

エピジェネティック毒性学入門

2025年9月7日改訂版



Laboratory of Environmental Epigenetics

環境エピジェネティクス研究所

澁谷 徹 · 堀谷 幸治

はじめに

- ・近年の世界的な気温の上昇は顕著で、豪雨をふくめ、今後もこの傾向は続くことが予想される。
- ・この原因は、地球の大気のCO₂の増加が原因であり、これは主にヒトによる化石燃料の大量消費が招いた結果である。
- ・ヒトはこのような異常気象になって初めて、これまで地球環境を破壊してきたことに気づき始めている。
- ・さまざま「内分泌かく乱物質(EDCs)：環境ホルモン」による地球環境の汚染による影響が、ヒトの体内でも起きつつある。。
- ・これまでに確認された内分泌かく乱物質(EDCs)は1万種にもおよぶと言われ、それらの多くは「エピジェネチック毒性」を有することが知られてきている。
- ・さらに近年のマイクロ・ミクロプラスチック(MMP)およびPFASによる環境汚染問題も、本質的には「エピジェネチック毒性」によるものである。
- ・EDCsの多くは、生殖細胞に対しても、「エピジェネチック毒性」を示すことが、動物実験で知られており、ヒトの未来世代の継承にも危険信号を投げかけている。
- ・EDCsの多くは、ヒトが製造して、経済活動や利便性のために乱用され、安易に環境へ拡散されてきたものである。
- ・一刻も早く、市民レベルでヒトがEDCsの未来世代をも含めた、ヒトへの影響について、考えなければならない時期に来ている。

エピジェネティクス (Epigenetics)

- Waddington (1942) が「受精卵から生物個体の発生・細胞分化を「遺伝子」の統御された発現制御」として “*Epigenetics*” という術語を発表。
「突然変異によらないで、さまざまな環境要因によって遺伝子発現が変化する、生物が進化の過程で獲得した遺伝子の高度な発現制御機構」
- 細胞分裂（体細胞分裂・減数分裂）を経ても維持される。
- 個体の体細胞は一部の例外を除いて、同一のゲノムを持っており、それぞれの遺伝子発現が異なっている。「細胞分化」
- ヒトゲノム計画は完了したが（2022）、ヒトの遺伝子は他の生物と大差なく2.5万個しかなく、ヒトゲノムの5%程度で、ゲノムのほとんどは遺伝子としての情報を持っていないことが分かった。“**Junk DNA**”
- 「遺伝子」以外もゲノムは転写されており、さまざま遺伝子発現調節に関与している。microRNAは2024年ノーベル医学生理学賞を受賞。
- DNA メチル化、ヒストン修飾、microRNA、トランスポゾンさらには生化学反応などが連動したシステムによって制御されている。

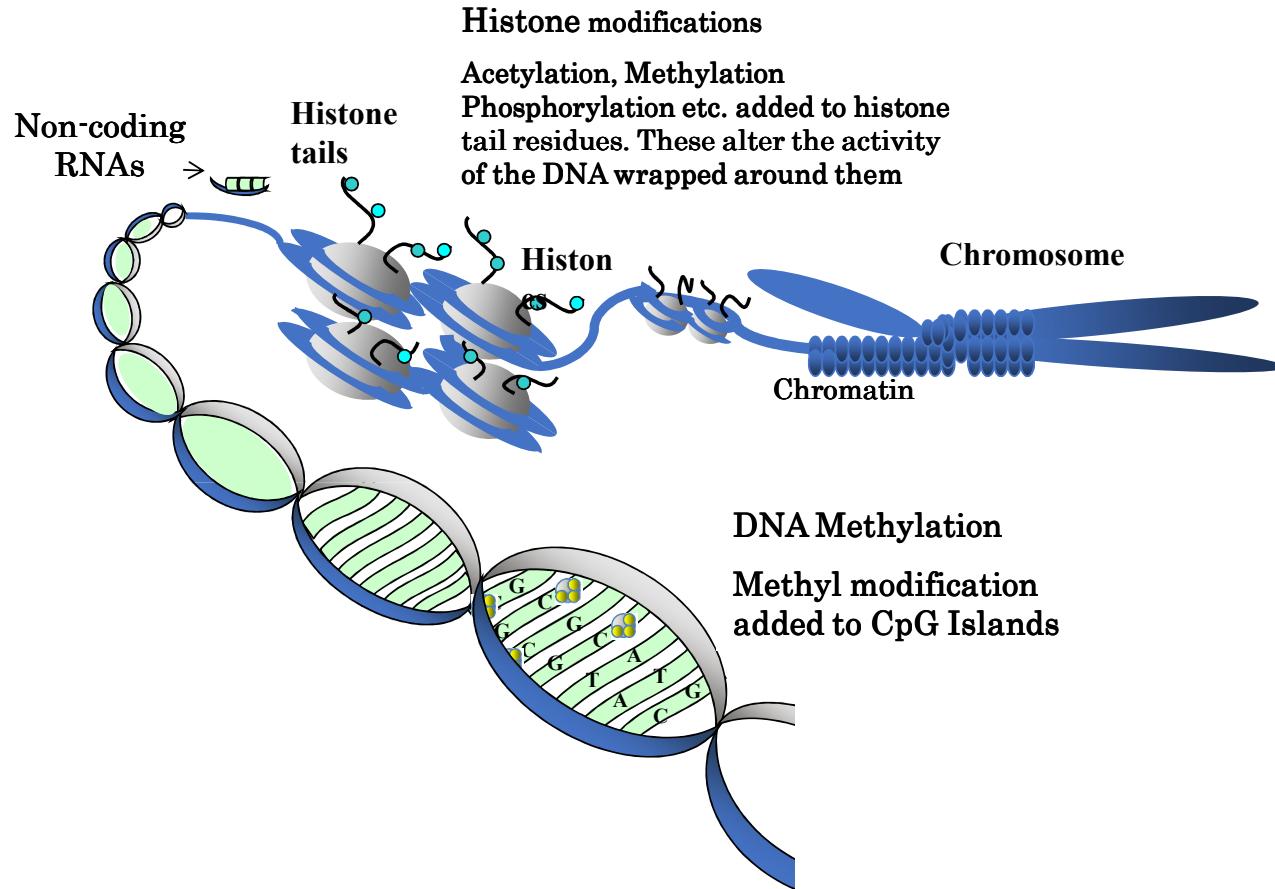
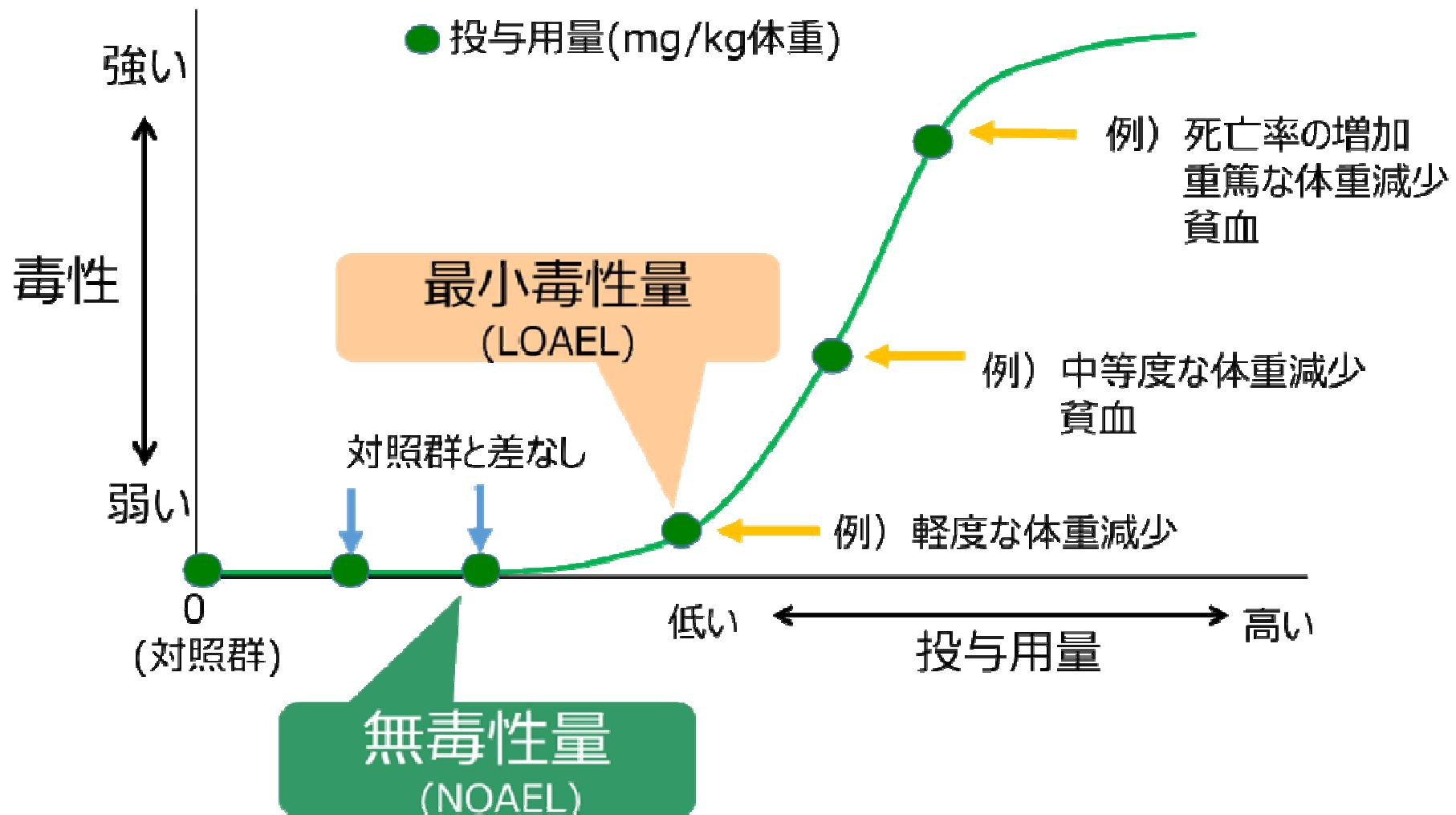


