

第 51 回日本毒性学会学術年会参加報告

2024 年 7 月 3 日から 5 日まで福岡市博多で開催された第 51 回日本毒性学会学術年会(年会長:上原孝・岡山大学教授)に参加して来ました。毒性学会は歴史もあり会員数は約 2500 名で、今回の大会参加者は約 1650 名、その内学生は約 120 名だったとのこと。会場は、福岡国際会議場という大きな会議場で、すべてのフロア、会議室を使って 3 日間みっちり数多くの研究発表、シンポジウムなどが開催されました。



84 の企業・団体がブース出展し、連日 7 か所で協賛企業によるランチョンセミナーがあり、盛会でした。来年の同学会学術年会は、2025 年 7 月 2 日から 4 日まで沖縄コンベンションセンターにて開催されます(年会長:黄基旭・東北医科薬科大学教授)。今回のシンポジウムや研究発表の中から印象に残った発表を紹介します(文責:戸高恵美子・千葉大学予防医学センター教授)

遺伝のように受け継がれる環境健康影響

シンポジウム 7 「環境要因によるエピジェネティック制御」は、「エピジェネティック」、すなわち遺伝子に傷をつけるわけではないけれども遺伝子の働きを乱す環境要因による健康影響についてのシンポジウムでした。「エピ」とは「外」とか「上」とか「後」などの意味の接頭語です。1996 年頃、内分泌かく乱物質(環境ホルモン)が問題になった当時、「遺伝子に傷がつかないのであれば発がん性はないし健康に問題はない」と力説していた研究者が毒性学研究の重鎮でした。あれから約 30 年、今では、「遺伝子に傷がつかなければ健康に問題ない」という研究者はいないでしょう。また、エピジェネティックの考え方が普及し

た後も、エピジェネティック変異の影響が親から子に「遺伝のように次世代に受け継がれるのか」については、以前は「しない」という考察が主流でしたが、今では「受け継がれるものもある」と考えられています。

そして、以前はあまり考慮されていなかった父親の環境要因が、子や孫に現れることもあることも報告されています。たとえば、栄養豊富な時期に思春期を過ごした男性の孫世代で糖尿病や心臓疾患が多い、という報告や、農薬工場が爆発してダイオキシンが周囲の住居に降り注いだ結果、思春期前に高濃度に曝露した男性の子どもに女の子が多かった、という報告（セブソ事件）もあります。

シンポジウムでは、服部奈緒子先生（星薬科大学）が慢性的な精神的ストレスが胃の組織にエピジェネティックな変化を起こし発がんにつながることをお話されました。また、吉田圭介先生（日本医科大学）が「父親の環境ストレスによる経世代エピジェネティック遺伝」と題して父親から子世代へのエピジェネティック遺伝影響について講演されました。

鈴木武博先生（国立環境研究所）は、「妊娠期ヒ素曝露による次世代精子の DNA メチル化変化」と題して、経世代的環境影響について話されました。殺菌剤のピンクロゾリンを雄マウス（F0）に投与すると、^{やしろご}玄孫世代（F4）まで精子数が減少するという報告があるそうです。鈴木先生のグループでは、妊娠中の雌マウスにヒ素を曝露させると、子、孫世代で肝臓腫瘍が増加するが、孫世代は雄マウスを介した影響であることを明らかにした研究結果を発表されました。

このような、男性を介した経世代の健康影響を Paternal Origins of Health and Disease（POHaD=ポーハッド）と言います。今後ますます注目され、研究が進んでいくと、もしかすると「これまでわからなかったジグソーパズルのピースが見つかった！」というような発見があるかもしれませんね。

水環境中に流れ出した薬のその後

シンポジウム 33 は、「医薬品の環境リスク評価の現状と将来展望」と題して、日本の水環境中に流れ込む医薬品のリスクについての講演がありました。医薬品の開発にあたっては、当然その薬効と共に副作用など安全性についての研究が重ねられた後に市場に出ます。しかし、座長の広瀬明彦先生（化学物質評価研究機構）が、「日本では医薬品の安全性については見ているが、排泄された後どうなるかはあまり考慮していない。ヨーロッパでは、排泄後の環境影響も調べたうえで医薬品として承認されている。日本も欧米のデータに頼らず、日本国内で処方されている薬品の環境毒性をどうやって評価するかも含めて検討する必要がある」と述べた言葉がこの問題を言い表しているとおりに、医薬品が環境中に排出された後どうなるのかわからないまま市場に出ているのです。ヒトが医薬品を服用すると、トイレで排泄されて下水処理場を通過して河川に排出され、さらに海に流れていきます。下水処理場で分解されて水生生物にとって無影響な状態になればよいのですが、分解されない物質も多くあり、さらに水環境中でどのような反応を起こすかは未知のことが多いのです。

