

# 環境化学物質の多世代・継世代影響



国立環境研究所 環境リスク・健康領域

野原恵子

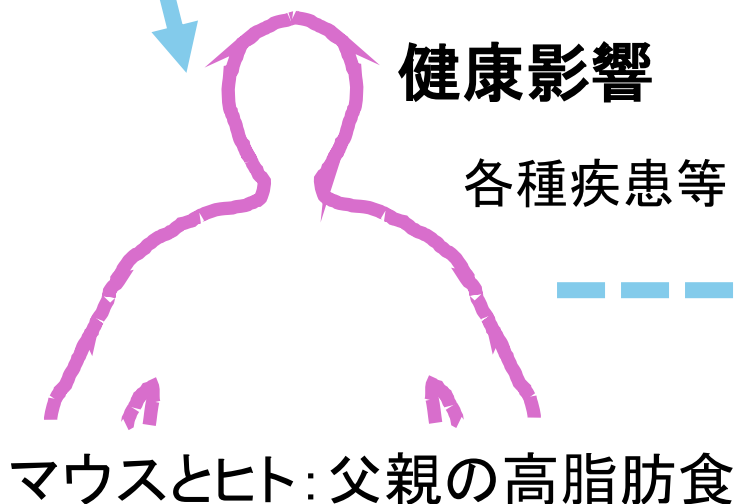
日本学術会議学術フォーラム  
2025.12.18 Thu. 学術会議講堂(乃木坂)

