
総説

ネオニコチノイドと有機農産物平久美子¹⁾ 長谷川 浩²⁾ Collins Nimako³⁾ 池中良徳⁴⁾

1) 東京女子医科大学附属足立医療センター麻酔科

2) 福島県有機農業ネットワーク

3) 北海道大学大学院獣医学研究院環境獣医学分野毒性学教室

4) 北海道大学大学院獣医学研究院附属動物病院トランスレーショナルリサーチ推進室

Neonicotinoid Insecticides and Organic dietsKumiko Taira¹⁾ Hiroshi Hasegawa²⁾ Collins Nimako³⁾ Yoshinori Ikenaka⁴⁾

1) Department of Anesthesiology, Adachi Medical Center, Tokyo Women's Medical University

2) Fukushima Organic Agriculture Network

3) Laboratory of Toxicology, Hokkaido University

4) Translational Research Unit, Veterinary Teaching Hospital, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University,

要旨

ネオニコチノイドは生態系影響および発達神経毒性などの健康影響の懸念がある殺虫剤で、多種類の食品および飲料水に残留しヒトの尿から高頻度で検出される。曝露を減らすため栽培にネオニコチノイドを使わない有機農産物の摂取が有望視されている。福島県の有機栽培農家ではない15家庭の10-49歳の24人(男/女=7/17)に有機農産物(米、卵、野菜、豚肉、麴、味噌)を提供し、摂取開始前3日間と開始3、4、5日目の尿中のネオニコチノイド7種(イミダクロプリド、アセタミプリド、ニテンピラム、チアクロプリド、チアメトキサム、クロチアニジン、ジノテフラン)と代謝物*N*-デスメチルアセタミプリド(DMAP)の濃度をLC/MS/MSを用いて測定したところ、チアメトキサム、クロチアニジン、ジノテフラン、DMAPの平均濃度が有意に低下した。主な食品を有機農産物に置き換えることで尿中ネオニコチノイド濃度の低減が期待できる。

(臨床環境 32 : 1 - 17, 2023)

《キーワード》ネオニコチノイド、有機農産物、JAS、農薬、福島

受付：2022年12月7日 採用：2023年5月27日

責任著者：平久美子

東京女子医科大学附属足立医療センター麻酔科

〒123-8558 東京都足立区江北4-33-1

VFG03077@nifty.com

Abstract

Neonicotinoid insecticides contaminate many kinds of foods and drinking water by the agricultural use since 1990's, the detection in human urine have been reported. They pass through blood brain barrier and placenta, and directly affect developing neurons. To reduce the intake, organic products with Japanese Agricultural Standard (JAS) authentication might be useful because no neonicotinoids are used for the production. Firstly, we recruited sixty-two volunteers lived in Fukushima, Japan, collected urine samples three times a day for three days and analyzed seven neonicotinoids (acetamiprid, imidacloprid, clothianidin, dinotefuran, nitenpyram, thiacloprid, and thiamethoxam) and a metabolite, *N*-desmethyl-acetamiprid by LC-MS/MS. In thirteen organic farmers, dinotefuran, *N*-desmethyl-acetamiprid, clothianidin, and thiamethoxam were less quantified ($p < 0.001$, $p = 0.014$, $p = 0.003$, $p = 0.024$, respectively) than others, but not imidacloprid. Secondly, thirty-seven of 62 volunteers, not organic farmers, started to take organic product (rice, vegetable, potatoes, miso-marinated pork) for five days. We compared the average of urinary neonicotinoids/a metabolite concentration between before intake for three days and the third to fifth day of intake. In twenty-four volunteers no less than 10 years old, concentration of dinotefuran, *N*-desmethyl-acetamiprid, clothianidin, and thiamethoxam decreased significantly ($p < 0.001$, $p = 0.041$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively), but not imidacloprid. In thirteen children (three to nine years old), clothianidin and thiamethoxam was significantly less quantified after the start of organic foods ($p = 0.009$, $p = 0.015$, respectively), but not dinotefuran, *N*-desmethyl-acetamiprid nor imidacloprid. Organic products with JAS are effective to reduce the intake of neonicotinoids, and for children, more comprehensive selection of foods and beverages would be necessary.

(Jpn J Clin Ecol 32 : 1–17, 2023)

《Key words》 neonicotinoids, organic product food, Japanese Agricultural Standards, Fukushima, urine

はじめに

ネオニコチノイドは1990年代に使用が始まった殺虫剤で^{1, 2)}、類似の作用機序を有するものをあわせて日本では現在11種類(表1)が、農産物の栽培やガーデニング、林業、ゴルフ場の芝、建築用木材の保存に年間約400トン使用されている(図1)³⁻¹⁴⁾。累積出荷量が最も多いのがジノテフラン、次いでイミダクロプリド、アセタミプリド、

クロチアニジンである。環境中で安定な低分子(半減期数ヶ月、分子量300以下)で、生理的pHでイオン化しないため細胞膜を自由に通過し¹⁵⁾、植物全体に行き渡り殺虫効果をあらわす。厚生労働省は毎年、農産物の残留からイミダクロプリド、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフランの平均1日摂取量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)を算出して(表2)¹⁶⁾、2020年の対1日許容摂取量

表1 日本で登録されているネオニコチノイドおよび類似物質

物質名	代表的製剤名	分類名	登録年	開発者	累積出荷量(トン)
イミダクロプリド	アドマイヤー	ネオニコチノイド	1992	日本特殊農業製造(株)	2304
アセタミプリド	モスピラン	ネオニコチノイド	1995	日本曹達(株)	1252
ニテンピラム	ベストガード	ネオニコチノイド	1995	武田薬品工業(株)	198
チアメトキサム	アクタラ	ネオニコチノイド	2000	スイス国ノバルティス社	702
チアクロプリド	バリアード	ネオニコチノイド	2001	バイエルクロップサイエンス社	324
クロチアニジン	ダントツ、ベニカ	ネオニコチノイド	2002	武田薬品工業(株)	1108
ジノテフラン	スタークル、アルバリン	ネオニコチノイド	2002	三井化学(株)	2530
フルピラジフロ	シバント	ブテノリド	2015	バイエルクロップサイエンス社	データなし
スルホキサフロ	エクシード、トランスフォーム	スルホキシイミン	2017	ダウ・アグロサイエンス	32
トリフルメゾピリ	ゼクサロン、ピラキサルト	メソイオン	2018	米国デュボン社	12
フルピリミン	リディア、エミリア	ピリジリデン	2019	Meiji Seika ファルマ(株)	データなし

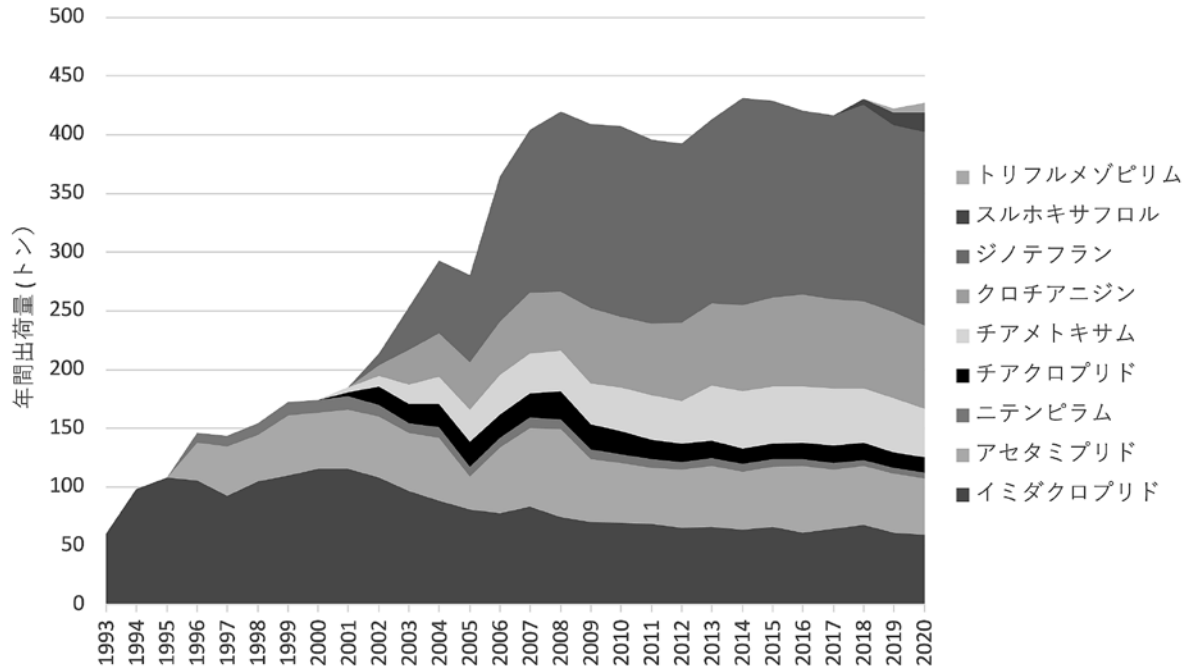


図1 日本におけるネオニコチノイド系殺虫剤および類似作用機序物質の年間出荷量の年次推移

表2 日本におけるネオニコチノイドの出荷量と食品残留、水道水中検出、1日摂取量等のデータ

出典	国立環境研究所 Webkis-plus ^a	厚生労働省 食品中の残留農薬等検査 ^b	12の水道水供給施設モニタリング結果 (Kamata et al.2020 ^c)	厚生労働省 食品中の残留農薬等1日摂取量調査結果 ^b
年度 物質名	2020年 年間出荷量 (kg)	2018年 国産農産物検出率, 最大値, 農産物名	2012-2017年 水道水検出事例数/>0.1ppbの検体数	2020年 平均1日摂取量 (μg/kg/日)
イミダクロプリド	59.6	2.7%, 1.9 ppm, ホウレンソウ	49/1	1.74
アセタミプリド	47.6	5.5%, 1.2 ppm, コマツナ		2.10
ニテンピラム	5.0			
チアメトキサム	41.2			
チアクロプリド	13.6			
クロチアニジン	70.5	4.0%, 1.4 ppm, ホウレンソウ	40/0	2.78
ジノテフラン	164.8	19.5%, 1.9 ppm, コマツナ	39/4	4.29
フルピラジフロン	データなし			
スルホキサフロル	16.3			
トリフルメゾピリム	8.8			
フルピリミン	1.5			

a: 国立研究開発法人国立環境研究所. 化学物質データベース Webkis-Plus. <https://www.nies.go.jp/kisplus/> (2022.11.20)

b: 厚生労働省. 平成 15, 16, 17-20, 21-22, 23-24, 25, 26, 27, 28, 29, 令和 1, 2 年度食品中の残留農薬等1日摂取量調査結果について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_jiryuu/shokuhin/zanryu/index.html (2022.11.20)

c. Kamata M, Matsui Y, et al. National trends in pesticides in drinking water and water sources in Japan. *Sci Total Environ.* 2020 Nov 20;744:140930. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140930.

