

”特別号”

ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

May 2023

Vol. 25 No. 4

Japan Society of Endocrine Disrupter Research

日本内分泌攪乱物質学会 (旧通称 環境ホルモン学会)

<http://www.isedr.org/>

目次 巻頭言.....1
研究最前線3

INFORMATION.....18

第4号

巻頭言



環境脳神経科学情報センター
木村一黒田純子

本号では、「農薬のリスク評価の諸問題」について、特集しました。1950年代初期に開発・大量使用された合成農薬・有機塩素系殺虫剤は効果は高かったものの、後から生態系や人体への悪影響が判明し、ほぼ使用禁止になりましたが、難分解性のため、いまだに環境汚染が続いています。農薬は、何らかの生物を殺す殺生物剤で毒性がある上、環境中に放出され、農産物には残留農薬もあることから、農薬取締法に則り規制されていますが、現状の規制は十分とはいえません。農薬登録に必要な毒性試験は多種類実施されていますが、古典的な試験法に準じています。一方、学術研究において、毒性研究は常に新しい科学的知見を提供しており、内分泌攪乱作用、高次脳機能に関わる発達神経毒性、複合影響、エピゲノム毒性などについて科学情報が蓄積していますが、農薬毒性試験に含まれていません。本学会でも多くの研究が報告されているネオニコチノイド系農薬については、昆虫や鳥類など生態系にダメージを及ぼすだけでなく、ヒトへの発達神経毒性が懸念されており、国内の河川や水道水までも汚染が確認されています。

国内では、農薬取締法改正（2018年）に伴い、農薬再評価が開始しましたが、本号の記事のように、多くの課題があります。農業において、無農薬、有機農業の推進は重要ですが、農薬を使わざるを得ない現状を鑑み、最新の科学的知見をもとに、公平・透明性をもって、農薬のリスク評価を行うことが必要です。適切なリスク評価には、継続的なヒト・バイオモニタリングの調査が必須です。また農薬取締法に適用されない家庭用殺虫剤や防虫建材、白蟻駆除剤、松枯れ対策などに農薬が使われており、農薬を総合的に規制する化学物質規制法も必要とされています。農薬のリスク評価の課題について、本号の記事が、理解の一助になるよう願っております。

“最新の科学的知見”を疎んじる日本の残留農薬リスク評価について

遠山千春

東京大学 名誉教授

健康環境科学技術 国際コンサルティング (HESTIC) 主幹

1. はじめに

日本内分泌攪乱物質学会に所属している研究者の方々の多くは、「外因性内分泌攪乱物質（環境ホルモン）とその影響についての学問・技術の進歩発展及び環境の改善に寄与することを目的（会則第2条）」に賛同し、自らの研究成果がこうした目的に活かされると信じて研究活動を行っておられることだろう。だが現状では、多くの場合、それは実現する見込みがない単なる願望、いや幻想というべきかもしれない。こと農薬の人や野生生物の健康影響についてその願望を実現するためには、打ち砕かなくてはならない障壁があるからだ。そう、それが日本の農薬行政・食品安全行政における現行の残留農薬のリスク評価の仕組みである。

この小論では、農産物に含まれる残留農薬のリスク評価とリスク管理の問題点と今後の在り方を議論する。なお、本稿ではNLという性格上、専門的あるいは詳細な情報は可能なかぎり省いた。ご関心のある読者諸氏は、雑誌「科学」の拙稿¹⁾や関連文献を併せてお読みいただきたい。

2. 残留農薬のリスク評価の体制と問題点

2.1 リスク管理から独立していないリスク評価

農薬行政・食品安全行政に関わる省庁等の関係を図1に示す。農薬の登録申請、リスク評価、残留基準設定、登録可否に至るまでの過程には、農林水産省（以下、農水省）、環境省、厚生労働省（以下、厚労省）、内閣府・食品安全委員会（以下、食品安全委員会）、消費者庁が関与している。このうち、人が食品を介して摂取している農薬は、農産物中の残留農薬であり、このリスク評価は食品安全委員会の担当であり、その他の省庁がリスク管理を担当することとされている。

また、農薬を使用する農業生産施設やゴルフ場周辺からの汚染による野生生物（花粉媒介昆虫、鳥類、魚類など）への影響については、リスク評価とリスク管理を環境省が行っている。これについては、この論稿の直接の検討対象ではないことから詳細は別に譲る。

残留農薬のリスク評価においては、農薬製剤に含まれる農薬原体（有効成分と不純物）²⁾が対象となる。この農薬原体の毒性試験などの結果をもとに、人が一生にわたって毎日摂取し続けたとしても健康への悪影響が出ないといみなせる量（一日摂取許容量：ADI）が設定される。その際には、科学の“尺度”だけを用いて判断しなければならない。一方、リスク管理とは、リスク評価の結果を踏まえ、技術的な実行可能性、費用対効果など様々な事情を考慮した上で、適切な政策・措置を決定する。例えば、農薬の散布の仕方（濃度、頻度、収穫時期との関係など）、該当の農作物における残留濃度、農作物の摂取量（推定値）などを用いて残留農薬基準の数値を決めることになる。

リスク評価をリスク管理から分離・独立させることは、現在では国内のみならず国外のリスク評価機関（世界保健機関、国連食糧農業機関、欧州食品安全庁、米国環境保護庁など）で共通の認識となっている。2003年、日本では「狂牛病」問題を契機に、リスク評価を担当する独立の組織として、内閣府のもとに食品安全委員会が設置された。リスク評価とリスク管理を分離する理由は、事業を推進する主体と規制する主体が同じだと、科学的知見に基づいて客観的に判断されるべき基準が、その時の政治・経済・社会状況のもとで恣意的な操作を受けやすいからだ。

だが、日本における農薬行政・食品安全行政においては、同委員会の設置当初から、リスク評価がリスク管理から完全に独立しているとは言い難い。事例は後述のように多々あるが、最近の典型例は、2018年施行の改正農薬取締法で定められた農薬再評価のシステムである。農薬登録の有効期間を超えてその農薬登録を継続する場合には、農薬メーカーは、リスク評価に必要な公表文献等を収集し、その文献の信頼性を評価した書類を他の申請書類とともに提出することが定められている。そして、何と審査する側の農水省や食品安全委員会は、リスク評価に用いる資料を自ら積極的に収集するのではなく、審査される側の農薬メーカーに、収集のみならず解析までも委ねている。

2.2 リスク評価と最新の科学的知見

人が生涯にわたって毎日摂取しても健康上の問題が生じないとされる安全基準は、一日摂取許容量（ADI）として、農薬ごとに、食品安全委員会が設定している。これを定めるためには、複数の動物種を用いた様々な毒性試験による検討が必要である。その根拠を与えている法律は、農薬取締法（1948年施行）ならびに関連の省令である。

同法第一条（目的）に曰く、「^{いわ}農薬について登録の制度を設け、販売及び使用の規制等を行うことにより、農薬の安全性と品質及びその安全かつ適正な確保を図る」ことをもって、「農業生産の安定と国民の健康の保護に資する」（同法同条）と。すなわち、化学肥料や農薬の生産・消費を推進することが農水省の所掌業務の一つである（農水省設置法・1999年施行）。この前提の下で、登録申請に際して農薬メーカーが提出する農薬の安全性に関する資料は、「農薬の安全性その他の品質に関する試験成績を確保するために必要なものとして、農水省令で定める基準に従って行われる試験（以下「基準適合試験」という。）によるものでなければならない」（同法、第3条第2項）とされている。この基準適合試験は、GLP（Good Laboratory Practice：優良試験所規範）に対応した施設で、OECDの毒性ガイドラインに沿った毒性試験（GLP準拠OECD毒性試験と記載されることもある）を行うことを意味している¹³。人の健康保護や生態系保全を実現するための科学的根拠となる毒性試験の施行基準と詳細な事項が、食品安全委員会、厚労省や環境省ではなくて、農薬の生産・消費の促進を所管としている農水省に委ねられている。このことに違和感を持つのは筆者だけだろうか。

このGLPは、安全を確保する試験を保証するうえでゴールドスタンダードと捉えられがちだ。だが歴史的にみると、この基準は利益を優先しがちな営利企業への規制のために作られたものである。詳細は成書¹⁴に譲るが、製薬企業と動物試験受託会社における（データ・標本の紛失・改竄、不衛生・不適切な環境下での実験動物の管理、動物個体の取り違い、毒性所見を示すデータの意図的な削除、受託者にとって都合の良い結論への書き換えなど）深刻な不正行為を規制するために作られた制度である。

GLPに準拠して行うことが求められている農薬の安全性試験は、毒性試験を含む様々な試験から構成されている。それらは、農薬の物理化学的性質、生態系影響、生物分解・濃縮、ヒト健康影響に関する試験である。実験動物を用いる毒性試験は、世界保健機関といった健康を

司る機関ではなく、経済協力機構（OECD）が管轄する毒性試験ガイドラインで、試験方法が具体的に示されている。このガイドラインは、実験動物の管理や毒性試験方法の品質を一定水準以上に保ちつつ、あらかじめ決められた項目を検討する定式化した試験である。換言すれば、「想定していなかった現象が毒性に該当するかどうかを見極めること」「現象が生じるメカニズムを解明すること」は、基準適合試験の目的ではない。

