

Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution

Table 3. ORs (95% CI) for ASD per IQR increase in PM_{2.5} levels in different time periods, nonmovers only.^a

Exposure period	OR (95% CI) per 4.40 µg/m ³ PM _{2.5}		
	Unadjusted	Adjusted ^b	Mutually adjusted ^c
9 months before conception	1.20 (0.98, 1.47)	1.32 (1.04, 1.69)	0.83 (0.58, 1.19)
Whole pregnancy	1.37 (1.09, 1.71)	1.50 (1.16, 1.94)	1.63 (1.08, 2.47)
9 months after birth	1.19 (0.96, 1.49)	1.29 (1.00, 1.67)	0.96 (0.65, 1.40)

^aRestricted to nonmovers who also have data on all exposure periods (158 cases, 977 controls). ^bAdjusted for child sex, year of birth, month of birth, maternal age at birth, paternal age at birth, census income. ^cMutually adjusted for other two exposure periods, as well as all other covariates listed above.

Raz et al., 2014

PAHのばく露が発達期にありますと、その結果として、IQレベルが下がる、知能が下がるということも報告されています。

また、我々のわかっていることとして、大気汚染がありますと、それにばく露されることによって自閉症の子供が増えるということがわかっています。米国、韓国、そして欧州の一部、日本でもそうですが、自閉症の発症率は現在増えています。米国では20年前と比べて増えている。自閉症の有病率は150人に1人から67人に1人というふうになっています。女子と比べて男の子のほうが4倍も多いわけです。

これはハーバードのゲランティが行った横断的な前向き研究で、看護師の健康影響調査として40年間追跡したものです。これらの看護師の子供たちの中には自閉症スペクトル障害を持った子がいました。その看護師のばく露というものを確認したわけです。PM2.5のような粒子状物質による大気汚染のばく露があった場合、子供の自閉症が増えるということが確認されています。12の異なる疫学研究が行われていて、大気汚染にひどくばく露された場合は自閉症が増えるということがわかっています。

Heavy Metal Exposure in Children

Real-world Exposures to Metals Often Consist of Low Doses

- Very low levels of Arsenic exposure (5-10 μ g/L) in drinking water are associated with lower IQ scores in 3-5 grade children
Wasserman et al., Environ Health (2014)
- Children exposed to Mercury show decreased visuospatial processing and memory.
Grandjean et al., Neurotoxicol Teratol (2014)
- Exposure to Manganese is associated with poorer memory and attention in children, even at low levels commonly encountered in North America
Oulhote et al., EHP (2014)
- Very low levels of lead exposure (below 10 μ g/dL) are associated with lower IQ scores in children ages 3 and 5 years old
Canfield et al., NEJM (2003)



また、重金属ばく露が子供への有害事象につながることもわかっています。現在、一般の集団でも起きていることとして、飲料水に含まれている低用量の砒素ばく露によってIQが低下するという事です。およそ7歳ぐらいまでの子供にみられます。WHOによりますと、飲料水砒素濃度10 μ g/Lにおいて5ポイントのIQ低下になるという事です。安全とされてきたばく露濃度であっても影響があるという事です。児童、実験動物ではこのような低濃度でのばく露で影響が出ます。

また、水銀ばく露においても、子供の学習能力や記憶能力の低下を及ぼします。これは特に早期ばく露によって影響が続くと申し上げました。例えばフェロー諸島におけるばく露研究によると、22歳の人たちにおいてもこういった影響が出ているという事です。失ったIQポイントはのちに回復するものではないという事もわかります。

また、低濃度のマンガンばく露も影響を及ぼします。飲料水中のマンガンのばく露によって集中力が低下することがわかっています。この実験はカナダで行われました。

徐々にわかってきたことですが、鉛ばく露は、げっ歯類の体重に影響し、ヒトにおいても、米国での規制強化に向けた動向として、10 μ g/dL以下の鉛ばく露であっても、知能指数の低下につながる事がわかっています。およそ1~2 μ g/dLの血中濃度であっても影響があるという事です。このような重金属については安全な用量というのは全く存在しないということがわかります。

