

危惧される新農薬のヒト脳への影響

東京都神経科学総合研究所

木村一黒田純子

2009/9/13 ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議・学習会

本日の内容

1. 新農薬ネオニコチノイドとは？
2. 神経伝達物質アセチルコリンとその受容体
 - 1) ヒトと昆虫の神経系の類似と相違
 - 2) ニコチンの毒性 ー特に発達期脳への影響ー
3. ヒト脳への影響
 - 1) 哺乳類ニコチン性受容体との反応
 - 2) 脳内への入りやすさ・残留性
 - 3) ネオニコチノイド代謝物の影響
 - 4) 発達期の子どもの脳への影響
4. まとめ

1. 新農薬ネオニコチノイドの性質

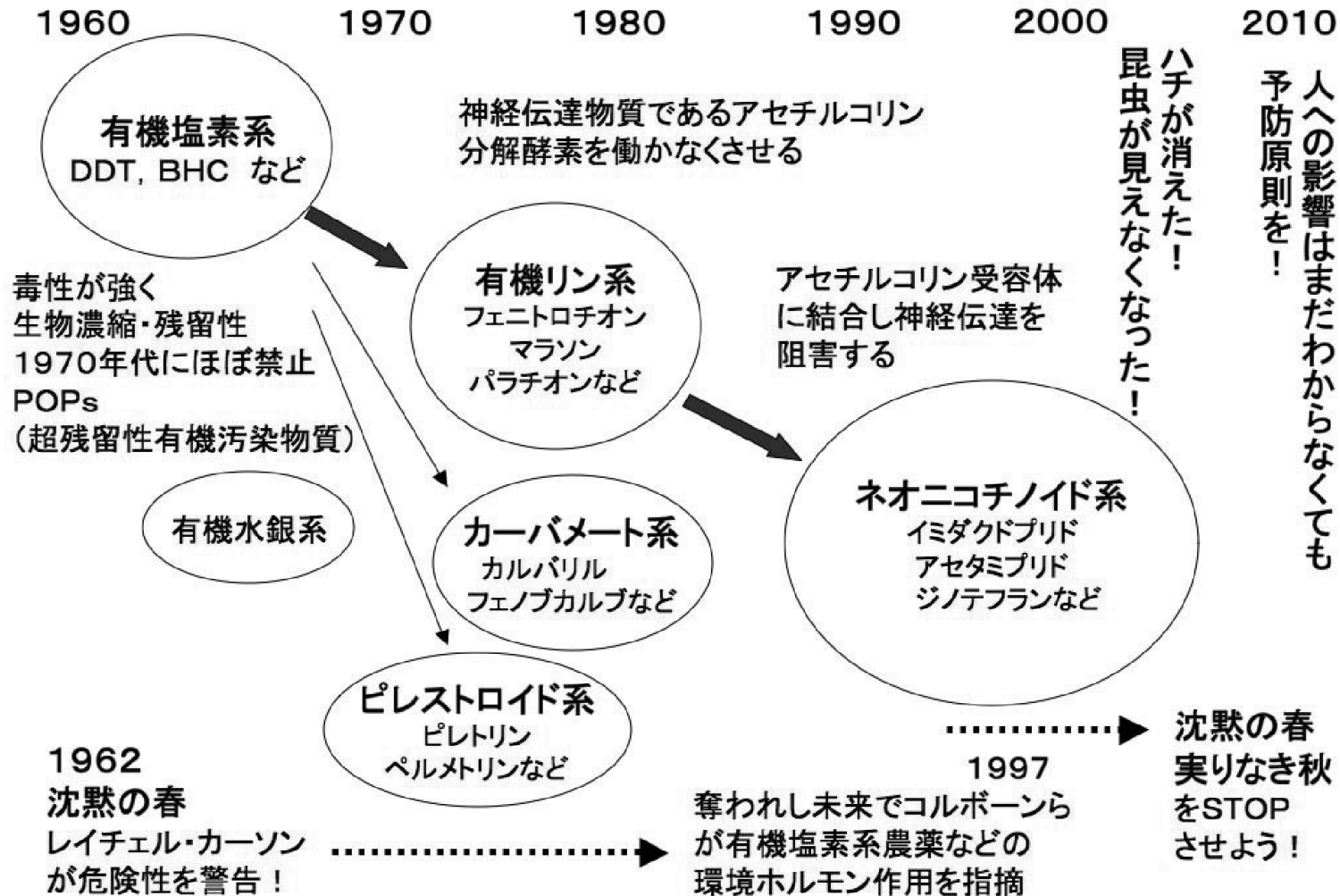
ネオニコチノイド:新しいニコチン様物質

- 無味無臭で残効性・拡散性が高い。
通常の農薬では半径100mのところを4キロに拡散。
- 水溶性で作物内部に多く吸収され洗っても落ちない。
種子をネオニコチノイドに浸すと成長した植物にも残留し、虫を防除できるという。
- 神経毒性 神経伝達物質アセチルコリンの受容体
ニコチン性アセチルコリン受容体に結合。
昆虫特異性が高く安全(?)と宣伝

危険な農薬の歴史

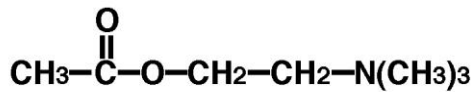
国民会議ニュースレター57 水野玲子氏資料より

農薬の変遷



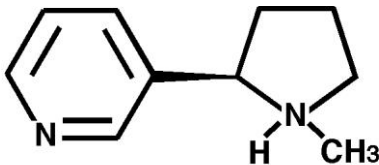
農薬は昆虫の神経系をターゲットにしてきた！

神経伝達物質アセチルコリン類似の ニコチン、ネオニコチノイド



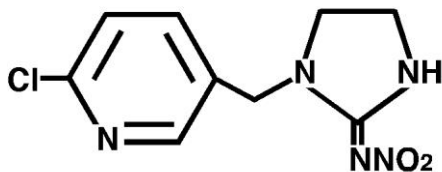
アセチルコリン

昆虫では中枢の主要な神経伝達物質
ヒトでは末梢神経、自律神経系、中枢で
使われている



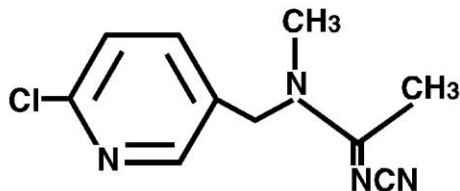
ニコチン

タバコに含まれる有害成分
ニコチン性アセチルコリン受容体に結合
してアセチルコリンの働きを阻害する



イミダクロプリド

ネオニコチノイド系農薬の一種
ミツバチ大量死の原因の一つとされ
フランスでは使用禁止
国内では多量に使われている



アセタミプリド

ネオニコチノイド系農薬の一種
ヒトにネオニコチノイド中毒を起こす
可能性がある

ネオニコチノイド系農薬の種類

国民会議ニュースレター57 水野玲子氏資料より

ネオニコチノイド系農薬

一般名：有効成分 (商品名)	用途など	開発企業名
イミダクロプリド (アドマイアー、メリット)	野菜の定植時に植穴処理 アブラムシ、コナジラミ、ミナミキイロアザミウマなどの長期的防除	バイエル
アセタミプリド (モスピラン、マツグリーン イールダー SG、アリベル)	果樹、野菜などのコナガ、ツトガ、アブラムシ、タマゾウムシシロアリ駆除、松枯れ対策	日本曹達
ジノテフラン (スタークル)	カメムシ、ウンカ、コナジラミ、アブラムシ、シロアリ駆除	三井化学
チアメトキサム (アクタラ)	アブラムシ、コンジラミ、コナガ、ハモグリバエなど防除	シンジェンタ
ニテンピラム (ベストガード)	稲のウンカ、野菜のアブラムシ、動物用医薬品	住化武田農業
クロチアニジン (ダントツ)	カメムシ、ヨコバイ、アブラムシ、ミカンハモグリガなど防除	住化武田農業 バイエル

これ以外にもチアクロプリド(商品名ウインバリアード)、フロニカミドなど

日本のネオニコチノイド残留農薬基準は極めて緩い

食品中残留農薬基準・日米の違い アセタミプリドの例（単位ppm）

品名	アメリカ	日本	日米比	品名	アメリカ	日本	日米比
ジャガイモ	0.01	0.5	50	イチゴ	0.6	5	8.33
サツマイモ	0.01	0.5	50	リンゴ	1	5	5
ナス	0.2	5	25	西洋ナシ	1	5	5
ブドウ	0.2	5	25	ナシ	1	5	5
コショウ	0.2	5	25	アンズ	1.2	5	4.17
トウガラシ	0.2	5	25	ブロッコリー	1.2	5	4.17
スモモ	0.2	5	25	キャベツ	1.2	5	4.17
トマト	0.2	5	25	カリフラワー	1.2	5	4.17
ネギ	0.02	0.2	10	サクランボ	1.2	5	4.17
ショウガ	0.01	0.1	10	カボチャ	0.5	2	4
グレープフルーツ	0.5	5	10	メロン	0.5	1	2
レモン	0.5	5	10	セロリ	3	5	1.67
タマネギ	0.02	0.2	10	レタス	3	5	1.67
オレンジ	0.5	5	10	ハウレンソウ	3	5	1.67

