

遠山椿吉賞

遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞

授賞式：平成25年2月5日

- プログラム
- 授賞式
- 受賞コメント・受賞記念講演録



遠山椿吉記念
第3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

平成25年2月5日(火)
於 ホテル メトロポリタンエドモント

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

ごあいさつ

みなさま、財団法人東京顕微鏡院および、当財団をルーツとする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、遠山椿吉賞授賞に際して、お祝いのご挨拶を申し上げます。

このたび、ヒトや動物に発がんや消化器障害などを起こすカビの二次代謝物、マイコトキシンによる健康被害を防止する先見的な研究のご功績が高く評価され、小西良子先生が「遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞」を受賞されました。また、シックハウス症候群、化学物質過敏症および関連疾患の診断、治療、疫学、対策に関する優れたご研究に対し、「功労賞」を特設し、石川 哲先生に贈呈することと致しました。こころより、お祝い申し上げます。

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推進における業績を記念し、その生誕150年、没後80年にあたる平成20年度に創設した顕彰制度です。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おります。

およそ122年前の明治24(1891)年4月1日、遠山博士は、顕微鏡検査所を二人の方と共に創業し、当時死病と恐れられた結核に対して、「社会の為、学術を応用して正確な早期診断のもとに開業医の治療を助け、人びとの命を救いたい」と、1台の顕微鏡から小さな一歩を踏み出しました。翌年、東京顕微鏡院と改称して事業を展開し、遠山博士が71歳で没する前年の昭和2(1927)年に財団法人の認可を得、今日に至っております。

遠山博士は、東京市初代衛生試験所長という公職を長年にわたり兼務して、命を守る安全な水道水を実現に導き、健康診査・予防医療の先駆者、実践者として、結核予防や、当時多数の死者を出した脚気病原因の研究と創業などに貢献しました。人びとの苦しみを少なくしようと、科学的データから原因解明に挑んで予防に取組み、教育者としても医療技術者の育成や市民の啓発に情熱を傾けた生涯でした。

1世紀以上の歳月を経て、現代を生きる私たちもまた、遠山博士が追求してやまない「健康ないのち」という高い目標を目指して歩みを続けています。遠山椿吉賞がわが国のこの分野の将来を支える若手の研究者の目標や励みとなり人材育成に大きく資することを念願し、また、このたび授賞された、小西 良子先生、石川 哲先生のますますのご活躍と、わが国の公衆衛生、食の安全、生活環境衛生の向上・発展と、皆様のご健康、お幸せを、心よりお祈り申し上げます。

平成25年 2月 5日

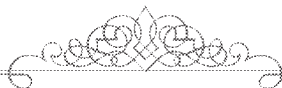
財団法人東京顕微鏡院

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3回 食と環境の科学賞
授賞式 式次第

平成25年2月5日(火)
ホテル メトロポリタンエドモント



◎ 授賞式 (本館3階 千鳥) 午後5時30分

開 式 財団法人東京顕微鏡院 副理事長
医療法人社団こころとからだの元気プラザ 理事 高橋 利之

選考委員長講評・
受賞者紹介 東京大学名誉教授 柳沢 幸雄

表 彰

祝 辞 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 理事長 山田 匡通

来賓祝辞 内閣府食品安全委員会 委員長 熊谷 進

受賞者挨拶 小西 良子
(国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部部长)

石川 哲
(元北里大学医学部長、北里大学名誉教授)

閉 式

◎ 受賞記念講演会 (本館3階 千鳥) 午後6時20分

講 演 小西 良子
石川 哲

閉 会

◎ 受賞記念レセプション (本館2階 薫風) 午後7時40分

開 会

挨 拶 財団法人東京顕微鏡院 食と環境の科学センター 統括所長 塩見 幸博

乾 杯 財団法人東京顕微鏡院 理事 伊藤 武

(懇 親)

閉 会 (午後8時40分)

遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞



受賞者

小西 良子 (こにし よしこ)

(国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 部長)

テーマ名

「マイコトキシンの毒性発現機序ならびに
健康リスク評価に関する研究」

■ 背景

マイコトキシンは、ヒトや動物に発がんや消化器障害など多様な健康被害を起こすカビの二次代謝物である。自然毒であるため気候や気象に影響を受けやすく、その制御は非常に困難である。さらに熱に耐性であるため調理加工による減衰効果もほとんどなく、食品衛生上大きな問題となっている。マイコトキシンによる健康被害の予防には、科学的根拠に基づいたマイコトキシンに対する規格基準の設定が重要であるが、毒性評価から、分析法確立、汚染実態調査、暴露評価まで体系的に行う科学的研究は乏しい。

■ 調査・研究のねらい

マイコトキシンによる健康被害を防止することを目的に、健康リスク評価の基となる科学的根拠に焦点をあてて以下の研究を行った。

1. マイコトキシンの新規毒性およびその発現機序を動物実験および培養細胞系を用いて解明する。
2. 実態調査および衛生管理に適用されるマイコトキシンの分析法を確立し、その妥当性評価手法を確立する。
3. マイコトキシンに適した実態調査手法を確立し、その結果から我が国のマイコトキシンに対する暴露量を最適な手法を検討して評価する。

■ 調査・研究の成果

1. マイコトキシンの新規毒性およびその発現機序の解明

我が国の麦類はトリコテセン系マイコトキシン、特にデオキシニバレノール(DON)およびニバレノール(NIV)汚染が問題となっていることから、それらの毒性とその発現機序を明らかにした。DONにおいては感染症への抵抗性を低下させることを見だし、発現機序としてマクロファージ内の殺菌物質(一酸化窒素)産生を阻害することを明らかにした。NIVは雌においては内分泌異常を引き起こすことを初めて明らかにした。またNIVの毒性試験結果から一日耐容摂取量の設定を行った。さらにオクラトキシンA(OTA)において、新しい動物実験手法を用いて腎臓に限局的遺伝毒性を示すことを示唆する研究結果を得た。

2. 健康リスク評価に関する研究

- 1) 実態汚染調査に用いる高感度のマイコトキシンの分析法をトリコテセン系マイコトキシン(DON、アセチル体DON、NIV)、フモニシン(FUM)、OTAを対象にHPLCおよびLC-MS/MS

で確立した。また、規格基準のある総アフラトキシン(TAF)およびパツリンの分析法を開発し、その妥当性を評価する手法を確立した。

2) マイコトキシンは年次変化の大きな自然毒であることを考慮し、健康リスク評価に用いる汚染実態は3-6年間の通年で行うことの有効性を提唱し、TAF、DON、NIV、OTAおよびFUMを対象に実施した。その結果、我が国の現実的なマイコトキシン汚染状態の把握が可能となり、マイコトキシン暴露への寄与率の高い食品群を明らかにすることができた。

3) 暴露評価において、マイコトキシン低汚染国である我が国に適合した統計学的手法を確立した。この手法を用いてTFA、OTA、FUM、DON、NIVを対象に我が国における精密な暴露評価結果を得ることに成功し、国民の健康リスク評価を行った。これらの結果は食品安全委員会のリスク評価書に引用された。

◇ 授賞対象業績の概要説明

受賞者の研究業績は食品の安全に関わるものである。

- ◆ 獨創性：受賞者は、マイコトキシンを対象に、その健康リスク評価に欠かせない、毒性研究、分析化学研究、リスク解析学の研究を対象に体系的で独創的な研究をし、多くの論文を発表している。また、蓄積したデータは我が国の規格基準策定のために貢献している。
- ◆ 将来性：マイコトキシンの分析法の確立、数年間通年による汚染実態調査、暴露評価等の体系化した健康リスク評価手法を確立したことは、将来を見据えたマイコトキシンに対する予防対策に貢献する。受賞者が行ってきた体系的な研究は、諸外国の手本となり、特に東南アジア、中国などで注目されている。
- ◆ 有効性：健康リスク評価を基に策定されたマイコトキシンの基準値により国民の暴露量は最小限に抑えられている。
- ◆ 経済性：国際的基準をそのまま模倣して策定するのではなく、我が国の実情にあった規格基準を策定することにより、無駄な衛生管理検査を回避し経済性にも貢献している。
- ◆ 貢献度：受賞者の研究業績は、国民の健康被害予防のため我が国に適応した基準値シナリオを提案し、厚生行政施策に反映できた。国内外に発表した論文は、国際的リスク評価機関において数多く引用されている。また食品安全委員会の専門委員の一人として、健康リスク評価書の作成に貢献した。さらに、国際的リスク評価機関であるJECFAにおいて、専門委員として総アフラトキシンおよびOTA(2007年)の摂取量評価およびDON(2010年)の毒性評価に貢献した。

略 歴：麻布獣医科大学獣医学部獣医学科卒業('78年)、東京大学大学院博士課程修了('83年)。日本学術振興会奨励研究員および東京大学研究生('83年)、国立予防衛生研究所食品衛生部食品衛生第一室研究員('86年)、('88年9月～89年9月：英国リーズ大学付属セントジェームズ病院客員研究員)、国立感染症研究所食品衛生微生物部食品毒素室室長('97年)、国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第4室室長('02年)、('00年10月～01年1月：科学技術庁中期在外研究員(米国ミシガン州立大学客員研究員))、同研究所衛生微生物部部長(国立感染症研究所細胞化学部併任)('07年)、現在に至る。

委員等：内閣府：食品安全委員会カビ毒・自然毒専門委員会委員('04年～現在)
厚生労働省：厚生労働省薬品・食品規格審議会食中毒部会、乳肉水産部会、食品規格部会委員('00年～現在)
農林水産省：農業資材審議会委員('00年～現在)
東京都：東京都食品安全情報評価委員会委員('12年～)等

受賞歴：日本マイコトキシン学会奨励賞(平成18年度)

遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞 功労賞



受賞者

石川 哲 (いしかわ さとし)

(元北里大学医学部長、北里大学名誉教授)

