

殺虫剤抵抗性の進化遅延手段としての複数剤同時使用と防除強度の最適化

簡易表題：複数剤使用と防除強度の抵抗性進化への影響

須藤 正彬¹

masaaki@sudori.info

¹ 農研機構 植物防疫研究部門 〒428-8501 静岡県島田市金谷猪土居 2769

Key factors in delaying pesticide resistance evolution: Modeling combinations of active ingredients and their concentration levels

Masaaki Sudo¹

¹ Institute for Plant Protection, NARO; Kanaya Tea Research Station, 2769 Shishidoi, Kanaya, Shimada City, Shizuoka 428-8501, Japan.

Abstract: This review focuses on two potential strategies for pesticide resistance management: mixtures of chemicals with different modes of action, and the optimization of control intensity (i.e., pesticide concentration and the rate of pest exposure to pesticides). By comparing and re-modelling several theoretical studies, the review elucidates the principles by which these approaches delay resistance evolution and assesses their practical feasibility for pesticide use. The principle underlying mixtures is historically termed “redundant kill,” whereby individuals resistant to one pesticide are eliminated by another. In contrast, the high-dose/refuge strategy in Bt crops delays resistance by applying high concentrations that kill even heterozygotes within treated fields, while maintaining refuges where pests survive regardless of genotype, and utilizing pre-mating dispersal to prevent mating among resistant survivors. Although high doses have been considered impractical for conventional pesticides, a recent dose–response modelling study indicates that mixtures can delay resistance using realistic concentrations (within several times the current label doses). Furthermore, in mixtures, even without refuges, the fates of the pests within the field are separated into “killed by multiple agents” or “surviving without exposure,” thereby delaying resistance. This proactive containment of resistance alleles contrasts with the “postponement” of resistance achieved by rotational application.

Key words: Evolutionary genetics; metapopulation dynamics; insecticide; pyramiding; probit analysis

本レビューのコンパニオンサイト <https://github.com/sudoms/rmr> に作図コードを示す。

はじめに：進化現象としての殺虫剤抵抗性

害虫管理の目的は、農業害虫であれば圃場、衛生害虫であれば人間の居住環境周辺に生息する害虫がもたらす、負の生態系サービス（農作物の収量低下、ヒトや家畜・植物が罹患する病気の媒介）の緩和である (Zhang et al. 2007; Von Döhren and Haase 2015)。その手段の一つとして、殺虫や成長制御等の効果を有する農薬を用いた化学防除により、害虫の密度を下げるのが試みられる。殺虫剤抵抗性の発達は、このような化学防除に起因する害虫集団の急速な小進化である (Georghiou and Taylor 1977a; Palumbi 2001; Tabashnik et al. 2023a)。

ある害虫の地域個体群に、何らかの遺伝的要因によって殺虫剤の影響を受けにくい個体（抵抗性個体）が、剤の本来の効果を呈する個体（感受性個体）と共に存在するとき、常用濃度での殺虫剤使用は感受性個体の数を優先して減らす。ここに適応度の差が生じ、抵抗性を司る対立遺伝子（抵抗性アリル）の頻度、ひいては抵抗性個体の数や割合が個体群内で次第に増加する。このように、遺伝的基盤に由来して生物集団の薬剤感受性が低下することを「抵抗性」と呼ぶ (Tabashnik et al. 2014)。生物学者のコミュニティや FAO 等の国際機関が定義するところの「抵抗性発達」は、抵抗性の遺伝的基盤たる抵抗性アリルの頻度が増加する過程そのものを指す (FAO 2012; Tabashnik et al. 2023a)。一方で農薬業界に起源を持つ Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) 等の団体は、薬剤感受性が低下した結果、剤が期待される防除効果を達成できなくなることを「抵抗性発達」と定義する (<https://irac-online.org/training-centre/resistance/>, accessed in 2025/07/27)。

昆虫やダニにおける抵抗性アリルの起源として、ある有効成分を含む殺虫剤が上市され圃場の害虫集団に選択圧が掛かり始める前から、集団中に多型として存在している変異 (standing variation) と、剤の使用開始後に新しく出現した突然変異 (*de novo* mutation) の双方が知られる (Hawkins et al. 2019)。殺菌剤や除草剤では剤そのものが変異原となる可能性も論じられているが、殺虫剤においては剤の使用有無と無関係なバックグラウンドの突然変異率に従って、抵抗性アリルが集団に供給されると考えられている (Gressel 2011; Hawkins et al. 2019; Gambhir et al. 2021)。ただし選択圧が存在しなければ、アリル頻度は遺伝的浮動に従いランダムに変動するため、突然変異等で供給された低頻度のアリルは高確率でいずれ集団から消失する (Crow and Kimura 1970)。

抵抗性の発達過程を扱う理論研究の多くは、単純化のために standing variation および *de novo* mutation によるアリルの供給と、浮動による消滅の効果の総和を考える。すなわち初期状態では、抵抗性アリルが何らかの低頻度で平衡状態にあると仮定して値を固定し、その状態から剤を用い始めたときのアリル頻度増加をモデル化している (Comins 1986; Helps et al. 2017; Slater et al. 2017; Sudo et al. 2018; Madgwick and Kanitz 2023)。過去の実測例に基づき、しばしば初期値は 10^{-6} から 10^{-3} の間で仮定される (Gould et al. 1997; Andow and Alstad 1998; Gould 1998; Helps et al. 2020)。

抵抗性管理の出発点は、このアリル頻度増加を律速する要因を特定し、人為的に操作可能なものと、不可能ないし現実的に困難なものを弁別することである (Georghiou and Taylor 1977b, a; Roush 1989; 山本 2012)。抵抗性に関与する遺伝子自体の個数や、抵抗性アリルの優性度といった遺伝学的要因、害虫の個体群増殖率や食性、移動性等の生物学的要因は、抵抗性発達速度に影響するが人間の制御が及ばない領域とみなされてきた (Georghiou and Taylor 1977b; Sudo et al. 2018)。ただし近年では CRISPR に基づく

74 遺伝子ドライブにより、ショウジョウバエの室内系統において抵抗性を示す点突然変
75 異の塩基配列を感受性に戻し、飼育集団の抵抗性アレル頻度を低下させる試みに
76 成功している (Kaduskar et al. 2022)。

77 一方で殺虫剤の使用量（濃度）や、散布タイミングおよび場所の選定については、
78 既存の防除体系や法令との兼ね合いを考慮しつつも、抵抗性進化を遅らせる工夫の余
79 地がある (Georghiou and Taylor 1977a; 山本 2012)。このように進化を遅延もしくは抑制
80 するように意図された、薬剤の基本的な使用方針を抵抗性管理戦略 (resistance
81 management strategy) と呼ぶ (REX Consortium 2013)。とりわけ農業現場に実装可能な殺
82 虫剤抵抗性管理戦略は、全く剤を使わないという自明な選択肢を除けば、基本的に
83 「殺し方を調整することで抵抗性アレルの相対適応度 (relative fitness) を下げる」こと
84 を指す (Roush 1989)。感受性個体を人為的に増やして放飼することも理論的には可能だ
85 が、農業害虫の抵抗性管理手段としては実用化されていない (Roush 1989)。

86 抵抗性遅延の基本方針と抵抗性管理戦略の歴史的展開

87 殺虫剤抵抗性の発達を遅らせるべく、幾つかの管理方針が検討されてきた。歴史的に
88 は以下の3つに大別される (Sutherst and Comins 1979; Georghiou 1983, 1994)。

89 まず意図的に防除圧を弱める「緩和 management by moderation」である。散布頻度や
90 濃度を下げる、残効の短い薬剤を選ぶ等の手段が含まれる。殺虫剤やその他の強力な
91 害虫防除手段の使用を控える保護区（英語では refugia もしくは refuge：後者はより明
92 確に設置された区画を意味する）の設置も、当初は「緩和」の手段として提唱された
93 (Georghiou 1983)。これらの策により多数の感受性個体が生き残れば、理論上は抵抗性
94 アレルの適応度を感受性並みに抑えられる (Tabashnik and Croft 1982; Roush 1989)。しか
95 し個体群密度を抑えられなければ、害虫管理としては意味がない。

96 緩和と対比されるのが、防除圧を強めて抵抗性個体をも殺す「飽和 management by
97 saturation」である。薬剤濃度を上げる、もしくは共力作用を持つ物質を殺虫剤に併用し
98 て害虫の解毒活性を下げる (Georghiou 1983) 等の方法が提案された。ただし高濃度散布
99 が可能な場合でも、殺虫剤の残効期間に加入した害虫個体は低濃度の成分に晒される
100 ことから、少なくとも単一の有効成分における「飽和」の実効性は、当初より疑問視
101 された (Georghiou 1983; May and Dobson 1986; Roush 1989)。

102 最後が「多重攻撃 management by multiple attack」である。作用機作が異なる複数系統
103 の殺虫剤を用いれば、1 遺伝子座当たりの選択圧を抑えつつ、害虫個体群に対する防除
104 圧を維持できるかもしれない。この原則に基づく抵抗性管理戦略として、歴史的にロー
105 テーション (rotation)、混用 (mixture)、そしてモザイク (mosaic) が議論の俎上
106 にあった (Mani 1985; Roush 1989; REX Consortium 2013; Madgwick and Kanitz 2024)。

107 時間経過に応じて、あるいは害虫の世代ごとに異なる剤に切り替えて防除を行うロー
108 テーション戦略（英語では alteration ともいう）の着想は、DDT が大規模に使用さ
109 れ、急速な抵抗性発達が問題視された 1950 年代に遡る (Coyne 1951; Cutright 1959)。複
110 数剤の混用（もしくは混合剤の散布）による抵抗性の発達遅延も、同時期に生まれた
111 アイデアである (Asquith 1961; Georghiou 1983; REX Consortium 2013; Madgwick and Kanitz
112 2024)。ただし集団遺伝学モデルを用いて混用戦略の下での抵抗性進化速度を評価する
113 試みは、1980 年代に本格化した (e.g. Mani 1985; Comins 1986)。

ローテーション戦略による抵抗性発達の遅延効果は、基本的には各剤による選抜の時間的な先延ばしである (Sudo et al. 2018)。すなわち作用機作の異なる（しばしば RAC コード等で区別される）殺虫剤 A, B, C, ... を害虫の世代ごとに交互に使用するならば、A 剤に対する選択圧は、他の剤を使用する世代には掛からないはずだ (<https://irac-online.org/training-centre/resistance/management/>, accessed in 2025/07/27)。最終的に全ての剤に抵抗性が発達するまでの持続期間は、各剤の持続期間を単純に足した値になる (Roush 1989; Sudo et al. 2018)。あるいは抵抗性アリルが大きな適応度コストを持つ場合、たとえば抵抗性個体の産子数が感受性個体よりも小さければ、他の剤で防除している間に最初の剤への感受性が多少とも回復し、抵抗性の顕在化を長期間防げるかもしれない (Yamamura 2021)。

一方、各害虫個体（世代）に複数系統の殺虫剤を用いる混用戦略は、一般に **redundant kill** と呼ばれるメカニズムで説明されてきた（日本語の定訳は無いようだ）。害虫の集団が同一世代内で、2 系統以上の有効成分に相次いで曝露されると、両方に抵抗性アリルを揃えた極めて稀な個体以外は死亡する。よって抵抗性アリルの大部分は、次世代に引き継がれないだろう (Roush 1989; Madgwick and Kanitz 2023)。このメカニズムの詳細は本レビュー中盤で論じるが、圃場内の一部の害虫が薬剤への曝露を逃れる場合には、ローテーションがもたらす相加的な抵抗性遅延効果を大きく上回りうる (Mani 1985)。ただし交差抵抗性が存在する場合、すなわち単一のアリルが両方の剤への抵抗性を付与する状況下では、**redundant kill** の効果は減じるとも考えられている (Roush 1998; Tabashnik et al. 2009)。

また圃場ごとに異なる剤を同時期に用いるモザイク戦略のアイデアは、Muir (1977) および Curtis et al. (1978) に端を発する。しかし Mani (1989) や Roush (1989) のモデルを用いた検討により、モザイクは極めて限定的な状況下でのみ抵抗性発達を遅延しうるとの見解が、1980 年代中には一般化した (REX Consortium 2013; Sudo et al. 2018; Madgwick and Kanitz 2024)。というのも、モザイク戦略において特定圃場で 1 つの薬剤を使用し続けると、圃場内の当該剤の抵抗性アリル頻度が増加する。これを薄めるには周囲からの感受性個体の流入を待つ必要がある。しかしモザイク戦略では隣接圃場は別の剤で防除されるため、無防除の保護区を設置した場合と比べて流入源となる害虫個体群サイズが小さく、感受性アリルが十分に供給されないのである。

これらの議論を経て 1980 年代終盤には事実上、殺虫剤抵抗性の管理原則としては専ら多重攻撃、中でもローテーションが取り沙汰されるようになった。混用の有効性に否定的な結果が、幾つかの検証実験で示されたことが主な理由である (REX Consortium 2013)。中でも、混合剤の片方の成分において既に抵抗性が発達していると **redundant kill** の前提が崩れるため、短期間で両方の成分に抵抗性が発達するという Curtis (1985) の指摘は、特にマラリアを媒介する蚊の抵抗性管理において混用戦略が忌避される契機となった (Levick et al. 2017)。IRAC も長年、殺虫剤の作用機構分類とそれに基づくローテーション散布を、抵抗性管理の基幹手段に位置づけてきた (Sparks et al. 2021)。

高薬量・保護区戦略

一方で少なくとも 1970 年代には、「飽和」に基づく抵抗性発達遅延は保護区の設置を要するとの考えが生まれていた。今日では高薬量・保護区戦略 (**high dose/refuge strategy**) として知られる概念である (Comins 1977; Taylor and Georgiou 1979)。

高薬量という用語は、しばしば二倍体生物の「機能的劣性 functional recessiveness」の実現に十分な薬剤濃度として議論されてきた (Curtis et al. 1978; Taylor and Georgiou 1979; Alstad and Andow 1995; Gould 1998; 鈴木 2012)。なお本レビュー中盤以降で述べるように、高薬量・保護区戦略の動作原理上、二倍体の遺伝様式は必須ではない (Helps et al. 2017; Yamamura 2021)。とはいえ歴史的に議論が混交してきたことを踏まえ、まずは機能的劣性を前提とした「伝統的な」高薬量・保護区戦略の原理説明を紐解く。

ある二倍体生物の自由交配集団において抵抗性アリル頻度が p であるとき、抵抗性アリルをホモで持つ個体は p^2 の頻度でしか出現しない。一方でヘテロ個体は集団中の $2p(1-p)$ を、感受性ホモ個体は $(1-p)^2$ を占めることが Hardy-Weinberg の法則から期待される。すなわち p が 10^{-3} といった小さな値であれば、感受性ホモは抵抗性ホモの数万倍以上の個体数を擁するわけだ。

高薬量・保護区戦略では、まず主な防除対象の圃場（施用区）で、ヘテロ個体（特に幼虫等の若齢個体）を殺すに十分な高濃度で殺虫剤を使用する。そして施用区内で生き残った抵抗性ホモ個体同士の交尾（同系交配）を防ぐため、感受性個体の供給源である保護区が、施用区圃場に近接して設置される。

アリル頻度 p が十分に低く、施用区に対する保護区の面積割合がある程度確保されており、かつ交配前に害虫個体が圃場間を移動分散する性質を持つならば、施用区内の抵抗性ホモ個体の大半は（保護区から流入した）感受性ホモ個体と交配し、子はヘテロ接合となるだろう。子世代においてもヘテロ個体を殺すに十分な濃度の殺虫剤が使われるので、結果的に施用区由来の遺伝子の大半は、施用区と保護区を合わせた遺伝子プールに寄与することなく排除される。このプロセスが理想的に推移すれば、地域全体の抵抗性アリル頻度は長期にわたって保護区と等しい、すなわち最初の値 p 付近に留まり続ける (Ives and Andow 2002; Takahashi et al. 2017)。

高薬量・保護区戦略は、施用区内の害虫密度を低く抑えつつ、抵抗性を長期間遅延しうる点で画期的なアイデアであった。とりわけ食害の大部分が移動能力に乏しい幼虫によって引き起こされ、かつ羽化成虫が交尾相手を探して圃場間を飛翔する生活史を持つ、多くのチョウ目のような害虫においては、幼虫への徹底的な防除により施用区から保護区へのヘテロ個体の逸出を抑止できる。ゆえに保護区の汚染、すなわち抵抗性アリルが保護区側に定着して系全体の頻度 p が上がる事態を防ぎ、大きな遅延効果を得られるだろう (Comins 1977; Takahashi et al. 2017; Sudo et al. 2018)。この本戦略の特質は、メタ個体群の観点では保護区から施用区への転入超過、いわゆるソース・シンク動態を人為的に発生させ長期間の進化遅延を目指す手法としても解釈されてきた (Caprio 2001; Alexander et al. 2014)。

しかし殺虫剤の抵抗性管理では、今のところ高薬量・保護区戦略は主流となっていない (鈴木 2012; REX Consortium 2013; IRAC 2024)。高薬量の実現可能性が、幾つかの側面から疑問視されたためだ (May and Dobson 1986; Gould 1998)。まず問題となるのが散布後の残効期間、つまり感受性個体の致死量に近い低濃度の有効成分が、圃場に残った状態である。この戦略の成否は上述の通り、ヘテロ個体を次世代の繁殖に関与させない点に懸かっている。害虫の成長タイミングが残効期間に差し掛かり、一部個体が低薬量で曝露されてしまうと、ヘテロ個体が生存し抵抗性が速やかに発達するだろう (South et al. 2020; Hobbs and Hastings 2025)。よって過去の理論研究では、残効が短い剤が抵抗性遅延に有利と考えられてきた (Tabashnik and Croft 1982; Roush 1989)。

さらには高薬量散布における、殺虫剤の原体コストや環境負荷も問題視された。ヘテロ個体の大部分を殺して抵抗性を遅延させるには、優性度の値にも依存するが、野外環境下で感受性ホモ個体の 99% 以上を殺せるほどの高濃度が必要と考えられてきた (Taylor and Georgiou 1979; Gould 1998)。一方、米国環境保護庁 (EPA) は次節で扱う Bt 作物の抵抗性管理方針の策定に際して、感受性個体の致死量の 25 倍以上の高濃度を高薬量と定義した (EPA 1998; Gassmann 2021)。またこれを満たすための条件を、室内検定で感受性個体に 99.99% 以上の死亡率と定めた (LD_{99.99} : ヘテロ個体においても LD₉₅ を達成しうる目安を意味する) (EPA 1998)。

Bt 作物における高薬量・保護区戦略の実装

高薬量の実現という問題を解決したのが、1990 年代初頭に遺伝子組換え技術を用いて作出された害虫抵抗性植物、いわゆる Bt 作物である。感受性ホモ個体にはほぼ 100% の死亡率が得られ、かつ Bt 毒素 (昆虫病原菌である *Bacillus thuringiensis* が産生する Cry タンパク質) を植物体の全身で産生し続けるため、上述のコストや低薬量曝露の問題が生じにくい (Perlak et al. 1991; Gould 1998)。さらに 21 世紀に入ってから、2 種類以上の Bt 毒素を同時に産生させる (pyramiding) ことで抵抗性発達の抑制効果を増強した、第 2 世代の Bt 品種 (stacked trait variety) の開発が進んだ (Ives et al. 2011; Tabashnik et al. 2013; Gassmann 2021)。

