

2011. 11. 12

ネオニコ国際会議

環境化学物質と
子どもの脳の発達障害
ーネオニコチノイド、
有機リン農薬の危険性ー

Environmental chemicals as a causal factors for
developmental disorders of the brain

Dangers of neonicotinoids and organophosphate
insecticide

元東京都神経科学総合研究所参事研究員

黒田洋一郎

農薬など環境化学物質の増加と 脳神経系の障害の歴史

Increase of pesticide use and damages of human brain and nervous system

- 1962年『沈黙の春』。米国で大量につかわれ始めた農薬の害。鳥、野生動物、いずれ人間にも。
- 1950年代から、有機水銀による水俣病、妊婦の汚染による胎児性水俣病
- 1970年頃、米国自閉症、注意欠陥多動性障害（ADHD）など発達障害児増加。
- 1980年頃、日本、PCBなど化学物質公害後も農薬使用量増加。
- 1990年頃から、日本も、自閉症、注意欠陥多動性障害（ADHD）など発達障害児増加

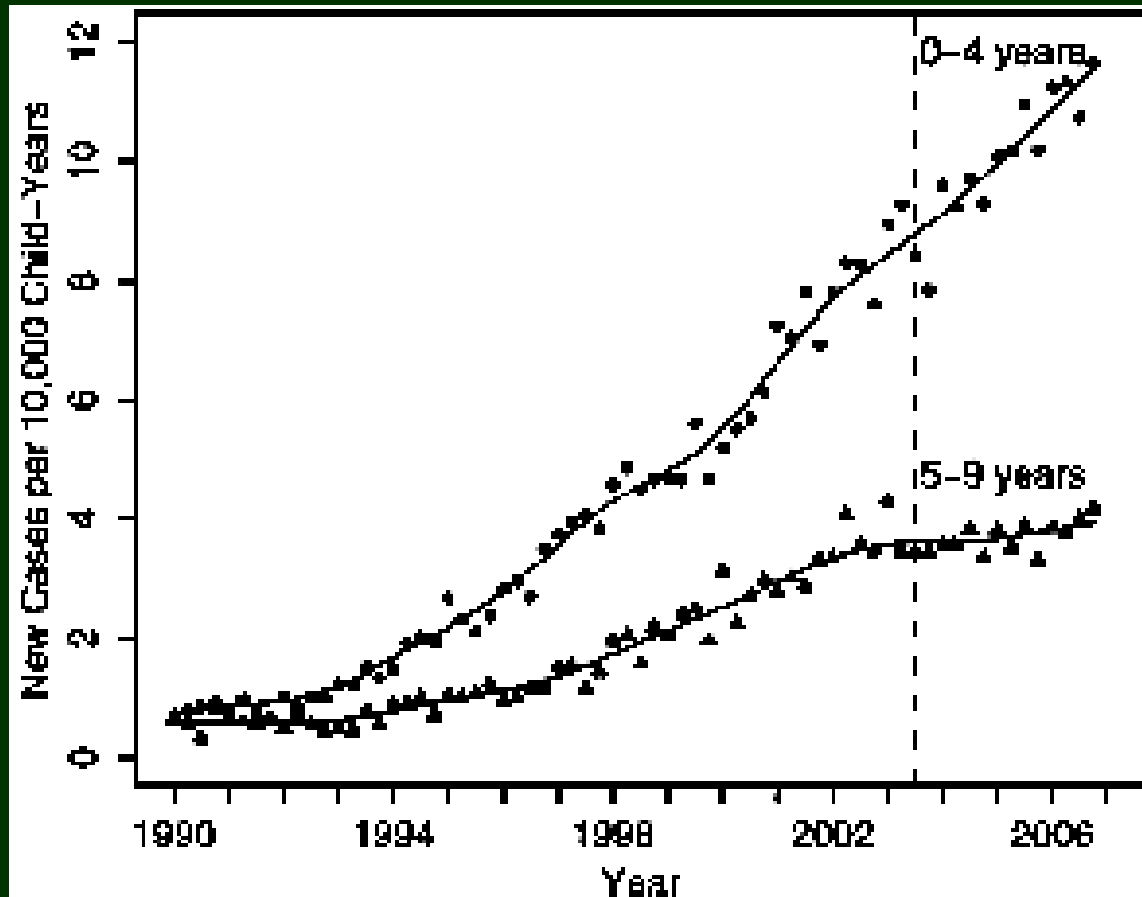
軽度発達障害の子どもが多い

Children with developmental disorders (autism etc)

- **学習障害 (LD)** : 読み書き、算数だけうまくできない
- **注意欠陥多動性障害 (ADHD)** : 注意力散漫で、落ち着きがなく動き回る
- **高機能自閉症 (アスペルガー症候群)** : 他人とのコミュニケーションが苦手
- 文科省の調査で全学童の6.3% (17人に1人) が軽度発達障害ではないか (2002)
- 脳の発達の途中で、ある神経回路だけが傷害され、特定の行動だけがうまくできない。他は正常。
- 子ども毎に症状は多様で、個性との連続性があり診断が線引きとなり困難

自閉症児の激増、実数が増加中 〔米・カリフォルニア州〕

Increase of autism children in California, USA



自閉症児は確かに増えている —環境化学物質汚染が原因では Increase of autism is caused by environmental toxicants such as pesticides?

- 米国カリフォルニア州では、ここ数十年で自閉症児が激増しているが、この増加は診断基準の変化などでは説明できず、実数が増えている。
- したがって、何らかの環境の変化が原因
- この間進んだ環境化学物質の人体汚染（ことに胎児・新生児脳の複合汚染）を疑う研究者が増え、証拠が集まってきた。

有機リン農薬を低濃度でも摂取した子どもはADHDになりやすい

Children intoxicated with organophosphate tend to become ADHD

2010年

朝日新聞夕

農薬摂取、子どもに発達障害の傾向

【ワシントン＝勝田敏彦】米ハーバード大などの研究チームが、有機リン系の農薬を低濃度でも摂取した子どもは注意欠陥・多動性障害（ADHD）になりやすいとの研究結果をまとめた。17日発行の米小児学会誌に発表した。

研究チームは米国の8〜15歳の子どもも1139人の尿成分を分析、親と面接してADHDの診断基準に当てはまるかどうか調べた。検出限界ぎりぎりの濃度でも農薬成分の代謝物が尿から

米研究チーム発表

「よく洗って食べて」

見つかった子は、検出されなかった子よりADHDと診断される可能性が1・93倍になった。チームは「米国で普通に摂取されているレベルでも、農薬成分がADHDの増加につながっている可能性がある」としている。チームのマーク・ワイスコプさんはロイター通信の取材に「野菜や果物は食べる前によく洗ったほうがよい」と話した。

農林水産省によると、有機リン系の農薬は日本でも使われている。

最近増えた有機リン系農薬と発達障害、知能低下の論文

- 米国小児科学会誌Pediatrics（2010）子どもの尿中代謝物レベルが高いと注意欠陥多動性障害ADHDに約2倍なりやすい
- Environ. Health Persp（2010）母親の尿中代謝物レベルが高いと、生まれた子は約5倍ADHDになりやすい
- Environ. Health Persp（2011）母親の尿中代謝物レベルが高いと、生まれた子の知能（IQ）が平均7.0下がる。
- Environ. Health Persp〔2011〕母親の有機リンレベルが高いと、生まれた子のWorking memoryが2.8%悪くなる。
- Environ. Health Persp（2011）母親の尿中代謝物が高いと、生まれた子の知的八達が悪くなる。
- 直接の曝露量、形態を知ることは困難。
- 有機リン農薬の遅発性神経障害の関係を含め、因果関係に関わる基礎研究はある程度ある。

なぜ発達障害の原因として 環境化学物質が疑われたか

Why pesticides are suspected to cause developmental disorders

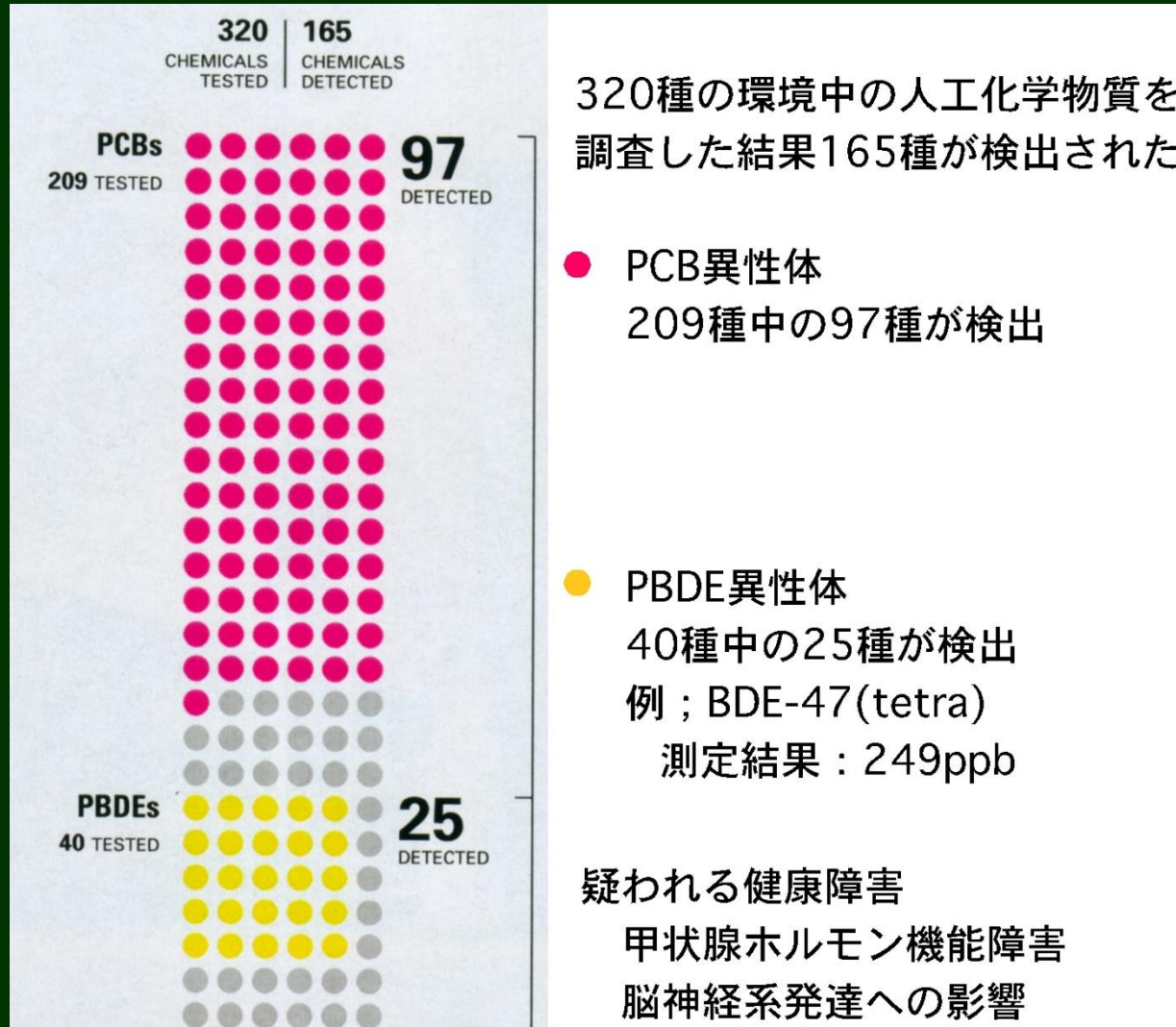
- 遺伝子そのものの変化ではない。数十年では万単位の子どもに同じ遺伝子変異は起こらない。
- 発症しやすさに関係する遺伝子はあるが数が多く、発達障害の症状の多様性は個性の違いとも連続。
- 環境の変化が原因：脳内の物理化学的变化、家庭社会環境の変化＝治療、回復、予防の可能性
- ことに環境化学物質〔PCB,農薬など〕の汚染が疑われる。1950年頃から米国での農薬汚染（「沈黙の春」）。日本、公害、水俣病。現在は胎児をはじめ複合汚染。
- 子どもの脳への安全性が調べられないまま、農薬など化学物質が環境に放出され、食品などを通じて人体に蓄積し、胎児や乳児の脳も汚染されている〔胎児性水俣病が典型例〕

