

# JEPA ニュース

特定非営利活動 (NPO) 法人

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議

Japan Endocrine-disruptor Preventive Action

Vol. 140

Apr. 2023



青空へ伸びぬく

写真・佐和洋亮

ぐんぐんと空に向かって真つすぐ伸びていく姿がまぶしい、タケノコ。わが子も、心身ともに、ぐんぐん育ってほしい、その成長を阻害しないで行きたいと思う今日この頃。一方、コロナの中で生まれ、乳児期を過ごした彼／彼女らは、マスク姿に憧れを抱き、進んで消毒液を使うようになりました。乳児期をマスク姿の大人たちと過ごしたことによる精神面での悪影響が懸念されると共に、この後の生活でそれが少しでも克服されるよう、願ってなりません。

## CONTENTS

- 2 [有害化学物質から子どもを守る学習会1]  
池田敦子先生講演「プラスチック由来の内分泌かく乱化学物質と子どもの健康  
——環境と健康に関する北海道スタディの結果から」……水野玲子
- 6 [有害化学物質から子どもを守る学習会2]  
菅野純先生講演「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」  
……木村-黒田純子
- 9 [コラム] 新型コロナウイルスワクチンの追加接種は必要か？……木村-黒田純子
- 10 継世代エピジェネティック遺伝 (TEI) ——「カネミ油症」にみる世代間の伝達毒性……澁谷徹・堀谷幸治

北海道大学大学院保健科学研究院 池田敦子先生

# プラスチック由来の内分泌かく乱化学物質と子どもの健康——環境と健康に関する北海道スタディの結果から

【報告／文責】 理事 水野玲子

環境と子どもの健康に関する北海道スタディは2001年から実施されており、環境化学物質へのばく露と子どものアレルギー、発育、二次性徴との関連などに関する多くの研究結果が報告されています。池田敦子先生は北海道大学保健科学研究院、環境健康科学研究教育センターにおいて、出生コーホート研究、環境と子どもの健康に関する北海道スタディと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）のほかにも、室内環境と居住者の健康に関する研究をされています。以下は、2023年1月14日に行われた講演会の報告です。

## 研究の背景

現在世界の海におけるプラスチック汚染が進行しています。このままでは2050年には、海には魚よりもプラスチック廃棄物の量が多くなるといわれており、過剰なプラスチック製品の使用を考え直さなくてはなりません。その中で日本では、スーパーのレジ袋が廃止されるなど、プラスチック削減に向けて少しずつ国民の意識も変わってきました。しかし、私たちは毎日たくさんのプラスチックを使用しており、プラスチック製造量は指数関数的に増加しており、プラスチックの廃棄物の量も増えています。プラスチック材料にはさまざまな種類がありますが、プラスチックは樹脂（合成ポリマー）でできているだけでなく、添加物の問題もあります。プラスチックに添加物が入られることによって、それぞれの製品としての特性を保たせるようになっています。

これらの添加剤は、化学的には製品に結合していないため、製品から環境中に容易に溶出していきます。本日の話はプラスチックの添加剤による健康影響についてです。

本日は、さまざまな添加物の中で3種類についてお話します（スライド1）。可塑性難燃剤のリン酸トリエステル類、可塑剤であるフタル酸エステル類、樹脂硬化剤でコー

ティング材でもあるビスフェノール類です。難燃剤は、日用品、家具、ソファなどのほか、小さな子どもの衣類やパソコンなどの電化製品などが燃えにくくするために添加されています。フタル酸エステル類は、プラスチックを柔らかくする可塑剤として、家の床材、壁紙などの内装材、シャンプーや化粧品などのボディケア製品、ポリ塩化ビニル製（PVC）の製品、香りを定着させるための（賦香剤）などに使われています。さらにビスフェノール類は、プラスチック硬化剤としてポリカーボネート製製品、レシートの感熱紙、缶詰のコーティング剤などに使われています。哺乳瓶にはビスフェノールA（BPA）が使われなくなりましたが、その代替物質については不明です。

これら添加物には環境ホルモン（外因性内分泌かく乱化学物質）として指摘されている物質も多く、WHO/UNEPは2012年、この問題の報告書を発表しました。これまで動物実験では高レベルのばく露で研究されてきましたが、私たちが普通に暮らしている状況での健康影響が問われており、そのためにはヒトを対象とした疫学研究が重要です。

## 室内環境と健康に関する研究

まず室内環境と健康に関する私たちの研究を紹介させていただきます。2006年から全国6都市における、新築戸建て住宅とその住民の調査を3年間毎年行いました。全部で425軒、居住者は1479人です。さらに、札幌市の小学校に協力していただき、学童とその住宅128軒の調査も実施しました。私たちは各家庭を訪問してハウスダストを収集し、子どもの尿を採取しました。併せてご家族の尿も採取させていただきました。

調べた化学物質はスライド2にありますように、アルデヒド類、VOC（揮発性有機化合物）、SVOC（半揮発性化合物）であるフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類およびそれらの尿中代謝物などです。私たちは始め室内



環境の研究でフタル酸エステル類を調べました。その理由は、スウェーデンの研究で室内のフタル酸エステル類の濃度とアレルギーとの関連が指摘されていたからです。日本でもフタル酸エステル類は、室内の壁紙やクッションフロアなどにも使用されています。

室内環境の問題にご興味のある方は、この調査結果が厚生労働省のシックハウス対策のページに掲載されていますのでご覧ください。「科学的根拠に基づくシックハウス症候群に関する相談と対策マニュアル」(2014~2015、厚生労働省、研究代表岸玲子)です。

次にご紹介するのは、環境と子どもの健康に関する北海道スタディです(スライド3)。2001年から北大では二つの出生コホート研究を実施しています。札幌コホートと北海道大規模コホートです。大規模コホートでは北海道全域の37医療機関に協力をいただき、2万人以上の母体血、臍帯血を収集・保存し、先天異常、免疫、アレルギー、ホルモン等のリスク評価を行いました。低濃度の日常レベルのばく露の影響を調べています。研究の流れとしては、年齢に合わせてアレルギーや二次性徴、発達、自宅を訪ねてハウスダストを集めたり、最近では電波のばく露も調べたりしています。

測定している化学物質(スライド4)にはPCBやダイオキシン、塩素系農薬や有機フッ素化合物(PFAS)など、なかなか分解せずに長期間体内にとどまる残留性有機汚染物質があります。一方で、本日着目する短半減期物質は比較的分解が早い物質で、フタル酸エステル類、ビスフェノール類、リン酸トリエステル類などです。半減期が短いので、血液を調べるより尿中の代謝物を測定した方がよく、子どもの尿を集めています。その他にもアレルギーに関わるIgEやステロイドホルモンも測定しています。

