

第 63 回アメリカ毒性学会（SOT=Society of Toxicology）に参加しましたので報告します。

（文責：戸高恵美子・千葉大学予防医学センター教授）

日時：2024 年 3 月 10 日から 14 日

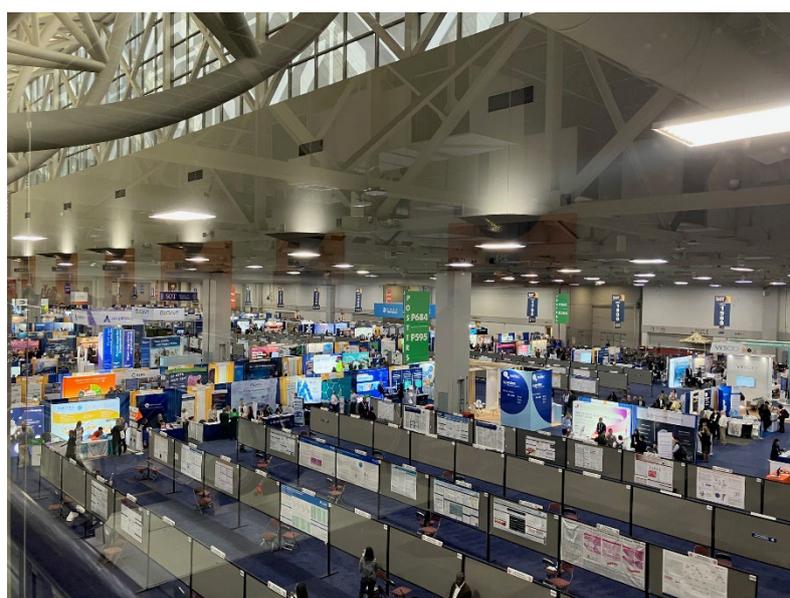
場所：アメリカ、ユタ州ソルトレイクシティ 「ソルトパレスコンベンションセンター」



2025 年の SOT：フロリダ州オーランドにて 2025 年 3 月 16 日から 20 日まで

<https://www.toxicology.org/events/am/AM2025/index.asp>

SOT は、世界最大の毒性学会で、「アメリカ毒性学会」と呼んでいますが実際には海外から大変多くの研究者が集まるので国際学会と言っても良いくらいです。2024 年は、世界各地から 5000 名以上の参加者があり、2000 以上の研究発表やシンポジウム、ポスター発表があったとのこと。ポスター展示や企業展示も巨大な国際会議場のメインホールの端から端までぎっしりと広がり、壮観です。



まだ日本では話題になっていない物質や自然界での現象、国立環境衛生研究所（NIEHS）や環境保護庁（EPA）が注目しているテーマなどを知るまたとない機会です。私は、膨大な発表演題の中から特に注目しているテーマを選んで発表を視聴して来ました。①POHaD (Paternal Origins of Health and Disease) (父親由来の次世代、次々世代への健康影響)、②PFAS 類 (有機フッ素化合物)、③MNP(マイクロ、ナノプラスチック)汚染、④環境汚染による脳神経疾患です。それ以外にも視聴しましたが、ここでは上記 4 テーマのシンポジウムについて報告します。

## 1. POHaD (父親由来の環境曝露による次世代影響)

昔は、子どもがなんらかの先天的な疾患を持って生まれると、母親による影響が大きいと考えられていました。また、夫婦に子どもができないとその原因は女性側にある、と信じられていました。「女<sup>おんなさんねん</sup>三年、子無きは去れ」なんてひどい言葉があったくらいです。私 (1963 年生まれ) が若かったころはまだそういう言葉を年長の親戚などが使っていました。しかし今では、子どもの病気は、父方、母方からのさまざまな原因が複雑に作用しあって現れていること、不妊症の原因は母、父双方にあることがわかっています。そして最近では、父親の環境からの影響 (特定の化学物質への職業ばく露など) や栄養が次世代、さらに孫世代に現れるのではないかと、ということが報告されるようになり、これらは「POHaD (ポーハッド)」と呼ばれています。今回の SOT でも非常に興味深いシンポジウム”It Takes Two! Paternal Exposures and Their Impacts on Offspring Health” (両方必要! 父親の曝露とその子孫への影響) がありましたので講演内容を二つ紹介します。