(ADI) 比は、それぞれ0.05%、0.05%、0.05%、0.2%である。平均1日摂取量 (μg/kg/日) の過去最高値は、イミダクロプリドが2005年に7.05、アセタミプリドが2007年に9.73、クロチアニジンが2007年に4.02、ジノテフランが2019年の25.86であった。2020年には減少傾向にあるものの、新たに市場に投入されたスルホキサフロルやトリフルメゾピリムの出荷量が漸増中で予断を許さない。ジノテフラン、イミダクロプリド、クロチアニジンは水道水からの検出も報告されている¹⁷⁾。

ジノテフランの年間出荷量のうち72%、イミダクロプリドの62%は、稲作向けの製品に含まれ¹⁷⁾、水田での大量使用が水道水汚染をもたらしていると考えられる。

そこで本総説では、まず日本人のネオニコチノイド曝露の実態を文献的にレビューし、次にネオニコチノイドの特異な作用機序がもたらした生態系影響を俯瞰し、さらに近年蓄積されたネオニコチノイドの健康影響に関する知見と、その深刻さに見合わない規制の現状について考察し、最後に

最近われわれが発表した論文¹⁸⁾のオリジナルデータをもとに新たな解析を加え有機農産物摂取によりヒトのネオニコチノイド曝露を減らすことができることを示し、生産者と流通機構、消費者が協働して取り組む合成化学農薬に依存しない農業の可能性について言及する。

日本人の曝露

過去10年以上にわたり、新生児、小児、妊婦を含む一般人の尿からネオニコチノイドは頻繁に検出されている(表3)¹⁸⁻³¹⁾。食品に残留して経口摂取されたネオニコチノイドは、ほぼ100%消化管から吸収され^{32,33)}、脳、精巣を含む全身臓器に分布し³⁴⁾、脳血液関門を容易に通過し、脳脊髄液中濃度は、血中濃度および尿中濃度と相関する³⁵⁾。胎盤をすみやかに通過し胎児に移行する^{36,37)}。CYPまたは還元酵素により代謝され多彩な代謝物を生じ、主に尿中、一部便中に排泄される³⁸⁻⁴⁰⁾。排泄半減期は物質ごとに異なり、単回曝露ではイミダクロプリドで35時間、アセタミプリドでデスメチルアセタミプリド(DMAP)として排泄が40時間、クロチアニジンで14時間、ジノテフランで4時間と推定されている²⁵⁾。一つの分子のなかにプラスの電荷が多い部分とマイナスの電荷が多い部分がある極性分子で、同じく極性分子である水分子やアミノ酸の鎖であるタンパク質、核酸の鎖であるゲノムと結合し^{41,42)}保持されやすい。Loserらは、イミダクロプリドについて

過去の文献の体内動態パラメータを用いたシミュレーションを行い、毎日摂取していると、個人差はあるものの徐々に血中濃度の上昇がみられ、それに並行し脳中の濃度も上昇することを示した⁴³⁾。ネオニコチノイドが広範な農産物に使用され残留していることで、日常的に摂取が持続し、脳中濃度も血中濃度も一定レベルまで上昇し、尿中に高頻度で検出される原因になっていると考えられる。

生態系影響

ネオニコチノイドは、害虫の中枢神経細胞のニコチン性アセチルコリン受容体(以下nAChR) $\alpha 4\beta 2$ および $\alpha 7$ サブタイプを、刺激、抑制、アセチルコリンに対する感受性を変化させるなど多彩な効果により機能を攪乱し、害虫を死にいたらしめる⁴⁴⁾。アセチルコリンがnAChRに結合したのち速やかに離れてアセチルコリンエステラーゼにより分解される⁴⁵⁾のと対照的に、ネオニコチノイドはnAChRに強く結合し離れにくく神経のnAChR近傍に代謝酵素がないため作用が持続する。動植物の体内で生じた代謝物が原体より強い作用をnAChRにもたらすことがある^{38-40,46,47)}。

一般にネオニコチノイドのnAChRを介した毒性は脊椎動物と比べて無脊椎動物の方がはるかに強く、同じ無脊椎動物でも短時間の曝露実験における半数致死濃度は種により大きな開きがある⁴⁸⁾。曝露時間が長引くにつれ致死率が急上昇す

表3 日本人の尿からのネオニコチノイド検出

地域	属性	例数	検出ネオニコチノイドおよび代謝物(検出率%)	出典
群馬県	慢性中毒患者	33	6CNA (21)	Taira 2011
群馬県	慢性中毒患者	3	5OH-IMI (66), IMI-3 (100), IM-7 (33), ACE (33), DMAP (66), CPM-8 (100), DM-CLO (33), CTM-8 (100)	Taira 2013
秋田県	りんご農家	10	6CNA (100), 2TCA (10), 3FA (100)	Nomura 2013
愛知県	一般人	52	IMI (96), ACE (56), THI (67), NIT (29), TMX (100), CLO (96), DIN (100)	Ueyama 2014
群馬県	慢性中毒患者、一般人	85	DMAP (16), THI (1), NIT (5), TMX (8), CLO (1)	Marfo 2015
京都府	一般人女性	20	IMI(>25), ACE(>5), THI (>25), NIT (>25), CLO (>10), TMX (>75)	Ueyama2015
京都府	一般人女性	373	IMI (77), ACE (24), DMAP (100), THI (8), TMX (92), DMTX(1), CLO (97), DIN (93)	Harada 2016
愛知県	3歳児	223	IMI (15), ACE (12), NIT (21), TMX (25), CLO (8), DIN (58)	Osaka 2016
長野県	3-5歳児	46	IMI (18), ACE (11), DMAP (93), THI (33), NIT (30), TMX (47), CLO (52), DIN (54)	Ikenaka 2019
栃木県	新生児	57	DMAP (25), DIN (4),	Ichikawa 2019
愛知県	3歳児	50	IMI (0), ACE (10), DMAP (78), THI (2), TMX (24), CLO (18), DIN (84)	Ueyama 2020
愛知県	1.5歳児	1036	IMI (40), ACE (37), DMAP (14), THI (41), TMX (41), CLO (33), DIN (46)	Oya 2021
熊本県	妊婦	109	IMI (0.6), ACE(0.6), THI (1), DMAP (6), TMX (83), CLO (81), DIN (11)	Anai 2021
福島県	一般人	68	IMI (40), ACE (13), DMAP (65), THI (3), TMX (29), CLO (34), DIN (52)	Nimako 2022

略語: 6CNA, 6-クロロニコチン酸; 5OH-IMI, 5-ヒドロキシ-イミダクロプリド; IM-3, 4,5-ジヒドロキシ-イミダクロプリド; IM-7, 4,5-デヒドロ-イミダクロプリド; ACE, アセタミプリド; DMAP, N-デスメチル-アセタミプリド; CPM-8, N-(6-クロロニコチル)-グリシン; DM-CLO, N-デスメチル-クロチアニジン; CTM-8, N-(2-(メチルスルファニル)チアゾール-5-カルボキシル-グリシン); 2TCA, 2-クロロ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸; 3FA, 3-フランカルボン酸; IMI, イミダクロプリド; THI, チアクロプリド; TMX, チアメトキサム; DMTX, N-デスメチル-チアメトキサム; CLO, クロチアニジン; DIN, ジノテフラン

る時間累積毒性が、数種の陸生および水生無脊椎動物について報告されていて、ネオニコチノイドの半数致死濃度の対数と曝露時間の対数に負の相関がみられた⁴⁹⁾。

歴史上、神経細胞の受容体に直接結合し作用する物質が農薬として広範に長年に渡り使用されたのは、ネオニコチノイドが初めてである。標的外の無脊椎動物および脊椎動物に対する負の影響が次々と報告される中、生態系およびヒトのネオニコチノイド曝露は続き、2022年末時点での関連学術論文数は累計数千にのぼった⁵⁰⁾。海外では深刻な生態系への影響、たとえば作物や野生種の花の授粉の大切な担い手である野生のマルハナバチや、土壌の保全に必要なミミズが死滅するなど、人が生態系から得る利益である生態系サービスの低下、生物多様性の消失、それに伴う農林水産業の被害が多数報告された。すでに欧州をはじめ多くの国でネオニコチノイドの使用に制限がかけられている⁵¹⁻⁵⁴⁾。日本でも生態系の食物連鎖で、かけがえのない位置を占めるキーストーン種

の水生無脊椎動物が、ネオニコチノイドの使用開始に伴い死滅し破局的な事態がもたらされたと考えられる事例がいくつか報告されている⁵⁵⁻⁵⁹⁾。農薬登録時には、時間累積毒性というネオニコチノイドの特殊な毒性の発現様式は知られていなかった。今後使用を続ければ環境中の濃度はさらに上昇し、絶滅する種が加速度的に増えていく可能性が排除できないが、いまだ使用規制にはつながっていない (2023年5月現在)。

健康影響

ネオニコチノイドはヒトを含む脊椎動物に安全といえない。少なくとも農薬登録前にヒトへの安全性を謳うために提示された学説は、現在ほとんど否定されている。ヒトへの毒性に関する報告を表4に示す。

