

有害化学物質から子どもを守るネットワーク（子どもケミネット）  
ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議（JEPA）共催学習会  
「ネオニコチノイド系農薬 最新研究」

# 化学物質の神経毒性試験に関する問題点と ネオニコチノドが神経系に及ぼす影響

○平野 哲史

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系

富山大学 研究推進機構 研究推進総合支援センター  
生命科学先端研究支援ユニット 分子・構造解析施設



# *Today's outline*

- **化学物質の神経毒性の評価とは？**

実験動物を用いた神経毒性試験の実際と現状の問題点

- **ネオニコチノイド系農薬に関する研究データの紹介**

クロチアニジンが次世代に移行するのか？

次世代にどのような影響があるのか？（発達神経毒性）

- **まとめ**

化学物質の安全性評価に関する課題

なぜ化学物質の安全性評価は難しいのか？

# 現代における疾患発症－環境要因と遺伝要因－

疾患発症＝

環境要因

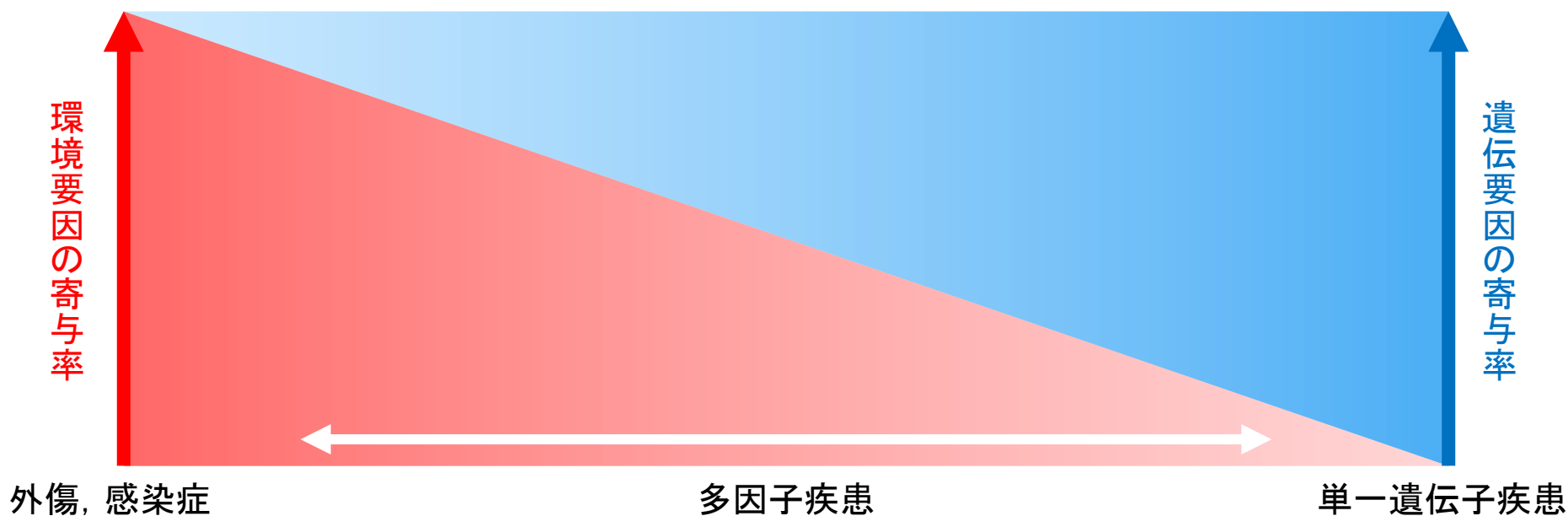
- 精神的ストレス
- 環境化学物質
- 生活習慣 *etc.*

×

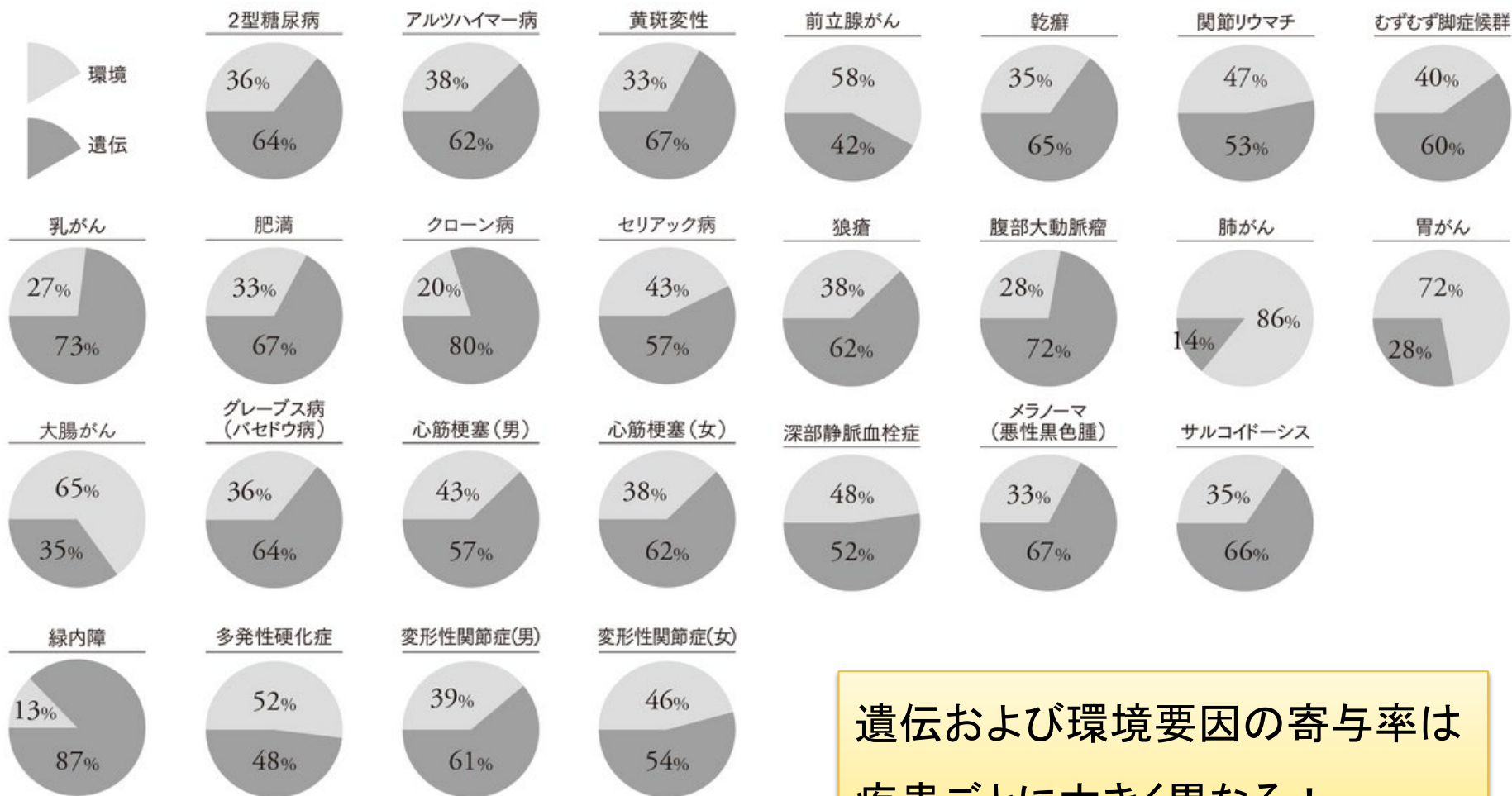


遺伝要因

- 一塩基多型 (SNP)
- 遺伝子変異
- 染色体異常 *etc.*



# 疾患の発症－遺伝要因および環境要因



遺伝および環境要因の寄与率は  
疾患ごとに大きく異なる！

# 環境要因が寄与する疾患

## 環境要因

- ・ 精神的ストレス
- ・ 環境化学物質
- ・ 生活習慣

・ 生殖器系      生殖器, 性分化異常

・ 免疫系      アレルギー, 喘息

・ 代謝系      肥満, (2型)糖尿病

・ 脳神経系      精神疾患, 発達障害

環境要因の寄与率

➡ 様々な健康問題の原因に

外傷, 感染症

多因子疾患

単一遺伝子疾患

# 我々の生活と化学物質

## 身の周りの化学物質の利用

### 食品



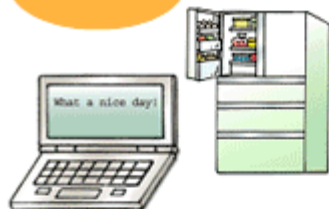
### 自動車



### 化粧品



### 電化製品



### 医薬品



### 洗剤



### 農薬



### 防虫剤 殺虫剤

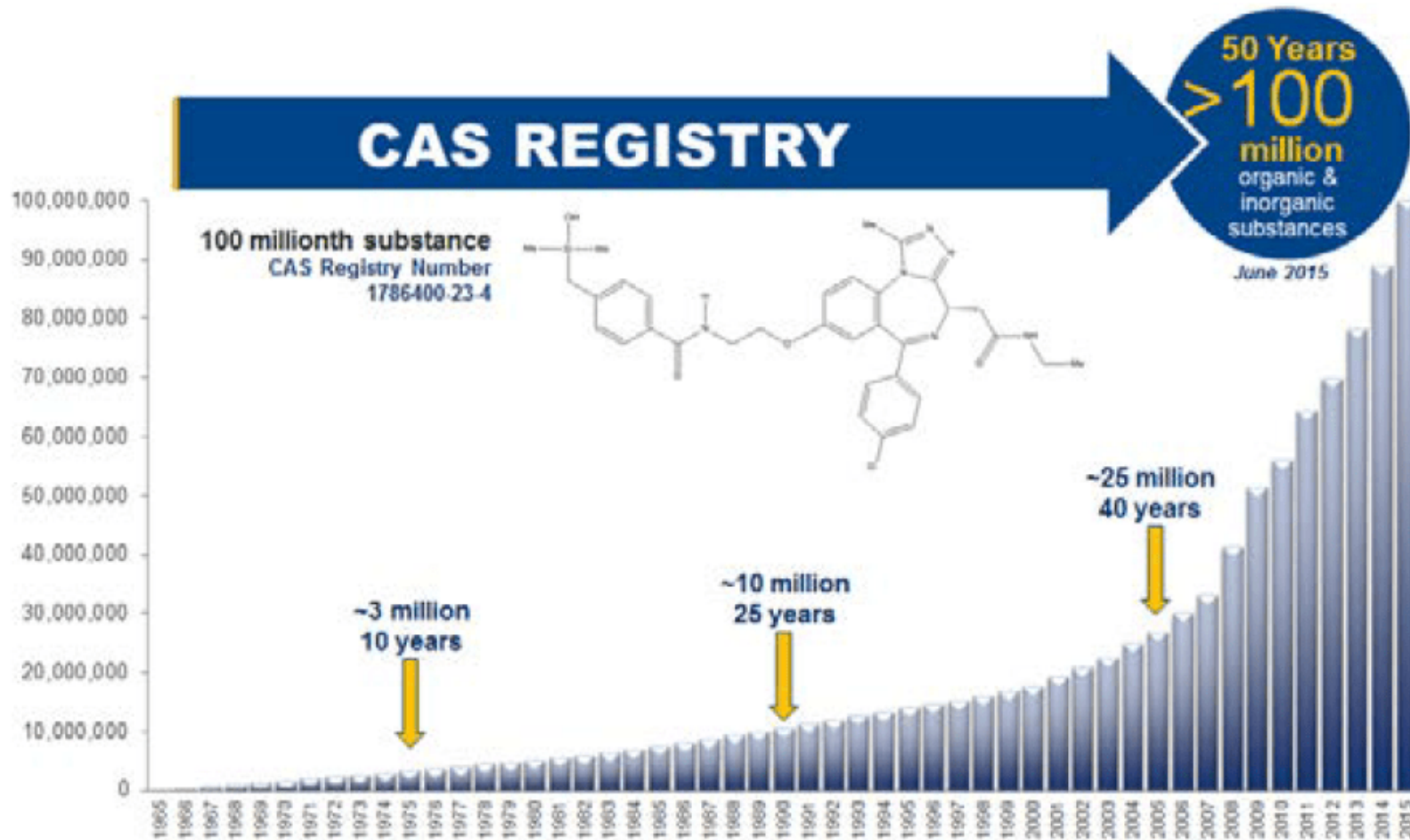


### 塗料



その総数は？

# 我々の生活と化学物質



# 我々の生活と化学物質

## 身の回りの化学物質の利用

### 食品



### 自動車



### 化粧品



### 電化製品



### 医薬品



### 洗剤



### 農薬



### 防虫剤 殺虫剤



### 塗料



その総数は、

**2億400万種以上！**

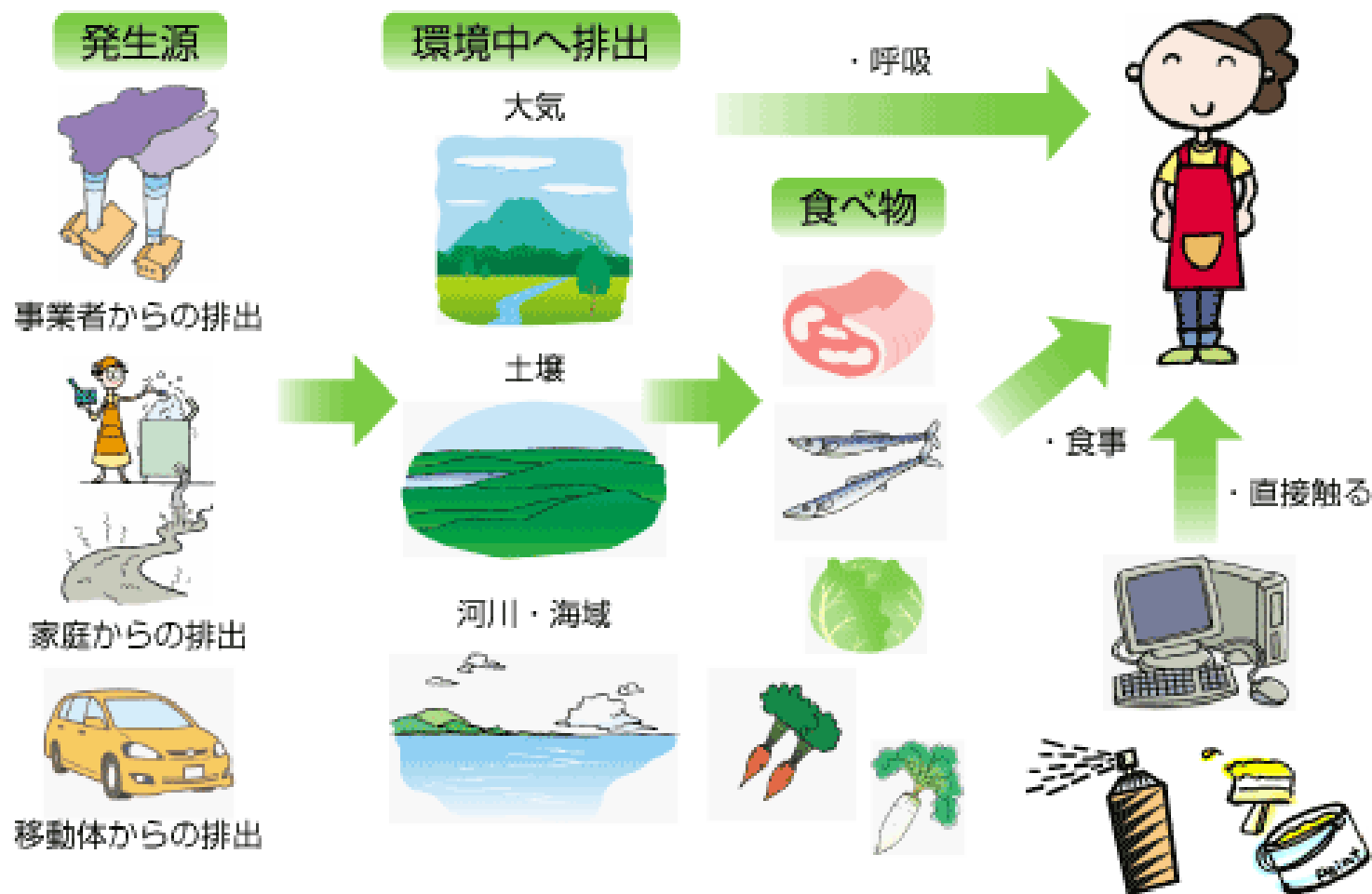
(2025年2月、CAS registry)

2015年では、1億種なので

**約3秒に1種**

の化学物質が生まれている

# 我々の生活と化学物質



化学物質の曝露経路： ほとんどは **経口摂取(食事)** に由来

# 化学物質の毒性の分類

## 一般毒性

- ・ 急性毒性
- ・ 慢性毒性

## 特殊毒性

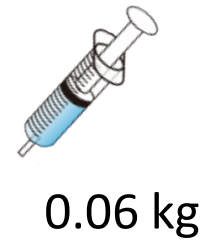
- ・ 生殖発生毒性
- ・ 催奇形性
- ・ 発がん性
- ・ 変異原性
- ・ 抗原性
- ・ 局所刺激性
- ・ 神経毒性

# 実験動物とヒトの投与容量の換算

***1 g/kg (body weight)***



マウス  
30 g



ヒト  
60 kg

# 無毒性量(NOAE)と許容一日摂取量(ADI)の決定

## 動物実験

### 無毒性量(NOAE: No-Observed Adverse Effect Level)の算出

…動物試験等で有害な影響が認められない最大の投与量



A試験 : 100 mg/kg/day  
B試験 : 1 mg/kg/day  
C試験 : 50 mg/kg/day  
...

