

「第20回日本臨床環境医学会学術集会特集」

(臨床環境21:46~56, 2012)

総説 シンポジウム**新農薬ネオニコチノイド系農薬のヒト・哺乳類への影響**

木村一黒田純子 小牟田 縁 川野 仁

東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野、神経再生研究室

The effects of neonicotinoid pesticide on humans and mammals

Junko Kimura-Kuroda Yukari Komuta Hitoshi Kawano

Department of Brain Development and Neural Regeneration,
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science**要約**

ネオニコチノイド系農薬は、害虫には毒性が高いがヒトには安全であるとされ、世界中で使用量が急増している。ネオニコチノイドはニコチン類似構造を持ち、昆虫では神経伝達物質アセチルコリン (ACh) の受容体であるニコチン性 ACh 受容体 (nAChR) に強いアゴニスト作用をもつが、哺乳類への影響は十分調べられていない。哺乳類の nAChR は自律神経、末梢神経で主要なだけでなく、中枢神経系や免疫系でも多様な作用を持ち、特に発達期の脳における重要な働きが分かってきた。最近ネオニコチノイドが哺乳類にも影響を及ぼす研究報告が出てきている。我々は、ネオニコチノイドが、発達期のラット培養神経細胞に nAChR を介して、ニコチン同様に 1 μ M の低濃度から興奮性反応を起こすことを明らかにした。ニコチンはヒトへの毒性、特に子どもの発達への悪影響が分かってきており、ネオニコチノイドによる子どもの脳の発達への影響が懸念される。

《キーワード》ネオニコチノイド系農薬、ニコチン、ニコチン性アセチルコリン受容体、ヒト健康影響、脳発達

Abstract

Neonicotinoids belong to a new, widely used class of pesticide. With similar chemical structures to nicotine, neonicotinoids also share agonist activity at nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Although their toxicities against insects are well established, their precise effects on mammalian nAChRs remain to be elucidated. Because of the importance of nAChRs for mammalian brain function, especially in brain development, a detailed investigation of the neonicotinoids is needed to protect the health of human children. Recent evidence has indi-

別刷請求宛先：木村一黒田純子

〒156-8506 世田谷区上北沢2-1-6 東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野、神経再生研究室

Reprint Requests to Junko Kimura-kuroda, Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6, Kamikitazawa Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan

cated that neonicotinoids have greater effects on mammalian nAChRs than those previously reported in binding assay studies. Further, our study shows that neonicotinoids and nicotine exert similar excitatory effects on mammalian nAChRs of cultured cerebellar neurons from neonatal rats at concentrations greater than 1 μ M. Primary cultures of cerebellar neurons from neonatal rats seem a useful tool in examining the developmental neurotoxicity of chemicals because the various stages of neurodevelopment — including proliferation, migration, differentiation, and morphological and functional maturation — can be clearly observed. Using this *in vitro* model system, it is proposed that the neonicotinoids adversely influences human health, especially in adolescent brains.

《Key words》 neonicotinoid pesticide, nicotine, nicotinic acetylcholine receptor, human health, brain development

I. 緒言

安定な農作物確保のため、農薬の果たしてきた役割は大きい、その毒性は病害虫や雑草に特異的ではなく、ヒトや生態系に予想外の影響をもたらした歴史がある。有機塩素系農薬は深刻な環境汚染を起こし、次に開発された有機リン系農薬もヒトへの毒性が問題になり、1990年代以降、より安全とされているネオニコチノイド系農薬の使用量が急増している。現行の農薬の毒性試験には、脳高次機能発達への影響、エピジェネティックな変異や多種類の農薬の複合的影響、内分泌機能の攪乱など新しい知見の項目は入っておらず、安全性が十分とはいえない。ネオニコチノイドは、昆虫では神経伝達物質アセチルコリン (ACh) の受容体であるニコチン性 ACh 受容体 (nAChR) に強いアゴニスト作用をもつニコチン類似物質であるが、ニコチンで報告されているヒトの健康への影響、特に子どもへの影響がどれだけあるかは十分調べられていない。またネオニコチノイド系農薬はミツバチ大量死の関連で現在注目されており、生態系への影響の検証も必要である (詳細は後述)。ヒトの nAChR は、末梢神経や自律神経系だけでなく脳の高次機能、免疫系に至るまで多様な機能を持ち、特に子どもの脳の発達において重要な働きをしていることが明らかとなっている。本稿では、最近の研究から分かってきたネオニコチノイド系農薬のヒト・哺乳類への影響について、特に発達期の脳に焦点を当てて考察する。

II. 脳神経系を標的としてきた農薬

日本では、第二次大戦後 DDT など有機塩素系

殺虫剤 (標的は電位依存性 Na チャネル) が使われ始め、合成農薬の本格的な使用が始まった。有機塩素系は病害虫以外にも毒性が強く難分解・蓄積性で環境汚染が問題となり、1970年頃国内外で殆どが使用禁止となったが、未だに地球レベルで汚染が続いている。種類によっては遺伝子発現に異常を起こす他、内分泌攪乱作用やエピジェネティックな影響も報告されている。代わって開発された有機リン系農薬は ACh 分解酵素 (AChE) 阻害剤で、種類・生産量とも現行で最も多いが、ヒトへの毒性も指摘されている。有機リン系の代替として開発されたのがネオニコチノイド系で、世界中で使用量が急増している。その他、除虫菊の殺虫成分に近く残留性の高いピレスロイド系 (電位依存性 Na チャネル阻害) やカーバメイト系 (AChE 阻害) など、脳神経系を標的としている。他にも使用量の多い殺虫剤フィプロニルは抑制性神経伝達物質 GABA 受容体のアンタゴニスト、除草剤グリホサートは抑制性神経伝達物質グリシンの有機リン化合物、グルホシネートは興奮性神経伝達物質グルタミン酸の有機リン化合物と、神経系が標的となる多様な農薬が使われている。