どのように農薬など環境化学物質で 発達障害がおこるのか

How insecticides cause developmental disorders

- 「心の病は脳の傷」
うつ病、統合失調症も脳の発達期の異常？
- 心の働き（行動）は全てそれぞれに対応する
脳内の神経回路の働きによる
- 神経回路は化学物質（神経伝達物質）で働く
- 神経回路の発達も化学物質（神経伝達物質や
ホルモン）で調節
- 脳内で働く化学物質に似た環境化学物質（に
せもの）が胎児、乳児の脳に入ると、神経回
路に異常
- 異常のおこった神経回路の担う行動だけ、障
害がおこる・・・発達障害（他は正常）

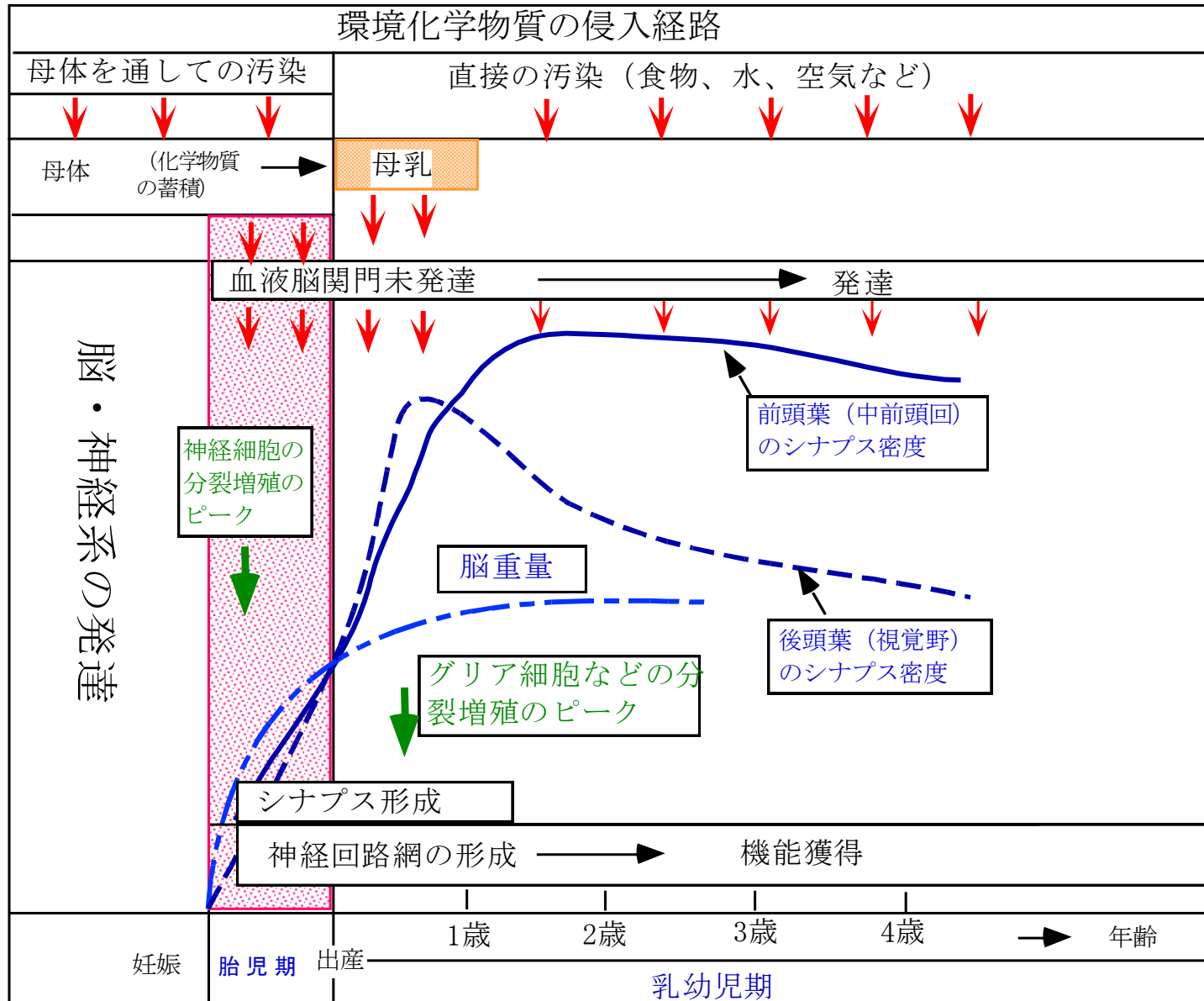
先進国のヒト(我々!)の体にどれだけ人工化学物質があるか? Our bodies are already contaminated by many kind of chemicals



胎児、乳児の脳は
発達中なので化学物質に弱く、
血液脳関門も未発達なので
脳内に入りやすい

Developing brain is weak to exposure of
chemicals which easily pass the blood-brain
barrier

胎児・乳幼児期の脳の発達と化学毒性物質の侵入のしやすさ



ニセものの環境化学物質によって
て脳の発達がかく乱される

Brain developments are disrupted by false
transmitter and/or false hormones

- 神経伝達物質アセチルコリンに似た農薬ネオニコチノイドがニセ神経伝達物質として働いて神経回路が正常にできない。
- 甲状腺ホルモンに似たPCBがニセホルモンとして働いて神経回路が正常にできない。

殺虫剤などの農薬の毒性問題

Toxicities of insecticides and human hazard

- 昆虫の脳神経系への毒性で殺虫作用
- ヒトと昆虫で脳神経系を作り上げ動かしている生化学物質、仕組みは基本的に同じ。
- 殺虫剤は原理的にヒトの脳神経系にも悪影響があるので、ヒトに完全に無害であることは不可能。
- 不完全な毒性試験で許可し、健康被害がわかると、別の農薬にとりかえて発売をくりかえす歴史
- 無農薬運動が盛んになっている背景。

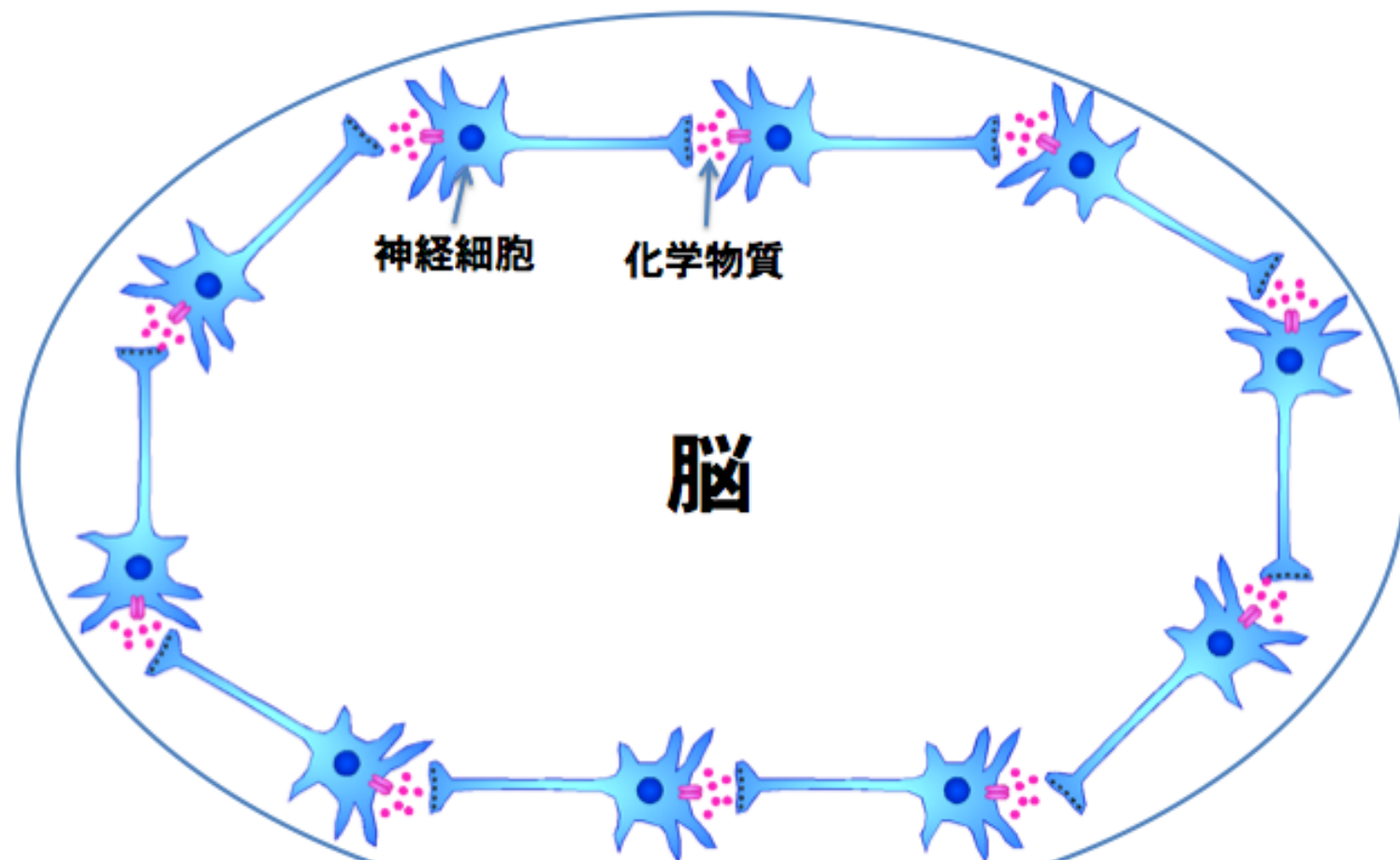
脳のしくみとその発達

Mechanism of the brain and its development

- 1000億の神経細胞が100兆個のシナプスで結合し無数の神経回路を形成。この神経回路が認知、記憶、行動などあらゆる行動のもとコンピュータよりはるかに複雑精緻。多数の化学物質で作られ働いている“化学機械”。したがって外から侵入する環境化学物質に弱い。
- 脳の機能発達は遺伝子の設計図（先天的）と生後の外界からの刺激、経験（後天的）による神経回路の発達による。この発達も化学物質で調節されており環境化学物質に弱い。