テーマ名

「シックハウス症候群、化学物質過敏症および
関連疾患の診断、治療、疫学、対策に関する研究」

■ 研究背景と調査のねらい

1970～1980年代は佐久地区だけでなく日本全国で有機リン剤の“へり”による空中散布が行われていた。地区の学童達には視覚中心の神経系に異常を持つ児童達が市立浅間病院大戸健副院長の元に約75名通院していた。診断は慢性球後視神経炎で、同じころ東大眼科にも、神奈川、山梨、長野県から農家の子供が来院し、慢性有機リン中毒(Organophosphorus poisoning: OP)を疑い、日本神経学会で報告した。これが慢性OP中毒世界初の人体例の報告であった。当時OP微量摂取による慢性中毒の知識、診断基準は無かった。石川が米国でOPを研究した事、点眼薬でもOP副作用が見られた事から国の研究費「特定地区の視力低下児童の診断設定に関する研究班—鹿野信一東大教授」が作られ、石川、大戸、宇尾野、瀬川らは全力を挙げて、これら中毒患者の診断基準設定と脱リン剤投与治療を開始した。本症の原因は「OPマラチオン空中散布により飛散した空気のOP吸入による自律神経、視覚中枢路障害、神経系異常」である事が判明した。そこで、Malathionへり散布の中止を市に要請し低毒性Vamidotion少量の散布に切り変えてもらった。患者に対しては薬物による脱リン剤PAM、Atropine、臭化プリフィニウム、グルタチオン、水、食の改善治療を行い数年後患者の新発生は無くなった。石川の上述の原著は米国のNeurotoxicity of The Visual System: edited by W. Merigan, Raven Press, New York: 233-254pp, 1980に詳細に掲載されている。これ以後の経過は日本でもいくつかの報告がなされた。

この著書が公表されてから、米国国立健康研究所、NIHでは有機リン毒性学部門長のKoele, Dementi教授達は、石川らの研究したこれらの症例に、Saku Disease(佐久病)という名前をつけて世界に紹介し、日本での石川らが行った基礎、臨床研究の詳しい追試経過論文をまとめ1994年J. Applied Toxicology 14:103-154に発表した。本症診断には石川らが原著で示した「他覚的神経検査」による結果は正確な患者診断に極めて重要である事、その検査は：視覚誘発脳波、ERG、瞳孔反応、滑動性眼球追従運動、視空間周波数測定、身体重心図記録と分析などであった。

以後米国で有機リン剤を新しく農薬登録申請をする場合は、石川らの発表した機能検査を行う事とし、それがないと国で認可しないという法律も施行された。詳細は同誌Hamermik(1994年)論文参照の事。その頃からOPは薬理作用として 1. AChE阻害によるムスカリン作用(咳、嘔吐、下痢、発汗、よだれ、涙)、ニコチン作用(痙攣、筋痙攣、顔面蒼白、頻脈、血圧上昇) 2. 神経中毒性エステラーゼ阻害 3. 脂肪酸アミド加水分解酵素阻害 4. アラキドン酸エタノールアミド阻害 5. オレイン酸アミド蓄積 6. ある種の電磁波による組織障害の加速を促す作用を有する。当時米国では化学物質過敏症の1/2-1/3はOPが関係すると報告されている。

■ 調査研究の成果

1998年頃から、日本でも、微量環境化学物質により自律神経系が障害されている3つの疾患が見られる様になった。1)シックハウス症候群、2)化学物質過敏症、3)電磁波過敏症(Electro-Magnetic Field Syndrome)である。3疾患共ほぼ同一症状を呈する。頭痛、めまい、吐き気、疲労感、筋肉痛、関節痛、不眠等が主要症状である。3)については、日本ではまだ病名認知がなく無視されたままの形だ。最近では微弱なEMFを出す電子機器が起こす人体影響は放置できぬ問題だ。ここでComputer業務集中で発症する疾患はVDT(Visual Display Terminal)症候群を考えねばならない。1987年頃、日本眼科医会(開業医師が主な団体)ではVDT研究班を立ち上げ石川が班長でVDTの身体影響の解明などを調査した。本症は3主徴がある。1. 眼精疲労、2. 頸肩腕症、3. テクノ不安・テクノ依存症である。対策は業務中の休憩時間の設置、1時間業務で15分の休みを与える(その間はTVを見ない)。英国では日本の研究に注目し成果は、Ergonomics 33:787-798,1990.に掲載された。

◇ 授賞対象業績の概要説明

シックハウス症候群、化学物質過敏症の原因は有害物質の環境への曝露である。国では、13の建築由来の化学物質の基準値の設定がおこなわれた。医師側も環境毒物を過剰に摂取しCSを発症した患者を診た場合正確に診断し、解毒治療、サウナを含む温熱療法を早めに行う事が大切である。W Rea、白川らは副交感神経系の異常な瞳孔反応を示した症例に対してサウナ療法を早く行った例では、瞳孔反応正常化し全身の激しい痛みも早期に消失した症例がある。米国誌Environmental Medicine 8:121-127,1991.に報告している。薬剤治療ではキレート剤を中心とする解毒、抱合促進剤治療を行う。抗酸化剤も、アミノ酸:グルタチオン、グルクロン酸など抱合剤利用治療法も有効である。宮田、坂部らはこれらの方法を応用し効果を挙げている。従来から化学物質過敏症患者は訴えが多く、治療する医師達も苦勞したが最近の薬物治療の進歩で症状が改善する例も全世界で増加してきた。最近では米国でも、化学物質過敏症は恐ろしい病気という印象は少しずつ減りつつある。

2012年の臨床環境医学会の発表では、医師のみならず、薬学、看護学、栄養学など多領域から食を中心とする治療法を研究した優れた報告も出てきた。今後の発展を期待している。

病名の認知:これまで長らく化学物質過敏症患者は病気そのものが認められず患者の方々は大変苦勞した。しかし、2011年10月1日厚生労働省から新たに病名が認可され「保険病名」として採用されている。患者さんの1日も早い回復を望む。

謝辞: 今回の研究は下記の方々の協力で遂行出来たものである。心から御礼申しあげる。(順不同・敬称略)

宇尾野公義(元東京大学第3内科)、瀬川昌也(元同大小児科)、SHS:村上周三(建築研究所)、柳沢幸雄(元東京大学応用化学)、吉野博(東北大工学部・建築学)、宮田幹夫(北里大医学部眼科、現在そよ風診療所)、坂部貞(東海大学解剖学・環境医学)、松井孝子(秋田大学眼科視能訓練士)、相澤好治(元北里大医学部公衆衛生学)、袴田直俊(浜松ホトニクス)

略歴: 東北大学医学部卒('57)、東京大学附属病院にて実地修練('58)、同大眼科学教室('58)、助手('59)、医学博士('63)、New York Univ. Medical Center 留学、神経眼科学、神経中毒学を研究('63)、同大学講師('64)、同大学助教授('65)、帰国('66)東京大学眼科学教室講師・病棟医長('66~70)、北里大学医学部眼科主任教授('70)、米国科学アカデミー「環境医学専門医試験合格・認定医」、Fellow of American Academy of Environmental Medicine('89)、北里大学医学部長('94~'98)、北里大学名誉教授('98)北里研究所臨床環境医学センター長('98~01)、北里研究所顧問('01~02)、日本眼科医会参与('05~12) 現在に至る。

委員等: 厚生労働省科学研究班シックハウス症候群班長('00~06)

受賞歴等: 第7回総合医学賞受賞('68)、第28回総合医学賞受賞('75)、安倍晋太郎外務大臣表彰:アルジェリア海外技術協力医療系委員、JICA「オラン科学技術大学医学部付属院眼科教室の建設、研究援助・学術交流、人事交流」の功績により('84)、米国環境医学アカデミー(AAEM)より有機燐殺虫剤:慢性視覚毒性研究で同学会最高賞:ジョナサン・フォアマン賞受賞('96)、日本眼科学会賞受賞('98)、第40回空気調和・衛生工学会賞受賞('02)、日本神経眼科学会特別功労賞受賞('02)、日本眼科学会特別貢献賞('03)、医科器械史研究賞:日本医科器械学会('03)、日本臨床環境医学会特別講演('12)、第50回日本神経眼科学会(京都)特別講演('12)

■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■

3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明な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。私たちの百二十年の歩みは、「すべての人びと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、東京医科大学医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」「人生の意義と道徳の淵源」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、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100万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 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た個人または研究グループを表彰します。平成24年度は、食品の安全と感染症、生活環境衛生を重点課題としました。
食品の安全:たとえば、残留化学物質、天然有毒・有害物質、食品添加物、食品アレルギー、器具・容器包装及び食品やヒト媒介微生物に関する調査研究やこれらの分析法の開発、食品中の放射能汚染など、食品の安全に関わるものです。
生活環境衛生:たとえば、シックハウス、アスベストやダニ、カビなど室内環境、ビル衛生、飲料水の安全性、水と感染症の問題などです。

◎「遠山椿吉記念 第4回 食と環境の科学賞」の応募期間は、平成26年4月1日より6月30日です。奮ってご応募ください。

◆ 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た個人または研究グループを表彰します。平成25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す。たとえば、「近い将来の健康診査の方法論を変えるようなもの」「健康診査の受診の機会を高め、医療経済面での効果がみられ、健康診査の精度向上に資するもの」「超高齢化社会構造における予防医療に関するもの」「公衆衛生の発展、疫学研究に資するもの」「こころの健康づくりにおける研究」「性差医療に関するもの」などです。
病を早期に発見し、発見したものを治療へつなげるという予防医療の基本目標について、地道に社会への貢献を追求する研究者を顕彰する賞と位置づけています。

◎「遠山椿吉記念 第3回 健康予防医療賞」の応募期間は、平成25年4月1日より6月30日です。

* 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。 <http://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
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3回 食と環境の科学賞」の授賞式・記念講演会、レセプションは、2013年（平成25年）2月5日（火）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はじめ、遠方からも研究者、大学教授、報道関係者ほか当法人関係者など、およそ100名が祝福に集まりました。



山田匡通理事長は、小西先生のご研究について「先見のかつ素晴らしいご研究成果に、そしてまた、人びとの健やかないのちを守るため、わが国の公衆衛生向上にご尽力・ご貢献されたことに感謝申し上げます」と述べ、石川先生のご研究について「シックハウス症候群、化学物質過敏症患者の苦しみを救うため、また、公衆衛生向上のためご尽力されました。その長年のご労苦に、心から敬意を表します」と述べました。

