

ネオニコチノイド系農薬の影響評価：作用機構と影響インパクト

ネオニコチノイドのヒト・哺乳類ニコチン性アセチルコリン受容体への作用と影響

2016年当時の所属：公財)東京都医学総合研究所 木村-黒田純子

ネオニコチノイド(ネオニコ)系農薬は、毒性の高い有機リン系農薬の代替として、1990年頃より日本や世界で使用量が急増したが、害虫に毒性があるだけでなく、ハチなど益虫を含む昆虫類、爬虫類などにも毒性が高く、生態系に有害影響を与えることから大きな社会問題となってきた。一方でネオニコのヒトを含む哺乳類への影響については、研究報告が少なく、その影響は不明な点が多い。ネオニコの標的は神経伝達物質アセチルコリン (acetylcholine: ACh) の受容体の一種、ニコチン性アセチルコリン受容体(nicotinic acetylcholine receptor: nAChR)で、高い結合性を示す昆虫 nAChR に比べ、ヒトや哺乳類 nAChR には低い結合性を示すことから、ヒトへの安全性が謳われている。昆虫 nAChR と比較される低い結合性がヒトや哺乳類にどのような影響を与えるのか、nAChR の機能の多様性、ネオニコチノイドの性質から、現時点で分かっていることを概説する。

1. ヒト・哺乳類 nAChR の多様な機能

1) ACh を介した神経伝達・情報伝達系

ACh と nAChR を含む ACh 作動系の詳細について、ここでは簡単に紹介したい。神経伝達物質の一種 ACh には、代謝型受容体 (ムスカリン性 ACh 受容体: mAChR) とチャネル型受容体 nAChR の2種の受容体があり、其々サブセットを多種類もち、多様な生理機能を担っている(図1)。

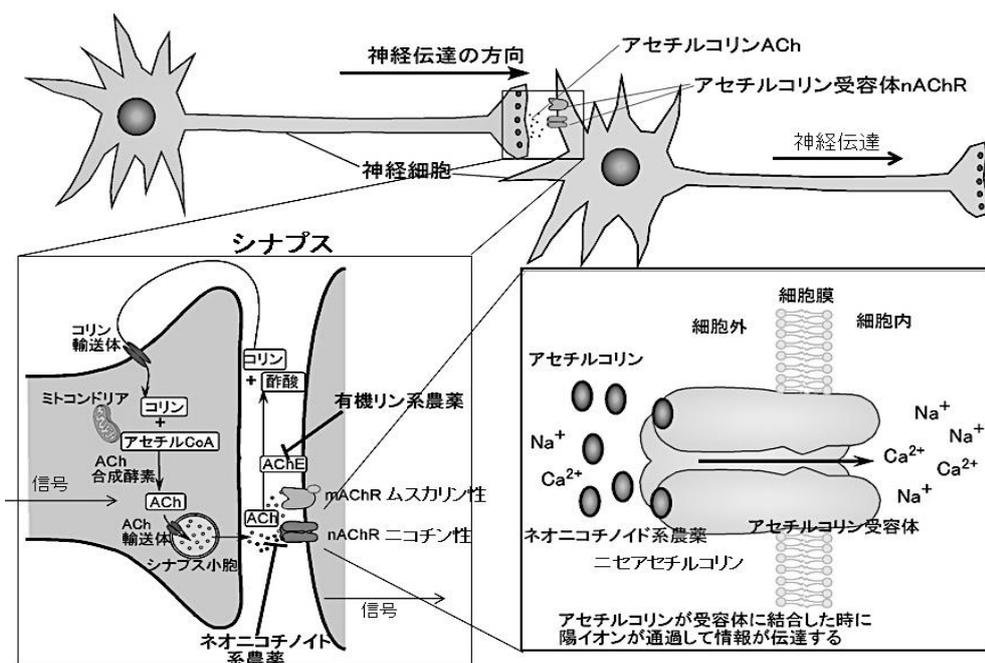


図1 アセチルコリンによる神経伝達を攪乱するネオニコチノイドと有機リン系農薬

これら受容体は、自律神経、末梢神経で主要なだけでなく、中枢の脳神経系でも重要で、学習、記憶、認知などの高次機能に関わっている(図2)。さらに免疫系、生殖系、呼吸器系

