

農薬企業が再評価の申請に必要な書類

1. 登録に必要な毒性試験 GLP準拠OECDガイドラインに沿った試験

GLP準拠OECDガイドラインに沿った試験を、GLP適合試験施設で行った結果は、海外で共通する試験結果を提供し、農薬の安全基準を決めるために使用される。

→ 問題点: 多種類の試験を実施しているが、試験方法は旧式で新しい毒性試験は含まれていない。さらに試験結果は知的財産保護のためとして、ごく一部しか公開されていない。

2. 公表文献の報告書

最新の科学情報を取り入れるために重要な情報源。

農水省が決めた「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」

(<https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/attach/pdf/36-16.pdf>)に沿って収集、選択、評価が実施される。

食品安全委員会は人への毒性についてのリスク評価機関のため、限定した資料を使用するガイドラインを出しており、原則は経口投与による研究。(残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて:
https://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/index.data/nouyaku_bunken_R30913.pdf)

→ ガイドラインでは、農薬企業が公表文献の収集、選択、評価を行うとしている。
利益相反のある農薬企業が公平な文献の選択、評価を行えるのだろうか？

5

農薬評価の優先度 農薬原体580種 農薬製剤は約4000種

農薬の再評価制度

~農薬の再評価に係る優先度の基準

農薬の再評価に係る優先度は、我が国で多く使われているもの、許容一日摂取量等が低いものが高い。2021年度より、優先度Aのものから順次実施。

優先度	基準
優先度A (126成分)	我が国で多く使われているもの
優先度B (57成分)	使用量は少ないが許容一日摂取量等が低いもの
優先度C1 (157成分)	その他の農薬
優先度C2 (69成分)	2006年以降に評価・登録され、登録が比較的新しいもの
優先度D (171成分)	生物農薬及び植物検疫用途農薬 等

2021年度から開始し、国内での使用量が多い農薬から順次実施
(初年度：グリホサート、ネオニコチノイド系農薬など14有効成分が対象)

14/23

食品安全委員会

<https://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrieveId=kai2021028ik1&field=010>
ネオニコチン系アクリロリド、ニテンピラムは使用量が少ないため、再評価が予定されていない

6

再評価予定の農薬

<https://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrieveId=kai2021028ik1&field=010>

農薬の再評価制度

-告知されている具体的な農薬名

3年度分の資料提出期限が官報にて告知済み。関係府省庁において体制の整備等を行い準備。

資料提出年度	農薬の有効成分名
令和3年度 (2021年度) 14成分	アセタミプリド、イソシアニル、イミダクロプリド、グリホサート(アンモニウム塩)、グリホサート(イソプロピルアミン塩)、グリホサート(カリウム塩)、グリホサート(ナトリウム塩)、クロチアニジン、1,3-ジクロロプロベン(別名D-D)、シノテフラン、チアメトキサム、チオベンカルブ(別名ベンチオカーブ)、チフルザミド、ブタクロール
令和4年度 (2022年度) 13成分	エスプロカルブ、エチプロール、キノクラミン(別名ACN)、チアジニル、フィプロニル、フェリムゾン、フェンメチファム、フサライド、プレチクロール、プロスルホカルブ、プロバモカルブ塩酸塩、ベントキサゾン、モリネート
令和5年度 (2023年度) 19成分	アラクロール、イソプロチオラン、MCPBエチル(別名MCPB)、カルボスルファン、クロルピクリン、シアナジン、シハロホップチル、トルクロホスメチル、フェントラザミド、プロピネブ、プロマシル、プロモブチド、ベンゾピシロン、ベンフラカルブ、ホセチル、メタミトロン、メチダチオン(別名DMTP)、メトラクロール、S-メトラクロール

15/23

食品安全委員会

2024年度30成分、2025年度42成分まで、予定が決定と公開 <https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/taisyounouyaku.html>

7

公表文献の収集、選択のためのガイドライン 農水省

<https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/attach/pdf/36-16.pdf>

1. 文献の収集 検索サイト(英・和論文PubMed, Web of Science, CiNiiなど)で農薬名による検索、ヒットに対する毒性や環境影響などを含む。

