# 曝露時間の関数としての毒性

## ネオニコチノイド系殺虫剤とその影響のリスク・プロファイル

2011年2月16日ハイデルベルク大学公衆衛生研究所における講義(ドイツ)

ヘンク・テンネケス

主催：実験毒性学サービス(ETS)オランダ

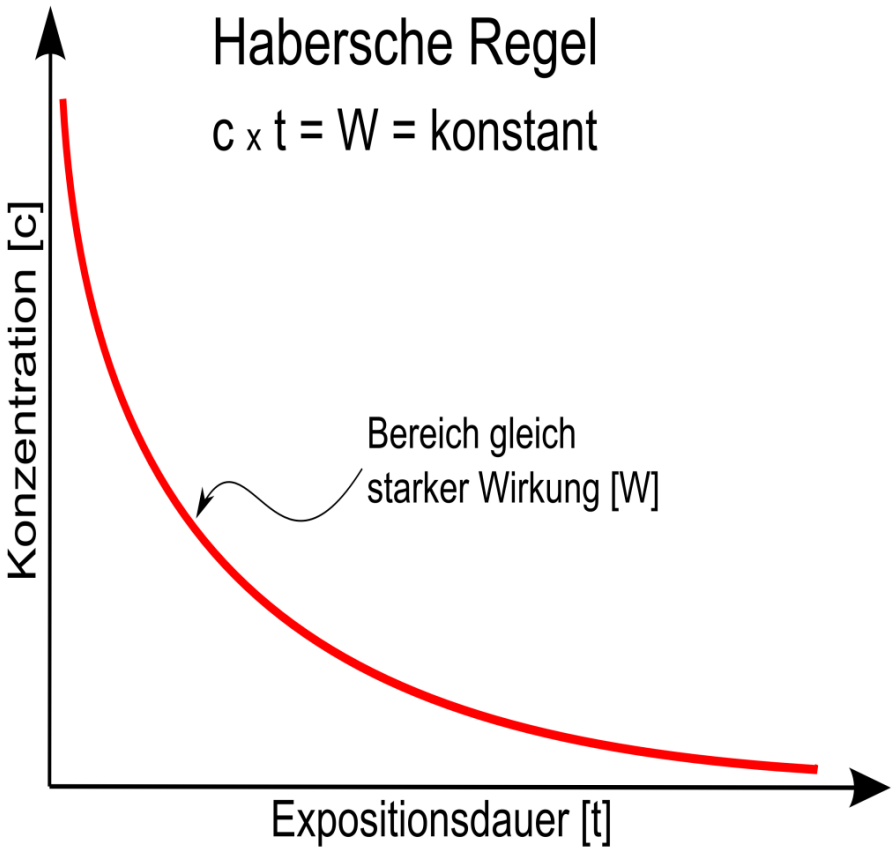
Hermann Druckrey and Karl Küpfmüller (1949).
Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie,
Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau.

- ヘンク・テンネケスは1974年にオランダのワーゲニンゲン農業大学を卒業し、英国シッティングボーンにある、シェル研究所で博士課程の研究を行った。
- 1980年から1985年までハイデルベルクにあるドイツがん研究センター(右の写真)で働き、ここでヘルマン・ドラックレイに師事した。
- 最後のミーティングで、著名な薬理学者でありがん研究者であるドラックレイは、毒性学・薬理学における用量反応関係の理論的原則について数学者カール・キュプフミュラーとの共同研究の成果をまとめた本(1949年刊)を彼に手渡した。

# ハーバーの公式

Fritz Haber: Zur Geschichte des Gaskrieges. In fünf Vorträge aus den Jahren 1920-1923. Julius Springer, Berlin

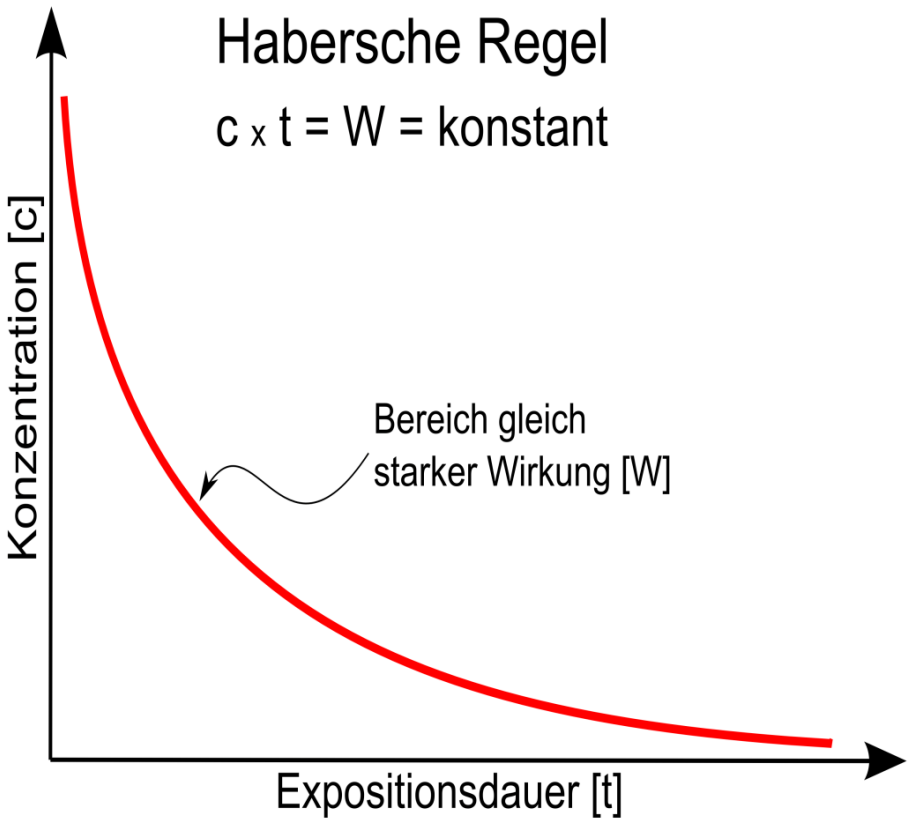
- 当時知られていたのはハーバーの公式: 製品濃度 (c) と曝露時間 (t) の積は一定で、同様の生物学的影響が起こる。
- したがって公式によれば、濃度を倍にすると同様の影響が表れるまでの時間が半分になる。
- 線形グラフでは この関係が双曲線(右図の赤い曲線)で、両対数グラフでは直線で表される。



# Quantitative Grundlagen der Krebserzeugung Hermann Druckrey, Klinische Wochenschriften (1943)

- ドラックレイ がこの関係性に興味を持ったのは、バターイエローの名でも知られる4-ジメチルアミノアゾベンゼンのラット肝発ガン性をこの関係性によって説明できたから。

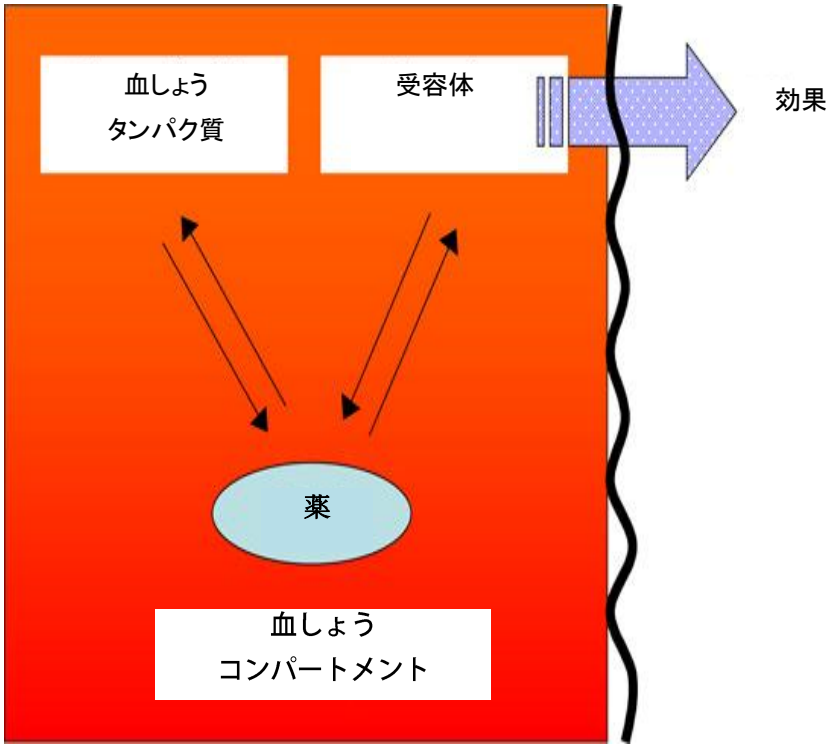
- 彼がc.t毒と呼ぶ物質は、細胞成分への不可逆的な結合を特徴とするか、あるいは不可逆的な機能変化を引き起こすかという。



Druckrey, H., und Küpfmüller, K. (1949). Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen
Pharmakologie, Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau.

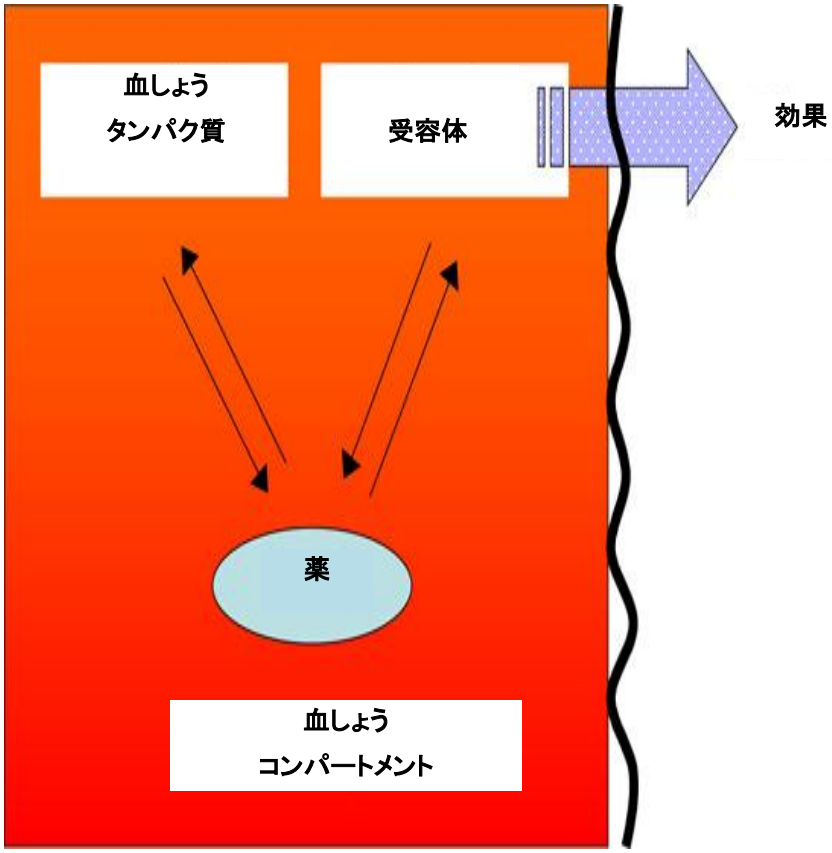
- ドラックレイとキュプフミュラーは「薬理効果は特定の受容体と毒物との物理反応によって起こる」とするポール・エーリッヒの定理を反応速度論的観点で用いた。

しかし、まず彼らは用量と効果の複雑な関係性を決定づけるプロセスについて整理した。



Druckrey, H., und Küpfmüller, K. (1949). Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie, Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau.

