

機関番号：82603

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21780053

研究課題名 (和文) 殺虫剤抵抗性を回避する共力剤開発に向けての昆虫シトクロム P450 の基礎研究

研究課題名 (英文) Basic studies on the insect cytochrome P450 for the development of new insecticides and synergistic agents.

研究代表者

葛西 真治 (KASAI SHINJI)

国立感染症研究所・昆虫医科学部・主任研究官

研究者番号：80332360

研究成果の概要 (和文) : 昆虫生理機能の中から昆虫特異的な殺虫剤作用点を新たに見出すことで、選択毒性の高い安全な新薬を創製することが可能であると考えられる。本研究は、害虫の解毒酵素、特に一昆虫種が 100 種程度の分子種を有し、そのほとんどの機能が明らかになっていないシトクロム P450 酸化酵素に重点を置いて、殺虫剤機能を高める化合物、いわゆる共力剤の開発に結びつくデータを蓄積することを目的として行った。感染症の重要な媒介昆虫であるネッタイエカ、ネッタイシマカおよびヒトスジシマカを実験材料とし、殺虫剤抵抗性機構の解明を試みた。殺虫剤による媒介蚊対策が徹底して行われているシンガポールで採集されたネッタイエカおよびネッタイシマカ成虫を permethrin で 8 世代室内淘汰した結果、抵抗性比がそれぞれ 378 倍, 1099 倍と、これまで蚊成虫からは報告例がないレベルの抵抗性に達した。Piperonyl butoxide (PBO) を用いた共力試験では、permethrin 感受性が大きく上昇したことから、これらの蚊の抵抗性にはシトクロム P450 酸化酵素が深く関与していることが示唆された。次に  $^{14}\text{C}$ -permethrin を基質とした *in vitro* 代謝試験を行ったところ、これらの抵抗性系統では permethrin を効率よく 4'-HO-permethrin に解毒代謝していること、さらにその代謝活性は P450 の補酵素 NADPH に依存的でありかつ PBO によって阻害されることが明らかになった。この代謝を担っている分子種が昆虫種特異性の高い共力剤のターゲットとして有望であると考えられた。シンガポール産ヒトスジシマカについてピレスロイド剤のナトリウムチャンネル遺伝子をジェノタイプピングしたところ、第 1534 番のフェニルアラニンがシステインに変異している個体が高頻度で見つかった。この変異はネッタイシマカのノックダウン抵抗性遺伝子 (*kdr*) として知られているが、これまでヒトスジシマカからは未確認であった。今後、東南アジア地域を中心とした本種の *kdr* 遺伝子分布および拡散を注視していく必要があると考察された。

研究成果の概要 (英文) : In order to seek novel target sites of insecticides or synergists, I studied on the mechanisms of insecticide resistance in vector mosquitoes, especially on the functional analysis of their cytochrome P450 monooxygenases. First of all, adult mosquitoes were selected in the laboratory with permethrin which is a class of pyrethroid insecticides. After the selections for 8 generations, the resistance level of mosquitoes (SPS8 strain) reached more than 1000-fold compared to an insecticide susceptible strain. Since permethrin susceptibility largely increased with pre-treatment of mosquitoes with piperonyl butoxide, it was suggested that cytochrome P450 monooxygenases have the major role in the resistance. *In vitro* metabolism study revealed that microsomal protein prepared from resistant mosquitoes catalyzed metabolism of  $^{14}\text{C}$ -permethrin more rapidly to 4'-HO-permethrin than that of a susceptible strain. Furthermore, permethrin hydroxylation activity was NADPH dependent and was strongly inhibited by piperonyl butoxide strongly suggested that cytochrome P450 monooxygenases are involved in permethrin resistance in SPS8 strain. The P450 isofoms which are associated with permethrin resistance are promising candidates as novel target sites of insecticides or synergists. Sodium channel gene was genotyped for 26 adult *Aedes albopictus* collected from Singapore in 2009. Surprisingly, more than 70% of mosquitoes possessed the knockdown resistance (*kdr*) gene. This is the first evidence for the presence of the *kdr* gene in *Aedes albopictus* and suggests the need to study the global distribution of this allele in this important vector insect.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21年度	1,800,000	0	1,800,000
22年度	1,700,000	0	1,700,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農学・応用昆虫学