また、以前の農薬は非浸透性で農産物の表面にとどまり洗えば大部分とれたが、最近では水溶性で種子内部に浸透し成長後も殺虫効果が持続する浸透性農薬が増え、これらは果菜内部に浸透すると洗い落とせず残留するため、問題となっている。ネオニコチノイド系や、フィプロニル、有機リン系の一部 (アセフェートなど) は浸透性農薬で、河川など水系への影響も懸念されている。

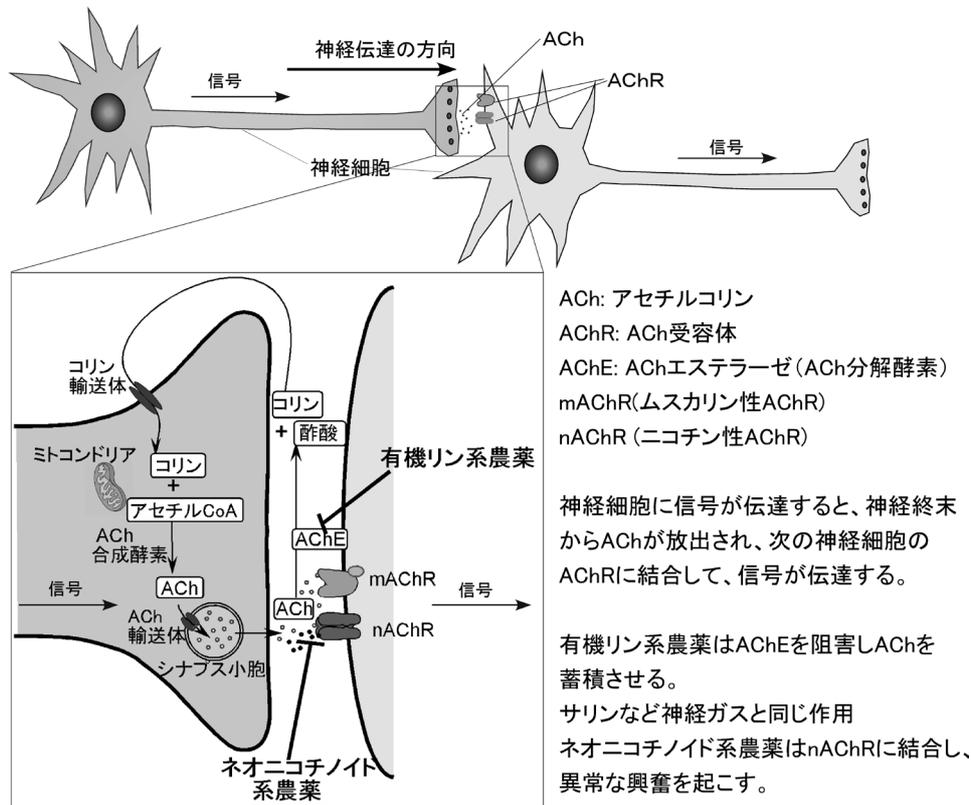


図1 AChを介したコリン作動系の基本メカニズムと農薬

Ⅲ. コリン作動系 (AChを介した神経伝達系) を標的とした有機リン系、ネオニコチノイド系農薬

現在農薬の主流となっている有機リン系農薬とネオニコチノイド系農薬の作用について、簡単に紹介する (図1)。

1. ACh分解酵素・AChエステラーゼ (AChE)

AChEは、受容体に結合したAChを分解し神経伝達を終了する重要な酵素で、その阻害薬はAChの作用を高め、nAChRとムスカリン性ACh受容体 (mAChR) が過剰に興奮を起こす。有機リン系農薬の多くやサリンなど神経ガスは、AChEの働きをリン酸化により不可逆的に阻害し、元に戻るには新しいAChE合成が必要となるため特に毒性が強い。

2. nAChRの構造と機能

nAChRはチャンネル型で、AChの結合により構造変化が起き陽イオンを通過させる。もう1種のACh受容体であるmAChRはG蛋白共役型で、

AChの結合でG蛋白を介したシグナル伝達系が働き、共に重要な働きを担っている。

nAChRは、5個の膜貫通型サブユニットが結合した構造を取っている (図2)。筋肉型nAChRでは $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ (もしくは $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$) から構成され、神経型nAChRでは $\alpha 2-10$ と $\beta 2-4$ (以下 $\alpha\beta$ は哺乳類nAChRを示す) が多様に組み合わせられる。 $\alpha 7$ は単独で5量体チャンネルを構成し、他のnAChRに比べ陽イオン中のCa選択透過性が極めて高く、シグナル伝達としての役割が大きい。ACh/nAChR系は幅広い生物種において重要な生理活性物質で、分子進化学的研究から、 $\alpha 7$ は昆虫型nAChRが出てくる以前の古い時代に分岐したことが示唆されており¹⁾、ヒトでも神経系以外の組織にも広範囲に発現している²⁾。全身の筋肉を支配する運動神経系はACh/nAChR系である。また自律神経では、交感・副交感神経とも神経節の受容体はnAChRで、さらに副交感神経系の節後神経ではACh/mAChRが神経伝達を担っている。

