

日本学術会議公開シンポジウム

子どもの毒性学

子供の高次脳機能への化学物質曝露影響の把握に関わる
臨床、応用および基礎科学の現状と展望

主催：日本学術会議・毒性学分科会

(薬学委員会・食料科学委員会・基礎医学委員会合同)

共催：日本毒性学会

場所：オンライン

参加：無料

日時：令和4年2月19日(土)

13:00~17:20



QRをクリックすると
登録サイトに飛びます。

13:00 開会挨拶

菅野 純 (日本学術会議連携会員・国立医薬品食品衛生研究所客員研究員・名誉職員)

講演 座長 姫野 誠一郎 (日本学術会議連携会員・昭和大学薬学部客員教授)

13:10 「出生体重と子どもの神経発達の関係」

市川 剛 (獨協医科大学・医学部 講師)

13:40 「自閉スペクトラム症の環境要因」

松崎 秀夫 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 教授)

14:10 「自閉症と統合失調症の疫学」

土屋 賢治 (浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター 特任教授)

休憩 14:40~14:50

14:50 「ゲノム解析に基づいたASD/SCZの研究」

尾崎 紀夫 (日本学術会議会員・第二部幹事 名古屋大学大学院・医学系研究科 教授)

15:20 「アセフェート経口投与によるマウスの情動認知行動影響」

種村 健太郎 (東北大学大学院・農学研究科 教授)

15:50 「AUTS2遺伝子と脳神経発達、そして精神疾患」

星野 幹雄 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所・病態生化学研究部 部長)

休憩 16:20~16:30

16:30~17:10

パネルディスカッション 座長：菅野 純

パネリスト：

各講演者

関野 祐子 (日本学術会議連携会員・東京大学大学院薬学系研究科ヒト細胞創薬学寄付講座特任教授)

姫野 誠一郎

17:10~17:20 閉会の辞

平井みどり (日本学術会議連携会員・神戸大学名誉教授)

日本学術会議 <https://www.scj.go.jp/ja/event/2022/318-s-0219.html>, 日本毒性学会 <http://www.jsot.jp/conference/notice.html>

連絡先：「子供の毒性学」シンポジウム事務局 scj-tox@vetmed.hokudai.ac.jp

日本学術会議公開シンポジウム 子どもの毒性学
子供の高次脳機能への化学物質曝露影響の把握に関わる、臨床、応用および基礎科学の現状
と展望

日時 2022/2/19(土)13:00~17:20
開催地 オンライン開催
対象 どなたでも参加いただけます。
定員 なし

主催:日本学術会議薬学委員会・食料科学委員会・基礎医学委員会合同毒性学分科会
共催:日本毒性学会
後援:日本生命科学アカデミー

開催趣旨

種々の統計データにより、自閉スペクトラム症(ASD)の症例数が増加し、逆に統合失調症(SCZ)の新規症例は減少していることが示されています。自閉症スペクトラム症は、連続した虹色の様に少しずつ違った症状を呈する症例の集合として自閉症を広く捉える考え方ですが、実は、SCZの症例もスペクトラム症と言ってよいほど様々な症状を呈します。若いSCZ症例にASDが合併している症例も報告され、ASDとSCZには関連性がある事が指摘されています。近年、遺伝子レベルでもASDとSCZの関連性に関する研究が進んでいます。ASDと関連が深いAuts2という遺伝子が、ASDだけでなく、脳の発達に重要な遺伝子として注目されており、この遺伝子がSCZの一部の症例に関係することも報告されています。Auts2遺伝子を改変したマウスがASD症例の症状と関連した異常行動を示すこと、さらに、アセフェートなどの神経を標的とする化学物質をマウスに与えた時に、Auts2遺伝子の発現が影響され、行動異常が起こるといったデータも得られております。