キーワード：害虫管理・生物的防除・シトクロム P450・共力剤・次世代の農薬

1. 研究開始当初の背景

近年、世間の食の安全・安心に対する関心はますます高くなっている。その反面、作物の安定的生産に対する農薬の貢献度は軽視され、農薬に対するイメージは悪化の一途をたどっている。より人畜毒性が低く、安全な昆虫制御剤の開発が望まれている一方で、安全性試験に巨額の費用と長い年月をかけて開発された殺虫剤が、次々と出現する抵抗性害虫によって短期間のうちに効力を失い、無力化されている。このような現状に対処するためには、昆虫生理機能の中で未だ解明されていない領域を重点的に研究し、昆虫特異的な殺虫剤作用点を新たに見いだすことで、選択毒性の高い安全な新薬を創製することが急務といえる。

シトクロム P450 酸化酵素 (以下 P450) は、酸化代謝酵素の一種であり、昆虫ホルモンやフェロモンの合成や分解に関与する一方、解毒酵素としても働き、重要な殺虫剤抵抗性機構の一つである。昆虫種あたり約 100 個の P450 遺伝子が存在することが近年のゲノムプロジェクトの成果として分かってきたが、ほとんどの分子種に関してその機能は不明である。害虫は解毒酵素の活性を質的または量的に高めることで殺虫剤に抵抗性を発達させる。逆にこれら解毒酵素の活性を阻害することで殺虫剤の効力を高め、抵抗性害虫による被害を回避する方法がある。このような資材は共力剤と呼ばれ、これまで広く農業・衛生害虫防除用に使用されてきた。Piperonyl butoxide (PBO) に代表される酸化酵素阻害剤はこの P450 活性を阻害することで殺虫剤の効力を高める。しかし、共力剤は一般的に生物種を問わず P450 を無差別的に阻害する性質があるため、発癌性などの人畜毒性が疑われるようになり、近年その使用が世界的に禁止の方向に向かいつつある。殺虫剤抵抗性に関与する P450 を特異的に阻害する化合物が明らかになれば、それが昆虫種特異的でより

安全な共力剤の開発につながると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では殺虫剤抵抗性の研究に役立つ、高度に抵抗性を発達させた害虫系統を室内淘汰により確立すると共に、抵抗性に関連した昆虫解毒酵素、特にシトクロム P450 の生化学・分子生物学的解析を進め、共力剤の標的としてふさわしい分子種を選抜することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)蚊

①ネッタイエカ (CqSP 系統)

シンガポール (4023 AngMoKio Industrial Park1) で 2009 年 3 月 13 日に採集した 1 コロニー。

②ネッタイシマカ (aegSP 系統)

2009 年にシンガポール国内で採集された複数コロニーの混合集団。

③ヒトスジシマカ

2009 年 3 月 13 日にシンガポール National Environmental Agency, Environmental Health Institute の Central Region Office 敷地内 (4545 Jalan Bukit Merah, 159466, Singapore) にて採集した 26 個体 (雄 24 個体, 雌 2 個体) を実験に供試した。

幼虫の飼育には昆虫試料 (オリエンタル酵母社製) を与え, 成虫には 2% 砂糖水を与え, 産卵用の吸血にはマウス (ICR 系統) を用いた。

(2)殺虫試験

殺虫試験にはすべて雌成虫を用いて行った。アセトンに溶解した permethrin (住友化学工業, 91.4%) を, リピーティングディスペンサーを用いて局所施用した。リピーティングディスペンサー (PB600-1, ハミルトン社製) には 10 µl プランジャーアセンブリー

