

静かな化学物質汚染

低濃度ネオニコチノイドの健康影響

ネオニコチノイド研究会

平 久美子

本日の内容

1. “驚愕の”ネオニコチノイドに関する疫学調査の結果
2. なぜ低濃度なのに健康影響が出るのか？
3. 生態系はもっと大変かもしれない
4. これからできること

1. “驚愕の”ネオニコチノイドに関する疫学調査の結果

- Wang PW et al. Sci Total Environ. 2024 10;946:174232.
- 台北の**4-6歳男児** (n=105)
- **尿中クロチアニジン濃度が高いほど、ある種の知能低下が強くなる**
($p=0.002$)。
 - 2014-16年の妊婦から生まれた子ども
 - 2016-18年の2-3歳の時点では男女差なく普通の知能だった。
 - 2018-2020年の4-6歳の時点で、男児のみ流動性推理の低下がみられた。
 - 妊婦の尿中クロチアニジン濃度との関連はみられなかった。

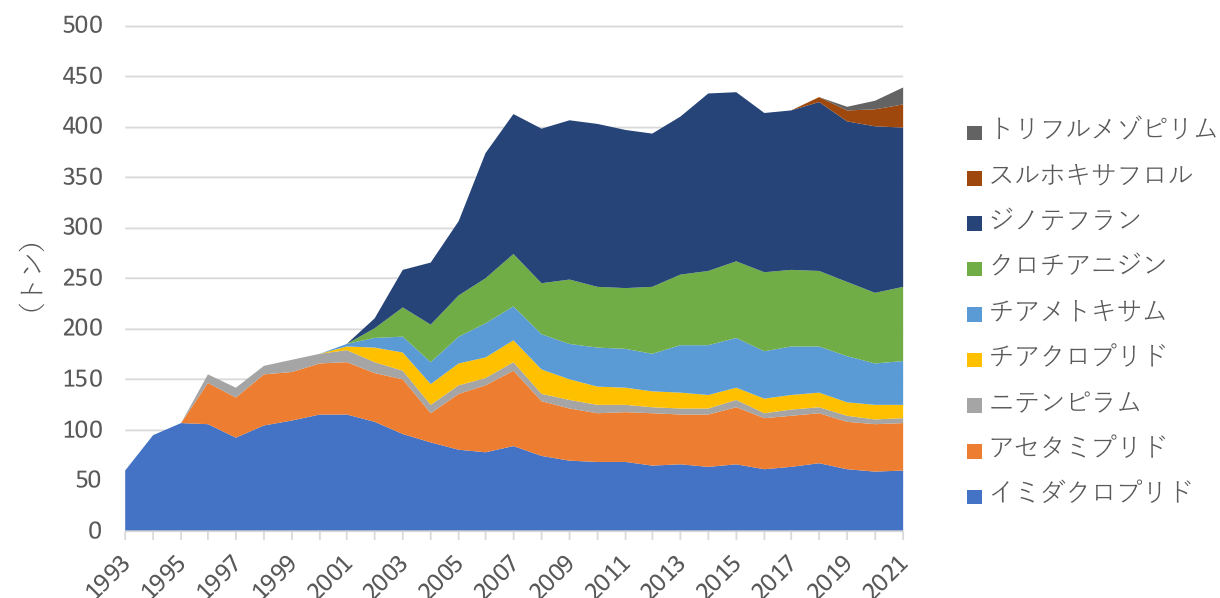
流動性推理（WPPSI-IV）とは

- 幼児向けの知能テストのうち、知覚推理指標に含まれる。
- 流動性推理が低いと、
 - 視覚から得た情報を捉えることが苦手
 - 図や表、地図の読み取りが難しい
 - 見通しを立てることが困難な傾向がある。
- 育て方の工夫
 - 情報を省略し過ぎず、言葉での説明を補足すると良い。
 - 視覚情報はシンプルに、活動の目的と工程を明示する。
- Wilson AC. Arch Clin Neuropsychol. 2024;39:498-515.

日本で使われるネオニコと類似物質は11種類。

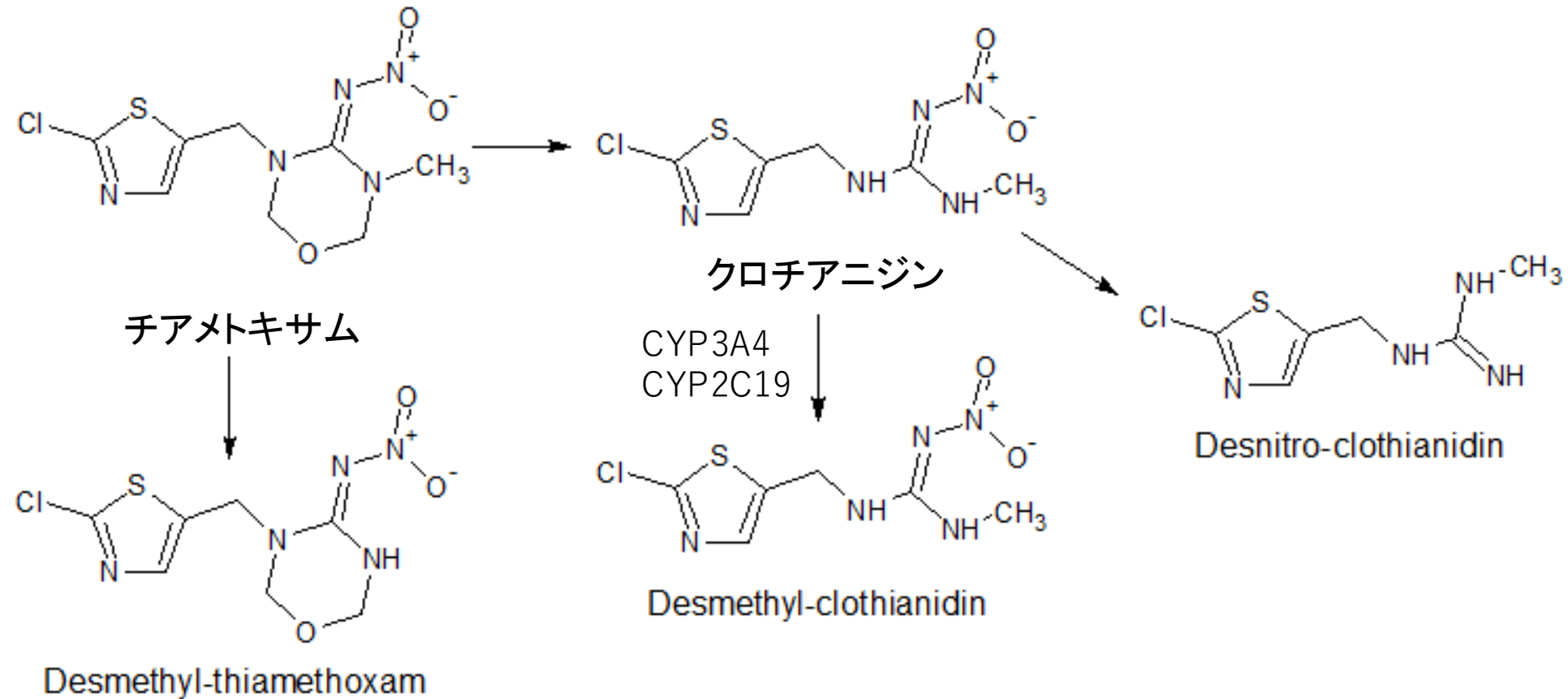
1990年代前半から使い始め、2000年から2007年に倍増、その後横ばい、400トン超で推移している。

物質名	製剤名	登録年	開発者
イミダクロプリド	アドマイヤー	1992	バイエル
アセタミプリド	モスピラン	1995	日本曹達
ニテンピラム	ベストガード	1995	住友化学
チアメトキサム	アクタラ	2000	シンジェンタ
チアクロプリド	バリアード	2001	バイエル
クロチアニジン	ダントツ、ベニカ	2002	住友化学
ジノテフラン	スタークル、アルバリン	2002	三井化学
フルピラジフロ	シバント	2015	バイエル
スルホキサフロ	エクシード、トランスフォーム	2017	ダウ
トリフルメゾピリ	ゼクサロン、ピラキサル	2018	デュポン
フルピリミン	リディア、エミリア	2019	MeijiSeika



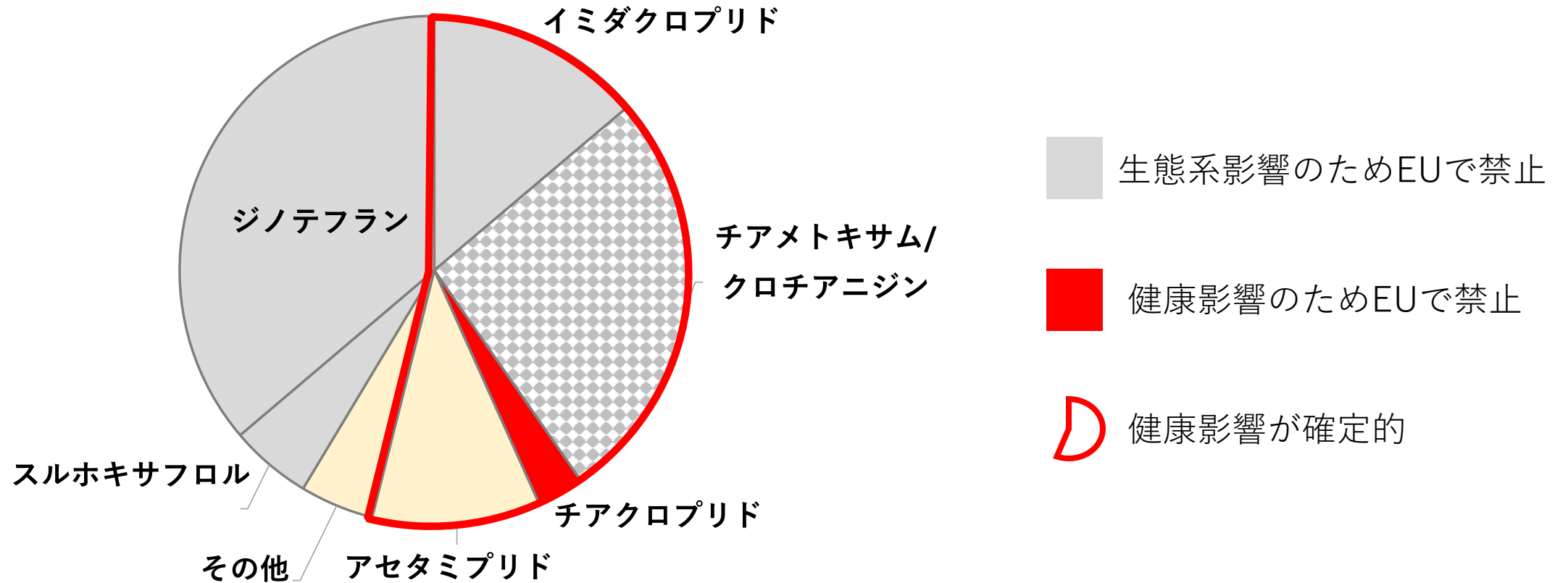
- 殺虫剤が効かなくなる耐性への対策として、新しいネオニコ類似物質が開発された。
- 2015年以降アメリカでネオニコの新規登録ができないため、別の分類名になっているが、本質的には同じもの。

チアメトキサムは動物体内でクロチアニジンになり作用する。



CYP酵素の遺伝子多型により、クロチアニジンの分解能力が低下する
(Hu Y, et al. Chem Biol Interact. 2024;399:111154.)

