

デング熱 ボルバキア感染蚊によるデング熱制圧

'Miraculous' mosquito hack cuts dengue by 77%.

2021 年 6 月, BBC は「ボルバキア菌に感染した蚊を放ったところデング熱の感染が 77%減った」と報じた [1].

ワールドモスキートプログラム(WMP)の一環としてインドネシア・ガジャマダ大のアディ・ウタリーニ (Adi Utarini)らが主導した実証実験 (無作為比較試験) の成果だ(Fig.1). 共生細菌ボルバキアに感染させた蚊の卵 500 万個を用意, ジョクジャカルタ市内に置いたバケツの水に 2 週間ごとに卵を投入する作業を 9 カ月続け, 感染した蚊を増やした. ジョクジャカルタ市を便宜上 24 区画に分け, そのうちの 12 区画にボルバキア感染蚊を放ったところ, デング熱発症者が 77%減り, 入院が必要な人の発生も 86%少なくなった (対非リリース地区比). この結果は, 医学誌ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスンに掲載された [3].

Table1 “ボルバキア”と“蚊”	
年	動向
1924	ボルバキア菌発見
1937	英国系統アカイエカと仏国系統アカイエカ同士の交配の一部で後代が得られない現象が認められる
1953	不和合因子がメスのみを介して遺伝する細胞質不和合性の発見
1971	細胞質不和合の原因因子がボルバキアであることが明らかに (これを機に多くの昆虫で細胞質不和合が報告されるように)
1997	宿主(キロショウジョウバエ) が成虫になるとwMelPopの毒性に神経変性・早期死亡することが判明
2008	病原性RNAウイルスによるキロショウジョウバエの致死率がボルバキア感染によって劇的に改善 ボルバキアに感染させたネッタイシマカでデング熱ウイルス, チクングニア熱ウイルス, マラリア原虫感染を抑制
2009	クイーンズランド大・オニールら, ネッタイシマカにwMelPop(ポップコーン)を感染させることに成功 wMelPop感染ヒトスジシマカでデングウイルス増殖を抑制
2011	ボルバキア感染ネッタイシマカ内のデングウイルス(DENV-2)密度を 1/1000以下に抑える系統を開発 比較野外試験(臺北東部の住宅街) によって, ボルバキア感染ネッタイシマカを放飼, 自然界の蚊個体群にボルバキアが侵入することを実証
2016	米国でデバッグ・フレズノ開始 シンガポールで“プロジェクト・ボルバキア”開始
2019	ボルバキア感染蚊(オス)放飼に不妊化法を組み合わせメスの混入を防ぐことで, 野外実験からヒトスジシマカを94%減 (ネイチャー誌)
2021	BBCが「ボルバキア菌に感染した蚊を放ったところデング熱の感染が 77%減った」と報じた (ニューイングランドジャーナルメディスン誌)



World Mosquito Program

ワールド・モスキート・プログラム

ワールド・モスキート・プログラム (WMP) は, 人類を蚊媒介感染症から守るために, 豪モナッシュ大の研究者らによって設立された非営利型の団体. 2000 年にマイクロソフト元会長のビル・ゲイツと妻メリンダによって創設されたビル&メリンダ・ゲイツ財団 (Bill & Melinda Gates Foundation; B&MGF) が出資している. 共生細菌ボルバキアを用いて, デング熱, ジカ熱, チクングニア熱, 黄熱病などの蚊媒介感染症の感染者数を減らす活動を行っている. 日本のアース製薬は, WMP によるベトナム (ピンズオン省トゥーザウモット市) でのデング熱防圧プログラムを 2021 年から支援している.

1. 共生細菌ボルバキアと蚊

ボルバキアに感染したメスの蚊の子孫はボルバキアを保有する――. ボルバキア感染蚊について, 時系列に追ってみよう (Table1) .

