

遠山椿吉記念 第7回 食と環境の科学賞

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

※新型コロナウイルス感染症流行のため、授賞式、記念講演およびレセプションは中止となりました。



ごあいさつ

みなさま、一般財団法人東京顕微鏡院および、当財団の保健医療部門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、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7回 食と環境の科学賞』を高野裕久先生が受賞されました。ディーゼル排気微粒子(DEP)の気管支喘息への悪影響を世界で初めて明らかにし、その主要因物質の報告を行うなど、動物及び細胞レベルの実験研究の成果が独自性、新規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、白崎伸隆先生が選ばれました。浄水処理過程において、ウイルスの検出や除去技術の開発を行い、iPCRの検出技術を水処理過程に応用するなど、高感度検出法としても意義が高い研究であり、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7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、当財団創立者で医学博士、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3年4月に創立130周年を迎えます。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る所存です。このたびの授賞にあたり、高野裕久先生、白崎伸隆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3年2月2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7回 食と環境の科学賞



受賞者

高野 裕久 (たかのひろひさ)

(京都大学大学院 地球環境学堂 地球益学廊長 環境健康科学論分野 教授)

テーマ名

「大気汚染物質、環境化学物質によるアレルギー悪化 メカニズムの解明と悪化影響スクリーニング法の開発」



■背景

アトピー性皮膚炎、気管支喘息等、アレルギー急増は近年の公衆衛生学的脅威であり、原因解明と対策確立が急がれている。アレルギー急増の主因は環境要因の変化に求められ、食環境、室内環境、衛生環境の変化や、大気汚染等の環境汚染の重要性が指摘されてきた。受賞者は、大気汚染物質であるディーゼル排気微粒子(DEP)が気管支喘息を悪化させることを世界で初めて明らかにし、DEP中の有機化学物質(群)が悪化の主要因であり、キノン類がその一つであることも指摘した。しかし、我々の周囲、特に、室内環境に広く存在する『環境化学物質』によるアレルギー悪化影響の評価やメカニズムの解明は不十分であり、フタル酸ジエチルへキシル(DEHP)等、ごく一部の物質の影響が評価されているに過ぎなかった。莫大な数に上る生活環境中の化学物質や、多くの化学物質の複合物ともいえる消費者製品のアレルギー悪化影響を簡易・迅速にスクリーニングできる評価系も存在しなかった。一方、大気汚染物質に関しても、一般環境中に存在するPM2.5の影響評価は不十分であり、粒子と多様な化学物質の複合物ともいえるPM2.5のいかなる成分がアレルギーの悪化の主要因であるのかも、ほとんど明らかにされていなかった。

■調査・研究のねらい

容器、包装等に使用された可塑剤(フタル酸ジイソノニル等)、室内環境に広く存在する難燃剤(臭素系、リン酸系等)、缶詰に使用された樹脂類(ビスフェノール等)等の環境化学物質と大気汚染物質がアレルギーに及ぼす悪化影響を明らかにし、メカニズムの解明を図る。また、環境汚染物質のアレルギー悪化影響を簡易・迅速に評価できるスクリーニング系を開発し、多数の環境化学物質や複数の化学物質を含有する消費者製品の影響調査に適用する。一方、新たに開発されたサイクロン法により一般環境中からPM2.5粒子を採取し、アレルギー悪化影響の解明を図るとともに悪化をきたす主たる要因、物質を同定する。

■ 調査・研究の成果

ダニ抗原を用い、DEHPが既存の無毒性量の10⁻³に近い少量でアレルギーを悪化させ、乳児期の経母体曝露によっても子供のアトピー性皮膚炎を悪化させることを既に示していた。その後、DEHPの代替品であるフタル酸ジイソノニル、室内環境に広く存在する臭素系難燃剤、リン酸系難燃剤、樹脂材料として使用されていたビスフェノールや大気汚染物質であるベンゾピレンも、ヒトにおいて曝露が想定されるような低用量で、







アレルギーを悪化させることを指摘した。また、悪化メカニズムとして、免疫細胞発生の源である骨髄やリンパ節における細胞構成や細胞活性の変化、特に、抗原提示細胞やリンパ球の分子レベル(サイトカイン、ケモカイン産生や細胞表面分子発現等)の活性化が重要であることを明らかにする一方、in vitro評価系に有用なバイオマーカーを見いだした。ついで、種々の環境化学物質や消費者製品を対象とし、in vitro評価系でスクリーニングした後、in vivoでアレルギー悪化影響を確認できる評価システムを構築した(2020年度免疫毒性学会発表予定)。また、ある種の化学物質が神経・行動系に影響することも示した。一方、PM2.5によるアレルギー悪化影響を解明するとともに、悪化をきたす要因として、ある種の金属や多環芳香族炭化水素、生物成分が重要であることも明らかにした。

◇授賞対象業績の概要説明

特に独創性、将来性、有効性、経済性、貢献度等について

本研究は、大気汚染を含む生活環境衛生と食品の安全について、以下の点で独創的で、学術的、社会的にも貢献度が高い。(1)食品や食品容器、インテリアや電化製品等に含まれ、生活環境を広く汚染する環境化学物質のアレルギー悪化影響を指摘し、分子メカニズムを解明するとともに、治療の標的となりうる分子を同定した点。(2)重大な室内環境汚染物質であるダニアレルギーに注目した点。(3)多くの環境汚染物質や消費者製品の悪化影響をスクリーニング、評価できる方法、システムを開発、構築した点。(4)総じて、アレルギーの医学的、環境学的対策の提案につなげ、国民、特に、将来を担う若齢者の安全・安心の確保、医療、労働を含む経済的損失の縮小に役立つ点。一方、(5)『内分泌かく乱物質』の概念に加え、ある種の環境化学物質がアレルギーを悪化させる『免疫かく乱物質』、あるいは、脳神経系に作用する『神経かく乱物質』であることを提唱した点。

なお、受賞者は、環境化学物質のみならず、ナノマテリアルや真菌、黄砂等、室内 や生活環境を汚染する物質のアレルギー悪化影響も明らかにしている。

略 歴:京都府立医科大学医学部医学科卒業、京都府立医科大学附属病院研修医('84年)、社会保険神戸中央病院内科医長('91年)、学位博士(医学)取得(京都府立医科大学)('94年)、環境庁国立環境研究所主任研究員('95年)、環境庁国立環境研究所総合研究官('00年)、筑波大学社会医学系教授(併任)('02年)、国立環境研究所環境健康研究領域領域長('05年)、京都府立医科大学客員教授(免疫内科学)('07年)、京都大学教授(大学院工学研究科都市環境工学専攻環境衛生学講座)('11年)、同大学教授(大学院地球環境学堂環境健康科学論分野)('18年)、2020年より現職。

委員等:微小粒子状物質曝露影響調査毒性評価ワーキンググループ検討会検討委員、大気環境基準等レビューワーキンググループ座長、科学研究費委員会専門委員(基盤研究S評価部会小委員会担当)、微小粒子状物質健康影響評価検討会委員、中央環境審議会大気環境部会微小粒子状物質環境基準専門委員会委員、環境研究・技術開発推進戦略フォローアップ検討会委員、光化学オキシダント等大気汚染物質文献レビューワーキンググループ委員、微小粒子状物質等疫学調査研究検討会委員、有害大気汚染物質基礎情報等調査検討会委員、微量な化学物質による健康影響研究会委員

受賞歴等:第4回日本炎症学会奨励賞('98年)、日本トキコロジー学会2011年度田邊賞('11年)





遠山椿吉記念 第7回 食と環境の科学賞 山田和江賞



受賞者

白崎 伸降 (しらさきのぶたか)

(北海道大学大学院 工学研究院 環境工学部門 准教授)

