

浸透性殺虫剤に関する世界的な統合評価書(WIA)の更新版 第 2 部：生物と生態系への影響

Lennard Pisa¹ · Dave Goulson² · En-Cheng Yang³ · David Gibbons⁴ · Francisco Sánchez-Bayo⁵ · Edward Mitchell⁶ · Alexandre Aebi^{6,7} · Jeroen van der Sluijs^{8,9,10} · Chris J. K. MacQuarrie¹¹ · Chiara Giorio¹² · Elizabeth Yim Long¹³ · Melanie McField¹⁴ · Maarten Bijleveld van Lexmond¹⁵ · Jean-Marc Bonmatin¹

受付：2017 年 7 月 25 日/受理：2017 年 9 月 25 日

Environ Sci Pollut Res DOI 10.1007/s11356-017-0341-3

©The Author(s) 2017. This article is an open access publication

ネオニコチノイド研究会監訳初版：2019 年 10 月

要旨 ネオニコチノイドとフィプロニルの生物への致死作用および亜致死作用に関する新たな情報を本第 2 部で提示し、先の 2015 年版の「世界的な統合評価書」(WIA 1)の補足とした。これらの浸透性殺虫剤が無脊椎動物に対し強い毒性を有することが確認され、さらに多くの生物種や化合物についても同じように強い毒性があることが明らかにされた。最近の研究の多くは、ハチ類に関するもの、および授粉昆虫に対してこれらの殺虫剤がもたらす亜致死的な影響や生態学的な影響に焦点を置いている。他の無脊椎動物分類群に関する毒性作用について、捕食性・捕食寄生性の天敵と水生節足動物に関するものがある。土壤生物に関しては新たな情報は少ししか集められなかった。海洋生態系および沿岸生態系に対する影響は、まだ多くが未知のままである。昆虫と甲殻類に対して慢性の致死性があり、免疫系や生殖も損なうという証拠がより強固になったことは、この殺虫剤群(ネオニコ

チノイドとフィプロニル)が、陸生および水生環境に生息する節足動物の個体数を激減させる危険があることを明示する。魚類、爬虫類、両性類、鳥類、哺乳類に対する亜致死作用も報告された。その結果、これらの殺虫剤の脊椎動物に対する毒性のメカニズムと、試験された多くの種における成長、生殖、神経行動に対する有害影響について理解が進んでいる。本総説は、生態系サービスとその機能、とりわけ授粉および土壤生物相、水生無脊椎動物群集への悪影響の要点をまとめ、その帰結として WIA1 で得られた結論をより強固にするものである(van der Sluijs et al. 2015)。

キーワード 浸透性殺虫剤・ネオニコチノイド・フィプロニル・昆虫・受粉者・土壤生物相・水生生物・脊椎動物・生態系サービス・総説

1 Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

2 School of Life Sciences, University of Sussex, Brighton BN1 9QG, UK

3 Department of Entomology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

4 RSPB Centre for Conservation of Science, The Lodge, Sandy, Bedfordshire SG19 2DL, UK

5 School of Life and Environmental Sciences, The University of Sydney, 1 Central Avenue, Eveleigh, NSW 2015, Australia

6 Laboratory of Soil Biodiversity, University of Neuchâtel, Rue Emile-Argand 11, 2000 Neuchâtel, Switzerland

7 Anthropology Institute, University of Neuchâtel, Rue Saint-Nicolas 4, 2000 Neuchâtel, Switzerland

8 Centre for the Study of the Sciences and the Humanities, University of Bergen, Postboks 7805, 5020 Bergen, Norway

9 Department of Chemistry, University of Bergen, Postboks 7805, 5020 Bergen, Norway

10 Copernicus Institute of Sustainable Development, Environmental Sciences, Utrecht University, Heidelberglaan 2, 3584 CS Utrecht, The Netherlands

11 Natural Resources Canada, Canadian Forest Service, 1219 Queen St. East, Sault Ste. Marie, ON P6A 2E5, Canada

12 Aix Marseille Univ, CNRS, LCE, Marseille, France

13 Department of Entomology, The Ohio State University, 1680 Madison Ave, Wooster, OH 44691, USA

14 Smithsonian Institution, 701 Seaway Drive Fort Pierce, Florida 34949, USA

15 Task Force on Systemic Pesticides, Pertuis-du-Sault, 2000 Neuchâtel, Switzerland

16 Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Centre de Biophysique Moléculaire, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans, France

序論

最初の世界的な統合評価書(WIA1)(Bijleveld van Lexmond et al. 2015)において、浸透性殺虫剤のネオニコチノイド系殺虫剤およびフィプロニルの、無脊椎動物(Pisa et al. 2015)、脊椎動物(Gibbons et al. 2015)、および生態系サービス(Chagnon et al. 2015)にもたらす影響について概説し、その結論(van der Sluijs et al. 2015)を著した。これが出版されて以降、この重要な問題に関する公表論文は急増している。とりわけ、これらの殺虫剤のハチ類およびその他の授粉昆虫に対する影響に関する研究は指数関数的に急増し(図1)、「生物多様性および生態系サービスに関する政府間科学・政策プラットフォーム」(IPBES)が授粉昆虫と授粉、食糧生産に関する総説報告書(IPBES 2016a)を発表したことから、この問題が世界的に大きな関心事となっていることがわかる。今回の更新では、2015年のWIA1で取り上げたのと同じ主題について、2014年以降に公表された論文の収集に努めた。

WIA 最新版(WIA2)の第1部(Giorio et al. 2017、本特別号)では、ネオニコチノイドとフィプロニルの作用機序、代謝、他の農薬やストレス因子との相乗作用、分解産物、および新たに市場に導入された殺虫剤を含むネオニコチノイドとフィプロニルによる環境汚染を取り扱う。

第2部の本稿では、2015年の総説と同じく Web of Science と SCOPUS という2つの学術文献データベースを使って、検索対象の発行年を2014年から2017年初旬に制限した。検索語は、[製品名]もしくは「ネオニコチノイド」の論理和と、「昆虫」「無脊椎動物」「脊椎動物」「哺乳類」「鳥類」「爬虫類」「両生類」「魚類」「土壌生物相」「水生生物」「生態系サービス」のいずれかとの論理積とし、[製品名]は各有効成分(イミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサム、ニテンピラム、アセタミプリド、チアクロプリド、ジノテフラン、シクロキサプリド、イミダクロチズ、パイコングジング、スルホキサフロル、グアジピル、フルピラジフロンおよびフィプロニル)のダミーテキストである。さらに、通常の毒性試験に用いられる種(例:ラット)に関する絞り込み検索と、検索で得られた文献中の被引用文献に関する追跡調査も行った。したがって、本総説は、水生および陸生の無脊椎動物および脊椎動物に対する影響と、それらの生態系に対する影響を網羅したものとなる。

WIA2の第2部は3章構成で、無脊椎動物(パートA)、脊椎動物(パートB)、生態系(パートC)から成る。

WIA2の第3部は、農業におけるネオニコチノイドとフィプロニルの有効性を議論し、害虫防御の代替手段を提案する(Furlan et al. 2017, this special issue)。併せて、これらの広範囲に用いられている浸透性殺虫剤の欧州およびその他の国々における現行の規制について要約する。

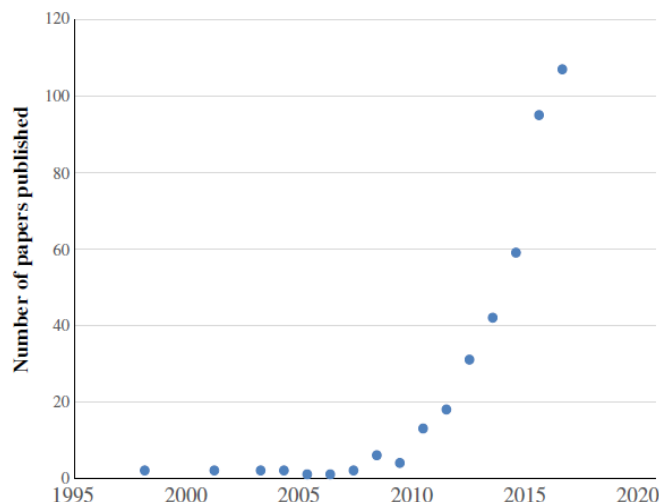


図1 1998年以降に出版された、授粉者とネオニコチノイドについての研究論文の数

パートA：無脊椎動物

授粉昆虫に対するネオニコチノイドとフィプロニルの影響

ミツバチ(*Apis mellifera*)

ネオニコチノイド系殺虫剤とフィプロニルの標的外無脊椎動物への影響に関するWIAが刊行された後も、この分野に関する研究は続けられている。Lundin et al. (2015)は、2015年にハチ(ミツバチ、マルハナバチ、孤立性ハチ)に関する268編の研究論文を精査し、研究手法のシステムティック・レビューを著した。それとは別に、ネオニコチノイドと授粉昆虫の分野での科学的な進歩を概観した論文がGodfray et al. (2015)により作成された。Van der Sluijs and Vaage (2016)は、現在の授粉昆虫の危機的状況が世界的な食料の安定供給に与える意味をレビューし、そのことが世界的および地域的な食糧安全保障を脅かし、隠れた飢餓(特定の栄養素の欠乏)と生態系の自己回復力の衰退を悪化させ、我々の生命維持システムを形成する生態系の不安定化を起こしうると結論した。彼らは、世界規模の授粉昆虫の保護・管理の国際条約の必要性を説き、その基本政策として、蜜源や営巣のための資源を創出し保護すること、ネオニコチノイドとフィプロニルの予防的施用を段階的に廃止すること、農薬登録に必要な試験プロトコル(試験の実施要件などを定めた計画書)を改善すること(必要とされる変更についてはSanchez-Bayo and Tennekes, 2017を参照)、およびに行政科学(レギュラトリー・サイエンス、科学的知見と規制などの行政施策・措置との間を橋渡しする科学)の独立性を取り戻し、維持することを求めている。

以下の章では、セイヨウミツバチ(*Apis mellifera*)に関する影響について、in vivo(野外および半野外での研究)と in vitro(実験室での研究)で検討した最近の研究結果を挙げる。

野外研究

農薬の影響を調査する野外研究は、自然の中での観察であるため、観察された環境因子とミツバチの消失または健康状態に因果関係があると主張することは、多様な変動因子すなわち天候、栄養状態、遺伝、病原体と疾病、複数の毒性化合物の存在、調査するコロニーの行動特性の相違の可能性、および方法論的アプローチが大幅に異なることなどの影響を受けることから困難である。

Calatayud-Vernich et al. (2016)は、ある農業地域(スペインの柑橘果樹園)で、ミツバチの巣箱に連結したトラップ中に死んだハチの数の経過時的な記録を用いてこの問題に取り組み、死んだハチ中に存在する農薬 58 種の濃度を LC-MS/MS(液体クロマトグラフィー質量分析法)を用いて分析した。この方法により死亡率の時間経過に伴う変化と、農薬の存在の経過時的な変化との相関を検出することができる。最も大きな死亡率増加は、ジメトエートとクロルピリホスの存在の増加と関連していた。イミダクロプリドの検出率は第4位で、死んだハチからの検出濃度は 12-223 ng/g の範囲だった。この濃度範囲は、少なくともハチに亜致死作用を及ぼすことが知られているが(Decourtye et al. 2005)、他の農薬の存在に起因するハチの死亡とイミダクロプリドの曝露は関連していなかった。Kasiotis et al. (2014)は、LC-ESI-MS/MS(液体クロマトグラフィー/電子スプレーイオン化質量分析法)多種類残留分析を用いて、2011-2013年に、特有のハチの消失が多いか、あるいはハチの死亡が多発したことに気づいた個人または公共機関により集められた花粉と蜜に焦点を置き、ミツバチ死虫、ハチの集めた花粉と蜜の農薬 115 種の濃度を測定した。分析した死虫(n=44)の50%からクロチアニジン、14%からクロルピリホス、9%からチアメトキサム、そして 4.5%からイミダクロプリドが検出された。これらの化合物の検出濃度はおおむね経口半数致死量以下であった。著者らは、因果関係を確定するにはさらなる研究が必要だと述べている。しかし、著者らは、有効成分の毒性のある代謝物については調べておらず、化合物の存在について過小評価している可能性がある。

Van der Zee et al. (2015)は、ハチ群中のアセタミプリドおよびチアクロプリドの存在を LC-MS/MS により分析し、次の冬期の死亡率との間に関連があることを見出した。この観察研究において、これらの農薬の存在は、ハチ関連物質(ハチ、花粉、蜜蝋、蜂蜜)のいずれにおいても、観察された集団の冬期死亡の第2位の予測因子で、第1位は10月のハチ群中のミツバチヘギイタダニ(*Varroa destructor*)の発生だった。彼らの結果によれば、アセタミプリドとチアクロプリドが蜂蜜中にあることは、ハチの体内や花粉中にあることよりも、死亡の予測因子

として優れていた。Budge et al. (2015)による同様の野外研究では、アブラナへのイミダクロプリド施用とハチ群の死亡率との間に関連があることを景観レベルで見出した。Alburaki et al. (2015)は、ネオニコチノイド施用のトウモロコシ畑作地帯の巣箱を観察し、施用した場所の巣箱では、アセチルコリンエステラーゼの遺伝子発現(生理学的ストレスのバイオマーカー)の上昇が、病原体およびミツバチヘギイタダニの負荷と連動して起こることを見出した。その後の研究で、同じ著者らは、ネオニコチノイド施用トウモロコシ畑と未使用の畑(対照)において、ハチ群の成長と、採餌バチおよび集めた花粉の農薬の含有量を測定した(Alburaki et al. 2017)。彼らは、採餌バチからネオニコチノイド化合物は検出されなかったが、集めた花粉から亜致死量のチアメトキサムとクロチアニジンが検出されたことを見出した。Mogren and Lundgren (2016)は、授粉昆虫を呼び寄せるために畑の隣接地に種まきされた花に存在する農薬を分析し、クロチアニジンの存在とミツバチの栄養状態の間に相関があることを見出した。クロチアニジンの量が増加したハチは、グリコーゲン、脂質、タンパク質の量が低下した。

Tsvetkov et al. (2017)は、カナダのトウモロコシ畑作地帯で、ネオニコチノイドの長期曝露(二夏の期間)を計測し、このデータを実験室曝露の指標と照合した。彼らは、野外で現実的な曝露レベルのクロチアニジンおよびチアメトキサムと、ハチ群の免疫と生存の低下の間に相関があることを見出した。さらに、両ネオニコチノイドの毒性は、野外に現実的に存在しうる量の殺菌剤ボスカリドとの併存により倍増した。大規模な実験計画を用い Woodcock et al. (2017)らは、イギリス、ハンガリー、ドイツの33ヶ所のナタネ畑に、殺虫剤(チアメトキサム、クロチアニジン、ベータ-シフルトリン、ラムダ-シハロトリン)、殺菌剤(チウラム、プロクロラズ、メタラキシルM)を施用し、標準化したセイヨウミツバチとセイヨウオオマルハナバチの群および野生のツツハナバチの単位群を配置した。彼らは、英国とハンガリーで、ミツバチの働きバチの数と卵の孵化に有意なマイナス効果を部分的に見出したが、ドイツでは悪影響を見出さなかった。彼らの結果が示唆するのは、環境、利用可能な植物相、およびに調査期間以前の施用の残留物は、施用との相互作用があることである。また、対照地を含む全実験地で殺菌剤が施用され、3ヶ国で異なる殺菌剤を使っていたことは留意すべきである。Rolke et al. (2016)らは、クロチアニジン粉衣アブラナ種子のミツバチに対する影響について大規模野外研究を行なった。その結果、成虫や幼虫に有害作用は見られなかったけれども、この研究は反復して行っていない(施用と対照群が1ヶ所ずつのみ)ため、あまり重視できない。

Wegener et al. (2016)は、ミツバチ(*A. mellifera*)について、生化学的、生体測定のおよび行動的側面の28項目を測定し、イミダクロプリドとフェノキシカルブのハチ群を作る能力と生存に及ぼす影響を調べた。イミダクロプリドは、蜂蜜の生産性(収率)、ハチの総数、およびに働きバチ中のフェノールオキシダーゼの酵素活性に影響を与えた。

Pilling et al. (2013)らは、チアメトキサムを施用したトウモロコシとアブラナの区画に巣箱を曝露させ、ハチ群の各変数(死亡数、ハチ群の勢い、幼蛆とハチミツの量)を調べたところ、曝露のそれらに対する影響は見出されなかった。しかし、Hoppe et al. (2015)らは、この研究の共著者に農業会社(シンジェンタ社)が含まれていることを批判した。そして、彼らはいくつかの弱点を指摘した: 市販品と配合が異なる農業製剤を用いたこと、野外での現実的な濃度より低いこと、研究計画に不備があること、統計学的解析がなされていないことである。最後の点(統計学的解析がないこと)については、Schick et al. (2017)も批判した。彼らは、データの質が低く、その結果、推測される影響を検出する力を欠くと指摘した。

Garbuzov et al. (2015)らは、彼らの知見に追加し、ミツバチの野外研究についての論説で、アブラナは潜在的にネオニコチノイド系殺虫剤に曝露される可能性のある作物で、(曝露の結果として)ミツバチの採餌行動をその景観の中で期待されるより低下させたと述べた。

大規模野外研究の必要条件およびそれを実施した例がHeimbach et al. (2016)により示された。産業界によるネオニコチノイドの野外研究の広範な総説として、Schmuck and Lewis (2016)によるものがある。Bakker (2016)らは、欧州食品安全機関(EFSA)が用いている現行の野外研究の手順の欠点を示し、実験において急性作用の測定と亜致死作用の測定を分けて行なうという考えを提案した。調査法(サンプリング、曝露測定)の改善がBenuszak et al. (2017)からも示されている。Hesketh et al. (2016)は、曝露時間を現在の標準である96時間から240時間以上に延長することで、ミツバチへの毒性試験のうち、亜致死作用をより確実に特定することができるという説を主張している。ハチ群レベルでの農業の亜致死作用について、BEEHIVE モデルを用いたモデル化法がThorbek et al. (2017a)により提案されている。彼らのモデル研究の結果によれば、野外実験のモニタリングは、亜致死作用を特定するためには最低でも1ヶ月間行なう必要がある。同じ著者らは、別の論文で、EFSAが農業に関連した蜂群喪失に関する残留基準値設定に用いられているコーリー(Khoury)のミツバチ集団モデルは、あまりに控えめ過ぎると批判している(Thorbek et al. 2017b)。

野外研究と実験室研究の差を埋めることを試みる興味深い研究がHenry et al. (2015)によりなされた。彼らは、

ミツバチ個体への諸影響が組み合わさると、ハチ群に生物集団統計学的な影響を及ぼし、集団レベルで悪影響を引き起こしうることを示した。

監視団体による複数の蜂群喪失調査報告から作成された死亡ミツバチ中の農薬に関する報告は、ハチがいた環境中で使用された農薬の種類と量に関する情報をもたらした。東欧における最近のハチの急性中毒に関する総説がKiljanek et al. (2017)により提供された。Kiljanek et al. (2016)とKimura et al. (2014)は、ある日本の地域での中毒事件の情報を提示している。最近のフランスの調査(Daniele et al. 2017)が示した結果では、2012-2016年の春に、崩壊の兆候が見られたコロニーから採取されたミツバチ、ハチパン、蜜蝋から最も多く検出された農薬はネオニコチノイドとボスカリドだった。

本章冒頭で強調したように、観察による調査は因果関係を示すのには不十分で、他の殺虫剤もしくは他の環境因子が観察結果に関わっている可能性もある。しかし、(野外研究を制御された実験室研究に橋渡しする)生理学的・行動分析的分析を含む野外研究が増加し、その結果ネオニコチノイドのハチへの影響に関する因果関係の解釈が可能になってきた。これらの研究は、ハチへの有意な有害影響が存在することの明示に収束する。

半野外研究

Sandrock et al. (2014b)は、完全横断的実験デザイン(姉妹関係にある女王バチ、巣箱中での花粉投与)を用い、クロチアニジン(花粉に2ppb)とチアメトキサム(花粉に5ppb)を、幼蛆(卵から蛹まで)の成長サイクル2回分の間に投与し、ハチ群の成績と女王バチの交代について調査した。彼らは、投与したハチ群で、ハチの成虫と幼蛆の数が減少し、女王の交代回数が増加したことを見出した。冬を越すと、投与したハチ群では分封(巣分かれ)傾向が低下したが、これは成長率の低さに関連したものかもしれない。興味深いことに、彼らは実験に用いた2つのハチの系統(*A. m. mellifera*と*A. m. carnica*)で異なる作用を見出した。農薬施用がある農業地帯で生まれたミツバチ(*A. m. carnica*)は、より天然に近い生息地をもつミツバチ(*A. m. mellifera*)に比べて受ける作用が少なく、遺伝的適応が生じている可能性を示唆している。半野外研究ではないが、Rinkevich et al. (2015)の結果は同様に、ネオニコチノイドへの感受性が系統により劇的に異なることを示している。

Henry et al. (2015)による半野外研究で、チアメトキサム粉衣アブラナ種子を実験区域(2年間で合計288ヘクタール)にまき、さまざまな距離と方向に巣箱を設置して、曝露レベルに差異が生じるようにした。ハチ群の生物集団統計を測定したところ、より多く曝露したハチ群では、

より多くの採餌バチの消失が見られたが、採餌バチの数はハチ群の調整反応により緩衝された。しかし、巣箱の中の生物集団(幼虫、育児バチ、働きバチ、採餌バチ)の変化は、ハチ群を弱体化させうる。Dively et al. (2015)は、イミダクロプリド(5、20、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を加えた花粉を3年間にわたり投与する実験を行なった。彼らは高用量(20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)と冬期生存率の減少との間に関連があることを見出した。高用量投与ハチ群では、ミツバチヘギイタダニの寄生率も高かった。イミダクロプリドとクロチアニジンの曝露は蜂群崩壊症候群につながり、冬の終わりには被験群の生物集団が半減したという報告が Lu et al. (2014)によりなされている。

Tison et al. (2016)は、高調波レーダーを用いて、低用量のチアクロプリドを加えた給餌器のハチと、加えない給餌器のハチを、それぞれ追跡した。汚染餌を食べたミツバチの採餌行動期間は短く、探索行動に錯誤が多く、帰巢の成功率が下がり、さらに社会的コミュニケーション障害が生じた。

Stanley et al. (2015b)は、実験室(局所投与と濾紙接触法)および半野外環境(殺虫剤を施用した鉢植えを畑に移動、畑に直接施用)で、セイヨウミツバチ *Apis mellifera* とトウヨウミツバチ *Apis cerana* の両方を用いて、アセタミプリド、イミダクロプリド、チアメトキサムを含む種々の農薬の毒性と忌避効果を調べた。ネオニコチノイドは、例えばデルタメトリンやマラチオンに比べて直接毒性(致死性)は低かったけれども、いくつかの試験物質においては、局所投与、濾紙接触、および畑での施用の間に大きな違いが見出された。

試験管内(in vitro)研究

望ましくない(もしくは未知の)影響を排除することが困難な野外研究や半野外研究を比べると、適切に施行された実験分析では、曝露と作用の関係について因果関係を論じることができる。ハチへの農薬曝露は、ほとんどの場合、既知の用量の有効成分を食べさせて行ない、致死的ないし亜致死反応を測定する。致死性を観察することは容易だが、亜致死作用は、1つのミツバチの群の中でも発現様式(カスケード効果を含む)やその程度が大きく異なることがある。

記憶、行動、および運動への亜致死作用

Karahan et al. (2015)は、野外で現実的な用量のイミダクロプリド(0.36~7.20ng/ハチ1頭)を経口投与したミツバチで、採餌のための外出数、採餌バチの帰巢数、訪れる花の数がそれぞれ減少することを見出した。Roat et al. (2014)は、1日当たり10pgのフィプロニルを5日間投与したアフリカナイズドミツバチの脳のプロテオーム

(タンパクの総体)に変化が生じることを見出した。解毒、解糖、細胞の成長に関わるいくつかの脳のタンパク質濃度が変化することから、記憶と学習の障害が生じて寿命が短くなる可能性がある。同様に、Zaluski et al. (2015)は、アフリカナイズドミツバチを用いて、フィプロニルがハチ群の発達とハチの運動制御および行動に与える影響を研究した。成虫へ投与(半数致死量の500分の1)したハチでは活動性が低下して不活発になり、ハチ群に投与すると卵の孵化と幼虫数が減少した。

Tan et al. (2015)は、トウヨウミツバチ(*A. cerana*)の幼虫に全量0.24ngのイミダクロプリドを経口投与し、成虫の記憶と学習行動に対する影響を調査した。彼らは、投与により長期記憶に影響があったが、短期記憶と幼虫の生存には影響がなかったことを見出した。同様に、トウヨウミツバチ(*Apis cerana*)を使った過去の実験で同じ著者らは、採餌に熟練しているハチが曝露すると採餌量が減少し、捕食者を回避する能力が低下したことを見出した(Tan et al. 2014)。Wright et al. (2015)はイミダクロプリドとチアメトキサムの嗅覚記憶への影響を調べるため選択実験を行なった。彼らは低用量の急性摂取が嗅覚記憶へ悪影響を及ぼし、通常の記憶への作用よりも大きかったことを見出した。イミダクロプリド(1頭当たり11.25ng)、クロチアニジン(1頭当たり2.5ng)、チアクロプリド(1頭当たり1.25ng)を習熟した採餌バチに投与すると、帰巢の成功率と移動能力が低下した(Fischer et al. 2014)。亜致死量のイミダクロプリドを若いハチに経口投与した Mengoni Goñalons and Farina (2015)による実験でも、同様の学習と記憶への影響が見出された。彼らは、個々のハチの記憶障害と報酬への感受性の低下がハチ群の成績に影響を及ぼしたと仮説した。

Peng and Yang (2016)は、嗅覚処理と視覚処理に関わる脳のキノコ体の数が減少したことを見出した。分子レベルでは、匂い物質結合タンパク質とイミダクロプリドの相互作用がトウヨウミツバチ(*A. cerana*)について Li et al. (2015a)により研究された。彼らは、イミダクロプリドがあると、花の揮発成分と特定の匂い物質結合タンパク質との親和性が低下することを見出した。

成虫ミツバチがイミダクロプリド、ジノテフラン、クロチアニジン、チアメトキサムに亜致死的な野外での現実的な量(1頭当たり0.323-0.481ng)で24時間曝露を受けると、行動変化が生じた。ハチは、歩行が減り、身づくろいが増えた(Williamson et al. 2014)。Blanken et al. (2015)は、飛行ケージを用い、イミダクロプリド(約6ng/mlの濃度のエサを週660ml、13週間)の採餌バチの飛行能力への作用について、ハチ群へのミツバチヘギイタダニの寄生がある場合とない場合で比較した。彼らの結果によれば、ミツバチヘギイタダニによる生理学的な

ストレスとイミダクロプリドには相互作用があり、イミダクロプリドがハチの体重を減少させ、体重の減少により飛行能力の低下が生じる可能性がある。Kessler et al. (2015)による知見は、興味深いものがある。選択実験(イミダクロプリドもしくはチアメトキサムを加えたショ糖、無添加のショ糖)により得られた彼らのデータでは、ミツバチはイミダクロプリドやチアメトキサム入りの水溶液をより好むことが示唆された。食物摂取に対する影響を調べた別の研究では、チアメトキサムは、より高い濃度のショ糖に対するミツバチの反応を抑制したことが見出された(Démares et al. 2016)。Alkassab and Kirchner (2016)は、冬期のミツバチに亜致死量のクロチアニジンを経口投与し、行動的影響を調べた。15ppbの慢性曝露は長期記憶に有意に影響したことが見出された。デルタメトリンとアセタミプリドを用いThany et al. (2015)は、想起分析実験(条件づけ口吻反応)を行なった。彼らの結果によれば、アセタミプリドは、デルタメトリンと比べてより低用量で想起を阻害した。

Papach et al. (2017)は、幼虫期にチアメトキサム(1頭当たり 0.6ng)を摂取したハチは、成虫になって学習と記憶に障害が起きることを初めて証明した。ハチ群の存続は、学習と記憶が熟達することに決定的に依存する。幼虫が慢性的にこのネオニコチノイドに亜致死的な用量で曝露することにより、成虫の連帯行動に変化が生じた。同様の幼虫期曝露の学習と記憶に対する遅発効果は、イミダクロプリドなど他のネオニコチノイドについても報告がある(これらの研究はWIA1に記載されている)。

亜致死量のチアクロプリドが社会的相互作用とネットワーク構造に与える影響については、Forfert and Moritz (2017)が、働きバチの個体群を用いた実験により確立した。チアクロプリド(0.17 μg および 0.80 μg のチアクロプリドを含む 20 μl の 2.7 M ショ糖溶液)を経口投与したミツバチは、ネットワークの求心性が有意に低下した。それにもかかわらず、彼らは同じハチ群の他の複数の個体とより多くの食物を交換したため、結果的に汚染食物が希釈した。著者らは、チアクロプリドは社会的ネットワーク構造を全体的に混乱させるかもしれないが、食物のやり取りにより病原体が伝播するとすれば、群の中で病気蔓延の動力学に一定の役割を果たしているかもしれないと論じた。

フライトミル(飛行実験装置)を用いて、Tosi et al. (2017)は、飛行活動(持続時間と距離)が1回の亜致死量のチアメトキサムの投与により増加し、1-2日の慢性曝露の後には飛行活動(持続時間、距離、速度)が低下することを発見した。行動と免疫にネオニコチノイドが分子レベルでどのように影響を与えるのか調べるため、Christen et al. (2016)は、かごに入れられたミツバチに、

野外での現実的な濃度のアセタミプリド、イミダクロプリド、クロチアニジンを食べさせて、8つの遺伝子の転写制御を観察した。彼らは、記憶に関する2つの遺伝子の転写抑制と、ピテロジェニンに関わる遺伝子の転写亢進を見出した。後者は、採餌行動に影響する可能性がある。その後の追試でこの結果が確認され、さらに、アセタミプリド、クロチアニジン、イミダクロプリド、およびチアメトキサムの2成分混合物が、記憶とピテロジェニンの遺伝子転写に与える影響を調べたところ、混合物の影響は単一の物質よりも遺伝子制御に与える影響が少ないことが見出された(Christen et al. 2017)。

免疫と代謝に関する亜致死作用

ミツバチの中腸における遺伝子発現特性をみると、殺虫剤投与(イミダクロプリドもしくはフィプロニル)は解毒遺伝子には何の影響も与えないが、免疫に関する遺伝子の有意な発現抑制を引き起こすことが見出された。この結果、ネオニコチノイド系およびフェニルピラゾール系殺虫剤には慢性曝露による免疫毒性がある可能性が示された(Aufauvre et al. 2014)。同様に、この研究では、ノゼマ原虫(*N. ceranae*)とフィプロニル、ノゼマ原虫とイミダクロプリドの組み合わせは、必ずしもミツバチの死亡率に相乗効果を引き起こさないことがわかった。Brandt et al. (2016)は、イミダクロプリド、チアクロプリド、およびクロチアニジンが、野外での現実的な濃度での比較的短い時間(24時間)における曝露により、血球濃度、白血球の包圍化反応、および抗菌作用を低下させたことを見出した。チアクロプリドと病原体のノゼマ原虫と黒色女王蜂病(BQCV)ウイルスの相互作用について特に着目した Doublet et al. (2014)は、チアクロプリドが幼虫のウイルス負荷を増強し、幼虫の生存に多大な悪影響を与え、さらに成虫の死亡率に対するノゼマ原虫の作用が増悪したことを見出した。同様の Gregorc et al. (2016)によるノゼマ原虫とチアメトキサムの混合曝露実験では、相乗効果が見られなかった。ネオニコチノイド系殺虫剤とミツバチの病気に関する総説は、Sánchez-Bayo and Desneux (2015)と Sánchez-Bayo et al. (2016b)により著されている。

Badawy et al. (2015)は、4つの殺虫剤(アセタミプリド、ジノテフラン、ピメトロジン、ピリダリル)の、経口および局所投与による、解毒酵素(アセチルコリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、ポリフェノールオキシダーゼ)活性に対する影響を計測した。ジノテフランの毒性が最も強く、ピリダリルが第2位で、アセタミプリドとピメトロジンは毒性が最も弱いことを彼らは見出した。カルボキシルエステラーゼとグルタチオン-S-トランスフェラーゼは、低用量のアセタミプリド、ピメトロジン、およびピリダ

リルを解毒することができるが、ジノテフランは解毒できなかった。Böhme et al. (2017)は、野外での現実的な用量(亜致死量)の農薬を混ぜた花粉を与えて相乗効果を調べた。花粉から複数の物質に曝露することはよくあるが、研究事例は少なかったからである。彼らは、投与群では、幼虫の体重がより重く、育児バチの下咽頭腺の腺房の直径がより短いことを見出した。同様に、Renzi et al. (2016)らも、下咽頭腺を観察し、チアメトキサムの経口曝露は、腺房の縮小および頭部のタンパク質総量の低下と相関することを見出した。

チアメトキサムへの曝露は、ミツバチ個体の体温調節も変化させ、その影響は周辺気温と用量に依存した(Tosi et al. 2016)。高温(33°C)では、曝露したハチの体温が上がったが、低温(22°C)では、施用後 60-90 分に低体温になった。どちらの曝露群も、対照群と比べて曝露翌日の体温が低かった。

興味深い知見が Rittschof et al. (2015)により示されている。彼らは、アセタミプリドを免疫系への作用を特定するためのストレス因子として用い、若年期の社会的経験に基づくミツバチの攻撃的行動を調べた。彼らの結果によれば、攻撃的なハチは、攻撃的傾向が少ないハチに比べて、アセタミプリドの免疫抑制効果を受けにくかった。

生殖への亜致死作用

ミツバチに対する亜致死作用として、生殖について WIA1 では触れなかったが(Pisa et al. 2015)考慮すべき大問題であり、例えば、精子の生存能力や女王バチの交尾成功率への影響は、ハチの総数を直接的に左右する。Williams et al. (2015)は、クロチアニジンとチアメトキサムに曝露した女王バチは卵巣が肥大し、受精嚢に溜めた精子の質と量が低下することを見出した。きわめて低用量のイミダクロプリドへの曝露は、単独でも、ノゼマ原虫寄生が併存する場合でも、解毒酵素の活性を上昇させ、女王バチの生存率を低下させた(Dussaubat et al. 2016)。

半野外ないし実験室条件下で育った雄バチへのフィプロニルの経口投与により、精虫の量の減少と精虫の死亡率の上昇が見出された(Kairo et al. 2017)。このことは、女王バチがフィプロニルに曝露した雄バチの精虫を受精すると、受精嚢に蓄えられた精虫の数はより少なく成虫の生存もより少ないという、同じ著者による先行研究で示された結果を裏づけるものである(Kairo et al. 2016)。彼らは、いくつかの殺虫剤のうち、フィプロニル、イミダクロプリド、およびチアメトキサムが精子の生存率を下げることを見出した(試験管内精子実験)。同様に、雄バチへの影響は Straub et al. (2016)によっても見出された。彼らは、雄バチの寿命が短縮し精子の質が低下したこと(精虫の減少、生存率の40%低下)を報告した。新しく生まれた成虫の数と雄バチの体重は影響を受けなかつ

た。同様に他の研究でも、亜致死量のイミダクロプリド(2ppb)は、施用から7日後に精子の生存率を50%低下させた(Chaimanee et al. 2016)。

Wu-Smart and Spivak (2016)は、ミツバチの小さな群(1500-1700頭)に異なる用量のイミダクロプリド(0、10、20、50、200 ppb)をシロップに混ぜ3週間経口投与し、女王バチの生産性への影響を調べた。彼らは、曝露に関連した卵の孵化率低下と女王バチの死滅を観察した。また、働きバチの採餌行動と衛生維持行動へのマイナス効果、群の成長阻害がすべての投与群で観察された。群の規模にかかわらず、10ppbのイミダクロプリド投与群で、対照群に比べ15分間の産卵数が約50%低下した。このような知見から、化学物質曝露は、女王バチの精子嚢内の精子の質や女王バチの生殖能力に影響を与える可能性があり、その結果、ハチ群の生殖の成功と存続を脅かすと言える。

雄バチの生殖に関わる代謝に関する興味深い研究が、Wessler et al. (2016)によりなされた。下咽頭腺からのアセチルコリン分泌に対するチアクロプリドとクロチアニジンの影響に彼らは注目した。アセチルコリンは幼虫の食物とロイヤルゼリーに含まれる重要な化合物である。アセチルコリンの分泌と幼虫の食物中の含有量は、高用量の両ネオニコチノイド曝露後4週間に80%減少した。野外での現実的な用量(チアクロプリド200 ppb、クロチアニジン1-10 ppb)により、幼虫の食物中のアセチルコリンが低下し、幼虫の成長へのマイナス効果が見られた。

個体発生に関する曝露の亜致死作用

花粉、蜂蜜、もしくは蜜蝋の残留分析により、複数の殺虫剤が同時に混ざって蓄積していることがわかった(Bonmatin et al. 2015; David et al. 2016; Krupke and Long 2015; Mullin et al. 2010; Daniele et al. 2017; Giorio et al. 2017 this special issue)。しかし、農薬がミツバチの幼虫に与える亜致死作用については研究が比較的少ない。

汚染された蜂の巣で幼虫を飼育すると、幼虫の成長と羽化が遅れ、成虫の寿命が短くなることが明らかに示されている(Wu et al. 2011)。同様に、黒色女王蜂病ウイルス(BQCV)のチアクロプリドとの相加作用が、宿主の幼虫の生存についても観察されている(Doublet et al. 2014)。López et al. (2017)の最近の研究によれば、幼虫がアメリカ腐蝕病(AFB)の原因菌の *Paenibacillus larvae* とともに亜致死量のジメトエートまたはクロチアニジンに曝露されると、相乗作用が見られることがわかった。個々または複数のストレス因子に対する幼虫の細胞反応は、今まで検知できなかった農薬のハチ群の健康に対する亜致死作用を明らかにした(Giorio et al. 2017, this special issue)。

