

OUTLINE

有害化学物質が 子どもの脳発達に及ぼす影響

—日常にあふれる環境ホルモンや神経搅乱物質—

環境脳神経科学情報センター・医学博士
日本内分泌搅乱物質学会（環境ホルモン学会）理事
NPOダイオキシン環境ホルモン対策国民会議 理事
デトックス・プロジェクト・ジャパン顧問
木村一黒田純子

1

1. 国内で急増する発達障害

発達障害や「切れやすい」「引きこもる」など
脳の働きに障害のある子どもが増えている

- 発達障害の診断基準 米国的精神疾患分類DSM-5 2013年改定

自閉症スペクトラム障害(以下自閉症)：

- 他人とのコミュニケーションが苦手、常同行動などの症状。

注意欠如多動性障害(ADHD)：多動性、衝動性

学習障害(LD)：読み書き、算数だけうまくできない

- 2012年、文科省の調査で全学童の6.5%(15人に1人)が発達障害の可能性。
- 2022年12月13日文科省の発表 全学童の8.8%が発達障害の可能性
- 診断基準の変化や、親が早期に医者に連れて行くことも、発達障害増加の一因となつているが、実数も増えていると多くの専門家が指摘している。

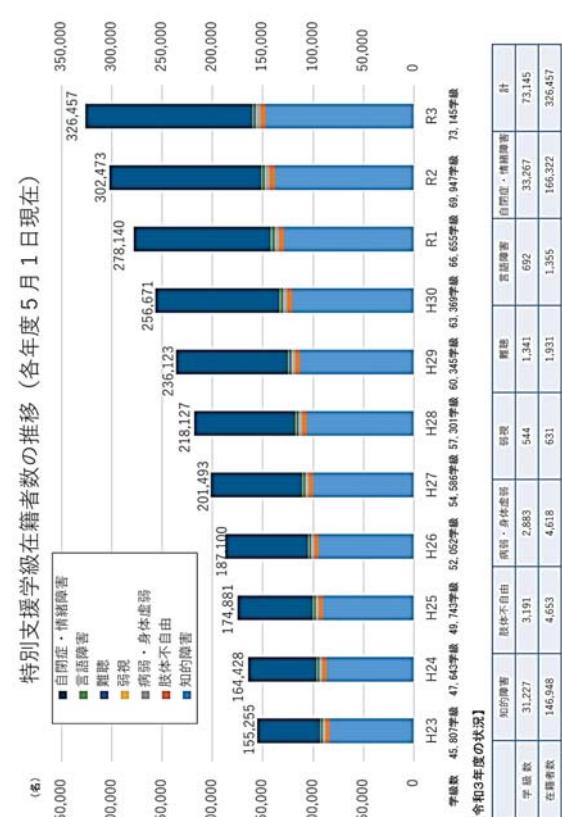
1. 発達障害の急増とその原因
2. ヒトの脳の発達
3. 日本人の化学物質曝露の実態
4. 発達障害の要因となる有害化学物質の種類
5. シグナル毒性1 内分泌系を搅乱する環境ホルモン
6. シグナル毒性2 神経伝達系を搅乱する殺虫剤(農薬)
7. 有害化学物質から子どもを守るために

* 資料をSNSなどで使用したい場合は、予めお知らせください。
部分的に切り取った情報は、誤解を招くことがあるのでお願ひします。

2

日本における発達障害児の増加-特別支援学級 特別支援学級の児童生徒数・学級数

令和4年7月12日 文部科学省資料より



日本における発達障害児の増加-通級

特別支援学校・特別支援学級・通級による指導の現状

通級による指導を受ける児童生徒数の推移(各年度5月1日現在)



昔から発達障害はあったが、近年の急増には原因があるはず！

1. 遺伝要因では説明がつかない

遺伝子は、日本人全体など集団で、短期間には変わらない、

2. 環境要因が大きく関わっている可能性

栄養、家庭・社会環境など複雑な原因が考えられるが、農薬など有害な環境化学物質の曝露が一因とする研究が蓄積してきている。

発達障害は個性の延長とも考えられ、素晴らしい能力を発揮する方が大勢いて、概に悪いとはいえない。しかし、コミュニケーションに支障があるケースが多く、本人も周囲も苦労する。

環境要因で急増しているなら原因究明が必要ではないか。

令和4年7月12日 文部科学省資料より

5

6

自閉症の遺伝子研究からわかった環境要因の重要性

“自閉症の原因”の歴史

- 1943年 米国で、自閉症の初報告（カナー医師）
自閉症は母親の育て方が悪いといふ“冷蔵庫マザー説”が提唱。
- 1977年 イギリスの疫学論文で、自閉症の原因は遺伝性が92%とされた。（ラター医師）
たった2組の一卵性双生児の調査、診断基準など、この研究は問題があった。
（＊一卵性双生児は低栄養、低体重になりがちなことを考慮していない）
- 1990年ごろ～ この遺伝性92%が過大評価され、自閉症“原因”遺伝子探索の研究競争が始まった。

- 单一の原因遺伝子は見つからなかつたが、現在約1000もの自閉症関連遺伝子が報告。
シナプス形成に関連する遺伝子が多い。

- 2011年 正確な疫学調査が実施され、遺伝性は約37%と報告された。
残りの63%は環境要因。Hallmayer et al. Arc Gen Psychiatry. 2011

ほとんどの病気や疾患には遺伝子が関係するが、自閉症では過大評価された。

遺伝子は変えられないが、環境要因は変えることができる！

7

発達障害急増の原因

昔から発達障害はあったが、近年の急増には原因があるはず！

1. 遺伝要因では説明がつかない

遺伝子は、日本人全体など集団で、短期間には変わらない、

2. 環境要因が大きく関わっている可能性

栄養、家庭・社会環境など複雑な原因が考えられるが、農薬など有害な環境化学物質の曝露が一因とする研究が蓄積してきている。

発達障害は個性の延長とも考えられ、素晴らしい能力を発揮する方が大勢いて、概に悪いとはいえない。しかし、コミュニケーションに支障があるケースが多く、本人も周囲も苦労する。

環境要因で急増しているなら原因究明が必要ではないか。

5

6

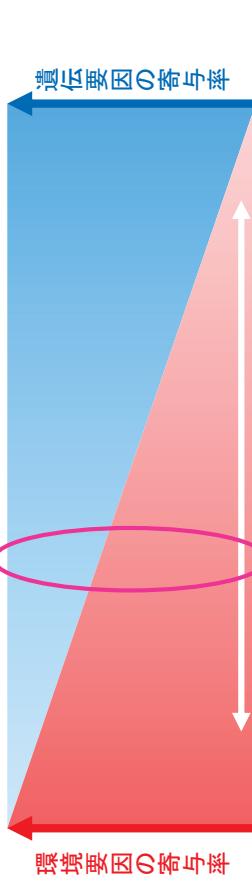
疾患発症－遺伝要因と環境要因

疾患発症＝ 神戸大学 星信彦教授資料より



- 環境要因 ×
- 遺伝要因
- 遺伝要因の寄与率

- 一塩基多型(SNP)
- 環境化学物質
- 放射線
- 生活習慣 etc.



