

# 脳の発達に影響を与える化学物質とは？ -脳高次機能に対する化学物質の周産期ばく露の影響-

国立医薬品食品衛生研究所  
安全性生物試験研究センター  
毒性部・客員研究員

菅野 純

本講演の内容は演者個人の見解に基づくものです。

# 子どもの毒性学

子供の高次脳機能への化学物質曝露影響の把握に関わる  
臨床、応用および基礎科学の現状と展望

主催：日本学術会議・毒性学分科会

(薬学委員会・食料科学委員会・基礎医学委員会合同)

共催：日本毒性学会

場所：オンライン

参加：無料

日時：令和4年2月19日(土)

13:00~17:20



QRをクリックすると  
登録サイトに飛びます。

13:00 開会挨拶

菅野 純 (日本学術会議連携会員・国立医薬品食品衛生研究所客員研究員・名誉職員)

講演 座長 姫野 誠一郎 (日本学術会議連携会員・昭和大学薬学部客員教授)

13:10 「出生体重と子どもの神経発達の関係」

市川 剛 (獨協医科大学・医学部 講師)

13:40 「自閉スペクトラム症の環境要因」

松崎 秀夫 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 教授)

14:10 「自閉症と統合失調症の疫学」

土屋 賢治 (浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター 特任教授)

休憩 14:40~14:50

14:50 「ゲノム解析に基づいたASD/SCZの研究」

尾崎 紀夫 (日本学術会議会員・第二部幹事 名古屋大学大学院・医学系研究科 教授)

15:20 「アセフェート経口投与によるマウスの情動認知行動影響」

種村 健太郎 (東北大学大学院・農学研究科 教授)

15:50 「AUTS2遺伝子と脳神経発達、そして精神疾患」

星野 幹雄 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所・病態生化学研究部 部長)

休憩 16:20~16:30

16:30~17:10

パネルディスカッション 座長：菅野 純

パネリスト：

各講演者

関野 祐子 (日本学術会議連携会員・東京大学大学院薬学系研究科ヒト細胞創薬学寄付講座特任教授)

姫野 誠一郎

17:10~17:20 閉会の辞

平井みどり (日本学術会議連携会員・神戸大学名誉教授)

一般社団法人  
日本毒性学会  
THE JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGY

Google 検索

HOME ENGLISH 0.00450925 Since 2016.2.16

一般の方へ FOR GENERAL PUBLIC 入会案内 JOIN JSOT 会員専用 SIGN IN

毒性学会について  
毒性学コミュニケーション  
事務局・お問い合わせ  
学会表彰  
認定トキシコロジスト  
年間スケジュール  
学術年会  
研修・講習会  
部会一覧  
刊行物  
特別寄稿  
海外学術集会  
日本学術会議 毒性学分会  
リンク  
個人情報の取扱について  
理事会専用

The Journal of Toxicological Sciences  
Fundamental Toxicological Sciences

新着情報 学会イベント 求人

お知らせ 2023.02.15 第15代日本毒性学会理事長・熊谷嘉人先生（筑  
造）Zoom視聴およびオンデマンド配信のご案内

関連団体 2023.02.15 IUTO次期会長（Martin F. Wilks博士）のWeb  
Neonicotinoid Insecticides” (2023.3.28) の

お知らせ 2023.02.09 毒性学トピックス解説に「エクスポソーム」が

求人 2023.02.09 内閣府食品安全委員会事務局 技術参与（非常  
勤）

求人 2023.02.09 内閣府食品安全委員会事務局 技術参与（非常  
勤）

求人 2023.02.09 内閣府食品安全委員会事務局 技術参与（非常  
勤）

▼ 新着情報 過去のリスト一覧

第50回  
日本毒性学会  
学術年会  
毒性学ってナンだ？...そしてその先へ...  
● 2023年6月19日(月)～21日(水)  
● パシフィックホテル 会議センター

<http://www.jsot.jp/>

### 過去のシンポジウムの記録

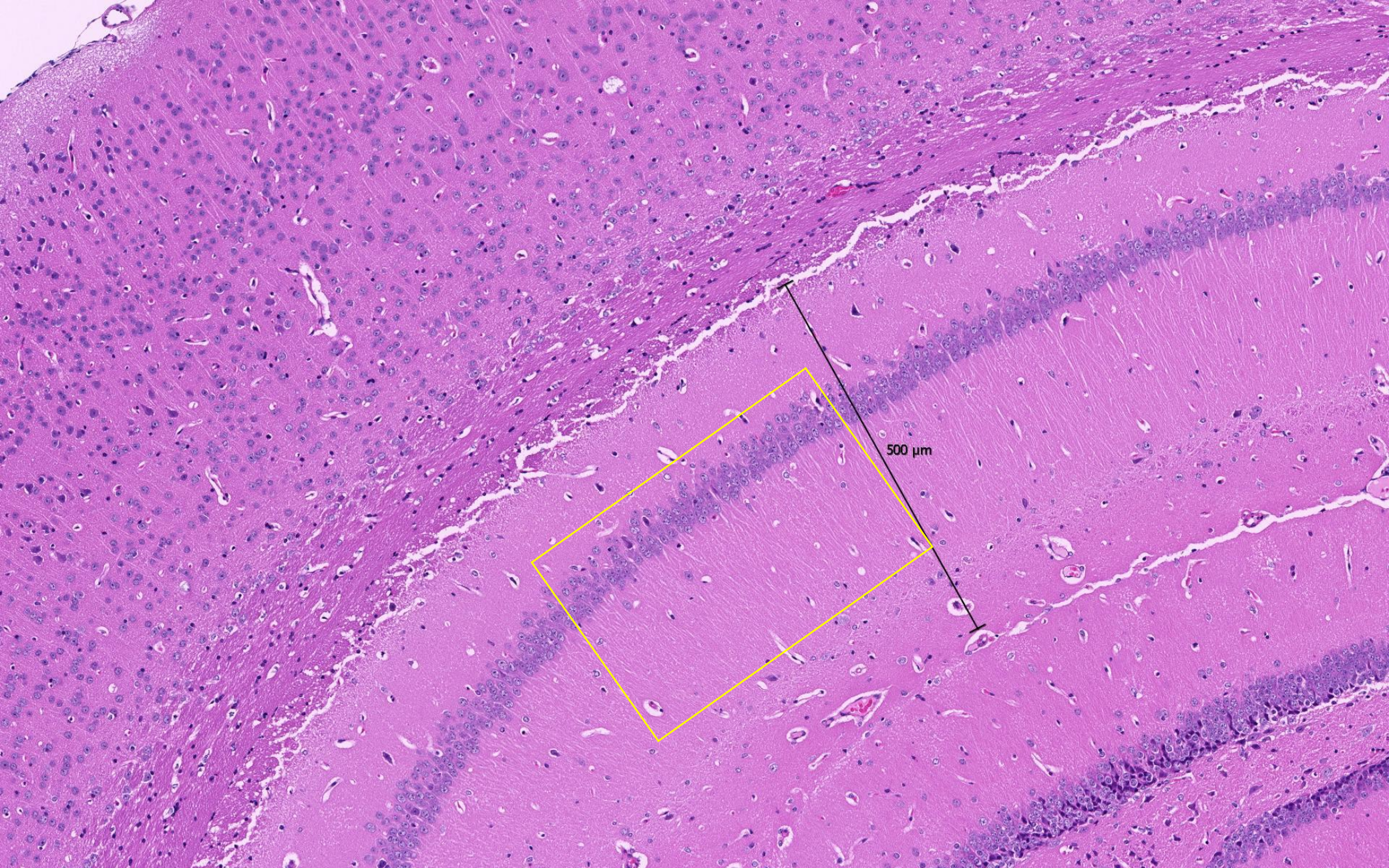
#### 「子どもの毒性学：子供の高次脳機能への化学物質曝露影響の把握に関わる、臨床、応用および基礎科学の現状と展望」

