

ネオニコチノイド系農薬はもういない
-子どもたちを守る最新研究-

ネオニコチノイド研究会
平 久美子

1. 環境汚染は人体汚染。

- フィリピンの事例 / 生態系は確実にダメージを受けている。 / 我々の経験 / 日本人は生まれる前からネオニコ漬け。

2. 日本の子どもに異変が起きている。

- 子どもの数は減り続けている。 / 普通学級に通えない子どもが増えている。 / 先天異常の頻度も増えている。

3. ネオニコは脳に蓄積し、神経発達を妨げる。

- ヒトはネオニコを速やかに解毒できない。 / 肝臓で分解する前に脳に蓄積する。 / 神経発達への悪影響はほぼ確定的。

4. どのくらい減らせば良いか？

- 最近のデータに基づけば、今の1%以下。 / 使用頻度を100分の1にする。 / 本気で減らせば子どもは守られる。

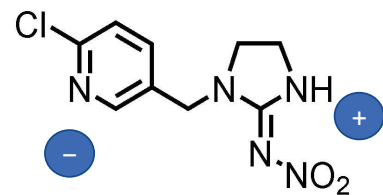


今まで多方面から研究資金をご援助いただき深謝いたします。利益相反はありません。

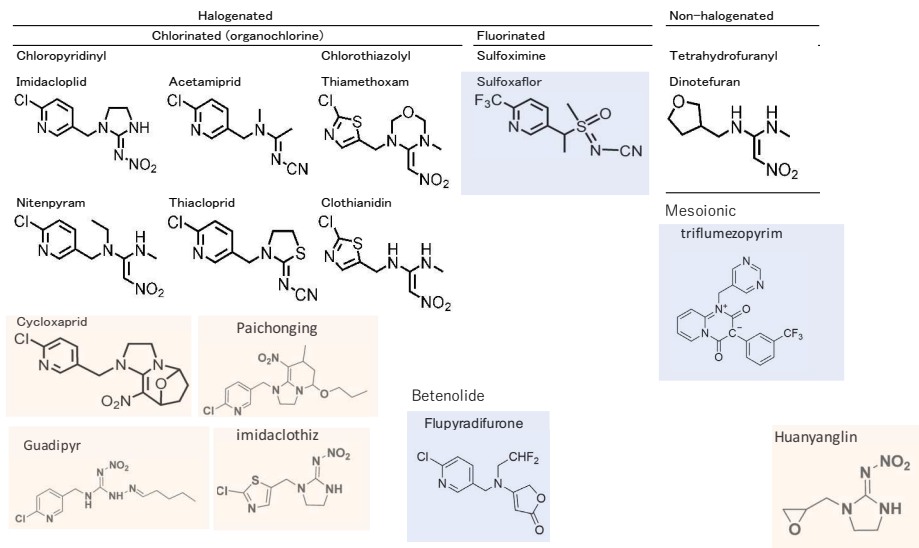
浸透性でニコチン受容体に作用する。

一般的な農薬分子の特徴を兼ね備えている。

- ネオニコチノイドとして農薬登録されている
- 2015年以降に登場したので、ネオニコ以外に分類
- 中国で開発され中国だけで使われている



- 水にも油にも溶ける(両親媒性)。
 - 水分子と結合しやすい部分がある。
 - 生理的pH でイオン化しない。
 - タンパク質に結合しやすい。
- 分子量は低く、およそ300以下。



- 細胞膜を通過する。
 - 食物や飲料、空気から吸収される。
 - 脳、精巣、胎児を含む全身に分布する。
- 分解が遅いものは、組織に蓄積する。
 - 分解されてもより毒性が強まることがある。
- 標的外のタンパク質に結合し作用することがある。

1. 環境汚染は人体汚染 (フィリピンの事例)

フィリピンの3つの島で、畑の土と住民(男女子ども30人ずつ)の毛髪を調べた。
(Bonmatin et al. 2020)



土壤中濃度の高い地域では
ヒトの毛髪濃度も高かった。

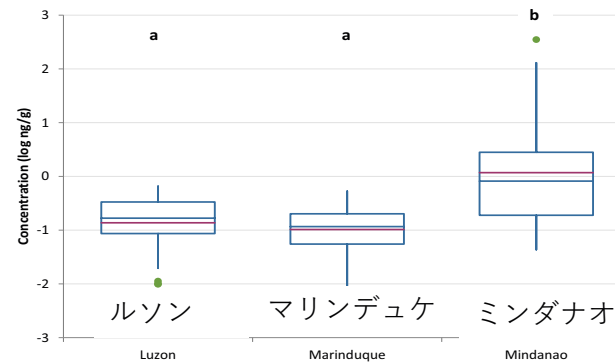
a. 土壤中 総ネオニコチノイド 濃度 (ng/g)

アセタミプリド+クロチアニジン+イミダクロプリド+チアメトキサム

	ルソン (スイートピー)	マリンドゥケ (水稲)	ミンダナオ (バナナ)
幾何平均	0.89	0.02	3.82
最大値	39.6	0.04	1187.6

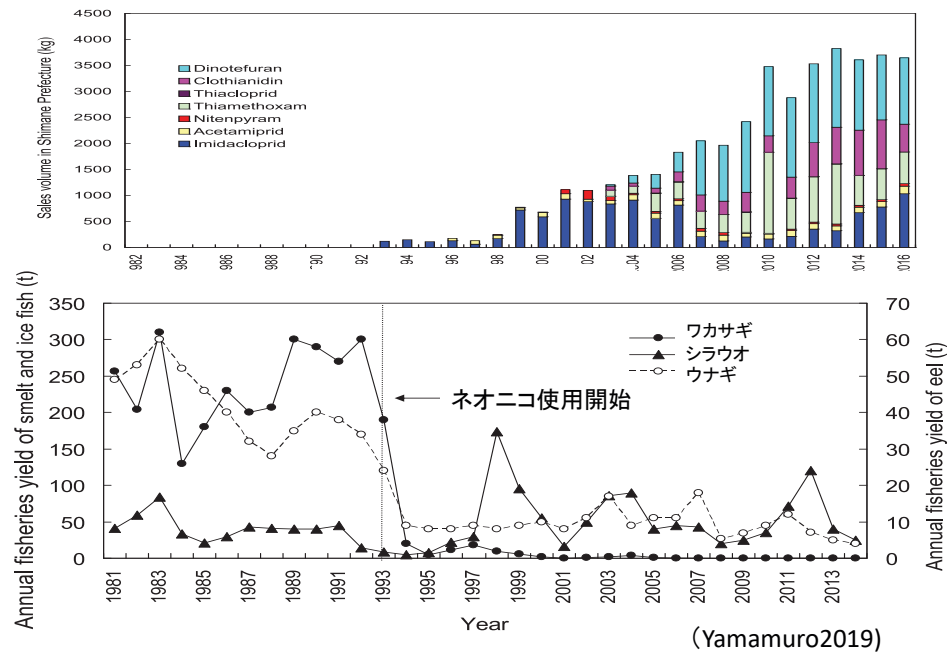
b. 毛髪中 総ネオニコチノイド 濃度 (ng/g)

