

除草剤グリホサート／「ラウンドアップ」の ヒトへの発がん性と多様な毒性(上)

—安全とはいえない農薬の基準値

木村-黒田純子

きむら-くろだ じゅんこ
環境脳神経科学情報センター

はじめに

除草剤グリホサートは米国の巨大企業モンサント社*1が1970年頃に開発した非選択性の除草剤で、グリホサートを有効成分とした農薬製剤「ラウンドアップ」としてよく知られている。世界では「ラウンドアップ」耐性の組換え遺伝子作物*2とセットで「ラウンドアップ」が使用されてきたが、日本では1980年に農薬登録されて以来、除草剤として使用量が増加し続けている(図1)。グリホサートは、植物のみに有効で、ヒトや生態系には安全と宣伝され、日本を含む世界中で除草剤

として最も多量に使われてきた。

しかし近年、国際学術誌ではグリホサートによる健康障害に関わる多数の論文が発表され、世界でも日本でも、発がん性や自閉症スペクトラム障害(以下、自閉症)急増との関連など、様々な話題がニュースになっている。この数年で、学術論文で報告されているヒトへの健康障害としては、発がん性、自閉症など発達障害、生殖系への影響、パーキンソン病、急性毒性として皮膚炎、肺炎、血管炎などが挙げられている。動物実験では、発がん性、DNAの損傷、腸内細菌叢の異常、脳で重要なグルタミン酸受容体への影響、発達神経毒性、金属のキレート化による毒性、内分泌攪乱作用と生殖毒性、曝露した個体に影響がなくとも次世代、次々世代で障害を起こすエピジェネティックな変異などが報告されている。

世界では発がん性などを危惧してグリホサートを禁止ないし規制する国*3も多くなっているが、日本では逆に2017年に残留基準を大幅緩和*4しており、使用量が増えている。本稿では、グリホサートとその農薬製剤について、最近の科学的知見を紹介する。さらに、農薬の安全基準がいかに不適切か、日本の農薬多量使用の実態と危険性に

*1—米国モンサント社は、有害な残留性有機汚染物質・ポリ塩化ビフェニル(PCB)やベトナム戦争で重大な健康被害をもたらした枯葉剤のメーカーでもある。モンサント社は、2018年6月にドイツのバイエル社に買収・吸収された。

*2—「ラウンドアップ」耐性組換え遺伝子作物は「ラウンドアップ・レディ」(ダイズ、トウモロコシ、ナタネ、ワタなど)と呼ばれ、「ラウンドアップ」と共に、モンサント社から世界の多くの国で販売されてきた。当初、食糧問題の解決策として宣伝されたが、グリホサートと組換え遺伝子作物の安全性への懸念、耐性雑草が出現し毒性の高い除草剤が必要となり、種子を独占した大企業が儲かるだけで農家は搾取され、組換え遺伝子の拡散による生態影響などが大問題となり、世界の多くの地域でモンサント社に抗議する活動が、農民や市民を巻き込んで起こっている。遺伝子組換えの問題点については文献1を参照されたい。

現在、遺伝子組換えだけでなく、ゲノム編集(元の遺伝子の配列を人工的に操作する技術)が農作物や畜産、水産に持ち込まれている。遺伝子は、生体内で多様な働きをしており、単独の目的だけに使われているものは一つもない。人間の目的だけに安易にゲノム編集を進めることは、危険性を伴う可能性がある。またゲノム編集された食品には、その内容を表示すべきだ。

*3—グリホサートを禁止している国はサウジアラビア、クウェート、アラブ首長国連邦、バーレーン、オマーン。禁止を決めた国は、フランス、ドイツ、イタリア、オーストリアなど。部分的に禁止・規制している国や自治体は多数ある。

*4—グリホサートの日本の農薬残留基準は2017年、科学的根拠も示さずに小麦粉で5ppmから30ppm(6倍)に、蕎麦やライ麦では0.2ppmから30ppm(150倍)、最大で400倍も緩和された。

