

IRAC作用機構分類体系と殺虫剤抵抗性管理

第66回日本応用動物昆虫学会

J IRAC 殺虫剤抵抗性対策委員会日本支部

中倉紀彦

<用語解説>

*「ブロック」とは害虫の1世代を示します。

*「ブロック式ローテーション」とは害虫の世代を考慮した殺虫剤のローテーション処理を示します。

(農業用語におけるブロックローテーションは一般的に作物の輪作を意味するため、混乱を避ける意味でJ IRACでは殺虫剤抵抗性管理上「ブロック式ローテーション」と用語を定めています。)

IRAC international

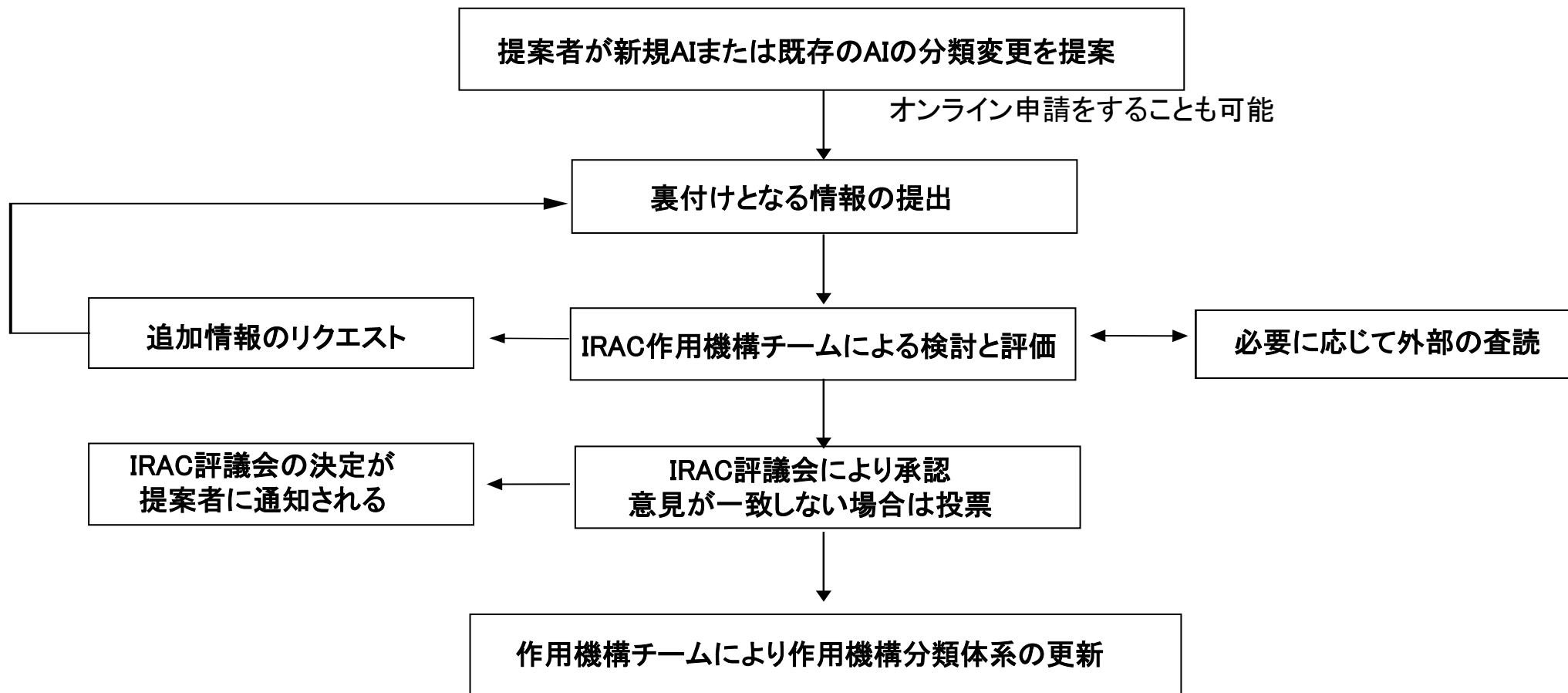
- MoA-Classification version 10.1 の公開 (ISSUED, DECEMBER 2021)

JIRAC、農薬工業会

- 以下の資料を作成しました。
 - IRAC作用機構分類体系 v. 10.1 日本語版
 - 殺虫剤作用機構分類表(ポスター) 日本語版
 - 簡易表「日本における農業用殺虫剤の作用機構」
ポスター、簡易表については印刷・配布を準備中

主要グループと一次作用部位	サブグループまたは代表的有効成分	有効成分
4 ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)競合的モジュレーター	4F ピリジリデン系	フルピリミン
33 カルシウム活性化カリウムチャネル(KCa2)モジュレーター	アシノナピル	アシノナピル
34 ミトコンドリア電子伝達系複合体III阻害剤 - Qiサイト	フロメトキン	フロメトキン

