

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(上)

黒田洋一郎
木村-黒田純子

くろだ よういちろう
環境脳神経科学情報センター
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

日米欧における自閉症、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になってきた。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不全と考えられ、どの神経回路(シナプス)形成に異常がおこったかによって、症状が決まる。

これまで明確に主張されたことはあまりなかったが、その増加原因の一つに農薬、PCBなどの環境化学物質がある。2010年の「有機リン系農薬に曝露された子どもにADHDのリスクが高まる¹」という論文を始め、アセチルコリン情報伝達系をかく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相関関係を示す疫学データが次々に報告されている²⁻⁴。さらに、ネオニコチノイド系農薬を含めた農薬やPCBなど環境化学物質の発達障害との因果関係を示唆する、分子(遺伝子発現など)レベル、細胞(シナプス形成など)レベル、個体(動物行動など)レベルの実験データも数多く蓄積されてきた。

2012年、米國小児科学会は声明を公表し、米國政府や社会に「発達障害や脳腫瘍など、農薬による子どもの健康被害」を警告した⁵。

日本における、単位面積あたりの農薬の使用量は世界で一二を争う量であり、近年の発達障害児や引きこもり、切れやすい子どもの増加とほぼ並行している。『沈黙の春』から50年、新しい農薬の被害と農薬対策について、仏政府が「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

認定した⁶、「ECではネオニコチノイドの暫定禁止を決定した」など、最近の情報もまとめる。

1 発達障害児の症状は多様で、機能神経回路(シナプス)形成不全でおこる

脳の発達障害には、クレチン症(コラム1参照)など重度のものが昔から知られているが、最近注目され日本の「発達障害者支援法」で規定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(autism)、注意欠陥多動性障害(Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)、学習障害(Learning Disorder, LD)に大まかに分けられている*1。

(1) 症状の多様性と個性との連続

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、いわゆる「引きこもり」「切れやすい」と表現されているような「特定の行動が平均的な子とは異なっている」子どもたちと連続性がある。発達障害の診断基準を見ても、多くの人々が、その基準項目のどれかに当たる傾

*1—最近では、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、『精神疾患の分類と診断の手引(DSM-IV-TR)』(米國精神医学会)で広汎性発達障害としてまとめられていた、自閉性障害、レット症候群、アスペルガー障害などを、2013年5月に改訂されるDSM-5では、レット症候群を削除して、残りを「自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder, ASD)」としてまとめられるらしい⁷。しかし過去の論文は、特に基礎分野では、いわゆるカナー型(低機能)と高機能自閉症からなる自閉症のみを念頭に置いているものが非常に多い。

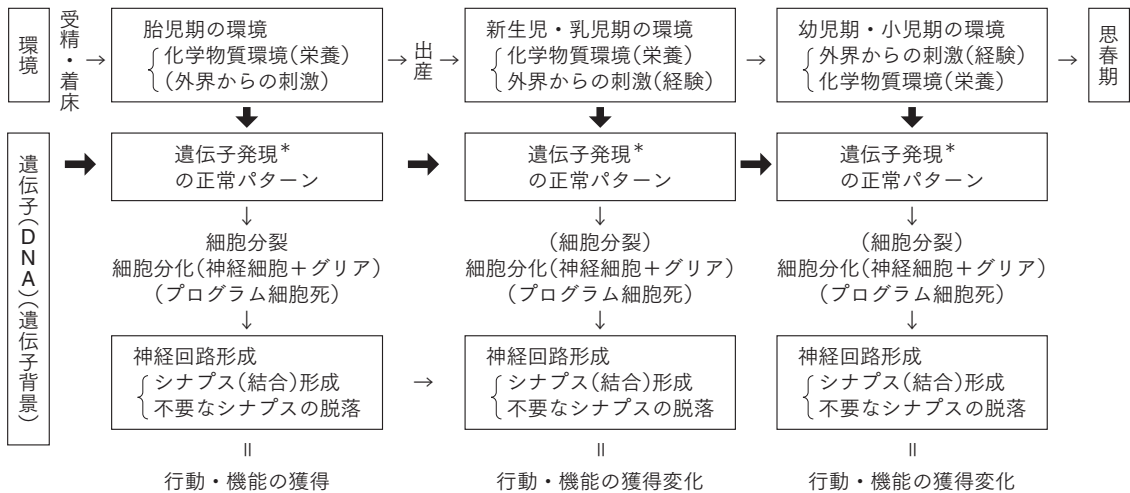


図1—遺伝と環境の相互作用による脳の発達メカニズム

すべて膨大な遺伝子発現パターンで決定される。*は広義のエピジェネティックな変化(転写調節, DNAメチル化, ヒストンのアセチル化など)を含む。コラム2参照。

向を1つ2つはもつほどである。もっと踏み込んで言うと、発達障害の子どもたちは個性の強い子どもたちと連続している。記憶などヒト脳の高次機能を長年研究してきた立場からすると、脳高次機能を支える脳内メカニズムの発達過程における「遺伝と環境の超複雑な相互作用」からいって、この多様性は当然といえる。

これら高次機能を含むヒト(動物)のさまざまな行動は、すべ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、脳の発達に伴い、細胞中のおびただしい数の遺伝子発現(遺伝子が読み出され蛋白質をつくること)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)されて、できあがっていく。いわゆる「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(図1)、顔が異なるように一人一人がもつ遺伝子塩基配列のわずかな差(遺伝子背景, 4節参照)と、一人一人で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。

したがって、多くの子どもたちの行動や能力を

一定の基準で評価すると、だまかにいって、正規分布に近い形になる。たとえばよく使われる知能指数(IQ)をとれば図2Aのようになる。自閉症を調べる指数で多くの子どもを見れば、平均的な子どもは図2Bの点線、自閉症と診断された子どもでは図2Bの実線のようにするという。自閉症は実際の生活における問題の有無などで診断されるので、自閉症指数で見ると、診断されない子どもと重なる部分がある。診断が難しい一因で、「子どもは皆一人一人違う」ので当然といえる。

症状の多様性(heterogeneity)とともに発達障害で目立つのは、症状を重ねてもつ子どもがいることだ。自閉症とADHDの症状を両方もつ子どもは珍しくない*2。この合併(併存性(co-morbidity))も、後で述べる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という考えによれば、症状の多様性ととも、当然のことといえよう。なお多くの発達障害は女性より男性に多い。男の脳に

*2—臨床医の診断基準には優先順位があり、たとえばADHDとアスペルガー症候群との併発は「多動を伴ったアスペルガー障害」が診断名となる⁹。

何らかの脆弱性があり、遺伝子および性ホルモンの違いが影響していると考えられる。

(2) 特定の神経回路(シナプス)形成不全による発症メカニズム

発達障害児の DSM などの診断基準がなかった時代には、発達障害は上野一彦(東京学芸大学)らが研究を始めた教育畑では「学習障害(Learning Disabilities, LD*)」と総称されたが、医学畑では、全体的に子どもの脳の一部に微小な異常があるとして「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⁹。

ヒト脳高次機能の神経科学の立場から言えば、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。すなわち、自閉症の子どもでも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であるなど、特定の能力を担っている神経回路だけが、機能不全である*4。すなわち、全体から見れば、極微少の障害なのである。これは(1)項で述べた、正常な子どもたちとの差はごくわずかで、個性との連続があるという

