2011年2月7日環境ホルモン学会講演会要旨集を改変

脳神経系を撹乱する農薬と子どもの発達障害 -ネオニコチノイド・有機リン系農薬の危険性-

2011年当時の所属 東京都神経科学総合研究所 木村―黒田純子

1. はじめに

安定な農作物確保のため、農薬の果たしてきた役割は大きいが、病害虫や雑草への 毒性は特異的ではなく、ヒトや生態系に予想外の影響をもたらした歴史がある. 農薬 は昆虫の神経系を標的にしているものが多いが、ヒトの神経系は昆虫と基本的に同じ 分子メカニズムを用いているので、ヒトへの毒性がどの程度避けられるかが問題とな ってきた. 有機塩素系農薬は深刻な環境汚染を起こし、次に開発された有機リン系農 薬もヒトへの毒性があることから、1990年頃から、より安全とされているネオニコチ ノイド系農薬の使用量が増えてきている. 現在も使用量の多い有機リン系は興奮性神 経伝達物質アセチルコリン(ACh)の分解酵素を阻害し、ネオニコチノイド系は ACh の強いアゴニスト作用を持ち、共にコリン作動系(ACh を神経伝達物質とする伝達系) を標的としている. 最近の研究によりヒトのコリン作動系は、末梢神経や自律神経系 だけでなく脳の高次機能、免疫系に至るまで重要な機能を持ち、特に子どもの脳の発 達においては妊娠初期から重大な働きをしていることが明らかとなってきている. 一 方で現行の農薬の毒性試験には、脳高次機能発達への影響、エピジェネティクな毒性 や多種類の農薬の複合的影響、内分泌機能の撹乱など新しい知見の項目は入っていな い. 近年急増している注意欠陥多動性障害(ADHD)などの発達障害、鬱病や統合失 調症など精神神経疾患の一因として、農薬の関与を疑わせる報告も出ている. さらに ACh は神経伝達物質であるだけでなく、単細胞生物から高等動物まで共通する生命に とって重要な生理活性分子なので、 ACh を標的にした農薬は昆虫だけでなく広汎な 生態系へも影響を及ぼす可能性が高い. そこでコリン作動系を標的にしたネオニコチ ノイド系・有機リン系農薬の影響について、特に発達期の脳を中心に最近の知見を紹 介し、農薬の安全性について再考したい.

2. 脳神経系を標的としてきた農薬

日本では、第二次大戦後 DDT, BHC など有機塩素系殺虫剤(標的は電位依存性 Na チャネル)が使われ始め、合成農薬の本格的な使用が始まった。有機塩素系は病害虫以外にも毒性が強く難分解・蓄積性で環境汚染を起こしたため、1970 年頃国内外で殆どが使用禁止となった。種類によっては遺伝子発現に異常を起こすなど、内分泌撹乱作用やエピジェネティクな影響も報告されている¹⁾.

代わって開発されたのが有機リン系で、種類・生産量とも現行で最も多い. 有機リン系は、昆虫の中枢神経で主要な神経伝達物質である ACh の分解酵素・ACh エステラーゼ (AChE) の働きを阻害し、毒性を発揮する. 有機塩素系に比べれば分解しやすいが、環境汚染を引き起こし、さらにヒトへの神経毒性も指摘されている.

有機リン系の代替として開発されたのがネオニコチノイド系で、ニコチン類似構造

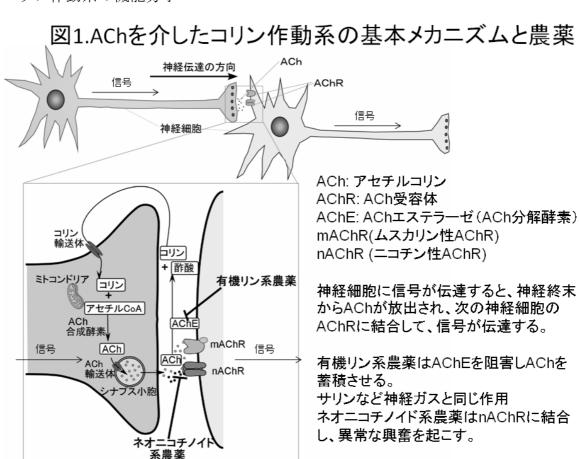
を持ち、毒性は受容体結合実験より昆虫特異性が高いと言われ、世界中で使用量が増えている。その他、除虫菊の殺虫成分に近く残留性の高いピレスロイド系(電位依存性 Na チャネル阻害)やカーバメイト系(AChE 阻害)なども、脳神経系を標的としている。殺虫剤フィプロニルは抑制性神経伝達物質 GABA 系を標的とし、除草剤グリホサートは抑制性神経伝達物質グリシンの有機リン化合物、グルホシネートは興奮性神経伝達物質グルタミン酸の有機リン化合物である。