Fig. Main components of environmental epigenetics.
(Shibuya and Horiya, Genes and Environment, 2011, Mod. 2024)

毒性学の変遷

- ・「ベラケウルス（ドイツ；15世紀）：すべての化学物質は量によって、薬にも毒物にもなる。量が毒性を決定する」というotoxicologyの基礎概念を提示。
- ・**毒性作用は用量反応を示す**。一般にはシグモイド曲線。
- ・**生物の状態**：発生過程、年齢、性差などの**生物的状態**によって毒性の感受性は異なる。
- ・**薬理作用に起因した毒性学**（作用機作を重視する考え方）。薬理学的-生化学的毒性学。
- ・「環境ホルモン」は**標的（シグナル）毒性**である（国衛研／菅野 純 先生）
低用量反応域が存在し、高容量ではむしろ毒性作用が低下 (von Saar, DES, 2002)。
「環境ホルモン」のほとんどは「**エピジェネティック毒性**」を有すると考えられる。
海外の諸論文。澁谷と堀谷(2022)。
- ・**サリドマイド**による催奇形作用
HDAC阻害剤の共通な作用。エピジェティクスのかく乱事象。
- ・**経世代エピジェネティック遺伝（TEI）**の発表 (Skinner et al, 2005-)
非ばく露世代における毒性の発現 (**生物学・毒性学における Paradigm-shift**)
化学物質、過度の栄養状態さらにさまざまなストレスによってTEIが認められている。
ヒトではTEIは存在するのか？「カネミ油症における経世代問題」？

