

【TBS 報道特集に対する農薬工業会の見解について】

星関連部分

農薬(殺虫剤)はヒトが摂取することを前提に作られているものの、医薬品とは異なり、ヒトでの臨床試験が行われていません。農薬は、ヒトにとっても毒でしかありませんから、行えないのです。にもかかわらず、農薬の安全基準の一つである、1日摂取許容量 ADI(ヒトが生涯にわたって摂取しても健康に影響のない1日あたりの摂取量)などは、どのような経緯で設定されたのでしょうか。人生80年ですが、最も古い化学農薬 DDT が市販されて70年足らず。ましてや最近出たばかりの農薬に ADI が決められていることに疑問を感じるのは私だけでしょうか？しかも、その根拠となる数値は動物実験のみから求められた無毒性量(動物試験等で有害な影響が認められない最大投与量)を100(種差10、個体差10)で割った値、です。この100というキリの良い数値は、誰が何を根拠に決められたのでしょうか。ダイオキシンの一つ、TCDD の感受性(LD50)はモルモットとハムスターとで10,000倍も違うことはよく知られたことです。なぜ、農薬は100で安全などと言えるのか。そもそも ADI 自体、科学的根拠に脆弱な数値であることを認識されていれば、より慎重にならざるを得ない事は、専門家集団である貴会が一番よくご存知のことと思います。

食品安全委員会や農薬工業会はなんのためにあるのでしょうか？農薬製造会社と結びつきが強いとは言え、国民の健康・安心安全を守ることが第一であるべきではないのでしょうか。動物実験だけのデータからヒトへの安全性を言うのであれば、もっと謙虚であるべきだと思います。

「現行の基準に合致しない試験法でのデータなので批判する」のではなく、現行の試験にも不備のあることを認識して、新たなデータが出たら、それにきちんと対応する姿勢が必要なのではないのでしょうか。たかだか一つの基準に過ぎない経済協力開発機構(OECD)基準を盾に、徒に科学論文を否定する姿勢は、国民の健康に背を向け、守るべきものを取り違えた愚かな行為ではないのでしょうか。

以下、貴会の TBS 放送内容への意見(『』内の文章)に対する誤りを個別に正すものです。

『③ネオニコがヒトにも影響があるのではと懸念が出てきている。星信彦神戸大学教授の実験が紹介されている。星教授の実験は、2020年発刊の週刊新潮記事にも紹介されています。それについて、農薬工業会の見解を当会 HP に掲載しています。その部分を以下に紹介します。週刊新潮(2020年4月9日号)42頁、3段目～44頁、5段目

・マウスの「悲鳴」、以降の記述

・(記述要約)神戸大学の星教授は、高架式十字迷路試験の結果から、無毒性量(論文では50 mg/kg 体重とされている)より低薬量のクロチアニジンがマウスに不安行動を誘発する、と述べています。

哺乳動物の神経系に対するクロチアニジンの影響は、国際的に信頼性が認められている OECD 及び農水省ガイドラインに沿って、^{*1}マウスを用いた一般薬理試験、ラットを用いた急性神経毒性試験及び亜急性神経毒性試験(いずれの試験も最大投与量は200 mg/kg 体重以上)で評価しています。^{*2}これらの試験においてマウス及びラットの不安行動は認められていませんし、食品安全委員会による評価結果*で、クロチアニジンに神経毒性や発達神経毒性、あるいは繁殖能に対する影響は認められなかったと結論づけられています。

*食品健康影響評価の結果の通知について/府食772号(平成26年10月7日)別添9頁

<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20140407127>

参考:農薬工業会 HP「週刊新潮の掲載記事に関する農薬工業会の見解」

<https://www.jcpa.or.jp/news/20200402.html>】

回答:誤りが多数あります。まず、

※1)について:

→ICR マウスを用いた一般薬理試験(農薬抄録 p.257~261)の結果を見ると、「一般状態:50 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下, 振戦, 呼吸深大」, 「痙攣誘発作用:25 mg/kg 体重以上投与群で, 強直性屈曲及び強直性伸展痙攣の誘発」。また, p.260には、「これらの試験結果により, クロチアニジンは無麻酔動物の生体機能に対して, マウスでは 25 mg/kg 以上, ラットでは 300 mg/kg 以上で作用を認めた。」「主にクロチアニジンは中枢神経系及び消化器系に対して抑制的な影響を及ぼし, 骨格筋に対しても軽度ではあるが抑制的な影響を及ぼすものと考えられた。」と明記してありますので, このあたりの濃度で神経症状が出るのは明らかであり, 貴会の意見には誤りがあります。