一方、主として大学や公立研究所などで行われる毒性試験は、特定の仮説を検証することに力点があり、研究目的に則した方法論を用いて、必要に応じて最新の機器を用いて観察を行う。想定外の現象が見出された場合には、その現象が生じるメカニズムの解明を行うことになる。基準適合試験による検討では“見落とされる”恐れがある毒性には、発達神経毒性や農薬製剤に含まれる補助成分の毒性がある¹⁵。そもそもGLPは、非営利組織の大学や国公立研究機関へ適用されることを目的とした基準ではないのである。

また、GLP準拠OECD試験には該当しないが、毒性を考察するうえで必須の研究もある。例えば、ネオニコチノイド系農薬のひとつ、イミダクロプリドの半数致死量（LD50）値は、ハエ（0.05 mg/kg）のほうがマウス（45 mg/kg）よりも小さいが、イミダクロプリドが体内で代謝されて作られるデスニトロイミダクロプリドでは、哺乳類と昆虫における結合性が逆転することが知られている。つまり、デスニトロイミダクロプリドのLC50値は、ハエでは5 mg/kg以上、マウスでは8.0 mg/kgである。この研究で用いられている方法論は、定型的な毒性試験とは根本的に異なる学術指向性が高い基礎研究である。ちなみに、この研究成果は、著名な学術誌に報告されているが¹⁶、食品安全委員会のリスク評価書をはじめ、残留農薬基準を決めたリスク管理の場面でも議論された形跡がない。

以上まとめると、基準適合試験の結果だけをリスク評価の資料とすることでは、最新の科学的知見に基づいたリスク評価を行える道理が無いのである。ところが、食品安全委員会は設立当初から農水省の省令を遵守していて、2019年に「残留農薬の健康影響評価指針」として明文化した。それによれば、対象とする毒性試験は、基準適合試験であり、同委員会が自ら独自の試験方法を定めることは想定されていない。追加資料が必要な場合は、農水省を通して農薬メーカーに提出することを求めている。学術雑誌などの最新の科学的知見は、担当専門委員が指摘をした場合に限り、取り上げられることになっている。

これで、同委員会が掲げる基本姿勢^[4]である「最新の科学的知見に基づき、科学的判断のもとで適切に、一貫性、公正性、客観性および透明性をもってリスク評価を行い、評価内容を明確に文書化する」ことが達成できるのだろうか。

農薬登録まで

MAFF

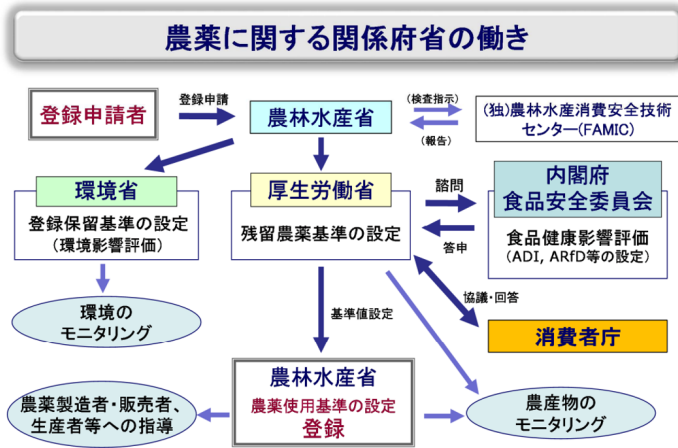


図1. 農薬の審査・登録に関わる府省庁の関係
(農水省の資料より^[4])

ここまで農薬リスク評価の問題点を記したが、その実態を有機リン系農薬クロルピリホスを事例として次に説明する。

3. 有機リン系農薬クロルピリホスのリスク評価の実態

3.1. 日本におけるリスク評価の経緯

クロルピリホスは、有機リン系農薬の一種で、柑橘類、なし、リンゴ、もも、ブルーベリーに用いられてきた。アセチルコリンエステラーゼ阻害作用により、昆虫に対して毒性を示す。

クロルピリホスは、日本では1971年に農薬登録がなされ、2003年に食品安全委員会が設置されて以降、2018年までに4回にわたってリスク評価書が公表されてきた。クロルピリホスをキーワードにPubMedで検索すると、公表論文（原著・総説等）の数は、23年4月時点で総数約6,000編、このうち疫学調査論文は約200編がある。しかし4回の改訂において、公表論文で示された新たな科学的知見が検討された形跡はない。その理由は、既に述べたように、リスク評価に際して食品安全委員会が検討対象とする資料は、農薬メーカーが農水省を介して提出した資料を用いることが原則だからである。実際、同委員会の議事録に示されているように、第4版作成に際しては、第3版の評価書の結論は踏襲するとしている^[5]。

3.2. 限りなく不透明な農薬のリスク評価資料

読者諸氏で、食品安全委員会が作成した個々の農薬に関する“リスク評価書”^[9]や農林水産消費安全技術センター（FAMIC）が公開している“農薬抄録”^[10]を目にしたことが無い方は、この機会にウェブサイトアクセスしてご覧いただきたい。

同委員会で検討に用いた毒性試験などの資料は、巻末に参照論文として示されているが、そのほとんどは、“未公表”文書である。“未公表”という意味は、リスク評価が終了した後に公開されるからだという。しかし“公表”とは形だけで、実態は“非公開”だ。例えばクロルピリホスの毒性試験等に関する“未公表”資料は、FAMICの農薬抄録では、個々の“未公表”文書をPDF化し寄せ集めた3分冊に取りまとめられている。これらには“通しページ”が無いことに加え、紙文書をスキャンした画像となっており単語検索ができない。国会での政府答弁によると、検索を困難にすることが農薬メーカーの知的財産権確保に役立つのだそうだ。筆者は、このURLにアップされている“農薬抄録”のうち、ネオニコチノイド系農薬や有機リン系農薬の“農薬抄録”を調べたが、クロルピリホスの農薬抄録と同様である。公開請求を受けて公開される政府文書と異なることは、農薬抄録では毒性試験情報の肝心な部分は黒ではなく、白で塗り消されていることで、印刷後の紙の再利用が可能ということくらいだろう。

一方、米国の知的財産権に関する対応は、日本とは対照的である。同国の連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法（FIFRA）では、①登録農薬等を用いて実施された試験の目的・方法・結果に関するすべての情報、②当該農薬の魚類・野生生物・ヒトおよびその他の哺乳動物等の安全性に関するデータ、③環境中での挙動に関するデータなどは、一定期間後に開示することとされている。製造に関する部分のみが知財権が厳しく制限されている。

食品安全委員会は、自らが発信する情報は、「国民の食品に対する理解やよりよい行動変容に貢献する内容とすべき」と述べている。これを実現するためには、リスク評価機関である同委員会がリスク管理機関である農水省に依存せず、中立性・公正性を確保して、リスク評価に関する基本情報の透明性をもって開示する体制を整えるべきであろう。

3.3. 疫学研究と毒性試験の結果を軽んじる日本のリスク評価

欧州連合（EU）は2020年1月に農薬登録を抹消し、米
国は2021年9月に食品へのクロルピリホスの使用を禁止

した^[11]。この根拠となる「最新の科学的知見」として、脳の発達に及ぼす悪影響などに関する疫学研究と毒性試験が採用された。EUでは、EFSA専門家会合（2019年8月）による「クロルピリホスには、遺伝子傷害性、脳の病理組織学的所見、ならびに疫学調査結果から、発達期の脳への悪影響への懸念が払拭できないため、現在の科学的な知見に照らすと安全な曝露レベルを設定できない」との科学的判断が尊重された。米国では、「子どもと農業従事者を含むすべての国民の健康を守るため、あらゆる食品へのクロルピリホスの使用を禁止する」として、すべての残留基準を取り消した。

日本における食品安全委員会の対応は、欧米とは対照的である。食品安全委員会の議事録（2020年7月24日開催）^[12]には、クロルピリホスのリスク評価書（案）に対するパブリック・コメントについての見解が示されている。「米国の疫学調査データをリスク評価に用いるべき」とのコメントに対しては、「リスク管理機関（農水省）からの提出資料をもとにリスク評価を行うことが原則であり、提出資料の中にこれらの疫学調査資料は含まれていなかったこと」「クロルピリホスの摂取との直接的な関連が不明確であり、評価に用いることが困難」との事務局からの回答案が、専門部会での議論を経ることなく了承されている。

食品安全委員会は、疫学データの取扱いは、同委員会が独自に検討をするというよりは、海外のリスク評価機関の動向を注視し協調して行うという方針と見受けられる^[13]。欧米でリスク評価に取り上げている疫学論文を事務局判断で審議対象にせず、専門部会で議論を行わないことは、「最新の科学的知見に基づき、科学的判断のもとで適切に、一貫性、公正性、客観性および透明性をもってリスク評価を行い、評価内容を明確に文書化する」との基本姿勢からも外れていると言わざるをえない。

3.4. 科学に基づいたリスク評価を生かすリスク管理の必要性

欧米では毒性試験結果や疫学調査結果を踏まえて農薬登録が失効して使用禁止となった。販売量の落ち込みに伴い、米国大手のクロルピリホスメーカーは、20年2月に製造中止を発表した。日本でも製品名ダズバンDF、ダズバン乳剤等の販売中止の動きがあるものの、23年現在、使用が継続され続けている。農水省は、25年6月30日を提出期限としてクロルピリホスの再評価に指定した^[14]。農薬メーカーが自主的に販売中止をし、現在市場にある製品が消費されて市場から消えることを待ってい