当初ネオニコチノイドは脊椎動物の nAChR にはほとんど作用しない (種選択性がある)、血液脳関門をほとんど通過しない、生殖毒性、発達毒性、発がん性、内分泌毒性はない、水溶性により

表4 ネオニコチノイドのヒトへの毒性

	毒性	ネオニコチノイド	文献 (対象者の居住地)	
臨床研究	急性毒性*	IMI, ACE, THI, TMX	Taira 2012 (世界)	
	神経毒性	ACE, DMAP, TMX	Taira 2011, 2012, 2016 (日本)	
	心毒性	ACE, DMAP, TMX	Taira 2006, 2016 (日本)	
	腎毒性 (尿細管障害)	DMAP, TMX	Marfo 2016 (日本),	
		DIN, DMAP, THI	Taira 2021 (スリランカ)	
	発達毒性 (低出生体重)	DMAP	Ichikawa 2019 (日本)	
	疫学研究	肝毒性	DMAP	Zhang 2022 (中国)
		糖代謝毒性	IMI, DMAP	Vuong 2021 (アメリカ)
肥満、やせ		ACE, SOH-IMI,	Godbole2022 (アメリカ)	
血液毒性		CLO, SOH-IMI, DMAP	Yang 2022 (アメリカ)	
生殖毒性 (精子)		IMI-ole	Wang 2022 (中国)	
		(男性テストステロン)	SOH-IMI, DMAP	Mendy2022 (アメリカ)
		(思春期男女)	THI	Yue 2022 (中国)
発達毒性 (新生児頭囲)		IMI, ACE	Pan 2022 (中国)	
細胞実験	免疫毒性	CLO	Di Prisco 2013	
	内分泌攪乱、発がん性	IMI, THI	Caron-Beudoin 2018	
	発達神経毒性	IMI, ACE, CLO, THI dn-IMI	Loser 2021, Loser 2022a Loser 2022b	

*:神経、循環器、消化器、外分泌腺、腎、肝、骨格筋、眼への作用を含む

略語: IMI, イミダクロプリド; ACE, アセタミプリド; DMAP, N-デスマチル-アセタミプリド;

THI, チアクロプリド; TMX, チアメトキサム; CLO, クロチアニジン; DIN, ジノテフラン;

SOH-IMI, 5-ヒドロキシ-イミダクロプリド; dn-IMI, デスニトロ-イミダクロプリド;

IMI-ole, イミダクロプリド-オレフィン

速やかに体外に排泄されるとされていた^{1,2)}。ところが、その後の分析技術と実験手法の進歩により、イミダクロプリド、アセタミプリド、クロチアニジン、チアクロプリドはヒトの細胞のnAChRに結合し^{43, 60)}、非 $\alpha 7$ -および $\alpha 7$ -nAChRに作用することが明らかにされた。シナプス後に作用しイオンチャネル開口と細胞内カルシウム流入による脱分極作用、それに引き続く速成耐性の誘導に加え、シナプス前に作用し神経伝達物質の放出(ドパミン、グルタミン酸など)、神経突起の伸長、樹状突起スパインの形態変化、免疫細胞に作用し炎症の抑制にも影響をおよぼすことが予想される^{61, 62)}。環境中および人体からしばしば検出されるイミダクロプリドの代謝物デスニトロイミダクロプリドはヒトの細胞の $\alpha 7$ -、 $\alpha 3\beta 4$ -、および $\alpha 4\beta 2$ -nAChRにニコチン並みに強く結合作用する⁶³⁾。ヒトの血液脳関門、血液精巣関門および胎盤を通過することの証拠も示されている^{28, 35, 64)}。

臨床研究で、急性中毒による中毒死がイミダクロプリド¹⁾、アセタミプリド¹⁾、チアクロプリド⁶⁵⁾、慢性中毒におけるニコチン中毒様の症状がアセタミプリド^{19, 20)}およびチアメトキサム²³⁾、腎臓の尿細管障害との関連がアセタミプリド、チアメトキサム、イミダクロプリド、ジノテフランで示されている^{23, 66)}。

疫学研究で、中国において尿中濃度高値と性成熟異常⁶⁷⁾、新生児頭囲低値⁶⁸⁾、アメリカにおいて尿中濃度高値と糖代謝異常⁶⁹⁾、男性の肥満と女性のやせ⁷⁰⁾、男性の血中テストステロン濃度低値⁷¹⁾、貧血、白血球数減少⁷²⁾の関連が示された。また中国において肝臓がん患者の血中DMAP濃度高値⁷³⁾、精子の運動異常がある人の精液中イミダクロプリド代謝物濃度高値⁶⁴⁾も報告されている。

さらにヒト細胞の低濃度曝露実験で、前述の神経毒性に加え、クロチアニジンの免疫毒性⁶⁰⁾、イミダクロプリドとチアクロプリドの内分泌攪乱作用⁷⁴⁾による発がんへの関与の可能性、動物実験でアセタミプリド⁷⁵⁻⁷⁷⁾、クロチアニジン^{78, 79)}、イミダクロプリド^{77, 80)}、ジノテフラン⁸¹⁾の無作用量周

辺の低濃度曝露による発達神経毒性、イミダクロプリドとチアクロプリドの酸化ストレス作用⁶⁸⁾が示されている。すなわちネオニコチノイドは無作用量が設定可能であるのかさえ不明であるし、現行のADIが妥当ではない可能性が高まっている。

規制への道程

ネオニコチノイドの適正使用を目指すにあたり、農業の安全性等の再評価を40年以上前の1982年にOECDから出された「化学物質の評価における上市前データセットに関する理事会決定(MPD)」および疫学研究や臨床研究の結果に基づき行うだけでは不十分と考えられる。ネオニコチノイドのヒトを含む脊椎動物への急性毒性が比較的弱い¹⁾ことに注目し少量を短期間使用することを容認し製造者の希望があれば農業登録を認めることと、大量連続使用が生態系やヒトに禍根を残す可能性を鑑み出荷量の減少を目指すことは、本来別の政治課題である。MPDでは時間累積毒性という閾値のない毒性の重みや、高次脳機能に関わるような微細な発達神経毒性を評価しない⁸²⁾。過去にネオニコチノイドと疾病の関連について疫学研究が実施された国々では、食品残留による有機リン系、カーバメート系、ピレスロイド系、有機塩素系などの殺虫剤や、除草剤、殺菌剤の同時曝露が日常的で⁶⁷⁻⁷³⁾、ネオニコチノイドだけが疾病の原因と結論づけることはできなかった。

農業は単独で存在している産業ではない。欧州においても、果物など害虫に弱い作物の収量確保のため一部使用はやむをえないという考え方から、完全な使用禁止にはいたっていない。そもそも大量の食品廃棄を常態化させ捨てることになる食品を作るため農業の使用を間接的に促しているのは流通機構および消費者である。生産者がネオニコチノイドを使う言い訳はいくらでも見つけ出すことができ、そのことにより被害を被るのは生態系と次世代で、それを生産者や流通機構、消費者が償うことはできない。まず思い切って出荷量に制限を加えることで、生産者や流通機構の工夫と消費者の意識改革を促すことができる可能性が

ある。ネオニコチノイドが水道水や新生児の尿からも検出されるようになった今が、まさにその時ではないだろうか。

有機農業と有機農産物

化学合成農薬をなるべく使わず、生態系と協働する農業の手法が、作物の農薬残留を減らすだけでなく、生態系の持続可能性を損なわないのは自明のことである。日本より高温多湿な東南アジア諸国でも有機農業が可能だった事例が多数示されている⁸³⁾。農林水産省は2021年にみどりの食料システム戦略を打ち出し、有機農業の奨励を表明した⁸⁴⁾。しかし、日本では兼業農家の増加と高齢化、ネオニコチノイドの予防的使用を組み込んだ統合的病害虫管理を背景として、ネオニコチノイドの年間出荷量は横ばい状態が続き、有機農産物のお荷量は全体の1%に満たない⁸⁵⁾。

日本の農産物は、有機栽培と特別栽培、慣行栽培に分かれる⁸⁶⁾。有機農産物はJAS規格で、播種又は植付け前2年以上、化学的に合成された肥料及び農薬の使用を避けるため、ネオニコチノイドを含む化学合成農薬の残留濃度は低いと考えられる。一方、特別栽培農産物は、生産された地域の慣行レベル(節減対象農薬及び化学肥料の各地域の慣行的に行われている使用状況)に比べて、節減対象農薬の使用回数が50%以下、化学肥料の窒素成分量が50%以下で栽培されたもので、施用回数だけの制限であるため、ネオニコチノイドの使用の多寡を表示するものではない。

有機農産物摂取と尿中ネオニコチノイド濃度

ヒトのネオニコチノイド排泄に関する介入研究は稀だが、ネオニコチノイドの職業曝露がなく、自家栽培の有機農産物を摂取することが多いと考えられる有機栽培農家の尿中ネオニコチノイド濃度は、その他の人々と比べて低いと予想される。また慣行栽培の農産物のみを購入手し摂取している一般人が、コメや野菜、大豆製品など、現在の日本の流通機構で入手可能な有機農産物がある程度まとめて摂取すれば、体内にとりこまれるネオニ

コチノイドの量は減少し、結果的に尿中濃度が徐々に低下する可能性がある。Loserらの研究結果⁴³⁾は、ネオニコチノイドを持続摂取した後に摂取を中止すると、血中濃度、脳中濃度の低下は緩徐で、尿中濃度も緩徐に低下するであろうことを示唆している。過去に我々が経験した食品残留ネオニコチノイド中毒の患者の症状は、原因として推定された食品の摂取開始後数週から数ヶ月たつて出現し、摂取中止後、症状改善に数日から場合によっては数ヶ月を要したことと一致する^{19,22)}。

