

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<下>

——次世代影響が懸念されるグリホサートなど日本の農薬多量使用の危険性

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

前号<上>では、グリホサートと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」などの、発がん性や腸内細菌叢への悪影響、NMDA型グルタミン酸受容体(以下、NMDA型受容体)への攪乱作用などを中心に、最近の研究の動向を紹介した。また農薬原体のグリホサートと農薬製剤「ラウンドアップ」など(以下、グリホサート/グリホサート製剤)の比較研究から、農薬原体の毒性をもとにした安全基準の決め方について問題を提起した。現在、農薬の安全基準は、農薬原体の毒性試験の結果から、人間が摂取しても安全とされる量を規定している。しかし界面活性剤など添加剤が含まれる「ラウンドアップ」やネオニコチノイド(以下、ネオニコ)系の農薬製剤は、農薬原体の100倍も毒性が高い場合があるため、原体の毒性を元にした基準値では、安全性が確保されないことがわかってきた(詳細は前号<上>を参照)。有機リン系殺虫剤ジメトエートでも、原体より農薬製剤の高い毒性が報告されており¹、限られた種類に留まらず、農薬全体の問題として早急に検討すべきと考える。

下編では、グリホサートの金属キレート化による毒性、環境ホルモン作用、DNAのメチル化を介したエピジェネティックな変異による次世代影響の研究を紹介した上で、多様な毒性による発がん性について考察する。さらに日本人がグリホサートにどれだけ曝露しているか、最新の情報を記載する。加えて除草剤グルホシネート(グリホサートとは異なる有機リン化合物;後述)やネオニコ系殺虫剤など他の農薬の新情報、日本の農薬使用の現状とその危険性についても問題を提起したい。

グリホサートの金属キレート化による 毒性

グリホサートには、金属類をキレート化する性質があり、キレート化による毒性が懸念されている。ことにカルシウムやマグネシウムを含んだ硬質水中では、グリホサートが金属をキレート化しやすいことが報告されている²。グリホサートは環境中で分解しやすく数週間で半減すると宣伝されているが、金属をキレート化すると分解しにくくなり、半減するのに数年かかると報告されている³(図1)。カルシウムなどとキレート化したグリホサートは、シキミ酸経路を介した除草効果が減少するために、当初販売されたグリホサートは、グリホサート・アンモニウム塩、グリホサート・イソプロピルアミン塩などのようなイオン化した農薬が多種類登録されて販売されている(前号<上>図2参照)。キレート化する金属は、カルシウム、マグネシウム以外にも銅、鉄、マンガン、ニッケル、ヒ素、アルミニウム、カドミウムなどがある。グリホサートが人体に必須の金属をキレート化すると、金属が必要な生理機能が障害され、毒性の高いヒ素などの金属をキレート化すると高毒性となると考えられる。

グリホサートに金属をキレート化する性質があることは、植物特有のシキミ酸経路(芳香族アミノ酸の合成経路の一種)の障害を介した除草効果より以前から報告されていた^{4,5}。グリホサートの代謝物アミノメチルホスホン酸(AMPA)にも金属をキレー

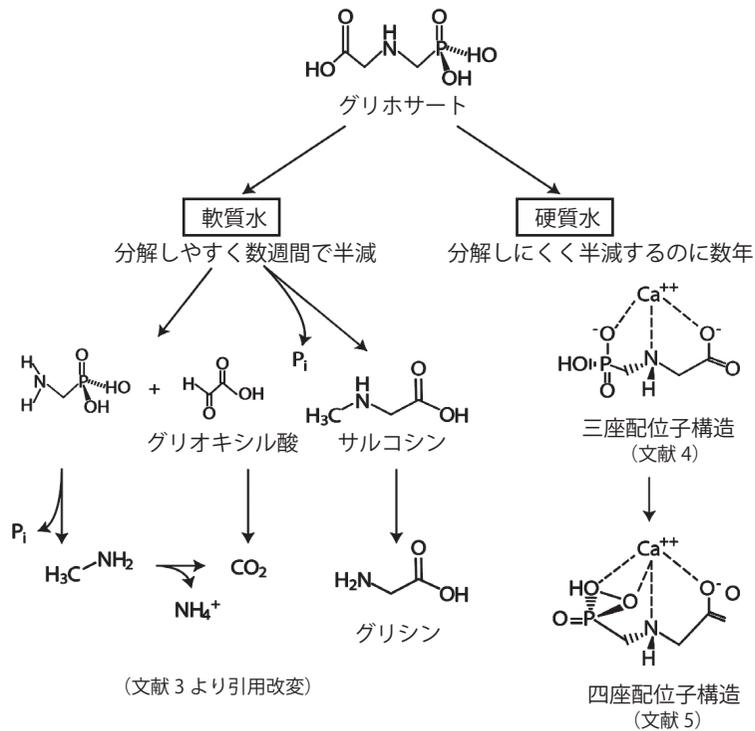


図1—グリホサートによる金属キレート化の概要

ト化する性質がある。金属類はすべての生命にとって大変重要で、カルシウム、マグネシウム、鉄など主要な金属類以外に亜鉛、マンガン、銅、セレン、ヨウ素、モリブデン、クロムなど微量でも生体に必須で重要な働きをしているため、グリホサートが金属をキレート化することにより多様な毒性を発揮する可能性がある。

2018年の総説²では、グリホサートが金属をキレート化することによって、植物、微生物、人間を含む哺乳類さらに土壤など、自然生態系全般に影響を及ぼす可能性について言及している。グリホサートは、シキミ酸経路をもつ土壤細菌に有害な影響を及ぼすだけでなく、土壤に含まれる金属類とキレート化して難分解性になって何年も残留し、土壤の質を低下させることが示唆されている。グリホサートが阻害するシキミ酸経路は、芳香族アミノ酸であるフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン合成経路として植物に存在し、ヒトを含む哺乳類や動物にこの経路は存在しないが、細菌に存在するので健康に重要な腸内細菌叢や土

壤細菌には悪影響を及ぼす(前号(上)参照)。グリホサートの金属キレート化は、農業に重要な土壤細菌にも悪影響を及ぼし、植物と土壤細菌の共生関係、例えばマメ科の窒素固定に有効な根粒菌にも悪影響を及ぼす。土壤細菌のうちシキミ酸経路をもつ細菌類は、グリホサート曝露により、シキミ酸経路を介した毒性と、金属キレート化による悪影響を受けることになる。植物では、シキミ酸経路阻害による悪影響だけでなく、グリホサートの金属キレート化により、成長に必要な金属類の取り込みや体内利用が阻害され、病原菌に対する防御機能が低下することが報告されている⁶。