以上の事を総合すると、ASD症例の増加とSCZ症例の減少という状況は、「ASDは3歳ごろまでに診断されるのに対して、SCZは20歳ごろに初診となることが多いので、ASD症例のなかに従来なら20歳になってSCZとして診断されたであろう症例が含まれていて、3歳時からの種々の手当の成果としてSCZの新規症例数が減少した」のではないかと、いう可能性が出てきます。これと同時に、「それでもASD症例数とSCZ症例数の総和」は増加しているかという問題が生じます。化学物質の環境曝露がASD増加に寄与している可能性を示唆する情報も蓄積していますが、この可能性はやはり高いのか、それとも遺伝的要因と診断基準の変遷と、教育現場などの社会的な要因などのみで説明がつくのか、あるいは、両方なのかという問題でもあります。

これらの問題は学際的学問である「毒性学」の立場からとても重要な意味を持っています。そこで、本企画の契機の一つとなった文科省の統計、ASDとSCZの診断基準等の変遷と症

例数の関係、Autism 2 遺伝子など分子生物学的な ASD 及び SCZ の解析の現状と展望、化学物質の曝露を含む環境要因の影響(エピジェネティクス効果を含む)、等について、それぞれの研究分野の専門家によるシンポジウムを企画いたしました。多数のご参加をお待ちいたしております。

プログラム

13:00 開会挨拶

菅野純(日本学術会議連携会員・国立医薬品食品衛生研究所客員研究員・名誉職員)

講演 座長 姫野誠一郎(日本学術会議連携会員・昭和大学薬学部客員教授)

13:10「出生体重と子どもの神経発達の関係」

市川剛(獨協医科大学・医学部講師)

13:40「自閉スペクトラム症の環境要因」

松崎秀夫(福井大学子どものこころの発達研究センター教授)

14:10「自閉症と統合失調症の疫学」

土屋賢治(浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター特任教授)

休憩 14:40～14:50

14:50「ゲノム解析に基づいた ASD/SCZ の研究」

尾崎紀夫(日本学術会議会員・第二部幹事名古屋大学大学院・医学系研究科教授)

15:20「アセフェート経口投与によるマウスの情動認知行動影響」

種村健太郎(東北大学大学院・農学研究科教授)

15:50「AUTS2 遺伝子と脳神経発達、そして精神疾患」

星野幹雄(国立精神・神経医療研究センター神経研究所・病態生化学研究部部長)

休憩 16:20～16:30

16:30～17:10

パネルディスカッション座長:菅野純

パネリスト:

関野祐子(日本学術会議連携会員・東京大学大学院薬学系研究科ヒト細胞創薬学寄付講座特任教授)

姫野誠一郎

17:10～17:20 閉会の辞

平井みどり(日本学術会議連携会員・神戸大学名誉教授)

こどもの神経発達障害は増えている?! ~新生児医療の影響は?~

市川 剛

宇都宮脳脊髄センター シンフォニー病院 小児科

こどもの神経発達障害は、近年その著明な増加が報告されています。診断率の上昇なども一因ではとの議論もありますが、環境因子の影響、遺伝因子と環境因子との相互作用の影響なども含め、真の増加が危惧されています。

ところで、早産、低出生体重での出生は神経発達障害のリスクを上昇させることが報告されています。また、近年の新生児医療の発達で極低出生体重児(出生体重 1500g)や超低出生体重児(出生体重 1000g未満)の生存率が急激に向上しています。一方で、新生児医療の発達がどの程度、神経発達障害の頻度や質に影響を与えたかはまだ定かではありません。

今回、①文献的考察を含め、現状の知見を整理できればと考えています。また、新生児医療の現場での経験から②どのタイミングで、どのような児がリスクを抱えていそうか、またどのタイミングでその結果を認識できるのかなどを共有できればと考えています。

