

総論 化学物質との向き合い方を考える

発達障害増加の原因 —農薬や環境ホルモンなど有害化学物質の影響—

木村一黒田 純子
環境脳神経科学情報センター



はじめに

近年日本では、自閉スペクトラム症（以下自閉症）、注意欠如多動症（以下ADHD）、学習障害（LD）など発達障害児が増えている。2022年12月、文部科学省は、小・中・高等学校の通常学級の児童・生徒中の発達障害と疑われる割合は、8.8%と発表した(図1)。2012年調査では6.5%だったので、明らかに増加傾向にある。この増加は、診断基準がDSM-5に変更（2013年）されたことや、以前より親が早くに医者に

連れて行くようになったことも関わっているが、それだけでは説明がつかない。脳は遺伝と環境が相互に関わりあいながら、発達していく。遺伝子が重要であることは言うまでもないが、日本人全体のような集団で、数十年という短期間に発達障害を起こすような遺伝子変異が起こることはありえない。増加の原因は、何らかの環境要因が関与していることが示唆される。

脳発達に影響を及ぼす環境要因は、栄養状態、養育、教育・社会環境、化学物質環境など多様で、ここ50～60年で、子ども

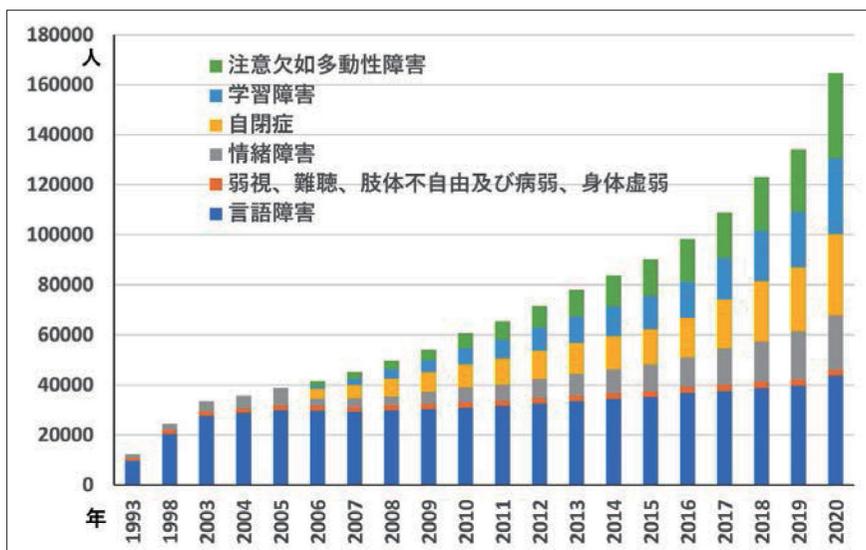


図1 日本において通級指導を受ける児童生徒の推移
文科省、「令和2～3年度 特別支援教育に関する調査の結果」より作図。特別支援学級でも自閉症・情緒障害が増加。2018年から国立、私立及び高校を含む。それ以前は公立の小学校、中学校。 https://www.mext.go.jp/content/20220905-mxt_tokubetu01-000023938-9.pdf

を取り巻く環境が激変した。食事は手作りの和食から、冷凍食材やコンビニ弁当などが増え、栄養バランスが悪くなり、心身の成長に必要な栄養素が不足し、有害な食品添加物や残留農薬を摂取する機会が増えている。子どもの生活様式も早寝早起きの習慣がなくなり、睡眠パターンが乱れてホルモンに異常が起こることもある。さらに、暴力的なゲームなどによる影響も懸念されている。

一方、環境要因のなかでも 1950 年頃から大量生産された農薬や環境ホルモン（内分泌攪乱物質）など発達神経毒性を持つ合成化学物質や、トリチウムなど遺伝 (DNA) 毒性をもつ有害な環境化学物質の曝露が、脳の発達に悪影響を及ぼすことを示した疫学研究や動物実験の報告が蓄積してきている。2010 年の「有機リン系農薬に低用量でも曝露した子どもに ADHD のリスクが高まる」などの疫学論文を始め、殺虫剤や環境ホルモン作用をもつ有害化学物質が、高次脳機能の発達に悪影響を及ぼすデータが次々に報告されてきた。

米国小児科学会、世界保健機構 / 国際連合環境計画 (WHO/UNEP)、国際産婦人科連合は、2012 - 15 年に次々と公式声明を発表し、「農薬や環境ホルモンなど有害化学物質の曝露は、子どもの脳発達に悪影響を及ぼし、小児がんなどの健康障害を起こす可能性がある」と警告した¹⁾。