※2)について:

→食品安全委員会での毒性試験に, そもそも「発達神経毒性」は義務づけられておらず, 明記すらされていません。さらに, これらの試験内に不安様行動を調べる試験が含まれていないため**無害であるとする貴会の意見は完全な誤り**です。マウスを用いた一般薬理試験では, 主に Irwin の多次元観察法のみ, ラットを用いた急性神経毒性試験(p.123~128)では, ホームケージ観察, 取り扱い時の観察, オープンフィールド観察, 脳重量, 神経病理組織学的検査のみで, 「本試験の結果を含めてクロチアニジンの急性神経毒性について試験を実施した結果, 雄に対する無毒性量は 60 mg/kg, 雌に対する無毒性量は 100 mg/kg と判断された」と書かかれています。ラットを用いた亜急性神経毒性試験(p.150~153)でも急性神経毒性試験とほぼ同じ測定項目です。発達神経毒性試験(p.261~)については, 上記に加え, 受動回避試験や水迷路試験, 聴覚性驚愕順化試験が行われていますが, これらも不安様行動を検出できる試験ではありません。

このことは, 2016 年, 第 43 回日本毒性学会で, 学会の重鎮であり東大名誉教授の遠山千春氏の講演『化学物質の毒性試験ガイドラインの問題点』でも, 「発達神経毒性試験が必須の検討項目となっていないことによる, 見逃し・見過ごしの可能性」が指摘されています。具体的には, 2014 年時点で, 登録農薬数 561 件に関し, 発達毒性試験調査数は 28 件でしかなく, その内容も「体重増加抑制, 摂餌量低下, 赤血球及び脳 ChE 活性阻害, 運動能及び移動運動能の低下など」であり, 行動試験は行われていません。これらの指摘を受け, 漸く, 2019 年 9 月に改正がなされて明記されたものの, 発達神経毒性試験の結果の提出要否は《任意》であり, 結局, それまでとほぼ変わらない, ということになります。すなわち, 「貴会からすると法律で定められていないので, 実施する義務の無い項目との理解とします。ただし, 貴会も(特に研究に従事している者は)試験法自体には穴がたくさんある事は理解していると思います」。

このような誤った内容を広くインターネット上で提示することは国民を欺くものであり, さらには, 我々研究者の研究データをミスリードさせる, 誹謗中傷にも値するもので看過できないものであり, 貴会には強く抗議し, 謝罪を求めます。

『子供の神経の発達に対して, 化学物質が有害であるかどうかを検証するためには, ^{※3}米国 EPA や OECD が定め国際的に合意された試験ガイドラインに従った手法で行う発達神経毒性試験が求められます。それ

によると実験動物はラットを推奨しており、マウスは一般的ではありません。発達神経毒性試験では、妊娠中から出産を経て、授乳期、離乳期と神経組織が発達する間、ちょうど人間の児童の成長期に合わせて化学物質をラットに投与します。その間、毎日、動物の症状を詳細に観察し、行動や学習能力、脳や脊髄、末梢神経の組織異常の有無など、様々な角度から検査を行うことが求められています。このように国際的同意の下で定められた同じ手法を用いた動物実験で検証することによって、行動異常や神経系の発達に対する化学物質の影響を、極めて精度の高い確率で検出されることが証明されています。しかも、^{※4} 実験を行う研究機関は所属する国家から GLP(優良試験所規範)の認証を受けている施設であり、そこでは設備・機器、組織・職員、検査・手順・結果などが適切であることを保証されています。』

※3)について:

ここにも大きな誤りとミスリードがあります。この文章を読んだ方は、私がこのような基本的なことをあたかも知らないか無視した実験を行い、論文を公表したと誤解するでしょう。これは我々研究者に対する極めて悪質な反論のやり方だと思います。

ところで、【発達神経毒性で用いる動物種について】ですが、OECD ガイドラインの訳文には下記のように書いてあります。 <http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecd/tgj/tg426j.pdf>

試験方法 - 試験の準備動物種の選択

7. 試験の動物種としては、ラットが望ましいが、適切であれば他の動物種を用いてもよい。(中略)他の動物種を用いる場合には、毒性学的、薬物動態学的その他のデータに基づき、その妥当性を示す。出生後の動物に対して種特異的な神経行動学および神経病理学的検査が行なえることは妥当性の条件として必須である。(後略)、とあります。マウスを使うことが如何にも間違っているかの印象を与える意見は、読者に誤解を与えるものとして今後の改善を望みます。