これらのことから、グリホサートに曝露した遺伝子組換え農産物では、ミネラルなど含まれる栄養素が不足したものが産生される報告例がある⁷。また遺伝子組換えでない農産物でも、グリホサートの飛散などの影響で、ミネラルなどの成分が減少することも示唆されている⁸。

活性酸素を不活化するスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)は、細菌から人間を含む高等生物

ますべての生物に存在する重要な酵素である。酸素を必要とする好気性生物では、酸素呼吸の化学反応過程で、必然的に活性酸素が産生される。真核生物ではミトコンドリアで、酸素を使って生命維持に必要なエネルギーが産生されるが、活性酸素も発生する。ほとんどの活性酸素は、DNAを損傷するなど有害なので、SODの働きが必要となってくる。SODが機能するには、銅、亜鉛、鉄、マンガンなどの金属イオンが必須である⁹。グリホサートはこれらの微量金属類の機能調節を攪乱することが指摘されており¹⁰、細菌から植物、動物まですべての生物に影響を及ぼしている可能性がある。

これらの金属イオンが欠乏すると、SODが機能せず過剰な活性酸素がDNAを損傷し、ヒトでは発がんや神経細胞死などの障害を起こすことがある。過剰な活性酸素が様々な疾患と関わっていることは以前から報告されており¹¹、特に神経細胞は活性酸素に脆弱なため、パーキンソン病などの神経変性疾患との関連が懸念されている。

スリランカで多発している原因不明の慢性腎炎は、硬質水の地域に多発しており、グリホサートの金属キレート化による毒性が発症原因である可能性が指摘されている³。慢性腎炎の患者の尿を調べると、ヒ素、カドミウム、鉛など有害な重金属類とグリホサートの濃度が有意に高い傾向を示した¹²。論文の著者らは、金属とキレート化したグリホサートが腎臓に蓄積して、慢性腎炎を発症した可能性を指摘している。また慢性腎炎が多発している硬質水の地域において、農地の土壌や井戸水、湖の表層水、堆積物を調べると、グリホサートと有害な金属類は高い濃度で検出されるが、代謝物 AMPA はほとんど見つからなかった¹³。通常、環境中にグリホサートが検出されると、分解した代謝物 AMPA も共に検出されるが、このスリランカの硬質水の地域では、グリホサートが金属とキレート化して分解されないためと、論文の著者は推察している。

日本の水系はほぼ軟質系とされているが、沖縄では硬質系なので、グリホサートを撒くとカルシ

ウムなどとキレート化して長期間土壌などの環境中に残留する可能性がある。また人間では生体内に存在する微量金属が重要な働きをしているので、グリホサートを取り込むと、体内で金属とキレート化してSOD活性が減少するなど、悪影響を起こす可能性がある。

グリホサートの内分泌攪乱作用や生殖系への影響

グリホサートには、内分泌攪乱作用(環境ホルモン作用)があることも複数報告されている。2005年の論文¹⁴では、グリホサート/「ラウンドアップ」をヒト胎盤由来細胞培養に添加すると、女性ホルモンを産生する酵素活性が抑制された。グリホサート原体にも抑制作用は確認されたが、「ラウンドアップ」はその約100倍強い抑制効果がみられた。論文の著者らは、「ラウンドアップ」に含まれる界面活性剤がグリホサートを細胞内に入りやすくしたためと推察している。

2017年の論文¹⁵では、ヒト乳がん由来細胞培養にグリホサートを添加すると、女性ホルモン受容体が活性化されたと報告している。2019年に発表¹⁶されたラットの動物実験では、胎仔期から出生後約4カ月までの間、グリホサート/「ラウンドアップ」を米国の一日摂取許容量(1.75 mg/kg/day)投与したところ、曝露した雌では性的成熟の遅れと、男性ホルモン濃度の上昇がみられ、雄では甲状腺刺激ホルモンの上昇や、男性ホルモンの低下が確認されている。グリホサートがどのようなメカニズムで内分泌攪乱作用を起こすのかは、今のところわからないが、その影響が危惧される。

2018年の疫学研究¹⁷では、米国71名の妊婦の尿中グリホサート濃度が高いと、妊娠期間が短くなり早産になる傾向が確認された。またヒトの精子の研究では、グリホサート濃度0.36 mg/kg(一日摂取許容量以下*)に該当する「ラウンドアップ」

*1-グリホサートの一日摂取許容量は、日本で1 mg/kg/day、EUで0.5 mg/kg/day、米国で1.75 mg/kg/day。

を加えて培養すると、1時間後に精子の運動機能が低下し、ミトコンドリアの機能障害が観察された¹⁸。グリホサート原体でも、ヒト精子の運動機能の低下が確認されている¹⁹。動物実験では、母体経由で「ラウンドアップ」に曝露した雄仔ラットは、成長後に精子の数の減少や形態異常がみられ、血中の男性ホルモンが減少していた²⁰。

さらにグリホサート/「ラウンドアップ」を無毒性量の10分の1量(5 mg/kg/day)、妊娠10日から授乳期間に投与された母ラットは、仔ラットを舐めるなど保育行動や脳海馬に異常がみられ、腸内細菌叢のバランスも変動していた²¹。この論文の著者らは、グリホサートによる内分泌攪乱作用、腸内細菌のバランス異常、NMDA型受容体への作用など多様な毒性によって、母ラットに異常が起こったと考察している。

グリホサートによるDNAのエピジェネティックな変異 ——次世代、次々世代に及ぶ健康障害

2019年の最新の論文では、グリホサートを妊娠8日から14日まで母ラットに25 mg/kg/dayを腹腔投与し、次世代のF1、次々世代のF2を交配したところ、世代を越えた影響が確認された²²。グリホサートの投与量は、半数致死量の0.4%、無毒性量の50%に相当する濃度を用いている。その結果、曝露したラットや仔ラットで影響がほぼないにもかかわらず、次々世代のF2、さらに次の世代のF3で、腫瘍や生殖機能不全、肥満など多様な障害が確認されている(図2A)。2世代目は、肥満、睾丸と卵巣と乳腺の病気が増加した。3世代目の雄では、前立腺疾患が30%増加し、雌では腎臓病が40%増加した。さらにF1~F3の雄の精子を調べたところ、曝露していない対照群に比べ、DNAのメチル化の変異が多数見つかると論文の著者らは考察している。この実験結果には驚いたが、グリホサートがDNAのメチル化に変異を起こすことは、複数の論文で既に報告されて