また、以前の農薬は不溶性で農産物の表面に塗布するものが多かったが、散布された種子内部に浸透して成長後も殺虫効果が持続する浸透性農薬が増えてきている.ネオニコチノイド系や、有機リン系の一部(アセフェートなど)、フィプロニルなどは浸透性農薬で、果菜内部に浸透すると洗い落とせず残留が問題となり、水系への影響も検討が必要である.

3. ACh を介したコリン作動系の多様な働き

哺乳類における ACh は、まず自律神経や神経筋接合部など末梢神経において主要な働きをしていることが明らかとなり、後に中枢神経における広汎な作用や非神経組織の ACh に関する研究が進展してきた.

1) コリン作動系の機能分子



ACh に関わる機能分子としては、コリン、アセチルCoA, ACh 合成酵素、ACh 分解酵素、ACh 受容体、ACh 輸送蛋白などがあり、それぞれが巧みに働いて神経伝達を行っている(図 1). コリンはアセチルコリンの合成に必要であるだけでなく、細

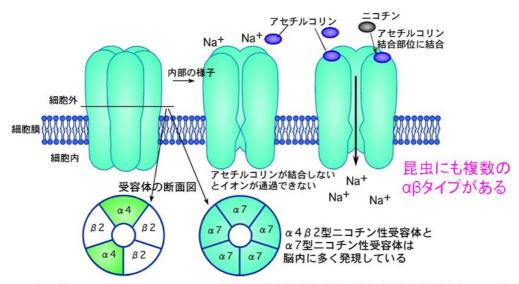
胞膜の要素でもあるリン脂質で、ヒトでは必須栄養素である.アセチルCoA はミトコンドリアで合成されコリンとともに ACh 合成に必須である.受容体には、ニコチン性受容体(nAChR)とムスカリン性受容体(mAChR)がある.nAChR はチャネル型で、ACh の結合により構造変化が起き陽イオンを通過させ、mAChR はG蛋白共役型で、ACh の結合で G蛋白を介したシグナル伝達が働き、共に重要な働きを担っている.有機リン系は ACh 分解酵素、ネオニコチノイド系は nAChR を標的としているので、主にこの 2 種類について話しを絞る.

2) ACh 分解酵素・ACh エステラーゼ (AChE)

AChE は、受容体に結合した ACh を分解し神経伝達を終了する重要な酵素で、その阻害薬は ACh の刺激を高め、nAChR, mAChR が過剰に興奮を起こす.不可逆的阻害剤は AChE の働きをリン酸化により完全に阻害し、元に戻るには新しい AChE 合成が必要となるため ACh 蓄積による毒性が強く、有機リン系農薬の多くやサリンなど神経ガスが、この不可逆的阻害効果を持つ.

3)ニコチン性 ACh 受容体 (nAChR) の種類

図2. ニコチン性アセチルコリン受容体nAChRの構造



ヒトでは α 1-10、 β 1-4、 γ 、 ϵ 、 δ のサブセットがあり、それぞれ多様な働きをしている。 脳内に多いのは α 4 β 2 σ 、次に多いのが α 7受容体。

nAChR は(図 2)、5個の膜貫通型サブユニットが結合した構造を取り、サブユニットの種類は多く、ヒトでは α 1-10, β 1-4, γ , ϵ , δ がある.筋肉型 nAChR では α 1 β 1 γ δ (もしくは α 1 β 1 ϵ δ) から構成され、神経型 nAChR では α 2-10 と β 2-4 (以下 α 1 β 1 は哺乳類 nAChR を示す)が多様に組合される. α 7 は単独で5量体チャネルを構成し、他の nAChR に較べ陽イオン中の Ca 選択透過性が極めて高く、シグナル 伝達としての役割が大きい.ACh/nAChR 系は幅広い生物種の基本的生理活性物質

で、分子進化学的研究から、 α 7 は昆虫型 α 1 に分岐 α 2 に足い時代に分岐したことが示唆されており α 2 によるとが示唆されており α 3 にも神経以外の組織にも多く発現しており α 3 にも神経では、交感・副交感神経をも神経がの受容体は α 4 に動交感神経がの受容体は α 5 により、コリン作動系ははないる重要な神経伝達系といえる.