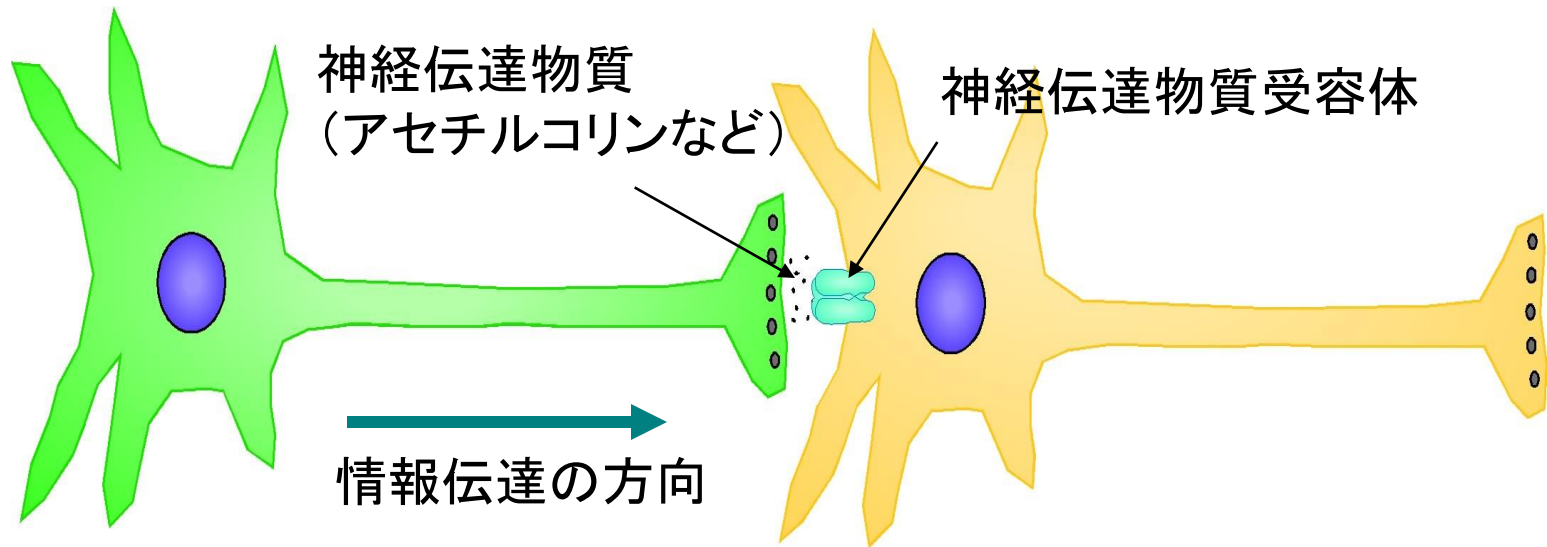
茶のネオニコチノイド残留基準は、アメリカにないがアセタミプリドでは50ppm
 イミダクロプリド、ニテンピラムが10ppm、クロチアニジンは50ppmと極めて高い。
 資料：2008年 AERA（朝日新聞ウイークリー） 9.22号より

一日摂取許容量を超える残留基準値

- アセタミプリドの一日摂取許容量(厚労省)
0.071mg/kg体重/日
体重25kgの子どもで1.77mg
体重50kgの成人で3.55mgが許容量
- アセタミプリド残留基準値である5ppm(1000kg中1g)汚染されたブドウや野菜を500g摂取すると、2.5mg摂取することになる。既に子どもでは許容量以上。
- イミダクロプリド 一日摂取許容量0.057mg/kg
クロチアニジン0.097mg/kg, チアメトキサム0.018mg/kg
- クロチアニジン、チアメトキサムの食品中残留基準がより緩く変更されている。 厚労省H21.7.2

2. 神経伝達物質アセチルコリンとその受容体

神経細胞の基本構造： 神経系の基本(ヒトも昆虫も同じ)