- 第1のプロセスは吸収で、これが用量と、作用部位での濃度との関係を決定するとともに、体内のさまざまな部位での経時変化を左右する。
- 第2のプロセスは毒物と特定の受容体との化学反応であり、作用部位、受容体結合時の毒物濃度により起こる。
- 受容体への結合が第3プロセスである実際の生物学的効果／影響を決定づける。



# Quantitative Analyse der Krebsenstehung
## H. Druckrey und K. Küpfmüller, Z. Naturforschg. (1948)

● 4-DABと特定受容体との二分子反応速度

$$dCR / dt = K (R - CR) C – CR / TR \quad (1)$$

$$dCR / dt = K (R - CR) C \quad (2)$$

$$dCR / dt = K R C \quad (3)$$

$$\mathbf{CR = K R C t} \quad (4)$$

▲ **R**: DABと反応する特定受容体の初期濃度

**CR**: 結合した受容体濃度 CR« R

**C** : １日用量の4-DABで誘導した作用部位での平均4-DAB濃度 定数と仮定

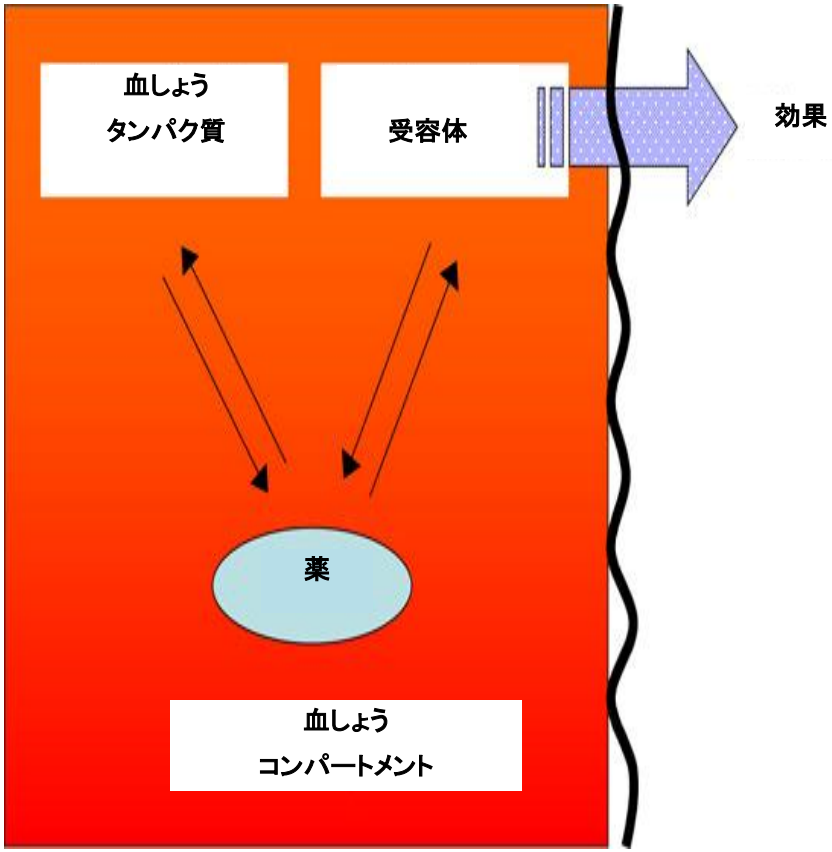
**K** : 結合に対する反応定数

TR : 解離に対する時間定数= ∞

Druckrey, H., und Küpfmüller, K. (1949).
Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie,
Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau.

●このような論理的組み立てによりハーバーの公式に対する理論的説明が可能となるが、結合した受容体濃度と効果の比例性を前提としており、常に成立するとは限らない。

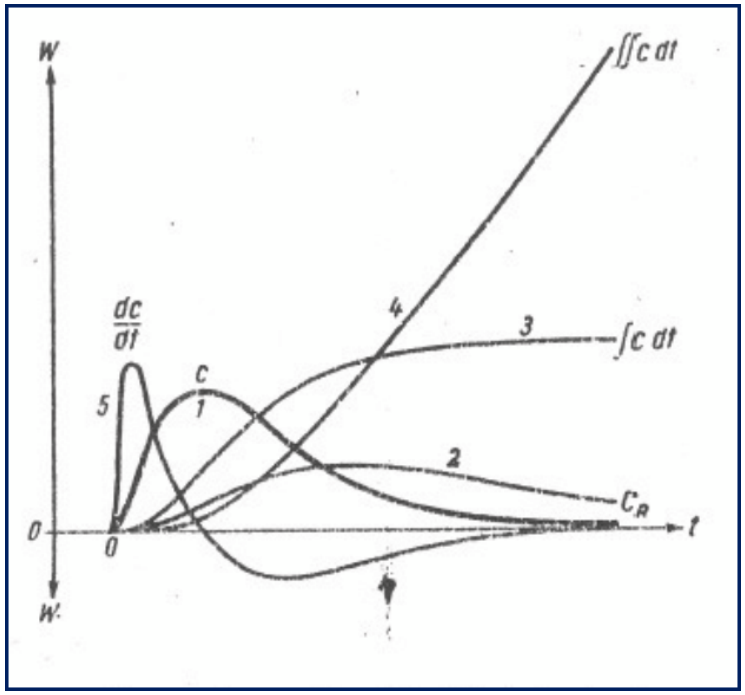
●用量反応特性にとって受容体結合の可逆性は、効果の可逆性と同じく重要な意味を持ちうる。



Druckrey, H., und Küpfmüller, K. (1949).
Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie,
Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau.

●効果は作用部位における毒物濃度に依存する。ただしそれは、受容体結合とその効果が迅速かつ可逆的である場合のみ。

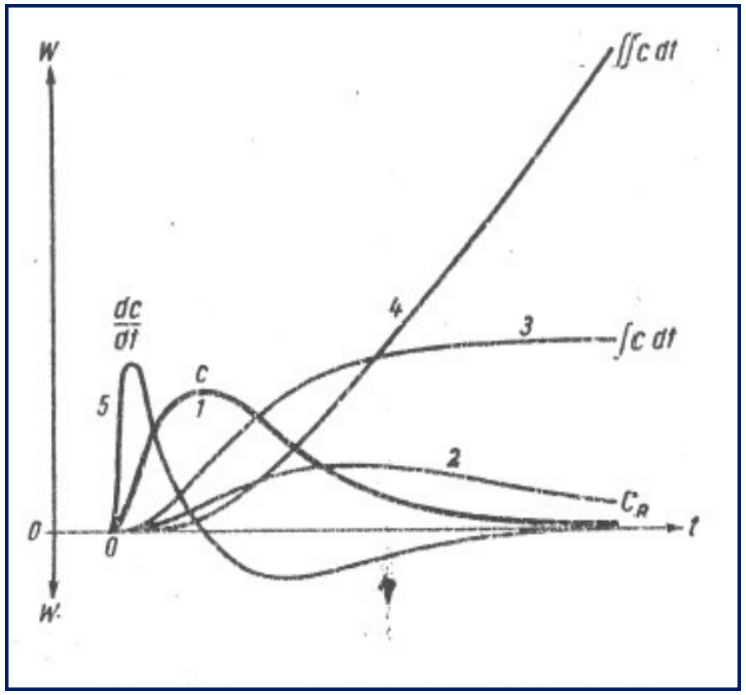
●曲線1にこれを例示。



Druckrey, H., und Küpfmüller, K. (1949).
Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie,
Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau.

●受容体結合が不可逆な場合、その効果は作用部位における化合物質濃度の時間積分によって決まる。

●曲線3にこれを例示。

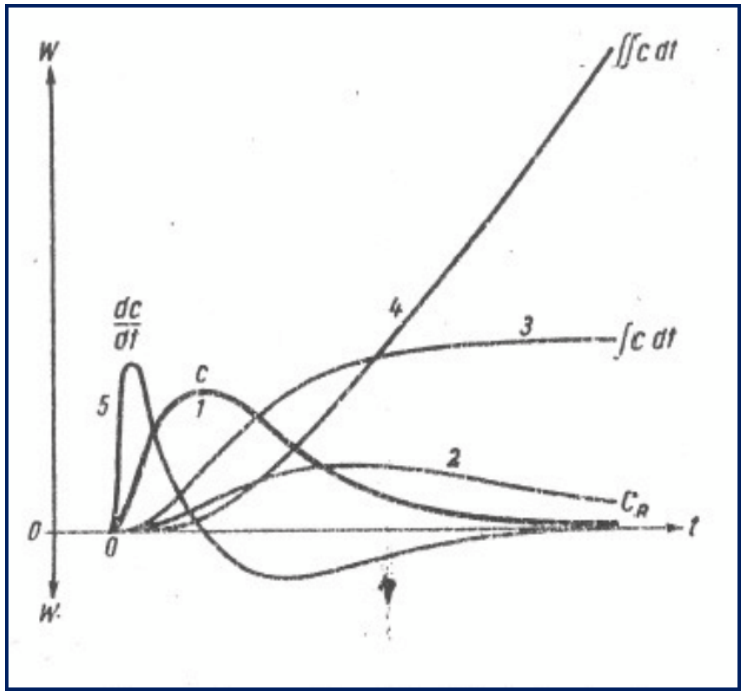


Druckrey, H., und Küpfmüller, K. (1949).
Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie,
Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau.

