

【全体のまとめ】

医学的には脳の微少な機能発達障害とされてきた学習障害（LD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、高機能自閉症児が、2003年文科省調査で全学童の6.3%にのぼるなど、ここ50—60年の間に米国や日本で、子どもたちの様々な行動の異常が増えつつあり、社会問題になっている。このような大きな人口全体に見られる数世代という短い期間での変化は、数千年以上かかる遺伝子変化とその拡がりでは説明できず、この間進んだ人工化学物質による環境・人体汚染から家庭・社会環境の変化まで、広い意味での環境が原因と考えられる。胎児性水俣病をはじめ、PCBが混入した食用油によるカネミ油症事件と同じ、台湾での事件では被害者の母親から生まれてきた子どもの知的能力（IQ）が低下したなど、周産期での母親の環境化学物質汚染により、次世代の子どもの脳・行動に異常がおこった例は多い。

内分泌かく乱化学物質（環境ホルモン）の基本毒性メカニズムは、いわゆる“ニセ・ホルモン”として、ホルモン受容体を介する遺伝子発現をかく乱し、発生・発達の過程に障害を与えることにある。ところが他の臓器に比し複雑な構造と機能を持つヒトの脳の発達には、数万といわれる遺伝子が、各種ホルモンを含む、数多くの生理化学物質によって精緻に調節されながら発現し、知能や行動を決定する神経回路ができ上がっていく。しかも、脳の機能発達のための遺伝子発現には、ホルモン受容体を介するものの他に、神経興奮に伴う（活動依存性の）遺伝子発現があり、これが外界から刺激に基づく刷り込み現象や、記憶・学習をはじめとする脳の高次機能の発達に重要である。

したがって、正常な機能を持つ脳を作り上げるための一連の遺伝子発現は、“ニセ・ホルモン”ばかりでなく、“チャネル影響型化学物質”や“ニセ・神経伝達物質”など、より多様な化学物質によって、より微妙に攪乱されやすい。遺伝子は正常でも環境因子によって遺伝子発現がかく乱されれば、発達異常は当然起こるのである。しかも「胎児期や新生児期の脳の、どの部分の発達が、どの時期に、どのような毒性化学物質によって傷害されるか」によって、子どもや若者の知能・行動に、それぞれ異なった表現型を持つ、多様な異常を起こすことが予想された。

さらに重度の知的障害を伴うクレチン症だけでなく、母親が妊娠初期に甲状腺機能低下症だと生まれた子供にIQの低下が知られ、甲状腺ホルモンによって特定の脳機能発達関連遺伝子群の発現が調節されており、それが環境ホルモンによって攪乱されていることが考えられる。

本CREST研究で、遺伝子発現を指標にしたオリジナルDNAマイクロアレイなど、新しいトキシコジェノミック（ゲノム毒性学の）実験系が開発され、甲状腺ホルモン類似の“ニセ・ホルモン”型環境化学物質である、低濃度のPCBおよびその体内代謝物である水酸化PCBによる甲状腺ホルモン依存性遺伝子発現の阻害が判明した。また神経活動依存性の遺伝子発現はDDTや殺虫剤ピレスロイド、DESなどの“チャネル影響型化学物質”や遺伝子組み換え作物用除草剤であるグルホシネートのような“ニセ・神経伝達物質”でかく乱された。さらに3つの“チャネル影響型化学物質”を同時にあたえると毒性は相加的で、複合汚染問題があることを実証した。

遺伝子・分子レベルばかりでなく細胞レベルでも、大脳皮質神経細胞間の機能的シナプス形成のアッセイ系、小脳プルキンエ細胞樹状突起発達系など、培養中枢神経細胞を用いた新しい実験系により、脳機能発達における甲状腺ホルモンの重要性とやはり低濃度の水酸化PCBによる抑制を証明した。PCBは30年前に使用禁止になっているにもかかわらず、古い蛍光灯、変圧器などには未だに使われて

おり、注意が必要である。

また環境化学物質が次世代の子どもの行動に与える影響を直接調べるため、オープン・フィールド実験で齧歯類の行動をコンピュータで画像判断させる「Kinecluster」システムや、サルを用いた各種の新しい学習・社会行動観察系の開発も行い、ダイオキシンが次世代の脳発達に影響があることを示した。また母ザル血液中の総PCB濃度に比例して生まれた子ザルの記憶・学習行動テストの成績が悪化しているなど、環境化学物質の脳発達毒性をしめすデータが出ている。

