

発達障害など子どもの脳発達の異常の増加と多様性

——原因としてのネオニコチノイドなどの農薬、環境化学物質

黒田洋一郎

くろだ よういちろう

環境脳神経科学情報センター・代表、首都大学東京大学院・客員教授、元・東京都神経科学総合研究所・参事研究員、科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業(CREST)「内分泌かく乱物質の脳の発達への影響と毒性メカニズム」・研究代表者(1999-2005)。専門：分子細胞神経科学、中枢神経毒性学

1 日本での脳の発達障害／ 発達異常の近年の著しい増加

発達障害、知的障害などの日本全国の小中学校における増加の継続

近年日本では自閉症スペクトラム障害(以下自閉症)、注意欠如多動性障害(ADHD)、学習障害など子どもの脳の発達障害など、脳の発達異常の増加とその発症原因に注目が集まっている。文部科学省(文科省)の2016年の資料¹によれば、全国の自閉症などの発達障害児は、特別支援(図1)、通級(図2)を問わず統計をとって以来、増加を続けている。実は自閉症の近年の増加は、程度の差はあるが日本、韓国、英国、米国など先進国共通で、国際的にも『Nature』誌をはじめ医学・科学雑誌で注目されている²。後にも触れるが、国別に自閉症の有病率を比較する疫学論文が2012年に初めてでていて、それによると日本と韓国の自閉症の有病率は、なんと断トツに高い(図5左参照)。

文科省の資料でも、自閉症も、ADHDも、学習障害も、診断された発達障害児は、診断名を問わず増加している。診断名である発達障害より一般に重い、知的障害児も増えていることも注目され、脳の発達異常の多様性がうかがえる。

診断されない子、診断基準以下の子

しかし、専門医として全国の小中学校の通常クラス約2万人を調査した、神尾陽子(国立精神・神経センター、児童思春期精神部)が指摘する通り³、通常の

クラスに約2.4%もの自閉症と診断される子がいるのも問題だが、「発達障害などの可能性のある子ども」の数も非常に多いことである。しかも彼らの多くは一般に、まだ特別支援教育の対象になっていない。これを改善するためか、特別支援教育などを担当する教員の増加が予算要求され、2017年は全国の小中学校で約600人が増員されると言う。

最近の児童精神科医師らの「発達障害児とその支援システム」についてのいくつかの都市別調査⁴では、地域差はあるようだが、学校側が発達障害ではないかと疑う子どもの数は、全体の児童数の10%を超えている。アンケート調査なので、学校の判断、医師の診断、発達障害を医師に受診する子どもの割合などバラツキがあるらしく、ただでさえ難しい⁵疫学調査としても不十分であるので、神尾陽子らが試みた自閉症早期診断ツール：幼児用対人コミュニケーション行動評価尺度(BISCUIT)などを用い、統一した診断基準による全国的な疫学調査をするべきであろう。

脳の発達異常の増加の多様性と、原因となる環境要因

見逃せないのは子どもたちの脳の発達異常の多様性である。各種の発達障害(特定のいくつかの機能神経回路が障害されているとみられる)が増えているばかりでなく、発達障害よりも診断がより容易な知的障害(おそらく脳の機能神経回路の発達がより広範に障害されている)も毎年増えている。この増加の原因は何であ

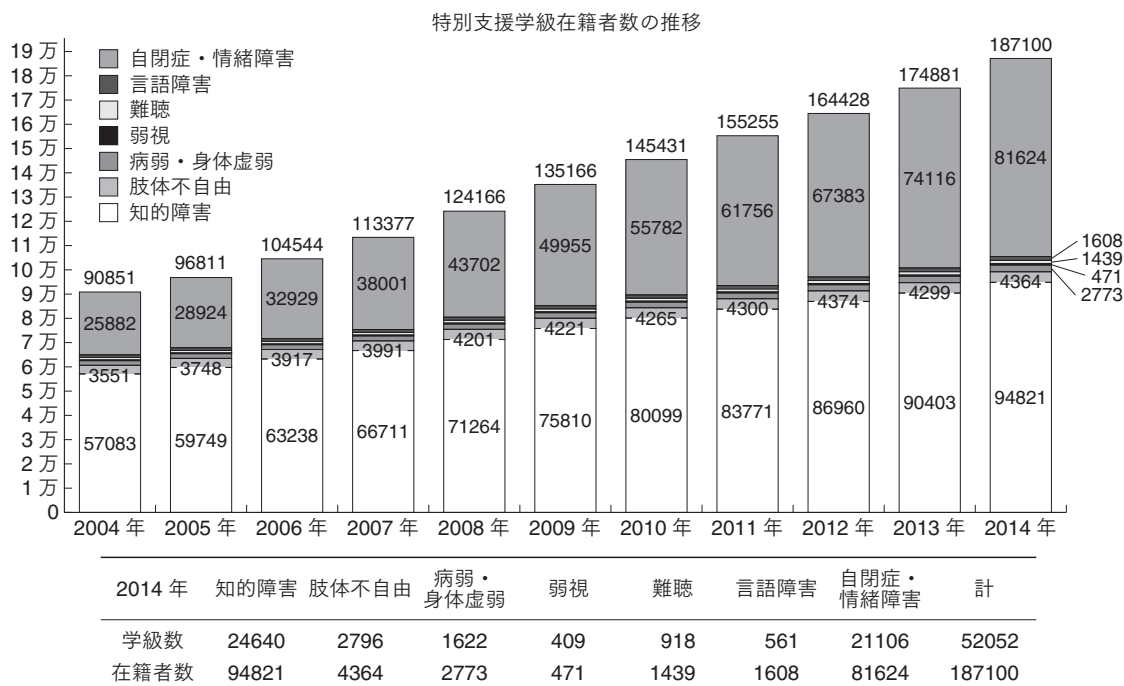


図1—日本における発達障害児の増加：特別支援学級の調査
文部科学省発達障害支援関係報告会資料(2016年2月)より作成。

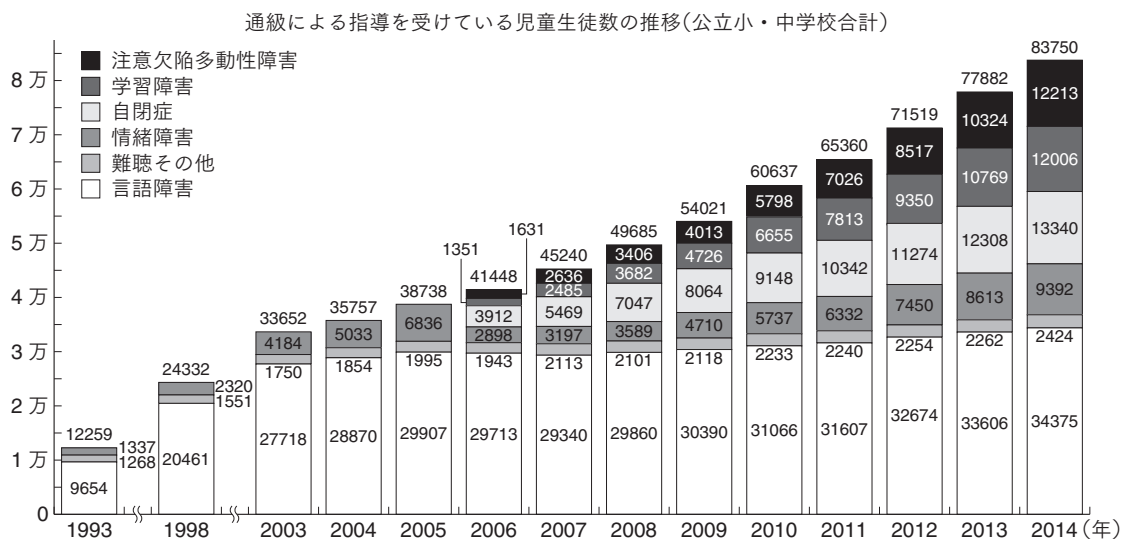


図2—日本における発達障害児の増加：通級の調査
文部科学省発達障害支援関係報告会資料(2016年2月)より作成。

ろうか。

遺伝要因は遺伝子背景として「障害のなりやすさ」を規定しているだけで、遺伝子の変化は、そもそも数年、数十年単位では、大きな集団には絶対に広がらないので、増加の原因には原理的な

り得ない。したがって、より強力な環境要因が加わったか、より多種の環境要因がより複合的に加わったか、より長期に蓄積した環境要因が加わったか、それらの複合ないしその全てである可能性はある。環境要因のなかでも、神経毒性をもつ環

