ同等の抗菌活性を有することが分かった。よって化合物1をリード化合物とし、以降の構造最適化は健康・農業関連事業研究所に蓄積された経験知に立脚して研究を進めることとした。

化合物1の抗菌活性を向上させる目的で、側鎖部分

の構造展開を行った。過去のQoI剤研究において側鎖部分は活性を向上させるために重要なことが知られており⁵⁾、精力的に多種多様な化学構造へと変換した。その結果、フェニルピラゾール構造を持つ化合物2で約10倍の活性向上が見いだされた (Fig. 2, Table 1)⁴⁾。また、中央ベンゼン環上の置換基変換を行ったところ、3位への置換基導入が活性向上に有効であることが分かった⁴⁾。中央ベンゼン環3位にさまざまな置換基を導入した化合物を合成し各種評価を行った結果、実圃場において高い効力を示しつつ、有用生物や環境に対する安全性評価でも良好なデータが得られたメチルテトラプロールを開発候補化合物として選択した (Fig. 2, Table 1)^{4),7)}。

製造法

メチルテトラプロールは、ピラゾール骨格とテトラゾリノン骨格を有するベンゼン誘導体である。1~3位が連続で官能基化されたベンゼン骨格の構築およびピラゾール環とテトラゾリノン環との連結が製法開発の鍵であった。精力的に検討を重ねることで、効率的な骨格構築ならびに各環との連結を実現する、種々の位置選択的反応を開発し、工業的製造法を確立するに至った (Fig. 4)。

作用機作

本稿の「発見の経緯」にて記載した通り、メチルテトラプロールは、G143A型耐性菌を防除可能なQoI剤というコンセプトで探索された化合物であり、そ

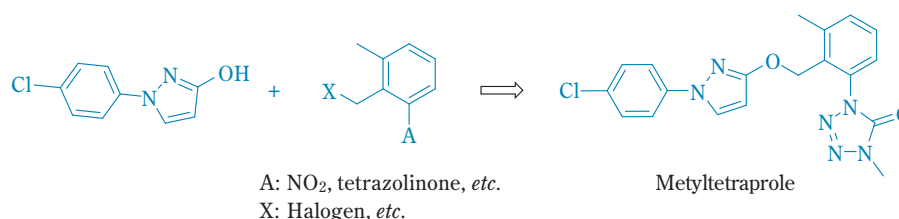


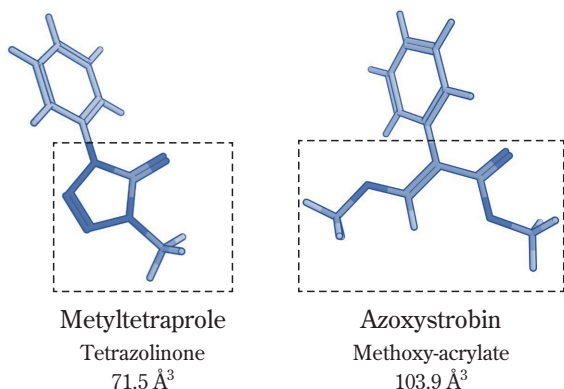
Fig. 4 Synthetic route of metyltetraprole

Table 2 Inhibitory activities of metyltetraprole, azoxystrobin, and pyraclostrobin against mitochondrial electron transport chain of *Z. tritici*

| Cytochrome <i>b</i> Substitution | Metyltetraprole | | Azoxystrobin | | Pyraclostrobin | |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | IC ₅₀ ^a | Resistance Factor ^b | IC ₅₀ ^a | Resistance Factor ^b | IC ₅₀ ^a | Resistance Factor ^b |
| Wild-type | 0.00025 | – | 0.0080 | – | 0.00026 | – |
| G143A | 0.00042 | 1.7 | 1.9 | 240 | 0.20 | 770 |

a: Mean of three independent IC₅₀ values (mg/L).

b: Resistance factor is the ratio of the IC₅₀ of the G143A-harboring QoI-resistant strain to that of the wild-type strain.



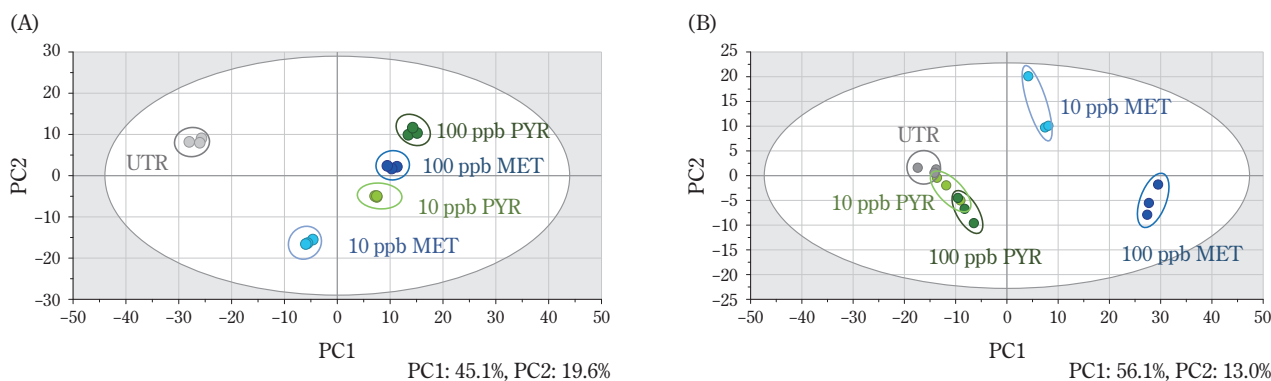
The 3D conformations of simplified partial structures are presented. The central linking rings are subtracted for volume calculation.