会期	2022年2月19日（土）13:00～17:20
会場	オンライン開催
URL	<a href="https://www.scj.go.jp/ja/event/2022/318-s-0219.html">https://www.scj.go.jp/ja/event/2022/318-s-0219.html</a> <a href="#">English version</a>
座長	姫野 誠一郎（日本学術会議連携会員・昭和大学薬学部客員教授） 菅野 純（日本学術会議連携会員・国立医薬品食品衛生研究所客員研究員・名誉職員）
ポスター	<a href="#">ポスター</a>
要旨集	<a href="#">要旨集</a>
シンポジウム資料	<a href="#">菅野純先生</a> 、 <a href="#">市川剛先生</a> 、 <a href="#">松崎秀夫先生</a> 、 <a href="#">土屋賢治先生</a> 、 <a href="#">尾崎紀夫先生</a> 、 <a href="#">榎村健太郎先生</a> 、 <a href="#">星野幹雄先生</a>
参加登録	<a href="https://hokudai.webex.com/hokudai/j_php?RGID=r29e403bbcaebd50dbb832400ab656766">https://hokudai.webex.com/hokudai/j_php?RGID=r29e403bbcaebd50dbb832400ab656766</a>
事務局	こどもの毒性学シンポジウム事務局 （北海道大学獣医学研究院内） <a href="mailto:scj-tox@vetmed.hokudai.ac.jp">scj-tox@vetmed.hokudai.ac.jp</a>

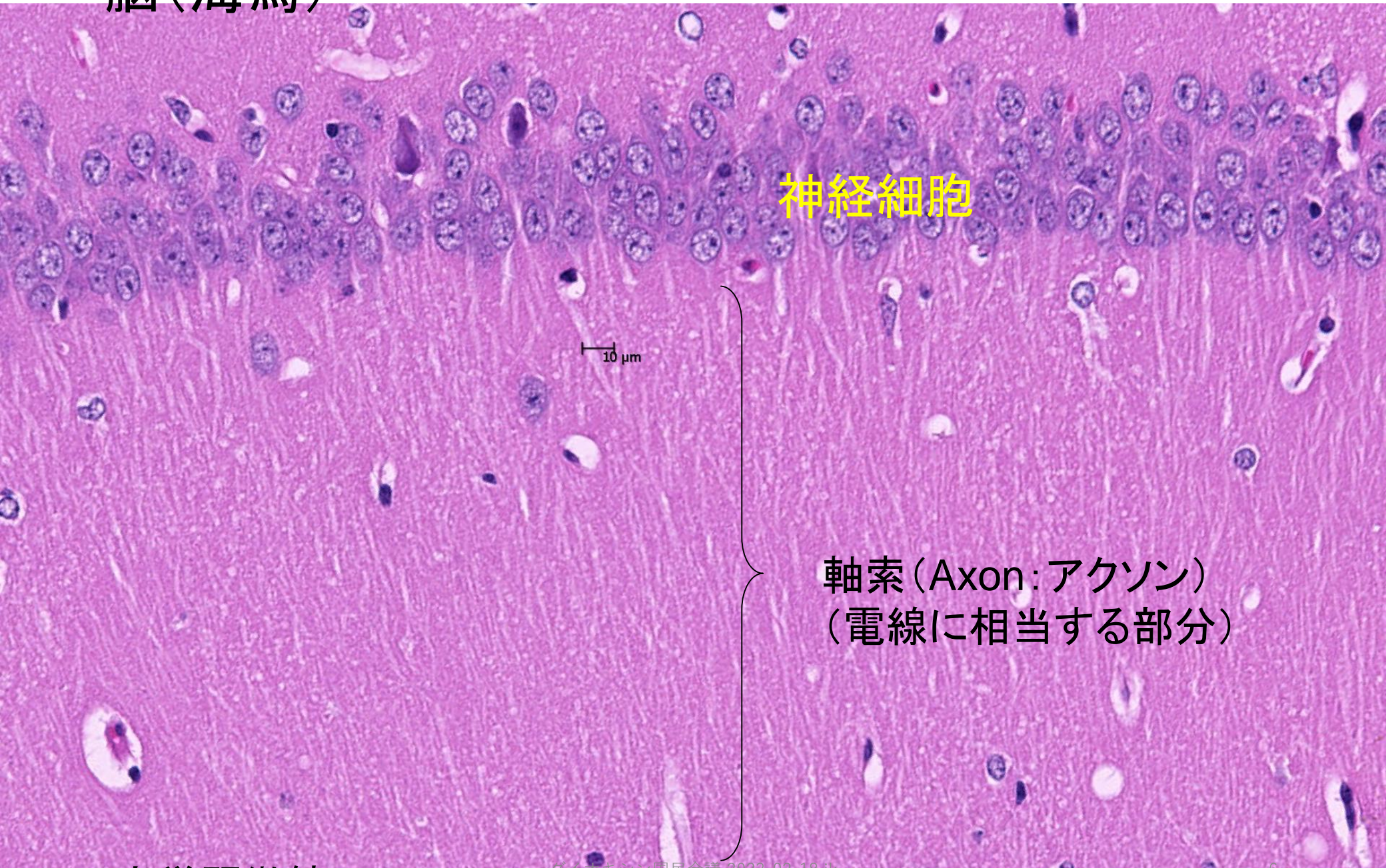
日本学術会議 毒性学分会  
日本学術会議とは  
毒性学分会の活動  
シンポジウムのお知らせと記録  
分会委員会