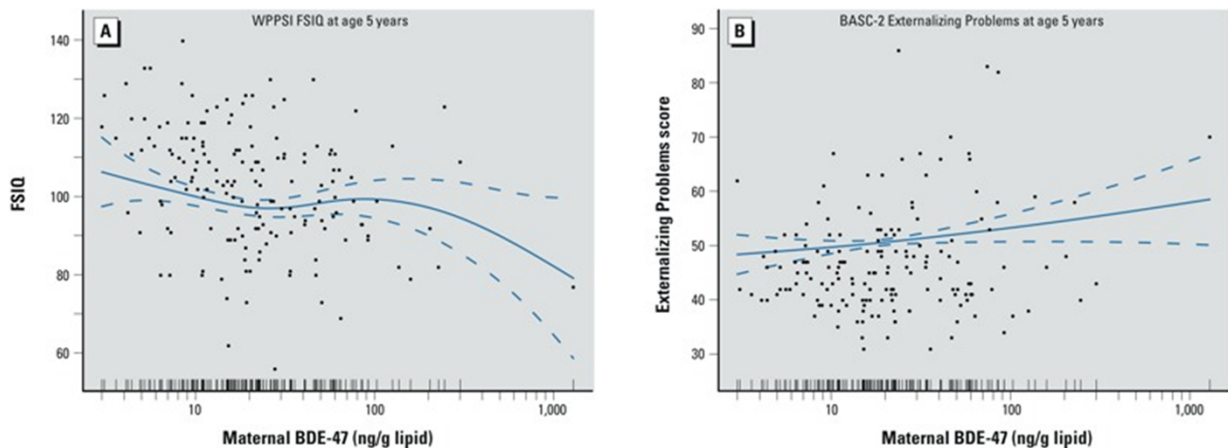
PBDEs: Human Toxicity

- Neurodevelopmental Effects
 - PBDEs-cord blood associated with neurological deficits in children (motor perf., cognition (\downarrow IQ), behavior)
(Eskenazi et al., 2013; Herbstman et al., 2010; Roze et al., 2009)
- Thyroid Homeostasis
 - Altered circulating THs, TSH in adults
(Meeker et al., 2009; Turyk et al., 2007; Stapleton et al., 2011; Bloom et al., 2008; Chevrier et al., 2010)
- Reproductive Development/Toxicity
 - Cryptorchidism in infants
 - Early menarche
 - \downarrow androgens, LH, FSH; \uparrow inhibin
 - \uparrow estradiol, inhibin in male infants (BDE-154)
 - \downarrow sperm counts, testis size (BDE-153)
(Akutsu et al., 2008; Chen et al., 2011; Main et al., 2007; Meeker et al., 2009; Meijer et al., 2012)



また、PBDE、これは難燃物質ですが、こういったものについても論文が国際的にも増えてきています。PBDEですが、ストックホルム条約でリストアップされています。PBDEに関しては、10年前から我々の米国においても自主規制が行われており、多くの国で禁止されています。いくつかのヒト研究では、子宮内ばく露による子供のIQの低下、行動異常が報告されています。また、甲状腺の恒常性に影響があり、成人の甲状腺刺激ホルモンや子供の甲状腺ホルモンの変動を及ぼすということがわかっています。例えば小児の停留精巣とか、女兒の早熟、二次性徴の早期到来、こういった生殖発生有害影響がみられています。また、がん、特に精巣がんの増加、こういったヒトのデータも集まっています。メカニズム解明のための動物試験についてもデータが集まっています。

