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5 ppmから30 ppm(6倍)に，蕎麦やライ麦では0.2 ppmから30 ppm(150倍)，最大で400倍も緩和された。

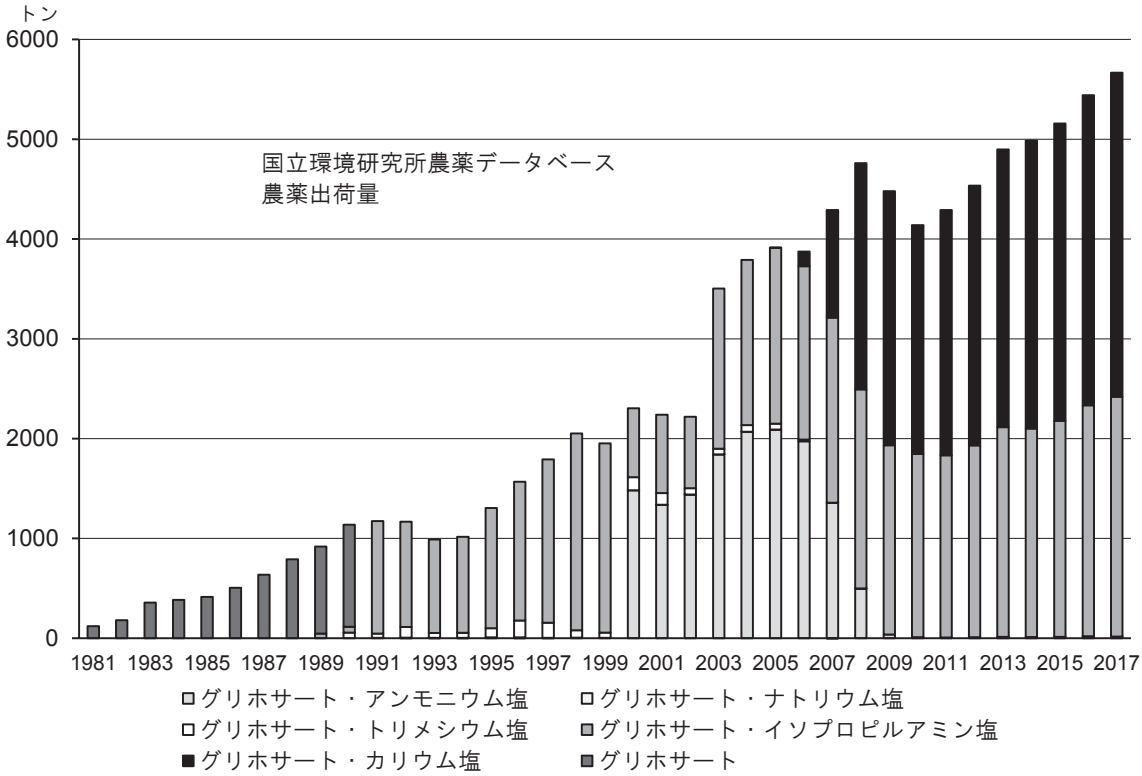


図 1―グリホサートの国内農薬出荷量

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-リン酸シンターゼ(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，果樹やそ菜類，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。

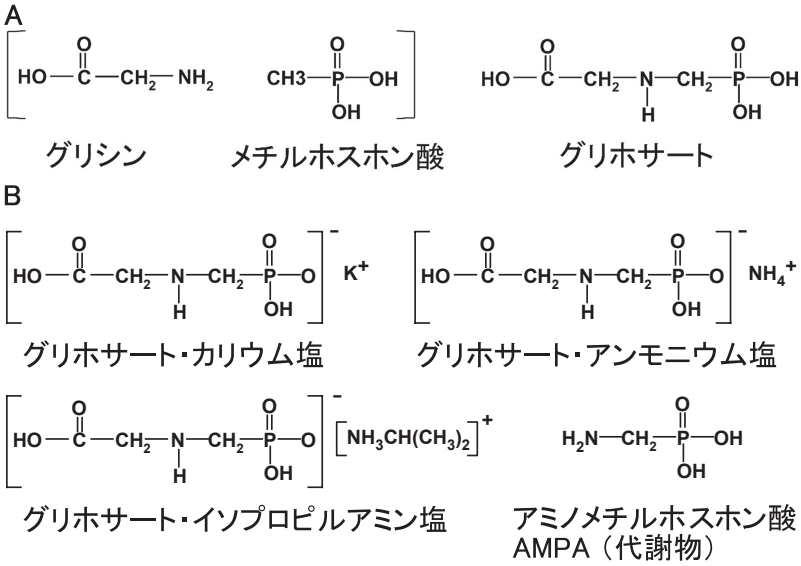


図 2―グリホサートと代謝物の化学構造

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もっており，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化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，テトラクロルビン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，未だに混乱が継続している。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，テトラクロルビン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-JMPR)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%上げるという論文[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が，「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。

