



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

有機野菜を食べて体内の農薬を減らせるか？ ネオニコチノイドの曝露実態の解明とその改善 に向けた取り組み

池中良徳

北海道大学大学院獣医学研究院 毒性学教室



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

殺虫剤は不要か？

殺虫剤はハザードコントロールの為に散布

ハザードコントロールとは・・・

ヒト健康と生態系の健全さを確保することが最終目標

Bio hazards



Chemical hazard



感染症制圧（バイオハザードコントロール）

Bio hazards



Chemical hazard



同じハザードでも、リスクが異なるため、時にケミカルよりも、バイオハザードコントロールが優先される。

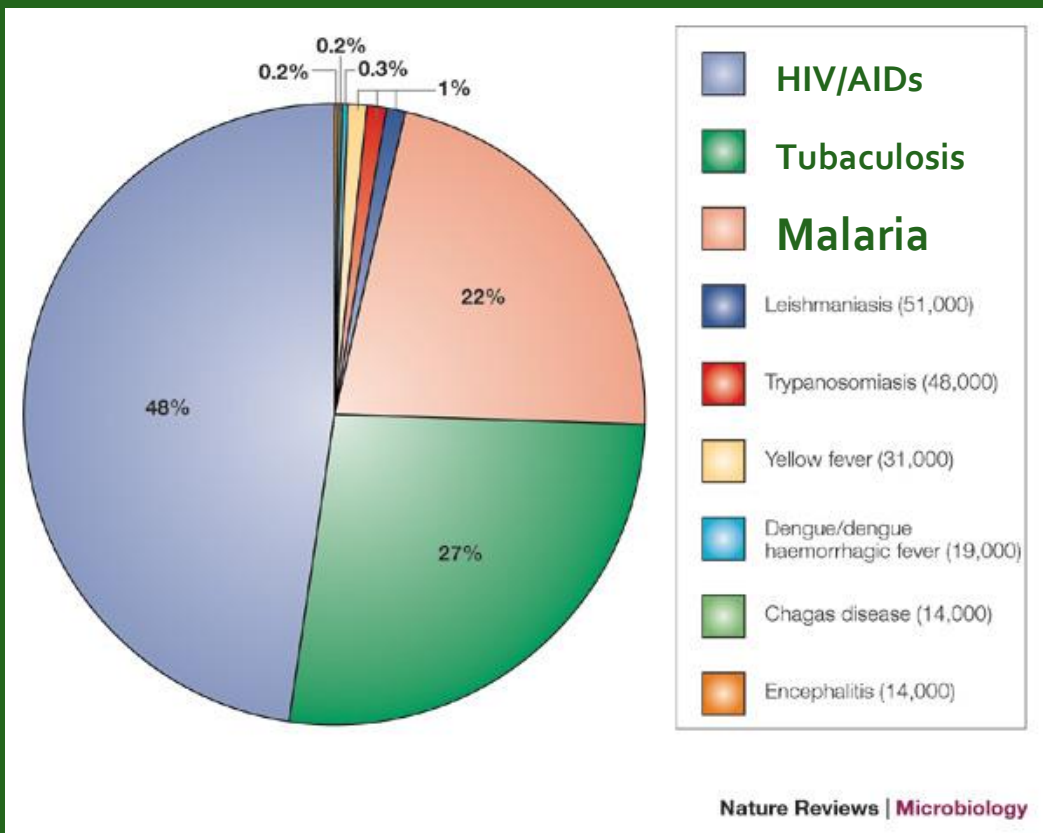
代々木公園におけるデング熱対策としての ヒトスジシマカ防除



https://www.hohto.co.jp/pmpnews/330_1/

ヒトスジシマカの駆除のため、エトフェンプロックス等の殺虫剤が
使用された。

世界では：マラリアの制圧が課題



Malaria: 1.3 million people die

Tuberculosis: 1.6 million people die

HIV/AIDS: 2.8 million people die



マラリアをコントロールする＝殺虫剤の散布

IRS : Indoor Residual Spraying



**World Health
Organization**



DDTの室内限定散布を推奨

DDTのベネフィットとリスク

マラリア罹患数

41786

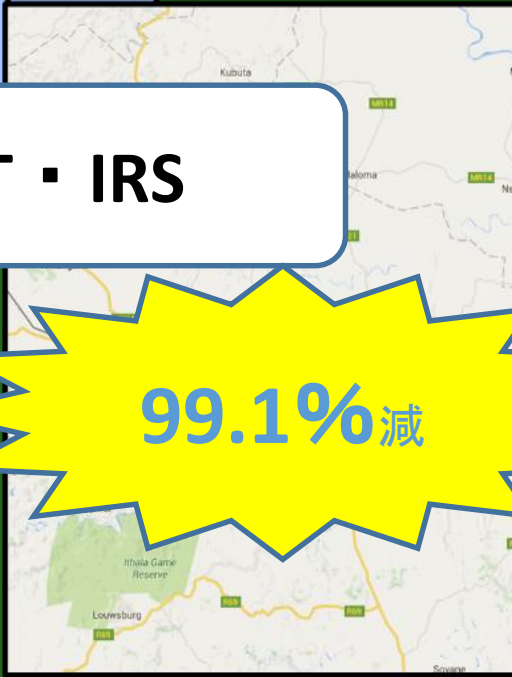
(2000年)

DDT・IRS

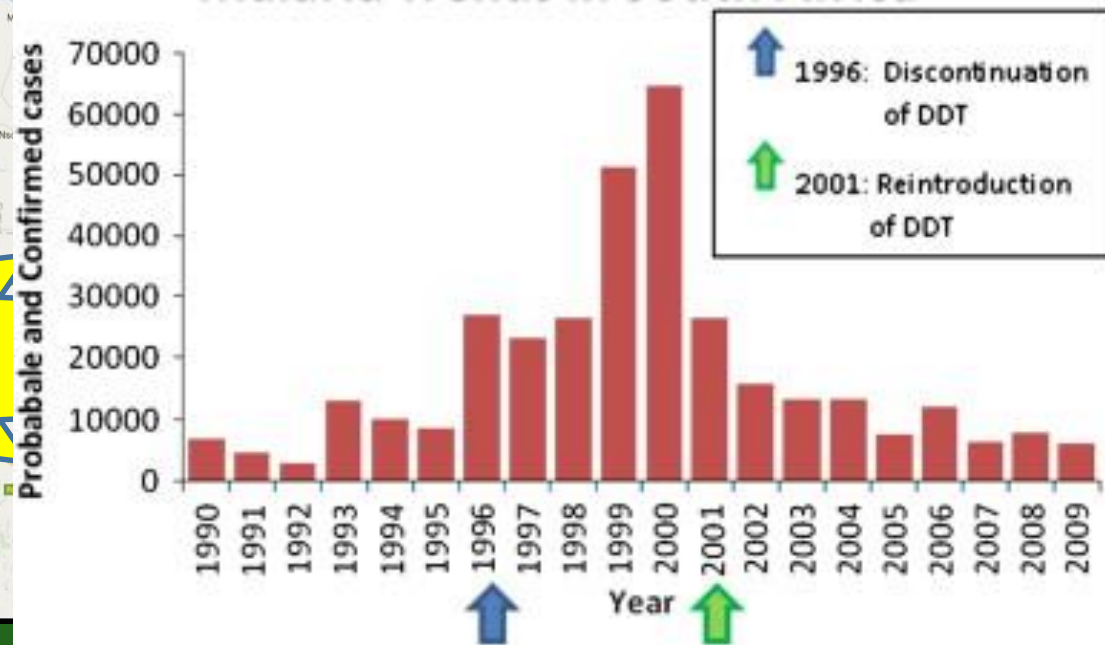
380

(2010年)

ヒト乳汁中に最大140mg/kg lip DDTs
(Bouwman et al., 2006)



Malaria Trends in South Africa



(Moonasar et al. 2012)

Simultaneous presence of DDT and pyrethroid residues in human breast milk from a malaria endemic area in South Africa

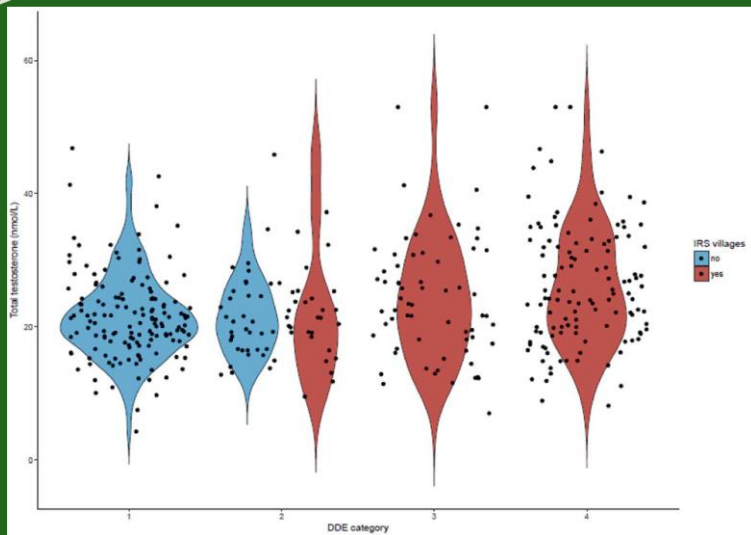
H. Bouwman^{a,*}, B. Sereda^b, H.M. Meinhardt^c



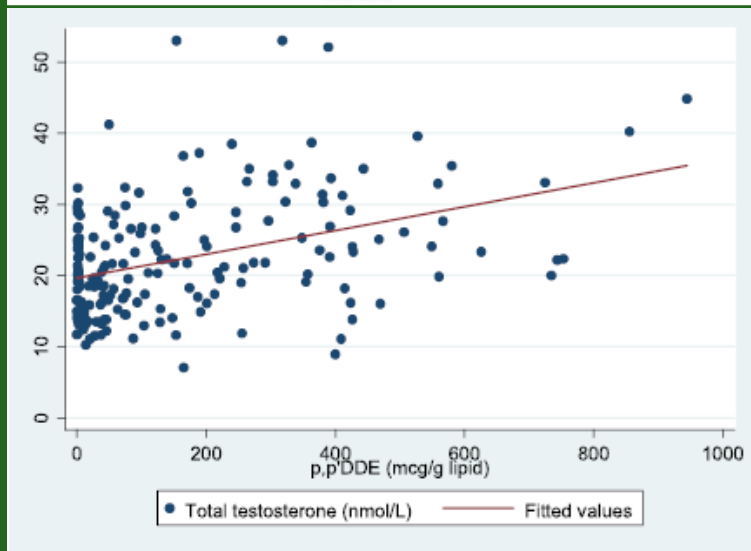
et al. (1990). Exceptionally high concentrations can be found in breast milk such as of a 21-year-old primiparous mother from KwaZulu-Natal, South Africa, whose total DDT (= Σ DDT and Σ DDDE, Σ DDD was not considered) concentration was measured to be $117 \mu\text{g/g}_{\text{lip}}$ (Bouwman et al., submitted for publication) after 381 days of breastfeeding. In this case, at least 2 g of total DDT was transferred from mother to child throughout the 381 days of breastfeeding that was not finished at the time of sampling. This high amount of DDT transferred during the postnatal phase together with the prenatal exposure indicates serious risk of long-lasting adverse health effects. Evidence for adverse health effects has been discussed elsewhere (Bouwman et al., 2006, 2011; Eskenazi et al., 2009; Longnecker et al., 2001).

DDTのヒト健康への影響は?

Bornman et al. 2018 Environmental International Vol. 113, pp 281-289



血中DDT濃度とテストステロン（男性ホルモン）濃度の間には正の相関



詳しい影響は分からないが、性ホルモンの調整に影響を与えている可能性

ケミカルハザードの難しいポイント

- ケミカルハザードにはリスクとベネフィットが存在する
- 一方、バイオハザードにはベネフィットは存在しない！



Bio Hazard Control

vs

Chemical Hazard

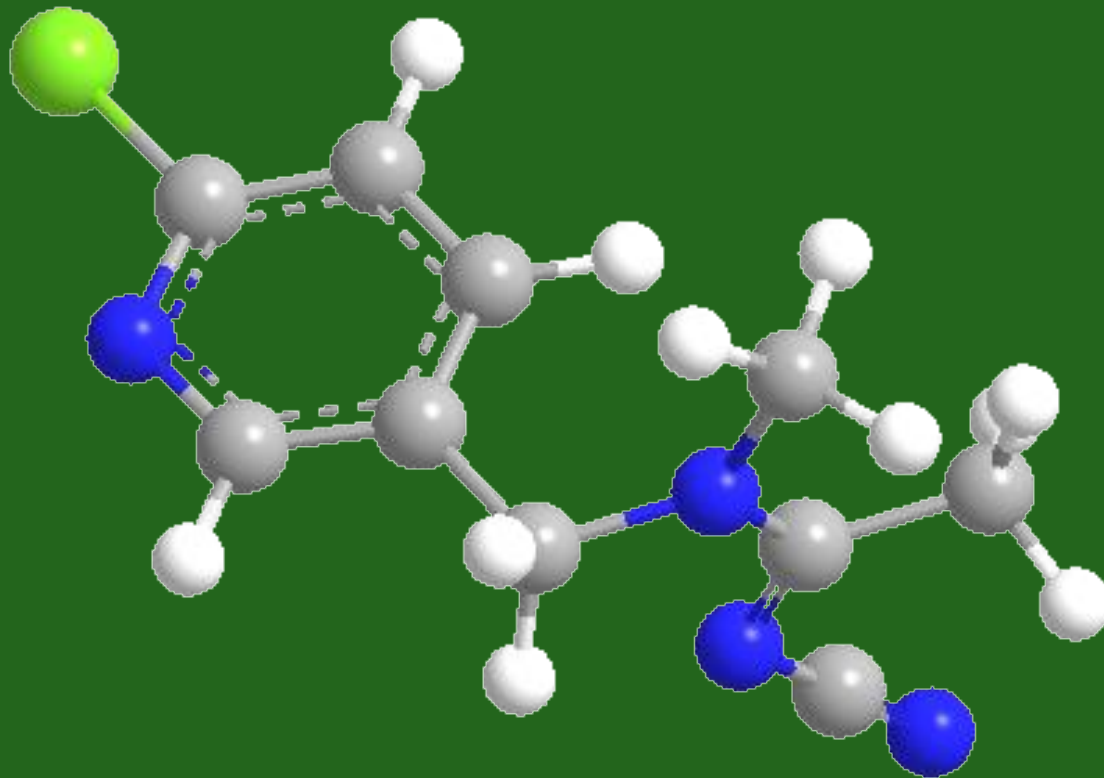


鳥類の卵殻の薄化

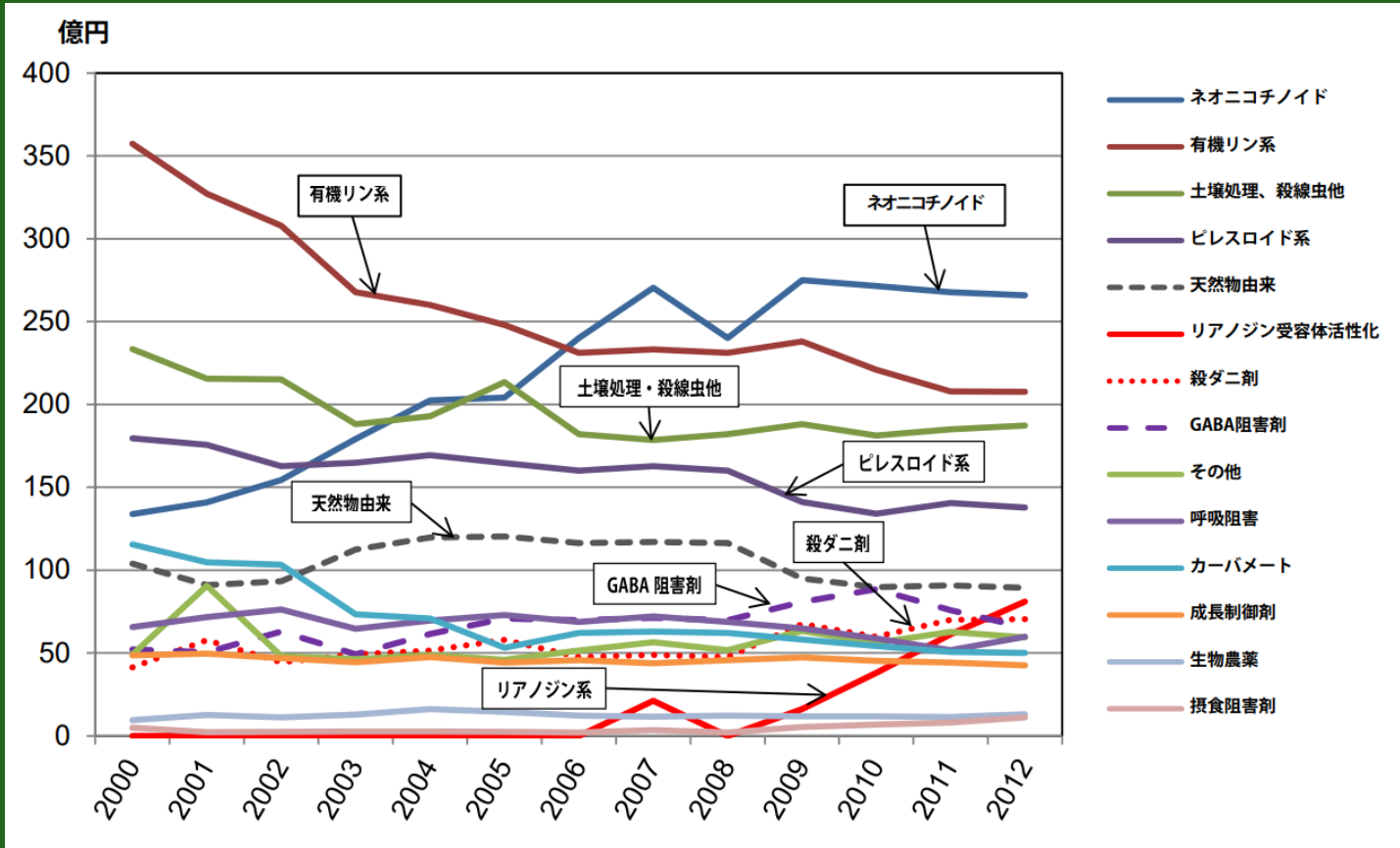
- 影響が比較的わかりやすい
- 社会的な関心が大きい
- 多くの知見・研究成果が得られている
- 診断法が充実している

- 影響が目に見えにくく分かりにくい
- よって、社会的関心が薄い
- 評価すべき化学物質の数が多すぎる
- 慢性影響や多世代影響は不明

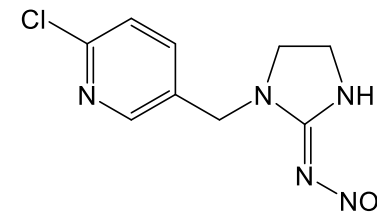
我々は日常生活でどの程度
農薬(ネオニコチノイド)に曝露されているのか？



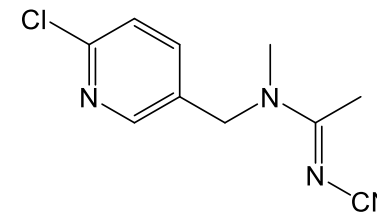
ネオニコチノイド系殺虫剤



- 特に2000年以降、有機リンやカーバメートに代わり使用量が増加。(1998年には6億USDの売上)
- ニコチンに構造が類似することから、ニコチンに似た毒性作用を示すと考えられている。
- ニコチン様アセチルコリン受容体のアゴニスト



