

2023年2月1日

アジアにおける超殺虫剤耐性デング熱媒介蚊の発見 —ノックダウン抵抗性遺伝子の多重突然変異の脅威—

研究成果のポイント

- ◆ベトナムで採集されたデング熱(注1)の主要な媒介蚊(ネッタイシマカ(注2))がピレスロイド系殺虫剤(注3)に強い耐性を示していた
- ◆殺虫剤の作用点 VGSC(注4)の 982 番目のアミノ酸ロイシン(L)がトリプトファン(W)に高頻度(ベトナムでは80%以上)で変異(L982W)しており、これが耐性の要因であった
- ◆L982W は別の変異 F1534C(注5)と解毒酵素との組み合わせでさらに桁違いの耐性(野生型と比べて 1000 倍以上)をもたらすことを確認
- ◆ベトナムでは L982W+F1534C 型の遺伝子頻度が 6~41%、カンボジアの首都プノンペンでは、70%以上を占めていた
- ◆タイ、ラオス、中国といった近隣国では L982 の解析事例が複数報告されているものの、トリプトファンへの変異は報告されていない
- ◆今後、L982W+F1534C をもったネッタイシマカがアジアから世界中に拡散すれば、デング熱のコントロールにとって大きな脅威となりうると考察

摘要

熱帯や亜熱帯のデング熱流行地においては媒介蚊を駆除する目的で殺虫剤処理が頻繁に行われており、耐性の発達が危惧されています(図1)。本研究ではベトナムで採集されたネッタイシマカ(デング熱の主要な媒介蚊、図2)がピレスロイド系殺虫剤に著しく強い耐性を示すことを見出すとともに、その原因を突き止めました。ベトナムのネッタイシマカの多くから作用点ナトリウムチャネル(VGSC)の遺伝子上に重要なアミノ酸置換(L982W)をもたらす突然変異を確認しました(図3)。ベトナムのネッタイシマカの VGSC では 80%以上がこのアミノ酸置換を有していました。また、別のアミノ酸変異(F1534C)を含む VGSC も同時に保有する個体も発見し、この二重変異は解毒酵素との組み合わせで、桁外れに強い耐性(野生型の 1000 倍)をもたらすことを殺虫試験および分子モデリング解析で明らかにしました(図4)。さらにカンボジアの首都プノンペンで採集されたネッタイシマカでは、この多重変異を有する VGSC が 70%以上を占めていました。2022 年までに L982W をもつネッタイシマカは周辺国から報告されていませんが、今後、人流・物流とともに分布が世界に拡大すれば、デング熱のコントロールにとって重大な脅威となりうると考察されました。