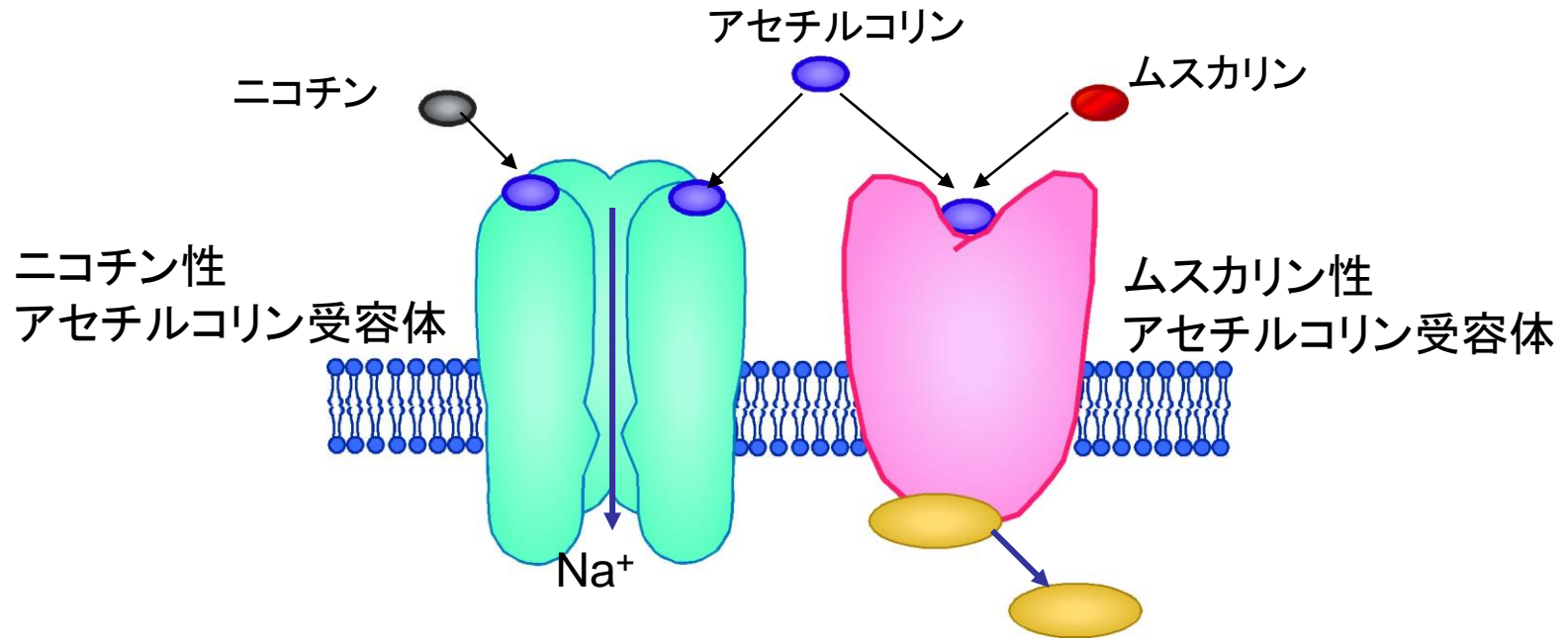


神経伝達物質によって、神経細胞は情報を伝達する

グルタミン酸、グリシン、GABA、アドレナリン、ドーパミン

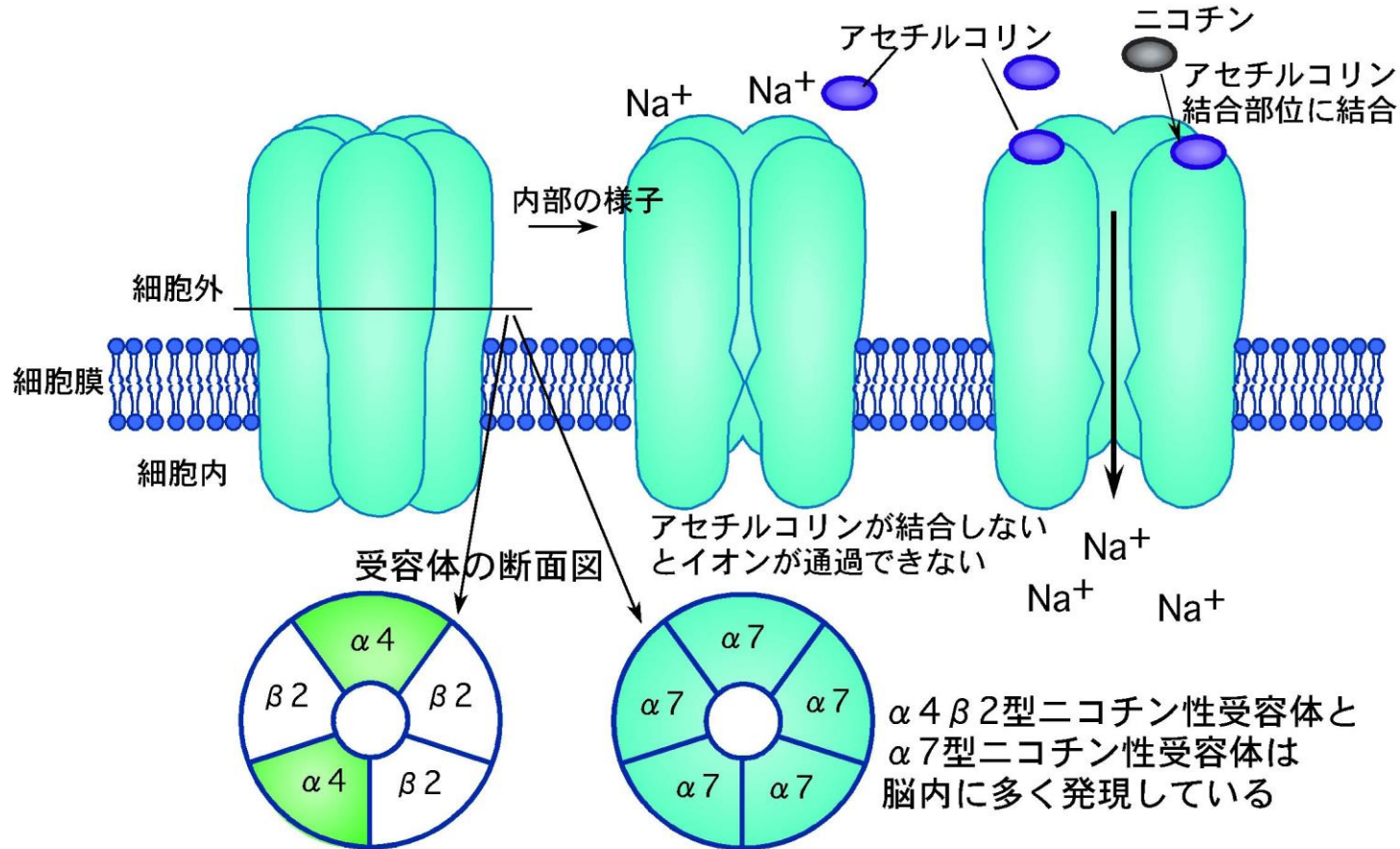
アセチルコリン、セロトニンなど

2種類のアセチルコリン受容体



- アセチルコリン受容体には、ヒトでも昆虫でもニコチン性アセチルコリン受容体とムスカリン性アセチルコリン受容体があり、どちらも重要.
- それぞれニコチン、ムスカリン(きのこの毒素の一種)に特異的な親和性がある.
- 構造・機能は異なり、ニコチン性受容体は、アセチルコリンが結合するとタンパク質の構造変化が起き、イオンが通過して情報を伝達する.
- ムスカリン性受容体は、アセチルコリンが結合すると近傍の別のタンパク質が変化することで、細胞内の生理活性を変化させる.

ニコチン性アセチルコリン受容体の構造

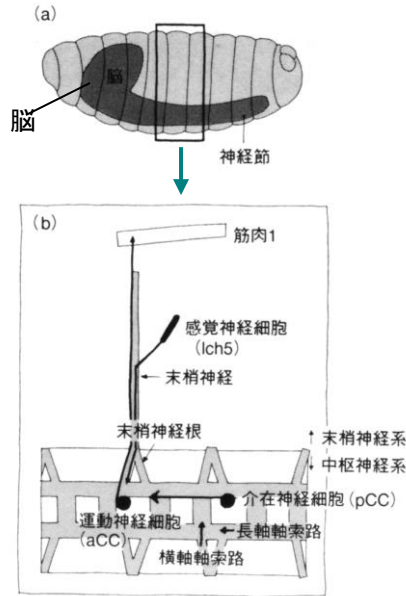


ヒトではα1-10、β1-4のサブセットがあり、それぞれ多様な働きをしている。脳内に多いのはα4β2で、次に多いのがα7受容体。ネオニコチノイド系農薬は、α4β2、α7、α3受容体に低い結合性を示す。そのためセセ神経伝達物質として働くかもしれない。

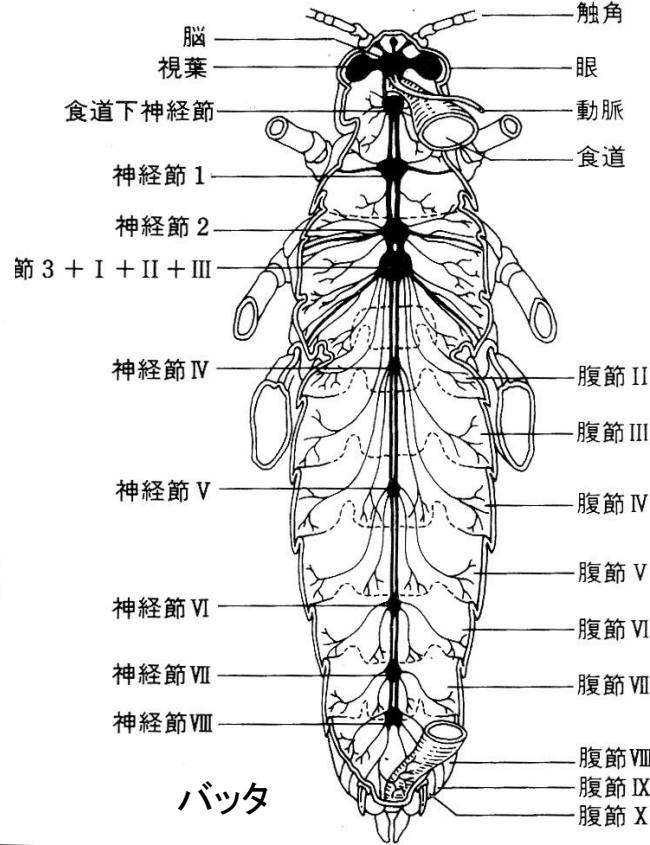
ヒトと昆虫の神経系

中枢神経と末梢神経があり基本は同じ

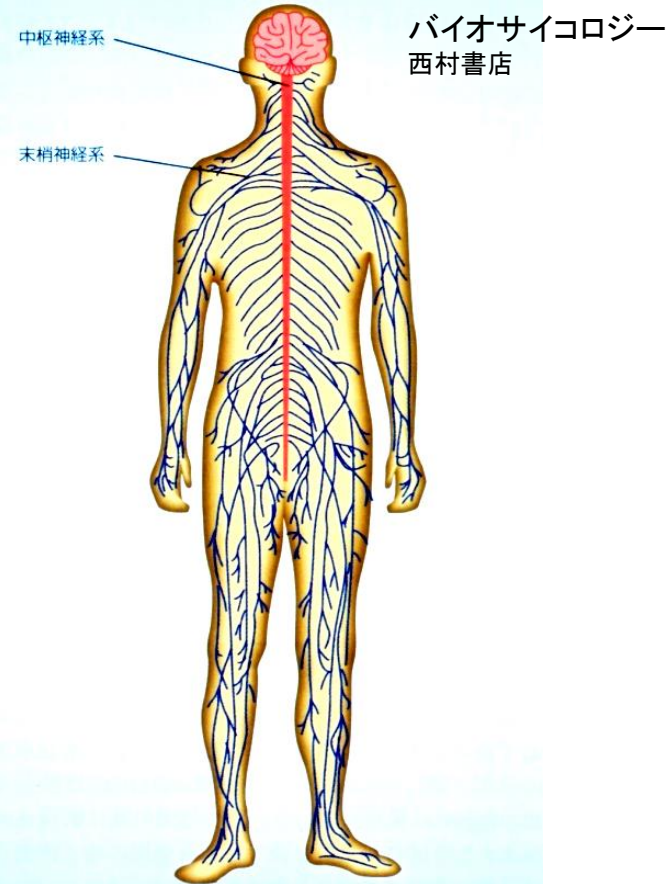
昆虫の生物学 玉川大学出版会
昆虫 共立出版



ショウジョウバエの幼虫



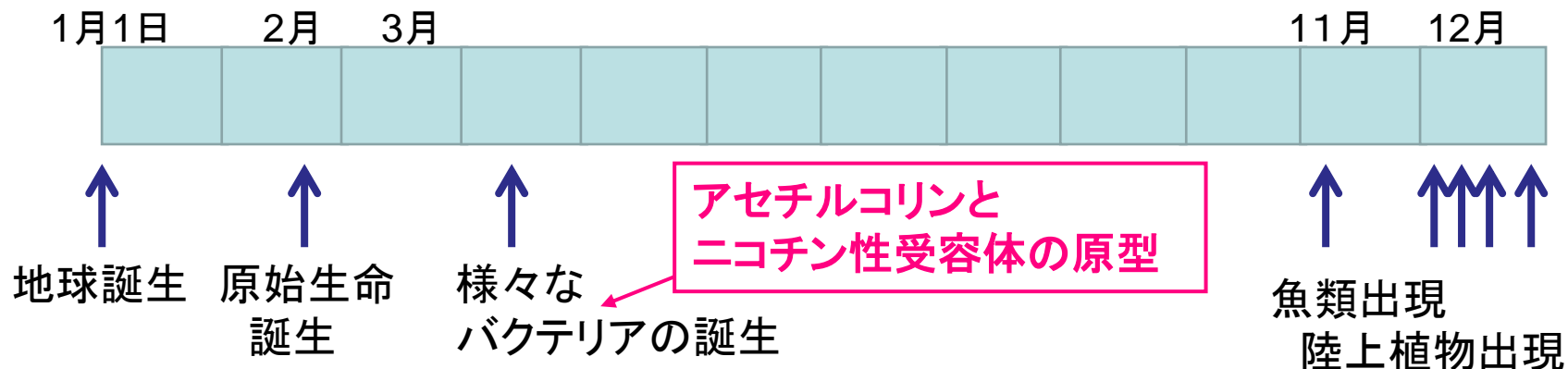
バッタ



- 昆虫ではアセチルコリンが中枢神経、グルタミン酸が末梢神経の主な神経伝達物質
- ヒトではグルタミン酸が中枢神経、アセチルコリンは末梢神経の主な神経伝達物質
しかしヒトでは中枢でもアセチルコリンが重要な働きをしている