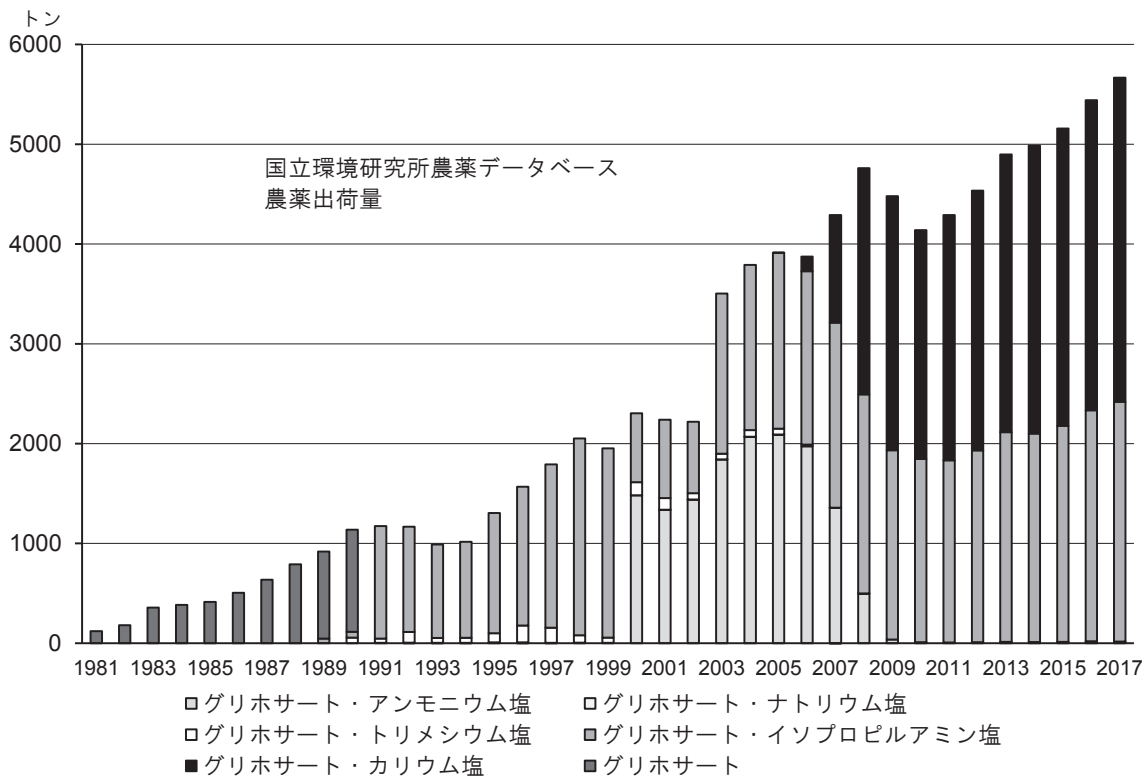


図1—グリホサートの国内農薬出荷量

ついて問題を提起したい。

グリホサートの化学構造と性質

グリホサート (glyphosate) は正式名 *N*-(ホスホノメチル)グリシンで、ヒト体内でも合成される非必須アミノ酸の一種グリシン(コラム参照)とメチルホスホン酸が結合した構造をしている(図2A)。イオン化しやすいため、グリホサート以外に、グリホサート・カリウム塩、グリホサート・イソプロピルアミン塩、グリホサート・ナトリウム塩、グリホサート・アンモニウム塩などがあるが、基本的に同じと考えられる(図2B)。グリホサートは、植物のアミノ酸産生を担うシキミ酸経路の酵素5-エノールピルビルシキミ酸3-リン酸シターゼ(EPSPS)を阻害して除草効果を発揮し、シキミ酸経路をもたない動物や人間には影響がないと宣伝された。しかし、もともとシキミ酸経路をもつ腸内細菌叢への影響や発がん性などが問題となっ

てきている。

グリホサートを有効成分とした農薬製剤「ラウンドアップ」は特許が切れたために、製品名の異なるジェネリック製品が多種類販売されている。日本で農薬登録されているものは有効成分がグリホサート単剤のもので61剤、他の農薬と共に複合剤として45剤もあり、合わせて106剤にも及ぶ。農薬として登録された除草剤「ラウンドアップ」などは「農作物等」*5の防除で使用されるが、グリホサート含有製剤はそれ以外にも非農耕地用

*5—農林水産省の通達に、「農作物等」とは、栽培の目的や肥培管理の程度の如何を問わず、人が栽培している植物を総称するもの。その植物の全部又は一部を収穫して利用する目的で栽培している稲、麦、かんしょ、ばれいしょ、豆類、果樹や野菜類、観賞用の目的で栽培している庭園樹、盆栽、花卉、公園の植栽、街路樹、ゴルフ場の芝のほか、山林樹木も含まれる。」と記載されている。実際には非農耕地用除草剤が違法に使われているケースが多いため、2019年3月に農林水産省は「農薬として使用することができない除草剤の販売等について」、事業者に警告を出した。

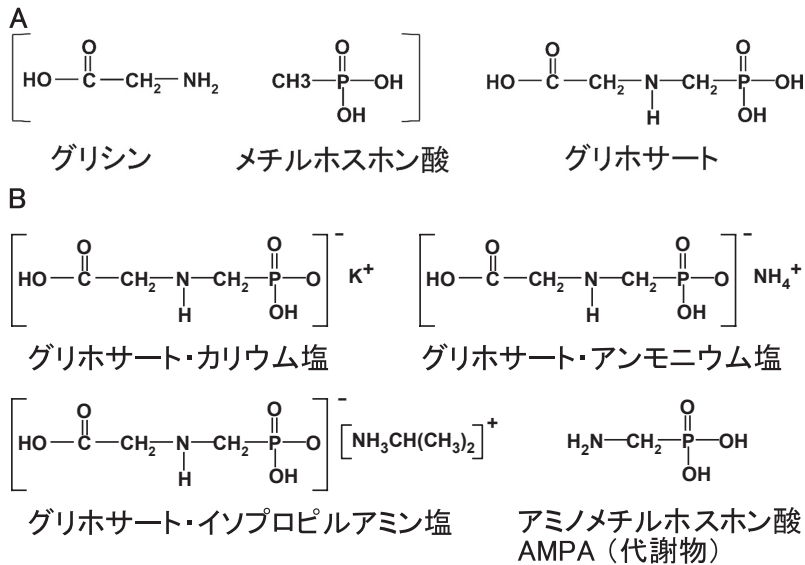


図2—グリホサートと代謝物の化学構造

A：グリホサートとその構成(グリシンとメチルホスホン酸が結合した構造。合成経路は不明なので必ずしも原料とは限らない)，B：イオン化したグリホサートとグリホサートの主要代謝物のアミノメチルホスホン酸(AMPA)。イオン化したグリホサートは、これら以外にグリホサート・ナトリウム塩、グリホサート・トリメシウム塩がある。

除草剤として、道路、駐車場、グラウンド、線路などで多用されている。農薬として登録されていないグリホサート含有製剤は、ホームセンターやネットショップで簡単に入手できるのも問題だ。グリホサートなど農薬の危険性を危惧した小樽・子どもの環境を考える親の会(代表：神聡子)は、小売業4社に対し、グリホサートやネオニコチノイド含有製品の販売中止を2万余の署名と共に

要請したところ、この8月、100円ショップ・ダイソーは、グリホサート含有除草剤の販売を在庫がなくなり次第中止するという英断をした。

「ラウンドアップ」/グリホサート製剤の急性毒性

グリホサートやグリホサートを有効成分とした

コラム

グリシン

グリホサートの原料となるグリシンは、アミノ酸のなかでも光学異性体をもたない単純な構造だが、タンパク質の成分であるだけでなく、解毒や脂質代謝に関わるなど体内で多様な生理機能を持っており、脳神経系では重要な抑制性神経伝達物質としても働いている²。生体内で重要な機能をもつグリシンだが、適当な濃度が必要で、過剰になりすぎないようにグリシン開裂系とよばれる分解系が備わっている。グリシン開裂系の酵素の先天異常は、グリシン脳症(高グリシン血症)³という重篤な神経疾患を起こす。またグリシンには静菌作用があり、甘味もあることから食品添加物としても

多用され、その他サプリメントや金属をキレートするため工業用にも用いられている。グリシンには光学異性体もないので、合成グリシンに毒性はほとんどないと思われるが、サプリメントや添加物で過剰摂取すると、体内の分解系が追いつかずに影響が出る可能性がある。グリシンは、細菌類から高等生物まで生命にとって普遍的な生理活性物質で、地球の長い歴史とともに多様な機能を担ってきた。グリシン類似構造をもつグリホサートが多様な毒性を示す所以かもしれない。なお、グリシン代替としてグリホサートがタンパク質に取り込まれる説があるが、実験では否定されている⁴。