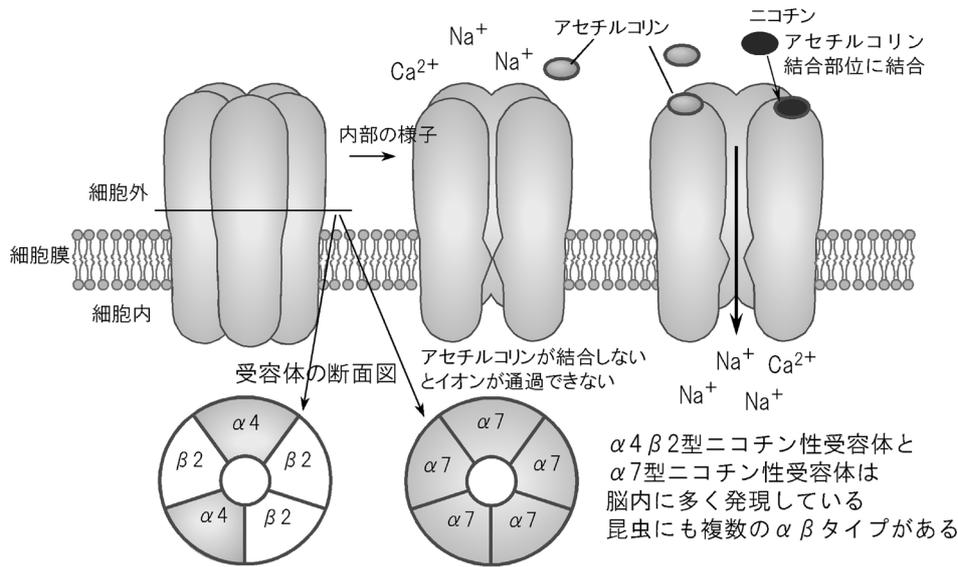


図2 アセチルコリンとニコチン性アセチルコリン受容体の働きのモデル図

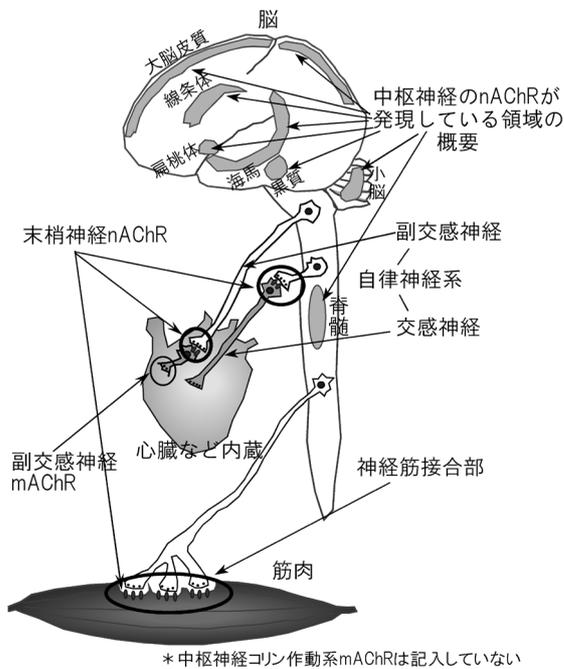


図3 ヒト神経系 nAChR 分布の概要

したがって、コリン作動系は全身の臓器の機能調節を司る重要な神経伝達系といえる。

3. 脳内 nAChR の働き

ヒト脳内ではコリン作動性神経系を主に担う代謝型 mAChR の研究が進み、nAChR の役割は長らく不明であった。近年 nAChR は記憶・学習・

認知などの高次機能に関与することが分かってきた。図3のように脳内では nAChR は広い領域で発現しており、ACh は nAChR を介して、ドーパミン、セロトニン、GABA、グルタミン酸など他の神経伝達物質の放出を促進し、多様な脳機能に影響を及ぼすと考えられる。また nAChR は低濃度 (< 1 μM) のニコチンにより脱感作を起こし ACh に反応しにくくなるので、ニコチンを摂取し続けると nAChR の機能と数に変化し、ニコチン依存症の原因になると考えられている。脳内 nAChR は、シナプス後部だけでなく、シナプス前部や細胞体、樹状突起にも局在して多様な機能を担っている。精神疾患との関連では、α7は統合失調症、α4β2は鬱病との関連が指摘され³⁾、アルツハイマー病の脳では、ACh と α4β2の減少や、α7と β アミロイドの凝集が報告されている⁴⁾。自閉症児の脳では、nAChR の発現が減少していることも知られている⁵⁾。nAChR はその機能の多様性から、アルツハイマー病や自閉症などの創薬のターゲットとしても研究が進んでいる。

4. 脳発達における nAChR の広汎な働き

ヒトの脳発達では、nAChR が妊娠初期から高発現し、細胞増殖、細胞死、移動、分化、シナプス形成などの脳の発達過程に関与することが分かっ

表1 神経系以外の臓器における nAChR の発現^{2, 9)}

| 組織と細胞 | ニコチン性受容体 nAChR の種類 |
|---------|--|
| 免疫系 | |
| 単核球 | $\alpha 2, \alpha 5, \alpha 7, \beta 2, \beta 4$ |
| 好中球 | $\alpha 3, \alpha 4, \alpha 7$ |
| マクロファージ | $\alpha 1, \alpha 7, \alpha 10$ |
| 樹状細胞 | $\alpha 2, \alpha 5, \alpha 6, \alpha 7, \alpha 10, \beta 2, \beta 4$ |
| 上皮系細胞 | |
| 気道上皮細胞 | $\alpha 1, \alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9, \beta 1, \beta 2, \beta 4$ |
| 皮膚角質細胞 | $\alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9, \alpha 10, \beta 1, \beta 2, \beta 4$ |
| 血管内皮細胞 | $\alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \beta 2, \beta 4$ |
| 胎盤栄養膜細胞 | $\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9, \alpha 10$ |
| 癌細胞 | 多種類 (肺癌発症には $\alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \beta 4$ が関与) |