Fig. 5 The volume of each pharmacophore

の作用機作は他のQoI剤と同じくミトコンドリア電子伝達系複合体IIIの阻害である。一般的に、特定のアミノ酸置換を有する薬剤標的タンパク質に対して化合物の構造展開を行った場合、化合物結合ポケットの構造変化に伴う結合モードの変化により、置換前の標的タンパク質に対する結合親和性が低下する懸念や、場合によってはベンズイミダゾール系殺菌剤とジエトフェンカルブのような負の交差性を示す

ケース等も起こりうる^{8),9)}。しかし、QoI剤感受性およびG143A型耐性コムギ葉枯病菌由来のミトコンドリア粗画分に対する電子伝達系阻害試験により、メチルテトラプロールはQoI感受性型(野生型)およびG143A型の標的酵素に対して作用点レベルでほぼ同等の阻害活性を有することが確認された(**Table 2**)。この主要因は、本化合物のファーマコフォアがテトラゾリノン環であることと考えられる。すなわち、代表的なQoI剤のファーマコフォアのメトキシアクリレート構造のサイズは計算値103.9 Å³であるのに対し、テトラゾリノン構造の計算値は71.5 Å³と小さい。チトクローム*b*の143番目のアミノ酸のグリシンからアラニンへの置換によって薬剤結合部位が立体的に制限された場合、他のQoI剤では著しい活性低下が生じるが、メチルテトラプロールは、そのコンパクトなファーマコフォアの構造ゆえに、G143Aアミノ酸置換の有無に関わらずに結合モードが維持されると考えられる(**Fig. 5**)⁴⁾。

また、QoI剤はミトコンドリア電子伝達系複合体IIIのQoサイトに結合し、チトクローム*bc*₁間の電子伝達を阻害することでATP産生を抑制し、抗菌活性を示すと考えられている¹⁰⁾。薬剤標的の制御から最終表現型である成長停止や細胞死に至る経路は多様であり、その評価にはメタボロミクスのような細胞内代



Z. tritici samples were treated with two different concentrations of metyltetraprole or pyraclostrobin, respectively ($n = 3$). The hydrophilic extract from *Z. tritici* was analyzed by capillary electrophoresis-mass spectrometry, and a total of 573 peaks (286 cations and 287 anions) were detected. (A) PCA score plot for QoI-sensitive strain, (B) PCA score plot for G143A-harboring strain. MET: metyltetraprole, PYR: pyraclostrobin, UTC: untreated control.

Fig. 6 Principal component analysis (PCA) of the targeted metabolomics of *Z. tritici*

謝経路の俯瞰的な手法を要する。キャピラリー電気泳動質量分析計を用いたコムギ葉枯病菌メタボローム分析および多変量解析（主成分解析）の結果、化合物の効力が第1主成分（PC1）に反映されたモデルが得られた。QoI剤感受性株へ化合物を処理した場合、メチルテトラプロールおよびピラクロストロビン処理区はPC1に対して濃度依存的にプロットされたが、G143A型耐性株の場合、この傾向はメチルテトラプロールにのみ維持された（Fig. 6）。以上から、メチルテトラプロールはミトコンドリア電子伝達系複合体IIIの活性を阻害し、その結果、QoI剤感受性株およびG143A型耐性株に対しても同様に細胞内エネルギー代謝を抑制することにより抗菌活性を示すと考えられる。

上記の状況を踏まえ、メチルテトラプロールはG143A型耐性菌に有効なQoI剤としてFRAC（Fungicide Resistance Action Committee）のコードリストにQuinone outside inhibitors subgroup A（FRAC group code 11A）と登録されている¹¹⁾。

生物効果

1. 抗菌スペクトラム

メチルテトラプロールは子囊菌（*Ascomycota*）を中心に幅広い抗菌スペクトラムを示した（Table 3）。なお、メチルテトラプロールの抗菌活性を適切に検出するためには、既存のQoI剤と同様の方法が有効であった。すなわち、富栄養状態においてユビキノール酸化酵素のバイパス経路として働く代替酸化酵素（Alternative oxidase）をサリチルヒドロキサム酸等の鉄キレート化合物で阻害したり、貧栄養培地や液体培地を用いることでメチルテトラプロールの抗菌活性が検出できた^{12),13)}。

2. 作用特性

ポット植えのコムギを用いた*in planta*試験にて、コムギ葉枯病に対するメチルテトラプロールの効力および作用特性を調べた。いずれの試験においても、接種源にはG143A型耐性株を使用した。対照剤として、QoI剤の耐性菌蔓延後に欧州でのコムギ用殺菌剤として広く使われているプロチオコナゾール（非QoI剤）を用いた。

(1) 予防的散布での効果

コムギにメチルテトラプロールを散布し、屋外（宝塚市、4月中旬）で14日間栽培した後に人工接種を行った。無処理対照区での病徴発現を待ってメチルテトラプロール散布区の発病程度を調べたところ、対照のプロチオコナゾール処理区よりも顕著に発病が抑制されていた（Fig. 7）。メチルテトラプロールは予防的処理にて卓効を示し、太陽光（紫外線）を受ける条件においても十分な残効性を示すことが分かった。

(2) 感染後散布での効果

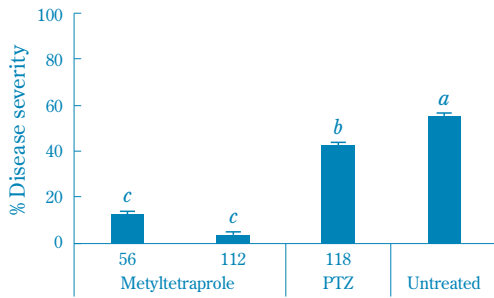
コムギに人工接種を行った7日後、すなわち葉枯病菌がコムギ体内に感染し、ある程度進展した時点でメチルテトラプロールを散布した。無処理対照区の病徴発現を待ってメチルテトラプロール散布区の発病程度を調べたところ、対照のプロチオコナゾール処理区よりも顕著に発病が抑制されていた（Fig. 8）。メチルテトラプロールは病原菌の感染初期であれば病原菌の進展を阻害し、発病を抑制できることが分かった。

(3) 耐湿性および耐雨性

コムギにメチルテトラプロールを散布し、ミストチャンバー内に移した。人工接種までの14日間、チャ

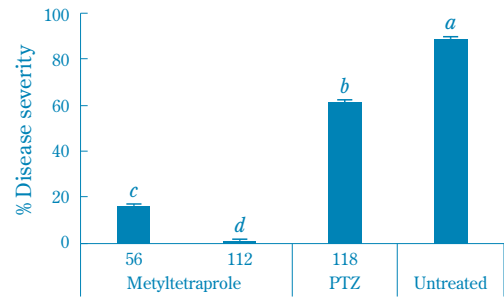
Table 3 Antifungal spectrum of metyltetraprole