発達障害は、個性の延長であって障害ではないという見方も一理あるが、コミュニケーションで苦勞することが多く、環境要因で増加しているなら、原因究明が必要と考える。国内でも、「胎児期から小児期における化学物質曝露が子どもの健康に大きな影響を与えているのではないか」という仮説に基づき、環境省が 10 万人規模のエコチル調査 (コホート研究)²⁾ を 2011 年

から実施し、発達障害についても検討している。

筆者は黒田洋一郎と共著で、2014 年『発達障害の原因と発症メカニズム』(河出書房新社) を上梓し、2020 年の重版で新しい情報を加筆増補した¹⁾。また有害な化学物質全般について、拙著『地球を脅かす化学物質』(海鳴社 2018 年)³⁾ で、一般向きに紹介した。本稿の詳細や参考文献は、拙著をお読み頂きたいが、有害化学物質曝露が子どもの脳に及ぼす影響について、最近の研究概要を紹介する。なお、子どもの健康障害ではアレルギーの増加も懸念されている。アレルギー発症には腸内細菌叢のバランス異常が関与しているが、紙面の都合で割愛したので拙著³⁾ を参照されたい。

1. ヒト脳の発達基盤

ヒト脳の構造と機能 (ことに社会性を担う高次機能) の発達は、「遺伝と環境の相互作用」によっている (P5 図 2)。例えば、子どもがどの言語を話すようになるかは 100% 周りの環境によるが、言語能力そのものは生得的 (遺伝) であることはよく知られている。遺伝子は、例えば基本の設計図で、脳が発達するには遺伝子 (設計図) を基に、数千数万の遺伝子発現が正常に働くことが必須となる。遺伝子発現とは、DNA にコードされた遺伝子を基に、鋳型のメッセンジャー RNA (m RNA)、さらにタンパク質が合成される過程だ。

脳の発達で、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結合によって繋がり、脳の高次機能を担う神経回路ができる過程で、これには膨大な数の遺伝子発現の調節が関わっている。この遺伝子発現は多様な環境要因 (生育環境

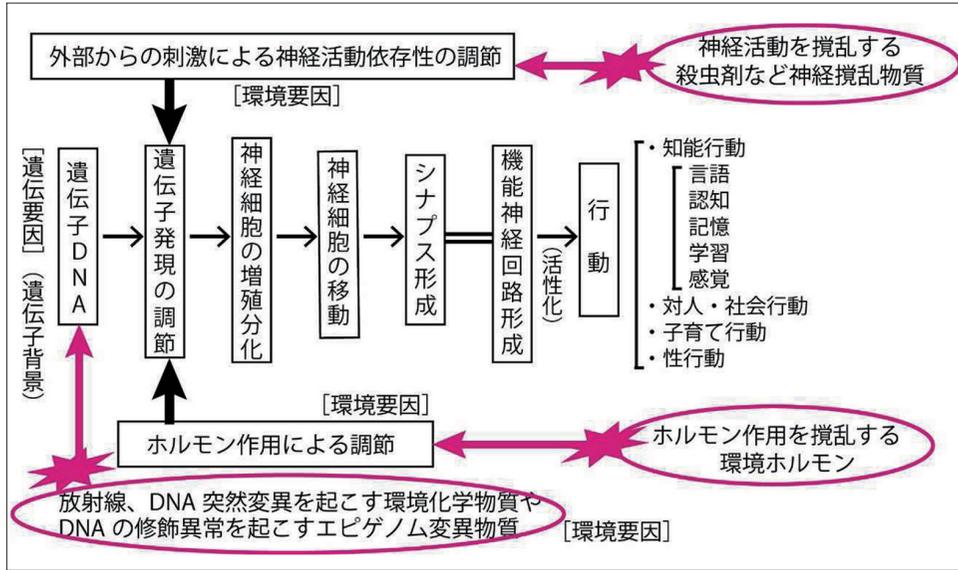


図2 脳の発達過程とそれを阻害・攪乱する有害な環境化学物質
 受容体を介して神経系やホルモンを攪乱する環境ホルモンや殺虫剤以外に、DNAに影響を及ぼす物質や標的が不明な神経毒性物質もある。