農薬製剤(以下、グリホサート製剤)はヒトには安全と宣伝されてきたが、急性毒性の症例も報告されている。日本の例では、「ラウンドアップ」を約2リットル、防護具なしで撒いた70歳男性が、足の痛み、紫斑などの急性症状で緊急入院した報告がある⁵。この例では、血管炎性ニューロパチーと診断され、入院時や入院中は歩けなかったが、退院時には杖で歩行できるまで回復した。これ以外にもグリホサート製剤曝露により、リウマチ性関節炎や肺炎を発症した急性障害が報告されている。自殺目的でグリホサート製剤を服毒した例では、急激な低血圧⁶、呼吸困難や代謝性アシドーシス⁷、突発性食道破裂を起こして死亡した症例⁸もある。

国内でもグリホサート製剤による中毒例は多く、急性毒性には「ラウンドアップ」/グリホサート製剤に含まれる界面活性剤などの添加剤が関与している可能性が指摘されている⁹。このように急性毒性の例もあるので曝露には注意が必要だが、我々が日常生活で最も気がかりなことは発がんなどの慢性毒性だろう。

グリホサートならびにグリホサート製剤の発がん性に関わる論争

国際がん研究機関 IARC は 2015 年 3 月、除草剤グリホサートおよびグリホサート製剤について精査した結果、ヒトに対して“おそらく発がん性がある”とするランク 2A^{*6}と発表¹⁰した。IARC は同時に、有機リン系農薬 4 種ダイアジノン、マラチオン、パラチオン、テトラクロロピホス

も発がん性ランク 2A と発表したのだが^{*7}、これらはほぼ報道されずにグリホサートに話題が集中した。それは、グリホサートが世界で最も多く使用されている除草剤で、遺伝子組換え作物とセットで世界中で販売されていたためであろう。

さらに同年 11 月、欧州食品安全機関 EFSA がグリホサートには“おそらく(unlikely)ヒトへの発がん性はない”と発表¹¹したため、その後混乱が続いている。EFSA と IARC は、基礎となる論文や情報元に違いがあること、EFSA はグリホサート製剤は別個に評価するとしたこと、EFSA の評価にはモンサント社の関与疑惑がもたれたことなどから、お互いに公開で意見を何度もやり取りしている。

IARC は発がん性ありとした根拠となる動物実験や疫学論文などを多数まとめて、92 ページにも及ぶモノグラフを公表している¹²。この内容を見ると、多数の疫学研究を解析した結果、限られた証拠としながらも、グリホサート製剤曝露による発がんの可能性があり、とくに非ホジキンリンパ腫で相関があると記載している。また動物実験ではグリホサート/グリホサート製剤長期投与により腎臓がん、血管肉腫、悪性リンパ腫などが観察され、細胞レベルの実験からはグリホサート/グリホサート製剤による DNA の損傷も報告されている。グリホサートの主要代謝物アミノメチルホスホン酸 AMPA(図 2B)も、細胞毒性や DNA への影響が報告されている。これらの結果より、IARC はグリホサート曝露によりがんを起こす証拠があるとしている。

これに対して EFSA もまた IARC の見解をどう捉えるか、公開文書で説明しているが、未だに混乱が続いている。このような経緯があるためか、2019 年 3 月に、EFSA は 2021 年までにグリホサートの再評価を新しいメンバーで行うと発表した。

2016 年 3 月には、国際連合食糧農業機関/世界

*6—IARC(国際がん研究機関)は、世界保健機関(WHO)の一機関で、ヒトに対する発がん性に関する様々な物質・要因を評価し、5段階に分類している。1:ヒトに対する発がん性がある、2A:ヒトに対しておそらく発がん性がある、2B:ヒトに対して発がん性がある可能性がある、3:ヒトに対する発がん性について分類できない、4:ヒトに対する発がん性がない。IARCによる発がん性の分類は、ヒトに対する発がん性があるかどうかの「根拠の強さ」を示すもので、物質の発がん性の強さや曝露量にもとづくリスクの大きさを示すものではないとしている。

*7—国内ではダイアジノン、マラチオンの使用は継続しているが、パラチオン、テトラクロロピホスの登録はすでに失効している。

保健機関・合同残留農薬専門家会議(FAO/WHO-IMPR)は、グリホサートについて、現在の“食事からの曝露”ではおそらく発がん性はないであろうと発表した¹³。2016年9月には米国環境保護庁(EPA)は、グリホサートには“リスク評価の限り”では、発がん性はおそらくないだろうと発表した¹⁴。

一方米国カリフォルニア州では、2017年7月に州独自の化学物質規制プロポジション65で、グリホサートには発がん性ありと発表した¹⁵。さらに2019年4月、米国政府の機関である有害物質・疾病登録局(ATSDR)は、グリホサートの評価書案¹⁶を公開し、そのなかで“グリホサート曝露と非ホジキンリンパ腫の関係は否定できない”と記載し、公的にも発がん性を認める表現をしている。日本では2016年7月に食品安全委員会が、グリホサートの農薬評価書^{*8}で、発がん性は認められなかったとしている¹⁷。

がんに関わる国際学術誌では、2016年、世界の94名の研究者が連名で、IARCのグリホサートの発がん性結果を支持した内容を発表した¹⁸。2019年には「ラウンドアップ」などグリホサート製剤の曝露は、非ホジキンリンパ腫のリスクを41%上げるとする論文¹⁹も出ている。

一方、米国では「ラウンドアップ」などのグリホサート製剤の曝露により、がんを発症したとする訴訟が1万件以上も起こっており、そのうち2018年に2件、2019年に1件、患者側が勝訴して、モンサントならびにバイエル社に賠償金として数百億円が課せられた。

この混乱は、企業関係者が評価に関与した疑惑が関わっているだけでなく、化学物質の有害性を評価する上で、ハザード評価とリスク評価による

違いも関わっている。ハザード評価では化学物質のもつ有害性を評価し、リスク評価では有害性だけでなく曝露量を加えて評価する方法だ。DNAに損傷を及ぼす遺伝毒性のある物質については、従来ハザード評価が取られてきたが、現実的でないとしてリスク評価が適当とする考え方もあり、現在も議論が続けられている。上記の国際評価のうち、IARCはハザード評価をしており、FAO/WHOやEPAはリスク評価として捉えている。曝露量はともあれ、両機関がグリホサートの発がん性について、否定しているようではない。

発がん性についてはまだ議論が継続中だが、予防原則の観点からは、グリホサートは既に規制・禁止すべき物質と考えられる。グリホサートによる発がんのメカニズムについては、最近の研究を紹介してから、続編で考察したい。グリホサートの多様な生体影響から、複数の要因が絡んだ発がんのメカニズムが想定される。まずは、農薬原体グリホサートと農薬製剤(「ラウンドアップ」など)の毒性の違いから見えてきた、農薬添加物の毒性について現在わかってきたことから紹介したい。