Imidacloprid

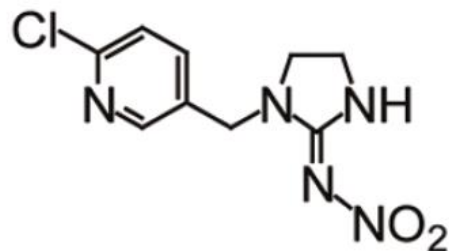


Acetamiprid

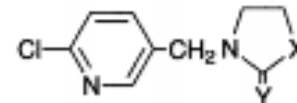
浸透系殺虫剤(Systemic insecticides): revolution in plant protection



Shinzo Kagabu



imidacloprid (1991)



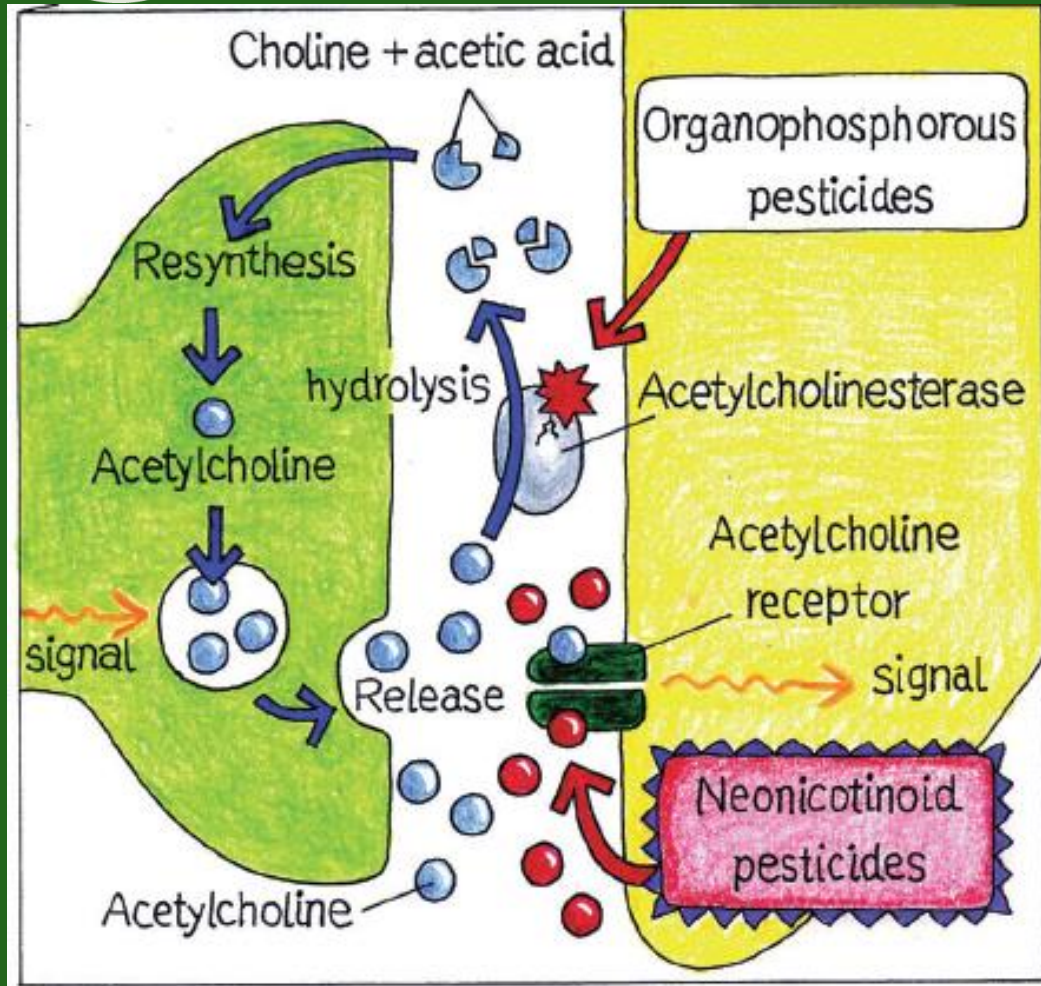
Compd:	49	50	51	52	53
X:	NH	NH	NH	NH	NH
Y:	O	NH	CHCN	CHCO ₂ Et	C(CN) ₂
LC ₉₀ :	1000	1000	inactive	inactive	40
Compd:	54	55	56	1	57
X:	NH	NH	NH	NH	S
Y:	NCN	NCO ₂ R	NSO ₂ R	NNO ₂	NCN
LC ₉₀ :	0.32	40	40	0.32	0.32

a) See the notes in Table 1.

Professor Shinzo Kagabu received the 2010 American Chemical Society International Award for Research in Agrochemicals in recognition of his discovery of imidacloprid (IMI) and thiacloprid, which opened the neonicotinoid era of *systemic* pest management.

(Tomizawa & Casida, 2010, DOI:10.1021/jf103856c)

ネオニコチノイドは虫の神経伝達をかく乱する。



他の殺虫剤とは標的分子が異なる。

★殺虫剤抵抗性に重要！！

- ニコチンの毒性と類似
- ネオニコチノイド: アセチルコリン受容体
- 有機リン, カーバメート: アセチルコリンエステラーゼ
- DDT, ピレスロイド: Na^{2+} チャネルを阻害
(軸索における神経伝達をかく乱)

浸透系殺虫剤

ネオニコチノイドによる種子処理および葉面処理



- 浸透系殺虫剤.
- 米国では、90%のトウモロコシ、50%の大豆が種子処理された状態で出荷されている。
- また、葉面処理剤としても用いられている。
- その性質から、食材を洗っても取り除く事が出来ない。

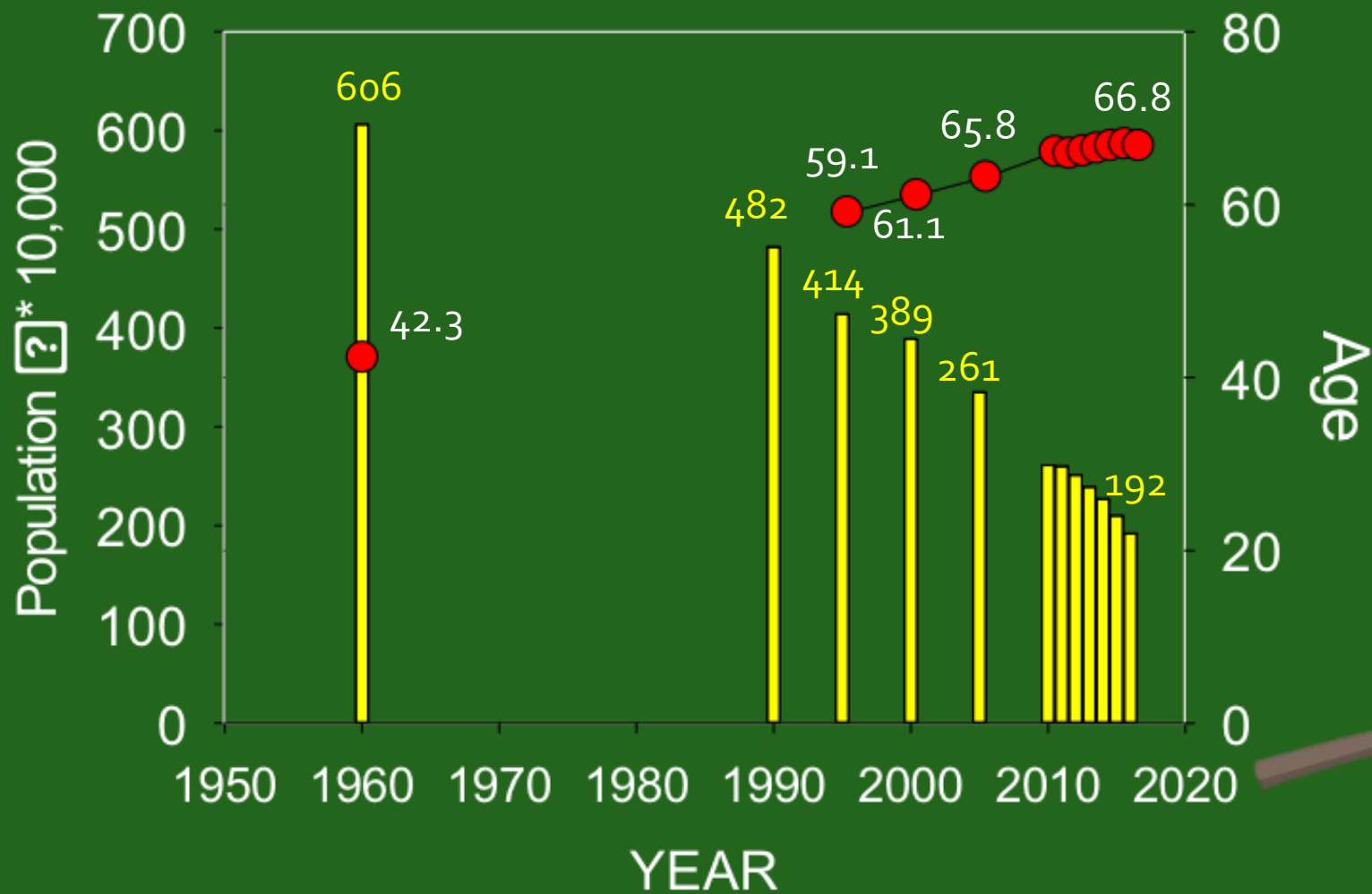


後は農地に撒くだけ！

簡単！



Aging of agricultural workers in Japan



ネオニコチノイド系殺虫剤の非ターゲット生物種への影響

CCD: Colony Collapse Disorder



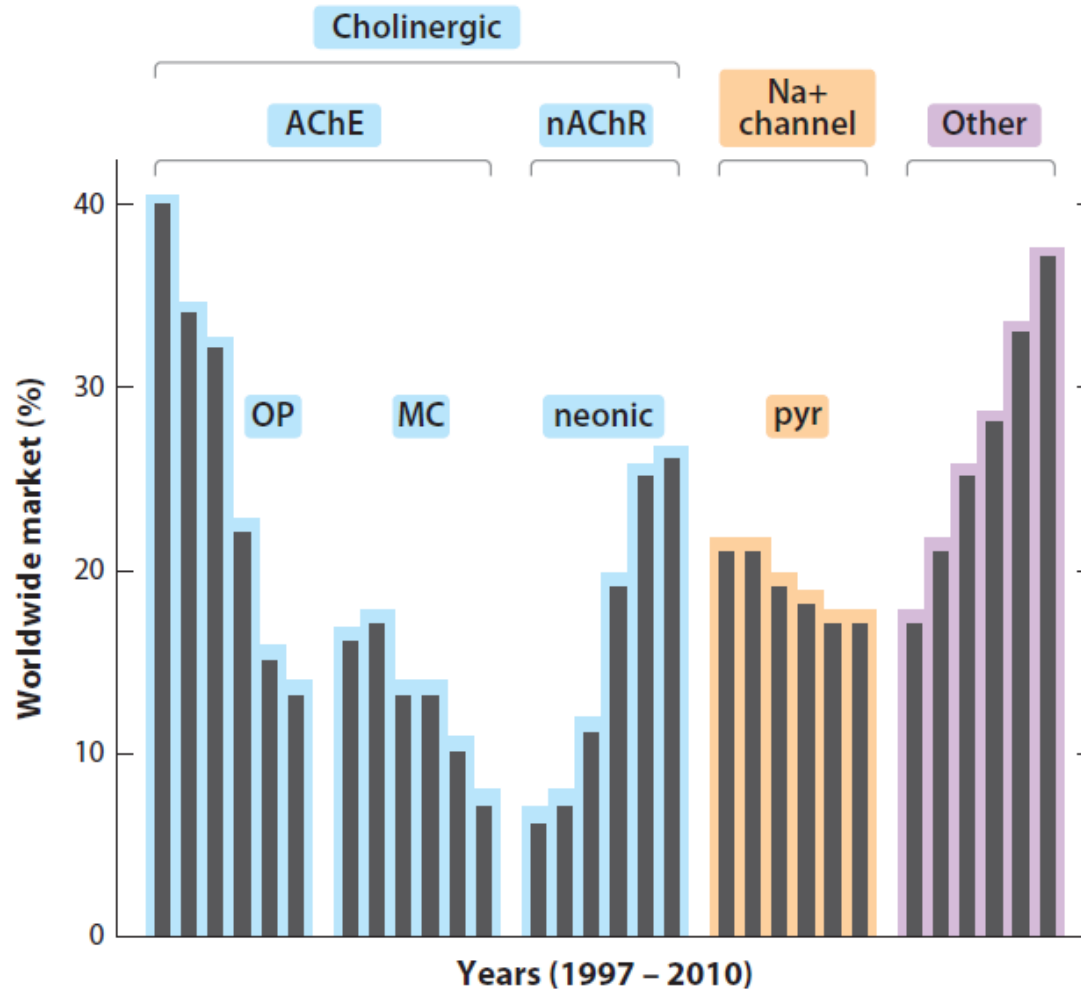
もしも、ハチが地球上から姿を消せば、我々人類は4年間しか生き延びる事が出来ないだろう。
ハチは食糧生産としての受粉者として重要な役割を果たしている事をもっと理解しなければならない。



ミツバチに対するネオニコチノイドの毒性

Pesticide	®	Use	LD50 (ng/honeybee)	Toxicity index relative to DDT
DDT	Dinocide	insecticide	27000	1
Amitraz	Apivar	insecticide / acaricide	12000	2
Coumaphos	Perizin	insecticide / acaricide	3000	9
Tau-fluvalinate	Apistan	insecticide / acaricide	2000	13.5
Methiocarb	Mesurool	insecticide	230	117
Carbofuran	Curater	insecticide	160	169
λ -cyhalothrin	Karate	insecticide	38	711
Deltamethrine	Decis	insecticide	10	2700
Thiamethoxam	Cruise	insecticide	5	5400
Fipronil	Regent	Insecticide	4.2	6475
Clothianidine	Poncho	Insecticide	4.0	6750
Imidacloprid	Gaicho	Insecticide	3.7	7297

The final column expresses the toxicity relative to DDT. (Source: Bonmatin, 2009)



Source: Casida and Durkin, 2013 doi: 10.1146/annurev-ento-120811-153645

Figure 4

Changes in use of insecticide classes between 1997 and 2010 showing decreases for organophosphates (OPs), methylcarbamates (MCs), and pyrethroids (pyr) and increases for neonicotinoids (neonic) and other compounds. Abbreviations: AChE, acetylcholinesterase; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor. Data shown for the years 1997, 2000, 2002, 2005, 2008, and 2010 from T.C. Sparks (personal communication) are similar to those from his coauthored paper (95).

Imidacloprid 2010
World production:
20,000 tonnes

(**DDT** peak-use
80,000 tonnes in
1959)



NNsの各国の規制

•EU

2013年にクロチアニジン、イミダクロプリド、チアメトキサムの使用が暫定的に規制。2019年からは、これら3種の屋外使用を禁止すると決めている。

•フランス下院

2018年9月1日からネオニコチノイド5種（3種＋アセタミプリド、チアクロプリド）を使用禁止。

•米国

2016年メリーランド州でネオニコチノイド系農薬の使用禁止。

•カナダ

2018年8月クロチアニジンとチアメトキサムについて、3年から5年をかけて屋外使用を禁止する方針。

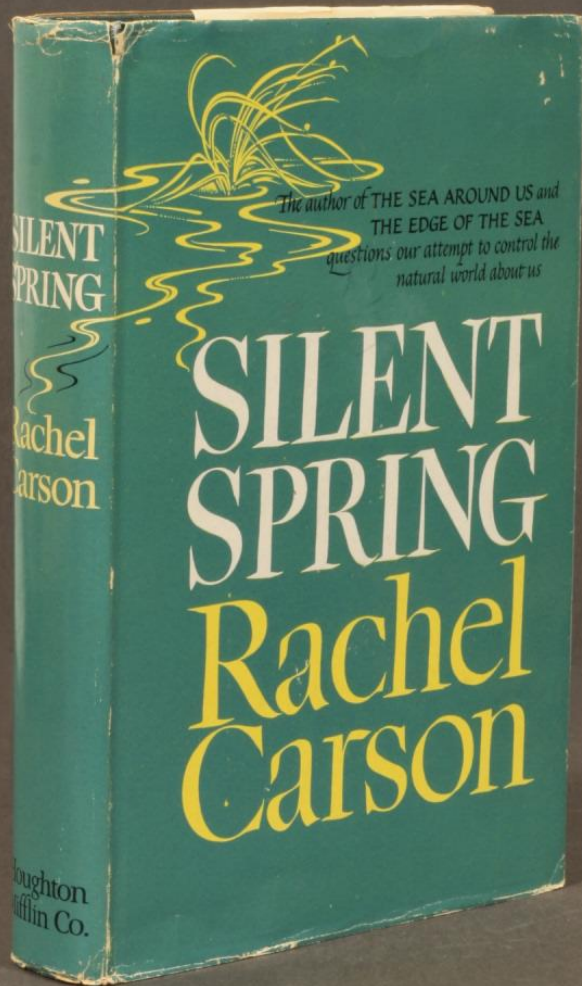
•日本

アセタミプリドとクロチアニジンの残留基準値を大幅に引き上げ。かぶ類の葉では、0.02 ppmから40 ppmに(2000倍)。チアメトキサム、イミダクロプリドも緩和（ただし、コーデックス基準に準拠）。ニテンピラムは低減。

Rachel Carson's prediction



1962



The world of systemic insecticides is a weird world, surpassing the imaginings of the brothers Grimm — perhaps most closely akin to the cartoon world of Charles Addams. It is a

ELIXIRS OF DEATH

33

world where the enchanted forest of the fairy tales has become the poisonous forest in which an insect that chews a leaf or sucks the sap of a plant is doomed. It is a world where a flea bites a dog, and dies because the dog's blood has been made poisonous, where an insect may die from vapors emanating from a plant it has never touched, where a bee may carry poisonous nectar back to its hive and presently produce poisonous honey.