そして、「1世紀以上の歳月を経て、現代を生きる私たちもまた、遠山博士が追及してやまない『健康ないのち』という高い目標を目指して歩みを続けています。遠山椿吉賞が、わが国のこの分野の将来を支える若手の研究者の目標や励みとなり、人材育成に大きく資することを念願します。また、このたび受賞された両先生のますますのご活躍と、わが国の公衆衛生、食の安全、生活環境衛生の向上ならびに発展と、皆様のご健康ならびにお幸せを心より祈念いたします」と結びました。

平成24年度 財団法人東京顕微鏡院 医療法人社団ここからの元氣プラザ
遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞 授賞式



山田匡通理事長より小西良子氏（左）に遠山椿吉賞を授与

平成24年度 財団法人東京顕微鏡院 医療法人社団ここからの元氣プラザ
遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞 授賞式



石川哲氏（左）に功労賞を授与

小西良子先生 受賞コメント

今回の受賞テーマとなりましたマイコトキシンという研究分野は、農薬や食品添加物などと比べると、その危害性は一般にはあまり認識されていない分野です。しかしながら、この分野におけるわが国の研究者は、私がマイコトキシンの研究を始める前から、世界に誇る数々の功績を挙げてきました。一例を挙げると、1936年に台湾で収穫された米から黄変米毒の存在を見出しました。1950年代に黄変米事件が起こった際には、黄変米毒を発見し、その発がん性を提唱することで、国民の健康被害を未然に食い止めました。また、麦類に汚染するトリコテセン系マイコトキシンであるデオキシニバレノールやニバレノールの発見および構造解析も、わが国の研究者の功績です。このような輝かしい歴史と先達の研究者達の情熱が、今回の受賞につながる研究へと発展してきたのだと考えています。

このたび、僭越ながら私が受賞させていただきましたが、受賞対象となった研究の成果は、多くの共同研究者によってもたらされたものです。食品衛生や食品安全に関する研究は、毒性学、分析学、リスク解析学など、広い分野の研究者との共同研究が欠かせません。とくにマイコトキシンのような生物由来の有害物質は、真菌学の分野との共同研究も不可欠です。こうした多くの方による共同研究がシステムティックに行われたことが、高く評価されたものと考えます。このたびは、このような地道な研究に光を当てていただきまして、本当にありがとうございました。



マイコトキシンの毒性発現機序 ならびに健康リスク評価に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所
衛生微生物部 小西良子

私がマイコトキシンに関する研究を始めたのは、最初に就職した国立予防衛生研究所で栗飯原景昭先生と熊谷進先生にご指導いただいた時でした。その後、国立医薬品食品衛生研究所に移り、現在はリスク評価に基づくマイコトキシンの規格基準の設定（レギュラトリー・サイエンス）などに携わっています。本日は、遠山椿吉賞の受賞テーマとなりましたマイコトキシンの毒性発現機序ならびに健康リスク評価に関する研究について、その一部をご紹介します。

食品を汚染するマイコトキシンの種類と特性

はじめに、マイコトキシンの基礎的な概要について簡潔に説明します。マイコトキシンは、カビが産生する毒で、健康被害を引き起こすことが知られています。食品を汚染する主なマイコトキシンの種類や健康被害影響などについて、表にまとめました。

食品を汚染する主要なマイコトキシンとしては、アフラトキシン B1、B2、G1、G2（これらは「総アフラトキシン」とも呼ばれます）、アフラトキシン B1 が代謝してできるアフラトキシン M1 などがあります。

以下に、食品を汚染する主なマイコトキシンの概要をまとめてみます。

〔アフラトキシン B1、B2、G1、G2、M1〕

アスペルギルス属が産生するマイコトキシンで、アフラトキシン B1、B2、G1、G2 は主にナッツ、穀類、香辛料、豆類など、アフラトキシン M1 は主に牛乳やその加工品などに汚染しやすいものです。これら

のマイコトキシンを原因とする健康被害としては、肝炎や肝臓がんなどが知られています。

また、アフラトキシンは、天然物の中では最も強力な発がん物質ともいわれています。

〔オクラトキシン A〕

アスペルギルス属やペニシリウム属によって産生されるマイコトキシンで、主に穀類や豆類に汚染しやすいものです。コーヒーやワイン、ビールなどに汚染していることもあります。健康被害としては、（動物実験による報告では）腎炎や腎臓がんなどの原因となることが知られています。

〔パツリン〕

ペニシリウム属が産生するマイコトキシンで、主にリンゴやその加工品などに汚染しやすいものです。健康被害としては消化器障害などの原因となります。ただし、現時点では、人に対する食中毒被害を引き起こしたという事例は報告されていません。

〔フモシニン〕

フザリウム属が産生するマイコトキシンで、主に麦類やトウモロコシなどに汚染しやすいものです。健康被害としては、ブタにおいては肺水腫を引き起こすことが知られています。また、近年では、神経管閉鎖障害を引き起こすともいわれています。

〔トリコテセン系マイコトキシン〕

トリコテセン系マイコトキシンには、デオキシニバレノールやニバレノール、T-2 トキシンなどがあります。これらはフザリウム属が産生するマイコトキシンで、主に麦類やトウモロコシなどに汚染しやすいものです。急性毒性としては、食中毒（嘔吐や

表 食品を汚染する主なカビ毒と健康被害影響

カビ毒	汚染食品	産生菌	健康被害
アフラトキシン B1、B2、G1、G2	ナッツ、穀類、香辛料、豆類	アスペルギルス属	肝炎、肝臓がん
アフラトキシン M1	牛乳、チーズ	アスペルギルス属	
オクラトキシン A	穀類、豆類	アスペルギルス属・ペニシリウム属	腎炎、腎臓がん
パツリン	リンゴなど	ペニシリウム属	消化器障害
フモシニン	トウモロコシ	フザリウム属	ブタ肺浮腫 ウマ白質脳炎
トリコテセン系カビ毒 (デオキシニバレノール、ニバレノール、T-2 トキシン)	麦類、トウモロコシ	フザリウム属	嘔吐、下痢、免疫抑制
ゼアラレノン	麦類、トウモロコシ	フザリウム属	エストロゲン様物質

下痢など) や消化管障害を引き起こすことが知られています。また、慢性毒性としては免疫抑制などが知られています。

〔ゼアラノン〕

フザリウム属が産生するカビ毒で、主に麦類やトウモロコシなどに汚染しやすいものです。エストロゲン様物質であることから、内分泌かく乱物質として危惧されています。

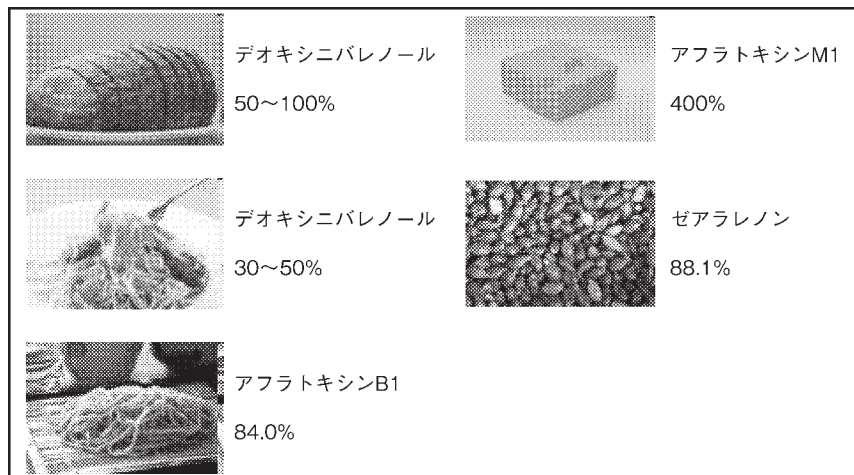


図1 マイコトキシンは、低分子で、耐熱性があるため、加工中に減衰しない

こうしたマイコトキシンは、世界的に広く分布していることから、食品衛生上の重要な問題として認識されています。各地域における食料と飼料中のマイコトキシンについて、BIOMIN 社が調べた結果によると、「人間が住むほとんどの地域において、マイコトキシン汚染が確認されている」といっても過言ではないほど、世界規模で汚染が広がっていることがわかります。

マイコトキシンに関する科学的かつ体系的な研究

「食品衛生上、なぜマイコトキシンが重要な問題か？」という、その理由の一つとして「低分子で耐熱性があるため、加工中に減衰しない」という特性があるからです(図1参照)。

例えば、小麦にデオキシニバレノールが汚染していた場合、その小麦を原料としてパンを作ったとしても、(デオキシニバレノールは)ほとんど減衰しません(100%残存することもあります)。そば粉にアフラトキシン B1 が汚染している場合、「湯がいたとしても、約 84%がそばに残る」という報告があります。牛乳にアフラトキシン M1 が汚染していた場合、その牛乳を原料にチーズを作ると、(濃縮されるので)残存率は約 400%になることがあります。また、ハト麦にゼアラレノンが汚染している場合、焙煎しても約 90%が残存することがあります。

そうした特性を考慮に入れると、マイコトキシンによる健康被害を予防するためには、「科学的根拠に基づいた規格基準の設定が重要である」と考えられます。そして、規格基準を設定するためには、毒性評価、分析法確立、汚染実態調査、リスク評価な

どを体系的（システマティック）に行う必要があります。しかしながら、日本においては、「マイコトキシンに関する科学的かつ体系的な研究」は、あまり多くないのが実情でした。

そうした背景から、国立医薬品食品衛生研究所では、主に下記の3つの観点から研究を進めてきました。

- ①マイコトキシンの新規毒性およびその発現機序を動物実験および培養細胞系を用いて解明する。
- ②実態調査および衛生管理に適用されるマイコトキシンの分析法を確立し、その妥当性評価手法を確立する。
- ③マイコトキシンに適した実態調査手法を確立し、その結果を基に、わが国のマイコトキシンに対する暴露量について、最適な手法を検討し、評価する。

以下に、上記の3項目について、これまでの研究成果の一部を紹介していきます。

研究概要 1：

マイコトキシンの新規毒性 およびその発現機序の解明

はじめに、マイコトキシンの新規毒性およびその発現機序の解明に取り組んだ研究の一例を紹介します。

わが国の麦類では、トリコテセン系マイコトキシン（特にデオキシニバレノールおよびニバレノール）の汚染が問題となっています。しかしながら、その毒性や発現機序については不明な点が多かったので、まずはこれらの毒性評価に焦点を当てました。

