記念講演1

最近分かった環境ホルモンによる性と生殖への影響

理事　水野玲子

1990年代末、わが国で環境ホルモン問題が連日のようにメディアで報道されていましたが、その後20年余り、この問題はほとんど話題に上りませんでした。しかし、この間に欧米では着々と研究がすすみ、当時不十分とされていた証拠が蓄積され、もはや疑いようのない事実が今日、私たちに突きつけられています。本日は、その間に明らかになった環境ホルモンの生殖への影響について、男性の精子数減少のこと、女性の卵子などへの影響についてお話します。

私たちの暮らしは人工化学物質に囲まれている

世界で登録されている人工化学物質の数（CAS：化学物質登録番号）は、2022年4月時点で2億6300万種類を超えました。その中で工業的に生産されている化学物質は約10万種類といわれています。私たちの生活はそれらに囲まれており、まさに有吉佐和子が半世紀前に『複合汚染』で警鐘を鳴らした世界になりました。その中で、体のホルモンをかく乱する恐れのある物質（以下、環境ホルモン）は、これまで分かっただけでも800種類に上ります。

そして私たちは、安全性が確認された物質しか使用されてないと思いがちですが、そうではありません。毒性がある程度解明されている化学物質は氷山の一角（全体の1%以下）に過ぎません。それらは、たとえばベトナム戦争や農薬工場爆発事故などが起きたことで、ダイオキシンの毒性が調べられました。

そのような状況ですから、知らない間に環境中から私たちの身体に数多くの毒性が解明されていない人工化学物質が入ってきています。それらは空気や食物を通して体に入り、皮膚からもしみ込みます。環境省は2011年度から化学物質の人へのばく露モニタリング調査を行っていますが、今日でも多く日本人から、過去に使用されたPCBやダイオキシンが検出されています。これらも毒性が高い環境ホルモンの一つです。

皆さんはPOPs（残留性有機汚染物質）をご存じでしょうか。体内に入るとなかなか排出されない残留性が高い化学物質です。第二次世界大戦直後の1947年頃、私たちの親、または祖父母時代にシラミ退治のために頭からDDTが散布されました。DDTはその後日本でも使用禁止になったにもかかわらず、2011年の環境省の調査で多くの日本人から検出されています。残留性が高いというのはそういう意味で、世代を超えて有毒物質が引き渡されるのです。

胎内環境“羊水”も環境ホルモンに汚染されている

有害物質が胎盤を通過して胎児に届くことを最初に示したのは、メチル水銀汚染によって多くの被害者を出した水

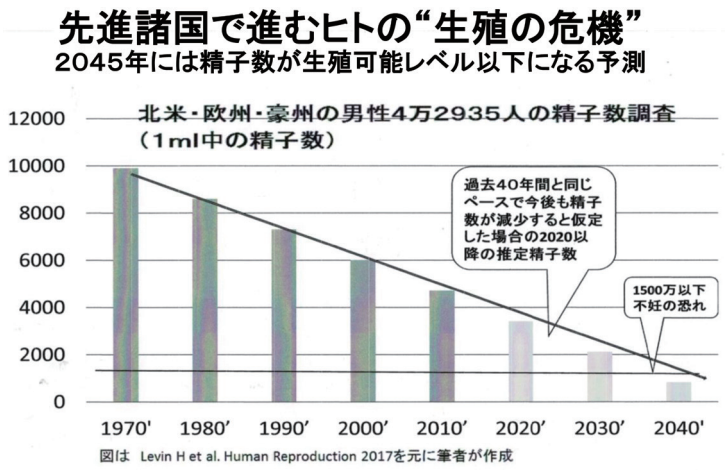
赤ちゃんの胎内環境は？

胎児が浮かんでいる羊水から、化粧品や香りつき製品、プラスチック製品に入っているフタル酸エステルやパラベンなどが検出される！

Katsikantami, L. et al.　Toxicol Rep. 2020
Brauner, E. et al.　Environ Int. 2022

染色体異常のある胎児の羊水中に高頻度のビスフェノール類（BPAなど）が検出された。

Tuzimski, T. et al.Int J Mol Sci.2023



出典：水野「空騒ぎではなかった環境ホルモン」『世界』岩波書店（2018）

俣病・胎児性水俣病でした。2009年には米国を代表する環境市民団体（EWG）が、臍帯血から200種類以上もの化学物質を検出しました。そして最近では、40の研究で臍帯血から PFAS（有機フッ素化合物）が検出されました（The Guardian 2020）。