- 環境要因の寄与率
- 事故、外傷
- 多因子疾患

遺伝要因の寄与率
単一遺伝子疾患

自閉症など多くの疾患に遺伝要因と環境要因がある。環境要因は変えることができる

8

子どもへの健康影響 発達障害の急増



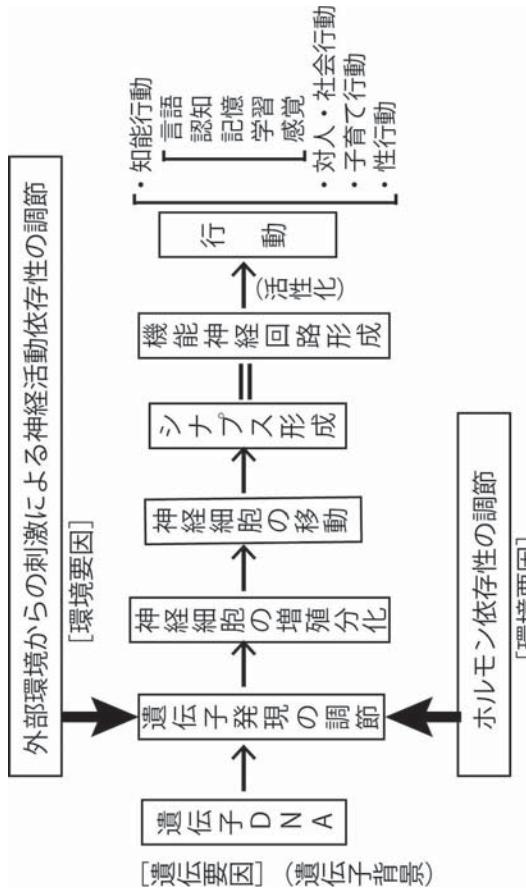
環境省 子どもの健康と環境に関する全国調査

子どもたちの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）とは

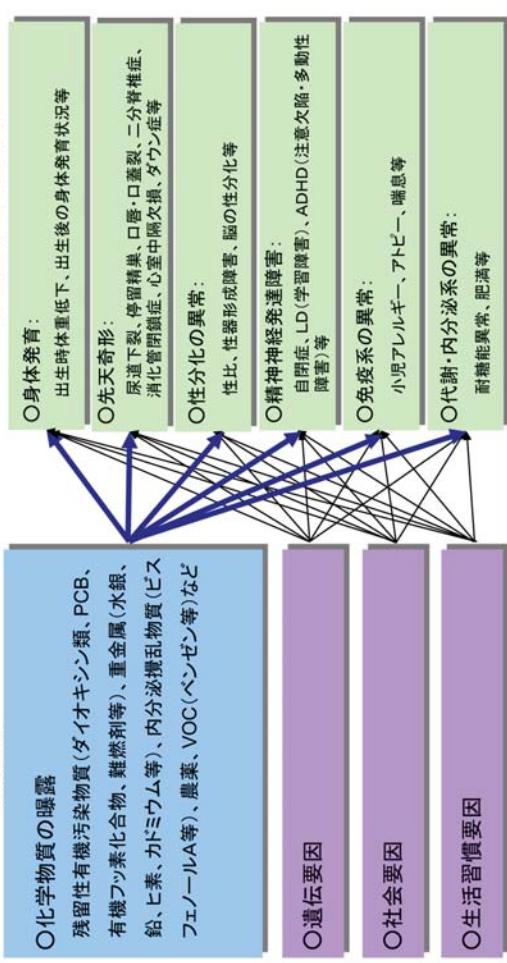
- ◎ 中心仮説：胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が、子どもの健康に大きな影響を与えるのではないか？
 - ◎ 調査方法：出生コーホート研究
 - ◎ 調査規模：全国で10万人
 - ◎ 調査期間：21年間（リクルート3年、追跡13年、解析5年）
 - ◎ 期待される成果 2011年開始、現在、進行中、2014年から5000人の群
① 小児の健康に影響を与える環境要因の解明

Japan Environment & Children's Study

2. ヒトの脳の発達



脳の高次機能を担う大脳皮質の神経回路とシナプス結合



10

Japan Environment & Children's Study

The diagram illustrates a closed-loop model of neural information transmission. It features a central oval labeled "閉回路モデル" (Closed-loop Model) containing a single neuron. This neuron has two output paths: one labeled "シナプス結合" (Synapse connection) leading to another neuron, and another labeled "樹状突起" (Dendrite) leading back to the same neuron's soma. The entire loop is enclosed by a large arrow pointing clockwise, indicating the direction of information flow.

Surrounding this central model are several other neurons, each with its own input and output connections:

- Top-left neuron:** Labeled "同じ脳の領域の神経細胞に接続" (Connected to neurons in the same brain region). It receives input from the central model and sends output to the top-right neuron.
- Top-right neuron:** Labeled "長い軸索で遠く離れた別の脳の部位の神経回路と接続" (Connected to long axons of neurons in distant parts of the brain). It receives input from the top-left neuron and sends output to the bottom-right neuron.
- Bottom-right neuron:** Labeled "同じ脳の領域の神経細胞と接続" (Connected to neurons in the same brain region). It receives input from the top-right neuron and sends output to the bottom-left neuron.
- Bottom-left neuron:** Labeled "長い軸索で遠く離れた別の脳の部位の神経回路と接続" (Connected to long axons of neurons in distant parts of the brain). It receives input from the bottom-right neuron and sends output to the central model.

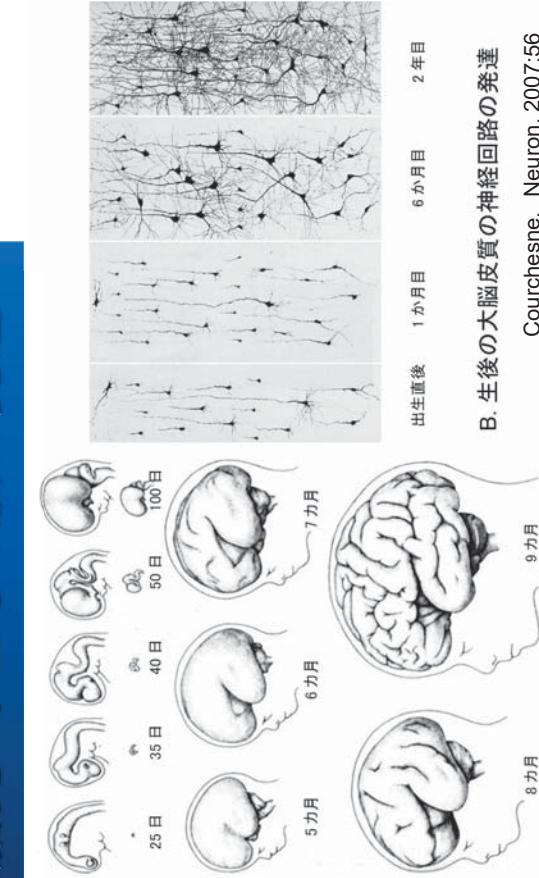
On the far left, there is a vertical label "興奮情報の伝わる方向" (Direction of excitatory information transmission) with an arrow pointing upwards. On the far right, there is a vertical label "入力" (Input) at the bottom and "出力" (Output) at the top.

ヒトの脳の発達の基礎は、遺伝子DNA。DNAは設計図にすぎず、遺伝子発現が重要。遺伝子発現を調節している大きな2つの柱は、ホルモン依存性、外部環境からの刺激による神経活動依存性の調節。

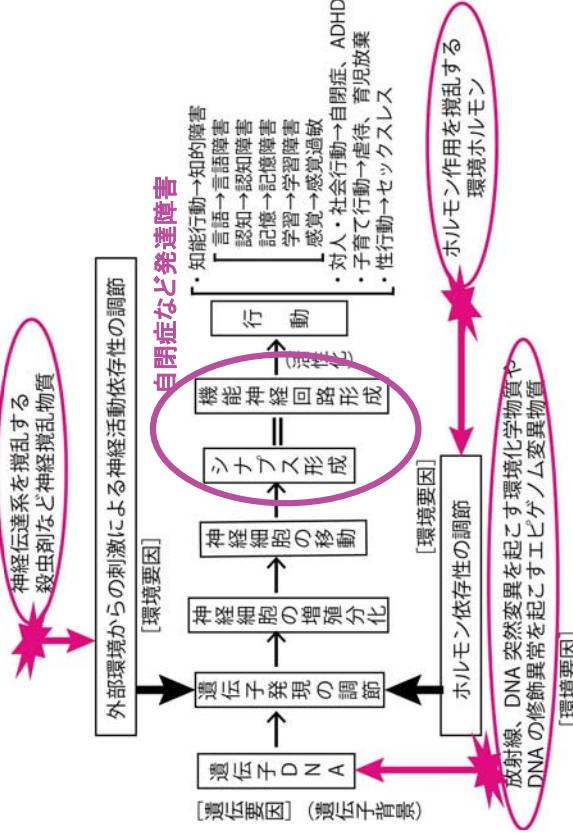
人間の行動には、すべてその行動を担う神経回路が働いている。神経回路は、環境要因(化學物質環境と外界からの刺激)によって個々に少しずつ違って作られる(個性の違い)シナプス結合は可塑性(変化しやすい)があるので、一旦できた回路も変わると可能性がある。