2. 文献の選択 表題と概要による適合性の確認 評価目的に適合しない文献の除外

→この段階で選別・除外された文献は、除外理由を含み報告書に一切記載されない

3. 文献の評価

全文による適合性及び信頼性に基づく分類 適合性なしを除き、区分a,b,cに分類

区分a: リスク評価に利用可能と判断される文献

区分b: リスク評価の補足データとして利用が可能と想定される文献

区分c: a又はbに分類されない文献

国際機関や欧米の評価機関の評価に引用されている文献は、評価の対象とする

文献の収集は誰がやっても同じだが、選別や評価の過程を農薬メーカーが公平にできるのか？

農水省は、「ガイドラインに従って収集、選択等されたものであるかを確認した上で、農業資材審議会への諮問、食品安全委員会への評価要請及び環境省への送付を行った」として初年度分から農薬再評価の報告書を公開している。

<https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/kouhyoubunken.html>

8

ネオニコチノイド系クロチアニジンの事例

クロチアニジンの報告書(住友化学株式会社)は、英論文検索サイトWeb of Science Core Collectionで clothianidin, Dantotsu(製剤名)で検索(期間:2006 年4月1日～2021年3月31日)すると、1139報の文献がヒット。

ここから「適合しない文献447報を削除して692報が残る」としている。
692報については文献情報と評価内容が記載されているが、削除された447報の情報は一切、記載されていない。

最終結果 区分aが5報、区分bが9報、区分cが51報

神戸大学・星信彦教授らは、この検索期間にクロチアニジンについて11報の論文を発表しているが、7報については、削除された447報に含まれており、報告書に情報が一切ない。

4報の論文は、海外のリスク評価に使用されたため、報告書に載せざるを得なかったと考えられるが、不当な評価が記載されている。

検索期間以降、星先生方はさらに重要な論文を多数発表しているが、報告書にはない。

9

クロチアニジン報告書 不適切に削除されていた事例

1. Kitauchi S, et al. J Vet Med Sci. 2021 Apr 24;83(4):746-753. Effects of in utero and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid clothianidin on the reproductive organs of female mice.
2. Maeda M, et al. J Vet Med Sci. 2021 Apr 3;83(3):542-548. Fetal and lactational exposure to 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.
3. Onaru K, et al. J Vet Med Sci. 2020 Mar 24;82(3):360-372. Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats.
4. Yanai S, et al. J Vet Med Sci. 2017 Jul 7;79(7):1196-1203. Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice.
5. Hirano T, et al. J Vet Med Sci. 2015 Oct;77(10):1207-15. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice.
6. Hoshi N, et al. Biol Pharm Bull. 2014;37(9):1439-43. Insight into the mechanism of reproductive dysfunction caused by neonicotinoid pesticides.
7. Tokumoto J, et al. J Vet Med Sci. 2013;75(6):755-60. Effects of exposure to clothianidin on the reproductive system of male quails.

星信彦教授チームの研究では、無毒性量(有害な影響が認められないとされる最大投与量)で異常が認められる論文がいくつもある。6, 7の鳥の生殖系への研究では、日本の朱鷺やコウノトリの繁殖を妨げていることを示唆した重要な論文である。

10

クロチアニジン報告書 不適切な事例

海外のリスク評価機関で使われた神戸大・星信彦教授らの論文4報が全て区分Cとされており、評価内容も不適切。

1. Hirano T, et al. Toxicol Lett. 2021 May 15;342:95-103. 老齢マウスに無毒性量のクロチアニジンを投与し、原体とその代謝物の濃度を成熟マウス群と比較。血液と脳で原体や代謝物濃度が有意に高く、運動活性を低下させる

この論文について、報告書に書かれていた以下の評価内容は全て間違い
「被験物質情報がほとんどない」→ 被験物質情報は、著者らの以前の論文で詳しく記載され、引用
「対照試験がない」→ 対照試験は実施されている
「1群何匹で投与したか不明」→ 1群5, 6匹と記載

2. Ohno S, et al. Toxicol Lett. 2020 Apr 1;322:32-38
3. Hirano T, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2019 Nov 15;383:114777.
4. Hirano T, et al. Toxicol Lett. 2018 Jan 5;282:57-63.