境化学物質の多様性については後述する。

より強力な環境要因として、ネオニコチノイド農薬(ネオニコ農薬)がある。子どもたちの脳の発達異常の増加にはほぼ併行して、最近日本ばかりでなく世界で使用量が増えており、その発達神経毒性(発達障害をヒトで起こす毒性)が2016年にネズミ(マウス)ではっきりと証明されたからだ⁶。後で述べるが、発達神経毒性が同じくマウスやサルで証明されている環境化学物質に、ダイオキシン類⁷、およびダイオキシン様毒性のあるPCB類¹⁴などもある。しかしその摂取量は、日本では2001年以降徐々に減っており、最近はあるレベルで止まって増加はしていない⁸。PCB、ダイオキシン類などの発達神経毒性をもつ、多様な環境化学物質も発達障害を起こしている可能性は高いが、それらが現在の日本での脳の発達異常の増加の主な原因とは、今の所のデータでは疫学的に言いにくい。使用量が減少し摂取量に変化のないものに比べれば、ネオニコ農薬の方が使用量が併行して増加しており、怪しいのである。

2 脳発達の異常を起こす、発症メカニズム——遺伝と環境の相互作用

自閉症をはじめとする発達障害の医学／生物学的研究は、M. ラター(モーズレイ病院／ロンドン大学精神医学研究所)が「自閉症は先天性(遺伝のみでなく胎児期の環境も影響)の脳の異常、すなわち脳の器質的障害である」と述べたあたりから盛んになってきた。米国で世界初の脳研究を統合した「神経科学会」(最初なので国名はなく、The Society for Neuroscience：今では日本からばかりでなく世界中の脳研究者が米国に集まる。日本では10年ほど遅れて日本神経科学学会が発足)ができた頃で、「心」の問題を「脳」で解く、分子(化学物質)細胞レベルに及ぶヒト脳の構造と、ヒト脳の高次機能(記憶や学習、言語など)の実態への、人々の関心の高まりと呼応している。

なお、ヒト脳の構造と機能、発達障害の多様な症状、それに対応する脳の微細な異常(シナプスなど)、環境要因(特に農薬など環境化学物質)の多様性、発症メカニズムなどは、それぞれ大変複雑で短く

まとめるのは無理があり、詳しい内容や引用文献を知りたい方は、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』⁵を参照されたい。

ヒト脳の発達と遺伝子発現(遺伝子の働き)の調節の重要性

ヒト脳(特に高次機能)が発達するには、個人、個人で少しずつ違う数千の、DNA上の遺伝子が全て順序よく働き、定型／正常な遺伝子発現(mRNAへの転写、タンパク合成)による脳細胞の分裂／分化が必須である。特に重要なのは、約1000億もの神経細胞が他の神経細胞とシナプスの機能結合によってつながり、脳のそれぞれの機能を担うそれぞれの神経回路ができる過程で、これにも膨大な数の遺伝子を1つ1つ次々に発現するための複雑な調節が関わってくる。脳の発達のための、この多様な遺伝子の働きの調節(広義のエピジェネティックな過程)は多様な環境要因(生育環境や農薬などの化学物質環境)によっても変化を受けるため、異常な発達はもちろん、定型的(正常な)な発達においてさえ1人1人一部異なった神経回路群が形成され、異なった脳(人格)が形成されると考えられる。つまり脳の発達、ことに高次機能では、遺伝子の個人的違いだけでなく、環境による遺伝子発現すなわち遺伝子の働きの調節の違いが重要で、脳内の化学物質環境はもちろん、親との触れ合いなども関わる。そのため有害な環境化学物質の曝露や虐待などの極端なストレスが脳の発達を障害することがあるのだ(図3)⁵。

発達障害児の行動／症状の異常、脳の異常の多様性と重なり

発達障害の症状は多様で、重いものや軽いものがあり2つ以上の症状を重ねてもつことも多い。どうしてこのような症状の違いや重なりが起きるのであろうか。それは特定の行動(発達障害では脳の高次機能が多い)に対応する特定の神経回路が、脳内で正常に発達できなかったからで、異常の起こった神経回路(シナプス)形成の種類と数によって、自

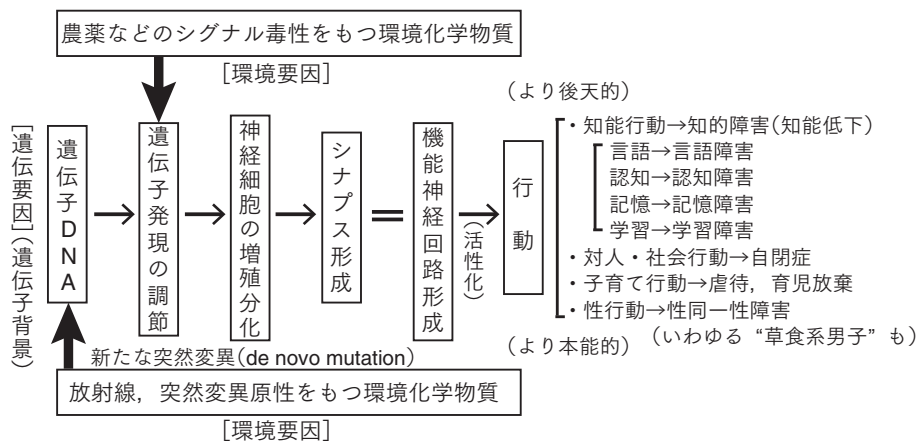


図3—遺伝子発現を介した遺伝(DNA)と環境(農薬など)の相互作用と行動変化及び脳の発達障害などの発達異常

遺伝子は正常でも、遺伝子発現などが、農薬などシグナル毒性をもつ環境化学物質によって攪乱されると、特定の遺伝子回路・行動に異常が起き、発達障害など異常が起こる。環境ホルモン問題の遺伝子・細胞・個体レベルの理解のポイントである。

閉症、ADHD など症状が違ったり、重なったりすると考えられる。しかし異常のあった行動／神経回路以外の、行動／神経回路は全て正常なので、発達障害児は定型発達した普通の子と、一見では見分けにくい場合も多く、誤解を招きやすい。自閉症やADHDには男子がなりやすく、性差がある。また高機能自閉症児の一部(以前アスペルガー症候群と呼ばれていた)などでは、知的能力、芸術的能力などが天才と言われるほど高い子もあり、脳の異常といっても、様々である。

発症の引き金をひくと思われる環境要因も化学物質環境、養育環境など多様で、いずれも神経回路(シナプス)形成に関わる遺伝子発現を変化させるが、神経回路(シナプス)の種類や形成時期によって個々の子どもの症状が異なり、症状や発症時期に多様性が生じると考えられる。そのため筆者は、発達障害に似ていて、原因が同じく出生前に遡ることが想定される、思春期以降に発症しやすい統合失調症や双極性障害(躁うつ病)、学童期以降のうつ病、うつ状態などを含む、精神疾患の共通な発症メカニズムを意識して、「シナプス症」という共通名の仮説を提唱している⁵。

“なりやすさ”を決める「遺伝子背景」と引き金をひく「環境因子」

自閉症は当初遺伝要因が大きいと考えられたため、原因遺伝子探索の研究が数多くされたが、原因遺伝子は見つからず、代わりに500以上もの自閉症関連遺伝子が見つかった^{5,9}。この自閉症関連遺伝子群が大なり小なり、自閉症の“なりやすさ”を決める遺伝子背景となり、これに多様な環境因子が関わり、自閉症などの発達障害を起こすと考えられる。中でも発達期の脳に侵入する有害な環境化学物質曝露が大きく関わっていることは、ヒトの疫学や動物実験など多数の研究報告からますます確実となってきた⁵。

1950年代頃から近代化学工業の進展は著しく、多種多様の合成化学物質をその毒性には考慮せず使ってきてしまい、水俣病など様々な人的被害をもたらした。環境省の最近の調査¹⁰でも、日本では一般成人でも多数の環境化学物質に常時曝露している。全員からかなりの量が検出されるものだけでも、DDTなど有機塩素系農薬、有機リン系農薬、ダイオキシン、PCB、フッ素化合物、フタル酸エステル、水銀、カドミウムなどがあり、日本人の胎児、ことにその脳にも、当然これら環境化学物質の曝露、複合汚染が起こっている¹¹。

神経毒性をもつ環境化学物質の多様性と発達神経毒性

神経毒性をもつ環境化学物質には、有機リン系、ネオニコ系、ピレスロイド系などの農薬類；水銀、鉛、アルミなどの金属類；ダイオキシン、PCB、難燃材など塩素、フッ素有機化合物などがあり著しく多様である。既に日本人では全員に普通に起こっている複合汚染を考えると、多様さはさらに複雑になる。その上に遺伝子と環境との相互作用がある。2016年に出た詳しい総説¹²によれば、自閉症の発症に特に関わるとされる遺伝子(Autism susceptibility genes)は206あり、これらと反応しうな化学物質との組み合わせは約100万に及ぶと想定されている。しかし、自閉症と環境化学物質との相関を見た疫学調査の最近の総説では、自閉症と強い相関が見られるのは農薬と大気汚染で、他の重金属などは相関があまり強くないとされている¹³。