胎児・子どもの脳の発達

ヒトの脳の発達を搅乱する環境化学物質



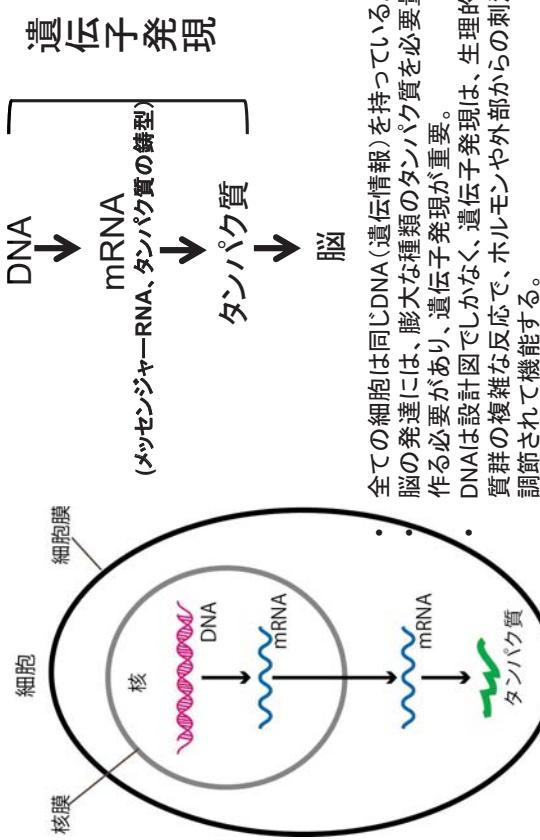
脳の発達は、胎児期も重要なが、出生後の発達は脳の高次機能を担う神経回路網が出来る重要な時期。
13



受容体を介して神経系やホルモンを搅乱する環境ホルモンや殺虫剤(シグナル毒性物質)
以外にDNAに影響を及ぼす物質や、標的が不明の神経毒性物質もある

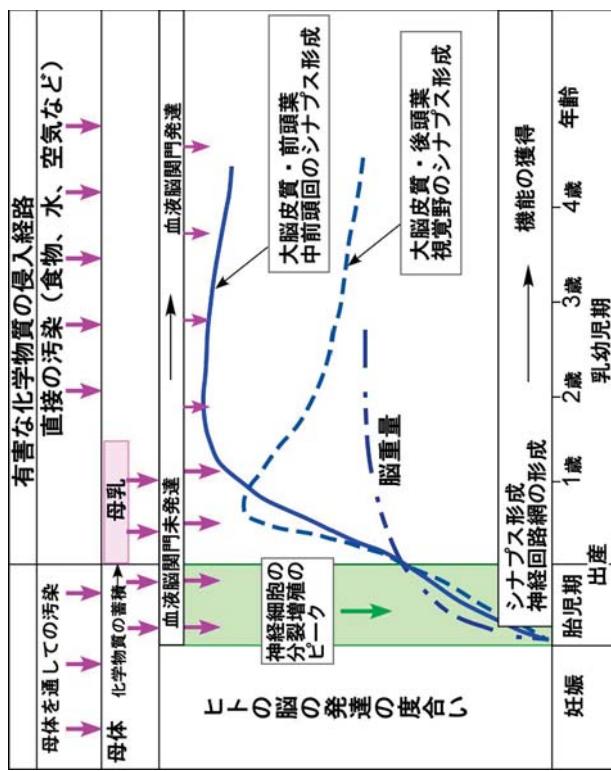
14

脳の発達の基盤は遺伝子発現



遺伝子発現の概要

脳(神経回路・シナプス)の発達過程 と毒性のある化学物質の脳への侵入経路



3. 日本人の化学物質曝露の実態－1

試料	分類・用途など	化学物質名	中央値	毒性や性質など
PFAS	ダイオキシン類（非蓄積的生産物）	⑨. 4 pg-TEQ/g-fat*	発がん性、エビジェネティック変異原等	
POB (ボリ塩化ビフェニール) 類 (異性体 209種、純縁材等)	⑩. 0 ng/g-fat**	環境ホルモン作用等		
有機フッ素化合物 (テフロンなど家庭用品)	PFOS(ベリフルオロオクタフルオロヘン酸) PFDA (ベルフルオロオクタン酸)	③. 5 ng/ml ①. 8 ng/ml	発がん性、生殖毒性、環境ホルモン作用等	
尿	DDE (ジクロロジフェニルトリクロロエタン) 類 †	⑥. 1 ng/g-fat	有機塩素系農薬、発がん性、神経毒性、環境ホルモン作用、エビジェネティック変異原等	
血液	p,p'-DDE (代謝物) クロロデン類 †	⑩. 0 ng/g-fat ②. 3 ng/g-fat	発がん性、神経毒性、環境ホルモン作用、エビジェネティック変異原等	
	trans ノナクロロ ドリン類 †	⑦. 2 ng/g-fat		
	デルドリン ヘキサクロロヘキサノト	②. 7 ng/g-fat		
	ヘキサクロロベンゼン (除草剤) †	⑩. 4 ng/g-fat	発がん性等	
	PBOE 類 (ボリ臭素化ジフェニルエーテル、難燃剤) †	⑩. 2. 6 ng/g-fat	環境ホルモン作用等	
船	船 総水銀 (メチル水銀、無機水銀など)	⑩. 1 ng/ml ⑧. 3 ng/ml	神経毒性、発達神經毒性等	

健常人480名(2011～2016年、40～60歳)のボランティアのサンプルを測定。血液調査は難分解性化学物質について測定。◎：検査全員に検出 †：2011年のみ検査。*TEQ：毒性等量(化合物により毒性の強さが違うので、毒性が強い2,3,7,8-TCDD毒性に換算した値)。**：g-fat：脂肪重量当たりの濃度。毒性について2017バングレットより抜粋。<http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph.html>

17

有害な環境化学物質に複合曝露している日本人－3

試料	分類・用途など	化学物質名	中央値	毒性や性質
尿	ネオニコチノイド系農薬	クロチアニジン ジノテフラン	⑩. 0. 18 µg/gCr ⑩. 0. 76 µg/gCr	発達神経毒性、生殖毒性など 発達神経毒性など
農業	ネオニコチノイド代謝物	デスマethyl・アセタミプリド*	⑩. 0. 26 µg/gCr	原体は発達神経毒性など
	有機リン系農薬代謝物	DMP	⑩. 1. 5 µg/gCr	発達神経毒性など
	DEP	2. 0 µg/gCr	発達神経毒性など	
ビレスロイド系農業代謝物	PBA	0. 32 µg/gCr	発達神経毒性など	
パラベン類	メチルパラベン	⑩. 84 µg/gCr	環境ホルモンなど	
環境ホルモン代謝物	MBP MEHHP	⑩. 0. 10 µg/gCr	環境ホルモン、発達神経毒性	
フタル酸エステル類	BPA	⑩. 0. 16 µg/gCr	環境ホルモン、エビジェネ変異	
ビスフェノール類	ダイオキシン類**	⑩. 12 pg-TEQ/g-fat	環境ホルモン、エビジェネ変異	
血漿	有機フッ素化合物	PFOS PFOA	⑩. 1. 1 ng/ml ⑩. 8 ng/ml	環境ホルモン、発がん性 環境ホルモン、発がん性
総水銀		⑩. 5. 2 ng/ml	神経毒性、発達神経毒性	