地球の歴史・人類誕生の概要

地球の歴史46億年を1年に置き換えてみたときの合成化学物質の出現は？

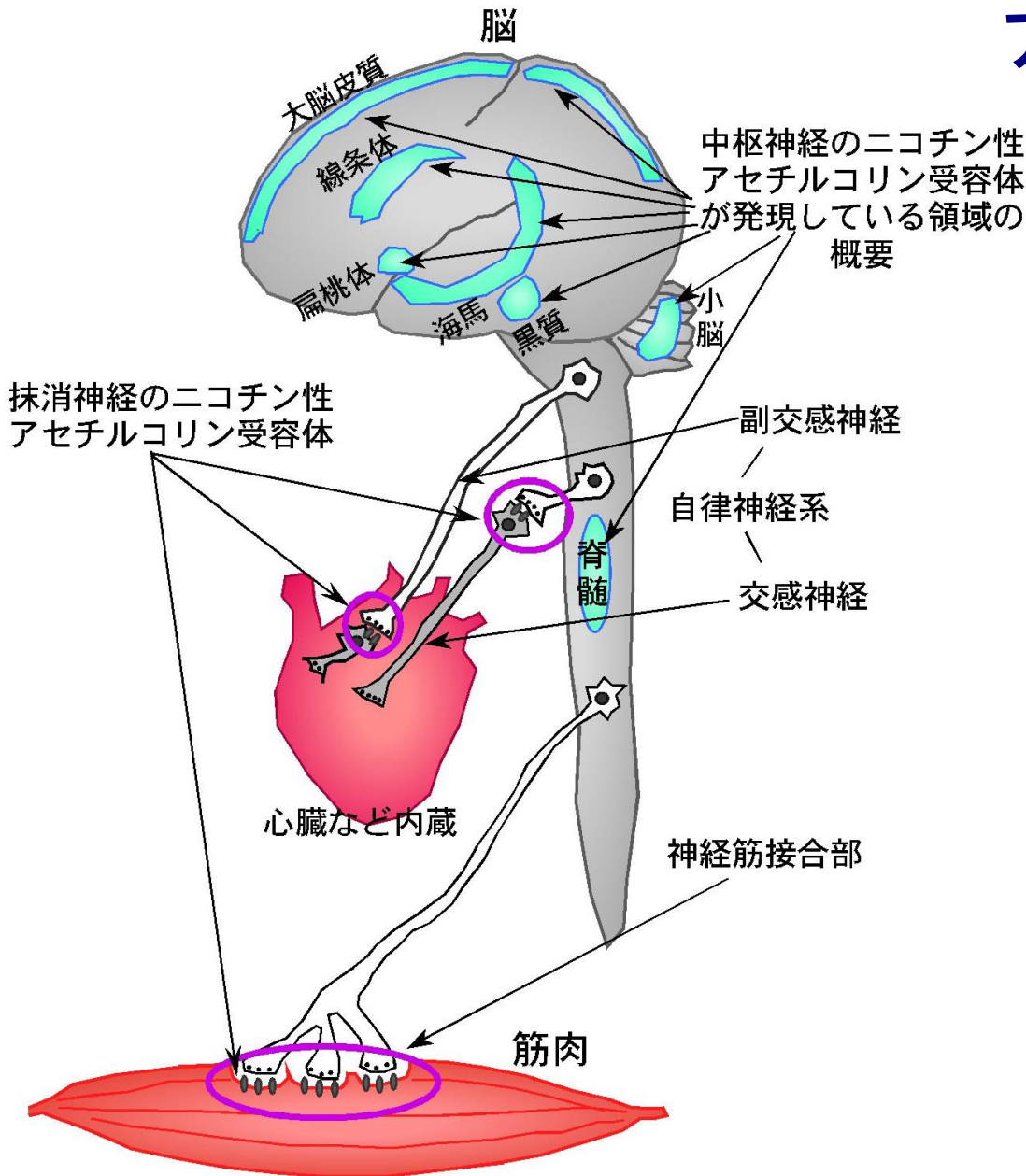


- 12月 初め 爬虫類出現、昆虫類拡大 ゴキブリはこの頃からいた！
- 13日 恐竜時代始まる、哺乳類出現
- 19日 鳥類出現
- 26日 恐竜滅びる
- 12月 31日 午後4時23分 人類誕生(約400万年前)
- 午後11時59分 文明時代始まる(約5000年前)
- 午後11時59分57秒 明治維新(1868年)
- 午後11時59分59秒 合成化学物質の生産開始
- 午後12時 現在

注: 日時は資料により多少前後します

アセチルコリンとニコチン性受容体は古代より生命にとって重要な働きをしてきた！

ヒトのニコチン性アセチルコリン受容体



中枢神経のニコチン性受容体

$\alpha 4\beta 2$ が多く、次に $\alpha 7$ 、

$\alpha 3$ を含む受容体も発現

中枢ではニコチン性受容体を介した信号は、ドーパミンなど多くの神経伝達物質の放出を促進する。

末梢神経のニコチン性受容体

自律神経系では、神経節に $\alpha 7$ 、 $\alpha 3$ を含む受容体が発現

自律神経は全ての臓器の調節を担っているため、心臓を含み影響が大きい。

神経筋接合部では、 $\alpha 1\beta 1$ が発現

神経系以外の ニコチン性アセチルコリン受容体

組織と細胞

ニコチン性受容体の種類

免疫系

単核球

$\alpha 2, \alpha 5, \alpha 7$

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

$\alpha 2, \alpha 5, \alpha 6, \alpha 7, \alpha 10$

上皮系細胞

気道上皮細胞

$\alpha 1, \alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9$

皮膚角質細胞

$\alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9, \alpha 10$

胎盤栄養膜細胞

$\alpha 2, \alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9, \alpha 10$

上記以外の組織、細胞にも発現。

アセチルコリンと受容体は体内で多様な働きをしており、アセチルコリンはホルモンといえるという説もある。

ニコチンはヒトに毒性が高い

- 乳幼児ではニコチン量で10–20mg(タバコ0.5-1本)、成人は40–60mg(2-3本)を、直接、溶液で飲下した場合に急性中毒に達する
- ニコチンの急性毒性は青酸カリとほぼ同等
- タバコの箱にあるニコチン0.2～2.3mgは、タバコ1本の煙から摂取するニコチン量
- ニコチンは脳内に入ると主に $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性受容体に結合し、その刺激がドーパミン産生を促し、多幸福感を味わう
- 成人において、ニコチン依存症、肺癌、呼吸器系疾患、脳卒中、心疾患、動脈硬化など様々な疾患と関連。

受動喫煙によっておこる小児の病気

小児科医が見たタバコ病 井埜利博 最新医学新書より

疾 患	相対リスク
〔确实〕	
急性肺炎・気管支炎	1.46～2.50倍
気管支喘息	1.75～2.25倍
慢性呼吸器症状	1.36倍
中耳炎	1.19～1.58倍
低体重出生	1.2～1.4倍
乳幼児突然死症候群	4.7倍（死亡）
〔可能性あり〕	
気管支喘息の悪化	1.61～2.05倍
呼吸機能低下	1秒率100ml低下
全身麻酔トラブル	1.75倍
自然流産	1.1～2.2倍
知能低下・多動症	5%前後の知能指数低下
ペルテス病	5.3倍

ADHD

- タバコにはニコチン以外の毒性物質もあるので、これらが全てニコチンだけで起こるわけではないが、ニコチンの有害性は動物実験などでも確認されていることが多い。
- タバコは禁煙である程度回避できるが、ネオニコチノイドは避けにくく問題が大きい。

3. ネオニコチノイドのヒト脳への影響

- 1) 哺乳類ニコチン性受容体との反応
- 2) 脳内への入りやすさ・残留性
- 3) ネオニコチノイド代謝物の影響
- 4) 発達期の子どもの脳への影響

1) ネオニコチノイドの 哺乳類ニコチン性受容体との反応

昆虫のニコチン性受容体への結合特異性
(哺乳類のニコチン性受容体との比較)