図1. 殺虫剤の煙霧風景



図2. ネットイシマカ

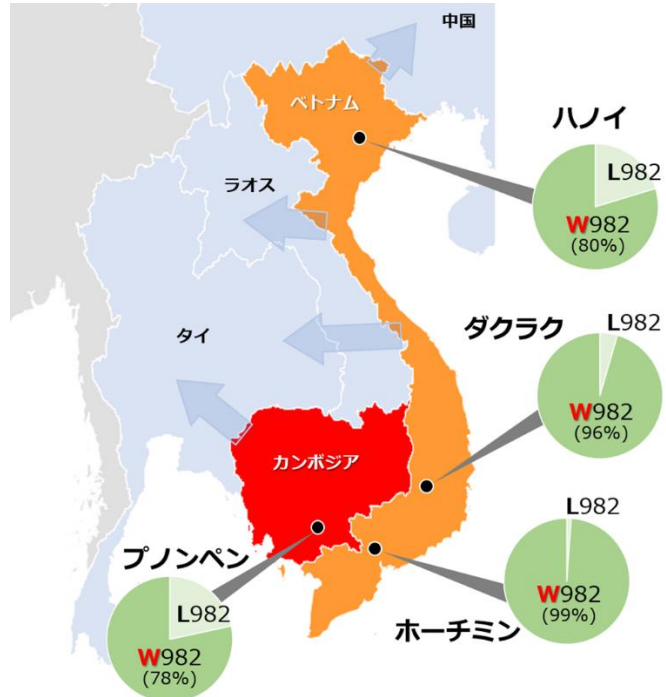


図3. ベトナムとプノンペンにおけるネットイシマカのVGSCの突然変異 L982W の頻度

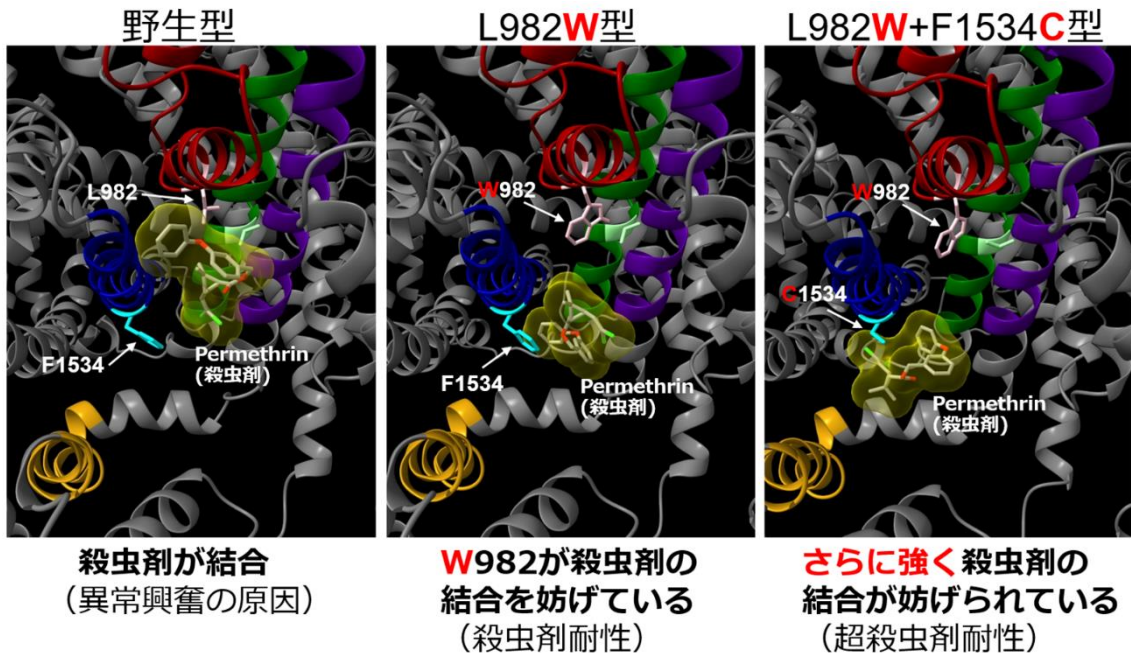


図4. 作用点 VGSC と殺虫剤 (permethrin) の分子モデリング解析

野生型では殺虫剤が VGSC に安定的に結合して異常興奮を引き起こすが、L982W 型では結合が妨げられる。さらに L982W+F1534C 型では強く殺虫剤の結合が妨げられ、耐性をもたらしことが裏付けられた。