西村哲治先生（帝京平成大学）は、「医薬品の環境リスクと我が国の新規承認申請医薬品の環境影響評価に関するガイダンス」と題した講演の中で、医薬品は最終的にすべて環境中に排出されており、生物の多様性に影響していると懸念を示しました。そして、環境中に生息する生物の中にはヒトよりも感受性の高い生物種が存在し、それらへのリスク評価に関するガイダンスについてお話されました。西村先生による論文、「環境水中の医薬品類の複合影響とその生物試験」を見ると、抗生物質、ホルモン剤、抗うつ剤などあらゆる種類の医薬品が環境中に流れ込んでいることがわかり、それらによる水生生物への影響が懸念されます。（https://www.jstage.jst.go.jp/article/jset/27/S1/27_260206/_pdf/-char/ja）

小林憲弘先生（国立医薬品食品衛生研究所）による「日本の水環境中の 111 医薬品の存在実態の調査」と題した講演では、全国 23 県の下水処理場や河川水などから得た 700 サンプルに含まれる医薬品とパーソナルケア商品 111 種類を調べた結果が示されました。下水処理場や河川水、上水などから 91 種類が検出され、水道水や地下水からも 34 種類が検出されたとのこと。検出頻度に地域差は無い一方、季節変動があり、秋、冬に上昇し春夏は下がる傾向があったそうです。ただし、ディートという虫除け剤に含まれる物質は夏に高く冬は低かったとのこと、使用実態を反映しています。興味深かったのは人工甘味料のスクラロースが、下水処理場ではほとんど分解されずそのまま河川水に流れているという発見でした。おそらく同様に下水処理では分解されない物質は他にもあり、環境中に放流されていると思われ、それらが水生生物にどのように影響しているのか調べる必要があります。

ダイオキシンによる子育てへの影響

口演では、九州大学大学院の大学院生、^{すうこう} 鄒幸さん（石井祐次・九州大学大学院薬学研究院准教授のグループ）による「O16: 妊娠期の 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD) 曝露による児の発育抑制：母体へのアリピプラゾール介入による母乳量回復と発育障害改善」という発表を興味深く聞きました。臨界期の妊娠ラットに微量（1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の 2,3,7,8TCDD（ダイオキシン）を経口投与すると、出産後対照群と比べてプロラクチン（乳汁を分泌させ育児行動を促す女性ホルモン）の分泌が低下して母乳量が少なくなり、育児行動（赤ちゃんをなめる行動）も抑制されました。しかし、ダイオキシンに曝露した群に統合失調症の治療薬であるアリピプラゾールを餌に混ぜて与えると、プロラクチンレベルが回復し、母乳量も回復、育児行動も改善したとのこと。この発表はダイオキシンの影響について研究した成果ですが、このような影響を与えるのはダイオキシンだけではなく、他の環境汚染物質でも今、現実に行っているかもしれません。ヒトの育児放棄や虐待にはさまざまな要因があり、原因を一つに絞ることはできません。しかし、微量かつ複合的な汚染物質曝露が要因の一つになっている可能性はあります。もし、環境汚染物質が原因であると分かった時に、今回の発表のようになんらかの薬剤に回復効果があるとわかれば、対応が可能という希望が生まれます。

農薬の脳神経への影響を回復させる可能性

ポスター発表では、東京農工大学獣医病理学研究室の大学生、海老塚由理さん（渋谷淳教授のグループ）による「P-30S: イミダクロプリドの発達期曝露により誘発されるラットの海馬神経新生障害に対する非晶質クルクミンの保護効果」に興味をひかれました。イミダクロプリドはネオニコチノイド系農薬、クルクミンとはウコン（ターメリック）の根に含まれる黄色い成分で、昔から食品の色付けや布を染めるのに使われていたそうです。最近ではサプリメントなども作られています。ウィキペディアによれば、抗酸化作用、抗がん作用、抗炎症作用などがあるとされており近年研究が盛んにおこなわれているとのことでした。

さて、この研究では、妊娠6日目から離乳時の生後21日目まで母ラットにイミダクロプリドを餌に混ぜて与え、クルクミンは飲み水に入れて与えました。離乳後は仔ラットにクルクミンのみ与え、成熟後も生後77日目まで継続しました。その結果、対照群と比べ、離乳時の仔ラットでは、イミダクロプリド投与群で記憶をつかさどる脳の海馬の神経新生を成熟後も継続して抑制することが明らかになり、これは離乳時のストレスをコントロールする神経生成が抑制されることによるものと推察されました。それに対して、クルクミン投与群では神経の修復・保護作用が示されました。