100 年前にアカイエカから発見

1924 年にミネソタ大のマーシャル・ヘルティヒ (Marshall Hertig)とハーバード大のシメオン・ウォルバック (Simeon Wolbach)がアカイエカ (*Culex pipiens*) から発見したこの細菌は, 1936 年にヘルティヒによってボルバキア (*Wolbachia pipientis*) と正式に名付けられた.

宿主の寿命を縮めるボルバキア系統 wMelPop

通常, ボルバキアは宿主に対して共生的あるいは片利共生的であるが, 1997 年に病原性のボルバキア系統が発見された. カリフォルニア工科大のシーモア・ベンザー (Seymour Benzar), ミン・キュンタイ (Kyung-Tai

Min)らは, 宿主 (キロショウジョウバエ) が成虫になると wMelPop はポップコーンのように爆発的に増殖し, 神経が変成して成虫の寿命が半減することを報告した[4].

ボルバキア感染したキロショウジョウバエは他の病原体に感染しにくい

2008-2009 年, 病原体を媒介する昆虫にボルバキアを感染させた研究報告が相次いだ. 2008 年, ケンブリッジ大のルイス・テイシェイラ(Luis Teixeira)ら[5], クイーンズランド大のローレン・ヘッジス(Lauren Hedges)ら[6]はそれぞれ, キロショウジョウバエに感染した wMel 株が宿主のウイルス感染を抑制することを見出した. すなわち, ボルバキアに感染したキロショウジョウバエの病原性 RNA ウイルスによる致死率は劇的に改善した.



Fig.1 インドネシアにおけるボルバキア感染蚊野外実験の成果を報じるワールド・モスキート・プログラムのファクトシート [2]