脳の働きは神経回路の活動による

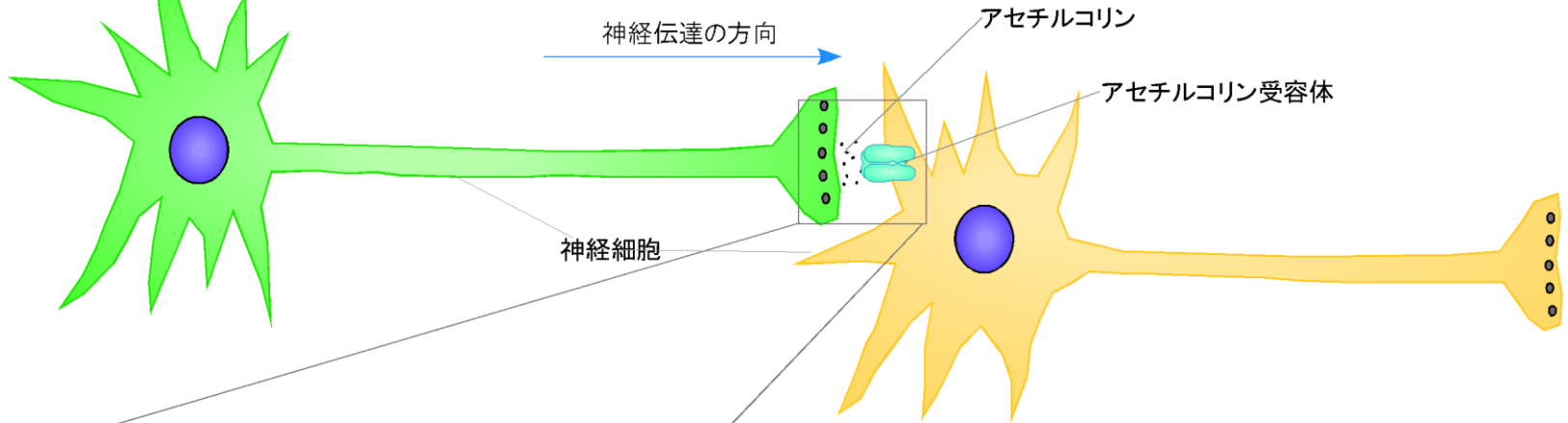
神経回路（多数の神経細胞の繋がり）：働きごとに異なる



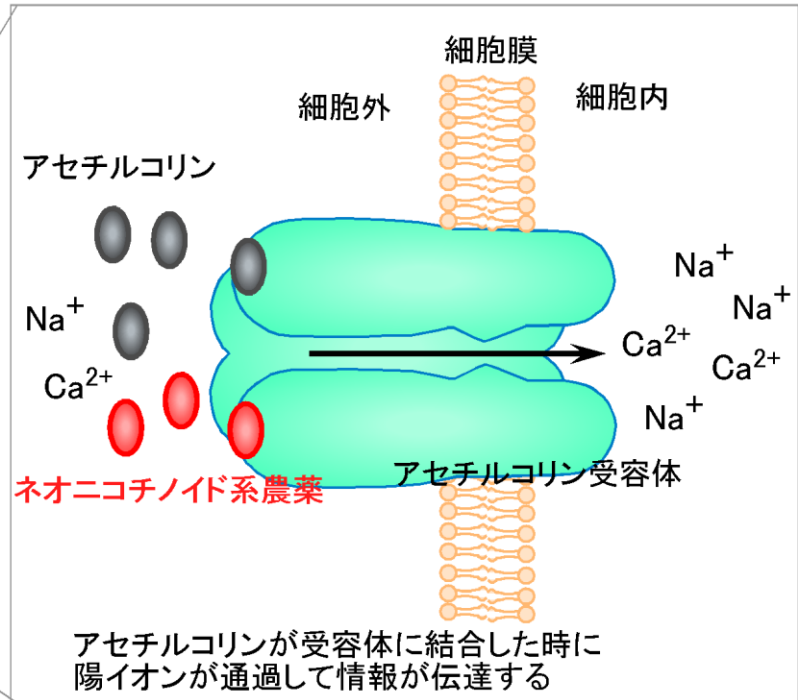
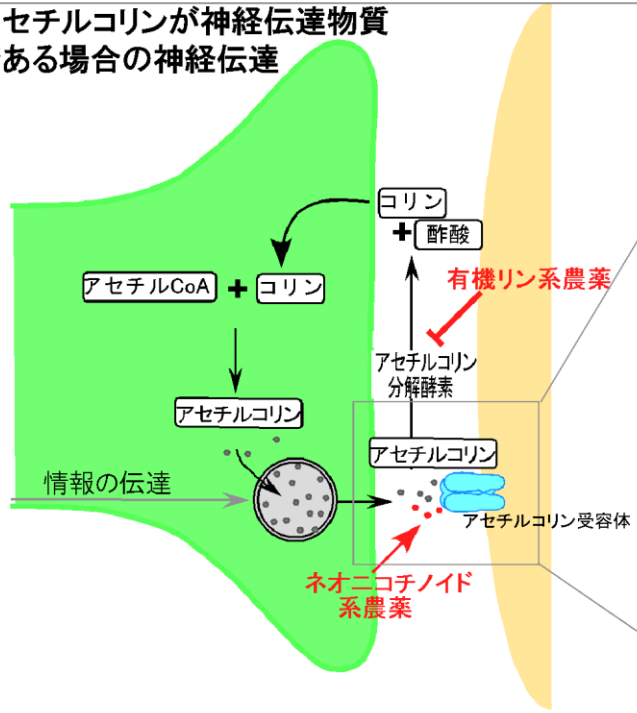
情報の伝達は化学物質（神経伝達物質）による
回路の発達にも化学物質（神経伝達物質+ホルモン）が重要

アセチルコリンによる神経伝達とそれを阻害する農薬

アセチルコリンによる神経伝達のメカニズム



アセチルコリンが神経伝達物質である場合の神経伝達

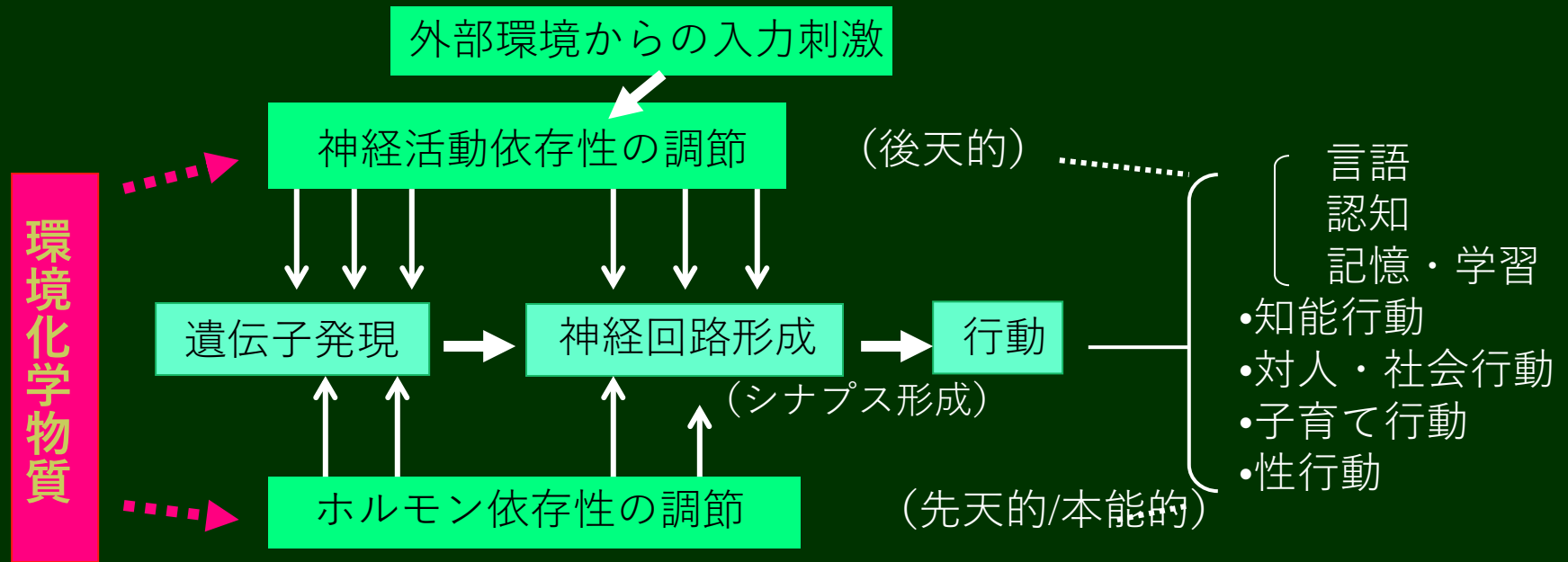


神経伝達物質と類似した化学物質

Chemicals resemble to neurotransmitter

- アセチルコリンに似た天然物ニコチン
- それに似たネオニコチノイド：アセチルコリンと同じように脳の神経回路に働く。
- アセチルコリンなどは神経回路の発達にも働く
- ドーパミンなどと似た抗うつ薬
- 脳内でドーパミンが働くところに全部働くので、副作用がある。抗精神薬に副作用が多い理由
- いずれにしても脳は特定の化学物質で動いており、外から似た化学物質が入ると、かく乱されやすく、障害が起こる

発達期の遺伝子の働き（発現）が環境化学物質でかく乱されそれぞれの行動を決める神経回路の形成に異常がおこる



先天的: 遺伝的プログラムにそって、ホルモンなど生理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
ので、有機リン、ネオニコチノイドで神経回路形成異常、発達障害が起こる

発達期脳は人工化学物質により脆弱

複雑な脳を受精卵からつくりあげるには、数万の遺伝子を順序正しく、適切に調節して働かせ、蛋白質をつくる。遺伝子発現の調節に各種ホルモン、神経伝達物質をはじめ生理化学物質が使われている。

そのためホルモン作用のある環境ホルモン、にせ神経伝達物質など生理化学物質類似の人工化学物質によって、例え低用量でも遺伝子発現が攪乱され、様々な病気、障害がおこる。

昆虫類、哺乳類の進化の究極で、限りある情報化学物質、遺伝子群でどうやらつくりあげられるミツバチとヒトの脳高次機能がまず傷害されるのは当然？

ミツバチ大量死はネオニコチノイドなど農薬汚染による発達障害？

- 死んだハチから脳機能に重要なアセチルコリン系を阻害するネオニコチノイドが検出されている。
- 働き蜂にネオニコチノイドを投与すると方向感覚を失うなど行動異常を起こす。
- 幼虫の食べ物（花粉）がネオニコチノイドなどの農薬により複合汚染されている。
- 一般に幼虫の脳の発達には化学物質により敏感なので、大人のハチに影響のない微量でも採蜜・帰巣行動のできない次世代が生まれてしまう。
- 次世代の働き蜂が一斉にいなくなり、巣は全滅。

新農薬ネオニコチノイドの性質

Natures of neonicotinoids

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。
- 浸透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。
- 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。
昆虫特異性が高いが、ヒトで安全というわけではない。

危険な農薬の変遷

1960

1970

1980

1990

2000

2010

有機塩素系
DDT, BHC など

毒性が強く
生物濃縮・残留性
1970年代にほぼ禁止
POPs
(超残留性有機汚染物質)