背景と概要

ネッタイシマカは世界で最も重要なデング熱媒介蚊です。ヒトを好んで吸血し、室内に留まることが多い性質をもつことから、殺虫剤に暴露されやすく、世界的に殺虫剤耐性が問題になっています。ネッタイシマカを含め、蚊の防除には主にピレスロイド系殺虫剤が使用されています。この殺虫剤は蚊取り線香の有効成分と同じグループに属し、殺虫活性が高い反面、人畜毒性が低いことが知られています。今回、7 か国による共同研究で、東南アジアおよびアフリカ産のネッタイシマカのピレスロイド剤感受性を調べたところ、ベトナム産の一部の集団が特に強い耐性を獲得していることを見出しました。その耐性機構を明らかにすべく、ピレスロイド剤の作用点である電位依存性ナトリウムチャンネル(VGSC)の遺伝子解析を行ったところ、L982W 変異をもたらす突然変異が高頻度で見つかりました。さらに研究を進めると、もう一つのアミノ酸変異 F1534C を同時に有する VGSC(L982W+F1534C)も低頻度ではありますが見つかりました。さまざまな突然変異を有するネッタイシマカを分離して 10 の耐性系統を確立し殺虫試験を行ったところ、L982W を有する蚊はこれまでアジア地域で強い耐性をもたらす原因として知られていた変異 V1016G と同程度の耐性をもたらすことが判明しました。さらに L982W+F1534C はその約 10 倍強い、超耐性をもたらすことも明らかになりました。特に L982W+F1534C 変異型の VGSC とシトクロム P450 酸化酵素の強い代謝機構が組み合わさることで、野生型に比べ 1000 倍以上の耐性を獲得しうることが判明しました。L982W+F1534C が L982W よりさらに強い耐性の原因となることは、分子モデリング解析でも強く裏付けられました。ラオス、中国、タイといった近隣国からは 2020 年から 2022 年にかけて L982 の遺伝子解析が行われてきたにもかかわらず、L982W は検出されていません。今後、VGSC の L982W+F1534C 変異を有するネッタイシマカがインドシナ半島で拡散し、やがて人流とともに世界へ広がれば、デング熱のコントロールにとって大きな脅威となりうると考察されました。VGSC のアミノ酸をコードする領域は、6000塩基対に及び、アミノ酸をコードしないイントロンを含む長大なゲノム上にまたがっています。最近、国立感染症研究所昆虫医科学部で確立した、このコード領域のみを効率よく解読する方法を活用して解析した結果、2つの突然変異は連続的に生じたのではなく、それぞれの変異をもつ2つの遺伝子が蚊体内で相同組換えを起こした結果、効率よく生み出されてきたことも示唆されました。コロナウイルスが容易に駆逐されないのと同様に、蚊は人間の力によって簡単には排除されないために、高い遺伝的多様性と適応能力を備えていることが示されました。

今後の展望

今回見出されたネッタイシマカにおける超殺虫剤耐性遺伝子の保有状況について、インドシナ半島を中心とした東南アジア諸国で詳細に解析し、ピレスロイド系殺虫剤の有効性を評価する必要があると思われます。このような殺虫剤耐性媒介蚊の問題を解決するためには、長年使用され耐性が問題になっている殺虫剤とは作用点異なる薬剤を用いて殺虫効果を高めること、そしてそれらの殺虫剤をうまくローテーションしながら駆除を行う必要があると思われます。また、有効性が期待される農薬など

の殺虫剤の適用範囲を、蚊を含めた衛生害虫へ拡大する必要もあると考えられます。さらに、今ある有効な殺虫剤を用いて蚊媒介感染症を防ぎつつ、新規薬剤の開発や殺虫剤に頼らない新たな防除法開発を進める必要もあると考えられます。

研究発表

雑誌名 : Science Advances

タイトル : Discovery of super-insecticide-resistant dengue mosquitoes in Asia: Threats of concomitant knockdown resistance mutations

著者 : Kasai S*, Itokawa K*, Uemura N*, Takaoka A, Furutani S, Maekawa Y, Kobayashi D, Imanishi-Kobayashi N, Amoa-Bosompem M, Murota K, Higa Y, Kawada H, Minakawa N, Tran CC, Nguyen TY, Tran VP, Keo S, Kang K, Miura K, Ng, LC, Teng HJ, Dadzie S, Subekti S, Mulyatno KC, Sawabe K, Tomita T, Komagata O. (*equal contribution)

掲載日 : 2022 年 12 月 21 日

URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abq7345>

DOI: 10.1126/sciadv.abq7345

責任著者 : 葛西真治、駒形 修

共同研究チーム

国立感染症研究所 昆虫医科学部

糸川健太郎、上村 望、高岡安希、古谷章悟、前川芳秀、小林大介、小林(今西)望、Michael Amoa-Bosompem、室田勝功、比嘉由紀子、富田隆史、澤邊京子、駒形修、葛西真治