## マウス(成獣)の脳





# 脳(海馬)



神経細胞

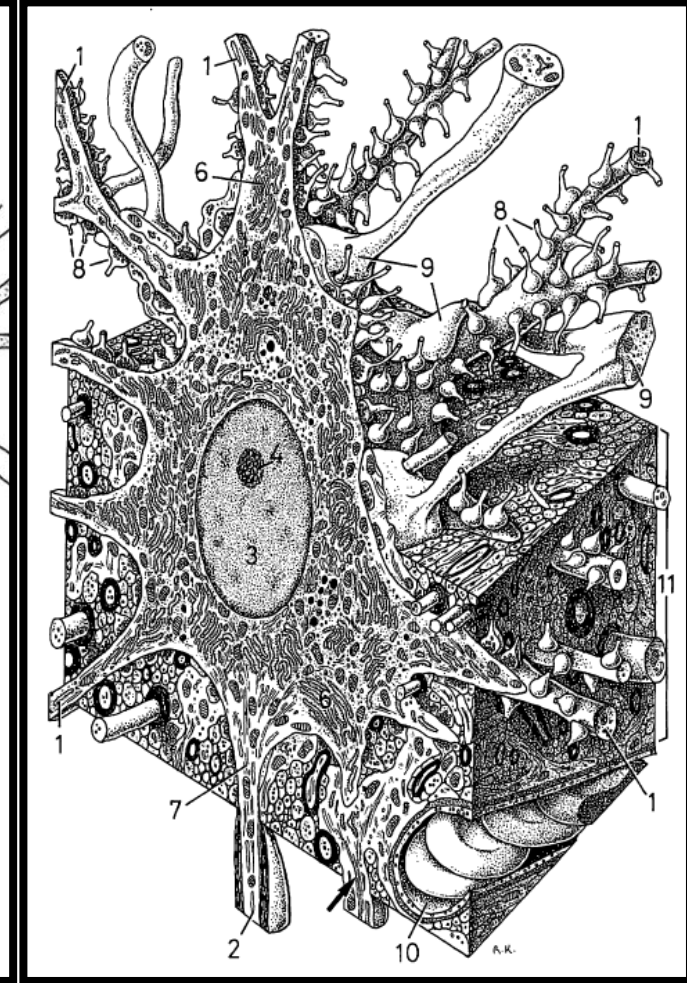
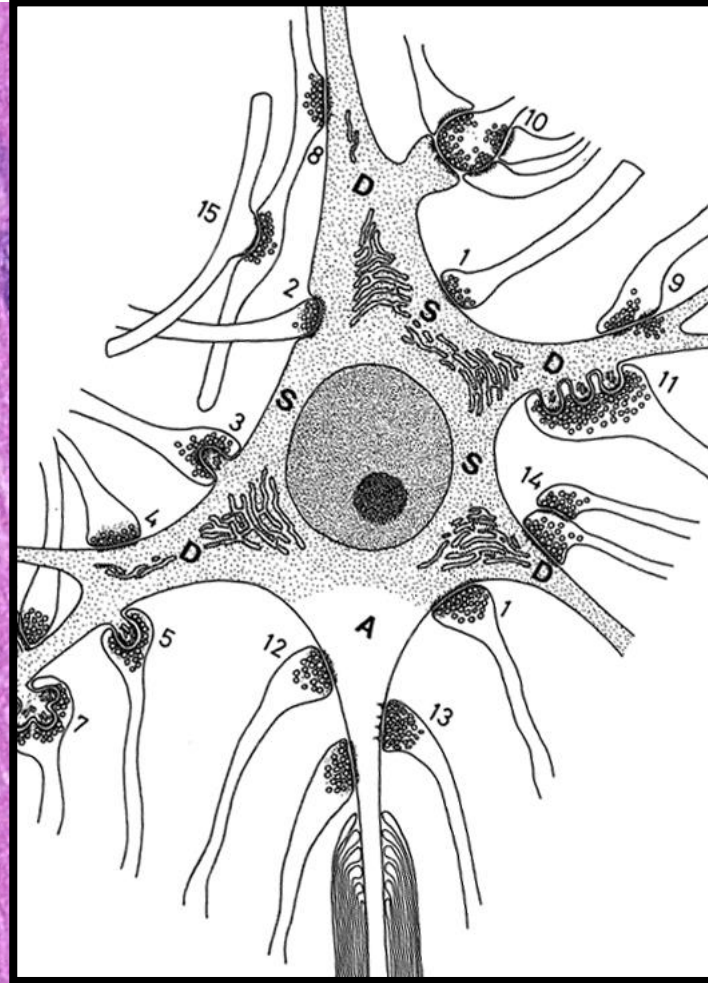
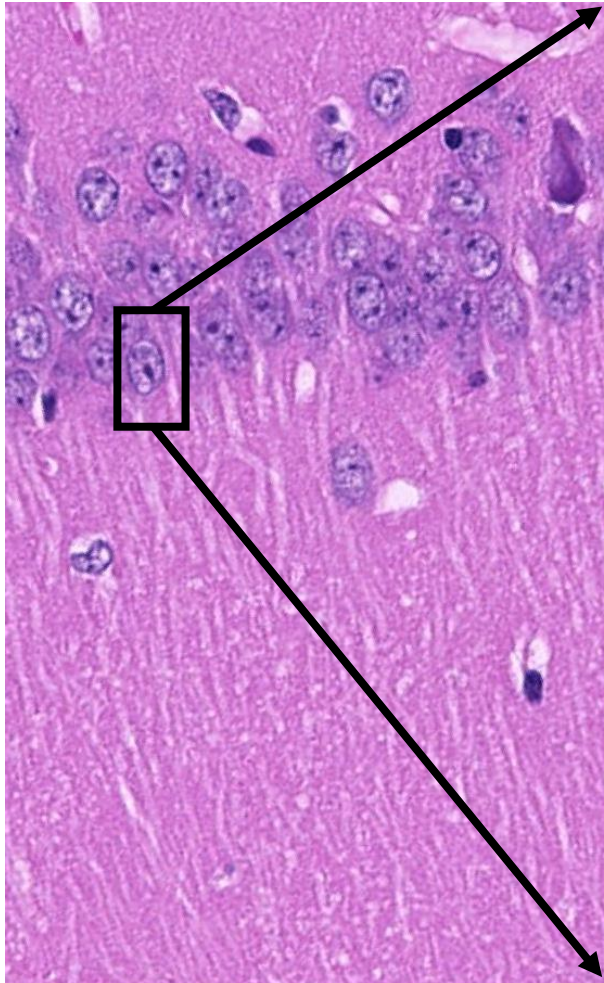
10  $\mu$ m

軸索 (Axon: アクソン)  
(電線に相当する部分)