や化学物質環境) によって変化を受けるため、正常な発達においても1人1人異なった神経回路群が形成され、異なった人格(脳)が形成される。ことに高次脳機能では、遺伝子を基盤とした、環境による遺伝子発現の調節が重要で、親との触れ合いなど外部からの刺激や、栄養、ホルモンなど化学物質環境が関わっている。外部からの刺激は、神経伝達物質などの化学物質情報に変換されるため、それを阻害・攪乱する殺虫剤など神経毒性物質が、脳の発達を障害することがある。

2. 遺伝要因の過大評価と環境要因の重要性

発達障害のうち、最も研究されたのは自閉症で、そこから環境要因の重要性がわかってきた。自閉症は、1943年、米国でカナー医師が最初に報告し、当時は母親の

育て方が悪いという“冷蔵庫マザー説”が提唱された。一方1977年、英国のラター医師が、たった21組の一卵性双生児の研究から、自閉症は遺伝要因が約92%と報告した。この一卵性双生児法には原理的欠陥があり、元々低栄養状態になりやすい、などの環境要因が遺伝要因として算出されてしまうことが無視されていた。しかし、1990年頃、この遺伝性92%が重視され、自閉症“原因”遺伝子探索の研究競争が始まった。当時は遺伝子研究が重視されていたので、遺伝要因が過大評価されたのだ。

膨大な遺伝子研究が報告された結果、単一の自閉症原因遺伝子は見つからなかったが、約1000もの関連遺伝子がデータベースに登録されている⁴⁾。自閉症関連遺伝子は多様だが、直接、間接に神経回路を造るシナプスの形成・維持に関係する遺伝子が大多数であった。自閉症関連遺伝子には、シナプス結合や神経伝達を担う物質群、さらに遺伝子発現の調節を担うホルモンや

転写因子 (DNA から mRNA の産生を担う物質群) やエピゲノム (本稿 4.⑨参照) に関わる間接的な物質群が報告されている。さらにより検出力の高く調査数の多い 2011 年の疫学論文では「“自閉症の遺伝率”は 37%」程度と報告され、残りの 63% は環境要因であることがわかってきた¹⁾。自閉症以外の発達障害も同様に、遺伝と環境が関わっていると考えられる。

3. 発症しやすさを決める “遺伝子背景”と 引き金を引く“環境因子”

上述した 1000 以上もの自閉症関連遺伝子が発症し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。なかでも発達期の脳に侵入する有害な環境化学物質が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確実となってきた。

1950 年頃から近代工業の進展は著しく、多種多様な合成化学物質をその毒性に気づかず生産、使用、廃棄し、結果として人々が多様な毒性化学物質に長期間曝露され、胎児にも複合汚染を起こすことになってしまった。多くの有害環境化学物質は、胎盤を通過することが報告されている (図 3)。また成熟した脳では、血液脳関門という血管にある構造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。

環境省の調査⁵⁾ (表 1) では、一般の日本人でも数百種の環境化学物質に常時曝露しており、全員から検出されるものだけでもダイオキシン、PCB、有機フッ素化合物、多種類の農薬 (有機塩素系、有機リン系、ネオニコチノイド系: 以下ネオニコ)、フタル酸エステル類、ビスフェノール類、水銀、鉛、カドミウムなどがあり、胎児にも