るように見える。改正農薬取締法の附帯決議には、「最新の科学的知見に基づく定期的再評価又は随時評価（下線は筆者）により、農作物等、人畜又は環境への安全性等に問題が生ずると認められる場合には、当該農薬につき、その登録の内容の変更又は取消しができるようにすること」が明記されている。欧米が危害情報を根拠に規制した時期は、リスク評価書（第4版）2018年が公表された後である。最新の科学的知見に基づいたリスク評価を開始し、速やかに結論を出すことが、残留農薬のリスク評価についての国民の信頼を確保するうえで重要と思われる。

4. ChatGPTの指摘による残留農薬基準の問題点とリスク管理のあり方

次に、残留農薬のリスク評価において食品安全委員会によって設定されたADIに基づいて、リスク管理の立場で厚労省が定める個々の農産物における残留農薬の基準のあり方について考えてみたい。いま話題のAIを活用したChatGPTに「厚労省における残留農薬基準の設定のやり方で人の健康は守られるか？」と尋ねてみた（2023年3月22日時点）。下記は、瞬時に提供された回答（波線付き）である。

（1）基準値が高いと指摘されている農薬があるため、その農薬による健康被害のリスクを完全に回避することができない。

（2）農薬の組み合わせや相乗効果については考慮されておらず、実際の被曝量を正確に評価することができていない。

（3）長期的な健康被害に対するリスクを考慮した基準設定が不十分であるため、長期的な健康被害に対する保護が不十分であると指摘されている。

（4）基準値の設定が一定期間ごとに見直されていないため、新しい科学的知見が反映されていない場合がある。

これら波線付きで記した内容は、説明が不十分な面はあるものの、概ね妥当と思われる。ここでは、上記ChatGPTの回答（2）の「複合曝露」「曝露量」について、ADIの観点から、若干の説明を加えたい。

厚労省が農産物中の残留農薬基準値を設定する際には、ADI値の80%を食品由来、残り20%分を環境（大気・水など）由来と振り分けている^[16]。つまり、この基準は「基準値以下の食べ物だけを食べれば、体内に入る農薬の量がADIの8割を超えることはない」ようにゆとりをもって設定されている。そしてこの前提のもとで、

様々な農産物の残留基準値を設定する際にADIの80%を超えない範囲で、特定の農産物の残留農薬濃度を緩和設定する場合がある。2015年5月、厚労省は委員会において、クロチアニジンのハウレンソウ、シュンギクにおける残留農薬基準値を、それぞれについて、それまでよりも13倍、50倍高い値へと大幅に緩和することを決定した。この引き上げは農薬会社が「クロチアニジンを収穫前日のハウレンソウにも使うなど、農薬の使い方を広げたい」と農林水産省に申請したのに対応して行われたものだ。食品安全委員会がADIを検討した際に行った2回のパブリック・コメントでは、合計1,800件超の意見が寄せられていた。この委員会では、提示されたデータについて、「数が少ないこと」「バラつきが大きいこと」「農薬の使い方への懸念」など、出席した複数の委員から異論を事務局が押し切って上述の緩和が決定されている^[17]。

ADIは、農薬などの化学物質をこの値を超えない範囲で一生にわたって毎日摂取しても、健康に悪影響が生じないとされる基準値である。そして、この数値をもとにリスク管理を行う際には、農薬等の化学物質を用いることに伴う社会・経済的なメリットとデメリットを勘案して決定することになっている。その意味では、ADIの基準値に限りなく近く農薬を使用しても構わないことになる。だが、農薬の散布の手引に従えば、農産物ごとに複数の農薬を同時に散布することは通常は行われませんが、複数の農薬が見出された事例の報告があるし、河川水等には、ネオニコチノイド系、有機リン系はじめ複数の農薬が共存して検出されている。野生生物や人は、これらに同時に曝露する恐れがある。

予防薬や治療薬が人や家畜において必要となる場合があるように、農薬は農産物にとって必要となる場合がある。だが、諸外国に比べても農薬を使い過ぎる傾向がある日本の現状は改めるべきだろう。その際に、その根拠となるリスク評価における科学的知見を尊重すべきことは言うまでもない。さらに言えば、厚労省や環境省の任務は、人の健康と生態系を守ることであり、農薬の生産と消費を推進することを任務の一つとしている農水省とは異なるはずだ。ChatGPTに言われるまでもなく、農薬のリスク管理においても「より科学的なアプローチや改善が求められている」。

【引用文献】

- [1] 遠山千春、木村-黒田純子、星信彦、科学 92：256－273（2022）；科学92：689－691（2022）
- [2] 農薬製剤は、農薬原体（有効成分と不純物を含有）に補助成分（補助剤とも呼ばれる）を加えて作られている。補助成分の毒性については、拙稿（脚注1）等を参照いただきたい。
- [3] 「農薬の毒性および残留性に関する試験の適正実施について」（1999（平成11）年10月1日付け農産第6283号農水省農産園芸局長通知）
- [4] 日本QA研究会GLP部会、GLPとは・・・信頼性確保の軌跡、薬事日報社（2015）。
- [5] M. Tomizawa & J. E. Casida: Annu. Rev. Entomol., 48, 339 (2003); M. Tomizawa & J. E. Casida: Br. J. Pharmacol., 127, 115 (1999)
- [6] 「食品安全委員会の基本姿勢（令和3年9月）」 <https://www.fsc.go.jp/iinkai/kihonshisei.html>
- [7] https://www.maff.go.jp/j/syouan/johokan/risk_comm/r_kekka_nouyaku/pdf/maff_saitama.pdf
- [8] <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20171115no1>
- [9] <https://www.fsc.go.jp/hyouka/> アクセスして“農薬”をクリックしてください。
- [10] <https://www.acis.famic.go.jp/syouroku/chlorpyrifos/index.htm>
- [11] 遠山千春、デジタル毎日・医療プレミア、2020年2月24日 <https://mainichi.jp/premier/health/articles/20200221/med/00m/100/008000c>
- [12] <https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20180724fsc>
- [13] 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定；最終改正：令和3年9月13日） https://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/index.data/nouyaku_bunken_R30913.pdf
- [14] <https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/taisyounouyaku.html>
- [15] 筆者註：“曝露量”が適切
- [16] 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部 基準審査課、食品衛生法における農薬の残留基準について（2015） <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000103770.pdf>；このN Lの山室の論稿における飲料水の割当率10%がこれに当たる。
- [17] 遠山、殺虫剤「ネオニコ」国の安全基準の信頼性は、毎日新聞・医療プレミア（2019） <https://mainichi.jp/premier/health/articles/20191225/med/00m/100/008000c>

食品に潜む農薬の安全性とリスク評価：「無毒性量」という基準の脆弱性と最近の科学的知見

星 信彦

神戸大学大学院農学研究科 教授

1. 誰の尿を調べても.....

2021年、ショッキングな論文が公表された。それによると日本人の赤ちゃん約1,000人のオムツ（尿）から高率にネオニコチノイド系農薬（以下、ネオニコ）が検出され、母子間での日常的な農薬移行の実態が明らかとなった¹。すでに、日本人の成人や子どもの尿から有機リン系、ピレスロイド系およびネオニコが検査したほぼ全例に検出され、その値は冬季よりも夏季で高く、日本の子どもはこれら三大農薬（殺虫剤）に環境的に曝露されていることが明らかとなっている²⁻⁵。その背景には、2015年以降、国がネオニコの農薬残留基準値を緩和したこともあげられる。その結果、ネオニコの使用量が増加し、食品の残留農薬による日常的な曝露もさることながら、現在、日本中の河川や水道水からは当たり前前に農薬が検出され、深刻な問題となっている（山室の論稿を参照）。

2. 農薬の安全性とは？

ではそういった日常的に農薬を摂取している子ども達の健康に影響は出ないのだろうか？残留農薬のリスク評価の問題点については、遠山の論稿を参照頂くとして、農薬の安全性評価について少し触れさせていただく。

国は、農薬は基準値以下であれば安全だと言う。ところが、その基準値とは何か、農薬の毒性試験がどのように行われているのか、多くの国民は知らない。知りたくても知的財産保護の元、毒性試験データのほとんどは非公開である。そのような現行の農薬毒性試験によって、「無毒性量」（この値以下であれば影響がみられない、という量）が求められ、それを元に「一日摂取許容量」や「残留農薬基準値」が決められる。しかし、この最も重要な基準となる「無毒性量」を決める毒性試験とは、肉眼的・組織学的病理学を基本としたデータを俯瞰するもので、当然ながら実験動物の生体反応すべてをみているものではない。例えば、行動試験やゲノム・エピゲノム毒性試験データはほとんど含まれていないのだから、今日問題となっている発達神経毒性や自己免疫疾患などへの影響は見落とされることもある。それゆえ、それらを補填するためのデータを多くの研究者が報告しているものの、農薬メーカーの意に反する学術論文は農薬評価に採用されないシステムとなっている（木村-黒田の論稿を参照）。そもそも農薬の毒性試験によって求められる「無毒性量」とは、すべて動物実験で得られたものであって、ヒトのデータは一切ない。それは、農薬が「毒」ゆえにヒトでの臨床試験を行えないからである。それ故、農薬は出荷・使用されてからはじめて「ヒトへの影響」がわかる（いわば人体実験）化学物質であり、安全マージンは取られているとは言え、医薬品に比べてヒトへの健康影響は不明な点が多い。また、動物でのデータから算出された一日摂取許容量のように、ヒトでの安全性を断じることには懸念を抱かざるを得ない。

