

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09217

研究課題名(和文) ヒトに対して安全な蚊幼虫発育阻止剤を用いた蚊媒介性ウイルス感染症制御の検討

研究課題名(英文) The preventive effect of an insect growth regulator against dengue transmission at rural village in Lao P.D.R.

研究代表者

西山 利正 (NISHIYAMA, Toshimasa)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：10192254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ピリプロキシフェンを有効成分とする蚊幼虫発育阻止剤(SumiLarv 2MR)を調査対象の村にある全ての貯水容器に投入することにより、1) デング熱の病因であるデングウイルスを媒介するネッタイシマカを防除し、2) デングウイルスの感染リスク減少させることができるかどうかについて検討を行った。その結果、SumiLarv 2MRによる介入を行った村では貯水容器中のネッタイシマカの幼虫の発生率が介入する前と比較して統計的に有意に減少した。また、デングウイルスに感染したかどうかについて住民を対象に抗体検査を実施した結果、介入村の住人は対照村の住人よりもデングウイルスの感染リスクが減少したことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピリプロキシフェンを有効成分とする幼虫発育阻止剤SumiLarv 2MRは樹脂製の素材でできている。これを蚊幼虫が発生する容器に投入すると、有効成分が樹脂からしみだし殺虫する。本研究は、実験対象の村(100世帯)でSumiLarv 2MRを期間中、ほぼ全ての貯水容器に投入することでネッタイシマカの発生を劇的に抑制した。これにより、村人が村内においてネッタイシマカに咬まれることでデングウイルスに感染するリスクを減少したことが抗体検査によって示唆された。本研究は、蚊幼虫発育阻止剤を蚊の発生源に1年に2回ほど投入するだけで、蚊媒介性感染症に感染するリスクを下げることで期待できることを示すものである。

研究成果の概要(英文)：Dengue fever (DF) is a tropical and subtropical mosquito borne viral infection. DENV is most commonly transmitted by *Aedes aegypti* mosquitoes to human. This study aimed to assess the effectiveness of the larvicide SumiLarv 2MR disks, a long-lasting matrix release formulation containing pyriproxyfen, at the household level to control the dengue vector, *Ae. aegypti*, in a rural community in Lao PDR. The result of vectors control activity showed that using of SumiLarv 2MR disks in an intervention village led to significantly reductions in the *Ae. aegypti* population. The dengue IgG seroprevalence in inhabitants of intervention villages were also significantly decreased in Jul. 2019.

Our results suggest that treated by SumiLarv 2MR are a promising tool which would be deployed as a part of dengue control programs.

研究分野：公衆衛生、国際保健

キーワード：デング熱 ネットタイシマカ ベクターコントロール 蚊幼虫発育阻止剤 ELISA 抗デングウイルス IgG抗体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

デング熱のようにネッタイシマカによって媒介される蚊媒介性疾患の流行はアフリカ、中南米、南アジア、東南アジアなどの地域で繰り返し、急速に拡大している。ネッタイシマカは熱帯・亜熱帯地域に好んで分布しているが、同じ地域に棲むその他のヤブ蚊よりもデング熱と親和性が高い。ネッタイシマカは、人の居住地域の人工的な水たまり（例えば古タイヤにたまった水や防火用水の水など）を好んで産卵する場所とし、現在我が国には分布していないが、今後上陸する可能性が示唆されている。有効なワクチンは商用化されておらず、ネッタイシマカのコントロールが、デング熱の発症コントロールにつながると考えられている。

2. 研究の目的

本研究は、ヒト居住環境のたまり水（古タイヤの雨水や防火用水、植木鉢の受け皿のたまり水など）が好適な産卵場所であるネッタイシマカの特性を生かした殺幼虫剤を用いて、ヒト居住環境におけるネッタイシマカの生存密度を減少させることで、デング熱の感染率を減少させることを目的とした。なお、このように蚊幼虫駆除剤を用いることで、蚊の生存率を下げることは従来から知られているが、この介入により蚊媒介性疾患の発生率を減少させることは、推測されてはいたが、実際に介入調査を行った例は無い。

3. 研究の方法

デング熱の流行国である、東南アジアに位置するラオス人民民主共和国の中部の農村 2ヶ所を実験対象とし、1つは蚊幼虫発育阻止剤による介入を行い、他方は対照とした。

本研究で使用する蚊幼虫発育阻止剤である SumiLarv2MR はピリプロキシフェンを有効成分とする。樹脂製の素材でできており、この中にピリプロキシフェンが含まれる。貯水容器に投入（水 40L あたり 1 枚）すると 6 ヶ月以上とこれまでの同様な製品と比較して長期間にわたって有効成分が染み出て殺虫効果を発揮する。

