

## 1-2 薬剤抵抗性管理の考え方

### 1-2-1 薬剤抵抗性発達を抑制するための理論

害虫のように世代時間が短く増殖力も高い生物集団に、強烈な人為的な選抜を繰り返すと、必然的に抵抗性を獲得してしまう。仮に抵抗性が顕在化する前に対象害虫を根絶できたとしても、別のマイナー害虫が抵抗性を獲得して、顕在化する可能性がある。また、意図せず天敵類を排除してしまい、抵抗性害虫に有利な状況を作り出してしまいう可能性もある。実際に、害虫防除が殺虫剤頼みだった 1970 年代の日本や東南アジアでは、殺虫剤を散布すればするほど害虫が増えるリサージェンスが顕在化していた（桐谷, 2004; 寒川, 2010）。

抵抗性害虫の出現に対抗する一番わかりやすい方法は、選択圧を緩めること、つまり殺虫剤の使用を大幅に減らすことである。このようなアイデアは北米を中心として徐々に広まり、様々な物理的防除の併用や天敵の活用によって害虫個体数を許容できる範囲に抑えるという戦略がとられた。これは現在の総合的害虫管理（IPM）の考え方と同じであり、実際に IPM は抵抗性管理戦略に端を発している（Smith & Allen, 1954）。過剰な農薬散布を大幅に削減する原動力になった IPM は、現在も日本の栽培体系を考える基本であり続けている。とはいえ日本では見栄えの良い収穫物への嗜好が根強いいため、多くの作物では出荷前に防除を徹底する必要があるため、抵抗性が発達しない程度まで化学合成農薬の散布を減少させることは難しい。

化学農薬有効成分の選択圧を緩める別の方法として、作用が異なる複数の薬剤を順番に散布するローテーションがある。ローテーションでは、一世代内もしくは数世代間で一つの剤を使い続けたら、次世代ないしその後の数世代には、交差抵抗性を持たない他の剤で防除を行う。産卵数や交尾活性、生存率等において抵抗性個体が野生型に劣る場合（抵抗性獲得による適応度コストが生じている場合）には、暴露されない期間を作ることで、その間に感受性個体が抵抗性を駆逐して優占することが期待できる（図 1）。周囲から感受性個体が流入する場合には、感受性回復の効果はさらに高まると考えられる。ローテーションは抵抗性管理理論の中でも特に歴史が古く（Coyne, 1951）、今でも殺虫剤抵抗性管理の中心的な理論として、IRAC（主要な農薬メーカーが中心の殺虫剤抵抗性対策委員会）から強力に推奨されている。

複数の剤を順番に組み合わせることで個々の剤の選択圧を弱めるローテーションは、直感的にも受け入れやすく IPM の体系にも組み込みやすい。先行する室内・ほ場試験の結果からも、その効果は認められている。しかし実際には様々な昆虫で、抵抗性獲得が適応度低下につながらない、つまり生存率や産卵

数が大きく低下しないケースが報告されている。このような害虫種では感受性の回復が見込めない可能性が高い。また抵抗性遺伝子は、特に薬剤の作用点に生じる単一の突然変異を原因とするものでは、劣性形質である場合が多い

(Bourguet et al., 2000)。劣性抵抗性遺伝子をヘテロで持つ個体が、適応度コストを負っていない場合には、選抜をやめた後も抵抗性遺伝子は集団中に長く潜在し続けると考えられる。このような状態で、再びもとの薬剤を使用すれば、数世代のうちに集団中に抵抗性が発達してしまうだろう。つまり、抵抗性が一度顕在化してしまった薬剤では、その再使用について慎重な検討を要する。

主として理論研究の立場からは、逆に選択圧を強めるほうが効率的に抵抗性を管理できるとする意見も根強い(鈴木, 2012; Sudo et al., 2018)。これを実現する手段が、高薬量施用および複数剤同時施用である。薬剤による防除(=選抜)が開始される前の野外の害虫集団では、抵抗性遺伝子を1対の染色体両方に持つホモ型はほとんど無く、抵抗性遺伝子を片方の染色体に隠し持つヘテロ型の個体が、抵抗性の運び手になっていると考えられる。高濃度(具体的にはヘテロ型の半数致死量を上回る程度)の薬剤を施用すれば、実質的にヘテロ型を劣性形質に追い込むことができ、その大部分を取り除けるため、抵抗性発達を効率的に遅らせることができるだろう(図2)。たとえ集団中に少数のホモ型個体が生き残ったとしても、圧倒的大多数の野生型と交配することでヘテロ型の子を作り、結局は次の高濃度薬剤による選抜で除去される。さらに複数の薬剤を高濃度で同時に施用すると、指数的に抵抗性発達を遅らせることができる(Comins, 1986)と考えられる。複数薬剤への抵抗性因子をホモで持つ個体は計算上、天文学的に少ないためである。