3) 脳内 nAChR の働き ヒト脳内では代謝型 mAChR

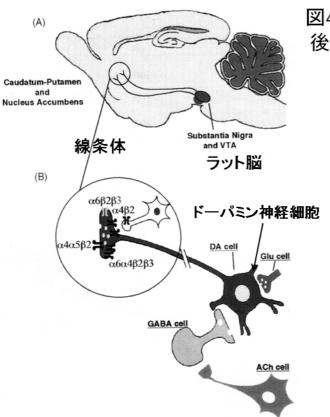
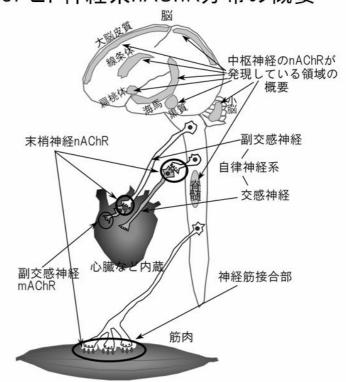


図3. ヒト神経系nAChR分布の概要



*中枢神経のコリン作動系mAChRは記入していない

図4. 中枢のnAChRはシナプス 後部以外にも発現し機能する

線条体におけるドーパミン神経細胞のシナプス前部には数種類の nAChRが発現して、ドーパミンの 放出を調節している。

このように中枢では、nAChRは シナプス後部だけでなく シナプス前部、細胞体、樹状突起 にnAChRが発現して、神経細胞 の機能を調節している。

Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. Gotti C, Clementi F. Prog Neurobiol. 2004 74:363-96.

の研究が進み、nAChR の役割は長らく不明であった. 近年 nAChR は記憶・学習・認知など高次機能に関与し、さらに抗不安作用や鎮痛効果など多様な性質を持つこ

図5. 自閉症児の脳ではnAChRの発現が低下している

i		正常児	自閉症児
		Control	Autism
前頭皮質	Frontal Cortex		
頭頂葉皮質	السار Parietal Cortex		
小脳	Cerebellum		

nAChRに対するアゴニスト、 エピパチジンを用いて 自閉症児と正常児の nAChRの分布を調べた

Court JA et al. J Chem Neuroanatomy (2000) 20:281-298

5) 脳発達における nAChR の広汎な働き

ヒトの脳発達では、nAChR が妊娠初期から成体とは違ったパターンで多量に発現し、正常な脳の発達過程である細胞増殖、細胞死、移動、分化、シナプス形成に関わることが分かってきた⁹. 胎児―青年期にいたるまで、脳幹のコリン作動系のみなら

ずドーパミン、セロトニンなどアミン系神経回路、海馬、小脳、大脳皮質などの正常な発達に、nAChR が多様に関わっている(図 6、7). そのため発達期のニコチン暴露は、低酸素時に呼吸を促す脳幹の神経回路形成に障害を起こすことがあり、乳児突然死症候群(SIDS)のリスクを上げることが疫学報告、動物実験より明らかとなっている 10,11 . 近年増加している注意欠陥・多動性障害(ADHD)の原因もニコチンの関与が疑われ、母親が喫煙すると子どもの ADHD のリスクが有意に高くなるという疫学報告があり 12 、特にドーパミン受容体とドーパミン輸送蛋白の特定な遺伝子多型の母親が妊娠中に喫煙するとリスクが高まるという報告は注目されている 13 . また動物実験でも母体経由のニコチン暴露により、仔ラットに行動異常が認められている 14 .

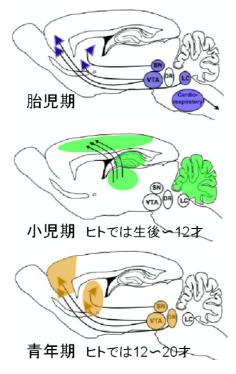
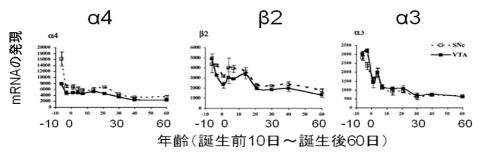


図6. **胎児期**から青年期を通じ nAChRは脳の発達に重要

- 胎児期から青年期を通じ、 ニコチン性受容体は成体とは違ったパターンで発現し、脳の正常な発達過程に 重要な働きをしている。
- ヒトの胎児期脳では最初の3ヶ月でもニ コチン性受容体の発現が確認されている。 α4β2,α7受容体が主要
- 胎児期は呼吸中枢などの生命維持に必要な脳幹の神経回路などが形成され、 記憶や学習の関する回路が小児期に形成され、青年期は人格や行動に関わる領域の神経回路が形成される
- 左図は各時期のラット脳におけるnAChR の発現とニコチンにより阻害を受けやす い領域の概要