nAChR は上記以外の組織、細胞にも発現し、それぞれシグナル伝達系、遺伝子発現を介して、機能調節に関わっている。mAChR も多様な組織に発現している。

てきた⁶⁾。胎児-青年期にいたるまで、脳幹のコリン作動系のみならずドーパミン、セロトニンなどアミン系神経回路、海馬、小脳、大脳皮質などの正常な発達に、nAChR が多様に関わっている。

5. 非神経組織における nAChR (表 1)

さらに哺乳類では、ACh と nAChR, mAChR は神経系だけでなく、免疫系、皮膚・肺の上皮細胞、胎盤、卵巣など生殖器官に至るまで広範囲な組織に認められている²⁾。非神経組織における nAChR は、Ca 選択透過性の高い $\alpha 7$ が多い。免疫細胞に発現している $\alpha 7$ は、炎症反応の調節に重要な働きを担い⁷⁾、アトピー性皮膚炎では、表皮の角質細胞に発現している nAChR, mAChR が関与しているという報告もある⁸⁾。肺癌の発症では、肺組織に発現している $\alpha 7$ とニコチンの関与が示唆されている⁹⁾。

6. 昆虫の nAChR や下等動物の ACh

昆虫の神経系は、中枢では ACh、末梢の筋接合部ではグルタミン酸が主要神経伝達物質であり、哺乳類とは逆になる。昆虫の nAChR は哺乳類と同じ $\alpha \beta$ の 5 個のサブユニットからなり、ACh 結合部位は哺乳類 nAChR と類似性が高い。

さらに ACh は単細胞生物から高等生物に至るまで存在が確認され¹⁰⁾、進化的に普遍といってもいい重要な生理活性物質である。nAChR 類似の 5 量体イオンチャネルもバクテリアで見つかつて

おり、ACh と受容体は進化の過程でごく初期から細胞機能調節や細胞間の情報伝達系として利用され、神経系を持つ動物が出現した際に多様に進化したと考えられる。

IV. 蜂群崩壊症候群 (Colony Collapse Disorder : CCD) とネオニコチノイド

近年注目されているネオニコチノイド系農薬とハチ大量死の詳細については、本誌掲載 Yamada らの原著を参照されたいが、ここでも簡単に触れたい。欧米や国内で起きているハチ大量死の原因は、ハチの複雑な本能行動に関係する神経回路で nAChR が重要な役割を果たしていることと、ネオニコチノイドの使用が始まってから大量死が見られたことから、ネオニコチノイドの関与が強く疑われてきた。一方大量死には、有機リン系などの農薬、ウイルス感染、寄生ダニ、ストレス、複合汚染などの関与も考えられ、ネオニコチノイド主因説には異論も出ていた。今年 3 月 Science 誌に仏研究チームは、ネオニコチノイド系チアメトキサムに低用量曝露したハチが帰巢できず、巢外で死ぬ率が 2-3 倍高くなると報告した¹¹⁾。同誌には、ネオニコチノイド系イミダクロプリドの低用量曝露により、女王バチが減少するという UK チームの論文も掲載され¹²⁾、ネオニコチノイドが大量死に関与している根拠が明らかとなってきて

いる。イミダクロプリドに曝露したハチが大量死の一因とされているノゼマ原虫に感染しやすいという報告や¹³⁾、ネオニコチノイドは他の農薬との併用で毒性が増強され、中でもネオニコチノイド系チアクロプリドでは千倍も毒性が高くなるという報告もあり¹⁴⁾、ハチ減少の要因となる可能性が高い。ネオニコチノイドは体内で分解するため検出されづらいが、国内では大量死したハチにネオニコチノイド系クロチアニジンが検出された例がある。検出されなくとも、ハチの幼虫は花粉を餌とするため、発達期にネオニコチノイドに曝露されて正常な神経回路形成ができず、帰巢できない異常個体（ハチ脳の発達障害）が増えている可能性もある。ヨーロッパの農業国では、ネオニコチノイドを使用規制している国もある。イタリアでは、イミダクロプリドなど数種のネオニコチノイドの種子処理を一時的に停止し¹⁵⁾、フランスでは、イミダクロプリドによるヒマワリ、トウモロコシの種子処理を禁止し¹⁵⁾、さらに今年の6月にはチアメトキサムの菜種への使用を中止すると発表した¹⁶⁾。国内の赤とんぼ激減は、GABA受容体を阻害する殺虫剤フィプロニルとネオニコチノイド系農薬の使用が要因とも報告されており¹⁷⁾、ハチだけでなく生態系全体への影響が危惧されている