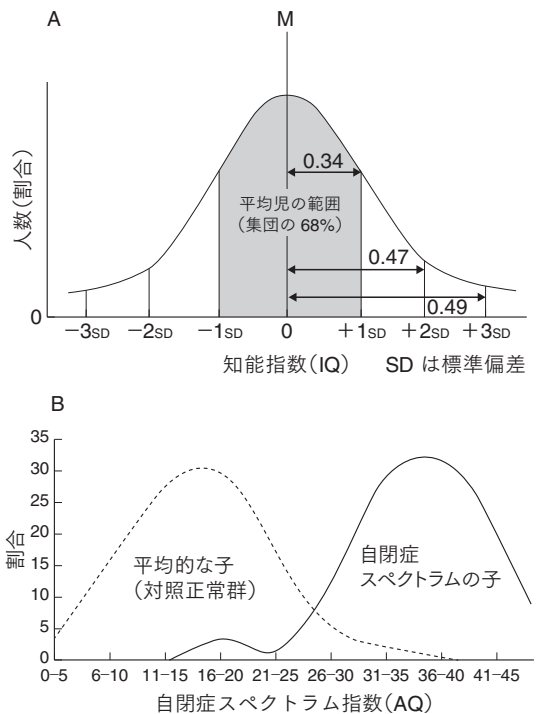


図2—A: 知能指数(IQ)の正規分布曲線, B: 自閉症スペクトラムと診断された子どもと平均的な子の自閉症スペクトラム指数
文献 18 より。

事実とも対応する。

コラム 1

クレチン症の原因解明と予防・治療法の確立

原因環境因子のうちでも、胎児期からの化学物質環境が脳などの発達に影響し、病気や障害児を生じることが約 50 年前からわかっていた。ヨーロッパ・アルプスの南麓にあるアオスタの谷、日本では昔の群馬県の一部など、ヨードが飲み水などに不足している地域では、「クレチン症」という一見してわかる重度の知的障害・精神発達遅滞や発育不良をともなった発達障害が多発していた。ヨードを成分とする甲状腺ホルモンが出産前後(周産期)の母親や新生児で不足することが原因とわかるまでは、血統(遺伝)や親の育て方が悪い、

という説が有力だったことは、自閉症と同様で記憶しておくべきである。

ヨード欠乏による甲状腺ホルモン不足が脳の発達障害の原因とわかったので、ヨード剤による予防が始まり、出生前に予防できなかった子も新生児検診の血液検査で発見し、ホルモン剤での治療が行われた。重度の発達障害でも原因が環境因子と判明すれば、比較的簡単に予防や治療ができ、幸い日本ではクレチン症の症状のでた子を一般に見ることはなくなった。ただ現在でもアジア・アフリカなどの発展途上国ではヨード剤による予防が行われていないため、クレチン症児がまだ珍しくない地域がある。

*3—医学的診断名の学習障害(Learning Disorder, LD)とまぎらわしい。

*4—自閉症児でどの脳機能が障害されたかについては、心理学的に①「心の理論」説(他人の心を読む能力)、②「社会脳」説(社会的であろうとする本能)、③「ミラー・システム」説(他人の動作を見たとき、脳内で自分がまねをするのと同様に、神経回路が鏡のように活動するシステム)の3つが提唱されている²⁷。1歳頃から発達するトップダウンの高次制御システムの神経回路不全も疑われている。それぞれに関与している神経回路は、長い長い軸索でのシナプス結合を必要としており、毒性化学物質に脆弱である³⁵。

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、空間的に精査しなければ実証できないが、現在の実験技術では、ヒトではまった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猛烈な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。

これらの知識をもっていれば、自閉症などの発達障害は、神経毒性をもつ化学物質などによって特定の高度機能にかかわる神経回路の発達に何らかの異常がおこり、結果的にそのような回路ができあがらないため、回路が担っている特定の能力に障害がおこると考えるのは、むしろ高度機能の神経科学を研究してきた人間としては当然のことであった*5。

その後、2000年代になって、同様な発想の「接続不良説」などが提唱されたが、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、後に述べる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「機能神経回路形成不全」が適切と考えている。実際の自閉症児の

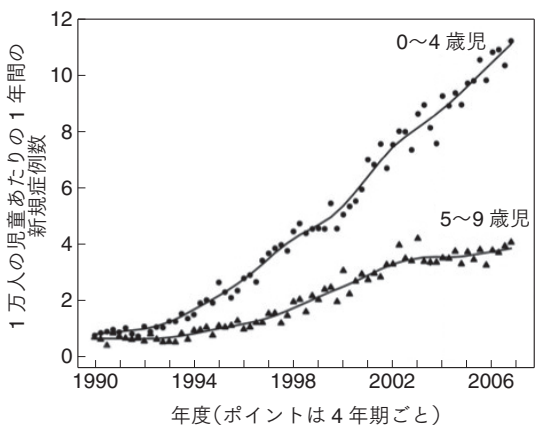


図3—カリフォルニアにおける自閉症の増加
文献15を改変。

脳でお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でおこり、その回路が支えている高度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*6(図6参照)。

2 日米欧での発達障害の増加

日米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*7。

米国カリフォルニア州は古くから自閉症児への社会的関心が高く、州での自閉症児の登録システムが長年続けられている。図3は1990年から2006年までの新規登録児数(疫学でいう有病率)をもとにしており、こ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。これらの累積有病者数の増加が、本当に罹患数(発生)数の増加なのかについては、意外なことに米国を中心に長い間論争のたねであり、さらに驚くべきことに10年以上前までは、「実数は増えていない」という意見が疫学者などの間で幅をきかせていた。そ

*6—残念ながら、このシナプスの異常をヒトで証明するには、死後の病理解剖しかなく、電顕レベルで特定の機能を担うシナプス結合を探し出し観察するので、たとえ脳の一部でも精査するのは、技術的にも、時間的にもほとんど不可能である。

*7—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。

*5—筆者の一人(黒田洋一郎)が『環境化学物質の脳機能発達への影響と毒性メカニズム』(1999~2005)をテーマに戦略的基礎研究推進事業(CREST)の研究代表者を始めようとしたとき、自閉症を意識して、吉川泰弘(東京大学、現・千葉科学大学)らのマウス・ラットだけでなくサル(行動毒性実験¹⁰)、すなわち個体レベルへの影響、黒田洋一郎らの行動を担う神経回路(シナプス)形成発達のモデルとなる培養細胞シナプス形成系を用いた実験¹¹、すなわち細胞レベルへの影響、鯉淵典之(群馬大学)ら、津田正明(富山大学)らのシナプス形成を遺伝子(分子)レベルで実現している遺伝子発現への影響を調べる実験^{12,13}、ことに田代朋子(青山学院大学)らの新しいDNAマイクロアレイ「シナプトアレイ」の開発¹⁴の各階層を網羅した研究計画を立てたのは、発症メカニズムは神経回路形成不全しかないという判断による。解析が複雑などの理由で論文発表が遅れていたサルの実験でも、PCB汚染のひどかった母ザルから生まれた子ザルは社会行動に問題があり、自閉症様の症状を示した¹⁵。したがって全体像は、それぞれのレベルでPCB・農薬など化学物質の神経毒性による異常が証明され、基本的には正しいことがわかった¹⁶。

の理由は、①自閉症の診断基準が変わって、広い範囲を自閉症と診断することになったので、増えているように見えるだけだ、②自閉症のことが広く知られるようになり、今まで医師の診断を受けなかった子どもたちが診断を受けるようになった、の2点であった。米国で用いられた診断基準は、1994年にDSM-IIIからDSM-IVに変わっている。灰色領域での診断は微妙で、医師の自閉症診断が少しゆるくなれば、自閉症児の数は増えることになる。確かに、増加した数の中には、このような例が含まれているであろうが、問題は、このような理由で増加の全部を説明できるかであり、交絡因子が多く全部は否定しにくいのが当たり前の疫学ではよくあることだ^{17,18}。