実際にペットのダニ・ノミ駆除には フィプロニルやイミダクロプリドが使用





NNs Contamination in honey

2017

Science
AAAS

REPORT

A worldwide survey of neonicotinoids in honey

E. A. D. Mitchell^{1,2,*}, B. Mulhauser², M. Mulot^{1,†}, A. Mutabazi^{3,‡}, G. Glauser³, A. Aebi^{1,4}

+ See all authors and affiliations

Science 06 Oct 2017:

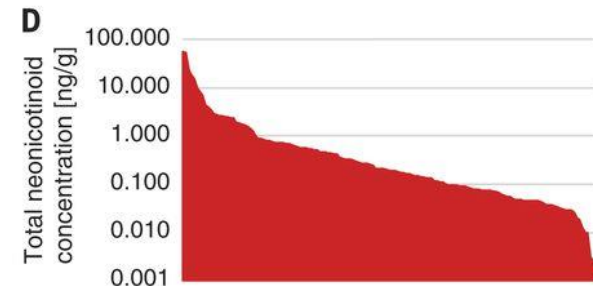
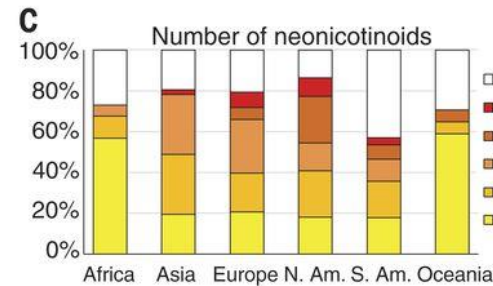
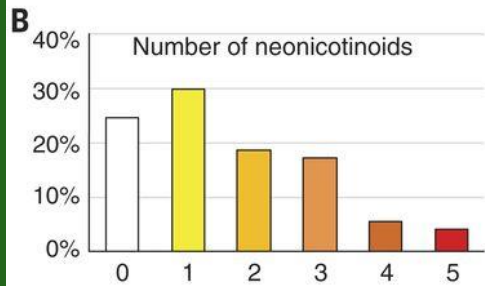
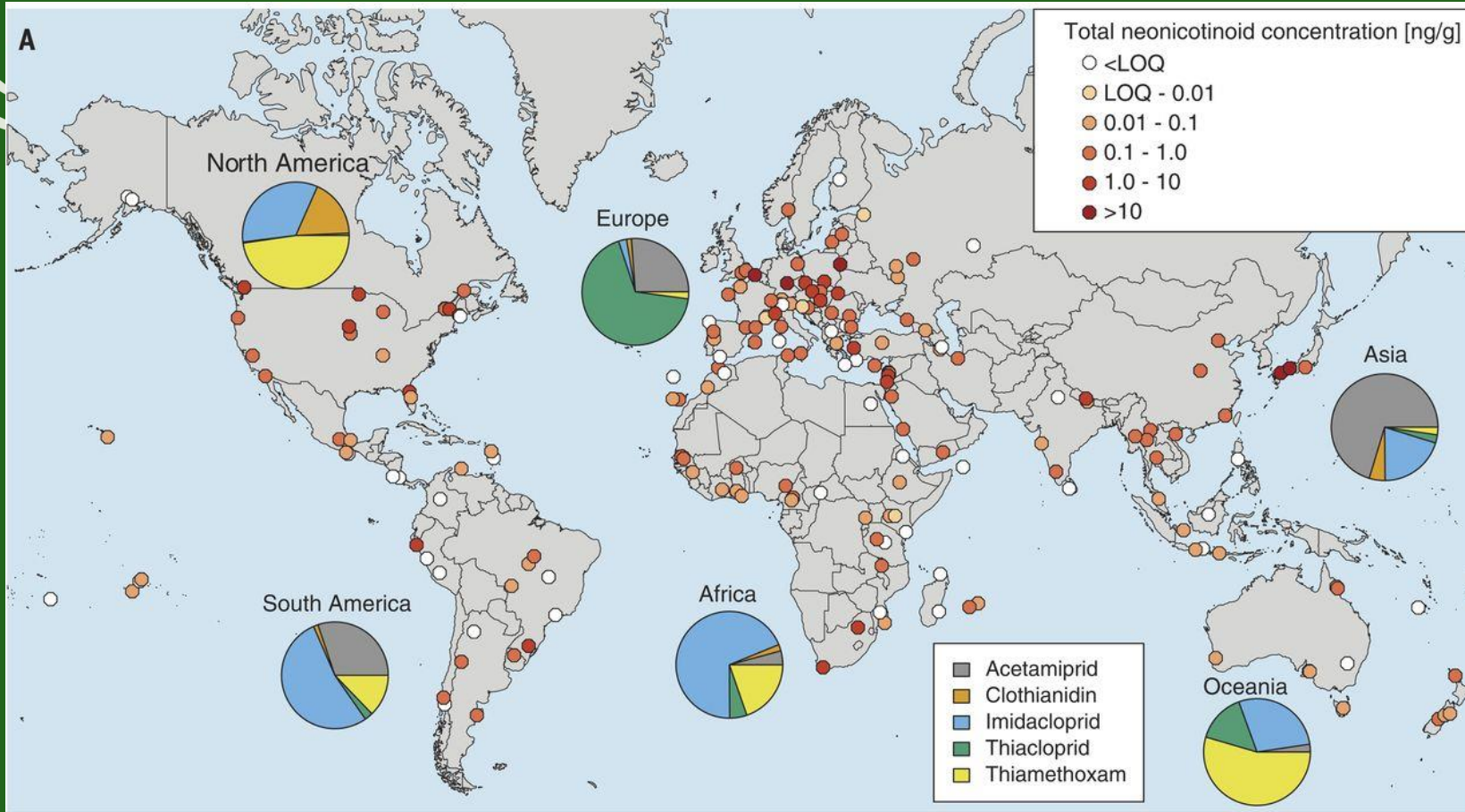
Vol. 358, Issue 6359, pp. 109-111

DOI: 10.1126/science.aan3684



We assessed the global exposure of pollinators to neonicotinoids by analyzing **198 honey samples from across the world**. We found at least one of five tested compounds (acetamiprid, clothianidin, imidacloprid, thiacloprid, and thiamethoxam) **in 75% of all samples**, 45% of samples contained two or more of these compounds, and 10% contained four or five. Our results confirm the exposure of bees to neonicotinoids in their food throughout the world.

Worldwide contamination of honey by neonics.



NNの最大残留基準値(MRL) 国間比較

茶葉

きゅうり

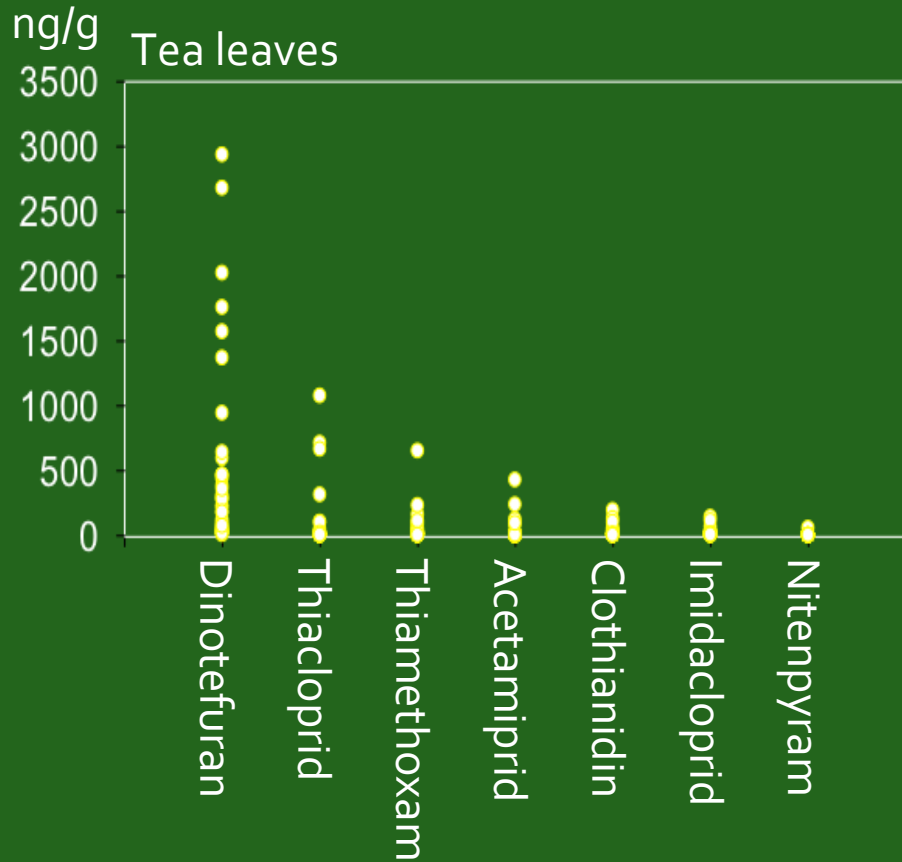
りんご

MRLs (ppm)	JPN	EU	US	CODEX	JPN	EU	US	CODEX	JPN	EU	US	CODEX
Acetamiprid	30	0.1	* 50	-	2	0.3	0.5	0.3	2	0.7	1	
Clothianidin	50	0.7	* 50	0.7	2	0.02	0.06	0.02	1	0.5	0.5	0.5
Imidacloprid	10	0.05	-	-	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5
Nitenpyram	10				5	-	-	-	0.5	0.01		
Thiacloprid	30				1	-	-	-	2	0.3	0.3	0.7
Thiamethoxam	20	20	* 50	20	0.5	0.5	0.2	0.5	0.3	0.3	0.2	0.3
Dinotefuran	25				2	-	0.5	0.5	0.5	0.01		

* Only for imported teas

★キュウリのClothianidinのMRLは日本とEUで100倍違う

日本のお茶中(葉)に含まれるネオニコチノイド



Toxicology Reports 5 (2018) 744-749

Contents lists available at ScienceDirect

Toxicology Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxrep

Contamination by neonicotinoid insecticides and their metabolites in Sri Lankan black tea leaves and Japanese green tea leaves

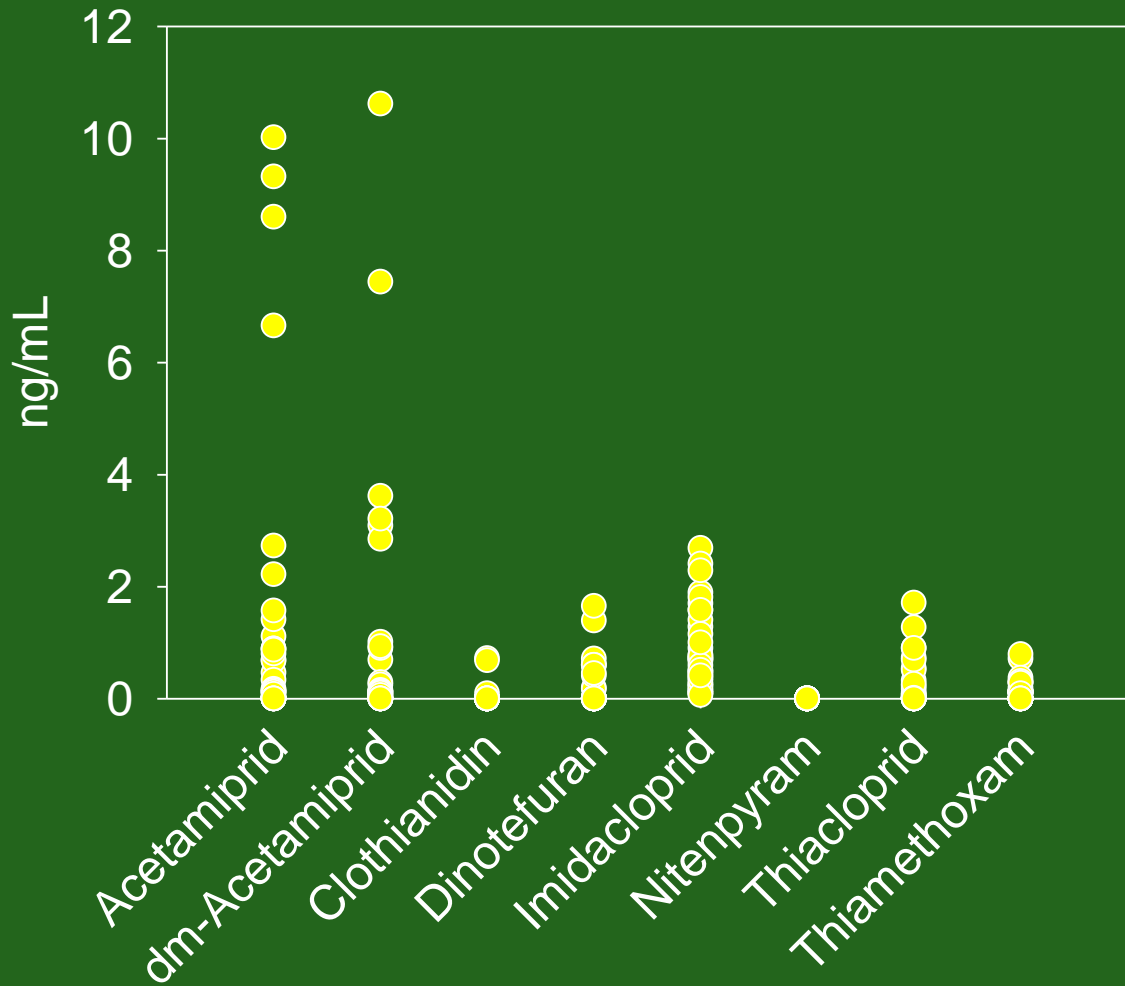
Yoshinori Ikenaka^{a,b,*}, Kazutoshi Fujioka^{f,1}, Tomonori Kawakami^c, Takahiro Ichise^a, Nesta Bortey-Sam^a, Shouta M.M. Nakayama^a, Hazuki Mizukawa^d, Kumiko Taira^e, Keisuke Takahashi^g, Keisuke Kato^g, Koji Arizono^h, Mayumi Ishizuka^a

Check for updates

MRLs ($\mu\text{g/g}$)	JPN	EU
Acetamiprid	30	0.1
Clothianidin	50	0.7
Imidacloprid	10	0.05
Nitenpyram	10	
Thiacloprid	30	
Thiamethoxam	20	20
Dinotefuran	25	



野菜ジュースに含まれるネオニコチノイド



	Detection frequency (%)	Max (ppb)	Average (ppb)
Acetamiprid	74	10	1.3
Dm-Acetamiprid	63	11	1.0
Clothianidin	8	0.7	0.04
Dinotefuran	26	1.7	0.2
Imidacloprid	100	2.7	0.8
Nitenpyram	0	0	0
Thiacloprid	50	1.7	0.2
Thiamethoxam	53	0.8	0.1
Total	100	21.4	3.7

ネオニコチノイドは健康に危ないのか？

- ①農薬の安全性および危険性（ハザード）評価
- ②リスクとハザードの違い

の理解が重要



■国産茶葉 全てからネオニコを検出 スリランカ産は検出ゼロ



茶摘間近の新芽

北海道大学などの研究チームは、市販の日本産の緑茶の茶葉とボトル茶飲料の全てからネオニコチノイド系農薬を検出したと専門誌に発表した。一方、スリランカ産の茶葉からは全く検出されず、国内でネオニコチノイド系農薬が多く使われている可能性がある」と指摘している。研究チームは、推定摂取量は一日摂取許容量（ADI）より低いと推定しているが、代謝物質の毒性はまだよく分かっていないという。有機栽培や無農薬の茶葉を選んだり、ペットボトルの茶を過度に飲まない方が無難なようだ。

日本茶が危ない！

人を凶暴にし、子宮ガンをつくるネオニコチノイド系殺虫剤が、日本の茶葉から多量に、ペットボトルのお茶からはすべて検出され、市販のお茶に危険性があることが明確にわかりました。

調査したのは北海道大学などの研究チーム。文部科学省などから資金援助を受けて実験を行い、論文をインターネットの専門媒体に発表しました。

ネオニコチノイド系殺虫剤は世界中で使用されていますが、子宮への発ガン性、胎児への影響、神経毒性などが指摘され、使用禁止や制限に踏み切る国や地域が増えています。残留性が高くて使用回数を減らせるので「減農薬」として用いられ、多くの農産物に多量に使用されるようになった日本は、まだ規制の大幅緩和を進めています。

特に心配なのは、お茶。害虫が発生すれば、収穫7日前までなら、害虫ごとにネオニコチノイドを7種類まで使えるので、異常気象で害虫が多く発生したら、多く使われます。

安い茶を多量に輸入する一方で、高価な茶は輸出産業になっているので、茶葉や製品へのネオニコチノイド残留量は詳しく調べられています。しかし、輸出を促進するためのデータなので、市販茶の残留実態はわかりませんでした。

ネオニコチノイド(チアクロプリド)による子宮がん

- 根拠となっているデータ :

2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

表 38 子宮の腫瘍性病変の発生頻度

投与群	0 ppm	25 ppm	50 ppm	500 ppm	1,000 ppm
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮腺腫	0	0	1	1	2
子宮腺癌	6 [§]	3	3	14 [*]	18 ^{**}

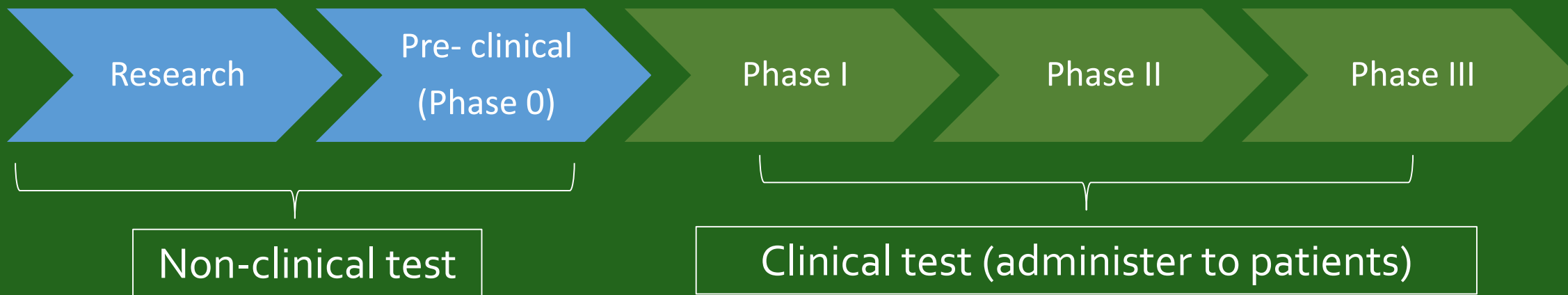
§ : p<0.01 (Peto 検定) 、 * : p<0.05、 ** : p<0.01 (Fisher 直接確率検定)

- 500 ppm以上の投与濃度で有意に子宮腺癌の発生頻度が増加
- これは、**毎日30 mg/kgの摂取量**で観察されたもの。
- 60 kgのヒトだと、**毎日1.8 g**ものチアクロプリドを2年間食べる必要
- なお、塩の摂取量は1日 10 g である

