

Chinkichi Toyama Memorial Award
for Food and Environmental Sciences

遠山椿吉記念 第8回 食と環境の科学賞

授賞式・受賞記念講演会・レセプション
プログラム

令和5年2月8日(水)
於 ホテル メトロポリタンエドモント

一般財団法人 東京顕微鏡院
医療法人社団 ころとからだの元氣プラザ

遠山椿吉記念 第8回 食と環境の科学賞

授賞式 式次第

令和5年2月8日(水)
ホテルメトロポリタンエドモント



◎ 授賞式 (本館3階 春琴)

午後5時30分

開 式 一般財団法人 東京顕微鏡院 副理事長、公益事業室担当理事
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 副理事長 高橋 利之

選考委員紹介

選考委員長講評・
受賞者紹介 公益財団法人黒住医学研究振興財団 理事長 渡邊 治雄
(国立感染症研究所 名誉所員〈元所長〉)

表 彰

祝 辞 一般財団法人 東京顕微鏡院
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ 理事長 山田 匡通

来賓祝辞 内閣府食品安全委員会 委員 川西 徹

大阪大学微生物病研究所
感染機構研究部門 高等共創研究院 教授 岡本 徹

受賞者挨拶 堤 康央
(大阪大学大学院 薬学研究科 荣誉教授)

伴戸 寛徳
(旭川医科大学 医学部 寄生虫学講座 准教授)

閉 式

◎ 受賞記念講演会 (本館3階 春琴)

午後6時20分

開 会

講 演 堤 康央
伴戸 寛徳

閉 会 (午後7時50分)

◎ 受賞記念お食事会 (本館3階 千鳥)

午後8時00分

開 会

懇 親

閉 会 (午後9時00分)

ごあいさつ

一般財団法人東京顕微鏡院および、医療法人社団こころとからだの元氣プラザ両法人を代表し、お祝いのご挨拶を申し上げます。

このたび、『遠山椿吉記念 第8回 食と環境の科学賞』を堤康央先生が受賞されました。ナノマテリアルの測定法を開発したのみならず、ナノマテリアルの健康リスクを生殖科学・アレルギー学・神経科学等の幅広い分野で解明した、今後のヒト健康環境の確保に資する研究であり、公衆衛生への貢献度、研究・技術の独自性ともに高く評価されました。また、40歳以下の研究者を対象とした遠山椿吉記念 山田和江賞には、伴戸寛徳先生が選ばれました。トキソプラズマの脳感染メカニズムの解析結果からその増殖を制御する物質の同定までを解明した、独創的な研究であり、今後の発展を期待するものです。お二人の先生方に、心より、お祝いを申し上げます。

さて、伝染病が最大の脅威とされていた明治時代、遠山椿吉は公衆衛生の研究者として人が着目しなかった飲料水の水質に着目して行政にも強く関わり、初代東京市衛生試験所長として安全な水道水を市民に届け、多くの業績を残しました。「水道水質試験方法」の統一を主唱して「上水試験方法統一のための協議会」を開催したのが、今日の日本水道協会の始まりです。また、白米中心の食生活であった当時、毎年約1万人以上もの死者を出す「脚気」は社会的な疾患の一つでした。国内の殆どの研究者が脚気の伝染病説を支持し、脚気菌探しに精力が注がれていたなか、遠山椿吉は広範な疫学調査や動物実験による栄養試験成績など、長年の研究からこの考えを勇気を持って否定し、脚気の原因を「米糠中の特主成分の欠乏」と提唱して米糠から治療薬「うりひん」を抽出し、その薬を治療へと応用しました。

このたびの「第8回 食と環境の科学賞」は、一世紀以上のときを経て、健康ないのちを目指して邁進する今日の研究者の方々と、その優れた功績に光をあてたものと思います。

遠山椿吉賞は、当財団創業者で医学博士、遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療の分野における業績を記念し、その生誕150年、没後80年である平成20年度に創設した顕彰制度です。その生き方を尊重し、『公衆衛生向上をはかる創造性』、臨床現場での『予防医療の実践』、『これからの人の育成』につながることを、本賞における本質的なポイントと考えており、日本の公衆衛生において、人びとの危険を除き、いのちを守るために、先駆的かつグローバルな視点で優れた業績をあげた個人または研究グループを顕彰するものと位置づけています。

当財団並びに共通のルーツを持つ医療法人は、令和4年4月に創立131周年を迎えました。今後とも医事衛生の進歩を図り、公衆衛生の向上に資するよう取り組んでまいり所存です。このたびの授賞にあたり、堤康央先生、伴戸寛徳先生のますますのご活躍と、わが国の公衆衛生、予防医療分野の発展と、皆様のご健康、お幸せを心より祈念し、結びの言葉とさせていただきます。

令和5年2月8日

一般財団法人東京顕微鏡院
医療法人社団こころとからだの元氣プラザ

理事長

山田 匡通

遠山椿吉記念 第8回 食と環境の科学賞



受賞者

堤 康央 (つつみ やすお)

(大阪大学大学院 薬学研究科 荣誉教授)

テーマ名

「食品に含有されるナノマテリアルの
次世代影響等、安全性評価に関する研究」

◇授賞対象業績の概要説明

■背景

ナノマテリアル(100nmよりも小さい)は、サブミクロンサイズ以上(100nm以上)の従来素材と比較し、比表面積の増大による反応性増強や吸収効率の向上、食味・食感の改善といった有用性を期待できるため、食品分野での開発・実用化が進んでいる。一方でこれら有用性が二面性を呈し、特有の毒性(ナノ毒性)を招いてしまうなど、健康影響が懸念されている。しかし現状、ナノマテリアルの安全性は殆ど理解されていない。例えば2020年に「毒性があるのか、無いのか」というハザード情報のみで、食品グレードのナノ酸化チタンが欧州で規制されたように、ナノマテリアルのリスク(ハザードと曝露実態[動態]との積算)に関する情報は未だ皆無に等しく、地球規模で解決すべき「問い」となっている。

■調査・研究のねらい

「食品に含有されるナノマテリアル」の安全性や健康リスクを紐解くためには、①曝露実態(体内存在様式、体内存在量・時間、体内/細胞内動態[ADME;吸収・分布・代謝・排泄/蓄積])の解明、②生殖発生毒性、免疫毒性など、未解明なハザードの同定と③その毒性発現に係る分子メカニズムの理解が喫緊の課題となっている。中でも、食品中ナノマテリアルへの意図的/非意図的曝露は既に避け得ないことから、化学物質に高感受性な脆弱世代(妊婦/乳幼児等)に対する次世代影響評価の重要性が指摘されており、本研究の「狙い」となっている。

■調査・研究の成果

受賞者はこれまでに、内閣府食品安全委員会食品健康影響評価研究や厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業等の支援を受け、調査・研究のねらいに記載の①に関して、ナノマテリアルの物性(ナノ物性)により体内動態や細胞内挙動が運命付けられることを明らかとし、また②に関して、銀ナノ粒子が金属アレルギー発症/悪化

のトリガーになることや、非晶質ナノシリカが播種性血管内凝固症候群を誘導することなど、新たなハザードを初めて同定すると共に、③に関して、毒性発現に係るキー分子(安全性バイオマーカー)の同定にも成功するなど、Nano-Safety Science(ナノ安全科学)研究の国内外でのパイオニアとなっている。これら一連の研究で重要なことは、ナノマテリアルのハザードと曝露実態は、化学構造式から理解できる物性に加え、ナノマテリアルのサイズ、形状、表面電荷、分散・凝集状態といった物性に影響を受けることであり、これは逆に「物性-動態」を制御すれば、安全かつ有用な食品中ナノマテリアルをデザインできることを意味している。本観点から受賞者は、食品領域で産学官連携にてNano-Safety Design(ナノ最適デザイン)研究を推進するなど(フラーレン、ナノクルクミン等)、類を見ない食品開発・実用化研究をも展開している。

■特に独創性、将来性、有効性、経済性、貢献度等について

受賞者は、「脆弱な個体(妊婦母体/胎児/乳幼児など)」に着目した検討から、(1)妊娠期の曝露により、ナノマテリアルがマウス胎盤を突破して胎仔にまで到達し、胎仔発育不全を起こしてしまうこと、産まれてきた新生仔が低出生体重を呈し、将来的に行動異常(躁鬱状態、驚愕症、社会不安症など)や成長(体重)異常といった発達障害を示すこと、(2)ナノマテリアルが母乳を介して乳幼仔の脳にまで移行すること、(3)ナノマテリアルが雄親の精母細胞の核内や精子にまで移行し、精巣ホルモンの分泌異常を誘発し得ることを先駆けて明らかとしている。また(4)ナノマテリアルによる胎盤障害に対して、好中球やオートファジーが保護的に働くなど、生殖免疫毒性研究の重要性を示すなど、ナノマテリアルの次世代影響等、安全性評価研究で独創的な研究を展開してきた。さらに、(5)ナノ物性を最適化することで上述の生殖発生毒性を軽減し得ることを認めており、国民や産業界といった社会がナノマテリアルの恩恵を最大限に享受できる、Sustainable Nanotechnology(安全かつ有用に持続利用可能なナノテクノロジー)に叶う知見を得ている。また環境省エコチル調査と連携し、母親、乳幼児における「ナノマテリアルのヒト曝露実態」の解明を唯一進めており、ヒト試料解析技術の開発と共に、初のヒト曝露情報を集積しつつあり、安全・安心な食品の開発など、今後のヒト健康環境の確保に資するものと期待される。

略歴：大阪大学薬学部薬学科卒業、薬剤師免許取得('91年)、同大学薬学研究科応用薬学専攻修士課程修了('93年)、同大学薬学部薬剤学講座助手('94-'98年)、薬学博士('97年)、大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野助手('98-'04年)、米国NIH博士研究員('99-'01年)、国立医薬品食品衛生研究所大阪支所医薬基盤研究施設基盤研究第二プロジェクトチーム副プロジェクト長('04-'05年)、独立行政法人医薬基盤研究所創薬プロテオミクスプロジェクトプロジェクトリーダー('05-'08年)、大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野教授('08年)、同大学大学院薬学研究科研究科長・同大学薬学部薬学部長('12-'18年)、2017年より現職(大阪大学大学院薬学研究科荣誉教授)。

受賞歴等：日本薬学会近畿支部奨励賞('97年)、日本薬学会奨励賞、日本薬剤学会奨励賞('04年)、日本DDS学会賞(永井賞)('09年)、第10回日本学術振興会賞('14年)

遠山椿吉記念 第8回 食と環境の科学賞 山田和江賞



受賞者

伴戸 寛徳 (ばんど ひろのり)

(旭川医科大学 医学部 寄生虫学講座 准教授)

テーマ名

「食品媒介性原虫の潜伏感染メカニズムの解明と
制御技術の新規開発」

◇ 授賞対象業績の概要説明

■ 背景

寄生虫トキソプラズマは、ヒトを含め全ての恒温動物に感染することが可能な人獣共通感染症の原因となる病原体であり、特に妊婦や免疫不全患者が感染した場合重篤な症状を引き起こす。トキソプラズマに汚染された肉を加熱不完全な状態で食べることがヒトへの主な感染経路であるため、食品媒介性感染症の一つとして知られている。近年、動物との生活空間の重なりが増えたことに加え、食の多様化が進んできており、ヒトがトキソプラズマに感染するリスクは高まっている。実際にトキソプラズマ患者数は年々増加し続けており、トキソプラズマ症は、2012年9月に患者会が設立されるほど、我が国で公衆衛生上問題となっている。しかしながら、根治治療法は未だに確立されていない。

■ 調査・研究のねらい

畜産動物やヒトに経口感染したトキソプラズマは、筋肉や脳に生涯潜伏感染する。この潜伏感染体が新たな感染源であり、また様々な疾病の潜在的な原因ともなっている。しかし、潜伏感染メカニズムは未だ明らかとなっていない。そこで本研究のねらいは、潜伏感染がおこる臓器の一つである脳に着目して潜伏感染メカニズムを解明することである。本研究によって得られる成果は、トキソプラズマ症の新規治療法の確立に向けた研究基盤の構築に加え、食肉の汚染の有無の簡便な検査法や汚染された可能性のある食肉の安全な処理法の開発に大きく貢献するものである。

