

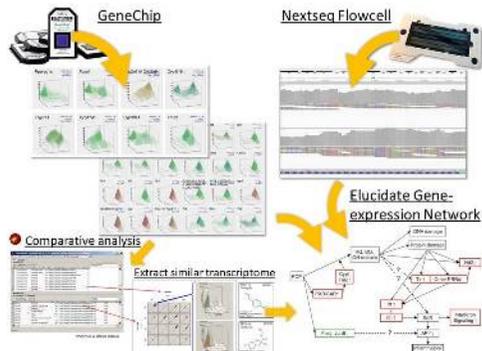
毒性部

DIVISION OF CELLULAR & MOLECULAR TOXICOLOGY

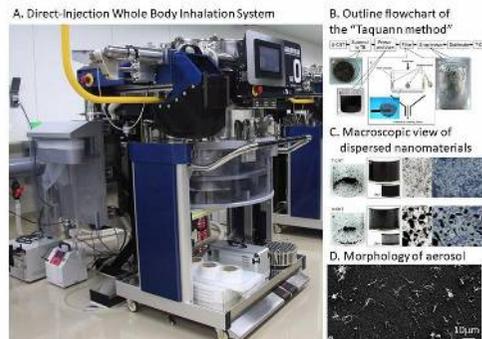
毒性学は、私たちの身の回りにある、ヒトの健康や環境に害を及ぼす物質から身を守り、安全な生活を維持して暮らしてゆくために必要な方策を考える科学の領域です。当部では、このことを実現するために様々な物質の安全性に関する生物試験研究に中心的な役割を果たしてきました。

最近の重点課題として、これらの物質と生体との相互作用によって引き起こされるヒトに対する毒性を予測する方法を開発する為の網羅的な遺伝子発現解析や、新素材として汎用されつつあるナノマテリアルの生体影響を正しく評価する為の試験法の開発、これらを支える基盤研究などに取り組んでいます。

主な研究



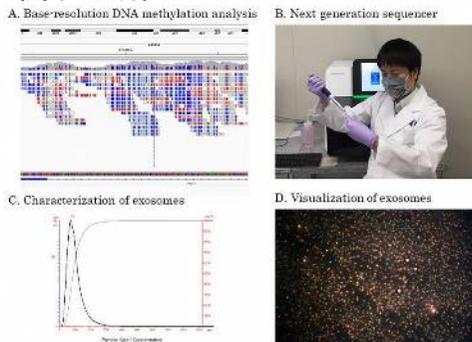
トキシコゲノミクスによる新しい安全性評価技術の開発



新素材の安全性評価: ナノマテリアルの吸入毒性試験



シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究



最先端生命科学技術を取り入れた新規毒性試験法の開発

研究体制





国立医薬品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences)

使命: 国立医薬品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences) は厚生労働省の施設等機関の一つで、医薬品や食品のほか、生活環境中に存在する多くの化学物質について、その品質、安全性及び有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を行っています。それらの成果は、主に厚生行政に反映され、国民の健康と生活環境を維持・向上させることに役立っています。

沿革: 国立医薬品食品衛生研究所は、**明治7年(1874年)**に医薬品試験機関としての官営の**東京司薬場**として発足した、わが国で**最も古い国立試験研究機関**である。その後、明治20年(1887年)に**東京衛生試験所**と改称された。昭和13年(1938年)に厚生省の発足に伴い、厚生省の所管となった。

昭和21年(1946年)には、**神田和泉町**の庁舎から世田谷区用賀に移転し、昭和24年(1949年)には、**国立衛生試験所**と改称され、大阪衛生試験所は大阪支所となった。

昭和53年(1978年)には毒性部、薬理部、病理部、変異遺伝部から成る**安全性生物試験研究センター**が設置され、近代的な動物実験施設と共に、わが国における安全性試験研究の中心的役割を果たす責務が課せられることとなった。

平成9年(1997年)7月、医薬品等の承認審査等薬事行政全般の見直しが行われ、国立衛生試験所から**国立医薬品食品衛生研究所**に改称



国立医薬品食品衛生研究所 殿町庁舎(平成29年10月～)



科学技術の進歩によって生み出されたものを、真に国民の利益にかなうよう調整する役割・・・このような研究分野は、“**レギュラトリーサイエンス**”とよばれますが、我々はこのレギュラトリーサイエンスの活発な展開を目指して日々の業務を遂行しています。

＜毒性部紹介＞

毒性学（どくせいがく）とは

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター

菅野 純（元毒性部長）

注：本発表の内容は個人的な見解に基づくものであり、厚労省、国衛研等の考えを示したものではありません。

毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

例: 毒矢

Poison 動詞: ~に毒を盛る、毒する、食中毒{しょくちゅうどく}にかからせる、~を毒殺{どくさつ}する、汚染{おせん}する

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

例: 毒矢

Poison 動詞: ~に毒を盛る、毒する、食中毒{しょくちゅうどく}にかからせる、~を毒殺{どくさつ}する、汚染{おせん}する

形容詞: Poisonous //例文 **poison ~ with toxic waste** ~を有毒な廃棄物で汚染する

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

例: 毒矢

Poison 動詞: ~に毒を盛る、毒する、食中毒{しょくちゅうどく}にかからせる、~を毒殺{どくさつ}する、汚染{おせん}する

形容詞: Poisonous //例文 **poison ~ with toxic waste** ~を有毒な廃棄物で汚染する

●毒素 = Toxin (トキシン)

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

例: 毒矢

Poison 動詞: ~に毒を盛る、毒する、食中毒{しょくちゅうどく}にかからせる、~を毒殺{どくさつ}する、汚染{おせん}する

形容詞: Poisonous //例文 **poison ~ with toxic waste** ~を有毒な廃棄物で汚染する

●毒素 = Toxin (トキシン)

イメージ: 身を守るために動植物が作って持っているもの<自分には毒ではない>

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

例: 毒矢

Poison 動詞: ~に毒を盛る、毒する、食中毒{しょくちゅうどく}にかからせる、~を毒殺{どくさつ}する、汚染{おせん}する

形容詞: Poisonous //例文 **poison ~ with toxic waste** ~を有毒な廃棄物で汚染する

●毒素 = Toxin (トキシン)

イメージ: 身を守るために動植物が作って持っているもの<自分には毒ではない>

例: テトロドトキシン (日本語だと フグ毒、同じ漢字「毒」を当てる)

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

例: 毒矢

Poison 動詞: ~に毒を盛る、毒する、食中毒{しょくちゅうどく}にかからせる、~を毒殺{どくさつ}する、汚染{おせん}する

形容詞: Poisonous //例文 **poison ~ with toxic waste** ~を有毒な廃棄物で汚染する

●毒素 = Toxin (トキシン)

イメージ: 身を守るために動植物が作って持っているもの<自分には毒ではない>

形容詞: Toxic その名詞形: Toxicity: その学問: Toxicology

↓
毒性

↓
毒性学

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

●毒物 = Poison (ポイズン)

イメージ: 最初から意図的に「毒」として、人が使う場合: <しばしば、お薬の元>

例: 毒矢

Poison 動詞: ~に毒を盛る、毒する、食中毒{しょくちゅうどく}にかからせる、~を毒殺{どくさつ}する、汚染{おせん}する

形容詞: Poisonous //例文 **poison ~ with toxic waste** ~を有毒な廃棄物で汚染する

●毒素 = Toxin (トキシン)

イメージ: 身を守るために動植物が作って持っているもの<自分には毒ではない>

形容詞: Toxic その名詞形: Toxicity: その学問: Toxicology

↓
毒性

↓
毒性学

人が利用するために作り出した物質が、意図しない悪さをする場合に、その作用を現すようになった。

イメージ: 「この薬には、腎臓に対するToxicityがあることがわかった」

毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純

(2008年6月29)

香水も、Poison なら売れるが、、、



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

Toxin では売れない！



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

【科学文明】: 便利、安全、病気が治る (薬、治療法)



毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

【科学文明】: 便利、安全、病気が治る (薬、治療法)



【文明がもたらしたいろいろな便利なものの毒性を予測】



毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

【科学文明】: 便利、安全、病気が治る (薬、治療法)



【文明がもたらしたいろいろな便利なものの毒性を予測】



【被害を未然に防ぐ】

(+ 起きてしまった被害の対処法の検討)

対象: ヒト (健康人・病人) ∴ 医学の一部分、病理学の一部分
薬学の一部分 (副作用学、毒物学)

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

キーワード:【科学文明】【毒性の予測】【被害を未然に防ぐ】
 対象:ヒト(健康人・病人) ∴医学の一部分、病理学の一部分



対象となる物質
 と
 影響を受ける人のいろいろ

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

キーワード:【科学文明】【毒性の予測】【被害を未然に防ぐ】
 対象:ヒト(健康人・病人) ∴医学の一部分、病理学の一部分

いろいろな毒性影響 →

【致命的な、或は死に至る毒性】

- がんになる
- 中毒死

【死には至らないが健康な生活に障害となる毒性】

- 記憶が悪くなる
- 目が見えなくなる
- 耳が聞えなくなる
- 貧血になる
- 感染し易くなる
- 皮膚がタダれる
- 疲れ易くなる
- 心臓・循環が悪くなる
- 肝臓や腎臓が悪くなる
- 早く老化する



