

自閉症・ADHDなど発達障害増加の原因としての環境化学物質

——有機リン系、ネオニコチノイド系農薬の危険性(下)

木村-黒田純子
黒田洋一郎

きむら-くろだ じゅんこ
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
くろだ よういちろう
環境脳神経科学情報センター

前号(上)で、近年の日米欧における自閉症など発達障害^{*1}見急増の原因は、従来言われてきた「遺伝要因」では説明がつかず、環境要因が主要であること、ことに感受性の高い胎児期や小児期などに農薬やPCBなどの有害な環境化学物質を曝露すると発達障害のリスクが高くなることを述べた。環境要因としては、環境化学物質だけでなく、放射能(コラム1)、感染症、栄養状態、生活習慣、さらに家庭・学校・社会環境の著しい変化なども当然関わっており、これらが複雑に影響し合った相互作用の結果と考えられる。環境要因のなかでも環境化学物質の影響に特に注目するのは次の2つの観点による。第一に、子どもの脳の機能発達に重要な、複雑精緻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かく乱されることが実験的に実証されていることである。第二に、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ことである。

2012年にRossignol & Fryeは自閉症の研究動向を分析し、最近の焦点として次の4点、自閉

症における①炎症反応を含む免疫異常の関与^{*2}、②酸化ストレスによる障害^{*3}、③ミトコンドリアの機能障害^{*4}、④有害な環境化学物質の関与、を挙げている¹。さらにこれらの4点については、自閉症との因果関係を示唆するデータがあり、互いに関連がある上に、①～③の病態は、④の農薬

^{*2}—免疫異常：自閉症児の脳内で炎症性サイトカインが高く、炎症時に見られる活性化アストロサイトや自己抗体が検出されるケースが多く、免疫異常が自閉症発症の一因という説がある。免疫異常や炎症反応は何らかの感染症でも当然おこるが、特定の地域や季節などの傾向が出るはずで、感染症だけで近年の発達障害増加を説明できない。一方、免疫異常をおこす環境化学物質は多数あり、ニッケル¹、水銀¹、ディーゼル排気など大気汚染物質¹、有機リン系農薬²、ピレスロイド系農薬²、ネオニコチノイド系農薬³でも報告されている。大気汚染物質は、最近注目されているPM2.5、PM0.1なども含んでおり、これらの粒子には有害金属や多種類の農薬が検出されている⁴。

^{*3}—酸化ストレス：神経細胞、ことに発達期の神経細胞は酸化ストレスにも脆弱であることが知られている。酸化ストレスはさまざまな経路で発生するが、もともと多量の活性酸素を器官内にもっているミトコンドリアが機能障害をおこすと、酸化ストレスの発生源となる。酸化ストレスをおこす環境化学物質はミトコンドリア機能障害をおこすものと重なるが、それ以外にヒ素¹、鉛¹、ディーゼル粒子¹、ネオニコチノイド系農薬⁵にも報告がある。

^{*4}—ミトコンドリア機能障害：脳は身体の中で最もエネルギーを必要とする組織で、神経細胞にはミトコンドリアがことに多く存在している。そのためミトコンドリアに関わる重篤な遺伝疾患である「ミトコンドリア病」では、全身のミトコンドリアの機能が徐々に衰えていき、症状は特に脳や筋肉などエネルギーを必要とする組織に顕著に出て「ミトコンドリア脳筋症」と呼ばれる症状を呈する。ミトコンドリアの機能障害は、神経細胞に大きなダメージを与える。環境化学物質にはミトコンドリアの機能障害をおこすものが多く、アルミニウム¹、有機水銀¹、カドミウム¹、PCB^{1,2}、有機塩素系農薬^{1,2}、有機リン系農薬^{1,2}など多数の報告がある。

^{*1}—DSM-5が2013年5月、米国精神医学会から公表され、DSM-IVで広汎性発達障害の下にあったアスペルガー症候群などの下位分類を、他と鑑別できないとしてなくし、まとめて診断名をAutism Spectrum Disorder(ASD：自閉症スペクトラム障害)としている。問題点など詳細は近刊拙書にゆずるが、実際には個々の子どもの症状に対応した療育が必要なので、アスペルガー・タイプのASDというような言い方が現場では残るのではないと思われる。

など毒性のある環境化学物質曝露に起因している可能性がある」と考察している。2003年に設立された米国の研究プロジェクト CHARGE (Childhood Autism Risk of Gene and Environment, 自閉症発症要因を研究する米国 NIH 出資の機関)の主要な研究者である Hertz-Picciotto らも、同様に自閉症研究を分析・評価し、農薬を発達期の胎児・小児が曝露すると、脳神経系に興奮性/抑制性のかく乱作用をおこして神経回路形成が正常に行われないだけでなく、ミトコンドリア機能障害、酸化ストレス産生、免疫毒性、

甲状腺ホルモン低下((上)コラム1参照)などをおこす実験報告を紹介し、農薬など環境化学物質曝露の危険性に注意を喚起している²⁾。

2012年、米国小児科学会が正式に「子どもへの農薬曝露による発達障害や脳腫瘍のリスク」を警告したように((上)文献5、声明付属のテクニカル・ノートとして、子どもへの農薬曝露への警告の根拠となる科学的データがまとめられている⁹⁾、環境化学物質の中でも脳神経系を直接標的にしている農薬は、特に注意が必要と考える。本稿(下)では、私たち日本人が農

コラム 1

今後の日本における放射性物質と一般毒性化学物質との“多重複合汚染”の健康影響問題

2011年3月の福島原発事故以来、東日本を中心に広がった放射性物質による環境汚染、現在も進行しつつある人体汚染の問題は予断を許さない。難分解性といわれる PCB より、はるかに環境中で安定なセシウム 137(Cs-137)、ストロンチウム 90(Sr-90)などの長い半減期をもつ放射性物質の人体汚染も、図1のように30年、40年後まで測定すれば、日本人全員での汚染量が年齢に比例し蓄積していくだろう。ことに海中で生体濃縮が進むと考えられ、流通販売の全品検査が困難な魚介類や農作物を食べることによる、日本人全体が関係する Cs-137 ことに Sr-90 汚染のリスクを無視することはできない。Sr-90 は骨に蓄積されるように、生体内ではカルシウム(Ca)と同様の動態をとる。故江橋節郎^{*5)}(東京大学)の不滅の業績のように、Ca イオンは筋肉の収縮のキーとなるだけでなく、「神経伝達や酵素の活性化など、生体内のほとんどあらゆる場面で Ca が重要な機能を担っていることが明らかになってきている。Ca は生命の基本に深く関わっている物質なのである」。(江橋節郎談)

英国セラフィールド核燃料再処理工場周辺の子どもの白血病多発事件に関する英国議会の公聴会の記録では、「DNA から近距離にある染色体構成蛋白などの Ca 結合部位に Sr-90 が結合した場

合などの突然変異率の上昇(≡ガンの発症率上昇)、染色体異常」のリスクが討論されたいが、詳しいデータは公表されていない。自閉症は(上)で述べたように、突然変異原性をもつ環境化学物質により、新しく(de novo に)発症することも知られている。神経伝達物質放出の引き金となるなど Ca イオン、Ca 結合蛋白質は、脳機能の要となる重要な機能をもっているため、Sr-90 汚染が脳の機能に何らかの悪影響を与えるリスクの有無を、あらかじめ評価しておくべきであると考えられる。

さらにやっかいな、既に日本でおこっている PCB など各種毒性化学物質汚染との大規模な「多重複合汚染」の問題がある。野村大成(大阪大学)は、1970年代既に次のような研究を発表した⁷⁾。マウスの妊娠中に低線量放射線(X線)をあて、その母から生まれた仔マウスに離乳後、発ガン物質(ウレタン)を低用量与えると、放射線をあてない母親から生まれた子どもに比べ、数倍の頻度でガンが発生した。低線量の放射線と低用量の毒性化学物質に多重汚染すると、一方だけではガンが発生しなくても、相乗効果でガンが発生しやすくなったのである。またウレタンのような毒性化学物質が、妊娠初期、妊娠後期など曝露時期の違いによって、不妊、流産、奇形、ガンといった異なる障害をおこすことも明らかにした。今後、いずれも日本人の健康に実際に関わる問題として詳細な研究が必要である。