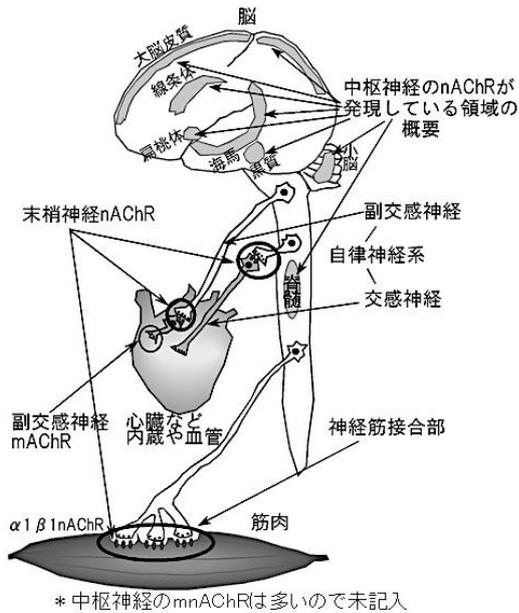


図2 nAChRの末梢・中枢神経での発現領域

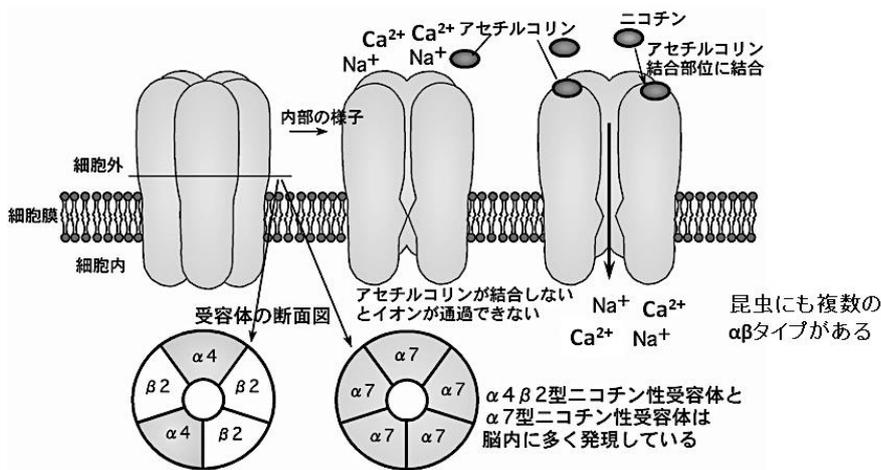
など非神経系の器官に多様に発現して情報伝達系として働き、全身の調節機能を担っている。また脳の発達期にも重要で、特に nAChR は多くのサブセットが成体よりも多く発現し、シナプス形成、神経回路形成を担っている。

2) ACh エステラーゼ (ACh 分解酵素: AChE)

ACh は他の神経伝達物質と異なり分解が必要で、AChE によって分解されないと異常興奮を起こし続け、毒性を発揮する。AChE 阻害剤のうち不可逆的活性をもつタイプ (阻害された AChE は元に戻らず再合成されるまで働かない) は毒性が高く、多くの有機リン系殺虫剤やサリンは不可逆的 AChE 阻害剤である。AChE の機能や重要性については、有機リン系農薬の研究から多くの

ことが分かっており、詳細は総説¹⁾をご覧ください。有機リン系農薬は慢性神経毒性が確認され、また子どもの脳発達に悪影響を及ぼすことが多くの疫学研究、動物実験から明らかとなっている。

3) nAChR の構造と機能



・ ヒトでは $\alpha 1-10, \beta 1-4, \gamma, \epsilon, \delta$ のサブセットがあり、組合せにより多様な機能をもつ。

図3 ヒト・哺乳類ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の構造

nAChR は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、ヒトでは $\alpha 1-10, \beta 1-4, \gamma, \epsilon, \delta$ がある (図3)。筋肉型 nAChR では $\alpha 1 \beta 1 \epsilon \delta$ (胎児型は $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$) から構成され、神経型 nAChR では $\alpha 2-10$ と $\beta 2-4$ (以下 $\alpha \beta$ は

哺乳類 nAChR を示す) が多様に組合わされる。

nAChR は ACh やニコチンなどのリガンドが結合するとチャネルが開き、Ca や Na イオンなど陽イオンが神経細胞内に入って活動電位を発生し、情報伝達を担う。ことにホモマーの $\alpha 7$ は Ca イオンの透過性が高いことが知られている。ここで重要なことは、情報伝達が一過性に起こるだけではなく、Ca イオンが神経細胞のシグナル伝達系を担う重要な因子であることから、上昇した Ca イオンにより Ca 依存性の多様

比べ桁違いに高いものが多く、脳の多くの領域のシナプス形成、神経回路形成に nAChR が重要な役割を果たしていることが分ってきている (図 5)。Lozada らは海馬や大脳皮質の神経回路形成において、 $\alpha 7$ がシナプス形成に重要な役割を果たしていることを報告している³⁾。視覚系の神経回路・シナプス形成では $\beta 2$ が重要で、 $\beta 2$ 欠損マウスでは視覚系神経回路に異常が起き⁴⁾、胎児期にニコチンに曝露した仔ヒヒでは視覚

