ネオニコチノイド系農薬の内分泌かく乱作用

生殖障害のリスク！
奪われし未来

宮古島地下水研究会
友利　直樹（医学博士）

２０２３年4月２８日

「内分泌」とは何なのでしょうか？

【内分泌系】

生物の体の恒常性を維持する為のシグナル伝達の三大ネットワークの１つ

【分泌細胞】

生体中の、物質を作って蓄えておき

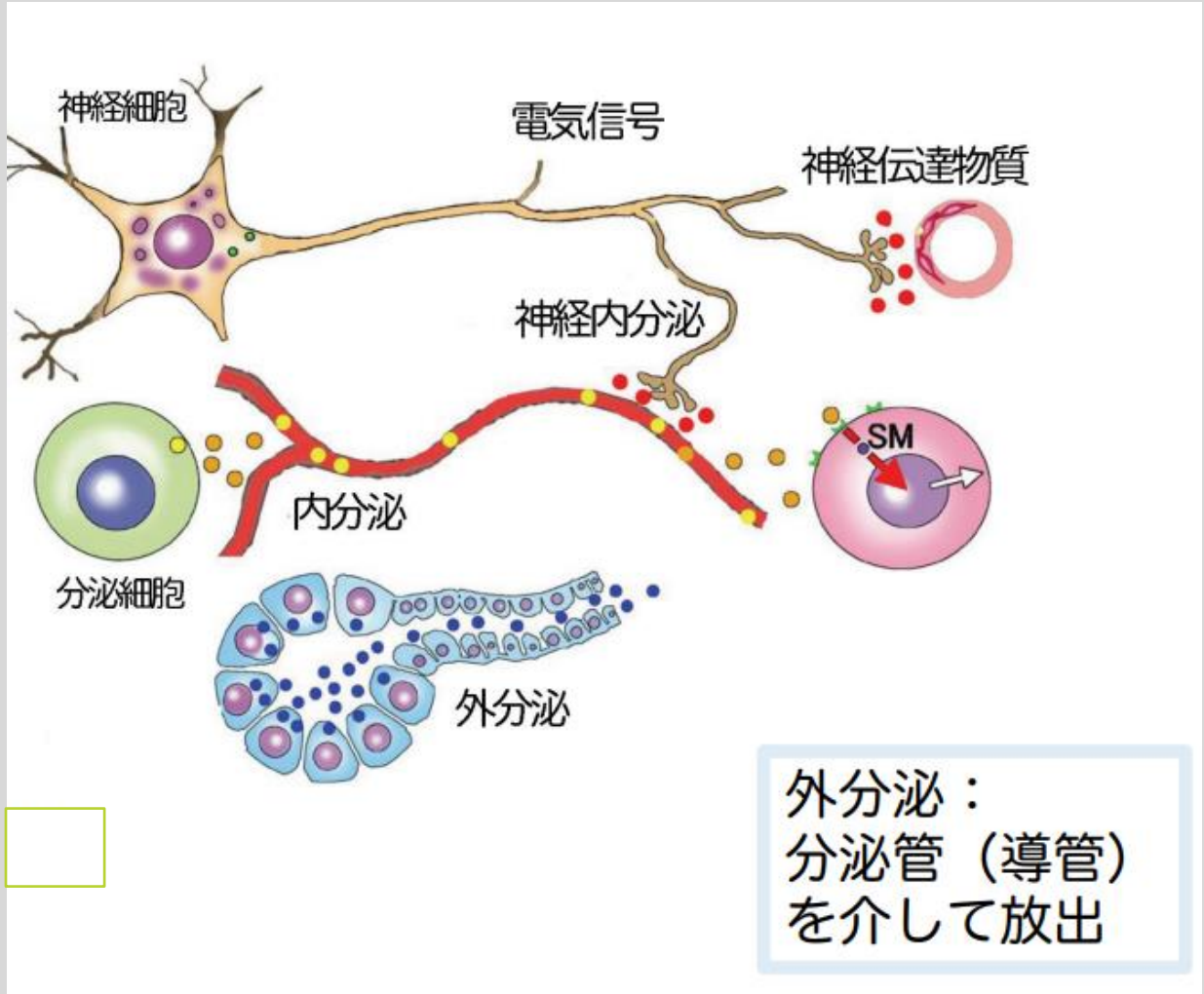
必要な時に細胞の外に出す細胞

【内分泌】

分泌細胞から物質を血管内へ放出

【内分泌器官」「内分泌」を行う細胞が集まっているところ

【ホルモン】「内分泌」される物質のこと



ホルモン・内分泌の特徴

○ホルモンの語源は、「刺激する」を意味する
　ギリシア語「ホルマオ」

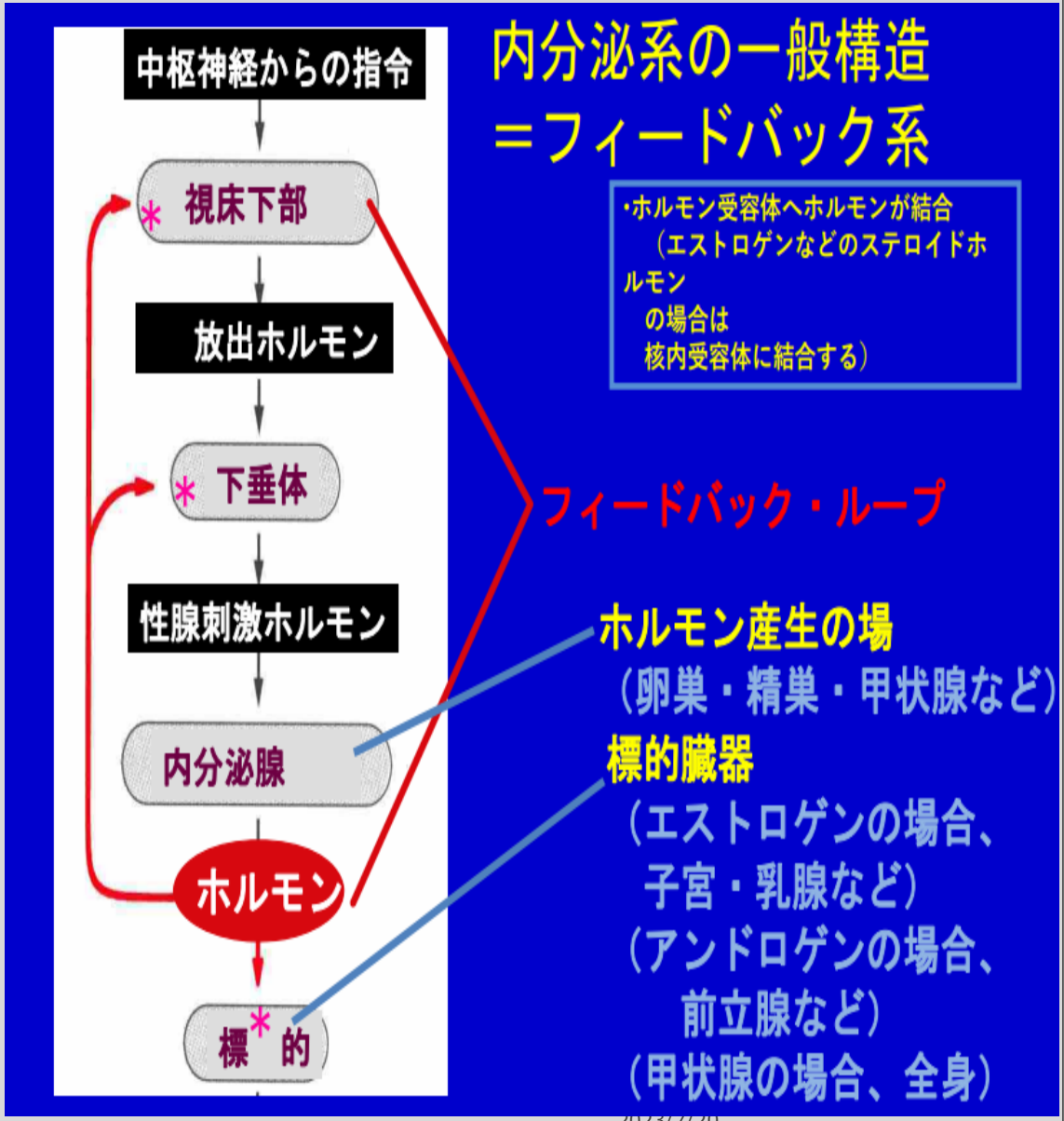
○細胞間情報伝達物質（化学伝達物質）

○極めて微量で恒常性維持
　（1兆分の１～10億分の１　：pg～ng/ml）
　女性ホルモンはpg、男性ホルモンはngオーダー

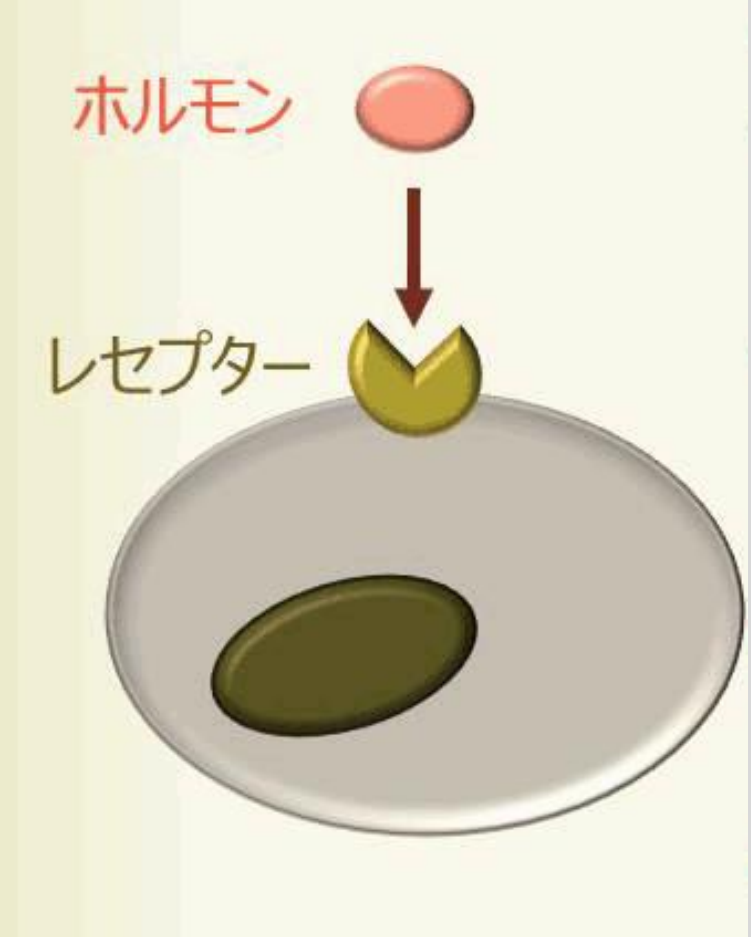
○導管を介さず血管内に分泌

○受容体を有する標的細胞に作用

○フィードバック機構により分泌制御



ホルモンと受容体は「鍵と鍵穴」の関係



標的臓器のレセプター（受容体）に結合しシグナルを伝える。
卵巣から分泌される女性ホルモンは、子宮や乳腺の受容体に１対１で結合する。しかし、女性ホルモンと似た作用を有する２００種類以上の外因性物質がこの受容体に「合鍵」として結合する。
精巣から分泌された男性ホルモンは前立腺の受容体に結合する。６０種類の農薬と結合するとの報告があり、阻害作用が主である。