| Division | Class | Species | Host crop | Disease | EC ₅₀ (mg/L) | |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------------|--------|
| <i>Ascomycota</i> | <i>Dothideomycetes</i> | <i>Ramularia collo-cygni</i> | Barley | Ramularia leaf spot | 0.0020 | |
| | | <i>Ramulariopsis pseudoglycines</i> | Cotton | Gray mildew | 0.0057 | |
| | | <i>Cercospora beticola</i> | Sugar beet | Leaf spot | 0.0016 | |
| | | <i>Cercospora kikuchii</i> | Soybean | Leaf blight | 0.0020 | |
| | | <i>Pyrenophora teres</i> | Barley | Net blotch | 0.0048 | |
| | | <i>Pyrenophora tritici-repentis</i> | Wheat | Tan spot | 0.054 | |
| | | <i>Parastagonospora nodorum</i> | Wheat | Glume blotch | 0.0025 | |
| | | <i>Corynespora cassiicola</i> | Soybean/Cotton | Target spot | 0.013 | |
| | | <i>Leotiomyces</i> | <i>Rhynchosporium commune</i> | Barley | Scald | 0.034 |
| | Grape/Vegetables | | | Gray mold | 0.026 | |
| | <i>Sordariomycetes</i> | | <i>Colletotrichum graminicola</i> | Corn (Maize) | Anthraxnose | 0.0068 |
| | | | <i>Microdochium nivale</i> | Wheat | Snow mold/Head blight | 0.0047 |
| | <i>Basidiomycota</i> | <i>Agaricomycetes</i> | <i>Rhizoctonia solani</i> AG4 | Various crops | Root rot | 2.2 |
| <i>Ustilaginomycetes</i> | | <i>Ustilago maydis</i> | Corn (Maize) | Smut | 0.040 | |



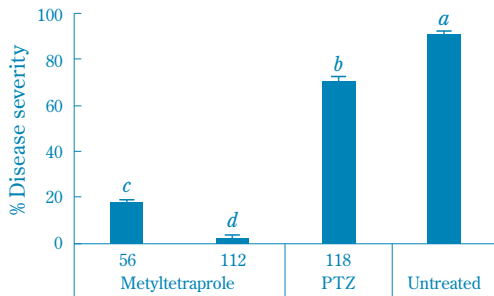
Fungicides were applied 14 d before inoculation. Water volume was 200 L/ha. Test plants were placed under direct sunlight after application (openair condition). Dose rates of treatments are represented as g/ha. Error bars represent standard errors. Different lower-case letters shown above the bars represent statistical differences (Tukey-kramer, $P < 0.05$). Artificial inoculation was made with G143A-harboring strain. PTZ, prothioconazole (reference)

Fig. 7 Preventive efficacy against *Z. tritici* on wheat



Fungicides were applied 14 d before inoculation. Water volume was 200 L/ha. Test plants were kept in damp chamber for 6 h/d. Artificial rainfall (10 mm × 3 h) was conducted 4 d after fungicide application. Artificial inoculation was made with G143A-harboring strain. Dose rates of treatments are represented as g/ha. Error bars represent standard errors. Different lower-case letters shown above the bars represent statistical differences (Tukey-kramer, $P < 0.05$). PTZ, prothioconazole (reference)

Fig. 9 Rainfastness in controlling *Z. tritici* on wheat



Fungicides were applied seven d after inoculation. Water volume was 200 L/ha. Artificial inoculation was made with G143A-harboring strain. Dose rates of treatments are represented as g/ha. Error bars represent standard errors. Different lower-case letters shown above the bars represent statistical differences (Tukey-kramer, $P < 0.05$). PTZ, prothioconazole (reference)

Fig. 8 Post-infection efficacy against *Z. tritici* on wheat

ンバー内では毎日6時間の加湿を行い、かつ散布から4日後には10 mm/hの人工降雨処理を3時間行った。無処理対照区での病徴発現を待ってメチルテトラプロール散布区の発病程度を調べたところ、対照のプロチオコナゾール処理区よりも顕著に発病が抑制されていた (Fig. 9)。メチルテトラプロールは結露、降雨が多い条件においても十分な残効性を示すことが分かった。

3. 既存のQoI剤耐性菌に対する効果

本稿中の「発見の経緯」で述べたとおりメチルテトラプロールはG143A型耐性による実用上の影響を受けない新しいQoI剤として創製されたが、種々病原菌におけるさまざまなQoI剤耐性株に対する活性を*in*

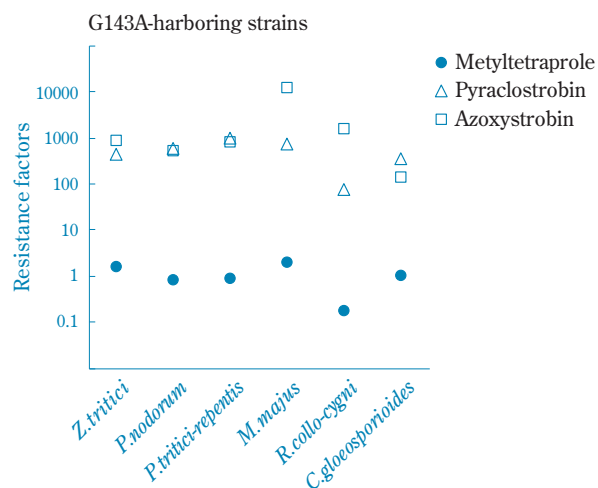
*vitro*または*in vivo*試験にて詳細に調査した。なお本稿では省略したが、検出頻度の少ないマイナーなタイプのQoI剤耐性株の幾つかについても試験を行い結果を公表済みであるので、参照されたい¹⁴⁾。

(1) G143A型耐性株への効果

6種の病原菌について*in vitro*での抗菌活性評価を行い、チトクローム*b*が野生型のQoI剤感受性株と、G143A型耐性株との抗菌活性比較を行った。その比を耐性度として求めたところ、病原菌種を問わずメチルテトラプロールに対してはG143A型耐性株の耐性度は1付近もしくはそれ以下であった (Fig. 10)。従って、メチルテトラプロールはコムギ葉枯病菌のみならずさまざまな病原菌種について、G143A型耐性株による影響を受けないことが分かった。なお、対照の既存QoI剤では100~1000の耐性度が認められた。

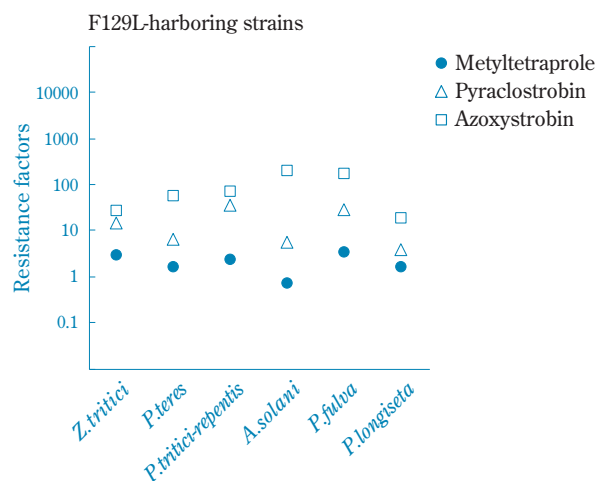
(2) F129L型耐性株への効果

本稿の「発見の経緯」にて既に述べたとおり、QoI剤ではG143A型が蔓延程度、耐性の強さの両方で最も重篤な耐性菌である。一方、幾つかの病原菌種ではG143A型ほど耐性の程度が強くないものの、やはり実用性の低下につながるチトクローム*b* F129L型耐性株の蔓延が報告されている⁵⁾。そこでG143A型と同様の方法にて、QoI剤感受性株とF129L型耐性株との抗菌活性比較を行い、その比を耐性度として求めた。その結果、興味深いことに病原菌種を問わずF129L型耐性株もメチルテトラプロールに対しては耐性度が低く、実用上の影響が懸念される5を超える例はなかった (Fig. 11)。従って、メチルテトラプロールはF129L型耐性株による影響も実質的に受けないことが