Table2 ボルバキア論文 (被引用数上位)		Scopus	2023.11.12	緑色帯は著者がオニールら		
被引用数	掲載誌	掲載誌	掲載誌	著者(筆頭)	著者(責任)	著者(責任)
1 1,941	ボルバキア: 無脊椎動物生物学のマスター・レビュー	Nat. Rev. Microbiol.	2008	Werren, John H.	ロチェスター大	同左
2 1,156	ボルバキアはデング熱・チクングニア熱・マラリア原虫の感染を制限する	Cell	2009	Moreira, Luciano A.	クイーンズランド大; レンゾウコウ研究所	スコット・オニール
3 1,053	ボルバキアの生態	Annu. Rev. Entomol.	1997	Werren, John H.	ロチェスター大	同左
4 1,031	ボルバキア菌: 節足動物の繁殖を操作する微生物	Annu. Rev. Microbiol.	1999	Stouthamer, Richard	ワゲニンゲン大	同左
5 1,024	wsp 遺伝子配列を用いたボルバキア株の系統発生および PCR に基づく分類	Proc. Royal Soc. B	1998	Zhou, Weiguo	クイーンズランド大	スコット・オニール
6 1,016	ネッタイシマカ集団におけるボルバキア定着に成功	Nature	2011	Hoffmann, Ary A.	メルボルン大	スコット・オニール
7 949	ボルバキアに感染している種は何種類? - 現在のデータの統計分析	FEMS Microbiol. Lett.	2008	Hilgenboecker, Kirsten	フンボルト大	同左
8 896	wMel ボルバキア株はデングウイルスを阻害し鑑のネッタイシマカ集団に定着する	Nature	2011	Walker, Thomas	クイーンズランド大	スコット・オニール
9 850	ボルバキアと昆虫のウイルス防御	Science	2008	Hedges, Lauren M.	クイーンズランド大	Johnson, Karyn N.
10 834	ボルバキアがキロショウジョウバエのRNAウイルス感染耐性を誘導する	PLoS Biology	2008	Teixeira, Luis	ケンブリッジ大	同左
11 753	ボルバキアの進化と系統: 節足動物の生殖寄生虫	Proc. Royal Soc. B	1995	Werren, John H.	ロチェスター大	同左
12 703	ネッタイシマカを短命化するボルバキアを安定に導入する	Science	2009	McMeniman, Conor J.	クイーンズランド大	スコット・オニール
13 674	ボルバキア wMel の系統ゲノム	PLoS Biology	2004	Wu, Martin	ゲノム科学研究所 (現クレイグ・ヴェンター研)	Eisen, Jonathan A.
14 641	昆虫におけるボルバキア感染頻度: 世界的な平衡の証拠?	Proc. Royal Soc. B	2000	Werren, John H.	ロチェスター大	同左
15 632	ボルバキア のMLST(多座位配列タイピング)システム	Appl. Environ. Microbiol.	2006	Baldo, Laura	UCリバーサイド	同左
16 625	依然として多いボルバキア宿主: 陸生節足動物種の 40% が感染	PLoS ONE	2012	Zug, Roman	フンボルト大	同左
17 622	Long PCRによりボルバキアDNA増幅が改善: 63種の節足動物種の76%にwsp遺伝子配列を発見	Insect Mol. Biol.	2000	Jeyaprakash, Ayyamperumal	フロリダ大	同左
18 565	ボルバキアの主要表面タンパク質をコードする遺伝子のクローニングと特性評価	J. Bacteriol.	1998	Braig, Henk R.	イエール大	スコット・オニール
19 541	細菌細胞に関連した栄養共生者としてのボルバキア	PNAS	2010	細川 貴弘	産総研	深津 武馬
20 535	内部共生細菌ボルバキアはネッタイシマカにデング熱ウイルス耐性を誘導する	PLoS Pathogens	2010	Bian, Guowu	ミシガン州大	Xi, Zhiyong
21 533	節足動物の生殖寄生虫の多様性: ボルバキアは独り歩きしない	BMC Biology	2008	Duron, Olivier	UCL	同左
22 513	新熱帯区の節足動物におけるボルバキア分布	Proc. Royal Soc. B	1995	Werren, John H.	ロチェスター大	同左
23 490	マレー系状虫に共生するボルバキア系統wBmの全ゲノム配列決定	PLoS Biology	2005	Foster, Jeremy	ニューイングランドバイオラボ	Slatoko, Barton
24 487	フィリア線虫におけるボルバキアの系統	Proc. Royal Soc. B	1998	Bandi, Claudic	ミラノ大	同左
25 440	ショウジョウバエの共生生物ボルバキアは毒性が強く変性や早期死亡を引き起こす可能性がある	PNAS	1997	Min, Kyung-Tai	カリフォルニア工科大	Bezer, Seymoure
44 297	マダニの共生生物とボルバキアの関係: ヒトおよび動物のダニ媒介病原体	Appl. Environ. Microbiol.	1997	野田 博明	農業生物資源研究所	同左
54 257	昆虫とボルバキアの栄養相利共生の進化的起源	PNAS	2014	二河 成男	放送大	深津 武馬
56 249	ボルバキア細胞内共生生物のゲノム断片が宿主昆虫のX染色体に転移	PNAS	2002	今藤 夏子	東大	深津 武馬
114 165	ボルバキアの感染密度と 2 種のワカバエ(ヒメビツウカとセジロウカ) の不和合性レベル	Insect Biochem. Mol. Biol.	2001	野田 博明	農業生物資源研究所	同左
152 141	ボルバキアにおけるバクテリオファージ WO の分布と進化	J. Mol. Evol.	2000	井井 伸治	東大	石川 統
200 119	同じ昆虫宿主内に共存するボルバキア属とスピロプラズマの内部共生生物間の非対称相互作用	Appl. Environ. Microbiol.	2006	後藤 俊輔	産総研; 筑波大	深津 武馬

No.5 重点感染症シリーズ

デング熱 ボルバキア感染蚊によるデング熱制圧

wMelPop に感染したヒトスジシマカはデングウイルス増殖が抑制される

2009 年、モナシュ大のコーン・マクメニマン（Conor McMeniman）らは、本来ボルバキアを保有しないネッタイシマカに wMelPop を人工的に感染させることに成功、後代にも細胞質不和合性と短寿命が引き継がれることをサイエンス誌に報告した[7].