■ 調査・研究の成果

畜産動物やヒトの体内に経口感染したトキソプラズマは腸管細胞で急増虫体として増殖したのち、血流に乗って全身へ感染を広げていき、特定の臓器に到達すると潜伏感染虫体を形成する。トキソプラズマが潜伏感染しやすい臓器として脳が知られているため、まず受賞者らは脳のどこにトキソプラズマが潜伏感染するかを明らかとするために、ミクログリア、アストロサイト、脳神経細胞への潜伏感染動態解析を行った。その結果、トキソプラズマは主に脳神経細胞へ潜伏感染することが明らかとなった。そこで次に、生体内に近い性質を有するヒトiPS由来脳神経細胞を用いて、潜伏感染メカニズムの解明を進めた。まず、トキソプラズマ感染に伴う脳神経細胞の生理的な変化を解

析したところ、脳神経細胞内のグルタミン濃度が著しく低下していることを見出した。また、トキソプラズマ感染脳神経細胞では、細胞外からのグルタミンの取り込みに重要な細胞膜上のグルタミントランスポーターの活性が抑制され、なおかつ、細胞内のグルタミン分解酵素(グルタミナーゼ)が活性化することを発見した。そしてさらに、それらの生理的变化の相乗的な影響によって引き起こされる細胞内のグルタミン枯渇がトキソプラズマの潜伏感染の成立に重要であることを明らかにした。そこで、細胞内のグルタミン分解を人為的に阻害することで、細胞内グルタミン枯渇に伴うトキソプラズマの潜伏感染の抑制を試みた。その結果、老化や加齢制御効果でも注目されているグルタミナーゼ阻害剤の一つによって潜伏感染を抑制することに成功した。

■特に独創性、将来性、有効性、経済性、貢献度等について

近年、国内外問わずトキソプラズマに関する研究に注目が集まってきているにも関わらず、ヒトの脳内におけるトキソプラズマの潜伏感染メカニズムに関する研究は、実験系の難しさから世界的にも少ない。一方受賞者らは、世界に先駆けて、ヒトの細胞内における宿主-病原体間相互作用に着目し、様々なヒトの遺伝子組換え細胞や、遺伝子組換え原虫を用いて、宿主免疫応答と、原虫の病原性メカニズムの解明を行ってきた。これらの研究成果によって構築されてきた免疫寄生虫学的手法を用いた研究は世界に類をみないものであり、競合研究も存在しないため、独創性が極めて高い。本研究成果では、トキソプラズマの潜伏感染メカニズムを逆手に取ることで、潜伏感染を抑制することが可能なモデル化合物を取得した。したがって将来的には、これらの成果をもとに製薬会社等との共同研究につなげることで早期の根治薬開発を目指す。新規治療法が確立されると、トキソプラズマ症に苦しむ人々を減少させることができ、また、効果的な予防・治療法を確立することで、妊婦の精神的不安を減らせることができる。さらに、先天性トキソプラズマ症の発症を抑制できれば、新生児の増加にも繋がり、持続的な経済成長を支えるといったアウトカムも生み出す。さらに、潜伏感染の指標となる分子を同定したことで、新規の検査法開発へ繋がる可能性も高い。したがって、例えば野生動物を安全に食品として利用できることで、食害の防止や自然保護といったアウトカムも生み出す。このように本研究成果は、様々な観点から公衆衛生の発展や、地域振興や産業の発展に大きく貢献する。

略歴：帯広畜産大学畜産学部畜産科学科卒業('07年)、帯広畜産大学大学院畜産学研究科畜産衛生学専攻博士前期課程修了('09年)、博士後期課程単位取得('12年)、畜産衛生学博士('13年)、帯広畜産大学原虫病研究センター(日本学術振興会DC1)('09-'12年)、東京慈恵会医科大学熱帯医学講座臨時研究職員('12-'13年)、帯広畜産大学原虫病研究センター節足動物衛生工学分野技術補佐員('13年)、大阪大学微生物病研究所感染症態分野 谷口奨励研究員('13-'14年)を経て同研究所特任助教('14-'17年)、同研究所特任研究員('17-'19年)東北大学大学院農学研究科動物環境システム学分野学術研究員、同大学院特任助教('19-'22年)、2022年より現職(旭川医科大学医学部寄生虫講座准教授)。

受賞歴等：第77回日本寄生虫学会大会ベストプレゼンテーション賞('08年)、3rd GCOE International Symposium of Animal Global Health Award for Excellence in Poster Presentation('11年)、第83回日本寄生虫学会大会第29回日本寄生虫学会奨励賞、第163回日本獣医学会学術集会2020-2021年度獣医学奨励賞、International Virtual Symposium “New Insights on Animal Science” Presentation Award('20年)、第164回日本獣医学会学術集会第12回日本獣医学寄生虫学奨励賞、東北大学令和3年度先端農学研究奨励賞、公益財団法人農学会第20回日本農学進歩賞('21年)

■東京顕微鏡院および、こころとからだの元氣プラザの歴史と公益事業■

三つの世紀にわたる歩み

1891(明治24)年に創立された東京顕微鏡院の歴史は、公衆衛生の向上によって命を救いたいと願う、遠山椿吉の熱い『人間愛』から始まりました。創業以来、東京顕微鏡院は政府などからの助成を一切受けることなく、自主的な経済活動によって公衆衛生の向上や学会誌発行、予防医療・健康診断など先見の事業を展開すると同時に、伝染病予防に対する普及啓発など様々な形で社会に貢献してきました。1927(昭和2)年、財団設立を果たした翌年椿吉は他界しますが、脚気の無料巡回診療、小笠原健康な村づくり事業、先駆的なシンポジウム・セミナーの開催など、時代に則した公益事業活動は続き、その「スピリット」は、東京顕微鏡院の保健医療部門を統合・拡充し2003(平成15)年に設立された医療法人社団こころとからだの元氣プラザにおいても、時代を超えて今に受け継がれています。私たちの百三十一年の歩みは、「すべての人々のいのちと環境のために」取り組んできた歴史であるといえます。

遠山椿吉の功績：遠山椿吉は、ロベルト・コッホ博士がツベルクリンを発表した翌1891(明治24)年、顕微鏡による肺病早期診断の必要性を痛感し、1台の顕微鏡から東京顕微鏡院を立ち上げました。椿吉は臨床検査、飲料水の検査、顕微鏡技術者養成、顕微鏡検定、学会誌発行など事業を展開するとともに、当時最大の脅威であった伝染病予防のため一般大衆への啓発活動に努めたのです。また、1903(明治36)年東京市衛生試験所初代所長を兼任し、細菌学者として行政に深くかかわり、東京にいち早く安全な水道水の供給を実現して、日本の公衆衛生の発展に寄与しました。当時、全国レベルの「水道水質試験方法」統一を主唱していた遠山椿吉東京市衛生試験所所長が、翌1904(明治37)年「上水試験方法統一のための協議会」を開催したのが、現在の公益社団法人日本水道協会の始まりです。さらに、欧州先進国の予防医療の概念を紹介して1907(明治40)年には健康診査を提唱、実践し、研究者としては、当時毎年数千名を超える死者もあった脚気病原因の研究と治療薬開発を遂げました。36年間かけて事業基盤を築いた後、東京顕微鏡院を財団法人と成した翌年他界しますが、その創業の精神は今日に受け継がれています。



遠山 椿吉(とおやま ちんきち) 1857.10.1~1928.10.1 医学博士・細菌学者

遠山椿吉は、1857(安政4)年山形県に生まれ、東京大学において別課医学を修め、山形県医学校で教頭を務めた後、再び上京し、東京医科大学撰科で衛生学と細菌学を研究し、帝国医科大学国家医学科を卒業しました。1891(明治24)年東京顕微鏡院を設立し、二千余名に及ぶ医療技術者の養成、医学検査の実践普及、細菌学や脚気の研究、学会誌発行、健康診査、衛生思想普及活動などを推進。そのかわり、東京慈恵医院医学校講師、東京市衛生試験所所長などの職を兼ね、公衆衛生の発展に寄与しました。医事衛生分野における多数の著書がありますが、最晩年には、「さちのために」「人生の意義と道德の淵源」など思想書を著し、華道や朝顔作りなど多彩な趣味を持ち、和歌に数多くの作を遺しています。

◆ 遠山椿吉賞について

本賞は、創業者遠山椿吉の公衆衛生向上と予防医療の分野における業績を記念し、一般財団法人東京顕微鏡院および医療法人社団こころとからだの元氣プラザが、日本の公衆衛生において、人びとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優れた業績をあげた個人または研究グループに対し、賞状、記念品、および副賞として300万円を贈呈するものです。創業者生誕150年没後80年を記念して、平成20年度に創設されました。賞は、「遠山椿吉記念 食と環境の科学賞」と、「遠山椿吉記念 健康予防医療賞」の2部門あり、隔年で選考顕彰いたします。

◆ 遠山椿吉記念 山田和江賞について

40歳以下の応募者(応募年の4月1日現在)を対象として、平成26年に亡くなられた故山田和江名誉理事長・医師の50余年の功績を記念し平成27年度に創設されました。この賞は、優秀な研究成果をあげており、これからの可能性が期待できる個人または研究グループに対し、研究のさらなる発展を奨励することを目的として、賞状、記念品および副賞として100万円を贈呈するものです。本賞は、「健康予防医療賞」「食と環境の科学賞」2部門において隔年で選考し、顕彰いたします。

◆ 遠山椿吉記念 食と環境の科学賞

公衆衛生の領域において、ひとびとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優秀な業績をあげて社会に貢献する研究を行った個人または研究グループを表彰します。

令和4年度は、「食品の安全」「食品衛生」「食品の機能」「食品媒介の感染症・疾患」「生活環境衛生」を重点課題としました。

◎次回「遠山椿吉記念 第9回 食と環境の科学賞」の応募期間は、令和6年4月1日より6月30日の予定です。

◆ 遠山椿吉記念 健康予防医療賞

予防医療の領域において、ひとびとの危険を除き、命を守るために、先駆的かつグローバルな視点で優秀な業績をあげて社会に貢献する研究を行った個人または研究グループを表彰します。前回令和3年度は、将来の予防医療のテーマに先見的に着手したものを重点課題としました。

◎次回「遠山椿吉記念 第8回 健康予防医療賞」の応募期間は、令和5年4月1日より6月30日の予定です。

*遠山椿吉賞に関する詳細は、当法人ホームページをご覧ください。 <https://www.kenko-kenbi.or.jp/>

〈問い合わせ先〉

〒102-8288 東京都千代田区九段南4-8-32

一般財団法人東京顕微鏡院 公益事業室 「遠山椿吉賞運営事務局」宛

Tel.03-5210-6651 Fax.03-5210-6671

授賞式

「遠山椿吉記念 第8回 食と環境の科学賞」の授賞式・記念講演会・お食事会は、2023（令和5）年2月8日（水）にホテルメトロポリタンエドモント（東京・飯田橋）にて開催されました。授賞式には、選考委員の先生方を始め、研究者、報道関係者ほか当法人関係者など、40名を超す参加者が祝福に集まりました。



山田匡通理事長は、まず遠山椿吉博士の業績と本賞ならびに山田和江賞の趣旨を述べ、受賞されたお二人に祝福の言葉を贈りました。選考委員の先生方の厳正かつハイレベルな審査にも感謝を述べました。

そして「人間の健康な命をいかにして守り、育成し、増進していくか」という東京顕微鏡院とこころからの元気プラザの基本的なテーマを紹介し、これらの価値が遠山椿吉賞の研究成果として結実していること、引き続き本テーマを両法人の課題として、事業に力を入れていくことを述べ、結びとしました。



山田匡通理事長より堤 康央氏(左)に遠山椿吉賞を授与



伴戸寛徳氏(左)に山田和江賞を授与

堤 康央先生 受賞コメント

この度は栄えある「遠山椿吉記念 第8回 食と環境の科学賞」遠山椿吉賞を賜りましたこと、身にあまる光栄であり、また身が引き締まる思いです。理事長の山田先生、また副理事長の高橋先生、所長の宮田先生、理事の安田先生はじめとする一般財団法人東京顕微鏡院および医療法人社団こころとからだの元気プラザの皆さま方、選考委員長の渡邊先生はじめとする選考委員の先生方にあらためまして御礼を申し上げたいと思います。今回の受賞に際しましては、私が学生時代から教授に至るまで、内閣府食品安全委員会委員の川西先生による長きにわたる多大なるご指導、絶大なるご支援の賜物でございます。この場をお借りして御礼を申し上げたいと思います。

本日は教え子が来て来てくれていますけれども、彼らの努力の結晶が今回の受賞に結び付いたものであります。本当にありがとうございます。今回の受賞を励みに、今後の食品安全あるいは公衆衛生にかかるヒト健康環境の確保に関し、ますます研究教育、あるいは人材育成にまい進していく所存であります。引き続き、ご支援ご指導賜りますように、伏してお願いを申し上げます。

