

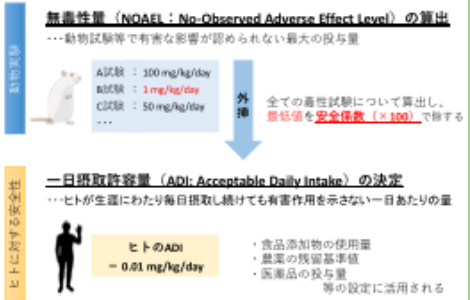
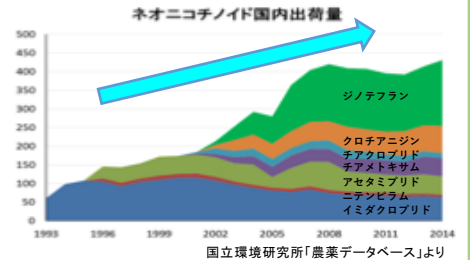
環境化学物質のBM-ARA（生物学的モニタリングに基づく適応的リスク評価）に関する研究

研究期間：2012～2019年

研究背景・目的

近年、WHO、米国科学アカデミー、米國小児科学会等、自閉症や学習障害などの発達障害と農薬曝露との因果関係を示唆する報告が集積されつつあり、環境化学物質の安全性に関する詳細な研究が求められている。1990年代より使用され始めたネオニコチノイド系農薬（NNs）はニコチン類似構造を持ち、昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体に対する選択的アゴニスト作用を示す。人獣に対する毒性は従来の農薬よりも低いとされるが、哺乳類の神経細胞に対しても感受性のあることが判明し、加えて、哺乳類や鳥類などの脊椎動物に対しても有害事象の発現することを、我々は世界に先駆けて報告している。

化学物質には、その安全性を担保するための「一日摂取許容量（ADI）」が設定されている。これはヒトが生涯摂取しても有害作用を示さない一日当りの量で、動物実験での「無毒性量（NOAEL）」の最低値から算出されているが、主として雄成獣を用いた現行の毒性試験では、高次脳機能や年齢・性差等は考慮されていない。本研究はBM-ARAにより、本来毒性を示さないと考えられた高等脊椎動物に起きる現象のAOP（有害性転帰経路: Adverse Outcome Pathway）の解明に大きく寄与する。

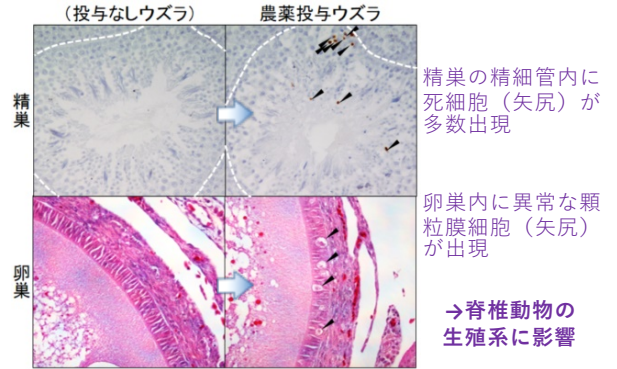


実験概要

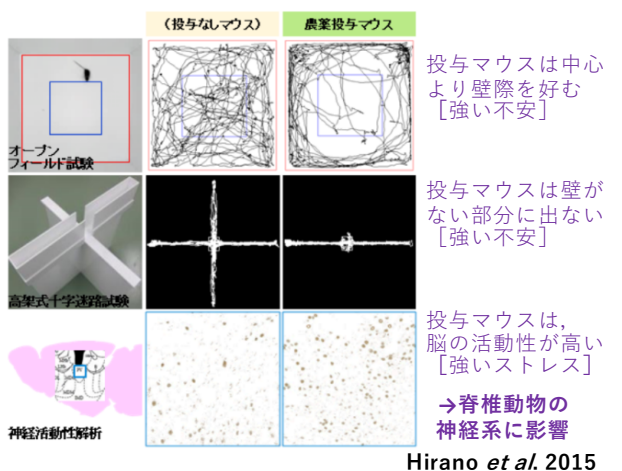
哺乳類のモデル動物としてマウスおよびラット、鳥類としてはウズラを用い、NOAEL以下のNNsを多様な条件で投与する。動物の行動に対する影響を解析すると共に、神経系、生殖系、免疫系等への影響を組織学的、分子生物学的に解析する。