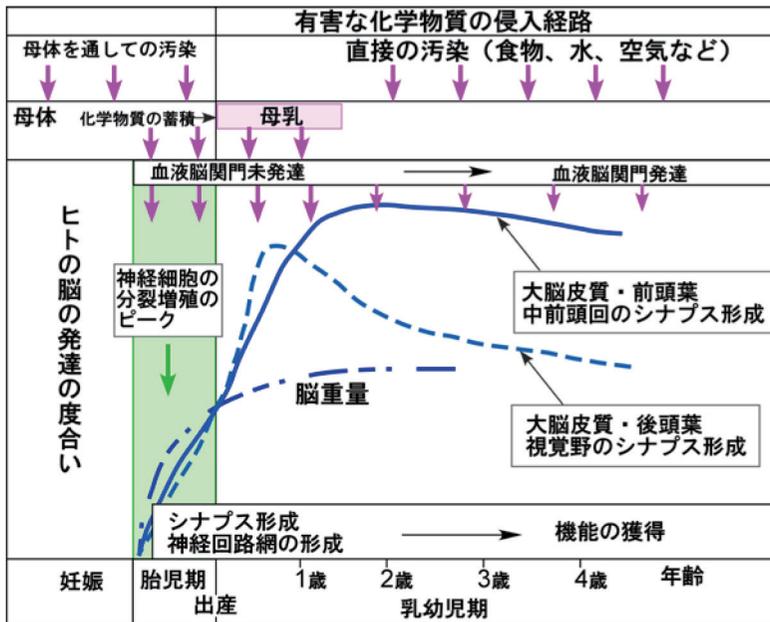


図3 脳（神経回路・シナプス）の発達過程と毒性のある化学物質の脳への侵入経路

表1 有害な環境化学物質に複合曝露している日本人

試料	分類・用途など	化学物質名	中央値	毒性や性質
尿	ネオニコチノイド系農薬	クロチアニジン	◎0.18 µg/gCr	発達神経毒性、生殖毒性など
		ジノテフラン	◎0.76 µg/gCr	発達神経毒性など
	ネオニコチノイド代謝物	デスメチル・アセタミプリド*	◎0.26 µg/gCr	原体は発達神経毒性など
	有機リン系農薬代謝物	DMP	◎1.5 µg/gCr	発達神経毒性など
		DEP	2.0 µg/gCr	発達神経毒性など
	ピレスロイド系農薬代謝物	PBA	0.32 µg/gCr	発達神経毒性など
環境ホルモン	パラベン類	メチルパラベン	◎84 µg/gCr	環境ホルモンなど
	フタル酸エステル類	MBP	◎10 µg/gCr	環境ホルモン、発達神経毒性
		MEHHP	◎4.4 µg/gCr	環境ホルモン、発達神経毒性
	ビスフェノール類	BPA	◎0.16 µg/gCr	環境ホルモン、エピジェネ変異
血液	ダイオキシン類**		◎12 pg-TEQ/g-fat	環境ホルモン、エピジェネ変異
	有機フッ素化合物	PFOS	◎1.1 µg/ml	環境ホルモン、発がん性
		PFOA	◎1.8 µg/ml	環境ホルモン、発がん性
	総水銀		◎5.2 ng/ml	神経毒性、発達神経毒性
	鉛		◎7.3 ng/ml	神経毒性、発達神経毒性
	カドミウム		◎0.8 ng/ml	神経毒性、腎毒性、発がん性

環境省：平成30年度～令和3年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査（各年80人から120人）より引用。無印は令和3年度、*令和2年度、**平成30年のデータ。◎は検査全員検出。毒性については筆者が加えたもので、環境省の見解ではない。<https://www.env.go.jp/chemi/kenkou/monitoring.html>

当然これらの複合曝露が予想される。これらはそれぞれ低濃度で“直ちに”影響することはないが、脳の発達には常時膨大な遺伝子発現が起こっており、それを担う多くの生理的物質が複雑精緻な調節を担っているため、影響を受けやすいと考えられる。

ことに高次脳機能の発達に及ぼす農薬などの化学物質の影響は、試験法が確立されていないため、影響が懸念される。2019年、日本の農薬の毒性試験に、漸く発達神経毒性が入れられたが、必須項目ではなく方法も旧式であるため、高次脳機能への影響を調べるには不十分で、国際学会でも論議が継続している。

また環境ホルモンは、ホルモン同様に低用量でも内分泌攪乱作用をもつことが、多数の学術論文で確認されており、EUでは厳しい規制が実施されているが、日本では

考慮されていないことも重大な課題だ。環境ホルモンは女性ホルモンを攪乱する物質が多く、男性の精子減少や女性の生殖系にも悪影響を及ぼし、不妊を増加させていることが報告されている。日本で少子化が問題となっており、経済面や女性の社会環境などが話題になっているが、生殖毒性のある環境ホルモンの規制が必要だ。さらに有害な環境化学物質を複合曝露すると、その影響が相乗的に大きくなる報告もあるが、複合影響もほとんど調べられていない。

4. 脳の発達を攪乱・阻害する環境化学物質

脳の発達を阻害・攪乱する環境要因としての環境化学物質など、学術論文で報告さ

れている情報を紹介する。

①環境ホルモン：脳の発達に重要な甲状腺ホルモンや性ホルモンなどを攪乱する、農薬類、PCB、ダイオキシン、プラスチックに含まれるフタル酸エステル類、ビスフェノール類、臭素系難燃剤、パラベン類や、有機フッ素化合物などがある。甲状腺ホルモンは脳の発達に必須で、先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）は、身体や知能の発達不良を起こす。脳の発達には、性ホルモンも重要で、とくに女性ホルモンは脳の性分化だけでなく、脳の発達、記憶、学習にも重要な働きをしていることがわかっている。