### ① Dr. S. Kimmins (カナダ・マギル大学)の講演

1880 年代のスウェーデンで 271 名の男性を対象にした調査によると、栄養豊富な時代に思春期 (8-12 歳) を過ごした男性の孫世代では、糖尿病や心臓疾患のリスクが上昇した。これは、食物という環境影響により精子のエピジェネティック変異が生じ、その影響が孫世代で現れたことを示唆している。精子のヒストン H3K4me3 は葉酸欠乏に対して脆弱で、これが乱されると遺伝子変異が起これり発達に異常が出る。一方、農薬 DDT は低所得国ではいまだに農薬として使用されており、ヒトが曝露して汚染されている。また、難分解性で脂肪に蓄積するので北極周辺に住むイヌイットの人々の体内に蓄積している。DDT の代謝物である DDE は抗アンドロゲン作用があると報告されている。そこで、南アフリカとグリーンランドでそれぞれ 50 名、47 名の男性の血中の DDE と精子の DNA メチレーションを調べたところ、血中の DDE 濃度と DNA メチレーションは容量反応的に相関していた。また、DDT に高濃度に曝露していたアフリカの男性は、精子のヒストン H3K4me3 に変異が起こっていた。H3K4me3 の減少は、脳神経発達、内分泌かく乱、エピジェネティックな影響などに関連する可能性があるとして報告されており、DDT、DDE への父親世代の曝露が次世代の健康に影響する可能性が示唆された。

② Dr. L. Montrose (コロラド州立大学) の講演

粒子状浮遊物質 (PM) 曝露と精子の質の低下はすでに報告されている。世界中で山火事など大規模・長期の火災が発生しており、それら環境曝露による生殖影響が報告されている。山火事の消火に従事する消防隊の男性は不妊症が多いとされている。山火事により放出される煙には、排ガス由来の化学物質、居住エリアからの建築物 (プラスチック、断熱材、金属、家具、アスベストなど) 由来の汚染物質が混ざっている。そこで、アメリカの消防士を対象にしたコホート調査で、山火事の季節の前後で精子の DNA メチレーションを調べたところ、山火事の季節の精子には異常なメチレーションが見られた。

## 2. PFAS

最近、水道水やヒトの血中から検出されたなどと話題になることが多い PFAS (有機フッ素化合物) についても SOT で多くの発表がありました。PFAS は、その撥水性、発油性の機能のため現代の生活に欠かせない物質で、調理器具、食品包装、車や電車、飛行機などの座面、化粧品などに幅広く使われています。しばしば大規模汚染が発生するのは、空港や空軍基地などでの泡消火剤が訓練や事故で大量に使用されそれが周辺環境に広がり、地下水などを汚染することによるものです。そのほか、エアコンの製造工場の周辺での水質汚染が最近問題になっています。調べれば、他にも出てくるのではないかと思います。

PFAS 血中濃度「健康被害恐れ」が住民の 67% (東京新聞 2023 年 9 月 21 日付)

<https://www.tokyo-np.co.jp/article/278924>

PFAS 問題 元従業員の血中濃度 国調査平均の 20 倍超

<https://www3.nhk.or.jp/lnews/shizuoka/20240305/3030023186.html>

「化学物質に満たされたコップの中の子どもたち」(戸高恵美子・森千里) 岩波書店「世界」2021 年 3 月号

<https://www.iwanami.co.jp/book/b559510.html>

① インフォメーションセッション “Risk Communication of PFAS: Challenges and Opportunities” (PFAS についてのリスクコミュニケーション：挑戦と機会)

