

クロチアニジンの事前の情報募集の仕組みにおいて提供のあった情報一覧(ヒトに対する毒性・疫学研究に関するもの)

1. 文献情報

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	備考
1	Urinary neonicotinoid concentrations and obesity: A cross-sectional study among Chinese adolescents	Environmental Pollution . 2024 Mar 15;345:123516	2024	Wu X et al	Chongqing Medical University	doi: 10.1016/j.envpol.2024.123516.	原著			
2	Urinary neonicotinoid insecticides and adiposity measures among 7-year-old children in northern China: A cross-sectional study	International Journal of Hygiene and Environmental Health 2023 Jun;251:114188.	2023	Lu Z et al	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine	doi: 10.1016/j.ijheh.2023.114188.	原著			
3	Association of Prenatal Exposure to Organophosphate, Pyrethroid, and Neonicotinoid Insecticides with Child Neurodevelopment at 2 Years of Age: A Prospective Cohort Study.	Environmental Health Perspective 2023 Oct;131(10):107011.	2023	Wang A, et al	Huazhong University of Science and Technology,	doi: 10.1289/EHP12097. PMID: 37856202	原著			

クロチアニジンの事前の情報募集の仕組みにおいて提供のあった情報一覧(ヒトに対する毒性・疫学研究に関するもの)

2. 研究結果詳細

		研究デザイン								健康関連の事象の情報									
No.	著者名	国名 (地域名、研究名)	試験設計	調査時期	対象者、年齢	アウトカムの定義	アウトカムの確認 方法	ばく露指標の定義	ばく露の確認方法	試験全体のN数 (症例/対照)	アウトカムのN数 (症例)	分析カテゴリー	ばく露に係るN数 (症例/対照)	相対リスク/オッズ比等	95%信頼区間	p値	交絡因子の考慮	備考(他の文献との関連等)	
1	Wu X et al (2024)	中国	バイオモニタリング 調査		300人の男児(11.3～16.1歳)と224人の女児(12.1～15.8歳)から 合計524件			尿中のクロチアニジン などネオニコチノイドの濃度		524								中国の疫学研究。クロチアニジンと肥満に相関関係有り(男女差確認) 日本でも肥満は増えており、リスク評価に必要な文献。 https://www3.nhk.or.jp/news/html/20231128/k10014271221000.html	
2	Lu Z et al (2023)	中国	横断的研究 Laizhou Wan Birth Cohort		7歳			尿中のネオニコチノイドとその代謝物の濃度		380								中国の疫学研究。クロチアニジンと肥満に相関関係有り。日本でも肥満は増えており、リスク評価に必要な文献	
3	Wang A, et al (2023)	中国	Prospective Cohort Study	2014–2017	2歳			妊婦の尿中ネオニコとその代謝物の濃度		1041								中国の疫学研究。2歳児の脳発達への殺虫剤の影響を調べた研究。クロチアニジンの代謝物は子どもの脳発達に影響を及ぼすことが示されている。	

クロチアニジンの事前の情報募集の仕組みにおいて提供のあった情報一覧(ヒトに対する毒性・疫学研究以外)