日本におけるネオニコチノイドの出荷割合（2021年）



(WEBKISPLUSのデータをもとに作成)

日本におけるクロチアニジンのイネのカメムシ防除への使用

- 2003年以降のミツバチの大量死
- 2019年には、撒いても撒かないのと同レベルになってしまった。

第2表 薬剤処理7日後のアカスジカスミカメ放飼による各薬剤の斑点米抑制効果の比較

供試薬剤	希釈倍数 (倍)	調査粒数 ^{a)}	被害部位		計	斑点米混入率 % (対無処理比)
			頂部	側部		
ジノテフラン水溶剤	2,000	3,176	5	28	33	1.0 (17)
クロチアニジン水溶剤	4,000	3,536	61	174	235	6.6 (108)
エチプロール水和剤	2,000	3,630	13	41	54	1.5 (24)
スルホキサフロル水和剤	2,000	4,082	20	60	80	2.0 (32)
MEP 乳剤	1,000	3,332	43	161	204	6.1 (99)
フルピリミン水和剤	1,000	3,436	56	142	198	5.8 (94)
無処理	—	3,315	63	141	204	6.2 (100)

数値はすべて4反復の平均値.

a) 1.9 mm 以上の玄米について調査.

(中野, 北日本病虫研報 2020; 71:97-9)

日本におけるクロチアニジンの残留基準（農林水産省）

- 青菜類、茶葉→ほぼ失効、撒いても効かない

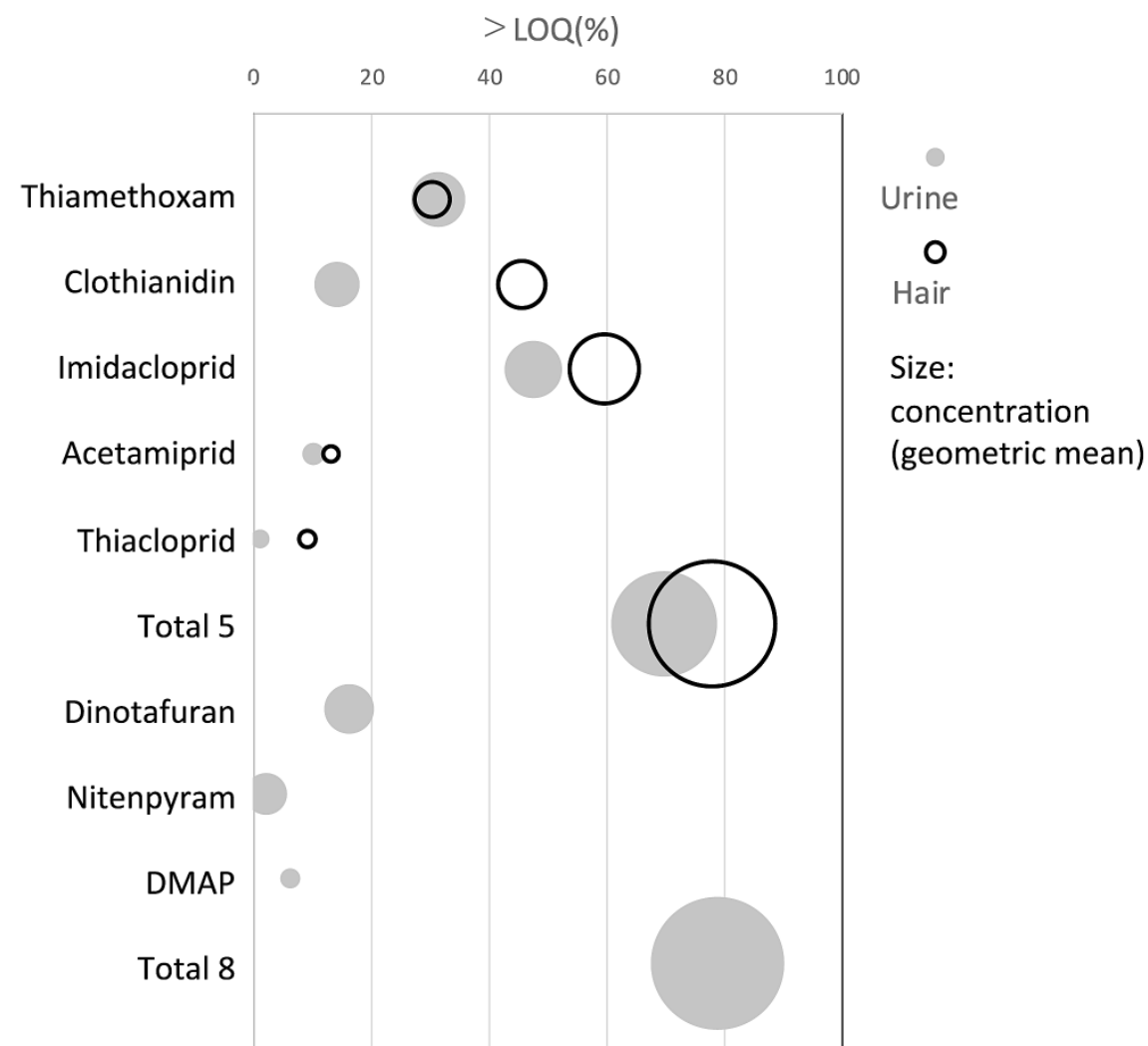
	イミダクロプリド	クロチアニジン	ジノテフラン	アセタミプリド	チアメトキサム
コメ	1	1	2	なし	0.3
カブ	0.4	0.5	0.5	0.1	0.5
カブの葉	3	40	6	5	10
ホウレンソウ	15	40	15	3	10
コマツナ	5	10	10	5	5
ネギ	0.7	1	15	5	2
トマト	2	3	2	2	2
サトイモ	0.4	0.2	なし	0.2	0.3
イチゴ	0.4	0.7	2	3	2
茶	10	50	25	30	20

ADI(mg/kg/日)	0.057	0.097	0.22	0.071	0.018
--------------	-------	-------	------	-------	-------

私たちが“驚愕”した理由

- クロチアニジンは他のネオニコチノイドに比べて、摂取後尿中に排泄されるスピードが速い。
- しかし、その短い時間（半減期 0.58日, Harada 2016)に、タンパク質に結合し保持され、人体組織に滞留する。
- 尿に出なくても、脳にクロチアニジン蓄積が起こっている可能性がある。
- 動物実験で、オスのネズミの精神発達に影響を与えることが示されている。

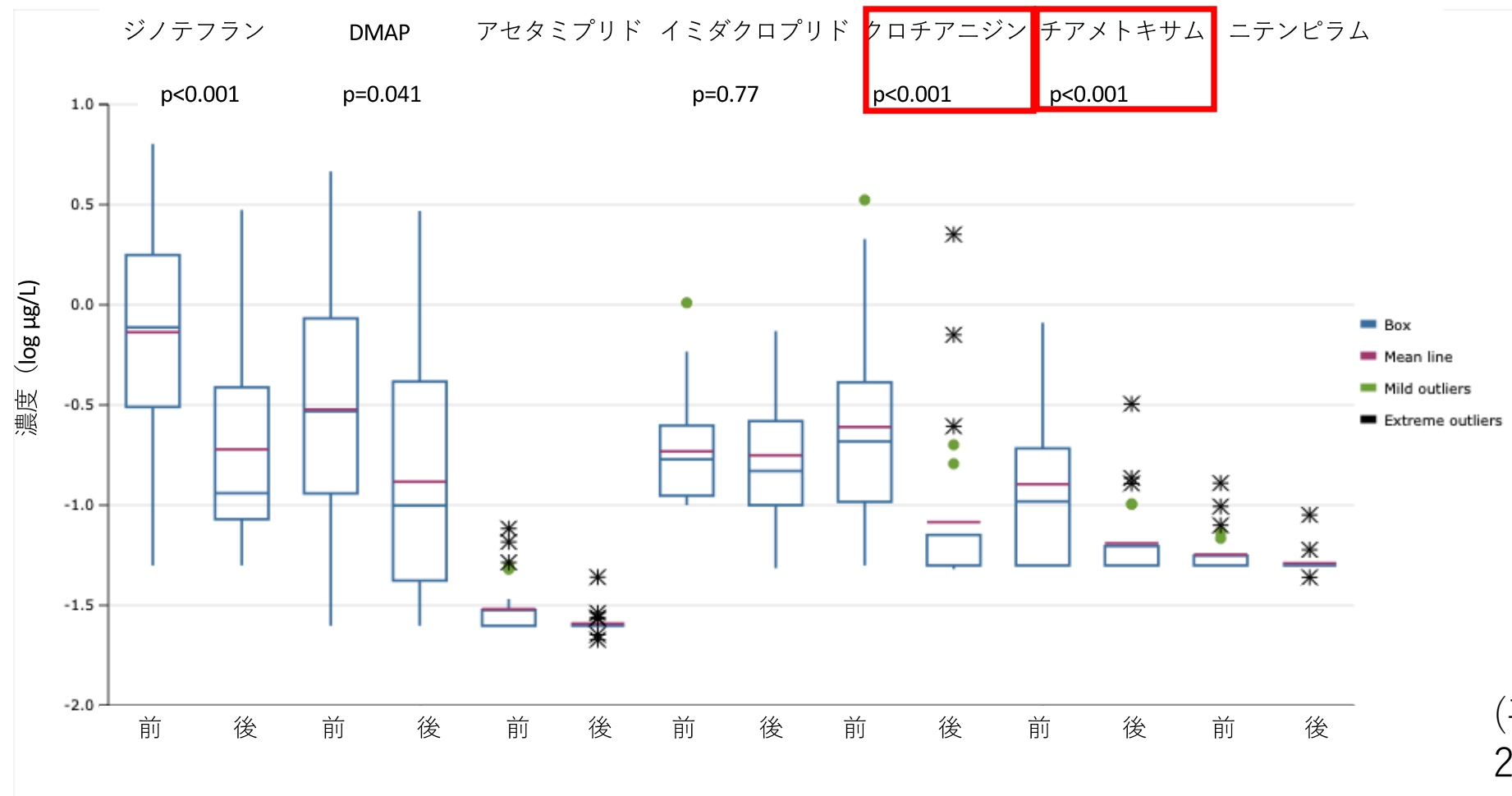
尿中に検出されなくても、毛髪で検出される例が多数ある。(Taira et al. 2024)