Bt 作物においては、高薬量品種の植え付けと生産者レベルでの保護区の設置義務をセットとした政策が、1990 年代中盤の実用化時点から抵抗性管理の主軸に据えられている (Gould 1998; 森下 2019)。たとえば EPA の基準では米国のコーンベルト地帯のトウモロコシ生産者は、単一種類の Bt 毒素を産生する品種を栽培する場合は圃場総面積の 20%、複数毒素を産生する第 2 世代 Bt 品種では 5% を、非 Bt 品種とすることが義務付けられている (<https://www.epa.gov/regulation-biotechnology-under-tsca-and-fifra/insect-resistance-management-bt-plant-incorporated>, accessed in 2025/07/27)。これらの政策により、高薬量条件を達成している Bt 品種に対する抵抗性害虫の蔓延は、四半世紀にわたって概ね抑制されている (Gassmann et al. 2011; Huang et al. 2011; 森下 2019; Tabashnik et al. 2023b)。また保護区の設置が長年義務化されてこなかった一部の国 (例: 中国) や、設置義務の生産者による遵守率が低い国 (例: インド) でも、天然の保護区、すなわち他の作物や自然植生の寄主植物に依存する形で、Bt 品種への抵抗性発達はある程度遅延されている (Carrière et al. 2020; Tabashnik et al. 2023b)。

それでも Bt 品種への圃場での抵抗性発達は、米国、インドおよびブラジルを中心に、2023 年までに 20 例以上報告されている (Tabashnik et al. 2009, 2023b; Farias et al. 2014)。なお Bt 品種等の遺伝子組換え作物の種子販売企業に対し、生産者への事前教育と販売後の定期的なモニタリングを含む「遵守確保プログラム」の策定が EPA によって義務付けられている (立川 2007; EPA 2017)。よって少なくとも Bt 品種を導入する米国の生産者は、抵抗性管理の事前説明を受ける必要があるにもかかわらず、米国の Bt コーンにおける保護区設置基準の遵守率は年々低下している (Martinez 2014; Brown 2018)。

生産者が保護区設置基準を無視するならば、出荷段階で非 Bt 品種の種子を混ぜることで、強制的に株単位の保護区を設置させるアイデアが refuge in a bag (RIB) である (Yang et al. 2015)。この手法を取り入れた種子は、複数毒素を産生する第 2 世代 Bt 品種

に限り、米国の一部地域で 2010 年から認可されている (Onstad et al. 2011; Yang et al. 2014, 2015)。しかし虫の行動圏に対して保護区の粒度が低いため、感受性個体が成長過程で毒素を取り込む可能性があり、一定の区画幅で非 Bt 品種だけを植え付けた保護区 (structured refuge) よりも実効性に劣る (Caprio 2001; Onstad et al. 2011)。さらには Bt 品種と非 Bt 品種の交雑リスクが、structured refuge よりも高いという問題がある (Yang et al. 2014)。

このように Bt 作物においては、高薬量・保護区戦略を主軸とした抵抗性管理政策が策定され、保護区のサイズや粒度、害虫の移動性を考慮した精緻なモデル研究 (Caprio 1998, 2001; Ives and Andow 2002) が進展した。加えて圃場での抵抗性モニタリング (Andow and Ives 2002; Tabashnik et al. 2009; Andow et al. 2016)、および環境経済学的な観点からの管理政策の検討 (Ambec and Desquilbet 2012; Brown 2018) も進み、科学的知見に基づいて保護区設置基準の見直しが行われた (Matten and Reynolds 2003; Matten et al. 2012)。一方、Bt 作物での経験は (少なくとも 2000 年代終盤までは) 殺虫剤の抵抗性管理に積極的には反映されなかったことが、論文間での著者グループや被引用ネットワークの解析等を通じて明らかにされている (REX Consortium 2007, 2010)。

2010 年代以降の殺虫剤抵抗性モデル研究と残された課題

殺虫剤の抵抗性遅延手段としてローテーションと混用 (混合剤) のどちらが有効かという議論を、世界的に再燃させたのが REX Consortium (2013) によるレビューである。彼らは過去の理論モデルおよび、害虫の飼育集団や屋外における抵抗性選抜実験の結果を集約し、混用の抵抗性遅延効果がローテーションを上回るとの結論が、理論研究では大半 (16 例中 14 例) を占めることをあらためて示した。

一方で実証研究の過半数 (8 例中 5 例) は、両戦略間に遅延効果の差を見いださなかった。REX Consortium (2013) によれば考えられる理由として、まず現実世界の抵抗性選抜実験では、十分な実験期間の確保が困難である。この問題への対処として、多くの実験が抵抗性アリの初期頻度が既に高い ($> 10^{-3}$) 状態から開始されていた。同様に実験途中での害虫全滅を防ぐ手段として、多くの研究が保護区を設置する代わりに、薬剤の施用濃度を下げる形で集団中の生存個体数を確保していた。これにより機能的劣性が確保されにくくなる。総括すると、理論が示す混用の比較優位が、総じて速い抵抗性発達により覆い隠されがちな実験条件となっていた。

ほぼ同時期に鈴木 (2012) および山本 (2012) も、混用と保護区を組み合わせた殺虫剤抵抗性管理の可能性を提起した。彼らは、殺虫剤の高濃度散布による機能的劣性の実現性を議論する上で、経済上の可否に加え情報不足を指摘している。とりわけ鈴木 (2012) が問題視したのが、殺虫剤の散布むら、すなわち圃場内における有効成分濃度 (あるいは用量: ドーズ) の空間的異質性が十分に調べられてこなかったことである。なお鈴木 (2012) は散布むらを、高薬量の実現を阻害するマイナス要因と考えた。ドーズの空間的異質性が抵抗性発達速度に及ぼす、複雑な効果については後に Yamamura (2021) が理論的に検討しており、その一端に本レビュー後半で触れる。

さて、REX Consortium (2013) への回答として 2010 年代後半から、混用+保護区というコンセプトをあらためて評価する幾つかのモデル研究が登場した。Sudo et al. (2018) は昆虫の生活史を通しての、圃場間移動、薬剤曝露、および交尾といったイベントのタイミングの多様性を考慮した、網羅的シミュレーションを実施した。本研究によれ

ば抵抗性が優性遺伝する、施用区内の討ち漏らしが皆無、かつ成虫が交尾前に圃場間を移動しないといった条件が複合しない限り、基本的に混用と保護区（もしくは混用と大きな討ち漏らし率）の組み合わせは **redundant kill** により抵抗性を長期間遅延する。これは、剤数についてほぼ相加的に留まるローテーションの持続期間を上回る。同様にマラリアを媒介する蚊を対象とした **South and Hastings (2018)** のシミュレーションでも、抵抗性アリの優性度や適応度コストに関する広範なパラメータ領域で、混用が抵抗性を遅延させることが示された。

Slater et al. (2017) および **Helps et al. (2017, 2020)** は、殺虫剤の施用濃度および、散布後の有効成分濃度の減衰パターンについて現実的なパラメータ範囲を想定し、混用と保護区の組み合わせの下で抵抗性が遅延されうる条件を検討した。いずれの研究も、混用のレパートリーとなる複数剤がいずれも高い死亡率を持たないと **redundant kill** が十分に働かないことを強調している。基本的に生産者は防除コストを節約するために、ラベルに記載されている希釈倍率や薬液量の下限側で農薬を散布する傾向があり（鈴木 2012; **Jørgensen et al. 2017**）、このような生産現場の状況が抵抗性発達のリスクを高めている可能性を、理論面からも示すものである。

また **Helps et al. (2017)** および **Yamamura (2021)** は、殺虫剤の施用濃度と死亡率をモデル構造上で接続し、より現実的な施用条件下での抵抗性発達速度を見積もった。**Helps et al. (2017)** は特に、既に単一成分で用いられている殺虫剤 2 剤を混合して抵抗性管理に用いる場合、元々の濃度のまま混合（**full-dose mix**）すべきか、あるいは原体コストを考えて半分の濃度で混合（**half-dose mix**）してもいいのかという問題を提起している。混合剤の開発・普及において決定的に重要な論点だが、**REX Consortium (2013)** においても、また一連の後続研究を踏まえて検討・公表された **IRAC (2023)** の殺虫剤混用ガイドラインでも未だ明確な結論に至っていないため、本レビューの後半で検討したい。なお **Georghiou and Taylor (1977)** のオリジナルの主張に反して、**redundant kill** の実現に有性生殖や二倍体、そして機能的劣性は必須ではないという結論に、**Helps et al. (2017)** と **Yamamura (2021)** はいずれも独立に到達している。

実験や野外観察だけで抵抗性の発達過程を再現するには、時間と労力を要する。集団遺伝学・生態学の理論やコンピュータシミュレーションを用いたモデルは、抵抗性発達を遅延させる汎用的な戦略の開発において、さらには個別の害虫や薬剤に対する抵抗性管理策を立案するためのツールとしても重用されてきた。一方で最近 10 年間の研究動向からあらためて浮上した課題が、モデルによる予測結果を製剤や施用濃度、回数といった現実的な防除指針に結び付け、殺虫剤抵抗性管理における混用戦略の位置付けをアップデートすることである。

このための有力な理論基盤が、最小限のパラメータを用いて抵抗性進化を記述するモデル、次いで防除強度と抵抗性進化速度をリンクするモデル（**May and Dobson 1986; Madgwick and Kanitz 2023**）、そして殺虫剤の濃度ないしドーズと抵抗性進化速度とをリンクするモデル（**Yamamura 2021**）である。本レビューでは以降、これらのモデルの構造を解析し、混用戦略と高薬量・保護区戦略の各動作原理を再定義する。最終的に各モデルによる予測結果を結び付け、現代的な混用戦略の実現可能性を議論する。

なお本レビューの着想元である幾つかの研究は、農林水産省次世代ゲノム基盤プロジェクト「ゲノム情報等を活用した薬剤抵抗性管理技術の開発（PRM07）」の支援を受けて行われた。山中武彦博士、鈴木芳人博士、**David A. Andow** 教授、高橋大輔博士、山村光司博士、山本敦司博士、そして刑部正博先生の各氏にはとりわけ、プロジ

エクト内外でのディスカッションを通じてご指導・ご助言を頂いた。静岡県農林技術研究所の土井誠部長、中野亮平上席研究員の両氏には、次節に示す圃場での抵抗性アリル頻度の実測データの使用をご快諾いただいた。ここに厚くお礼申し上げる。また作図に用いたソースコード等、紙面の制約で含められなかった情報をコンパニオンサイト <https://github.com/sudoms/rmr> に示す。

害虫における抵抗性進化モデルの基本構造

伝統的にどのようなモデルを用いて、殺虫剤ないし Bt 作物への抵抗性の発達過程は概念化されてきたのだろうか。着目する現象や対象生物、抵抗性管理戦略の種類に応じて、各要素をどこまで単純化して扱うかは研究ごとに異なる (Georghiou and Taylor 1977b; REX Consortium 2013)。しかし進化動態を記述するモデルである以上、抵抗性を司るアリルの頻度が、基本変数として導入される (May and Dobson 1986; REX Consortium 2010)。また時間の扱いについて、抗生物質耐性の研究でしばしば用いられる連続時間の疫学モデルとは異なり、殺虫剤および除草剤抵抗性に関する先行研究の大半が、離散世代を仮定した差分方程式を採用している (REX Consortium 2010)。

もちろんモデルは人為的な介入（薬剤選抜：抵抗性管理を目的とした栽培管理上の介入も含む）を扱う必要がある。加えて害虫の圃場間移動、特に保護区からの流入個体が抵抗性進化に及ぼす影響が、Comins (1977) 以来の理論研究における主要テーマの一つであり続けている。特に高薬量・保護区戦略の評価には欠かせない論点である (Comins 1977; Ives and Andow 2002; Sudo et al. 2018; Helps et al. 2020)。ただし実際の害虫個体の移動距離分布を、厳密にモデル化した研究は少ない (REX Consortium 2010; Yamamura 2021)。しばしば用いられる仮定では、施用区と保護区の面積比に応じて世代終わりで個体群を再配分する (e.g. Takahashi et al. 2017) か、あるいはグリッド配置された隣接圃場へ個体が一定確率で移動する (Sisterson et al. 2004; Slater et al. 2017)。

最も単純化した解析では、個体群の再生産にかかる複雑な密度効果を回避するため、頻度モデルが作られる (e.g. May and Dobson 1986)。すなわち個体群サイズは各世代内でのみ変数として保持され、次世代にはアリル頻度の値として持ち越される。この単純化は、抵抗性が発達して防除が失敗しない限り、害虫の個体群密度は環境収容力よりも十分に低いレベルで推移するだろうという仮定に依っている (Sudo et al. 2018)。

空間構造を持ち複数のサブ個体群で構成されるモデル、特に高薬量・保護区戦略を扱う研究では、各世代の施用区内で生き残る虫の数と保護区から流入してくる数の大小関係が特に重要であるため、世代終わりにリセットする場合も含め、1 世代内の動態ではサイズが変数として保持される (Sudo et al. 2018)。ごく一部のモデルが技術上の要請から、時には作物への被害（被害許容水準を超過するリスク）を見積もる手段として、害虫個体数ないし個体群密度を独立した変数として、世代をまたいで保持する (Peck and Ellner 1997; REX Consortium 2010; Martinez et al. 2018; Sudo et al. 2018)。

遺伝様式も何らかの形で仮定される。特に二倍体生物を取り扱うモデルでは、抵抗性遺伝子の優性度が重要な検討対象である。また機能的劣性の表現として、薬量の少→多を優性度の大→小で扱うことも往々にしてある (Alstad and Andow 1995; REX Consortium 2010; Takahashi et al. 2017)。抵抗性アリルの保有に伴う適応度コストも一部のモデルで扱われるが、省かれることも多い (REX Consortium 2010, 2013; Sudo et al.

2018; Yamamura 2021)。一方、シミュレーション途中での突然変異 (*de novo mutation*) による抵抗性アレルの追加や、遺伝的浮動による抵抗性アレルの消失については、そのような偶然性の効果に特化した理論研究以外では省略されることが大半である (REX Consortium 2010)。

現実の抵抗性はしばしば、量的遺伝に従って生じる。たとえば日本で知られているワタアブラムシ *Aphis gossypii* Glover (カメムシ目アブラムシ科) のネオニコチノイド剤抵抗性は、cytochrome P450 遺伝子の発現に関する量的遺伝である (Hirata et al. 2017)。しかし抵抗性進化に関する過去の理論研究の 9 割超が、単一の突然変異による大幅な感受性の低下 (典型的には作用点変異) を仮定している (REX Consortium 2010)。これは 1 つには立式の容易さが好まれるため (REX Consortium 2010) であり、また野外で観察される高度抵抗性 (これには除草剤や殺菌剤への抵抗性も含む) の多くが、1 塩基置換による作用点変異だからである (Roush and McKenzie 1987; REX Consortium 2010; Van Den Bosch et al. 2011; Hawkins et al. 2019; Madgwick et al. 2024)。

本レビューでは最初に、幾つかの先行研究で用いられてきた、最小構成の抵抗性進化モデルを導入する (May and Dobson 1986; Madgwick and Kanitz 2023, 2024)。このモデルは以下の点において極めて単純化されている。遺伝様式や倍数性、交配過程が無視され、生活史はブラックボックス化される。また具体的な薬剤施用の条件に基づいて圃場内での生存率を計算する代わりに、抵抗性と感受性の各系統の適応度を天下りの導入し、1 世代通算での抵抗性アレルの増加を見積もる。

最も単純な抵抗性進化モデル

単純な抵抗性進化モデルとして、単数体かつ離散世代を考える。ただし本節で導入するモデルの式は、そのまま連続世代にも適用できる。全ての世代で一貫して、同じ単一有効成分の殺虫剤による、同強度の防除が実施されると仮定する。また空間構造として単一の圃場 (施用区) のみを置き、保護区や圃場外の野生ホスト植物といった、薬剤散布の対象とならないサブ個体群の存在を想定しない。本レビューにおいて、この仮定は後半で緩められる。

抵抗性ないし感受性アレルを持つ個体 (抵抗性系統、感受性系統) の適応度こと ω_R , ω_S を、卵から卵までの 1 世代分の生存率として定義する。よって個体群の再生産率という意味での適応度を計算するときは、産卵数を乗じる必要がある。本レビューでは抵抗性アレルの有無に関わらず、産卵数は等しいと仮定する。各適応度は正の実数であり、また防除強度を一定としたため世代に依存しない値である。

さらに抵抗性系統の相対適応度を $\omega = \omega_R / \omega_S$ とおく。薬剤防除下では通常 $\omega > 1$ が仮定される。なお先ほど述べた通り、防除が行われているので害虫密度は環境収容力よりも十分に小さいと仮定し、密度効果を無視する。

最初の世代の開始時 $t=0$ における、抵抗性アレル頻度の初期値を p_0 とおく ($0 < p_0 \ll 0.5$ とする)。 N_0 を害虫の初期個体群サイズ、各世代開始時における個体群サイズを $N_t = N_{R,t} + N_{S,t}$ としたとき、 t 世代を経過した抵抗性、感受性各系統の個体群サイズが $N_{R,t} = N_0 p_0 \prod^t c \omega_R$ および $N_{S,t} = N_0 (1 - p_0) \prod^t c \omega_S$ とそれぞれ書ける。なお便宜的に各世代産卵数の共通係数を c とおいたが、以下の式変形ではキャンセルされて登場しない。

Yamamura (2021) の supplementary S6 によれば、このときの抵抗性アリル頻度 $p_t = N_{R,t}/N_t$ は以下となる。

$$p_t = \frac{p_0 \omega^t}{p_0 \omega^t + 1 - p_0}$$

Eq. 1

また世代 t から $t+1$ までの 1 世代分の抵抗性頻度の変化は、Eq. 1 と等価な以下の差分方程式 (Madgwick and Kanitz 2024) で表される。

$$p_{t+1} = \frac{\omega p_t}{\omega p_t + (1 - p_t)}$$

Eq. 2

本モデルの重要な性質として、まず Eq. 2 の右辺は $\omega p_t/[1 + (\omega - 1)p_t]$ とも書ける。これは個体群成長の記述に用いられてきた Beverton–Holt モデルの特殊な形に他ならない (Beverton and Holt 1957; 山村 2016)。このように、相対適応度が時間的に一定であるときの抵抗性アリル頻度の増加は、シグモイド型の関数 (S 字曲線) で簡便に表現できる (Figure 1A)。また $\omega > 1$ が成り立つ (抵抗性が発達する) とき、Eq. 2 が表す p_t と p_{t+1} の関係は上に凸な曲線を描く (Figure 1B)。なお、この関係はロジットスケールでは直線になる (Figure 1C：次で詳説)。

さらに薬剤が使用可能な持続期間を表す指標として、集団中の抵抗性アリル頻度が 0.5 に達するまでの世代数 $t_{0.5}$ がしばしば用いられる (e.g. Sudo et al. 2018)。本モデルでは Eq. 1 より、 $p_0 \omega^t = 1 - p_0$ となる t の値として得られる。

$$t_{0.5} = \frac{\log(1 - p_0) - \log(p_0)}{\log(\omega)}$$

Eq. 3

Eq. 3 が示すように抵抗性発達までの持続期間は、相対適応度 ω が大きいほど短くなり、初期アリル頻度 p_0 が小さいほど長くなる (May and Dobson 1986; Madgwick and Kanitz 2023) (Figure 1D)。なお上記の \log は任意の底を取りうるが、以下では基本的に自然対数 \ln で表す。

多くの差分方程式モデルが採用する $t_{0.5}$ のような定量指標は、抵抗性発達に要する時間の大半を占める初期動態、すなわちアリル頻度が低く推移する期間の長さを表現できる。一方、近い将来 (1, 2 世代以内) の薬効低下を予測する用途には向かない。圃場での殺虫剤散布剤に 1 割近い討ち漏らしが付き物である (Sudo et al. 2019) ことを考えると、抵抗性アリル頻度が 1% に満たない段階では、抵抗性個体の存在を防除時の肌感覚で見破ることは難しいだろう。そのまま殺虫剤を使い続けると、水面下で徐々にアリル頻度が上昇した後、S 字曲線の急激な増加フェーズ (Figure 1A) に差し掛かり薬効低下が顕在化する。栽培現場で「農薬が突然効かなくなる」理由がこれである。

