

## 4 研究内容（別紙）

研究課題名

ネオニコチノイド系農薬の曝露実態把握と体内動態モデル構築

Exposure to and pharmacokinetics of neonicotinoid insecticides

共同研究者名

磯部友彦、岩井美幸、高木麻衣（国立環境研究所）、上山純（名古屋大学）、  
国末達也、仲山慶、田上瑠美（愛媛大学）

### （1）研究目的

環境省主導で実施されている「子どもの環境と健康に関する全国調査（エコチル調査）」では、化学物質曝露が子どもの成長・発達に与える影響を解明するために、化学物質の生体試料中濃度を曝露の指標とし、子どもの健康アウトカムとの関連について調査を進めている。エコチル調査には全国から 10 万組の親子が参加しており、採取された生体試料の化学分析を通じて、対象世代の化学物質曝露の代表値を得ることができる。我が国では、化学物質曝露評価を目的とした国家規模のヒューマンバイオモニタリング（HBM）が実施されておらず、化学物質曝露の実態把握や影響評価の障壁となってきた。エコチル調査により、いくつかの化学物質について生体試料中濃度と健康影響との関連が報告されており、大規模疫学調査を実施する意義が示されつつある。一方で、エコチル調査を始めとした大規模疫学調査では、化学物質の生体試料中濃度と健康影響の関連は明らかにできるが、現状では因果関係の解析や参照用量・基準値の策定に直接つなげることができない。つまり、化学物質のリスクが曝露量と有害性の積で評価・管理されるため、影響を生じる生体試料中濃度が明らかになっても、曝露経路となる環境・食品等の曝露媒体の濃度に基準値を設定することは困難であり、エコチル調査の成果が化学物質のリスク管理に活用されることを妨げる一因となっている。

我々の研究グループでは、日用品に含まれる化学物質について生体試料

中濃度と曝露量の関係を明らかにする目的で調査を実施しており、調査協力者から生体試料（血液、尿）および曝露媒体試料（食事、飲料、パーソナルケア製品、ハウスダスト）を採取した。これまでに、フェノール系化合物、虫除け剤、フタル酸エステル類など一部の化学物質について曝露媒体と生体試料の化学分析により濃度データを取得し、その残留プロファイルを明らかにした。本共同研究では、これらの試料およびデータを利用することで対象化学物質の体内動態パラメータの取得を進めている。今年度は、ネオニコチノイド系農薬をモデル化学物質として日本人の日常的な曝露実態を明らかにするとともに、薬物動態モデルソフトウェアを用いて消失半減期等の算出を試みた。

ネオニコチノイド系農薬は世界的に多用される農薬であり、日本国内でも環境汚染や食品への残留が社会的関心事となっている。世界中で食事等を介したヒトの曝露および健康影響も報告されているものの、サンプルサイズの制約や曝露評価の代表性、個人内変動、体内動態、曝露とアウトカムとの間の有害性発現経路に関する情報の欠如などから、日常的曝露と健康影響の因果関係を示した研究はこれまでに報告例がない。本研究では、曝露実態や体内動態について明らかにすることで、ネオニコチノイド系農薬曝露の健康影響について因果関係の解明に資する基礎データを提供する。

## （２）研究方法

過去３年間に渡って名古屋大学で実施した介入試験により、曝露媒体試料、生体試料が得られており、日用品に含まれる化学物質を対象として分析を進めている。介入試験では調査協力者として 20～40 代の成人男女計 100 名をリクルートし、食事及びパーソナルケア製品使用についてこちらで提供するものを 5 日間使用していただくことにより、日用品に含まれる化学物質の曝露を一定期間コントロールした。調査開始にあたり、各機関で倫理審査委員会の承認を受けた。今年度は、調査協力者のうち 5 名から得られた生体試料及び曝露媒体試料を化学分析に供試した。介入前日（Day0）の濃度を日常的な曝露レベルとし、介入期間中に尿中濃度が減衰

する物質については排泄速度の変動から半減期を算出した。ネオニコチノイド系農薬は、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、チアクロプリド、チアメトキサム、ニテンピラム、フロニカミド、スルホキサフロルおよび一部代謝物計 13 物質を分析対象とした。尿試料 100 $\mu$ l に内部標準溶液を添加し、アセトニトリルで除タンパク後 Isolute Hydro DME+カートリッジで前処理し、高速液体クロマトグラフ-

ンデム質量分析装置で定量した (図 1)。高速液体クロマトグラフは、島津製作所製 Nexera X2 UHPLC、質量分析装置は島津製作所製 LCMS-8060、分析カラムには Waters 製 ACQUITY UPLC HSS C18 (2.1 mm I.D. $\times$ 100 mm L, 1.8  $\mu$ m)を用いた。表 1 に対象物質の名称と測定条件を示す。