その他、論文の評価に日本の農薬毒性試験に準拠していない非GLP試験と否定的に記載されているが、学術論文が非GLP試験であるのは当然であり、それを評価に使う方が間違っている。
GLP準拠OECDガイドラインに則った農薬毒性試験は、一定の評価はできるが、公表文献は最新の科学情報を提供する資料であって、GLP試験である必要はない。

11

イミダクロプリドの公表文献報告書の不適切な事例

バイエルクロップサイエンス社報告書の事例 検索期間(2006年1月1日～2021年3月31日)
報告書は英論文検索サイトでimidaclopridを検索すると、9115報の論文がヒットし、「第一段階の適合性がない文献7210報と海外リスク評価で使用された708報を削除して、1197報が残る」とし、1197報については論文情報と評価を記載している。
区分aは18報、区分bは44報、区分cは51報

哺乳類に毒性の高い代謝物デスニトロ・イミダクロプリドの論文が少なくとも5報、報告書に一切情報がない。これらの論文は哺乳類へ毒性や環境影響について、重要なデータを示している。ガイドラインには、「安全性評価の上で必要のある代謝物、分解物等がある場合には、対象とする」としており、報告書に入れるべきだが、除外されている。

種類	農薬と代謝物の名称	昆虫への致死毒性(イエバエ) LD50 mg/kg	哺乳類への致死毒性(マウス) LD50 mg/kg
原体	イミダクロプリド(劇物指定)	0.05	45
代謝物	デスニトロ・イミダクロプリド	>5	8
原体	ニコチン(毒物指定)	7.5*	7

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

さらにイミダクロプリドがヒト・ニコチン性アセチルコリン受容体に反応することを示したヒト由来神経系細胞を用いた論文が不足。詳しくは、日本内分泌代謝乱物質学会ニュースレター25-4号を参照。 <http://jsedr.org/>

12

イミダクロプリドの公表文献報告書の不適切な事例

哺乳類への毒性が高い代謝物デスニトロ・イミダクロプリドに関する重要な論文情報が一切記載されていない

1. Passoni A et al. An integrated approach, based on mass spectrometry, for the assessment of imidacloprid metabolism and penetration into mouse brain and fetus after oral treatment. Toxicology. 2021 Oct;462:152935.

2. Loser D et al. Acute effects of the imidacloprid metabolite desnitro imidacloprid on human nACh receptors relevant for neuronal signaling. Arch Toxicol. 2021 Dec;95(12):3695-3716.

3 Wang A et al. Assessment of imidacloprid related exposure using imidacloprid ol efin and desnitro imidacloprid: Neonicotinoid insecticides in human urine in Wuhan, China. Environ Int. 2020 Aug;141:105785.

4. Tomizawa M & Casida JE. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. Rev Entomol. 2003;48:339-64.

5 Tomizawa M & Casida JE. Desnitro imidacloprid activates the extracellular signal regulated kinase cascade via the nicotinic receptor and intracellular calcium mobilization in N1E 115 cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2002 Nov 1;184(3):180-6.

イミダクロプリドがヒト・ニコチン性受容体に反応することを示した論文が含まれていない

Loser D et al. Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons. Arch Toxicol. 2021; 95(6): 2081-2107.

13

現行の公表文献ガイドラインの問題点

- 利益相反のある農薬企業が公表文献の収集のみならず、選択、評価を実施する公表文献ガイドラインには、根本的な欠陥がある。
- 農水省は、9月に公表文献のガイドラインを一部改訂したが、論文検索サイトを増やし、海外のリスク評価で使用された文献は年度に関わらず使用するとしたのみ。
<https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/attach/pdf/37-24.pdf>
- 米国環境保護庁(EPA)では、規制実施のためのリスク評価を行う責任を有するEPA自身が、透明かつシステマティックな方法で、専門家としての責任を持って、これらの収集・選択等の作業を行っている。
<https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-identifying-selecting-and-evaluating-open>
- EUの食品安全機関(EFSA)では、公表文献の収集は農薬企業が行うものの、収集された文献の評価・選択等の作業は担当加盟国が行い、最終的にはリスク評価を行うEFSAが決定することと規定している。
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2092>
- 農薬再評価において、最新の科学情報を提供する公表文献の選択、評価は、専門性のある第三者が公平、透明性をもって実施しなければ意味がない。
- 検索期間15年(初年度では2006年4月1日～2021年3月31日)前後の重要な論文は対象外
評価委員が要求すれば、新たな文献が使われるとしているが、実行されるか？

14

元農水事務次官 奥原正明氏の発言

TBSドキュメンタリー映画『サステナ・ファーム トキと1%』(川上敬二郎監督)の上映会(2023年3月)で、農薬企業が作成した公表文献報告では重要な論文が不当に削除されていると筆者が話した際、聴衆のなかに農薬取締法改正・再評価制度を導入した奥原正明元農水事務次官がいた。

奥原氏は「由々しき問題だと思いました。制度を変えた意味がない。行政に自ら調べる意志がない。審議会、委員会の学者に資料を全部見てもらい、消費者も交え、リスクコミュニケーションをきちんとやらなきゃ」と話したことが、毎日新聞の記事に掲載された。