Dwyer, JB et al. Pharmacol Ther. (2009) 122:125-139

図7. 脳内のnAChRは胎児期から発達期に多量に発現しカテコールアミン系などの神経回路形成に働く



- □ 黒質のドーパミンニューロン
- 腹側被蓋領域のドーパミンニューロン

Azam L, et al. Developmental regulation of nicotinic acetylcholine Receptors within midbrain dopamine neurons.

Neuroscience 144,1347-1360 (2007)

6) 非神経組織における nAChR (表 1)

さらに哺乳類では、ACh と nAChR, mAChR は神経系だけでなく、免疫系、皮膚・肺の上皮細胞、胎盤など広範囲な組織にも認められている $^{3)}$. 非神経組織における nAChR は、Ca 選択透過性の高い α 7 が多い. 免疫細胞に発現している α 7 は、炎症 反応の調節に重要な働きを担い $^{15)}$ 、アトピー性皮膚炎では、表皮の角質細胞に発現している nAChR, mAChR が関与しているという報告もある $^{16)}$. 肺癌発症では、肺組織に発現している α 7 とニコチンの関与が示唆されている $^{17)}$.

表1 神経系以外の臓器におけるnAChRの発現

組織と細胞	nAChRニコチン性受容体の種類
 免疫系	
単核球	α2, α5, α7、β2、β4
好中球	α3, α4, α7
マクロファージ	α1, α7, α10
樹状細胞	α2, α5、α6, α7, α10、β2、β4
上皮系細胞	
気道上皮細胞	α1, α3,α5, α7, α9, β1,β2,β4
皮膚角質細胞	α3, α5、α7, α9, α10、β1、β2、β4
血管内皮細胞	α3, α5, α7、β2、β4
胎盤栄養膜細胞	α2, α3, α4, α5, α7, α9, α10
癌細胞	多種類(肺癌発症にはα7, α3, α5, β4が関与)

上記以外の組織、細胞にも発現、ムスカリン性AChRも多様な組織に発現している。アセチルコリンと受容体は体内で多様な働きをしており、アセチルコリンはホルモンともいえるという説もある.

British J Pharmacol, 2008, 154:1558-1571. J Pharmacoll Sci, 2008, 106:167-173. Nature Reviews Cancer, 2009, 9: 195-205. Oncogene, 2010, 29: 4874–4884.

7) 下等動物の ACh, AChE, nAChR (図 8)

コリン作動系は昆虫だけでなく、単細胞生物から存在が確認されている重要な生理活性物質である. ACh や ACh 合成酵素は、単細胞生物から存在が確認されており、進化的に普遍といってもいい重要な生理活性物質である ¹⁸⁾. ACh を利用したコリン作動系は進化の過程でごく初期から細胞機能調節や細胞間の情報伝達として利用され、神経系を持つ動物が出現した際にも多様に進化したと考えられる.

以上のようにコリン作動系は、ヒト脳などで旧来予想された役割より多様で複雑な働きをしており、コリン作動系を標的とした農薬のヒトへの影響を検討する際には、 これらの新しい知見を基礎にした再評価が必要となろう.

図 8. ACh は単細胞生物から普遍的な生理活性物質

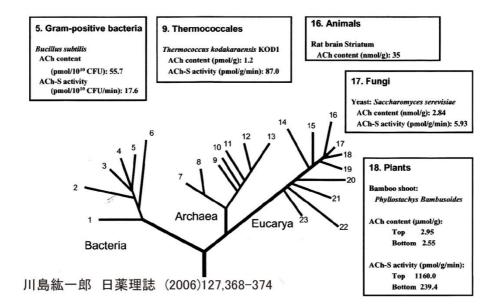


図1 生物における ACh と ACh 合成酵素の普遍的発現 (24, 25) 系統樹は Woese (23) より採用した。 ACh, acetylcholine; CFU, colony forming unit; ACh-S, ACh-synthesizing. タケノコ Phyllostachys Bambusoides の上部には、ラット脳線条体の 100 倍近くもの大量の ACh が含まれている点が興味深い。

nAChR ファミリーに属する5量体のイオンチャネルはバクテリアにも存在している。 nAChR は線虫のような下等動物にも確認されている。 AChE は線虫、イネイモチ病菌にも確認されている。 ACh に関わる農薬は昆虫のみならず幅広い生態系に影響する可能性が高い。