*5—江橋節郎は薬理学の教授だったが、筋ジストロフィー研究班を率いるなど、臨床にも目を配り、毒性学にも先見の明があった。直弟子・藤井儔子に「母ラットに除草剤を曝露し、仔ラットの攻撃性などの行動異常を観察する」実験(2節2項参照)を示唆したのは江橋本人で、世界の動きに20年以上先駆けていた。

薬など環境化学物質にどれだけ曝露しているのか、また農薬が子どもの脳発達に実際どのように影響を及ぼすのか、現段階でわかっていることを、筆者らの研究結果を含めて研究報告の概要を述べ、最後に環境化学物質から子どもたちを守るための方策についても触れたい。

1 日本人は PCB や農薬など環境化学物質にどれだけ曝露しているか

PCB は 1970 年頃に製造中止となったが、分解しにくく未だに世界中に汚染が続き、森千里(千葉大学)らの調査によれば、日本人は多かれ少なかれ全員 PCB に曝露しており、年齢に比例して蓄積が高い傾向を示している(図 1)。PCB 汚染が地球規模で広がってしまい、汚染が持続しているためである。注目すべきは日本人全体の 3% ぐらいの人が異常に高く汚染されていることで、変圧器などから漏れた PCB に直接触れたか、マグロの大トロなど汚染度の高い食品を多食したりしたなどの個人特有の環境要因が考えられる。

最新情報では、環境省が 2011 年に日本人健康人ボランティアの血清や尿を採取して、ダイオキシン、PCB など POPs(Persistent Organic Pollutants: 残留性有機汚染物質)*6、カドミウム、ヒ素、鉛、水銀などの有害重金属、有機リン系、ピレスロイド系などの農薬、プラスチック可塑剤フタル酸エステル、環境ホルモン作用のあるビスフェノール A について曝露状況を調べて公開している⁸。表 1 に一部紹介するが、一般の健康人であっても実に多くの環境化学物質に曝露しており、われわれ日本人は“直ちに”顕著な健康被害がない(気付いていない)

*6—POPs とは、難分解性、高蓄積性、長距離移動性、有害性(人の健康・生態系に対する)をもつ物質を指す。POPs による地球規模の汚染が懸念され、「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」(POPs 条約)が 2004 年 5 月に発効している。POPs に指定された化学物質は規制・管理されている物質もあるが、すべてに適用されているわけではなく、たとえば(上)で紹介した臭素系難燃剤 PBDE は多量に使われてから POPs 指定されたが、現在国内で企業が生産自主規制しているだけで、既に市場に出て職場、学校、家庭で使われているものについては、放置されたまま使用され続けている。

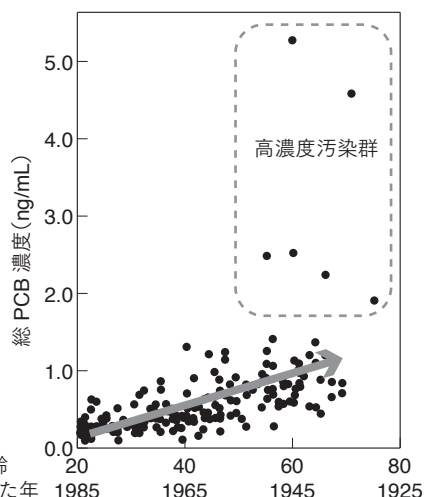


図 1—日本人における年齢別血中 PCB 濃度(被験者=189 名)
PCB は検査を受けた日本人全員から検出された。年齢があがるにつれて PCB 濃度もあがる傾向にある。特に高濃度汚染されている人が 6 人もいることに注意。2004 年森千里、戸高恵美子((上)文献 26)より改変。

かもしれないが、これらの長期影響や複合影響、ことに子どもたち次世代に及ぼす影響が危惧される。健康者全員で検出されている PCB や水銀、鉛などは、大人ではすぐに健康影響をおこす濃度ではないが、低用量でも脳発達に悪影響を及ぼすことが明らかとなっている。また有機リン系農薬代謝物の検出値は、これまでの報告((上)文献 1~4)から妊娠中の女性が曝露すると生まれる子どもに ADHD など発達障害をおこすリスクが高くなる値に極めて近いケースもあり、影響が懸念される。

汚染された母体から、ほとんどの環境化学物質が胎盤を通過し胎児へ、母乳を通じて乳児へ移行しやすいことは既に実証されており((上)文献 26)、その上、子どもの脳の血液脳関門は未成熟なので、血中の毒物は簡単に発達中の脳に侵入してしまう。さらにヒト脳では具合の悪いことに、この周産期は脳の機能発達の要である神経回路をつくるシナプス形成や不要なシナプス結合の脱落が脳の各所で盛んにおこっており、機能発達への毒物の感受性が最も高い時期なのだ(図 2)。

胎児性水俣病はその典型例で、有機水銀に曝露した母親から脳などに重度の発達障害をもつ子どもが生まれた。生んだ母親のほうの水俣病症状は

表 1—日本人における環境化学物質曝露量
環境省モニタリング調査(2011)より

試料	分類	化学物質名	濃度範囲	中央値	用途など
血液	ダイオキシン類		0.8～56 pg-TEQ*/g-fat**	14 pg-TEQ/g-fat	非意図的生産物
	PCB 類		31-1400 ng/g-fat	190 ng/g-fat	絶縁材など
	フッ素化合物	PFOA	0.66～9.6 ng/ml	1.8 ng/ml	テフロンなど家庭用品
	DDT 類	p, p'-DDT	1.1-29 ng/g-fat	6.1 ng/g-fat	有機塩素系農薬
		p, p'-DDE(代謝物)	17-1000 ng/g-fat	120 ng/g-fat	
	クロルデン類	trans ノナクロル	3-110 ng/g-fat	23 ng/g-fat	有機塩素系農薬
	ドリノ類	ディルドリン	1.3-40 ng/g-fat	3.2 ng/g-fat	有機塩素系農薬
	ヘキサクロロシクロヘキサン	β-HCH	2.8-240 ng/g-fat	27 ng/g-fat	有機塩素系農薬
	ヘキサクロロベンゼン		3.4-39 ng/g-fat	14 ng/g-fat	除草剤の原料
尿	PBDE 類		0.5-8.6 ng/g-fat	2.6 ng/g-fat	難燃剤
	有機リン系農薬代謝物	DMP	1.8-14 μg/g cr***	5.6 μg/g cr	
		DEP	ND#-32 μg/g cr	5.8 μg/g cr	
		DMTP	ND-62 μg/g cr	12 μg/g cr	
	ピレスロイド系農薬代謝物	PBA	ND-3.4 μg/g cr	0.22 μg/g cr	可塑剤
	フタル酸エステル代謝物	MBP	11-670 μg/g cr	20 μg/g cr	
		MEHHP	5.7-44 μg/g cr	15 μg/g cr	
		MEOHP	4.6-18 μg/g cr	9.6 μg/g cr	
	ビスフェノール A		0.23-1.4 μg/g cr	0.76 μg/g cr	ポリカーボネート等原料
	カドミウム		0.25-3.9 μg/g cr	0.97 μg/g cr	
	ヒ素	三価ヒ素	ND-6.2 μg/g cr	1.5 μg/g cr	
食事	水銀	総水銀	ND-0.16 μg/kg/日	0.063 μg/kg/日	μg/kg/日:体重 1 kg あたり摂取量
		メチル水銀	ND-0.14 μg/kg/日	0.063 μg/kg/日	
	鉛		0.059-0.39 μg/kg/日	0.24 μg/kg/日	

2011 年健康人 86 名(40～59 歳)のボランティアの血液、その内 15 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。15 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。「日本人におけるダイオキシン類等の曝露量について」パンフレットより抜粋(環境省環境保健部リスク評価室)。ネオニコチノイド系農薬は調査対象になっていない。*TEQ: 毒性等量。化合物によって毒性の強さが違うので、最も毒性が強い 2, 3, 7, 8-TeCDD 毒性に換算した値。*/g-fat: 脂肪重量あたりの濃度。***μg cr: 尿中クレアチンに対する濃度。#ND は検出限界以下