この数年、海外の研究者は胎児の環境ホルモン汚染に注目しており、胎児が子宮内で浮かぶ“羊水”から数多くの環境ホルモンが検出されています。化粧品や香りつき製品の多くに使用されている環境ホルモンのフタル酸エステル類やパラベンなどです。さらに、2023年に発表された研究では、染色体異常のある胎児の母親の羊水中に高濃度のビスフェノール A（BPA）が検出されました。現代では、子が生まれる前の胎内環境が、すでに環境ホルモンに汚染されているのです。

覚えていますか？ 環境ホルモンのこと

1996年、シーア・コルボーンの『奪われし未来』によって環境ホルモン問題が提起された当時、アメリカ五大湖周辺の野生生物の異変が最初に注目されました。フロリダのワニのオスのメス化、個体数減少、不妊、魚の雌雄同体化、巣を作らない鳥たち、子育て放棄などでした。そしてヒトにもいつか同じことが起きるのではないかとの懸念が広がりました。環境ホルモンは正確には外因性内分泌かく乱物質とよばれていますが、体の外にある人工化学物質が体内のホルモンになりすまし、間違った信号を送ってホルモン系をかく乱します。残念ながらこの問題は、2000年代初めに産業界寄りの学者などによる『環境ホルモン問題空騒ぎ』論が発表されることにより、すっかりわが国で蓋が閉められてしまいました。しかしこの20年、日本で忘れ去られている間に、当時、ヒトでもホルモンがかく乱されると起きる可能性があるとされた疾病などが、軒並み増加したのは事実です。出生率の激減、不妊の増加、ホルモン依存性がん（乳がんや前立腺がんなど）の増加、尿道下裂など女性化を示す先天奇形の増加、精子数減少、神経・発達への影響である自閉スペクトラム症（ASD）の増加です。とくに少子化の進行は皆さんもご承知のように、目下わが国でも懸念すべき問題となっており、不妊に悩むカップルは2021年には4.4組に1組になり、その勢いは止まりません。それにもかかわらず、少子化の問題と環境ホルモンを結びつける議論はまったく見られないのが現状です。

日本人にも 男児の女性化が起きている

90年代末から野性生物に起きたことがいつかヒトにも起こるのではないかといわれていました。93年に英国BBCは「男性への攻撃（Assault on the Male）」というドキュメンタリー番組を放映し、この番組をもとに書かれた『メス化する自然』という本が日本で出版されました。いずれも、環境ホルモンに女性ホルモン作用を持つ物質が特に多いので、男性への影響がまず注目されたのでした。野生生物ではワニなどでオスのメス化がみられましたが、ヒトではどうでしょうか。

日本では男の赤ちゃんの女性化を示す先天奇形である尿道下裂が1972年から2020年の間に8.6倍に増加しました。そして厚生労働省の人口動態統計によれば、70年代半ばから男の胎児の死産が増え、現在でも死産の男女比は2倍を超えています。こうしたことから日本人においても環境ホルモンの男性への影響はすでに現実になっているといえます。

精子数は 40年間で半分以下に

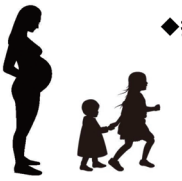
男性生殖系への影響の大きな問題は精子数減少です。こ

環境ホルモンの女性生殖への影響

◆性的成熟期：思春期早発・遅発症、乳房の発育の早まり

◆思春期：月経開始年齢が過去50年間に約1年早まる（文科省統計）

◆妊娠：不妊、卵巣予備能力低下（DOR）、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）
PCOS 患者：生殖可能年齢の女性の5から10％（内分泌学会）



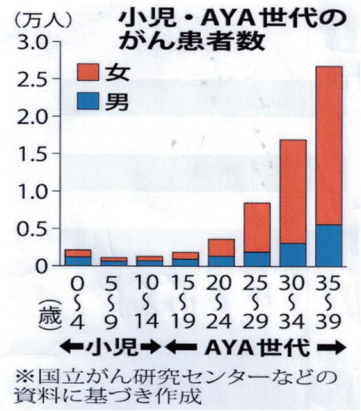
◆授乳期・子育て：
流産・死産、低体重
2009年から年平均3.9％増加（国民健康保険公団）
乳がん、卵巣がん、子宮内膜症など
乳がん罹患者数：44年間に約9倍増加
（国立がんセンター統計）

女性のエストロゲンレベル高くなりすぎ？

AYA世代の
がん患者の8割が女性。
AYA世代：15～39歳の思春期・若年成人

30～39歳は、
女性乳がん、子宮頸けいがん
などが多い。

（国立がん研究センター調査）



の問題は1992年、それまでの50年間で精子数は半減したとする論文がスカッケベックら海外の専門家により発表されましたが、当時は証拠が不十分とされました。しかし2017年には、この間の研究を総合的に評価した論文（H.Levin 2017）が発表され、もはやこの事実は否定できないほどに証拠が決定的となりました。70年代からの40年間で精子数は半分以下になり、2045年には生殖可能レベルを下回る予想です。そして、この問題は欧米男性だけの問題ではありません。過去には日本人男性の精子数が欧米諸国の中でも少ないデンマークとほぼ同じ程度とする報告もあり、日本の少子化にも直結する問題です。しかし、欧米の主要メディアがこの問題を大々的に取り上げたにもかかわらず、日本のメディアは全く報道しませんでした。