アセタミプリド+クロチアニジン+イミダクロプリド+チアメトキサム
+チアクロプリド

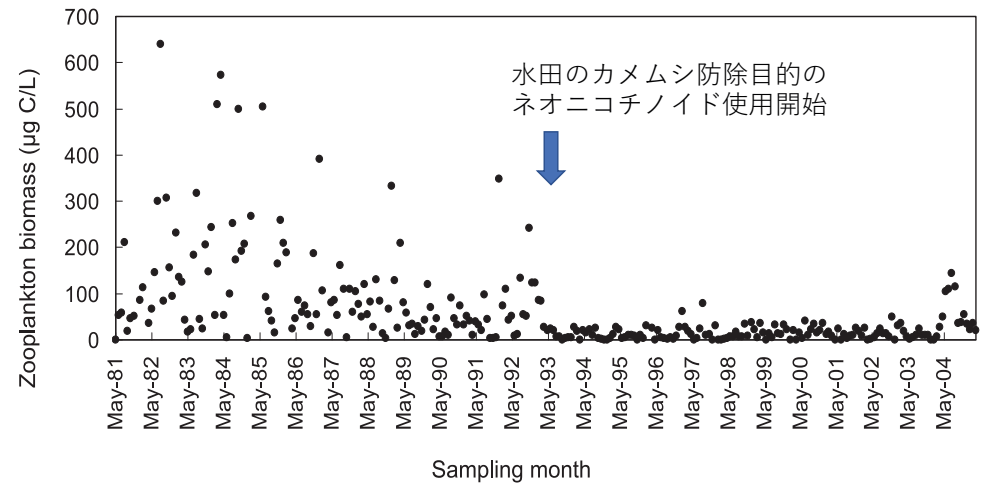


1. 環境汚染は人体汚染 (生態系は確実にダメージを受けている)

島根県のネオニコチノイド出荷量(kg)と宍道湖の漁獲量(トン)



宍道湖の動物性プランクトンバイオマス(μg C/L)



- 2018年6月には、宍道湖に流入する河口付近の水から最大0.072μg/Lの総ネオニコチノイドが検出された。
- この濃度は水生無脊椎動物に悪影響を起こしうる。

Yamamuro M, Komuro T, Kamiya H, Kato T, Hasegawa H, Kameda Y. Neonicotinoids disrupt aquatic food webs and decrease fishery yields. Science. 2019 Nov 1;366(6465):620-623. doi: 10.1126/science.aax3442. PMID: 31672894.

1. 環境汚染は人体汚染 (私たちの経験その1)

2004年、群馬県で、松枯れ防除のために大量のアセタミプリドが散布された。

- 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急増した。翌年にまた散布すると、同様の患者が多数受診した。

	2004	2005
散布薬剤	アセタミプリド(+OP)	アセタミプリド
散布時期	5.26-6.28	5.17-6.24
面積当たり散布量 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	70	45
患者数	78	63
男/女	20/58	18/45
年齢	2-62	3-78
15歳以下	32(41%)	15(26%)
心電図所見		
心拍数異常(%)	32 (41%)	18 (29%)

推定暴露量はADI周辺 (最大 $84.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)だった。(市川 2008) 36

平久美子、青山美子: 2005年に一定地域のネオニコチノイド系および有機リン系殺虫剤散布後自覚症状を訴え受診した患者の心電図所見とその季節変動。臨床環境15, 114-123 (2006)

1. 環境汚染は人体汚染 (私たちの経験その2)

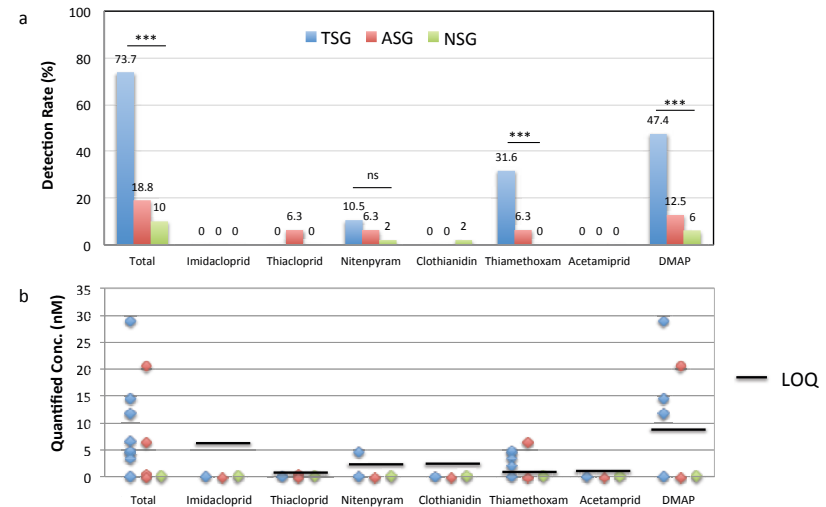
2006年に松枯れ対策の散布を中止した後、
 国産果物や茶飲料の連続摂取後に同様の症状を
 訴える患者が急増した。(Taira 2009)

自覚症状
 頭痛
 全身倦怠
 腹痛
 胸痛/動悸
 筋痛/筋脱力/筋攣縮
 咳
 他覚症状
 姿勢時振戦
 近時記憶障害
 発熱



心電図異常
 頻脈
 徐脈
 不整脈

患者の尿から、アセタミプリド分解産物DMAPとチアメトキサムが、高濃度、高頻度で検出された。(Marfo 2016)



アセタミプリド中毒の近時記憶障害

11才女性：尿中DMAP検出

11才女性：ネオニコ検出なし

日付	症状	尿中DMAP
1/20	頭痛、全身倦怠	検出
1/21	腹痛、胸痛	検出
1/22	筋痛、筋脱力	検出

日付	症状	尿中DMAP
1/20	頭痛、全身倦怠	検出なし
1/21	腹痛、胸痛	検出なし
1/22	筋痛、筋脱力	検出なし

- 即時記憶より保持時間が長い、数分から数日前の記憶
- 情報はいったん意識から消えるが、思い出そうとすると視覚記憶として思い出すことができる。
- 3日前までの食事の内容を記載してもらおう。
- 全部思い出せれば、近時記憶障害はないと判定する。

Taira K, Moribayashi N, Yoshihara T, Aoyama Y: Nicotinic cholinergic symptoms after consecutive tea drink consumption: Clinical findings, electrocardiography, auditory brainstem response, and infrared pupillography and acetamprid residual analysis. Jpn. J. Clin. Ecol. 18, 19-3 (2009) http://jsce-ac.umin.jp/jjce18_1_19.pdf
 Marfo JT, Fujioka K, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Mizukawa H, Aoyama Y, Ishizuka M, Taira K: Relationship between Urinary N-Desmethyl-Acetamprid and Typical Symptoms including Neurological Findings: A Prevalence Case-Control Study. PLoS ONE 10, 11 e0142172 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0142172

1. 環境汚染は人体汚染 (日本人は生まれる前からネオニコ漬け その1)

今、子どもの尿からネオニコは高頻度で検出される。

- 長野県の3-6歳の子ども 47人, 男/女=23/24 (Ikenaka 2016)

検出率 (%)	5月	6月	7月	検出限界 (ppb)
アセタミプリド分解産物*	91	93	87	0.05
アセタミプリド	9	11	11	0.05
ジノテフラン	43	54	49	0.1
クロチアニジン	41	52	49	0.1
チアメトキサム	28	37	47	0.1
チアクロプリド	28	30	33	0.05
イミダクロプリド	13	15	18	0.1
ニテンピラム	0	30	27	0.5
一つ以上検出	98	100	100	

*DMAP

新生児の尿からも検出される。

- 2009年1月から2010年12月に
- 栃木県 獨協医大病院の新生児ICUに入院した
- 出生体重500-1500gの新生児57例
- 出生直後尿(48時間以内)を分析
 - 14例からアセタミプリド分解産物DMAP (最大0.68ppb)
 - 1例からジノテフラン(0.4ppb)
- 新生児ICUでは出生後48時間は母乳を与えないため、検出されたネオニコは母体由来と推定された。