一般薬理試験の結果のように、マウスの方がラットより感受性が高いのは明らかだと思いますが、「先に行われた試験で懸念が認められた場合には、問題となったその動物種／系統での試験を検討する。」とも書かれています。そもそも、我々が提示した「不安様行動」解析は、OECD426 の試験内容に含まれていません。すなわち、OECD 基準で検出できない異常を我々は見出したのですから、貴会が強調する『行動異常や神経系の発達に対する化学物質の影響を極めて高い確率で検出される』には、未だ穴があると言うべきではないでしょうか。

OECD ガイドラインに従った実験動物による毒性試験を行って基準をクリアしたから、その農薬が「100%安全である」と言えないこともご理解頂いていることと思います。100%の安全性を証明することは不可能に近いのです。それ故、貴会のみならず、OECD などの国際機関ですら、不備のあることを承知して改善を協議しているわけです。

※4) 貴会が述べる論理展開について:

貴会の意見はいつも、

- 1: 国際機関が定めた方法を GLP 施設でやっているから大丈夫
 - 2: 国(食品安全委員会, 農水省, 厚労省)の認可を受けているから大丈夫
 - 3: 論文で得られた知見は、データとして信用ならないので、一切参考としない
- の一点張りですが、如何なものでしょうか。

この1ですが、GLP とはそもそもサリドマイド薬害事件などを契機として、試験検査の精度を確保・確認するために、1979 年、米国食品医薬品局(FDA)が GLP を施行したことに端を発し、1981 年に

OECD が GLP 基準を制定しました。その事からもわかるように、利益を優先しがちな医薬品製造会社への義務であり、我々大学の研究機関が必要とする種類の認定基準ではありません。我々の大学も含め、大学研究機関は AAALAC (国際実験動物管理公認協会) 認証や国立大学法人動物実験施設協議会大学相互認証によって動物実験の精度と水準を担保しています。非常に誤解を生じさせる記載と思います。

2 に関してですが、「食品安全委員会・リスク評価書における文献情報の事例」をみると、驚くことにその試験結果のほとんどが非公表です。その理由を『毒性検査会社の知的財産の保護』としています。が、はたして、毒性情報は知財権に該当するのでしょうか。国民の健康を守ることに關する問題ですから、公開する仕組みを検討すべきと強く思います。

我々研究者の仕事・役割は、貴会や農薬会社への反論や批判をする事ではないのです。神経毒性を有する農薬をヒトが摂取する前提で行われている動物実験(毒性試験)が適正であるのか否か、或いは、より感度の良い方法を提案し、国民の健康を守ることです！

『ここで、日本を代表する GLP 試験施設の一つである一般財団法人ヒト残留農薬研究所の原田孝則理事長の説明を引用させていただきます。原田理事長は化学物質の毒性を研究する専門家です。

※5「発達神経毒性試験は農薬のガイドライン(EPA/OECD)では供試動物としてラットを推奨していますので、通常はマウスを用いることはありません。その理由は、マウスの場合には性周期の不安定さなどにより繁殖毒性試験には不向きなので、次世代への影響を確認するための発達神経毒性試験には通常供試されません。オープンフィールド試験*(行動異常の確認)や M 型水迷路試験(記憶能の確認)は通常の 90 日ラット反復神経毒性試験で行われていますし、また、ラットを用いた一般毒性試験(90 日反復、慢毒・発がん性試験)においても詳細な臨床症状観察においてオープンフィールド試験は行われており、その結果、発達神経に影響を及ぼす疑いがある場合には新たに発達神経毒性試験が実施されます。

以上の様に、繁殖毒性試験を含む一連の毒性試験においてケージサイド観察に加え触診やオープンフィールドを含む詳細な臨床観察が行われ、加えて神経組織を含む病理組織学的検査も実施されますので、行動異常や発達神経系への影響に関しては、極めて精度の高い確率で検出されますので、試験方法としても十分と思います。』

回答:

※5)について:

ラットで見つからなければマウスで異常がみられてもそのデータは信用ならない? という論理は明らかに破綻しています。この毒性試験は「ヒト」への安全性を推定するものなのです(ラットの安全性を確かめる試験ではない!)。人間の女性はラットに比べ性周期が不安定な方もいます。この論法でいけば、ラットで毒性が見つからなければ「ヒト」で異常がみられても関係ない??ということと同義になります。そもそも、マウスもラットも雌の性周期はほぼ一定です。さらに言及すれば、毒性試験に雌動物を使うことはない(妊娠動物を除く)のですから、この説明は理解不能です。そんなことは貴会もご存知のはずです。「発達神経毒性試験に OECD がラットを推奨しているので、マウスを用いた実験結果は意味がない」と反論するよりも、これらの矛盾を OECD などの国際機関に働きかけ、「時代が要求する毒性の定義や試験法へ改訂」を求めていくことが、貴会や食品安全委員会の仕事ではないでしょうか。未来を担う子ども達の将来を守るために動いているのか、社会にどのような不安の種を播いているのか、もう一度お考え頂きたいと思います。

