

## 金属曝露と神経発達症

信州大学医学部産業衛生学講座

塚原 照臣

### I はじめに

自閉スペクトラム症 (ASD: Autism Spectrum Disorder), 学習症 (LD: Learning Disability), 注意欠如多動症 (ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder) といった神経発達症は, 近年, 増加傾向にあると報告されている。教育現場や職場における修学や就業上における支援や介入は, 公衆衛生学上の課題となっている。増加の背景として, 神経発達症そのものの発症率が高まっているとするものもあれば, 個人の特性が顕在化しやすい複雑な社会環境になっている, などと指摘するものもある。神経発達症の発症には, 遺伝要因と環境要因があげられる。遺伝要因は, 脳の発達, 神経シナプスに関与する遺伝子の変異が指摘されている。環境要因は, 殺虫剤, 有機溶剤, 大気汚染物質, 喫煙, 金属などの曝露との関連が報告されている。環境要因については, 有害環境要因への曝露によるエピジェネティクスをもたらし, 神経発達症に関連する遺伝子発現に影響を及ぼしている可能性がある。金属曝露をはじめとする有害環境要因への不要な曝露を回避する環境要因への対応が, エピジェネティックな遺伝子発現の異常を防ぐことになり, 神経発達症の予防を可能にするかもしれない。本稿では, 環境要因の一つである金属を取り上げ, 神経発達症との関連を説明する。

### II 金属曝露と母子への影響

金属は土壌, 水, 大気中の自然界に含まれ, 摂食, 飲水, 吸入により金属は生体内に侵入する。金属は, 必須元素としての亜鉛やセレンもあれば, 健康影響を及ぼすカドミウムや水銀といった重金属もある。重金属の身体への侵入に対しては, 金属結合蛋白質を誘導し無毒化する生体防御機構を有している。金属に対して脆弱性が高いのが妊婦である。妊娠期, 母体の循環動態は大きく変化し, 循環血液量の増加, 鉄欠乏性貧

血などの所見がみられる。母体の鉄欠乏状態は金属動態に影響を与え, 重金属であるカドミウムの吸収を増加させることが報告されている。鉄欠乏状態は, 2価の陽イオンを輸送する非ヘム鉄輸送体 (Divalent Metal Transporter 1; DMT 1) や鉄吸収に関連する蛋白質の発現を亢進し, 消化管から鉄吸収を高める。その際, 鉄のみならず重金属であるカドミウムといった2価陽イオンの吸収も高める。すなわち, 妊婦の鉄欠乏状態は, 金属の吸収を高める危険因子と言える。著者らは, 日本国内の20歳から74歳の女性1,482名を対象に, 鉄欠乏性貧血とカドミウムとの健康影響について調査した。健常群, 鉄欠乏状態群, 鉄欠乏性貧血群の3群に分けて, 貧血の程度とカドミウム吸収の指標として尿中カドミウム, カドミウム吸収による尿細管障害の指標としての尿中 $\alpha$ 1-ミクログロブリン, 尿中 $\beta$ 2-ミクログロブリンの関連について検証した。その結果, 日本の一般住民女性における鉄欠乏性貧血の状態は, 尿中カドミウム濃度の上昇, カドミウム吸収により誘導される尿細管障害を引き起こす程度のものではないと考えられた<sup>1)</sup>。一方, 重金属の一つであるメチル水銀については, 厚生労働省は妊婦に対してメチル水銀を含有する魚介類等の摂取について注意を喚起している (妊婦への魚介類の接触と水銀に関する注意事項の見直しについて; 平成17年11月)。メチル水銀は, 水俣病で知られているように中枢神経症状, 胎盤を通過することによる胎児水俣病が知られている。今日, 水俣病のような高濃度曝露症例はまれだが, 水銀については, 生活環境における水銀曝露とASDの発症ならびに重症度との関連が報告されている。そのメカニズムとして, 自己免疫反応の活性化, 酸化ストレス, 神経炎症が判明してきている (図1)<sup>2)</sup>。胎児期から6歳未満まで血液脳関門が未成熟である小児は, 母体の金属動態の影響を受けることになる。金属に対して感受性を有する妊娠期の母体の健康管理, 胎児期からの母ならびに子の食事摂取については, 今日の基

