

第2回 障害のある子の将来を考える集い（集い）

令和2年10月31日に、「第1回 障害のある子の将来を考える集い(略称、集い)」を開催してから、コロナ禍のため第2回の「集い」を自粛してきましたが、コロナウィルス感染症もようやく収まる気配をみせております。そこでみどり園も引き続き感染防止に務めながら、「第2回 集い」を以下の要領で再開しました。当日の報告を採録して紹介します。

場所：みどり園

日時：令和5年4月22日（土）13:00～14:00

報告者：代表理事・施設長 林 和彦

テーマ：「発達障害とエピジェネティクスの最近の動向と対応について」
（前回第1回の久保田健夫先生のご報告（「発達障害とエピジェネティクス」）のおさらいと、その後の発達障害からみたエピジェネティクスに関する研究や医療の動向に対する対応などについて報告します）

発達障害とエピジェネティクスの最近の動向について

はじめに

発達障害とエピジェネティクスについておさらいしたうえで、エピジェネティクに関わる最近の遺伝子・細胞レベルの医療の動向を概観しながら、発達障害は、これにどう関わるか、どんな可能性があるかを検討したいと思う。

1 発達障害とは

発達障害の意義と実情

発達障害とは、「生まれつきの脳機能障害により定型発達ができないことによって日常生活や社会生活において障害が生じている状態」である。具体的には、知的障害、自閉スペクトラム症（アスペルガー症候群を含む）、注意欠如・多動性障害（ADHD）、学習障害（LD）を指す。これに、「子ども虐待」を発達障害に含める専門家も少なくない（例、杉山登志郎『子ども虐待という第四の発達障害』（学研）2007）。

最近の文科省調査発表では（2022. 12. 13）、小中学校の通常学級の生徒で発達障害が疑われる者の割合は8. 8%（高校で2. 2%）とされている。前回調査（2012年）では、小中学校で6. 5%であった

発達障害者支援法（H16、H28改正）

第2条「この法律において『発達障害』とは、自閉症、アスペルガー症候群その他の広汎性発達障害、学習障害LD）、注意欠如・多動性障害（ADHD）その他これに類する脳機能の障害であってその症状が通常低年齢において発現するものとして政令で定めるものをいう」。ここには「知的障害」の例示がないが「知的障害」も含まれるとされている。

2 エピジェネティクスと発達障害

エピジェネティクスとは

エピジェネティクス(epigenetics)とは、遺伝子(遺伝情報をもったDNA)の発現(身体各部の細胞を形成する)を制御する仕組みである。すなわち、ある遺伝情報を持ったDNA(シトシン)の「メチル化」によって遺伝子の発現を抑える反面、DNAの巻き付いた(緩やかに巻き付いた)ヒストンの「アセチル化」等によって遺伝子の発現を活発にするなどして、遺伝子発現のonとoffを制御するシステムである。例えば、肝臓の形成には、肝臓の遺伝情報をもったDNAはonになるが、心臓の遺伝情報をもったDNAはoffになり、遺伝子発現のonとoffの絶妙な制御(エピジェネティクス)により身体各部の器官が精確に形成される。【スライド4, 5】