最後に、これまで私を支えてくれました家族、特に家内に感謝したいと思います。この度は本当にありがとうございました。



* 令和4年度「食と環境の科学賞」授賞式について、詳細は、当法人ホームページをご覧ください。

食品に含有されるナノマテリアルの次世代影響等、安全性評価に関する研究

大阪大学大学院 薬学研究科 荣誉教授
堤 康央

1. ナノマテリアルと ナノテクノロジー研究の概観

1) ナノマテリアルとは

ナノマテリアル（以下 NM）は、一般的には「少なくとも一次元の大きさが 100 nm 以下で形成される材料」と定義されています。一次元のみが 100 nm 以下のものをナノ薄膜、二次元が 100 nm 以下のものをナノロッド、三次元とも 100 nm 以下のものをいわゆるナノ粒子と呼称します。NM は、サイズ減少効果によって従来のサブミクロンサイズ（100 nm 以上の大きさ）の素材とは異なる性質を示します。最近では、サイズの分子と変わらない、より小さな 10 nm 以下のサブナノマテリアル（sNM）も台頭しています。

おおまかですが、サブミクロンサイズ以上は細菌

や細胞くらいのサイズ、NM はウイルス粒子よりも小さなサイズとイメージしてください。

2) ナノテクノロジー研究と実用化の進展

米国では 2000 年 1 月、クリントン大統領（当時）が「国家ナノテクノロジー戦略」において大規模な国家予算を投入することを発表しました。これが起爆剤となり、ナノテクノロジーは「21 世紀のキーテクノロジー」として、産学官を問わず多くの領域（情報、エネルギー、医療、環境など）で研究開発が急速に進展しました。その結果、それまでのサブミクロンサイズ以上の素材と比較して、有用機能を有する NM が加速度的に開発されるようになりました。

日本では 2001 年に発表された第二期科学技術基本計画において、ナノテクノロジーが重点 4 分野の

表 1 ナノマテリアル (NM) のヒトへの適用の現状

	医療	食品	化粧品	使用例	効能
フラーレン	△		○	美容液	美白・抗酸化
多層カーボンナノチューブ	△			医療分野への展開 (DDS、医科歯科材料、医療機器)	
酸化鉄	○			造影剤	脳移行・滞在性
銀		●	○	制汗スプレー／健康食品	抗菌
カーボンブラック			○	マスカラ／アイライナー	耐水性・着直
酸化チタン		●	○	日焼け止め／ファンデーション	紫外線遮蔽
酸化亜鉛	○		○	日焼け止め／ファンデーション	紫外線遮蔽
シリカ (酸化ケイ素)	○	●	○	ファンデーション・固結防止剤	質感向上／吸着能
ポリスチレン			○	ファンデーション	質感の向上
デンドリマー	△		○	ファンデーション・口紅	色落ち防止
ナノクレイ		●	○	石鹸／歯磨き／健康飲料	吸着能
アクリル微粒子			○	ファンデーション	質感の向上
リポソーム	○		○	DDS 医薬品／美容液	透過性・徐放性
白金ナノコロイド		●	○	美容液／サプリメント	美白・抗酸化
量子ドット	△			造影剤	高輝度・多色

○●：実用化済み △：将来用途、開発中

表2 非晶質ナノシリカの用途別利用状況

素材	食品	化粧品	医薬品
ナノシリカ	●	●	●
ナノ酸化チタン	●	●	-
白金ナノコロイド	●	-	-
銀ナノ粒子	●	●	-
フラレーン	-	●	●

(厚生労働省 HP より改編・転載)

一つとして指定されました。それにより、日本の NM 研究は、欧米に比べて、とくに「開発」「実用化」の点で世界をリードし、今日では日本の「お家芸」ともいえる技術で、日本の知財技術立国としての発展に大きく貢献しています。

NM は、すでにわれわれの生活に密接に関与しており、ヒトに直接的に適用される分野（食品や医薬品、医療機器、医科歯科材料、化粧品など）で、さまざまなナノ製品が上市されるなど（表 1）、NM の使用量や流通量は急拡大しています。表 2 では、NM の素材を用途別にまとめています。食品分野では、銀や酸化チタン、シリカ（酸化ケイ素）、白金ナノコロイドなどが用いられています（酸化チタンについては、欧州では 2021 年以降、食品添加物としての使用が禁止されています）。つまり、われわれは知らず知らずのうちに、消化管や鼻腔、あるいは皮膚から NM に曝露している可能性が考えられます。

3) ナノマテリアルの製品含有量

日本国内における NM の流通量は、2005 年は約 3 兆円の市場規模でしたが、2030 年には 30 兆円に拡大すると予測されています。ナノ銀粒子やナノ酸化チタン粒子は、さまざまな日常製品に含有されているので、あらゆるライフサイクルを介して環境中に放出されるものと考えられています。その濃度は（少なく見積もっても）環境水中では 30ng/L、土壌中では 700ng/L などと推定されており、今後のリスクマネジメントの必要性が強く指摘されています。

ここで製品中における NM の含有量について考えてみます。極端な表現をすると、例えば食塩 1g 中には最大 20mg の NM、あるいは化粧品中には 2

～20% の NM が含有されている可能性があります。

とくに化粧品や食品は日常的に使用するため、微量であっても、長期間にわたり継続的な曝露が起り得ます。そのため、NM の安全性／毒性 (NanoTox、ナノトックス) に関する研究や理解の浸透が、世界的に急務となっています。

4) ナノマテリアルの安全性／毒性に関する研究

NanoTox に関する研究は未解明な部分も多いですが、曝露（動態）については、ヒトの臓器中にナノ粒子が蓄積・滞留していることなどが明らかとなりつつあります。例えば、われわれの研究では、ナノ酸化チタン粒子がヒトの末梢血中に存在し得ることなどを明らかにしています。

一方、NM のリスクについては、例えば 2008 年に Nature Nanotechnology 誌でカーボンナノチューブが起炎性、遺伝毒性、発がん性を示すことなどが報告されています。

ナノ安全科学 (Nano-Safety Science) に関する研究では、「ハザードと曝露（動態）の積算を考慮することで NM のリスクを紐解き、その安全性を追求する」という研究戦略が国際的にも希求されています。

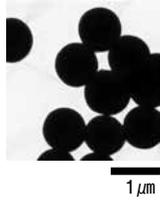
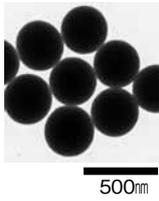
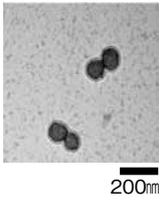
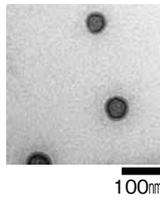
2. ナノ安全科学研究に関する取り組み

1) 非晶質ナノシリカとは

ここからは、非晶質ナノシリカの動態解析 (ADME; Absorption: 吸収、Distribution: 分布、Metabolism: 代謝、Excretion: 排泄) と急性毒性について紹介します。

非晶質ナノシリカ（以下 nSP）は、食品、化粧品、医薬品に幅広く使われる NM です。例えば、化粧品の分野では、ファンデーションや日焼け止め、制汗スプレーなどに最大 20% 含有されている可能性があります。食品の分野では、食塩やタブレット菓子、インスタント食品などに最大 2% 含有されている可能性があります。適用範囲、生産仕様、含有量ともに非常に多いことから、必然的にヒトへの曝露機会が多いと考えられています。

表3 実験グレードの非晶質ナノシリカ (nSP)

	mSP1000	nSP300	nSP100	nSP70	nSP30
透過型電子顕微鏡像					
カタログ値 (nm)	1000	300	100	70	30
2次粒子径 (nm)	1136 ± 32.1	264 ± 7.2	106 ± 0.6	76 ± 1.7	39 ± 4.2
表面電荷 (mV)	-33.2 ± 1.4	-25.8 ± 0.7	-24.3 ± 0.5	-19.5 ± 1.0	-14.0 ± 1.3

2) 非晶質シリカの特徴

従来型（サブミクロンサイズ以上）の非晶質シリカは、すでに安全性について十分に検証されています。一方で、非晶質シリカは微小化するほど、さまざまな有用機能が付与されることから、近年、サイズダウンと分散性の向上が加速度的に進展しています。昨今の主流は20 nm程度のサイズで、米国では7 nm程度のサイズのものも台頭していると報告されています。

このようにサイズダウンや分散性向上が図られたnSPの上市が進む一方で、その安全性評価がほとんど行われていないという現状もあります。つまり、「nSPは安全」という前提の下、サイズダウンや分散性向上が進んでいるということです。昨今話題のナノ酸化チタンと比較すると、nSPの安全性評価は圧倒的に立ち遅れていると言わざるを得ません。そうした観点から、われわれはnSPの安全性研究に取り組んでいます。

なお、われわれが実験に用いているのは、実験グレードのnSPで、粒子径が1,000 nm (1μm) の「mSP1000」、300 nm の「nSP300」、100 nm の「nSP100」、70 nm の「nSP70」、30 nm の「nSP30」と呼ばれているものです (表3)。mSP1000と

nSP300は従来から用いられてきたものです。

3) 非晶質ナノシリカの動態解析と急性毒性

(1) 経皮吸収性

まず、これらのnSPを用いて経皮吸収性について検討しました。培養皮膚モデルを用いた皮膚透過性試験を行ったところ、従来型のnSP（粒子径が300 nmまたは1,000 nm）では、表皮層をまったく透過しませんが、100 nmよりも小さなnSPでは表皮層から真皮層に透過することが確認されました (図1)。

次に、マウスを用いて短期の*in vivo*皮膚透過性試験を行ったところ、従来型のnSPではまったく吸収されませんでした。一方、100 nmよりも小さなnSPでは、皮膚角化細胞あるいは表皮ランゲルハンス細胞、あるいは真皮層にまで到達し、ごく一部



図1 培養皮膚モデルを用いた*in vitro*皮膚透過性試験 (作用濃度: 25 mg/ml/9 h)

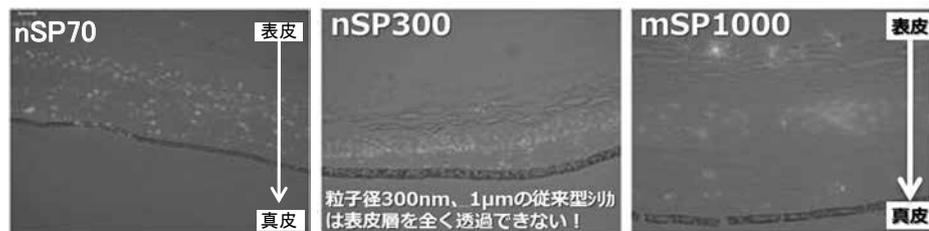


図2 マウスを用いた短期*in vivo*皮膚透過性試験 (皮膚への塗布量: 250 μg/body × 3 days) (Pharmazie, 2012)

は近傍のリンパ節にまで移行することが確認されました(図2)。また、長期の *in vivo* 皮膚透過性試験(28日間連続塗布)では一部が脳の毛細血管に取り込まれ、血液脳関門を突破して脳内のグリア細胞にまで到達することが確認されました(図3)。

そこで、ヒトの皮膚に近いといわれる豚の皮膚を用いて、*in vivo* 皮膚透過性試験を行いました。その結果、従来型の nSP では吸収されなかったのに対し、100 nmより小さい nSP では投与量の約2%が吸収されることがわかりました。

一般的に、経皮曝露(経皮吸収)では「分子量500ダルトンよりも大きなものは吸収されない」という「分子量500ダルトン限界説」が定説とされています。しかし、上記のように、粒子径が100 nmよりも小さくなると、従来のサブミクロンサイズ以上

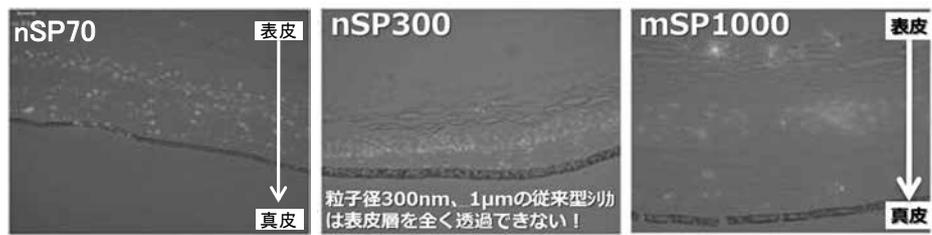


図3 長期 *in vivo* 皮膚透過性試験(マウス皮膚への塗布量: 250 $\mu\text{g}/\text{body} \times 28 \text{ days}$) (Biomaterials, 2011)