軽く、母親が「この子が私の水銀を吸い取ってくれた」と嘆いたのは医学的にも正しかった。通常は排出しにくい毒物が、胎児への栄養補給や母乳を通じて母親から排出・解毒される、哺乳動物としての「因果」と、胎児や乳児のほうが成人よりはるかに毒物に対する感受性が高いことが明らかとなった、毒性学上の重要な事例である。また、2012 年に、高濃度の水銀や鉛に曝露されたカナダ・イヌイットの子どもたちが、3～5 倍の頻度で ADHD 様の行動を示したという報告がある⁹。

2 脳神経系を標的とした農薬の歴史

肝心の日本人にはほとんど認識されていないことだが、日本の農薬使用量は、2008 年度の報告では OECD 加盟国中、単位面積あたりで世界 2 位(2002 年では 1 位)と極めて多量に使用されている(図 3A)。実際、表 1 のように過去に大量に使用された有機塩素系農薬だけでなく、有機リン系、ネオニコチノイド系農薬を含む農薬に日本人全員が曝露していると考えられる。

農薬(殺虫剤や除草剤など)のもつ病害虫や雑草への

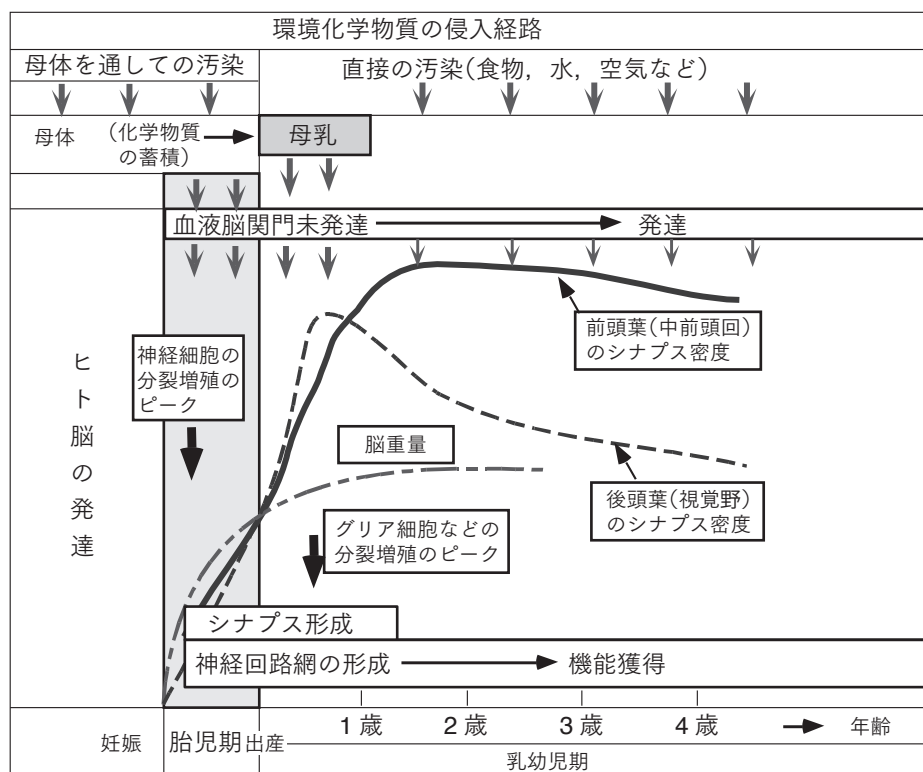


図2—ヒト胎児・乳幼児期の脳の発達と毒性のある環境化学物質の侵入のしやすさ

毒性は特異的ではなく、ヒトや益虫など多くの生物が構成する生態系にも毒性を発揮し、予想外の影響をもたらした歴史がある。現行の農薬の安全基準には、最近知られるようになった多種類の農薬の複合影響、環境ホルモン作用、エピジェネティックな変異や脳発達への神経毒性、脳高次機能への影響などの行動奇形学 (behavioral teratology) 的な毒性試験は入っておらず、安全性が確立されないまま販売・使用されているのが実情である。特にヒトの知能など脳高次機能への影響は厳密な検証

が難しく、今後の大きな課題である(コラム2)。現在日本で使われている農薬は表2にあるように、有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系などアセチルコリン系(アセチルコリンを神経伝達物質とする信号伝達系)を標的としたものが主となっている。アセチルコリン系は昆虫の脳神経において主要な役割を担っているが、ヒトにおいてもより多様なアセチルコリン系があり、末梢神経だけでなく脳の高次機能、脳の発達、さらに免疫系など非神経組織に至るまで、重要な働きをもつことが

コラム2

環境化学物質の脳高次機能への影響のリスク評価

これは大変難しい課題で、筆者らのCREST研究でも自閉症を意識しヒトに一番近いサルを使った大規模な行動実験を試みたが、単一の化学物質について評価するだけでも経費も膨大で人手もかかり、实际的ではなかった。遠山千春(東京大学)らは、マウスを用いて脳高次機能に関わる社会的な行動を自動解析できる“インテリケージ”(TSE Systems GmbH, ドイツ)システムを開発し、ごく低用量のダイオキシンを母胎経由で曝露したマウス

が、行動に柔軟性がなく社会性行動にも異常がおきることを明らかにした¹⁰。“インテリケージ”は全自動コンピュータ管理されたマウスの集団飼育ケージで、検査対象のマウスにチップを埋め込み、集団の中でのマウスの行動を終日コンピュータ管理できるシステムで、脳高次機能への環境化学物質の多様な影響を調べるのが可能となる、画期的なシステムといえる。化学物質のリスク評価や農薬の毒性評価には、このような最新の行動奇形学の実験システムを取り入れていく必要がある。

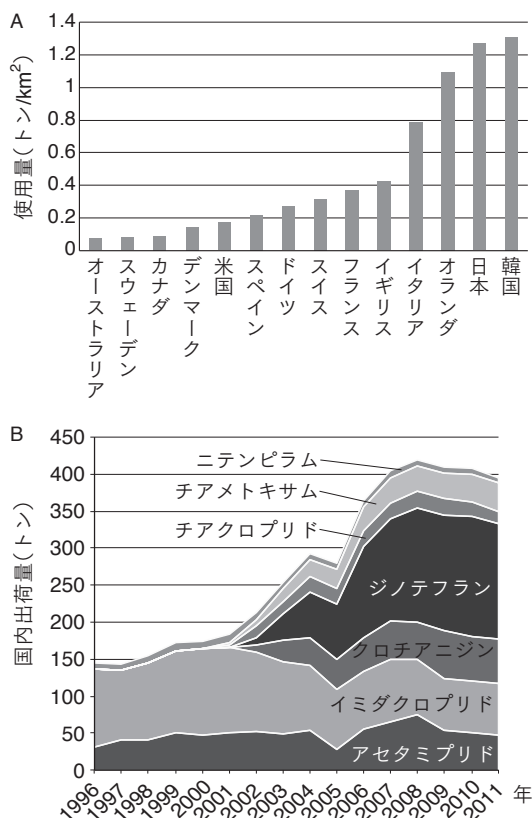


図3—日本の農薬使用の実態

A 単位面積あたりの国別農薬使用量

日本は米国の約7倍、フランスの約3倍も使用している。中国はOECDに加盟していないのでデータなし。韓国、日本に次ぐ大量使用と考えられている。OECD 2008年調査。

B 国内におけるネオニコチノイド系農薬の国内出荷量
国立環境研究所データベースより。

わかっている。ピレスロイド系農薬と有機塩素系農薬は、電気的な神経伝達を担うナトリウム・チャンネルを標的としている。これらの農薬の脳発達への影響を、農薬の歴史からみていこう。

(1) 農薬の被害の歴史

日本では、第二次世界大戦後、DDT, BHC など有機塩素系殺虫剤を端緒として、合成化学物質農薬の本格的な使用が始まった。有機塩素系は、殺虫効果が高く多量に使われたが、難分解・蓄積性のため重大な環境汚染をおこした。昆虫以外のヒトなどへの毒性も強く発がん性も疑われ、そのため1970年頃に日米欧でほとんどが使用禁止となったが、その後も売れ残りが発展途上国で使わ