性ホルモン

合成

- 性腺（精巣と卵巣）
- 胎盤
- 副腎皮質

調節

下垂体の性腺刺激ホルモン

FSH（卵胞刺激ホルモン）、LH（黄体刺激ホルモン）

男性ホルモン（アンドロゲン）

- テストステロン
- デヒドロエピアンドロステロン

女性ホルモン

- エストロゲン（卵胞ホルモン）
  - エストロン
  - エストラジオール
  - エストリオール
- ゲスターゲン（黄体ホルモン）
  - プロゲステロン

内分泌かく乱物質の定義は何ですか。

世界保健機関・国際化学物質安全性計画（ＷＨＯ／ＩＰＣＳ）
内分泌かく乱物質は、非常に低用量で内分泌系の機能に変化を与えそれによって個体やその子孫あるいは集団（一部の亜集団）に**健康に有害な影響**を引き起こす外因性の化学物質あるいは混合物

環境庁
動物の生体内に取り込まれた場合に，本来，その**生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質**

内分泌かく乱物質が注目されるようになったのはなぜですか。

１９９６年，アメリカでシーア・コルボーン博士等の**「Our Stolen Future」が出版された。**日本でも**「奪われし未来」**として翻訳版が出版されるとともに，ＮＨＫの科学番組で特集が組まれ，人々に知られるようになった。

「Our Stolen Future（奪われし未来）」は，環境中に放出された化学物質が，多様なホルモン作用に基づいて複雑な内分泌系の機能（生体の恒常性：ホメオスタシス，生殖，発生，行動等）を微量でかく乱させ，野生生物やヒトへの危害を及ぼす可能性を指摘しています。