●受容体結合、効果ともに不可逆な場合、その効果は化合物濃度の時間による2重積分で決まる。

●曲線4にこれを例示。

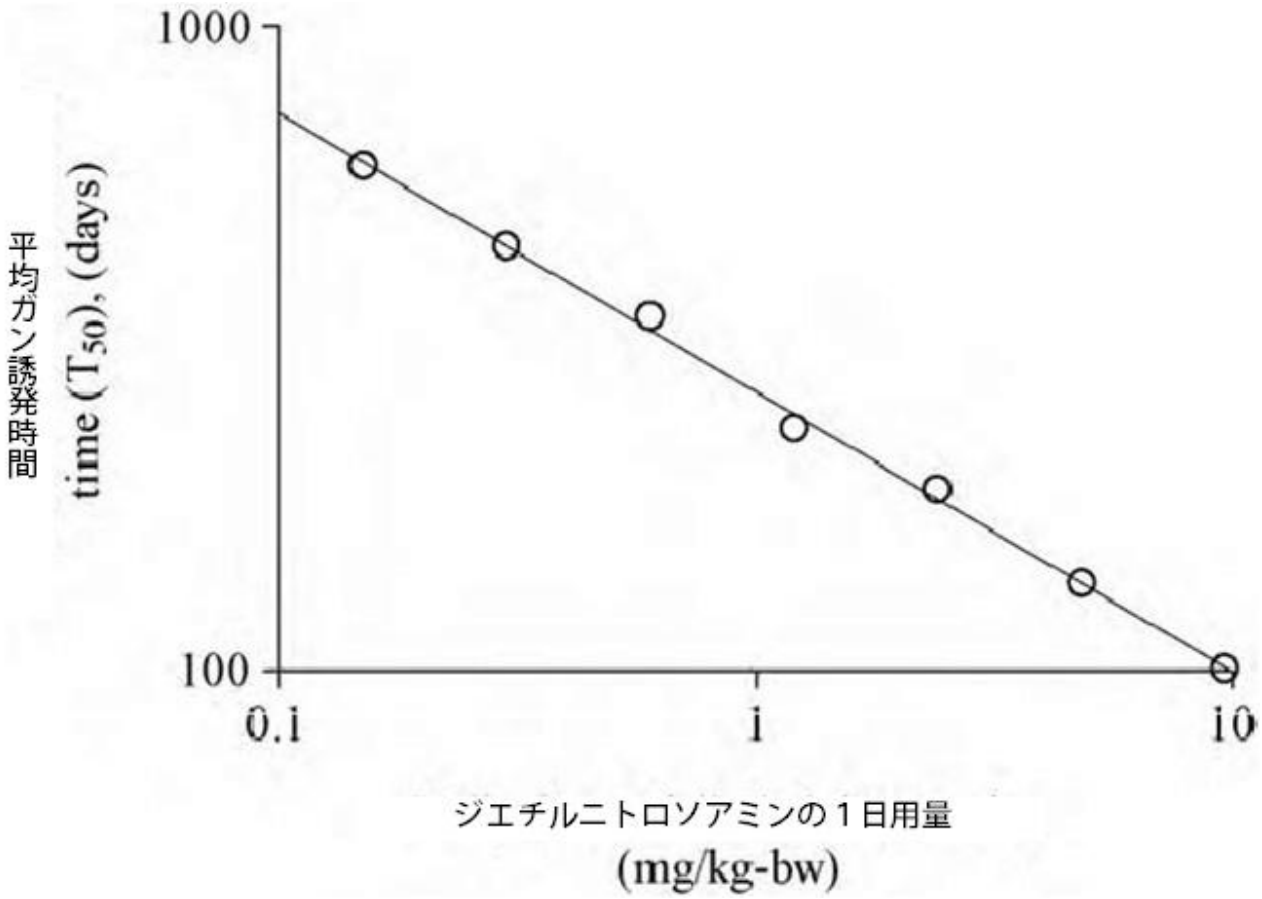
●この場合、**その効果は曝露時間によって強化される。**



# ジエチルニトロソアミンによるラット肝ガンの誘発

両対数グラフではその関係が直線となる

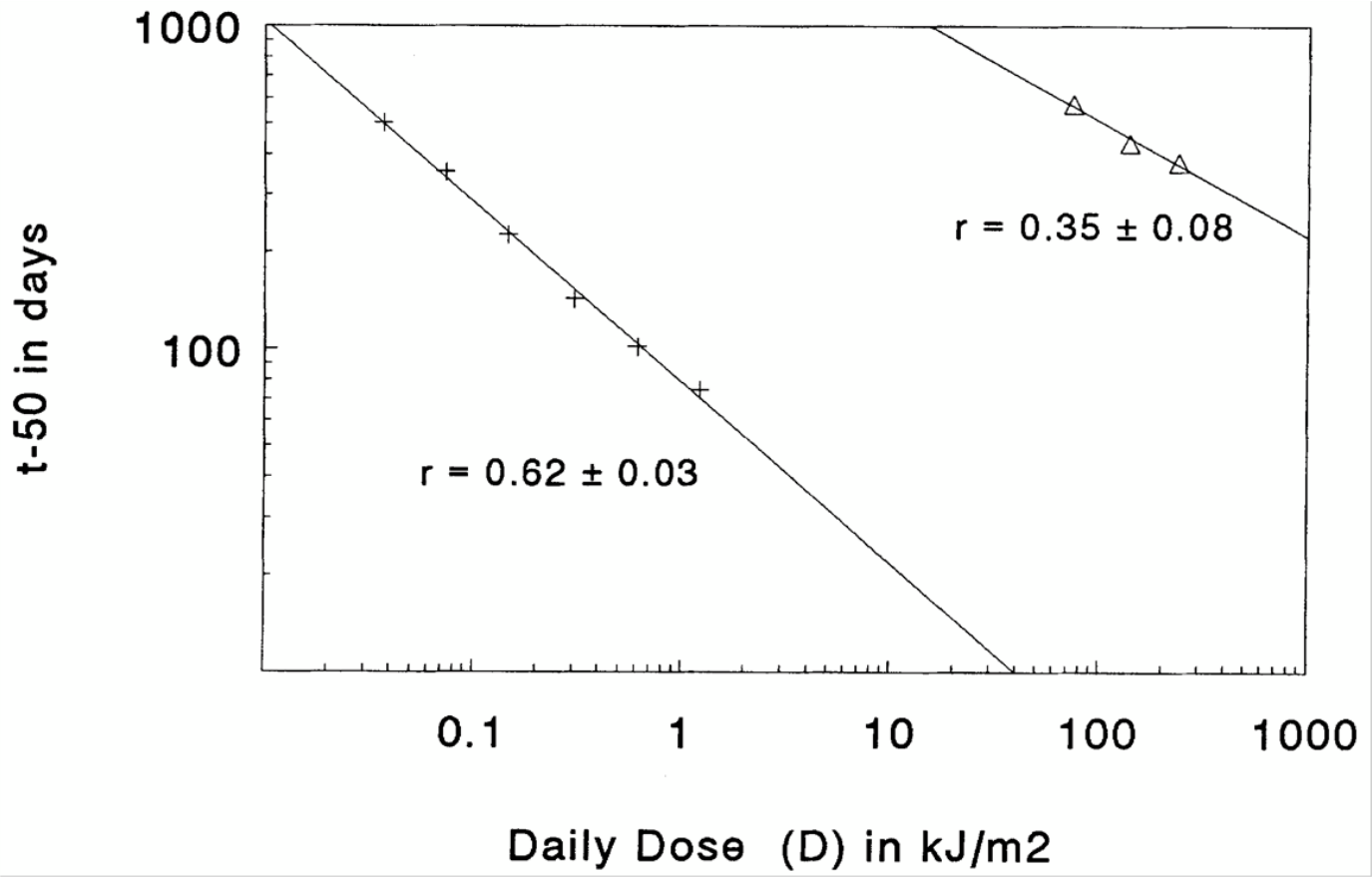
Druckrey, H., Schildbach, A., Schmaehl, D., Preussmann, R., Ivankovic, S., 1963年 ジエチルニトロソアミンの発ガン効果の定量分析。Azneimittelforschung 13, 841–851



# 無毛マウスを用いた光発ガン性研究における皮膚ガン

両対数グラフではその関係が直線となる

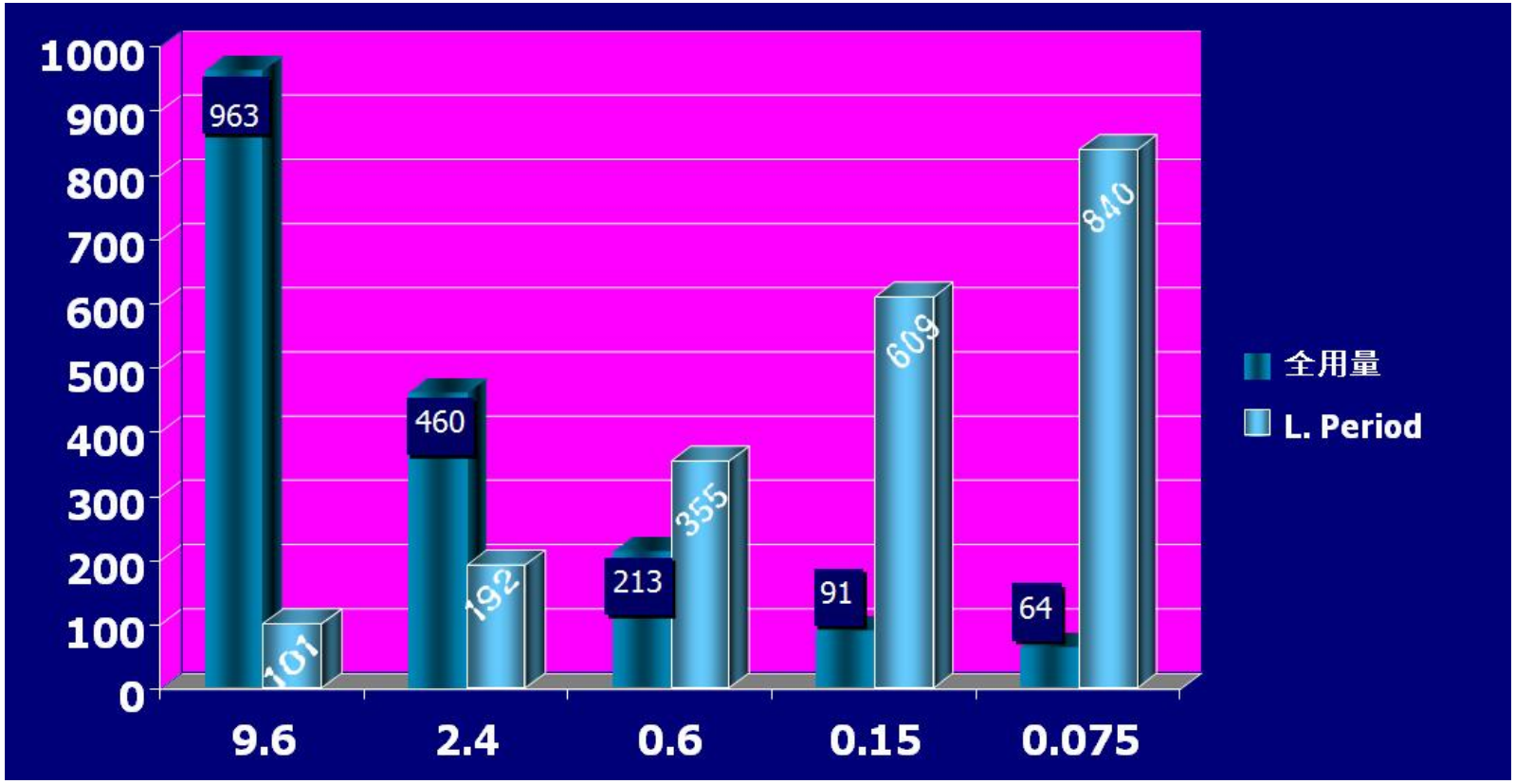
de Laat, A., van der Leun, J. C., and de Gruijl, F. R. (1997年) Carcinogenesis 18, 1013-20



# ジエチルニトロソアミンによるラット肝ガンの誘発

発ガン効果は曝露時間によって強化される

Druckrey, H., Schildbach, A., Schmaehl, D., Preussmann, R., Ivankovic, S., 1963年 ジエチルニトロソアミンの発ガン効果の定量分析。Azneimittelforschung 13, 841–851

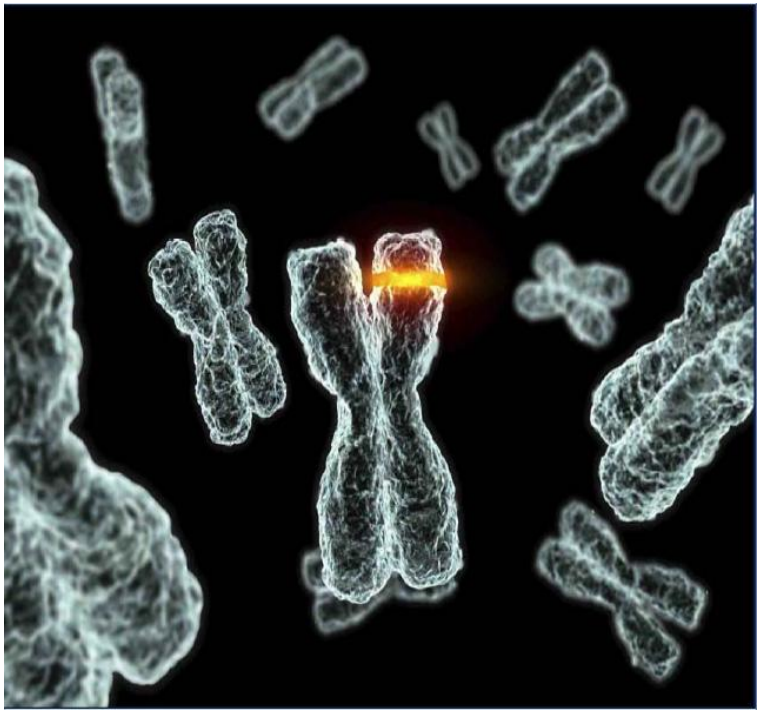



1日用量

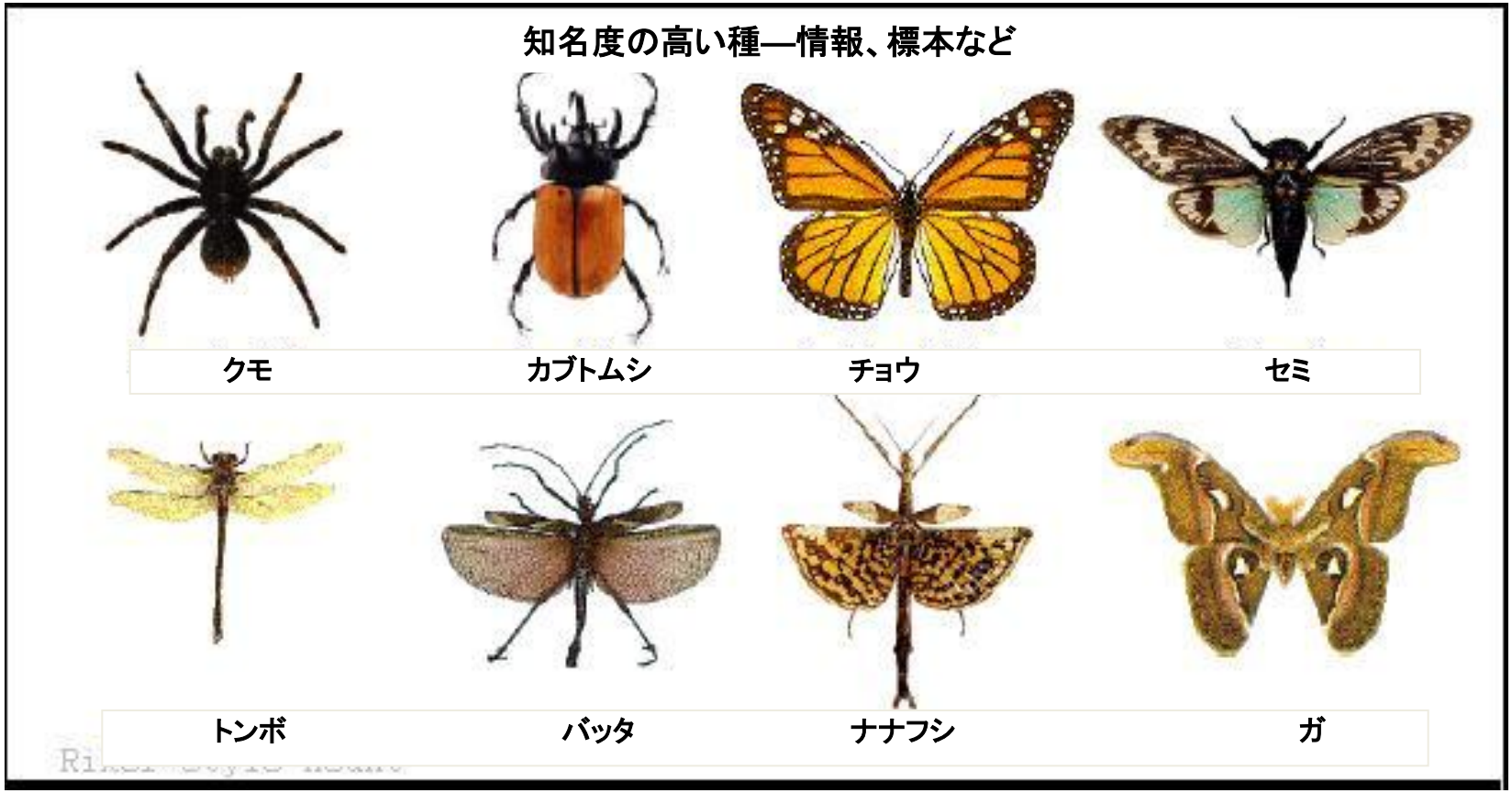
# 発ガン性物質については安全な用量を定義できない

Knudson AG (1971年) 変異とガン：網膜芽細胞腫の統計的研究。
Proc Natl Acad Sci U S A. 68(4):820-3

- **シングルヒットでガンを誘発する可能性がある。**
- 網膜芽細胞腫(Rb)タンパク質はガン抑制タンパク質であり、多様なガンにおいて機能不全に陥っている。
- 変異Rbは遺伝しうる。変異遺伝子は劣性遺伝子である。
- 仮に他のRb遺伝子でたった1つの変異を維持した場合、細胞中のすべてのpRb(Rbタンパク質)が機能しないことになる。