毎日新聞・風知草 山田孝男(2023年3月27日)
<https://mainichi.jp/articles/20230327/ddm/002/070/093000c>

『サステナ・ファーム トキと1%』は、ネオニコチノイド系農薬の危険性と有機農業・無農薬農業についてのドキュメンタリー映画

15

食品安全委員会で再評価が終了した農薬

以下の4成分の農薬は、食品安全委員会・農薬第一専門調査会(非公開)1,2回で審議終了

- チフルザミド 令和5年3月17日 ADI:0.014mg/kg/day, ARfD:0.25mg/kgは2019年の農薬評価書と同じ。評価書(案)を一部修正と記載。
- チオベンカルブ 令和5年4月27日 ADI:0.009mg/kg/day, ARfD:1mg/kg ADIIは2010年の評価書と同じ、ARfDを新たに設定。
- ブタクロール 令和5年4月27日 ADI:0.01mg/kg/day, ARfD: 0.49mg/kg ADIIは2011年の評価書と同じ、ARfDを新たに設定
- イソチアニル 令和5年6月8日 ADI:0.028mg/kg/day, ARfDは設定の必要なし 2009年の評価書と同じ。評価書(案)を一部修正と記載。
- 1, 3-ジクロロプロペン 令和5年10月16日 ADI:を0.025 mg/kg/day, ARfD:0.2 mg/kg 2019年の評価書ではADI 0.02mg/kg/day, ARfDは同じ。評価書(案)を一部修正と記載。
- ネオニコ系イミダクロプリド 令和5年9月11日に審議され、継続審議となっている。議事録や公表文献は10月26日時点で公開されていない

ADI:一日摂取許容量(毎日一生涯にわたって摂取しても健康に悪影響がないと判断される量)

ARfD:急性参照用量(24時間又はそれより短い時間経口摂取した場合に健康に悪影響を示さないと推定される量)

16

農水省・農業資材審議会農薬分科会・蜜蜂影響評価部会

農業資材審議会農薬分科会・蜜蜂影響評価部会では、2023年5月26日にイミダクロプリドとチアマトキサム、8月24日にイミダクロプリドについて、それぞれの曝露影響に用いる数値が決定し、曝露量の推計に関する審議が継続。5月26日ブタクロール、チオベンカルブ、チフルザミド、8月24日にイソシアニルの曝露影響に用いる数値が決定。

- セイヨウミツバチ＝家畜ミツバチに対する影響評価は農水省
- 野生ハナバチ類および生活環境動植物(＝野生動植物)に対する影響評価は環境省

イミダクロプリド (5/26 第9回)			チアマトキサム (5/26 第9回)		
成虫	単回接触毒性	48h LD50=0.076 $\mu\text{g ai/bee}$	成虫	単回接触毒性	48h LD50=0.024 $\mu\text{g ai/bee}$
	単回経口毒性	48h LD50=0.068 $\mu\text{g ai/bee}$		単回経口毒性	48h LD50=0.005 $\mu\text{g ai/bee}$
	反復経口毒性	10d LDD50=0.013 $\mu\text{g ai/bee/day}$		反復経口毒性	10d LDD50=0.0043 $\mu\text{g ai/bee/day}$
幼虫	経口毒性	72h LD50=8.4 $\mu\text{g ai/bee}$	幼虫	96h LD50=0.23 $\mu\text{g ai/bee/day}$	
クロチアニジン (8/24 第10回)			ネオニコチノイド系3種の曝露影響に用いる数値 審議に用いられた公表文献が公開されていない		
成虫	単回接触毒性	48h LD50=0.044 $\mu\text{g ai/bee}$			
	単回経口毒性	48h LD50=0.0037 $\mu\text{g ai/bee}$			
	反復経口毒性	10d LDD50=0.0018 $\mu\text{g ai/bee/day}$			
幼虫	経口毒性	72h LD50=18 $\mu\text{g ai/bee}$			

n h LD50=n 時間での半数致死量 ai/bee=ハチ1頭当たりの有効成分量 n d LDD50=n 日での1日当たりの半数致死損収量

17

環境省・中央環境審議会水環境・土壌農薬部会農薬小委員会

3月9日、チオベンカルブ、チフルザミドの再評価について審議 再評価ではこの2件が審議され、事務局案の通りに基準が設定されることとなった。

その際、公表文献の資料が公開されていない。26日JEPAでは、環境省の担当者に再評価に使用する公表文献を公開するよう要請したが、希望として聞きますとの返答。

チオベンカルブは、クマイイが作成した公表文献の資料で、生活環境動植物及び家畜に対する毒性で区分aが1件、区分Cが8件、環境動態では、区分aが2件、区分b、cがそれぞれ1件ずつあるが、3月9日の小委員会の資料には公開されていない。チフルザミドは、日産化学が作成した公表文献の資料で、区分Cの魚類への毒性の文献が4件あるが、3月9日の小委員会の資料には公開されていない。