アリル頻度の実測とロジットモデルによる抵抗性進化速度の推定

また ω の大きさが、世代および現在の p_t の値に依らず一定の場合、野外での実測データから ω のサイズを推定する目的でロジットモデルを使える。一般に $\text{logit}(x)$ こと $y = \ln(x/(1 - x))$ は $x = \text{expit}(y) = 1/(1 + e^{-y})$ の逆関数である。

$$\text{logit}(p_{t+1}) = \text{logit}(p_t) + \ln(\omega) + \varepsilon$$

Eq. 4

というモデル（ただし ε は正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従う誤差項である）を考える。この Eq. 4 から誤差項を抜いたのち、両辺のロジットを外した $p_{t+1} = \text{expit}(\text{logit}(p_t) + \ln(\omega))$ は Eq. 2 そのものになる。

ある世代とその次世代におけるアリル頻度の推定値 \hat{p}_t, \hat{p}_{t+1} が、実測データから得られているとしよう。このとき $\text{logit}(\hat{p}_{t+1}) - \text{logit}(\hat{p}_t)$ に相当する量を計算して左辺（目的変数）に、そして $\ln(\omega) + \varepsilon$ を右辺（説明変数）に指定すれば、Eq. 4 は一般化線形モデル（GLM）として解釈される。あるいは $\text{logit}(\hat{p}_{t+1})$ を目的変数として、 \hat{p}_t をロジット変換してオフセット項に指定してもよい。いずれにせよ R の glm 関数等で、 $\ln(\omega)$ のサイズを推定できる。

抵抗性進化速度の実測例として、須藤ら (2025) は土耕栽培イチゴ上のナミハダニ *Tetranychus urticae* Koch（汎ケダニ目：ハダニ科）において、気門封鎖剤（有効成分：ソルビタン脂肪酸エステル）による防除が、殺ダニ剤エトキサゾール（RAC コード：10B）の抵抗性発達に中立であるか、あるいは正ないし負の選択圧をもたらすかの検証を試みた。室内選抜済みのエトキサゾール抵抗性系統と感受性系統を 1:9 の比で混合し、静岡県および奈良県の無加温ハウスにおいて F2 世代の既交尾メス成虫をイチゴ畝に放飼後、常用濃度の気門封鎖剤もしくはエトキサゾールを散布した。

散布後のハダニ密度の回復を待ってメス成虫を採集し、各試験区（畝）におけるエトキサゾール抵抗性アリル（キチン合成酵素遺伝子 CHS1 のアミノ酸置換 I1017F）の頻度を推定した。ただし各畝について 50 個体をサンプリングした後、10 個体ずつまとめて DNA を抽出し 5 点の複数個体混合 DNA サンプルを得た。Osakabe et al. (2017) の RED- $\Delta\Delta\text{Ct}$ ($\Delta\Delta\text{Ct}$ method with Restriction Enzyme Digestion) 法に基づく定量 PCR 分析により、CHS1 領域の DNA コピー量をアリルごとに測定した。複数個体混合 DNA サンプルから集団のアリル頻度を区間推定する統計ツールである、freqpcr (Sudo and Osakabe 2022) を用いて、I1017F の頻度を推定した。

この結果から 1 回の防除による、エトキサゾール抵抗性アリル頻度の上昇度合い、すなわち $\ln(\omega)$ のサイズや、そのサイズにかかわる因子を評価できる。アルゴリズム上、freqpcr によるアリル頻度の点推定値 \hat{p}_t は常に $0 < \hat{p}_t < 1$ の実数値で出力され、安全にロジット変換できる。よって R の glm 関数を以下の形で用いればよい。

```
glm(Diff_logit ~ Treat, family = gaussian)
```

手順としては、散布前後に採集した各サンプルからアリル頻度を推定し、まず点推定値のロジット差分 $\text{logit}(\hat{p}_{t+1}) - \text{logit}(\hat{p}_t)$ を計算する。これを（ロジットリンクではなく）恒等リンクを仮定した線形モデルの、目的変数（変数名 'Diff_logit'）に割り当てる。また説明変数には、使用した薬剤（'Treat'：気門封鎖剤もしくはエトキサゾール）を質的変数として含めている。

この方法で推定された、薬剤ごとの $\ln(\omega)$ のサイズを Figure 2 に示す。なお須藤ら (2025) では静岡と奈良の試験結果を個別に解析しており、さらに散布を連続で 2 回行って散布ごとのアリル頻度変化を測定している。本レビューでは静岡の 1 回目散布前後のデータだけを示す。結果として気門封鎖剤（Spiracle）の散布時には $\ln(\omega) = 0.607$ と推定された（Figure 2：左）。事前の抵抗性アリル頻度が 5% だったとして、1 回の防除で

8.75% に上昇する程度の選択圧である。一方、エトキサゾール (Etoxazole) を散布したときには $\ln(\omega) = 6.084$ (1 回の防除で 5% から 95.5% まで上昇) という、エトキサゾール抵抗性に対する大きな選択圧の存在が示唆された (Figure 2 : 右)。

曝露率と死亡率の進化速度への影響、そして複数剤の散布による抵抗性遅延

前節では抵抗性系統の相対適応度 ω の定義を導入し、その基本性質と実測データからの推定手法を述べた。しかし最適な抵抗性管理を議論するには、適応度に影響する要因、すなわち防除の在り方こそが重要である。Madgwick and Kanitz (2023) は、抵抗性・感受性各系統の適応度 (世代通算の生存率) を、薬剤への曝露率および曝露された個体の死亡率を用いて定義した (Table 1)。本節では彼らの定式化に従い、防除強度を表現するこれらのパラメータが抵抗性進化速度に与える影響を、特に複数剤の併用戦略との兼ね合いから考察してゆく。

ある単一の圃場における、害虫の薬剤への曝露率を x (討ち漏らし率 $1 - x$) とおく。そして薬剤に曝露された害虫個体の死亡率を、剤の種類に関わらず感受性系統では m 、抵抗性系統では 0 とする (生存率だと $1 - m, 1$)。このときの抵抗性系統の相対適応度 $\omega = \omega_R / \omega_S$ を考える。

たとえば 1 世代に 1 回だけ、単一の有効成分からなる薬剤を散布する (単剤散布戦略 : Single spray)。感受性系統の適応度 ω_S は「討ち漏らされた虫」と「曝露されたが死ななかった虫」を足したものであり、 $\omega_S = (1 - x) + x(1 - m) = 1 - xm$ と書ける。抵抗性系統の適応度は (全く薬剤の影響を受けず) $\omega_R = 1$ である。よって ω は $1/(1 - xm)$ と表現される (Table 1 左列)。

続いて 2 種類の単一成分剤 (それぞれ有効成分 A および B とする) を、1 世代内で独立に散布する場合 (2 剤独立散布戦略 : Dual independent) を考える。散布エリア、機材や作業者等の条件は両剤とも等しいとして、完全に討ち漏らされる虫の頻度が $(1 - x)^2$ 、A 剤ないし B 剤の片方だけに曝露される虫の頻度が各 $x(1 - x)$ 、いずれの散布にも曝露される虫の頻度が x^2 となる。よって、両剤感受性である個体の適応度は $\omega_S = (1 - x)^2 + 2x(1 - x)(1 - m) + x^2(1 - m)^2 = (1 - xm)^2$ である。また片方の剤に抵抗性である個体の適応度は、単剤時と同じく $\omega_R = 1 - xm$ である。なお両剤抵抗性で生存率 1 となるが、交差抵抗性を仮定しない限り両剤抵抗性は $O(p_0^2)$ という小さなオーダーでしか出現しないので、Madgwick and Kanitz (2023) のように抵抗性進化の初期動態を検討するモデルでは無視することが一般的である。よって、こちらも ω の値は $1/(1 - xm)$ と書ける (Table 1 中列)。

さらに別の施用方法として、予め A と B を混合した剤を 1 回散布する場合 (混合剤散布戦略 : Pre-mixed dual) を考える。曝露率は最初と同様 x となり、曝露された虫の生存率は両剤感受性で $(1 - m)^2$ 、片剤抵抗性で $1 - m$ となる。したがって両剤感受性の適応度は $\omega_S = (1 - x) + x(1 - m)^2$ である一方、片剤抵抗性では (単一成分剤を 1 回散布された感受性個体と同じ状況であるため) $\omega_R = 1 - xm$ である。このときの ω の定義を Table 1 右列に示す。

Table 1 に示した ω の性質として、単剤散布 (Single spray) と 2 剤独立散布 (Dual independent) とでは、各抵抗性アリルについての相対適応度 ω に違いはない。これが意味するのは、仮に毎世代 A 剤のみを 1 回ずつ散布して、10 世代で A 剤抵抗性が $p = 0.5$ に達するならば、A 剤と B 剤を独立に毎世代 1 回ずつ散布し続けても、やはり 10 世代で A 剤および B 剤への抵抗性がそれぞれ別個に発達するという妥当な帰結である (ただし圃場内の個体群を削減する効果は、2 剤独立散布の方が高くなる)。

なお過去の研究で (世代間) ローテーションとして言及されてきた抵抗性管理戦略は、奇数世代には A 剤だけ、偶数世代には B 剤だけといった散布を想定する。これは Table 1 左列の Single spray を、単純に奇数世代と偶数世代とで分かれて行う場合に相当する。よって (少なくとも保護区を明示的に設けず、適応度コストも考えない単純なモデルでは) 上の例において、2 剤ローテーション時の抵抗性発達までの使用可能回数は各剤 10 回ずつ、総世代数は倍の 20 世代と予測される。ここからわかるように、上で定義した「持続期間」の指標こと $t_{0.5}$ は、厳密には「ある有効成分のレパトリリーを用いた抵抗性管理戦略を採用したときの、各有効成分について抵抗性アリル頻度が 0.5 に達するまでの散布可能回数」を、連続値として定義・計算した指標に相当する。

同様にしばしば Sequential use (別名 Responsive alteration) として言及されてきた散布戦略は、まず毎世代 A 剤だけを散布して 10 世代持たせ、薬効が低下したら B 剤に切り替えてさらに 10 世代持たせるといった想定である (REX Consortium 2013; Sudo et al. 2018)。これも Single spray を、単純に 2 回繰り返した場合に等しい。

さて、Madgwick and Kanitz (2023) に倣い ω の値を Eq. 3 に代入して、所与の曝露率 x および死亡率 m の下での、抵抗性発達までの持続期間 $t_{0.5}$ を計算した結果が Figure 3 である (ただし元文献には同じ図はない)。図の左パネルが 2 剤を独立に散布した場合であり、大きな曝露率と死亡率の双方が等しく抵抗性発達を加速することがわかる。一方、右パネルは混合剤散布の場合の持続期間であり、2 剤独立散布とは異なる様相を呈する。すなわち、曝露率を上げることは $0 < x < 1$ の範囲で常に抵抗性発達を加速するが、死亡率については持続期間を最小化する値が存在するようだ (Madgwick and Kanitz 2022, 2023)。

元文献にはこの違いの理由が定量的に示されていないが、対数化した相対適応度 $\ln(\omega)$ (Eq. 4) を曝露率や死亡率の関数として捉え、 $0 < x < 1$ かつ $0 < m < 1$ の範囲でその増減を調べることで、各パラメータの性質が審らかになる。各戦略における $\ln(\omega)$ を、 x ないし m について偏微分した結果を Table 1 の下段に示した。まず曝露率についての偏導関数 $\partial \ln(\omega) / \partial x$ は、単剤散布でも 2 剤独立散布でも、あるいは混合剤散布でも常に正である。すなわち殺虫剤に曝露される害虫の割合を増やすほど、抵抗性系統の相対適応度が上がり、抵抗性は早く発達する。

死亡率についての偏導関数 $\partial \ln(\omega) / \partial m$ はどうだろう。単剤散布や 2 剤独立散布では $x / (1 - xm)$ と計算され、これは定義域内で常に正である。しかし混合剤散布において $\partial \ln(\omega) / \partial m = 0$ となる条件を調べると、この方程式は $m^* = (1 - \sqrt{1 - x}) / x$ という 1 つの解を持つ (Figure 3 の白破線)。 $\partial \ln(\omega) / \partial m$ の符号は $0 < m < m^*$ で正、 $m^* < m < 1$ で負となる。つまり混合剤散布時には所与の薬剤曝露率に対して、抵抗性発達速度を極大化する臨界死亡率 m^* が存在し、死亡率をさらに上げると遅延に転じる。

Redundant kill

別系統の剤を用いた抵抗性発達遅延のメカニズム、すなわち **redundant kill** と呼ばれる伝統的な用語に対して、Madgwick and Kanitz (2023) は以下の定量指標を定義した。

$$\text{Redundant kill} = \frac{\omega_R - 1}{\omega_S - 1}$$

Eq. 5

Eq. 5（以下、特にこの指標のことを **RK** と略記）の導出について、原文では “the proportion of the mortality of a susceptible individual that occurs with an individual that is resistant to that insecticide”（感受性である個体の死亡率のうち、抵抗性個体と同時に生じたものの割合）と記述されている。意識すると「感受性個体だけが死ぬような状況を作らないことが **redundant kill** を実現する」。そして $(1 - \omega_R)/(1 - \omega_S)$ という式を文字通り解釈すると、ここでの適応度は生存率を指すので、実際に Eq. 5 が指すものの正体は「抵抗性系統の相対死亡率」だとわかる。

ここで **RK** の実際のサイズを Table 1 にある ω_S, ω_R から計算する。単一成分剤（本来は適用外だが）では 0、2 剤独立散布では $1/(2 - xm)$ 、そして混合剤では $1/(2 - m)$ となる。圃場で殺虫剤が使用されていて曝露率 $0 < x < 1$ かつ死亡率 $0 < m < 1$ が成り立つとき、いずれの指標値も明らかに 1 よりも小さい。それでも 2 剤散布時に x や m の値を 1 に近づけていくと（討ち漏らしを少なく、薬量を大きくすると）、計算上 **RK** は 1 に漸近する。抵抗性個体も感受性個体も等しく激減して、相対的優位が消えた状況と解釈できる。

ただし上の議論の限界として、両剤抵抗性の存在を無視していることに注意を要する。実際には、防除が強力になるほど両剤抵抗性の個体を無視できなくなるため、むしろ一瞬で抵抗性が固定してしまうリスクが生じる。曝露率が高い極限での **RK** について議論するときは、現在の ω_S, ω_R をそのまま用いるべきではないだろう。

また 2 剤独立散布について、Madgwick and Kanitz (2023) では $\omega = \omega_R/\omega_S$ の大きさが単剤時と変わらないとは述べているが、ここで **redundant kill** という効果そのもの（指標値ではなく）が生じているか否かは明言していない。独立散布時の $\text{RK} = 1/(2 - xm)$ という量は、係数 x の分だけ混合剤よりも小さいものの、 x が 1 に漸近すれば混合剤並みとなる。したがって **redundant kill** の効果は、2 剤独立散布においても存在しているが、混合剤よりは弱いと考えるのが自然である。

独自拡張：空間相関のある複数剤散布

Madgwick and Kanitz (2023) は 2 剤独立散布と混合剤散布を、別個の式で扱った。しかし虫が圃場内を移動しない、もしくは 2 剤（2 回）の散布を時間的に極めて近接させるとの仮定を置くならば、害虫の各散布への曝露有無というイベント間での相関係数をパラメータとして追加することで、モデルの枠組みを統一できるだろう。防除強度の抵抗性遅延への寄与を紐解くために、ここで新規に実装しておく。

2 つの確率変数 X_A, X_B に対し、ピアソンの積率相関係数 ρ は一般に

593

$$\rho = \frac{\text{Cov}(X_A, X_B)}{\sqrt{\text{Var}(X_A) \cdot \text{Var}(X_B)}}$$

594 で表される量である。今回は X_A, X_B が、各害虫個体の 1 剤目ないし 2 剤目散布への曝
 595 露有無を表す。そして各個体において、2 剤（2 回）の散布への曝露は独立事象ではな
 596 いとする。たとえば圃場内で、薬液が掛かりにくい場所や環境が存在していたり（空
 597 間的異質性）、ある個体は他の個体よりも移動性が高かったりする状況を想定する。
 598 ゆえに曝露率 x は剤ごとに個体群レベルで定義されるパラメータであり、個体間で必
 599 ずしも等しくない（ベルヌーイ試行ではない）。

600 であるから、この相関係数 ρ は圃場内の各個体における「複数の散布への曝露が、
 601 完全な独立事象であるときよりも重複しやすくなる度合い」を表す。あるいは害虫が 2
 602 回の散布の間に移動しないと仮定すれば、圃場内での 2 回の散布スポット間の空間相関
 603 とも捉えられる。

604 さて A 剤、B 剤を単独で散布した時の、個体群レベルでの曝露率をそれぞれ $x_a =$
 605 $E(X_A)$, $x_b = E(X_B)$ と定義する。なお $E(\cdot)$ は期待値である。各剤 1 回ずつの散布を経て
 606 両剤に曝露される（事象 $X_A X_B$ ）個体の割合（ $x_{1,1}$ ）、片方に曝露される個体の割合
 607 （ $x_{1,0}, x_{0,1}$ ）、およびどちらにも曝露されない個体の割合（ $x_{0,0}$ ）を考えたい。これら
 608 は共分散の定義 $\text{Cov}(X_A, X_B) = E(X_A X_B) - E(X_A)E(X_B)$ より、 ρ を所与として以下で表さ
 609 れる。

$$x_{1,1} = x_a x_b + \rho \sqrt{x_a x_b (1 - x_a)(1 - x_b)},$$

$$x_{1,0} = x_a - x_{1,1},$$

$$x_{0,1} = x_b - x_{1,1},$$

$$x_{0,0} = 1 - x_a - x_b + x_{1,1}.$$

614 Eq. 6

615 Eq. 6 を先のモデル同様に単純化して、両剤とも散布時の曝露率が等しい（ $x_a = x_b =$
 616 x ）とする。同じ圃場で同時期に同じ作業者が防除するならば、妥当な仮定であろう。
 617 また両剤ともに曝露個体の死亡率を m とする。式を整理すると個体群を構成する個体
 618 は、

- 619 ● 割合 $x_{1,1} = x^2 + \rho x(1 - x)$ で両方の剤の散布に曝露され、両剤感受性個体は生存率
 620 $(1 - m)^2$ 、片剤抵抗性は生存率 $(1 - m)$ 、両剤抵抗性は生存率 1 を示す。
- 621 ● 割合 $x - x_{1,1}$ で 1 回目散布（A 剤）のみに曝露され、両剤感受性および B 剤抵抗性
 622 は生存率 $(1 - m)$ 、A 剤抵抗性および両剤抵抗性は生存率 1 を示す。
- 623 ● 割合 $x - x_{1,1}$ で 2 回目散布（B 剤）のみに曝露され、両剤感受性および A 剤抵抗性
 624 は生存率 $(1 - m)$ 、B 剤抵抗性および両剤抵抗性は生存率 1 を示す。
- 625 ● 割合 $1 - 2x + x_{1,1}$ でいずれの剤にも曝露されず、全系統で生存率 1 となる。

626 このとき、たとえば A 剤抵抗性遺伝子について適応度を計算すると、感受性個体では
 627 $\omega_S = (1 - 2x + x_{1,1}) + 2(1 - m)(x - x_{1,1}) + (1 - m)^2 x_{1,1} = 1 - xm[2 - m(\rho + x - \rho x)]$
 628 である。一方、A 剤の片剤抵抗性個体だけに着目すると $\omega_R = (1 - 2x + x_{1,1}) +$
 629 $(x - x_{1,1}) + (1 - m)\{x - x_{1,1} + x_{1,1}\} = 1 - xm$ となり、こちらは先程のモデルと変わら
 630 ない。なお先ほど同様、両剤抵抗性の存在は無視する。