新規殺虫剤の作用機構分類決定の手順



権威のある科学雑誌に論文審査を受けて公表された文献資料を作用機構チームに提供して検討に付す。

- 補完的情報の提供も望ましい。
- 未公表の資料をエビデンスとして提出することができる。

作用機構(前駆体から活性本体への活性化を含む)の証明にはいくつかのタイプのデータを使用することができるが、作用機構の仮説を裏付ける有力なエビデンスが必要とされる。

- 中毒症状を示す体内濃度として合理的に推定できる薬量での、標的での効果の実証
 - ✓ 昆虫の死亡率と標的部位への効果とを関連付ける生理学的・症候学的研究による裏付け
 - ✓ *in vitro* 活性と殺虫活性との正の構造活性相関、抵抗性をもたらす標的部位の変異

- IRACのホームページには各作用機構のreferenceとなる文献のリンクを記載した表が公開



Group	Mode of Action	Examples Multi-site/ Unknown	Hyperlinked Refe
1	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors		Fukuto TR Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. Environmental Health Perspectives 87:245-254 (1990).
2	GABA-gated chloride channel blockers		Salgado VL, Schnatteter S and Holmes KA. Ligand-gated chloride channel antagonists (fiproles). in Modern Crop Protection Compounds 2nd edition, ed. by Kr Chen L, Durkin KA and Casida JE. Structural model for γ-aminobutyric acid receptor noncompetitive antagonist binding: Widely diverse structures fit the same ; Zhao X, Salgado VL, Yeh JZ and Narahashi T. Differential Actions of Fipronil and Dieldrin Insecticides on GABA-Gated Chloride Channels in Cockroach Neuron Grolleau F and Sattelle, DB. Single channel analysis of the blocking actions of BIDN and fipronil on a Drosophila melanogaster GABA receptor (RDL) stably ex Hainzl D and Casida JE. Fipronil insecticide: Novel photochemical desulfonylation with retention of neurotoxicity. Proc Natl Acad Sci 93:12764-12767 (1996). Hosie AM, Baylis HA, Buckingham SD and Sattelle DB. Actions of the insecticide fipronil, on dieldrin-sensitive and -resistant GABA receptors of Drosophila m Cole LM, Nicholson RA and Casida JE. Action of Phenylpyrazole Insecticides at the GABA-Gated Chloride Channel. Pest Biochem Physiol 46:47-54 (1993). ffrench-Constant RH, Steichen JC, Rocheleau TA, Aronstein K and Roush RT. A single-amino acid substitution in a γ-aminobutyric acid subtype A receptor loc Davies TGE, Field LM, Usherwood PNR and Williamson MS. DDT, Pyrethrins, Pyrethroids and Insect Sodium Channels. IUBMB Life 59:151-162 (2007). Soderlund DM. Pyrethroids, knockdown resistance and sodium channels. Pest Manag Sci 64:610-616 (2008).
3	Sodium channel modulators		Jeschke P, Nauen R and Beck ME. Nicotinic acetylcholine receptor agonists: a milestone for modern crop protection. Angewandte Chemie International Edition Uvary I. Nicotine and other insecticidal alkaloids, in Neonicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor, ed. by Yamamoto I, Casida JE, Spring Sparks TC, Watson GB, Loso MR, Geng C, Babcock JM and Thomas JD. Sulfoxaflor and the sulfoximine insecticides: chemistry, mode of action and basis for Nauen R, Jeschke P, Velten R, Beck ME, Ebbinghaus-Kintscher U, Thielert W, Wölfel K, Haas, M, Kunz K, Raupach G. Flupyradifurone: a brief profile of a ne Geng C, Watson GB, Sparks TC. Nicotinic acetylcholine receptors as spinosyn targets for insect pest management, in Advances in Insect Physiology: Target Watson GB, Chouinard SW, Cook KR, Geng C, Gifford JM, Gustafson GD, Hasler JM, Larrinua IM, Letherer TJ, Mitchell JC, Pak WL, Salgado VL, Sparks TC, Rugg D, Buckingham SD, Sattelle DB and Jansson RK. The insecticidal macrocyclic lactones, in Insect Pharmacology: Channels, Receptors, Toxins and Enz Pittema T. Chloride channel activators / new natural products: Avermectins and milbemycins, in Modern Crop Protection Compounds 2nd Ed, Vol. 3, Kramer V
4	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) competitive modulators		
5	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) allosteric modulators – Site I		
6	Glutamate-gated chloride channel (GluCl) allosteric modulators		

IRAC作用機構分類と殺虫剤抵抗性

‘a heritable change in the sensitivity of a pest population that is reflected in the repeated failure of a product to achieve the expected level of control when used according to the label recommendation for that pest species’