4. ネオニコチノイド系農薬の哺乳類への影響

1)ネオニコチノイド系農薬の種類と用途、残留基準ネオニコチノイド系農薬は図9のようにニコチン類似構造をもっている。イミダクロプリド、アセタミプリド以外に、クロチアニジン、ジノテフラン、チアクロプリド、チアメトキサム、ニテンピラムがあり、国内では農薬以外にも防虫剤として建材、松枯れ防止、ガーデニング、シロアリ駆除、家庭用殺虫剤、ペットの蚤駆除など多用されている。国内のネオニコチノイド系農薬の一日摂取許容量は0.012-0.53mg/kg/day(モル濃度で47nM~1.96μM)でほぼ欧米並みであるが、残留基準はEUや米国に比べ極めて緩い(表2)。その基準値は茶葉が10-50ppm、ブドウが2-10ppmと高いので、2.49ppm残留汚染(アセタミプリドの実測例が有る19))したお茶800mlを体重25kgの子どもが飲むと一日摂取許容量を超えてしまう。

図9. ニコチンと ネオニコチノイド系農薬 の化学構造式

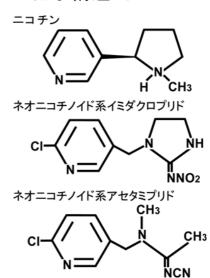


表2. アセタミプリドの農薬残留基準 (ppm) 2011年のデータ

食品	日本		USA	EU	食品	日本		USA	EU
	現行	2011,2/9~				現	行		
						2011,2/9~			
イチゴ	5	3	0.6	0.01	茶葉	50	30	50*	0.1
リンゴ	5	2	1.0	0.1	トマト	5	2	0.2	0.1
ナシ	5	2	1.0	0.1	キュウリ	5	2	0.5	0.3
ブドウ	5	5	0.1	0.01	キャベツ	5	3	1.2	0.01
スイカ	0.5	0.3	0.35	0.01	ブロッコリ	5	2	1.2	0.01
メロン	1	0.5	0.5	0.01	ピーマン	5	1	0.2	0.3

*USAでは輸入茶に対してのみ基準値を設定

2) ネオニコチノイドのヒトへの症例報告

ヒトへの影響については、日常生活におけるネオニコチノイド中毒と疑われる症例の報告がある¹⁹⁾. 心機能不全や異常な興奮、衝動性、記憶障害など急性ニコチン中毒と類似した症状がみられ、その発症要因として空中散布や食品に残留したネオニコチノイド系アセタミプリド(図2)が引き金となっている可能性があるという.

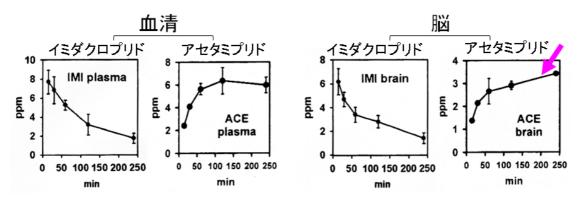
3) ネオニコチノイドと哺乳類nAChRに関する研究報告

ネオニコチノイドはニコチン同様、哺乳類 nAChR に結合するが、結合阻害実験では昆虫類 nAChR への結合性が著しく高く、哺乳類と比べた選択性は数十から数百倍と推察されている ²⁰⁾. しかしヒトへの毒性を考えるとき重要なのは、環境ホルモンと同様に、ネオニコチノイドが情報伝達物質である ACh がないときに哺乳類 nAChR に結合してアゴニスト作用をもつことで、その際には結合実験の昆虫対哺乳類の差は毒性とは直接関係がない。実際にネオニコチノイドが ACh の有無に関わらず、低濃度で哺乳類 nAChR に結合してニコチン様に作用することには、数多くの実験的証拠がある。