「実は増えているとはいえない」とする、この議論には2つの背景がある。1つは、「自閉症の原因が遺伝(遺伝子の変異)である」という考えである。1990年頃から米国では「自閉症“原因”遺伝子の発見」競争が始まっていた。遺伝性(家族性)の自閉症家系など世界で1例も報告されていないので、「ある遺伝子変異があれば必ず自閉症になる」という原因遺伝子など初めから存在するわけではない。「遺伝が原因である」が正しいなら、10年間でのこのような増加は絶対におこらないはずなので、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*⁸。

もう1つは、米国での自閉症児をもつ親たちの強力な運動がある。「自閉症の原因は防腐剤に水銀化合物を含んだ予防接種ワクチンにある」という1998年の『Lancet』論文は、それまでの「自閉症は“冷蔵庫マザー”^{*9}と言われる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ばかりでなくカリフォルニア州をはじめ全米に広がった。この動きには、予防接種が子どもの健康に必要なと思う多くの医学者などが困惑し「予防接種は原因ではない」と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1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、毒性学的には初めから無理があり、『Lancet』の原論文も後に削除された*¹⁰。

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の診断基準の変化説について、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%はほぼ純増ではないかという解析論文¹⁹が出たからである。②については、カリフォルニア州は「自閉症の先進地域」で、1980年代から自閉症の子どもは大きな社会的な関心を集めており、2000年過ぎには、自閉症のことをまったく知らなかった親が、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。「自閉症“原因”遺伝子」も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。アメリカ自閉症協会も、「米国人の子どもの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。

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

*8「病気の原因遺伝子探索」をテーマにしてきた研究者の中には、未知のことが多いが社会的関心の高い自閉症の遺伝子解析で研究費を得ようとする人が続出した。彼らと共同研究を組んだ自閉症研究者にとっては、「自閉症の“遺伝率”が92%である」という、現在では問題のある一卵性双生児法による古いデータ(後で解説)が口実となった。

*9—自閉症研究の初期から言われた「子どもを突き放すなど、冷たい母親の愛情不足」原因説を象徴する言葉。

*10—放射線のDNAなどへの毒性には閾値がないが、化学物質の毒性には一般に閾値がある。いわゆる環境ホルモンなど毒性化学物質の低用量作用が、近年毒性学的に確立し²⁰、従来の無作用量より2ケタほど低い濃度での、いわゆる逆U字型の用量・作用曲線が珍しくなくなった。しかし逆U字曲線より、さらに低い超微量では当然無作用となる。したがって、本稿(下)でとりあげる農薬の毒性に関しても、無農薬に越したことはないが減農薬でも、通常の農薬漬けになった作物を食べるより個人や国民全体での農薬健康被害のリスクは低くなることになる。

ないためもあり、疫学調査はその困難さから、東海大医学部の神奈川県港北地域での増加報告²¹以来あまりない。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(2012年の同様の調査では6.5%、アンケート調査なので増減はいえない)。日本では、自閉症をはじめとする発達障害の子どもたちに真摯にかかわってきた人たちが増加を実感していたので、米国のような研究費獲得がらみの「増えた」「増えていない」論争はほとんどおこらなかった。

3 発達障害の原因研究の流れ ——遺伝から環境へ

ヒトの場合、生前・生後の環境、外界からのさまざまな感覚刺激などが、脳の発達に強く影響することは当然である。したがって一般にヒトの脳機能や行動の発達は、「遺伝と環境の相互作用」によるというのが定説である。脳機能の発達障害は21番染色体のトリソミーにより知的発達に障害が生じるダウン症のように染色体レベルの異常によりおこることもある。自閉症では15番染色体の重複など染色体の変容(最近では遺伝子のコピー数変異が目目されている)がある例も報告されている。しかし自閉症児一般には、染色体異常はない。

環境因子としてはヨード不足によって生じる精神発達の遅滞を伴うクレチン症が古くから知られている(コラム1参照)。また、母親が有機水銀に曝露され、子宮内環境すなわち胎児が汚染されていると運動・知的能力の重度の低下などを伴う胎児性水俣病がおこる。

遺伝要因の過大評価

発達障害は、一般に単一の原因遺伝子変異だけで発症する「遺伝病」では決してない。70年前から診断されている自閉症においても、メンデル型遺伝を示す家系は世界で1例も見つかっていない。ところが自閉症など発達障害については、21世紀にはいってすら、「原因は不明だが遺伝要因が強い」とする論文が多かった。「親の育て方が悪いせい」といった見方を否定することに役立った面はあるが、「遺伝的な影響が大きい」と書かれると、今度は親ばかりでなく血のつながった兄弟姉妹、親戚まで悩ませることになる。

まず今までの自閉症基礎研究で「遺伝子の関与が過大評価されている」ことの歴史的経過について簡単に述べる。「自閉症の原因として、遺伝要因が強い」という説が信じられた科学的根拠とされるのは、1977年のマイケル・ラターらの自閉症の一卵性双生児法^{*11}調査では初期の論文²²であった。たった21組の解析、しかも診断基準はDSM以前なので主治医の主観であったが、結果は刺激的だった。一卵性双生児間の一致率は36%、しかし境界例を含めると82%になった。二卵性では0%、境界例を含めても10%で遺伝性が高いことは明瞭とされ、後の論文では“遺伝率”は91~93%と計算された。ラター自身は結論を「自閉症は先天性(生まれる前に決まっている=あえて遺伝

*11—優生学などさまざまな議論を呼んだ行動遺伝学²³の手法のうち、一卵性双生児法では、「一卵性双生児ならば遺伝子はまったく同じなので、二人の間の病気(障害)の一致率を見れば、一致しない分は環境由来であろう」と考える。二人が同じ環境で育っていることが多いので「一卵性も二卵性も兄弟姉妹をたがいに類似させる環境から受ける影響の大きさは等しい」という前提が正しいと仮定すれば「二卵性双生児の一致率で“補正”すれば良い」とし、簡単な式で“遺伝率”が計算できるとした。この方法は、前提とされた重要な仮定(等環境仮説という)が本当に成り立つか、厳密な検証がないまま広く受け入れられた。その当時は遺伝子のもつ、遺伝子型(genotype)と表現型(phenotype)との複雑な関係については、ほとんど知識がなく、他に研究方法もなかったのである。この方法を使えば、人体の形態や能力、すなわち顔つき、身長、知能(IQ)からあらゆる病気との関係まで、その“遺伝率”は一卵性・二卵性双生児のペアをある程度そろえた疫学調査さえすれば、すぐ計算できるので、古くから論文が大量に出ている。

性とはいわず、胎児期の環境要因を含めている)」とし、「冷蔵庫マザー」説に悩んでいた親や専門医にも受け入れられ、今まで広く信用されてきた。

疫学の弱点は、調査したサンプル数が少ないと検出力が弱く、結果(ことに相関がネガティブな結果で、「だから因果関係が証明されないので“安全”と装うケース)が信用できないことである。また研究者は元来、自分の考えを正しいと証明するために研究を行う。1977年以前は、環境化学物質汚染はまだ著しくなく、最近増えている高機能自閉症に比べ、遺伝要因が比較的強いと思われるカナリー型(低機能)の自閉症の子どもの割合が当時は今より高く、臨床での観察力が優れたラターが、連れてきた親にも自閉症気味の人が多いことに、気がついていたからかもしれない。