結果と考察

NNsであるクロチアニジンを投与したウズラの生殖線には、生殖細胞や支持細胞の減少、産卵率の低下が認められるなど、脊椎動物においても影響が出ることを解明した（Tokumoto *et al.* 2013, Hoshi *et al.* 2014）。哺乳類であるマウスの精巣においても精細管やステロイド産生細胞に、クロチアニジンが影響することを明らかにした（Hirano *et al.* 2015, Yanai *et al.* 2017）。

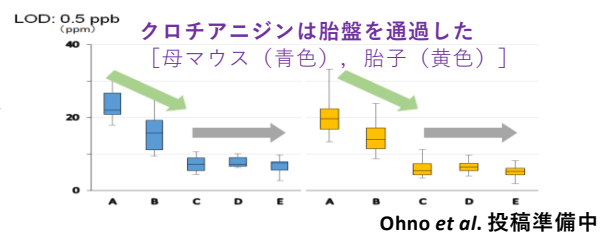


マウスにおいてNOAEL以下のNNsで行動異常が認められたことが明らかとなった。その際、脳内での神経活動の変化とストレスホルモンの上昇を認めている。加えて、行動試験においてヒト可聴閾での異常啼鳴を発見し、化学物質の安全性評価に対する有用性を示した（Hirano *et al.* 2018）。他のNNsであるジノテフランにおいても、発達期曝露による行動変化と、セロトニンやドーパミン陽性の神経細胞数の変化を明らかにした（Yoneda *et al.* 2018, Takada *et al.* 2018）。



妊娠マウスの解析から、クロチアニジンおよび複数の代謝産物が、胎盤を通過することを明らかにした。これは、母親が摂取したNNsが、発達中の胎児に影響する危険性を示している（Ohno *et al.* 投稿準備中）。

化学物質の毒性試験に際しては、主として雄成獣が用いられているが、クロチアニジンの影響には雌雄差が認められ、とくに性周期との関連が検出された。加えて、老年動物においては成獣とは反応が異なる点等から、従来の毒性試験では不十分であることを明らかにしている。さらに、免疫系や腸内環境への影響についても所見を得ている。これらについては、その詳細な機序を解明中である（学会発表済）。



以上のように、我々はNNsによる生体への影響を多角的に評価すると共にBM-ARAコンセプトの有効性を検証し、AOPの解明とともにNOAELやADIの再検討が化学物質の安全利用において喫緊の課題であることを強く提唱する。