Ms. Melanie Benesh (NGO, Environmental Working Group) の講演

PFAS のリスクについては、1950 年代から産業界による影響評価で指摘されていて、1960 年代には動物への毒性が発表された。そのような事実にもかかわらず、「PFAS なしには生きていけない」という共通認識のもと、PFAS についてなんら規制はされなかった。PFAS は生活の中のプラスチック、布製品、食品包装などあらゆる分野で使用され、その使用範囲が拡大の一步を遂げていたからである。PFAS 規制は飲料水 (井戸水、上水道など) の規制により解決につながるのではないかと。

Mr. Dawson (EPA=アメリカ環境保護庁)の講演

EPA は「PFAS 審議会」を立ち上げ、「EPA の PFAS に関する行動計画 2021–2024」という PFAS 対策についてのロードマップを示している。アメリカ国内の飲料水中の PFAS が問題になっており、飲料水中の PFAS 規制の暫定基準を定めた。また、農薬中に PFAS が使われていることから、農薬中の PFAS 類の化学的構造、毒性について調査している。農薬の包装材料中の PFAS についても対応を急いでいる。これまでに農薬包装材料中の PFAS12 種類を排除することができた。PFAS については科学的情報が限られておりデータ収集にも課題がある。そのため、EPA は科学的な証拠を積み上げるための出版物を増やすとともに、PFAS とその曝露に関する意識の向上を目指してウェビナーやワークショップの開催を計画している。

- ② シンポジウム “Mechanisms of Per- and Polyfluorinated Substances Action: PPAR $\alpha$  and Beyond” (ペル-ポリフッ素化合物の動きのメカニズム：PPAR $\alpha$ とさらにその上をいくもの)

Dr. Slitt (ロードアイランド大学)の講演

アメリカ国内では 2 億人以上の人が PFAS に汚染された水道水を使わざるをえない状況。PFAS は日常生活や軍事関連などあらゆるところで利用されており、すでにヒトの肝臓からも検出されている。PFAS は体内に入ると速やかに消化管に吸収され、肝臓にもっとも高濃度に溜まる。これは、薬物代謝物の輸送を担う有機アニオントランスポーター (OAT) と有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) との結合が強いためと思われる。PFAS は OAT1PB1 の阻害剤として作用し肝臓における正常な代謝物輸送の動きを妨げているのかもしれない。

Dr. Heintz (ToxStrategies LLC)の講演

最近、アメリカ環境保護庁は短鎖の PFAS である HFPO-DA (Hexafluoropropylene oxide) のリスク評価をし、マウスに置いて肝臓に影響があると評価した。この毒性は細胞死と肝臓毒性によって現れる。また、HFPO-DA は哺乳類においては蓄積性が低いことが明らかにされたが、それにも関わらずラットにおいては慢性曝露の結果腫瘍が発生することも明らかにされた。HFPO-DA の  $\alpha$  型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR $\alpha$ ) への影響を見たところ、HFPO-DA に曝露されたげっ歯類では PPAR $\alpha$  が脂質代謝調整を劣化させ、ミトコンドリアの脂肪酸を増加させ、腫瘍を肥大させ、出生体重を低くし新生仔の死亡を増加させた。しかしヒトでは、げっ歯類に見られるような重大な毒性は低いようである。しかし、まだヒトにおける影響についての研究が少ないため今後この PFAS についての研究が必要である。

Dr. M. Petriello (ウェイン州立大学)の講演：疫学調査等で、PFAS 類への曝露は様々な慢性

疾患（脂質異常や代謝異常）と関連があることが指摘されている。しかし、複合的な PFAS 類曝露に焦点を当てたメカニズムに関する研究は少ない。そこで、PFAS 類とアテローム性動脈硬化症などの脂質代謝異常、循環器系疾患との関係をオミクス解析した。PFAS 類の中では PFOS が最もコレステロールの量に影響していることが示唆された。また、マウスを使った実験では、PFAS 類に曝露させるとオスもメスもエストロールのレベルが上昇する。循環胆汁酸のレベルはオスでは 2.3 倍、メスでは 2.9 倍に上がる。しかし糞便中に排出された総胆汁酸は減少する。影響には性差がある。PFAS 類はオスでは腸内細菌に影響を与えている。PFAS 類の腸内の活性については不明な点が多くさらなる研究が必要である。

