



Environ Health Perspect. 126(7) July 2018 doi : 10.1289/EHP3430

大気汚染と自閉スペクトラム障害 :

環境リスク要因に深く探りを入れる

Air Pollution and ASDs:

A Deeper Dive into an Environmental Risk Factor

Lindsey Konkel

ニュージャージー州を本拠地とするジャーナリストで科学、健康及び環境について書いている。

原文は <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp3430>

翻訳者 : 五島廉輔、五島綾子、上田昌文

*段落番号は日本語訳と英語原文との参照がしやすくなるように訳者が付したものです。

【訳者コメント】

一昔前の自閉症といえば、米国においてすら、母親の育て方や遺伝に世間の目は向けられていました。それが今や産業革命以後の大気汚染が自閉症の発症あるいは悪化と関係があるかもしれないことが学者たちにより明らかにされつつあります。中国の大都会の重篤な大気汚染は住民にとって心配なことであろう。米国の自閉症に対する取り組みは時空を超えて、すなわち広域にわたりかつ長期的にコホートをつくり遺伝的データに基づく調査研究を行っており、目を見張るものがあります。これらのデータはやがて最先端の脳科学研究とつながっていくと思います。

1) Autism spectrum disorders (ASDs) affect an estimated 2.24% of children in the United States,¹ with a global prevalence estimated at approximately 0.7%.²

Although the exact causes of ASDs are unknown, it is believed that both genetic and environmental factors play a role. Understanding the environmental factors is important, because they may provide a route for intervention, say the authors of a study in *Environmental Health Perspectives*.³ In the new study, the researchers examined the potential effects of 155 hazardous air pollutants on ASD diagnosis and severity.

1) 自閉スペクトラム障害(ASDs) (注1) に罹患する子供たちの罹患率は、世界平均が約0.7%であるのに対して²、アメリカ合衆国では推定で2.24%です。¹ ASDsの正確な原因はわかっていませんでしたが、遺伝的及び環境的要因の両者がその一因になっていると考えられています。「環境的要因を理解することは重要です。何故ならば、それによってこの疾病にどう介入すればよいかが見えてくるかもしれないからです」と、研究が *Environmental Health Perspectives* に掲載された著者たちは述べています。³ 新しい研究では、研究者たちはASDの診断と重症度について155個の危険な大気汚染物質の潜在的影響を調べています。

2) Of the potential environmental risk factors for ASDs identified in the past 12 years, air pollution may be the most studied.^{4,5} “By and large, we see a higher risk for people living and breathing in areas with higher measured levels of air pollution,” says Irva Hertz-Picciotto, director of the Program on Environmental Epidemiology of Autism and Neurodevelopment at the University of California, Davis, MIND Institute. Hertz-Picciotto was not involved in the current study.

2) 過去12年間で確認されたASDsに対する潜在的環境的要因の中で、最も研究されているのは大気汚染だと言えます。^{4,5} 「全体的に見て、我々は大気汚染の測定値がより高い地域で生活し、呼吸している人々がより高いリスクにさらされていることがわかります」と、カリフォルニア大学のDavis, MIND研究所で“自閉症と神経発生についての環境疫学プログラム”の指導者であるIrva Hertz-Picciottoは述べています。Hertz-Picciottoは最近の研究には携わっていませんでした。



Air pollution is perhaps the most-studied risk factor for ASDs. However, emerging evidence increasingly points toward other risk factors, including mother's age, length of time between pregnancies, hospitalization with an infection while pregnant, and use of certain medications.¹³
Image: © LumineImages/iStock.

