

●記念講演その1

自閉症・ADHDなど発達障害の原因と 有機リン系、ネオニコチノイド系など農薬の危険性

緊急問題提起：食品などを介した放射性物質と環境化学物質の「多重複合汚染」の危険性と海洋汚染によるストロンチウム-90、セシウム-137の魚介類への生体濃縮



環境脳神経科学
情報センター代表
黒田洋一郎

1、軽度発達障害の増加

日米欧における軽度の発達障害の子どもが急増し、様々な社会問題が生じている。脳の発達障害には、クレチン症など重度のものが昔から知られているが、最近注目されている発達障害は、比較的“軽度”のもので、その症状により自閉症スペクトラム障害（Autism Spectrum Disorder、ASD）、注意欠陥多動性障害（Attention Deficit/Hyperactivity Disorder、ADHD）、学習障害（Learning Disorder、LD）に大まかに分けられている（2013年5月アメリカ精神医学会発表の診断基準がDSM-5に改訂）。発達障害の症状は子ども毎に多様で、個性との連続性があり、線引きするため診断が困難である。特定の診断がされずとも、人との付き合いが苦手の灰色ゾーンの子どものも多く、虐待、いじめ、不登校などに繋がる場合もみられ、社会的に大きな問題となっている。

日本では文科省のアンケート調査で、2002年には全学童の6.3%に何らかの発達障害が出ていると報告され、環境省の子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）でも、精神神経発達障害の増加について重要な検査対象となっている。米国では古くから自閉症への関心が高く、特にカリフォルニア州では自閉症児の登録制度があり、ここ数十年で登録が7倍に激増している。この増加には診断基準の変化による部分もあるが、それでは全体の40%しか説明できず、実数が確かに増えている。このような発達障害は最近まで遺伝要因が強いと考えられてきたが、遺伝が原因とすると実数の増加には数百年、数千年以上がかかるはずで、数十年でこのような増加が起こるのは遺伝要因では説明がつかず、何らかの環境の変化が原因であることが明確になってきた。

2、発達障害の原因—遺伝要因から環境要因へ

一卵性双生児は遺伝子が同じなので、特定の疾患などの罹患率を調べれば、その疾患の“遺伝率”がわかると

単純に考えられ、自閉症でも調査が行われた。初期の研究で1977年に、調査数がたった21例と少なく、診断基準も主治医の主観で行った二卵性と比較する一卵性双生児調査で、遺伝率が92%と算出された。それまで「自閉症発症は母親の育て方のせいという“冷蔵庫マザー”説」に悩んでいた親や専門医にも受け入れられ、「自閉症は遺伝要因が強い」と今まで広く信用されてきた経緯がある。しかし最近の研究、ことに2011年により多くの調査数（192例）で調べられた検出力の高い論文では「“遺伝率”は37%」と報告され環境要因（63%）の方が強い。これは「長生きは遺伝で決まるか」という問いにデンマークで行われた一卵性双生児法調査の結果、「“遺伝率”20～30%」とあまり変わらない。

また一卵性双生児の多くは、胎児が胎盤を共有するか、共有しなくても近接しており、栄養など母体からの供給が競合することなどにより低栄養になりやすく、脳神経系はもとより種々の障害が発生しやすいことが知られている。このリスクは環境要因であるが、これまでの調査では無視されてきた。さらに「一卵性双生児法で遺伝と環境要因の割合がわかる」とする研究法自体が最近の分子生物学のエピジェネティックスの知識では原理的に不正確で、これによって算出される“遺伝率”には環境要因が入っている。すなわち、真の遺伝要因は37%よりさらに低く、残りの約70%前後は環境要因であり、自閉症は一般の高血圧、糖尿病などと同じ「環境病」の一種で、遺伝要素はなり易さを決める遺伝子背景といえる。

3、発達障害の原因としての環境化学物質

1950年頃より広まった環境化学物質による人体汚染、ことに胎児、新生児の複合汚染を疑う研究者が増え、証拠となる研究報告も集まってきている。農薬など環境化学物質ばく露増加と脳神経系障害については、これまでも明らかとなっている事例が多い。1950年代に有機水