「農薬使用基準に従って使用しても、期待される防除効果を発揮できない事例が
繰返し観察される、害虫個体群における感受性の遺伝的変化」

構造的に類似した殺虫剤は交差抵抗性を示すという概念がIRAC作用機構分類の基礎

- 構造が類似した剤は害虫の特定の標的部位を共有しており、標的部位に遺伝的変異が生じると、薬剤と標的部位の親和性が損なわれ、その殺虫効果を失う。標的部位の変化による抵抗性が発達すれば、共通の作用機構を持つ構造が類似した全ての薬剤に交差抵抗性を与えるという高いリスクがある。

⇒ 異なる作用機構の薬剤のローテーションや体系使用は、持続可能で効果的な殺虫剤抵抗性対策

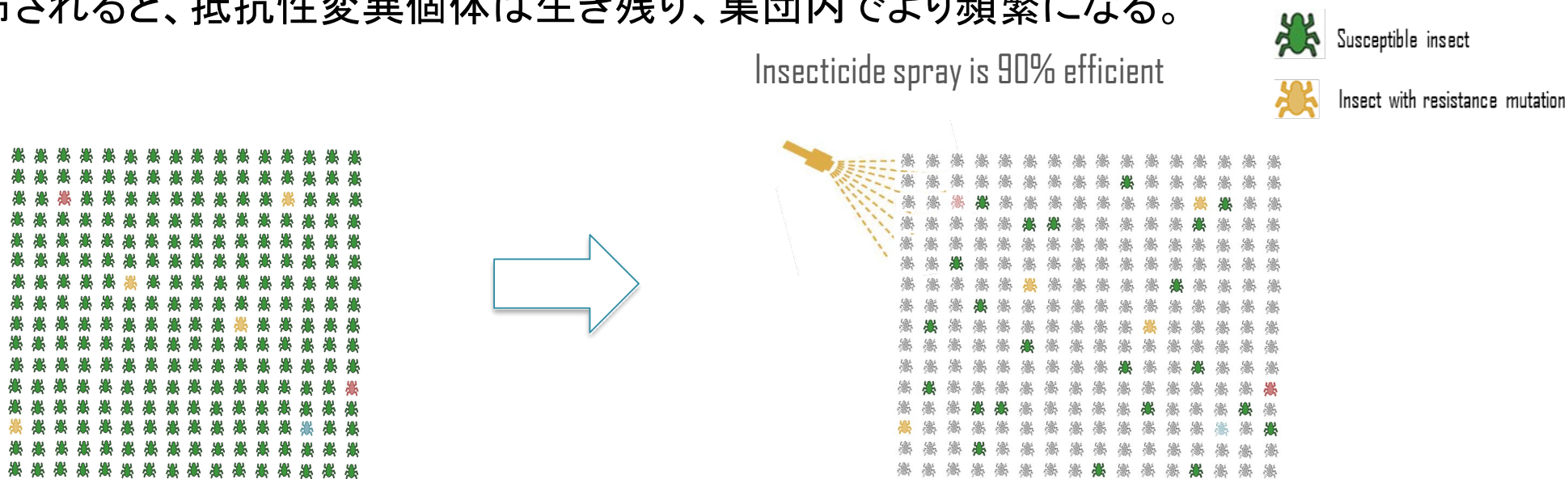
- 抵抗性は薬物代謝酵素系の増強によってももたらされることがよく知られている。そのような代謝に伴う抵抗性機構はどの特定の作用部位とも関連しないので、複数の作用機構グループに抵抗性をもたらす可能性がある。

⇒ 作用機構グループ間の交差抵抗性が明らかになった場合には、これらの殺虫剤の使用を適切に変更





薬剤のローテーションや体系使用は選択圧を最小化するので、依然として実践的な抵抗性対策

異なる作用機構の薬剤のローテーション









- 圃場または温室環境には、数百から数百万の害虫が存在する可能性があり、その中には殺虫剤に対する抵抗性を付与する突然変異を持つ個体が存在する可能性がある。
- 殺虫剤が散布されると、抵抗性変異個体は生き残り、集団内でより頻繁になる。