### 室内環境中の化学物質濃度とばく露レベル

#### ●ハウスダスト中の化学物質濃度

それでは研究結果をお話しします(スライド5)。ハウスダストを集めて測定した結果、ハウスダスト中のフタル酸エステル類のDEHPとDINP濃度が諸外国と比べて高い値でした。また、家のフローリングの光沢剤に含まれているリン酸トリエステル類のTBOEPの濃度が諸外国に比べて高い値でした。内装材に添加されているフタル酸エステル類やワックスに含有するリン酸トリエステル類が製品から染み出て室内空气中に飛散し、床のホコリに溜まるということです。

フタル酸エステル類のDEHPについては、日本を含め

## スライド1

### プラスチック添加剤の例

リン酸トリエステル類 (PFR)	フタル酸エステル類 (PE)	ビスフェノール類 (BP)
可塑性難燃剤・*リリカフォーム	PVC・プラスチックの可塑剤	樹脂硬化剤、コーティング剤
◇難燃性製品 ◇ポリウレタンフォーム ◇床材、内装材 ◇ワックス ◇電化製品	◇シャンプー、化粧品、ボディケア製品 ◇プラスチック製容器 ◇塩化ビニル製品 ◇床材、内装材	◇缶食品 ◇感熱紙 ◇ポリカーボネート製品

これら添加剤は化学的には製品に結合していないため、環境中に容易に溶出する

## スライド2

### 室内環境と健康

- ◆全国6都市における、新築戸建て住宅と健康調査(3年間、毎年の繰り返し訪問)(425軒、1479居住者)
- ◆札幌市小学校12校の質問紙調査(n=4500)と住宅訪問128軒

化学物質	アルデヒド類(13化合物)、VOC類(29化合物)
	微生物由来MVOC(8化合物) 揮発性有機化合物(SVOC) ・可塑剤(フタル酸エステル類7化合物) ・難燃剤(リン酸トリエステル類11化合物) ・殺虫剤(ピレスロイド種、有機リン種) SVOCの尿中代謝物 ・フタル酸エステル類代謝物、リン酸トリエステル類代謝物
微生物	気中真菌菌種 ハウスダスト中のグルカン(真菌由来)、エンドキシン(細菌由来)
ダニアレルゲン	ハウスダスト中Der p1, Der f1



## スライド3

### 環境と子どもの健康に関する北海道スタディ



2001年から2つのコホート研究を実施(研究代表者 岸玲子)

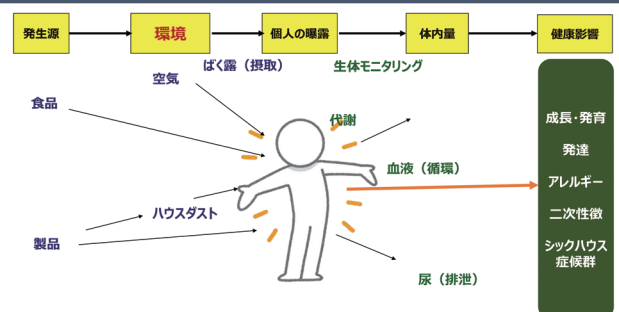
	札幌コホート	北海道大規模コホート
リクルート	2001~2004年	2002~2012年
登録人数(母)	514名 (札幌市1産科施設)	20,926名 (北海道37医療機関)

#### 特徴

1. 低濃度の環境化学物質の次世代影響を解明
2. 母体血・臍帯血を保存、胎児期の環境曝露測定と生後の曝露評価
3. 先天異常、出生時体格、発育、神経行動発達、免疫・アレルギー、内分泌ホルモン等のリスク評価
4. 化学物質代謝や疾病感受性遺伝子などを考慮したハイリスク群の特定(遺伝子多型SNPs)
5. エピゲノム解析を通じた環境遺伝交互作用やメカニズムの解明

## スライド4

### 室内環境中の化学物質の濃度の評価



諸外国ですでに規制が行われており各国で消費量が少しずつ減少していますが、その減少スピードは欧州に比べて日本では緩やかです。例えば日本人は一人当たり米国人の4倍くらいDEHPを消費している計算になります。クッ

スライド5

研究で測定している化学物質

残留性有機汚染物質  
(すでに一部規制されているが、環境中に残っている)

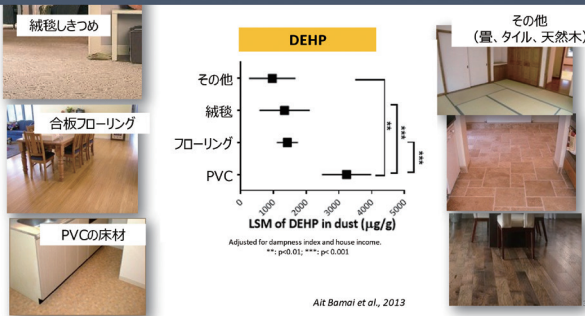
- ・ 塩素系農薬 (DDTなど)
- ・ ダイオキシン
- ・ 塩素系難燃剤PCB類
- ・ 有機フッ素化合物 (PFAS)
- ・ 農薬
- ・ PCB総縁油
- ・ 撥水撥油容器
- ・ テフロン製品
- ・ 撥水性品

短半減期物質  
(日用品に使用されている)

- ・ フタル酸エステル類
- ・ ビスフェノール類
- ・ リン系難燃剤PFR類
- ・ ポリカーボネート製品
- ・ 床材・ワックス
- ・ 缶食品
- ・ おもちゃ
- ・ 電化製品
- ・ シャンプー・ボディケア製品
- ・ プラスチック製容器
- ・ 難燃性製品

スライド6

ポリ塩化ビニル (PVC) 性の床材の家でDEHP濃度が高い



スライド7

子どもたちは、床ダスト中の化学物質を体内に取り込んでいる

- ・ 床のダスト中濃度と尿中代謝物濃度は相関する
- ・ 掃除機をこまめにかけると、尿中代謝物濃度が低い

化合物	ダスト中濃度と尿中代謝物濃度との相関	
	床	棚上
BBzP (µg/kg/day)	0.27**	0.19**
DEHP (µg/kg/day)	0.24**	0.11
TBOEP (ng/mL)	0.34**	0.26**
TCIPP (ng/mL)	0.29*	0.12

Spearman's ρ: \*p<0.05; \*\*p<0.01

Ait Bamai et al., 2016; Bastiaensen et al., 2019; Ketema et al., 2021



シヨンフロア (ビニール製の床材) が使われている家は、畳、天然木、合板フローリング、絨毯を敷き詰めた床に比べて、ハウスダスト中の DEHP 濃度が高いことが分かりました (スライド6)。さらに、床材、天井、壁紙などのビニール製の内装材の使用箇所が多いほど、ハウスダスト中の DEHP と DINP 濃度が高いことが分かりました。