銀による妊婦の汚染により胎児性水俣病が起こり、脳神経系の発達に重篤な障害が生じた。1962年にはレイチェル・カーソンが“沈黙の春”を発表し、有機塩素系農薬が環境汚染を引き起こし、人体影響にも及ぶことを警告した。その後の疫学研究では、PCB、有機塩素系農薬が子どもの脳の発達に悪影響を及ぼす報告が多く報告された。米国では1970年頃から、日本では1990年頃から自閉症、ADHDなど発達障害児が増加し、原因として環境化学物質が疑われてきた。2010年になって、有機リン系農薬代謝物が尿中に低用量でも検出される子どもは、ADHDになるリスクが2倍高くなるという疫学報告が出て、ニューズウィークや朝日新聞にも掲載され注目が集まった。その後2010～11年、母親の尿中の有機リン系農薬代謝物レベルが、生まれてくる子の発達障害や知能低下と相関関係があるという疫学論文が多数出され、農薬ばく露の危険性が認識されてきた。

2012年には米国小児科学会が公式声明を出し、米国政府や社会に「農薬による発達障害や脳腫瘍など子どもの健康被害」を警告した。声明と付属のテクニカルノートには、農薬ばく露が子どもの健康影響に悪影響を及ぼすことを明らかにした228もの論文が引用され、その上でことに小児への農薬ばく露を最小限に抑えるべきだと提言している。

4、脳の発達のしくみとそれをかく乱する環境化学物質

人間の脳では1000億の神経細胞が100兆個のシナプスで結合し、無数の神経回路を形成している。この神経回路が認知、記憶、対人関係など全ての行動を担っている。脳内に張りめぐらされた神経回路は、コンピュータなどよりはるかに複雑精緻である。脳は膨大な数の生理的・化学物質で働いている“化学機械”でもあり、そのため外界から侵入する環境化学物質には脆弱である。脳の機能発達は、遺伝子の設計図（先天的）と生後の外界からの刺激、経験（後天的）による神経回路の発達によって起こり、この発達を支える遺伝子発現（遺伝子の働きで蛋白質が実際にできる過程）も化学物質で調節されており、環境化学物質の侵入に脳は大変弱い。脳を作る遺伝子のDNA配列（設計図）が正常であっても遺伝子の働き（遺伝子発現）がかく乱されると、必要な蛋白質ができなかったり、量が過大、過少になったりして、正常な発達が妨げられてしまう。脳を作る遺伝子は膨大な数で、それらの遺伝子発現がかく乱されると何らかの発達障害を起こ

すと考えられる。

当初、自閉症は遺伝要因が強いと考えられたため、多くの研究者が原因遺伝子を探求してきたが、いわゆる原因遺伝子は全くみつかっていない。しかし発症しやすさに関係する遺伝子は、現段階で500以上と非常に多くみつかり、今後さらに増えることが予測される。これら関連遺伝子の総和、即ち発症しやすさに関わる遺伝子背景に一人ひとりの微妙な違いがある上に、環境化学物質のばく露を含む多様な環境要因により発達障害の症状の多様性や、正常とされる一般の子どもの個性の違いが表れてくると考えられる。

上述したように脳発達における遺伝子発現をかく乱、阻害する化学物質として、これまで判明している水銀や鉛、PCBなどの環境化学物質に加え、種々の農薬も脳神経系を直接標的にしているため、危険なものが多い。さらに突然変異を起こす遺伝毒性をもった環境化学物質や放射線によって、正常な遺伝子に変異し、脳内に異常な神経細胞がモザイク状にひろがり、自閉症など発達障害が起こる可能性も指摘され始めた。

5、脳発達をかく乱する有機リン系、ネオニコチノイド系農薬

農薬はこれまで深刻な環境汚染や健康被害を引き起こし、事態が深刻になってから、“安全性”を謳い文句にした代替農薬が開発されてきた歴史をもつ。農薬の毒性試験は、環境ホルモン作用、複合毒性試験、エピジェネティックな作用、発達神経毒性などが含まれておらず、十分な安全性が確認されていないまま、多量に使用されている。特に日本は単位面積当たりの農薬使用量が多く、OECD加盟国中、現在第二位の農薬使用大国となっている。有機塩素系農薬は高蓄積性、強毒性のために殆どが1970年頃に使用禁止となったが、いまだに環境汚染が続き、日本人はPCB同様に全員がばく露している。