PCBの曝露による次世代の高次行動の変化は、ヒトの自閉症など発達障害を意識したため、当初マウス・ラットでは検出できにくいと考え、黒田らのCREST研究では、吉川泰弘(東京大学農学部・獣医畜産学、当時)グループは、高価だがサルを実験動物として使った。小山高正、川崎勝義、根岸隆之、中神明子らは、実験用カンクイザルを用い、母ザルは既にPCBで汚染していたので、母ザルの血中PCB濃度と生まれた仔ザルの母子行動の変化を観察し、特に高濃度PCB被曝群では、母ザルを注視しない、近寄らないなど自閉症幼児と似た行動を示した¹⁴。またビスフェノールAを与えた母ザルから生まれた仔ザルは、なんとオスのみに探索行動、性繁殖行動の低下が見られた¹⁵。最近ではより安価な実験用マーモセットが使えるであろう。その後、ダイオキシン(TCDD)の発達神経毒性は遠山千春(東京大学医学系大学院・健康環境医学、当時)のグループによりマウスで証明されている^{7, 16}。さらに最近、木村栄輝らは、ダイオキシン曝露した母マウスから生まれた、行動異常が起こった仔マウスの扁桃体の神経細胞にある樹上突起の異常を観察した¹⁷。扁桃体は成人の自閉症

で変異のある脳の部位の一つとされていたが、さらに小学校入学前の自閉症児の脳をfMRIで観察すると、やはり扁桃体の神経活動に異常があったという¹⁸。

環境ホルモンを含む環境化学物質による、遺伝子発現の「シグナル毒性」

これら日本人ヒト脳内の環境化学物質は、各々“ただちに”急性毒性を示す濃度ではない。しかし、脳の発達には常時膨大な遺伝子発現が起こっている。その複雑精緻な調節を担う多くの生理的化学物質(ホルモンや神経伝達物質など)の情報(シグナル)がある。そのため、それら生理的な化学物質に構造／作用の似た、ネオニコ農薬や環境ホルモンのような人工化学物質は、低濃度でも遺伝子発現を攪乱しやすいと考えられる(図4)。脳の発達に及ぼす農薬、ダイオキシン、PCBなどの、ことに低濃度だけで見られる影響は、いままであまり調べられていなかったが、最近続々と発達神経毒性が証明され始めた^{6, 7, 14, 15}。

また日本では、いわゆる環境ホルモン問題は、「化学工業界の利権を損ねてしまう」「空騒ぎだった」という、国際科学情報に疎い国民への宣伝が、まかり通ってしまっている。実際は「環境ホルモンが極めて低用量(低濃度)で遺伝子の働き(遺伝子発現：転写など)の調節を攪乱する毒性をもつ」ことは世界的にもますます確かになっている。「原義によるエピジェネティックな」遺伝子調節のシグナルを、攪乱する毒性の全体の呼称として、新しく「シグナル毒性」という概念が日本から提唱されている。国際的な環境ホルモン規制(農薬の多くも入る)や、人工化学物質規制の動きも強くなり、多くの論文で科学的にヒトの健康や生態系の問題となっている。

「シグナル毒性」については、わかりやすい図4と提唱者の菅野純(労働者健康安全機構・バイオアッセイ研究センター所長、国際毒性学連盟会長)の総説¹⁹を参照されたい。最近ではWHO²⁰や国際産婦人科連合(FIGO)までも²¹、「少子化や子どもの健康被害に環境化学物質が及ぼす影響が大きい」と公的に警告

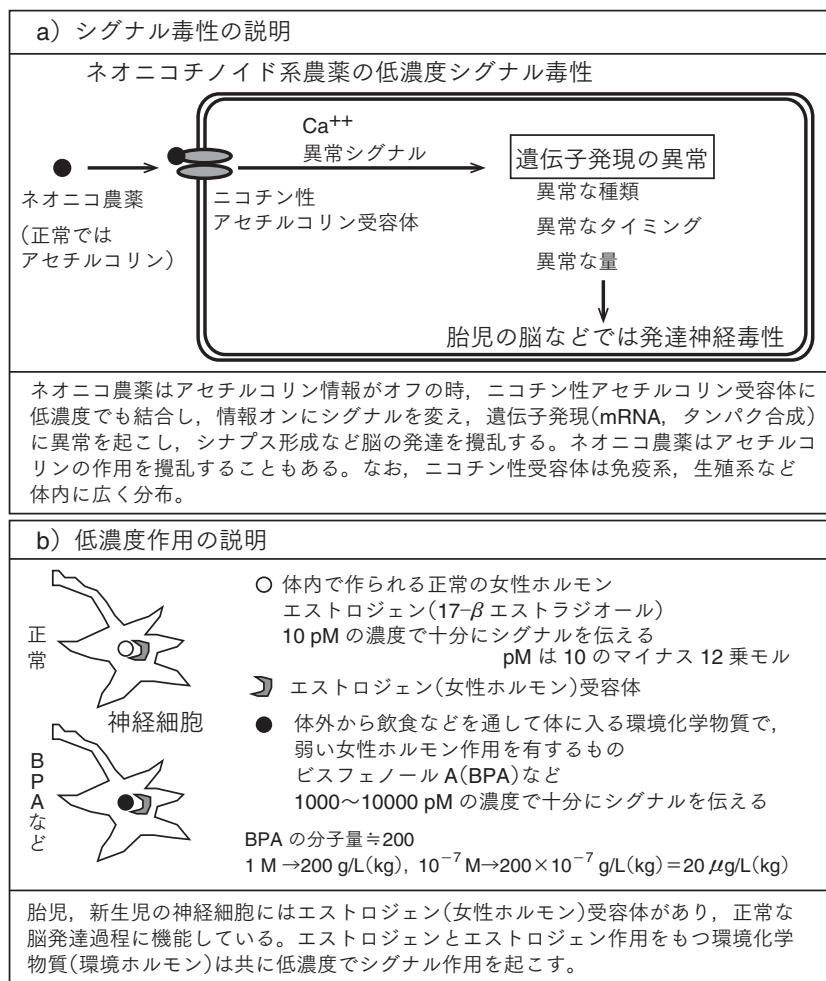


図4—農薬など環境化学物質(環境ホルモン)のもつシグナル毒性と低濃度作用

a) 菅野のシグナル毒性：多細胞間の多様なシグナルの攪乱を含めた広い概念¹⁹⁾の一部を、ネオニコ農薬の、Ca⁺⁺をシグナル分子とする細胞内遺伝子発現の異常を例に改変。b) 菅野の原因を改変

しているのに、情報鎖国化した日本ではあまり考慮されていない。

新しく起こる突然変異(de novo mutation)の増加によるなりやすさの変化

高齢化した父親の精子や母親の卵子のレベルでは、元となる母細胞に新規の突然変異(de novo mutation)が年とともに蓄積し、生まれた子どもに自閉症や統合失調症などが発症しやすくなる(図3)²²⁾。さらに受精卵から分裂したあとの発達段階の体細胞レベルでも、新規の突然変異は意外に多い。それらの中には自閉症などにかかりやすくなるDNAの変異もあり、自閉症などが発症しやすく

なることも疑われている。両親からの元々の遺伝子からの遺伝ではないが発症し(遺伝要因ではない)、子どもにはその遺伝子が伝わる(遺伝要因となる)可能性のあるケースが増えることも考えられる。

その原因も、各種の放射線の外部被曝、内部被曝や、突然変異原性をもつ多様な人工化学物質の体内取り込みや曝露などの環境要因であろう。このDNAの突然変異は、ヒトの一生を通じ、各種がんの引き金ともなる。なお脳の神経細胞のうち、特に各種機能に関与して働いているものは一生生き続けるものも多く、成人のヒト脳は一人の脳でも、厳密には異なったDNA(遺伝子背景)をもつ神経細胞がランダムに存在する、細胞レベルではモ

ザイク状をなしていると考えられ始められた²³。そしてこの脳の変異細胞のモザイクはがん、てんかん、知能低下の原因となるばかりでなく、自閉症など発達障害の引き起こすリスクも増えると考えられる。