光学顕微鏡

# 脳(海馬)

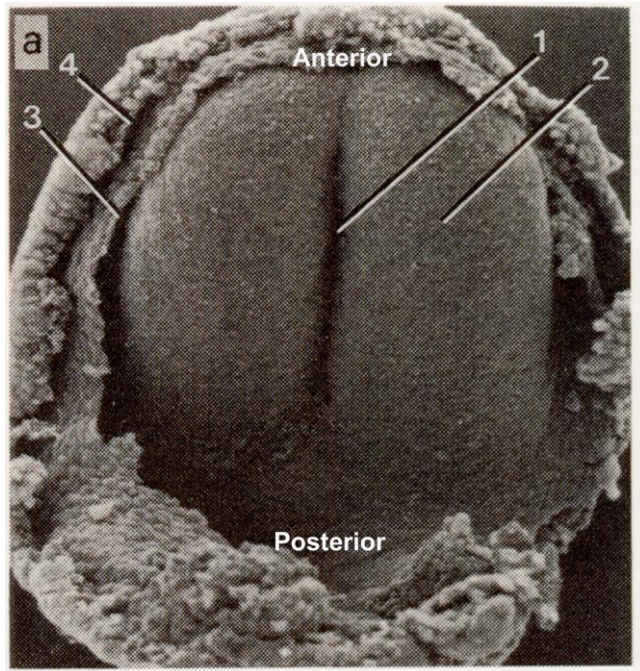
# 神経細胞



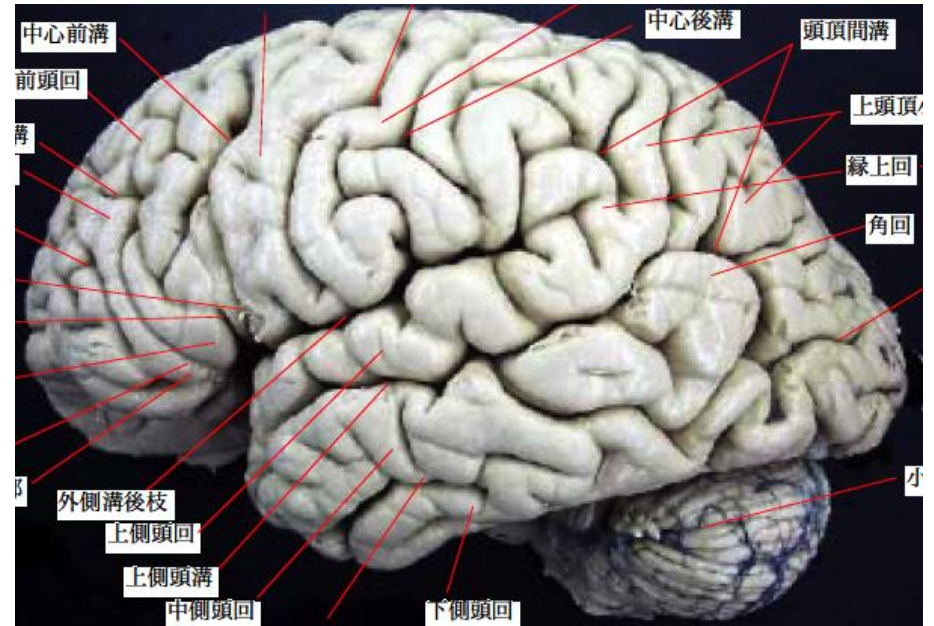
## 電子顕微鏡略図・立体構築図

## 光学顕微鏡

お母さんのお腹の中  
のごく初期の胎児の  
脳(電子顕微鏡)



大人の脳



神経板

Neural plate

この過程では、**遺伝子プログラム**、が働いている  
ステップ・バイ・ステップに作られる



# 脳発達・脳形成は段階的におこる

神経細胞の産生



神経細胞の移動

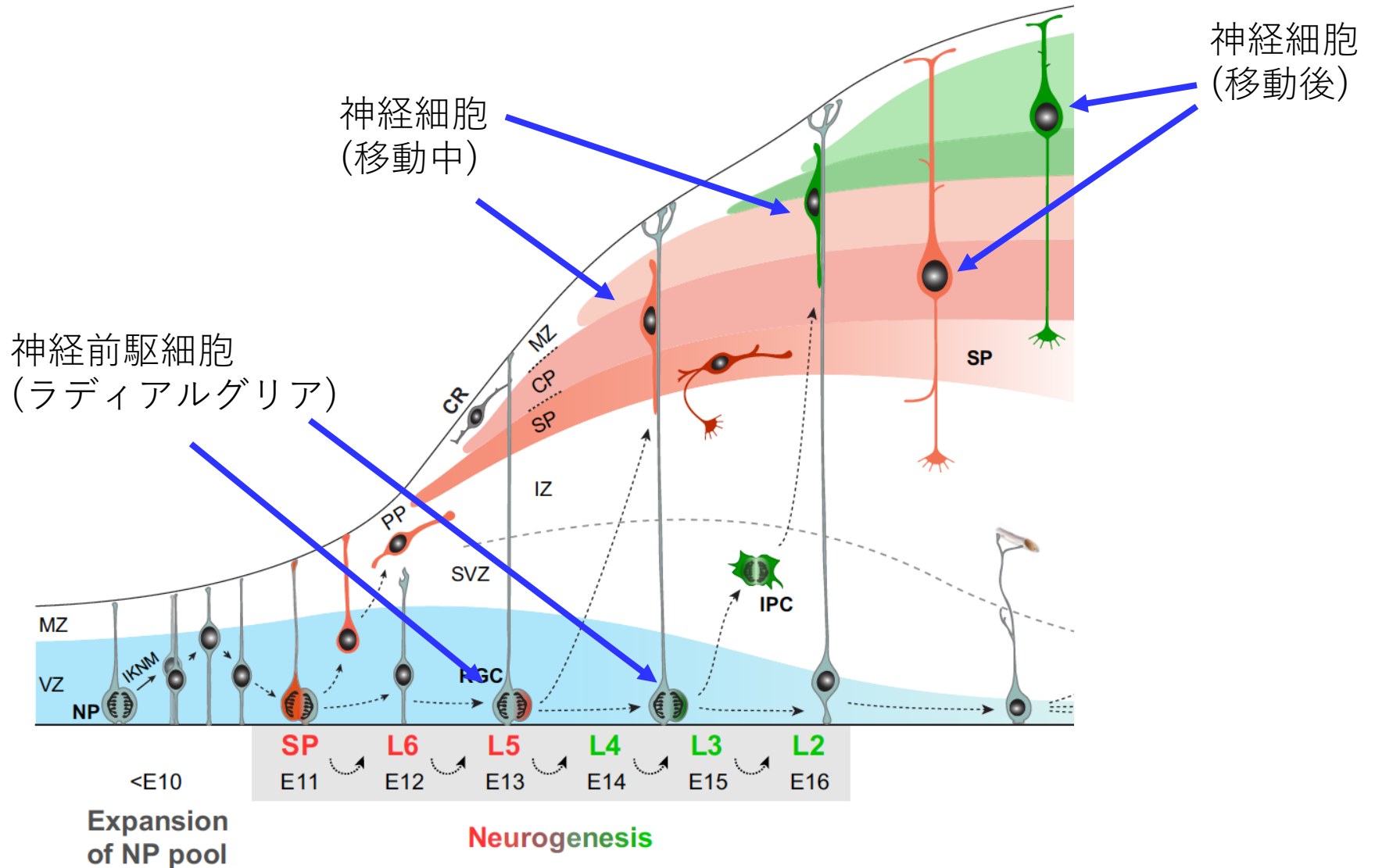


神経突起の伸長



シナプスの形成

# 神経細胞の誕生と移動



(Kwan et al., *Development*, 2012)

