

昆虫媒介性感染症対策への 取り組みと研究開発 —マラリア、デング熱を 中心として—

住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

大橋 和典

庄野 美徳

Recent Progress in the Research and Development of New Products for Malaria and Dengue Vector Control

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Kazunori OHASHI

Yoshinori SHONO

Vector control is the most important method to disrupt transmission of insect-borne diseases, such as malaria or dengue fever. Long-lasting insecticidal nets (LLINs) and indoor residual sprays (IRS) are major tools for malaria vector control. Recently we have developed two new LLIN and one IRS formulations. Olyset®Plus is a durable LLIN containing 2% (w/w) permethrin combined with 1% (w/w) piperonyl butoxide (PBO) with enhanced efficacy against pyrethroid resistant mosquitoes. Olyset®Duo is also a durable LLIN containing 2% (w/w) permethrin and 1% (w/w) pyriproxyfen. Olyset®Duo has sterilizing and life-shortening effects against pyrethroid resistant mosquitoes. SumiShield®50WG is a new IRS formulation containing clothianidin which is a new mode of action insecticide for vector control. SumiShield®50WG shows excellent residual efficacy against both resistant and susceptible anopheline mosquitoes on various wall materials. As for dengue vector control, larviciding and space spraying are dominant tools. SumiLarv®2MR is a new long-lasting “matrix release” larvicide based on pyriproxyfen that has been specially designed for container breeding mosquitoes. SumiPro®EW is a new space spray formulation with low water evaporation properties that allows spray droplets to travel up to 100 m from the point of application. Minimal shrinkage of water droplets maintains a superior knock-down and kill activity of SumiPro®EW against dengue vector mosquitoes. This paper described the key features of the products that provide improved control for insecticide-resistant malaria and dengue vectors.

はじめに

蚊を中心とした昆虫、ダニ等が媒介する、マラリア、デング熱を始めとする多数の疾病は、依然として熱帯、亜熱帯地域を中心として猛威をふるっている。2014年夏、約70年ぶりに日本国内で感染が確認され、東京を中心に多数の患者が発生したデング熱は、長い間蚊を単なる不快害虫としてしか見ていなかった大多数の我々日本人に対し、蚊の持つ恐怖の一面、すなわち疾病媒介昆虫（ベクター）としての素顔を再認識させた。

当社は1973年に世界保健機関（WHO）からマラリア対策用屋内残留散布剤として推薦を受けたSumithion® 40WPや、また2001年世界で最初にWHOから長期残効性蚊帳としての推薦を受け、その後のマラリアによる死者数の半減に大きく寄与したOlyset®Net等の製

品を開発してきた¹⁾。またEminence®（SumiOne®）、ETOC®等の当社開発の家庭防蚊用ピレスロイド剤は様々な製剤形態で、人々を蚊の脅威から守っている。本稿では、マラリア、デング熱を中心としたベクター防除分野における、最近の当社の研究開発の成果について述べる。

ベクターコントロールとは

寄生虫学の父と呼ばれる英国人のマンソンが、1878年蚊によってフィラリア症が媒介されることを発見して以来、1900年代の初頭にかけて、マラリア、シャーガス病、アフリカ睡眠病、リーシュマニア症等の病気が昆虫によって媒介されることが次々と明らかにされた。英国の軍医ロスは「マラリア伝搬経路の発見」の

功績により、1902年ノーベル医学賞を受賞した²⁾。これらの昆虫媒介性感染症の殆どが昆虫を介してのみ感染し、患者との接触、飛沫、排泄物等による直接感染は起こらない。病原体（原虫、ウイルス等）、宿主（ヒト、ある場合は他種の動物）とベクターは、長い進化の歴史を共有し、それぞれの病気はその病原体の体内への寄生を許す固有のベクターによって媒介され、病原体は一般環境中に存在することが無い。一方、インフルエンザやコレラ等の通常の感染症の場合、病原体は空気中や水、食物等に存在する。これらの病原体は微量なため、肉眼では決して見る事ができない。しかし昆虫媒介性感染症の場合、我々は目に見える敵（ベクター）と戦う事により、新たな患者の発生を確実に防ぐ事ができる。ベクターはある意味病原体の化身なのである。ベクターコントロールの原理の模式図を Fig. 1 に示す。

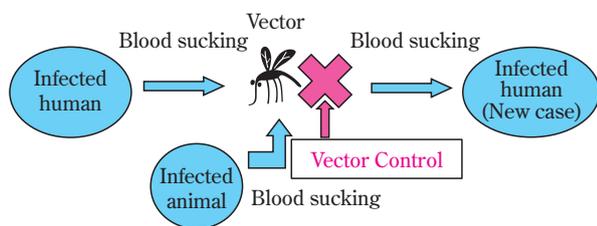


Fig. 1 Principle of vector control

マラリアとデング熱のベクターコントロールの違い

マラリアはエイズ、結核と並ぶ世界三大感染症の一つであり、2013年度の推計で年間患者数1億9800万人、死者数58万4千人に上る最も深刻な昆虫媒介性感染症である³⁾。ベクターはハマダラカ (*Anopheles*) 類と総称される一群の蚊であり、世界各地にはそれぞれ固有の媒介蚊が分布している。成虫は夜間吸血性が多く、幼虫の生息環境は種によって異なり、湖沼、湿地周辺の水たまり、あるいは水田等と多様性に富んでいる。またマラリアの発生は貧困と密接な関連を持ち、患者、死者の約9割はサハラ以南のアフリカの、主として農村地帯である。

Olyset®Netを初めとする長期残効性防虫蚊帳 (Long-Lasting Insecticidal Net, LLIN) 及び家屋内壁面に残効性を持つ殺虫剤を散布する屋内残留散布 (Indoor Residual Spraying, IRS) が主たるマラリアベクターコントロールの手段である。前者は夜間就寝中のハマダラカの刺咬を防ぐとともに、蚊帳に接触した蚊を殺すことにより新たな媒介を防止することが可能である。後者は、夜間吸血したハマダラカが家屋内の壁面に休止する性質を利用した方法であり、新たな感染の拡大を防ぐという点で極めて優れている。

一方、デング熱はヤブカの仲間であるネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) 及びヒトスジシマカ (*Ae. albopictus*) によって媒介されるウイルス性の感染症である。特に東南アジア、中南米で猛威をふるっており、近年患者数の増加が著しい。WHOの最新資料 (2015年) によれば、現在、年間患者数3億9000万人と推定されている⁴⁾。デング熱を媒介する2種ベクターは昼間吸血性であり、ネッタイシマカの幼虫は人家内外の水甕、廃容器、タイヤ等に溜まった水に生息し、一方ヒトスジシマカの場合は廃容器等に加え、竹の切り株、墓所の水差し、雨水枡等も発生源となる。このように、2種とも人間の生活域と極めて密着して分布するため、患者は都市部、農村部を問わず広く発生し、2014年の日本国内における事例でも明らかな通り、先進国、例えば台湾、シンガポール等の都市部で突然大流行することがある。媒介蚊の発生源対策として定期的幼虫防除による媒介蚊密度の低減が有効であり、また患者発生時のウイルス保有蚊の駆除と、成虫密度の低下を目的とした殺成虫剤の空間噴霧がデング熱ベクターコントロールの主たる手段である。