2012～2013年サンプル採取 *：検出限界以下
2019年の論文では、日本人の子どもも46人の尿から、ネオニコチノイドが100%検出 (Ikenaka Y, et al. Environ Toxicol Chem. 2019)。最新の論文では、日本人の赤ちゃん約1000人のオムツの尿から高率にネオニコが検出 (Oyama N, Ito Y, et al. Sci Total Environ. 2021)。日本の子どもは有機リノン、ビレスロイド、ネオニコチノイド系農薬などに日常曝露しており、複数の農薬による低用量長期曝露が懸念。

日本人の化学物質曝露の実態－2

試料	分類・用途など	化学物質名	中央値	化学物質名	中央値	毒性や性質など
農業	有機リリン系農業代謝物	DMP (ジメチルリン酸) DEP (ジエチルリン酸)	2. 5 µg/g Cr*** 3. 2 µg/g Cr	神経毒性、遺伝毒性、発達神経毒性等		
	ビレスロイド系農業代謝物	DMTP (ジメチルチオリン酸)	3. 6 µg/g Cr	発達神経毒性等		
除菌剤	トリクロサン (除菌剤、薬用石鹼、香脂き、化粧品など)	0. 33 µg/g Cr	環境ホルモン作用等			
尿	フタル酸エステル代謝物 (プラスチック可塑剤)	MBP (フル酸モノブチル) MEHP (フル酸エチステル) MEHHP MEOPP	⑩. 16 µg/g Cr ⑩. 2. 6 µg/g Cr ⑩. 8. 3 µg/g Cr ⑩. 5. 4 µg/g Cr	環境ホルモン作用、発達神経毒性等		
プラスチック	ビスフェノールA (BPA; プラスチック原料)	0. 29 µg/g Cr	環境ホルモン作用 エビジェネティック変異原等			
	バラベン類 (防腐剤)	メチルパラベン	⑩. 72 µg/g Cr	環境ホルモン作用		
	カドミウム		⑩. 74 µg/g Cr	神経毒性、エビジェネティック変異原、遺伝毒性等		
ヒ素		三価ヒ素	1. 4 µg/g Cr			

尿調査は代謝が早い物質について測定。***/g Cr: 尿中クレアチンに対する濃度。#NDは検出限界以下。「日本人におけるダイオキシン類等のばく露量について2017バングレットより抜粋。(環境省環境保健部リスク評価室) <http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph.html>」
毒性については自分がえたもので、環境省の見解ではない。

18

国内3歳児(223名)の尿中に有機リノン系、ビレスロイド系が79.8%検出

Osaka A, et al. Environ Res. 2016, 147:89-96よりデータ引用

農業	農薬	検出率%	幾何平均 nmol/L	5th nmol/L	25th nmol/L	75th nmol/L	95th nmol/L	最高値 nmol/L
ネオニコチノイド系農薬	ネオニコチノイド	79.8	4.9	*	0.8	4.0	15.4	63.8
	有機リリン系農薬	100	167.3	35.4	97.2	155.5	276.1	824.0
ビレスロイド系農業代謝物	ネオニコチノイド総量	100	5.8	1.7	3.0	5.0	9.0	29.8
フタル酸エステル類	有機リン代謝物Σ DMAP	100	167.3	35.4	97.2	155.5	276.1	824.0
パラベン類	ビレスロイド代謝物3-PBA	100	5.8	1.7	3.0	5.0	9.0	29.8

2012～2013年サンプル採取 *：検出限界以下
2019年の論文では、日本人の子どもも46人の尿から、ネオニコチノイドが100%検出 (Ikenaka Y, et al. Environ Toxicol Chem. 2019)。最新の論文では、日本人の赤ちゃん約1000人のオムツの尿から高率にネオニコが検出 (Oyama N, Ito Y, et al. Sci Total Environ. 2021)。日本の子どもは有機リノン、ビレスロイド、ネオニコチノイド系農薬などに日常曝露しており、複数の農薬による低用量長期曝露が懸念。

環境省 平成30年度～令和3年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査(各年80人から120人)より引用
◎は検査全員検出。毒性については自分がえたもので、環境省の見解ではない。

19

20

4. 発達障害の要因となる有害化学物質の種類

シグナル毒性受容体を介した毒性

- ・ 脳発達に必要な外部刺激を、直接攪乱する神経攪乱物質
脳神経系を標的にした殺虫剤
有機リン系、ピレスロイド系、ヘオニコチノイド系、カルバメート系、有機塩素系
ホルモン作用を攪乱する環境ホルモン(内分泌攪乱物質)
プラスチックに含まれるフタル酸エステル類、ビスフェノール類や添加剤、
難燃剤PBDE、有機フッ素化合物、環境ホルモン作用のある農薬類、PCB、
ダイオキシンなど難分解性有機汚染物質(POPs)
 - ・ DNAに突然変異を起こす物質やエピゲノム異常を起こす物質
放射性物質や突然変異原性を持つ有害化学物質→DNA塩基配列の変異
DNAの塩基配列には影響しないが、DNAメチル化異常などDNAの修飾に変異を
起こす物質 ビスフェノールA、ダイオキシン、グリホサートなど
 - ・ 他の脳への影響:神経毒性の確認されている有害化学物質など
重金属類、大気汚染、ナノプラスチック、早産・低体重出生、虐待・ネグレクト
一部の医薬品、感染症や腸内細菌叢の異常など免疫系への影響など

5. シグナル毒性1—内分泌系を乱す環境ホルモン

- ・ 体や脳の発達には、内分泌系の働きが必須。性ホルモンは生殖系や脳の性分化だけでなく、多様な働きをしている。
 - ・ ホルモンが低用量で効果を示すように、環境ホルモンは低用量で、ホルモン作用を搅乱し、体や脳の発達に悪影響を及ぼす。
 - ・ ホルモンや環境ホルモンの作用は、通常の毒物のような用量相関性ではなく、高濃度でかえって影響が弱まることがある。高濃度になると体内でフィードバック反応が起きるために考えられる。
 - ・ 現在、WHOなどで内分泌擾乱物質として指定されているのは、女性ホルモン、男性ホルモン、甲状腺ホルモンへの影響。
 - ・ 環境ホルモン物質には女性ホルモン搅乱作用のあるものが多い。
 - ・ ホルモンの種類は多いが、環境ホルモンによる他のホルモンへの影響は、[ほげ]講べられない。

シゲナル毒性

JEPAニュース91号 論談
立川涼・元代表と菅野純先生の対談



- ・ DNAの塩基配列には影響しながら、DNAメチル化異常などDNAの修飾に変異を起こす物質 ビスフェノールA、ダイオキシン、グリホサートなど
- ・ 他の脳への影響：神経毒性の確認されている有害化学物質など
- ・ 重金属類、大気汚染、ナノプラスチック、早産・低体重出生、虐待・ネグレクト、一部の医薬品、感染症や腸内細菌叢の異常など免疫系への影響など

従来型の毒性

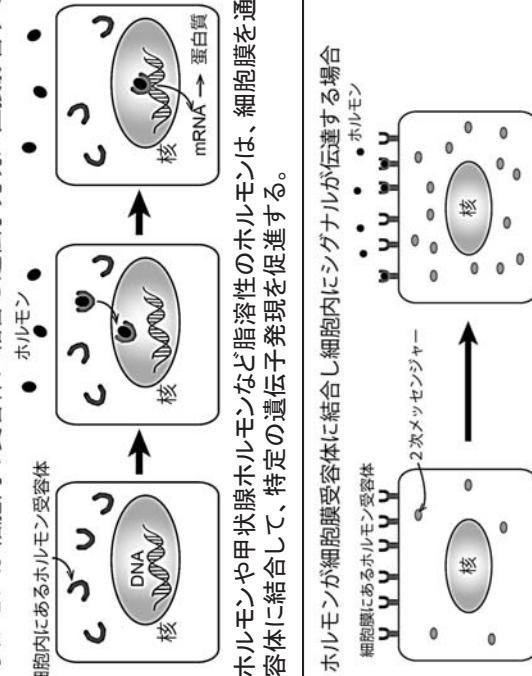
JEPAニュース91号 論談
立川涼・元代表と菅野純先生の対談



- ・ DNAの塩基配列には影響しながら、DNAメチル化異常などDNAの修飾に変異を起こす物質 ビスフェノールA、ダイオキシン、グリホサートなど
- ・ 他の脳への影響：神経毒性の確認されている有害化学物質など
- ・ 重金属類、大気汚染、ナノプラスチック、早産・低体重出生、虐待・ネグレクト、一部の医薬品、感染症や腸内細菌叢の異常など免疫系への影響など