本発表の内容および見解は発表者個人のものであり、所属機関や主催者の見解を示すものではありません。

# 環境因子曝露による健康影響(獲得形質)は遺伝する？

## 環境因子

**食事**(高脂肪、低たんぱく、葉酸 etc.)、  
精神的ストレス、運動、  
**環境化学物質**(ダイオキシン類、フタル酸  
エステル、BPA、ヒ素、有機スズ、農薬 (DDT,  
Vinclozolin) etc.)

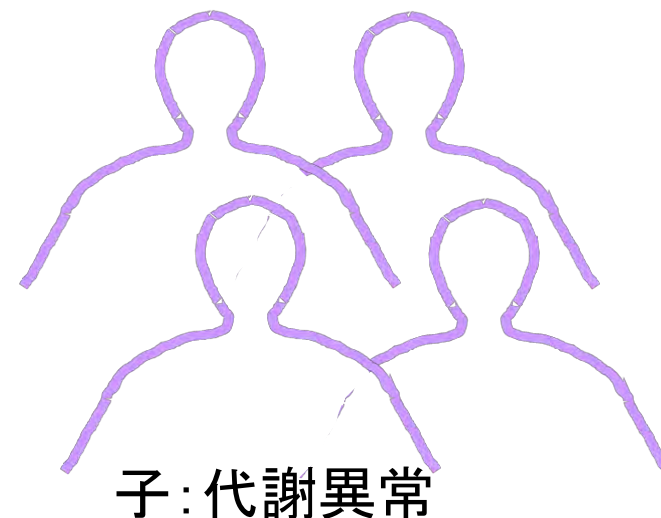


変異原性のない因子が一定数の  
集団に同じ影響を及ぼす

**突然変異(DNAの塩基配列  
の変化)による遺伝ではない**

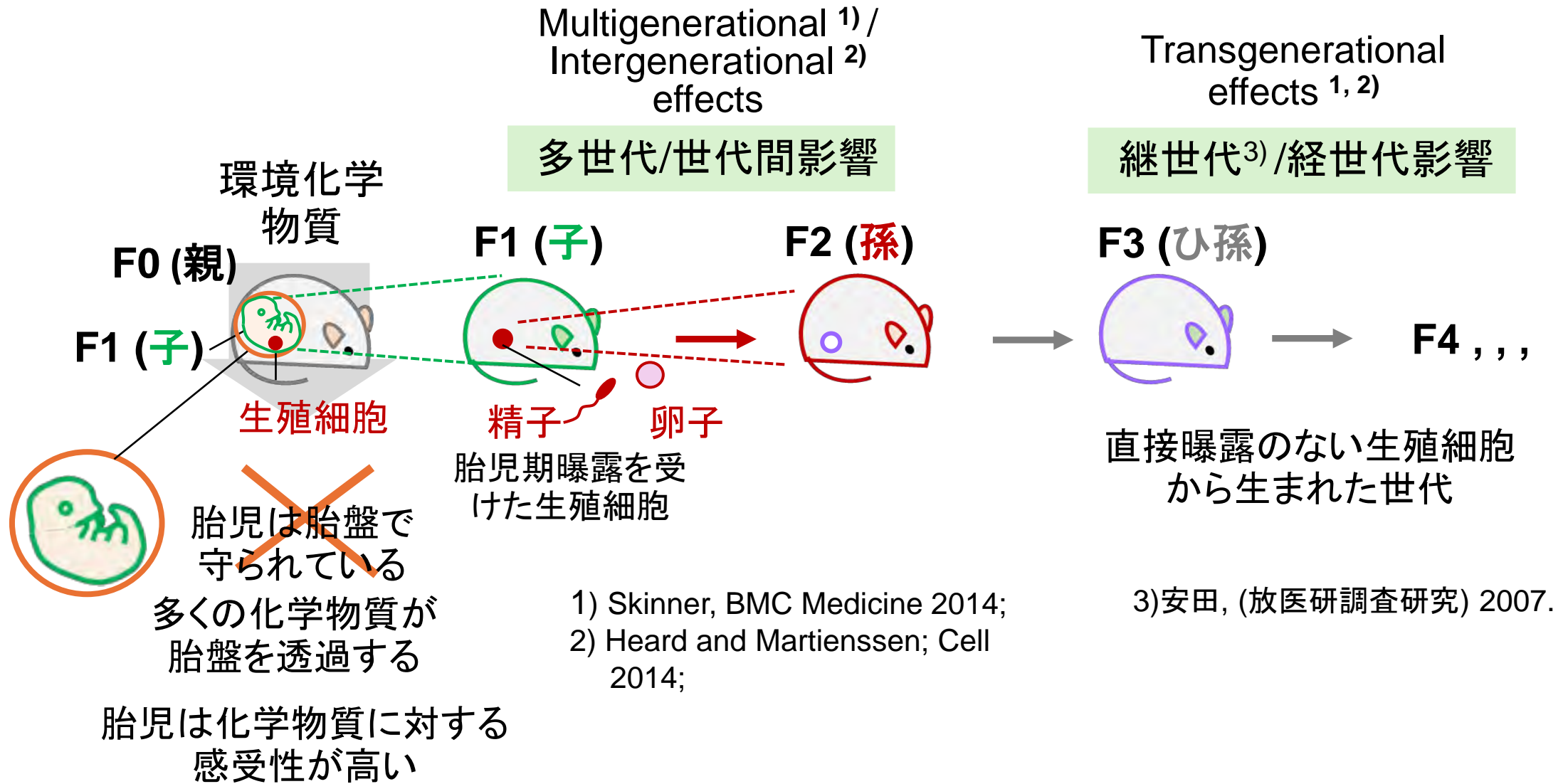
## 子や子孫に影響

母親 and/or 父親  
から

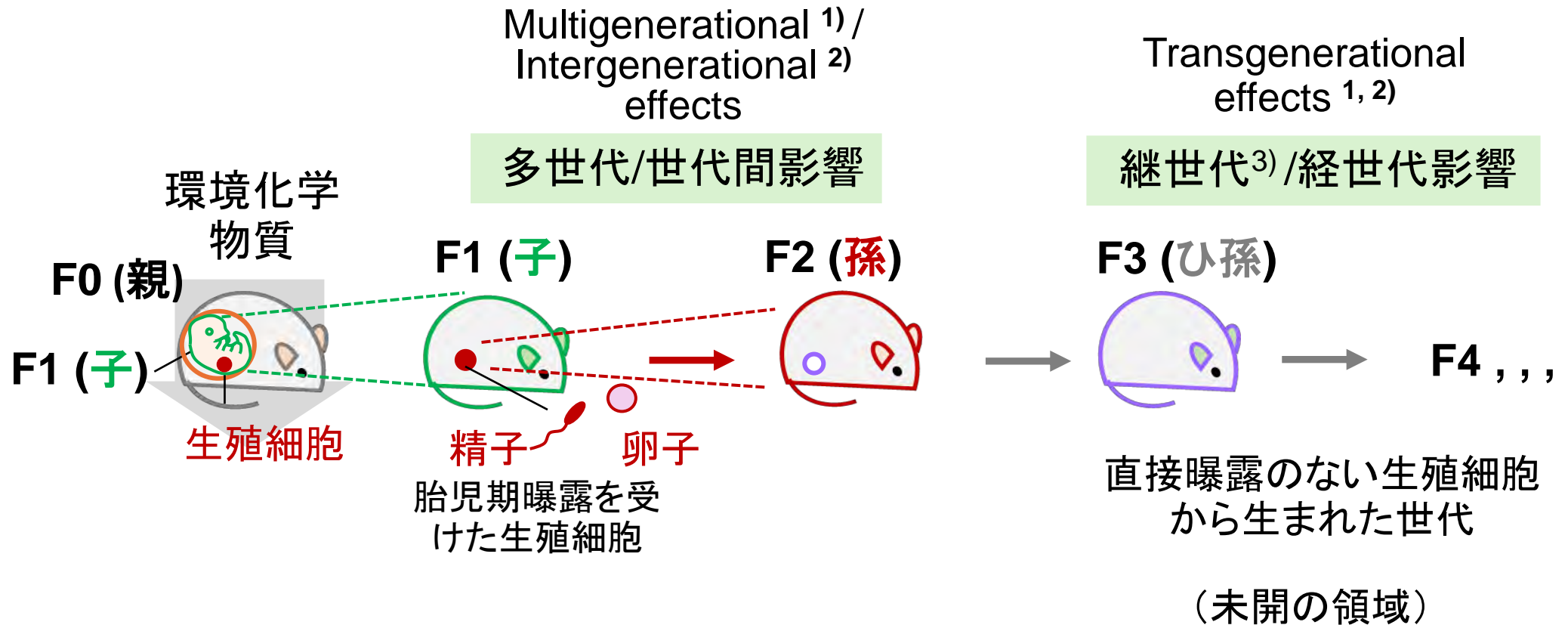


Tomer et al. 2024

# 環境化学物質/環境因子の多世代・継世代影響



# 環境化学物質/環境因子の多世代・継世代影響



ラット : F0 妊娠期曝露

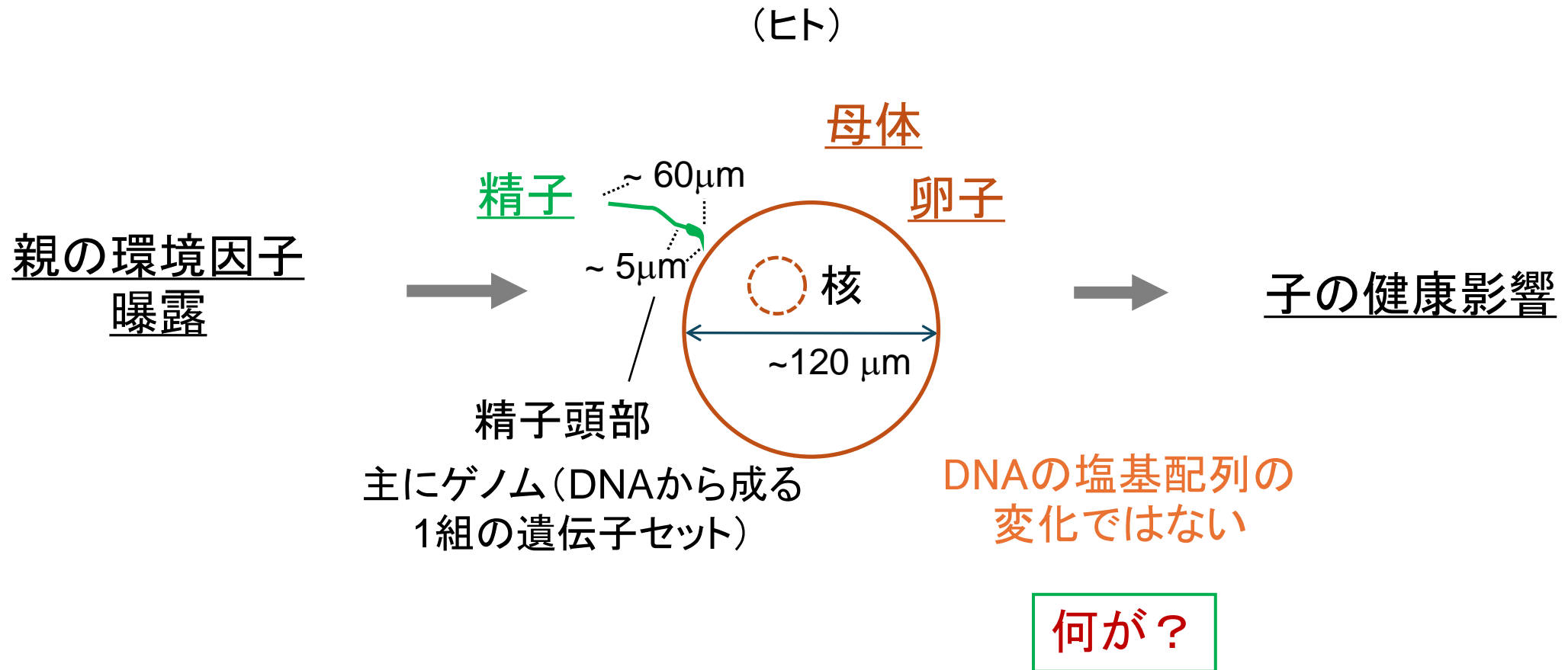
Vinclozolin(農薬)

雄経由の例

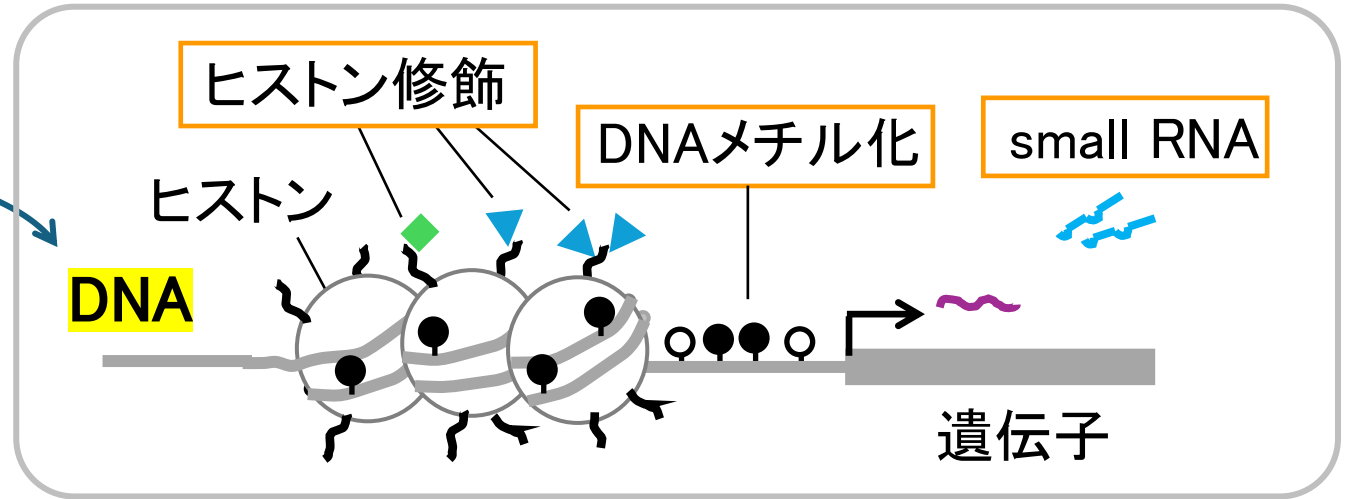
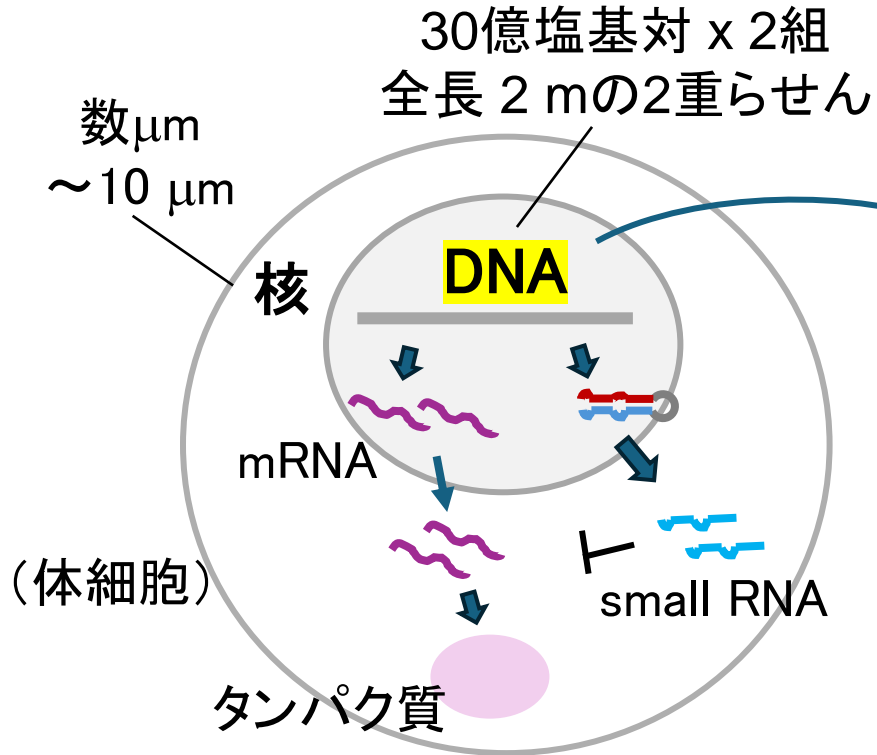
F1~F4 : 精子数減少

Anway et al. Science 2005

# 環境因子の影響は主に生殖細胞から次世代に伝わる



# エピジェネティクスによるゲノム機能の調節



エピジェネティック修飾 → 遺伝子の機能を調節

エピゲノム = ゲノム + エピジェネティック修飾

環境因子による影響を  
次世代に伝える媒体



新学術領域H30-34  
胡桃坂班HPより

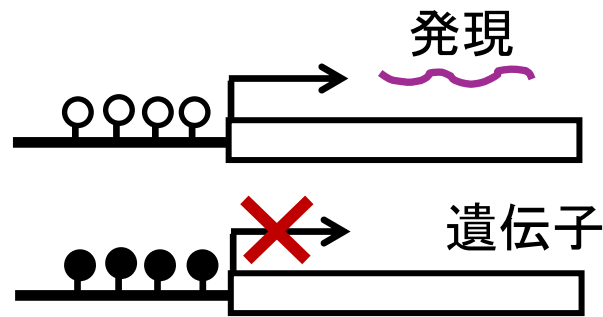
<https://www.nibb.ac.jp/potentia/member/kurumizaka.html>

# DNAメチル化 (エピジェネティック修飾のひとつ)

最も古くから研究が進んでいる

主としてCGという塩基配列のC(シトシン)のメチル化 (CpGメチル化)