の場合とは異なり、nSP は経皮吸収され、全身分布することが示唆されました。

(2)鼻粘膜吸収性

次に、経鼻粘膜吸収性(鼻腔からどれくらい吸収されるか)について検討しました。その結果、従来型(サブミクロンサイズ以上)では投与局所に沈着し、肝臓や脳へは移行しませんでした。一方、100 nmよりも小さい nSP では、肝臓や脳にまで到達することが確認されました(図4)。

以上のことから、経鼻曝露(経鼻吸収性)に関しても、nSP のサイズが100 nm以下になると、体内へ

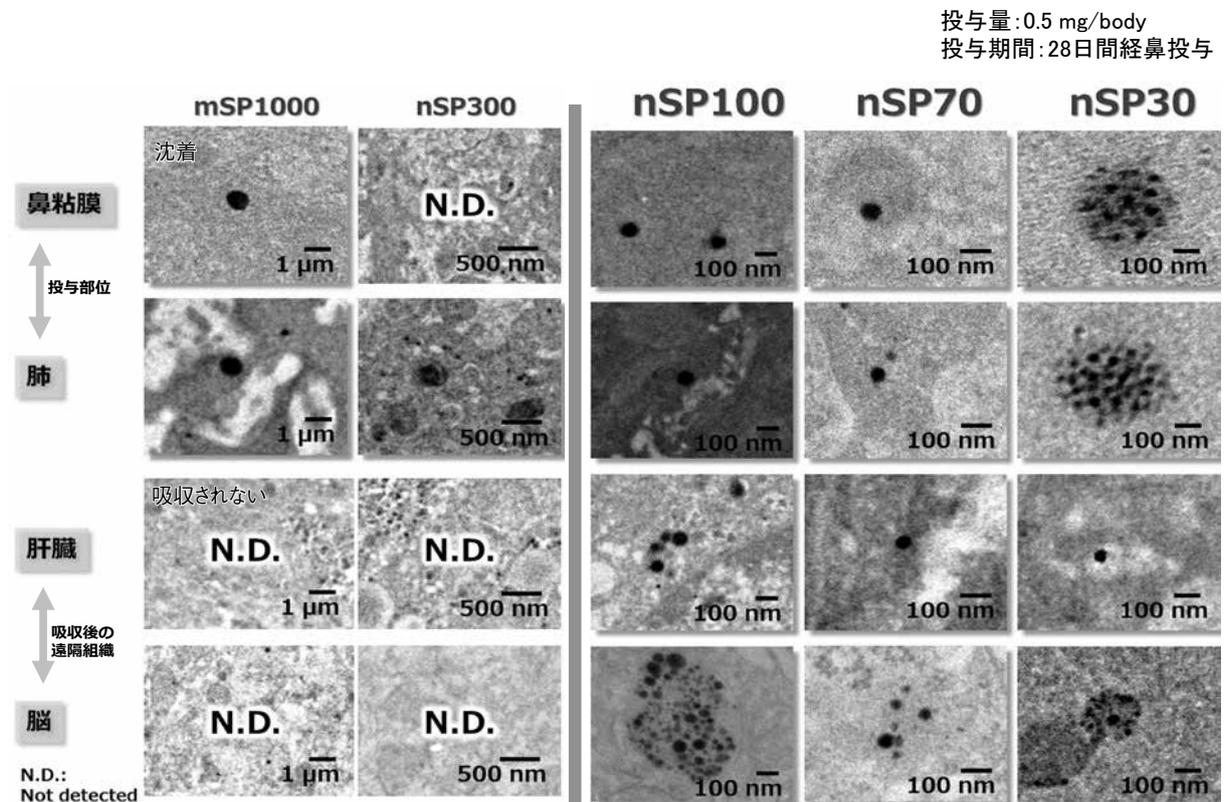


図4 非晶質ナノシリカの経鼻粘膜吸収性 (Part. Fibre. Toxicol., 2013)

投与量：25mg/body
投与期間：28日間経口
<最終投与24時間後>

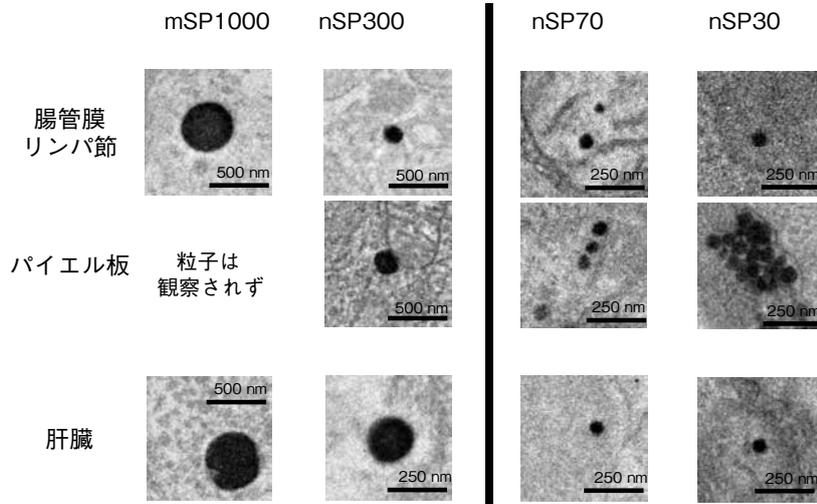


図5 非晶質ナノシリカの経口粘膜吸収性

と吸収され、全身移行することが示唆されました。

(3)経口曝露（消化管吸収）

食品分野でのリスクを想定して、経口曝露（消化管吸収）に関する検討も行いました。

nSPを28日間にわたり長期曝露させたところ、従来型（サブミクロンサイズ以上）では、量的には少ないものの、肝臓の非実質細胞に分布が認められること、その後、胆汁排泄されることがわかりました。すなわち、従来型のnSPは体内にはほとんど蓄積しないことが示唆されました（図5）。

一方、100 nm以下のnSPでは、経口曝露後、一部が吸収され、主として肝臓の実質細胞に分布し、しばらくの間、体内に貯留することがわかりました（ただし、量的な大小については、まだわかりません）。すなわち、経口曝露した100 nm以下のnSPは消化管で吸収され、肝臓に移行し、そして蓄積することが示唆されました（図5）。

(4)血中移行後の動態と急性毒性

以上のことから、nSPが経皮、経口あるいは経鼻で体内に吸収され得ることが判明しました。次に、血中移行後（ここでは静脈内投与後）の動態と急性毒性について評価しました。

その結果、従来型（サブミクロンサイズ以上）の

nSPでは、血中移行後、速やかに胆のうに移行し、胆汁排泄されましたが、nSP70では血中移行後、速やかに投与量の約80%が肝臓に移行し、肝臓全体に分布・蓄積することがわかりました。

この動態を、よりミクロな視点で眺めてみます。従来型のnSPは肝臓のクッパー細胞に移行後、胆のうに移行しました。一方、nSP70は肝臓全体（とくに肝実質細胞）に分布し、さらに肝実質細胞の核内まで移行することがわかりました。

そこで、急性毒性と肝毒性について評価したところ、粒子径が小さくなるにつれて、急性毒性、致死毒性ともに強くなることがわかってきました。

以上のことから、粒子径100 nm以下のnSPの体内・細胞内局在は、従来型（サブミクロンサイズ以上）のnSPとは異なることがわかりました。すなわち、100 nm以下のnSPでは、従来型では想定できないハザードを呈する可能性があることが示されました。今後、NMの安全性に関する研究をさらに進めていく必要があると考えています。

4)脆弱な個体を対象とした安全性評価研究

(1)脆弱な個体を対象とした研究の意義

極端な表現になりますが、日本人の10人に1人が低体重児として出生し、妊娠女性の約40%が流産を経験しており、その原因の一つとして化学物質

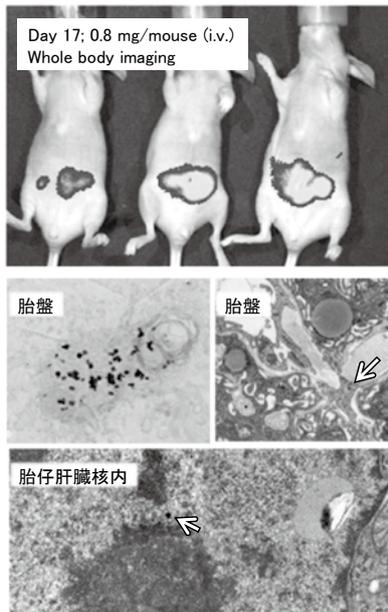


図6 妊娠マウスにおけるnSP70の動態 (Nat. Nanotechnol., 2011)

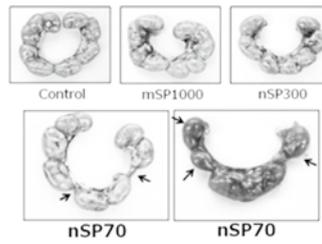


図7 胎仔に及ぼす影響 (Nat. Nanotechnol., 2011)

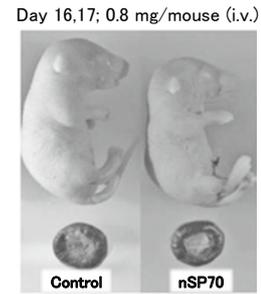


図8 胎仔発育への影響 (Nat. Nanotechnol., 2011)

が想定されています。また、母体の化学物質曝露が精神面に与える影響も強く示唆されています。

そうした背景から、近年、脆弱な個体（妊婦、胎児、乳幼児、新生児など）を対象としたNMのハザード解析を、より一層推進することの重要性が指摘されています。とくに、次世代に及ぼす影響の評価は、今後の大きな研究課題の一つとして位置づけられています。

また、男性の生殖機能がこの数十年で著しく低下しており、その原因として父親の化学物質曝露による次世代影響ではないかという指摘もあります。そのため、現在、環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）などが実施されています。

(2)非晶質ナノシリカの動態

先ほど、粒子径 100 nm 以下の nSP が経皮、経鼻あるいは経口吸収され、全身循環血中にまで移行し得ることについて説明しました。そこで、体内吸収後、血中移行後の動態をクリアに評価するために、妊娠マウスに粒子径 70 nm の nSP を静脈内投与しました。

結果は、妊娠マウスでは血中移行後、胎盤のみならず、胎仔にまで移行することがわかりました（図

6）。

(3)非晶質ナノシリカの生殖毒性

上記の結果から、生殖発生毒性の検討の必要性が示唆されました。そこで、nSP70 を妊娠初期あるいは中期の妊娠マウスに投与しました。その結果、全例で流産しました。また、妊娠後期の妊娠マウスに投与し、胎仔への影響を観察したところ、従来型の nSP と比べて、nSP70 では胎仔吸収率の増加が観察され、流産が誘発されることがわかりました（図 7）。

胎仔の発育を観察したところ、従来型ではまったく影響が見られませんでした。nSP70 では胎仔の発育不全の誘発が確認されました（図 8）。

(4)非晶質ナノシリカの胎盤への影響

胎盤への影響を観察したところ、nSP70 を投与した妊娠マウスの胎盤では血流量の減少、あるいは胎盤細胞のアポトーシスが認められました。また、sFlt-1 (VEGFR1) の減少が認められたことから、胎盤の機能が障害されていることが示唆されました。

ちなみに、われわれはナノ銀粒子でも妊娠マウスの投与によって胎盤毒性や胎仔発育不全を誘発する

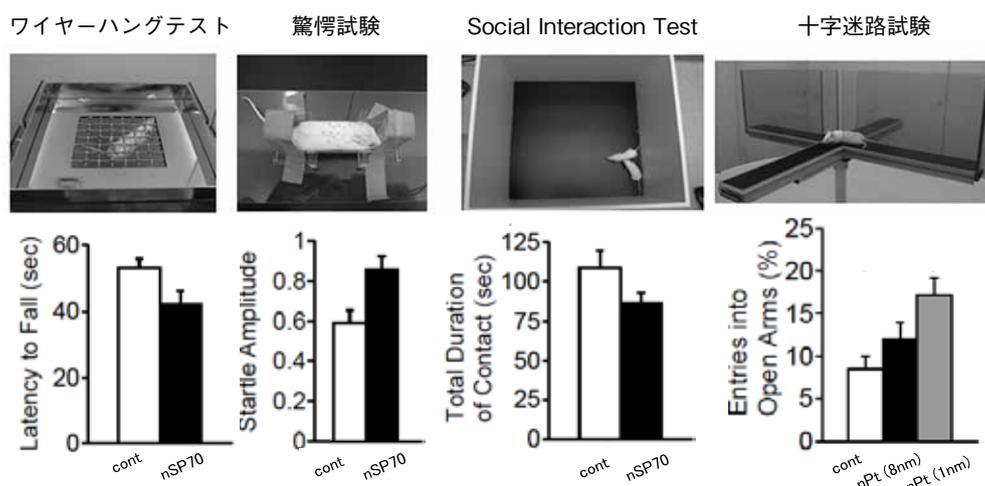


図9 網羅的行動テストバッテリーによる次世代影響解析

ことを確認しています（ここでは詳細を割愛します）。

(5)次世代影響の解析

胎仔発育不全で小さく生まれたマウスを用いて、網羅的行動テストバッテリー（行動薬理試験）で情動認知に与える影響を評価しました。その結果、nSP70を投与したマウスから生まれた仔マウスは、ワイヤーハングテストで落ちやすくなるなど、いわゆるうつ様症状を示すことが示唆されました（仔マウスにはnSP70を投与していません）。また、驚愕試験では驚きやすくなること、ソーシャルインタラクション試験では社会行動が低下することなども確認されました（図9）。また、nSP以外では、ナノ白金粒子でも十字迷路試験でよりチャレンジングになることなどが判明しています。