デオキシニバレノールとニバレノールについて簡単に説明すると、これらは *Fusarium graminearum* というカビが産生するマイコトキシンです。小麦が *F. graminearum* に汚染されると、小麦が赤く変色します（そのため、「赤カビ病」という

病名がついています。最近でも小麦の赤カビ病は発生しています）。赤カビ病に感染した小麦は、デオキシニバレノールやニバレノールを含むことがあります。そして、人がデオキシニバレノールやニバレノールを大量に摂取すると、「赤カビ中毒」が引き起こされることがあります。戦中・戦後など食料不足の時代には、赤カビ病にかかった小麦を摂取して、多くの人が赤カビ中毒を発症しました（現在の食料事情では、赤カビ中毒を発症する人はいません）。

低濃度のデオキシニバレノールやニバレノールを慢性的に摂取すると、免疫毒性によって細菌感染に対する抵抗性が下がることなどが報告されています。そこで、なぜ感染抵抗性の低下が見られるのか、その作用機構を解明するための研究を行いました。

皆さんご存じのように、体内のマクロファージや好中球には、細菌感染が起きた時に、その菌を殺菌する能力があります。これは、細菌が持つ「LPS」という物質が、マクロファージの表面にあるトルライクレセプターに付着し、殺菌物質（一酸化窒素）を産生することで、菌を殺すというシステムによるものです（図2-1参照）。われわれの研究により、「デオキシニバレノールは、マクロファージ内のシグナル伝達機構を抑制することによって、殺菌効果に関係する物質（インターフェロン β ）の産生を阻害する」という知見が得られました（図2-2参照）。すなわち、デオキシニバレノールやニバレノールによる細菌感染に対する抵抗性の低下は、細菌のLPSがマクロファージ内で起こすシグナル伝達を阻害す

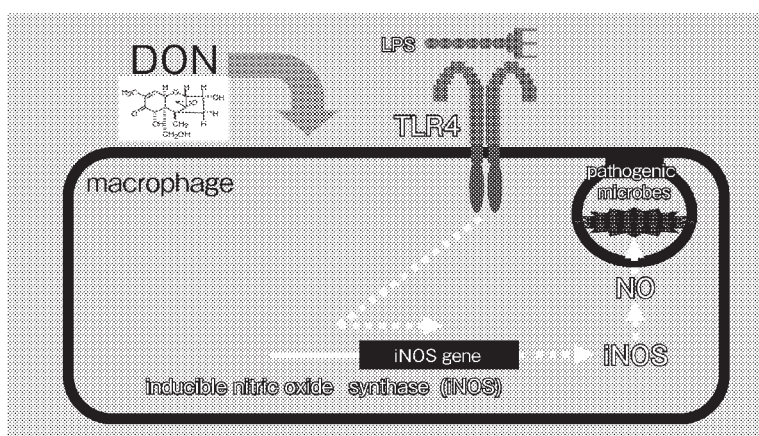


図2-1 デオキシニバレノールは、マクロファージ内の一酸化窒素の発生を抑えて、細菌に対する殺菌力を低下させる

るためであることを明らかにしました。

また、ニバレノールに関して、新しい毒性を発見しました。東京農工大学の渋谷淳博士との共同研究により、「ニバレノールを餌に混ぜて、90日間にわたりラットを飼育したところ、雌に対する生殖器障害が認められた」ということを、初めて報告しました。この実験結果は、食品安全委員会の評価書などでも利用されており、ニバレノールの一日常容摂取量を推定する際の根拠となっています。

オクラトキシン A に関して、国立医薬品食品衛生研究所の梅村隆志博士との共同研究により、「新しい動物実験手法を用いることで、腎臓で限局的に遺伝毒性が認められた」ということを、初めて報告しました。

これまで、オクラトキシン A については、動物実験によって、腎臓に発がん性があることは認められていました。しかし、それが遺伝毒性かどうかについては諸説ありました。以前は、「発がん性は、*in vitro* の遺伝毒性試験と *in vivo* の長期発がん試験によってのみ明らかにされる」と考えられていました。そこで、その両者のギャップを埋めるために、「*in vivo* レポータージーンラット」というものを開発し、個体レベルの前がん病変（変異頻度の検出、欠失変異の検出）を指標とした中期検索法を開発しました。

この新しい実験手法を用いて、（腎を丸ごと用いるのではなく）皮質・髓質外部・髓質内部に切り分けることで、限局的に遺伝毒性を調べたところ、「髓質外部に特異的に遺伝毒性がある」ということを明らかにしました（図3参照）。これは、世界的にも非常に注目された報告となりました。

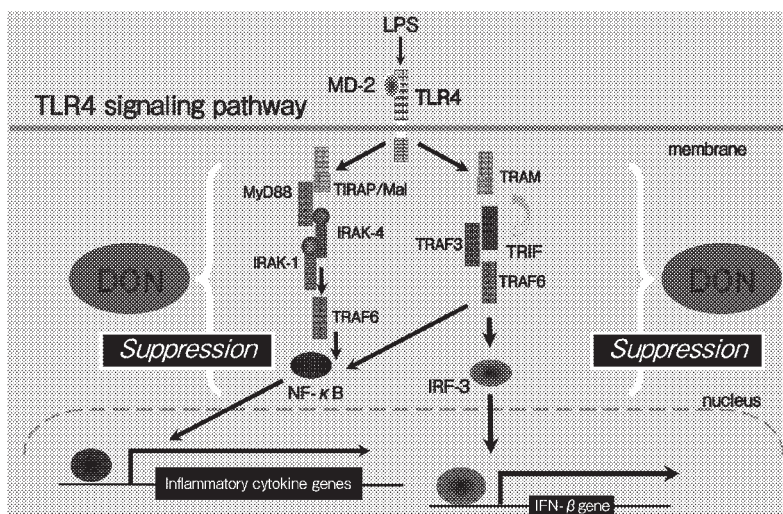


図2-2 デオキシニバレノールは、マクロファージ内の MyD88 依存および MyD88 非依存的シグナル伝達機構を抑制して、インターフェロンβの産生を阻害する

in vivo レポータージーンラット (F344 *gpt* delta rat)

細菌を用いた *in vivo* 長期開発発がん性試験により実施され、両者のギャップを埋めるため、個体レベルの前がん病変を指標とした中期検索法として開発された。

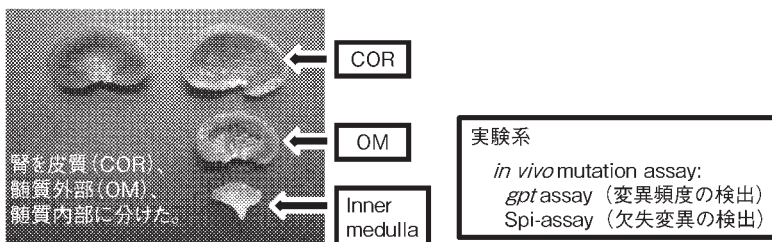


図3 *in vivo* レポータージーンラット (F344 *gpt* delta rat) を用いることで、髓質外部に特異的に遺伝毒性があることを明らかにした

研究概要 2： マイコトキシンの分析法 およびその妥当性評価の手法の確立

次に、実態調査および衛生管理に適用されるマイコトキシンの分析法を確立し、その妥当性評価手法の確立に取り組みました。以下に、その研究成果の一例を紹介します。

規格基準が確立されたら、それに対する分析法を確立します。ただし、確立された分析法は、どの試験所で分析しても、同じような結果が得られるようなものでなければなりません。そのため、「試験法の妥当性試験」は非常に重要な問題です。このような考え方は、最近では国際的な潮流になっています。

そこで、カビ毒の分析法の専門家、統計学の専門家など、さまざまな分野の専門家に参画していただいて、分析法の妥当性を評価するための「カビ毒試験法評価委員会」を設置しました。カビ毒試験法評価委員会では、まず分析法が測定対象を正確に測定できるかどうかを審査します。その審査に合格すると、次に10機関以上の試験室で「同じ試料」「同じ分析法」で試験を実施していただきます。その試験結果を集計し、統計的に処理することで、妥当性のある分析法かどうかを判断します。

そうしたプロセスを経て、妥当性が認められた分析法としては、現時点では「デオキシニバレノール

とニバレノールの一斉分析法」「牛乳中のアフラトキシン M1 の試験法」「ピーナッツの総アフラトキシンの試験法」「アセチル化デオキシニバレノールの分析法」「フモニシン類の分析法」などがあります。なお、妥当性が認められた分析法は、国立医薬品食品衛生研究所のホームページで公開されています。

研究概要 3： マイコトキシンの実態調査手法の確立、 暴露量を検討する適切な手法の評価

最後に、マイコトキシンの適した実態調査の手法を確立し、その調査結果を基に、わが国のマイコトキシンに対する暴露量の検討を行い、その評価を行いました。以下に、その研究成果の一例を紹介します。

以下の3項目は、平成16～24年に厚生労働省科学研究補助金で行った実態調査です。

①平成16～18年：厚生労働省科学研究費補助金／食品の安全性高度化推進研究事業「食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究」（総アフラトキシン・オクラトキシン A・フモニシン = 3年間、デオキシニバレノール・ニバレノール = 1年間）

②平成19～21年：厚生労働省科学研究費補助金／食品の安心・安全確保推進研究事業「カビ毒を含む食品の安全性に関する研究」（オクラトキシン A・フモニシン = 3年間）

③平成22～24年：厚生労働省科学研究費補助金／食品の安心・安全確保推進研究事業「食品汚染カビ毒の実態調査並びに生体毒性影響に関する研究」（T-2 トキシン・HT-2 トキシン・ゼアラレノン = 3年間）

これらは11機関の研究・検査機関および北里大学の佐藤敏彦先生や東京大学大学院の齊藤史朗先生との共同研究です。オクラトキシン A やフモニシンは6年間、総アフラトキシンは3年間、デオキシニバレノールやニバレノールは1年間にわたり調査を実施しました。現在は、T-2 トキシン、