精子数減少に影響を及ぼす フタル酸エステル類

そして、精子数減少にとくに影響を及ぼす原因の一つとしてフタル酸エステル類に注目して研究を進めたのがS. スワン博士です。JEPA でも昨年オンラインの国際セミナーで講演をお願いしました。

フタル酸エステル類はポリ塩化ビニル（PVC）などプラスチック製品に柔軟性を与えるための可塑剤として広範に使用されています。柔らかいプラスチック製品、カバンや容器、袋、ビニール、合成皮革、車のシート、壁紙、床のクッションフロア、点滴チューブなどあらゆるところに使われています。子宮内でフタル酸エステルにばく露すると、男の子は肛門性器間距離（AGD）が短くなり女性化することが分かっています。強い女性ホルモン作用があるので、精子数減少、精子の運動性低下など、男性生殖機能低下に関する証拠が集まっています。

また、家具や建材から空気中に揮発し、室内のホコリに溜まります。プラスチック添加剤は、プラスチックの樹脂と化学的に結合していないので製品から容易に溶け出すのです。また、香りつき製品の8割以上、化粧品などパーソナルケア製品に多用されていますので、妊娠中はできる限りそれら製品の使用を控えましょう。

環境ホルモンの 女性生殖への影響

環境ホルモンは男性生殖への影響が明らかになった一方で、過剰な女性ホルモン作用を持つ物質に日常的にばく露している女性たちにも、ライフステージの様々な段階で多様な影響が現れていることが分かってきました。たとえば性成熟が始まる思春期が早く訪れる思春期早発症も増えています。日本でも月経開始年齢はこの50年間に約1年早まり（文部省統計）、小学校の低学年から乳房が膨らみ始める女の子も増えました。ホルモン依存性がんである乳がんも、1975年～2019年の44年間に罹患者数が約9倍に増加（国立がんセンター、がん情報サービスの統計）しました。そして、次第にそれらと環境ホルモンとの関連も明らかになってきました。プラスチックの酸化防止剤や安定剤のビスフェノール類で乳腺密度が上昇し乳がんリスクが上がるとの報告も出ています。

また2021年、国立がんセンターが発表した「AYA 世代のがんの約8割が女性」という調査結果は私たちを驚かせました。AYA（Adolescent & Young Adult）は、思春期、若年成人（15～39歳）のことですが、いわゆる若者のがん患者のほとんどが女性であるという現状は、いったい何を物語っているのでしょうか。この事実は、現代日本の若い女性が生活環境から過剰な女性ホルモン作用を持つ物質にばく露していることを示しているように見えます。

WHO も PCOS（多嚢胞性卵巣症候群）に注目

一方で近年、先進諸国で女性の不妊の大きな原因とされ

代表的な環境ホルモン
ビスフェノール類
プラスチックの原料、ポリカーボネート樹脂、エポキシ樹脂、酸化防止剤

◆食品缶・飲料缶の内面樹脂
日本の製缶業会はBPAフリー（エポキシ樹脂から変更）

◆歯科材料（歯の詰め物：レジン、仮歯など）

◆レシートなどの感熱紙

◆哺乳ビン
BPAフリーが進む

BPAからBPS、BPFへの代替化は問題

ているのがPCOSです。通常の月経は、卵巣で数十個の卵胞が育ちはじめ、1個だけが成熟して排卵されます。PCOSは卵胞の成長が途中で止まり、たくさんの小さな卵胞（嚢胞）が卵巣内にとどまり排卵しにくくなる病気です。患者は多毛、ニキビ、低い声、無月経・希発月経、男性ホルモン濃度の上昇などの問題を抱えています。日本を含めた先進諸国の女性に増えています。日本でも生殖可能年齢の女性の5～10％がPCOSとされており、WHO/UNEPも「内分泌かく乱化学物質の科学の現在」（2012年）の報告書の中で、環境ホルモンの影響の可能性を疑っています。

PCOSと環境ホルモンとの関連については、プラスチック添加剤（酸化防止剤など）のビスフェノールA（BPA）の影響を示唆する論文が数多く発表されています。そして、ハント博士（Patricia Hunt）らによる動物実験でも、BPAがマウスの卵発達に悪影響を与えること、卵の染色体の不分離（減数分裂時の異数性）、サルでも卵巣に異常を起こすなどの結果が報告されています。