神経伝達物質であるアセチルコリン
分解酵素を働かなくさせる

有機リン系
フェントロチオン
マラソン
パラチオンなど

アセチルコリン受容体
に結合し神経伝達を
阻害する

カーバメート系
カルバリル
フェノブカルブなど

ネオニコチノイド系
イミダクロプリド
アセタミプリド
ジノテフランなど

ピレストロイド系
ピレトリン
ペルメトリンなど

1962

沈黙の春

レイチェル・カーソン
が危険性を警告！



1997

奪われし未来でコルボーンら
が有機塩素系農薬などの
環境ホルモン作用を指摘



沈黙の春
実りなき秋
をSTOP
させよう！

ハチが消えた！
昆虫が見えなくなった！

人への影響はまだわからなくても
予防原則を！

農薬の危険性

Recent problems of pesticides

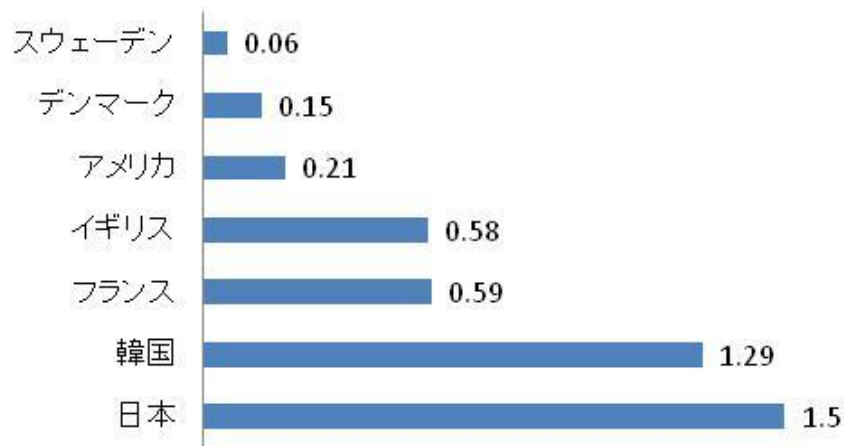
- 毒性の強い新しい農薬、ネオニコチノイド
- 今までは生き残っていたミツバチの大量死が予兆。
- 発達障害の原因とされる有機リン農薬と置き換えられつつあるが、より直接に脳の発達を傷害する可能性が高い
- もともと農薬の安全性試験は不十分で、脳の発達への安全性は全く確かめられていない
- 食品などからの“内部被爆”なので、摂取量がわかりにくく、障害が起こっても因果関係が立証しにくい
- 農水省、農薬会社、農協の癒着で、安全性の問題点が隠蔽されやすい。（“農薬村”）
- もともと第二次大戦の神経毒ガスの“平和利用”

日本の農薬使用量は多い

単位面積あたりの使用量は米国の7倍
フランスの2.5倍（OECD調査2002）

耕地面積当たりの国別農薬使用量(トン)

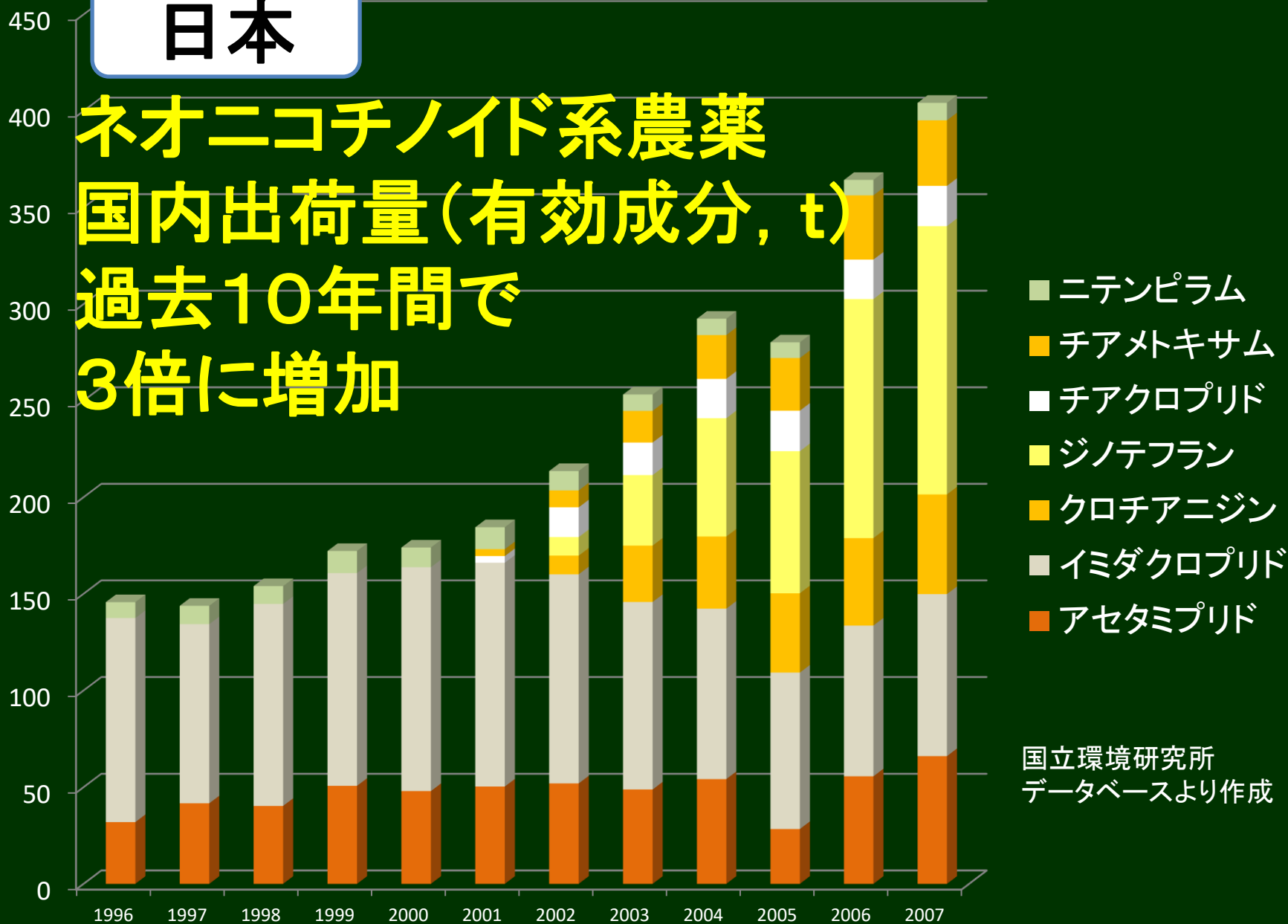
Environmental Performance Review Japan
2002 OECD



中国や韓国の農薬使用量は急速に増加！

日本

ネオニコチノイド系農薬
国内出荷量(有効成分, t)
過去10年間で
3倍に増加



国立環境研究所
データベースより作成

種子消毒の恐ろしさ ヨーロッパで被害が続出

ミツバチ
死滅

浸透性農薬

根から毒を吸い取り
茎、葉など全部汚染

花

ひまわり
とうもろこしなど

種子処理

種子をネオニコチノイドに
つける

種

ミツバチは

花粉から毒を吸い取り
空気中の農薬で死滅

フランス毒性委員会の報告書
イミダクロプリドで種子処理された種を撒く際に環
境中に放出されるイミダクロプリドの量は

**ミツバチの経口半数致死量の
約1000倍**

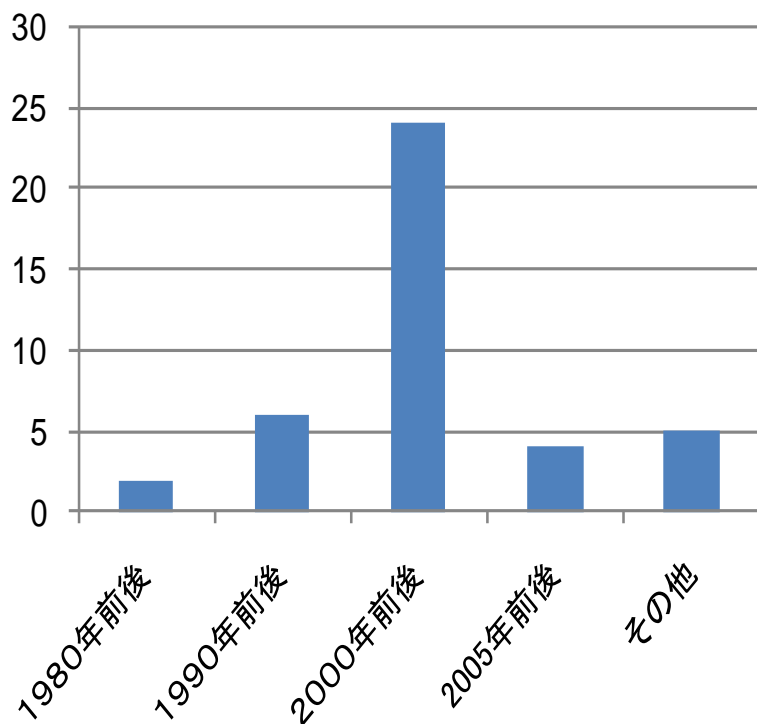
日常生活の中のネオニコチノイドと**フィプロニル**



トンボが減少している水田で 多用されていたのがフィプロニルと イミダクロプリド（ネオニコチノイド）だった！

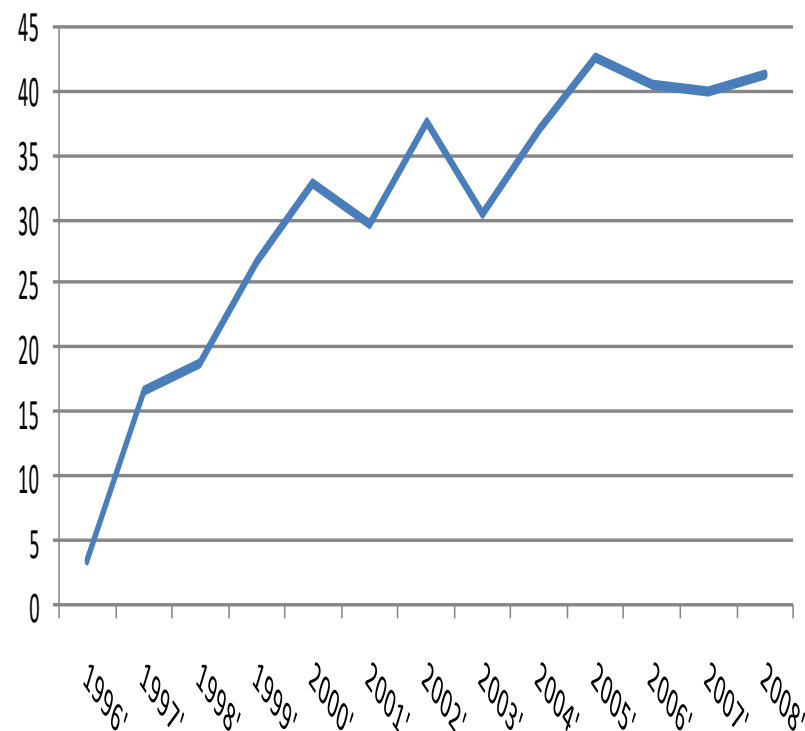
アキアカネの減少傾向と減少時期

—会員アンケート結果から いつ頃から減少したと思うか—
上田哲行（赤とんぼネットワーク事務局） 出典：Symmet No.10



フィプロニル出荷量(全国)

有効成分(t) 農薬要覧より算出



ネオニコチノイドによる

人間の被害(1)

農薬の空中散布・地上散布

▼茨城県

ネオニコチノイド（ジノテフラン）の農薬空中散布により、女性が急性中毒で入院、脈の変調、心臓異常、バランス感覚低下など（2008.7）

▼長野県

松枯れ対策のためにアセタミプリドの散布でこども等に健康被害発生

▼長崎県

壱岐・五島でネオニコチノイド（アセタミプリド）と有機リン（ダイアジノン）の混用にて ハチだけでなく、幼鶏悶死、人体被害発生
（心臓・脈の異常、集中力、筋力低下など）（2008.6）

家庭内での被害に気をつけて

ガーデニング・建材・シロアリ駆除

ネオニコチノイドによる人体被害(2) 食中毒の恐れ

果物やお茶 大量摂取で中毒患者

群馬県：ネオニコチノイド（アセタミプリドなど）に
汚染された

食品由来(果物・野菜・緑茶) の中毒

不整脈、手の震え、頭痛など健康被害が多発

群馬県 青山医師

東京女子医大 平医師らによる報告

ブドウのアセタミプリド 残留基準値

日本 5 ppmは、EUの500倍

日本のネオニコチノイド残留農薬基準は極めて緩い Regulation of residual chemicals for neonicotinoids is not strict