亜致死量のチアメトキサムを経口摂取したミツバチの幼虫についての Tavares et al. (2015a)の研究では、脳の

視覚野の細胞濃縮(アポトーシスで生じる細胞の変化)と早期の細胞死が見られ、さらに、用量依存的な成長速度と体長への影響が見られた。

巣箱をイミダクロプリドに曝露することにより、Yang et al. (2012)は、亜致死量のイミダクロプリドを摂取したミツバチの幼虫は成虫に変態できたが嗅覚の学習能力が低下したことを発見した。この障害は、幼虫1頭当たり0.04 ngというわずかな量で生じた。この結果から、亜致死量のイミダクロプリドを幼虫が摂取すると、成虫の働きバチが連帯する能力に影響が生じることが示された。Peng and Yang (2016)は、さらに、イミダクロプリドの亜致死量摂取がミツバチの脳の神経発達に影響を及ぼすことを、キノコ体傘部のシナプス集合の免疫ラベリングにより明らかにした。このことは嗅覚学習能力の低下と神経結合の異常を結びつけるだけでなく、ミツバチの幼虫期に、嗅覚と視覚の両方に関わる神経系領域にイミダクロプリドが障害を与えるという証拠を提供する。

幼虫期のイミダクロプリド曝露がもたらす亜致死作用の範囲を明らかにするために、Wu et al. (2017)は、新たに羽化した成虫の頭部の網羅的な遺伝子発現の変化を測定した。彼らは、複数の生理的变化がイミダクロプリドの亜致死量的曝露により生じる可能性があり、その結果、解毒、免疫、知覚処理、神経発達、代謝、ミトコンドリア、およびロイヤルゼリーの産生に影響が及びうることを見出した。

その他の授粉昆虫

野生ハチに対するネオニコチノイドの直接的な致死性

ヨーロッパに生息するハチとして約2,000種が知られているが、このうち400種が地域固有種に分類される(Nieto et al. 2014)。これらの種の個々の生物学、行動様式、および生態学はミツバチと異なっており、例えば、ある種のハチ(メンハナバチ族 *Hylaeus sp.*)は花粉を呑み込んで運ぶので、後ろ足の花粉籠で運ぶミツバチよりも曝露量が増える可能性がある。したがって、現在入手可能な19種のハチに関する限定的な毒性学的データを元に、より幅広いヨーロッパの動物相へのネオニコチノイドの影響を推定することは、相対的感受性、生態学、および行動特性の種差が大きいので困難に満ちている。Cresswell et al. (2012)が行なったマルハナバチとミツバチに対する高用量曝露の研究結果とは反対に、野生ハチはミツバチに比べてネオニコチノイドへの感受性が同程度かやや低いという最近のデータがある(Sánchez-Bayo et al. 2017)。しかし、個々のハチの種、属、および科を考慮する必要がある。分類群が異なれば、個体レベルの感受性は異なる可能性があるからである。多くのヨーロッパの野生ハチはミツバチより小型であり、そのため、

1頭当たり数ng程度の曝露量であれば、感受性がより高い可能性がある。一般的に、ミツバチのネオニコチノイドに対する感受性の評価基準を用い続けることは、野生ハチ群集のネオニコチノイドに対する直接的な感受性を計測する合理的な代替法である可能性があるが(Arena and Sgolastra 2014)、農業環境に生息する多様なハチの種に適用するには、この分野でさらなる研究が必要だ。

アジアの大部分では、セイヨウミツバチ(*Apis mellifera*)の生態的地位(ニッチ)を、セイヨウミツバチに類似するが性質の異なる姉妹種であるトウヨウミツバチ(*A. cerana*)が占めている。農業の強化と害虫駆除剤使用の著明な増加に伴い、この種のミツバチへの影響が予期されるが、これまでのところ毒性学的研究はほとんど行なわれていない。Yasuda et al. (2017)の研究は、この知識の欠落を埋めるものである。彼らは、亜種であるニホンミツバチ(*A. cerana japonica*)を使用して、一般的な害虫駆除剤の急性接触毒性の半数致死量を測定した。ネオニコチノイド系では、ジノテフランが最も毒性が強く(1頭当たり1.4ng)、続いてチアメトキサム(2.4ng)、クロチアニジン(3.4ng)、イミダクロプリド(3.6ng)、アセタミプリド(278ng)の順になった。同じ研究で、フィプロニルの半数致死量は1頭当たり2.5ngだった。著者らは、トウヨウミツバチ(*A. cerana*)は一般的に害虫駆除剤への感受性が高く、セイヨウミツバチ(*A. mellifera*)の実験結果を一般化できないことを指摘している。

Arena and Sgolastra (2014)は、野生ハチの害虫駆除剤に対する感受性のメタ分析をミツバチと比較し行なった。この研究では、6化合物群から53種類の殺虫剤に関する47の学術論文を統合し、18種のハチ(およびミツバチ)に及ぶ合計150の事例研究を解析した。著者らは、a種(セイヨウミツバチ)の致死量とs種(他のハチ)の致死量との比を感受性比(R)として算定した。ここで、 $R = LD50a/LD50s$ である。比率が1以上であれば、そのハチは当該害虫駆除剤への感受性がセイヨウミツバチより高いことになり、その逆もまた同様である。感受性比は変動幅が大きく、0.001から2085.7までの範囲にわたったが、全害虫駆除剤の中央値は0.57と算定され、セイヨウミツバチは害虫駆除剤に対して概して他のハチよりも2倍ほど感受性が高いことが示唆された。大多数(95%)の種の感受性比は10未満だった。

すべてのネオニコチノイド(アセタミプリド、チアクロプリド、チアメトキサム)に関する急性接触毒性と急性経口毒性のデータを統合した結果、9種のハチ(およびセイヨウミツバチ)に関する全部で9件の研究が見つかった。これらの研究によると、感受性比の中央値は1.045で、分析したすべての害虫駆除剤化合物群の中で最高だった。ネオニコチノイドの中でセイヨウミツバチ以外のハチ類

に対して最も毒性が強かったのは、シアノ基置換系ネオニコチノイドのアセタミプリドとチアクロプリドだった。これらの害虫駆除剤は、ミツバチに対しては、ニトロ基置換系ネオニコチノイドのイミダクロプリドやチアクロプリドよりも毒性が低いとされている。

2013年にEUはイミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサム、フィプロニルについて部分的な禁止措置を導入したが、アセタミプリドとチアクロプリドの使用については認可し続けている。禁止された化合物の急性接触毒性と急性経口毒性両方の研究を検索すると、10種のハチ(と加えてセイヨウミツバチ)に関する12件の研究が見つかった。これらの研究では、感受性比の中央値は0.957で、すべてのネオニコチノイドについて算定した値と近い値だった。セイヨウオオマルハナバチ(*Bombus terrestris*)に関する複数の研究では、一貫して低い感受性比0.005-0.914、中央値0.264が報告されている。セイヨウオオマルハナバチはヨーロッパに広く分布し、ミツバチ属以外の野生ハチへのネオニコチノイドの影響を評価する際のモデル系として一般的に使われている。この違いは体重差によるととされ、害虫駆除剤への感受性が体重と反比例的に相関するためと提案されている(Devillers et al. 2003)。しかし、この現象が常に見られるだけでなく、アルカロイドが豊富な花蜜を摂取するため種レベルの適応が起きているなど、他のメカニズムも示唆されてきた(Cresswell et al. 2012)。限られたデータしかないため、Arena and Sgolastra (2014)は、この見解の妥当性については批評できないとしており、さらなる実験が求められる。

Spurgeon et al. (2016)は、ミツバチ、マルハナバチ属のセイヨウオオマルハナバチ(*B. terrestris*)、および孤立性ハチのハキリバチ(*Osmia bicornis*)に対するクロチアニジンのさまざまな毒性指標を算定した。ミツバチに対する急性経口毒性、48時間、96時間、240時間の半数致死量は、それぞれ1頭当たり14.6、15.4、11.7 (ng)だった。セイヨウオオマルハナバチに対する換算値は、それぞれ1頭当たり26.6、35、57.4 (ng)だった。ハキリバチに対する換算値は、それぞれ1頭当たり8.4、12.4、28.0 (ng)だった。これらの知見は、セイヨウオオマルハナバチ(*B. terrestris*)がミツバチと比べて240時間内のいずれの時点でも感受性が低いというArena and Sgolastra (2014)の知見と概して一致している。

Sgolastra et al. (2017)は、クロチアニジンへの感受性比を、同じ3種のハチについて、24-96時間にわたり算定した。半数致死量が最大となったのはセイヨウミツバチとセイヨウオオマルハナバチでは24時間後、ハキリバチでは72時間後だった。これらの時点において、ハキリバチが3種のうちで最も感受性が高く、半数致死量は

1頭当たり1.17 ng、および9.47 ng/gで、セイヨウミツバチは1頭当たり1.68、および19.08 ng/g、セイヨウオオマルハナバチは1頭当たり3.12 ng、および11.90 ng/gだった。これらの結果は、Spurgeon et al.が算定した値(240時間の値を除く)、すなわち、感受性が降順でハキリバチ>セイヨウミツバチ>セイヨウオオマルハナバチであることと一致している。まとめると、これらの研究は、体が小さいほどネオニコチノイドへの感受性が高いという見地を裏づける。

Czerwinski and Sadd (2017)は、イミダクロプリド曝露がマルハナバチの免疫に有害な作用を与えることを見出した。マルハナバチ(*Bombus impatiens*)の成虫働きバチに、低用量(0.7 ppb)もしくは高用量(7 ppb)の野外での現実的な濃度のイミダクロプリドを6日間にわたりパルス投与した。その後、非病原性免疫負荷後の免疫と生存率を調べる実験を行なった。その結果、高用量のイミダクロプリド曝露は、フェノールオキシダーゼというメラニン化に関連する酵素の構成性レベルの低下をもたらした。免疫負荷後の血リンパの抗菌活性はすべての群で増加したが、非曝露群と低用量曝露群では曝露6日後もその状態が持続したが、高用量曝露群では6日未満しか持続しなかった。免疫負荷後にイミダクロプリドの曝露を受けると、対照群や、免疫負荷のみの群、もしくはイミダクロプリド曝露のみの群と比べ、生存可能性に有意な低下が見られた。免疫変調の時間的な差異、および複数の生存に関する組み合わせ効果は、食糧資源に基づくトレードオフ(二律背反)の関係が、部分的に有害な相互作用に寄与する可能性があることを示唆する。これらの知見はかなりの程度で現実の問題と関連がある。なぜなら、野外での現実的なネオニコチノイド曝露での免疫系の障害が、授粉昆虫の健康に影響を及ぼすことはあり得るし、亜致死量のネオニコチノイド曝露と病原菌という複数のストレスにさらされることは実際に頻繁にあるからである。このことはまた、ネオニコチノイドによる免疫系の障害が昆虫類に限定されるのか、それとも曝露を受けた他の非標的種にも生じるのかというより広範囲の疑問を提起する。

Baron et al. (2017)は、チアメトキサムが、春に捕獲した4種のマルハナバチ属(*Bombus terrestris*、*B. lucorum*、*B. pratorum*、*B. pascuorum*)の女王バチの卵巣の発達と摂食に与える影響の最初の証拠を示した。実験室実験で、野外曝露レベルの用量(濃度)(1.87-5.32 ppb)のチアメトキサムが及ぼす影響を調べたところ、高用量チアメトキサムの2週間の曝露により、4種中2種で摂食が減少したことが見出された。その結果から、チアメトキサムには種に特異的な、摂食阻害作用、忌避性、もしくは毒性作用があることが示唆された。高用量チアメトキサムの

曝露では、4種ともに女王バチの成熟卵の平均長が減少した。さらに、著者らは、採餌に関して種に特異的な作用があるという発見は、害虫駆除剤のリスク評価や使用に関する現行の手法や政策に対し、重大な意味合いを持つと強調している。

ハリナシミツバチ族 (Apidae: Meliponini) は熱帯地方に広く分布する真社会性のハチで、野生植物と農作物の重要な授粉昆虫である (Barbosa et al. 2015)。この多様で豊富な生物群は、生息域の喪失と農地の拡大という圧力を受けているが、それらに対する曝露や毒性学の研究はほとんど行なわれてこなかった。Lima et al. (2016) は、ハリナシミツバチへの一般的な農業ストレス因子について、総説を著した。

ネオニコチノイドもしくはフィプロニルに関する入手可能な研究のうちいくつかは、この検討された種がセイヨウミツバチと比べてある種の害虫駆除剤に対し感受性が高いこと、そしてセイヨウミツバチにおける研究結果と手順を一般化することはできないとしている。オオハリナシミツバチ (*Melipona scutellaris*) に対するイミダクロプリドの局所投与の半数致死量 (24 時間で 1 頭当たり 2.41 ng、48 時間で 1 頭当たり 1.29 ng) と経口投与の半数致死量 (24 時間で 2.01 ng/ μ L、48 時間で 0.81ng/ μ L) という値は、セイヨウミツバチの値より低い (Costa et al. 2015)。同様に、Lourenco et al. (2012) は、フィプロニルの局所投与の半数致死量 (48 時間で 1 頭当たり 0.6 ng) と経口投与の半数致死量 (48 時間で 0.011 ng/ μ L) は、ミツバチの値より低いことを見出した。Rosa et al. (2016) は、試験管内 (in vitro) 実験で、ハリナシミツバチ (*Scaptotrigona depilis*) の幼虫に野外での現実的な用量のチアメトキサム (幼虫 1 頭当たり 0.004-4.375 ng) を経口摂取させたところ、幼虫の生存率の低下を見出した。低用量のフィプロニル (1 頭当たり局所的 0.27 ng、経口 0.24 ng) は、ハリナシミツバチ (*Scaptotrigona postica*) の脳の形態に、キノコ体のアポトーシスないし壊死により影響を与えた (Jacob et al. 2015)。この作用は、ミツバチのキノコ体への作用とほぼ同等である (Roat et al. 2014)。Tomé et al. (2012) は、イミダクロプリドがハリナシミツバチ (*Melipona quadrifasciata*) のキノコ体と行動に作用することを見出した。そして、イミダクロプリドが呼吸と飛行活性を障害することを示した。Valdovinos-Núñez et al. (2009) は、3 種のハリナシミツバチ (*Melipona beecheii*, *Trigona nigra*, *Nannotrigona perilampoides*) に対する害虫駆除剤の毒性を比較し、ネオニコチノイド (イミダクロプリド、チアメトキサム、およびチアクロプリド) がペルメトリンやダイアジノンよりも毒性が強いことを見出した。

ネオニコチノイドと他の害虫駆除剤の相乗効果

Sgolastra et al. (2017) は、クロチアニジンと、エルゴス

テロール生合成阻害 (EBI) 殺菌剤であるプロピコナゾールの相互作用を、3 種のハチ、セイヨウミツバチ (*A. mellifera*)、セイヨウオオマルハナバチ (*B. terrestris*)、及びツツハナバチ (*Osmia bicornis*) で実験した。それぞれの種に、10% 致死用量のクロチアニジン (1 頭当たり 0.86、1.87、0.66 ng)、非致死用量のプロピコナゾール (1 頭当たり 7 μ g)、および 2 種類を混合したものを投与した。そして、96 時間にわたり観察してハチの死亡率を計測した。いくつかの相乗効果が記録された。セイヨウミツバチでは、2 種類を混合したものの投与初期の 2 時点 (4 時間と 24 時間) での死亡率が有意に高かった。セイヨウオオマルハナバチでは、2 種類を混合したものの投与の死亡率は、最初の 4 時間でのみ有意に高かった。しかし、ツツハナバチでは、クロチアニジンとプロピコナゾールの混合物の曝露は、すべての時点で有意に高い死亡率をもたらした。

Spurgeon et al. (2016) は、Sgolastra et al. と同様の実験を行ない、セイヨウミツバチ、セイヨウオオマルハナバチ、およびツツハナバチ (*Osmia bicornis*) に対するクロチアニジンとプロピコナゾールの影響を調べた。半数致死量を算定するため、クロチアニジンの濃度を変化させ、プロピコナゾールの濃度をゼロ、低用量、高用量に設定した。低用量は、EFSA (欧州食品安全機関) の植物保護製品パネル (EFSA 2012) が報告した環境中の濃度とし、高用量は、起こりうる最悪のシナリオを想定して低用量の 10 倍とした。死亡率は 48、96、および 240 時間にわたり計測した。セイヨウミツバチのクロチアニジンによる半数致死量は、プロピコナゾールありとなしの差は常に 2 倍以内で、高濃度プロピコナゾールで明らかな負の傾向は見られなかった。セイヨウオオマルハナバチでは、プロピコナゾールとの併用による半数致死量は、1.5 分の 1 から 2 分の 1 に減少した。ツツハナバチでは、プロピコナゾールとの併用による半数致死量は、2 分の 1 かそれ以下に減少し、プロピコナゾール濃度が増加すると減少する傾向を示した。Spurgeon et al. は、クロチアニジンとプロピコナゾールの組み合わせは、セイヨウミツバチに対し相乗効果はないが、マルハナバチとツツハナバチに対し軽度から中程度の相乗効果があると結論した。

その後の追加実験で、Thompson et al. (2014) は、プロピコナゾールとチアメトキサムの混合物を用いて、添加された殺菌剤の量がネオニコチノイドの毒性を決定する因子であることを示した。著者らは、ネオニコチノイドと殺菌剤の有意な相乗効果が出現する割合は低いのは、彼らが用いた野外での現実的な濃度の殺菌剤の用量 (1 頭当たり 161-447 ng) が、Iwasa et al. (2004) が 2004 年の実験で用いた量 (1 頭当たり 10,000 ng) と比べて低かったからだと論じている。1 頭当たり 161-447ng という値は、

英国の農作物施用基準に基づいて実際に起こりうる最悪の曝露量として算定された。イギリスでセイヨウオオマルハナバチが集めた花粉に残留する害虫駆除剤の研究で、David et al. (2016)は、DMI 殺菌剤の濃度は 84 ppb 以下だったことを見出した。一方、Sanchez-Bayo and Goka (2014)は、ミツバチが集めた花粉の分析では、プロピコナゾールの残留値は 361 ppb 以下だったと報告した。後者の濃度では、Iwasa et al. (2004)が実験で用いた値に達するためにはハチは約 28g の花粉を摂取する必要がある、それは現実的ではない。しかし、自由に飛行するハチに関して、野外で現実的な殺菌剤曝露率を示すデータは欠如している。

総合的に言えば、これらの研究は、ネオニコチノイドには、殺菌剤と相乗効果があり、ハチの致死率を上昇させようとする立場を支持する。しかし、ネオニコチノイドと殺菌剤の両方の用量率、曝露時間、ネオニコチノイドと殺菌剤の化合物群、および曝露後の経過時間のすべては、この相関に影響する重要な説明要因である。実験室研究で用いた殺菌剤の濃度が、相乗的な致死性を決定する最も重要な因子であると思われる。殺菌剤は、ハチに対して安全という仮定の下で、通常、花を付ける農作物の開花期に散布される。自由に飛行するハチが殺菌剤に慢性曝露する現実的なレベルを特定し、ネオニコチノイドと殺菌剤の相乗作用がハチの個体数に与える影響を評価するために、この分野のさらなる研究が必要だ。

これまでの研究は、害虫駆除剤 2 種の組み合わせの相互作用のみを調べていた。今まで試されてきた実験手順よりも雑多な害虫駆除剤の混合物に、ハチや農地に生息するその他の非標的生物が曝されていることは明らかだ (David et al. 2016; Giorio et al. 2017 this special issue)。科学者や規制当局者が取り組むべき課題は、ネオニコチノイド、フィプロニル、およびその他の化学物質などからなる雑多な混合物への慢性曝露が、自然のストレス因子(感染病原体、寄生物)や異常な非生物学的状況がある場合やない場合に、どのように野生生物に影響を与えるかを理解することである。

ネオニコチノイドの野生ハチに対する集団レベルの影響

ネオニコチノイドの野生ハチに対する集団レベルの影響は、2014 年の時点では、何も知られていなかった。管理され家畜化された種としてのミツバチの集団の推移データは入手できたけれども、野生ハチについては皆無だった。ある研究はネオニコチノイドが野生ハチ集団に与える影響を調べることを試みた。Woodcock et al. (2016)は、イギリスで 10×10 km のグリッド単位の野生ハチの集団の統合データを用いた。この統合データは、アマチュアおよびプロの昆虫学者によるハチの発見記録を集約したもので、恐らく、現在入手可能な最も正確なハチの

全国的な分布データベースである。62 種の野生ハチを選択し、それらの地理的な距離と持続性を 1994-2011 年の 18 年間にわたって算出した。ネオニコチノイドで処理されたアブラナ種子がイギリスで初めて使われたのは 2002 年だった。そこで、著者らは、空間的・時間的に明確なアブラナ栽培地の情報と、そのうちネオニコチノイド処理された作物の地域を算定した。62 種のハチを、アブラナ畑で採餌する群(n=34)と採餌しない群(n=28)の 2 つの群に分類した。そして、この期間にわたる種の存続を、推定されるネオニコチノイド曝露と比較した。18 年間にわたり、野生ハチの存続は、採餌群、非採餌群ともに、ネオニコチノイド曝露と有意に負の相関があり、アブラナで採餌する群では、その影響は 3 倍大きかった。全体として、ハチ種は、アブラナの種子粉衣使用量からネオニコチノイド曝露が高いと推定できる地域で消滅する可能性が高いこと、そして、この傾向はアブラナ畑で採餌する種においていっそう高いことが示唆された。さらなる取り組みが必要ではあるとはいえ、これは大規模な相関研究であり、1 つの国の規模でネオニコチノイド曝露レベルとハチ群集の存続性との間に関連があることを示唆する。

Rundlöf et al. (2015)は、クロチアニジン処理アブラナの野生ハチに対する影響について大規模な野外試験を行なった。スウェーデン南部で、16 地点の互いに 4 km 以上離れたアブラナ畑を選び、景観構成がよく似た 2 地点を 1 組にした。それぞれの組で、無作為に選択した片方に 10 g/kg のクロチアニジン処理アブラナの種子をまき、もう片方には無処理の種子をまいた。孤立性ハチのツツハナバチ(*O. bicornis*)の繭 27 体(雄 15 体、雌 12 体)をアブラナの開花開始日 1 週間前に畑周辺の外側に配置し、セイヨウオオマルハナバチ(*B. terrestris*)の 6 群をアブラナの開花開始日に、畑に沿って設置した。処理種子アブラナ畑に隣接して配置したツツハナバチは、営巣行動が見られず、巣房の建設が始まらなかった。非処理アブラナ畑に隣接して配置したツツハナバチでは、8 地点のうち 6 地点で営巣行動が観察された。処理種子アブラナ畑に隣接して配置したマルハナバチでは、ハチ群の成長率と繁殖成績が低下した。7 月 7 日から 8 月 5 日にかけてそれぞれの群れに新女王が誕生し始めた時点で、マルハナバチの群を集めて冷凍した。女王バチの数と存在する働きバチ/雄バチの繭の数を数えた。冷凍した時点において、処理種子アブラナ畑に隣接して配置したハチ群では、女王バチの数と存在する働きバチ/雄の繭の数がともに有意に少なかった。

Sterk et al. (2016)は、Rundlöf et al.と同様の野外実験を行なった。ドイツ北部で、2ヶ所の 65 km²の広さの冬まきアブラナを含む顕花作物のみの畑を選んだ。一方に

は、Rundlöf et al.の実験と同じく 10 g/kg のクロチアニジンで処理したアブラナ種子を用いた。他方は、未処理の対照群とした。それぞれの場所に、セイヨウオオマルハナバチの群を 6ヶ所に設置した。ハチ群は、アブラナ畑に近接する場所に、開花期の 4月-6月に設置した。このあと、ハチ群を自然保護区に移動させた。ハチ群の重量の増加率、働きバチの発生数、新女王の発生数から測った繁殖成績などに違いは見られなかった。

同一のネオニコチノイドで粉衣した種子を使った後者の野外実験で、著しく異なる結果が得られたのは興味深い。主な違いは、Rundlöf et al.は春まきのアブラナを使用し、Sterk et al.は冬まきのアブラナを使用したことだ。播種から開花のピークまでの期間は、冬まきのアブラナ(8月半ばから5月)のほうが春まきのアブラナ(4,5月から6月半ば)よりはるかに長い。実際、冬まきのアブラナでは、ネオニコチノイドを分解するための時間がより長く、ネオニコチノイドが土壌と水に浸出する時間があるため、有効成分が作物に取り込まれる分量が減少する。実際に、Rundlöf et al.の実験におけるクロチアニジンの平均濃度は、ミツバチの花粉で 13.9 ppb、マルハナバチの花粉で 5.4 ppb、ミツバチの花蜜では 10.3 ppb だったが、ドイツの実験での値は、ミツバチの花粉で 0.50-0.97 ppb、マルハナバチの花粉で 0.88 ppb、ミツバチの花蜜で 0.68-0.77ppb だった(Rolke et al. 2016)。このような殺虫剤のミツバチへの曝露の差異(後者の実験では花粉で 14-27分の1、花蜜では 13-15分の1)により、群の成長や雌と雄の出生個体数の違いを説明することができる。なぜなら、ハチの食物中のクロチアニジン濃度が 1 ppb 以下では、計測可能な影響が生じないことが予期されるからである(Piironen et al. 2016)。このほかの差異として、Sterk et al. (2016)の実験では、アブラナの開花期終了後に、ハチ群が森や湖やヒースの生えた原野がある自然保護区に移動させられたことがある。この自然保護区の採餌可能な地域の質は、従来型の農地よりも高品質かつ高収量が期待され、このような環境のマルハナバチの群は、開花期終了後のアブラナ畑で採餌を継続しないと考えられる。さらに、Sterk et al.の実験計画の大きな問題点は、Rundlöf et al.が 8ヶ所の施用地域と 8ヶ所の対象地域を用いた実験と対照的に、施用エリアと対照エリアが 1ヶ所ずつしか設定されておらず、用地単位での反復(同一の条件下で実験を複数回行うこと)が行なわれなかったことである。実験計画におけるこれらの違いのすべてが、リスク評価において影響を受ける可能性があるすべての種に関する疑問に答えられるように、単一の実験計画を編み出すことの難しさを明示している。また、Rundlöf et al. (2015)と Sterk et al. (2016)の結果の違いを考慮すると、得られるデータの質により実験計画を評価することの重

要性を明示している。

管理された条件下で孤立性ハチの生殖成功率に対する影響を調べた研究は、1件だけ入手することができた。Sandrock et al. (2014a)は、植物の茎に営巣するツツハナバチ(*Osmia bicornis*)の集団を実験室内で確立した。ハチには、無処理の花粉に加えて、2.87 ppb のチアメトキサムと 0.45 ppb のクロチアニジンを添加したシヨ糖水溶液が与えられた。ネオニコチノイドの雌の成虫の寿命と体重に対する影響は見られなかった。しかし、曝露を受けたハチは、実験経過中に完成させた巣の数が 22%少なかった。曝露したハチが完成させた巣は、巣房の総数が 43.7%少なく、そして、幼虫の相対死亡率は有意に高く、曝露群と対照群の死亡率はそれぞれ 15%と 8.5%であった。総合的に言うと、慢性のネオニコチノイド曝露により、1つの巣当たりで発生する幼虫の数が有意に減少し、曝露したハチの群では、幼虫の発生が 47.7%少なかった。これらの結果から、このような低レベルの野外での現実的なネオニコチノイド曝露(3.5 ppb 未満)は、成虫の死亡率を上げることはないが、巣作りを完遂する能力や幼虫を供給する能力に対し亜致死影響を与えることを示唆している。

マルハナバチのハチ群レベルでの影響

Laycock et al. (2014)は、4頭のセイヨウオオマルハナバチ(*B. terrestris*)の働きバチからなる小さな群(マイクロコロニー)に、最高 98 ppb の複数の濃度のチアメトキサムを添加したシヨ糖溶液を与えた。花粉には何も添加しなかった。働きバチの死亡率は最高濃度の 98 ppb でのみ増大した。シヨ糖溶液の消費量は 39 ppb、98 ppb の濃度において有意に低下した。働きバチの産生不全は 39 ppb、98 ppb でのみ有意に増大し、0 ppb から 16 ppb の間の低濃度では有意差は見られなかった。

Scholer and Krischik (2014)は、温室内の女王バチがいるマルハナバチの群に、0、10、20、50、100 ppb の濃度でイミダクロプリドを添加した糖蜜とクロチアニジンを添加した糖蜜を 11 週間にわたり投与した。女王の死亡率は、クロチアニジンおよびイミダクロプリドの 50 ppb と 100 ppb の添加で 6 週間後に有意に増加し、20 ppb では 11 週間後に有意に増加した。驚いたことに、働きバチの数や新女王の産生に有意な影響は見られなかったが、これは部分的には、すべての処理にわたって新女王の産生が少なかったからである(群当たり平均 4 頭)。10 ppb 以上のイミダクロプリド処理したハチ群および 20 ppb 以上のクロチアニジン処理したハチ群では、実験期間中の重量増加が有意に少なかった。

Cutler and Scott-Dupree (2014)は、カナダのオンタリオ州で、マルハナバチ(*Bombus impatiens*)の群を花粉が飛散する期間中にトウモロコシ畑に隣接して設置した。

4地区のネオニコチノイドを施用した慣行農法の畑と、4地区の不施用の有機農法の畑を使用した。ハチ群は、花粉飛散の初日にそれぞれの畑に隣接して設置された。ハチ群は、5-6日間それぞれの畑に隣接して置かれ、その後、半自然環境の生息地に移動させ30-35日間過ごさせ、その後に冷凍された。殺虫剤を施用したトウモロコシ畑に隣接させたハチ群では、有機の畑に隣接させた群と比較して働きバチの産出率が有意に少なかった。その他の評価基準(群の重量、貯蔵した花粉と蜜、幼蛆の巣房、働きバチの体重、雄バチと女王バチの数、および体重)では有意差はなかった。しかし、マルハナバチが集めた花粉のうちトウモロコシ畑由来のものは1%以下で、集めた花粉に残留していたネオニコチノイドは、施用した畑の近くで採餌したハチで非常に低く(平均0.4 ppb)、有機の畑の近くで採餌したハチでは常に検出下限値(0.1 ppb)未満だった。マルハナバチがトウモロコシ花粉をほとんど集めないことは既知であるため、この研究の妥当性は明確ではない。

同様に、イギリス食品環境研究庁(FERA, 2013)は、セイヨウオオマルハナバチの群を、クロチアニジンまたはイミダクロプリドのいずれかを施用、あるいは非施用対照に分け、各アブラナ畑に、隣接設置して野外実験を行った。ハチ群は、アブラナ開花期の6-7週間、自由に採餌させ、その後農地ではない場所に移動させてハチ群の発展を継続させた。当初の目的は、ハチ群の成長と発展をこれら3種の処置の間で比較し、ハチ群に蓄えた食料のネオニコチノイド濃度との関連を比較することだった。しかし、数多くの方法上の難点、すなわち設置の日付や最初の群の大きさのばらつき、場所レベルでの反復がないこと、対照群が実験中にネオニコチノイド残留物で汚染されたことから、この研究は批判されている。この実験は、結局、査読付き科学雑誌に掲載されなかったが、マルハナバチのハチ群の成功とネオニコチノイドの間に明らかな相関はなかったと結論した。

Goulson (2015)は、その後、線形モデルを使ってFERAの実験データを再解析し、元の研究では外れ値として排除されていた2つのハチ群のデータを、統計学的な外れ値の定義に合致しないととして解析対象に含めた。この再解析によれば、花蜜中のクロチアニジン濃度(0-0.28 ppb)と花粉中のチアメトキサム濃度(0-1.6 ppb)は、ハチ群の重量の増加と新女王の産出数に有意な負の影響を与えていた。これと非常によく似た知見が、最近のWoodcock et al. (2017)による大規模な野外試験で示された。彼らは、イギリス、ドイツ、ハンガリーで、セイヨウオオマルハナバチの群を、クロチアニジン処理またはチアメトキサム処理するか、非処理対照のアブラナ畑に曝露させた。ハチ群の貯蔵食料中における総ネオニコチノイドレベルは

0-8 ppb の範囲で、ハチ群の繁殖成績に対する負の予測因子だった。

ネオニコチノイドとハチに関する研究のほとんどは、EUで暫定使用禁止中の3つの化合物について行なわれている。チアクロプリドは急性半数致死量がより高くハチへの危険性がより少ないと見なされている。そのため、開花間近の作物や樹木に散布されることがあり、種子粉衣に使われるネオニコチノイドより多量の曝露がハチに起きる可能性がある。Ellis et al. (2017)は、セイヨウオオマルハナバチの群を、開花期にチアクロプリドを通常の農作業として散布するラズベリー畑に隣接して設置し、非散布ラズベリー畑に隣接して設置された対照群と比較した。曝露した群は対照群に比べ、より死亡が増え、成長がより遅くなり、生殖率が46%低下した。この実験は、チアクロプリドがハチに安全であると見なすべきではない強力な根拠を示す。

2014年以降に行なわれた研究で、いくつかの重点領域での知見が進展している。実験室研究では、ネオニコチノイドがマルハナバチの繁殖成績に対して、概ね高濃度でマイナス効果が生じることが繰り返し示されており、繁殖成績に関する亜致死作用が検出された最低濃度は10 ppbである。マルハナバチを使った野外実験では、ネオニコチノイド処理された顕花植物の農作物は、曝露レベル依存的に、ハチ群の成長と繁殖成績に有意な負の効果を生じ、各研究における検出された残留のばらつきは、播種から開花日までの日数や非汚染地域での採餌可能性により説明が可能である。孤立性ハチへの影響の解明は、Sandrock et al. (2014a)の知見により進歩した。彼らは、野外での現実的濃度の3.5ppbで、孤立性ハチの繁殖成績に潜在的な影響が生じることが示した。このような現実的な条件下で行なわれた野外実験は、Rundlöf et al. (2015)とWoodcock et al. (2017)による2件に限られているが、ネオニコチノイド施用地で営巣行動が見られなかったことが示された。

Feltham et al. (2014)は、セイヨウオオマルハナバチの群に、イミダクロプリドを、シヨ糖溶液に0.7ppb、花粉に6ppb添加して、2週間曝露させた。その後、ハチ群をスコットランドの市街地域の屋外に設置した。そして、それぞれの巣の採餌働きバチをその後4週間にわたり観察した。花蜜採集に費やされた時間の長さや集めた花蜜の量は、処理群と対照群の働きバチで、有意な差はなかった。しかし、処理群の働きバチが採集する花粉の量は有意に少なく、1時間当たりでハチ群に持ち帰る量は31%少なかった。処理群の働きバチでは花粉採集の頻度も低く、花粉の採餌バウト(バウトとは連続する動作の一連のまとまりを示す)は対照群の65%に比べて41%と、24%減少した。

Gill と Raine (2014)は、セイヨウオオマルハナバチの群を、10 ppb のイミダクロプリドを添加したシヨ糖溶液に曝露させ、野外で自由に採餌させる実験を行なった。ハチ群と個々のマルハナバチの働きバチについて4週間にわたり研究した。同じ著者らによる過去の実験結果 (Gill et al. 2012)と同様に、イミダクロプリドを処置した働きバチは、4週間の実験期間中、有意に頻繁に採餌のために外出し始めた。著者らは、これは、最初の1週間は個体レベルの急性反応(ネオニコチノイドが神経に部分的作動剤として作用し、採餌欲が亢進した)により引き起こされ、その後の試験期間はハチ群レベルの慢性反応により引き起こされ、施用された群で花粉採集に従事する働きバチの割合が増えた可能性が高いことを示唆している。花粉採集の効率は、施用された群の働きバチでは、時間経過とともに低下し、4週目に採集花粉重量が最小になり、イミダクロプリドの花粉採集能力に対する慢性影響が示唆された。これは個々の働きバチの行動の劣化が原因なのか、新しく発生した働きバチがより長時間曝露したためなのかは明らかではない。Stanley et al. (2015a)は、セイヨウオオマルハナバチの群に、2.4 もしくは 10 ppb のチアメトキサムを添加したシヨ糖溶液を13日間にわたり投与した。その後、出入りを管理可能なケージ内にハチ群を移動し、2種のリンゴの花から自由に採餌できるようにした。10 ppb 曝露の群のハチは、対照群のハチに比べて、採餌に費やす時間が長く、訪れる花の数が少なく、採餌飛行で持ち帰る花粉の量が少なかった。

同様に、Stanley and Raine (2016)は、セイヨウオオマルハナバチに、10ppb のチアメトキサムを添加したシヨ糖溶液を、9日~10日間にわたり投与した。その後、ハチ群を移動して、2種のミヤコグサ(*Lotus corniculatus*)と1種のシロツメグサ(*Trifolium repens*)から採餌できるようにした。曝露した働きバチは、対照群に比べて、有意に花粉の採餌行動が多かった。一方、対照群の働きバチは、より少ない回数で花を訪れた後に効率的に採餌することを学習した。

Arce et al. (2016)は、セイヨウオオマルハナバチの巣を、公園用地(樹木や緑地が多い場所)の地域に設置し、5週間、5 ppb のクロチアニジンを添加したシヨ糖溶液を与えた。シヨ糖溶液の投与量は、実験期間におけるハチ群の通常の消費量として見積もられた量の半分とした。花粉は投与せず、したがって、働きバチは、シヨ糖溶液では足りない分の餌を花蜜で補わざるを得ないことになった。先行研究とは対照的に、採餌行動と花粉採集活動のパターンにわずかな変化が認められたのみだった。ハチ群の重量の増加と幼蛆の個体数について明確な違いはなかった。しかし、実験終了までに、施用された群の働きバチ、雄バチ、および雌バチの数は対照群よりも少なくなった。

