

## 「第22回日本臨床環境医学会学術集会特集」

## 総説 シンポジウム

## 自閉症・ADHD など発達障害の原因としての環境化学物質

— 遺伝と環境の相互作用と農薬などの曝露による脳神経系、免疫系の攪乱 —

木村 - 黒田純子<sup>1)</sup> 黒田 洋一郎<sup>2)</sup>

- 1) 公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野、こどもの脳プロジェクト
- 2) 環境脳神経科学情報センター

## The etiology of developmental disorders (such as autism and ADHD): The interaction of genes and environment

— Disruption of brain development and immune systems by pesticides and other environmental chemicals —

Junko Kimura-Kuroda<sup>1)</sup> Yoichiro Kuroda<sup>2)</sup>

- 1) Mental Development Project, Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
- 2) Environmental Neuroscience Information Center

## 要約

日米韓における自閉症、ADHD など発達障害児の急増は、遺伝要因でなく環境要因が主な原因であることが確定的となってきた。自閉症関連遺伝子は最近までに数百も見つかり、これらの変異の組み合わせにより、個人毎に異なる「発症しやすさ」を決める遺伝子背景を構成している。増加の環境要因は多様だが、発達障害の増加に先行する農薬など環境化学物質汚染が疑われる。農薬や PCB など環境化学物質の発達障害との因果関係を示す論文や、疫学報告も数多く蓄積している。胎児期、小児期における多種類の環境化学物質の曝露は、脳発達に重要な神経情報伝達系、ホルモン系、免疫系の攪乱や新規 (*de novo*) の DNA 突然変異を介して、特定の神経回路 (シナプス) が形成異常を起こし発達障害を発症すると考えられる。日本人全員が各種環境化学物質に常時多重複合曝露している最新データもあり、放射能汚染も合わせ、感受性の高い子どもへの影響が懸念される。(臨床環境 23 : 1-13, 2014)

《キーワード》自閉症、発達障害、環境化学物質、農薬、DOHaD

別刷請求先：木村 - 黒田純子

〒156-8506 世田谷区上北沢2-1-6 東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野、こどもの脳プロジェクト

Reprint Requests to Junko Kimura-kuroda, Mental Development Project, Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6, Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan

## Abstract

In the US, Korea and Japan the incidence of developmental disorders, such as autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), has increased in recent decades; the cause of this increase is obviously not genetic but environmental. The genetic background, of which more than 500 autism-related genes have been reported concerning synaptogenesis for higher functions impaired in the brains of children with these conditions, contributes to the vulnerability of the disorders. Various environmental factors trigger the onset of developmental disorders. Recently, many epidemiological data and animal model experiments have indicated that exposure to environmental chemicals, such as pesticides and PCBs, during brain development increases the risk of developmental disorders. Perinatal exposure to environmental chemicals cause disruptions to, not only the nervous system, but also the hormonal and immune systems. De novo DNA mutations also result from exposure to these chemicals, which may induce developmental disorders. Therefore, specific, vulnerable parts of neural circuits (synapses) to each chemical fail to develop normally, resulting in developmental disorders with impaired specific behaviors. This type of etiology can be classified as “Developmental origins of health and disease (DOHaD) type synaptic disease”, along with schizophrenia and depression. The heterogeneity and co-morbidity of each affected child’s condition is explained through complex interactions of heterogeneous genetic backgrounds and spatiotemporally different exposures to multiple environmental neurotoxicants. Recently, various types of toxic environmental chemicals have been detected in healthy Japanese people. Exposure to these environmental chemicals and radioactive contaminants are a concern in child health. (Jpn J Clin Ecol 23 : 1 – 13, 2014)

《Key words》 autism, developmental disorder, environmental chemicals, pesticides, DOHaD

## I. 緒言

日米韓における自閉症、ADHD、LD など発達障害児の増加は著しく、遺伝要因でなく何らかの環境要因が増加の主な原因であることが確定的となってきた。発症の基本メカニズムは共通で、特定の脳高次機能に対応する機能神経回路の異常と考えられ、どの神経回路（シナプス）形成に異常が起こったかによって、症状が決まる。

環境要因には、栄養状態、養育環境、親の年齢、感染症など考えられるが、中でも1950年頃から急増加した農薬やPCBなど有害な環境化学物質の曝露が疑われる。2010年の「有機リン系農薬に曝露した子どもにADHDのリスクが高まる」<sup>1)</sup>などの疫学論文や、ネオニコチノイド系農薬を含め、アセチルコリン情報伝達系を攪乱する農薬の脳高次機能発達に対する毒性と発達障害との因果関係を示す実験データが次々に報告されている<sup>2)</sup>。2012年、米国小児科学会は声明を公表し、米国政府や社会に「発達障害や脳腫瘍、喘息、低体重出生など、農薬による子どもの健康被害」を警告した<sup>3)</sup>。2013年、欧州食品安全機関（EFSA）は、ネオニコチノイド系農薬に発達神経毒性の可能性が

あると発表した<sup>4)</sup>。

膨大な種類の有害な環境化学物質曝露は、農薬のように脳神経系を直接攪乱するだけでなく、脳発達に重要なホルモン系や免疫系の攪乱や、de novoのDNA突然変異などを介し、脳の発達に障害を起こすことも考えられる。さらに環境化学物質には一旦変異を起こすと生涯影響が持続するエピジェネティックな変化<sup>註1)</sup>を起こすものもある。本稿では、自閉症など発達障害の発症メカニズムを概説し、その環境要因として環境化学物質がどのように脳発達を攪乱、障害するか、現在分かっている知見を紹介したい。

## II. 発達障害の症状の多様性と機能神経回路（シナプス）形成異常

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：以下自閉症）、注意欠如多動性障害（Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD）、学習障害（Learning Disorder, LD）に大まかに分け

られているが、本稿ではASDの中でも研究報告の多い自閉症について主に述べる<sup>注2)</sup>。

発達障害児の症状は多様であり、通常は発達障害とは診断されない、「特定の行動が平均的な子よりは異なっている」個性の強い子どもたちと連続している部分がある。高次機能を含むヒトのさまざまな行動は、全て脳内にできあがった、それぞれに対応する神経回路の活動による。これら膨大な数の神経回路は、脳の発達にともない、膨大な数の遺伝子発現に、外界からの刺激による遺伝子発現の変化が複雑に時空間的に重層され、複数の神経細胞（ニューロン）間でシナプスが形成（時には脱落）され、出来上がって行く。これら神経回路群は、外界からの刺激で更にお互いに影響し合いながら複雑に『共発達』（新しい概念で文献<sup>5)</sup>参照）し、高次機能を獲得する。この「遺伝と環境の相互作用」は胎児期から一生の間続いており、顔が異なるように一人一人が持つ遺伝子塩基配列のわずかな差（遺伝子背景）と、一人一人が当然異なる経験の差が積分され、異なった行動パターン、個性といわれる性格が形成される。