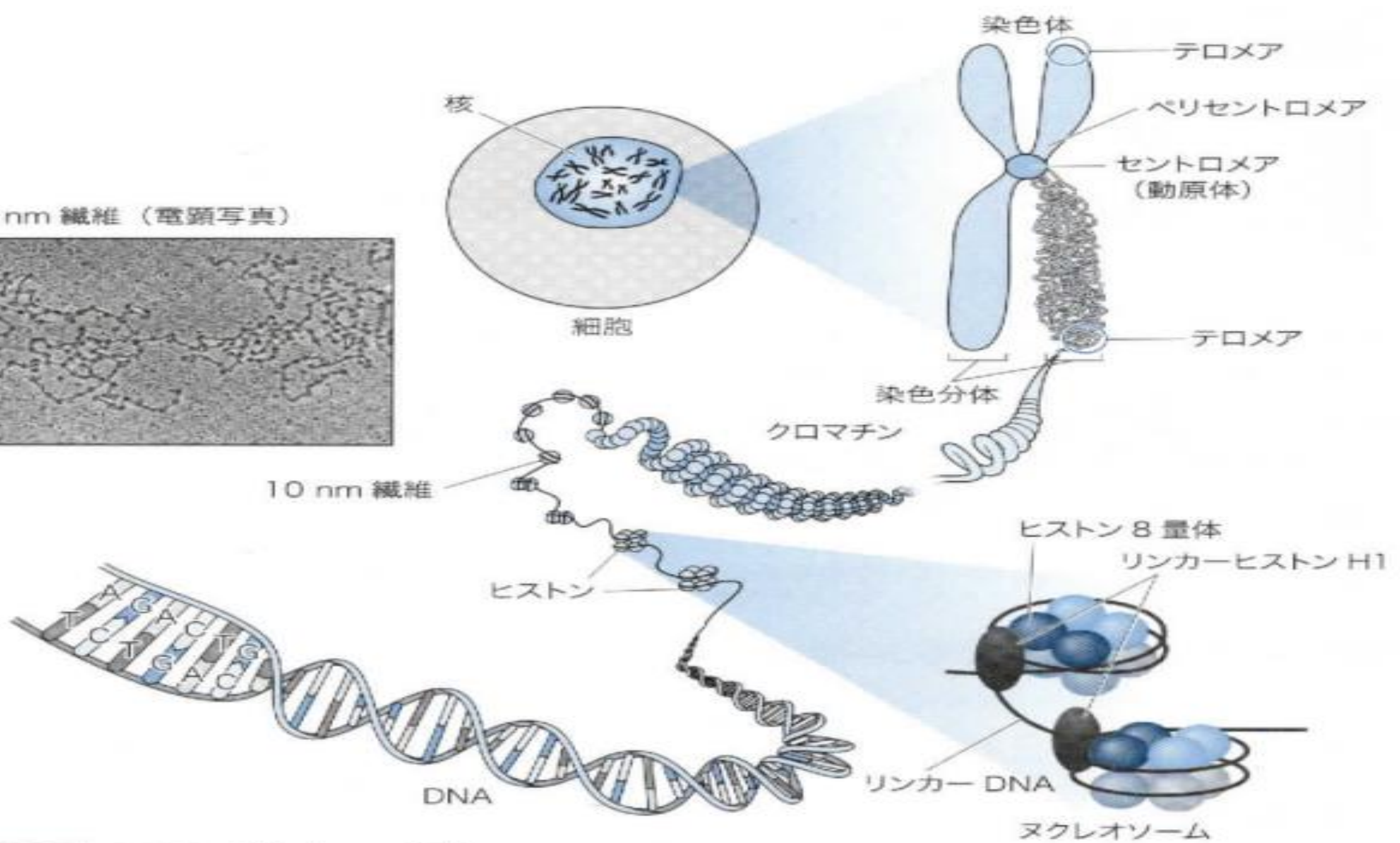
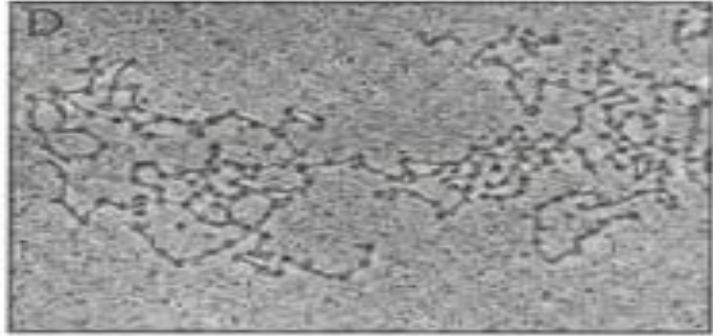
エピジェネティクスと発達障害