れ続けたため、地球規模に汚染が拡大し、日本人でも未だに多種類の有機塩素系農薬が検出されている(表1)。またDDTはマラリア蚊に有効であるとされ、アフリカなど感染危険地域ではWHOが認めて未だに使用されているが、DDT耐性の蚊が発生するため本質的な解決になっていない。有機塩素系農薬の毒性は、その後の研究から環境ホルモン作用のあるものや、エピジェネティックな変異((上)コラム2参照)をおこすものもみつかった¹¹。抗男性ホルモン作用を示す有機塩素系農薬ピンクロゾリンは、DNAのメチル化によるエピジェネティックな変異をおこし、4世代にわたって雄ラットの生殖能力を低下させるという報告に続き、海馬や扁桃体の多数の遺伝子の発現を変化させ、仔ラットだけでなくF3(子孫3代目)ラットの不安行動にも異常をおこした¹²。

有機塩素系に代わって主に開発されたのが有機リン系農薬で、昆虫の中枢神経で主要な神経伝達物質アセチルコリンの分解酵素・アセチルコリンエステラーゼの働きを阻害し、毒性を発揮する(図4)。有機リン系農薬は、もともとサリンのような神経ガスなどの化学兵器の知見を、“平和利用”したものである。有機リン系は、有機塩素系に比べれば分解しやすいが、後述するように標的のアセチルコリン系は末梢、中枢神経で重要な働きをする神経伝達物質なので神経毒性が強く、特に初期のパラチオンなどではヒトへの急性中毒の報告が相次いだ¹³。さらにやっかいな遅発性の神経障害(運動失調や手足の麻痺)をおこす被害例が報告され、ニワトリを用いて急性中毒をおこさないほど低用量の有機リン曝露が、遅発性神経障害をおこすことが確認された¹⁴。免疫系の異常やアレルギーとの関連も指摘されている。有機リン系農薬の曝露は経口だけでなく、皮膚、粘膜、鼻腔、気道から吸収されやすいものもあり、肝臓で解毒されずに血流によって全身にまわるので影響が大きくなる。このようなヒトへの毒性から、有機リン系農薬はEUでは現在ほぼ使用されなくなったが、日本や米国では未だに使用され続け、特に日本では他の農薬に比べ総量は格段に多く使用されている。

表 2—主な農薬(殺虫剤)の種類と性質

主な農薬の種類	神経の標的	浸透性	代表的な農薬名	現在の使用状況
有機塩素系	ナトリウム・チャンネル	—	DDT, BHC	ほぼ使用されていない
ピレスロイド系	ナトリウム・チャンネル	—	ペルメトリン, デルタメトリン	使用されている
カーバメート系	アセチルコリン分解酵素	±	メソミル, マンネブ	使用されている
有機リン系	アセチルコリン分解酵素	±	フェニトロチオン, クロルピリホス	一時より減ったが国内使用量第一位
ネオニコチノイド系	ニコチン性アセチルコリン受容体	+	イミダクロプリド, アセタミプリド	使用量が急増している

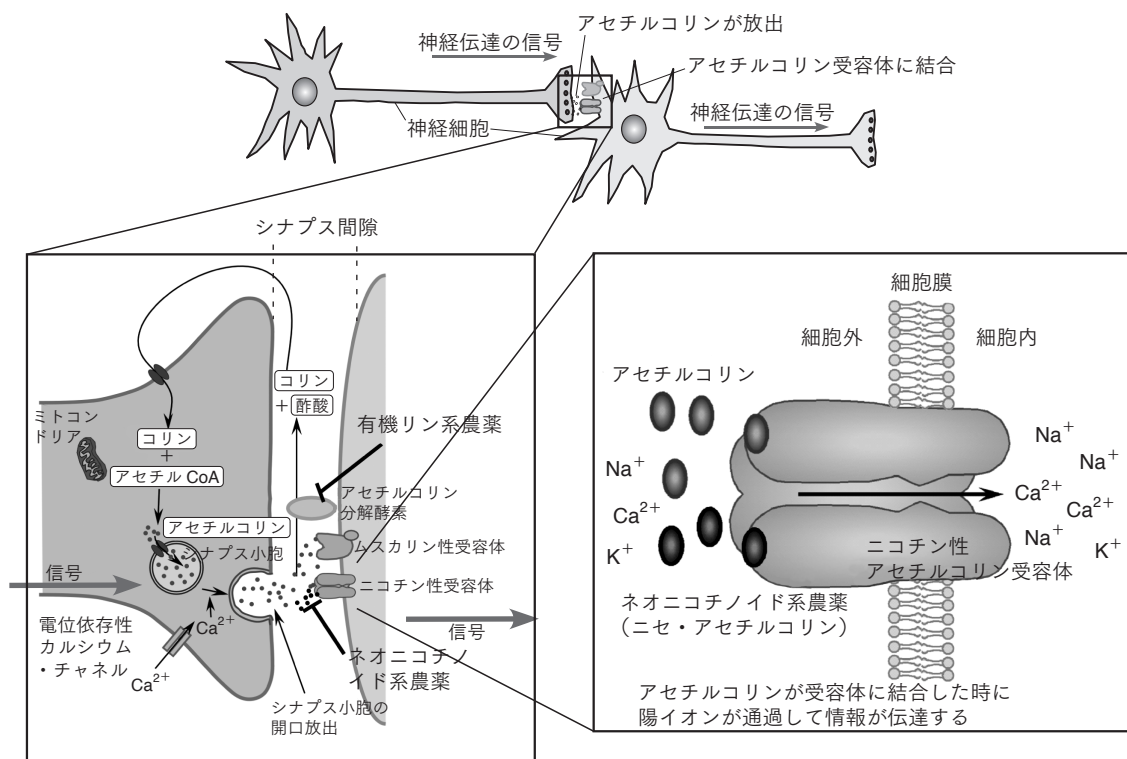


図 4—アセチルコリンによる神経伝達とそれを阻害する農薬

神経終末に信号がくると、電位依存性カルシウム・チャンネルが開いて、 Ca^{2+} イオンが細胞内に入りそれが引き金となって、シナプス小胞が開口放出して、内に内蔵されていた神経伝達物質アセチルコリンが放出される。次の神経細胞のニコチン性受容体にアセチルコリンが結合すると、受容体のゲートが開いて、 Na^+ 、 K^+ イオンが通過し、電気信号がまた生じ、信号伝達が完了する。

有機リン系の代替として開発されたのがネオニコチノイド系で、最近使用量が急増している(図 3B)。ニコチン類似構造をもち(図 5)、毒性が非常に強く、世界各地で有機リン系農薬では死ななかった生物、たとえばミツバチの大量死をおこし、欧州では一部で使用禁止となった。4 節で詳しく述べるが、「害虫に“選択性”が高く、ヒトには“安全”と宣伝されているが、昆虫への毒性が非常に高いため、比較するとそう見えるだけで、ヒ

トのニコチン性アセチルコリン受容体にも結合し¹⁵、ヒトや哺乳類でも強い神経毒性があることがわかってきている。

(2) その他の農薬の種類と性質

ピレスロイド系農薬は、天然の除虫菊の殺虫成分ピレトリンをもとに開発された合成殺虫剤で、ピレトリンが分解しやすいのに比べ残効性が高い。動物実験で脳の発達に重要な遺伝子発現に異常を

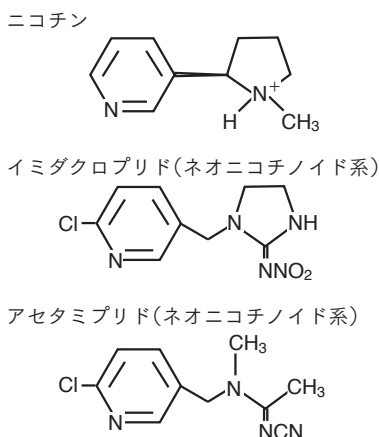


図5—ニコチンとネオニコチノイド系農薬の化学構造

おこすデータや((上)文献13)、母胎経由の曝露で子どもの脳の血管形成が阻害されるなどの報告¹⁶がある。またアフリカなどのマラリア危険地域に、ピレスロイドを練り込んだ蚊帳(ただし目が粗く蚊が侵入してしまう)が日本から寄付されているが、子どもたちが日常的にピレスロイド系農薬に曝露する危険性があり、またピレスロイドに耐性の蚊も既に多数、各地で出ているため、この種の農薬蚊帳の今後の効果は疑問視されている。現地でもともと使われていた、蚊が入り込めない目の細かい伝統的な蚊帳を普及すれば、子どもの脳に危険な農薬蚊帳はまったく必要ない。ごく最近の疫学研究で、ピレスロイド系殺虫剤の代謝物が尿中に検出される値と、子どもの行動異常に相関関係がみられると報告された¹⁷。家庭用殺虫剤や虫避けスプレーなどはピレスロイド系が多用されているので、子どもが曝露しないよう注意が必要であろう。