3 発達障害児から「大人の発達障害」へ

発達障害児の脳も発達し、年齢を重ねるに従い、良くも悪くもなる

「発達障害児の脳も発達する」が、療育など育児環境や農薬などの化学物質環境によって年齢を重ねるに従い、症状は良くなったり悪くなったりする。自閉症は良い療育を受けたなど幸運な場合、全体の3~25%がある程度治ったという、米国での希望的報告もある。ADHDでは思春期ごろに“自然に”治るケースも多いらしい。悪い方では、発達障害が一因となる二次障害／三次障害からくる状態がある。もちろん、これらの状態には複雑な他の原因も関係し、親も絡む幼児期からの育児放棄、虐待²⁴、いじめ；学童期になると同級生などからのいじめ、不登校、引きこもり；学校をなんとか無事卒業しても、就職できない、就職しない、引きこもり；就職しても、職場の無理解によるトラブル、うつ状態；大人になっても、引きこもり、親に養ってもらうニート化などがある。

このように「大人の発達障害者」の増加も懸念される。

自閉症遺伝原因説の誤りと流布による家族の苦しみ

「不都合な真実」を隠すと、本質的な解決は遅れてしまう。筆者は昔、アルツハイマー病／脳の老化研究班にも加わっていたので知ったのだが²⁵、40年前頃の日本の社会では、アルツハイマー病の患者は、ことに地方で、家庭内に隠されがちだった。「アルツハイマー病は遺伝する」という根拠のない“噂”がもともと広まっており、あの当時、患者の家族たちは様々な対応に困った。

今の日本の発達障害ではもっと大変で、欧米の当時の知識の受け売りしかできない無神経な“専

門家”が、一般書にまで「自閉症は(92%)、遺伝が原因であるといわれている」と書いてしまい、「母親の育て方が悪い」説の否定にはなったものの、父母はもちろん血縁のある親族すらも、いらぬことを心配するハメになった。92%の遺伝率と計算されたM. ラターの原論文²⁶は、今は存在しないことが確定した“自閉症の原因遺伝子”探しの研究費申請に都合がよかったので引用され、一般に広まってしまっただけであった。ラター自身は、原理的にも疑問のある手法で21例しかない昔の不十分な自分の原論文を今は無視し、自らの本にも引用すらしていない。

自閉症は他のあらゆる病気、障害と同じように、“かかりやすさ”を決める遺伝子背景はあるが寄与率は小さく、特に発達障害では過大な数字になる遺伝率⁹ですら38%²⁷で、しかもヒトの遺伝要因は一般的に変えることはできない。一方、発病／発症の“引き金をひく”環境化学物質など環境要因の方は、寄与率は少なくとも62%より大きく、しかも環境要因を変えることによって予防も可能になる。「自閉症の予防には環境が大切だ」という見解は、日本ではまだ稀で、ごく最近指摘されるようになったものである⁵。

少子化の医学的側面としての環境化学物質

社会問題化している「少子化」も、医学的には30-40年前からの環境化学物質(環境ホルモンなど)による遺伝子発現の変化が引き金をひく、不妊の増加²⁸精子減少などが原因の一つとみられる。発達障害と同じ、農薬など環境化学物質による遺伝子発現の変化(エピジェネティックなメカニズム)による不妊(胎芽の状態で死亡したことによる、気がつかれない多数の流産も含む)や精子減少の起こる可能性をしめす医学／生物学論文は最近著しく増えた。国際産婦人科連合(FIGO)も農薬など環境化学物質の出産／胎児への悪影響を警告している²¹。

日本は韓国と並び自閉症の有病率も農薬の使用量も
世界1位2位を争う

2012年になって、自閉症スペクトラム障害(この当時は、自閉症と広汎性発達障害に分けられていた)の有病率を国際比較した疫学論文が初めて発表され、なんと日本と韓国の有病率が際立って高かった。筆者らは動物実験などで因果関係が証明されつつある農薬に着目して、OECD発表の加盟国の農薬使用量と比較してみたところ、農地単位面積当たりの農薬使用量が世界2位と1位である日本と韓国が、自閉症児の有病率でも共に世界2位と1位で一致し、両方とも3位英国、4位米国で、使用量と有病率の順位が一致した(図5)。

この発達障害と農薬の関係については、既に英国由来の予防医学の伝統のある、米国小児科学会

に社会的行動をとらせていた。2010年から「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」などの多くの疫学論文が相次いで米国で発表された。因果関係を示す、有機リン系農薬がは乳類の脳発達に対し行動異常を起こす *in vivo*, *in vitro* の動物実験の結果は、それ以前から蓄積されていた。2012年、米国小児科学会は公的声明をオバマ大統領に送り、マスコミなどにも発表し、「農薬曝露は子どもに発達障害、脳腫瘍などの健康被害を起こす」と米国社会や世界に警告した²⁹。

この警告もあり、農薬使用量と発達障害児の増加の因果関係は無視できないと考える。農薬については、OECDや米国では発達神経毒性試験が一応規定されているが、日本では規定すら曖昧で、しかも農薬会社から報告されたという実験データのほとんどが非公開というのが現状である³⁰。そのため有機リン系農薬に替わって、この20年間、

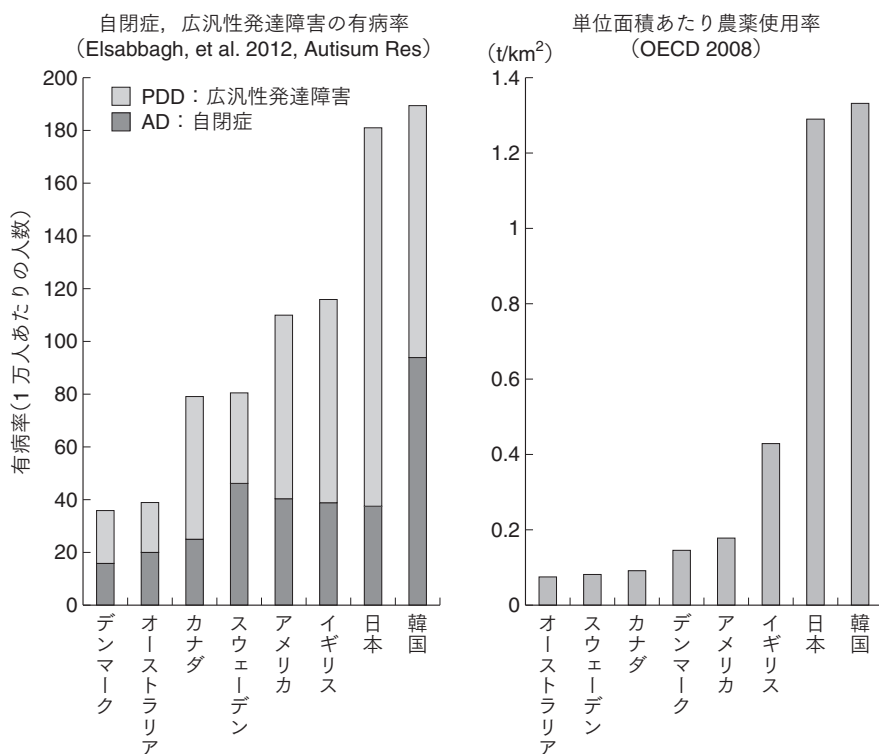


図5—OECD加盟主要国の農地単位面積当たり農薬使用の実態と自閉症スペクトラム障害の有病率
韓国、日本、イギリス、米国まで上位1~4位までは、単位面積当たりの農薬使用量と自閉症(AD) + 広汎性発達障害(PDD)の有病率が一致した。最近診断名が替わり、両者を併せて自閉症スペクトラム障害(ASD)と呼ぶようになった。文献5、図8-1より(一部説明を改変)。

生産／販売／使用が増加しているネオニコ農薬は、なんと肝心の発達神経毒性試験がきちんと行われていないまま、低濃度での安全性が公的には全く確かめられていないまま、全国で今も大量に使用されている。しかも欧州では、ヒトへの毒性から使用禁止になっているものも多い有機リン系農薬が、日本ではまだ使用され続けている。ネオニコ農薬を含め、発達神経毒性を含めた農薬全体の安全性からいえば、欧米と比べても日本は異常ともいえる現状である。

ヒト脳の高次機能の発達は、特に農薬など環境化学物質に脆弱

ヒト脳は“超”複雑な構造と機能をもち、多様な化学物質群からなる。その上、神経伝達物質やホルモンなどの多種の情報化学物質(シグナル化学物質)によって、核などにあるDNAを構成する莫大な遺伝子の発現が調節され、神経回路／シナプス群などが複雑精緻に作られ機能する「化学情報機械」といえる⁵。一般に、複雑精緻な機械ほど壊れやすく、特に多くの化学物質による情報(シグナル、前述)で際どく調節されている微小なシナプス群が、脳に入った類似人工化学物質(シグナル毒性物質)に脆弱で危ない。