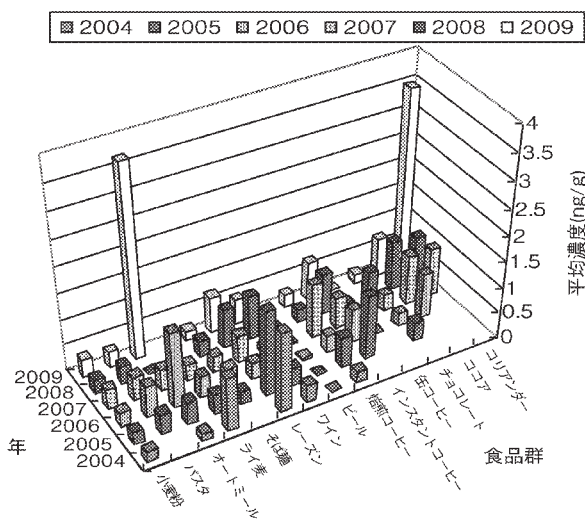


図 4-1 オクラトキシン A の実態調査結果 (2004～2009年)

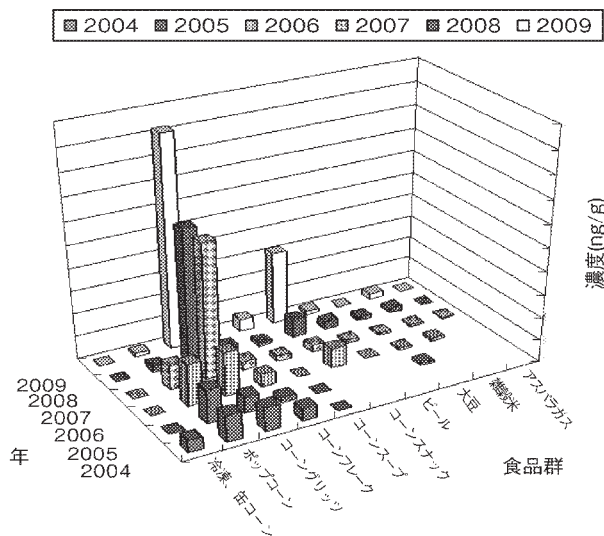


図 4-2 フモニシンの実態調査結果 (2004～2009年)

HT-2 トキシン、ゼアラレ
ノンの実態調査が4年目に入
っています。

調査結果の一例として、
図4-1にオクラトキシンA、
図4-2にフモニシンの実態
調査の結果を紹介します。
このようにマイコトキシンの
実態をデータで明らかに
した研究報告は、それほど
前例がありませんでした。
図を見ると、調査年によ
って差が大きい食品もあ
ります。カビ毒は自然毒で、
気象の変化などに敏感である

ため、(年によって変動が見られるのは)当然のこと
です。また、我々は、実態調査を行うだけでなく、
こうした調査結果を示すことで、「リスク評価には、
1年間(単年)の結果を使うのではなく、数年間の
実態調査が重要である」といった提言も行ってい
ます。

さらに、我々は、実態調査の結果を用いてリスク
評価を行い、「わが国のアフラトキシンによる発が
んリスクはきわめて低い」などの知見も報告しま
した。また、リスク評価の方法についても提言を行
っており、例えば「リスク評価では、『一度の食事
でたくさん摂取する食品』か、あるいは『一度の食
事ではあまり摂取しない食品』か、食品の摂取形
態の違いなどを考慮に入れることも重要である(例
えば、パンやうどんなどに多く含まれているマイ
コトキシンであれば、一度の食事での摂取量も多
くなる)」といった提言を、世界に向けて発信して
いるところです。

今後の研究課題は、 人への曝露を抑えるための研究など

最後に、今後の課題として考えていることをお話
します。

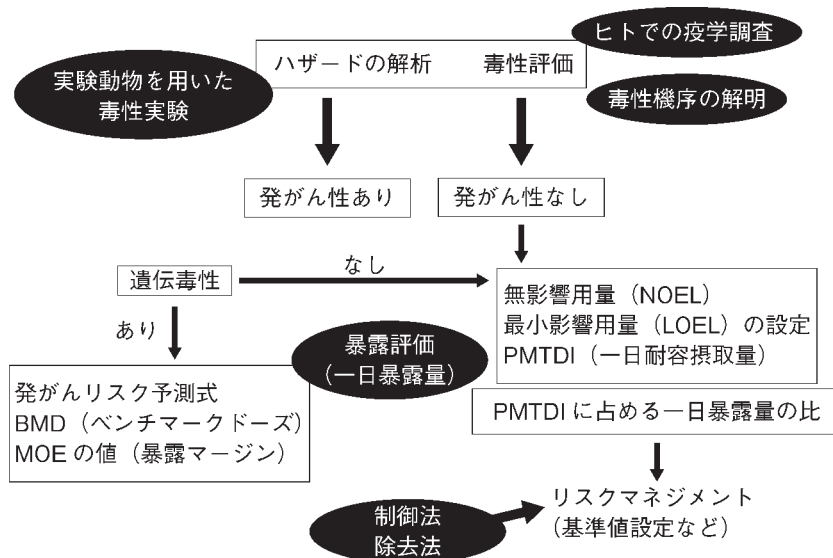


図5 マイコトキシンのリスク評価フローチャート

我々は、これまで「マイコトキシンのリスク評
価」に取り組んできました。すなわち、毒性評価を
行い、暴露評価を行い、科学的根拠に基づいた基
準値設定を行ってきました。我々の今後の目標は、「
現在、わが国で基準値が設定されていないマイコ
トキシンについても、科学的根拠に基づいたリス
ク評価によって基準値を設定すること、そして健
康被害の発生を予防すること」です。

図5のような「リスク評価フローチャート」に基
づくリスク評価を行うことにより、マイコトキシ
ンの分野で「食品のレギュラトリーサイエンスの
手本となるフローチャート」を確立し、さらには
国際的な水準も高めていきたいと考えています。
また、「マイコトキシンは自然毒であるため、ゼ
ロトランスはあり得ない(汚染は起こり得る)」
という考えに基づいた「人への曝露を抑える研
究」(例えば、マイコトキシンの制御法、除去
法、調理法などに関する研究)も進めていき
たいと考えています。

本日は講演時間の制約があるので、研究成果のご
く一部しか紹介できませんが、我々は多くの研究
者の方々と共同研究を行うことにより、このよ
うなシステムティックな研究を続けることが
できました。この場をお借りして、関係者の
皆様にお礼を申し上げます。

石川哲先生 受賞コメント

私事になりますが、私の父は東北大学眼科助教授を経て、東京・渋谷で開業した眼科医でした。私は、父から「良き臨床家になるためには、大勢の人を救うことができる独創的研究をせよ」と教えられ、育ちました。私も東北大学卒業後、東京大学眼科にお世話になり「瞳孔」「毛様体筋」「輻輳」という機能の研究に熱中しました。この機能は、脳幹にある自律神経中枢と大脳視覚領野が関係しています。その回路に故障が起きると、眼と体の自律神経系機能に異常を来し、とくに視覚系異常を起こすことが解明されました。このような研究を通じて、有機リン化合物の神経毒性と関係を持つようになり、学位を取得したほか、総合医学賞や米国環境医学アカデミー（AAEM）から同学会最高賞（Jonathan Forman Award）を受賞しました。

皆様は、化学物質過敏症やシックハウス症候群などを発症させる原因の35%以上が「有機リン殺虫剤」であることをご存じでしょうか。有機リン殺虫剤の慢性毒性作用の結果として、多くの患者さんが世界中で悩んでいます。私は、これらの患者さんを救うことが、最も大切なことであると考えています。

私がこの研究分野にたずさわってから約50年が経ちます。この研究の推進は、東京大学、東北大学、北里大学および私の父の研究費援助など、多くの方々の援助により可能となりました。研究発展の歴史は、決して容易な道ではありませんでした。多くの苦悩と圧迫を跳ね返してきました。本日、受賞記念講演として、その一部を皆様にお話しできることを、大変光栄に思っています。

私が奉職していた北里大学は、北里柴三郎先生を学祖としています。北里先生と東京顕微鏡院の創始者である遠山椿吉先生は、いずれも微生物学者で、非常に緊密な親交があったそうです。私が高日、この場に呼ばれたことには、そうした縁もあったのではないかと感じているところです。

平成24年度 財団法人東京顕微鏡院 医療法人社団こころからの元氣プラザ 遠山椿吉記念 第3回 食と環境の科学賞 授賞式



シックハウス症候群、化学物質過敏症および 関連疾患の診断、治療、疫学、対策に関する研究

～神経眼科学と50年、微量環境汚染物質の毒性を研究して～

北里大学 名誉教授
石川 哲

SHS・CS患者の約35%で、 有機リンが関与している

微量環境汚染化学物質の毒性については、さまざまな研究が行われています。化学物質過敏症の患者を診察していると、非常に少ない量（ppm単位のレベル、あるいはさらに低いレベル）の作用で、さまざまな過敏な反応が現れています。世界中で化学物質過敏症に関する研究が行われるようになってから、約30年が経ちます。その間、日本でも「シックハウス症候群（SHS、Sick House Syndrome）」や「化学物質過敏症（CS、Chemical Sensitivity）」といった病名が認知されるようになってきましたが、まだまだ十分な対策が講じられているとはいえない状況です（これまで化学物質過敏症の患者は、病気そのものが認められず大変苦労してきたが、2011年10月に新たに病名が認可された）。

シックハウス症候群や化学物質過敏症は、有害物質が環境に曝露されることによって引き起こされます。これらの疾患には、さまざまな化学物質が関与していますが、米国の研究者が行った疫学調査では「シックハウス症候群や化学物質過敏症を発症した患者の約35%は、有機リン系殺虫剤を原因としている」という報告があります。

本日は、世界でもあまり研究の前例がない、「シックハウス症候群や化学物質過敏症と、瞬目（まばたき）や眼瞼（まぶた）の痙攣（けいれん）の関係」などを中心にお話しします。

シックハウス症候群や化学物質過敏症の患者の眼瞼を観察すると、かなりの回数でパチパチとまばたきをする人がいます。最近、世界中の研究者の間で、「こうした眼瞼の動きは、中毒症状の表現の一つとして、非常に重要である」「患者の診断には、眼症状の分析がきわめて重要である」といわれるようになってきました。そこで、私は、シックハウス症候群や化学物質過敏症の患者における眼球運動や瞬目、眼瞼の痙攣などについても研究してきました。