- 2017年にフィリピンの住民99人
- 随時尿と毛髪中のネオニコ濃度
- 尿中より毛髪中で検出率が高い。
 - クロチアニジン
 - イミダクロプリド
 - アセタミプリド
 - チアクロプリド
- 毛髪のケラチンやメラニンと結合し保持されるようだ。
- 尿中濃度のみでは、個人の暴露レベルを知ることができない。

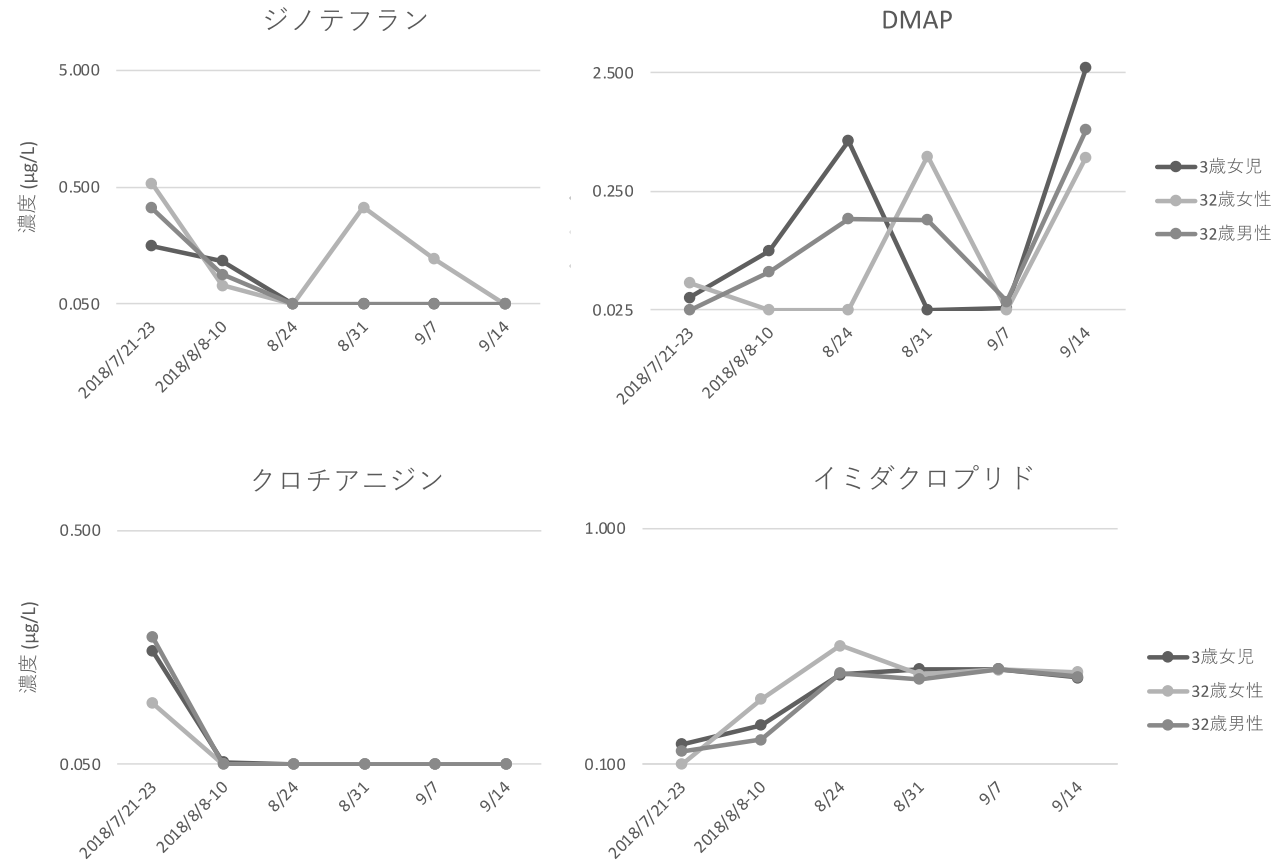
(Taira et al. Jpn J Clin Ecol 2023; 32: 59-76)

10歳以上の一般人24人が、5日間有機農産物を摂取した際の尿中ネオニコチノイド濃度の変化



5日間ネオニコを食べないと尿中排泄は3割以下になるが、ゼロにはならない。

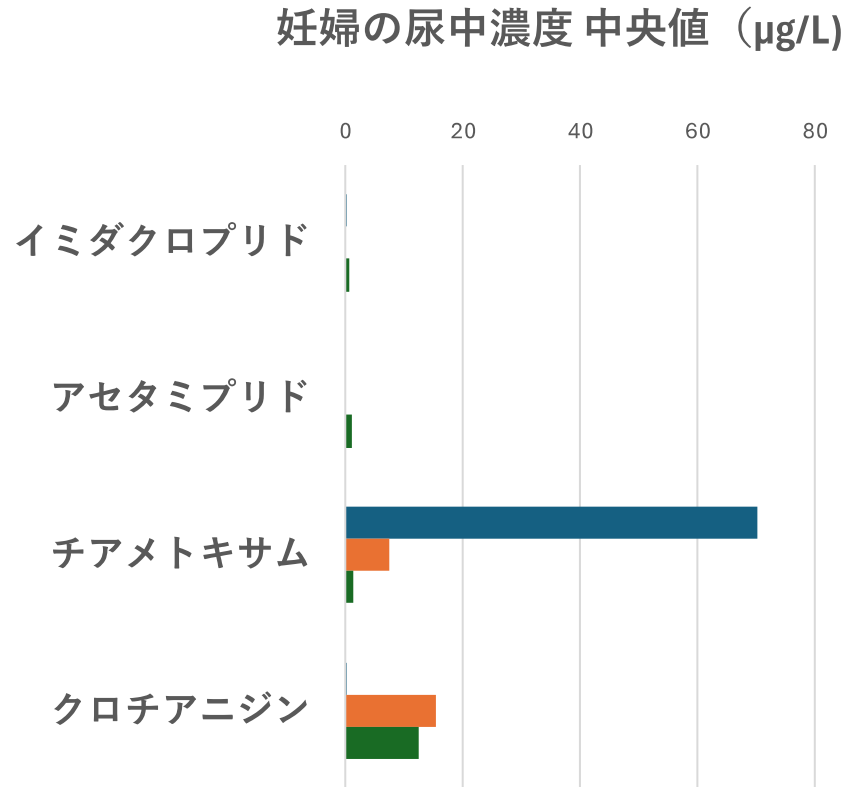
30日間有機農産物を摂取した一家庭3人の尿中ネオニコ濃度変化



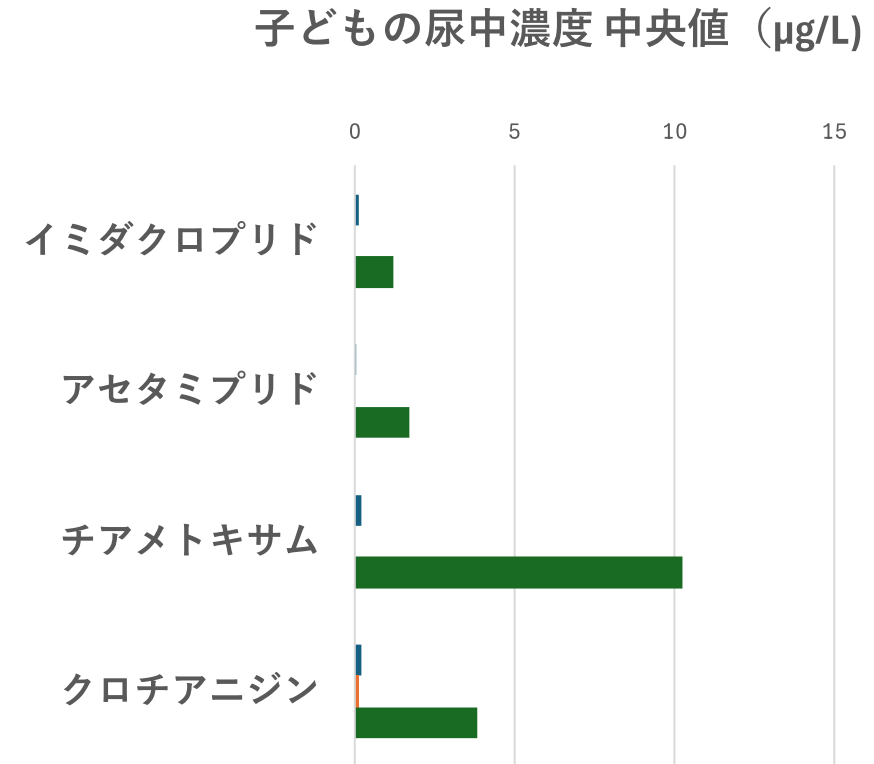
(平ら, 臨床環境 2023; 33:1-7)

日頃から大量に摂取しているジノテフランは、排泄に時間がかかる（本来の半減期は0.17日）。アセタミプリドの代謝物DMAP、イミダクロプリドの排泄は、ネオニコ摂取をやめて腎機能が回復してから始まるらしく、長期間かかる。

日本、中国、台湾の尿中ネオニコチノイド濃度比較



- 2014-17 武漢 408妊婦, Mahai 2022
- 2014-16 熊本109妊婦, Anai 2021
- 2014-16 台湾 262妊婦, Wang2024