外  
挿

全ての毒性試験について算出し、  
最低値を安全係数( $\times 100$ )で除する

## ヒトに対する安全性

### 許容一日摂取量(ADI: Acceptable Daily Intake)の決定

…ヒトが生涯毎日摂取してもこの量の摂取は耐容されると判断される量

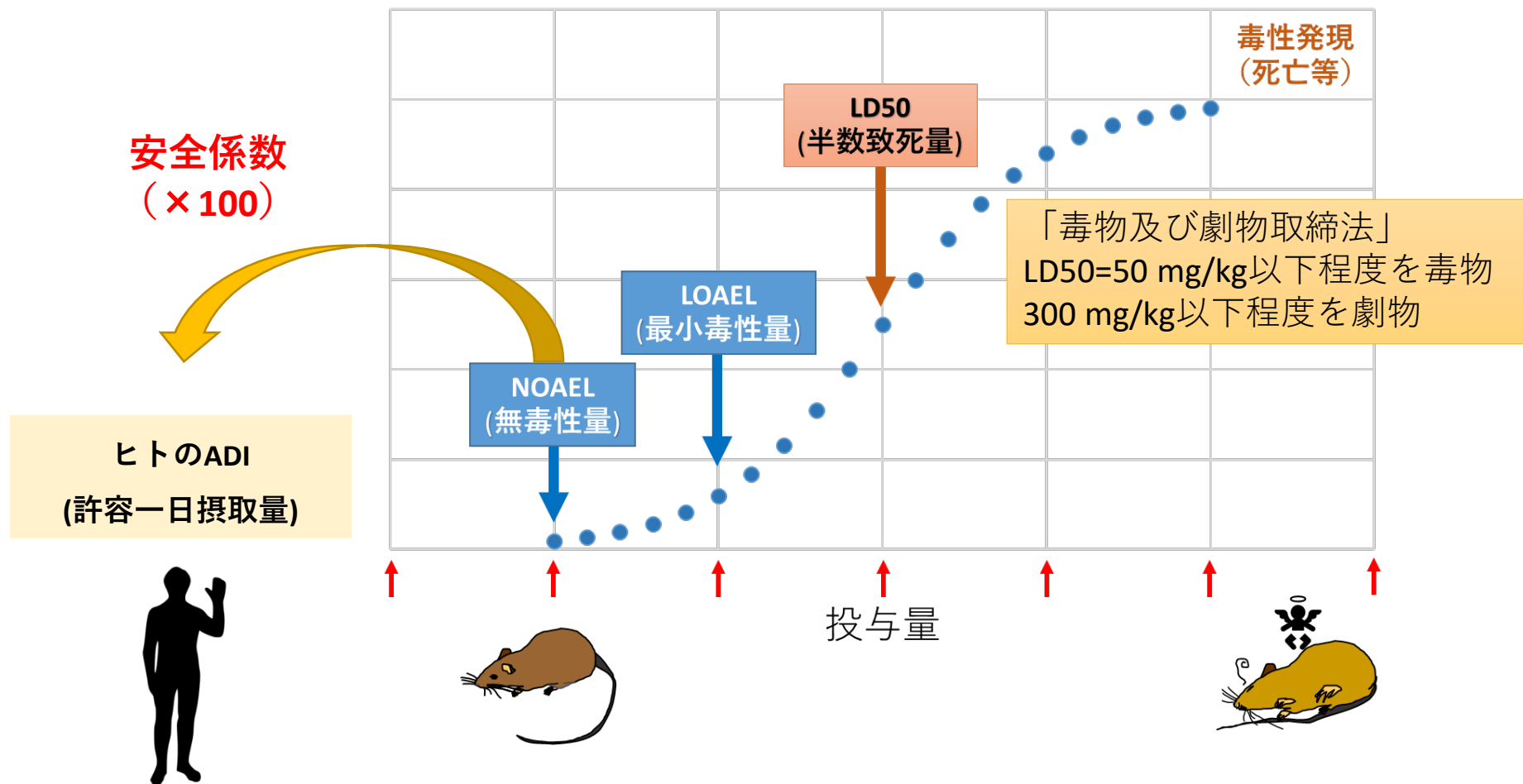


ヒトのADI  
= 0.01 mg/kg/day

- ・食品添加物の使用量
- ・農薬の残留基準値
- ・医薬品の投与量

等の設定に活用される

# 毒性試験から得られる数値データ

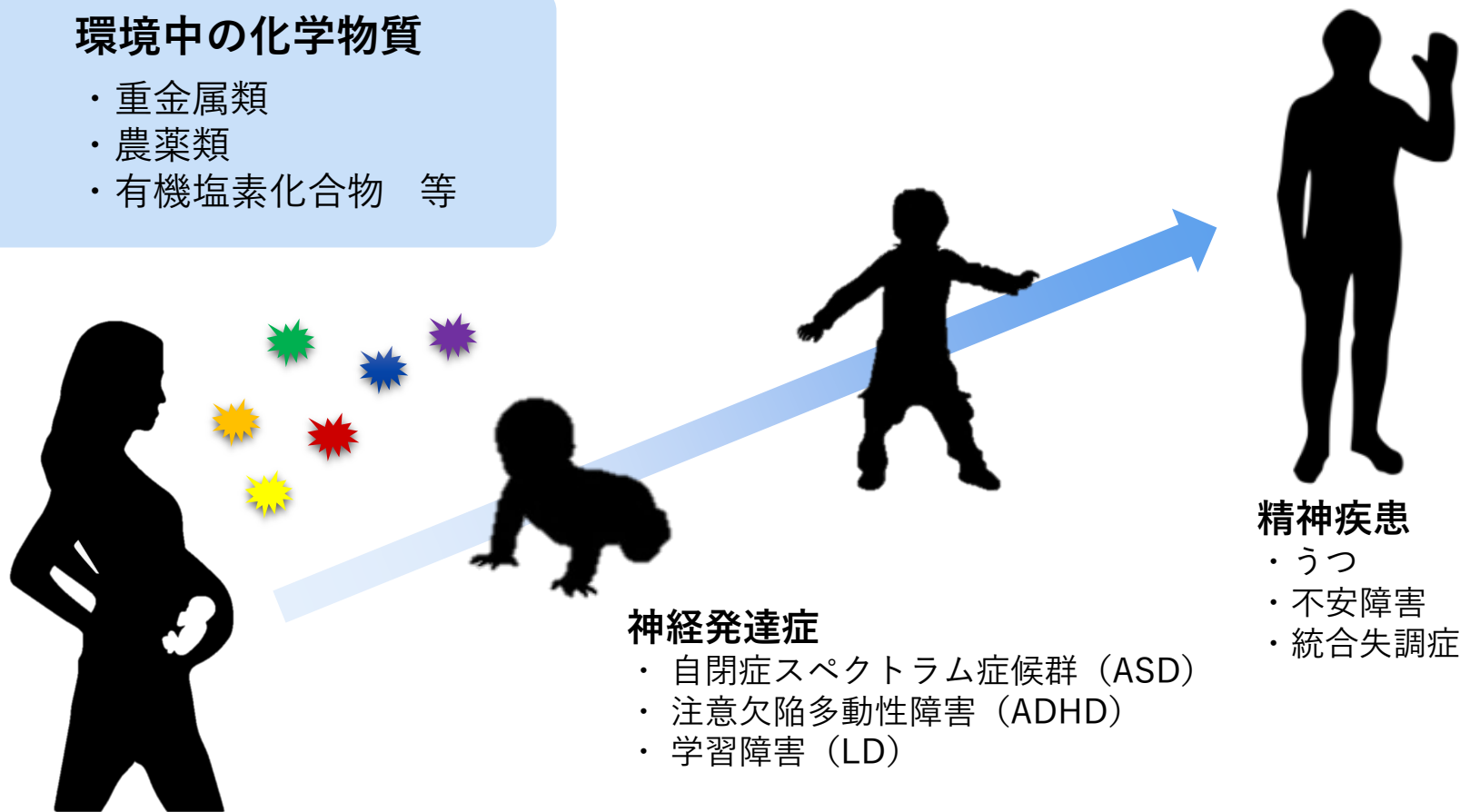


実験動物を用いた毒性試験から得られるデータは  
生活の中で大いに活用されている！

# 【研究の背景】 環境化学物質への曝露は神経系疾患のリスク要因となる

## 環境中の化学物質

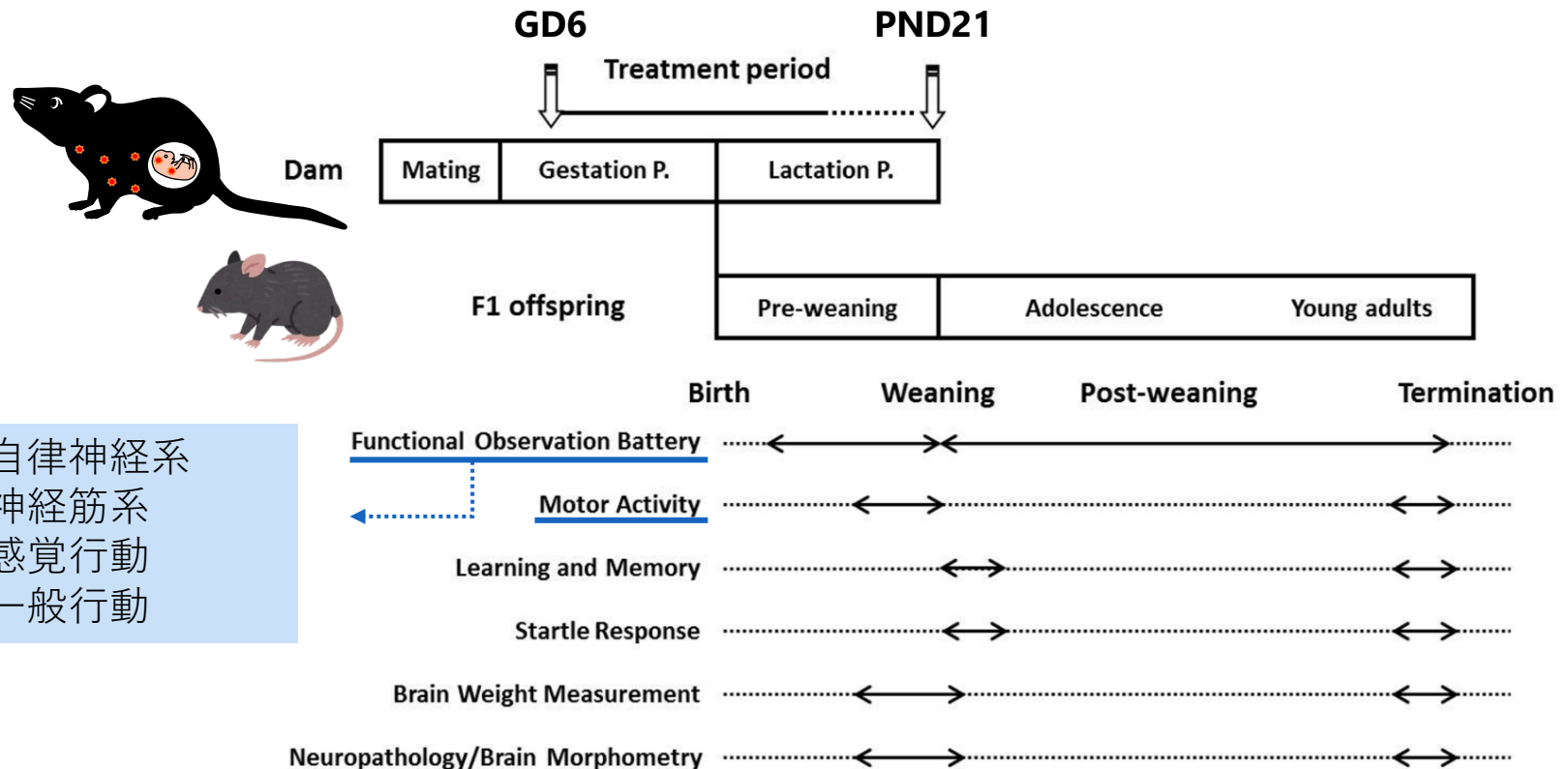
- ・ 重金属類
- ・ 農薬類
- ・ 有機塩素化合物 等



DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease

# 化学物質の神経毒性試験を評価するための OECDガイドライン試験法

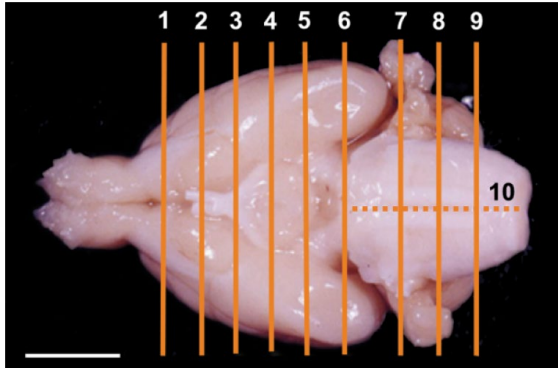
- TG424 : げっ歯類の神経毒性試験 (1997~)
- TG426 : 発達神経毒性試験 (2006~)



- 自律神経系
- 神経筋系
- 感覚行動
- 一般行動

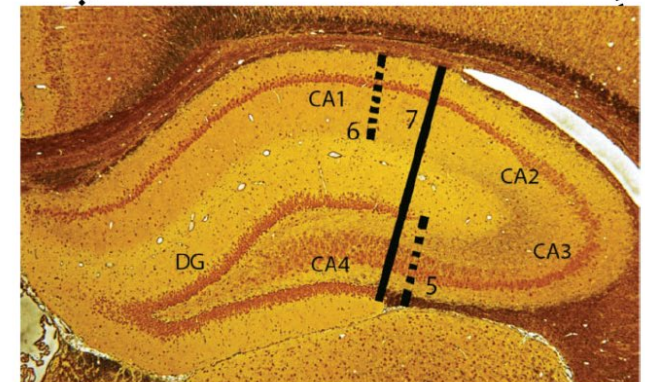
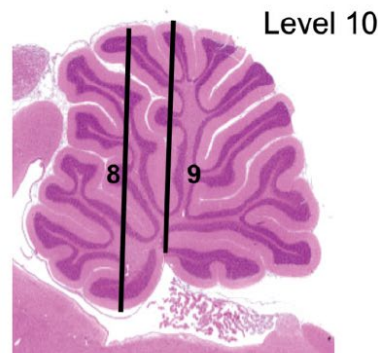
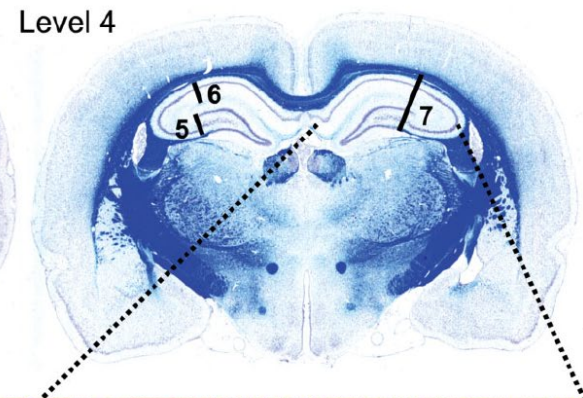
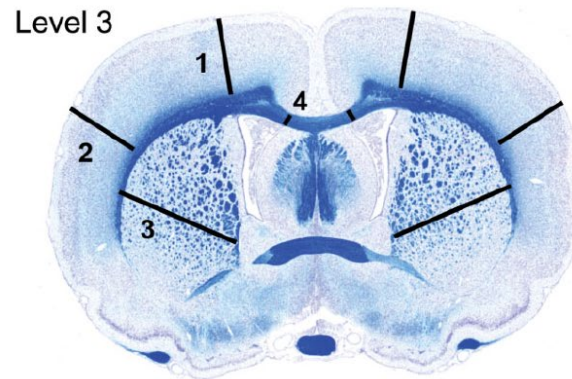
# 発達神経毒性試験における 脳の病理組織学的解析と形態計測