2009 年、クイーンズランド大のスコット・オニール（Scott L. O'Neill; 写真）、ルチアーノ・モレイラ（Luciano Moreira）らは wMelPop に感染したネッタイシマカ体内でデングウイルス、チクングニアウイルス、西ナイルウイルスの密度が著しく低下、増殖が抑制されたことをセル誌に報告した.



ショウジョウバエのみならずネッタイシマカにおいても同様の現象が認められたというこの報告を契機にこの研究が加速した[8].

ボルバキアを使って蚊の個体数を制御する

2011 年、クイーンズランド大のトーマス・ウォーカー(Thomas Walker)らは、ネッタイシマカに対する病原性がない wMel 株をネッタイシマカに感染させることに成功、ネッタイシマカのボルバキア感染を促進させた[9].

同年、メルボルン大のアリー・ホフマン(Ary Hoffman)らは、デング熱の被害がある豪北東部の住宅街（ケアンズ近郊のヨーキーズノブとゴードンパール）で、ボルバキアに感染させたネッタイシマカを放飼し、ボルバキア感染を拡大できることを確認した[10].

ボルバキアに感染したオスは非感染メスと交配してもその卵は孵化しない（細胞質不和合）。しかし感染メスとの卵は孵化するので偶発的に混入してしまうと感染メスが定着することになる。

2019 年、中山大・ミシガン州大熱帯病昆虫媒介抑制共同研究センターのチェン・シャオイン（Xiaoying Zheng）らは、オスのボルバキア感染とメスの放射線照射（不妊化）を組み合わせた野外試験を実施、野生型ヒトスジシマカの平均個体数が 1 年で 83～94%減少したことをネイチャー誌に報告した[11].

細胞質不和合 (Cytoplasmic Incompatibility)

ボルバキアは共生する宿主昆虫の生殖システムを様々な方法で操作し、宿主集団内で急速に広まる。ボルバキア感染蚊は特に“細胞質不和合 (cytoplasmic incompatibility; CI)”を利用している [23]. この他にもボルバキアの生殖操作としては、単為生殖誘導（オスなしでメスを産んで繁殖）、性転換（遺伝的にオスである宿主をメスに）、オス殺し（オスの卵のみ発生初期に殺してメスだけが孵化するようにする）が知られている。

世代を経る毎に感染を拡める

Fig.2 に示したように、雌雄それぞれのボルバキアの感染有無で 4 通りについて整理すると、「感染雄と非感染雌の交配のみ卵が孵化しない」。この現象が細胞質不和合である。さらに、雌雄ともに感染していた場合、異常は起こらず、正常に胚発生が進むという点も重要である（レスキュー現象）[12].

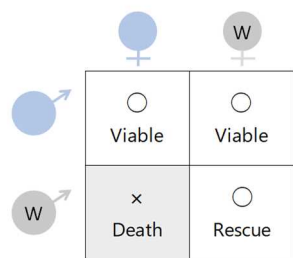


Fig.2 細胞質不和合

● ボルバキア非感染
● W ボルバキア感染

したがって、感染メスにとっては、交配相手が感染していようがいまいが問題なく子を残せる。一方、非感染メスにとっては、非感染オスと交配したときしか子を残すことができないわけである。これは取りも直さず「集団中で感染メスの割合が高まる」ことを意味しており、結果としてボルバキアの感染は世代を経るごとに確実に広まることになる。産総研・深津武馬はこれを「非感染メスの適応度を下げることにより感染メスの頻度を高めていくという巧妙な(ボルバキアの)戦略」と指摘する[13].