【子孫に影響を与える毒性】

- 子どもが出来なくなる
- 子どもの行動が異常になる
- 先天的な障害のある子が産まれる

毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

キーワード:【科学文明】【毒性の予測】【被害を未然に防ぐ】
対象:ヒト(健康人・病人) ∴医学の一部分、病理学の一部分

- 食品(水銀・カドミウムなどを含む)
- サプリメント
- 食品添加物
- 飲料水(砒素などを含む)
- 香料
- 化粧品原料
- 医療機材
- 歯科材料
- 医薬品(市場での副作用)
- 農薬
- 殺虫剤
- 防虫・消臭剤
- 難燃剤
- 接着剤
- 塗料
- 洗剤
- 燃料
- 新素材(ナノテク素材など)
- 化学合成品
- 可塑剤
- 電池・コンデンサ
- 自動車排ガス
- ゴミ焼却ガス
- タバコの煙
- アスベスト
- シックハウス
- その他



毒性学の目的 【未然に防ぐ】



【致命的な、或は死に至る毒性】

- がんになる
- 中毒死

【死には至らないが健康な生活に障害となる毒性】

- 記憶が悪くなる
- 目が見えなくなる
- 耳が聞えなくなる
- 貧血になる
- 感染し易くなる
- 皮膚がタダれる
- 疲れ易くなる
- 心臓・循環が悪くなる
- 肝臓や腎臓が悪くなる
- 早く老化する



【子孫に影響を与える毒性】

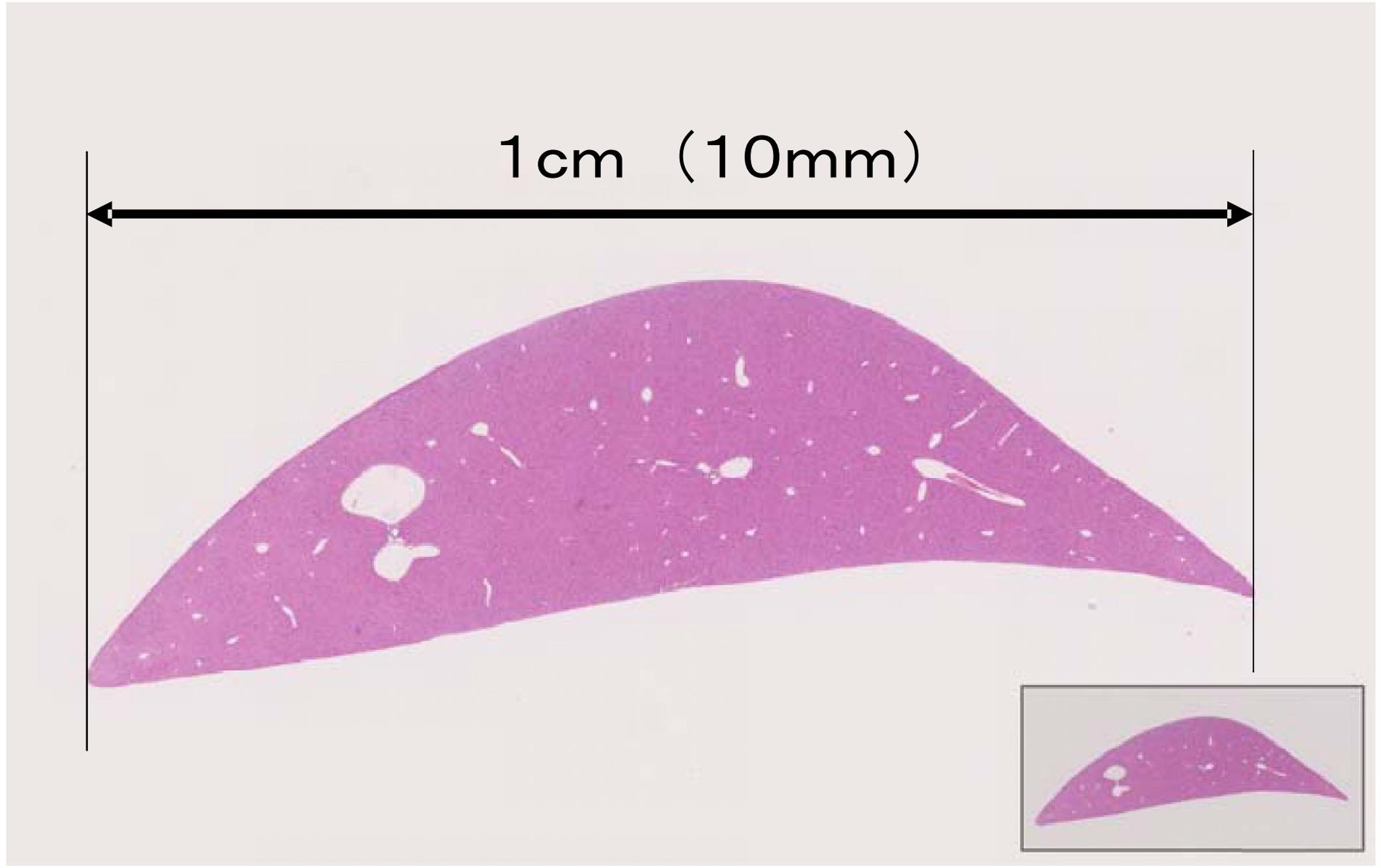
- 子どもが出来なくなる
- 子どもの行動が異常になる
- 先天的な障害のある子が産まれる