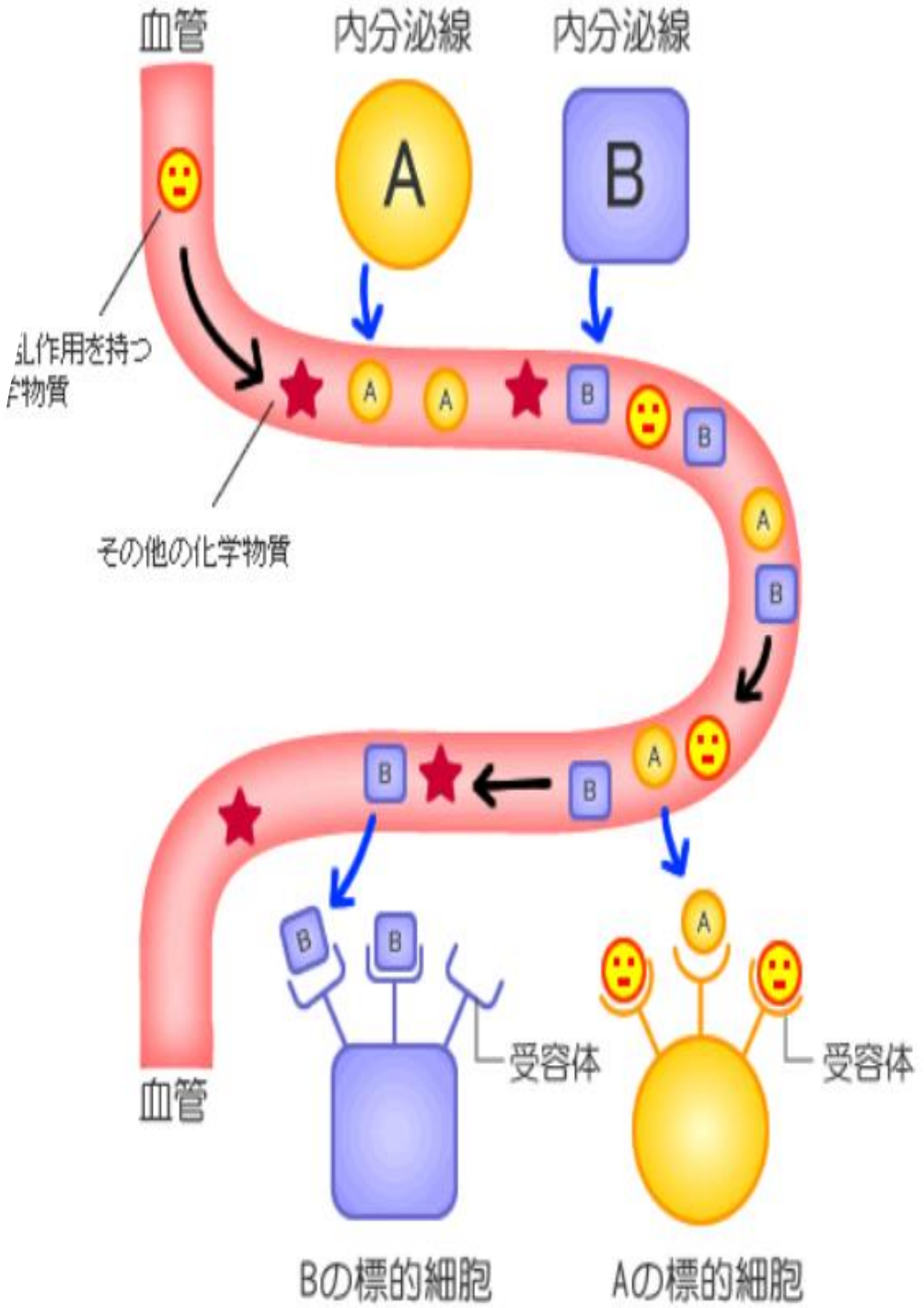
内分泌かく乱物質は何が問題なのですか。

内分泌かく乱物質は，本来その生体内で営まれている正常なホルモンの作用に影響を与え，その結果，**生体の内分泌系をかく乱し特に胎児や乳児など器官形成の活発な時に生体に望ましくない影響を与える**ことが問題とされています。