疫学報告でADHDなどの発達障害のリスクを上げることが報告された有機リン系農薬も神経毒性が明らかになって、ヨーロッパではほぼ使用されなくなったが、日本では現在も多量に使用され続けている。農薬は薬品と違って、誰がどれだけばく露したかわかりにくく、急性毒性以外の遅発性影響については因果関係が証明しにくい、これまでも発がん性や遅発性神経毒性など後から分かった事例がある。

パーキンソン病は農薬との因果関係があり、フランス政府は2012年、パーキンソン病を農業従事者の職業病と

認定し労災保険が適用されるようになった。アレルギーや化学物質過敏症も農薬ばく露との因果関係が強く疑われている。有機塩素系やネオニコチノイド系農薬は、鳥の卵が孵化しないなど生殖毒性の事例もある。

さらに最近では人には安全と宣伝されているネオニコチノイド系農薬の使用が急増しているが、ネオニコチノイド系は実際にヒトへの被害例もあり、実験報告からもヒト、哺乳類にニコチン様の毒性を示すことが明らかとなってきた。ニコチンは煙草の有害物質であり、喫煙研究の進展から急性毒性だけでなく、低濃度長期ばく露でも遺伝子発現の異常を介して様々な人体への悪影響をもち、特に子どもの成長を妨げることがわかってきた。胎児の受動喫煙は、低体重児出生や早産、乳児突然死症候群、ADHDなどのリスクを上げることがわかっている。動物実験の蓄積から、これらの子どもへの悪影響はニコチンが原因であると考えられており、ネオニコチノイド系農薬がニコチンと同じような作用をもつことが明らかとなっているので、子どもへの影響が懸念される。ADHDなど発達障害のリスクを上げる有機リン系農薬は、脳の発達に重要な神経伝達物質アセチルコリンの分解酵素を阻害して、アセチルコリン系神経情報伝達を間接的にかく乱する。ネオニコチノイド系農薬は、アセチルコリンの受容体に結合し、アセチルコリン系神経情報伝達を直接かく乱する。アセチルコリンはヒトでも重要な神経伝達物質で、末梢神経系、中枢神経系だけでなく、免疫系や生殖系の組織でも機能し、何より子どもの脳発達で重要な働きをしていることがわかっている。したがって、アセチルコリン系をかく乱する農薬は、子どもの脳発達に悪影響を及ぼす可能性が高い（図1）。

その上、ネオニコチノイド系農薬はミツバチ大量死の原因であることも2012年のScience、Natureなどの論文で

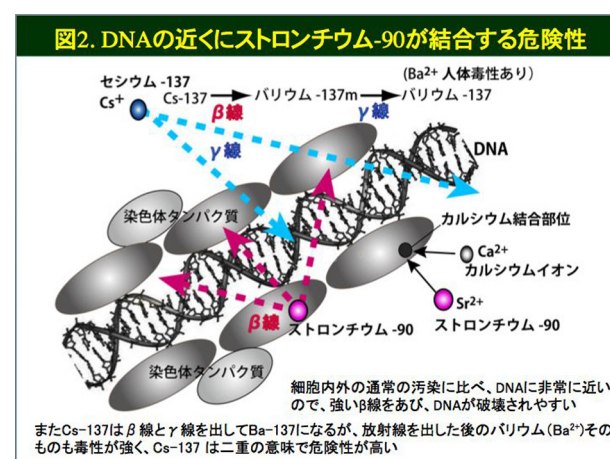
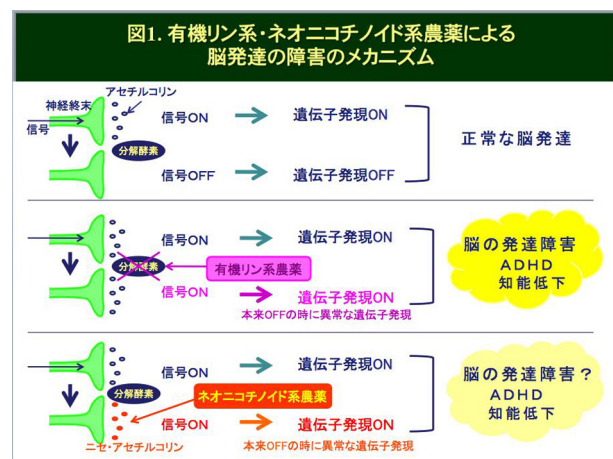
明らかとなってきた。ハチ成虫ばかりでなく、ネオニコチノイド系農薬により低濃度の花粉の汚染でも、ハチ幼虫の脳に発達障害を起こし、次世代の働きバチが蜜を集められなくなるなど行動異常を起こし、巣ごと全滅する可能性が懸念される。

