ネオニコチノイド系殺虫剤汚染と有機農業 一秋田の水道水汚染が意味するもの-

ネオニコチノイド研究会平 久美子

2022年における秋田県X市の水道水のネオニコ濃度(単位: ng/L, 山室 2023)



目次

- 1. ネオニコチノイドとは何か?
- 2. ネオニコチノイドは生態系にどのように作用するか?
- 3. ネオニコチノイドはヒトにどのように作用するか?
- 4. 世界各国のネオニコ事情
- 5. ネオニコチノイドはヒトの神経発達にどのような影響を与えるか?
- 6. 今、日本のこどもに何がおきているのか?
- 7. 今、秋田で何がおきているのか?
- 8. ネオニコをやめてみるとどうなるか?

1. ネオニコチノイドとは何か?

日本で使われるネオニコと類似物質は11種類。

物質名	製剤名	登録年	開発者
イミダクロプリド	アドマイヤー	1992	バイエル
アセタミプリド	モスピラン	1995	日本曹達
ニテンピラム	ベストガード	1995	住友化学
チアメトキサム	アクタラ	2000	シンジェンタ
チアクロプリド	バリアード	2001	バイエル
クロチアニジン	ダントツ、 ベニカ	2002	住友化学
ジノテフラン	スタークル、 アルバリン	2002	三井化学
フルピラジフロン	シバント	2015	バイエル
スルホキサフロル	エクシード、 トランス フォーム	2017	ダウ
トリフルメゾピリム	ゼクサロン、 ピラキサルト	2018	デュポン
フルピリミン	リディア、 エミリア	2019	MeijiSeika

1990年代前半から使い始め、2000年から2007年に倍増、 その後横ばいで推移している。



- 殺虫剤が効かなくなる耐性への対策として、新しいネオニコ類似物質が登録されている。
- 2015年以降アメリカでネオニコの新規登録ができないため、別の 分類名になっているが、本質的には同じもの。

新しいネオニコチノイド類似物質

従来のネオニコチノイド系殺虫剤



秋田県で出荷されているネオニコの大半がジノテフラン



イミダクロプリドの使用は2013年頃まで少なかったが、その後増加した。 アセタミプリド、チアクロプリド、チアメトキサム、クロチアニジンも使われ、 最近ではスルホキサフロルの使用が開始された。

ネオニコ分子の特徴は浸透性



- ・ 小さい分子で、分子量はおよそ300以下。
- 生理的pH でイオン化せず、油に少し溶ける。
- 水分子と結合しやすく、細胞膜を自由に通過する。
- 植物体内に行き渡り、殺虫効果をもたらす。

環境中での分解が遅く、数ヶ月におよぶ。 動物体内で徐々に効果をあらわす。 分解されると逆に毒性が強まることがある。





ヒトへの影響

フィプロニル



- 脂溶性があり、生物濃縮する。
- GABA受容体に作用する。
- ゴキブリに強力に効く。
- ペットの皮膚に使用すると、全身的な健康障害をおこす。
- 2017年にヨーロッパでは使用禁止になった。





2. ネオニコチノイドは生態系にどのように作用するか?

ネオニコはニコチン受容体に結合し作用する。



- ニコチン受容体は、アミノ酸の鎖の立体構造で、分子量は約30万。
- 5つのサブユニットからなるイオンチャネルで、広範な種で共通の構造を有する。
- アセチルコリンが受容体の特定の部位に結合すると、イオンチャネルが開口し、
- イオンが細胞外から細胞内に流入し、細胞の電気的興奮が生じる。
- アセチルコリンはすぐに酵素で分解されるので、イオンチャネルは再びもとに戻るが、ネオニコは分解されないので、作用が持続する。

	昆虫受容体 IC ₅₀ (nM)	ミツバチ LD₅₀(ng/ハチ)
イミダクロプリド	4.3	3.7*
クロチアニジン	2.2	2.5*
チアメトキサム	5000	5*
ジノテフラン	900	2.5*
ニテンピラム	14	140
チアクロプリド	2.7	12600
アセタミプリド	8.3	7100*
スルホキサフロル	265	150
フルピラジフロン	2.4	1.2
トリフルメゾピリム	43	0.39
シクロキサプリド	43	140

昆虫のニコチン受容体と結合すると、神経が一時的に興奮、その後アセチルコリンに反応しなくなる。

- IC₅₀=最大時の50%が阻止される濃度
- 低いほど受容体に結合しやすい。
- LD50=半数致死濃度
- 低いほど致死性が強い。
- チアメトキサムは、体内でクロチアニジンに代謝され毒性を現す。
- ジノテフランは一般害虫に殺虫効果が 低いため大量に撒かれる一方で、ミツ バチへの毒性が強い。
- アセタミプリドはミツバチへの作用が 比較的低くEUでは禁止になっていない。

(Casida 2018;* Bonmatin 2011)

Casida JE. Neonicotinoids and Other Insect Nicotinic Receptor Competitive Modulators: Progress and Prospects. Annu Rev Entomol. 2018 Jan 7;63:125-144. doi: 10.1146/annurev-ento-020117-043042.

Pisa LW, Amaral-Rogers V, Belzunces LP, Bonmatin JM, Downs CA, Goulson D, Kreutzweiser DP, Krupke C, Liess M, McField M, Morrissey CA, Noome DA, Settele J, Simon-Delso N, Stark JD, Van der Sluijs JP, Van Dyck H, Wiemers M. Effects of neonicotinoids and fipronil on non-target invertebrates. Environ Sci Pollut Res Int. 2015 Jan;22(1):68-102. doi: 10.1007/s11356-014-3471-x.