さて、「基準値以下なら安全」とは極めて曖昧かつ正しくないことは上述した。そもそも誰にとって安全なのか？そこには「感受性」や「種差」の問題が欠如してはいないだろうか。世界には80億を超す人がいるもののひとりとして同じ感受性の者はいない。100%クローンであるはずの一卵性の子どもたちにおいてさえも感受性を含め表現型は様々である。なぜなら、彼らはゲノム的には同一でも環境要因が遺伝子の発現に影響を与えるからである（エピゲノム変化）。従って、大多数の人には問題が顕在化しなくても、感受性の高い人ではそれらが顕在化することもある。新型コロナワクチンでの副反応やシックハウス症候群がいい例である。また、胎児や新生児では母体を介する曝露も大きな問題である。ほとんどの化学物質はいとも簡単に胎盤を通過する。また、母体血中の化学物質濃度より母乳の方がはるかに高い^{6, 7}。胎児期では血液脳関門も未発達のため、化学物質が脳に入り込み影響を及ぼしやすい。現在市販されている農薬、なかでも有機塩素系、ピレスロイド系、カルバメート系、有機リン系、ネオニコ系など、これらはみな神経毒性を有する⁸。さらには、実際の動物実験では主に健全な雄の成獣で検証する。それ故、胎子・乳幼子期での影響は分からないことが多い。とくにこの時期は外部環境から入力される刺激が遺伝子発現を経由して、知能構造や子育て・性行動に影響することが明らかとなっている（時期特異性）。

さらに、毒性試験は実験動物でのデータであって、ヒトでの安全性を調べたものではないこと（動物種差の問題）を理解している国民は少ない。例えばダイオキシンの一種TCDDをげっ歯類に投与した場合、モルモットとハムスターでは感受性が1万倍違う。それなのに、現行の毒性試験によって定められた「無毒性量」を、安全係数として種差 $10 \times$ 個体差 $10 = 100$ で割ったものを「一日摂取許容量」と定めているのだから、安全係数の科学的根拠に疑問を感じる。さらに複合影響の問題は何も考慮されていない（平野の論稿参照）。それ故、一日摂取許容量のように動物実験データをもって「基準値以下だから“ヒトで安全”」と提示する際には十分な説明が必要である。

3. 最近の科学的知見の紹介：ネオニコの継世代影響（親・子・孫・曾孫の4世代）評価

1) 母獣曝露と父獣曝露の影響

有機塩素系（例えばDDT）や有機リン系農薬の哺乳類を対象としたエピゲノム影響研究ではシステムティックレビューも報告⁹されているが、ネオニコについてはまさに研究の端緒が開かれたばかりである。

ネオニコは、ニコチン類似の構造を有し昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）を介して正常な神

経伝達を攪乱することで殺虫作用を示す。しかし、哺乳類においても神経興奮を引き起こす¹⁰ことが報告され、さらに現行のリスク評価により無毒性量とされている用量の投与実験において、鳥類・哺乳類に対する生殖毒性¹¹⁻¹⁵や認知情動変容および発達神経毒性^{12, 16-25}が明らかとなり、ヒトに対するネオニコの安全性やリスク評価を改めて見直すことは喫緊の課題である。我々の研究グループは、ネオニコの一種であるクロチアニジンを経験・授乳期の母マウスに投与し、その影響を直接曝露を受けていない曾孫世代まで調べた。その結果、無毒性量とされている用量の投与によっても出生子の神経発達の阻害^{21, 26, 27}、ならびに胸腺や細菌叢組成を継世代的（孫世代まで）に変動させる²⁸ことを明らかにした。

上述したネオニコの発達毒性や継世代影響は、妊娠中の母獣への投与実験で評価されてきた。一方、交配相手である父獣へ化学物質等を投与して、次世代以降にどのような影響が出るのかはこれまでほとんど調べられていなかった。漸く最近、雄親マウスへのニコチン曝露が継世代に行動障害、学習障害をもたらす²⁹ことや、海馬の遺伝子および神経機能の変容と恐怖記憶の増強を誘発する³⁰ことが示され、これらの研究では精子と海馬でのエピゲノム変化も報告されている。父親の非遺伝的な要因が世代を超えて影響を及ぼす詳しいメカニズムについて当研究室でも解析を進めているが、精子DNAやヒストン修飾、ncRNAのエピゲノム変化が有力視されている³¹。さらに最近、実験動物やヒトにおいて、父親の精子のDNAメチル化と子供の発達障害の関連を示唆する報告³²⁻³⁴が相次いでいる。

2) 脳腸相関で腸内環境が鬱や発達障害、自閉症、学習障害および免疫機能に影響する

自閉症スペクトラム障害（ASD）には、遺伝的要因だけでなく腸内細菌叢も関与している可能性が示唆されている。すなわち、ASD児では、腸内細菌叢を構成する微生物の種類と量が特異的かつ未発達であることをコホート研究が示している³⁵。また、脳と腸は互いに密接に関連しあっており（脳腸相関）、それが社会的行動にも大きな影響を及ぼすことも報告されている。さらに、腸内細菌叢の構成の変動や特定の菌の異常増殖/減少は、全身の免疫・代謝系に異常を引き起こし、自己免疫疾患、関節リュウマチ、自閉症、多発性硬化症など様々な疾患に関与している可能性が示唆されている³⁶。また、グリホサート/グリホサート製剤による腸内細菌叢への悪影響が、自閉症発症と関わっている可能性について複数の論文が公表されている³⁷。

当研究室では、ラットへクロチアニジンを亜慢性的に摂取させると、胸腺重量の大幅な減少や短鎖脂肪酸産生菌の減少が引き起こされることを初めて報告した³⁸。短鎖脂肪酸は腸の恒常性や上皮バリアの維持、ならびに免疫の暴走を止める制御性T細胞の分化誘導にも関わる。無毒性量以下のクロチアニジンを摂取させると、胸腺ハッサル小体の減少や短鎖脂肪酸産生菌の減少が引き起こされ、細菌叢組成を継世代的に変動させる²⁸。また、それらは環境ストレスを負荷することで免疫系に与える影響は複合的に変化する可能性も示唆される³⁹。

3) 母性行動影響について

母親が摂取したネオニコが継世代的に影響するかどうか母性行動についても検証した。網羅的遺伝子発現、ホルモン、代謝物等に関するトランスオミクス解析を行った結果、クロチアニジンが継世代影響する可能性が示された^{13, 21, 27}。また、その解析中、母親の食殺・育子放棄が世代を経て増加することも明らかとなった。

ネオニコと同じ受容体に結合するニコチンを妊娠中に摂取した場合の影響には多くの研究がある。また、親から不十分な養育を受けた産子は将来養育行動を怠ることも知られている⁴⁰。オキシトシンやプロラクチンが減少すると虐待や育児放棄が起こりやすい。実際、我々の先行研究では、胎子・授乳期でのクロチアニジン曝露によって孫世代まで食殺や育子放棄が増加し、母性行動の変化がみられ、この原因の一端としてオキシトシンおよびプロラクチンの分泌減少が示唆された^{13, 27}。また、ニコチンによってラットのオキシトシンが減少し⁴¹、オキシトシン受容体（RAGE）ノックアウトマウスでは養育行動が低下する⁴²ことから、オキシトシンは母性行動と密接な関係がある。さらに、プロラクチンは神経回路を活性化することで養育行動を生み出す⁴³ため、正常な母性行動にはオキシトシンとプロラクチンの十分な分泌が重要である。しかし、クロチアニジン曝露によって両ホルモンの分泌が減少し、母性行動が損なわれることを明確に示した報告はない。そこで我々は、分娩前の巣作り行動や分娩後の産子のリトリービング試験から、母性行動の評価を行った。まだ予備実験の段階だが、巣作り行動試験では、投与群で明らかにそのクオリティが減少した。さらに驚いたのは、産子のリトリービング試験結果で、対照群では、ほぼ全例が6分以内にすべての産子を連れ戻したのに対し、投与群では、6分以内に産子のリトリービングを完了できた母マウスはわずかであった。

4. おわりに

化学合成農薬が一般に使用されるようになっておよそ70年が過ぎた。人類は漸く農薬の本当の姿を理解できるようになってきたのではないだろうか。一般に胎子および新生子は成体と比べて化学物質等への感受性が極めて高く、不可逆的に脳あるいは生殖機能を障害する可能性が示唆されている。環境中微量化学物質の作用メカニズムの解明は、分子生物学的知見をもとに新しい時代に入ったといえるが、器官形成・発達時期である胎子・新生子期での曝露が、長期にわたって不可逆的にフィードバック機構の破綻を招来する作用機序については不明な点が多い。さらに近年、細胞世代を超えて継承される、塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現制御について研究する新たなパラダイムとして、エピジェネティクスの領域が提唱され、環境中微量化学物質が生物に及ぼす環境エピジェネティクスの展開が期待されている。「環境汚染と健康」問題は未来（次世代）に先送りしてはならないし、「疑わしきは罰せず」ではすまされない。農薬との付き合い方を真剣に考えるときが来たと思っている。