V. ネオニコチノイド系農薬の哺乳類への影響

1. ネオニコチノイド系農薬の種類と用途、残留基準

ネオニコチノイド系農薬は図4のようにニコチン類似構造をもっている。イミダクロプリド、アセタミプリド以外に、クロチアニジン、ジノテフ

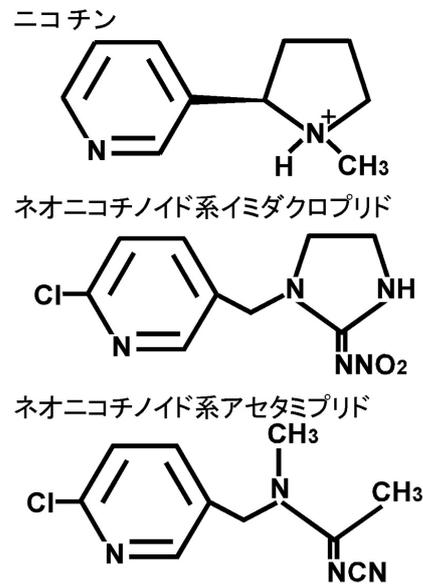


図4 ニコチンとネオニコチノイド系農薬の化学構造

ラン、チアクロプリド、チアメトキサム、ニテンピラムがあり、国内では農薬以外にも防虫剤として建材、ガーデニング、シロアリ駆除、家庭用殺虫剤、ペットの蚤駆除など多用され、松枯れ防止に空中散布が実施されている地域もある。国内のネオニコチノイド系農薬の一日摂取許容量 (ADI) は0.012-0.53mg/kg/day で欧米並みであるが、残留基準はEU や米国に比べ極めて緩い (表2)。その基準値は茶葉が10-50ppm、ブドウが2-10ppm と高いので、2.49ppm 残留汚染 (アセタミプリドの実測例が有る¹⁸⁾) したお茶750ml を体重25kg の子どもが飲むと ADI を超えてしまう上に、上述したように食物経路以外の曝露も予想される。

表2 アセタミプリドの農薬残留基準 (ppm)

| 食品 | 日本 | USA | EU | 食品 | 日本 | USA | EU |
|-----|-----|------|-------|--------|----|------|-------|
| イチゴ | 3 | 0.6 | 0.01* | 茶葉 | 30 | 50** | 0.1* |
| リンゴ | 2 | 1.0 | 0.1 | トマト | 2 | 0.2 | 0.1 |
| ナシ | 2 | 1.0 | 0.1 | キュウリ | 2 | 0.5 | 0.3 |
| ブドウ | 5 | 0.1 | 0.01* | キャベツ | 3 | 1.2 | 0.01* |
| スイカ | 0.3 | 0.35 | 0.01* | ブロッコリー | 2 | 1.2 | 0.01* |
| メロン | 0.3 | 0.5 | 0.01* | ピーマン | 1 | 0.2 | 0.3 |

* 検出限界 ** USA では輸入茶に対してのみ基準値を設定

2. ネオニコチノイドのヒトや哺乳類への影響に関する研究報告

ネオニコチノイドはニコチン同様、哺乳類 nAChR に結合するが、結合阻害実験では昆虫類 nAChR への結合性が著しく高く、哺乳類と比べた選択性は数十から数百倍と推察されている¹⁹⁾。しかしヒトへの毒性を考えると重要なのは、ネオニコチノイドが哺乳類 nAChR に低親和性であっても結合し作用をもつことで、その際には結合実験の昆虫対哺乳類の差は直接関係がない。またヒトへの毒性が明らかとなっているニコチンでは、興奮性作用がないごく低用量でも、受容体の脱感作を起こして生理的影響を及ぼすことが確認されている。実際にネオニコチノイドが ACh の有無に関わらず、低濃度でヒトや哺乳類 nAChR に結合して作用することには、実験的証拠が出てきている。さらに生体内で nAChR には内因性モジュレーター (LynX, SLURP など) が見つかり、これらのタンパクによって構造変化を起こしリガンドへの反応性に変化を起こすことが分かっていた²⁰⁾。これらのことから、単純で人工的な結合実験のみの比較ではネオニコチノイドがヒトや哺乳類 nAChR には反応性が低いと言われているが、生体内では高い反応性を示す可能性が考えられる。

実際のヒトへの曝露被害については、本誌平氏の総説を参照されたい。ヒトに関する実験報告では、ヒトの nAChR を強制発現させた細胞で、クロチアニジンやイミダクロプリドがアゴニスト作用を起こし、さらに本来のリガンドである ACh の作用を抑制、増強するなどの攪乱作用が確認されている²¹⁾。ヒト腸管由来の細胞では、イミダクロプリドやアセタミプリドが細胞内に取り込まれやすいという報告もある²²⁾。

齧歯類を用いた *in vitro* の実験報告では、イミダクロプリドがラット PC12細胞 nAChR に対し、10 μ M でアゴニスト作用、ACh 存在下ではアンタゴニスト作用を示した²³⁾。マウス蝸牛の神経細胞では、10 μ M のイミダクロプリドにニコチン様の反応性が認められている²⁴⁾。

筆者らは、感受性の高い発達期脳への影響を調

べるため、発達期神経細胞の実験モデルとして適したラット新生仔の小脳の細胞培養を用いて、イミダクロプリド、アセタミプリドの影響をニコチンと対比させて調べた²⁵⁾。その結果、2種のネオニコチノイドはニコチン同様に 1 μ M 以上で小脳顆粒神経細胞に興奮性反応を起こした(図5)。小脳顆粒細胞には nAChR α 3, α 4, α 7が発現しており、その反応は nAChR の特異的アンタゴニストで阻害されることから、2種のネオニコチノイドが nAChR を介して興奮性反応を起こすことが明らかとなった。さらに、ネオニコチノイドによる興奮反応のパターンや強さはニコチンと多少の違いはあるものの、結合実験からの予測とは異なり、哺乳類へ強いニコチン類似作用を示すことを確認した²⁵⁾。上述したように、nAChR はリガンドやモジュレーターなどにより構造変化を起こすこともあるので、多様な分子が発現する発達期の神経細胞では、ネオニコチノイド類による nAChR の反応性が変わるのかもしれない。