### 3. マイクロ、ナノプラスチック汚染

最近、マイクロ、ナノプラスチック（MNP）による汚染が各地から報告されており、それらによる野生生物、さらにヒトへの健康影響が懸念されています。実際のところ、MNP はどこからでも検出されています。今回の SOT では、さまざまなセッションで MNP についての研究発表がなされていました。MNP は、現在世界各地で汚染が問題になっているのですが、SOT での発表の中では、タイヤ由来の MNP の一種、PPD-Q の報告が衝撃的でした。アメリカ各地で、大雨の後に銀鮭が大量死する事例が報告されており、それが PPD-Q によるものであることが突き止められました。すでに水道水中からも検出されているとのこと。アメリカ環境保護庁も「非常事態」と捉えており、喫緊の課題であるとのことでした。同じことはおそらく日本でも起きているのではないかと考えられますが、まだ報告されていないだけではないでしょうか。

#### ① Hot Topic Session “Translational Insights into Reproductive Impacts of Micro-Nanoplastics Contamination”（最近の話題；マイクロ、ナノプラスチック汚染による生殖への影響）

Dr. P. Stapleton（環境労働衛生研究所）の講演

妊娠中の母マウスに MNP を曝露させると胎盤の母親側の血液の領域が減少する。出生したマウスの体重減少につながる。妊娠マウスに nano-ポリスチレンを投与すると 24 時間以内に胎児の肝臓、脳、心臓、肺に移行している。胎盤は MNP に対してバリアにはならない。MNP は、体内に入ると吸収され、体内をめぐり、代謝され、炎症や環境ホルモン作用を起こし、最後は排出される。これらの体内動向の影響をさらに見る必要がある。

Dr. X. Yu（ニューメキシコ大学）の講演

精巣形成不全症候群が増加しているという報告があるが、犬でも増加している。去勢した犬の精巣中の MNP を調べ、ヒトでは検視された 16 歳から 88 歳までの男性の遺体から提供された精巣中の MNP を調べ、精子数との関係を見た。Py-GC/MS により 12 種類の MNP を検出した。総 MNPs は犬では 122.63 $\mu$ g/g、ヒトでは 328.44  $\mu$ g/g であった。また、ABS 樹脂と精子数には負の相関がみられた。高齢者ほど MNP は少なかった。

- ② Hot Topic Session “Where the Rubber Meets the Road: Impact of Tire Wear Particles on the Environment and Human Health”（最近の話題；タイヤが道路に接触するところ「タイヤから出る粒子による環境とヒトの健康への影響」）

Dr. Zhenyu Tian (Northeastern University)の講演

過去 20 年ほど、嵐の後に銀鮭が大量死する“Urban Runoff Mortality Syndrome (URMS)”が各地で見られている。都市部の交通量の多い道路近辺で特にみられる現象で、道路に車由来の汚染物質が堆積されていてそれが大雨によって川に流れ、水生生物に悪影響を与えている。種特異的で、同じサケの仲間でもチャムサーモンという種類には見られない。これが何によるものか明らかにするために、分析対象となる化学物質を特定せず幅広い化学物質を対象にして分析する「ノンターゲット分析」により多くの化学物質が検出された。中でもタイヤ由来の 6 PPD（酸化防止剤）が注目される。Nuclear Magnetic Resonance Technique により、6PPD-Quinone（キノン）というさらに毒性の強い物質を特定した。これは水道水からも検出された。最近、アメリカのみならず世界各地からこの物質が環境中から検出されたと報告されている。6PPD キノンは、さらに環境中で別の物質に変化すると予想され、これらによる野生生物、さらに人間への影響を見ていかねばならない。（6PPD キノンについては、日本では国立環境研究所の日置恭史郎主任研究員が、日本のニッコウイワナとニジマスの感受性が高く、河川中に存在する程度の濃度で致死影響が出るが、オショロコマとイワナに対しては致死影響が表れなかったことを報告している（Hiki & Yamamoto, Environ Sci Technol Lett 2022）。毒性が非常に種特異的であることがわかる）