(701SNR, ハミルトン社製) を装着し, permethrin のアセトン溶液 0.22  $\mu$ l ずつを成虫胸部背面に局所施用した. 成虫は羽化後 3-7 日齢を用い, 二酸化炭素で麻酔し三角フラスコに集めた個体を脱脂綿に染みこませた 100  $\mu$ l ジエチルエーテルにより 3 分間麻酔し供試した. Permethrin 処理した 20 個体を紙製のアイスクリームカップに入れ, ナイロン製メッシュと輪ゴムで蓋をした後, 上部に蒸留水を染みこませた脱脂綿を置いた. これをプラスチックバットに置きさらに別のプラスチックバットで上部に蓋をして湿度を保たせた後, 25°C に置いた. 各薬量について 2 サンプル (40 個体) を処理し, 8 から 11 濃度を処理した. 処理 24 時間後に死亡個体数を計測し, Finney の手法に基づき薬量-プロビット直線を作成した後, LD50 値および Slope を算出した. アイスクップの底面で立ち上がることが出来ない個体を死亡個体としてカウントした. Piperonyl butoxide の共力効果を調べる殺虫試験では, アセトンに溶解した piperonyl butoxide 5  $\mu$ g を成虫にあらかじめ処理し, その 1 時間後に permethrin を処理した. 24 時間後の死亡率を計測し, piperonyl butoxide の共力効果を算出した.

### (3)成虫淘汰

殺虫試験と同じ手法を用いて成虫に permethrin を処理して成虫淘汰を行った. 各世代一薬量につき約 30 個体ずつを用いて予備試験を行った後, 50~80% の死亡率を示す薬量によって淘汰を行った. 雌雄約 500 個体ずつを処理し, 24 時間後に死亡率を算出後, 全ての個体をケージに放ち, 砂糖水を与えた. 数日後にマウスを用いて吸血を行い, 次世代を得た.

### (4)in vitro 代謝

#### ①ミクロゾームの調製

成虫を実験直前に -20°C で 30 分間保存し冷凍した後, ピンセットで腹部のみを切り出し, 氷上の緩衝液に保存した. 緩衝液は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM p-APMSF, 0.1 mM dithiothreitol (DTT)). 腹部を緩衝液と共にテフロン-ガラスホモジナイザーで磨砕し, 4°C, 10,000 g で 15 分間遠心分離した. 上清をさらに 4°C, 100,000 g で 60 分間超遠心分離した. 超遠心分離後の沈殿物 (ミクロゾーム) を再びリン酸緩衝液に溶解し, 氷上静置後, 代謝試験に用いた.

#### ②代謝試験

10 ml ガラス試験管にリン酸緩衝液, 磨砕液 (20 腹部相当),  $^{14}$ C で標識された trans-[cyclopropyl-1- $^{14}$ C]permethrin (100,000 dpm, 0.341  $\mu$ g) を混ぜ, 25°C で 5 分間保温後, 0.2 ml の 10 mM  $\beta$ -NADPH を加えることで反

応を始めた. Permethrin 代謝に対するシトクロム P450 酸化酵素の関与を調べるための試験区として上記反応液に 0.1 M の piperonyl butoxide (エタノール希釈液) を反応前の 5 分間の保温中に 10  $\mu$ l 加えた. 振とう反応を開始して 30 分後と 60 分後に 1 N の HCl を 0.2 ml 加えることで反応を止めた. 反応液に 1.0 g の硫酸アンモニウムを加え, 溶解後に 4 ml のジエチルエーテルを加え, シリコンゴムで栓をした後ボルテックス機で 30 秒間抽出した. 常温, 3000 g で 1 分間遠心分離した後, 上清をパスツールピペットでパスツール試験管に移した. この操作をさらに 2 回行った後, ジエチルエーテルをドラフト中, 30°C で窒素風乾した. 回収した RI 化合物を 100  $\mu$ l のメタノールに再溶解し, うち 10  $\mu$ l について放射活性を測定した. 10000 dpm 相当をガラスマイクロキャピラリーを用いて薄層クロマトグラフィー (HPTLC, メルク社製, 10 cm x 10 cm) 上に滴下し, トルエン: 酢酸エチル=3:1 の展開溶媒で展開した. 展開後, 薄層クロマトグラフィーを乾燥し, バイオイメージングアナライザー (BAS-2500, 富士フイルム社製) を用いて現像および代謝物の定量を行った.