今後、これら開発に成功した実験系などを用い、さらに詳しいリスク評価のための実験データを蓄積し、将来の人材確保のためにも重要な、さまざまな対策に役立てることが必要である。

p. 279

F. 「神経活動依存性の遺伝子発現阻害と農薬などによる複合汚染」

ヒト脳の機能はDNA上に書かれた設計図だけで遺伝的に決まっているのではない。記憶・学習や言語の獲得をはじめヒトの高次な行動は、生後に受けた外部環境からの刺激によって後天的に決まってくる。DNAレベルでは、ほとんど同じであるヒトの行動パターンや能力が、発育するにつれて個人・個人で大きく異なるのは、「この生後の環境から受けた発達に必要な情報の違い」による部分が多い。特定の感受性期に脳に入ってきた、これらの刺激による脳の特定の部位における神経活動依存性の遺伝子発現が、このようなヒト脳の可塑的な機能発達の基盤にあると考えられている。従って社会生活に適応する能力が欠けた子供の増加や、いわゆる学力低下など、これまで育児や教育のしかたの問題と考えられがちだったものでも、ホルモン系のかく乱とともに、後天的に獲得される高次機能の神経活動を介した遺伝子発現のかく乱による発達障害が一因である可能性がある。すなわち適切な時期に適切な発達のための刺激があったとしても、その神経活動に依存した遺伝子の発現が環境化学物質によってかく乱され、それに対応する行動の発達が障害されてしまう可能性である。

津田正明らは、このような神経活動依存性の遺伝子発現、ことに記憶などで重要な脳由来神経栄養因子(BDNF)の遺伝子の発現が、身近な環境化学物質で抑制されることを発見した(16)。家庭でも良く使われる殺虫剤の成分・ペルメトリンなどの合成ピレスノイドやDDTなどの農薬類や流産防止剤・ジェチルスチルベストロール(DES:合成女性ホルモン)はカルシウムの流入を介して神経活動依存性の遺伝子発現を阻害し、しかもそれらを一緒に与えると効果は相加的であった。有吉佐和子が残した『複合汚染』の問題を実験的に示した点でも重要な結論である。

P. 282

C. 「成果の概略と研究グループの寄与」

1. 「脳の機能発達とホルモン依存性、神経活動依存性の遺伝子発現」

環境ホルモンの基本毒性メカニズムは「遺伝子発現のかく乱」、すなわち“偽ホルモン”がホルモン受容体を介する正常な遺伝子の発現のかく乱し、受精卵から始まる発生・発達過程に障害を与えることにある。他の臓器に比しても非常に複雑な構造と機能を持つヒト脳の発達には、数万といわれる遺伝子が、各種ホルモンを含む、数多くの生理化学物質によって精緻に調節されながら発現し、行動を決定する神経回路ができ上がっていく。脳機能発達での遺伝子群の発現は、ホルモン受容体を介するものだけではない。外界からの刺激入力による神経興奮に伴う神経活動依存性の遺伝子発現があり、これが刷り込み現象や記憶・学習をはじめとする脳の高次機能の発達に重要なことが知られている。