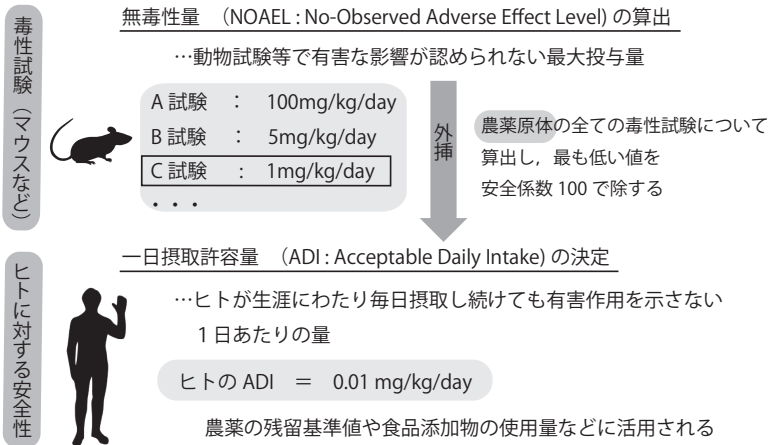
原体より毒性が高い農薬製剤 ——不適切な農薬の安全基準

農薬の安全基準値については、農薬原体について規定されている多種類の毒性試験の結果から、一日摂取許容量や急性参照用量が、図3ABのような方法で決められている。急性毒性、慢性毒性など多種類の試験のうち、影響が出なくなる無毒性量のなかで最も低い値を、安全係数100(種差10×個体差10)で割ったものが、一日摂取許容量となる。一日摂取許容量^{*9}は、毎日一生涯にわたって摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定さ

*8—グリホサートの農薬評価書は2016年、農薬抄録は2018年に公開されている。グリホサートの農薬登録は1980年であるのに、これらの評価書、抄録がつい最近まで公開されていなかったことは問題だ。実際に使用される農薬の情報は、速やかに公開されるべきである。また農薬評価書や抄録には、企業秘密として未公開と記載されている情報が多く見られる。ヒトへの安全性に関わることだけに、すべてを公開するのが当然であろう。

*9—グリホサートの一日摂取許容量は、日本では1 mg/kg/day、EUでは0.5 mg/kg/day、米国では1.75 mg/kg/dayと異なっている。急性参照用量については、日本や米国では必要なしと評価され設定されていないが、EUでは0.5 mg/kg/dayとされている。グリホサートの急性毒性は比較的低い、「ラウンドアップ」など製剤の急性毒性は高いことが知られている。

A



B

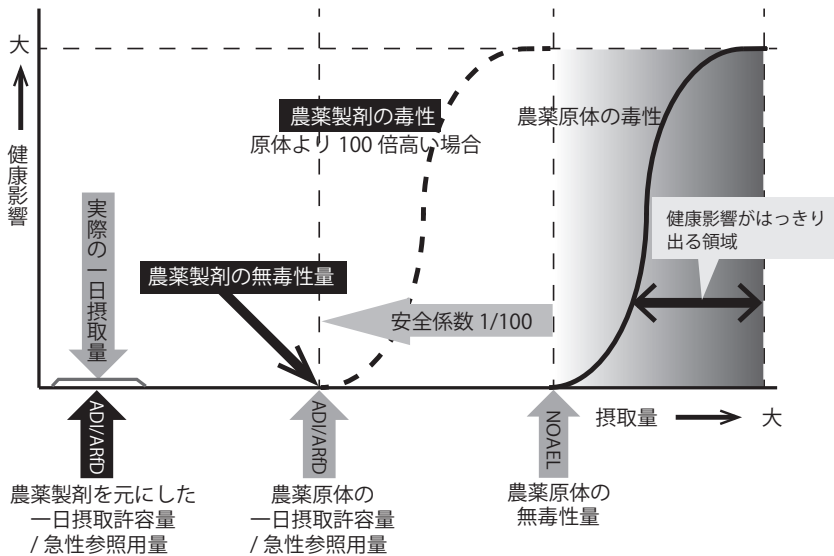


図3—農薬の安全基準の決め方

A：農薬原体の無毒性量から算出する一日摂取許容量 ADI の決め方。B：農薬の毒性と基準値の関係(食品安全委員会の資料をもとに農薬製剤の毒性など追加改変)。実際の残留農薬の一日摂取量は幅がある。農薬製剤の毒性が原体の 100 倍高い場合、実際の一日摂取量は、農薬製剤から換算した一日摂取許容量を超える可能性がある。急性参照用量(ARfD: Acute Reference Dose: 短期間に単回経口摂取した場合の安全基準)。

れる一日あたりの摂取量とされている。

短期間に単回経口摂取した場合の安全基準として急性参照用量が決められるが、急性影響が想定されない場合には、理由を明らかにした上で設定されないこともある。農薬製剤の毒性については、通常検討されない。また、医薬品ではヒトへの影響を確かめる臨床試験が必須だが、農薬ではヒトへの影響は確かめられないので、実際に使用した

後から、ヒトへの毒性が判明した例が多数ある。

グリホサートとその農薬製剤(「ラウンドアップ」などの毒性についての研究では、農薬原体、農薬製剤、もしくは両方を用いて調べている。原体と製剤の毒性を比較した研究では、「ラウンドアップ」など農薬製剤で毒性が高く、グリホサート原体の毒性は弱い傾向がみられた。2014 年の論文では、ヒト胎盤由来の細胞への毒性を調べた結果、

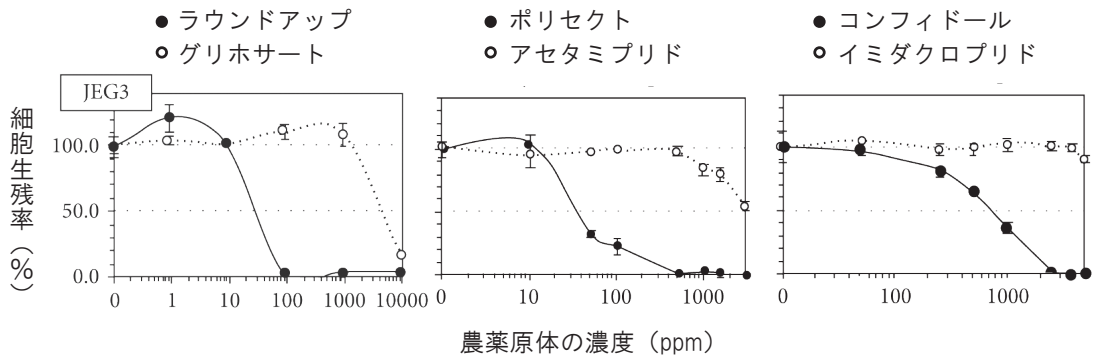


図4—農薬原体グリホサートより毒性の高い農薬製剤「ラウンドアップ」。●農薬製剤，○農薬原体。ネオニコチノイド系，アセタミプリド，イミダクロプリドも原体より農薬製剤の毒性が高い。文献(Mesnager et al, BioMed. Res. Int. 2014)²⁰より引用。