子どもの発達障害は、上述したように莫大な数の神経回路のごく一部が有害な環境化学物質によってかく乱されることが大きな要因と考えられる。脳のどこの部分のシナプスがおかしいかを実証することは現段階の脳神経科学では難しいが、ことに子どもの健康問題に関わるだけに予防原則を適用し、危険性の高い有機リン系、ネオニコチノイド系農薬の多用は規制、もしくは使用禁止にするなどの措置が必要であろう。

農薬以外にもPCBや環境ホルモンなど、我々は莫大な種類の環境化学物質にばく露している。環境化学物質が関わっていると考えられる障害は、発達障害以外にも、うつ病や若年性認知症などの精神疾患、少子化、不妊などの生殖異常、アトピーや花粉症などの免疫異常、性同一性障害、草食系男子の増加、各種ガンの増加などが挙げられる。今後の大きな社会的課題である。

6、放射性物質と環境化学物質の「多重複合汚染」の危険性と魚介類への海洋汚染

これからの日本人、特に子どもの健康影響を考える時に、福島原発事故後の日本の放射能汚染の問題を外す訳にはいかない。難分解性のPCBよりもはるかに環境中で安定なセシウム137 (Cs-137)、ストロンチウム90 (Sr-90) など長い半減期をもつ放射性物質の人体汚染は、今後全国レベルで蓄積していくだろう。ことに海中で生体濃縮が進み、流通販売の全品検査が困難な魚介類や農作物を食べることによるCs-137、Sr-90汚染のリスクを無視することはできない。Sr-90は骨に蓄積されるように、生体内



ではカルシウム (Ca) と同様の動態をとる。Caイオンは、神経伝達や酵素の活性化など、生体内のほとんどあらゆる場面でCaが重要な機能を担っていることが明らかになってきている。Caは生命の基本に深く関わっている物質なので、それと類似の動態をとるSr-90の危険性は今まで研究データがないだけで、様々な可能性があり大変危惧される。英国セラフィールド再処理工場周辺で多発した小児白血病は、放射性物質が原因ではないかという指摘が英国議会の公聴会で問題になった時、DNAの直近にある染色体タンパク質のCa結合部位にSr-90が結合する時などの発がんや染色体異常のリスク (図2) が検討されたようだが、データは公表されていない。放射能に脆弱な子どもでは、Sr-90、Cs-137の内部被曝により切断・変異した遺伝子が、発がんだけでなく、脳神経系を含み

様々な健康障害を起こす危険性もある。さらにやっかいなことに、既に日本で進行してしまっている各種毒性化学物質の環境・人体汚染とこれらCs-137、Sr-91などの放射性物質の大規模な「多重複合汚染」の問題がある。野村大成 (大阪大学) は、1970年代に既にこの種の多重汚染による健康障害についての重要な研究を発表した。低線量の放射線と低用量の毒性化学物質に多重汚染すると、一方だけではガンが発生しなくても、相乗効果でガンが発生しやすくなったのである。今後、日本人ことに子どもの健康に実際に関わる問題として詳細な研究が必要である。 (報告者 木村-黒田純子、文中敬称略)