ことに現生人類、ヒトになって発達した言語や対人関係をはじめとする脳の高次機能を担う神経回路(シナプス)の形成・維持のシステムは、まだ進化的に完成度が低い可能性がある。そのため、従来なかった農薬のような外来の人工化学物質(ヒト脳から見れば、予想できず準備もされていない)の侵入などによる、脳の発達過程の遺伝子発現の攪乱に対して脆弱であり、異常が起りやすいと考えられる。

実際、自閉症で障害の起こるのは、高次機能のうちでも、サルではなくヒトで高度化した機能、すなわちヒトで極く最近進化した、集団のなかでの他人との付き合い方など、社会的な機能が大部分である。

少しぐらいの「攪乱」「ゆらぎ」は自動的に修復できる通常の記憶システムなどは、ほ乳類脳の誕生以来既に頑健に進化しており、ヒト独特の機

能に比べ異常が起りにくい。発達神経毒性をもつ化学物質の脳内侵入など、悪い環境要因がより多く、より強くなると、これらのシステムも障害されるようになる。より広範な脳の神経回路／シナプス機能に異常を起こし、知的障害など重い症状を合併するのだ。

脳神経科学の現在の知識からいうと、異常が一番起りやすいのは、「農薬など外来の化学物質への脆弱性が高いシナプスで、ことに長い神経軸索の先端にある高次機能に関係するシナプス群ではないか」と推測される⁵。

5

ネオニコチノイド農薬のヒトへの発達神経毒性の検出

ネオニコ農薬のヒトへの影響についての、基本的で重要なデータは米国ワシントン大学医学部のA. k. k. Gustavらによって、2011年、神経科学の良く知られた国際誌に発表された。ヒトのニコチン性受容体への作用を、農薬会社のリガンド結合実験のような、機能とは直接関係のない古い方法ではなく、受容体機能を直接測れる新しいパッチ・クランプ法による電気生理学実験データとして発表されていた。ヒトのニコチン性受容体の遺伝子を、これも新しい遺伝子操作技術により強制発現させた細胞で、ネオニコ農薬の1種、クロチアニジンとイミダクロプリドの作用を見た。アセチルコリンが無い[受容体のチャンネルが閉まり、Ca⁺⁺イオンが細胞内に流入しない]ときでも、ネオニコ農薬に曝露されると、そのヒト・ニコチン性(アセチルコリン)受容体と結合し、それ自体が低濃度でもアセチルコリンの代わりに結合し、ニコチン様の弱い興奮作用を起こした[チャンネルが開いて、Ca⁺⁺イオンが流入してしまった]。流入したCa⁺⁺イオンは遺伝子発現の調節などを変え、前述した「シグナル毒性」が生じてしまったのだ(図4)。

しかもアセチルコリン5 μ M, 100 μ M, 1 mMの興奮作用に対しても、それぞれイミダクロプリドは用量(濃度)依存的に強く抑制、クロチアニジンは5 μ M アセチルコリン興奮作用に対して逆U

字の用量作用曲線をなして増強する。ヒト・ニコチン性受容体へのアセチルコリンの作用にネオニコ農薬が攪乱毒性作用をもつことが、はっきりと示された³¹。毒性学の知識が前世紀で古いままの人が、高濃度のアセチルコリンの作用へのネオニコ農薬の影響があまりないことだけを見て、「ネオニコ農薬がヒトには無害」ということはできない。

次いで2012年、培養神経細胞を用いた *in vitro* 実験により、初めてネオニコ農薬の発達神経毒性を疑う論文が日本から出た。木村-黒田純子(東京都医学総合研究所、脳発達・神経再生分野)らはラット小脳の培養細胞系に、代表的ネオニコ農薬イミダクロプリドとアセタミプリドを添加し、細胞内 Ca^{++} イオンの濃度変化を鋭敏な蛍光顕微鏡によって画像解析した。神経細胞の興奮作用、それによるニコチン性アセチルコリン受容体を通る Ca^{++} イオンの流入をネオニコ農薬が攪乱することを観察し、「ネオニコ農薬にはヒトの健康を害し、特に子どもたちの脳の発達に影響する可能性がある」ことを、初めて論文のアブストラクトにまで明記した³²。この論文は、コンピュータさえあれば世界中で誰でも読める、最近国際誌で増えてきた open access 論文だったため、一般には難しい基礎医学論文にもかかわらず、現在までに2万8000回以上も access されている。ネオニコ農薬がもつと考えられる、ヒト脳の発達神経毒性への国際的な関心の強さがうかがえる。

欧州食品安全機構(EFSA)はこれら2つの論文や他の論文のデータなどから、すでにミツバチへの毒性から使用が一部禁止されていたネオニコ農薬の、農薬規制基準をヒトの健康への影響の可能性も考え、「予防原則」的に一段と厳しくした。「ネオニコ農薬がヒトに発達障害を起こす可能性があるのでは」というEFSAの科学的見解は、すぐに『The Guardian』『Le Monde』『New York Times』『Wall Street Journal』『Scientific American』『日本経済新聞』など欧米を中心に大きく報道された³³。

さらに *in vitro* 実験は、発症メカニズムの研究

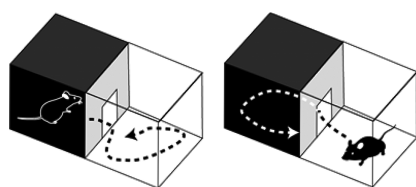
には都合がよく、ネオニコ農薬の「シグナル毒性」すなわち遺伝子発現の調節への影響を調べるため、イミダクロプリド、アセタミプリド、ニコチンをそれぞれ添加した小脳培養神経細胞からメッセンジャーRNA(mRNA)を抽出し、これも新しい技術である全ゲノムワイドのDNAマイクロ・アレイ、を使い遺伝子発現解析を行った。ネオニコ2種、ニコチンで共通に変化した自閉症関連遺伝子に *Cacna1h*(カルシウムチャネルの一種)やイミダクロプリドだけで変化した遺伝子に *Htr2c*(セロトニン受容体の一種)も含まれていたが複雑だった³⁴。このような最新技術を用いた毒性遺伝学(Toxicogenomics)による遺伝子発現解析も、最近論文は増えてきて原理的には網羅的なのだが、難点もまだ多く今後の研究を待ちたい。

ネオニコ農薬の慢性中毒に当たる「子どもの脳に発達障害など脳の機能異常、すなわち行動変化を起こす」可能性を示した、マウスでの *in vivo* 発達神経毒性の証明も、次に述べるように主に日本での実験でわかったのである。

ネオニコ農薬(アセタミプリド)のマウスでの発達神経毒性が証明される

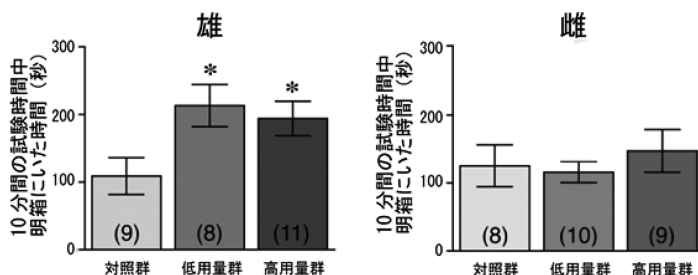
ネオニコ農薬の次世代行動実験は、まず田中豊人(東京都健康安全研究センター)によって、ネオニコ農薬の一種、クロチアニジンについて、農薬の安全性を確かめる動物実験で常用されるネズミ(マウス)を用いて *in vivo* 実験が始められ、結果は2011年に論文として発表された。クロチアニジンを母マウスの餌に0.002%、0.006%、0.018%混ぜ、妊娠期、授乳期に投与した。仔マウス3週齢でのオスの探索行動は、農薬の用量依存的に速くなり、自発行動は中濃度のみに活発になった。母マウスにクロチアニジンを投与すると、生まれたオス仔マウスで行動変化が観察された³⁵。しかし著者自身がヒトの発達障害を意識しなかったらしいことなどもあり、ほとんど注目されなかった。

一般にヒトの発達障害の予防を意識し、母マウスにネオニコ農薬を与え、生まれた仔マウスで各種の行動実験をする発達神経毒性の *in vivo* 実験



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分間行動を観察する。マウスは通路を介して明箱と暗箱を自由に往来できる。暗箱の滞在時間が長い程不安を感じる場所に出て行く情動反応が強いと考えられる。



明暗箱試験における明箱滞在時間への影響

雄特異的に明箱での滞在時間の延長が認められる。

* $P < 0.05$ vs 対照群 (統計手法: 分散分析およびフィッシャーの PLSD 法)
 $P < 0.05$ とは低用量群および高用量群いずれでも、明箱の中にいた時間が統計学的に対照群と異なることを示している。
 ()内は試験した匹数