発達障害で目立つのは、子ども毎の行動の多様さが著しいこととともに、ASDとADHDなど二つの症状を重ねてもつ子どもがいることだ。この症状の多様性（heterogeneity）と併存（合併）性（co-morbidity）は、「多種の環境化学物質が脳内に時空間的に多様に曝露され、神経回路（シナプス）形成のうち特定のものを阻害するなどの異常を起こす」という発症メカニズムを考えれば、当然のことといえる。

発達障害児の診断基準がなかった時代、医学畑では「微細脳機能障害（肉眼による病理解剖ではわからないくらい微細な障害：MBD）」と呼ばれていた<sup>6)</sup>。この「微細脳機能障害」が、発達障害全体の病態をあらわす適切な表現かもしれない。自閉症の子どもでは、膨大な脳の諸機能を担っているほとんどの神経回路は正常で、他人とのコミュニケーションが苦手など、特定の能力を担っている神経回路だけが、機能異常と考えられる。全体から見れば、極微少の障害なので、定型発達の子どものたちとの差はごくわずかで、個性との連

続があるという事実とも対応する。

では、どのようにして自閉症は発症するのであろう。これは、ヒト脳の胎児期からの発達の全ステージを時間的、空間的に病理解剖的に精査しなければ実証できず、現在の実験技術では、全くといっていいほど不可能である。しかし、ヒトでも脳の神経前駆細胞が分裂増殖をくりかえし億単位の数になり、それぞれ、軸索と樹状突起を伸展させ、兆単位の膨大な数のシナプスを形成して、神経回路ができあがっていくという機能発達の基本メカニズムはすでに常識となっている。

これらの知識を基礎に考えれば、自閉症など発達障害は、神経毒性をもつ化学物質などによって特定の高次機能にかかわる神経回路の発達に何らかの異常が起こり、結果的にそのような回路ができないか過形成されるため、回路が担っている特定の能力に障害が起こると考えるのは、蓋然性が高い。機能神経回路がうまくできない仕組みには、シナプス形成の阻害による接続不全だけでなく、長い軸索の維持の失敗など、より広範な可能性があり、発症メカニズムを一言で言うなら「（機能）神経回路形成異常」が適切と考えられる。実際の自閉症児の脳で起こっている発症過程は、「発達期に特定のニューロン回路の形成異常が、遺伝子発現の異常などさまざまな原因によって起こり、その回路が支えている高次機能が発現する時期になってその異常が顕在化する」と考えられる（IV-5. DOHaD の概念参照）。

### III. 発達障害の増加と原因研究の流れ

#### —遺伝から環境へ

##### 1. 遺伝要因の過大評価

日米韓での自閉症の増加は著しい。欧州でもそれほどではないが、増加しているという疫学データがある<sup>注3)</sup>。

米国カリフォルニア州では、2000-2006年までの間に自閉症と診断登録された子どもの数は、7倍以上に増加した<sup>7)</sup>（図1）。これらの累積有病者数の増加が、本当に罹患者（発生）数の増加なのかについては、米国を中心に長い間論争のたねで、さらに2000年頃までは、「実数は増えていな

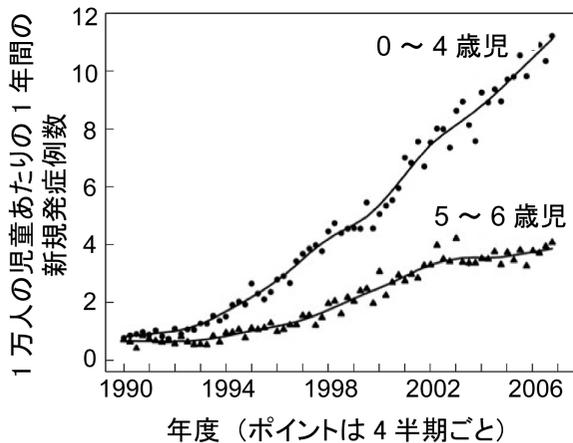


図1 カリフォルニアにおける自閉症発生率の増加 (文献7より改変)

い」という意見が疫学者などの間で言われていた。その理由は、①診断基準の変化②医者に診断を受けさせる親が増えた、の2点であった。

近年、この「自閉症児増加論争」は決着がついた。「増加していない」説の中心だった①の診断基準の変化について、当然そのための見かけの増加はあるが、せいぜい全体の40%で、残りの60%はほぼ純増という解析論文<sup>7)</sup>が出たからである。②については、カリフォルニア州は自閉症への関心が高い地域で、2000年過ぎに自閉症を知らなかった親が、子どもを新たに医師に連れて行くケースは、ごく稀と考えられた。

「実は増えているとはいえない」とする議論には2つの背景があった。一つは、「自閉症の原因が遺伝である」という考えである。「遺伝が原因」が正しいなら、このような増加は絶対に起こらないはずで、当然「自閉症児は実は増えているように見えるだけだ」と主張しなければならない。「病気の原因遺伝子探索」をテーマにしてきた研究者にとっては、「自閉症の“遺伝率”が92%である」という、たった21組を対象とした、現在では問題のある一卵性双生児法による古いデータ<sup>注4)</sup>が口実となった<sup>8)</sup>。「自閉症“原因”遺伝子」は次々に登場したが次々に否定され、自閉症関連遺伝子に落ち着くとともに、あまり報道されなくなった。

もう一つは、米国での自閉症児を持つ親たちの強力な運動がある。「自閉症発症ワクチンの予防

接種と相関する」という1998年のLancet疫学論文は、ワクチンに含まれる防腐剤の水銀による自閉症発症説の根拠となり、それまでの「自閉症は母親の育て方が原因である」という偏見に悩んでいた母親たちを勇気づけた。原因である予防接種をやめさせ、自閉症を予防しようという運動が英国、全米に広がった。この動きには、予防接種が必要と思う多くの医学者などが困惑・反対し論争になった。この論争で「予防接種の施行によっても自閉症は増えていない」という見解は、予防接種原因派への反論の一つとなったからである。なお予防接種原因説については、たった数回のワクチン接種で子どもに注射される水銀量は超微量で、毒性学的には無理があり、Lancetの原論文も「正しくない」として後に削除されてしまった。但し、子どもに有害な水銀曝露(主な曝露は大気汚染)を避けるべきことは言うまでもない。