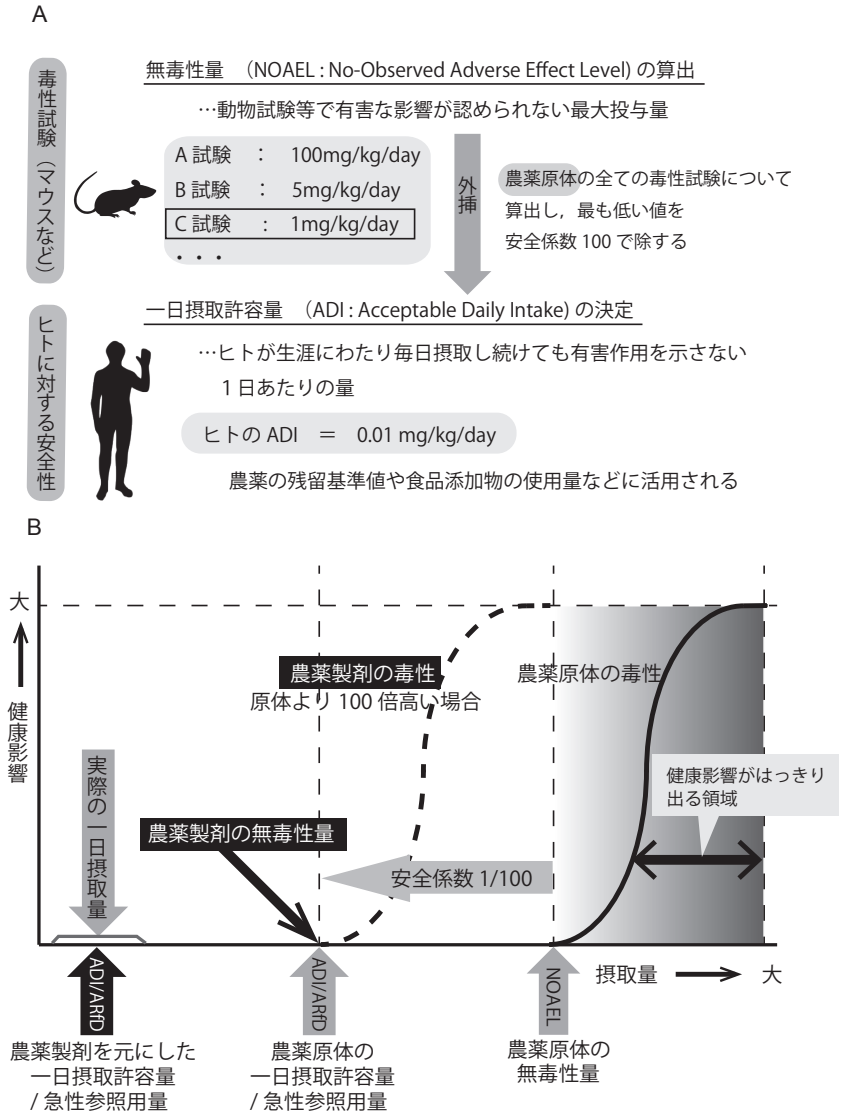


図 3―農薬の安全基準の決め方

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，

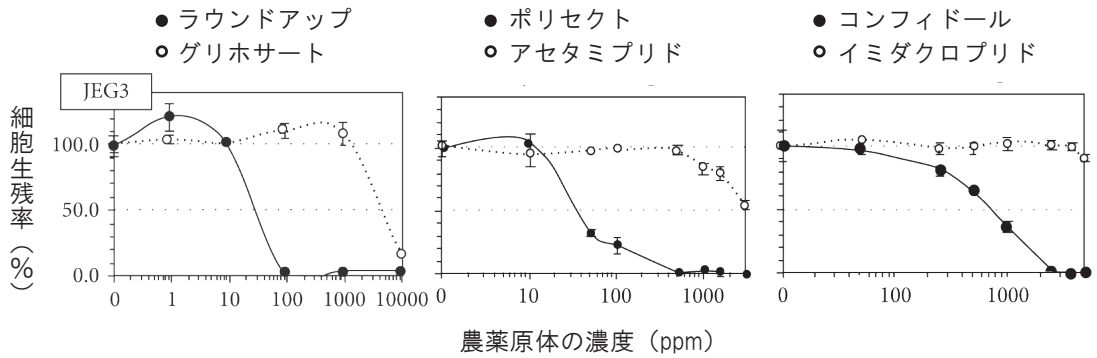


図 4―農薬原体グリホサートより毒性の高い農薬製剤「ラウンドアップ」。●農薬製剤，○農薬原体。ネオニコチノイド系，アセタミプリド，イミダクロプリドも原体より農薬製剤の毒性が高い。文献（Mesnage et al, BioMed. Res. Int. 2014）[20]より引用。

「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は，「ラウンドアップ」には POEA 以外にも多種類の添加物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

＊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。

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

*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。

