

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

アタマジラミのピレスロイド系駆除剤抵抗性

研究分担者 富田隆史(国立感染症研究所昆虫医科学部)
協力研究者 葛西真治(国立感染症研究所昆虫医科学部)
協力研究者 駒形 修(国立感染症研究所昆虫医科学部)

日本, 米国, 英国のピレスロイド系殺虫剤抵抗性アタマジラミには, ピレスロイド作用点のナトリウムチャンネルに四重アミノ酸置換突然変異が共通に見出されており, このうちの 3 座位に生じた置換が作用点の低感受性をもたらしている。これらの 4 座位を対象として分子ジェノタイプングを行い, 日本におけるピレスロイド抵抗性コロニーの分布を調査した。2011 年の調査では全国で 97 コロニー分の試料を試験し, その中には抵抗性の蔓延が疑われている沖縄県より重点的に収集した 21 コロニー分が含まれる。2006 年より通算すると, 沖縄県由来の試料における抵抗性コロニー率は 95.9%であった。一方, 沖縄県を除く医療機関等を通じて収集した試料(保護者直接提供を除く)に占める抵抗性コロニー率は 5.0% ($N=623$)で, この率に年次増加傾向は認められなかった。日本本土と沖縄県における抵抗性遺伝子の頻度に著しい違いがあることが明らかになった。

A. 研究目的

わが国でアタマジラミ駆除用に認可されている薬剤は, 一般用医薬品として販売されるスミスリンパウダーと同シャンプーで, これらの有効成分はいずれもピレスロイド系殺虫剤のフェントリンである。ピレスロイド系殺虫剤の作用点は, 神経・筋などの興奮性細胞の細胞膜に存在する膜タンパク質であるナトリウムチャンネルである。ピレスロイド系殺虫剤は, ナトリウムチャンネルの閉鎖を阻害することで, 細胞膜内外の再分極化(すなわち活動電位の終止)を遅延させ, 興奮の伝達を攪乱する。

ピレスロイド系駆除剤の有効性の低下は, 世界的に見て, 1990 年代後半から学術誌でも頻繁に掲載されるようになってきている。米国とデンマークでは, 90%以上のコロニーがピレスロイド抵抗性となっている(Yoon et al., 2004; Kristensen et al., 2006)。これらの国で, 殺虫試験によりピレスロイド抵抗性と判定したコロニーに対して作用点遺伝子のアミノ酸置換変異の同定を行うことで, まず, 少なくとも T952I 置換変異と抵抗性との因果関係が明瞭に示された(Yoon et al., 2003; Kristensen et al., 2006)。最近の電気生理学的研究により, 四重アミノ酸置換突然変異のうち E11 を除く残りの 3

つの変異は, いずれもピレスロイド感受性の低下に影響を及ぼすことが確かめられている(Yoon et al., 2008)。

本研究では, わが国におけるピレスロイド系駆除剤の有効性を評価することを目的とし, ナトリウムチャンネル遺伝子の分子ジェノタイプングを行うことにより, ピレスロイド抵抗性遺伝子の頻度分布を調査した。2006 年から始めたピレスロイド作用点遺伝子の四重変異に基づく過去 5 年間の調査では, 総計で 14.0%のコロニーが抵抗性であり(34 都道府県由来, $N=698$)。これらの試験で抵抗性と判定した 98 コロニーは, 共通して上に述べたナトリウムチャンネルの四重アミノ酸置換突然変異が生じた同一タイプの遺伝子を保有していた。今年度の研究では, 一昨年度までの研究でピレスロイド抵抗性の蔓延が懸念されていた沖縄県より, 昨年度に引き続き, 重点的に試料を収集し解析した。

B. 研究方法

アタマジラミ試料収集: タマジラミ試料は, 国立感染症研究所昆虫医科学部のホームページに掲載した要領

(<http://www.nih.go.jp/niid/entomology/headlice/head>

lice.html)により行った。おもに、医療機関、次いでアタマジラム症幼・小児の保護者より試料が提供された。2009年以降、沖縄県下の医療機関と幼児施設に向けた試料収集依頼に際し、それぞれ、琉球大学医学部皮膚科学教室(上里博, 平良清人)と沖縄県衛生環境研究所(平良勝也, 岡野祥)の協力を得た。また、2010年2月には、皮膚科を診療科目として含むことを標榜する沖縄県下210の医療機関にアタマジラム試料収集を依頼状により依頼した。