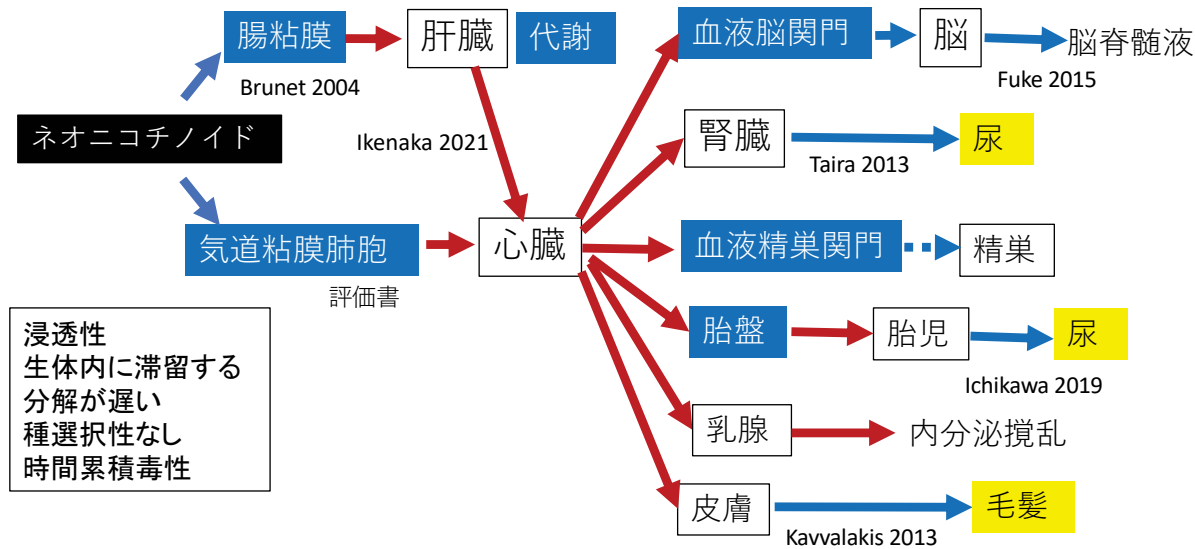
Ikenaka Y, Miyabara Y, Ichise T, Nakayama S, Nimako C, Ishizuka M, Tohyama C. Exposures of children to neonicotinoids in pine wilt disease control areas. Environ Toxicol Chem. 2019 Jan;38(1):71-79. doi: 10.1002/etc.4316. Epub 2018 Dec 17

Ichikawa, G. et al. LC-ESI/MS/MS analysis of neonicotinoids in urine of very low birth weight infants at birth. PLoS ONE 14, e0219208 (2019) doi.org/10.1371/journal.pone.0219208

1. 環境汚染は人体汚染 (日本人は生まれる前からネオニコ漬け その2)

ヒトが摂取したネオニコは、全身に分布、胎盤を通り抜け、臍帯から胎児に移行し、胎児脳を汚染する。

今や、ヒトは胎内で、環境ホルモンだけでなく、ネオニコの曝露を受けるようになってしまった。



化学物質	胎児/新生児の検出率 (%)
フタル酸類	90-100 % 尿
フェノール類	40-60% 尿
有機フッ素化合物	90-100 % 臍帯血
難燃剤	70-100 % 臍帯血
PCB	90-100 % 臍帯血
有機塩素	90-100 % 臍帯血

Mitro et al. 2015

ネオニコチノイド	25% 尿
----------	-------

Ichikawa et al. 2018

Matthaios P. Kavvalakis, Manolis N. Tzatzarakis, Eleftheria P. Theodoropoulou a, Emmanouil G. Barbounis a, Andreas K. Tsakalof b, Aristidis M. Tsatsakis. Development and application of LC-APCI-MS method for biomonitoring of animal and human exposure to imidacloprid. Chemosphere 93 (2013) 2612-2620. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.09.087>

Fuke, C. et al. Detection of imidacloprid in biological fluids in a case of fatal insecticide intoxication. Leg. Med. 16, 40-43 (2014) doi: 10.1016/j.legalmed.2013.10.007.

Taira K, Fujioka K, Aoyama Y: Qualitative Profiling and Quantification of Neonicotinoid Metabolites in Human Urine by Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry. PLoS ONE 8, 11, e80332 (2013) doi:10.1371/journal.pone.0080332

Mitro SD, Johnson T, Zota AR. Cumulative Chemical Exposures During Pregnancy and Early Development. Curr Environ Health Rep. 2015 Dec;2(4):367-78. doi: 10.1007/s40572-015-0064-x. PMID: 26341623; PMCID: PMC4626367.

1. 環境汚染は人体汚染 (日本人は生まれる前からネオニコ漬け その3)

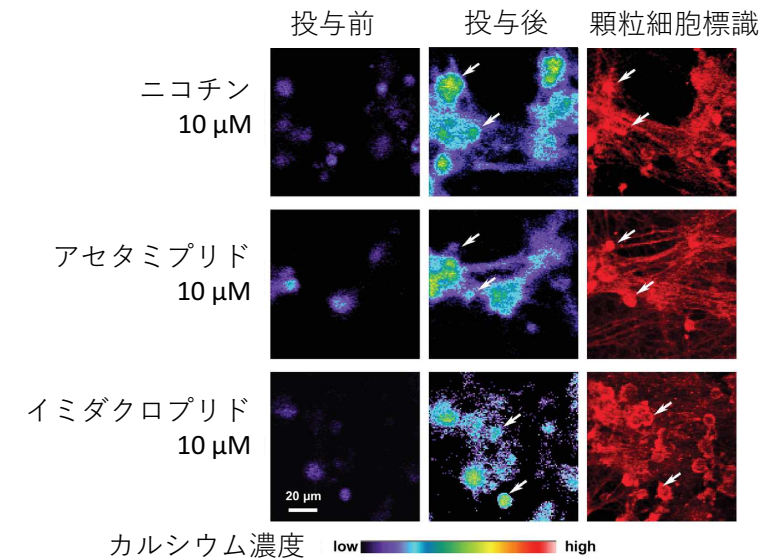
妊娠中の農薬曝露が出生及び出生後の神経発達や肥満に影響を与えることは、今や世界の常識である。

	神経の作用部位	ADHD	自閉症	発達の遅れ
有機塩素系	Na ⁺ チャンネル	+	+	+
有機リン系	酵素	+	+	+
ピレスロイド系	Na ⁺ チャンネル	+	+	+
ネオニコチノイド系	受容体	?	?	?

+: 複数の疫学研究で関連が認められている。
?: 十分なデータがまだない。

ネオニコは哺乳類のニコチン受容体に結合し刺激する。(木村-黒田2012)

- 新生児ラットの小脳顆粒細胞に、ネオニコを投与するとニコチンと同じように興奮した。

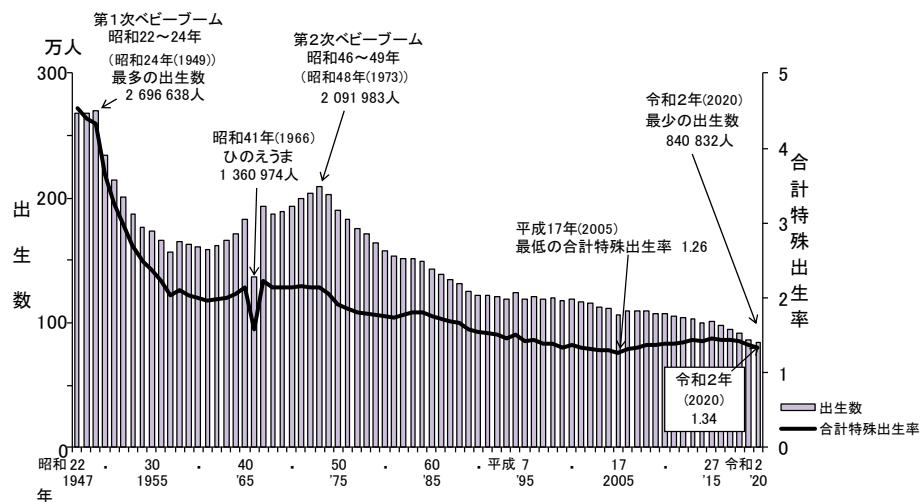


2. 日本の子どもに異変が起きている。(出生数、不登校)