テーマ名

「水中病原ウイルスの浄水処理性の詳細把握と ウイルス処理に有効な浄水技術の新規開発」



■背景

PCR法によるウイルス検出・定量法の発展に伴い、水環境中における病原ウイルス の存在実態調査が世界的に行われるようになり、水道原水となる河川水や湖沼水にお いても、水系感染症を引き起こす病原ウイルスが広く存在していることが明らかとなっ ている。また、世界的な水不足の顕在化により、病原ウイルスを高濃度に含む下水をも 水道原水として利用(再利用)せざるを得ない状況が増加している。従って、病原ウイル スに対しても安全な水道水を将来に渡って安定的に供給していくためには、浄水処理 における病原ウイルスの処理性を詳細に把握すると共に、病原ウイルスによる水系感 染症リスクを許容値まで低減するための適切な処理を実施する必要がある。しかしなが ら、病原ウイルスは一般的に感染力が強く、1~10個程度の低用量で感染が成立する 一方で、実際の浄水処理場においては、浄水処理後の処理水中の病原ウイルス濃度が 非常に低濃度であることから、病原ウイルスを直接定量することにより、浄水処理性 を把握することは事実上不可能である。また、ノロウイルス等の幾つかの病原ウイルス は、細胞を用いた培養が困難であることから、病原ウイルスの浄水処理性の評価に用 いられる室内実験の実施に必要なウイルス量を確保すること自体が難しい状況にある。 これらのことから、病原ウイルス、特に、培養困難な病原ウイルスの浄水処理性に関 する知見は非常に限定されている。また、病原ウイルスを高度且つ高効率に処理可能な 新たなウイルス処理技術の開発が望まれているものの、その実現には至っていない。

■調査・研究のねらい

上述した背景から、細胞を用いた培養に頼ることなく(効率的な培養法の確立を待つことなく)、培養困難な病原ウイルスの浄水処理性を評価可能な新たな評価手法の構築に取り組んできた。また、実浄水場における病原ウイルスの処理性を把握するための代替指標ウイルスの有効性を検討してきた。更には、病原ウイルスを効果的に処理可能な新たな凝集剤の開発とそれを用いた浄水システムの構築に取り組んできた。

■ 調査・研究の成果

培養が困難なノロウイルスについて、遺伝子組み換え技術・ウイルスベクター・カイコ細胞を用いた蛋白質発現法により、ノロウイルスのウイルス様粒子(VLPs)を作製すると共に、VLPsを高感度に定量可能な新たな免疫PCR法を構築し、これらを組み合わせることにより、次世代の浄水技術である膜ろ過等の物理的な浄水処理におけるノロウイルス粒子の処理性を、培養法に頼ることなく世界に先駆けて詳細に評価することに成功した。また、ヒトの糞便中に高濃度で存在することが明らかとなった植物ウイルスの一種であるトウガラシ微斑ウイルスに着目し、現行の浄水処理である凝集沈澱砂ろ過に加え、膜ろ過、凝集-膜ろ過における病原ウイルスの処理性を把握する上での







指標としての有効性を世界に先駆けて示した。加えて、水中から病原ウイルス及びトウガラシ微斑ウイルスを効果的に濃縮可能な新たなウイルス濃縮法を構築し、実浄水場における原水及び処理工程水に適用することにより、実浄水場におけるトウガラシ微斑ウイルスの処理性を実測することにも成功しており、トウガラシ微斑ウイルスの処理性評価結果を基に、実浄水場における病原ウイルスの処理性を議論することを可能にした(これらの成果をまとめた論文を7月中にWater Researchに投稿予定)。更には、実浄水場で広く用いられているアルミニウム系凝集剤に着目し、特性の異なる自作凝集剤とそれらを用いた凝集における病原ウイルスの処理性の関係を詳細に把握することにより、高い消毒耐性を有するウイルスをも含めた病原ウイルスを高度且つ高効率に処理可能な新たな凝集剤の開発に成功した。また、新規凝集剤の実浄水場への適用を見据えた実験を実施することにより、現行の浄水処理である凝集沈澱、凝集沈澱・砂ろ過に加え、次世代の浄水技術として普及が進む凝集・膜ろ過への新規凝集剤の適用可能性を見出し、特に、新規凝集剤を用いた凝集と膜ろ過を組み合わせた浄水システムにおいては、従来型の凝集剤を用いた場合に比べて病原ウイルスの処理性が飛躍的に向上することを明らかにした。

◇ 授賞対象業績の概要説明

上述した研究成果は、水環境分野のトップジャーナルであるWater Research(イン パクトファクター 7.913)をはじめとする国際学術雑誌に掲載されていると共に、当該 分野のウイルスに関する複数の重要な国際レビュー論文の中で広く引用されている。ま た、主要国際会議においても多数の口頭発表に採択される等、研究の独創性・有効性 が国際的に高く評価されている。培養困難な病原ウイルスの浄水処理性をVLPsと免疫 PCR法を組み合わせることにより評価する手法については、ノロウイルス以外の培養 困難な病原ウイルス(サポウイルス, E型肝炎ウイルス等)の浄水処理性評価にも適用可 能であることから、将来性・有効性が高いと考えられる。また、トウガラシ微斑ウイル スを指標とすることにより、実浄水場における病原ウイルスの処理性の議論を科学的 根拠を持って展開できることから、病原ウイルスに対する水道水の「安全」の根拠を示 すことが可能となり、将来を見据えた水道水利用における病原ウイルスのリスク管理・ 制御の枠組みの構築に大きく貢献できる。現在のところ、日本の水道水質管理において は、ウイルスに関する基準は制定されていないものの、受賞者の研究成果を基に、ウ イルスの水道水質基準制定に向けた活発な議論が行われるようになっている。加えて、 病原ウイルスを高度且つ高効率に処理可能な新規凝集剤については、ウイルス以外の 有機物の処理においても従来型の凝集剤に比べて高い性能を有することから、水道水 の安全性、並びに質の向上に大きく貢献できる。また、実浄水場に適用した場合には、 凝集剤使用量の削減や発生汚泥量の低減等、経済性においても優位性があることから、 将来に渡る安全な水道水の安定的供給に貢献できる。

略 歴:岐阜大学工学部土木工学科卒業('05年)、岐阜大学大学院工学研究科土木工学専攻修士課程修了('07年)、日本学術振興会特別研究員DC2('09年)、日本学術振興会特別研究員PD('10年)、北海道大学大学院工学研究科環境創生工学専攻博士後期課程修了(工学博士)、同大学院工学研究院環境創生工学部門助教('11年)、同大学院工学研究院環境創生工学部門准教授('19年)、2020年より現職。

受賞歴等:第46回環境工学研究フォーラム論文奨励賞('10年)、平成22年度土木学会論文奨励賞('11年)、平成24年度文部科学大臣表彰若手科学者賞、平成24年度前田記念工学振興財団山田一字賞('12年)、平成25年度前田記念工学振興財団設立20周年記念特別論文賞最優秀賞、第49回環境工学研究フォーラム論文賞、第2回エヌエフ基金研究開発奨励賞(環境・エネルギー)('13年)、平成26年度日本水環境学会論文奨励賞(廣瀬賞)('15年)、クリタ水・環境科学振興財団平成29年度クリタ水・環境科学研究優秀賞('17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・健康診断など先見的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。私たちの百二十九年の歩みは、「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。椿古は臨床検査、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黴菌学を研究し、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。そのかたわら、東京慈恵医院医学校講師、東京市衛生試験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、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(年齢は応募年の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2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8回 食と環境の科学賞」の応募期間は、令和4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。前回令和元年度は、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7回 健康予防医療賞」の応募期間は、令和3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









この度は、遠山椿吉記念 食と環境の科学賞を賜り、誠にありがとうございます。 光栄の至りに存じます。

私は、内科医としての臨床経験を活かしつつ、環境医学研究を続けてまいりました。特に、臨床の現場より得た問題意識を基に環境医学研究を展開し、『環境要因が健康に及ぼす影響とその分子機構を明らかにし、得られた知見を健康影響の予防・軽減・治療に応用する。』ことをめざしてまいりました。

今回、生活環境を広く汚染する環境化学物質や大気汚染物質のアレルギー悪化 影響を指摘し、分子メカニズムを解明した点、多くの環境汚染物質や消費者製品 の悪化影響をスクリーニング、評価できる方法、システムを開発、構築した点等 を評価していただいたことを、大きな誇りに思います。