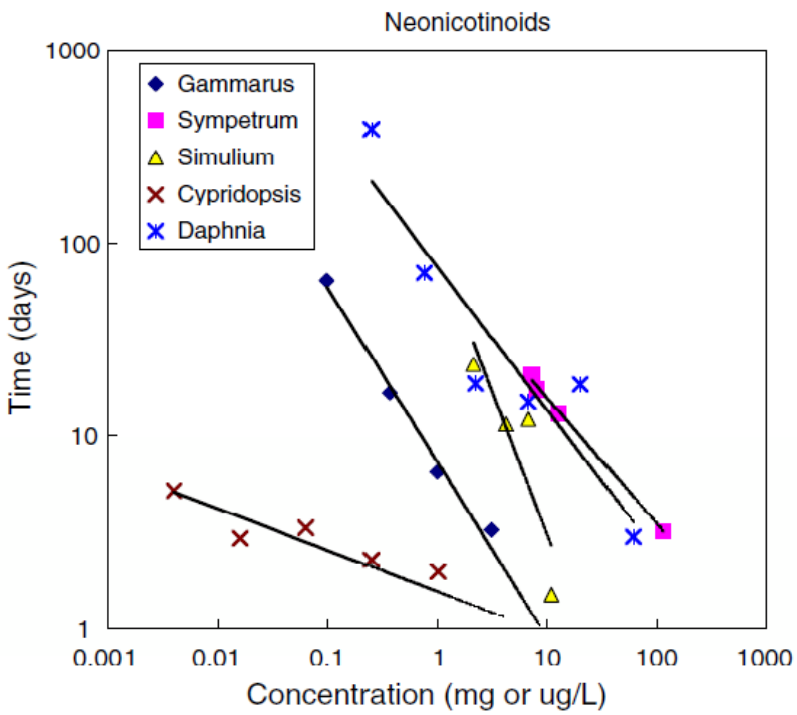
# 節足動物に対するネオニコチノイド系殺虫剤の毒性



# 節足動物へのイミダクロプリドとチアクロプリドの毒性

両対数グラフでは直線相関

Sanchez-Bayo, F., 2009年。Ecotoxicology 18, 343-354.




**50% 死亡率までの曝露時間 (Y)**

**対**

**イミダクロプリド濃度**

(カイミジンコ& ミジンコ) (X)

**もしくは**

**チアクロプリド濃度**

(他の種)

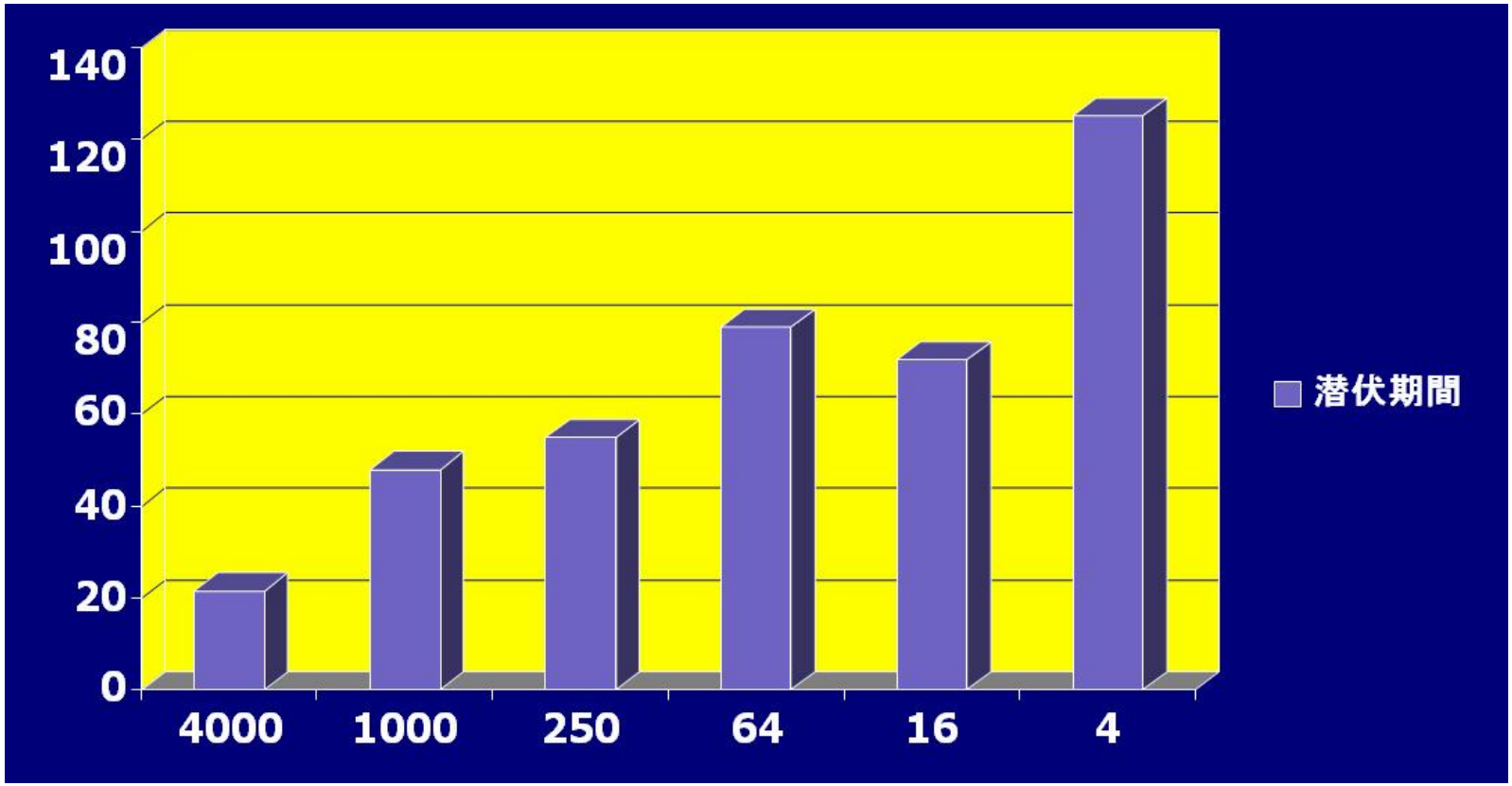
濃度単位

アカネ & ブヨ : µg/L;

他の種 in mg/L.

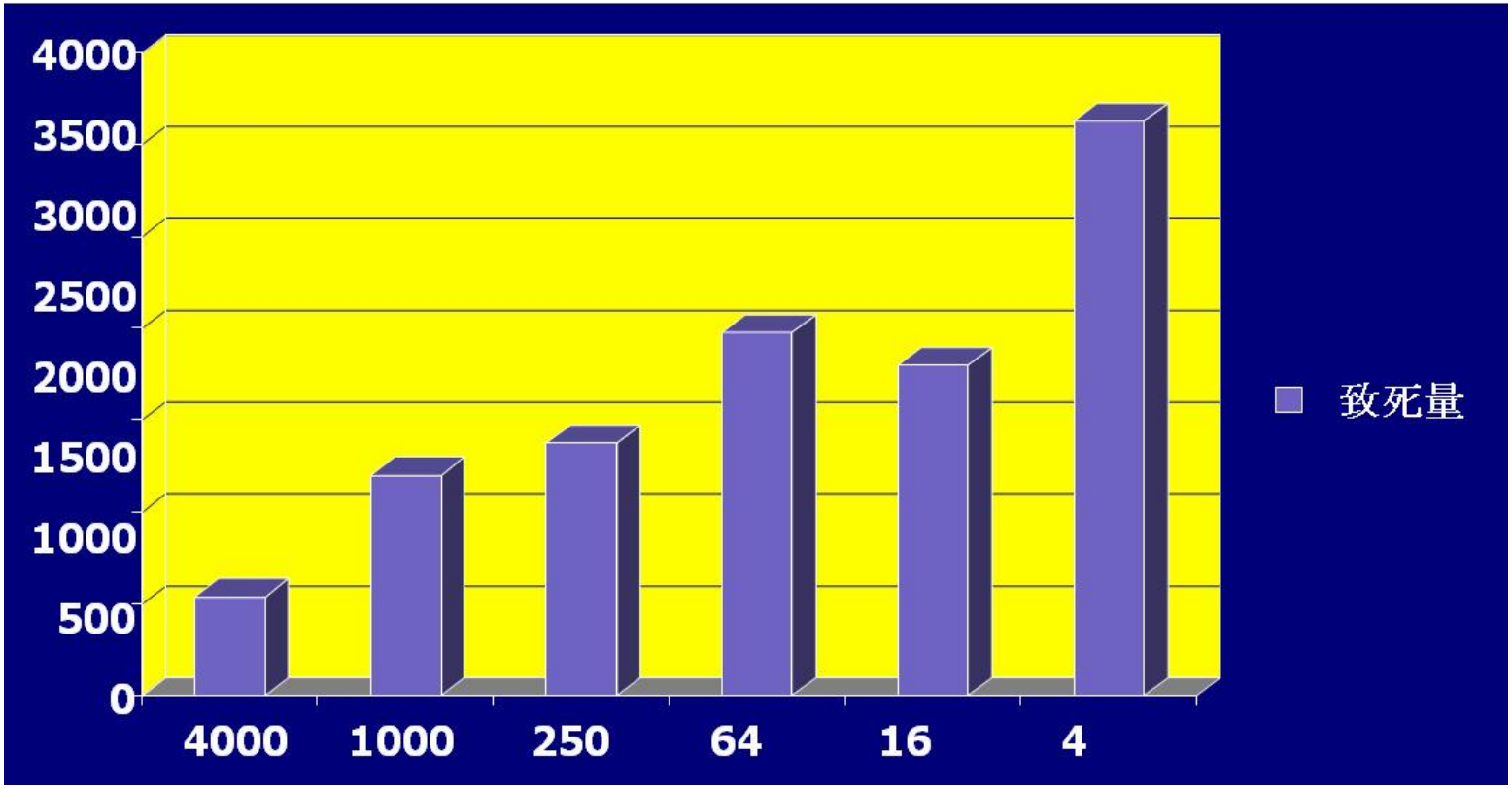
# カイミジンコに対するイミダクロプリドの致死影響

潜伏期間は濃度に反比例
Tennekes, H.A. (2010年) Toxicology 276, 1-4



# カイミジンコに対するイミダクロプリドの致死影響

曝露時間により影響が強化される
Tennekes, H.A. (2010年) Toxicology 276, 1-4

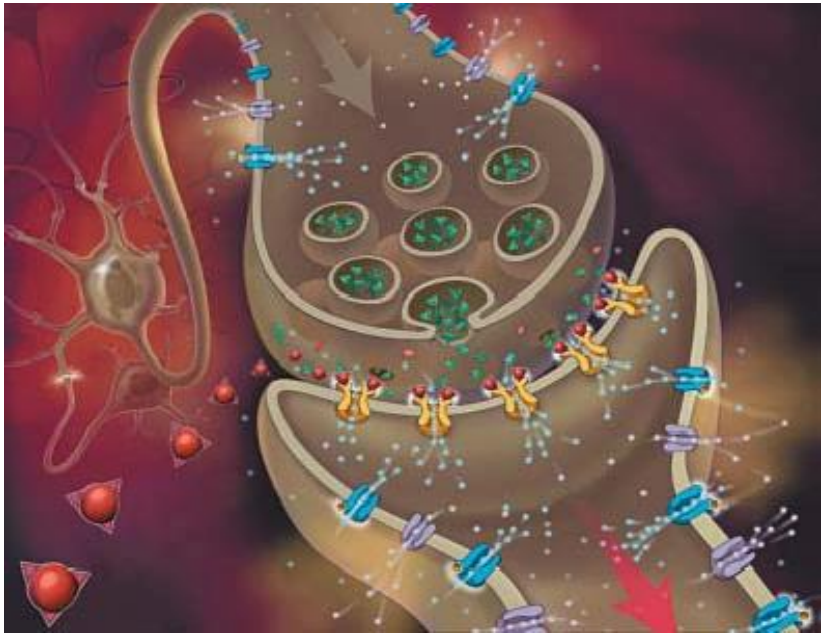


# ネオニコチノイド系殺虫剤の作用機序

Abbink, J., 1991年。イミダクロプリドの生化学。Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer, Germany