## 脳のトリミング



## 脳切片における形態計測

クレシルバイオレット染色  
ヘマトキシリン・エオジン、染色銀染色



- 切片作製の技術
- 脳部位を判断する経験
- 時間と労力  
(1個体につき数時間)

が必要とされる

# 現在の化学物質の発達神経毒性試験に関する問題点

- 時間やリソースを大量に消費する一方で、**スループットが低い**
- **多数の実験動物**を必要とする（1用量につき20匹以上）
- データの**ばらつきが大きく、再現性に乏しい**
- **毒性メカニズム**に関する知見が得られない
- ヒトの**高次脳機能**を反映するエンドポイントが整備されていない
- **ヒト曝露の実状やダイナミクス**を反映していない  
（高濃度・単体曝露 ⇔ 低濃度・複合曝露）

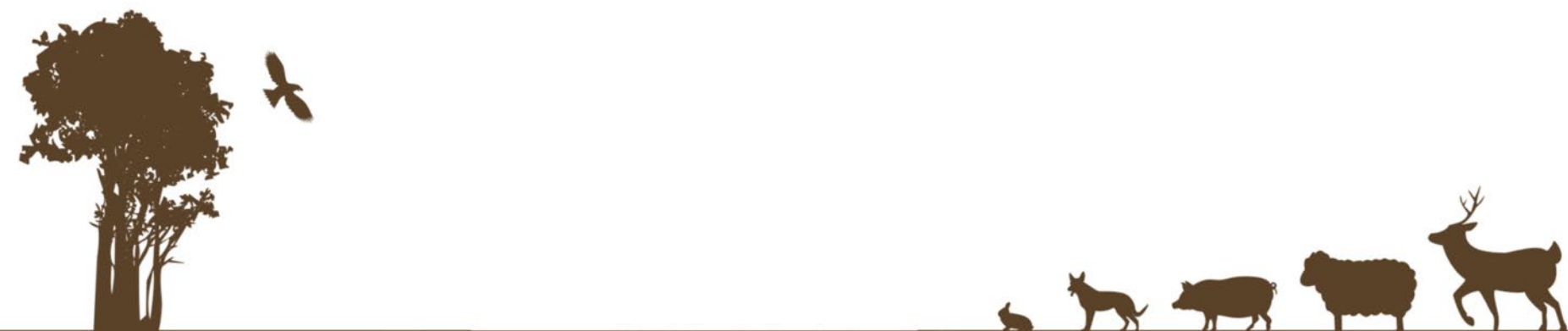


t4 Workshop Report\*

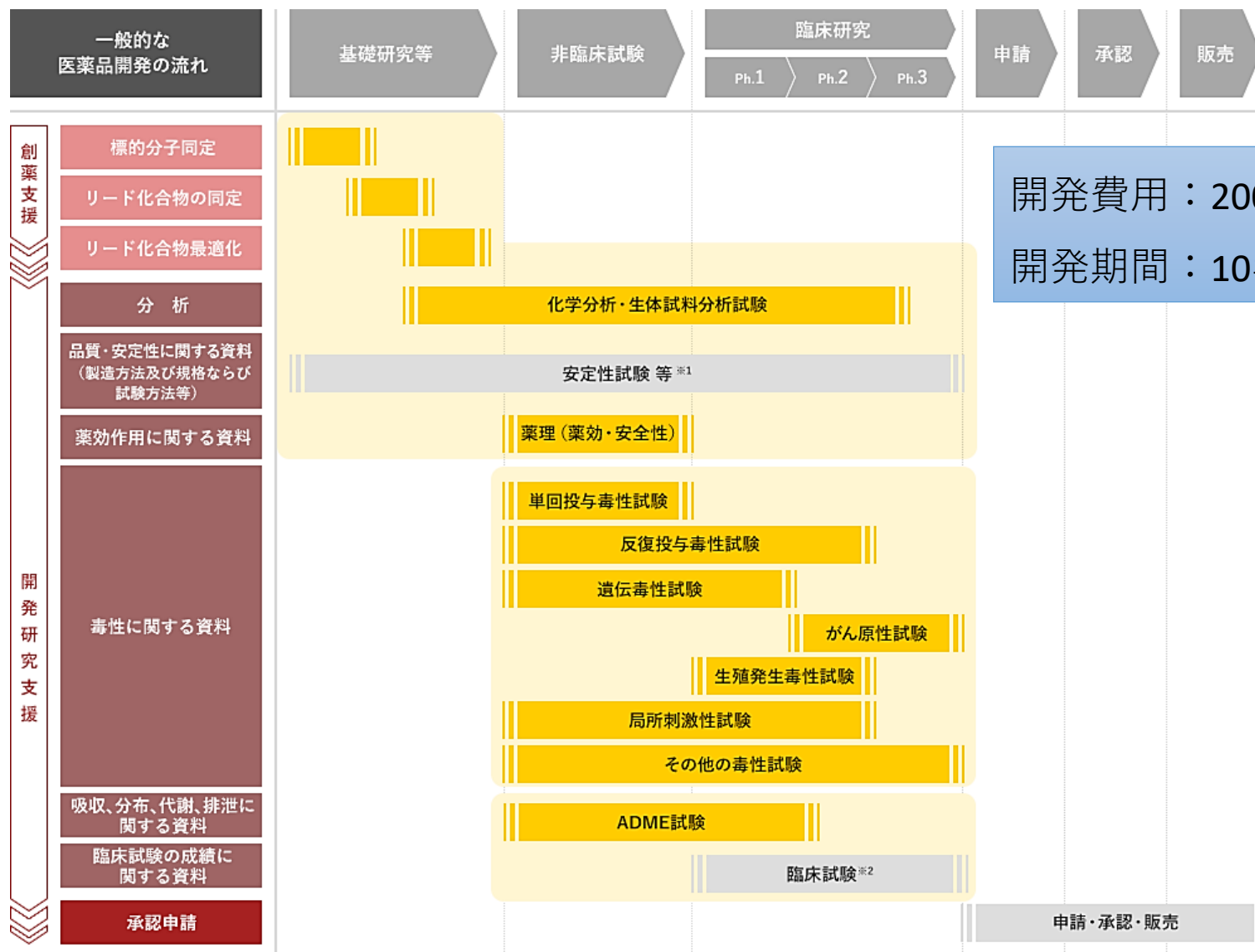
## Recommendation on Test Readiness Criteria for New Approach Methods in Toxicology: Exemplified for Developmental Neurotoxicity

Anna Bal-Price<sup>1</sup>, Helena T. Hogberg<sup>2</sup>, Kevin M. Crafton<sup>3</sup>, Mardas Daneshian<sup>4</sup>, Rex E. FitzGerald<sup>5</sup>, Ellen Fritsche<sup>6</sup>, Tuula Heinonen<sup>7</sup>, Susanne Hougaard Bennekou<sup>8</sup>, Stefanie Klima<sup>9</sup>, Alderi H. Piersma<sup>10</sup>, Magdalini Sachana<sup>11</sup>, Timothy J. Shafer<sup>3</sup>, Andrea Terron<sup>12</sup>, Florianne Monnet-Tschudi<sup>5,13</sup>, Barbara Viviani<sup>14</sup>, Tanja Waldmann<sup>9</sup>, Remco H. S. Westerink<sup>15</sup>, Martin F. Wilks<sup>5</sup>, Hilda Witters<sup>16</sup>, Marie-Gabrielle Zurich<sup>5,13</sup> and Marcel Leist<sup>4,9</sup>

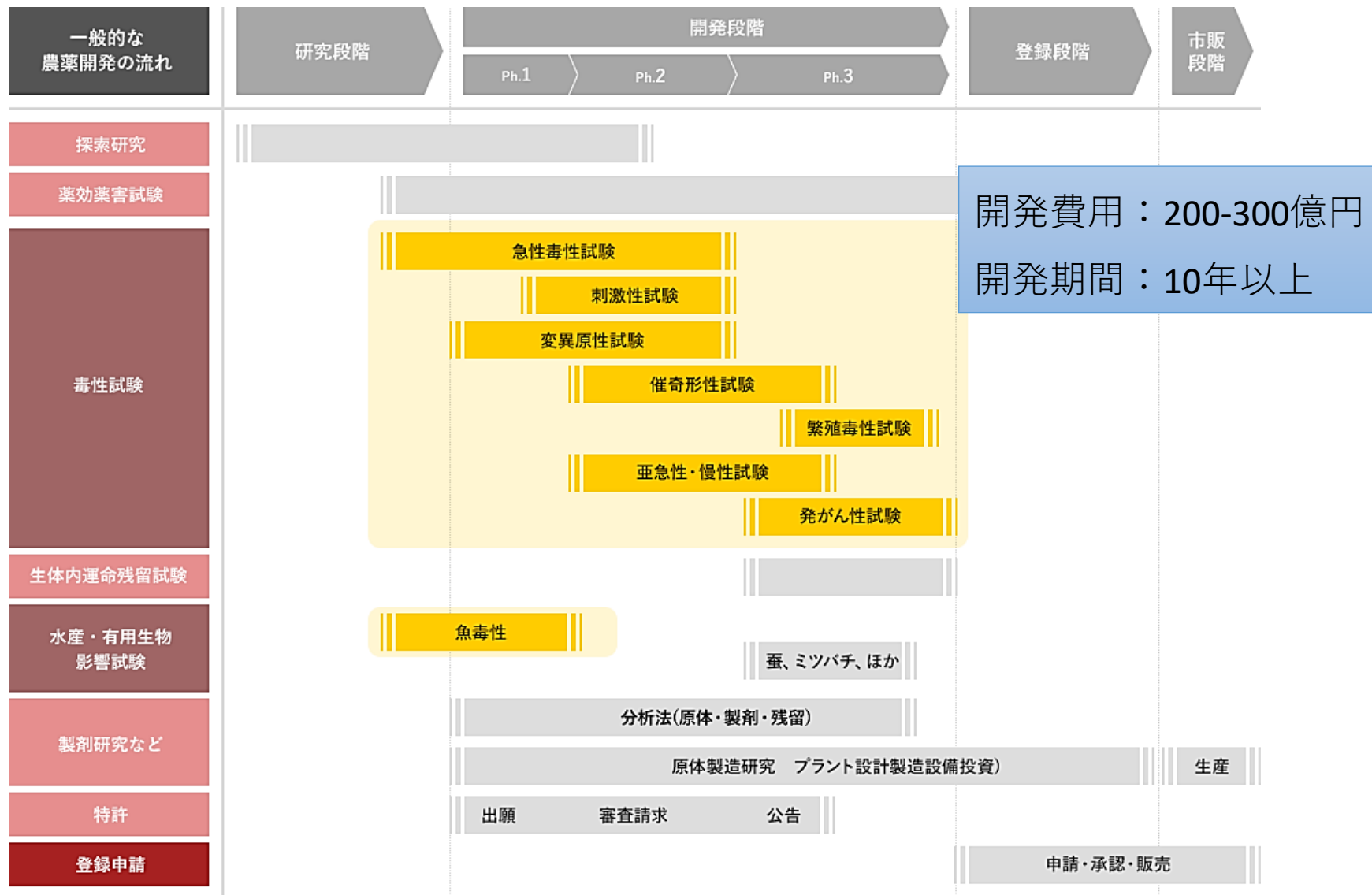
なぜ化学物質の中で農薬に着目するのか？



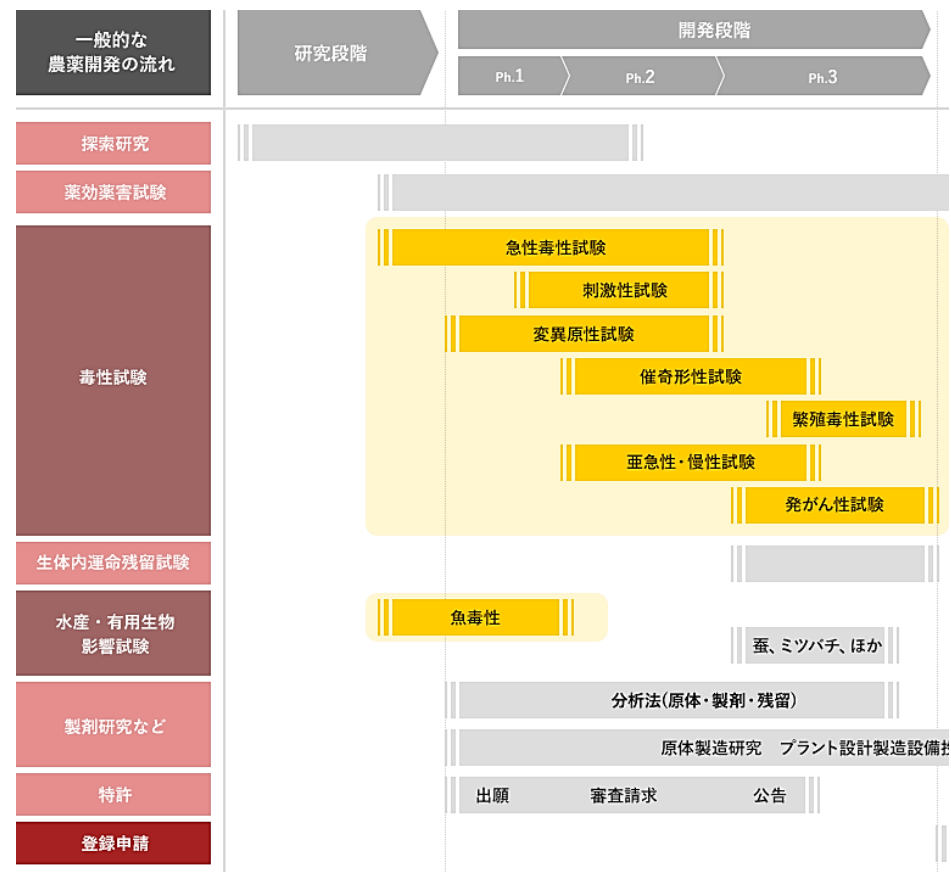
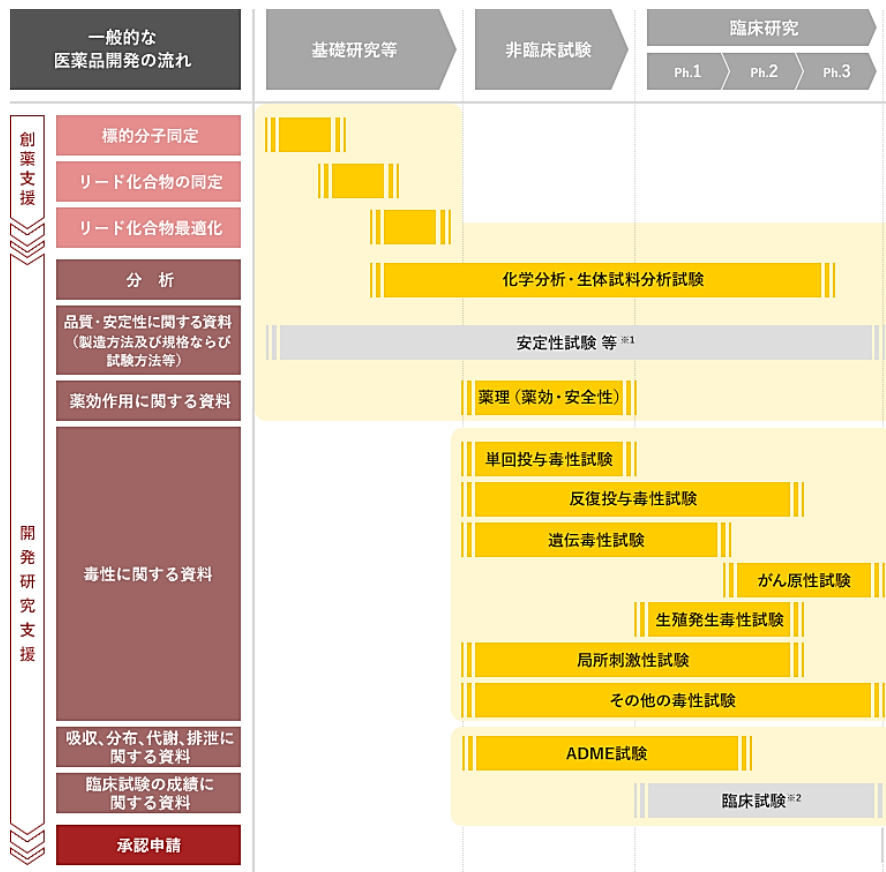
# 医薬品ができるまで