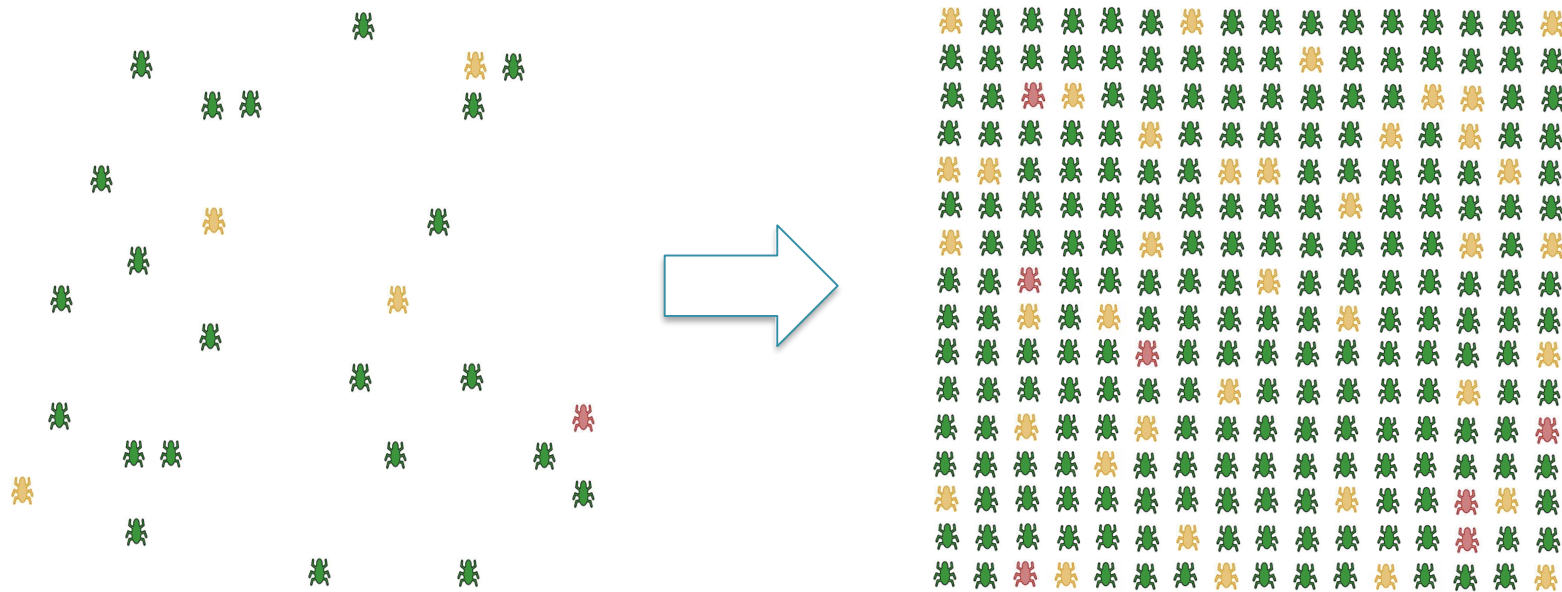
Frequency of insects with mutation

	Susceptible =	250/256	=	97.7%
	Mutation A =	4/256	=	1.6%
	Mutation B =	2/256	=	0.8%
	Mutation C =	1/256	=	0.4%


Frequency of insects with mutation

	Susceptible =	22/26	=	84.6%	
	Mutation A =	4/26	=	15.4%	
	Mutation B =	1/26	=	3.8%	
	Mutation C =	0/26	=	0%	