●「イミダクロプリドは、昆虫の中枢神経系におけるシナプス後のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChRs)をほぼ完全に、かつ非可逆的に阻害することから作用機序が導き出されると判明した最初の、非常に有効な殺虫剤である」

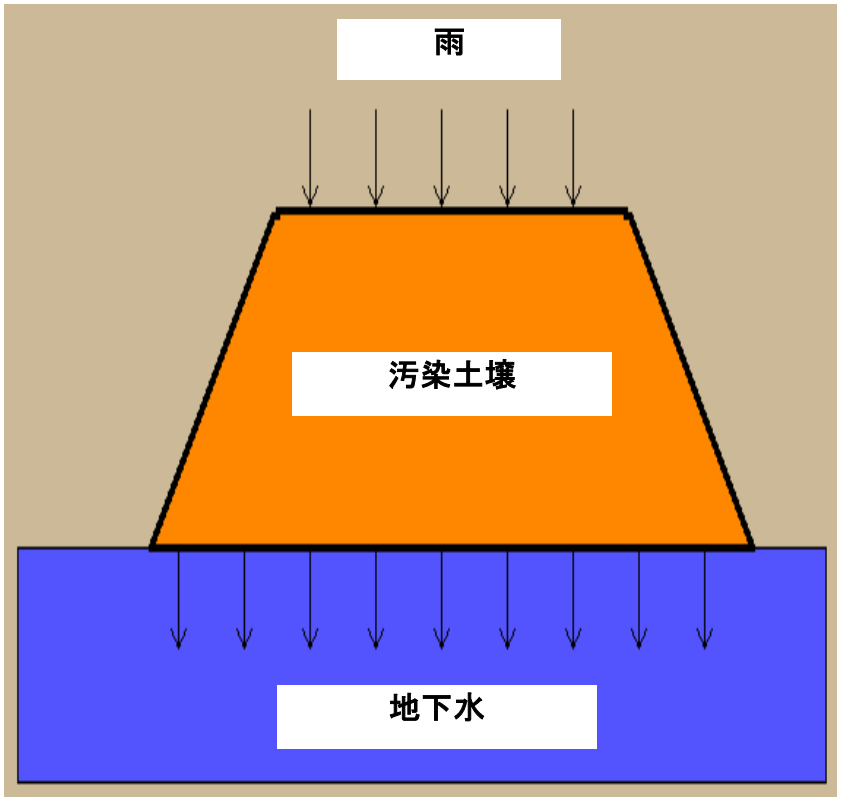
**ニコチン性アセチルコリン受容体**



# イミダクロプリドは土壌中での残留性・移動性が高く浸出しやすい

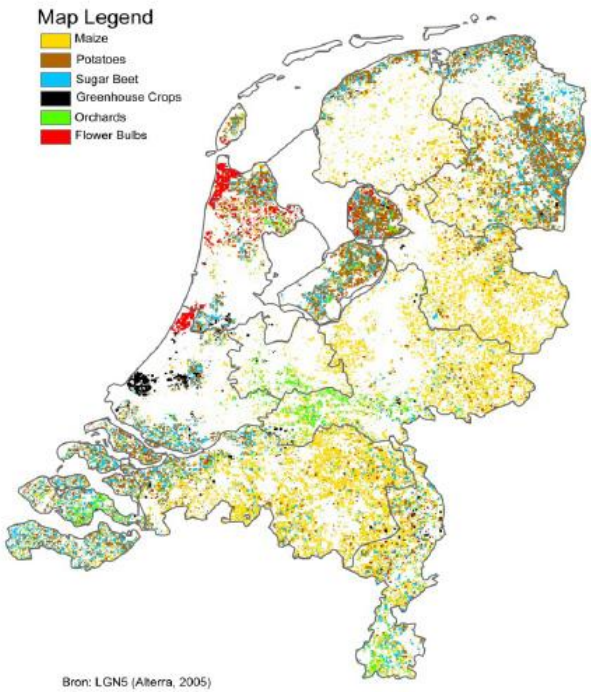
●イミダクロプリドは地下水に浸出する可能性がある。さらに、水溶性・移動性が高いことから、溶けた状態での表層水への移動も懸念される。

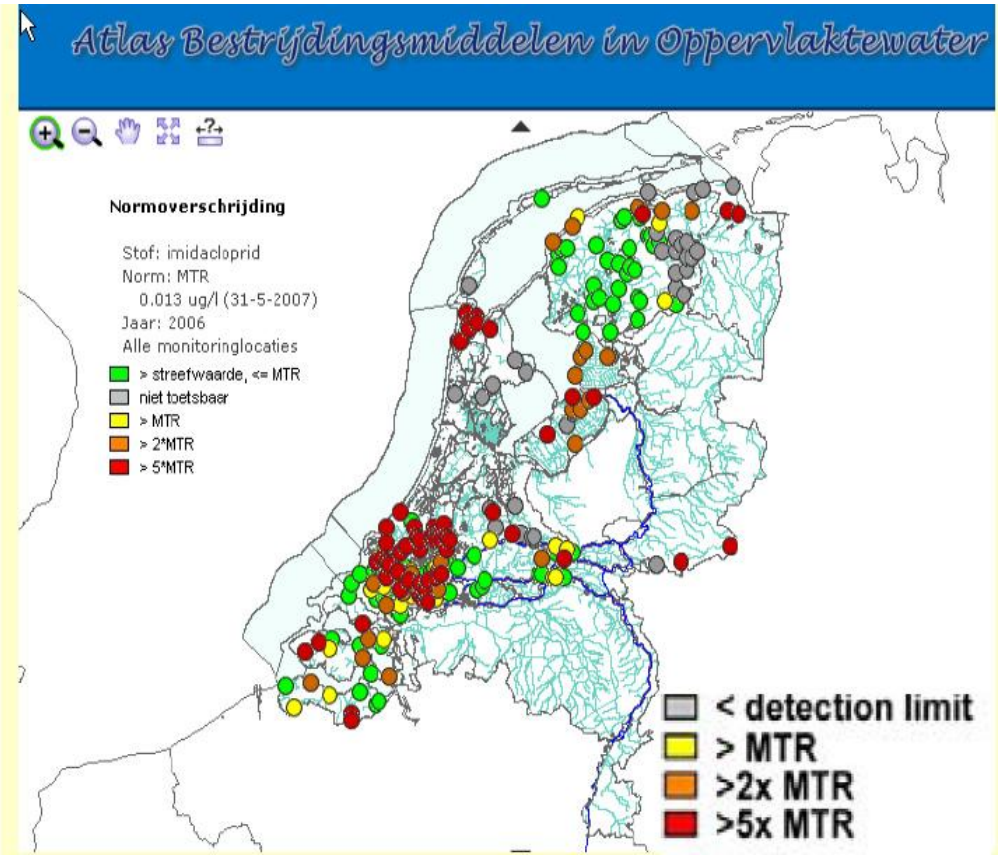
●土壌中における残留性が高い。最も短い半減期はジョージア州の芝生土壌での107日間だが、ミネソタ州のコーン農地土壌では散布後1年間も濃度が低下しなかった。



# イミダクロプリドによる表層水汚染

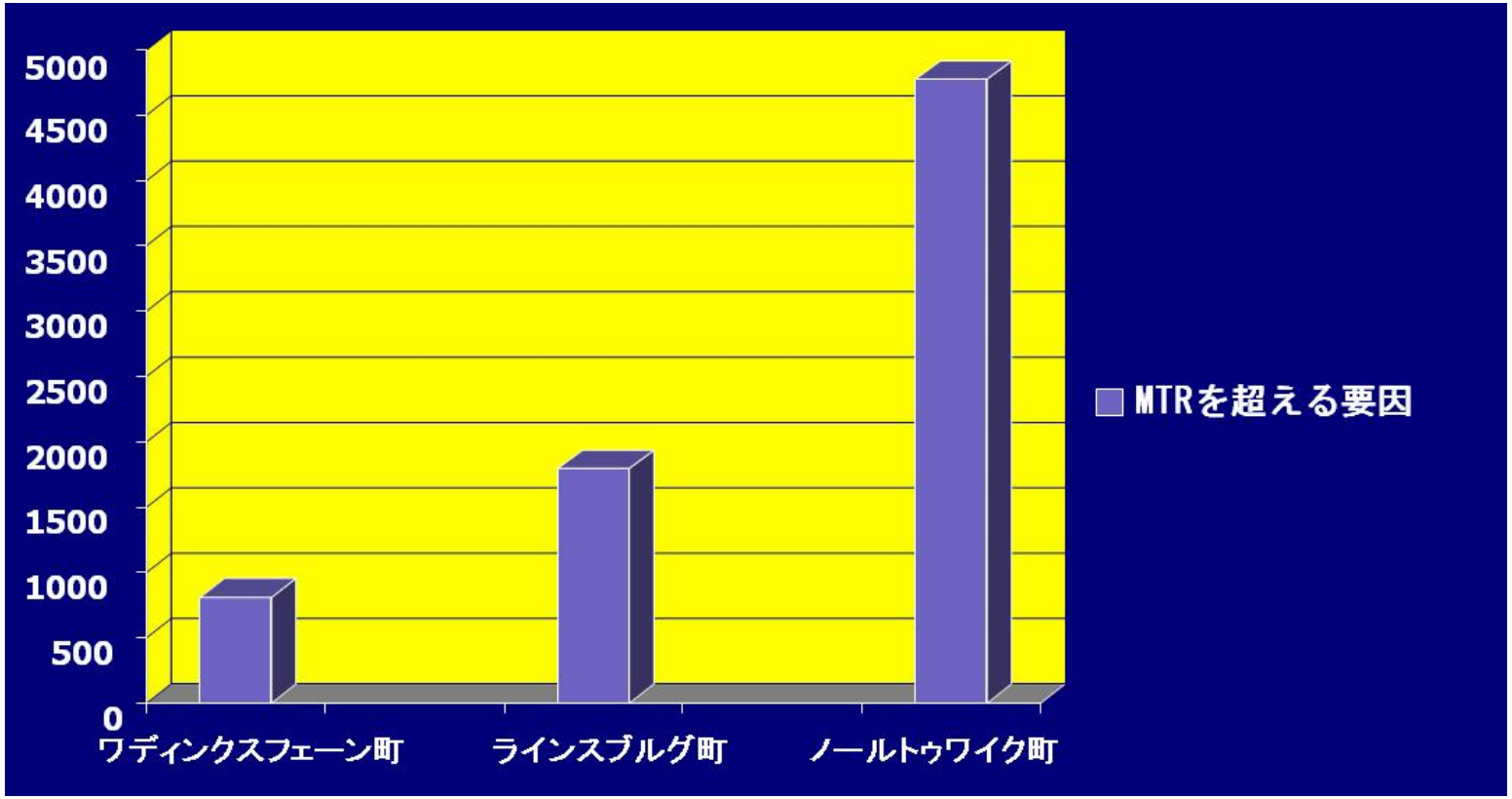
オランダ: MTR = 最大リスク許容限度
オランダ水管理委員会, 表層水中の農薬