図6—ネオニコチノイド農薬のオス仔マウス特異的な特定の行動変化：発達神経毒性の証明⁶⁾

母マウスに経口投与でアセタミプリドを低用量 1 mg/kg、高用量 10 mg/kg 体重/日、胎児期～授乳期に投与し、仔マウスで明暗箱試験などを行った。明暗箱は不安行動試験によく使われるが、この結果は著者もきちんと論文で discuss しているように、低用量のニコチンの作用と同様、オス仔マウスが多動になったとも解釈できる。仔マウスの脳内からアセタミプリドが検出され、母胎から仔マウスの脳に移行することが確認された。ヒトの自閉症、ADHD などの発達障害は男子に多く、特定の行動のみ異常がみられる。国立環境研究所 HP より引用 (<https://www.nies.go.jp/whatsnew/2016/20160603/20160603.html>)。

では、マウスなど実験動物を多数使い費用がかかる。しかし、発症メカニズムの解明に有利な培養細胞などを使った in vitro 実験や、さらに実情から離れた机上の in silico 実験に比べ、in vivo 実験では個体レベルの統合的／広範な毒性、ことに多くの行動毒性が検出可能である³⁰⁾。

次は遠山千春(東京大学医学系大学院・健康環境医工学、当時)のグループによって、妊娠した母マウスにネオニコ農薬の一種、イミダクロプリドを 0.5 mg, 5.0 mg, 50 mg/kg 体重を投与し、生まれた仔マウスを8週以降で各種行動実験を行い、行動に異常があるかを観察した報告である。ところが仔マウスの行動実験などでは、実験の範囲内で仔マウスに有意な行動変化はほとんど見られなかったという。この研究は岡田あやらにより2014年の日本内分泌攪乱化学物質学会(通称、環境ホルモン学会)で発表された。

それに次いで、マウスを使った毒性実験ではプロの、前川文彦(国立環境研究所・分子毒性部)のグループはネオニコの一種、アセタミプリドを母マウスに低濃度 1 mg/kg 体重、より高濃度 10 mg/kg 体重を与え、生まれた仔マウスに各種の行動実験を行った。母親の妊娠中／授乳期にネオニコ農薬を

与え、胎盤、授乳を介してネオニコ農薬に脳が曝された、生まれた子どもの行動を、8週間脳を発達させた後、観察したわけである。低濃度だけで、オスの子ども特異的に性的行動、攻撃的行動に異常が見られ、さらに高濃度と比較し、より低濃度でオス特異的に不安低下／多動行動を示した(図6)。一方、10匹のマウスの多種の行動を一度に観察できる、スイスで開発されコンピュータ化したインテリ・ケージ(IntelliCage)³⁶⁾を用いた行動実験では空間学習、行動の柔軟性など大半では有意な行動変化は見られなかったが、仔マウスの明箱での動線は長くなった。母マウスに低濃度のニコチン投与した仔マウスでは多動が起こるという論文が多い。2016年、環境研はこのネオニコ農薬の発達神経毒性に関する研究結果を国内に公表し、神経科学の国際誌にもきちんとした論文⁶⁾を発表した。

ネオニコ農薬アセタミプリドが低濃度特異的に仔マウスの行動に変化を起こすなどの、農薬の低濃度曝露による発達神経毒性が、安全性試験で常用されるマウスで in vivo で検出できることが証明された。他の種類のネオニコ農薬も、化学構造は少し違うが、ニコチン性アセチルコリン受容体

に作用する共通の毒性メカニズムをもつ以上、同様の(あるいは母マウスへの投与濃度を変えた)実験、および仔マウスでの幅広い多様な行動実験によって、ネオニコ農薬のマウスへの発達神経毒性が、さらに証明される可能性が高いと予想される。

ヒトの発達障害への外挿

これらの実験結果のヒトへの外挿は、論理的には議論があるところだが、もともと農薬や治療薬など化学物質の安全性試験というものは、当然ヒトの健康への安全性を確保するために行われている。サリドマイドの催奇毒性などマウスでは検出されなかった例外はあるが、進化的に哺乳類共通、あるいはヒトの遺伝子の元となっている類似遺伝子を多数もっているマウスでの実験結果は、ヒトにほとんど類似するはずだと考えられている。そのために、ヒトの健康保持のための治療薬の副作用検出や農薬の安全性の保証が、マウスなどの動物実験で科学的／法的にも担保されているのだ。

ネガティブな結果は、一般には実験科学論文になりにくい。しかし実はこのアセタミプリドのマウス実験⁶の結果をヒトに外挿すると、インテリ・ケージでマウスに変化のするような行動の変化は、ヒトの自閉症で見られず、大部分の脳高次機能は定型(正常)発達しているので、自閉症の原因化学物質を追求している研究者にとっては、ネガティブな結果もポジティブな意味があると評価できる。

しかも男子に多い自閉症児に見られるのは、社会的行動など一部のみの神経回路(シナプス)の異常、これも男子に多いADHD児によく見られるのは注意／多動性に関わる一部神経回路(シナプス)の異常である。男女で性差があり、特定の行動／神経回路(シナプス)の発達のに異常を示し、他の大部分の行動は定型(正常)発達していることは、前述したように発達障害児のもつ特徴で⁵、発達障害、発達異常の少なくとも一部はネオニコ農薬曝露・仔マウスで再現されているという解釈も成り立つ。

ヒトの集団と実験動物マウスの遺伝子背景の違い

さらに、発達神経毒性試験など安全性試験に用いるマウスは、遺伝子背景による個体差があれば結果がばらつき、データの統計解析に邪魔になるので、通常は純系のマウスを使う。遺伝子背景が1つのパターンに揃っている純系マウスは、逆に発達障害を起こすヒトに外挿すると、多様な症状をしめすヒトの大集団のうちの、1個人だけを代表しているような状態といえる。他の純系マウスや、純系マウスを人工的に遺伝子操作し変異を起こした、遺伝子背景を違えたマウスでは、同じネオニコ農薬の投与でも、仔マウスに違った行動変化が観察される可能性がある。具体的な遺伝子背景の違いが、はっきりと発症に関係すると証明されれば、治療薬とはいかないまでも、治療法、療育法の開発のヒントになる可能性があり、ネオニコ農薬処理の“発達障害”マウスも、予防医学ばかりでなく治療医学にも役に立つことがあるのかもしれない。

結論として「この数十年間、ネオニコ農薬を始めとする発達神経毒性をもつ環境化学物質を野放しにしてきたのが、日本における発達障害児の増加の主な原因ではないか」と強く疑われる。

4 ネオニコ農薬の発達神経毒性以外の毒性

ヒトへの急性／亜急性(ニコチン様)毒性

ネオニコ農薬のヒトへの毒性に気がつき、日本で(世界で)最初に報告したのは群馬県の内科小児科医・青山美子医師であった。2004年春から夏、従来多かった有機リン系農薬中毒に見られる症状の他に、胸の痛み、呼吸苦、動悸を訴え、頻脈、交互脈や期外収縮など心電図に異常が見られる新しいタイプの患者が急増したのだ。実は2003年、群馬県は有機リン系農薬に替え新たにネオニコ農薬の松林への空中散布を始め、2004年からは、患者の住む住宅地域と近接する公園などでも大量散布していたので、ネオニコ農薬の中毒であることがすぐにわかった。風に乗って拡散したネオニコ農薬を吸入したヒトが、ニコチン様の急性／亜

急性中毒症状(中枢神経症状、循環器症状など)を示すのである。ネオニコ農薬の入った果物、野菜、茶飲料の連続または大量経口摂取による、亜急性中毒患者の症状も明らかになった³⁷。

青山医師の臨床報告及び、群馬県衛生研究所との共同研究などにより、2006年に有機リン系農薬の空中散布は群馬県では中止された。有機リン系農薬は、石川哲(北里大学臨床環境医学センター長、当時)らの広範な研究により、シックハウス症候群、有機リン慢性中毒(まず倦怠感、頭痛、吐き気、めまいな

どの自律神経系の症状、視力の低下など目の異常、その後、うつ症状、情緒不安定、思考力、記憶力の低下、睡眠リズムの障害など神経精神症状)、化学物質過敏症などを引き起こすことが判明している³⁸。

トリ、マウスへの生殖毒性

ネオニコ農薬の慢性毒性には、鳥の卵が孵らないなど生殖毒性もあり、神戸大学大学院の星信彦(応用動物学)らによってウズラで実験的に証明されている。ネオニコ農薬の一種、クロチアニジン