ホルモンの作用

アラビア語の書籍と文庫

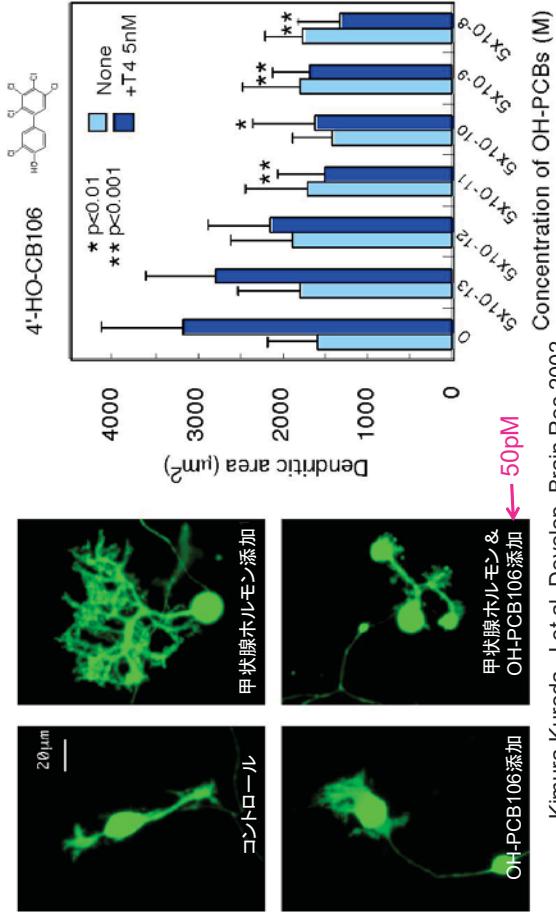


性ホルモンや甲状腺ホルモンなど脂溶性のホルモンは、細胞膜を通過し、細胞内にある受容体に結合して、特定の遺伝子発現を促進する。

- ・ 現在、WHOなどで内分泌搅乱物質として指定されているのは、女性ホルモン、男性ホルモン、甲状腺ホルモンへの影響。
- ・ 環境ホルモン物質には女性ホルモン搅乱作用のあるものが多い。
- ・ ホルモンの種類は多いが、環境ホルモンによる他のホルモンへの影響

水溶性のホルモンは、細胞膜にある受容体に結合すると、細胞内の2次メッセンジャーの濃度が上昇し、特定の蛋白質が増えたり、特定の遺伝子発現が促進したりする。²⁴

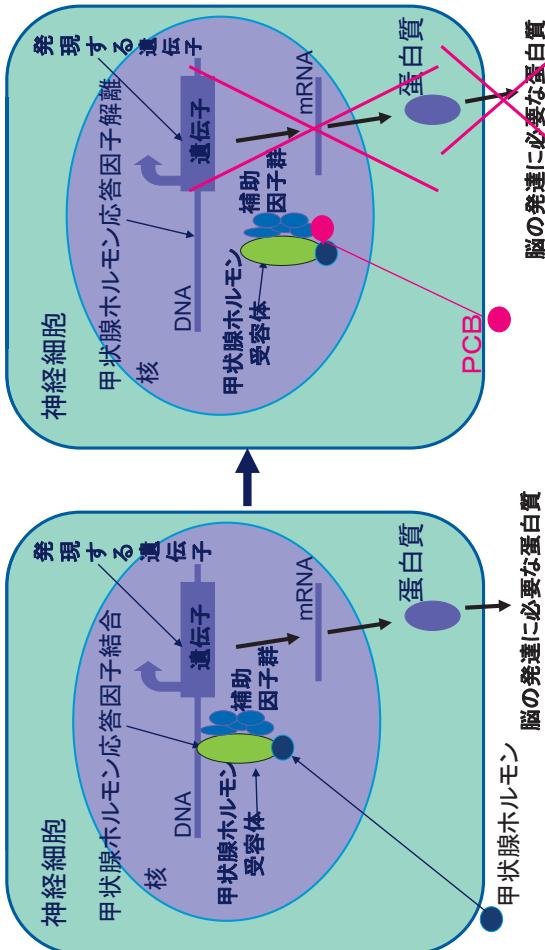
PCBは神経細胞の甲状腺ホルモンによる成長を阻害



PCB類は、ごく低用量で神経細胞の甲状腺ホルモン依存性の突起伸展を阻害し
脳発達に悪影響を及ぼす。甲状腺ホルモンは子どもの発達に極めて重要。

Kimura-Kuroda, J et al. Develop. Brain Res 2002
Concentration of OH-PCBs (M)

甲状腺ホルモンとその受容体による遺伝子発現におけるPCBの阻害・搅乱作用

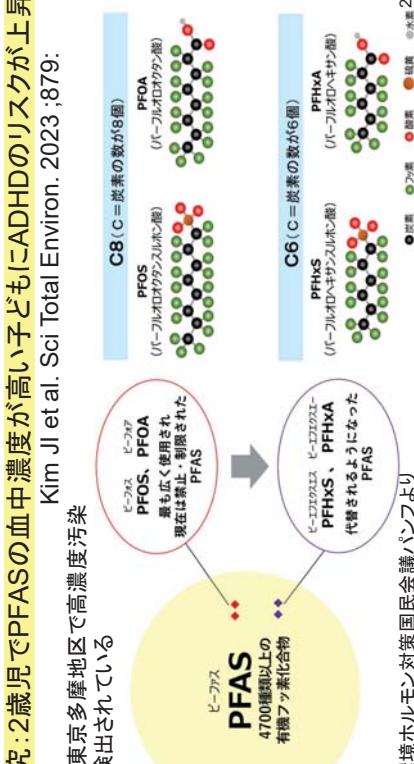


PCBは、甲状腺ホルモン受容体がDNA上の甲状腺ホルモン応答因子に特異的に結合することを阻害
甲状腺ホルモン搅乱作用は、PCB以外にPBDE, PFOS, PFOAなどで報告されている

有機フッ素化合物PFASの環境ホルモン作用

有機フッ素化合物：約4700種 永遠の化学物質 (forever chemicals)

有機フッ素化合物PFOS, PFOAは撥水性、防水性などの性質から、多用されてきた。
大量使用後、難分解性、生殖毒性、甲状腺ホルモン搅乱作用、発がん性、潰瘍性大腸炎
発症リスクが確認され、既に国際的な法規制対象になっている。
代替のPFHxSも環境ホルモン作用が報告され、環境汚染、人体汚染が確認され、2022年6
月に国際的な規制対象が決まった。それ以外の有機フッ素化合物も、同様な毒性が懸念。
韓国の研究：2歳児でPFASの血中濃度が高い子どもにもADHDのリスクが上昇。
沖縄、大阪、東京多摩地区で高濃度汚染
全国各地で検出されている



Kim Ji et al. Sci Total Environ. 2023;879:

2歳児でPFASの血中濃度が高い子どもにもADHDのリスクが上昇。

胎児の臨界期に、精巢で產生されたテストステロン(男性ホルモン)の1種が脳にに動き、脳の性分化が起こる。ヒトの場合、臨界期は胎生12週から22週頃と推定。
脳の発達の臨界期に、女性ホルモン類似の環境ホルモンに曝露すると、脳の性分化に影響を及ぼす可能性がある。
動物実験では、ビスフェノールAなどで、脳の性差や性行動の変化などが多数報告されている。
ヒトの脳の男女差は、(げ)づ歯類や他の靈長類ほど明らかでなく、個人差の方大きいといいう説もある。
ヒト脳の性差は、従来より男女で2つに区分される
男女と共に女性ホルモン、男性ホルモンのバランス
が重要。