ただし、選抜された抵抗性ホモ個体が野生集団と十分に混ざらない場合は、高薬量施用・薬剤の複数剤同時施用により、逆に抵抗性選抜を強めてしまう危険性がある。また高濃度での複数薬剤の使用がコストや環境負荷を増加させるため、これまで殺虫剤の管理戦略としては国内の現場で実施されてこなかった。一方、米国など遺伝子組換え作物栽培を推進している国々では、Bt毒素を生産する遺伝子組換え作物(Bt植物)の管理において、感受性個体の供給源を確保するための保護区の併設を義務づけた高薬量/保護区戦略が中心的役割を果たしている。これはBt植物では輪作によるローテーションが難しいこと、植物体全身から高濃度の毒素を発現するため確実な高薬量施用が可能なが理由である(Gould, 1998)。Bt植物が大規模に栽培されてから15年以上が経過したが、十分な保護区が確保される限り抵抗性が発達していないことが報告されている(Huang et al., 2011)。

この他、圃場や地域ごとに異なる薬剤をまく空間的モザイク戦略も提案されているが、まだその有効性については、十分な科学的データの蓄積がない。

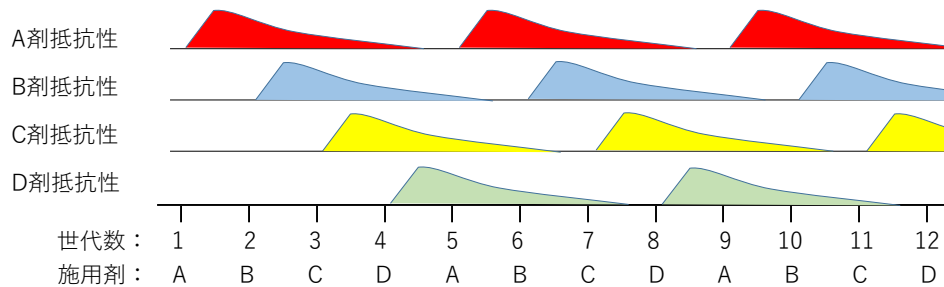


図1 ローテーションによる理想的な抵抗性管理. 山の高さが抵抗性発達度合いを示す. ある剤の使用後に一定の冷却期間を設けると抵抗性個体が感受性個体との競争に負ける、野生型が流入する等の現象により感受性が回復する可能性がある (Georghiou & Saitoh, 1983).

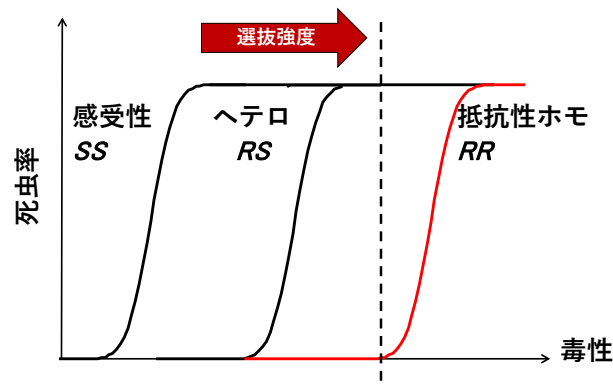


図2 高薬量戦略の概念図. 害虫の死虫率は遺伝子型と薬剤の濃度の双方によって決まる. 選抜強度を強くすることでヘテロ型が実質的に劣性となる状況を生み出し、集団に含まれる抵抗性遺伝子の大部分を除去できる (Alstad & Andow, 1995)

### 1-2-2 薬剤抵抗性管理戦略間の比較

どの殺虫剤抵抗性管理戦略が最も効果を挙げられるか、古くは1950年代から理論的・実験的なアプローチが数多く行われてきた。個々の知見が蓄積されていく一方で、研究者、殺虫剤メーカー、農家の間で総合的かつ合理的な共通認識には達していない。人工化合物全般の抵抗性を考える団体、REX コンソーシアムは殺虫剤・殺菌剤に対する抵抗性発達に関連する過去の学術論文を網