Dr. Annette Guiseppi (アメリカ環境保護庁)の講演

環境保護庁の PPD-Q 対策について。タイヤメーカーは他のメーカーとの競争の中で、より革新的な性能を持ったタイヤの開発をしており、それには新しい化学物質が必要になる場合もある。現在、アメリカ各地で起こっている 6 PPD-Q によるサケの大量死は非常事態である。6 PPD-Q の生態系への影響を評価していく。EPA は 6 つの国家研究プロジェクトで環境由来の健康影響について戦略的に研究するプロジェクト「StRAP」を 2023 年から 2026 年まで行う。URMS の評価と、6 PPD-Q の代替品の評価をする（すでに代替品が出ている）。未知の有害化学物質によるヒトへの健康影響について監視していく。

#### 4. 環境汚染による神経認知疾患

世界的に、パーキンソン病や認知症が増加しています。高齢化した社会では、ある意味当然とも思われますが、実際には環境汚染による影響が大きいことが数多くの報告から示唆されています。ということは、それらの疾患の原因となるものを減らすことができれば、予防も可能になります。脳神経認知疾患は本人のみならず家族や社会全体にも大きな負担になる問題です。早

急に原因を明らかにし対応することで、不幸な事例を予防する必要があります。

- ① シンポジウム “The State of the Science Linking Environmental Chemicals to Age-Related Neurocognitive Disease” (高齢者の認知症への環境汚染物質の影響についての最近の科学的知見)

Dr. A. Baccarelli (コロンビア大学)の講演

大気汚染物質と神経認知疾患との関係について。大気中の粒子状浮遊物質 (PM)、オゾン、窒素酸化物、硫黄酸化物、煤などは鼻呼吸により容易に脳に到達する。細胞外 RNA (Extracellular RNA) を 脳神経認知疾患を検出するバイオマーカーとして使えないか。マイクロ RNA が細胞外 RNA の大きな部分を占める。1962 年から始まったボストンの退役軍人会のメンバー 2280 名の男性を対象に大気汚染物質と脳神経認知疾患との関連を見た。細胞外 RNA は脳への交通由来の大気汚染物質のバイオマーカーとして使えることが明らかになった。

Dr. P. Lein (カリフォルニア大学デイビス校)の講演

アルツハイマーの中で純粋に遺伝的なものは 5% しかない。環境が大きく影響している。交通由来の大気汚染 (TRAP) への曝露が脳の中の炎症反応の引き金を引く。ラットを使った実験では、オスに TRAP を暴露させると脳の中のタウたんぱく質を増やす。また、TRAP はオスに認知機能の衰えを増やす。PM<sub>2.5</sub> の規制だけでは AD を予防するには十分ではない。

## SOT に参加して気づいたこと ① –あまりに少ない日本人

SOT に現場で参加するのは 10 年以上振りです。今回久しぶりに参加して驚いたのは、日本人があまりに少ないことでした。以前は、日本から多くの研究者、大学院生が参加していましたし、アメリカの大学、米国衛生研究所 (NIH)、米国環境保護庁 (EPA) 研究所など国の研究所にも多くの日本人研究者がいました。しかし今はほとんど見ないと言っても良いくらい少なくなっています。一方では、中国、ベトナム、タイなどの日本以外のアジアの方たちは研究者も、大学院生もすごい勢いで増えたと感じました。日本の科学研究にお金が回らなくなっているために研究者そのものが少なくなっているということもあるでしょうし、アメリカまで行く予算が確保できない、ということもあるでしょう。しかし、世界の最先端の毒性学が学べる SOT に日本人がほとんどいない状況では、日本の毒性学の将来が心配です。毒性学のみならず、科学研究の将来がとても心配になりました。日本政府には、科学研究にぜひとも予算を回してほしいと切に願います。