マラリア及びデング熱ベクターコントロールの対比を Table 1 に示した。以下本稿ではマラリアコントロールの主要手段である長期残効性蚊帳及び屋内残留散布剤、デング熱コントロールの主要手段である幼虫防除剤、空間噴霧剤について当社の最近の研究開発状況について述べる。

Table 1 Comparison of vector control method between malaria and dengue fever

Disease	Vector	Stage	Method
Malaria	<i>Anopheles</i> spp. Night biting	Larva	Larviciding
		Adult	Long-lasting insecticidal net (LLIN) Indoor residual spraying (IRS)
Dengue fever	<i>Aedes aegypti</i> <i>Aedes albopictus</i> Day biting	Larva	Larviciding
		Adult	Space spraying

抵抗性対策長期残効性防虫蚊帳 (Olyset®Plus, Olyset®Duo)

当社のOlyset®Netが2001年に世界初の長期残効性蚊帳 (LLIN) としてWHOの推薦を受けて以来、多数のLLINが上市されマラリア患者の減少に大きく寄与してきた。LLINの配布数は2013年に年間1億4300万張りに達し⁵⁾、アフリカ全土のマラリア流行地帯にほぼ隈なく行き渡ることになった。これらLLINの有効成分は全てピレスロイド系殺虫剤であるため、2000年代の後半からアフリカの各地で抵抗性を持つハマダラカの出現

が報告されるようになり⁶⁾、従来のLLINの効力低下に備えた新しいタイプのLLINの開発が求められるようになってきた⁷⁾。そこで当社は、効力を増強した新しいLLINであるOlyset®Plusを開発、2012年にWHOの推薦を受け上市した⁸⁾。その後、抵抗性対策蚊帳としてOlyset®Duoの開発を進め、2012年8月にWHOPES (WHO Pesticide Evaluation Scheme) に申請した。

有効成分であるペルメトリン2% (w/w) と共力剤であるピペロニルブトキシド (PBO) 1% (w/w) を含有するOlyset®Plusは樹脂組成を調整して、常に糸表面に十分量の薬剤が浸みだすように設計されている。PBOはピレスロイド系殺虫剤を解毒する酸化酵素の働きを阻害することにより薬剤の効力を増強する効果を持つため、代謝酵素活性増大型の抵抗性を持つ媒介蚊に対して特に有効である。中央アフリカのカメルーン及び、西アフリカのベナンで実施した野外抵抗性ハマダラカに対する準野外効力試験の結果⁹⁾をFig. 2に示す。媒介蚊のガンビエハマダラカ (*Anopheles gambiae* s.s.) はいずれの試験地でもピレスロイドに対する代謝抵抗性を発達させており、ベナンではさらにピレスロイドの作用点に抵抗性遺伝子 (*kdr*) を有している。比較対象には現行品のOlyset®Net及び、Olyset®Plusと同じ樹脂組成でPBOを添加していない処方を用いた。WHO標準法¹⁰⁾に準拠した準野外試験では、所定の大きさの穴を開けた蚊帳の中にボランティアが就寝し、処理区におけるハマダラカの吸血率と致死率を無処理区と比較して薬効を評価する。蚊帳をWHO標準法で3回洗濯した後、薬剤が糸表面に回復する期間を7日間において効力試験に供試したところ、いずれの試験地においても、ピレスロイドによって引き起こされる吸血阻害効果と致死効果は、PBOを含有するOlyset®Plusで最も高く、次いでPBOを含有しないOlyset®Plusで高かった (Fig. 2 (a), (b))。これらはいずれも現行品のOlyset®Netより高かったことから、樹脂組成の変更による表面薬剤量増加の効果が確認された⁹⁾。さらにOlyset®Plusでは致死率が上昇したことから、抵抗性ハマダラカに対してPBOの共力効果が確認された。

次に、東アフリカのケニアで野外から採集した媒介蚊に対するOlyset®Plusの効力を評価した。本地域のアラビエンシスハマダラカ (*An. arabiensis*) はピレスロイドに対して高い代謝抵抗性を獲得している¹¹⁾。野外で採集したハマダラカ幼虫を成虫まで飼育し、WHO標準コーン法¹⁰⁾でLLINに3分間接触させた。60分後のノックダウン率と、24時間後の致死率を観察したところ、Olyset®Plusの効力は非常に高く、デルタメスリンをコーティングした既存のLLINであるPermaNet®2.0よりも高かった (Fig. 3)。このように、Olyset®Plusは抵抗性を持つ媒介蚊にも増強された効力を示す。長崎大学との共同研究によるケニア農村地域における疫学

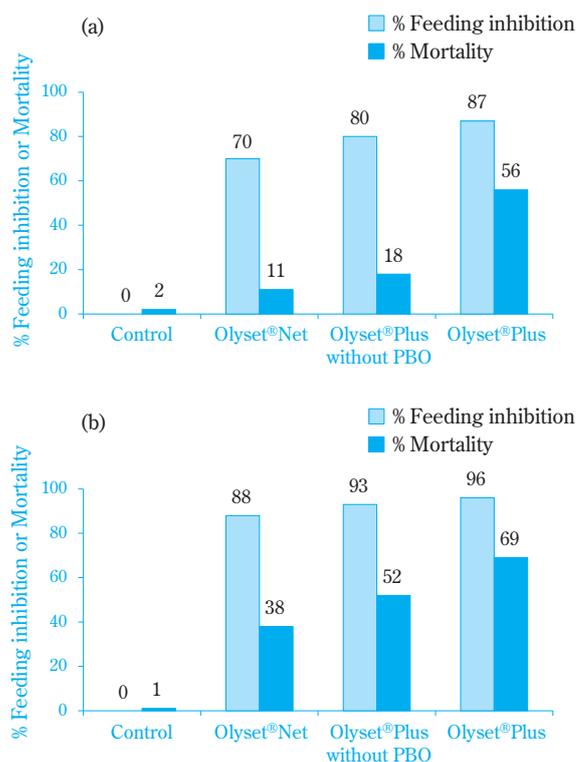


Fig. 2 Performance of three different LLINs 7 days after 3 consecutive WHO washes against (a) metabolic-resistant strain of *Anopheles gambiae* s.s. in experimental huts in Pitoa, Cameroon and (b) multi pyrethroid-resistant strain (*kdr* + metabolic) in Akron, Benin (Data from Pennetier et al.⁹⁾).