羅的に精査し、信頼できる理論研究（29件）と実証研究（17件）を選び、i)複数剤同時施用、ii)ローテーション、iii)モザイク、iv)1剤の連続施用による使い捨て、の4種類の施用法間での比較を行った（REX Consortium, 2012；山中, 2015）（表1）。その結果、理論研究では複数剤同時施用が圧倒的に優れており、ローテーションとモザイクがこれに次いだ。一方、実証研究では複数剤同時施用がローテーションよりやや有利だが、はっきりした優劣をつけがたく、どちらも使い捨てよりも効果が高かった。前提条件も実験設定も異なる他人の研究論文を、横並びにカウントして勝敗をつけるこの研究例の議論はやや乱暴であるが、全体的な傾向として複数剤同時施用の効果が一般的に高いことを示したことは重要である。

表1 先行理論・実践研究が結論した戦略の優劣一覧表（REX Consortium 2012）.

戦略比較 (1 vs. 2)		理論研究					実証実験			
1	2	n	1>2	1=2	1<2	?	n	1>2	1=2	1<2
複数剤同時	使い捨て	14	11	0	0	3	10	8	2	0
複数剤同時	ローテーション	16	14	0	1	1	8	2	5	1
複数剤同時	モザイク	7	5	0	1	1	1	1	0	0
ローテーション	使い捨て	7	3	4	0	0	9	7	2	0
ローテーション	モザイク	11	2	3	5	1	3	2	0	1
モザイク	使い捨て	3	2	1	0	0	2	1	0	1

### 1-2-3 害虫タイプ別モデルによる予測

理論研究の多くで高薬量施用・薬剤の複数剤同時施用の有効性が強調されている一方、IRACを中心とする農薬メーカーからはローテーションが推奨されており、現在まで統一された結論は出ていない。特に、選択圧を強める複数剤同時施用に関しては、農業現場からの同意を得にくく、理論研究と現場の不一致が存在する。この原因として、1.農業現場では様々な生活史を持つ複数の害虫に対応しなくてはならないが、過去の理論研究はおおむね一種類の生活史を対象としてきたこと、2.理論研究では抵抗性発達速度の予測を研究目標にしているが、実際の農業では害虫密度も低く保っていかなくてはならないこと、が挙げられる。

これらを解決する為、山中ら（2015）は抵抗性の遺伝子頻度だけではなく害虫密度を考慮し、さらに昆虫の多様な生活史に対応できる包括的なシミュレーションモデルを構築した。これまでの理論研究の知見をもとに、防除対象でな

い代替寄主（保護区）の有無や、生涯に経験する圃場間移動、交尾および薬剤による選抜など、抵抗性発達に関連する生活史イベントをモジュール化することで、基本構造を共有しながら各々の害虫タイプの特徴を組み込むことが可能になっている（図3）。この一連のモデルを使って、二つの殺虫剤が利用可能な場合の施用戦略、1.使い捨て（各剤を抵抗性が発達するまで連続施用する）、2.ローテーション（害虫世代毎に交互に施用する）、3.複数剤同時施用（害虫の世代期間内に同時に施用する）という3タイプの管理戦略が検討された。さらに地形的な設定として、薬剤散布圃場のみの場合（空間構造なし）、圃場と野外の保護区の二つのパッチを持つ場合（保護区設置）の2つの空間配置を考えた。

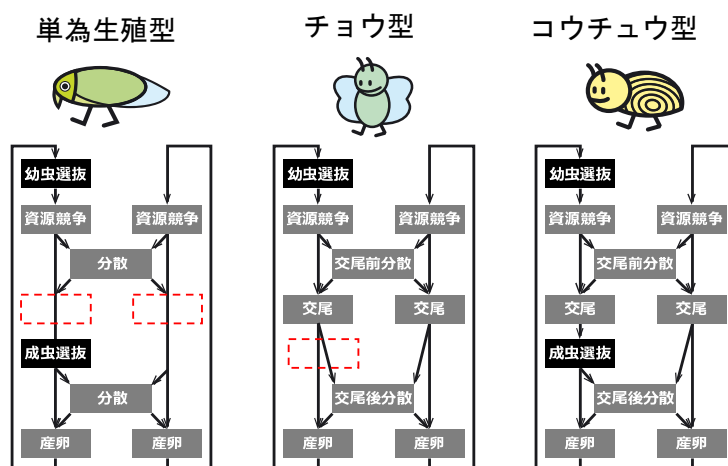


図3 抵抗性発達予測シミュレーションで検討した害虫タイプ（山中ら 2015）。単為生殖型（アブラムシ・アザミウマ等）は交配ステージを持たない、チョウ型（チョウ目）は成虫期に作物を摂食しない為、殺虫剤による成虫選抜がない。コウチュウ型（コウチュウ目・カメムシ目）は、交配し成虫選抜も幼虫選抜も起こる。