今後も、アレルギーの医学的、環境学的対策の提案を含め、国民、特に、将来を担う若者の健康に役立てるため、公衆衛生、予防医学的研究や実践に精進してまいりたいと存じます。本研究にご協力いただいた関連諸氏に深く感謝申し上げ、受賞の御礼のあいさつに変えさせていただきます。

*令和2年度「食と環境の科学賞」について、詳細は、当法人ホームページをご覧ください。



遠山椿吉記念 第7回 食と環境の科学賞 受賞記念講演 大気汚染物質、環境化学物質によるアレルギー悪化 メカニズムの解明と悪化影響スクリーニング法の開発

高野 裕久 氏 京都大学大学院 地球環境学堂 地球益学廊長、環境健康科学論分野 教授

1. アレルギーに関与する広義および狭義の環境要因

疾患の原因として「遺伝要因」と「環境要因」が挙げられます。生活習慣病やアレルギーのように、最近になって急増した疾患の例を考える場合、人間の遺伝子が多くの人に共通して急速に変異するということは確率的にも考えにくいため、おもな原因は(遺伝要因ではなく)われわれを取り巻く環境の変化と考えられています。環境要因の中で、たとえば病原体やアレルゲンは「生活環境病」とでもいうべき病気を、喫煙や飲酒は「生活習慣病」を引き起こします。

環境要因の変化を広義にとらえると、たとえば 居住環境の変化(居住空間の密閉化など)や、社会 衛生環境の変化(結核や細菌感染症、寄生虫などに よる感染症の減少など)、食環境の変化(食生活の 欧米化や多様化など)が挙げられます。また、狭義 の意味では、粒子状物質や黄砂、工場排気・排水、 農薬などの「環境汚染物質」が挙げられます。こう した環境汚染物質が公害病の原因になる場合もあり ます(図1)。

われわれは、この「生活環境」「生活習慣」「環境汚染物質」の三者の関係に着目し、とくに狭義の環境 要因である環境汚染物質がアレルギーを悪化させる 可能性について研究してきました。最近は、居住 環境の変化にともない、建材中にさまざまな化学 物質が使われるようになっています。あるいは、社 会衛生環境の変化にともない、農薬などの抗菌的 な化学物質の使用が増えてきました。このように、 「広義の環境要因の変化」として考えていた要素の 中にも、「狭義の環境要因の変化 (環境汚染物質)」 が潜んでいるわけです。われわれが、このような考 え方に気づいたのは、大気汚染物質(とくに浮遊粒 子状物質)がきっかけでした。

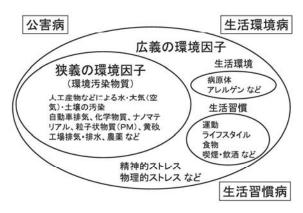


図1 環境要因と疾患(公害病、生活環境病、 生活習慣病)の関係

2. DEPがアレルギー悪化に及ぼす影響

大気中を浮遊するきわめて小さな粒子を浮遊粒子 状物質 (SPM、Suspended Particulate Matter) と よびます。最近では、PM10 (直径10 µm以下の微小 粒子の総称) やPM2.5 (直径2.5 µm以下の微小粒 子の総称) といった言葉が、一般の方にも広く知られ るようになっています。 2.5~10 µm程度の比較的 大きめの粒子は、土壌や海塩など自然由来のものが 多いことがわかっています。一方、2.5 µm以下の微 小粒子は、種々の燃焼に由来する人工産物が多いこ とがわかっています。燃料に含まれている金属成分 や、不完全燃焼による芳香族炭化水素、イオンなど が呼吸によって肺の奥まで到達することで、健康影 響が大きくなるのではないかと危惧されています。

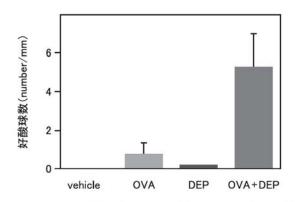


図2 アレルゲンやDEPの存在下における気道 周囲の好酸球の数

私がPM2.5に関する研究を始めた当初、はじめに注目したのはディーゼル排気微粒子(DEP、Diesel Exhaust Particles)でした。DEPは、すす(元素状炭素)の周りに、さまざまな化学物質や金属などが混在するような構造をとっています。われわれは、このDEPによるアレルギー性気管支喘息の悪化に関する研究を進めました。今ではPM10やPM2.5によるアレルギー・喘息の悪化については、さまざまな統計学的あるいは疫学的な報告がされていますが、実はそれらに妥当性を与えたのが、われわれが報告した研究結果なのです。

図2は、好酸球性炎症というアレルギーによる炎症の程度を評価した実験の結果です。アレルゲンが存在する場合は、当然、アレルギー性炎症が起こります。一方、DEPはアレルゲンではないので、DEPのみが存在する場合は、あまり炎症は起こっていません。しかし、この両者が併存すると、アレルギー

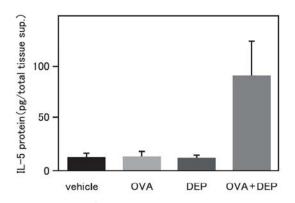


図4 アレルゲンやDEPの存在下における肺の IL-5発現

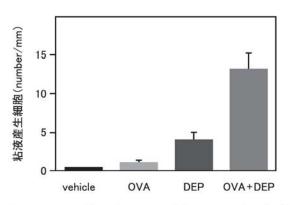


図3 アレルゲンやDEPの存在下における気道 の粘液産生細胞の数

性炎症の程度は劇的に悪くなることがわかりました。また、喘息を発症すると粘液(たん)が増加します。アレルゲンのみ、あるいはDEPのみが、それぞれ単独で肺に入った場合にも粘液(たん)は増えますが、アレルゲンとDEPの両方が肺に入った場合、粘液(たん)が劇的に増加することもわかりました(図3)。インターロイキン5(IL-5、好酸球を活性化するアレルギーの原因となるタンパク質)を肺で測定した場合も同様で、アレルゲンあるいはDEPが単独で肺に入った場合に比べて、両者が併存する場合にIL-5は劇的に増加することがわかりました(図4)。

しかし、DEP中の、どの成分がアレルギー・喘息の 悪化に関与しているかは不明でした。そこで、まず、 DEPを脂溶性の溶媒で溶ける成分(脂溶性物質;DEP-OC)と溶けない成分(残渣粒子; washed DEP)に分 け、アレルギーの悪化に及ぼす影響を調べました。そ

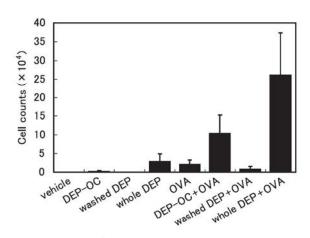


図5 アレルゲンやDEP成分の存在下における 好酸球の数

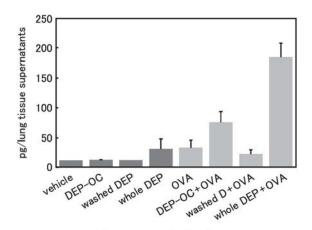


図 6 アレルゲンや DEP 成分の存在下における 肺の IL-5 発現

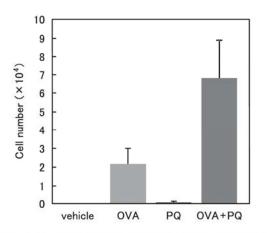


図8 アレルゲンやキノンの存在下における好 酸球の数

の結果、アレルゲンとDEP全体(whole DEP)の併存でアレルギー性炎症の悪化はもっとも顕著でしたが、アレルゲンと脂溶性物質(DEP-OC)が併存する場合にも炎症の悪化が認められました(図5)。好酸球を活性化するタンパクであるIL-5(図6)、好酸球を呼び寄せるタンパクであるエオタキシン(Eotaxin)についても同様の結果となりました(図7)。