用量-反応曲線



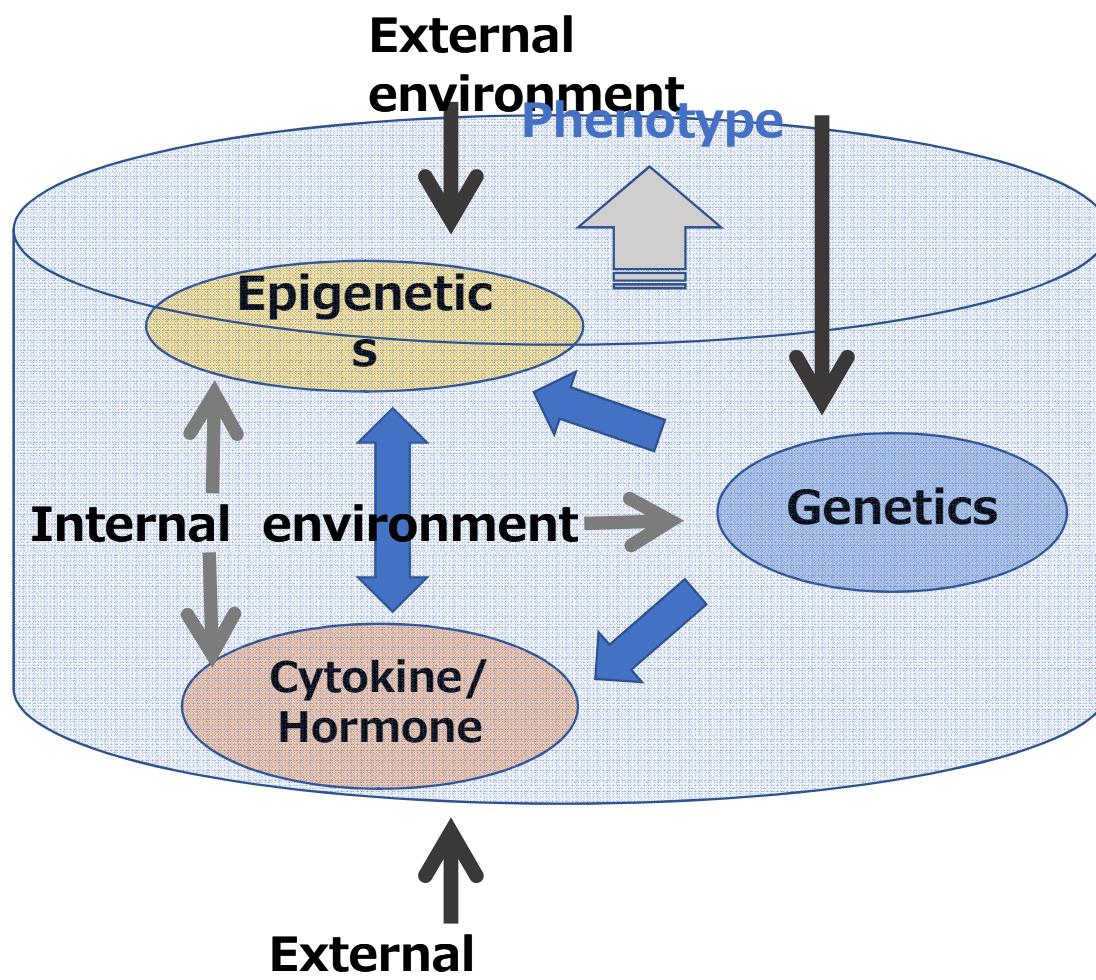


Figure. Epigenetics marks with the environment in relation to endocrine function ().

毒性学におけるエピジェネティクスの重要性

- 生物では、生体が持つ「**内的環境**」による「**エピジェネティクス**」によって高度な遺伝子制御が行われ、個体発生や細胞分化が進行・完成する(Waddington, 1942)。
- これによって、「遺伝学」と「発生学」とは「遺伝子」によって統合された。
- “Epigenetic landscape : Waddington (1957) ”, iPS細胞”（山中・ノーベル賞）
- 成人においても、エピジェネティクスによって生命活動は維持されている。
「恒常性の維持：ホメオスタシス」・「動的平衡」（福岡伸一）
- エピジェネティクスは、さまざまな「**外的環境因子**」によって、それぞれのON/OFF発現の強弱を容易に変化させられる。
- 「**外的環境因子**」としては、種々の化学物質・極端な栄養状態・さまざまなストレスなど多くの諸因子が知られている。
- これらのかく乱は、個体発生や生命維持にさまざまな障害をもたらす。
- **ヒトの健康と病気はエピジェネティクスによって決められている。**

内分泌かく乱化学物質によるエピジェネティクスかく乱

- かつては「環境ホルモン」と呼ばれていた。生体のホルモン作用をかく乱する一連の化学物質。現在では「内分泌かく乱物質：EDCs」とよばれている
- EDCsについての研究は、日本でもかつては盛んであったが、ヒトへの影響は野生動物などと比べて軽微であろうとの見解から衰退した。
- さらに、環境庁や通商産業省からの「環境ホルモンは終わった」との見解があり、関連の研究費は大きく削減され、日本での研究は衰退した。
- EDCsの毒性は、これまでの毒性事象とは異なった「標的毒性」であるという菅野 純（国立衛研）の提唱。
- 近年、「環境エピジェネティクス」という概念が提唱され、「EDCsによってさまざまな遺伝子の発現（エピジェネティクス）がかく乱される」という概念が認知されつつある。
- EDCsの多くは、動物実験で「継世代エピジュネティクス遺伝：TEI」を誘発することが、Skinner ら（2005）以来知られてきている。これが確認されたEDCsは10種類に及ぶ。
- EDCsによるヒトのTEIの誘発の可能性は、毒性学でも重要なテーマで、さらに大規模なコホート研究による「ヒトの疫学的研究」も発展している。「ビッグデータ解析」。
- 私たちは「カネミ油症の世代間継承問題」が、TEIによるという仮説のもとに、症例について広範な検討を加えている。

エピジェネティック毒性

- 突然変異(10^{-5} /遺伝子)に比べて、高頻度(～10%レベル)で「エピジェネティック変異」が起きることが確認されている(体細胞)。
- 当該世代のみならず、**継世代にわたる毒性事象を予測・評価**することができる(生殖細胞)。
- 遺伝otoxicityのAmes試験のような簡便で**万能な試験法が確立されていない**。
培養細胞(大塚・東大および佐々・千葉大)・酵母(杉山・国立衛研)などの試験系。より広範囲で感度の高い試験系の確立が待たれている。
- 現在では、個々の**エピジェネティック変異(DNAメチル化、ヒストン修飾・クロマチン解析など)**の検出操作は煩雑で、多大な手間と費用を要する。
- 「エピジェネティック毒性」によって、これまでの**毒性学を再構築**することで、**毒性学は飛躍的に進展する可能性**を持っている。

エピジェネティック毒性試験：体細胞

がん原性試験

- ・これまでには「発がん過程」は複数の「**遺伝子突然変異の蓄積**」によるものと考えられており、その予測には「**Ames試験**」が有用であった。
- ・現在では、発がん・増殖・転移などのがん生成のさまざまな過程は、「突然変異とエピジェネティック変異」とが複合して進行した」との考え方られている。

生殖試験

- ・催奇性試験・世代試験・行動試験などはエピジェネティック変異で説明できる。催奇性物質はエピジェネティック毒性を有しているものがほとんどである。生殖細胞に対しても、容易にエピジェネティック毒性を示す。