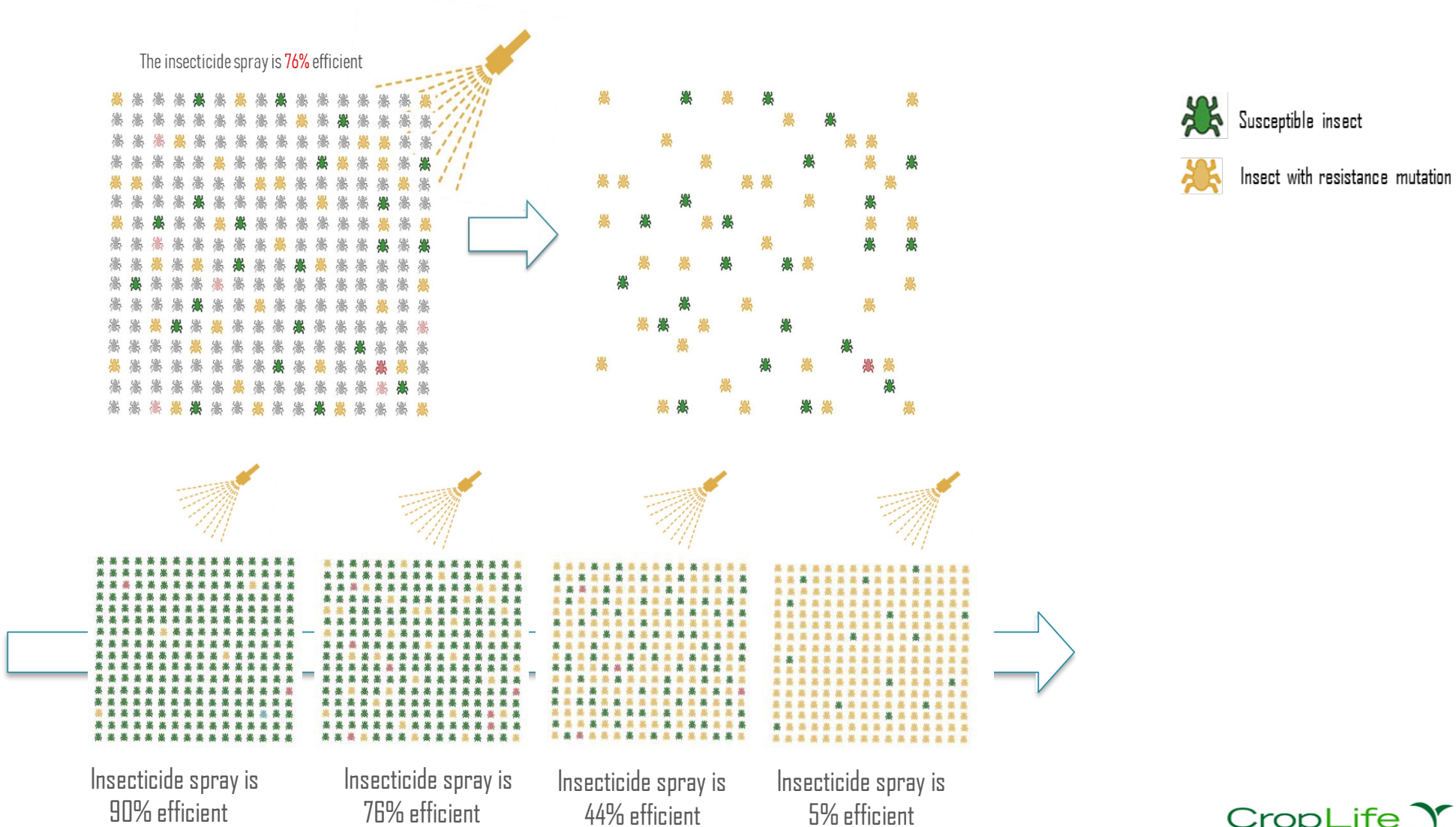
- 生き残った抵抗性の害虫は生き続け、繁殖し、突然変異を子孫に伝え、
- 集団内での抵抗性変異個体の割合が増す。



 Susceptible insect

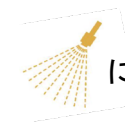
 Insect with resistance mutation

世代間で同じ作用機構の剤の連続使用



異なる作用機構の薬剤のローテーション

- 異なる作用機序の殺虫剤を順番に、または世代を超えて交代で使用することにより感受性個体が温存される。
- 選択プロセスによる抵抗性昆虫の頻度の増加に遅れ
 - ⇒ 適応度コスト、感受性個体の流入による感受性個体頻度の回復
 - ⇒ 新規な作用機構の剤の開発による剤の入れ替え
- 高薬量施用、複数剤同時施用 → コスト、環境負荷