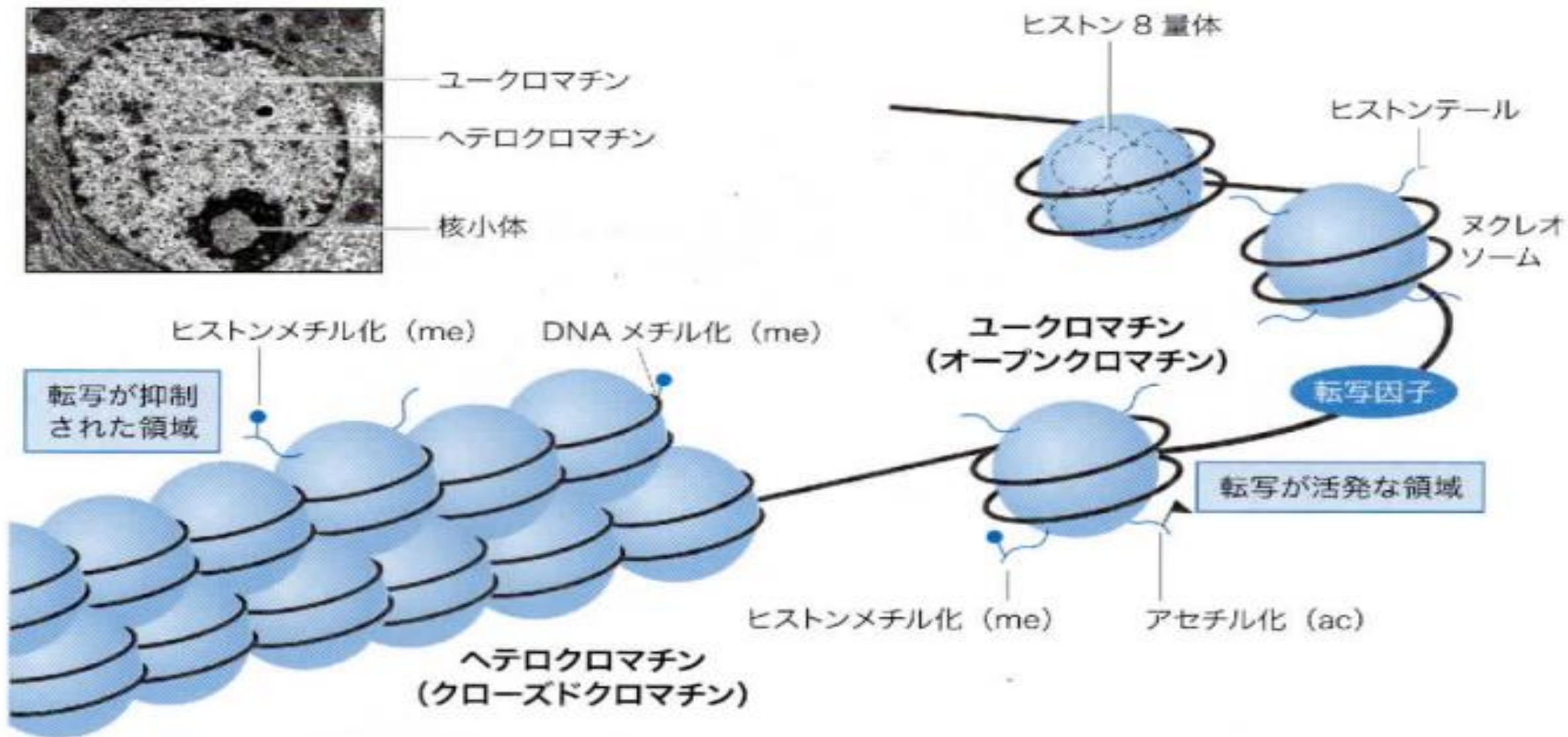
両親から半分ずつ受け継いだ子の遺伝子は、エピジェネティクスの制御を経て身体各部の細胞を形成する。この場合、両親由来の遺伝子は正常であっても、エピジェネティクスの遺伝子発現の制御が外部の環境変化によって異常をきたすことがある。