また動物実験の報告では、母体経路でイミダクロプリドを投与された仔ラットは行動と脳組織に異常があった²⁶⁾。成熟ラットにチアメトキサムを投与すると、AChE の低下や不安行動が観察されたという報告もある²⁷⁾。イミダクロプリドやアセタミプリドは、ニコチン同様脳内に侵入しやすいこともマウスで報告されている²⁸⁾。最近の報告では、クロチアニジンを母胎経路で曝露した仔ラットで行動異常が確認されている²⁹⁾。

以上の結果からも、低濃度のネオニコチノイドがヒトや哺乳類 nAChR に作用することは間違いない。さらにネオニコチノイドの体内代謝産物は、哺乳類 nAChR に対し原体より高い親和性を示しニコチンに極めて近い反応性を示すものがある。イミダクロプリドの代謝物の一種は、ニコチン同様 0.1 μ M のごく低用量で、マウス神経芽細胞腫の ERK (細胞外シグナル調節キナーゼ) のリン酸化を上昇させる³⁰⁾。ERK のリン酸化はシグナル伝達系において重要で、リン酸化 ERK は核内に移行し様々な遺伝子発現を担うので、影響が大きい。

またネオニコチノイド類は DNA に障害を起こ

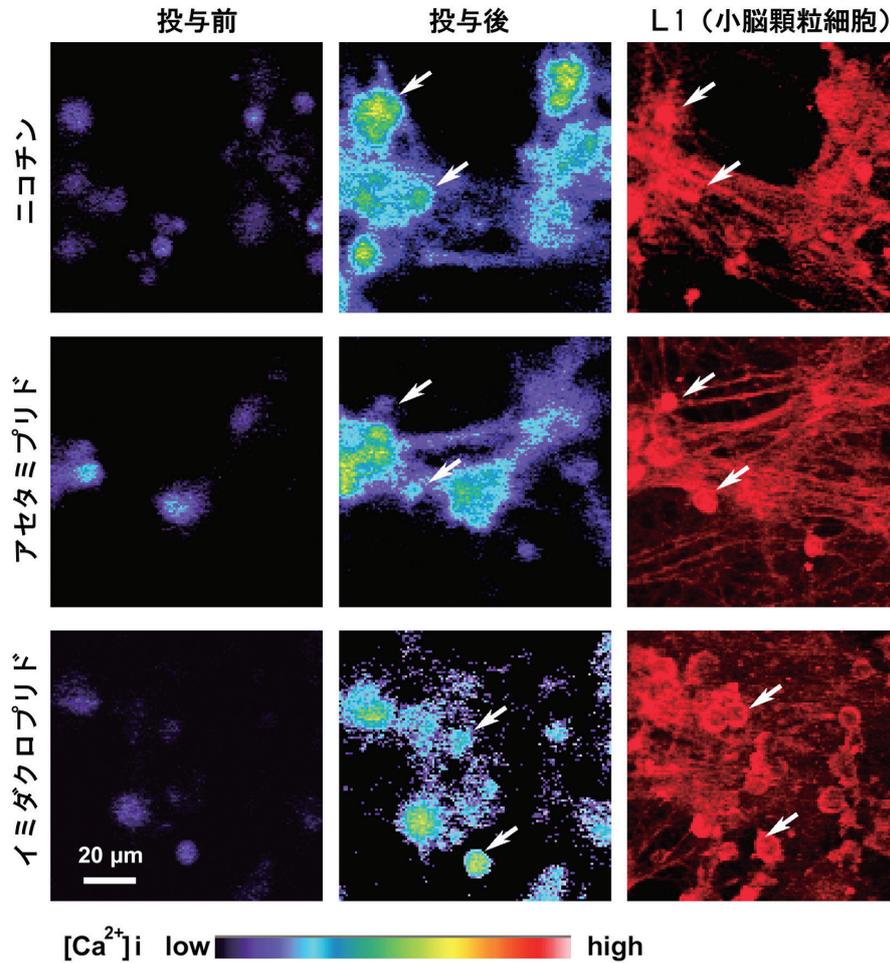


図5 ニコチン、ネオニコチノイドによる神経細胞の興奮性反応

ニコチン、ネオニコチノイドを10 μ M 投与直後観察される興奮性細胞内 Ca 流入。
培養小脳顆粒神経細胞はL1抗体で特異的に染色される。

すという報告もある³¹⁾。雄ラットにイミダクロプリドやクロチアニジンを低用量長期曝露すると、精子形成に異常が出ることも報告されており^{32, 33)}、今後詳細な検証が必要であろう。

3. ニコチンの発達期の子どもへの影響

喫煙研究の進展から、ニコチンは低濃度でも遺伝子発現の異常など様々な人体影響を持つことが分かってきた。特に懸念されるのが、胎児・小児への影響で、母親の喫煙が低体重児出生や早産、流産の危険性を有意に高くすることが疫学研究でよく知られている³⁴⁾。ニコチン類は胎盤を通過し脳にも移行しやすい。ヒトの羊水、臍帯血、胎盤のニコチン濃度は母体血中濃度よりも、それぞれ