Prenatal Exposure to Flame Retardants Linked With Lower IQ



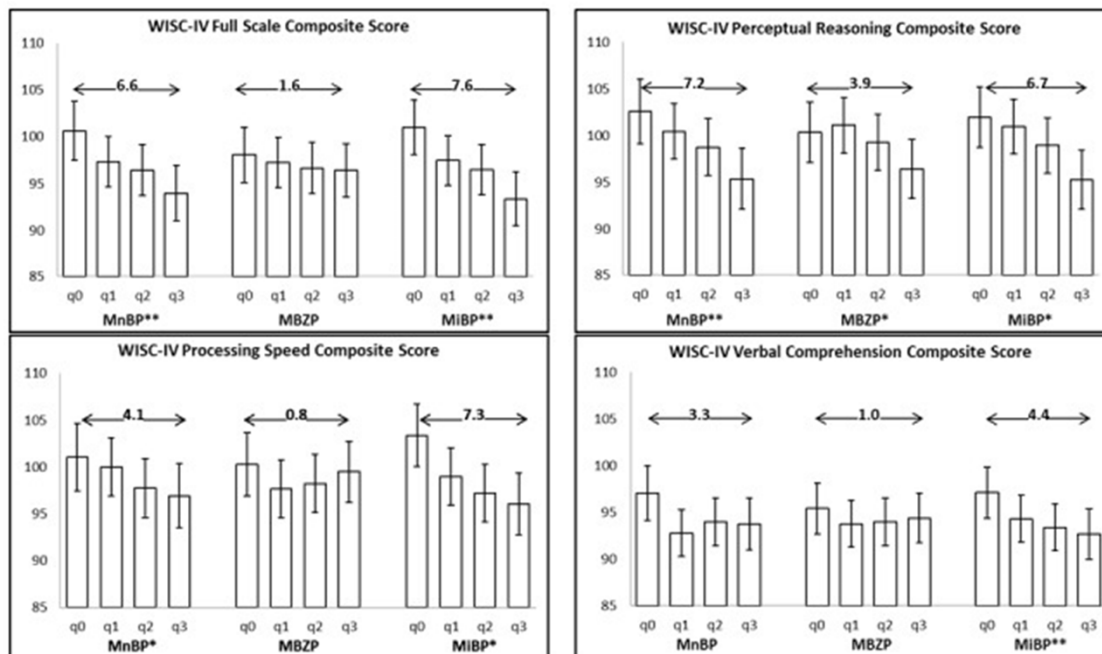
Scatter plots of maternal serum BDE-47 concentrations and child cognitive and behavior rating scores at age 5 years with generalized additive model curve fitting

Chen et al., 2014

こちらはシンシナティ大学のNIHの助成金による研究です。出生コホートをみています。子供たちの知能指数を成長に応じて3歳、5歳、7歳にて追跡しています。

まず、こちらの図は、5歳児の認識行動スコアを表しているのですが、先ほどのPBDEに出産前の母親がばく露することによって、特に母親血清中BDE-47濃度が上昇するに従って子供たちの知能が下がっていくということがわかりました。母親のPBDE血中濃度が上がることによって影響は強まるということです。