水生動物のネオニコへの感受性には種差がある。

- 農薬の毒性評価において、各生態系のキーストーン種(要となる重要な種)が常に調べられるわけではない。
- 水生環境でネオニコの毒性は時間と共に加速し、急性半数致死濃度の0.01%の濃度でも数日で死ぬ。
- 同じ現象がミツバチでも見られる。(時間累積毒性)
- 環境中でのネオニコの分解が遅いのが原因である(半減期は数ヶ月から1年)。

Pisa L, Goulson D, Yang EC, Gibbons D, Sánchez-Bayo F, Mitchell E, Aebi A, van der Sluijs J, MacQuarrie CJK, Giorio C, Long EY, McField M, Bijleveld van Lexmond M, Bonmatin JM. An update of the Worldwide Integrated Assessment (WIA) on systemic insecticides. Part 2: impacts on organisms and ecosystems. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Mar;28(10):11749-11797. doi: 10.1007/s11356-017-0341-3.

ヨコエビの一種 Hyalella Azteca を用いた実験(Bartlet 2019)

(単位 μg/mL)	曝露範囲	半数作用濃度		
		7日間生存	28日間生存	28日間成長阻止
イミダクロプリド	8-500	230	90	4.3
チアメトキサム	8-500	290	220	200
アセタミプリド	0.08-5	4.7	4.2	3.4
クロチアニジン	0.08-5	4.0	3.4	3.5
チアクロプリド	3-200	68	44	4.2
ジノテフラン	3-200	60	47	30
フルピラジフロン	0.6-40	26	20	16

ー見アセタミプリド、クロチアニジンが強力に見えるが、 28日経つと、イミダクロプリド、チアクロプリドは同じように成長を阻止する。 ジノテフラン、フルピラジフロンにも、それなりの作用がみられる。 ある種の水生無脊椎動物のネオニコによる致死率は、 水温が上昇すると吸収が高まり、増加する。(Camp 2016)



温暖化による水温上昇によりネオニコの毒性は加速する。

1993年5月、宍道湖のワカサギ、シラウオ、ウナギの漁獲 量が激減した。(Yamamuro 2019) 島根県では1993年に初めてイミダクロプリド 120kgが使用 され、その後漁獲量の回復はみられない。 2018年には1169kg使用されている。

島根県のネオニコチノイド出荷量(kg)と宍道湖の漁獲量(トン)



宍道湖のワカサギの餌の動物プランクトンはキスイヒゲナガミ ジンコー1種でほぼ占められ、これが1993年5月を境に激減し た。



• この濃度は水生無脊椎動物に悪影響を起こしうる。

Yamamuro M, Komuro T, Kamiya H, Kato T, Hasegawa H, Kameda Y. Neonicotinoids disrupt aquatic food webs and decrease fishery yields. Science. 2019 Nov 1;366(6465):620-623. doi: 10.1126/science.aax3442. PMID: 31672894.

宍道湖の動物性プランクトンバイオマス(µg C/L)

ジノテフランは同じ構造で2通りあり、ニコチン受容体への結合しやすさに差がある。

多種多様な生物がいる河川水の中で、魚類減少の原因となっている可能性がある。

- 自然の力は無尽蔵ではありません。
- (有機リンと比べ)ヒトと自然に優しく見えたネオニコで すが、生態系の破局は、時一刻と近づいているのかもしれ ません。
- 虫がいない、魚がいない、の先は、農林水産業の崩壊です。
- 今すぐ使うのをやめれば、後戻りできるかもしれません。

3. ネオニコチノイドはヒトにどのように作用するか?

ヒトのニコチン受容体は約4種類あり、いずれにもネオニコは作用する。

Rasoulpour RJ, Ellis-Hutchings RG, Terry C, Millar NS, Zablotny CL, Gibb A, et al. (2012). A novel mode-of-action mediated by the feta muscle nicotinic acetylcholine receptor resulting in developmental toxicity in rats. Toxicol Sci, 127, 522-534.

Broide RS, Winzer-Serhan UH, Chen Y, Leslie FM. Distribution of *α*7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit mRNA in the Developing Mouse. Front Neuroanat. 2019 Aug 6;13:76. doi: 10.3389/fnana.2019.00076. 17

ヒトがネオニコ製剤を飲むとどうなるか?

- 死亡例:イミダクロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド
- 重症例:チアメトキサム

平 久美子. ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響 --- その1:物質としての特徴、ヒトにおける知見 --- 臨床環境21:24-34 (2012)

ネオニコはヒトのニコチン受容体に作用し身体機能に広範な影響を与える。

ネオニコの空中散布をするとヒトはどうなるか?

2004年、群馬県で、松枯れ防除のため大量のア セタミプリドが散布された。(平2006)

- 原因とされるマツクイムシを媒介するカミキリムシの駆除の ため、地上40mまで吹き上げる散布器を用い、
- •0.02% アセタミプリド水溶液が盆地周辺の山林に散布された。

散布の半日後から数日後にかけ、胸痛、動悸、胸苦し さを訴え受診する患者が急増した。 翌年にまた散布すると、同様の患者が多数受診した。

	2004	2005
散布薬剤	アセタミプリド(+OP)	アセタミプリド
散布時期	5.26-6.28	5.17-6.24
面積当たり散布量 (µg/m ²)	70	45
患者数	78	63
男/女	20/58	18/45
年齢	2-62	3-78
15歳以下	32(41%)	15(26%)
心電図所見		
心拍数異常(%)	32 (41%)	18 (29%)

推定暴露量はADI周辺(最大84.1µg/kg体重)だった。(市川 2008) 36

平久美子、青山美子: 2005年に一定地域のネオニコチノイド系および有機リン系殺虫剤散布後自覚症状を訴え受診した患者の心電図所見とその季節変動.臨床環境15, 114-123 (2006)

ネオニコが残留した食品を続けて摂取するとどうなるか?