●尿中フタル酸エステル類の代謝物濃度

子どもは床をハイハイしたりすることによってハウスダストを体内に取り込んでいます (スライド7)。フタル酸エステル類とリン酸トリエステル類のハウスダスト中濃度と子どもの尿中の代謝物濃度が相関することからもそれは明らかです。掃除機をこまめにかけると尿中の代謝物濃度も低くなります。さらに年齢別にフタル酸エステル類の一

日摂取量を見てみますと、年齢が小さな子どものグループで一日摂取量が多いことが分かりました。

7歳児の尿中濃度を見ると2012年~17年ではばく露レベルに変動はほとんどありません。厚生労働省による DEHP 規制後、ばく露濃度は下がったと考えられますが、依然として米国やドイツよりも高いのが現状です。

●尿中リン酸トリエステル類の代謝物濃度

北海道スタディと札幌市学童調査における調査では、尿中リン酸トリエステル類代謝物濃度は同レベルでした。リン酸トリエステル類の TBOEP 代謝物濃度はオーストラリアより高く、ほかの代謝物 DPHP、BCIPHIPP、BD-CIPP は欧州や中国と同レベルで、米国より高い値でした。また TDCIPP、EHDPHP 代謝物濃度の増加傾向が認められましたので、今後もモニターが必要です。

●尿中ビスフェノール類濃度

BPA については自主規制が始まっていますが、未だにビスフェノール類の中で BPA 濃度が高い状況 (中央値で 893pg/mL、検出割合90.2%) です。次いで高いのが代替物として使用が増えている BPS や BPF でした。BPS は 106pg/mL (79.3%)、BPF は 66ng/mL (83.3%) で、BPF、BPS は最も高いばく露濃度が中央値の100倍以上でした。

●尿中ノニルフェノール濃度

ノニルフェノールの用途は、界面活性剤の合成原料、インキ用バインダー、酸化防止剤の合成原料、エポキシ樹脂の安定剤などですが、わが国の一日摂取量はデンマーク環境省が示す許容量 (5µg/kg bw d) よりも低いレベルで、一日摂取量は経年で低下傾向にあります。

健康影響

●ハウスダスト中および尿中濃度とアレルギーとの関連

床のダスト中のフタル酸エステル類濃度が高いと、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎のリスクが上がるということが明らかになりました。この傾向はとくに子どもで大人よりリスクが上がるということが分かり、ダスト中の濃度との関連が明確に示されました。

- ・ 床ダスト中のリン酸トリエステル類 TCIPP、TDCIPP 濃度が高いとアトピー性皮膚炎のリスクが上がるということが明らかになりました。
- ・ 尿中フタル酸エステル類代謝物 Σ DEHP、Σ DINP 濃度が高くなると、喘鳴や湿疹のリスクが上がるということが明らかになりました。
- ・ 私たちは現実には複数のフタル酸エステル類に同時にば

く露（混合ばく露）しています。フタル酸エステル類3種類（DBP、DEHP、DINP）の混合ばく露によって、アレルギーや湿疹のリスクが上がるということが分かりました。今後も混合物ばく露のリスク評価をしていく必要があります。

- ・フタル酸エステル類とリン酸トリエステル類の混合ばく露は鼻結膜炎のリスクが上がるということが分かりました。
- ・さらに、混合ばく露でどの化合物の寄与（影響）が大きいかを見ると、リン酸トリエステル類 TCIPP と TPHP の寄与が大きかったことが分かりました。さらに両方の濃度が高いと、片方だけが高い時よりも鼻結膜炎のリスクが上がる関連が認められました。

### ●胎児期のフタル酸エステル類ばく露とアレルギー、性ホルモンとの関連

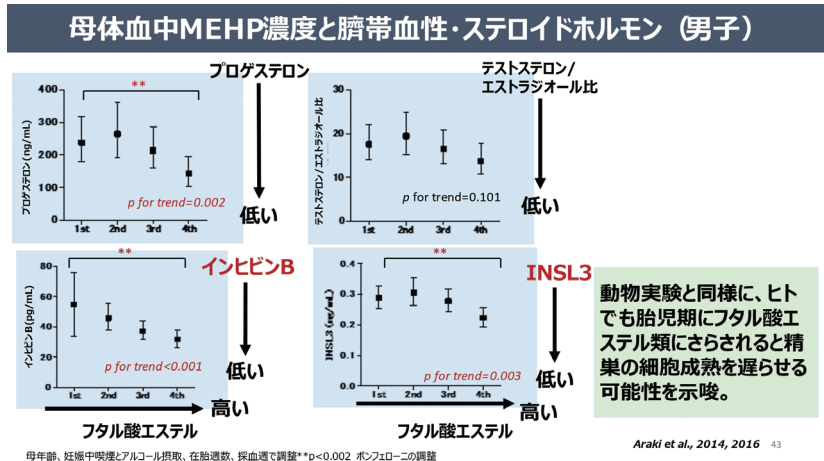
私たちの調査では、すべてのお母さんがフタル酸エステル類の DEHP にばく露していることが明らかになっています。

- ・胎児期の DEHP ばく露は、母体血中の濃度ですが、それと出生体格、甲状腺ホルモン、発達（6か月、18か月）との関連は認められませんでした。
- ・胎児期の DEHP ばく露は、7歳までの食物アレルギーや感染症罹患リスクを増加させることが認められました。
- ・胎児期の DEHP ばく露と臍帯血（生まれたときの赤ちゃん）中の性ホルモンの関連を検討すると、男児では、プロゲステロン、インヒビン B、INSL3 と負の関連が認められました（スライド8）。
- ・動物実験と同様に、ヒトでも胎児期にフタル酸エステル類にさらされると精巣の細胞成熟を遅らせる可能性、ステロイド代謝をかく乱する可能性が示唆されました。将来の性腺機能への影響が懸念されます。

### 今後の課題

今後も出生コーホートを長期間追跡することが大切です。現在まさに、思春期の子どもたちの対面調査を行っているところです。その中で特筆すべきなのは、学童、思春期の子どもたちの採血、採尿ができたことです。その先、成長した時の調査も重要なものとなります。生殖や生活習慣病への影響が検証できるかはこれからの課題です。また、日常生活用品の何がばく露源になっているのかを調べる必要もあります。実際に毎日使用する食器や日用品の中

### スライド8



にどんな物質が入っているのか、そのどれだけが体内に取り込まれるのかなどについては、現在、京都大学の原田先生と協力して研究を進めているところです。さらに、今日取り上げた以外のほかの化合物、たとえば、UV安定剤（紫外線吸収剤など）についても今後研究を進めたいと考えています。