細胞質不和合はアカイエカで見出された

1937 年、英・蚊制御研究所のジョン・マーシャル(John Marshall)らは、英国の数系統のアカイエカと仏国系統のアカイエカ同士で交配実験から、一部の組み合わせでは後代が得られない現象を見出した。1953 年、ヨハネス・グーテンベルク大遺伝学研究所のハンネス・ラヴェン(Hannes Laven)は、不和合因子がメスのみを介して親から子に伝わることを示し、この現象を細胞質不和合性と名付けた。さらに 1967 年、ラヴェンは、ビルマの小村のアカイエカの根絶実験に成功した。1971 年、UCLA のジャニス・イエン（Janice Yen）らは細胞質不和合の因子がボルバキアであることをネイチャー誌に報告した。これを機にその後、多くの昆虫で細胞質不和合が報告されるようになった。

2. 論文からみたボルバキア研究

“ボルバキア”をタイトルに含む論文

Fig.2 は“ボルバキア”をタイトルに含む論文の出版状況(青線)。90 年代半ばから増加し、2003 年～2008 年頃までは年 50-100 報で推移したが、2009 年頃から年々出版数が増え、2021 年には約 200 報の論文が出版された。また、“ボルバキア”×“デング”の論文は 2009 年頃に初出し(茶線)、近年は増加傾向である。



Fig.3 “ボルバキア”をタイトルに含む論文の出版状況 Scopus 2023.10.8

キーワードの変遷

Table4 に“ボルバキア論文”のキーワード（主なもの）の変遷を示した。1997-1999 年には“蚊”に関連するキーワードは認められなかったが、10 年経った 2007-2009 年には“Mosquito” “Aedes Albopictus（ヒトスジシ

Table4 「ボルバキア論文」の主なキーワード Scopus 2023.10.8 薄灰色帯：蚊に関連 濃灰色帯：デング熱に関連

1997-1999	2007-2009	2012-2015	2017-2019
74 Wolbachia	247 Wolbachia	475 Wolbachia	438 Wolbachia
36 Bacterra (microorganisms)	181 Article	345 Animals	306 Animals
34 Nonhuman	165 Animals	311 Article	306 Animal
30 Article	122 Nonhuman	265 Animal	277 Microbiology
29 Arthropoda	106 Female	248 Microbiology	211 Nonhuman
20 CI	80 Hexapoda	121 Bacterra (microgramms)	103 Aedes
	74 Anthopada	99 Hexapoda	73 Aedes Aegypti
17 Insecta	34 CI	83 Aedes	65 Mosquito
14 Hexapada	24 Insect	82 Arthropoda	64 Dengue
14 Arthropod	19 Aedes	60 Mosquito	63 Mosquito Vector
14 Hymenoptera	16 Mosquito	51 Aedes Aegypti	59 Mosquito Vectors
	15 Aedes Albopictus	44 CI	49 Dengue Virus
	13 Aedes Aegypti	39 Drosphila	28 Mosquito Control
		39 Dengue	

マカ) “Aedes Aegypti (ネッタイシマカ)” などが現れ、2012-2015 年になると“Dengue”も認められ、2017-2019 年になると“蚊”に関するキーワードの量、種とも大幅に増加した。

オニールら豪州勢が主導 英米にもキー研究者

ボルバキア論文の著者でみると、モナシュ大のスコット・オニール(126 報)、メルボルン大のアリー・ホフマン(112 報)ら豪州勢がこの分野で主導的な様子うかがえる (Table2-3) [6－10][14－16].

リバプール熱帯医学校(Liverpool School of Tropical Medicine; LSTM) のマーク・テイラー(Mark Taylor)は、A・WOL コンソーシアム（ビル&メリンダ・ゲイツ財団から資金提供、オンコセルカ症（河川盲目症）とリンパ系フィラリア症(象皮病)新薬の開発を目指す）のディレクターでもある。LSTM は、ビル&メリンダ・ゲイツ財団による抗ボルバキア菌の研究プログラムも実施している。

ペンシルバニア州大のエリザベス・マグローウ(Elizabeth McGraw; 写真)は、デング熱ウイルスがボルバキアに対して耐性をもたず、またボルバキア菌感染下で増殖したデング熱ウイルスは蚊の細胞への感染・複製能力が低いことを示した [10].