ASDsに対するリスク要因として最も研究されているのはおそらく環境汚染です。しかし、新たに出てきた証拠によって、母親の年齢、妊娠期間の長さ、妊娠期間中の感染症による入院、および特定の薬物の使用などを含む他の要因も関係していることがわかってきています。¹³

3) Hazardous air pollutants include metals, volatile organic compounds, and particulate matter. It can be difficult to tease out which pollutants may be

responsible for the reported associations between air pollution and ASDs. Evidence for links between ASDs and fine particulate matter is fairly consistent.^{5,6,7}

However, air pollution overall varies in its chemical composition across geographic regions and even seasons, and findings from studies examining individual constituent chemicals have not been consistent.^{8,9}

3) 危険な大気汚染物質には、金属、揮発性有機化合物および微粒子状物質が含まれています。ASDsに大気汚染が関係していると報告された場合に、実際にどの汚染物質がその原因になっているのかを導き出すのは困難であるかもしれません。ASDsと微粒子状物質とをつなげる証拠はかなりしっかりしたものです。^{5,6,7}しかし、大気汚染は全体として地域がどんな地理的な場所であるか、あるいは季節はどうなのかということによってでき、その化学的成分を変化させます。そして個々の大気汚染を構成する化学物質を調べた調査結果にはばらつきがありました。^{8,9}

4) "The motivation for this study was to identify which [hazardous air pollutants] are potential bad actors," says Amy Kalkbrenner, an epidemiologist at the University of Wisconsin–Milwaukee and lead study author.

4) 「この研究に対するモチベーションは“危険な大気汚染物質”のどれが潜在的な悪いアクターであるかを同定することでした」と、ウィスコンシン大学ミルウォーキー校の疫学者で、研究を指導している著者の Amy Kalkbrenner は語っています。

5) Kalkbrenner and colleagues studied a group of 2,017 children from the Autism Genetic Resource Exchange (AGRE) cohort. The study group included both children with an ASD diagnosis and unaffected siblings. AGRE was formed in 1997 by Autism Speaks, an ASD advocacy organization. The study has yielded genetic

data for more than 2,000 families of children with an ASD across the United States.¹⁰

5) Kalkbrenner と共同研究者たちは自閉症遺伝資源交換(AGRE) (注2) コホート (注3) に登録された 2017 人の子供たちのグループを研究しました。その研究グループには ASD と診断された子供たちと影響されていない兄弟姉妹の両者が含まれていました。AGRE は ASD 支援団体である Autism Speaks (注4) によって 1997 年に開始されました。その研究はアメリカ合衆国で ASD に罹った子供を持つ 2000 以上の家族の遺伝データを調べたのです。¹⁰

6) The researchers included families with at least one child born between 1994 and 2007. They obtained data from the U.S. Environmental Protection Agency on air pollutant concentrations during the study period. From those data, they estimated average annual air pollutant concentrations at each family's home address at the time of their child's birth.

6) 研究者たちは 1994 年と 2007 年の間に生まれた子供が少なくとも一人はいる家族を含めるようにしました。彼らはその研究期間の間の大気汚染物質濃度をアメリカ合衆国環境保護庁 (EPA) のデータから得ました。これらのデータから、彼らは子供の誕生時の各家族の自宅住所における年平均の大気汚染物質濃度を推定しました。

7) The results showed that exposures to six hazardous air pollutants were associated with a significantly higher risk of being diagnosed with an ASD, whereas exposures to four others were associated with a lower risk of diagnosis. Among children with an ASD, two pollutants were associated with a significantly

higher score for autism severity. Four were associated with lower ASD severity, including one of the pollutants that was associated with a lower risk of diagnosis.

7) その結果は6つの危険な大気汚染物質の曝露によって ASD と診断されるリスクが有意に高くなることを示しました。しかし一方では、4つの他の物質の曝露については、そのリスクは低くなることがわかったのです。ASD に罹っている子供たちの中で、2つの汚染物質が ASD 重症度のより高い数値と有意に相関していることがわかりました。他の4つの物質はより低い ASD 重症度との相関を示していました。その4つの内の1つは ASD 診断でもより低いリスクを示していました。

8) Propionaldehyde and methyl *tert*-butyl ether (MTBE) had two of the strongest positive associations with ASD diagnosis. Each interquartile range increase in MTBE exposure was associated with a 2.33 times higher risk of being diagnosed with an ASD, and a comparable increase in propionaldehyde exposure was associated with a 1.92 times higher risk.