どの様に安全性を確保しているのか？

- 農薬はヒトが摂取することを前提として散布されている。
- しかし、毒性試験をヒトに実施する事は出来ない。
- **農薬と医薬品の重要な違い！**

Flow chart of toxicity test of medicine



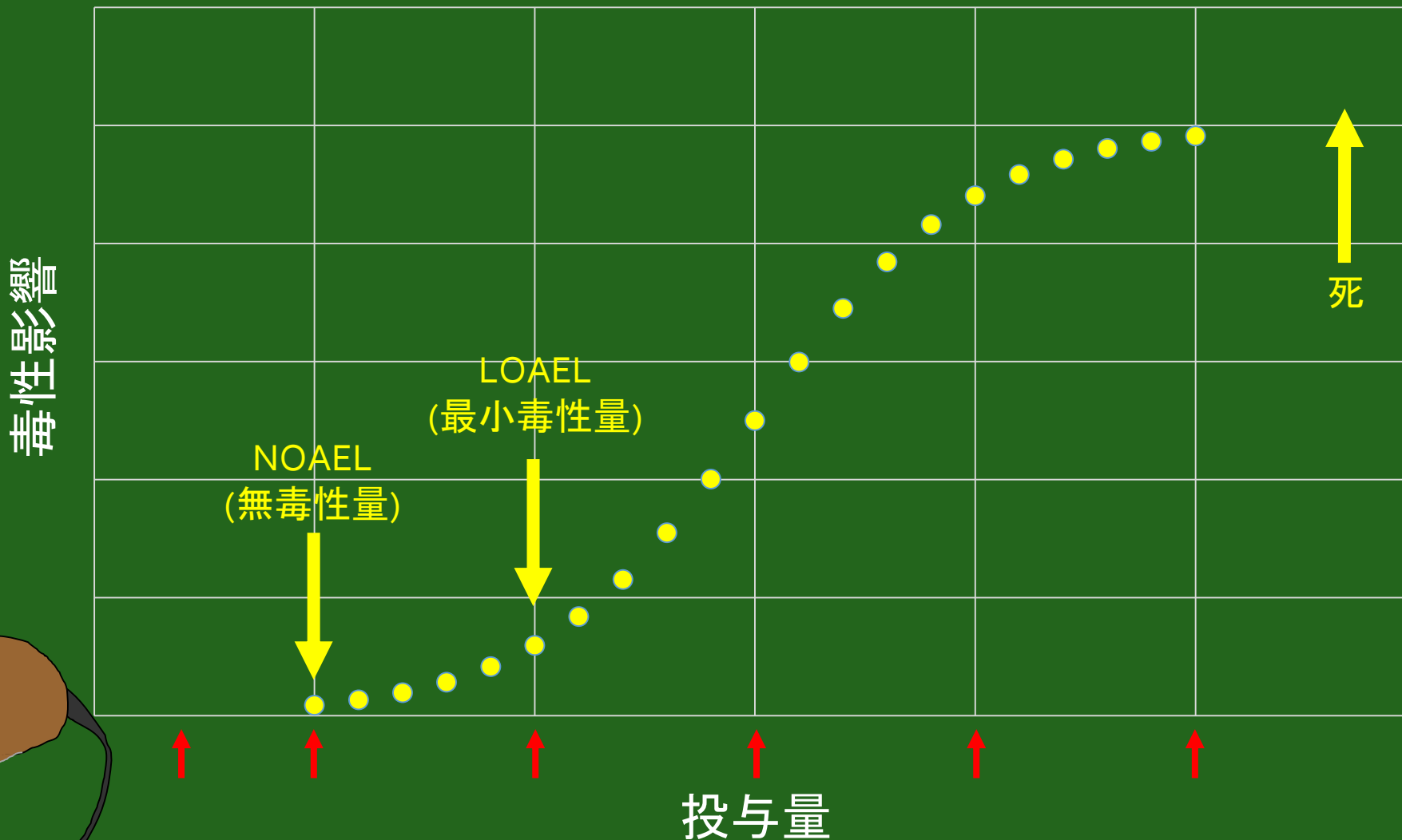


NOAEL : 無毒性量
ADI : 許容1日摂取量



- NOAEL (無毒性量) : 動物実験によって得られた毒性が出ない曝露量。
- $ADI = NOAEL \times \text{安全係数}$ (よく 1/100 が用いられる)

NOAEL : 無毒性量



農薬の毒性と残留性に関する試験

1. 急性毒性試験（経口、経皮、吸入）：ラット	11. 変異原性試験：微生物、マウス
2. 刺激性試験（皮膚、眼）：ラット、ウサギ	12. 繁殖毒性試験：ラット
3. 皮膚感作性試験：モルモット	13. 催奇形性試験：ラット、ウサギ
4. 免疫毒性試験：必要に応じ実施	14. 生体機能影響試験（薬理試験）
5. 神経毒性試験（急性、90日）：ラット	15. 代謝試験（動物、植物）
6. 発達神経毒性試験：ラット（EPA）	16. 水中分解試験
7. 遅発性神経毒性試験：ニワトリ	17. 水産動植物影響試験
8. 90日反復経口投与試験：ラットなど	18. 農薬の正常・安定性・分解試験
9. 1か年慢性毒性試験：ラットなど	19. 水質汚濁試験
10. 長期発がん性試験：ラット、マウス	20. 残留試験（農作物、土壌）

農林水産省の農薬毒性試験指針に従い実施する
作業者、消費者＋作業者、環境、ヒト＋環境

★殺虫剤は、開発から市販に至るまでに10年に亘る歳月と数10億円の経費を要する



イミダクロプリドの農薬評価書

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイミダクロプリド（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をイミダクロプリド及び6-クロロピリジル基を有する代謝物とした。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.057 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。


また、イミダクロプリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験並びにマウスを用いた急性毒性試験の10 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

各NNのADIとその試験概要・試験結果


Neonicotinoids	ADI (mg/kg/day)	Tox test	Toxicity
Acetamiprid	0.071*	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	肝細胞肥大(♂)、 体重増加抑制(♀)
Clothianidin	0.097	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	卵巣間質腺過形成
Imidacloprid	0.057	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	甲状腺コロイド内硬質沈着増加
Nitenpyram	0.53	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	体重増加抑制
Thiacloprid	0.012	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	甲状腺濾胞上皮細胞肥大、 網膜萎縮
Thiamethoxam	0.018	2世代繁殖試験(ラット)	腎臓尿管上皮硝子滴沈着
Dinotefuran	0.22	1年間慢性毒性試験(イヌ)	体重増加抑制(♀)

- 同じカテゴリーの殺虫剤であるにも関わらず、その毒性は様々。
- 発達神経毒性試験は義務付けられていない。

ネオニコチノイドは哺乳類には無害は間違い

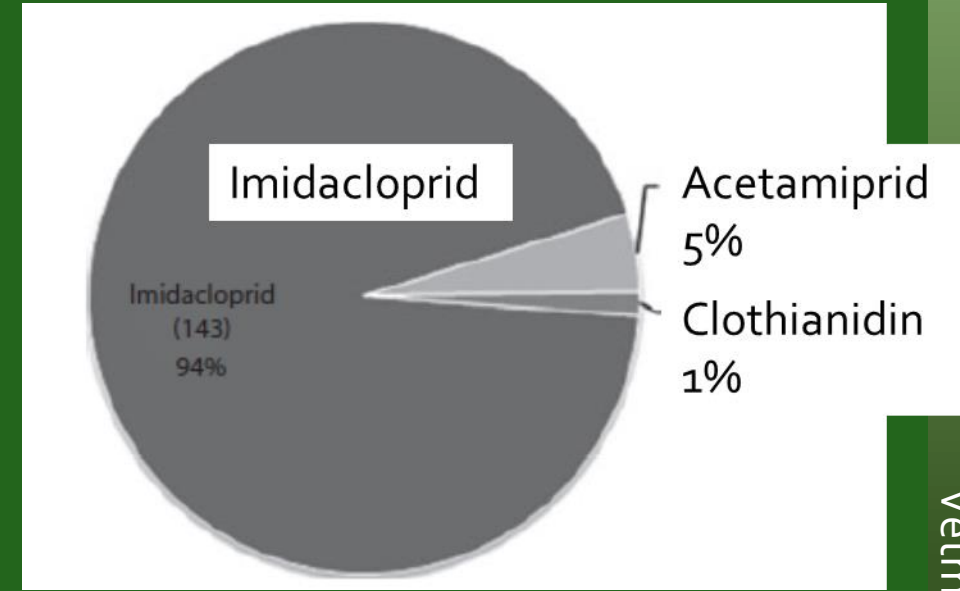
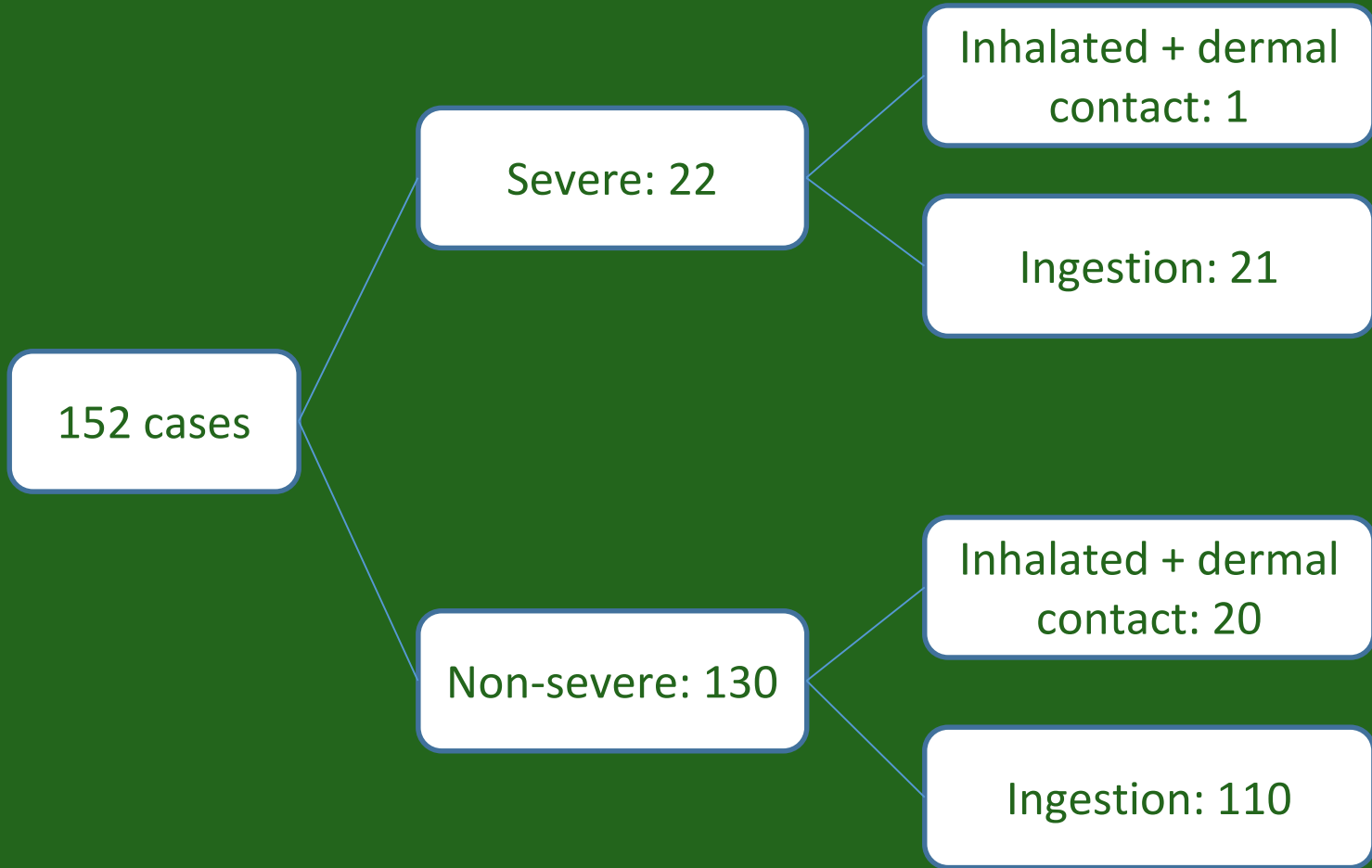


ネオニコチノイドは100%安全です。
だって、これまでネオニコチノイドで死んだ人はいないです！



ネオニコチノイドって安全なの？

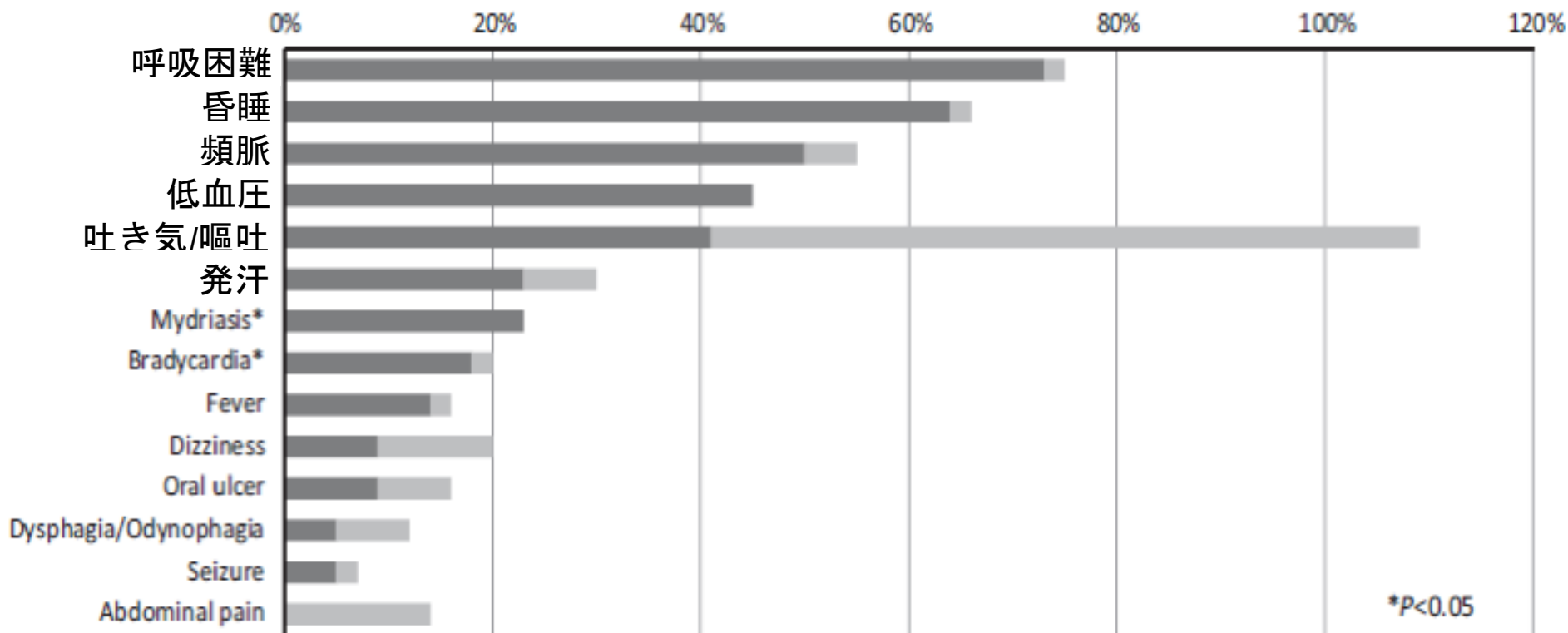
NN 殺虫剤でのヒトの急性中毒例



ネオニコチノイド中毒時のヒトの症状

152人のネオニコチノイド急性中毒例

Pei-Chen Lin et al. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2013



急性中毒症状

呼吸困難

昏睡

頻脈

低血圧

吐き気・嘔吐

発汗

散瞳

*P<0.05

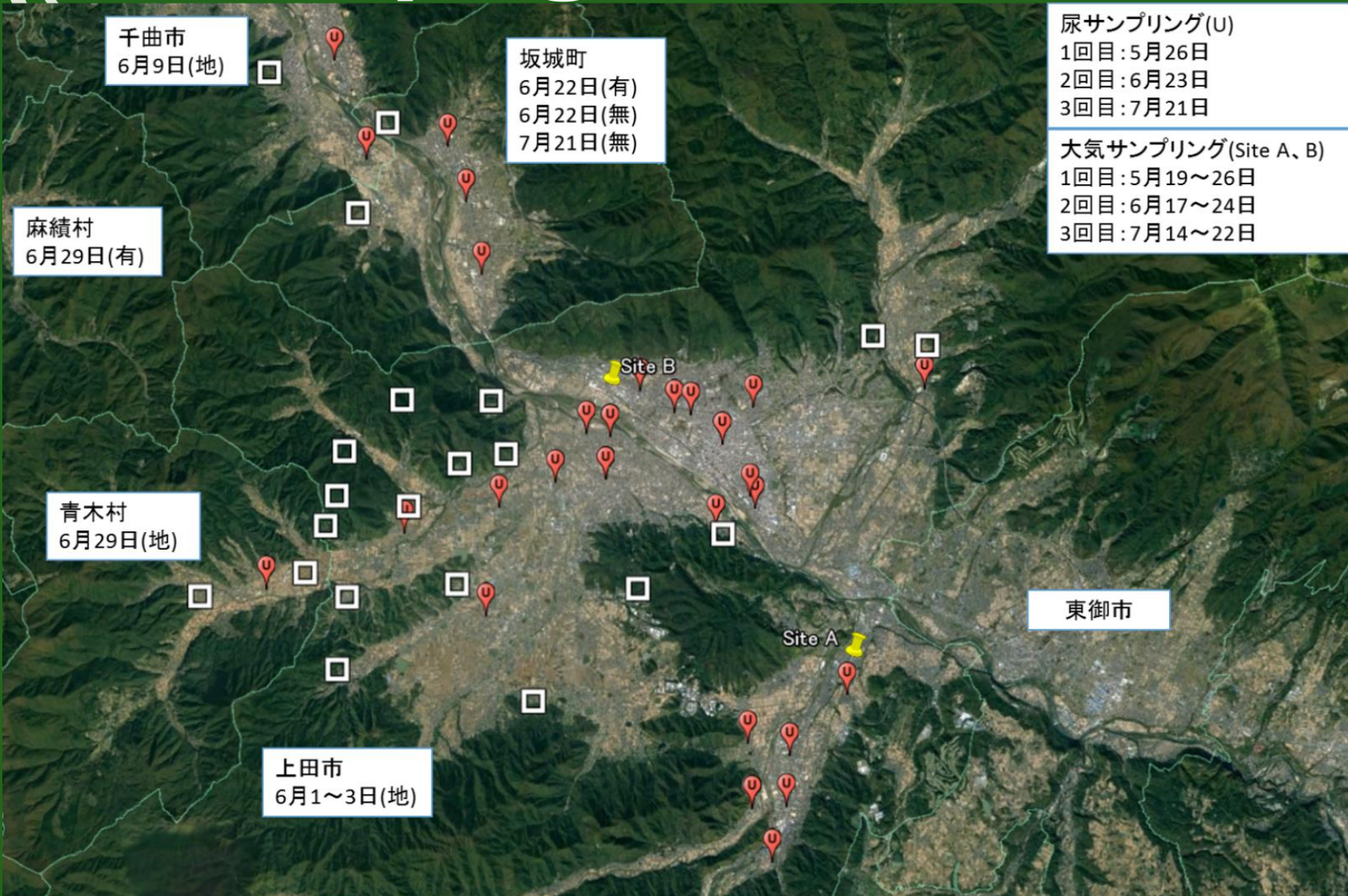
	Abdominal pain	Seizure	Dysphagia/Odynophagia	Oral ulcer	Dizziness	Fever	Bradycardia*	Mydriasis*	Diaphoresis	Nausea/Vomiting	Hypotension*	Tachycardia*	Coma (GCS<8)*	Dyspnea/Apnea*
■ severe	0%	5%	5%	9%	9%	14%	18%	23%	23%	41%	45%	50%	64%	73%
■ non-severe	14%	2%	7%	7%	11%	2%	2%	0%	7%	68%	0%	5%	2%	2%