②殺虫剤：農薬のなかでも殺虫剤は、昆虫の脳神経系を標的にしており、ヒトを含む哺乳類と昆虫の脳神経系には化学的な類似性があるため、直接悪影響を及ぼす。有機塩素系、有機リン系、ネオニコ系、ピレスロイド系、カルバメート系などが、脳発達に悪影響を及ぼす報告が多数ある。有機リン系クロルピリホスは発達神経毒性のために欧米では使用禁止になっているが、日本では現在も使用されている。ネオニコでは、無毒性量（農薬の毒性試験で有害作用が出ないとされた量）を母体経由で投与された雄マウスで、行動異常が報告されている¹⁾。ピレスロイド曝露が、ADHD のリスクを上げることも疫学研究や動物実験で報告されている。日本の子どもの尿中には、有機リン、ピレスロイド、ネオニコ3種の殺虫剤が同一サンプル中で高率に検出されており¹⁾、低濃度であっても、慢性複合影響が懸念される。

環境省のエコチル調査の最新論文⁶⁾では、約 8000 人の妊婦の尿中に低濃度だが高率にネオニコが検出された。生まれた子どもの脳の発達状態を親のアン

ケートで調べたところ、この調査で検出された低濃度のネオニコ曝露では異常は認められなかったが、著者らは今後詳細な検討が必要と記載している。

③重金属類：神経毒性をもつ重金属類（鉛、水銀、カドミウム、ヒ素、アルミニウムなど）は、自閉症など発達障害発症のリスクを上げることが報告されている。

④大気汚染物質：疫学研究で大気汚染が発達障害の危険因子となることが多数報告されている。PM2.5 などの微粒子には、水銀、鉛、農薬など多種類の有害物質が検出されている。肺から取り込む有害物質は、直ぐに血中に入り脳を含む全身に運ばれるため、肝臓で解毒作用を受ける経口よりも、更に毒性が高くなる。

⑤医薬品：サリドマイドやバルプロ酸（抗てんかん薬）、向精神薬は、妊娠中の特定期に服用すると自閉症の発症リスクを上げることが報告されている。最近では、鎮痛・解熱剤に多用されているアセトアミノフェンの、妊娠期の服用が、自閉症や ADHD のリスクを上げることも報告されている。

⑥早産や低出生体重、生殖補助医療：これらは、発達障害発症のリスクを上げる。日本は低出生体重が多く、女性のダイエット志向が原因とされがちだが、喫煙や農薬曝露などでも報告があるので、化学物質曝露と無関係ではない。

⑦養育期のトラブル：虐待やネグレクトも発達障害のリスク因子となる。動物実験では、有機リン系やネオニコ系農薬、環境ホルモンを胎児期に曝露した雌ネズミが親になった際、育児放棄をするという報告がある。雄ネズミでは、胎児期に有機リン系農薬を曝露すると、攻撃性が上昇するという論文もある。日本では有機リン系農薬を 1980～90 年代に大量使用

したつげが、現在になって子どもたちへ虐待という形で、日本社会に表れている可能性が懸念される。

- ⑧免疫系・腸内細菌叢の異常：脳の発達に必要な免疫系に異常を起こす感染症や抗菌薬の服用も、発達障害のリスクを上げることが報告されている。体内の正常な免疫には、腸内細菌叢が重要な役割を果たしており、自閉症と腸内細菌叢の異常との関連が注目されている。自閉症では消化器症状を伴うことが多く、腸内細菌叢の改善で、神経症状が軽減する臨床例が報告されており、今後の進展が期待される。免疫系や腸内細菌叢や腸内細菌に異常を起こす化学物質として、抗生剤、抗菌剤、有機リン、ネオニコ、除草剤グリホサートなど農薬の報告が出ている¹⁾。
- ⑨エピゲノム（エピジェネティクス）異常：エピゲノムとは、DNA塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現を制御・伝達する機能調節で、DNAのメチル化やDNAが巻き付いているヒストン蛋白の修飾などが知られている。これらに異常を起こす環境化学物質も、発達障害の発症に関わっている可能性が高い。エピゲノムの異常は、脳の発達に影響を及ぼすだけでなく、発がん、世代を超えた継世代影響にも関わるので、化学物質の新しい毒性として検討する必要がある。生殖細胞に起こったエピゲノム異常が世代を超えて引き継がれると、孫、ひ孫と世代を超えて健康障害を起こす動物実験が報告されている。エピゲノム異常を起こす化学物質として、ビスフェノールA、ダイオキシン、ヒ素、除草剤グリホサート、アトラジン、ピンクロゾリン（登録失効済み）などが報告されている¹⁾。
- ⑩環境化学物質や放射線による新規の遺伝