コラム

ミツバチ、トンボなど益虫への致死または発達神経毒性と生態系への影響

ネオニコ農薬の毒性が世界中で注目されたのは、1990年代からの世界的なミツバチ大量死(ミツバチ群の崩壊)の一因との疑いからである。大量死の原因には、ダニなどの感染症やストレスなど他の要因も考えられてきたが、ネオニコ農薬の散布が引き金である因果関係と考えられるようになった。まず低濃度のネオニコ農薬曝露でミツバチが行動異常を起こし、巣に帰れず死ぬ個体が増えることが報告され⁴²、ついでミツバチに近い社会性をもつマルハナバチで、低用量のネオニコ農薬曝露により女王バチが減少することが明らかとなった⁴³。さらにマルハナバチが、ネオニコ農薬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⁴⁴、農薬がミツバチ大量死を起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農薬が検出された。

しかしより低い濃度のネオニコ農薬でもミツバチが大量死するらしいのは、夏の幼虫の餌である花粉(特にイネ)が浸透性のネオニコ農薬で汚染され、次世代のハチ幼虫の脳の神経回路の発達が障害された、ハチの発達神経毒性の可能性もある。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”であるネオニコ農薬などに脆弱なのは当然といえる。ネオニコ農薬に曝露す

るとダニなどの感染症にかかりやすくなり⁴⁵、免疫異常を起こす可能性もある。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⁴⁶。2016年になって、この減少は、神経系以外にあるニコチン性受容体を阻害するため、という興味深い論文が出た⁴⁷。ヒトのニコチン性受容体も免疫系、生殖系など、体内に広く分布している。

2013年、EUではネオニコ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、現在まで禁止は継続されている。米国やカナダでも規制が始まるらしい。日本では驚くべきことに、農薬散布時に養蜂家に知らせ、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。

五箇公一(国立環境研究所、生態リスク評価)らは、アキアカネなどのトンボ類への影響を、同条件の試験水田をつくり、農薬(殺虫剤)の有無で比較し、アキアカネの減少など水田生態系への、ネオニコ農薬、フィプロニル浸透性殺虫剤の毒性を明らかにした⁴⁸。

なおオランダの生態系に対するネオニコ農薬の影響調査によれば、ネオニコ農薬イミダクロプリドが沢山撒かれ、農薬濃度の高い地域では低い地域に比べ、昆虫を餌に生息する鳥15種の個体数が激減(毎年3.5%の割合)した。餌になる昆虫を強い殺虫性をもつネオニコ農薬が殺しているためであろうという論文が2014年『Nature』誌にでた⁴⁹。自然環境/生態系へのネオニコ農薬の悪影響は今も研究が進んでおり、論文も増えてきた。

投与した、オスの精巢生殖細胞数の減少、DNA断片化細胞数の増加、酸化ストレスを抑制する働きをもつ抗酸化酵素の減少が証明された。さらに投与したメスでは卵巣において異常な顆粒膜細胞数の増加、産卵率の低下を、オスメスの肝臓では重篤な脂肪変性を認めた。特に野生下で様々なストレスにさらされているなど、感受性の高い個体(トキなど)においてはその影響がより重篤となる可能性を示唆している³⁹。

佐渡のトキは長年生殖に失敗していたが、ネオニコ農薬を地域で使わなくなってから、繁殖に成功した⁴⁰。また無農薬で栽培された地域米は、“トキ米”としてブランド化された。豊岡のコウノトリも農薬を使わなくなって繁殖に成功し、“コウノトリ米”は地域再生に役立っている。

なお最近、ネオニコ農薬イミダクロプリドを低濃度 1 mg/kg 体重、ラットに長期投与すると、精子形成を抑制する⁴¹などオスの生殖毒性をしめ

す論文も増えた。

若齢期、成熟期のマウスのネオニコ曝露による行動変化など

星信彦らのグループでは、ヒト学童期、成人期を意識し、ネオニコ農薬による行動変化などを観察した。平野哲史らは成熟マウスにネオニコ農薬の一種、クロチアニジン 5 mg/kg 体重 1 回投与し、この無毒性量以下の低濃度でも、不安様行動が見られ、50 mg/kg 体重では異常啼鳴などの「異常行動」が必ず出ること、c-fos 発現解析により視床や海馬の神経活動性が上がることを発見した⁵⁰。また米田直樹・高田匠らの行動実験では、ネオニコ農薬の中では出荷量が一番多いといわれているジノテフランを、ヒトの学童期から成人期に対応する、3 週齢から 8 週齢の発達期マウスに無作用量(550 mg/kg/day)以下も含む、100, 500, 2500 mg/kg/day で飲水投与すると、発達期マウ

コラム

MRI による自閉症の脳のコンピュータ早期診断

自閉症の子どもの脳は、以前から脳の容量が大きく、過成長していることが指摘されていたが、データにバラツキが大きく実際の診断には使われなかった⁵。最近、米国ノースカロライナ大学の H. C. Hazlett らは、自閉症の遺伝的リスクが高い子ども 102 人と、そうでない子ども 42 人を対象に調べた結果、自閉症のリスクが高い子どもの 81% に出生後 6~12 カ月の時点で、脳の皮質成長率の増大が既に認められたという。この判断にはコンピュータの deep-learning algorithm が使われた⁵⁷。生後間もない動物の脳には過剰なシナプス群が存在するが、生後の発達過程において、必要な結合だけが強められ、不必要な結合は除去されて、成熟した機能的な神経回路が完成する。この過程は「シナプスの刈り込み」と呼ばれており、しばしば脳の過成長をまねくが、ヒト脳を含め生後発達期の神経回路に見られる普遍的な現象と考えられている⁵。自閉症との類似点が指摘される統合失調症でも、思春期のシナプスの刈り込みが逆に過剰になっていて、必要なシナプスまで

刈り込んでしまう異常が見られるという。

同じような論文が ADHD の脳の早期診断にも出た。ADHD の子ども・大人を対象にした、オランダの M. Hoogman らの大規模な脳画像研究では、4 歳から 63 歳までの ADHD と診断された 1713 人と、そうでない 1529 人の脳を MRI で比較したところ、大脳皮質下の扁桃体など様々な部分で ADHD の人のほうが、わずかに脳が小さく、発達が遅れていることが判明したという⁵⁸。

これらが、国際的に反響を呼んでいるのは、症状だけから診断し、担当医の力量によって違った診断もでやすい発達障害や精神疾患の診断システム⁵に、がんのような病理的確定診断(誰がやっても、ほとんど同じ診断)ができる可能性を秘めているからである。

しかし、仮にこのような MRI 検査の有効性が 100% 近くなるとしても、検査時に子どもを動かないようにするために使用する麻酔や鎮静剤には、特に幼い子どもに、薬の副作用などリスクがある可能性が避けられず、親は子どもの発達障害を早期で見逃してしまうリスクと MRI 検査のリスクの選択に悩むことになるだろう。

スの自発運動量が濃度依存的に上がり多動性が増加すること、脳内黒質-線状体のセロトニンやドーパミン陽性細胞で合成が促進され、精神的に不安定になりやすいことなども認め、これらは2016年の環境ホルモン学会で発表された⁵¹。

また、坂部貢(東海大学医学部・生体構造機能学)のグループは、ラットを用いてネオニコ農薬アセタミプリドの脳内への取り込みを見る実験を行い、中脳への蓄積やニコチン性受容体の発現低下などが見られた⁵²。

このような発達期、成熟期のマウスを使ったネオニコ農薬の行動毒性を調べた実験の結果を見ても、このようにネオニコ農薬の攪乱作用の用量作用曲線が逆U字の関係になっていることがあるのは、一般の環境ホルモンと同じである。

最近の米国の大人のADHD診断で「成人になってから診断されるADHD患者には、子どもの頃は多動性がない人も多い」との報告⁵³が気になる。胎児期、乳児期のみならず、幼児期、小児期、学童期、成年期にもネオニコ農薬など環境化学物質により、同じような(あるいは別の)後天的な脳の異常による、症状(行動)の変化を生じる可能性を否定できない。

いずれにしても、農薬の使用、農薬に汚染された野菜など食物の摂取、部屋の中などでの殺虫剤散布など、有害な農薬(殺虫剤)などの毒性化学物質を、脳に入れないことが肝心で、ことに幼児期から学童期の脳は、まだ毒物の侵入に弱いので注意するべきである。

5 未来を守るために— 無農薬／有機農業の推進

日本ではその毒性から欧州ではほぼ禁止されている有機リン系農薬さえ、減少はしているが未だに使用し、替わったネオニコ農薬の使用は増加の一途である。2016年の論文では、日本の児童(3歳児)の尿の検査で、約80%がネオニコ農薬に、100%が有機リン系農薬、ピレスロイド系農薬に汚染していた⁵⁴。PCB、ダイオキシンは最近曝露量としては下げ止まっている。現時点でも欧米に