低用量で影響する ビスフェノール類

ビスフェノール類（BPA、BPS、BPFなど）は最も有名な環境ホルモンです。主な用途は、硬いプラスチックの一つであるポリカーボネート樹脂、缶詰の内面塗装やレトルト食品の接着剤に使われるエポキシ樹脂の原料、レシートなどの感熱紙の顕色剤などです。同時に、プラスチックの酸化防止剤や安定剤としてプラスチックの添加剤としても使用されています。

90年代には学校給食用食器の約4割にポリカーボネート樹脂が使用されていましたが、BPAが溶出すると報じられ、給食用食器は別の素材に変更されました。また缶詰のエポキシ樹脂の内面塗装は、国産缶詰は別素材に変更されました。またBPAは皮膚から吸収されるので、スーパーのレジ係から高い濃度のBPAが検出されたとする海外の報告もあります。国内では、一部のメーカーが感熱紙の顕色剤のビスフェノールフリーに取り組んでいます。

ビスフェノール類にも強い女性ホルモン作用があり、極めて低用量で生殖器官や脳神経、免疫などへの影響が動物実験で明らかになっており、近年、ヒトの卵形成への影響が注目されています。さらにビスフェノール類には、BPA、BPS、BPFなどいろいろな種類がありますが、BPAの毒性が問題となると、同じ種類のBPSやBPFなどに代替される現状は、けっして好ましい代替化とはいえません。

おわりに

現代人の生活空間には人工化学物質が溢れており、それらの中でも環境ホルモン作用のあるプラスチック添加剤が製品から溶け出し、知らないうちに体内に取り込まれます。特に注意が必要なのは、妊娠中の女性です。胎児を包む羊水からも最近、環境ホルモンの代表的物質であるフタル酸エステル類やビスフェノール類が検出されています。フタル酸エステル類やビスフェノール類には強い女性ホルモン作用があるので、それらを含む製品の使用を避けない限り、赤ちゃんは出生前から環境ホルモンに汚染されることになります。

このように、身の回りの製品に潜む環境ホルモンが私たちの生殖機能を脅かしていることに関する証拠は固まりつつあります。もはや、日本人を脅かしている少子化への環境ホルモンの影響は明らかです。私たちは20年の空白を超えて、環境ホルモン問題への取り組みの新たな一歩を踏み出し、次世代の子供たちを守りましょう。