さらに、有害な化学物質規制と新規代替物質の使用は私たちごっこです。フタル酸エステル類の DEHP など6物質については、子どもが口にする可能性のある玩具や食品容器などへの規制がかかりましたが、その他の製品への規制はない状況です。すでに市場に出てしまった製品はそのまま使用されています。代替化合物が新たな可塑剤として市場に出てきますが、それらについて科学的知見がほとんどありません。今後もリスク評価のための科学的知見の集積が必要です。

### まとめにかえて

私たちの研究により、プラスチック添加剤の可塑剤にさらされると、アレルギーや性ホルモンに影響があることを示すことができました。こうした知見をもとに、最後に、私たちが自分でできることは何でしょうか。私の考えをお示しします。

- ◇選択肢があれば、プラスチック製でない製品を使用する。
- ◇食べ物を加熱する際、プラスチックの食品容器・包装のまま電子レンジで温めず、陶磁器のお皿やお鍋に移して加熱する。
- ◇部屋のホコリを溜めない、床面や高いところも丁寧に掃除する。
- ◇食事の前に手を洗い、手から口へのばく露を少なくする。
- ◇特にこれから妊娠・出産する若い世代は気にかけてほしいと思います。



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

菅野純先生

# 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

[報告/文責] 理事/環境脳神経科学情報センター 木村-黒田純子

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、2022年12月、文部科学省の調査報告で明らかになった。発達障害の急増には、環境要因の関与が疑われ、なかでも内分泌かく乱化学物質や神経かく乱物質の関与が懸念されている。脳の発達に影響を与える化学物質について、長年研究を継続されてきた菅野純先生に、最新の研究について2023年2月18日にご講演頂いた内容の概要を紹介する。なお菅野先生が2022年開催されたシンポジウム「子どもの毒性学」(日本学術会議主催)の講演資料が公開されているので、参照されたい\*1。

## シグナル毒性(かく乱)について

1990年代末、内分泌かく乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)による生態系やヒトへの影響が国内外で社会問題になった。合成化学物質には、性ホルモンをかく乱する物質が多かったことから、内分泌かく乱化学物質について、女性ホルモン、男性ホルモン、さらに甲状腺ホルモンの研究が進んだ。しかしもともと、合成化学物質による生体へのかく乱作用は、内分泌系だけに限定されるものではなく、神経系をかく乱する物質(神経伝達物質類似物質など)や免疫系をかく乱する物質を含む受容体を介したシグナル毒性(シグナルかく乱)\*2として捉えられる。従来の毒性の概念では、毒性物質は、細胞のDNAやタンパク質、膜系などに直接作用して、有害作用(機能障害)を起こす(図1上)。一方、シグナル毒性は、受容体を介した受容体原性毒性であり、受容体がなければ、毒性はあらわれない(図1下)。

ホルモンは内分泌系から産生され、多様な組織に存在するホルモン受容体、言い換えれば遠距離にある組織の受容体に結合して作用する。神経系では、神経細胞と次の神経細胞を介するシナプスにおいて、神経伝達物質は極めて近距離にある次の神経細胞の受容体に結合してシグナルを伝

達する。ホルモンや神経伝達物質は、共に受容体を介してシグナルを伝達するが、遠距離、近距離の違いがある。

## 脳の発達とシグナル伝達を担うシナプス

成熟した脳の組織像を見ると、脳機能を担っている神経細胞と共に、長い軸索(神経突起)の構造が目立つ。神経細胞は細胞体から伸びた長い軸索を介して、他の神経細胞と繋がっている。神経細胞には、他の神経細胞との間に多数のシナプスが見られ(図2)、このシナプスが脳の情報伝達機能を担っている。

脳の発達は、DNAに刻まれた遺伝子情報を基にステップ・バイ・ステップで作られていく。脳の発達過程を大きく区切ると、①神経細胞の産生、②神経細胞の移動、③神経突起の伸長、④シナプスの形成、の4つに分けられる。どの過程も重要で、遺伝要因と環境要因が相互に働き、脳が形成されていく。①神経細胞の産生が障害を受けると、小頭症などを起こすことがある。②神経細胞の移動が阻害されると、滑脳症やてんかんなどの障害が起こる。③神経突起の伸長がうまくいかないと、回路形成異常を起こし、機能異常を起こすことがある。④シナプス形成の異常は、自閉症など発達障害や統合失調症に関わっていると考えられている。

脳の発生における①-④の過程には、遺伝要因と共に環境要因が関わっており、栄養やストレス、有害化学物質の関与が報告されている。葉酸欠乏は二分脊椎症、ヨード欠乏はクレチン症など重度の障害を起こす。高濃度の有機水銀のばく露は、胎児性水俣病のように重篤な脳の障害を起こすことも知られている。ストレスは、ホルモン系に影響して、脳の発達に影響を及ぼすことがある。向精神薬や農薬、なかでも殺虫剤は脳神経系を標的にしているため、シナプス形成に異常を起こす可能性が高い。

## 脳の発達に必要なシグナル

胎児、新生児、小児の脳では、大人では問題にならない

程度のシグナルのかく乱や阻害によって、障害が残る場合がある。例として視覚系の発達には、出生後の外部からの視覚的刺激によるシグナルが大変重要であることが知られている\*3。動物実験で、生まれたてのサル新生児の片目を強制的に開かないように処置すると、閉じた方の視覚系を担う脳の後頭葉領域の発達がうまくいかず視覚障害が起こる。これはヒトでの先天性白内障の子どもが、成長後に白内障の手術を後で行っても視力が回復しない事になぞられた実験であった。実際に、同じ理由で2歳以下の子どもに2日以上眼帯を付けると、弱視になることが知られている。視覚系の発達期に、必要な視覚的な刺激がないだけで、生涯継続する視覚障害が起こってしまう。一方、視覚系の神経回路が構築された大人では、白内障になったとしても、手術で回復する。

視覚系だけでなく、脳の発達、とくに脳高次機能の発達には外部からの刺激によるシグナルが必要で、それを阻害、かく乱するような有害化学物質など環境影響が、子どもの脳に障害を起こす可能性がある。脳が発達していく過程は、設計図のDNAを基に部品である神経細胞が組みあがることともいえる。コンピュータの配線と似ているが、コンピュータの配線は電源をオフにして作られる。一方、脳の発達はシグナルをオンにしながらか構築回路、シナプス形成を構築していくという高度なことが行われている。

### 発達期の胎児、子どもにおけるシグナル毒性(受容体原性毒性)の特徴

発達期の子どもにおけるシグナル毒性の影響は、講演の主題である神経系だけでなく、免疫系、内分泌系においても起こる。3つの系に共通の特徴は、それぞれの、その時々適切なシグナルが用いられて、順番に構築されていくことである。図3のように各系の構築は、段階的に起こっていく(中枢神経系では配線・回路が構築される)。