Switzer and Combes (2016)は、イミダクロプリド急性経口摂取のマルハナバチ(*Bombus impatiens*)の超音波処理行動に対する影響を研究した。超音波処理は、マルハナバチが花にとまって雄しべの葯を振動させる行為で、花粉を振り落とすための行動である。マルハナバチの働きバチに、0、0.0515、0.515、もしくは5.15 ng の用量のイミダクロプリドを10 μ L のシヨ糖溶液に添加して投与した。濃度は、それぞれ0、5.15、51.5、もしくは515 μ g/L(ppb)に相当し、最大値はミツバチの急性半数致死量の139%に相当するが、マルハナバチは一般的にミツバチよりも感受性が低いことから、マルハナバチへの代用値としては控えめな値である。ハチは、その後、トマト(*Solanum lycopersicum*)の木から給餌できるようにして、超音波処理行動を観察した。最低用量の5.15 μ g/L イミダクロプリドでは、羽ばたきの頻度、超音波処理行動の頻度、もしくは長さに対する影響は見られなかった。より高用量では、ハチは、イミダクロプリド摂取後に採餌行動をほとんど再開しなかったため、分析はできなかった。この実験で用いたネオニコチノイドの濃度とサンプルサイズの問題により、50 μ g/L 以上の曝露レベルでマルハナバチの花粉採餌行動が阻害されるという以外の結論を得ることはむずかしい。

総合的に言うと、これらの実験は、0.7-10ppb の濃度のネオニコチノイドを含有する花蜜からの曝露は、個体レベルとハチ群レベルで、マルハナバチの花粉を採集する能力に対する亜致死作用をもたらす可能性があることを示唆している。この花粉の不足、およびその結果である食料ストレスは、働きバチの死亡率上昇という直接的な原因がなくても、ハチ群の成長率と生殖虫の生産が低下することを説明するためのメカニズムとして妥当である。10 ppb の濃度は、マルハナバチが野外で経験する可能性のある上限値に当たる。現代の農業環境では、ネオニコチノイドに曝露した野生のマルハナバチは、花粉を採集する能力の低下に見舞われ、その結果、繁殖成績に影響が生じている可能性がある

その他の無脊椎動物へのネオニコチノイドとフィプロロニルの影響

標的種への影響

フィプロロニルは、試験管内実験でショウジョウバエ(*Drosophila*)のS2細胞のアポトーシス(細胞の自然死)を誘導した(Zhang et al. 2015)。この副作用はカスパーゼ依存性ミトコンドリア経路を介して生じ、ミトコンドリア膜電位差の低下と活性酸素種の増加と同時に起きているようである。別の研究者らは、キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)の翅細胞で腫瘍の頻度が有意に増加したことを示した。これは、この殺虫剤がミバエ

の体細胞に変異原性と発がん性を引き起こすことを示唆している(de Morais et al. 2016a)。

キイロショウジョウバエの野生種は、イミダクロプリドに対する耐性がかなり高く、雌雄ともに急性半数致死量が 1304 μM 以上(333.8ppm 以上)である(Charpentier et al. 2014)。しかし、同じ研究では、イミダクロプリドに8日間にわたり慢性的に曝露されたキイロショウジョウバエは、雌の27%が3.91 nMで死亡し、雄の28%が39.1 nMで死亡した。後者の値は、慢性半数致死濃度の18 μM (雌)と45 μM (雄)と比べると、数桁低い値であった。その上、0.1-1ppbの範囲の低い濃度で、有意な亜致死作用が交尾行動と繁殖力において観察された(交尾行動:両性とも0.391 nM、繁殖力:3.91 nM曝露の雌)。

亜致死量のイミダクロプリド曝露により、モモアカアブラムシ(*Myzus persicae*)の繁殖が亢進することが過去に報告されている(Yu et al. 2010)。このホルミシス的な作用は、標的害虫を防除する殺虫剤の効用を覆すもので、これは曝露中に生じる複雑な遺伝子発現の促進と抑制の複雑な様式に関連するらしい(訳者注:ホルミシスとは、ある物質が高用量では有害であるが、低用量では逆に有益な作用を果たす現象)。最近の研究では、このような影響が第二世代に引き継がれ、低用量の殺虫剤への順応性が生じていることが示唆されている(Ayyanath et al. 2014)。また、他の研究では、ダイズアブラムシ(*Aphis glycines*)に亜致死量のイミダクロプリド(0.05 mg/L)を投与すると、対照群と比べ繁殖率が有意に高かったことが示された(Qu et al. 2015)。しかし、それと異なる亜致死量(0.1、0.2 mg/L)を投与すると、幼生の成長が遅滞して繁殖期が短くなり、成虫の寿命と繁殖力が減少した。このことから、ホルミシス反応の閾値はかなり低いことが示唆される。同様に、繁殖の亢進効果は、雄のカメムシ(*Euschistus heros*)のイミダクロプリドへの曝露でも観察されているが、雌の曝露では観察されていない(Haddi et al. 2016)。

ピレスロイド(b-シフルトリン)とネオニコチノイド(イミダクロプリド)の混合製剤は、トコジラミ(*Cimex lectularius*)の行動に関する亜致死作用をもたらし、例えば、運動低下、採餌低下、宿主発見の阻害があり、これらがトコジラミの拡散を抑制することにより優れた防除効果をもたらしている(Crawley et al. 2016)。しかし、北米のいくつかの市では、トコジラミは、すでに少なくとも4種のネオニコチノイド(アセタミプリド、ジノテフラン、イミダクロプリド、およびチアメトキサム)に対する耐性を獲得している(Romero and Anderson 2016)。

3種のネオニコチノイド(アセタミプリド、イミダクロプリド、およびチアメトキサム)のシロアリ(*Psammotermes hypostoma*; Isoptera)に対する有効性がAhmed et al. (2015)

により検討され、効果の持続は、いずれも60日以下であることが示された。Dembilio et al. (2015)も別の研究で、ヤシのヤシオオオサゾウムシ(*Rhynchophorus ferrugineus*; Coleoptera)防除のためイミダクロプリドを樹冠散布または葉柄注入して、その効果の持続を調べた。完全防除(100%)が達成されたのは4-10 mLを葉柄注入した45日後で、1本当たり有効成分2gに相当する。散布施用では葉柄注入よりも多くの量が必要で、殺虫剤が葉から周辺環境に流失するため効率が低い。ブラジルで、ユーカリのシロアリ防除にフィプロニル(0.4%)を苗に浸潤させて処理したところ、防除効果は56日間にわたり持続した(dos Santos et al. 2016)。施用区画と非施用区画との間でシロアリの多様性を比較したところ、多様性に有意差はなかったけれども、施用区画は生物種数が少ない傾向があった(Silva et al. 2016)。著者らは、「[フィプロニルの]効果は栽培地自体の影響に紛れてしまった」と述べた。そして、その理由として、この木の栽培地は、施用でも非施用でも、自然のサバンナ森林や天然生林(人手によって生育を補助される天然林)と比較して、シロアリの多様性が著しく低いことを挙げた。

日本では、外来種であるアルゼンチンアリ(*Linepithema humile*)の拡大を抑えるために、フィプロニル入り誘引剤が使用されている。この種の主なスーパーコロニー(訳者注:広範囲にわたり相互に協力的な無数の巣の集合)は、この殺虫剤に対して極めて感受性が高い可能性があるけれども、その施用によりその他の在来アリ集団のすべても同様に被害を受ける。フィプロニル誘引剤は、したがって、在来の節足動物の生物多様性に著しい悪影響を及ぼす可能性がある(Hayasaka et al. 2015)。実験室試験では、750 ppbのチアメトキサムを含む水性ゲルでは3日間に採餌アリの50%が殺され、一方、1,500、750 ppbの誘引剤では8日間以内に働きアリと女王アリの死亡率が100%となった。Rust et al. (2015)によれば、これらの濃度は、大量のアリが蔓延する地域で防除に必要とされている濃度よりも低かった。亜致死濃度では、イミダクロプリドがヒアリ(*Solenopsis invicta*)に及ぼす影響は、その使用濃度により異なる可能性がある。例えば、ショ糖溶液中0.01 ng/Lの濃度では、アリが誘引されたり穴掘り行動が活発化するが、その一方、0.25 ng/L以上の濃度では、飲水量、穴掘り行動、および採餌行動を抑制する(Wang et al. 2015e)。後者の濃度では、新たに交尾した女王が幼蛆を世話することが少なくなり、さらに、幼虫の孵化が有意に遅れて、蛹や働きアリの成虫が発生しなくなった(Wang et al. 2015d)。

チヨウハの影響

Mulé et al. (2017)は、4種の一般的なチヨウ(シジミチヨウ科 *Lycaenidae*、タテハチヨウ科 *Nymphalidae*、セセ

リチョウ科 *Hesperiidae*、およびアゲハチョウ科 *Papilionidae*に対する化学殺虫剤の影響のシステムティック・レビューを著した。ネオニコチノイド(イミダクロプリド)のチョウ(オオカバマダラ *Danaus plexippus*、ヒメアカタテハ *Vanessa cardui*)に対する影響を調べた研究は1件(Krischik et al., 2015)しかなく、データには大きな欠落がある。このシステムティック・レビューでは、実験したあらゆる殺虫剤(ジクロルボス、イミダクロプリド、マラチオン、ナレド、ペルメトリン、およびレスメトリン)の使用は、最も一般的なチョウ類に対して、生存率の低下、採餌の中断、産卵行動の変化など、複数のマイナス効果を及ぼすと結論している。

天敵への作用

授粉昆虫の調査と比較すると、ネオニコチノイドとフィプロニルの、その他の節足動物への毒性や集団への悪影響に関する研究は、この2年間でわずかし公表されていない。この分野での調査は、生物的防除や総合的病虫害管理(IPM)に使われる益虫に限定されており、これらの化学物質の既知のマイナス効果に基づいている(Pisa et al. 2015)。先行研究が主にイミダクロプリドに焦点を当てていたのに対し、最近の研究は新規に開発された化合物に集中している(Giorio et al. 2017, this special issue)。

捕食者

ネオニコチノイドとフィプロニルの害虫防除への有効性と、有益な捕食者に与えるマイナス効果とは直接的に相関する。両者の効果は、害虫と捕食者に対する毒性と、曝露する植物(施用、もしくは不施用)中の残留濃度に依存する。種子処理した綿花からの数種類のネオニコチノイドの摂取は、それらの水溶性により異なり、ニテンピラム、ジノテフラン、およびチアメトキサムは、植物組織中の残留濃度が最も高く、土壌中の残留濃度は最も低いことが示されてきた(Zhang et al. 2016b)。その結果、これら3種の化合物は、綿花につくワタアブラムシ(*Aphis gossypii*)に対し、他の4種のネオニコチノイドより高い効果をもつ。しかし、7種のネオニコチノイドの土壌中の残留物は、7種すべてが土壌動物相に有意な減少($p < 0.05$)をもたらし、とくにハナアブ(*Diptera: Syrphidae*)の幼虫に対して顕著であった。葉面散布には種子処理と同様の効果があったが、土壌中の幼虫への影響は有意ではなかった(Zhang et al. 2016b)。この研究の著者らは、上記ネオニコチノイド3種によりアブラムシが効率的に防除されることを認めたが、その一方、益虫の幼虫、および花蜜を餌とする種、例えばテントウムシ類や雑食性の捕食寄生者などが減少することにより生じ

る長期的なマイナス効果があることを警告している。別の研究では、種子処理したイミダクロプリドとクロチアニジンは、冬まきコムギの益虫(テントウムシ、ハナアブ、捕食寄生者)に対し有意な悪影響がないだけでなく、両者の浸透性処理により200日間にわたり植物中に残留するにもかかわらずクモの数が増えることが示唆された(Zhang et al. 2016a)。後者の野外実験は、中国の北部で冬期に行なわれ、10月に苗を植えて6月に収穫するまで、土壌中の幼虫は不活発もしくは休眠中であつたので、マイナス効果がなかった。テントウムシ科の甲虫の幼虫にネオニコチノイドが高い毒性を示した夏まきの結果とは対照的である(Lucas et al. 2004)。

農作物害虫の天敵への影響の変動性は、有効成分および補助剤の固有の毒性と、作物への施用回数に依存する。すなわち、チアメトキサムを推奨用量(3 g/kg)で種子処理した綿花では、オオヨコバイの天敵の個体数が概ね35%減少し、とりわけヒメクサカゲロウ属 *Chrysoperla sp.*、ヒメハナカメムシ属 *Orius sp.*、およびクモ類が減少し、一方、イミダクロプリド(5 g/kg)で種子処理した綿花では、同じ種の有意な減少は見られなかった(< 10%)(Saeed et al. 2016)。サウスタゴタでチアメトキサムとイミダクロプリドの種子処理のカメムシに対する効果を、種子処理のみと β -シフルトリンの葉面散布との併用で比較した。ところが、1つの地区では施用の種類にかかわらずスリップス(アザミウマ、Thysanoptera)の数が増加し、この効果は天敵となる主な捕食者のいくつかの分類群の減少と有意に相関した(Regan et al. 2017)。

Coleomegilla maculata や *Hippodamia Convergens* のような雑食性甲虫のテントウムシは、時にヒマワリの花蜜を餌にすることがある。シルバーリーフコナジラミ(*Bemisia tabaci*)を防除するクロツヤテントウ(*Serangium japonicum*)について、チアメトキサムに曝露される3つの経路が試験された。クロツヤテントウによる捕食は浸透性曝露の条件下で最大となり、葉面残留物との接触で最小となり、致死毒性と同様のパターンを示した(Yao et al. 2015)。同様に、テントウムシ *Eriopis connexa* にアセタミプリドを水溶施用する際の最大推奨用量(200 mg/L)で経口曝露させると15日間で成虫の90%が死滅した。一方、ペトリ皿で推奨用量の半量(100 mg/L)を摂取させた幼虫の生存率は最大でも15%低下したのみだった。しかし、羽化後成虫の83%に奇形が見られた(Fogel et al. 2016)。濾紙に残留したイミダクロプリドとチアメトキサムは、捕食性甲虫である *Cycloneda sanguinea* と *Chauliognathus flavipes*、および捕食性昆虫であるハナカメムシ(*Orius insidiosus*)に対して忌避作用があるようだが(Fernandes et al. 2016)、100 ppmのイミダクロプリドを葉面散布したトマトの葉と苗木には残効性があり、施

用後 1 ヶ月後のメクラカメムシの変種である *Macrolophus basicornis* の死亡率は 62% だった (Wanumen et al. 2016a)。ナナホシテントウ (*Coccinella septempunctata*) 成虫の寿命は、イミダクロプリドの亜致死量 (4.8 ppm) の葉面散布により 24-28% 短縮し、さらに、繁殖力は 53-56% 減少し、産卵期が有意に短くなった。さらに、F1 世代の繁殖力もかなり減少した (Xiao et al. 2016)。インドで、オクラに対するイミダクロプリドの推奨表示用量 (21-24.5g/ha) の葉面散布により、最初の 2 週間でクモ類とテントウムシ甲虫類の個体数が有意に減少した。しかし、著者らは、殺虫剤は天敵に安全だと結論した。なぜならば、それらの個体数がしばらくして回復したからである (Karthik et al. 2015)。

残念ながら、温室や苗床や都市景観における樹木への施用量は、農作物への施用量よりはるかに多い。イミダクロプリドをトウワタ (*Asclepias curassavica*) の鉢に 300 mg/L 施用すると、1 回投与後の花の濃度は 6 ppm と非常に高く、7 ヶ月後に 2 回目を投与すると 21 ppm となった。その結果、苗床の花の花粉中のイミダクロプリドの濃度は、種子処理したセイヨウアブラナの典型的な残留濃度 (7.6 ppb) よりも 793-1368 倍も高かった。このような残留濃度により、3 種のテントウムシ甲虫では 12 日後に死亡率が有意に高くなり、テントウムシの一種 *Coleomegilla maculata* では 50-65%、ナミテントウ (*Harmonia axyridis*) では 25-50%、およびテントウムシの一種 *Hippodamia convergens* では 30-50% となり、ナナホシテントウでは 10-15% とやや低かった。この苗を餌にしたオオカバマダラ (*Danaus plexippus*) の幼虫は、1 週間後に死亡率が 90% 以上となり、3 週間後には全滅した。同様に、イミダクロプリドを施用したウラジロヒゴタイ (*Echinops ritro*、園芸名ルリタマアザミ) の花で採餌したヒメアカタテハ (*Vanessa cardui*) の死亡率は、対照群と比較して 1 週間後に 30% 以上も高かった (Krischik et al. 2015)。

野外実験で、推奨施用量 (0.5 mg/kg) のチアメトキサムで種子処理したヒマワリでは、捕食性昆虫ヒメハナカメムシ (*Orius insidiosus*) に有意な死亡率の上昇は見られなかったが、卵生存率と雌の生殖力が低下し、幼虫の生存率が 40% 減少した (Gontijo et al. 2015)。一方で、同様の施用により、曝露 8 日後に、捕食性昆虫ヤマトクサカゲロウ (*Chrysoperla carnea*) の死亡率は 48% となった (Gontijo et al. 2014)。同様に、チアメトキサムの種子処理施用によりテントウムシの一種 *Coleomegilla maculata* の幼虫期が長くなり羽化が遅れたが、一方で、同じ施用によりテントウムシの一種 *Hippodamia convergens* の卵の生存率が低下し、雌が増加して雌雄比が非対称になった (Moscardini et al. 2015)。

二次中毒の例がテントウムシ *Coleomegilla maculata* の 2 齢幼虫に観察された。チアメトキサム種子処理したコムギの苗で育ったムギクビレアブラムシ (*Rhopalosiphum padi*) を捕食したテントウムシは、歩行速度が遅くなり捕食能力が低下した。興味深いことに、アブラムシ中から検出された残留物は、チアメトキサムの代謝物であるクロチアニジンのみだった (Bredeson et al. 2015)。同様に、カスミカメムシ科の雑食性捕食者であるタバコカスミカメ (*Nesidiocoris tenuis*) でも観察された。スルホキサフロルを最大推奨施用量 (60 mg/L) で処理したスジコナマダラメイガ (*Ephestia kuehniella*、Lepidoptera, Pyralidae) の卵を捕食したタバコカスミカメは、死亡率が 36% だった。それに付随して、その捕食性昆虫の繁殖力と生存期間は有意に低下した。このことから、この第 4 世代に属するネオニコチノイド (スルホキサフロル) は天敵に対して望ましくない亜致死作用があることが示された (Wanumen et al. 2016b)。

捕食性昆虫に対する 7 種のネオニコチノイドとフィプロロニルの急性毒性の最新情報を表 1 に示す。本章で引用した著者の大半が述べているように、捕食性節足動物に対するチアメトキサムの生殖と捕食能力に対する亜致死作用や、イミダクロプリドの残効性は、天敵を利用した防除体系 (IPM) でネオニコチノイドを使用することは正当化されないことを示している。

捕食寄生者

約 1,000 件の北米およびヨーロッパでの野外研究のメタ解析により、ネオニコチノイドの種子処理は、ピレスロイド殺虫剤の広域使用と同じくように、節足動物の天敵の個体数を減少させることが明らかになった (Douglas and Tooker 2016)。また、この研究は、ネオニコチノイド種子処理は、クモ類とダニ類に対する毒性がピレスロイドよりも低く、いくつかの特定の農業システムにおいては生物的防除に寄与する可能性があることも示唆している。

イミダクロプリド、ジノテフラン、およびチアメトキサムは、本来の防除標的であるイエバエ (*Musca domestica*) よりも、その捕食寄生者であるハエヤドリコガネコバチ (Hymenoptera: Pteromalidae) に対して高い毒性を示すため、ハエの防除には適さない (Burgess and King 2015)。また、ハエヤドリコガネコバチは、イミダクロプリドの顆粒餌に誘引され、より多く羽づくろい行動を起こしたが、ジノテフランやその他の殺虫剤ではそのような行動を示さなかった。対照的に、他のコガネバチ科の捕食寄生者である *Urolepis rufipes* は、試験したもののネオニコチノイドに対してもそのような反応を示さなかった (Burgess and King 2016)。綿花害虫の卵に寄生す

るハチ *Trichogramma pretiosum* に対する、19種の新しい殺虫剤の表示使用量における毒性を評価した半野外実験では、フィプロニル(480 ppm)とジノテフラン(1,040 ppm)は24時間でほぼ100%の死亡率を示したが、アセタミプリド(429 ppm)では80%の死亡率となった(Khan et al. 2015)。同様に、イミダクロプリドは、柑橘果樹に対する表示施用量(40 ppm)の施用で、トビコバチ科の捕食寄生者 *Ageniaspis citricola* に害を及ぼし、24時間で89%の死亡率をもたらし、葉面への残効性は17日間にわたり持続した(de Morais et al. 2016b)。寄生バチ *Tamarixia triozae* (Eulophidae)の成虫は、イミダクロプリド(3-260 ppm)を散布したコショウの葉に接触することにより死亡率が28-58%になった。さらに、最大用量では2日後に累積死亡率が100%になった一方で、低用量では用量依存的に羽化が26-63%低下した(Martinez et al. 2015)。しかし、トマトの葉面に残留したイミダクロプリド(1,155 ppm)による寄生バチ *Tamarixia triozae* の死亡率は24時間にはたった38%だったにもかかわらず、その残効性は11日後でも依然として顕著で25%の死亡率をもたらした(Luna-Cruz et al. 2015)。

ガラス上の残留物を使った実験室試験(接触毒性)では、卵寄生性のハチ *Trichogramma ostrinae* に対してイミダクロプリド、ジノテフラン、ニテンピラム、およびチアメトキサムが高い毒性を示した(表2)。そして、ニテンピラムを除くすべてのネオニコチノイドがIPMにおいて高い危険がある可能性があり、チアメトキサムとジノテフランでは生殖力が50%以上低下し、イミダクロプリドへの曝露では羽化率が54%に減少したことを示した(Li et al. 2015b)。メアカタマゴバチ(*Trichogramma chilonis*)の事例では、残留したチアメトキサムおよびニテンピラムの市販製剤により、24時間でそれぞれ98%と96%の死亡率が観察された。これは幼虫期の寄生の減少率についても同様で、チアメトキサムでは20-37%、ニテンピラムでは14-45%となり、羽化の減少率はチアメトキサムで12-33%、ニテンピラムで21-29%となった(Ko et al. 2015)。同様に、国際生物的防除機構(IOBC)が推奨するペーパーディスク法に則した接触曝露試験では、チアメトキサム(25 ppm)、イミダクロプリド(30-40 ppm)、およびアセタミプリド(60 ppm)に高い急性毒性が見られた。捕食寄生者ミカンキジラミヒメコバチ(*Tamarixia radiata*)成虫の3日後の死亡率は、それぞれの殺虫剤で、100%、61-78%、66%だった(Beloti et al. 2015)。したがって、これらの殺虫剤は、「クラス4(有害)」に分類されたので、総合的病害虫管理(IPM)に推奨されなかった(Veire et al. 2002)。

さらに、雌のキョウソヤドリコバチ(*Nasonia vitripennis*)は、亜致死濃度のイミダクロプリドを添加し

た糖蜜(2-100 ppb)に曝露させると、繁殖率が20-25%低下しただけでなく、幼虫の性配分が雌に偏り、他の雌と共同して産卵する時の適応度(ある個体が次世代に残すことのできる繁殖可能な個体の期待値)が減少した(Whitehorn et al. 2015)。今までに寄生バチのさまざまな種で観察された生殖障害は、ネオニコチノイドが害虫防除にこれらの有益な重要種の減少と関連することの証拠である。

非標的土壌生物への影響

イミダクロプリドとチアクロプリドは、トビムシ類(*Collembola* spp.)に対して高い毒性を示し、ニセフォルソムトビムシ(*Folsomia candida*)に対する乾燥土壌での半数致死量は、それぞれ0.44 mg/kg、9 mg/kgである。この種での複数世代試験では、イミダクロプリドは3世代を通じて常に高い毒性を示し、一方で、チアクロプリドは第2世代と第3世代で毒性が低下した。著者らによれば、イミダクロプリドはチアクロプリドに比べて土壌残留性が高く、そのためこのような毒性の時間的差異が生じた可能性があること示唆する(van Gestel et al. 2017)。陸生節足動物に関する唯一のマイクロズム(制御環境条件下で生物群集を培養した半閉鎖的な生態系)試験が、イミダクロプリドを用いて、Uhl et al. (2015)により行なわれた。実験方法は3栄養段階生態系(植物-植食性昆虫[害虫]-捕食性天敵という3つの栄養段階にまたがる相互作用系、三者系)からなり、イチゴ苗、コオロギ(*Nemobius sylvestris*)、およびキシダグモ(*Pisaura mirabilis*)を用いた。イチゴの葉を、苗への代表的な用量(2.4 g/m²)、もしくは畔や森林並みの低用量(0.24 g/m²)の2種類の用量で処理した。これらの用量は亜致死的で、コオロギの死亡率は低く、施用群と対照群でほぼ同率となった。しかし、高用量処理群ではコオロギの運動性と採餌行動が有意に減少した一方で、両方の処理で有意な低体重と胸部未発達を引き起こされた。また、高用量施用群ではクモによるコオロギの捕食率が増加し、さらに、そのような条件下でクモはより活発に行動する傾向を示した。しかし、驚いたことに、低用量施用群ではコオロギの生存率は対照群よりも高かった。全体として、イミダクロプリドの亜致死濃度では、コオロギの植食性が減少し、捕食率が増加した。この結果は、三者系での栄養相互作用を通じて影響が生じた可能性を示唆する。

オーストラリアのクイーンズランド州で、オーストラリアトビバツタ(*Chortoicetes terminifera*)防除のためフィプロニルを散布した直後に、無脊椎動物の群衆構造に有意な変化が生じることが観察された。それにもかかわらず、パン・トラップ(平らな容器[=パン]に界面活性剤入りの水を張り、小型のハチなどを採集する罠)およびピ

表1 作物害虫の天敵節足動物に対する浸透性殺虫剤の半数致死濃度 (LC50, mg/L)

Scientific name	Taxon	Acetamiprid	Clothianidin	Dinotefuran	Imidacloprid	Thiacloprid	Thiamethoxam	Fipronil	References
<i>Neoseiulus fallacis</i>	Acari: Phytoseiidae	57							Lefebvre et al. (2012)
<i>Phytoseiulus macropilis</i>	Acari: Phytoseiidae			3561					Mizell and Sconyers (1992)
<i>Gnathonarium exsiccatum</i>	Arachnida: Linyphiidae			801					Tanaka et al. (2000)
<i>Ummeliata insecticeps</i>	Arachnida: Linyphiidae			995					Tanaka et al. (2000)
<i>Pardosa pseudoannulata</i>	Arachnida: Lycosidae			440					Tanaka et al. (2000)
<i>Pardosa pseudoannulata</i>	Arachnida: Lycosidae			40.4					Chen et al. (2012)
<i>Tetragnatha maxillosa</i>	Arachnida: Tetragnathidae			136					Tanaka et al. (2000)
<i>Chauliognathus flavipes</i>	Coleoptera: Cantharidae			80*	470*				(Fernandes et al. 2016)
<i>Adalia bipunctata</i>	Coleoptera: Coccinellidae			218.9	232				Amirzade et al. (2014)
<i>Adalia bipunctata</i>	Coleoptera: Coccinellidae			74					Jalali et al. (2009)
<i>Cheilomenes quadripagiata</i>	Coleoptera: Coccinellidae					307			Wu et al. (2007)
<i>Coccinella septempunctata</i>	Coleoptera: Coccinellidae			35.8					Xue and Li (2002)
<i>Coccinella septempunctata</i>	Coleoptera: Coccinellidae			726					Bozsik (2006)
<i>Coccinella undecimpunctata ssp. aegyptica</i>	Coleoptera: Coccinellidae	93.5		34.2					Ahmad et al. (2011)
<i>Coccinella undecimpunctata ssp. aegyptica</i>	Coleoptera: Coccinellidae	263.4		447.8		296.6			Amirzade et al. (2014)
<i>Cryptolaemus montrouzieri</i>	Coleoptera: Coccinellidae			20.6					Khani et al. (2012)
<i>Cycloneda sanguinea</i>	Coleoptera: Coccinellidae			760*		420*			Fernandes et al. (2016)
<i>Harmonia axyridis</i>	Coleoptera: Coccinellidae	< 4–16.7		30.3–364		153.3			Youn et al. (2003)
<i>Hippodamia convergens</i>	Coleoptera: Coccinellidae			161.4			164.3		Kaakeh et al. (1996)
<i>Hippodamia variegata</i>	Coleoptera: Coccinellidae			3.07		788.5			Rahmani and Bandani (2013)
<i>Olla v-nigrum</i>	Coleoptera: Coccinellidae								Mizell and Sconyers (1992)
<i>Propylaea japonica</i>	Coleoptera: Coccinellidae						629		Wu et al. (2007)
<i>Propylaea sp.</i>	Coleoptera: Coccinellidae			12.4					Xue and Li (2002)
<i>Serangium japonicum</i>	Coleoptera: Coccinellidae					2.43			Yao et al. (2015)
<i>Stethorus japonicus</i>	Coleoptera: Coccinellidae			0.6					Mori and Gotoh (2001)
<i>Orius insidiosus</i>	Hemiptera: Anthocoridae			2.78		1.67			Prabhaker et al. (2011)
<i>Orius insidiosus</i>	Hemiptera: Anthocoridae			80*		380*			Fernandes et al. (2016)
<i>Orius laevigatus</i>	Hemiptera: Anthocoridae			0.04–0.3					Delbeke et al. (1997)
<i>Geocoris punctipes</i>	Hemiptera: Lygaeidae			5180		2170			Prabhaker et al. (2011)
<i>Cyrtorhinus lividipennis</i>	Hemiptera: Miridae			0.36					Tanaka et al. (2000)
<i>Cyrtorhinus lividipennis</i>	Hemiptera: Miridae	0.043		0.94					Preetha et al. (2010)
<i>Deraeocoris nebulosus</i>	Hemiptera: Miridae			0.0163					Mizell and Sconyers (1992)
<i>Hyaliodes vitripennis</i>	Hemiptera: Miridae	0.7		1.1	0.3	0.5			Bostanian et al. (2005); Bostanian et al. (2001)

Table 1 continued

Scientific name	Taxon	Acet	amiprid	Clothianidin	Dinotefur	anImidacloprid	Thia	cloprid	Thiamethoxam	F	ipronil	References
Podisus maculiventris	Hemiptera: Pentatomidae					4.7						DeCocketal.(1996)
Podisus maculiventris	Hemiptera: Pentatomidae					5						Cutleretal.(2006)
Podisus nigripinus	Hemiptera: Pentatomidae					0.285			0.055			TorresandRuberson(2004)
Chrysoperla rufilabris	Neuroptera: Chrysopidae					121.7						MizellandSconyers(1992)
Scolothrips takahashii	Thysanoptera: Thripidae					1.81						MoriandGotoh(2001)

* $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

ットフォール・トラップ(地上徘徊性の無脊椎動物を採集する落とし穴式の罠)で捕獲した種の種数と個体数には有意な変化がなかった。散布処理後の種の構成の変化は、飛行性昆虫(パン・トラップ)では最長で79日間にわたり持続し、地上歩行性昆虫(ピットフォール・トラップ)の無脊椎動物では最長で189日間にわたり続いた。この野外調査の著者らは、2年間の観察期間中に起こった長い干ばつ期が、無脊椎動物の集団数の回復を遅らせることに影響を及ぼした可能性がある」と説明した(Walker et al. 2016)。オーストラリアのニューサウスウェールズ州での別の研究によると、バッタ防除のためにフィプロニルを散布した後、節足動物集団の構成は有意な経時的影響を受けなかった(Maute et al. 2017a)。しかし、トビムシ類、ダニ類、甲虫類、コオロギ類、チャタテムシ類、および双翅類の個体数が短期的に有意に減少した。最も高い減少率が観察されたのは2種のアリ類で、そのうちの1種は1年以上を経た後にも回復しなかった。節足動物の個体数と群集集合の構成は、2年間の研究期間で、施用群でも対照群でも変化したので、その期間の地域の降雨量パターンに伴う変化のほうが、殺虫剤施用による個体数の変化よりも大きかった(Maute et al. 2017a)。同じ著者らは、木材の餌の消費量により測定した木食性のシロアリの活動性や、種の構成に対する影響は見出さなかった。しかし、このようなシロアリ類は土壤中に生息し、オーストラリアの乾燥地には少なく、散布に曝露していなかった可能性がある(Maute et al. 2016)。同様に、土壤微生物集団による植物残渣分解についてもフィプロニル散布の影響は受けていなかった(Maute et al. 2017b)。毒性試験に用いられる数種のミミズは、ネオニコチノイドに対する耐性が他の土壤無脊椎動物よりも高い。しかし、被験対象はわずか数種のみで、最も試験例の多いシマミミズ(*Eisenia fetida*)は地表性(すなわち地表に住んでいる)で、地表に生息して堆肥をつくる動物であり、森林や農地土壤中に見られる普通種ではない。5種のネオニコチノイドのシマミミズに対する14日間曝露での急性毒性(半数致死量、mg/土壤1kg)は、ニテンピラム4.34、イミダクロプリド3.05、アセタミプリド2.69、チアクロプリド2.68、およびクロチアニジン0.93であった(Wang et al. 2015b)。著者らは、この実験で、0.8-2.0 mg/kgの範囲の曝露では、化合物により繁殖力が39.5-84%低下し、さらに、表皮と中腸の組織に有意な障害が生じたことを報告した。イミダクロプリドに曝露したミミズにおいて、孵化率が半分となる濃度(EC50)は0.92 mg/土壤1kgだった。そして、最低影響濃度(LOEC)は、孵化率では0.02 mg/土壤1kg、アセチルコリンエステラーゼ活性では0.1 mg/土壤1kg、腫瘍では0.5mg/土壤1kg、およびにDNA傷害では0.5 mg/土壤1kgだった(Wang

表2 作物害虫の膜翅類捕食寄生者に対する浸透性殺虫剤の半数致死濃度 (LC50, mg/L)

Scientific name	Family	Acetamiprid	Clothianidin	Dinotefuran	Imidacloprid	Nitenpyram	Thiacloprid	Thiamethoxam	Fipronil	References
<i>Aphelinus mali</i>	Aphelinidae			0.16						(Cohen et al. 1996)
<i>Aphytis melinus</i>	Aphelinidae	0.005		0.246			0.105			(Prabhaker et al. 2011; Prabhaker et al. 2007)
<i>Encarsia formosa</i>	Aphelinidae	12		0.98			0.397			Prabhaker et al. 2007 and 2011
<i>Encarsia inaron</i>	Aphelinidae			208.9						(Sohrabi et al. 2013)
<i>Eremocerus eremicus</i>	Aphelinidae	108.3		1.93			1.01			Prabhaker et al. 2007 and 2011
<i>Eremocerus mundus</i>	Aphelinidae			4.75						Sohrabi et al. 2013
<i>Apanteles subandinus</i>	Braconidae			530						(Symington and Horne 1998)
<i>Aphidius colemani</i>	Braconidae			0.327						(Charles-Tollerup 2013)
<i>Bracon hebetor</i>	Braconidae									(Danfá et al. 1998)
<i>Cotesia chilonis</i>	Braconidae							0.082**		
<i>Cotesia vestalis</i>	Braconidae							0.0067		(Huang et al. 2011)
<i>Diaretiella rapae</i>	Braconidae							0.475		(Wu and Jiang 2004)
<i>Opius flavus</i>	Braconidae			5.1				0.4		(Wu et al. 2004)
<i>Orgilus lepidus</i>	Braconidae							0.059		(Wu et al. 2007)
<i>Psytalia concolor</i>	Braconidae			50				< 40		Symington and Horne 1998
<i>Syngaster lepidus</i>	Braconidae			~150						(Adán et al. 2011)
<i>Haplogonatotopus sp.</i>	Braconidae			0.288						(Paine et al. 2011)
<i>Avetianella longoi</i>	Dryinidae			0.12						(Tanaka et al. 2000)
<i>Copidosoma koeHLeri</i>	Encyrtidae			0.212						Paine et al. 2011
<i>Ooencyrtus nezarae</i>	Encyrtidae			48						Symington and Horne 1998
<i>Neochrysocharis okazaki</i>	Encyrtidae		0.0231				50			(Alim and Lim 2014)
<i>Oomyzus sokolowski</i>	Eulophidae	35.183								(Tran and Ueno 2012)
<i>Diadegma insulare</i>	Eulophidae									(Cordero et al. 2007)
<i>Diadegma insulare</i>	Eulophidae	23.9								(Hill and Foster 2000)
<i>Diadromus collaris</i>	Eulophidae									Cordero et al. 2007
<i>Anagrus nilaparvatae</i>	Ichneumonidae									Wu et al. 2007
<i>Anaphes iole</i>	Ichneumonidae									(Wang et al. 2008)
<i>Gonatocerus ashmeadi</i>	Mymaridae	0.134					0.52			(Williams III L et al. 2003)
<i>Trissolcus nigripedius</i>	Mymaridae						1.7			Prabhaker et al. 2007 and 2011
<i>Catolaccus grandis</i>	Mymaridae						1.44			(Lim and Mahmoud 2008)
<i>Pteromalus puparum</i>	Platygasteridae						500			(Elzen et al. 1999)
<i>Spalangia endius</i>	Pteromalidae									Wu et al. 2007
<i>Trichomalopsis sp.</i>	Pteromalidae									(Burgess and King 2015)
<i>Urolepis rufipes</i>	Pteromalidae			52.2 *	17.92 *		41.94*			Wu et al. 2007
<i>Gryon japonicum</i>	Pteromalidae			0.8 *	10. *					(Burgess and King 2016)
<i>Haeckelia sperata</i>	Scelionidae						500			Alim and Lim 2014
<i>Trichogramma cacoeciae</i>	Trichogrammatidae									(Carrillo et al. 2009)
<i>Trichogramma chilonis</i>	Trichogrammatidae		0.0113							(Saber 2011)
<i>Trichogramma chilonis</i>	Trichogrammatidae						0.0014			(Preetha et al. 2009)
<i>Trichogramma confusum</i>	Trichogrammatidae	93.2								(Wang et al. 2012a)
<i>Trichogramma evanescens</i>	Trichogrammatidae	24.46								(Wang et al. 2013)
<i>Trichogramma japonicum</i>	Trichogrammatidae	25.39								(Wang et al. 2014)
<i>Trichogramma nubilale</i>	Trichogrammatidae	19.2								(Zhao et al. 2012)
										(Wang et al. 2012c)