# 脳発達・脳形成は段階的におこる

神経細胞の誕生



神経細胞の移動



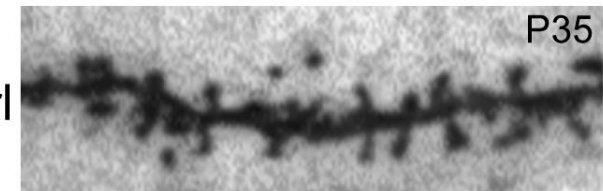
神経突起の伸長



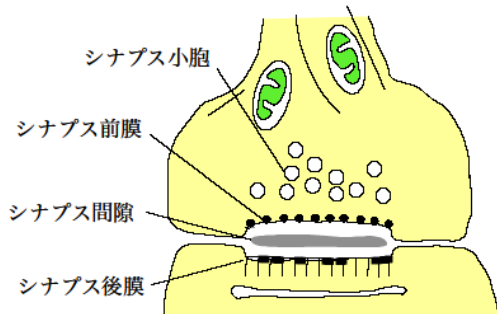
シナプスの形成



L2/3 pyramidal cells at mPFC



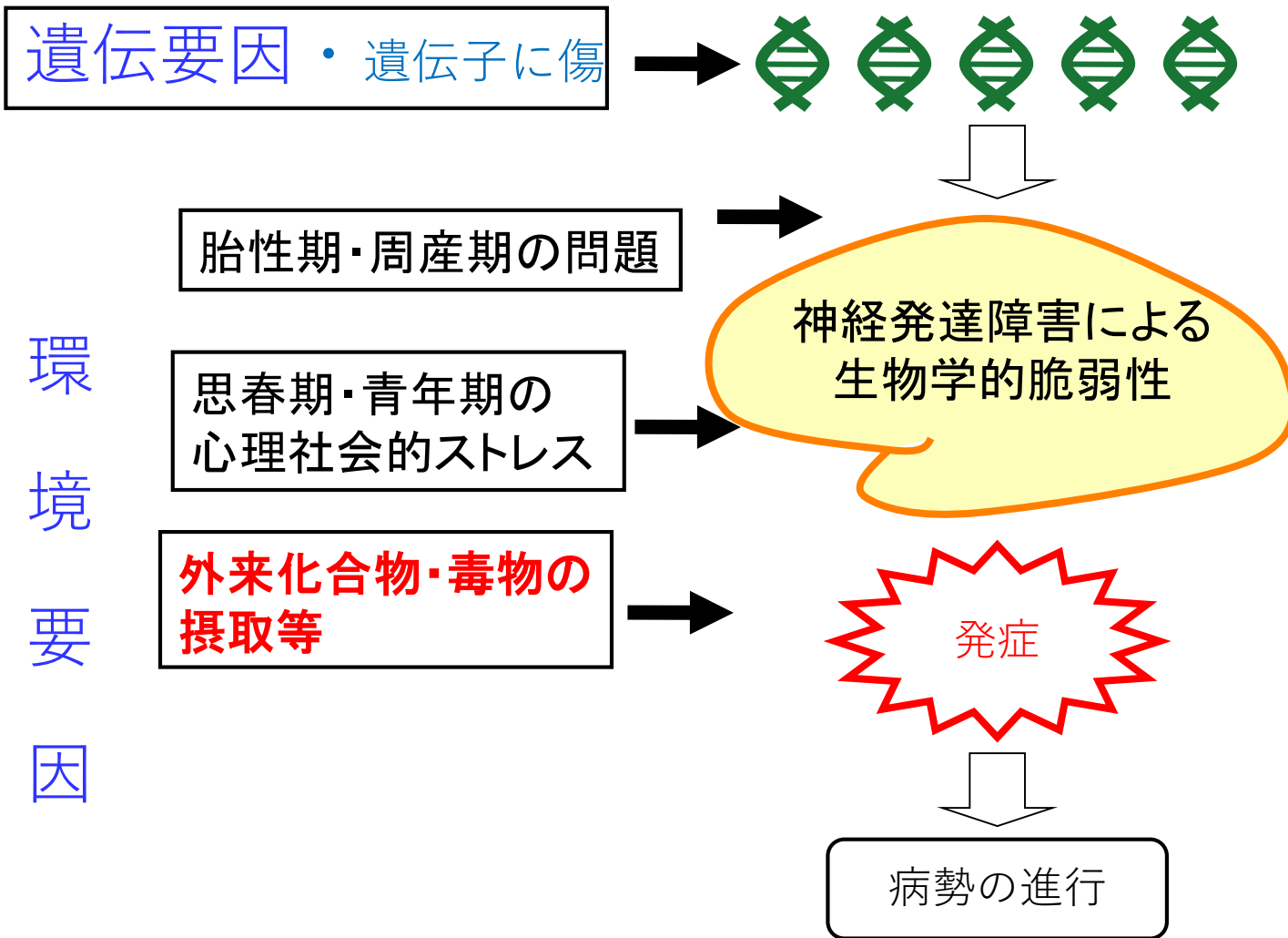
15  
10  
trusions / 10 μm



# 遺伝要因と環境要因

## 精神疾患・てんかん等の病態モデル

神経発達障害仮説



環境要因

脳発達・脳形成は段階的に起こる 厳密な遺伝子プログラム  
環境による攪乱

神経細胞の産生

小脳症 etc



神経細胞の移動

滑脳症・てんかん etc



神経突起の伸長

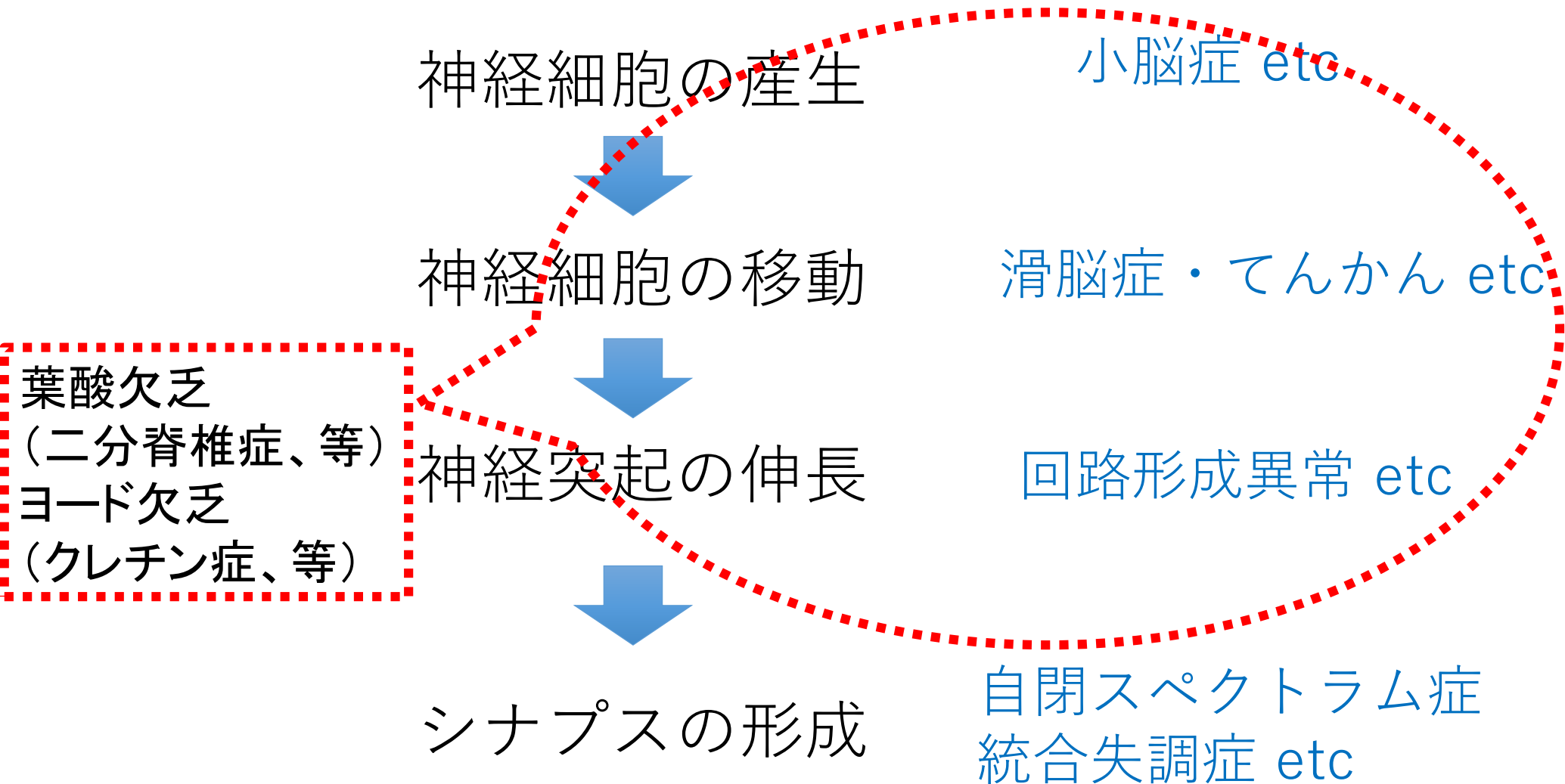
回路形成異常 etc



シナプスの形成

自閉スペクトラム症  
統合失調症 etc

脳発達・脳形成は段階的に起こる 厳密な遺伝子プログラム  
環境による攪乱



脳発達・脳形成は段階的に起こる 厳密な遺伝子プログラム  
環境による攪乱

神経細胞の産生

小脳症 etc



神経細胞の移動

滑脳症・てんかん etc



神経突起の伸長

回路形成異常 etc



シナプスの形成

自閉スペクトラム症  
統合失調症 etc

高濃度の  
メチル水銀など  
(水俣病)

脳発達・脳形成は段階的に起こる 厳密な遺伝子プログラム  
環境による攪乱

神経細胞の産生

小脳症 etc



神経細胞の移動

滑脳症・てんかん etc



神経突起の伸長

回路形成異常 etc



シグナル毒性  
物質  
(向精神薬、  
農薬等)

シナプスの形成

自閉スペクトラム症  
統合失調症 etc



# シグナルかく乱(シグナル毒性)

- 胎児、新生児、小児の場合、
  - 大人では問題にならない攪乱でも、発生発達期の影響が残る場合がある

- 
- 出来上がった大人の脳を破壊する神経毒もある。  
(サリン等の神経毒ガス、一酸化炭素、など)

# ハーバード大学のウィーゼル博士の 1981年のノーベル賞(ヒューベル& ウィーゼル)講演:

「大脳皮質視覚野の生後の発達に及ぼす環境の影響」より

……これらの実験を企画する際に先天性白内障の子どもが治療後も回復しないということに影響されことは言うまでも無い。。。

右図

A(上段)は正常の、B(下段)は生後2週から18ヶ月まで右眼を閉じられた猿の視覚野のラジオアイソトープ写真。白っぽい部分は左眼からの神経が支配する部分。見えている左眼が支配する領域の幅が拡大し、見えていない右眼が支配する領域の幅が狭くなっている。

THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF  
THE VISUAL CORTEX AND  
THE INFLUENCE OF ENVIRONMENT