# 農薬ができるまで



# 医薬品と農薬の違いは？



## 医薬品

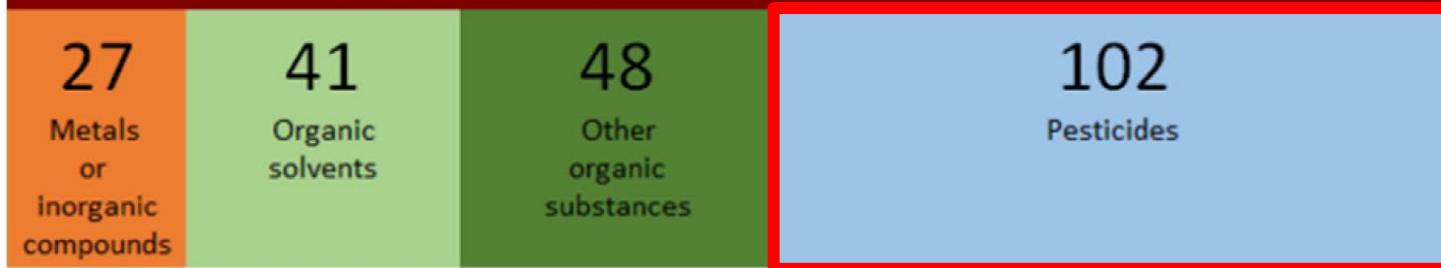
- ・ 環境に対する試験がない！
- ⇒ 環境排出されると生態系に影響

## 農薬

- ・ 臨床試験がない！（できない）
- ⇒ ヒトの健康に影響

# なぜ農薬に着目するのか？

## 218 neurotoxics



## 312 potentially harmful to developing brain



農薬は既に神経毒性が認められている化学物質の約半分（102/218）  
と神経毒性が疑われている化学物質の1/3を占めている（104/312）

# なぜ農薬に着目するのか？

| IRAC分類           | グループ名      | 名称           | 2018年<br>国内出荷量(t) | ADI<br>(mg/kg/day) | ADI根拠                                      |
|------------------|------------|--------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------------|
| Group 1          | 有機リン系      | フェニトロチオン     | 338.6             | 0.0049             | ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験<br>(赤血球及び脳ChE活性阻害) |
| AChE 阻害剤         |            | ダイアノジン       | 313.3             | 0.001              | ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験<br>(赤血球AChE活性阻害)   |
| Group 2          | フェニルピラゾール系 | エチプロール       | 35.2              | 0.005              | ウサギを用いた発生毒性試験<br>(体重増加抑制)                  |
| GABA受容体アンタゴニスト   |            | フィプロニル       | 15.6              | 0.00019            | ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験<br>(痙攣等)           |
| Group 3          | ピレスロイド系    | シベルメトリン      | 12.3              | 0.022              | イヌを用いた13 週間亜急性毒性試験<br>(振戦等)                |
| Naチャネルモジュレーター    |            | ペルメトリン       | 11.9              | 0.05               | イヌを用いた1 年間慢性毒性試験<br>(副腎皮質限局性変性/壊死等)        |
| Group 4          | ネオニコチノイド系  | ジノテフラン       | 169.9             | 0.22               | イヌを用いた1年間慢性毒性試験<br>(体重増加抑制)                |
| nAChRs 拮抗モジュレーター |            | クロチアニジン      | 74.8              | 0.097              | ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験<br>(卵巣間質腺過形成)      |
| Group 28         | ジアミド系      | クロラントラニリプロール | 42.9              | 1.5                | マウス18 か月間発がん性試験<br>(小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣等)    |
| リアノジン受容体モジュレーター  |            | フルベンジアミド     | 22.1              | 0.017              | ラットを用いた2 年間発がん性試験<br>(小葉周辺性肝細胞脂肪化等)        |

神経毒性試験や関連するエンドポイントがADIの根拠となるものは殆どない

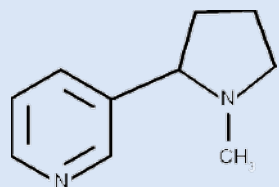
## 【研究データ紹介】

ネオニコチノイド系農薬が哺乳類の中枢神経系に及ぼす影響

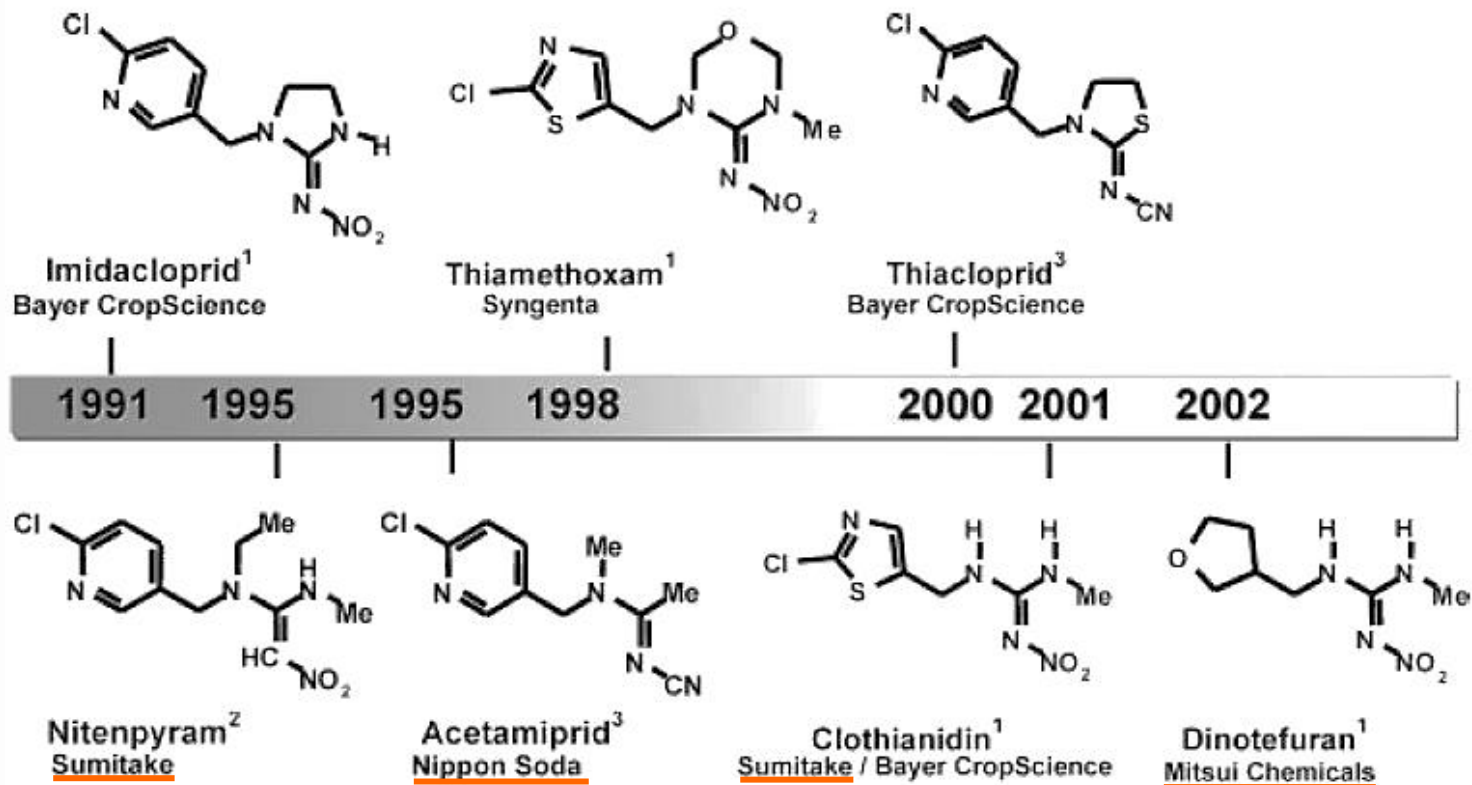


# ネオニコチノイドとは

◆ 1990年代にニコチンの構造を元として開発



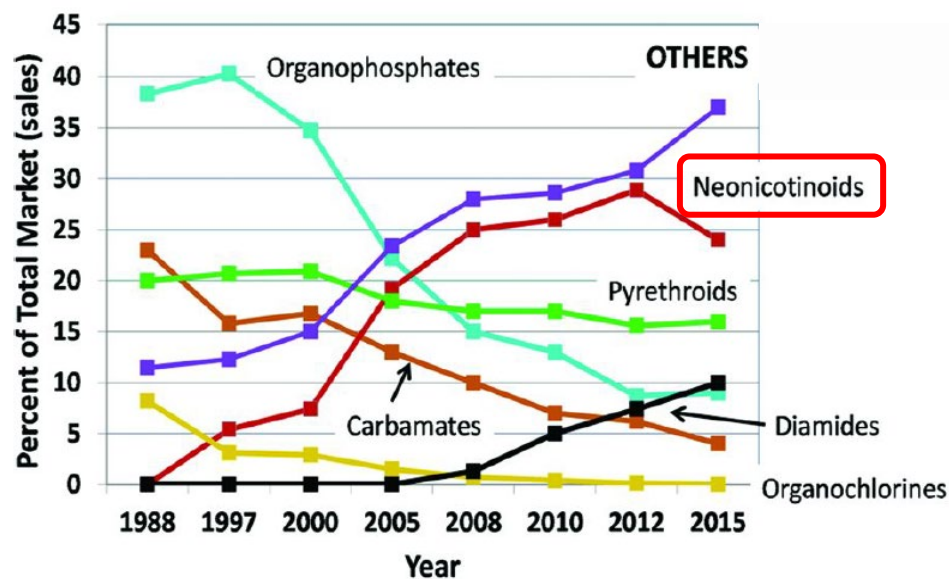
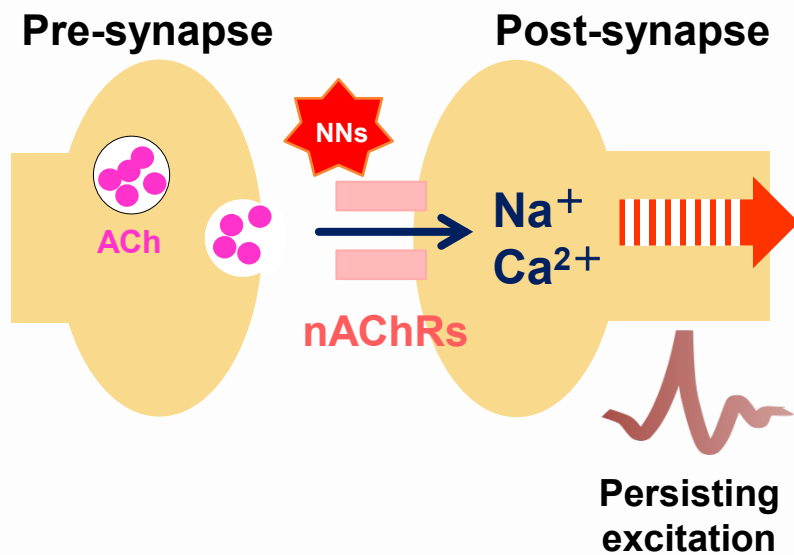
Nicotine



これまでに登録された7種類のうち, 4種数が日本で開発

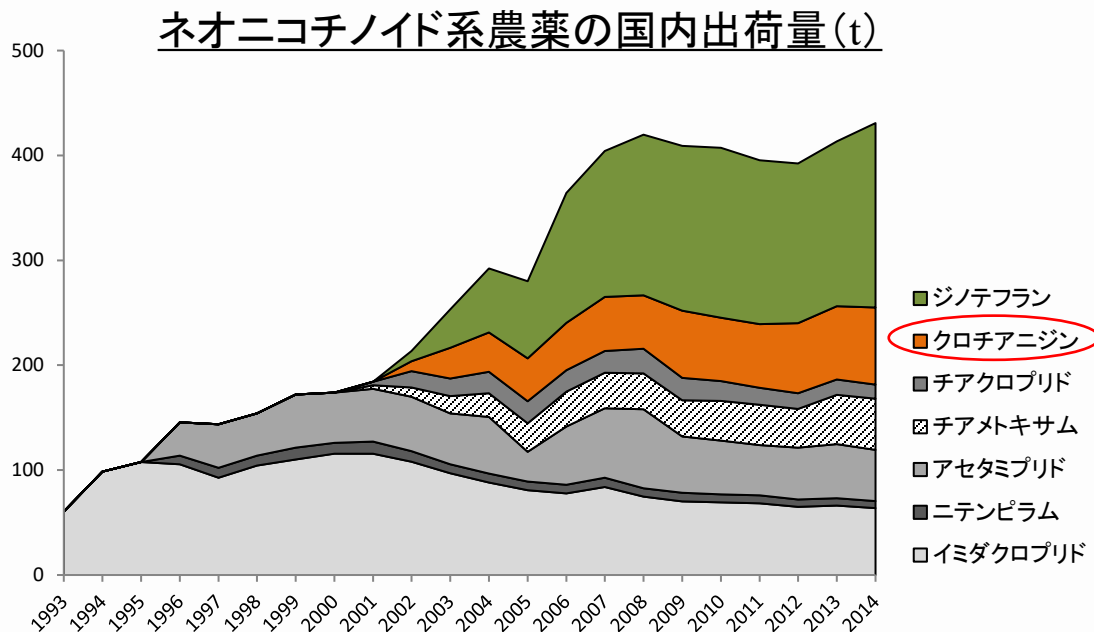
# ネオニコチノイドとは

- ◆ 1990年代にニコチンの構造を元として開発
- ◆ 昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChRs) を標的とし  
アゴニスト作用を示す
- ◆ 害虫への「選択毒性」、植物への「浸透性」、環境中の「残効性」



# ネオニコチノイドとは

- ◆ 1990年代にニコチンの構造を元として開発
- ◆ 昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChRs) を標的とし  
アゴニスト作用を示す
- ◆ 害虫への「選択毒性」、植物への「浸透性」、環境中の「残効性」



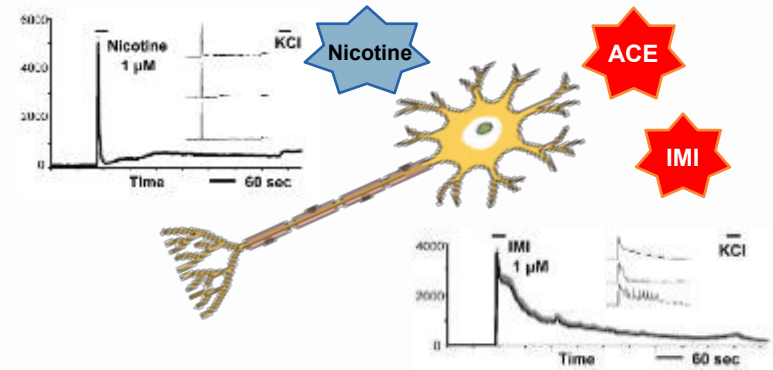
# ヒトを含む哺乳類に対する影響は？

## Nicotine-Like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats

Junko Kimura-Kuroda\*, Yukari Komuta, Yoichiro Kuroda, Masaharu Hayashi, Hitoshi Kawano

Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Setagaya-city, Tokyo, Japan

PLoS ONE February 2012 | Volume 7 | Issue 2 | e32432

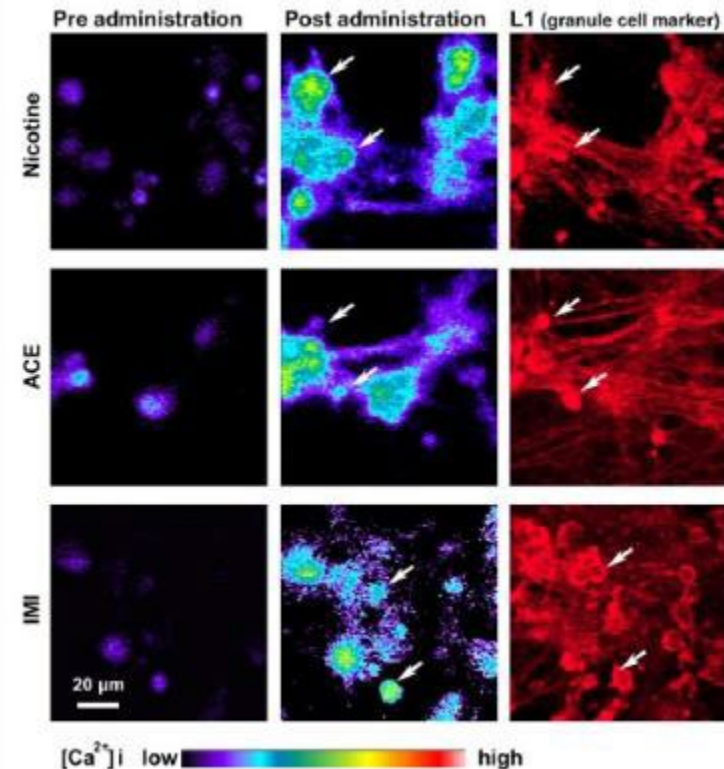


ラット小脳由来神経細胞において  
アセタミプリド(ACE), イミダクロプリド(IMI)は  
哺乳類型nAChRs を介して  
Nicotine と同様の興奮性反応を引き起こす

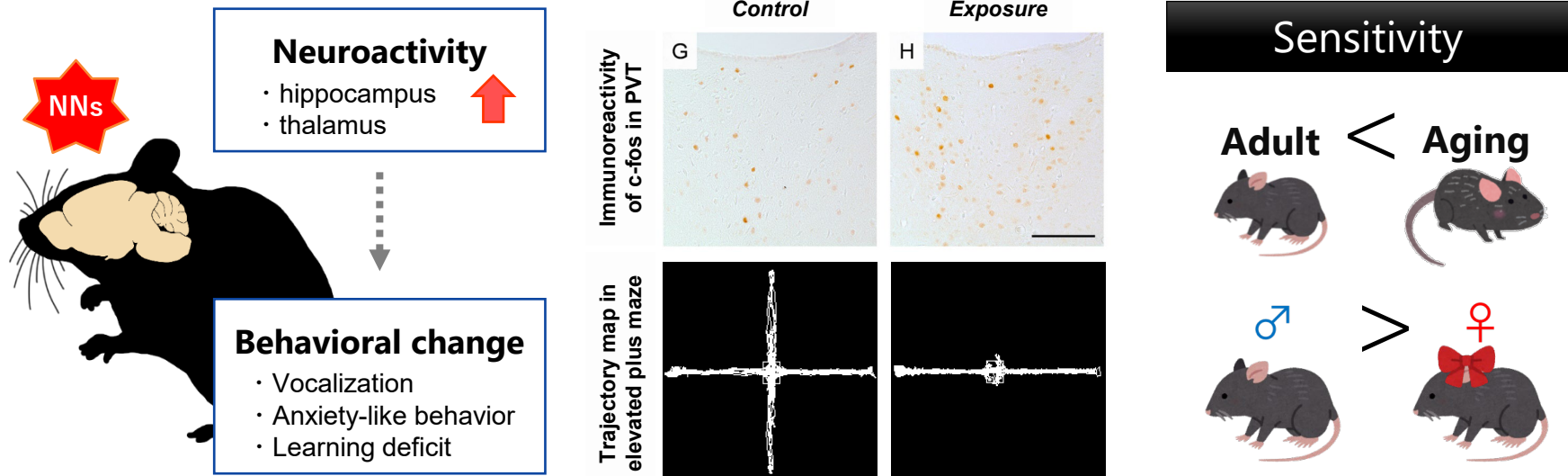
高次脳機能への影響？

精神疾患や発達障害との関与？

[European Food Safety Authority]

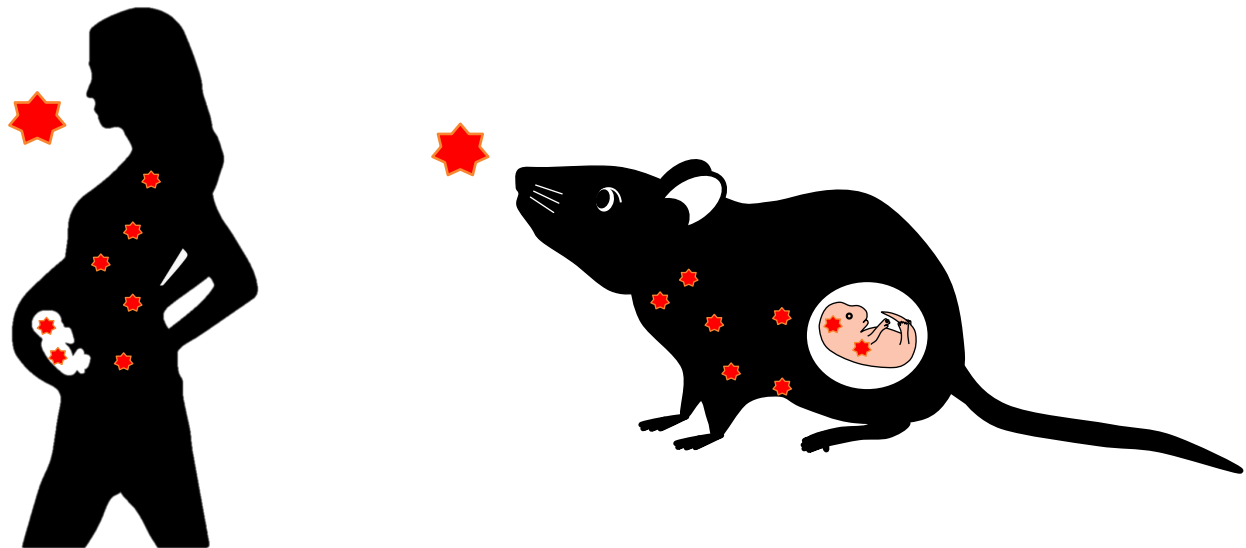


# ネオニコチノイド系農薬が哺乳類に及ぼす 神経行動学的影響とそのメカニズムに関する研究

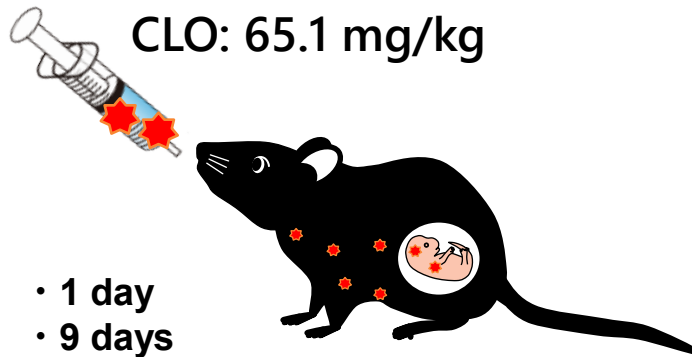


- 従来の毒性試験によって定められた無毒性量（NOAEL）を下回る濃度でネオニコチノイド系農薬クロチアニジン（CLO）を急性曝露した成獣マウスは、一部の脳領域の神経活動性の上昇に加え、不安や過剰なストレス応答を示す
- CLOの急性影響に関する感受性は、年齢や性別によって大きく異なる（成獣 < 老齢、雄 > 雌）

Q. 妊娠中に母親が曝露されたネオニコチノイド系農薬は  
次世代に移行するのか？



# 妊娠期における胎盤を介した CLOの母子間移行の定量的評価

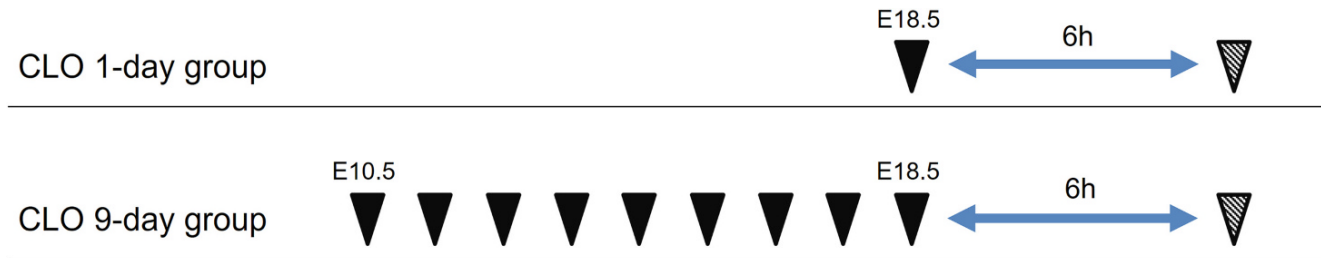


- ・ 妊娠中の雌マウスに対して  
CLOを1回のみ、もしくは9日連続で経口投与  
6時間後に母獣、胎子の各組織のCLO濃度を測定

## 【Question】

CLOや代謝物は母獣や胎子の組織に蓄積するのか？  
蓄積するならば、1回投与より連続投与の方が濃度が高くなるはず

## 【実験スケジュール】



▼ : Administration

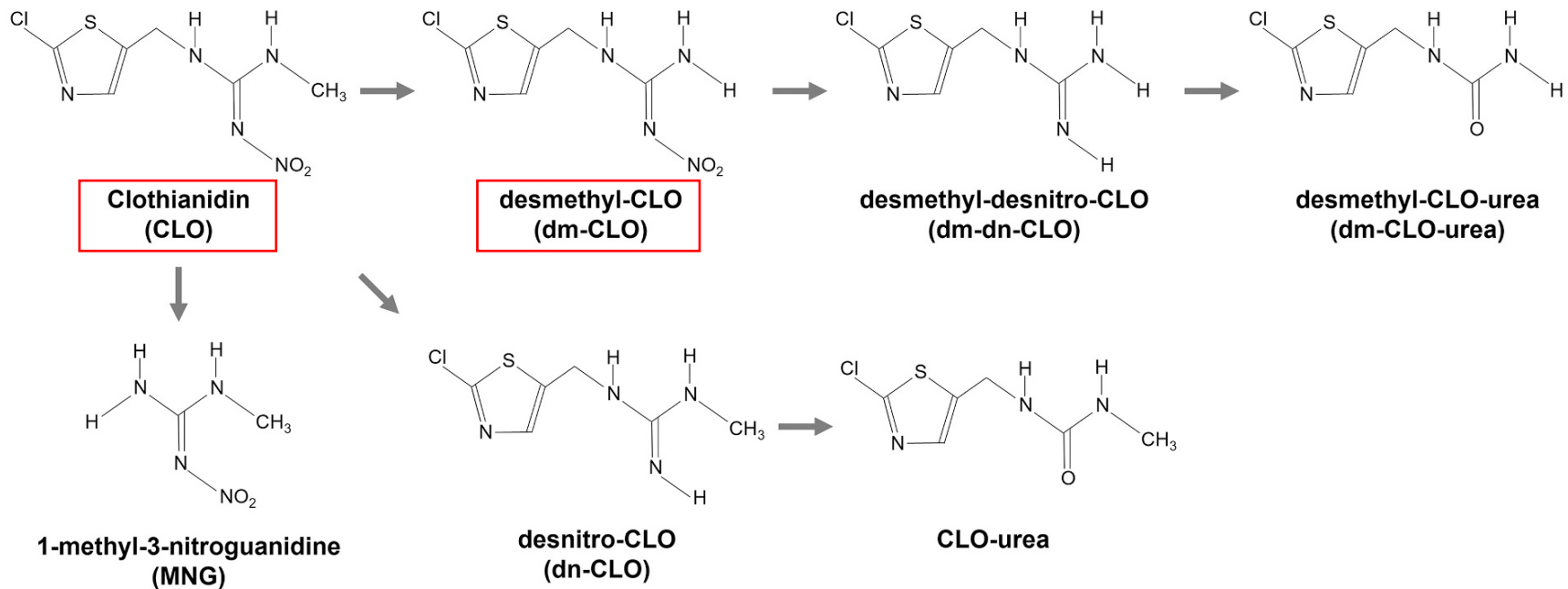
▨ : Sampling

CLO : Clothianidin

E : Embryonic day

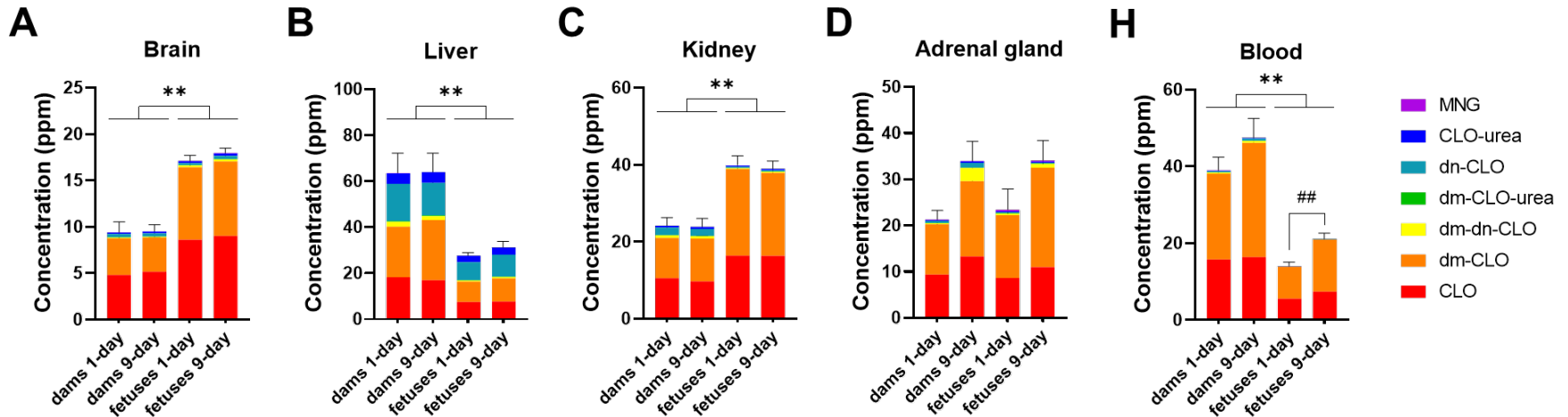
# 妊娠期における胎盤を介した CLOの母子間移行の定量的評価

## 【哺乳類体内におけるクロチアニジン（CLO）の代謝】



- ・ CLOは哺乳類の体内でさまざまな代謝を受けて6種の代謝産物となる  
原体に次いで、**dm-CLO**が主要代謝物である

# 妊娠期における胎盤を介した CLOの母子間移行の定量的評価



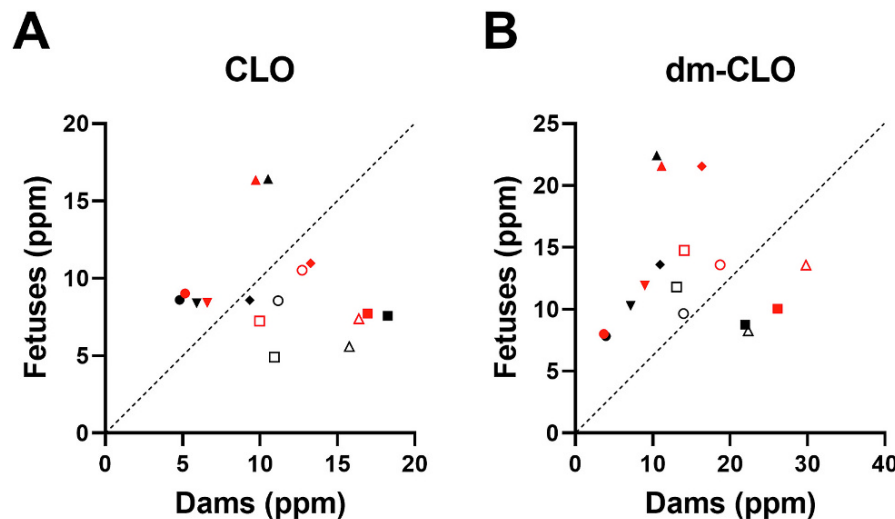
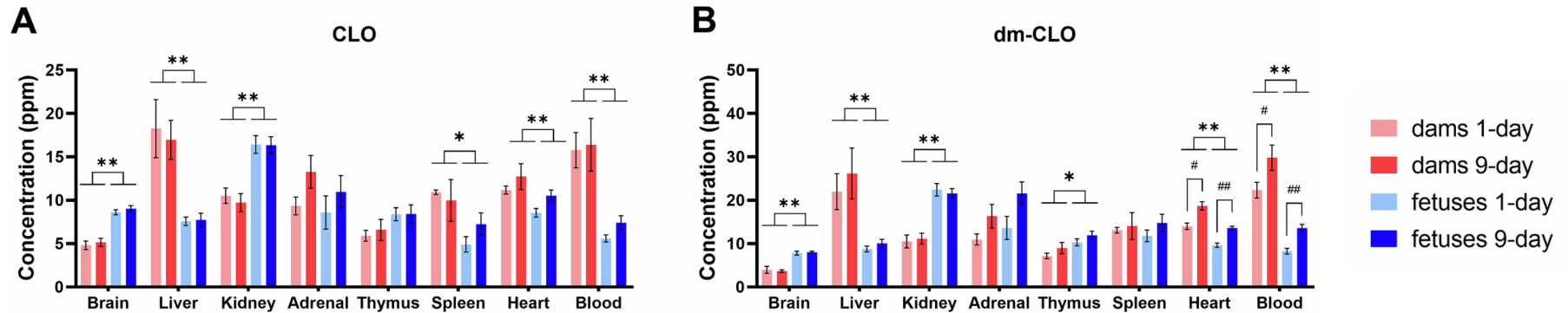
・ CLOおよびその代謝物は母獣と胎子の各組織において同等のレベルで検出