「毒性」の説明

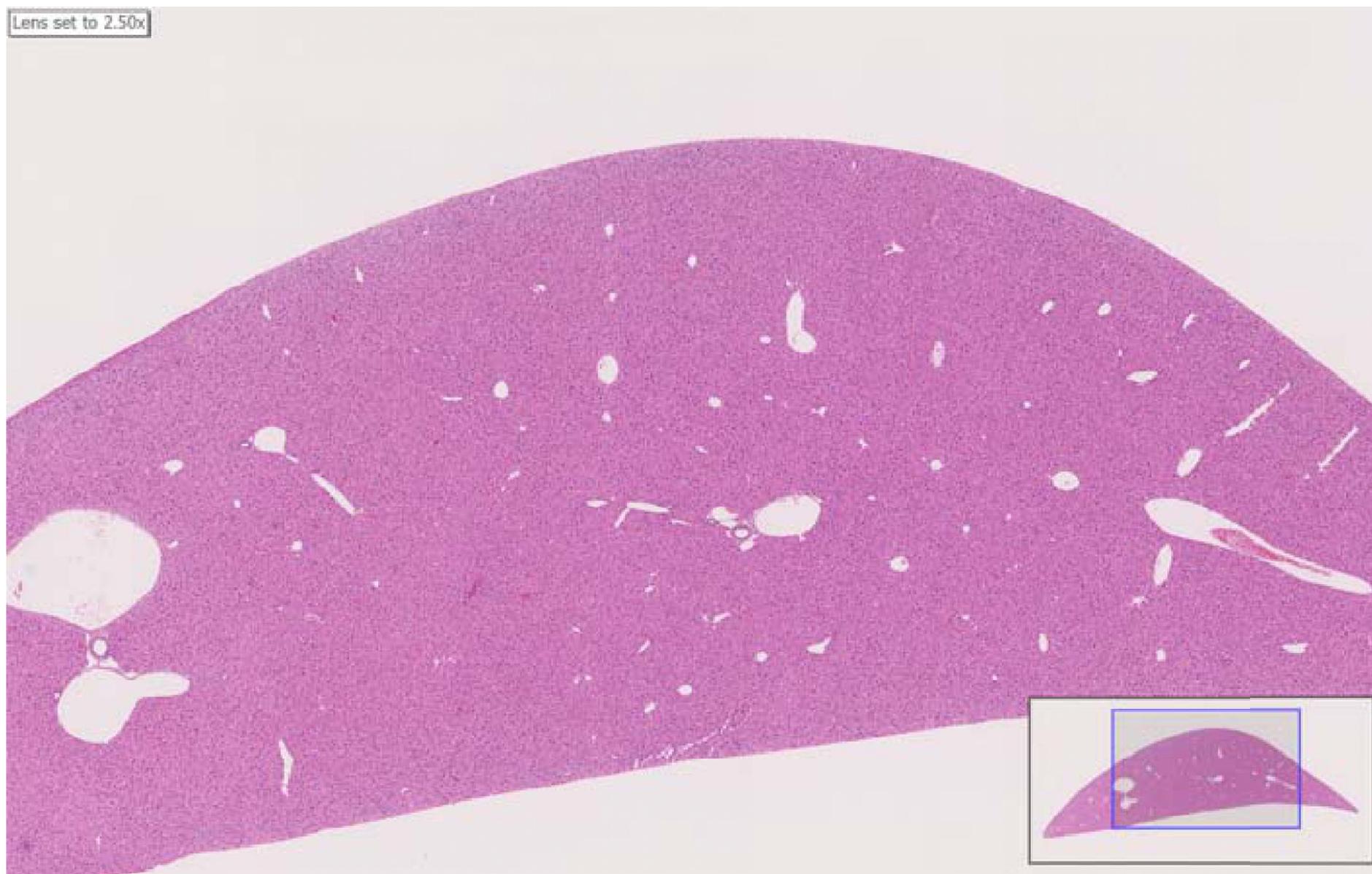
まず、

- からだは、細胞の集まりである。
- 細胞はどのようなものか？

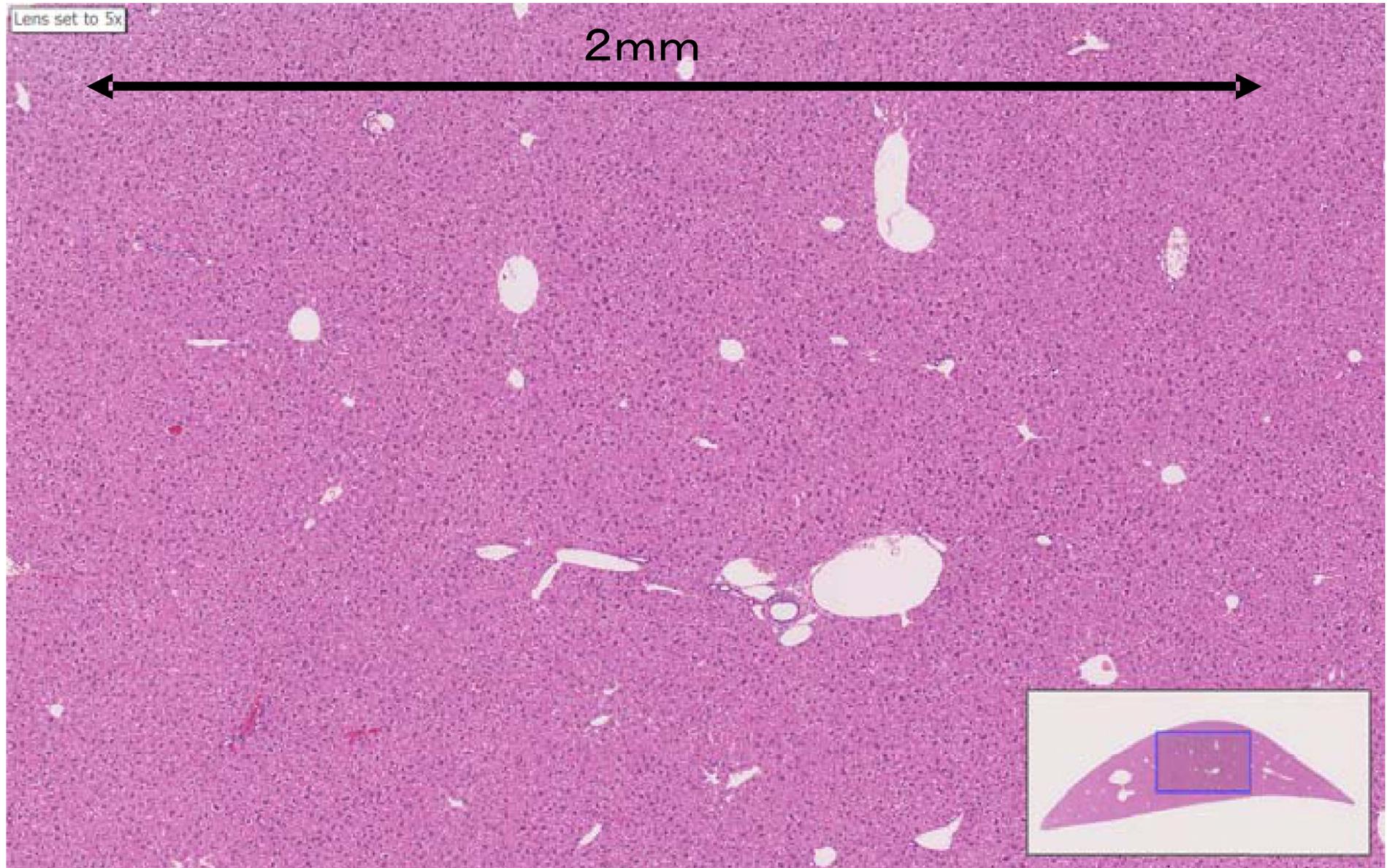
マウス(ハツカネズミ) の肝臓の断面(組織切片)



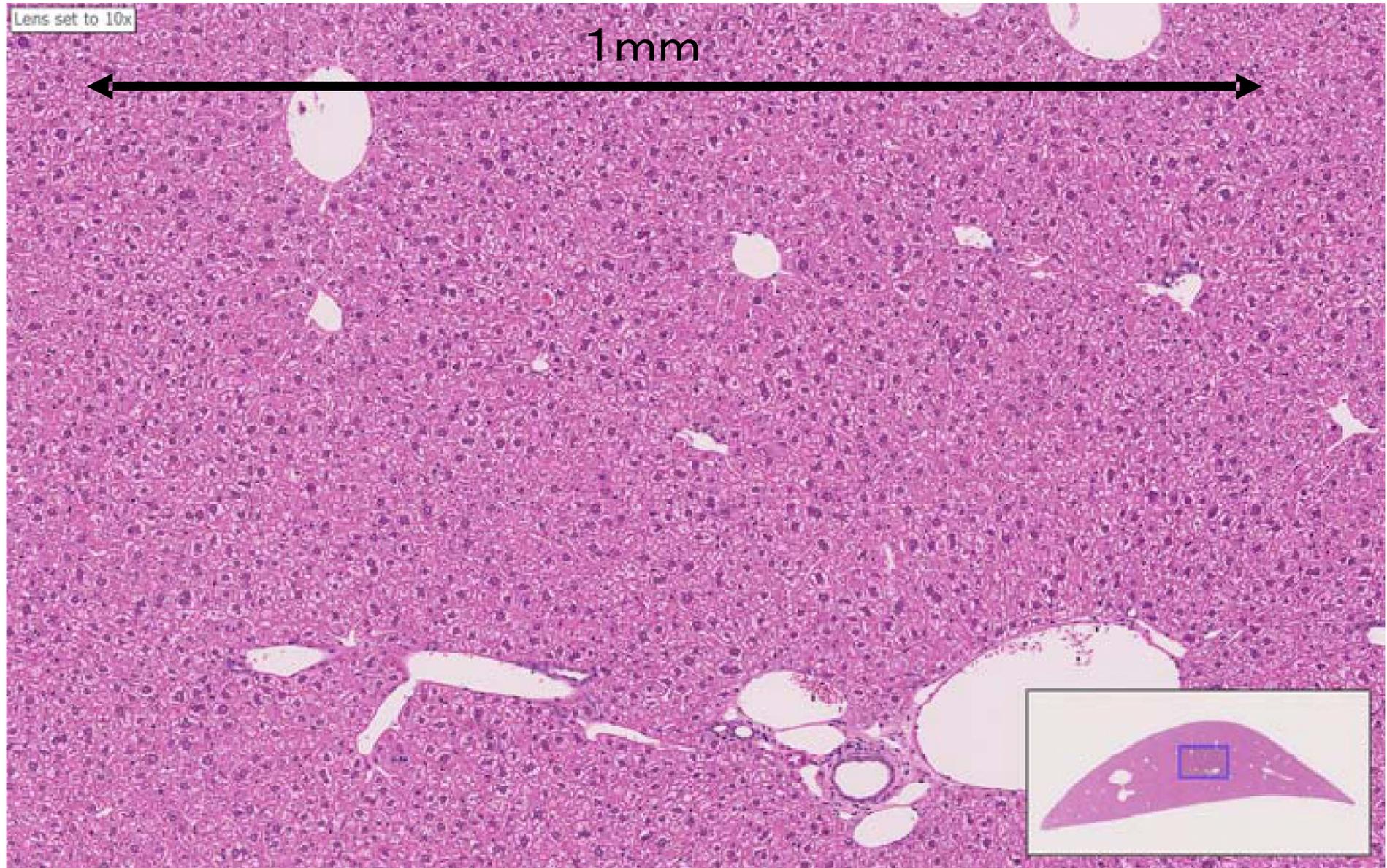
光学顕微鏡標本(パラフィン切片) 厚さ=4 μ m、ヘマトキシリン・エオジン染色
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



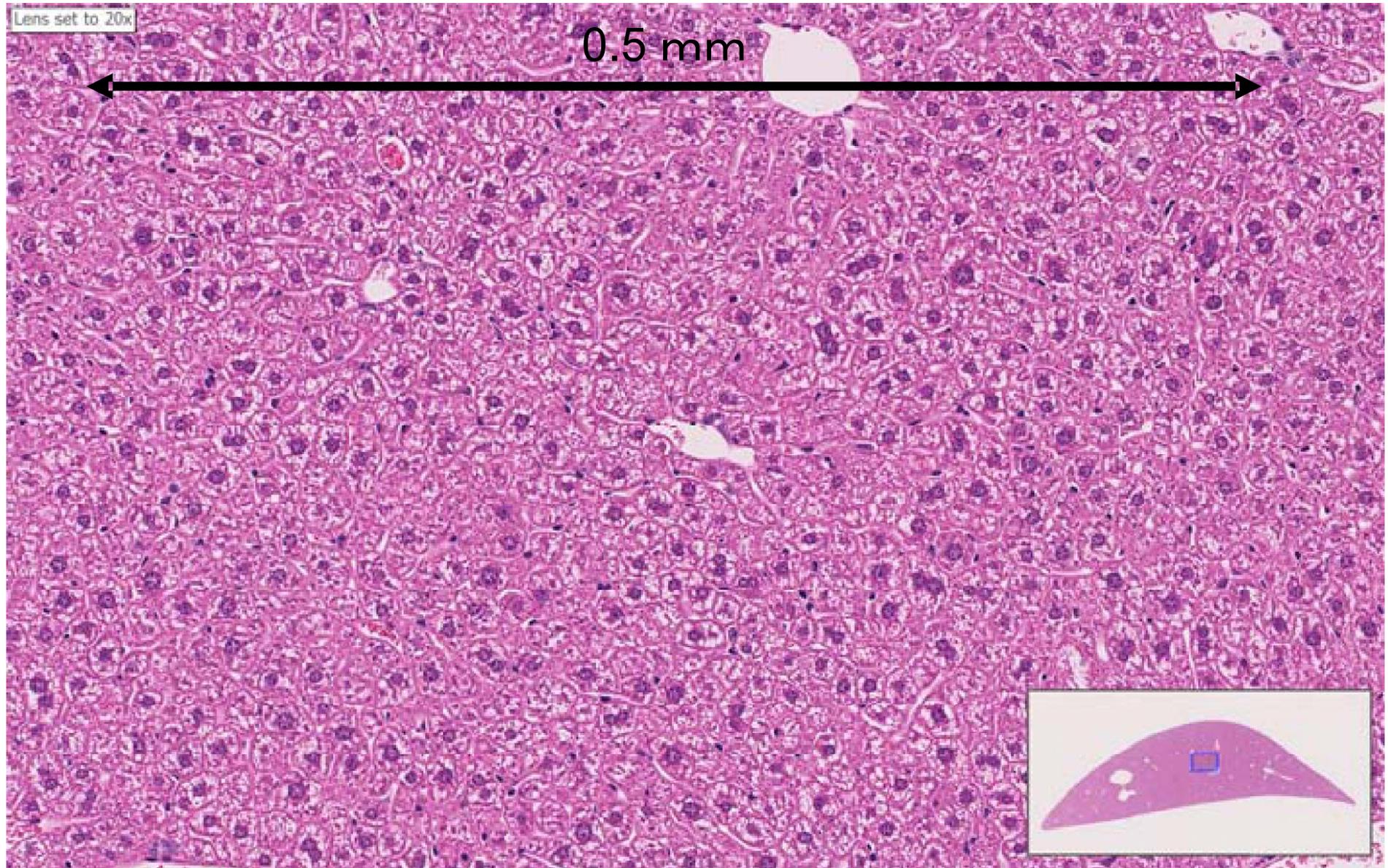
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