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo(動物種)/ in vitro	用量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	NOAEL/ NOEL	LOAEL/ LOEL	Klimisch コード	評価の目的との適合性に関する情報	備考
1	Quantification of the tissue distribution and accumulation of the neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in maternal and fetal mice.	Toxicology and Applied Pharmacology (2024), Vol. 484, p.116847	2024	Hirano & Ohno et al. (co-first author)	Kobe University	doi: 10.1016/j.taap.2024.116847 Epub 2024 Feb 7 PMID: 38336252	代謝/ 次世代影響	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証・妊娠動物への投与および胎子における組織内分布・代謝を調べたもの	クロチアニンとその代謝物の組織特異的な分布パターンが、母獣と胎児の間で異なることが明らかにされ、発生毒性の評価に新たな知見がもたらされた
2	Effect of clothianidin exposure at the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in a mouse model of atopic dermatitis.	Journal of Veterinary Medical Science (2024), Vol. 86, pp. 333–339	2024	Ishida et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0515 PMID: 38311400 PMCID: PMC10963095	免疫毒性/ アトピー性皮膚炎	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・アトピー性皮膚炎への農薬の影響	アトピー性皮膚炎（AD）モデルマウスにおいて無毒性量CLOは血漿中の総IgE濃度を増加させたが、ADの初期段階における表皮肥厚、肥満細胞数、血漿ヒスタミン濃度を減少させ、ADの初期症状を抑制することを初めて示した。
3	No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) clothianidin, a neonicotinoid pesticide,impairs hippocampal memory and motor learning associated with alteration of gene expression in cerebellum.	Journal of Veterinary Medical Science (2024), Vol. 86, pp. 340–348	2024	Hara et al.	Kobe University	doi:10.1292/jvms.23-0516 Epub 2024 Feb 5 PMID: 38311399 PMID: 38311399 PMCID: PMC10963099	発達神経毒性	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・小脳・海馬への農薬の影響	無毒性量CLOは海馬の記憶を障害し、自発運動量と運動機能を低下させることがわかった。我々は初めて、運動機能障害に関連する小脳の遺伝子発現の複数の変化を報告した。
4	Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on α-defensin secretion and gut microbiota in mice.	Journal of Veterinary Medical Science (2024), Vol. 86, pp. 277–284	2024	Yonoichi et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0514 Epub 2024 Jan 23 PMID: 38267031 PMID: 38267031 PMCID: PMC10963084	腸管免疫毒性	原著			マウス	0, 50, 150	47.2 (オス)			・腸管免疫毒性の発症機序解明	無毒性量CLO曝露によりdysbiosisが起こるメカニズムの一端として、パネート細胞のαディフェンシン放出が著しく抑制され、細胞内にαディフェンシンが滞留することを初めて明らかにした。
5	Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on mouse intestinal microbiota under unpredictable environmental stress.	Toxicology and Applied Pharmacology (2024), Vol. 482, p.116795	2024	Yonoichi et al.	Kobe University	doi: 10.1016/j.taap.2023.116795 Epub 2023 Dec 29 PMID: 38160895	腸管免疫毒性	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・腸管免疫毒性の発症機序解明	B6雄マウス（9週齢）に無毒性量のCLOを投与。CLO単独で短鎖脂肪酸産生菌が変化し、それがストレスによって増幅される。CLOとストレスの複合作用は、それぞれの作用の単なる増強ではなく、複合的&多面的な毒性を呈する。
6	Transgenerational effects of developmental neurotoxicity induced by exposure to a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of neonicotinoid pesticide clothianidin.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 1023–1029	2023	Shoda et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0101. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37544714; PMCID: PMC10539822.	認知情動変容/継世代影響	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・認知情動変容の継世代影響の発症機序解明	妊娠・授乳期のF0世代に無毒性量のCLOを曝露し、F1, F2, F3世代の神経行動学的な継世代影響を検証し、曾孫世代まで影響が認められることを明らかにした
7	Developmental stage-specific exposure and neurotoxicity evaluation of low-dose clothianidin during neuronal circuit formation.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 486–496	2023	Shoda et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.22-0570 Epub 2023 Mar 1 PMID: 36858607 PMCID: PMC10139798	発達神経毒性	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・発達神経毒性の発症機序解明	娠・授乳期のF0世代に無毒性量のCLOを曝露し、F1, F2, F3世代の神経行動学的な継世代影響を検証し、曾孫世代まで影響が認められることを明らかにした。