さらに双生児には、発達障害をおこしやすい特有の子宮内環境など周産期の医学的問題がある。一卵性双生児の多くは、胎児が胎盤を共有するか、共有しなくても近接しており、栄養など母体からの供給が競合することなどにより低栄養になりやすく、脳神経系はもとより種々の障害が発生しやすいことが知られている。成人でもいえることだが、血液からの種々の栄養分の供給不足に一番脆弱なのが脳であり、既知の環境因子である異常出産など周産期のトラブルがなくても、一卵性双生児であるがために、双児ともに軽度の発達障害がおこっている一致例は無視できないであろう。

そして、この「“遺伝率”92%」が他に頼りになる研究方法がないのと、自閉症研究を牽引した英国モーズレイ学派を代表するラターの名声もあり、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、「自閉症は遺伝だ」と表現されてしまった。

最近、この調査数の少なさは克服され、より検出力の高い2011年の論文²⁴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。詳しくは述べないが、現在の進歩した医学・生物学の知識からすると、根拠に疑問の多い双生児法の本質的問題点には目をつむり、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。

自閉症など脳の発達障害における一卵性双生児の一致率の高さには、遺伝子発現への環境の影響や、一卵性双生児特有のリスクも含まれている。ラター本人も最近になって著書²⁵で明確に認めているように、従来の一卵性双生児法で算出された“遺伝率”には、実は環境要因も含まれてしまっており、遺伝要因が過大評価されている。むしろ一般の生活習慣病のように発症のしやすさが遺伝的に規定されている遺伝子背景があると理解すべきであろう。

4 発症しやすさを決める遺伝子背景に「引き金を引く」環境要因

(1) 400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、障害にはすべて遺伝子が関係する、すなわち遺伝要因がある。したがって、突然変異などによる遺伝子の変化の有無にかかわらず、遺伝要因が発症の要因の1つであることは当然で、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直接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発見されている。自閉症様の症状を併発するレット症候群の原因遺伝子変異は、DNAのメチル化を抑制して遺伝子発現をかく乱するエピジェネティックな異常に関係するMECP2遺伝子であった。また精神発達障害をおこす脆弱X症候群の原因遺伝子FMR1もMAP1Bという細胞骨格関連蛋白などの遺伝子発現を抑制し、樹状突起上のスパインの発達を調節する。したがって、この遺伝子の変異で新生児期の高次機能にかかわるシナプス形成に異常をおこし、発症すると理解できる。

自閉症“原因”遺伝子の発見競争が始まってしばらくたったとき、シナプス結合の接着蛋白・ニ

表 1—自閉症関連とされる遺伝子のうちシナプス、神経伝達、ホルモン関連因子、転写調節因子などの代表的なもの(484 遺伝子から適宜に選択)

分類	遺伝子名	コードしている蛋白質と機能
シナプス関連因子	CNTNAP2	コンタクチン関連蛋白質 2(接着因子)
	SHANK3	SHANK3 蛋白質(後シナプス肥厚部の蛋白質)
	CNTN4	コンタクチン 4(接着因子)
	NRXN1	ニューレキシン 1(シナプス接着因子)
	DISC1	DISC1 統合失調症脆弱性因子(シナプスの“scaffold”足場蛋白質)
	NLGN3	ニューロリジン 3(シナプス接着因子)
	NLGN4X	ニューロリジン 4 X染色体リンク(シナプス接着因子)
	CADM1	細胞接着蛋白質 1
	CADPS2	CAPS2/CADPS2(カルシウム依存性有芯小胞の分泌促進因子)
	CDH9	カドヘリン 9(接着因子)
	CDH10	カドヘリン 10(接着因子)
	CDH22	カドヘリン様蛋白質 22(接着因子)
	NLGN1	ニューロリジン 1(シナプス接着因子)
	NLGN4Y	ニューロリジン 4 Y染色体リンク(シナプス接着因子)
	NRCAM	NrCAM 蛋白質(神経細胞接着因子)
RIMS3	RIM3 蛋白質(シナプス小胞開口放出制御因子)	
SYT17	シナプトタグミン 17(シナプス小胞関連因子)	
神経伝達・ホルモン関連因子	CACNA1C	L型電位依存性カルシウム・チャンネル $\alpha 1C$ (イオン透過性細胞膜蛋白質)
	SCN1A	電位依存性ナトリウム・チャンネル 1α (イオン透過性細胞膜蛋白質)
	CACNA1H	電位依存性カルシウム・チャンネル $\alpha 1H$ (イオン透過性細胞膜蛋白質)
	GRIK2	カイニン酸型グルタミン酸受容体(神経伝達物質受容体)
	OXTR	オキシトシン受容体(ホルモン受容体)
	CACNA1F	電位依存性カルシウム・チャンネル $\alpha 1F$ (イオン透過性細胞膜蛋白質)
	KCNMA1	カルシウム感受性カリウム・チャンネル $M\alpha 1$ (イオン透過性細胞膜蛋白質)
	ADORA2A	アデノシン受容体 A2a(神経伝達物質受容体)
	ADRB2	アドレナリン受容体 $\beta 2$ (神経伝達物質受容体)
	AR	アンドロゲン受容体(ホルモン受容体)
	CHRNA7	ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ (神経伝達物質受容体)
	DRD3	ドーパミン受容体 D3(神経伝達物質受容体)
	ESR2	エストロゲン受容体 β (ホルモン受容体)
	ESRRB	エストロゲン関連受容体 β (ホルモン受容体)
	GABRA4	GABA 受容体 A4(神経伝達物質受容体)
	GABRB3	GABA 受容体 B3(神経伝達物質受容体)
	GRIN2A	NMDA 型グルタミン酸受容体 2A(神経伝達物質受容体)
	HTR1B	セロトニン受容体 1B(神経伝達物質受容体)
HTR3A	セロトニン受容体 3A(神経伝達物質受容体)	
HTR3C	セロトニン受容体 3C(神経伝達物質受容体)	
SLC6A4	セロトニン・トランスポーター(神経伝達物質輸送蛋白質)	
転写調節因子	MECP2	メチル化 CpG 結合蛋白質 2(転写抑制因子)
	PAX6	転写調節因子 PAX6
	HOXA1	転写調節因子 Homeobox A1
	FMR1	FMRP/FMR1 脆弱 X 精神遅滞蛋白質(RNA 結合蛋白質)
	ARX	転写調節因子 aristaless related homeobox

SFARI GENE(A Modular Database for Autism Research)より引用一部改変

ニューロリジン(Neurexin)遺伝子(図 4, 図 5 参照)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、さらに、“言語遺伝子”としてマスコミで騒がれた FOXP2 など多くの関連遺伝子候補にも一般性

はまったくないことが確定し、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。真の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ぼしいものはないらしい。そのような多くの自

表2—幼児期までの行動の発達にかかわる要因(D. O. Hebb: The Organization of Behavior より説明を改変)

I 遺伝的要因(遺伝子背景など)	受精卵の生理学的特性(核の遺伝情報, ミトコンドリアの情報などを含む)
II 生まれる前の化学物質環境	子宮内での栄養状態および毒性化学物質の曝露
III 生まれた後の化学物質環境	栄養状態および毒性化学物質の曝露
IV 種を通じて変わらない外界からの感覚刺激	刷り込み(胎児期中の刺激も含む?)
V 個人ごとに変わる外界からの感覚刺激	個人の幼児期までの体験(胎児期中の各種の刺激も含む)
VI 外傷的体験	恐怖など異常な体験(PTSDをおこす)

閉症児に見られる(遺伝的浸透率の高い)共通の遺伝子変異があればすぐに見つかり、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「発症しやすさ」に係る遺伝子が非常に多いことは、「神経回路(シナプス)形成不全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484遺伝子が枚挙されており、表1にその主なものの一部を掲げた。もちろん、この484遺伝子の自閉症との関連性の強さは遺伝子によってさまざま、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。しかも今後も、さらに多くの遺伝子が追加されると思われる。