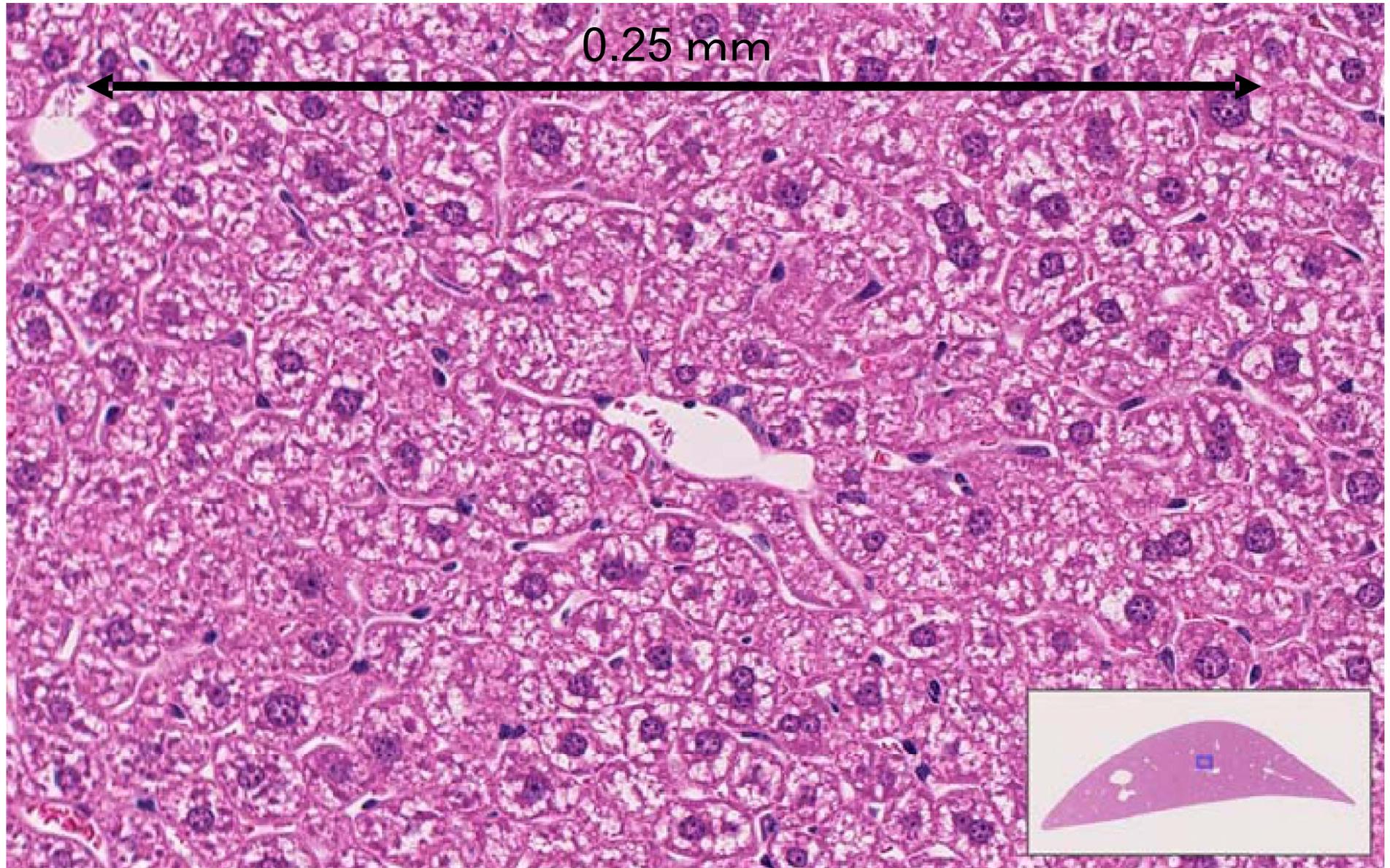
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



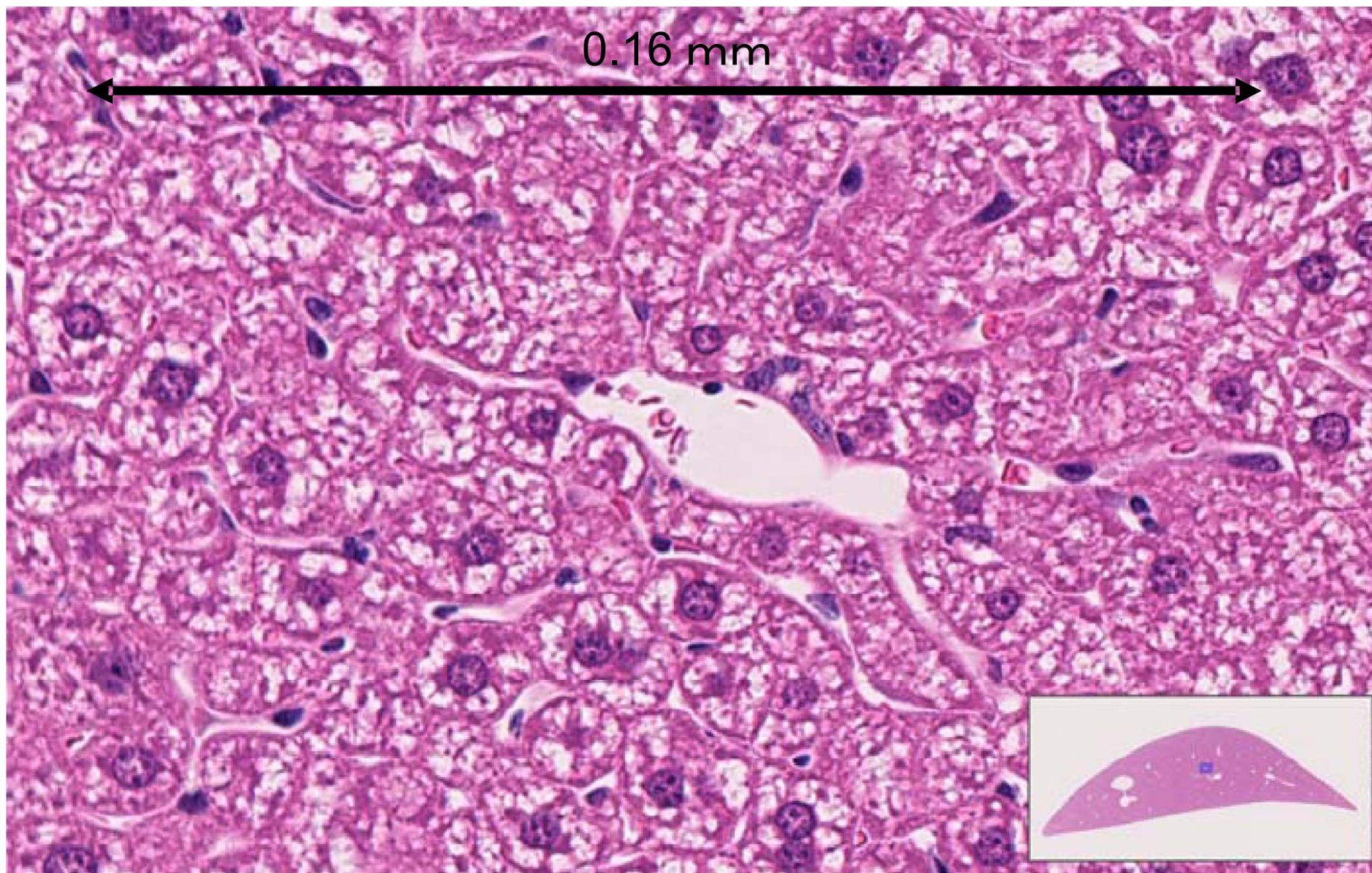
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