Nobel lecture, 8 December 1981

by  
TORSTEN N. WIESEL

Harvard Medical School, Department of Neurobiology,  
Boston, Massachusetts, U.S.A.

…… The design of  
these experiments was  
undoubtedly influenced  
by the observation that  
children with congenital  
cataract still have  
substantial .....

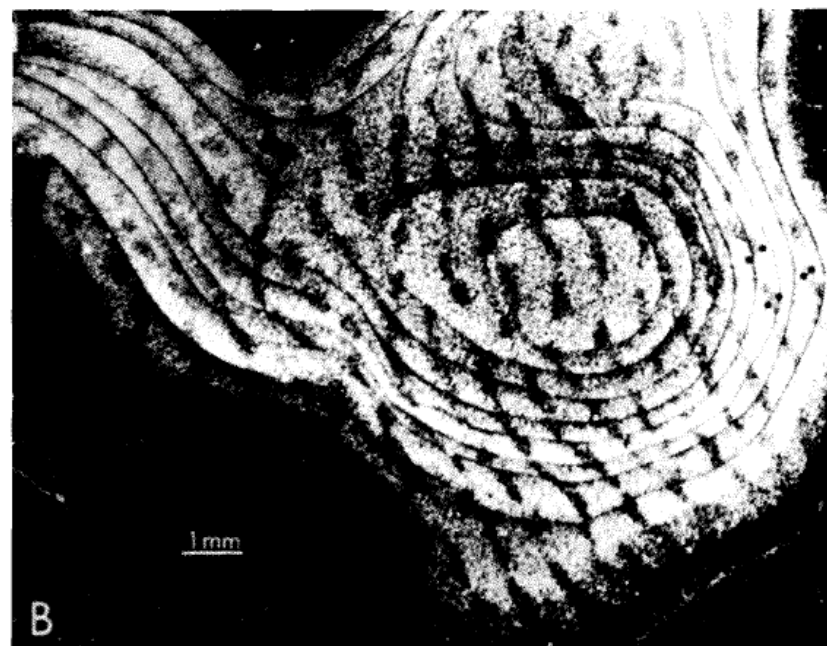


Fig. 3. Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of H-proline in the vitreous of one eye 2 weeks before.

A: Normal monkey, a montage of a series of tangential sections through layer IVC. The light stripes, representing the labelled eye columns, are separated by gaps of the same width representing the other eye. B: Monocularly deprived monkey, again a montage from a series of tangential sections through layer IVC. Same monkey as in Fig. 1, right, and Fig. 2, which had the right eye closed at 2 weeks for 18 months. The input from the normal eye is in form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

ハーバード大学のウィーゼル博士の  
1981年のノーベル賞(ヒューベル&  
ウィーゼル)

「大脳皮質視  
境の影響」よ

……これらの  
の子ども視  
に影響されこ

右図  
A(上段)は正常の  
眼を閉じられた猿  
白っぽい部分は  
いる左眼が支配す  
眼が支配する領

THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF  
THE VISUAL CORTEX AND  
THE INFLUENCE OF ENVIRONMENT

Nobel lecture, 8 December 1981

by  
TORSTEN N. WIESEL

Harvard Medical School, Department of Neurobiology,  
Boston, Massachusetts, U.S.A.