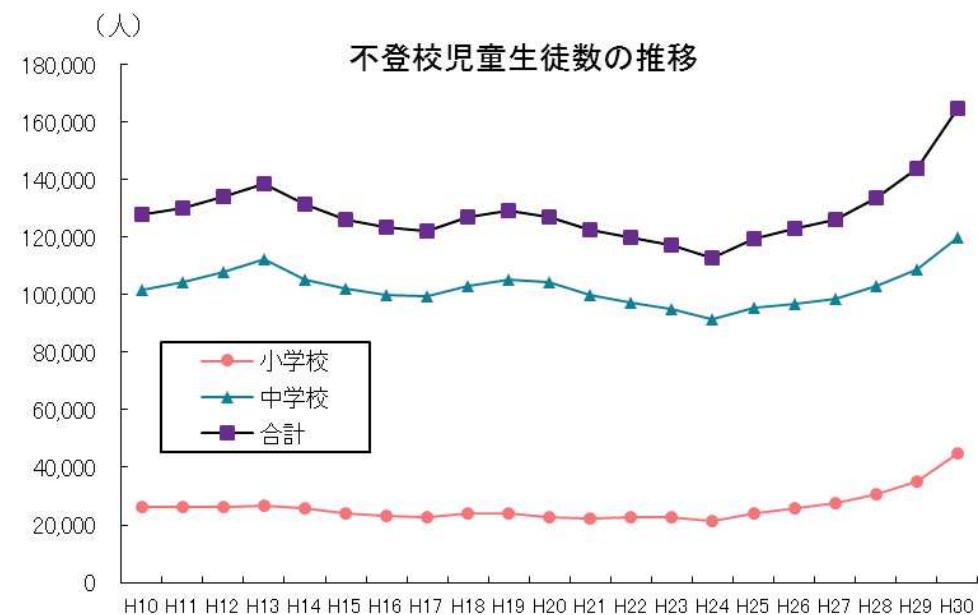
日本で生まれる子どもの数は減り続けている。

2004年 111万人 → 2014年 100万人 (10%減少)
 2010年 107万人 → 2020年 84万人 (21.5%減少)

図1 出生数及び合計特殊出生率の年次推移



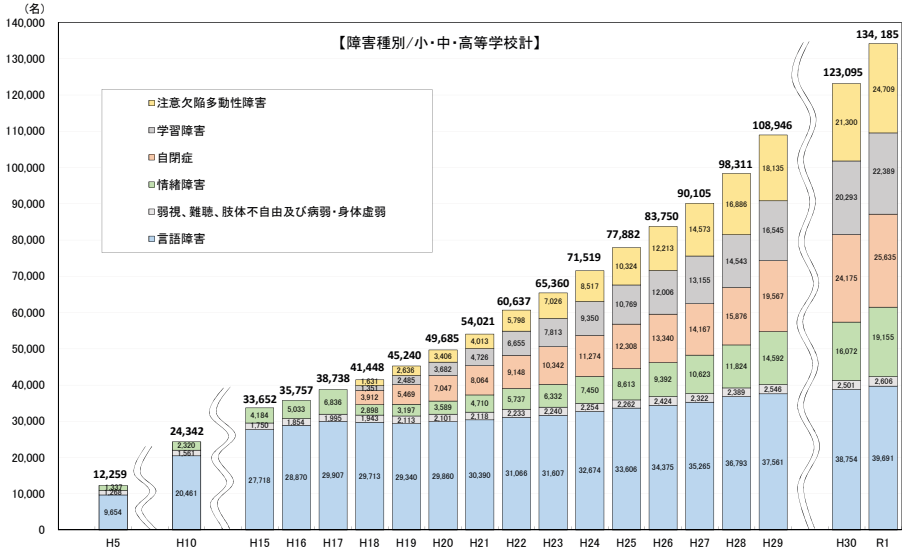
不登校の子どもは増えている。



2. 日本の子どもに異変が起きている。（通級、特別支援学級）

通級による指導を受けている児童生徒（障がいが軽い子ども）の数が増えている。

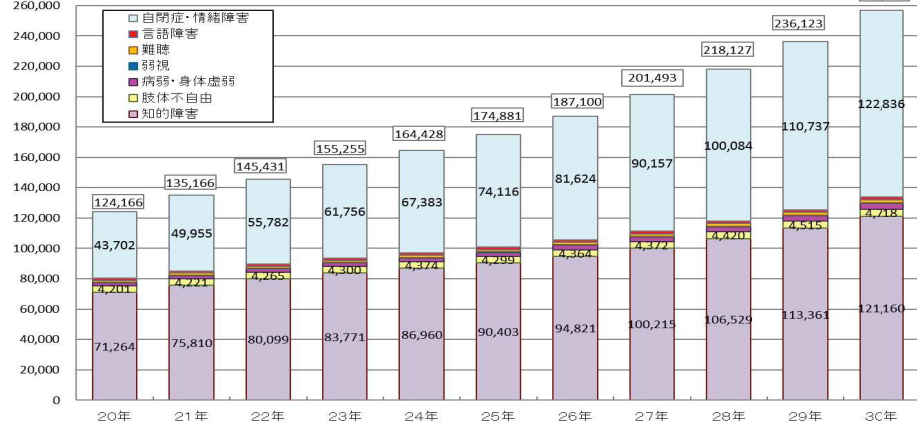
特別支援学級（障がいが中等度の子ども）の在籍者も増えている。



※各年度5月1日現在。
 ※「注意欠陥多動性障害」及び「学習障害」は、平成18年度から通級による指導の対象として学校教育法施行規則に規定し、併せて「自閉症」も平成18年度から対象として明示（平成17年度以前は主に「情緒障害」の通級による指導の対象として対応）。
 ※平成30年度から、国立・私立学校を含めて調査。
 ※高等学校における通級による指導は平成30年度開始であることから、高等学校については平成30年度から計上。
 ※小学校には義務教育学校前期課程、中学校には義務教育学校後期課程及び中等教育学校前期課程、高等学校には中等教育学校後期課程を含める。