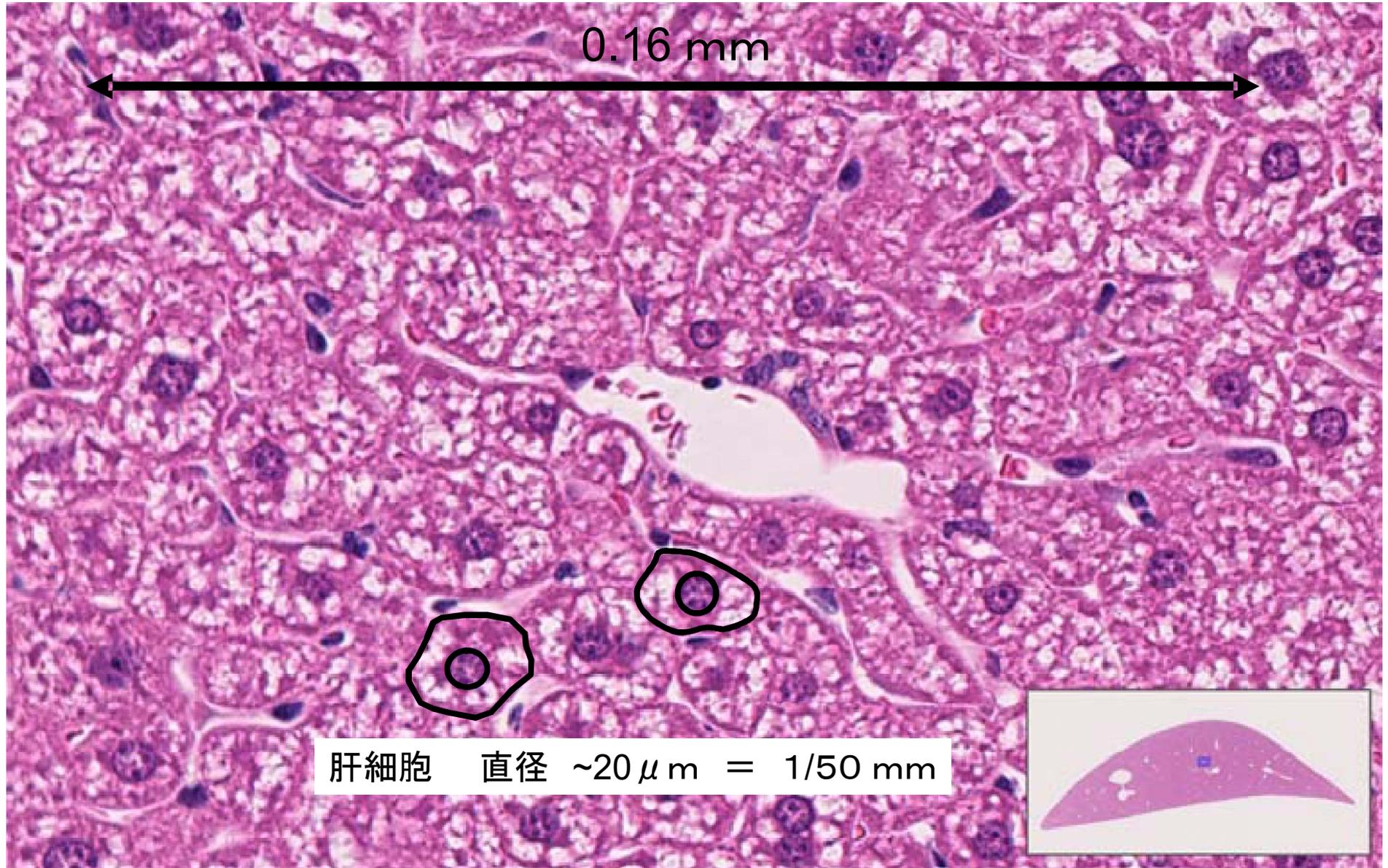
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



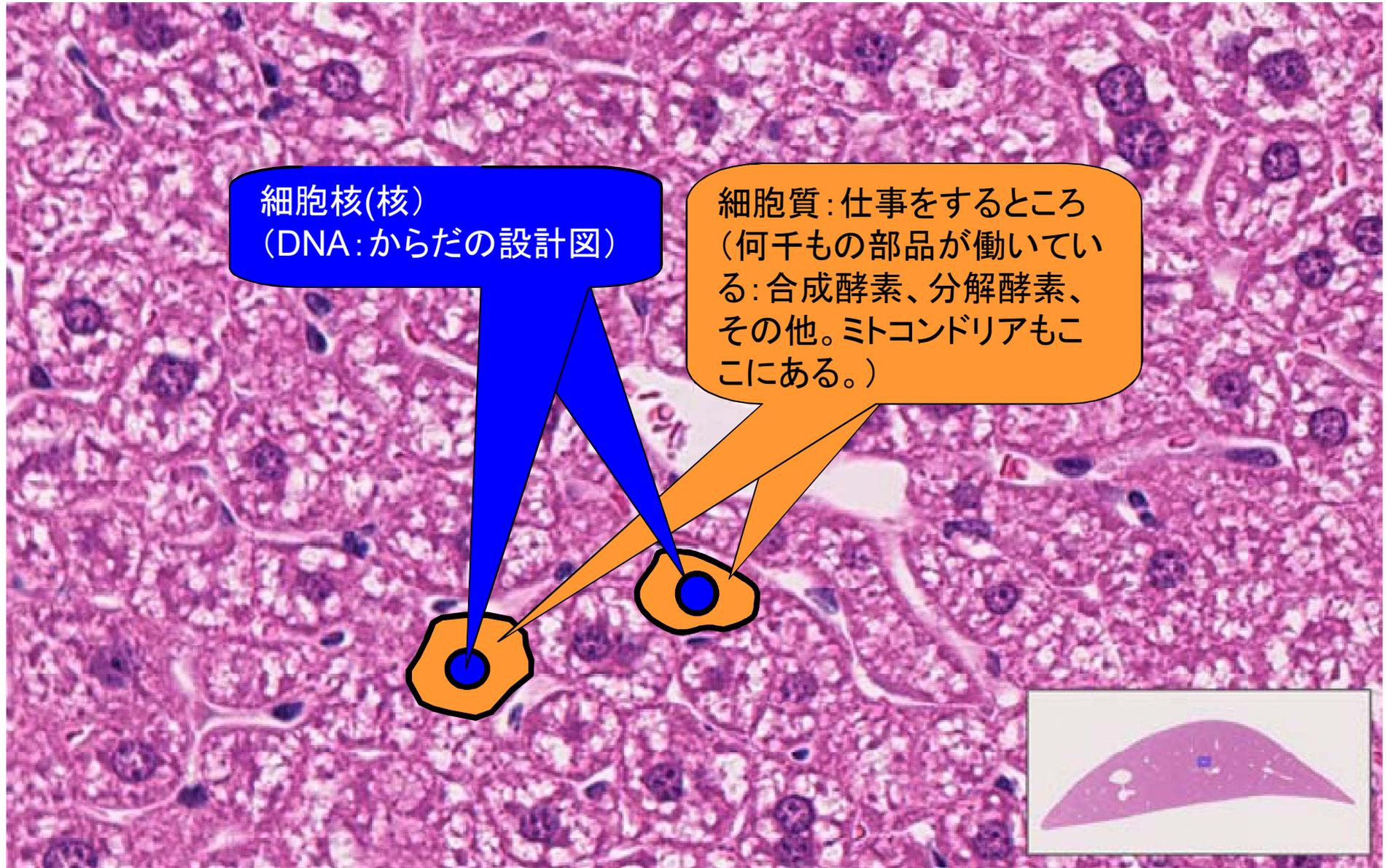
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