8) プロピオンアルデヒド (注5) とメチル *tert*-ブチルエーテル(MTBE) (注6) の二つは ASD 診断により最も強い陽性の結果を得ました。MTBE 曝露による四分位範囲 (注7) の増加は ASD と診断されるその範囲の 2.33 倍の高いリスクを示し、プロピオンアルデヒド曝露は 1.92 倍のリスクの増加を示しました。

9) Propionaldehyde is a by-product of fossil fuel combustion. MTBE is a gasoline additive that was introduced as a replacement for tetraethyl lead. The additive was largely phased out in the United States in the mid-2000s¹¹ but is still widely used around the world.¹² The new findings, combined with prior studies, “point to

a role for traffic-related air pollutants in the development of autism,” says Kalkbrenner.

9) プロピオンアルデヒドは化石燃料の燃焼副産物です。MTBE はテトラエチル鉛 (注8) の代替品として導入されたガソリン添加物です。その添加物は2000年中ごろにアメリカ合衆国では段階的削減が大きくすすみましたが¹¹、世界中でまだ広く使用されています。¹² 以前の研究と組み合わせて、この新しい発見は「自閉症の発症の進み具合に交通関連の大気汚染物質が関わっているのだと教えてくれているのです」と、Kalkbrenner は述べています。

10) The study’s focus on ASD severity is an important contribution, says Kristen Lyall, an environmental epidemiologist at the A.J. Drexel Autism Institute at Drexel University in Philadelphia. “Capturing severity of autism as well as broader autistic traits in both affected and unaffected individuals helps us learn more about whether these pollutants impact not just diagnosis but also subtler shifts in social functioning,” says Lyall, who was not involved in the study.

10) 「この研究が ASD の重症度に焦点をあてていることは重要な貢献なのです」と、この研究に関わってはいない研究者ですが、フィラデルフィアにあるドレクセル大学の A.J. ドレクセル自閉症研究所の環境疫学者である Kristen Lyall は述べています。「大気汚染にさらされている人についてもそうでないひとについても、自閉症の様々な特性を広くとらえるだけでなく、自閉症の重症度をとらえることによって、こうした汚染物質が、自閉症と診断がどう下せるかにとどまらない、その後の社会生活を営む上でどう微妙に影響するかについてもわかってくるからです」

11) The study design allowed the researchers to control for family-level factors that are difficult to measure directly but that could influence the development of ASDs. These include not only genetic factors but also socioeconomic variables or measures of poverty to which all members of a family may be equally exposed, explains Kalkbrenner.

11) 研究者たちはこの研究デザインによって直接測定することが難しいASDsの進行に影響するかもしれない家族レベルの要因をコントロールすることが可能になりました。「これらの要因には遺伝的要因のみならず、家族の成員の皆がおかれている貧困の状態を表す、社会経済的な変数や指標を含めています」と、Kalkbrennerは説明しています。

12) Though Hertz-Picciotto says the study moves “one step closer to identifying bad actors,” the researchers were not able to definitively screen out air pollutants that truly are not risk factors for ASDs. One reason for this is the inherent risk of error involved in measuring human exposure to air pollutants. Another key consideration is that people are not exposed to just one or two pollutants at a time in real life. “A key remaining question is whether some associations could be driven by a mixture of air [pollutants],” says Lyall. Future studies, she says, should investigate the influence of mixtures on ASD diagnosis and severity.