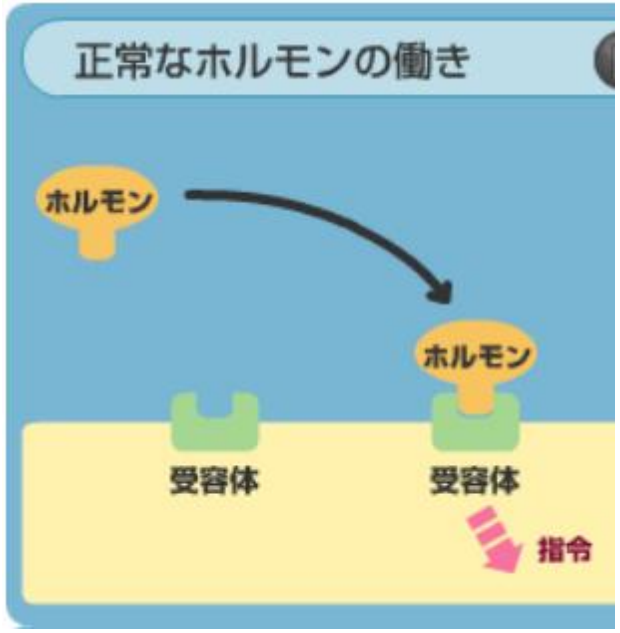
化学物質で内分泌が
かく乱されるとはどう
いうことでしょうか？

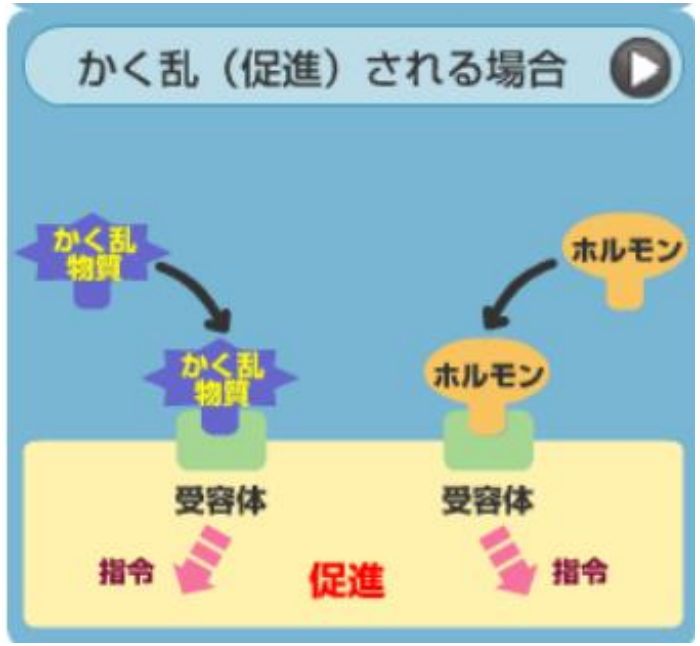
【化学物質の内分泌かく乱作用】

化学物質が内分泌の働き
を乱し、生物にとって
有害な影響を与えること



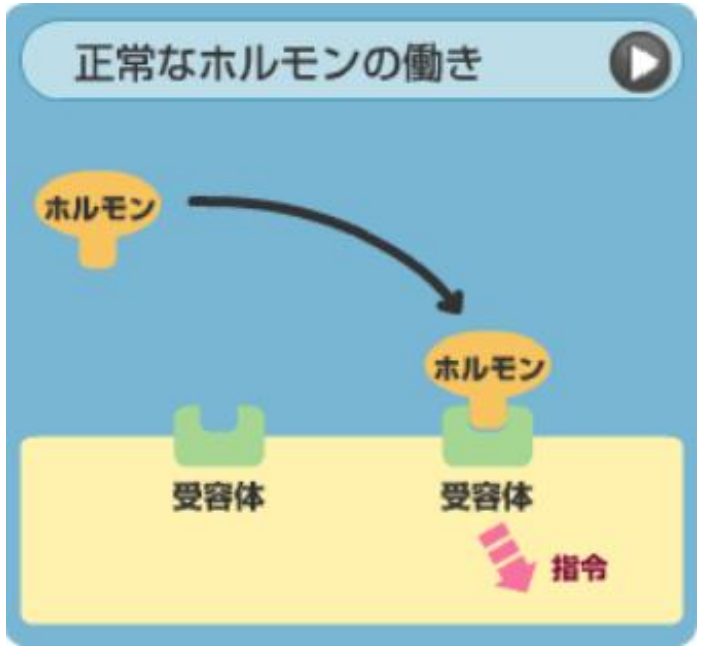
内分泌かく乱作用
1．受容体に結合してホルモンのふりをする（促進）

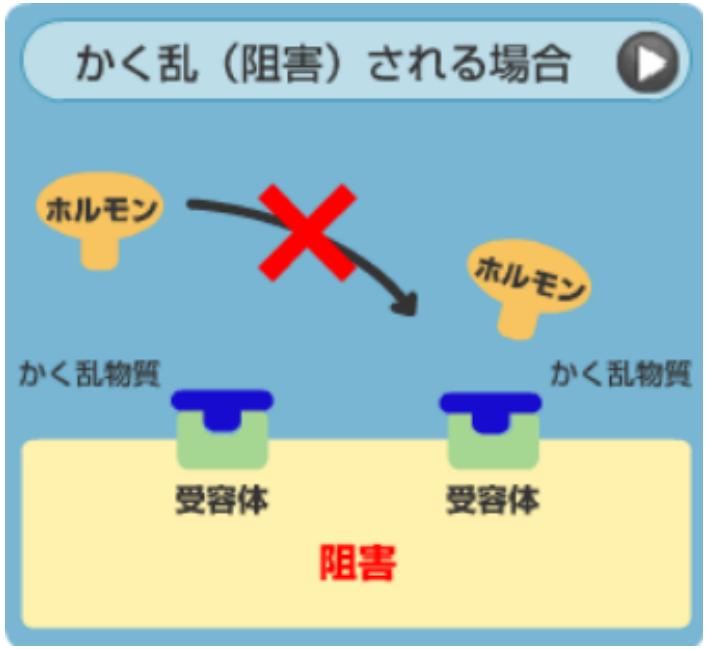




本来のホルモンの代わりに、かく乱作用を持つ物質が結合してホルモンのふりをします。その結果本来よりも指令がたくさん出されてしまいます。

2．受容体に結合してホルモンの邪魔をする（阻害）





本来のホルモンの代わりに、かく乱作用を持つ物質が結合してしまい、必要な指令が出されなくなる

“内分泌かく乱作用”をもつ物質とは、例えばどのようなもの？

①女性ホルモン：生体内で合成され、ホルモンとして働く物質で作用は強い

ヒトの生体内で合成された女性ホルモンは、内分泌系にとってはなくてはならないものだが、環境中に出て、他の生物の内分泌系に作用した場合、その生物にとっては不必要な“内分泌かく乱作用”をもたらす。