日本人の曝露レベルはどの程度なのか？

- 特に、幼児・新生児に注目し、その曝露レベルを明らかにする事を試みた。



Sampling area for infants

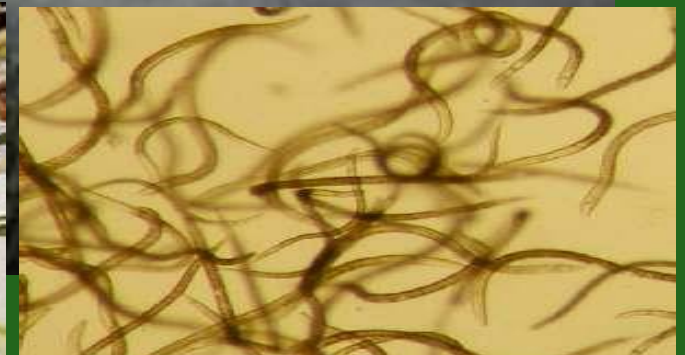


幼児46人 : M23人、F23人
尿の採取日 : 5月、6月、7月
大気の採取日 : 5月19~26日
Site AとB 6月17~24日
 7月14~22日

Control of pine wilt disease by insecticides

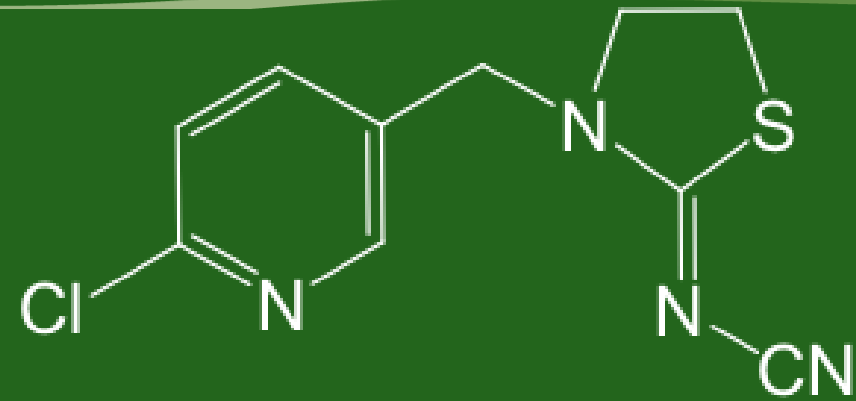


Monochamol alternatus

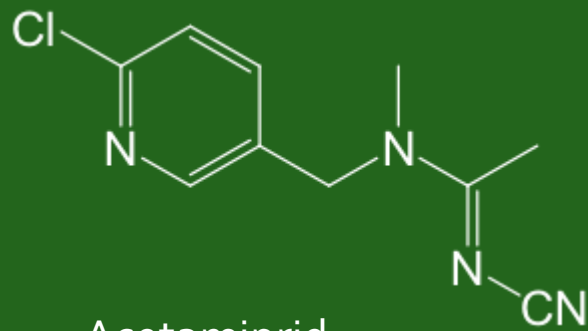


Nematoda
(*Bursaphelenchus xylophilus*)

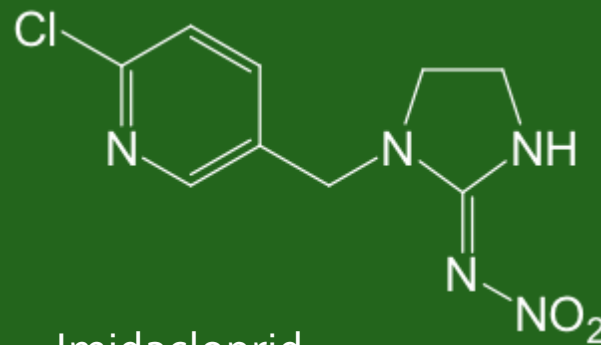
Target NNs in this study



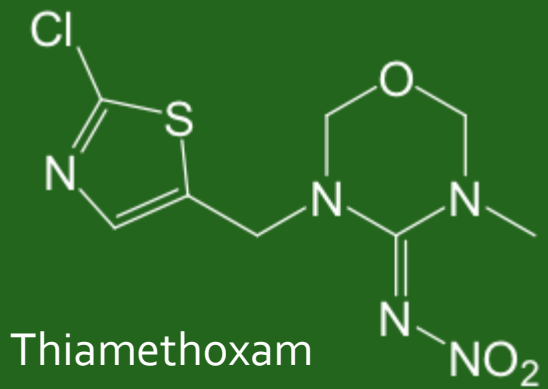
Thiacloprid



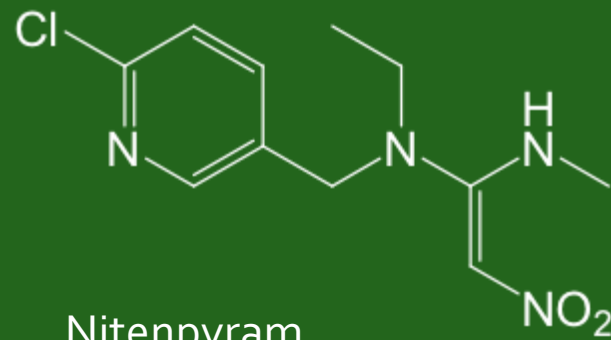
Acetamiprid



Imidacloprid



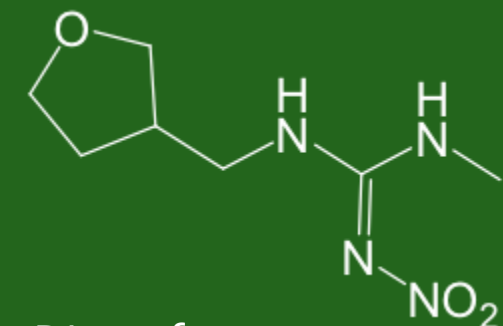
Thiamethoxam



Nitenpyram



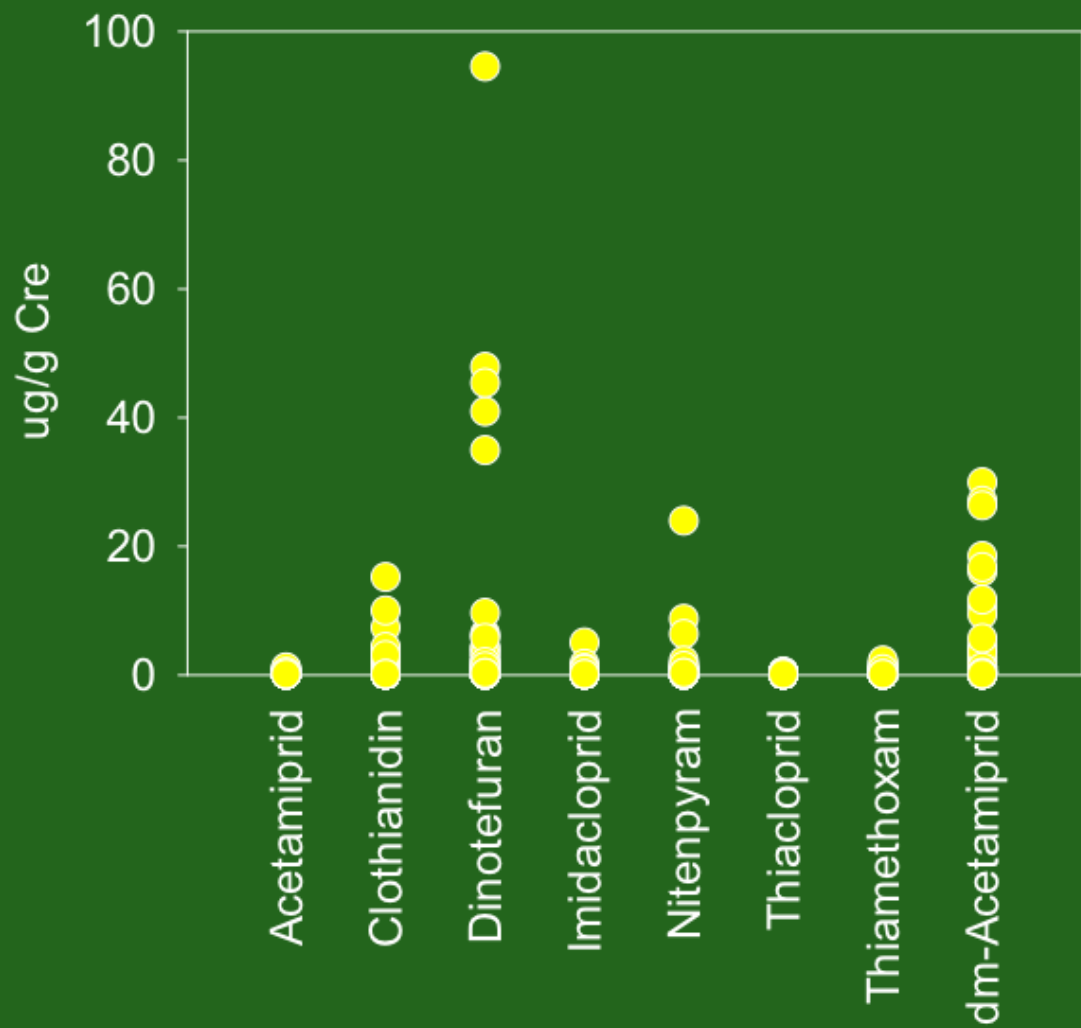
Clothianidin



Dinotefuran

尿中ネオニコチノイドの検出頻度と濃度

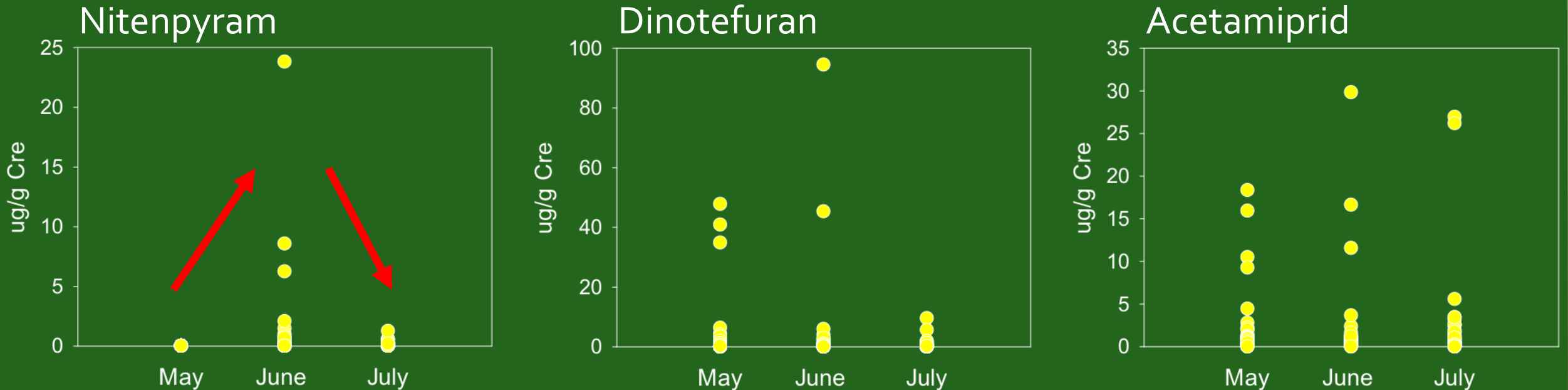
日本人の幼児46人：M₂₃人、F₂₃人



Detection frequency (%)	May	June	July
Acetamiprid	9	11	11
Clothianidin	41	52	49
Dinotefuran	43	54	49
Imidacloprid	13	15	18
Nitenpyram	0	30	27
Thiacloprid	28	30	33
Thiamethoxam	28	37	47
N-dm-Acetamiprid	91	93	87
Total	98	100	100

NNs were detected from almost all the children urine.

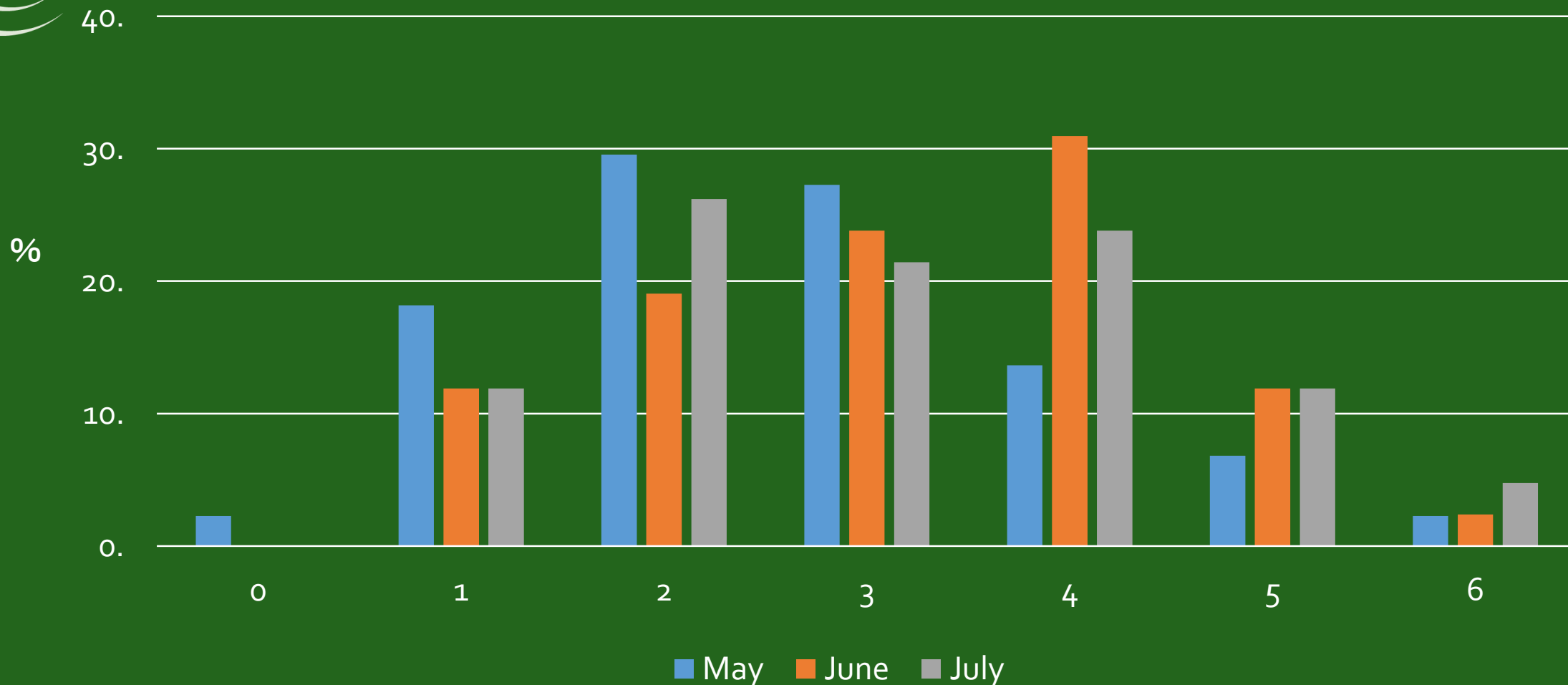
尿中ネオニコチノイド濃度の季節変化



- ニテンピラムの濃度は6月に急激に上昇
- 一方、アセタミプリドやジノテフランは季節を問わず検出された



何種類のネオニコチノイドが検出されたか？

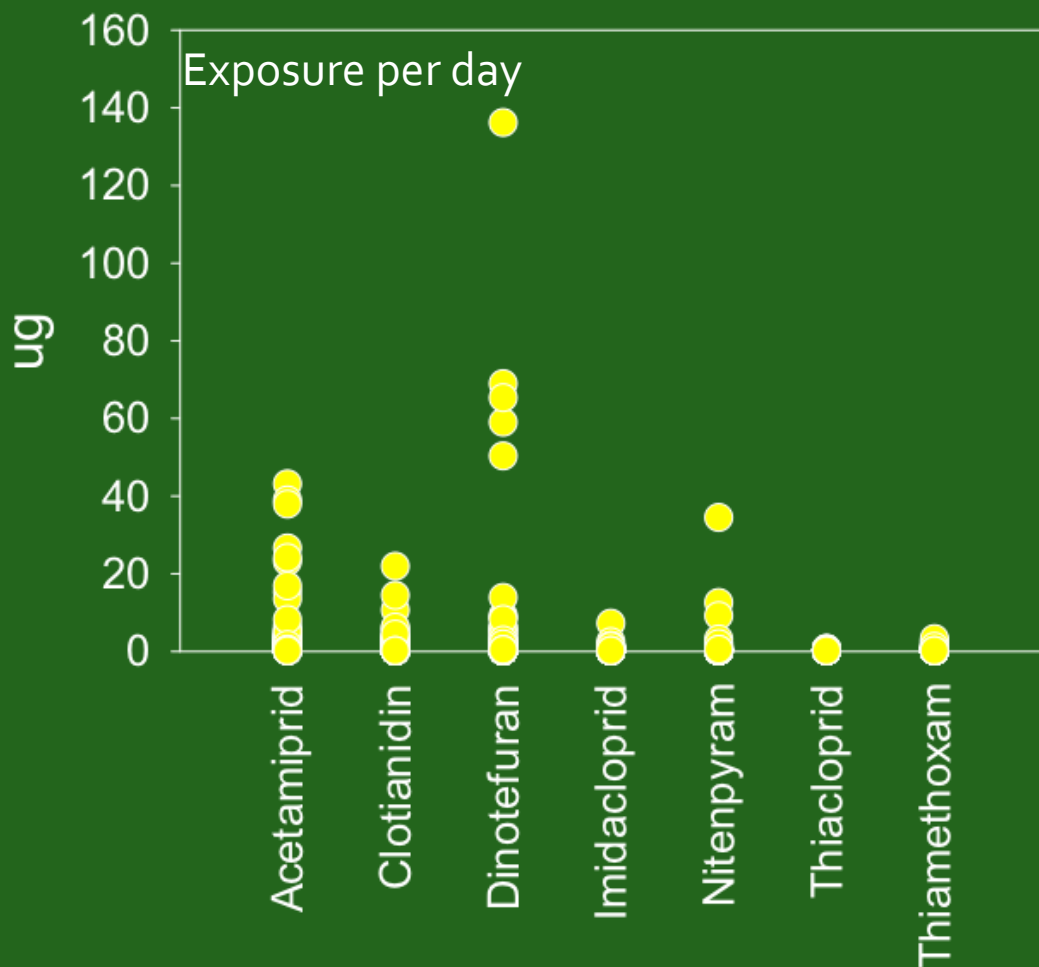


- Many children were exposed to multiple NNs
- Two children were exposed all 6 NNs that we analyzed in this study.

◎ 幼児は1日当たりどの程度ネオニコチノイドを摂取しているのか？

- **1日当たりの曝露量(ng/day)** = Urine NN conc. ($\mu\text{g/g cre}$) \times 0.3 (g cre/day) \times 1.6 (excretion factor) \times 3 (Diurnal variation factor)
- **1日当たりの大気からの曝露量(ng/day)** = Air NN conc. (pg/m^3) \times 8.7 m^3/day (respiration rate for infant)

1日当たりのネオニコチノイド摂取量



Neonicotinoids	May (μg/day)	June (μg/day)	July (μg/day)
Acetamiprid	26	43	39
Clothianidin	6	10	22
Dinotefuran	69	136	14
Imidacloprid	7	1	2
Nitenpyram	0	34	2
Thiacloprid	1	0	0
Thiamethoxam	1	2	3
Total	72	192	52

*本値は概算値であり、過大評価している可能性がある。

- Maximum exposure of total 192 μg/day were observed on June.
- Acetamiprid and Dinotefuran were predominant NNs.



Question

この曝露量は安全?