「ラウンドアップ」はグリホサートよりも約100倍毒性が高かった²⁰(図4)。この報告ではグリホサートに限らず、ネオニコチノイド系農薬でも、原体より農薬製剤の毒性が100倍近く高く、他の農薬でも市販の製剤の方が毒性が高い傾向を示した。農薬製剤は、農薬の効果を高め、持続させるために添加剤が加えられているので、当然の結果であろう。

特にグリホサートとその農薬製剤「ラウンドアップ」などでは、農薬製剤の毒性が約100倍も高いことが複数の研究で報告されており、細胞レベルでも動物実験でも、製剤の高い毒性が明らかとなっている。これはグリホサートに毒性がないというのではなく、添加剤によってグリホサートが極めて高い毒性になることを示している。

一般に農薬製剤には多種類の添加剤*10が含まれているが、その内容は企業秘密で公開されていない。添加剤には界面活性剤、溶剤、安定剤、防腐剤、染料、乳剤など多種類あり²¹、それ自体に毒性があるものも多い。「ラウンドアップ」の毒性で注目された添加剤は、POEA(ポリオキシエチレン牛脂アミン)という非イオン系界面活性剤である。もともと界面活性剤は細胞膜を壊す性質があり、POEAや界面活性剤には強い細胞毒性が報告されている^{22,23}。旧モンサント社のホームページに

*10—最近の農薬では、徐放効果をねらってマイクロカプセルを使ったものも多く、これは大気中に長期に残留し、プラスチック素材をカプセルとして使用している場合、大気中にマイクロプラスチックを放出することにもなり問題が多い。

は、「ラウンドアップ」にはPOEA以外にも多種類の添加剤が入っていると記載されている。このように添加剤自体に毒性をもつ物質があり、さらに添加剤が農薬原体の毒性を著しく強める場合もあることから、農薬の添加剤はすべての情報を公開するべきであろう。

グリホサート以外の除草剤シマジン、アミトロールや、有機リン系殺虫剤ダイアジノンなどを用いた研究²⁴でも、農薬製剤が原体よりも高い毒性を示したことから、これらの論文の著者らは農薬原体を基にした安全基準値の決め方に疑問を呈している。

上述したように、農薬の安全基準は、農薬原体の無毒性量を基本にしてその100分の1を一日摂取許容量としている(図3AB)。実際に使われている農薬製剤の毒性が100倍高いなら、安全係数はキャンセルされてしまい、実際の農薬摂取量が一日摂取許容量と重なるか上回る可能性もあり、安全性が確保されないことになる。農薬の残留基準は、農林水産省の資料²⁵では“その農薬の様々な食品を通じた長期的な摂取量の総計が一日摂取許容量の8割を超えないこと及び個別の食品からの短期的な摂取量が急性参照用量を超えないことを確認”して決められているので、農薬製剤の無毒性量が100倍高い場合、残留基準の決め方に問題が出てくる。

私たちは実際、「ラウンドアップ」などの農薬製剤に曝露するのだから、無毒性量は本来農薬製剤で調べられるべきではないだろうか。農薬製剤

は種類が多すぎて調べるのが不可能というなら、安全係数 100 をせめて 10000 以上にすべきであろう。グリホサートの発がん性について、農薬原体の結果を重視し、農薬製剤の結果を検討に入れないとした EFSA や日本の評価法は現実に即しておらず、適切なものとは考えられない。

さらに、日本の農薬の毒性試験には、発達障害の原因となる発達神経毒性、内分泌攪乱作用、エピジェネティックな影響、複数の農薬による複合影響が入っていない^{1, 26, 27}。その上、グリホサート／グリホサート製剤の比較研究から、農薬製剤が原体に比べ桁違いに高毒性になる場合があることが明らかとなった。農薬は多種類の毒性試験が実施され、無毒性量の 100 分の 1 を一日摂取許容量としているのだから安全だという主張は、実態に反しており、早急に訂正すべきであろう。実際に、厚労省が公開している「食品中の残留農薬等の一日摂取量調査結果」*11 では、一日摂取許容量の 1% 以上の残留農薬を検出した例が、2009 年から 2017 年まで、複数報告されている。

なお、このような経緯の影響か、グリホサートの農薬抄録(モンサント社、シンジェンタ社など 6 社の抄録が 2018 年に公開)をみると、農薬製剤についてもいくつか試験結果が記載されている。しかし、急性経口毒性、急性経皮毒性、急性吸入毒性、皮膚や眼への刺激性など急性毒性のみに限られ、肝心の発がん性に関わる慢性影響については実施していない。唯一、TAC 普及会の農薬抄録では、細菌を用いた変異原性試験を行っているが、不十分であることに違いはない。

*11—厚労省では、日本人がどれだけ残留農薬を摂取しているか、多数の食材を混合して検査して、その結果を公開している。農薬はその種類が多いことから、すべての農薬について調べるわけではなく、選択して検査している。2009 年から見る限り、すべての結果は一日摂取許容量以下で安全としているが、一日摂取許容量の 8.6% 検出された例もある。これらの農薬すべての製剤が、原体よりも 100 倍毒性が高いかは不明だが、原体の基準だけから安全といえないことは明らかであろう。

グリホサート／グリホサート製剤による腸内細菌叢の異常

前述したようにグリホサートが阻害するシキミ酸経路は、植物だけでなく細菌類にもあるため、土壌細菌や人間の腸内細菌にも影響を及ぼすことがわかっている。グリホサートの作用は植物では非選択性だが、細菌類では種類によって影響が異なることが報告されている。腸内細菌の培養モデル系に、「ラウンドアップ」を添加して培養し細菌の生残を調べた研究²⁸では、ボツリヌス菌やサルモネラ菌などの悪玉菌は耐性で生残するが、乳酸菌類など善玉菌の多くで減少が報告されている。またラットの実験で、妊娠 6 日目から出生後 13 週までグリホサート／「ラウンドアップ」を投与して仔ラットの糞便を調べたところ、腸内細菌叢のバランスに異常が起こっていた²⁹。投与量は、ヒトで安全とされる一日摂取許容量であり、論文の著者らはヒトでもグリホサート曝露により、健康に重要な腸内細菌叢に異常を起こす可能性を警告している。