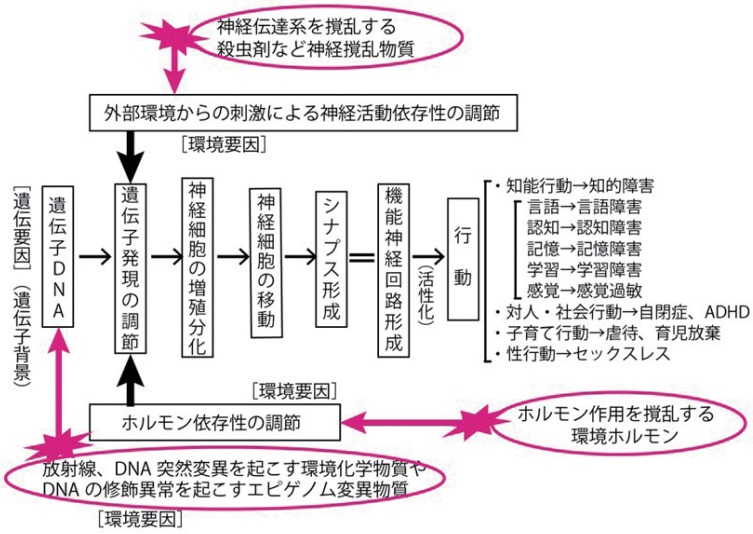
記念講演2

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かく乱物質

環境脳神経科学情報センター／理事　木村-黒田純子

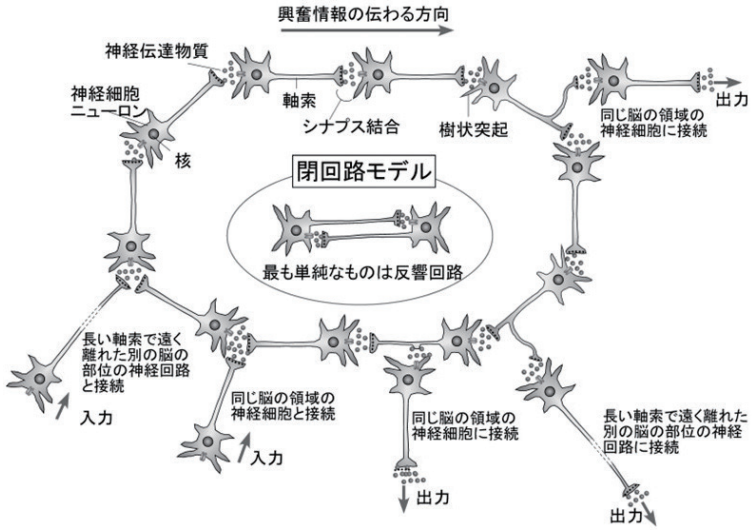
文部科学省は2022年12月、通常学級に通う小中学校の児童生徒の8.8%に、発達障害の可能性があると報告した。この10－20年の間に、国内で自閉スペクトラム症（ASD／以下、自閉症）、注意欠如多動性障害（ADHD）、学習障害（LD）など発達障害児が急増していることは明らかだ。急増の原因には、診断基準が変更されたことや、親が早く医者に連れて行くことも関わっているが、それだけでは説明がつかない。脳は遺伝と環境の相互作用によって発達していくため、遺伝情報が基盤であることはいうまでもないが、日本人全体で、数十年という短期間に遺伝子変異が起こることはありえない。発達障害の急増には、何らかの環境要因が関与していることが強く示唆される*1。

図1｜ヒトの脳の発達をかく乱する環境科学物質



受容体を介して神経系やホルモンを撹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

図2｜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



自閉症は当初、遺伝要因が大きいとされ、自閉症遺伝子探索の研究が長年実施されてきた。膨大な遺伝子研究がなされた結果、自閉症を起こす単一の遺伝子は見つからなかったが、関連する遺伝子は約1000も見つかり*2、それらの遺伝子はシナプスや神経回路形成に関わることがわかってきた。さらに Hallmayer らの疫学研究*3では、遺伝要因は37%であり、残りの環境要因は63%なので、環境要因が大きいことが明らかとなった。環境要因は、栄養状態、養育環境、感染症など多様だが、なかでも1950年頃から急増した環境ホルモンや殺虫剤など発達神経毒性を持つ有害化学物質のばく露が疑われている。

なお、発達障害は個性の延長とも考えられ、一概に悪いとはいえない。素晴らしい能力を発揮する方も大勢いる。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、原因究明が必要と考える。

脳の発達における遺伝と環境

脳は、DNA の遺伝情報を基に図1のように発達していく。脳の発達には、膨大な種類の蛋白質を必要量、次々に作る必要があり、それを担う遺伝子発現が重要だ。DNA は設計図でしかなく、遺伝子発現は、生理的な化学物質群の複雑な反応で、「ホルモン依存性の調節」や「外部からの刺激による神経活動依存性の調節」で精緻に調節されて機能していく。遺伝子発現によって産生され

た蛋白質を用いて、神経細胞が増殖・分化、移動、シナプス・神経回路形成が起こり、脳が構築されていく。人間の社会性を担う全ての行動（脳高次機能）は、それぞれに対応した神経回路が機能している（図2）。脳高次機能に問題がみられる自閉症など発達障害は、シナプス・神経回路形成に何等かの障害が起こったと考えられている。

大脳皮質における脳高次機能を担う神経回路形成には、外部からの刺激情報が大きく関与している。人間が何語を話すかを司る言語に関わる神経回路形成は、100％外部環境に依存している。視覚系の神経回路も、出生直後の外部刺激が重要で、2歳までに眼帯などで、視覚からの刺激を阻害すると、回復不可能な視覚障害が起こることも知られている*4。

脳神経回路形成の基礎となる遺伝子発現の調節を担う、ホルモンを阻害・かく乱するのが、内分泌かく乱化学物質、いわゆる環境ホルモンで、外部からの刺激を阻害・かく乱するのが農薬のなかでも殺虫剤だ。

日本人における有害化学物質ばく露の実態

環境省が公開している、日本人の化学物質のばく露の情報*5によれば、私たち日本人は健常人であっても、多種類の有害化学物質に微量ながら、ばく露している。血中の検査では、難分解性化学物質であるダイオキシン、PCB、有機フッ素化合物、有機塩素系農薬、臭素系難燃剤、水銀、鉛などが、検査した全員に検出される。尿中からは、有機リン系、ピレスロイド系、環境ホルモン作用の確認されているプラスチック由来のビスフェノールA（BPA）やフタル酸エステル代謝物、防腐剤パラベンなどが高率に検出されている。環境省の新しいモニタリング検査*6では、ネオニコチノイド（以下、ネオニコ）系クロチアニジンやジノテフラン、アセタミプリドの代謝物が検査全員から検出されている。