【引用文献】

- 1) Oya *et al.*, 2021, *Sci Total Environ*, 750: 141630.
- 2) Ichikawa *et al.*, 2019, *PLoS One*, 14: e0219208.
- 3) Ikenaka *et al.*, 2019, *Environ Toxicol Chem*, 38: 71–79.
- 4) Osaka *et al.*, 2016, *Environ Res*, 147: 89–96.
- 5) Ueyama *et al.*, 2015, *Environ Sci Technol*, 49:14522–8.
- 6) Ohno *et al.*, 2020, *Toxicol Lett*, 322: 32–8
- 7) Shoda *et al.*, 2023a, *Toxicol Lett*, 373: 33–40.
- 8) Roberts *et al.*, 2019, *Pediatr Res* 85: 234–41.
- 9) Van Cauwenbergh *et al.*, 2020, *Clin Epigenetics*, 12: 65.
- 10) Kimura-Kuroda *et al.*, 2012, *PLoS One* 7: e32432.
- 11) Hirano *et al.*, 2015, *JVMS*, 77: 1207– 15.
- 12) Hoshi *et al.*, 2014, *Biol Pharm Bull*, 37: 1439–43.
- 13) Kitauchi *et al.*, 2021, *JVMS*, 83: 746–53.
- 14) Tokumoto *et al.*, 2013, *JVMS*, 75:755–60.
- 15) Yanai *et al.*, 2017, *JVMS*, 79: 1196–203.
- 16) Hirai *et al.*, 2022, *Sci Rep*, 12: 5114.
- 17) Hirano *et al.*, 2018, *Toxicol Lett*, 282: 57–63.
- 18) Hirano & Miyata *et al.*, 2021, *Toxicol Lett*, 342: 95–103.
- 19) Hoshi, 2021, pp. 235–247. *In. Risks and Regulation of New Technologies*, Springer, Singapore
- 20) Kubo & Hirano *et al.*, 2022, *Toxicol Appl Pharmacol* 456: 116283.
- 21) Maeda *et al.*, 2021, *JVMS*, 83: 542–8.
- 22) Nishi *et al.*, 2022, *JVMS*, 84: 585–92.
- 23) Takada *et al.*, 2018, *JVMS*, 80: 720–4.
- 24) Takada *et al.*, 2020, *JVMS*, 82: 350–9.
- 25) Yoneda *et al.*, 2018, *JVMS*, 80: 634–7.
- 26) Shoda *et al.*, 2023b, *JVMS*, 85: *in press* (doi:10.1292/jvms.22-0570)
- 27) Shoda *et al.*, 2023c, *JVMS*, 85: *accepted*
- 28) Murata *et al.*, 2023, *JVMS*, 85: 434–42.
- 29) MaCarthy *et al.*, 2018, *PLoS Biol*, 16: e2006497.
- 30) Goldberg *et al.*, 2021, *Addict Biol*, 26: e12859.
- 31) Le Blévec *et al.*, 2020, *Mol Cell Endocrinol*, 518: 110964.
- 32) Garrido *et al.*, 2021, *Clin Epigenetics*, 13: 6.
- 33) Yoshizaki *et al.*, 2021, *EMBO Res*, 22: e51524.
- 34) Zheng *et al.*, 2021, *Cell Discov*, 7: 101.
- 35) Wan *et al.*, 2022, *Gut*, 71: 910–8.
- 36) Round & Mazmarnian, 2009, *Nat Rev Immunol*, 9: 313–23.
- 37) 木村-黒田, 2019, *科学*, 89: 933–44.
- 38) Onaru *et al.*, 2020, *JVMS*, 82: 360–72.
- 39) 世ノ一 ら, 2022, 第65回日本獣医学会学術集会要旨集 [J1P-06]
- 40) Catanese & Vandenberg, 2017, *Endocrinology*, 158: 516–30.
- 41) Napierala *et al.*, 2017, *Hum Exp Toxicol*, 36: 135–45.
- 42) Yamamoto *et al.*, 2019, *Commun Biol*, 2: 1–13.
- 43) Sairenji *et al.*, 2017, *PNAS USA*, 114: 13042–7.

複数の化学物質が中枢神経系に及ぼす複合リスク評価

平野 哲史

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 助教

現代において、我々の日常生活に使用されている合成化学物質は数万種とされ、近年の疫学的研究からヒトへの複合曝露の実態が次々に明らかとなっている。しかし、本邦でリスク評価の対象となるのは法的に義務付けられている農薬、食品添加物、医薬品等に加え、優先度が高いと判断された優先評価化学物質のみである。また実際のリスク評価においては、単独の化学物質に関する毒性試験のみが別個に行われているため、これらのデータから低濃度かつ長期間に及ぶ化学物質の複合曝露がヒトに及ぼす健康リスクを十分に評価することはできない。さらに、我々が曝露される化学物質の組み合わせは無数に上り、それらの相加・相乗・相殺作用の予測は困難を極めるため、複数化学物質による複合影響をいかに把握し、評価するかという問題は、現代のリスク評価における未解決課題の一つとして挙げられている。

欧米ではこの問題に早くから着手し、2011年にはWHO/ICPSにより曝露評価とハザード評価の双方に基づく階層的アプローチからなる複数化学物質の複合的リスク評価に関するFrameworkが示されている¹ (図)。その後、様々な予測的評価手法・モデルが考案されているが、コンセプトとして共通するのは、「化学物質の構造や作用機序、曝露機会に基づいたグルーピング」が効率的な複合リスク評価のステップとして極めて重要であるという点である。

なかでも現行の農薬類については、様々な農作物に使用されているため、現代の多様化した食生活を介したヒトへの複合曝露は明白であると言える。また、害虫の神経伝達シグナル因子を標的とした類似した作用機序をもつことから、EFSAのMixToxプロジェクトにおいても複合影響が懸念される化学物質グループの具体例として取り上げられている²。2018年の米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR) のレポートにおいても、ピレスロイド系および有機リン系農薬がヒトの中枢神経系に対して相加作用以上の複合影響を及ぼす可能性が指摘されている³。このような観点から、我々も神経毒性に関するAdverse Outcome Pathways (AOPs) における共通 Key Eventを指標とした新たなアプローチにより、これまで

に複合影響が報告されていないピレスロイド系およびフェニルピラゾール系農薬の複合曝露が相乗的な神経毒性を引き起こすことを初めて明らかにした (ニュースレターvol. 25. 1.2を参照)。さらに、本研究からも共通Key Eventへの作用に類似性が高い化学物質の組み合わせがより強い相乗作用を示す可能性が示されている。また、動物を用いた研究においても、マウスに一日摂取許容量 (ADI) レベルの農薬6種の混合物を12ヶ月曝露すると、海馬におけるアストログリオシスに伴って空間記憶、社会行動の異常がみられるという報告や⁴、ラットに無毒性量 (NOAEL) レベルの0.25、1、5倍の農薬6種の混合物を3から12ヶ月曝露すると、認知機能や不安様行動にさまざまな影響がみられることが報告されている⁵。

これらの限られたデータが示唆しているのは、化学物質単独では影響が認められなかった毒性基準値以下の低用量曝露であっても、複数化学物質への同時曝露により「1+1が2以上」になり得る複合影響・リスクの存在である。一方、本邦においては化学物質の複合リスクに関する評価の方針や手法は定まっておらず、現在進められている農薬類の再評価制度においても、複合影響のリスクは考慮されていない。これらの問題への対応はまだ始まったばかりであるが、今後は実践的アプローチによる複合影響に関する毒性評価データの蓄積に加え、複数化学物質を対象としたヒューマンバイオモニタリングによる複合曝露の実態把握、予防的観点に基づく複合曝露レベルの低減がより一層必要になると思われる。

【参考文献】

1. Meek et al., 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. A WHO/IPCS framework. Regul Toxicol and Pharmacol. 60(Supp 2): S1-S14.
2. EFSA Scientific Committee et al., 2019. Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA Journal. 17: 5634.
3. Pohl et al., 2018. Mixtures of Insecticides: Pyrethroids, Organophosphorus Compounds, and Carbamates. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip15.html>
4. Klement et al., 2020. Life-long Dietary Pesticide Cocktail Induces Astroglialosis Along with Behavioral Adaptations and Activates p450 Metabolic Pathways. Neuroscience. 446: 225-237.
5. Sergievich et al. 2020. Behavioral impacts of a mixture of six pesticides on rats. Sci Total Environ. 727: 138491.

Problem Formulation for Combined Exposure Assessment

- *What is the nature of exposure?*
- *Is exposure likely, taking into account the context?*
- *Is there a likelihood of co-exposure within a relevant timeframe?*
- *What is the rationale for considering compounds in an assessment group?*