②合成女性ホルモン：女性ホルモンに似ているが、医薬品としてホルモン作用をもつよう合成されたもの

経口避妊薬や、更年期障害の治療薬、流産防止薬として使用されたDES(ジエチルスチルベストロール)等

③植物エストロジェン：一部の植物の中に含まれるホルモン様作用をもつ物質

大豆の中に含まれるイソフラボノイド類などで、食べ物として、ヒトが摂りこむもの。

④化学物質の一部：内分泌かく乱作用をもつ可能性がある

〇化学農薬：DDT （１９７１年に使用禁止）、有機リン系、トリクロサン、グリホサート、ネオニコチノイド等

〇PCB（ポリ塩化ビフェニル：耐熱絶縁体として用いられた。１９７２年に製造禁止）

〇TBT（トリブチルスズ：船底塗料（船底への貝付着防止のため）として用いられていた 1990年より禁止

〇アルキルフェノール類：界面活性剤の原料

〇ビスフェノールA：プラスチック製品の原料樹脂

内分泌かく乱は情報伝達シグナルの攪乱：
発生中の感受性の高い時期（臨界期）の作用は、元に戻らない！

○**内分泌かく乱は**、遺伝毒性とは違い、死ぬとか、 がんになるとか、催奇形ではない。

○**遺伝毒性影響**は、化学物質をかなりの量を投与しないと起こらないが **シグナルのかく乱は、胎児期や発生の初期に、ホルモンが必要のない、あるいはホルモン作用があってはならない時期にホルモン受容体に結合して、微量で作用して悪影響もたらす事もある**