アセタミプリド の残留基準

食 品	日 本		米 国	E U
	旧	新		
イチゴ	5	3	0.6	0.01*
リンゴ	5	2	1.0	0.1
ナシ	5	2	1.0	0.1
ブドウ	5	5	0.35	0.01*
スイカ	0.5	0.3	0.5	0.01*
メロン	1	0.5	0.5	0.01*
茶葉	50	30	50**	0.1*
トマト	5	2	0.2	0.1
キュウリ	5	2	0.5	0.3
キャベツ	5	3	1.2	0.01*
ブロッコリー	5	2	1.2	0.01*
ピーマン	5	1	0.2	0.3

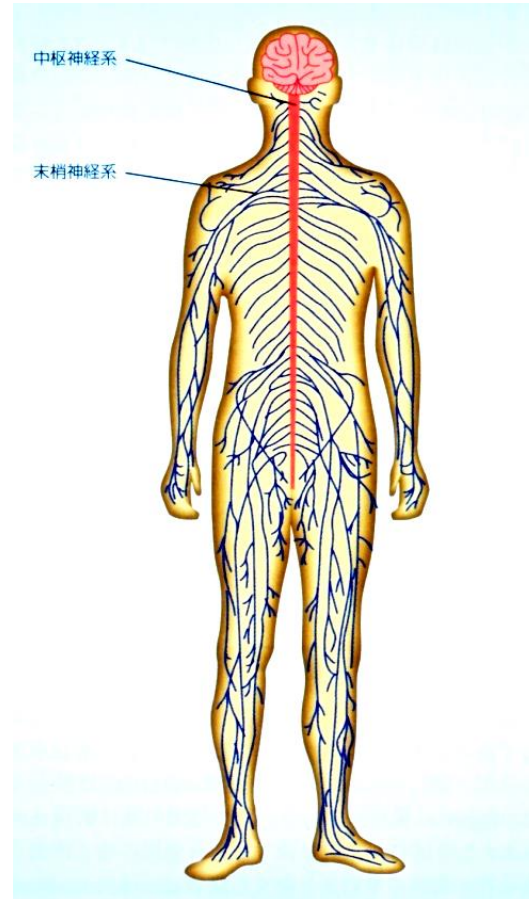
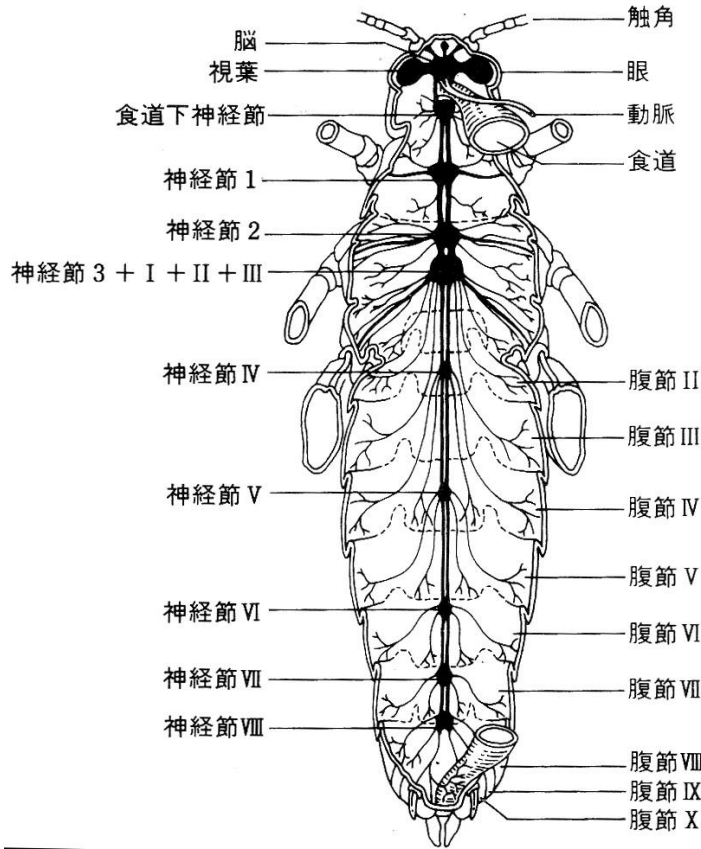
* 検出限界を基準値としている。

** 米国では輸入茶に対してのみ50ppmの基準値を設定している。

国民会議リーフレットより

ヒトと昆虫の神経系は基本的に同じ

Basic structure of human nervous system is similar to insect one



- 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

ヒト・ネオニコチノイド中毒の報告

Acute human toxicities of neonicotinoids, in extreme lethal

- 空中散布、残留食品の多量摂取でのニコチン様中毒症状
(青山、平医師)

心機能不全、異常な興奮、衝動性、記憶障害

ヒトのニコチン性受容体に結合する毒物なので、当然
このような中毒症状をおこす。

外国では致死例報告が2つある

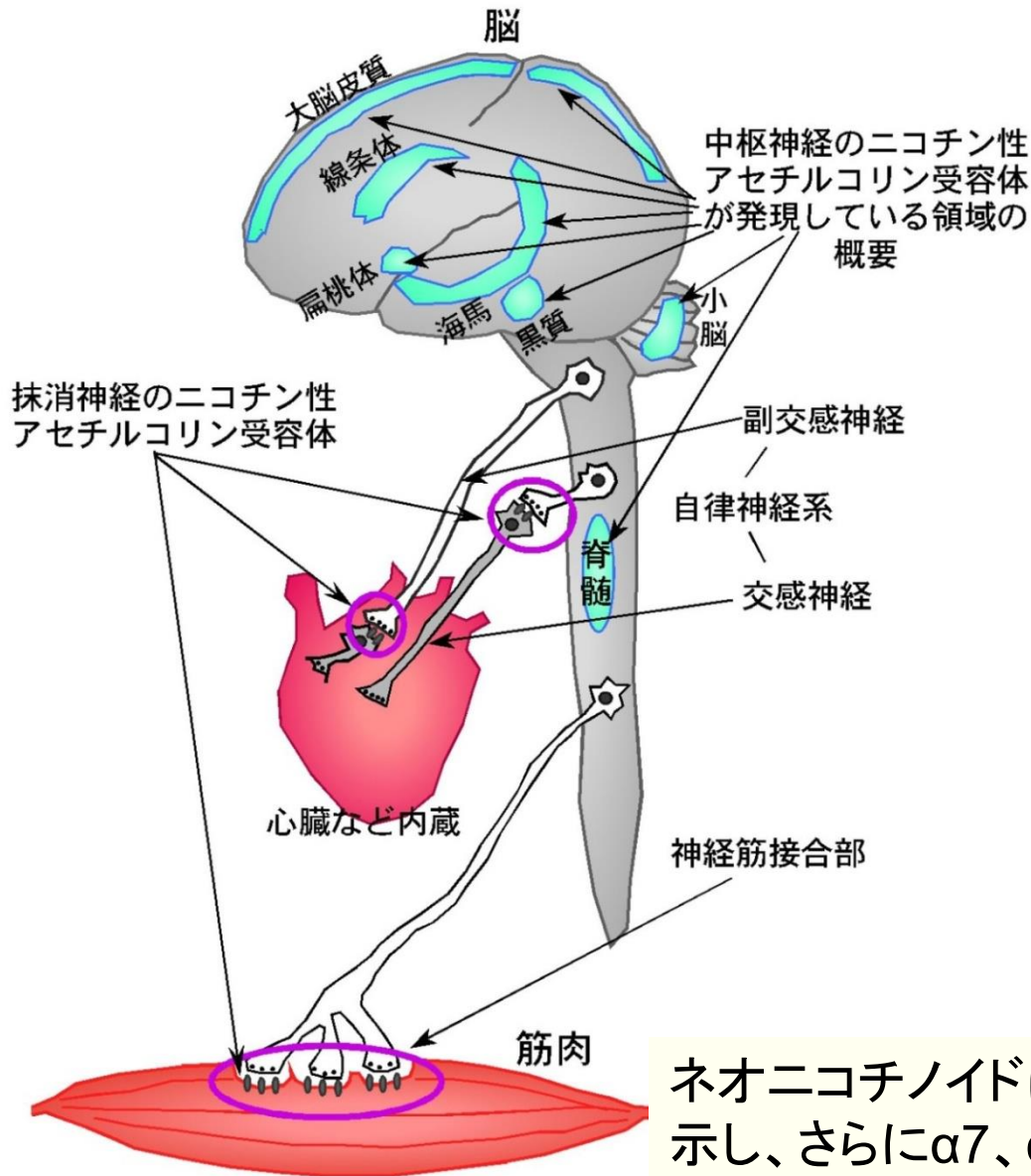
2008年9月 AERA 事故米より怖い「国産」

アセタミプリド汚染野菜、果物、緑茶で被害

- 2008年12月 AERA 緑茶神話が危うい
しのびよる農薬汚染

ヒトのニコチン性アセチルコリン受容体の広い分布

Distribution of nicotinic receptors in human



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

ネオニコチノイドは脳に多い $\alpha 4\beta 2$ に低結合性を示し、さらに $\alpha 7$ 、 $\alpha 3$ にも低結合性がある。

ニコチンの胎児への影響

ネオニコチノイドでも同様の危険性

Toxic effects of nicotine to fetus

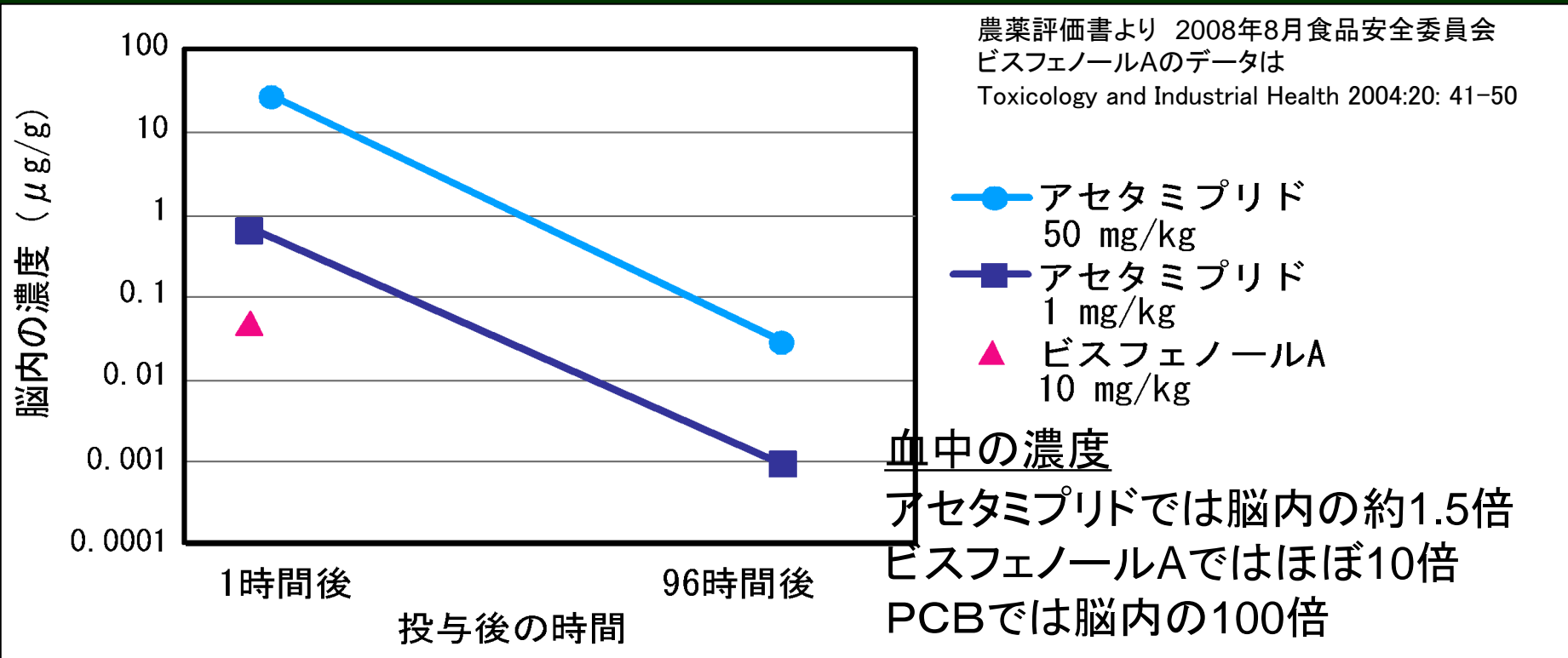
Neonichotinoids are also dangerous

- 妊娠中に喫煙すると、子どものADHDのリスクが高まる。
- タバコを吸わなくてもネオニコチノイドを摂取すれば、同様の危険性

- タバコの箱の表示

「妊娠中の喫煙は、胎児の発育障害や早産の原因の一つとなります。疫学的な統計によると、たばこを喫う妊婦は喫わない妊婦に比べ、低出生体重の危険が約2倍、早産の危険性が約3倍高くなります」。