DEPに含まれる脂溶性の化学物質の中で、アレルギーの悪化に関与する物質として、次に注目した化学物質はキノンでした。キノンは、多環芳香族炭化水素に酸素が結合した物質です。キノンの酸素の部分は酸化還元のサイクルを繰り返して、活性酸素による酸化ストレスを持続的に与え続けることから、キノンに着目したわけです。非常に少量のキノンを用いて検討したところ、図8に示すようにキノンによるアレルギーの悪化が認められました。し

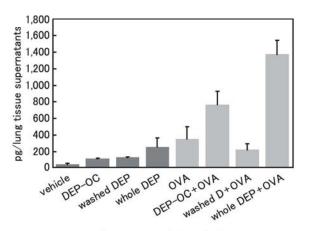


図7 アレルゲンやDEP成分の存在下における 肺のエオタキシン発現

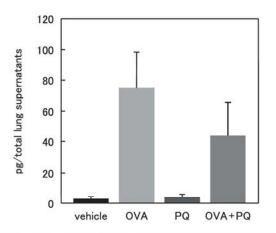


図9 アレルゲンやキノンの存在下における肺 のIL-5発現

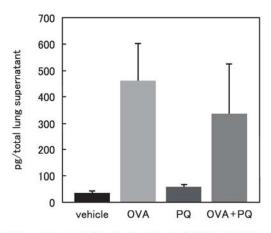


図10 アレルゲンやキノンの存在下における 肺のエオタキシン発現

以上より、DEPに含まれる脂溶性の化学物質成分(DEP-OC)がアレルギー性気管支喘息を悪化させること、化学物質成分と粒子が併存する場合(whole DEP)に悪化はもっとも顕著になること、その悪化作用にはキノン系の化学物質が一部関与していることなどが明らかになりました。

3. その他の環境汚染物質がアレルギー悪 化に及ぼす影響

われわれの身の回りにはDEP以外にも、さまざまな環境汚染物質が存在します。たとえば、食品やその容器、生活用品、殺虫剤、建材や家具などにも化学物質は含まれています。一方、一般家庭の中にもハウスダストやダニ、カビなどのアレルゲンは存在します。ペット由来のアレルゲンや、屋外から花粉が入ってくる場合もあります。「身の回りに広く存在する環境中の化学物質が、同じく身の回りに広く存在するアレルゲンによるアレルギーを悪化させている可能性はないのだろうか?」と、われわれは危惧したわけです。

さて、シックハウス症候群やシックスクール症候群は、比較的低濃度の化学物質で惹起される症候群です。こうした症候群に関しては、「せっかく治っていた子どものアトピー性皮膚炎や喘息が、環境中の化学物質の影響で再度悪化した」ことを示唆する臨床的な報告が多数存在します。われわれも、大気汚染物質(DEP、PM2.5、黄砂およびそれらの構成成分など)、農薬、ナノ粒子(カーボン、チタン、スチレンなど)、ナノ素材(ナノチューブなど)、可塑剤(フタル酸エステル類など)、界面活性剤(アルキルフェノールなど)、樹脂(ビスフェノールなど)、難燃剤(臭素系難燃剤など)など、身の回りに広く存在する環境化学物質、環境汚染物質について研究を進め、実際に生活環境に存在しうるような量でアレルギーを悪化させうることを報告してきました。

ここで、フタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)の 研究例を紹介します。 DEHPはプラスチックを柔 らかくする可塑剤の用途などで用いられています。 ダニアレルゲンを耳に打ち、軽いアトピー性皮膚 炎を起こさせるモデルを用いて実験を行ったとこ ろ、DEHPはアトピー性皮膚炎を悪化させることが わかりました。アレルギー性炎症をきたす好酸球と リンパ球が増えたり、肥満細胞がアレルギー症状 の原因となる物質を出している現象なども確認され ました。また、経時的に皮膚の症状を観察したとこ ろ、ダニの影響で徐々に起こってくる皮膚症状が、 DEHPによって悪化することも認められています。

われわれの研究の特徴として、環境中に存在しうるような量で実験を行っているという点が挙げられます。たとえば、DEHPを用いた検討の場合、肝臓への影響に関する無毒性量に対して数百分の1という、非常に低い少ない量のDEHPの曝露でアトピー性皮膚炎を悪化させることがわかりました。 DEHPの量を増やしてアレルゲンに併用曝露した場合、逆にこの影響が認められにくくなることもわかりました。これは環境ホルモンなどで見られるinverted U-shapeの量 - 反応関係と同様だったのです。

ほかの化学物質に関しても検討を行ってきました。たとえば、ベンゾピレンやスチレンモノマーも、アトピー性皮膚炎の症状発現を促進することがわかっています。とくにスチレンモノマーは、既報告の無毒性量の1,000分の1程度という非常に少ない量でアトピー性皮膚炎を悪化させました。

また、ある種の農薬が、喘息を悪化させることも わかってきています。ここで重要なのは、「消化管 経由で曝露される(経口曝露される)農薬でも、喘 息を悪くする可能性がある」という点です。

黄砂に関しても多くの研究を進めてきました。アレルゲン単独でも粘液(たん)や炎症細胞が増えますが、アレルゲンと黄砂が併存することで、粘液(たん)は圧倒的に増加し、炎症も悪化します。一方、加熱した黄砂では悪化効果は減弱します。おそらく、熱で失活するような黄砂中の成分が、アレルギーの悪化にかかわっているためと推測されています。

ナノ粒子やナノマテリアル(たとえばカーボンナノチューブなど)も気管支喘息を悪化させることが示されています。また、ナノ粒子に関しては、酸化チタン単独ではほとんど炎症を起こしませんが、酸化チタンとダニのアレルゲンを一緒に皮膚に接種すると、アトピー性皮膚炎が顕著に悪化することが示されています。

4. 生体・免疫応答のメカニズムに関する 仮説

われわれは、アレルギー悪化のメカニズムについて、肺や血液といった生体・免疫応答の下流における検討だけでなく、上流のリンパ節や骨髄における検討、さらには、脳・神経系における検討も行ってきました。

まず、環境汚染物質が生体・免疫応答の下流(獲得免疫系)においてIgEやIgGなどの抗体を増やすことで、アレルギーを悪化させることを明らかにしました。さらに、生体・免疫応答の上流(自然免疫系)においてアレルゲンが抗原提示細胞(アレルゲンを認識する細胞)に作用することで、下流の獲得免疫系を不適切に活性化し、アレルギーを悪化させていることも、その後、明らかにしています。つまり、環境汚染物質によるアレルギー悪化の根源は生体・免疫応答の上流(いわば「源流」)に存在し、この「源流のかく乱」が下流の獲得免疫系を不適切に活性化し、アレルギーの発症や悪化、増加につながる、という仮説を構築しました。

ビスフェノールAを用いた検討事例をもとに説明します。ビスフェノールAはポリカーボネート樹脂やエポキシ樹脂などの原材料として使われている物質で、エストロゲン様作用などを示す内分泌かく乱物質としても知られています。アレルゲン単独

ではたいした炎症ではありませんが、アレルゲンと ビスフェノールAが併存すると、好酸球、リンパ球 といった炎症にかかわる細胞や、粘液(たん)の産 生が、(アレルゲン単独の場合と比べて)劇的に増 加することがわかりました。また、生体・免疫応答 の下流で見られる抗体産生も顕著になることもわ かりました。上流にさかのぼって、リンパ節に注目 すると、アレルゲン単独に比べて、アレルゲンとビ スフェノールAが併存する場合の方が、リンパ節の 細胞が活性化され、MHC class II という抗原(アレ ルゲン)を提示する分子、あるいはそれを補助する CD86という分子を持っている細胞が増えているこ ともわかりました。また、cDCというアレルギー性 炎症の促進に寄与する樹状細胞(抗原を提示する細 胞の代表)が増加したり、リンパ節の細胞をアレル ゲンで刺激すると、IL-4やIL-5 (アレルギーにかか わるタンパク質)が増加することなどもわかってき ました。

生体・免疫応答と細胞の発生・分化をさらに源流にさかのぼり、骨髄における変化にも注目してきました。ビスフェノールAを用いた検討では、アレルゲン単独に比べて、アレルゲンとビスフェノールAと併存する方が、SDF-1 alphaというケモカイン(炎症に関与するタンパク質)が顕著に増加することを明らかにしました。