有機リン剤とADHDの関連性に関する研究

はじめに、有機リン剤が人体に及ぼす影響について、最近の興味深い研究報告を紹介します。

2010年、米国のハーバード大学とモンリオール大学の共同研究で、有機リン剤と化学物質過敏症——とくに注意欠陥・多動性障害（ADHD、Attention Deficit Hyperactivity Disorders）の関係についての研究報告がありました。この研究では、1139人の小児（8～15歳）について、尿中の有機リン分解物であるDAP（dialkyl phosphate）やDMA P（dimethyl alkylphosphate）、DEAP（diethyl alkylphosphate）を測定しました。その結果、「尿中の有機リン分解物の測定値が高い小児（119人）は、明らかにADHDと診断されていた群であった」「DAPやDMA Pの測定値が高い小児は、対照例と比較すると、際立って高い値（約10倍の値）を示した。原因は食品を通じての汚染である」などの研究結果が報告され、非常に大きな関心を集めています。日本でも、2013年6月9日に、上述の研

究を行った中心人物である M.Bouchard 教授（現在はモントリオール大学教授）が来日し、第 22 回臨床環境医学会で詳細な報告を行いました。

最近、国際的な学会誌などでも、有機リン剤と ADHD の関係について報告した論文が、数多く発表されるようになってきました。そのため、今後、日本においても、有機リン剤と ADHD の関係については大きな話題となってくると考えられます。しかしながら、現在、日本では残念なことに有機リンの測定が行われていないので、なかなか（有機リン剤の影響について）診断することができないのが現状です。このことは、開業医の先生方が非常に苦労しているところです。

SHS・CS の原因と典型的な症状

では、シックハウス症候群や化学物質過敏症についてお話ししていきます。

図 1 は、ある子供がシックハウス症候群の症状を示したときの様子を、イラストで表現したものです。一般的に、シックハウス症候群の子供は、頭痛や喘息、皮膚炎、腹痛（腹痛の後は下痢）などの症状を訴えてきます（「頭痛がする」といってくる子供は少ないようですが）。さらに、シックハウス症候群は、



図 1 シックハウス症候群の症状

先ほど述べた ADHD などの精神症状と合併して発症する場合があります。

図 2 は、ある家族が化学物質過敏症を発症したときの様子を、イラストで表現したものです。母親は、非常にまじめなキャリアウーマンでしたが、化学物質過敏症を発症し、頭痛、疲労、慢性疲労を訴えてきました。父親は、頭痛やアレルギーに悩まされながら、会社に通勤していました。女兒は、「就寝時に額を虫が横切った」という理由で、家の中で大量のピレスロイド薬剤を散布したり、有機リン殺虫剤を使ったりしていました。そうした背景から、医師は化学物質過敏症であると診断しました。また、屋外ではヘリコプターが有機リン殺虫剤を散布していました。このことも、化学物質過敏症を発症した原因の一つでした。

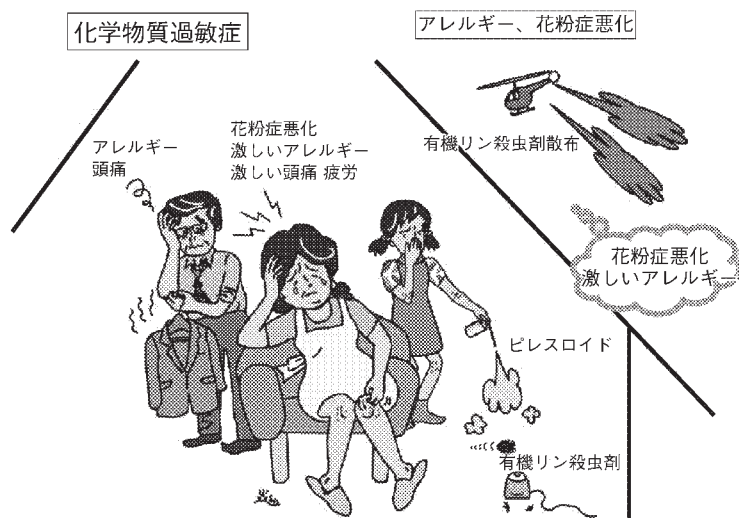


図 2 化学物質過敏症の症状

有機リン慢性中毒の作用機序

1970～80 年代に長野県の佐久地区で、視力が低下する学童が増えてきて問題になりました。当時は、まだ有機リンの微量摂取による慢性中毒に関する知識や診断基準がない頃でしたが、私たちの研究班（「特定地区の視力低下児童の診断設定に関する研究班」）では、「ヘリコプターが空中散布した有機リンを、学童が微量摂取したことを原因とする慢性有機リン中毒である」と

疑い、これら中毒患者の診断基準を設定したり、脱リン剤の投与治療などを行いました（その後、本症は、有機リンのヘリ散布を原因とする自律神経、視覚中枢路障害、神経系異常であることが判明。後に米国国立健康研究所（NIH）の Koelle 教授、Dementi 教授らにより「Saku Disease」（佐久病）と命名された。

有機リン慢性中毒の作用機構について、図3に示しました。昔は、「有機リン慢性中毒の原因」といえば、コリンエステラーゼの阻害だけが考えられていました。また、その症状は、筋肉の硬直や痛み、眼球運動・視力障害、頻脈、徐脈、不整脈、めまい、しびれなどが中心でした。

現在の知見では、それ以外にも、さまざまな症状が見られることがわかっています（図3参照）。たとえば、ニューロトキシックエステラーゼ（NTE、神経中毒性エステラーゼ）の阻害が原因で、遅発性神経毒性、脱髄、虚血性心疾患、動脈硬化、ADHDなどの症状が現れることがあります。FAAH（脂肪酸アミド加水分解酵素）の阻害が原因で、動脈硬化性血管障害や代謝障害などの症状が現れることがあります。アナンドミドの阻害が原因で、傾眠症（ナルコレプシー）など睡眠の障害が現れたり、過食や拒食などの症状が現れることもあります。

ただし、慢性中毒と急性中毒では症状がまったく異なるので、この点は医師にとって診断がむずかしいところです。

SHS・CSが瞬目や眼球運動に及ぼす影響

さて、われわれは、シックハウス症候群や化学物質過敏症の患者を診断していて、患者のまばたきが多いことに着目しました。そこで、東京歯科大学市川総合病院眼科の島崎潤先生や井上眼科病院の若倉雅登先生らと、本態性眼瞼痙攣に注目した研究を行ってきました。

皆さん、びっくりしたときには目をつむるでしょう。緊張しているときには、目を見開いて、あまりまばたきをしなくなります。リラックスしている状

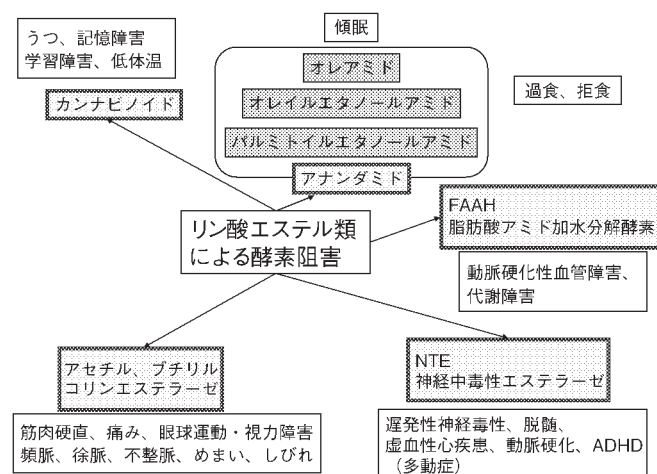


図3 有機リン慢性中毒

態では、何となくまばたきをするものです。一般的に、人は1分間に15回前後の瞬目（まばたき）をします。また、コンピュータを使った業務をしているときは1分間に4～6回、読書中は1分間に5～8回くらいといわれています。コンピュータ業務がハードな人は、業務終了後にまばたきが非常に多くなります。

そして、「化学物質過敏症の患者は、まばたきが多くなる」ということがいわれています。「まばたきが多い」ということは、誰が見てもわかるので、これは診断において非常に重要な症状であると思います。ちなみに、瞬目過多の患者の40%が、過去にドライアイの診断を眼科医から受けています。ドライアイは、末梢の問題で、たとえば角膜の表面が乾いて、摩擦が増えて痛くなり、パチパチとまばたきをするものです。つまり、ドライアイは、化学物質過敏症のような中枢神経系を原因とする症状とは異なるので、きちんと区別する必要があります。

また、化学物質過敏症の典型的な症状の一つとして、滑動性追従眼球運動に障害が現れることが挙げられます。要するに、目の動きに障害が見られるのです。

眼球運動を調べる方法としては、まずは目の前で指標を水平方向に、次に垂直方向に動かし、その動きを両方の眼球で追いかせさせます。

ちなみに、この検査方法は、サンフランシスコやロサンゼルス郊外のハイウェイなどでは、警官がド

CS患者：滑動性眼球追従運動：水平・垂直 0.3Hz：入力刺激
A：垂直運動 B：水平運動±20度 横軸：時間10秒

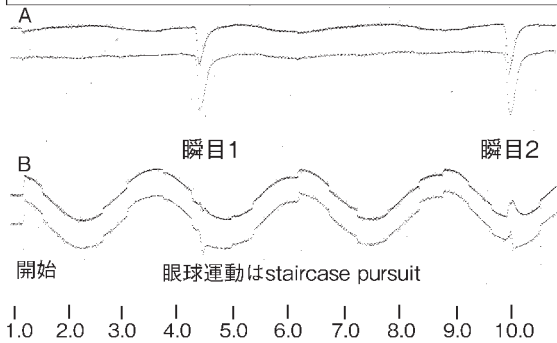


図4 ごく軽い化学物質過敏症患者の眼球運動計測器械によるモニタリング結果

ライバーの飲酒運転を判断する際、スクリーンテストとして行われ、ドライバーの眼球が滑らかな追従運動ができるかどうかを確認します。それから、一本足でレール状、または平行棒の上を歩かせるテストを行います。転倒するような場合には、呼吸をさせ、気道のアルコール検査を行います。このように、一般の検査師が眼球運動を調べることは、非常に大事なことなのです。