2006年に松枯れ対策の散布を中止した後、 国産果物や茶飲料の連続摂取後に同様の症状を 訴える患者が急増した。(Taira 2009)

近時記憶障害

11才女性:尿中DMAP検出

11才女性:ネオニコ検出なし

U	<u>/928(%)</u>	>)∎(i s)	24 時下:		こ"はん、故を知き	こ"はん、ウインナー	ごはん、きょうにょう、
æ	·		ごはん ぎゅうにゅう	悪い	そは、まきゅうにょう	やきに人材、登北う	そは、 アカルペス
9		ポカリ そようさ~	こ"はん あいちみ	9	こ"はんきまだきにく ミジラルタウ	こいはん、こうはう、やさい、ねぎとろ	カレーライス

患者の尿から、アセタミプリド分解産物DMAPとチアメトキサムが、高濃度、高頻度で検出された。(Marfo 2016)

- ・即時記憶より保持時間が長い、数分から数日前の記憶
- 情報はいったん意識から消えるが、思い出そうとすると視覚 記憶として思い出すことができる。
- ・3日前までの食事の内容を記載してもらう。
- ・全部思い出せれば、近時記憶障害はないと判定する。

Taira K, Moribayashi N, Yoshihara T, Aoyama Y: Nicotinic cholinergic symptoms after consecutive tea drink consumption: Clinical findings, electrocardiagraphy, auditory brainstem response, and infrared pupillography and acetamiprid residual analysis. Jpn. J. Clin. Ecol. 18, 19-3 (2009) http://jsce-ac.umin.jp/jjce18_1_19.pdf Marfo JT, Fujioka K, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Mizukawa H, Aoyama Y, Ishizuka M, Taira K: Relationship between Urinary N-Desmethyl-Acetamiprid and Typical Symptoms including Neurological Findings: A Prevalence Case-Control Study. PLoS ONE 10, 11 e0142172 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0142172 2006年当時、日本人のネオニコ摂取はかなり多かった。

連日のイミダクロプリド摂取で脳の中の濃度は上昇し高 止まりする。(Loser 2021)

市販食品の残留量調査による国民の推定1日摂取量

Loser D, Hinojosa MG, Blum J, Schaefer J, Brüll M, Johansson Y, Suciu I, Grillberger K, Danker T, Möller C, Gardner I, Ecker GF, Bennekou SH, Forsby A, Kraushaar U, Leist M. Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons. Arch Toxicol. 2021 Jun;95(6):2081-2107. doi: 10.1007/s00204-021-03031-1.

ネオニコはヒトの体の中でどのように変化するか?

デスニトロイミダクロプリドはイミダクロプリドが還元されて生じ、ヒ トへの毒性が強い。

マウスにイミダクロプリド0.6mg/kg/日、24週間投 与した際の組織分布(Nimako 2021)

デスニトロイミダクロプリドの濃度は、精巣、脳、肺、 腎臓、肝臓で、血液中より高くなる。 卵巣でも生じる(Mourikes 2023)

平 久美子. ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響 --- その1:物質としての特徴、ヒトにおける知見 --- 臨床環境21:24-34 (2012)

Nimako, C. et al. Simultaneous Quantification of Imidacloprid and its Metabolites in Tissues of Mice upon Chronic Low-dose Administration of Imidacloprid, J Chromatogr A. 462350 (2021) https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462350.

4. 世界各国のネオニコ事情

中国の飲料水からはネオニコがしばしば検出される。(2019年6月、884検体、うち水道水789検体、井戸水95検体)

Mahai G, Wan Y, Xia W, Wang A, Shi L, Qian X, He Z, Xu S. A nationwide study of occurrence and exposure assessment of neonicotinoid insecticides and their metabolites in drinking water of China. Water Res. 2021 Feb 1;189:116630. doi: 10.1016/j.watres.2020.116630

20 Urban Unadjusted 18 Rural <u>*</u> Ттт a: unadjusted 9.0. 16 * * Median concentration (ng/mL) 4.5 14 4.0 12 10 Median: 3.5 1.40, 0.91, 0.77 DFs (%): 8 99.8, 99.3, 100 Concentrantions (ng/mL) 000 concentrantions (ng/mL) 1.5 Median: 6 0.64, 0.53, 0.40 DFs (%): 98.5, 98.8, 98.3 4-Median: Median: 0.43, 0.43, 0.37 2. 0.07, <MDL, 0.05 DFs (%): Median: DFs (%): 57.1, 45.3, 70.1 99.3, 99.3, 99.5 0.20, 0.09, 0.08 5 DFs (%): 89.2, 88.7, 93.4 Median: 0.05, 0.02, 0.06 Median: 1.0 0.04, 0.05, 0.05 DFs (%): DFs (%): 79.2, 65.4, 82.6 52.0., 64.2, 66.9 1.0 Median: 0.5 0.04, 0.04, 0.03 DFs (%): DMACE DNIM 50.0, 78.7, 81 0.0 0.5 INI-olefin Median: <MDL 23IMI 22ACE 28NNIS DNT ACE CLO THM INIEG INI DFs (%): SG-A 16.9, 25.2, 37.0 T1 T2 T3 神経発達毒 DM-ACE IMI IMI-olefin 5-hydroxy-IMI DN-IMI ACE THM CLO DM-CLO 強毒性 新生児から検出

Wang A, Mahai G, Wan Y, et al. Assessment of imidacloprid related exposure using imidacloprid-olefin and desnitro-imidacloprid: Neonicotinoid insecticides in human urine in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 May 11]. Environ Int. 2020;141:105785. doi:10.1016/j.envint.2020.105785

Mahai G, Wan Y, Xia W, Wang A, Qian X, Li Y, He Z, Li Y, Xu S. Exposure assessment of neonicotinoid insecticides and their metabolites in Chinese women during pregnancy: A longitudinal study. Sci Total Environ. 2021 Nov 20:151806. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151806

武漢では、妊婦(n=408)の尿からもデスニトロイミダクロプリドが検出される。(2014-2017年)

武漢の男性の精液(n=191)から ネオニコ代謝物が頻繁に検出される。

広州の肝臓がん患者(n=100、男性45人、女性55人)では、 健常人(n=100)と比べ

血液中の総ネオニコ濃度が6.1倍(95%信頼区間2.55-12.9倍)高い。

精液中のIMI-oleの濃度上昇は、 精子の進行性運動性の低下と関連し た。

Wang A, Wan Y, Zhou L, Xia W, Guo Y, Mahai G, Yang Z, Xu S, Zhang R. Neonicotinoid insecticide metabolites in seminal plasma: Associations with semen guality. Sci Total Environ. 2022 Mar 10;811:151407. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151407.