今後、脳神経系における発達毒性など、詳細な分子メカニズムの解明を行っていきたいと考えています。

5) ナノ銀粒子の動態解析

(1)母乳移行性・乳仔移行性

ナノ銀粒子は優れた抗菌活性を有することから、最も汎用されているナノ粒子の一つです。われわれは、粒子径が100 nmの「nAg100」、50 nmの「nAg50」、10 nmの「nAg10」、コントロールとして硝酸銀水溶液を用いて、ナノ銀粒子の母乳移行性や乳仔移行性

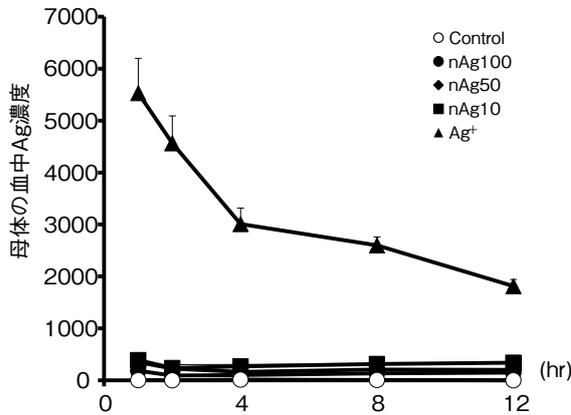
について検討しました。

ナノ銀粒子を母体尾静脈内に投与した後の母乳への移行性について調べるため、授乳期マウス（出産後3日目）に1回だけ静脈内投与し、その後の母体血中濃度推移を評価しました。その結果、銀イオンは組織移行しにくくなり（これは血中タンパク質との結合のためと考えられます）、非常に長い血中滞留性を示すことがわかりました。一方、ナノ銀粒子は速やかに血中から組織分布し、消失しました（図10）。すなわち、ナノ銀と銀イオンでは血中動態が大きく異なる（ナノ銀粒子の方が、消失速度が速い）ことがわかりました。

母体血中から母乳への移行については、粒子サイズが小さくなるにつれて、母体の血中から母乳中への移行が大きくなり、母乳中濃度も高値となりました。速度論的パラメータ解析を行ったところ、nAg10、nAg50は、nAg100、銀イオンよりも母乳中に移行しやすいことが確認されました（図10）。

そこで、母乳への移行性、移行量ともに高かったnAg10を用いて、より詳細な動態情報の集積を試みました。ここでは、授乳期の母マウスにナノ銀粒子を経口投与した後、母体血中濃度を評価しました。その結果、銀イオン、ナノ銀粒子とも母体に取り込まれ、母乳中へ移行することがわかりました。また、経口投与した場合の方が、より母乳中に移行しやすいこともわかりました。このメカニズムの詳細については、今後も追求していきたいと考えています。

授乳期母マウス（出産後3日）；
 単回静脈内投与後（1.5mg/kg）の母体血中濃度推移



その後の母体血中から母乳への移行性

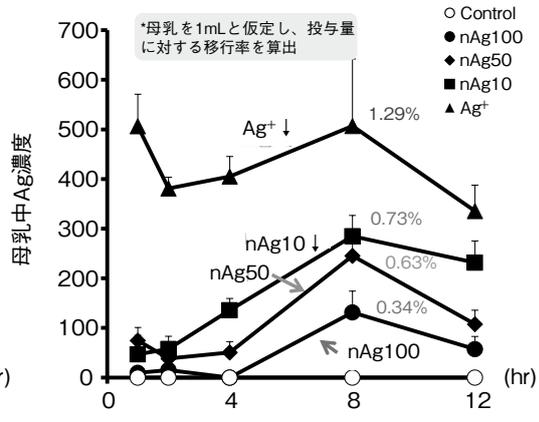


図 10 ナノ銀粒子の母体尾静脈内投与後の母乳移行性 (ACS Nano, 2016)

(2)母乳を介した仔への移行

さらに、母マウスにナノ銀粒子を連日経口摂取した際の仔マウスへの移行量について調べました。ここでは授乳期の母マウスに3週間連続で経口投与し、その後の仔マウスで血中濃度を測定しました。その結果、出産後14日目の母マウスでは、銀イオン、ナノ銀粒子を投与しても、母乳中にはまったく移行せず、仔マウスのナノ銀粒子および銀イオンの血中濃度は低下しました (図 11)。

この現象と並行して、仔マウスでは肝臓中の銀濃度も低下しましたが、仔マウスの脳中では銀濃度が増加する傾向が見られました。また、脳にまで移行したナノ銀粒子は、肝臓中ナノ銀粒子と比較して排出されにくく、蓄積される傾向があることがわかり

ました (図 11)。

(3)母乳を介した仔への移行

仔マウスの脳への影響を網羅的行動テストバッテリーにより評価したところ、現実に想定される100倍量程度のナノ銀粒子を投与した場合でも、運動機能、活動性、痛覚感受性、うつ様行動、不安様行動、社会的行動、記憶、聴覚性驚愕反応などの項目に関して、大きな変化は認められませんでした。

そのため、ナノ銀粒子は母乳を介して仔の脳にまで到達・蓄積するものの、今回の実験の投与量や検討項目では、仔の脳機能に影響しないことが示唆されました。

授乳期母マウスに3週間連続経口投与（出産日～出産後20日；0.5, 0.1 mg/kg）した際の仔の血中濃度推移

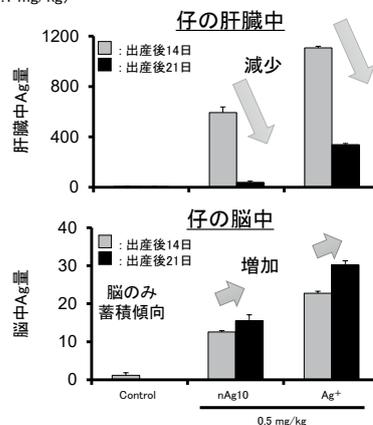
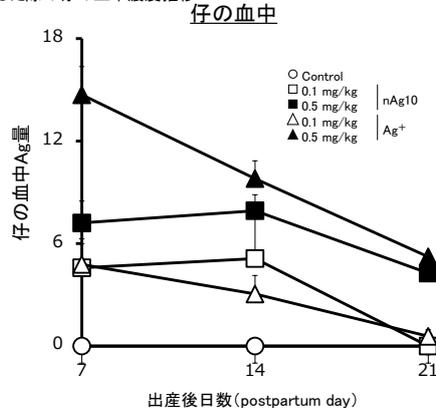


図 11 ナノ銀粒子の母体への連日経口投与とその後の母乳を介した仔への移行 (ACS Nano, 2016)

(4) ナノ白金粒子の精巣関連組織への移行性

少し話は逸れますが、雄親における ADME 解析もパイロット的に進めています。現時点では、雄親に粒子径 5 nm のナノ白金粒子 (nPt5) を投与したところ、精巣あるいは精巣上体まで移行することがわかっています。今後、雄親の生殖組織あるいは生殖細胞に対するナノ白金粒子のハザード同定を行いたいと考えているところです。

3. ヒトにおけるナノマテリアルの安全性理解に向けた取り組み (ナノ最適デザイン研究)

1) 表面修飾ナノシリカの細胞内動態 (局在) 解析

最後に、ヒトにおける NM の安全性理解に向けた取り組みについて紹介します。

nSP70、nSP30、従来型の nSP を用いて、腸管上皮細胞 (Caco2 細胞) での細胞内動態を評価したところ、従来型の nSP では、一部がエンドサイトーシスされるものの、細胞質内には漏れ出さず、エンドソーム内に留まっているのに対し、nSP70 および nSP30 では、あたかも細胞外から細胞内に直接侵入するかのように浸透することがわかりました。このように核内に吸い込まれるように移行するのは、もしかしたらキャリアが存在するのでは、と考えているところです。

表面修飾ナノシリカを用いて観察すると、nSP70 は細胞に取り込まれ、一部は核まで移行しますが、表面をアミノ基で修飾すると細胞膜表面に局在する

こと、あるいはカルボキシル基で修飾すると細胞質内に存在することがわかりました。すなわち、粒子径 100 nm よりも小さい nSP では細胞に取り込まれるが、その細胞内局在は粒子表面の性状によって変化する、ということです。

2) Nano-Safety Design (ナノ最適デザイン) 研究

そこで、表面性状の違いが生体応答に及ぼす影響を *in vivo* で観察しました。その結果、nSP70 の表面をアミノ基あるいはカルボキシル基で修飾すると、図 12 のように急性毒性、致死毒性、肝毒性が軽減できることもわかってきました。

日本で実用化されている NM の多くは表面修飾されていますが、少なくとも粒子表面を官能基 (カルボキシル基あるいはアミノ基) で適切に修飾することで、安全な NM をデザイン可能となります。今後は、こうした観点から安全な NM を開発し、ドラッグデリバリーシステムへの応用など、安全かつ有用な医薬品・化粧品・食品の開発に展開していきたいと強く考えています。

3) ヒトにおける NM の曝露実態の解明に向けた課題

NM は、その物性 (例えば粒子径、分散/凝集状態といった存在様式など) の違いによって、動態、ハザードの質、あるいはその強弱が大きく運命づけられます。そのため、NM のリスクを理解するためには、ヒトがどういった種類の NM にどれくらいの量、どれくらいの期間にわたって曝露しているかを定量的に同定することが重要です。加えて、曝露

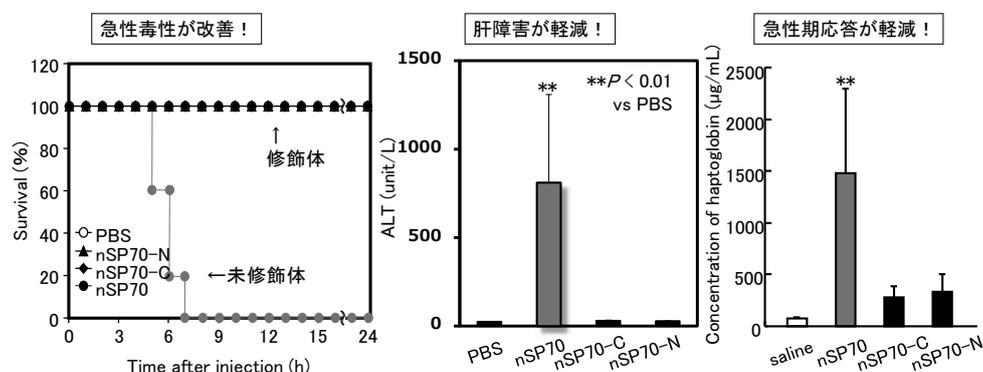


図 12 ナノ最適デザイン研究 (Biomaterials, 2011, Nanotechnology, 2015)

中の NM の物性（存在様式）を紐解き、吸収、分布、代謝、排泄あるいは蓄積といった動態を精密に把握することも重要です。

一方で、従来一般的な評価手法（誘導結合プラズマ質量分析法:ICP-MS、動的光散乱法など）では、評価項目として必要な種類、量、存在様式などの同時解析は困難であり、新たな技術基盤が必要となっています。

4) NM の曝露実態が解明可能な新規検出法の構築

そうした観点から、われわれは NM の同定のみならず、生体における NM の存在量を検出するとともに、その存在様式（粒子径、分散／凝集状態）なども理解できる手法の確立を進めているところです。