○大人ではホルモンの作用は可逆的だが、**発生中で感受性が高い時（臨界期）に作用すると、元に戻らない不可逆的な作用となる事がある。**

○ホ ルモンは化学伝達物質とも言われており、ホルモンシグナルのかく乱が悪影響につながる為、**内分泌かく乱はシグナルのかく乱とも言える**

ウイングスプレッド会議のまとめとコンセンサス (1992)

〇環境中に出ている多くの合成化学物質は、ヒトを含む 動物の内分泌系をかく乱する可能性がある。体内残留度が高い化学農薬、産業化合物・製品等がある。

〇内分泌かく乱物質に暴露したヒト、野生動物、実験動物いずれも生殖や発達に支障をきたす。

〇内分泌かく乱物質には、ヒトの発育を妨げ、新生児の低体重や早産をもたらすものがあると推測される

〇動物実験の結果、内分泌かく乱物質に子宮内で暴露すれば、構造や機能面で生殖異常を引き起こす可能性がある。胎児期の汚染により成人期に健康影響が出現する。

〇多くのホルモン系が内分泌かく乱物質に反応する

〇感受性の高い臨界期に、胎児が内分泌かく乱物質に晒されると非常に低濃度で分化発達に影響する。

○内分泌攪乱物質は高濃度の場合と比べ、低用量の場合が影響が大きい

○実験的研究の結果は、従来の毒性学で考えられたよりも低いレベルで暴露の影響がある事を示している

○従来の毒性学に基ずく疫学では、投与量に応じて毒性が増す。しかし内分泌かく乱の研究の場合、この用量―反応関係は往々にして成り立たない。

○内分泌かく乱による影響は、何十年先になってからでないと現れないらしい。

○内分泌かく乱物質は、同種ないしは別種の化学物質と複合作用を起こす。

主要な健康影響：体内暴露による生殖機能低下による不妊
出生数減少（少子化）→人口減少→“奪われし未来！”

①生殖毒性

1）**男性の生殖器機能の低下**（精子数減少・質の低下、テストステロン低下、勃起力障害）

【精巣機能不全症候群（TDS）】停留精巣、尿道下裂男児、精巣がん

2）女性の生殖機能の低下

【卵巣形成不全症候群】子宮筋腫、子宮内膜症、低体重児出産、不妊、流産、PCO

② 神経毒性：**発達障害、知的障害（IQ低下）**

③ 代謝毒性：肥満、糖尿病

④ がん：乳がん、前立腺がん、精巣がん、甲状腺がん

内分泌かく乱物質の重要な問題点

１．低用量影響

感受性の高い臨界期の慢性暴露による健康影響は低用量でも起こりうる。

２．継世代影響（世代を超えて伝わるエピジェニックな影響）

細胞レベルの攪乱の兆候は数十年後、不妊、流産、子宮筋腫、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群など不妊の原因となる疾患になったりする。まだまだ、確証は得られないが、妊婦の内分泌かく乱作用を有する化学物質への暴露により３世代迄健康影響が及ぶ可能性を忘れてはならない。

３．複合影響

相加的影響を示す論文は多いが、どのように試験する未解決→予防原則が大切！

ネオニコチノイド系農薬の内分泌かく乱作用による哺乳類への生殖毒性

〇ネオニコチノイド系農薬イミダクロプリドを低濃度で長期投与すると、精子形成を抑制する等オスへの生殖毒性を示した。

〇**ネオニコチノイド系農薬**の慢性毒性は鳥（うずら）の卵が孵化しない事が、神戸大学の星信彦らにより証明　　された。ネオニコチノイド系農薬の**クロチアニジン**投与後、**オスの精巣生殖細胞数の減少**、メスでは、卵巣において異常な顆粒膜細胞数の増加、**産卵率の低下**が認められた。

〇佐渡のトキは、長年繁殖に失敗していたが、**ネオニコチノイド系農薬を地域で使わなくなってから繁殖に成功**し無農薬で栽培された地域米は、“トキ米”としてブランド化された。