参考: 黒田洋一郎、木村-黒田純子: 自閉症・ADHDなど発達障害増加の原因としての環境化学物質——有機リン系、ネオニコチノイド系農薬の危険性 (上下)『科学』(岩波書店) 83巻 (2013年6、7月号)

●記念講演その2

環境化学物質と個人の感受性～子どもを中心として

化学物質による健康被害と環境影響を
最小化する 2020 年目標実現のために



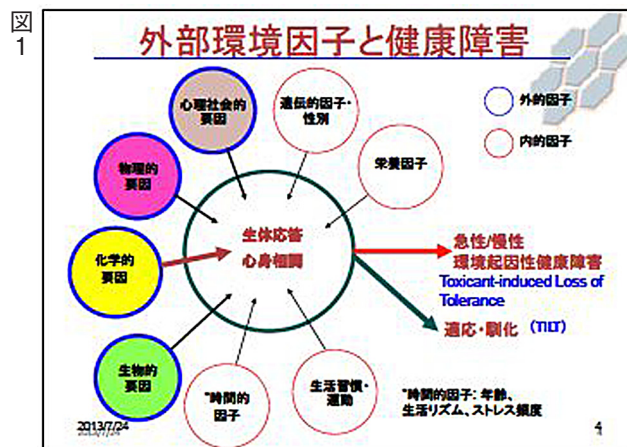
東海大学医学部
生体構造機能学領域
坂部 貢

坂部貢先生は、化学物質過敏症の日本では数少ない専門家として、厚労省ではシックハウスの基準の制定に参加し、環境省では長い間、微量化学物質による健康影響を検討する研究班のとりまとめを担当されております。今回は、増加する子どもの発達障害と微量化学物質の影響についてお話いただきました。以下に、先生の講演を紹介いたします。

1、環境要因と遺伝要因の交絡

疾病は、環境要因と遺伝的要因とが混ざり合っています。図1に示すように環境要因としては、生物的要因 (ウイルス、虫さされ)、化学的要因 (化学物質による被害)、物理的要因 (電磁波、光、騒音など)、心理社会的要因などがあり、それに加えて遺伝的因子、栄養学的因子、時間的因子 (老化、生活リズム、ストレス頻度など) があります。これら

に適応する人には健康障害はおきません。病気になるか、適応・馴化するかは紙一重です。しかし、遺伝子が1000年やそこらで急激に変わることはないのので、最近急激に増加してきている病気は、環境要因



と考えると良いと考えられます。

アメリカのアリゾナ大学のミラー先生が「T I L T」という考え方を提唱されています。図2の氷山のように、疾病は、実際にはその下に多くの問題を抱えています。しかし、一般の医者は氷山の上に出ている部分しか診ていません。患者本人も、マスキングされていて気がつかないのです。

図3に示すように、人はさまざまな経路から有害物質を体内に取り入れています。食べ物の中には、有害物質や農薬が含まれています。大気からは呼吸を通じて有害物質を体内に取り入れます。乳児は母乳を通し、体内に有害物質を取り入れます。

図4に有機塩素系農薬の臍帯中濃度と母体血中濃度との相関を、図5に出生子数による臍帯血中総PCB類濃度の変化を示します。胎児は、胎盤を通して母親の体内の毒物を吸収しますので、この図のように、長子の方が臍帯血中PCB濃度が高くなります。このことは胎児性水俣病でよく知られていることです。長子にアレルギーなどの疾患が起こりやすいのはこのせいだという医者もいます。なお、この二つの図は千葉大学の森千里先生らの論文によるものです。

2、環境と遺伝子（遺伝的背景）との相互作用～自閉症、注意欠陥・多動性障害（ADHD）、学習障害（LD）と環境について

P. Grandjeanらは、発達途上にある脳にダメージを及ぼす可能性のある物質を202種類リストアップしました（Lancet, 368:2167-78,2006）。その中で特に研究されているものとして、鉛、水銀、ヒ素、有機塩素系化合物、トルエンがあります。

有害化学物質による健康障害は、以下のような項目があげられています。

①有害金属症候群（Toxic Metal Syndrome）、②化学物質による脳傷害（Chemical Brain Injury（K.H. Kilburn））、③胎児期・脳の発育期のばく露による脳のダメージ、④成人の認知症・パーキンソン病発症との関連性などがあげられます。これについてはKilburn 先生が本を書いています。