Zhang H, Zhang R, Zeng X, Wang X, Wang D, Jia H, Xu W, Gao Y. Exposure to neonicotinoid insecticides and their characteristic metabolites: Association with human liver cancer: Environ Res 2022, 208:112703. doi: 10.1016/j.envres.2022.112703.

中国におけるネオニコの健康影響に関する臨床研究

- 精子の運動性低下、中国中央部(Wang 2021)
- 肝臓がん、中国南部(Zhang H 2022)
- 血中脂質、中国東部(Chen Q 2022)
 - 無錫の住民(n=120、男性60人、女性60人)
 - 患者血清中のネオニコ濃度と血中脂質9種類
 - クロチアニジンはスフィンゴミエリン SM(d18:1/18:1)と正の相関
 - チアクロプリドはドコサヘキサエン酸 FA (22:6)と正の相関
 - アセタミプリドとクロチアニジンはフォスフォコリンLysoPE(18:0)、ディグリセロール DG (18:1/18:1)と正の相関
- 歯周病、中国南部(Zhang H 2021)
 - 一般住民(n=187、男性79人、女性108人)
 - 唾液5mLと抜歯後の血液5mL、6種のネオニコ濃度と酸化ストレス指標8-OHDG測定
 - 唾液/血液から、ネオニコが高率に検出された。
 - 唾液/血液とも、女性の方がネオニコ濃度が高い。
 - 唾液/血液の8-OHDGは各ネオニコ濃度と正の相関傾向が見られた。

Chen Q, Zhang Y, Li J, Su G, Chen Q, Ding Z, Sun H. Serum concentrations of neonicotinoids, and their associations with lipid molecules of the general residents in Wuxi City, Eastern China: *J Hazard Mater* 2021, 413:125235. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.125235.

Zhang H, Zhang N, Zhou W, Zeng X, Wang X, Zhan M, Xu W, Huang Y, Lu L, Li Z, Gao Y. Profiles of neonicotinoid insecticides and their metabolites in paired saliva and periodontal blood samples in human from South China: Association with oxidative stress markers: *Ecotoxicol Environ Saf* 2021, 212:112001. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112001.

アメリカもネオニコ漬けになっている

- 食品 (Craddock 2019)
 - 1999-2015年の食品ネオニコ残留
 - 検出頻度は**イミダクロプリド**が最も高く12%
 - カリフラワー58%、レタス46%、ホウレンソウ39%、ジャガイモ31%
 - アセタミプリドが、サクランポ46%、リンゴ30%、ナシ24%、イチゴ21%から検出
- 飲料水(Klarich2017)
 - 2016年の農業地域から取水し処理した飲料水
 - クロチアニジン、イミダクロプリド、チアメトキサムが、0.24-57.3 ng/L 検出された。
- インスリンと糖代謝(Vuong 2022)
 - National Health and Nutrition Examination Survey (2015–2016)
 - 1381人の非糖尿病成人、男性654人、女性727人
 - 尿中ネオニコ濃度と空腹時血糖、インスリン、HbA1c
 - イミダクロプリド、50H-IMIの検出は、インスリン低値と関連したが、肥満者では、インスリン高値と関連した。
 - 男性でDMAPと空腹時血糖、5OH-IMIとHbA1cに正の相関、女性で負の相関が見られた。

Craddock HA, Huang D, Turner PC, Quirós-Alcalá L, Payne-Sturges DC. Trends in neonicotinoid pesticide residues in food and water in the United States, 1999-2015. Environ Health. 2019 Jan 11;18(1):7. doi: 10.1186/s12940-018-0441-7. PMID: 30634980; PMCID: PMC6330495.

Klarich, K.L., Pflug, N.C., DeWald, E.M., Hladik, M.L., Kolpin, D.W., Cwiertny, D.M., LeFevre, G.H., 2017. Occurrence of neonicotinoid insecticides in finished drinking water and fate during drinking water treatment. Environ. Sci. Technol. Lett. 4, 168–173.

Vuong AM, Zhang C, Chen A. Associations of neonicotinoids with insulin and glucose homeostasis parameters in US adults: NHANES 2015-2016. Chemosphere. 2022 Jan; 286(Pt 1):131642. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131642. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34351280; PMCID: PMC8578312.

スリランカ乾燥地域で腎臓では、慢性腎臓病予備軍の人たちの尿 中ネオニコチノイド濃度が高い。(Taira 2021)

- 患者数が人口の10%を超える地区もあり社会問題化している。
- 通常の慢性腎臓病と異なり腎臓の尿細管機能が低下する。
- 井戸水を飲んでいる男性農民に多い。
- ネオニコチノイドには腎毒性がある。

Taira K, Kawakami T, Weragoda SK, Herath HMAS, Ikenaka Y, Fujioka K, Hemachandra M, Pallewatta N, Aoyama Y, Ishizuka M, Bonmatin JM, Komori M. Urinary concentrations of neonicotinoid insecticides were related to renal tubular dysfunction and neuropsychological complaints in Dry-zone of Sri Lanka. Scientific Reports. 10.1038/s41598-021-01732-2

スイスの血液疾患の小児14人の脳脊髄液、血液、尿を採取して分析した。 (Laubscher 2022)

- 100% にDMAP、50%にスルホキサフロル、43%にチアメトキサム、14%にイミダクロプリドが検出された。
- ・ デスメチルアセタミプリド(DMAP)の尿中と血中、脳脊髄液中の濃度は相関する。
- 尿中にネオニコが検出される子供の脳はすでにネオニコに汚染されている。

Laubscher B, Diezi M, Renella R, Mitchell EAD, Aebi A, Mulot M, Glauser G. Multiple neonicotinoids in children's cerebro-spinal fluid, plasma, and urine. Environ Health. 2022 Jan 11;21(1):10. doi: 10.1186/s12940-021-00821-z. PMID: 35016674; PMCID: PMC8750865.