各NNのADIとその試験概要・試験結果

Neonicotinoids	ADI (mg/kg/day)	Tox test	Toxicity (LOAEL)
Acetamiprid	0.071*	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	肝細胞肥大(♂)、 体重増加抑制(♀)
Clothianidin	0.097	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	卵巣間質腺過形成
Imidacloprid	0.057	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	甲状腺コロイド内硬質沈着増加
Nitenpyram	0.53	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	体重増加抑制
Thiacloprid	0.012	—	—
Thiamethoxam	0.018	2世代繁殖試験(ラット)	腎臓尿細管上皮硝子滴沈着
Dinotefuran	0.22	1年間慢性毒性試験(イヌ)	体重増加抑制(♀)

- 同じカテゴリーの殺虫剤であるにも関わらず、その毒性は様々。
- 発達神経毒性試験は義務付けられていない。

今回、幼児で得られた結果をADIと比較

Neonicotinoids	Max (µg/day)	% ADI	NNs exposed from air (ng/day)
Acetamiprid	43	4.0	0.7
Clothianidin	22	1.5	0.4
Dinotefuran	136	4.1	1.9
Imidacloprid	7	0.8	1.2
Nitenpyram	34	0.4	0.01
Thiacloprid	1	0.3	0.8
Thiamethoxam	3	1.1	0.6
合計	192	1.3	-

- 全てADI以下の曝露レベルであった。
- 大気からの寄与は非常に低い
- 恐らく、飲食物由来が主な曝露源

何故NNは大気からの曝露が少ないの？ ネオニコチノイドの物理化学的性質

Insecticides	Type	Vaper pressure	Water solubility	Soil half life
Thiacloprid	NN	8×10^{-10} Pa	185 mg/L	15.5 days
Acetamiprid	NN	1×10^{-6} Pa	2950 mg/L	3 days
Clothianidin	NN	1.3×10^{-6} Pa	327 mg/L	545 days
fenitrothion	OP	7.2×10^{-3} Pa	38 mg/L	2.7 days

Neonicotinoid Insecticides: Environmental Occurrence in Soil, Water and Atmospheric Particles

- NNs vaper pressure are lower than OPs

蒸気圧 : 10,000,000 times higher (not evaporate)

水溶解度 : 5 times higher



Question

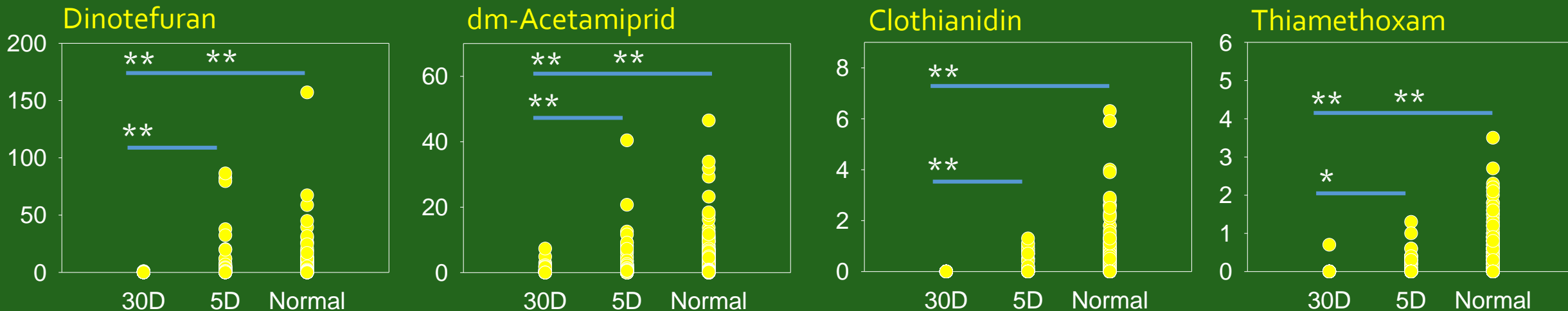
ネオニコの曝露源はどこから？



長谷川浩さんとの共同研究

有機野菜接種による尿中NN濃度の変化

ボランティアを募り、通常食から有機野菜に食事を5日間および1か月間切り替えてもらい、尿を採取した。（通常食n = 393, 5日間n = 238, 30日間n = 60, Total = 691 samples）



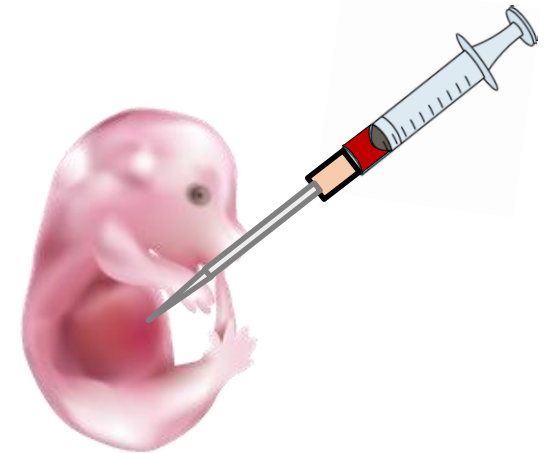
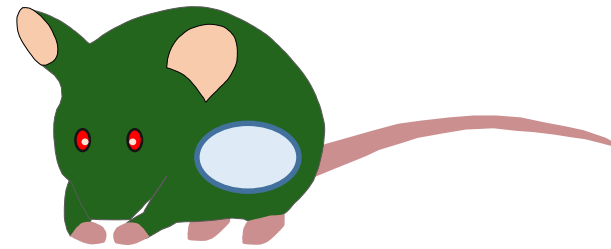
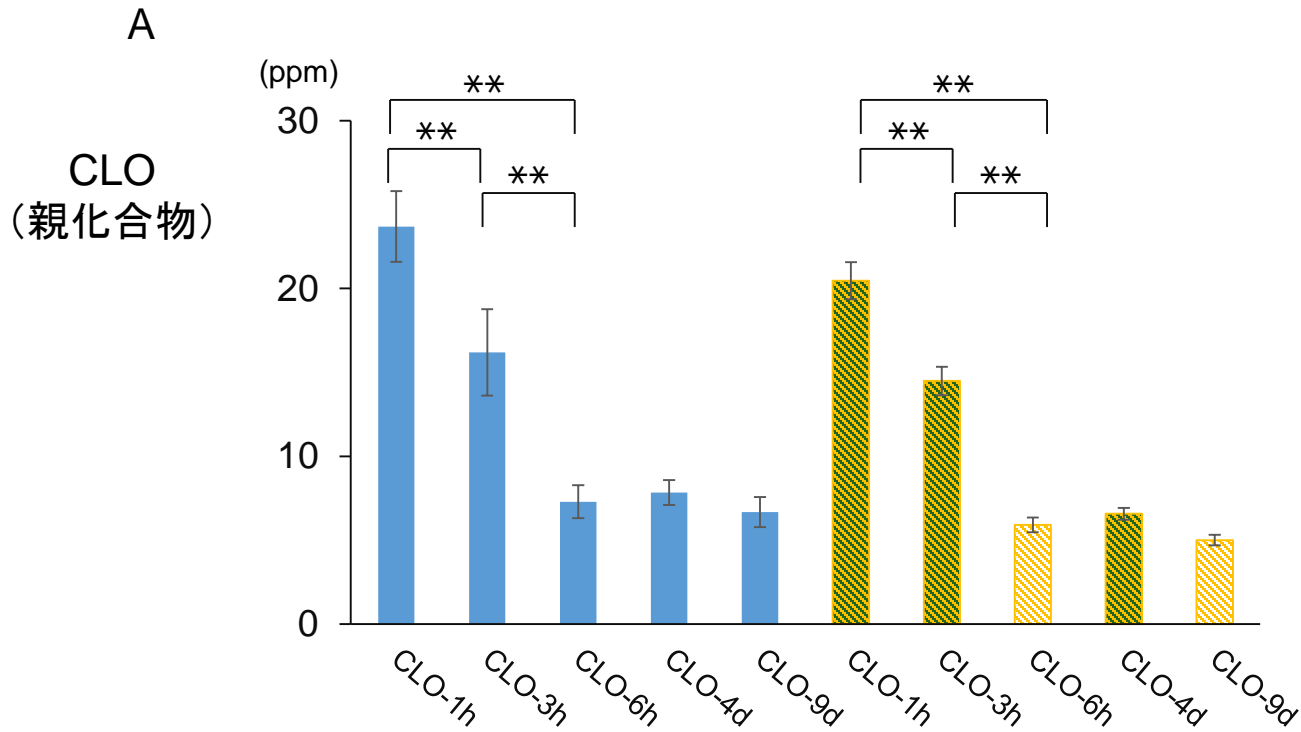
通常食に比べ、30日間有機野菜に変更すると劇的に尿中の濃度が減少。

妊娠マウスへのクロチアニジン投与実験

- 妊娠マウスにクロチアニジンを65 mg/kg/dayで妊娠18.5日に投与。
- 1,3,6時間後および4,9日後にそれぞれ母獣および胎児から採血。
- クロチアニジンおよびその代謝産物の分析。

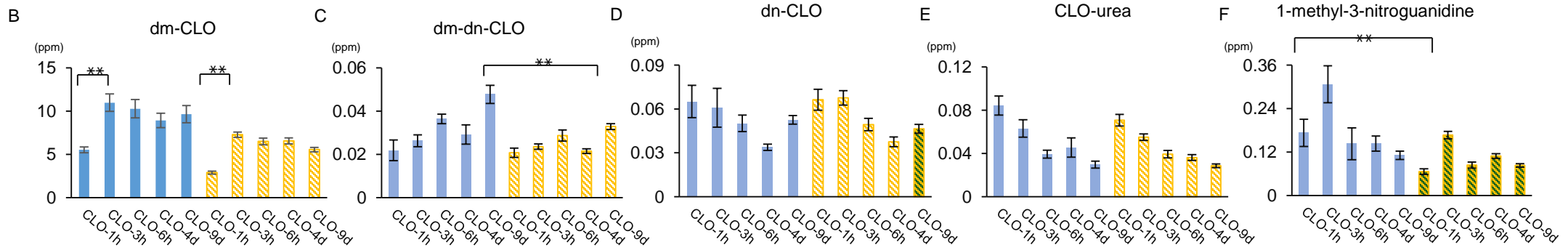


浸透性農薬およびその代謝産物の胎児移行

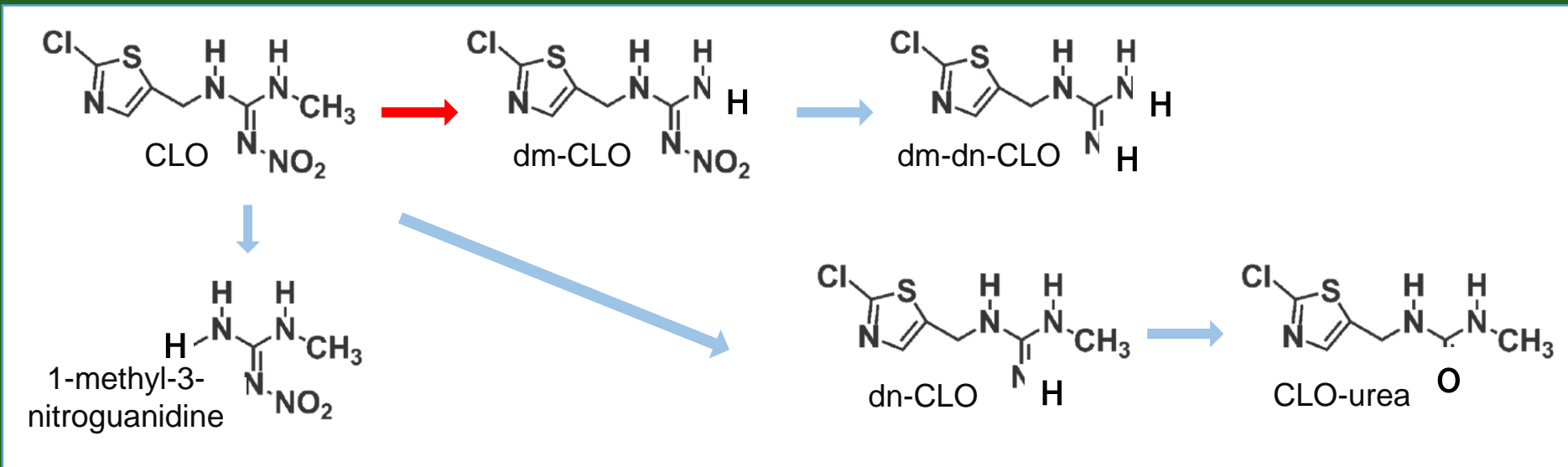


■ dams ■ fetuses

[Ohno *et al.*, 2020, *Toxicol Lett* (Accepted)]



浸透性農薬およびその代謝産物の胎子移行



- ◆胎子においてCLOが検出された →CLOの胎子移行が初めて定量的に確認された
- ◆CLOの検出濃度および動態：母獣≒胎子 →CLOは胎盤関門を極めて迅速に通過する
- ◆CLOの経時的な減少, dm-CLOの増加, 代謝産物の中でdm-CLOの濃度が最も高い
→CLOは体内に入った後, 速やかにデスメチルCLOに代謝される
- ◆dn-CLOが検出された →哺乳類の受容体に対する親和性がより高い代謝産物が生成されることがわかった
- ◆母獣と胎子で検出(曝露)濃度がほぼ同等
→より化学物質に対する感受性の高いとされる胎子への影響が懸念される



Question

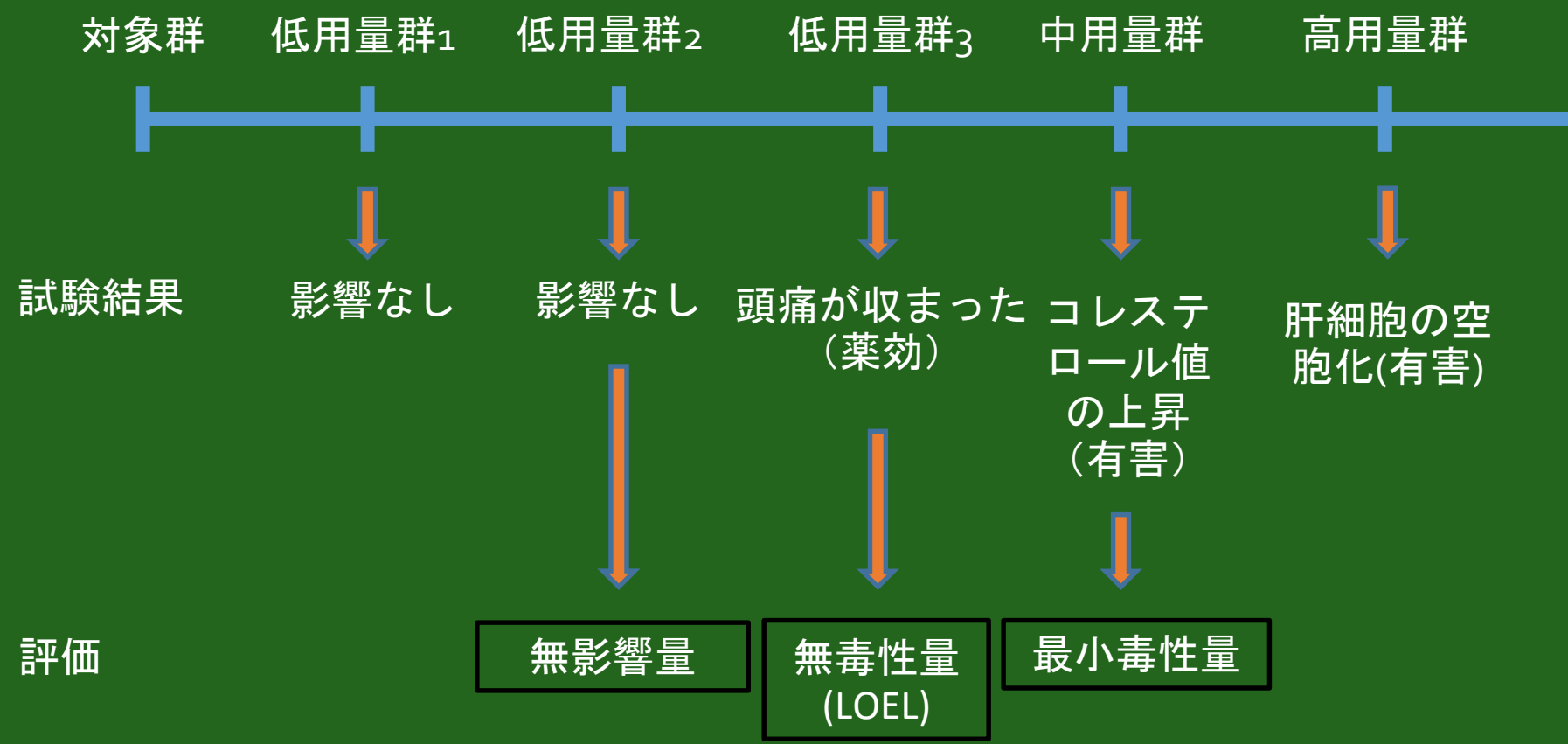
ネオニコチノイドの
無毒性量(NOAEI)や許容1日摂取量(ADI)
は適切か?





NOAELの難しい点：NOEL(無影響量)との違い

頭痛薬を例にとって



ネオニコチノイドのNOAELやADIは本当に適切なのだろうか？

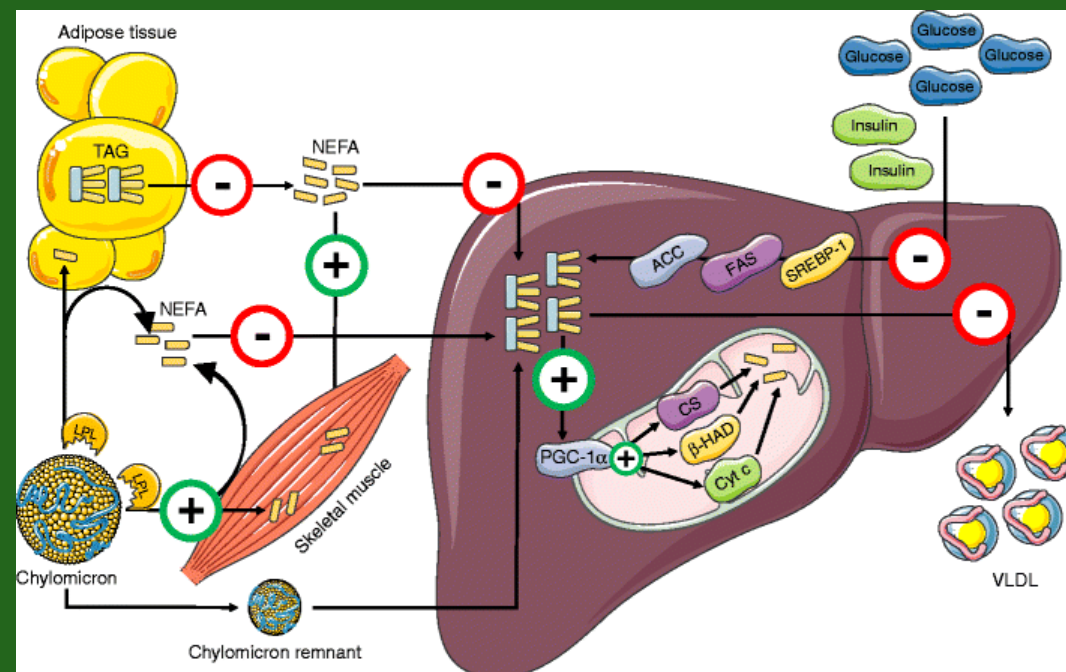
Neonicotinoids	ADI (mg/kg/day)	Toxicity
Acetamiprid	0.071*	肝細胞肥大(♂)、 体重増加抑制(♀)
Clothianidin	0.097	卵巣間質腺過形成
Imidacloprid	0.057	甲状腺コロイド内硬質沈着増加
Nitenpyram	0.53	体重増加抑制
Thiacloprid	0.012	—
Thiamethoxam	0.018	腎臓尿細管上皮硝子滴沈着
Dinotefuran	0.22	体重増加抑制(♀)

ヒトにおける急性中毒の症状	疫学調査で得られた症状
呼吸困難	頭痛
昏睡	全身倦怠
頻脈	動悸/胸痛
低血圧	指振戦
吐き気・嘔吐	近似記憶障害
発汗	発熱
散瞳	筋脱力/痙攣