すなわち、従来法である ICP-MS と動的光散乱法のメリットを併せ持ち、種類・量と存在様式の同時解析を可能とする、生体内に残留した金属系 NM の測定技術基盤として、生体応用型 1 粒子 ICP-MS を構築してきました (Nanoscale Res. Lett., 2019, 2020)。本測定技術では、サンプルを過剰に希釈し、1 滴に 1 個の粒子が含まれるように調整すると、一定の測定時間における信号強度(粒子サイズに比例)の頻度が粒子数に相当するため、濃度（量）だけでなく、粒子径や粒子数、粒子なのかイオンなのか、といった存在様式を一挙に把握できます。

今後、さらなるバリデーションは必要ですが、本手法によってヒトにおける NM の曝露実態を解明できるものと期待しています。

4. おわりに～今後の展開～

今後は、ナノプラスチックやマイクロプラスチックも含めながら、Nano-Safety Science（ナノ安全科学研究）の推進に取り組むとともに、得られた知見や情報を基にした Nano-Safety Design（ナノ最適デザイン研究）についても、両輪で推進していきたいと考えています。

安心して NM の恩恵を最大限に享受できる社会、安全かつ有用な NM の創出による産業の持続的発

展を実現する社会に寄与していきたいと考えています。そうした社会の構築を目指し、Sustainable Nanotechnology（安全かつ有用に持続利用可能なナノテクノロジー）、あるいは SDGs（Sustainable Development Goals；持続可能な開発目標）に貢献するとともに、当該領域での教育・人材育成にも尽力していきたいと思っています。

謝辞

われわれの研究は、ご推薦いただいた川西徹先生、恩師の眞弓忠範先生をはじめ、多くの共同研究の先生方、またラボのスタッフ、産業界の皆様のご支援・ご指導により実施されました。また、多くの学生とともに、楽しみつつ、一緒に研究してきた成果です。この場を借りて、皆様に厚く御礼を申し上げます。

伴戸 寛徳先生 受賞コメント

この度はこのような栄えある賞をいただき、身にあまる光栄でございます。誠にありがとうございます。審査をしていただいた多くの先生方、また財団の各関係者の皆さま方に心よりお礼を申し上げたいと思います。

寄生虫症の研究は、国内においてはほかの感染症と比較すると注目を浴びることの少ない研究分野であり、近年の日本における寄生虫症の研究は衰退が危ぶまれているというのが現状です。そういった中でこのような大変栄えある賞をいただきましたことは、私が今後も寄生虫症の研究を続けていく上で非常に大きな励みとなります。本研究はまだまだ始まったばかりの基礎研究ではありますが、今後も研究を進めていき、精進していき、将来的には多くの人々の命を救うような研究を続けていきたいと思っております。

祝辞をいただきました岡本先生をはじめ、この研究を多くの先生方のご協力の下、行うことができましたこと、また、私が研究を進める上で大変お世話になってきた家族にも感謝の意を申し上げたいと思っております。この度は誠にありがとうございました。



*詳細は、当法人ホームページをご覧ください。

食品媒介性原虫の潜伏感染メカニズムの解明と 制御技術の新規開発

旭川医科大学 准教授
伴戸 寛徳

1. 研究の背景

1) トキソプラズマとは

一般的に、食品を介して感染する病気を食品媒介性感染症といいます。病原体が体内に侵入すると、食中毒様の症状を引き起こすことがありますが、多くの場合、正しく処置をすると病原体は体から取り除かれ、数日から数週間程度で治癒します。しかし、一度体内に取り込まれると、生涯にわたって残存し続ける病原体も存在しています。私たちが研究対象としている寄生性の原虫（寄生虫）の一種であるトキソプラズマも、体内に残存し続ける病原体です。

寄生虫が感染する生き物は宿主と呼ばれ、自然界におけるトキソプラズマの主な宿主はネコとネズミであることが明らかになっています。しかし、トキソプラズマはネコやネズミだけではなく、ヒト・畜産動物・愛玩動物などを含め全ての温血動物に感染

することができます。また、トキソプラズマはヒトに感染すると、最終的には脳に到達して生涯にわたって潜伏感染しますが、現在のところ、脳への寄生を防ぐ、あるいは脳に寄生したトキソプラズマを取り除く技術はありません。したがって、世界人口の3分の1以上の人々の脳内には、すでにトキソプラズマが感染していると考えられています。このようにトキソプラズマは、ヒトにとって実は非常に身近な寄生虫なのです。

2) トキソプラズマの生活環

ネコのふん便中に排出されたトキソプラズマのオーシスト（虫卵）は、ネコ以外の宿主に口から摂取されることで感染します。ネコ以外の宿主の体内に取り込まれた虫卵は、孵化した後、「タキゾイト」と呼ばれる形態になり、体内のあらゆる臓器や組織に感染を広げます。しかし、ほとんどの臓器や組織に感染したトキソプラズマは、免疫によって排除

されます。一方、脳や筋組織に感染したトキソプラズマは、安定的な壁に覆われた組織シストを形成して、その中で「ブラディゾイト」と呼ばれる形態になり、免疫から逃れて宿主体内に潜伏感染し続けます（図1）。

トキソプラズマはこのような生活環を持つため、ヒトへの主な感染経路は、ガーデニングや砂遊びなどの際に虫卵を誤って口から摂取することや、虫卵が付着した食品や組織シストを含む肉を加熱不十分で食べることだと考えら

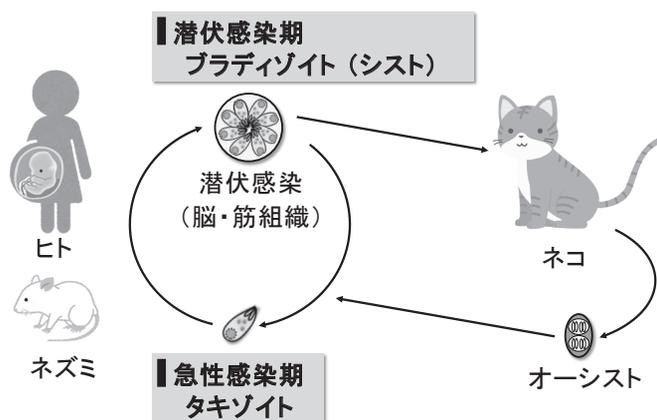


図1 トキソプラズマの生活環

れています。

3) ヒトへの健康リスク

健康者がトキソプラズマに感染しても、重篤な症状を呈することはほとんどありません。しかしながら、何らかの理由で免疫が低下した際に、潜伏感染しているトキソプラズマが再活性化することで、後天性のトキソプラズマ症を引き起こす可能性があります。また、妊婦が初めて感染した場合、胎盤を通してトキソプラズマが胎児に移行し、流産や死産、あるいは水頭症など重篤な症状を呈する先天性トキソプラズマ症を引き起こす可能性があります。

先天性トキソプラズマ症の新規患者数は毎年数百人報告されていますが、流産や死産、または症状がまだ小さくて気付いていない場合を考慮すると、実際にはそれ以上に多くの患者が存在すると考えられています。そのような背景から、2012年には患者会が設立されるなど、日本においてトキソプラズマが重要な感染症の原因の一つであることが広く認識されるようになってきています。

4) トキソプラズマ症患者数増加の要因

近年、トキソプラズマ症の患者数が年々増加している原因には、さまざまな要因が考えられていますが、特に3つの社会変化が大きく関与していると指摘されています。

1つ目は生活様式の変化です。グローバル化によって、途上国などに訪れる機会が増えたことで感染する可能性が高まっています。また、ペットブームなどもあり、動物との距離が近くなっていることで感染の機会が増えています。加えて、海外の食品や野生動物の肉（ジビエ）を食する機会が増えていることも、感染の増加につながっていると考えられています。

2つ目は科学技術の発達です。最新のトキソプラズマ研究により、これまで不顕性感染と考えられてきた健康者への感染も、ある種の精神疾患など、さまざまな病気の潜在的な原因となることが明らかになってきています。したがって、今後の研究によって、原因不明の疾患がトキソプラズマによるものであることが明らかになっていく可能性があります。

3つ目は医療技術の発達です。検査機器・技術の向上により、トキソプラズマ症以外の疾患の検査の際に、偶然トキソプラズマの感染が見つかるケースが増えています。また、高齢化社会に伴って、トキソプラズマの発症リスクが増加することが懸念されており、実際に免疫が低下した高齢者がトキソプラズマ症を発症するケースも報告されています。このように、今後も医療技術の発達に伴い高齢化社会が進むことで、トキソプラズマ症の患者数が増加していく可能性が考えられています。

5) 創薬研究開発が重要

トキソプラズマの感染リスクを減らすためには、食品検査技術の向上や衛生環境の改善が重要です。しかし、トキソプラズマを取り巻く状況には少し特殊な事情があり、それだけでは十分に感染リスクを減らすことはできないと考えられます。なぜなら、トキソプラズマの主な感染源はジビエや家庭菜園、山菜などの食品であり、これらは食品検査を受けない場合がほとんどであるためです。また、ガーデニングやペットとの触れ合いなど、公衆衛生の改善だけでは対策しきれない部分も主な感染源となっています。そうした事情に加え、先に述べたように、すでに世界人口の3分の1以上の人々が、常にトキソプラズマ症の発症リスクを背負っていることも、トキソプラズマの制圧に向けた対策を考える上では考慮しなければなりません。

このような状況を鑑みると、トキソプラズマの制圧には、予防薬や根治薬の開発が重要だと考えられます。しかしながら現在のところ、有効な予防薬や根治薬は存在せず、2018年に先天性トキソプラズマ症の発症を抑制する薬が国内初のトキソプラズマ症を適応症とした薬剤として承認されましたが、それ以外に日本で承認されている有効な治療薬も存在しないのが現状です。

そこで、私たちは新薬開発を念頭に置いたトキソプラズマの基礎研究を進めることに加え、トキソプラズマに関する正しい知識を社会に普及させる取り組みも併せて推進することで、トキソプラズマの制圧に貢献することを目指しています。

2. トキソプラズマの制御に向けた研究

1) 脳神経細胞に着目したトキソプラズマの基礎研究

私たちは現在、2つの大きなテーマに基づいて、トキソプラズマの新薬開発を目指しています。一つは、全身へ感染を広げるタキゾイトと呼ばれる形態を標的とした基礎研究であり、もう一つは潜伏感染したブラディゾイトと呼ばれる形態を標的とした基礎研究です。今回は、受賞対象となったブラディゾイトを標的とした研究について紹介します。

ヒトの脳は、グリア細胞や神経細胞など、多様な細胞種で構成されています。これまでの研究から、トキソプラズマは免疫刺激によって活性化した神経細胞に潜伏感染することが明らかとなっています。しかしながら、神経細胞にだけ潜伏感染できる理由は未だ不明です。そこで、私たちは脳神経細胞に特徴的な代謝に着目するという新たなアプローチで、この謎の一端を解明することを目指しました。

2) 神経細胞に特徴的な代謝経路に着目

脳神経細胞の一種であるグルタミン酸作動性神経細胞は、その近傍に存在するアストロサイトと呼ばれる細胞と密接な関係を持ち、これらの細胞の間には「グルタミン酸 - グルタミンサイクル」と呼ばれる特徴的な代謝経路が存在します。グルタミン酸は主要な神経伝達物質の一つであり、神経細胞の中

ではグルタミンを分解してグルタミン酸を生成して、貯蔵または放出するなどの代謝が起っています。そのため、神経が活性化してこれらの代謝が促進されると、神経細胞の中でグルタミンが大量に分解されてしまうため、アストロサイトがグルタミン酸からグルタミンを合成し、再び神経細胞に供給することで恒常性を維持しています(図2)。そこで、私たちは「脳神経に特徴的な代謝」と「脳神経に特異的な潜伏感染」という2つの生命現象に何らかの関係があるのではないかと考えました。

ヒトの神経細胞を用いたこれまでのトキソプラズマの研究では、神経細胞株が広く利用されてきました。神経細胞株は扱いやすく、安価であり、神経細胞の特性をある程度保持しているため、幅広い研究分野で重宝されています。一方で、神経細胞株は実際の生体内の神経細胞とは一部性質が異なるため、実験室レベルでの研究では見落とされてしまう生命現象も存在するという問題を抱えています。そこで、私たちはこの問題を解決する方法として、近年目まざましい発展を遂げている人工多能性幹細胞(iPS細胞)の技術に着目しました。

ヒト iPS 由来の神経細胞は、再生医療の分野で明らかになっているように、生体内の神経細胞と非常に近い性質や代謝を保持しています。そこで、まずはヒト iPS 由来の神経細胞を用いて、実験室レベルで「脳神経のグルタミン代謝」と「トキソプラズマの潜伏感染」を再現する実験系を構築することに取り組みました。