*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こし，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。しかし現段階では，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こ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

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。成人になってから発達障害と診断される場合もある。

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，

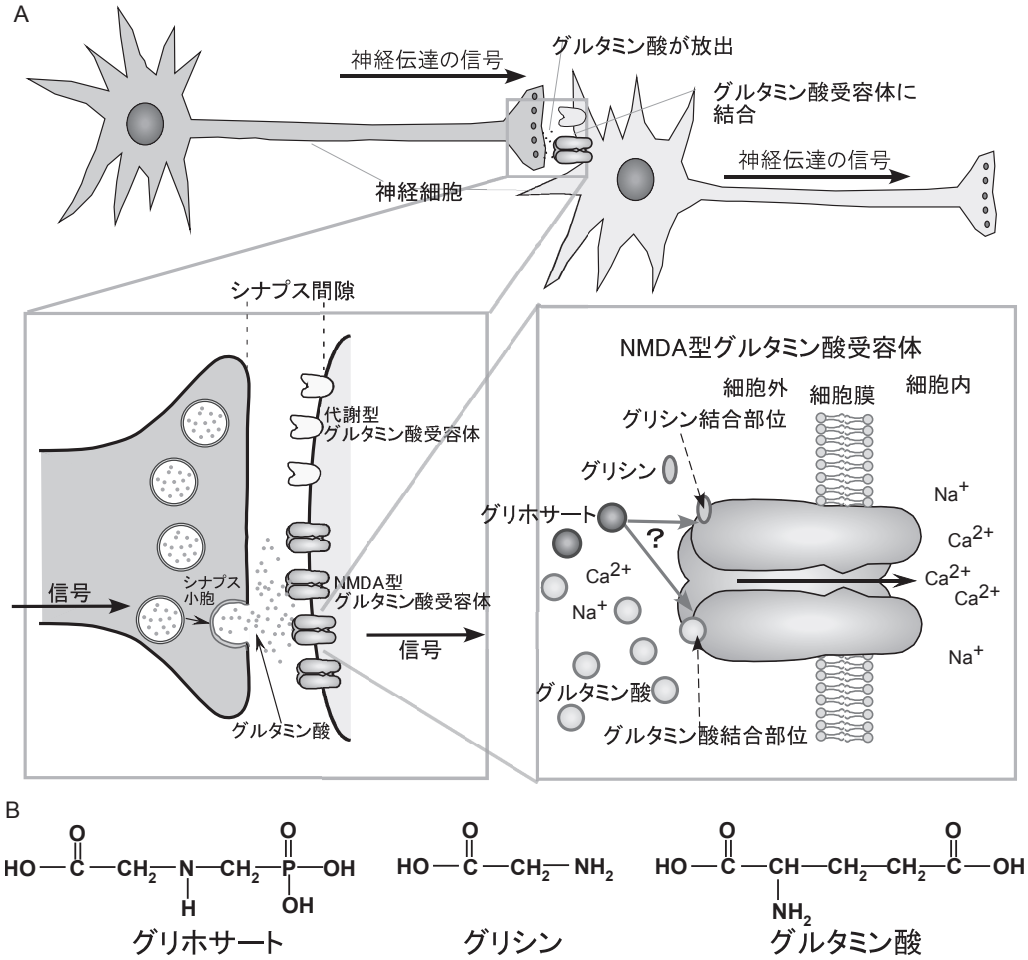


図 5—NMDA 型グルタミン酸受容体を攪乱するグリホサート

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―渡邉邦友：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)