Table 2 (continued)

Scientific name	Family	Acetamiprid	Clothianidin	Dinotefuran	Imidacloprid	Nitenpyram	Thiacloprid	Thiamethoxam	Fipronil	References
<i>Trichogramma nubilale</i>	Trichogrammatidae	0.609		2	2.94	1.58		0.14		(Chen et al. 2013)
<i>Trichogramma ostriniiae</i>	Trichogrammatidae		0.12		503.6	4.93	376.3	2.48	0.14	(Li et al. 2015b)
<i>Trichogramma ostriniiae</i>	Trichogrammatidae	43.02								(Wang et al. 2012b)
<i>Trichogramma pretiosum</i>	Trichogrammatidae							0.53 §		(Williams III L and Price 2004)

*ng/cm²

**kg/ha

§ LC90

et al. 2015c)。イミダクロプリドとラムダ-シハロトリンの混合物は、このミミズに対して拮抗的な作用を及ぼす可能性がある(Wang et al. 2015f)。他の著者らによる研究では、新規化合物グアジピルのシマミミズに対する毒性は低く、土壤中濃度が 100 mg/kg 以下では成長や繁殖成績に影響を及ぼさないことが示された。ただスーパーオキシドジスムターゼとカタラーゼの酵素活性が増進したことのみが曝露の初期数日間で観察されたが、その後正常範囲に戻った(Wang et al. 2015a)。ニテンピラムの急性毒性としては、インドフツウミミズ(*Pheretima posthuman*)の48時間における半数致死量(LC50)が測定され、0.29 mg/土壌1kgであった(Hussain et al. 2017)。

クロチアニジンを施用したトウモロコシ畑土壤中の線形動物群集に関する研究で、粒剤でも種子処理でも、2回の連続しない年で観察した種の個体数と多様性に対照群と比べて優位な差異が見出された。線形動物の群集構成における多様性は経年増加したが、クロチアニジン施用群では種の多様性が有意に減少し、たとえ全体の個体数が施用群と対照群との間で統計的に類似していたとしても、施用群では36種のうち最大で5種が消滅していた(Čerevková et al. 2017)。

フィプロニルの2つの鏡像異性体(同じ分子式の化合物だが、立体的に構造を見ると原子の結合が鏡像の関係にある異性体)はシマミミズに対して異なる毒性を示す可能性があり、S体(左回り)はR体(右回り)に比べて亜慢性的毒性と生物蓄積性がより高い可能性がある(Qin et al. 2015)。土壤中の濃度範囲50-1000 mg/kgでの曝露による28日後の体重減少率は、R体で23-53%であったのに対し、S体で38-62%だった。ミミズ中の残留蓄積濃度は、曝露後10日にピークに達し、その後減衰し、初期のフィプロニルのラセミ体の土壤中の消散パターンに従った。ミミズの複数の組織中からフィプロニル、フィプロニルスルホン、フィプロニル硫化物が検出され、生物濃縮係数は0.5-0.75、生物学的半減期は1.5-2.1日だった(Qin et al. 2015)。

土壌生物への浸透性殺虫剤の影響研究は少数の種に限定されており、選択された種は、生態学的に重要とはいえない。したがって、浸透性殺虫剤の土壌生物と関連機能に対する真の影響は、依然として重大な知識の欠落のままである。

水生無脊椎動物への影響

49種の水生昆虫と甲殻類、12目の無脊椎動物にわたるネオニコチノイドの急性および慢性毒性に関する包括的な総説によれば、水生無脊椎動物の種により感受性差は数桁の範囲に及ぶ(Morrissey et al. 2015)。データの3分の2以上はイミダクロプリドに関する感受性を扱っているが、最も敏感な昆虫目(カゲロウ目、トビケラ目、ハエ目)の急性の半数致死濃度は4 µg/Lであるのに対し、

最も耐性のあるミジンコ目の甲殻類では44,000 $\mu\text{g/L}$ 以上であった。不運なことに、規制値のため評価に用いられる標準種であるオオミジンコ (*Daphnia magna*) の半数致死濃度は100,000 $\mu\text{g/L}$ であるため、ここしばらくの間、規制当局者が他の種に対するリスクを十分に見積もらないという結果につながっている。この研究では、水生無脊椎動物群集への生態学的影響を回避するためには、水中のネオニコチノイドの生態学的閾値濃度を短期急性曝露で0.2 $\mu\text{g/L}$ 以下とし、長期慢性曝露では0.035 $\mu\text{g/L}$ とすることを推奨した (Morrissey et al. 2015)。こうした影響のいくつかは過去の総説で述べられているが (Pisa et al. 2015)、個々の種、個体数、群集レベルでの水生および陸上生態系に対する毒性影響との関連については、近年になって公表されている (Sánchez-Bayo et al. 2016a)。

1990年代初頭以来の日本におけるトンボとイトトンボ (Odonata) の減少に関する原因として、浸透性殺虫剤の国内への導入が指摘されてきたが (Jinguji and Uéda 2015)、強固な証拠に欠けていた。これらの殺虫剤を推奨施用量でイネの育苗箱に処理した際のアキアカネ (*Sympetrum frequens*) に対する影響を調べたところ、イミダクロプリドもしくはフィプロニルを施用した実験ライシメータ (コンクリートなどで作った土壌槽、田畑に近い状態を再現した設備で土壌水分動態が測定可能) では、どちらの殺虫剤でも施用群の50頭のヤゴは1ヶ月後には全滅し、ジノテフラン施用群でもわずか13%が生じたのみだった。ジノテフラン施用群での成虫の羽化率は対照群と同様であったけれども、施用群のトンボにおける頭幅の平均値は有意に小さかった (Jinguji and Uéda 2015)。同様の実験で、クロチアニジン、フィプロニル、およびクロラントラニプロール (アントラニリックジアミド系殺虫剤) を施用した水田メソコズム (水田生態系を模した実験設備) を用いた実験では、イトトンボ類の個体数が、他の施用群や対照群と比較して、クロチアニジン施用群で減少し、フィプロニル施用群ではとりわけ顕著に減少した (Kasai et al. 2016)。また、プランクトン類もクロチアニジンとクロラントラニプロールの施用直後に減少したが、初期の濃度が最小の濃度に減少した時に回復した。日本におけるメソコズムの過去の実験では、水田での推奨施用量 (10 kg/ha) のイミダクロプリドがイトトンボ類に対して毒性をもつことが示されている。しかし、Kobashi et al. (2017) によれば、同様に、捕食昆虫間での代償が示されており、5ヶ月の実験期間中にショウジョウトンボ (*Crocothemis servilia mariannae*) とハラビロトンボ (*Lyriothemis pachygastra*) のヤゴ個体数が有意に減少すると、シオカラトンボ (*Orthetrum albistylum speciosum*) が多少増加した。同様に、一般的な捕食性昆虫マツモムシ (*Notonecta triguttata*) の個体数の

大幅な減少が観察され、チビゲンゴロウ (*Guignotus japonicus*) も消え、遅発性だが測定可能な慢性毒性により両種に影響がもたらされた (Kobashi et al. 2017)。他の著者による研究では、北アメリカのトンボに対するクロチアニジンの48時間半数致死濃度は、865-1,245 $\mu\text{g/L}$ の範囲だった (Miles et al. 2017)。

カゲロウ (Ephemeroptera) もネオニコチノイドに対する感受性が非常に高い昆虫分類群である。チアメトキサム、チアクロプリド、およびイミダクロプリドのフタバカゲロウ (*Cloeon dipterum*) に対する急性毒性と慢性毒性 (28日間曝露)、ならびにそれらの季節変動について van den Brink et al. (2016) が調べた。チアクロプリドは、他の2種のネオニコチノイドと比べて冬型の世代に対し2倍毒性が高く、一方、イミダクロプリドは、急性毒性および慢性毒性ともに、夏の世代に対する毒性が冬の世代よりも高かった。Camp and Buchwalter (2016) は、6種の水生昆虫について、イミダクロプリドに対する感受性が夏期には高くなることを示したが、これは夏季の水温が高いためである。温度が15°Cから25°Cに上がるにつれ、亜致死性の障害や不活発性に至る時間が有意に減少したが、これは毒物の摂取量と代謝が温度上昇にしたがって増加したためである。フタバカゲロウでは、ネオニコチノイド (チアメトキサム、チアクロプリド、およびイミダクロプリド) の半数致死濃度 (LC50) は、24時間から96時間の曝露で、いずれの季節においても3分の1から6分の1に減少した (van den Brink et al. 2016)。同様の結果がイミダクロプリドに対して曝露したカゲロウ類 (*Isonychia bicolor*) でも見出された (Camp and Buchwalter 2016)。さらに、フタバカゲロウ (*C. dipterum*) の慢性曝露の半数致死濃度は、チアクロプリドでは0.30 $\mu\text{g/L}$ 、イミダクロプリド0.32 $\mu\text{g/L}$ 、およびチアメトキサム0.8 $\mu\text{g/L}$ であった。これらの値は、それぞれの24時間の半数致死濃度よりも270倍、800倍、および100倍も低かった (van den Brink et al. 2016)。同様に、淡水性端脚類 *Gammarus kischineffensis* のチアメトキサム急性曝露の半数致死量は、24時間で75.6 $\mu\text{g/L}$ 、96時間で3.7 $\mu\text{g/L}$ という値となり、4日間経過後に20分の1の濃度で同じ致死作用を示した (Uğurlu et al. 2015)。これらの研究から、ネオニコチノイドは水生生物に対して遅発性の極端な慢性毒性を示すことが確認された。

水生捕食性昆虫のクロチアニジンに対する新しい毒性データが現在入手可能である (Miles et al. 2017)。水生甲虫 *Graphoderus fascicollis* (ゲンゴロウ科) の48時間半数致死濃度は2 $\mu\text{g/L}$ と測定された。これは、この種が他の4種の水生昆虫 (半数致死濃度56-805 $\mu\text{g/L}$) や3種のトンボ類 (半数致死濃度865-1245 $\mu\text{g/L}$) よりも影響を受けやすいことを示している。水生昆虫 (*Belostoma*

flumineum)は、亜致死濃度のクロチアニジンに対する曝露により用量依存的に摂餌量が減少した。同様に、この著者らは、3種類の濃度(0.6、5、352 $\mu\text{g/L}$)でクロチアニジンの節足動物群集に対する影響を調べるために、メソコズム実験も行なった。捕食性無脊椎動物の死亡率は、水中の殺虫剤濃度が高くなるにつれて有意に増加し、それに伴い被食者数が最高用量では50%増加し、群集の個体数に関するトップダウン型の栄養カスケードを示した(Miles et al. 2017)。

淡水ユスリカ(*Chironomus dilutus*)幼虫の実験室試験では、14日間での半数致死濃度はイミダクロプリド1.52 $\mu\text{g/L}$ 、クロチアニジン2.41 $\mu\text{g/L}$ 、およびチアメトキサム23.60 $\mu\text{g/L}$ だった。しかし、同じ殺虫剤の成虫羽化に対する40日間での半数影響濃度は、それぞれ0.39、0.28、4.13 $\mu\text{g/L}$ だった。このことから、この湿地の重要な種の羽化を阻害する亜致死濃度は幼虫の致死濃度よりも4分の1から9分の1程度低いことが示された(Cavallaro et al. 2017)。ドブユスリカの幼虫に、さまざまなピレスロイド(デルタメトリンとエスフェンバレレート)とネオニコチノイド殺虫剤(イミダクロプリドとチアクロプリド)の混合物を既知の半数影響濃度の50%の濃度に曝露させたところ、生存率に関して、ある時には相加的影響、またある時には拮抗的影響が生じた(Kunce et al. 2015)。端脚類のヨコエビ(*Hyalella Azteca*)の場合、イミダクロプリドとシフルトリンに対する複合曝露によって、死亡率がそれぞれの単体曝露の1.7-2.7倍になり、相加的毒性を超える値を示した(Lanteigne et al. 2015)。

入手可能な端脚類の毒性データから、これらの有機物の腐食生物のネオニコチノイドに対する感受性は、昆虫の幼虫よりも10倍以上低いことが示されている(Morrissey et al. 2015)。しかし、このような差異は種により異なることが多い。例えば、最近の研究では、端脚類のヨコエビ(*Gammarus fossarum*)は、トビケラ(*Chaopteryx villosa*)と比べ、3種のネオニコチノイド(イミダクロプリド、チアクロプリド、およびアセタミプリド)に対する曝露に対し、それぞれ単体でも混合物でも、感受性が高かった(Englert et al. 2017)。さらに、同じ研究で、これらシュレッター種(落葉破碎食性の底生生物種)が、水中および食物(木の葉)中に残留したネオニコチノイドに複合曝露すると、汚染水中のみからの直接曝露より、生存への悪影響を被ることが見出された。底生生物が水中の残留ネオニコチノイドに曝露することは、すでにヨーロッパで広範に生じている。ドイツ東部のドナウ川で採集した19種の端脚類(*Dikerogammarus* 種)には、チアクロプリドが0.1-0.39 ppb(体湿重量)で残留していた(Inostroza et al. 2016)。

軟体動物はネオニコチノイドに対してかなり耐性を

もつことが知られている。淡水生巻貝(サカマキガイ *Physa acuta* とアメリカヒラマキガイ *Helisoma trivolvis*)は、327 mg/Lのクロチアニジン2日間曝露でも致死性は見られない。これらの生物に対する殺虫剤の毒性機序は他と異なるようで、ヨーロッパモノアラガイ(*Lymnaea stagnalis*)ではネオニコチノイドがニコチン性アセチルコリン受容体への作動剤作用を示す代わりに阻害作用を示す(Vehovszky et al. 2015)。環境中で現実的な濃度(0.1-100 $\mu\text{g/L}$)のイミダクロプリドにより、巻貝で、多種類の脂肪酸の産生が減少した。一方、ポリアミンとスペルミジンとプトレシンの濃度は増加した。これらの結果は、神経細胞の損傷を示唆する。同様に、コリン作用性の遺伝子発現が亢進した。巻貝がニコチン性アセチルコリン受容体に結合したイミダクロプリドを克服しようと試みたのである(Tufi et al. 2015)。オランダの農業地帯の水中に検出されるネオニコチノイドおよびその他の殺虫剤の混合物への巻貝の曝露による代謝経路の攪乱は、各化学物質の個別曝露よりも激しいことが示された(Tufi et al. 2016)。ヒラマキガイ科のラムズホーン(*Planorbella pilsbryi*)にネオニコチノイド各種の毒性試験を行なったところ、7日間の半数致死濃度はイミダクロプリド、クロチアニジン、およびチアメトキサムで4000 $\mu\text{g/L}$ を超え、一方、28日間の半数致死濃度はいずれも182 $\mu\text{g/L}$ 以上だった。しかし、この種において死亡率より敏感なエンドポイント(評価指標)となるのは成長率と生物重量で、半数影響濃度は33.2-122.9 $\mu\text{g/L}$ の範囲だった(Prosser et al. 2016)。同様に、ランプスマガイの一種 *Lampsilis fasciola* の幼生グロキディウムに対する48時間の半数致死濃度は、ネオニコチノイド7種のすべてについて456 $\mu\text{g/L}$ 以上だった。したがって、現在までの水生生物研究では、軟体動物は他の非標的水生昆虫に比べネオニコチノイドから受ける害がより少ないことが確認されている。

以上の知見があるにもかかわらず、現況の表層水汚染レベルを入手可能なネオニコチノイドの急性および慢性毒性データと比較したアメリカ合衆国の確率的リスク評価は、「現在登録されているイミダクロプリド使用による水生無脊椎動物群集の急性・慢性曝露により、悪影響が生じている可能性は少ない」と結論した(Aslund et al. 2017)。この研究は、バイエルクロップサイエンス社と3社の環境コンサルティング営利団体からの資金提供を受けていた。それとは対照的に、9ヶ国で行なわれた29件の調査についてのレビューによれば、世界の表層水調査のネオニコチノイド濃度は、水生種の95%を保護するための閾値、最大0.2 $\mu\text{g/L}$ 、平均0.035 $\mu\text{g/L}$ を、それぞれ81%(27件中22件)、74%(19件中14件)で上回っていた(Morrissey et al. 2015)。

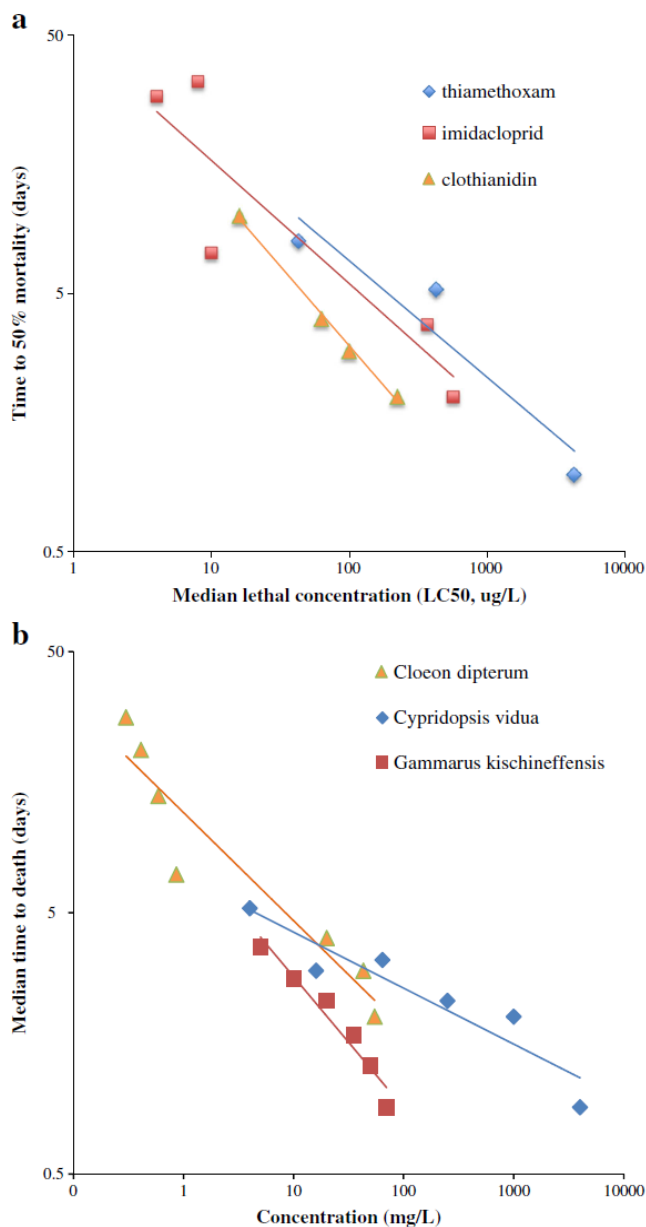


図2 a セイヨウミツバチ *Apis mellifera* と b 水生節足動物におけるネオニコチノイドの時間累積毒性。引用元: a クロチアニジン ($r^2 = 0.99$), Alkassab and Kirchner 2016; イミダクロプリド ($r^2 = 0.81$), Suchail et al. 2001 and Dechaume-Moncharmont et al. 2003; チアメトキサム ($r^2 = 0.90$), Oliveira et al. 2013; b フタバカゲロウ *Cloeon dipterum* とチアクロプリド, van den Brink et al. 2016; ゴミマルカイミジンコ *Cypridopsis vidua* とイミダクロプリド ($r^2 = 0.88$), Sánchez-Bayo 2009; ヨコエビの一種 *Gammarus kischineffensis* とチアメトキサム ($r^2 = 0.95$), Uğurlu et al. 2015

ネオニコチノイドによる遅発死亡および慢性毒性

これまでのネオニコチノイドの毒性研究は、曝露時間が長くなるにつれ死亡率が上がることを示している (Tennekes 2010; Tennekes and Sánchez-Bayo 2012)、これらの殺虫剤への曝露が継続的であると半数致死濃度が低くなる。その結果、急性と慢性の比は、2桁から3桁分に達する。当時、入手可能なデータはイミダクロプリ

ドとチアクロプリドの水生生物に関するもののみで、主として昆虫と甲殻類に関するものだった。最近、2件の昆虫の幼虫の慢性毒性に関する研究 (van den Brink et al. 2016) と、端脚類ヨコエビ垂目の慢性毒性に関する研究 (Uğurlu et al. 2015) により、チアメトキサムの慢性曝露にも同じ毒性パターンが認められた (図 2a)。この結果は明らかな「遅発死亡」で、曝露回数1回のメソゾム試験で観察できる (Beketov and Liess 2008)。曝露直後に生物はあまり死なないが、1週間後には大量死が始まり、数週間後には全滅してしまう (Hayasaka et al. 2012; Sánchez-Bayo and Goka 2006)。

遅発死亡は、低濃度のイミダクロプリドを添加したシロップに慢性曝露したミツバチでも観察されており (Rondeau et al. 2014)、今ではチアメトキサム (Oliveira et al. 2013)、およびクロチアニジン (Alkassab and Kirchner 2016) を添加した餌への曝露でも確認されている (図 2b)。鰓から毒物を摂取する水生生物と異なり、陸生生物では餌に残留した殺虫剤の曝露は持続的ではないが、時間とともに致死作用が増強することが双方で何度も見られたことから、水生と陸生無脊椎動物ともに同一の毒性機序が生じていることが考えられる。

遅発死亡の機序として考えられるのは、神経のシナプス膜にあるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) と不可逆的に結合し、nAChR の活性化が持続的な電気的興奮を誘発し神経の死滅を引き起こすことである。農薬分子が他の nAChR に結合するにつれて、神経細胞死が累積し、そのダメージに耐え切れずにその生物が死んでしまう。この作用機序の他の農薬との違いは、作用が時間経過とともに累積していくことで、神経が再生しないことによる。そして、これを時間累積毒性もしくは強化毒性と名づけている (Tennekes and Sánchez-Bayo 2013)。これまで試験したすべての節足動物にこの機序が当てはまるが、鳥類には当てはまらない。例えば、イミダクロプリド処理した種子を餌にしたアカアシワシヤコは3週間で死んだが、その死亡率は時間累積的なパターンを示さなかったが (Lopez-Antia et al. 2015a)、これは、nAChR のサブユニットが、脊椎動物では無脊椎動物ほど強くネオニコチノイドと結合しないためである可能性が高い (Tomizawa and Casida 2003)。

この特殊なパターンの慢性毒性がもたらす帰結は極めて広範である。第一に、短期間の曝露 (24 時間か 48 時間) により決定された急性半数致死量や急性半数致死濃度は、このような性質をもつ化学物質に対するリスク評価としては無意味であることを示す。なぜなら、はるかに低いレベルの殺虫剤の長期間の曝露により、生物の生存率が実際に影響を受けるからだ。そのためネオニコチノイドの影響は曝露時間とともに増大し、個体内でカスケード

効果(影響が連鎖的に伝わる現象)があることから、ネオニコチノイドについて安全な濃度基準を設定することは不可能だということになる。第二に、環境中に残留物が存在すると、どんな濃度であれこの殺虫剤に継続的ないし反復的に曝露することで、感受性の高い無脊椎動物の集団の死亡率はいずれ上昇する。感受性の高い無脊椎動物とは、例えば多種類の昆虫の幼生など土壤中に生息する節足動物、水生節足動物、花蜜や花粉や水に含まれる低濃度残留物に曝露する授粉者である。この時間累積効果は、したがって、この数十年ヨーロッパで観察されている昆虫の全個体数の継続的な減少についての部分的な説明になる可能性がある(Sorg et al. 2013; Vogel 2017)。すなわち鳴禽類(songbird: スズメ目スズメ亜目の別称)の餌となる昆虫が減り(Hallmann et al. 2014)、トガリネズミやトカゲ、カエルなどの食虫性動物も減少している可能性がある。したがって、ネオニコチノイドの環境影響は、昆虫への直接的な毒性影響にとどまらず、間接的に節足動物を餌にする脊椎動物の個体数に影響することにより、生態系全体にまで及ぶ可能性がある。

パート B: 脊椎動物

Gibbons et al. (2015)のネオニコチノイドとフィプロニルの脊椎動物への影響評価の更新を目的として、同じ方法で文献検索を行ない、2014-2016年と2017年初頭数ヶ月に出版された論文を検討した。Gibbons et al. (2015)ですでに検討されたものは含まない。2つ以上の生物種または化学物質、用量設定(例えば慢性、急性)を取り扱っている研究および複数の鳥類または爬虫類に関する野外研究3編については、個々の影響について別の研究として扱った。

過去の評価書と同様、ほとんどが実験室実験で(129件中111件、86%)、直接毒性(129件中124件、96%)が大半を占める。この実験室での直接毒性実験への過度の信頼と、間接作用も検出できる野外実験の欠落(食物連鎖によるカスケード効果など)により、野外での現実的な濃度での知見を解釈する我々の能力は限られている。研究対象分類群は多い順に、哺乳類(51)、魚類(38)、鳥類(31)で、両生類(6)、爬虫類(3)は少なかった。半分以上は次の5種に関するものだった: ラット *Rattus norvegicus* (32)、マウス *Mus musculus* (14)、シマヒメハヤ *Danio rerio* (8)、ローフー *Labio rohita* (7)、ニワトリ *Gallus gallus domesticus* (7)。

WIAでGibbons et al. (2015)が検討した研究の3分の1以上(152件中51)が、急性毒性に関するもので、半数致死量または半数致死濃度を測定している。これらを測定した研究は、今回の更新までの間13件(10%)のみで、

この浸透性農薬の致死作用から亜致死作用へのシフトが研究者の間で起きている。全研究の4分の3がイミダクロプリド(57)かフィプロニル(36)の作用を調べている。他のネオニコチノイドの情報が少ないため、今回の更新は主にこの2物質を検討せざるをえないが、以前の研究との比較のために、クロチアニジンにも言及する。

急性毒性

研究の焦点は主に亜致死作用となっているが、今回、新たに、イミダクロプリドの半数致死濃度が6種に対して測定された: ローフー550 mg/L(Qadir et al. 2015)、シロチヨウザメ *Acipenser transmontanus* 124 mg/L (Frew and Grue 2015)、コイ *Cyprinus carpio* の卵78 mg/L、成魚280 mg/L (Tyor 2016)、ドジョウ *Misgurnus anguillicaudatus* 145.8 mg/L(Xia et al. 2016)、モンテビデオアマガエル *Hypsiboas pulchellus* は84.9 mg/L (de Arcaute et al. 2014)およびイミダクロプリド製剤グラコクサン・イミダに対し52.6 mg/L(Pérez- Iglesias et al. 2014)、ゼブラフィッシュ幼生で143.7 mg/L(Wang et al. 2016a)。US EPA の分類(表1参照、Gibbons et al. 2015)に従うと、イミダクロプリドは、調査された魚類では現実的に無毒——コイの卵には若干の毒性があるが——で、調査されたカエル種の中で最も感受性が強いモンテビデオアマガエルに若干の毒性がある。

フィプロニルの半数致死濃度は2種について追加された: ゼブラフィッシュ幼生0.6 mg/L (Yan et al. 2016)、コイ0.43 mg/L(Qureshi et al. 2016)。フィプロニルはどちらの魚類に対しても毒性が高く、この物質の魚類への毒性がさらに確実となった(Wagner et al. 2017)。

亜致死作用

Gibbons et al. (2015)らの結果への追加として、実験室環境下におけるイミダクロプリド、クロチアニジン、フィプロニルの亜致死作用がさらに広範に見出された(表3)。

アカアシワシヤコ *Alectoris rufa* の生殖への作用として、産卵数の減少、孵化日数の遅延、第二次性徴の異変がイミダクロプリド曝露により見られた(Lopez-Antia et al. 2015a)。ニホンウズラ *Coturnix japonica* の生殖細胞数がクロチアニジン曝露により減少し(Hoshi et al. 2014)、アカアシワシヤコの性ホルモンレベルの低下、孵化率の低下、第二次性徴の異変がフィプロニル曝露により引き起こされた(Lopez-Antia et al. 2015b)。イミダクロプリドとフィプロニルは鳥の成長に有害作用をもたらし、成長遅滞、体重増加の減少、体調不良などが、しばしば食物摂取の低下に引き続き生じる(Hussein et al. 2014a, b; Khalil et al. 2017; Lopez-Antia et al. 2015b)。

鳥の胎生期のイミダクロプリド曝露は、心臓奇形(Gao et al. 2016)、神経管欠損(Liu et al. 2016; Wang et al. 2016b)、臓器質量の変化、その他の解剖学的奇形をもたらす(Gobeli et al. 2017)。アカアシワシヤコでは、イミダクロプリド曝露は施用した親の仔の免疫反応の低下を引き起こし(Lopez-Antia et al. 2015a)、フィプロニル曝露は親と仔両方の免疫反応の低下を起こした(Lopez-Antia et al. 2015b)。

ネオニコチノイド3種はすべて、脊椎動物に広範な細胞毒性をもつ(表3参照)。甲状腺ホルモンと甲状腺生理機能の障害、赤血球と白血球の異変、肝毒性、腎毒性、酸化ストレスの誘発(イミダクロプリド)、腎臓の生化学的障害(クロチアニジン)、肝臓の構造損傷と病理組織学的変質、甲状腺損傷、酸化ストレスと高血糖、ミトコンドリア活性の抑制から起こる幹細胞死滅(フィプロニル)である。哺乳類の神経行動学的作用として、イミダクロプリドに曝露されると、学習能力の減退(Kara et al. 2015)、社会的支配傾向の増強、攻撃性の減退など(Burke 2016)、コウモリの反響定位中における空間的記憶の障害(Hsiao et al. 2016); クロチアニジンに曝露されると、ラット幼体の認知機能低下(Ozdemir et al. 2014)、マウスの強迫行動の増加(Hirano et al. 2015); フィプロニルに曝露されると、経母乳曝露後のラットの記憶障害(Montanha et al. 2016)、攻撃などラット母性行動の混乱(Magalhaes et al. 2015)、ラット仔における反射行動発達の異変(Udo et al. 2014)が生じる。イミダクロプリド曝露は、哺乳類の脳発達に重要な遺伝子制御にも異変を生じる(Kimura-Kuroda et al. 2016)。

ゼブラフィッシュでは、フィプロニル曝露により、浮袋がふくらまなくなり、脊椎の彎曲が生じ(Yan et al. 2016)、イミダクロプリド曝露によりDNA傷害と酸化ストレスがもたらされた(Ge et al. 2015)。同様の遺伝毒性と細胞毒性がフィプロニルによりコイ *Cyprinus carpio* とシルバーキャットフィッシュ *Rhamdia quelen* に生じた(Qureshi et al. 2016; Menezes et al. 2016)。遺伝毒性は、カメレオンシクリッド *Australoheros facetus* のイミダクロプリド曝露でも観察された(Iturburu et al. 2017)。ナイルティラピア *Oreochromis niloticus* のイミダクロプリド曝露後に肝臓の病理組織学的変化が観察され(Ansoar-Rodríguez et al. 2016)、フィプロニル曝露により免疫系指標の低下が生じた(El-Murr et al. 2015)。ミナミメダカ *Oryzias latipes* のフィプロニル曝露により、孵化数減少、発達不良、尾の奇形が生じ(Sun et al. 2014; Wagner et al. 2017)、ローフー *Labio rohita* のイミダクロプリド曝露により、発達不良が起き貧血になった(Qadir et al. 2014, 2015)。対照的に、シロチョウザメ *Acipenser transmontanus* には、イミダクロプリドによる明らかな

作用は見られなかった(Frew and Grue 2015)。

繰り返しになるが、このような亜致死作用は致死作用よりもはるかに低い濃度で生じている(表3)。したがって、例えばラットにおけるイミダクロプリド、クロチアニジン、フィプロニルの半数致死量の値はそれぞれ425-475、5000、97 mg/Lだが、細胞毒性は1日摂取量が1.1、12、5 mg/kg、神経行動学的作用は1日摂取量2、24、0.1 mg/kgで検知されている(引用文献は表3参照)。同様に、マウスにおけるイミダクロプリド、クロチアニジン、フィプロニルの半数致死量の値はそれぞれ131-300、389未満、95 mg/kgだが、細胞毒性は1日摂取量が22、20、9.5 mg/kg、神経行動学的影響は1日摂取量0.5(イミダクロプリド)、10(クロチアニジン)mg/kgである(引用文献は表3参照)。イミダクロプリド53 mg/kg/日の摂取でアカアシワシヤコ成鳥の生存率が低下し、この6分の1(8.8mg/kg/日)を摂取したヒナに生殖、細胞毒性、免疫毒性の影響が生じる。同様に、アカアシワシヤコのフィプロニル半数致死量は34 mg/kgだが、この4分の1(8.7mg/kg)を摂取した成鳥とヒナに生殖、細胞毒性、免疫毒性作用が認められる(引用文献は表3参照)。一部の例で亜致死作用は致死量とは桁低い量で生じている。例えば、マウスが胎内もしくは出生後に1日当たり0.5 mg/kgのイミダクロプリドを摂取すると、運動活動性と社会的優位性が、抑うつ行動の低減と攻撃性ととともに生じ(半数致死量=131-300mg/kg)、コイはフィプロニル0.65 µg/Lで酸化的損傷と高血糖が生じる(半数致死量=0.43mg)(表3)。

直接毒性による脊椎動物へのリスク

Morrissey et al. (2015)によれば、地球規模の表層水ネオニコチノイド残留の平均値と最大値はそれぞれ0.13 µg/Lと0.63 µg/Lで、イミダクロプリドは0.001-320 µg/L、クロチアニジンは0.003-3.1 µg/Lだった。イミダクロプリドの魚類と両生類に対する半数致死濃度(Gibbons et al. 2015のTable 1, 魚類のみ)は1200-550,000 µg/Lの範囲、クロチアニジンは94,000-117,000 µg/Lである(Gibbons et al. 2015のTable 1, 魚類のみ)。したがって、最も極端な例でもこれらの水生脊椎動物が、自然環境中のネオニコチノイド2種に致死量の曝露をすることは考えにくい。しかし、イミダクロプリドの魚類に対する免疫毒性は30 µg/L(Gibbons et al. 2015のTable 2)、細胞毒性と遺伝毒性は30 µg/Lで生じるという記録があるため、亜致死作用の可能性は除外できない(表3)。

フィプロニルの表層水濃度は、2つの研究で0.004-6.4 µg/L、0.13-12 µg/Lという記録があり(Gibbons et al. 2015; Mize et al. 2008)、この値は、いくつかの魚種の半数致死濃度と同じ桁で(例: ナイルティラピア *Oreochromis niloticus*、42 µg/L)、亜致死作用が検知さ

表3 実験室実験に基づくイミダクロプリド、クロチアニジン、フィプロニルの脊椎動物への垂致死作用。Gibbons et al. 2015 and 2016 の研究はここに繰り返さない。各研究で用いた曝露用量を示す。曝露は用量は急性または慢性で、後者は/d (1日当たり)で示す。すべての研究は、NE(作用なし)を除き、投与された用量により生じた作用を示す。

Taxon and species	Effect on:	Imidacloprid	Clothianidin	Fipronil	Source and detailed effect
Mammal Rat, <i>Rattus norvegicus</i>	Reproduction	38 mg/kg/d ^a		0.1 mg/kg/d (NE) ^b 0.03-3 mg/kg/d ^c	^a Lohiya et al. 2016; increased zinc uptake in ovaries may affect synthesis of reproductive hormones ^b Udo et al. 2014; no effect on gestation or reproductive quality ^c de Barros et al. 2016; perinatal exposure led to reduction in sperm mobility, though no other effects on reproduction Chaguri et al. 2016; reduced weight gain ^a Kimura-Kuroda et al. 2016; several genes essential for brain development were up or down regulated at these chronic low doses ^b Arslan et al. 2016; sex-specific genotoxicity at LD ₅₀ dose; males more prone to genotoxicity ^c Ozdemir et al. 2014; no impact detected on expression of genes in the hippocampus
Rat, <i>Rattus norvegicus</i> Rat, <i>Rattus norvegicus</i>	Growth and development Genotoxic	0.26 mg/L ^a 170 mg/kg ^b	24 mg/kg/d(NE) ^c	30 mg/kg/d	^a Ibrahim et al. 2015; disruption of thyroid hormone levels ^b Ozsahin et al. 2014; biochemical alterations in kidneys enzymes ^c Kapoor et al. 2014; increased levels of serum enzymes
Rat, <i>Rattus norvegicus</i>	Cytotoxic	1.1, 4, 20, 40 mg/kg/d ^{a,b,c,d,e} 170 mg/kg ^f	12 mg/kg/d ^g	5, 24, 30 mg/kg/d ^{h,i,j} 4.85 mg/kg/3.5d ^k 2.19, 10.9 mg/L ^{l,m}	^d Vohra et al. 2014; marked changes to liver tissue and degeneration of hepatocytes ^e Annabi and Dhoub 2015; alteration of biochemical processes in the hypothalamic-adrenal-pituitary tissues ^f Arslan et al. 2016; sex-specific cytotoxicity at LD ₅₀ dose ^g Ozsahin et al. 2014; biochemical alterations in kidneys ^h Caballero et al. 2015; induces cytochrome P450 enzyme activity in liver microsomes ⁱ Kartheek and David 2016; oxidative stress and structural damage to liver ^j Chaguri et al. 2016; increased systolic blood pressure causing hypertension ^k Ehsan et al. 2016; thyroid damage causing thyroid hormone changes ^l Tavares et al. 2015a, b; impacts on liver mitochondrial biocenergetics ^m Gueffi et al. 2015; inhibition of mitochondrial activity leading to hepatocytic death
Rat, <i>Rattus norvegicus</i>	Neurobehavioural	2 mg/kg/d ^a	24 mg/kg/d ^b	0.1, 0.1, 1, 30 mg/kg/d ^{c,d,e,f}	^a Kara et al. 2015; learning activities diminished in infants

Table3 (continued)