図4と図5は、眼球運動計測器械のモニタリングシステムで両目の眼球運動を記録したものです（水平、垂直ともに振幅±20°、周波数0.3Hz）。眼球が正常な追従運動をすれば、ある一定の速度まで、両方の眼球できれいなサイン波、三角波が現れます。眼球が滑らかな追従運動ができない場合は、ギザギザとした階段状の波形（stair case pursuit）が現れます。

図4は、ごく軽い化学物質過敏症の患者ですが、ところどころにギザギザ(階段の段差のような箇所)が見られます。Aに示した2つのchannelは垂直の因子を測定したものです。2つの大きなピークは、後述するblink（まばたき）です。

図5は、重症の化学物質過敏症の患者です。これは、視線を固定して、目で対象物を追いかけることがほとんどできない患者です。ちなみに、図5は、トラックドライバーを職業とする人の測定結果ですから、これでは運転はきわめて危ないということになります。

CS患者(重症例) 有機リン中毒：滑動性眼球追従運動：水平・垂直 0.3Hz：入力刺激
A：垂直運動 B：水平運動±20度 横軸：時間10秒

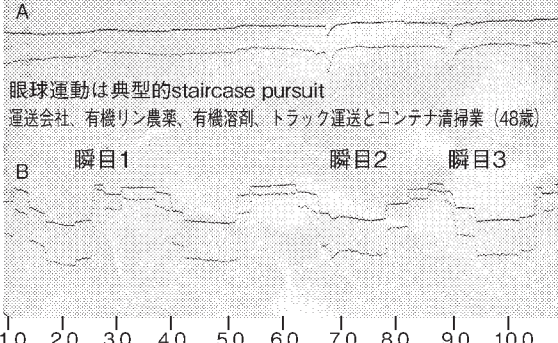


図5 重症の化学物質過敏症患者の眼球運動計測器械によるモニタリング結果

ちなみに、ドイツ（とくに Tuebingen 大学眼科）では、この手法は非常に高い関心で取り上げられています。研究の一例として、たとえば、他国からハイウェイでドイツに入ってくる際、眼球運動で運動系の機能を、瞳孔検査で自律神経機能を調べて、両者を安全対策に利用しています。コンピュータを使えば、すぐに図4や図5のような測定結果が得られるようになっています。測定結果によっては、強制的に睡眠をとらせます。これにより、交通事故の件数が顕著に減ったそうです。こうした問題は、日本でも大切な問題として取り扱っていかねばならないと思います。

SHS・CSが近見反射に及ぼす影響

ここで、「近見反射（near reflex）」という、われわれが最も頻繁に使う反射について説明します。近見反射の検査方法は、まず目の前に両手で50cm先に鉛筆を置き、その鉛筆の先を見つめさせます。次に、その鉛筆を目に近づけ、それから遠くに持っていくみます。検査では、これを繰り返します。そうすると、両目において、脳からの信号で「1.縮瞳（瞳を縮める）」「2.輻輳（両目で対象を追う）」「3.調節（ピントを合わせる）」という近見反射（near reflex）が起こります。

シックハウス症候群や化学物質過敏症の患者は、この近見反応誘発刺激で瞬目反射（まばたき）が出

やすくなります。われわれは、これを臨床検査として利用しています。なお、この方法を臨床で取り上げて、診断に利用しているのは、われわれのグループのみです。

シックハウス症候群や化学物質過敏症の患者の目の前で、対象を近づけたり遠ざけたりを繰り返し、それを目で追いかけさせます。すると、近見反応によって「瞳孔が縮む」「瞳孔が広がる」といったことが繰り返されますので、そのときの瞳孔運動や眼球位置、まばたきを測定しました。

図6はシックハウス症候群の発症後、家から有毒なガスを発生する原因を除去し、本人も治療を受けて快復した人の測定記録です。治療前は1分で30回以上のまばたきをしていましたが、治療後は10秒間で16回のまばたきをしています（縦線は、まばたきしたことを表しています）。図6は、正常な

まばたき記録：正常者 rates 16/10 sec SHS治療後 (-)

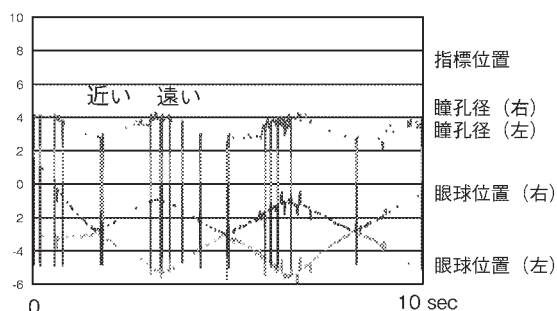


図6 シックハウス症候群の発症後、快復した患者の近見反射測定記録

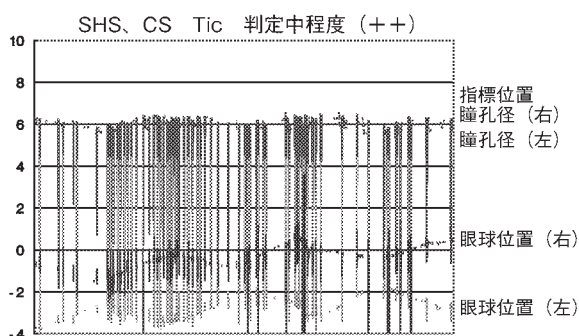


図8 シックハウス症候群と化学物質過敏症患者の近見反射測定記録

近見反射を示している状態です。

図7は、化学物質過敏症の患者の近見反射を測定したものです。1～2秒間に9回、13回、9回といったようなまばたきが見られる部位が3カ所認められます。この患者は軽度のチック (Tic) と判定されています。図8は、シックハウス症候群と化学物質過敏症の患者ですが、まばたきが非常に多く、中程度のチックと判定 (++) されています。図9は、シックハウス症候群の患者ですが、対象に視線を固定して、目で追いかけることができていない状態です。この人は眼瞼痙攣を起こしていました (判定+++)

なお、近見反射には、脳の真ん中辺りに位置するEdinger-Westphal核 (EW核) が関わっているとされています。このEW核が有機リン剤に敏感に

CS Tic 軽症 15歳 男子判定 (+)

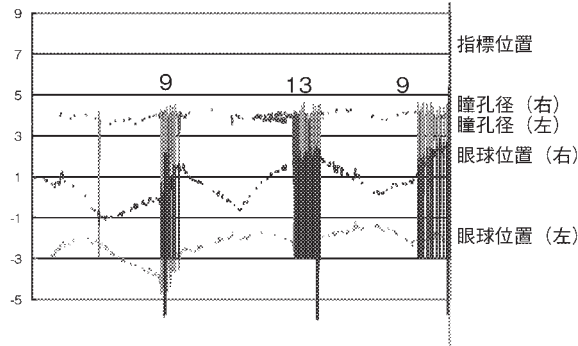


図7 化学物質過敏症患者の近見反射測定記録

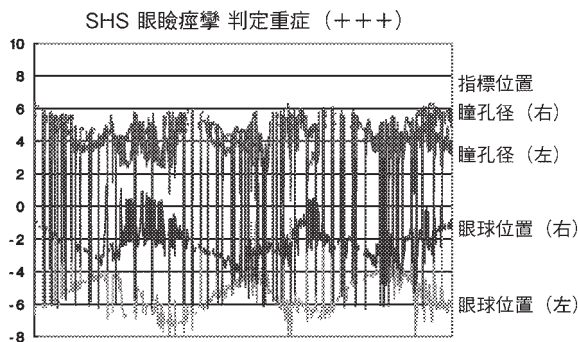


図9 シックハウス症候群患者の近見反射測定記録

反応し、さまざまな変化を来すことが臨床的に知られています。最近の研究により、眼球追従運動や近見反応は、EW核だけでなく、その周辺に位置する扁桃体や海馬、大脳辺縁系の各部位と密接な関係があることがわかってきました。

SHS・CSの症状は、適切な診断・治療により改善できる

図10は、東北大学の吉野博先生らと厚生労働科学研究費補助金で行った研究の一部です。家からホルムアルデヒドやトルエン、キシレンなどが出ていて、シックハウス症候群にかかっていた2人の患者について、近見反射を調べました。AおよびCは2004年、BおよびDは2005年に調べたものです。両者とも、2004年のグラフでは、頻繁なまばたきをしています。その後、左のグラフの患者については、家に改善処置を施して、ハウス内の空気質を改善させました。右のグラフの患者については、改善処置を施しませんでした。その結果、空気質を改善しなかった患者は、2005年の時点でも、まばたきの数がほとんど減少していません。非常に苦しんでいるわけです。

図11は、レセルピン中心の血圧下降剤を服用していた患者の写真です。この血圧下降剤と、外で使用した化学物質が作用して、重症の眼瞼痙攣を患ってしまいました（この患者はガーデニングが趣味で、化学薬剤に触れる機会が増えていったことも影響しました）。治療前は、発作が来ると図11の左写真のように目を開けられない状態になり、家族の方が手を引いたり、痙攣したまぶたを指で引っ張り上げて歩行していました。その後、入院させ、われわれが適正な治療を行ったことにより、右写真のように快復し、退院することができました。

これらの事例から、「シックハウス症候

群や化学物質過敏症は、きちんと治療すれば改善される」ということがわかります。最近では、治療薬も進歩が見られ、日本でも、米国でも、「化学物質過敏症は恐ろしい病気である」という印象が、少しずつ減りつつあります。