こうした知見をもとに、アレルギー症状の悪化

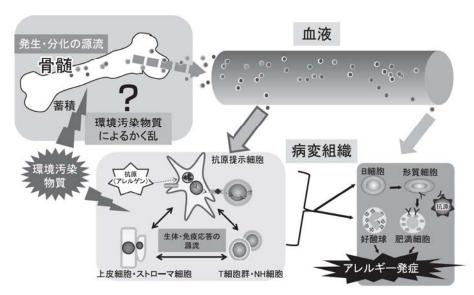


図11 細胞発生・分化の源流における悪化メカニズムに関する仮説

影響について図11に示すような仮説を構築しました。以前は、環境汚染物質はIgEやIgGといった生体・免疫応答の下流に作用してアレルギーを悪化させると考えられていましたが、われわれの最近の研究によって、より上流の抗原提示細胞やリンパ球、さらには骨髄にも影響を及ぼしてアレルギーを悪化させている可能性があることがわかってきたわけです。「アレルギー悪化影響の根源は骨髄にあるのではないか」という斬新な仮説です。

また、最近では、学習や記憶といった脳機能の 影響にも注目しています。新規オブジェクト認識 試験(学習能力を表す試験)や記憶に関連する遺伝 子の発現を調べる試験を行ったところ、ビスフェ ノールAが学習能力と記憶関連遺伝子の発現の低下 に影響を及ぼすことがわかってきています。

5. アレルギーの悪化影響を簡易・迅速に 評価できる手法の開発

ここで注意すべきことは、すべての化学物質や環境汚染物質がアレルギーを悪化させるわけではないことです。すなわち、多数の化学物質や汚染物質の中からアレルギーを悪化する物質を同定していく必要があります。しかし、アトピー性皮膚炎モデルの場合、3週間という時間がかかります。動物愛護の観点からの問題も指摘されています。そのため、われわれは培養細胞を用いた実験系など、簡易・迅速・広汎・高感度に評価できる手法の検討・開発に取り組んできました。たとえば、DNAマイクロアレイを用いた短期スクリーニング手法、抗原提示細胞(樹状細胞)や脾細胞などを利用したin vitroのスクリーニング手法などを開発し、その有用性の検証を行ってきたわけです。

われわれは、まず、アレルギーの悪化影響を皮膚 炎の病態で判定できる手法を考え出したわけです。 そして、より簡易で汎用性がある培養細胞を用いた in vivoのスクリーニング系も立ち上げ、種々の環 境汚染物質や実環境サンプル、種々の消費者製品 などのスクリーニングを行っているところです。そ して、アレルギー悪化作用の存在が疑われるものに ついて、アトピー性皮膚炎モデルでアレルギー病態 悪化作用を確認していく「アレルギー悪化影響評価システム」の構築を目指しています。

6. 今後の研究テーマについて

今後は、これまでの研究の集大成として、環境学と医学の両方向から、アレルギーの制圧を目指す総合的・系統的研究を進め、完結させていきたいと考えています(図12)。医学の観点では、環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムを分子レベルで根源的に解明し、重要分子を同定することで、革新的治療薬(分子標的薬など)の創生につなげていきたいと考えています。環境学の観点では、「アレルギー悪化影響評価システム」を構築し、環境中の悪化要因・物質の同定などに取り組むことで、悪化要因・物質の削減対策などにつなげていきたいと考えています。わかりやすく表現すると、前者は「アレルゲンの影響を悪くする分子をたたく」、後者は「アレルゲンの影響を悪くするものを減らす」というアプローチです。

以上のように、環境汚染物質がアレルギーを悪化させるメカニズムは、徐々に、細胞レベル、分子レベルで明らかにされつつあります。その中で、「われわれの身の回りのありふれた汚染物質」が、アレルギーを悪化させている可能性があることが明らかになっています。そして、そうした悪化は、非常に低い濃度で起こる場合があります。われわれは「今、ここにある危機」をきちんと認識しなければなりません。

医学

環境汚染物質による悪化 メカニズムを分子レベルで 根源的に解明

重要分子(critical molecule) を同定

革新的治療薬(分子標的 薬等)の創生 アレルゲンの影響を

アレルゲンの影響を 悪くする分子をたたく

環境学

「アレルギー悪化影響評価システム」の構築環境中の悪化要因・物質の同定

1

悪化要因・物質の 削減対策 アレルゲンの影響を 悪くするものを減らす

融合

総合的なアレルギー制圧

図12 今後の研究の方向性

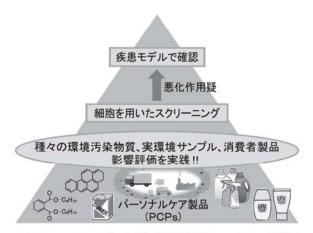


図13 アレルギー悪化影響評価システムの構築

アレルギーを制圧するためには、医学的対策だけでなく、環境汚染物質対策も考慮すべきです。その第一歩として、悪化メカニズムのより詳細な解明とともに、莫大な数の環境汚染物質を対象として評価できる簡易・迅速で、かつ信頼性の高い評価系の確立と適用が望まれます。今後も評価系の確立・向上に向けた研究に取り組むとともに、それらの積極的な適用を進めていきたいと考えています(図13)。

このたびは、栄誉ある遠山椿吉記念 食と環境の 科学賞の表彰をいただき、誠にありがとうござい ました。今回の研究は、多くの共同研究者に支え られてきました。とくに、国立環境研究所で長く研 究に携わってきましたが、先輩、後輩の諸先生方 の協力がなければ、このたびの受賞はありませんで した。ここに深く感謝申し上げます。

7. 追記:新型コロナウイルスに関する 最近の研究について

ここまで、われわれの研究の一部を紹介してきました。最近は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する研究や提言にも取り組んでいますので、最後にその一部も紹介します。

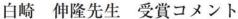
COVID-19は、ウイルスが体内、細胞内に侵入し、 増殖することで、炎症を引き起こします。また、炎 症が悪化するとサイトカインストームという現象が 起こり、それがさらに悪化すると、(多くの場合は 軽快しますが)呼吸不全や多臓器不全を起こし、死 に至る場合もあります。このCOVID-19に関し、たとえば「PM2.5が多い地域でCOVID-19の発症数、重症者数や死亡者数が多い」など、環境との関係を指摘した報告も数多く出されています。一般に想定されている呼吸器系への影響のメカニズムとしては、PMが上皮細胞を傷付け、その傷(すき間)から細菌やアレルゲンなどが入り込み、感染症やアレルギーが悪化すると考えられているわけです。しかし、われわれは「本当にそれだけなのだろうか?」と疑問を持ちました。

COVID-19の原因となるウイルスは細胞にある ACE2という受容体(レセプター)を介して細胞内に入ります。その際、TMPRSS2というタンパク分解酵素が、ウイルスのRNAを細胞内に引き込む役割を果たします。ここが細胞内にウイルスが入り込む際の「入口」になるわけです。われわれは「PMが COVID-19を引き起こすウイルスの入口に対して何らかの影響をしているのではないか?」という仮説を立て、実験を行いました。その結果、PMが肺に入るとウイルスの侵入口が広くなること、とくに2型肺胞上皮細胞(肺を膨らませる物質を出す細胞)に作用して、ウイルスの侵入口を拡げ、酸素が入りにくい状況をつくりうる可能性があることなどがわかってきました。

また、COVID-19の発症や症状の進行を、プロテアーゼ阻害剤という安全性の高い既存薬で抑制または予防できないか、という提言も行っています。先ほどのTMPRSS2を抑制する薬剤として、膵炎などで使用するフオイパン(一般名:カモスタット)、透析などで使用するフサン(一般名:ナファモスタット)などが知られています。また、せき止めなどにも入っている去痰剤、ビソルボン(一般名:ブロムヘキシン)にもTMPRSS2を抑制する効果があることがわかってきました。ブロムヘキシンは市販薬としても使用されている、非常に安全性が高い薬です。イランでは、クロロキンという薬に、ブロムヘキシンを併用したところ、COVID-19の重症化や死亡の抑制効果が上がったという報告もあります。