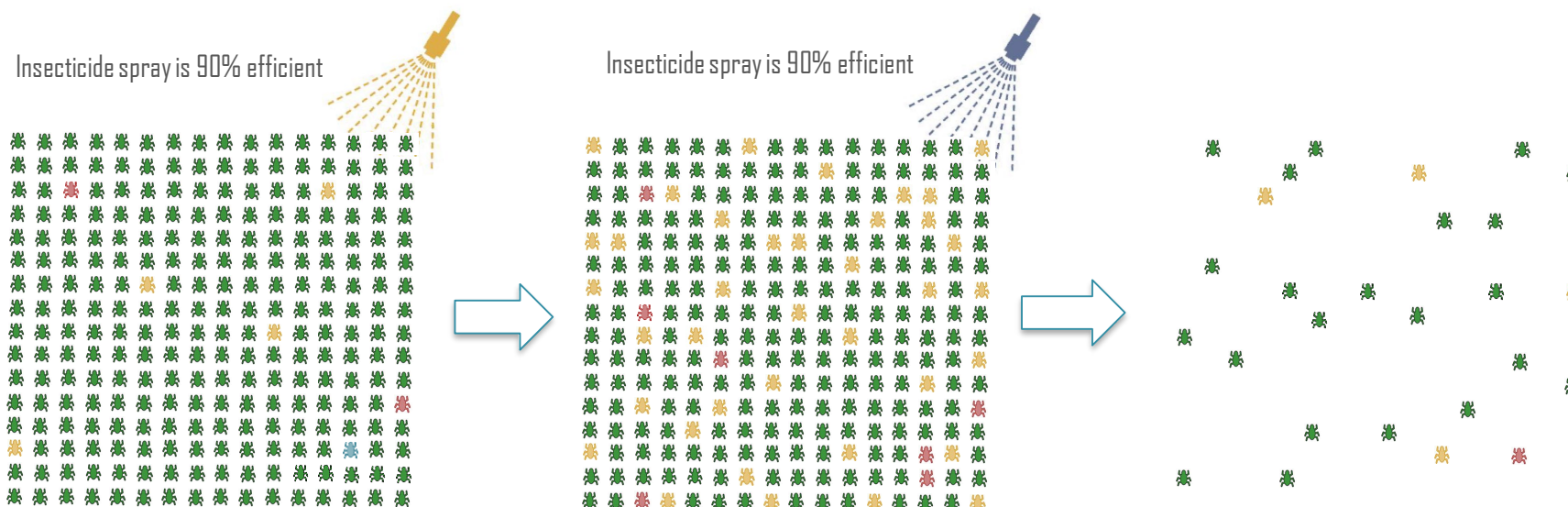
についての



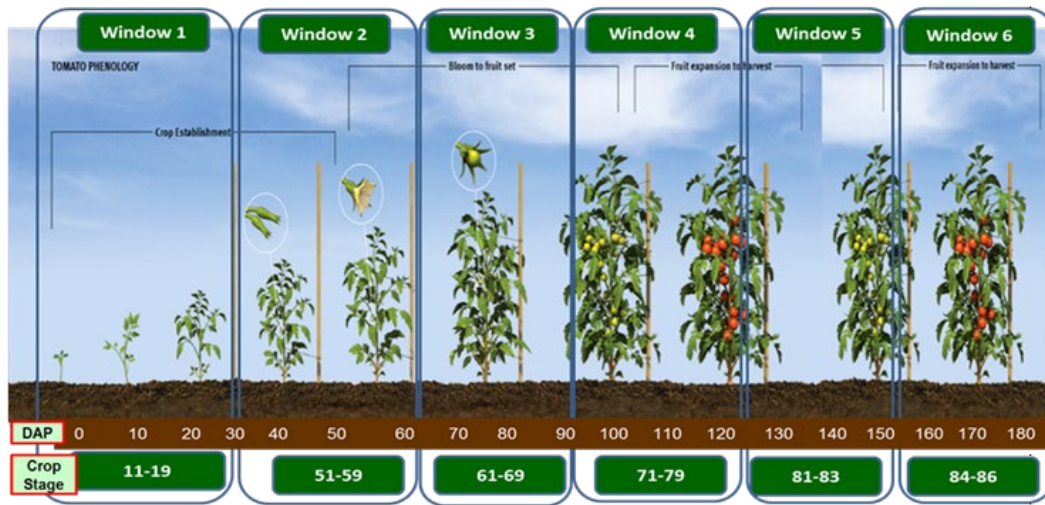
Susceptible insect



Insect with resistance mutation



“MoA Window”: Separate Season into 30 Day Windows



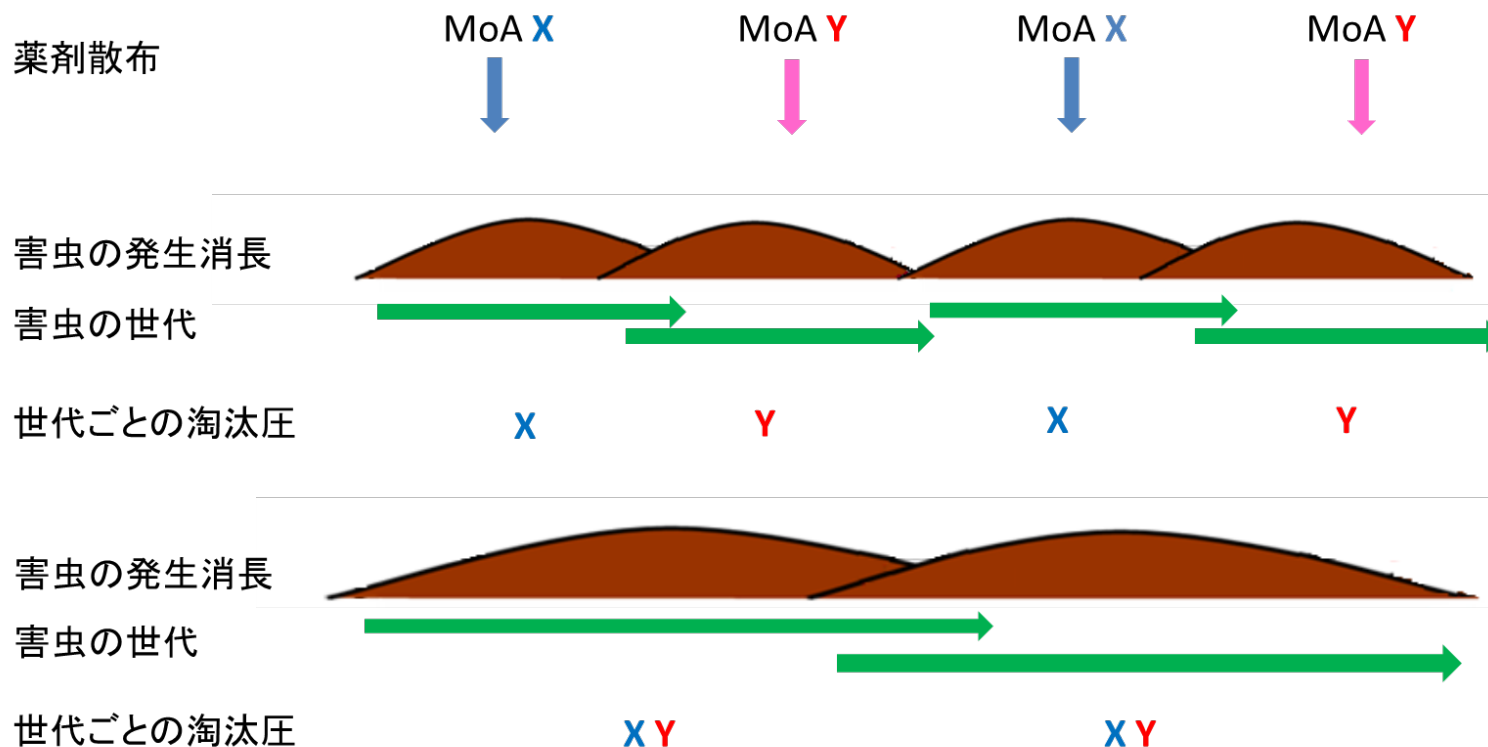
Use single or Sequential application(s) depending on residual activity of treatment but covering only one window of approximate 30 days.