図1 | 従来の毒性とシグナル毒性の比較

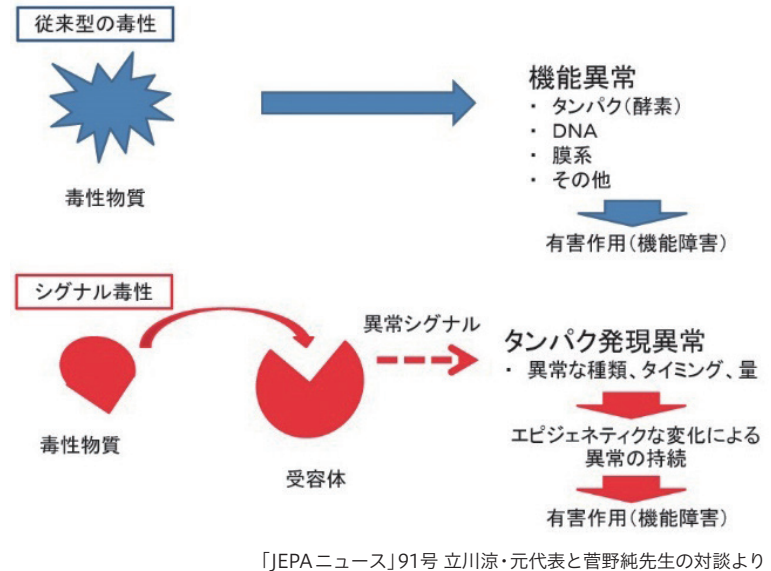


図2 | 神経細胞とシナプス

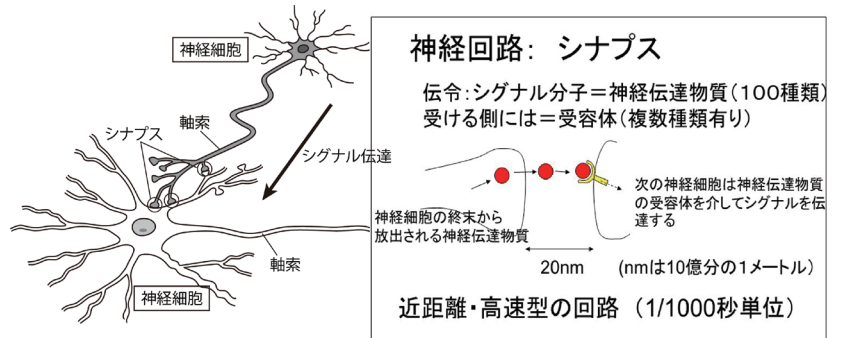
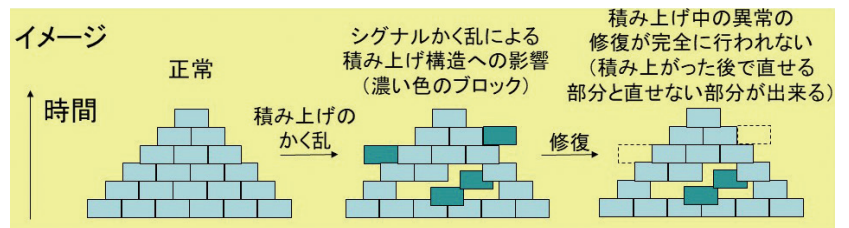


図3 | 脳神経・免疫・内分泌系の構築イメージ

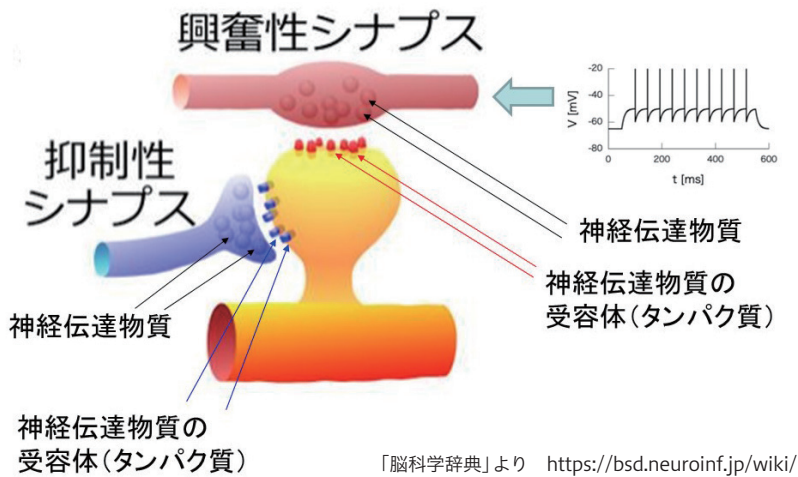


そして、外部からの影響に対して、身体の調子を一定に保つための恒常性維持機構(ホメオスタシス)という機能をもつことになる。この機能は、神経系、内分泌系、免疫系の3つの連携からできており、この3つの系を担う細胞はお互いに神経伝達物質、ホルモン、サイトカインなどシグナル伝達を担う物質で連絡を取り合っている。

刺激によるシグナルを用いて神経回路が形成していく胎児、小児の発達期の脳では、シグナルがかく乱されると、異常な神経回路ができることが予想される。子どもの脳は大人の脳よりも、可塑性(変わりうる性質)があるので、



図4 | 興奮性シナプスと抑制性シナプス



「脳科学辞典」より <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/>

一旦悪影響を被っても、回復する能力をもっている。しかし、シグナル毒性では、一見正常に見えても、細部までの回復が行われず、脳の微細な構造が関係する高度な機能の異常が成長後に顕在化することがある。

### 脳機能を担うシナプスと発達期の脳に影響を及ぼすシグナル毒性物質

脳の機能を担うシナプスの構造は図4のようになっている。神経細胞は微弱な電気活動を起こして、細胞体から長い軸索の終末まで刺激情報を伝える。神経終末では、興奮性シナプスから興奮性神経伝達物質を放出して、次の神経細胞に刺激を伝達する。シナプスには、興奮性シナプスだけでなく、過剰な興奮を調整・抑制する抑制性シナプスがあり、抑制性神経伝達物質が機能している。

シグナル伝達を担う神経伝達物質は約100種類もあり、それぞれの受容体が複数ある(図2)。哺乳類の脳(中枢神経系)で代表的な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸、アセチルコリンで、それぞれの受容体も複数ある。アセチルコリンは哺乳類の末梢神経系で必須だが、中枢神経でも発達過程や記憶などで重要なことがわかっている。哺乳類の脳で主要な抑制性神経伝達物質はGABA(γ-アミノ酪酸)で、その受容体も確認されている。農薬のなかでも殺虫剤は、これらの脳神経系を標的にしたものが多い。

### ネオニコチノイド投与による幼若マウスの脳への影響

アセチルコリン受容体を標的としたネオニコチノイド系アセタミプリド、イミダクロプリドを、幼若、成熟マウスに、単回それぞれ10mg/kg体重、8mg/kg体重を強制経口投与した後、行動や脳の形態への影響を調べた(東北大学・種村健太郎先生との共同研究)。マウスが広い箱内でどう動くか調べるオープンフィールド試験、高い位置にあ