これらの仮説を検証するため、最近発表した福島県の住民の尿中ネオニコチノイド濃度と有機農産物摂取による推定1日摂取量の変化に関する論文¹⁸⁾のオリジナルデータを新たに解析し直したところ、有機栽培農家の人の尿中ネオニコチノイド濃度がその他の解析対象者と比べて低く、有機栽培農家以外の方が有機農産物を5日間摂取することにより尿中ネオニコチノイド濃度の低下が確認されたので詳述する。

対象と方法

北海道大学倫理委員会の承認(No. Juui-30-1)を得て、2017年6月下旬から9月上旬にかけて福島県の有機栽培農家、非有機栽培農家、非農家を含む住民ボランティア28家庭の68人(調査対象者)から、尿を1日3回毎食後3日間にわたり採取し、各検体のネオニコチノイド7種とDMAPの尿中濃度分析を行なった。調査対象者の中から有機栽培農家ではない15家庭40人が、福島県有機農業ネットワークから5日間分の有機農産物の提供を受け、摂取開始日を1日目として摂取開始後3、4、5日目に尿を1日3回毎食後に採取した(介入群)。各家庭に提供された有機農産物の総量は、精米または玄米(1-1.5kg/人)、味噌(80-100g/人)、納豆(1-2パック/人)、麴200-400g、豆腐(120-240g/人)、野菜、ジャガイモ500g、豚肉300-400g、ハーブティーで、コメについては事前に各家庭から申告された必要かつ十分な量、大豆製品、豚肉については各家庭の嗜好を調査し提供した。提供した食品以外の摂取は自由とした。介入群のうち一家庭4人(0歳

女児、3歳男児、32歳男性、32歳女性)が引き続き有機農産物の提供を受け、計30日間摂取し、19、26、33、40日目(33、40日目は摂取終了後通常の食事にもどった時)の尿を1日3回毎食後に採取した。対象者の属性として、年齢、性別、職業(有機栽培農家(家族を含む)、非有機栽培農家(家族を含む)、または非農家)、食事の選好(有機栽培、減農薬栽培または慣行栽培)を記録した。

尿中ネオニコチノイド濃度の分析はLC-ESI/MS/MS(Agilent6495B, USA)を用い、既報の方法で行った²⁷⁾。検出下限(LOQ、 $\mu\text{g/L}$)は、アセタミプリドとDMAPが0.05、クロチアニジン、ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサムが0.1、イミダクロプリド0.3、チアクロプリド1.33だった。

統計解析

3歳未満の症例(調査対象者6人、うち介入群3人)はそれ以上の年齢層と比べ、1日の食事回数や排尿習慣が異なるため解析対象から除外した。3歳以上の28家庭62人(うち介入群15家庭37人)を解析対象者とし尿中ネオニコチノイド濃度

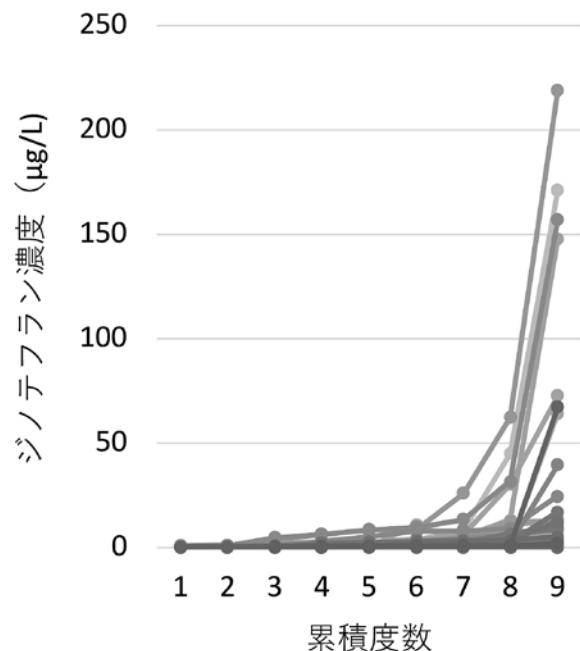


図2 解析対象者の各症例における尿中ジノテフラン濃度の累積度数分布 (n=62)

を解析した。解析対象者の検体で検出率が最も高かったジノテフランについて、各例の介入前3日分9検体の濃度の累積度数分布を調べたところ、分布型が対数正規分布に類似していたので(図2)、各ネオニコチノイドについて、解析対象者の3日分9検体の各濃度および介入群の介入後3日分9検体の各濃度の幾何平均を算出し解析に用いた。検出下限値(LOQ)以下のデータは、既報に倣いLOQの2分の1として計算した⁸⁷⁾。全体での検出率が40%を上回る物質について統計学的比較を行い、各例の平均濃度を対数化し、t検定を用いた。参考値として、中央値と四分位範囲、ノンパラメトリック法による統計学的比較(Mann-Whitney検定またはWilcoxon検定)も算出した。有意水準は $p=0.05$ に設定した。

結果

解析対象者およびその中の介入群の背景を表5に示す。解析対象者の食事の選好は、有機栽培農家は有機農産物、減農薬農家は減農薬栽培農産物と有機農産物を食べ、その他は慣行栽培農産物を食べていた。介入群には、減農薬栽培農産物を食べていた減農薬農家とその家族計4人と、減農薬栽培農産物と有機農産物を食べていた非農家1名、慣行栽培農産物を食べていた非農家32人が含ま

表5 解析対象者の属性

群	解析対象者*	介入群
家庭数	28	15
人数	62	37
検体採取時期	6/24-9/11	6/24-9/11
家庭の職業: 有機農家/減農薬農家/非農家	13/5/44	0/4/33
食事の選好: 有機栽培/減農薬栽培/慣行栽培	13/6/43	0/5/32
性別 (M/F)	29/33	14/23
年齢 (min-med-max)	3-31-57	3-29-49
3-9歳 (男/女)	18 (12/6)	13 (7/6)
11-17歳 (男/女)	3 (2/1)	2 (1/1)
18-29歳 (男/女)	4 (1/3)	4 (1/3)
30-39歳 (男/女)	18 (6/12)	10 (2/8)
40-49歳 (男/女)	18 (7/11)	8 (3/5)
50-59歳 (男/女)	1 (1/0)	0

*: 介入に参加した人(介入群)と参加しなかった人を含む集団である。

れ、有機栽培農家は含まれていない。解析対象者、介入群ともに年齢は3から9歳と30代から40代にピークがみられた。

a. 解析対象者の尿中ネオニコチノイド濃度

解析対象者62例から最も多く検出されたのはジノテフラン96.8%、次いで DMAP 90.3%、イミダ

クロプリド83.8%、クロチアニジン77.4%、チアメトキサム62.9%、アセタミプリド35.5%、ニテンピラム21.0%、チアクロプリドは全検体で定量下限以下だった(表6)。年齢で比較すると、10歳未満18例と10歳以上44例に濃度の有意差は検出されなかった。18歳以上の男性15例と女性26例の比較では、濃度に有意差はなかった。職業で比較

表6 解析対象者の尿中ネオニコチノイド濃度

	全体		年齢		性別		職業別			
	10才未満	10才以上	成人男性	成人女性	有機農家	その他				
例数 (男/女)	62 (29/33)	18 (12/6)	44 (17/27)	15	26	13 (8/5)	49(21/28)			
年齢 (min-med-max)	3-31-57	3-5-9	10-37-57	29-44-57	23-37-48	6-39-57	3-31-49			
有機農家/非有機農家	13/5/44	3/1/13	10/3/38	5/1/9	5/3/18	13/0/0	0/5/44			
>LOQ (%)										
ジノテフラン	96.8	100	95.5	93.3	96.2	92.3	98.0			
DMAP	90.3	100	86.4	80.0	92.3	69.2	95.9			
イミダクロプリド	83.8	94.4	79.5	93.3	73.1	84.6	83.7			
クロチアニジン	77.4	83.3	75.0	86.7	69.2	30.8	89.8			
チアメトキサム	62.9	61.1	63.6	73.3	61.5	38.5	69.4			
アセタミプリド	35.5	33.3	36.4	40.0	38.5	53.8	30.6			
ニテンピラム	21.0	33.3	15.9	20.0	15.4	0.0	26.5			
Mean, Max (µg/L)				p ^a		p ^b		p ^a		
ジノテフラン	0.440, 6.35	0.372, 1.55	0.471, 6.35	0.48	0.413, 2.58	0.453, 6.35	0.82	0.144, 0.768	0.592, 6.35	<0.001
DMAP	0.278, 8.15	0.363, 8.15	0.250, 4.43	0.41	0.303, 4.63	0.248, 4.62	0.70	0.108, 6.84	0.358, 8.15	0.014
イミダクロプリド	0.185, 1.06	0.194, 0.437	0.181, 1.06	0.67	0.197, 1.06	0.168, 1.02	0.41	0.220, 1.06	0.177, 1.02	0.22
クロチアニジン	0.156, 3.34	0.169, 1.44	0.150, 3.34	0.69	0.225, 3.34	0.118, 2.13	0.065	0.074, 0.646	0.189, 3.34	0.003
チアメトキサム	0.103, 0.814	0.095, 0.598	0.107, 0.814	0.61	0.125, 0.536	0.105, 0.814	0.54	0.066, 0.424	0.116, 0.814	0.024
アセタミプリド	0.031, 0.145	0.030, 0.145	0.030, 0.076	0.030, 0.052	0.032, 0.076	0.032, 0.076	0.033, 0.054	0.030, 0.145	0.030, 0.145	
ニテンピラム	0.054, 0.129	0.056, 0.098	0.054, 0.129	0.055, 0.099	0.053, 0.129	0.053, 0.129	0.050, 0.050	0.055, 0.129	0.055, 0.129	
Median, IQR (µg/L)				p ^b		p ^b		p ^b		
ジノテフラン	0.440, 0.888	0.418, 0.547	0.440, 1.18	0.58	0.333, 0.871	0.436	0.88	0.109, 0.246	0.543	<0.001
DMAP	0.324, 0.901	0.400, 1.19	0.268, 0.828	0.47	0.376, 1.41	0.268	0.65	0.089, 0.297	0.362	0.0079
イミダクロプリド	0.163, 0.134	0.177, 0.168	0.163, 0.131	0.29	0.174, 0.109	0.137	0.24	0.181, 0.231	0.151	0.249
クロチアニジン	0.115, 0.226	0.159, 0.220	0.112, 0.235	0.59	0.210, 0.292	0.091	0.068	0.050, 0.026	0.171	<0.001
チアメトキサム	0.084, 0.127	0.082, 0.075	0.086, 0.133	0.69	0.088, 0.314	0.093	0.51	0.050, 0.024	0.101	0.013
アセタミプリド	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.031, 0.021	<LOQ	<LOQ	
ニテンピラム	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	