いる。

2018年の論文では、グリホサート製剤を、母ラットに妊娠から授乳期間まで2~20 mg/kg/day投与し、曝露した雌仔ラットと正常な雄ラットを交配して、次の世代への影響を調べた²³。その結果、次世代F1では影響がなかったが、次々世代F2で低用量曝露でも胎仔数が減少し、胎仔の大きさも小さくなっていった。この研究グループの2019年の論文では、発達期にグリホサートを曝露した次世代F1の雌仔ラットの子宮を調べたところ、女性ホルモン受容体の遺伝子発現が異常に増えており、この受容体の遺伝子調節領域のDNAのメチル化に異常が確認された²⁴。論文の著者らは、次々世代の胎仔の異常は、グリホサートがDNAにメチル化異常を起こしたためと推察している。女性ホルモン受容体は子宮で重要な働きをしているが、適切な量が必要で、異常な発現はヒトでも多嚢胞性卵巣症候群²⁵、子宮内膜症²⁶や原因不明の不妊症²⁷などを起こすと報告されている。

グリホサートによるDNAのメチル化の変異は、他にも動物実験で確認されている。2019年に発表された論文では、母ラットに妊娠から授乳期間、グリホサート製剤を投与した後(グリホサート濃度で3.5~35 mg/kg/day)、生まれた雄仔ラットを調べると、乳腺の発達に異常がみられた²⁸。この乳腺組織から抽出したDNAを調べてみたところ、女性ホルモン受容体遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化に変化が確認された。

グリホサートによるDNAのメチル化に起こす変異は、ヒトのリンパ球培養系でも報告されている。2017年の論文では、グリホサートを末梢血単核細胞に投与して24時間培養すると、0.5 mM以上ではDNAに損傷が見られ、0.25~0.5 mMではDNAのメチル化に異常が起こっていた²⁹。一般的にがん細胞にはDNAのメチル化異常が多く確認されていることから、グリホサートの発がん性には、このDNAのメチル化の変異が関わっているのかもしれない。植物でもグリホサート/「ラウンドアップ」の曝露により、シロイヌナズ

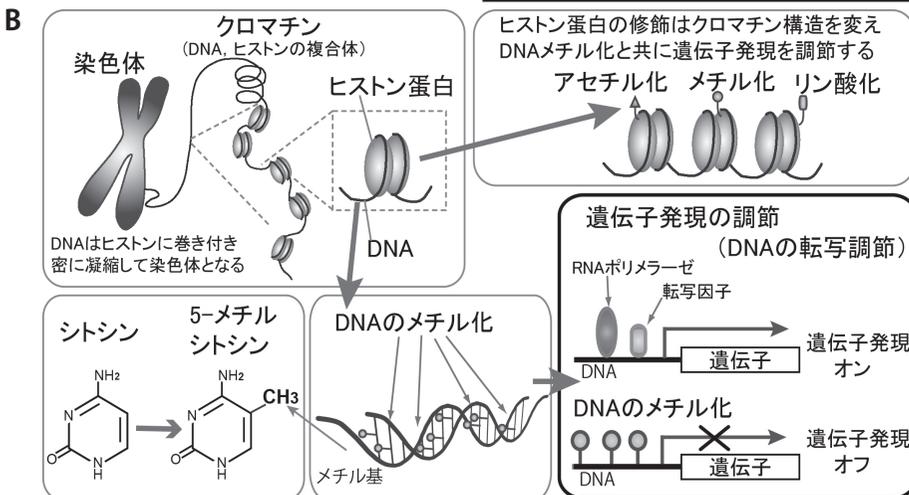
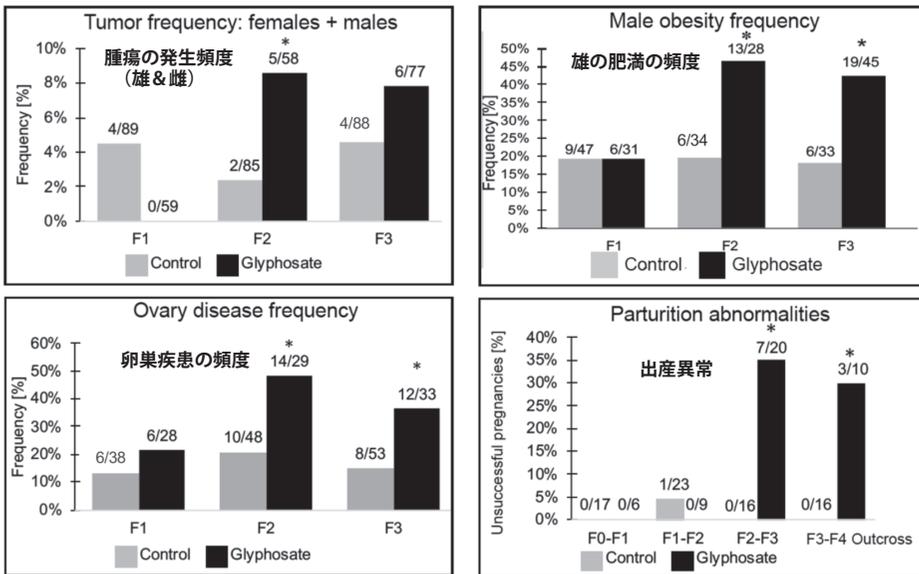
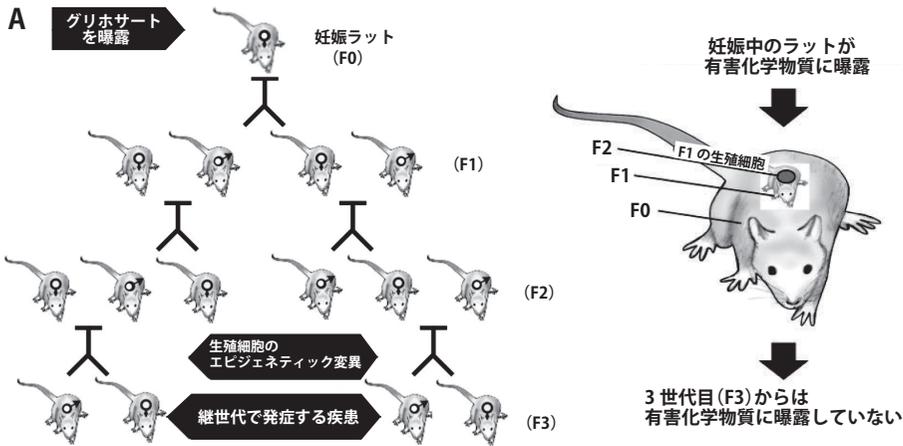