10年間で2.5倍になり、子どもの1.1%、13万人になった。
 自閉症は、5.3倍になった。

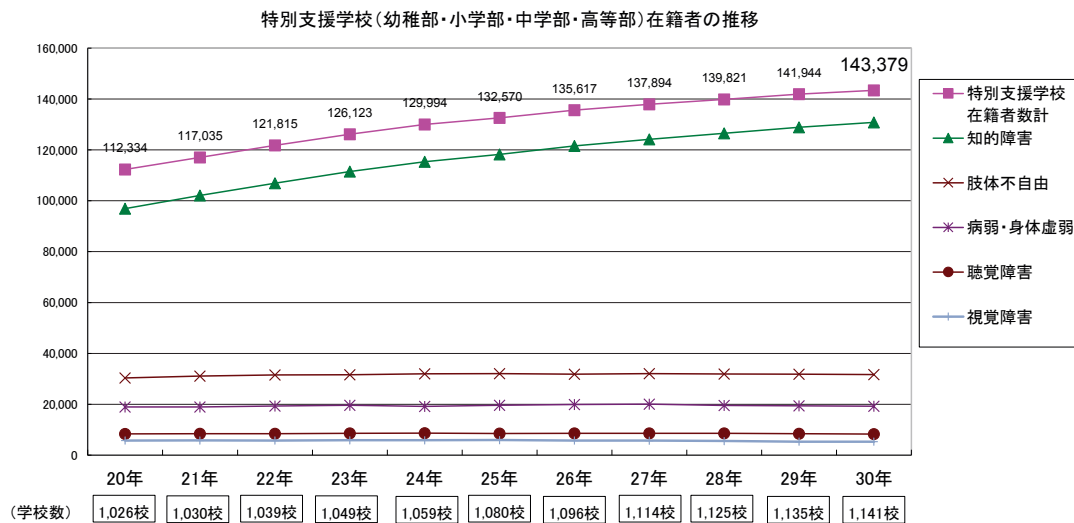
特別支援学級在籍者数の推移 (出典) 学校基本統計



10年間で2.1倍になり、子どもの2.4%、25万人になった。
 自閉症・情緒障害の子どもの数は2.8倍、
 知的障害の子どもの数は1.7倍になった。

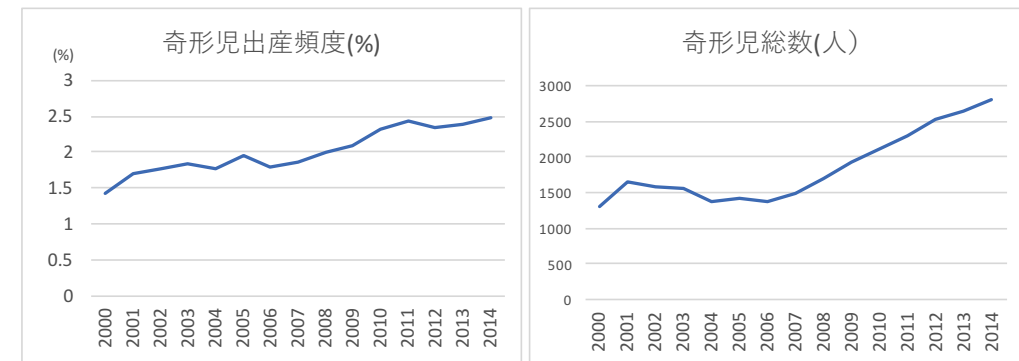
2. 日本の子どもに異変が起きている。(特別支援学校、先天異常)

特別支援学校(障害の比較的重い子どもを対象)の在籍者も増えている。



- 10年間で1.3倍、全児童生徒の0.7%で、主に知的障害が増加した。

先天異常の子どもが、数、頻度ともに増加している。

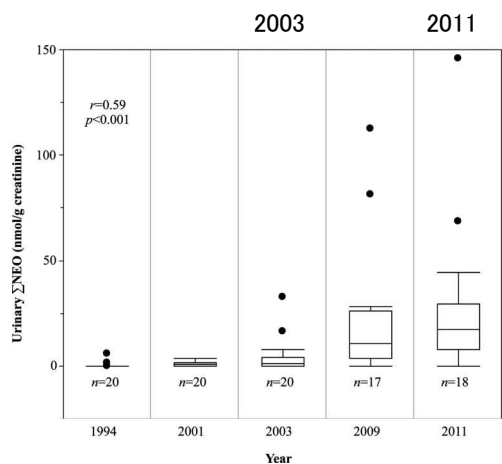


(日本産婦人科学会調べ)

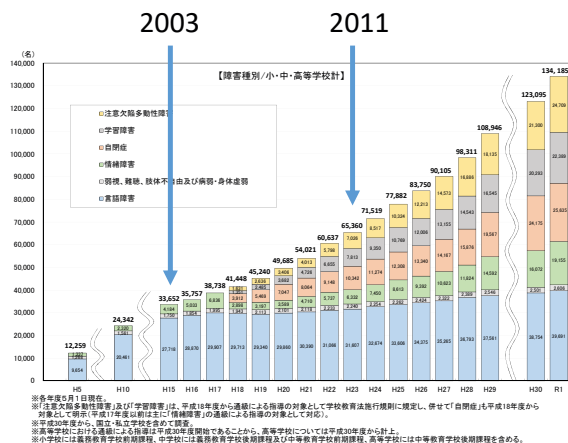
- 2004年から2014年の間に、頻度が1.4倍、総数は2.1倍になった。
- 心血管系: 動脈管開存2.7倍、心室中隔欠損2.1倍
- 泌尿器: 尿道下裂 1.6倍

2. 日本の子どもに異変が起きている。（胎内ネオニコ曝露と関連？）

ネオニコが尿中から検出される種類と量の増加に一致して、子どもたちに異変が起きている。



尿中ネオニコチノイド検出量合計の分布 (Ueyama 2015)



通級による指導を受けている児童生徒数 (文部科学省)

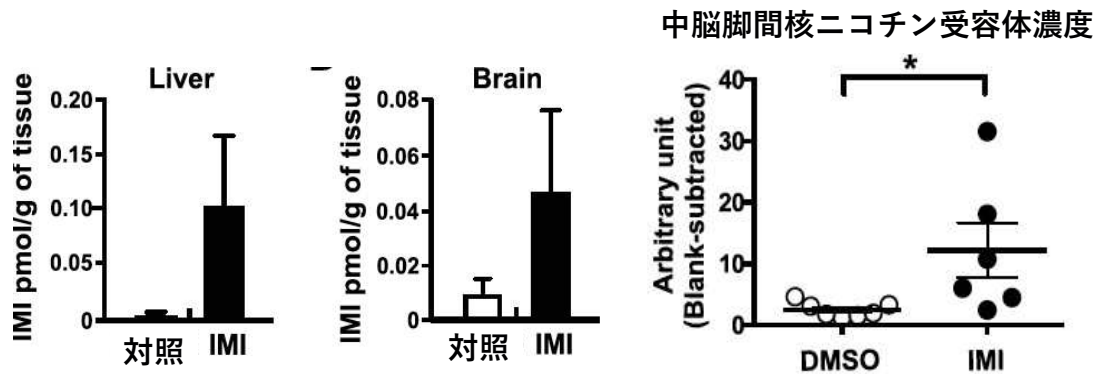
誰がヒトへの毒性を証明するのか？

- 小児精神科医、小児神経科医は原因を検索しない。
 - 彼ら、彼女らの仕事は、親を支えること。
- 化学物質を製造したり、製品の使用を認可する人、すなわち農薬メーカー、行政は、積極的に調査しない。
 - 製造責任、認可責任をとりたくないから。
- 公衆衛生学者は、仮説を立てて疫学研究をするが、結論が出た時には、すでにたくさんの被害者が出ている。
 - エコチルの結果は後追い。
- もし、疑いを持った臨床医が、自ら臨床研究を実施しなければ、誰も何もしないまま、時間だけが過ぎていく。
- でも、いち早く危険を察知した消費者、生産者が、リスクを避ける行動をとれば、子どもは守られる。

3. ネオニコは脳に蓄積し、神経発達を攪乱する。（イミダクロプリド その1）

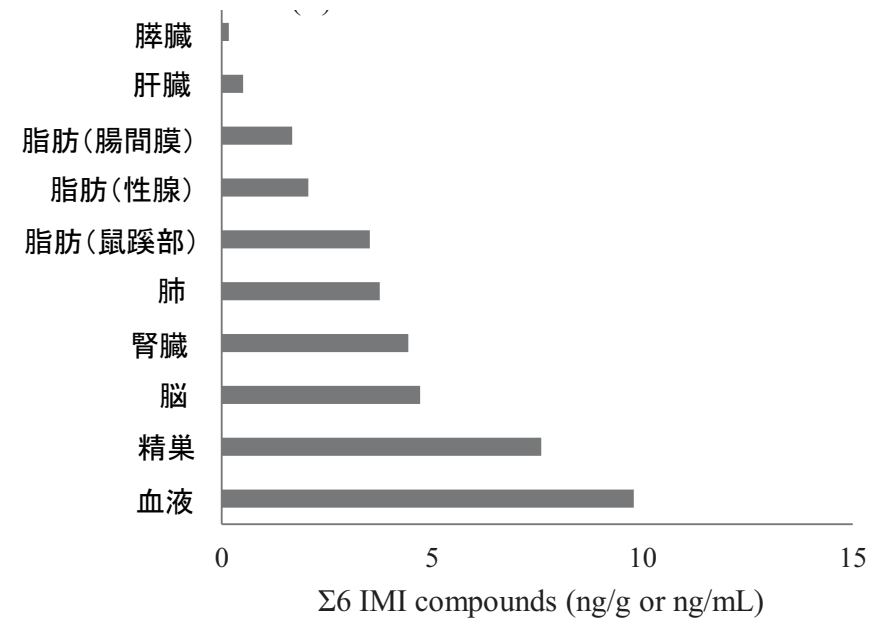
イミダクロプリドは胎仔に移行し、肝臓と脳に蓄積、神経発達に影響を与える（Burke 2018）。