チオベンカルブの公表文献報告書(クマイイ作成) 検索期間2006/01/01～2021/04/01

魚類への影響 公表文献に入っていない論文例

Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2022 Nov;261:109440.

Thiobencarb induces phenotypic abnormalities, apoptosis, and cardiovascular toxicity in zebrafish embryos through oxidative stress and inflammation. Garam An et al. 検索期間より後の論文

Aquat Toxicol. 2000 Mar 1;48(2-3):309-326. Thiobencarb-induced embryotoxicity in medaka (Oryzias latipes): stage-specific toxicity and the protective role of chorion. SA Villalobos et al. 収集期間より古いが必要では？

環境省では、5月29日の環境省鳥類登録基準設定検討会でイミダクロプリドの基準値案(非公開)が中央環境審議会水環境・土壌農薬部会農薬小委員会に諮られることが決定したが、審議内容は不明。
https://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/ecol_risk/post_48.html

18

農薬再評価で安全性は確保できるのか？

- ・ 再評価のシステムで、一見改良されたように見えるが、問題が多々有り
- ・ 公表文献の収集、選択、評価を、利益相反のある農薬メーカーが実施すると、都合な文献がわからないよう削除される可能性がある。実際、メーカーが作成し農水省が確認した公表文献報告書では、クロチアニジン、イミダクロプリドのように、不適切な事例が確認された
- ・ 審議内容が原則、未公開 知的財産保護のため
- ・ それぞれの審議会の委員の選任が不明瞭
- ・ 農薬の毒性試験に不備
毒性試験に、環境ホルモン作用、高次脳機能への影響、複合影響、3世代以降の継世代影響などが入っていない。農薬製剤に含まれる補助成分の毒性は考慮されていない。

19

農薬登録の毒性試験で考慮されていない項目

- 1) 環境ホルモン作用 EUでは厳しく規制
- 2) 発達神経毒性 2019年4月以降試験項目に入れられたが必須ではなく、古い方法で脳高次機能を調べるには不十分
- 3) 3世代以降への継世代影響、DNAメチル化異常
グリホサートは動物実験で、3世代、4世代に健康障害を起こした
- 4) 複数の農薬の複合曝露影響
実際には多種類の農薬に曝露しているが、複合毒性は調べられていない。
- 5) 基準値を決める毒性試験は農薬原体で、実際に使用する製剤ではない。補助成分の毒性が考慮されていない

農薬は多種類の毒性試験をやっているが、基準内なら安全とは決していえない。
現代社会でゼロリスクは難しいが使用量減らすことが必要ではないか。

20

農薬再評価の問題点と課題

農薬取締法改正に農薬再評価制度が導入されたことは評価できるが、問題がある。

- 公表文献の収集、選択、評価 → 利益相反のない第三者が実施する体制が必要
- 再評価の審議などが原則未公開
知的財産保護のためとして、審議内容は原則未公開 → 公開が必要
再評価の委員の選任が不明 → 公募して一般市民や消費者の委員が必要
- 現在、農薬登録に必要な毒性試験は不十分。環境ホルモン作用、高次脳機能への影響、複合毒性、製剤の補助成分の毒性などが考慮されていない → 毒性試験法の抜本的な改変が必要
- 再評価は原則15年 科学は常に更新しているので、新情報を取り上げる公的システムが必要。
- 農薬の再評価では、予防原則を適用し、危険性のある農薬は規制強化・禁止しなければならない。脆弱な子どもや生態系への重大な悪影響が起こってからでは取り返しがつかない。

農薬再評価について、今後の動きを注視し、問題点を明らかにし、継続した議論と行動提起を！

21

環境省エコチル調査：妊娠中ネオニコ曝露と子どもの発達障害の影響の新情報

Association between maternal urinary neonicotinoid concentrations and child development in the Japan Environment and Children's Study. Nishihama Y et al. Environ Int. 2023 Oct 13;181:108267.