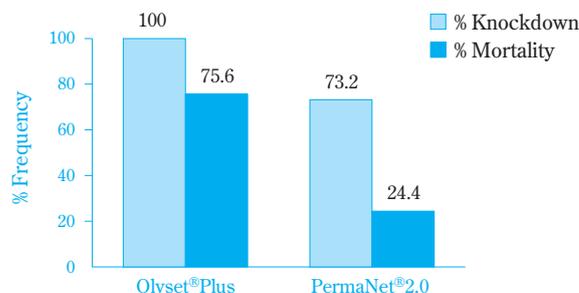


Fig. 3 Performance of Olyset®Plus in the standard WHO cone test against field-caught, metabolic-resistant *Anopheles arabiensis* in malaria-endemic area, Kenya.

的試験では、Olyset®Plusの配布がマラリア感染率を大きく減少させ、その効果はOlyset®Netよりも高かったことが確かめられている¹²⁾。

昆虫成長制御剤のピリプロキシフェンは昆虫の変態、特に羽化を阻害するためハエ、カ用幼虫剤として、また農業分野でもコナジラミやカイガラムシ防除剤として使用されている¹³⁾。我々はピリプロキシフェンのハマダラカに対する不妊化効果^{14), 15)}及び、今回新たに見出

した雌成虫に対する寿命短縮効果¹⁴⁾がLLINの有効成分として優れた性質であることに着目し、ペルメトリン2% (w/w) とピリプロキシフェン1% (w/w) を混合した新しいコンセプトのOlyset®Duoを開発した。

ガンビエハマダラカに対するピリプロキシフェンの不妊化効果をFig. 4に示す。Olyset®Netと同じ材質で薬剤を含有しないネットを、ピリプロキシフェンのア

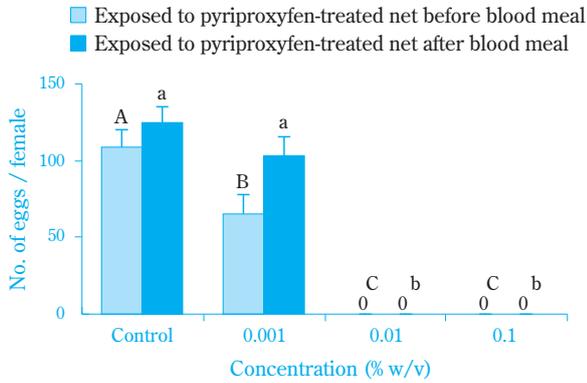


Fig. 4 Fecundity of *Anopheles gambiae* s.s. females exposed to nets treated with various concentrations of pyriproxyfen before and after blood feeding. Uppercase and lowercase letters indicate significant differences among females exposed before and after blood feeding, respectively ($P < 0.05$) (Ohashi et al.¹⁴⁾).

ルコール溶液に浸漬し、風乾後にハマダラカ雌成虫に接触させたところ0.01% (w/v) 以上では、吸血前、吸血後にかかわらず産卵が完全に抑制された¹⁴⁾。同様の不妊化効果はアラビエンシスハマダラカでも確認されている¹⁵⁾。この不妊化効果は不可逆的であり、一度暴露すると二回目以降の吸血・産卵サイクルでも産卵数は回復しなかった¹⁴⁾、¹⁶⁾。さらにピリプロキシフェンは濃度依存的にハマダラカ雌成虫の生存率を低下させることも明らかになった (Fig. 5)。これらの効果が機能

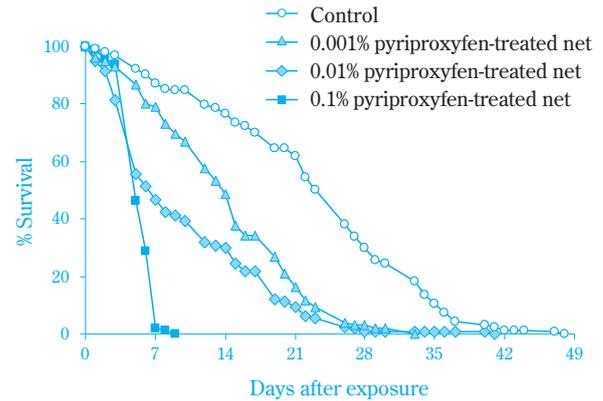


Fig. 5 Survival rates of *Anopheles gambiae* s.s. females after exposure to nets treated with various concentrations of pyriproxyfen (Ohashi et al.¹⁴⁾).

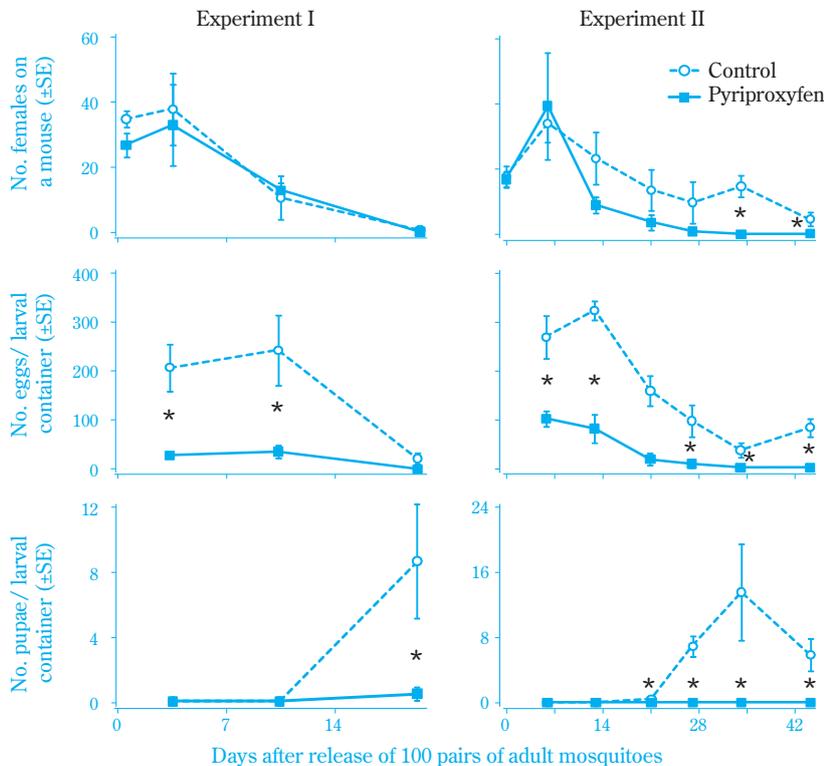


Fig. 6 Effect of pyriproxyfen-treated bed nets on population growth of *Aedes albopictus* in microcosms under semi-field conditions. Experiment I: pyriproxyfen 1%, Experiment II: pyriproxyfen 0.1%. (* $P < 0.05$, one-way ANOVA) (Ohba et al.¹⁷⁾).