Example Tiered Exposure and Hazard Considerations: Mixture or Component Based

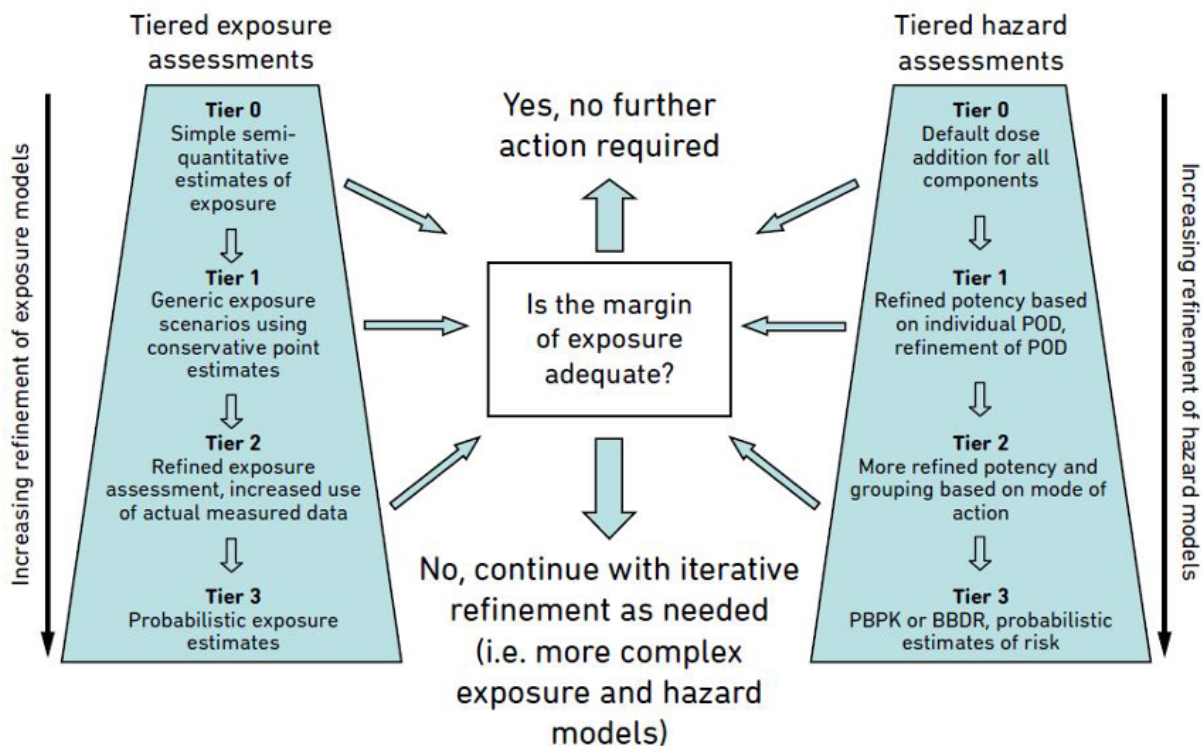


図. 複数化学物質の複合的リスク評価に関するWHO/IPCS framework [Meek et al., 2011]

米作が盛んな地域における水道水中ネオニコチノイド濃度

山室真澄

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

1. はじめに

日本は米を主食としているため農地に占める水田の割合が多く、水田に散布された農薬が河川や湖沼などの水道水源に混入している。その結果、水道水中の農薬濃度が、EUの飲用水中農薬類の一律規制濃度である100 ng/Lを超える場合がある¹⁾。

ネオニコチノイド（以下「ネオニコ」）は昆虫以外の動物への影響が少ないとして販売され、世界で最も多く使用されている殺虫剤である。神経系をターゲットにしており、近年はヒトの神経系にも影響する可能性が指摘されている²⁾。秋田県大潟村は八郎湖内に堤防を築いて干拓した地域で、八郎湖の水面より干拓地の標高の方が低く、各所で八郎湖水が湧出している（図1）。秋田県八郎湖流域におけるネオニコ濃度を分析した既報では、最大検出濃度として八郎湖水中のジノテフラン濃度が2,200 ng/Lと、EUが飲用水の一律規制濃度とした100 ng/Lを超えていた³⁾。大潟村の水道水は堤防からの湧水を原水としているが、大潟村水道水のネオニコ濃度は調べられていない。

そこで本研究では、八郎湖水起源の水を原水としている大潟村の水道水にどれくらいのネオニコが含まれているか調査した。また既報³⁾から秋田県の流入河川水中ネオニコ濃度も高い可能性があったので、県内河川を原水とする水道水も同時に採水して分析した。

2. 方法

秋田県では、5月頃に田植え、6月下旬に中干し、8月中・下旬に間断灌水による水管理が行われて田面水が落水されていることから、既報³⁾では6月と8月に八郎湖と流入河川のネオニコ濃度を調査していた。本研究では田植え・中干し・落水期間を含むよう2022年5月から11月まで毎月1回、大潟村の水道水と河川水を原水としている秋田県X市の水道水を、共洗いしたHDPE遮光瓶に1L採水した。採水したサンプルは同日中に千葉県柏市に発送し、到着から数日以内に前処理・分析を行った。また9月は原水など（堤防浸透水・湖水・河川水など）も採水した。水道水は直接、それ以外はガラス繊維ろ紙（Whatman GF/F）で濾過後、200mLのサンプル水にネオニコのサロゲート（林純薬製）を添加し、固相抽出を行った。ネオニコの標準試薬（富士フィルム和光純薬製）の希釈などには超純水（ELGA製 PURELAB Flex3）を用いた。LC/MS/MS（SHIMADZU製LCMS-8030）を用いて行った分析のMDL（Method Detection Limit）を表1に示す。

表1 本研究における各ネオニコチノイドのMDL (ng/L)。

| Compound | MDL | Compound | MDL |
|--------------|------|--------------|------|
| Dinotefran | 0.20 | Imidacloprid | 0.26 |
| Acetamiprid | 0.16 | Nittempirum | 0.21 |
| Chlotianidin | 0.23 | Thiametoxam | 0.15 |
| Thiacloprid | 0.12 | | |



図1 左：堤防の大潟村側で浸透している八郎湖水。大潟村では堤防に沿って約1km長で堤防浸透水を集め、ポンプを使って、地下に埋設した水管を通じ浄水場まで送水している。右：八郎湖と大潟村。八郎湖の水面は大潟村の標高よりも高い。

表2 2022年5月～11月における大潟村とX市の水道水中ネオニコチノイド濃度（単位：ng/L）。MDL未満を「-」で示した。

| 採水日 | 5/15 | 6/3 | 6/17 | 6/25 | 7/15 | 8/15 | 9/15 | 10/15 | 11/15 |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| 大潟村 | | | | | | | | | |
| ジノテフラン | 3.85 | 2.36 | 1.81 | 1.48 | 1.82 | 1.36 | 1.80 | 1.46 | 1.42 |
| アセタミプリド | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| クロチアニジン | - | - | 0.24 | - | - | - | - | - | - |
| チアクロプリド | - | - | - | - | - | - | 0.27 | - | 0.06 |
| イミダクロプリド | - | - | 0.27 | 0.27 | - | - | - | - | - |
| ニテンピラム | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| チアメトキサム | - | - | 0.20 | 0.20 | - | - | - | - | - |
| X市 | | | | | | | | | |
| ジノテフラン | 46.5 | 68.8 | 51.0 | 56.0 | 64.0 | 868 | 88.5 | 56.0 | 64.2 |
| アセタミプリド | 0.22 | - | - | - | 0.91 | 0.16 | 0.51 | 0.22 | 0.14 |
| クロチアニジン | 2.55 | 21.3 | 7.51 | 7.90 | 6.93 | 5.11 | 2.91 | 3.50 | 3.70 |
| チアクロプリド | 0.20 | 1.21 | 0.28 | 0.20 | 0.43 | 0.19 | - | - | - |
| イミダクロプリド | 5.08 | 32.2 | 8.93 | 9.43 | 6.83 | 5.23 | 1.39 | 1.54 | 1.73 |
| ニテンピラム | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| チアメトキサム | 2.69 | 9.41 | 8.93 | 11.3 | 15.2 | 13.0 | 3.03 | 3.95 | 4.22 |

表3 2022年9月におけるX市水道水・X市水道原水（河川水）・大潟村水道水・堤防浸透水・八郎湖表層水のネオニコチノイド濃度（単位：ng/L）。MDL未満を「-」で示した。

| | ジノテフラン | アセタミプリド | クロチアニジン | チアクロプリド |
|-------------|--------|---------|---------|---------|
| X市水道水 | 88.5 | 0.51 | 2.91 | - |
| X市水道原水(河川水) | 111 | 0.40 | 3.74 | 0.29 |
| 大潟村水道水 | 1.80 | - | - | 0.27 |
| 堤防浸透水 | 1.82 | - | - | 0.27 |
| 八郎湖表層水 | 381 | - | 9.13 | 0.44 |

| | イミダクロプリド | ニテンピラム | チアメトキサム |
|-------------|----------|--------|---------|
| X市水道水 | 1.39 | - | 3.03 |
| X市水道原水(河川水) | 1.48 | - | 4.27 |
| 大潟村水道水 | - | - | - |
| 堤防浸透水 | - | - | - |
| 八郎湖表層水 | 6.89 | - | 26.3 |

3. 結果と考察

水道水のジノテフラン濃度はX市の方が常に大潟村より高かった(表2)。

EUではDrinking Water Directive (98/83/EC) により、個々の農薬の濃度は100ng/Lを超えてはならず、また全農薬の合計濃度は500 ng/Lを超えてはならない。8月のX市水道水はジノテフランだけで868 ng/LとEUの全農薬合計濃度規制値を超えていた。一方、堤防浸透水を原水とする大潟村水道水のネオニコ濃度は全てEUの規制濃度未満だった。

9月のX市水道原水である河川水のジノテフラン濃度は111ng/Lで、水道水と同等だった(表3)。これに対し八郎湖水の濃度は381 ng/Lと高かったが、水道原水である堤防浸透水は1.82 ng/Lと大潟村水道水と同程度だった。

ジノテフランは浄水場での活性炭処理によって8割前後除去されるが⁴⁾、X市も大潟村も活性炭処理を行っていない。大潟村では堤防浸透によってネオニコが除去されることで、水道水での濃度が常に低くなっていたと考えられる。

堤防浸透 (bank filtration)は様々な有機物や無機物が効果的に除去される浄水法としとして欧米先進国や開発途上国で普及しており、好気環境と嫌気環境の双方が存在することで高い浄化機能を維持していると考えられている⁵⁾。堤防浸透は人工化学物質である農薬類も効果的に除去する⁶⁾。