図2—グリホサートによる次世代影響とDNAのメチル化

A: 文献 22 より引用改変, 右上の図のみ文献 36 より引用改変。B: (上)文献 1 より引用。

ナの DNA のメチル化に変異が起こったという報告が出ている^{30,31}。以上のようにメチル化に関する多数の論文が出ているところから考えると、ある条件下でグリホサートが DNA のメチル化に変化を起こすことは確実であろう。

グリホサートがどのようなメカニズムで、DNA のメチル化に変異を起こすのか、今のところ詳細はわかっていない。これまで環境ホルモン作用をもつ物質が、DNA のメチル化に変異を起こす報告³²が多数あることから、グリホサートの環境ホルモン作用が関わっているのかもしれない。また活性酸素は DNA のメチル化異常を起こすことが報告³³されていることから、グリホサートが NMDA 型受容体を介して発生させる活性酸素が関与している可能性や、グリホサートの金属キレート化による活性酸素不活化酵素 SOD の機能低下が関わっているのかもしれない。さらに、DNA の合成やメチル化に重要な葉酸回路におけるメチル基の供給源は、グリシンかセリンであることから、グリシン類似物質のグリホサートがこの葉酸回路を攪乱・阻害している可能性もある³⁴。

DNA のメチル化は、遺伝子発現の調節を担っており(図 2B)、一旦起こるとその細胞だけでなく、細胞分裂後も通常引き継がれるので影響が大きい。さらに、前述したように生殖細胞に起きた DNA のメチル化の変異は、次世代以降に引き継がれるゲノム・インプリンティングの可能性も示唆されている。これまで環境ホルモン作用をもつダイオキシン、プラスチック原料ビスフェノール A、除草剤ビクロゾリンなどの化学物質などによって、DNA のメチル化に変異が起こり³⁵、その一部は次世代、次々世代に引き継がれる³⁶ことが動物実験で複数報告されている。

一方 DNA メチル化の変異が、ヒトで世代を超えた影響を起こすのかどうかは、実証が難しく、現在のところ研究者によって見解が異なっている^{37,38}。しかし、動物実験で起こったことは、ヒトでも起こる可能性がある。予防原則の立場からこのエピジェネティックな影響を考えると、グリホサートは使用規制や禁止を早急に検討すべきと

考える。現行の農薬の毒性試験には、繁殖試験など次世代影響は入っているが、三世代までの影響は調べられていない。今後、農薬の毒性試験に DNA のメチル化などエピジェネティックな影響についての試験も必須とすべきであろう。

グリホサート曝露とパーキンソン病

グリホサート／「ラウンドアップ」などグリホサート製剤曝露と、パーキンソン病発症との関連を示唆した症例が 4 件、報告されている。2 件は誤って農薬散布を大量に経皮曝露した中国³⁹とブラジル⁴⁰の症例、1 件は 3 年間「ラウンドアップ」を使用して慢性曝露した中国⁴¹の症例で、曝露から数週から数カ月後にパーキンソン病を発症し、論文の著者らは「ラウンドアップ」曝露による発症の可能性を示唆している。もう 1 件は、日本で自殺目的で「ラウンドアップ」を服毒した後、一旦は回復したが 4 年後にパーキンソン病を発症した例が報告されている⁴²。グリホサート曝露とパーキンソン病発症との因果関係は明らかではないが、パーキンソン病の発症には過剰な活性酸素が関わっていることは以前から言われており、グリホサートにも活性酸素の発生による神経毒性が報告(上)文献 41)されており、グリホサートの金属キレート化による SOD の不活化の可能性、さらに動物実験ではドーパミン神経細胞が細胞死を起こした研究⁴³もあるので、パーキンソン病発症の一因となっている可能性も考えられる。パーキンソン病はパラコートやロテノンなど、農薬曝露との関係が明らかとなっており、フランスでは 2012 年、農業従事者の職業病と認定した⁴⁴。

グリホサート／「ラウンドアップ」による発がんのメカニズム

グリホサート／「ラウンドアップ」は前号(上)と本稿で紹介してきたように、多様な毒性が報告されてきており、それらが発がんに関わっている可能性が考えられる。ここで整理して、グリホサ

ート／グリホサート製剤による発がんのメカニズムを考えてみたい。

①腸内細菌叢のバランス異常：グリホサートがシキミ酸経路をもつ善玉菌を減らし、耐性の悪玉菌が増えて毒素が発生、さらに腸管免疫系が正常に機能せず、がん細胞を攻撃する免疫系が働かなくなる可能性がある(前号<上>参照)。

②NMDA型グルタミン酸受容体を介した活性酸素の増加：NMDA型受容体は、脳神経系だけでなく、リンパ球など多様な臓器に存在する。グリホサートはニセ・グリシンもしくはニセ・グルタミン酸としてNMDA型受容体に作用し、活性酸素を過剰発生させて、細胞のがん化を促す。グルタミン酸やNMDA型受容体が、がん化やがんの進行に関わっていることは多数の研究から明らかとなっている(前号<上>文献47)。

③DNAの損傷やメチル化などエピジェネティックな影響：前号<上>に詳しく記載しなかったが、グリホサート曝露により発がんの主原因となるDNAの損傷が起こるとする報告が多数ある⁴⁵⁻⁴⁷。グリホサートによるDNAの損傷のメカニズムについては、グリホサートが直接DNAに損傷を及ぼすのではなく、活性酸素を介して損傷を起こすという研究⁴⁸がある。DNAのメチル化異常も、活性酸素によって起こるとする報告があることから、DNAの損傷とメチル化は共通のメカニズムを介しているのかもしれない。前述したようにグリホサートは、DNAのメチル化に変異を起こすことが複数の報告で確認されている。がん細胞では、DNAのメチル化異常が多数確認されており、グリホサートがDNAのメチル化を介して発がんに関係している可能性がある。