〇豊岡市のコウノトリも、**ネオニコチノイド系農薬使用中止後、コウノトリの繁殖に成功**し、無農薬の“コウノトリ米”が地域再生に役立っている

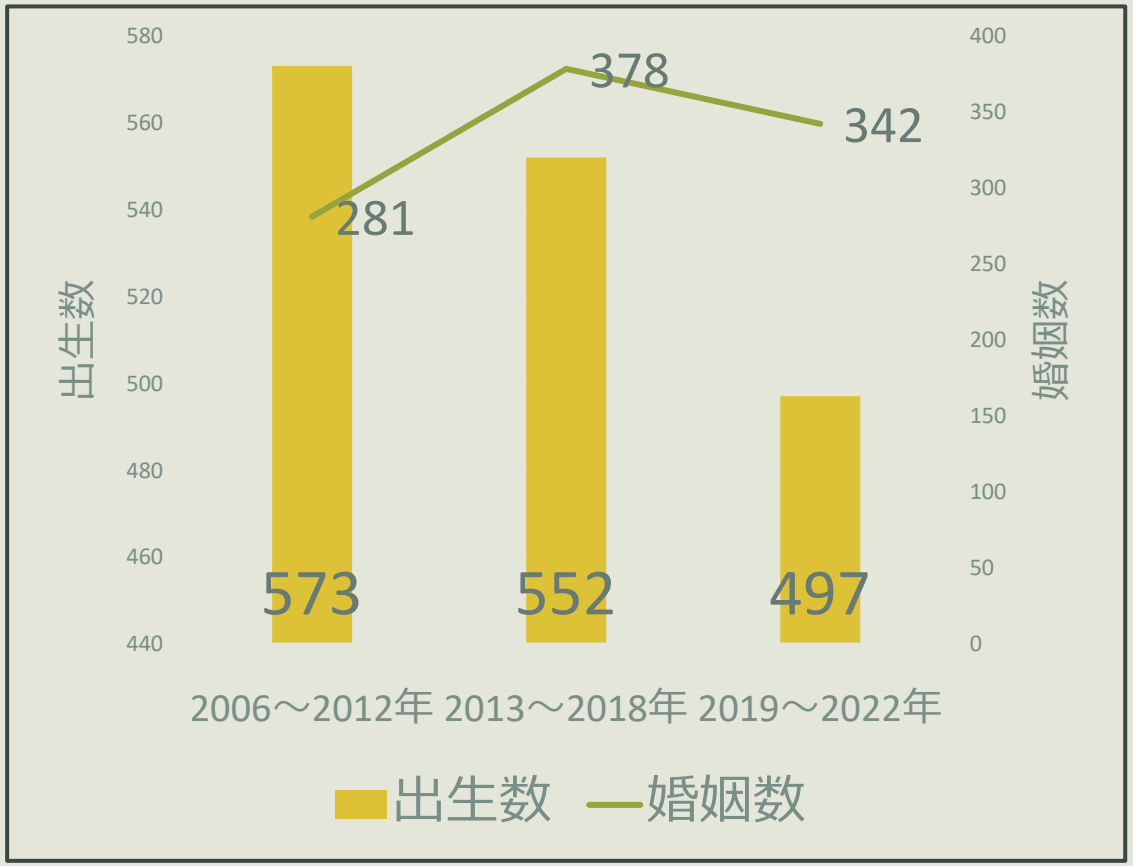
ネオニコチノイド系農薬のヒトへの健康影響

- 発達障害と同様、ネオニコチノイド系農薬等の化学農薬暴露により**遺伝子発現の変化（エピジェニックなメカニズム）による不妊**（胎芽の状態で死亡した事による気づかれない多数の流産含む）や**精子減少**の起こる可能性を示す報告が著しく増加　（黒田洋一郎　KAGAKU Vol87 2017)

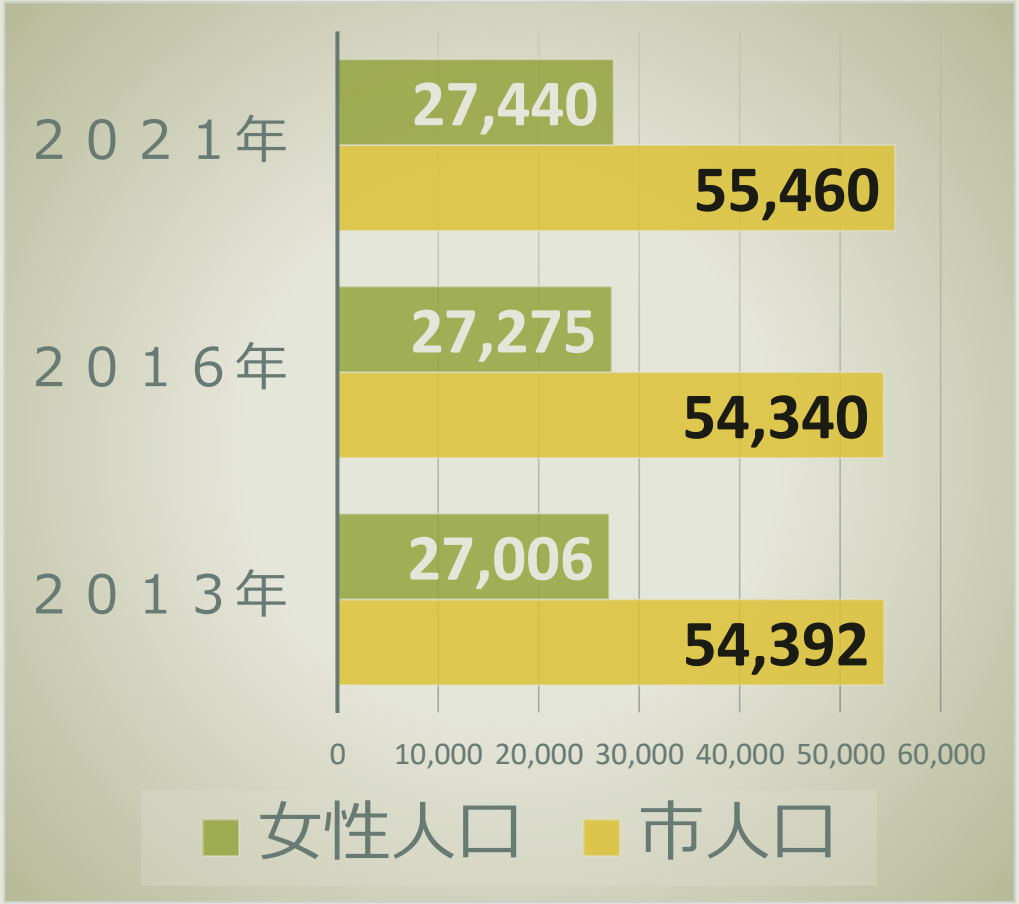
- **国際産婦人科連合（FIGO)**は**農薬等の環境化学物質の出産/胎児への悪影響**を警告している　（FIGO Int.J.Gynecol. Obstet. 131,219 2015).