最近の研究より：携帯メール作成前後の瞳孔反応と輻輳について

最後に、シックハウス症候群や化学物質過敏症に関する話題から少し逸れますが、私が最近、注意して調べていることを紹介します。

最近では、電子機器の進歩により、外界からの情報の70～80%は感覚器である視覚系を使用し、目を

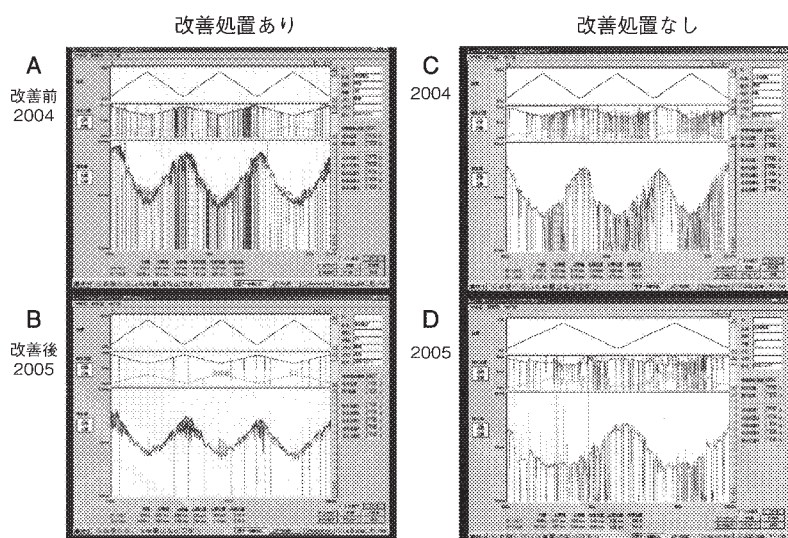


図10 ハウス内の空気質の改善前後における化学物質過敏症患者の近見反射



図11 化学物質（血圧降下剤）の使用による副作用（重症の眼瞼痙攣）の治療前後

經由して、脳やその他の部位に情報が送られています。まさに、一極集中であると考えられます。たとえば、われわれが、電車に乗ると、携帯電話を使っている人が多いですね。携帯電話で情報の取り入れと送信に夢中で、一言もしゃべらないで夢中になっている人も多数います。ホームで他人にぶつかっても、携帯電話の画面から目を離さず、ぶつかった相手にまったく謝らない人も数多くいます。こうした光景は、日本では日常的に見られる現象で、私が最も憂いている事実の一つでもあります。

そうした背景から、欧米では「電磁波過敏症」の問題が注目されています。最近の日本における視力低下の学童は、去年より今年の方が多く、年々増えつつあるといわれています。この問題は、日本ではまだ無視されていますが、携帯電話の人体への影響について北里大学医療衛生学部の石川均教授らと研

究を開始しています。その研究の中では、まだほとんどの人たちから、電子機器の使用前後についての高いレベルでの研究がありません。

そこで、実験に同意してくれた学生諸君にお願いして、日常の携帯電話を用いて、テーマを与えて電子メールの作成および送信をしてもらいました。その後、休憩したときに、「その作業が、(今回講演したような) 瞳孔反応や輻輳反応系に、どのような影響を与えるか?」ということ調べてもらっています。まだ研究は進行中ですが、基本は今回報告した方法で行っています。試験方法としては、目の前(12.5～50cmの距離)で対象を近づけたり遠ざけたりを繰り返して、それを両目で追いかけさせます。そして、そのときの瞳孔運動や目の位置、まばたきの数、それに自律神経系への影響を測定します。

図12は、携帯電話で文章を打ち込む前の指標の

動き、両目の瞳孔の動き(輻輳と開散刺激)、および右の目、左の目の動きを示しています。きれいな波形が繰り返されていますが、よくデータを見てみると、後半になるに従って、縦方向(垂直方向)の線が増えてきているのがわかります。つまり、目の前で輻輳、開散で指標を追いかけていると、次第に疲労し、まばたきが多く出てくるようになります。これは、本日お話しした初期の眼瞼痙攣と同じ現象です。あわせて、全身の自律神経系の症状についてもアンケートで答えてもらいます。これらのことがわかったので、データを統計処理できるプロトコルを立てて、現在、多数の例で長時間の実験を行いつつあります。以下に、その一部をお示しします。

携帯電話を使い、集中して、一定の法則に従って電子メールで論文を入力してもらいます。そのようにして、目と頭に一定

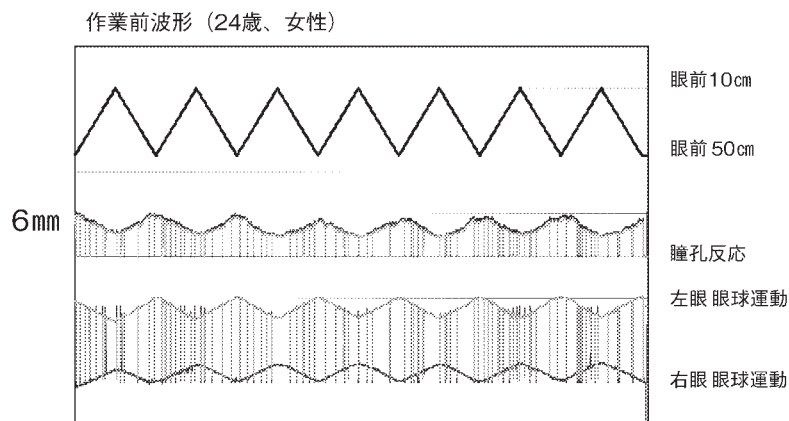


図12 携帯電話で文章を打ち込む前の指標の動き、両目の瞳孔運動および眼球運動

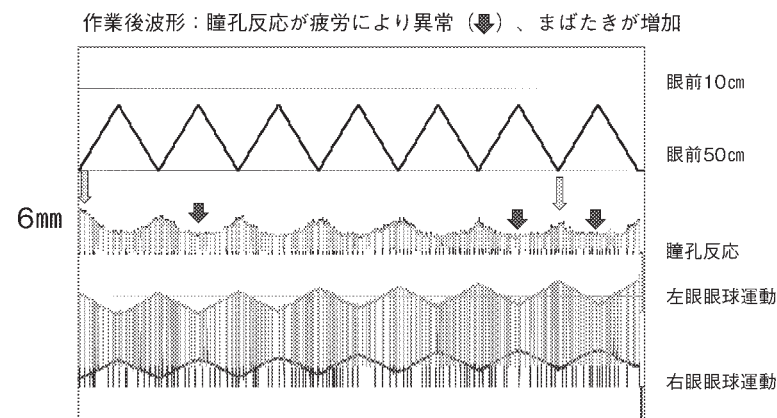


図13 目と頭に一定の負荷をかけた後の瞳孔運動や眼球運動の位置、まばたき

の負荷をかけた後、瞳孔運動や眼球運動の位置、まばたきをモニタリングし、研究を行ったところ、図13のような結果になりました。時間が経ち、疲れが出ると、瞳孔反応は鈍り、まばたきの回数が非常に多くなるのがわかります。重要なこととして、このような変化は、昔から行われているVDT (visual display terminal) 画面でも起こることがわかっています。われわれは、すでに英国の雑誌に報告しました (Ergonomics 33: 787-798, 1990; Examination of the near triad in VDU operators.)。

上述の異常は、電子機器を使わない普通の paper writing 事務 (つまり紙面上で行う手書きなどの仕事) では一切生じなかった現象です。要するに、「携帯電話などで目に負荷をかけ続けると、瞬目の異常などが増加し、目のみならず、全身の自律神経 (おもに副交感神経系) の異常が生じる」という可能性が出てくるということがわかってきました。

眼瞼は、さまざまな機能異常を、全身変化より早く引き起こします。その原因は、脳のさまざまな部位の障害の可能性を教えてくれる、大切な信号を出してくれます。生理学や脳の研究 (とくに中毒の研究) に長年たずさわっている者として、今回の事実は見過ごすことはできないと思います。

最後に

図14は、少し古いデータですが、北里研究所病院臨床環境医学センターの外来受診患者を疾患別に調査した一例です。以前は、シックハウス症候群で受診した患者が非常に多かったのですが、行政関係者や多くの先生方の努力によって、最近はかなり減ってきました。一方で、化学物質過敏症の割合は増えています。

依然として、シックハウス症候群や化学物質過敏症に苦しんでいる患者が放置されている例はたくさんあります。この分野に携わる先生方は、患者さんを見つけたときには、1日も早く治療してあげてほしいと願っています。

【謝辞】

これまでの研究は、多くの方の協力があり遂行できました。宮田幹夫、吉野博、柳沢幸雄、石川均、浅川賢、後関利明、松井孝子、乳井美和子、坂部貢、向野和雄、相澤好治、角田和彦、北條祥子、袴田直俊、上山真知子の各氏 (順不同、敬称略) をはじめとする研究協力者、お世話になった皆様に、心からお礼申し上げます。

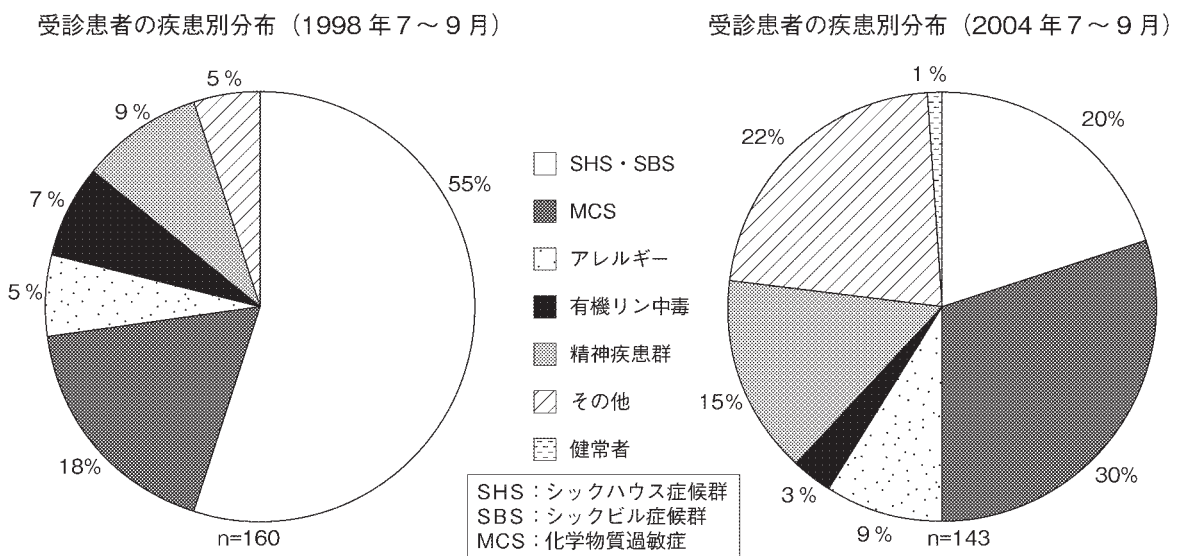


図14 北里研究所病院臨床環境医学センターにおける外来受診患者数の比較: シックハウス症候群