3、子どもに対する影響

子どもは高感受性集団として、環境因子に対しては高い感受性をもっています。

防虫量のなかには有機リン系農薬のフェンチオン

図2

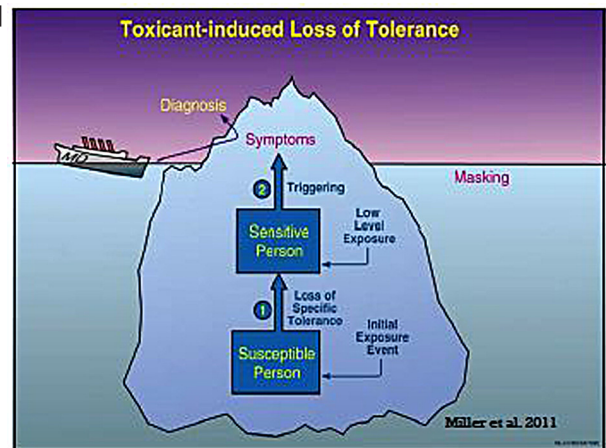


図3

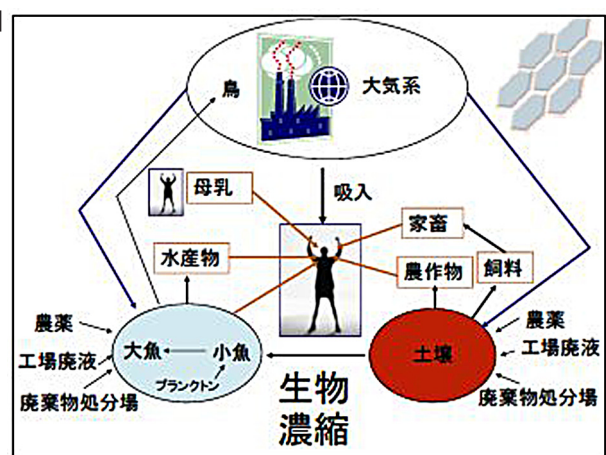


図4

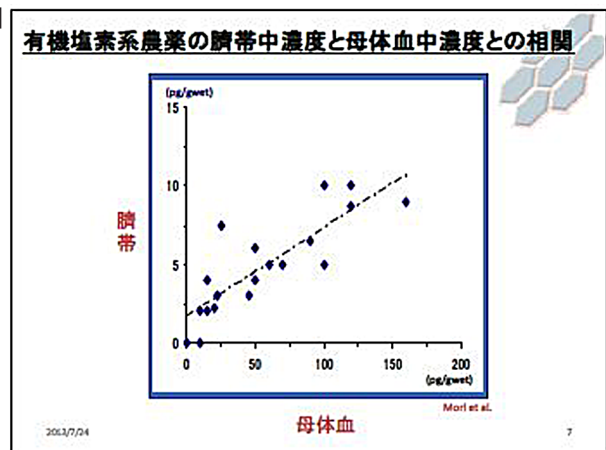
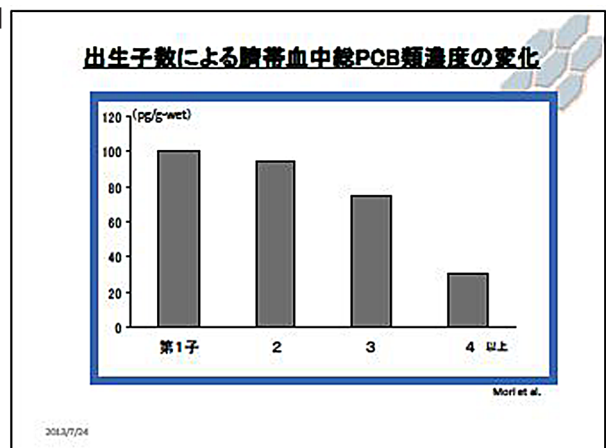