8	Neurotoxicity and behavioral disorders induced in mice by acute exposure to the diamide insecticide chlorantranilprole.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 497–506	2023	Kimura et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0041 Epub 2023 Feb 28 PMID: 36858584 PMCID: PMC10139785	神経毒性	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・認知情動変容の発症機序解明 ・クロラントラニリプロールとの比較検証	クロチアニジンを陽性対照として実験
9	Next-generation effects of fetal and lactational exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on the immune system and gut microbiota.	Journal of Veterinary Medical Science (2023), Vol. 85, pp. 434–442	2023	Murata et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.23-0038 Epub 2023 Mar 17 PMID: 36806246 PMCID: PMC10139787	腸管免疫毒性/継世代影響	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・腸管免疫毒性の継世代影響解明	妊娠・授乳期のF0世代に無毒性量のCLOを曝露し、F1, F2, F3世代の胸腺・腸管免疫系への継世代影響を検証、増悪することを明らかにした。
10	Quantitative elucidation of the transfer of the neonicotinoid pesticide clothianidin to the breast milk in mice.	Toxicology Letters (2023), Vol. 373, pp. 33–40	2023	Shoda et al.	Kobe University	doi: 10.1016/j.toxlet.2022.10.006 Epub 2022 Oct 31 PMID: 36328233.	一般毒性/代謝	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス)			・無毒性量（NOAEL）の影響検証 ・発達神経毒性の発症機序解明	母乳に速やかに移行し濃縮される。母乳中のCLO濃度は血中濃度より高いため、授乳中のCLOの影響が懸念される
11	Sex-specific behavioral effects of acute exposure to the neonicotinoid clothianidin in mice.	Toxicology and Applied Pharmacology (2022), Vol. 456, p.116283	2022	Kubo, Hirano et al. (co-first author)	Kobe University	doi: 10.1016/j.taap.2022.116283 Epub 2022 Oct 14 PMID: 36252886	認知情動変容/性差	原著			マウス	0, 5, 50	47.2 (オス)			・性差解明	無毒性量以下で、認知記憶・情動行動には明確な性差があり、雄マウスの神経行動学的な脆弱性が明らかになった
12	Elucidation of the neurological effects of clothianidin exposure at the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) using two-photon microscopy in vivo imaging.	Journal of Veterinary Medical Science (2022), Vol. 84, pp. 585–592	2022	Nishi et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.22-0013 Epub 2022 Mar 10 PMID: 35264496 PMCID: PMC9096047	神経毒性	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス)			・無毒性量(NOAEL)濃度での試験 ・二光子顕微鏡を用いた直接脳細胞の活動評価	二光子顕微鏡を用いたin vivoイメージングによる無毒性量でのニューロン過活動を観察
13	Aging-related changes in the sensitivity of behavioral effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin in male mice.	Toxicology Letters (2021), Vol. 342, pp. 95–103	2021	Hirano, Miyata et al. (co-first author)	Kobe University	doi: 10.1016/j.toxlet.2021.02.010 Epub 2021 Feb 17 PMID: 33609686	認知情動変容/加齢影響	原著			マウス	0, 47.2	47.2 (オス)			・無毒性量(NOAEL)濃度での試験 ・老齢マウスを用いた加齢の影響解析	老齢マウスに無毒性量を投与し、原体とその代謝物の濃度が成人群と比較して、血液と脳で有意に高く、運動活性を低下させる
14	Effects of in utero and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid clothianidin on the reproductive organs of female mice.	Journal of Veterinary Medical Science (2021), Vol. 83, pp. 746–753	2021	Kitauchi et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.21-0014 Epub 2021 Feb 9 PMID: 33563863 PMCID: PMC8111362	生殖発生/次世代影響	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス)			・無毒性量(NOAEL)濃度での試験	母獣への無毒性量投与により、胎子・授乳期曝露でも、次世代以降の雌マウスのエビデノム毒性により、高率な育子放棄と食殺が起こる
15	Fetal and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid pesticide clothianidin inhibits neurogenesis and induces different behavioral abnormalities at the developmental stages in male mice.	Journal of Veterinary Medical Science (2021), Vol. 83, pp. 542–548	2021	Maeda et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.20-0721 Epub 2021 Feb 1 PMID: 33518607;PMCID PMC8025408	発達神経毒性	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス)			・無毒性量(NOAEL)濃度での試験	無毒性量（NOAEL）への胎子・授乳期曝露は、雄マウスの発達段階において神経新生を阻害し、異なる行動異常を誘発する