④金属のキレート化による毒性：活性酸素を不活化する酵素SODに必要な、銅、亜鉛、鉄、マンガンなどの金属がキレート化されると、SODが機能せず、活性酸素の毒性が高くなる。さらに、金属とキレート化したグリホサートは分解されずに体内に蓄積され、腎臓などに悪影響を及ぼす可能性がある。

⑤内分泌攪乱作用(環境ホルモン作用)：環境ホルモ

ン物質は、女性ホルモン受容体などの作用を攪乱して、がん細胞の増殖を促すことが報告されており⁴⁹、環境ホルモン作用をもつグリホサートも内分泌攪乱作用を介して、がん疾患に関わっているかもしれない。

⑥農薬の添加物の毒性：農薬製剤に使われる界面活性剤などの添加物は、グリホサートの毒性を増強することがわかってきた(前号<上>参照)。発がんに関しても、農薬の添加物が悪影響を及ぼしている可能性がある。

以上のように、グリホサート／グリホサート製剤には多様な毒性が確認されており、これらが相互に影響して、がん発症を誘起もしくは増強していると考えられる。詳細なメカニズムの解明には、さらなる研究が必要だが、現時点でもグリホサート／「ラウンドアップ」などグリホサート製剤の大量使用は、ヒトの健康障害を起こす可能性が十分考えられる。グリホサートは前号<上>、図1で示したように、国内で大量使用されており、農地以外でも学校、家庭菜園、線路、駐車場、グラウンドなどで、日常的に撒かれている。スーパーやネットショップでも手軽にグリホサート製剤は入手できるが、発がん性などの危険性は明記されていない。日本におけるがん患者の急増の一因として、グリホサート／グリホサート製剤の曝露に関わっている可能性があり、早急に注意勧告するとともに、規制強化が必要ではないか。

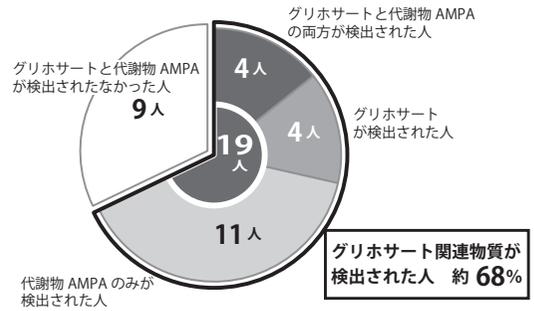
最近、朝日新聞社のウェブサイト『論座』で、過去の特定の論文のみ対象にして、グリホサートや「ラウンドアップ」などグリホサート製剤に発がん性はないとする主張が公開された。一方、本稿と前号<上>で紹介したように、グリホサート／グリホサート製剤では、ここ数年、多様な新しい毒性が判明してきた。ことにグリホサートは、脳や多様な臓器で重要なNMDA型受容体を介して活性酸素を発生させたり、発がんや子孫への健康障害に関わるDNAのメチル化変異(エピジェネティック変異)を起こすなど、新しい科学的知見が報告されている。さらに除草剤を含む農薬の安全基準となる一日摂取許容量は、農薬原体を対象として

いるが、実際に曝露する農薬製剤は桁違いに毒性の高いケースがあるため、安全性が確保されないことも新たにわかってきた(前号(上))。科学は常に進歩しているので、新しい科学的知見をもとに、グリホサート、「ラウンドアップ」などグリホサート製剤の発がん性や危険性について、論議すべきという論文⁵⁰が出ており、筆者も同意見だ。

なお前号(上)で記載したように、「ラウンドアップ」などグリホサート製剤曝露によってがんを発症したとする訴訟が、米国では1万件以上起こっており、患者側が3件で勝訴している。裁判では、モンサントが発がん性の事実を隠蔽した疑惑や、「ラウンドアップ」の有害性を示した論文の取り消しを工作した疑いなどが取り沙汰されている。訴訟ではモンサントの関与疑惑は重要かもしれないが、本稿ではグリホサートの毒性に関わる科学研究の紹介を優先するため、詳細は文献⁵¹を参照されたい。

日本人のグリホサート／グリホサート製剤の曝露

実際、日本人は日常的にどれぐらいグリホサート／「ラウンドアップ」などのグリホサート製剤に曝露しているだろうか。海外の研究では、ヒトの尿中のグリホサートや主要代謝物 AMPA を調べた結果が多数報告されており、米国、南米、アジアなど多くの地域で、ヒトが高率にグリホサートに曝露していることがわかっている。2019年の総説⁵²では、19報の論文、12カ国のヒトの尿(一部、血清)に含まれるグリホサートのデータを比較・解析して報告している。その結果、尿中のグリホサートの濃度は一般人では0.16~7.6 ng/ml、職業的曝露(農業従事者など)では0.26~73.5 ng/mlと記載されている。検出方法や感度などが異なり、検出率が記載されていない場合もあるので、比較はできないが、米国では非農業者の母親で65%、子どもで88%もグリホサートが検出されたケースもある⁵²。タイでは、妊婦82検体の血清を調べたところ、検出率が46%、濃度0.2~189 ng/



成分名	検出だが痕跡*	検出値が定量できた人とその検出値
グリホサート	4名	4名 145.8 pg/mg 159.7 pg/mg 296.2 pg/mg 791.0 pg/mg
代謝物 AMPA	13名	2名 1097.4 pg/mg 1205.8 pg/mg

図3—国会議員を含む28名の毛髪検査結果

グリホサートと代謝物 AMPA の検出限界はそれぞれ 33.3 pg/mg、166.7 pg/mg、定量限界はそれぞれ 100 pg/mg、500 pg/mg。(デトックス・プロジェクト・ジャパン資料より)

ml、臍帯血75検体で検出率51%、濃度0.2~95 ng/mlが検出されており、グリホサートがヒトの胎盤を通過することが確認されている⁵³。

日本では、環境省が有機塩素系や有機リン系などの農薬について、ボランティアの血清や尿を検査した結果を公開しているが、グリホサートに関しては調べられていない。学術論文では、国内の自殺目的の服毒による症例報告が複数出ているが、一般的な日本人の曝露に関するデータは出ていない。環境 NGO グリーンピースが日本人の7名の尿を、ドイツの研究機関に依頼した結果の詳細を、2016年に公開している⁵⁴。その結果によると、従来の食生活をしている2家族7名(大人3名、子ども4名)全員で、グリホサートが0.1~1.1 ng/mlと低濃度だが検出された。さらに10日間有機農産物を摂取すると、1名以外はグリホサートが検出限界(0.1 ng/ml)以下に下がったと報告している。この検査では、有機リン系やピレスロイド系なども検出されており、日本人が日常的に複数の農薬に曝露していることが示された。