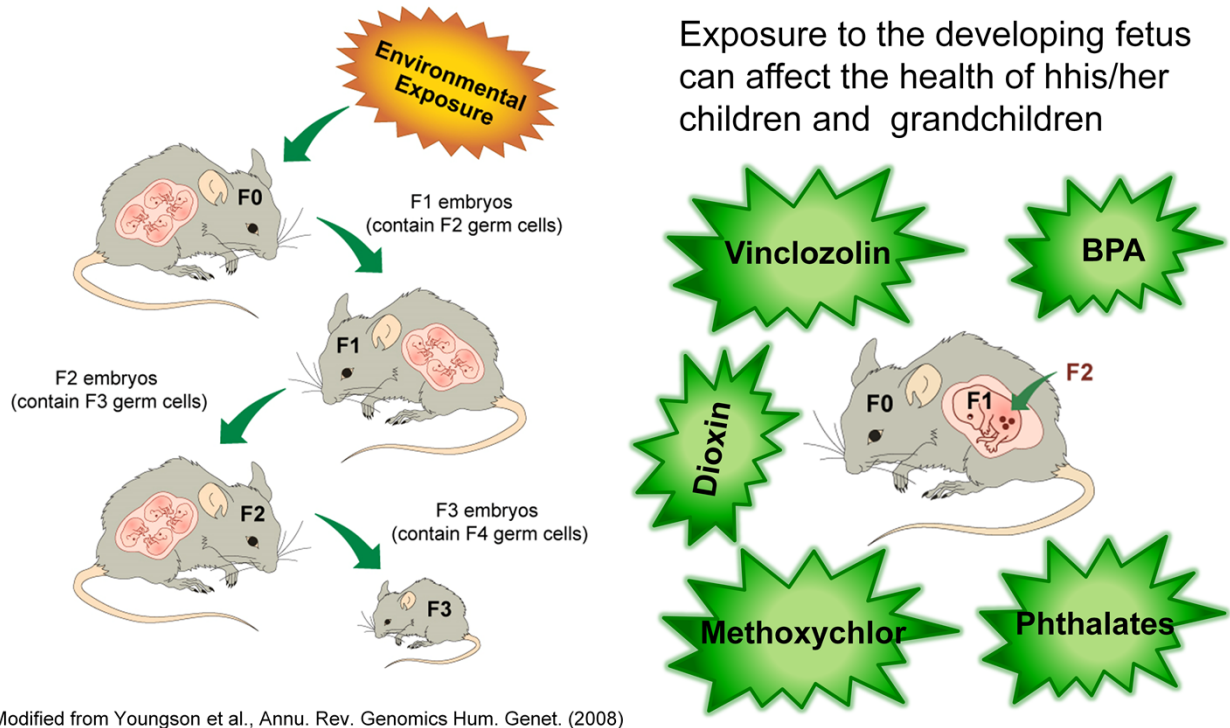
Phthalate Exposure Linked to Lower IQ



Factor-Litvak et al., 2014

さて、フタル酸エステル類ですが、こちらも知能低下につながる事が知られています。さまざまなIQの測定値があります。例えば空間認識や言語に関するいろいろなスコアがあります。いろいろなフタル酸エステルがあるわけですが、妊婦の尿中フタル酸エステル濃度をみてみますと、母親のモノブチル体ばく露と比較すると、高ばく露ほど、子供の知能指数が下がる。モノベンジル体がこちらにあります。いずれもIQ関連行動の異常が示されています。

Transgenerational Epigenetic Inheritance



エピジェネティックな経代遺伝があるということがわかります。母親あるいは父親に環境中ばく露がある場合、胎児に既に精子や卵子があると、F2世代においてばく露が起こるわけです。つまり子宮内ばく露が起こる。そして生殖細胞にも影響があります。これによって経代的な遺伝、例えば孫の世代、さらにその先の世代まで影響があらわれるということになります。

いくつかの影響をみてみましょう。経代遺伝があると考えられている化学物質です。子供や孫に影響を与えるということで、例えばBPAは先ほど申しあげました。これはエストロゲン様の作用があるだけではなく、複数のホルモン系に影響を与えます。ダイオキシンやメトキシクロル、こちらもエストロゲン様の作用をする農薬です。既に30年前、40年前に使われていたものです。

Chemicals Causing Transgenerational Changes

Chemical	Transgenerational Effects	Mechanism
BPA	Behavioral changes through F4 Obesity	Alteration of neuropeptide genes. DNA methylation
Methoxychlor	Steroid biosynthesis, ovarian effects	Unclear
DES	Uterine and mammary gland changes	Expression of Hox genes, ER signaling
Vinclozolin	Sperm counts	DNA methylation on imprinted genes
Dioxins	AhR expression in prostate, liver, and sperm	DNA methylation on imprinted genes
TBT	Obesity, hepatic steatosis	Mesenchymal stem cell changes, epimutations

この表を見ていただきましょう。こちらが経代的な変化を引き起こすような化学物質の表です。ビスフェノールAは、孫、ひ孫の代まで、F4まで行動異常を及ぼします。メトキシクロルは、ステロイド生合成への影響があります。DESは、40年前までは売られていましたが、流産を引き起こすとか、あるいは子供たちに対してがんを引き起こすと言われています。ビンクロゾリンは、精子数に影響を与えます。ダイオキシン類の影響は多様です。また、TBP(トリブチルスズ)ですが、肥満や脂肪肝を引き起こすと考えられています。