

スルホキサフロルの哺乳類ヒトへの毒性について

2017/03/12

【1】主な論点

- 1) スルホキサフロルはラットで、死産、低体重、催奇形性（四肢、骨形成、尿管）が確認されている。
- 2) スルホキサフロルは、哺乳類の胎児の発達に重要な胎児型ニコチン性アセチルコリン受容体 γ に結合性を示し、特にヒトではラットより約 10 倍も結合性が高いので、胎児への悪影響がラットよりも強くでることが懸念される。

【2】上記論点を詳しく書いたもの

- 1) ラットではスルホキサフロルを母胎経由で曝露すると、生まれた仔ラットに、死産、低体重、前肢、後肢の形成異常、骨の形成異常、尿管形成異常などが起きている。
- 2) スルホキサフロルはヒト胎児型ニコチン性アセチルコリン受容体 γ （胎児の筋肉に主に発現）に結合性を示し、その強さはラット胎児型ニコチン性受容体 γ に比べ、約 10 倍も高い。
- 3) 農薬会社の論文や農薬評価書では、スルホキサフロルはヒト胎児型ニコチン性受容体 γ に結合性があっても、アゴニスト（興奮）作用を起こさないので、ラットで見られる発達異常は起こらないだろうとしているが、蛇毒 α ブングアロトキシンは、ニコチン性受容体にアゴニスト作用はないが、強いアンタゴニスト（阻害）作用を示す強毒物質である。アゴニスト作用がなくとも、スルホキサフロルはヒト胎児に悪影響を及ぼす可能性が高い。
- 4) 成獣では、スルホキサフロルの長期投与により発癌性（精巣、肝臓）が確認されている。

【3】上記の論点の解説 以下はもっと詳しく知りたい方向けの情報。

食品安全委員会によるスルホキサフロルの農薬評価書 2014 年度版と
ダウケミカルの研究者が書いた論文のまとめ

スルホキサフロルの農薬評価書 2014 年度版

<https://www.env.go.jp/council/10dojo/y104-53/sankou5.pdf>

（ブラウザで閲覧できる環境省サイトより）

農薬評価書では主に3つの毒性に注目している

1. ラットの発生毒性試験

母ラットにスルホキサフロルを投与すると胎盤経由で曝露した仔ラットに種々の発達異常

見られた症状：

低体重、出生率の低下（死産）、前肢の異常、鎖骨の形成異常（屈曲鎖骨）、後肢回旋、内臓異常（蛇行尿管）、骨の異常（頭頂骨）

農薬評価書では46ページ～（評価書に記載されたページで）1000ppm投与で種々の異常が起こり150ppm投与では異常なしと記載（投与法は妊娠中14日間混餌で投与し、実際の摂取量は評価書に記載）

これについては論文（レビューと原著論文）がある。論文はスルホキサフロルのメーカーのダウケミカル社によるもので、ラットに毒性はあるが、ヒトにはラットで見られるアゴニスト（興奮）作用がないので、ヒトは大丈夫と勝手な結論を言っている。しかしアゴニスト作用がなくとも、ニコチン性受容体に結合してアンタゴニスト（阻害）作用により毒性を発揮するものは、ヘビ毒など多々あるので、安全であるとの妥当な理由になっていない。

Human relevance framework evaluation of a novel rat developmental toxicity mode of action induced by sulfoxaflor Ellis-Hutchings, RG et al. Crit Rev Toxicol, 2014; 44(S2): 45–62

この論文では400ppmで仔ラットに異常が出始めている。

A Novel Mode-of-Action Mediated by the Fetal Muscle Nicotinic Acetylcholine Receptor Resulting in Developmental Toxicity in Rats, Reza J. Rasoulopour, RJ et al. Toxicol Sci 127(2), 522–534 (2012)

また母ラットにスルホキサフロルを曝露すると、胎盤を通して胎仔に曝露し、その濃度は母胎と胎仔で同じであった（共に血漿中の濃度を測定）。母ラットの母乳にもスルホキサフロルが検出された（母ラット血漿中の約60%）。農薬評価書57ページ

2. 発がん性試験 肝臓腫瘍 農薬評価書と原著論文

発がん性についても論文（レビュー）があるが、やはり著者はダウケミカル社で、人間には安全だと結論つけている。

ラットの雄で、750ppm投与群で、有意に肝臓腫瘍が発症（評価書41ページ～）。マウスでは雌（1250ppm）雄（750ppm）で肝臓腫瘍が発症（評価書43ページ）。投与は混餌で、約2年間。実際の摂取量は評価書に記載。