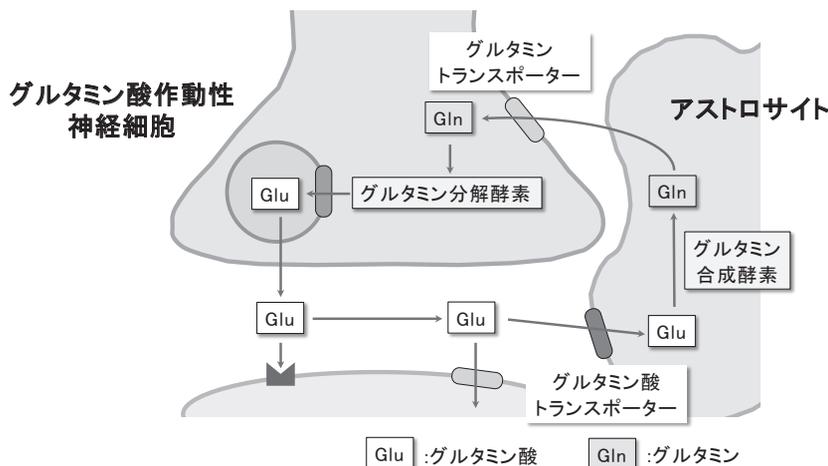


図2 神経細胞に特徴的な代謝経路「グルタミン酸 - グルタミンサイクル」

3) ヒト iPS 由来神経細胞への潜伏感染を評価する実験系の構築

まず、私たちはヒトの iPS 細胞を分化させ、グルタミン酸作動性神経細胞を作成しました。そして、ヒト iPS 由来グルタミン酸作動性神経細胞(iPSC 神経細胞)の性質を、神経細胞株と比較しました。その結果、iPSC

神経細胞は、生体内の神経細胞に近い細胞周期を示すこと、また、神経細胞株にはない軸索やシナプスを形成すること、そしてグルタミンの代謝が正常であることが確認されました。

そこで、次に iPSC 神経細胞へのトキソプラズマの潜伏感染を評価する実験系の構築に取り組みました。トキソプラズマには、各形態特異的な遺伝子発現が知られています。例えば、潜伏感染していないタキゾイトの形態では、タキゾイト特異的な遺伝子である SAG-1 が発現します。一方、潜伏感染しているブラディゾイトの形態では、SAG-1 の発現が低下して、ブラディゾイト特異的な遺伝子である BAG-1 が発現します。さらに、シスト壁の構成成分の一つである CST-1 も発現することが知られています。したがって、SAG-1 の発現が低下し、BAG-1 および CST-1 の発現が上昇することを確認できれば、トキソプラズマが潜伏感染していると判断できます (図 3)。

この知見を利用して、iPSC 神経細胞にトキソプラズマのタキゾイトを感染させ、神経細胞を活性化させた後に潜伏感染の有無を評価したところ、iPSC 神経細胞に感染しているトキソプラズマは、神経細胞の活性化に伴い SAG-1 の発現が低下し、BAG-1 の発現が上昇することが明らかになりました (図 4)。さらに、CST-1 を含むシスト壁の形成も確認されました (図 5)。

以上の結果から、生体内の細胞と非常に近い性質を

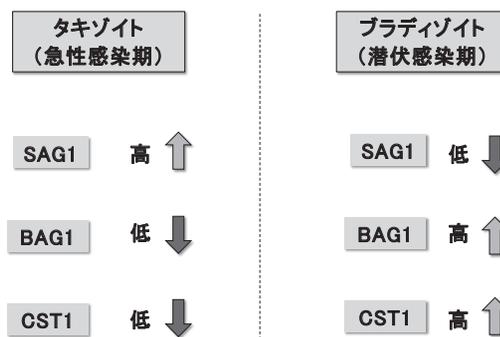


図 3 形態ごとのトキソプラズマの特徴

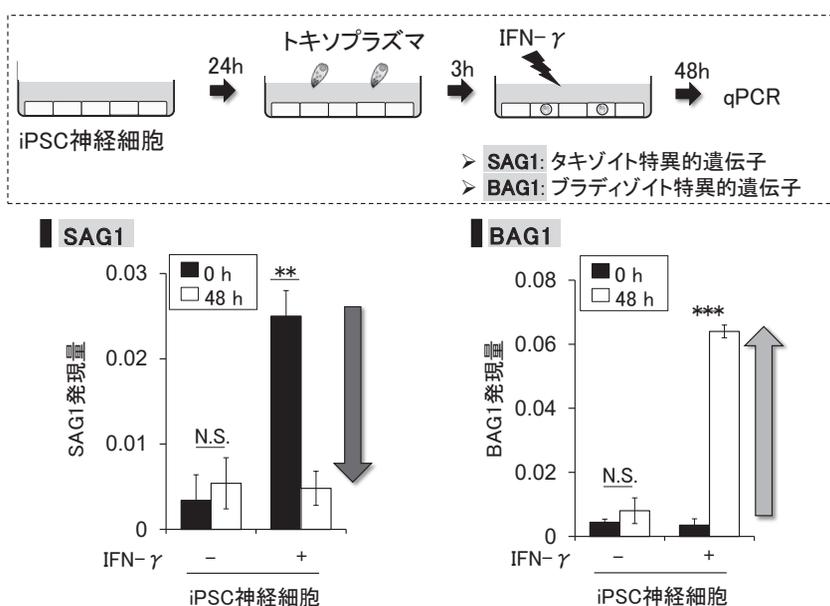


図 4 トキソプラズマの遺伝子発現の変化

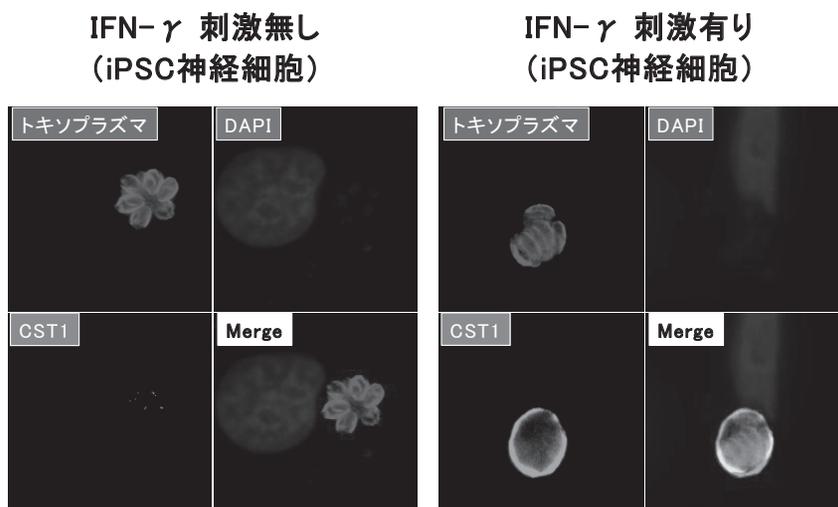


図 5 トキソプラズマの CST-1 発現

保持した iPSC 神経細胞にトキソプラズマを感染させ、潜伏感染の有無を評価する実験系の構築に成功しました。そこで次に、iPSC 神経細胞へのトキソプラズマ感染が、神経細胞のグルタミン代謝に及ぼす影響について解析しました。

4) トキソプラズマ感染が神経細胞のグルタミン代謝に及ぼす影響

トキソプラズマの感染が神経細胞のグルタミン代謝にどのような影響を及ぼすかを検証するため、トキソプラズマ感染の有無による iPSC 神経細胞のグルタミン代謝の変化を比較しました。

まず、トキソプラズマが感染していない iPSC 神経細胞が活性化すると、細胞内のグルタミン濃度はわずかに低下するにとどまりますが、一方で細胞外（培養液中）のグルタミン濃度は著しく低下することが明らかになりました（図6）。この結果は、活性化した神経細胞では、グルタミン代謝の亢進に伴う細胞内グルタミン濃度の低下を防ぐために、細胞外からグルタミンを取り込んでいることを示しています。

一方で、トキソプラズマが感染している iPSC 神経細胞が活性化すると、細胞内のグルタミン濃度が著しく低下し、また細胞外（培養液中）のグルタミン濃度の低下はほとんど起こっていないことが明らかになりました（図6）。この結果は、トキソプラズマが感染している神経細胞では、細胞外からのグルタミンの取り込みが起きにくいことを示唆しています。

5) トキソプラズマ感染が神経細胞のグルタミン取り込みに及ぼす影響

次に、トキソプラズマの感染が実際に神経細胞のグルタミンの取り込

みに影響を及ぼすかを検証するため、グルタミンを細胞外から細胞内へ輸送する輸送担体（トランスポーター）の活性化比較解析を行いました。

トキソプラズマ感染の有無による iPSC 神経細胞のグルタミントランスポーター活性化を比較した結果、トキソプラズマが感染していない iPSC 神経細胞ではグルタミントランスポーターが活性化しましたが、トキソプラズマが感染している iPSC 神経細胞ではグルタミントランスポーターの活性が起らないことが明らかになりました（図7）。この結果は、トキソプラズマが感染している神経細胞では、グルタミンの取り込みが抑制されることを示してい

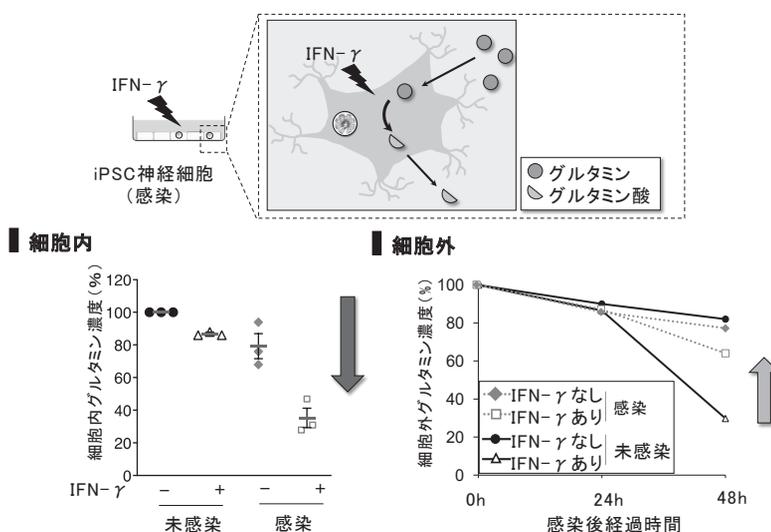


図6 iPSC 神経細胞のグルタミン代謝

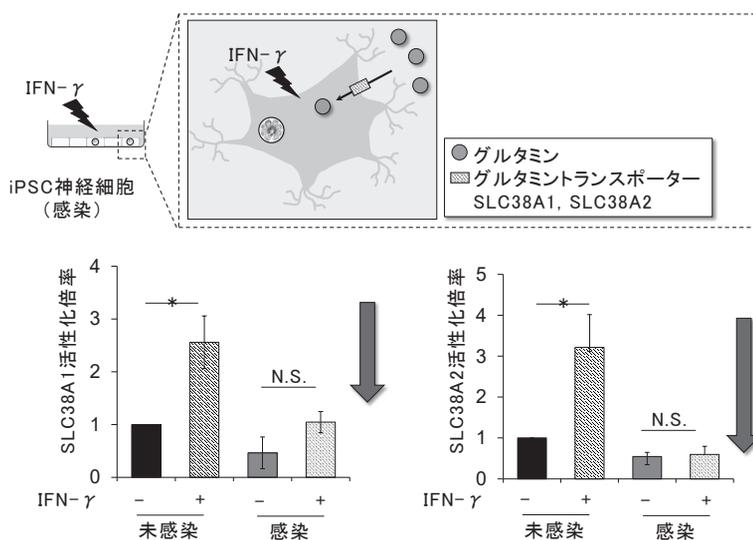


図7 iPSC 神経細胞のグルタミン取り込み

ます。また、最新の研究では、トキソプラズマが病原因子を用いて、グルタミントランスポーターの活性化を阻害していることも明らかになってきています。

以上の結果から、トキソプラズマが感染した神経細胞では、「グルタミン代謝の亢進」と「グルタミンの取り込み阻害」が起こり、これらが相まって神経細胞内のグルタミン濃度が低下することが明らかになりました（図8）。

6) RNA 干渉によるグルタミン代謝阻害が潜伏感染に与える影響

ここまでの研究から、トキソプラズマ感染に伴い、神経細胞におけるグルタミン代謝が変化することが明らかになりました。しかしながら、この生命現象がトキソプラズマの潜伏感染と関係があるかについては未だ不明です。