免疫毒性試験

- ・免疫不全など多くの毒性事象はエピジェネティック毒性で説明可能である。

EDCsによる容量一反応曲線は、通常の化学物質のシグモイド型とは異なり、逆U字型であることが想定され、毒性評価を確定する作業は容易ではない。

図1 通常の用量・反応曲線

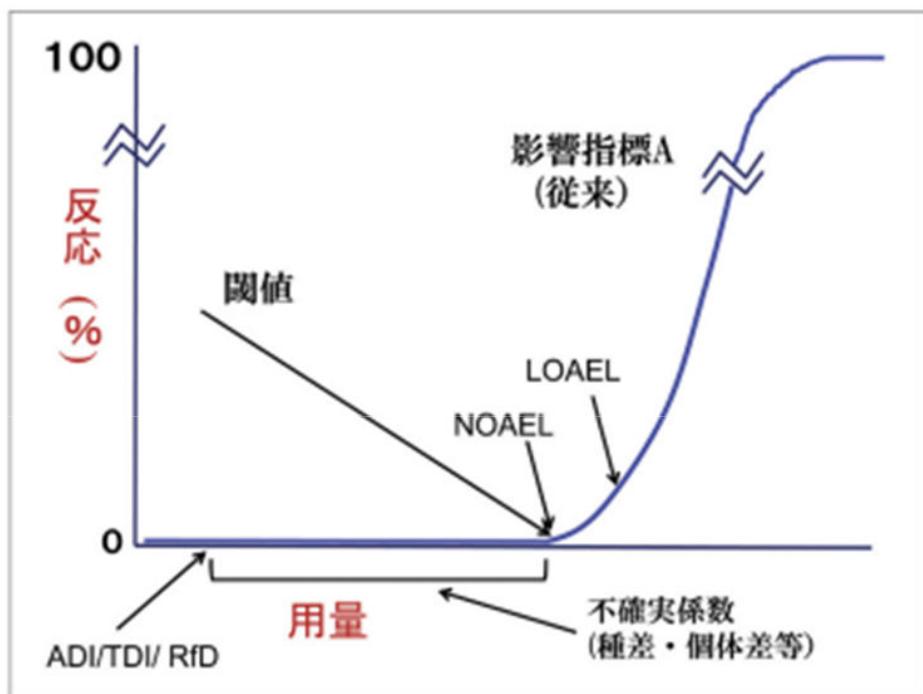
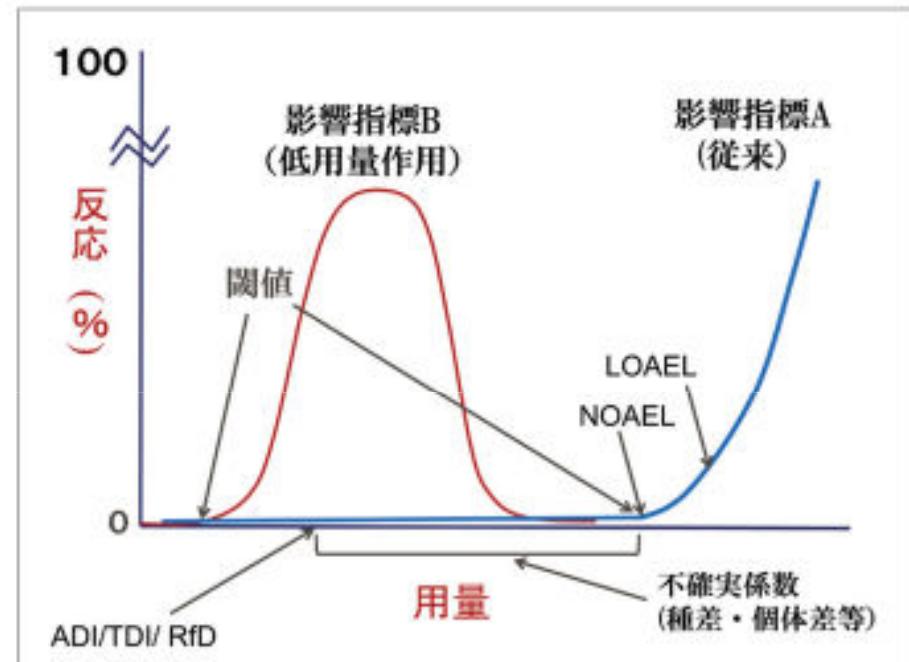


図2 低用量作用と非単調な用量・反応曲線



遠山千春(2011)

継世代エピジェネティック遺伝： *Transgenerational Epigenetic Inheritance* (TEI)

生物が何らかの環境因子にばく露された後、連続交配後に、その環境因子に直接ばく露されていない世代においても、何らかの毒性兆候が示される現象 (Skinner et al, Science, 2005 – 現在)