る十字の通路における行動試験、音と刺激を共に記憶させる条件付け学習記憶試験などで、アセタミプリド幼若期投与群では、対照群に比べて、異常行動や記憶の低下が観察された。成熟期アセタミプリド投与群では、幼若期投与ほどの影響はなかったが、記憶の低下が確認された。イミダクロプリド投与群では、幼若期投与群で記憶の低下が見られた。

脳の組織像の観察で異常は見られなかったが、神経細胞の新生<sup>\*4</sup>のマーカーを調べたところ、アセタミプリド、イミダクロプリド幼若期投与群で、記憶を担う海馬領域における神経細胞の新生が有意に低下していた。以

上の結果から、ネオニコチノイドの幼若期投与群にみられる行動異常は、「情動異常を伴う記憶異常」が原因と考えられた。これらの影響は、従来の農薬毒性試験では想定外の異常であり、より詳細な検証が必要である。

### 他の化学物質による脳への影響

ネオニコチノイド以外の化学物質でも、発達期の脳に障害を起こす実験例がある。中枢神経毒性のあるキシレンを幼若、成熟マウスに2ppm濃度で22時間/日、7日間吸入させた後、情動認知行動を調べた。成熟マウスでは、急性症状は出るものの、約3日後には影響が消失したが、幼若期にキシレンを吸入したマウスでは、約3か月後に行動異常が確認され、影響が長く残ることがわかった。

貝毒のドウモイ酸は、グルタミン酸受容体に強く結合する強い神経毒として知られている。このドウモイ酸をマウスの妊娠、初期、中期、後期に投与して行動異常を調べたところ、胎児期の中期、後期投与で行動異常が観察されたが、初期投与では異常がみられなかった<sup>\*5</sup>。初期の胎児の脳では受容体が少ないため、シグナル毒性による影響が出なかったと考えられた。

### 脳発達に影響を与える化学物質とその試験法

上述以外にも、脳発達に影響を及ぼす化学物質は多数ある。神経系のかく乱作用には、シグナルを増強する物質や減弱させる物質もある。有機リン系殺虫剤は、アセチルコリンの分解酵素を阻害して興奮作用を増強させる。ピレスロイド系殺虫剤は、神経細胞の電気信号を直接阻害して、悪影響を及ぼす。脳の発達にはホルモンも重要なので、内分泌かく乱化学物質も影響する。

さらにシグナルかく乱を起こす有害化学物質の標的の受



容体は一つではなく、多数あることも考えねばならない。内分泌かく乱化学物質で有名なビスフェノールAやフタル酸エステル類の標的も、女性ホルモン受容体やPPAR(核内受容体の一種)だけではない。アザラシ肢症を起こしたサリドマイドも、複数の標的が知られている。

これらの作用は、通常毒物のような単純な用量相関性ではなく、高濃度でかえって影響が弱まる逆U字型の反応性を示す場合があることにも留意しなければならない。ホルモン受容体を介した作用では、高濃度になると体内でフィードバック反応が起きて影響が弱まったりすることがあるからだ。

以上、発達期の脳はシグナルかく乱作用をもつ化学物質などに影響を受けやすく、直ちに影響が出なくとも、後から障害が出ることもあるため、多様な化学物質について個体レベル、細胞レベル、分子レベルなどから詳細に検討する必要がある。

- \*1 「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」(2022) <http://jsot.jp/conference/notice.html>
- \*2 Kanno J. J Toxicol Sci. 2016; 41 (Special): SP105 (2016)
- \*3 Wiesel TN. Nature. 299 (5884): 583 (1982)
- \*4 成体の神経細胞は従来新生しないと考えられていたが、記憶を担う海馬などでは、成熟してからも新生することが明らかとなっている。
- \*5 Tanemura K et al. J Toxicol Sci. 34 Suppl 2: SP279 (2009)

## 新型コロナワクチンの追加接種は必要か？

理事／環境脳神経科学情報センター 木村-黒田純子

ウイルスの基礎研究に従事した経験から、JEPA ニュースに新型コロナウイルス（以下、新型コロナ）の記事(123-5、127-9、131、136号)を個人の責任で書いてきた。2021年、新型コロナパンデミック以降、新型コロナワクチンが開発、接種が推奨され、一定の効果を上げたと報告されている。しかし、最近流行した感染性の高いオミクロン株では、ワクチン接種で重症化を抑えるといわれるものの、感染防御効果は低かった。2023年3月、厚労省は、抗体検査から日本人の約4割が新型コロナに感染済みと発表した。日本では新型コロナ感染は、5月に2類から5類へ変更が決まり、マスクの着用も緩くなった。

一方、新型コロナについて、膨大な学術論文が出されているが、いまだにわからないことが多い。気がかりなのはワクチン接種後の副反応と感染後の後遺症だ。ワクチンによる副反応では、心疾患や免疫異常などが報告されている。感染後の後遺症では、認知機能や集中力の低下、継続する倦怠感などで、仕事ができない人もいる。ワクチンの危険性だけを強調する情報もあるが、新型コロナは脳、血管、心臓、肺などの組織で持続感染することがあり、感染を甘くみるのも問題である。また今後、重症化を招く新型コロナ変異株が出現する可能性もあり、個々の基本的な感染予防や免疫力の強化は必要だ。

2023年3月7日、政府は新型コロナワクチンを高齢者

や高リスクの人には年2回、子どもを含む一般には年1回の接種を推奨した。3月28日、WHOは高リスク対象者には半年か1年毎の接種を、子どもや健康人には必ずしも接種をする必要がないと発表した。

新型コロナワクチン接種による副反応は、インフルエンザワクチンより明らかに強い。高リスク対象者へのワクチン追加接種は有効だとしても、重症化が少ない健康人や子どもへの接種の安易な推奨には疑問が残る。

厚労省の3月10日の発表では、接種後の死亡例は2001例だが、ほとんどが検証されずに、「ワクチンとの因果関係が評価できない」とされているのも問題だ。また頻繁な追加接種は、以下のようなリスクがある。今後のワクチン接種は、個々のケースを十分鑑み考慮されたい。

- ①新型コロナワクチン接種の副反応には、心筋炎、心膜炎、血栓症、自己免疫疾患、免疫抑制など、死亡例をふくむ重篤な症例が報告されている。
- ②ワクチンの標的であるスパイク蛋白は、それ自体が持つ毒性から起こる副反応や、抗体依存性感染増強を起こす抗体を産生する可能性がある。
- ③3、4か月や半年ごとの頻繁なワクチン接種は、ワクチンに含まれる成分によってアナフィラキシーを起こす可能性が高くなる。