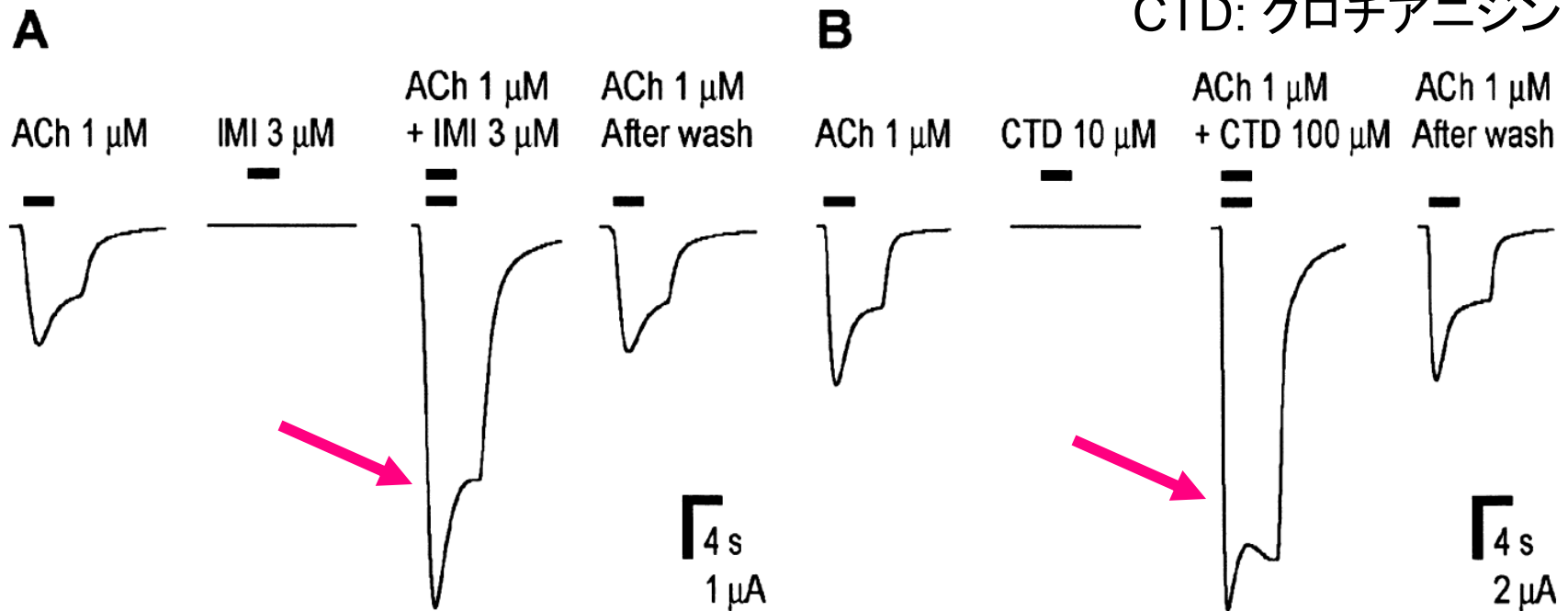
	$\alpha 4\beta 2$	$\alpha 7$	
ネオニコチノイド類			
アセタミプリド	84	35	
クロチアニジン	1591	86	
イミダクロプリド	565	59	
チアクロプリド	319	37	
ニコチノイド類			
ニコチン	0.002	0.005	Ann. Rev. Pharmacol Toxicol 2005, 45:247-268.
エピバチジン(鎮痛剤)	0.0001	0.0001	

- 数値が高いほど、昆虫のニコチン性受容体により結合しやすい。
- ビスフェノールAは、女性ホルモンに較べエストロジェン受容体への結合は数千分の1と低く、影響が少ないと言われてきた。
- しかし多くの研究報告で、生体内のエストロジェン作用を攪乱する結果が出ている。

ネオニコチノイドは アセチルコリンの働きをかく乱する

$\alpha 4\beta 2$ ニコチン性受容体の反応

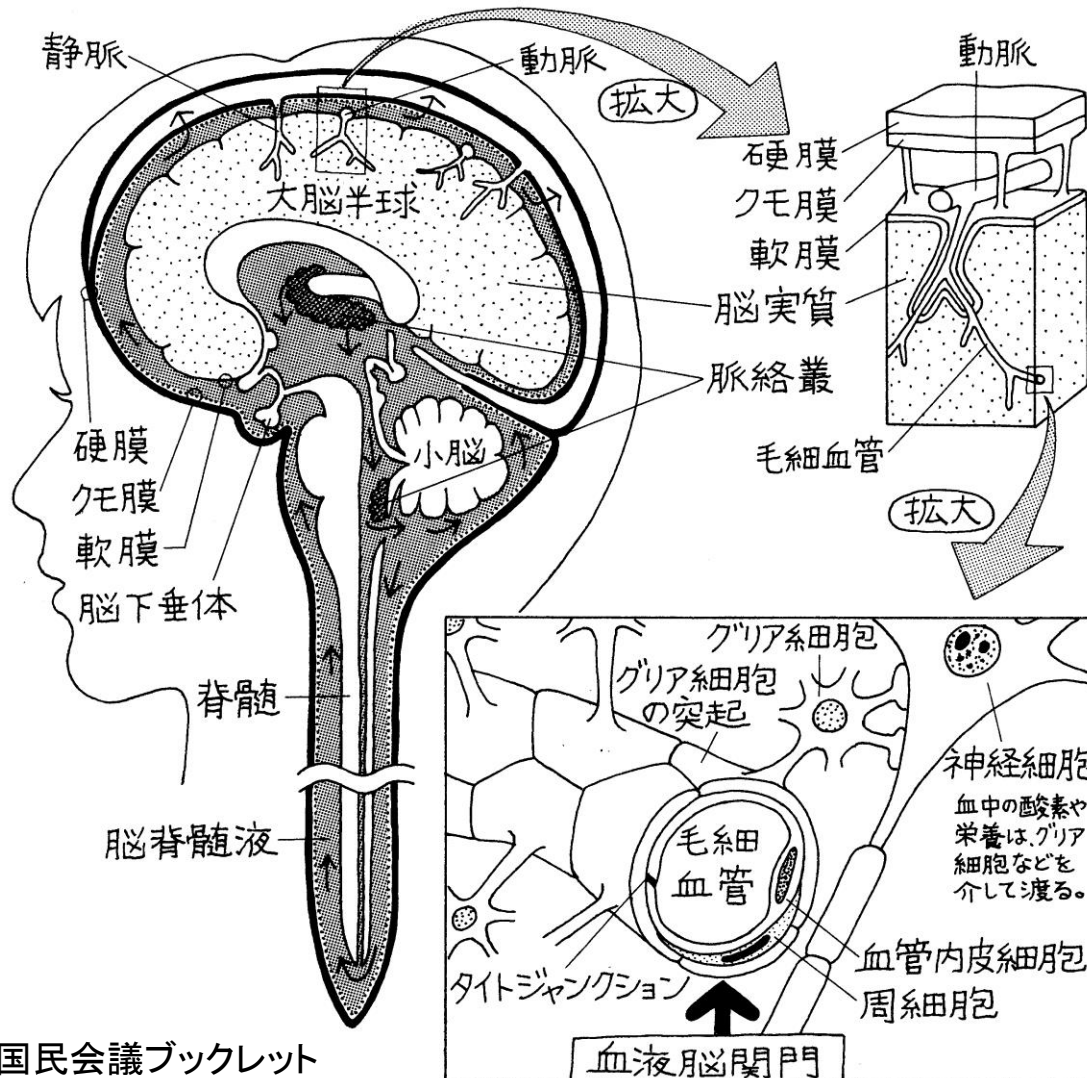
Ach: アセチルコリン
IMI: イミダクロプリド
CTD: クロチアニジン



ネオニコチノイドはアセチルコリンと共存すると、アセチルコリンに対する哺乳類 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性受容体の反応性を増強することがある。

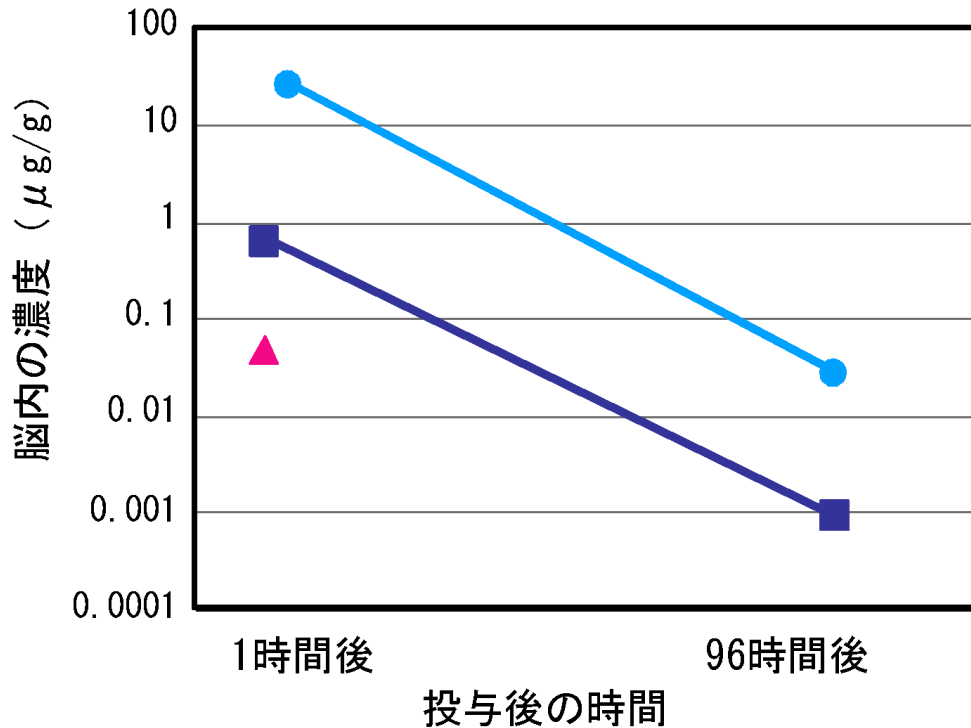
Toshima K et al. J. Pestic.Sci., 33:146-151 (2008)