現在、私はこうした考え方を、「細胞にもマスクを着けましょう」といったフレーズで提言しているところです。









この度は、大変栄誉ある山田和江賞を授与いただきまして誠にありがとうございます。ご選考いただきました先生方、ならびに東京顕微鏡院関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

水道における病原微生物対策として、細菌については、水道水質基準項目に一般細菌および大腸菌が規定されており、浄水処理効果の評価や水道水の水質管理が行われています。また、原虫については、水道におけるクリプトスポリジウム対策指針により、水道水のリスク管理が行われています。その一方で、ウイルスについては、細菌や原虫に比べて、水道に関わる科学的知見が限定されているのが現状です。

このような状況を踏まえ、ウイルスについての水道水の安全の根拠を科学的に しっかりと示すことができる枠組みを作るべく、ウイルスの検出・定量技術、浄 水処理性評価手法、浄水処理技術に関する研究・開発を行ってまいりましたが、 これらの成果を高く評価していただき、大変に嬉しく思っております。

今後も、本受賞を励みとして、実社会への適用に資する研究・開発を実施していけるよう、努力と挑戦を続けていく所存です。今後とも、どうぞよろしくお願い申し上げます。

*詳細は、当法人ホームページをご覧ください。





遠山椿吉記念 第7回 食と環境の科学賞「山田和江賞」受賞記念講演 水中病原ウイルスの浄水処理性の詳細把握と ウイルス処理に有効な浄水技術の新規開発

白崎 伸隆 氏 北海道大学大学院 工学研究院 環境工学部門 准教授

はじめに:水環境における病原ウイルスと水処理の役割

近年、環境衛生の分野では、PCR法による水環境における病原ウイルスの存在実態の把握や、水利用における病原ウイルスの規制に関する議論などが活発に行われています。

水環境におけるウイルスの感染リスクの制御に おいては、下水処理が非常に重要な役割を果たし ています。ウイルスは、感染したヒトの体内で増殖 し、糞便1g中に $10^{10} \sim 10^{12}$ 個と大量に排出されま す。ウイルスを含む糞便は、下水処理場に集められ、 下水処理によってウイルスの一部が除去されたり、 感染力が失活(不活化)されます。しかしながら、 完全にウイルスを除去・不活化できるわけではなく、 一部は放流水中に残留します。たとえば、環境水中 に広く存在し、水を介して感染症が広がる代表的 な病原ウイルスの一つであるノロウイルスは、感 染力が非常に強い(ヒトが1~100個程度を摂取す れば感染が成立する)ことが知られています。その ため、下水の放流水が流入する環境水を水道水の 原水として利用する場合、浄水処理によってウイ ルスをしっかりと除去・不活化し、水道水を利用(飲 用)してもウイルスに感染しないようにすることが 重要です。したがって、浄水処理場におけるウイル スの処理性(どの程度ウイルスが処理されているの か)の把握は、非常に重要な課題といえます。

また、日本では、水道水は塩素処理が施されていますが、最近の研究では、環境水中に塩素処理に対する耐性が高い病原ウイルスが存在することもわかってきています。そのため、ウイルスの粒子その

ものを除去するプロセスの重要性も高まっています。

2. ノロウイルスの浄水処理性を評価する 方法の検討

1) ウイルスの処理性の評価に関する課題

水道水の原水となる環境水中には、PCR法で定量可能な程度に病原ウイルスが存在することがわかっています。一方、浄水処理後の処理水中の病原ウイルス濃度は、現在の技術では定量できないほど低濃度であると考えられます。そのため、「浄水処理場の入口では濃度定量ができるが、出口では(濃度が低すぎて)濃度定量ができない」という状況です。そのため、実際の浄水処理場において、ウイルスがどの程度処理されているのかは、ほとんど実態の把握ができていません。

そこで、浄水処理場におけるウイルスの処理性を把握するために、実際の浄水処理場を模擬した室内で、「ウイルスがどの程度除去されるのか」「感染力がどの程度失われるのか」などを評価する実験が行われています(以下、「室内添加実験」と表現します)。培養可能なウイルスであれば、ウイルスを大量に培養した保存液を調製して室内添加実験を行うことが可能です。しかし、ノロウイルスは効率的な培養系が確立されていないので、大量のウイルスの保存液を調製することが難しい状況です。

2) ウイルス様粒子 (VLPs) の作製

そうした現状を踏まえて、われわれはノロウイルスの浄水処理性を評価する方法を構築するために、「ウイルス様粒子」(VLPs、Virus Like Particles)

に着目しました。

ノロウイルスの構造は、外側がタンパク質で、 内側に遺伝子を持っており、遺伝子のORF2(カプ シドタンパク質をコードする領域)とORF3(構造 タンパク質をコードする領域)という部分が、外側 のタンパク質(粒子を構成するタンパク質)の遺伝 子情報をコードしています。この遺伝子情報を、バ キュロウイルス(カイコなどの昆虫に感染するウイ ルス) に組み込み、図1に示すようにカイコに感染 させます。カイコに感染したバキュロウイルスは、 カイコの体内で増殖し、多角体というタンパク質 の結晶を作ります。通常、バキュロウイルスは宿主 の中で多角体を作りますが、遺伝子組換えを行っ たバキュロウイルスは、カイコの体内でノロウイ ルスの外側のタンパク質を大量に作ります。遺伝 子組換えバキュロウイルスを増殖させた後、カイコ の細胞をすりつぶして精製することで、ノロウイル スの外側のタンパク質を多量に得ることができま す。このタンパク質は自己組織化し、本物のノロウ イルスとまったく同じ表面粒子構造を形成します ので、作製したVLPsを用いることにより、ノロウ イルス粒子が浄水処理でどの程度除去できるのか、 室内添加実験で把握することが可能となりました。

3) VLPs の定量法の検討

浄水処理性を評価するには、VLPsを定量する

必要があります。一般的にタンパク質の定量には ELISA法 (酵素免疫測定法) などの抗原抗体反応が 広く用いられます。われわれも当初はELISA法を 用いていましたが、この方法は「10⁸個/mL程度の VLPs 濃度がないと定量できない」という感度の問題がありました。

そこで、検出感度を上げるために、免疫PCR法に着目しました。免疫PCR法は、すでに広く使われている手法ですが、われわれは免疫PCR法を用いてノロウイルスの外側のタンパク質を定量するプロトコルの確立を目指しました。その結果、10⁵個/mL程度のVLPs濃度があれば定量できる方法を確立しました。

このVLPsと免疫PCR法を組み合わせることで、 さまざまな浄水処理プロセスにおけるノロウイル ス粒子の除去性を詳細に把握できるようになりま した。

3. 実浄水場におけるウイルスの処理性の評価

1)病原ウイルスの代替指標の検討

室内添加実験は、浄水処理におけるウイルスの 処理性を把握する上で非常に有用な方法ですが、 室内添加実験で得られた結果が、そのまま実際の浄 水処理場に当てはまるとは限りません。やはり、実

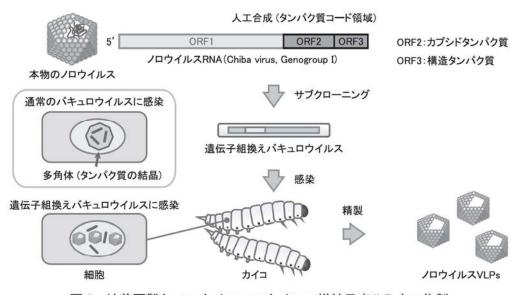


図1 培養困難なノロウイルスのウイルス様粒子(VLPs)の作製

際の浄水処理場でウイルスの処理性が把握できるのに越したことはありません。しかしながら、先ほど述べたように、浄水処理後の処理水中の病原ウイルス濃度を直接定量することは難しいので、何らかの指標が必要になります。そこで、病原ウイルスの処理性を示すことができるような、代替となる指標微生物について検討しました。