12) Hertz-Picciottoは「何が悪さをしているのかが、研究によって見えてこようとしている」と言うものの、研究者たちは、ASDsに対して真のリスク要因とはならない大気汚染物質をはっきりさせてそれらを除外することには成功していないのです。これは、大気汚染物質の人への曝露を測定する際に誤差が生じてしまいかねないことが一因となっています。もう一つの考慮しなければならないのは、“一時に1つまたは2つの汚染物質を曝露するだけ”などということは実際の生活では起こらない、という点です。「残っているキーと

なる問題は、何らかの目に見えない関連が、汚染物質の混合物の曝露によって生み出され促進されているのかどうか、ということです。 今後は、大気汚染物質の混合物が ASD の発症の有無や重症度にどう影響するのかを研究すべきでしょう」、と Lyall は述べています。

References

- 1. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. 2015. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *National Health Statistics Reports*, No. 87. Atlanta, GA:U.S. Centers for Disease Control and Prevention. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38790> [accessed 5 June 2018]. Google Scholar
- 2. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. 2015. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* 45:601–613, PMID: 25108395, 10.1017/S003329171400172X. Google Scholar
- 3. Kalkbrenner AE, Windham GC, Zheng C, McConnell R, Lee NL, Schauer JJ, et al.2018. Air toxics in relation to autism diagnosis, phenotype, and severity in a U.S. family-based study. *Environ Health Perspect* 126(3):037004, PMID: 29553459, 10.1289/EHP1867. Google Scholar
- 4. Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. 2015. Air pollution and neuropsychological development: a review of the latest evidence. *Endocrinology* 156(10):3473–3482, PMID: 26241071, 10.1210/en.2015-1403. Google Scholar
- 5. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al.2016. A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PLoS One* 11(9):e0161851, PMID: 27653281, 10.1371/journal.pone.0161851. Google Scholar
- 6. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. 2013. Ambient air pollution and autism in Los Angeles County, California. *Environ Health Perspect* 121(3):380–386, PMID: 23249813, 10.1289/ehp.1205827. Google Scholar
- 7. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. 2013. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 70(1):71–77, PMID: 23404082, 10.1001/jamapsychiatry.2013.266. Google Scholar
- 8. Kalkbrenner AE, Daniels JL, Chen JC, Poole C, Emch M, Morrissey J. 2010. Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. *Epidemiology* 21(5):631–641, PMID: 20562626, 10.1097/EDE.0b013e3181e65d76. Google Scholar

- 9. Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Laden F, Just AC, Bobb JF, et al. 2013. Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. **Environ Health Perspect** 121(8):978–984, PMID: 23816781, 10.1289/ehp.1206187. Google Scholar
- 10. Autism Speaks. 2018. AGRE—Overview. [Website]. <http://agre.autismspeaks.org/site/c.lwLZKnN1LtH/b.5002149/k.E3CE/Overview.htm> [accessed 5 June 2018]. Google Scholar
- 11. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2016. Methyl Tertiary Butyl Ether (MTBE). [Website]. <https://archive.epa.gov/mtbe/web/html/> [accessed 5 June 2018]. Google Scholar
- 12. Research and Markets. 2018. Methyl Tertiary Butyl Ether Market by Manufacturing Process, (Steam Cracker, Fluid Liquid Cracker), Application (Gasoline), and Region (North America, Europe, APAC, Latin America, Middle East & Africa)—Global Forecast to 2022. Dublin, Ireland: Research and Markets. https://www.researchandmarkets.com/research/br4m4z/global_methyl [accessed 5 June 2018]. Google Scholar
- 13. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. 2017. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. **Annu Rev Public Health** 38:81–102, PMID: 28068486, 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318. Google Scholar

注 (文責：五島廉輔)

注1 自閉症スペクトラム障害・・・autism spectrum disorder(ASD)

自閉症の研究者で臨床家でもある、ローナ・ウイング Lorna Wing (1928~) が提唱した自閉症とその周辺の発達障害の総称である。英語名を略して ASD ともいわれる。ASD は広義の自閉症を意味する広範性発達障害(PDD: pervasive developmental disorder)とはほぼ同義語として使われてきた。正確には PDD のなかの、(1) 自閉症、(2) アスペルガー症候群、(3) その他の広範性発達障害 (非定型自閉症) の三つの障害が ASD に相当する。