図5



が塗られたものがあります。フェンチオンは、チオン型が体内でオキソン型に変化したもので、それが毒性を持つことになります。フェンチオンを使用した防虫量によって浸潤性紅斑が出るおそれがありますが、量を変えると治ります。有機リンは、免疫系と神経系に影響をあたえるものでもあります。さらに、有機リンはアセチルコリンエステラーゼを阻害します。有機リンによって縮瞳が生じ、サリンの被害者の中には未だにその状態が続いている人がいます。

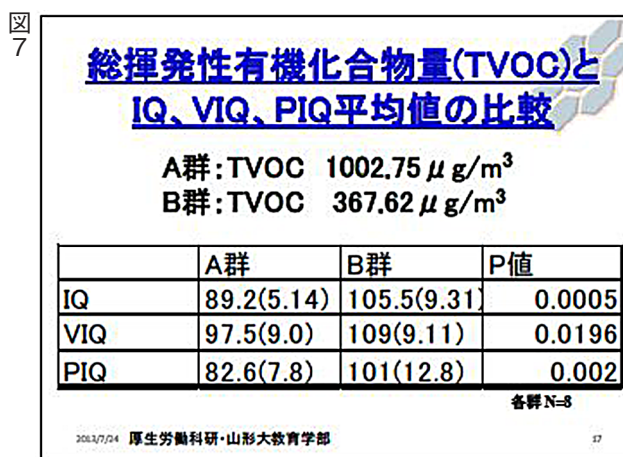
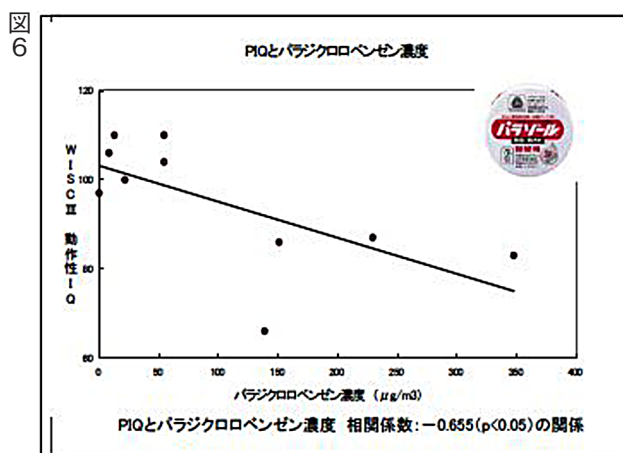
また、化学物質は、言語性IQ（VIQ）、動作性IQ（PIQ）、学習障害、注意欠陥・多動性障害などに影響を与える可能性があります。

例として、PIQと室内パラジクロロベンゼン濃度を調査した例を図6に示します。室内のパラジクロロベンゼンの濃度が高いと、PIQが低くなります。総揮発性有機化合物量（TVOC）とIQ、VIQ、PIQ平均値の比較を図7に示します。明らかにTVOC濃度が高い方がIQおよびVIQもPIQも低いことがわかります。

室内パラジクロロベンゼンの平均濃度の高低による各動作（1. 絵画完成、2. 符号、3. 絵画配列、4. 積み木、5. 組み合わせ、6. 記号探し、7. 迷路）のPIQについての研究からも、パラジクロロベンゼンの濃度が低いグループの成績が良いことがわかります。これらは、平成12年～平成18年度厚労省のシックハウス研究班（研究班長・石川哲北里大学名誉教授）で報告されたものの一部です。現在私が研究班長である厚労省、環境省の研究班においても最新の研究が進められていますが、その成果についてはまたお話ししたいと思います。

外国での研究によると、化学物質にさらされて子どもが突然異常な行動をするようになったり、字が上手に書けなくなったりすることが報告されています。例えば、化学物質ばく露の有無で描く絵の質に変化が生じたりします。空気が悪い家に住む子どもはPIQが低いといわれます。視覚系の発達には化学物質の影響があることが明らかです。床のクリーニングの液にばく露した5歳の子どもが字を上手に書けないとか、行動が乱暴になるなど異常行動をするといった例があげられます。