これらの化学物質が検出された検査対象は健康な成人であり、健康障害を起こしてはいないが、長期複合影響、さらに化学物質に脆弱な胎児や発達期の子どもへの影響が懸念される。上述した有害化学物質は、ほとんどが胎盤や母乳を介して、妊娠中や授乳中の母親から子どもに移行することがわかっている。気がかりなことに、国内の3歳児200名余りの尿中に、有機リン系、ピレスロイド系、ネオニコ系殺虫剤が低濃度ながら高率に検出されている*7。

脳に悪影響を及ぼす環境要因の種類

これまで脳発達に悪影響を及ぼし、発達障害のリスクを上げていると、学術論文で報告されている環境要因には以下のようなものがある。

❶シグナル毒性（特定の標的を介した毒性）*4をもつ有害化学物質：環境ホルモン（内分泌かく乱化学物質）は、ホルモン受容体を介した遺伝子発現を阻害・かく乱する。昆虫の脳神経系を標的にした殺虫剤は、神経伝達物質受容体などを介した外部環境からの神経活動依存性の調節を阻害・かく乱する。

❷DNAに突然変異を起こす有害化学物質や、DNAの修飾異常を起こすエピゲノム変異物質についても、自閉症など発達障害のリスクを上げることが知られている*1。

❸その他、発達期の脳に悪影響を及ぼす有害化学物質や環境要因*1

上述以外にも、標的は明らかになっていないが神経毒性がある有害化学物質や、その他の環境要因が報告されている。重金属類、水銀、鉛、ヒ素、カドミウム、アルミニウムなどが、発達神経毒性を示す報告がある。大気汚染が発達障害のリスクを上げる疫学論文が複数あり、PM2.5には鉛や農薬などが検出され複合ばく露の可能性が指摘されている。環境ホルモンを溶出する可能性のあるナノプラスチックは、脳血液関門を通過することが報告されており、脳への悪影響が懸念されている。

早産・低体重出生も、自閉症など発達障害のリスクだが、ニコチンや農薬など有害化学物質によっても起こるので、化学物質と無関係ではない。虐待・ネグレクトも発達障害のリスクになるが、動物実験では、発達期に環境ホルモンや有機リン系農薬にばく露した雌ネズミは、育児行動に異常を起こすことが報告されている。また、バルプロ酸、サリドマイド、アセトアミノフェンや向精神薬などの医薬品も、妊娠中特定の時期の服用によって、自閉症やADHDのリスクを上げることが報告されている。脳の発達には免疫系も関わっており、妊娠中の感染症や腸内細菌叢の異常など免疫系への影響なども、発達障害のリスクを上げることがわかっている。

以上、脳に悪影響を及ぼす環境要因は多様だが、本稿ではシグナル毒性に焦点を絞って紹介する。

内分泌系を阻害・かく乱する環境ホルモン

体や脳の発達には、内分泌系の働きが重要だ。ホルモンの種類は多様で、その作用機序は脂溶性と水溶性に分かれる。いわゆる環境ホルモンとしてWHOなどで認定されているのは、脂溶性の女性ホルモン、男性ホルモン、甲状腺ホルモンだ。脂溶性ホルモンは、図3のように細胞膜を

通過し、細胞内の受容体に結合して、特定の遺伝子発現に影響を及ぼす。一方、水溶性ホルモンは、細胞膜上にある受容体に結合して、その情報によって、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。

ホルモンが低用量で効果を示すように、環境ホルモンも低用量で、ホルモン作用をかく乱し、体や脳の発達に悪影響を及ぼす。さらに、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。これは、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と考えられており、より低濃度の影響に注意が必要となる。

筆者らは、ラットの発達期神経細胞の培養系を用いて、PCBが神経細胞の発達に及ぼす影響を調べた*[8]。その結果、PCBは極めて低用量で甲状腺ホルモンの作用を抑え、神経細胞の突起伸展を阻害することがわかった。甲状腺ホルモンは脳だけでなく、身体の発達にも重要で、先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は身体や知能の発達不良を起こす。甲状腺ホルモンかく乱・阻害作用をもつ環境ホルモン物質には、PCB以外に臭素系難燃剤PBDEや、有機フッ素化合物*[9]PFOA、PFOSでも報告がある。

PFOA、PFOSは難分解性で、環境ホルモン作用以外に発がん性や潰瘍性大腸炎など健康障害を起こすことが指摘されており、代替のPFHxSでも環境ホルモン作用が報告され、国際的な法規制（ストックホルム条約）の対象物質になっている。それ以外に約4700種もある有機フッ素化合物は、欧米で全体を規制する動きが進んでおり、国内でも早期な対応が迫られている。

脳の発達に性ホルモンも重要な働きをしている。とくに女性ホルモンとその受容体は、発達期の神経細胞に存在して、正常な脳発達を担っている。さらに性ホルモンは脳の性分化にも関わっている。胎児の臨界期に、精巣で産生された男性ホルモンが脳に働き、脳の性分化が起こると考えられている。ヒトの場合、脳の性分化の臨界期は胎生12週から22週頃と推定されている。この臨界期に、女性ホルモン類似の環境ホルモンにばく露すると、脳の性分化に影響を及ぼす可能性がある。動物実験では、BPA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。