腸内細菌叢は免疫や代謝を介してヒトと相互作用をとりながら、人体の健康に重要であることがわかってきている。腸内細菌叢の構成の変動や特定の菌の異常増殖／減少はディスバイオシス(dysbiosis)と呼ばれ、ヒトの腸管のみならず、全身の免疫、代謝に異常を起こし、自己免疫疾患、関節リウマチ、自閉症、多発性硬化症など様々な疾患に関与している可能性が示唆されている。グリホサート／グリホサート製剤による腸内細菌叢への悪影響が、自閉症発症と関わっている可能性について、複数の論文が出されている。

自閉症発症と腸内細菌叢との関連は注目されている分野で、とくに後退性(regressive)自閉症*12と

*12—後退性自閉症(regressive autism)：子どもの発達において、2, 3 歳まではごく正常に発達するが、その後急に自閉症症状が出てくる場合を示すが、はっきり区別のできる診断名ではない。自閉症はスペクトラム障害といわれるだけに、多様な自閉症状を伴い、診断名が自閉症から ADHD など途中で変わる

いう特定の型で消化器症状を伴うことが多く、腸内細菌の改善で自閉症状が緩和するという報告がある³⁰。動物実験でも、腸内細菌の異常と行動異常の関連が確認され、腸内細菌の改善で、行動異常が改善するという報告が複数でている³¹。

グリホサート／グリホサート製剤と自閉症など発達障害

近年、米国や日本などで自閉症、注意欠如多動性障害(ADHD)など発達障害児が急増し、社会問題となっている。米国では、「ラウンドアップ」などグリホサート製剤の使用量と自閉症の増加が相関していることから、グリホサートが自閉症急増の一因となっている可能性を指摘する研究報告が複数出ている。

2017年の米国の症例報告³²では、不妊治療により妊娠、帝王切開で出生した三つ子のうち、男子2名が自閉症、女子1名が癲癇を発症し、子どもたちの尿中にグリホサートが高濃度で検出され、腸内細菌クロストリジウム属の増加を示す代謝物が確認されている。食事をオーガニック農産物に変えたところ、グリホサートの濃度が減少し、神経症状が緩和されたことから、論文の著者らは、グリホサート曝露が腸内細菌叢の異常を起し、それが自閉症を発症させた可能性を示唆した。しかし不妊治療や帝王切開はもともと自閉症のリスク因子であり、食事をオーガニックに変えると、グリホサート以外の農薬も減ることから、他の要因が大きく関わっている可能性も考えられる。

2018年の総説³³では、9報の論文(310人の自閉症患者：185人の対照群、2002～2017年)を検証し、クロストリジウム属の腸内細菌の増加と自閉症発症との関連を指摘し、さらにグリホサート曝露による腸内細菌叢の異常との関連の可能性を警鐘している。しかし现阶段では、すべての自閉症が腸内細菌叢の異常と関連するような科学的証拠はない。また

ことも多く、成長して治ることもあるが、「引きこもり」など2次障害、3次障害で悪くなることもある。大人になってから発達障害と診断される場合もある。

腸内細菌叢に異常を起こすのは、グリホサートだけでなく、抗生物質¹、抗菌剤、有機リン³⁴やネオニコチノイド³⁵など他の農薬曝露でも報告されている。さらにクロストリジウム属の細菌は種類が数百あり、ボツリヌス菌、破傷風菌など悪玉菌もあるが、免疫の暴走を抑える善玉菌も含まれており、クロストリジウム属が一概に悪いとはいえない。一方で、動物実験では、グリホサート曝露により腸内細菌叢のバランス異常と行動異常が起こることが報告されており³⁶、グリホサート／グリホサート製剤が脳発達に悪影響を及ぼしている可能性は否めない。

自閉症など発達障害発症の原因は、これまでの膨大な研究から、従来言われていた遺伝要因よりも環境要因が大きく関与していることがわかってきた。環境要因のなかでも農薬や環境ホルモンなど有害な化学物質曝露が、脳発達に悪影響を及ぼしていることが多くの研究から明らかとなっている。2012年、米国小児科学会は“農薬は子どもの小児がんを増やし、脳発達に悪影響を及ぼす”と公式勧告³⁷を出した。有機リン系やネオニコチノイド系農薬が脳発達に悪影響を及ぼし、発達障害急増を引き起こしている可能性については、文献^{1, 26, 27}を参照されたい。グリホサート／グリホサート製剤の曝露はこれらに加えて、さらに脳発達に悪影響を及ぼしていると考えられる。現在、ヒトは膨大な種類の有害化学物質に曝露しており、その複合影響は計り知れない。ことに有害化学物質に脆弱な胎児期など発達期の脳は、複雑な複合影響を受けていることが予想される。

グリホサート／グリホサート製剤曝露による発達期の脳への影響については、腸内細菌叢の異常だけでなく、メカニズムは不明だが、脳の代謝や行動に異常を起した報告例は複数ある。動物実験では胎仔期から授乳期にグリホサート製剤を無毒性量以下で投与すると、生まれた仔ラットの脳の酸化ストレスマーカーが上昇し、アセチルコリンやグルタミン酸の代謝異常と共に、学習機能の低下が報告³⁸されている。2019年発表された、米国カリフォルニア州における自閉症児2961名

の疫学調査(1998~2010年)³⁹では、有機リン系農薬クロルピリホス、ダイアジノン、ピレスロイド系ペルメトリンに加え、除草剤グリホサート曝露など複数の農薬と、自閉症発症には有意な相関があると報告している。

さらにグリホサートによる脳発達への悪影響については、グルタミン酸受容体を介した攪乱作用、金属のキレート化による毒性、内分泌攪乱作用が関与している可能性も多数報告されている。

グリホサートによる NMDA 型グルタミン酸受容体の攪乱作用

グリホサートは上述したように、グリシンによく似た化学構造をもっていることから、グリシンの重要な生理機能を攪乱することが予想された。2014、2017年に発表された一連の論文^{40,41}では、グリホサートが脳神経系で大変重要な NMDA 型グルタミン酸受容体(以下、NMDA 型受容体、図 5A)に作用して、脳発達に影響を及ぼすことが明らかにされた。NMDA 型受容体は、化学物質 NMDA (*N*-メチル-D-アスパラギン酸)が特異的に結合することから命名されたグルタミン酸の受容体であるが、グルタミン酸結合部位以外にグリシン結合部位をもち、グリシンの結合がないと受容体が活性化しないことが知られている⁴²。