各解析対象者のネオニコチノイドの尿中濃度は、3日分9検体の幾何平均を算出し用いた。定量下限値(LOQ)未満のデータは、LOQの2分の1として計算した。>LOQ (%): 定量下限以上検出された人の割合; <LOQ: 定量下限未満; a: 二標本 t 検定; b: Mann-Whitney 検定

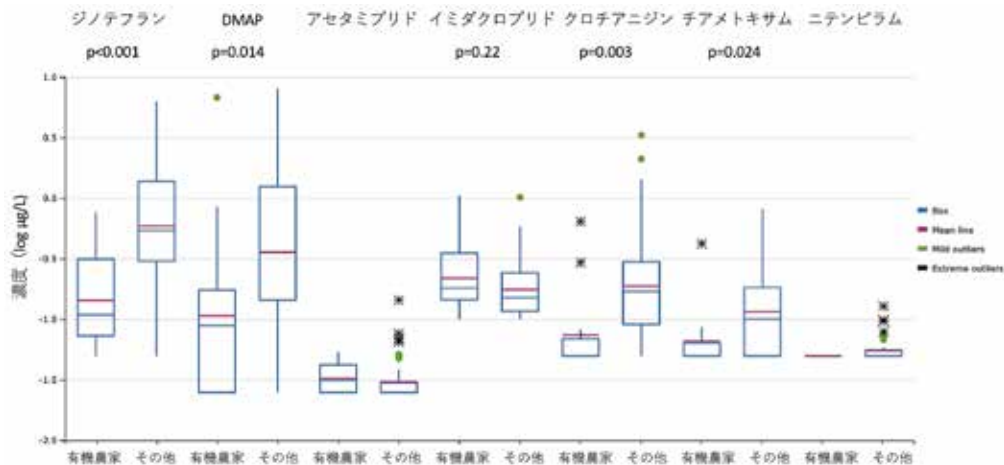


図3 解析対象者における有機栽培農家13例(10歳未満の子も3例を含む)とその他49例(同10例を含む)の尿中各ネオニコチノイドの3日間平均濃度の比較

すると、有機栽培農家13例（10歳以下の子供3例を含む）ではその他49例（同10例を含む）と比べ、ジノテフラン、DMAP、クロチアニジン、チアメトキサムの濃度が有意に低かった（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.014$ 、 $p = 0.003$ 、 $p = 0.024$ 、二標本 t 検定）が、イミダクロプリドの濃度に有意差はなかった（ $p = 0.22$ ）（図3）。

b.5日間の有機農産物摂取の効果

37例の介入後の尿中濃度は、介入前と比べ、ジ

ノテフラン、クロチアニジン、チアメトキサムで有意に低下した（それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、一標本 t 検定）（表7）。10歳以上24例では、ジノテフラン、DMAP、クロチアニジン、チアメトキサムの濃度が有意に低下した（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.041$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、一標本 t 検定）（図4-1）が、10歳未満13例で有意な濃度低下がみられたのはクロチアニジンとチアメトキサムのみだった（それぞれ $p = 0.009$ 、 $p = 0.015$ 、一標本 t 検定）（図4-2）。成人女性16例ではジ

表7 介入群における介入前後の尿中ネオニコチノイド濃度比較

N	全体 37		10才未満 13		10才以上 24		成人女性 16					
	前	後	前	後	前	後	前	後				
>LOQ (%)												
ジノテフラン	97.3	97.3	100	100	95.8	95.8	93.8	93.8				
DMAP	97.3	89.2	100	92.3	95.8	87.5	100.0	81.3				
イミダクロプリド	86.5	73.0	92.3	76.9	83.3	70.8	87.5	62.5				
クロチアニジン	94.6	56.8	92.3	76.9	95.8	45.8	93.8	50.0				
チアメトキサム	70.3	48.6	69.2	61.5	70.8	41.7	75.0	43.8				
アセタミプリド	32.4	29.7	38.5	38.5	29.2	25.0	37.5	31.3				
ニテンピラム	32.4	10.8	38.5	7.7	29.2	12.5	25.0	12.5				
Mean, Max (µg/L)												
ジノテフラン	0.624, 6.35	0.220, 3.40	<0.0001	0.468, 1.55	0.288, 3.40	0.27	0.729, 6.35	0.190, 2.97	<0.001	0.656, 6.35	0.178, 2.97	0.002
DMAP	0.290, 4.63	0.155, 3.18	0.060	0.272, 1.36	0.214, 3.18	0.69	0.300, 4.63	0.131, 2.94	0.041	0.295, 4.62	0.153, 2.94	0.18
イミダクロプリド	0.190, 1.02	0.183, 0.739	0.78	0.200, 0.437	0.196, 0.546	0.93	0.185, 1.02	0.177, 0.739	0.77	0.184, 1.02	0.164, 0.749	0.58
クロチアニジン	0.224, 3.34	0.084, 2.25	<0.0001	0.190, 1.44	0.088, 2.25	0.009	0.246, 3.34	0.082, 2.25	<0.001	0.181, 2.13	0.087, 2.25	0.047
チアメトキサム	0.121, 0.814	0.065, 0.320	<0.0001	0.110, 0.598	0.067, 0.152	0.015	0.127, 0.814	0.065, 0.320	<0.001	0.134, 0.814	0.066, 0.320	0.005
アセタミプリド	0.031, 0.145	0.027, 0.055		0.032, 0.145	0.029, 0.055		0.030, 0.076	0.026, 0.044		0.032, 0.076	0.026, 0.044	
ニテンピラム	0.056, 0.129	0.053, 0.192		0.055, 0.077	0.055, 0.192		0.057, 0.129	0.051, 0.089		0.055, 0.129	0.050, 0.060	
Median, IQR (µg/L)												
ジノテフラン	0.593, 1.23	0.141, 0.453	0.0012	0.446, 0.742	0.166, 0.797	0.60	0.792, 1.63	0.115, 0.435	<0.001	0.577, 1.42	0.105, 0.440	0.178
DMAP	0.325, 0.591	0.125, 0.508	0.054	0.362, 0.484	0.135, 0.889	0.86	0.295, 1.03	0.100, 0.100	0.026	0.300, 1.07	0.117, 0.649	0.153
イミダクロプリド	0.174, 0.165	0.149, 0.204	0.86	0.197, 0.171	0.167, 0.327	0.93	0.169, 0.153	0.148, 0.165	0.78	0.175, 0.147	0.115, 0.162	0.164
クロチアニジン	0.189, 0.264	0.055, 0.044	<0.001	0.166, 0.199	0.061, 0.050	0.054	0.208, 0.326	0.050, 0.022	<0.001	0.152, 0.232	0.050, 0.089	0.087
チアメトキサム	0.101, 0.143	0.050, 0.032	<0.0001	0.085, 0.194	0.056, 0.053	0.021	0.104, 0.144	0.050, 0.013	0.002	0.132, 0.134	0.050, 0.013	0.066
アセタミプリド	<LOQ	<LOQ		<LOQ	<LOQ		<LOQ	<LOQ		<LOQ	<LOQ	
ニテンピラム	<LOQ	<LOQ		<LOQ	<LOQ		<LOQ	<LOQ		<LOQ	<LOQ	

各解析対象者のネオニコチノイドの尿中濃度は、3日分9検体の幾何平均を算出し用いた。定量下限値(LOQ)未満のデータは、LOQの2分の1として計算した。

>LOQ (%): 定量下限以上検出された人の割合; <LOQ: 定量下限以下; a: 一標本 t 検定; b: Wilcoxon 検定

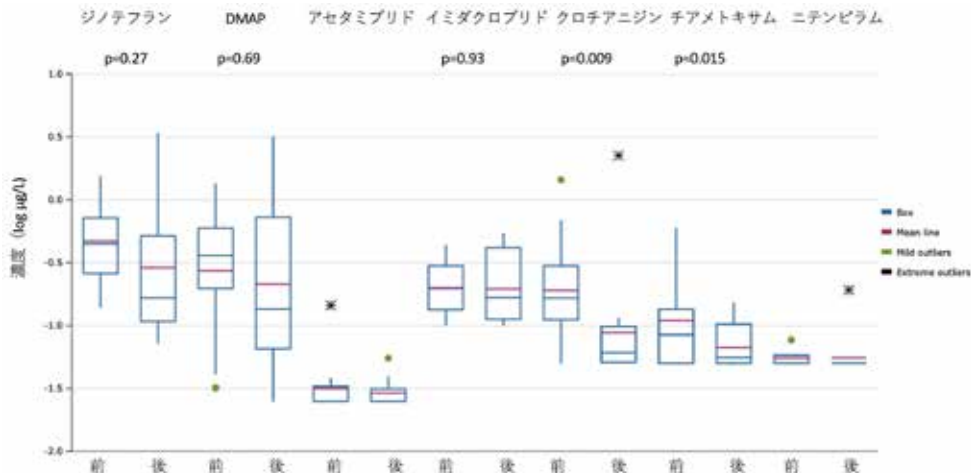


図4-1 10歳未満の子ども13例における有機農産物摂取前3日間と摂取開始3-5日目の尿中ネオニコチノイド濃度の比較（2標本 t 検定）

ノテフラン、クロチアニジン、チアメトキサムが有意に低下した(それぞれ $p=0.002$ 、 $p=0.047$ 、一標本 t 検定)。成人男性は6例と少なかったので解析は行わなかった。チアクロプリドは全検体で定量下限以下だった。