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1つ1つ特定できない。このようなことは実は古典遺伝学の時代から想定されており、その当時から「遺伝子背景」といううまい表現が使われていた。

詳しく解説するスペースがないが、1つの関連遺伝子に自閉症発症につながりかねない変異があったとしても、他の多くの遺伝子の働きでカバーされて、簡単には機能が障害されないよう、システムの頑健(robust)になっていると考えられる。記憶などの脳の高次機能は動物の摂食、生殖などに必須で、ことにヒトとなると言語や社会性をはじめ、生存して子孫をつくるのに非常に重要で強い淘汰がかかり、このように複雑、頑強に進化したと思われる。

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えると、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「発症しやすい遺伝子背景」があると理解したほうがよい。

(2) 発症の引き金を引く環境要因: 子宮内環境, 合成化学物質

遺伝子背景だけでは、発症するのは稀であろう。これに環境因子が加わり発症するのだが、これらにはさまざまなものがあり、D. O. ヘップがあげた表2の因子が、網羅的である。「個人ごとに変わる外界からの感覚刺激」「外傷的体験」については、発達障害児の臨床に長年献身しておられる杉山登志郎(浜松医科大学)の著書(ここでは文献8のみ引用)をご覧ください。前に述べたように、出産前後のトラブル、双生児など子宮内での栄養補給に問題があり必須栄養物質が不足した場合は、低体重などを伴い、脳の障害が発生することが多い。ADHDに低体重が伴うことがあるのはよく知られている。自閉症などいわゆる「軽度」発達障害だけでなく、脳神経系の発達障害にはクレチン症のように知的発達が不全なもの、さらに身体的にも影響がでるなど、より重度の心身障害児がいるのは専門家のよく知るところである。ごくおおまかにいうと、これらの重度の子どもたちと軽度の子どもたちも症状は連続していて多様である。したがって重度の脳機能発達をひきおこすさまざまな原因も、その原因の悪性度が低ければ軽度の発達障害を発症させる可能性があるといえる。

原因のうち今まで気がつかれなかったものに、本稿で強調している胎児期、新生児期、乳児期に子どもの脳に侵入する合成化学物質がある。近代工業が、多種多様の化学物質をその毒性にはさし

あたりかまわず合成し、使用し、廃棄し、結果として人々(母親を含む)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おこすことになった²⁶。化学物質汚染がひどくなる以前は、引き金を引く環境因子も少なかったはずである。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んだところ、アザラシ状の上肢をもった奇形児が生まれた。しかし特定の妊娠週齢のみ飲んだ例では奇形児は生まれず、自閉症の子どもが生まれている。バルプロ酸化合物でも、同じことがおこった。また天然物ではあるがニコチンでも、本稿(下)に詳しく述べるアセチルコリン系を標的にした有機リン系、ネオニコチノイド系農薬の発達障害との関係を予測できる。妊娠中の喫煙は、生まれた子どもに ADHD や高機能自閉症になるリスクを高めることが疫学研究から明らかとなっているが、その原因はタバコの主成分であるニコチンであることが、動物実験より強く支持されている。

ウタ・フリスも示唆しているように²⁷、歴史的文書に、自閉症と思われる人物が散見されることは確かであるが、稀である。米国でレオ・カナーが初めて自閉症児の症状を記載したのが1943年、オーストリアのハンス・アスペルガーがアスペルガー症候群と後に呼ばれるような子どもの症状を報告したのが1944年というのは、ちょうど第二次世界大戦の主要当事国で、戦争遂行のため各種工業生産が急に盛んになった数年後の時期に重なっており、偶然ではないのかもしれない。

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増加を始め、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、発ガン物質などは毒性試験が容易なので早く規制されたが、万全ではなかった。脳への発達神経毒性は現在で

コラム2

「環境病」とエピジェネティクス

エピジェネティクス(epigenetics)とは、元来ウォー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。さらにDNAのメチル化は領域によっては、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。最近、ノンコーディングRNAによるエピジェネティックな遺伝子発現調節についての研究も進んできている。環境化学物質には、さまざまなエピジェネティックな変異をおこすものがあり、2012年には国際一流誌『Nature Review Genetics』にピンクロゾリン(有機塩素系農薬)、ビスフェノールA(環境ホルモン物質)、ベンゼン、アスベスト、ヒ素、ニ

ッケルなどがDNAメチル化に変異をおこす物質としてあげられている²⁹。

ガンや生活習慣病など多くの慢性疾患は、発症しやすさを決める遺伝子背景の上に、エピジェネティックな変異をおこすような環境化学物質に曝露される“環境要因”が引き金となって、発症することがわかってきて、「遺伝病」に対し「環境病」³⁰と呼ばれるようになった。しかも、じつは一般に「遺伝病」と考えられメンデル型優性遺伝をするとされてきた病気さえ、詳しく調べてみると、発症に環境因子が必須であることが判明した例がある。アルツハイマー病と似た病気、アミロイド蛋白が内臓などへ蓄積する「家族性アミロイドーシス」はヒトの原因遺伝子が同定されている「遺伝病」である。このヒトの原因遺伝子を組み込んだ、トランスジェニック・マウスは、普通の汚い環境では100%発症したが、清浄なSPF環境におくと、なんと1匹も発症しなかったのである³¹。たとえば、アルミニウム化合物のような普遍的に存在する環境化学物質が常に引き金を引いていたと考えられる。

もほとんど規制されておらず、野放しである。これには簡便な毒性試験がなかった事情もあり、筆者の研究(CREST, 前出脚注5)では、発達障害の発症メカニズムの基本を遺伝子発現の異常ととらえ、新しい毒性スクリーニングシステムを提唱している。最近、この「トキシコ・ジェノミックス」と呼ばれる新しい毒性学分野も、DNAマイクロアレイ技術¹⁴が進歩・簡便化し、全ゲノム・レベルでの解析が容易になった。毒性学の革命的進歩が期待される。

全ゲノム・レベルのDNAマイクロアレイ技術は、本稿(下)で述べるネオニコチノイド系農薬などの化学物質だけでなく、放射性物質の生体影響にも既に応用されており²⁸、現在・将来の日本人の健康を考える上で最大の問題である「放射性物質と化学物質の複合汚染問題」には、今後集まるであろう膨大なデータの解析が科学的健康影響予測に役に立つと思われる。

自閉症と近代文明の関係については興味深いデータがある。それは、米国社会で異彩を放つ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おり、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1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されていないものが、自閉症の原因となっているということになる。環境因子による遺伝子のエピジェネティック(コラム2参照)な変異(DNA塩基配列に変化をもたらさない変異)が数世代にわたって「遺伝する」例があること、さらに次に述べる新たな(*de novo*)突然変異による自閉症発症も考えると、もともとの遺伝子背景の違いもある(ただしアーミッシュと一般白人の場合は同じヨーロッパ系)、現在までの環境の悪影響によるエピジェネティックな変異や遺伝子変異が蓄積し、双方の変異から遺伝子背景が米国人の平均集団で悪化したのかもしれない。長年にわたり世界一だった日本での農薬の使用度・曝露度の高さから見

ても、環境からの毒性化学物質による人体の汚染は、大まかに言って米国人より日本人のほうがはるかにひどいと思われるので、平均的日本人の遺伝子背景は、平均的米国人よりさらに自閉症など発達障害になりやすくなっている可能性がある。詳細な研究が必要である。