このような経緯を経て、アメリカ自閉症協会も、「米国の子ども166人に1人が自閉症と診断され、しかも年々10～17%も増加している」と推定している。

これら発生率の疫学データ以外でも、自閉症など発達障害が増えたか、増えていないのかの議論は十分できる。最近、自閉症児のなかに、両親の遺伝子にはないde novoの突然変異を持つ例が数多く発見され<sup>9)</sup>、発症に関わるとして問題になっている。もともと自閉症の発症は出生時の父親の高年齢化と相関することが明らかになっており<sup>10)</sup>、父親の精子のDNA上の突然変異の蓄積が原因と思われる。精子にはDNAの修復機構がまったくないので、遺伝毒性物質や放射線曝露によるDNAの突然変異が精原細胞に長年蓄積されると、突然変異を持った精子が多くなると考えられる。父親の高齢化は最近の日本ではことに明白で、これだけでも自閉症児の増加は一部説明できる。新生児の低体重や胎児の発達の遅れも、自閉症の発症リスクを上げており、これらの周産期の異常も最近の日本で増えているので、自閉症はその分、増えていることになる。農薬など発達神経毒性をもつ環境化学物質の曝露で、発達障害児発症のリスクが増えることを示した一連の疫学データもあ

る<sup>2)</sup>。農薬曝露で ADHD の発症が増えれば、その農薬がなかった、あるいは使用量が少なかった時代に比べれば、ADHD は必ず増えていることになる。

日本では、児童精神科医や発達障害を診慣れた小児神経科医の数が障害者数に比して圧倒的に少ないためもあり、疫学調査はその困難さから、神奈川県港北地域での増加報告<sup>11)</sup>以来あまりなかった。そこで疫学調査ではないが、文科省の2002年の全国アンケート調査がよく引用されてきた。全国の学校の先生に「発達障害と思われる子ども」の数を報告してもらったもので、医学的診断ではなく「学校生活で困難をかかえている子ども」という先生の側からの視点・判断が大きい。

これで、なんと全学童の6.3% (約17人に1人) が発達障害児と思われるという結果が出て、発達障害者支援法が成立し、それが2007年からの特別支援教育の実施につながった。最近の神尾陽子らの医学的診断調査でも<sup>12)</sup>、通常学級にさえ2.64% (約40人に1人) もの自閉症児が含まれ、日本は世界的にも自閉症が多いらしい<sup>13)</sup>。

## 2. 500以上の自閉症関連遺伝子がつくる遺伝子背景

ヒトの病気、障害には全て遺伝子が関係する。したがって、突然変異などによる遺伝子の変化がある・なしに関わらず、遺伝要因が発症の要因の一つであることはあまりにも当然なので、普通は強調されない。

確かに、自閉症に似た疾患・障害でも遺伝子変異が発症にかかわっている場合は、その家系の遺伝子解析から単一の原因遺伝子が容易に見えられている。自閉様症状を併発するレット症候群の原因遺伝子は、エピジェネティック調節を担うMECP2遺伝子で、その変異は多くの遺伝子発現を攪乱する。また精神発達障害を起こす脆弱X症候群の原因遺伝子FMR1は樹状突起スパインの発達を調節する。しかし、最近増えている軽度の自閉症ではこのような原因遺伝子は見つかっていない。

自閉症「原因」遺伝子の発見競争が始まって、シナプス結合の接着蛋白ニューロリジンの遺伝子

の塩基配列変異が発見され、自閉症関連遺伝子で最も有望と考えられた。しかし、この遺伝子変異もすぐに少数の自閉症児だけに見られることがわかり、現実にも「自閉症「原因」遺伝子はない」と、研究者は確信するようになった。原因遺伝子がないだけでなく、この遺伝子変異があれば、かなりの子どもが自閉症になりやすいという、強い自閉症関連遺伝子もめばしいものはない。そのような多くの自閉症児にみられる (遺伝的浸透率の高い) 共通の遺伝子変異があれば直ぐに見つかり、その強い関連性が証明されているはずだからである。

自閉症の関連遺伝子、すなわち「なりやすさ」に関係する遺伝子が非常に多いことは、「神経回路 (シナプス) 形成異常が発達障害の発症メカニズム」とすれば当然のことである。すでに枚挙されたものだけでも500以上の遺伝子がリストアップされ<sup>14,15)</sup>、今後も更に多くの遺伝子が追加されると思われる。

勿論、これらの遺伝子の自閉症との関連性の強さは遺伝子によって様々で、臨床症状との相関性が比較的高いものから、辛うじて候補と主張する論文があるだけのものまで含んでいる。しかも自閉症の発症しやすさの遺伝学的背景は、おそらく数千以上の小さな遺伝子変異の組み合わせで、それら遺伝子群の相互作用による多因子遺伝であることは明らかである。多因子といっても2個や3個ではないので、このような膨大な数の遺伝子変異の順列組み合わせは天文学的な数字になり、とても一つ一つ特定できない。

脳高次機能をささえる多様な遺伝子群の発現の微妙さ、環境からの影響を受けやすいことを考慮すると、高血圧や糖尿病などいわゆる「生活習慣病」と同様「なりやすい体質」すなわち「なりやすい遺伝子背景」があると理解したほうがよい。

## 3. 自閉症関連遺伝子リストから類推できる発症メカニズム

「自閉症「原因」遺伝子」は発見されなかったが、その結果多数の自閉症関連遺伝子が分かり、自閉症の遺伝子背景の一部は明らかとなって、発症メカニズムを類推する手がかりになった。

500以上の自閉症関連遺伝子の機能は多岐に渡っているが、脳の生理作用から見ると、大きく3つのグループに関わるものが多い。詳しくは拙著<sup>5)</sup>をご覧頂きたいが、第一にあげられるのが、シナプス、ことにその多様な結合に関連する遺伝子群である。脳の高次機能は、それを担う神経回路の形成=シナプス形成によって獲得され発達する。脳内では非常に多くのシナプス結合が、一部は新しく形成され、他の部分では脱落し、新しい機能をもった神経回路が発達していく。したがって、ニューレキシンやニューロリジンなど直接シナプス結合(前シナプス部と後シナプス部の結合)を特異的に担っている蛋白に異常があれば、神経回路(シナプス)形成の異常が起りやすくなる。機能神経回路の発達には、シナプス部分で二つの細胞膜を直接接続している蛋白だけでなく、その他のシナプス機能に関連する遺伝子の異常も大きく関わっており、自閉症関連遺伝子の種類も多い。