このモデルから計算される ω は、先ほどと異なり綺麗に約分されないが、数値的に抵抗性発達までの持続期間 $t_{0.5}$ を計算した結果が Figure 4 である。曝露率 x が一定であるとき、相関 ρ を高くするほど抵抗性発達が遅延することがわかる。ただし死亡率 m が小さいときは、 $t_{0.5}$ は ρ の増減に反応しなくなる。

なお相関係数は一般に $[-1,1]$ で定義されるが、ここで各パラメータが現実的な値を取るには $\rho \geq (x-1)/x$ という追加制約を要する。直感的な理解として、曝露率 x に応じて何らかのエリアを2色の絵の具で塗りつぶしたいとき、 $x \leq 0.5$ ならば全く重複しない塗り方が可能だ。しかし $x > 0.5$ では、必ずエリアの一部は重複するので $\rho = -1$ 等の低すぎる相関係数は実現しない。Madgwick and Kanitz (2023) は、複数の散布が空間的に全く重複しない場合の極端がモザイク戦略であり、抵抗性を遅延する効果を持たないと述べている。これは本モデルでは相関係数 $\rho = -1$ に相当し、他の条件が等しければ $t_{0.5}$ はこのとき最小となることが、Figure 4 から読み取れる。

また Madgwick and Kanitz (2023) が混合剤散布戦略のモデルで指摘した「死亡率 m がある閾値以上に上げることで抵抗性が遅延する効果」について、空間相関がある程度大きいときだけ現れることが、一般化されたモデルの挙動から分かる。すなわち Figure 4 に示した $t_{0.5}$ の等高線は、縦軸 ρ の値が小さいとき（たとえば $\rho = -0.5$ ）常に横軸 m に対して単調減少である（死亡率を上げると発達が早くなる）。しかし ρ の値が大きいとき（たとえば $\rho = 1$ ）には $\ln(\omega)$ が単峰性を示し、 $t_{0.5}$ は m に対して減少→増加に転じる極小値を持つようになる。先ほど同様 $0 < x < 1$ かつ $0 < m < 1$ の範囲で $\frac{\partial \ln(\omega)}{\partial m} = 0$ を解くと、 $(1-x)/(2-x) \leq \rho \leq 1$ であるときのみ1つの実数解、

$$m^* = \frac{1}{x} - \sqrt{\frac{\rho(1-x)}{x^2(\rho+x-\rho x)}}$$

Eq. 7

を持つ。前節で導入した混合剤散布時の m^* は、この一般式で $\rho = 1$ とした場合に等しい。解の形状を Figure 4 の白い破線に示す。なお全ての個体が各散布に曝露される ($x = 1$) 場合には $\omega = 1/(1-m)$ となるため、抵抗性発達速度は死亡率 m に対して単調増加する。

この「死亡率が大きいときの抵抗性遅延効果」が現れるようになるには、どの程度の ρ の大きさが必要だろうか。Eq. 7 は ρ について

$$\rho^* = \frac{(1-xm)^2}{m(1-x)(2-xm)}$$

Eq. 8

とも表せる。そして m^* が $(0,1]$ の範囲で存在するか否かを定める、 ρ の下限値が存在し、上述の $\frac{\partial \ln(\omega)}{\partial m} = 0$ が解を持つ条件として $\rho = (1-x)/(2-x)$ で定められる。あるいは死亡率 m を1としたときの ρ^* の値としても得られる。つまり討ち漏らし率が $s = 1-x$ で与えられたとき、 $\rho > s/(1+s)$ である場合にのみ本効果が生じる（討ち漏らし率が大きいほど ρ の条件は厳しくなる）。

ここから、「死亡率が大きいときの抵抗性遅延効果」は、圃場内に討ち漏らしがあり、かつ複数の散布に対する害虫の曝露が少なくとも正の相関を持つ場合にしか生じ

ないことがわかる。現実的な曝露率と死亡率の下では、Eq. 8 の ρ^* は常に非負である。Madgwick and Kanitz (2023) は独立な 2 剤散布（すなわち $\rho = 0$ ）において、高い死亡率が抵抗性を遅らせる効果は生じないと主張しており、 ρ^* が非負であることを考えると本主張は正しいといえる。

なぜ混合剤散布かつ高死亡率だと抵抗性が遅延するのか

ただし、高い死亡率が抵抗性を遅らせるという現象を引き起こしている真の動因は、 ρ が非負である場合に限らず、水面下で作用していることに注意を要する。これを理解するには、相対適応度 $\omega = \omega_R / \omega_S$ の分子と分母ごとに、すなわち各系統の絶対適応度について挙動を調べればよい。

まず分子は $\omega_R = 1 - xm$ であるので ρ の大小には影響を受けず、曝露個体の死亡率 m を大きくすれば傾き $-x$ で減少していく（Figure 5、灰色の太線）。一方 Figure 5 において黒色の各曲線で表されている ω_S を、 m で微分すると $-2x[1 - m(\rho + x - \rho x)]$ であり、 $m = 0$ （死亡率が最も小さいとき）の値は $-2x$ である。よって一般に $\frac{\partial \omega_R}{\partial m}, \frac{\partial \omega_S}{\partial m} < 0$ であり、かつ低死亡率であるうちは $\frac{\partial \omega_R}{\partial m} > \frac{\partial \omega_S}{\partial m}$ であることがわかる。

ゆえに死亡率 m をゼロから徐々に増やしていくと、分子 ω_R よりも分母 ω_S の方が急激に減少し、初めのうちは必ず相対適応度 ω が上昇する。しかし ω_R の常に直線的な減少と比べ、 ω_S の急激な減少は（ ρ が十分に大きければ）死亡率が高くなるにつれ鈍化する。 ω_S が m について変曲点を持つか否か、すなわち二階偏導関数 $\frac{\partial^2 \omega_S}{\partial m^2} = 2x(\rho + x - \rho x)$ が 0 となる条件を調べると、 $0 < x \leq 0.5$ であるときのみ $\rho = -x/(1 - x)$ という解を持つ。この解において ρ は明らかに負であるから、 ω_R の曲線形状は、 $\rho \geq 0$ の場合に限れば必ず下に凸である。したがって $m > 1/[2(\rho + x - \rho x)]$ では減少率の大小関係が逆転（ $\frac{\partial \omega_R}{\partial m} < \frac{\partial \omega_S}{\partial m}$ ）し、最終的に $m = m^*$ で ω が低下に転じる。

生物学的な解釈としては空間相関 ρ が大きいとき、（曝露率 x のサイズに関わらず）片方の剤に曝露された個体はもう片方の剤にも曝露される可能性が高い。ただし、片方の有効成分に曝露されたが生存した個体を、もう片方の有効成分で確実に殺せるか否かは ρ の大きさだけでは決まらない。このモデルでは（曝露後の）個体内での死亡過程を複数の有効成分間で独立としているため、 m が 0 に近いときは死亡過程の重複、すなわち redundant kill がほとんど生じないのである。よって片剤抵抗性のア ril を最も効率的に排除できるのは、死亡率が最大、つまり $m = 1$ の場合となる。これが「死亡率が大きいときの抵抗性遅延効果」の正体である。

また先の RK の定義を拡張モデルに対しても適用すれば

$$RK = \frac{1}{2 - m(\rho + x - \rho x)}$$

Eq. 9

である。Eq. 9 の分母の形は redundant kill の大きさについて、相関係数 ρ と曝露率 x のもたらす効果が対称なことを示唆する。直感的には「1 剤目を生き残る虫が必ず 2 剤目で死ぬ状況を作るには、散布の空間相関を上げてもいいし圃場全体での曝露率を上げてもいい」と解釈できる。さらに $\rho + x - \rho x$ という項については、上で述べた通り $0 < x \leq 0.5$ であるときのみ $\rho = -x/(1 - x)$ という解を境に、増減が逆転する。ここか

ら同様に、 $\rho \geq 0$ の場合だけに限定すれば、RK が m, x, ρ の全てに対して単調増加することが示される。

保護区を明示的に扱う抵抗性進化モデル

ここまでの議論からわかるように、同一圃場内で 1 世代に複数種類の薬剤を散布するとき、害虫の薬剤への曝露に空間相関が無い場合には、剤の効力を上げると一貫して抵抗性を加速してしまう。しかし正の相関がある場合には、臨界値を超えた死亡率を課すことで抵抗性発達を抑制できる。登録農薬の殺虫率が一般に、各有効成分の活性に応じた濃度や散布液量の設定によって調節されることを考えると、これはドーズを増やすことの効果ともいえる。

一方、保護区の設置という抵抗性管理手段はどのように位置づけられるだろうか。実のところ Eq. 6 で示したモデルでも、散布間の空間相関 ρ を正の値に設定することは、ランドスケープ全体のうち $1 - 2x + x_{1,1}$ の割合で、薬剤に曝露されないサブ個体群を確保することを意味する。とはいえ実務面で取り沙汰されてきた、抵抗性発達を遅らせるためにどの程度のドーズや保護区サイズ設定が必要かという問題を検討するには、このモデルは直接的なアプローチではない。

そこで本節では、高薬量・保護区戦略の厳密な定義に向けたマイルストーンとして、保護区の存在を明示的にパラメータ化したモデル構造を導入する。ここでは特に Yamamura (2021) による定式化を、少し簡略化して用いる。

まず Yamamura (2021) は、全てのランドスケープを圃場 (farm) と圃場外 (off-farm) に分けた。「圃場外」には保護区、つまり無防除ないし代替防除手段のみを用いる圃場に加え、野生の宿主植物も含まれる。モデルの基本的な時間単位は「作期」である。作期終了時に 2 環境間で遺伝子プールの完全混合が生じ、途中には害虫個体が相互に移動しないものとする。作期開始時に圃場外に存在する個体の割合を q ($0 < q < 1$) とおく。「保護区面積割合」ないし「野生ホストの環境収容力の割合」といった概念に相当する。また q のオッズとして $\theta = q/(1 - q)$ という量を定義しておく。

次に薬剤施用を考える。圃場内では 1 作期中に何回、どの殺虫剤で防除を実施してもよいが、圃場外の個体は剤の影響を受けない。元論文では i 種類の剤について拡張された式を導入しているが、ここでは単純化して、それぞれ異なる単一有効成分を含む最大 2 種類の剤 ($i = A, B$) を考える。各剤のドーズ (用量: 散布液量の設定が一定であれば濃度と読み替えてもいい) の対数値を L_A, L_B として、各剤の感受性個体の生存率を関数 $s_A(L_A), s_B(L_B)$ で表す。同様に抵抗性個体の生存率を $r_A(L_A), r_B(L_B)$ とする。

これまでのモデルとは異なり、圃場内の個体の薬剤散布への曝露率は 100% である。討ち漏らしがないため、個々の散布への生存率の掛け算で、作期通算の生存率を表現できる。作期に合計 n 回の散布があり、そのうち k 回が A 剤の散布だとすると、圃場内の A 剤抵抗性個体の作期通算での生存率は $(r_A(L_A))^k (s_B(L_B))^{n-k}$ となる。同様に圃場内の A 剤感受性個体の生存率は $(s_A(L_A))^k (s_B(L_B))^{n-k}$ となる。

上の生存率の項は圃場個体群だけに課されるので、A 剤抵抗性個体の圃場内外を合わせた総数に関して、作期ごとの再生産率 $\omega_R = N_{R,t+1}/N_{R,t}$ は以下ようになる。

$$\omega_R = c \left[(1 - q) (r_A(L_A))^k (s_B(L_B))^{n-k} + q \right] = cq \left[\frac{(r_A(L_A))^k (s_B(L_B))^{n-k}}{\theta} + 1 \right]$$

ただし $c (> 0)$ は、ベースラインの個体群成長率に相当する定数である。同様に A 剤感受性系統の総数についても、作期あたり再生産率 $\omega_S = N_{S,t+1}/N_{S,t}$ は以下となる。

$$\omega_S = cq \left[\frac{(s_A(L_A))^k (s_B(L_B))^{n-k}}{\theta} + 1 \right]$$

よって作期ごとの A 剤抵抗性系統の相対適応度が、以下で定式化される。

$$\omega = \frac{(r_A(L_A))^k (s_B(L_B))^{n-k} + \theta}{(s_A(L_A))^k (s_B(L_B))^{n-k} + \theta}$$

Eq. 10

なお上記に加え Yamamura (2021) は、適応度コストとして C というパラメータを置いている。これは「薬剤が無いときの、抵抗性系統に対する感受性系統の相対個体群成長率」であり、通常は $C \geq 1$ と仮定する（さもないと勝手に抵抗性が発達してしまう）。適応度コストを考慮した相対適応度は $\omega_R/(\omega_S C)$ で計算できるが、ここでは主題から逸れるので $C = 1$ に固定し取り扱いを省く。

さて、 $s_i(L_i)$ や $r_i(L_i)$ に特定の関数形を仮定する前に、一般的な生存率の関数を検討する。単純な仮定として、薬剤の対数ドーズ（あるいは濃度） L_i が増えると生存率は単調に減少するとみなす。かつ任意の L_i について生存率が $r_i(L_i) > s_i(L_i)$ を満たすとする。以上の条件を満たす場合、本モデルから次の示唆が導かれる。

- 施用区だけで構成され、討ち漏らしもない環境下（例：施設害虫）では、殺虫剤のドーズを増やすほど抵抗性は早く発達する。
- しかし保護区を設置すれば、一定以上のドーズによって抵抗性発達を抑制できる。

まず前者については、Eq. 10 を $q = 0$ （すなわち $\theta = 0$ ）とおけば保護区が無い場合に相当し、このときの相対適応度は $\omega = (r_A(L_A)/s_A(L_A))^k$ となる。よって ω のドーズに対する導関数は常に正であり、抵抗性発達速度はドーズに対し単調増加する。証明は Yamamura (2021) の supplementary S3 にある。

後者について、保護区が存在する（ $q > 0$ ）ならば Eq. 10 の相対適応度 ω は、 L_i の増加に対して単峰型を示すことが知られている。すなわち $\omega > 1$ を保ちつつ、中間的なドーズで最大値を取り、両端（ドーズが 0 ないし無限大）では $\omega = 1$ に漸近する。この証明は Yamamura (2021) の supplementary S4 にある。なお薬剤が 1 種類かつ具体的な関数形状（プロビットモデル）を当てはめた場合の例が、後述する Figure 7 である。

薬剤濃度の抵抗性進化速度への影響

ここまで混合剤や保護区等の手段により、メタ個体群レベルで感受性の残存個体数を確保すれば、殺虫剤の高薬量散布で抵抗性発達を遅延できる可能性を論じてきた。しかし目的は抵抗性の管理であるから、実際に進化を遅延させうるドーズないし濃度条件が、殺虫剤において実現可能な範囲か否かを明らかにすべきだろう。

この節では Yamamura (2021) のモデルアプローチのもう 1 つの特徴である、ドーズレスポンス曲線を明示した抵抗性進化モデルを導入する。現実的な $s_i(L_i)$ や $r_i(L_i)$ の関数形を仮定することで、抵抗性管理に必要なドーズや保護区サイズについて、コストパフォーマンスを踏まえた議論が可能となる。

野外圃場におけるドーズレスポンス曲線

Yamamura (2021) は、一般に農薬の薬効試験で用いられてきた対数用量：プロビット死亡率の反応モデル (log dose–probit mortality response model) を、抵抗性進化に組み込んだ。圃場に散布された殺虫剤が有効成分 i を含むとき、当該成分の圃場内各所で実現される対数ドーズが従う平均を $\overline{\ln(Z_i)}$ と定義する。このとき圃場内の害虫集団レベルで実現する、死亡率の期待値を $p(Z_i)$ とする。他の有効成分の作用を無視すると、 Φ こと標準正規分布 $N(0,1)$ の累積確率関数を用いて以下のように書ける (Figure 6)。

$$p(Z_i) = \Phi(\alpha + \beta \overline{\ln(Z_i)}).$$

Eq. 11

Eq. 11 は、いわゆるプロビットモデル $\text{Probit}(Z_i) = \alpha + \beta \overline{\ln(Z_i)}$ と、数学的には等価である。ただし切片 α および傾き β ($\beta > 0$) は、室内での薬剤検定データにプロビット分析を適用して推定される、通常のドーズレスポンス曲線とは一致しない。というのも野外圃場での害虫の死亡過程には、局所的な薬液付着量や分解速度の違いにより、実現される有効成分量の空間的なばらつきが必然的に伴うためである。

ゆえに、先ほどから薬剤の対数ドーズ L_i として扱っている量は、厳密には圃場に散布された薬液が局所的に実現しうるドーズの値と捉えるべきである。これは平均対数ドーズ $\overline{\ln(Z_i)}$ に、正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従う誤差項 e_z を加えた、確率変数 $L_i = \overline{\ln(Z_i)} + e_z$ として表現される (つまり対数正規分布に従う)。圃場環境で実現されるドーズのばらつきを陽に扱いつつ Eq. 11 を導出する過程は Yamamura (2021) の supplementary S1 にあるが、ここでは最終的に簡略化された (ばらつきを暗黙的に含む) 式として扱い、 $\overline{\ln(Z_i)}$ と抵抗性発達速度の関係を検討してゆく。

このように野外で実現するドーズレスポンス曲線の切片と傾きを、実測できるだろうか。圃場に複数の希釈濃度区を設けて殺虫剤を施用した後、植物体を採取して室内へ持ち帰る (e.g. Asano et al. 1973; Willrich et al. 2003) か、圃場の植物体上にケージを設置する (e.g. Castle et al. 2014) などとして、虫を飼育し一定期間後の死亡率を調査すればよい (コンパニオンサイトに計算例を示した)。ただし多大な調査労力を要し、通例の薬剤感受性試験の手続きからも外れているため、過去の実測例は極めて限られる。

ドーズレスポンス明示型抵抗性進化モデル

さて、このモデル構造についても抵抗性の進化速度を求めるために、死亡率の曲線 (Eq. 11) を生存率に換算する。確率 0.5 となる点について Φ が対称な関数であることから、有効成分 i におけるドーズと生存率の期待値の関係を、感受性系統と抵抗性系統についてそれぞれ以下で表す。

$$s_i(Z_i) = \Phi(-\alpha_i - \beta_i \overline{\ln(Z_i)}),$$

$$r_i(Z_i) = \Phi(\Delta_i - \alpha_i - \beta_i \overline{\ln(Z_i)}).$$

Eq. 12

ここで α_i は感受性系統のドーズレスポンスの切片である。傾き β_i については、抵抗性、感受性系統ともに共通と仮定している。一般的な薬剤感受性検定の結果はこの仮定を必ずしも支持しないが、上で述べたように野外の β_i は生物学的要因による本来の傾きが、圃場内の薬量の勾配によって均された量なので、同じ圃場内に生息している系統間で β_i を揃えることは近似としては妥当であろう。また Δ_i ($\Delta_i > 0$) は抵抗性の度合いであり、感受性系統の曲線を Δ_i だけプロビットスケールで垂直移動（もしくは線形スケールで Δ_i/β_i だけ水平移動）すると、抵抗性系統の曲線に重なることを意味する（Figure 6, 破線）。

この生存率の式 Eq. 12 を Eq. 10 に代入し、抵抗性の相対適応度 ω ないし、その対数表現である $\ln(\omega)$ を得る。とりわけ作期に 1 回だけ 1 種類の剤を散布し、かつ保護区を持たない ($q = 0$) 場合が以下である。

$$\ln(\omega) = \ln\left(\Phi(\Delta - \alpha - \beta \overline{\ln(Z)})\right) - \ln\left(\Phi(-\alpha - \beta \overline{\ln(Z)})\right).$$

Eq. 13

一般化された生存率の関数について既に述べた通り、薬剤のドーズに対して Eq. 13 の $\ln(\omega)$ は単調増加し（Figure 7A、灰色のプロット）、抵抗性発達までの持続期間 $t_{0.5}$ は単調減少する（Figure 7B、灰色のプロット）。