ネオニコチノイドなどニコチン類は血液脳関門を通りやすい

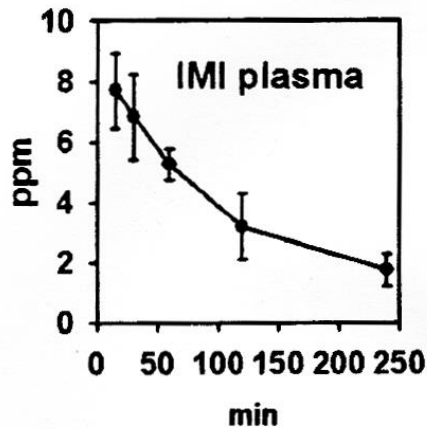


- ・ ニコチンは喫煙により肺経路で摂取すると、わずか7秒で90%が脳内に入るといわれている。(たばこはなぜやめられないか？岩波新書より)
- ・ 血液脳関門には、アセチルコリンの元となるコリンを通すための特別なタンパク質が多数存在しており、ニコチンはそれを介して脳内に入る

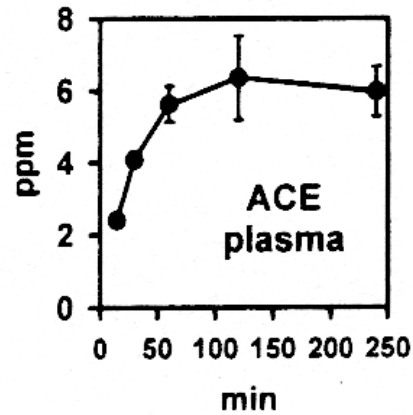
ネオニコチノイドは脳内に入りやすく アセタミプリドは残留傾向がある

血清

イミダクロプリド

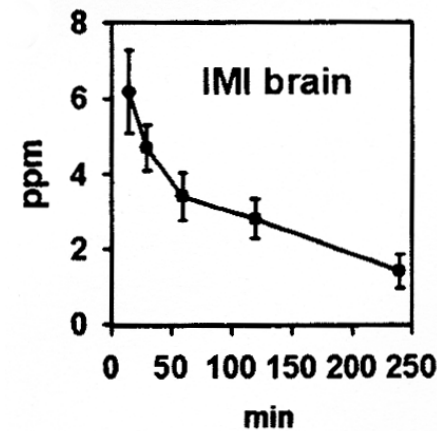


アセタミプリド

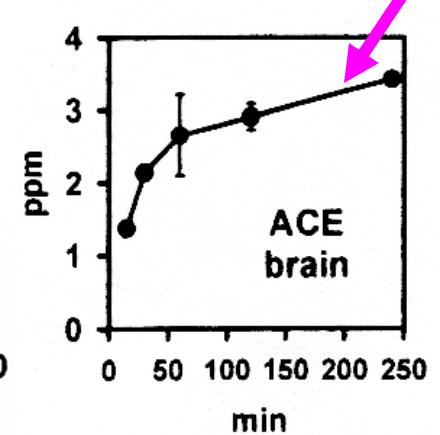


脳

イミダクロプリド



アセタミプリド



ラット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。

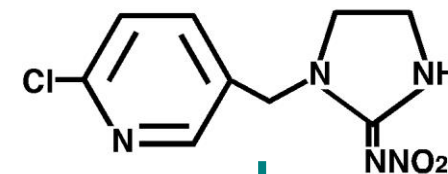
他のネオニコチノイド、ニテンピラム、チアクロプリドはイミダクロプリド同様の結果であり、ネオニコチノイドは脳内に簡単に入る傾向がある。

より毒性の強いネオニコチノイド代謝物

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)

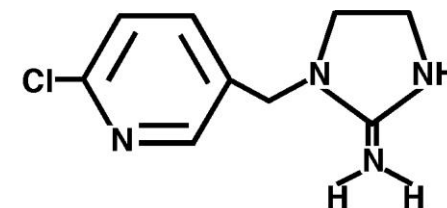
	$\alpha 4\beta 2$	$\alpha 7$
ネオニコチノイド類		
イミダクロプリド	565	59
チアクロプリド	319	37
ネオニコチノイド代謝物		
デスニトロイミダクロプリド	0.005	0.006
デスシアノチアクロプリド	0.022	0.03
ニコチノイド類		
ニコチン	0.002	0.005

イミダクロプリド



体内で代謝↓

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。

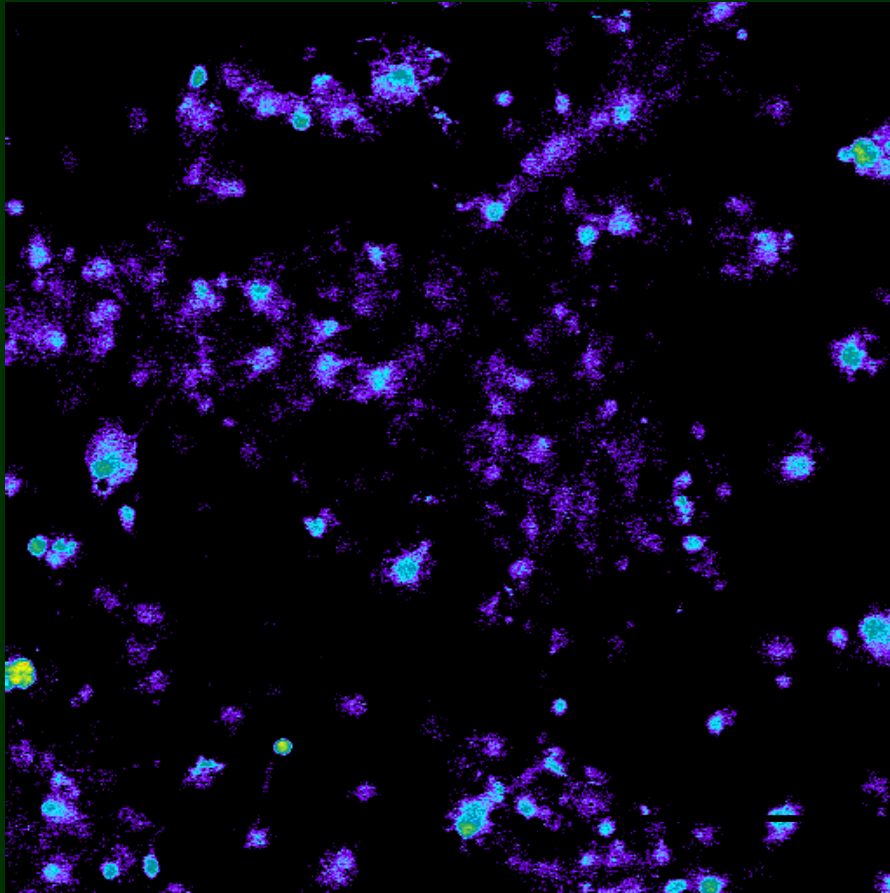
脳内アセチルコリン（神経伝達物質）系をかく乱して有機りん、ネオニコチノイドが発達障害を起こす

Neonichotinoids and organophosphates cause developmental disorders by disrupting acetylcholine system

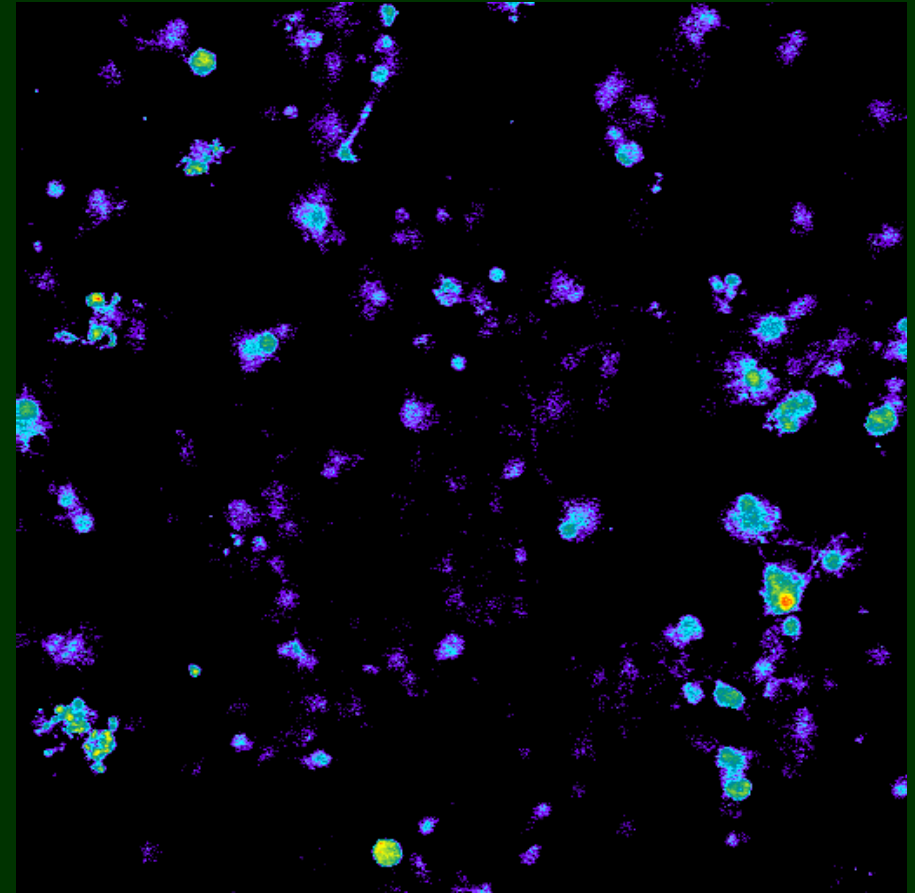
- 有機リン農薬：アセチルコリンの分解酵素を阻害
神経情報伝達がONになりっぱなし。OFFがない
- ネオニコチノイド：ニコチン性受容体にアセチルコリンと同様に結合し、神経情報伝達がOFFなのに誤ってONとする“にせ神経伝達物質”
- 脳の発達過程では、OFFの状態がその部分の正常神経回路の発達に必須のことがあり、低濃度でも有機リン、ネオニコチノイドが異常を起こす。