「生物学と毒性学のパラダイムシフト」である、

ばく露世代の**生殖細胞の何らかのエピジェネティックな変化**による
→どの世代まで伝達されるのか？

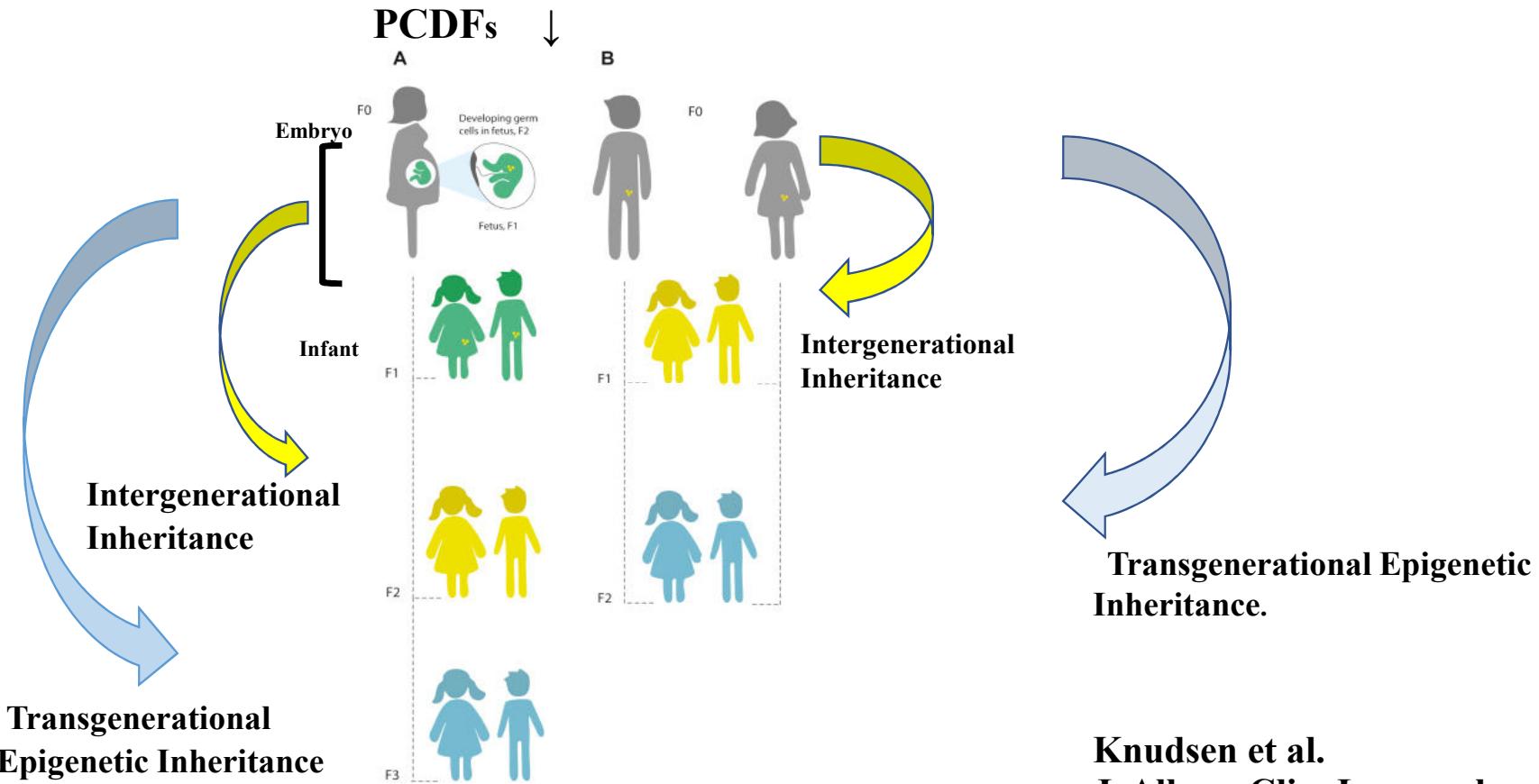
伝達性は生物種によって異なっているのか？

→ヒトでも存在するのか？疫学的には証明済み。

生物の進化にも影響を与えるか？

→ダーウィン進化論への影響。ラマルク進化説の再評価

Transgenerational epigenetic inheritance (TEI) in “Kanemi Yusho”