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阻害され，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)の阻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

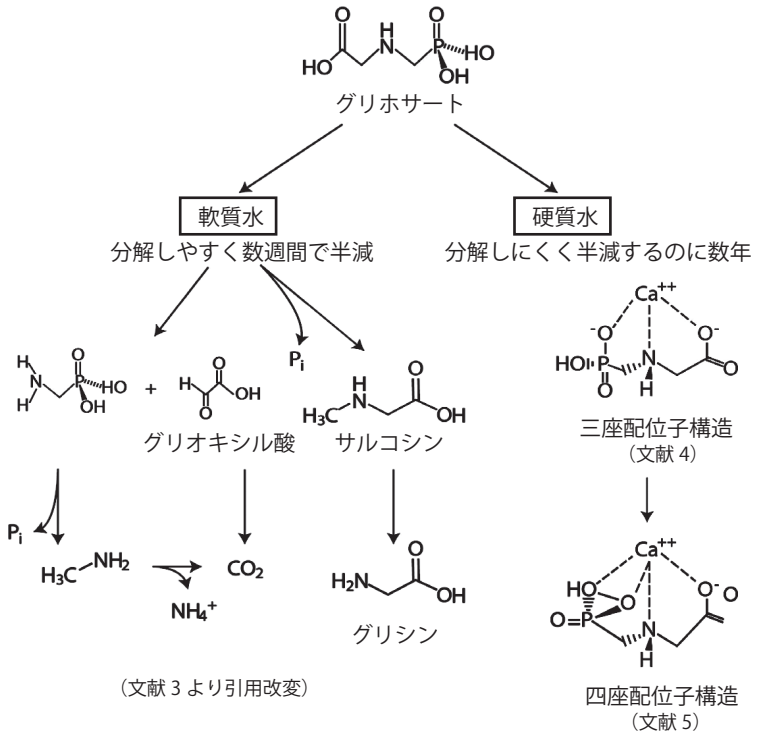


図 1―グリホサートによる金属キレート化の概要

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，クロムなどは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壌など，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壌細菌に有害な影響を及ぼすだけでなく，土壌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，土壌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，トリプトファンの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壌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，農業に重要な土壌細菌にも悪影響を及ぼし，植物と土壌細菌の共生関係，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。土壌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

までで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*1)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り，それが次世代の障害を起こしてい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