また日本では、デトックス・プロジェクト・ジャパン⁵⁵(代表：山田正彦、天笠啓祐、印輪智哉)が今年5

表 1—小麦粉や食パンで検出されるグリホサート

品名	製造・販売者	グリホサート検出量(ppm)
日清全粒粉パン用	日清フーズ	1.10
強力小麦粉	日本製粉	0.37
日清カメリヤ強力小麦粉	日清フーズ	0.09
日清コツのいらぬ天ぶら粉	日清フーズ	痕跡
昭和天ぶら粉	昭和産業	非検出
日清フラワー薄力小麦粉	日清フーズ	非検出
健康志向全粒粉食パン	マルージュ	0.23
麦のめぐみ全粒粉入り食パン	バスコ	0.15
ダブルソフト全粒粉	山崎製パン	0.18
ダブルソフト	山崎製パン	0.10
朝からさっくり食パン	神戸屋	0.08
本仕込	フジパン	0.07
パン国産小麦	まるまばん	非検出

農民連食品分析センター HP より抜粋引用

月に発足し、日本における食の安全・安心を国民と共に進めるため、その先駆けとして日本人のグリホサート曝露量の調査を始めた。まず、国会議員 23 名を含む 28 名有志の毛髪検査をフランスの研究所 Kudzu Science に送り、グリホサートを含む 62 成分の農薬を調べた結果を発表した。その結果、21 名から 14 成分の農薬関連物質を検出し、特に除草剤グリホサート関連物質の検出率が高かった。結果は 28 名中 19 名、約 68% にグリホサートもしくは代謝物 AMPA が検出された(図 3)。この国会議員たちは、農薬など環境問題に関心が高く、日頃の食事にも気を付けていることから考えると、この検出率はかなり高いと言える。毛髪検査は、試料の保管や搬送などが便利なため実施しやすいが、グリホサートについて公開された論文やデータがこれまでにない。毛髪検査は水銀や PCB など蓄積しやすい物質の検査には適しているが、水溶性のグリホサートは検出率や検出濃度が尿検査に比べて低くなる可能性もあるので、尿検査との比較があると更に望ましい。毛髪には、金属とキレート化したグリホサートや代謝物 AMPA が含まれている可能性もある。同プロジェクトでは、グリホサート曝露の検査を希望する場合、毛髪を一般社団法人・農民連食品分析センター(所長・八田純人)に送るシステムを開始したので、今後日本人のグリホサート曝露状況の実態がわかってくるだろう。

農民連食品分析センターでは、これまで食品中

のグリホサートなどの農薬を分析して、情報を公開している⁵⁶。小麦については、国産小麦では検出されないが、輸入小麦では高い頻度で検出されており、子どもでは給食などのパンによる曝露が懸念される(表 1)。市販のパンやビールからもグリホサートが検出されており、日本人でも日常的な曝露が懸念される。

他の農薬の危険性

本稿では、除草剤グリホサートに焦点を絞ったが、現在の日本では毒性が確認されている有機リン系、ピレスロイド系、ネオニコ系などの殺虫剤や、グルホシネートやバラコート、2,4-D、ジカンバなどの除草剤、さらに殺菌剤を含み、農薬が大量に使用されていることも問題である。OECD 加盟主要国中の農地単位面積あたりの農薬使用量では、日本は韓国と 1, 2 位を争っており、2015 年度はトップとなっている。たとえそれぞれの曝露量が低濃度で基準内であっても、複合曝露影響については調べられていないので、人体実験を行っているともいえる。農薬は“農の薬”と書くが、何らかの生き物を殺す殺生物剤なので、基本的に毒物で、人間にも害を及ぼす可能性が高い。生物は 38 億年の生命の歴史のなかで、多くの共通の生理化学物質を使って進化してきた。害虫だけ、雑草だけ、病原菌だけを殺す農薬はほぼないと言っても過言ではない。

国内では、ドローンを使った農薬の空中散布を推進しようとしているが、国土が狭い日本では農地の傍に人家や公共施設があるため、農薬の拡散が懸念される。ドローンでは飛行機より低い位置で撒くから安全としているが、搭載できる容量が少ないために、高濃度の農薬を使用するとしており、空中での拡散は免れない。EUでは、農薬の空中散布は危険だとして、原則全面禁止となっている。呼吸から肺に入った農薬は、そのまま血中に入り全身に運ばれる。経口で取り込んだ場合は、一旦肝臓で解毒されるため、経気吸入はより危険だ。現行の農薬の毒性試験には、成獣を用いた急性吸入毒性試験が入っているだけで、慢性吸入影響や子どもへの吸入影響は調べられていない。国交省ではドローンの墜落事故が農薬散布を含み多数報告されている。農産物の生育状況を調べるのにドローンを使用するなどはいいが、安易なドローンによる農薬空中散布の推進は危険だ。

2016年発表された国内の子どもの尿検査では、有機リン系代謝物100%、ピレスロイド系代謝物100%、ネオニコ系農薬約80%と高率に検出しており⁵⁷、検査項目を増やせば、多種類の農薬が検出されることだろう。ましてや前述したように、農薬の毒性試験に発達神経毒性*2、内分泌攪乱作用は入っておらず、グリホサートやネオニコのように農薬製剤が農薬原体に比べ、100倍も毒性が高い場合もあるのだ。現行の安全基準以内だからといって、安全性は保障されておらず、毒物に感受性の高い子どもへの影響が懸念される。

除草剤グルホシネートは、グリホサートと共に組換え遺伝子作物用として開発されたが、国内では通常の除草剤として使われてきた。グルホシネートはグルタミン酸とリン酸から合成される有機リン化合物で、化学構造はグルタミン酸によく似ている。グルタミン酸は前号〈上〉に書いたように、非必須アミノ酸であるだけでなく、重要な興奮性