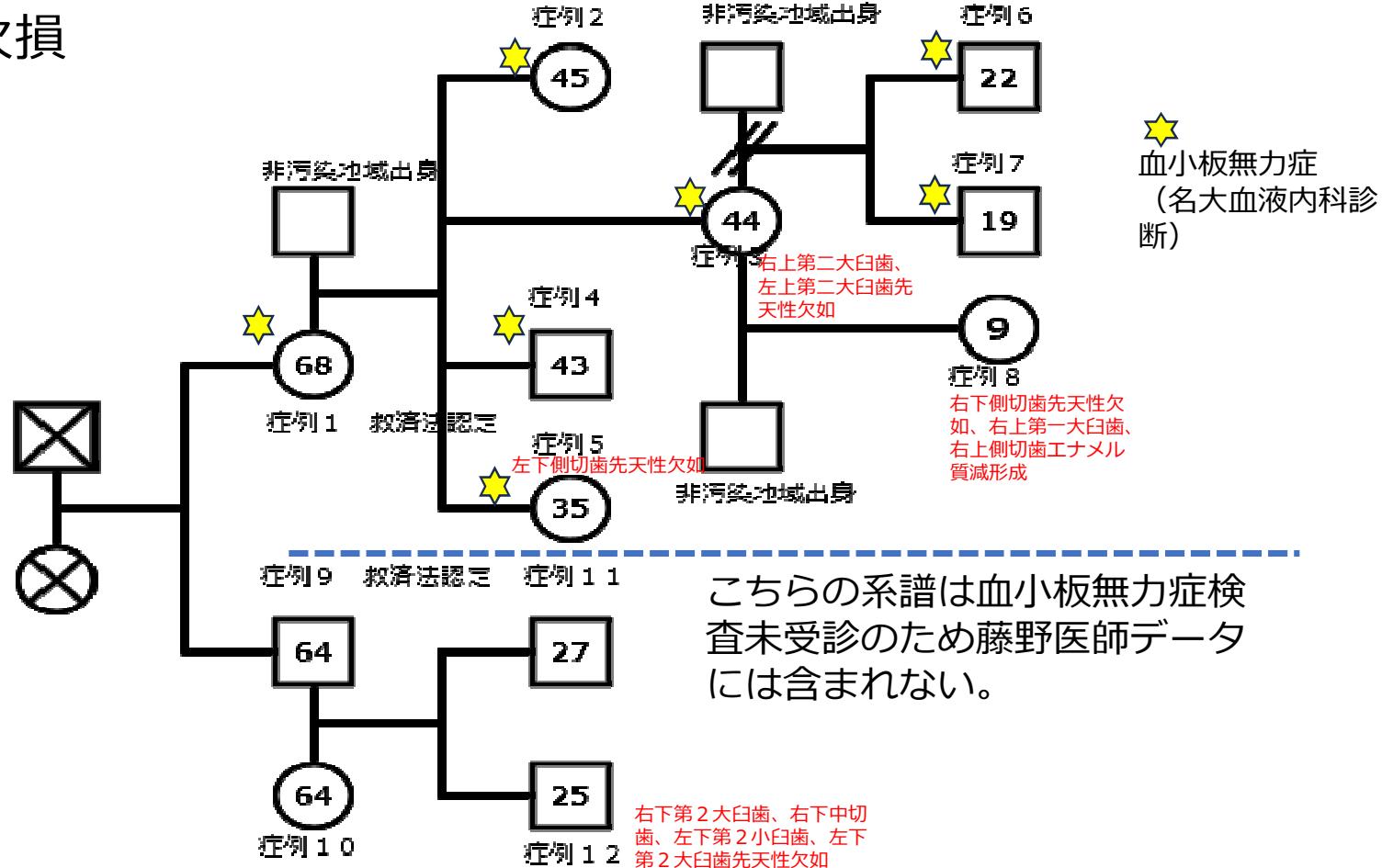


**Knudsen et al.
J. Allerg. Clin. Immunol. (2019)
(Modified)**

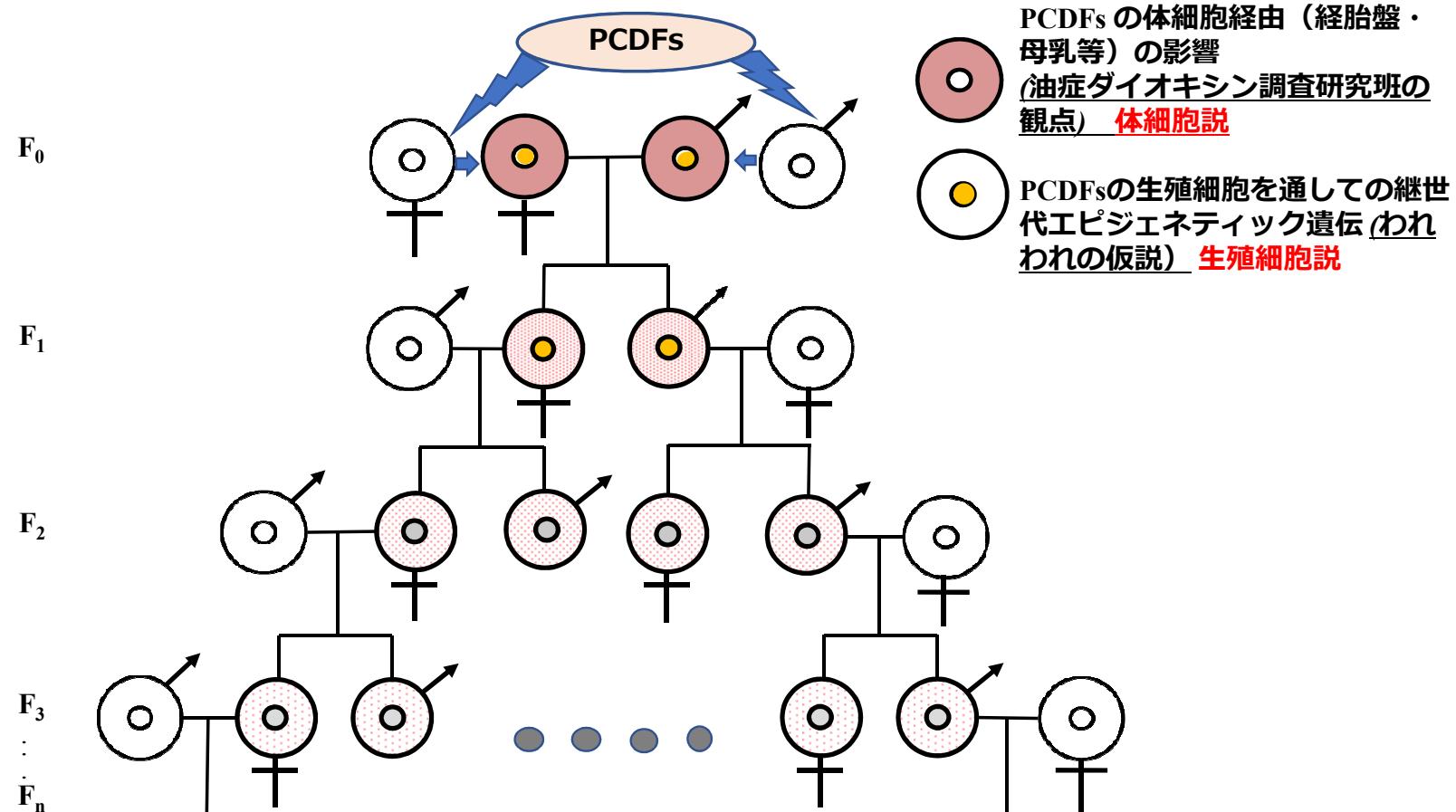
動物実験でTEIが確認された内分泌かく乱物質 (EDCs)

患者家系における先天性歯牙欠損（橋詰歯科医師データ）及び血小板無力症（藤野医師データ）の発生状況

油症患者 1 家系の次世代、次々世代 8 人中 4 人に永久歯の先天性欠損



カネミ油症におけるPCDFs の体細胞と生殖細胞への継世代影響



PFAS のエピジェネティック毒性

- 父親へのPFAS ばく露と精子における $IGF2/H19$ 遺伝子のDNAメチル化は相関していた. Kobayashi *et al.*, *J. Expo. Sci. Environ. Epiderm.* (2016) : Hokkaido Cohort Study :
- 母親のさい帯血におけるPFAS 濃度と子供たちにおける疾患とは関連性があった。 Miura et al. : *Environ. Intern.* (2018) : Hokkaido Cohort Study.
- スウェーデンの学校の飲料水のPFAS濃度と子供たちのDNA メチル化に相関性が認められた。 *Environ. Epigenet.* (2022)
- C57Bl/6 マウスにおいて、 。 PFAS の混合物は次世代の肝臓脂肪組織および精子でのDNAメチル化を誘導した。 Maxwell et al. : *Environ. Intern.* (2024).
- **PFAS の毒性の主たるものはエピジェネティック毒性であろう。**

マイクロ・ミクロプラスチック (MNP)とエピジェネティック毒性

- UNEP (2021)の総説 : MNPの汚染については、海洋を含めた地球規模での調査が日値様である。
- MNPには 13,000 種以上の化学物質が含まれている。
- それらはヒト体内にさまざまな経路；食物・皮膚および肺を経由して侵入する。 Tao *et al.* Env. Health, (2023).
- 動物実験では、 MNPは消化器、肺、肝臓、生殖器官、神経組織を攻撃する。 Lui, *et al.*, Total Env. (2023).
- さらに、 MNPはヒトの血液、肺、胎盤、母乳などでも検出されている。 Sun and Wang, Env. Health (2023).
- MNP の毒性の少なくともある部分は含まれている添加物であるPhhtates やBisphenol Aなどにゆらいしづる。 and others.
- MNPの主要な毒性は「エピジェネティック毒性」に起因していることと推測されている。