一方、保護区を設けつつ ($q > 0$) 作期に 1 回だけ 1 種類の剤を散布する場合は、以下で表される。

$$\ln(\omega) = \ln\left(\Phi(\Delta - \alpha - \beta \overline{\ln(Z)}) + \theta\right) - \ln\left(\Phi(-\alpha - \beta \overline{\ln(Z)}) + \theta\right).$$

Eq. 14

今度は、 $\ln(\omega)$ はドーズに対して単峰性を示し、あるドーズを超えた高い用量域では抵抗性発達速度が増加から減少に転じる（Figure 7A、黒色のプロット）。本レビューでは以降、この $\ln(\omega)$ を最大化する（同時に $t_{0.5}$ が最小となる）薬剤の平均対数ドーズを $\overline{\ln(Z)}^*$ と表記する。さらに $\overline{\ln(Z)}^*$ における相対適応度および同対数値の最大値を、 $\max \omega$ および $\max \ln(\omega)$ と表記する。

また一般に、薬剤のドーズが明示的にパラメータ化されている抵抗性進化モデルにおいて、抵抗性系統の相対適応度を最大化するドーズの値が存在するとき、これを「臨界用量 the critical dose for resistance evolution」と命名する（上の $\overline{\ln(Z)}^*$ はこの臨界用量の対数表現である）。そして臨界用量が存在する場合に、それを上回るドーズを、進化生物学上の「高薬量 high dose」の定義として採用することを提案する。

なお、プロビットモデルという特殊な形を想定したために単峰性が生じたわけではないことは、Yamamura (2021) の supplementary S4 にあるとおりだ。たとえばドーズレスポンスにロジスティック曲線を用いたモデルでも、保護区を設置すると高用量域で抵抗性発達が遅延に転じることは以前から知られてきた (Shaw 2000)。

本モデルの基本的な挙動として、保護区の有無にかかわらず、抵抗性の強度が高い (Δ が大きい) ほど $\ln(\omega)$ の曲線は全区間で上方に位置するようになり (Figure 7A：実

線と破線を比較)、総じて抵抗性が早く発達する。さらに保護区があるときは、 Δ を大きくすることで臨界用量 $\overline{\ln(Z)}^*$ も高用量側 (右方向) へ移動し、かつ臨界用量における $\max \ln(\omega)$ の値も大きくなる (Figure 7A、黒色破線のプロット)。この傾向は、特に単一成分の高薬量・保護区戦略による抵抗性遅延の試みが、高度抵抗性においては著しく大きなドーズ要求により困難となる可能性を示唆している。

一方、2 種類の剤 ($i = A, B$) を作期あたり 1 回ずつ散布し、かつ保護区を持つ圃場構造であれば、A 剤抵抗性の発達は Eq. 10 を改変した以下の式で表される。

$$\omega = \frac{\Phi(\Delta_A - \alpha_A - \beta_A \overline{\ln(Z_A)})\Phi(-\alpha_B - \beta_B \overline{\ln(Z_B)}) + \theta}{\Phi(-\alpha_A - \beta_A \overline{\ln(Z_A)})\Phi(-\alpha_B - \beta_B \overline{\ln(Z_B)}) + \theta}$$

Eq. 15

この Eq. 15 に現実的なパラメータの値を入れて、抵抗性発達速度を計算した例が Figure 8 である。いずれの剤のドーズレスポンスも共通の切片 $\alpha_A = \alpha_B = 0$ 、傾き $\beta_A = \beta_B = 1$ 、および抵抗性強度 $\Delta_A = \Delta_B = 1$ を持ち、薬剤も共通のドーズ $\overline{\ln(Z_A)} = \overline{\ln(Z_B)} = \overline{\ln(Z)}$ で散布されると仮定している (この Z は Figure 6 の副目盛りに示したように、ppm 単位の施用濃度に読み替えることもできる)。また Figure 8 の右側パネル (Double chemicals) が、2 剤施用の場合を表す。上述の通りこのモデルでは施用区圃場に討ち漏らしがないため、2 成分混合剤の 1 回散布についても右側パネルを用いて議論できる。

保護区サイズと薬剤濃度の抵抗性発達速度への影響

最後に、抵抗性発達遅延への足掛かりとして、Figure 8 に基づき保護区サイズおよび薬剤のドーズの効果を検討する。

まず、保護区の面積割合である q を (ひいては $\theta = q/(1 - q)$ を) 大きくすることは、単剤でも 2 剤施用でも抵抗性発達を遅らせる (Figure 8: プロット上の数値が q の各条件を示す)。保護区サイズが大きいほど抵抗性が遅延されるという予想は、多くのモデル研究で支持されてきた (Comins 1977; Ives and Andow 2002)。ただしこの予想が一般に成立するのは、施用区と保護区との混合が完全、すなわち害虫の生涯において移動分散が起こるタイミングでの、飛び立ち率を 1 としたときに限られる (今回のモデルでも作期の終わりに個体群が完全混合する)。移動が不完全な場合は、むしろ中間的な保護区割合で抵抗性遅延効果が最大化されることを、幾つかの先行研究が予想している (Mohammed-Awel et al. 2007; Takahashi et al. 2017)。

大きな保護区が基本的には抵抗性発達を遅延する一方、保護区割合 q の値に対して定まる臨界用量 $\overline{\ln(Z)}^*$ のサイズ、およびそのときの抵抗性発達速度の最大値である $\max \ln(\omega)$ は、単剤 1 回散布の場合と複数剤散布、さらには同じ剤を複数回散布した場合とでは異なる。とりわけ Figure 8 の右パネルに示した 2 剤使用 (Double chemicals) では、 q の各水準に対応する $\overline{\ln(Z)}^*$ が、単剤 1 回散布 (左パネル) の場合よりも低ドーズ側に位置する。かつ、このときの各 $\max \ln(\omega)$ も低く抑えられている。

つまり有効成分の数を増やすことは、高薬量・保護区戦略による抵抗性管理を目指す上で、高薬量達成のためのドーズ条件を緩和する効果がある。たとえば Figure 8 で保護区割合が $q = 0.1$ のとき、単剤 1 回散布 (左パネル) では $\overline{\ln(Z)}^* = 1.365$ (3.918 ppm), $\max \ln(\omega) = 2.376$ と数値計算で求められる (以下、計算過程はコンパニオンサイトに掲載)。仮に初期頻度が $p_0 = 0.001$ であれば $t_{0.5} = 7.98$ 世代で抵抗性が発達する。こ

の臨界用量は感受性、抵抗性系統に対してそれぞれ 91.4%, 64.3% の死亡率に相当するため、野外での実効値が LD_{90} 近辺である現実的なドーズが、抵抗性発達を最も助長してしまうことになる。

対して、2 剤使用時（右パネル）の $\overline{\ln(Z)}^*$ は 0.4604 (1.585 ppm) であり、感受性、抵抗性系統にそれぞれ 89.6%, 50.3% の死亡率に相当する。これも現実的な防除強度である一方、単剤 1 回散布時と比べて各成分の原体投入量は 4 割に留まるため、さらにドーズを上げて高薬量を狙うことが現実的な選択肢となる。またこのとき $\max \ln(\omega) = 1.574$ で持続期間は $t_{0.5} = 15.2$ であるから、最悪の状況同士を比較した場合でも、抵抗性発達までの世代数が単剤 1 回散布時の 1.9 倍に伸びる計算である。

一方、ある単一成分剤（A 剤）のみを 1 作期に 2 回撒いたとき（Eq. 10 で $n = 2, k = 2$ とした場合に相当）を模しているのが、Figure 8 の中パネル（Single chemical \times 2 times）だ。たとえば $q = 0.1$ のとき $\overline{\ln(Z)}^* = 0.6583$ (1.931 ppm), $\max \ln(\omega) = 2.909$, $t_{0.5} = 6.467$ と計算される。他の q の値について比較した場合も含め、総じて $\overline{\ln(Z)}^*$ となるドーズは 1 回散布時よりも小さいものの、 $\max \ln(\omega)$ が 1 回散布時よりも大きい。抵抗性遅延の観点からは同一成分の連続散布が好ましくないことがわかる。

さほど強くない（ $\Delta = 1$ ）抵抗性アリルに対する見積もりの一例ではあるが、これらの結果は各作期内に複数の有効成分を使用する（より実用的には混合剤を用いる）ことの、抵抗性管理におけるコストパフォーマンスの高さを如実に語っている。仮に A 剤 1 回散布時の $\overline{\ln(Z)}^*$ と等しい、各成分 3.918 ppm で AB 両剤を使用（full-dose mix）したならば、感受性系統に対して実に 99.26% の死亡率を得られ、38.4 世代の持続期間が期待できる。なお、この大きな遅延効果は散布回数を 1 回から 2 回に増やしたこと（Figure 8 の中パネル）に起因するものではなく、異なる有効成分を用いた結果である。これを示す例として、A 剤のみを 3.918 ppm の濃度で断続的に 2 回散布しても、持続期間は 9.86 世代にしかない。あるいは A 剤を、 $\overline{\ln(Z)}^*$ の 2 倍である 7.835 ppm の濃度で 1 回散布した場合を考えても、持続期間は 10.3 世代に留まる。

一方、原体コストを切り詰めるためにドーズを半減した混合剤を作ること（half-dose mix）は、抵抗性遅延の観点からは次善の策と考えられる (Helps et al. 2017; Yamamura 2021)。たとえば単剤の $\overline{\ln(Z)}^*$ の半分に相当する、各成分 1.959 ppm の濃度で A 剤および B 剤を用いたとしよう。感受性系統に 93.72% の死亡率を得られ、15.9 世代の持続期間が期待できる。しかし上にあるように、この濃度は 2 剤使用時の $\overline{\ln(Z)}^*$ (1.585 ppm) より僅かに高いだけなので、ある程度の原体コストが許容できるならば、さらに濃度を上げて大幅な遅延効果を得ることが望ましい。

また本レビューの冒頭で述べたように、最初の散布時の薬剤濃度が高薬量すなわち $\overline{\ln(Z)} > \overline{\ln(Z)}^*$ を達成していても、野外での残効期間に必ず $\overline{\ln(Z)}^*$ を通過してしまうことが、殺虫剤抵抗性管理における高薬量・保護区戦略の実現の足枷と考えられてきた。この観点からも、 $\max \ln(\omega)$ を小さく抑えられる戦略を選ぶことが望ましい。殺虫剤散布において本要件を最もよく満たすのは、複数成分の混合剤であろう。

総合考察

本レビューでは、まず単純な抵抗性進化モデルを示して幾つかの有用な指標を定義した後、Madgwick and Kanitz (2023) のモデルおよびその拡張版を導入し、単一の圃場において殺虫剤混用が抵抗性を遅延させる効果を検討した。その後、殺虫剤の高薬量施用と保護区の組み合わせによる抵抗性遅延機構を説明する枠組みの一つとして、Yamamura (2021) のドーズレスポンス明示型抵抗性進化モデルを導入した。

「高薬量＋保護区の効果」の正体は何か？

Yamamura (2021) のモデルは、字義通り「高薬量と保護区をあわせた戦略」を再現している。高薬量・保護区戦略の動作原理として頻繁に主張されてきた機能的劣性は扱っていない（2倍体の遺伝様式すら本文中では仮定されない）。よって「高薬量と保護区の組み合わせが抵抗性発達を遅延する」ことは遺伝様式を仮定せずとも説明可能であり、むしろ Yamamura (2021) や Shaw (2000) の提示するモデルこそが、純粋な動作原理を抽出しているとも言える。

この狭義の高薬量・保護区戦略における抵抗性遅延のメカニズムとは、Yamamura (2021) のモデル (Eq. 10) において抵抗性系統の相対適応度 $\omega = \omega_R/\omega_S$ が、ドーズの増加に対して単峰型を示した理由に他ならない。本モデルでは、薬剤が1種類だけである場合すなわち $\omega = [(r(L))^k + \theta] / [(s(L))^k + \theta]$ においても、高薬量であれば遅延を実現しうる。なぜならば作期中にどの剤を何回散布しても、作期初めに保護区（圃場外）に配置された個体には影響しないと仮定しており、ゆえに保護区面積に応じたサイズの残存個体群がドーズ非依存に確保されるためである。

そしてこの条件下で殺虫剤が高いドーズで施用されると、施用区のサブ個体群はほぼ全滅する。保護区由来の個体（選抜前の抵抗性アリル頻度を維持している）が系全体の挙動を支配するようになるため、Eq. 10 は $\omega \cong \theta/\theta$ すなわち 1 に漸近し、抵抗性アリル頻度は初期値付近に留まり続ける。これは本レビューの導入部で述べた、高薬量・保護区戦略のメタ個体群的解釈、すなわち保護区がソースで施用区がシンクとなるソース・シンク動態と一致する挙動である。また生態-進化ダイナミクス (eco-evolutionary dynamics) の研究分野において知られてきた、系外からの過剰な遺伝子流入が進化的救助 (evolutionary rescue) を抑制する現象の一種としても解釈できる (Bourne et al. 2014; Madgwick et al. 2024)。

さらに一般化するならば、狭義の高薬量・保護区戦略は以下の2つの目標、
1) 地域全体の害虫集団において特定のサブ個体群に防除圧を集中させ、かつ
2) 防除圧の掛からなかったサブ個体群だけを繁殖に寄与させる
を達成することで、次世代の抵抗性アリル頻度を初期値並みに保ち続ける、より広範な抵抗性管理方針の一部に位置付けられるだろう。本レビューでの一連の議論を踏まえ、この管理方針を新たに「封じ込め」 (Containment) と名付けることを提案する。

抵抗性アリの封じ込め：高薬量・保護区戦略と混用戦略

狭義の高薬量・保護区戦略では上記の目標 1 および 2 の達成手段が、それぞれ保護区の設置と高薬量施用に対応している。ただし本節で論じるように、達成手段はそれらに留まらない。

この「（抵抗性アリの施用区内への）封じ込め」方針において、目標 1 は地域の害虫個体群を「遺伝子型に関わらず生存する」個体と「遺伝子型に関わらず死ぬ」個体に明確に区分し、抵抗性アリを持つ個体だけが生き残る中間状態を最小化するために設定されている。保護区（無防除園）の設置はその確実な達成手段である一方、Madgwick and Kanitz (2023) のモデル (Figure 3 右側パネル) および拡張版 (Figure 4) を紐解けば、保護区に代えて混用+討ち漏らしでも目標 1 を達成できることが示唆される。また「封じ込め」の目標 2 についても、単一有効成分の高薬量施用および複数成分の混用のいずれもが、防除圧の掛かったサブ個体群を可能な限り全滅させるという目標の達成手段たり得る。

ただし、保護区の設置を伴わない討ち漏らしによって目標 1、2 の両方を達成し、抵抗性を遅延しうるのは、あくまで複数成分の混用（理想的には混合剤）と組み合わせた場合となる。単一成分剤でも圃場内に討ち漏らしを作ること自体は可能だ。しかし単一成分剤による防除では、非現実的なレベルの高濃度散布でないと、薬剤に曝露された場所の抵抗性個体を殺し切れない（目標 2）。それでいて株元や圃場の周縁部等では感受性個体も生存するような（目標 1）、極端な濃度勾配を圃場内に実現しうるのは甚だ疑問である。対照的に混合剤では、施用区圃場内の個体が「どの成分にも曝露されない」ものと「必ず複数成分に曝露される」ものに自ずと二分されるため、この時点で目標 1 が達成される。

あるいは複数の剤を、独立に散布する場合を考えよう (Figure 3 左側パネル)。しかし個々の散布に討ち漏らしを作ったとしても、複数剤の独立散布という手段は明らかに、圃場内の一部に防除圧を集中させるという方針と矛盾しており、目標 1 を達成できない。ゆえに保護区を伴わない討ち漏らしを抵抗性遅延に役立てるには、複数成分を空間的に重複させて ($\rho > 0$) 使うことが事実上必須と結論される。

現実の Bt 作物でも、複数種類の毒素を同時発現する第 2 世代 Bt 品種において refuge in bag が認可されている傍ら、1 種類の毒素しか発現しない品種では保護区 (structured refuge) の設置が義務付けられてきた (Onstad et al. 2011)。この違いは Madgwick and Kanitz (2023) のモデル (のうち 2 剤混合、討ち漏らしあり、保護区なしの場合) と、Yamamura (2021) のモデルの特定の場合 (1 剤、討ち漏らしなし、保護区あり) の関係に相当する。そしてどちらの品種でも、Bt 作物上で摂食した個体に高い死亡率を課すことができれば抵抗性を長期間遅延しうることが、理論とフィールドの両面で確かめられている (Ives et al. 2011; Tabashnik et al. 2023b)。

まとめると高薬量・保護区戦略と混用戦略の本質は、いずれも抵抗性アリの「封じ込め」による長期間の抵抗性遅延である。その差異はランドスケープ内における、選択圧の空間集中度を高めるための手段にある。

一方で先行研究の多数が整理するところによれば、混用による抵抗性遅延の動作原理は redundant kill である。これは「封じ込め」を実現するメカニズムとしても解釈できるだろう。Madgwick and Kanitz (2023) は $RK = (1 - \omega_R)/(1 - \omega_S)$ という定量指標

(Eq. 5) を提案した。本式は「抵抗性系統の相対死亡率」を意味し、換言すると「感受性個体を殺したのであれば、平等に抵抗性個体も殺す」ことが **redundant kill** である。この原則に従って抵抗性個体を殺し、死亡率の帳尻を合わせることは、上で提案した目標 2（抵抗性アリルが濃縮されたサブ個体群を交配プールから排除する）に包摂される。ゆえに上記の指標 RK は、「封じ込め」の成績を見積もる汎用指標としても有用であろう。

ローテーション戦略：抵抗性発達を先延ばしする

ローテーションは現行の殺虫剤抵抗性管理の基幹戦略であるが、本レビューでは具体的なモデル構造を導入しなかった。これまで扱ってきたモデルの枠組みにおけるローテーションの位置を明確にしておこう。REX Consortium (2013) および Madgwick and Kanitz (2023) によれば、害虫の薬剤への曝露が時間（害虫世代）および空間（サブ個体群）の各々について重複（overlapping）しているか否かに応じ、複数剤併用戦略は以下のように分類される。

- 連用（Sequential strategy：1 剤だけで防除し、抵抗性が発達したら別の剤に切り替えていく）は、時間的にも空間的にも重複がない（同じ場所、タイミングでの同時散布が無く排他使用である）。
- ローテーションでは、使用される世代は排他であるが、空間的には複数剤が同じ圃場で使い回される。
- 対照がモザイクであり、複数剤が時間的には重複して使用されるが、空間的には排他である。
- 混用は時間的にも空間的にも、使用対象が重複している。

本レビューで実装した Madgwick and Kanitz (2023) の拡張モデルでは、複数の有効成分を意図的に重複した場所で散布する場合を混用戦略、排他にする場合をモザイク戦略と定義できる。これらを上の 4 分類に位置づけると、空間軸を相関係数 ρ としてパラメータ化し動かした一方、時間軸は重複状態で固定されている。さらに REX Consortium (2013) によれば混用とモザイクは、全ての剤が毎世代使われる、すなわち選択圧の時間的異質性を低くする戦略であると位置づけられる。残りの 2 戦略（連用とローテーション）は、有効成分が時間的に排他使用、すなわち地域で同時に 1 種類の剤しか使われない状況を作り出す。

したがって連用とローテーションは共に（別途保護区を設けつつ高薬量施用の条件を満たさない限り）、本レビューで定義した「封じ込め」を実現しない（**redundant kill** にもなり得ない）戦略である。抵抗性管理戦略としてのローテーションの意義は、Sudo et al. (2018) および Madgwick and Kanitz (2024) において詳細に検討された。前者はシミュレーション、後者は Madgwick and Kanitz (2023) のモデルのさらなる発展と、アプローチは異なるものの結論は共通している。すなわちローテーションと連用はいずれも、抵抗性が発達するまでに薬剤を使用可能な合計回数を増やさない。とはいえローテーションには、害虫による個々の剤の打破を先延ばしし、殺虫剤製品を延命する効果が認められる。