# オランダ：イミダクロプリドによる表層水汚染が著しい地域もあり、昆虫への脅威となっている

**オランダ水管理委員会、表層水中の農薬**



# 農薬による生物多様性への持続的な悪影響

F. Geiger et al. (2010年)  Basic and Applied Ecology 11, 97-105

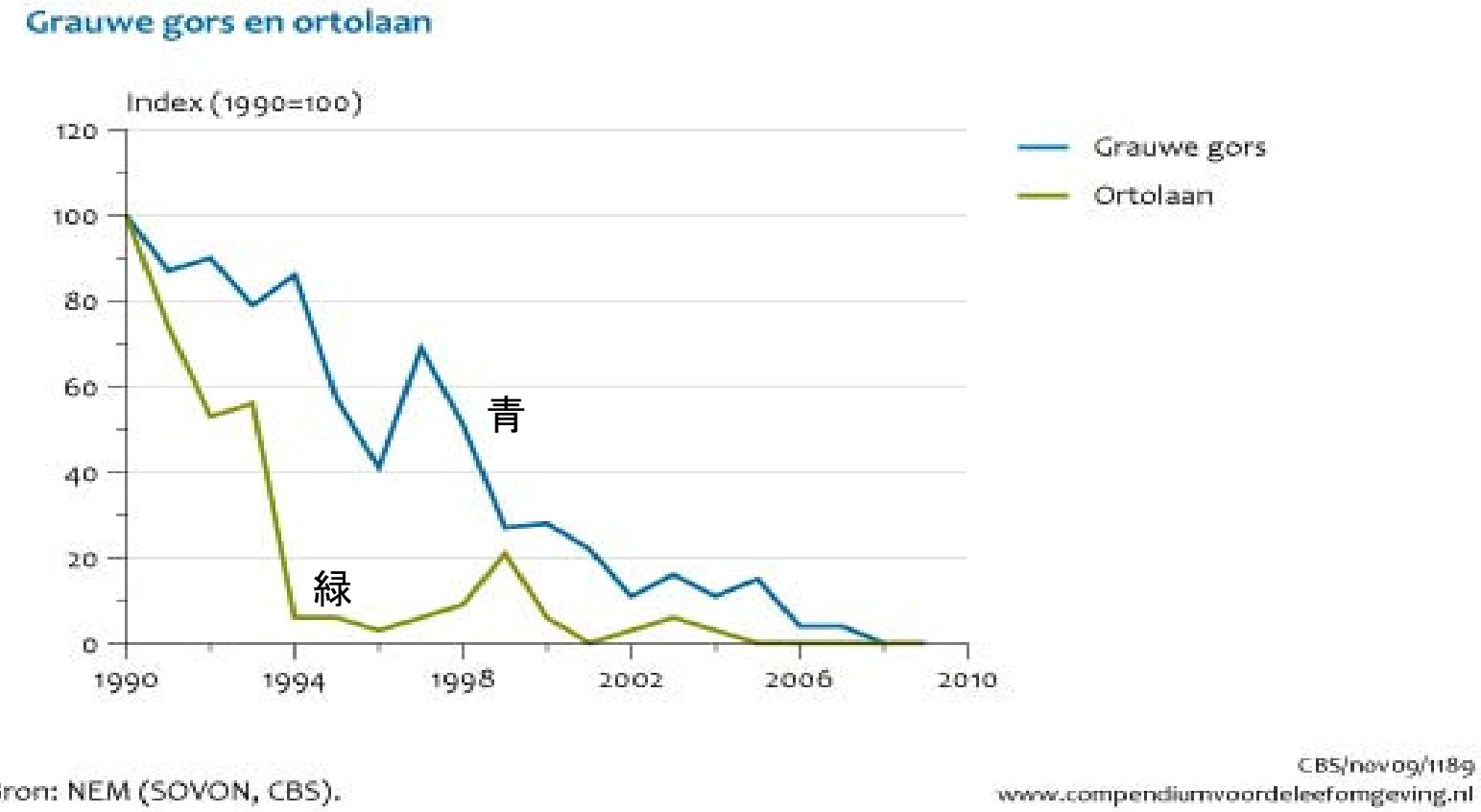
●「西欧と東欧8カ国にまたがる欧州規模の研究において、農業集約化による野生の植物、オサムシ、鳥類への悪影響が見られた。

● 測定した農業集約化の13の構成要素中、殺虫剤・殺菌剤の使用は一貫して生物多様性に悪影響を与えた。

● また、殺虫剤は生物学的防除の可能性を低減させた」

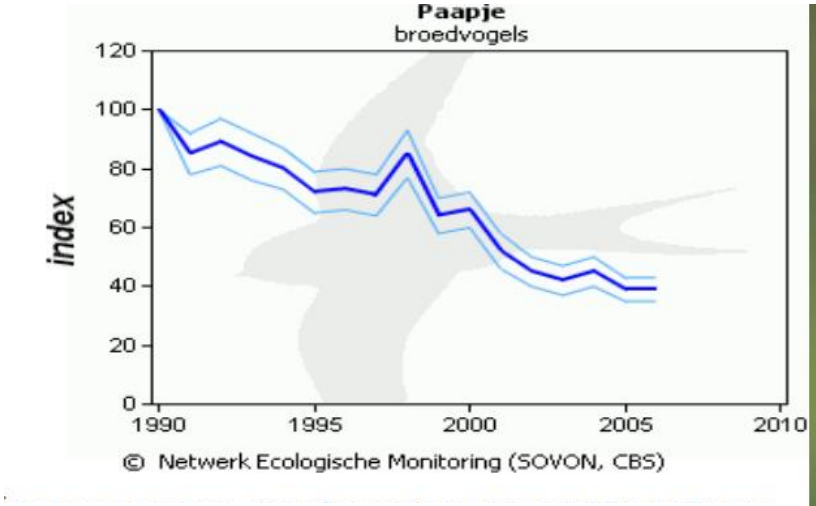
# 農地の鳥たち: ネオニコチノイド系農薬の導入以降、減少から絶滅に追い込まれたハタホオジロ (青)およびズアオホオジロ (緑)

Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



# マミジロノビタキはもはやオランダの農地では見られない

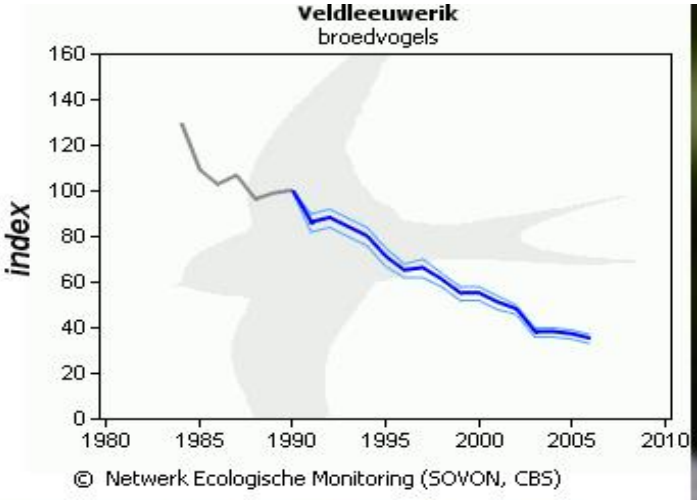
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



集団鳥や珍しい孵卵鳥を対象とした全国統計調査（LSB）の資料。一年ごとの全国個体群、または主な孵卵地の個体数を標準にした一年ごとの個体群指数を示す。

# 農地の鳥たち：オランダではヒバリが著しく減少している

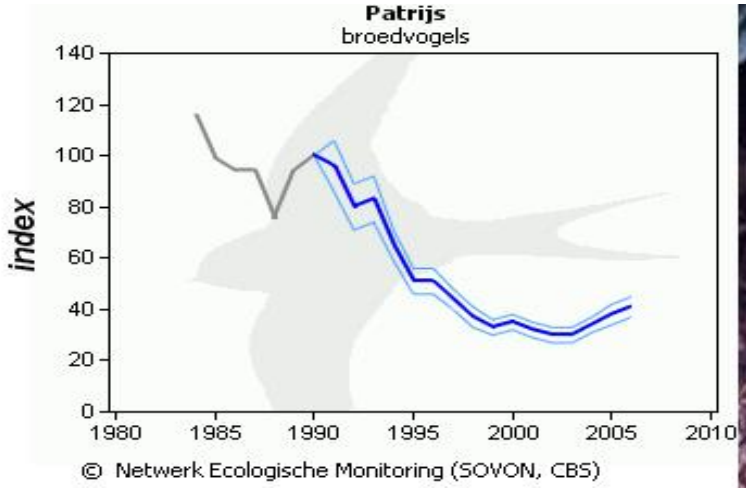
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。

# 農地の鳥たち：オランダではヨーロッパヤマウズラの個体群が急激に減少している

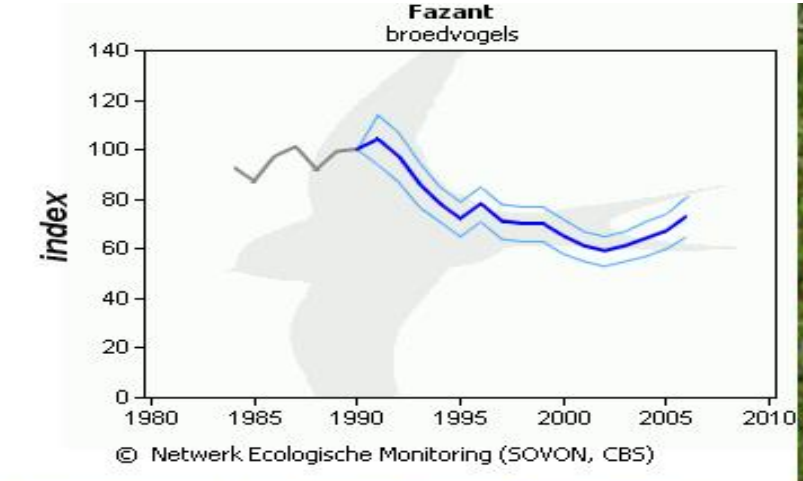
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



**全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。**

# 農地の鳥たち：オランダではキジも減少している

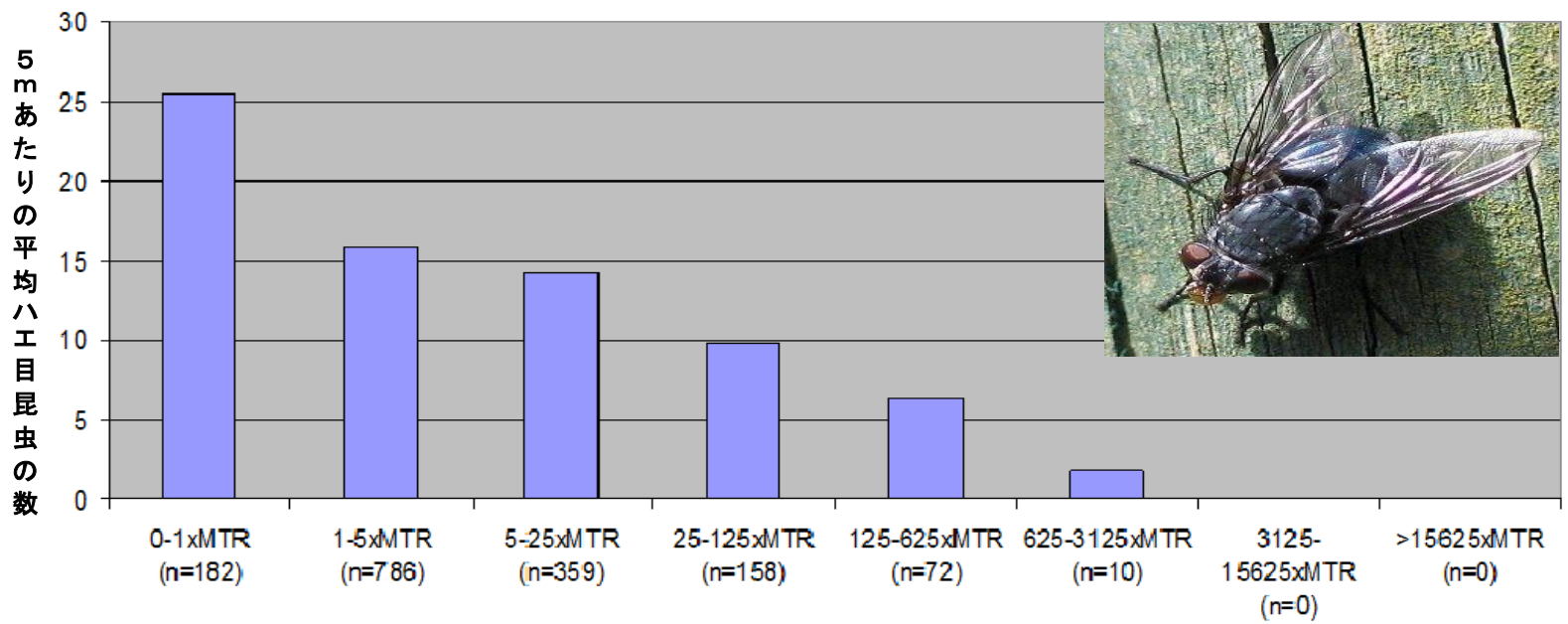
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。