雄マウスにイミダクロプリド 0.6mg/kg/日を24週間経口投与したところ、代謝物を含め、血液、精巣、脳、腎臓、肺、脂肪に蓄積した。（Nimako 2021）



母マウスへのイミダクロプリド0.5mg/kg/日投与により、仔マウスの

- ・脳の中脳脚間核のニコチン受容体増加。
- ・対照と比べ、活動亢進、社会的支配指向性、うつ様行動の減少、社会的攻撃性の減少。



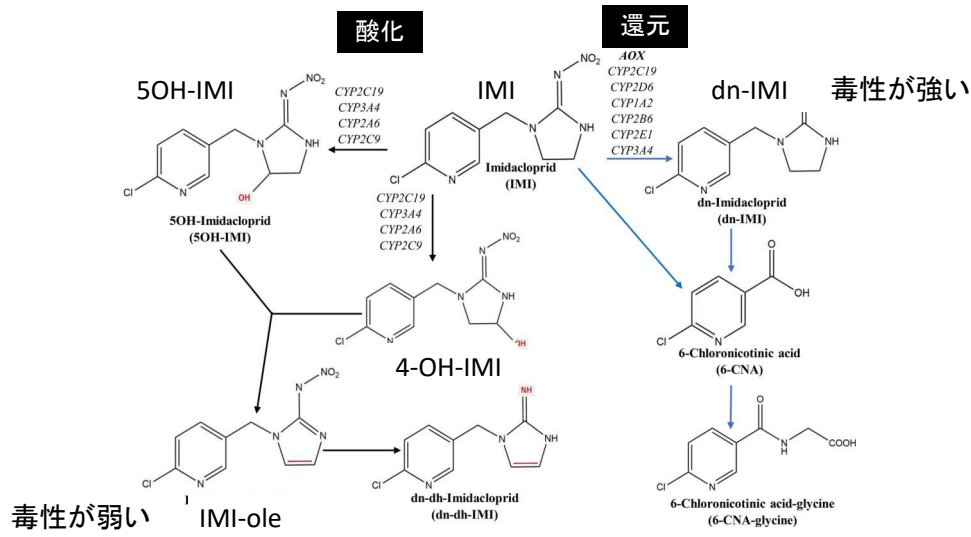
Burke AP, Niibori Y, Terayama H, Ito M, Pidgeon C, Arsenault J, Camarero PR, Cummins CL, Mateo R, Sakabe K, Hampson DR: Mammalian Susceptibility to a Neonicotinoid Insecticide after Fetal and Early Postnatal Exposure. *Sci. Rep.* 8, 16639 (2018) DOI:10.1038/s41598-018-35129-5

Nimako. C. et al. Simultaneous Quantification of Imidacloprid and its Metabolites in Tissues of Mice upon Chronic Low-dose Administration of Imidacloprid, *J Chromatogr A.* 462350 (2021) <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462350>.

3. ネオニコは脳に蓄積し、神経発達を妨げる。(イミダクロプリド その2)

イミダクロプリドは還元反応により、より毒性が強いデスニトロイミダクロプリドになる。

肝臓で分解される前に、脳に蓄積される。肝臓で作られたデスニトロイミダクロプリドも、脳から検出される。



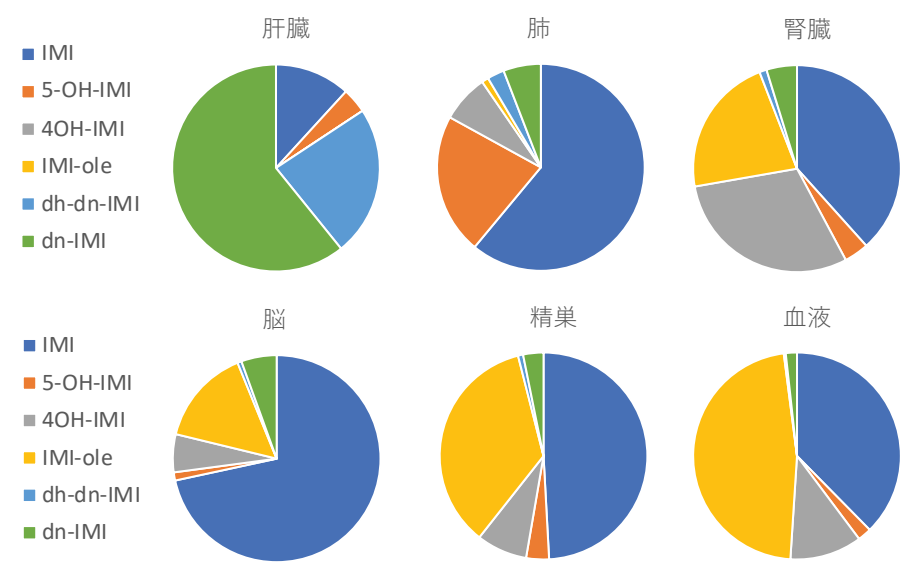
	IMI	dn-IMI (還元)	IMI-ole (酸化)
げっ歯類♂	半数致死量 100-440	300	1100
ヒト中毒例	最小致死量 80; 平均致死量 310		

単位：mg/kg/日

デスニトロイミダクロプリドは、ヒトの尿からも頻繁に検出される。

平久美子. ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響 — その1:物質としての特徴、ヒトにおける知見 —. 臨床環境21:24-34 (2012)

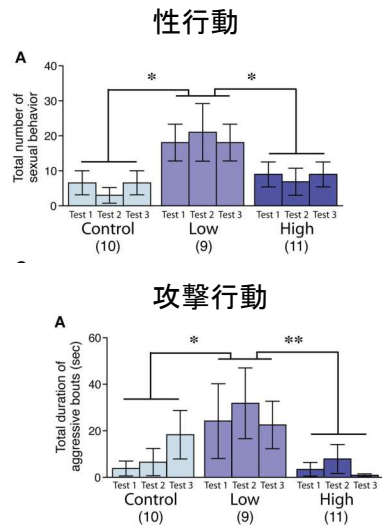
Wang A, Mahai G, Wan Y, et al. Assessment of imidacloprid related exposure using imidacloprid-olefin and desnitro-imidacloprid: Neonicotinoid insecticides in human urine in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 May 11]. Environ Int. 2020;141:105785. doi:10.1016/j.envint.2020.105785



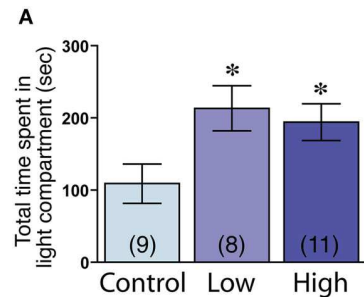
(Nimako et al. 2021)

3. ネオニコは脳に蓄積し、神経発達を妨げる。(アセタミプリド)

アセタミプリドにも同様の作用がある。(Sano 2016)



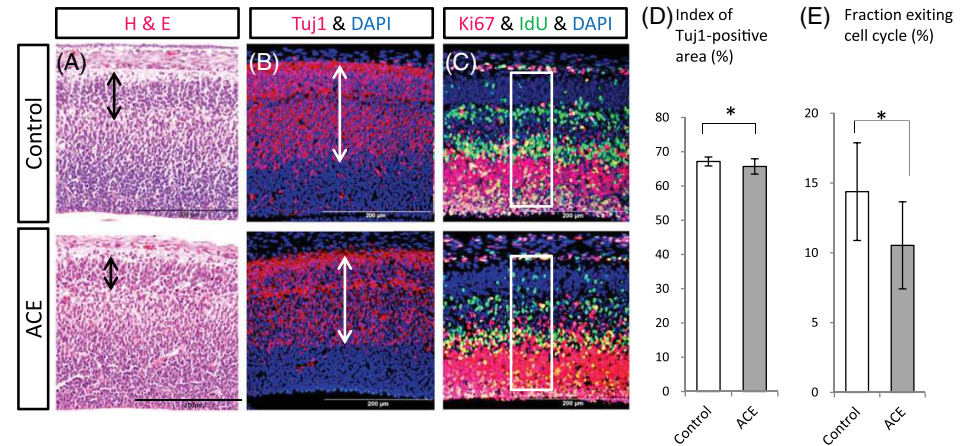
明暗箱を用いた不安行動試験



- テストステロンレベル、バズプレッシン-免疫反応細胞数、行動柔軟性の低下はなかった。

母マウスにアセタミプリドを0, 1, 10 mg/kg 投与したところ、仔の雄マウスに、
 性行動・攻撃行動の増加
 不安を誘発する場所に対する情動反応の低下
 を起こした。