Resistance factor, [EC₅₀ of the resistant mutant]/[EC₅₀ of the wild type]; *Z. tritici*, *Zymoseptoria tritici*; *P. nodorum*, *Phaeosphaeria nodorum*; *P. tritici-repentis*, *Pyrenophora tritici-repentis*; *M. majus*, *Microdochium majus*; *R. collo-cygni*, *Ramularia collo-cygni*; *C. gloeosporioides*, *Colletotrichum gloeosporioides*

Fig. 10 Resistance factors shown by G143A-harboring strains in six species



Resistance factor, [EC₅₀ of the resistant mutant]/[EC₅₀ of the wild type]; *Z. tritici*, *Zymoseptoria tritici*; *P. teres*, *Pyrenophora teres*; *P. tritici-repentis*, *Pyrenophora tritici-repentis*; *A. solani*, *Alternaria solani*; *P. fulva*, *Passalora fulva*; *P. longisetata*, *Pestalotiopsis longisetata*

Fig. 11 Resistance factors shown by F129L-harboring strains in six species

分かった。なお、対照の既存QoI剤では5~150の耐性度が認められた。

(3) 多剤排出トランスポーター過剰発現型耐性株への効果

幾つかの病原菌では、G143A型のような作用点変異による耐性とは別に、多剤排出トランスポーターが

Table 4 *In vitro* and *in planta* activity of metyltetraprole against multidrug resistant^a isolates of *Z. tritici*

| Isolate | <i>In vitro</i> EC ₅₀ (mg/L) | % Control of disease (<i>In planta</i>) | |
|-------------|--|---|-----------|
| | | 50 g/ha | 17 g/ha |
| non-MDR1 | 0.007 | 98 | 91 |
| non-MDR2 | 0.004 | 96 | 85 |
| non-MDR3 | 0.006 | 85 | 55 |
| non-MDR4 | 0.002 | 90 | 64 |
| Mean | 0.005 | 92 | 74 |
| MDR1 | 0.023 | 95 | 81 |
| MDR2 | 0.007 | 79 | 77 |
| MDR3 | 0.005 | 89 | 77 |
| MDR4 | 0.010 | 88 | 57 |
| Mean | 0.011 | 88 | 73 |

a: Multidrug resistant phenotype (MDR) was confirmed by either of tolnaftate-resistance or *ZtMFS1* overexpression. Fungicides were applied three days before inoculation. Water volume was 200 L/ha.

過剰発現することで系統の殺菌剤に軽微な耐性を示すタイプの耐性株 (Multi Drug Resistance株、MDR株) の存在が確認されている¹⁵⁾。そこで、コムギ葉枯病菌のMDR株に対する*in vitro*および*in vivo* (*in planta*) でのメチルテトラプロールの活性および効力を調べた。その結果、*in vitro*試験においては野生型株と比較しMDR株に対する抗菌活性が若干低かったが、*in vivo*試験においては実質的な効力差はないと考えられた (Table 4)。類似の現象はQoI剤と同様にユビキノール酸化酵素を標的とするQi部位阻害剤 (QiII剤) でも認められている¹⁶⁾。多剤排出型トランスポーターは呼吸等により細胞内で生成されたエネルギーを消費して機能する。一方、*in vitro*試験での富栄養培地上と比較し、*in vivo*試験での植物体上では病原菌細胞におけるエネルギー収支に余裕がないことが想像される。実際の実験結果、多剤排出型トランスポーターのメカニズム、メチルテトラプロールが広義のエネルギー生成阻害剤たるQoI剤であることを踏まえると、メチルテトラプロールは実用場面において、病原菌のMDR株による影響を受けにくいと考えられた。

4. 実用性評価

世界各地にて、各種作物の主要病害に対するメチルテトラプロールの効力を調査した。以降にその代表例を幾つか示す。なお本稿では日本で販売を開始しているマンゼブとの混合剤「ムケツDX」以外についてはメチルテトラプロール単剤での評価結果を紹介するが、いずれの地域においてもスペクトラムの補完、耐性菌マネジメント等の理由により他有効成分との混合剤の販売が予定されている。

(1) 欧州でのムギ類病害防除場面

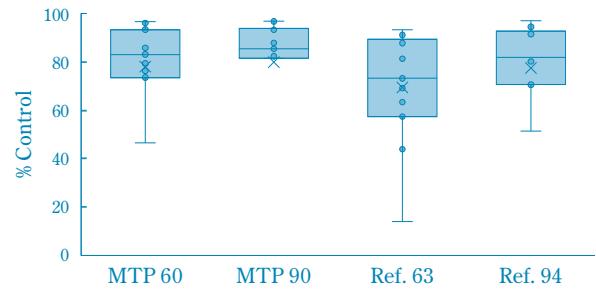
欧州においてムギ類は最も栽培面積が大きな穀物である。しかし、コムギ葉枯病、オオムギラムラリア斑点病 (*Ramularia collo-cygni*) 等の主要病害ではG143A型耐性株の存在率が100%近くに達しており、病害防除の困難さが問題となっている^{5),12)}。既に耐性菌の蔓延が問題となっていた2018年にフランス、ドイツ、およびイギリスの11試験地にて実施したコムギ葉枯病の圃場試験結果の概要をFig. 12に示した。メチルテトラプロールの当該病害に対する効力は、2018年当時コムギ葉枯病に対し最も効果の高い殺菌剤の一つであったフルキサピロキサド (非QoI剤) を上回っていた。また、薬害事例はなかった。現地の公的指導機関による評価でも、オオムギラムラリア斑点病に対しメチルテトラプロールが他剤を上回ることが確認されている¹⁷⁾。