環境省・エコチル調査8538人の検査結果。

妊娠中の母親の尿中には、ADI以下だが高率にネオニコが検出された。

生まれた子どもの発達について、6か月から4歳まで、J-ASQ-3という検査方法（親が回答する方法）で検査。検査項目は、コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、社会性。

この検査方法では、母親のネオニコ曝露と脳発達に相関は見られなかった。

しかし、論文の著者らも、「検査方法によってネオニコが悪影響を及ぼす可能性は否定できない。専門医による診断や4歳以上の検査など、さらなる研究が必要。」と指摘。

ネオニコチノイドの種類	妊娠初期 ng/ml 95パーセンタイル値 (検出率%)	妊娠中後期 ng/ml 95パーセンタイル値 (検出率%)
アセタミプリド	0.07 (14.8)	0.06 (13.5)
アセタミプリド代謝物	3.88 (86.3)	3.63 (82.3)
クロチアニジン	1.4 (68.5)	1.41 (62.9)
ジノテフラン	7.57 (70.8)	5.81 (67.4)
イミダクロプリド	0.18 (14.2)	0.17 (12.7)
チアメトキサム	0.14 (59.6)	0.5 (56.6)

22

グリホサートの多様な毒性 新しい研究情報

ヒトで報告されている疾患や異常 (農薬製剤)

発がん 疫学研究では相関関係有りとし無しの研究報告
急性毒性(皮膚炎、肺炎、血管炎)
自閉症など発達障害
生殖系への影響 妊娠期間の短縮
パーキンソン病

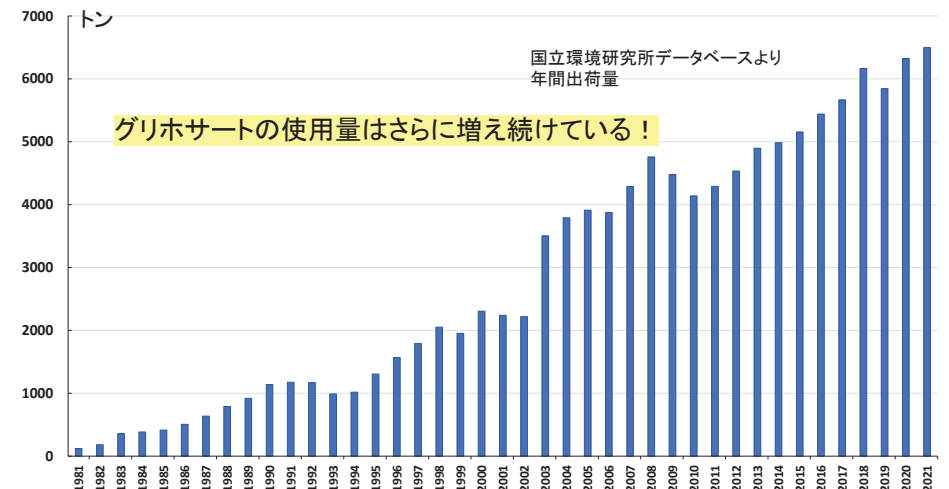
動物実験で報告されている異常や疾患 (農薬原体と製剤)

発がんやDNAの損傷
発達神経毒性
腸内細菌叢の異常
グルタミン酸受容体の攪乱作用
金属のキレート化
環境ホルモン作用と生殖毒性
DNAメチル化異常 次世代、次々世代への影響、発がん性
曝露した個体で影響がなくとも次世代、次々世代で健康障害

補助成分を含む農薬製剤(ラウンドアップなど)は、有効成分である農薬原体グリホサートと毒性結果が異なることが多く報告されている。動物実験では、農薬原体と製剤を使った研究がある。

23

増え続けるグリホサートの使用量



24

DNAメチル化異常—1 継世代影響や発がん性について

グリホサートがDNAメチル化変異などエピジェネティクスの異常を介して、発がん性のリスクをあげ、健康障害を起こす可能性、さらに継世代影響を示した新しい論文が増えている。