発達障害についてみると、子の胎児・幼児期(脳の神経細胞形成期)における母親の喫煙・飲酒・栄養状態等のほか除草剤・殺虫剤などの農薬への暴露(近年環境ホルモンの影響が問題)、さらに最近の子への虐待についてもエピジェネティクスによる遺伝子発現のonとoffの制御に異常をもたらすとされている。

特に、近年、有毒なネオニコチノイド系農薬の人体への曝露・残留によって、それが脳神経のシナプス(神経細胞ニューロン間で電気信号を授受する役割を担っている)の異常をひきおこし、これが発達障害の原因と考えられるようになっている。発達障害は脳のシナプス疾病といわる(黒田洋一郎・木村-黒田純子『発達障害の原因と発症メカニズム』(2020)河出書房新社)。 【スライド6, 7】

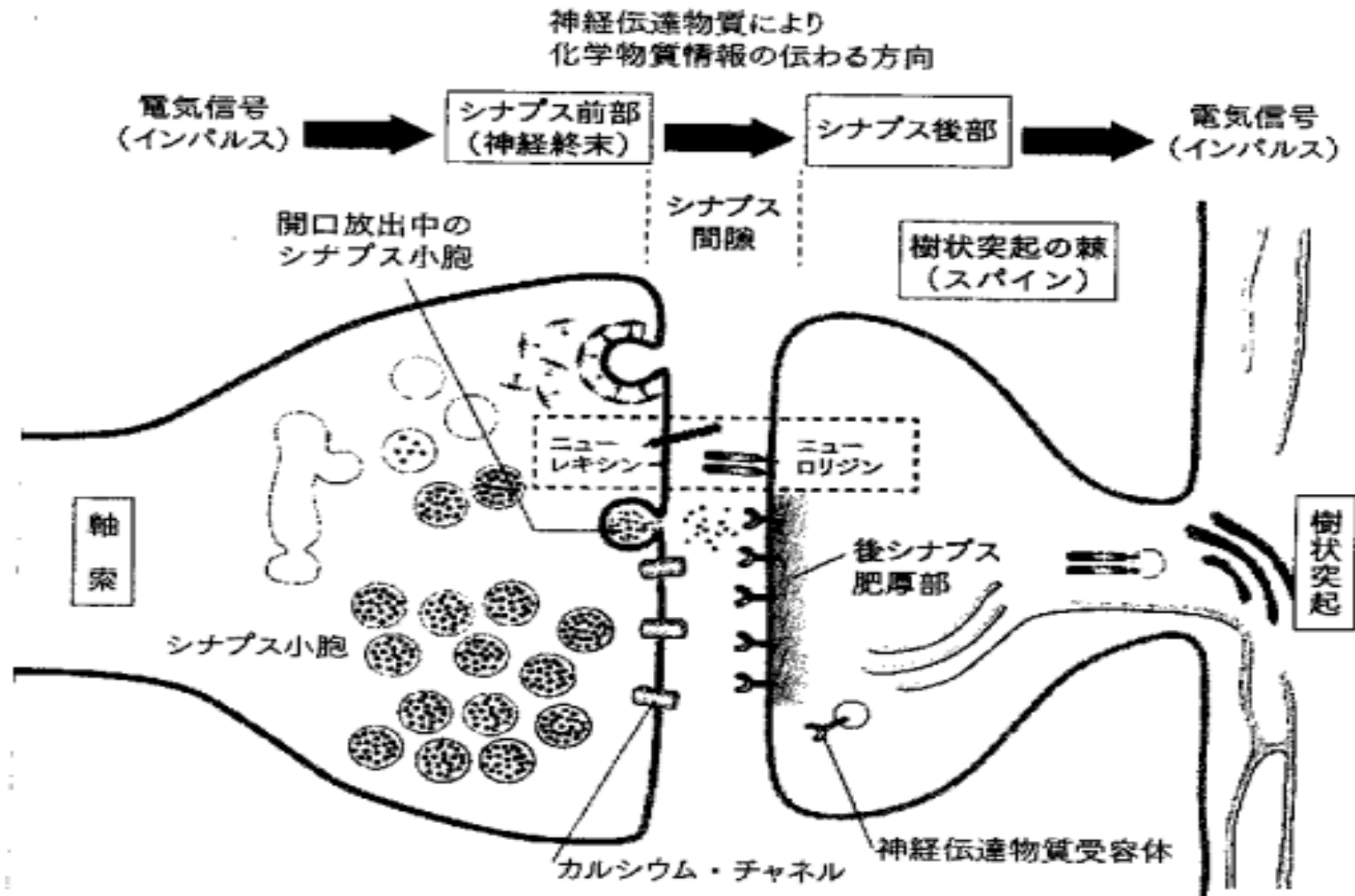
10 nm 繊維 (電顕写真)