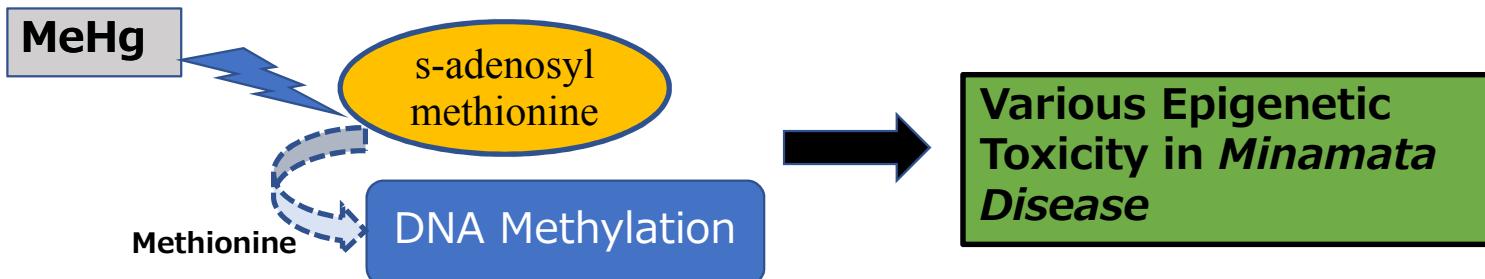
PCB類によるヒトにおける世代間伝承問題

- PCB類を主因としたヒトにおけるさまざまな**継世代問題**が起きている
- **力ネミ油症**（1968－）における、疾患の世代間伝承問題は、厚労省の研究班でも認知され、その調査が開始された（2022－）。原因物質はPCBが熱変化した Polychlorinated dibenzofurans(PCDFs)であると推測されている。
- 台湾でも「力ネミ油症」と同様な原因で「**Yucheng 油症**」が1979頃に起きている。
- ベトナム戦争（1960－70年代）において、アメリカ軍の**「枯葉剤作戦」**による、ベトナム住民および従軍兵士における“**Agent Orange**”による被害。
- これらでは、当該世代以外の継世代問題も徐々に明らかになりつつある。原因物質は混入したダイオキシン類である。
- **イタリア・Seveso**における工場爆発事件。近隣住民の次世代における性比のかたより（女児>男児）が報告されている。
- 中国・インドにおける工場爆発事故。

水俣病とエピジェネティック毒性

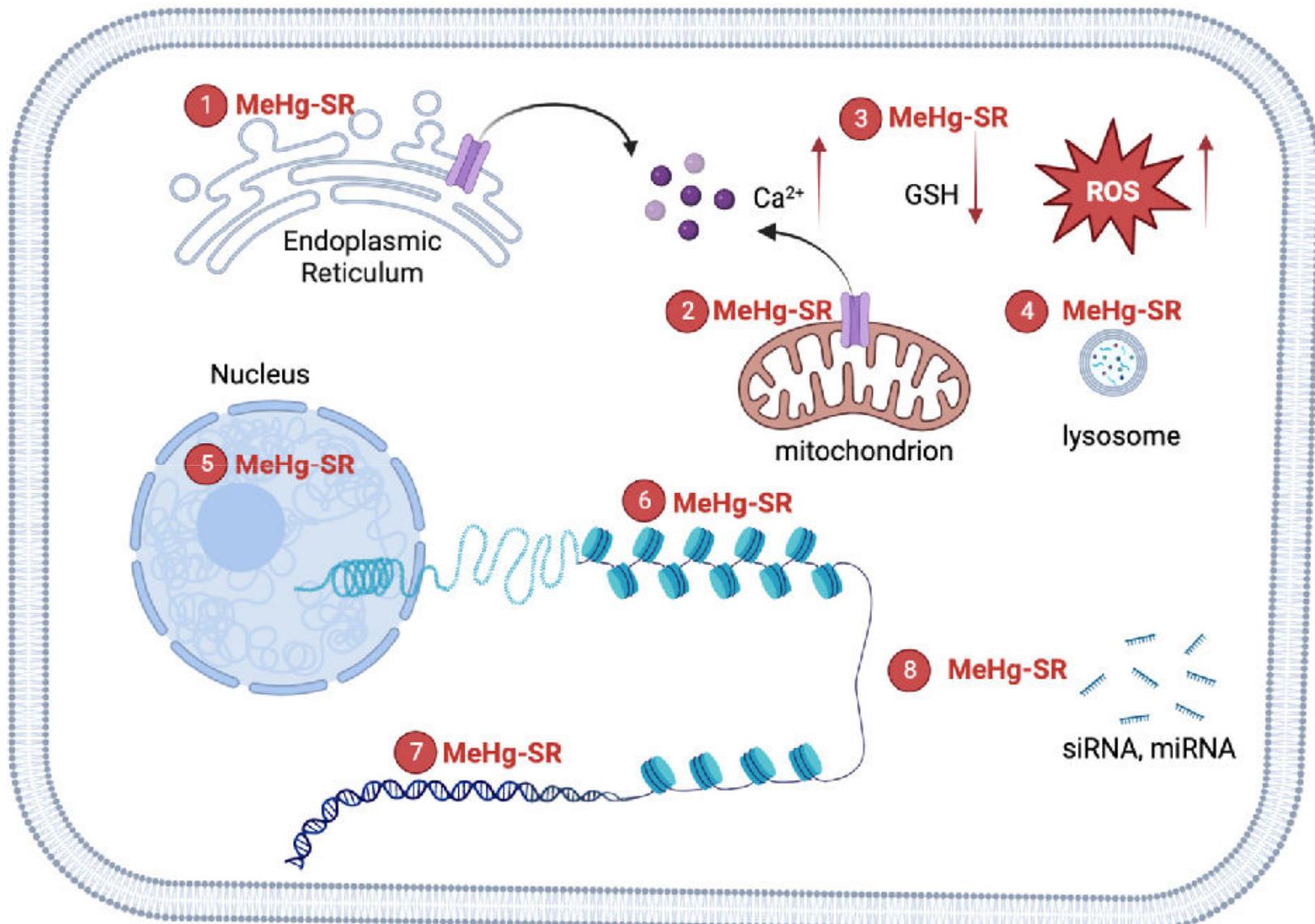
- ・水俣病の原因物質の**メチル水銀（MeHg）**は**EDCs**である（EPA）。
- ・白木博治ら（東大・医）によるラット・サルのメチル水銀の**オートラジオグラフイー実験結果**がこの問題に大きな示唆を与えた。
- ・MeHgは、ヒト培養細胞およびラットなどでエピジェネティック毒性を介して、神経細胞の機能に障害を示すことが知られている。
- ・水俣病では、「**胎児性水俣病**」の発生（原田：1964）が知られているが、TEIに関する報告はまだ知られていない。
- ・この点に関しては、板井らの詳細な出産記録の解析が知られており、TEIに関しては、胎芽死亡などで顕在化しなかった可能性も考えられる。
- ・MeHgによる、TEIがラットおよびゼブラフィッシュで認められている。
- ・水俣病を「エピジェネティック毒性」の観点から再評価する必要があろう。