農薬ばく露地域に住む子どもの発達について、エ



リザベス・ジレットらはメキシコ北部のヤキ谷で、農薬（有機塩素、有機リン系、ピレスロイドなど）多使用地帯と農薬を使っていない地帯の4～5歳の子どもたちを調査しました。農薬多使用地帯で生まれた新生児の臍帯血・母乳からは複数の有機塩素農薬が検出されています。農薬にばく露した子どもは元気がなく、30分の記憶テストが悪く、人間の絵を年齢相応に描くことが出来なかったと報告されています。

4、高い感受性は何に依存するか？

4-1. 遺伝要因を追求する：候補遺伝子、関連遺伝子の調査

実例：室内空気汚染による健康障害を例にとってSHS（シックハウス症候群）に関連した網羅的遺伝子発現解析（網羅的遺伝子発現から何がわかるか？）

旭川医科大学の吉田貴彦教授らのグループとの、文部科研費・厚生労働科研費による研究成果の一部をご紹介します。

Human Whole Genome Oligo Microarray

(Agilent、約44,000遺伝子)を利用した遺伝子発現プロファイルの作成を行いました。

半数以上の患者でコントロール群(健常者群)に対して共通して増加ないし減少傾向を示した遺伝子の抽出を行ったところ、28遺伝子を選び出すことが出来ました。

その中で、患者群のみに変動が見られた遺伝子は、次の8種です。

① cyclic AMP phosphodiesterase、② CD83、③ NfκB、④ CXCL2、⑤ angiotensin/vasopresion receptor、⑥ ICAM1、⑦ TNF α-induced protein、⑧ Dopamine receptor

今後さらに被験者数を増やして結果の精度を上げる予定です。

4-2. 遺伝子が違うことによる個人差の違い

遺伝子の違いで病気にかかりやすかったり、薬が効きやすいことがわかってきました。

例えば、NTE(神経毒性エステラーゼ)活性の低い動物は、有機リン系農薬に敏感であり、多動性障害との関連性が示唆されています。人では、NTE活性の個人差は6倍あります。環境化学物質誘導遅発性神経障害にNTE発現機構の重要性が指摘されています。しかし、実際には活性の高い人が影響を受けやすい例があり、その場合、おそらく代謝物による影響のためと思われる。

その他にSNP遺伝子(SNP:一塩基突然変異)のエクソン2の頻度について、統計学的に有意差を示す遺伝子型(C/C)が見いだされました。

また、化学物質(薬物)代謝酵素のグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)(第2相代謝酵素の一つ)が少ない人がいます。そういう人は有害

物質の代謝が困難な人といわれています。

このように化学物質による健康影響の研究は遺伝子レベルで検討する段階に入っています。

5. 環境因子と健康影響の研究デザインはどのように行うか

環境因子と健康影響の研究デザイン(図8)については、まず、①有害性の特定、②量(濃度)-反応(影響)関係、③ばく露評価、の3点から細胞レベル・実験動物レベルでのシュミレーションを行い、さらにヒトについて集団検診と疫学調査評価を行ってから、④リスクの特性化を行い、エンドポイントとして⑤優先順位をつけた対策への科学的提言を行います。環境因子と健康影響の研究デザインは、環境生命科学分野では「リスク評価法」と呼ばれているものです。

6. 最後に

坂部先生は、講演で以上に紹介したほかに、化学物質過敏症の診断の一つとしてfMRIなどの機器を使用した脳の状態などについて言及されました。

また、患者の主観的な症状を評価するためにミラー先生が開発されたQEEI(Quick Environmental Exposure Sensitivity Inventory)も紹介し、以下の3つの報告書を紹介しました。

①『平成25年度環境中の微量な化学物質による健康影響に関する調査研究業務報告書』(環境省請負業務、平成25年3月、学校法人東海大学)

②『平成24年度環境中の微量な化学物質による健康影響に関する情報収集業務報告書』(平成24年3月、一般財団法人化学物質評価研究機構)

③『平成23年度環境中の微量な化学物質による健康影響に関する情報収集業務報告書』(平成23年3月、一般財団法人化学物質評価研究機構)

これらの報告書からは、従来の毒性評価とは異なり、遺伝子を利用する研究評価が進展していることがわかります。(報告者 小椋和子)