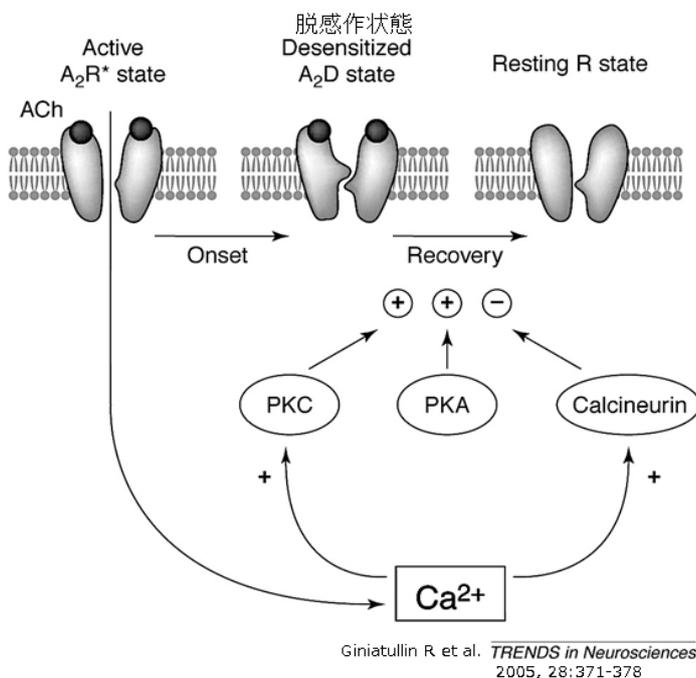


図6 ニコチン性受容体nAChRの脱感作

のような条件で起き、いつまで継続するのはいくつもの因子によって決まってくる。nAChR のサブセットの組成によっても大きく異なり、アゴニストの種類や濃度、温度、nAChR 自体のリン酸化による修飾、内因性や外来性の modulator によっても変化する⁶⁾。ニコチンによる興奮反応が起こった後、 $\alpha 4 \beta 2$ では数秒後に、 $\alpha 7$ では数ミリ秒後に脱感作が起こる。同じ nAChR サブセットでも ACh とニコチンでは、脱感作を起こす濃度や時間は異なる。またごく低濃度でも長期にニコチンに曝露すると、多くの例で強い脱感作が起こることもある。ACh, nAChR を介した ACh 作動性神経系は、その機能を興奮反応だけでなく、脱感作によっても微妙に調節し、多様な働きを担っているのである。

nAChR の異常な脱感作は疾病の要因ともなっており、ニコチン依存症には nAChR の脱感作が関わっていると考えられている。喫煙によるニコチンは脳内に直ちに取込まれ、nAChR を介して中脳腹側被蓋野ニューロンのドーパミンの放出を促し、一時的に報酬系の神経回路を活性化して快感を感じさせる。しかし慢性的な低濃度 (ナノモルオーダー) のニコチンにより nAChR は脱感作を起こし ACh に反応しにくくなり、nAChR の機能と数に変化を起こし、ニコチンなしでは報酬系の回路が働かなくなり、ニコチン依存症に陥ると考えられている⁷⁾。脳以外でもニコチンの低用量長期曝露は、nAChR の興奮反応、脱感作を介して各種の癌の増殖を亢進すると考えられて

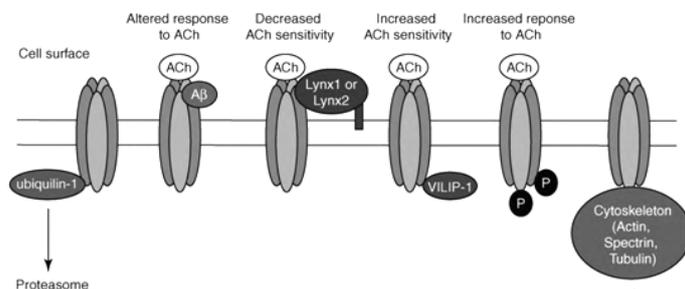
の神経回路に異常が確認されている⁵⁾。

6) nAChR の脱感作の重要性

nAChR は ACh やニコチンなどのリガンドが興奮反応を起こした後、図 6 のように脱感作 (アゴニストが結合しても反応しない状態) を起こしやすいことも良く知られている。この脱感作は、nAChR の調節機構として、正常な状態でも機能していることが分ってきている。またこれまでの研究から、リガンドが興奮作用を起こさないナノモルオーダーの低濃度でも、nAChR の脱感作が起きることも確認されている。脱感作がど