生活史によって分類した三つの主要な害虫タイプ、単為生殖型（アブラムシ・アザミウマ等）・チョウ型（チョウ目）・コウチュウ型（コウチュウ目・カメムシ目）についてシミュレーションを行ったところ、空間構造なしでも保護区を設置した場合でも、チョウ型、コウチュウ型など有性生殖する害虫では、複数剤同時施用がはるかに抵抗性発達を遅らせる予測結果となった。一方、ローテーションは、抵抗性発達を遅らせることは出来るものの、使い捨てに比べてちょうど2倍分程度の効果しかないことがわかった（表2）。単為生殖昆虫では何をやっても効果が低く、ローテーションによる引き伸ばし効果が見られるだけという予測となった。

表2 単純なシミュレーションによる害虫タイプ別戦略比較 (山中ら 2015).

	空間構造なし			保全区設置		
	使い捨て	ローテーション	複数剤同時	使い捨て	ローテーション	複数剤同時
単為生殖型	×	○	×	×	○	×
チョウ型	×	○	◎	×	○	◎
コウチュウ型	×	○	◎	×	○	◎

どちらかの薬剤に対する抵抗性遺伝子頻度が50%を超えた世代数を戦略の良否の判断基準とした。×：数世代内にブレイクダウンされる、○：数十世代は効果が持続する、◎：抵抗性発達を長期間遅らせることができる。空間構造がない場合でも、薬剤の掛けムラや打ち漏らしにより少数の感受性個体が生き残ると仮定した。

このシミュレーションは、抵抗性個体が野生型と同等の競争力を持っていると仮定している。一方、従来のローテーション戦略では抵抗性個体が産卵数や交尾活性、生存率で野生型に劣ることを前提にしていた (図1参照)。実際、抵抗性獲得による適応度コスト(寿命が短くなる、産卵数が減少するなどの不利益)は、抵抗性発達に大きな影響を持つと考えられるが、これをシミュレーションモデルに組み込むのは大変難しい。なるべく単純化したモデルで二つの薬剤の遺伝様式を表現しており、さらに適応度コストを取り入れようとする、不確かな仮定が数多く必要になるためである。

ここでは非常に限られた条件ではあるが、適応度コスト (2割の産卵数減少) を組み込んだシミュレーション例を紹介する。コウチュウ型で保護区設置の場合、適応度コストによって、ローテーションでも抵抗性発達がやや遅延する (図4下)。しかし複数剤同時施用がうまく機能する生活史タイプならば適応度コストを与えない場合ですら、適応度コストを与えたローテーションの10倍以上も、抵抗性発達を遅延できる (図4上)。さらに適応度コストが大きくなれば、ローテーションが複数剤同時施用より有効になるケースも出てくることもあるだろうが、多くの主要な害虫で適応度コストを調べた研究では、適応度の減少は多くの場合1割程度、最大でも4割ぐらいだろうと報告されている (Groeters & Tabashnik, 2000)。あまりに大きな適応度コストを持つ抵抗性害虫はそもそも、野外で集団を維持できないのであろう。つまり、多くの害虫における抵抗性問題では複数剤同時施用の優位性は揺らがないものと推察される。