発表論文

1. Hirano T, Yanai S, Takada T, Yoneda N, Omotehara T, Kubota N, Mimani K, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N. NOAEL-dose of a neonicotinoid pesticide, clothianidin, acutely induce anxiety-related behavior with human-audible vocalizations in male mice in a novel environment. *Toxicol Lett*, 282: 57-63, 2018.
2. Takada T, Yoneda N, Hirano T, Yanai S, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Tabuchi Y, Hoshi N. Verification of the causal relationship between subchronic exposures to dinotefuran and depression-related phenotype in juvenile mice. *JVMS*, 80: 720-724, 2018.
3. Yoneda Naoki, Takada Tadashi, Hirano T, Yanai S, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N. Peripubertal exposure to the neonicotinoid pesticide dinotefuran affects dopaminergic neurons and causes hyperactivity in male mice. *JVMS*, 80: 634-637, 2018.
4. Yanai S, Hirano T, Omotehara T, Takada T, Yoneda N, Kubota N, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N. Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *JVMS*, 79: 1196-1203, 2018.
5. Hirano T, Yanai S, Omotehara T, Hashimoto R, Umemura Y, Kubota N, Minami K, Nagahara D, Matsuo E, Aihara Y, Furuyashiki T, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. *JVMS*, 77: 1207-1215, 2015.
6. Hoshi N, Hirano T, Omotehara T, Tokumoto J, Umemura Y, Mantani Y, Tanida T, Warita K, Tabuchi Y, Yokoyama T, Kitagawa H. Insight into the mechanism of reproductive dysfunction caused by neo-nicotinoid pesticides. *Biol Pharm Bull*, 37: 1439-1443, 2014.
7. Hirano T, Kobayashi Y, Omotehara T, Tatsumi A, Hashimoto R, Umemura Y, Nagahara D, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N. Unpredictable chronic stress-induced reproductive suppression associated with the decrease of kisspeptin immunoreactivity in male mice. *JVMS*: 76, 1201-1208, 2014.
8. Tokumoto J, Danjo M, Kobayashi Y, Kinoshita K, Omotehara T, Tatsumi A, Hashiguchi M, Sekijima T, Kamisoyama H, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N. Effects of exposure to clothianidin on the reproductive system of male quails. *JVMS*: 75, 755-760, 2013.

他

学会発表

1. 星信彦 (2017) : ネオニコチノイド系農薬の鳥類・哺乳類における標的部位とその作用機序の探索, 第64回生態学会シンポジウム「ネオニコチノイド系農薬研究の最前線」, 2017年3月14日~18日 (早稲田大学)
2. 星信彦: 環境と生命. ~環境汚染問題, 今, 何が一番問題か?~ 環境ホルモン学会第20回研究発表会シンポジウム, 2017年12月11-12日 (神戸大学六甲ホール)
3. 星信彦 : 鳥類・哺乳類におけるネオニコチノイド系農薬の標的とその作用メカニズム, 第30回講演会「ネオニコチノイド系農薬をめぐって」 [特別講演], 2016年6月17日 (東京大学山上会館)
4. 久保静花, 宮田結佳, 大成果乃子, 大野周嗣, 高田 匡, 平野哲史, 横山 俊史, 星信彦 : 無毒性量のネオニコチノイド系農薬曝露による行動影響の性差, 環境ホルモン学会第21回研究発表会, 東洋大学 (東京都文京区), 2018年12月.
5. 大成果乃子, 大野周嗣, 久保静花, 中西玲稀, 荒井真也, 横山 俊史, 星信彦 : ラットにおけるネオニコチノイド系農薬の亜急性曝露による免疫毒性の検証, 環境ホルモン学会第21回研究発表会, 東洋大学 (東京都文京区), 2018年12月.
6. 大野周嗣, 大成果乃子, 久保静花, 坂田奈々美, 平野哲史, 万谷洋平, 横山 俊史, 星信彦 : 母子間移行における浸透性農薬およびその代謝産物の定量的な解明, 環境ホルモン学会第21回研究発表会, 東洋大学 (東京都文京区), 2018年12月.
7. 宮田結佳, 大成果乃子, 大野周嗣, 久保静花, 杉田暁佑, 高田 匡, 前田瑞稀, 中西玲稀, 平野哲史, 横山 俊史, 星信彦 : ネオニコチノイド系農薬が老年動物に及ぼす影響, 環境ホルモン学会第21回研究発表会, 東洋大学 (東京都文京区), 2018年12月.
8. 杉田暁佑, 高田 匡, 万谷洋平, 横山 俊史, 石塚真弓, 池中良徳, 星信彦 : 兵庫県における野生哺乳動物のネオニコチノイド系農薬への曝露実態調査, 環境ホルモン学会第21回研究発表会, 東洋大学 (東京都文京区), 2018年12月.

他

共同研究先

富山大学 研究推進機構, 北海道大学 獣医学部, 帯広畜産大学 獣医学部, 新潟大学環境共生科学