女性ホルモンは性分化だけに働くのではなく、脳の発達や記憶、学習にも重要な働きをしている。

BPAは女性ホルモン、男性ホルモン、甲状腺ホルモンなどの搅乱、DNAメチル化異常など多様な影響が報告されている。

ダイオキシン環境ホルモン対策国民会議パンフより

発達障害と環境ホルモン

環境ホルモンが脳発達に悪影響を及ぼし、発達障害のリスクを上げる疫学研究や動物実験は多数報告されている一部を紹介

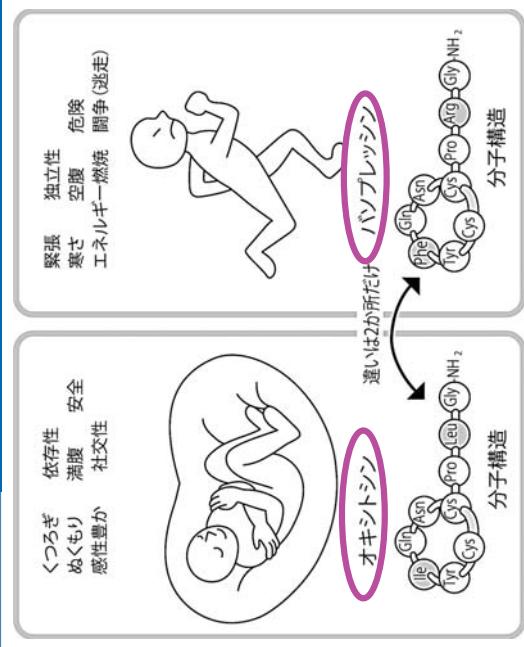
- Landigan PI et al. The Minderoo-Monaco Commission on Plastics and Human Health. *Ann Glob Health.* 2023 Mar;21:89(1):23. 高田秀重先生や世界の40人の著者
プラスチックの過剰使用による環境破壊やヒトへの健康影響に関する総説
- Minatoya M & Kishi R. A Review of Recent Studies on Bisphenol A and Phthalate Exposures and Child Neurodevelopment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(7), 3585
多数の疫学研究を解析した総説。BPAやフタル酸エステル類の胎児期の曝露は、
脳の発達に悪影響を及ぼすと結論。とくにBPAはADHDの発症リスクを上げる。
- Caporaso N et al. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science.* 2022 Feb 18;375(6582)
欧州の疫学研究から、子どもの脳発達へ悪影響が確認されている環境ホルモン
の混合物(BPA、フタル酸エステル類4種、PFAS3種)を作成し、ヒト神経系培養細胞やゼブラフィッシュなどに低用量で投与すると、自閉症関連遺伝子の発現異常や甲状腺ホルモン橢乱などが起こる。著者らは、これらの曝露の危険性を警告
- Caporaso N et al. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science.* 2022 Feb 18;375(6582)

環境ホルモン作用のあるプラスチック原料や添加剤

- プラスチックに含まれる原料や添加剤には、環境ホルモン作用や発がん性、生殖毒性、神経毒性のあるものが多い。(毒性は調べていない物質がほとんど)
- プラスチックは、石油を主原料とし、多種類の添加剤が使用されているが成分は公開されていないが、環境ホルモン作用など有害な化学物質が多い。(可塑剤、酸化防止剤、熱安定剤、紫外線吸収剤、難燃剤、帯電防止剤、導電剤、強化剤、発泡剤、充填剤、着色料など)
- プラスチックは、加熱や油脂、劣化で、有害成分が溶出してくる可能性が高い。
- マイクロプラスチックは、海洋、大気、土壤、人体(血液、肺、胎盤など)、全てに検出されている。マイクロプラスチックはさらに微小なナノプラスチックになり、血液脳関門を通過し、神経系に悪影響を及ぼす可能性がある。
- 代表的な環境ホルモン物質 下記以外にも多種類の環境ホルモン物質が報告
ビスフェノール類 BPA、BPS, BPFなど
フタル酸エステル類 DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOPなど
臭素系難燃剤 PBDDE、ポリ臭素化ビフェニール、テトラブロモBPAなど
リン系難燃剤 リン酸トリフェニルなど
紫外線吸収剤 UV-328、オキシベンゾンなど

EUで失効している環境ホルモン作用のある農薬			
農薬の種類	農業名	EU	日本
カルバメート系殺虫剤	カルバリル(NAC)	失効 2007	使用中
ピレスロイド系殺虫剤	ペルメトリソ	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	プロシミドシ	失効 2006	使用中
殺菌剤	マンネブ	失効 2017	使用中
殺菌剤	チラウム	失効 2014	使用中
殺菌剤	マンゼブ	失効 2014	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(CAT)	失効 2004	使用中
除草剤	アセトクロール	失効 2008	使用中
除草剤	ジウロン	失効 2018	使用中
除草剤	プロパニル	失効 2011	使用中
除草剤	臭化メチル(世界で禁止が進む)	失効 2011	使用中
シラミ駆除剤(国内の農業登録なし)	スミスリン(EUでは殺虫剤)	失効 2009	家庭用に使用中

環境ホルモンはオキシトシンにも影響



オキシトシンは愛と信頼の
ホルモンとして注目されている。
バソプレッシンは、オキシトシン
と逆の動きをするホルモンで、
両方のバランスが重要。

オキシトシンは、自閉症や統合
失調症、アルツハイマー病など
精神疾患との関連も報告されて
いる。

出典：「地球を脅かす化学物質」
海鳴社 木村一黒田純子著

環境ホルモンがオキシトシン、バソプレッシンの発現に影響を及ぼす研究報告もある。
PCB, BPA, フタル酸エステル、有機リン系農薬の曝露が、オキシトシンやバソプレッシンに
影響を及ぼすことが報告されている。これらの有害化学物質が、直接影響するのか、
エストロジエンを介した影響なのかはわかつていない。

6. シグナル毒性2—神経伝達系を搅乱する殺虫剤(農薬)

主な殺虫剤の種類	浸透性	農薬の具体例(商品名)	神經の標的
有機塩素系	—	DDT BHC	ナトリウムチャネル GABA受容体
ビレスロイド系	—	ペルメトリン(アディオン乳剤)	ナトリウムチャネル
カルバメート系	—	カルバパリル(デナボン)	アセチルコリン分解酵素
有機リン系	±	フェニトロチオン(スミチオン) マラチオン(マラソン)	アセチルコリン分解酵素
ネオニコチノイド系	+	アセタミプロピド(モスピラン) イミダクロプロピド(アドマイヤー)	ニコチン性 アセチルコリン受容体
フェニルピラゾール系	+	フィプロニル(プリンス) エチプロール(キラップ)	GABA受容体

- 殺虫剤は、昆虫の神經系を標的にしているが、昆蟲と人間の神經系は類似性があるのでも、ヒトにも影響を及ぼすことがある。

- 浸透性農薬は、水に溶けやすく植物全体に浸透し、残留すると洗つても落ちない

発達神経毒性のある有機リン系農薬

環境化学物質の中でも有機リン系農薬曝露と発達障害、知能低下に相関関係有りとする論文が2010年頃から現在まで多数(以下はその一部)