私(星)は、獣医師であり実験動物および動物実験の専門家です。また、私どもの提示しているデータは、*Toxicology Letters*をはじめ、毒性学の専門誌に厳正な査読を受けた後に掲載されたものばかりです。一方、貴会が主張されるものは、非公表の試験をもとにしており、関係者の抽象的な引用からの主張であり、公平性を著しく欠いています。例えば、GLP 試験施設は、我々が示した「高架式十字迷路試験」を行っておらず、発達神経毒性の基準も前述のように守備範囲の狭い精度の低いものであるのに、高架式十字迷路試験以外の試験を書き並べ、いかにも発達神経毒性試験や不安様行動を調べているかのように記載することは、極めて悪意のある論法です。この意見書を読んだ方は、私が上述のような基本的なことを知らない、あるいは無視した実験データや論文を公表したと誤解する(ミスリードさせる)でしょう。**極めて他意の強い誹謗中傷であり、憤りを感じています。貴会の意見書の撤回・謝罪を望みます。**

また、貴会は、農薬の毒性試験で提唱されているOECDの発達神経毒性試験を実施しているから、安全性は確保されていると主張していますが、この試験法には、問題があることは国内外の研究者が主張しており、OECD 内においても、新しい試験法を検討中です。発達神経毒性試験については、OECD を含み特化した国際会議(DNT: Developmental Neurotoxicity Test)が何年も継続しています。2020年に5回目が開催予定でしたが、新型コロナ感染のため、2022年に開催予定となっています。

<https://www.uni-konstanz.de/dnt5/about-the-event/>

適切な発達神経毒性試験の必要性については、2012年、残留農薬研究所の青山博昭氏も、以下のように国際会議で報告しており、現行のOECDの発達神経毒性試験で十分とはいえないことは明らかです。Hiroaki Aoyama. Developmental neurotoxicity testing: scientific approaches towards the next generation to protect the developing nervous system of children. An overview of the Developmental Neurotoxicity Symposium in 2011, Congenit Anom (Kyoto). 2012 Sep;52(3):119-21. doi: 10.1111/j.1741-4520.2012.00366.

神経科学では現在、ラットではなく、むしろマウスが主に用いられているのは周知の事実です。神経科学に対するある意味挑戦的なコメントと感じました。

『④星教授の説明「無毒性量を変えなければならない。あれを承認しているヒトたちは、そういう実験をやったことも見たこともないと思う」

前項③で記載したように、**※6 各種の毒性試験成績に基づいて食品安全委員会で評価され、無毒性量が確認されています。**

回答:

※6)について: まずは前段の件に関し、こちらも先の③での回答での重複もありますが、回答させていただきます。

貴会の言う、「**各種の毒性試験成績に基づいて食品安全委員会で評価され、無毒性量が確認されています。**」は明らかに誤りです。受動回避試験や水迷路試験、聴覚性驚愕順化試験は行われているのですが、高架式十字迷路での試験は行われていません。高架式十字迷路試験では、不安でマウスが啼く(異常啼鳴)のです。この検査を行っていない毒性試験受託会社のどなたも聴いていませんし知らないのです。どうして、「試験していないから分からない」と言えないのでしょうか。「**完全ではないであろう現行の毒性試験で異常が見つからなければ毒性がないと言い切る論理**」や行っていない試験で異

常が認められても、それは基準外だから関係ない、安全だ、という考え方はおかしいのではありませんか？ 毒性試験は何のためにやっているのでしょうか？ 農薬を摂取するヒトの健康を守るためではないのでしょうか？

【参考文献抜粋】 申請者が筆頭著者のものには通し番号に○印、責任著者のものには通し番号に□印 (農薬名)