= 胎盤を通過し、容易に産子に移行する

・ 1日のみ投与と9日連続投与群の結果には差がない組織が多い

= ほとんどの組織において蓄積性はみられないが、  
一部の組織（副腎、胎子血液）で蓄積傾向がある

# 妊娠期における胎盤を介した CLOの母子間移行の定量的評価

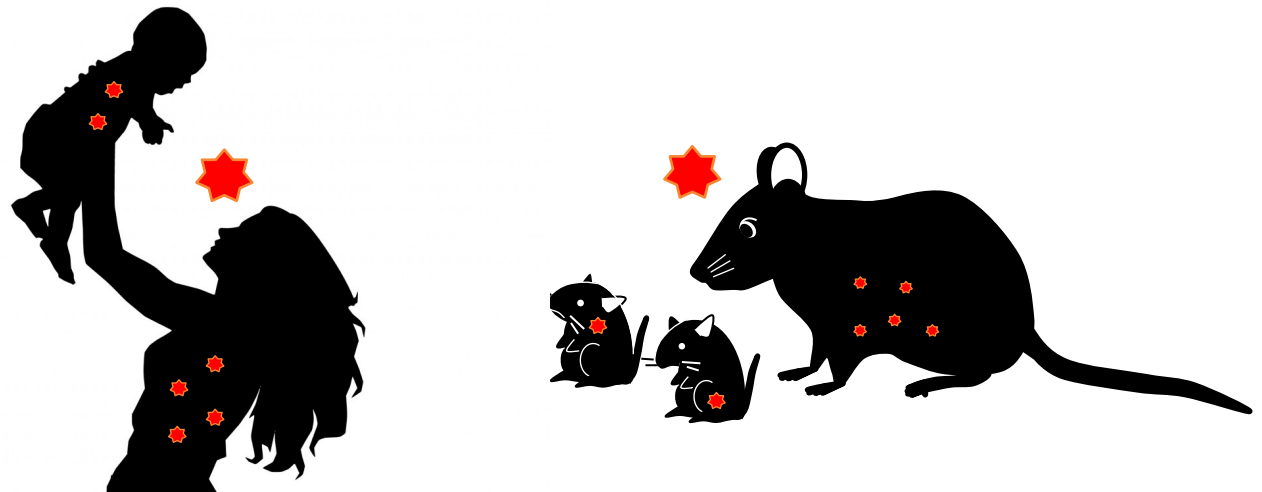


- Brain
- Liver
- ▲ Kidney
- ◆ Adrenal
- ▼ Thymus
- Spleen
- Heart
- △ Blood

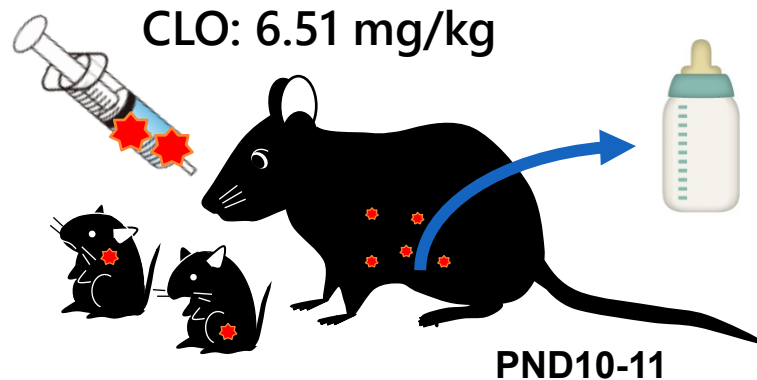
• CLO、dm-CLOともに  
脳においては  
胎子 > 母獣

• CLO原体と比べて、  
dm-CLOでは  
胎子への移行性が高い

Q. 授乳期に母親が曝露されたネオニコチノイド系農薬は  
次世代に移行するのか？



# 授乳期における母乳を介した CLOの母子間移行の定量的評価



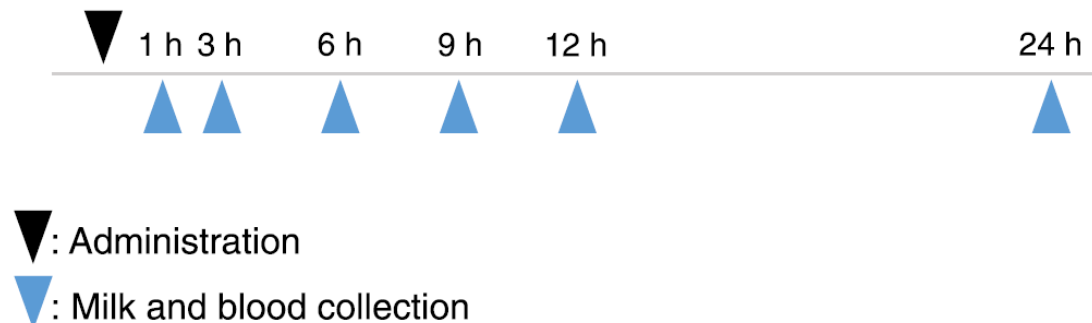
- ・授乳中の雌マウスに対して  
CLOを1回のみ投与し、  
その後経時的に血液と母乳を採取