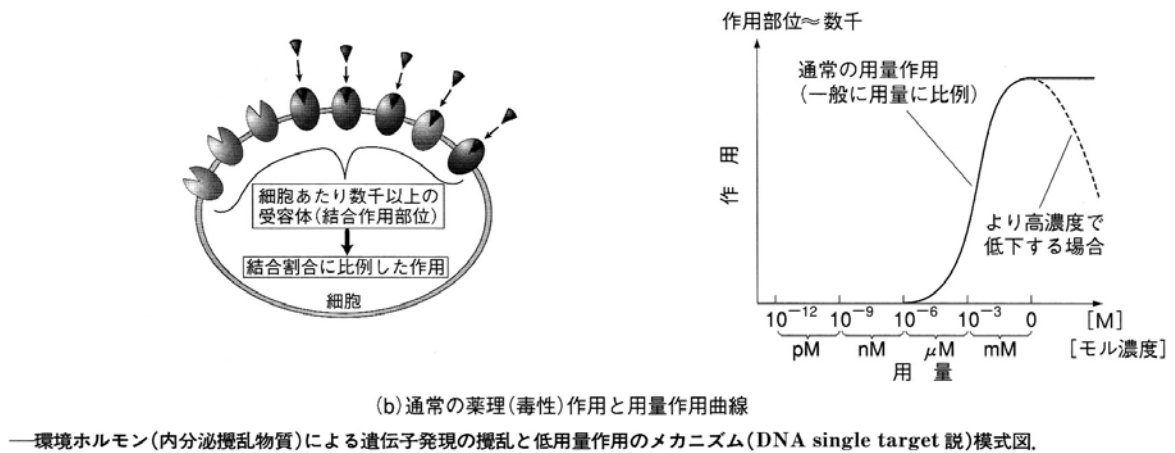
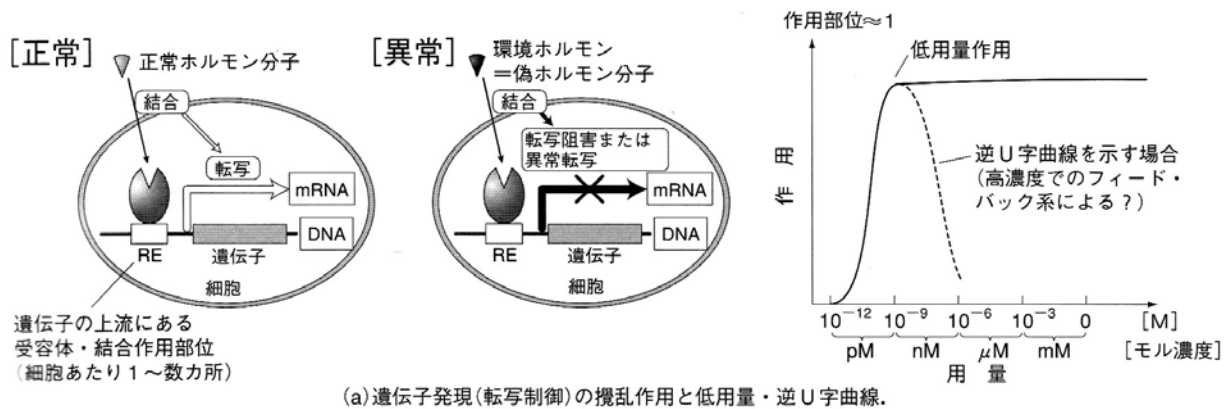
したがって環境化学物質が遺伝子発現のかく乱して子供の脳の発達に障害を与える機構として、ホルモン受容体を介する先天的な過程のかく乱とともに、神経活動依存性の後天的に獲得される過程もかく乱される(図2)。正常な機能を持つ脳を作り上げるための遺伝子発現カスケードは、他の臓器よりは

るかに多様な種類の環境由来の化学物質によってかく乱されやすいといえる。

図2 ヒトのさまざまな行動の発達にはホルモン依存性、神経活動依性の

2種類の遺伝子発現が必要で環境化学物質によってかく乱されやすい。

P. 285



環境ホルモンの低用量作用の分子メカニズム：「DNA single target」説

さらに従来の薬理学・毒性学の教科書的知識をくつがえした環境ホルモンの「低用量作用」は、毒性作用部位がDNA上のmRNAへの転写調節部位とすれば容易に理解できるという「DNA single target」説をKurodaは提唱している。すなわちこれまでの「用量依存性」は1細胞あたり数千分子以上発現している受容体の系を前提にしているのに対し、環境ホルモンが作用する転写調節部位は、1細胞に1つしかない核の中の特定の遺伝子DNA上に通常1カ所(数カ所)しかなく、たった1分子(数分子)の毒性化学物質がたどりつき、結合すれば毒性が発揮されてしまう(図3)。用量作用曲線が逆U字形になることがあるのは、一般に高濃度になると、体内のホメオスタシスを保つために備わっている各種のフィードバック系が働き出すためであろう

p. 286

4. 「神経活動依存性の遺伝子発現の殺虫剤・農薬などによる阻害と複合汚染」

ヒト脳の機能はDNA上に書かれた設計図だけで遺伝的に決まっているのではない。言語の獲得をはじめヒトの高次な行動は、生後に受けた外部環境からの刺激によって後天的に決まってくる。DNAレベルでは、ほとんど同じであるヒトの行動パターンや能力が、発育するにつれて個人・個人で大きく異なるのは、「この生後の環境から受けた発達に必要な情報の違い」による部分が多い。特定の感受性期に脳に入ってきた刺激による脳の特定の部位における神経活動依存性の遺伝子発現が、ヒト脳のこの可塑的