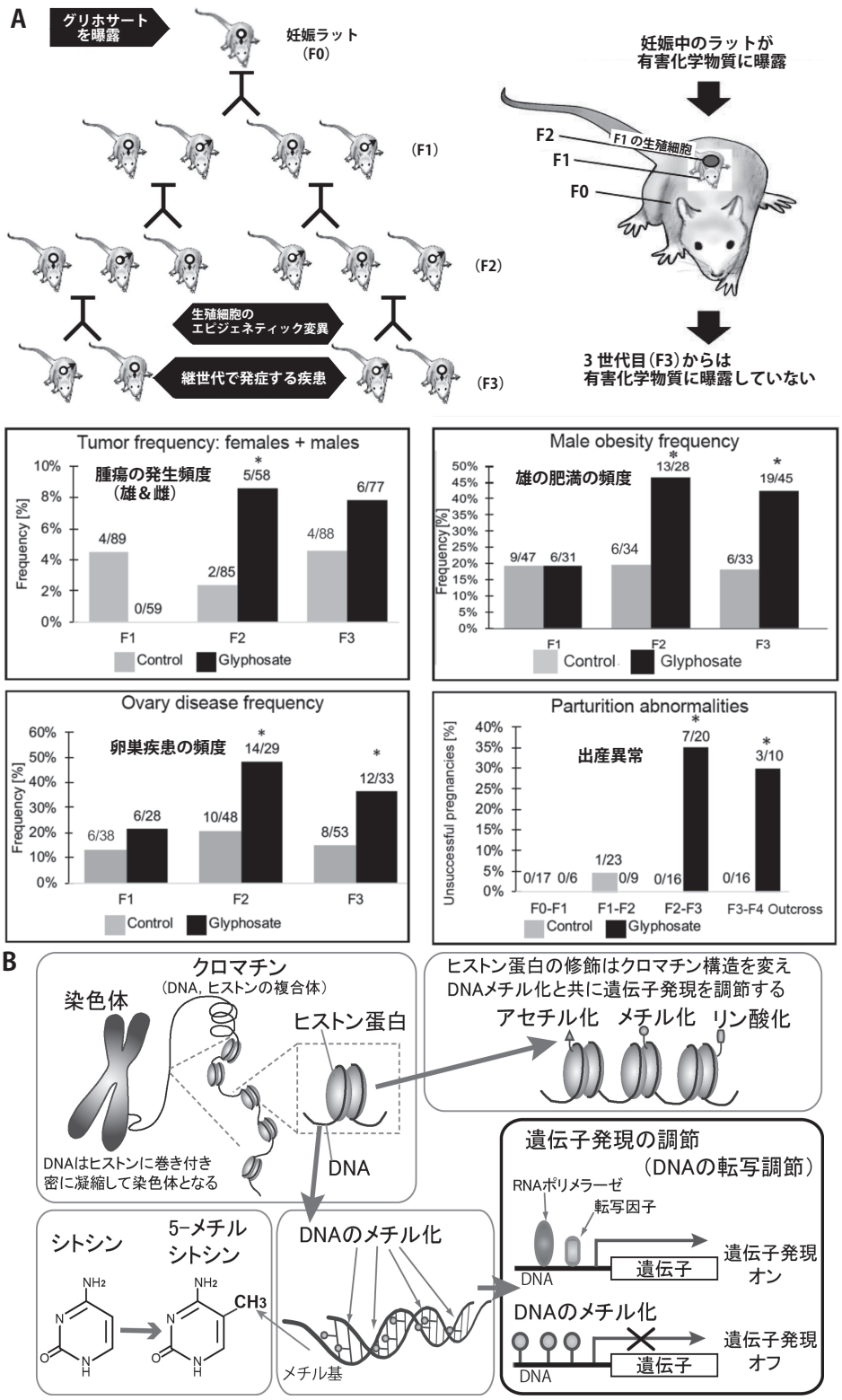


図 2—グリホサートによる次世代影響と DNA のメチル化

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，除草剤ビン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いう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が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。

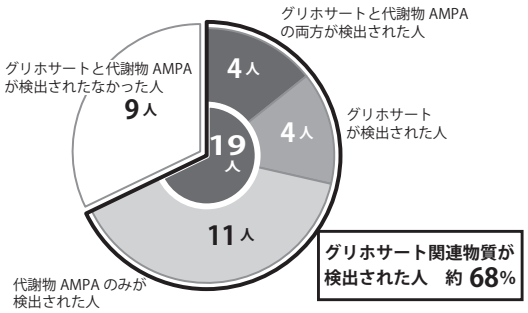
最近，朝日新聞社のウェブサイト『論座』で，過去の特定の論文のみ対象にして，グリホサートや「ラウンドアップ」などグリホサート製剤に発がん性はないとする主張が公開された。一方，本稿と前号〈上〉で紹介したように，グリホサート／グリホサート製剤では，ここ数年，多様な新しい毒性が判明してきた。ことにグリホサートは，脳や多様な臓器で重要なNMDA型受容体を介して活性酸素を発生させたり，発がんや子孫への健康障害に関わるDNAのメチル化変異（エピジェネティック変異）を起こすなど，新しい科学的知見が報告されている。さらに除草剤を含む農薬の安全基準となる一日摂取許容量は，農薬原体を対象として

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/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]。



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)

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，印鑰智哉)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
日清コツのいらない天ぷら粉	日清フーズ	痕跡
昭和天ぷら粉	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	マルジュー	0.23
麦のめぐみ全粒粉入り食パン	パスコ	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	まるまぱん	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，グルホシネートやパラコート，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よいが，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 FIGO[60]，2012 年の WHO/UNEP[61]，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	プロシミドン	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 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ねばならない。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. Zobiole 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. Manservisi 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—藤井儔子・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 Committiee: 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)