米作が盛んな地域ではX市水道水のように、水田起源のネオニコによって水道原水にも高濃度のネオニコが混入する例が多いと考えられる。本研究のX市水道水では、最大868 ng/Lのジノテフランが検出されたが、日本では水道水中の農薬について水質基準が定められていないため、浄水場では検査の義務がない (<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000798941.pdf>、最終確認2023年4月13日)。農薬類の一部は「水質管理目標設定項目」に指定されているが、水質管理目標設定項目は「水質管理上留意すべき項目」とされ、検査は義務ではなく、「検査の実施に努める」とされる。

日本のジノテフランの「水質管理目標設定項目」としての基準値は0.6 mg/Lなので (https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta5460&dataType=1&pageNo=1、最終確認2023年4月13日)、X市の水道水は基準値未満となる。水道水中の農薬類の基準値は、内閣府食品安全委員会が設定した一日摂取許容量(以下、ADI)の10%を超えないように設定するとされている。ジノテフランのADIは、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の22 mg/kg体重/日であったとして、これを根拠として安全係数100で除した0.22 mg/kg 体重/日をADIと設定された⁷⁾。水道水の基準値は成人で1日2 L摂取、体重50 kg、割当率10%として算出すると、 $0.22 \text{ mg} \times 50 \text{ kg} \times 0.1 \div 2 = 0.55 \text{ mg/L}$ となる(基準値としては有効数字1桁として0.6 mg/L)。

かつて除草剤のCNPがこのような計算により基準値は5,000 ng/Lとされていた。しかし田植え期の5月に最大871 ng/Lが水道水に混入し、これが主因となり新潟県で胆嚢癌の発生率が高いことが分かると⁸⁾、基準値は100 ng/Lに引き下げられた。このように、「ADIに基づく基準値未満であるから人への影響はない。」わけではなく、健康被害が起こってからADIが変更された例もあることは留意すべきだろう。

米作地帯の自治体の多くが、財政面から浄水処理として活性炭処理を行うことは難しいと考えられる。大潟村水道水で示されたように堤防浸透は低コスト、かつネオニコで見る限り農薬除去能力が極めて高い。将来的には他の農薬についても堤防浸透による浄化能力を分析し、特に米作が盛んな地域での浄水法として導入するための技術開発が行われる事を期待する。

本研究は(公財)日本釣振興会研究助成および高木仁三郎市民科学基金の助成を受けて行われた。

参考文献

- 1) Kamata et al. 2020. Science of the Total Environment, 744, 140930.
- 2) Loser et al. 2021. Archives of Toxicology, 95, 2081-2107.
- 3) 木口ほか 2022. 水環境学会誌, 45, 257-270.
- 4) 藪内ほか 2019. 水道協会雑誌, 88(3), 2-15.
- 5) Ghattas et al. 2017. Water Research 116, 268-295
- 6) Dragon et al. 2019. Environmental Earth Science, doi.org/10.1007/s12665-019-8598-0
- 7) 食品安全委員会農薬専門調査会2017. 農薬・動物用医薬品評価書ジノテフラン第6版 (<https://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=kai20170214fsc&fileId=430>、最終確認2023年4月13日)
- 8) 山本正治 1996. 日本農村医学会雑誌, 44(6), 795-803.

欠陥のある農薬再評価 — 農薬企業が収集・選択する公表文献 —

木村一黒田純子

環境脳神経科学情報センター

農薬取締法改正（2018年）に伴い、昨年より農薬再評価が開始した。同法8条4項には、「再評価においては、最新の科学的知見に基づき、・・・農薬の安全性その他の品質に関する審査を行うものとする。」と明記されており、申請企業が提出する試験成績と合わせて、公表文献が安全性評価に活用されることになった。これまで日本の農薬登録では、一旦登録されると3年毎に形式的な再登録が行われてきたが、公表文献はリスク評価に使われてこなかった。再評価において、最新の科学情報を提供する公表文献は、専門的知識を持った第三者が公平、透明性をもって収集、選択、評価を行い、情報提供することが必要とされる。

ところが、農薬登録の最終決定を行う農林水産省（以下、農水省）・農業資材審議会農薬分科会（2021年9月22日付け）から提示された「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」（以下、ガイドライン）によれば、公表文献の収集、選択等を行う主体は、再評価を受ける当事者である農薬企業とされていた。利益相反のある農薬企業が、公表文献の収集のみならず、内容の評価、選択を公平性をもって適切にできるのだろうか。筆者は農薬を全て否定するつもりはないが、最新の科学情報に基づいて、公平で透明性のあるリスク評価が実施されねばならないと考えている。そのためには、再評価で公表文献の収集・選択が適切に実施されることが重要となってくる。

そこで、農薬企業が公表文献の収集、選択まで実施することについて、公平・適切に実施できるのか、農水省の農薬担当部門、内閣府・食品安全委員会の担当者に関心を持った。農水省は農薬企業から試験結果及び公表文献報告書を受けた後、内容を確認する機関であり、食品安全委員会は、残留農薬のヒトへの毒性についてリスク評価を審議・決定する機関である。農水省、食品安全委員会の担当者は、公表文献の収集、選択についてはガイドラインが決まっており、それに従って実施すれば、誰が行っても同じ結果になるという対応であった。

公表文献の収集と選択は図のように実施される。ガイドラインに沿ってPubmedやWeb of scienceなど学術文献データベースを用いて農薬原体名や製剤名で検索すると、農薬の種類によって数百報から1万報にも及ぶ文献情報が出てくるが、ここまでは誰がやっても同じ結果が得られる。その後、図に示すような段階を追って、適切な文献を削除し、さらに論文内容を評価して、

リスク評価に必要な文献を選出する行程がガイドラインに示されている。最終的に、区分a(リスク評価に利用可能と判断される文献)、区分b(リスク評価の補足データとして利用可能と想定される文献)、区分c(区分a, b以外の文献)として記載される。この不要な文献を削除していく過程と残った文献の評価は、単なる機械的な作業を超えた専門的な判断を要する人的な作業に依存している。

2022年末より、初年度再評価の対象となった農薬から、公表文献の報告書が、農水省から公開された¹。報告書は申請した農薬企業名で作成され、農水省のHPには「ガイドラインに従って収集、選択等されたものであるかを確認した上で、農業資材審議会への諮問、食品安全委員会²への評価要請及び環境省への送付を行った」と記載している。公開された報告書は、それぞれ数百ページに及ぶ大量の資料で日本語だけでなく英語版のものまである。そのうち2例を筆者が調べたところ、含まれるはずの公表文献の情報が、複数入っていない事例や不適切と考えられる評価が記載されていたので以下に紹介する。

1. イミダクロプリドの公表文献報告書（バイエルクロップサイエンス社作成）の事例

報告書は「Medlineを含む13の英論文検索サイトでimidaclopridを検索すると、9115報の論文がヒットし、第一段階の適合性がない文献7210報を削除して、1197報が残る^{注)}とし、1197報については論文情報と評価を記載している。最終的に区分aは18報、区分bは44報、区分cは51報と報告されている。筆者があらためて調べたところ、報告書には以下の論文情報が不足していた。

① 哺乳類に毒性の高い代謝物デスニトロ・イミダクロプリドの論文が不足

本NLの遠山の論稿に記載されているように、イミダクロプリドでは、原体よりも哺乳類への毒性が高い代謝物デスニトロ・イミダクロプリドが報告されており、指定毒物ニコチンとほぼ同程度の毒性になる。ニコチンは過去に農薬として使用されたが、人への中毒例が多く報告されたことから、使用されなくなった経緯がある。公表文献のガイドラインには、「安全性評価の上で考慮する

必要のある代謝物、分解物等のその他成分がある場合には、その化合物も対象とする」と記載されており、デスニトロ・イミダクロプリドは、リスク評価の対象にすべきであろう。

報告書では、デスニトロ・イミダクロプリドに関する文献は、欧州食品安全委員会で評価に用いられた文献³が1報、評価の低い区分cで記載されている。評価cの理由は、腹腔投与のためとしているが、投与経路だけで低い評価をすることが適切とは考えにくい。なおこの件は、食品安全委員会のリスク評価は、残留農薬に対するもので、経口以外の投与による実験研究の文献は原則的に除外するとしていることによると考えられる²。この文献は、デスニトロ・イミダクロプリドがマウスの肝機能に悪影響を及ぼすことを報告しているもので、ヒトへの毒性を評価する際に必要な情報が含まれている。ヒトへの毒性を検討する際、投与方法に関わらず評価対照にするべきではないだろうか。

さらに筆者がこの代謝物に関する文献を検索すると、この文献以外に9報ヒットし、その内容を調べると、少なくとも5報⁴⁻⁸は哺乳類へ毒性や環境影響など重要な情報が記載されていたが、これらの文献は報告書に一切記載がない。

② イミダクロプリドがヒト・ニコチン性受容体に反応する論文が不足。

ヒト由来神経芽細胞及び神経前駆細胞をもちいた実験系で、イミダクロプリド、クロチアニジンなどネオニコチノイドがヒト・ニコチン性アセチルコリン受容体をマイクロモルオーダーで活性化させる文献⁹があるが、この論文情報が一切記載されていない。