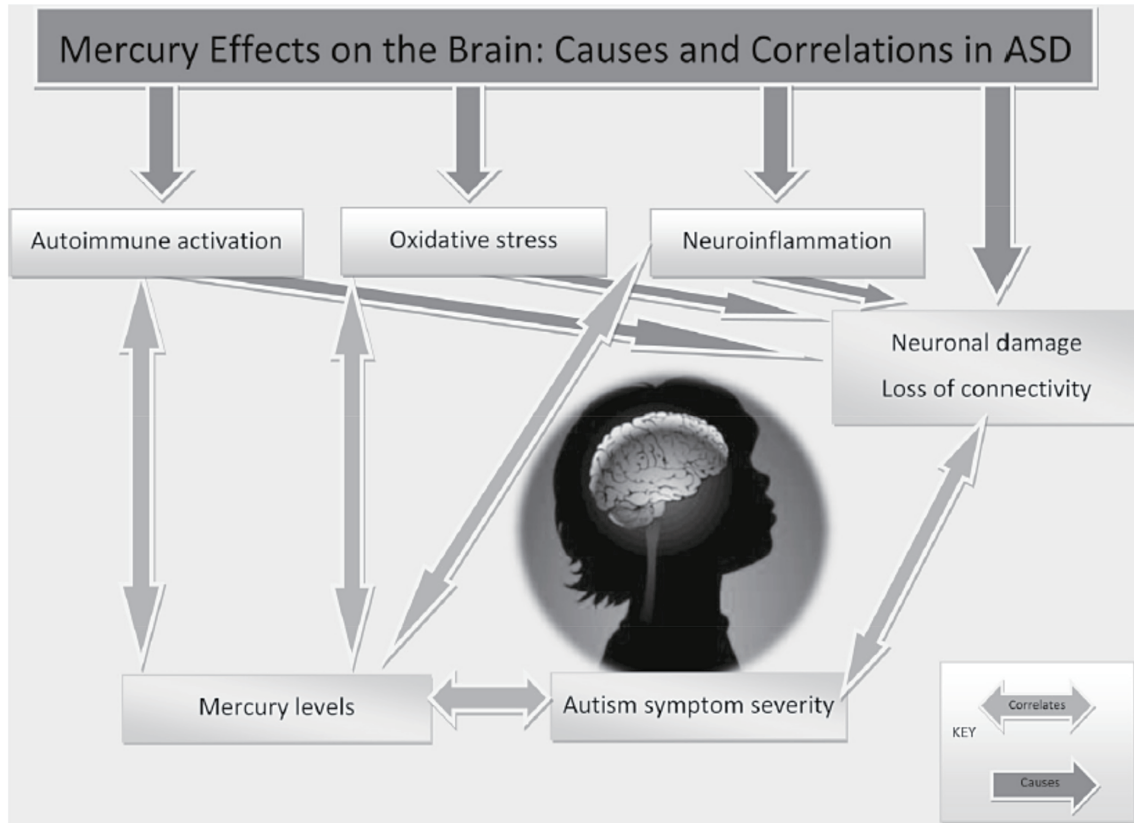


図1 This figure illustrates mercury effects on the brain in ASD suggested by the research, both causal and correlative findings.

準よりも一層厳格である必要があるのかもしれない。神経発達症の増加をその根源から抑制できるための知見の集積が求められている。

### Ⅲ 金属曝露と腸内細菌

哺乳類の腸管は、1,000種類以上の細菌種が宿主と相互に作用しながら増殖している。この腸内の環境は腸内フローラとよばれ、腸内細菌による消化管免疫を構成している。近年、細菌種の構成と炎症性腸疾患や肥満など、さまざまな疾患との関連について報告がされている。腸内フローラにおける細菌種の構成は薬剤や食事、環境中の有害物質について感受性があり、その結果、ある種の細菌種が異常に増加、あるいは減少してもたらされる細菌種の構成異常は“Dysbiosis”と呼ばれている。Dysbiosisでは、消化管免疫のバランスが崩れ、異常な免疫応答が疾患をもたらすと考えられている。重金属については、砒素の曝露により、腸内細菌種の Firmicutes が減少、Bacteroidetes が増加し代謝系との関連がみられ、カドミウム曝露により、Firmicutes や Proteobacteria が減少、Bacteroidetes

が増加、肝障害、代謝異常との関連がみられたといった報告がある。さらに Dysbiosis による中枢神経系への影響が考えられている。Dysbiosis は、1. 細菌種が生成した神経伝達物質による迷走神経を経た中枢神経系への影響、2. 体循環を経た炎症性サイトカインの脳への影響、3. 細菌種が生成する代謝産物の腸管細胞への刺激と、その神経伝達物質の脳への影響、により神経行動学的な異常をもたらすと推察されている(図2)<sup>3)</sup>。このメカニズムにより、腸内の細菌種の異常な構成が、中枢神経系に影響を与え、神経発達症の発症を引き起こしていると考えられている。疫学調査においてもヒ素やマンガン曝露濃度と低IQ、マンガン曝露と ADHD、鉛と精神発達系への影響、が報告されている<sup>4)5)</sup>。消化器系への重金属への曝露によってもたらされる Dysbiosis が、神経発達症の発症や重症度に影響を与えている可能性があり、曝露する金属の種類、曝露源、曝露経路、細菌種の構成についての知見が発症の予防に求められている。