Human relevance framework for rodent liver tumors induced by the insecticide

3. 発がん性試験で精巣腫瘍

これもダウケミカル社の著者が書いた論文がある。

ラット F344 という種は、2 歳（ラットでは高齢）ぐらいになると何の処理をしなくとも精巣腫瘍が多発する系統だが、スルホキサフロルを投与した場合、精巣腫瘍の発症率がコントロールで 88%に対し、投与群では 90-92%（これは統計上の有意差ではない）の発症率となり、精巣腫瘍の大きさはコントロールに比べ 100ppm 投与群で 1.45 倍、500ppm 投与群で 1.6 倍もの大きさになった（大きさでは統計上の有意差あり）。人間では精巣癌の自然発症率はごく低いので、ラットの事例はあてはまらなと解説している。投与は混餌で約 2 年、実際の摂取量は評価書に記載。評価書 41 ページ〜

Mode-of-action and human relevance framework analysis for rat Leydig cell tumors associated with sulfoxaflor Rasoulpour RJ, et al. Crit Rev Toxicol, 2014; 44(S2): 25–44

【4】上記の問題点についてのコメントと意見

- このうち、1 の発達毒性については、スルホキサフロルが胎児型ニコチン性受容体 γ （がんま）に特異的に結合性を示すことによるだろうと記載している。
- さらにラットとヒトの胎児型ニコチン性アセチルコリン受容体 γ を発現した細胞を用いて、スルホキサフロルの結合性を、アイソトープラベル（放射性物質を用いて調べる感度の良い方法）したエピパチジン（ニコチン性受容体に特異的に強い結合をする毒物）を用いて調べた。スルホキサフロルはヒト胎児性ニコチン性受容体 γ とエピパチジンの結合を 0.2mM 濃度で 50%阻害（IC50）したが、ラット胎児性ニコチン性受容体 γ とエピパチジンの結合を 50%阻害するには、2.3mM 濃度が必要であった。これはスルホキサフロルがラットよりもヒトの胎児型ニコチン性受容体に 10 倍強く結合することを意味している。評価書 57~58 ページ
- ニコチン性受容体はアセチルコリンやニコチンに反応して興奮作用を起こすので、興奮作用についてもスルホキサフロルで調べたところ、ラットの胎児型ニコチン性受容体には興奮作用を起こしたが、ヒト胎児型ニコチン性受容体には興奮作用を起こさなかった。評価書 58 ページ

- このことから、スルホキサフロルはヒト胎児型ニコチン性受容体 γ にラットニコチン性受容体 γ よりも強い結合性を示すが、アゴニスト（興奮）作用を起こさなかったことから、ラットで起こった種々の発生毒性はヒトでは起こらないだろうと結論づけている。
- ニコチン性受容体に対する毒性は、興奮（アゴニスト）作用をもつものだけでなく、蛇毒の一種、 α ブンガロトキシンはアゴニスト作用をもたないが、強い阻害（アンタゴニスト）作用で毒性を発揮するものがある（他にもアンタゴニストで毒性の強いものは多数報告あり）。したがって、スルホキサフロルがヒトニコチン性受容体にアゴニスト作用を持たないからと言って、安全とは到底いえない。スルホキサフロルはヒトニコチン性受容体 γ にアゴニスト作用を起こさないが、結合性は10倍高いので、ラットで起こった種々の異常とは違った異常が起こる可能性が高い。
- 論文では、ラットニコチン性受容体 γ にアゴニスト作用をもたないスルホキサフロルの代謝物 X11719474 を原体の5-10倍投与しても異常が起こらないと述べているが、元々この代謝物にラットもしくはヒトのニコチン性受容体 γ への結合性は見られていないので、スルホキサフロルがヒトに異常を起こさない理由にはならない。
- ADIは発癌性試験で無毒性量だった4.25mg/kg/dayから換算して通常の100倍低くした0.042 mg/kg/dayとしているが、ヒト胎児型ニコチン性受容体 γ にラットのニコチン性受容体 γ よりも強い結合性を示しているのだから、100倍ではなく1000倍、10000倍低くしたADIを用いるべき。評価書64ページ
- 胎児型ニコチン性受容体 γ は、胎児期の筋肉で主に発現して、出産後別のタイプのニコチン性受容体に代わるが、発達期、成体期では筋肉以外に脳でも発現しており（量は胎児期よりも少ない）、何等かの働きを担っていると思われる。少なくとも胎児期にニコチン性受容体 γ が正常に作用しないと、筋肉の発達などが異常を起こすことは論文で報告がある。
- スルホキサフロルが結合性を示す胎児型ニコチン性アセチルコリン受容体 γ の遺伝子 CHRNA7 は重要な働きをしており、この遺伝子に変異があると、重篤な奇形を伴った多発性翼状片症候群を起こすことが知られている。この症候群には出生前に死んでしまう致死型と奇形を伴って出生する場合があるが、奇形には小頭症、眼瞼下垂症、口蓋裂等、他の先天性形態異常を併発することがある。従ってスルホキサフロルが胎児に曝露して、胎児型ニコチン性受容体 γ が正常に働かないと、胎児が正常に発達しない可能性が考えられる。

http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ds_ja:H00986

- 発達神経毒性（発達神経毒性はないとしているが平面立ち直り反応の低下が記載されている）

評価書では母ラットに 25、100、400ppm を妊娠 6 日から出生後 21 日（母乳を飲む期間）投与し（混餌なので実際の曝露量ではない）、400ppm 投与群で出生率の低下、低体重、平面立ち直り反応の低下が見られているのに、発達神経毒性はないと記載している。