1.54倍、1.12倍、2.58倍高くなるという報告もある³⁵⁾。発達期脳への影響では、ニコチンにより呼吸器系の神経回路形成に異常が起こり乳児突然死症候群のリスクが高くなることが疫学報告、動物実験より明らかとなっている^{36, 37)}。近年増加している注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の原因もニコチンの関与が疑われ、母親が喫煙すると子どもの ADHD のリスクが有意に高くなるという疫学報告があり、特にドーパミン受容体とドーパミン輸送蛋白の特定な遺伝子多型の母親が妊娠中に喫煙するとリスクが高まるという報告は注目されている³⁸⁾。最近、低濃度のニコチンを母胎経由で投与された仔ラットの脳では、シナプス形成に関わ

る遺伝子発現に変化が認められることも報告されている³⁹⁾。

VI. 有機リン系農薬との複合影響

有機リン系農薬のヒトへの毒性はこれまでも多く報告されている⁴⁰⁾。自律神経系の神経節ではACh/nAChR、副交感神経系はACh/mAChR、さらに全ての筋肉でACh/nAChRが神経伝達を担っているため、AChEを阻害する有機リン系曝露は全身に異常が起こる。中枢においてもnAChRやmAChRは脳高次機能を担っているため、記憶など脳高次機能の障害や攻撃性、抑鬱など行動異常が起こることが示唆される。コリン作動系は免疫系でも重要な働きをしているので、アレルギーなどにも関与している可能性も高い。さらに有機リン系農薬曝露の数週後に起こる遅発性神経毒性では、神経障害性エステラーゼが影響しているといわれており、有機リン系農薬の毒性は多様で複雑である。

最近疫学では通常摂取する低濃度の有機リン系農薬が尿中に検出される児童で、ADHDのリスクが約2倍になるという報告やIQ低下などの報告が複数出ている⁴¹⁾。現在でも有機リン系農薬の総使用量は高く、その上コリン作動系に関わるネオニコチノイド系の使用量も増えているので、複合曝露によるコリン作動系を介した健康影響は大きな問題と考えられる。

VII. 結語

以上、ネオニコチノイド系農薬を中心に、哺乳類、ヒトへの影響について最近の知見を紹介した。ニコチンが子どもの発達に悪影響を及ぼすことは明らかであるので、ネオニコチノイド系農薬がニコチンと類似した作用を持っていることは重要視されなければならない。ニコチンの害は禁煙すれば回避できるが、多用されているネオニコチノイドを避けることは難しい。上述したようにネオニコチノイド類は農薬残留基準が緩く、食物由来以外の曝露の可能性もあることから、低濃度長期曝露によって脳発達へ影響する可能性が高い。ことに従来の毒性試験では検出されにくい遺伝子

発現の攪乱作用や発達期の脳への神経毒性が危惧される。農薬の安全基準であるADIの基準は現在の農薬毒性試験から算出されるが、脳機能や脳発達への悪影響などは確かめられておらず、現在の算出法では安全とはいえない。ましてやADIを超える可能性のある残留基準は早急に変更すべきである。またコリン作動系は単細胞生物からヒト脳まで生物全般で極めて多様な幅広い働きをしており、これを標的とした農薬は、ヒトの健康や生態系への予期せぬ影響が懸念される。さらに農薬ばかりでなく他の環境毒性物質などとの複合的な影響も合わせて、綿密な調査研究が必要であろう。現在の社会では地球温暖化など、厳密な因果関係が証明されにくいリスクが増え、「大きな危険が想定されるものは、とりあえず予防する」という予防原則が欧米を中心に多数意見となりつつある。子どもの将来に繋がる重要課題として、農薬についても予防原則を適用し、ヒトの神経系を攪乱する殺虫剤については使用を極力抑え、危険性の高いものは使用停止するなどの方策が必要であろう。早急な対策が望まれる。

文献

- 1) Le Novère D, Changeux JP: Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine receptor: an example of multigene family in excitable cells. *J. Mol. Evol.* 40: 155-172, 1995
- 2) Wessler I, Kirkpatrick CJ: Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Bri. J. Pharmacol.* 154: 1558-1571, 2008
- 3) 末丸克也, 荒木博陽, 五味田裕: 精神疾患における中枢ニコチン受容体の関与. *日薬理誌* 119: 295-300, 2002
- 4) Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW: Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function. *Physiol. Rev.* 89, 73-120, 2009
- 5) Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R, Iversen P, Bauman M, Perry E.: Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*, 125: 1483-1495, 2002
- 6) Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM.: The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol. Ther.* 122: 125-139, 2009
- 7) Kawashima K, Fujii T.: Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to the