日本勢では産総研・深津武馬が目立つ

日本勢では産総研・深津武馬(写真)のグループがボルバキアに関する高被引用論文を複数報 PNAS に発表している[17-19]. 2002 年、深津、東大・今藤夏子らは、アズキゾウムシは、異なる 3 系統のボルバキア (wBruCon, wBruOri, wBruAus)に感染していること、このうち wBruAus の wsp 遺伝子を含むゲノム断片は、宿主 X 染色体に水平転



デング熱 ボルバキア感染蚊によるデング熱制圧

移した遺伝子断片として存在することを明らかにした。これは原核生物から真核生物へゲノム遺伝子の水平転移(Horizontal gene transfer)が自然界で実際に起こったということを意味する[17]。

産総研・深津、細川貴弘らは、ボルバキアが宿主のトコジラミ（吸血性のカメムシ類；別名南京虫）に必須栄養素ビタミンB類を供給していることを実験的に示した。これはボルバキアが宿主相利共生となっている実例である[18]。また、深津、放送大・二河成男らは、虫トコジラミに共生するボルバキアの全ゲノム配列を決定し、他の細菌から遺伝子水平転移で獲得したビタミンB7（ビオチン）合成遺伝子群が宿主トコジラミの生存を支えていることを解明した[19]。

Table3 主なボルバキア論文著者 Scopus 2023.11.12

論文数	著者	所属
126	スコット・オニール	モナシュ大
112	アリ・ホフマン	メルボルン大
66	マーク・テイラー	リバプール熱帯医学校
62	エリザベス・マグロウ	ペンシルバニア州大
61	コスタス・ボトルチス	ギリシャ・ヨアニア大
61	ジョン・ヴェレン	ロチェスター大
...	...	...
23	陰山 大介	農研機構
...	...	...
21	深津 武馬	産総研，東大
...	...	...
20	佐々木 年則	感染研

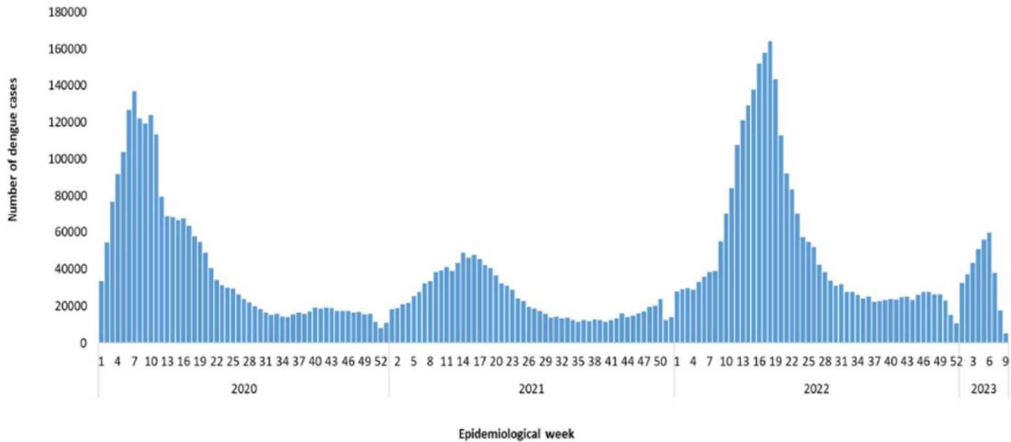


Fig.4 WHO アメリカ地域におけるデング熱疑い症例（疫学週別，2020.1.1-2023.3.14） [21]