- Epigenome-wide association study for glyphosate induced transgenerational sperm DNA methylation and histone retention epigenetic biomarkers for disease. Ben Maamar M, et al. Epigenetics. 2021 Oct;16(10):1150-1159. **グリホサートは、精子のDNAメチル化変異やDNAが巻き付いているヒストン蛋白に影響を及ぼし、継世代影響を起こす**
- Male mammary gland development and methylation status of estrogen receptor alpha in Wistar rats are modified by the developmental exposure to a glyphosate-based herbicide. Gomez AL, et al. Mol Cell Endocrinol. 2019 Feb 5;481:14. **グリホサート系除草剤を母体経路で曝露した雄ラットは、DNAメチル化異常を介して、乳腺の内分泌攪乱作用を起こす**
- Comparative Toxicogenomics of Glyphosate and Roundup Herbicides by Mammalian Stem Cell-Based Genotoxicity Assays and Molecular Profiling in Sprague-Dawley Rats. Mesnage R, et al. Toxicol Sci. 2022 Feb 28;186(1):83-101. **グリホサート、グリホサート系除草剤を投与したラットは、肝臓、腎臓でDNAメチル化異常や発がんに関わる生理的变化を起こし、発がんのリスクが上がる事が示された。グリホサート原体よりも、製剤の方がより毒性が強いことも明らかとなった。**

25

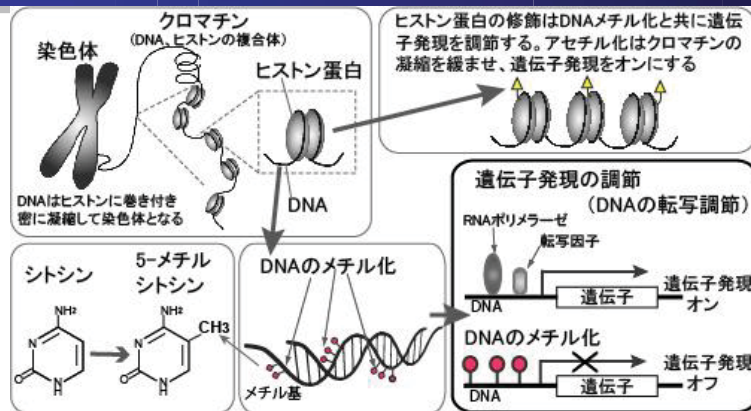
グリホサートのDNAメチル化異常—2 ヒト培養系細胞など

- Glyphosate affects methylation in the promoter regions of selected tumor suppressors as well as expression of major cell cycle and apoptosis drivers in PBMCs (in vitro study). Woźniak E, et al. Toxicol In Vitro. 2020 Mar;63:104736. **グリホサートを曝露したヒト末梢血単核細胞において、全体的なDNAメチル化レベルの減少を報告。グリホサートが細胞周期およびアポトーシス(プログラムされた細胞死)の調節に関与する遺伝子の発現を変化させることを示した**
- Glyphosate and AMPA Induce Alterations in Expression of Genes Involved in Chromatin Architecture in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (In Vitro). Woźniak E, et al. Int J Mol Sci. 2021 Mar 15;22(6):2966. **グリホサートだけでなく、代謝物AMPAは、ヒト末梢血単核細胞にDNAメチル化異常を起こす**
- Exposure to glyphosate and tetrachlorvinphos induces cytotoxicity and global DNA methylation in human cells. Ergun H, Cayir A. Toxicol Ind Health. 2021 Oct;37(10):610-618. **グリホサート、ラウンドアップ、有機リン系テラクロルビホスは、ヒト肺上皮細胞にDNAメチル化異常を起こす**
- Herbicide injury induces DNA methylome alterations in Arabidopsis. Kim G, et al. Peer J. 2017 Jul 20;5:e3560. **シロイヌナズナにおいてDNAメチル化とグリホサート除草剤耐性の度合いに正の相関がある**

グリホサート原体、補助成分を含むグリホサート製剤が、DNAメチル化異常などエピジェネティクスの変異を介して、発がん性を高め、継世代影響を起こす可能性を示す新しい研究結果が蓄積している。グリホサートの農業再評価では、このような新しい毒性についても十分検討すべきではないか。

26

グリホサートによるDNAメチル化異常などエピジェネティックな影響

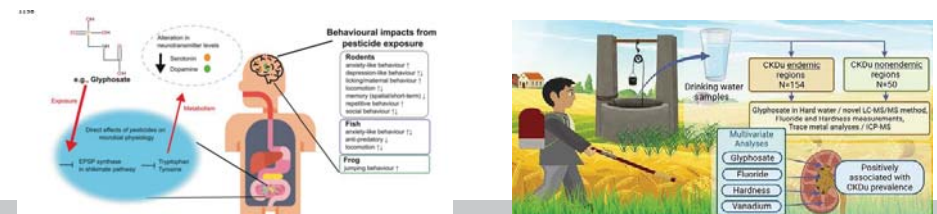


27

DNAにメチル基(CH₃)が多数結合すると、その領域の遺伝子発現はオフになる。DNAが巻き付いているヒストン蛋白も遺伝子発現の調節に重要で、グリホサートはこれにも影響することが報告されている。DNAのメチル化は、遺伝子の働き調節に大変重要で、一旦DNAがメチル化されると一生引き継がれる(世代を超える場合もある)ために影響が大きい。ビスフェノールAなど環境ホルモンや除草剤ピンクロリン、アトラジンなどで、DNAのメチル化に異常を起こし、継世代影響を起こす動物実験が報告されている。