2) 脳内への入りやすさ・残留性



- 脳は血液脳関門で守られている
- 脳が正常に働くには、安定した生理条件が必要で、そのために脳は血液脳関門で守られている。
- 血中の化学物質は、必要な物質以外入りにくいとされている。
- ネオニコチノイドはどうか？

ニコチン類は血液脳関門を通りやすい



農薬評価書より 2008年8月食品安全委員会
ビスフェノールAのデータは
Toxicology and Industrial Health 2004:20: 41-50

- アセタミプリド 50 mg/kg
- アセタミプリド 1 mg/kg
- ▲ ビスフェノールA 10 mg/kg

血中の濃度

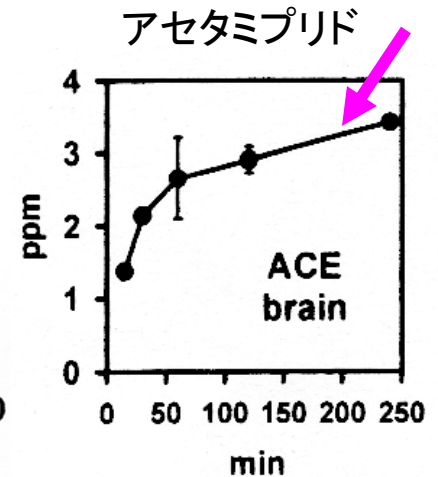
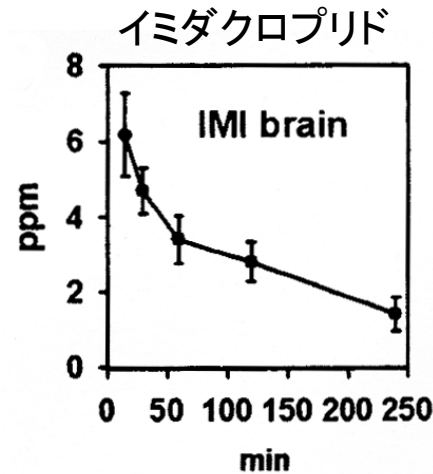
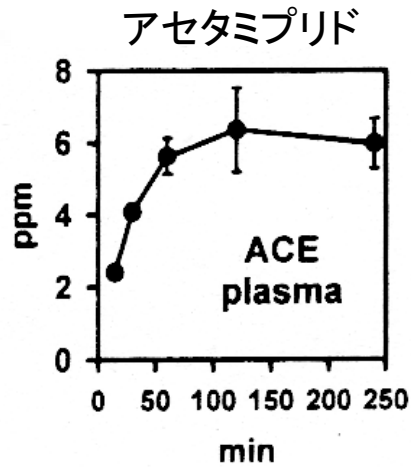
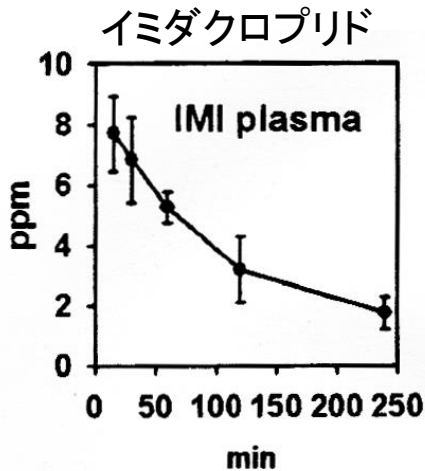
アセタミプリドでは脳内の約1.5倍
ビスフェノールAではほぼ10倍
PCBでは脳内の100倍

- ・ ニコチンは喫煙により肺経由で摂取すると、わずか7秒で90%が脳内に入るといわれている。(たばこはなぜやめられないか？岩波新書より)
- ・ 血液脳関門には、アセチルコリンの元となるコリンを通すための特別なタンパク質が多数存在しており、ニコチンはそれを介して脳内に入る。

ネオニコチノイドは脳内に入りやすく アセタミプリドは残留傾向がある

血清

脳



腹腔内にイミダクロプリド、アセタミプリドを投与した後、体内の動態を250分間計測。血清と脳内のデータからは、両方とも血中の60-70%が脳内に入り、さらにアセタミプリドでは残留傾向がみられた。

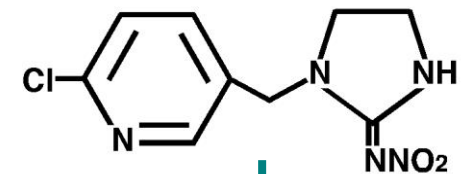
他のネオニコチノイド、ニテンピラム、チアクロプリドはイミダクロプリド同様の結果であり、ネオニコチノイドは脳内に簡単に入る傾向がある。

3) ネオニコチノイド代謝物の影響

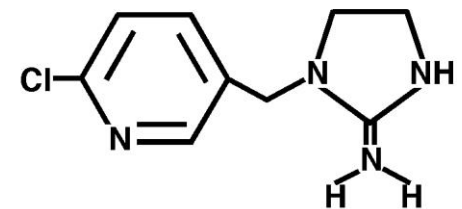
昆虫のニコチン性受容体への結合特異性
(哺乳類のニコチン性受容体との比較)

	$\alpha 4\beta 2$	$\alpha 7$
ネオニコチノイド類		
イミダクロプリド	565	59
チアクロプリド	319	37
ネオニコチノイド代謝物		
デスニトロイミダクロプリド	0.005	0.006
デスシアノチアクロプリド	0.022	0.03
ニコチノイド類		
ニコチン	0.002	0.005

イミダクロプリド



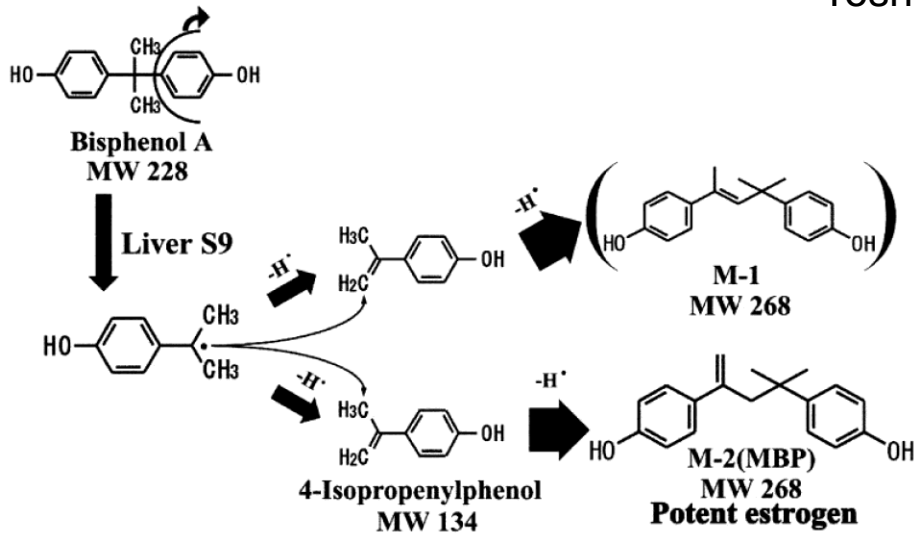
デスニトロイミダクロプリド



- ネオニコチノイド類はヒト体内や動植物内の代謝過程で、より毒性の高いニコチンと同等な哺乳類ニコチン性受容体への結合性を示す代謝物が複数産生される。
- 一方ニコチンは、体内でコチニンという毒性の低い代謝物になる。

ビスフェノールAの体内代謝物はエストロゲン活性が高い

Yoshihara et al. Toxicol. Science 2004 v78, 50-59



Scheme 1. Proposed mechanism for formation of the active metabolite MBP by rat liver S9.