いる⁸⁾。また喫煙は男性の不妊を起こすリスクであるが、その一因としてニコチンの低用量長期曝露が考えられている⁹⁾。

子どもの発達期におけるニコチンの低用量長期曝露も問題で、母親の喫煙や受動喫煙は、早産、低体重児、乳児突然死症候群や注意欠如多動性障害（ADHD）などのリスクと相関関係が報告されている¹⁰⁾。特に母親にドーパミンの受容体や輸送体などに一定の遺伝子多型がある場合、喫煙による ADHD のリスクが桁違いに上昇する¹¹⁾。喫煙にはニコチン以外に発癌物質が多数含まれているが、動物実験などによりニコチンがこれらの影響に関与していることはほぼ間違いがない。動物実験で胎仔期の低用量ニコチン曝露で脳発達に遺伝子発現異常が起こり、行動異常が起こる報告は多数ある。Slotkin らの報告では、胎仔期に低用量ニコチンを慢性曝露したマウスで、nAChR は長期に脱感作反応を起こし、セロトニン神経系回路形成に異常が確認されている¹²⁾。



nAChRは生体内で多彩な生理活性分子と結合した状態で存在することが報告されており、これらの分子と結合することにより、nAChRの興奮反応や脱感作に変化が起こる。アルツハイマー病で老人癩を作るアミロイドβはα7に強く結合する。Andrew K et al. Trends Pharmacol Sci 2010, 31:455-462

図7 ニコチン性受容体関連分子

ることにより、nAChR の興奮反応や脱感作に変化が起こることもよく知られている（図7）。アルツハイマー病で老人癩を作るアミロイドβはα7に強く結合することが知られ、症状との関連が注目されている。また内因性 nAChR 調節因子の Lynx は、蛇毒α-ブンガロトキシンと構造が極めて似ており、シナプス形成臨界期以降に発現して、nAChR の興奮反応を抑制する。nAChR を修飾する因子は、少なくとも 50 種以上報告があり、nAChR の生体内での機能を調節している。したがって nAChR を単独に強制発現させた系での結合実験は、重要な情報を提供するが、生体内での反応を反映していない可能性がある。

8) 精神疾患と nAChR の関連性

精神疾患と nAChRs との関連にも注目が集まっている¹³⁾。統合失調症ではα7、鬱病ではα4β2 との関連が報告され、アルツハイマー病では ACh やα4β2 の低下、βアミロイドとα7の凝集が報告され、それぞれの病態との関連や治療についての研究が進んでいる。これらの疾患では nAChR の遺伝子多型との関連にも注目が集まっており、患者から nAChR の遺伝子多型も見つかっているが、まだ詳細は分かっていない。自閉症児の脳内でも nAChRs の発現低下が報告されており¹⁴⁾、自閉症関連遺伝子群のデータベースにはα7やβ3の遺伝子変異が挙げられている¹⁵⁾。

以上から明らかのように、nAChR はイオンの出入りを調節しているチャンネル型受容

さらに複雑なことに、nAChR は細胞内で多くの生理活性分子と結合した状態で存在することが報告され、これらの分子と結合す

7) 細胞内の nAChR 関連分子群

さらに複雑なことに、nAChR は細胞内で多くの生理活性分子と結合した状態で存在することが報告され、これらの分子と結合す

体であるだけでなく、Ca イオンによるシグナル伝達系、nAChR 関連分子などを介して、遺伝子発現の変化を伴う複雑で多様な生理機能を担っているのである。特にニコチンの研究から、リガンドが興奮反応を起こさない低用量であっても、異常な脱感作などを介して、人体に健康障害を起こし、子どもの発達に悪影響を及ぼすことが実証されているので、ネオニコがある条件下でヒト・哺乳類 nAChR に低い結合性しか示さないからといって、安全とはいえず、より詳細な検討が必要である。

2. ネオニコ系農薬のヒト・哺乳類への影響

1) ネオニコのヒト・哺乳類 nAChR に対する in vitro 実験

ヒト $\alpha 4 \beta 2$ を *Xenopus* 卵母細胞に強制発現させた系では、ネオニコ系イミダクロプリド (IMI)、クロチアニジン (CLO) が興奮反応を起こし、さらに興奮を起こさない低濃度においても、本来のリガンド ACh の反応を攪乱することが報告されている¹⁶⁾。

Tomizawa & Casida は、放射性同位元素でラベルしたリガンドを用いてネオニコチノイドの哺乳類やヒト nAChR への結合性を調べ、IMI やアセタミプリド (ACE) が哺乳類 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 3$ には低い結合性があると報告しており¹⁷⁾、IMI、ACE、CLO などネオニコがヒト・哺乳類 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 3$ に結合し作用することが確認されている (表)。一方、 $\alpha 7$ に対しては abstract で“IMI and ACE are essentially inactive for $\alpha 7$ nAChRs”と記載しているが、実際のデータを見ると、表のように明らかな結合性を示している。山本らは *Xenopus* 卵母細胞に強制発現させた齧歯類 $\alpha 7$ に IMI が電氣的興奮を起こすことを報告している¹⁸⁾。Ba1 ともマウス内耳のニューロンで、IMI が $10 \mu\text{M}$ で電氣的興奮を起こし、 α ブンガロトキシンがこの反応を抑制すると報告しており¹⁹⁾、これは IMI が内耳で発現しているマウス $\alpha 7$ 、もしくは $\alpha 9 \alpha 10$ に直接作用していることを示している。さらに井原らは、トリ $\alpha 7$ を *Xenopus* 卵母細胞に発現させた系で、ネオニコが