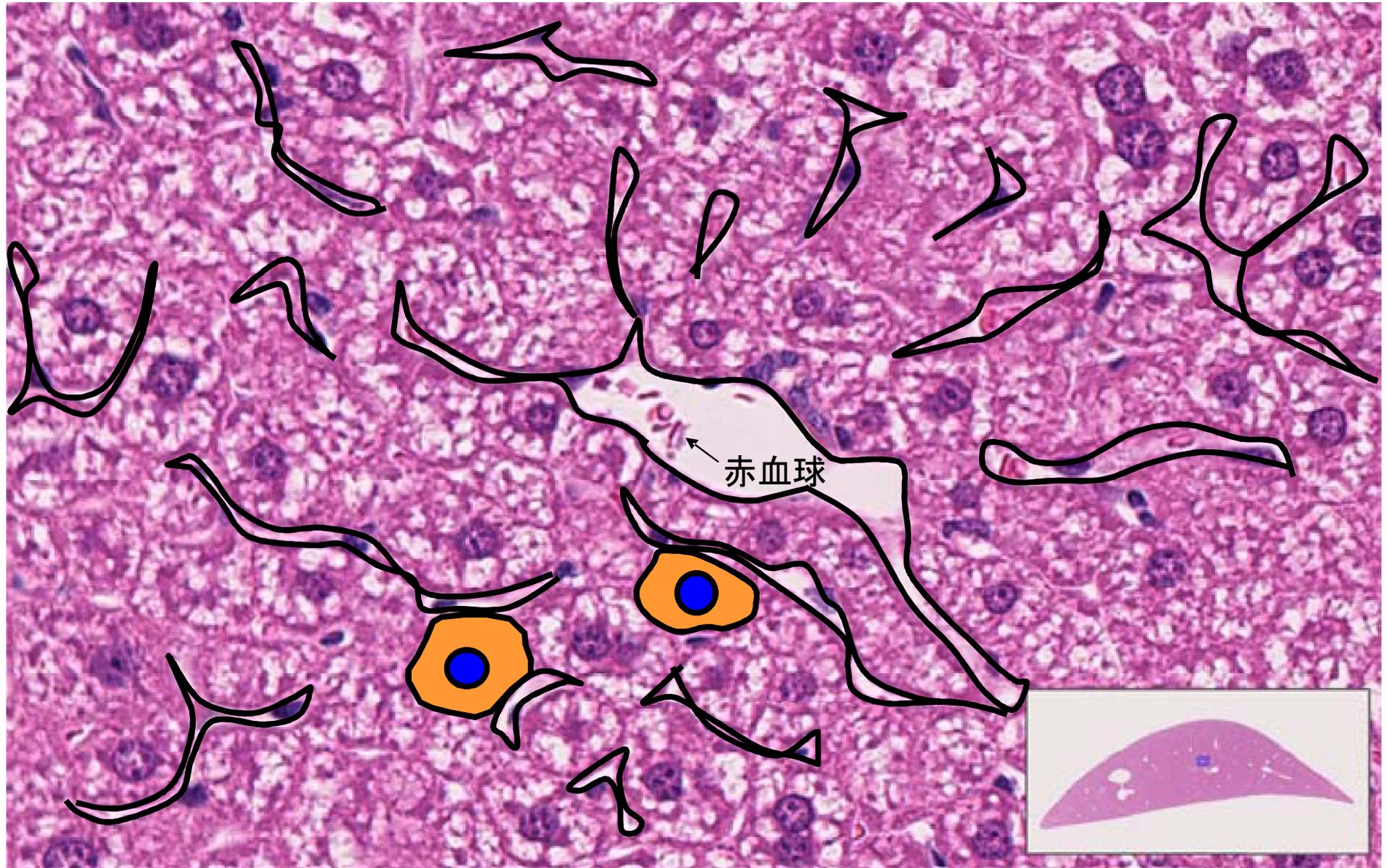


毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

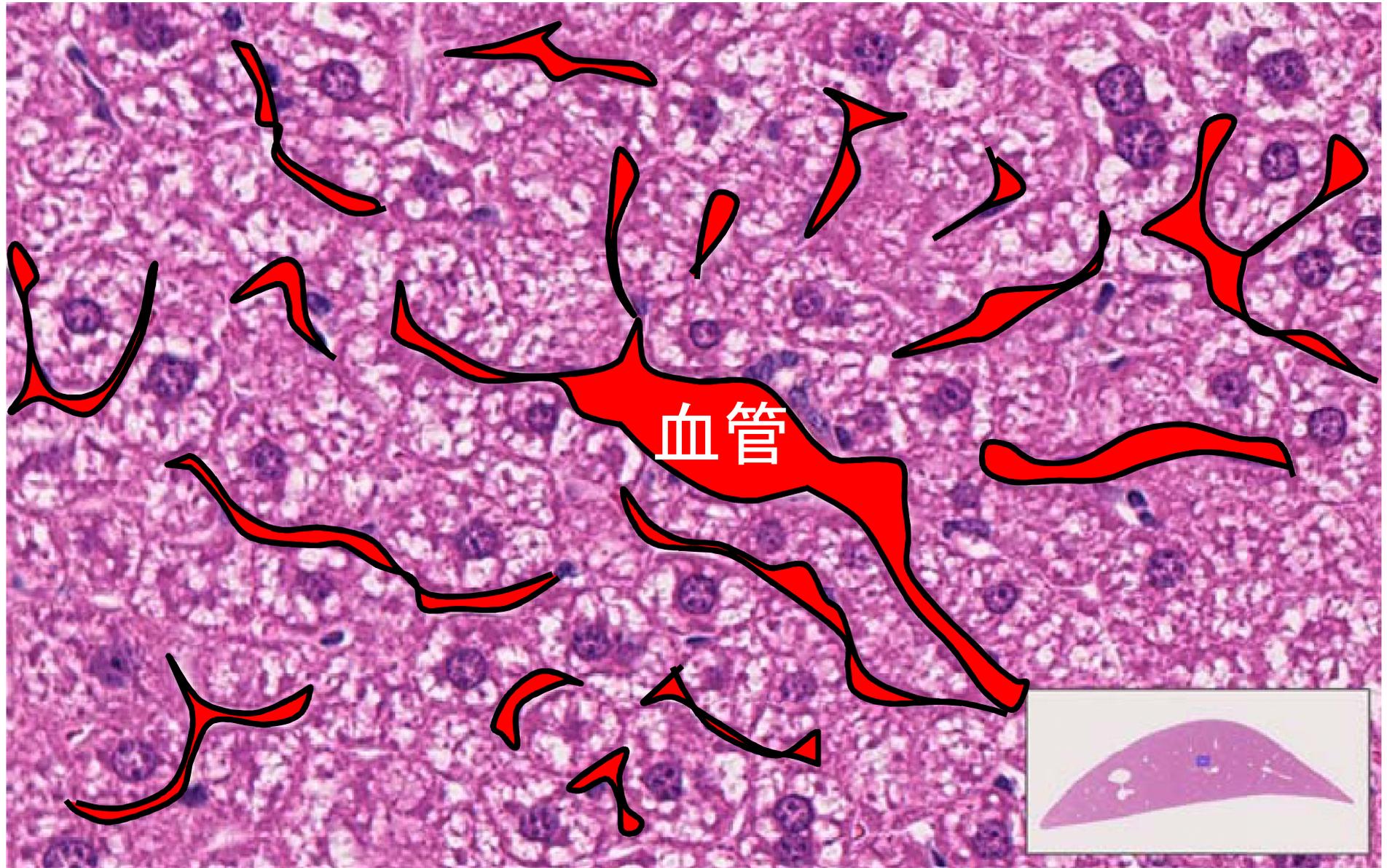


光学顕微鏡標本(パラフィン切片)厚さ $=4 \mu\text{m}$ 、ヘマトキシリン・エオジン染色
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)





毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

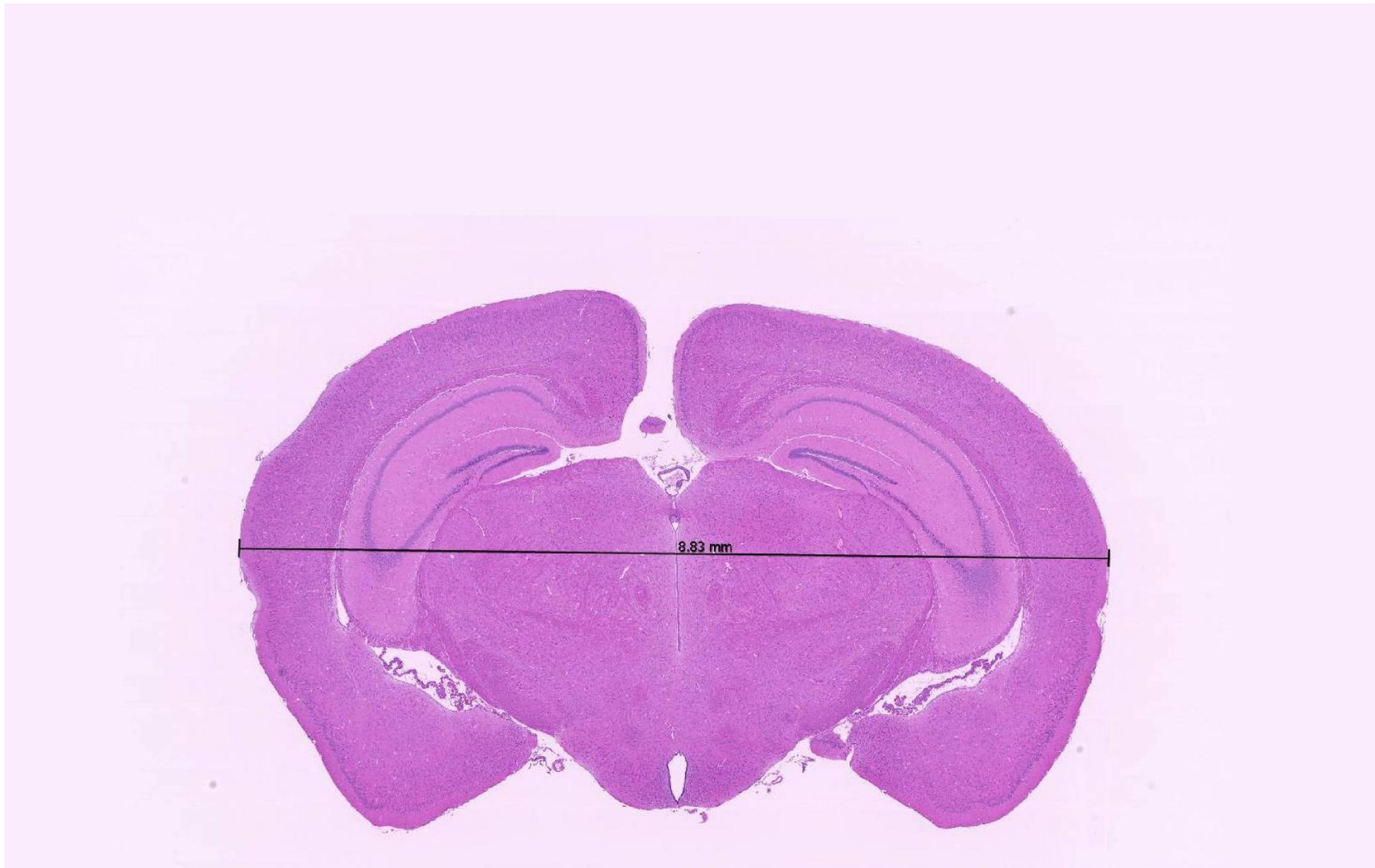


毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

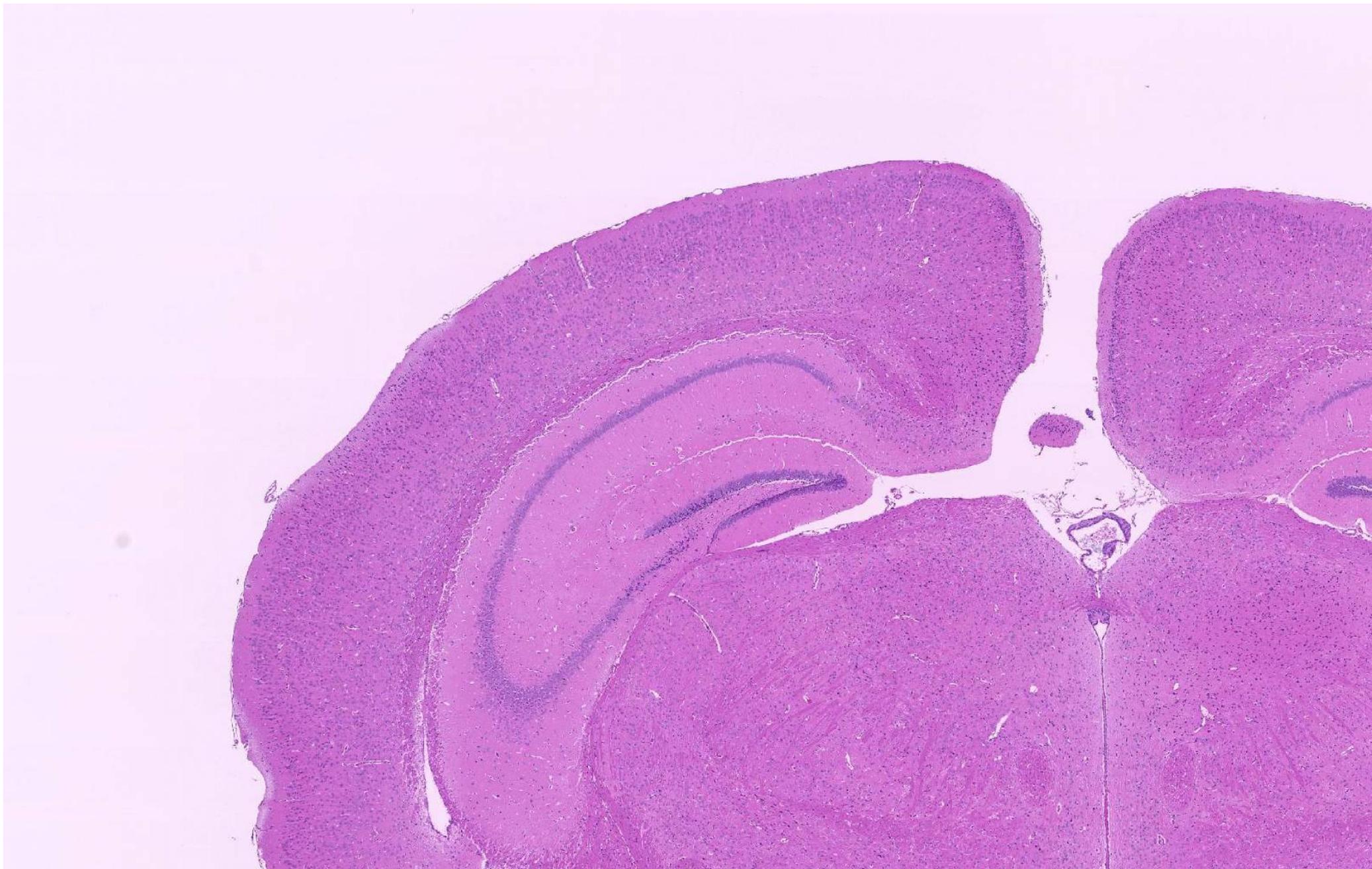
マウスの脳の横断面(前額断)の標本



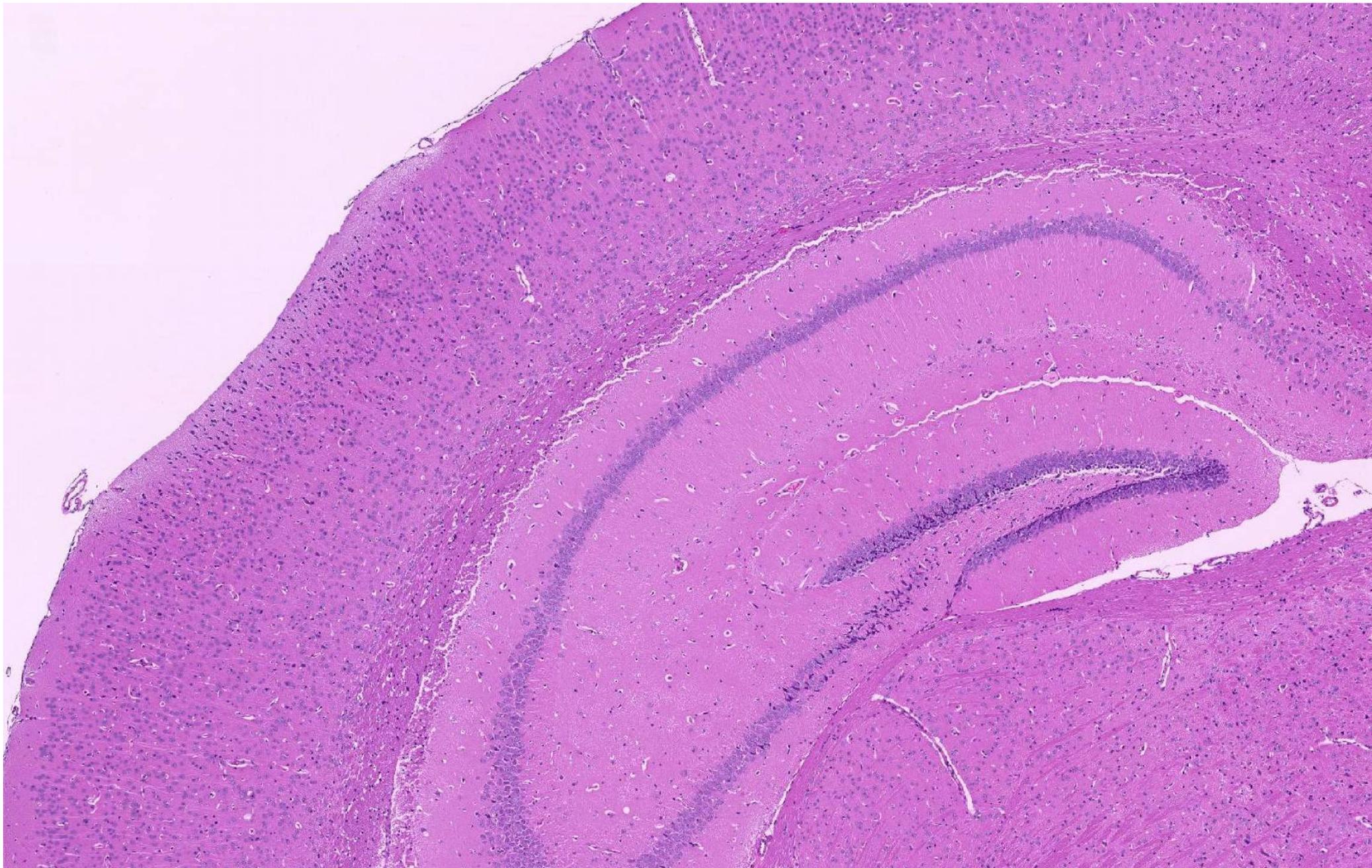
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



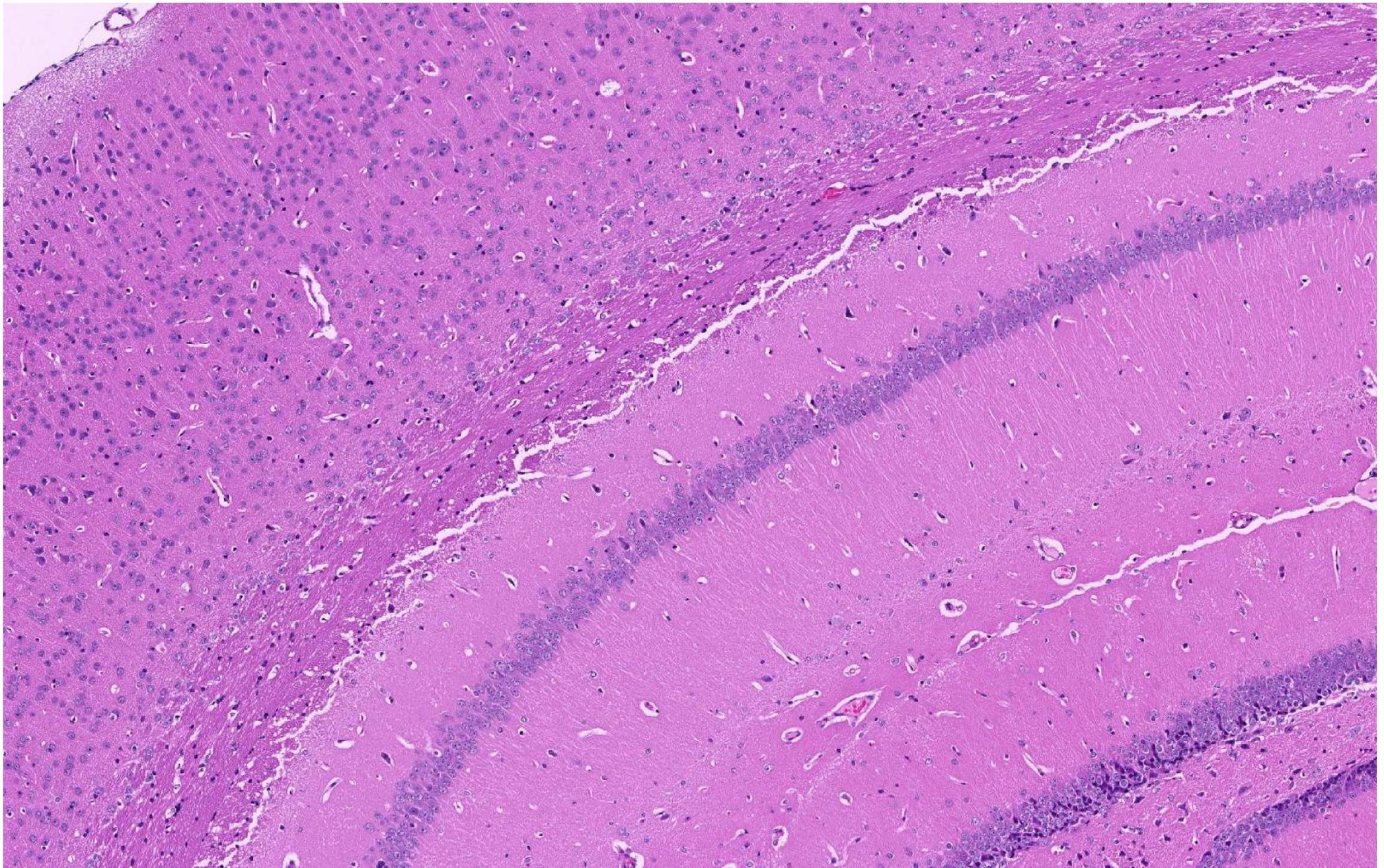
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