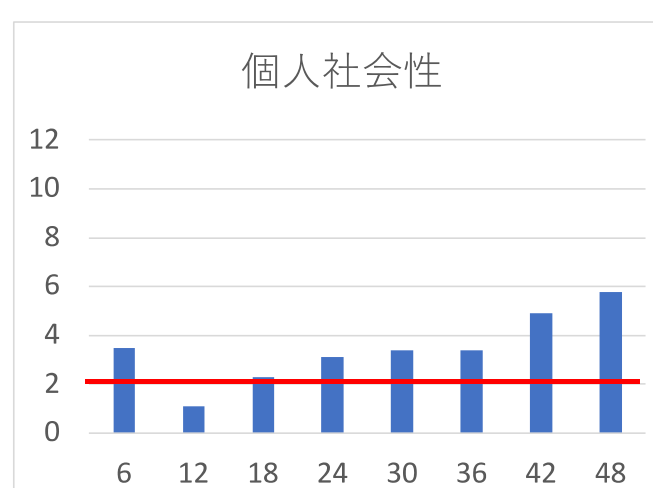
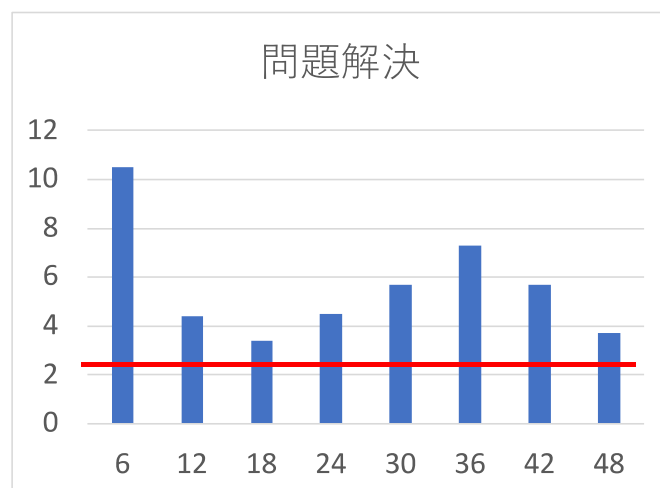
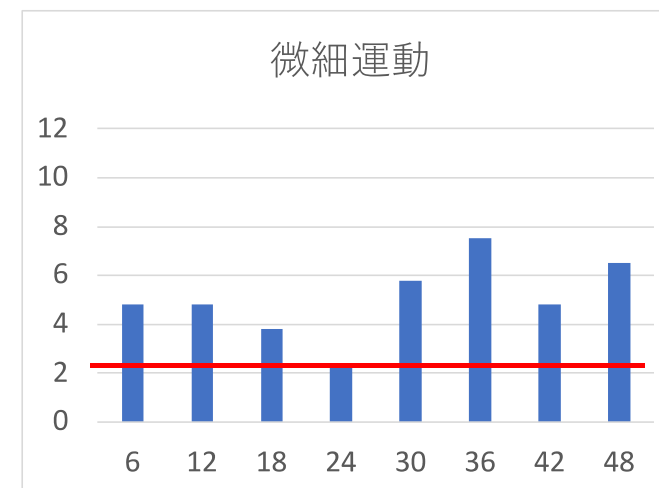
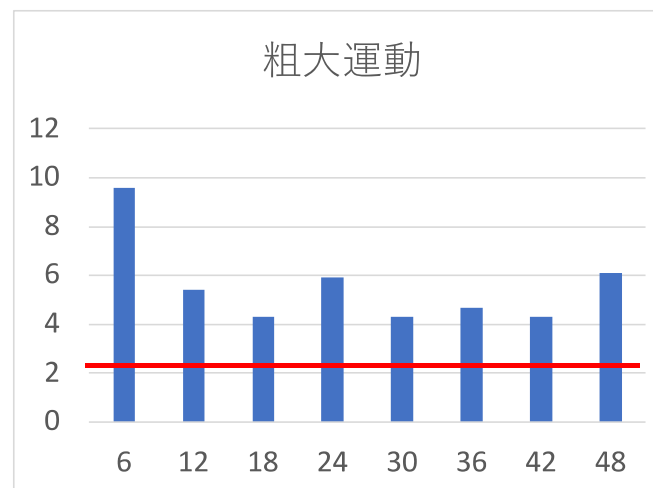
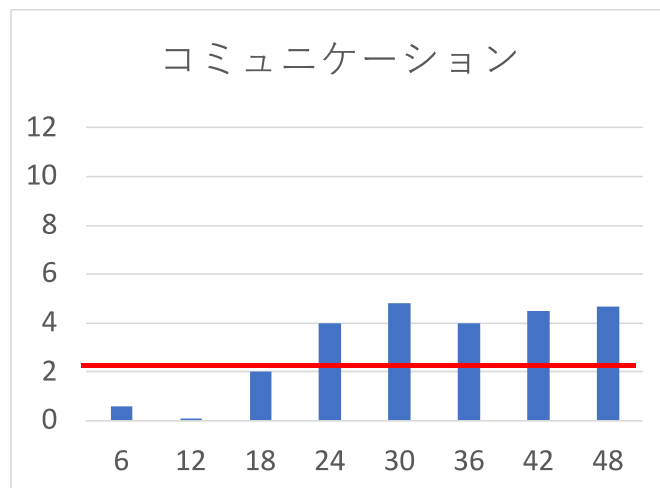


- 2017 中国南部 305人 (8-11歳), Zhao 2022
- 2016長野 46人(3-5歳), Ikenaka 2019
- 2016-20 台湾 105人(2-6歳), Wang 2024

台湾の妊婦の濃度は中国より少なく日本と同レベルだが、子どもの濃度は非常に高い。 14

日本の調査(2011-14年の妊婦から生まれた子ども8538人)

12-48ヶ月の神経発達の養育者評価(J-ASQ-3で、-2SD=偏差値30以下だった割合



予想よりはるかに多い。母体の随時尿中ネオニコ濃度との相関はなかった。

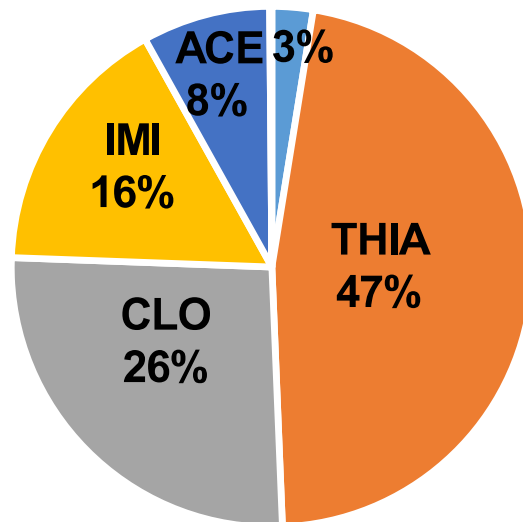
(Nishihama et al. Environ Int. 2023 ;181:108267.より作成)

中国の調査(2014-17年に武漢の妊婦から生まれた2歳児 1041人)

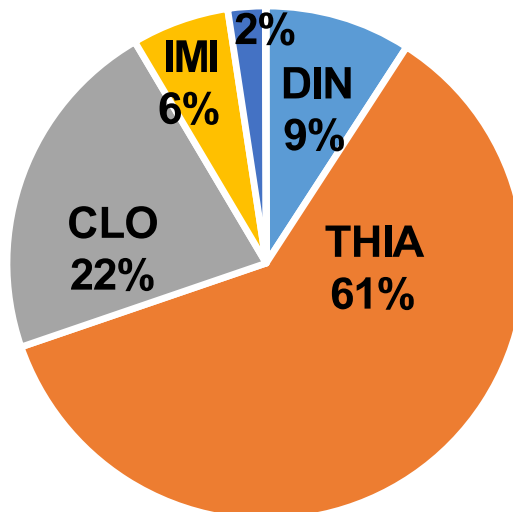
- 妊娠初期、中期、後期の尿中殺虫剤濃度を測定
 - 有機リン代謝物：DAP, DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP、TCPy, PNP
 - ピレスロイド代謝物：trans-DCCA, 3-PBA, 4F-PBA
 - ネオニコチノイド：IMI, ACE, THM, CLO,
 - ネオニコチノイド代謝物：5OH-IMI, IMI-olefin, DN-IMI, DM-ACE, DM-CLO
- 2歳児のBayley scaleの神経発達指標を測定した。
 - 妊娠初期のDEP, TCPy, PNP, trans-DCCA の尿中濃度が高いと、男児のMDI（心的発達指標）の低下が男児にみられた。
 - **妊娠初期のDM-CLOの尿中濃度が高い（CLOの分解が早い）と、MDIの高得点が男児にみられた。**
 - PDI（心理的発達指標）には殺虫剤濃度の影響はみられなかった。
- Wang A, et al. Environ Health Perspect. 2023;131:107011.

中国南西部のネオニコ汚染は主にチアメトキサム

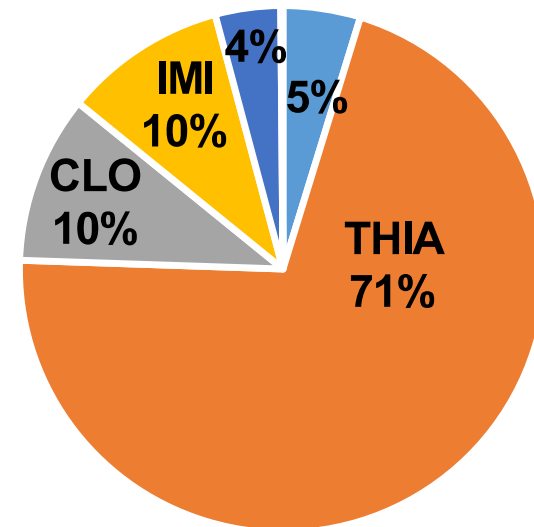
江蘇省の洪沢湖のネオニコチノイド：年間7000トンが流入する。



Summer



Winter



Spring

(Cao Y et al. Environ Res. 2024; 1;262(Pt 1):119818.)

中国の疫学研究

暴露評価	アウトカム	有意に負の影響	文献
妊娠中の尿	新生児頭囲 ポンデラル指数	イミダクロプリド アセタミプリド	Pan 2022 (中国)
妊娠初期の血液	胎児発育不全	ジノフテフラン アセタミプリド	Pan 2023 (中国)
妊娠9-14週血清	新生児テロメア長	チアメトキサム	Mu2024 (中国)
妊娠初中期血漿	先天性中隔欠損	イミダクロプリド アセタミプリド	Qu 2024 (中国)

ネオニコチノイドによる発達障害の疫学研究の問題点

- 発達のすべての段階において負の影響をもたらす可能性がある。
- 暴露した時期により影響の質が異なる。
 - 胎内暴露：出生率の低下、先天奇形、低出生体重、頭囲
 - 乳児期の暴露: ASQ-3
 - 幼児期の暴露: 体重, ポンデラル指数, Bayley-III, WPPSI-IV
 - 学童期の暴露: 身長, 体重, 性徴,
- 農薬の使用量と種類は、年々変化する。
- 胎内暴露の影響と乳児期の暴露、幼児期の暴露の評価は、それぞれ分けて行う必要がある。