神経伝達物質である。帝京大学・藤井儔子の研究では、グルホシネートを投与したラットは激しく咬み合うなど攻撃性を増すだけでなく、母胎経由で曝露した仔ラットは、普通はおとなしい雌の仔ラットまでお互いに咬み合うなど易興奮・攻撃性を生じることを報告した⁵⁸。グルホシネートはNMDA型受容体への作用も報告されており⁵⁹、EUでは生殖毒性のために、2018年に登録が抹消されたが、国内では使用が継続している。100円ショップ・ダイソーでは、市民からの要請に応え、グリホサート含有除草剤の販売を中止したが、代替にグルホシネート含有除草剤の販売を開始したため、筆者はダイソーに販売を中止するよう要請中である。

環境ホルモン作用をもつ農薬も多種類使われており、子どもへの影響が懸念される。残念なことに日本では、環境ホルモンは空騒ぎという風潮が広がってしまったが、実際は科学的に実証されており、世界ではEUを筆頭に実際の規制が進んでいる。内分泌系(ホルモン)の作用は人間にとって大変重要で、ことに発達期の子どもでは必須の働きをしている。環境ホルモン物質は、プラスチック素材のビスフェノール類(ビスフェノールA以外に代替のビスフェノールS,Fなど)やフタル酸エステル類、有機フッ素化合物や臭素系有機化合物なども問題だが、農薬でも多種類に環境ホルモン作用が確認されている。表2に見られるように、EUで環境ホルモン作用が確認されたとして、登録が抹消された農薬が、国内では使用が継続されており、ヒトへの健康影響、ことに子どもへの悪影響が懸念される。

殺虫剤は、昆虫の脳神経系を標的としており、人の脳神経系にも共通、類似性のある生理活性物質が多いため、どの殺虫剤も脳発達に悪影響を及ぼすことが報告されている。有機リン系は、神経毒性が多数報告されてきたが、とくに2010年頃から子どもの脳発達に悪影響を及ぼすことが多数報告された。米国小児科学会の公的な警告(〈上〉文献37)をはじめ、2015年の国際産婦人科連合FIGO⁶⁰、2012年のWHO/UNEP⁶¹、2017年の欧

*2—なお、今年4月1日以降、農水省は農薬登録のための毒性試験に発達神経毒性を追加したが必須とはなっていない。また試験方法も従来のOECDの方法に従ったものとなっており、高次脳機能への影響が調べられるか疑問である。

表2—環境ホルモン作用のため EU で失効となっている農薬類(一部抜粋)

農薬の種類	農薬名	EU	日本
カルバメート系殺虫剤	カルバリル	失効 2007	使用中
ピレスロイド系殺虫剤	ペルメトリン	失効 2000	使用中
有機リン系殺虫剤	フェニトロチオン	失効 2007	使用中
殺菌剤	プロシモドン	失効 2006	使用中
除草剤	アラクロール	失効 2006	使用中
除草剤	アトラジン	失効 2004	使用中
除草剤	シマジン	失効 2004	使用中

[https://news.wko.at/news/oesterreich/\[1445\]-EK-ED-Impact-Assessment-Summary-Juni2016.pdf](https://news.wko.at/news/oesterreich/[1445]-EK-ED-Impact-Assessment-Summary-Juni2016.pdf) より

州食品安全機関⁶²などが、環境ホルモン作用のある物質や農薬などの曝露から子どもを守るよう、公式に勧告している。一方日本では、世界で禁止・規制が進んでいる有機リン系、ネオニコ系、除草剤グリホサートなどは世界の動向に反して、基準値内なら安全と多量使用が継続している。

2019年、国内で、早産で生まれた極低出生体重児の尿を調べた研究が発表された⁶³。早産でも体重が正常な新生児に比べ、特に低体重の新生児の尿でネオニコの一種アセタミプリドの代謝物の検出率が高く、濃度も高い値であった。低出生体重は、自閉症など発達障害や糖尿病など健康障害のリスク因子で、世界の中でも日本は低出生体重児が多い。ネオニコ曝露はその一因となっているかもしれない。この研究から、人でもネオニコが胎盤を通過して、胎児に移行することが明らかとなった。ネオニコが哺乳類に悪影響を及ぼす実験研究は、次々に報告されてきており⁶⁴⁻⁶⁶、子どもへの影響が懸念される。

結びに

グリホサートの多様な毒性を中心に、最近の農薬毒性に関わる研究の動向を紹介した。世界では農薬をできるだけ使用しない、持続可能な農業に方向転換が始まっており、有機・無農薬農業も急ピッチで進んでいる。日本でも早急に、農薬の使用を極力減らし、有機・無農薬農業が進むよう、政府に働きかけ、すべての立場から農業を支援していかなければならない。農薬など有害な化学物質に脆弱な子どもたちの健康を守るのは、私たち大人

の責任だ。

世界では、子どもに安全・安心な食事をさせたいと、有機・無農薬農産物を使った学校給食の普及が進められている。韓国ではソウル市を中心に、有機・無農薬食材を使った学校給食を無料で実施しつつある。フランス、イタリアなどでも、有機食材を使った給食制度の実施が進んでいる。米国では、農薬による子どもへの健康影響を懸念した母親たちの市民運動、Moms Across Americaの活動が広がり、オーガニック食品の普及が広がっているという。日本でも東京都武蔵野市や千葉県いすみ市、石川県羽咋市などで、給食に有機食材を取り入れる取組が徐々に進んでいる。将来を担う子ども達に安全・安心な食事を提供することは、日本にとって重要な課題だ。

農水省は、グリホサート4種、ネオニコ5種を含む14種の農薬の安全性を2021年以降、優先的に再評価すると今年9月に発表した。現在、再評価の方法は不明で、規制強化につながるか、まだわからない。再評価では、どんな試験や評価を追加するかなど情報を公開し、国民の意見を取り入れる体制作りが必要だ。またグリホサートやネオニコは諸外国で規制が始まっているのに、2021年までは規制が始まらないということにもなる。EUで失効している農薬(表2)や毒性の高い除草剤パラコート、有機リン系、ネオニコ2種などが再評価に含まれていないのも問題だ。国内における危険な農薬の多量使用に対し、根本的な規制対策が早急に必要と考える。