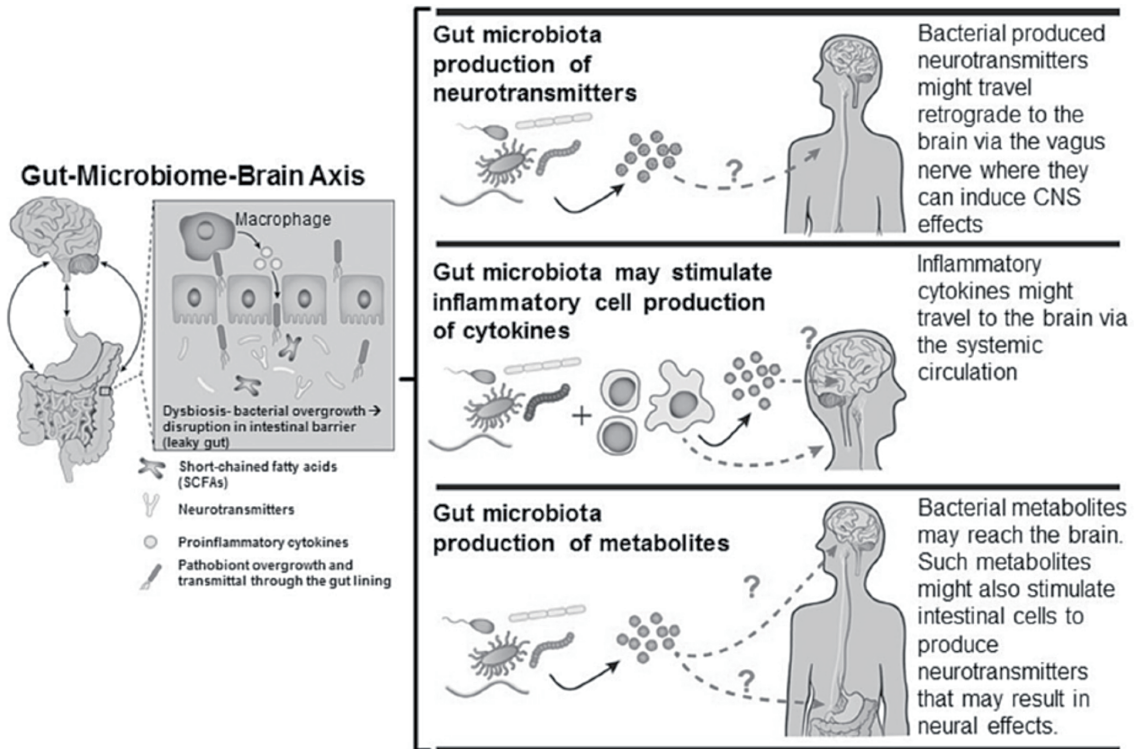


図2 Mechanisms by which gut dysbiosis may result in neurobehavioral disorders.

#### IV おわりに

金属曝露と母子への影響、神経発達症、Dysbiosis について知見を紹介した。金属曝露と神経発達症、Dysbiosis との関連についての研究を今後推進し、母体の妊娠期・授乳期、小児の胎児期からの成長過程における飲食のあり方を検討する必要があると考える。

より一層の金属曝露を防ぐための根拠となる研究成果が期待され、環境要因から予防可能な知見が得られた場合には、環境要因からもたらされるエピジェネティクスを回避することが可能となる。近い将来、環境要因からのアプローチによって神経発達症を予防することが実現する時代が訪れるかもしれない。

#### 文 献

- 1) Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M: No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 275-281, 2003
- 2) Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Haley BE, Geier MR: The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *J Trace Elem Med Biol* 37: 8-24, 2016
- 3) Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF: Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 20: 509-518, 2014
- 4) Rosenfeld CS: Gut Dysbiosis in Animals Due to Environmental Chemical Exposures. *Front Cell Infect Microbiol* 7: 396, 2017
- 5) Ye BS, Leung AOW, Wong MH: The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children. *Environ Pollut* 227: 234-242, 2017