表 ネオニコのヒト・哺乳類、トリ nAChR に対する結合・反応性

	Rodent $\alpha 4 \beta 2$ nAChR (brain membrane)	Human $\alpha 7$ nAChR (SH-SY5Y neuroblastoma)	Human $\alpha 3$ nAChR (SH-SY5Y neuroblastoma)	Chicken $\alpha 7$ nAChR expressed in <i>Xenopus</i> oocyte
	^3H -nicotine binding IC50 μM (ratio*)	^{125}I - α -bungarotoxin binding IC50 μM (ratio*)	$^{86}\text{Rb}^+$ -efflux EC50 μM (ratio*)	Electrical excitation EC50 μM (ratio*)
ACE	0.68 (75.6)	290 (11.6)	320 (32)	ND
IMI	0.81 (90.0)	210 (8.4)	350 (35)	214 (18.2)
DN-IMI	0.015 (1.7)	12 (0.5)	2.4 (0.24)	3.5 (0.29)
Thiacloprid	ND	ND	ND	42 (3.5)
nicotine	0.009 (1)	25 (1)	10 (1)	12 (1)
ACh	ND	ND	ND	151 (12.9)

ACE:アセタミプリド、IMI:イミダクロプリド、DN-IMI:IMI代謝物、ACh:アセチルコリン。ratioはnicotineの値を1として計算。nicotineの哺乳類nAChRへの反応性は高く、本来のリガンドであるAChよりも高いことがある。

IMI代謝物(DN-IMI)はニコチンよりも高い結合・反応性を示すことがある。

Rodent & human data: Br J Pharmacol 1999, 127:115-122, Chicken data: Mol Pharmacol 2014, 86(6):736-746.

表に示す反応性があることを示し、トリとヒトの $\alpha 7$ はリガンド結合サイトで93.8%の相同性(全体の相同性89.9%)があるため、ヒトにおいてもこの結果は同じであろうと記載している²⁰⁾。我々の報告で、小脳培養ニューロンにおけるIMI, ACEの興奮反応が $\alpha 7$ 特異的なアンタゴニストで阻害されることから²¹⁾、ネオニコ系IMIやACEがヒト・哺乳類 $\alpha 7$ に反応することは確かである。 $\alpha 7$ は前述したように、Ca透過性が高く多くの細胞内シグナル伝達系に関わり、脳神経系以外でも免疫系、生殖系など多様な器官で機能しているため、ヒト・哺乳類 $\alpha 7$ への作用は、多くの悪影響が予想される。

また新しいネオニコ系スルホキサフロルは、ヒト・ラットの胎児型 γ サブセット(胎児期の筋肉に主に発現)に結合性を示し、母胎経由の曝露で仔ラットに異常を起こす[2-7)参照]²²⁾。それ以外にもnAChRサブセットはまだ種類があるが、ネオニコの結合性や反応性は調べられていない。

2) ネオニコによる哺乳類・トリ nAChR の機能阻害と遺伝子変異による影響

前述したようにヒト $\alpha 4\beta 2$ では、IMI や CLO は興奮反応を起こさない低濃度においても、本来のリガンドであるAChの興奮反応をIMIは抑制し、CLOは促進するなど攪乱作用が報告されている。同様に、トリ $\alpha 4\beta 2$ を発現させた系で、興奮反応を起こさない低濃度で、AChによる興奮反応をIMIは促進し、ネオニコ系チアクロプリドは抑制した²³⁾。このようにネオニコは、興奮を起こさない低濃度においても、本来のリガンドであるAChがnAChRに起こす興奮反応を攪乱することが確認されている。

またトリ nAChR のリガンド結合部位のアミノ酸配列を1つだけ変化させた変異型nAChRでは、ネオニコの結合性や反応性が桁違いに変化することも報告されている²⁰⁾。ヒトnAChRでは多くの遺伝子多型が報告され、特に $\alpha 7$ では遺伝子多型だけでなく部分的な重複遺伝子が見つかり、それらによりnAChRの脱感作が起こりやすくなったり、AChへの反応性が低くなったりすることが、統合失調症を発症しやすくと報告されている¹³⁾。遺伝子多型は人口の1%以上とされており、ネオニコの反応性についてはnAChRの遺伝子多型についての考慮も必要であろう。

3) ネオニコのヒトへの急性・亜急性中毒例

IMI、ACE、チアクロプリドでは、ヒトの重症な中毒例、死亡例の報告も多数出てきている^{24, 25)}。また国内では、ネオニコと推定される空中散布や残留農薬による亜急性中毒を起こした症例が報告され、患者尿中からネオニコ代謝物が検出されている²⁶⁾。