分子ジェノタイプング:シラムのゲノムDNAを抽出し、ナトリウムチャンネル遺伝子の部分配列をPCR増幅し、QProbe法に基づく融解曲線解析を行い、隣接したT952とL955座位に生じたアミノ酸置換突然変異をジェノタイプングした。これら2座位に変異が認められた個体に関しては、さらにD11とM850の2座位を加えた4座位を対象としたSNaPshot法(一塩基伸長法に基づくミニシーケンシング法)により、四重突然変異の解析を行った。QProbe法とSNaPshot法の詳細は、それぞれ、一昨年度の研究分担報告書とKasai et al. (2009)に記載の方法に従った。

C. 研究結果

2011年には、13都道府県(京都府を除く)を含む97コロニー分の試料を収集した。この中には、保護者より直接提供されたコロニーが16(沖縄県からは1つ)、沖縄県より収集した21のコロニー(保護者直接提供によるものが1つ)を含む。当年の抵抗性遺伝子を保有するコロニーの割合は22.7%であった(表1)。抵抗性遺伝子はすべて四重突然変異(E11, I850, I925, F955)を有するものであり、すべてホモ接合体として検出された。抵抗性遺伝子が四重突然変異を有すること、およびほとんどの抵抗性遺伝子がホモ接合体として検出される傾向は、昨年までの調査結果と同様であった。沖縄県に関する2011年収集試料は全て沖縄本島由来のもので、それらにおける抵抗性コロニー率は、90.5%($N=21$)であった。2011年の調査において沖縄本島から初めて抵抗性遺伝子が検出されないコロニーを2つ確認した。

34都道府県(京都府除く)に及ぶ2006年より2011年までの6年間の調査結果を総計すると、

全国の抵抗性コロニー率は15.1%であった(表1)。保護者直接提供試料に関しては、良好な駆除成果が得られないことに困窮しているコメントが寄せられていたが、この分類群に限定した抵抗性コロニー率を求めると23.1%となった($N=104$)。保護者直接提供を除く試料の大部分は医療機関を通じて入手したもので、後者の試料における抵抗性コロニー率は、13.9%であり(表中に示していない分類群)、保護者直接提供試料に比べて大きく減じていた。

沖縄本島からは2008年より2011年までの間に6市1町3村の医療機関等($N=59$)または保護者($N=12$)から試料の提供を受け、総計71のコロニーを解析しているが、日本本土における率とは顕著に異なる高い抵抗性コロニー率であったことになる(表2)。

保護者直接提供と沖縄県分を除く日本本土の医療機関等からの試料に基づく6年間通算の抵抗性コロニー率は5.0%であり、試料全体や単に保護者直接提供を除く分類群におけるものよりも大幅に減じていた。また、抵抗性コロニー率には年次増加傾向は認められなかった(表1)。その原因は不明であるが、この結果に基づけば、大多数の日本本土におけるコロニーに対しては、ピレスロイド系駆除剤の有効性は当面の間保てる可能性もある。

D. 考察

沖縄本島でピレスロイド抵抗性コロニーが蔓延している理由の1つとして考えられることは、国内最大の米軍基地を擁する沖縄本島において、米軍軍属家族の人口比が大きいこととの関連である。米国ではピレスロイド抵抗性のナトリウムチャンネル遺伝子の保有率が90%を超えている地域が多数存在することが示されている(Gao et al., 2003; Kwon et al., 2008)。米国における抵抗性遺伝子のアミノ酸置換座位に関するハプロタイプは日本産のものとは一致するため、同一起源の抵抗性遺伝子が米国から沖縄本島に向けて、日本本土に向けてよりも、頻繁に移入された可能性がある。

沖縄本島では、現在も薬局においてピレスロイド系薬剤がアタマジラム駆除用医薬品として販売されているが、保護者の間では、有効性や作用性

の明らかでない未認可の薬剤商品(販売者による呼称では頭皮洗浄剤)を駆除に利用して対処するケースが散見される。沖縄県におけるピレスロイド抵抗性蔓延と未認可薬流通の現状をふまえると、ピレスロイド系とは作用性の異なる新駆除薬のわが国への導入が早急に必要である。欧米諸国では従来化粧品成分として利用されてきた化学物質を利用した新規駆除薬が流通し始め、文献上では良好な駆除効果が表示されている(Mumcuoglu et al., 2009; Burgess, 2009)。

E. 結論

1. 2006～2011年の医療機関等を通じて収集した試料の解析結果に基づくと、日本本土(沖縄県を除く)のアタマジラミのピレスロイド抵抗性コロニー率は5.0%と推定された。
2. 沖縄本島におけるアタマジラミのピレスロイド抵抗性コロニー率は96%前後であると推定され、日本本土における率に比べて顕著に高かった。
3. 新規アタマジラミ駆除薬の早急な導入が必要である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

富田隆史, 葛西真治, 駒形修, 小林睦生, 2011. アタマジラミのピレスロイド系薬剤抵抗性の発達と有効な駆除対策. 日本皮膚科学会雑誌 121, 2898-2899.