Taxon and species	Effect on:	Imidacloprid	Clothianidin	Fipronil	Source and detailed effect
Mouse, <i>Mus musculus</i> Mouse, <i>Mus musculus</i>	Reproduction Growth and development	0.5, 15 mg/kg/d ^{ab}	250 mg/kg/d (NE) 250 mg/kg/d ^c		^b Ozdemir et al. 2014; deterioration in cognitive function (learning and memory) in infant, though not adult rats ^c Magalhães et al. 2015; disturbed maternal aggressive behavior against male intruders ^d Udo et al. 2014; disturbed maternal behavior and reflex development in offspring ^e Montanha et al. 2016; lactational exposure led to impaired memory in offspring ^f Godinho et al. 2017; memory impairment
Mouse, <i>Mus musculus</i>	Genotoxic	4.5 (NE), 2.2 mg/kg/d ^{ab} 75 mg/kg ^c	20 mg/kg/5d ^d	9.5 mg/kg ^e	Hirano et al. 2015; no effect on testes weight ^a Burke 2016; in utero and post natal exposure reduced body weight ^b Ariat et al. 2014; body weight reduced ^c Hirano et al. 2015; body weight reduced ^a Saxena and Kesar 2016; no change in frequency of chromosomal aberrations and micronuclei frequency ^b Bagri et al. 2016; increased chromosomal aberrations and micronuclei frequency in somatic cells ^c Katania et al. 2016; induced mitotic inhibition; at 112.5 mg/kg caused micronuclear formation ^d Calderon-Segura et al. 2015; DNA damaged in peripheral blood cells, and increase in micronuclei frequency in the peripheral blood erythrocytes ^e Lovinskaya et al. 2014; increase in chromosomal aberrations in bone marrow cells
Mouse, <i>Mus musculus</i>	Cytotoxic	15 mg/kg/d ^a 35, 112.5 mg/kg ^{b,c}			^a Ariat et al. 2014; hepatotoxicity and nephrotoxicity induced ^b Kumar et al. 2014; toxic effects on both biochemical and histological parameters found ^c Katania et al. 2016; changes in red and white blood cells, and hemoglobin and erythrocyte sedimentation rates
Mouse, <i>Mus musculus</i>	Neurobehavioural	0.5 mg/kg/d ^a	10 mg/kg/d ^b		^a Burke 2016; in utero and post natal exposure caused increased motor activity and social dominance, and reduced depressive behavior and aggression ^b Hirano et al. 2015; anxiety-like behaviors increased, especially when stressed
Chinese hamster, <i>Cricetulus griseus</i>	Genotoxic	29 mg/L			Al-Sarar et al. 2015; genotoxic effects in ovary cells, specifically induction of micronuclei
Rabbit, <i>Oryctolagus cuniculus</i>	Genotoxic	40 mg/kg/d			Stivaktakis et al. 2016; increased frequency of micronuclei

Table3 (continued)

Taxon and species	Effect on:	Imidacloprid	Clothianidin	Fipronil	Source and detailed effect
Rabbit, <i>Oryctolagus cuniculus</i>	Cytotoxic	40 mg/kg/d (NE)			Stivaktakis et al. 2016; no cytotoxic effects observed
Formosan leaf-nosed bat, <i>Hipposideros terasensis</i>	Neurobehavioural	20 mg/kg/d			Hsiao et al. 2016; spatial memory disruption in echo-locating bats
Chicken, <i>Gallus gallus domesticus</i>	Growth and development	128, 128, 16 mg/L ^{a,b,c} 0.025 mg/d			^a Gao et al. 2016; malformation of heart during embryonic development ^b Wang et al. 2016b; embryonic neural crest cell development disrupted ^c Liu et al. 2016; neural tube defects during embryo development
Chicken, <i>Gallus gallus domesticus</i>	Cytotoxic	1/20th LD50			^d Hussein et al. 2014a, b; growth retardation of developing embryos and knock-on effects. (NB: not corrected for body weight)
Red-legged partridge, <i>Alectoris rufa</i>	Reproduction	8.8 mg/kg/d ^{a,b}		8.73 mg/kg ^{b,**}	Tiwari et al. 2016; liver degeneration, necrosis of hepatocytes and disruption of hepatic cord. (NB: dosage not given) ^a Lopez-Antia et al. 2015a; causes reduced clutch size, delayed first egg date and changes in eye ring colouration (a secondary sexual trait) ^b Lopez-Antia et al. 2015b; reduced egg fertility, which could have been caused by observed reduction in sex hormones of treated males; also reduced carotenoid pigmentation in eye ring, a sexual ornament
Red-legged partridge, <i>Alectoris rufa</i>	Growth and development			8.73 mg/kg ^{**}	Lopez-Antia et al. 2015b; reduced food intake and lost body condition
Red-legged partridge, <i>Alectoris rufa</i>	Cytotoxic	8.8 mg/kg/d ^{a,b}		8.73 mg/kg ^{b,**}	^a Lopez-Antia et al. 2015a; reduced levels of plasma biochemistry parameters and increased blood superoxide dismutase activity ^b Lopez-Antia et al. 2015b; reduced antioxidant levels in adults and eggs
Red-legged partridge, <i>Alectoris rufa</i>	Immunotoxic	8.8 mg/kg/d ^{a,b}		8.73 mg/kg ^{b,**}	^a Lopez-Antia et al. 2015a; depressed T cell immune response in chicks of treated parents ^b Lopez-Antia et al. 2015b; reduced cellular immune response in adults and offspring
Japanese quail, <i>Coturnix japonica</i>	Reproduction		0.1 mg/kg/d ^a	2.26 mg/kg/d ^b	^a Hoshii et al. (2014); decreased number of germ cells, but little effect on egg weights or fertilization rates of females bred with treated males ^b Khalil et al. 2017; estrogenic activity in males that can cause sterility
Japanese quail, <i>Coturnix japonica</i>	Growth and development			2.26 mg/kg/d	Khalil et al. 2017; loss in feed rate and weight
Japanese quail, <i>Coturnix japonica</i>	Genotoxic		0.1 mg/kg/d ^a	2.26 mg/kg/d ^b	

Table 3 (continued)

Taxon	Taxon and species	Effect on:	Imidacloprid	Clothianidin	Fipronil	Source and detailed effect
Rohu,	Japanese quail, <i>Coturnix japonica</i>	Cytotoxic			2.26 mg/kg/d	^a Hoshi et al. (2014); increased DNA fragmentation in germ cells of somiferous epithelium ^b Khalil et al. 2017; alterations to estrogen receptor α gene expression
Rohu,	Japanese quail, <i>Coturnix japonica</i>	Neurobehavioural			2.26 mg/kg/d	Ali et al. 2016; biochemical and histopathological changes confirming potentially hepatotoxic and somewhat nephrotoxic impact
White <i>trai</i>	Bob-white quail, <i>Colinus virginianus</i>	Growth and development	150 mg/kg			Khalil et al. 2017; anatomical deformities and altered organ mass in embryos
Comr	Red muntia, <i>Amandava amandava</i>	Cytotoxic	0.16 mg/kg/d			Pandey and Mohanty 2015; disruption of thyroid physiology, which could ultimately have reproductive consequences
Comr	Fish Zebrafish, <i>Danio rerio</i>	Growth and development			0.1 mg/L	Yan et al. (2016); uninflated swim bladder in embryos; reduced body length at 0.2 mg/L and bent spine at 0.4 mg/L
Silver	Zebrafish, <i>Danio rerio</i>	Genotoxic	1.25 mg/L			Ge et al. 2015; induced DNA damage
	Zebrafish, <i>Danio rerio</i>	Cytotoxic	1.25 mg/L			Ge et al. 2015; induced oxidative stress
	Zebrafish, <i>Danio rerio</i>	Neurobehavioural	11.5 mg/L ^a		0.01–0.04 mg/L ^b	^a Crosby et al. 2015; reduced swimming activity in larvae, and reduced novel tank exploration and increased response to startle stimuli in adolescents and adults. ^b Wang et al. (2016a); anxiety-like behavior, including increased swimming speed, and abnormal photoperiod
Slendc						accommodation (at 0.04 mg/L) in larvae
Cham; <i>Aris</i>	Nile tilapia, <i>Oreochromis niloticus</i>	Genotoxic	0.0625 mg/L		0.002 mg/L ^b	Ansoar-Rodríguez et al. 2015; primary damage to DNA
Amph Monte <i>puá</i>	Nile tilapia, <i>Oreochromis niloticus</i>	Cytotoxic	0.0625 mg/L ^a			^a Ansoar-Rodríguez et al. 2016; histopathological changes in the liver and active defense mechanism to maintain liver integrity ^b El-Murr et al. 2015; a reduction in erythrocyte and leucocyte count, and hemoglobin content, and a range of other histopathological and biochemical effects
Cuyab <i>nat</i>	Medaka, <i>Oryzias latipes</i>	Reproduction				EL-Murr et al. 2015; reduction in level of Immunoglobulin M and lysozyme
Reptil Italian	Medaka, <i>Oryzias latipes</i>	Reproduction			0.003, 0.2 mg/L ^{ab}	^a Sun et al. 2014; changes to the hypothalamic-pituitary-gonadal axis ^b Wagner et al. 2017; reduced hatching success, with delayed hatching at 0.6 mg/L
*Whc **Ma	Medaka, <i>Oryzias latipes</i>	Growth and development			0.003, 0.2 mg/L ^{ab}	

れる範囲(0.2-400 $\mu\text{g/L}$)に含まれる(表3)。したがって、この総説は、Gibbons et al. (2015)のフィプロニルの環境濃度が魚類に有害な高レベルに達しているとの結論さらに裏付けることになる。

陸生脊椎動物が高濃度のネオニコチノイドに曝露する経路として最も可能性が高いのは、ネオニコチノイド処理種子の経口摂取である(Goulson 2013; Mineau and Palmer 2013)。過去の総説以来、この見方を支持するさらなる証拠が示された。実験室実験で、アカアシワシヤコ成鳥にイミダクロプリドの野外曝露レベル(つまり製造者の推奨用量)のイミダクロプリド処理コムギ種子のみを給餌したところ、44 mg/kg/日の摂取となり、雌は平均7日、雄は平均13日で死亡した(Lopez-Antia et al. 2015a)。処理種子を摂取した鳥には、この5分の1の用量でもさまざまな亜致死作用が記録されている(表3)。アカアシワシヤコが摂取後の苦痛によりイミダクロプリド処理種子を避ける行動を示したため、代替の餌も摂取できるようにしたが、中毒症状は継続した(Lopez-Antia et al. 2014)。野外曝露レベルのフィプロニル処理トウモロコシ種子を給餌したアカアシワシヤコは、さまざまな亜致死作用に苦しんだ(表3)；処理種子を避けるようにはならず、摂取する頻度が低下し、体調が悪化した(Lopez-Antia et al. 2015b)。

自然環境での研究

実験室実験では、ネオニコチノイドとフィプロニルの野外曝露レベルに準じた状況下で、脊椎動物の死亡ないし有害影響が生じることが示されている。しかし、これらの殺虫剤が自然環境下で脊椎動物に及ぼす影響を野外での現実的濃度で調査した研究は数編あるのみである。いくつかの研究がGibbons et al. (2015)によりレビューされ、その後数編の論文が出版された。Turaga et al. (2016)は、野生で捕えたウズラ(コリンウズラ *Colinus virginianus* とウロコウズラ *Callipepla squamata*)約100羽の素囊を調べたが、ネオニコチノイド処理種子は見つからなかった。しかし、著者らは、この調査はネオニコチノイド施用が限定的な地域で行なわれていたと記している。Bro et al. (2016)は、ヨーロッパヤマウズラ *Perdix perdix*の卵から、チアメトキサム/クロチアニジン、フィプロニル(とフィプロニルスルホン)を、それぞれ最大濃度67および8.5 ppbを検出した。この濃度での卵の生存への影響は不明だが、おそらく何らかの有害作用が生じるには低すぎるだろう(in Gibbons et al. 2015のTable 2、表3参照)。対照的に、Lopez-Antia et al. (2016)は、播種後に地面に残った処理種子を食べたアカアシワシヤコのイミダクロプリドとフィプロニル1日当たりの平均摂取量は、それぞれ23.4、41.7 mg/kgと見積もった。このイミダクロプリドの1日摂取量は、アカアシワシ

ヤコに亜致死作用をもたらす量を超えており、フィプロニルは半数致死量を超えている。Millot et al. (2015)は、調査地で見つけたチアクロプリドに曝露されたヨーロッパヤマウズラの10%が、他の農薬の直接影響はほとんど検知されなかったにもかかわらず、その後死亡したと報告している。最後にMillot et al. (2017)は、フランスでは、1994-2017年に報告された野生動物の死亡事例の70%が、イミダクロプリド処理種子の中毒によることを示した。Lopez-Antia et al. (2016)は、農薬処理種子の使用は農地の鳥類に容認できないリスクをもたらすと結論している。

直接的な中毒以外に考えられない影響が報告されている。オランダでは、Hallmann et al. (2014)が、イミダクロプリドの表層水汚染濃度が高い地域で食虫性鳥類の個体数が少ないことを発見した：濃度が20 ng/Lを超えると個体数が減少する。この研究は、実験的というより相関的で、共存する農薬を考慮していないが(Vijver and van den Brink 2014)、鳥の個体数変動に対し可能性のある他の因子を修正した後でも作用は否定できなかった。並外れて低いイミダクロプリド濃度で鳥の個体数が減少したと考えると、最もありうる影響はイミダクロプリドによる餌となる無脊椎動物の減少だが、他の機序も排除はできない。

さらに2つの研究で、イナゴ(Maute et al. 2016)とアシナガキアリ *Anoplolepis gracilipes* (Stork et al. 2014)の防除のために散布したフィプロニルの爬虫類と鳥類の個体数への影響が調査された。23種の爬虫類と3種の鳥類では個体数への影響は観察されなかったが、1種の鳥類(クリスマスミカドバト *Ducula whartoni*)の個体数減少と他種(クリスマスメジロ *Zosterops natali*)の短期的な増加が見られた。クリスマスメジロの増加はおそらく間接的なもので、餌となる瀕死の昆虫の数が増えたために生じた一時的な食物連鎖効果によるものと思われる。しかし、ハトのほうは果実食性であるため、繁殖への直接的な毒性影響により減少したのかもしれない。

脊椎動物への影響に関するサマリー

過去3年で、野生の脊椎動物に対するネオニコチノイド(イミダクロプリドとクロチアニジン)とフィプロニル(フェニルピラゾール系)の悪影響のさらなる証拠が示された。3つの殺虫剤はすべて、実験室実験で広範に有害な亜致死作用を及ぼし、例えばイミダクロプリドはラットの脳発達に重要な遺伝子調節を変化させ、コウモリの空間定位に関する記憶を損なう。こうした亜致死作用は、致死作用が生じる濃度よりもはるかに低いレベルでしばしば検知される。非常に極端な事例を除き、水生脊椎動物が自然環境でこの2種のネオニコチノイドに致死濃度で曝露することは考えにくい、それでもイミダクロ

リドの亜致死作用が除外できず、その可能性を示す事例がある。対照的に、記録されたフィプロニルの環境中濃度は、魚に害を与えるのに十分高いかもしれない。

WIA1 の総説以来、播種時に地表に残ったネオニコチノイド処理種子の摂取により、陸生脊椎動物が高濃度のネオニコチノイドに曝露していることを示唆する証拠が追加されている。ある研究によれば、アカアシワシヤコが1日に摂取する殺虫剤の量は、亜致死作用(イミダクロプリド)もしくは致死作用(フィプロニル)をもたらさう(Lopez-Antia et al. 2016)。イミダクロプリド処理種子の中毒による死亡は、死亡事故報告の70%以上を占めるといふ(Millot et al. 2017)。この殺虫剤の食物連鎖を通じた間接的な作用の証拠はまだ多くはないが、ある相関研究では、イミダクロプリドの表層水汚染が高度な地域で食虫性鳥類の個体数減少が激しく、餌となる無脊椎動物の減少が原因となっている可能性がある(Hallmann et al. 2014)。

パート C : 生態系サービス

生態系サービスとは、生態系における諸過程の調節(分解、炭素固定、授粉、水質浄化)、物質の供給(木材、食料、薬効のある分子)、生物多様性を保証する生息地(農業害虫の天敵を含む)、もしくは他の非物質的な特徴(景観として完全な状態、文化的な引用対象)と定義され、人間社会にも環境にも価値あるものと見なされている(de Vries et al. 2013; Melathopoulos et al. 2015; Paetzold et al. 2010; Droz et al. 2009)。一般的に、生態系が生物多様性に富むほど、より多くよりよい生態系サービスが供給され、ストレスや攪乱の影響を受けにくく回復力があることは、科学的コンセンサスとなっている(Isbell et al. 2011; Worm et al. 2006)。生物多様性や、価値あるサービス(例えば授粉者)を供給する中心的な生物に対し、著しい悪影響を及ぼす要素は、なんであれ供給されるサービスの価値を損ない、極端な場合にはサービスの完全な喪失につながる。

浸透性のネオニコチノイドとフィプロニル殺虫剤が非標的生物に影響を与えることが示されてきたが、おそらくはそれに引き続き、授粉(ハチ、チョウ、その他の授粉者への影響による)、栄養循環(例えば、土壌中や水中の微生物、ミミズへの影響による)、水産資源(例えば、水中無脊椎動物への影響による)などの生態系サービスにも影響を及ぼし、有益な非標的生物へのマイナス効果が植物保護の利益を上回る場合には、農業にも悪影響をもたらす(Chagnon et al. 2015)。しかし、このような影響を評価することは、それぞれの化合物の急性毒性の閾値を測ることよりはるかに難しい。気候変動など他の環境的ストレス因子を対象とした研究がより重要視されているこ

ともあり、浸透性殺虫剤が生態系サービスに及ぼす作用に関する知識の総量は限られている(Bernhardt et al. 2017)。

生態系の機能と生態系サービスに与える影響について、WIA1 研究は、特にネオニコチノイドそしてフィプロニルが世界的に環境中から生物に取り込まれ、それは、陸生(土壌を含む)と水生の微生物、無脊椎動物と脊椎動物に、致死ないし亜致死作用をもたらすレベルに達していると結論した。野外環境で観測した濃度で、授粉昆虫、土壌無脊椎動物、水生無脊椎動物に群集レベルの影響が生じ、それによって生態系の働きとサービスが損なわれている(Van der Sluijs et al., 2015)。

WIA1 の発表以降、このような影響によって生態系の働き、自己回復力、水陸の生態系から得られるサービスと機能が損なわれているという証拠がさらに補強された。ここでレビューするのは2015年以降の関連研究の中で、これらの殺虫剤の生態系サービス(例:授粉)や生態系の重要な機能への影響に特化したものである。われわれが主に重点をおいたのは、WIA1 が特定した生態系サービスへの影響のうち、知識が欠落していた部分についての進展で、(a)土壌、堆積物への蓄積による、土壌の健全性、土壌の構造、浸透性と栄養循環に対する影響、(b)授粉、害虫防除サービス、美的価値のある動物相への影響、(c)農地昆虫および水生昆虫の個体数減少による鳥やコウモリなど食虫種への影響、(d)淡水の汚染による食虫魚類への影響、漁業と他の食虫性両生類などへの影響などの間接影響、(e)サンゴ礁、塩生湿地河口など沿岸海岸系への影響について述べる。

土壌生態系への影響

米国と欧州に1990年代中盤に導入されて以来、ネオニコチノイドの使用が畑作の作物の種子処理用製剤として急増し(特に、トウモロコシとダイズが2011年から2013年の間に)、かつてない大規模な殺虫剤の予防的施用へのシフトが起こった(Simon-Delso et al. 2015)。種子処理されたネオニコチノイドが作物に取り込まれるのは最大でも20%であるため(Goulson 2013)、毎年ネオニコチノイド残留物が農地に排出されることを意味する。農地への汚染蓄積について、生態学的コンセンサスのための詳細な研究はまだなされていないが、最近いくつかの示唆的な研究がなされている。

土壌酵素は、土壌中の微生物活動の指標で、土壌の健全性や肥沃さのバイオマーカーとして用いられる。Jyot et al. (2015)は、パキスタンで、ワタ種子のチアメトキサム処理の土壌酵素への影響を標準施用(2.1 g 有効成分/kg 種子)と高用量施用(8.4 g 有効成分/kg 種子)で試した。脱水素酵素と脱リン酸化酵素の活性は、いずれの施用土

壤でも有意に減少し、15 および 21 日後に最少となったが、尿素分解酵素の活性は変化しなかった。この結果から、土壤微生物群集は、処理種子の植え付け後 3 週間で枯渇するが、土中のチアメトキサム残留量が低下するにつれて回復することがわかった (Jyot et al. 2015)。

あるメソコズム実験で、植木鉢にイミダクロプリドまたは殺菌剤で粉衣したコムギ種子をまいた。種子処理は、原生動物の数を増加させ、植物分解率を低下させたが、ミミズの活動性には影響がなかった。特に殺菌剤施用群で、トビムシ類 *collembola* の表層での活動が活発化し、ミミズ(オオシュウツリミミズ *Lumbricus terrestris*) の活動にも影響を与えたが、土壤の基礎呼吸は低下した。ミミズを加えた植木鉢では、コムギの生長が抑制され、土壤基礎呼吸と微生物バイオマスが減少したが、土壤水分量と電気伝導率は上昇した (Zaller et al. 2016)。しかし、同じ種子粉衣剤を使った同様の実験では、土壤基礎呼吸、微生物バイオマス、有機物分解は影響を受けなかった。後者の実験では、殺菌剤の有無にかかわらず種子処理剤によりミミズの表層での活動が有意に低下した。対称的に、植木鉢への除草剤グリホサート施用により、ミミズの活動性は高まった (Van Hoesel et al. 2017)。

ネオニコチノイドが生物濃縮されるという証拠はないが、浸透性殺虫剤のフィプロニルはミミズに蓄積するようである。シマミミズ *Eisenia fetida* に、フィプロニルのラセミ混合物(左右の鏡像異性体が等量存在する)を亜致死量(10 から 50 mg/kg 土壌)、28 日間慢性曝露させると、エナンチオ選択的(一方の鏡像体を優先的に選択する傾向)な殺虫剤の組織蓄積が見られた:フィプロニルの R 鏡像異性体の排出速度は S 鏡像異性体よりも速いため、組織から S フィプロニル鏡像異性体とフィプロニルのスルホン代謝物が選択的に検出された。この化合物は比較的脂溶性が高く浄化速度が遅いため、著者らは食物連鎖を通じた生物濃縮の危険性を警告している (Qin et al. 2015)。

土壌中に施される農薬の残留を減らす方法として、土壤改良剤の使用がある。イミダクロプリドに汚染された土壤のマикроコズムに、異なる分量で 2 種類の土壤改良剤(ブドウの枝とオリーブ粕)を施用し、3 ヶ月培養した。イミダクロプリドの消散率定数は、オリーブ-ミミズ堆肥を加えた汚染土壌では、培養期間中のバクテリア群集の変化と連動した。この研究により、イミダクロプリド汚染土にこの種のミミズ堆肥を加えると、土壤機能に対する殺虫剤の影響を軽減し、浄化能力を高めることで他の土壤生物への環境リスクを最小化できることがわかった (Castillo Diaz et al. 2017)。Schaafsma et al. (2016) は、輪作による、クロチアニジンとチアメトキサム処理した種子がもたらす土壌への負荷の軽減を勧めている。別の著者らは、ネオニコチノイドの使用対象をもっと慎

重に絞れば、収穫に悪影響を及ぼすことなく使用量が減り、害虫の耐性獲得や非標的害虫の発生、環境への全体的な被害の可能性を減少させる利益があるとしている (Douglas and Tooker 2015)。

授粉サービスへの影響

授粉は、重要な調節、補助、栽培を行なう生態系サービスで、地球上の植生と野生動物と人間の福祉を結びつける相互作用を統合するシステムからなる (Kevan and Menzel 2012; Van der Sluijs and Vaage, 2016)。授粉は、農業作物や野生の果実と種子を实らせるために重要で、94%の顕花植物が再生産や進化のために動物による授粉を利用している (IPBES 2016b; Van der Sluijs and Vaage 2016)。世界的には、人類が利用する主な作物 87 種が動物による授粉に依存している (Klein et al. 2007)。これらは地球全体の農作物生産の 35%に相当し (IPBES 2016b)、野菜、果物、ナッツ、食用油、植物性タンパク源、そしてスパイス、調味料なども含まれる (Maxim and Van der Sluijs 2013)。そのほか、繊維用、飼料用の作物なども昆虫による授粉に依存している。授粉昆虫が失われると畜産業も間接的に影響を受ける。生物燃料(セイヨウアブラナなど)と木材製品(樹木)も同じく動物による授粉を必要とする。大半の観賞用の花卉作物や薬草に用いられる植物の生産も同様である。作物の品質(とくに果物の質)、貯蔵可能期間の長さ、商品としての価値も、昆虫の授粉によりもたらされる利得である (Klatt et al. 2014)。野生の顕花植物の遺伝的多様性にとっても授粉は欠かせない。

さらに、授粉者を介した作物は、人間の食生活における必須栄養の供給という面でも中心的な重要な役割を担っている。ビタミン C の 90%以上、リコピンの 100%、抗酸化物質 β クリプトキサンチンと β トコフェノールのほぼ 100%、脂質の 74%、ビタミン A の 70%以上、関連するカロテノイドの 98%、カルシウムの 58%、フッ化物の 62%、葉酸の 55%が授粉者に拠っている (Eilers et al. 2011)。全体として、授粉者による作物は、地球上の人類の栄養供給の約 40%を負っている (Eilers et al. 2011)。現在、推定 20 億人がこれら微量栄養素の欠如に苦しんでおり、隠れた飢餓として知られる (IFPRI 2014; Nicole 2015)。

授粉は野生生物の食を維持するためにも欠かせない。多くの鳥類と哺乳類は野生の果物(例:森林のあらゆるベリー類を食べる鳥)、堅果(ナッツ)、種子、野生の植物を餌にする。もし授粉昆虫がいなくなれば、野生の果物とナッツと種子類の結実が大幅に減少し、これらに頼っているすべての動物が影響を被るだろう。草食生物は、彼らが食べる、授粉者に依存する植物類が再生産できなければ、食物の欠乏に苦しむことになる (Van der Sluijs and

Vaage, 2016)。

授粉サービスの経済的価値は、推定によるところが非常に大きいため、さらに多くのデータと異なる方法による検証が必要である(Melathopoulos et al. 2015)。Kleijn et al. (2015)は、5大陸で生産される農産物の80%に関わる授粉が調査地域内の野生のハチのうちわずか2%の種によって担われていることを示した。倫理的理由はさておき、著者らは、生産者の経済的利益に直接貢献しない授粉に関わらない野生のハチを含めて保護すべき重要な理由があると主張している。例えば、生物多様性は生態系サービスの保険として役に立つ。したがって、安定的な授粉サービスを維持管理するためには、ハチの幅広い種を保護し、現時点で農作物に多大な貢献をしている種だけでなく将来的に重要な授粉者となるかもしれない新種のハチも守ることが必要だと強調している。

授粉サービスは広範な動物種によって供給される。ほとんどは昆虫で、ミツバチ、マルハナバチ、孤立性ハチ、ハリナシバチ、ハナアブ、チョウ、ジガバチ、ガ、甲虫、その他無脊椎動物だが、コウモリ、リス、オウム、ハチドリ、数種の霊長類、ヒト(人工授粉)といった脊椎動物も含まれる(Buchmann and Nabhan 1997; Klein et al. 2007)。農作物については、ミツバチが最も重要な授粉昆虫である(UNEP 2010)。過去には、ほとんどが飼育ミツバチによるものと考えられていた。しかし最近の研究では、野生の授粉者が従来考えられていた以上に地球上の農作物にとって重要な役割を果たしていることがわかった。イギリス全土の推計では、セイヨウミツバチにより授粉されるのは、農作物の3分の1にすぎない。人間の管理下でない授粉者の中では、野生のハチが重要である。世界的に2万5000種のハチが知られている。ハチ以外の昆虫もまた有用な授粉者で、農作物の花を訪れる虫の39%を占めている。野生の授粉昆虫は、果物にとって最も大事な授粉者である。Klein et al. (2007)は、ミツバチにより授粉されない9つの虫媒花作物に注目し、うち3分の1(アテモヤ、パッションフルーツ、バニラ)は一部の地域で、野生授粉者の不足などの理由で人工授粉を行なっていることを指摘している。(訳者注：前述のごとく) Kleijn et al. (2015)は、五大陸の農作物の送粉の80%が、彼らが調査した地域の野生のハチ種の2%により送粉が行なわれ、農業システムの経済的利益の大部分に寄与していることを示した。

農作物の収量およびまたは品質は授粉者の個体数と多様性の両方に依存する(EASAC 2015)。一般的に、授粉者の群集が多様だと、1種類しかない場合より作物の授粉が効果的かつ安定的になる。ミツバチの個体数が多い場合でも、野生の授粉者が多様性に富むと作物の授粉が向上する。総体的に見て、野生の授粉者の作物生産への寄与は軽視されてきた(IPBES 2016b)。

ネオニコチノイドの授粉への影響は、主にナタネの農業生態系で調査されてきた。この作物は、少なくともヨーロッパの状況ではとりわけ目立っていて、Budge et al. (2015)曰く、「ここで我々が述べるシステム、すなわち、世界で最も多く使用されている殺虫剤と、世界で最も広く人為的に管理して用いられる授粉者と、ヨーロッパで最も多く栽培されている顕花植物には、他に類を見ない緊張が高まっている」。この研究者らは、イングランドとウェールズでの11年にわたる農薬の大規模使用とナタネ収量と蜂群喪失の統合データを用いて、この作物に用いられた3種の主要なネオニコチノイド農薬(イミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサム)の影響を調べてきた。その結果、イミダクロプリド種子処理は収量にプラスに働く年もあれば、マイナス効果をもたらす年もあった。同様に、生産者にとっての損益は年によって変動し、著者曰く：(ネオニコチノイドを)使用した種子処理による完全な防除と、不使用による壊滅的な収量低下を前提としたリスク評価は、過度に単純化しすぎて、おそらくその利益を過大視している。同時に蜂群喪失と全国規模でのイミダクロプリド施用パターンの相関が認められ、見過ごすことはできないかもしれない(Budge et al. 2015)。

イングランド南部の野外実験では、秋まきナタネの種子粉衣に使用したネオニコチノイドが、近隣の土壌と野生の顕花植物を汚染していることがわかった。これらの花の花粉と花蜜は、チアメトキサム、クロチアニジン、イミダクロプリドに汚染されており(頻度は最大58.8%)、その頻度は、施用後の生育期に上昇し、濃度は春から夏にかけて減少した。濃度は検体間でばらつきがあり(最大濃度：クロチアニジンが畔の土壌で19.2 ng/g、畑の土壌で28.6 ng/g、チアメトキサムが畔に生えている野生顕花植物から採取した花粉で86.02 ng/g、イミダクロプリドが開花期にハチが集めた花粉で25.55 ng/g)、ネオニコチノイドの蓄積と分解が場所によって大きく異なることが示唆された。発生頻度と平均残留濃度は、花蜜より花粉で高かった。著者らは、巣箱に侵入するネオニコチノイドの97%が野生の花の花粉由来で、ナタネに由来するのはわずか3%だと推計している。そして、この研究の重要な示唆は、施用した畑と非施用の畑を比較した場合、ネオニコチノイドのハチへの影響が観察されないことがあるのは、ハチが花粉と花蜜の大半を野生植物から集めており、施用作物からはほとんど集めていないからと説明しうることである。これは、ネオニコチノイドの授粉者そしてひいては授粉サービスへの影響は今まで軽視されてきて、実験的な野外研究はこの影響の大きさを理解するのに適切なモデルではなかったことを意味する。米国における別の研究でも同様の知見が得られた(Long and Krupke 2016)。

その後の研究で、同じ著者は、さらにネオニコチノイド処理したナタネと畔の野生顕花植物のネオニコチノイド汚染について調べている。ネオニコチノイド濃度範囲は、畔の野生植物で高かった(セイヨウオニアザミ *Cirsium vulgare* でチアメトキサムが最大 106 ng/g)。ネオニコチノイドの最大濃度は畔の野生植物でナタネより高かったが、平均濃度はナタネの方が高かった。セイヨウオニアザミは多くの授粉者を誘引する植物として有名であり、その種子はさまざまなフィンチ類の餌となるが、この種で高いネオニコチノイド濃度が報告されていることは一大事である。この結果は、生垣や畔は、しばしば生物多様性の保護のために用意され授粉者や天敵昆虫の居場所となるが、いったんネオニコチノイドに汚染されてしまえばその役目(すなわち生態系サービス)を果たさなくなることを示す。

David et al. (2016)は、ナタネの花粉とナタネ畑の畔の野生植物の花粉、ミツバチが集めた花粉に含まれるネオニコチノイドと殺菌剤の含有量を調べた。ネオニコチノイドの残留頻度と平均濃度は、ナタネで最も高く、次いで野生植物、ミツバチの集めた花粉の順となった。農薬濃度はナタネの開花期のほうが、その後よりも高かった。しかし、チアメトキサムの最大濃度(21 ng/g)は野生植物(カモミール *Matricaria recutita*)の花粉サンプルにおいて検出された。マルハナバチと、マルハナバチが農業地帯と市街地で集めた花粉に含まれる農薬についても比較した。ネオニコチノイドの残留頻度と平均濃度は、農業地帯のサンプルの方が高かった。ネオニコチノイド残留の頻度と平均濃度は、マルハナバチの集めた花粉のほうがミツバチの集めた花粉よりも高かった。いずれもナタネの開花期で、マルハナバチはナタネの花粉を集める傾向が強く、採餌の移動距離が短いためネオニコチノイドの汚染範囲内にとどまっていたことが原因と思われる(David et al. 2016)。

亜致死濃度のネオニコチノイドは、マルハナバチの採餌行動を変化させ、花の選択の変化(チアメトキサムに曝露したハチは、小さくて白いシロツメクサ *Trifolium repens* より大きくて黄色いミヤコグサ *Lotus corniculatus* を好む)、採餌バチの増加、花粉採集するハチの数の比率の増加をもたらした。チアメトキサムに曝露したハチは、より頻繁に花を訪れることで、花の扱い方により早く習熟した(Stanley and Raine 2016)。この結果から、ネオニコチノイドの亜致死濃度曝露は、ハチの授粉者としての機能を変化させ、おそらくは、特定の植物種を他よりも好むようになり、農作物の生産や野生の花の繁殖成功に影響を及ぼす可能性が示唆される。

耕作地周辺の畔で野生植物が幅広く汚染されていることを示す研究はほかにもある(Krupke et al. 2017)。そこには管理されたハチ類の生存に対する悪影響(Mogren

and Lundgren 2016)が、野生のハチ(Mallinger et al. 2015; Stanley and Raine 2016; Woodcock et al. 2016)と同様に記述されている。もっと新しい研究では、ネオニコチノイドを含む農薬の使用とカリフォルニアにおけるチョウの個体数との関連が調査され、ネオニコチノイドがアメリカに導入された 1996 年以降、数種のチョウを減少させたかもしれないことが示された(Forister et al. 2016)。

疑問の余地なく因果関係を認めるのに十分な機序の理解が得られた。現在の施用規模によるネオニコチノイドの授粉者に対する悪影響は、授粉サービスと、授粉者に依存した農業生産を揺るがすものである。

害虫と雑草の防除の自然のシステムへの影響

浸透性殺虫剤の天然の捕食者と捕食寄生者への有害影響を以上述べてきたが、大多数のデータは、実験室実験に基づくものである。ここでは農業システムにおける害虫防除の仕組みに関するメソコズムと野外の実験について示す。

ワタの畑ではチアメトキサムとイミダクロプリドが種子処理に用いられるが、益虫の個体数減少は、イミダクロプリドが推奨使用量を超えて施用された場合にのみ起きる。しかし、その実験では亜致死影響は評価されていないことに注意が重要である。Uhl et al. (2015)は、栄養相互作用を3段階の食物連鎖メソコズム、すなわちエゾヘビイチゴ *Fragaria vesca*、コオロギ *Nemobius sylvestris*、キンダグモ *Pisaura mirabilis* で調べた。低用量イミダクロプリド(0.24 g/m²)ではコオロギの体積増加が抑えられ、高用量(2.4 g/m²)ではコオロギの摂食、体積増加、胸部の成長、活動性が、対照群と比較し低下した。コオロギの植物摂食とクモの捕食は亜致死濃度のイミダクロプリドによって減少し、コオロギの生存率は低用量のほうが高かった。この実験は、栄養相互関係は亜致死濃度の殺虫剤でも阻害されることを示す(Uhl et al. 2016)。

ネオニコチノイドに汚染された獲物の捕食による二次中毒は実験室実験でもわかっていたが(Walker et al. 2007; Wanumen et al. 2016b)、野外でも確認された：チアメトキサムを施用したコムギ畑で、汚染されたアブラムシを餌とするテントウムシ *Coleomegilla maculata* に、亜致死作用として捕食能力の著しい障害が認められた(Bredeson et al. 2015)。その結果、天敵による標的害虫の駆除効果がなくなり、リサージェンス(害虫の大発生)につながる可能性がある。2種以上の害虫に対する毒性が異なる場合、二次害虫の大発生が起きることがある。例えば、コブノメイガ *Cnaphalocrocis medinalis* とトビイロウンカ *Nilaparvata lugens* が生息するインドのイネ田にネオニコチノイドを施用したところ、コブノメイガの個体数が増加した。ネオニコチノイドが散布された植物においてコブノメイガの繁殖力が刺激され、幼虫期間

が短くなり卵への毒性が弱まったことが、コブノメイガ大発生 の主要因だった (Chintalapati et al. 2016)。

全体的に見れば、非標的天敵の致死と二次中毒、捕食能力の亜致死障害の複合効果により、不十分な害虫防除や、ときには害虫のリサージェンスが生じる——これは害虫防除の明らかな失敗例である (Kurwadkar and Evans 2016)。

農薬種子処理の間接的影響は、雑草防除についても観察されてきた。アメリカにおける2年間の野外調査では、農地で雑草の種子を破壊する天敵(例えば土壤中に生息して種子や病原体を食べる生物)の個体数が、種子処理(ネオニコチノイドおよび殺菌剤と推定)されたコムギと大豆の植え付けによって減少した。そのため、種子処理された農地の周囲の雑草の種子は、非施用農地と比べて、数が増えて多様性が減少するかもしれない；そして農薬で種子処理した農地の雑草数が増加するかもしれない (Smith et al. 2016)。