カーバメート系(アセチルコリン分解酵素を阻害する)は、アフリカ原産の有毒なカラバル豆の成分をもとに開発された殺虫剤で、低用量で環境ホルモン作用が確認されているものや、パーキンソン病発症に関わるなどの神経毒性の報告が出ている¹⁴。その他、殺虫剤フィプロニルは抑制性神経伝達物質 GABA 系を標的としており、動物実験で甲状腺ホルモン阻害の報告がある。

殺虫剤だけでなく除草剤にも危険性がある。遺伝子組換え作物用をはじめとして一般に広く使わ

れている除草剤には、グリホサートが神経伝達物質グリシン類似物であるなど、ヒト脳で働く神経伝達物質の有機リン化合物が多い(図6)。これらはネオニコチノイドなどの殺虫剤と同様、神経伝達物質と類似の化学構造をもつため、脳内にはいると微量でも神経伝達物質の働きをかく乱し、ことに脳の機能の発達に異常をおこす可能性が高い。除草剤グリホサートはヒト脳で最も重要な興奮性神経伝達物質グルタミン酸の有機リン化合物である(図6)。故藤井儔子(帝京大学)らは、グリホサートを投与したラットが激しく咬み合うなど攻撃性を増すだけでなく、母胎経由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を報告している¹⁸。またミトコンドリア機能障害による毒性が強い除草剤パラコートは、ヒトでパーキンソン症状をおこした合成化学物質 MPTP と類似構造をもち、動物実験でパーキンソン病と同じ症状をおこす¹⁹。疫学研究からもパーキンソン病は殺虫剤ロテノンなど種々の農薬曝露との因果関係が強く疑われており²⁰、仏政府は既にその因果関係を認め、農業従事者の職業病と認定している((上)文献6)。

またネオニコチノイド系やフィプロニル、一部の有機リン系農薬などは浸透性農薬ともいわれ、農薬に浸された種子内部に浸透し、成長後も葉、茎、果実で殺虫効果が持続する(種に含まれただけの微量で葉や果実で殺虫効果があるほど毒性が強い)。果菜内部に浸透してしまうので、他の農薬のように洗い落とせず、残留した農薬をそのまま私達は摂取してしまうことになる。また浸透性農薬は水田から河川など水系への汚染も広まりやすく、ネオニコチノイドやフィプロニルは赤トンボを激減させており²¹、生態系への影響が懸念される。

3 脳の発達に重要なアセチルコリンを介した情報伝達系

現在主流の農薬である有機リン系、ネオニコチノイド系はアセチルコリン(コラム3)を介した神経伝達系を標的としているが、アセチルコリン系は

アミノ酸系有機リン化合物	重要な神経伝達物質
グルホシネート (glufosinate) 遺伝子組換え 作物用除草剤 商品名 バスタ, ハヤブサ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{P} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{HO} \quad \\ \quad \text{NH}_2 \end{array} \quad \longleftrightarrow \quad \begin{array}{c} \text{HOOC} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	グルタミン酸＝興奮性 (glutamic acid)
グリホサート (glyphosate) 遺伝子組換え 作物用除草剤 商品名 ラウンドアップ $\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{P} - \text{CH}_2\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \\ \text{HO} \end{array} \quad \longleftrightarrow \quad \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \end{array}$	グリシン＝抑制性 (glycine)

図6—神経伝達物質に類似構造をもつ除草剤

人体において脳神経系、免疫系などで多様な働きをしているだけでなく、ことに脳の発達に重要な働きをしているため²²、その影響が気がかりである。

(1) アセチルコリンを介した神経伝達系の仕組み

アセチルコリンは神経伝達物質として働く(図4)。アセチルコリン受容体には、ニコチン性受容体とムスカリン性受容体の2種類があり、それぞれの名称は、天然の昆虫忌避剤であるニコチン(タバコの有害成分)、ムスカリン(ペニテングダケなどのキノコ毒)が特異的に結合することによって由来している。ニコチン性受容体は、アセチルコリンの結合により構造変化がおこって陽イオンを通過させるゲートが開くチャネル型受容体である。(ムスカリン性受

容体は、アセチルコリンの結合で細胞内情報伝達系が働くG蛋白共役型受容体である。)有機リン系農薬はアセチルコリン分解酵素、ネオニコチノイド系はニコチン性受容体を標的としている(図4)。

(2) アセチルコリン分解酵素

アセチルコリンは他の神経伝達物質と異なり、分解されないと信号伝達が終了しない。アセチルコリン分解酵素(アセチルコリンエステラーゼ)は、受容体に結合したアセチルコリンを即座に分解する重要な酵素である。アセチルコリンエステラーゼの不可逆的阻害剤は、アセチルコリンを蓄積させ毒性が強い(サリンなど神経毒ガスの毒性メカニズム)。有機リン系農薬の多くが、この不可逆的阻害効果をもつ。(一方、可逆的で弱い作用のアセチルコリンエステラーゼ

コラム 3

アセチルコリンは幅広い生物に普遍的で重要な情報伝達物質

アセチルコリンは、神経伝達物質として最初に見つかった物質だが進化的起源は大変古く、普遍的で重要な生理活性物質である。川島紘一郎(共立薬科大学)らの研究で、単細胞のバクテリアやカビ、さらに植物、動物に幅広く確認された²³。

さらにアセチルコリン受容体も、バクテリアのような単細胞から既に原型が見つかった。アセチルコリンとその受容体は、進化の過程のごく初期から細胞機能調節や細胞間の情報伝達系とし

て利用され、神経系をもつ動物が出現した際にも使われて、多様な生命活動の維持に多彩に活用されていったと考えられる。

ヒトでもアセチルコリンとその受容体は、後述するように脳神経系、非神経系で実に多様に使われている。Cooperらの『神経薬理学』²⁴には、アセチルコリンはホルモン様の幅広い作用をもつと記載されている。したがって、アセチルコリン系を標的にした農薬は、予想外な人の健康影響や幅広い生物を含む生態系に影響を及ぼす可能性が高い。

阻害剤は、アセチルコリンの効果を高める。そのため、アルツハイマー病などアセチルコリン低下が見られる疾患の治療薬として使われている(アリセプト、リバスチグミンなど)。

(3) ヒト・ニコチン性受容体の種類と末梢神経のニコチン性受容体

ヒトや哺乳類のニコチン性受容体は、5個の細胞膜貫通型サブユニットが結合した構造をもつ。サブユニットの種類は多く、その組合せによって多様な機能を担っている。そのうちの特定の受容体が、神経伝達などで重要なCaイオンを選択的に通過させる機能をもっている。ヒトと昆虫でニコチン性受容体の構造は同様である*7。

哺乳類の神経から筋肉への信号伝達は、アセチルコリンと筋肉型ニコチン性受容体が担っている。自律神経では、交感・副交感神経ともに神経節の受容体はニコチン性受容体で、副交感神経系の節後神経ではムスカリン性受容体が神経伝達を担っている。したがって、アセチルコリン系は全身の臓器の機能調節を司る重要な神経伝達系といえる。

(4) 脳内ニコチン性受容体の働き

ヒト脳内でニコチン性受容体は、大脳皮質、海馬、線条体、扁桃体、黒質、小脳など幅広い領域で発現しており、記憶・学習・認知などの高次機能に関与している。アセチルコリンはニコチン性受容体を介して、ドーパミン、セロトニン、GABA、グルタミン酸など他の神経伝達物質の放出を促進するなど、高次機能を巧みに調節していると考えられている。脳内ニコチン性受容体は、神経細胞のシナプス後部だけでなく、シナプス前部や細胞体、樹状突起にも局在して多様な機能を

担っている。精神疾患との関係では、統合失調症、鬱病とニコチン性受容体との関係が指摘され、アルツハイマー病の脳では、アセチルコリンとニコチン性受容体の減少、 β アミロイドとニコチン性受容体の凝集が報告されている²⁵。自閉症児の脳で、ニコチン性受容体の発現が減少していることも知られている²⁶。ニコチン性受容体はその機能の多様性から、アルツハイマー病や自閉症などの創薬のターゲットとしても研究が進められている。