最近の疫学研究

健康影響	指標	ネオニコチノイド	文献（対象者所在地）
肝毒性	肝臓	DMAP	Zhang 2022 (中国)
	肝酵素	DMAP	Godbole 2024(アメリカ)
膵毒性	インスリン, FBS, HbA1c	IMI, DMAP	Vuong 2021 (アメリカ)
肥満, やせ	体脂肪率, BMI, FMI, LMI	ACE, 5OH-IMI,	Godbole2022 (アメリカ)
肥満	肥満（CLO）、やせ（ACE）		Yang2024(中国)
内分泌毒性	ステロイドホルモン	IMI, TMX, CLO, DMAP	Suwannarin2021(タイ)
小児1型DM	尿中抗生物質、腸内細菌	NN	Xu2022(中国)
血液毒性	赤血球数, Ht, 白血球数	CLO, 5OH-IMI, DMAP	Yang 2022(アメリカ)
	MCHC低下	CLO	Suwannarin2021(タイ)
生殖毒性	精子の運動性	IMI-ole	Wang 2021 (中国)
	男性血清テストステロン	5OH-IMI, DMAP	Mendy2022 (アメリカ)
	第二性徴（外性器, 腋毛）	THI	Yue 2022 (中国)
心血管毒性	心代謝リスクスコア	血漿中NN	Wu 2024 (中国)
腎毒性	慢性腎臓病	全血CLO, UF, SUL	Zhang 2024 (中国)

2. なぜ低濃度なのに健康影響が出るのか？

- ヒトのニコチン受容体に結合する。
 - 発達途上の神経細胞に、取り返しのつかない変化を与えるかもしれない。
- ヒトのタンパク質に結合する。
 - 尿からの排泄は速いが、部分的に体内で長期間保持される。
 - 昆虫と比べて、ニコチン受容体から離れる速度は速いが、周辺の濃度が高いと持続的に刺激を受けることになってしまう。
- この状況から抜け出すには、常に体内濃度をニコチン受容体活性化レベルより低い値に維持する必要がある。

ヒトへの毒性が確実なのは5種類

- チアクロプリド（デシアノチアクロプリド）
 - イミダクロプリド（デスニトロイミダクロプリド）
 - アセタミプリド
 - チアメトキサム、クロチアニジン
-
- 急性中毒事例が報告されている。
 - ヒトのニコチン受容体に結合し作用する。

ヒト ニコチン受容体はどこにあるか？

- 非 $\alpha 7$ 受容体 ($\alpha 3 \beta 4$, $\alpha 4 \beta 2$, $\alpha 1 \beta 1 \delta \epsilon / \alpha 1 \beta 1 \delta \gamma$ (未成熟型))
 - 中枢神経
 - 自律神経節、副腎髄質、
 - 神経筋接合部、皮膚立毛筋、汗腺
- $\alpha 7$ 受容体
 - 中枢神経
 - 免疫細胞
 - 表皮角質細胞、気管支上皮、血管内皮細胞、心房心内膜、膀胱
 - 肝細胞、膵島 β 細胞、腎尿細管
 - 精巣、精子、卵胞、羊膜、胎盤
- どちらにもイミダクロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド、クロチアニジンは作用がみられる。
- Loser D, et al. Arch Toxicol. 2021;95:2081-2107.

ネオニコチノイドのヒトの神経に対する作用

- シナプス後作用（非 $\alpha 7$ 受容体）
 - イオンチャネル開口と細胞内 Ca^{2+} 流入によるニューロンの脱分極
 - それに引き続く速成耐性の誘導
- シナプス前作用（ $\alpha 7$ 受容体）
 - 神経伝達物質を放出させる（ドパミン、グルタミン酸）→精神神経疾患
 - 神経突起の伸長、樹状突起スパインの形態変化を誘導→発達障害

まちがえて、または自殺目的でネオニコ製剤を飲むとどうなるか？

- 死亡例：イミダクロプリド、アセタミプリド、チアクロプリド、クロチアニジン
- 重症例：チアメトキサム

循環器症状

頻脈/徐脈
血圧上昇/低下
心停止/心室性不整脈

中枢神経症状

意識レベル 低下/失見当識
眠気/めまい
痙攣/興奮

呼吸器症状

呼吸苦/呼吸数増加
自発呼吸停止
チアノーゼ

消化器症状

嘔気・嘔吐
口腔・食道胃粘膜びらん
腹痛/腸管運動亢進

骨格筋症状

筋脱力/筋攣縮
CK 上昇

分泌症状

発汗/発汗停止
流涎・気管内分泌亢進/口渇

体温症状

発熱/低体温

瞳孔症状

散瞳/縮瞳
対光反射異常

腎症状

乏尿/多尿/急性尿細管障害
代謝性アシドーシス

ネオニコが低濃度(基準値以内)残留した食品を連続して摂取するとどうなるか？

群馬県では、2006年以降、国産果物や茶飲料の連続摂取後に患者が急増した。

循環器症状

頻脈/徐脈
不整脈、心電図異常
胸痛、動悸

中枢神経症状

頭痛、
近時記憶障害
姿勢時振戦

呼吸器症状

咳

消化器症状

腹痛/便秘

骨格筋症状

筋痛/筋脱力/筋攣縮
(全身倦怠)

分泌症状

体温症状

発熱

瞳孔症状

散瞳/縮瞳
対光反射異常

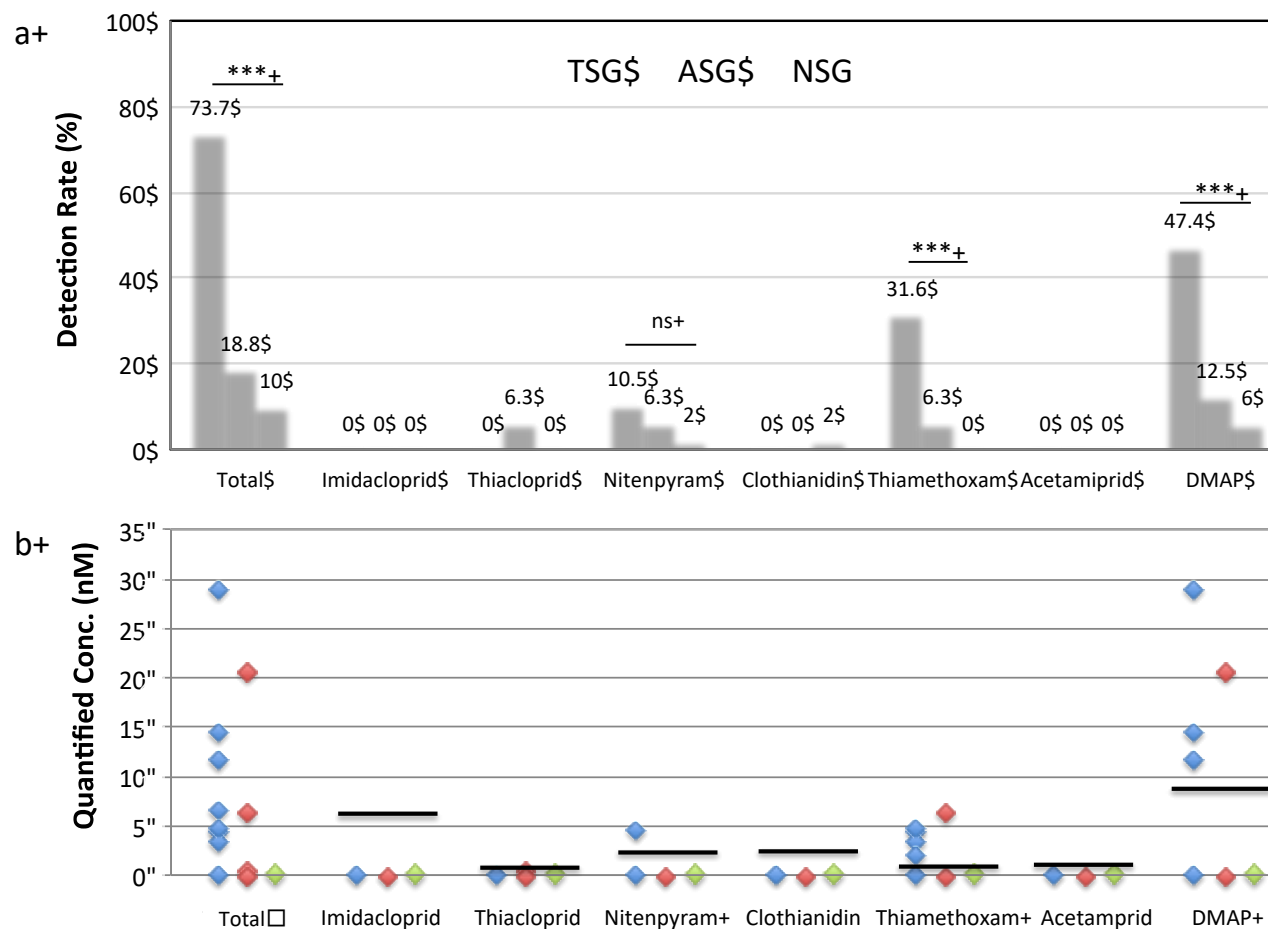
腎症状

乏尿/多尿/尿細管障害

症状が多い患者の尿からは、アセタミプリド分解産物DMAPとチアメトキシサムが、高濃度、高頻度で検出された。

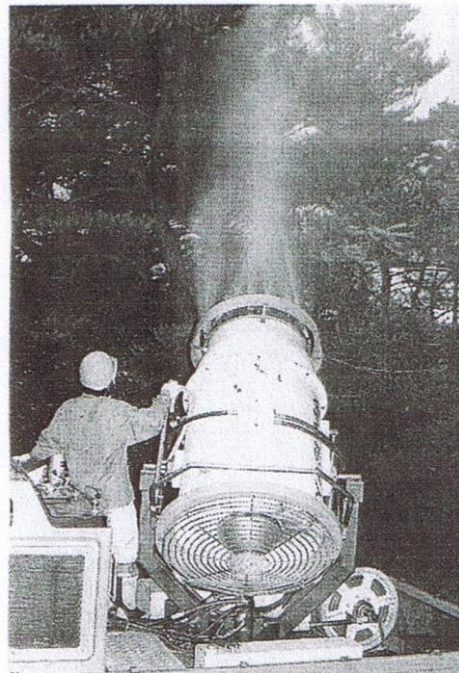
	n	自覚症状	他覚症状
		頭痛、 全身倦怠、 腹痛、 胸痛/動悸、 筋痛/筋脱力/筋攣縮、 咳	姿勢時振戦、近時記憶障害
TSG	19	5-6個	2 個
ASG	16	1-4個	1 個
NSG	50	なし	なし