5. ネオニコチノイドはヒトの神経発達にどのような影響をあたえるか?

発達期の神経細胞は増殖しつつ移動し、ネットワークを作っていく。

発生学提要 溝口史郎著 1966年 金原出版

https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/archive/prev/news_data/h/h1/news6/2012/120613_3

31

ヒトの α 7ニコチン受容体にアセチルコリンが結合すると(Borroni 2021)

イオンチャネル開口による細胞内Ca流入+細胞膜の脱分極

Corradi J, Bouzat C. Understanding the Bases of Function and Modulation of α7 Nicotinic Receptors: Implications for Drug Discovery. Mol Pharmacol. 2016 Sep;90(3):288-99. doi: 10.1124/mol.116.104240.

Borroni, V.; Barrantes, F.J. Homomeric and Heteromeric *α*7 Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Some Central Nervous System Diseases. *Membranes* **2021**, *11*, 664. https://doi.org/10.3390/membranes11090664

ヒトの神経細胞(LUHMES、SH-SY5Y): α 7およびnon- α 7のニコチン受容体が発現している。

- アセタミプリド、イミダクロプリド、クロチアニジン、チアクロプリドは、両方の受容体に結合して 開ロし(Ca流入)、その後受容体はアセチルコリンに反応しなくなる(脱感作)。
- 代謝物デスニトロイミダクロプリドではニコチン並みに0.03 µ Mで反応がみられる。(Loser2021)

Loser D, Hinojosa MG, Blum J, Schaefer J, Brüll M, Johansson Y, Suciu I, Grillberger K, Danker T, Möller C, Gardner I, Ecker GF, Bennekou SH, Forsby A, Kraushaar U, Leist M. Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons. Arch Toxicol. 2021 Jun;95(6):2081-2107. doi: 10.1007/s00204-021-03031-1. Loser D, Grillberger K, Hinojosa MG, Blum J, Haufe Y, Danker T, Johansson Y, Möller C, Nicke A, Bennekou SH, Gardner I, Bauch C, Walker P, Forsby A, Ecker GF, Kraushaar U, Leist M. Acute effects of the imidacloprid metabolite desnitro-imidacloprid on human nACh receptors relevant for neuronal signaling. Arch Toxicol. 2021 Dec;95(12):3695-3716. doi: 10.1007/s00204-021-03168-z.

チアクロプリドの代謝物もヒトのLUHMES細胞にニコチン並みに作用する (Grillberger 20203)

Grillberger K, Cöllen E, Trivisani CI, Blum J, Leist M, Ecker GF. Structural Insights into Neonicotinoids and N-Unsubstituted Metabolites on Human nAChRs by Molecular Docking, Dynamics Simulations, and Calcium Imaging. Int J Mol Sci. 2023 Aug 24;24(17):13170. doi: 10.3390/ijms241713170.

新生児ラットの小脳細胞にネオニコを投与すると

- ニコチンと同じように興奮した。 (木村-黒田 2012)
- 14日間投与により、ニコチンと同等に、脳の発達に必須の遺伝子の発現が変化し、プルキンエ細胞の樹状突起の枝分かれが減少した。(木村-黒田 2016)

アセタミプリドは神経発達を妨げる。(Sano 2016)

母マウスにアセタミプリドを0,1,10 mg/kg 投与したところ、 仔の雄マウスに、 性行動・攻撃行動の増加 不安を誘発する場所に対する情動反応の低下 を起こした。 アセタミプリドは脳の神経組織の発達を障害する (Kagawa 2018)

胎生6-13日(新皮質形成期間)または18日まで投与した。 胎生14日目の皮質板の低形成と神経発生の低下 新生児マウスの新皮質には異常な神経分布、 iba1陽性のアメーバ様ミクログリアの増加 ミクログリアのM1/M2比の上昇

Sano K, Isobe T, Yang J, Win-Shwe T-T, Yoshikane M, Nakayama SF, Kawashima T, Suzuki G, Hashimoto S, Nohara K, Tohyama C and Maekawa F (2016) In utero and Lactational Exposure to Acetamiprid Induces Abnormalities in Socio-Sexual and Anxiety-Related Behaviors of Male Mice. Front. Neurosci. 10:228. doi: 10.3389/fnins.2016.00228 Kagawa N, Nagao T. Neurodevelopmental toxicity in the mouse neocortex following prenatal exposure to acetamiprid. J Appl Toxicol. 2018;38(12):1521-1528. doi:10.1002/jat.3692

クロチアニジンは、青年期の不安様行動を増加させる (Maeda 2018)

マウスにクロチアニジン5 mg/kg bw/dayを投与したところ、 不安を誘発する開けた場所に行かなくなり、狭い場所で過ご す時間が増えた。

Maeda, Mizuki et al. "Fetal and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid pesticide clothianidin inhibits neurogenesis and induces different behavioral abnormalities at the developmental stages in male mice." The Journal of veterinary medical science vol. 83,3 (2021): 542-548. doi:10.1292/jvms.20-0721

Di Prisco G, Iannaccone M, Ianniello F, Ferrara R, Caprio E, Pennacchio F, Capparelli R. The neonicotinoid insecticide Clothianidin adversely affects immune signaling in a human cell line. Sci Rep. 2017 Oct 18;7(1):13446. doi: 10.1038/s41598-017-13171-z.