グルタミン酸は、グリシン同様に非必須アミノ酸であるとともに、ヒトの脳で主要な興奮性神経伝達物質として機能している。グルタミン酸の受容体には、イオンチャンネル型と代謝型があり、イオンチャンネル型受容体は NMDA 型、カイニン酸型、AMPA (α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸、グリホサートの代謝物とは異なる)型の3種で、それぞれ重要な役割を果たしている。なかでも NMDA 型は脳内に広く分布し、陽イオンのなかでもカルシウム透過性が高く、脳の発達、記憶・学習や神経細胞死にも関わる重要な受容体であることが知られている⁴³。NMDA 型受容体は、自閉症など発達障害やアルツハイマー病、パーキンソン病などの精神疾患とも深く関連してい

る^{44,45}。

文献^{40,41}では、仔ラットの脳の海馬スライス培養に、「ラウンドアップ」を投与すると、短時間で細胞内カルシウム濃度が上昇し、活性酸素が発生して細胞死が起こった。この作用は、NMDA 型受容体に特異的なアンタゴニスト(拮抗剤)によって抑制されたことから、「ラウンドアップ」の有効成分グリホサートが NMDA 型受容体を介して作用していることが示唆された⁴⁰。また胎仔期から出生後、無毒性量以下の「ラウンドアップ」を投与された仔ラットを調べると、脳の海馬では酸化ストレスのマーカーが上昇し、グルタミン酸による興奮毒性が生じ、さらに鬱行動が見られた⁴⁰。これらの異常な反応は、NMDA 型受容体特異的なアンタゴニストによって抑制された⁴¹。

NMDA 型受容体には、グルタミン酸、グリシンの結合部位が存在することから、3D モデル系を用いて、グリホサートの結合性を調べたところ、グルタミン酸結合部位への結合性が若干高かった⁴¹。グリホサートはグリシン類似構造をもつが、グルタミン酸とも類似構造をもっており(図 5B)、そのためにグルタミン酸結合部位に結合する可能性を論文の著者らは示唆している。

以上のことから、グリホサートはニセ・グルタミン酸ないしはニセ・グリシンとして、NMDA 型受容体に結合し、神経細胞内のカルシウム濃度を上昇させ、活性酸素を発生させて神経細胞死を起こして、神経毒性を起こすことがわかってきた。

2019年の論文⁴⁶では、グリホサート原体がヒト腎臓の尿細管細胞に存在する NMDA 型受容体を活性化し、細胞内カルシウムイオンを上昇させ、活性酸素を誘導して細胞死を起こし、この作用が NMDA 型受容体特異的なアンタゴニストによって抑制されることが報告された。

NMDA 型受容体は、脳神経系で重要であるばかりでなく、神経系以外の組織にも発現して、細胞同士の調節・伝達系として重要な働きをしている⁴⁷。NMDA 型受容体の存在が確認されている組織は肝臓、心臓、膵臓、腎臓、副腎、肺、皮膚、胃、胸腺、副甲状腺、骨、子宮、精巣、リンパ球、

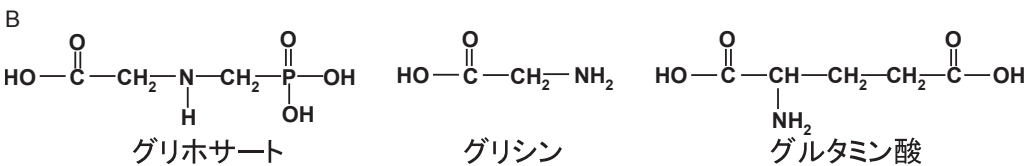
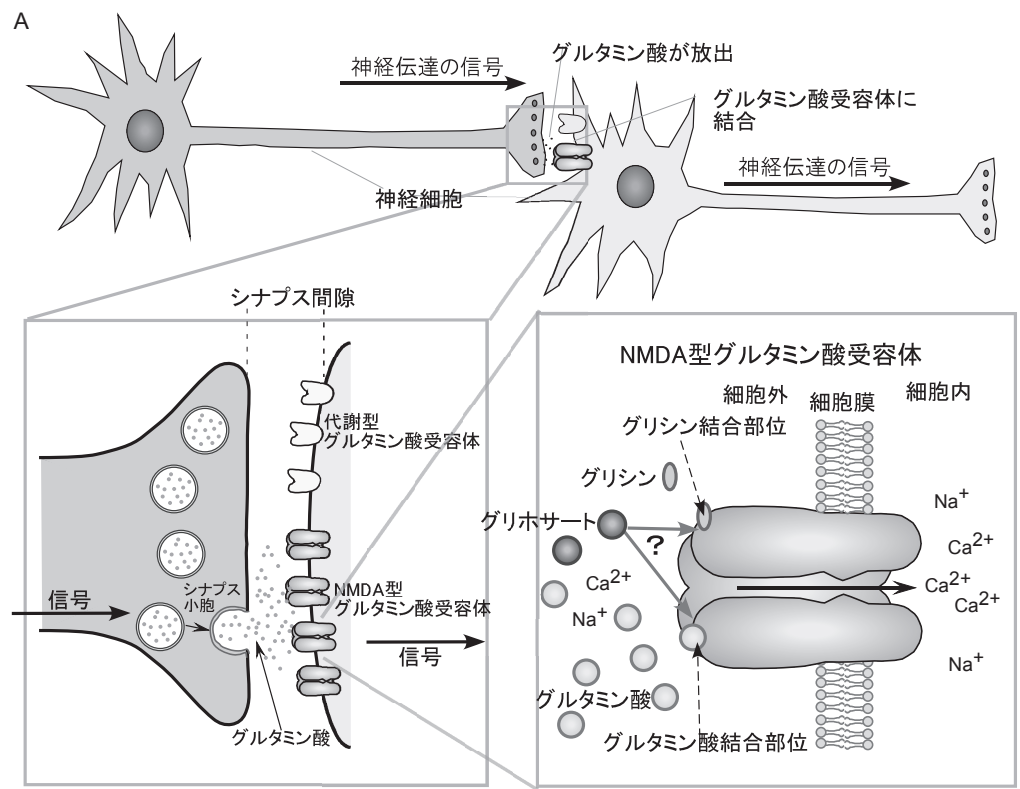


図5—NMDA型グルタミン酸受容体を攪乱するグリホサート
A：NMDA型グルタミン酸受容体を介した神経伝達系，B：グリシン，グルタミン酸に類似した構造をもつグリホサートの化学構造。図ではカイニン酸型，AMPA型グルタミン酸受容体は省略している。