★ヒトで観察されている中毒症状の多くは、神経症状である。



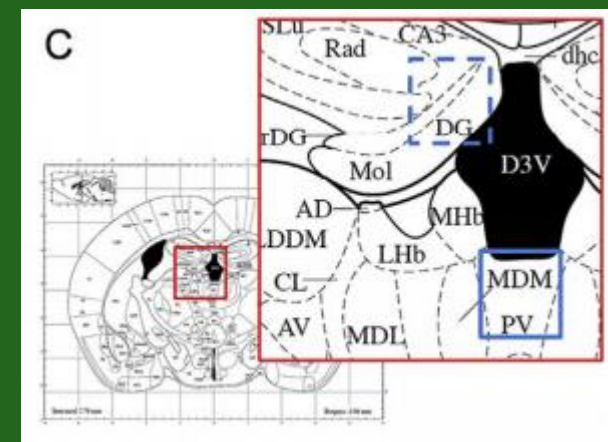
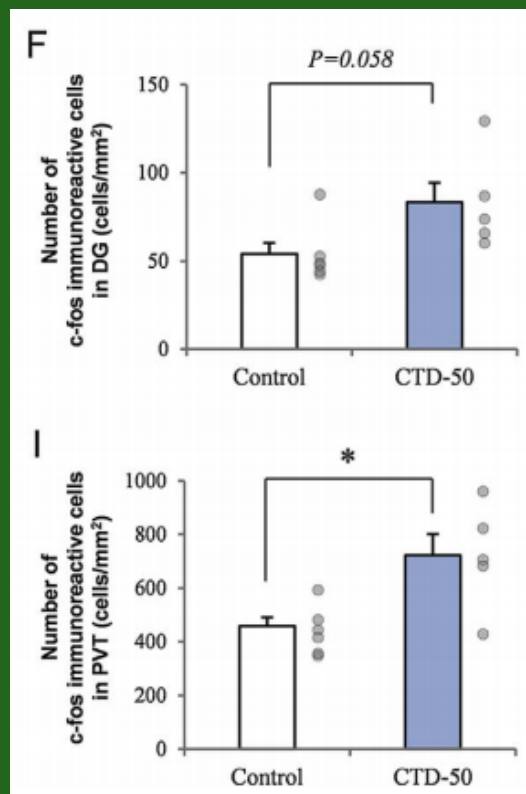
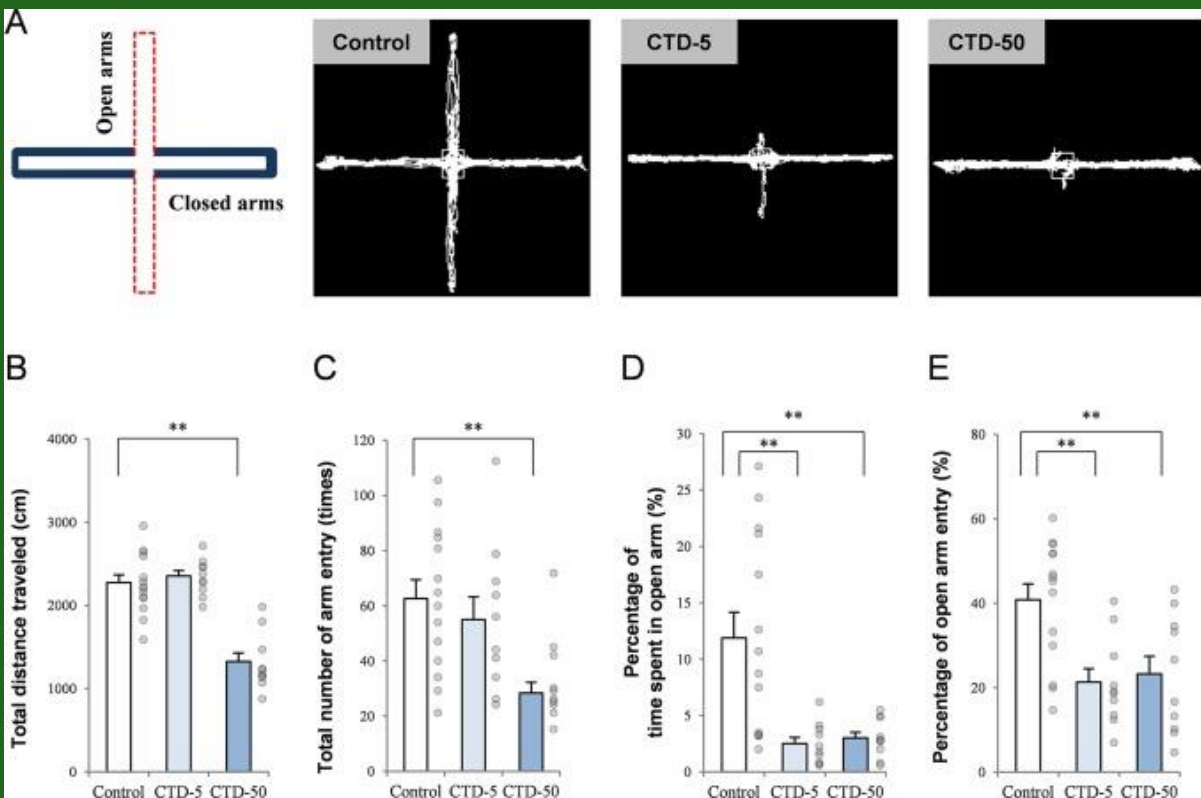
毒性の解釈の多様化 毒性試験の高度化



無毒性量(NOAEL-dose)のクロチアニジンがマウスに神経様症状を与えた。

Hirano et al. Toxicology Letter 2018

Conducted elevated plus maze test

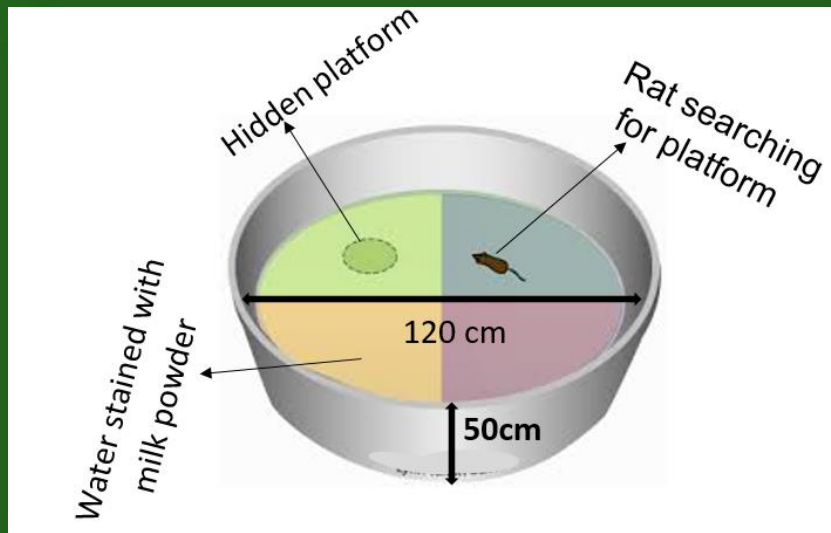


- DG: Hippocampus
- PVT: Paraventricular Thalamic nucleus

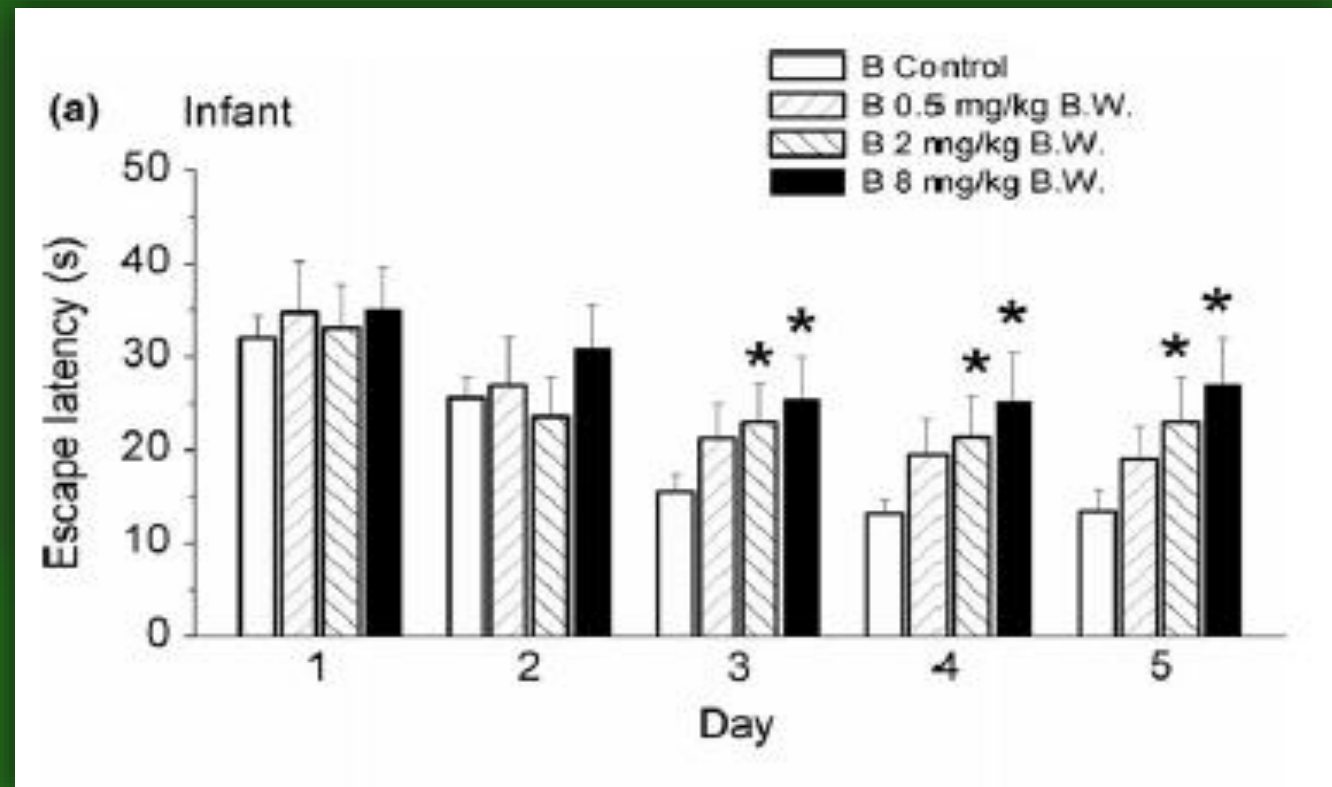
- NOAEL for male mice: **47.2 mg/kg** from 78-week dietary carcinogenicity study
- This study exposed 0, 5 or 50 mg/kg single administration.
- Acutely induce **anxiety-related behavior**. 不安様行動を誘導？

無毒性量(NOAEL-level)のイミダクロプリドがマウスの学習能力に影響を与えた。

Murat Kara et al. Int J Exp Pathol 2015



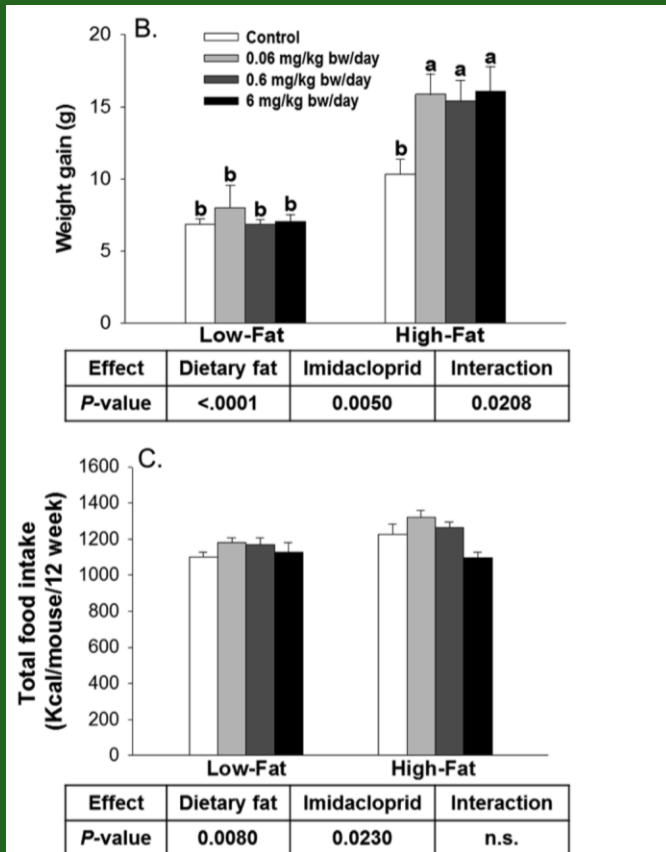
Morris water maze learning performance



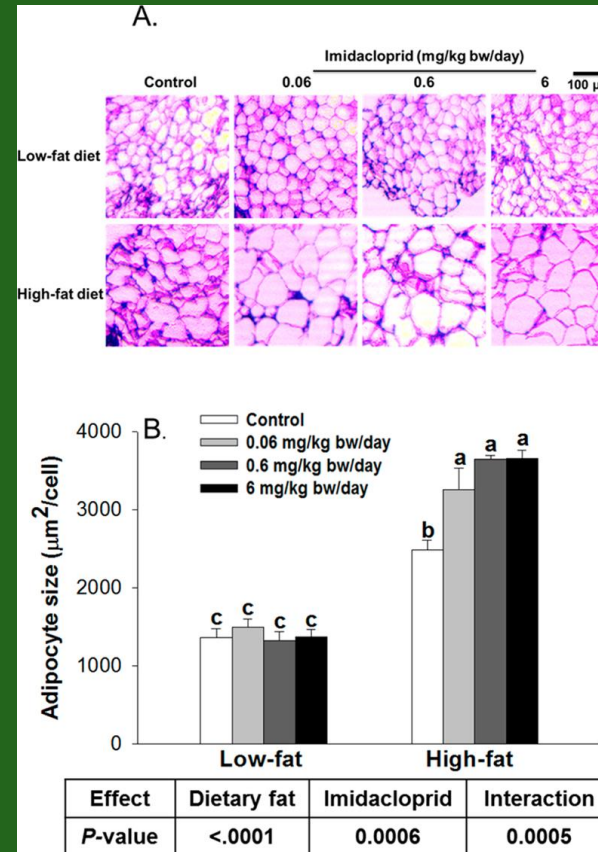
無毒性量(NOAEI dose)のイミダクロプリドが肥満とインスリン抵抗性に影響を与えた。

Sun et al. 2016 Agricultural and Food Chemistry

- NOAEL of imidacloprid is 5.7 mg/kg bw/day
- Expose 0, 0.06, 0.6, and 6 mg/kg bw/day through diet.



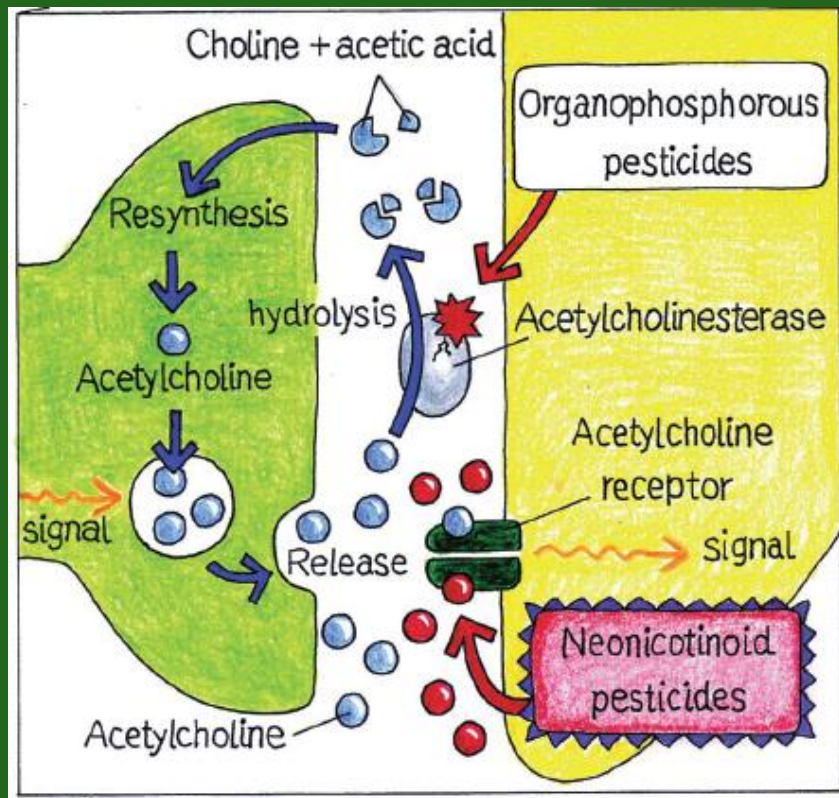
Weight gain



Adipocyte size

NOAELの1/100の濃度で高脂肪食の影響が助長された！

農薬の毒性を適切に評価するために。。。。



• ネオニコチノイドを含む農薬の毒性試験は本当に適切か？

- 古典的な毒性試験法からの脱却の必要性
- 特に発達神経毒性やエネルギー代謝異常などに対応した（分析化学による）高感度バイオマーカーの開発
- 種差・系統差の解明
- 特に感受性が高い胎児期、新生児き、幼児期への影響は？

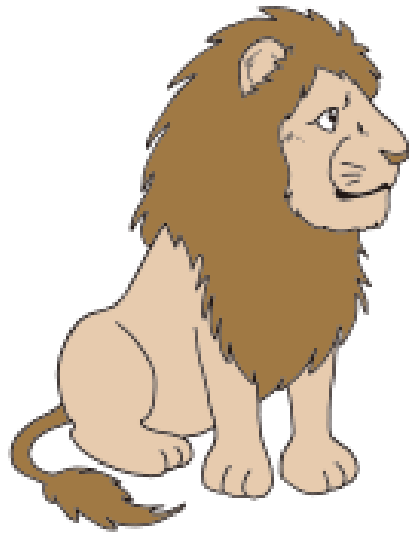
• 複合影響評価の重要性？

- 特に使用量が多い有機リン剤や殺菌剤、除草剤との複合影響評価の必要性
- 複合影響評価は農薬メーカーには限界がある

危険性と言う日本語
～リスクとハザードの違いの重要性～

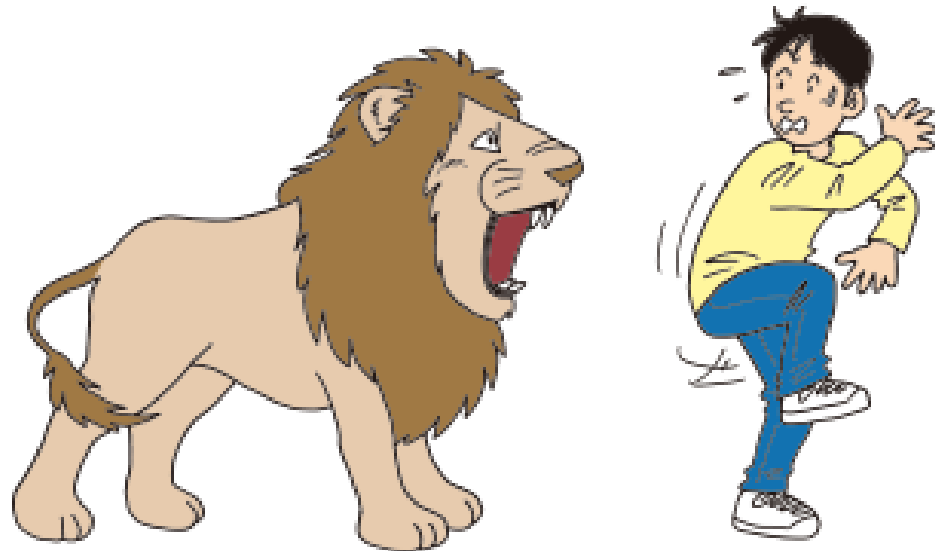
リスクとハザードの違いを理解する必要性

危険性・有害性(ハザード)