(2) ブラジルでのダイズ病害防除場面

ブラジルは米国と世界一位を争うダイズの生産国であり、ダイズは当地において栽培面積が最大の作物である。しかし、地域や作付体系によってさび病、またはリーフスポット病類による減収リスクが高いため殺菌剤の散布が必須である。このうち、少なくともリーフスポット病類の *Cercospora* spp. では2015~2016年の調査においてG143A型耐性株の存在率が8割を超えていたと報告されている¹⁸⁾。2020年にブラジルの11試験地にて実施したダイズリーフスポット病類の圃場試験結果の概要をFig. 13に示した (*Cercospora* spp. による葉枯症状が5試験地、*Septoria glycines* による褐紋病が6試験地)。いずれの病原菌に対しても、メチルテトラプロールの効力は現地で広く使われているアゾキシストロビン (QoI剤) とシプロコナゾール (非QoI剤) の混合剤を上回っていた。薬害事例はなかった。

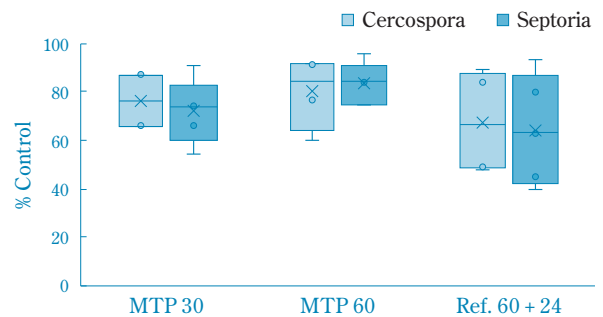
(3) ブラジルでのワタ病害防除場面

ブラジルはワタの主要生産国の一つであり、輸出額においては遠からず米国を抜いて世界1位となることが予想されている¹⁹⁾。しかし、ブラジルは他の主要なワタ生産国と比較して湿潤であることから病害発生のリスクが高く、中でも *Ramulariopsis pseudoclycines* と *R. gossypii* による areolate mildew (白かび病) の防除が必須である。QoI剤が広く使われてきた結果、2019~2020年において当該病害のG143A型耐性株の存在率はほぼ100%であった²⁰⁾。2020年にブラジルの7試験地にて実施した areolate mildew の圃場試験結果の概要をFig. 14に示した。メチルテトラプロールの効果は当時の最高性能剤であったピキサフェン (非QoI剤)、プロチオコナゾール (非QoI剤)、および



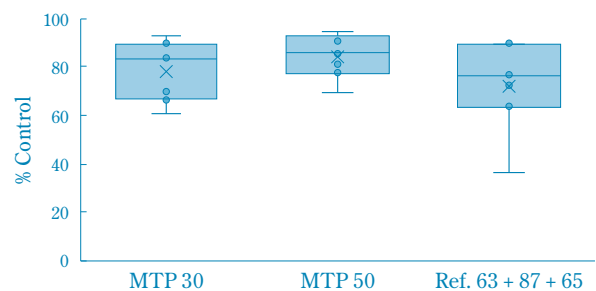
Wheat Septoria leaf blotch field trials in the 2018 season (11 trials in Europe: France, UK, and Germany). Dose, g/ha; MTP, metyltetraprole; Reference, fluxapyroxad; Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 12 Efficacy against wheat Septoria leaf blotch (field trials)



Soybean late season diseases field trials in the 2020/21 season (four *Cercospora kikuchii* and five *Septoria glycines* trials in Brazil). Dose, g/ha; MTP, metyltetraprole; Reference, azoxystrobin + cyproconazole; Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 13 Efficacy against soybean late season diseases (field trials)



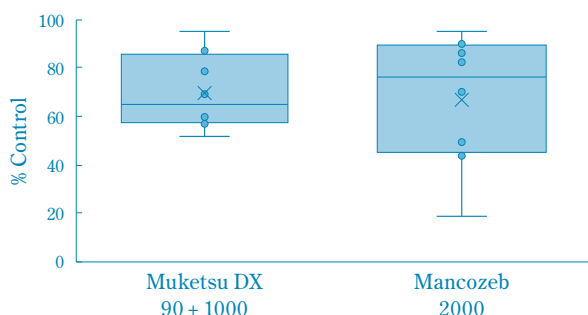
Cotton areolate mildew field trials in the 2020/21 season (seven trials in Brazil) Dose, g/ha; MTP, metyltetraprole; Reference, bixafen + prothioconazole + trifloxystrobin; Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 14 Efficacy against cotton areolate mildew (field trials)

トリフロキシストロビン (QoI剤) の3種混合剤を上回っていた。薬害事例はなかった。

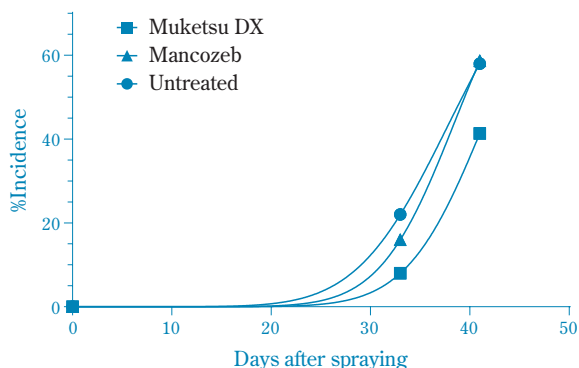
(4) 日本でのテンサイ病害防除場面

テンサイはサトウキビの栽培には適さない温帯から冷帯で栽培可能な主要糖料作物である。日本ではテンサイは北海道のみで生産され、サトウキビよりも栽培面積が大きい。主要病害であるテンサイ褐斑病 (*Cercospora beticola*) では、2014~2015年に北海道の各地から分離された菌株の約半数がG143A型耐性株であったと報告されている²¹⁾。2017~2020年に北海道において8試験実施したムケツDXの圃場試験結果の概要をFig. 15に示した。ムケツDXの効力は基幹剤であるマンゼブよりも安定していた。薬害事例はなかった。



Sugar beet leaf spot field trials in 2017–2020 season (eight trials in Hokkaido, Japan)
Dose, mg/L of active ingredient; Muketsu DX, metyltetraprole + mancozeb
Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 15 Efficacy against sugar beet leaf spot (field trials)



Sugar beet leaf spot field trials in Ebetsu, Hokkaido. Single spraying was made on June 21. Muketsu DX, metyltetraprole + mancozeb 90 + 1000 mg/L; Mancozeb, 2000 mg/L

Fig. 16 Comparison of long-lasting efficacy against sugar beet leaf spot/Slow disease progression (SDP) effect

また、発病前の1回散布 (予防的処理) で効力比較を行ったところ、ムケツDXの残効性がマンゼブよりも優れていることが分かった (Fig. 16)。通常テンサイ褐斑病の防除場面では3~7回の散布が実施されるが、ムケツDXを散布体系に組み込むうえでは、この発病遅延効果 (Slow disease progression, SDP効果) を生かした使い方が望ましいと考えられる。