MoA Rotation Concept: Examples of good and poor IRM rotation practices:

<p>Year 1</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p> <p>Year 2</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p>	✗	<p>No Alternation/Rotation</p> <p>High selection pressure. No recovery of sensitive population.</p>
<p>Year 1</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p> <p>Year 2</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p>	✗	<p>Rotation Within a Generation</p> <p>Consecutive generations exposed to same MoAs. Selection pressure over all generations. Risk of resistance development for both MoA</p>
<p>Year 1</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p> <p>Year 2</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p>	✓	<p>Rotation Between Generations</p> <p>Consecutive generations are not exposed to same MoA. Break in selection pressure between generations allows recovery of susceptible population.</p>
<p>Year 1</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p> <p>Year 2</p> <p>1st Gen ↑↑ 2nd Gen ↑↑</p>	✓	<p>Rotation Within and Between Generations</p> <p>Ideal situation for lower selection pressure. May not be practical due to limited number of effective products with different modes of action.</p>

- 同じ薬剤を連続して使用せず、異なる作用機構分類グループの薬剤をローテーションして使用する。
- 害虫の世代期間に基づいて防除を計画する。



「1世代内で複数回の防除が必要で、なおかつ使用できる剤が限られている場合において、1つの世代内で同一作用機構の剤を複数回使用する。」

→ 連続した2世代にわたって同じ作用機構の剤で淘汰することの回避

- 1つの世代内で同一作用機構の剤を複数回使用することは、効果についても、淘汰圧についても“打ち漏らし”の低減の域を超えない。散布水量の低い海外においては、あるいは処理圃場外部からの感受性個体の侵入が多く、散布回数が多い場合は、、、
 - 同じ作用機構で異なる殺虫スペクトルを持つ2剤の近接散布、効果に生育ステージ依存性が高い剤の連続散布においては有効な考え方 → 同じ世代内に限る
- ✓ Bt殺虫剤散布、天敵、物理的防除剤などの化学的防除以外の害虫密度の制御や抑制に有効なあらゆる手段を講じる

- 異なる作用機構分類グループ (MoA クラス) の薬剤をローテーション使用
- 害虫の世代に基づき防除を設計
 - 使用できる剤が限られている場合においては、1つの世代内で同一作用機構の剤を複数回使用を考えるが、耕種的防除や生物的防除を取り入れる。
- Bt殺虫剤散布、抵抗性品種、無防除区の設定や輪作など、化学的防除以外の害虫密度の制御や抑制に有効なあらゆる手段を講じる
- 実際の防除計画・指導の場面においては、
 - 虫種ごとに世代の長さに応じて防除を計画するのは無理
 - チョウ目害虫については30日、アブラムシ・ダニ等については15日と考える
 - 害虫の消長を把握して防除を計画するのは困難
 - 農家の防除慣行を考慮して作物の生育ステージに関連付けた防除のブロックを設定