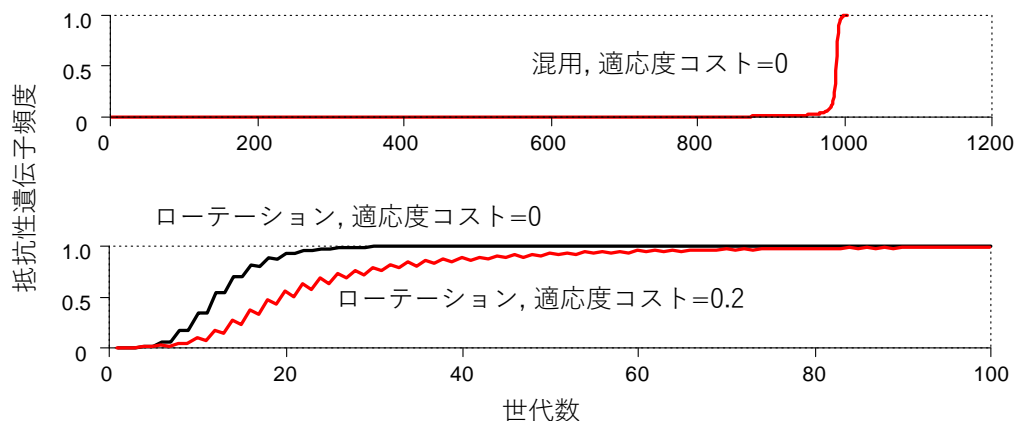


図4 害虫の抵抗性獲得による適応度コストが、複数剤同時施用・ローテーション戦略に与える影響（コウチュウ型、保護区設置の例）。上は混用、適応度コストゼロの場合、下はローテーション、適応度コストがゼロ（黒）と2割（赤）の場合。上下グラフの横軸縮尺が大きく違うことに注意。

#### 1-2-4 まとめ

対象害虫に対してどの戦略を当てはめるのが良いかは、個々の特徴を考慮すべきであるが、ここでは害虫全般に当てはまる傾向をまとめる（表3）。IPMのメニューになっているフェロモン剤や気門封鎖剤などの物理的防除などは、減農薬を志向することで結果的に薬剤による選択の回数を減らす効果があるので、抵抗性管理に概ねプラスに働く。ただし化学殺虫剤の濃度を薄めて施用することは、抵抗性を潜在的に持つ害虫を温存して抵抗性発達を早める可能性があるため、絶対に避けるべきである。定められた処理量を守って散布回数を減らす、害虫の多発が見込まれる特定の部分、ほ場外からの侵入経路である周辺部などに、スポット的に規定の高薬量を散布すると、感受性個体や天敵の保護にもプラスであろう。

複数剤組み合わせ戦略の中では、高薬量・複数剤同時施用の効果が高いと考えられるが、散布剤ではコストや環境負荷の面で実施が難しいケースがあると考えられる。また登録以上の濃度では施用できない制約もある。IRACは、主要なターゲット害虫の世代時間をブロックと定め、隣り合うブロック間で殺虫メカニズムが似かよった剤を使わないようにする、ブロックローテーションの考え方を指導している（[www.iraconline.org/content/uploads/DBM\\_Workshop\\_Diamide\\_MOA\\_Rotation.pdf](http://www.iraconline.org/content/uploads/DBM_Workshop_Diamide_MOA_Rotation.pdf)、2017年1月確認）。もし3剤以上の剤が使用可能であるならばブロック間で剤を共有し



ないのと同時に、ブロック内でも世代内ローテーションを行うと、複数剤同時施用と同じ効果も見込まれるため非常に有効であると考えられる。

このほか初期徹底防除と収穫後の処理も、抵抗性管理に重要な意味を持つ。作期の最初、まだ害虫の密度が増加する前に徹底防除すれば、効果的に個体数を抑制できて全体の殺虫剤散布回数を減らすことができるだろう。また初期徹底防除に気門封鎖剤（須藤ら 2017）、施設栽培においては二酸化炭素（Miyata et al. 2016）や紫外線（Tanaka et al., 2016）などの物理的防除を使うことで、当該剤で同程度の防除効果を確保した場合よりも、抵抗性個体を除去できる確率が高まるため、作期中の化学薬剤による防除効果も上がる可能性がある。そして収穫後のハウスやほ場に残った作物残渣には、作物の生育期間中に撒かれた殺虫剤により、抵抗性を持つ個体が選抜され残っている可能性が高い。収穫後残渣を確実に土壤中にすき込むなどして害虫が生存できないようにする、収穫後の施設を高温処理するなどして施設内に残った害虫を外にださない、といった施設・ほ場管理上の方策も必要である。