水生生態系への影響

ネオニコチノイドとフィプロニル残留による農地土壌の汚染は、主にこれらの農薬で処理した種子の広域使用をもたらすものである (Douglas and Tooker 2015; Hladik et al. 2014)。土壌残留物は、やがては浸透作用や土壌断面からの滲出 (de Perre et al. 2015; Wettstein et al. 2016)、もしくは降雨や嵐の後の地表からの流出 (Chrétien et al. 2017)により、水生生態系に流入する。果樹園の木に葉面散布や灌漑施用した殺虫剤も、同じく水系汚染をもたらす (Englert et al. 2017; Kreutzweiser et al. 2008b)。Sánchez-Bayo et al. による最近の総説 (2016)には、水系のネオニコチノイドとフィプロニルの残留物が、水生生態系に、現実として影響を与えていると言うに足る十分な証拠が示されている。

主な影響として、無脊椎動物、特に昆虫の群集の変質がある。小川や池に棲む昆虫は、水中に落ちた有機物の分解と再循環を担っている (Englert et al. 2017)。影響を受けている主な分類群はこれまでも述べたが、ユスリカやカゲロウ、カワゲラ、トビケラなどのハエ目 Diptera、捕食者であるトンボやイトトンボ、甲虫類など重要な種が含まれる。最も感受性が高い種は、流水中の有機物を分解・再利用するのに重要な役割を担う腐食生物で (Kreutzweiser et al. 2008a)、水中の低濃度残留が亜致死作用をもたらしこの働きを阻害し (Kattwinkel et al. 2016)、落ち葉の分解と同様、彼らがいなくなると生態系機能の変化をもたらされる (Englert et al. 2012)。こうした分類群のほとんどは水中で幼虫期を過ごし、大量のバイオマスとしてカエル、トカゲ、ミズトガリネズミなど多様な食虫性脊椎動物の餌となる。このような食料源の減少は、メソコズム実験で計測することができることを

Sánchez-Bayo et al. (2016a)が示している。新しい水田メソコズム実験研究では、苗床に対するイミダクロプリドの標準的な使用量でトンボと捕食性甲虫の個体数が減少したが、ジノテフランでは昆虫群集への目立った影響は見られず、他種との間接的な競合によりユスリカとトンボ1種の個体数がむしろ増加した (Kobashi et al. 2017)。

ドイツにおけるここ20年の昆虫相の記録を見ると、飛翔性昆虫のうち、とくにハエ目の個体数が75%以上減少している (Sorg et al. 2013)。これらの昆虫の多くは一生のうち水中で過ごす時期があるため、幼虫が水生期に生き残れなかったことがこの消失の原因だろう。その影響は水生生態系にとどまらず、飛翔性昆虫を主要な餌とする鳴禽にも及ぶ。2014年の Hallmann et al.の研究(パート B 参照)では、オランダのイミダクロプリドによる汚染が20 ng/Lに達した水路では、鳥類14種の個体数が20年間で着々と減り続けているという (Hallmann et al. 2014)。

水生生態系に及ぼすネオニコチノイドのリスクは、化学物質リスク評価に用いる生物種に対して、現況の水中残留濃度が毒性(急性毒性)を示さないことを理由に、しばしば軽視される。例えば、2年間にわたってトウモロコシと大豆の輪作を行なうと、土壌と水中から低濃度のクロチアニジンが検出されるようになる。調査された生物種(オオミジンコ *Daphnia magna*、ヨコエビ *Hyaella azteca*、ユスリカ *Chironomus dilutus*、ファットヘッドミノ *Pimephales promelas*、シマミミズ *Eisenia fetida*)に関して、急性の環境リスクは予想されなかった。なぜなら、端脚類を除き、どの種もクロチアニジンやその他のネオニコチノイドに耐性があるからである (de Perre et al. 2015)。この研究と類似の研究は、化学産業から資金を得ており (Aslund et al. 2017)、感受性の高い種への慢性致死性は考慮されていないが、ここまで述べてきたような感受性の高い種に対する慢性毒性影響こそが、生態系への長期的影響として問題である。

しかし、魚類のような水生脊椎動物は水中に残留するネオニコチノイドから直接的影響は受けていないかもしれない。アナジャコ駆除のための収穫後のカキ養殖床へのイミダクロプリド施用は、アメリカ西海岸で絶滅危惧種となっているチョウザメ *Acipenser medirostris* 群への脅威となるほどではなかったとされている (Frew and Grue 2015; Frew et al. 2015)。とはいえ、著者らは、イミダクロプリドの水中残留濃度(28 ppb)とエビの体内残留濃度(31 ppb)を、試験用の魚種(ニジマス)への急性および慢性毒性影響と比較したのみで、チョウザメに対する実際の毒性は不明である。チョウザメのような大型魚種に対し、この濃度での影響は、先述した亜致死作用(パート B 参照)を除けば、無視してもよさそうだ。もし魚類への影響があるとしたら、食料とする無脊椎動物の枯渇による飢餓という間接的なものになるだろう。

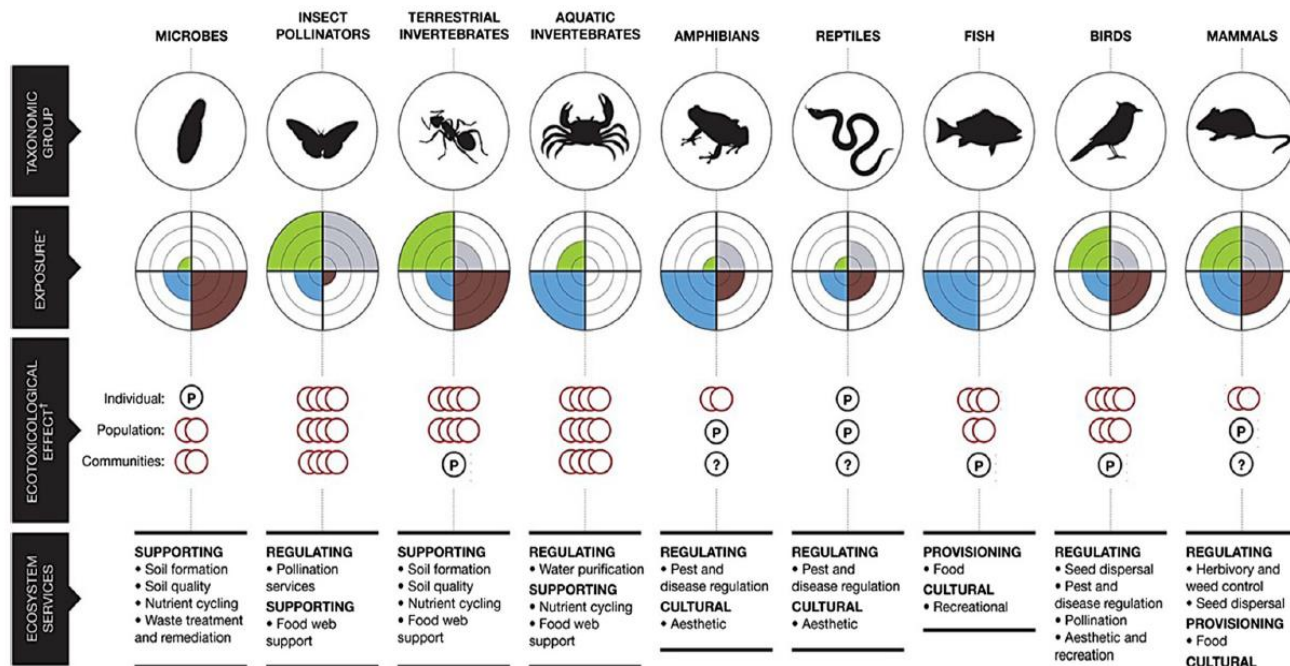


図3 ネオニコチノイドとフィプロニルの各分類群への曝露経路と作用のまとめ。曝露経路は四半円で、空気(灰色)、植物(緑)、水(青)で示す。曝露は五段階に分け、対応する色で示す(なし：曝露経路なし；小：曝露の可能性はあるが無視できる；中：低濃度曝露の可能性；大：中等度曝露の可能性；最大：高濃度曝露の可能性)。環境毒性作用は、重ねた赤丸の数により4段階で示した(1個：通常曝露状況では無視できるが生じる可能性はある；2個：高濃度または慢性曝露により生じうる証拠がある；3個：中等度の曝露で生じうる証拠がある；4個：低濃度また急性曝露で生じうる証拠がある)。証拠が不十分な作用については報告されたP値を示す。その場合でも高濃度または慢性曝露で生じる可能性がある。クエスチョンマークは証拠がなく(データがない)評価できないことを示す。各分類群により制御され支持されている主要な生態系サービスを最下段に示す。

結論

過去3年間に、世界的に多大な研究への取り組みがなされた結果、ネオニコチノイドおよびフィプロニルの曝露について、多くの調査結果が得られ、節足動物およびその他の種への影響に関する理解が大きく進んだ。フィプロニルに関する調査は比較的少ない。各動物類に対するわれわれの世界的な統合評価のまとめを、各浸透性殺虫剤への曝露データ(Giorio et al., 2017, this special issue)、環境毒性学的影响、関連する生態系サービスとともに図3に示す。

ミツバチに関する調査によって、女王バチの生殖能力低下、雄バチの精子損傷、寄生と免疫システムとの負の相互作用など、新たな亜致死作用が明らかになった。急性毒性に関しても、より幅広く野生種を含むハチについて解明され、他の農薬や感染因子との複合毒性が、従来言われているような相加的な影響にとどまらず、時として相乗的に悪影響を及ぼすことが報告された。ネオニコチノイドとフィプロニルがマルハナバチの個体数に与える影響はある程度知られていたが、環境が異なる国の間で比較できるようになった。今まで未知だったその他の野生ハチへの影響については、ミツバチよりもネオニコチノイドに対し敏感であることが最新の研究で示された。こうした授粉者への影響はまさしく懸念材料で、ネオニ

コチノイド施用と、ヨーロッパとアメリカにおける野生ハチおよびチョウの減少との関連を示す研究が数編ある。畔や生垣が汚染されるということは、授粉者がドリフト(飛散物)に曝露し、自生植物から活性分子を取り込んでいるかもしれないということである。

ネオニコチノイドが農業害虫の天敵に極めて強い毒性を持ち、副次的な被害を引き起こすことはすでに知られていた。この領域で収集された新情報は、調査された種が捕食性あるいは捕食寄生性の天敵に拡大したことのみだが、そのことで、ネオニコチノイドがIPMプログラムに適さないことが確実に became。

土壌生物に関する影響評価はあまり進展していないものの、フィプロニルのミミズにおける生物濃縮の可能性を示す調査が行なわれた。非標的種のシロアリと、その他の節足動物への間接影響についての野外調査は、両義的な知見を報告している。

水生無脊椎動物についての新しい研究として、クロチアニジンとチアメトキサムの急性および慢性毒性に関するものがあり、広範な分類群でいくつかの新しい化合物が検出された。データはつい最近まで、イミダクロプリドに関するものにほとんど限られていた。今や、水生無脊椎動物群の保護を目的とした基準値を法的に設定するための十分なデータが集まっている。いくつかの研究で、さまざまな国の表層水汚染の現状が示され、魚類のみな

らず鳥類およびその他の食虫性脊椎動物類の食物となる水生昆虫群に、確実に悪影響を及ぼしていることが示された。水中に残留した低濃度のネオニコチノイドに対する慢性曝露により、ほとんどの水生動物に長期的な致死性が認められ、影響水域では種の全滅も生じている。

フィプロニルとネオニコチノイドのイミダクロプリドとクロチアニジン、は、広範で有害な亜致死的神経毒性をネズミやコウモリなどの陸生脊椎動物に及ぼす。鳥類が処理種子を摂取すると、免疫への亜致死作用が生じ、ときに死に至る。いっぽう、水生脊椎動物が自然環境で致死濃度ないし亜致死濃度のネオニコチノイドに曝露して

いるとは考えにくい、フィプロニルの環境濃度は魚類に有害な水準に達している可能性がある。

総体的には、ネオニコチノイドとフィプロニルの陸生および水生の無脊椎動物に対する悪影響は、生態系全体への間接的な影響といえることができる。無脊椎動物は、無数の食虫性脊椎動物にとって中心的な食物であり、水中と土中の有機物循環において重要な役割を果たしている。無脊椎動物相が、遍在するネオニコチノイドとフィプロニルの残留物に継続的に曝露することにより失うことの結果は、従って広範囲に及ぶものであり、もはや看過できない。

参考文献

- Adán Á, Viñuela E, Bengochea P, Budia F, Del Estal P, Aguado P, Medina P (2011) Lethal and sublethal toxicity of fipronil and imidacloprid on *Psytalia concolor* (Hymenoptera: Braconidae). *J. Econ. Entomol.* 104(5):1541–1549
- Ahmad M, Rafiq M, Arif MI, Sayyed AH (2011) Toxicity of some commonly used insecticides against *Coccinella undecimpunctata* (Coleoptera: Coccinellidae). *Pakistan J Zool* 43(6):1161–1165
- Ahmed MAI, Eraky E-SA, Mohamed MF, Soliman A-AS (2015) Potential toxicity assessment of novel selected pesticides against sand termite, *Psammotermes hypostoma* Desneux workers (Isoptera: Rhinotermitidae) under field conditions in Egypt. *J Plant Protect Res* 55(2):193–197
- Al-Sarar A, Abobakr Y, Bayoumi AE, Hussein H (2015) Cytotoxic and genotoxic effects of abamectin, chlorfenapyr, and imidacloprid on CHOK1 cells. *Environ Sci Pollut Res* 22:17041–17052
- Alburaki M, Boutin S, Mercier P-L, Loubliey Y, Chagnon M, Derome N (2015) Neonicotinoid-coated *Zea mays* seeds indirectly affect honeybee performance and pathogen susceptibility in field trials. *PLoS One* 10(5):e0125790
- Alburaki M, Cheaib B, Quesnel L, Mercier P-L, Chagnon M, Derome N (2017) Performance of honeybee colonies located in neonicotinoid-treated and untreated cornfields in Quebec. *J Appl Entomol* 141(1–2):112–121
- Ali S, Mohamed A-R, Ali H, Elbohi K (2016) Sublethal effect of fipronil exposure on liver and kidney tissues with evaluation of the recovery ability of Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Jap J Vet Res* 64: S131–S138
- Alim MA, Lim U (2014) Ecotoxicological effect of insecticides on *Ooencyrtus nezarae* (Hymenoptera: Encyrtidae) reared from refrigerated and unrefrigerated *Riptortus pedestris* (Hemiptera: Alydidae) host. *Biocontrol Sci. Technol.* 24(2):133–144
- Alkassab AT, Kirchner WH (2016) Impacts of chronic sublethal exposure to clothianidin on winter honeybees. *Ecotoxicology* 25(5):1000–1010
- Amirzade N, Izadi H, Jalali MA, Zohdi H, Ni X (2014) Evaluation of three neonicotinoid insecticides against the common pistachio psylla, *Agonoscena pistaciae*, and its natural enemies. *J Ins Sci* 14(1): 35–35
- Annabi A, Dhouib I-B (2015) Mechanisms of imidacloprid-induced alteration of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis after subchronic exposure in male rats. *Recent Adv Biol Med* 1:51–59
- Ansoar-Rodríguez Y, Christofolletti C, Marcato A, Correia J, Bueno O, Malaspina O, Fontanetti C (2015) Genotoxic potential of the insecticide imidacloprid in a non-target organism (*Oreochromis niloticus* Pisces). *J Environ Protect* 6:1360
- Ansoar-Rodríguez Y, Christofolletti CA, Correia JE, de Souza RB, Moreira-de-Sousa C, Marcato ACC, Bueno OC, Malaspina O, ECM S-Z, Fontanetti CS (2016) Liver alterations in *Oreochromis niloticus* (Pisces) induced by insecticide imidacloprid: histopathology and heat shock protein in situ localization. *J Environ Sci Health B* 51(12):881–887
- Arce AN, David TI, Randall EL, Ramos Rodrigues A, Colgan TJ, Wurm Y, Gill RJ (2016) Impact of controlled neonicotinoid exposure on bumblebees in a realistic field setting. *J Appl Ecol* 54(4):1199–1208
- Arena M, Sgolastra F (2014) A meta-analysis comparing the sensitivity of bees to pesticides. *Ecotoxicology* 23(3):324–334
- Arfat Y, Mahmood N, Tahir M, Rashid M, Anjum S, Zhao F, Li D-J, Sun Y-L, Hu L, Zhihao C and others. (2014). Effect of imidacloprid on hepatotoxicity and nephrotoxicity in male albino mice. *Toxicol Rep* 1: 554–561
- Arslan M, Sevçiler Y, Buyukleyla M, Yardimci M, Yilmaz M, Rencuzogullari E (2016) Sex-related effects of imidacloprid modulated by piperonyl butoxide and menadione in rats. Part II: genotoxic and cytotoxic potential. *Drug Chem Toxicol* 39:81–86
- Aslund MW, Winchell M, Bowers L, McGee S, Tang J, Padilla L, Greer C, Knopper L, Moore DRJ (2017) Ecological risk assessment for aquatic invertebrate communities exposed to imidacloprid due to labeled agricultural and non-agricultural uses in the United States. *Environ Toxicol Chem* 36(5):1375–1388
- Aufauvre J, Misme-Aucouturier B, Viguès B, Texier C, Delbac F et al (2014) Transcriptome analyses of the honeybee response to *Nosema ceranae* and insecticides. *PLoS One* 9(3):e91686
- Ayyanath M-M, Cutler GC, Scott-Dupree CD, Prithiviraj B, Kandasamy S, Prithiviraj K (2014) Gene expression during imidacloprid-induced hormesis in green peach aphid. *Dose-Response* 12:480–497
- Badawy MEI, Nasr HM, Rabea EI (2015) Toxicity and biochemical changes in the honey bee *Apis mellifera* exposed to four insecticides under laboratory conditions. *Apidologie* 46(2):177–193
- Bagri P, Kumar V, Sikka A (2016) Assessment of imidacloprid-induced mutagenic effects in somatic cells of Swiss albino male mice. *Drug Chem Toxicol* 39:412–417
- Bakker F (2016) Design and analysis of field studies with bees: a critical review of the draft EFSA guidance. *Integr Environ Assess Manag* 12(3):422–428
- Barbosa WF, Smaghe G, Guedes RNC (2015) Pesticides and reduced-risk insecticides, native bees and pantropical stingless bees: pitfalls and perspectives. *Pest Manag Sci* 71(8):1049–1053
- Baron GL, Raine NE, Brown MJ (2017) General and species-specific impacts of a neonicotinoid insecticide on the ovary development and feeding of wild bumblebee queens. *Proc R Soc B* 284(1854): 20170123
- Beketov MA, Liess M (2008) Acute and delayed effects of the neonicotinoid insecticide thiacloprid on seven freshwater arthropods. *Environ Toxicol Chem* 27(2):461–470
- Beloti VH, Alves GR, Araújo DFD, Picoli MM, Moral RA, Demétrio CGB, Yamamoto PT (2015) Lethal and sublethal effects of insecticides used on citrus, on the ectoparasitoid *Tamarixia radiata*. *PLoS One* 10(7):e0132128
- Benadi G, Blüthgen N, Hovestadt T, Poethke H-J (2013) When can plant-pollinator interactions promote plant diversity? *Am. Nat* 182(2): 131–146
- Benuszek J, Laurent M, Chauzat M-P (2017) The exposure of honey bees (*Apis mellifera*; Hymenoptera: Apidae) to pesticides: room for improvement in research. *Sci Total Environ* 587–588:423–438
- Bernhardt ES, Rosi EJ, Gessner MO (2017) Synthetic chemicals as agents of global change. *Front Ecol Environ* 15:84–90
- Bijleveld van Lexmond M, Bonmatin JM, Goulson D, Noome DA (2015) Worldwide integrated assessment on systemic pesticides. *Environ Sci Pollut Res* 22(1):1–4
- Blanken LJ, van Langevelde F, van Dooremalen C (2015) Interaction between *Varroa destructor* and imidacloprid reduces flight capacity of honeybees. *Proc R Soc B* 282(1820):20151738
- Böhme F, Bischoff G, Zebitz CPW, Rosenkranz P, Wallner K (2017) Chronic exposure of honeybees, *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae), to a pesticide mixture in realistic field exposure rates. *Apidologie* 48(3):353–363
- Bonmatin JM, Giorio C, Girolami V, Goulson D, Kreutzweiser DP, Krupke C, Liess M, Long E, Marzaro M, Mitchell-Edwards and others. (2015). Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. *Environ Sci Pollut Res* 22(1):35–67
- Bostanian NJ, Hardman JM, Ventard E, Racette G (2005) The intrinsic toxicity of several neonicotinoids to *Lygus lineolaris* and *Hyaliodes vitripennis*, a phytophagous and a predacious mirid. *Pest Manag Sci* 61(10):991–996
- Bostanian NJ, Larocque N, Chouinard G, Coderre D (2001) Baseline

- toxicity of several pesticides to *Hyaliodes vitripennis* (Say) (Hemiptera: Miridae). *Pest Manag Sci* 57(11):1007–1010
- Botías C, David A, Hill EM, Goulson D (2016) Contamination of wild plants near neonicotinoid seed-treated crops, and implications for non-target insects. *Sci Total Environ* 566–567:269–278
- Botías C, David A, Horwood J, Abdul-Sada A, Nicholls E, Hill EM, Goulson D (2015) Neonicotinoid residues in wildflowers, a potential route of chronic exposure for bees. *Environ Sci Technol* 49(21): 12731–12740
- Bozsik A (2006) Susceptibility of adult *Coccinella septempunctata* (Coleoptera: Coccinellidae) to insecticides with different modes of action. *Pest Manag Sci* 62(7):651–654
- Brandt A, Gorenflo A, Siede R, Meixner M, Büchler R (2016) The neonicotinoids thiacloprid, imidacloprid, and clothianidin affect the immunocompetence of honey bees (*Apis mellifera* L.). *J. Ins. Physiol.* 86:40–47
- Bredeson MM, Reese RN, Lundgren JG. (2015). The effects of insecticide dose and herbivore density on tri-trophic effects of thiamethoxam in a system involving wheat, aphids, and ladybeetles. *Crop Prot* 69(0): 70–76
- Breeze TD, Bailey AP, Balcombe KG, Potts SG (2011) Pollination services in the UK: how important are honeybees? *Agric Ecosyst Environ* 142(3–4):137–143
- Bro E, Devillers J, Millot F, Decors A (2016) Residues of plant protection products in grey partridge eggs in French cereal ecosystems. *Environ Sci Pollut Res* 23(10):9559–9574
- Buchmann SL, Nabhan GP (1997) *The forgotten pollinators*. Island Press, Washington, DC
- Budge GE, Garthwaite D, Crowe A, Boatman ND, Delaplane KS, Brown MA, Thygesen HH, Pietravalle S (2015) Evidence for pollinator cost and farming benefits of neonicotinoid seed coatings on oilseed rape. *Sci Rep* 5:12574
- Burgess ER, King BH (2016) Behavior and survival of the filth fly parasitoids *Spalangia endius* and *Urolepis rufipes* (Hymenoptera: Pteromalidae) in response to three granular house fly baits and components. *Environ Entomol* 45(6):1496–1504
- Burgess IVER, King BH (2015) Compatibility of the parasitoid wasp *Spalangia endius* (Hymenoptera: Pteromalidae) and insecticides against *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) as evaluated by a new index. *J Econ Entomol* 108(3):986–992
- Burke AP (2016) A neurodevelopmental study of mice following in utero and early postnatal exposure to imidacloprid, a neonicotinoid pesticide. ProQuest Dissertations & Theses Global. ProQuest
- Dissertations Publishing 10195049. <https://search.proquest.com/openview/aad9c7e69be6d2f1fbf07abba5746b1b/1.pdf?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>. Accessed 12 July 2017
- Caballero M, Ares I, Martínez M, Martínez-Larranaga M, Anadón A, Martínez M (2015) Fipronil induces CYP isoforms in rats. *Food Chem Toxicol* 83:215–221
- Calatayud-Vernich P, Calatayud F, Simó E, Suarez-Varela MM, Picó Y (2016) Influence of pesticide use in fruit orchards during blooming on honeybee mortality in 4 experimental apiaries. *Sci Total Environ* 541:33–41
- Calderón-Segura M, Rojas J, Brito M, Tec Cab MdC, Calderón-Ezquerro M, Gómez-Arroyo S. (2015). Genotoxicity of the neonicotinoid insecticide Poncho (clothianidin) on CD1 mice based on alkaline comet and micronucleus assays. *Toxicity and Hazard of Agrochemicals* 113
- Camp AA, Buchwalter DB (2016) Can't take the heat: temperature-enhanced toxicity in the mayfly *Isonychia bicolor* exposed to the neonicotinoid insecticide imidacloprid. *Aquat Toxicol* 178:49–57
- Cardone A (2015) Imidacloprid induces morphological and molecular damages on testis of lizard (*Podarcis sicula*). *Ecotoxicology* 24(1): 94–105
- Carrillo D, Peña JE, Rogers ME (2009) Relative susceptibility of *Haeckelia sperata* (Hymenoptera: Trichogrammatidae) to pesticides used in citrus and ornamental systems in Florida. *J Econ Entomol* 102(3):905–912
- Castillo Diaz JM, Martin-Laurent F, Beguet J, Nogales R, Romero E (2017) Fate and effect of imidacloprid on vermicompost-amended soils under dissimilar conditions: risk for soil functions, structure, and bacterial abundance. *Sci Total Environ* 579:1111–1119
- Cavallaro MC, Morrissey CA, Headley JV, Peru KM, Liber K (2017) Comparative chronic toxicity of imidacloprid, clothianidin, and thiamethoxam to *Chironomus dilutus* and estimation of toxic equivalency factors. *Environ Toxicol Chem* 36(2):372–382
- Čerevková A, Miklišová D, Cagáň L (2017) Effects of experimental insecticide applications and season on soil nematode communities in a maize field. *Crop Prot* 92:1–15
- Chagnon M, Kreutzweiser D, Mitchell ED, Morrissey CA, Noome DA, Van der Sluijs JP (2015) Risks of large-scale use of systemic insecticides to ecosystem functioning and services. *Environ Sci Pollut Res* 22(1):119–134
- Chaguri J, Godinho A, Horta D, Goncalves-Rizzi V, Possomato-Vieira J, Nascimento R, Dias C (2016) Exposure to fipronil elevates systolic blood pressure and disturbs related biomarkers in plasma of rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 42:63–68
- Chaimanee V, Evans JD, Chen Y, Jackson C, Pettis JS (2016) Sperm viability and gene expression in honey bee queens (*Apis mellifera*) following exposure to the neonicotinoid insecticide imidacloprid and the organophosphate acaricide coumaphos. *J. Ins. Physiol.* 89: 1–8
- Charles-Tollerup JJ (2013) Resource provisioning as a habitat manipulation tactic to enhance the aphid parasitoid, *Aphidius colemani* Viereck (Hymenoptera: Braconidae: Aphidiinae), and the plant-mediated effects of a systemic insecticide, imidacloprid: University of California, Riverside. 151 p. <http://escholarship.org/content/qt97w046gw/qt97w046gw.pdf>. Accessed 12 July 2017
- Charpentier G, Louat F, Bonmatin JM, Marchand PA, Vannier F, Locker D, Decoville M (2014) Lethal and sublethal effects of imidacloprid, after chronic exposure, on the insect model *Drosophila melanogaster*. *Environ Sci Technol* 48(7):4096–4102
- Chen X, Song M, Qi S, Wang C (2013) Safety evaluation of eleven insecticides to *Trichogramma nubilale* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *J. Econ. Entomol.* 106(1):136–141
- Chen X-Q, Xiao Y, Wu L-B, Chen Y, Peng Y (2012) Imidacloprid affects *Pardosa pseudoannulata* adults and their unexposed offspring. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 88(5):654–658
- Chintalapati P, Katti G, Puskur RR, Nagella VK (2016) Neonicotinoid-induced resurgence of rice leaf folder, *Cnaphalocrocis medinalis* (Guénee). *Pest Manag Sci* 72(1):155–161
- Chrétien F, Giroux I, Thériault G, Gagnon P, Corriveau J (2017) Surface runoff and subsurface tile drain losses of neonicotinoids and companion herbicides at edge-of-field. *Environ Pollut* 224:255–264
- Christen V, Bachofer S, Fent K. (2017). Binary mixtures of neonicotinoids show different transcriptional changes than single neonicotinoids in honeybees (*Apis mellifera*). *Environ. Pollut.* 220, Part B:1264–1270
- Christen V, Mittner F, Fent K (2016) Molecular effects of neonicotinoids in honey bees (*Apis mellifera*). *Environ. Sci. Technol.* 50(7):4071–4081
- Cohen H, Horowitz AR, Nestel D, Rosen D (1996) Susceptibility of the woolly apple aphid parasitoid, *Aphelinus mali* (Hym.:

- Aphelinidae), to common pesticides used in apple orchards in Israel. *Entomophaga* 41:225–233
- Cordero RJ, Bloomquist JR, Kuhar TP (2007) Susceptibility of two diamondback moth parasitoids, *Diadegma insulare* (Cresson) (Hymenoptera; Ichneumonidae) and *Oomyzus sokolowskii* (Kurdjumov) (Hymenoptera; Eulophidae), to selected commercial insecticides. *Biol. Control* 42(1):48–54
- Costa LM, Grella TC, Barbosa RA, Malaspina O, Nocelli RCF (2015) Determination of acute lethal doses (LD50 and LC50) of imidacloprid for the native bee *Melipona scutellaris* Latreille, 1811 (Hymenoptera: Apidae). *Sociobiology* 62(4):578–582
- Crawley SE, Kowles KA, Gordon JR, Potter MF, Haynes KF (2016) Behavioral effects of sublethal exposure to a combination of β cyfluthrin and imidacloprid in the bed bug, *Cimex lectularius* L. *Pest Manag Sci* 73(3):598–603
- CresswellJE, PageCJ, UygunMB, HolmberghM, LiY, WheelerJG, LaycockI, PookCJ, deIbarraNH, SmirnoffN and others. (2012). Differential sensitivity of honey bees and bumble bees to a dietary insecticide (imidacloprid). *Zoology*115(6):365–371
- Crosby EB, Bailey JM, Oliveri AN, Levin ED (2015) Neurobehavioral impairments caused by developmental imidacloprid exposure in zebrafish. *Neurotoxicology and Teratology* 49:81–90
- Cutler GC, Scott-Dupree CD (2014) A field study examining the effects of exposure to neonicotinoid seed-treated corn on commercial bumble bee colonies. *Ecotoxicology* 23(9):1755–1763
- Cutler GC, Scott-Dupree CD, Tolman JH, Harris CR (2006) Toxicity of the insect growth regulator novaluron to the non-target predatory bug *Podisus maculiventris* (Heteroptera: Pentatomidae). *Biol Control* 38(2):196–204
- Czerwinski MA, Sadd BM (2017) Detrimental interactions of neonicotinoid pesticide exposure and bumblebee immunity. *J Exp Zool*. <https://doi.org/10.1002/jez.2087>
- Danfa A, Fall B, Valk HVD (1998) Acute toxicity tests with *Bracon hebetor* Say (Hymenoptera: Braconidae), using different locust control insecticides in the Sahel. In: Everts JW, Mbaye D, Barry O, Mullie W (eds) *Environmental Side-Effects of Locust and Grasshopper Control: LOCUSTOX Project*. FAO, Dakar, pp 117–136
- DanieleG, GiroudB, JabotC, VuilletE (2017). Exposure assessment of selected pesticide residues in honeybees, beebread and beeswax from French beehives by liquid chromatography-quadrupole mass spectrometry. *Environ Sci Pollut Res.*, in press. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9227-7>
- David A, Botías C, Abdul-Sada A, Nicholls E, Rotheray EL, Hill EM, Goulson D (2016) Widespread contamination of wildflower and bee-collected pollen with complex mixtures of neonicotinoids and fungicides commonly applied to crops. *Environ Int* 88:169–178
- de Arcaute C, Perez-Iglesias J, Nikoloff N, Natale G, Soloneski S, Larramendy M (2014) Genotoxicity evaluation of the insecticide imidacloprid on circulating blood cells of Montevideo tree frog *Hypsiboas pulchellus* tadpoles (Anura, Hylidae) by comet and micronucleus bioassays. *Ecol Indic* 45:632–639
- De Cock A, De Clercq P, Tirry L, Degheele D (1996) Toxicity of diafenthiuron and imidacloprid to the predatory bug *Podisus maculiventris* (Heteroptera: Pentatomidae). *Environ Entomol* 25(2):476–480
- de Barros AL, Bae JH, Borges CS, Rosa JL, Cavariani MM, Silva PV, Pinheiro PFF, Anselmo-Franci JA, Arena AC (2016) Perinatal exposure to insecticide fipronil: effects on the reproductive system in male rats. *Reproduction, Fertility and Development* 29:1130–1143
- de Morais CR, Bonetti AM, Carvalho SM, de Rezende AAA, Araujo GR, Spanó MA (2016a) Assessment of the mutagenic, recombinogenic and carcinogenic potential of fipronil insecticide in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere* 165:342–351
- de Morais MR, Zanardi OZ, Rugno GR, Yamamoto PT (2016b) Impact of five insecticides used to control citrus pests on the parasitoid *Ageniaspis citricola* Longvinovskaya (Hymenoptera: Encyrtidae). *Ecotoxicology* 25(5):1011–1020
- de Perre C, Murphy TM, Lydy MJ (2015) Fate and effects of clothianidin in fields using conservation practices. *Environ Toxicol Chem* 34(2): 258–265
- deVriesFT, ThébaultE, LiiriM, BirkhoferK, TsiafouliMA, BjørnlundL, Bracht JørgensenH, BradyMV, ChristensenS, deRuiterPC and others. (2013). Soil food web properties explain ecosystem services across European land use systems. *PNAS*110(35):14296–14301
- Dechaume-Moncharmont F-X, Decourtye A, Hennequet-Hantier C, Pons O, Pham-Delègue M-H (2003) Statistical analysis of honeybee survival after chronic exposure to insecticides. *Environ Toxicol Chem* 22(12):3088–3094
- Decourtye A, Devillers J, Genecque E, Menach KL, Budzinski H, Cluzeau S, Pham-Delègue MH (2005) Comparative sublethal toxicity of nine pesticides on olfactory learning performances of the honeybee *Apis mellifera*. *Arch Environ Contam Toxicol* 48(2): 242–250
- Delbeke F, Vercautysse P, Tirry L, Clercq PD, Degheele D (1997) Toxicity of diflubenzuron, pyriproxyfen, imidacloprid and diafenthiuron to the predatory bug *Orius laevigatus* (Het.: Anthocoridae). *Entomophaga* 42:349–358
- Démare FJ, Crous KL, Pirk CWW, Nicolson SW, Human H (2016) Sucrose sensitivity of honey bees is differently affected by dietary protein and a neonicotinoid pesticide. *PLoS One* 11(6):e0156584
- Dembilio Ó, Riba JM, Gamón M, Jacas JA (2015) Mobility and efficacy of abamectin and imidacloprid against *Rhynchophorus ferrugineus* in Phoenix canariensis by different application methods. *Pest Manag Sci* 71(8):1091–1098
- Devillers J, Decourtye A, Budzinski H, Pham-Delègue MH, Cluzeau S, Maurin G (2003) Comparative toxicity and hazards of pesticides to *Apis* and non-*Apis* bees. A chemometrical study. *SAR-QSAR Environ Res* 14(5–6):389–403
- Dively GP, Embrey MS, Kamel A, Hawthorne DJ, Pettis JS (2015) Assessment of chronic sublethal effects of imidacloprid on honey bee colony health. *PLoS One* 10(3):e0118748
- dos Santos A, Zanetti R, dos Santos JC, Biagiotti G, Evangelista AL, Serrão JE, Zanuncio JC (2016) Persistence of fipronil residues in Eucalyptus seedlings and its concentration in the insecticide solution after treatment in the nursery. *Environ Monit Assess* 188(5):1–5
- Doublet V, Labarussias M, de Miranda JR, Moritz RFA, Paxton RJ (2014) Bees under stress: sublethal doses of a neonicotinoid pesticide and pathogens interact to elevate honey bee mortality across the life cycle. *Environ Microbiol* 17:969–983
- Douglas M, Tooker JF (2015) Large-scale deployment of seed treatments has driven rapid increase in use of neonicotinoid insecticides and preemptive pest management in U.S. field crops. *Environ Sci Technol* 49:5088–5097
- Douglas MR, Tooker JF (2016) Meta-analysis reveals that seed-applied neonicotinoids and pyrethroids have similar negative effects on abundance of arthropod natural enemies. *PeerJ* 4:e2776
- DrozY, Miéville-OttV, ForneyJ, SpichigerR (2009) *Anthropologie politique du paysage*
- Dussaubat C, Maisonnasse A, Crauser D, Tchamitchian S, Bonnet M, Cousin M, Kretzschmar A, Brunet J-L, Le Conte Y (2016) Combined neonicotinoid pesticide and parasite stress alter honeybee queens' physiology and survival. *Sci Rep* 6:31430