ネオニコチノイド系農薬は、神経伝達物質であるアセチルコリンの受容体に結合して神経細胞を興奮させ続けることにより害虫を殺す薬剤ですが、ヒトなどの哺乳類が摂取すると腸管から体内をめぐる、血液脳関門も通過して脳に到達します（ウィキペディア）。日本ではお茶や野菜の栽培に使用されており、ペットボトルのお茶からも検出されます。そのため、今回の研究発表を聞いて、脳に到達したイミダクロプリドが脳の神経発達を阻害することをあらためて理解しましたが、その阻害された神経を修復、保護する可能性のある物質があること（今回の場合はクルクミン）を知り、希望を感じました。

マイクロプラスチックは細胞に取り込まれるのか？

ポスター発表「P-54S: マイクロ・ナノプラスチックの細胞内動態解明に向けた検討」は、現在報告が相次いでいるヒトの体内（胎盤、血管）からも検出されるマイクロプラスチックが動物の細胞にどのように取り込まれるかの研究成果についてで、大変興味深く発表者である大阪大学薬学部の出原若葉さん（芳賀優弥・大阪大学大学院薬学研究科助教らのグループ）の説明を聞きました。

マイクロプラスチックは直径5ミリメートル以下のプラスチックと定義されていますが、さらに小さな、1ミリメートルの1000分の1という極微粒子の「ナノプラスチック」も環境中に遍満しており、ヒトも動物も水生生物も鳥類もこれらに曝露されています。ヒトがこれを経口摂取した場合、糞便として体外に出るものと、腸管から吸収されて体内をめぐるものがあると思われそうですが、それではそれらのプラスチックはどのように細胞に吸収されるのでしょうか。本当に細胞の中にまで取り込まれるのでしょうか。それを明らかにしようとしている研究です。

出原さんのグループは、プラスチックの中でも生産量の多いポリエチレン（PE）の粉末サンプルに紫外線を当てて表面を劣化させ、環境中で劣化している状態を想定した模擬的環境中 PE を作りました。PE に蛍光標識をつけて細胞内への取り込みを評価したところ、劣化した PE が細胞にくっついているか、または細胞内に取り込まれている様子が確認されました。

プラスチックは紫外線により劣化して壊れ、粉々になっていきます。それらが生物の体内に取り込まれたときどのような動きをして、どのような影響を与えるのか、それは未知の分野です。しかし、このような地道な研究により、まずは「劣化した PE は細胞に取り込まれる」可能性が示されました。なぜ劣化した PE の方が新しい PE よりも細胞内に取り込まれるのか、細胞株ではなく生体の細胞に取り込まれたらどうなるのか、知りたいことが増えていきます。芳賀先生のグループは、今後さらに詳細に細胞内動態を解明するべく定量法（どれくらいの量マイクロプラスチックが取り込まれるかを明らかにする）の確立を目指しています。

プラスチックにはさまざまな種類があり、PE 以外で日常生活の中に多いものに、PVC（ポリ塩化ビニル）があります。水道管や建築資材などで多く使われています。芳賀先生のグループは、もう一つ、ポスターで「P-161: 表面性状に着目したポリ塩化ビニルマイクロプラスチックの細胞毒性理解に向けた検討」を発表しました。上記の出原さんの研究と同様に、PVC を紫外線で劣化させてマウスマクロファージ細胞株とヒト単球細胞株に曝露させます。すると、紫外線で劣化させなかった PVC と比べると、劣化させた PVC で細胞死が認められ、代表的なプログラム細胞死であるアポトーシスとは異なる細胞死である可能性が示されました。

芳賀先生のグループは、今後、低濃度の劣化 PVC が DNA 障害等に及ぼす影響やサイズの異なるマイクロプラスチック・ナノプラスチックを用いた検討を進め、健康影響についての情報を集めていく計画だそうです。

マイクロプラスチックによる健康影響は、今年 3 月に参加した米国毒性学会でも大きな話題でした（予防医学センターHP 学会参加報告参照）。日本の研究グループにも、この分野をリードして行ってもらいたいと期待します。

体内の水銀を排出促進できる食品の可能性

最後に、国立水俣病総合研究センターの永野^{まさあき} 昭先生によるポスター発表「P-163: メチル水銀毒性に対する小麦ふすまの防御効果」を聞きました。日本人にとって「公害の原点」である水俣病は忘れてはならない環境健康事件です。私が 1989 年から 4 年近くカナダのモントリオールの大学で環境問題について学んでいた時、教科書に「Minamata Disease」というタイトルでその経緯や結果が説明されていたのを見た時のショックは忘れられません。日本の事件なのに、海外の環境問題の教科書に掲載されているのか、と。私は 1963 年に生まれ大学に行くまで九州に住んでいたため、水俣病は子どものころから頻りに聞く名前です。