クロチアニジンは、ヒトの免疫細胞のニコチン受容体に低い濃度で作用する。(Di Prisco 2017)

- クロチアニジン 0.4 µM(0.1mg/mL)、一晩
 ADI(一日摂取許容量)と同レベル
- ・ヒト白血球 単球THP-1,
 - ・炎症惹起物質LPS の刺激に対する
 - TNF-αの産生低下
 - NF- κ B発現の低下

イミダクロプリドは胎仔に移行し、肝臓と脳に分布、 神経発達に影響を与える (Burke 2018)。

母マウスへのイミダクロプリド0.5mg/kg/日投与により、 仔マウスの

・脳の中脳脚間核のニコチン受容体増加。

 対照と比べ、活動亢進、社会的支配指向性、うつ様行動の減少、 社会的攻撃性の減少。

ジノテフラン製剤は神経発達を障害する。 (Yoneda 2018)

雄性マウスに

ジノテフラン製剤アルバリン100,500,2500 mg/kg/dayを 3-8週齡(思春期前後)の期間投与したところ、

オープンフィールドテストで過活動

Burke AP, Niibori Y, Terayama H, Ito M, Pidgeon C, Arsenault J, Camarero PR, Cummins CL, Mateo R, Sakabe K, Hampson DR: Mammalian Susceptibility to a Neonicotinoid Inse and Early Postnatal Exposure. Sci. Rep. 8, 16639 (2018) DOI:10.1038/s41598-018-35129-5

Yoneda Naoki(Laboratory of Animal Molecular Morphology, Department of Animal Science, Graduate School of Agricultural Science, Kobe University), Takada Tadashi, Hirano Tetsushi, Yanai Shogo, Yamamoto Anzu, Mantani Youhei, Yokovama Toshifumi, Kitagawa Hiroshi, Tabuchi Yoshiaki, Hoshi Nobuhiko. Peripubertal exposure to the neonicotinoid pesticide dinotefuran affects dopaminergic neurons and causes hyperactivity in male mice) The Journal of Veterinary Medical Science(0916-7250)80(4) 634-637(2018.04) DOI: 10.1292/jvms.18-0014 ニコチン受容体に物質が結合することにより発達神経毒性を生じる場合の 候補メカニズム(Adverse Outcome Pathway by Grillberger 2023)

ネオニコがヒトに発達神経毒性をもたらす証拠は、着実に積み上がっている。

6. 今、日本の子どもに何がおきているのか?

ネオニコは新生児の尿から検出される。 (Ichikawa 2019)

- ・2009年1月から2010年12月に
- ・栃木県 獨協医大病院の新生児ICUに入院した
- ・出生体重500-1500gの新生児57例
- ・出生直後尿(48時間以内)を分析
 - ・14例からアセタミプリド分解産物DMAP(最大0.68ppb)
 - •1例からジノテフラン(0.4ppb)
- •新生児ICUでは出生後48時間は母乳を与えないため、 検出されたネオニコは母体由来と推定された。

今やヒトは、胎内で環境ホルモンだけでなく、ネオ ニコの曝露を受けるようになってしまった。

化学物質	胎児/新生児の検出率 (%)
フタル酸類	90-100 % 尿
フェノール類	40-60% 尿
有機フッ素化合物	90-100 % 臍帯血
難燃剤	70-100 % 臍帯血
PCB	90-100 % 臍帯血
有機塩素	90-100 % 臍帯血

Mitro et al. 2015

ネオニコチノイド 25%尿

Ichikawa et al. 2018

Ichikawa, G. et al. LC-ESI/MS/MS analysis of neonicotinoids in urine of very low birth weight infants at birth. PLoS ONE 14, e0219208 (2019) doi.org/10.1371/journal. pone.0219208

Mitro SD, Johnson T, Zota AR. Cumulative Chemical Exposures During Pregnancy and Early Development. Curr Environ Health Rep. 2015 Dec;2(4):367-78. doi: 10.1007/s40572-015-0064-x. PMID: 26341623; PMCID: PMC4626367.

1歳半の子どもの尿からも頻繁に検出される。 愛知県の1歳半のこども(n=1077,男/女=548/529) 紙おむつで尿を採取、2015-16年

	検出率 (%)	中央値 (ng/mL)
アセタミプリド	37.3	<0.01
DMAP	14.1	<0.15
イミダクロプリド	40.4	<0.07
クロチアニジン	32.7	<0.13
チアメトキサム	41.1	<0.06
チアクロプリド	21.8	<0.03
ジノテフラン	45.8	<0.74

生産地の子どもの尿から、さらに高頻度で検出される。

・長野県の3-6 歳の子ども 47 人, 男/女=23/24 (Ikenaka 2016)

検出率 (%)	5月	6月	7月	検出限界 (ppb)
アセタミプリド分解産物*	91	93	87	0.05
アセタミプリド	9	11	11	0.05
ジノテフラン	43	54	49	0.1
クロチアニジン	41	52	49	0.1
チアメトキサム	28	37	47	0.1
チアクロプリド	28	30	33	0.05
イミダクロプリド	13	15	18	0.1
ニテンピラム	0	30	27	0.5
ーつ以上検出	98	100	100	

*DMAP

• 室内の殺虫剤使用により検出率が増加した。

親が子どもの食事に気をつけていると答えた場合の検出率は低かった。

Oya N, Ito Y, Ebara T, Kato S, Ueyama J, Aoi A, Nomasa K, Sato H, Matsuki T, Sugiura-Ogasawara M, Saitoh S, Kamijima M. Cumulative exposure assessment of neonicotinoids and an investigation into their intake-related factors in young children in Japan. Sci Total Environ. 2021 Jan 1;750:141630. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141630.