グリホサートの腸内細菌叢への影響や金属キレート化による腎障害

- Maternal exposure of mice to glyphosate induces depression- and anxiety-like behavior in the offspring via alterations of the gut-brain axis. Buchenauer L et al. Sci Total Environ. 2023 Sep 12;905:167034. **母体経路でグリホサートを曝露した雌の仔マウスは、腸内細菌叢のバランス異常が観察され、行動異常などの脳神経系への影響が確認された。この研究では、DNAメチル化異常も確認されている。**
- Pesticide exposure and the microbiota-gut-brain axis. Matsuzaki R, et al. ISME J. 2023 Aug;17(8):1153-1166. **グリホサートなどの農薬は、腸内細菌叢に異常を起こし、脳腸相関に影響を及ぼして、行動異常を起こす可能性が指摘されており、今後の研究が必要。**
- Glyphosate and Fluoride in High-Hardness Drinking Water Are Positively Associated with Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu) in Sri Lanka. Ulrich, JC et al. Environ. Sci. Technol. Lett. 2023, 10. **スリランカにおける慢性腎障害の原因は、グリホサートと金属のキレート化が関わっている。**



28

グリホサートの多様な毒性についての最近の研究結果

- グリホサートの発がん性について、ヒトでの疫学研究は相関関係有りと無しが混在
- 動物実験やヒト培養細胞を用いた研究では、グリホサート原体やグリホサート製剤がDNAメチル化異常などエピジェネティクス変異を起こす報告が増えている。
→ 発がんや継世代影響を起こす可能性
- グリホサートが腸内細菌叢に異常を起こす研究も複数報告されている。
→ グリホサートは土壌細菌のバランス異常も起こす
- グリホサートが金属イオンとキレート化し、腎障害を起こすことも確認されている。

グリホサートの多様な毒性の全容はまだわかっていないが、DNAメチル化異常や腸内細菌叢のバランス異常、金属とのキレート化による悪影響について、科学的知見が蓄積している。農薬再評価では、このような新しい毒性について評価する必要がある。

29

ご清聴ありがとうございました。

農薬の諸問題については、以下の小論文などを参照してください。
全てフリーでdownloadできます。

1. 遠山千春、木村-黒田純子、星信彦：農薬の安全性とリスク評価、科学(岩波書店) 92:256－273(2022)
2. 遠山千春、木村-黒田純子：農薬製剤に含まれる補助剤の毒性科学(岩波書店)92:689－691(2022)
3. 木村-黒田純子：農薬製剤に含まれる補助成分の諸問題 JEPAニュース138号

1～3は環境脳神経科学情報センターHP
<https://environmental-neuroscience.info/free-papers/entry53.html>

4. 内分泌攪乱物質学会ニュースレター 農薬特別号
<http://jsedr.org/>

30

農薬再評価の公表文献についての意見書など

- 日本内分泌攪乱物質学会、日本毒性学会から関係省庁に対して、意見書を送付
<https://jsedr.org/sonota/ikensyo.pdf>
- 日本内分泌攪乱物質学会ニュースレターVol. 25 No.4 特別号「農薬リスク評価の諸問題」を一般公開
<https://jsedr.org/NL/NL25-4.pdf>
- 有害化学物質から子どもを守るネットワーク(子どもケミネット)より意見書を関係省庁に送付 (ダイオキシン環境ホルモン対策国民会議や生協などの協力団体)
https://kokumin-kaigi.org/?page_id=10236
- NPOダイオキシン環境ホルモン対策国民会議より、意見書を関係省庁に送付
<https://kokumin-kaigi.org/>
- デトックスプロジェクトジャパンでは、農水省、食品安全委員会宛てに抗議文を送るキャンペーンを実施中
<https://detoxprojectjapan.jimdofree.com/>
- 参考資料 岩波科学 2022年Vol.92 No.3「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”のために」遠山千春、木村-黒田純子、星信彦
以下からダウンロード可
<https://environmental-neuroscience.info/free-papers/entry53.html>

31