## ○遺伝子プロモーター領域で発現調節



♀ 非メチル化DNA

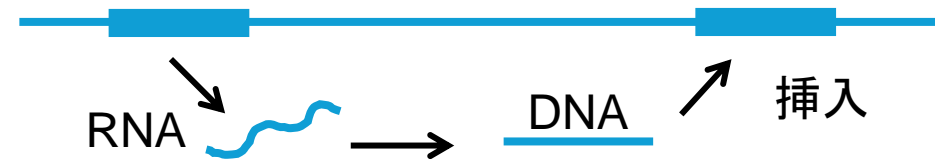
● メチル化DNA

DNAメチル化酵素  
DNA脱メチル化酵素 可逆的

## ○レトロトランスポソンの発現抑制

ヒトやマウスのゲノムの40%程度を占める、  
タンパク質をコードしない配列

一部は有害な転移活性をもつ

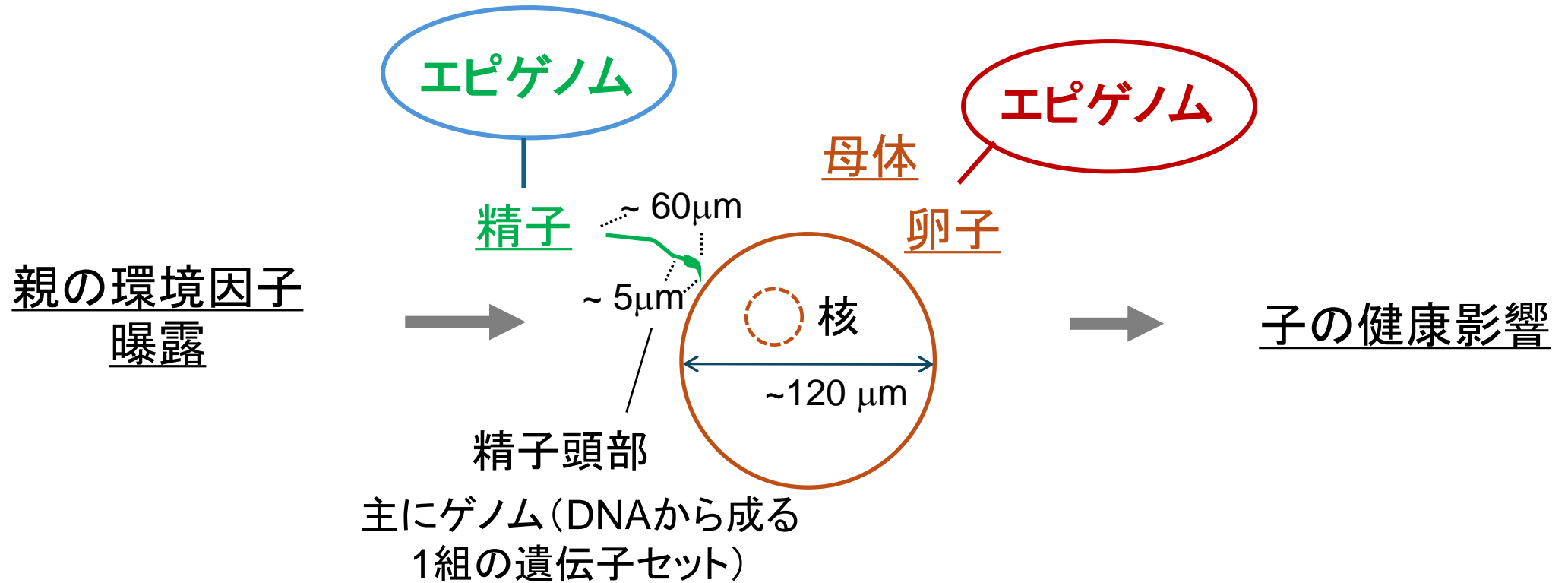


→DNAメチル化は転移の抑制に重要

## ○ゲノムの立体構造の維持に必要

→ 生命現象に必須、各種疾患に関与

# 生殖細胞エピゲノムによる環境影響の伝搬



# 環境影響の伝搬に関与するエピゲノムの特徴 1

## 1. 環境因子によって変化しやすい (可逆的变化)

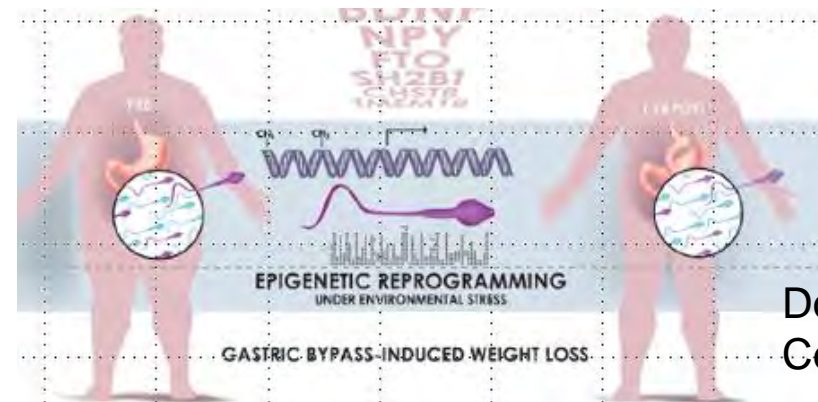
エピジェネティック修飾を変化させる環境因子

食事(高脂肪、低たんぱく、葉酸 etc.)、

喫煙、精神的ストレス、運動、

環境化学物質(農薬(DDT, Vinclozolin etc.)、  
ダイオキシン類、フタル酸エステル類、BPA、  
ヒ素、有機スズetc.)他

## 精子のエピゲノム変化の例



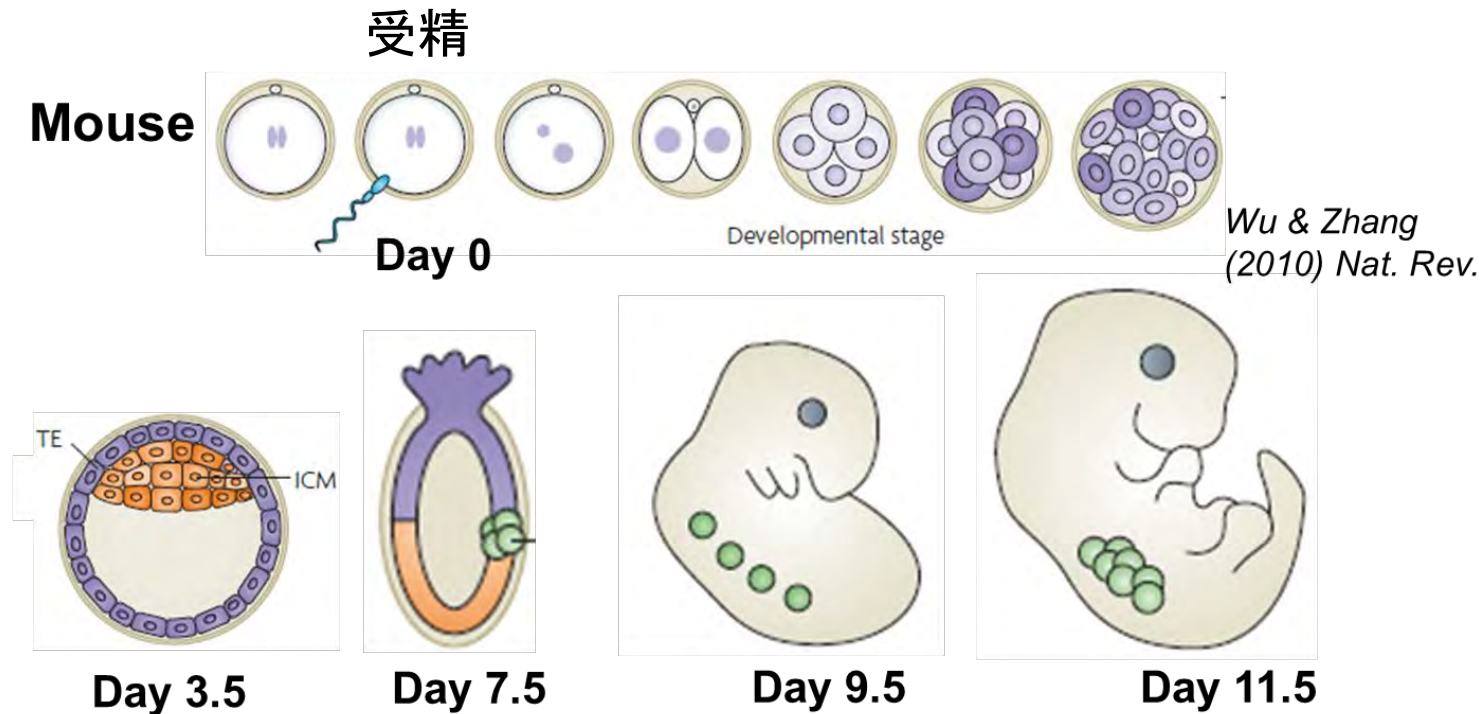
Donkin et al.  
Cell Metab 2016

胃バイパス手術による体重減少

→精子で特に食欲調節に関与する遺伝子領域のエピジェネティック修飾が大きく変化

# 環境影響の伝搬に関するエピゲノムの特徴 2

## 2. 特に発生中の細胞では大きく変化し、重要な役割を果たす

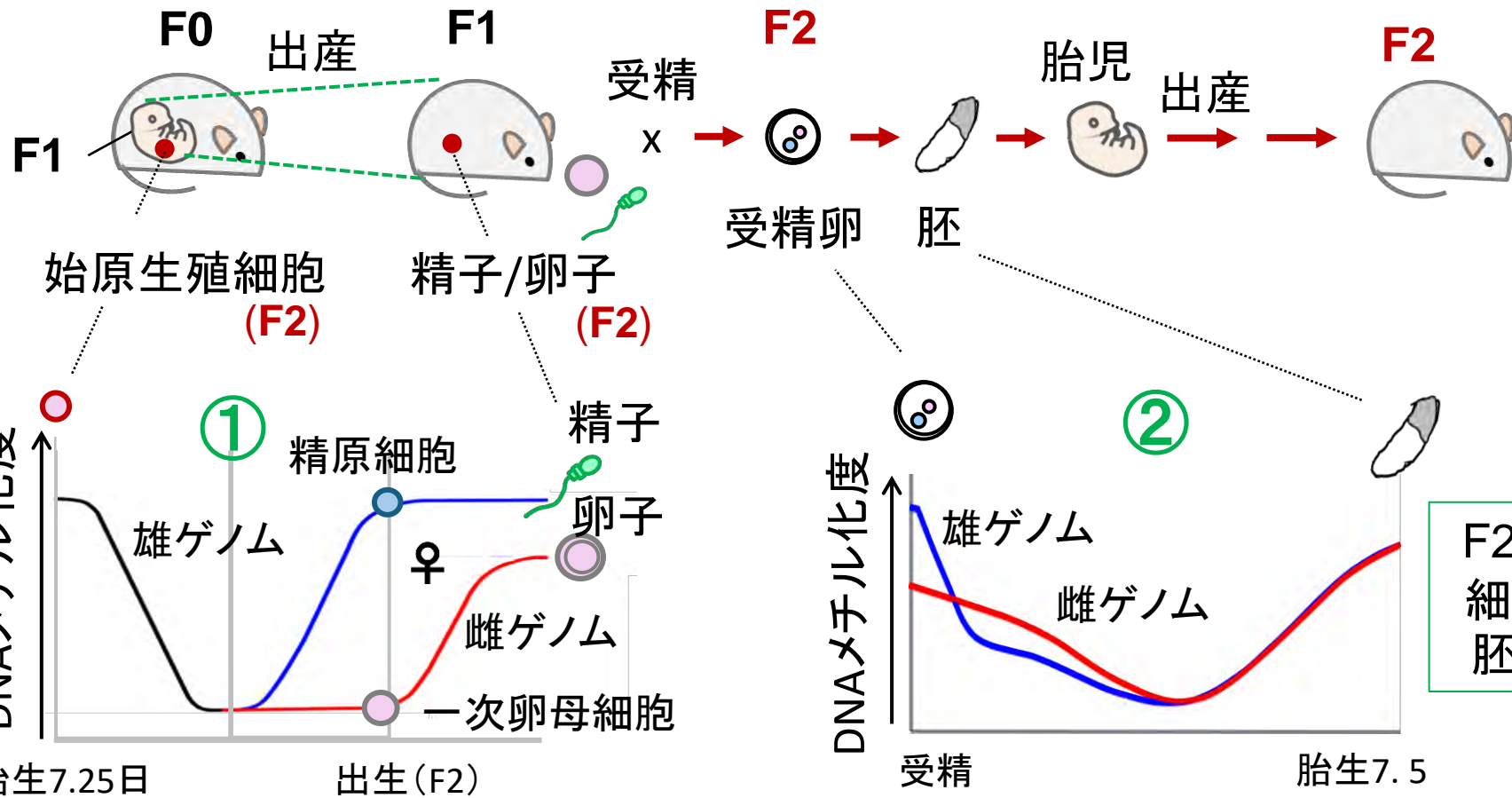