今後、知見が蓄積され、早期介入、そして理想的には先制医療、予防医療の糸口がみつければと願ってやみません。

自閉スペクトラム症の環境要因

松崎秀夫

福井大学/子どもこのころの発達研究センター

自閉スペクトラム症は、コミュニケーションの障害、社会的相互作用の障害、限局した興味と行動、知覚過敏や多動傾向を臨床的特徴とする神経発達症の1型である。近年の有病率の高まりが社会的にも注目されているが、その原因は未だ不明とされており、これまで先天的な遺伝要因と後天的な環境要因の双方向から発症要因が検討されてきた。Folstein & Rutter (1977)の双生児一致率研究の成果から、自閉スペクトラム症では80年代以降1000報以上の原因遺伝子探索が行われたにもかかわらず、自閉スペクトラム症のすべてに関与が認められるCommon Variantは見いだされていない。近年では遺伝と環境の相互作用の結果、エピジェネティック作用によって発達の途上にある脳内シナプスに異変が起きて発症するとの仮説が主流となった。したがって自閉スペクトラム症で環境要因の問題を考えると、重要なのは「いつ」「どこで」環境因子が中枢神経に影響を与え、発達の異変が始まるのかという点である。自閉スペクトラム症の診断基準では「症状は発達早期の段階で顕現化する」ことから、受精後より出生直後までの発達過程における環境要因が多く検証され、自閉スペクトラム症の異変の開始がおそらく妊娠初期であろうという見方は、多くの報告で一致している。この演題では、自閉スペクトラム症との関連が議論されてきた環境要因について、薬物・ウイルス感染・ワクチン・重金属・農薬等を中心に概説する。

自閉スペクトラム症と統合失調症の疫学

土屋 賢治

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター 特任教授

自閉スペクトラム症(以下 ASD)の有病率が上昇を続けている。一般小児におけるその推計値は、2006年に1%を超え(Bairdら, 2006), 最近では3.22%に及ぶと報告された(Saitoら, 2020)。一方で、20世紀の精神神経疾患の代表格であった統合失調症が精神科クリニックから姿を消しつつある。本発表では、ASD および統合失調症の疫学的知見の整理を以下の論点に沿って行い、ASD と統合失調症の関連性・異同に関する議論に備える。

論点 1)「ASD の有病率は本当に上昇しているのか？」異なる母集団・異なる診断手法からえられた有病率を互いに比べても、その解釈には限界が伴う。Bougeard ら(2021)は、同一の母集団・診断手法をつかって繰り返し推計を行った6つの論文の批判的検討を通じて、近年になるほど ASD の有病率が上昇していると結論した。

論点 2)「なにが ASD の有病率を上昇させたのか？」①診断の早期化, ②診断習慣の変化, ③軽症化, ④一般社会における「障がい観」Awareness の変化, ⑤表現型上の性差に対する見方の変化, の5つの要因が検証を受けている。真の増加の可能性はあるが、それを直接支持するデータはない。

論点 3)「統合失調症の有病率は低下しているか？」先行研究は、一貫した方向を示してない。西欧・北欧のデータをメタ解析した McGrath ら(2008)は、有病率が過去50年間に低下していないと結論した。

論点 4)「統合失調症の罹病率は低下しているか？」統合失調症の罹病期間が非常に長いため、有病率は、相対的に短い期間の発症状況の変化を反映しない。McGrath ら(2008)は有病率の代わりに罹病率(incidence)を用いたメタ解析を行い、罹病率が過去50年間に低下したと結論した。

統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果から病態解明へ 22q11.2 欠失を例に

尾崎紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野

精神疾患の診断は未だ症状に依拠しており、その病態は不明であり、病態に即した創薬による疾患克服の糸口は見出せていないのが現状です。私たちは精神疾患の克服には病態解明こそ不可欠と考え、自閉スペクトラム症(ASD)、統合失調症(SCZ)の発症に強く関与するゲノム変異の探索を実施して来ました。例えば、ASD、SCZ を対象として、全ゲノムにわたつゲノムコピー数変異(CNV)解析を実施し、各患者群の約 9%において発症関連 CNV を同定し、さらに個々の関連 CNV を数理解析した結果、ASD、SCZ 共通のシナプス等病態パスウェイを同定しています。

同定した CNV の一つである 22q11.2 欠失を有する患者には、先天性心疾患、口唇口蓋裂、免疫疾患、内分泌疾患等の様々な身体疾患とともに、小児期に ASD、注意欠如多動症、不安症、てんかん、青年期に統合失調症、気分障害、中年期からパーキンソン病とライフステージ縦断的に多様な精神神経疾患が起こり得ます。これら 22q11.2 欠失に関する知見を活かしたゲノム診断により、多診療科の連携による疾患の早期発見と適切な介入から予後改善に繋げることが重要と考えております。