(3) 遺伝毒性をもつ合成化学物質による自閉症リスクの上昇

レット症候群と同様に、両親は自閉症を発症していないが、子どものDNAに新しくおこる(*de novo*)の遺伝子の欠失や重複など「新たにおこる突然変異」がおこり自閉症になる場合が報告されている。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があげられる。その多くは、環境化学物質であり、環境汚染により、神経毒性はもたないが遺伝毒性をもつ化学物質に曝露された場合にも、自閉症がおこる可能性があることになる。この変異は、その子から孫に、今度は確実に遺伝するので、突然変異原となる合成化学物質群に曝露されやすい平均的な人に自閉症にかかりやすい体質が蓄積されていくことになる。化学物質汚染が著しかった日本で、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。

(4) 自閉症関連遺伝子リストから発症メカニズムが類推できる

「自閉症“原因”遺伝子」発見競争は初めから無理があったが、その結果多数の自閉症関連遺伝子がわかり、自閉症の遺伝子背景の一部を明らかにしたことは充分意義のあることである。原因遺伝子ほど明瞭にはならないが、発症メカニズムを類推する手がかりになるからである。

表1もそのような視点から、見つかった遺伝子がコードしている蛋白質の脳内での生理作用によって主な遺伝子を分類し、3つのグループだけを紹介している。第1にあげられるのが、シナ

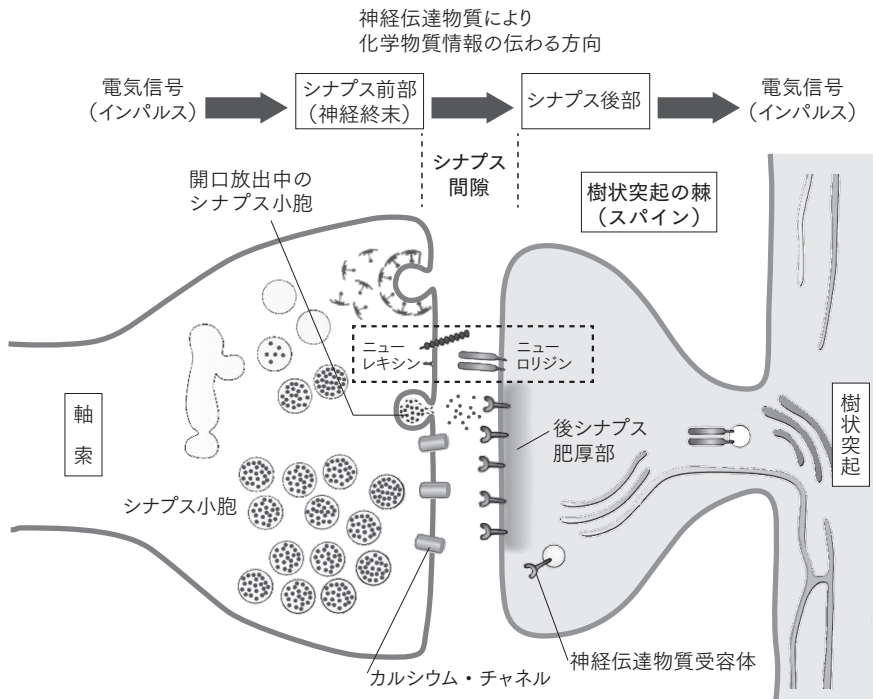


図4—中枢シナプスの実際に近い概念図

脳では実際には軸索上のシナプス前部は終末だけでなく、途中にもあり、シナプス後部は樹状突起上の棘(スパイン)の上にあることが多い。文献33より改変。

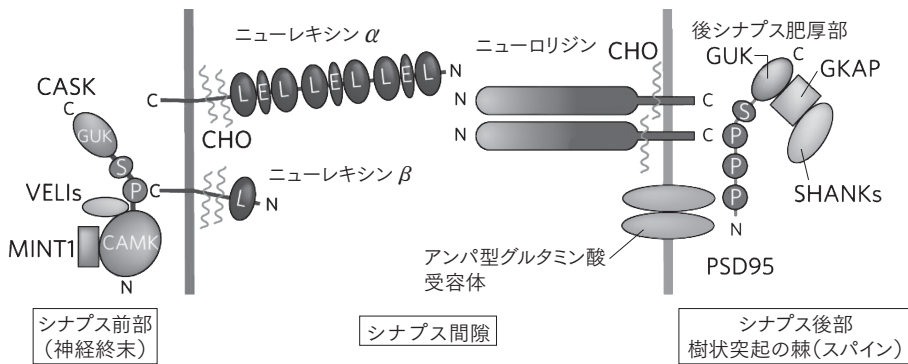


図5—シナプス結合は2つの結合蛋白による

前シナプス側からはニューレキシン、後シナプス側からはニューロリジンという蛋白が、シナプス間隙に突きだし、2つの蛋白の先端部同士が結合する。(実際には、それぞれ少しずつ異なった蛋白が遺伝子にコードされており、組み合わせは複雑で、多種類のシナプス結合の特異性に関与している。)文献33より改変。

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(図4)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(図1参照)。

したがって、ニューレキシン(Neurexin)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)を行っている蛋白(図5)に異常があれば、シナプス形成ひいては神経回路発達の異常が起こりやすくなるのは、当然と考えられる。

機能神経回路の発達には、シナプス部分で2

つの細胞膜を直接結合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かかっている。ヒトで発達した長期記憶の基本メカニズムであるシナプス結合は、じつは主にシナプス活動の強さによって調節されているため³²で、シナプス活動がうまく働かないと、正常なシナプス結合もうまくできない。活動依存性にシナプス結合が強くなったり、数を増したりするだけでなく、抑制性のシナプス活動などではシナプスの淘汰がおり、シナプス結合が脱落し減少することもあり、このほうが重要な可能性もある。

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関連遺伝子や多様なイオン・チャネルの遺伝子、複数のシナプスを同時に調節する細胞間コミュニケーションの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がある。複数の遺伝子の発現を同時に調節するので、この群の遺伝子変異の影響度は大きいかもしれない。

瀬川昌也(瀬川小児神経学クリニック)の豊富な臨床での長期観察に基づいた、「睡眠パターンや這い這い行動の発達異常が自閉症など発達障害に関連しており、アセチルコリン系だけでなくドパミンなどのアミン系やセロトニン系の発達も重要である」という報告³⁴も、それら神経伝達物の関連遺伝子がリストに入っていることと符合する。

5 脳高次機能の脆弱性と統合失調症

(1) 化学物質によるかく乱に弱い胎児期の脳の発生・発達

「環境ホルモン」など化学物質の脳・神経系に対する影響が憂慮されるのは、脳が“超”複雑な化学物質からなる精密機械だからだといえる。階層性、多様性および冗長性を伴ったヒト脳のもつ構造と機能の複雑さについては、強調しすぎることはない。