- ①) Hoshi N* (2021): Adverse effects of pesticides on regional biodiversity and their mechanisms. pp. 235–247 (Total pages: 312). In: Risks and Regulation of New Technologies. (Matsuda T, Wolff J and Yanagawa T, eds), Springer, Singapore.
- 2) Suzuki T, Hirai A, Khidkhan K, Nimako C, Ichise T, Takeda K, Mizukawa H, Nakayama SMM, Hoshi N, Maeda M, Hirano T, Sasaoka K, Sasaki N, Takiguchi M, Ishizuka M, Ikenaka Y (2021): The effects of fipronil on emotional and cognitive behaviors in mammals. *Pesticide Biochem Physiol*, 175: 104847-.
- ③) Hirano T, Miyata U, Kubo S, Ohno S, Onaru K, Maeda M, Kitauchi S, Nishi M, Tabuchi Y, Ikenaka Y, Ichise T, Nakayama SMM, Arizono K, Takahashi K, Kato K, Mantani Y, Yokoyama T, Hoshi N (2021): Aging-related changes in the sensitivity of behavioral effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin in male mice. *Toxicol Lett*, 342: 95-103.
- ④) Kitauchi S, Maeda M, Hirano T, Ikenaka Y, Nishi M, Shoda A, Murata M, Mantani Y, Yokoyama T, Tabuchi Y, Hoshi N (2021): 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. *JVMS*, 83: 746-753.
- ⑤) Maeda M, Kitauchi S, Hirano T, Ikenaka Y, Nishi M, Shoda A, Murata M, Mantani Y, Tabuchi Y, Yokoyama T, Hoshi N (2021): 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. *JVMS*, 83: 542-548.
- 6) Nimako C, Ikenaka Y, Okamatsu-Ogura Y, Bariuan JV, Kobayashi A, Yamazaki R, Taira K, Hoshi N, Hirano T, Nakayama SMM, Ishizuka M (2021): Chronic low-dose exposure to imidacloprid potentiates high fat diet-mediated liver steatosis in C57BL/6J male mice. *JVMS*, 83: 487-500.
- ⑦) Maeda M, Yokoyama T, Kitauchi S, Hirano T, Mantani Y, Tabuchi Y, Hoshi N (2021): Influence of acute exposure to a low dose of systemic insecticide fipronil on locomotor activity and emotional behavior in adult male mice. *JVMS*, 83: 344-348.
- ⑧) Ohno S, Ikenaka Y, Onaru K, Kubo S, Sakata N, Hirano T, Mantani Y, Yokoyama T, Takahashi K, Kato K, Arizono K, Ichise T, Nakayama SMM, Ishizuka M, Hoshi N (2020): Quantitative elucidation of maternal-to-fetal transfer of neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in mice. *Toxicol Lett*, 322: 32-38.
- ⑨) Takada T, Yoneda N, Hirano T, Onaru K, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Tabuchi Y, Nimako C, Ishizuka M, Ikenaka Y, Hoshi N (2020): Combined exposure to dinotefuran and chronic mild stress counteracts the change of the emotional and monoaminergic neuronal activity induced by either exposure singly despite corticosterone elevation in mice. *JVMS*, 82: 350-359.
- ⑩) Onaru K, Ohno S, Kubo S, Nakanishi S, Hirano T, Mantani Y, Yokoyama T, Hoshi N (2020): Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats, *JVMS*, 82: 360-372.
- 11) Hirano T, Minagawa S, Furusawa Y, Yunoki T, Ikenaka Y, Yokoyama T, Hoshi N, Tabuchi Y (2019): Growth and neurite stimulating effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin on human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 383: 114777.
- ⑫) Hirano T, Yanai S, Takada T, Yoneda N, Omotehara T, Kubota N, Minami K, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N (2018): 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. (被引用数 Top10%論文)
- ⑬) Takada T, Yoneda N, Hirano T, Yanai S, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Tabuchi Y, Hoshi N (2018): Verification of the causal relationship between subchronic exposures to dinotefuran and depression-related phenotype in juvenile mice. *JVMS*, 80: 720-724.
- ⑭) Yoneda N, Takada T, Hirano T, Yanai S, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N (2018): Peripubertal exposure to the neonicotinoid pesticide dinotefuran affects dopaminergic neurons and causes hyperactivity in male mice. *JVMS*, 80: 634-637.
- ⑮) Yanai S, Hirano T, Omotehara T, Takada T, Yoneda N, Kubota N, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N (2017): Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *JVMS*, 79: 1196-1203.
- ⑯) 星 信彦 (2019): 農業と農薬. In: 地域づくりの基礎知識 3 農業・農村の資源とマネジメント. (中塚雅也編). pp.118-119. 神戸大学出版会, 神戸.
- ⑰) 星 信彦 (2018): 第 10 章 農薬が地域の生物に及ぼす負の影響. In: 地域固有性の発現による農業・農村の創造 (中塚雅也編). pp.115-133. つくば書房, 東京.