

企 画 名: 哺乳類末梢・中枢神経系におけるイミダクロプリドの神経毒性に関する薬理学的研究

団 体 名: 東北大学大学院薬学研究科薬理学分野 山國研究室

1. 報告要旨

イミダクロプリド(IMI)を成分とする製品は、日本において住宅用防蟻剤として使用されている。このIMI製品は2%であれば「普通物」として扱われる。しかし、その成分のIMIは「劇物」である。

IMIが作用するのはニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)と呼ばれるタンパク質である。防蟻効果はIMIがシロアリなどのnAChRに結合し、神経毒作用を発揮するためとされている。このタンパク質は、哺乳類にもあり、副腎髄質細胞や脳神経細胞などの細胞表面(細胞膜)に存在し、神経伝達物質のアセチルコリンに反応して開口し、細胞外のナトリウムイオンやカルシウムイオンを細胞内に導入する機能を持っている。IMIが体内に侵入するとnAChRはIMIに反応してしまう恐れがあるが、「IMIはヒトを含む哺乳類では安全である」と考えられている。この考えはアフリカツメガエル卵母細胞の実験系で得た昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に対するIMIの高い選択性を示す実験データに立脚する。事実、この実験系において昆虫のnAChRは低濃度のIMIに反応するが、脊椎動物の受容体ではかなり高濃度でないと応答しない(Br J Pharmacol 1998; Mol Pharmacol 2006)。しかし、この実験ではIMIが昆虫あるいは脊椎動物のnAChRに結合し、細胞内に流入するナトリウムイオンやカルシウムイオンの量の測定に留まっている。忘れてならない重要な点はこの後に起こる細胞内イベントである。これらのイオンが細胞内に流入すると、細胞内情報伝達分子の産生を促して、様々な細胞内の生化学反応や遺伝子発現を調節する仕組みに影響を与える。その結果、細胞が変調を来す恐れがある。実際に、哺乳動物でIMIの神経毒性を示唆する事実が報告されている。例えば、ヒトのIMI中毒症状として頻脈、血圧上昇、嘔吐、けいれん、振戦、記憶障害などが報告されている(平成22年度食品安全確保調査; ハザード概要シート(案)(イミダクロプリド))。また、ラットに低用量(8 mg/kg/日)のIMIを3か月間経口投与すると、認知機能障害が誘発された(Int J Exp Pathol, 2015)。

そこで、本研究ではアドレナリンを産生・分泌するラット副腎髄質由来細胞や初代培養副腎髄質細胞の他、ラット胎仔脳(海馬、中脳)から取り出し培養した神経細胞などの哺乳類の細胞を用いて、遺伝子発現や細胞機能に対するIMIの影響を精査した。その結果、IMIは、哺乳類への神経毒性が低いとされる根拠となっていたアフリカツメガエル卵母細胞の実験結果と比較して、副腎髄質由来細胞や初代培養副腎髄質細胞のアドレナリン合成能に不可欠な酵素の遺伝子発現の亢進などについて、より低濃度で影響を与えることが観察された。つまり、IMIは、その作用はアセチルコリンやニコチン(「毒物および劇物取締法」ではニコチンは毒物と分類される)程強くはないが、アセチルコリンやニコチンが細胞応答を引き起こす低い濃度域で細胞に対して影響を及ぼす事実が明らかになった。このような低濃度でのIMIの作用は培養した海馬神経細胞や中脳神経細胞でも観察され、しかもこれらの神経細胞の場合、ニコチン同様、IMIがnAChRの脱感作(長時間持続的に受容体が閉じた状態)を引き起こす可能性、つまり、IMIがnAChRの機能を阻害する可能性が浮上してきた。これまでIMIの神経毒性を過小評価してきた可能性は否定できない。

2. 成果物

1. 研究成果の一部は[第26回日本臨床環境医学会学術集会](#)で発表(一般口演)予定。