1998 年の報告ではイミダクロプリドはラット PC12 細胞 nAChR に対し、 $10\,\mu$ M で アゴニスト 作用、ACh 存在下ではアンタゴニスト 作用を示した 21)。トリ nAChR を 発現させた Xenopus oocyte では、それ自体では影響を及ぼさない低濃度($3\,\mu$ M)のイミダクロプリドが、ACh の電気生理的反応を増大させた 22)。最近ではラット脳内にチアメトキサムを投与すると、線条体におけるドーパミン放出が確認され 23)、マウス蝸牛の神経細胞では、 $10\,\mu$ Mのイミダクロプリドにニコチン様の反応性が認められている 24)。筆者らのラット神経細胞培養系で、 $1\,\mu$ M 以上のアセタミプリドとイミダクロプリドが興奮性反応を起こし、その反応パターンや臨界濃度はニコチンと類似していた 25)。 nAChR はリガンド以外の分子によるアロステリックな変化を起こすことが分かっており、様々な分子との結合性も報告されているので、生体内においてネオニコチノイド類はより反応しやすい可能性がある。また動物実験では、母体経由でイミダ

クロプリドを投与された仔ラットは行動と脳組織に異常があった $^{26)}$. 成熟ラットにチアメトキサムを投与すると、AChE の低下や不安行動が観察されたという報告もある $^{27)}$. イミダクロプリドやアセタミプリドはニコチン同様脳内に侵入しやすいこともマウスで報告されている $^{28)}$ (図 10).

図10. ネオニコチノイドは脳内に入りやすく アセタミプリドは残留傾向がある



ラット腹腔内にイミダクロプリド、アセタミプリドを投与した後、体内の動態を計測. 血清と脳内のデータからは、両方とも血中の60-70%が脳内に入り、 アセタミプリドでは残留傾向がみられた.

他のネオニコチノイド、ニテンピラム、チアクロプリドはイミダクロプリド同様の結果であり、ネオニコチノイドは脳内に簡単に入る傾向がある.

Chem. Res. Toxicol. 2006. 19: 944-951

以上の結果からも、低濃度のネオニコチノイドが哺乳類 nAChR に作用することは確かで、タバコを吸わなくてもニコチン様の健康被害をもたらす危険がある。さらにネオニコチノイドの代謝産物は、哺乳類 nAChR に対し原体より高い親和性を示しニコチンに極めて近い反応性を示す物がある。イミダクロプリドの代謝物の一種は原体の 1/1000 の濃度 $(0.1\,\mu\,\mathrm{M},$ ニコチンと同レベルのごく低用量)で、マウス神経芽細胞腫の ERK (細胞外シグナル調節キナーゼ)のリン酸化を顕著に上昇させる $^{29)}$. ERK のリン酸化はシグナル伝達系において重要で、リン酸化 ERK は核内に移行し様々な遺伝子発現を担う。Tomizawa は、ネオニコチノイドとその代謝物の哺乳類への影響については、詳細な検討が必要と提唱している $^{30)}$.

4) ニコチンの人体影響 (図 11)

喫煙研究の進展 から、ニコチンは 低濃度でも遺伝子 発現の異常など 様々な人体影響を 持つことが分かっ てきた. 特に懸念 されるのが、胎 児・小児への影響 で、母親の喫煙が 低体重児出生や早 産、流産の危険性 を有意に高くする ことが疫学研究で 分かっており³¹⁾、 動物実験によりニ コチンが主原因で あることが確認さ れている³²⁾. ニコ チン類は胎盤を通 過し脳にも移行し やすい. ヒトの羊 水、臍帯血、胎盤 のニコチン濃度は 母体血中濃度より も、それぞれ 1.54 倍、1.12 倍、2.58 倍高くなるという 報告もある 33). 発 達期脳への影響に ついては研究が進 み、ニコチンによ

り乳児突然死症候

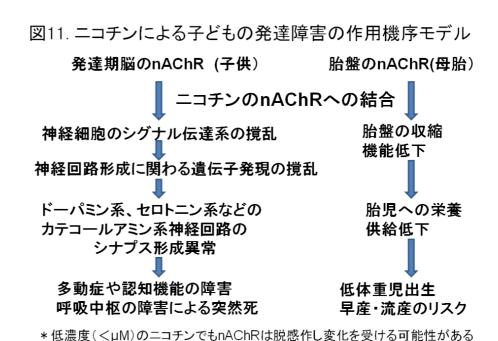
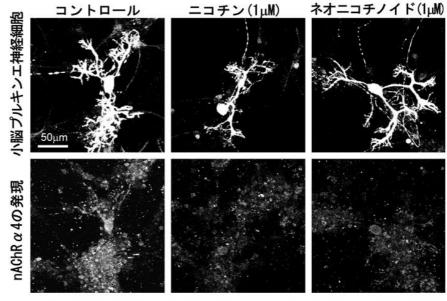


図12. ネオニコチノイド低用量長期曝露は神経細胞のnAChRの発現を変える



アセタミプリドの低用量長期暴露はラット小脳プルキンエ神経細胞の $AChR \alpha 4$ の発現を低下させた。ニコチン、アセタミプリドを $1\mu M$ 濃度で19日間 暴露し、特異抗体で染色した結果.