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo(動物種)/ in vitro	用量 (mg/kg体重又は mg/kg体重/日)	NOAEL/ NOEL	LOAEL/ LOEL	Klimisch コード	評価の目的との適合性に関する情報	備考
16	Adverse effects of pesticides on regional biodiversity and their mechanisms. pp. 235–247.	In: Risks and Regulation of New Technologies (Matsuda T, Wolff J, Yanagawa T eds.) pp. 235–247	2020	Hoshi N (単著)	Kobe University	ISBN-10 : 9811586888 ISBN-13 : 978-9811586880	発達神経毒性/ 生殖・免疫発生	総説			マウス	0, 5, 50, 150	47.2/65.1 (オス/メス)			・ラットを用いた腸内細菌叢の次世代シーケンサーを用いた初めての解析	ネオニコチノイド系農薬が起こす、発達神経毒性、生殖・免疫毒性に関する総説
17	Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats.	Journal of Veterinary Medical Science (2020), Vol. 82, pp. 360–372	2020	Onaru et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.19-0689 Epub 2020 Jan 27 PMID: 31983703 PMCID: PMC7118483.	腸管免疫毒性	原著			ラット	0, 30, 300	27.9 (オス)				ラットに無毒性量を投与すると、胸腺が縮小（30%↓）、腸内細菌叢のdysbiosisが起こり、炎症反応が増強したことを明らかにした初めての報告
18	Quantitative elucidation of maternal-to-fetal transfer of neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in mice.	Toxicology Letters (2020), Vol. 322, pp. 32–38	2020	Ohno et al.	Kobe University	doi: 10.1016/j.toxlet.2020.01.003 Epub 2020 Jan 7 PMID: 31923464.	一般毒性/代謝/ 次世代	原著			マウス	0, 65.1	65.1 (メス)			・無毒性量(NOAEL)濃度での試験	妊娠ラットに無毒性量を経口投与すると、投与後1時間で胎子に移行。胎子血中のクロチアニジン濃度は母ラットとほぼ同じ
19	Growth and neurite stimulating effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin on human neuroblastoma SH-SY5Y cells.	Toxicology and Applied Pharmacology (2019), Vol. 383, p.114777	2019	Hirano et al.	University of Toyama	doi: 10.1016/j.taap.2019.114777 Epub 2019 Oct 15 PMID:31626844.	神経発生毒性	原著			in vitro	0, 1, 100 μM					ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞に対し、その機能や形態に関わる遺伝子を減少させ、神経分化の過程で神経突起の長さを増加させる
20	NOAEL-dose of a neonicotinoid pesticide, clothianidin, acutely induce anxiety-related behavior with human-audible vocalizations in male mice in a novel environment.	Toxicology Letters (2018), Vol. 282, pp. 57–63	2018	Hirano et al.	Kobe University	doi: 10.1016/j.toxlet.2017.10.010 Epub 2017 Oct 10 PMID: 29030271	認知情動変容	原著			マウス	0, 5, 50	47.2 (オス)			・無毒性量(NOAEL)濃度でも認知情動変容が証明された（OECDガイドライン試験では、調べられていない、認定されていない） ・若い雄マウスに無毒性量を1回投与すると、無毒性量以下でも不安行動（ヒト可聴域異常啼鳴）を示し、海馬など脳に異常が確認された	【農薬再評価結果に対する反証】 ①対照群が無い、②動物数が明記されていない、③被験物質情報が無い、対しての回答：①対照群はあります。査読付国際雑誌で、対照群の無い実験が掲載されるわけがない、②きちんとn=10という形で表示されている、③きちんと明記されていますし、詳細は引用して示している。複数論文を発表している場合によくあること
21	Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice.	Journal of Veterinary Medical Science (2017), Vol. 79 pp. 1196–1203	2017	Yanai et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.17-0154 Epub 2017 Jun 3 PMID: 28579575 PMCID: PMC5559363	生殖発生/ 次世代影響	原著			マウス	0, 10, 50	65.1 (メス)			・無毒性量(NOAEL)濃度でも生殖器系への次世代影響が認められた	母マウスに無毒性量を胎子・授乳期に投与すると、生まれた雄マウスの生殖細胞が顕著に減少（次世代影響）。