……. The design of  
these experiments was  
undoubtedly influenced  
by the observation that  
children with congenital  
cataract still have  
substantial ………

人においては

## 形態覚遮断弱視

2歳以下の子供に2日以上的眼帯使用で弱視

シグナル毒性の極型

Critical Period 臨界期 が存在

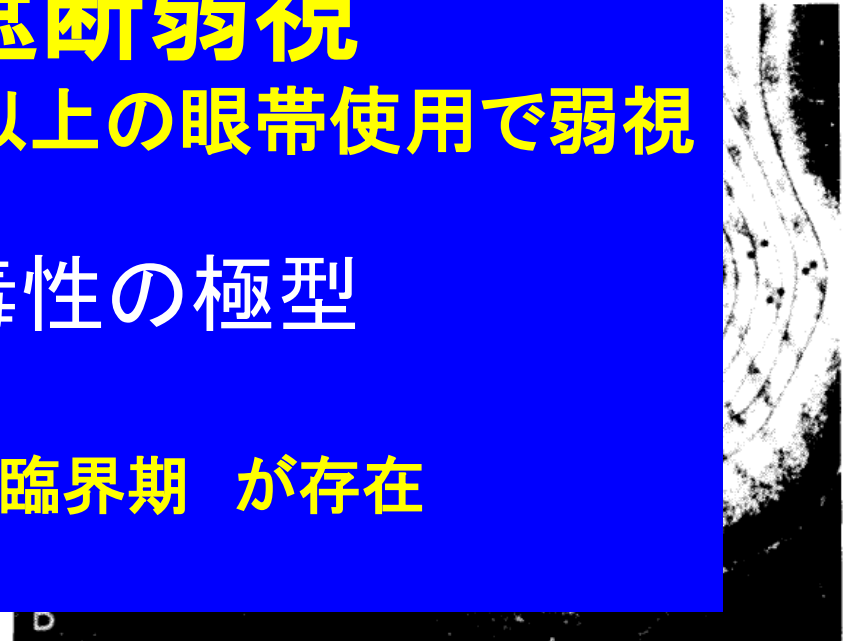
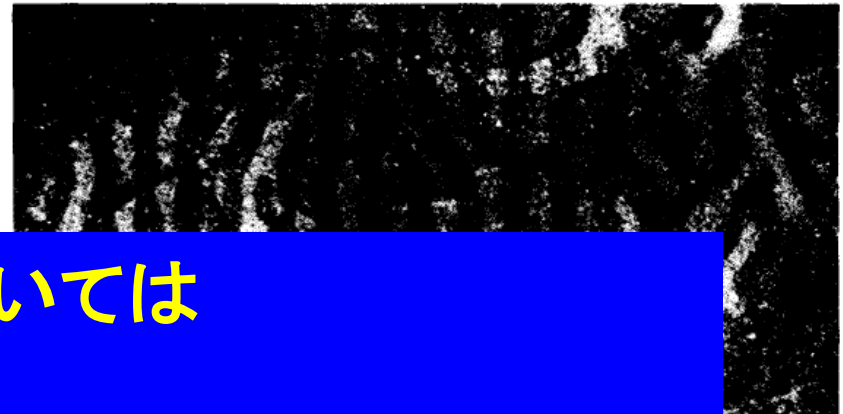


Fig. 3. Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of H-proline in the vitreous of one eye 2 weeks before.

A: Normal monkey, a montage of a series of tangential sections through layer IVC. The light stripes, representing the labelled eye columns, are separated by gaps of the same width representing the other eye. B: Monocularly deprived monkey, again a montage from a series of tangential sections through layer IVC. Same monkey as in Fig. 1, right, and Fig. 2, which had the right eye closed at 2 weeks for 18 months. The input from the normal eye is in form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

ハーバード  
1981年  
ウィー

「大脳皮質  
境の影

……これ  
の子ども  
に影響さ

右図  
A(上段)は  
眼を閉じた  
白っぽい  
いる左眼が  
眼が支配

THE POSTNATAL  
THE VISUAL  
THE INFLUENCE

Nobel lecture, 8 Dec 1981

by  
TORSTEN N. WIGGAN

Harvard Medical School, Department of Neurobiology,  
Boston, Massachusetts, U.S.A.

- 大脳の視覚野の構造が、目からのシグナルの異常だけで、大きく変わってしまう。
- 神経細胞を殺すような毒性物質を使ったわけではない。
- この様な現象は、脳が出来上がった大人では起こらない。老人が白内障の手術を受けると、視力が回復することからも分かる。  
【2歳以下の子どもの片方に眼帯を2日以上掛けてはいけない→形態覚遮断弱視】
- 胎児、新生児、小児の発達中の脳では、視覚野に限らず、ある特定の時期に、特定の場所で、この様なことが、シグナルの変調によって引き起こされる可能性が十分にあると考えられる。

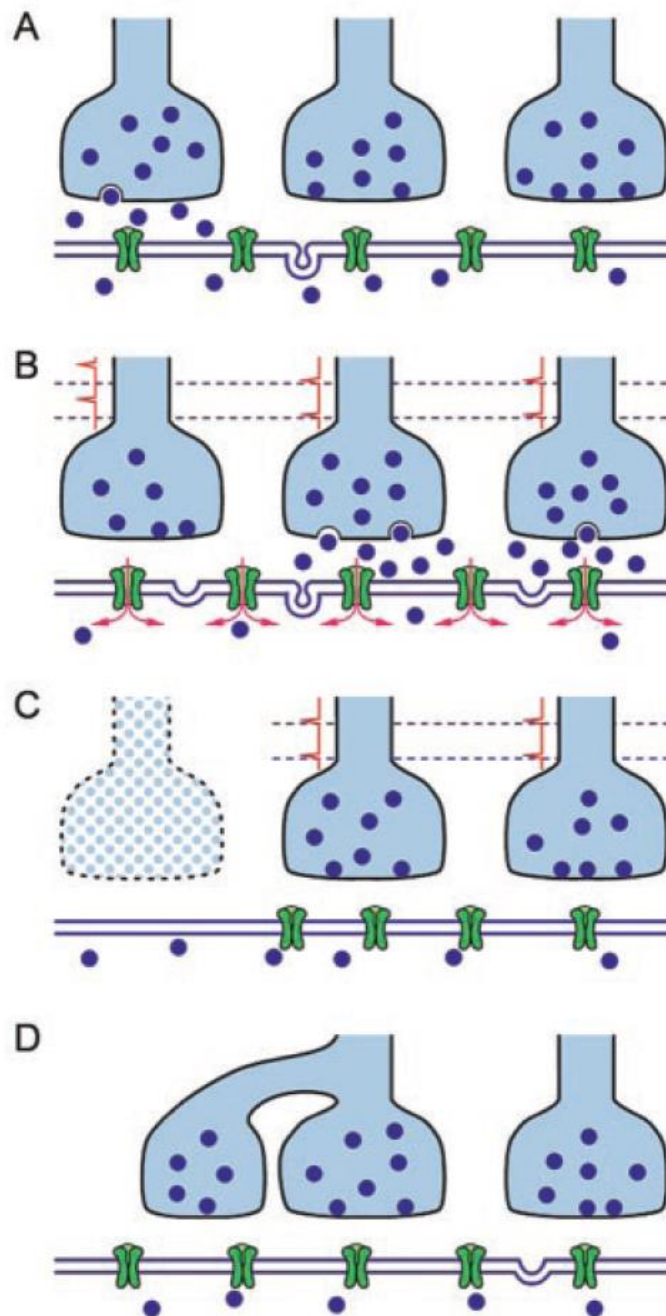
Cataract still have  
substantial .....