表 3 抵抗性管理・害虫防除効果、環境負荷・コストから見た各戦略の甲乙

項目	抵抗性管理	害虫防除	環境負荷・コスト	備考
<i>IPM</i>				
殺虫剤を削減	○	×	○	小発生を許容できるのであれば、撒かないがベスト。濃度を薄めては絶対に×
フェロモン剤・物理防除	△	△	○	化学合成殺虫剤以外でも抵抗性は発達する。効果はマイルドであることが多い
天敵製剤	○	△	△	ややコスト高？タイミングが難しい
<i>複数剤組合戦略</i>				
ローテーション	○	○	△	確実に剤の数だけ寿命は伸びる。単為生殖害虫にも使える
高薬量・複数剤同時施用	◎	◎	×	有性生殖する害虫には非常によく効く。環境負荷とコストが課題。農業関連法令を遵守の上、規定の薬量の範囲内で
モザイク	△	△	△	まだよくわかっていない
<i>その他</i>				
初期徹底防除	○	○	○	個体数が増える前に防除すれば抵抗性個体も除去できるし散布回数も減らせる
収穫後の処理	○	○	×	収穫後残渣や収穫の終わったハウスは適切に処理して翌年の抵抗性の発生源にしない

（執筆：山村光司 須藤正彬 山中武彦）

## 文献

- Alstad, D. N. and D. A. Andow (1995) Managing the evolution of insect resistance to transgenic plants. *Science* 268: 1894-1896.
- Bourguet, D., A. Genissel, and M. Raymond (2000) Insecticide resistance and dominance levels. *J. Econ. Entomol.* 93: 1588-1595.
- Comins, H. N. (1986) Tactics for resistance management using multiple pesticides. *Agric. Ecosyst. Environ.* 16: 129-148.
- Coyne, J. A. (1951) Proper use of insecticides. *British Medical Journal* 2: 911-912.



- Georghiou, G. G. and T. Saito (1983) Pest resistance to pesticides. Plenum Press.
- Gould, F. (1998) Sustainability of transgenic insecticidal cultivars: Integrating pest genetics and ecology. *Ann. Rev. Entomol.* 43: 701-726.
- Groeters, F. R. and B. E. Tabashnik (2000) Roles of selection intensity, major genes, and minor genes in evolution of insecticide resistance *J. Econ. Entomol.* 93: 1580-1587.
- Huang, F., Andow, D.A., and Buschman, L.L. (2011) Success of the high-dose/refuge resistance management strategy after 15 years of Bt crop use in North America. *Entomologia Experimentalis et Applicata* 140: 1-16.
- 桐谷圭治 (2004) 「ただの虫」を無視しない農業. 築地書館.
- Miyata, K., Kikuchi, T., Katoh, H., Kagawa, K., Sonoda, S., and T. Murata (2016) Lethal effects of concentrated CO<sub>2</sub> on adult females and eggs of *Frankliniella occidentalis* and *Frankliniella intonsa* (Thysanoptera: Thripidae) at a high temperature. *Appl. Entomol. Zool.* 51: 441-444.
- REX Consortium (2012) Heterogeneity of selection and the evolution of resistance. *TREE* 28: 110-118.
- Smith, R. F. and W. W. Allen (1954) Insect control and the balance of nature. *Scientific America* 190: 38-42.
- 寒川一成 (2010) 緑の革命を脅かしたイネウンカ. ブイツーソリューション.
- 鈴木芳人 (2012) 殺虫剤抵抗性管理の原理. 植物防疫 66: 380-384.
- 須藤正彬・中野亮平・土井誠・今村剛士・國本佳範・刑部正博 (2017) エトキサゾール抵抗性ナミハダニの代替防除手段としての気門封鎖剤: 土耕イチゴでの検証. 第26回日本ダニ学会大会: 講演番号 16
- Sudo, M. et al. (2018) Optimal management strategy of insecticide resistance under various insect life histories: Heterogeneous timing of selection and inter-patch dispersal. *Evol. Appl.* 11: 271-283.
- Tanaka, M. et al. (2016) Physical control of spider mites using ultraviolet-B with light reflection sheets in greenhouse strawberries. *Journal of Economic Entomology* 109: 1758-1765.
- 山中武彦 (2015) 論文の紹介: 選択に異質性を持たせることが薬剤抵抗性の発達を遅らせる. 農業と環境 178  
([www.naro.affrc.go.jp/archive/niaes/magazine/178/mgzn17805.html](http://www.naro.affrc.go.jp/archive/niaes/magazine/178/mgzn17805.html)).
- 山中武彦・須藤正彬・高橋大輔・鈴木芳人 (2015) 進化生態学的アプローチから薬剤抵抗性管理を考える. 第59回日本応用動物昆虫学会要旨集: 206(W072)