第2のグループとして、シナプス活動の基本的メカニズムである多様な神経伝達物質の受容体や輸送体、各種イオン・チャンネルの遺伝子、複数のシナプスを同時に調節する基本情報化学物質である多様なホルモンの関連遺伝子が遺伝子背景として効いてくる。第3のグループとして、これらの遺伝子の上流にある転写調節部位に関連する遺伝子群で、エピジェネティックな調節因子もこの群に入る。これらは、複数の遺伝子の発現を同時に調節し、影響が長期に持続することもあるので、この群の遺伝子変異の影響度は大きいかもしれない。

#### IV. 「なりやすさを決める」遺伝子背景に「引き金を引く」環境要因

自閉症など発達障害は、遺伝子背景だけで発症するのは、ごく稀であろう。これに多様な環境因子が関わり発症すると考えられるが、中でも胎児期、小児期に子どもの脳に侵入する有害な合成化学物質曝露が大きな要因であることは、疫学を含む多数の研究報告から確定的となってきた。母体の喫煙(受動喫煙を含む)は子どもに ADHD

を起こす危険因子であることは従来から知られているが、ドーパミン受容体などの特定の遺伝子多型を持つ母親が喫煙するとそのリスクが特に上昇するという疫学報告は、遺伝子背景と環境要因を示す良い例である<sup>16)</sup>。つい最近の報告では、チロシンキナーゼMET遺伝子のプロモーター領域のある遺伝子多型を持つ母親が大気汚染に曝露すると、子どもの自閉症のリスクが顕著に高くなるという疫学研究が発表された<sup>17)</sup>。MET遺伝子は自閉症関連因子として既に報告されていること、また母マウスを大気汚染に曝露すると仔マウスの脳でMET遺伝子の発現が抑制されることも報告されており<sup>18)</sup>、詳しい経路は不明だが注目に値する。

近代工業の進展は著しく恩恵もあったが、多種多様な人工化学物質をその毒性には気づかず合成、使用、廃棄し、結果として人々が多様な毒性化学物質に曝露され、それが胎児に複合化学物質汚染を起こすことになった<sup>19)</sup>。特に脳は重要なので、成熟した脳では血液脳関門が有害な化学物質の侵入を防いでいるが、胎児、小児期の血液脳関門は未熟で多くの有害物質を通してしまう(図2)。

合成化学物質には薬品も含まれる。妊娠している女性が、つわりの鎮静剤としてサリドマイドを飲むと、アザラシ状の上肢を持った奇形となったが、特定の妊娠週令のみ飲んだ例では奇形は発生せず、自閉症の子どもが生まれた<sup>5)</sup>。抗てんかん薬のバルプロ酸化合物も、妊娠の特定の時期の服薬は、子どもに自閉症発症のリスクがある<sup>5)</sup>。

人体を汚染する神経毒性をもつ農薬・PCBなどの合成化学物質の生産・使用は、1950年代頃からますます盛んになり、環境中の有害な化学物質の種類や量は21世紀になっても増加を続けた。このような近代文明に伴う影の部分は、レイチェル・カーソンにより『沈黙の春』として、すでに1962年に警鐘を鳴らされた。その後、発ガン物質などは規制されたが、万全ではなかった。脳への発達神経毒性は、現在でもほとんど規制されていない。これには簡便な毒性試験がなかった事情もあり、今後の大きな課題となっている。

自閉症と近代文明の関係については興味深い

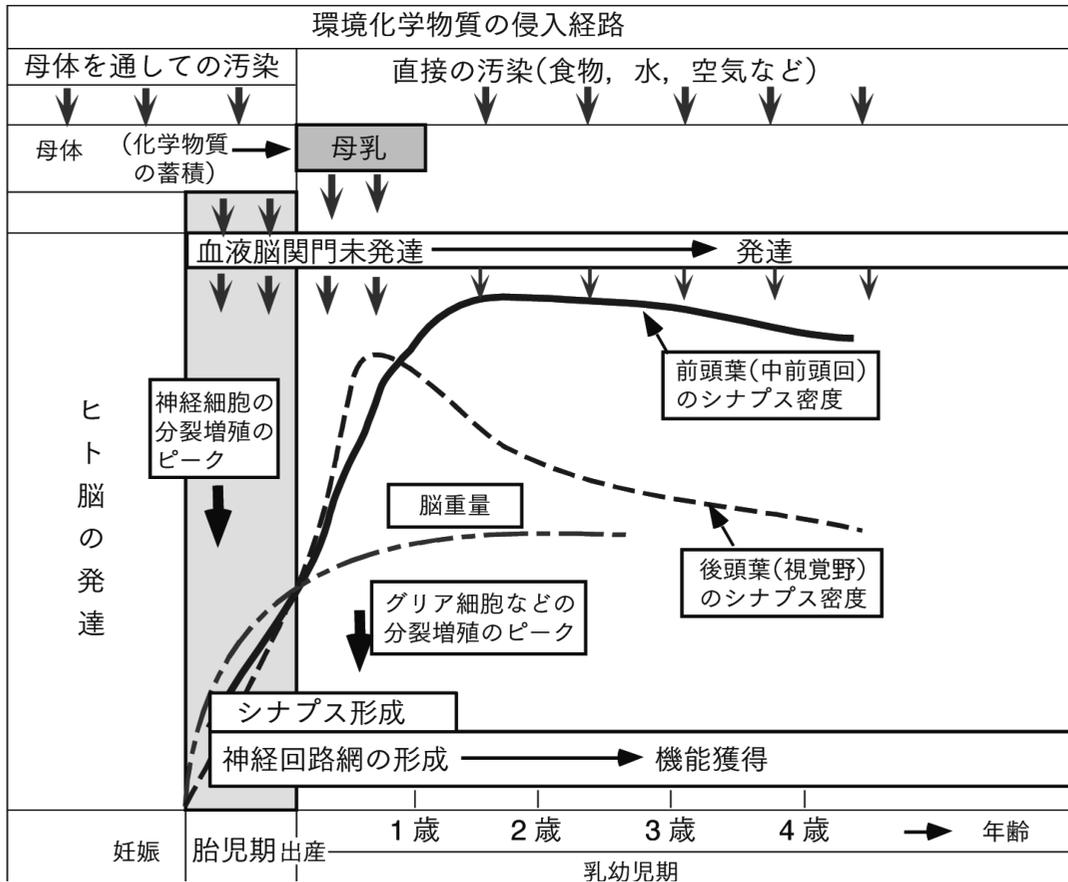


図2 ヒト胎児・乳幼児期の脳（シナプス）の発達と毒性のある化学物質の脳への侵入しやすさ

胎児期から乳児期にかけて、盛んにシナプス形成が行われ神経回路ができるが、ちょうどその時期に、母体を汚染した毒性化学物質も血液脳関門が未発達の子どもの脳に入りやすいことに注意。(文献19)