間期の細胞核におけるユークロマチンとヘテロクロマチンの電顕像と模式図

鵜木元春・佐々木浩之『もっとよくわかるエピジェネティクス』(2020)羊土社28頁



黒田洋一郎・木村-黒田純子前掲書126頁

3 エピジェネティクスの考えに基づく発達障害への支援:「良好な環境」を

両親由来の遺伝子は正常でも、DNA(シトシン)のメチル化、ヒストンのアセチル化等を媒介とするエピジェネティクスの遺伝子発現の制御の異常によって生ずる疾病は、発達障害にとどまらずガンや糖尿病などの成人病、高齢者の認知症(アルツハイマー病)、パーキンソン病などほぼすべての疾病に及んでいる。

近年の医学生物学的知見によれば、エピジェネティクスには可逆性があるとされている。DNAのメチル化やヒストンのアセチル化等に内在する先天的なエピジェネティクスの異常は別として、外部の環境変化によって生ずる遺伝子発現のonとoffとの制御の異常については可逆性が認められている。これらの知見は、これまでのところ、マウスなど動物実験によるものではあるが(最近ではiPS細胞の活用によって直接自閉症のヒトを対象とする病態実験が広く行われるようになってきている)、ヒトの発達障害についても、障害児・者に「良好な環境」の提供を維持することによって、on と offとの関係を正常な関係に戻すことも理論的に可能と考えられている(久保田健夫「発達障害とエピジェネティクス」(2020.10.31)第1回「障害のある子の将来を考える集い」における講演、同「子どもの脳の発達に関するエピジェネティクス研究」聖徳大学研究紀要・聖徳大学31号73頁ほか)。

「良好な環境」とは、十分な睡眠、バランスの良い食事(栄養)とともに、障害者に興味が湧き共感できるストレスの少ない環境を指すものといえる。みどり園の支援にも導入している。【本HP「支援活動の指針と基礎」参照】

4 除草剤・殺虫剤などの農薬曝露からの予防

農薬と発達障害

日本は世界有数の農薬大国である。1平方キロあたり農薬使用量が韓国と共に1.2トンを超え、「自閉スペクトラム症」（広汎性発達障害PDD＋自閉症AD）の数は人口1万人当たり180人を超えている。いずれも他の国を大きく上回っている。【スライド10】

農薬の変遷

有機塩素系農薬：DDT, BHCなどの殺虫剤、残留性が強く1970年代に製造中止。

有機リン系農薬：マラソン、パラチオンなど、有機塩素系に代わり現在まで使用。

ネオニコチノイド系農薬：アドマイヤー、ダントツなど、現在の主要農薬。

農薬による発達障害への予防

ネオニコチノイド系農薬、有機リン系農薬は、いずれも神経伝達物質アセチルコリンの働きを阻害し、シナプスの機能を歪めて自閉症など発達障害を引き起こすと考えられている。特に、胎児期及び脳機能の脆弱な幼児期には、ネオニコチノイド系、有機リン系農薬への曝露を避けるための予防が肝要である。