アセタミプリドは脳の神経組織の発達を障害する (Kagawa 2018)



妊娠マウスにアセタミプリド5mg/kg/dayを胎生6-13日(新皮質形成期間)または18日まで投与した。

胎生14日目の皮質板の低形成と神経発生の低下
 新生児マウスの新皮質には異常な神経分布、
 iba1陽性のアメーバ様ミクログリアの増加
 ミクログリアのM1/M2比の上昇

Sano K, Isobe T, Yang J, Win-Shwe T-T, Yoshikane M, Nakayama SF, Kawashima T, Suzuki G, Hashimoto S, Nohara K, Tohyama C and Maekawa F (2016) In utero and Lactational Exposure to Acetaminophen Induces Abnormalities in Socio-Sexual and Anxiety-Related Behaviors of Male Mice. *Front. Neurosci.* 10:228. doi: 10.3389/fnins.2016.00228

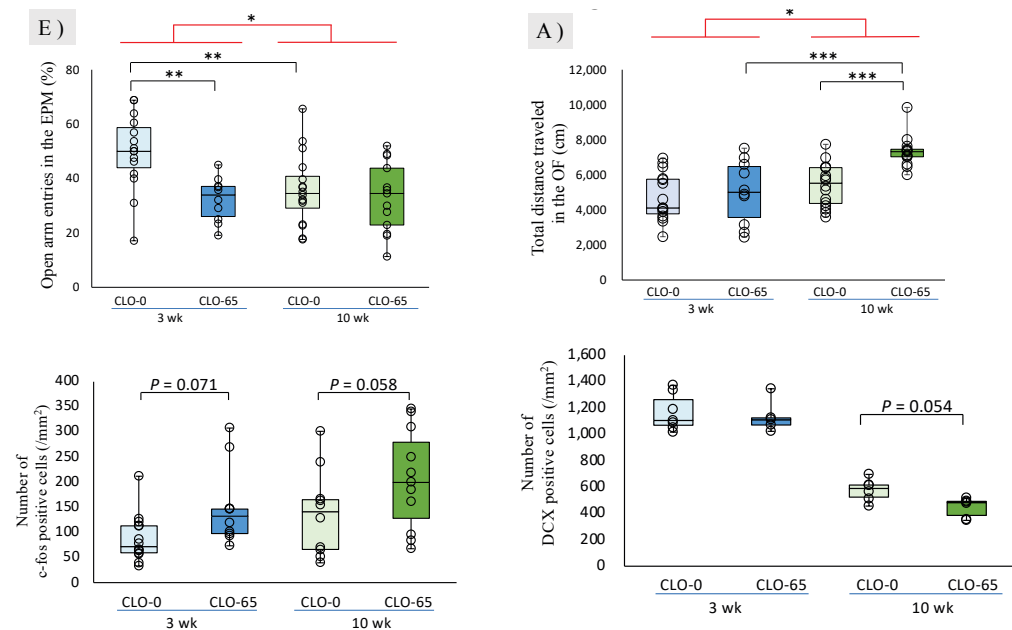
Kagawa N, Nagao T. Neurodevelopmental toxicity in the mouse neocortex following prenatal exposure to acetaminophen. *J Appl Toxicol.* 2018;38(12):1521-1528. doi:10.1002/jat.3692

3. ネオニコは脳に蓄積し、神経発達を妨げる。(クロチアニジン)

クロチアニジンは、ヒトの免疫細胞のニコチン受容体に低い濃度で作用する。(Di Prisco 2017)

- クロチアニジン 0.4 μM (0.1mg/mL)、一晩
 - ADI (一日摂取許容量)と同レベル
- ヒト白血球 単球THP-1,
 - 炎症惹起物質LPS の刺激に対する
 - $\text{TNF-}\alpha$ の産生低下
 - $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 発現の低下

クロチアニジンは、神経発達を障害する。(Maeda 2020)



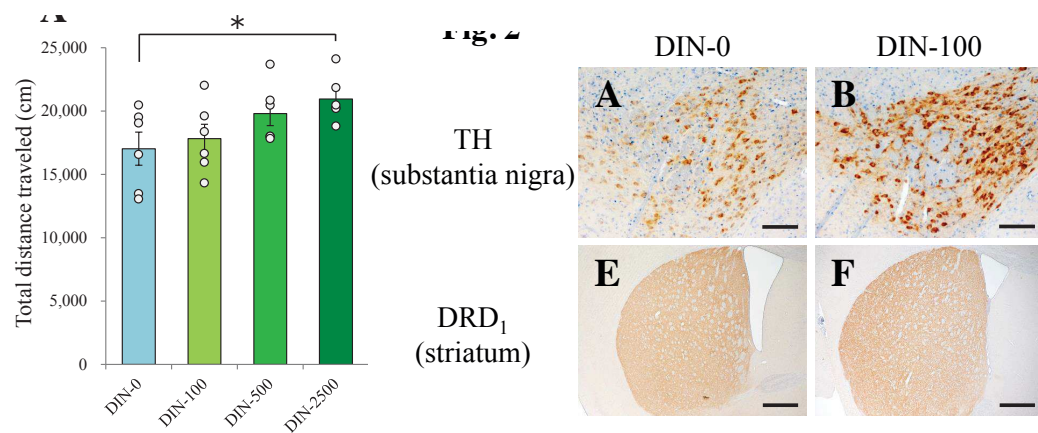
マウスにクロチアニジン65 mg/kg bw/dayを胎生1.5日から生後2週間まで投与したところ、青年期の不安様行動と成人期の身体活動性の増加、海馬歯状回の神経活動の増加と神経発生の低下が観察された

Di Prisco G, Iannaccone M, Ianniello F, Ferrara R, Caprio E, Pennacchio F, Capparelli R. The neonicotinoid insecticide Clothianidin adversely affects immune signaling in a human cell line. Sci Rep. 2017 Oct 18;7(1):13446. doi: 10.1038/s41598-017-13171-z.