群や ADHD のリスクが高くなることを前述した. 最近、低濃度のニコチンを母胎経

由で投与された仔ラットの脳では、シナプス形成に関わる遺伝子発現に変化が認められることも報告されている³⁴⁾. 自閉症はシナプスの異常で起こるシナプス病とも呼ばれており、ニコチンによって down regulation される自閉症リスク遺伝子contactin 4 は、シナプス形成に重要な接着分子である.

ネオニコチノイドが同様な作用を持つ可能性が大きい。著者らは発達期小脳培養系にアセタミプリドを低濃度長期暴露 $(1 \mu M, 19 \ H)$ したところ、神経細胞の α 4 nAChR の発現が低下する傾向がみられ (図 12)、これは自閉症児の脳でも観察されている $^{35)}$. 上述したようにネオニコチノイド類の一日摂取許容量は、換算体内濃度が $1 \mu M$ 以上のものもあり、低濃度長期暴露による脳発達への影響が危惧される.

5. 有機リン系農薬の神経毒性

有機リン系農薬の神経毒性はこれまでも多くの総説があるので ^{36,37)}、簡単に紹介する. 有機リン系の神経毒性は、AChE の阻害により ACh が蓄積し、nAChR や mAChR が過剰に刺激され起こる. 前述したように、自律神経系の神経節では ACh/nAChR、副交感神経系は ACh/mAChR、さらに全ての筋肉で ACh/nAChR が神経伝達を担っているので、全身に異常が起こる. 吐き気、嘔吐、下痢、多汗、流涎、縮瞳、失禁、頻脈、筋肉の痙攣などが急性中毒の症状としてあげられている. また低用量暴露においても、ACh の持続的蓄積により nAChR の脱感作が起こり正常な ACh の作用が阻害され、易疲労性や一般的な脱力あるいは麻痺などの症状が起こる. 中枢においても nAChR やmAChR は脳高次機能を担っているため、記憶など脳高次機能の障害や攻撃性、抑鬱など行動異常が起こる. コリン作動系は免疫系でも重要な働きをしているので、アレルギーなどにも関与している可能性が高い.

さらに有機リン系農薬暴露の数週後に起こる遅発性神経毒性では、神経障害性エステラーゼが影響しているという報告がある³⁸⁾. 神経障害性エステラーゼは、その後の研究でリゾフォスファターゼの一種と考えられており、マウスではこの酵素阻害が多動症を示した報告があり興味深い³⁹⁾.

疫学では通常摂取する低濃度の有機リン系農薬が検出される児童で、 ADHD のリスクが約2倍になるという報告が複数出ている 40,41).

このように有機リン系農薬のヒトへの神経毒性が明らかになっているにも関わらず、現在でも総使用量は高く、さらにコリン作動系に関わるネオニコチノイド系の使用量が増えており、複合暴露などコリン作動系を介した健康影響は大きな問題と考えられる.

6. おわりに

以上、ネオニコチノイド系、有機リン系農薬などコリン作動系を標的にした農薬を中心に、哺乳類、ヒトへの影響の可能性について最近の知見を紹介した. コリン作動系はヒト脳など生物全般で極めて多様な幅広い働きをしており、これを標的とした農薬は、予期せぬヒトへの健康影響や生態系への影響が否定できない. ことに従来の毒

性試験では検出されにくい遺伝子発現の撹乱作用や発達期の脳への神経毒性が危惧される. 農薬の安全基準である一日摂取許容量(ADI)の基準は現行の農薬毒性試験から算出されるが、脳神経撹乱毒性や複合毒性などは確かめられておらず、現在の算出法では安全とはいえない. ましてや ADI を超える可能性のある残留基準は早急に変更すべきである. ネオニコチノイド系農薬はニコチンと類似した作用を持っており、ニコチンが子どもの発達に悪影響を及ぼすことが明らかなだけに、その影響が懸念される. ニコチンの害は禁煙すれば回避できるが、多用されているネオニコチノイドを避けることは難しい. 農薬ばかりでなく PCB など他の環境毒性物質などとの複合的な影響も合わせて、綿密な調査研究が必要であろう 42. 現在の社会では地球温暖化など、厳密な因果関係が証明されにくいリスクが増え、「大きな危険が想定されるものは、とりあえず予防する」という予防原則が欧米を中心に多数意見となりつつある. 子どもの将来に繋がる重要課題として、農薬についても予防原則を適用し、ヒトの神経系を撹乱する殺虫剤については使用を極力抑え、危険性の高いものは使用停止するなどの方策が必要であろう. 昆虫独自のホルモンやフェロモンを利用した害虫対策など、より安全な農薬の開発や有機農法の普及に期待したい.