すれば野外個体群の密度増加を抑制することができる。このコンセプトについて、半自然条件を作り出した網室にヒトスジシマカの成虫を放って検討した¹⁷⁾。ピリプロキシフェン1%あるいは0.1%の溶液に浸漬した小型の蚊帳に穴をあけて蚊が出入りできるようにし、一週間毎に吸血源動物を蚊帳の中に導入した。網室内に設置した産卵トラップに産下された卵数、孵化率、蛹数、そしてそこから羽化した次世代成虫数を観察したところ、いずれの個体数も処理区の網室で有意に低下した (Fig. 6)。これは、産卵数と孵化率が低下したことに加え、雌成虫によって産卵トラップに運搬されたピリプロキシフェンが蛹の羽化を阻害した相乗的な結果であった¹⁷⁾。

次に、Olyset®Duoの野外抵抗性ハマダラカに対する効力を調べるため、西アフリカのベナンで準野外効力試験を実施した¹⁸⁾。Olyset®Duoの比較対象には、ピリプロキシフェンだけを含有した蚊帳と現行品のOlyset®Netを用いた。Olyset®Duoは糸表面の薬剤量が多く、ペルメトリンによって引き起こされる吸血阻害効果と致死効果はOlyset®Netよりも高かった (Fig. 7)。しかし、西アフリカのハマダラカの抵抗性レベルは極めて高く、吸血した個体が一部生存していたのでこれらの雌成虫を室内で飼育したところ、無処理蚊帳とOlyset®Netでは正常に産卵・孵化したのに対し、ピリプロキシフェンだけを含有した蚊帳とOlyset®Duoでは雌成虫を完全に不妊化させることができた (Table 2)。同様の不妊化効果がケニアにおける実地試験においても野外

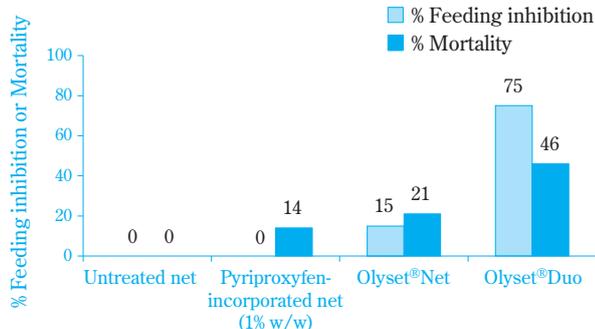


Fig. 7 Performance of three different LLINs against multi pyrethroid-resistant strain (*kdr* + metabolic) *Anopheles gambiae* s.s. in experimental huts, Akron, Benin (Data from Ngufor et al.¹⁸⁾).

Table 2 Sterilizing efficacy of Olyset®Duo against natural population of *Anopheles gambiae* s.s. in experimental huts, Akron, Benin (Data from Ngufor et al.¹⁸⁾).

	Untreated net	Pyriproxyfen-incorporated net (1% w/w)	Olyset®Net	Olyset®Duo
No. of blood-fed females observed	27	19	15	8
No. of eggs per blood-fed females (95% CI)	37 (15–58)	0	57 (30–74)	0
No. of larvae per blood-fed females (95% CI)	36 (14–57)	0	52 (39–71)	0

抵抗性のガンビエハマダラカに対して認められている¹⁹⁾。このように、Olyset®Duoは二種の有効成分を含有することによって、ピレスロイドに抵抗性を持ったハマダラカに対してもピリプロキシフェンの作用で次世代の産出を抑制することができる。この時、ピレスロイド抵抗性が強い個体ほどピリプロキシフェンの作用を強く受けることから、ハマダラカ個体群にピレスロイド抵抗性とは逆の選択圧が働くと考えられている²⁰⁾。すなわち、Olyset®Duoは抵抗性の発達を防ぐ可能性を持っている。さらに、吸血後のハマダラカにおけるマラリア原虫の潜伏期間が10–14日間であるため、Olyset®Duoの寿命短縮効果が有効であれば、ハマダラカのマラリア伝播能力を大きく減少させることができる²¹⁾。

Olyset®Duoはこれまでに無いコンセプトのLLINである。このコンセプトは制御された実験条件下でかなり実証されてきたが、実用場面における疫学的インパクトはこれから検証しなければならない。現在、Olyset®Duoの付加価値を検証する大規模な野外試験が、欧州の競争的研究資金 (AvecNet) を得てブルキナファソの抵抗性地帯で行われている²²⁾。これらの実証データの積み重ねにより、WHOにより抵抗性対策蚊帳としての初の推薦を得ることも可能になるであろう。

新規作用性残留散布剤 (SumiShield®50WG)

1940年代半ばにDDTが残留散布剤として使用され、マラリア防圧に劇的な効果を上げて以来、屋内残留散布 (IRS) はマラリアベクターコントロールの主役であった。屋内の壁に薬剤を散布するIRSはマラリア感染サイクルを分断する効果が高い一方で、3か月から半年のサイクルでの定期散布が必要であるため、その組織の維持と散布にかかる費用が大きく、また媒介蚊の抵抗性の発達等の問題により2000年代に入るとより安価で効率のよいLLINにその座を譲った。しかし、LLINのマラリア流行地帯への全面配布によりマラリア数が大きく減少してきた現在、再び、優れた残留散布剤をマラリア防除計画に加えることにより、マラリア防圧へのスピードを加速させる事が強く求められている。

当社はベクターコントロール分野で初めて使用される作用機構を持つ殺虫剤である、クロチアニジンを有効成分とする屋内残留散布剤SumiShield®50WGを開発、

2014年8月にWHOPESへ申請した。本製剤は、従来の主要残留散布剤であるピレスロイド系やカーバメート系殺虫剤に抵抗性を持つハマダラカに卓効を示し、さらには優れた残効性を有する特徴がある。

ハマダラカ成虫に対するクロチアニジンとペルメトリンの基礎効力を局所施用法で評価した結果をFig. 8に示す。クロチアニジンは処理後の日数とともに半数致死薬量 (LD₅₀値) が徐々に低下することが分かる (Fig. 8 (a))。これはクロチアニジンが遅効的に作用する薬剤であり、時間の経過とともに致死率が増加することを示している。一方、即効性が高いペルメトリンではLD₅₀値の変化は小さかった (Fig. 8 (b))。IRSの目的は感染者から吸血した媒介蚊の寿命を減少させてマラリア原虫の生活環を遮断することであるから、薬剤に即効性を求める必要がない。このように、既存の評価方法にとらわれず薬剤の特徴をとらえることでクロチアニジンをIRS製剤に適用することが可能となった。