ただし、ヒトの脳の男女差は、げっ歯類や他の霊長類ほど明らかでなく、個人差の方が大きいという説もある。さらにヒトの脳の性差は、男女で2つに区分されるわけではなく、多様性があるという考え方も出てきている。ヒトの脳の性差については、まだわかっていないことが多いが、男女共に女性ホルモン、男性ホルモンが必要で、そのバランスが重要であることは確かだろう。

実際、フタル酸エステルやBPAなど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おり*[10]、環境ホルモンのばく露が発達障害急増の一因となっている可能性が高い。

環境ホルモン作用をもつ合成化学物質は、プラスチックの原料や添加物質以外に、農薬でも報告されている。プラスチックの添加剤は企業秘密で公開されていないが、フタル酸エステル類、ビスフェノール類、難燃剤、紫外線吸収剤などで環境ホルモン作用が確認されている。プラスチックによる地球規模の環境汚染は深刻で、徹底したプラスチック削減が必要であるとともに、含まれる環境ホルモン物質の規制強化も重要な課題となっている。農薬でも環境ホルモン作用が確認されているものは、早急に規制強化が必要だ。なおBPAは女性ホルモンだけでなく、男性ホルモンや甲状腺ホルモンのかく乱作用やエピゲノム変異についても報告があり、多様な影響が確認されている。

神経伝達をかく乱する殺虫剤

農薬のなかでも殺虫剤は、昆虫の脳神経系を標的にしており、昆虫とヒトを含む哺乳類の神経系は類似性があるのでヒトの脳神経系にも悪影響を及ぼす可能性が高い。前述したように、有機リン系殺虫剤が脳発達に悪影響を及ぼし、発達障害のリスクを上げることは、疫学研究や動物実験で多数報告されている*[1]。有機リン系殺虫剤の標的は、神経伝達物質の一種アセチルコリンの分解酵素で、アセチルコリンの分解を担う重要な働きをしている。図4に示すようにアセチルコリンは、分解されないといつまでもシナプス間隙に残り、異常な興奮を起こして神経細胞に障害を及ぼす。

有機リン系殺虫剤は、世界でも日本でも大量使用されてきたが、神経毒性、とくに発達神経毒性が確認されてきたため、使用量が減少している。日本でも有機リン系の総使用量は減少してきているが、殺虫剤のなかでは未だに最も多く使用されている。とくに子どもの脳発達に悪影響を及ぼすことが明らかとなり、EUで2020年登録抹消され、米国でも食品用に禁止された有機リン系クロルピリホスが、未だに日本で使用が継続しているのは問題だ。

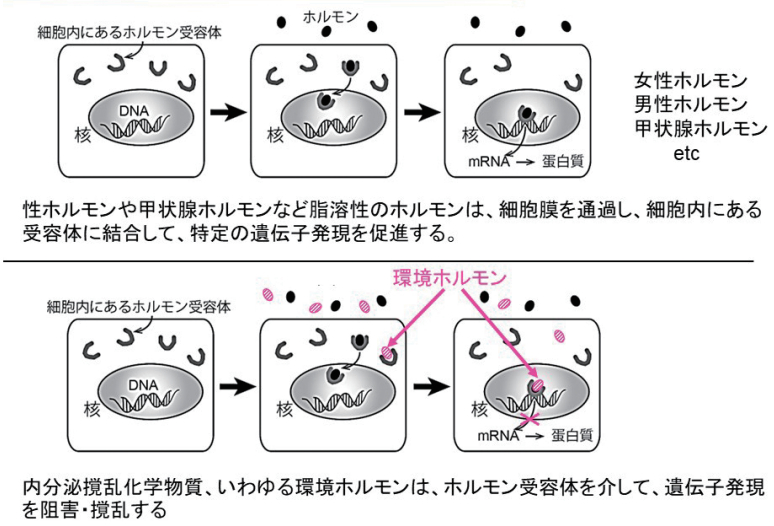
さらに、1990年代から使用量が急増した、アセチルコリン受容体を標的とするネオニコ系殺虫剤は、哺乳類の脳にも悪影響を及ぼすという論文が多数でてきている。ネオニコ系殺虫剤は、浸透性で植物全体に浸透するので、殺虫効果は高いが残留すると洗っても落ちない。アセチルコリ

ンとその受容体は、ヒトを含む哺乳類の末梢神経系で主要な働きをしているだけでなく、中枢神経系、とくに発達期の脳では神経回路形成で重要な機能を担っていることがわかっている。