参考文献

- 1) Anyway M, D., et al., Science 308, 1466-1469 (2005)
- 2) Le Novère D., Changeux J. P., J. Mol. Evol., 40, 155-172 (1995)
- 3) Wessler I., Kirkpatrick C. J., Bri. J. Pharmacol. 154, 1558-1571 (2008)
- 4) Tang J., Dani J. A., Neuron, 63, 673-682 (2009)
- 5) 末丸克也等、日薬理誌, 119、295-300 (2002)
- 6) Albuquerque E. X., et al., *Physiol. Rev.* 89, 73–120 (2009)
- 7) Court J. A., et al. *J Chem Neuroanatomy* 30, 281-298 (2000)
- 8) Taly A., et al. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 733-750 (2009)
- 9) Dwyer J. B., et al., *Pharmacol. Ther.*, 122,125-139 (2009)
- 10) Dwyer, T., Ponsonby, A. L. Pediatr. Ann. 24, 350–352 (1995)
- 11) Eugenín J., et al., *J. Neurosci.*, 28, 13907-13917 (2008)
- 12) Neuman R.J., Biol. Psychiatry, 61, 1320-1328 (2007) ADHD
- 13) Biederman J., et al. *J Adolec Health*, 45, 142-148 (2009)
- 14) Levin E. D. et al,. Neurotoxicol Teratol. 15, 251-260 (1993)
- 15) Kawashima K., Fujii, T., Front. Biosci. 9, 2063-2085 (2004)
- 16) Grando, S. A., et al., J. Invest. Dermatol. 126, 1948-1965 (2006)
- 17) Shuller H. M., *Nature Rev. Cancer*, 9, 195-205 (2009)
- 18) 川島紘一郎、*日薬理誌* 127,368~374 (2006)
- 19) Taira K. et al., *Jpn. J. Clin. Ecol.*, 18, 19-34 (2009)
- 20) Tomizawa M., et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45, 247-268 (2005)

- 21) Nagata, K. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 285, 731-738 (1998)
- 22) Matsuda K. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69, 1442-1452 (2005)
- 23) de Oliveira I. M., et al., *Toxicol. Lett.*, 192, 294-297 (2010)
- 24) Bal R., et al., Neurotoxicol., 31, 113-120 (2010)
- 25) 木村-黒田純子等 ファルマシア 46,654-658 (2010)
- 26) Abou-Donia M. B. et al., J. Toxicol. Environ. Health A. 71, 119-130 (2008)
- 27) Rodrigues K. J. et al., Ecotoxicol Environ Saf. 73, 101-7 (2010)
- 28) Ford, K.A., Casida, J.E., Chem. Res. Toxicol. 19, 944-951 (2006)
- 29) Tomizawa, M., Casida, J.E. Toxicol. Appl. Pharmacol. 184, 180-186 (2002)
- 30) Tomizawa, M., J. Pestic. Sci. 29, 177-183 (2004)
- 31) Bruin J.E. et al. *Toxicol. Sci.* 116, 364-374 (2010)
- 32) Slikker W Jr., et al. Crit. Rev. Toxicol. 35, 703-11 (2005)
- 33) Luck W., et al. Dev. Pharmacol. Ther. 8, 384-395 (1985)
- 34) Cao J, et al. Int J Neuropsychopharmacol. Mar 3:1-18. [Epub ahead of print] (2010)
- 35) Lee M., et al., Brain, 125, 1483-1495 (2002)
- 36) 紺野信弘 日衛誌 57, 645-654 (2003)
- 37) Costa L. G., Clin. Chim. Acta. 366, 1-13 (2006)
- 38) Johnson M. K. Toxicol. Appl. Pharmacol. 102, 385-399 (1990)
- 39) Winrow C. J., et al. *Nature Genetics* 33, 477-485 (2003)
- 40) Bouchard M. F., et al. *Pediatrics* 125, 1270-1277 (2010)
- 41) Marks A. R., et al., Environ. Health Perspect. 118, 1768-1774 (2010)14
- 42) 黒田洋一郎 科学、78、451-457 (2008)