（水野玲子『知らずに食べていませんか？ ネオニコチノイド（増補改訂）』（2018）高文研参照）

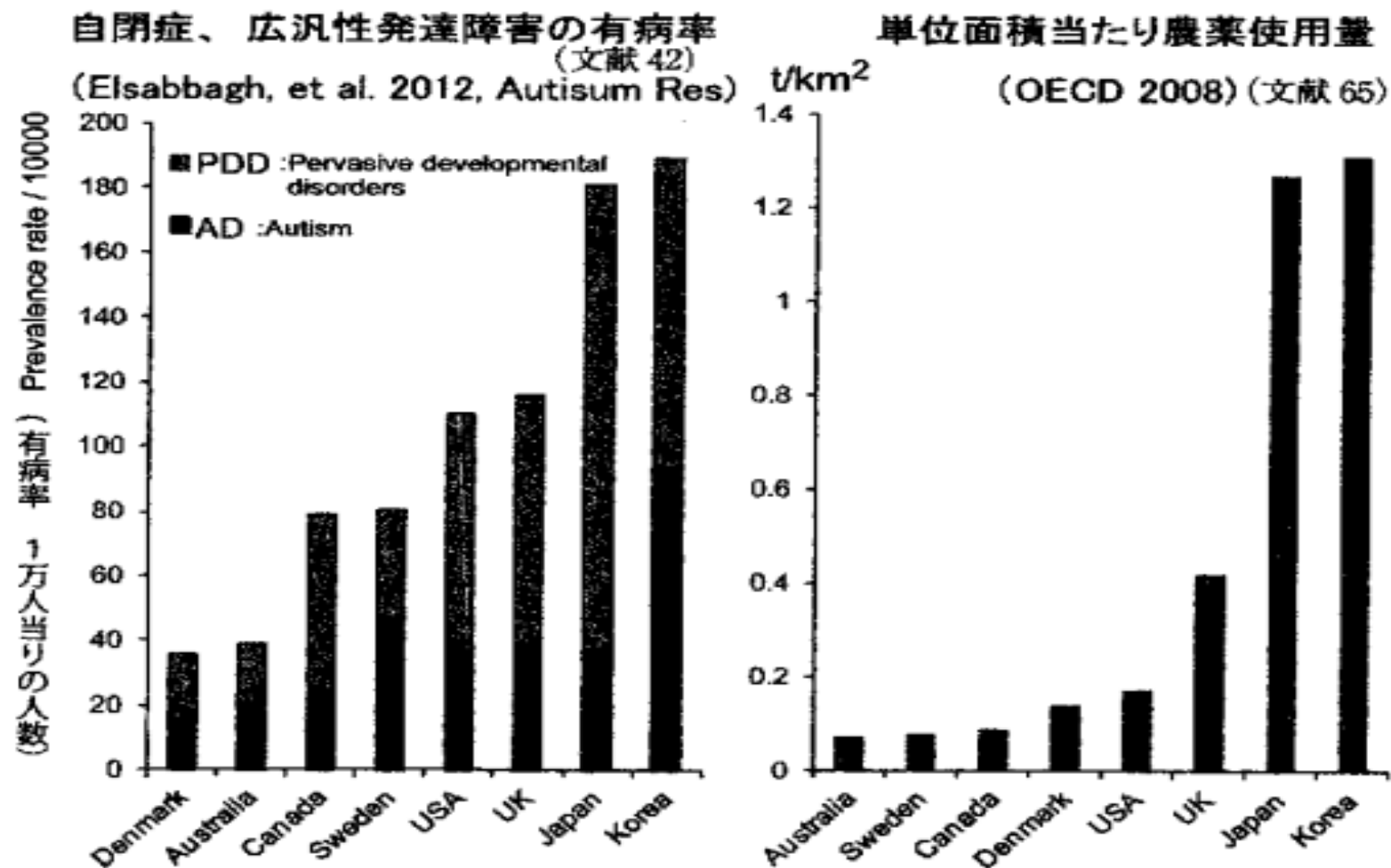


図 8-1 日本の農業使用の実態：単位面積当たりの国別農業使用量
黒田洋一郎・木村-黒田純子；前掲書242頁

5 iPS細胞を使った創薬・再生医療の動向

iPS細胞とその活用

iPS細胞とは、ヒトの成体の細胞に特殊な遺伝子を組み入れて、その細胞の既存の遺伝情報を消去して初期化し、あらゆる細胞に分化できる多能性を備えた人工的細胞（人工多能性幹細胞）である。山中伸弥教授が、2006年にマウスの、そして2007年にヒトのiPS細胞を樹立し、2012年にノーベル賞を受賞されたことは周知のことである。あらゆる細胞に分化する多能性幹細胞としてES細胞がある。これは受精卵が6～7回分裂し100個ほどになったかたまり（胚盤胞）の内部にある細胞（のちに胎児になる）を培養してできた多能性幹細胞（胚性幹細胞）である。ES細胞の作成はiPSと違って倫理的な問題があるとされる。iPS細胞もES細胞も遺伝子の発現の人工的操作によるものであり、エピジェネティックな現象といえる。

iPS細胞の活用は、1つは、患者由来のiPS細胞によって疾患細胞を作成して病態を解明し創薬に繋げることであり、いま一つは、iPS細胞から正常な細胞を分化・培養して移植治療・再生医療につなげることである。iPS細胞を使った創薬と再生医療をめぐる競争が国際的に激化している。国内でも、創薬と再生医療を目的にCiRA（京都大学iPS細胞研究所）と大手製薬会社との産学共同事業がすでに進められている。

iPS細胞と自閉症への活用