比べ極端に緩いネオニコチノイド系農薬の残留基準を、さらに緩める政策を取っているのも大きな問題である。

その上、農薬会社の常套手段であるが、既存の農薬(殺虫剤)の毒性が明白になり禁止されそうになると別の新たな農薬を売り出そうとする。Dowが開発した新たなネオニコ農薬スルホキサフロルが、農薬登録されそうになっている。スルホキサフロルは、死産、催奇形性(四肢、骨形成、尿管)⁵⁵や発がん性(肝臓、精巣)⁵⁶が報告されている。このネオニコ農薬は、哺乳類胎児型ニコチン性アセチルコリン受容体 γ に強い結合性を示し、ヒトではラットより結合性が約10倍も高い。

最近、日本の農産物も輸出されるようになり、日本の農薬残留基準の緩さが問題となっている。さらに2020年の東京オリンピック選手村で供給が望まれる、農薬の使用などが厳しく規制されている国際認証のある有機農産物は、日本全体でわずか0.4%しかなく、今から準備しても間に合わないのではないかと慌てている。

農薬の空中散布や殺虫剤の室内散布も危険だが、ほぼ毎日、浸透性のため洗っても落ちない、ネオニコ農薬に汚染された食べ物を、知らず知らずのうちに食べていることは問題である。子どもの脳／大人の脳を守るべきである。無農薬／有機農業の推進が望まれる。

農水省も2016年暮れ、ついに「ネオニコ農薬の規制を検討する」と国会への答弁書に書いた。

発達障害児の増加の原因としての農薬など環境化学物質については、ネオニコ農薬の発達神経毒性の証明のように、最近も新しい論文が次々にできて研究が進み、ますます確かになって来ている。未来を担う子ども(いずれ皆、大人になる)の脳健康に関わる重大事なので、地球温暖化のように完全に立証されなくとも、今「予防原則」に基づいた規制を行うべき段階にあると思う。EUでは農薬など環境ホルモン作用のある化学物質の法的規制を実際に実行しようとしており、欧米では主にハチへの毒性を理由に、ネオニコ農薬の規制も強まってきている。規制の始まらない日本でも、

この危険性は何となく理解されつつあるようで、無農薬／有機農業は盛んになりつつある。それらの生産物を、私たちが購入して食べる、保育園、幼稚園、小中学校の給食に使うことなどにより、少なくとも今一番危険に見える農薬の問題は、徐々に解決できる部分がある。また新鮮な無農薬／有機農業生産物の「地産地消」は、地域農業を振興して一石二鳥となりうるし、若い人も呼び込める。

農薬だけでなく、その他の環境化学物質による健康被害を受けないためにも、「何が危ないと科学的に言われ始めているか」を迅速に取り込んで予防原則に則り、食べ物などの情報に常に注意することが肝要であろう。(文中、敬省略)

引用文献

- 1—文部科学省発達障害支援関係報告会資料(2016年2月)
- 2—K. Weintraub *Nature*, 22-4. doi: 10.1038/(2011); A. Posar & P. Visconti: *J. Pediatr* (Rio J). pii: S0021-7557, 30244. doi: 10.1016(2016)
- 3—神尾陽子: *教育と医学*, **61**, 4(2012)
- 4—厚生労働科研費報告書「発達障害児とその家族に対する、地域特性に応じた継続的な支援の実施と評価」(2013～2015年度)
- 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—K. Sano et al.: *Frontier in Neurosci.*, **10**, 228(2016)
- 7—T. Endo et al.: *PLoS One*, **7**, e50741(2012)doi:10.1371/journal.pone.0050741
- 8—厚生労働科研費報告書「食品からのダイオキシン類の摂取量調査」(2015年度)
- 9—黒田洋一郎, 木村-黒田純子: *科学*, **83**, 上・693, 下・818(2013)
- 10—環境省: 日本人における化学物質のばく露量について(2016)
- 11—森千里, 戸高恵美子: *へその緒が語る体内汚染, 技術評論社*(2008)
- 12—C. J. Carter & R. A. Blizar: *Neurochem. Int.*, **101**, 83(2016)
- 13—D. A. Rossignol et al.: *Transl. Psych.*, **4**, e360(2014)
- 14—A. Nakagami et al.: *Psychoneuroendocrinology*, **34**, 1189(2009); *Dev Psychobiol*, **53**, 79(2011)
- 15—T. Negishi et al.: *Neurotoxicol. Teratol.*, **44**, 46. doi: 10.1016(2014)
- 16—掛山正心: *日本衛生学雑誌*, **70**, 120(2015)
- 17—E. Kimura et al.: *Neurotoxicol Teratol* **52**, 42(2015)
- 18—M. D. Shen et al.: *J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry*, **55**, 817(2016)
- 19—菅野純: 国立医薬品衛生研究所報告, **133**, 21(2015); *J. Toxicol. Sci.*, 2016, Special Issue(in press)

- 20—WHO: An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme(UNEP)and WHO(2012)
- 21—FIGO: *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **131**, 219(2015)
- 22—A. Kong et al.: *Nature*, **488**, 471(2012)
- 23—S. R. Richardson et al.: *Annu. Rev. Genet.*, **48**, 1(2014)
- 24—杉山登志郎: 発達障害のいま, 講談社現代新書(2011)
- 25—黒田洋一郎: アルツハイマー病, 岩波新書(1998)
- 26—S. Folstein & M. Rutter: *J. Child Psychol. Psychiatry*, **18**, 297(1977)
- 27—J. Hallmayer et al.: *Arch. Gen. Psychiatry*, **68**, 1095(2011)
- 28—堤治: 環境生殖学入門, 朝日出版社(2005)
- 29—Council on Environmental Health: *Pediatrics*, **130**, e1757(2012)
- 30—C. Tohyama: *J. Toxicol. Sci.*, 2016, Special Issue(in press)
- 31—P. Li et al.: *J. Neurosci. Res.*, **89**, 1295(2011)
- 32—J. Kimura-Kuroda et al.: *Plos One*, **7**, e32432(2012)doi: 10.1371/journal.pone.0032432
- 33—黒田洋一郎: *科学*, **84**, 234(2014)
- 34—J. Kimura-Kuroda et al.: *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **13**, 987(2016)
- 35—T. Tanaka: *Toxicol. Ind. Health*, **28**(8), 697(2012)doi:10.1177/0748233711422726
- 36—Krackow et al.: *Genes Brain Behav.*, **9**, 722(2010)
- 37—青山美子: 第17回環境ホルモン学会, 招待講演抄録(2014); 平久美子: *臨床環境医学*, **21**, 24, 35(2012)
- 38—石川哲: *Scientific American*, **1**, 68(1978); 柳沢幸雄, 石川哲: 化学物質過敏症, 文春新書(2002)
- 39—N. Hoshi et al.: *Biol. Pharm. Bull.*, **37**, 1439(2014)
- 40—星信彦: *野鳥*, **779**, 8(2013)
- 41—A.-R. Mohamed et al.: *Environ. Pollu.*, **221**, 15(2017)
- 42—P. R. Whitehorn et al.: *Science*, **336**, 351(2012)
- 43—M. Henry et al.: *Science*, **336**, 348(2012)
- 44—R. J. Gill et al.: *Nature*, **491**, 105(2012)
- 45—C. Alaux et al.: *Environ. Microbiol.*, **12**, 774(2010)
- 46—T. Iwasa et al.: *Crop Protection*, **23**, 371(2004)
- 47—I. Wessler et al.: *Plos One*, **11**, e0156886(2016)doi:10.1371/journal.pone.0156886
- 48—A. Kasai et al.: *Scientific Reports*, **6**, 23055(2016)doi:10.1038/srep23055
- 49—C. Hallman et al.: *Nature*, **511**, 341(2014)
- 50—T. Hirano et al.: *J. Vet. Med. Sci.*, 1207(2015)
- 51—米田直樹ら: 第19回環境ホルモン学会抄録(2016)p. 101
- 52—H. Terayama et al.: 第19回環境ホルモン学会抄録(2016)p. 103
- 53—P. Asherson et al.: *Lancet Psychiatry*, **3**, 568(2015)
- 54—A. Osaka et al.: *Environ. Res.*, **147**, 89(2016)
- 55—R. G. Ellis-Hutchings et al.: *Crit. Rev. Toxicol.*, **44**, 45(2014)
- 56—M. J. LeBaron et al.: *Crit. Rev. Toxicol.*, **44**, 15(2014); R. J. Rasoulpour et al.: *Crit. Rev. Toxicol.*, **44**, 25(2014)
- 57—H. C. Hazlett et al.: *Nature*, **542**, 348(2017)
- 58—M. Hoogman et al.: *Lancet Psychiatry*, pii: S2215-0366(17)30049-4(2017)