データがある。それは、米国社会アーミッシュという特殊なオランダ系民族集団の健康度で、彼らは移民当時の生活スタイルを堅持して、近代文明を拒否している。驚くべきことに、彼らの自閉症の発症率は、平均の米国人の十分の一くらい、ここ数十年で年数人しか発症せず、自閉症児は著しく少ないままだ。環境要因のうち、近代文明に浸っている一般米国人が曝露し、アーミッシュの人たちが曝露していないものが、自閉症の原因となっていると思われる。一方日本では、環境省の最近の資料でも、検査した一般の健常人全員で、PCB、有機塩素系、有機リン系農薬、環境ホルモン物質、水銀、鉛など多種類の有害な環境化学物質が検出されている(表参照)。

では環境化学物質はどのように脳発達を攪乱、阻害するのだろうか。現在の知見を5つの項目から紹介する。

1. 脳神経系の発達を直接攪乱するホルモン類似化学物質(環境ホルモン)や農薬など神経情報攪乱物質

子どもの脳の機能発達に重要な、複雑精微な膨大な数の遺伝子発現を先天的、後天的に制御しているホルモンや神経伝達物質などが、環境ホルモンや殺虫剤(農薬)などの化学物質によって攪乱されることが実験的に実証され、疫学研究でも農薬曝露と発達障害との相関関係を示す報告が集積してきている。特に殺虫剤は昆虫の脳神経系を標的にしたものが多い。ヒトも昆虫もグルタミン

表 日本人における有害な環境化学物質の曝露状況 —環境省モニタリング調査 (2011~2012)

試料	分類、用途など	化学物質名	中央値	毒性など
血液	ダイオキシン類 (非意図的生産物)		◎11.0pg-TEQ/g-fat*	発がん性、エピジェネティック変異原等
	PCB (ポリ塩化ビフェニール) 類 (異性体209種、絶縁材等)		◎190 ng/g-fat**	環境ホルモン作用等
	フッ素化合物 (テフロンなど家庭用品)	PFOS (ペルフルオロオクタンスルホン酸)	◎4.8 ng/ml	発がん性、生殖毒性等
		PFOA (ペルフルオロオクタン酸)	◎1.8 ng/ml	
	DDT (ジクロロジフェニルトリクロロエタン) 類	p,p'-DDT	◎6.1 ng/g-fat	有機塩素系農薬、発がん性、神経毒性、発達神経毒性、環境ホルモン作用、エピジェネティック変異原等
		p,p'-DDE (代謝物)	◎120 ng/g-fat	
	クロルデン類	trans ノナクロル	◎23 ng/g-fat	環境ホルモン作用、エピジェネティック変異原等
	ドリン類	デイルドリン	◎3.2 ng/g-fat	
	ヘキサクロロシクロヘキサン	βHCH	◎27 ng/g-fat	
	ヘキサクロロベンゼン (除草剤)		◎14 ng/g-fat	発がん性等
PBDE 類 (ポリ臭素化ジフェニルエーテル、難燃剤)		◎2.6 ng/g-fat	環境ホルモン作用等	
総水銀 (メチル水銀、無機水銀など)		◎9.0 ng/ml	神経毒性等	
尿	有機リン系農薬代謝物	DMP (ジメチルリン酸)	◎3.3 µg/g cr***	神経毒性、遅発性神経毒性、発達神経毒性等
		DEP (ジエチルリン酸)	5.7 µg/g cr	
		DMTP (ジメチルチオリン酸)	8.1 µg/g cr	
	パラチオン代謝物 (有機リン系農薬)	P- ニトロフェノール	◎0.67 µg/g cr	急性毒性、神経毒性
	ピレスロイド系農薬代謝物	PBA (フェノキシ安息香酸)	0.22 µg/g cr	神経毒性等
	トリクロサン (除菌剤、薬用石鹸、歯磨き、化粧品など)		◎1.3 µg/g cr	環境ホルモン作用等
	フタル酸エステル代謝物 (プラスチック可塑剤)	MBP (フタル酸モノブチル)	◎18 µg/g cr	環境ホルモン作用等
		MEHP (フタル酸エステル)	◎3.0 µg/g cr	
		MEHHP	◎10 µg/g cr	
		MEOHP	◎6.6 µg/g cr	
ビスフェノール A (BPA; プラスチック原料)		0.47 µg/g cr	環境ホルモン作用 エピジェネティック変異原等	
カドミウム		◎0.9 µg/g cr	神経毒性、エピジェネティック変異原、遺伝毒性等	
食事 (体重 1 kg 当たり摂取量)	総水銀	0.071 µg/kg/日	神経毒性、エピジェネティック変異原	
	メチル水銀	0.066 µg/kg/日		

健康人170名 (2011年86名、2012年84名) (40-59歳) のボランティアの血液、その内99名の尿を用いて測定。

血液調査は難分解性化学物質について測定し、尿調査は代謝が早い物質について測定。30名については3日間の食事を回収して、食事経由の化学物質の摂取量も調査。

◎：検査全員から検出。\* 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-TeCDD 毒性に換算した値)。

\*\*/g-fat：脂肪重量当たりの濃度。\*\*\*g cr：尿中クレアチンに対する濃度。毒性については標記以外の毒性もある。「日本人における化学物質の曝露量について2013」パンフレットより抜粋 (環境省環境保健部リスク評価室)

<http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph.html>

酸、アセチルコリン、グリシン、GABA など神経伝達物質は同じなので、受容体など関連生化学物質には当然類似性がある。人への曝露の目安となる、単位農地面積当たりの農薬使用量は日本で顕著に高く、2008年の報告ではOECD加盟国中で第2位となっている(2002年までは第1位だったが、現在は韓国が第1位)。なお自閉症の有病率も最近の国際比較では<sup>20)</sup>、韓国が世界で第1位、日本が第2位で、偶然とは思えない(図3)