西アフリカのベナンで実施した準野外試験の結果をFig. 9に示す。アフリカに多いセメント造りの小屋の内壁に、水で希釈したIRS製剤をWHOの標準用法用量に従って散布し、1か月毎に標準WHOコーン法²³⁾で残効性を評価した。ピレスロイド抵抗性遺伝子 (*kdr*) を有するガンビエハマダラカ *KdrKis* 系統に対して、

SumiShield®50WGの300 mg AI/m²処理区は効力評価のWHO基準である致死率80%以上を7か月間維持した。一方で、既存のIRS製剤はそれより残効性が短く、ピリミホスメチルCSで5か月、デルタメスリンWGで4か月、ベンダイオカルブWPでは2か月間であった。次に、実験小屋に侵入したガンビエハマダラカ野外個体群に対する致死率をFig. 10に示す。本試験地における野外個体群はピレスロイド系及びカーバメート系殺虫剤に対して高度の抵抗性を持つ。この個体群に対してSumiShield®50WGは高い効力を示し、ピリミホスメチルと同等の効果が得られた。一方で、デルタメスリンWGやベンダイオカルブWPの効力は実用レベルに達しなかった。同様に、東アフリカのケニアにおいても野外抵抗性ハマダラカに対するSumiShield®50WGの高い効力が確かめられている。長期残効性を持つIRS製剤は散布間隔を長く設定でき、主に人件費で占められる散布コストを大幅に低下させることができる。アフリカにおけるマラリア流行期間は雨期を中心に長くても6か月程度であるため、SumiShield®50WGでは年間の散布回数を一回までに低減できる可能性がある。ピレスロイドを主成分としたLLINとSumiShield®50WGを用いたIRSの組み合わせは、今後マラリア防圧のために重要な役割を果たすであろう。

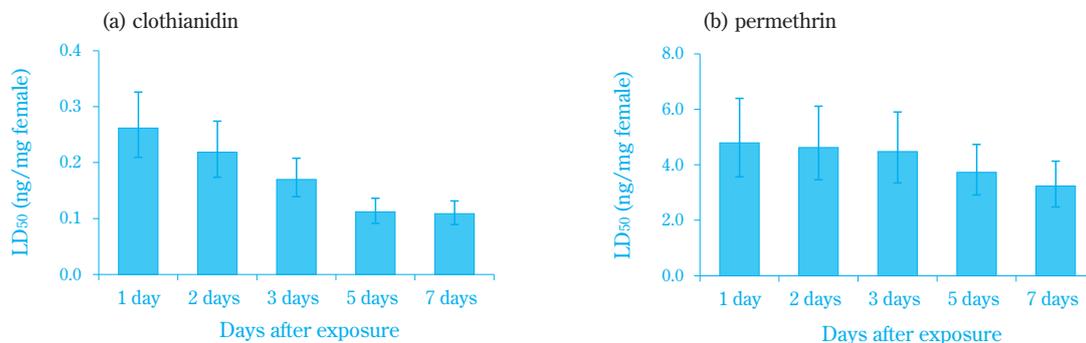


Fig. 8 Changes in the intrinsic activity (lethal doses for 50% mortality ± 95%CI) of (a) clothianidin and (b) permethrin against insecticide-susceptible strain of *Anopheles gambiae* s.s. observed over a period of 7 days after topical application.

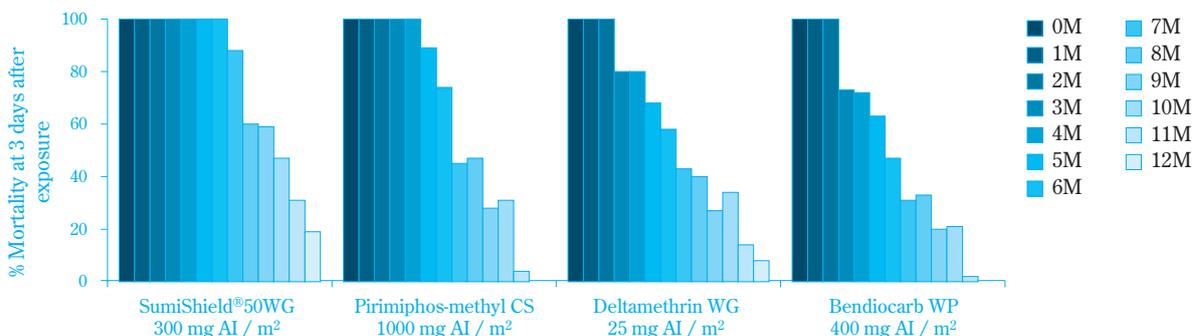


Fig. 9 Residual efficacy of SumiShield®50WG and existing formulations for indoor residual spraying against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* s.s. *KdrKis* strain in the WHO cone bioassay in experimental huts, Benin, West Africa.

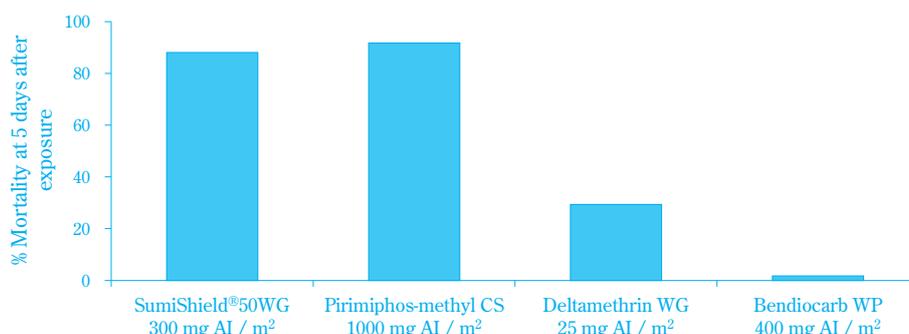


Fig. 10 Field evaluation of SumiShield®50WG and existing formulations for indoor residual spraying against natural population of *Anopheles gambiae* s.s. in experimental huts, Benin, West Africa. Data were collected during 4 months after spraying.