1組のゲノムから多様な細胞が分化できるのは細胞毎に異なるエピゲノムが異なる遺伝子を機能させるため

発生中のエピゲノム変化は成長後の表現型に影響を及ぼす

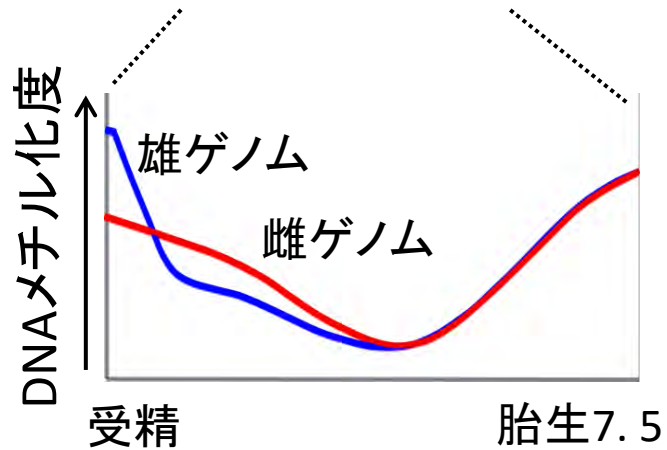
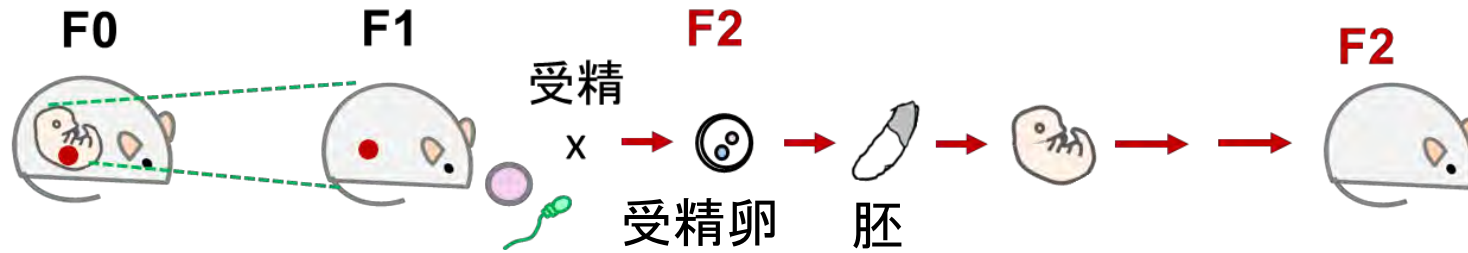
# 環境影響の伝搬に関与するエピゲノムの特徴 3

## 3. 生活環の中で2回リプログラミング(消去と再構成)を受ける



エピゲノムが大きく変動するときは環境の影響を受けやすい

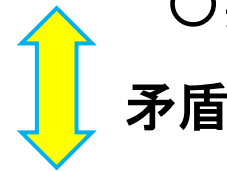
# 後天的に獲得したエピジェネティックな情報は発生過程で消去される？



Reik et al. Science 2001、被引用数 > 4,000

- ・分化全能性の確立に必要
- ・後天的に獲得したエピジェネティックな情報の消去

○実際にはほとんどデータがない



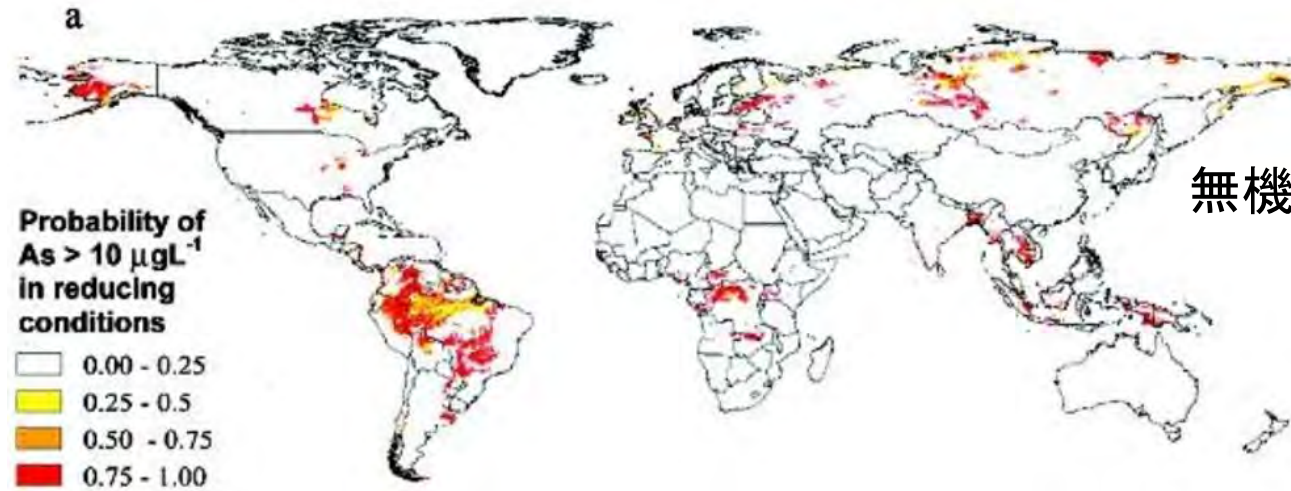
エピゲノムが環境因子曝露による  
親から子へ影響を伝える

私たちの研究：  
妊娠期無機ヒ素曝露に  
よる孫世代への影響

# 妊娠期無機ヒ素曝露による子や子孫への影響

## 無機ヒ素(ヒ素) Inorganic arsenic

- # 地球の微量構成成分
- # 鉱工業、農業、井戸の利用等で曝露がおこる



無機ヒ素汚染地下水  
の出現地域

Provided by Royal  
Society of Chemistry

# 無機ヒ素汚染地下水の飲用等による慢性ヒ素中毒：  
潜在的患者を含めて >1億人

皮膚疾患、癌、循環器疾患、神経系、免疫系 etc



2013

日本：魚介類、米、井戸水 etc.  
“日本人における一部の高曝露者ではNOAEL  
またはBMDLをこえる無機ヒ素を摂取している可能性がある”