ネオニコチノイドはラット神経細胞に 興奮性の細胞内Ca流入を起こす

Nicotine 10 μ M

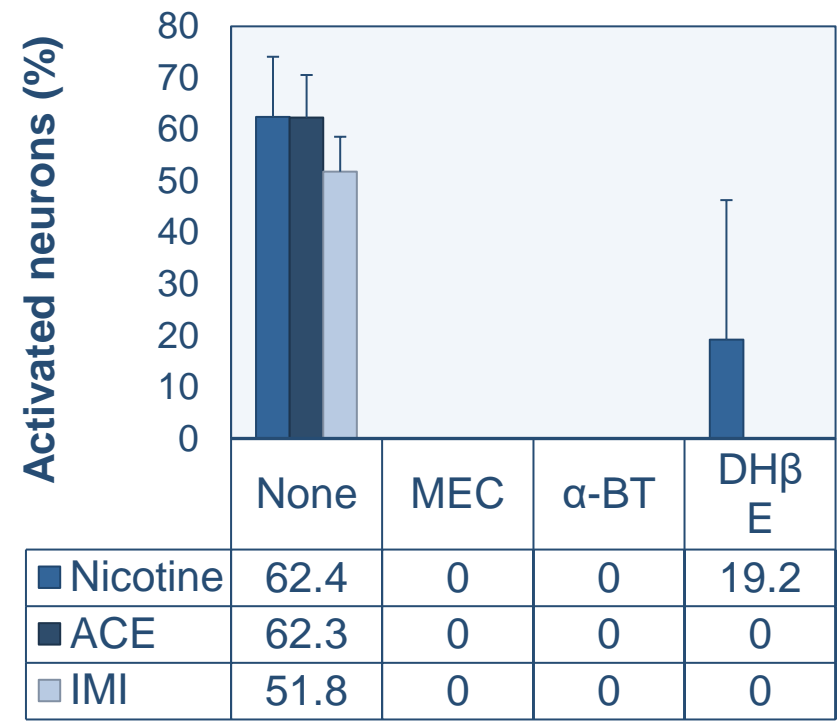
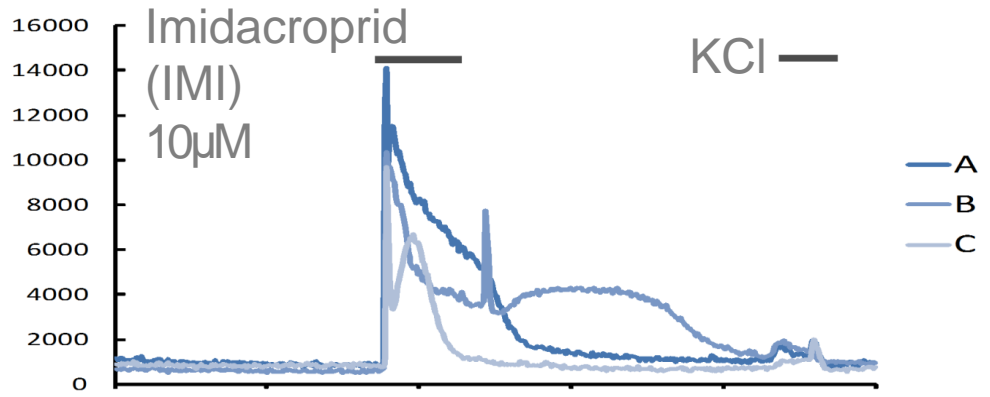
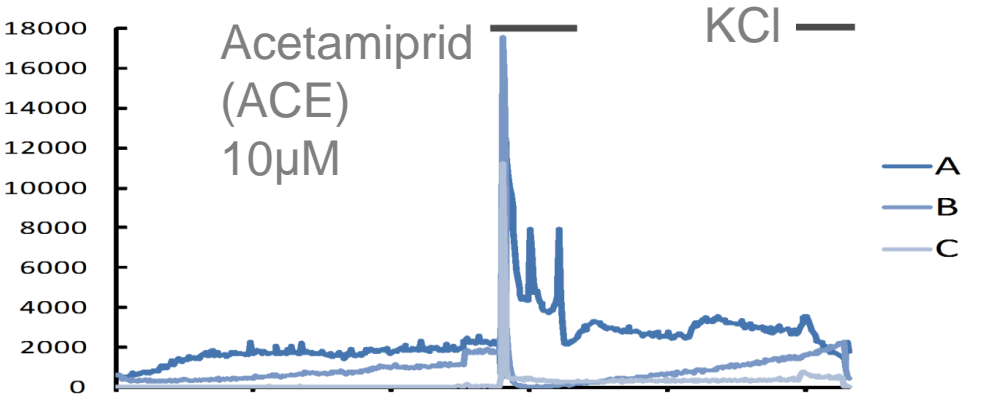
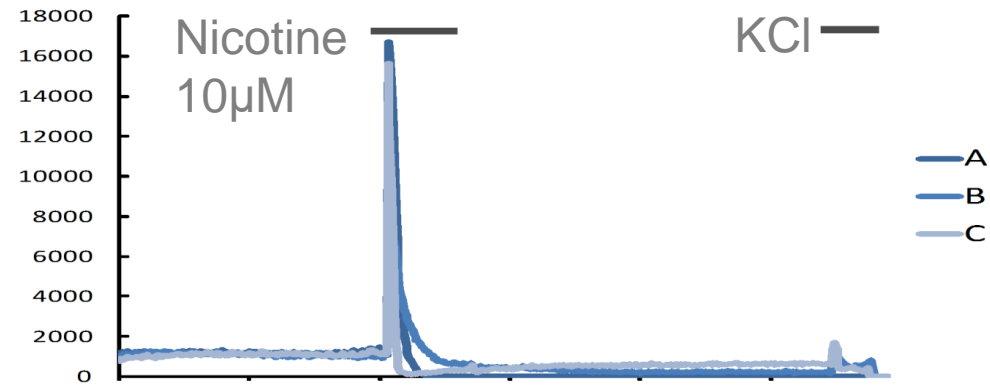


Imidacloprid 10 μ M



ラット小脳神経細胞 培養14日目

ネオニコチノイドはラット神経細胞にニコチン性受体を介した興奮性の細胞内Ca流入を起こす

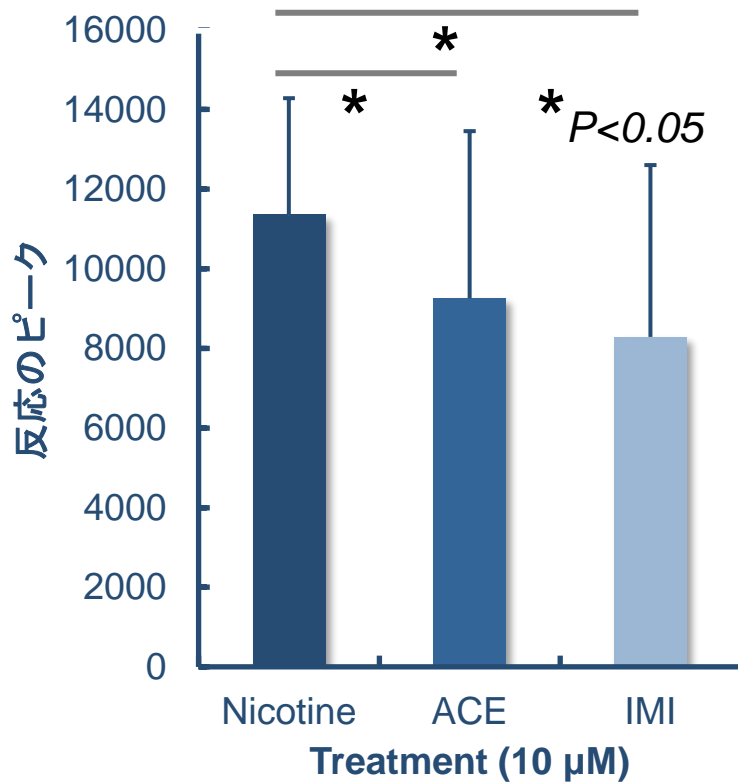


(100 μ M)

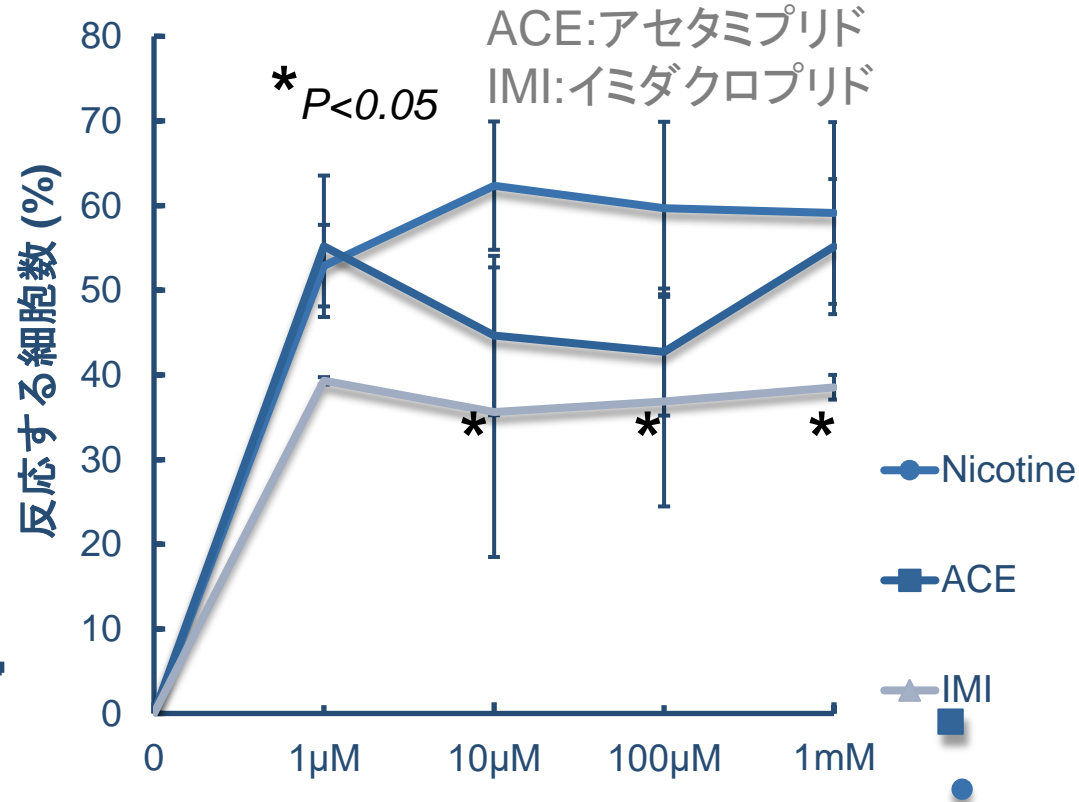
nAChRの特異的アンタゴニストは、ニコチンやネオニコチノイドによる興奮性Ca流入を強く阻害した。

MEC: mecamlamine 100 μ M
 α -BT: α -bungarotoxin (α 7特異的) 1 μ M
 DH β E: dihydro- β -erythroidine 1 μ M (α 4 β 2特異的)