長期残効性幼虫防除剤 (SumiLarv®2MR)

前述の通り、デング熱媒介蚊であるネッタイシマカやヒトスジシマカは人間の生活域に密着した生活環を持つため、それらの密度を低減するには発生源への殺幼虫剤の処理が有効である。優れた幼虫剤の特徴は、高い安全性を有するとともに、長期残効性によって処理に要する労力が低減（処理回数の削減）できる事である。当社はこれまで蓄積した薬剤の徐放化技術を活かして樹脂中に昆虫成長制御剤ピリプロキシフェン (SumiLarv®) を練りこみ、長期残効性を有する新しいコンセプトの幼虫対策剤SumiLarv®2MR (Fig. 11) を開発、2014年12月にWHOPESへ申請した。ピリプロキシフェンは人畜に対する高い安全性を有しており、WHOにより飲料水への使用が認められた有効成分である²⁴⁾。東南アジアや中南米など、デング熱が蔓延している地域では、屋内外の水甕や貯水ドラムが媒介蚊幼虫の主要発生源であることから、本剤は水甕などに処理する目的で開発された。本剤の特徴は、水の交換頻度にかかわらず処理後6か月以上の間、薬剤が有効濃度になるように水中に溶出して幼虫の羽化を阻害することである。このコンセプトを確かめるためにマレーシア工科大学で実施した、準野外実地試験の結果をFig. 12に示す。屋外に設置した水甕に汲み置き水を入れてSumiLarv®2MRを

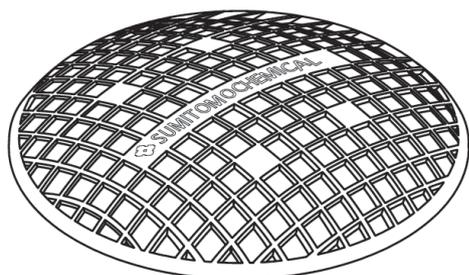


Fig. 11 SumiLarv®2MR, a matrix release formulation containing 2% (w/w) pyriproxyfen.

1個/40 Lの用量で処理した。一週間毎に半分の水を入れ替え、二週間毎に採取した少量の水にネッタイシマカ幼虫を放し効力試験を行った。その結果、既存製剤であるジフルベンズロンWPが処理後50日以降に効力が低下したのに対し、SumiLarv®2MRの効力は6か月間持続することが確かめられた (Fig. 12)。

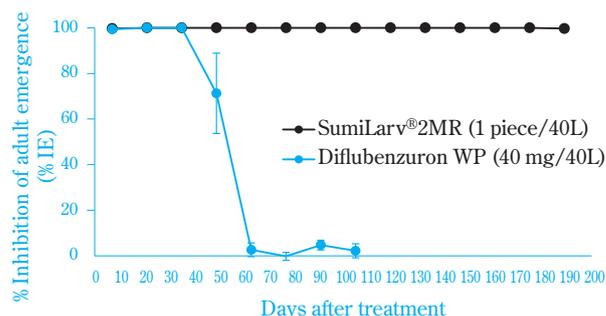


Fig. 12 Percentage inhibition of adult emergence (\pm SE) in simulated field trials using earthen jars (n=4) containing 40 L of water tested against *Aedes aegypti* larvae, in Malaysia. Half of the water in each jar were replaced once a week.

次に、デング熱が流行しているラオス国カムワン県の農村において関西医科大学と共同で野外実地試験を行った。処理区の村（120家屋、人口679人）で、住民の許可が得られた家屋のすべての水甕や貯水ドラムにSumiLarv®2MRのプロトタイプを用法用量に従って投入した (Fig. 13)。半年毎に再処理し、一年半後に媒介蚊の幼虫採集調査を行った。結果をFig. 14に示す。無処理区の村では水甕でネッタイシマカの幼虫が高率で発生していたのに対し、水甕以外の容器での発生率は水甕に比べて低かった。一方、SumiLarv®2MRを処理した村では、水甕での発生率がゼロとなり、水甕以外の容器でもその発生率が低下した (Fig. 14)。この結果は、処理区の村全体でネッタイシマカの密度が低下



Fig. 13 (a) Water storage containers and (b) SumiLarv®2MR treated in a water Jar in rural village in Lao PDR

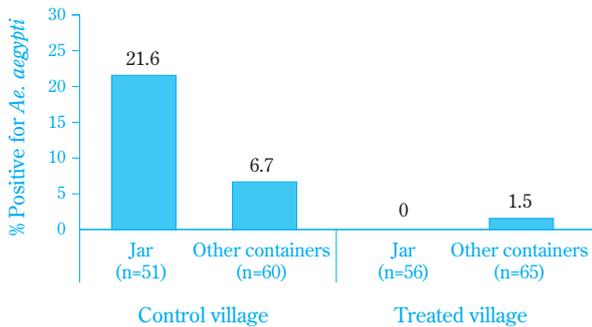


Fig. 14 Positive rates for immature stages (i.e. larvae and pupae) of *Aedes aegypti* in water-filled containers 1.5 years after treatment with a prototype of SumiLarv®2MR in all water storage containers in a rural village, Lao PDR. Jars and other containers were randomly examined for presence of mosquito larvae and pupae. Collected mosquitoes were brought to the laboratory and species were identified morphologically under a microscope.

したことを示唆している。なお、試験開始当初は処理した製剤が住民によって廃棄されることが多かったが、効果が実感されるとともに製剤の残存率は上昇した。製剤は複数の色を用意しており、現場での交換の有無の判定を容易にしている。本試験では、処理区の村におけるデングウイルス抗体陽性率が無処理区より有意に低下したことが確認されている²⁵⁾。以上のように、SumiLarv®2MRを水甕などの生活用水へ徹底的に処理することで、デング熱の発生を持続的に抑制できると期待される。

新しい空間噴霧剤 (SumiPro®EW)

人口が稠密な都市部で流行が頻発することがデング熱の特徴である。一旦患者が発生すると、ウイルスに感染した蚊が次々に新しい患者を生み出すため、早急にウイルス保有蚊を駆除し、媒介蚊の密度を低下させなければならない。そのため空間噴霧剤を散布することはデング熱の緊急対策として極めて重要である。これは2014年の東京における流行でも採用された方法である。当社は蚊に対して極めて高いノックダウン活性を有するメトフルトリン (Eminence®/SumiOne®)²⁶⁾と優れた致死効果を有するシフェノトリン (GOKILAHT®S)を用い、さらに効力増強のため共力剤PBOを配合した新しい空間噴霧剤SumiPro®EW (Table 3)を開発、2014年にシンガポール及びマレーシアで上市した。本製剤は濃厚少量噴霧 (Ultra-low volume, ULV) や煙霧 (Thermal fogging) に適しており、高い遠達性 (散布薬剤が噴霧地点から離れても効果を示す性質) を発揮する。本製剤は有機溶媒をほとんど含まないエマルジョン (EW) 処方であるため (Table 3)、作業人や環境に対する負荷も低い。本製剤の用法用量をTable 4に示す。

Table 3 Composition of SumiPro®EW

Ingredient	Content % (w/w)
Metofluthrin (SumiOne®)	0.1
<i>d-d-t</i> Cyphenothrin (GOKILAHT®S)	6.0
Piperonyl butoxide (PBO)	10.0
Inert ingredients/water	83.9
Total	100.0