以上のように、種々の作物病害防除場面にてメチルテトラプロールの貢献が期待される。一方、現状ではメチルテトラプロールに対する耐性菌は検出されていないものの、本化合物に特異的な新たなタイプの殺菌剤耐性菌が発生する可能性は否定できない。メチルテトラプロールを長期に活用するための、他剤との混合やローテーションによる耐性菌発生抑制策の啓発や、継続的な感受性モニタリングの実施等は今後の課題である。

製剤

メチルテトラプロールを含む最初の上市製剤として、日本国内向けのムケツDX (メチルテトラプロール4.5% [w/w]、マンゼブ50% [w/w]水和剤) が2021年5月に農薬登録を取得し、2023年1月より販売されている (Fig. 17)。本剤は本稿の生物効果の部分で述べたようにテンサイ褐斑病を対象病害としており、既存剤の耐性菌に対しても高い効力を示す。また、発病遅延効果 (SDP効果) が優れることも特徴の一つであり、予防的な散布で優れた残効性を発揮し、体系防除の安定化に寄与する。このムケツDXの製剤処方検討では、当社の培ってきた技術に基づき、効力の高さ、薬害リスクの低さ、取り扱いの容易さに配慮しつつ副資材の種類とそれらの配合量の最適化を実施した。その結果、上記の高い防除効果とテンサイへの安全性に加えて、泡立ちが少なく、水中での高い分散安定性を有する製剤処方を見いだした (Table 5)。



Fig. 17 Commercial package of Muketsu DX

Table 5 Physical and chemical properties of Muketsu DX

| Items | Typical value | |
|--|--|-----|
| Appearance | Pale yellow powder | |
| Suspensibility ^a (After 15 min) | Metyltetraprole | 98% |
| | Mancozeb | 99% |
| Persistent foam ^a (After 1 min) | 2 mm | |
| Stability | The physical and chemical properties after storage at room temperature for 3 years remained unchanged. | |

a: 250 mL cylinder, 53.6 ppm hard water, 500-fold dilution, 20 °C

毒性・代謝・残留

ここではメチルテトラプロール原体およびメチルテトラプロール35% [w/w]水和剤 (35%SC) の評価結果を示す。

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

メチルテトラプロール原体の急性毒性は極めて弱く、急性毒性値 (LD₅₀) は経口および経皮投与ではラットで2000 mg/kg体重を上回り、吸入曝露では

ラットで急性毒性値 (LC₅₀) 2520 mg/m³を上回った。いずれの投与経路においても死亡あるいは毒性症状の発現は認められなかった。メチルテトラプロール35%水和剤の急性毒性も極めて弱く、2000 mg/kg体重の経口投与や経皮投与、ならびに2010 mg/m³の吸入曝露で死亡あるいは毒性症状の発現は認められなかった。メチルテトラプロール原体の眼に対する刺激性はごく軽度であり、洗眼による軽減効果があった。メチルテトラプロール35%水和剤の眼に対する刺激性は実際上刺激性なしに分類される非常に軽微なものであった。メチルテトラプロール原体および

Table 6 Acute toxicity summary of metytltetraprole

| Test type | Metyltetraprole | Metyltetraprole 35%SC |
|--------------------------------------|---|---|
| Rat acute oral (LD ₅₀) | > 2000 mg/kg | > 2000 mg/kg |
| Rat acute dermal (LD ₅₀) | > 2000 mg/kg | > 2000 mg/kg |
| Rat inhalation (LC ₅₀) | > 2520 mg/m ³ of air (4 h, nose only exposure) | > 2010 mg/m ³ of air (4 h, nose only exposure) |
| Eye irritation (Rabbit) | Minimally irritant | Practically non-irritant |
| Skin irritation (Rabbit) | Non-irritant | Non-irritant |
| Skin sensitization (Guinea pig) | Non-sensitizer | Non-sensitizer |

Table 7 Subacute and chronic toxicity summary of metytltetraprole

| Species | Administration route and duration | Dose | NOAEL (mg/kg/d) |
|---------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Rat | Dermal, 28 days | 100, 300, 1000 mg/kg/d | Male: 1000 |
| | | | Female: 1000 |
| Rat | Oral (in diet), 13 weeks | 2000, 6000, 20000 ppm | Male: 1508 (20000 ppm) |
| | | | Female: 1715 (20000 ppm) |
| Rat | Oral (in diet), 24 months | 2000, 6000, 20000 ppm | Male: 852 (20000 ppm) |
| | | | Female: 1190 (20000 ppm) |
| Dog | Oral (in capsule), 13 weeks | 100, 300, 1000 mg/kg/d | Male: 1000 |
| | | | Female: 1000 |
| Dog | Oral (in capsule), 12 months | 100, 300, 1000 mg/kg/d | Male: 1000 |
| | | | Female: 1000 |
| Mouse | Oral (in diet), 13 weeks | 1500, 3500, 7000 ppm | Male: 1060 (7000 ppm) |
| | | | Female: 1360 (7000 ppm) |
| Mouse | Oral (in diet), 18 months | 700, 2000, 7000 ppm | Male: 820 (7000 ppm) |
| | | | Female: 1012 (7000 ppm) |
| | | | No carcinogenicity |

メチルテトラプロール35%水和剤の皮膚に対する刺激性は認められず、皮膚感作性も認められなかった (Table 6)。

(2) 亜急性、慢性毒性および発癌性

ラット、イヌ、マウスを用いた亜急性、慢性毒性および発癌性試験の結果、メチルテトラプロール原体を反復投与しても何ら毒性影響は認められなかった。また、ラットおよびマウスにおいて、発癌性は認められなかった (Table 7)。

(3) 生殖・発生毒性

ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、胎児に対して催奇形性は認められなかった。ラット

を用いた2世代繁殖性試験では、繁殖能および哺育能^{はいく}に影響は認められなかった (Table 8)。

(4) 神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験では、毒性影響は認められなかった (Table 9)。

(5) 遺伝毒性

ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来CHL細胞を用いた染色体異常試験およびV79細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった (Table 10)。