“水俣病”：メチル水銀

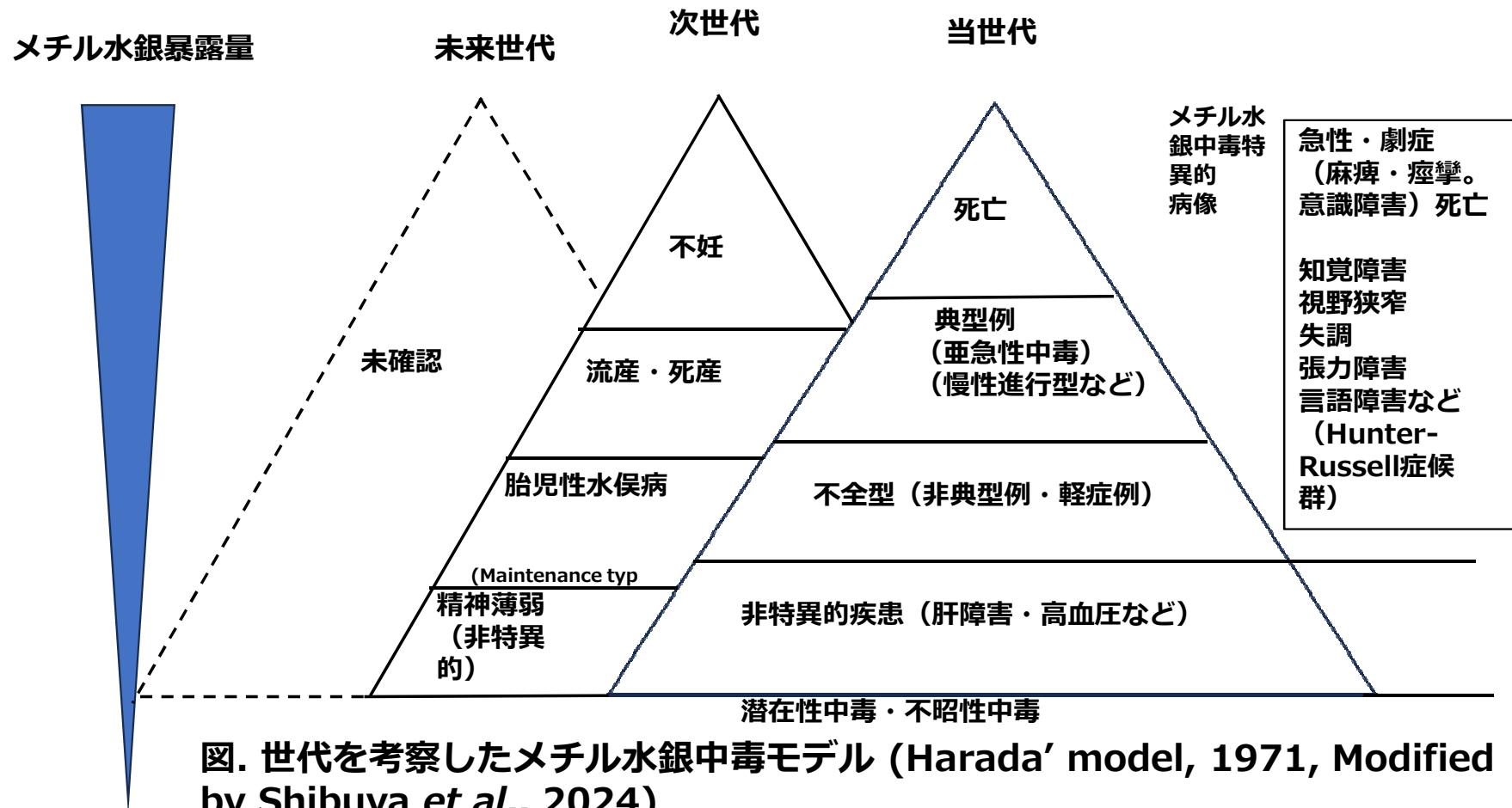


水俣病 (MD): その原因として、「エピジェネティクス毒性」も考えられる。

- Kurita et al. (2021)は、MeHg は *in vitro/in vivo* で神経細胞のDNA メチル化の低下およびヒストンアセチル化を上昇させることを報告している。
- その結果、神経細胞関連遺伝子の発現低下も確認している(Kurita et al, 2022)。
- 胎盤がメチル水銀の毒性を阻害できず、「胎児性水俣病」が発症している (Dr. Harada (1964))。
- 水俣病は神経組織のみの疾患ではなく「全身病で」ある。(藤野 純 : 共立病院) : 白木博治 : 東京大学))。
- 水俣病妊婦の妊娠障害が多数観察されている (板井八重子、2011) 。
- 水俣病の妊婦からの出産児に性比の偏りが観察されている。
- メチル水銀は生殖細胞にも障害を与えていた可能性も考えられる。
- メチル水銀はラットおよびゼブラフィッシュにおいてTEIが認められている。



Mechanisms of MeHg-induced neurotoxicity. Ke et al., Toxics, 2023



日本における公害・薬害問題とエピジェネティック毒性

- これまでの公害のほとんどは「**化学物質のエピジェネティック毒性**」によって、誘発された可能性が高い。
- 四日市ぜんそく問題：**B(a)P**などのEDCsが原因であった。
- イタイイタイ病：**カドミウム**は epigenetic 活性を有する。
- 森永ヒ素ミルク：ヒ素。マウスによるTEIの実証実験（野原ら・国立環境研）
- 水俣病：**メチル水銀**。今後の検討がまたれる。
- 力ネミ油症：**PCDFs**が原因。台湾油症も同一原因であった。
- サリドマイド事件：**サリドマイド**はHDAC阻害剤である。
- FPAS類：有機フッ素化合物、北海道コホート研究などでエピジェネティック毒性が懸念されている。。
- マイクロ・ミクロプラスチック(MMPs)：含有された可塑剤および紫外線防御剤などによるエピジェネティック毒性が大きい。

「エピジェネティック毒性」は、これまでにヒトにさまざまな毒性を発現してきてきており、この視点から今後も環境問題を監視してゆく必要がある。

まとめ

- ・「**内分泌かく乱物質 (EDCs)**」のほとんどは、個体発生や成体の恒常性の維持に重要である「エピジュネティクスをかく乱」して、「エピジェネティック毒性」を発現することが証明されつつある。
- ・「**エピジェネティック毒性**」は、個体の体細胞のみならず、生殖細胞にも容易に影響を与える可能性が高い。
- ・そのため、**将来世代のヒトへの影響**に関する予測が可能である。
- ・生殖細胞では、当該世代での「エピジュネティクスかく乱」が、継世代的に伝達される。「**経世代エピジュネティクス遺伝 (TEI)**」が、動物実験において確認されている
- ・TEIはこれまでに**疫学やコホート研究**によって、ヒトでも確認されている。
- ・これまで**多くの公害や薬害**が「**エピジェネティック毒性**」によって誘発されたことが推測され、今後の毒性学の諸問題においても、この視点は重要である。
- ・毒性学において、「**エピジェネティック毒性学**」を早急に確立することが、ヒトの未来世代の健康問題の確保に必要となっている。