(5) 脳の発達におけるニコチン性受容体の重要性

ニコチン性受容体が脳の発達に大変重要であることが最近わかってきた²²。ヒトでは、ニコチン性受容体は成人脳に比べ胎児脳で極めて高いレベルで発現し、妊娠3カ月で既にその発現が認められている。ニコチン性受容体は、神経細胞の増殖、移動、分化、シナプス形成、神経回路形成など脳の発達過程に幅広く関わっている。最近の研究では、ニコチン性受容体は、胎児期だけでなく青年期にいたるまで、脳幹のアセチルコリン系の他に、ドーパミン、セロトニンなどアミン系神経回路や、海馬、小脳、大脳皮質などの正常な発達に多様に関与していることまで報告されている²²。網膜の神経細胞から脳内へ投射する神経回路形成には、特定のニコチン性受容体サブユニットが必要で、そのノックアウト(遺伝子破壊)マウスでは、神経細胞の同調した興奮反応が不規則となる結果、シナプスがうまく形成されず、視覚障害がおこることがわかっている²⁷。脳幹や脊髄の神経回路形成には、別のニコチン性受容体サブユニットに依存した神経細胞の同調した興奮反応が必要で²⁸、大脳皮質や海馬の興奮性グルタミン酸受容体の発現にはさらにまた別のニコチン性受容体サブユニットが必要であるという実験報告がある²⁹。

(6) 非神経組織におけるニコチン性受容体

哺乳類では、アセチルコリンとニコチン性、ムスカリン性受容体は神経系だけでなく、免疫系、皮膚・肺の上皮細胞、胎盤、卵巣、精子、精巣など生殖器官に至るまで、広範囲な組織に認められ

*7—昆虫のニコチン性受容体：昆虫の神経系は、中枢ではアセチルコリン、末梢の筋接合部ではグルタミン酸が主要神経伝達物質であり、哺乳類とは逆になる。昆虫のニコチン性受容体は哺乳類と同じ5個のサブユニットからなり、アセチルコリン結合部位は、当然のことであるが哺乳類ニコチン性受容体と非常に類似性が高い。昆虫の脳中枢神経系はヒトや哺乳類とはもちろん異なるが、少ない神経細胞でも、ハチやアリのように分業して複雑な社会行動を行い、単独でも複雑な性行動をとるなど、高度な脳神経系をもっており、その主要な伝達系であるアセチルコリン／ニコチン性受容体の役割は大きい。

る³⁰。これらのアセチルコリン受容体は、細胞同士の情報交換に関わっていると考えられている。非神経性組織に発現しているニコチン性受容体サブユニットは、細胞内情報伝達系で重要なCaイオンを選択的に通過させるタイプが多い。免疫細胞に発現しているニコチン性受容体は、炎症反応の調節に重要な働きを担い、アトピー性皮膚炎では、表皮の角質細胞に発現しているニコチン性、ムスカリン性受容体が関与しているという報告もある³¹。有機リン系やネオニコチノイド系農薬によっておこる免疫異常やアレルギーは、免疫系細胞のアセチルコリン受容体を介するのかもしれない。

4 農薬ネオニコチノイドはミツバチだけでなくヒトにも危険

(1) ミツバチ大量死も発達障害？

ニコチンと類似した化学構造をもつネオニコチノイド系農薬の毒性が注目されたのは、最近の世界的なミツバチ大量死(ミツバチ群の崩壊)の要因との疑いからである。大量死の原因は、感染症やストレスなど他の要因も考えられてきたが、2012年4月『サイエンス』に掲載された2つの論文で、ネオニコチノイド散布が引き金であることに間違いはないと考えられるようになった。その1報では、低濃度のネオニコチノイド曝露でミツバチが行動異常をおこし、巣に帰れず死ぬ個体が増えることが報告され³²、もう1報ではミツバチに近い社会性をもつマルハナバチで、低用量のネオニコチノイド曝露により女王バチが減少することが明らかとなった³³。さらに同年10月には『ネイチャー』にもマルハナバチが、ネオニコチノイド系とピレスロイド系農薬に曝露されると採蜜/採花粉行動がうまくいかず、巣に帰れず、群れは崩壊することが報告され³⁴、ネオニコチノイドやピレスロイドがミツバチ大量死をおこしていることが実験的に証明された。日本でもミツバチ大量死は各地で報告され、大量死したミツバチからネオニコチノイド系農薬が検出された。

ミツバチにネオニコチノイドを与えると、巣へ

戻る方向性を失うなど行動異常が見られ、このことは、蜜源を知らせるダンスなど複雑な本能行動をおこす神経回路のニコチン性受容体がネオニコチノイドによりかく乱されたためと考えられる。しかしより低い濃度のネオニコチノイドでもミツバチが大量死するらしいのは、幼虫のえさである花粉が浸透性のネオニコチノイド農薬で汚染され、次世代のハチ幼虫の脳の神経回路の発達が障害された可能性もある。ヒトでも昆虫でも、発達中の脳、ことに記憶など高次機能を担う複雑精緻な神経回路の発達が、“ニセ神経伝達物質”であるネオニコチノイドなどに脆弱なのは当然といえる。

ミツバチは昆虫としては最も進化した脳をもち、独自に進化した社会を構築しているため、致死量よりはるかに低い微量のネオニコチノイド系農薬に脳がかく乱され、結果的に群れごと絶滅したのであろう。ネオニコチノイドに曝露すると感染症にかかりやすくなるという報告もあり³⁵、免疫異常をおこす可能性もある。他の農薬と同時に使うと、致死効果が1000倍も高くなるという複合影響も報告されている³⁶。フランスなどヨーロッパの農業国では、これまでもネオニコチノイド系イミダクロプリドや殺虫剤フィプロニルの使用を一部禁止にしてきたが、2013年4月29日、EUでは12月より2年間ネオニコチノイド系農薬イミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサムを使用禁止とする決定をした。日本では驚くべきことに、農薬散布時に養蜂家にミツバチの巣箱を移動させるという処置しかとっていない。

(2) ネオニコチノイド系農薬の用途、残留基準

ニコチン類似構造をもっているネオニコチノイド系農薬は図5のイミダクロプリド、アセタミプリド以外に、クロチアニジン、ジノテフラン、チアクロプリド、チアメトキサム、ニテンピラム(図3B)があり、国内では農薬以外にも防虫剤として建材、ガーデニング、シロアリ駆除、家庭用殺虫剤、ベットの蚤駆除などに多用され、松枯れ防止に空中散布が実施されている地域もある。国内のネオニコチノイド系農薬7種の日摂取許容

表3—アセタミプリドの農薬残留基準(ppm)

食品	日本	USA	EU	食品	日本	USA	EU
イチゴ	3	0.6	0.5	茶葉	30	—**	0.1*
リンゴ	2	1.0	0.7	トマト	2	0.2	0.15
ナシ	2	1.0	0.7	キュウリ	2	0.5	0.3
ブドウ	5	0.35	0.2	キャベツ	3	1.2	0.6
スイカ	0.3	0.5	0.01*	ブロッコリー	2	1.2	0.3
メロン	0.5	0.5	0.01*	ピーマン	1	0.2	0.3

*検出限界, **USA では輸入茶葉に対してのみ基準値 50 を設定

量(ADI)は 0.012~0.53 mg/kg/日に設定されていて欧米並みであるのに、残留基準は EU や米国に比べて極めて緩く、アセタミプリドの例で茶葉では EU に比べ 300 倍を超えるなど、同じ毒性学データにもとづいているはずなのに日本ばかりなぜか緩く、不条理な対応をとっている(表3)。ネオニコチノイド系農薬の残留基準は、茶葉では 10~50 ppm と軒並み高く、アセタミプリドが 2.49 ppm 残留汚染(実測例あり³⁷⁾したお茶 750 ml を体重 25 kg の子どもが飲むと摂取量 0.0747 mg/kg/日となり、アセタミプリドの ADI 0.071 を超えてしまう上に、食物経路以外の曝露も予想される。