そこで、グルタミン代謝を人為的に制御することで「グルタミン代謝」と「潜伏感染」の関連性を検証しました。トキソプラズマが感染している活性化した神経細胞では、「細胞内のグルタミン分解促進」と「細胞外からのグルタミン供給不足」という2つの要素によって、細胞内グルタミン濃度の低下が引き起こされています。したがって、もしこれらの要素、あるいは細胞内グルタミン濃度の低下がトキソプラズマの潜伏感染に関与している場合、要素の一つを人為的に制御して細胞内グルタミン濃度の低下

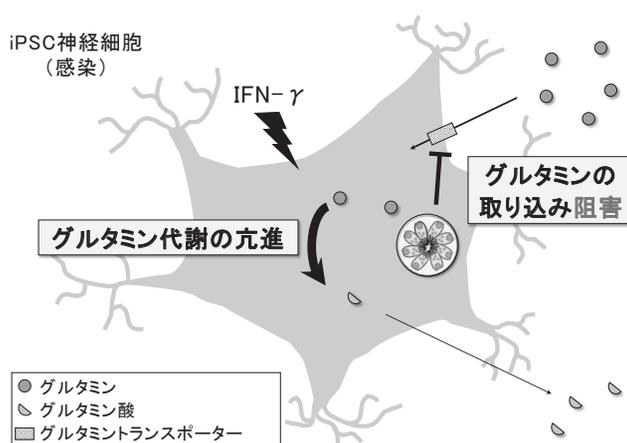


図8 トキソプラズマ感染とグルタミン濃度変化の関係

を抑制すれば、潜伏感染が起こらない可能性があると考えました。

この仮説を検証するために、要素の一つである「細胞内のグルタミン分解促進」に着目し、RNA干渉によってグルタミンの分解反応を阻害した神経細胞を作成することで、グルタミン代謝が潜伏感染に及ぼす影響を検証しました。

正常にグルタミン分解が起こる神経細胞に感染したトキソプラズマは、これまでに示してきた通り、SAG-1の発現が低下し、BAG-1とCST-1の発現が上昇して潜伏感染します。一方、RNA干渉によってグルタミン分解を阻害した神経細胞に感染したトキソプラズマは、SAG-1の発現が低下せず、BAG-1とCST-1の発現も上昇しないため潜伏感染できないことが明らかになりました（図9）。

以上の結果から、詳細なメカニズムが完全に解明されたわけではありませんが、グルタミン代謝と潜伏感染には関連性があることが示されました。この研究結果は、神経細胞のグルタミン代謝を人為的に制御することで、トキソプラズマの潜伏感染を抑制できる可能性があることを示しています。したがって、これらの発見は創薬開発研究を進める上で非常に重要であると考えられます。

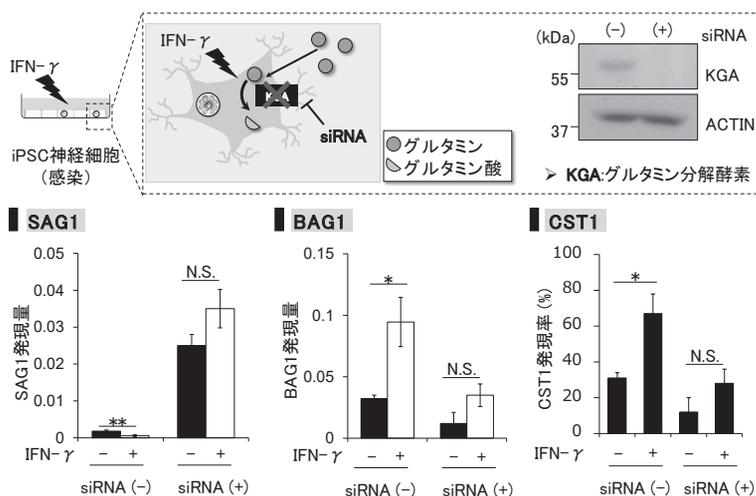


図9 RNA干渉によるグルタミン代謝阻害

3. 創薬に向けた研究

1) グルタミンナーゼ阻害剤に着目

創薬に向けた次のステップとして、RNA 干渉の代わりに低分子化合物を用いて、神経細胞のグルタミン分解を阻害することでトキソプラズマの潜伏感染を抑制できないかと考えました。そのため、神経で機能するグルタミン分解酵素（グルタミンナーゼ）の活性阻害剤に着目した研究を進めることにしました。

私たちは、既存のグルタミンナーゼ阻害剤の中でも特に CB-839 が、トキソプラズマの潜伏感染制御の有望な候補であると考えました。なぜなら、グルタミン代謝の亢進は、さまざまながん細胞で見られる現象であり、CB-839 は新規抗がん剤の候補として臨床試験のフェーズ 2 に進んでいます。さらに、脳内のアストロサイトのグルタミン代謝異常に対する新規治療薬候補としても臨床試験のフェーズ 1 に進んでいます。したがって、CB-839 は、ヒトの体内や脳内での薬物動態解析や毒性試験が既に十分に進んでいるという大きなメリットがあります。加えて、CB-839 自体は、トキソプラズマの潜伏感染を誘導する性質がないことも確認できています。

以上の理由から、私たちは CB-839 に着目した研究を進めました。

2) CB-839 による潜伏感染の予防効果の検証

私たちは、まず CB-839 をあらかじめ iPSC 神経細胞に作用させた場合、トキソプラズマの潜伏感染に与える影響を検証しました。

その結果は、これまでに示してきた通り、CB-839 を作用させていない iPSC 神経細胞を活性化させると、細胞内のグルタミン濃度が低下し、感染したトキソプラズマは SAG-1 の発現低下と BAG-1 の発現上昇が起こり、潜伏感染が確認され

ました。一方、CB-839 をあらかじめ作用させておいた iPSC 神経細胞を活性化させても、細胞内グルタミン濃度が高い状態で維持され、感染したトキソプラズマの SAG-1 の発現低下と BAG-1 の発現上昇が起こらず（図 10）、CST-1 を含むシスト壁の形成も起こらないため（図 11）、潜伏感染しないことが明らかになりました。

以上の結果から、CB-839 にはトキソプラズマの潜伏感染を予防する効果があることが明らかになりました。

3) CB-839 によるトキソプラズマの根治治療効果の検証

次に、CB-839 がすでに潜伏感染しているトキソプラズマの排除（根治治療）にも効果があるかを、CB-839 や抗原虫薬を用いて検証しました。

まず、トキソプラズマが潜伏感染している iPSC

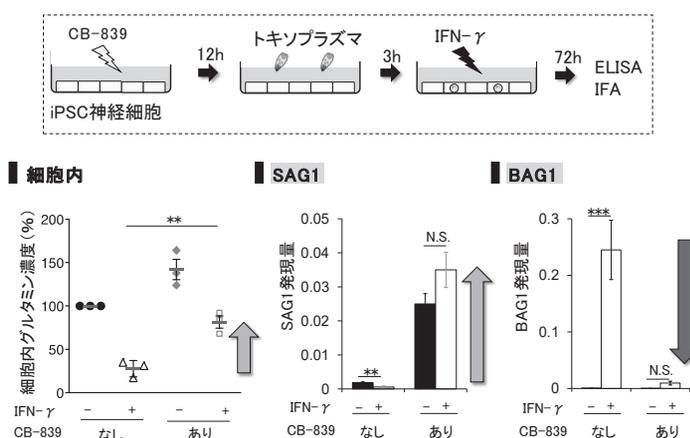


図 10 CB-839 による潜伏感染の予防効果①

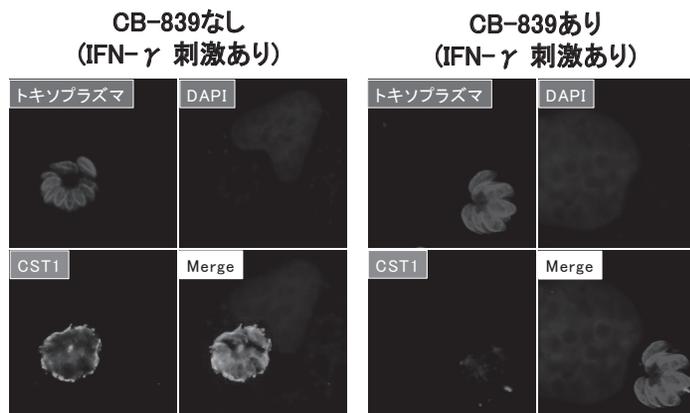


図 11 CB-839 による潜伏感染の予防効果②

神経細胞にCB-839を作用させて、潜伏感染に及ぼす影響を検証したところ、CB-839を作用させると、組織シストからトキソプラズマが出てくる現象が起こることを見出しました(図12)。これは、トキソプラズマが潜伏感染している神経細胞にCB-839を作用させると、潜伏感染がキャンセルされることを示しています。

そこで次に、CB-839と抗原虫薬の併用効果について検証しました。その結果、トキソプラズマが組織シストの中に

存在している潜伏感染状態では、抗原虫薬の効果は見られませんが、CB-839によって潜伏感染をキャンセルすると同時に抗原虫薬を作用させることで、神経細胞内のトキソプラズマの数が著しく減少することが明らかになりました(図12)。

以上の結果から、CB-839と抗原虫薬を併用することで根治治療効果が得られることが明らかになりました。

4. おわりに～トキソプラズマの制圧に向けて～

今回紹介した研究内容をまとめると、主に3つの重要な成果が挙げられます。

1つ目は、生体内の細胞に近い性質を保持したiPSC神経細胞を用いて、トキソプラズマの潜伏感染を評価する実験系を構築したことです。2つ目は、グルタミン代謝と潜伏感染という生命現象に重要な関連性があることを、世界で初めて発見したことです。そして3つ目は、神経細胞への潜伏感染メカニズムの一端を解明したことにより、トキソプラズマの潜伏感染を低分子化合物によって制御できる可能性を示したことです。これらの中でも特に、低分子化合物と抗原虫薬の併用による根治治療の可能性を示したことが最も重要な成果であり、さらに研究を進めることで、世界初のトキソプラズマの根治治療

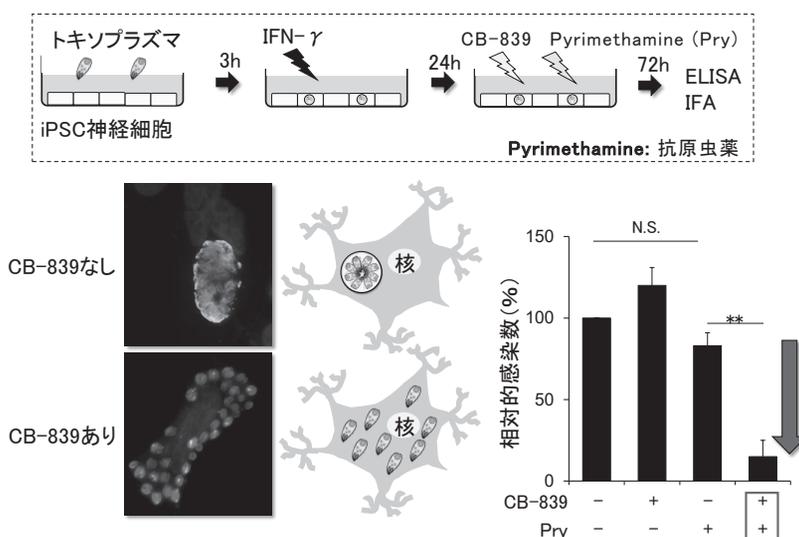


図12 CB-839と抗原虫薬の併用による根治治療効果

法の確立につながることを期待されます。

トキソプラズマの根治治療法の確立や、トキソプラズマに関する正しい知識の普及が進むと、医学の分野に限らず、幅広い分野における多様な問題の解決に役立つことが期待されます。例えば、感染源の一つであるジビエをより安全に利用できるようになれば、食料問題の改善に貢献するだけでなく、害獣による農畜産物被害や自然環境破壊も防げる可能性があります。さらに、トキソプラズマを含む原虫の畜産動物への感染による経済的損失は、世界で年間約15兆円以上ともいわれています。したがって、ヒトだけではなく畜産動物に対する創薬開発が進めば、食品安全の確保、ひいては食料問題の改善にもつながると考えられます。

以上の理由から、私たちは今後も、医学・獣医学・農林畜産学など多角的な視点からトキソプラズマの制圧に向けた研究を進め、人々の命を守ることに貢献していきたいと考えています。

謝辞

最後になりますが、本研究を進めるにあたり、多くの先生方にご指導、ご鞭撻を賜りました。ここに深く感謝いたします。また、本研究に携わって下さった皆様にも、心よりお礼申し上げます。