人がいないため災害が起こらない

リスク



人がいるので災害が起こる可能性がある

<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/risk/syokuhino7.html>

- 「ある固有の有害性を有する物質あるいは物質群に、ある条件の下で暴露されたときに、有害性が発現する確率」と定義される。

検出された＝高リスクではない！

■国産茶葉 全てからネオニコを検出 スリランカ産は検出ゼロ



茶摘間近の新芽

北海道大学などの研究チームは、市販の日本産の緑茶の茶葉とボトル茶飲料の全てからネオニコチノイド系農薬を検出したと専門誌に発表した。一方、スリランカ産の茶葉からは全く検出されず、国内でネオニコチノイド系農薬が多く使われている可能性があるという。研究チームは、推定摂取量は一日摂取許容量（ADI）より低いと推定しているが、代謝物質の毒性はまだよく分かっていないという。有機栽培や無農薬の茶葉を選んだり、ペットボトルの茶を過度に飲まない方が無難なようだ。

残留農薬ランキング第一位のいちご。農薬散布回数なんと50回以上。



ハザードとゼロリスク

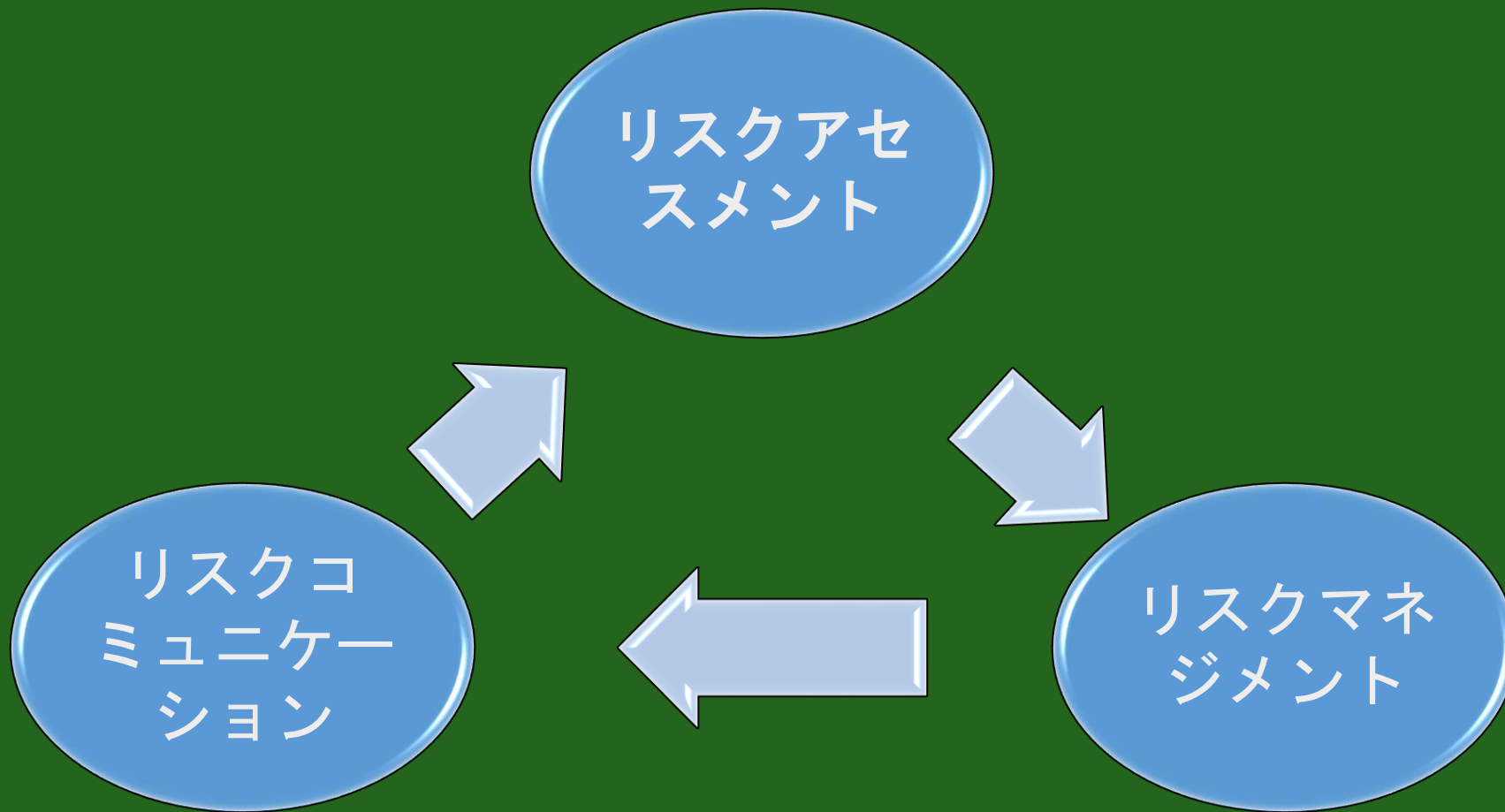
ネオニコチノイドは100%安全です。
だって、これまでネオニコチノイドで死んだ人はいないです！

ネオニコチノイドって安全なの？



- 殺虫剤には必ずハザードがある。
- それゆえ、ゼロリスクは存在しない。
- ただし、安全性の高度化は図る必要がある。

では、殺虫剤のリスク管理は十分か？ ～リスクアナリシスは機能しているのか？～



リスクコミュニケーション リスクマネジメント

- 農薬メーカー：新薬を開発し、定められた安全性試験を実施。農薬の使用を推奨。
- 政府(食品安全委員会・農水省・環境省・厚労省)：得られた結果を基に新薬の認証。定期的な安全性評価。
- 農業従事者：農薬メーカーの指示に従い、農薬散布。農薬を使用しなければ労力↑
- 一般消費者：虫食いの無い綺麗な野菜を望むが、農薬に関する知識はほとんど無い印象。



リスクコミュニケーション リスクマネジメント 誰が悪いの？

- 農薬メーカー：安全性試験は全てクリアしているから、100%安全！予防の為にどんどん使用すべき！人(顧客)のためになっている！
- 政府(食品安全委員会・農水省・環境省・厚労省)：定められた試験をクリアしているから、問題無いのでは？一般消費者からの関心もあまり高くないし。。。。
- 農業従事者：これまでずっと農薬使ってたから何が問題なの？でも、農薬を使っていることは一般消費者には知られたく無い(風評被害)。
- 一般消費者：日本の農作物は安全！
- 研究者：役割を明確化し、効率的な問題解決を実施する必要がある。(思考停止状態からの脱却)





北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

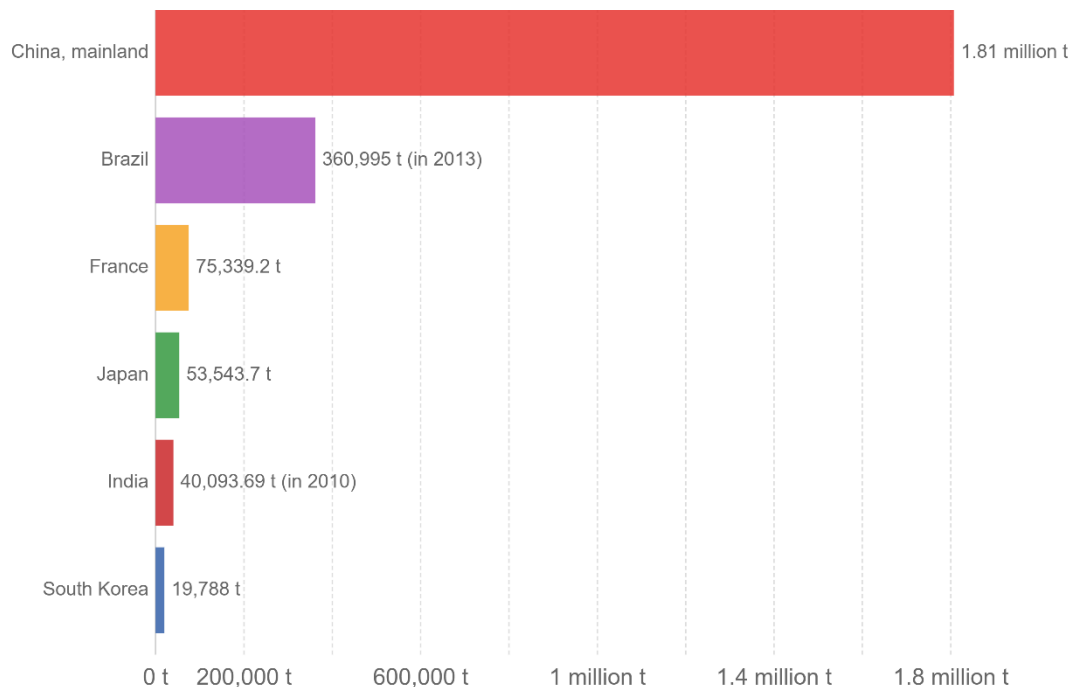
**2050年までに100億人に達すると言われて
いる人口を有機農業で賄えるのか？**

世界における農薬の使用量

Pesticide use, 2014

Total pesticide use measured in tonnes of pesticide consumption per year.

Our World
in Data



Source: UN Food and Agricultural Organization (FAO)

OurWorldInData.org/fertilizer-and-pesticides/ • CC BY

- 2005年から2010年にかけて、農薬の販売は310億USDから380億USDに増加
- 1950年に比べ、農薬の使用量は50倍に増加
- 中国やブラジルの農薬使用量は増加している

予防原則によるネオニコチノイドの使用の禁止

- 予防原則：科学的証拠がそろってから行動したのでは手遅れとなる場合、たとえ化学的根拠が不完全でも、事前に危険を回避するために対策を講ずるという考え方。
 - 感情論とは混同すべきではない。（100%政治（民衆）判断）
 - 何のリスクに対する予防原則なのか、論点を持つ。
 - 禁止した後の対策についても、十分に議論すべき。

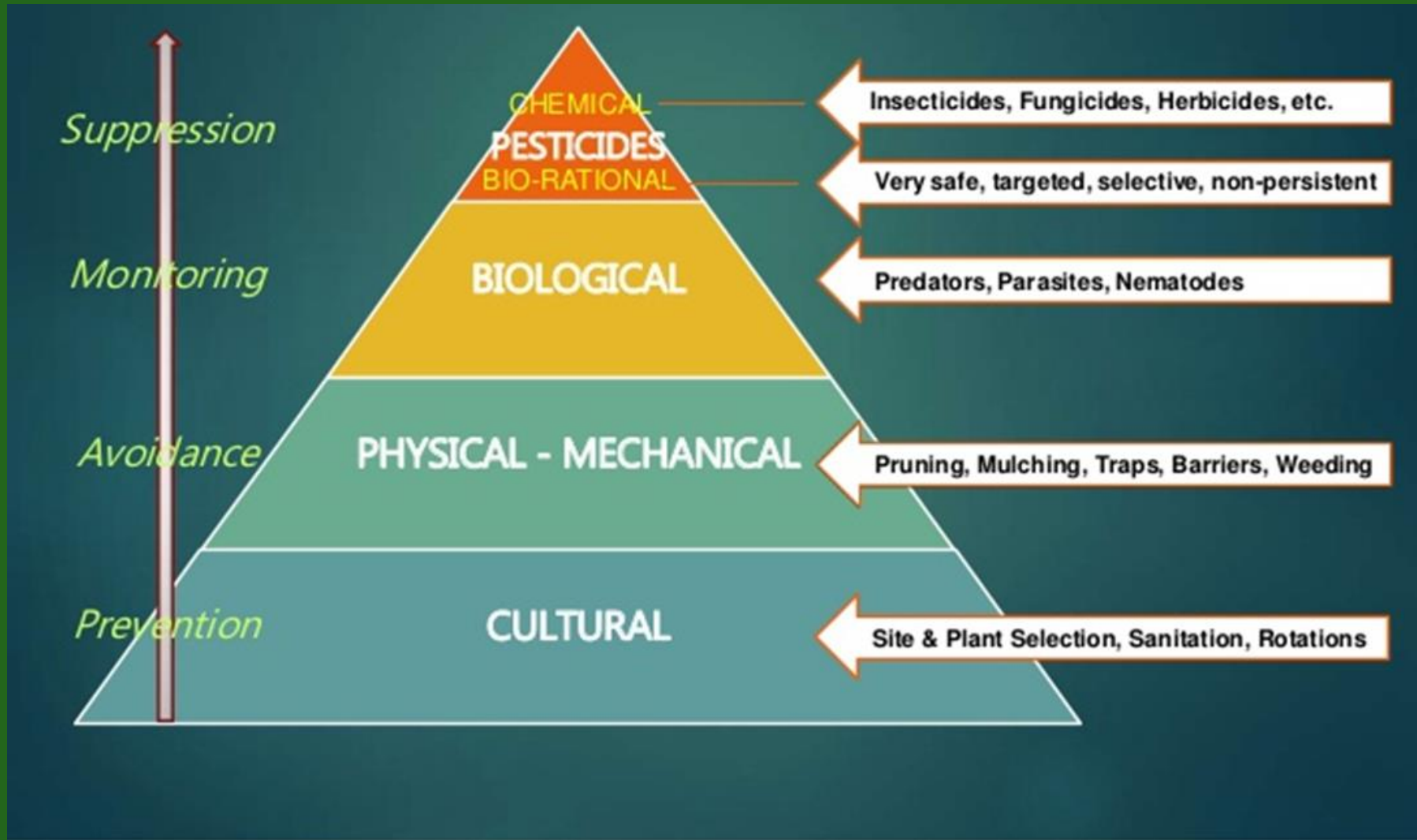
欧州連合でネオニコチノイドを禁止したが

- 実際、禁止によって、イギリス東部の菜種でキャベツノミハムシによる根の加害が問題に。
- Pest Management Science誌(2018年1月)によると
 - > トウモロコシ ピレスロイド剤使用が増えた地域あり
 - > ひまわり ピレスロイド剤の使用料が増えた地域あり
 - > ナタネ ピレスロイド剤と他のネオニコ剤の散布量増

論文の最終結論として、

ネオニコ₃剤とフィプロニル以外の防除手段について、持続可能な方法を開発するために更なる調査・研究が必要である。

Integrated Pest Management (IPM)

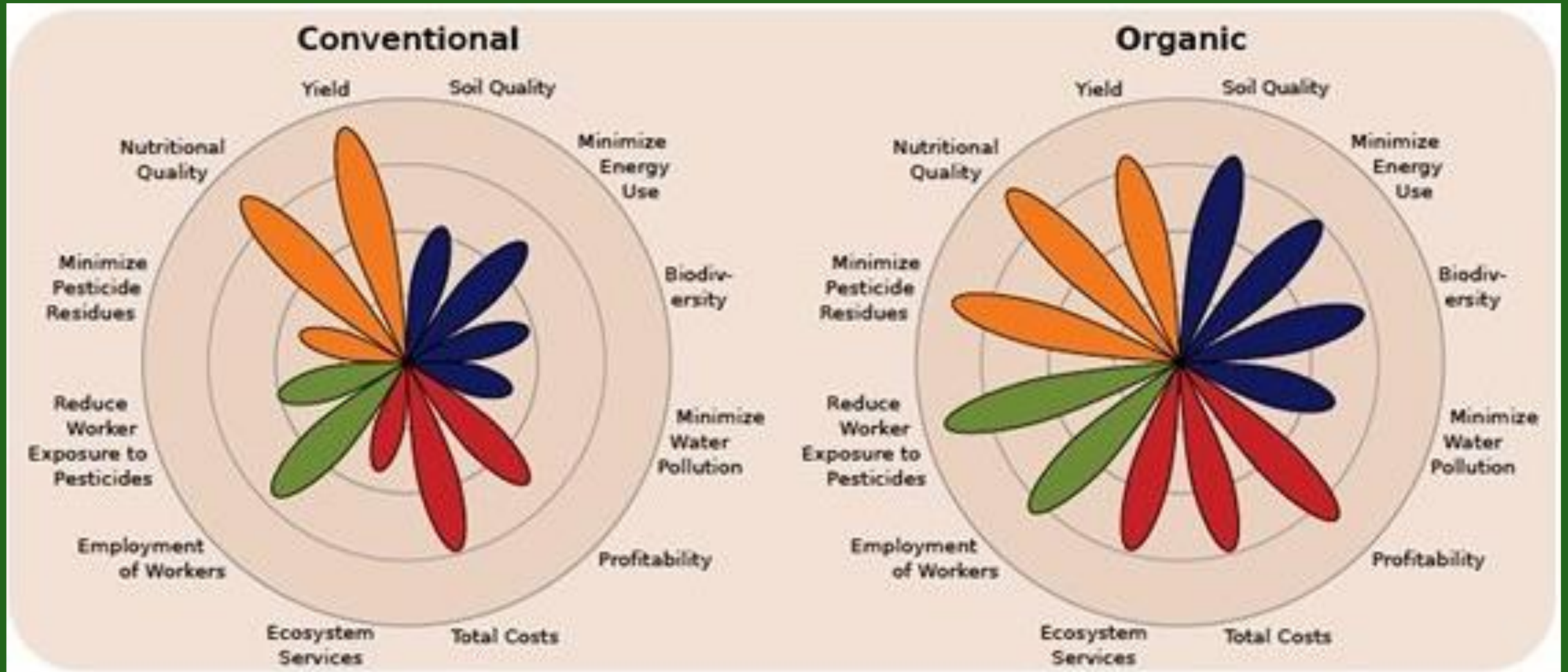


**Insecticides –
expensive &
synthetic toxins**

**Last
option**

Can we feed 10 billion people on organic farming alone?

<https://www.theguardian.com/sustainable-business/2016/aug/14/organic-farming-agriculture-world-hunger>





まとめ

- 農薬は、バイオハザードコントロールのために散布する
- 散布により、作物生産の効率化を図ることが可能である
- 一方、ケミカルにはハザードがあり、ヒトが曝露されることにより健康リスクが生じる
- 現状のADIと比較すると、ネオニコチノイドの曝露量は問題ない
- ただし、時代やテクノロジーの進歩と共に、“毒性の定義”が変化するため、毒性試験の高度化と毒性の再評価は必要である
- 農薬の使い過ぎについては、IPMのコンセプトの基で削減可能である

Thank you for your kind attention

• Acknowledgement

試料を提供していただきました方々にはこの場をお借りして感謝申し上げます。

研究協力

- | | | | |
|-------|----|--------|----|
| •遠山千春 | 先生 | •星 信彦 | 先生 |
| •宮原裕一 | 先生 | •野見山桂 | 先生 |
| •有菌浩司 | 先生 | •石塚真由美 | 先生 |
| •藤岡一俊 | 先生 | •中山翔太 | 先生 |
| •加藤恵介 | 先生 | •一瀬貴大 | 先生 |
| •平野哲史 | 先生 | •新聞秀一 | 先生 |
| •平久美子 | 先生 | •和氣弘明 | 先生 |
| •江口哲史 | 先生 | •長谷川 浩 | 様 |





Acknowledgement

academist

クラウドファンด์を通じて本研究をサポート
頂きました方々に感謝申し上げます。

印鑰智哉	様	佐藤辰彦	様
福間義彦	様	松久 寛	様
松園亜矢	様	木村一黒田純子	様
人見琢也	様	大澤保則	様
山本達也	様		