4) 動物実験の報告

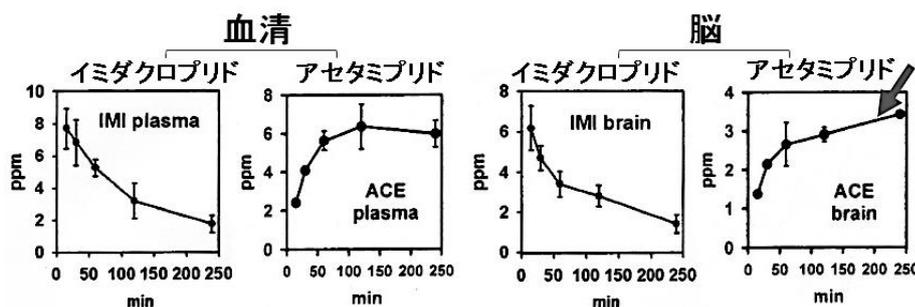
動物実験では、IMI を母胎経路で投与された仔ラットで、行動異常や大脳皮質、海馬で異常が確認されている²⁷⁾。成熟ラットにネオニコ系チアメトキサムを投与すると、AChE の低下や不安行動が観察されたという報告もある²⁸⁾。母胎経路で CLO に曝露した仔マウスでは行動異常が起こり²⁹⁾、成熟雄マウスに CLO 投与時にストレスを与えると、行動や生殖機能に異常を起こす報告が出ている³⁰⁾。またネオニコ系 IMI, ACE, チアクロプリド、CLO、チアメトキサム、ニテンピラムはマウスに腹腔投与すると容易に脳血液関門を通過し、投与後 15 分で血中の 60-75% が検出される (図 8)^{31,32)}。

我々はネオニコの長期低用量曝露の脳発達への影響を調べるため、ラット新生仔の小脳培養ニューロンを用いて、ACE、IMI、ニコチンを 1 μM 濃度で 2 週間曝露し、マイクロアレイで遺伝子発現を網羅的に解析した。統計解析の結果、其々の曝露で 1.5 倍以上の発現変動が、ニコチンで 34 遺伝子、ACE で 48 遺伝子、IMI で 67 遺伝子において確認された。3 種の曝露で共通に変動する遺伝子は 9 つあり、その中には脳発達に重要なカルシウムチャネルや G 蛋白質共役型受容体などの遺伝子が含まれていた。ネオニコは、発達期の脳で長期低用量曝露すると、脳発達に重要な遺伝子発現を攪乱し、脳の正常な発達を阻害する可能性が示された。

5) 日常におけるヒトのネオニコ曝露とその影響

これまで述べてきたように、IMI, ACE, CLO、チアクロプリドなどネオニコは、ヒト・哺乳類、トリ α4β2, α3, α7nAChR に結合し作用することは明らかである。昆虫 nAChR への結合性に比べれば、これらへの結合は当然低いが、ヒトの体内に昆虫 nAChR は存在しないのでその比は問題ではなく、日常的にヒトが曝露するネオニコの濃度で、ヒト nAChR がどのような影響を受けるかが重要な問題となる。

ヒトの農薬曝露状況については、国内の子どものデータが発表されている³³⁾。2012 年 8 月-2013 年 2 月、3 歳児 (223 名) の尿を採取して、ネオニコ系 7 種、有機リン系農薬代謝物、ピレスロイド系農薬代謝物について調べた結果、何らかのネオニコに曝露している割合は



マウス腹腔内にIMI,ACE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60-75%が15分後には脳内に入り、ACEでは顕著な蓄積傾向がみられた。

Ford & Casida, Chem. Res. Toxicol. 2006, 19: 944-951

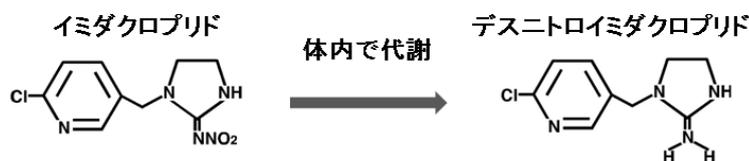
図8 ネオニコチノイドは脳内に入りやすくアセタミプリドは脳内に蓄積傾向

露している割合は 79.8%、何らかの有機リン系、ピレスロイド系農薬に曝露している割合は 100%であった。ネオニコの尿中の濃度は、最高値で ACE 2.01 μg/L (約 9nM)、IMI

2.52 μg/L (約 10nM)、CLO 8.62 μg/L (約 34nM)、ジノテフラン 62.25 μg/L (約 308nM) などが検出されている。尿を採取した子どもに特別な症状はないとされているが、前述した国内の亜急性中毒例では、患者尿中に高頻度に検出される ACE 代謝物の最高濃度は 6 μg/L (約 30nM) と報告されており、この濃度に近い濃度だけに子どもの健康

が懸念される。また症状がなくとも、これらネオニコの低濃度長期慢性曝露の影響については何も調べられておらず、脳発達に及ぼす影響が懸念される。ニコチンについては、喫煙直後の血中ニコチン濃度は最高約 60nM 程度で徐々に下がるが³⁴⁾、長期慢性曝露で様々な健康障害を起こすことが分かっている。動物実験でニコチンは 10nM でラット $\alpha 4 \beta 2$ に強い脱感作を起こし³⁵⁾、胎仔期にヒトの喫煙レベルでニコチン曝