TSGでは全例心電図異常がみられた。



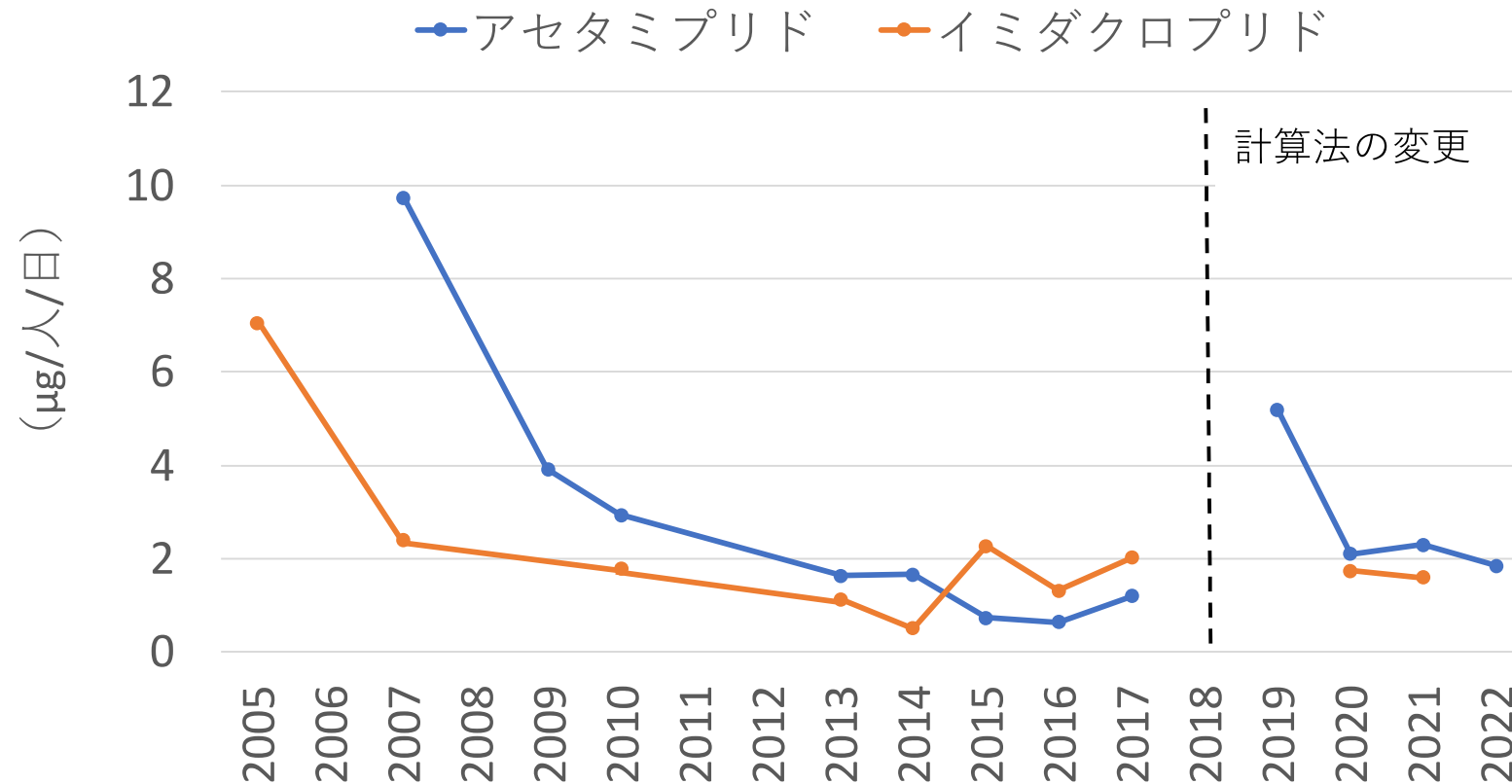
群馬県では2004年と2005年にアセタミプリドが大規模に散布された。

- 原因とされるマツクイムシを媒介するカミキリムシの駆除のため、地上40mまで吹き上げる散布器を用い、
- 0.02% アセタミプリド水溶液が盆地周辺の山林に散布された。



散布の半日後から数日後にかけ、胸痛、動悸、胸苦しさを訴え受診する患者が毎年急増した。
患者の心電図には、頻脈、徐脈、不整脈、異常波型がみられた。
(平ら. 臨床環境15, 114-123)

食品残留農薬の平均1日摂取量の年次変化（厚生労働省の調査結果）



2006年当時、日本人のネオニコチノイド摂取はかなり多かった。

チアメトキサムを毎日、経皮暴露(＋吸入暴露)するとどうなるか？

- 60代男性の害虫駆除業者が、不十分な装備でチアメトキサムの散布を10年間以上行っていた。

循環器症状

頻脈
血圧上昇

中枢神経症状

頭痛、姿勢時振戦、
口唇アロディニア

呼吸器症状

睡眠時無呼吸(CPAP)

消化器症状

腹痛

骨格筋症状

分泌症状

発汗

体温症状

発熱

瞳孔症状

腎症状

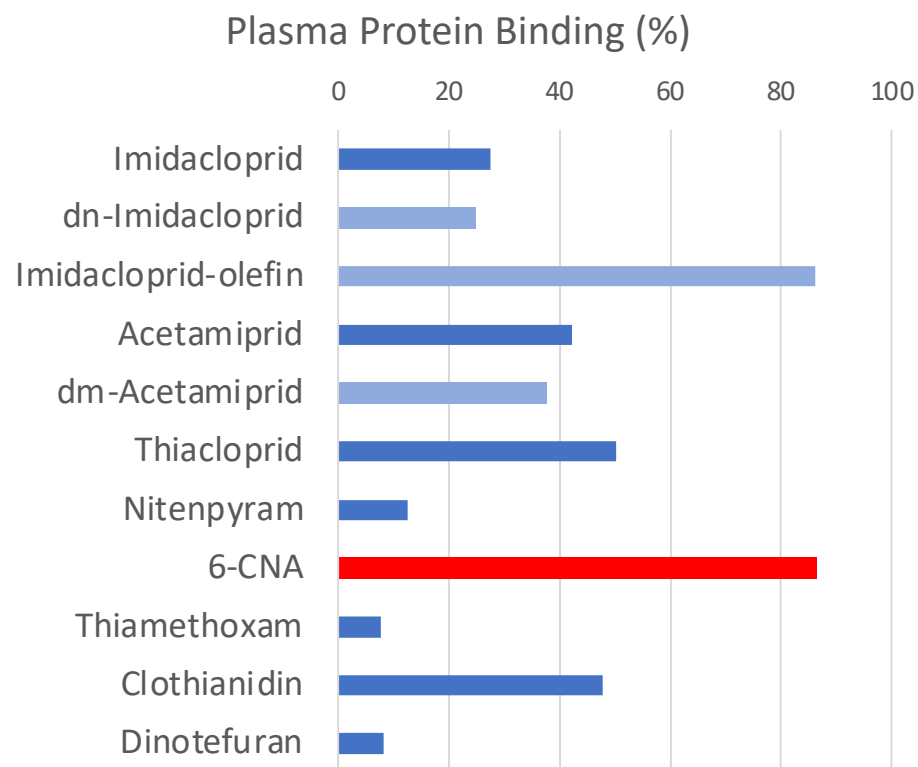
皮膚症状

皮疹

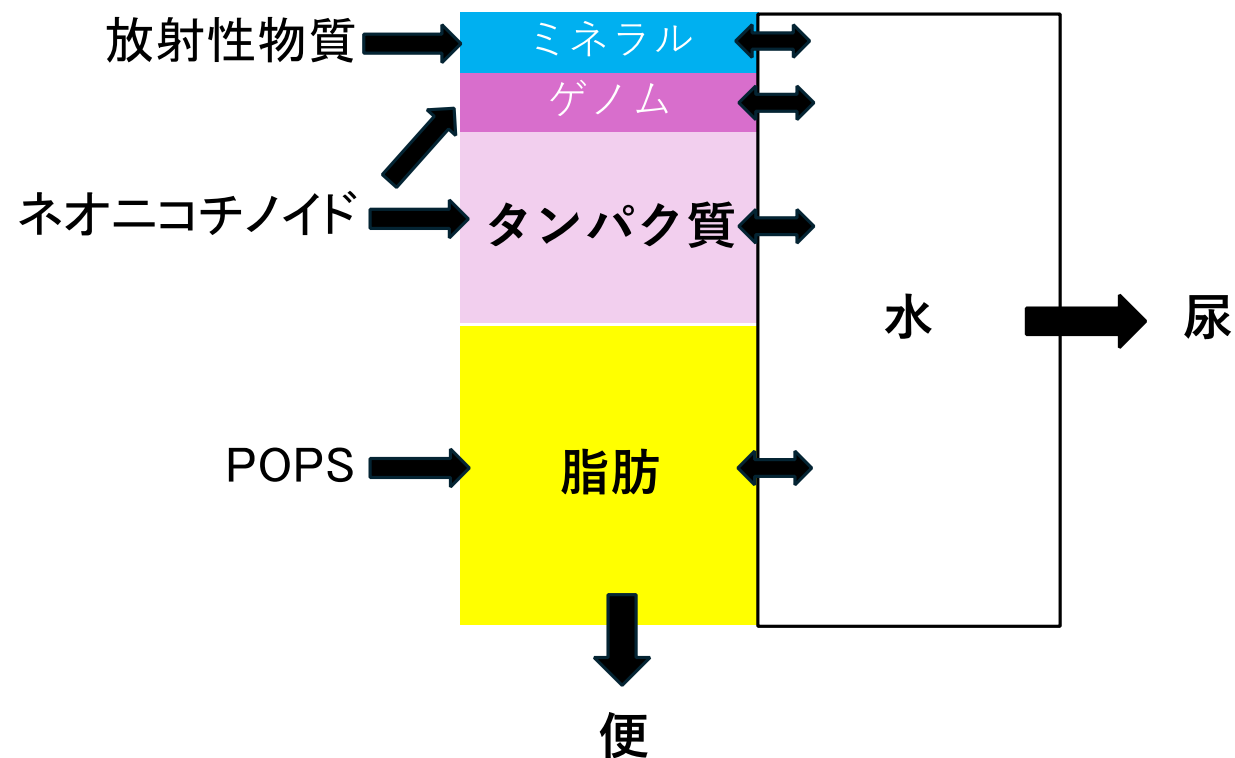
チアメトキサム使用直後の血液と尿からチアメトキサムとクロチアニジンが検出された。
作業中に適切な防護服を着用すると、30日目に発熱、頭痛、腹痛は改善したが、尿中排泄は続いた。
150日目に仕事での殺虫剤使用を控えるよう指示したところ、270日目に両者とも不検出となり、1年後に手指振戦と口唇口腔の知覚異常が消失した。

(Nishizawa et al. BMJ Case Rep. 2022;15:e251110.)