- 発がん性に関してはさらにメカニズム研究が必要
- 曝露評価

# 無機ヒ素の体内での作用経路

○ 酸化ストレスの生成

○ -SH基との相互作用

→抗酸化物質グルタチオンや多くのタンパク質等と相互作用

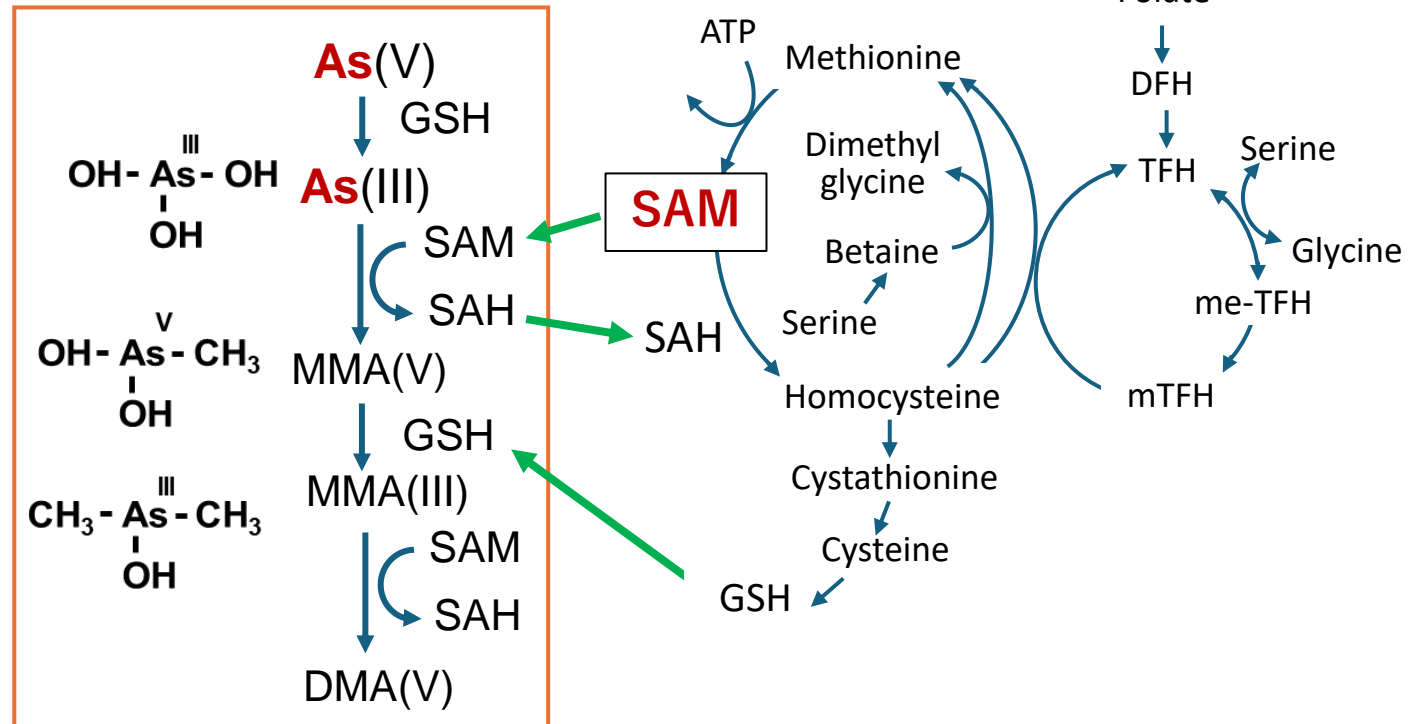
○ 亜鉛 (Zn) 結合タンパク質の亜鉛との置換

→発生・分化に重要なタンパク質に影響

○ 無機ヒ素のメチル化体への代謝により、**メチル基供与体(SAM)を消費**

DNA、タンパク質、脂質等への共通のメチル基供与体

## ヒ素の代謝



# 妊娠期ヒ素曝露による子への遅発性影響

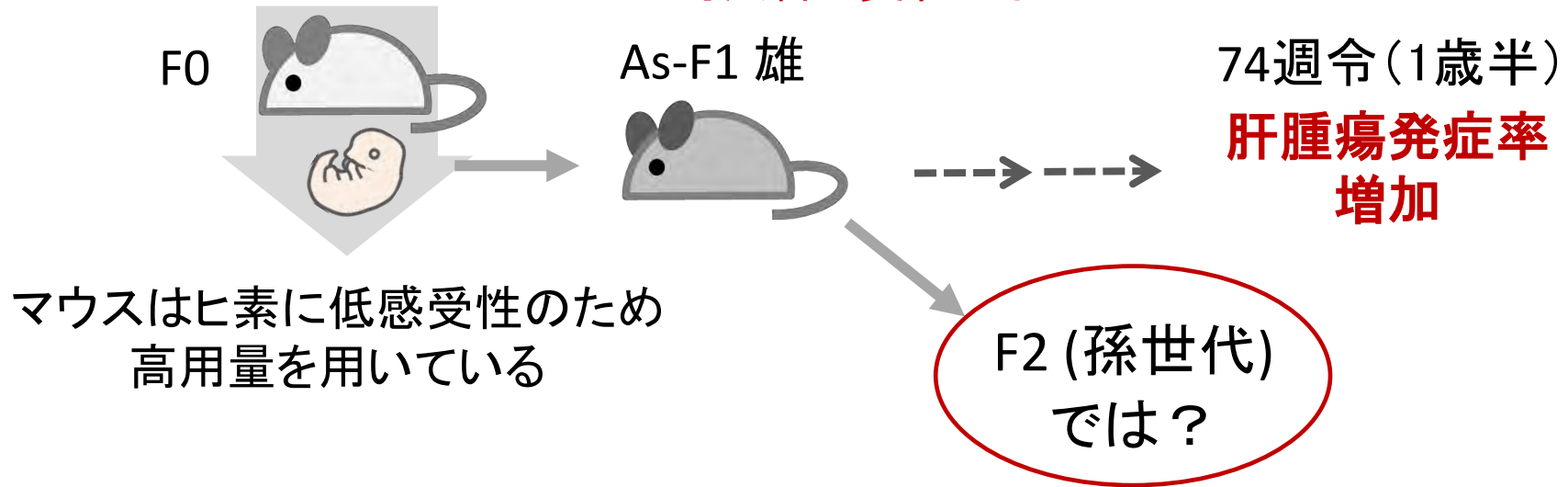
“無機ヒ素のマウス妊娠期曝露が仔の成長後の肝腫瘍発生率を増加させる”

*Waalkes et al. JNCI 2004*

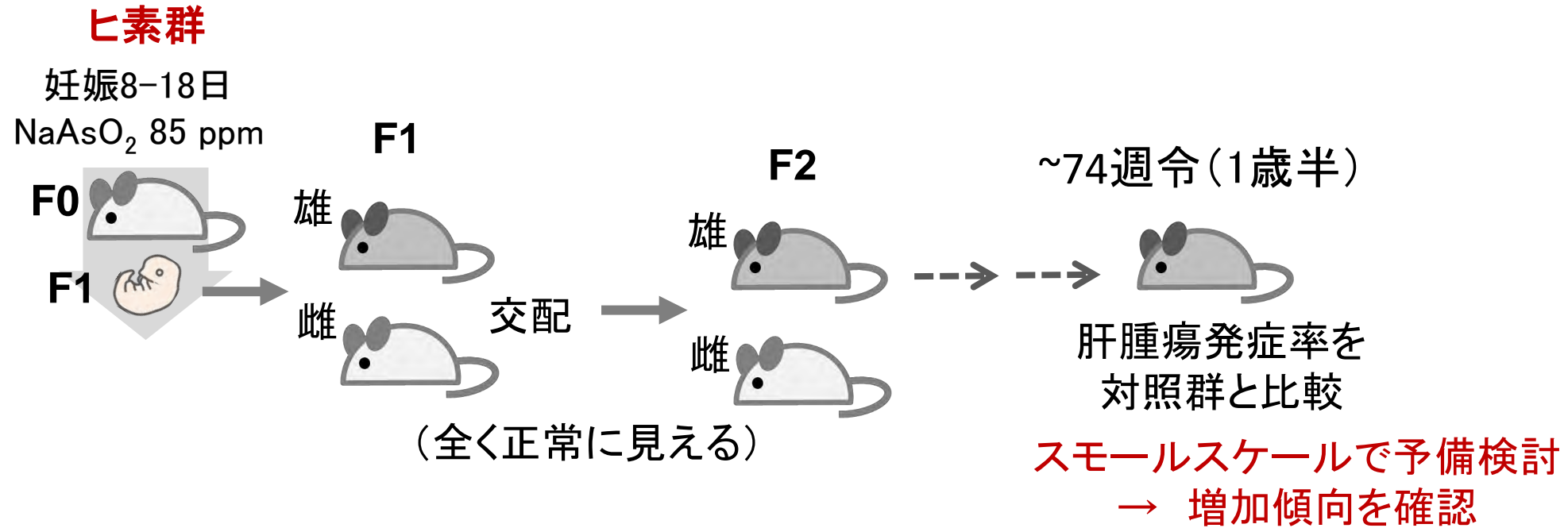
C3Hマウス：雄が加齢後に肝腫瘍を発症しやすい

妊娠8-18日(GD8-18)  
NaAsO<sub>2</sub> 85 ppm 飲水投与

親子ともみかけは  
対照群と変わらない



# 妊娠期ヒ素曝露による F2(孫世代) への影響



## 実験系について

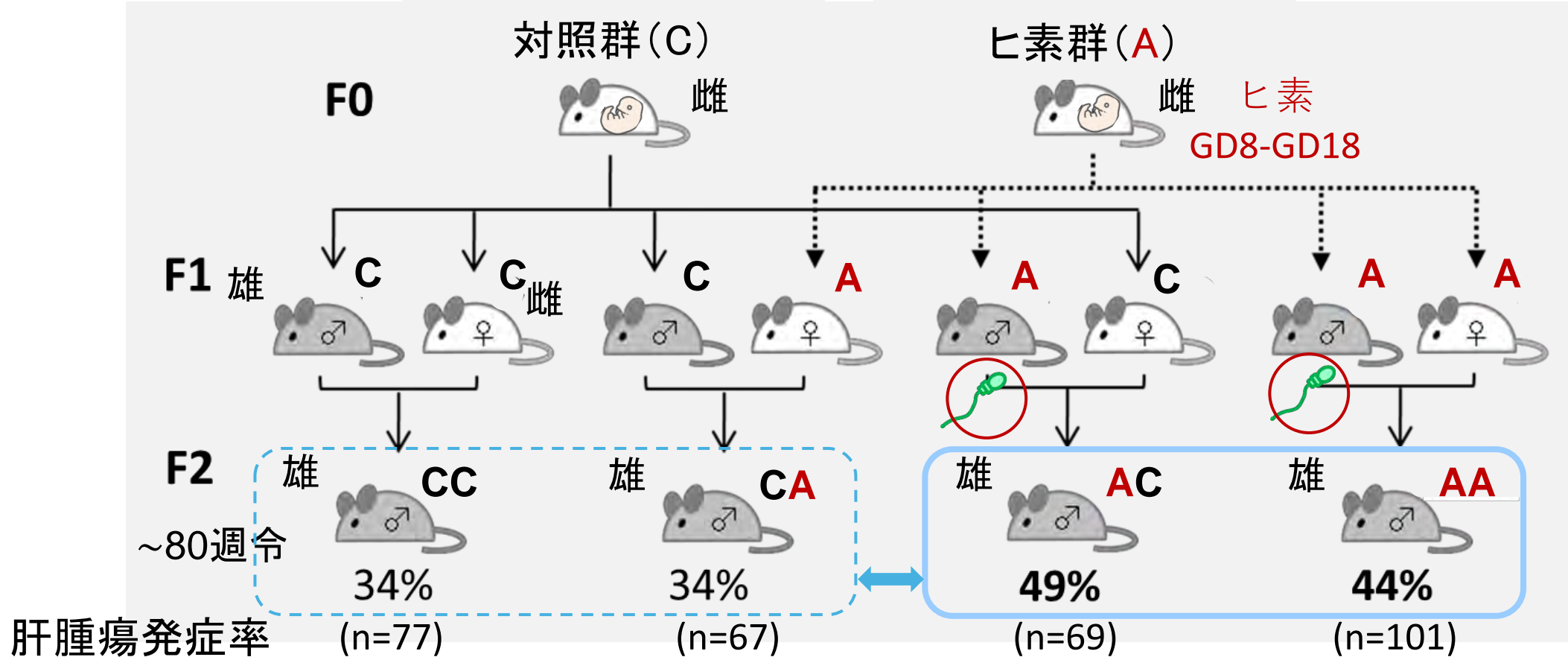
短所 ・時間がかかる(1回~2年) ・ヒ素の曝露濃度が高い ・腫瘍増加作用は強くない