調査対象の村は上水道が整備されておらず、各世帯が井戸からくみ上げた水を貯水容器に保存している。この貯水容器がネッタイシマカの棲息場所となる。介入村（約 100 世帯）では、各世帯が設置しているほぼ全ての貯水容器（飲用は除く）に SumiLarv2MR を投入した。介入期間は 2017 年 10 月から 2019 年 6 月で、2017 年 10 月に介入村で住民が各世帯に設置している貯水容器に SumiLarv2MR を一斉に投与した。2018 年 2 月と 9 月、2019 年 2 月にも SumiLarv2MR の一斉投与を行った（容器に入っている古い SumiLarv2MR を回収し新しい物を投入した）。ラオス国では 11 月から 5 月上旬にかけて降水量が少ない乾期であり、5 月中旬から 10 月ごろが雨期となる。本格的な雨期が始まる 2018 年 6 月にも介入村を訪問し、初回訪問時の 2017 年 10 月には設置していなかった貯水容器があれば追加で SumiLarv2MR を投入した。

2017 年 9 月（ベースライン）、2018 年 2 月、6 月、9 月、2019 年 6 月に介入村と対照村で 1) ネッタイシマカの棲息調査と、2) 両村民を対象に、デング熱の感染の指標となるデング特異 IgG 抗体検査（2018 年 6 月は未実施）を実施した。

1) ネッタイシマカの棲息調査

両村でそれぞれ 25～30 世帯を抽出し各世帯に設置している貯水容器にネッタイシマカ幼虫が棲息しているかどうかについて調べ、コンテナ指数を算出し両村で比較した。コンテナ指数は、次のように求めた。

$$\text{コンテナ指数 (\%)} = (\text{ネッタイシマカ幼虫が棲息していた貯水容器の数}) / (\text{調べた貯水容器の数}) \times 100$$

2) 血清抗体検査

両村それぞれ約 40 名を対象に採血し ELISA 法により Dengue IgG 抗体陽性率を算出し両村で比較した。

4. 研究成果

1) ネットアイシマカのコントロール

対照村では、調査開始時（ベースライン）の 2017 年 10 月のコンテナ指数は 40.35% であったのに対して、介入後の 2018 年 2 月、6 月、9 月、2019 年 6 月のコンテナ指数はそれぞれ、21.33%、30.39%、23.17%、29.63% を示した。それぞれベースライン（雨期）と比較すると、乾期（2018 年 2 月）では統計的に有意に減少したが、雨期の 2018 年 6 月と 2019 年 6 月はベースラインと有意な差が認められなかった（図 1）。この対照村のネットアイシマカのコンテナ指数の変動は季節性のものである可能性が考えられる。一方、介入村では、SumiLarv2MR の投入前（ベースライン）の 2017 年 10 月のコンテナ指数は 20.24% であったのに対して、介入後の 2018 年 2 月、6 月、9 月、2019 年 2 月のコンテナ指数はそれぞれ、2.80%、4.11%、0.00%、2.46% を示しベースラインとそれぞれ比較していずれも季節に関係なく統計的に有意にかつ大きく減少した（図 1）。

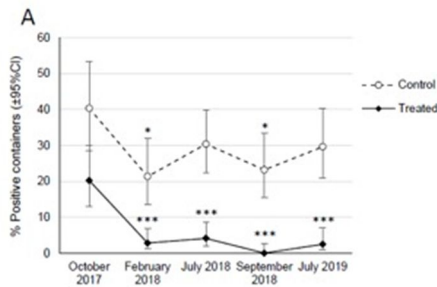


図 1. ネットアイシマカ幼虫のコンテナ指数の推移（2017 年 10 月から 2019 年 6 月）。 SumiLarv2MR による介入を行った村。介入後はベースラインと比較していずれの調査月もコンテナ指数は有意に減少している。一方、非介入（対照）村では、ベースラインと有意に現象が認められた調査月もあった。

2) 血清抗体検査

ELISA 法による Dengue IgG 抗体陽性率（%）をコントロール村と介入村で比較すると、ベースライン（2017 年 10 月）と 2018 年 2 月はコントロール村ではそれぞれ 91.1% と 89.4%、介入村ではそれぞれ 86.7% と 89.5% を示し統計的に有意な差が見られなかった。2018 年 9 月にはコントロール村では IgG 抗体陽性率が 100% に達した一方、介入村では 86.7% と増加は認められなかったが、両者で統計的に有意な差は認められなかった（コントロール村での検体数が少なかったことが要因として考えられる。）。2019 年 2 月（介入開始後の 21 ヶ月後）では、コントロール村では 2018 年 9 月と同様に陽性率が 100% を示した一方、介入村では 87.5% を示し、 $P=0.026$ で介入村の方が Dengue IgG 抗体の保有率が有意に低いことが示された（図 2）。