3-5日目で濃度低下がみられ介入19日目に定量下限以下となった。DMAPは2例で介入3日目以後、1例で介入26日目に尿中濃度が増加し、摂取中止後3日目に全例で検出はなかったが、10日目に大幅な増加がみられた。イミダクロプリドは全例で摂取開始後徐々に濃度増加がみられ、一定レベルを保ち、摂取終了による顕著な濃度増加はみられなかった。

c.30日間の有機農産物摂取の効果

一家庭、32歳男性会社員、32歳女性専業主婦、3歳女兒の尿検体から検出下限以上検出されたクロチアニジン、ジノテフラン、DMAP、イミダクロプリドの濃度の経時変化を検討した(表8、図5)。クロチアニジンは介入3日目以後全例でほぼ尿中から消失した。ジノテフランは介入

考察

ネオニコチノイドは、解析対象者において過去の研究(表3)と同様、年齢、性別にかかわらず尿中から普遍的に検出された。使用開始後20年以

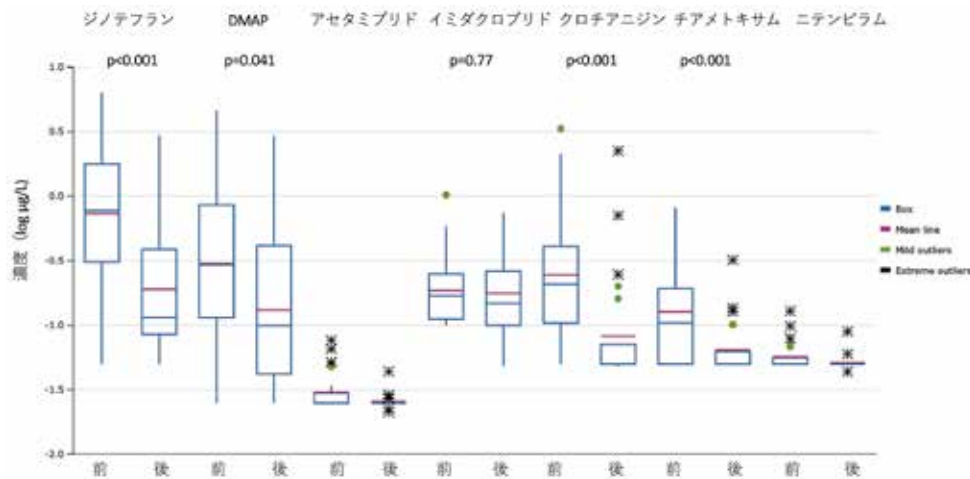


図4-2 10歳以上24例における有機農産物摂取前3日間と摂取開始3-5日目の尿中ネオニコチノイド濃度の比較(2標本 t 検定)

表8 有機農産物を30日間摂取した一家庭3人の尿中ネオニコチノイド濃度の推移

		2018/7/21-23	2018/8/8-10	8/24	8/31	9/7	9/14
		開始前	3-5日目	19日目	26日目	終了3日目	終了10日目
クロチアニジン	3歳女兒	0.153	0.051	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	32歳女性	0.091	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	32歳男性	0.175	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
ジノテフラン	3歳女兒	0.158	0.117	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	32歳女性	0.541	0.072	<LOQ	0.335	0.122	<LOQ
	32歳男性	0.333	0.089	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
DMAP	3歳女兒	0.032	0.079	0.668	<LOQ	0.026	2.762
	32歳女性	0.042	<LOQ	<LOQ	0.496	<LOQ	0.483
	32歳男性	<LOQ	0.052	0.147	0.144	0.030	0.831
イミダクロプリド	3歳女兒	0.122	0.146	0.240	0.253	0.254	0.233
	32歳女性	<LOQ	0.189	0.319	0.239	0.252	0.246
	32歳男性	0.113	0.127	0.244	0.229	0.253	0.235

<LOQ: 定量下限以下; アセタミプリド、チアメトキサム、ニテンピラム、チアクロプリドはすべて<LOQ.

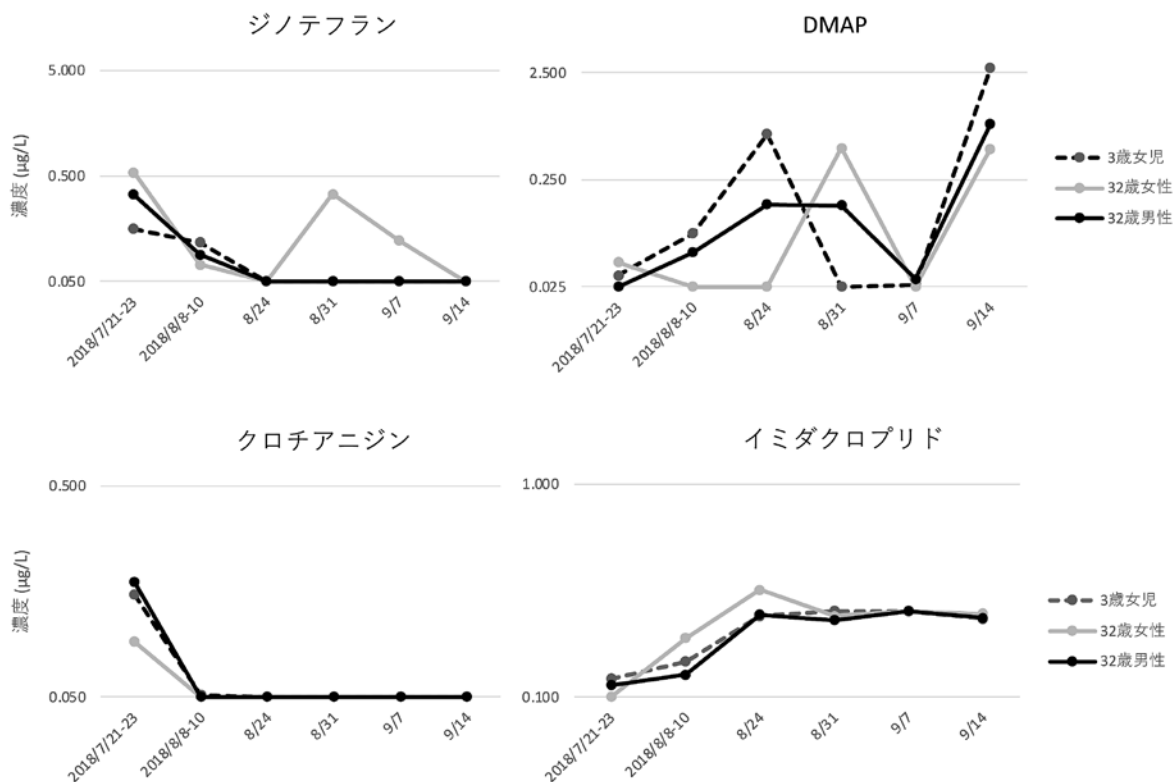


図5 有機農産物を30日間(8/6-9/4)摂取した一家庭3人の尿中ネオニコチノイド濃度の経時変化(アセタミプリド、チアメトキサム、ニテンピラム、チアクロプリドは全検体不検出)

上を経て、すでに環境だけでなくヒトが広範に常時ネオニコチノイドに汚染されていることが再確認された。

ジノテフラン、クロチアニジン、チアメトキサムについては、有機農産物を主に食べている有機栽培農家で平均尿中濃度が低く、介入群においても、特に10歳以上では速やかな低下がみられたことから、ネオニコチノイドが使用されていないか残留が少ない食品を摂取することで、体内から比較的容易に排泄されることが示された。ジノテフラン、クロチアニジン、チアメトキサムが、ネオニコチノイドの中では比較的水溶性が高いことが関係している可能性がある¹⁾。しかし、10歳未満の低年齢層では高年齢層と比べ、介入後も有意な平均濃度低下はみられなかった。理由として、食品の嗜好たとえば牛乳や果汁などの飲料、菓子果物類の摂取が多かった可能性がある。低年齢層のネオニコチノイド曝露の軽減には、今回提供された以外の食品の有機農産物化が有用である可能性

がある。また、30日間摂取の一家庭でみられたように、クロチアニジンの尿中検出は3日で不検出となったが、ジノテフランは約2週間を要した。解析対象者において、ジノテフランは尿中濃度および検出率が今回測定したネオニコチノイドの中で最も高く、年間出荷量の多さ、食品残留検出頻度の高さ、水道水汚染を背景として(表1)ヒトの組織内に相当量が滞留していることを反映している可能性がある。長期間の連続曝露により全身のタンパク質と結合して保持されたものが組織から血液中を経て尿中に排泄されるには、摂取の大幅な低減による血中濃度の低下を維持することが必要不可欠である。今後表層水だけでなく地下水の汚染が進むと、人体からの排泄がさらに困難になる事態も予想される。

DMAPについては、解析対象者で、既報(表2)と同じく原体のアセタミプリドより高頻度高濃度で尿中から検出された。有機栽培農家および10歳以上の介入群では有意に濃度が低かった。しかし

30日間摂取の一家庭で、開始後むしろ一時的に排泄が増加し、その後低下するという現象がみられた。提供された有機農産物以外の食品摂取の影響は排除できないが、慢性アセタミプリド中毒において発症直後の尿中 DMAP 排泄は少なく、数日たってから排泄が増加する現象が見られていて^{18,19)}、アセタミプリドおよび DMAP の摂取が大幅に減って、ようやく体外に排泄される可能性もある。より厳密なデザインでの追試が望まれる。

イミダクロプリドについては、解析対象者の中で有機栽培農家とその他で尿中濃度に差はなく、介入群における尿中濃度の低下は観察されたが有意ではなく、既報の単回投与時の排泄半減期35時間と比べ遅かった²⁵⁾。有機農産物にイミダクロプリドが残留していた可能性は排除できないが、有機農産物以外の食品または水の摂取、周辺の慣行栽培農業による環境汚染なども原因として疑われる。過去の研究で、アセタミプリド、チアメトキサム、イミダクロプリド、ジノテフランの慢性曝露が腎臓の尿細管機能に影響を与える可能性が示されている^{23,66)}。全般的なネオニコチノイドの摂取低減により尿細管機能が改善し、イミダクロプリドの排泄が促進された可能性もある。30日間有機農産物を摂取した一家庭の結果はこの仮説を支持する。さらなる研究が必要である。