長崎大学 熱帯医学研究所 病害動物学分野

川田 均、皆川昇

東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医学専攻比較動物医科学講座

三浦こずえ

ベトナム (National Institute of Hygiene and Epidemiology)

Tran Chi Cuong、Nuyen Thi Yen、Tran Vu Phong

カンボジア (Royal University of Agriculture)

Sath Keo、Kroesna Kang

シンガポール (Environmental Health Institute)

Lee Ching Ng

台湾 (Centers for Disease Control Taiwan)

Hwa-Jen Teng

インドネシア (Universitas Airlangga)

Sri Subekti, Kris Cahyo Mulyatno

ガーナ (University of Ghana)

Samuel Dadzie

研究支援

本研究は AMED: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構「感染症研究国際展開戦略プログラム (JP17fm0108018)」、「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (JP20fk0108067、JP21fk0108613)」、「新興・再興感染症研究基盤創生事業 (JP20wm0225007、JP21wm0125006、JP21wm0225007)」の支援を受けて行われました。

用語解説

(注1) デング熱

毎年最大4億人が感染し、約1億人が医療の介入が必要なほど重症化しているとされている。世界129か国で30億人以上がデング熱のリスクエリアで生活している。日本においても1940年代に20万人以上の患者が発生したと言われている。2014年には東京都を中心として約70年ぶりに国内流行が起こった。2019年には5年ぶりに国内感染事例が複数報告された。ヒトスジシマカは日本にも広く分布し、温暖化に伴い分布を北へ拡大しており、北海道への侵入と定着が危惧されている。

(注2) ネットアイシマカ

デング熱、チクングニア熱、ジカウイルス感染症、黄熱の主要な媒介蚊。ヤブカに属する。ヒト吸血嗜好性が高く、家屋内の花瓶など水たまりで発生しやすいため、殺虫剤に暴露されやすい。そのため殺虫剤耐性が発達し世界的に問題になっている。日本でもかつて沖縄県や熊本県、東京都の小笠原で分布が確認されたが今は生息が認められない。コロナ禍以前には飛行機とともに国内に侵入し、国際空港で生きたまま捕獲されることがたびたびあった。気候変動(温暖化)の影響で国内でも生息可能地域が広がりつつあり、定着が危惧されている。

(注3) ピレスロイド系殺虫剤

殺虫剤の1グループ。DDTと同じくVGSCを作用点とする。もともとは除虫菊の成分から作られていたが、より光安定性や殺虫活性が高い合成ピレスロイド剤が開発された。蚊取り線香の有効成分でもある。人畜毒性が低いため主に家屋で使用される衛生害虫用の殺虫剤として世界的に広く用いられている。

(注4)VGSC

ピレスロイド系殺虫剤が作用するタンパクである電位依存性ナトリウムチャンネル (Voltage-gated sodium channel) の略語。ピレスロイド剤が結合することでチャンネルが持続的に開いた状態となり、外膜からのナトリウムイオンの流入が止まらず電氣的刺激が持続、昆虫は異常興奮状態となり、死に至る。

(注5)F1534C

VGSC の 1534 番目のアミノ酸であるフェニルアラニン (F) をシステイン (C) に変化させる突然変異。この変異単独では数倍程度の耐性にしか関与しないが、L982W や V1016G との多重変異により非常に強い耐性をもたらす。

問い合わせ先

<研究に関する問い合わせ>

国立感染症研究所 昆虫医科学部

部長 葛西真治

電話番号:03-5285-1111(代表)

Eメール:kasacin[at]niid.go.jp([at]は@)

<報道に関する問い合わせ>

国立感染症研究所

総務部調整課研究支援係

電話番号:03-5285-1111(代表)

Eメール:info[at]nih.go.jp([at]は@)