ネオニコや毒物ニコチンは、アセチルコリン受容体に結合し、ニセ情報を送って、脳の発達を阻害する（図4）。ニコチンばく露は早産、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ため、ネオニコにも同様の影響が懸念される。筆者らが実施した研究でも、2種のネオニコはラットの発達期の神経細胞のアセチルコリン受容体にニコチン様の興奮作用を起こすことが明らかとなり、結果を論文発表した。欧州食品安全機関は、我々の論文などを精査し、今後の研究が必要としながらも、ネオニコに発達神経毒性の可能性ありとして、実際に規制を強化した*1。さらに。アセチルコリンとその受容体は、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。

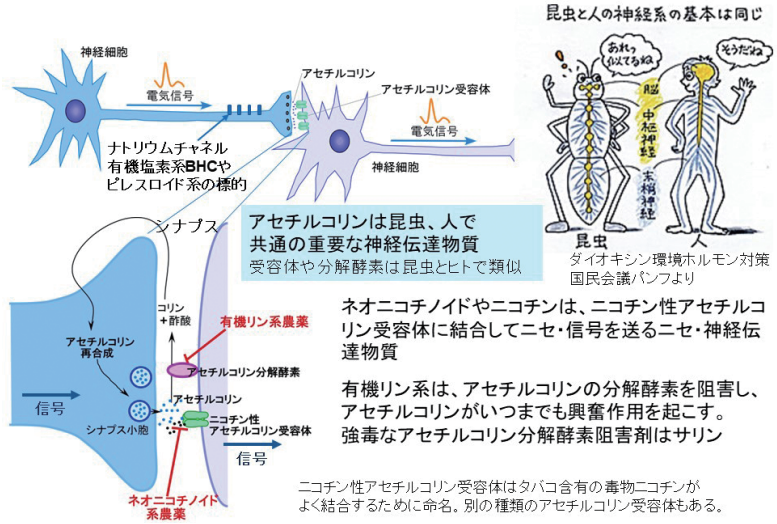
ネオニコは、ハチ大量死を起こすだけでなく、昆虫類、鳥類など地球生態系に重大なダメージを及ぼすことが明らかとなり、欧米では禁止・規制強化が進んでいる。ネオニコがヒトを含む哺乳類の脳発達に悪影響を及ぼし、発達障害急増のリスク因子となっている可能性もあり、国内でも早期に規制強化が必要と考える。

図3｜ホルモンの作用と環境ホルモン



木村-黒田純子著『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』海鳴社より改変

図4｜アセチルコリン系神経伝達を阻害・かく乱するネオニコチノイドと有機リン系



有害化学物質から子どもを守るために

前述したように、脳発達に悪影響を及ぼす環境要因は多様だが、なかでもシグナル毒性を持つ環境ホルモンと神経系をかく乱する殺虫剤に焦点を絞って概要した。脳の発達に悪影響を及ぼす有害化学物質は、シグナル毒性物質以外にも多種類報告されており、実際には複雑な複合汚染が関わっていると考えられる。

以上、環境ホルモンや殺虫剤などが脳発達に悪影響を及ぼしている科学的根拠が蓄積しているが、詳細な科学的解析には今後の研究が必要だ。しかし、全ての科学的解明を待っていては手遅れになる。環境ホルモンや殺虫剤など有害化学物質については、予防原則を適用し、危険性がわかった段階で、禁止・規制強化が必要と考える。個人で有害化学物質を避ける対策をとるとともに、子どもケミネットに結集して、有害化学物質の規制強化、法規制の整備などを進めていこう。

＊1　発達障害急増の原因については、参考文献が多く以下の拙著を参照してください。
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、2020年（改定・増補版）
木村-黒田純子『地球を脅かす化学物質』海鳴社、2018
＊2　SFARI gene: https://gene.sfari.org/database/human-gene/
＊3　Hallmayer J,et al. Arch Gen Psychiatry. 68:1095-102.（2011）
＊4　JEPAニュース140号「脳の発達に影響を与える化学物質とは？」参照
＊5　日本人における化学物質のばく露量について2017：https://www.env.go.jp/content/900410589.pdf
＊6　平成30年度～令和4年度　化学物質の人へのばく露量モニタリング調査：https://www.env.go.jp/content/000065644.pdf
＊7　Osaka A, et al. Environ Res. 147:89-96（2016）
＊8　Kimura-Kuroda J et al. Brain Res Dev Brain Res. 154(2):259-63（2005）
＊9　PFAS（有機フッ素化合物）汚染（JEPAパンフレット、2022）：https://kokumin-kaigi.org/?page_id=7131
＊10　Landigan PI et al. Ann Glob Health. 89(1):23（2023）