1個の受精卵から、おびただしい数の遺伝子が

秩序正しく、つぎつぎに発現し、蛋白質が合成され、それが働いてさまざまな種類の細胞が分裂・分化していき、脳がつくりあげられていく(図1参照)。

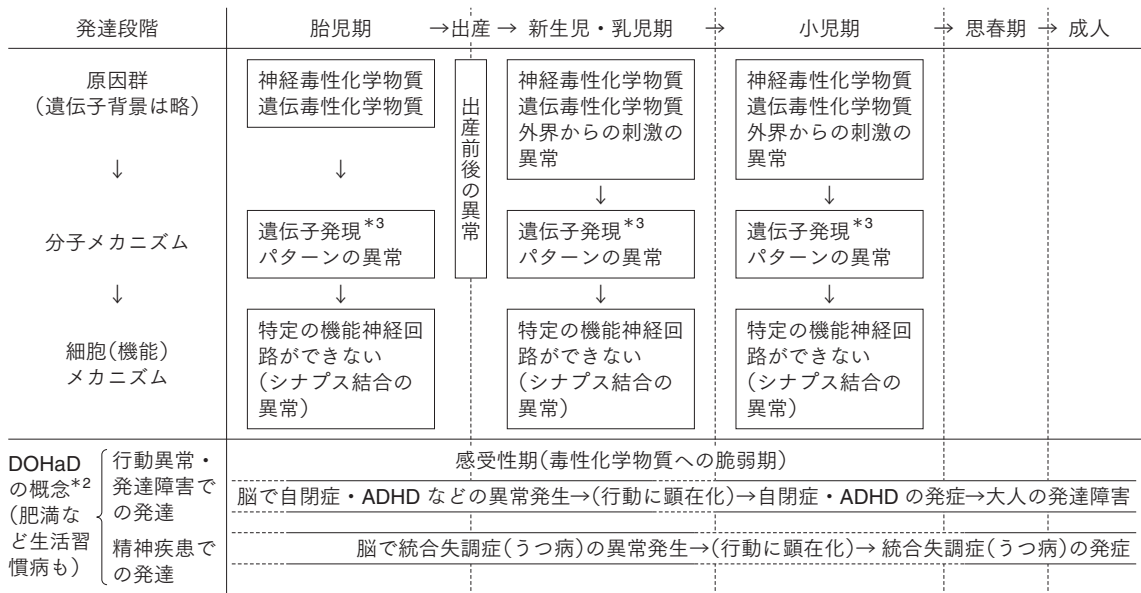
このとき細胞と細胞の間での情報のやりとりをしているのは、ホルモンそのものや“神経ホルモン”と呼ばれるホルモン様物質、多種の神経伝達物質である。また発達期の脳は、自発的または外的な刺激によって生じるシナプス活動に依存してシナプス・ニューロンの選択淘汰が行われ、機能発達をとげていく。

化学物質に対し脆弱な脳の部分については既にまとめている³⁵。要するに、ホルモン“様”化学物質、神経伝達物質とその受容体系がありとあらゆるところで働いているのが脳・神経系であり、他の臓器よりも発生・発達期、いや成熟した後でも外界からの化学物質によって脳・神経系がかく乱されやすい。近頃問題になっている、本人に合わない抗うつ薬を飲まされた患者に見られるさまざまな副作用は、治療薬(化学物質)の開発において、治療効果のみで副作用がでないようにすることが、いかに困難かを示している。精密化学機械であるヒトの脳は化学物質の侵入に弱いのである。

このようなかく乱から脳を守るために、成熟した脳では血液脳関門が発達し、有害な化学物質の血液系を通しての侵入を“関所”のように防いでいる。ところが胎児期にはこの防御システムはなく、乳児、幼児期までこの関門の機能は不十分で多くの有害物質を通してしまう。胎児期・乳幼児期が要注意であるのはこのためでもある。

発達障害で異常があるとされる高次機能を支える神経回路には、大脳皮質の領野間など距離的にはなれた部位を結ぶ、比較的長い軸索による結合が必要である。こうした数cm以上の長い軸索が莫大な数にのぼることは、脳の皮質ニューロンが主に脳の表面の薄い灰白質を構成しているだけで、内部の大部分を占める白質は、髄鞘で保護された細い軸索の束からなっていることでも理解できる。

もともと長い軸索によるシナプスの特異的な形成と維持には、複雑な遺伝子群の協調した発現が



* 「発達障害児の脳も発達する」ことに注意

*2 DOHaD は Developmental Origins of Health and Diseases(成人病胎児期起源説)の略(本文参照)

*3 エピジェネティックな変化を含む

図6—行動異常・発達異常および統合失調症(うつ病)の発症メカニズムとDOHaDの概念

必要である。同様に重要なのは、シナプス結合を維持する分子メカニズムが発達の期間を通じて安定に働くことである。神経終末部がことに脆弱である。活動の維持に必要な神経伝達物質放出系、それを支えるミトコンドリアなどエネルギー供給系、シナプス結合を実際に行っている接着分子群などに必要な蛋白質、分子群の補給は、すべて軸索輸送に頼っている。ことに長い軸索の先端にある神経終末では、補給線が長いために継続的輸送はより困難で、供給が止まればシナプスは脱落しやすい。仕組みのいかんによらず、それを可能にする特別な遺伝子発現レベルの調節は、時間的空間的にさらに精緻になり、脆弱性は増すことが予想できる。

(2) 化学物質への感受性期と発症期、統合失調症との関係と成人病胎児起源説

統合失調症と自閉症は、その関連性が昔から指摘されており、統合失調症患者でみられる「音刺激でびっくりする反応が、その前に予め刺激を与えると抑制される」プレパルス抑制(PPI)の低下が、

自閉症児でもみられるという報告がある。統合失調症研究では澤明(Johns Hopkins 大学)らによる Disc1 遺伝子の異常をもつモデル動物が開発されており³⁶、小児期以前の神経発達期に原因があるという説が強くなっている。

大隅典子(東北大学)らは、神経毒性のある化学物質(細胞分裂阻害剤 MAM)を使って PPI 低下を示すモデルマウスを作り、4~6 週齢が感受性期であり、その前後の投与では PPI 低下がみられないことを発見した。これに伴って海馬の神経細胞の分化に異常がおこっており、抑制性の GABA 神経細胞が減少していた。しかもこの PPI 低下と GABA 神経細胞の減少は、その後マウスを「豊かな環境」におくと回復した³⁷。脳の発達障害が毒性化学物質でおこり、その行動異常を指標とすると決まった感受性期があること、しかも「豊かな環境」におくと「治療」できることを示唆する興味深い研究である。

胎児期-小児期の環境要因が原因と考えられるようになった健康問題には、肥満、糖尿病などの「生活習慣病」だけでなく、発達障害、統合失調

症、ひいてはうつ病も疑われ、DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases, 成人病胎児期起源説) という概念でまとめられつつある。今後、今までの遺伝要因研究の成果をふまえ、環境化学物質など環境要因の研究が活発になると予測できる。

6 発達障害の早期発見と予防・治療

(1) 農薬や PCB など発達神経毒性をもつ環境化学物質を避ける予防

発達障害の研究は、発達障害児の発症を予防するか、予防に失敗した発症しつつある子どもを早期発見し、適切な治療・療育を行う方法の開発に役立たなくてはならない。第1の予防については環境因子が増加の原因と判明したので、その危険因子を避けることによって、原理的には簡単に予防できる。実際、重度の発達障害ですら、クレチン症のように、原因が環境因子とわかると、ほぼ完全に予防・治療できている例がすでにある。未知の化学物質もあると思われるが、妊娠が予想される女性はことに注意して、発達神経毒性があることがわかっている農薬や PCB を避ければ、その分リスクは下がる。

農薬など危険な発達神経毒性をもつ化学物質を同定し使用禁止にするなど社会的に規制することが根源的であるが、個人的な努力でリスクを下げることはできる。住んでいる地域での空中散布などの農薬の使用をやめさせたり、農薬のなるべく入っていない無農薬・減農薬など有機農法による野菜・果物や穀類をとればよい。市販の家庭用殺虫剤も農薬と同じ毒性化学物質が主成分で、ことに最近の住宅の密閉した室内での使用は危険である。現在の日本では、蚊やゴキブリで病気になるリスクはまったくと言っていいほどないが、アレルギー体質(遺伝子背景)をもつ人が化学物質過敏症になるリスクがかなりあることは、花粉症が“国民病”になっていることでもわかる。