- EASAC (2015) Ecosystem services, agriculture and neonicotinoids. EASAC policy report 26, 61 pp. European Academies Science Advisory Council. http://www.easac.eu/fileadmin/Reports/Easac_15_ES_web_complete_01.pdf. Accessed 23 July 2017
- EFSA (2012) Scientific opinion of the panel on plant protection products and their residues on the science behind the development of a risk assessment of plant protection products on bees (*Apis mellifera*, *Bombus* spp. and solitary bees). *EFSA Journal* 10(5):2668
- Ehsan H, Mervat H, Eman W, Magdy F (2016) Influence of fipronil intoxication on thyroid gland ultra-structure and hepatic microsomal enzymes expression in male albino rats. *Jap J Vet Res* 64:S79-S85
- Eilers EJ, Kremen C, Smith Greenleaf S, Garber AK, Klein A-M (2011) Contribution of pollinator-mediated crops to nutrients in the human food supply. *PLoS One* 6:e21363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021363>
- El-Murr A, Ali HA, Elgaml SA, Hashish EA (2016) The β -1,3-glucan alleviated the hepatotoxicity induced by combination of fipronil and lead in common carp (*Cyprinus carpio*). *Comparative Clinical Pathology* 25:689-697
- El-Murr A, Imam T, Hakim Y, Ghonimi W (2015) Histopathological, immunological, hematological and biochemical effects of fipronil on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *J Vet Sci Technol* 6
- Ellis C, Park KJ, Whitehorn P, David A, Goulson D (2017) The neonicotinoid insecticide thiacloprid impacts upon bumblebee colony development under field conditions. *Environ Sci Technol* 51(3): 1727-1732
- Elzen GW, Rojas MG, Elzen PJ, King EG, Barcenas NM (1999) Toxicological responses of the boll weevil (Coleoptera: Curculionidae) ectoparasitoid *Catolaccus grandis* (Hymenoptera: Pteromalidae) to selected insecticides. *J. Econ. Entomol.* 92(2): 309-313
- Englert D, Bundschuh M, Schulz R. (2012). Thiacloprid affects trophic interaction between gammarids and mayflies. *Environ Pollut* 167(0):41-46
- Englert D, Zubrod JP, Link M, Mertins S, Schulz R, Bundschuh M (2017) Does waterborne exposure explain effects caused by neonicotinoid-contaminated plant material in aquatic systems? *Environ Sci Technol* 51(10):5793-5802
- Feltham H, Park K, Goulson D (2014) Field realistic doses of pesticide imidacloprid reduce bumblebee pollen foraging efficiency. *Ecotoxicology* 23(3):317-323
- FERA (2013) Neonicotinoid pesticides and bees. Report to Syngenta Ltd.: Food and Environment Research Agency
- Fernandes MES, Alves FM, Pereira RC, Aquino LA, Fernandes FL, Zanuncio JC (2016) Lethal and sublethal effects of seven insecticides on three beneficial insects in laboratory assays and field trials. *Chemosphere* 156:45-55
- Fischer J, Müller T, Spatz A-K, Greggers U, Grünewald B, Menzel R (2014) Neonicotinoids interfere with specific components of navigation in honeybees. *PLoS One* 9(3):e91364
- Fogel MN, Schneider MI, Rimoldi F, Ladux LS, Desneux N, Ronco AE (2016) Toxicity assessment of four insecticides with different modes of action on pupae and adults of *Eriopis connexa* (Coleoptera: Coccinellidae), a relevant predator of the Neotropical Region. *Environ Sci Pollut Res* 23(15):14918-14926
- Forfert N, Moritz RF (2017) Thiacloprid alters social interactions among honey bee workers (*Apis mellifera*). *J Apicult Res* 56(4):467-474
- Forister ML, Cousens B, Harrison JG, Anderson K, Thorne JH, Waetjen D, Nice CC, De Parsia M, Hladik ML, Meese R et al (2016) Increasing neonicotinoid use and the declining butterfly fauna of lowland California. *Biol Lett* 12(8):20160475
- Frew JA, Grue CE (2015) Assessing the risk to green sturgeon from application of imidacloprid to control burrowing shrimp in Willapa Bay, Washington—part II: controlled exposure studies. *Environ Toxicol Chem* 34(11):2542-2548
- Frew JA, Sadilek M, Grue CE (2015) Assessing the risk to green sturgeon from application of imidacloprid to control burrowing shrimp in Willapa Bay, Washington—part I: exposure characterization. *Environ Toxicol Chem* 34(11):2533-2541
- Furlan L, Pozzebon A, Duso C, Simon-Delso N, Sánchez-Bayo F, Marchand PA, Codato F, Bijleveld van Lexmond M, Bonmatin JM (2017) Alternatives to systemic insecticides. *Environ Sci Pollut Res* (this issue)
- Gaikwad S, Reddy K (2016) Toxicity of imidacloprid insecticide influenced by pH and temperature on the freshwater fish *Rasbora daniconius* (Ham.) *J Atoms Mol* 6:961-965
- Gan J, Bondarenko S, Oki L, Haver D, Li JX (2012) Occurrence of fipronil and its biologically active derivatives in urban residential runoff. *Environ Sci Technol* 46(3):1489-1495
- Gao L-r, Li S, Zhang J, Liang C, Chen E-n, Zhang S-y, Chuai M, Bao Y-p, Wang G, Yang X. (2016) Excess imidacloprid exposure causes the heart tube malformation of chick embryos. *J Agric. Food Chem*
- Garbuzov M, Couvillon MJ, Schürch R, Ratnieks FLW (2015) Honey bee dance decoding and pollen-load analysis show limited foraging on spring-flowering oilseed rape, a potential source of neonicotinoid contamination. *Agric Ecosyst Environ* 203:62-68
- Ge W, Yan S, Wang J, Zhu L, Chen A, Wang J (2015) Oxidative stress and DNA damage induced by imidacloprid in zebrafish (*Danio rerio*). *J Agric Food Chem* 63(6):1856-1862
- Gibbons D, Morrissey C, Mineau P (2015) A review of the direct and indirect effects of neonicotinoids and fipronil on vertebrate wildlife. *Environ Sci Pollut Res* 22(1):103-118
- Gibbons D, Morrissey C, Mineau P (2016) A review of the direct and indirect effects of neonicotinoids and fipronil on vertebrate wildlife (vol 22, pg 103, 2015); erratum. *Environmental Science and Pollution Research* 23:947-947
- Gill RJ, Raine NE (2014) Chronic impairment of bumblebee natural foraging behaviour induced by sublethal pesticide exposure. *Funct Ecol* 28(6):1459-1471
- Gill RJ, Ramos-Rodriguez O, Raine NE (2012) Combined pesticide exposure severely affects individual- and colony-level traits in bees. *Nature* 491:105-108
- Giorio C, Anton Safer A, Sánchez-Bayo F, Tapparo A, Lentola A, Girolami V, Bijleveld van Lexmond M, Bonmatin J-M (2017) An update of the Worldwide Integrated Assessment (WIA) on systemic insecticides. Part 1: new molecules, metabolism, fate and transport. *Environ Sci Pollut Res.* (this issue)
- Gobeli A, Crossley li D, Johnson J, Reyna K (2017) The effects of neonicotinoid exposure on embryonic development and organ mass in northern bobwhite quail (*Colinus virginianus*). *Comp Biochem Physiol Part C* 195:9-15
- Godfray HCJ, Blacquière T, Field LM, Hails RS, Potts SG, Raine NE, Vanbergen AJ, McLean AR (2015) A restatement of recent advances in the natural science evidence base concerning neonicotinoid insecticides and insect pollinators. *Proc R Soc B* 282:20151821
- Godinho A, Souza A, Carvalho C, Horta D, De Fraia D, Anselmo F, Chaguri J, Faria C (2017) Memory impairment due to fipronil pesticide exposure occurs at the GABA(A) receptor level, in rats. *Physiol Behav* 165:28-34
- Gontijo PC, Moscardini VF, Michaud JP, Carvalho GA (2014) Non-target effects of chlorantraniliprole and thiamethoxam on *Chrysoperla carnea* when employed as sunflower seed treatments. *J Pest Sci* 87(4):711-719

- Gontijo PC, Moscardini VF, Michaud JP, Carvalho GA (2015) Non-target effects of two sunflower seed treatments on *Orius insidiosus* (Hemiptera: Anthocoridae). *Pest Manag Sci* 71(4):515–522
- Goulson D (2013) An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *J Appl Ecol* 50(4):977–987
- Goulson D (2015) Neonicotinoids impact bumblebee colony fitness in the field; a reanalysis of the UK's Food & Environment Research Agency 2012 experiment. *PeerJ* 3:e854
- Gregorc A, Silva-Zacarin ECM, Carvalho SM, Kramberger D, Teixeira EW, Malaspina O (2016) Effects of *Nosema ceranae* and thiametoxam in *Apis mellifera*: a comparative study in Africanized and Carniolan honey bees. *Chemosphere* 147:328–336
- Gripp H, Freitas J, Almeida E, Bisinoti M, Moreira A (2017) Biochemical effects of fipronil and its metabolites on lipid peroxidation and enzymatic antioxidant defense in tadpoles (*Eupemphix nattereri*: Leiuperidae). *Ecotoxicol Environ Saf* 136:173–179
- Guelfi M, Maioli M, Tavares M, Mingatto F (2015) Citotoxicity of fipronil on hepatocytes isolated from rat and effects of its biotransformation. *Braz Arch Biol Technol* 58:843–853
- Haddi K, Mendes MV, Barcellos MS, Lino-Neto J, Freitas HL, Guedes RNC, Oliveira EE (2016) Sexual success after stress? Imidacloprid-induced hormesis in males of the neotropical stink bug *Euschistus heros*. *PLoS One* 11(6):e0156616
- Hallmann CA, Foppen RPB, van Turnhout CAM, de Kroon H, Jongejans E (2014) Declines in insectivorous birds are associated with high neonicotinoid concentrations. *Nature* 511:341–343
- Hayasaka D, Korenaga T, Sánchez-Bayo F, Goka K (2012) Differences in ecological impacts of systemic insecticides with different physicochemical properties on biocenosis of experimental paddy fields. *Ecotoxicology* 21(1):191–201
- Hayasaka D, Kuwayama N, Takeo A, Ishida T, Mano H, Inoue M, Nagai T, Sánchez-Bayo F, Goka K, Sawahata T (2015) Different acute toxicity of fipronil baits on invasive *Linepithema humile* supercolonies and some non-target ground arthropods. *Ecotoxicology* 24(6):1221–1228
- Heimbach F, Russ A, Schimmer M, Born K (2016) Large-scale monitoring of effects of clothianidin dressed oilseed rape seeds on pollinating insects in Northern Germany: implementation of the monitoring project and its representativeness. *Ecotoxicology* 25(9):1630–1647
- Henry M, Cerrutti N, Aupinel P, Decourtye A, Gayraud M, Odoux J-F, Pissard A, Rüger C, Bretagnolle V (2015) Reconciling laboratory and field assessments of neonicotinoid toxicity to honeybees. *Proc R Soc London B* 282(1819):20152110
- Hesketh H, Lahive E, Horton AA, Robinson AG, Svendsen C, Rortais A, Dorne JL, Baas J, Spurgeon DJ, Heard MS (2016) Extending standard testing period in honeybees to predict lifespan impacts of pesticides and heavy metals using dynamic energy budget modelling. *Sci Rep* 6:37655
- Hill TA, Foster RE (2000) Effect of insecticides on the diamondback moth (Lepidoptera: Plutellidae) and its parasitoid *Diadegma insulare* (Hymenoptera: Ichneumonidae). *J. Econ. Entomol.* 93(3): 763–768
- Hirano T, Yanai S, Omotehara T, Hashimoto R, Umemura Y, Kubota N, Minami K, Nagahara D, Matsuo E, Aihara Y and others. (2015). The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. *J Vet Med Sci* 77(10):1207–1215
- Hladik ML, Kolpin DW, Kuivila KM (2014) Widespread occurrence of neonicotinoid insecticides in streams in a high corn and soybean producing region, USA. *Environ Pollut* 193:189–196
- Hoppe PP, Safer A, Amaral-Rogers V, Bonmatin JM, Goulson D, Menzel R, Baer B (2015) Effects of a neonicotinoid pesticide on honey bee colonies: a response to the field study by Pilling et al. (2013). *Environ Sci Europe* 27:28
- Hoshi N, Hirano T, Omotehara T, Tokumoto J, Umemura Y, Mantani Y, Tanida T, Warita K, Tabuchi Y, Yokoyama T et al (2014) Insight into the mechanism of reproductive dysfunction caused by neonicotinoid pesticides. *Biol Pharm Bull* 37:1439–1443
- Hsiao C-J, Lin C-L, Lin T-Y, Wang S-E, Wu C-H (2016) Imidacloprid toxicity impairs spatial memory of echolocation bats through neural apoptosis in hippocampal CA1 and medial entorhinal cortex areas. *Neuroreport* 27(6):462–468
- Huang J, Wu SF, Ye GY (2011) Evaluation of lethal effects of chlorantraniliprole on *Chilo suppressalis* and its larval parasitoid, *Cotesia chilonis*. *Agric. Sci. China* 10:1134–1138
- Hussain A, Khan MF, Faheem M, Rana H (2017) Toxicity of nitenpyram and neem leaf extract against earthworm. *Int J Biol Biotechnol* 13(4):581–585
- Hussein M, Singh V, Gupta P, Yadav B, Singh A (2014a) Developmental and biochemical effects of imidacloprid on chick embryos. *J Anat* 22:12–17
- Hussein M, Singh V, Hassan M, Singh A, Yadav B (2014b) Malformations and teratogenic effects of imidacloprid on chick embryo. *Sch J Appl Med Sci* 2:67–72
- Ibrahim K, El-Desouky M, Abou-Yousef H, Gabrownay K, El-Sayed A (2015) Imidacloprid and/or esfenvalerate induce apoptosis and disrupt thyroid hormones in neonatal rats. *Global J Biotechnol Biochem* 10:106–112
- IFPRI (2014) Global hunger index. International Food Policy Research Institute, Washington, DC <http://www.ifpri.org/node/538>. Accessed 7 January 2016
- Inostroza PA, Wicht A-J, Huber T, Nagy C, Brack W, Krauss M (2016) Body burden of pesticides and wastewater-derived pollutants on freshwater invertebrates: method development and application in the Danube River. *Environ Pollut* 214:77–85
- IPBES (2016a) The assessment report of the Intergovernmental SciencePolicy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services on pollinators, pollination and food production. In: Potts SG, ImperatrizFonseca VL, Ngo HT (eds) Secretariat of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services, Bonn, Germany, pp 552. http://www.ipbes.net/sites/default/files/downloads/pdf/individual_chapters_pollination_20170305.pdf. Accessed 9 July 2017
- IPBES (2016b) Summary for policymakers of the assessment report of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services on pollinators, pollination and food production. In: Potts SG, Imperatriz-Fonseca VL, Ngo HT, Biesmeijer JC, Breeze TD, Dicks LV, Garibaldi LA, Hill R, Settele J, Vanbergen AJ, Aizen MA, Cunningham SA, Eardley C, Freitas BM, Gallai N, Kevan PG, Kovács-Hostyánszki A, Kwapong PK, Li J, Li X, Martins DJ, Nates-Parra G, Pettis JS, Rader R, Viana BF (eds) Secretariat of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services, Bonn, Germany, pp 36. http://www.ipbes.net/sites/default/files/downloads/pdf/spm_deliverable_3a_pollination_20170222.pdf. Accessed 9 July 2017
- Isbell F, Calcagno V, Hector A, Connolly J, Harpole WS, Reich PB, Scherer-Lorenzen M, Schmid B, Tilman D, van Ruijven J and others. (2011). High plant diversity is needed to maintain ecosystem services. *Nature* 477(7363):199–202
- Iturburu FG, Zömisich M, Panzeri AM, Crupkin AC, Contardo-Jara V, Pflugmacher S, Menone ML (2017) Uptake, distribution in different tissues, and genotoxicity of imidacloprid in the freshwater fish *Australoheros facetus*. *Environ Toxicol Chem* 36(3):699–708
- Iwasa T, Motoyama N, Ambrose JT, Roe RM (2004) Mechanism for the

- differential toxicity of neonicotinoid insecticides in the honey bee, *Apis mellifera*. *Crop Prot* 23(5):371–378
- Jacob CRO, Soares HM, Nocelli RCF, Malaspina O (2015) Impact of fipronil on the mushroom bodies of the stingless bee *Scaptotrigona postica*. *Pest Manag Sci* 71(1):114–122
- Jalali MA, Van Leeuwen T, Tirry L, De Clercq P (2009) Toxicity of selected insecticides to the two-spot ladybird *Adalia bipunctata*. *Phytoparasitica* 37(4):323–326
- Jinguiji H, Uéda T (2015) Can the use of more selective insecticides promote the conservation of *Sympetrum frequens* in Japanese rice paddy fields (Odonata: Libellulidae)? *Odonatologica* 44(1–2)
- Jyot G, Mandal K, Singh B (2015) Effect of dehydrogenase, phosphatase and urease activity in cotton soil after applying thiamethoxam as seed treatment. *Environ Monit Assess* 187(5):1–7
- Kaakeh N, Kaakeh W, Bennett GW (1996) Topical toxicity of imidacloprid, fipronil, and seven conventional insecticides to the adult convergent lady beetle (Coleoptera: Coccinellidae). *J Entomol Sci* 31:315–322
- Kairo G, Poquet Y, Haji H, Tchamitchian S, Cousin M, Bonnet M, Pellissier M, Kretzschmar A, Belzunces LP, Brunet J-L (2017) Assessment of the toxic effect of pesticides on honey bee drone fertility using laboratory and semifield approaches: a case study of fipronil. *Environ Toxicol Chem* 36(9):2345–2351
- Kairo G, Provost B, Tchamitchian S, Ben Abdelkader F, Bonnet M, Cousin M, Sénéchal J, Benet P, Kretzschmar A, Belzunces LP et al (2016) Drone exposure to the systemic insecticide fipronil indirectly impairs queen reproductive potential. *Sci Rep* 6:31904
- Khani A, Ahmadi F, Ghadamyari M (2012) Side effects of imidacloprid and abamectin on the mealybug destroyer *Cryptolaemus montrouzieri*. *Trakia J Sci* 10(3):30–35
- Kapoor U, Srivastava MK, Trivedi P, Garg V, Srivastava LP (2014) Disposition and acute toxicity of imidacloprid in female rats after single exposure. *Food Chem Toxicol* 68:190–195
- Kara M, Yumrutas O, Demir CF, Ozdemir HH, Bozgeyik I, Coskun S, Eraslan E, Bal R (2015) Insecticide imidacloprid influences cognitive functions and alters learning performance and related gene expression in a rat model. *Int J Exp Pathol* 96(5):332–337
- Karahan A, Çakmak I, Hranitz J, Karaca I, Wells H (2015) Sublethal imidacloprid effects on honey bee flower choices when foraging. *Ecotoxicology* 24(9):2017–2025
- Karthek R, David M (2016) Fipronil induced modulations in biochemical and histopathological aspects of male Wistar albino rats: a subchronic study. *World J* 5:26–32
- Karthik P, Venugopal S, Datchina Murthy K, Lokesh S, Karthik G, Sharmila U, Paramasivam M, Senguttuvan K, Gunasekaran K, Kuttalam S (2015) Bioefficacy, phytotoxicity, safety to natural enemies and residue dynamics of imidacloprid 70 WG in okra (*Abelmoschus esculenta* (L) Moench) under open field conditions. *Crop Prot* 71:88–94
- Kasai A, Hayashi TI, Ohnishi H, Suzuki K, Hayasaka D, Goka K (2016) Fipronil application on rice paddy fields reduces densities of common skimmer and scarlet skimmer. *Sci Rep* 6:23055
- Kasiotis KM, Anagnostopoulos C, Anastasiadou P, Machera K (2014) Pesticide residues in honeybees, honey and bee pollen by LC-MS/MS screening: reported death incidents in honeybees. *Sci Total Environ* 485–486(0):633–642
- Kataria S, Chhillar A, Kumar A, Tomar M, Malik V (2016) Cytogenetic and hematological alterations induced by acute oral exposure of imidacloprid in female mice. *Drug Chem Toxicol* 39:59–65
- Kattwinkel M, Reichert P, Rüegg J, Liess M, Schuwirth N (2016) Modeling macroinvertebrate community dynamics in stream mesocosms contaminated with a pesticide. *Environ Sci Technol* 50(6):3165–3173
- Kessler SC, Tiedeken EJ, Simcock KL, Derveau S, Mitchell J, Softley S, Stout JC, Wright GA (2015) Bees prefer foods containing neonicotinoid pesticides. *Nature* 521:74–76
- Kevan PG, Menzel R (2012) The plight of pollination and the interface of neurobiology, ecology and food security. *Environmentalist*. <https://doi.org/10.1007/s10669-012-9394-5>
- Khalil SR, Awad A, Mohammed HH (2017) Behavioral response and gene expression changes in fipronil-administered male Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Environ Pollut* 223:51–61
- Khan MA, Khan H, Ruberson JR (2015) Lethal and behavioral effects of selected novel pesticides on adults of *Trichogramma pretiosum* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *Pest Manag Sci* 71(12):1640–1648
- Kiljanek T, Niewiadowska A, Gaweł M, Semeniuk S, Borzęcka M, Posyński A, Pohorecka K (2017) Multiple pesticide residues in live and poisoned honeybees—Preliminary exposure assessment. *Chemosphere* 175:36–44
- Kiljanek T, Niewiadowska A, Posyński A (2016) Pesticide poisoning of honeybees: A review of symptoms, incident classification, and causes of poisoning. *J Apicult Sci* 60(2):5–24
- Kimura K, Yoshiyama M, Saito K, Nirasawa K, Ishizaka M (2014) Examination of mass honey bee death at the entrance to hives in a paddy rice production district in Japan: the influence of insecticides sprayed on nearby rice fields. *J Apicult Res* 53(5):599–606
- Kimura-Kuroda J, Nishito Y, Yanagisawa H, Kuroda Y, Komuta Y, Kawano H, Hayashi M (2016) Neonicotinoid insecticides alter the gene expression profile of neuron-enriched cultures from neonatal rat cerebellum. *Int J Environ Res Pub Health* 13:987
- Klatt BK, Holzschuh A, Westphal C, Clough Y, Smit I, Pawelzik E, Tscharnkte T (2014) Bee pollination improves crop quality, shelf life and commercial value. *Proc R Soc B* 281:20132440
- Kleijn D, Winfree R, Bartomeus I, Carvalheiro LG, Henry M, Isaacs R, Klein A-M, Kremen C, M'Gonigle LK, Rader R et al (2015) Delivery of crop pollination services is an insufficient argument for wild pollinator conservation. *Nat Commun* 6:7414
- Klein A-M, Vaissière BE, Cane JH, Steffan-Dewenter I, Cunningham SA, Kremen C, Tscharnkte T (2007) Importance of pollinators in changing landscapes for world crops. *Proc R Soc B* 274(1608):303–313
- Ko K, Liu Y, Hou M, Babendreier D, Zhang F, Song K (2015) Toxicity of insecticides targeting rice planthoppers to adult and immature stages of *Trichogramma chilonis* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *J Econ Entomol* 108(1):69–76
- Kobashi K, Harada T, Adachi Y, Mori M, Ihara M, Hayasaka D (2017) Comparative ecotoxicity of imidacloprid and dinotefuran to aquatic insects in rice mesocosms. *Ecotoxicol Environ Saf* 138:122–129
- Kreutzweiser DP, Good KP, Chartrand DT, Scarr TA, Holmes SB, Thompson DG (2008a) Effects on litter-dwelling earthworms and microbial decomposition of soil-applied imidacloprid for control of wood-boring insects. *Pest Manag Sci* 64(2):112–118
- Kreutzweiser DP, Good KP, Chartrand DT, Scarr TA, Thompson DG (2008b) Are leaves that fall from imidacloprid-treated maple trees to control Asian longhorned beetles toxic to non-target decomposer organisms? *J Environ Qual* 37(2):639–646
- Krischik V, Rogers M, Gupta G, Varshney A (2015) Soil-applied imidacloprid translocates to ornamental flowers and reduces survival of adult *Coleomegilla maculata*, *Harmonia axyridis*, and *Hippodamia convergens* lady beetles, and larval *Danaus plexippus* and *Vanessa cardui* butterflies. *PLoS One* 10(3):e0119133
- Krupke CH, Holland JD, Long EY, Eitzer BD (2017) Planting of neonicotinoid-treated maize poses risks for honey bees and other non-target organisms over a wide area without consistent crop

- yield benefit. *J Appl Ecol* in press Doi: <https://doi.org/10.1111/13652664.12924>
- Krupke CH, Long EY (2015) Intersections between neonicotinoid seed treatments and honey bees. *Cur Op Ins Sci* 10:8–13
- Kumar A, Tomar M, Kataria S (2014) Effect of sub-lethal doses of imidacloprid on histological and biochemical parameters in female albino mice. *ISOR J Environ Sci Toxicol Food Technol* 8:9–15
- Kunce W, Josefsson S, Örborg J, Johansson F (2015) Combination effects of pyrethroids and neonicotinoids on development and survival of *Chironomus riparius*. *Ecotoxicol Environ Saf* 122:426–431
- Kurwadkar S, Evans A (2016) Neonicotinoids: systemic insecticides and systematic failure. *Bull Environ Contam Toxicol* 97(6):745–748
- Lanteigne M, Whiting SA, Lydy MJ (2015) Mixture toxicity of imidacloprid and cyfluthrin to two non-target species, the fathead minnow *Pimephales promelas* and the amphipod *Hyalella azteca*. *Arch Environ Contam Toxicol* 68(2):354–361
- Laycock I, Cotterell KC, O'Shea-Wheller TA, Cresswell JE (2014) Effects of the neonicotinoid pesticide thiamethoxam at fieldrealistic levels on microcolonies of *Bombus terrestris* worker bumble bees. *Ecotoxicol Environ Saf* 100:153–158
- Lefebvre M, Bostanian NJ, Mauffette Y, Racette G, Thistlewood HA, Hardman JM (2012) Laboratory-based toxicological assessments of new insecticides on mortality and fecundity of *Neoseiulus fallacis* (Acari: Phytoseiidae). *J Econ Entomol* 105(3):866–871
- Li H, Wu F, Zhao L, Tan J, Jiang H, Hu F (2015a) Neonicotinoid insecticide interact with honeybee odorant-binding protein: implication for olfactory dysfunction. *Int J Biol Macromol* 81:624–630
- Li W, Zhang P, Zhang J, Lin W, Lu Y, Gao Y (2015b) Acute and sublethal effects of neonicotinoids and pymetrozine on an important egg parasitoid, *Trichogramma ostrinae* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *Biocontrol Sci Tech* 25(2):121–131
- Lim UT, Mahmoud AMA (2008) Ecotoxicological effect of fenitrothion on *Trissolcus nigripedius* (Hymenoptera: Scelionidae) an egg parasitoid of *Dolycoris baccarum* (Hemiptera: Pentatomidae). *J Asia-Pacific Entomol.* 11:207–210
- Lima MAP, Martins GF, Oliveira EE, Guedes RNC (2016) Agrochemical-induced stress in stingless bees: peculiarities, underlying basis, and challenges. *J Comp Physiol A* 202(9):733–747
- Liu M, Wang G, S-y Z, Zhong S, G-l Q, Wang C-j, Chuai M, Lee KKH, Lu D-x, Yang X (2016) Exposing imidacloprid interferes with neurogenesis through impacting on chick neural tube cell survival. *Toxicol Sci* 153(1):137–148
- Lohiya A, Poonia J, Kumar V (2016) Influence of subacute exposure of imidacloprid on microelement zinc in ovarian tissue of adult female wistar rats. *Q Res J Plant Anim Sci/Bhartiya Krishi Anusandhan Patrika* 31
- Long EY, Krupke CH (2016) Non-cultivated plants present a season-long route of pesticide exposure for honey bees. *Nat Commun* 7:11629
- López JH, Krainer S, Engert A, Schuehly W, Riessberger-Gallé U, Crailsheim K (2017) Sublethal pesticide doses negatively affect survival and the cellular responses in American foulbrood-infected honeybee larvae. *Sci Rep* 7:40853
- Lopez-Antia A, Ortiz-Santaliestra ME, Mateo R (2014) Experimental approaches to test pesticide-treated seed avoidance by birds under a simulated diversification of food sources. *Sci Total Environ* 496(0):179–187
- Lopez-Antia A, Ortiz-Santaliestra ME, Mougeot F, Mateo R (2015a) Imidacloprid-treated seed ingestion has lethal effect on adult partridges and reduces both breeding investment and offspring immunity. *Environ Res* 136:97–107
- Lopez-Antia A, Ortiz-Santaliestra ME, Camarero PR, Mougeot F, Mateo R (2015b) Assessing the risk of fipronil-treated seed ingestion and associated adverse effects in the red-legged partridge. *Environ Sci Technol* 49(22):13649–13657
- Lopez-Antia A, Feliu J, Camarero PR, Ortiz-Santaliestra ME, Mateo R (2016) Risk assessment of pesticide seed treatment for farmland birds using refined field data. *J Appl Ecol* 53(5):1373–1381
- Lourenco CT, Carvalho SM, Malaspina O, Nocelli RCF (2012) Oral toxicity of fipronil insecticide against the stingless bee *Melipona scutellaris* (Latreille, 1811). *Bull Environ Contam Toxicol* 89(4):921–924
- Lovinskaya A, Kolumbayeva S, Kolomiets O, Abilev S (2014) Genotoxic effects of pesticide fipronil in somatic and generative cells of mice. *Russ J Genet* 52:491–497
- Lu C, Warchol KM, Callahan RA (2014) Sub-lethal exposure to neonicotinoids impaired honey bees winterization before proceeding to colony collapse disorder. *Bull Insectol* 67(1):125–130
- Lucas É, Giroux S, Demougeot S, Duchesne RM, Coderre D (2004) Compatibility of a natural enemy, *Coleomegilla maculata lengi* (Col., Coccinellidae) and four insecticides used against the Colorado potato beetle (Col., Chrysomelidae). *J Appl Entomol* 128(3):233–239
- Luna-Cruz A, Rodríguez-Leyva E, Lomeli-Flores JR, Ortega-Arenas LD, Bautista-Martínez N, Pineda S (2015) Toxicity and residual activity of insecticides against *Tamarixia triozae* (Hymenoptera: Eulophidae), a parasitoid of *Bactericera cockerelli* (Hemiptera: Triozidae). *J Econ Entomol* 108(5):2289–2295
- Lundin O, Rundlöf M, Smith HG, Fries I, Bommarco R (2015) Neonicotinoid insecticides and their impacts on bees: a systematic review of research approaches and identification of knowledge gaps. *PLoS One* 10(8):e0136928
- Magalhães JZ, Udo MSB, Sánchez-Sarmiento AM, Carvalho MPN, Bernardi MM, Spinosa HS (2015) Prenatal exposure to fipronil disturbs maternal aggressive behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 52: 11–16
- Mallinger RE, Werts P, Gratton C (2015) Pesticide use within a pollinator-dependent crop has negative effects on the abundance and species richness of sweat bees, *Lasioglossum* spp., and on bumble bee colony growth. *J Ins Conserv* 19(5):999–1010
- Martinez A-M, Chavarrieta J-M, Morales S-I, Caudillo K-B, Figueroa J-I, Diaz O, Bujanos R, Gomez B, Viñuela E, Pineda S (2015) Behavior of *Tamarixia triozae* females (Hymenoptera: Eulophidae) attacking *Bactericera cockerelli* (Hemiptera: Triozidae) and effects of three pesticides on this parasitoid. *Environ Entomol* 44(1):3–11
- Maute K, French K, Story P, Bull CM, Hose GC (2016) Effects of two locust control methods on wood-eating termites in arid Australia. *J Ins Conserv* 20(1):107–118
- Maute K, French K, Story P, Bull CM, Hose GC (2017a) Short and longterm impacts of ultra-low-volume pesticide and biopesticide applications for locust control on non-target arid zone arthropods. *Agric Ecosyst Environ* 240:233–243
- Maute K, Story P, Hose GC, Bull CM, French K (2017b) Applications of fipronil (Adonis 3UL) and *Metarhizium acridum* for use against locusts have minimal effect on litter decomposition and microbial functional diversity in Australian arid grassland. *Soil Res* 55(2): 172–181
- Maxim L, Van der Sluijs JP (2013). Seed-dressing systemic insecticides and honeybees. In: Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. 401–438, European Environment Agency. European Environment Agency (EEA) report 1/2013, Copenhagen

- Melathopoulos AP, Cutler GC, Tyedmers P (2015) Where is the value in valuing pollination ecosystem services to agriculture? *Ecol Econ* 109:59–70
- Menezes C, Leitemperger J, Murussi C, de Souza VM, Adaime M, Zanella R, Loro V (2016) Effect of diphenyl diselenide diet supplementation on oxidative stress biomarkers in two species of freshwater fish exposed to the insecticide fipronil. *Fish Physiol Biochem* 42: 1357–1368
- Mengoni Goñalons C, Farina WM (2015) Effects of sublethal doses of Imidacloprid on young adult honeybee behaviour. *PLoS One* 10(10):e0140814
- Miles JC, Hua J, Sepulveda MS, Krupke CH, Hoverman JT (2017) Effects of clothianidin on aquatic communities: evaluating the impacts of lethal and sublethal exposure to neonicotinoids. *PLoS One* 12(3):e0174171
- Millot F, Berny P, Decors A, Bro E (2015) Little field evidence of direct acute and short-term effects of current pesticides on the grey partridge. *Ecotoxicol Environ Saf* 117:41–61
- Millot F, Decors A, Mastain O, Quintaine T, Berny P, Vey D, Lasseur R, Bro E. (2017) Field evidence of bird poisonings by imidacloprid-treated seeds: a review of incidents reported by the French SAGIR network from 1995 to 2014. *Environ Sci Pollut Res.*:1-17
- Mineau P, Palmer C (2013) The impact of the nation's most widely used insecticides on birds. *American Bird Conservancy, Virginia*, 97 p
- Mize SV, Porter SD, Demcheck DK (2008) Influence of fipronil compounds and rice-cultivation land-use intensity on macroinvertebrate communities in streams of southwestern Louisiana. *USA Environ Pollut* 152(2):491–503
- Mizell RF, Sconyers MC (1992) Toxicity of imidacloprid to selected arthropod predators in the laboratory. *The Florida Entomologist* 75(2):277–280
- Mogren CL, Lundgren JG (2016) Neonicotinoid-contaminated pollinator strips adjacent to cropland reduce honey bee nutritional status. *Sci Rep* 6:29608
- Montanha FP, Machado FD, Faria CA, Anselmo F, Lot RFE, Ferioli RB, Rocha NS, Godinho AF (2016) Lactational exposure to fipronil pesticide in low dose impairs memory in rat offspring. *J Neurol Disord* 4(4):1000279
- Mori K, Gotoh T (2001) Effects of pesticides on the spider mite predators, *Scolothrips takahashii* (Thysanoptera: Thripidae) and *Stethorus japonicus* (Coleoptera: Coccinellidae). *Int J Acarol* 27(4):299–302
- Morrissey CA, Mineau P, Devries JH, Sánchez-Bayo F, Liess M, Cavallaro MC, Liber K (2015) Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: a review. *Environ Int* 74:291–303
- Moscardini VF, Gontijo PC, Michaud JP, Carvalho GA (2015) Sublethal effects of insecticide seed treatments on two nearctic lady beetles (Coleoptera: Coccinellidae). *Ecotoxicology* 24(5):1152–1161
- Mulè RD, Sabella GD, Robba L, Manachini B (2017) Systematic review of the effects of chemical insecticides on four common butterfly families. *Front Environ Sci* 5:32
- Mullin CA, Frazier M, Frazier JL, Ashcraft S, Simonds R, vanEngelsdorp D, Pettis JS (2010) High levels of miticides and agrochemicals in North American apiaries: implications for honey bee health. *PLoS One* 5(3):e9754
- Nicole W (2015) Pollinator power: nutrition security benefits of an ecosystem service. *Environ Health Perspect* 123:A210–A215
- Nieto A, Roberts SPM, Kemp J et al (2014) European red list of bees. Publication Office of the European Union, Luxembourg
- Oliveira RA, Roat TC, Carvalho SM, Malaspina O (2013) Side-effects of thiamethoxam on the brain and midgut of the africanized honeybee *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae). *Environ Toxicol* 29(10): 1122–1133
- Özdemir HH, Kara M, Yumrutas O, Uckardes F, Eraslan E, Demir CF, Bal R (2014) Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models. *Cogn Neurodyn* 8(5):411–416
- Ozsahin A, Bal R, Yilmaz O (2014) Biochemical alterations in kidneys of infant and adult male rats due to exposure to the neonicotinoid insecticides imidacloprid and clothianidin. *Toxicol Res* 3:324–330
- Paetzold A, Warren PH, Maltby LL (2010) A framework for assessing ecological quality based on ecosystem services. *Ecol Complex* 7(3): 273–281
- Paine TD, Hanlon CC, Byrne FJ (2011) Potential risks of systemic imidacloprid to parasitoid natural enemies of a cerambycid attacking *Eucalyptus*. *Biol. Control* 56(2):175–178
- Pandey SP, Mohanty B (2015) The neonicotinoid pesticide imidacloprid and the dithiocarbamate fungicide mancozeb disrupt the pituitary– thyroid axis of a wildlife bird. *Chemosphere* 122:227–234
- Papach A, Fortini D, Grateau S, Aupinel P, Richard FJ (2017) Larval exposure to thiamethoxam and American foulbrood: effects on mortality and cognition in the honey bee *Apis mellifera*. *J Apicult Res* 56(4):475–486
- Peng Y-C, Yang E-C (2016) Sublethal dosage of imidacloprid reduces the microglomerular density of honey bee mushroom bodies. *Sci Rep* 6: 19298
- Pérez-Iglesias JM, Ruiz de Arcaute C, Nikoloff N, Dury L, Soloneski S, Natale GS, Larramendy ML (2014) The genotoxic effects of the imidacloprid-based insecticide formulation Glacoxan Imida on Montevideo tree frog *Hypsiboas pulchellus* tadpoles (Anura, Hylidae). *Ecotoxicol Environ Saf* 104:120–126
- Piironen S, Botias C, Nicholls E, Goulson D (2016) No effect of lowlevel chronic neonicotinoid exposure on bumblebee learning and fecundity. *PeerJ* 4:e1808
- Pilling E, Campbell P, Coulson M, Ruddle N, Tornier I (2013) A fouryear field program investigating long-term effects of repeated exposure of honey bee colonies to flowering crops treated with thiamethoxam. *PLoS One* 8(10):e77193
- PisaLW, Amaral-RogersV, BelzuncesLP, BonmatinJM, DownsCA, GoulsonD, KreutzweiserDP, KrupkeC, LiessM, McFieldM and others. (2015). Effects of neonicotinoids and fipronil on non-target invertebrates. *Environ Sci Pollut Res*22(1):68–102
- Prabhaker N, Castle SJ, Naranjo SE, Toscano NC, Morse JG (2011) Compatibility of two systemic neonicotinoids, imidacloprid and thiamethoxam, with various natural enemies of agricultural pests. *J. Econ. Entomol.* 104(3):773–781
- Prabhaker N, Morse JG, Castle SJ, Naranjo SE, Henneberry TJ, Toscano NC (2007) Toxicity of seven foliar insecticides to four insect parasitoids attacking citrus and cotton pests. *J. Econ. Entomol.* 100(4): 1053–1061
- Preetha G, Stanley J, Suresh S, Samiyappan R (2010) Risk assessment of insecticides used in rice on miridbug, *Cyrtorhinus lividipennis* Reuter, the important predator of brown planthopper, *Nilaparvata lugens* (Stal.) *Chemosphere* 80(5):498–503
- Preetha G, Stanley J, Suresh S, Kuttalam S, Samiyappan R (2009) Toxicity of selected insecticides to *Trichogramma chilonis*: assessing their safety in the rice ecosystem. *Phytoparasitica* 37(3): 209–215
- Prosser RS, de Solla SR, Holman EAM, Osborne R, Robinson SA, Bartlett AJ, Maisonneuve FJ, Gillis PL (2016) Sensitivity of the early-life stages of freshwater mollusks to neonicotinoid and butenolide insecticides. *Environ Pollut* 218:428–435
- Qadir S, Iqbal F (2016) Effect of sublethal concentration of