ここまでの議論を踏まえると、Sutherst and Comins (1979) および Georgiou (1983) の古典的分類による「緩和」「飽和」「多重攻撃」という 3 つの管理方針は、狭義の進化

遅延効果の有無という観点から「先延ばし」と「封じ込め」の2者に再編されるべきかもしれない。前者の「先延ばし」には Georghiou (1983) が「緩和」に分類した各種方針、すなわち低薬量散布等に加えて、もともと「多重攻撃」の一種とされていたローテーション戦略の大部分が含まれる。本レビューで冒頭述べたように「緩和」による抵抗性発達の遅滞は、1つの防除手段では一定期間で確実に発達してしまう抵抗性を、手段の数を増やして先送りする試みである。これはそのまま「先延ばし」の定義に転用できるだろう。

一方、後者の「封じ込め」は抵抗性系統の適応度を感受性系統並みに低く抑えることにより、抵抗性発達までの総持続期間を、個々の剤を無戦略で用いた場合の持続期間の合計値を超えて延ばそうとする試みである。ここには高薬量による「飽和」に加えて、「多重攻撃」の中でも混用戦略が含まれる。いずれの戦略でも、保護区ないし討ち漏らしは必須である。なお Sudo et al. (2018) によれば、一部の世代間ローテーションは総持続期間を延長する効果を持っており、例外的に「封じ込め」の範疇に含まれると考えられる。その例外とは、ある害虫が親世代の成虫と子世代の幼虫において、場所を変えずに2剤以上に曝露される生活史を持つ場合であり、2世代通算では混用と同じ効果を持つ。

高薬量・保護区戦略と機能的劣性の関係

機能的劣性についてもローテーションと同様、本レビューで詳細なモデル構造は検討されていない。しかし現実世界の多くの害虫は二倍体生物である。そして機能的劣性の実現が長期間の抵抗性遅延に寄与していることは、モデル (Curtis et al. 1978; Taylor and Georghiou 1979; Gould 1998; REX Consortium 2010; Sudo et al. 2018) および実証研究 (Campagne et al. 2013; Tabashnik et al. 2013) の両面から明らかである。

本レビューでは抵抗性系統の相対適応度として、 $\omega = \omega_R / \omega_S$ を一貫して用いてきた。二倍体生物においても抵抗性ホモ個体の寄与分を無視することで、抵抗性個体の適応度 ω_R をヘテロ個体の適応度 ω_{RS} に読み替え、感受性ホモ個体の適応度で割った $\omega = \omega_{RS} / \omega_{SS}$ という指標を用いて抵抗性進化を検討できる場合がある。なぜならば抵抗性進化の初期動態 ($p_t \ll 1$) において抵抗性ホモ個体は極めて低頻度であり、一般的な薬剤の施用条件下で世代間のアレル頻度変化を線形近似すると、 $p_{t+1}/p_t \approx \omega_{RS}/\omega_{SS}$ という近似が可能だからである (Comins 1986; May and Dobson 1986)。ただしこのアプローチの有効範囲は今後の検討を要するだろう。少なくとも May and Dobson (1986) によれば、 $p_{t+1}/p_t \approx \omega_{RS}/\omega_{SS}$ が成立するのは厳密には抵抗性が優性ないし不完全優性の場合に限られ、劣性側では抵抗性ホモを計算に含める必要がある。

さらにこの読み替えを用いると高薬量の条件、すなわち「抵抗性個体の適応度 ω_R を低く抑えられる薬剤濃度」は、二倍体生物について「ヘテロ個体の適応度 ω_{RS} を感受性ホモの ω_{SS} 並みに低く抑えられる薬剤濃度」となる。Bt 作物抵抗性を扱った幾つかの先行研究にみられる、機能的劣性の実現を栽培現場における高薬量達成のベンチマークとみなす視点 (e.g. Tabashnik et al. 2013) は、ここからも導かれる。

抵抗性管理方針および殺虫剤成分の最適濃度の決定

殺虫剤抵抗性の管理方針が「先延ばし」と「封じ込め」の2者に大別できるならば、前者による剤の延命でよしとするか後者による遅延効果を狙うかを、如何に決めるべき

1084 か。現実的にはコストパフォーマンス、そして想定条件の全部ないし一部が実際の圃
1085 場で満たされなかったときのリスクヘッジを考慮することになるだろう。

1086 殺虫剤のドーズを上げるか下げるかして抵抗性発達を遅らせるアイデアは、農業害
1087 虫管理では机上の空論として一度は棄却されている。原体コストや環境負荷の観点か
1088 ら、散布剤で現実的に許容されるドーズは現行の高々2倍から5倍程度であり、この制
1089 約下では（少なくとも単剤の）高薬量・保護区戦略は成立しないと考えられた
1090 (Tabashnik and Croft 1982; Roush 1989)。鈴木 (2012) も、殺虫剤では高薬量の実現は困難
1091 と述べているが、混合剤という手段で高薬量・保護区戦略を代替しうるか明言はして
1092 いない。一方で（単剤の）低薬量戦略についても、抵抗性を遅延させるには感受性個
1093 体における防除価を70%以下にまで抑える必要があるとされ、特に増殖率の高い害虫
1094 に対する実用性は疑問視された (Roush 1989)。

1095 本レビューの Figure 8 において Yamamura (2021) のモデルを詳細に検討した結果は、
1096 現行の農薬が野外の散布条件で LD₉₀ を実現する程度のドーズだとすれば、まさに常用
1097 濃度こそが抵抗性発達を最も助長してしまう薬剤濃度（臨界用量）であることを示唆
1098 している。しかし Figure 8 は同時に、各剤の成分濃度を維持しつつ2成分を混合（full-
1099 dose mix）した剤であれば、臨界用量よりも上の高薬量領域に到達し、抵抗性を大幅に
1100 遅延できる可能性を示している。

1101 2010年代以降の混用戦略の再評価において、抵抗性対策を理由に混合剤を推奨する
1102 ならば、個々の成分含有量を単剤時よりも減らして良いか（half-dose mix）は議論の的
1103 であり続けてきた (Helps et al. 2020)。2023年に公開された IRAC の「殺虫混合剤と抵抗
1104 性管理ガイダンス」でも、一般的な指針は未だ示されていない (IRAC 2023)。本レビュー
1105 の検討結果は full-dose mix を支持する。しかし同時に、抵抗性発達速度の最大値であ
1106 る $\max \ln(\omega)$ が混用では総じて低く抑えられる、つまりドーズを理想的に設定・維持で
1107 きない場合でも、瞬時に抵抗性が発達するリスクは低いことも示唆されている (Figure
1108 8 右側)。混用＋高薬量が抵抗性の長期遅延に望ましい一方、混用＋低薬量による抵抗
1109 性発達速度の緩和という戦略が、あくまで現時点では理論上だが成立し得るわけだ。

1110 なお、現在すでに使用されている混合剤の主要な開発目的は、抵抗性対策というよ
1111 りも1回の防除でカバーできる対象害虫のスペクトルを広げることにある (Sudo et al.
1112 2019; Sparks 2025)。したがってある混合剤の有効成分が、実際に個々の害虫種に対して
1113 多重化されており、しかも個々の成分で十分に致死量を上回るドーズになっているか
1114 否かについても、抵抗性対策としての混合剤の使用方針を見直す前に整理されるべき
1115 である (South and Hastings 2018; IRAC 2023)。

1116 混用戦略の実装における不確実性

1117 交差抵抗性の存在や、一部の剤に既に抵抗性が発達した状況といった現実世界の複雑
1118 さは、混用戦略の理論上の有利を減じると考えられてきた (Curtis 1985; Tabashnik 1989;
1119 REX Consortium 2013; Sudo et al. 2018; IRAC 2023)。また混合剤を用いる生産者と、各成
1120 分を単剤として使う生産者が地域内に混在することで redundant kill の前提が崩れ、害
1121 虫における抵抗性進化の足掛かりとなる (Slater et al. 2017)。これらの条件を鑑みると、
1122 高薬量・保護区戦略において保護区の設置が政策セットに含まれるように、混用戦略
1123 の実装にも産地レベルでの規制の枠組み、もしくはメーカー側が当初から新規有効成
1124 分を混合剤として上市する等の、戦略的な動きが求められるだろう。

混用戦略の実装において直面する、高薬量・保護区戦略と共通の問題は他にもある。薬剤選抜を逃れる感受性個体が少なくなるほど、高薬量条件の達成により大きな薬剤濃度を要するため (Figure 8)、討ち漏らし率の定量評価 (Sudo et al. 2019) や、防除圧に晒されないサブ個体群の有効集団サイズを知ることは重要である。Yamamura (2021) の supplementary S2 では、標識再捕獲により害虫の分散距離を推定することを提案しているが、これが技術的に可能な場合でも地域における保護区や野外ホスト植物の分布を、現実的な労力でマッピングできるかという問題は依然ついて回る。

特に日本を含むアジア地域の抵抗性管理では、ランドスケープが小スケールかつ複雑であるため、圃場内外の感受性個体群の恩恵を正確に見積もるとともに、これを生態系サービスとして認知することが重要である (Carrière et al. 2020; Tabashnik et al. 2023b)。Gould (2018) による「感受性 (害虫の維持) はコモンズ問題である」との言を借りれば、地域コミュニティにおいて、感受性を計画的に保全する必要性は明らかだろう (Gould et al. 2018; Carrière et al. 2020)。

同様に、保護区のサイズや位置が時間的に変動することの影響は、従来あまり想定されていなかった。しかし Bt 綿花品種への抵抗性発達事例において、保護区割合が一時的に下がったタイミングで、急激に抵抗性アリル頻度が上がった可能性が指摘されている (Ives et al. 2017)。抵抗性遺伝子が適応度コストを持たず、ある世代で上昇したアリル頻度が後続世代のベースラインとなる場合を想定すると、ときおり生じる急激な頻度上昇が、抵抗性の増加に大きな割合を占めるという考えは自然であろう。

おわりに

混用戦略による積極的な抵抗性遅延を目指すならば、現行の剤と比べてどの程度の高薬量が要求されるのか？ またコストを抑えるために、混合剤中の各成分濃度を下げてもよいのか？ これらの疑問に直接答えるべく防除強度を明示的にモデル化する試みは、抵抗性管理の理論研究に残された宿題の一つであった。そして生物進化を扱う研究の例に漏れず、理論と実証のギャップは依然大きい。

他方、抵抗性に関わる研究分野にあって近年最大の技術革新といえば、害虫のゲノム解析技術であろう。抵抗性の原因遺伝子や、抵抗性アリルを屋外で検出・頻度推定するための遺伝子マーカーが迅速に同定・開発できるようになり、次世代シーケンシングによる多数個体の同時遺伝子診断の時代に突入した。さらに近年のコンピュータの高性能化に伴って空間統計解析の低廉なツールが普及し、地域個体群の時空間的な分布パターンの中での抵抗性アリルの動態、たとえば季節や作期に伴って抵抗性が広がる前線を、高解像度で捕捉できるようになった (Yamanaka et al. 2022)。

野外害虫個体群の遺伝子診断には、実際の害虫×薬剤の組み合わせで抵抗性個体が発見された後に、遺伝子の同定・マーカー開発が始まるというタイムラグが伴うため後手に回りがちとの指摘もある。しかし研究者が害虫集団の性質を把握し、一般的な抵抗性管理の原則を考察・検証するためのツールとしては極めて有用だ。本レビューの前半では、ナミハダニのエトキサゾール抵抗性における散布 1 回ごとのアリル頻度増加量を推定した、須藤ら (2025) の圃場試験例を示した。過去には労働集約的なバイオアッセイを要した抵抗性進化速度の実測も、今や少人数で広域的に実施できる。野外環境で防除圧がどのように掛かり、感受性個体がどの程度討ち漏らされ、あるいは周辺植生から流入して次世代に寄与しているのか？ これらの疑問もついにブラックボッ

クスとしての扱いから脱却するときが来たのかもしれない。ここで示した一連の理論的枠組みや、導かれる幾つかの予想（例：抵抗性発達は中間的なドーズで最速となる）が、実験科学としての抵抗性研究を志す人たちの道標となれば幸いである。

摘要

数ある抵抗性管理戦略のうち、本レビューでは作用機作の異なる複数剤の混用、および防除強度（薬剤濃度および圃場内の討ち漏らし率）の最適化に着目した。理論研究の比較・再解析により、これらの方策が進化を遅延させる原理を解明し、殺虫剤抵抗性管理における実現可能性を再評価した。混用の原理は歴史的に **redundant kill**（ある剤に抵抗性の個体も別の剤で排除）と呼称される。一方、**Bt** 作物等で実用化された高薬量・保護区戦略は、抵抗性（ヘテロ）個体すら死亡する高濃度の有効成分を施用区内で用いつつ、害虫が遺伝子型に関わらず生存する保護区を隣接させる。保護区から流入する感受性個体が、施用区内で生存した抵抗性個体同士の交配確率を下げることで、抵抗性発達が遅延する。高薬量は殺虫剤では実現困難とされてきたが、剤のドーズレスポンスを明示的にモデル化した近年の研究は、単一成分の高薬量に匹敵する遅延効果を、混用であれば現実的なドーズ（単剤時の常用濃度の数倍以内）で実現できる可能性を示す。さらに混用では保護区に代えて圃場内の討ち漏らしだけでも、害虫個体の運命を「複数成分に曝露されて死亡する」か「どの剤にも曝露されない」かに二分し、抵抗性を遅延できるかもしれない。従来の高薬量・保護区戦略にこの「混用＋討ち漏らし」を加えた、抵抗性アリの「封じ込め」による積極的遅延は、ローテーション散布等による抵抗性発達の「先延ばし」と対比される管理方針である。

引用文献

- Alexander HK, Martin G, Martin OY, Bonhoeffer S (2014) Evolutionary rescue: linking theory for conservation and medicine. *Evol Appl* 7:1161–1179. <https://doi.org/10.1111/eva.12221>
- Alstad DN, Andow DA (1995) Managing the evolution of insect resistance to transgenic plants. *Science* 268:1894–1896. <https://doi.org/10.1126/science.268.5219.1894>
- Ambec S, Desquilbet M (2012) Regulation of a spatial externality: refuges versus tax for managing pest resistance. *Environ Resour Econ* 51:79–104. <https://doi.org/10.1007/s10640-011-9489-3>
- Andow DA, Alstad DN (1998) F2 screen for rare resistance alleles. *J Econ Entomol* 91:572–578
- Andow DA, Ives AR (2002) Monitoring and adaptive resistance management. *Ecol Appl* 12:1378–1390. [https://doi.org/10.1890/1051-0761\(2002\)012%255B1378:MAARM%255D2.0.CO;2](https://doi.org/10.1890/1051-0761(2002)012%255B1378:MAARM%255D2.0.CO;2)
- Andow DA, Pueppke SG, Schaafsma AW, et al (2016) Early detection and mitigation of resistance to Bt maize by western corn rootworm (Coleoptera: Chrysomelidae). *J Econ Entomol* 109:1–12

1201 Asano S, Sakakibara H, Kitagaki T, et al (1973) Laboratory and field evaluation of the
 1202 effectiveness of *Bacillus thuringiensis* products ‘Thuricide’ on some Lepidopterous pests of
 1203 crucifers. Jpn J Appl Entomol Zool 17:91–96. <https://doi.org/10.1303/jjaez.17.91>

1204 Asquith D (1961) Methods of delaying selection of acaricide resistant strains of the European red
 1205 mite. J Econ Entomol 54:439–441

1206 Beverton RJ, Holt SJ (1957) On the dynamics of exploited fish populations. Chapman & Hall,
 1207 London

1208 Bourne EC, Bocedi G, Travis JMJ, et al (2014) Between migration load and evolutionary rescue:
 1209 dispersal, adaptation and the response of spatially structured populations to environmental
 1210 change. Proc R Soc B Biol Sci 281:20132795. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.2795>

1211 Brown ZS (2018) Voluntary programs to encourage refuges for pesticide resistance
 1212 management: Lessons from a quasi-experiment. Am J Agric Econ 100:844–867.
 1213 <https://doi.org/10.1093/ajae/aay004>

1214 Campagne P, Kruger M, Pasquet R, et al (2013) Dominant inheritance of field-evolved
 1215 resistance to Bt corn in *Busseola fusca*. PloS One 8:e69675

1216 Caprio MA (2001) Source-sink dynamics between transgenic and non-transgenic habitats and
 1217 their role in the evolution of resistance. J Econ Entomol 94:698–705.
 1218 <https://doi.org/10.1603/0022-0493-94.3.698>

1219 Caprio MA (1998) Evaluating resistance management strategies for multiple toxins in the
 1220 presence of external refuges. J Econ Entomol 91:1021–1031.
 1221 <https://doi.org/10.1093/jee/91.5.1021>

1222 Carrière Y, Brown ZS, Downes SJ, et al (2020) Governing evolution: A socioecological
 1223 comparison of resistance management for insecticidal transgenic Bt crops among four
 1224 countries. Ambio 49:1–16. <https://doi.org/10.1007/s13280-019-01167-0>

1225 Castle SJ, Merten P, Prabhaker N (2014) Comparative susceptibility of *Bemisia tabaci* to
 1226 imidacloprid in field- and laboratory-based bioassays. Pest Manag Sci 70:1538–1546.
 1227 <https://doi.org/10.1002/ps.3717>

1228 Comins HN (1986) Tactics for resistance management using multiple pesticides. Agric Ecosyst
 1229 Environ 16:129–148

1230 Comins HN (1977) The development of insecticide resistance in the presence of migration. J
 1231 Theor Biol 64:177–197. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(77\)90119-9](https://doi.org/10.1016/0022-5193(77)90119-9)

1232 Coyne FP (1951) Proper use of insecticides. Br Med J 2:911

1233 Crow JF, Kimura M (1970) An introduction to population genetics theory. In: An introduction to
 1234 population genetics theory. Harper & Row, New York, Evanston and London

1235 Curtis CF (1985) Theoretical models of the use of insecticide mixtures for the management of
 1236 resistance. Bull Entomol Res 75:259–266. <https://doi.org/10.1017/S0007485300014346>

1237 Curtis CF, Cook LM, Wood RJ (1978) Selection for and against insecticide resistance and
 1238 possible methods of inhibiting the evolution of resistance in mosquitoes. *Ecol Entomol* 3:273–
 1239 287

1240 Cutright CR (1959) Rotational use of spray chemicals in insect and mite control. *J Econ Entomol*
 1241 52:432–434

1242 EPA (1998) Final report of the subpanel on *Bacillus thuringiensis* (Bt) plant-pesticides and
 1243 resistance management

1244 EPA (2017) Insect resistance management for Bt plant-incorporated protectants.
 1245 [https://www.epa.gov/regulation-biotechnology-under-tsca-and-fifra/insect-resistance-](https://www.epa.gov/regulation-biotechnology-under-tsca-and-fifra/insect-resistance-management-bt-plant-incorporated)
 1246 [management-bt-plant-incorporated](https://www.epa.gov/regulation-biotechnology-under-tsca-and-fifra/insect-resistance-management-bt-plant-incorporated). Accessed 15 July 2025

1247 FAO (2012) Guidelines on prevention and management of pesticide resistance. Food and
 1248 Agriculture Organization of the United Nations

1249 Farias JR, Andow DA, Horikoshi RJ, et al (2014) Field-evolved resistance to Cry1F maize by
 1250 *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) in Brazil. *Crop Prot* 64:150–158

1251 Gambhir N, Kamvar ZN, Higgins R, et al (2021) Spontaneous and fungicide-induced genomic
 1252 variation in *Sclerotinia sclerotiorum*. *Phytopathology* 111:160–169.
 1253 <https://doi.org/10.1094/PHYTO-10-20-0471-FI>

1254 Gassmann AJ (2021) Resistance to Bt maize by western corn rootworm: effects of pest biology,
 1255 the pest–crop interaction and the agricultural landscape on resistance. *Insects* 12:136