以上は筆者の意見であり、JEPAの総意ではない。

# 継世代エピジェネティック遺伝 (TEI)

—「カネミ油症」にみる世代間の伝達毒性

環境エピジェネティクス研究所 瀧谷徹・堀谷幸治

## カネミ油症とは

カネミ油症はカネミ倉庫（現北九州市小倉区）で「米ぬか油」の製造工程で脱臭目的の加熱されたポリ塩化ビフェニル（PCB）の混入が原因でした。1968年に汚染された米ぬか油を摂取していた人々に、黒・白色の膿胞の吹き出物を特徴とするクロルアクネと呼ばれる皮膚症状や肝臓・腎臓疾患などを主訴とした多様な疾患が現れ、患者総数は1万人以上に上りました。この汚染された米ぬか油は直ちに販売禁止になっています。カネミ油症の原因物質は、加熱された PCB に由来したポリ塩化ジベンゾフラン（PCDFs）であったと結論されています。

## カネミ油症の「世代間継承」問題

九州大学の皮膚科などを中心として、カネミ油症の治療法や原因物質に関する研究が行われてきました。さらに厚生省の「カネミ油症研究班」が設立され、油症の診断、治療、解毒などについての広範な研究が続けられました。しかし近年、次世代以降において、世代間継承という、非常に大きな問題が起きています。すなわち、患者の次世代以降においても、同様な諸症状が認められているのです。同研究班でも、2021年から次世代についての調査が、患者の皆様の協力のもとに開始されま

した。2022年6月にその中間報告が発表されました。次世代以降の調査患者数は400人程度で、66名の三世世代も含まれています。患者の主訴によると、当該世代と同様の諸症状が比較的高頻度に認められています。このことは PCDFs の経胎盤や母乳による毒性のみでは説明できず、PCDFs の直接作用とは異なる世代間の毒性伝達様式を考えなければなりません。これについては、図1にその概念図を示します。

## 「継世代エピジェネティック遺伝 (TEI)」

最近、「エピジェネティクス」という言葉を医学生物学の分野で聞くことが多くなってきました。エピジェネティクスとは、DNA のメチル化およびそれをとりまくヒストンのさまざまな修飾さらには種々の非標的 RNA が複雑に絡んだもので、遺伝子の発現調節に関与する生命現象です。エピジェネティクスは受精卵からの個体発生過程の細胞分化および成体の生命維持に大きな役割を果たしていますが、その全体像はまだよく分かってはいません。また「環境エピジェネティクス」という言葉は、さまざまな外的要因によるエピジェネティクスのかく乱現象のことです。その影響は、体細胞と生殖細胞とが別個にその影響を受けます。体細胞については環境因子にばく露された当該世代でのさまざまな症状として現れることになります。

一方、生殖細胞に関しては、2005年以降、主に Skinner（ワシントン州立大学）を中心とした研究によって、「内分泌かく乱化学物質 (EDCs)：環境ホルモン」の多くが、TEI を呈することが、げっ歯類を用いた実験で認められています。これについては、表1にまとめています。TEI とは、「ある世代が何らかの環境因子にばく露され、その後無処理個体との連続交配後、それにばく露されていない世代においても、エピジェネティックな変化に起因する毒性事象が認められる現象」のことです。そこでカネミ油症の原因物質 PCDFs についても、この観点から再検討する必要があるものと考えられます。カネミ油症は、国内最大の食品公害です。カネミ油症における世代間継承が、TEI によって解明されれば、特定の化学物質による人での TEI の詳細なデータとなります。そして、その成果は必ずや患者の皆様にとって、治療法の開発や福祉の向上に資することになるものと考えられます。ここで付言しておきたいことは、人における TEI は、突然変異による遺伝病などとは異なり、未来永劫に伝承される可能性は低いものと考えられることです。

## 内分泌かく乱化学物質の未来世代への影響

すでに述べたように、多くの内分泌かく乱化学物質について、これまでに動物実験によって、TEI が認め



図1 | 世代間の毒性伝達様式概念図

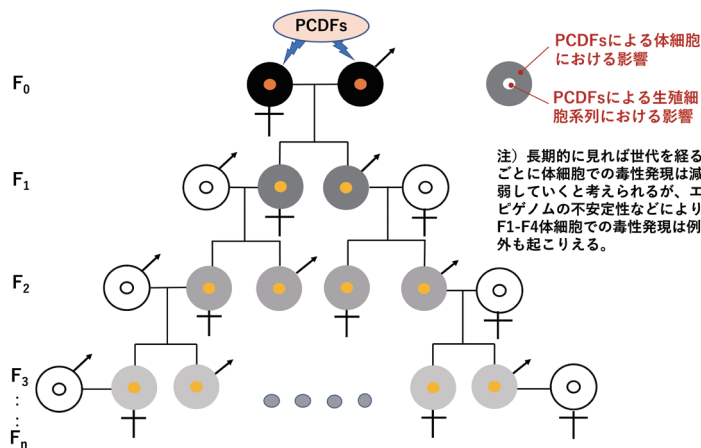


表1 | これまでに動物実験でTEIが認められた内分泌かく乱化学物質

物質名:	動物種:	文献
ピンクロゾリン:	ラット:	Anwayら (2005)
メトキシクロール (MXC):	ラット:	Anwayら (2005)
TCDD:	ラット:	Manikkamら (2012)
EDC s 混合物:	ラット:	Manikkamら (2012)
JP-8:	ラット:	Traceyら (2013)
DDT:	ラット:	Skinnerら (2013)
ビスフェノールA:	ラット:	Liら (2014)
p,p'-DDE:	マウス:	Songら (2014)
フタレート:	ラット:	Manikkamら (2014)
アトラジン:	マウス:	Haoら (2016)
ベンゾ (a) ピレン:	マウス:	Brevikら (2016)
グリホセート (ラウンドアップ):	ラット:	Kusbadら (2020)
カネミ油症の原因物質PCDFs:	未確認	

られています。一般人であっても、我々はすでにこれらの内分泌かく乱化学物質によって低濃度ではありますが汚染されており、これらの影響が加算されれば一般人においても TEI によってその未来世代に悪影響を与える可能性も無視できないものと考えられます。これらの内分

泌かく乱化学物質が人の未来世代へ与えるリスクを、適切な評価モデルによって推定することも、広く毒性学に關与する科学者の急務であるものと思われま。不幸にも日本で起きてしまったカネミ油症ではありますが、その世代間問題を TEI という新しい科学的視点から見直すこと

は、大きな意義があります。以上のことから、近年の「環境ホルモン問題は終わった」という一部の論議は大きな間違いであります。人の未来世代を考えた場合、内分泌かく乱化学物質については、新しい科学的な視点からの再検討が急務であるものと考えられます。