- regulation of immune function. *Front. Biosci.* 9: 2063–2085, 2004
- 8) Grando SA, Pittelkow MR, Schallreuter KU.: Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. *J. Invest. Dermatol.* 126: 1948–1965, 2006
- 9) Shuller HM.: Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors? *Nature Rev. Cancer* 9: 195–205, 2009
- 10) 川島紘一郎: 哺乳類における非神経性アセチルコリンの発現とその生理作用. *日薬理誌* 127: 368–374, 2006
- 11) Whitehorn PR, O'Connor S, Wackers FL, Goulson D.: Neonicotinoid pesticide reduces bumble bee colony growth and queen production. *Science*: 336: 351–352, 2012
- 12) Henry M, Béguin M, Requier F, Rollin O, Odoux JF, Aupinel P, Aptel J, Tchamitchian S, Decourtye A.: A common pesticide decreases foraging success and survival in honey bees. *Science* 336: 348–350, 2012
- 13) Alaux C, Brunet JL, Dussaubat C, Mondet F, Tchamitchian S, Cousin M, Brillard J, Baldy A, Belzunces LP, Le Conte Y.: Interactions between *Nosema* microspores and a neonicotinoid weaken honeybees (*Apis mellifera*). *Environ Microbiol.* 12: 774–782, 2010
- 14) Iwasa T, Motoyama N, Ambrose JT, Roe RM.: Mechanism for the differential toxicity of neonicotinoid insecticides in the honey bee, *Apis mellifera*. *Crop Protection* 23: 371–378, 2004
- 15) <http://www.epa.gov/opp00001/about/intheworks/ccd-european-ban.html> (2012.6.28)
- 16) <http://agriculture.gouv.fr/Note-aux-redactions-Stephane-LE,16972> (2012.6.28)
- 17) 神宮字寛、上田哲行、五箇公一、日鷹一雅、松良俊明: フィプロニルとイミダクロプリドを成分とする育苗箱施用殺虫剤がアキアカネの幼虫と羽化に及ぼす影響 *農業農村工学会論文集* 259: 36–41, 2009
- 18) Taira K, Moribayashi N, Yoshihara T, Aoyama Y.: Nicotinic cholinergic symptoms after consecutive tea drink consumption: Clinical findings of electrocardiography, auditory brainstem response, and infrared pupillography, and acetamiprid residual analysis. *Jpn J Clin Ecol.* 18:19–34, 2009
- 19) Tomizawa M, Casida JE.: Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of Selective Action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45:247–268, 2005
- 20) 三澤日出巳: ニコチン性受容体の内因性モジュレーターによる生体機能調節と病態 *医学のあゆみ* 237: 1053*1056, 2011
- 21) Li P, Ann J, Akk G: Activation and modulation of human alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors by the neonicotinoids clothianidin and imidacloprid. *J. Neurosci. Res.* 89: 1295–1301, 2011
- 22) Brunet JL, Maresca M, Fantini J, Belzunces LP: Intestinal absorption of the acetamiprid neonicotinoid by Caco-2 cells: transepithelial transport, cellular uptake and efflux. *J Environ Sci Health B* 43: 261–270, 2008
- 23) Nagata, K. Song JH, Shono T, Narahashi T.: Modulation of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor-channel by the nitromethylene heterocycle imidacloprid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 285: 731–738, 1998
- 24) Bal R, Erdogan S, Theophilidis G, Baydas G, Naziroglu M.: Assessing the effects of the neonicotinoid insecticide imidacloprid in the cholinergic synapses of the stellate cells of the mouse cochlear nucleus using whole-cell patch-clamp recording. *Neurotoxicol.* 31: 113–120, 2010
- 25) Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Kuroda Y, Hayashi M, Kawano H.: Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats. *PLoS One* 7: e32432, 2012
- 26) Abou-Donia MB, Goldstein LB, Bullman S, Tu T, Khan WA, Dechkovskaia AM, Abdel-Rahman AA.: Imidacloprid induces neurobehavioral deficits and increases expression of glial fibrillary acidic protein in the motor cortex and hippocampus in offspring rats following in utero exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 71: 119–130, 2008
- 27) Rodrigues KJ, Santana MB, Do Nascimento JL, Picandino DL, Maues LA, Santos SN, Ferreira VM, Alfonso M, Durán R, Faro LR.: Behavioral and biochemical effects of neonicotinoid thiamethoxam on the cholinergic system in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 73: 101–107, 2010
- 28) Ford, KA, Casida, JE.: Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 19: 944–951, 2006
- 29) Tanaka T: Reproductive and Neurobehavioral Effects of Clothianidin Administered to Mice in the Diet. *Birth Defects Research (Part B)* 0: 1–9, 2012
- 30) Tomizawa, M, Casida, JE.: Desnitro-imidacloprid activates the extracellular signal-regulated kinase cascade via the nicotinic receptor and intracellular calcium mobilization in N1E-115 cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 184: 180–186, 2002
- 31) Kocaman AY, Topaktaş M.: Genotoxic effects of a partic-

- ular mixture of acetamiprid and alpha-cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. *Environ Toxicol.* 25: 157–168, 2010
- 32) Bal R, Türk G, Yılmaz O, Etem E, Kuloğlu T, Baydaş G, Naziroğlu M.: Effects of clothianidin exposure on sperm quality, testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats. *Cell Biol Toxicol.* 28: 187–200, 2012
- 33) Bal R, Naziroğlu M, Türk G, Yılmaz O, Kuloğlu T, Etem E, Baydas G.: Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats. 2012 Apr 22. [Epub ahead of print]
- 34) Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC.: Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol. Sci.* 116: 364–374, 2010
- 35) Luck W, Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R.: Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev. Pharmacol. Ther.* 8: 384–395, 1985
- 36) Dwyer T, Ponsonby AL.: SIDS epidemiology and incidence. *Pediatr. Ann.* 24: 350–352, 1995
- 37) Eugenín J, Otarola M, Bravo E, Coddou C, Cerpa V: Prenatal to early postnatal nicotine exposure impairs central chemoreception and modifies breathing pattern in mouse neonates: a probable link to sudden infant death syndrome. *J. Neurosci.* 28: 13907–13917, 2008
- 38) Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD.: Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol. Psychiatry* 61: 1320–1328, 2007
- 39) Cao J, Dwyer JB, Mangold JE, Wang J, Wei J, Leslie FM, Li MD.: Modulation of cell adhesion systems by prenatal nicotine exposure in limbic brain regions of adolescent female rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 14: 157–174, 2011
- 40) 紺野信弘: 有機リン系およびジチオカーバメイト系化学物質の神経毒性. *日衛誌* 57: 645–654, 2003
- 41) Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG.: Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125: 1270–1277, 2010