子突然変異：両親の遺伝子は正常でも、子どもの遺伝子に新しく起こった突然変異が、自閉症の要因になる事例も複数報告されている。遺伝子に突然変異を起こす原因としては、発がん性や遺伝毒性をもつ化学物質群や放射線があげられる。遺伝毒性を持つ化学物質や放射線は発がんだけが注目されてきたが、発がんに至らなくても遺伝子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。親の高齢は自閉症の危険因子で、卵子や精子を産生する生殖細胞の遺伝子に、遺伝毒性物質や放射線による突然変異が蓄積したことが要因とも考えられる。

ストロンチウムなどの内部被曝は、遺伝子の突然変異など数々の異常を起こす。トリチウムは、DNA二重らせん構造を支える水素結合の水素に置き替わり、β崩壊を起こしてヘリウムになると、水素結合は壊れ、DNAの二重らせん構造が破壊される（詳細は西尾正道氏の本を参照⁷⁾）。DNAの立体構造の破壊によって、発がん、次世代の奇形、発達障害などが増える可能性がある。卵子にはあるDNA突然変異の修復酵素群が、精子にはないため、高齢者の精子には変異が蓄積し、子どもに発達障害を起こすリスクが高くなる。

終わりに

以上、発達障害に関係する環境化学物質について、概要を紹介した。なお、もしも子どもに発達障害の症状があったとしても、脳の機能には可塑性があるので、改善する可能性は高い。その子にあった適切な教育や療育を受けられるよう、早期に専門

家に相談することが重要だろう。

発達障害増加の原因としての環境化学物質について、科学的知見が蓄積してきたとはいえ、厳密で科学的な立証には更なる研究が必要だ。有吉佐和子が名著『複合汚染』(1975年)で訴えた有害化学物質の複合曝露影響が、発達障害の増加に関わっている可能性が高いが、複合影響の研究は一筋なわけではいかない。一方で未来を担う子どもの健康に関わる重大事であるので、地球温暖化のように完全に立証されなくとも、「予防原則」に基づいた規制を行うべきであろう。

農薬や合成化学物質などが、脆弱な発達の子どもにどう影響するのか、科学的に明らかになるのは、疫学調査が完了した後になり、完全に手遅れになる。そのためEUでは「予防原則」に基づき、農薬や環境ホルモンの法的規制を、実際に実行している。日本でも、農薬など危険性のある化学物質の社会規制を、出きるだけ早期に実施する必要がある。重要なことは、「遺伝要因は変えられないが、環境要因を改善することは可能」であることだ。

現在日本では、農薬や有害化学物質の法規制が遅れている。農薬は農薬取締法改正(2018年)に伴い、再評価が開始したが、最新の科学情報源となる公表文献の資料が利益相反のある農薬企業に任せられ、公平、透明性をもって実施されるのか懸念が残る⁸⁾。

環境ホルモンを含むプラスチックや有機フッ素化合物などの法規制も、まだ進んでいない。有害化学物質も放射性物質も、直ちに健康障害を起こすことはなくとも、脆弱な子どもの脳発達や健康に影響を及ぼす可能性がある。気候変動の悪化も半端なく、自然災害が多発している。

人間が利便性、効率性を求めてきたつけ

が、地球生態系や子ども達の未来に脅威を及ぼしている。私たち大人の根本的な行動変容が求められている。

文献

- 1) 黒田洋一郎、木村一黒田純子：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、増補重版、河出書房新社、2020。
- 2) 環境省・エコチル調査：<https://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>
- 3) 木村一黒田純子：地球を脅かす化学物質、海鳴社、2018。
- 4) SFARI gene: <https://gene.sfari.org/database/human-gene/>
- 5) 環境省・化学物質の人へのばく露量モニタリング調査：<https://www.env.go.jp/chemi/kenkou/monitoring.html>
- 6) 国立環境研究所報道発表 2023年11月14日 <https://www.nies.go.jp/whatsnew/2023/20231114/20231114.html>
- 7) 西尾正道：被曝インフォデミック トリチウム、内部被曝——ICRPによるエセ科学の拡散、寿郎社、2021
- 8) 日本内分泌攪乱物質学会ニュースレター Vol. 25 No.4 特別号「農薬リスク評価の諸問題」：<http://jsedr.org/>