指標微生物が満たすべき要件としては、①汚染源や水中に病原微生物よりも多量に存在する、②病原微生物の汚染がない場合は存在しない、③水中での生残性が病原微生物と同等か若干上回る、④浄水処理工程において病原微生物と同様の挙動をとる、⑤簡便な試験法で迅速に精度よく検出・定量できる、などの点が挙げられます。

そのような要件を踏まえて、われわれはトウガラシ微斑ウイルス (PMMoV、Pepper mild mottle virus) に着目しました。トウガラシ微斑ウイルスは植物に感染する RNA ウイルスで、2006 年に次世代シーケンサーを用いてヒトの糞便中に多量に存在することが報告されています。また、ヒト以外の動物の糞便には存在しないか、ごく低濃度しか存在しません。下水処理における除去性は病原ウイルスよりも低く、環境水中での生残性は病原ウイルスよりも高いことが報告されています。また、日本の水道原水では、病原ウイルスよりも高濃度で存在し

([O/O]807) (Fo:実験原水濃度 C:処理水濃度 PMMoVの低減率(Log[C₀/C])

- PMMoV の低減率:病原ウイルスの低減率と同程度

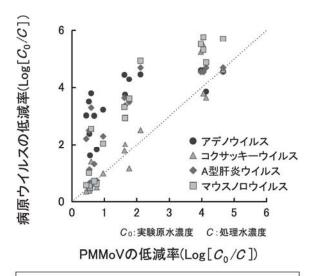
図2 トウガラシ微斑ウイルスは代替指標として有効か:①凝集沈澱-砂ろ過処理

ていることも報告されています。水道原水中に高 濃度で存在するので、「うまく濃縮する方法が確立 できれば、実際の浄水処理場におけるウイルスの 処理性の評価に用いることができるのではないか」 と考えました。

ただし、このトウガラシ微斑ウイルスが、浄水処理プロセスにおいて病原ウイルスと同じ挙動をとるかどうかは、知見がありませんでした。そこで、まずトウガラシ微斑ウイルスと、4種類の代表的な水系感染症を引き起こす病原ウイルス(アデノウイルスやA型肝炎ウイルス、コクサッキーウイルス、ノロウイルス)について、実際の浄水処理場で広く用いられている凝集沈殿ー砂ろ過処理を模擬した室内添加実験を行いました。その結果、凝集沈澱ー砂ろ過処理においては、トウガラシ微斑ウイルスと4種類の病原ウイルスは、おおむね同じような挙動をとることが確認できました(図2)。

また、次世代の浄水処理技術として導入が進んでいる凝集-膜ろ過処理においては、同等か、あるいは病原ウイルスの方がやや低減率が高いという結果が得られました。したがって、トウガラシ微斑ウイルスは病原ウイルスの浄水処理性を評価する際の代替指標として活用できることがわかりました(図3)。

以上の結果から、トウガラシ微斑ウイルスをうま



- PMMoV の低減率:病原ウイルスの低減率と同程度 or 低い

図3 トウガラシ微斑ウイルスは代替指標として有効か:②凝集-膜ろ過処理

く濃縮できるプロセスが確立できれば、実際の浄水処理場における病原ウイルスの処理性の推定が可能であると考えました。

2)新たなウイルス濃縮法を用いた浄水処理工程に おけるウイルス濃度の把握

膜ろ過処理は、安定した高度な処理水質が得られる点や、省スペース性、運転管理の容易性などの点から普及が進んでいます。膜ろ過処理が単独で行われる場合もありますが、凝集処理と組み合わせた凝集-膜ろ過処理が広く行われています。膜ろ過処理単独の場合、水中に含まれるさまざまな汚染物質によって、膜の目詰まりが生じます。一方、前凝集処理を導入することで、膜の目詰まりを低減させることができます。

また、MF膜(0.1µm程度の穴があいている膜)を用いる処理の場合、ウイルスよりも穴の方が大きいので、膜ろ過処理だけではウイルスが通り抜けてしまいます。一方、前凝集処理を実施することにより、MF膜の穴よりも大きなフロックと呼ばれるものができ、フロックごと膜で分離できます(ウイルスはフロックに取り込まれています)。

室内添加実験では、この凝集-膜ろ過処理によってウイルスを4 log (99.99%)以上除去できるという結果が得られています。

以上のことから、凝集-膜ろ過処理は有効なウイルス処理のプロセスと考えられています。しかしながら、先ほど述べたように、これまで「実際の浄水処理場での実測データ」は報告されていません。そこで、トウガラシ徴斑ウイルスを対象として、凝集-膜ろ過処理を実施している浄水処理場で調査を行いました。

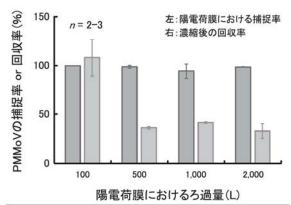
この浄水処理場では、まず原水に塩素を添加してアンモニアを除去しています(前塩素処理)。水道原水中には黒水の原因となるマンガンが含まれているので、マンガンを取り除くための処理も実施しています(マンガン接触ろ過処理)。その後、凝集一膜ろ過処理を実施して、水道水として供給されます。このような処理工程の中で、各段階において100 Lから最大2,000 Lを採水して、各処理工程水中にどの程度トウガラシ微斑ウイルスが存在してい

るかを調査しました。

この調査では、プラスに帯電した膜を用いました。水中に存在するウイルスはマイナスに帯電しているので、プラスに帯電した膜に水を通水することで、膜の表面にウイルスが捕捉されます。この膜からウイルスを溶出し、ウイルス濃度を定量するとともに、処理性の把握を行いました。ちなみに、ウイルスの溶出にはビーフエキス溶液を用いました。ビーフエキス溶液は、pHを3.5に調整するだけでタンパク質同士が凝集するという特徴があるので、これによってウイルスをフロックの中に閉じ込めることができます。このフロックから回収したウイルスをPCR法で定量します。

当初は、このような方法でしたが、実はこの方法ではトウガラシ微斑ウイルスをほとんど回収できませんでした。その原因は、一般的な病原ウイルスはフロックに取り込まれますが、トウガラシ微斑ウイルスはフロックに取り込まれないという特徴があるためでした。そこで、それまでは廃棄していた水相の水を回収し、それをUF膜(MF膜よりも小さな穴があいている膜)で濃縮をするという方法を考案しました。

このような方法で、実際にトウガラシ徴斑ウイルスを効果的に濃縮できるかどうかを判断をするために、濃度既知のトウガラシ徴斑ウイルスを人工的に添加した脱塩素水道水(100 L、500 L、1,000 L、2,000 L)を用意し、先ほどの方法で濃縮し、膜の



・PMMoV 添加水道水 2,000 L を濃縮した場合においても>30%の回収率 → 実浄水場の処理工程水中の PMMoV を効果的に回収・濃縮可能と判断

図4 トウガラシ微斑ウイルスを人工的に添加 した脱塩素水道水におけるウイルスの捕 捉率と回収率

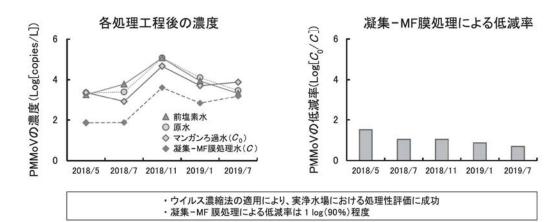


図5 実浄水場におけるトウガラシ微斑ウイルスの処理性評価

表面にウイルスが補捉できているか調べました。その結果、100 Lから2,000 Lのいずれの場合においても、トウガラシ微斑ウイルスが陽電荷膜でほぼ100%捕捉できることがわかりました。その後のウイルスの回収では、100 Lの場合はほぼ100%回収できましたが、500 L、1,000 L、2,000 Lでは回収率は低下しました。ただし、いずれも30%以上という高い回収率は維持していました(図4)。