# イミダクロプリドによる表層水汚染と、ハエ目昆虫(ハエやユスリカ)の減少との間には相関関係がある

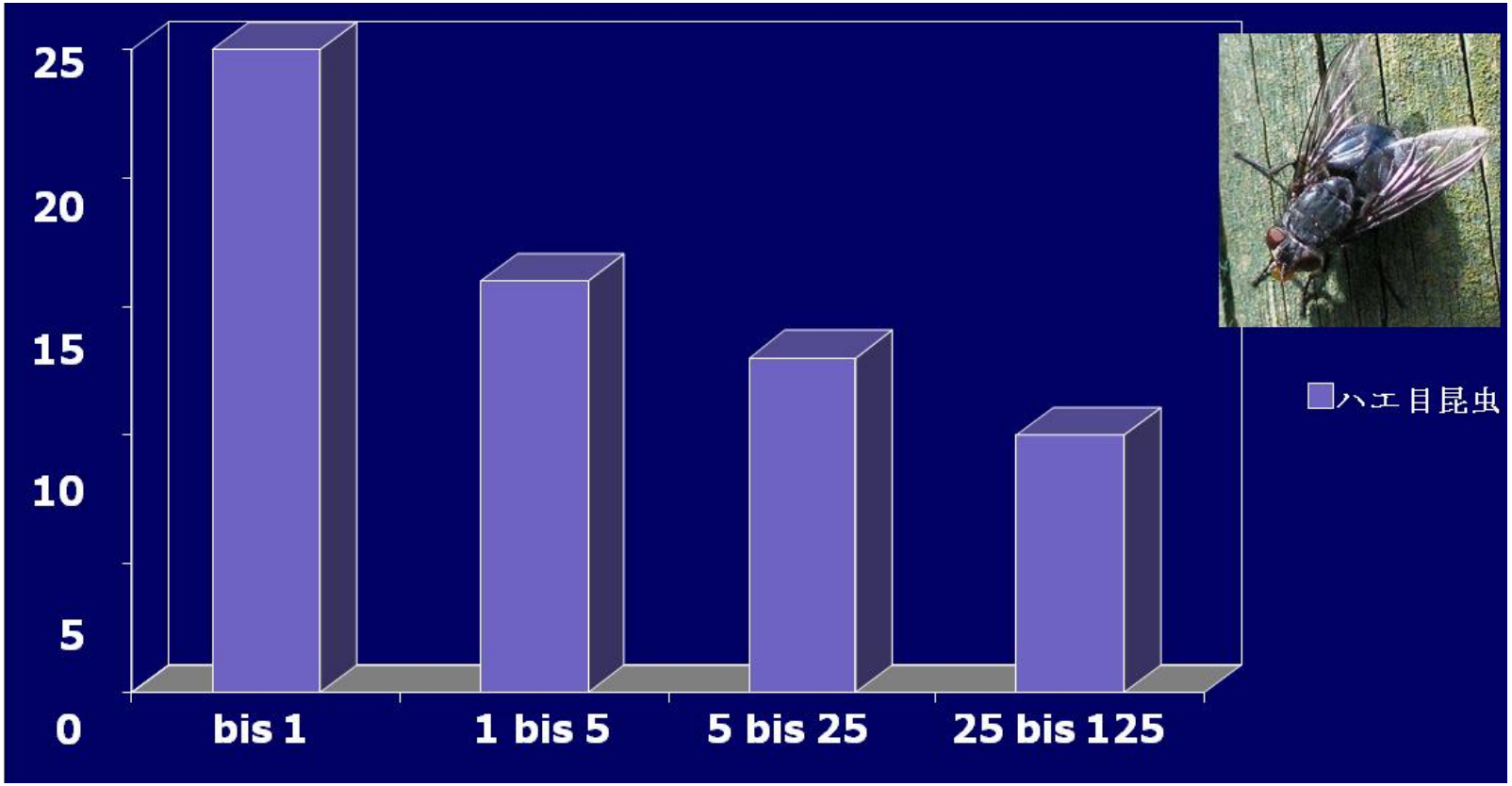
van Dijk, T., 修士論文、ユトレヒト大学、2010年7月



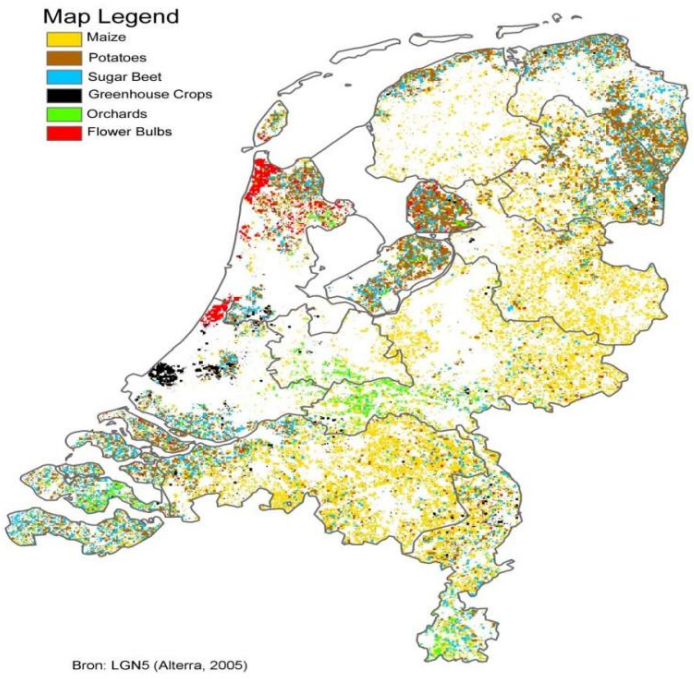

ハエ目昆虫数の測定地点と時間に対し、半径2km以内で測定に先立つ160日以内に記録したイミダクロプリド濃度の平均値(1x MTR=13 ng/l)

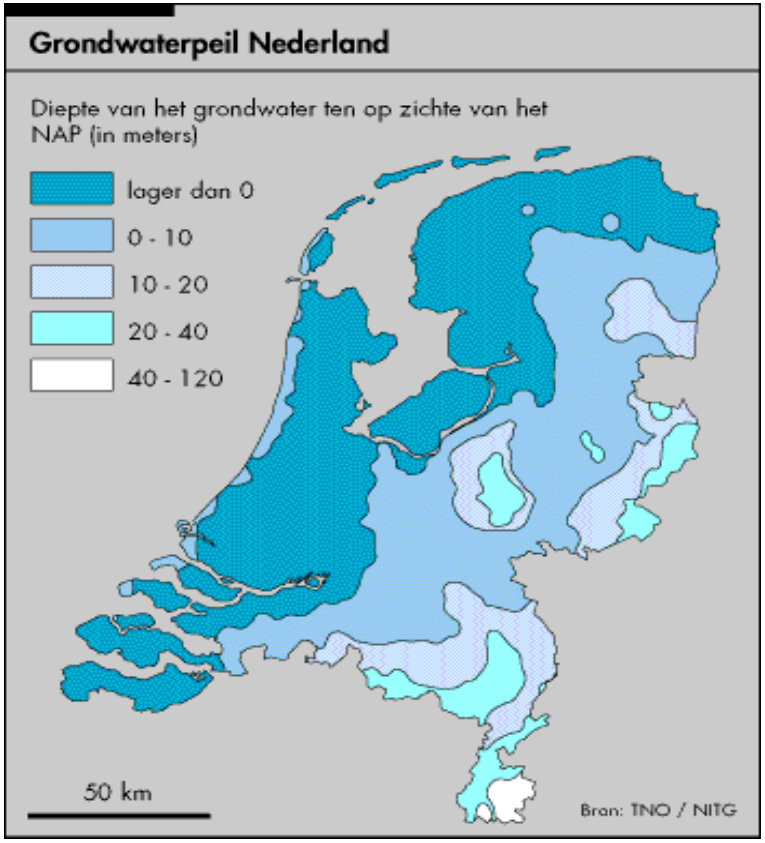
# イミダクロプリド(MTR単位)による表層水汚染とハエ目昆虫の数(MTR: 13 ng/L)

van Dijk, T., 修士論文、ユトレヒト大学、2010年7月



# イミダクロプリドによるオランダの地下水汚染

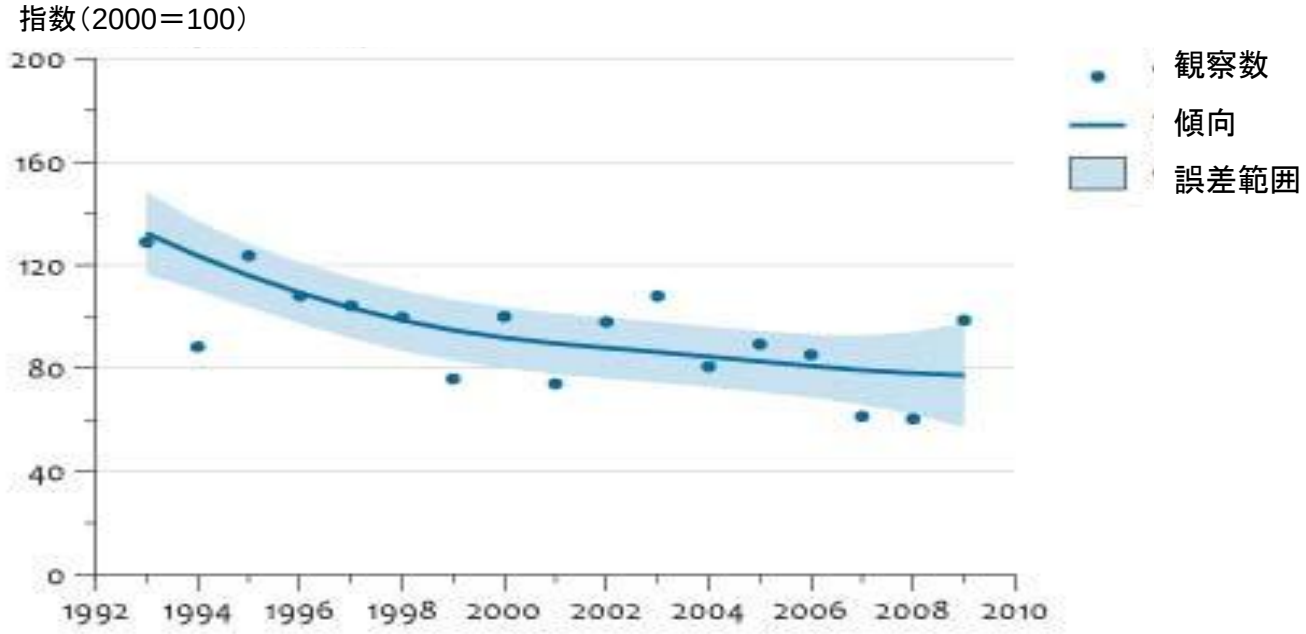


# オランダ：ネオニコチノイド系殺虫剤導入以降チョウ類が激減

Netwerk Ecologische Monitoring (Vlinderstichting, CBS)

チョウ類の個体数傾向

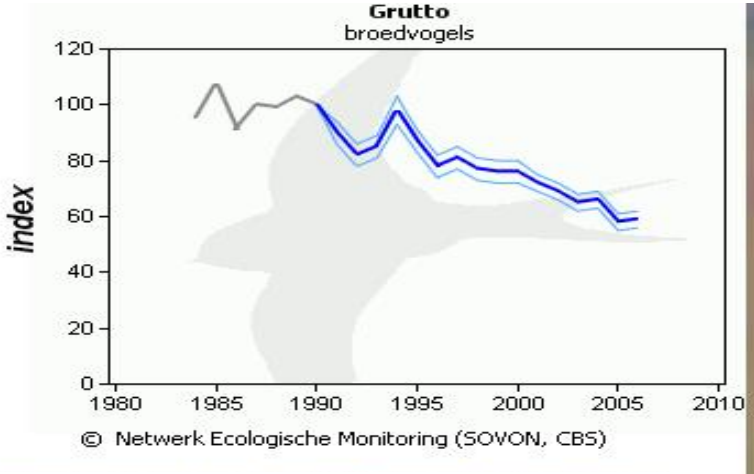



NEM(チョウ協会、CBS)より

CBS/julio/1386
www.compendiumvoordeleefomgeving.nl

# オグロシギ：湿潤な草地で繁殖
# 現在、レッド・リストに掲載

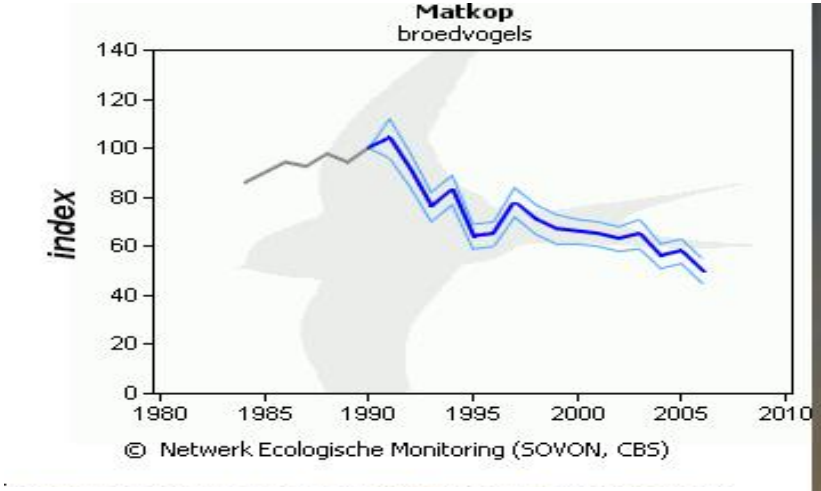
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。