Ikenaka Y, Miyabara Y, Ichise T, Nakayama S, Nimako C, Ishizuka M, Tohyama C. Exposures of children to neonicotinoids in pine wilt disease control areas. Environ Toxicol Chem. 2019 Jan;38(1):71-79. doi: 10.1002/etc.4316.

日本の子どもの尿中ネオニコ検出は、 中国南部の子どもよりは少ない。

中央値, µg/L	上海 (学童)	中国南部 (8-11)	長野 (3-5)
n	289	305	46
イミダクロプリド	<l0q< th=""><th>0.13</th><th><loq< th=""></loq<></th></l0q<>	0.13	<loq< th=""></loq<>
アセタミプリド	<l0q< th=""><th>0.01</th><th><loq< th=""></loq<></th></l0q<>	0.01	<loq< th=""></loq<>
チアメトキサム	<l0q< th=""><th>0.21</th><th><loq< th=""></loq<></th></l0q<>	0.21	<loq< th=""></loq<>
クロチアニジン	<l0q< th=""><th>0.19</th><th>0.14</th></l0q<>	0.19	0.14
ジノテフラン	<l0q< th=""><th>1.64</th><th>0.14</th></l0q<>	1.64	0.14
DMAP	1.35	no data	0.46

日本の妊婦の尿中クロチアニジン検出は武 漢より多い。

中央値, μg/L	武漢 (妊婦)	熊本* (妊婦)
n	408	109
イミダクロプリド	0.03	<loq< th=""></loq<>
アセタミプリド	<loq< th=""><th><loq< th=""></loq<></th></loq<>	<loq< th=""></loq<>
チアメトキサム	70.1	7.4
クロチアニジン	0.05	15.3
ジノテフラン	no data	<loq< th=""></loq<>
DMAP	0.77	<loq< th=""></loq<>

*µg/gCre

Hexing Wang, Dongjian Yang, Hongji Fang, Minghui Han, Chuanxi Tang, Jingui Wu, Yue Chen, Qingwu Jiang, Predictors, sources, and health risk of exposure to neonicotinoids in Chinese school children: A biomonitoring-based study, Environment International, Volume 143,2020,105918,ISSN 0160-4120, https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105918.

Zhao Y, Zhu Z, Xiao Q, Li Z, Jia X, Hu W, Liu K, Lu S. Urinary neonicotinoid insecticides in children from South China: Concentrations, profiles and influencing factors. Chemosphere. 2022 Mar;291(Pt 2):132937. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132937. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34798106.

Anai A, Hisada, Yunohara T, Iwasaki M, Arizono K, Katoh T. Urinary neonicotinoids level among pregnant women in Japan. Int J Hyg Environ Health. 2021 Jul. 2021 Jul;236:113797. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113797. Epub 2021 Jul 1.

Ikenaka Y, Miyabara Y, Ichise T, Nakayama S, Nimako C, Ishizuka M, Tohyama C. Exposures of children to neonicotinoids in pine wilt disease control areas. Environ Toxicol Chem. 2019 Jan;38(1):71-79. doi: 10.1002/etc.4316.

エコチル調査

- 2011.1から2014.3に全国で登録された103,099人の妊娠女性
 - 妊娠第1期(22週未満)と妊娠2/3期(23週以上)の2
 回採尿
 - 72%で妊娠前の体重はやせすぎと判定されるBMI18.5以下
- その母親の胎児104,059人の追跡調査を行った。
 - 生後6ヶ月から4歳まで、6ヶ月おきに
 - Ages and Stages Questionnairesの日本語版第3版(J-ASQ-3、 エイズキュースリー)を実施
- 母親の尿中ネオニコチノイド濃度を測定した子ども8538人について、
- J-ASQ-3との関連を検討した。

日本語版乳幼児発達検査(J-ASQ-3,エイズキュースリー)

- ・生後6ヶ月から5歳まで、養育者が回答する。
 - コミュニケーション 話す・聞くなど
 - 粗大運動 立つ・歩くなど
 - ・ 微細運動 指先で物をつかむなど手先の器用さ
 - 問題解決 手順を考えて行動するなど
 - 個人社会性 他人とのやりとりに関する行動など
- カットオフ値 -2SD
 - グレーゾーン -1SDから-2SD
 - 詳細評価が必要 -2SD未満(2.2%)

	本研究		Ѹаӄ
	母の妊娠初期	母の妊娠中後期	1.5歲児
例数	8538	8538	1036
	尿中濃度の)95パーセンタイル	值(ng/mL)
アセタミプリド	0.07	0.06	0.16
DMAP	3.88	3.63	2.6
クロチアニジン	1.4	1.41	2.2
ジノテフラン	7.57	5.81	19.2
イミダクロプリド	0.18	0.17	0.37
チアメトキサム	0.49	0.5	1.1

多くの子どもが、胎児期からずっとネオニコ曝露を受けている。

ネオニコの尿中濃度は対数正規分布する(平 2023)

• 1日3回3日間採尿した際のジノテフラン濃度の累積度数分布 (n=62)

8538人の子どもの中で詳細評価が必要と判定された割合(理論的には2.2%)

• 発達面で問題を抱えている子どもは、予想以上に多い。

問題がある子どもに、発達に悪影響があるとわかっている農薬が入った水や食品を与えてもよいのだろうか?

7.秋田県でヒトに何がおきているのか?