iPS細胞を使った再生医療については、世界初の加齢黄斑変性患者の網膜再生の成功例があるほか、アルツハイマー病患者由来のiPS細胞から「病気のモデル細胞」をつくり創薬の実現段階にあるもの、iPS細胞から作った神経細胞をパーキンソン病患者の脳に移植する治験（保健医療の適用を前提とする実験）が行われているものもある。

自閉症等の発達障害の治療については、創薬、治験の段階にはないが、これまでの動物（マウス）由来の自閉症細胞を使った実験から自閉症者（ヒト）由来のiPS細胞を使って病態解析が行われるようになっている。iPS細胞を使った脳神経分野の研究は猛烈な勢いで進んでいる。

6 自閉症者への間葉系幹細胞の再生医療

培養幹細胞による再生医療

幹細胞とは、自分自身と同じ細胞及び別の細胞に分化する能力を持った多能性細胞で、もともと人体に自然に備わっている細胞である。人工的に作られた前掲のiPS細胞やES細胞も幹細胞の一種である。

幹細胞による再生医療とは、特定部位の幹細胞を取り出して培養したうえ、その培養幹細胞を患部に注射・点滴によって体内に注入し、幹細胞の持つ「ホーミング効果」(患部に集まる性質)によって該患部に集まった幹細胞がその部位の細胞に分裂・増殖することによって患部を再生するというものである。現在、膝関節疾患等の再生治療として整形外科を中心に多く活用されている(「再生医療安全性確保法律(再生医療法)」(2014)による届出を要する)。これを多様な疾病の培養幹細胞による再生医療を推奨する専門家もいるが(辻晋作『あなたを救う培養幹細胞治療』(2021)インターナショナル新書、米井嘉一他『よくわかる幹細胞治療入門』(2023)KKロングセラーズ)、「再生医療法」のもとで数多く行われている幹細胞再生医療について、安全性・有効性の面から「専門分野ごとの再生医療の科学的エビデンスが整理されることも期待される」(藤田みさお、CiRA「ニュース」2022.9.2))との慎重な意見もある。