大量に使用されてから高毒性、難分解性、蓄積性が判明した有機塩素系農薬やPCBは、1970年頃に使用されなくなってきたが、未だに地球規模で汚染が続き、日本人全員の曝露が続いている。PCBは異性体が209種もあり、その代謝物も毒性があるため極めて厄介な物質で、種類によっては脳発達に必須な甲状腺ホルモンやエストロゲン

などのホルモンを攪乱するもの<sup>5)</sup>、酸化ストレスを発生するものもある<sup>5)</sup>。神経伝達に重要なナトリウム・チャンネルを阻害する有機塩素系農薬は、神経毒性だけでなく、環境ホルモン作用やエピジェネティック変異原性も報告されており<sup>5)</sup>、今後も注意が必要である。

有機塩素系の代替として開発された有機リン系農薬も多量に使用されてから毒性が問題となった。さらに緒言に述べたように日常レベルの低曝露でも、子どもの脳発達に悪影響を及ぼす疫学報告や動物実験報告が多数あり、EUでは使用されなくなってきたが、日米では未だに多用されている。有機リン系農薬の標的は神経伝達物質アセチルコリンの分解酵素で、アセチルコリン情報伝達系は脳発達に必須であるばかりか、脳高次機能でも重要で、さらに免疫系、胎盤や生殖器な

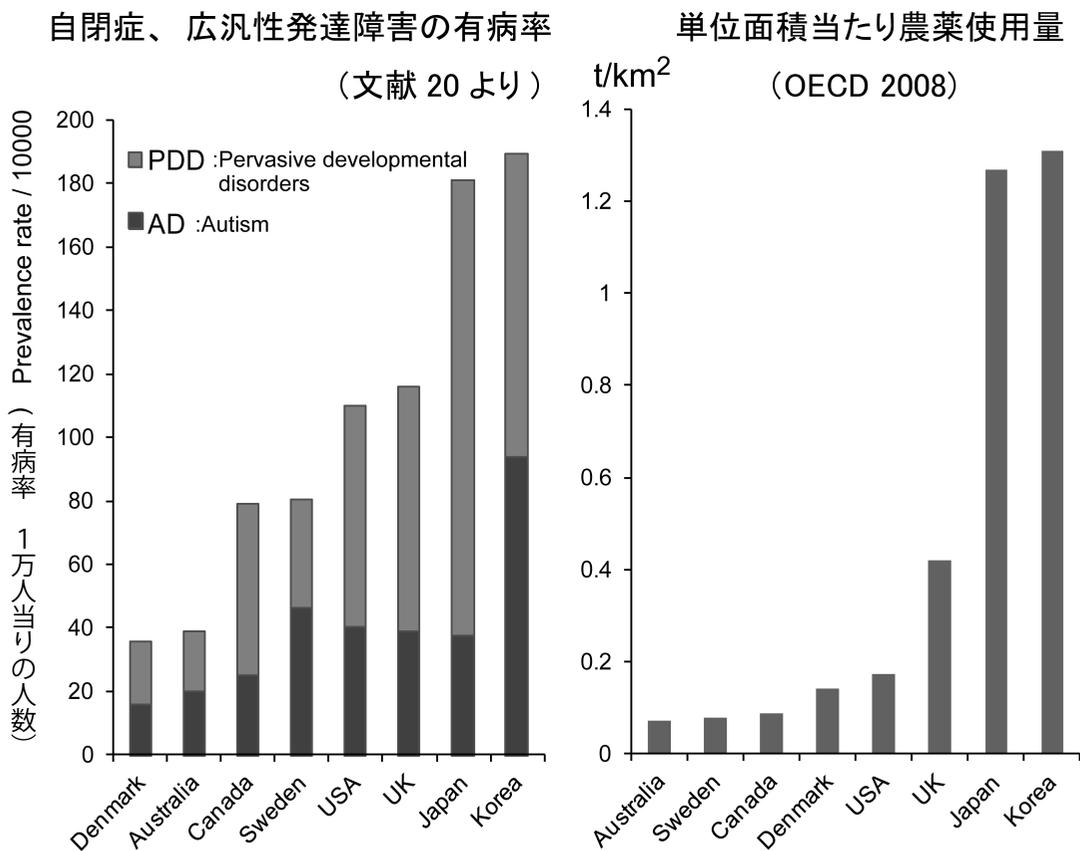


図3 日本の農薬使用の実態：単位面積当たりの国別農薬使用量

PDD は広汎性発達障害、AD は自閉性障害。日本は単位面積当たりでは、米国の約7倍も農薬を使用している。

ど神経以外の臓器でも多様な働きをしているので、その影響は大きい。

近年使用量が急増しているネオニコチノイド系農薬はアセチルコリンの受容体の一種、ニコチン性受容体を標的としたニコチン類似物質で、著者らが調べたところ、ラットの培養神経細胞でニコチン様の影響を及ぼした。ヒトのニコチン性受容体に直接反応するという報告も既に出ている<sup>21)</sup>。発達期の脳では、成熟脳よりも多くのニコチン性受容体が発現しており、それが神経回路形成に重要である証拠が多数出ている。また脳の可塑性を決定づける Lynx1は、ニコチン性受容体の生体内モデュレーターであることから、ニコチン性受容体の重要さが推察される<sup>22)</sup>。妊娠中の喫煙（受動喫煙を含む）によるニコチン曝露は、早産、低体重出生、乳児突然死症候群やADHDなど発達障害の危険因子と考えられている<sup>5)</sup>。

他にもナトリウム・チャネルに働くピレスロイド系農薬、アセチルコリン分解酵素を阻害するカーバメート系農薬、抑制性神経伝達物質 GABA系を標的としたフィプロニルなど殺虫剤は神経系を攪乱する可能性が高い。除草剤でも遺伝子組換作物とセットで販売されているグリホサートは神経伝達物質グリシンの有機リン化合物、グルホシネートは神経伝達物質グルタミン酸の有機リン化合物で、神経系への影響が懸念される。グルホシネートを母胎経路で曝露した仔ラットは、普通はおとなしい雌の仔ラットまでお互いに咬み合うなど易興奮・攻撃性を生じることが報告されている<sup>5)</sup>。