秋田県の医療には地域差があるが、それほど悪いわけではない。

- 医療施設従事医師数(人口10万人対)243人 全国31位
 - 全国平均 257人、東京は321人

秋田県の医療統計結果(2020年人口動態統計(確定数)、秋田県の概況)

- 死亡率 全国1位
- 自然死産率 全国1位
- 周産期死亡率 全国8位
- 死産率 全国11位
- 乳児死亡率 全国19位
- 合成特殊出生率 全国44位
- 人工死産率 全国44位
- 離婚率 全国45位
- 婚姻率 全国47位
- 出生率 全国47位
- 自然增減率 全国47位

- 主な死因別死亡率
 - 悪性新生物 全国1位
 - 脳血管疾患 全国 2 位
 - ・不慮の事故 全国3位
 - アルツハイマー病 全国4
 - ・その他の認知症 全国4位
 - •肺炎 全国6位
 - 腎不全 全国6位
 - 心疾患 全国9位
 - 老衰 全国10位
 - 自殺 全国10位
 - 誤嚥性肺炎 全国12位

秋田県のがん死亡率

- 死亡率
 - - 膵臓がん 全国1位 食道がん
 全国1位 結腸がん 全国1位 子宮がん 全国2位 直腸がん 全国3位 前立腺がん
 全国5位 • 気管および肺がん 国5位 全 • 白血病 全国14位 乳がん 全国24位
 ・

 肝臓がん

 全国29位
- 75歳未満年齡調整死亡率
 - 胃がん 全国1位
 - 食道がん 全国1位
 - 直腸がん 全国4位
 - 子宮がん 全国6位
 - 結腸がん 全国9位
 - ・ 胆嚢がん 全国13位
 - 気管および肺がん 全国15位
 - ・ 膵臓がん 全国21位
 - 前立腺がん 全国22位
 - 乳がん 全国36位
 - ・

 肝臓がん
 全国36位
 - 白血病 全国46位

- 男性の胆嚢/胆道がんは、秋田県と青森県で高水準が持続している。
- 肝臓/肝内胆管がんは、青森県を除き、新潟県に近い水準である。

- 女性の胆嚢/胆道がんは減りつつあるが、新潟県以外は高水準である。
- 肝臓/肝内胆管がんは、以前は少なかったが現在では全国並みである。

日本の河川は多種類の農薬で汚染されている。 (Kamata 2020、全国主要水道水源12河川、2012-2017)

東北日本海側4県の県庁所在地の 浄水状況 (全国浄水場ガイド2022)

県庁 所在地	浄水場	原水	活性炭 処理設備
秋田市	仁井田	雄物川表流水	×
	豊岩	雄物川表流水	×
青森市	堤川	堤川表流水	\bigcirc
	横内	横内川表流水	×
山形市	見崎	最上川表流水	\bigcirc
	松原	馬見川表流水 伏流水、ダム	0
	蔵王温泉	カリージャ川、一度川 表流水、地下水	記載なし
新潟市	阿賀野川	阿賀野川表流水	\bigcirc
	青山	信濃川表流水	\bigcirc
	信濃川	信濃川表流水	\bigcirc
	万願寺	阿賀野川表流水	\bigcirc
	戸頭	信濃川表流水	\bigcirc
	巻	信濃川表流水	\bigcirc

54

2022-23年における新潟県と秋田県との水道水ジノフテラン濃度の比較 (単位: ng/L, 山室ら、未発表データ)

活性炭処理の効果は明らかだが、河川水の汚染の懸念は新潟の方が大きいのかもしれない。

ネオニコの環境中の移動

	行為	行為者	行為の目的	結果		
	製造	農薬メーカー	利益	事業継続		
	販売	農薬販売業者	利益	事業継続		
	使用	農家	農作業の効率化	農家の曝露、環境汚染		
	排水	農家	中干し、水耕栽培	環境汚染		
	販売	農家	利益	事業継続		
ļ	摂取	消費者	生命維持	消費者の曝露、環境汚染		

ネオニコを作り、売り、使う人が、使用に伴い利益を得ること自体が、事業の継続を促し、環境とヒトの汚染を促進している。

8. ネオニコをやめてみるとどうなるか?

福島県の有機農家13人と一般人49人の尿中ネオニコチノイド濃度の比較

有機農家の尿中ネオニコ濃度は、一般人の3割以下

10歳以上の一般人24人が5日間有機農産物を摂取した際の 尿中ネオニコチノイド濃度の変化

5日間ネオニコを食べなければ尿中排泄は3割以下になる

30日間有機農産物を摂取した一家庭3人の尿中ネオニコ濃度変化

日頃から大量に摂取しているジノテフランは、排泄に時間がかかる。 アセタミプリドの代謝物DMAP、イミダクロプリドの排泄には、 ネオニコ摂取をやめて腎機能が回復してからにようやく始まるようで、長期かかるらしい。

59

	イミダクロプリド	クロチアニジン	ジノテフラン	アセタミプリド	チアメトキサム
コメ	1	1	2	なし	0.3
カブ	0.4	0.5	0.5	0.1	0.5
カブの葉	3	40	6	5	10
ホウレンソウ	15	40	15	3	10
コマツナ	5	10	10	5	5
ネギ	0.7	1	15	5	2
トマト	2	3	2	2	2
サトイモ	0.4	0.2	なし	0.2	0.3
イチゴ	0.4	0.7	2	3	2
茶	10	50	25	30	20

各食品の現行の残留基準値(ppm)

残留基準値が高い=あまり効かない=たくさん使う=生態系と健康影響が懸念される。 残留基準値が高すぎるものは、使う価値が少ない。 有機農産物の割合を増やすことが効果的な作物

- 1 ×
 - 作付け面積が大きく、生態系への影響が大きい。
 - 一部の地域を除き、有機農法での栽培手法が確立されている。
- カブ、ホウレンソウ、コマツナ、ネギ
 - ネオニコの残留基準値が高い。
- トマト、イチゴ
 - 温室栽培では、害虫のコントロールが比較的容易。
- 茶葉
 - ネオニコの残留基準値が高い。世界的にオーガニックが主流。
 - 水代わりに緑茶を摂取する人がいる。

有機農業は世界のトレンドです。 生態系とヒトのために、農薬の使用を減らす決断が世界中で始まっています。