現在も実は日本のあちこちに存在する PCB の管理は、法的に厳格にするよう義務づけられているが、管理者のいない潰れた工場跡地などにある廃棄された機器や、古い蛍光灯から液体が漏れ

出ていたら PCB の可能性があり注意すべきである。PCB は 60 年も前に禁止されたが、変圧器などの閉鎖系では使用が続いており漏れだすことがある。PCB は代表的な難分解性有機化合物(POPs)で、いまだに地球全体を汚染しており、海洋などの食物連鎖によりマグロやクジラなどの脂肪には、脂溶性のためかなりの濃度濃縮している。トロやクジラ肉の脂身は避けた方が無難だ。PCB は長年にわたって地球環境を全体に汚染したため、普通の生活をしていても、私たち日本人は全員その体が、年齢に比例して PCB に汚染されている。また PCB とよく似た化学構造の難燃剤 PBDE は、PCB 同様に甲状腺ホルモンを阻害することが確認されているが、現在も多量に使用され続けて環境中に汚染が広まり、既に日本人の血中にも検出されている³⁸。本稿(下)で言及するが、毒性のある環境化学物質は国レベルでの規制が望まれる。

(2) 早期発見の試み

低体重など、出産にかかわるトラブルはさまざまな障害の危険因子なので注意が必要だろう。現在、なるべく早期に自閉症などの発達障害のリスクのある子を発見しようとする臨床的試みは、米国を中心に日本でも精力的に行われているようである(M-CHAT=Modified-Checklist for Autism in Toddlersなど)。以前から自閉症児は、生まれてから1年後、頭の大きさが異常に大きくなるといわれており²⁷、注意できる。瀬川らの睡眠パターンや這い這いの上達を観察する方法³⁴も、自宅で赤ちゃんの様子を見ていればよいので簡便で誰でもできる。素人判断では必ずしも100% 相関するわけではないが、おかしいと思えば専門医に診てもらおうきっかけとなるので薦められる。

(3) 療育法の開発には成功例の蓄積を

療育については、脳高次機能の神経科学の立場からは、幼児期、小児期の脳(ことにシナプス結合)の驚くべき可塑性(やわらかさ)が頼みだ。特別支援施設の職員の方々の努力が期待される。まとまった形としての療育法は、1982年、佐々木正美(川崎

医療福祉大学)らが先駆的に米国から TEACCH を日本に導入した³⁹⁾が、その後も試行錯誤の連続で改良されてきたものと思われる。数多くの書籍が出ており情報量が多い。脳神経科学的に言えば、「未発達で機能しない特定の神経回路を、どうやって正しく作り上げ働かせるか」という課題で、成人の脳神経機能障害のリハビリと同様、くりかえし刺激・訓練による広い意味での学習によって新しいシナプスの形成を促し、バイパス的に神経回路をつなげるしかないであろう。小児期のシナプス形成は本来非常に活発で、高年齢での老化に対抗するリハビリより、はるかに改善度はよいであろうことは議論の余地はない。

問題は子どもごとに違う個性、症状の多様性で、それに対応し克服するのは、昔から臨床医学では行っている「1例でも症例報告として記録しておく」というノウハウが参考になるであろう。たまたま上手くいった成功例の、他の子どもへの応用が貴重である。

臨床の経験はないのではっきり評価はできないが、「特別何もせず、“普通の”生活を送っているうちに、大人になって“自然に”治った」という例が、ことに ADHD では稀でないという記載があるのは、脳神経科学的には脳シナプスの可塑性、ホルモン系の影響(その2次、3次効果)などから当然ありうることで、心強い。

「発達障害児の脳も発達する」のである。

(文中、敬省略。下につづく)

文献

- 1—M. F. Bouchard et al.: *Pediatrics*, **125**, 1270(2010)
- 2—M. F. Bouchard et al.: *Environ. Health Perspect*, **119**, 1189(2011)
- 3—V. Rauh et al.: *Environ. Health Perspect*, **119**, 1196(2011)
- 4—S. M. Engel et al.: *Environ. Health Perspect*, **119**, 1182(2011)
- 5—Council on Environmental Health: *Pediatrics*, **130**, e1757(2012)
- 6—A. Bolis: *Le Monde*, 5月10日付(2012)
- 7—平岩幹男: 自閉症スペクトラム障害, 岩波新書(2012)
- 8—杉山登志郎: 発達障害の子どもたち, 講談社現代新書(2007)

- 9—熊代永他: 学習障害・MBDの臨床, 新興医学出版社(1992)
- 10—吉川泰弘: *科学*, **74**, 43(2004)
- 11—J. Kimura-Kuroda et al.: *Develop. Brain Res.*, **154**, 259(2005)
- 12—T. Iwasaki et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **299**, 384(2002)
- 13—L. Imamura et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 136(2006)
- 14—田代朋子・黒田洋一郎: *科学*, **74**, 28(2004)
- 15—A. Nakagami et al.: *Dev. Psychobiol.*, **53**, 79(2011)
- 16—黒田洋一郎: *科学*, **73**, 1234(2003)
- 17—高木隆郎・他編: 自閉症と発達障害研究の進歩 vol. 10, 星和書店(2006)
- 18—S. Baron-Cohen: *Autism and Asperger Syndrome (The Facts)*, Oxford Univ. Press(2008); 自閉症スペクトラム入門, 水野薫他訳, 中央法規(2011)
- 19—I. Hertz-Picciotto & L. Delwiche: *Epidemiology*, **20**, 84(2009)
- 20—井上達: *科学*, **79**, 1022(2009)
- 21—H. Honda et al.: *Br. J. Psychiatry*, **169**, 228(1996)
- 22—S. Folstein & M. Rutter: *J. Child Psychol. Psychiatry*, **18**, 297(1977)
- 23—安藤寿康: 心はどのように遺伝するか, 講談社(2000)
- 24—J. Hallmayer et al.: *Arch. Gen. Psychiatry*, **68**, 1095(2011)
- 25—M. Rutter: *Genes and Behavior*, Blackwell Publish. Ltd. (2006); 遺伝子は行動をいかに語るか, 安藤寿康訳, 培風館(2009)
- 26—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)
- 27—U. Frith: *Autism-A Very Short Introduction*, Oxford Univ. Press(2008); ウタ・フリスの自閉症入門, 神尾陽子監訳, 中央法規(2012)
- 28—井上達: *科学*, **82**, 1078(2012)
- 29—R. Feil & M. F. Fraga.: *Nat. Rev. Genet.*, **13**, 97(2012)
- 30—松崎早苗・他編: 環境ホルモン vol. 4 「環境病」, 藤原書店(2004)
- 31—黒田洋一郎: アルツハイマー病, 岩波新書(1998)
- 32—小倉明彦・富永恵子: 記憶の細胞生物学, 朝倉書店(2011)
- 33—T. C. Südhof: *Nature*, **455**, 903(2008)
- 34—瀬川昌也: *Clin. Neurosci.*, **31**, 228(2013)
- 35—黒田洋一郎: *科学*, **78**, 451(2008)
- 36—N. J. Brandon & A. Sawa: *Nat. Rev. Neurosci.*, **12**, 707(2011)
- 37—N. Guo et al.: *J. Neurosci.*, **33**, 6691(2013)
- 38—Y. Kawashiro et al.: *Endocr. J.*, **55**, 1071(2008)
- 39—佐々木正美: 自閉症児のための TEACCH ハンドブック, 学研(2008)

なお本文の関連文献は100以上あり、詳細は近刊の『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』河出書房新社の文献を参照。