アセタミプリド、イミダクロプリドの反応性は予想よりニコチンに近い

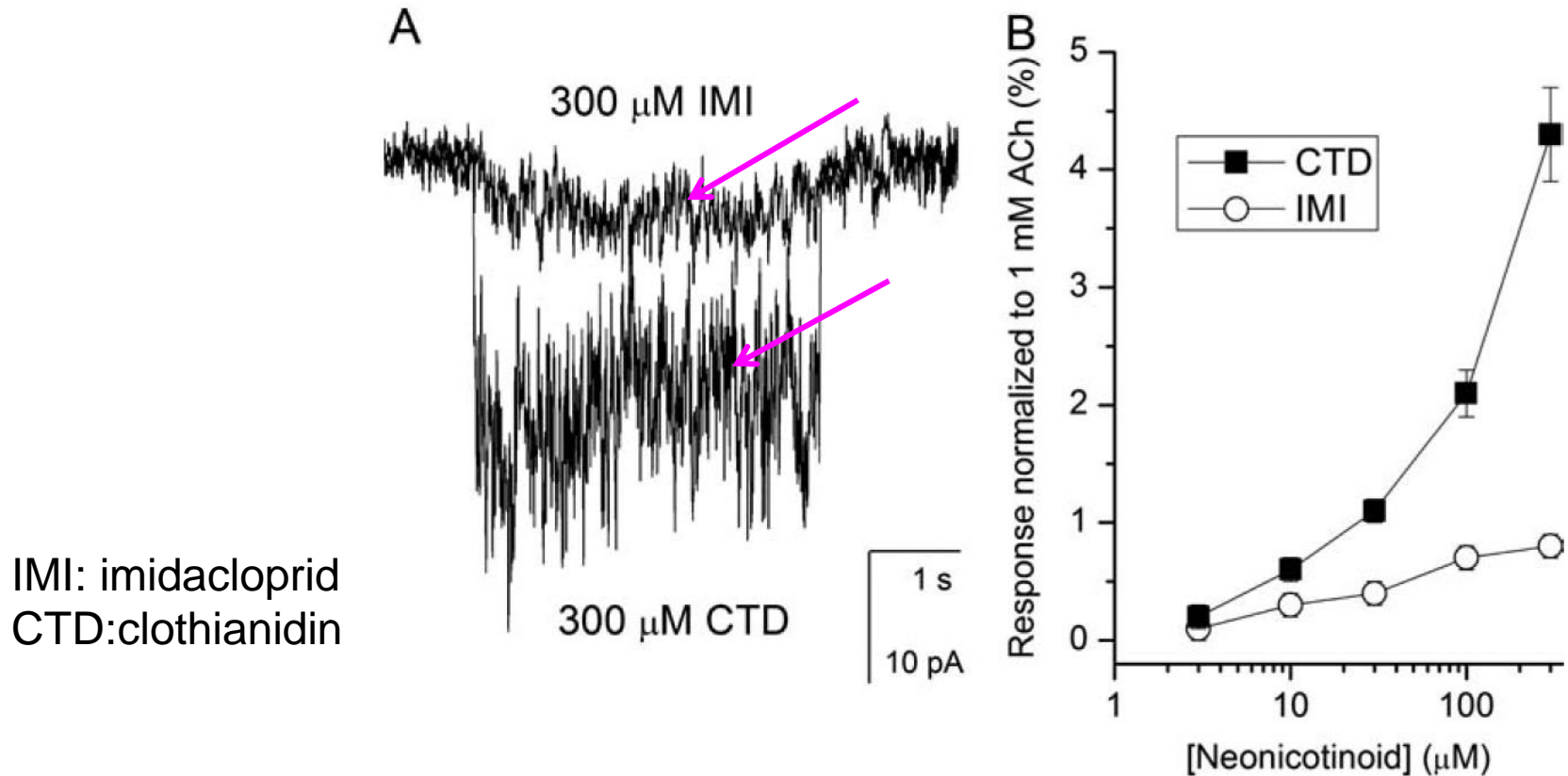


n=40



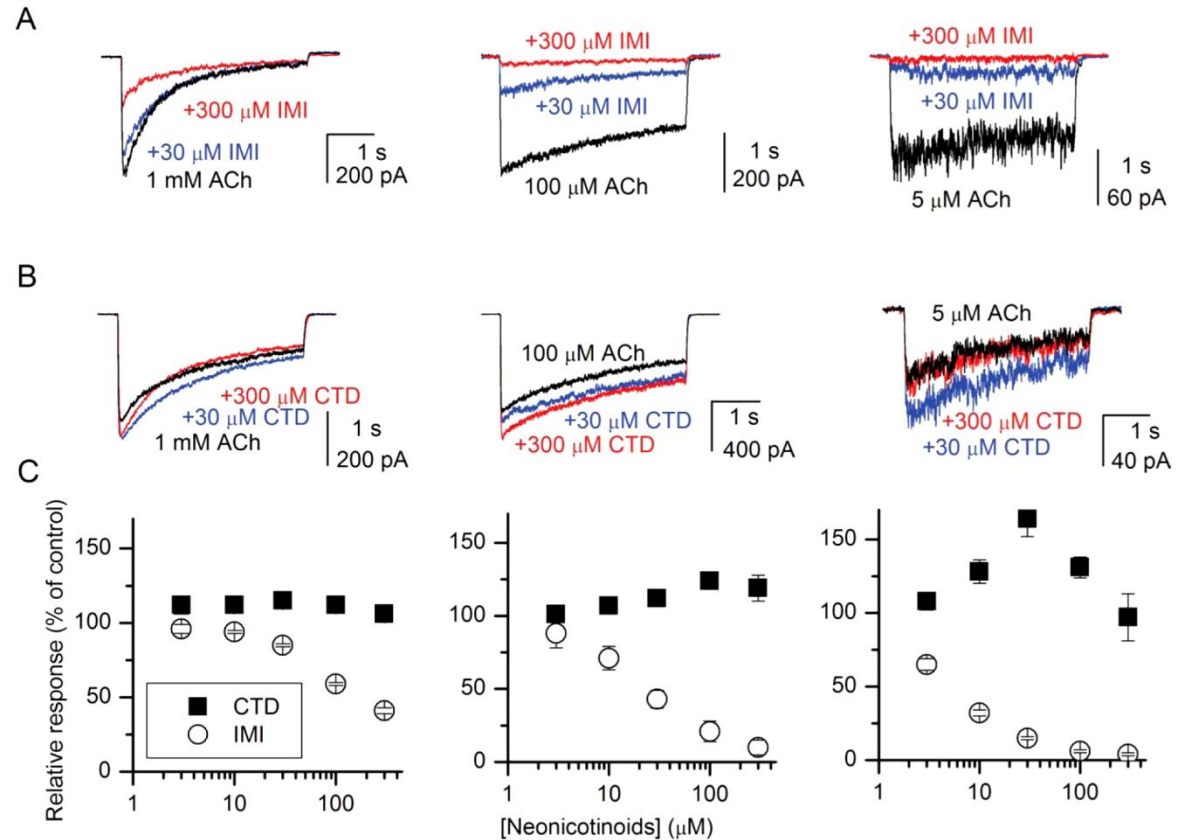
興奮のピーク値や興奮する神経細胞数はニコチンが高いが、ネオニコチノイドも予想を超えて顕著な興奮作用を示し、特にアセタミプリドの反応はニコチンに近い。

ヒト・ニコチン性受容体をネオニコチノイドが刺激



ヒト $\alpha 4\beta 2$ nAChRを強制発現したHEK細胞で、イミダクロプリド、クロチアニジンが興奮性アゴニスト作用を示した。

ヒト・ニコチン性受容体の働きをネオニコチノイドが攪乱

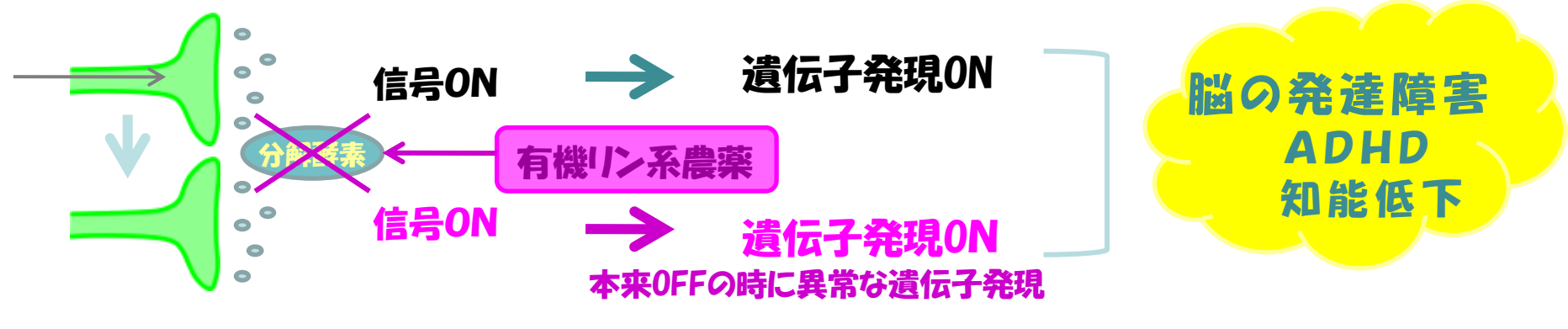
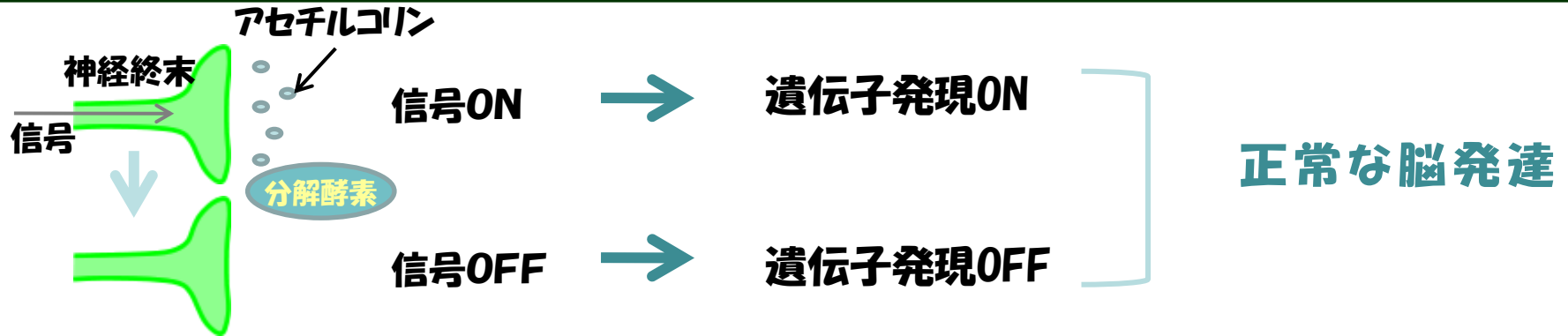


IMI: imidacloprid
CTD:clothianidin

さらに本来のリガンドであるAChと共存下で、AChの反応をイミダクロプリドは抑制、クロチアニジンを増強など攪乱作用を起こした。

イミダクロプリドやクロチアニジンは、ヒトのAChを介した神経伝達を攪乱する可能性

有機リン系・ネオニコチノイド系農薬による 脳発達の障害のメカニズム



ネオニコチノイドのヒト脳への影響

Toxic effects of neonicotinoids on human brain

- 1) ヒト・ニコチン性受容体との反応
にせ神経伝達物質として働く
- 2) 脳内への入りやすさ・残留性
脳内に入りやすく残留しやすい
- 3) ネオニコチノイド代謝物の影響
より毒性が高いニコチン類似物質になる可能性
- 4) 発達期の子どもの脳への影響
より低い濃度で、アセチルコリン情報OFF部分での正常な神経回路形成を阻害
有機リン農薬も同様

殺虫剤などによる記憶・学習にかかわる神経回路形成の抑制の重要性

Don't use insecticides around children

- 言語機能をはじめとする学習などあらゆる後天的行動の獲得を障害する可能性
- 親の育児、教育のしかたが普通でも、子どもの脳がそのような化学物質で汚染されていると、それを受け付けられない。神経活動を神経回路パターンとして脳のなかに固定する、行動の獲得・発達過程がうまくいかない
- 母親の体内蓄積だけでなく、室内での殺虫剤散布など子どもの身のまわりでの化学物質汚染も避けるべき