文献

- 1—M. Eddleston et al.: *Toxicology*, **294**, 94–103(2012)
- 2—M. Mertens et al.: *Environmental Science and Pollution Research International*, **25**, 5298–5317(2018)
- 3—C. Jayasumana et al.: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **11**, 2125–2147(2014)
- 4—H. E. Madsen et al.: *Acta. Chem. Scand.*, **32**, 79–83(1978)
- 5—V. Subramaniam & P. E. Hoggard: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **36**, 1326–1329(1988)
- 6—G. S. Johal & D. M. Huber: *European Journal of Agronomy*, **31**, 144–152(2009)
- 7—L. H. S. Zobiolo et al.: *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **99**, 53–60(2011)
- 8—S. Eker et al.: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **54**, 10019–10025(2006)
- 9—A. F. Miller: *FEBS Letters*, **586**, 585–595(2012)
- 10—J. Tang et al.: *Frontiers in Physiology*, **8**, 1083(2017)
- 11—吉川敏一・谷川徹: *化学と生物*, **37**, 475–481(1999)
- 12—C. Jayasumana et al.: *BMC Nephrology*, **16**, 103(2015)
- 13—S. Gunarathna et al.: *Journal of Environmental Science and Health. Part. B*, **53**, 729–737(2018)
- 14—S. Richard et al.: *Environmental Health Perspectives*, **113**, 716–720(2005)
- 15—R. Mesnage et al.: *Food and Chemical Toxicology*, **108**, 30–42(2017)
- 16—F. Manservigi et al.: *Environmental Health*, **18**, 15(2019)
- 17—S. Parvez et al.: *Environmental Health*, **17**, 23(2018)
- 18—G. Anifandis et al.: *Toxics*, **6**, 2(2018)
- 19—G. Anifandis et al.: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **15**, 1117(2018)
- 20—E. Dallegrave et al.: *Archives of Toxicology*, **81**, 665–673(2007)
- 21—J. Dechartres et al.: *Journal of Neuroendocrinology*, e12731(2019)
- 22—D. Kubsad et al.: *Scientific Reports*, **9**, 6372(2019)
- 23—M. M. Milesi et al.: *Archives of Toxicology*, **92**, 2629–2643(2018)
- 24—V. Lorenz et al.: *Molecular and Cellular Endocrinology*, **480**, 133–141(2019)
- 25—A. J. Jakimiuk et al.: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **87**, 5532–5538(2002)
- 26—S. E. Bulun et al.: *Seminars in Reproductive Medicine*, **30**, 39–45(2012)
- 27—M. C. Botelho et al.: *Trends in Parasitology*, **31**, 246–250(2015)
- 28—A. L. Gomez et al.: *Molecular and Cellular Endocrinology*, **481**, 14–25(2019)
- 29—M. Kwiatkowska et al.: *Food and Chemical Toxicology*, **105**, 93–98(2017)
- 30—G. Kim et al.: *PeerJ*, **5**, e3560(2017)
- 31—H. Tran et al.: *Genes*, **9**(2018)
- 32—S. E. Latchney et al.: *Mammalian Genome*, **29**, 141–152(2018)
- 33—Y. Niu et al.: *Free Radical Biology & Medicine*, **82**, 22–28(2015)
- 34—五十嵐和彦: *心身医学*, **57**, 343–349(2017)
- 35—R. Feil & M. F. Fraga: *Nature Review Genetics*, **13**, 97–109(2012)
- 36—E. E. Nilsson et al.: *Environmental Epigenetics*, **4**(2018)
- 37—B. A. Horsthemke: *Nature Communications*, **9**, 2973(2018)
- 38—W. Sun et al.: *Advanced Science*, **6**, 1900275(2019)
- 39—Q. Zheng et al.: *Parkinsonism & Related Disorders*, **50**, 121(2018)
- 40—E. R. Barbosa et al.: *Movement Disorders*, **16**, 565–568(2001)
- 41—G. Wang et al.: *Parkinsonism & Related Disorders*, **17**, 486–487(2011)
- 42—M. Eriguchi et al.: *Internal Medicine*, **58**, 1935–1938(2019)
- 43—Y. Ait Bali et al.: *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **11**, 146(2017)
- 44—木村・黒田純子・黒田洋一郎: *科学*, **83**, 818–832(2013)
- 45—C. Alvarez-Moya et al.: *Genetics and Molecular Biology*, **37**, 105–110(2014)
- 46—M. Townsend et al.: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **85**, 79–85(2017)
- 47—A. Santovito et al.: *Environmental Science and Pollution Research International*, **25**, 34693–34700(2018)
- 48—E. Wozniak et al.: *Food and Chemical Toxicology*, **120**, 510–522(2018)
- 49—S. Thongprakaisang et al.: *Food and Chemical Toxicology*, **59**, 129–136(2013)
- 50—M. J. Davoren & R. H. Schiestl: *Carcinogenesis*, **39**, 1207–1215(2018)
- 51—山田正彦: *売り渡される食の安全*, 角川新書(2019)
- 52—C. Gillezeau et al.: *Environmental Health*, **18**, 2(2019)
- 53—P. Kongtip et al.: *Journal of Agromedicine*, **22**, 282–289(2017)
- 54—グリーンピース・ジャパン: <https://storage.googleapis.com/planet4-japan-stateless/2019/03/a09e74ea-20161208_report_organic.pdf>(2016)
- 55—デトックス・プロジェクト・ジャパン: <<https://detoxprojectjapan.jimdofree.com/>>(2019)
- 56—農民連食品分析センター: <<http://earlybirds.ddo.jp/bunseki/report/index.html>>(2019)
- 57—A. Osaka et al.: *Environmental Research*, **147**, 89–96(2016)
- 58—藤井篤子・中木敏夫: *周産期医学*, **29**, 462–468(1999)
- 59—N. Matsumura et al.: *Neuroscience Letters*, **304**, 123–125(2001)
- 60—G. C. Di Renzo et al.: *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, **131**, 219–225(2015)
- 61—WHO/UNEP: <<http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>>(2012)
- 62—EFSA Scientific Committee: *EFSA Journal*, **15**, 4849(2017)
- 63—G. A. Ichikawa et al.: *Plos One*, **14**, e0219208(2019)
- 64—I. Kawahata & T. Yamakuni: *Toxicology*, **394**, 84–92(2018)
- 65—T. Hirano et al.: *Toxicology Letters*, **282**, 57–63(2018)
- 66—N. Yoneda et al.: *The Journal of Veterinary Medical Science*, **80**, 634–637(2018)