### (5)ナトリウムチャンネルの遺伝子解析

#### ①ゲノム DNA の抽出

ゲノム DNA は個々の成虫より RDEExtract-N-Amp Tissue PCR Kit (シグマ-アルドリッチ) を用いて抽出した. ナトリウムチャンネルのうち, ピレスロイド抵抗性害虫種から広く見つかっている L1014F に加え, 抵抗性のネッタイシマカから報告されている 5 つのアミノ酸置換 (S989P, I1011M または V, V1016G または I, F1534C, D1763Y) をターゲットにして行った (Fig. 1, 2). これらのアミノ酸部位の配列を明らかにするために, ナトリウムチャンネルのドメイン II, III, IV の 3 つの領域を PCR によって増幅した. それぞれの領域の増幅に用いたプライマー (aegSCF20 と aegSCR21 (ドメイン II), aegSCF7 と aegSCR7 (ドメイン III), albSCF6 と albSCR8 (ドメイン IV)) は次の通りである.

aegSCF20 (gacaatgtgcatcgcttccc)

aegSCR21 (gcaatctggcttgtaacttg)

aegSCF7 (gagaactcgcgatgaactt)

aegSCR7 (gacgacgaaatcgaacaggt)

albSCF6 (tcgagaagtactctgtctg)

albSCR8 (aacagcagatcatgctctg)

PCR 産物は MonoFas DNA purification kit I (GLサイエンス) を用いて精製後, 以下のプライマーを用いて直接シーケンス解析した.

aegSCF3 (gtggaactcaccgacttca) (domain II 用)

aegSCR22 (ttcacgaacttgagcgcgttg) (domain II 用)

aegSCR8 (tagcttcagcggcttcttc) (domain III 用)

albSCF7 (aggtatccgaactgtgctgt) (domain IV 用)

シーケンス解析には ABI3130 Genetic Analyzer (アプライドバイオシステムズ社)を用いた。

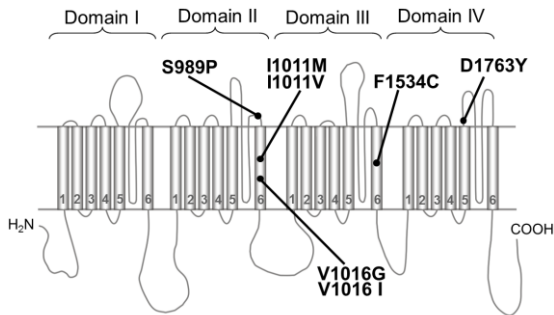


Fig. 1. Diagram of the locations of possible *kdr* mutations found from *Aedes aegypti*. Point mutations in the voltage-gated sodium channel protein so far reported from pyrethroid-resistant *Ae. aegypti* are indicated. Positions are numbered according to the amino acid sequence of the most abundant splice variant of the house fly sodium channel (GenBank accession nos. AAB47605 and AAB47604).