## 【Question】

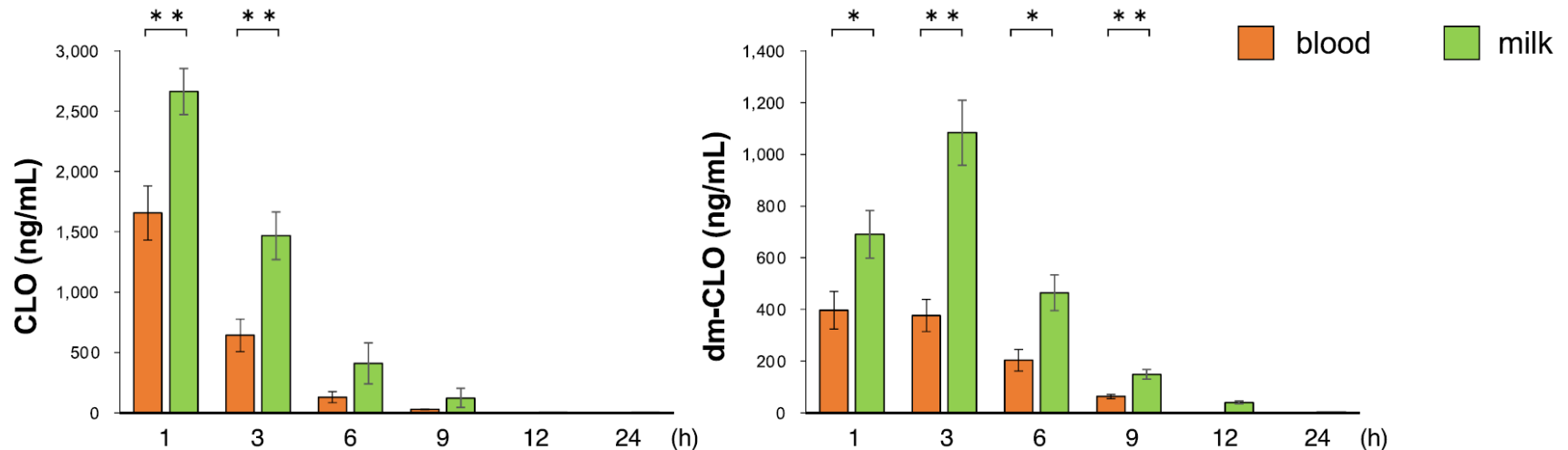
CLOや代謝物は母乳に移行するのか？

どれほどの速さでどれほどの量が移行するのか？

## 【実験スケジュール】



# 授乳期における母乳を介した CLOの母子間移行の定量的評価



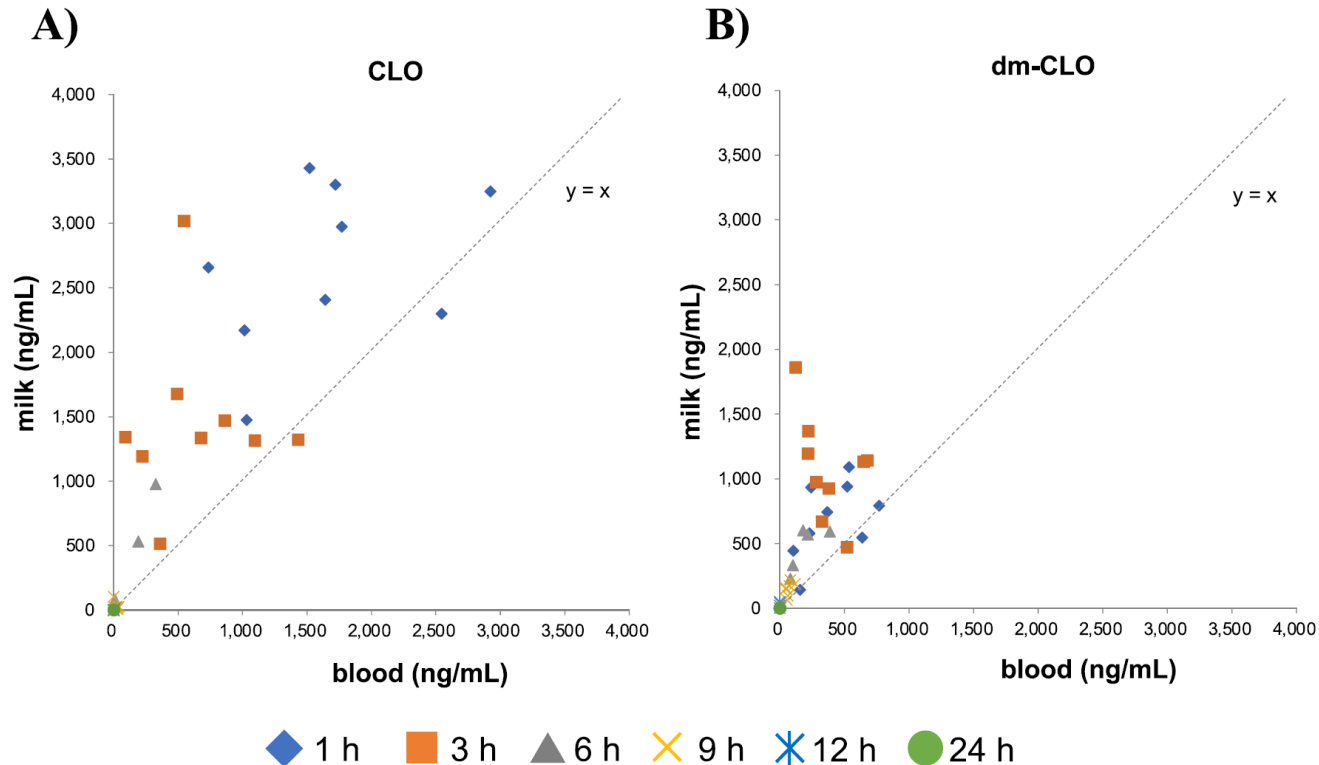
・ CLOおよびdm-CLOは投与後1時間に血液および母乳から検出される

＝母獣が摂取したCLOは代謝されて**速やかに、母乳に移行**する

・ すべてのタイミングで血中濃度より母乳中濃度の方が高い

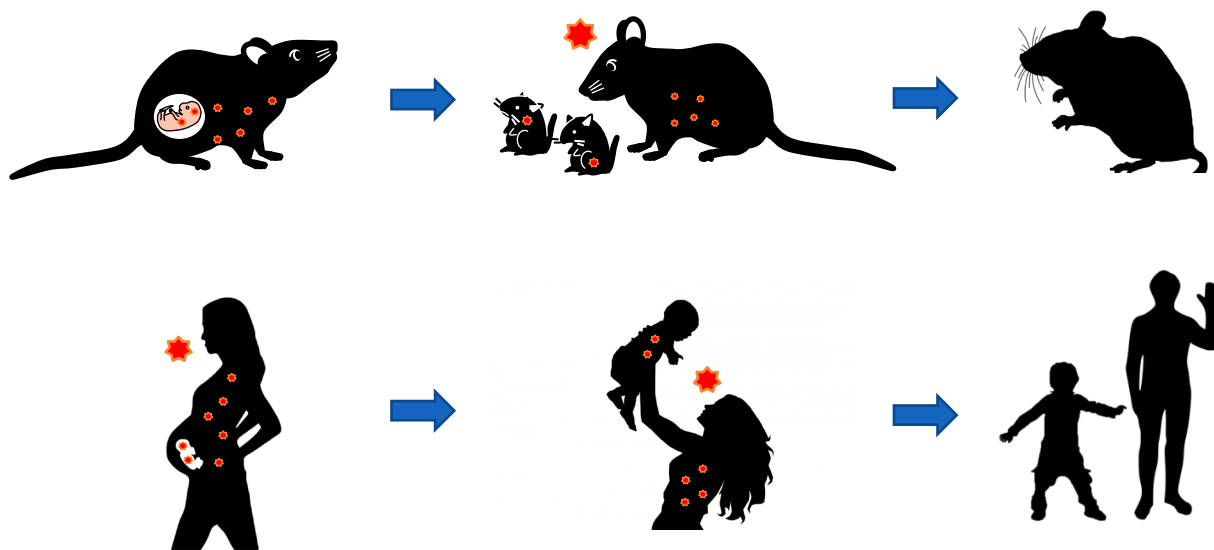
＝母獣が摂取したCLOは血液から**母乳へ濃縮**される

# 授乳期における母乳を介した CLOの母子間移行の定量的評価



- CLO原体と比べて、dm-CLOでは母乳への移行性がより高い

Q. 胎子期・授乳期にネオニコチノイド系農薬に  
曝露された産子への神経行動学的影響はあるのか？



# CLOの発達神経毒性の検証

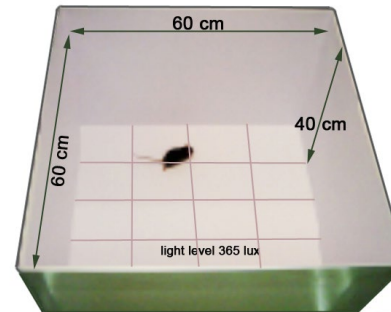
## 胎子期および授乳期のCLOが引き起こす神経行動学的影響の評価

- 妊娠～授乳期の雌マウスに対してCLOを継続的に投与し、産子が3, 10週齢の時点で解析

### 【Question】

妊娠期～授乳期のCLO曝露は産子の発達にどのように影響するのか？  
どのタイミングでどのような影響がでるのか？

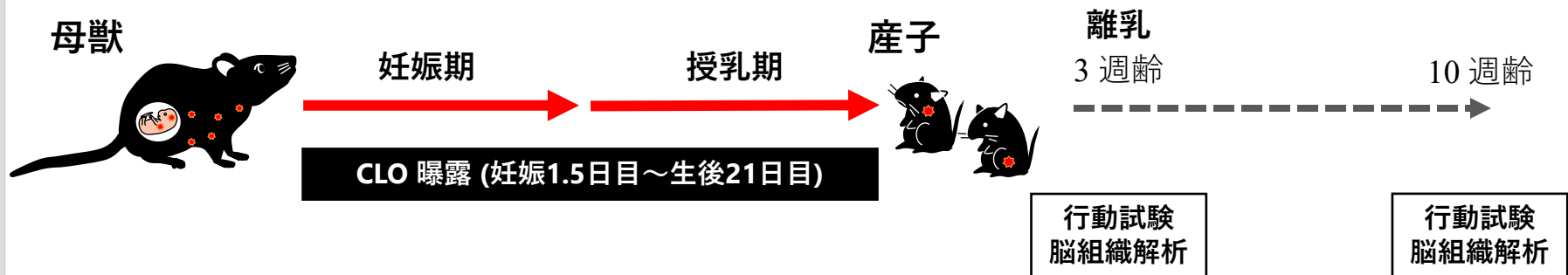
オープンフィールド試験



高架式十字迷路試験



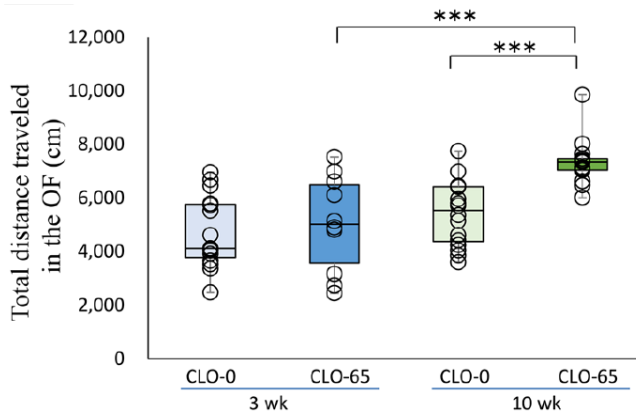
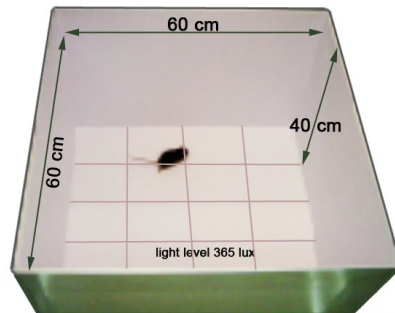
### 【実験スケジュール】



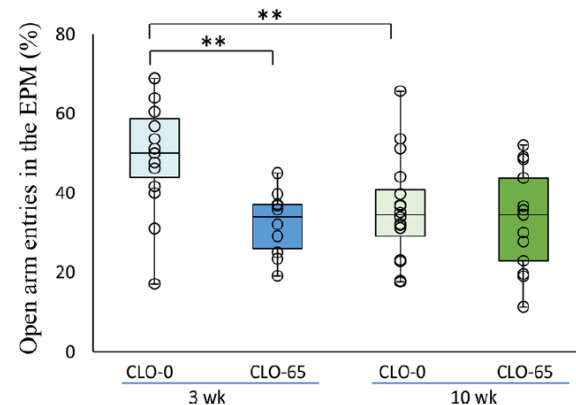
# CLOの発達神経毒性の検証

## 胎子期および授乳期のCLOが引き起こす神経行動学的影響の評価

オープンフィールド試験



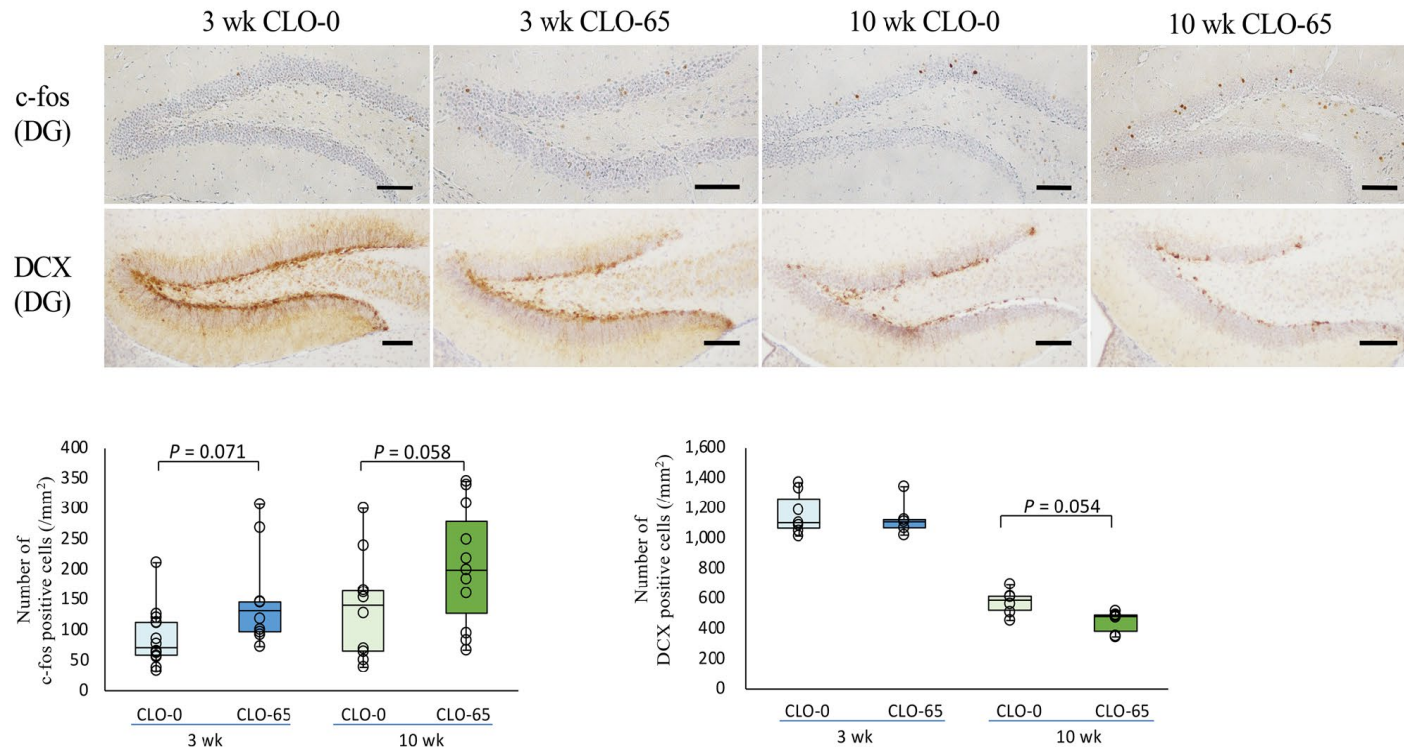
高架式十字迷路試験



- ・ 3週齢時には不安様行動の亢進、10週齢時には自発運動量の増加  
= 発達時期によって影響の出方が異なる

# CLOの発達神経毒性の検証

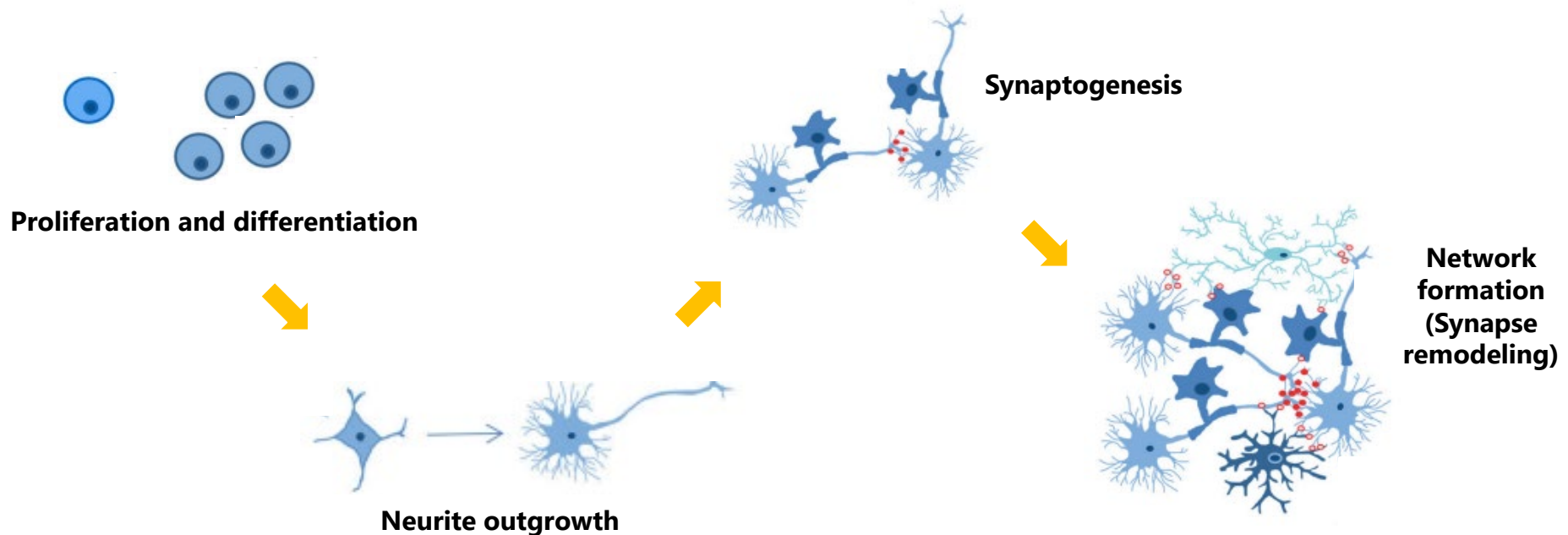
## 胎子期および授乳期のCLOが引き起こす神経行動学的影響の評価



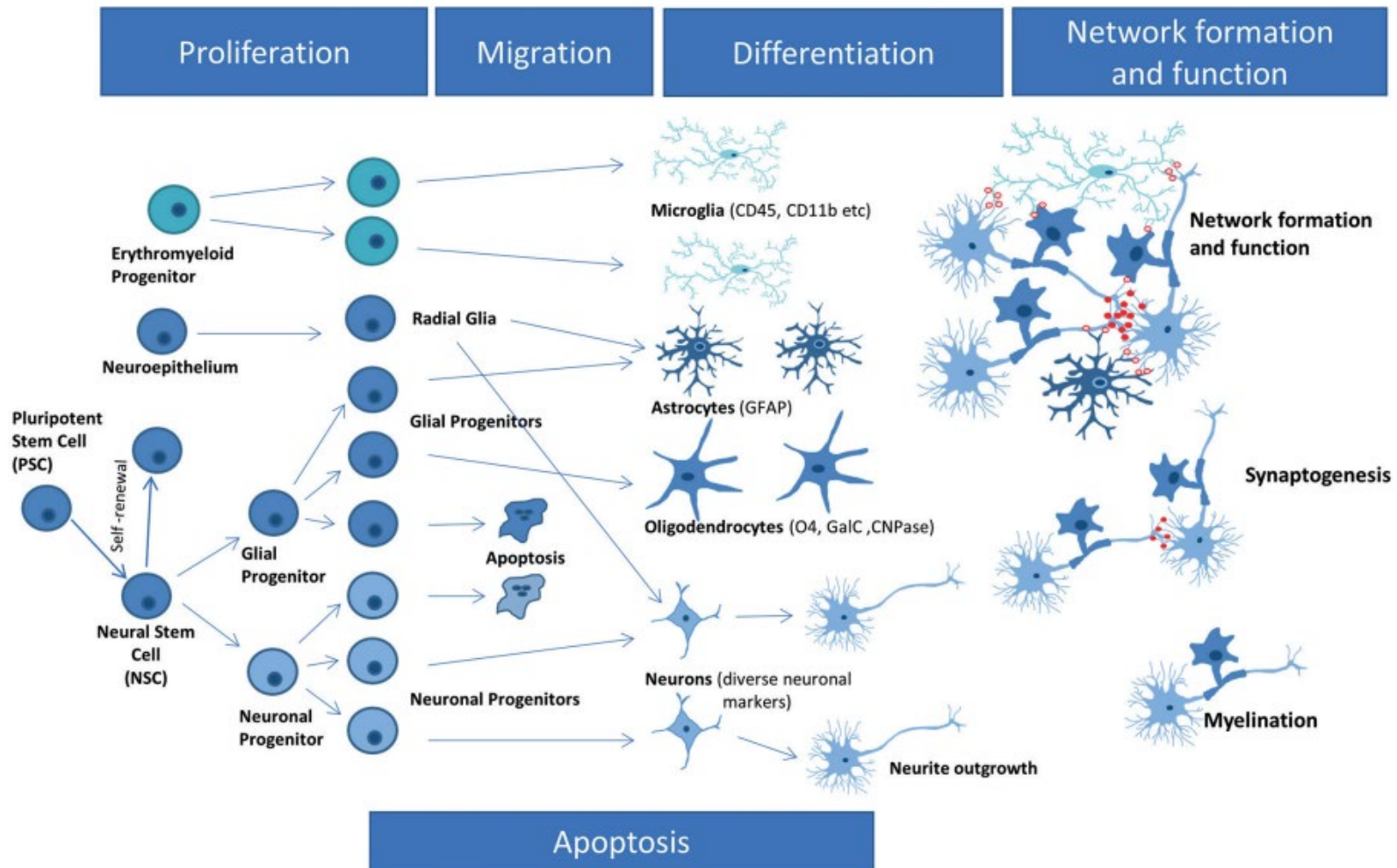
- ・ 両週齢時に海馬歯状回における**c-fos陽性細胞数（神経活動性）**の増加
- ・ 10週齢時に**DCX陽性細胞数（幼若神経細胞マーカー）**の減少

＝胎子期・授乳期のCLO曝露により脳の機能や組織構造に変化が生じている

Q. ネオニコチノイド系農薬の発達神経毒性に関する  
Critical window（影響を及ぼしやすい時期）は？



# 【研究の背景】 神経系の発達に重要な細胞レベルのプロセス



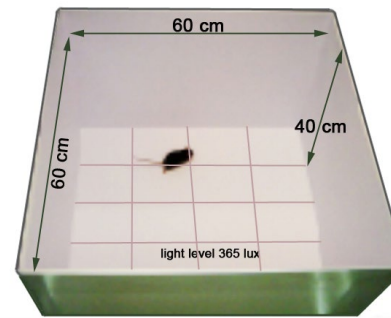
# CLOによる発達神経毒性に関する“Critical window”の探索

- ・妊娠～授乳期の雌マウスに対してCLOを特定の4日間のみに投与し、産子が3, 10週齢の時点で解析

## 【Question】

妊娠期～授乳期の中で  
どの時期が最も影響を受けやすいのか？

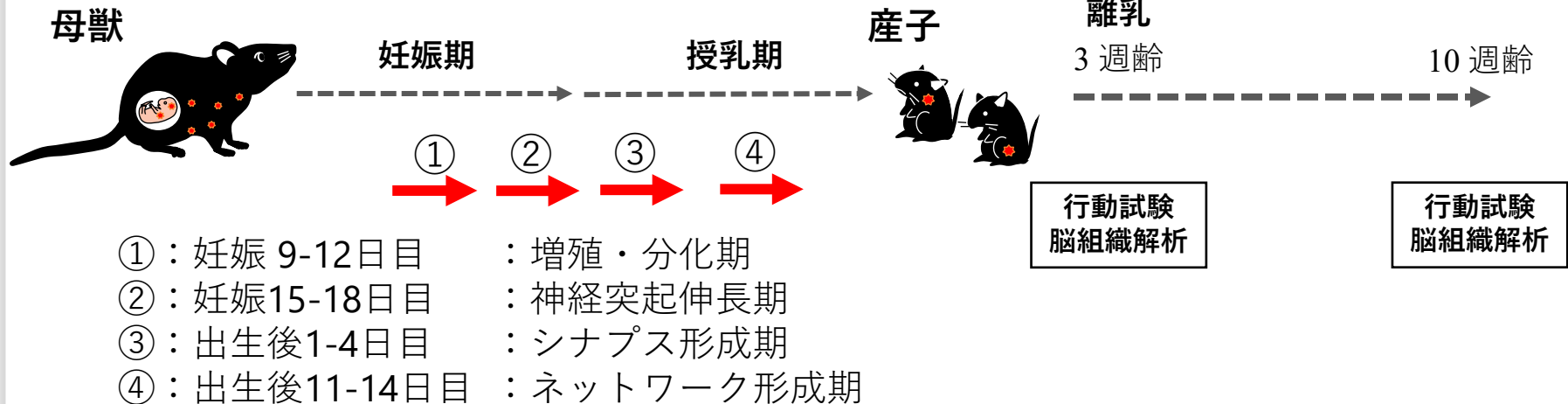
オープンフィールド試験



高架式十字迷路試験



## 【実験スケジュール】



# CLOによる発達神経毒性に関する“Critical window”の探索

| Measurements          | Behavioral indicators                   | 3wk   |       |       |       | 10wk  |       |       |       |
|-----------------------|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                       |                                         | CLO-1 | CLO-2 | CLO-3 | CLO-4 | CLO-1 | CLO-2 | CLO-3 | CLO-4 |
| Locomotor activity    | Total distance traveled in the OF       | →     | →     | →     | →     | →     | →     | →     | →     |
|                       | Moving speed in the OF                  | →     | →     | →     | →     | →     | →     | →     | →     |
|                       | Total distance traveled in the EPM      | →     | →     | →     | →     | →     | →     | ↑     | →     |
|                       | Total number of arm entries in the EPM  | →     | →     | →     | →     | →     | →     | ↑     | →     |
| Anxiety-like behavior | Time spent in the center zone in the OF | →     | →     | →     | →     | ↑     | ↑     | →     | →     |
|                       | Time spent in the open arm in the EPM   | →     | →     | →     | →     | →     | →     | →     | →     |
|                       | Open arm entries in the EPM             | →     | →     | →     | →     | ↘     | ↘     | →     | →     |

 significant increase  
  increasing tendency  
  inhibiting tendency  
  no difference