な機能発達の基盤にある。

津田正明（富山医科薬科大学・薬学部）の研究グループは、このような神経活動依存性の遺伝子発現、ことに記憶などで重要な脳由来神経栄養因子（BDNF）の遺伝子の発現が、環境化学物質で抑制されることを発見した。家庭でも良く使われる殺虫剤の成分・ペルメトリンなどの合成ピレスノイドや DDT などの農薬類や流産防止剤・ジェチルスチルベストロール（DES：合成女性ホルモン）はカルシウムの流入を介して神経活動依存性の遺伝子発現を阻害し、しかもそれらを一緒に与えると効果は相加的であった（図 7）「複合汚染」の問題、すなわち 1 つ 1 つの化学物質の個別の毒性だけでは、複数の化学物質汚染が起こっている人体への影響のリスク評価ができない例を実験的にした点でも重要な結論である。

p. 290

内分泌攪乱物質の神経活動依存性遺伝子発現に対する相加効果

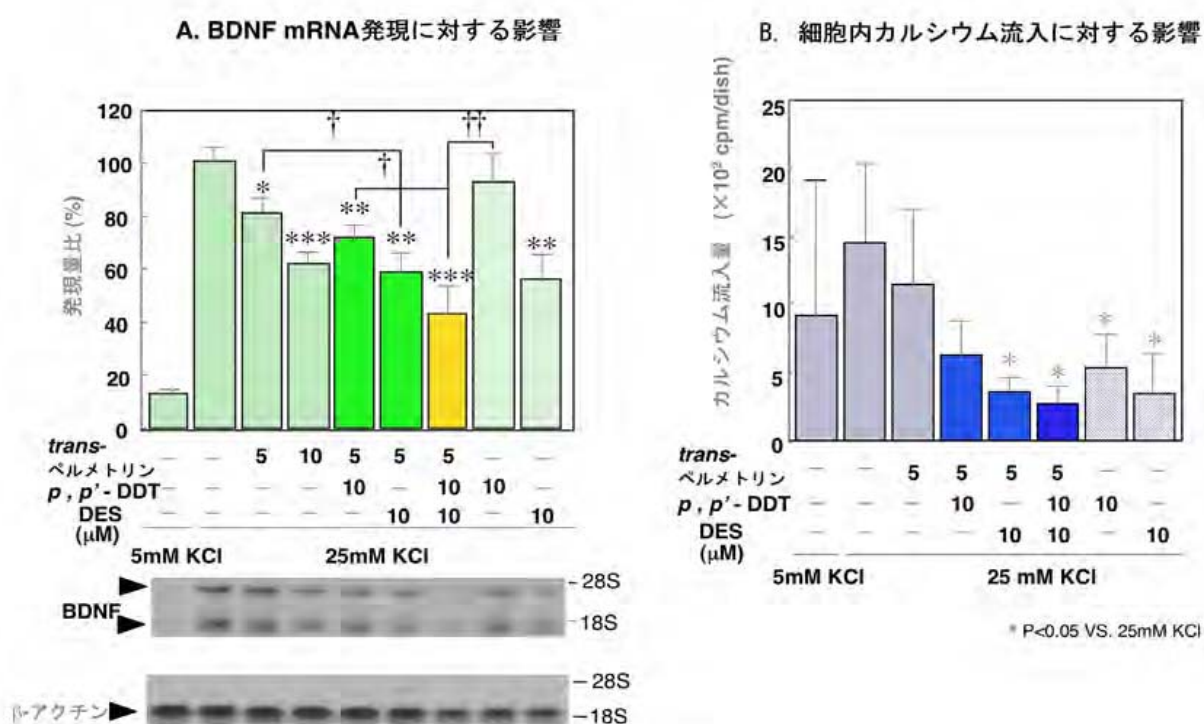


図 7 神経活動依存性の遺伝子発現に対する環境化学物質の相加効果

p.290