Table 4 Dilution rates and spray volumes for SumiPro®EW

Space	Application technique	Dilution Rate (SumiPro®EW : Water)	Spray Volume
Outdoor	Cold fogging (ULV)	1 : 9	0.5 L / ha
	Thermal fogging	1 : 99	10 L / ha
Indoor	Cold fogging (ULV)	1 : 9	0.1 L / 2000m ³
	Thermal fogging	1 : 49	1 L / 2000m ³

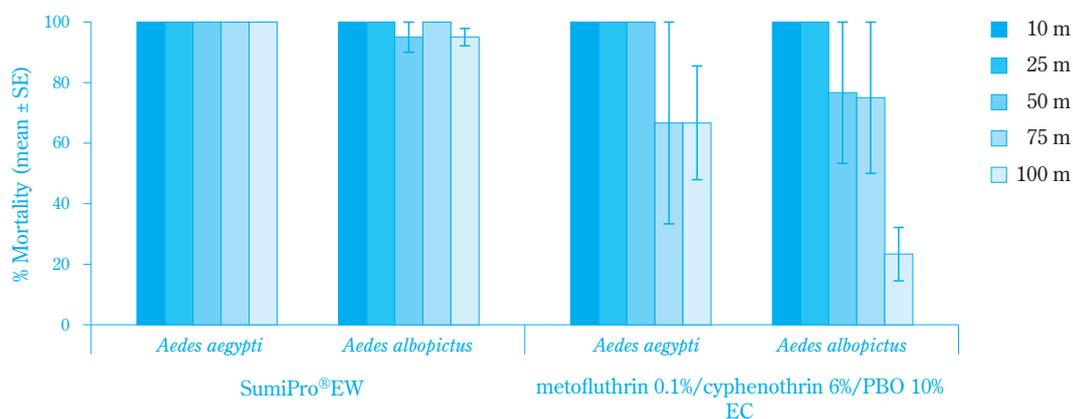


Fig. 15 Field efficacy of SumiPro®EW compared with a formulation of emulsifiable concentrate (EC) at distances of up to 100 m downwind from vehicle-mounted ULV cold fogger in Malaysia. Water-diluted formulations (1 : 9) were sprayed at a rate of 0.5 L/ha in a football ground (n=3) in typical conditions (24–28°C; 58–77% RH; 0.2–0.9 m/s wind velocity). Laboratory reared *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* females were kept in holding cages at 1.5 m above the ground. Mortality was observed at 24 h post treatments in clean cups.

WHOの公定法²⁷⁾に従った野外試験をマレーシア工科大学で実施した。トラックに搭載したULV噴霧機でサッカー場の風上からSumiPro®EWを噴霧し、ネットアイシマカ及びヒトスジシマカ成虫を散布地点から一定の距離で暴露させた。その結果、いずれの蚊に対してもSumiPro®EWは散布地点から100 mの距離まで高い致死率を示したのに対し、SumiPro®EWと同じ有効成分を調整した乳剤 (EC) 処方では散布地点から50 mより先の地点で致死率が低下した (Fig. 15)。このように、SumiPro®EWはエマルジョン処方によって遠方まで薬剤が到達し、高い致死効力を発揮することが確かめられた。

本薬剤の遠達性は、散布液が空中で理想的な粒子径 (10–30 μm) を保つことで達成されている。空間噴霧剤は粒子径が30 μmを超えると速やかに落下し、逆に5 μm以下では対象害虫への付着率が大きく低下する²⁸⁾。SumiPro®EWは液痩せ防止剤を含有しているため、Fig. 16に示すように散布液が理想的な粒子径を保持したまま100 m先に到達することができた。一方、液痩せ防止剤を添加していない処方では、散布地点から離れるほど粒子径が縮小した。このように、SumiPro®EWでは高い遠達性によって薬剤散布量や散布コストを大幅に抑えることができ、デング熱の緊急防除に大きな効果をもたらすものと期待される。

ベクターコントロール用新規有効成分の開発

限られたケミカルクラスの有効成分が広い地域に繰り返し使用されるベクターコントロール分野において、抵抗性の出現はある意味宿命的なものと言える。新しい作用性を有する新規有効成分を本分野に導入することは、抵抗性問題の本質的解決策として極めて重要で

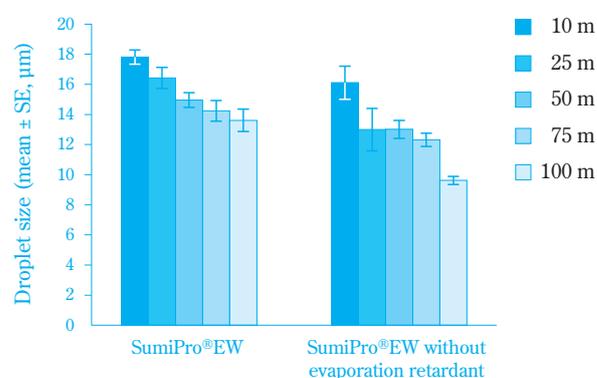


Fig. 16 Droplet size (volume medium diameter²⁸⁾ of SumiPro®EW compared with a formulation of SumiPro®EW without evaporation retardant at distances of up to 100 m downwind from vehicle-mounted ULV cold fogger in Malaysia. Water-diluted formulations (1 : 9) were sprayed at a rate of 0.5 L/ha in a football ground in typical conditions (24–28°C; 58–77% RH; 0.2–0.9 m/s wind velocity). Teflon coated slides for droplet deposition were placed at 2.5 m above the ground.

ある。しかしながら、新規有効成分の開発は莫大な費用を要するため、市場が限られる本分野のような場合、企業の開発へのインセンティブは決して高いとは言えない。

IVCC (Innovative Vector Control Consortium) は、Bill & Melinda Gates Foundationの資金援助を受け新しい感染症ベクター防除技術の開発促進を目的として設立された、英国リバプールに本拠地を持つ非営利団体である²⁹⁾。前記の課題を克服するため、IVCCはベクターコントロール用途の新規有効成分の開発を最重要

プロジェクトと位置付けている³⁰⁾。当社は2009年から1年間Proof of Concept研究を実施し、当社の保有する化合物ライブラリーの評価を行い、野外抵抗性系統のハマダラカ成虫に活性を有する化合物をいくつか見出した。そこで2011年からIVCCの研究費を得て、ベクター防除新規殺虫剤の探索研究プロジェクトを本格的に開始した。その後探索研究を進め、ベクターコントロール用途として新しい作用性を有する、新規有効成分の候補化合物を選抜し、現在本格開発に向けての研究を行っている。