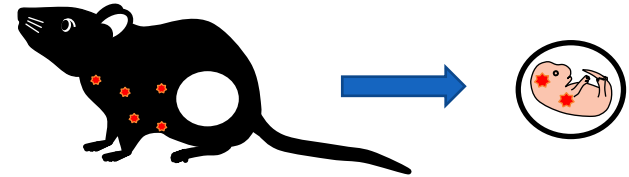
- ①：妊娠 9-12日目      ：増殖・分化期
- ②：妊娠15-18日目    ：神経突起伸長期
- ③：出生後1-4日目     ：シナプス形成期
- ④：出生後11-14日目   ：ネットワーク形成期

・ ③シナプス形成期の曝露により  
胎子期・授乳期曝露の影響が再現

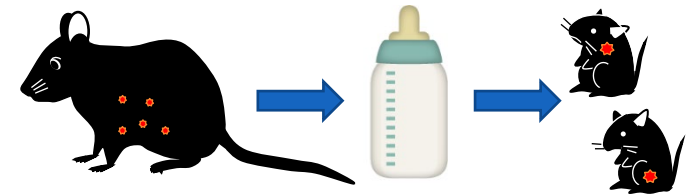
= ③シナプス形成期が  
“Critical window”となり得る

# 総括 ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンの 次世代への移行性と発達神経毒性

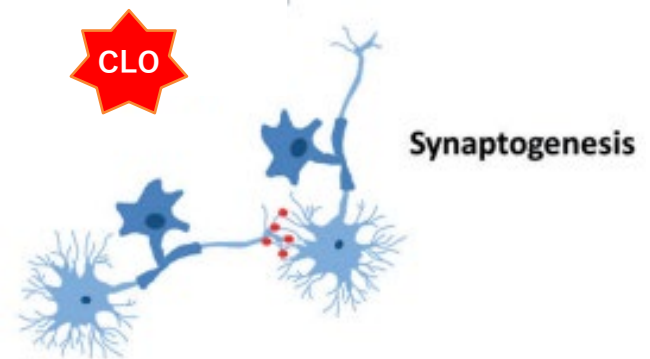
CLOとその代謝物は  
**胎盤を通過**して母獣から胎子へ移行する  
(血中レベルは母と子で同等)



CLOとその代謝物は  
母体**血中から母乳へ濃縮**されて  
次世代に移行する



CLOによる発達神経毒性は  
産子の**発達段階毎に異なる**形で顕在化する



脳の発達における**シナプス形成期**が  
“Critical window”となる可能性がある

# 環境化学物質の安全性評価に関する課題



# 環境化学物質が次世代に及ぼす影響 - エコチル調査 -

## 本調査の 中心仮説

「胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が、子どもの健康に大きな影響を与えているのではないか？」

### (環境要因)

#### ○化学物質の曝露

残留性有機汚染物質(ダイオキシン類、PCB、有機フッ素化合物、難燃剤等)、重金属(水銀、鉛、ヒ素、カドミウム等)、内分泌攪乱物質(ビスフェノールA等)、農薬、VOC(ベンゼン等)など

#### ○遺伝要因

#### ○社会要因

#### ○生活習慣要因

### (アウトカム・エンドポイント)

#### ○身体発育:

出生時体重低下、出生後の身体発育状況等

#### ○先天奇形:

尿道下裂、停留精巣、口唇・口蓋裂、二分脊椎症、消化管閉鎖症、心室中隔欠損、染色体異常等

#### ○性分化の異常:

性比、性器形成障害、脳の性分化等

#### ○精神神経発達障害:

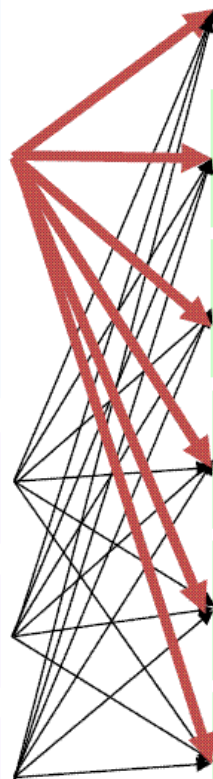
自閉症、LD(学習障害)、ADHD(注意欠陥・多動性障害)等

#### ○免疫系の異常:

小児アレルギー、アトピー、喘息等

#### ○代謝・内分泌系の異常:

耐糖能異常、肥満等



# 環境化学物質の影響評価における課題

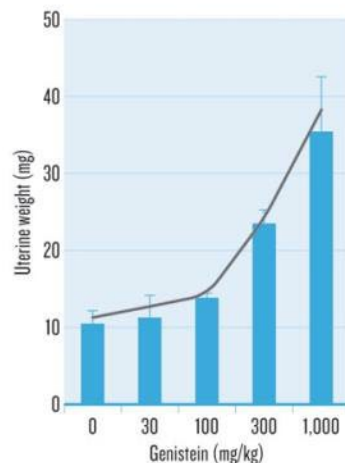
## 1. 非線形性

### CURIOUS CURVES

Researchers have found that many endocrine-disrupting chemicals do not generate the standard monotonic dose-response curves seen for other types of compound.

#### MONOTONIC CURVE

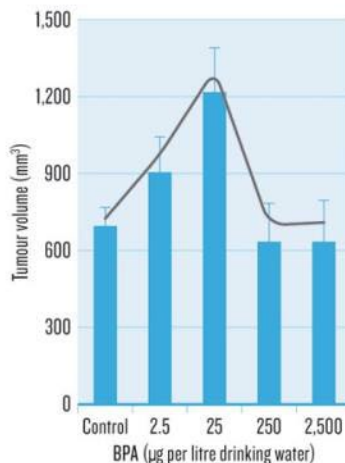
In some cases, dose and response increase together. The plant oestrogen genistein, for instance, causes the mouse uterus to increase in weight.



SOURCE: Ohto, R. et al. *J. Toxicol. Sci.* **37**, 879–889 (2012)

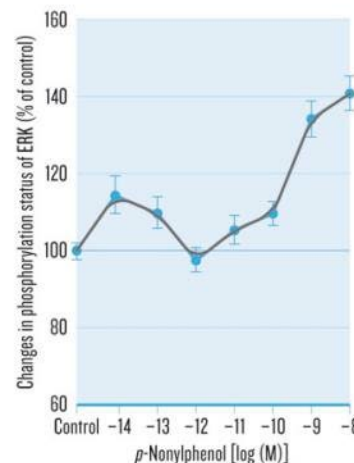
#### NON-MONOTONIC CURVES

Mice exposed to moderate doses of bisphenol A develop the largest tumours. Moderate and high doses are thought to induce tumour-cell proliferation, but high doses also trigger cell death.



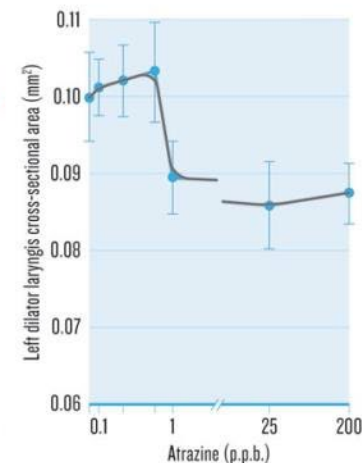
SOURCE: Jenkins, S. et al. *Environ. Health Perspect.* **119**, 1604–1609 (2011)

The oestrogen mimic *p*-nonylphenol stimulates the ERK cell-signalling pathway at low and high doses. Interactions with hormone receptors and other membrane proteins explain the complex shape of the curve.



SOURCE: Bulayeva, N. N. & Watson, C. S. *Environ. Health Perspect.* **112**, 1481–1487 (2004)

Above a certain dose, the herbicide atrazine causes the larynx muscle to shrink in male frogs. But the effect does not increase at higher doses.



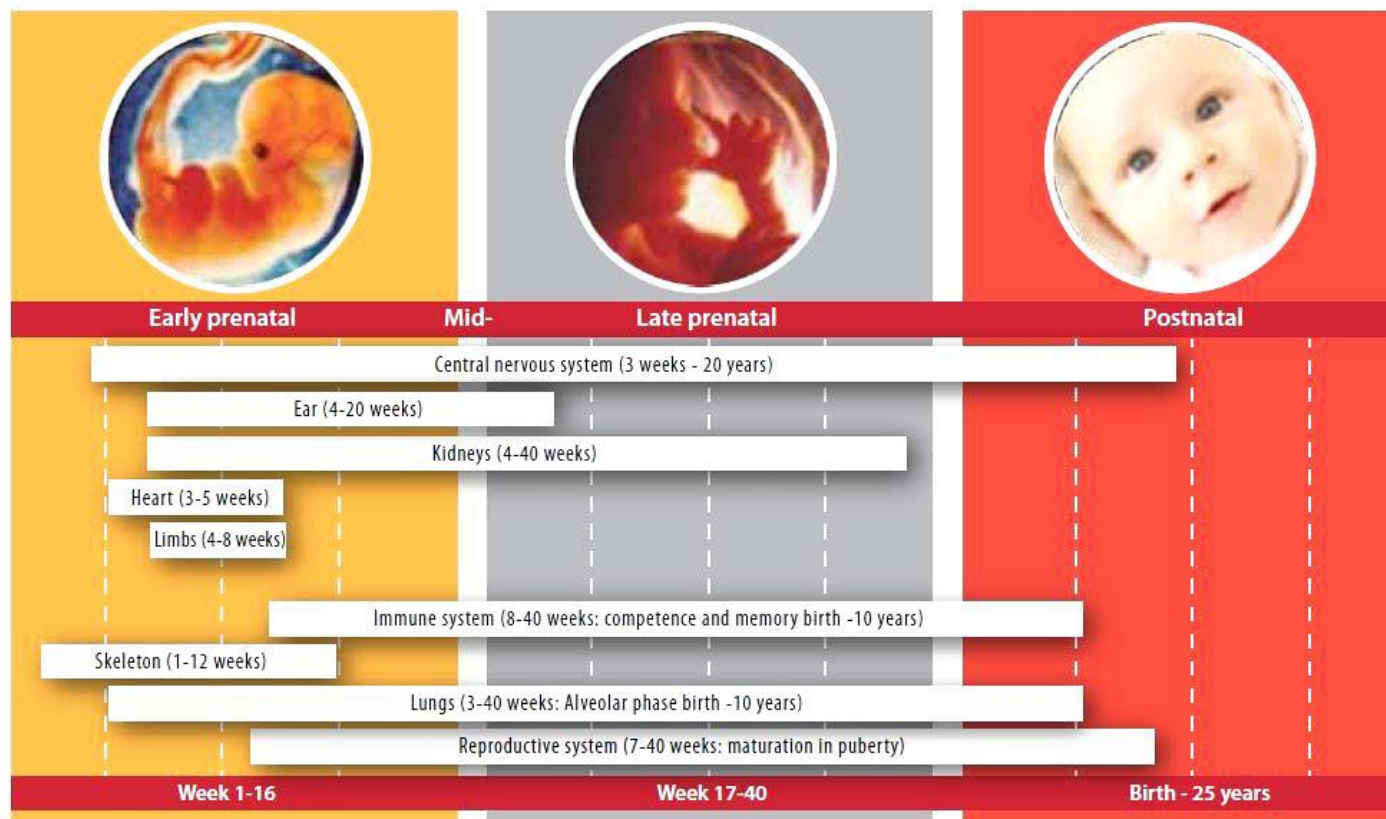
SOURCE: Hayes, T. A. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99**, 5476–5480 (2002).

[Dan Fagin, *Nature News Feature*, 2012]

用量反応曲線が線形性を示すとは限らない

# 環境化学物質の影響評価における課題

## 2. 時期特異性



State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers  
【WHO & UNEP】

「影響を受けやすい時期 (Critical window)」が存在する

# 環境化学物質の影響評価における課題

## ★ 3. 感受性(動物種差) (Ex). TCDDの半数致死量 (LD50: $\mu\text{g}/\text{kg}$ )



~0.1

10

100

1000~



影響の受けやすさ(感受性)は動物種毎に大きく異なる

# 環境化学物質の影響評価における課題

## ★ 3. 感受性(個体差)



遺伝的に均一な集団においても

影響の受けやすさ(感受性)が個体毎に異なる場合がある

↓  
ハイリスク個体(集団)が存在する原因は不明

# 環境化学物質の影響評価における課題

## ★ 4. 複合性

A



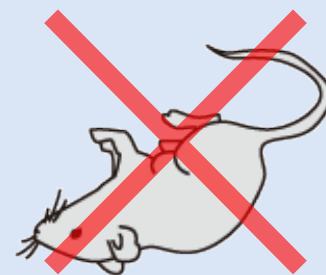
*Not affected*

B

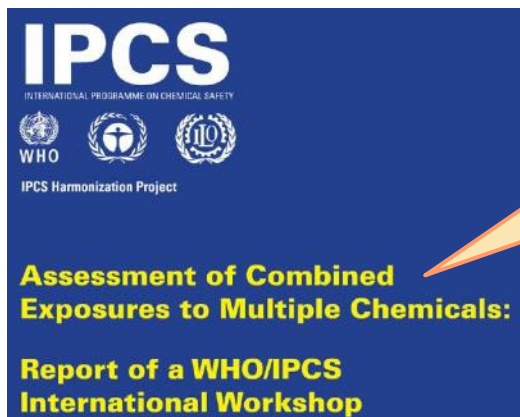


*Not affected*

A + B



*Seriously affected !*



低濃度（単独では影響なし）の環境化学物質も  
複合曝露により毒性を発現する例が存在



実際の曝露を想定した複合的影響評価の必要性

# 環境要因に対する影響評価の難しさ

1. 非線形性

2. 時期特異性

★ 3. 感受性

予測不可能であるが、

★ 4. 複合性

潜在的ハイリスク集団を守る上で重要

環境要因による生体影響に関する知見の蓄積

毒性影響メカニズムの包括的理解



新たな評価方法(エンドポイントやバイオマーカー)の開発

化学物質の安全性はさまざまな毒性試験により確認されているが、**神経毒性**の評価については**課題が多く存在**する

実際に、ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンは従来の毒性試験で確認されたNOAEL(無毒性量)を下回る濃度であっても**次世代に容易に移行**し、さまざまな**神経行動学的影響**を引き起こす

今後も生み出される膨大な化学物質が疾患発症の潜在的风险となることを未然に防ぐためには、これまでの知見を統合することで**新たな評価方法(エンドポイントやバイオマーカー)**や開発する必要がある

神経疾患のゼロ次予防が可能な社会の構築  
未来世代における健康の維持・増進