脳発達には、甲状腺ホルモン、女性ホルモン、男性ホルモン、グルココルチコイドホルモンなど各種ホルモンが時空間レベルで調節されて働くことが必須なので、環境ホルモン作用が報告されている特定の PCB や水酸化 PCB、ビスフェノール A、フタル酸エステルなども要注意である。

## 2. 脳発達に関わる免疫系を介した影響

最近の自閉症研究では、免疫系の異常との関連にも注目が集まっている。自閉症児の多くが、アレルギーなどの免疫異常を伴っていることがこれまでも知られていた。実際、自閉症児の脳内で活

性型ミクログリアや炎症性サイトカインや自己抗体が検出されるケースもある。一方、正常な脳の発達に、免疫系の関与も重要であることが分かってきている。免疫系で重要な補体因子 C1q は過剰なシナプス除去因子として作用し<sup>23)</sup>、C1q ファミリーに属する cbln はシナプス結合を担っており<sup>24)</sup>、自閉症関連遺伝子としても報告されている。脳内の免疫系細胞ミクログリアは正常な脳発達過程で、余分なシナプスの刈り込みをするので<sup>23)</sup>、何らかの原因で免疫異常が起ると正常な神経回路形成が障害される。

免疫異常を起こす原因は感染症も当然あるが、環境化学物質でも免疫異常を起こすものが多種類見つかっており、アレルギーの発病・憎悪との関わりも分かっている<sup>25)</sup>。ニッケル、水銀、ディーゼル排気など大気汚染物質、有機リン系農薬、ピレスロイド系農薬、ネオニコチノイド系農薬でも、免疫系への影響が報告されている<sup>5)</sup>。ミクログリアは機能制御に関わるニコチン性受容体を発現しているという報告もあり<sup>26)</sup>、有機リン系、ネオニコチノイド系農薬が影響を及ぼす可能性もある。大気汚染粒子は、最近注目されている PM 2.5 もふくんでおり、この粒子には有害金属や多種類の農薬が検出されている<sup>5)</sup>。

昨年、米国の診断基準が DSM-5 に改訂され、自閉症の症状に、感覚過敏・鈍麻という新しい項目が入った。感覚過敏ことに嗅覚過敏については、免疫系の異常と重なり、やはり近年増加している化学物質過敏症との合併が考えられる。

## 3. 遺伝毒性をもつ環境化学物質による de novo の突然変異による自閉症リスクの上昇

両親は自閉症を発症していないが、子どもの DNA に新しく起こる (de novo の) 遺伝子の欠失や重複 (SNP, CNV を含む) など「新たに起こる突然変異」が起こり自閉症になる場合が報告されている<sup>9,10)</sup>。この場合は「両親から子に遺伝したものでない」自閉症となり、原因としては、発ガンなどですでに問題になってきていた突然変異原性など遺伝毒性をもつ多様な化学物質群や放射性物質があげられる。これまで遺伝毒性や放射性物質は発ガンの原因として注目が集まってきたが、発ガ

ンに至らなくても DNA の変異は多様な疾患を起こす可能性があり、自閉症など発達障害もその1つと考えられる。DNA に変異が起こるメカニズムは多様だが、化学物質や放射線によって生じる酸化ストレスは大きな要因となる。DNA の変異は卵子、精子だけでなく、脳発達期に盛んに分裂する神経前駆細胞や神経細胞の DNA に変異が起こると、脳の一部で異常が起こることが予想される。最近の研究では、同一人の脳や身体の細胞毎の DNA は完全に一致するわけではなく、モザイク状の変異が見つかっており、このような脳の一部細胞の変異は自閉症を含む精神神経疾患を引き起こすという報告がある<sup>27)</sup>。親の高齢は自閉症の危険因子であるが、卵子やことに精子を産生する生殖細胞の DNA に、遺伝毒性物質や放射線による突然変異が蓄積しているとも考えられる。化学物質汚染が著しい日本で、ガン患者、発達障害児が共に増加している原因には、共通部分があることになる。

自閉症児ではミトコンドリア異常も報告されている。脳は他臓器よりもエネルギーを必要とするため、エネルギー産生源のミトコンドリアはことさら重要であり、機能異常を起こすと活性酸素を発生する。ミトコンドリア機能を阻害する環境化学物質は古くから農薬など明らかになっているものが多く<sup>5)</sup>、仏政府は農薬によるパーキンソン病発症を農業従事者の職業病と認定している。

#### 4. 影響の大きいエピジェネティック変異

環境化学物質にはエピジェネティックな変異を起こすものが多種類見つかっており、ビスフェノール A、ダイオキシン、ビクロロリン、ベンゼン、アスベスト、ヒ素、ニッケルなどが DNA のメチル化に変動を起こすことが報告されている<sup>28)</sup>。一方、自閉症関連遺伝子には転写調節因子やエピジェネティックな調節因子が多数含まれており、遺伝子発現の調節が“発症しやすい”遺伝子背景の一部を決めていることは確かであろう。脳の機能発達には時空間レベルで調節された複雑精微な遺伝子発現が必要なので、シナプスの個々の遺伝子も重要だが、上流の遺伝子発現調節因子の影響は大きいことが予想され、環境化学物質の

影響も想定される。特にエピジェネティックな変化は発達初期に起こると、長期に保持されるので影響が大きい。

#### 5. 自閉症など発達障害と DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 概念

近年、感受性の高い胎児期—小児期の栄養状態や環境要因が起因して、肥満、糖尿病などの成人病が発症するという DOHaD の概念が注目されているが<sup>29)</sup>、この DOHaD 概念は自閉症など発達障害ばかりでなく、統合失調症、うつ病など精神疾患にも当てはまると考えられる。すなわち胎児期—小児期に上記の 1-4 などの異常が起こると特定の領域で神経回路 (シナプス) 形成異常が起こり、一定の成長後に発達障害や精神疾患が発症するという考え方で、DOHaD 型シナプス症とまとめられる。低体重出産は糖尿病だけでなく精神神経発達異常のリスクでもあるが、有機塩素系農薬 DDE 曝露は早産を起こす危険因子で<sup>2)</sup>、有機リン系農薬曝露が低体重出産の危険因子となる疫学報告や動物実験もある<sup>2)</sup>。胎児期における栄養状態や環境化学物質曝露などの環境はいずれにしても大変影響が大きいので、今後の研究に注目したい。

