

## 1. 報告要旨

ネオニコチノイド系殺虫剤イミダクロプリドは住宅用防蟻製剤にも配合され、防蟻製剤による居住者の健康被害が報告されている。この薬剤はヒトで高血圧、不整脈などの中毒症状を引き起こすことが知られている。

血液中のアドレナリン濃度の調節異常は高血圧などの循環器系疾患を引き起こす。ヒトを含む哺乳類では血液アドレナリンは副腎髄質細胞でつくられ、その細胞膜（細胞表面）に神経型ニコチン性アセチルコリン受容体タンパク質（nAChR）が存在する。この受容体はニコチンと結合できるので、こうよばれているが、生体内では本来アセチルコリンがこの受容体に結合し、アドレナリンの生合成やその血液中への分泌促進などの調節を行う。これまで哺乳類の副腎髄質細胞におけるイミダクロプリドの作用は不明であった。私たちはラット副腎髄質細胞と副腎髄質由来株細胞を用いて、その神経毒性を立証した（[Toxicology 394,84-92, 2018](#)）。すなわち、この薬剤は nAChR ( $\alpha 3\beta 4$ ) 部分作動薬として働き、低濃度 (3-30 $\mu$ M) でも長時間 (24 時間又は 48 時間) 細胞と触れると、アドレナリンの生合成に不可欠な遺伝子の転写を増強する活性を示すこと、またニコチンと一緒に処置すると、ニコチンのアドレナリン産生・分泌促進作用をさらに高めることを確認した。それでは何故低濃度にもかかわらず、イミダクロプリドは哺乳類の副腎などの細胞機能を高めることができるのか。本企画ではその解明に挑んだ。

まず、ニコチンやイミダクロプリドで 48 時間処置した副腎髄質由来細胞から細胞膜タンパク質を回収し細胞膜に存在する nAChR 量を抗体で調べると、ニコチンは濃度依存的に受容体を細胞膜へ集積させ、イミダクロプリドにも弱いですが、ニコチンと類似の作用が認められた。細胞をこの薬剤と一緒にニコチンで処置すると、受容体集積促進作用はさらに大きくなった。次に、脳の神経細胞で検討した。nAChR を発現するラット中脳ドパミン神経を培養し、両薬剤を用いて低濃度で 48 時間処置後、細胞膜の nAChR 量を調べた。その結果、中脳ドパミン神経でも同様に、ニコチンとイミダクロプリドの細胞膜への nAChR 集積促進作用が観察され、両薬剤の併用では受容体の集積はさら顕著になった。このような細胞膜への nAChR の集積が観察されたドパミン神経では、同時にドパミンの生合成に不可欠な遺伝子の転写増強が認められた。

本企画から、哺乳類の末梢・中枢神経系の細胞で発現する nAChR を標的とし、その細胞機能に影響を及ぼすイミダクロプリドの作用の実態が明らかになった。また、このネオニコチノイド系殺虫剤がその毒性発現と関連して、ニコチンの作用を模倣して細胞膜の nAChR 量の増大を誘導し、薬剤感受性の上昇を引き起こす仕組みが提示された。哺乳類の体内に侵入したイミダクロプリドは内在性のアセチルコリンと共に作用し、上記の仕組みで神経毒性を発現すると考えられる。

## 2. 成果物

1. 研究成果の一部は第 27 回日本臨床環境医学会学術集会(一般口演)で発表。
2. 研究成果の一部は第 28 回日本臨床環境医学会学術集会(一般口演)で発表予定。
3. 研究成果の一部は、Toxicology (2018) に発表したデータと共に、国内学会誌 (和文) ミニレビューの中で紹介予定。
4. 今後追加実験のデータを加えて、研究成果を欧米国際誌に論文発表する所存である。