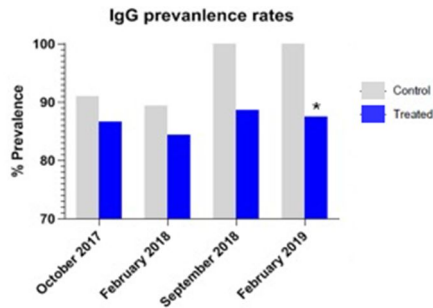


図2 . 非介入村 (左) と介入村 (右) の住人の Dengue IgG 抗体陽性率の比較。ベースライン (2017 年 10 月) とその 6 ヶ月後の 2018 年 2 月では両村の IgG 抗体陽性率は共に 80% 後半から 90% 前半で有意差は認められない 2018 年 9 月と 2019 年 2 月には非介入村では IgG 抗体陽性率は 100% であるが、介入

SumiLarv2MR を用いた蚊幼虫駆除は “semi-field trial (研究の為に設置した貯水容器を使用して行う実験)” では報告されている。一方、本研究は現に住民が使用している貯水容器へ SumiLarv2MR を投入する介入を一斉に行い、ネッタイシマカの防除を試みるものである。ラオス国の農村では上水道の整備はまだ途上であり、本研究が対象とした村のように井戸水を貯水容器に保存し、トイレや洗濯、食器洗浄のほか、家畜や植物への給水などにも使用する方法は決して珍しくはない。また、このような用途に使用するため、蚊の防除のために貯水容器をなくすという方法を採用することは不可能である。本研究では、介入村ではネッタイシマカ幼虫のコンテナ指数は介入前と比較して、統計的に有意にかつ大きく減少することを明らかにした。従って、村全体で、一斉に、各世帯が設置する全ての貯水容器に SumiLarv2MR を投与することにより蚊を防除する方法は、非常に効果的であると考えられる。また、1年に数回(2、3回)交換するだけであり、労力も大きくないといえる。

Dengue IgG 抗体保有率では、介入村では調査期間を通して、Dengue IgG 抗体陽性率は 80% 後半を推移したのに対して、非介入村では調査期間後半では IgG 抗体陽性率が 100% を示し、両村の間で有意差が認められた。この差が生じた要因として、介入村では、ネッタイシマカの発生が抑えられたことにより、Dengue ウイルス感染のリスクが減少した結果である可能性が考えられる。

本研究では、SumiLarv2MR による介入を 2017 年 10 月に開始したが、ラオス国では 2017 年の雨季 (5-10 月) に対象とした地域も含めて Dengue 熱が流行した。その結果、両村とも比較的 Dengue ウイルス IgG 抗体保有率が高い傾向を示したことが考えられる。従って、今後も両村で本研究を継続し、ネッタイシマカのコンテナ指数と Dengue ウイルス IgG 抗体保有率や抗体価を比較検証する必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Darcy AW , Kanda S , Dalipanda T, Shimono T , Lamaningao P , Mishima N , Nishiyama T
2. 発表標題 ZIKA AND CHIUNGUNIYA VIRUS CO-CIRCULATION IN SOLOMON ISLANDS 2016 DENGUE VIRUS SEROTYPE REPLACEMENT OUTBREAK
3. 学会等名 Singapore International Infectious Disease Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Lamaningao P, Kanda S, T Shimono T, A. W.Darcy, Somchit Inthavongsack, Thonelakhanh Xaypangna, Nishiyama T
2. 発表標題 Mosquito vector control in rural communities in Thakhaek district, Khammouane province, Lao PDR
3. 学会等名 12th National Health Research Forum in Vientiane Capital, Lao PDR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下埜敬紀、神田靖士、Pheophet Lamaningao、 Andrew Darcy、 西山利正
2. 発表標題 ラオスにおけるヤブ蚊 (Aedes spp .) 集団の薬剤抵抗性に関する研究
3. 学会等名 第60回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pheophet Lamaningao, Seiji Kanda, Takaki Shimono, Somchit Inthavongsack, Thonelakhanh Xaypangna, Toshimasa Nishiyama
2. 発表標題 Aedes genus mosquitos surveillance in vector control activity in rural communities in Thakhek district, Khammouane province, Lao PDR
3. 学会等名 第60回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pheophet Lamaningao, Seiji Kanda, Takaki Shimono, Somchit Inthavongsack, Thonelakhanh Xaypangna, Toshimasa Nishiyama
2. 発表標題 Aedes genus mosquitos surveillance in vector control activity in rural communities in Thakhek district, Khammouane province, Lao PDR
3. 学会等名 13th National Health Research Forum (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	下埜 敬紀 (SHIMONO Takaki) (40632625)	関西医科大学・医学部・助教 (34417)	
研究分担者	神田 靖士 (KANDA Seiji) (70295799)	関西医科大学・医学部・准教授 (34417)	
研究分担者	三島 伸介 (MISHIMA Nobuyuki) (70454618)	関西医科大学・医学部・助教 (34417)	
研究分担者	吉川 みな子 (YOSHIKAWA Minako) (70636646)	京都大学・次世代研究創成ユニット・特定教授 (14301)	