- 米国小児科学会誌 Pediatrics (2010) Bouchard MF, et al. 子どもの尿中有機リン系農業代謝物レベルが比較的に高いとADHDが約2倍
- Environ. Health Perspect (2010) Marks AR, et al. 妊婦の尿中に有機リン系農業代謝物レベルが比較的に高いと、生まれた子は約5倍ADHDになりやすい
- Environ. Health Perspect (2011) Bouchard MF, et al. 妊婦の尿中に有機リン系農業代謝物レベルが比較的に高いと、生まれた子の知能(IQ)が平均7.0下がる。
- Environ. Health Perspect (2011) Engel SM, et al. 妊婦の尿中の有機リン系農業代謝物が比較的に高いと、自閉症のリスクが高くなる。
- Environ. Health Perspect (2018) Sagiv SK, et al. 妊婦の尿中有機リン系農業代謝物が比較的に高いと、生まれた子の作業記憶能力が2.8%悪くなる。
- 動物実験でも有機リン系農薬が脳発達に悪影響を及ぼす論文は多数ある。
- 有機リン系殺虫剤クロリホスは、脳に悪影響を及ぼすことが明らかで、EUでは2020年に登録抹消、米国でも、バイデン大統領が2021年、食品への使用は禁止した。日本では未だに使用され続けており、再評価の予定も決まっていない。

危険な殺虫剤(農薬)の変遷

ダイオキシン環境ホルモン対策
国民会議パンフより
<http://kokumin-kaiigi.org/>



34

世界では子どもを農薬や環境ホルモンなどの曝露から守る動きが進んでいる

- 米国小児科学会は2012年、“農薬曝露は小児がんのリスクを上げ、脳発達に悪影響を及ぼし健康障害を起こす”と公式に勧告を発表。
Pesticide exposure in children, 2012, Pediatrics
- 国際産婦人科連合は2015年、農薬や環境ホルモンなど有害な環境化学物質曝露により、ヒトの生殖、出産異常が増え、子どもの健康障害や脳機能の発達障害が増加していると警告
International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2015
- WHO/UNEPは2012年、環境ホルモンや大気汚染、農薬などが子どもの健康や脳の発達に悪影響を及ぼすとまとめた刊行物を発表。
WHO/UNEP State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012.

- 欧州食品安全機関EFSAは2017年、食品中の残留農薬や食品添加物は子どもたちの脳や免疫系などの発達に悪影響を及ぼすので、曝露を極力下げよう提言。
Risk assessment of substances present in food intended for infants.
- 米国・環境保護庁EPAは、農薬について子どもにはよくに注意するよう勧告を出している
<https://www.epa.gov/safepesticontrol/pesticides-and-their-impact-children-key-facts-and-talking-points>

35

36

有機リン系以外の殺虫剤でも発達神経毒性の報告が増えている

- ・有機リン系

有機リン系農薬が惣発達に悪影響を及ぼすことは多くの研究から確認されてきているが、日本の有機リン使用量は減少傾向なのに、発達障害児が増えている。

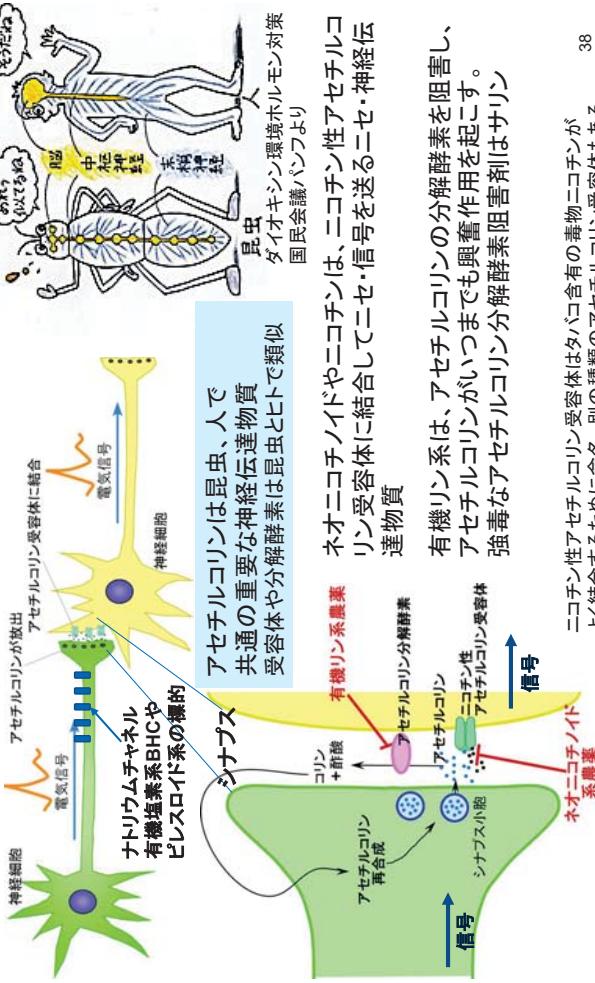
- ・ ピレスロイド系 脳発達や精子形成への悪影響を示す論文が増
→ 有機リン系だけが原因ではなく、他の要因が関わっている。

- ・ ネオニコチノイド系 脳発達や精子形成への悪影響を示す論文が多数。この20年近くで使用量が急増しているので、要注意！

Gunier RB, et al. Environ Health Perspect. 2017; 125:057002. 米国カリフォルニア大有機リン、カルボメート、ピレスロイド、ネオニコチノイド、どの殺虫剤も胎児期に曝露すると、アーチナード・カナダ・アンド・カンパニーによるデータを基にした。*

殺虫剤は脳神経系を標的にしているので、脳神経系を直接攪乱・阻害する

アセチルコリン系神経伝達を阻害・攪乱する
ネオニコチノイドと有機リン系殺虫剤



ネオニコチノイドが子どもに悪影響を及ぼす理由

ニコチニン受容体は、胎児期の脳では成人よりも多く存在して、脳の正常な発達、神経回路形成を担っている。ネオニコチノイドの標的、ニコチニンアセチルコリニン受容体とアセチルコリンは、人間の脳神経系で重要だが、発達期の脳ではなく重要な働きをしている。

タバコに含まれる毒物ニコチンは、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合して、ニセ情報を送つて、脳の発達を阻害する。ニコチン曝露は早産、低出生体重、乳児突然死症候群、ADHD発症のリスクが高くなる。ネオニコにも同様の影響が懸念される。

アセチルコリシンとニコチン性受容体は、脳神経系以外の組織（免疫系、循環器系、生殖器系、上皮系など）にも存在しているため、ニコチンやネオニコは脳神経系以外にも悪影響を及ぼす可能性が高い。

ネオニヨチノイド系農薬のシゲナル毒性

二、分ナリ 事性の説明

ネオニコチノイド系農薬の低濃度シグナル毒性

→ 胎児の脳などでは発達神経毒性

ネオニコ農薬はアセチルコリン情報がオフの時でも、ニコチン性アセチルコリニン受容体に低濃度でも結合し、情報オンにシグナルを変え、遺伝子発現(mRNA, タンパク合成)に異常を起こし、シナプス形成など脳の発達をかく乱する。なお、ニコチン性受容体は免疫系、生殖系など体内に広く分布しており、ネオニコ農薬は、これらの系でもアセチルコリンの作用をかく乱す。

出典：「発達障害の原因と発症メカニズム」黒田洋一郎、木村一黒田共著 2020年増補改訂版

1990年代から急増したネオニコチノイド

有機リン系の使用量は殺虫剤の中ではいまだに一番多いが減少傾向

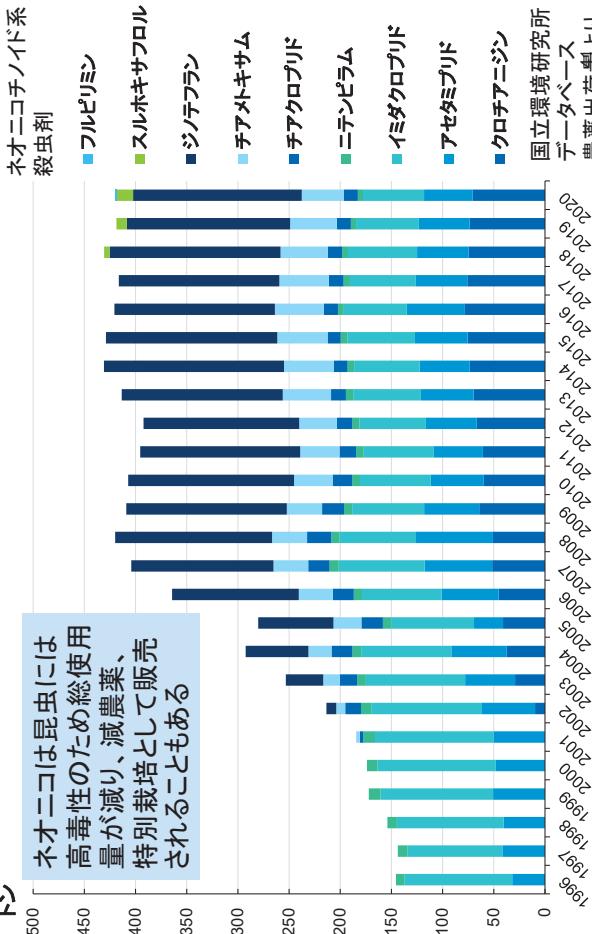


図 1. 明暗箱試験の概要

暗箱と明箱が狭い通路で接続された明暗箱にマウスを入れて10分間行動観察する。マウスは通路を介して明箱と暗箱を往來できる。暗箱の蓋を開けると長い間不安を感じる所に出で行く行動反応が強いと考えられる。