長所 ・F2影響を検出できる実験系は貴重

→ **採用**

→ 雌雄どちらから影響が伝わるかも検討

# 妊娠期ヒ素曝露による F2(孫世代) への影響

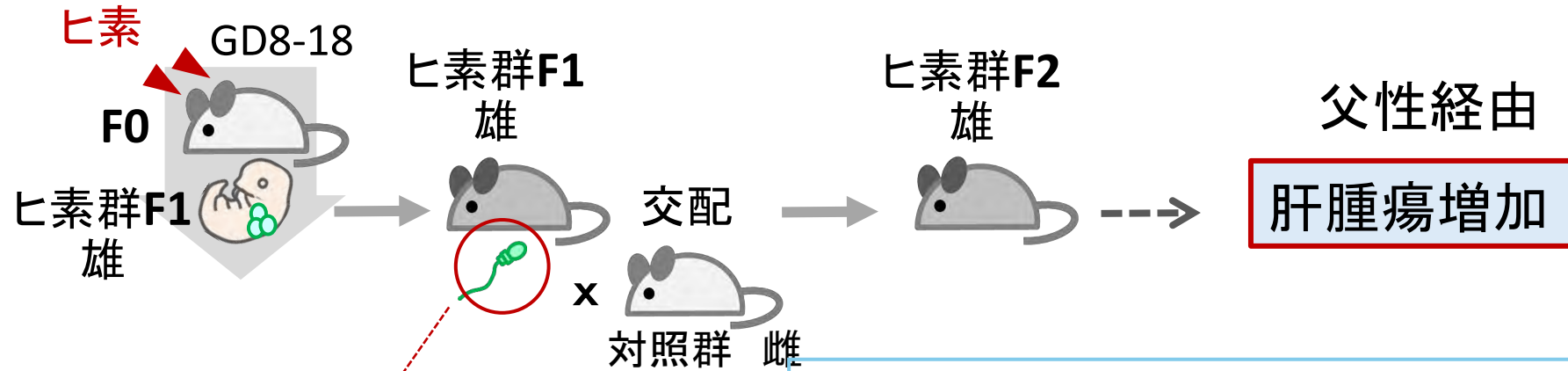


chi-squared test, p=0.033

妊娠期曝露を受けた、  
F1雄の仔であるF2雄で  
肝腫瘍発症率が有意に増加  
＜父性経由＞

Nohara et al. J Appl Toxicol 2014

# 妊娠期ヒ素曝露による父性経路の孫世代への影響経路

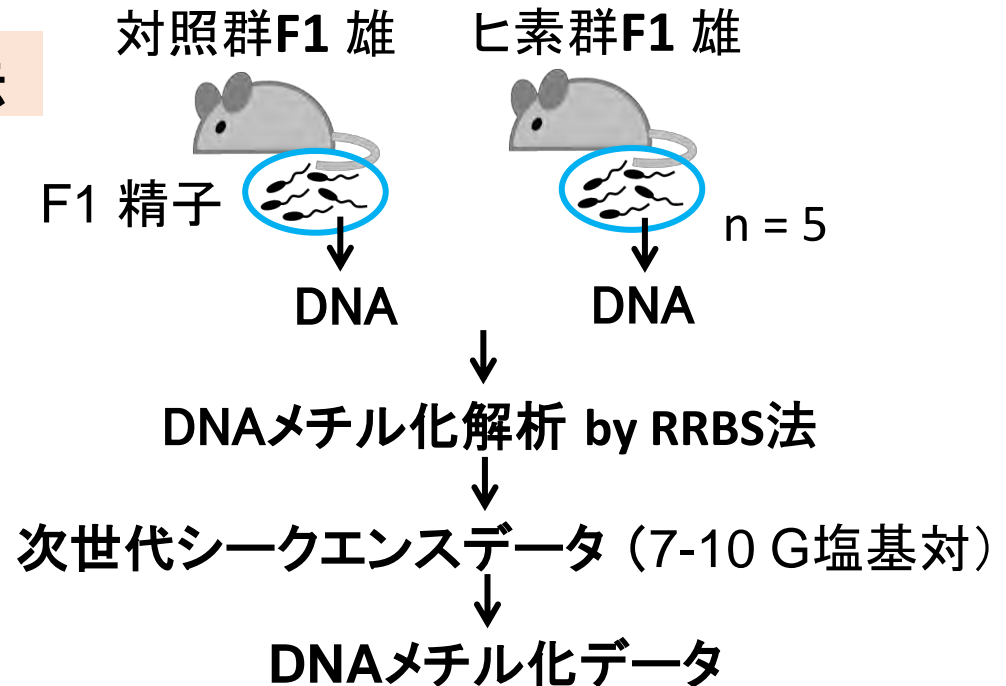


## F1精子のDNAメチル化変化

# ヒ素はDNAメチル化に影響を及ぼす ~1990年代

# DNAメチル化が発癌に密接に関与

## 方法



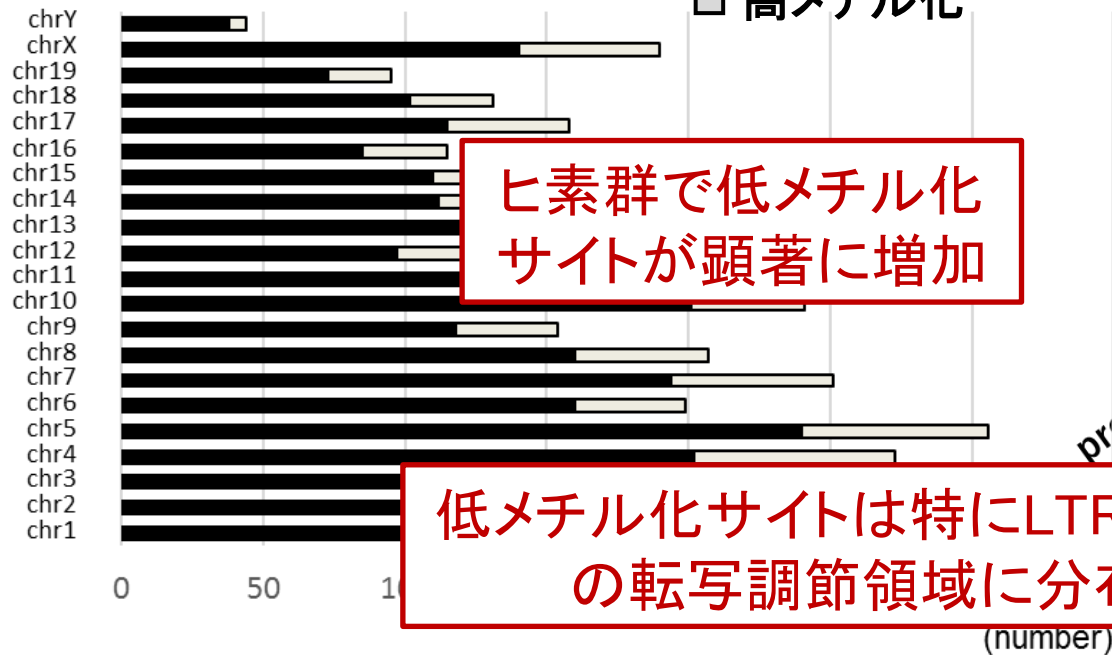
# 妊娠期ヒ素曝露によるF1精子のDNAメチル化変化

## 結果

### 各染色体でメチル化変化したサイト数

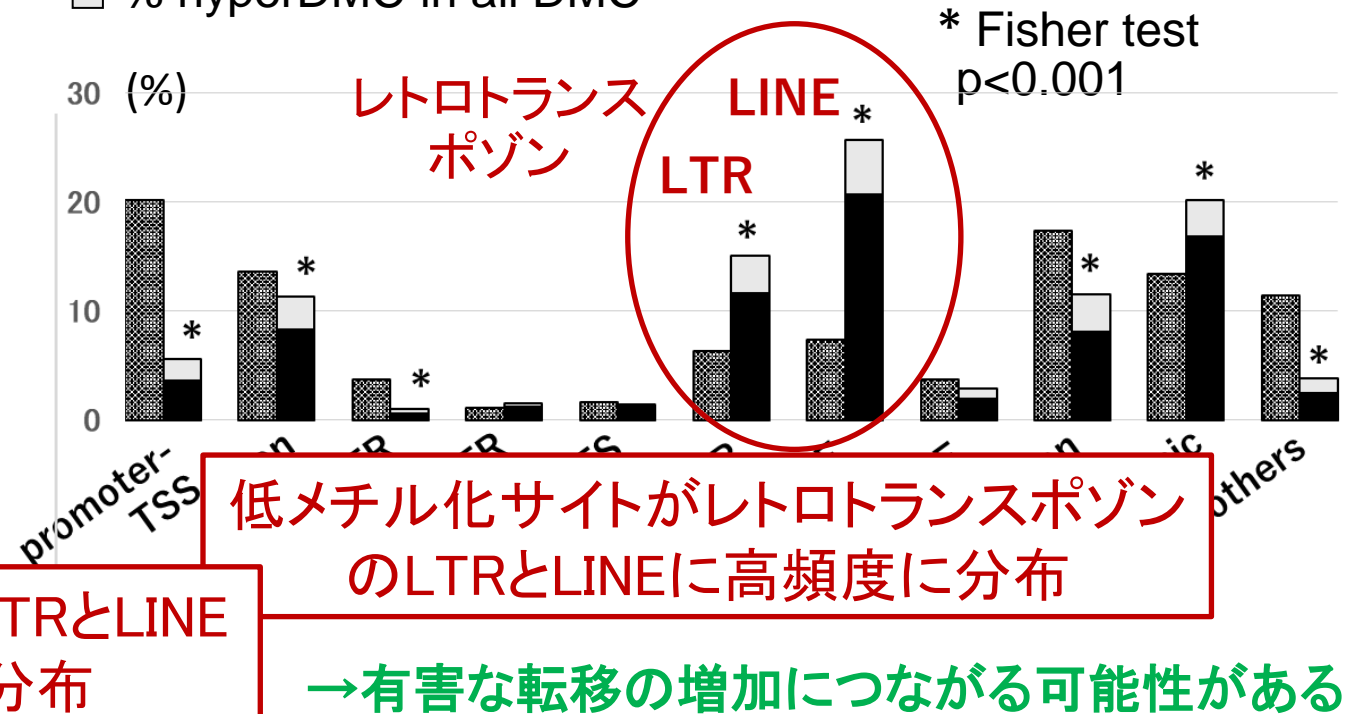
DMC: 対照群とヒ素群でメチル化に10%以上有意な差があるサイト

対照群と比較してヒ素群で ■ 低メチル化 □ 高メチル化



### 各ゲノム領域のメチル化変化サイトの分布(%)

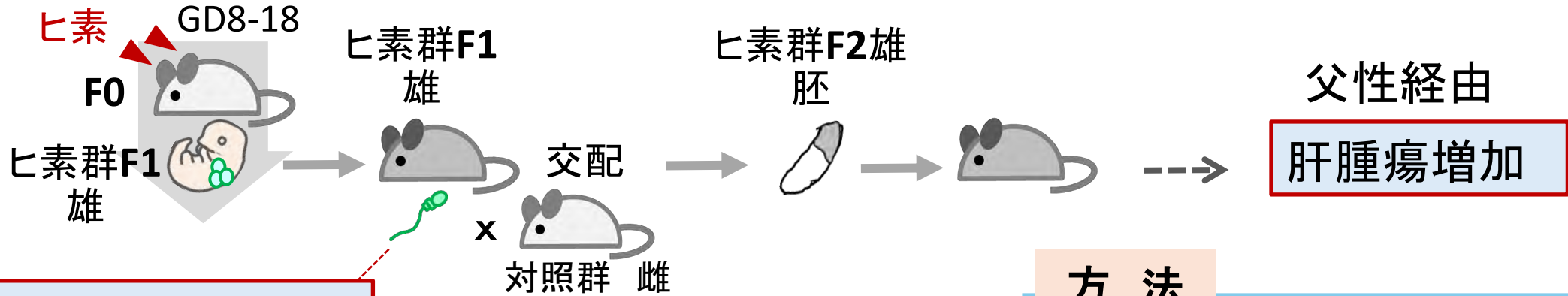
■ % CpG in All CpG  
 ■ % hypoDMC in all DMC  
 □ % hyperDMC in all DMC  
 q-value ≤ 0.01, methylation diff ≥ 10%



追試で再現性を確認

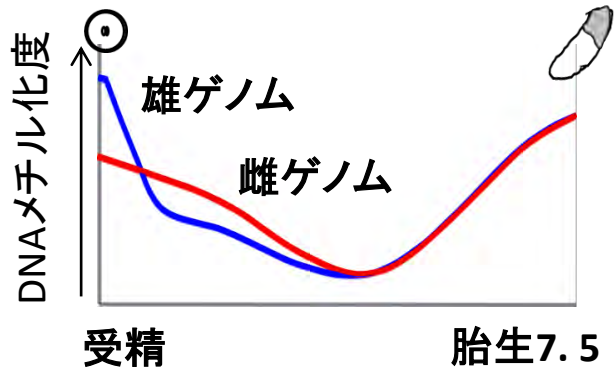
Nohara et al. Epigenetics Chromatin 2020.