脂溶性物質だけが人体に蓄積するのではない。



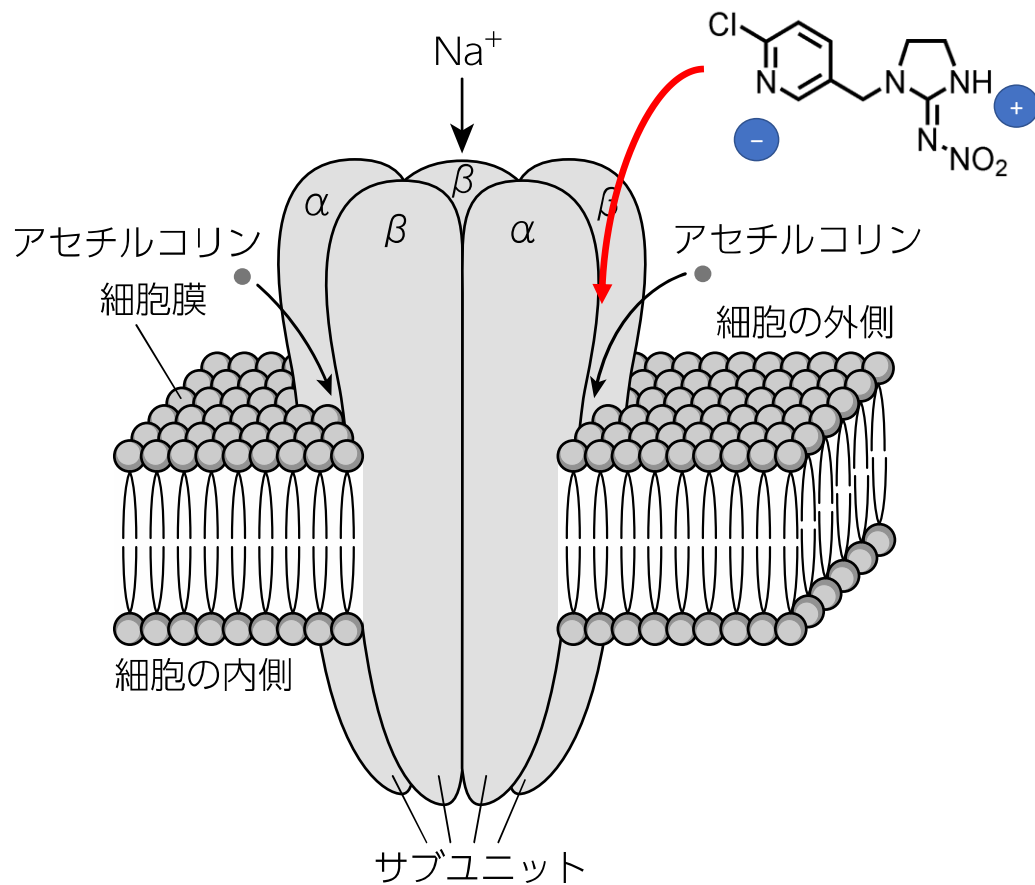
人体の組成と化学物質の動態



チアメトキサムは体内でクロチアニジンに変化してタンパク質に結合する。生物濃縮はしないが、続けて摂取することで、組織のクロチアニジン濃度は一定レベルを維持するようになる。

3. 生態系はもっと大変かもしれない

節足動物の脳のニコチン受容体に強く結合し作用する

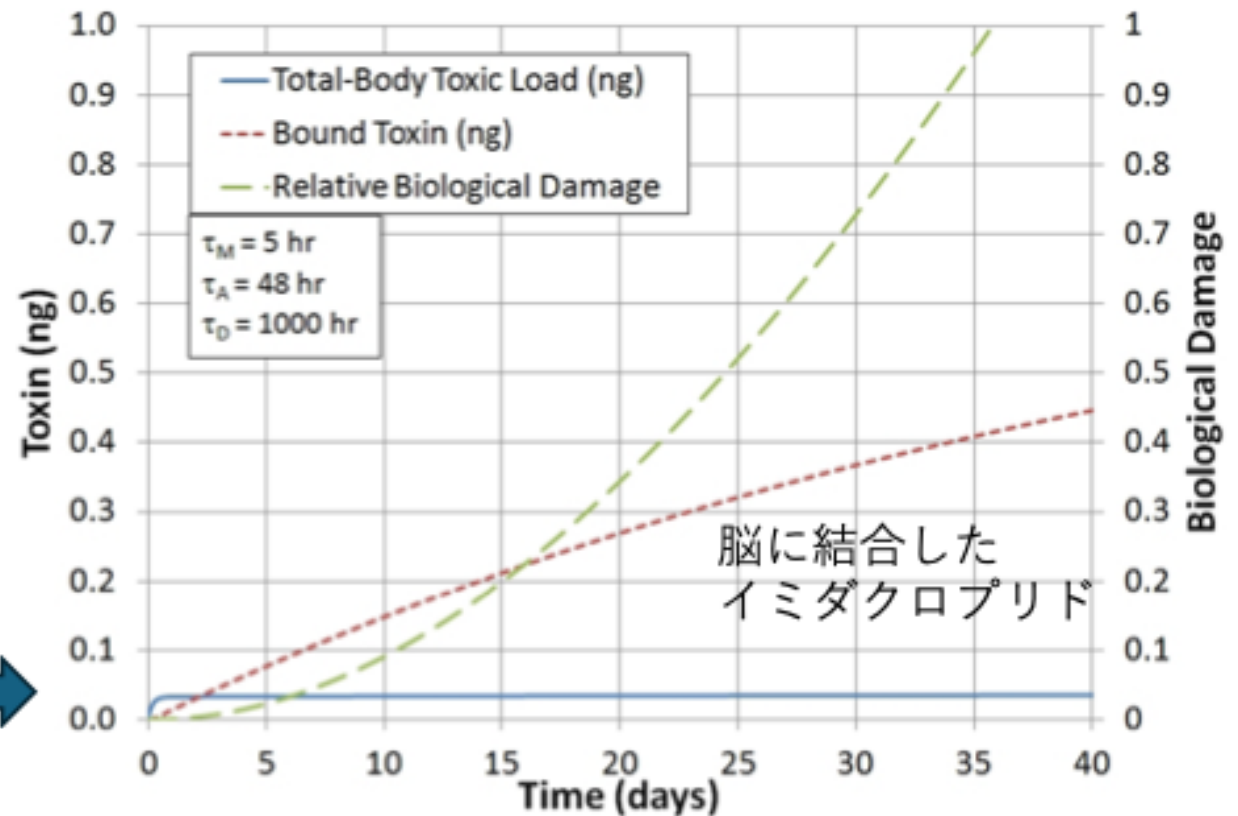


- 環境中に半年以上存在する。
- 水に溶け、細胞膜を自由に通過する。
- 植物体内に行き渡り、殺虫効果を示す。
- 動植物体内で分解されても殺虫作用があることがある。

使い続ければ節足動物がいなくなることがわかっている物質

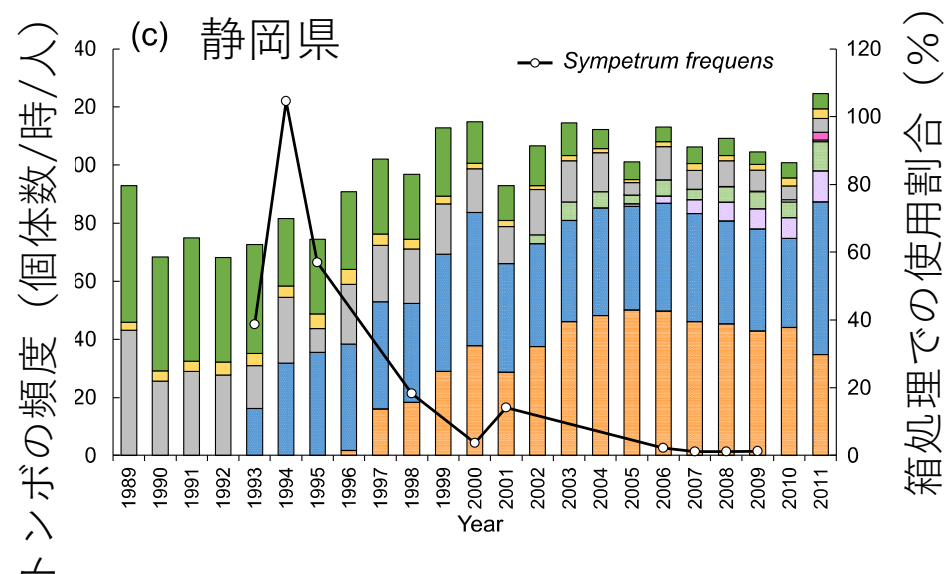
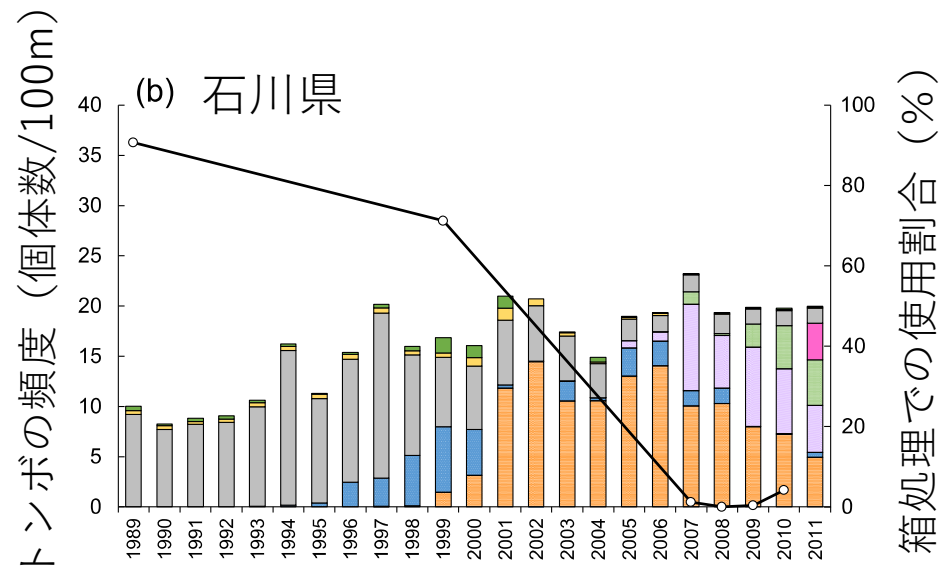
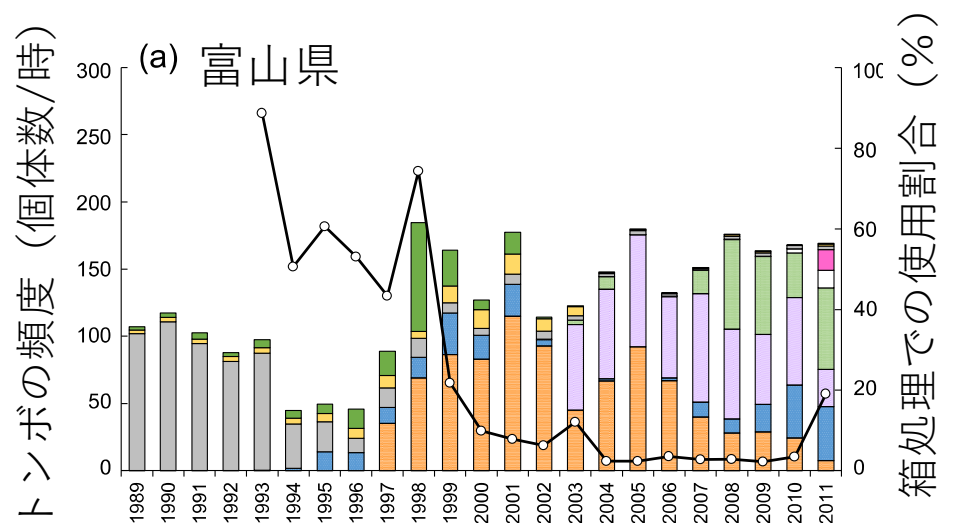
- いったん結合すると離れない。結合した細胞は死ぬ。
- 抗がん剤の分子標的薬と似た作用の発現様式

ミツバチにイミダクロプリドを
毎日0.16ng食べさせると、
8割は代謝されるが、続けて
食べているうちに死んでしまう。



(Rondeau G, et al. Sci Rep. 2014;4:5566.)