- 発がんを起こす化学物質については、遺伝毒性（DNA に直接変化を及ぼして、発がんに至る）と非遺伝毒性（DNA に変化を起こさず、細胞の何らかの生理的反応に影響して発がんに至る）の 2 種類があるが、スルホキサフロルについては、ダウの肝臓腫瘍の論文で、DNA に変異を起こさないことを示し、生理的反応では、フェノルバルビタールという非遺伝毒性物質に似た反応を示すことを確認している。精巣腫瘍についても、いろいろ調べてドーパミンアゴニスト（ドーパミンを介した興奮作用）を介したものだろうと結論している。精巣がんについては、元々このラットで自然発症率が極めて高いため（実験動物ではよくあること）、腫瘍が大きくなることは問題だが、発がん性については、はっきりしない。遺伝毒性（DNA に直接変化を起こす）が確定した物質は、安全な閾値が設定できず、農薬登録はできないが、スルホキサフロルについては、非遺伝毒性であるから、閾値が設定できるという主張はダウの論文にあるデータから見ると、今のところ反論しにくい。

また発がん性試験では、ラットに約 2 年間、高用量を投与した結果であり、現実の曝露からは相当高い量であるので、発がん性についてパブコメで意見するには、反論のためのデータが少ない。ただ、高用量だからといって、肝臓腫瘍を起こしたり、精巣腫瘍を大きくするような物質を農薬として使用して欲しくないというのは妥当だと思える。

（評価書 63 ページ）

【5】農薬抄録の追加情報

農薬メーカーが農林水産省に提出する「農薬抄録」には、食品安全委員会の「農薬評価書」よりも詳しいデータが記載されている。しかし、農薬抄録は農薬が承認されるまで非公開のため詳細データに市民はアクセスできない（今回は情報開示請求により入手）。

- ウサギの発生毒性試験

評価書では高濃度群を 750ppm としており、母ウサギに体重減少が見られたが、仔ウサギに全て異常なしとしている。一方、抄録では高濃度 1000ppm（ラットで種々の異常がみられた）も行っているが、母ウサギが体重減少、餌を食べなくなり（1 匹は飢餓状態で安楽死と記載）、実験が成り立たなかつたので 750ppm から行ったと記載している。これは母ウサギでもかなり強い毒性であり、胎子の

発達も異常だった可能性が考えられる。

また抄録では、30-750ppm で仔ウサギには胆嚢欠損の奇形、胸腺出血、肺融合、骨形成異常などが記載されているが、統計上有意でなく、濃度依存性がないから、発生毒性なしとしている。

これは大きな間違いで、ネオニコ類似のニコチンの毒性を調べた研究では、濃度依存性が見られず、逆 U 字型の影響が見られることも分っており、評価書に記載すべき事項である。

スルホキサフロルはウサギの胎児型ニコチン性受容体 γ にも結合性を示し、その強さはヒト>ウサギ>ラットで、ヒトの半分(ラットの5倍)の結合性であった。アゴニスト活性はヒト同様に見られなかったため、ウサギで見られた異常はヒトで起こる可能性がある。

- ラットの発達神経毒性

評価書では母ラットに 25、100、400ppm を妊娠 6 日から出生後 21 日（母乳を飲む期間）投与し（混餌なので実際の曝露量ではない）、400ppm 投与群で出生率の低下、低体重、平面立ち直り反応の低下が見られているのに、発達神経毒性はないと記載している。

一方、抄録では 500ppm, 1000ppm 投与も行っているが、1000ppm 投与で新生仔は生後 4 日で全て死亡、500ppm では 12 例中 4 例で約半数が死亡したため、400ppm から実験を設定したとあるが、これについては評価書の記載は一切ない。また仔ラットの行動については、統計的に有意な異常は、評価書に記載のあった平面立ち直り反応以外にも、鼻周囲赤色物沈着や警戒の体位（雌 25ppm）などで異常が確認されているが、濃度依存性がないので、発達神経毒性なしとしている（これは間違い）。他にも有意差はないとしているが、自発運動量を見ると 400ppm 投与群では明らかに減少傾向が見られる（これは雌雄一緒にしているがおそらく別に測定するとさらに大きい違いが出る可能性あり）

さらに生後 72 日目の雄 400ppm 投与群では、脳重量が有意に減少し、逆に生後 72 日目の雌 400ppm では有意に上昇している。

以上、スルホキサフロルはニコチン性受容体 γ への結合性が確認されており、人間に安全である保証はなく、特に胎児への影響が懸念される。

農薬残留基準も、数 ppm から 6ppm 程度を設定している農産物が多く、このような危険な農薬の登録は決して許してはならない。