Maeda, Mizuki 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." The Journal of veterinary medical science vol. 83,3 (2021): 542-548. doi:10.1292/jvms.20-0721

3. ネオニコは脳に蓄積し、神経発達を妨げる。(ジノテフラン)

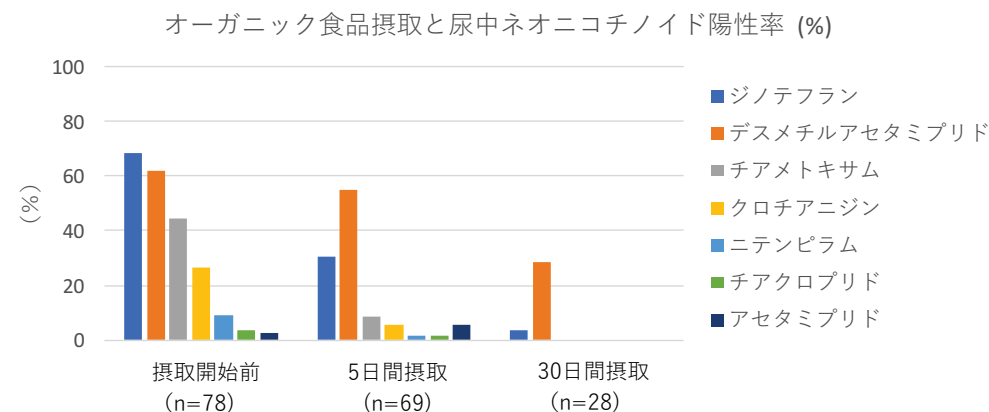
ジノテフランは神経発達を障害する。
(Yoneda 2018)



雄性マウスに
ジノテフラン製剤アルバリン100, 500, 2500 mg/kg/dayを
3-8週齢(思春期前後)の期間投与したところ、
オープンフィールドテストで過活動
黒質線条体のチロジンハイドロキシラーゼ活性の増加

全てのネオニコは、小児の神経発達に悪影響を
及ぼす可能性がある。

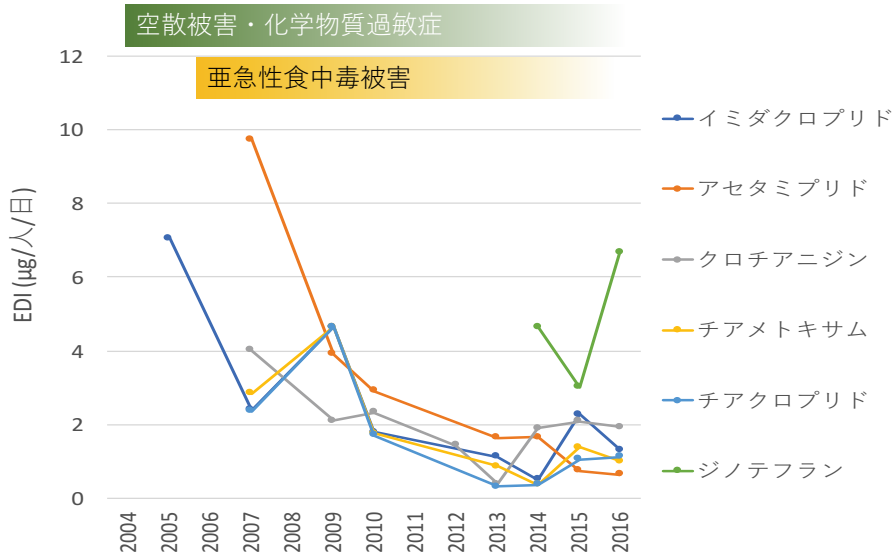
ネオニコが入っていない食品を食べ続けると
尿中のネオニコ排泄が減っていく。(長谷川2019)



Yoneda Naoki(Laboratory of Animal Molecular Morphology, Department of Animal Science, Graduate School of Agricultural Science, Kobe University), Takada Tadashi, Hirano Tetsushi, Yanai Shogo, Yamamoto Anzu, Mantani Youhei, Yokoyama Toshifumi, Kitagawa Hiroshi, Tabuchi Yoshiaki, Hoshi Nobuhiko. Peripubertal exposure to the neonicotinoid pesticide dinotefuran affects dopaminergic neurons and causes hyperactivity in male mice) The Journal of Veterinary Medical Science(0916-7250)80(4) 634-637(2018.04) DOI : 10.1292/jvms.18-0014

4. どのくらい減らせば良いのか？

市販食品の残留量調査による国民の推定1日摂取量



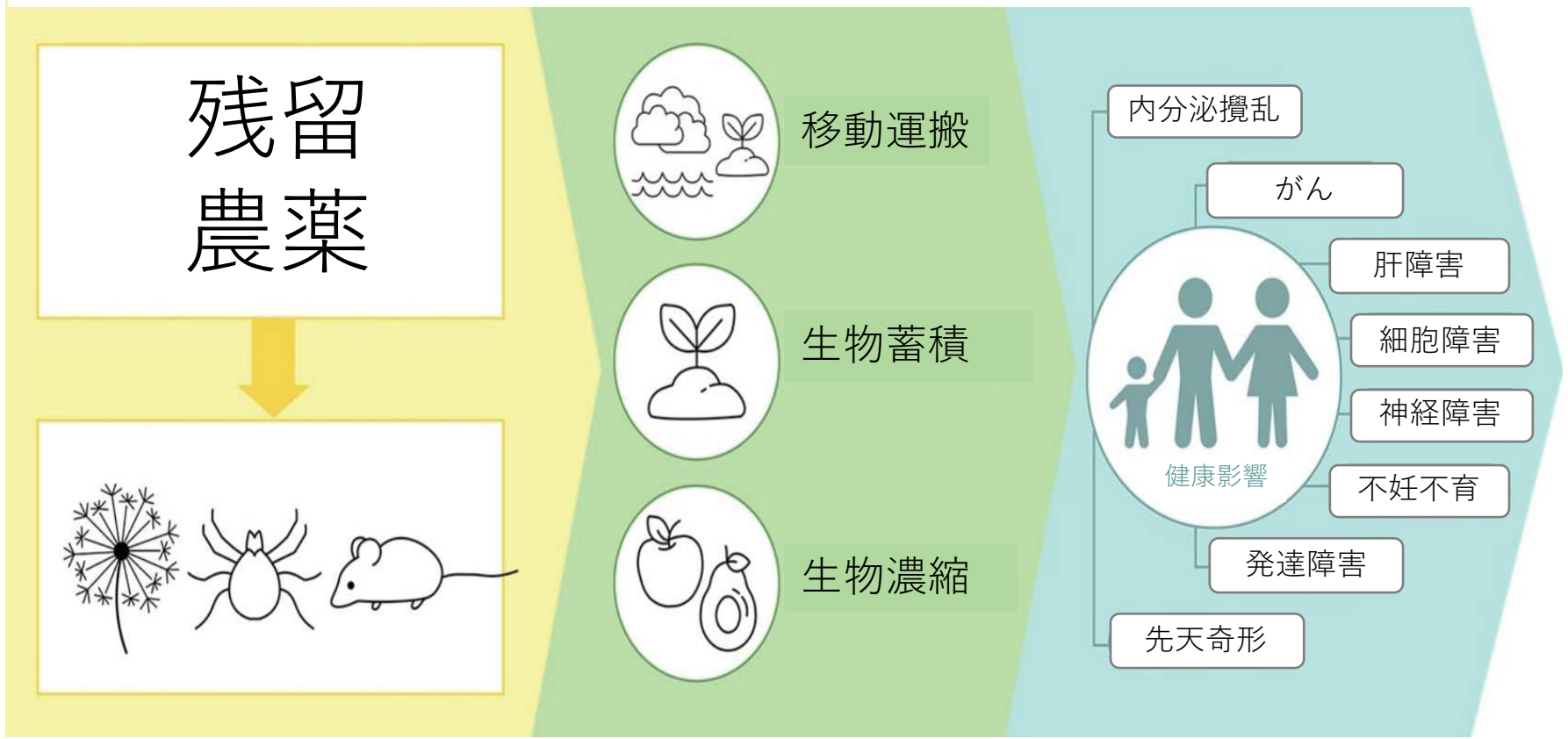
EDI：単位 µg/人/日、厚生労働省調べ

- 今のADI(1日許容摂取量)は、人体蓄積、胎児への移行を念頭に置いていない。
- 最近の動物実験のデータを採用し、不確実係数として1000を採用すると、以下になる。

	無毒性量 (mg/kg/day)	望ましいADI (mg/kg/day)	今のADI (mg/kg/day)	
		a	b	a/b
イミダクロプリド	0.21	0.00021	0.057	0.3%
アセタミプリド	1	0.001	0.071	1.4%
クロチアニジン	1	0.001	0.097	1.0%
ジノテフラン	44	0.044	0.22	20%

1% = 使う頻度を100回に1回

20% = 使う頻度を5回に1回



有機農業は世界のトレンドです。
子どもたちのために、農薬の使用を減らす決断が世界中で始まっています。