- imidacloprid on the histology of heart, liver and kidney in *Labeo rohita*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 29:2033–2038
- Qadir S, Bukhari R, Iqbal F (2015) Effect of sub lethal concentration of imidacloprid on proximate body composition of *Labeo rohita*. *Iran J Fish Sci* 14(4):937–945
- Qadir S, Latif A, Ali M, Iqbal F (2014) Effects of imidacloprid on the hematological and serum biochemical profile of *Labeo rohita*. *Pakistan J Zool* 46(4):1085–1090
- Qin F, Gao Y, Xu P, Guo B, Li J, Wang H (2015) Enantioselective bioaccumulation and toxic effects of fipronil in the earthworm *Eisenia foetida* following soil exposure. *Pest Manag Sci* 71(4):553–561
- Qu Y, Xiao D, Li J, Chen Z, Biondi A, Desneux N, Gao X, Song D (2015) Sublethal and hormesis effects of imidacloprid on the soybean aphid *Aphis glycines*. *Ecotoxicology* 24(3):479–487
- Qureshi IZ, Bibi A, Shahid S, Ghazanfar M (2016) Exposure to sub-acute doses of fipronil and buprofezin in combination or alone induces biochemical, hematological, histopathological and genotoxic damage in common carp (*Cyprinus carpio* L.) *Aquat Toxicol* 179:103–114
- Rader R, Bartomeus I, Garibaldi LA, Garratt MPD, Howlett BG, Winfree R, Cunningham SA, Mayfield MM, Arthur AD, Andersson GKS and others. (2016) Non-bee insects are important contributors to global crop pollination. *PNAS* 113(1):146–151
- Rahmani S, Bandani AR (2013) Sublethal concentrations of thiamethoxam adversely affect life table parameters of the aphid predator, *Hippodamia variegata* (Goeze) (Coleoptera: Coccinellidae). *Crop Protection* 54(0):168–175
- Regan K, Ordosch D, Glover KD, Tilmon KJ, Szczepaniak A (2017) Effects of a pyrethroid and two neonicotinoid insecticides on population dynamics of key pests of soybean and abundance of their natural enemies. *Crop Prot* 98:24–32
- Renzi MT, Rodríguez-Gasol N, Medrzycki P, Porrini C, Martini A, Burgio G, Maini S, Sgolastra F (2016) Combined effect of pollen quality and thiamethoxam on hypopharyngeal gland development and protein content in *Apis mellifera*. *Apidologie* 47(6):779–788
- Rinkevich FD, Margotta JW, Pittman JM, Danka RG, Tarver MR, Ottea JA, Healy KB (2015) Genetics, synergists, and age affect insecticide sensitivity of the honey bee, *Apis mellifera*. *PLoS One* 10(10):e0139841
- Rittschof CC, Coombs CB, Frazier M, Grozinger CM, Robinson GE (2015) Early-life experience affects honey bee aggression and resilience to immune challenge. *Sci Rep* 5:15572
- Roat TC, Santos-Pinto JRA, Santos LD, Santos KS, Malaspina O, Palma MS (2014) Modification of the brain proteome of Africanized honeybees (*Apis mellifera*) exposed to a sub-lethal doses of the insecticide fipronil. *Ecotoxicology* 23(9):1659–1670
- Rolke D, Persigehl M, Peters B, Sterk G, Blenau W (2016) Large-scale monitoring of effects of clothianidin-dressed oilseed rape seeds on pollinating insects in northern Germany: residues of clothianidin in pollen, nectar and honey. *Ecotoxicology* 25(9):1691–1701
- Romero A, Anderson TD (2016) High levels of resistance in the common bed bug, *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae), to neonicotinoid insecticides. *J Med Entomol* 53(3):727
- Rondeau G, Sánchez-Bayo F, Tennekes HA, Decourtye A, Ramírez-Romero R, Desneux N (2014) Delayed and time-cumulative toxicity of imidacloprid in bees, ants and termites. *Sci Rep* 4:5566
- Rosa AS, Teixeira JSG, Vollet-Neto A, Queiroz EP, Blochtein B, Pires CSS, Imperatriz-Fonseca VL (2016) Consumption of the neonicotinoid thiamethoxam during the larval stage affects the survival and development of the stingless bee. *Scaptotrigona aff. depilis*. *Apidologie* 47(6):729–738
- Rundlöf M, Andersson GKS, Bommarco R, Fries I, Hederström V, Herbertsson L, Jonsson O, Klatt BK, Pedersen TR, Yourstone J and others. (2015). Seed coating with a neonicotinoid insecticide negatively affects wild bees. *Nature* 521:77–80
- Rust MK, Soeprono A, Wright S, Greenberg L, Choe D-H, Boser CL, Cory C, Hanna C (2015) Laboratory and field evaluations of polyacrylamide hydrogel baits against Argentine ants (Hymenoptera: Formicidae). *J Econ Entomol* 108(3):1228–1236
- Saber M (2011) Acute and population level toxicity of imidacloprid and fenpyroximate on an important egg parasitoid, *Trichogramma cacoeciae* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *Ecotoxicology* 20(6):1476–1484
- Saeed R, Razaq M, Hardy ICW (2016) Impact of neonicotinoid seed treatment of cotton on the cotton leafhopper, *Amrasca devastans* (Hemiptera: Cicadellidae), and its natural enemies. *Pest Manag Sci* 72(6):1260–1267
- Sánchez-Bayo F, Belzunces L, Bonmatin JM (2017) Lethal and sublethal effects, and incomplete clearance of ingested imidacloprid in honey bees (*Apis mellifera*). *Ecotoxicology*. <https://doi.org/10.1007/s10646-017-1845-9>
- Sánchez-Bayo F, Desneux N (2015) Neonicotinoids and the prevalence of parasites and disease in bees. *Bee World* 92(2):34–40
- Sánchez-Bayo F, Goka K, Hayasaka D (2016a) Contamination of the aquatic environment with neonicotinoids and its implication for ecosystems. *Front Environ Sci* 4:71
- Sánchez-Bayo F, Goka K (2006) Ecological effects of the insecticide imidacloprid and a pollutant from antidandruff shampoo in experimental rice fields. *Environ Toxicol Chem* 25(6):1677–1687
- Sánchez-Bayo F, Goka K (2014) Pesticide residues and bees – A risk assessment. *PLoS One* 9(4):e94482
- Sánchez-Bayo F, Goulson D, Pennacchio F, Nazzi F, Goka K, Desneux N (2016b) Are bee diseases linked to pesticides?—a brief review. *Environ Int* 89–90:7–11
- Sánchez-Bayo F, Tennekes HA (2017) Assessment of ecological risks of agrochemicals requires a new framework. *J Environ Risk Assess Remediation* 1(3):20–28
- Sánchez-Bayo F (2009) From simple toxicological models to prediction of toxic effects in time. *Ecotoxicology* 18(3):343–354
- Sandrock C, Tanadini LG, Pettis JS, Biesmeijer JC, Potts SG, Neumann P (2014a) Sublethal neonicotinoid insecticide exposure reduces solitary bee reproductive success. *Agric Forest Entomol* 16(2):119–128
- Sandrock C, Tanadini M, Tanadini LG, Fauser-Misslin A, Potts SG, Neumann P (2014b) Impact of chronic neonicotinoid exposure on honeybee colony performance and queen supersedure. *PLoS One* 9(8):e103592
- Saxena A, Kesari V (2016) Lack of genotoxic potential of pesticides, spinosad, imidacloprid and neem oil in mice (*Mus musculus*). *J Environ Biol* 37:291–295
- Schaafsma A, Limay-Rios V, Xue Y, Smith J, Baute T (2016) Field-scale examination of neonicotinoid insecticide persistence in soil as a result of seed treatment use in commercial maize (corn) fields in southwestern Ontario. *Environ Toxicol Chem* 35(2):295–302
- Schick RS, Greenwood JJD, Buckland ST (2017) An experiment on the impact of a neonicotinoid pesticide on honeybees: the value of a formal analysis of the data. *Environ Sci Europe* 29:4
- Schmuck R, Lewis G (2016) Review of field and monitoring studies investigating the role of nitro-substituted neonicotinoid insecticides in the reported losses of honey bee colonies (*Apis mellifera*). *Ecotoxicology* 25(9):1617–1629
- Scholer J, Krischik V (2014) Chronic exposure of imidacloprid and clothianidin reduce queen survival, foraging, and nectar storing in colonies of *Bombus impatiens*. *PLoS One* 9(3):e91573

- Sgolastra F, Medrzycki P, Bortolotti L, Renzi MT, Tosi S, Bogo G, Teper D, Porrini C, Molowny-Horas R, Bosch J (2017) Synergistic mortality between a neonicotinoid insecticide and an ergosterolbiosynthesis-inhibiting fungicide in three bee species. *Pest Manag Sci* 73(6):1236–1243
- Silva E, Santos A, Korasaki V, Evangelista A, Bignell D, Constantino R, Zanetti R (2016) Does fipronil application on roots affect the structure of termite communities in eucalypt plantations? *Forest Ecol. Manage* 377:55–60
- Simon-DelsoN, Amaral-RogersV, BelzuncesLP, BonmatinJM, ChagnonM, DownsC, FurlanL, GibbonsDW, GiorioC, GirolamiV and others. (2015). Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. *Environ Sci Pollut Res* 22(1):5–34
- Smith RG, Atwood LW, Morris MB, Mortensen DA, Koide RT (2016) Evidence for indirect effects of pesticide seed treatments on weed seed banks in maize and soybean. *Agric Ecosyst Environ* 216:269–273
- Sohrabi F, Shishehbor P, Saber M, Mosaddegh MS (2013) Lethal and sublethal effects of imidacloprid and buprofezin on the sweetpotato whitefly parasitoid *Eretmocerus mundus* (Hymenoptera: Aphelinidae). *Crop Protection* 45(0):98–103
- Sorg M, Schwan H, Stenmans W, Müller A (2013) Ermittlung der Biomassen flugaktiver Insekten im Naturschutzgebiet Orbroicher Bruch mit Malaise Fallen in den Jahren 1989 und 2013. *Proceedings of the Krefeld Entomological Society* 1:1–5
- Spurgeon D, Hesketh H, Lahive E, Svendsen C, Baas J, Robinson A, Horton A, Heard M. (2016) Chronic oral lethal and sub-lethal toxicities of different binary mixtures of pesticides and contaminants in bees (*Apis mellifera*, *Osmia bicornis* and *Bombus terrestris*). *Centre Ecol Hydrol*. 66 p
- Stanley DA, Raine NE (2016) Chronic exposure to a neonicotinoid pesticide alters the interactions between bumblebees and wild plants. *Funct Ecol* 30:1132–1139
- Stanley DA, Smith KE, Raine NE (2015b) Bumblebee learning and memory is impaired by chronic exposure to a neonicotinoid pesticide. *Sci Rep* 5:16508
- Stanley J, Sah K, Jain SK, Bhatt JC, Sushil SN (2015a) Evaluation of pesticide toxicity at their field recommended doses to honeybees, *Apis cerana* and *A. mellifera* through laboratory, semi-field and field studies. *Chemosphere* 119:668–674
- Sterk G, Peters B, Gao Z, Zunkler U (2016) Large-scale monitoring of effects of clothianidin-dressed OSR seeds on pollinating insects in Northern Germany: effects on large earth bumble bees (*Bombus terrestris*). *Ecotoxicology* 25(9):1666–1678
- StivaktakisPD, KavvalakisMP, TzatzarakisMN, AlegakisAK, PanagiotakisMN, FragkiadakiP, VakonakiE, OzcagliE, HayesWA, RakitskiiVN and others. (2016). Long-term exposure of rabbits to imidacloprid as quantified in blood induces genotoxic effect. *Chemosphere* 149:108–113
- Stork N, Kitching R, Davis N, Abbott K (2014) The impact of aerial baiting for control of the yellow crazy ant, *Anoplolepis gracilipes*, on canopy-dwelling arthropods and selected vertebrates on Christmas Island (Indian Ocean). *Raffles Bull Zool*: 81–92
- Straub L, Villamar-Bouza L, Bruckner S, Chantawannakul P, Gauthier L, Khongphinitbunjong K, Retschnig G, Troxler A, Vidondo B, Neumann P et al (2016) Neonicotinoid insecticides can serve as inadvertent insect contraceptives. *Proc R Soc B* 283:20160506
- Suchail S, Guez D, Belzunces LP (2001) Discrepancy between acute and chronic toxicity induced by imidacloprid and its metabolites in *Apis mellifera*. *Environ Toxicol Chem* 20:2482–2486
- Sun L, Jin R, Peng Z, Zhou Q, Qian H, Fu Z (2014) Effects of trilostane and fipronil on the reproductive axis in an early life stage of the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Ecotoxicology* 23(6):1044–1054
- Switzer CM, Combes SA (2016) The neonicotinoid pesticide, imidacloprid, affects *Bombus impatiens* (bumblebee) sonication behavior when consumed at doses below the LD50. *Ecotoxicology* 25(6):1150–1159
- Symington CA, Horne PA (1998) Relative toxicity of pesticides to pest and beneficial insects in potato crops in Victoria, Australia. In: Haskell PT, McEwen P (eds) *Ecotoxicology: Pesticides and Beneficial Organisms*. Chapman & Hall, London, pp 279–286
- Tan K, Chen W, Dong S, Liu X, Wang Y, Nieh JC (2014) Imidacloprid alters foraging and decreases bee avoidance of predators. *PLoS One* 9(7):e102725
- Tan K, Chen W, Dong S, Liu X, Wang Y, Nieh JC (2015) A neonicotinoid impairs olfactory learning in Asian honey bees (*Apis cerana*) exposed as larvae or as adults. *Sci Rep* 5:10989
- Tanaka K, Endo S, Kazano H (2000) Toxicity of insecticides to predators of rice planthoppers: Spiders, the mirid bug and the dryinid wasp. *Appl. Entomol. Zool.* 35(1):177–187
- Tavares M, Palma I, Medeiros H, Guelfi M, Santana A, Mingatto F (2015a) Comparative effects of fipronil and its metabolites sulfone and desulfinyl on the isolated rat liver mitochondria. *Environ Toxicol Pharmacol* 40:206–214
- Tavares DA, Roat TC, Carvalho SM, Silva-Zacarin ECM, Malaspina O (2015b) In vitro effects of thiamethoxam on larvae of Africanized honey bee *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae). *Chemosphere* 135:370–378
- Tennekes HA, Sánchez-Bayo F (2012) Time-dependent toxicity of neonicotinoids and other toxicants: implications for a new approach to risk assessment. *J Environ Anal Toxicol* S4:S4–001
- Tennekes HA, Sánchez-Bayo F (2013) The molecular basis of simple relationships between exposure concentration and toxic effects with time. *Toxicology* 309:39–51
- Tennekes HA (2010) The significance of the Druckrey-Küpfmüller equation for risk assessment—the toxicity of neonicotinoid insecticides to arthropods is reinforced by exposure time. *Toxicology* 276(1):1–4
- Thany SH, Bourdin CM, Graton J, Laurent AD, Mathé-Allainmat M, Lebreton J, Questel J-YL (2015) Similar comparative low and high doses of deltamethrin and acetamiprid differently impair the retrieval of the proboscis extension reflex in the forager honey bee (*Apis mellifera*). *Insects* 6(4):805–814
- Thompson HM, Fryday SL, Harkin S, Milner S (2014) Potential impacts of synergism in honeybees (*Apis mellifera*) of exposure to neonicotinoids and sprayed fungicides in crops. *Apidologie* 45(5): 545–553
- Thorbek P, Campbell PJ, Sweeney PJ, Thompson HM (2017a) Using BEEHAVE to explore pesticide protection goals for European honeybee (*Apis mellifera* L.) worker losses at different forage qualities. *Environ. Toxicol. Chem* 36(1):254–264
- Thorbek P, Campbell PJ, Thompson HM (2017b) Colony impact of pesticide-induced sublethal effects on honeybee workers: A simulation study using BEEHAVE. *Environ Toxicol Chem* 36(3):831–840
- Tison L, Hahn M-L, Holtz S, Rößner A, Greggers U, Bischoff G, Menzel R (2016) Honey bees' behavior is impaired by chronic exposure to the neonicotinoid thiacloprid in the field. *Environ. Sci. Technol.* 50(13):7218–7227
- Tiwari S, Agarwal S, Shukla A (2016) Elucidation of pathological alterations and ameliorative efficacy of cow urine distillate following sub-chronic exposure of imidacloprid in white leghorn cockerels. *Indian J Vet Pathol* 40:281–283
- Tomé HVV, Martins GF, Lima MAP, Campos LAO, Guedes RNC (2012) Imidacloprid-induced impairment of mushroom bodies and behavior of the native stingless bee *Melipona quadrifasciata*

- anthidioides. *PLoS One* 7(6):e38406
- Tomizawa M, Casida JE (2003) Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annu Rev Entomol* 48:339–364
- Tosi S, Burgio G, Nieh JC (2017) A common neonicotinoid pesticide, thiamethoxam, impairs honey bee flight ability. *Sci Rep* 7(1):1201
- Tosi S, Démarets FJ, Nicolson SW, Medrzycki P, Pirk CWW, Human H (2016) Effects of a neonicotinoid pesticide on thermoregulation of African honey bees (*Apis mellifera scutellata*). *J Ins Physiol* 93-94: 56–63
- Torres JB, Ruberson JR (2004) Toxicity of thiamethoxam and imidacloprid to *Podisus nigrispinus* (Dallas) (Heteroptera: Pentatomidae) nymphs associated to aphid and whitefly control in cotton. *Neotropical Entomol* 33(1):99–106
- Tran DH, Ueno T (2012) Toxicity of insecticides to *Neochrysocharis okazakii*, a parasitoid of *Liriomyza* leafminers on vegetables. *J. Fac. Agric. Kyushu Univ.* 57:127–131
- Tsvetkov N, Samson-Robert O, Sood K, Patel HS, Malena DA, Gajiwala PH, Maciukiewicz P, Fournier V, Zayed A (2017) Chronic exposure to neonicotinoids reduces honey bee health near corn crops. *Science* 356(6345):1395–1397
- Tufi S, Stel JM, de Boer J, Lamoree MH, Leonards PEG (2015) Metabolomics to explore imidacloprid-induced toxicity in the central nervous system of the freshwater snail *Lymnaea stagnalis*. *Environ Sci Technol* 49(24):14529–14536
- Tufi S, Wassenaar PNH, Osorio V, de Boer J, Leonards PEG, Lamoree MH (2016) Pesticide mixture toxicity in surface water extracts in snails (*Lymnaea stagnalis*) by an in vitro acetylcholinesterase inhibition assay and metabolomics. *Environ Sci Technol* 50(7):3937–3944
- Turaga U, Peper ST, Dunham NR, Kumar N, Kistler W, Almas S, Presley SM, Kendall RJ (2016) A survey of neonicotinoid use and potential exposure to northern bobwhite (*Colinus virginianus*) and scaled quail (*Callipepla squamata*) in the Rolling Plains of Texas and Oklahoma. *Environ Toxicol Chem* 35(6):1511–1515
- Tyor A (2016) Effects of imidacloprid on viability and hatchability of embryos of the common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Int J Fisher Aquat Studies* 4:385–389
- Udo MSB, Sandini TM, Reis TM, Bernardi MM, Spinosa HS (2014) Prenatal exposure to a low fipronil dose disturbs maternal behavior and reflex development in rats. *Neurotoxicol Teratol* 45:27–33
- Uğurlu P, Ünlü E, Satar Eİ (2015) The toxicological effects of thiamethoxam on *Gammarus kischineffensis* (Schellenberg 1937) (Crustacea: Amphipoda). *Environ Toxicol Pharmacol* 39(2):720–726
- Uhl P, Bucher R, Schäfer RB, Entling MH. (2015). Sublethal effects of imidacloprid on interactions in a tritrophic system of non-target species. *Chemosphere* 132(0):152–158
- Uhl P, Franke LA, Rehberg C, Wollmann C, Stahlschmidt P, Jeker L, Brühl CA (2016) Interspecific sensitivity of bees towards dimethoate and implications for environmental risk assessment. *Sci Rep* 6: 34439
- UNEP (2010) Global honey bee colony disorders and other threats to insect pollinators. UNEP emerging issues report, United Nations Environmental Program, Nairobi
- Valdovinos-Núñez GR, Quezada-Euán JJG, Ancona-Xiu P, Moo-Valle H, Carmona A, Sánchez ER (2009) Comparative toxicity of pesticides to stingless bees (Hymenoptera: Apidae: Meliponini). *J Econ Entomol* 102(5):1737–1742 Valeurs et postures paysagères des montagnes suisses, Karthala, 172 pp.
- Van den Brink PJ, Smeden JMV, Bekele RS, Dierick W, Gelder DD, Noteboom M, Roessink I (2016) Acute and chronic toxicity of neonicotinoids to nymphs of a mayfly species and some notes on seasonal differences. *Environ Toxicol Chem* 35(1):128–133
- Van der Sluijs JP, Amaral-Rogers V, Belzunces LP, Bijleveld van Lexmond M, Bonmatin JM, Chagnon M, Downs CA, Furlan L, Gibbons DW, Giorio C and others. (2015). Conclusions of the Worldwide Integrated Assessment on the risks of neonicotinoids and fipronil to biodiversity and ecosystem functioning. *Environ Sci Pollut Res* 22(1):148–154
- Van der Sluijs JP, Vaage NS (2016) Pollinators and global food security: the need for holistic global stewardship. *Food Ethics* 1:75–91
- Van der Zee R, Gray A, Pisa L, de Rijk T (2015) An observational study of honey bee colony winter losses and their association with *Varroa destructor*, neonicotinoids and other risk factors. *PLoS One* 10(7): e0131611
- Van Gestel CAM, CdLe S, Lam T, Koekkoek JC, Lamoree MH, Verweij RA (2017) Multigeneration toxicity of imidacloprid and thiacloprid to *Folsomia candida*. *Ecotoxicology* 26:320–328
- Van Hoesel W, Tiefenbacher A, König N, Dorn VM, Hagenguth JF, Prahua, Widhalm T, Wiklicky V, Koller R, Bonkowski M and others. (2017). Single and combined effects of pesticide seed dressings and herbicides on earthworms, soil microorganisms, and litter decomposition. *Front Plant Sci* 8:215
- Vehovszky Á, Farkas A, Ács A, Stoliar O, Székács A, Mörtl M, Győri J (2015) Neonicotinoid insecticides inhibit cholinergic neurotransmission in a molluscan (*Lymnaea stagnalis*) nervous system. *Aquat Toxicol* 167:172–179
- Veire MV, Sterk G, Staaij M, Ramakers PMJ, Tirry L (2002) Sequential testing scheme for the assessment of the side-effects of plant protection products on the predatory bug *Orius laevigatus*. *BioControl* 47(1):101–113
- Vijver MG, van den Brink PJ (2014) Macro-invertebrate decline in surface water polluted with imidacloprid: a rebuttal and some new analyses. *PLoS One* 9(2):e89837
- Vogel G (2017) Where have all the insects gone? *Science* 356:576–579
- Vohra P, Khera KS, Sangha GK (2014) Physiological, biochemical and histological alterations induced by administration of imidacloprid in female albino rats. *Pestic Biochem Physiol* 110:50–56
- Wagner SD, Kurobe T, Hammock BG, Lam CH, Wu G, Vasylieva N, Gee SJ, Hammock BD, Teh SJ (2017) Developmental effects of fipronil on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) embryos. *Chemosphere* 166: 511–520
- Walker MK, Stufkens MAW, Wallace AR (2007) Indirect non-target effects of insecticides on Tasmanian brown lacewing (*Micromus tasmaniae*) from feeding on lettuce aphid (*Nasonovia ribisnigri*). *Biol Control* 43(1):31–40
- Walker PW, Story PG, Hose GC (2016) Comparative effects of pesticides, fenitrothion and fipronil, applied as ultra-low volume formulations for locust control, on non-target invertebrate assemblages in Mitchell grass plains of south-west Queensland, Australia. *Crop Prot* 89:38–46
- Wang HY, Yang Y, Su JY, Shen JL, Gao CF, Zhu YC (2008) Assessment of the impact of insecticides on *Anagrus nilaparvatae* (Pang et Wang) (Hymenoptera: Mymaridae), an egg parasitoid of the rice planthopper, *Nilaparvata lugens* (Hemiptera: Delphacidae). *Crop Protection* 27(3–5):514–522
- Wang D-S, He Y-R, Guo X-L, Luo Y-L (2012a) Acute toxicities and sublethal effects of some conventional insecticides on *Trichogramma chilonis* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *J. Econ. Entomol.* 105(4):1157–1163
- Wang Y, Chen L, Yu R, Zhao X, Wu C, Cang T, Wang Q (2012b) Insecticide toxic effects on *Trichogramma ostrinae* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *Pest Manag. Sci.* 68(12): 1564–1571
- Wang Y, Yu R, Zhao X, Chen L, Wu C, Cang T, Wang Q (2012c) Susceptibility of adult *Trichogramma nubilale* (Hymenoptera:

- Trichogrammatidae) to selected insecticides with different modes of action. *Crop Protection* 34(0):76–82
- Wang Y, Chen L, An X, Jiang J, Wang Q, Cai L, Zhao X (2013) Susceptibility to selected insecticides and risk assessment in the insect egg parasitoid *Trichogramma confusum* (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *J. Econ. Entomol.* 106(1):142–149
- Wang Y, Wu C, Cang T, Yang L, Yu W, Zhao X, Wang Q, Cai L (2014) Toxicity risk of insecticides to the insect egg parasitoid *Trichogramma evanescens* Westwood (Hymenoptera: Trichogrammatidae). *Pest Manag. Sci.* 70(3):398–404
- Wang Y, Chen C, Qian Y, Zhao X, Wang Q, Kong X (2015a) Toxicity of mixtures of λ -cyhalothrin, imidacloprid and cadmium on the earthworm *Eisenia fetida* by combination index (CI)-isobologram method. *Ecotoxicol Environ Saf* 111(0):242–247
- Wang K, Mu X, Qi S, Chai T, Pang S, Yang Y, Wang C, Jiang J (2015b) Toxicity of a neonicotinoid insecticide, guadipyr, in earthworm (*Eisenia fetida*). *Ecotoxicol Environ Saf* 114:17–22
- Wang K, Pang S, Mu X, Qi S, Li D, Cui F, Wang C (2015c) Biological response of earthworm, *Eisenia fetida*, to five neonicotinoid insecticides. *Chemosphere* 132(0):120–126
- Wang K, Qi S, Mu X, Chai T, Yang Y, Wang D, Li D, Che W, Wang C (2015d) Evaluation of the toxicity, AChE activity and DNA damage caused by imidacloprid on earthworms. *Eisenia fetida Bull Environ Contam Toxicol* 95(4):475–480
- Wang L, Zeng L, Chen J (2015e) Impact of imidacloprid on new queens of imported fire ants, *Solenopsis invicta* (Hymenoptera: Formicidae). *Sci Rep* 5:17938
- Wang L, Zeng L, Chen J (2015f) Sublethal effect of imidacloprid on *Solenopsis invicta* (Hymenoptera: Formicidae) Feeding, digging, and foraging behavior. *Environ Entomol* 44(6):1544–1552
- Wang C, Qian Y, Zhang X, Chen F, Zhang Q, Li Z, Zhao M (2016a) A metabolomic study of fipronil for the anxiety-like behavior in zebrafish larvae at environmentally relevant levels. *Environ Pollut* 211:252–258
- Wang C-J, Wang G, Wang X-Y, Liu M, Chuai M, Lee KKH, He X-S, Lu D-X, Yang X (2016b) Imidacloprid exposure suppresses neural crest cells generation during early chick embryo development. *J Agric Food Chem* 64(23):4705–4715
- Wanumen AC, Carvalho GA, Medina P, Viñuela E, Adán A (2016a) Residual acute toxicity of some modern insecticides toward two mirid predators of tomato pests. *J Econ Entomol* 109(3):1079–1085
- Wanumen AC, Sánchez-Ramos I, Viñuela E, Medina P, Adán A (2016b) Impact of feeding on contaminated prey on the life parameters of *Nesidiocoris tenuis* (Hemiptera: Miridae) adults. *J Ins Sci* 16(1):103
- Wegener J, Ruhnke H, Milchreit K, Kleebaum K, Franke M, Mispagel S, Bischoff G, Kamp G, Bienefeld K (2016) Secondary biomarkers of insecticide-induced stress of honey bee colonies and their relevance for overwintering strength. *Ecotoxicol Environ Saf* 132:379–389
- Wessler I, Gärtner H-A, Michel-Schmidt R, Brochhausen C, Schmitz L, Anspach L, Grünwald B, Kirkpatrick CJ (2016) Honeybees produce millimolar concentrations of non-neuronal acetylcholine for breeding: possible adverse effects of neonicotinoids. *PLoS One* 11(6):e0156886
- Wettstein FE, Kasteel R, Garcia Delgado MF, Hanke I, Huntscha S, Balmer ME, Poiger T, Bucheli TD (2016) Leaching of the neonicotinoids thiamethoxam and imidacloprid from sugar beet seed dressings to subsurface tile drains. *J Agric Food Chem* 64(33):6407–6415
- Whitehorn PR, Cook N, Blackburn CV, Gill SM, Green J, Shuker DM (2015) Sex allocation theory reveals a hidden cost of neonicotinoid exposure in a parasitoid wasp. *Proc R Soc B* 282:1807
- Williams L III, Price LD, Manrique V (2003) Toxicity of field-weathered insecticide residues to *Anaphes iole* (Hymenoptera: Mymaridae), an egg parasitoid of *Lygus lineolaris* (Heteroptera: Miridae), and implications for inundative biological control in cotton. *Biol. Control* 26(3):217–223
- Williams L III, Price L (2004) A space-efficient contact toxicity bioassay for minute Hymenoptera, used to test the effects of novel and conventional insecticides on the egg parasitoids *Anaphes iole* and *Trichogramma pretiosum*. *BioControl* 49(2):163–185
- Williams GR, Troxler A, Retschnig G, Roth K, Yañez O, Shutler D, Neumann P, Gauthier L (2015) Neonicotinoid pesticides severely affect honey bee queens. *Sci Rep* 5:14621
- Williamson SM, Willis SJ, Wright GA (2014) Exposure to neonicotinoids influences the motor function of adult worker honeybees. *Ecotoxicology* 23(8):1409–1418
- Woodcock BA, Bullock JM, Shore RF, Heard MS, Pereira MG, Redhead J, Ridding L, Dean H, Sleep D, Henrys P and others. (2017). Countryspecific effects of neonicotinoid pesticides on honey bees and wild bees. *Science* 356(6345):1393–1395
- Woodcock BA, Isaac NJB, Bullock JM, Roy DB, Garthwaite DG, Crowe A, Pywell RF (2016) Impacts of neonicotinoid use on long-term population changes in wild bees in England. *Nat Commun* 7:12459
- Worm B, Barbier EB, Beaumont N, Duffy JE, Folke C, Halpern BS, Jackson JBC, Lotze HK, Micheli F, Palumbi SR and others. (2006). Impacts of biodiversity loss on ocean ecosystem services. *Science* 314(5800):787–790
- Wright GA, Softley S, Earnshaw H (2015) Low doses of neonicotinoid pesticides in food rewards impair short-term olfactory memory in foraging-age honeybees. *Sci Rep* 5:15322
- Wu JY, Anelli CM, Sheppard WS (2011) Sub-lethal effects of pesticide residues in brood comb on worker honey bee (*Apis mellifera*) development and longevity. *PLoS One* 6(2):e14720
- Wu MC, Chang YW, Lu KH, Yang EC (2017) Gene expression changes in honey bees induced by sublethal imidacloprid exposure during the larval stage. *Insect Biochem Mol Biol* 88:12–20
- Wu-Smart J, Spivak M (2016) Sub-lethal effects of dietary neonicotinoid insecticide exposure on honey bee queen fecundity and colony development. *Sci Rep* 6:32108
- Wu G, Miyata T, Kang CY, Xie LH (2007) Insecticide toxicity and synergism by enzyme inhibitors in 18 species of pest insect and natural enemies in crucifer vegetable crops. *Pest Manag. Sci.* 63(5):500–510
- Wu G, Jiang SR (2004) Susceptibility to insecticides and enzymatic characteristics in the parasitoid *Apanteles plutellae* Kurdj. (Hymenoptera: Braconidae) and its host *Plutella xylostella* (L.) (Lepidoptera: Yponomeutidae). *Kunchong Xuebao* 47:25–32
- Wu G, Jiang S, Miyata T (2004) Effects of synergists on toxicity of six insecticides in parasitoid *Diaeretiella rapae* (Hymenoptera: Aphidiidae). *J. Econ. Entomol.* 97(6):2057–2066
- Xiao D, Zhao J, Guo X, Chen H, Qu M, Zhai W, Desneux N, Biondi A, Zhang F, Wang S (2016) Sublethal effects of imidacloprid on the predatory seven-spot ladybird beetle *Coccinella septempunctata*. *Ecotoxicology* 25(12):1782–1793
- Xue M, Li Q (2002) Studies on selective toxicity of six insecticides between green peach aphid and ladybirds. *Entomologia Sinica* 9: 17–22
- Yan L, Gong C, Zhang X, Zhang Q, Zhao M, Wang C (2016) Perturbation of metabonome of embryo/larvae zebrafish after exposure to fipronil. *Environ Toxicol Pharmacol* 48:39–45
- Yang E-C, Chang H-C, Wu W-Y, Chen Y-W (2012) Impaired olfactory associative behavior of honeybee workers due to contamination of imidacloprid in the larval stage. *PLoS One* 7(11):e49472
- Yao F-L, Zheng Y, Zhao J-W, Desneux N, He Y-X, Weng Q-Y. (2015). Lethal

- and sublethal effects of thiamethoxam on the whitefly predator *Serangium japonicum* (Coleoptera: Coccinellidae) through different exposure routes. *Chemosphere* 128(0):49–55
- Yasuda M, Sakamoto Y, Goka K, Nagamitsu T, Taki H (2017) Insecticide susceptibility in Asian honey bees (*Apis cerana* (Hymenoptera: Apidae)) and implications for wild honey bees in Asia. *J Econ Entomol* 110(2):447–452
- Youn YN, Seo MJ, Shin JG, Jang C, Yu YM (2003) Toxicity of greenhouse pesticides to multicolored Asian lady beetles, *Harmonia axyridis* (Coleoptera: Coccinellidae). *Biol Control* 28(2):164–170
- Yu Y, Shen G, Zhu H, Lu Y (2010) Imidacloprid-induced hormesis on the fecundity and juvenile hormone levels of the green peach aphid *Myzus persicae* (Sulzer). *Pestic Biochem Physiol* 98(2):238–242
- Zaller JG, König N, Tiefenbacher A, Muraoka Y, Querner P, Ratzenböck A, Bonkowski M, Koller R (2016) Pesticide seed dressings can affect the activity of various soil organisms and reduce decomposition of plant material. *BMC Ecol* 16(1):37
- Zaluski R, Kadri SM, Alonso DP, Martins Ribolla PE, de Oliveira Orsi R (2015) Fipronil promotes motor and behavioral changes in honey bees (*Apis mellifera*) and affects the development of colonies exposed to sublethal doses. *Environ Toxicol Chem* 34(5):1062–1069
- Zhang B, Xu Z, Zhang Y, Shao X, Xu X, Cheng J, Li Z (2015) Fipronil induces apoptosis through caspase-dependent mitochondrial pathways in *Drosophila* S2 cells. *Pestic Biochem Physiol* 119:81–89
- Zhang P, Zhang X, Zhao Y, Wei Y, Mu W, Liu F (2016b) Effects of imidacloprid and clothianidin seed treatments on wheat aphids and their natural enemies on winter wheat. *Pest Manag Sci* 72(6):1141–1149
- Zhang Z, Zhang X, Wang Y, Zhao Y, Lin J, Liu F, Mu W (2016a) Nitenpyram, dinotefuran and thiamethoxam used as seed treatments act as efficient controls against *Aphis gossypii* via high residues in cotton leaves. *J Agric Food Chem* 64(49):9276–9285
- Zhao X, Wu C, Wang Y, Cang T, Chen L, Yu R, Wang Q (2012) Assessment of toxicity risk of insecticides used in rice ecosystem on *Trichogramma japonicum*, an egg parasitoid of rice Lepidoptera. *J. Econ. Entomol.* 105(1):92–101