培養系を用いた実験ではあるが、ヒトへの影響を検討する上で、重要な情報を示唆しているにも関わらず、企業の報告書では、リスク評価から外している。

2. クロチアニジンの公表文献報告書（住友化学株式会社作成）の事例

報告書は、「英論文検索サイトWeb of Science Core Collectionでclothianidin, Dantotsu(製剤名)で検索すると、1139報の文献がヒット。ここから適合しない文献447報を削除して697報が残る」としている。697報については文献情報と評価内容が記載されているが、削除された447報の情報は記載されていない。なお最終的に残った文献は区分aが5報、区分bが9報、区分cが51報と報告されている。

① 削除された447報中に哺乳類への毒性や環境影響に関わる論文が複数存在。

筆者が再調査したところ、評価対象になるべきと考えられる神戸大学・星信彦教授らの学術文献が7報、

削除されていた。これらの論文のうち5報¹⁰⁻¹⁴は、ラットやマウスを用いて、クロチアニジン投与後の行動試験や発達神経毒性、生殖系への影響などを調べたもので、多くが無毒性量を用いており、再評価に必要な内容が含まれている。また2報^{15,16}の研究では、クロチアニジンが鳥類の生殖系に対する悪影響を及ぼし、日本の朱鷺やコウノトリの繁殖を妨げていることを示唆しているが、これらも削除されていた。

② 報告書において不適切かつ間違った評価がされている例

星信彦教授らの論文4報は、海外のリスク評価機関で使用されており、報告書に記載されているが、評価の低い区分cとされている。一例¹⁷で、その評価理由を見ると、「被験物質情報がほとんどない」、「対照試験がない」、「1群何匹で投与したか不明」などと記載されているが、筆者が原論文を読む限りこれらは全て間違いであった。被験物質情報については、著者らの以前の論文で詳しく記載された内容を引用している。また対照試験は実施されており、1群5.6匹を使用したと記載されていた。

③ ヒト・ニコチン性受容体に反応する論文の評価が不適切

イミダクロプリドの②で紹介した論文⁸はクロチアニジンの報告書において、適合しない論文として情報が記載されているが、判定理由には「リスク評価には利用できない」とだけ記載されており、なぜ利用できないのか理由も書いていない。

このように公開された報告書の2例を調べただけでも、選択におけるバイアスが働いているのではないかと懸念される事例が見られた。筆者の上述した文献に対する評価は私的な意見であり、専門的な知識をもった第三者による評価と異なる可能性はあるが、評価の俎板にも載せないのは不当ではないか。また、記載された文献であっても、明らかに間違った評価も見られた。このような選択過程におけるバイアスによって、再評価における農薬の安全性の確保に問題が生じることは、決してあってはならない。だからこそ、研究機関などでは、利益相反のある研究者が意思決定に加わることを回避するルールが厳格に定められている。したがって、再評価手続きにおいても、再評価を受ける当事者である農薬企業が公表文献の収集、選択等を行うのではなく、利益相反のない専門知識をもった第三者によって構成される委員会などを設置し、公表文献の収集、選択等を行い、その過程及び結果の全てを公開するようガイドラインを改正すべきと考える。現行の公表文献収集・選択のガイドラインにはシステム上、重大な欠陥があり、根本的に変える必要がある。

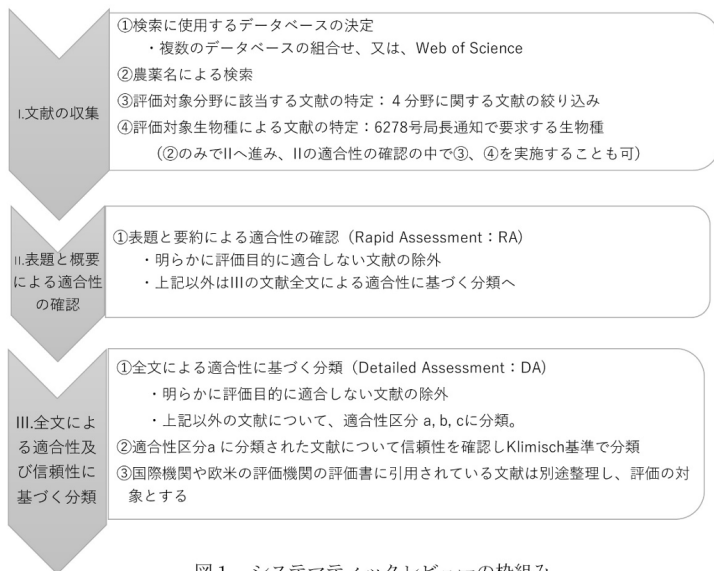


図1 システマティックレビューの枠組み

図 公表文献収集法の概要 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」より
<https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/attach/pdf/33-6.pdf>

4分野：①ヒトに対する毒性（動物代謝に関する研究、疫学研究を含む、以下おなじ）、②農作物及び畜産物への残留、③生活環境動植物及び家畜に対する毒性、④環境動態

【参考文献及び資料】

- 1 農水省 <https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/kouhyoubunken.html> (2023年4月14日確認)
 - 2 食品安全委員会は「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」(2021年3月18日農薬第一専門調査会決定)を公表：https://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/index.data/nouyaku_bunken.pdf (2023年4月14日確認)
 - 3 Swenson TL & Casida JE. Aldehyde oxidase importance in vivo in xenobiotic metabolism: imidacloprid nitroreduction in mice. *Toxicol Sci.* 2013 May;133(1):22-8.
 - 4 Passoni A et al. An integrated approach, based on mass spectrometry, for the assessment of imidacloprid metabolism and penetration into mouse brain and fetus after oral treatment. *Toxicology.* 2021 Oct;462:152935.
 - 5 Loser D et al. Acute effects of the imidacloprid metabolite desnitro imidacloprid on human nACh receptors relevant for neuronal signaling. *Arch Toxicol.* 2021 Dec;95(12):3695-3716.
 - 6 Wang A et al. Assessment of imidacloprid related exposure using imidacloprid ol efin and desnitro imidacloprid: Neonicotinoid insecticides in human urine in Wuhan, China. *Environ Int.* 2020 Aug;141:105785.
 - 7 Tomizawa M & Casida JE. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Rev Entomol.* 2003;48:339-64.
 - 8 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.* 2002 Nov 1;184(3):180-6.
- なお公表文献のガイドラインには最近15年の文献を検索すると指定しており、7,8の文献は15年以上前の文献だが、代謝物デスニトロ・イミダクロプリドの哺乳類への高毒性を報告した最初の論文であり、リスク評価に入れる必要がある。

9 Loser D et al. Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons. *Arch Toxicol.* 2021; 95(6): 2081–2107.

10 Kitauchi S et al. Effects of in utero and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid clothianidin on the reproductive organs of female mice. *J Vet Med Sci.* 2021 Apr 24;83(4):746-753.

11 Maeda M 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. *J Vet Med Sci.* 2021 Apr 3;83(3):542-548.

12 Onaru K et al. Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats. *J Vet Med Sci.* 2020 Mar 24;82(3):360-372.

13 Yanai S et al. Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *J Vet Med Sci.* 2017 Jul 7;79(7):1196-1203.

14 Hirano T et al. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. *J Vet Med Sci.* 2015 Oct;77(10):1207-15.

15 Hoshi N et al. Insight into the mechanism of reproductive dysfunction caused by neonicotinoid pesticides. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(9):1439-43.

16 Tokumoto J et al. Effects of exposure to clothianidin on the reproductive system of male quails. *J Vet Med Sci.* 2013;75(6):755-60.

17 Hirano T et al. Aging-related changes in the sensitivity of behavioral effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin in male mice. *Toxicol Lett.* 2021 May 15;342:95-103.

注)イミダクロプリドの文献9115報から、海外の評価機関で使用された文献708報と適合性がない文献7210報を削除して、残りが1197報

Information

◆第25回環境ホルモン学会研究発表会

環境化学物質3学会合同大会

(第31回環境化学討論会、第27回日本環境毒性学会
研究発表会、第25回環境ホルモン学会研究発表会)

テーマ：「領域を越えて環境化学物質問題を解決する
ー多様な視点からの新たな研究展開ー」

会期：2023年5月30日-6月2日

開催場所： 徳島県徳島市 あわぎんホール

大会長：宮崎 航

HP:<https://j-ec.smartcore.jp/M022/forum/touron31/top>

◆第50回日本毒性学会学術年会開催のご案内

開催日：2023年6月19日（月）～21日（水）

会場：パシフィコ横浜会議センター

テーマ：毒性学ってナンだ？ -そしてその先へ-

HP:<https://jsot2023.jp/>

”本号は特別号とし、著者合意のもと一般公開しております。”

編集後記

お忙しいなか、記事を書いてくださった先生方に、深謝申し上げます。なお、農薬のリスク評価について詳しい情報は、2022年岩波書店「科学」3月号の小論文（遠山千春、木村一黒田純子、星信彦共著）をご覧ください。農薬製剤に含まれる補助成分の毒性に関する問題についても、8月号に補足記事を出し、NPOダイオキシン環境ホルモン対策国民会議のニュースレターにも記事を書きました。岩波書店「科学」の小論文や記事は下記サイトからダウンロードできます。補助成分には、内分泌攪乱作用のあるフタル酸ジブチルなどが使用されていたことが判明しました。

<https://environmental-neuroscience.info/free-papers/entry53.html>

環境ホルモン学会事務局：〒150-0013 東京都品川区東五反田4-7-27 フィンチビル2F
(株)プライムインターナショナル内

Tel: 03-6277-0095 Fax: 03-6277-0118 E-mail:secretariat@jsedr.org