	昆虫への毒性 イエバエ LD50 mg/kg	哺乳類への毒性 マウス LD50 mg/kg	昆虫毒性比
イミダクロプリド IMI	0.05	45	900
デスニトロIMI DN-IMI	>5	8	<1.6
ニコチン	7.5*	7	0.93



- ・ ネオニコチノイド類はヒト体内や動植物内の代謝過程で、毒性の高いニコチン類似の代謝物が産生される。

引用: Tomizawa & Casida, Annu. Rev. Entomol., 2003, 48:339-364
*: Shono & Scott, Pest. Biochem. Physiol., 2003, 75:1-7

図9 毒性の高いデスニトロイミダクロプリド(イミダクロプリド代謝物)

有機リン系代謝物については、2010年に発表された米国の報告「子どもの尿中に検出される有機リン系代謝物濃度が高いと ADHD 発症のリスクが高くなる」³⁷⁾ と比べて、国内のこのデータは極めて近い結果であった。有機リン系代謝物が高く検出される場合、ネオニコの検出頻度も高いと報告されており、共に ACh を介した神経情報伝達系を担う重要な過程を阻害することから、複合曝露影響が懸念される。ニコチンと有機リン系農薬を母胎経路で複合曝露した仔ラットでは、其々の単独曝露に比べ顕著な運動機能の低下が報告されている³⁸⁾。

6) ネオニコの代謝物の毒性

ネオニコの代謝物には、原体よりも毒性が桁違いに高くなる物がある(図 9)。IMI の代謝物デスニトロ IMI (DN-IMI) については、ニコチンの毒性に極めて近くなることが報告されている³⁹⁾。食品安全委員会の IMI 農薬評価書⁴⁰⁾によれば、DN-IMI は生体内及び環境中で最も検出されやすい物質で、しかも長期に残留するケースも示されている。例えば授乳中のヤギに経口投与した場合、50 時間後の乳汁中に IMI, DN-IMI が各々 55.3%、16.7% 検出される。植物体内運命試験では、植物体中の主要代謝物は DN-IMI であると記載され、茶(荒茶)では IMI 最終散布後の残留 IMI (平均値) は、20-21 日で IMI 0.68mg/kg、DN-IMI 0.72mg/kg も残留している。環境中では水中光分解試験(緩衝液)で、照射開始後 120 分で原体 IMI は 28.7%、DN-IMI は 17.2% が検出されている。嫌氣的土壤中運命試験では、開始から 60 日後に DN-IMI が最大 20.8% 検出されている。このように、条件によってネオニコ原体も残留し、より毒性の高い代謝物も残留することが明確になっている。しかもこの毒性の高い代謝物 DN-IMI の農薬毒

露した仔ラット脳では、遺伝子発現に異常が見つかっており³⁶⁾、慢性的なナノモルオーダーのネオニコ曝露が脳発達に障害を起こす可能性が危惧される。また尿中から検出された

性試験は一部しか実施されておらず、農産物中の曝露評価対象物質は原体のみとしている。一方なぜか、畜産物質中の曝露評価対象物質については、原体と DN-IMI について実施するとしている。このような場合、当然 DN-IMI については、原体と共に常時監視すべきと考える。

7) 新規ネオニコ系スルホキサフロルの胎児型 nAChR γ への結合性と影響

ラットの実験で、妊娠後期にスルホキサフロルを曝露すると、仔ラットの死亡、四肢異常、骨格異常を起こす報告がある²²⁾。この異常はスルホキサフロルの胎児型 nAChR γ への結合性、アゴニスト活性の結果であるとしているが、ラット特異的で、ヒトには外挿されない可能性が高いと結論している。その根拠となる実験は次の2つで、まずスルホキサフロルの胎児型 nAChR γ への結合阻害実験では、ラットでは発現量の多い筋組織を用いているのに対し、ヒトでは発現量が低い胎児腎培養細胞を用いて結合性が約 10 倍低いとしている。次に *Xenopus* 卵母細胞にラット、ヒトの胎児型、成人型 nAChR γ , ϵ を発現させ、スルホキサフロルによる反応を調べたところ、興奮反応はラット胎児型 nAChR γ のみで、ヒト胎児型 nAChR γ では確認できなかったとして、ヒトでアゴニスト活性がないので、異常はラット特異的でヒトには外挿されないと結論づけた。しかしラットとヒトの nAChR γ の相同性は蛋白レベルで 90.1% と高い相同性を示し、結合性が確かめられているので、ある条件で興奮反応を起こさなくとも、条件次第で興奮反応を起こし、脱感作を起こすなど影響を及ぼす可能性は十分ある。また胎児型 nAChR γ はヒト胎児期の筋肉で主に発現しているが、ヒト胎児脳、成人脳でも発現が確認されており、上記の結果からヒトで安全とは決して言えない。