以上の実験結果から、この方法で実際の浄水処理 場の処理工程水中のトウガラシ微斑ウイルスを効果 的に回収し、かつ濃縮できると考えました。

先ほど述べた新しいウイルス濃縮法を用いて、 凝集-膜ろ過処理を実施している浄水処理場にお けるトウガラシ微斑ウイルスの濃度定量、および処 理性の評価を行いました。その結果、トウガラシ微 斑ウイルスは、前塩素水、マンガン接触ろ過水の段 階では原水と比べてほとんど濃度が変化しなかっ たのに対して、凝集-MF膜処理水ではおおむね 1 log (90%) 程度の濃度低下が確認できました。こ うした傾向は、いずれの採水日でも確認できました (図5)。

このように、新しいウイルス濃縮法を適用することで、凝集-膜ろ過処理を実施している浄水処理場におけるウイルスの処理性評価に初めて成功しました。しかしながら、実際の浄水処理場で評価された1 logという低減率は、室内添加実験で得られた4 log程度の低減率よりも、かなり低い値です。そこで、低減率が低い理由を調べるために、凝集-膜ろ過処理を模擬した室内添加実験を実施しました。

実際の凝集-膜ろ過処理の原水であるマンガン接触ろ過水に実験室で培養したトウガラシ微斑ウイルスを添加し、ここに凝集剤を添加することにより、前凝集処理を行いました。これをMF膜に通水してろ過を行い、原水と膜ろ過水のトウガラシ微斑ウイルス濃度を比較することで、どの程度ウイルスが除去できるかを評価しました。

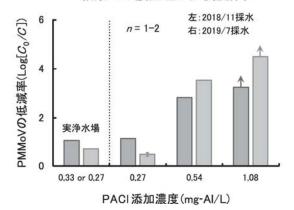
その結果、実際の浄水処理場では凝集-膜ろ過処理によるトウガラシ微斑ウイルスの低減率は1log程度でしたが、室内添加実験でもほぼ同程度の低減率となりました。このことから、今回実施した室内添加実験は、実際の浄水処理場の凝集-膜ろ過処理を模擬できていることがわかりました。

3)凝集剤の添加濃度の影響

凝集剤の添加濃度の影響について評価したところ、凝集剤の添加濃度を実際の浄水処理場で用いられている0.27 mg-Al/L程度から0.54 mg-Al/L、1.08 mg-Al/Lに上げることによって、ウイルスの低減率が飛躍的に向上したことから、凝集剤の添加濃度がウイルスの処理性に大きく影響することが明らかになりました(図6)。

先ほど述べたように、実際の浄水処理場では想定よりも低い低減率でしたが、これは、凝集剤の添加濃度が低いことが原因であると推測しています。 浄水処理場では「膜の目詰まりをいかに低減するか」 との観点から前凝集処理に用いられる凝集剤の添加 濃度が決められることが多いですが、その添加濃度 ではウイルスの処理においては高い処理性が得られ

凝集-MF膜処理による低減率



※凝集剤:50s

・凝集剤添加濃度の影響大: 0.54 mg-Al/L 以上で 2.8->4.5 log → 実浄水場の凝集剤添加濃度は、ウイルス処理の観点からは不十分

図6 凝集剤添加濃度の影響

ない場合があることがわかりました。

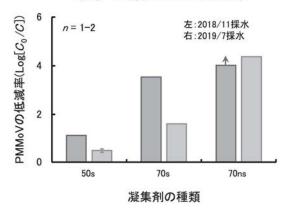
図6の結果からは、凝集-膜ろ過処理自体は非常に高いウイルスの処理ポテンシャルを持っているといえます。しかしながら、浄水処理場の調査と室内添加実験の結果を踏まえると、実際の浄水処理場では、そのポテンシャルを十分に発揮できていない場合があることがわかりました。

4. ウイルス処理に有効な新しい凝集剤の 開発

ウイルスの処理性を上げるには、凝集剤の添加 濃度を上げればよいのですが、凝集剤の添加濃度 を上げれば、その分だけ薬品のコストが増加します し、凝集剤の添加濃度を上げることで逆に膜が詰 まりやすくなるなどの問題があります。実際の浄 水処理場では容易に凝集剤の添加濃度を上げること ができないという現状を鑑みて、われわれは凝集剤 の性能向上に関する研究を実施しました。

日本では、アルミニウムを素材とする凝集剤が広く用いられています。このアルミニウム素材の濃度や塩基度(すなわち、アルミニウムに対する水酸基の割合)を変えることで、凝集剤に含まれるアルミニウムの成分を大きく変えることができます。われわれは、さまざまな凝集剤を作り、凝集剤の特性とウイルスの処理性の間にどのような関係性があるの

凝集-MF膜処理による低減率



※添加濃度:0.27 mg-AI/L

・凝集剤の種類の影響大:70nsを用いた場合>4.0 log →70nsを用いることにより、0.27 mg-Al/Lでも高いウイルス除去が期待

図7 新規凝集剤(70ns)による処理性の飛躍的向上

かを明らかにする室内添加実験を行いました。

その結果、塩基度が高く、かつ硫酸を含まない凝集剤を用いることで、ウイルスを効果的に処理できることがわかりました(図7)。50s(浄水処理場で実際に使用される凝集剤)の場合、1 log程度という低い低減率であったのに対して、凝集剤の種類を変えるだけで処理性は大きく向上しました。特に70nsを用いた場合、凝集剤の添加濃度が同じ(0.27 mg-Al/L)であっても、4 logという高い低減率が得られました。さらに、70sや70nsの場合、膜の目詰まりも(50sと比べて)低減しました。以上の結果から、この新しい凝集剤を用いることで、膜の目詰まりを抑えるとともに、ウイルスの低減率を飛躍的に向上させることが可能であると考えています。

なお、この新しい凝集剤(塩基度が高い凝集剤)が、ウイルスを効果的に除去できる理由について、さまざまな考察を行いました。たとえば、新しい凝集剤は、コロイド状のアルミニウム成分が多く含まれており、従来の凝集剤であるalum(欧米で広く使用されている凝集剤)や50sに比べて荷電を中和する力が高いことを確認しています(図8)。また、NMR(核磁気共鳴)分析によって、70sはアルミニウムの13量体、70nsはアルミニウムの13量体に加えて30量体(いずれも高荷電のアルミニウム種)が存在することなどもわかっています。

膜ろ過処理において、前処理をどのように行う

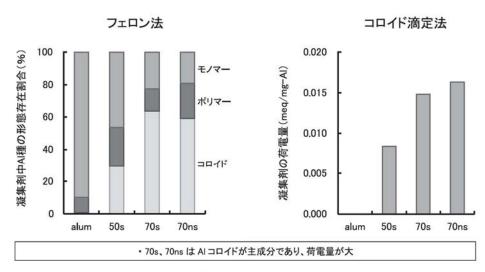


図8 新規凝集剤の基本特性

かは、膜の有用性を最大限に発揮するうえで重要 なポイントになります。今後も、前処理の最適化 に向けた検討を継続していきます。

5. まとめ

われわれは、ノロウイルスVLPsと、VLPsを高感 度に定量可能な新たな免疫PCR法を組み合わせるこ とで、培養困難なノロウイルス粒子の物理的な浄水 処理性を詳細に評価することに成功しました。

また、病原ウイルスの代替指標としての有効性が示されたトウガラシ微斑ウイルスを効果的に濃縮可能なウイルス濃縮法を構築し、実際の浄水処理場の処理工程に適用することで、浄水処理場におけるトウガラシ微斑ウイルスの処理性の実測に成功しました。

さらに、塩基度が高く、硫酸を含まない新規凝集剤を凝集-膜ろ過処理に適用することによって、低い凝集剤添加濃度であっても4 log (99.99%)以上という高いウイルスの処理性が期待できることを示しました。

現在、日本の水道水質基準にはウイルスに関する 項目はありませんが、今回ご紹介したようなアプロー チによって徐々に浄水処理におけるウイルスの処理 性が明らかになりつつあります。今後も、こうした研 究を継続することで、ウイルスに対する水道水の「安 全」の根拠を科学的にしっかりといえる水道水質管理 手法の枠組みを構築していきたいと考えています。

このたびの遠山椿吉記念 山田和江賞の受賞を励みとして、今後も実社会への適用に貢献するような研究に向けて、努力と挑戦を続けていきたいと考えています。