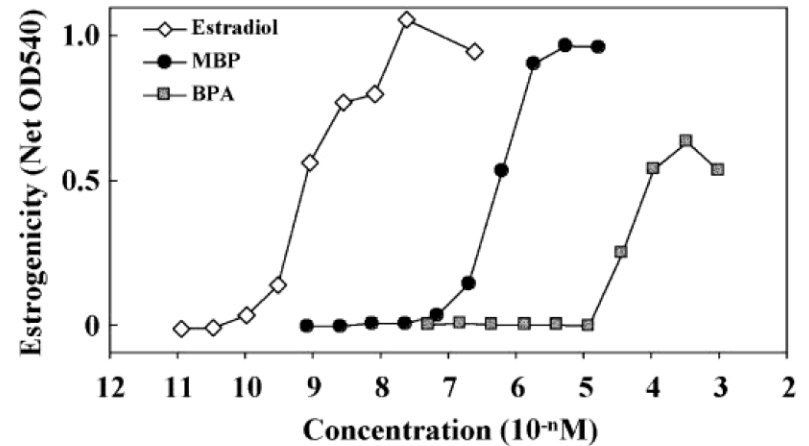
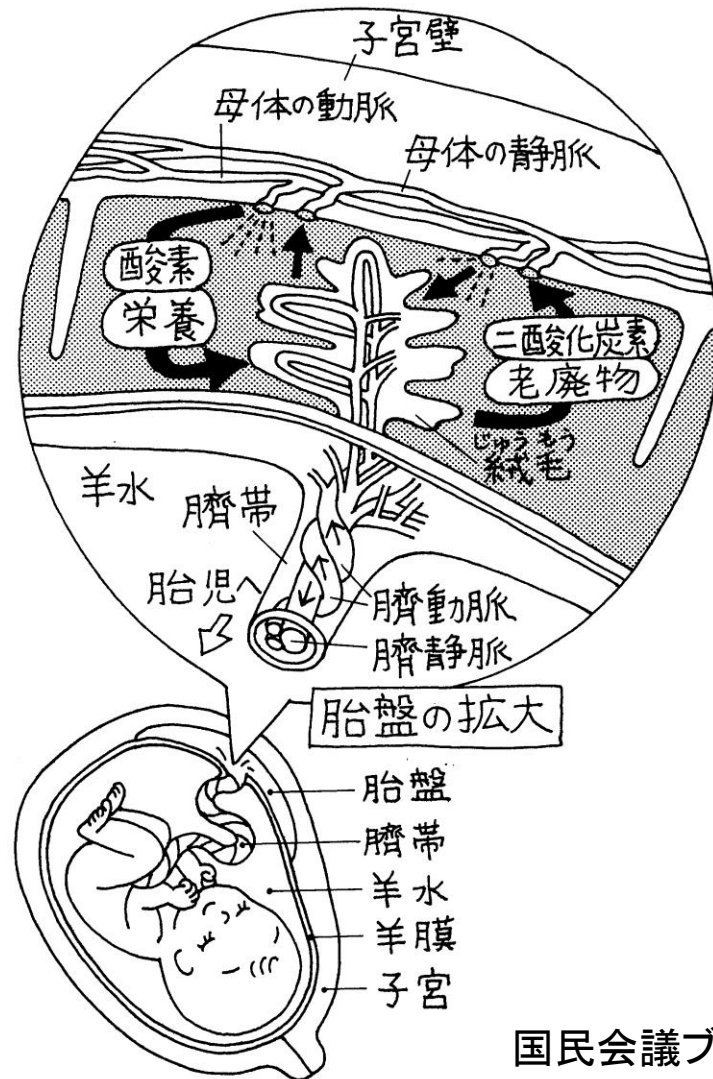


FIG. 9. Estrogenic activity of MBP in YES assay. Estrogenic activity of authentic MBP was determined with the YES assay in comparison with that of the parent BPA and positive control E2, as described in Materials and Methods.

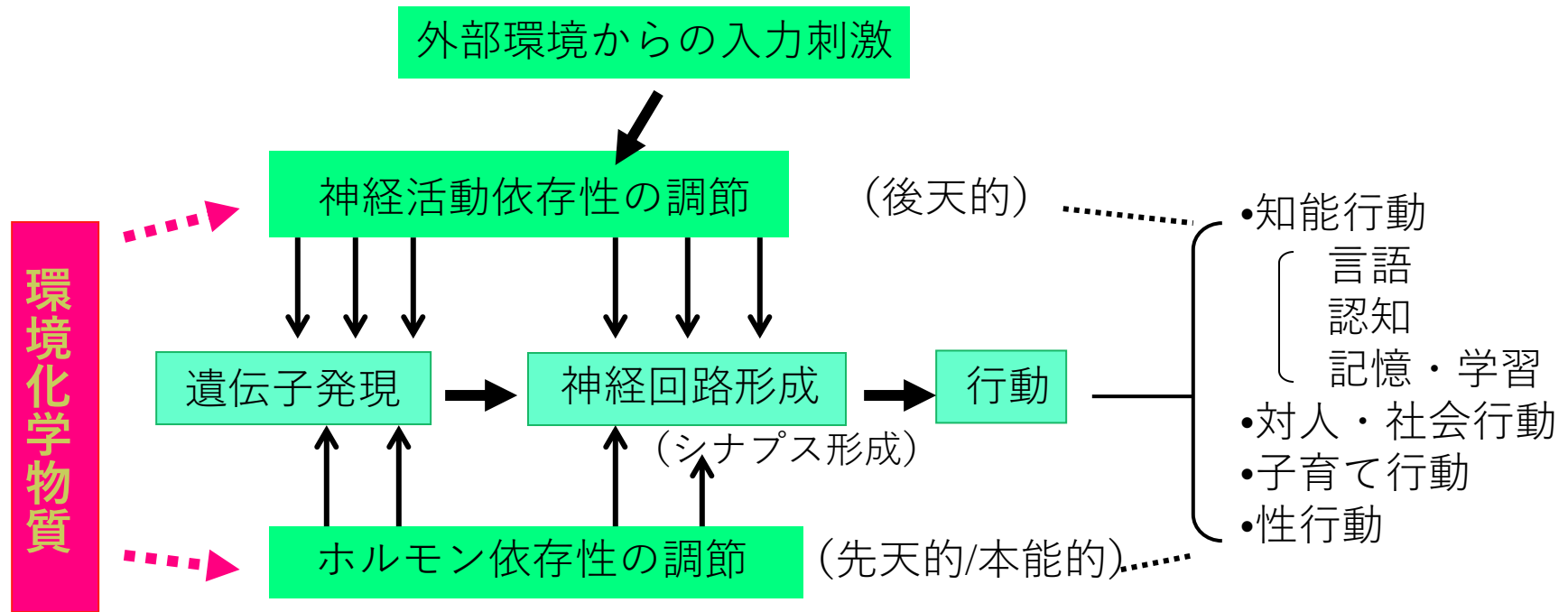
- ビスフェノールAの体内代謝物はエストロゲン活性が高くなる。微生物による分解物も同様にエストロゲン活性が高くなることが報告されている。
- 新規の合成化学物質は、動植物は対応できず、解毒するどころか、毒性の高い代謝物を産生することがある。
- PCBも体内代謝物である水酸化PCBは、甲状腺ホルモン阻害活性を持つものがある。

4) 発達期の子どもの脳への影響



- 胎児はへその緒と胎盤で母親と繋がっている。母胎の血管と胎児の血管はつながっていない。
- 胎盤は不要な物質などを通過させない働きをしているが、有害な重金属や多くの合成化学物質は胎盤を通過する。
- ニコチンも胎盤を簡単に通過することがわかっている。
- 胎盤にはニコチン性アセチルコリン受容体が多く発現しており、ニコチンは胎盤機能を低下させる可能性がある。
- 胎児は成人のような血液脳関門が未発達なので、侵入したニコチンはそのまま脳に暴露してしまう。