野生の昆虫が減っている： アキアカネの激減（1994-2011）



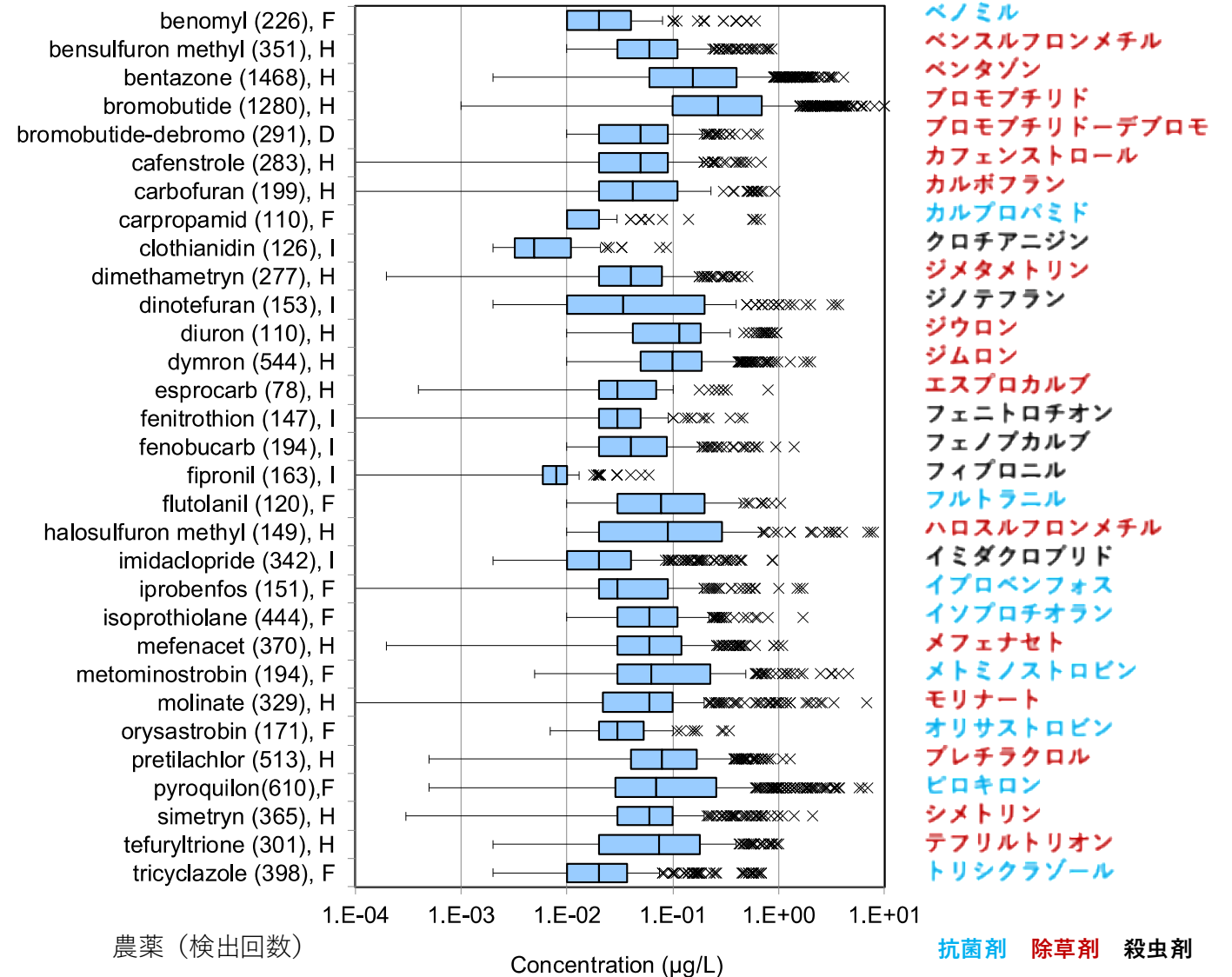
■ Fipronil	■ Imidacloprid	■ Dinotefuran
■ Clothianidin	■ Thiamethoxam	■ Chlorantraniliprole
■ Cartap	■ Benfuracarb	■ Carbosulfan

箱処理で使う殺虫剤がカルタップからイミダクロプリドに変わった頃から減り始めた。
カルタップは分解が早い。

(Nakanishi, et al. Environ Sci Pollut Res 2018; 25:35352-64.)

日本の河川の農薬汚染

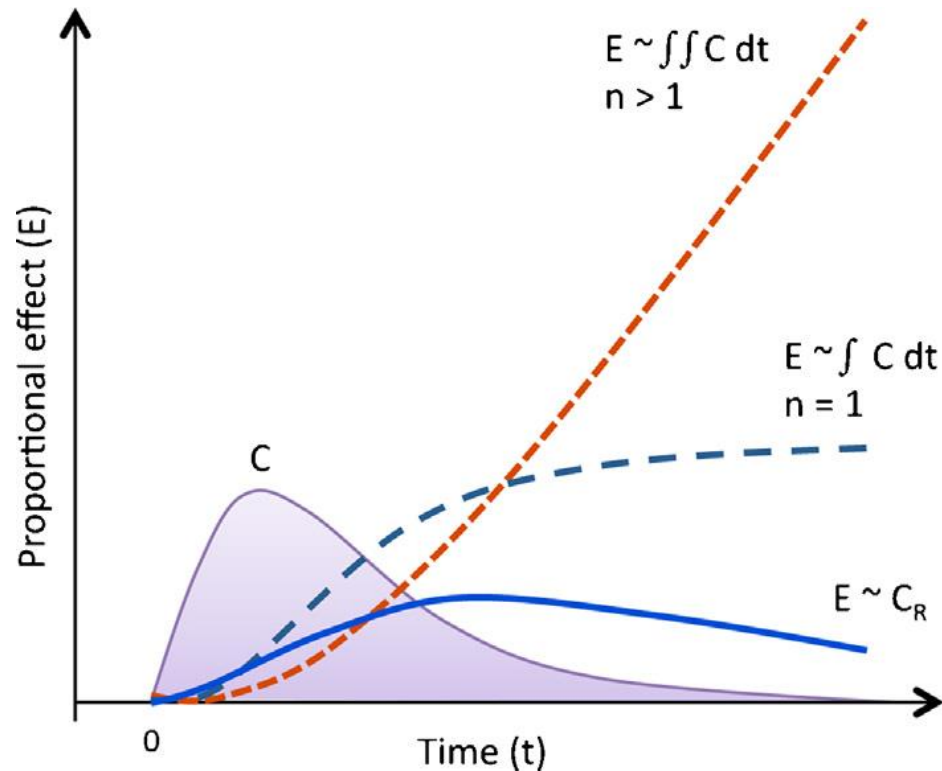
全国主要水道水源12河川
2012-2017



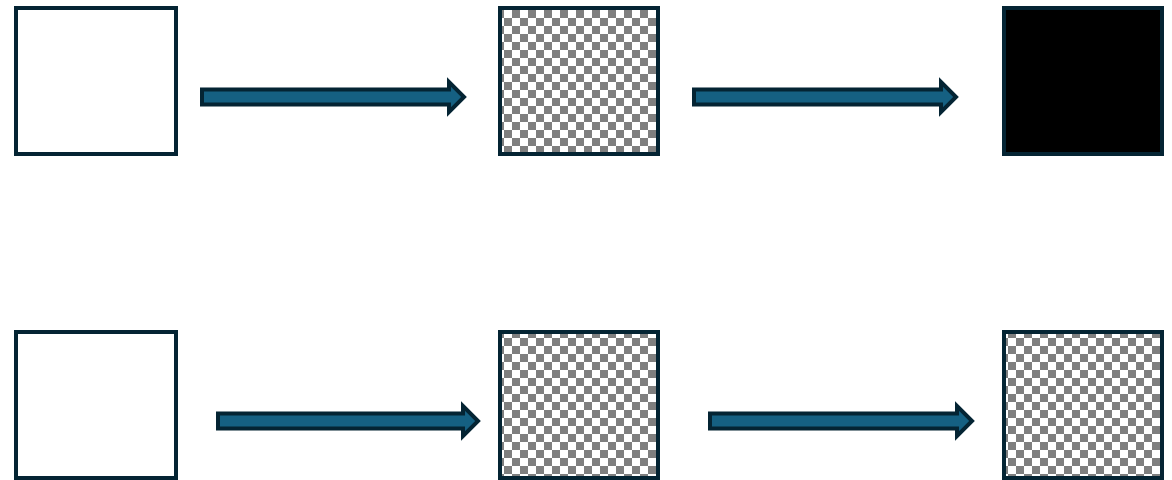
(Kamata et al. Sci Total Environ 2020; 744: 140930)

化学物質の作用について、濃度と時間は反比例する。

ドラックレイとキューブフミュラーの式 $C \times t^n = \text{constant}$



C = 作用部位での濃度
CR = 結合した受容体の濃度
E = 作用

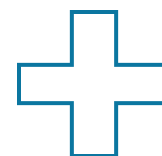


(Tennekes HA,et al. Toxicology. 2013;309:39-51.)

4. これからできること

- 水田における農薬使用の見直し
- 有機農業と学校給食
- 値上げと使用規制
- 農業保険

ネオニコチノイドに関する書籍



2024年12月4日発売
岩波ブックレット 1102
定価748円

副読本に最適！

まとめ

- ネオニコチノイドは、生態系とヒトに負の影響を与える。
- いったん生態系および人体に滞留したネオニコチノイドを除去するには、長い時間が必要である。
- 生産活動におけるネオニコチノイド依存は持続不可能である。
- 毒性をふまえつつ、使用の制限を促進することが望ましい。