した。水俣病は工場からの廃液による海の水銀汚染でしたが、そのような高濃度の汚染がなくても、日本人は魚介類を多く摂取するために、自然由来の水銀を取り込む可能性が高いのです。しかし、魚介類は本来健康には良いものなので、積極的に摂りたい食事です。私は環境省エコチル調査 (<https://www.env.go.jp/chemi/ceh/>) に参加していますが、調査に参加してくださっているお母さん方の血液から水銀が検出される（低濃度ではあります）と聞くと心が痛みます。なんとか、体内の水銀濃度を下げる方法はないものか、薬などを使うのではなく、と。永野先生の発表は、そのような私の胸に希望の灯をともしてくれました。

雌のマウスにメチル水銀を投与し、30%の小麦ふすまを含む餌と含まない餌のいずれかを4週間与えます。永野先生は以前の研究で、すでに小麦ふすまがメチル水銀の糞尿への排出を促すことを報告しています。今回は、マウスの行動試験を行いました。メチル水銀を投与し小麦ふすまを含まない餌を与えられたグループでは、マウスがうまく歩けなくなっていました。マウスのしっぽを持って吊り下げると、健康なマウスは後肢（後ろ足）を大きく左右に（扇型に）広げます。しかし水銀を与えられたグループでは後肢を広げなくなり、左右の足を絡めてしまいます。脳の神経細胞も減少することが明らかになりました。一方、メチル水銀とともに小麦ふすまを与えられたグループはそのような運動異常が抑えられていました。永野先生のグループでは、今後なぜ小麦ふすまが水銀を排泄させるのか、そのメカニズムを明らかにする計画です。メカニズムがわかると、小麦ふすまと同様の作用を持つ食物が見つかり、それらの食物を積極的に摂ることにより、体内の水銀濃度を下げる、または魚介類を食べても体内濃度が上がりにくくなる、ということが期待できます。ぜひとも、そのような食品が一つでも多く見つかることを願っています。

博多の街について

言わずと知れた食通の街なので、それはもうたくさんのおいしいお店がひしめいていました。聞いてはいましたが、屋台があちこちに並び、暑い中たくさんの人たちが汗をかきながらも楽しそうに食事、飲み会をしていらっしゃいました。

屋台というと、あまり衛生的ではないのではないかと、という印象を持っていたのですが、どういう仕組みかわかりませんでした。ちゃんと水道とかガスなども使えるようになっていました。焼き鳥、ラーメンなどの定番以外にもステーキ、バー、カフェ、スイーツなどの屋台もあり、地元の人はもちろんのこと、国内外からの観光客もひっきりなしに訪れて活気があります。



博多の中州といえば市内を流れる那珂川に浮かぶ「川中島」ですが、ここも飲食店があふれんばかりに立地しており、かの有名なラーメン屋さん「一蘭」の本社もここに 있습니다。市内には明治時代に建築家の辰野金吾（東京駅を設計）らによって設計された旧日本生命九州支店の建物が福岡市赤煉瓦文化館という名称で会議室などとして活用されています。国指定の有形文化財でもあり、夜はライトアップされて荘厳な雰囲気です。



博多祇園山笠（ユネスコ無形文化遺産、国指定重要無形民俗文化財）の直前の時期だったこともあり、市内のあちこちに山笠が厳かに飾られていました。博多の人たちのわくわくする気持ちが伝わってくるようでした。



最後に、博多大名地区の「^{こーひーしゃ}珈琲舎のだ大名本店」を紹介します。1966年（昭和41年）創業なのでそれほど古くはありませんが、「ザ・喫茶店」という落ち着いた昭和の雰囲気の喫茶店です。店員の皆さんは白い清潔なおそろいの制服に身を包み、静かに注文を受け無言でコーヒーを淹れられます。瑞々しい生花が飾られ、ホームメイドのプリン、トーストがと

でもおいしく、トーストに添えられていたジャムがおいしくて、「何のジャムですか」と聞いたら「自家製のプラムジャムです」とのこと。お土産に売ってくれたら、絶対買います！というくらいおいしいジャムでした。



私は母の実家が大阪市内の昭和 9 年創業の喫茶店でしたので、喫茶店を見ると必ずと言ってよいほど入ってコーヒーを飲みます。このような喫茶店がいつまでも続いてほしいものです。

学会に行くとその土地の歴史や文化やおいしいものが楽しめます。ぜひ、若い人たちに科学研究の道に進んで研究者ライフを楽しんで欲しいと思います。

謝辞

今回の出張は、山田養蜂場寄附研究部門の予算により可能になりました。多くのことを学ばせていただきましたので、今回の学びを今後の研究と教育に生かしてまいります。誠にありがとうございました。