また 22q11.2 欠失患者・家族から「原因となる 22q11.2 欠失が精神神経疾患発症のリスクであることがわかっているなら、予防や治療の手立てはないのか」「心臓病があっても使える精神科治療薬が出来ないのか」との願いを伺っております。この様な患者・家族の想いを踏まえ、私たちは 22q11.2 欠失に起因する病態の解明から病態に基づく治療法の開発を目指し、本欠失の影響が多臓器に及ぶことに着目して脳と心臓・免疫との相互作用も考慮しながら、患者 iPS 細胞由来の神経系や心筋細胞、ゲノム編集で作製したモデルマウスなどを対象とした解析を実施しております。

アセフェート経口投与によるマウスの情動認知行動影響

種村健太郎

東北大学大学院・農学研究科

ヒト中枢神経系の発生-発達期は、その基本構造が遺伝情報を基に形成されると共に、適切な神経活動に依存して緻密な神経回路が形成される時期である。従って、外因性の神経作動性化学物質によるこの時期の神経活動のかく乱は、正常な神経回路形成を妨げられた状態が固定され、成熟後に情動-認知行動異常として顕在化する恐れがある。しかし従来の神経毒性試験は、成熟動物を用いた末梢神経影響評価が中心であり、こうした遅発性の情動認知行動異常を検出し難い。以上のことから、我々はマウスを用いて、特に情動認知行動について定量的に解析することを目的として、バッテリー式の行動解析系を構築し、情動認知行動への影響を評価してきた。さらに行動影響に対応する神経科学的な物証の収集により、遅発性中枢神経毒性の発現メカニズム解析を進めてきた。

本シンポジウムにおいては、被検化学物質として農薬アセフェートを用いた結果を中心に報告する。尚、アセフェートはヒトを含めた哺乳類に対しては比較的安全な有機リン系殺虫剤であり、アセチルコリンエステラーゼ阻害により殺虫活性を示す。このアセフェートを幼若期(2週齢)、あるいは成熟期(11週齢)の雄マウスに単回強制経口投与し、12-13週齢時に行動解析を実施した。その結果、幼若期高用量投与群には不安関連行動逸脱、記憶異常、情報処理能低下が認められた。成熟期高用量投与群においても記憶異常が認められたが、幼若期高用量投与群の示した異常とは質的に異なるものと推察された。さらに遺伝子発現解析から、幼若期高用量投与群の脳皮質に神経細胞軸索機能異常が生じていること、また、成熟期高用量投与群の海馬に機能低下が示唆され、こうした異常は行動異常に対応する神経科学的物証の一側面であると考えられた。

AUTS2 遺伝子と脳神経発達、そして精神疾患

星野幹雄

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部

脳神経系の発達は厳密な遺伝子プログラムにより制御されているが、様々な環境要因の影響を受けることも知られている。例えば、外因性の化学物質によって適切な神経回路形成が妨げられ、時には発達障害や精神疾患の遠因となる可能性も示唆されている。しかしながら、どのようにして神経発達の遺伝子プログラムが攪乱されているのかについては未解明の部分が多い。AUTS2 (Autism Susceptibility Candidate 2) は、自閉症スペクトラム障害、知的障害、ADHD、気分障害、統合失調症、言語障害、薬物依存など様々な疾患に関連することがわかっている遺伝子である。本シンポジウムで星野の前に発表する東北大学の種村は、幼若期および成熟期マウスに対する農薬アセフェートの投与により、海馬と大脳においてこのAUTS2 遺伝子の発現が低下すること、さらにそれぞれの時期の投与で異なる行動異常を呈することを見出した。このことは、外因性の化学物質が神経発生に関わる重要な遺伝子の発現を変化させ、脳神経系の発達に影響を及ぼしうることを示唆している。星野らは、マウス動物モデルを活用することによって、AUTS2 遺伝子・タンパク質が大脳皮質、海馬、小脳の発生に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。本シンポジウムでは、AUTS2 が脳神経系の発生・発達に果たす役割について詳述し、さらにその機能異常によっていかに脳機能が損なわれ、様々な症状を呈するに至るのかについても概説する。さらに、外因性化学物質との関連についても考察する。