(3) ネオニコチノイド系農薬のヒトへの影響

日本では、青山美子(青山クリニック)、平久美子(東京女子医科大学)らが、日常生活におけるネオニコチノイド中毒と疑われる症例を報告している³⁸⁾。国産果物や茶飲料の連続摂取の後、全身倦怠感、頭痛、手指振戦、記憶障害、発熱、咳、動悸、胸痛、腹痛、筋痛とともに、不整脈を伴う心電図異常、瞳孔反応異常などの所見がみられた患者 11 名中 6 名の尿に、ネオニコチノイドの代謝物 6-クロロニコチン酸が検出された。ネオニコチノイド空中散布後に同様の症状を訴えた例も報告されている。

(4) ヒト・哺乳類に対するネオニコチノイド系農薬の毒性の実験的証明

ヒトに関する実験報告では、ヒトのニコチン性受容体を強制的に発現させた細胞で、クロチアニ

ジンやイミダクロプリドが興奮性作用をおこし、さらに本来の神経伝達物質であるアセチルコリンの作用を抑制、増強するなどのかく乱作用も確認されている¹⁵⁾。ヒトの腸管由来の細胞では、イミダクロプリドやアセタミプリドが細胞内に取り込まれやすいという報告もあり³⁹⁾、汚染された食物が体内に侵入する可能性を示している。

ネオニコチノイド類は、旧来の人工的な結合実験により、哺乳類ニコチン性受容体への結合性は昆虫類に比べ弱いとされ、「害虫に「選択性」が高く、ヒトには「安全」とすら宣伝されている。上述したようにネオニコチノイド類は、ヒト・ニコチン性受容体に結合し、神経細胞に異常な興奮をおこすことは確認済みであり、ニコチンと同様に血液脳関門を通り哺乳類の脳に容易に侵入する³⁹⁾。したがって、ネオニコチノイドによるヒトの急性ニコチン様中毒神経症状が多数報告されるのは、当然である。しかもニコチンのように低濃度でも脱感作をおこして、遺伝子発現をかく乱する可能性を考えると、低濃度で長期曝露されたとき、ことに子どもの脳への影響が懸念される。

実際の生体内の毒性の強さは、代謝や他の物質の影響などが関わってくるので複雑である。ニコチン性受容体には生体内に内因性モジュレーターが見つかっており、これらがニコチン性受容体の立体構造を変え、アセチルコリンへの反応性に变化をおこすこともわかっている⁴⁰⁾。ネオニコチノイド類は動物体内で代謝されると、代謝物のあるものは、哺乳類受容体に対する結合性がニコチンと同等になるとも報告されている³⁹⁾。

実際に、ネオニコチノイド類が哺乳類脳のニコ

チン性受容体に影響を及ぼすデータが増えてきた³⁹。最近の論文では、ラット脳内にネオニコチノイドを投与すると、線条体におけるドーパミン放出が確認され、マウス蝸牛の神経細胞では、10 μ M のネオニコチノイドにニコチン様の反応性が認められている。

筆者らのラット新生仔小脳由来の培養細胞実験では、1 μ M と低濃度のネオニコチノイド系アセタミプリド、イミダクロプリド添加により、神経細胞に顕著な興奮性カルシウム流入がおり、その反応性、濃度依存性、アンタゴニストの阻害効果はニコチンと有意な相同性があった⁴¹。さらに同じラット小脳の系を用いて、ネオニコチノイドやニコチンが発達期神経細胞に及ぼす影響をDNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現の解析から検討した。その結果、ネオニコチノイド曝露群は対照群に比べ、多数の遺伝子に顕著な発現変動が確認され、これらには、シナプス形成、神経伝達系、神経回路形成、ホルモン系、転写因子などに関わる遺伝子が多数含まれていた。変動した遺伝子は、ニコチン曝露による遺伝子発現の変動と重なるもの以外に、ネオニコチノイド曝露によって特異的に変動する遺伝子群が確認された。ネオニコチノイド系農薬は、ニコチン類似の毒性とともに、ネオニコチノイド特異的な別の毒性をもつ可能性がある。

クロチアニジンが酸化ストレスを介してウズラの卵の孵化率を阻害する報告や⁵、イミダクロプリドやクロチアニジンを低用量長期曝露したラットで精子形成に異常が現れることも報告されており³⁹、今後詳細な検証が必要であろう。

(5) 子どもの発達に悪影響を及ぼすニコチン

ニコチン類は胎盤を通過し胎児の脳にも容易に移行する。喫煙の健康影響に関わる研究の進展から、ニコチンは急性毒性があるだけでなく、低濃度長期曝露でも遺伝子発現の異常を介して、さまざまな人体への悪影響をもち、特に子どもの成長を妨げることがわかってきた。胎児の受動喫煙は、低体重出生、早産、乳児突然死症候群や ADHD

などのリスクを上げることがわかっている²²。農薬や殺虫剤散布により、ネオニコチノイドが同様にヒト脳に侵入すれば、妊婦をはじめ、タバコを吸わなくても本人や生まれる子どもにニコチン様の毒性作用を及ぼす可能性が高い。

ADHD 発症もタバコに含まれるニコチンの関与が疑われ、特にドーパミン受容体とドーパミン輸送蛋白に特定の遺伝子多型をもつ母親が妊娠中に喫煙すると、子どもが ADHD になるリスクが有意に高いという疫学報告⁴²は、遺伝子背景の一部を示すものとして注目されている。その他、最近の疫学研究でも、母親の喫煙は高機能自閉症と相関関係があると報告されている⁴³。

このように特に懸念されるのが、ネオニコチノイドがニコチン同様、胎児・新生児・小児など発達期の脳に影響し、自閉症や ADHD などの発達障害をおこす可能性である。脳の機能発達には、多種類のホルモンやアセチルコリンなどの神経伝達物質により、莫大な数の遺伝子発現が時空間的に精微に調節され、神経回路が形成されることが必須である。上述したように、現在日本におけるネオニコチノイド類の残留基準の設定は極めて緩いため、われわれ日本人は気づかないうちに日常的にネオニコチノイドに曝露していると考えられる。発達期の子どもでは、ネオニコチノイドに低濃度であっても長期曝露すると、神経機能分子の遺伝子発現がかく乱され、脳機能発達に影響が及ぶ危険性がある。成人であっても、PCB 汚染の実態でわかるように(図1)、例外的にネオニコチノイドに高濃度曝露者が存在して、既に何らかの健康影響を受けているが、因果関係に気がついていない人が多い可能性もある。

5

有機リン系農薬による発達障害発症と複合汚染

低濃度の有機リン系農薬が尿中に検出される児童では、ADHD のリスクが約2倍になるという疫学報告や、IQ 低下がみられるなどの疫学報告が多数出ている((上)文献1~4参照)。アセチルコリン/ニコチン性受容体、さらにムスカリン性アセ

チルコリン受容体も脳発達に関わっていることがわかっているので、アセチルコリン分解酵素を阻害する有機リン系農薬は、脳の発達の過程で神経回路形成をかく乱・阻害し、ADHD 発症や知能発達に影響を及ぼす可能性がある。

また、有機リン系農薬による遅発性神経障害では、神経障害性エステラーゼという酵素が関与しており、この酵素が ADHD などの発達障害に関わっているかもしれない。脳内にも存在する神経障害性エステラーゼのノックアウト・マウスは生まれてもすぐに死んでしまい、酵素活性が低いマウスでは多動を示すことが報告されている¹⁴。

さらに興味深いことに、アセチルコリン分解酵素の活性ドメインが、シナプス接着因子・ニューロリジンのニューレキシン結合部位に存在していることが報告されている((上)文献 33)。ニューロリジン、ニューレキシンの遺伝子変異と自閉症発症には強い因果関係が示唆されており、アセチルコリン分解酵素を阻害する有機リン系農薬は、これらのシナプス結合に直接関与している可能性もある。

有機リン系農薬は、これ以外の脂肪分解酵素やセリン加水分解酵素なども阻害するという報告もあり、有機リン系農薬の毒性は多様・複雑である。非常に微量の化学物質で健康被害を生じる化学物質過敏症は、有機リン系農薬曝露後に発症するケースが多く、因果関係が懸念されている⁴⁴。