本研究の限界は対象者数が少ないこと、提供された有機農産物中の残留ネオニコチノイド濃度が計測されていないことで、導き出された結論は暫定的なものだが、今、農業でネオニコチノイドおよびその類似物質を使わない農産物の供給を増やすことは、生産地における生態系と生産者の曝露を減らすだけでなく、消費者の曝露と体内濃度を減らすにも有効であると考えられる。本総説の示した事実が、生産者および流通機構、消費者の行動変化を促すきっかけとなれば幸いである。

まとめ

1. ネオニコチノイドは従来使用されてきた7種類に加え、ネオニコチノイドに分類されていないが同様の物理化学的特徴と作用機序をも

つ4種類が日本で農薬登録され出荷量が徐々に増加している。

2. ネオニコチノイドは農産物にしばしば残留し、水道水からも検出され、ヒトの尿から頻繁に検出される。
3. ヒトの尿中ネオニコチノイド濃度は血中濃度および脳脊髄液中濃度と相関する。
4. ネオニコチノイドはヒトに安全ではない。
5. ネオニコチノイドの生態系への悪影響は学問的に確立されている。
6. 現行の OECD の農薬評価法 (MPD) は、ネオニコチノイドの上市前に作られたもので、その特異な毒性を予測するには不十分な内容である。
7. 有機栽培農家ではその他の住民と比べて尿中ネオニコチノイド濃度が低い。
8. 有機農産物のコメ、野菜、ジャガイモ、豚肉、味噌、麴を毎日摂取することにより尿中ネオニコチノイド濃度が低下したが、物質により低下速度に差があった。
9. 小児の尿中ネオニコチノイド濃度低下には、今回の介入研究で対象者が摂取したコメ、野菜、ジャガイモ、豚肉、味噌、麴以外の食品および飲料など、より多くの食品の有機農産物化が必要と考えられる。
10. 栽培にネオニコチノイドを使用しない農産物の供給が増えることは、生態系の保護、生産者の曝露低減、一般人の健康増進に必要と考えられ、農家を支援する国の枠組みの推進が望まれる。

利益相反

なし

引用文献

- 1) 平久美子. ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響—その1:物質としての特徴, ヒトにおける知見—. 臨床環境 21: 24-34, 2012
- 2) 平久美子. ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響—その2:薬理学的特徴, 使用状況, 規制, 考察—. 臨床環境 21,35-45, 2012

- 3) 食品安全委員会：農薬評価書アセタミプリド，2014
- 4) 食品安全委員会：農薬評価書クロチアニジン，2014
- 5) 食品安全委員会：農薬評価書チアメトキサム，2015
- 6) 食品安全委員会：農薬評価書イミダクリプリド，2016
- 7) 食品安全委員会：農薬評価書ニテンピラム，2016
- 8) 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書ジノテフラン，2017
- 9) 食品安全委員会：農薬評価書トリフルメゾピリム，2017
- 10) 食品安全委員会：農薬評価書チアクロプリド，2018
- 11) 食品安全委員会：農薬評価書フルピリミン，2018
- 12) 食品安全委員会：農薬評価書スルホキサフロル，2021
- 13) 食品安全委員会：農薬評価書フルピラジフロン，2022
- 14) 国立研究開発法人国立環境研究所. 化学物質データベース Webkis-Plus. <https://www.nies.go.jp/kisplus/> (2022.11.20)
- 15) 平久美子, 小森万希子, 他. 防蟻工事におけるネオニコチノイド系殺虫剤使用と健康障害. 臨床環境 30:37-47, 2021
- 16) 厚生労働省. 平成 15, 16, 17-20, 21-22, 23-24, 25, 26, 27, 28, 29, 令和 1, 2 年度食品中の残留農薬等 1 日摂取量調査結果について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/zanryu/index.html (2022.11.20)
- 17) Kamata M, Matsui Y, et al. National trends in pesticides in drinking water and water sources in Japan. *Sci Total Environ.* 2020 Nov 20;744:140930. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140930.
- 18) Nimako C, Ichise T, et al. Assessment of ameliorative effects of organic dietary interventions on neonicotinoid exposure rates in a Japanese population. *Environ Int.* 162:107169, 2022. doi: 10.1016/j.envint.2022.107169.
- 19) Taira K, Aoyama Y, et al. [Detection of chloropyridinyl neonicotinoid insecticide metabolite 6-chloronicotinic acid in the urine: six cases with subacute nicotinic symptoms: *Chudoku Kenkyu* 24:222-30, 2011
- 20) Taira K, Fujioka K, et al. Qualitative profiling and quantification of neonicotinoid metabolites in human urine by liquid chromatography coupled with mass spectrometry: *PLoS One* 8:e80332, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0080332.
- 21) Nomura H, Ueyama J, et al. Quantitation of neonicotinoid metabolites in human urine using GC-MS: *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 941:109-15, 2013. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.10.012.
- 22) Ueyama J, Nomura H, et al. Biological monitoring method for urinary neonicotinoid insecticides using LC-MS/MS and its application to Japanese adults: *J Occup Health* 56:461-8, 2014. doi: 10.1539/joh.14-0077-OA.
- 23) Marfo JT, Fujioka K, et al. Relationship between Urinary N-Desmethyl-Acetamiprid and Typical Symptoms including Neurological Findings: A Prevalence Case-Control Study: *PLoS ONE* 10: e0142172, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0142172.
- 24) Ueyama J, Harada KH, et al. Temporal Levels of Urinary Neonicotinoid and Dialkylphosphate Concentrations in Japanese Women Between 1994 and 2011: *Environ Sci Technol* 49:14522-8, 2015. doi: 10.1021/acs.est.5b03062.
- 25) Harada KH, Tanaka K, et al. Biological Monitoring of Human Exposure to Neonicotinoids Using Urine Samples, and Neonicotinoid Excretion Kinetics: *PLoS One* 11:e0146335, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0146335.
- 26) Osaka A, Ueyama J, et al. Exposure characterization of three major insecticide lines in urine of young children in Japan-neonicotinoids, organophosphates, and pyrethroids: *Environ Res* 47:89-96., 2016. doi: 10.1016/j.envres.2016.01.028.
- 27) Ikenaka Y, Miyabara Y, et al. Exposures of children to neonicotinoids in pine wilt disease control areas: *Environ Toxicol Chem* 38:71-79, 2019. doi: 10.1002/etc.4316.
- 28) Ichikawa G, Kuribayashi R, et al. LC-ESI/MS/MS analysis of neonicotinoids in urine of very low birth weight infants at birth. *PLoS ONE* 14: e0219208, 2019.
- 29) Ueyama J, Aoi A, et al. Biomonitoring method for neonicotinoid insecticides in urine of non-toilet-trained children using LC-MS/MS: *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 37:304-315, 2020. doi: 10.1080/19440049.2019.1696020.
- 30) Oya N, Ito Y, et al. Cumulative exposure assessment of neonicotinoids and an investigation into their intake-related factors in young children in Japan: *Sci Total Environ* 750:141630, 2021. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141630.
- 31) Anai A, Hisada A, et al. Urinary neonicotinoids level among pregnant women in Japan: *Int J Hyg Environ Health* 236:113797, 2021. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113797.
- 32) Brunet JL, Maresca M, et al. Human intestinal absorption of imidacloprid with Caco-2 cells as enterocyte model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 194:1-9, 2004. doi: 10.1016/j.taap.2003.08.018.

- 33) Brunet JL, Maresca M, et al. Intestinal absorption of the acetamiprid neonicotinoid by Caco-2 cells: transepithelial transport, cellular uptake and efflux. *J Environ Sci Health B*. 43:261-70, 2008. doi: 10.1080/03601230701771446.
- 34) Nimako C, Ikenaka Y, et al. Simultaneous quantification of imidacloprid and its metabolites in tissues of mice upon chronic low-dose administration of imidacloprid. *J Chromatogr A*. 1652:462350, 2021. doi: 10.1016/j.chroma.2021.462350.
- 35) Laubscher B, Diezi M, et al. Multiple neonicotinoids in children's cerebro-spinal fluid, plasma, and urine. *Environ Health*. 21:10, 2022. doi: 10.1186/s12940-021-00821-z.
- 36) Ohno S, Ikenaka Y, et al. Quantitative elucidation of maternal-to-fetal transfer of neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in mice. *Toxicol Lett*. 322:32-38, 2020. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.01.003.
- 37) Yanai S, Hirano T, et al. Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *J Vet Med Sci*. 79:1196-1203, 2017. doi: 10.1292/jvms.17-0154.
- 38) Ford KA, Casida JE. Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. *Chem Res Toxicol*. 19:944-51, 2006. doi: 10.1021/tx0600696.
- 39) Ford KA, Casida JE. Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *Chem Res Toxicol*. 19:1549-56, 2006. doi: 10.1021/tx0601859.
- 40) Shi X, Dick RA, et al. Enzymes and inhibitors in neonicotinoid insecticide metabolism. *J Agric Food Chem*. 57:4861-6, 2009. doi: 10.1021/jf900250f.
- 41) Ding F, Peng W. Biological assessment of neonicotinoids imidacloprid and its major metabolites for potentially human health using globular proteins as a model. *J Photochem Photobiol B*. 147:24-36, 2015. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.03.010. Epub 2015 Mar 23.
- 42) Rapini R, Cincinelli A, et al. Acetamiprid multidetection by disposable electrochemical DNA aptasensor. *Talanta*. 161:15-21, 2016. doi: 10.1016/j.talanta.2016.08.026.
- 43) Loser D, Hinojosa MG, et al. Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons. *Arch Toxicol*. 95:2081-2107, 2021. doi: 10.1007/s00204-021-03031-1.
- 44) Ihara M, Buckingham SD, et al. Modes of Action, Resistance and Toxicity of Insecticides Targeting Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Curr Med Chem*. 24:2925-2934, 2017. doi: 10.2174/0929867324666170206142019.
- 45) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition, Kindle Edition. McGraw Hill, LLC., New York, U.S.A. 2017, pp12019-41
- 46) Ford KA, Casida JE. Comparative metabolism and pharmacokinetics of seven neonicotinoid insecticides in spinach. *J Agric Food Chem*. 56:10168-75. doi: 10.1021/jf8020909, 2008.
- 47) Tomizawa M, Casida JE. Imidacloprid, thiacloprid, and their imine derivatives up-regulate the alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor in M10 cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 169(1):114-20, 2000. doi: 10.1006/taap.2000.9057.
- 48) United States Environmental Protection Agency. ECOTOX database. <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>.
- 49) Sánchez-Bayo F, Tennekes HA. Time-Cumulative Toxicity of Neonicotinoids: Experimental Evidence and Implications for Environmental Risk Assessments. *Int J Environ Res Public Health*. 17:1629, 2020. doi: 10.3390/ijerph17051629.
- 50) Pisa L, Goulson D, et al. An update of the Worldwide Integrated Assessment (WIA) on systemic insecticides. Part 2: impacts on organisms and ecosystems. *Environ Sci Pollut Res Int*. 28:11749-11797, 2021. doi: 10.1007/s11356-017-0341-3.
- 51) Stokstad E. European Union expands ban of three neonicotinoid pesticides. *Science*. 2018: 360. doi: 10.1126/science.aau0152
- 52) European Food Safety Authority (EFSA) et al. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance thiacloprid. *EFSA Journal* 17: 5595, 2021. doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5595
- 53) United States Environmental Protection Agency (USEPA). Proposed Interim Registration Review Decision for Neonicotinoids. Available from: <https://www.epa.gov/pollinator-protection/proposed-interim-registration-review-decision-neonicotinoids> (2022.11.20)
- 54) Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA). Neonicotinoids chemical review - in progress. Available from: <https://apvma.gov.au/node/57031> (2022.11.20)
- 55) Takeshita KM, Hayashi TI, et al. Evaluation of inter-regional consistency in associations between