### 【エピジェネティクスとは】

エピジェネティクス (EG) という言葉を最初に用いたのは、1942年にエディンバラ大学の C. H. Waddington でした。彼は動物の遺伝学と発生学を結びつけるために、EG という新しい概念を導入し、「生物の発生はさまざまな遺伝子の協調的な発現の結果である」と考えました。彼は、動物が一個の受精卵から細胞分裂と細胞分化を繰り返しながら完全な個体へと発生する現象を、ボールが山肌を転がり落ちてくる “Epigenetic Landscape” (EG 的風景) として描きました。さらに、この現象が多くの遺伝子の異なった活性によって作られた山ひだによることを示す図も書いています。

その後、研究者たちによって、EG はさまざまに定義されてきました。現在は、「遺伝子の突然変異を伴わないで、生体内あるいは外部環境の変化に対応して、DNA のメチル化およびヒストンのさまざまな化学修飾、さらに種々の非コード RNA との相互作用によって、クロマチンが変化することで、遺伝子発現を高度に調節している現象」という定義が一般的です。

生物は多細胞生物に進化した際に、遺伝子構造変化とともに、さまざまな環境の変化に対して、遺伝子の働きを精緻に調節できる仕組みを獲得しました。遺伝子の働き方は、遺伝子配列だけによって決められているのではなく、生物を取り巻く種々な「環境」に柔軟に反応することができます。この高度な仕組みが EG です。また EG によって一細胞の受精卵から、多様に分化した細胞・組織・器官からなる個体を生成することが出来るのです。この際、異なった細胞に分化した

細胞でも、遺伝子組成は変化しません。また成体の生命維持においても EG は重要な働きをしています。

地球上の生物は38億年とも云われる長い過程で、過酷な地球環境に対応しながら生存競争を生き抜き、進化を遂げてきました。ヒトを始めあらゆる生物は、生体内外からのさまざまな環境からの影響を受け、その生物が持っている遺伝子の働きを時間・空間的に厳密に制御して、個体の発生や高度な生命機能を維持しています。健康な状態では EG は正しく働いていますが、外界からのさまざまな環境要因の影響によって、遺伝子発現が乱され、種々の疾患になる場合があります。主な疾患としては、糖尿病などの代謝疾患、さまざまながんさらに精神・神経疾患などがよく知られています。また、外部からの環境因子としては、さまざまな薬品、農薬、一般化学物質などが考えられています。さらに、最近、極端な栄養状態や、社会や親からのストレスによっても、EG が容易に変動することが認められつつあります。

また、EG の変動は、成人に比べて生殖細胞形成期や胎児期で容易に起きることは明らかです。最近、生物の祖先世代における環境の影響によって、その環境にさらされていなかった世代にも EG の変化が生殖細胞経路で伝達されることが分かってきました。この現象はヒトでも認められつつあり、「継世代 EG 遺伝: TEI」と呼ばれており、これによってさまざまな疾患が誘発されるものと考えられています。今後 TEI は臨床医学でも重大な問題となるものと考えられます。

- ▶ 3月8日 運営委員会
- ▶ 3月16日 「有害物質から子どもを守るネットワーク」(仮称)設立相談会4回目
- ▶ 4月12日 運営委員会
- ▶ 4月13日 「有害化学物質から子どもを守るネットワーク」(仮称)設立相談会4回目
- ▶ 4月22日 「有害化学物質から子どもを守るネットワーク」(仮称)設立総会記念講演会

## 事務局からのお知らせ

### ●有害化学物質から子どもを守るネットワークへ参加を

4月22日に「有害化学物質から子どもを守るネットワーク(略称:子どもケミネット)」が正式に活動を開始しました。今後5年をめどに、JEP Aとの共催で様々なセミナーの企画、有害化学物質の問題を理解するための教材開発などを行ないます。2024年度末には政策提言と請願署名を国会に提出する予定です。子どもケミネットには個人でも団体でも参加できます。参加に際して会費などの金銭的負担は一切ありません。趣旨に賛同いただける方の参加をお待ちしています。呼びかけ文や加盟申込手続きなどはJEP Aホームページをご覧ください。

今号のJEP Aニュースの2~8頁は、地球環境基金の助成を受けて作成されました。

### NPO法人

### ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議

JEP Aニュース  
Vol.140

2023年4月発行

発行所 ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議  
事務局  
〒136-0071  
東京都江東区亀戸7-10-1 Zビル4階  
TEL 03-5875-5410  
FAX 03-5875-5411  
E-mail kokumin-kaigi@syd.odn.ne.jp

郵便振替 00170-1-56642  
ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議

ホームページ <http://www.kokumin-kaigi.org>

デザイン 鈴木美里  
組版 石山組版所  
編集協力 鐵五郎企画

# 食

広報委員長 佐和洋亮

春に入って野鳥の動きがにぎやかになった。庭木に吊るした輪切りのミカンめがけて、ヒヨドリが来る。負けずに雀の集団。ヒヨドリがすぐさま追い払う。間げきをぬってきれいな緑色をした目元ぱっちりのメジロの夫婦が。

水や空気と同じく、生き物にとって命に直結する食。ヒトも人類誕生からしばらくは、食を得ることが最重要課題であっただろう。やがて、農耕や狩猟などで安定した食が確保されると、政治、経済、文化などが発達して、食の価値が相対的に変わった。

「食事は姿勢を正して“いただきます”をしてから」「食べる時はテレビを消して」「歩きながら食べるものではありません」などと、食に対する畏敬、礼節を教わった世代からすると、テレビでタレントが大口を開けて食べる映像に違和感を覚える。そして、食の商品化、地球環境の変化や経済格差などにより、飽食の時代といわれながら、世界では8億2800万人(2021年)、およそ10人に1人が飢餓状態にある。さらに、食品自体やプラスチックなどの容器・包装などに、健康被害の危険性を生じさせていることについては、本誌が継続して問題を提起して来た通り。穀物も、野菜も、肉も、魚も、すべて他の生物の体の一部。私達の命は食物を通じて環境と直接つながっている。

しかし、私達は、生きるために、今日も野鳥たちと同じように食べなければならない。そこで、最後に、何をどのように食べるのか、について(勿論、安全な食品であることが前提だが)。

食後の血糖値を急激に上げないようにすることが、肥満予防や記憶力・集中力アップにつながる。それには、まず、一度にいききに食べないで小分けにすること。次にベジファースト、ミートファースト、フィッシュファースト。つまり、野菜、肉、魚、スープなどを先に、最後に白米を。もちろん、適度の晩酌は欠かさずに(というのは、私の独断!)

では、みな様、今日もおいしい晩ご飯を楽しくお召し上がり下さい。

参考文献：福岡伸一著『生命と食』、西剛志著『脳科学者が教える集中力と記憶力を上げる 低GI食脳にいい最強の食事術』ほか