日本大百科全書 (ニッポニカ) より抜粋

注2 自閉症遺伝資源交換・・・Autism Genetic Resource Exchange(AGRE)

自閉スペクトラム症に関する遺伝資源交換システム。

Patrik Jones, Nancy Jones 夫妻が自閉症と診断された長男のために世界でも最高の自閉症のデータベースを作ることを手がけた。科学者や医者に呼びかけ Autism Genetic Resource Exchange というサイトを立ち上げた。このサイトには自閉症児を2人以上持つ150家族の自閉症、家族の経歴、血液サンプル、抽出されたDNA情報などのデータがある。この遺伝子データは無料で公開され、世界中の科学者、遺伝子学者たちがアクセスできるようになっている

<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-16H05242/>

<http://www.geocities.ws/naochanpapa1/special/jones.htm>

注3 コホート・・・cohort

出生年など、ある性質が一致する個人からなる集団。医学では、臨床試験または臨床研究の対象者の集団のことであり、一定期間にわたって観察が行われる。

PDQ®がん用語辞書

属性（例えば、年齢、職業、民族など）を同じくする集団。あるいは同じ外的条件（例えば、特定物質を摂取したなど）を受けた集団のことである。

食品の安全性に関する用語集

<https://www.weblio.jp/content/cohort>

注4 Autism Speaks

元 General Electrics の副社長 Bob Wright と夫人は孫が自閉症と診断され、NPO を設立した。この NPO では自閉症の研究や医療の支援を行うとともに、自閉症の人たちや医師・医療従事者などへの新しい情報の提供を行っている。

<https://news.yahoo.co.jp/byline/nishikawashinichi/20170502-00070532/>

注5 プロピオンアルデヒド・・・propionaldehyde

常温で無色の液体。融点-81℃、沸点 48℃。窒息するようなにおいのある液体。主にメタノールとの縮合によってトリメチルエタンの製造に用いられる。トリメチルエタンはアルキド樹脂の原料となる。なお、アルキド樹脂は塗料や印刷インキのバインダーとして使用されている。

Weblio 辞書

化学大辞典 8, 2001 (共立出版)

注6 メチル-*tert*-ブチルエーテル・・・methyl-*tert*-butyl ether(MTBE)

融点-108.6℃、沸点 52.2℃。本物質の過去に使われていた主な用途は、ガソリンのオクタン価向上剤、アンチノック剤、低沸点溶剤ならびにラッカー混合溶剤の混和性改良剤、植物油の抽出ならびに精製溶剤、メタノールなどのアルコール混合燃料の腐食防止剤とされている。なお、わが国の石油元売会社は、ガソリンへの添加を目的とした本物質の製造を平成 13 年に中止している。本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質および水環境保全に向けた取り組みのための要調査項目として選定されている。

環境省

<https://www.eng.go.jp/chemi/report/h17-21/pdf/ci>

注7 四分位範囲・・・interquartile range

データを小さい順に並べて、下から1/4のところのデータを第1四分位数、2/4のところのデータを第2四分位数（これは中央値と同じ）、3/4のところのデータを第3四分位数という。（第3四分位数－第1四分位数）の値のことを**四分位範囲**といい、中心付近のデータがどのくらい散らばっているかの目安として用いる。

基本用語集

<http://www.stat.go.jp/teacher/c2dic.html>

注8 テトラエチル鉛・・・tetraethyl lead

凝固点-135℃、室温で徐々に分解し、125-150℃で急速に分解する。無色揮発性の猛毒液体。ガソリンのアンチノッキング剤として使用されるが、燃焼後の鉛の酸化物による環境汚染のため使用が制限されている。

大辞林 第三版

化学大辞典 6, 2001 (共立出版)