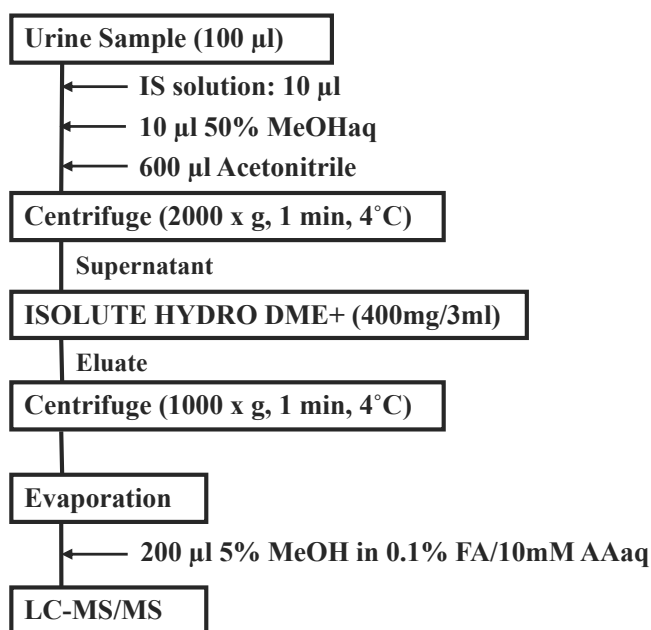


図 1. 尿中ネオニコチノイド系農薬の分析フロー

表 1. 分析対象としたネオニコチノイド系農薬及び代謝物

	Quantifier				Qualifier				Dwell (msec)	Ionization mode
	Precursor	Product	DP (V)	CE (eV)	Precursor	Product	DP (V)	CE (eV)		
Acetamiprid	223.2	126	50	28	223.2	90.1	50	53	223.2	Positive
Thiacloprid	253	126	40	27	253	90.1	40	50	253	Positive
Thiamethoxam	292	211	30	17	292	181.1	30	30	292	Positive
Dinotefran	203.2	114.2	35	18	203.2	58.1	35	11	203.2	Positive
Clothianidin	249	169.2	35	17	249	132	35	21	249	Positive
Imidacloprid	256.3	209.1	35	21	256.3	175.2	35	26	256.3	Positive
Nitenpyram	271.2	237.1	60	25	271.2	99.1	60	68	271.2	Positive
Thiacloprid-desmethyl	230.1	203	80	22	230.1	174.1	80	23	230.1	Positive
Sulfoxaflor A	174	153.9	40	25	174	104.1	40	37	174	Positive
Sulfoxaflor B	174	153.9	40	25	174	104.1	40	37	174	Positive
Fonicamid	271.1	126	60	32	271.1	228	60	19	271.1	Positive
Acetamiprid-N-desmethyl	208.9	90.1	40	42	208.9	99.1	40	50	208.9	Positive
Clothianidin-desmethyl	236.1	132	30	17	236.1	155.1	30	17	236.1	Positive
Imidacloprid-olefin	254.1	204.9	50	20	254.1	171.1	50	24	254.1	Positive

### (3) 研究成果

本研究により、ネオニコチノイド系農薬及び一部の代謝物を含む 13 物質について尿試料の高感度、高選択性、ハイスループットな分析法を確立した。外部精度管理検体として G-EQUAS 試料を使用し、分析結果が許容範囲に収まることを確認した。

参加者 5 名について Day0 の随時尿全検体を分析した結果、チアメトキサム、クロチアニジン、アセタミプリド-デスメチルについては全検体から検出され、ジノテフラン、スルホキサフロル、クロチアニジン-デスメチルについても 70%以上の検体から検出された。この傾向は、過去に日本人の尿を対象として実施された調査(1-3)と同様またはやや低値であり、日常生活におけるこれらの物質の経常的曝露が示されるとともに、調査集団の属性の違いが曝露量に影響していると考えられる。

介入期間中 (Day0~Day5) の随時尿全検体を分析して各物質の濃度推移を調べたところ (n=183)、個人および物質によって異なる傾向を示した (図 2)。今回の介入デザインでは曝露を完全に排除できないため、大半の物質で介入期間中の濃度変動に傾向は認められなかったが、チアメトキサムなど一部の物質について濃度の減衰傾向が観察された。ネオニコチノイド系農薬の主要な曝露経路は食事と考えられており、参加者個人の生活習慣に



図 2. 介入期間中 (Day0~Day5) の尿中ネオニコチノイド系農薬の濃度推移

よって経常的曝露量が変動するため、介入期間中の濃度変動に個人差が生じたと思われる。検出頻度が高く介入期間中に有意な減衰傾向を示した物質（チアメトキサム、クロチアニジン）について、尿中排泄速度の推移から Phoenix WinNonlin (CERTARA)を用いて体内半減期を推算した。モデル推計の結果、ノンコンパートメントモデルに基づく半減期はそれぞれ  $15.5 \pm 1.6$  時間、 $15.5 \pm 0.6$  時間と計算された。これらの値は既存の報告と概ね一致しており(4)、この調査手法により体内動態に関する情報を取得できることが示された。

#### （４）今後の課題

今年度は、介入試験の調査協力者から採取した尿試料のネオニコチノイド系農薬及び代謝物を測定し、体内動態パラメータの一例としてノンコンパートメントモデルを用いて体内半減期を推算した。随時尿の分析結果から体内動態パラメータを取得できることが示された点は大きな成果と考えられるが、ネオニコチノイド系農薬及び代謝物の分析には手間と費用がかかるため、今回は5名分の試料の分析に限定された。また、尿試料の測定結果からは曝露経路と寄与割合に関する情報は得られないため、腸管吸収率や吸収速度等を推算することができなかった。今後の課題としては、（１）尿中レベルや体内動態パラメータの分布の傾向を把握するために分析対象者数を増やすこと、（２）食事、ハウスダストなどの曝露媒体試料を分析することにより曝露経路と寄与割合を明らかにすることが挙げられる。

#### 【参考文献】

1. Marfo JT et al. (2015) PLoS ONE 10(11): e0142172.
2. Ueyama J et al. (2014) J Occup Health 56, 461–468.
3. Anai A et al. (2021) Int J Hyg Environ Health 236, 113797.
4. Harada KH et al. (2016) PLoS ONE 11(1): e0146335.