## SOT に参加して気づいたこと ② –女性が多い！

日本だと、科学系の学会は圧倒的に男性が多いですが、欧米の学会に参加すると女性の多さに驚きます。SOT2024 の学会長も、副学会長も女性です。SOT2025 も、学会長、副学会長とも女性。

会場での参加者も、半数以上が女性なのではないかと思われたほどでした。なぜこのような違いが生じるのか。とても不思議ですが、やはり日本では「理系は男性、文系は女性」という雰囲気があるところから作られているのではないのでしょうか。私自身、文系出身の人間なので文系の方が得意ですが、昔新聞記者をしていたので苦手なことも一生懸命勉強して理解し、それをかみ砕いて自分の言葉で専門外の方にもわかるように伝える、という訓練をしてきたので、今でも毎日勉強しながら仕事しています。女性、男性に関係なく、自分が興味を持ったことに人生を賭けられる人が増えるといいなあ、と思いました。

## 来年の SOT

2025 年の SOT はフロリダのオーランドで 3 月 16 日から 20 日まで開催されます。ディズニーランドがあることも有名ですが、なによりアール・デコの美しい街並みや海が魅力的な街です。一人も多く研究者、特に若い世代の人たちに参加して多くのことを学んでほしいと思っています。

<https://www.toxicology.org/events/am/AM2025/index.asp>

## ソルトレイクシティについて

ソルトレイクシティというと、中学生の頃の英語の教科書で、巨大な塩湖があり、それが名前の由来であると学びました。また、この町は、末日聖徒イエス・キリスト教会（いわゆるモルモン教会）の本部があるところでは



町を歩いていると、数名できちんとした身なりで胸に名札を付けた若者が教会からの帰りでしょうか、楽し気におしゃべりしながら歩いていて、通りすがりににっこりと笑って「ハロー」とあいさ

つしてくれます。女性たちは昔見たアメリカのドラマ「大草原の小さな家」に出てくる少女たちのような長いワンピースとか長い丈のスカートを着ていて、一目でモルモン教徒の方だとわかります。しかし、モルモン教徒の方たちはユタ州の人口の65%程度だそうで、思っていたほどには割合は高くないようでした。

街の中は静かで、ごみも落ちておらず、他のアメリカの都会のように危険を感じる暗い通りを見かけることはありませんでした。スーパーマーケットなどに入ると店員さんが穏やかな様子で、とても親切です。これもモルモン教徒の方の影響だろうか、と考えました。

私が行く前に心配していたのが、モルモン教徒の方たちはアルコールやカフェインが禁忌なので、食事の時には彼らが飲めないのではないか、ということでした。しかしそれはまったくの杞憂で、どこでも飲むことができます。驚いたことに、地ビールもいくつかあって、バーもたくさんあり、どこもお客さんでいっぱいのようなようでした。



もうひとつ意外だったのは、街に多くのラテン系の人たちがいたことです。アメリカは南アメリカ大陸からの移民の人が多く、特に都市部ではスペイン語を話す人が増えています。ソルトレイクシティは少し内陸に入った小規模な都市なのですが、多くのメキシコ料理屋さんや多国籍料理のお店が並んでいて、おいしくて手ごろな価格の食べ物には苦労しません。



町の中にはそれなりに高層ビル街もあり、アメリカの気分も味わえます。アメリカに行ってみただけ、治安が心配、という方は、ソルトレイクシティにまず行ってみられると良いのではないかと思います。



### **最後に 一感謝の言葉**

今回の SOT 出張に関する予算は、山田養蜂場寄附研究部門から支出していただきました。国立大学への国からの予算が年々減額される中であって、企業からの寄附は大変貴重です。今回の学会参加で学んだことを今後の研究、教育に生かしてまいります。山田養蜂場様のご支援に深く感謝申し上げます。