# 妊娠期ヒ素曝露による父性経路の孫世代への影響経路



・ゲノム全体のメチル化低下  
・レトロトランスポゾンのメチル化低下

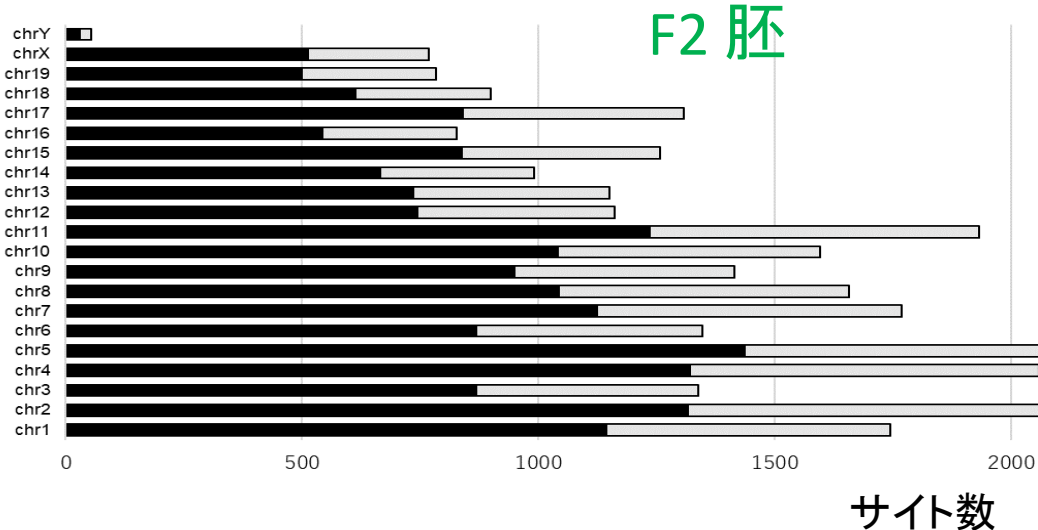
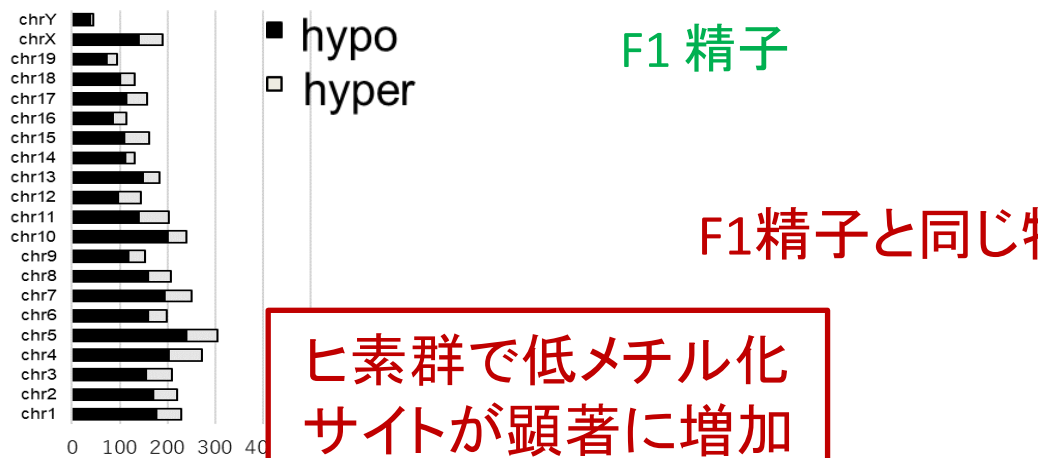
ヒ素群F1精子のDNAメチル化変化はF2胚に伝わるか？



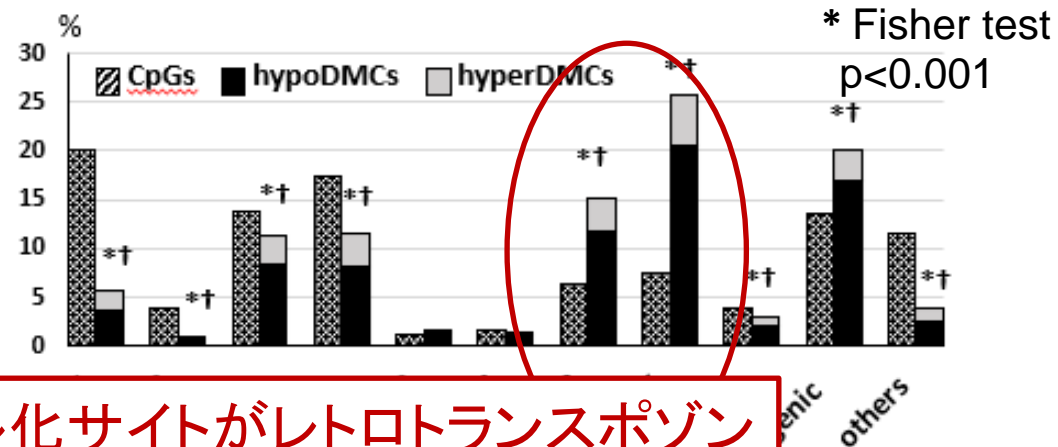
**方法**  
F1雄(C3H)と雌(C57BL/6)を交配  
↓  
7.5日令胚からDNA調製  
↓  
ZFY遺伝子のPCRで雌雄の判別  
↓  
雄の胚のDNA  
↓  
DNAメチル化解析 by RRBS  
雌雄ゲノム別解析