- チョウ目害虫の防除については30日間、アブラムシ・ダニ等の防除については15日間を目安に、農家の防除慣行を考慮して作物の生育ステージと地域の害虫発生消長に関連付けた防除のブロックを設定。
- 異なる作用機構分類グループの薬剤をローテーションで施用（隣り合うブロックで同じ作用機構分類グループの剤を使用しない）。
- 使用できる剤が限られている場合においては、1つの世代内で同一作用機構の剤を複数回使用も考えるが、極力、物理的防除や生物的防除を取り入れる。
- 可能な限りブロック式ローテーションを取り入れる → 複数剤同時施用と同様の効果
- Bt殺虫剤散布、抵抗性品種、無防除区の設定や輪作など、化学的防除以外の害虫密度の制御や抑制に有効なあらゆる手段を講じる。

IRACはESAの2022大会において混合剤の使用を主題としたシンポジウムを計画(未公表)
the annual meeting of The Entomological Society of America (Vancouver, 13-16th Nov.)

“Putting science behind the art of designing insecticide mixtures for pest and resistance management.”

シンポジウムに続き、ESA会議とは別に、IRACは11月17日に1日間のワークショップを開催し、殺虫剤混合剤のトピックについてさらに議論。混合剤の使用に関するIRACポジションペーパーを更新することを検討

ご清聴ありがとうございました

この資料はIRAC ホームページに公開しております以下の資料の基づいて作成しております。

MoA-Classification version 10.1

Insecticide Resistance Management Guidelines for Lepidopteran Pests v.2.4

Insecticide Resistance Training Basic Module-v1

前提

- MoA XとMoA Yの2剤が使用できる
- MoA Xは現時点で対象害虫の90%を防除できる。

課題

- 散布技術、散布タイミングにより、X剤で70%しか防除できなかった時、90%以上の防除を達成するために次に何を散布すべきか

期待値

90%以上を防除

(理想

Xの1回の散布で90%)

同一世代内にX剤を再度散布

90%の防除に近づく

→ 1回の散布で90%の防除ができた場合と淘汰圧は同じ

同一世代内にY剤を追加散布

90%を超える防除価

→ この世代内でのXについては淘汰圧の更なる上昇はない。

→ 次世代以降の防除で再度 X剤、Y剤を使い続けることになる

前提

- MoA XとMoA Yの2剤が使用できる
- MoA Xは現時点で対象害虫の90%を防除できる。
- **物理的防除剤で60%を超える防除が期待できる**

課題

- 散布技術、散布タイミングにより、X剤で70%しか防除できなかった時、90%以上の防除を達成するために次に何を散布すべきか

期待値

(理想

同一世代内にX剤を再度散布

同一世代内にY剤を追加散布

物理的防除剤を散布

90%以上を防除

Xの1回の散布で90%)

90%の防除に近づく

90%を超える防除価

生存する30%の60%以上を防除→90%を超える防除

- MoA XとMoA Yの2剤が使用できる
- 物理的防除剤で60%を超える防除が期待できる
- MoA Xは現時点で対象害虫の90%を防除できる、
- 散布技術、散布タイミングにより、70%しか防除できなかった時、次に何を散布すべきか
 - 理想・期待値 90%を防除
 - X剤を再度散布 90%の防除に近づく
 - Y剤を追加散布 90%を超える防除価
 - 物理的防除剤を散布 生存30%の60%以上を防除→90%を超える防除

After working with IRM modelling over the past years, I can state that there is no simple answer to the question which is the best IRM approach to manage resistance. The success of an IRM approach depends on too many biological and environmental variables to be easily summarized, but most importantly it also critically depends on socio-economics.

We (Syngenta) do have modeling data that shows window applications can be better than straight rotations, but this is going to depend on the crop/pest/agronomy.

There are also 'socio-economic considerations, when recommending block/window applications...

1. Fixed windows based on calendar dates are easy to remember.
2. Not many crops/pest/regions have enough insecticide MoAs to effectively use a basic rotation strategy.
3. In some agronomic systems, growers will buy products for more than one application and a basic rotation can be wasteful.

過去数年間にIRMモデリングもとりくんだ結果として、抵抗を管理するための最良のIRMアプローチである質問に対する簡単な答えはないと言えます。IRMアプローチの成功は、簡単に要約できないほど多くの生物学的および環境的変数に依存しますが、最も重要なことは、社会経済学にも決定的に依存しているということです。

私たち(シンジェンタ)は、ストレートなローテーションよりウィンドウアプリケーションがより優れていることを示すモデリングの結果を持っています。しかしこれは作物/害虫/農学に依存します。

ブロック/ウィンドウアプリケーションを推奨するにおいて、社会経済的な考慮もあります...

1. カレンダーの日付に基づく固定ウィンドウは覚えやすい
2. 単純なローテーション戦略を効果的に使用するのに十分な数の殺虫剤MoAを持っている作物/害虫/地域は多くない
3. 栽培システムによっては、農家は複数回の散布向けに製品を購入するため、単純なローテーションでは無駄になる可能性がある