# コガラ：混交林で繁殖
# オランダでは急激に減少している

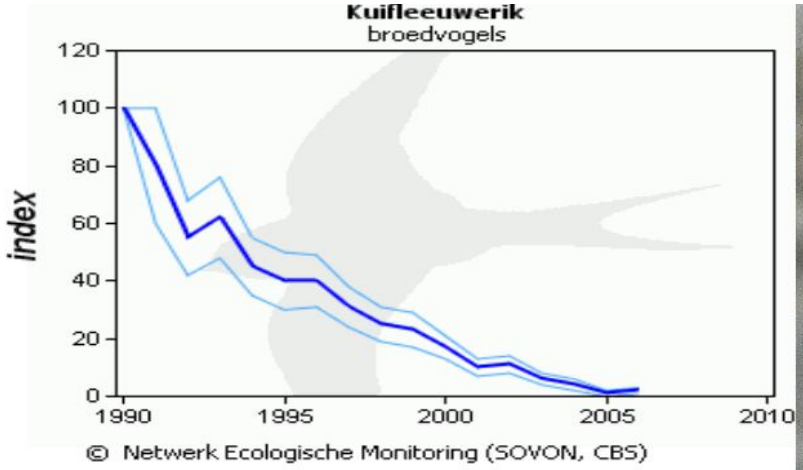
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。

# カンムリヒバリ：植生がまばらな開けた地域で繁殖
# オランダでは絶滅（下方曲線）

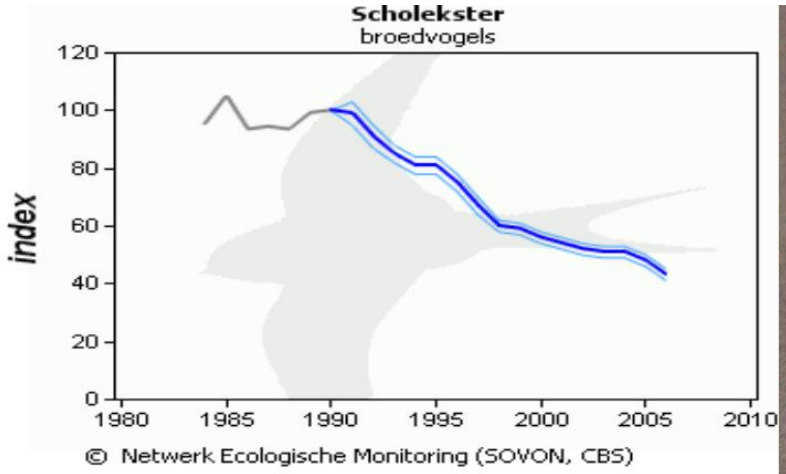
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



集団鳥や珍しい孵卵鳥を対象とした全国統計調査（LSB）の資料。一年ごとの全国個体群、または主な孵卵地の個体数を標準にした一年ごとの個体群指数を示す。

# ミヤコドリ：北海沿岸で最も特徴的な鳥
# 2020年までにはオランダで絶滅すると予想されている

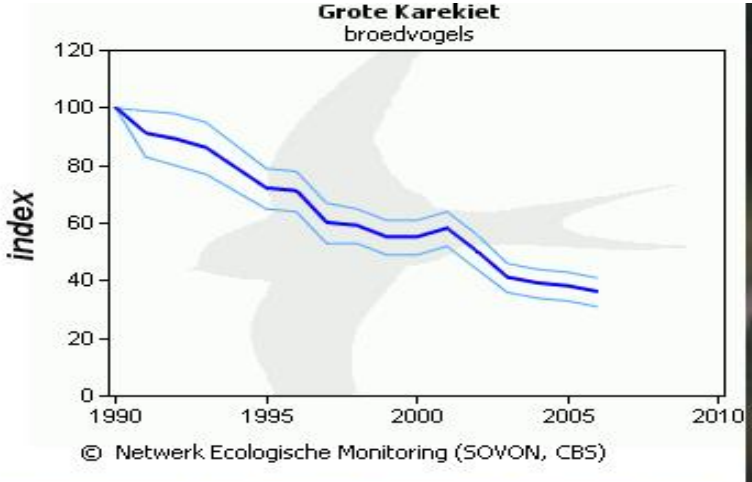
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



**全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。**

# オオヨシキリ：浅く淀んだ水に生える水生植物の茂みで繁殖
# オランダでは絶滅の危険あり

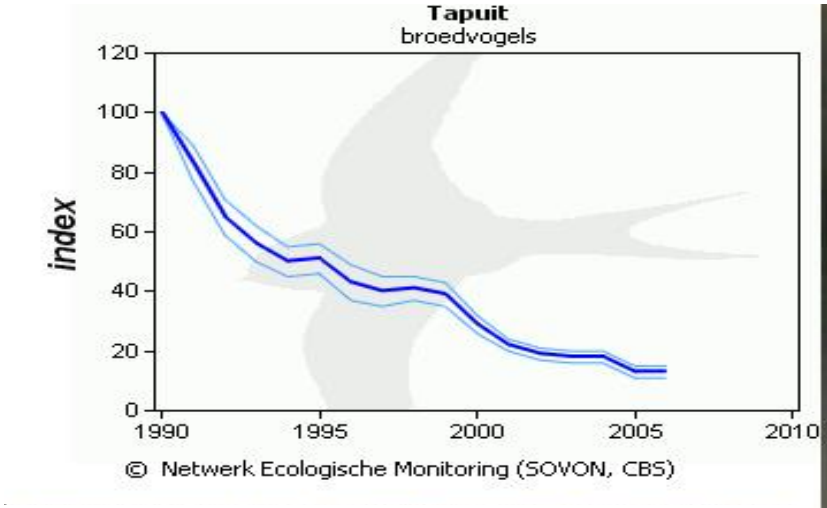
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)




集団鳥や珍しい孵卵鳥を対象とした全国統計調査（LSB）の資料。一年ごとの全国個体群、または主な孵卵地の個体数を標準にした一年ごとの個体群指数を示す。

# ハシグロヒタキ：沿岸部の砂丘で繁殖
# オランダではほぼ絶滅

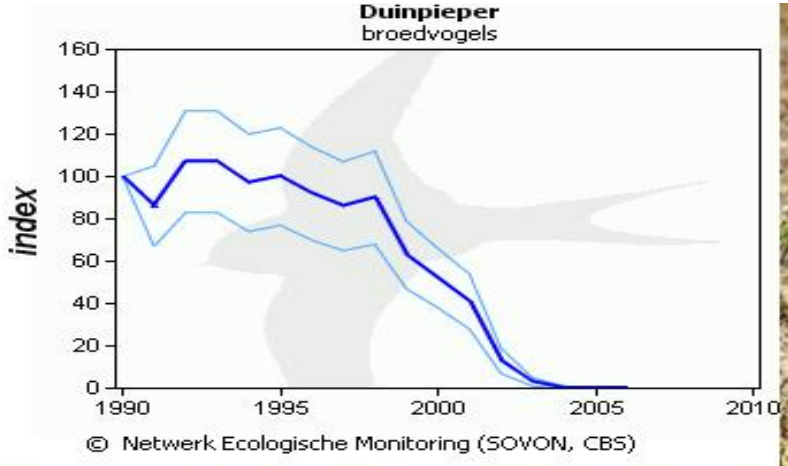
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)




集団鳥や珍しい孵卵鳥を対象とした全国統計調査（LSB）の資料。一年ごとの全国個体群、または主な孵卵地の個体数を標準にした一年ごとの個体群指数を示す。

# ムジタヒバリ:ヒースの原野で繁殖
# オランダでは絶滅

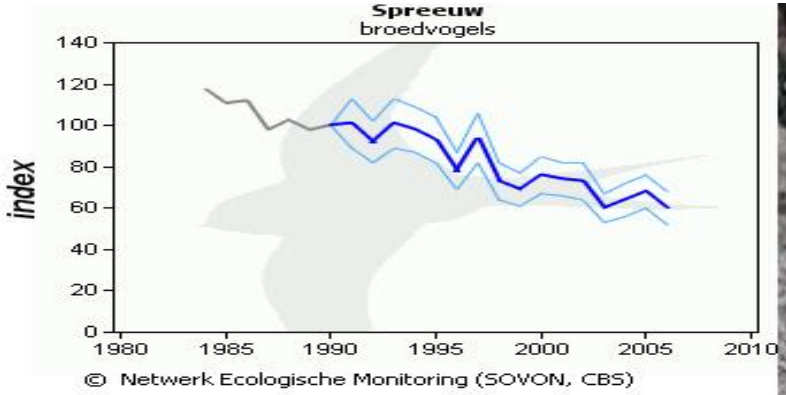
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)




集団鳥や珍しい孵卵鳥を対象とした全国統計調査（LSB）の資料。一年ごとの全国個体群、または主な孵卵地の個体数を標準にした一年ごとの個体群指数を示す。

# ムクドリ：人間による生息環境の改変に伴い
# オランダでは減少している

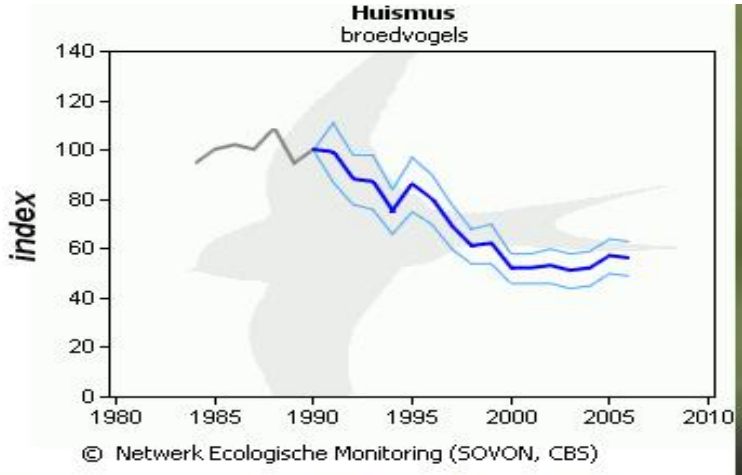
Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。

# イエスズメ: 人間の集団と密接な関係を持つ
# オランダでは急激に減少している

Netwerk Ecologische Monitoring (SOVON, CBS)



全国の無作為抽出地の統計（BMPによる）を基に、一年ごとの個体群指数と偏差値を示す。1984～1989年の資料は信頼性が低い可能性がある。

# 結　論

- ネオニコチノイド系殺虫剤の作用機序は、昆虫の中枢神経系におけるシナプス後のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChRs)をほぼ完全に、かつ非可逆的に阻害する。
- 節足動物に対するネオニコチノイド系農薬の毒性は曝露時間により強化される。こうした農薬の用量反応特性は驚くほど発ガン性物質の特性に類似している。したがって、安全な曝露レベルというのはありえない可能性がある。
- イミダクロプリドは土壌中における残留性・移動性が高く、浸出しやすい。
- オランダではイミダクロプリドによる表層水汚染が著しい地域もある。
- 測定した農業集約化の13の構成要素中、殺虫剤・殺菌剤の使用のみが一貫して生物多様性(野生の植物、オサムシ、鳥類)に悪影響を与えた。
- イミダクロプリドによる表層水汚染と、ハエ目昆虫(ハエとユスリカ)の数の減少との間には相関関係がある。
- ネオニコチノイド系殺虫剤の導入以降、チョウ類が激減している。
- 無脊椎動物を補食する数多くの鳥類(多様な生息環境で見られる)が減少しており、あるものはすでに絶滅している。

www.disasterinthemaking.com

# 浸透性殺虫剤

## 最悪の事態はすでに始まっている

**曝露時間の関数としての毒性**

ネオニコチノイド系殺虫剤とその影響のリスク・プロファイル

2011年2月16日　ハイデルベルク大学公衆衛生研究所における講義

(ドイツ)　ヘンク・テンネケス

---

Toxicty as Function of Exposure Time
Risk profile of nonicotinoid insecticides and the consequences
Lecture at the Institute of Public Health, University of Heidelbery (Germany) on 16/02/2011
By Henk Tennekes

【著作権者の許可を得て翻訳した】
2011 年10 月1 日 日本語訳発行
ネオニコチノイド系農薬の使用中止を求めるネットワーク
～子どもとミツバチのいのちを守るために～
〒160-0004 東京都新宿区四谷1-21 戸田ビル 4F
TEL03-6457-8848 http://www.no.neonico.jp