22	The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice.	Journal of Veterinary Medical Science (2015), Vol. 77 pp. 1207–1215	2015	Hirano et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.15-0188 Epub 2015 May 10 PMID: 25960033 PMCID:PMC4638285	認知情動変容/ 生殖発生/ 次世代影響	原著			マウス	0, 10, 50, 250	47.2 (オス)			・無毒性量(NOAEL)濃度でも認知情動変容及び生殖毒性が証明された ・	雄マウス（8週齢）に10, 50, 250 mg/kg投与時に、ストレスも与えると、無毒性量以下でも不安行動や精子形成の異常
23	Insight into the mechanism of reproductive dysfunction caused by neonicotinoid pesticides.	Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2014, Vol 37 pp.1439–1443	2014	Hoshi N	Kobe University	doi: 10.1248/bpb.b14-00359 PMID: 25177026	発達神経毒性/ 生殖発生	総説			ウズラ	0, 0.02, 50				・無毒性量(NOAEL)濃度でも認知情動変容が証明された	・クロチアニジンの生殖毒性を初めて報告した総説
24	Effects of exposure to clothianidin on the reproductive system of male quails.	Journal of Veterinary Medical Science (2013), Vol. 75 pp. 755–760	2013	Tokumoto et al.	Kobe University	doi: 10.1292/jvms.12-0544 Epub 2013 Jan 29 PMID: 23358514.	生殖発生	原著			ウズラ	0, 0.02, 50				・無毒性量(NOAEL)濃度以下	・鳥類でのクロチアニジンの生殖毒性を初めて報告したもの
25	Neurotoxic Effects of Neonicotinoids on Mammals: What Is There beyond the Activation of Nicotinic Acetylcholine Receptors?—A Systematic Review	International Journal of Molecular Sciences 2021 Aug; 22(16):8413	2021	Costas-Ferreira C & Faro LRF	Universidade de Vigo	doi: 10.3390/ijms22168413	Systematic Review	総説									・『メタアナリシス論文（2020までの神戸大学関連論文6篇が引用）。酸化ストレス、神経炎症、そして最終的には神経細胞死を引き起こす。ネオニコチノイドによるnAChRの機能変化は、様々な研究で観察された影響のほとんどに関与している可能性がある』
26	Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons.	Archives of Toxicology 2021 Jun;95(6):2081-2107	2021	Loser D etal	NMI Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tübingen	doi: 10.1007/s00204-021-03031-1. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33778899	ヒトニコチンアセチルコリン受容体への作用	原著								ガイドラインには適合しないが、クロチアニジンがヒトのニコチン性アセチルコリン受容体に反応することを閉めいた重要な論文。とくにα7型ニコチン性アセチルコリン受容体は、脳神経系以外にも多様な働きをしており、免疫系、生殖系、上皮系などで重要な機能をしている。すぐに毒性には結びつかないかもしれないが、リスク評価に関わる重要な内容。	クロチアニジンなどネオニコがヒトのα7型ニコチン性アセチルコリン受容体に作用することを示した重要な論文。α7型ニコチン性アセチルコリン受容体は、脳神経系以外にも多様な働きをしており、免疫系、生殖系、上皮系などで重要な機能をしている。すぐに毒性には結びつかないかもしれないが、リスク評価に関わる重要な内容。
27	Clothianidin, a neonicotinoid insecticide, activates alpha4beta2, alpha7 and muscarinic receptors to induce in vivo dopamine release from rat striatum	Toxicology. 2019;426:152285.	2019	Faro LRF.et al		doi: 10.1016/j.tox.2019.152285.	神経毒性	原著			ラット						クロチアニジンがラットの線条体に直接興奮作用を起こすことを示した論文。