3. 野外放出実験

他にも大規模な実証試験が世界各所で行われてきた。2022 年 3 月には、ベトナム東南部地方ビンズオン省保健当局とホーチミン市パスツール研究所は 24 日、同省トゥーザウモット市南部にて、デング熱対策としてボルバキア菌に感染した蚊 3000 万匹を放った[20]。

以下、米国、シンガポール、中国の事例を紹介する。

事例①：米国

2022 年に WHO アメリカ地域で報告されたデング熱の症例数は約 280 万例(うち死者約 1,300 例)で、前年が 120 万例（うち死者 437 例）であったことから、1 年で症例数は 2 倍以上、死者は 3 倍に増加した。2023 年は、3 月 4 日の時点で 86 例の死亡を含む約 34 万例が報告された (Fig.4)[21]。

ヘルステック企業のベラリー・ライフ・サイエンス社（Verily Life Sciences; 元グーグルのライフサイエンス部門、現在は Alphabet 傘下）とモスキートメイト社（MosquitoMate；ケンタッキー州レキシントン）が害虫を減らすプロジェクト「Debug」の実証実験としてカリフォルニア州フレズノ郡で開始したのが「デバグフレズノ (Debug Fresno)」だ。モスキートメイト社が開発したオスのネッタイシマカ「ZAP」を 20 週にわたり 100 万匹/週放出する大規模な試験である (Fig. 5)。2020 年 4 月にネイチャーバイオテクノロジー誌に、「3 か所のリリースサイトでメスのネッタイシマカ数が 95% 以上減少した」と報告された[23]。



Fig.5 フレズノで蚊を放出するバン

事例②：シンガポール

シンガポールはデング熱感染症例が多く、特に 2020 年、2022 年は年 30,000 症例を超えた(Fig.6)。2016 年から同国の国家環境庁（NEA）が“プロジェクト・ボルバキア”を主導。ボルバキアに感染したネッタイシマカ（オス）のリリースサイトでは個体数が最大 98%減少。1 年間以上放出された地域では、デング熱症例数が最大 88%減少した [24]。

一方で、シンガポールのような密集した都市部でのボルバキア感染蚊戦略の有効性に対し懐疑的な向きもある [25]。

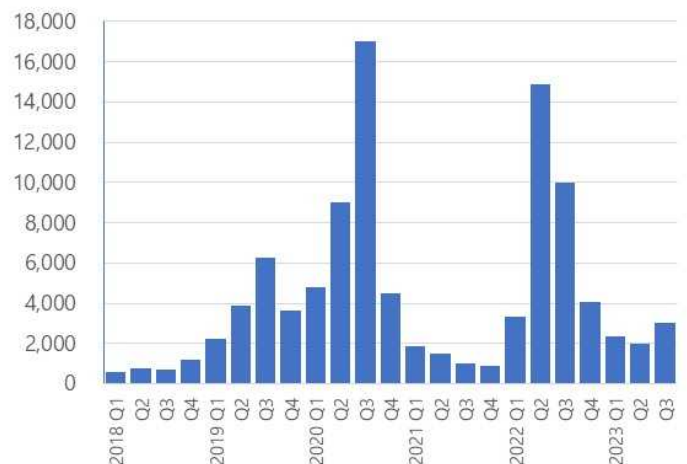


Fig.6 シンガポールにおけるデング熱症例（四半期別，2018.1.1-2023.9.30） [26]

事例③：中国

中山広東省に「モスキート・ファクトリー」と呼ばれる研究所がある。ミシガン州大と中山大が設立した中山大・ミシガン州大熱帯病昆虫媒介抑制共同研究センター（センター長：ミシガン州大・ジーヨン・シー）がそれである [27]。

ボルバキアに感染した卵から孵化したオスのサナギだけを目視で選別ケージに移す。（サナギはメスの方が大きい見分けられる）。十分に成長したら、沙仔島などの孤島に運び放出する。その数は約 200 万匹/週にのぼり、感染したメスは孵化しない卵を産む。結果、リリースサイトでの蚊の個体群密度を 99%減らすことができた[28]。