Table 8 Developmental and reproductive toxicity summary of metyltetraprole

| Study | Species | Administration route and duration | Dose | NOAEL (mg/kg/d) | |
|--------------------------------------|---------|-----------------------------------|------------------------|-----------------|--|
| Developmental toxicity | Rat | Oral (gavage) | 250, 500, 1000 mg/kg/d | Maternal | 1000 |
| | | Days 6–19 of gestation | | Fetal | 1000 |
| | Rabbit | Oral (gavage) | 100, 250, 750 mg/kg/d | Maternal | 250 |
| | | Days 6–28 of gestation | | Fetal | 750 |
| Two-generation reproductive toxicity | Rat | Oral (in diet) | 2000, 6000, 20000 ppm | Parental | Male: 1385 (20000 ppm) Female: 1544 (20000 ppm) |
| | | | | Offspring | Male: 1385 (20000 ppm) Female: 1544 (20000 ppm) |
| | | | | Reproductive | Male: 1385 (20000 ppm) Female: 1544 (20000 ppm) |
| | | | | | |

Table 9 Neurotoxicity summary of metyltetraprole

| Study | Species | Administration route and duration | Dose | NOAEL (mg/kg/d) |
|---------------|---------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Neurotoxicity | Rat | Acute oral (gavage) | 500, 1000, 2000 mg/kg/d | Male: 2000 Female: 2000 |

Table 10 Mutagenicity summary of metyltetraprole

| Study | Study design | Results |
|--|---|----------|
| Reverse mutation (Ames test) | <i>Salmonella typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535 and TA1537 <i>Escherichia coli</i> : WP2uvrA -/+S9 mix: 156–5000 µg/plate | Negative |
| <i>In vitro</i> gene mutation | Chinese hamster V79 -S9 mix: 0.3–4.0 µg/mL +S9 mix: 1.0–62.0 µg/mL | Negative |
| <i>In vitro</i> chromosomal aberration | Chinese hamster CHL/IU -S9 mix (6 h): 20.0–60.0 µg/mL +S9 mix (6 h): 17.5–70.0 µg/mL -S9 mix (24 h): 2.0–4.0 µg/mL | Negative |
| Bone marrow micronucleus | CD-1 mice 500, 1000, 2000 mg/kg | Negative |

2. 動物・植物代謝

(1) 動物における代謝

^{14}C で標識したメチルテトラプロールをラットに経口投与したところ、速やかに体内に吸収されて全身に分布した。その後、速やかに代謝されて尿および糞中に排泄された。経口投与時の吸収率は86%以上と推定され、組織への残留性・蓄積性はなかった。

メチルテトラプロールの主要な代謝反応は、ベンゼン環上のメチル基の酸化およびグルクロン酸抱合化、ならびにテトラゾリノンのN-脱メチル化であった。

(2) 植物における代謝

^{14}C で標識したメチルテトラプロールを用いて3種類の異なる作物（コムギ、ダイズおよびリンゴ）で代謝試験を実施したところ、いずれの作物においてもメチルテトラプロールの代謝経路はほぼ同様で、主要代謝分解経路は、植物表面での光によるベンジルエーテル結合の開裂とそれに続く分子内転移、ならびに植物体内でのベンゼン環上のメチル基の水酸化とそれに続く糖抱合化およびベンジルエーテル結合の開裂に続く抱合化であり、生成した代謝分解物は最終的に植物成分に取り込まれると考えられた。

3. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

^{14}C で標識したメチルテトラプロールを用いた加水分解試験で、メチルテトラプロールはpH 4、7および9の緩衝液中で安定であり、その半減期は1年以上（25℃）であった。また、緩衝液（pH 7）中におけるメチルテトラプロールの光分解半減期（東京における春の太陽光換算値）は5.7～10.2時間であった。水中光照射下での主要光分解経路は、ベンジルエーテル結合の開裂およびそれに続く分子内転移、もしくはクロロフェニル基の塩素原子の水酸基による置換およびクロロフェニル基自体の脱離であり、最終的に二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。

(2) 土壌中における代謝

^{14}C で標識したメチルテトラプロールの好氣的土壌中動態試験での消失半減期（20℃）は、711～1000日以上であった。また、土壌表面上での分解は光照射により促進され、その半減期（20℃）は196～241日（東京における春の太陽光換算値）であった。土壌中での分解経路は、主として光によるベンジルエーテル結合の開裂とそれに続く分子内転移であり、最終的に土壌に強固に吸着あるいは二酸化炭素へ無機化されると考えられた。

(3) 土壌残留

埼玉、高知、熊本および宮崎の畑地圃場にメチルテトラプロール35%水和剤1000倍希釈液を300 L/10 aの割合で1回散布したところ、最高残留濃度は1.01～1.58 mg/kgであり、消失半減期は22.5～57.7日であった。

(4) 土壌移行性

フロイントリッヒ吸着等温式をもとに求めたメチルテトラプロールの有機炭素含有量で補正した吸着係数 $K_{\text{Foc(ads)}}$ および脱着係数 $K_{\text{Foc(des)}}$ はそれぞれ1551～5468および7382～12334であった。

(5) 作物残留

メチルテトラプロール35%水和剤を2000～3000倍希釈し、テンサイ、リンゴおよびチャノキに2～3回散布したところ、平均残留濃度の最高値はそれぞれ0.09、3.3および21.1 mg/kgであった。

(6) 後作物残留

メチルテトラプロールの土壌残留試験における消失半減期は22.5～57.7日であることから、後作物に及ぼす影響は低いと考えられる。

4. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチ、カイコ、天敵昆虫等および鳥類における試験結果をTable 11に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

メチルテトラプロール原体の魚、オオミジンコおよび淡水緑藻の急性毒性値（ $\text{LC}_{50}/\text{EC}_{50}/\text{ErC}_{50}$ ）は、それぞれ >0.15 、 0.34 および >0.32 mg/Lであった。また、メチルテトラプロール35%水和剤での各毒性値はそれぞれ0.85、1.7、410 mg/Lであった。これらの値は実施用から予想される環境水中の濃度よりも十分に高く、メチルテトラプロールの水産動植物に及ぼす影響は低いと考えられた。

(2) ミツバチ、カイコおよび天敵昆虫等に対する影響

メチルテトラプロール原体のセイヨウミツバチにおける経口投与および接触投与での LD_{50} 値はそれぞれ >109.3 および >100.0 $\mu\text{g}/\text{頭}$ であった。メチルテトラプロール35%水和剤2000倍希釈液のカイコにおける急性経口投与での死虫率は4%であった。また、同剤を散布したクワ葉での残毒試験では、散布32日後以降は蚕に及ぼす影響はなく、残毒期間は32日未満と考えられた。天敵生物については、メチルテトラプロール35%水和剤2000倍希釈液の接触投与によるミヤコカブリダニ、ヒメカメノコテントウおよびチャバ