#### V. 終わりに

以上、自閉症など発達障害が実際に急増していること、その原因として従来言われてきた遺伝要因よりも環境要因が重要で、その中でも農薬や PCB など有害な環境化学物質の曝露の危険性について概説した。環境要因が原因であれば、それを避けることによる予防や、ひいては治療に繋がる<sup>5)</sup>。シナプス・レベルの病理診断ができない現時点で、科学的に確定した厳密で完全な検証は困難だが、環境化学物質の毒性・危険性を示すデータは既に蓄積しており、ことに将来を担う子どもの健康に関わることなので、予防原則を適用して毒性化学物質の曝露を減らす具体策が緊急に必要と考える。

## 注釈

- 1) エピジェネティックスとは、元来ウォディングトンが提唱した重要な生物学の概念で、分子生物学的に表現すれば、「生物の発達、分化の過程で、DNA塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現制御現象の総称」である。通常の転写調節も含まれるが、特にDNAのメチル化やヒストン蛋白のアセチル化、メチル化などの化学修飾は、胎児期にいったんおこると多くが生涯引き継がれるため影響が大きいため、これらを(狭義の)エピジェネティックスと指すことが多い。ことに成長過程における神経細胞の(狭義の)エピジェネティックな変化は個人差が大きく<sup>30)</sup>、より複雑な過程を経ていることが分かってきて興味深い<sup>31)</sup>。またDNAのメチル化は領域によって、次世代にまで保存されるため、DNA塩基配列を伴わない“遺伝”、インプリンティングと呼ばれ注目されている。
- 2) 2013年改訂された『精神疾患の分類と診断の手引(DSM-5)』(米国精神医学会)では、自閉症児のもつ多様な症状が連続的で、はっきりと区別するのが難しいことから、これまで広汎性発達障害としてまとめられていた、自閉症、アスペルガー症候群などを、自閉症と区別せず「自閉症スペクトラム障害、ASD」とした。遺伝要因が確定しているレット症候群はASDとは別の群にいれられた。
- 3) 自閉症だけでなく、ADHDなども増加していると考えられるが、きちんとした疫学調査が多く行われているのは自閉症である。
- 4) この「遺伝率」92%が安易に引用されはじめ、きちんとした批判のないままトレンドになり教科書的な本にも、あたかも「自閉症は遺伝だ」というような表現すら出てしまった。最近、調査数が多く、より検出力の高い2011年の論文<sup>32)</sup>では「遺伝率」は37%である。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。双生児法を仮に「一つの目安」と認めても、自閉症の場合、残りの63%は環境要因となる。現在の進歩した医学・生物学の知識から、単純な「遺伝か、環境か」のレベルであえていえば、「自閉症は環境要因が強い」のである。

## 文献

- 1) Bouchard MF, Bellinger DC, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125: e1270-1277, 2010
- 2) Roberts JR, Karr CJ. Pesticide exposure in children. *Pediatrics* 130: e1765-1788, 2012
- 3) Council on Environmental Health. Pesticide exposure in children. *Pediatrics* 130: e1757-1763, 2012
- 4) EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues. Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid *EFSA Journal* 11: 51, 2013
- 5) 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—脳神経科学からみた予防、治療・療育の可能性. 河出書房新社、2014
- 6) 星野仁彦、八島祐子、他. 学習障害・MBDの臨床. 新興医学出版社、1992
- 7) Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology* 20: 84-90, 2009
- 8) Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18: 297-321, 1977
- 9) O’Roak BJ, Vives L, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* 485: 246-250, 2012
- 10) Kong A, Frigge ML, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father’s age to disease risk. *Nature* 488: 471-475, 2012
- 11) Honda H, Shimizu Y, et al. Cumulative incidence of childhood autism: a total population study of better accuracy and precision. *Dev Med Child Neurol* 47: 10-18, 2005
- 12) 神尾陽子. 自閉症スペクトラム障害の診断の根拠とは何か(特集 自閉症 新しい理解). *教育と医学* 61: 264-274, 2013
- 13) McDonald ME, Paul JF. Timing of increased autistic disorder cumulative incidence. *Environ Sci Technol* 44: 2112-2118, 2010
- 14) Xu LM, Li JR, et al. AutismKB: an evidence-based knowledgebase of autism genetics. *Nucleic Acids Res* 40: D1016-1022, 2012
- 15) SFARI GENE. <https://gene.sfari.org/autdb/Welcome.do>
- 16) Neuman RJ, Lobos E, et al. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry* 61: 1320-1328, 2007
- 17) Volk HE, Kerin T, et al. Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. *Epidemiology* 25: 44-47, 2014
- 18) Sheng L, Ding X, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon exposure leads to behavioral deficits and downregulation of receptor tyrosine kinase, MET. *Toxicol Sci* 118: 625-634, 2010
- 19) 森千里、戸高恵美子. へその緒が語る体内汚染：未

- 来世代を守るために. 技術評論社、2008
- 20) Elsabbagh M, Divan G, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 5: 160-179, 2012
  - 21) Li P, Ann J, et al. Activation and modulation of human alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors by the neonicotinoids clothianidin and imidacloprid. *J Neurosci Res* 89: 1295-1301, 2011
  - 22) Morishita H, Miwa JM, et al. Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science* 330: 1238-1240, 2010
  - 23) Perry VH, O'Connor V. C1q: the perfect complement for a synaptic feast? *Nat Rev Neurosci* 9: 807-811, 2008
  - 24) Ito-Ishida A, Miyazaki T, et al. Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. *Neuron* 76: 549-564, 2012
  - 25) 坂部貢. 毒の現在 環境化学物質の免疫毒—微量環境化学物質曝露に見られる免疫攪乱 (特集 毒—環境中の「毒」と人の健康). *科学* 74: 50-52, 2004
  - 26) Shytle RD, Mori T, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurochem* 89: 337-343, 2004
  - 27) Poduri A, Evrony GD, et al. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science* 341: 1237758, 2013
  - 28) Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 13: 97-109, 2011
  - 29) Barker DJP, 訳: 藤井留美、福岡秀興. 胎内で成人病は始まっている: 母親の正しい食生活が子どもを未来の病気から守る. ソニー・マガジズ、2005
  - 30) Iwamoto K, Bundo M, et al. Neurons show distinctive DNA methylation profile and higher interindividual variations compared with non-neurons. *Genome Res* 21: 688-696, 2011
  - 31) Lister R, Mukamel EA, et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 341: 1237905, 2013
  - 32) Hallmayer J, Cleveland S, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 68: 1095-1102, 2011
- なお本文の関連文献は300以上あり、詳細は『発達障害の原因と発症メカニズム—脳神経科学からみた予防、治療・療育』河出書房新社の文献を参照されたい。