宮古島市人口は微増にも拘わらず、出生数の急激な減少！
何故？ 婚姻数との相関はなさそう。

宮古島市出生数の推移（人）



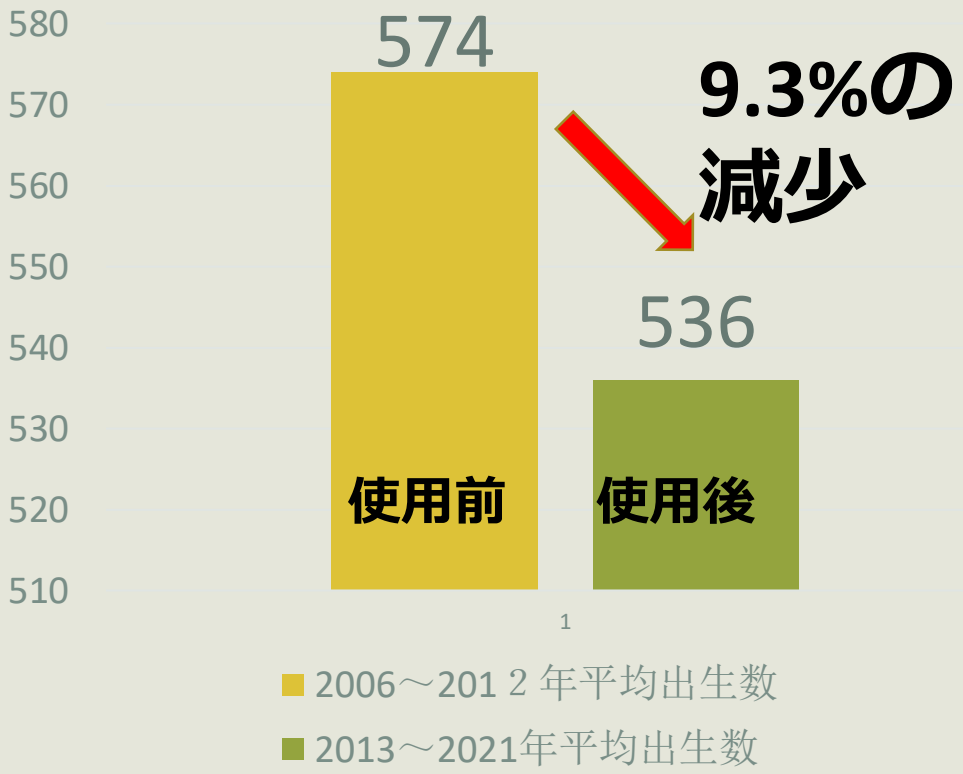
▪ 宮古島市人口数の推移（人）



宮古島市の子ども（15歳未満）人口は、前年より２１４人減の８０９３人

２０１３年ネオニコチノイド系農薬供給開始以降のネオニコチノイド系農薬供給量と出生数は　負の相関がありそう

ネオニコチノイド系農薬使用前後の平均出生数（人）の比較



ネオニコチノイド系農薬年間供給量（トン）

少子化の医学的側面としての内分泌攪乱作用を有する環境化学物質、特にネオニコチノイド系農薬等への両親の慢性暴露による生殖毒性による不妊や流産との関連を調べるためのコホートの疫学調査が必要！

〇宮古島市の急激な出生数の減少の原因を考える場合、旧来の社会的・経済的要因に加え生物学的観点から分析する必要がある。

〇この１０年間のネオニコチノイド系農薬等複数の農薬成分への慢性暴露による生殖系への影響を前向きコホート疫学調査し分析する必要がある。

〇これらの化学農薬への感受性の高い胎児期の暴露は、発達神経毒性による発達障害や知的障害の増加のみならず内分泌かく乱作用による不妊、流産等生殖異常を引き起こしている可能性が高い。

〇少子化は全国的な傾向と安易に考えず、化学農薬等の環境化学物質の影響も考え、予防原則に則りネオニコチノイド系農薬等の発達神経毒性生殖毒性リスクの高い化学農薬の使用を中止すべきである！