2. 学会発表

富田隆史, 2011. 衛生害虫の殺虫剤抵抗性, 第27回日本ペストロジー学会大会.

栗澤遼子, 富田隆史, 葛西真治, 2011. スミスリンの効かないアタマジラミの台頭, 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 年次別に見たピレスロイド抵抗性ナトリウムチャンネル遺伝子を含むアタマジラミコロニーの検出率

採集年	全コロニー			保護者提供			沖縄県			保護者提供と沖縄県を除く		
	試験数	抵抗性数	抵抗性率	試験数	抵抗性数	抵抗性率	試験数	抵抗性数	抵抗性率	試験数	抵抗性数	抵抗性率
2006	42	2	4.8%	2	1	50.0%	0	-	-	40	1	2.5%
2007	179	12	6.7%	16	3	18.8%	0	-	-	163	9	5.5%
2008	188	19	10.1%	23	9	39.1%	3	3	100.0%	165	10	6.1%
2009	117	11	9.4%	25	3	12.0%	6	6	100.0%	88	4	4.5%
2010	172	54	31.4%	22	6	27.3%	44	43	97.7%	106	5	4.7%
2011	97	22	22.7%	16	2	12.5%	21	19	90.5%	61	2	3.3%
総計	795	120	15.1%	104	24	23.1%	74	71	95.9%	623	31	5.0%

コロニーとは、一人の患者もしくは一つの家族から採取されたアタマジラミの集団をさす。

表 2. 都道府県別に見たピレスロイド抵抗性ナトリウムチャンネル遺伝子を含むアタマジラミコロニーの検出率

採集地	試験数	抵抗性数	抵抗性率	保護者提供数	保護者提供抵抗性数
北海道	10	1	10.0%	1	0
青森県	1	0	0.0%	0	0
宮城県	2	0	0.0%	2	0
秋田県	5	0	0.0%	0	0
山形県	5	0	0.0%	0	0
福島県	7	0	0.0%	1	0
茨城県	8	5	62.5%	7	4
(水戸市)	1	0	0.0%	1	0
(つくば市)	6	4	66.7%	6	4
(北茨城市)	1	1	100.0%	1	1
群馬県	1	0	0.0%	1	0
埼玉県	42	2	4.8%	9	2
千葉県	14	1	7.1%	2	1
東京都	185	16	8.6%	21	2
(江東区)	94	7	7.4%	0	0
(江東区除く)	91	9	9.9%	21	2
神奈川県	61	3	4.9%	18	3
新潟県	110	1	0.9%	3	0
(長岡市)	102	1	1.0%	0	0
(長岡市除く)	8	0	0.0%	3	0
福井県	1	0	0.0%	1	0
長野県	2	1	50.0%	1	0
岐阜県	2	0	0.0%	0	0
静岡県	6	0	0.0%	1	0
愛知県	9	2	22.2%	5	2
三重県	27	1	3.7%	1	0
大阪府	10	0	0.0%	3	0
兵庫県	139	10	7.2%	6	0
(赤穂市)	18	8	44.4%	0	0
(赤穂市除く)	121	2	1.7%	6	0
奈良県	4	0	0.0%	0	0
和歌山県	6	0	0.0%	0	0
岡山県	3	0	0.0%	2	0
広島県	2	1	50.0%	1	1
香川県	14	1	7.1%	0	0
愛媛県	18	0	0.0%	1	0
高知県	1	0	0.0%	1	0
福岡県	9	2	22.2%	5	2
長崎県	4	0	0.0%	1	0
熊本県	2	1	50.0%	0	0
大分県	2	1	50.0%	2	1
鹿児島県	6	0	0.0%	0	0
沖縄県	74	71	95.9%	6	6
(名護市)	2	2	100.0%	0	0
(うるま市)	1	1	100.0%	1	1
(沖縄市)	4	4	100.0%	0	0
(北谷町)	2	2	100.0%	0	0
(北中城村)	2	2	100.0%	2	2
(中城村)	1	1	100.0%	0	0
(浦添市)	38	37	97.4%	1	1
(那覇市)	18	17	94.4%	2	2
(南風原村)	2	2	100.0%	0	0
(南城市)	1	1	100.0%	0	0
(宮古島市)	2	1	50.0%	0	0
(石垣市)	1	1	100.0%	0	0
送付元不明	3	0	0.0%	2	0
総計	795	120	15.1%	104	24

コロニーとは、一人の患者もしくは一つの家族から採取されたアタマジラミの集団をさす。