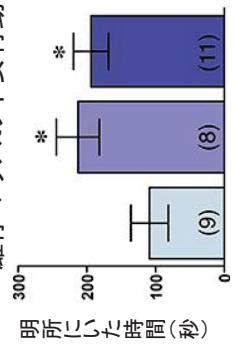
・母マウスに経口投与でアセタミプロドを1, 10mg/kg体重/日、胎仔期～授乳期に投与すると雄仔マウスで不安行動、攻撃行動などに、異常行動がみられた。
・仔マウス脳内からアセタミプロドが検出され、母胎から仔の脳に移行が確認された。
・ヒトでは自閉症など発達障害は男子に多く、特定の行動のみ異常がみられる。

ヒトの発達障害の一部はネオニコチノイド曝露された雄仔マウスで再現されている可能性

42

胎仔期、授乳期にアセタミプロドを低用量長期曝露した雄仔マウスに異常行動

雄仔マウスの不安行動



・母マウスに経口投与でアセタミプロドを1, 10mg/kg体重/日、胎仔期～授乳期に投与すると雄仔マウスで不安行動、攻撃行動などに、異常行動がみられた。

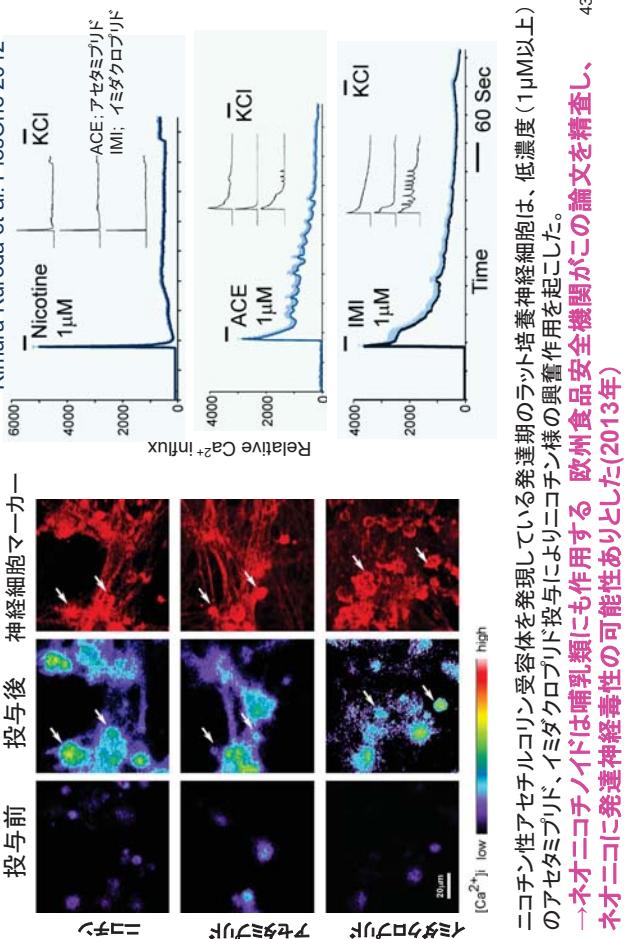
・仔マウス脳内からアセタミプロドが検出され、母胎から仔の脳に移行が確認された。

・ヒトでは自閉症など発達障害は男子に多く、特定の行動のみ異常がみられる。

ヒトの発達障害の一部はネオニコチノイド曝露された雄仔マウスで再現されている可能性

ネオニコチノイドはラット発達期神経細胞にニコチン様の興奮作用を起こす

Kimura-Kuroda et al. PlosOne 2012



ニコチン性アセチルコリン受容体を発現している発達期のラット培養神経細胞には、低濃度 ($1\mu\text{M}$ 以上) のアセタミプロド、イミダクロプロド投与によりニコチン様の興奮作用を起こした。
→ネオニコチノイドは哺乳類にも作用する 欧州食品安全機関がこの論文を精査し、ネオニコに発達神経毒性の可能性ありとした(2013年)

7. 有害化学物質から子どもを守るために

- 農産物はなるべく無農薬、有機農産物を選び、食品添加物もできるだけ避けよう。
- 学校給食に無農薬・有機農産物を使うよう動きかけている。オーガニック給食マップ <https://organic-lunch-map.studio.site/home>
- 家庭用・園芸用殺虫剤、除草剤を使わない。子どもには特に注意。
- 抗菌剤、殺菌剤、消臭剤の乱用を避ける。抗生剤の乱用にも注意。
- プラスチック製品は熱や油脂で環境ホルモンが出てくる可能性有。
- 電子レンジ可でもガラスやセロトングレーの生活を目指そう。
- 有機フッ素加工製品の使用は止める。フッ素加工のフライパンや防水製品など
- 水銀など重金属を避ける: 水銀はマグロなどの魚に多い 厚労省よりパンフ有 <https://www.mhlw.go.jp/stf/topics/bibkyoku/iyaku/syoku-anzen/sujin/dl/100601-1.pdf>
- アルミ鍋は酸性食品で神経毒性をもつアルミニオンが溶出するので避けよう。
- PCB、ダイオキシンを避ける: 生態系上位の魚や肉の脂(クジラ、マグロのトロなど)
- 大気汚染を避ける PM2.5、マイクロプラスチック、ナノプラスチックは危険。
- 放射性物質や発がん性のある化学物質にも注意。
- たくさんありますが、あまり神経質にならずに、できることからやりましょう。

終わりに 子どもの健康をどう守るのか？

- 発達障害急増の原因として、農薬や環境ホルモンなど有害な環境化学物質の悪影響について、科学的事実が蓄積している。実際に複雑な複合影響が起きており、詳細な科学的な解明は時間がかかる。

- 予防原則が重要：脳の発達のメカニズムは最先端の医学でもまだ未知のことが多い。危ないことが分った段階で危険を避けることが大切。後になって、取り返しがつかなくなる
- 個人レベルで有害な化学物質の曝露を避ける対策をとろう
- 子どもケミネットと共に、消費者団体、生協や環境NPOなどと連携して、農薬や有害化学物質の規制強化、法規制の整備などを進めよう。

45



- 『地球をかす化学物質』
海鳴社、2018
『発達障害の原因と発症メカニズム』
共著、河出書房新社、2014
2020年改訂版発売中

環境脳神経科学情報センターHP <https://environmental-neuroscience.info/>
農薬グリホサートやネオニコチノイド、環境ホルモンなどについて、情報提供。
日本語の総説(グリホサート、ネオニコ)などフリーダウンロードできるものも掲載

46

ご清聴、有難うございました。以下も御覧ください。



- 「STOP! Pesticides」
<https://kokumin-kaiji.org/>
「Environmental Hormones」
https://kokumin-kaiji.org/?page_id=7131
子どもを守るために有害物質データーシートも掲載
https://kokumin-kaiji.org/?page_id=6827