3. おわりに

以上、ネオニコの標的である nAChR のヒト・哺乳類での多様で複雑な機能について、またネオニコのヒト・哺乳類 nAChR への影響について、現段階で分かっていることを概説した。ヒト・哺乳類において、nAChR は脳神経系のみならず、免疫系、生殖系などで多様な機能を担っており、特に脳発達期に重要である。ACh やニコチンなどのリガンドによる nAChR の反応は、生体内で他の分子と関連してダイナミックな分子構造の変化を伴い、ことに低用量のリガンドでも脱感作を起こし、様々な影響を及ぼす。ネオニコのヒト・哺乳類に対する影響は、一定以上の濃度では急性・亜急性中毒症状を引き起こし、低濃度では nAChR に興奮反応を起こさずとも、nAChR の脱感作、ACh への反応性の変化などを介して、脳発達・脳機能の障害、慢性神経毒性を起こす可能性が十分考えられる。有機リン系、ピレスロイド系、有機塩素系など他の神経毒性をもつ殺虫剤・農薬とともに、子どもの脳の発達に関わる重要な問題として、ネオニコの使用については慎重な対応が必要と考える。

参考文献

- 1) 紺野信弘 日衛誌 2003, 57:645-654
- 2) Shen JX, Yakel JL. *Acta Pharmacol. Sin* 2009, 30:673-680

- 3) Lozada AF et al. *J Neurosci.* 2012, 32:7651-7661
- 4) Burbidge TJ et al. *Neuron.* 2014, 84:1049-1064
- 5) Duncan JR et al. *Brain Pathol.* 2015, 25:171-181
- 6) Wang H, Sun X. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005, 48:420-437.
- 7) Mansvelder HD, McGehee DS. *J Neurobiol.* 2002, 53:606-617.
- 8) Schuller, HM. *Nat Rev Cancer.* 2009, 9:195-205.
- 9) Harlev A et al. *World J Mens Health.* 2015, 33:143-160
- 10) Abbott LC, Winzer-Serhan UH. *Crit Rev Toxicol.* 2012, 42:279-303
- 11) Neuman RJ et al. *Biol Psychiatry* 2007, 61:1320-1328
- 12) Slotkin, TA et al. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31:2462-2475
- 13) Schaaf, CP. *Genet Med.* 2014, 16:649-656
- 14) Court JA et al. *J Chem Neuroanatomy.* 2000, 30:281-298
- 15) SFARI gene: A Modular Database for Autism Research,
<https://gene.sfari.org/autdb/Welcome.do>
- 16) Li P. *J Neurosci Res* 2011, 89:1295-1301
- 17) Tomizawa M, Casida JE. *Br J Pharmacol* 1999, 127:115-122
- 18) Yamamoto I. *Arch Insect Biochem Physiol* 1998, 37:24-32
- 19) Bal R et al. *Neurotoxicology* 2010, 31:113-120
- 20) Ihara M et al. *Mol Pharmacol* 2014, 86:736-746
- 21) Kimura-Kuroda J et al. *PLoS One* 2012, 7:e32432
- 22) Ellis-Hutchings RG et al. *Crit Rev Toxicol.* 2014, 44 Suppl 2:45-62
- 23) Toshima K et al. *J Pestic Sci.* 2008, 33:146-151
- 24) Lin PC et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013, 112:282-286
- 25) Vinod KV et al. *Am J Emerg Med.* 2015, 33:310.e5-6
- 26) Marfo JT et al. *PLoS One* 2015, 10:e0142172
- 27) Abou-Donia MB et al. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2008, 71:119-130
- 28) Rodrigues KJ et al. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2010, 73:101-107
- 29) Tanaka T. *Toxicol Ind Health.* 2012, 28:697-707
- 30) Hirano T et al. *J Vet Med Sci.* 2015, 77:1207-1215
- 31) Ford KA, Casida JE. *Chem Res Toxicol.* 2006, 19:944-951
- 32) Ford KA, Casida JE. *Chem Res Toxicol.* 2006, 19:1549-1556
- 33) Osaka A et al. *Environ Res.* 2016, 147:89-96
- 34) 中島美紀 昭和大学薬学雑誌 2013, 4:129-141
- 35) Paradiso KG, Steinbach JH. *J Physiol.* 2003, 553:857-871
- 36) Cao J et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011, 14:157-174
- 37) Bouchard MF et al. *Pediatrics.* 2010, 125:e1270-7
- 38) Abou-Donia MB et al. *Arch Toxicol.* 2006, 80:620-631
- 39) Tomizawa M, Casida JE. *Annu. Rev. Entomol.* 2003, 48:339-364

40) 独立行政法人農林水産消費安全技術センター
<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/index.htm>