おわりに

マラリアの死者数は2000年以降現在までにほぼ半減した。これは2000年代中盤から開始された、アフリカを中心としたマラリア流行地帯へのLLINの全面大量配布 (Universal Coverage) を中心とした総合的対策の成果である。その一方で殺虫剤抵抗性など新たな問題も顕在化しつつある。デング熱については、グローバル化の進展による国境を越えた人、モノの移動、さらには地球温暖化に伴う媒介蚊の分布拡大等の複雑な要因により、患者数は年々増加している。これまで述べてきたように、我々はこの状況に対応可能な多様な新規ベクターコントロール製品を開発した。また2012年6月にはタンザニアにベクターコントロール研究のアフリカの拠点としてAfrica Technical Research Centreを設立、現地での研究体制の強化を図った。当社は今後もベクターコントロール分野及び家庭防疫薬分野で長年培われた研究開発力を武器に、昆虫媒介性感染症の制圧に向けて更なる戦いを続けていく。

謝辞

本研究に関する共同研究を実施してきた長崎大学熱帯医学研究所に深く感謝の意を表す。Olyset®Duoの開発研究の一部及び新規有効成分の探索はBill & Melinda Gates Foundationの資金援助によるIVCCのプロジェクトとして実施された。

引用文献

- 1) 伊藤 高明, 奥野 武, 住友化学, **2006-II**, 4 (2006).
- 2) 相川 正道, 永倉 貢一, “現代の感染症”, 岩波書店 (1997).
- 3) WHO, “World Malaria Report 2014”, WHO (2014).
- 4) WHO, “Dengue and severe dengue” (Fact sheet N°117, Updated May 2015), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> (参照 2015/5/30).

- 5) WHO, “Malaria Vector Control Commodities Landscape 2nd Edition”, WHO (2012).
- 6) H. Ranson, R. N’Guessan, J. Lines, N. Moiroux Z. Nkuni and V. Corbel, *Trends Parasitol.*, **27**(2), 91 (2011).
- 7) M. Zaim and P. Guillet, *Trends Parasitol.*, **18**(4), 161 (2002).
- 8) WHO, “Report of the Fifteenth WHOPES Working Group Meeting”, WHO (2012).
- 9) C. Pennetier, A. Bouraima, F. Chandre, M. Piamieu, J. Etang, M. Rossignol, I. Sidick, B. Zogo, M-N. Lacroix, R. Yadav, O. Pigeon and V. Corbel, *PLoS ONE*, **8**(10), e75134 (2013).
- 10) WHO, “Guidelines for Laboratory and Field-testing of Long-lasting Insecticidal Nets”, WHO (2013).
- 11) H. Kawada, G. O. Dida, K. Ohashi, O. Komagata, S. Kasai, T. Tomita, G. Sonye, Y. Maekawa, C. Mwatele, S. M. Njenga, C. Mwandawiro, N. Minakawa and M. Takagi, *PLoS ONE*, **6**(8), e22574 (2011).
- 12) N. Minakawa, G. O. Dida, J. Kongere, G. Sonye, H. Kawada, J. Hu, K. Minagawa and K. Futami, Effectiveness of Olyset®Plus in reducing malaria vectors and transmission: a randomized field trial in western Kenya. *Biennial meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, UK (2012).
- 13) 波多腰 信, 岸田 博, 川田 均, 大内 晴, 磯部 直彦, 萩野 哲, 住友化学, **1997-I**, 4 (1997).
- 14) K. Ohashi, K. Nakada, T. Ishiwatari, J. Miyaguchi, Y. Shono, J. R. Lucas and N. Mito, *J. Med. Entomol.*, **49**(5), 1052 (2012).
- 15) C. Harris, D. W. Lwetoijera, S. Dongus, N. S. Matowo, L. M. Lorenz, G. J. Devine and S. Majambere, *Parasit Vectors*, **6**, 144 (2013).
- 16) B. Koama, M. Namountougou, R. Sanou, S. Ndo, A. Ouattara, R. K. Dabiré, D. Malone and A. Diabaté, *Malar. J.*, **14**, 101 (2015).
- 17) S-Y. Ohba, K. Ohashi, E. Pujiyati, Y. Higa, H. Kawada, N. Mito and M. Takagi, *PLoS ONE*, **8**(7), e67045 (2013).
- 18) C. Ngufor, R. N’Guessan, J. Fagbohoun, A. Odjo, D. Malone, M. Akogbeto and M. Rowland, *PLoS ONE*, **9**(4), e93603 (2014).
- 19) H. Kawada, G. O. Dida, K. Ohashi, E. Kawashima, G. Sonye, S. M. Njenga, C. Mwandawiro and N. Minakawa, *PLoS ONE*, **9**(10), e111195 (2014).
- 20) M. T. White, D. Lwetoijera, J. Marshall, G. Caron-Lormier, D. A. Bohan, I. Denholm and G. J. Devine, *PLoS ONE*, **9**(5), e95640 (2014).

- 21) K. Ohashi, K. Nakada, T. Ishiwatari, Y. Shono and N. Mito, "The 58th Annual Meeting of the Entomological Society of America" (2010), p.128.
- 22) A. B. Tiono, M. Pinder, S. N'Fale, B. Faragher, T. Smith, M. Silkey, H. Ranson and S. W. Lindsay, *Trials*, **16**, 113 (2015).
- 23) WHO, "Guidelines for Testing Mosquito Adulticides for Indoor Residual Spraying and Treatment of Mosquito Nets", WHO (2006).
- 24) WHO, "Pyriproxyfen in Drinking-water: Use for Vector Control in Drinking-water Sources and Containers", WHO (2007).
- 25) I. Nakatani, N. Mishima, M. Kuroda, S. Shibata, E. Kitashoji, S. Arounleuth, T. Xaypangna, N. Boutta, H. Amano and T. Nishiyama, "The 10th Asia Pacific Travel Health Conference, Final Program and Abstract Book" (2014), p.157.
- 26) 松尾 憲忠, 氏原 一哉, 庄野 美德, 岩崎 智則, 菅野 雅代, 吉山 寅仙, 宇和川 賢, 住友化学, **2005-II**, 4 (2005).
- 27) WHO, "Guidelines for Efficacy Testing of Insecticides for Indoor and Outdoor Ground-applied Space Spray Applications", WHO (2009).
- 28) WHO, "Space Spray Application of Insecticides for Vector and Public Health Pest Control: A Practitioner's Guide", WHO (2003).
- 29) J. Hemingway, B. J. Beaty, M. Rowland, T. W. Scott and B. L. Sharp, *Trends Parasitol.*, **22**(7), 308 (2006).
- 30) J. Hemingway, *Phil. Trans. R. Soc. B*, **369**, 20130431 (2014).

PROFILE



大橋 和典
Kazunori OHASHI
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)



庄野 美德
Yoshinori SHONO
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
上席研究員
博士 (農学)