Table 11 Ecotoxicological summary of metyltetraprole on non-target organisms

| Test substance | Test species | | Test type | Results |
|-----------------------|-------------------|--|------------------------|--|
| Metyltetraprole | Aquatic organisms | Carp | Acute (96 h) | LC ₅₀ > 0.15 mg/L |
| | | <i>Daphnia magna</i> | Acute (48 h) | EC ₅₀ = 0.34 mg/L |
| | | Green alga ^a | Acute (72 h) | ErC ₅₀ > 0.32 mg/L |
| | Honeybee | <i>Apis mellifera</i> | Acute oral (48 h) | LD ₅₀ > 109.3 µg/bee |
| | | <i>Apis mellifera</i> | Acute contact (48 h) | LD ₅₀ > 100.0 µg/bee |
| | Bird | Bobwhite quail | Acute oral | LD ₅₀ > 2250 mg/kg |
| Metyltetraprole 35%SC | Aquatic organisms | Carp | Acute (96 h) | LC ₅₀ = 0.85 mg/L |
| | | <i>Daphnia magna</i> | Acute (48 h) | EC ₅₀ = 1.7 mg/L |
| | | Green alga ^a | Acute (72 h) | ErC ₅₀ = 410 mg/L |
| | Silkworm | <i>Bombyx mori</i> | Acute oral (22 d) | Mortality 4% (2000x dilution solution) |
| | | <i>Bombyx mori</i> | Residual toxicity test | < 32 days (2000x dilution solution) |
| | Natural enemy | <i>Neoseiulus californicus</i> (adult) | Acute contact (7 d) | Mortality = 2.0% (2000x dilution solution) |
| | | <i>Propylea japonica</i> (adult) | Acute contact (7 d) | Mortality = 0.0% (2000x dilution solution) |
| | | <i>Aphelinus asychis</i> (adult) | Acute contact (7 d) | Mortality = 6.0% (2000x dilution solution) |

a: *Raphidocelis subcapitata*

ラアブラコバチ成虫の7日後の死虫率はそれぞれ2.0、0および6.0%で、無処理区と同等であった。これらのことから、実施用でのメチルテトラプロールのミツバチ、カイコおよび天敵昆虫等に及ぼす影響は低いと考えられた。

(3) 鳥類に対する影響

メチルテトラプロール原体のコリンウズラにおける急性毒性は弱く、経口投与でのLD₅₀値は>2250 mg/kgであり、実施用でのメチルテトラプロールの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられた。

以上より、メチルテトラプロール原体およびメチルテトラプロール35%水和剤の哺乳動物に対する急性毒性は極めて弱く、長期にわたってメチルテトラプロール原体を摂取したとしても発癌性・催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないものと考えられた。また、環境中での挙動、非標的生物に対する影響から、登録した使用方法に従えば、環境への影響はないと考えられた。

おわりに

メチルテトラプロールは幅広い防除スペクトラムを示し、従来のQoI剤に耐性を獲得した植物病原菌に対しても有効である。作物に対する薬害リスクは低く、特にムギ類、ダイズなどの穀類やテンサイ、ワタ等の工芸作物の単収向上に寄与しうる。また、ミツバチ等の標的外生物への影響は十分に小さく、作物生育中の幅広い期間に使用できる。安全性試験の結果からメチルテトラプロールの人畜に対する毒性は十分に低いと考えられる。筆者らは、近代以降の

農業科学の新たな成果たるメチルテトラプロールが適切に使用され、現在および未来の社会に貢献することを願っている。

謝辞

メチルテトラプロールの開発にあたり、一般社団法人 日本植物防疫協会、各都道府県の独立行政法人 および 植物防疫協会などの試験研究機関の方々により実用性評価試験や多くのご助言をいただきました。深く感謝するとともに、引き続きご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。

引用文献

- 1) S. Rajaram, Annu. Rev. Phytopathol., 49, 17 (2011).
- 2) P. E. Russell, Plant Pathol., 55(5), 585 (2006).
- 3) M. Matsuo and H. Yoshikura, Food Policy, 45, 132 (2014).
- 4) Y. Matsuzaki *et al.*, Bioorg. Med. Chem., 28(1), 115211 (2020).
- 5) H. Sauter, "Modern Crop Protection Compounds", Second, Revised and Enlarged Edition, Wiley-VCH (2012), p.584.
- 6) "The Crop Protection Industry Report", AgbioInvestor (2022).
- 7) 住友化学(株), WO 2013162072 A1 (2013).
- 8) 久田 芳夫, 藤村 真, 植物防疫, 43(11), 590 (1989).
- 9) D. Vela-Corcía *et al.*, Sci. Rep., 8, 7161 (2018).
- 10) D.W. Bartlett *et al.*, Pest Manage. Sci., 58(7), 649 (2002).
- 11) FRAC, "FRAC code list", <https://www.frac.info/>

docs/default-source/publications/frac-code-list/frac-code-list-2023---final.pdf (参照2024/4/1).

- 12) Y. Matsuzaki *et al.*, Pest Manage. Sci., 76(5), 1743 (2020).
- 13) Y. Matsuzaki *et al.*, Pest Manage. Sci., 77(3), 1226 (2021).
- 14) Y. Matsuzaki *et al.*, J. Gen. Plant Pathol. 88(5), 318 (2022).
- 15) S. Omrane *et al.*, Environ. Microbiol., 17(8), 2805 (2015).

- 16) C. Yao *et al.*, Pest Manage. Sci., 77(10), 4483 (2021).
- 17) N. Matzen *et al.*, J. Plant Dis. Prot., in press (2024).
- 18) F.E. de Mello *et al.*, Tropical Plant Pathology, 46, 69 (2021).
- 19) USDA, “Brazil: Cotton and Products Update”, <https://fas.usda.gov/data/brazil-cotton-and-products-update-14> (参照2024/4/1)
- 20) S. M. Mathioni *et al.*, Plant Health Progress, 23(1), 4 (2022).
- 21) 栢森 美如, 植物防疫, 73(8), 478 (2019).

PROFILE



松崎 雄一
Yuichi MATSUZAKI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員 博士 (農学)



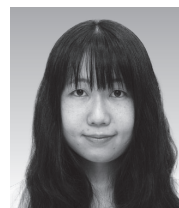
鳥海 達也
Tatsuya TORIUMI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



吉本 祐也
Yuya YOSHIMOTO

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
研究員 (当時)
(現所属: 三沢工場 主席部員)



伊藤 理紗
Risa Iro

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
研究員



有森 貞幸
Sadayuki ARIMORI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員 博士 (工学)



近藤 美和
Miwa KONDO

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 博士 (獣医学)



岩橋 福松
Fukumatsu IWAHASHI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
フェロー 博士 (農学)



田淵 美穂
Miho TABUCHI

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



倉橋 真
Makoto KURAHASHI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員