間葉系幹細胞による自閉症・発達障害の再生治療

間葉系細胞とは、身体の形成期における中胚葉に由来する部分の細胞(骨・軟骨細胞、筋肉・脂肪細胞、神経細胞など)である。最近、この間葉系幹細胞を本人の骨髓から取出して数週間ほど培養した数億個の間葉系幹細胞を注射し、それを脳の神経細胞に分化・増殖させて自閉症者への再生治療を「日本で初めて」実施し、結果についても自閉症の症状の改善の効果が得られてとする書物もある(パジル・タカヒロ『いちばんやさしい幹細胞治療ハンドブック』(2022)彩図社)。

7 幹細胞の培養液(細胞上清)による再生医療」

細胞上清とは、幹細胞を培養する時にできる培養液の上澄みである。この細胞上清が、iPS細胞、ES細胞、幹細胞による再生医療よりも簡便、安価そして効果の大きな再生医療の要であるとの主張もある。

これによると、細胞上清には、幹細胞から放出された生理活性物質が大量に含まれており、この生理活性物質が破壊され損傷した組織や臓器自体に存する幹細胞の機能を呼び覚ましたり、その周囲に存在する幹細胞を誘導したりして、損傷部に健全な幹細胞を集めて増殖させ、必要な細胞に分化させて再生医療としての役割を果たすという。主役は幹細胞ではなく幹細胞の培養液(細胞上清)だとされるのである。

筋委縮性側索硬化症(ALS)から始まって、コロナウィルス、アルツハイマー病、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、化粧品応用等々、多くの再生医療に適用できるとされるが、自閉スペクトラム症など発達障害についての言及はない。使用方法も、点鼻投与、塗布、局所注射、点滴など傷病に応じて多様である。また幹細胞の培養上清による再生医療は、幹細胞による再生医療ではないから、再生医療安全性確保法による届出義務もないという。

以上は上田実『改訂版・驚異の再生医療～培養上清が世界を救う～』(2022)扶桑社新書による。なお著者は、長年、名古屋大学医学部教授を務めた再生医療の専門家である。

まとめ

発達障害とは何か確認したうえ、発達障害は、エピジェネティクス（遺伝子発現のonとoffを制御するシステム）の異常によるものであること、その異常は、環境や農薬への被ばく・摂取（特に胎児・幼児期）等によって生ずる脳のシナプスの異常によるものと考えられていること、そして、エピジェネティクスによる遺伝子発現の制御には可逆性があり、理論的には、「良好な環境」を用意することによって正常な遺伝子発現に戻すことも可能と考えられていること、そして、こうしたエピジェネティクス（iPS細胞の活用など広くエピジェネティクス現象を含めて）をめぐる最近の研究動向や創薬・再生治療など医療への応用の急速な進展に対応して、自閉スペクトラム症をはじめとする発達障害にとっても、以下の可能性について指摘してきた。

- (1) エピジェネティクスの可逆性をもとに発達障害者に「良好な環境」を用意することによって発達障害の改善も考えられること。
- (2) 胎児・幼児期（脳神経細胞の未成熟期）における農薬への被ばく・摂取を回避することによって発達障害の予防につながることに。
- (3) iPS細胞を使った創薬や再生医療への実用化（治験）がパーキンソン病やアルツハイマー病などについて進展していること。
自閉症については、動物（マウス）実験から自閉症者由来のiPS細胞を使った病態研究が急速に進展してきていること。
- (4) 間葉系幹細胞を使った自閉症者への再生治療が始まろうとしていること。
- (5) 幹細胞の培養上清を使った再生医療の実用に向けた提案をあり、理論的には発達障害者への応用も考えられること。

障害福祉にとって、エピジェネティクを媒介とする創薬、再生治療など遺伝子・細胞医療への関心は、これから、ますます必要となろう。しかし同時に、これからますます急速に進展するであろうこうした遺伝子・細胞医療に対して、具体的にどう対応するかは、発達障害者本人及び家族の選択が第一に尊重されなければならない。