神経組織の発達のある特定の段階では、適切なシグナルがくるシナプス(回路)だけが残り、使われないものは消える。あるいは消えた後でも、必要に応じて新たに作られる場合もある(可塑性が残っている場合)。

## The Developing Synapse: Construction and Modulation of Synaptic Structures and Circuits

Susana Cohen-Cory, *et al.*  
*Science* **298**, 770 (2002);

Fig. 4. Activity-dependent refinement of synaptic connections. (A) Synapses made by terminals of different axons co-innervating the same postsynaptic dendrite are initially maintained by low-level constitutive secretion of neurotransmitters. (B) Synchronous firing of two axon terminals (middle and right) leads to increased postsynaptic depolarization and neurotransmitter receptor activation (red arrows). (C) The unsynchronized axon terminal (left) does not experience postsynaptic spiking at the time of synaptic activation, therefore potentially reducing its retrograde neurotrophic support and ultimately resulting in the weakening of the synapse and the eventual withdrawal of the synaptic terminal. (D) Terminals that are active receive neurotrophic support and sprout (left) to establish new synapses.



シナプス競合説:

ヘッブの説:

Hebbian theory: Hebb, D.O. (1949), *The organization of behavior*, New York: Wiley

# 胎児・子どもの脳が出来上がる過程

① DNAの設計図どおりに部品（神経細胞など）が組みあがること

【コンピュータで言えば、部品と配線が設計図どおりに組みあがること: コンピュータでは電源をONにしたまま作業することは無い】

② 脳に信号を流しながら（脳を使いながら）神経回路を調整しつつ作り上げる。

胎児や赤ちゃん、子どもは、脳が出来る間、脳を使わずじっとしているわけではない。

【コンピュータで言えば、電源をONにし働かせつつ、ICを増やし、配線作業するような芸当をしている！！】

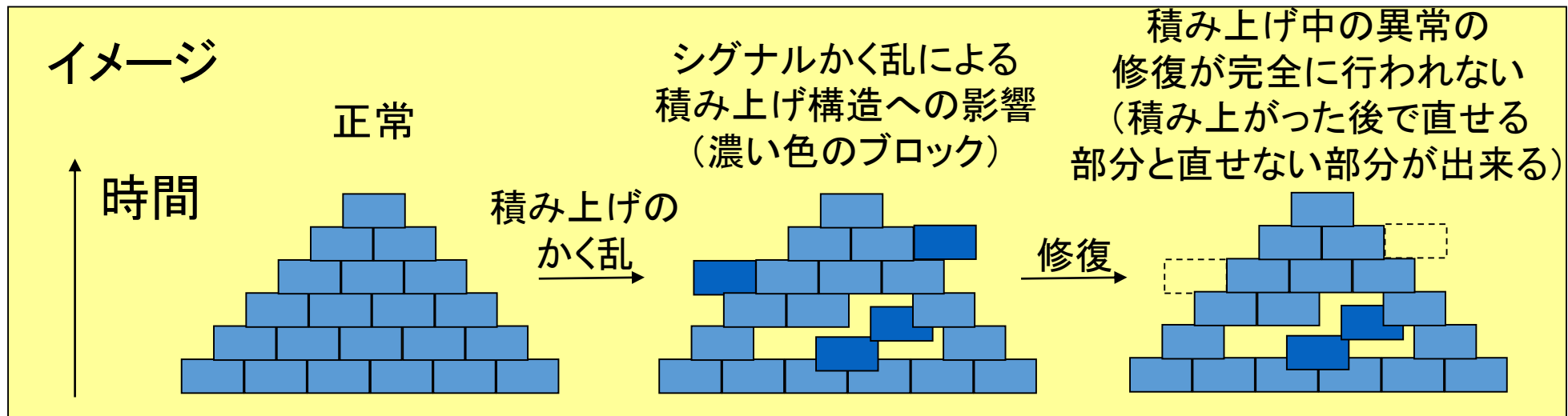
# どうやって調整しているのか？ 【シナプス競合説】

☆DNAの設計図には、必要以上に沢山の回路(シナプス)を作るように指示が書かれている。

☆余分な回路(シナプス)は、脳を使いながら消去してゆく  
＝使われないシナプスは消される。

# 子ども(胎児新生児を含む)の 受容体原性毒性(シグナル毒性)の特徴

- 標的(ここでは、神経について述べたが、免疫系も内分泌系も標的となりうる)
  - 神経系、免疫系、内分泌系(神経支配を受けている)
  - これらに共通の特徴＝“記憶”する系である
  - 系の構築が段階的(積み上げ型＝中枢神経の場合は配線)である
- 「積み上げ」途中でのかく乱の影響は完全には修復されない
  - かく乱のレベル:
    - 細胞を殺してしまう強いレベル＝明らかな障害が生まれた直後から見られる
    - 積み上げ(配線)がかく乱される弱いレベル＝一見正常であるが、高度な機能の異常が成長後に顕在化する場合がある





# まとめ(1)

- 外からの色々な影響に打ち勝って、からだの調子を一定に保つために、恒常性維持機構(ホメオスターシス)という機能が備わっている。
- この機能は、神経系、内分泌(ホルモン)系、および免疫系の3つから出来ている。
- この3つの系の細胞は、お互いにホルモンや神経伝達物質、等の「シグナル」物質で、常に連絡を取り合っている。

## まとめ(2)

- 大人は、この恒常性維持機構(ホメオスターシス)の働きにより、外からの色々な影響を打ち消すことができる。
- 子ども(胎児を含む)でも、恒常性維持機構によって、外からの色々な影響を打ち消す力を持っている。

## まとめ(3)

- しかし、子ども(胎児を含む)は、神経細胞同士がシグナルを交換しながら神経回路が作られている最中(≒シナプス形成期)であるため、シグナルが攪乱されると、異常な神経回路が出来上がってしまう。
  - 強い攪乱の結果は、生後、すぐに症状がはっきり現れることが多い。
  - 弱い攪乱の結果は、成長と共に、徐々に影響が明らかになる(遅発性毒性)ことが多い。