# ヒ素群F2胚のDNAメチル化の特徴

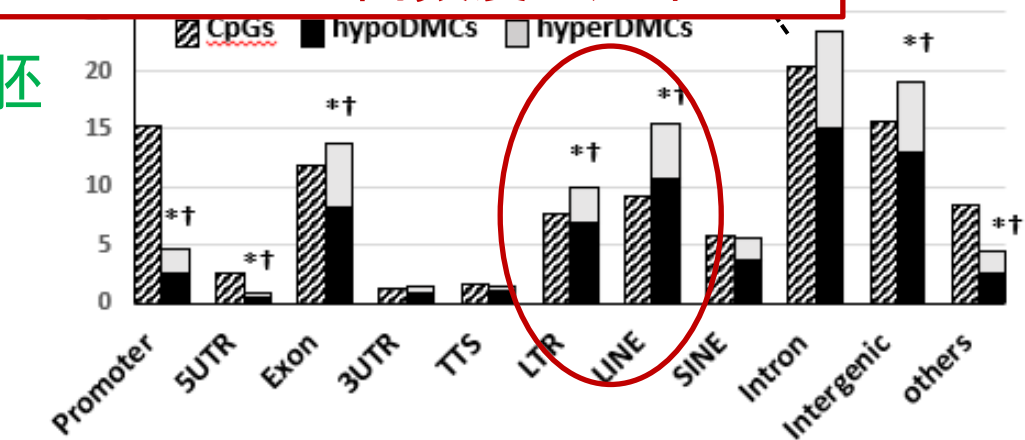
## 各染色体のhypo/hyperDMCの数



## DMCの各ゲノム領域の分布



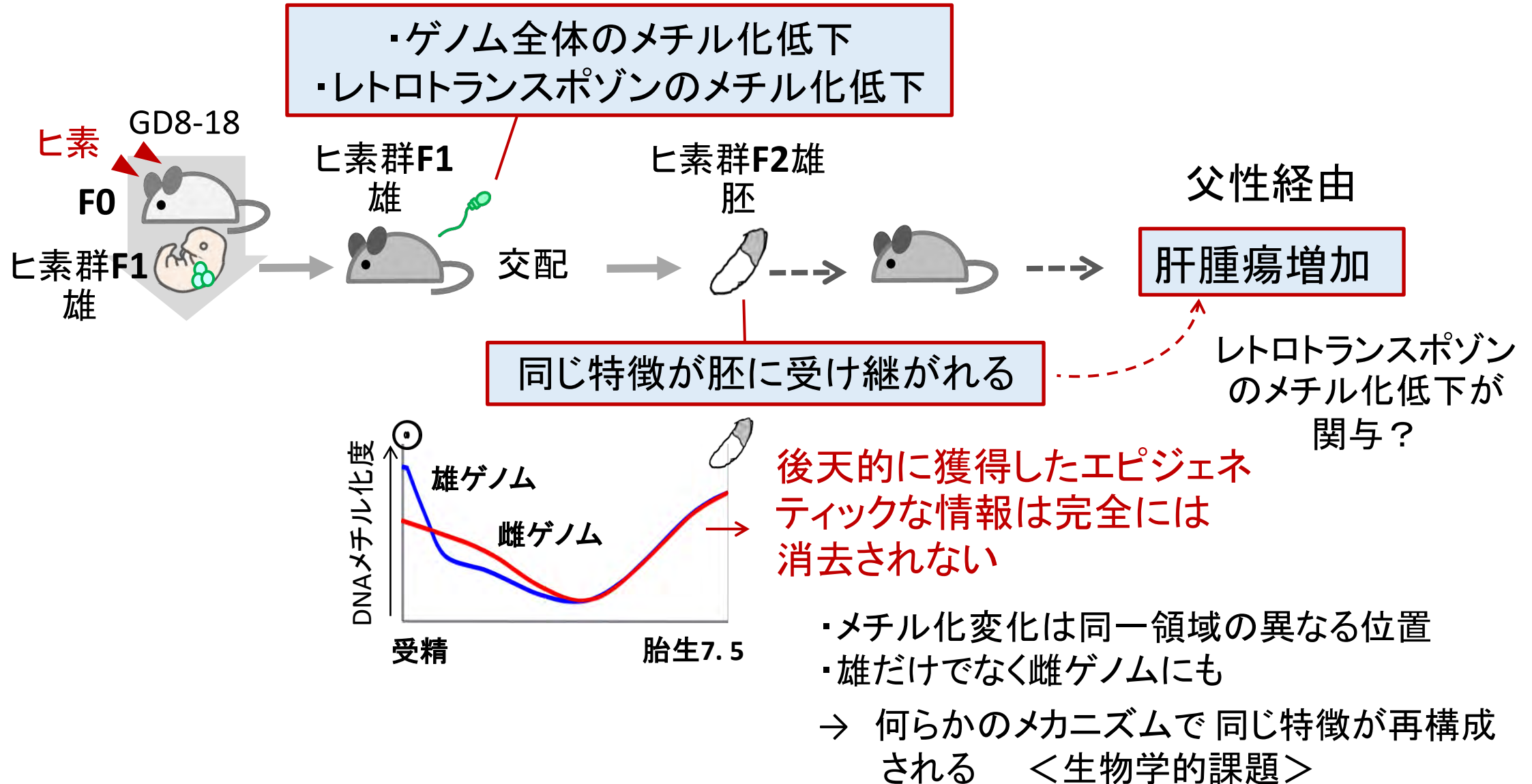
低メチル化サイトがレトロトランスポゾンのLTRとLINEに高頻度に分布



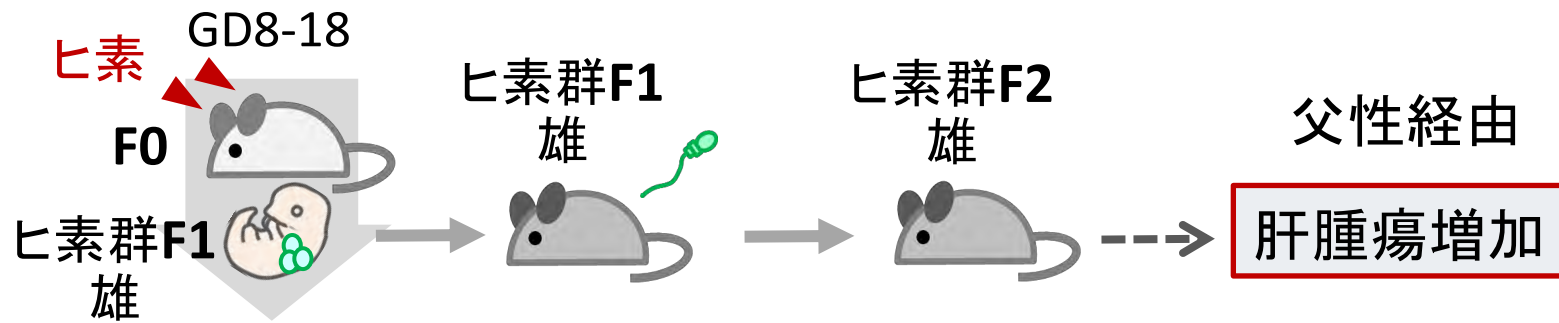
追試で再現性を確認

Nohara et al. Epigenetics Chromatin 2025.

# 妊娠期ヒ素曝露による父性経路の孫世代への影響経路



# 孫世代への影響研究に関する考察



生物学的に

環境因子曝露が孫世代まで影響を及ぼすことを示した

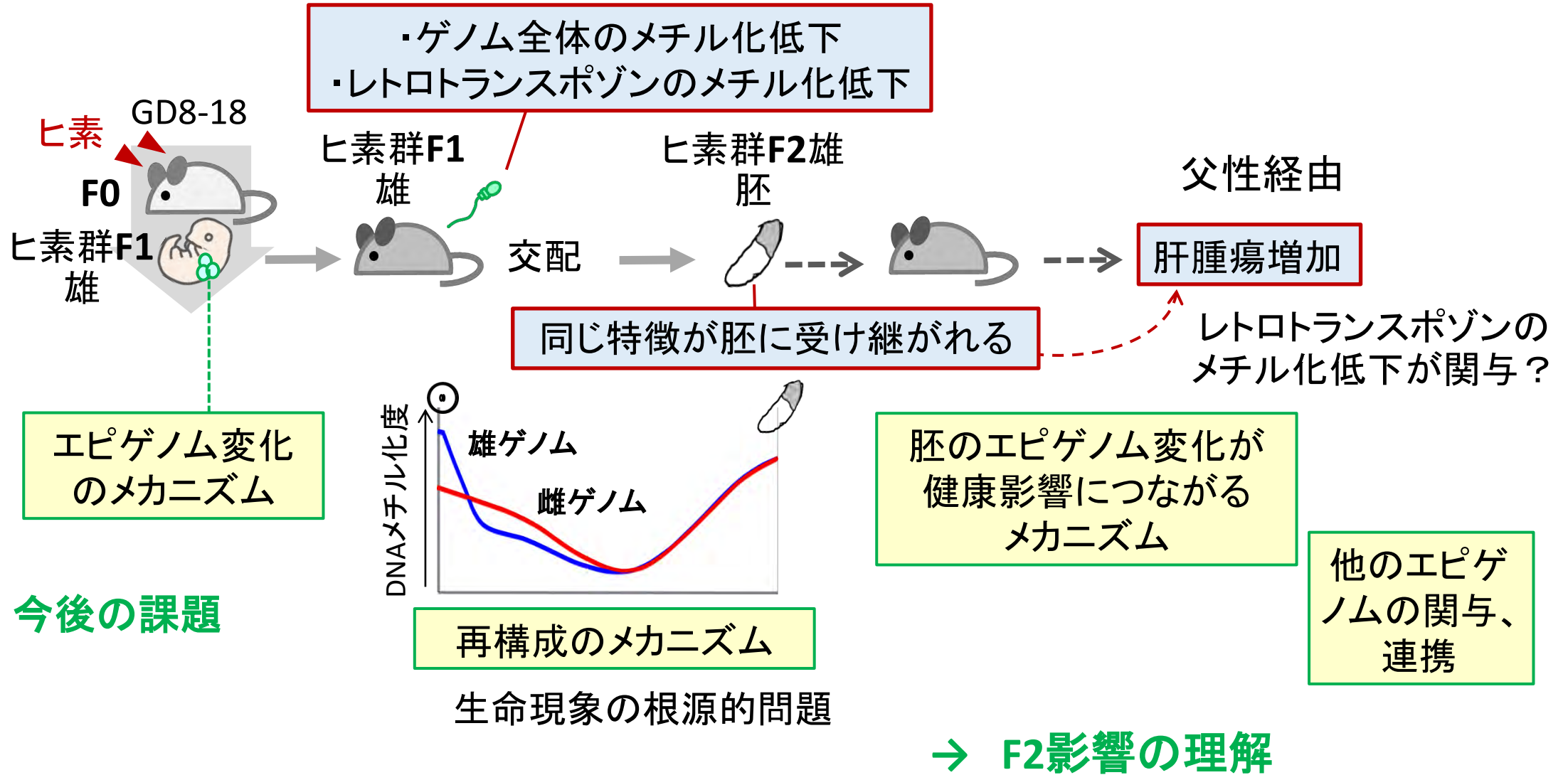
- ヒトで ✕ 母親がヒ素に曝露されると孫で癌が増えるらしい
- ✕ 父親がヒ素に曝露されるとこどもで癌が増えるらしい

→ 種差 を考慮し、用量－反応関係を考える

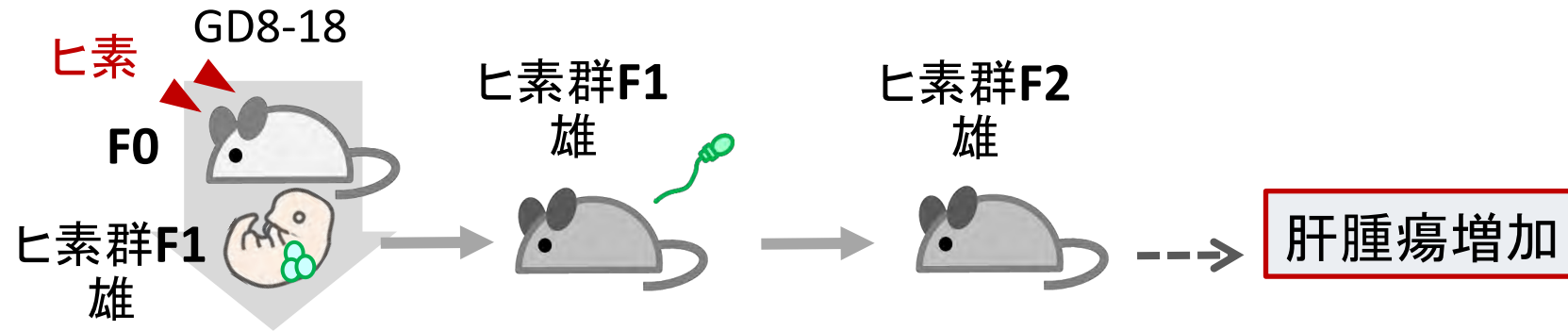
分子メカニズムを明らかにし、  
最も影響に関与する分子や経路の反応をヒトと実験動物の細胞株等で比較

→ヒトへの影響の推定

# 妊娠期ヒ素曝露による父性経路の孫世代への影響経路



# 本実験系で観察された他の影響



## F1 始原生殖細胞

Suzuki et al. (in preparation)

## F1, F2 肝臓 DNAメチル化, 細胞老化

Okamura et al. *Cancer Sci*, 2019.

Okamura et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 2020.

## F1, F2 脳・神経系、行動

Aung et al. *Front Neurosci* 2016,

Htway et al. *Int J Env Res Pub Health* 2019.

Htway et al. *Env Health Prev Med* 2021

Kyi-Tha-Thu et al. *Env Health Prev Med* 2023

## F1, F2 糖代謝

Suzuki et al. (in preparation)

## F2 精子DNAメチル化(影響なし)

Suzuki et al. *Genes Cells*, 2025.

→ さらなるF2影響の理解

# 謝辞 (敬称略)

## 国立環境研究所:

鈴木武博、岡村和幸、村井 景、佐藤弥雪、  
内匠正太(鹿児島大)、宇田川理、古山昭子、  
青木康展、鈴木重勝、佐野友春  
松下隼也((株)第一三共)、近藤直登(東京都)  
アニマルケアの皆様、竹中奏乃子、泉田未生  
国立環境研究所の皆様



鈴木さん

岡村さん

## 国立成育医療研究センター:

秦健一郎(群馬大学併任)、中林一彦、河合智子、  
堀部悠

東邦大学:道川武紘

熊本大学:伊藤隆明

群馬大学:畑田出穂、森田純代、堀井拓郎

名古屋大学:一柳健司

理研つくば:石井俊輔、吉田圭介(現:日本医科大)

東京理科大学:市原 学

名古屋市立大学:近藤 豊(現:名古屋大)、

新城恵子(現:名古屋大)

国立がん研究センター研究所:牛島俊和(現:星薬科大)

山下聡(現:前橋工科大)