血小板，回腸など多岐にわたり，それぞれ重要な働きを担っている。さらに肺がん，甲状腺がん，胃がん，膵臓がん，子宮がん，肝臓がん，前立腺がん，口腔がん，多発性骨髄腫などのがん組織にNMDA型受容体が存在していることもわかっている。グリホサートは，ニセ・グリシン，ニセ・グルタミン酸として，NMDA型受容体を活性化し，活性酸素を発生するなどして，多様な臓器に細胞死や発がんなどの障害を及ぼす可能性が考えられる。

まとめ

以上，グリホサート／「ラウンドアップ」などグリホサート製剤の毒性について，最近わかってきたことを紹介した。グリホサートをめぐる動きは激しく，本稿を書いている間にも，7月31日，国際産婦人科連合 FIGO は，これまでの科学的証拠と予防原則に則り，グリホサートの使用は世界規模で禁止すべきと勧告を発表した⁴⁸。今後も新しい情報が出てくるだろう。続編では，金属のキレート化による毒性，内分泌攪乱作用，DNAのエピジェネティックな変化による次世代，次々

世代への影響、パーキンソン病発症のリスクなどについて最近の論文を紹介し、グリホサート／グリホサート製剤の毒性や発がんメカニズムを考察したい。最近公開された、国会議員の毛髪検査によるグリホサートの検出結果(デトックス・プロジェクト・ジャパン、代表：山田正彦ら)についても紹介する。さらにグルホシネートやネオニコチノイドなど他の農薬の新情報、ドローンを使った日本の農薬使用の現状とその危険性についても記載する予定である。

文献

- 1—木村-黒田純子: 地球を脅かす化学物質 発達障害やアレルギー急増の原因, 海鳴社(2018)
- 2—I. Perez-Torres et al.: Mini Reviews in Medicinal Chemistry, **17**, 15-32(2017)
- 3—多田啓也: 日本医科大学雑誌, **60**, 375-380(1993)
- 4—M. N. Antoniou, et al.: BMC Res Notes, **12**, 494(2019)
- 5—Y. Kawagashira et al.: Internal Medicine, **56**, 1431-1434(2017)
- 6—M. J. Lee & Y. G. Min: Medicine, **98**, e14156(2019)
- 7—E. Picetti et al.: Acta Bio-Medica, **88**, 533-537(2018)
- 8—W. Jyoti et al.: Journal of Postgraduate Medicine, **60**, 346-347(2014)
- 9—植村振作・他: 農薬毒性の事典 第3版, 三省堂(2006)
- 10—K. Z. Guyton et al.: The Lancet. Oncology, **16**, 490-491(2015)
- 11—European Food Safety Authority: EFSA Journal, **13**, 4302(2015)
- 12—IARC: The IARC monograph of herbicide glyphosate(2015)
- 13—FAO/WHO-JMPR: Pesticide residue in food 2016(2016)
- 14—United States EPA: Glyphosate Issue Paper: Evaluation of Carcinogenic Potential(2016)
- 15—California EPA: Chemical Listed Effective July 7 2017, As Known to the State of California to Cause Cancer: Glyphosate(2017)
- 16—US Department of Health and Human Services, ATSDR: Toxicological Profile for Glyphosate(2019)
- 17—内閣府食品安全委員会: グリホサート農薬評価書(2016)
- 18—C. J. Portier et al.: Journal of Epidemiology and Community Health, **70**, 741-745(2016)
- 19—L. Zhang et al.: Mutation Research, **781**, 186-206(2019)
- 20—R. Mesnage et al.: BioMed Research International, 2014: 179691(2014)
- 21—R. Mesnage & M. N. Antoniou, Ignoring Frontiers in Public Health, **5**, 361(2017)
- 22—R. Mesnage et al.: Toxicology, **313**, 122-128(2013)
- 23—R. Mesnage et al.: Food and Chemical Toxicology, **128**, 137-145(2019)
- 24—J. P. van de Merwe et al.: Aquatic Toxicology, **199**, 263-268(2018)
- 25—農林水産省: 農薬の基礎知識, http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_tisiki/tisiki.html#kiso4_3
- 26—黒田洋一郎: 科学, **87**, 388-403(2017)
- 27—黒田洋一郎・木村-黒田純子: 発達障害の原因と発症メカニズム, 河出書房新社(2014)
- 28—A. A. Shehata et al.: Current Microbiology, **66**, 350-358(2013)
- 29—Q. Mao et al.: Environmental Health, **17**, 50(2018)
- 30—渡邊邦友: 遺伝 生物の科学, **72**, 144-152(2018)
- 31—須藤信行: 腸内細菌学雑誌, **31**, 23-32(2017)
- 32—W. Shaw: Integrative Medicine, **16**, 50-57(2017)
- 33—I. Argou-Cardozo & F. Zeidan-Chulia: Medical Sciences, **6**(2018)
- 34—Y. Liang et al.: Microbiome, **7**, 19(2019)
- 35—大成果乃子・他: 環境ホルモン学会第21回研究発表会(2018)
- 36—Y. Aitbali et al.: Neurotoxicology and Teratology, **67**, 44-49(2018)
- 37—Council on Environmental Health: Pediatrics, **130**, e1757-1763(2012)
- 38—C. E. Gallegos et al.: Neurotoxicity Research, **34**, 363-374(2018)
- 39—O. S. von Ehrenstein et al.: BMJ, **364**, l962(2019)
- 40—D. Cattani et al.: Toxicology, **320**, 34-45(2014)
- 41—D. Cattani et al.: Toxicology, **387**, 67-80(2017)
- 42—Y. H. Li & T. Z. Han: Journal of Neurophysiology, **97**, 817-823(2007)
- 43—Z. H. X. Hou & L. P. Wollmuth: Trends in Neurosciences, **40**, 129-137(2017)
- 44—H. Yamamoto et al.: Current Molecular Medicine, **15**, 193-205(2015)
- 45—F. J. Carvajal et al.: Neural Plasticity, **2016**, 2701526(2016)
- 46—H. Gao et al.: Journal of Applied Toxicology, doi:10.1002/jat.3795(2019)
- 47—A. D. Hogan-Cann & C. M. Anderson: Trends in Pharmacological Sciences, **37**, 750-767(2016)
- 48—FIGO Statements: Removal of glyphosate from global usage(2019)

[編集部注]

修正履歴

- 934 ページ左段下から 15 行目からの 1 文を修正。
- 935 ページ図 2A を修正。
- 同ページ図 2B の右下代謝物の名称をアミノメチルホスホン酸に訂正。
- 同ページ図 2 のキャプション 1 文目を修正。
- 936 ページ右段下から 13~12 行目のアミノメチルスルホン酸を「アミノメチルホスホン酸」に訂正。(2019 年 11 月 27 日)