4. 実用に向けてさらなる研究を

宿主の体内で RNA ウィルスが増殖するのをボルバキアが抑制していると理解されている。ボルバキア感染によって多様な病原体への防衛が誘導されていることから、宿主の自然免疫の活性化が寄与するという説が有力である[29]。だが、このウィルス増殖を抑制する機構はまだ完全には解明されておらず現在も活発な研究が行われている。

——このようにみると、ボルバキアは様々な病原体に対して抑制効果があり、まるで夢のようなツールとして使えそうな印象を受けるが、話はそう単純ではない。

農研機構・陰山大輔はこう指摘する[30]。例えば、西ナイルウィルスに対しては、ボルバキアがむしろウィルス増殖を促進してしまう[31]。さらに温度など環境要因によっても様々な形質が変化する可能性があるという報告もある[32]。ボルバキアを「夢のようなツール」にするには、さらなる研究が必要なのである。

References

[1] <https://www.bbc.com/news/health-57417219>
[2] <https://www.worldmosquitoprogram.org/sites/default/files/2023-02/RCT%202021-WMP%20Indo-factsheet.pdf>
[3] Adi Utalini, et al., N. Eng. J. Med., 384, 23, 2177, 2021
[4] Min, KT, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 94, 20, 10792, 1997
[5] Luis Teixeira, et al., Plos Biol., 6, 12, 273, 2008
[6] Lauren Hedges, et al., Science, 322, 5902, 2008
[7] Conor McMeniman, Science, 323, 5910, 141, 2009
[8] Luciano Moreira, Cell, 1397, 1268, 2009
[9] Walker, T., et al., Nature, 476, 450, 2011
[10] Hoffmann, AA., Nature, 476, 454, 2011
[11] Xiaoying Zheng, et al., Nature, 572, 56, 2019
[12] 星崎杉彦, 植物防疫, 52, 11, 471, 1998
[13] 深津武馬, 日本農薬学会誌, 36, 1, 94, 2011
[14] Zhou, Weunguo, Proc.Royal Soc. B, 265, 1395, 509, 1998
[15] Wu, Martin, et al., Plos Biol., 2, 3, 327, 2004
[16] Braig, Henk R., et al., J. Bacteriol., 180, 9, 2373, 1998
[17] Kondo N, Proc. Nat. Acad. Sci., 99, 22, 14280, 2002
[18] Hosokawa T, Proc. Nat. Acad. Sci., 107, 2, 769, 2009
[19] Nikoh N, Proc. Nat. Acad. Sci., 111, 28, 10257, 2014
[20] <https://www.viet-jo.com/news/social/220326001130.html>
[21] https://www.forth.go.jp/topics/2023/20230403_00001.html
[22] <https://www.paho.org/en/documents/situation-report-n1-dengue-epidemiological-situation-americas-14-december-2023>
[23] Crawford JE et al., Nat. Biotechnol., 38, 4, 1, 2020
[24] <https://www.channelnewsasia.com/singapore/project-wolbachia-mosquito-dengue-nea-facility-3773176>
[25] <https://ipdefenseforum.com/ja/2021/05/シンガポール-当局は記録的なデング熱の流行に/>
[26] <https://www.nea.gov.sg/dengue-zika/dengue/quarterly-dengue-surveillance-data>
[27] <https://msutoday.msu.edu/news/2019/successful-suppression-of-mosquitoes-using-sterile-males-in-china>
[28] <https://wired.jp/2016/08/22/inside-lab-brewing/>
[29] 内山喜美子, ファルマシア, 50, 5, 440, 2014
[30] 陰山大輔, 蚕糸・昆虫バイオテック, 83, 3, 3, 2014
[31] Dodson, B.L., et al., PLoS Negl. Trop. Dis., 8, e2965, 2014
[32] Murdock, C.C., et al., Sci. Rep., 4, 3932, 2014