1256 Gassmann AJ, Petzold-Maxwell JL, Keweshan RS, Dunbar MW (2011) Field-evolved resistance
 1257 to Bt maize by western corn rootworm. *PloS One* 6:e22629

1258 Georgiou GP (1983) Management of resistance in arthropods. In: *Pest resistance to pesticides*.
 1259 Springer, pp 769–792

1260 Georgiou GP (1994) Principles of insecticide resistance management. *Phytoprotection* 75:51–
 1261 59

1262 Georgiou GP, Taylor CE (1977a) Operational influences in the evolution of insecticide
 1263 resistance. *J Econ Entomol* 70:653–658. <https://doi.org/10.1093/jee/70.5.653>

1264 Georgiou GP, Taylor CE (1977b) Genetic and biological influences in the evolution of
 1265 insecticide resistance. *J Econ Entomol* 70:319–323. <https://doi.org/10.1093/jee/70.3.319>

1266 Gould F (1998) Sustainability of transgenic insecticidal cultivars: integrating pest genetics and
 1267 ecology. *Annu Rev Entomol* 43:701–726. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.43.1.701>

1268 Gould F, Anderson A, Jones A, et al (1997) Initial frequency of alleles for resistance to *Bacillus*
 1269 *thuringiensis* toxins in field populations of *Heliothis virescens*. *Proc Natl Acad Sci* 94:3519–
 1270 3523

1271 Gould F, Brown ZS, Kuzma J (2018) Wicked evolution: Can we address the sociobiological
 1272 dilemma of pesticide resistance? *Science* 360:728–732.
 1273 <https://doi.org/10.1126/science.aar3780>

1274 Gressel J (2011) Low pesticide rates may hasten the evolution of resistance by increasing
1275 mutation frequencies. *Pest Manag Sci* 67:253–257. <https://doi.org/10.1002/ps.2071>

1276 Hawkins NJ, Bass C, Dixon A, Neve P (2019) The evolutionary origins of pesticide resistance.
1277 *Biol Rev* 94:135–155. <https://doi.org/10.1111/brv.12440>

1278 Helps JC, Paveley ND, van den Bosch F (2017) Identifying circumstances under which high
1279 insecticide dose increases or decreases resistance selection. *J Theor Biol* 428:153–167

1280 Helps JC, Paveley ND, White S, van den Bosch F (2020) Determinants of optimal insecticide
1281 resistance management strategies. *J Theor Biol* 503:110383

1282 Hirata K, Jouraku A, Kuwazaki S, et al (2017) Studies on *Aphis gossypii* cytochrome P450s
1283 CYP6CY22 and CYP6CY13 using an in vitro system. *J Pestic Sci* 42:97–104.
1284 <https://doi.org/10.1584/jpestics.D17-006>

1285 Hobbs NP, Hastings I (2025) The impact of insecticide decay on the rate of insecticide resistance
1286 evolution for monotherapies and mixtures. *Malar J* 24:50. [https://doi.org/10.1186/s12936-024-](https://doi.org/10.1186/s12936-024-05147-y)
1287 [05147-y](https://doi.org/10.1186/s12936-024-05147-y)

1288 Huang F, Andow DA, Buschman LL (2011) Success of the high-dose/refuge resistance
1289 management strategy after 15 years of Bt crop use in North America. *Entomol Exp Appl*
1290 140:1–16

1291 IRAC (2024) IRAC mode of action classification scheme (Version 11.2, August 2024).
1292 <http://www.irac-online.org/documents/moa-classification/>. Accessed 30 Dec 2024

1293 IRAC (2023) IRAC international insecticide mixture statement. [https://irac-online.org/training-](https://irac-online.org/training-centre/resistance/mixtures/)
1294 [centre/resistance/mixtures/](https://irac-online.org/training-centre/resistance/mixtures/). Accessed 26 July 2025

1295 Ives AR, Andow DA (2002) Evolution of resistance to *Bt* crops: directional selection in
1296 structured environments. *Ecol Lett* 5:792–801. [https://doi.org/10.1046/j.1461-](https://doi.org/10.1046/j.1461-0248.2002.00392.x)
1297 [0248.2002.00392.x](https://doi.org/10.1046/j.1461-0248.2002.00392.x)

1298 Ives AR, Glaum PR, Ziebarth NL, Andow DA (2011) The evolution of resistance to two-toxin
1299 pyramid transgenic crops. *Ecol Appl* 21:503–515. <https://doi.org/10.1890/09-1869.1>

1300 Ives AR, Paull C, Hulthen A, et al (2017) Spatio-temporal variation in landscape composition
1301 may speed resistance evolution of pests to Bt crops. *PloS One* 12:e0169167

1302 Jørgensen LN, Van Den Bosch F, Oliver RP, et al (2017) Targeting fungicide inputs according to
1303 need. *Annu Rev Phytopathol* 55:181–203. [https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-080516-](https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-080516-035357)
1304 [035357](https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-080516-035357)

1305 Kaduskar B, Kushwah RBS, Auradkar A, et al (2022) Reversing insecticide resistance with
1306 allelic-drive in *Drosophila melanogaster*. *Nat Commun* 13:291

1307 Levick B, South A, Hastings IM (2017) A two-locus model of the evolution of insecticide
1308 resistance to inform and optimise public health insecticide deployment strategies. *PLoS*
1309 *Comput Biol* 13:e1005327

1310 Madgwick PG, Kanitz R (2023) Beyond redundant kill: A fundamental explanation of how
 1311 insecticide mixtures work for resistance management. *Pest Manag Sci* 79:495–506.
 1312 <https://doi.org/10.1002/ps.7180>

1313 Madgwick PG, Kanitz R (2024) What is the value of rotations to insecticide resistance
 1314 management? *Pest Manag Sci* 80:1671–1680. <https://doi.org/10.1002/ps.7939>

1315 Madgwick PG, Kanitz R (2022) Modelling new insecticide-treated bed nets for malaria-vector
 1316 control: how to strategically manage resistance? *Malar J* 21:102.
 1317 <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04083-z>

1318 Madgwick PG, Tunstall T, Kanitz R (2024) Evolutionary rescue in resistance to pesticides. *Proc*
 1319 *R Soc B Biol Sci* 291:20240805. <https://doi.org/10.1098/rspb.2024.0805>

1320 Mani GS (1985) Evolution of resistance in the presence of two insecticides. *Genetics* 109:761–
 1321 783

1322 Mani GS (1989) Evolution of resistance with sequential application of insecticides in time and
 1323 space. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 238:245–276

1324 Martinez JC (2014) EPA Review of ABSTC’s 2011–2013 Corn Insect Resistance Management
 1325 Compliance Assurance Program

1326 Martinez JC, Caprio MA, Friedenbergr NA (2018) Density dependence and growth rate:
 1327 evolutionary effects on resistance development to Bt (*Bacillus thuringiensis*). *J Econ Entomol*
 1328 111:382–390

1329 Matten SR, Frederick RJ, Reynolds AH (2012) United States Environmental Protection Agency
 1330 insect resistance management programs for plant-incorporated protectants and use of
 1331 simulation modeling. In: Wozniak CA, McHughen A (eds) *Regulation of Agricultural*
 1332 *Biotechnology: The United States and Canada*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp 175–267

1333 Matten SR, Reynolds AH (2003) Current resistance management requirements for Bt cotton in
 1334 the United States. *J New Seeds* 5:137–178. https://doi.org/10.1300/J153v05n02_04

1335 May RM, Dobson AP (1986) Population dynamics and the rate of evolution of pesticide
 1336 resistance. In: *Pesticide resistance: strategies and tactics for management*. pp 170–193

1337 Mohammed-Awel J, Kopecky K, Ringland J (2007) A situation in which a local nontoxic refuge
 1338 promotes pest resistance to toxic crops. *Theor Popul Biol* 71:131–146

1339 Muir DA, World Health Organization (1977) Genetic aspects of developing insecticide
 1340 resistance of malaria vectors

1341 Onstad DW, Mitchell PD, Hurley TM, et al (2011) Seeds of change: corn seed mixtures for
 1342 resistance management and integrated pest management. *J Econ Entomol* 104:343–352

1343 Osakabe M, Imamura T, Nakano R, et al (2017) Combination of restriction endonuclease
 1344 digestion with the $\Delta\Delta C_t$ method in real-time PCR to monitor etoxazole resistance allele
 1345 frequency in the two-spotted spider mite. *Pestic Biochem Physiol* 139:1–8

1346 Palumbi SR (2001) Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science* 293:1786–1790.
1347 <https://doi.org/10.1126/science.293.5536.1786>

1348 Peck SL, Ellner SP (1997) The effect of economic thresholds and life-history parameters on the
1349 evolution of pesticide resistance in a regional setting. *Am Nat* 149:43–63

1350 Perlak FJ, Fuchs RL, Dean DA, et al (1991) Modification of the coding sequence enhances plant
1351 expression of insect control protein genes. *Proc Natl Acad Sci* 88:3324–3328

1352 REX Consortium (2013) Heterogeneity of selection and the evolution of resistance. *Trends Ecol*
1353 *Evol* 28:110–118. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2012.09.001>

1354 REX Consortium (2007) Structure of the scientific community modelling the evolution of
1355 resistance. *PLoS One* 2:e1275

1356 REX Consortium (2010) The skill and style to model the evolution of resistance to pesticides and
1357 drugs. *Evol Appl* 3:375–390. <https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2010.00124.x>

1358 Roush RT (1998) Two-toxin strategies for management of insecticidal transgenic crops: can
1359 pyramiding succeed where pesticide mixtures have not? *Philos Trans R Soc B Biol Sci*
1360 353:1777–1786

1361 Roush RT (1989) Designing resistance management programs: How can you choose? *Pestic Sci*
1362 26:423–441. <https://doi.org/10.1002/ps.2780260409>

1363 Roush RT, McKenzie JA (1987) Ecological genetics of insecticide and acaricide resistance.
1364 *Annu Rev Entomol* 32:361–380

1365 Shaw MW (2000) Models of the effects of dose heterogeneity and escape on selection pressure
1366 for pesticide resistance. *Phytopathology* 90:333–339

1367 Sisterson MS, Antilla L, Carrière Y, et al (2004) Effects of insect population size on evolution of
1368 resistance to transgenic crops. *J Econ Entomol* 97:1413–1424

1369 Slater R, Stratonovitch P, Elias J, et al (2017) Use of an individual-based simulation model to
1370 explore and evaluate potential insecticide resistance management strategies: Individual-based
1371 model to aid insecticide resistance management. *Pest Manag Sci* 73:1364–1372.
1372 <https://doi.org/10.1002/ps.4456>

1373 South A, Hastings IM (2018) Insecticide resistance evolution with mixtures and sequences: a
1374 model-based explanation. *Malar J* 17:80. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2203-y>

1375 South A, Lees R, Garrod G, et al (2020) The role of windows of selection and windows of
1376 dominance in the evolution of insecticide resistance in human disease vectors. *Evol Appl*
1377 13:738–751. <https://doi.org/10.1111/eva.12897>

1378 Sparks TC (2025) Insecticide mixtures—uses, benefits and considerations. *Pest Manag Sci*
1379 81:1137–1144. <https://doi.org/10.1002/ps.7980>

1380 Sparks TC, Storer N, Porter A, et al (2021) Insecticide resistance management and industry: the
1381 origins and evolution of the Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) and the mode of
1382 action classification scheme. *Pest Manag Sci* 77:2609–2619. <https://doi.org/10.1002/ps.6254>

1383 Sudo M, Osakabe M (2022) freqPCR: Estimation of population allele frequency using qPCR
 1384 $\Delta\Delta C_q$ measures from bulk samples. Mol Ecol Resour 22:1380–1393.
 1385 <https://doi.org/10.1111/1755-0998.13554>

1386 Sudo M, Takahashi D, Andow DA, et al (2018) Optimal management strategy of insecticide
 1387 resistance under various insect life histories: Heterogeneous timing of selection and interpatch
 1388 dispersal. Evol Appl 11:271–283. <https://doi.org/10.1111/eva.12550>

1389 Sudo M, Yamanaka T, Miyai S (2019) Quantifying pesticide efficacy from multiple field trials.
 1390 Popul Ecol 61:450–456

1391 Sutherst RW, Comins HN (1979) The management of acaricide resistance in the cattle tick,
 1392 *Boophilus microplus* (Canestrini)(Acari: Ixodidae), in Australia. Bull Entomol Res 69:519–
 1393 537

1394 Tabashnik BE (1989) Managing resistance with multiple pesticide tactics: theory, evidence, and
 1395 recommendations. J Econ Entomol 82:1263–1269. <https://doi.org/10.1093/jee/82.5.1263>

1396 Tabashnik BE, Brévault T, Carrière Y (2013) Insect resistance to Bt crops: lessons from the first
 1397 billion acres. Nat Biotechnol 31:510–521. <https://doi.org/10.1038/nbt.2597>

1398 Tabashnik BE, Carrière Y, Wu Y, Fabrick JA (2023a) Global perspectives on field-evolved
 1399 resistance to transgenic Bt crops: a special collection. J Econ Entomol 116:269–274

1400 Tabashnik BE, Croft BA (1982) Managing pesticide resistance in crop-arthropod complexes:
 1401 interactions between biological and operational factors. Environ Entomol 11:1137–1144

1402 Tabashnik BE, Fabrick JA, Carrière Y (2023b) Global patterns of insect resistance to transgenic
 1403 Bt crops: the first 25 years. J Econ Entomol 116:297–309

1404 Tabashnik BE, Mota-Sanchez D, Whalon ME, et al (2014) Defining terms for proactive
 1405 management of resistance to Bt crops and pesticides. J Econ Entomol 107:496–507

1406 Tabashnik BE, Van Rensburg JBJ, Carrière Y (2009) Field-evolved insect resistance to Bt crops:
 1407 definition, theory, and data. J Econ Entomol 102:2011–2025

1408 Takahashi D, Yamanaka T, Sudo M, Andow DA (2017) Is a larger refuge always better?
 1409 Dispersal and dose in pesticide resistance evolution. Evolution 71:1494–1503

1410 Taylor CE, Georgiou GP (1979) Suppression of insecticide resistance by alteration of gene
 1411 dominance and migration. J Econ Entomol 72:105–109

1412 Van Den Bosch F, Paveley N, Shaw M, et al (2011) The dose rate debate: does the risk of
 1413 fungicide resistance increase or decrease with dose? Plant Pathol 60:597–606.
 1414 <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2011.02439.x>

1415 Von Döhren P, Haase D (2015) Ecosystem disservices research: A review of the state of the art
 1416 with a focus on cities. Ecol Indic 52:490–497

1417 Willrich MM, Leonard BR, Cook DR (2003) Laboratory and field evaluations of insecticide
 1418 toxicity to stink bugs (Heteroptera: Pentatomidae). J Cotton Sci 7:156–163

- 1419 Yamamura K (2021) Optimal rotation of insecticides to prevent the evolution of resistance in a
1420 structured environment. *Popul Ecol* 63:190–203
- 1421 Yamanaka T, Kitabayashi S, Jouraku A, et al (2022) A feasibility trial of genomics-based
1422 diagnosis detecting insecticide resistance of the diamondback moth. *Pest Manag Sci* 78:1573–
1423 1581. <https://doi.org/10.1002/ps.6776>
- 1424 Yang F, Kerns D, Huang F (2015) Refuge-in-the-bag strategy for managing insect resistance to
1425 Bt maize. *Outlooks Pest Manag* 26:226–228
- 1426 Yang F, Kerns DL, Head GP, et al (2014) A challenge for the seed mixture refuge strategy in Bt
1427 maize: impact of cross-pollination on an ear-feeding pest, corn earworm. *PLoS One*
1428 9:e112962
- 1429 Zhang W, Ricketts TH, Kremen C, et al (2007) Ecosystem services and dis-services to
1430 agriculture. *Ecol Econ* 64:253–260
- 1431 山本敦司 (2012) 持続的な害虫制御に向けた殺虫剤抵抗性マネジメントの課題. *日本農薬*
1432 *学会誌* 37:392–398. <https://doi.org/10.1584/jpestics.W12-20>
- 1433 山村光司 (2016) 状態空間モデルによる昆虫個体数変動の解析における諸問題. *日本生態*
1434 *学会誌* 66:339–350
- 1435 森下正彦 (2019) 害虫の Bt 作物抵抗性に対する高濃度/保護区戦略. *日本応用動物昆虫学*
1436 *会誌* 63:29–38
- 1437 立川雅司 (2007) アメリカにおける遺伝子組換え作物規制の近年の動向: 連邦および州に
1438 よる規制と新たな課題. *農林水産政策研究* 13:25–61
- 1439 鈴木芳人 (2012) 殺虫剤抵抗性の発達をどう制御するか. *日本農薬学会誌* 37:405–408.
1440 <https://doi.org/10.1584/jpestics.W12-23>
- 1441 須藤正彬, 中野亮平, 土井誠, et al (2025) 気門封鎖剤で防除された土耕イチゴ上のナミハ
1442 ダニ (汎ケダニ目: ハダニ科) 個体群における殺ダニ剤抵抗性遺伝子の頻度動態. *日*
1443 *本応用動物昆虫学会誌* 69:141–150. <https://doi.org/10.1303/jjaez.2025.141>

1444

Tables and figure captions

Table 1 Madgwick and Kanitz (2023) による、最大 2 種類の薬剤散布下での抵抗性 (R) ・感受性 (S) 各系統の絶対適応度 (世代あたりの生存率) こと ω_R および ω_S 、および抵抗性系統の相対適応度 ω の定式化。害虫個体の薬剤への曝露率を x (討ち漏らし率 $1 - x$)、薬剤に曝露された感受性個体の死亡率をいずれの剤でも m としている。全ての抵抗性系統は片剤感受性、すなわち 1 剤目には抵抗性だが 2 剤目には感受性であり、感受性系統は全ての剤に感受性と仮定した。

	単一成分剤の 1 回散布 Single spray	2 剤独立散布 Dual independent	2 成分混合剤の 1 回散布 Pre-mixed dual
ω_S	$1 - xm$	$(1 - xm)^2$	$(1 - x) + x(1 - m)^2$
ω_R	1	$1 - xm$	$1 - xm$
ω	$\frac{1}{1 - xm}$	$\frac{1}{1 - xm}$	$\frac{1 - xm}{(1 - x) + x(1 - m)^2}$
$\frac{\partial \ln(\omega)}{\partial x}$	$\frac{m}{1 - xm}$	$\frac{m}{1 - xm}$	$\frac{m(1 - m)}{(1 - xm)[x(1 - m)^2 + (1 - x)]}$
$\frac{\partial \ln(\omega)}{\partial m}$	$\frac{x}{1 - xm}$	$\frac{x}{1 - xm}$	$\frac{x[m^2x - 2m + 1]}{(1 - xm)[x(1 - m)^2 + (1 - x)]}$