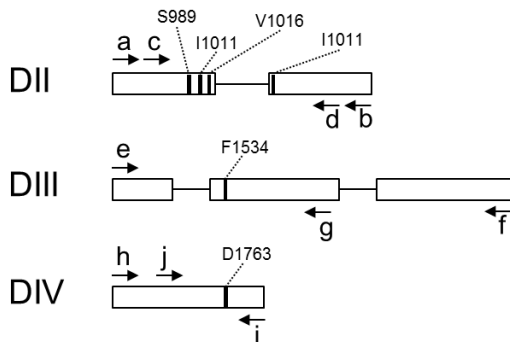


Fig. 2. Strategies for genotyping the *kdr* mutations. The partial genomic DNA encoding voltage-gated sodium channel (VGSC) in *Ae. albopictus* and primer positions are indicated. The open boxes and black lines indicate exons and introns, respectively. The black boxes indicate 6 loci of possible *kdr* mutations. Primers a (aegSCF20), b (aegSCR21), e (aegSCF7), f (aegSCR7), h (albSCF6) and i (albSCR8) were used to amplify VGSC gene and primers c (aegSCF3), d (aegSCR22), g (aegSCR8) and j (albSCF7) were used for sequencing. The sequence of each primer is described in Materials and Methods. The lengths of amplified DNA were approximately 480 bp, 740 bp and 280 bp for domain II, III and IV, respectively.

#### 4. 研究成果

ネッタイイエカやネッタイシマカ、ヒトスジシマカといった蚊の仲間は、ウエストナイル熱、フィラリア症、デング熱、チクングニア熱といった感染症の主要な媒介蚊である。私たちは2009年にシンガポールで採集したこれらの蚊を材料として抵抗性機構の解明を進めた。

ネッタイイエカシンガポール系 (CqSP系) は採集時すでに58倍の抵抗性を獲得していた。過去の研究で私たちは幼虫の抵抗性にはシトクロム P450 酸化酵素系の分子種 CYP9M10 が関わっていることを明らかにしているが、この酵素は CqSP 系成虫体内で過

剰発現しておらず、抵抗性には関与していなかった。成虫の抵抗性には幼虫と異なる機構が働いていると考えられた。そこでまず、CqSP 系の抵抗性レベルを上げて研究に適した系統にするため、permethrin による室内淘汰を行った。淘汰は成虫胸部背面への局所施用により行い、各世代約 1000 匹を処理した。淘汰は 269 ng/雄、700 ng/雌から始め、2年間で 8 世代行った。淘汰を重ねるたびに CqSP 系統成虫の抵抗性レベルは上昇し、雌成虫の半数致死薬量 LD50 値は採集時 401 ng/雌であったのが、8 世代淘汰後には 2606 ng/雌に達した。これに伴い抵抗性比も 378 倍に上昇した (Table 1)。次に、抵抗性への解毒酵素の関与を調べるために、成虫の *in vitro* 代謝試験を行った。その結果、ネッタイイエカ成虫体内では permethrin を 4'-HO-permethrin に解毒していることが明らかになった。この反応は補酵素 NADPH に依存的事であること、また共力剤 piperonyl butoxide によって阻害されることから、シトクロム P450 酸化酵素によるものであることが明らかになった。

ネッタイシマカシンガポール系 (aegSP 系) は採集時の抵抗性レベルが 35 倍であったが、ネッタイイエカ同様に成虫を permethrin で淘汰を重ねた結果、淘汰前の LD50 値が 20 ng/雌であったのが 8 世代淘汰後に 1648 ng/雌に達した。これに伴い抵抗性比も 1099 倍へと上昇した (Table 1)。次に、成虫の *in vitro* 代謝試験を行ったところ、雌成虫より調製した酵素液は <sup>14</sup>C-permethrin を効率よく 4'-HO-permethrin に解毒すると共に、未知のタンパク分子が permethrin に conjugate することで解毒する機構が働いていることが明らかになった。

Table 1 Level of permethrin resistance in permethrin selected strains of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*