- neonicotinoid insecticides and functions of benthic invertebrate communities in rivers in urban rice-paddy areas. *Sci Total Environ.* 743:140627, 2020. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140627.
- 56) Nakanishi K, Yokomizo H, et al. Were the sharp declines of dragonfly populations in the 1990s in Japan caused by fipronil and imidacloprid? An analysis of Hill's causality for the case of *Sympetrum frequens*. *Environ Sci Pollut Res Int.* 25:35352-35364, 2018. doi: 10.1007/s11356-018-3440-x.
- 57) Yamamuro M, Komuro T, et al. Neonicotinoids disrupt aquatic food webs and decrease fishery yields. *Science.* 366:620-623, 2019. doi: 10.1126/science.aax3442.
- 58) Nakanishi K, Uéda T, et al. Effects of systemic insecticides on the population dynamics of the dragonfly *Sympetrum frequens* in Japan: Statistical analyses using field census data from 2009 to 2016. *Sci Total Environ.* 703:134499, 2020.. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134499.
- 59) Tazunoki Y, Tokuda M, et al. Comprehensive analyses of agrochemicals affecting aquatic ecosystems: A case study of Odonata communities and macrophytes in Saga Plain, northern Kyushu, Japan. *Environ Pollut.* 292:118334, 2022. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118334.
- 60) Di Prisco G, Iannaccone M, et al. The neonicotinoid insecticide Clothianidin adversely affects immune signaling in a human cell line. *Sci Rep.* 7:13446, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-13171-z.
- 61) Corradi J, Bouzat C. Understanding the Bases of Function and Modulation of $\alpha 7$ Nicotinic Receptors: Implications for Drug Discovery. *Mol Pharmacol.* 2016 Sep;90(3):288-99. doi: 10.1124/mol.116.104240.
- 62) Borroni, V.; Barrantes, F.J. Homomeric and Heteromeric $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Some Central Nervous System Diseases. *Membranes* 2021, 11, 664. <https://doi.org/10.3390/membranes11090664>
- 63) Loser D, Grillberger K, et al. Acute effects of the imidacloprid metabolite desnitro-imidacloprid on human nACh receptors relevant for neuronal signaling. *Arch Toxicol* 95:3695-3716, 2021. doi: 10.1007/s00204-021-03168-z.
- 64) Wang A, Wan Y, et al. Neonicotinoid insecticide metabolites in seminal plasma: Associations with semen quality. *Sci Total Environ* 811:151407, 2022. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151407.
- 65) Vinod KV, Srikant S, et al. A fatal case of thiacloprid poisoning. *Am J Emerg Med.* 33:310, 2015 doi: 10.1016/j.ajem.2014.08.013.
- 66) Taira K, Kawakami T, et al. Urinary concentrations of neonicotinoid insecticides were related to renal tubular dysfunction and neuropsychological complaints in Dry-zone of Sri Lanka. *Sci Rep.* 11:22484, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-01732-2.
- 67) Yue M, Liu Q, et al. Urinary neonicotinoid concentrations and pubertal development in Chinese adolescents: A cross-sectional study. *Environ Int.* 163:107186, 2022. doi: 10.1016/j.envint.2022.107186.
- 68) Pan C, Yu J, et al. Prenatal neonicotinoid insecticides Exposure, oxidative Stress, and birth outcomes. *Environ Int.* 163:107180, 2022. doi: 10.1016/j.envint.2022.107180.
- 69) Vuong AM, Zhang C, et al. Associations of neonicotinoids with insulin and glucose homeostasis parameters in US adults: NHANES 2015-2016. *Chemosphere.* 286(Pt 1):131642, 2022. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131642.
- 70) Godbole AM, Moonie S, et al. Exploratory analysis of the associations between neonicotinoids and measures of adiposity among US adults: NHANES 2015-2016. *Chemosphere.* 300:134450, 2022. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.134450.
- 71) Mendy A, Pinney SM. Exposure to neonicotinoids and serum testosterone in men, women, and children. *Environ Toxicol.* 37:1521-1528, 2022. doi: 10.1002/tox.23503.
- 72) Yang C, Liang J. Associations between neonicotinoids metabolites and hematologic parameters among US adults in NHANES 2015-2016. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022. doi: 10.1007/s11356-022-23997-4.
- 73) Zhang H, Zhang R, et al. Exposure to neonicotinoid insecticides and their characteristic metabolites: Association with human liver cancer. *Environ Res* 208:112703, 2022. doi: 10.1016/j.envres.2022.112703.
- 74) Caron-Beaudoin É, Viau R, et al. Effects of Neonicotinoid Pesticides on Promoter-Specific Aromatase (CYP19) Expression in Hs578t Breast Cancer Cells and the Role of the VEGF Pathway. *Environ Health Perspect.* 126:047014, 2018. doi: 10.1289/EHP2698.
- 75) Sano K, Isobe T, et al. In utero and Lactational Exposure to Acetamiprid Induces Abnormalities in Socio-Sexual and Anxiety-Related Behaviors of Male Mice. *Front Neurosci* 10:228, 2016.
- 76) Kagawa N, Nagao T. Neurodevelopmental toxicity in

- the mouse neocortex following prenatal exposure to acetamiprid. *J Appl Toxicol.* 38:1521 - 1528, 2018. doi:10.1002/jat.3692
- 77) Nakayama A, Yoshida, et al. The neonicotinoids acetamiprid and imidacloprid impair neurogenesis and alter the microglial profile in the hippocampal dentate gyrus of mouse neonates. *J Appl Toxicol.* 39:877 - 887, 2019. doi:10.1002/jat.377
- 78) Hirano T, Yanai S, et al. NOAEL-dose of a neonicotinoid pesticide, clothianidin, acutely induce anxiety-related behavior with human-audible vocalizations in male mice in a novel environment. *Toxicology Letters* 282:57-63, 2018.
- 79) Maeda M, Kitauchi S, et al. Fetal and lactational exposure of the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid pesticide clothianidin inhibits neurogenesis and induces different behavioral abnormalities at the developmental stages in male mice. *The Journal of Veterinary Medical Science* 83:542-548, 2021. doi: 10.1292/jvms.20-0721.
- 80) Burke AP, Niibori Y, et al. Mammalian Susceptibility to a Neonicotinoid Insecticide after Fetal and Early Postnatal Exposure. *Sci Rep.* 8:16639, 2018. doi:10.1038/s41598-018-35129-5
- 81) Yoneda N, Takada T, et al. Peripubertal exposure to the neonicotinoid pesticide dinotefuran affects dopaminergic neurons and causes hyperactivity in male mice. *J Vet Med Sci.* 80:634-637, 2018. doi: 10.1292/jvms.18-0014.
- 82) 遠山, 黒田, 他. 農薬の安全性とリスク評価—“見過ごさず, 見落とさず, 見誤らない” ために. *科学.* 92: 256-273, 2022
- 83) Gurr GM, Lu Z, et al. Multi-country evidence that crop diversification promotes ecological intensification of agriculture. *Nat Plants.* 22:16014, 2016. doi: 10.1038/nplants.2016.14.
- 84) 農林水産省. 有機農業関連情報トップページ. 有機農産物とは; 特別栽培農産物とは. <https://www.maff.go.jp/j/seisan/kankyo/youki/> (2022.11.20)
- 85) 農林水産省. 有機農産物等の格付実績および有機ほ場の面積 (令和元年8月末時点) https://www.maff.go.jp/j/jas/jas_kikaku/youki_old_jigyosya_jisseki_hojyo.html (2022.11.20)
- 86) 農林水産省. みどりの食料システム戦略トップページ. <https://www.maff.go.jp/j/kanbo/kankyo/seisaku/midori/> (2022.11.20)
- 87) Bonmatin JM, Mitchell EAD, et al. Residues of neonicotinoids in soil, water and people's hair: A case study from three agricultural regions of the Philippines. *Sci Total Environ.* 757:143822, 2021. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143822.