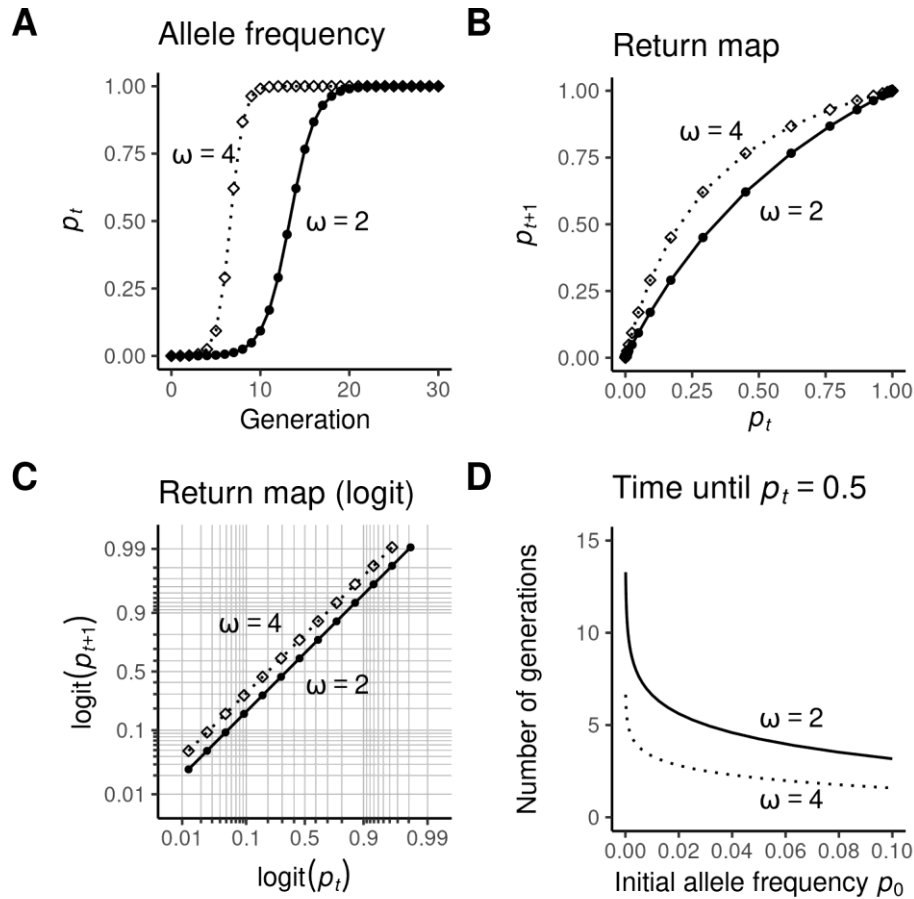


Figure 1 抵抗性アリの相対適応度を $\omega = 2$ (実線) ないし $\omega = 4$ (点線) としたときの、単純な進化モデルに基づく抵抗性アリ頻度の動態。A) 害虫の世代を経るごとのアリ頻度の増加 (Eq. 1)、B) 世代間でのアリ頻度の関係 (Eq. 2)、C) 同ロジットスケールでの表示、および D) アリ頻度が 0.5 に達するまでの持続期間 (世代数) $t_{0.5}$ (Eq. 3)。パネル D を除く各プロットの線は、開始時点 $t = 0$ における抵抗性アリ頻度を $p_0 = 10^{-4}$ としたときの、連続な抵抗性発達過程の曲線を表しており、線上のマークは各世代の終わりに相当する。

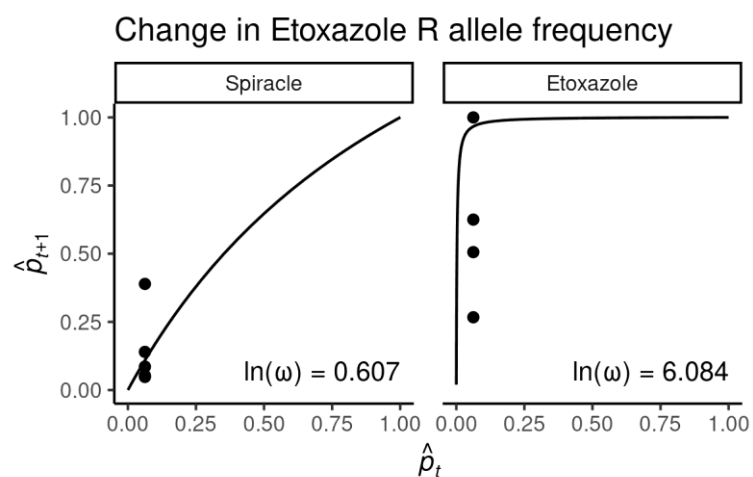


Figure 2 土耕イチゴハウス内のナミハダニに、気門封鎖剤もしくはエトキサゾールを散布したときの、エトキサゾール抵抗性アリル頻度の変化。須藤ら (2025) における静岡県の実験結果から再描画。各パネルの横軸、縦軸はそれぞれ散布前後のアリル頻度の点推定値である。ただし散布前は放飼個体群の値であり全反復で共通 ($\hat{p}_t = 0.0624$)。

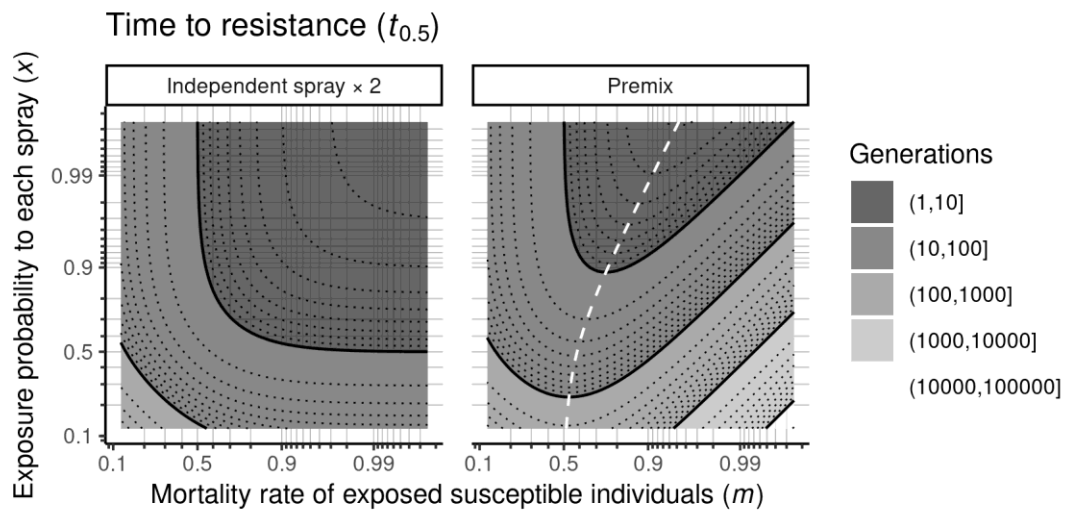


Figure 3 害虫個体の薬剤散布への曝露率が x （縦軸）、曝露された感受性個体の死亡率が m （横軸）であるとき、抵抗性アレル頻度が $p = 0.5$ に達するまでの持続期間（世代数） $t_{0.5}$ を示す等高線。各世代において（左）異なる単一成分の 2 剤を独立に 1 回ずつ散布、（右）2 成分混合剤を 1 回散布。なお縦横軸ともにロジットスケールに従う。図中の白破線は抵抗性発達が最速となる死亡率こと $m^* = (1 - \sqrt{1-x})/x$ を表す。抵抗性アレルの初期頻度を $p_0 = 10^{-3}$ と仮定した（以下の図も同様）。

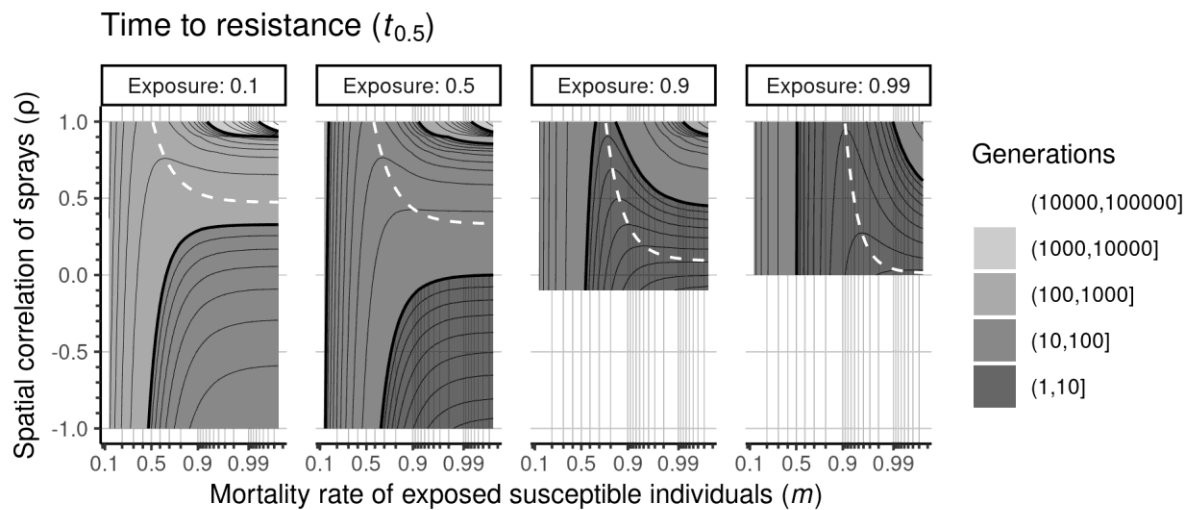


Figure 4 毎世代課される2剤（1回ずつ）の薬剤散布が空間的な相関（相関係数 ρ ）を持つときの、持続期間 $t_{0.5}$ の動態。各パネルに示した薬剤曝露率（ x ）において、抵抗性発達が最速となる m^*, ρ^* の集合（Eq. 8）に対応する曲線が白破線である。

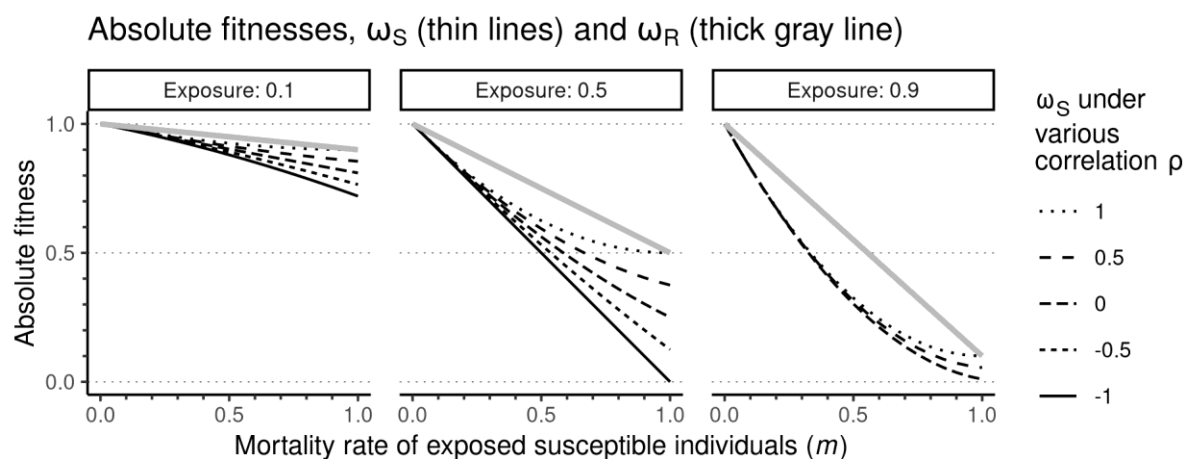


Figure 5 薬剤曝露時の（感受性個体の）死亡率 m に対する、各系統の絶対適応度（世代あたりの生存率）の挙動。各パネル（薬剤への曝露率 x ）において、抵抗性の絶対適応度 $\omega_R = 1 - xm$ を太い灰色の直線で表す。黒い各曲線は、2 剤が散布されるとき空間的相関 ρ の大きさを変えた場合の、感受性の絶対適応度 ω_S の挙動を表す。

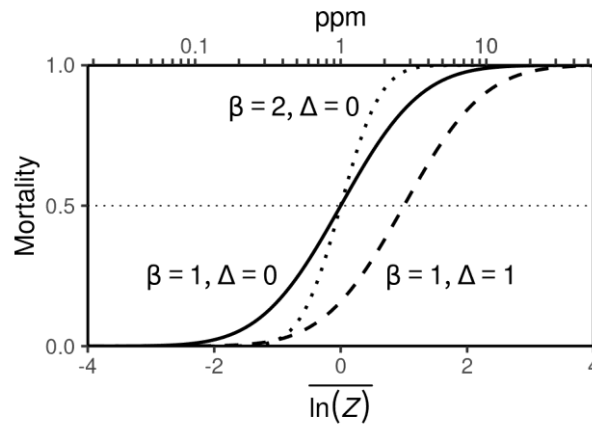


Figure 6 薬剤の平均対数ドーズ $\overline{\ln(Z)}$ と、施用区で実現される害虫の死亡率の関係を表すドーズレスポンス曲線 $\Phi(\alpha + \beta \overline{\ln(Z)} - \Delta)$ 。ただし切片 α は全ての曲線において 0 に固定されている。傾き β が大きいほど（実線→点線）、死亡率 0.5 となるドーズの前後で死亡率が急激に上昇する。また Δ は抵抗性の強度であり、感受性系統（実線： $\Delta=0$ ）に対して抵抗性系統の曲線（破線： $\Delta=1$ ）は、形状を保ちつつ Δ/β だけ右移動する。なお上の副目盛は、ドーズ Z が ppm 単位の有効成分濃度に一致すると仮定したときの常用対数スケールを表している。以降の図ではこの値を横軸に用いる。

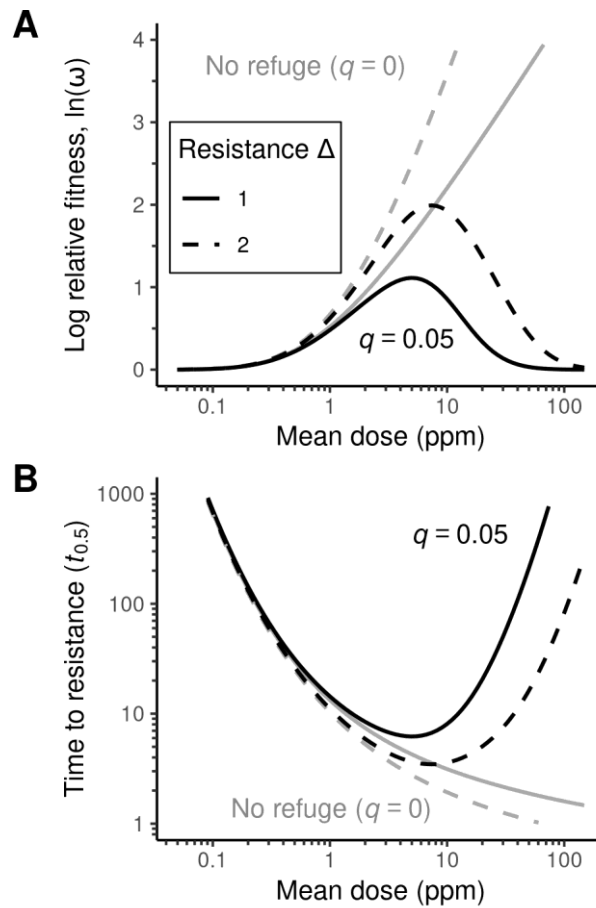


Figure 7 ドーズレスポンス明示型抵抗性進化モデルにおける散布薬剤の平均ドーズ ($\bar{Z} = 1$ を原体濃度 1 ppm 相当として換算) と、A) 抵抗性アリの相対適応度の対数値 $\ln(\omega)$ ないし B) 持続期間 $t_{0.5}$ の関係。灰色の線は保護区を設けない場合 ($q = 0$) で、ドーズの増加に対し相対適応度が無限大に発散する。系全体の 5% を保護区として薬剤を散布しない ($q = 0.05$) 場合、中間的なドーズで相対適応度が最大となる。実線 ($\Delta = 1$) よりも破線 ($\Delta = 2$) が強い抵抗性を示す。

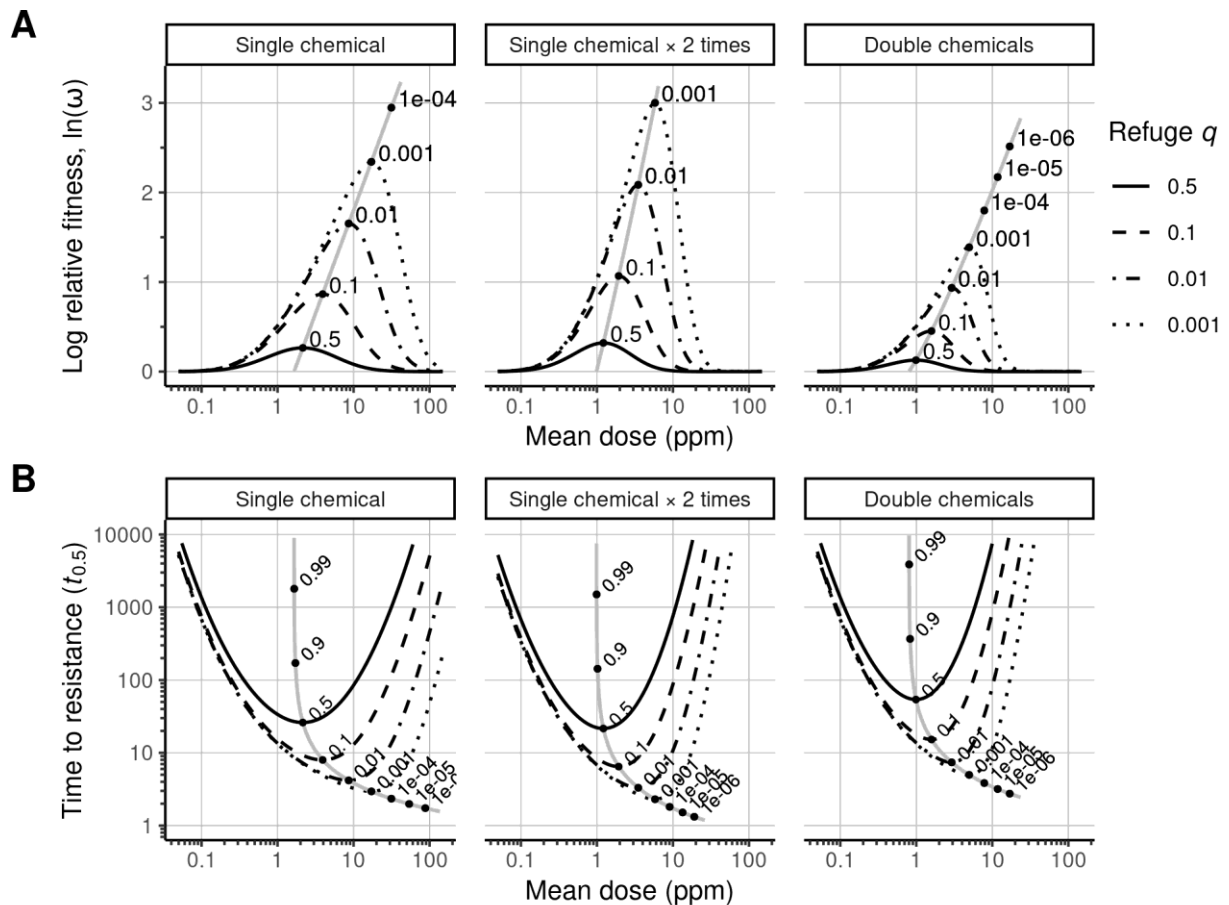


Figure 8 保護区割合 q の各条件における、散布薬剤の平均ドーズと、A) 抵抗性アリの対数相対適応度 $\ln(\omega)$ ないし B) 持続期間 $t_{0.5}$ の関係。左の2パネル (Single chemical) は単一成分剤 (A 剤) の1回散布 (Eq. 14)、中央 (Single chemical × 2 times) はA 剤の2回散布、右 (Double chemicals) は異なる2剤 (A 剤、B 剤) の1回ずつ散布 (Eq. 15) を表す。両剤のドーズレスポンスは共通 (切片 $\alpha_A = \alpha_B = 0$ 、傾き $\beta_A = \beta_B = 1$ 、抵抗性強度 $\Delta_A = \Delta_B = 1$) であり、等しい濃度で散布されると仮定している。各パネルにある灰色の太実線は q を連続的に動かしたときの、抵抗性発達速度を最大化する臨界用量 $\ln(Z)^*$ を横軸、そのときの各指標の最大/最小値を縦軸としてプロットした点の集合を表す。