Species	Insecticide	Strain	N	Slope	LD <sub>50</sub> (ng/♀)	RR <sub>50</sub>
<i>Aedes aegypti</i>	Permethrin	Sumika	354	7.0±0.64	1.5	1
	Permethrin	aegSP58G1*	360	4.7±0.46	1648	1099
	Permethrin+PBO	Sumika	300	6.0±0.55	0.89	1
	Permethrin+PBO	aegSP57G2*	200	12.4±1.62	33.5	37.6
<i>Cx. quinquefasciatus</i>	Permethrin	Ogasawara	360	5.0±0.46	6.9	1
	Permethrin	CqSP58G2*	360	5.4±0.52	2606	378

aegSP58G1: The 1st generation of aegSP strain selected with permethrin for 8 generations.  
aegSP57G2: The 2nd generation of aegSP strain selected with permethrin for 7 generations.  
CqSP58G2: The 2nd generation of CqSP strain selected with permethrin for 8 generations.

ピレスロイド系殺虫剤は神経軸索にあるナトリウムチャンネルを作用点とする。これらの殺虫剤に抵抗性を発達させた害虫ではナトリウムチャンネルに点突然変異が生じ、神経の感受性が低下することが知られている。そこで、シンガポールで採集されたヒトスジシマカ 26 匹についてナトリウムチャンネルを解析した結果、第 1534 番のフェニルアラニンがシステインに変異している個体が多く見

つかった。全体の 53.8%にあたる 14 個体がこの変異をホモ接合体として保有し、遺伝子全体に占める F1534C の割合は 73.1%にのぼった (Table 2)。過去にピレスロイド剤抵抗性のネッタイシマカ系統から見いだされた他の変異点 (S989, I1011, L1014, V1016, D1763) については変異が見つからなかった。シンガポール国内および周辺のアジアシマカは、デング熱媒介対策で使用されたピレスロイド剤によってこの遺伝子 (ノックダウン抵抗性遺伝子) が淘汰され、抵抗性を発達させている実態が明らかになった。

Table 2 Genotypes of the voltage-gated sodium channel gene in *Aedes albopictus* collected from Singapore

Number of mosquitoes	Loci of amino acids*					
	989	1011	1014	1016	1534	1763
2	S/S	I/I	L/L	V/V	F/F	D/D
10	S/S	I/I	L/L	V/V	F/C	D/D
14	S/S	I/I	L/L	V/V	C/C	D/D

\*Positions are numbered according to the amino acid sequence of the voltage-gated sodium channel from house fly (*Musca domestica*, accession nos. AAB47605 and AAB47604).

ネッタイエカやネッタイシマカの代謝試験で見いだされた解毒作用に関与する酵素およびタンパク分子は、それ自体の活性が阻害されることで成虫の抵抗性機構が機能しなると予想されることから、これらの分子は殺虫剤の共力剤のターゲットとして有望であると考えられた。今後は、ゲノムプロジェクトの成果として明らかになった遺伝子情報をもとに、マイクロアレイ解析を行い、抵抗性系統で特異的に高発現する遺伝子をスクリーニングすることで、permethrin の代謝を担っている P450 分子種が特定されるものと期待される。一方、チクングニア熱の主要な媒介蚊であるヒトスジシマカから世界で初めてノックダウン抵抗性遺伝子が検出されたことから、今後は世界レベルでこの抵抗性遺伝子の分布や拡散状況について注視していく必要性が見いだされたと共に、F1534C 変異を有するナトリウムチャンネルに親和性の高い殺虫剤もしくは親和性を高める共力剤の開発が急務であると考察された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

Osamu Komagata, Shinji Kasai and Takashi Tomita (2010) Overexpression of cytochrome P450 genes in pyrethroid resistant *Culex quinquefasciatus*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **40**(2), 146-152.

Kentaro Itokawa, Osamu Komagata, Shinji Kasai,

Yoshika Okamura, Masahiro Masada and Takashi Tomita (2010) Genomic structure of *Cyp9m10* in a pyrethroid resistant and susceptible strains of *Culex quinquefasciatus*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **40**(9), 631-640.