ヒトの行動は発達期の遺伝子の働き(発現)による 神経回路の形成で決まる



神経回路形成の基本は2つ

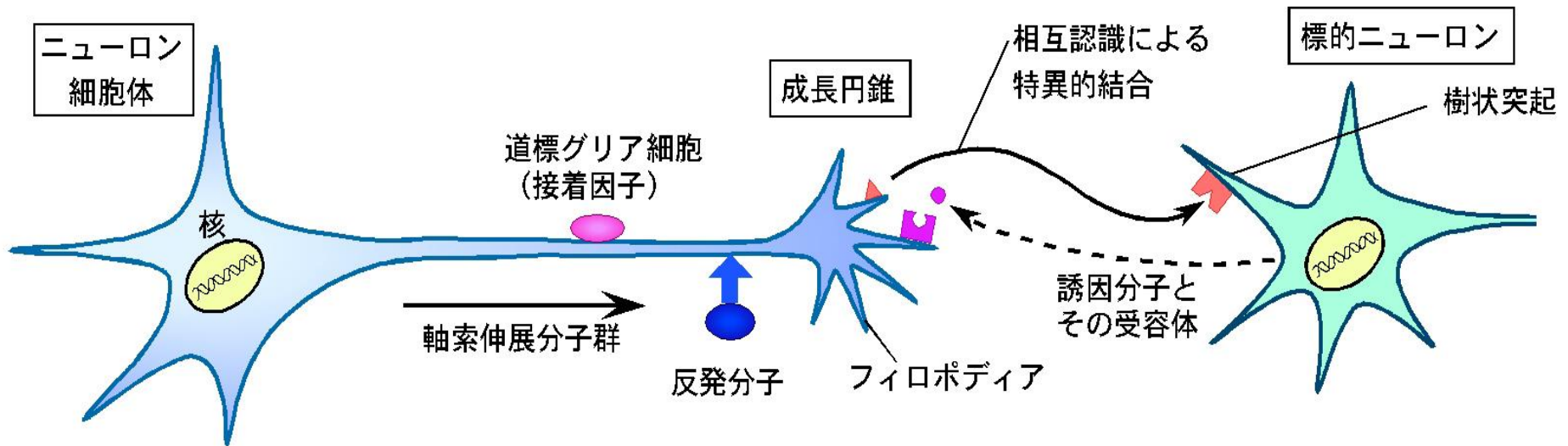
先天的: 遺伝的プログラムにそって、ホルモンなど生化学物質の調節による基本回路

後天的: 環境からの入力刺激による神経活動依存性の回路形成

アセチルコリン、ニコチン性アセチルコリン受容体は、両方の回路形成に関わっている可能性がある

発達期脳では神経細胞が突起を伸ばし 神経回路(シナプス)形成が起こる

軸索伸展、シナプス形成の特異性を決める分子群



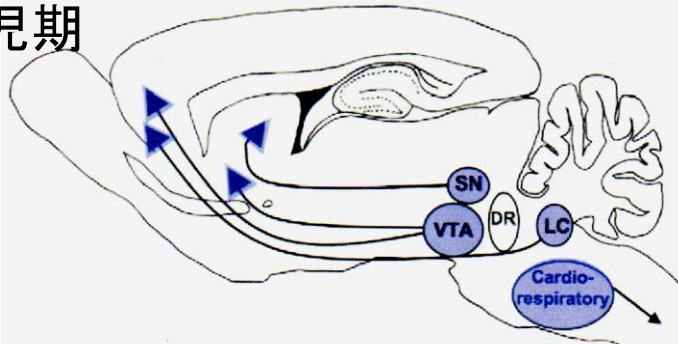
ニューロンが遠く離れた標的ニューロンと「正しく」シナプス結合するには、膨大な分子群が必要。標的にたどりつくまでに、接着因子、反発因子、誘因分子、特異的結合を担う分子などが、一定の時期に、適切な場所で適量発現しなければならない。

アセチルコリン、ニコチン性アセチルコリン受容体も、この発達段階で重要な役割を果たしている。

岩波/科学78(4)451- (2008)黒田

ニコチンは脳の正常な発達を阻害する

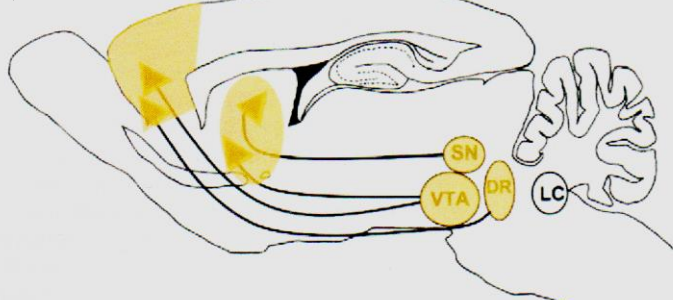
胎児期



小児期 ヒトでは生後～12才



青年期 ヒトでは12～20才



- 胎児期から青年期を通じ、ニコチン性受容体は成体とは違ったパターンで発現し、脳の正常な発達過程に多様な働きをしている。

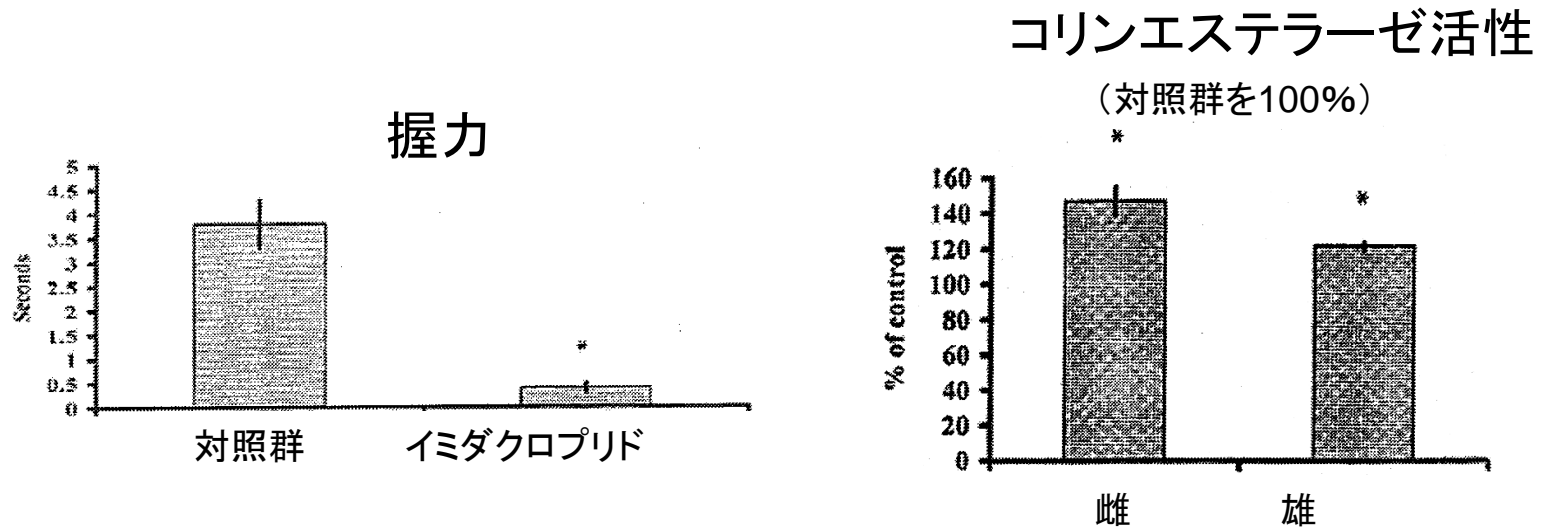
- ヒトの胎児期脳では最初の3ヶ月でもニコチン性受容体の発現が確認されている。

$\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$ 受容体が主要

- ニコチンは胎児期から青年期に渡る正常な脳の発達を阻害する。

- 左図は各時期のラット脳における、ニコチンにより阻害を受けやすい領域の概要

母胎經由でイミダクロプリドに暴露した仔ラットは 脳や運動機能に異常を起こした



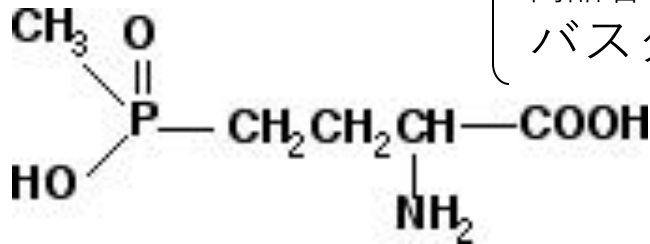
- 妊娠中の母ラットにイミダクロプリドを337mg/kg、腹腔投与し、生まれた仔ラットの行動や脳を調べた
- 仔ラットは、細い棹上の歩行、斜面に対する対応、前肢の握力などで対照群と違いが認められ、特に握力は低くなった。
- さらに脳内には、コリンエステラーゼ活性(アセチルコリン分解酵素)やアストロサイト特異抗原が上昇するなど、ネオニコチノイド投与による影響が確認された。

神経伝達物質に似た環境毒性化学物質

アミノ酸系有機リン化合物

重要な神経伝達物質

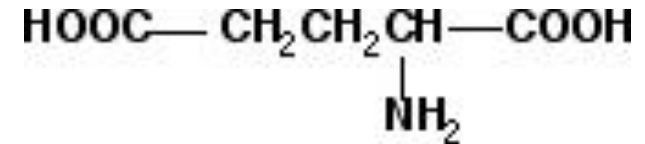
グルホシネート
glufosinate



〔 遺伝子組換
作物用除草剤
商品名
バスタ、ハヤブサ 〕



グルタミン酸 興奮性
glutamic acid



- 妊娠ラットに体重1kg当たり3～5mgのグルホシネート・アンモニウムを皮下注射すると、出産は正常であったものの、生まれた仔ラットは尾に噛み付くなどの易興奮性を示したという報告がある。
- 特に♀の仔ラットは正常は噛み合わないがグルホシネート♀仔ラットは、お互いに攻撃的にひどく噛み合うケースがあった。

(帝京大学・藤井ら)

4. まとめ

- ネオニコチノイドとその代謝物は、ニコチン類似のニセ神経伝達物質としてヒトの神経系、免疫系などをかく乱する可能性が高い。
- 特に成長期の胎児・小児への影響は重大な懸念。
- さらに有機リン系農薬、有害金属、環境ホルモンなど環境化学物質との複合影響も調べられておらず、大きな課題
- ミツバチなど生態系への影響も重大
- 農薬としての使用量の多さ、暴露量の多さが大きな問題

今後の対策

- 最低限アメリカの残留基準程度の規制実施を早急に！
- さらに予防原則に基づき、使用禁止を含めた規制を！
- 今後このような安易な開発が進まないよう、根本対策も！