有機リン系農薬は現在でも総使用量が多く、その上アセチルコリン系に関わるネオニコチノイド系農薬の使用量も増えているので、ネオニコチノイドとの複合曝露によるアセチルコリン系を介した脳発達への影響は大きな問題と考えられる。ラットの実験で、ニコチンと有機リン系農薬クロルピリスを母胎経由で複合曝露した場合、単独曝露に比べて仔ラットの運動能力が顕著に低下した報告があり、ネオニコチノイドとの複合曝露は、影響をより大きくする可能性がある⁴⁵。

6 「予防原則」にもとづく規制を

有機リン系やネオニコチノイド系などの農薬類

は、直接神経系をかく乱し、子どもの脳発達を阻害する可能性が高い。さらに農薬だけでなく、PCB や重金属(水銀、鉛など)といった神経毒性のある環境毒性化学物質との複合影響が危惧される。表 1 に示したように、われわれ日本人は、ほぼ全員多数の環境化学物質に曝露しているのである。これらの環境化学物質と発達障害児の症状の多様性との関係も綿密な調査研究が必要である。

しかし自閉症や ADHD などの発達障害の原因として、農薬や環境化学物質との厳密な因果関係を完全に証明することは、複雑極まりないヒト脳研究の中でも、技術的にもとりわけ困難である。一方、有機リン系農薬、PCB、鉛、水銀などは既に疫学調査により発達障害のリスク因子であることが明らかになっており、放置することは発達障害児を将来にわたってますます増やす可能性が高い。

個人レベルで有害物質に曝露しない工夫も必要だが、日常生活で個人ができることは限られる。すべての子どもの健やかな発育、ひいては日本社会の将来につながる重要課題として、農薬や環境化学物質についても予防原則を適用し、危険性の高いものは使用禁止にするなどの国レベルでの施策が必要であろう。

農薬については、登録の毒性試験に環境ホルモン作用、エピジェネティックな変異原性試験、複合毒性試験、発達期神経毒性試験(Departmental Neurotoxicity Test, DNT)、複数の農薬による複合毒性試験を導入し、感受性の高い胎児・小児を基準にして、子どもへの危険性を最小限に抑えたい。発達期神経毒性試験については、EPA、OECD では既にシステムが導入されているが、内容については、脳高次機能を検証できるか否か、議論が続けられている⁴⁶。発達期神経毒性試験には、従来の組織学的検討などの方法以外に、コラム 1 に紹介した脳高次機能を調べる行動奇形学的なシステムや、DNA マイクロアレイによる網羅的解析から、脳発達に重要な遺伝子発現の変動をみる実験システムのような、新しい評価システムの導入が望まれる。

農薬以外の有害な合成化学物質や環境化学物質については、日本でも化学物質審査規制法(化審法)が1973年に制定され、現在では厚労省、経産省、環境省のもとで、ダイオキシン、PCBなどの管理規制を進めているが、環境ホルモンなどはまだ対象になっていない。環境ホルモンについても取り組んでいるEUのように、進んだ規制管理が日本でも必要であろう。2002年のヨハネスブルグ・サミットにおいて合意したSAICM(Strategic Approach on International Chemical Management: 国際的化学品管理に関する戦略的アプローチ)の「化学物質が、人の健康と環境にもたらす悪影響を最小化する方法で、生産されることを2020年までに達成する」という目標を実現するため、日本国内でも有害な化学物質規制に向けて具体的で柔軟な施策を期待したい。

2012年、米国化学工業界の専門誌に、ネオニコチノイドなど昆虫とヒトで共通な脳神経系を標的にする農薬ではヒトへの毒性が不可避なことを認め、フェロモンやキチン質合成など昆虫にしかない標的を狙う、農薬開発の方針転換を示唆するような論文がでている⁴⁷。危険な農薬/殺虫剤が昔話になるときが近い将来くることを期待したい。

(文中敬称略)

文献

- 1—D. A. Rossignol & R. E. Frye: *Mol. Psychiatry*, **17**, 389(2012)
- 2—J. F. Shelton: *Environ. Health Perspect.*, **120**, 944(2012)
- 3—P. C. Badgujar et al.: *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **35**, 408(2013)
- 4—C. Coscolla et al.: *J. Chromatogr. A*, **1200**, 100(2008)
- 5—J. Tokumoto et al.: *J. Vet. Med. Sci.*, [Epub ahead of print](2013)
- 6—J. R. Roberts & C. J. Karr, Council On Environmental Health: *Pediatrics*, **130**, e1765(2012)
- 7—T. Nomura: *Nature*, **296**, 575(1982)
- 8—環境省: 日本人におけるダイオキシン類等の曝露量について, <http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/index.html>
- 9—O. Boucher: *Environ. Health Perspect.*, **120**, 1456(2012)
- 10—T. Endo et al.: *PLoS One*, **7**, e50741(2012)
- 11—C. Song: *Mol Pharmacol.*, **77**, 621(2010)
- 12—D. Crews et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **109**, 9143(2012)
- 13—F. L. Edwards & P. B. Tchounwou: *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2**, 430(2005)

- 14—紺野信弘: *日衛誌*, **57**, 645(2003)
- 15—P. Li et al.: *J. Neurosci. Res.*, **89**, 1295(2011)
- 16—S. Imanishi et al.: *Environ. Toxicology*, [Article first published online](2011)
- 17—Y. Oulhote & M. F. Bouchard: *Environ. Health Perspect.*, in press.
- 18—藤井篤子・中木敏夫: *周産期医学*, **29**, 462(1999)
- 19—K. Tieu: *Cold Spring Harb Perspect Med.*, **1**, a009316(2011)
- 20—C. Freire & S. Koifman: *Neurotoxicology*, **33**, 947(2012)
- 21—神宮字寛・他: 農業農村工学会論文集, **259**, 35(2009)
- 22—J. B. Dwyer et al.: *Pharmacol. Ther.*, **122**, 125(2009)
- 23—川島紘一郎: *日薬理誌*, **127**, 368(2006)
- 24—J. R. Cooper et al.: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, Oxford Univ. Press,(2003)神経薬理学, 樋口宗史監訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル(2005)
- 25—E. X. Albuquerque et al.: *Physiol. Rev.*, **89**, 73(2009)
- 26—M. Lee et al.: *Brain*, **125**, 1483(2002)
- 27—T. McLaughlin et al.: *Neuron*, **40**, 1147(2003)
- 28—Y. Momose-Sato et al.: *Eur. J. Neurosci.*, **35**, 1230(2012)
- 29—A. F. Lozada et al.: *J. Neurosci.*, **32**, 7651(2012)
- 30—I. Wessler & C.J. Kirkpatrick: *Bri. J. Pharmacol.*, **154**, 1558(2008)
- 31—S. A. Grando et al.: *J. Invest. Dermatol.*, **126**, 1948(2006)
- 32—P. R. Whitehorn et al.: *Science*, **336**, 351(2012)
- 33—M. Henry et al.: *Science*, **336**, 348(2012)
- 34—R. J. Gill et al.: *Nature*, **491**, 105(2012)
- 35—C. Alaux et al.: *Environ. Microbiol.*, **12**, 774(2010)
- 36—T. Iwasa et al.: *Crop Protection*, **23**, 371(2004)
- 37—K. Taira et al.: *Jpn. J. Clin. Ecol.*, **18**, 19(2009)
- 38—平久美子: *臨床環境医学*, **21**, 24(2012)
- 39—木村・黒田純子・他: *臨床環境医学*, **21**, 46(2012)
- 40—三澤日出巳: *医学のあゆみ*, **237**, 1053(2011)
- 41—J. Kimura-Kuroda et al.: *PLoS One*, **7**, e32432(2012)
- 42—R. J. Neuman et al.: *Biol. Psychiatry*, **61**, 1320(2007)
- 43—A. E. Kalkbrenner et al.: *Environ. Health Perspect.*, **120**, 1042(2012)
- 44—石川哲・宮田幹男: 化学物質過敏症, かもがわ出版(1999)
- 45—M. B. Abou-Donia et al.: *Arch. Toxicol.*, **80**, 620(2006)
- 46—H. Aoyama: *Congenit. Anom.(Kyoto)*, **52**, 119(2012)
- 47—T. Marrs: *Pest Manag. Sci.*, **68**, 1332(2012)

なお関連文献の詳細はスペースの関係で挙げきれず、近刊の『発達障害の原因と発症メカニズム——脳神経科学の視点から』河出書房新社を参照されたい