Melissa C. hardstone, Osamu Komagata, Shinji Kasai, Takashi Tomita and Jeffrey G. Scott (2010) Use of isogenic strains indicates *CYP9M10* is linked to permethrin resistance in *Culex pipiens quinquefasciatus*. *Insect Molecular Biology* **19**(6), 717-726.

富田隆史, 糸川健太郎, 駒形修, 葛西真治 (2010) 殺虫剤抵抗性蚊におけるシトクロム P450 遺伝子の過剰発現 *日本農薬学会誌*, **35**(4), 562-568.

Kentaro Itokawa, Osamu Komagata, Shinji Kasai, Masahiro Masada and Takashi Tomita (2011) Cis-acting mutation and duplication: History of molecular evolution in a P450 haplotype responsible for insecticide resistance in *Culex quinquefasciatus*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* (in press)

Shinji Kasai, Lee Ching Ng, Sai Gek Lam-Phua, Choon Siang WTang, Kentaro Itokawa, Osamu Komagata, Mustuo Kobayashi and Takashi Tomita (2011) First detection of a putative knockdown resistance gene from the major mosquito vector, *Aedes albopictus*. *Japanese Journal of Infectious Diseases* (in press)

[学会発表] (計 8 件)

糸川健太郎, 駒形修, 葛西真治, 政田正弘, 富田隆史: ネッタイエカ幼虫のピレスロイド抵抗性に関与する解毒酵素シトクロム P450 (CYP9M10) の遺伝学的研究 第 61 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2009 年 10 月 17 日, 東京

糸川健太郎, 駒形修, 葛西真治, 川田均, 岡村佳香, 政田正弘, 富田隆史: 殺虫剤抵抗性と連鎖する *CYP9M10* 遺伝子の過剰発現と進化 第 53 回日本応用動物昆虫学会大会, 2010 年 3 月 27 日, 千葉

駒形修, 葛西真治, 糸川健太郎, 富田隆史: ネッタイエカ成虫のピレスロイド剤抵抗性機構 第 53 回日本応用動物昆虫学会大会, 2010 年 3 月 27 日, 千葉

葛西真治, 糸川健太郎, 駒形修, 小林睦生, 富田隆史: ネッタイエカ成虫のピレスロイド剤抵抗性機構 第 53 回日本応用動物昆虫学会大会, 2010 年 3 月 27 日, 千葉

葛西真治, 駒形修, 糸川健太郎, 小林睦生, 富田隆史: ネットアイシマカ成虫のピレスロイド剤抵抗性機構(1) 第62回日本衛生動物学会大会, 2010年4月3日, 鹿児島

駒形修, 葛西真治, 糸川健太郎, 二瓶直子, 津田良夫, 小林睦生, 富田隆史: アカイエカ種群蚊のピレスロイド抵抗性遺伝子 *kdr* の遺伝子型 第62回日本衛生動物学会大会, 2010年4月3日, 鹿児島

葛西真治, 駒形修, 小林睦生, 富田隆史: ヒトスジシマカから初めて検出された *kdr* 遺伝子 第62回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2010年10月16日, 順天堂大学

葛西真治, 駒形修, 糸川健太郎, 小林睦生, 富田隆史: Permethrin 抵抗性ネットアイシマカの解毒と作用点変異 日本農薬学会第36回大会, 2011年3月, 玉川大学

[図書] (計1件)

葛西真治, 第7章, 環境適応, 分子昆虫学—ポストゲノムの昆虫研究—, 神村学, 日本典秀, 葛西真治, 竹内秀明, 畠山正統, 石橋純編, p. 331-378. 共立出版, 東京, 2009年

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

なし

○取得状況 (計0件)

なし

[その他]

ホームページ

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

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

葛西真治 (国立感染症研究所・昆虫医科学部・主任研究官)

研究者番号: 80332360