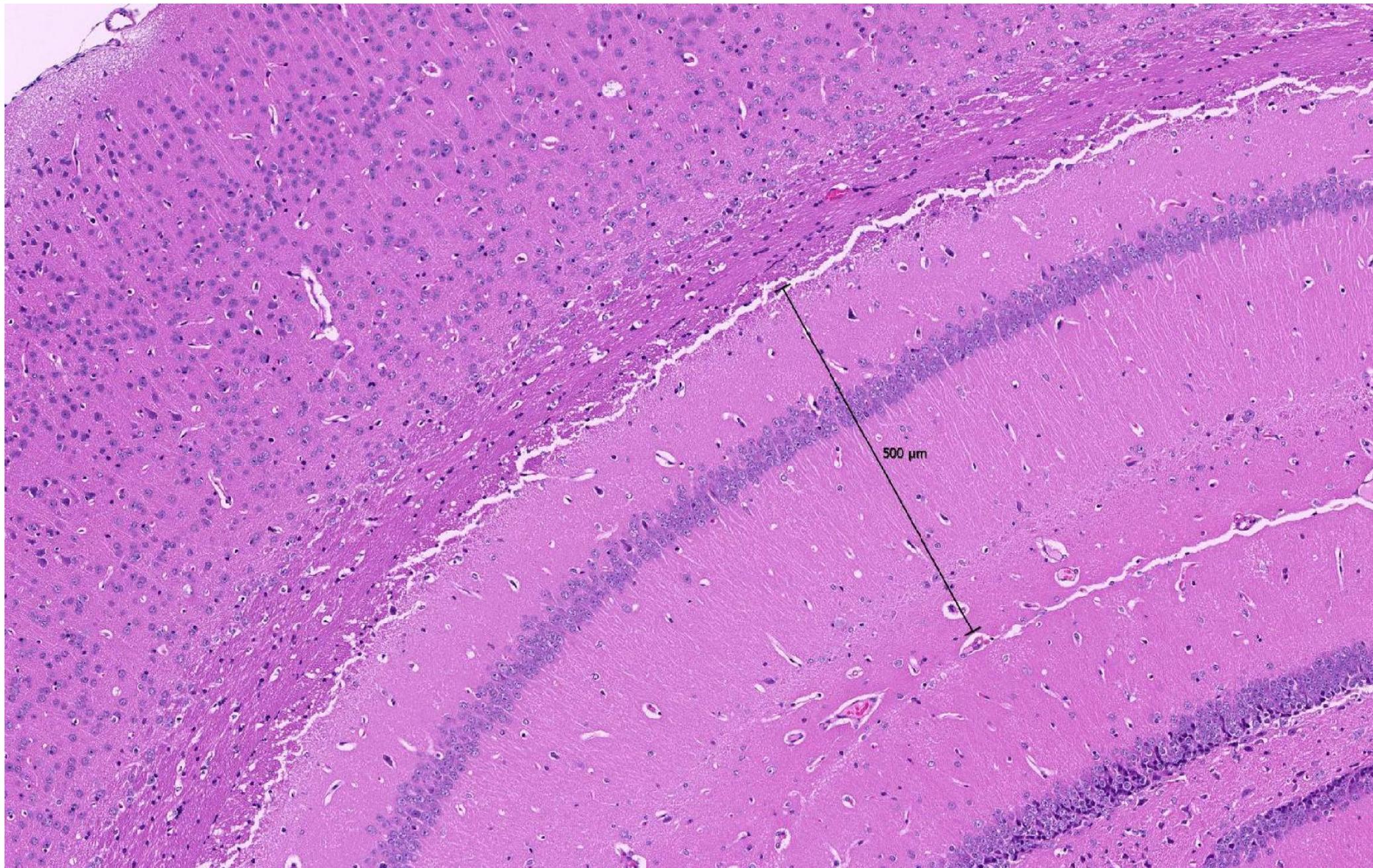
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



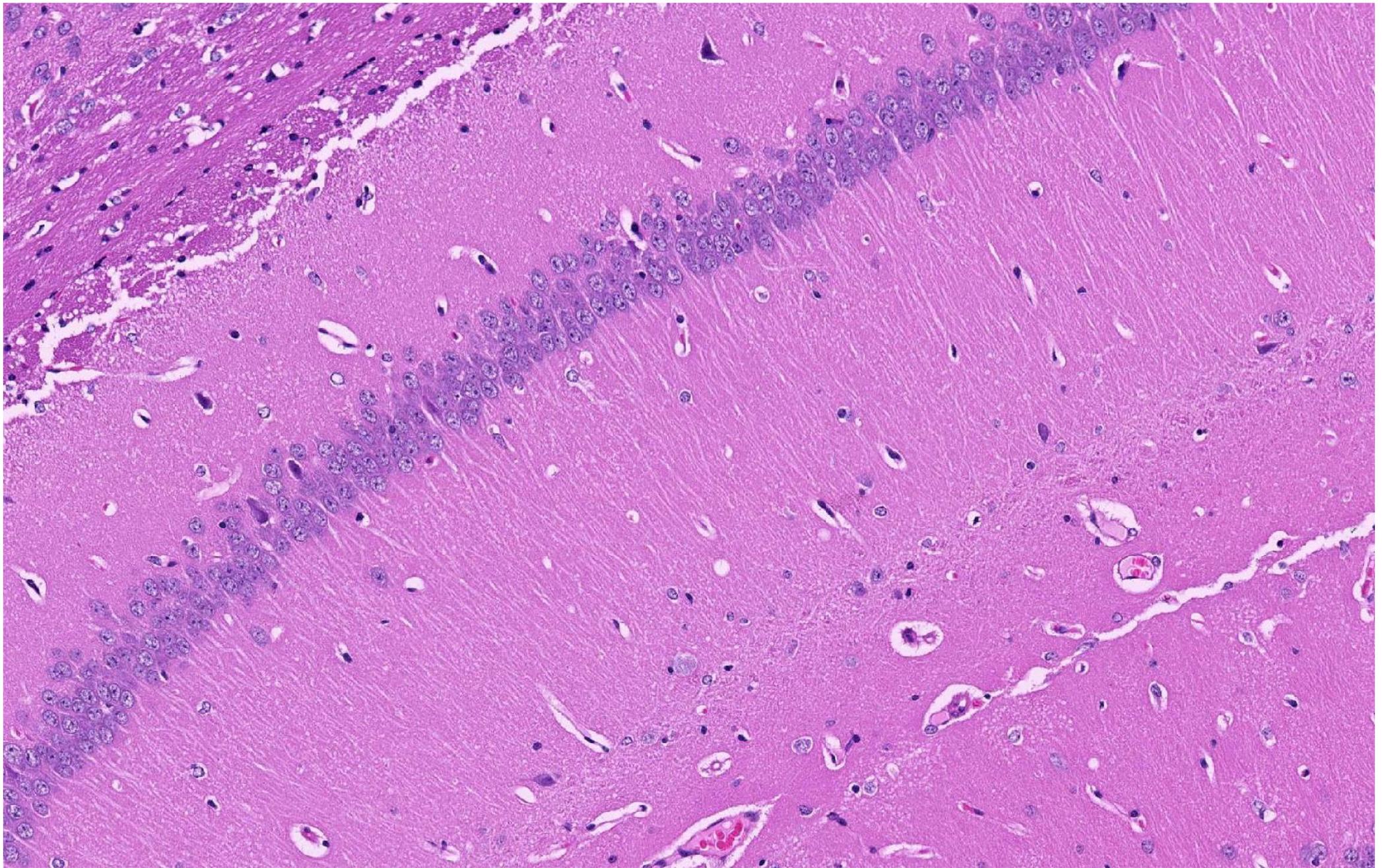
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



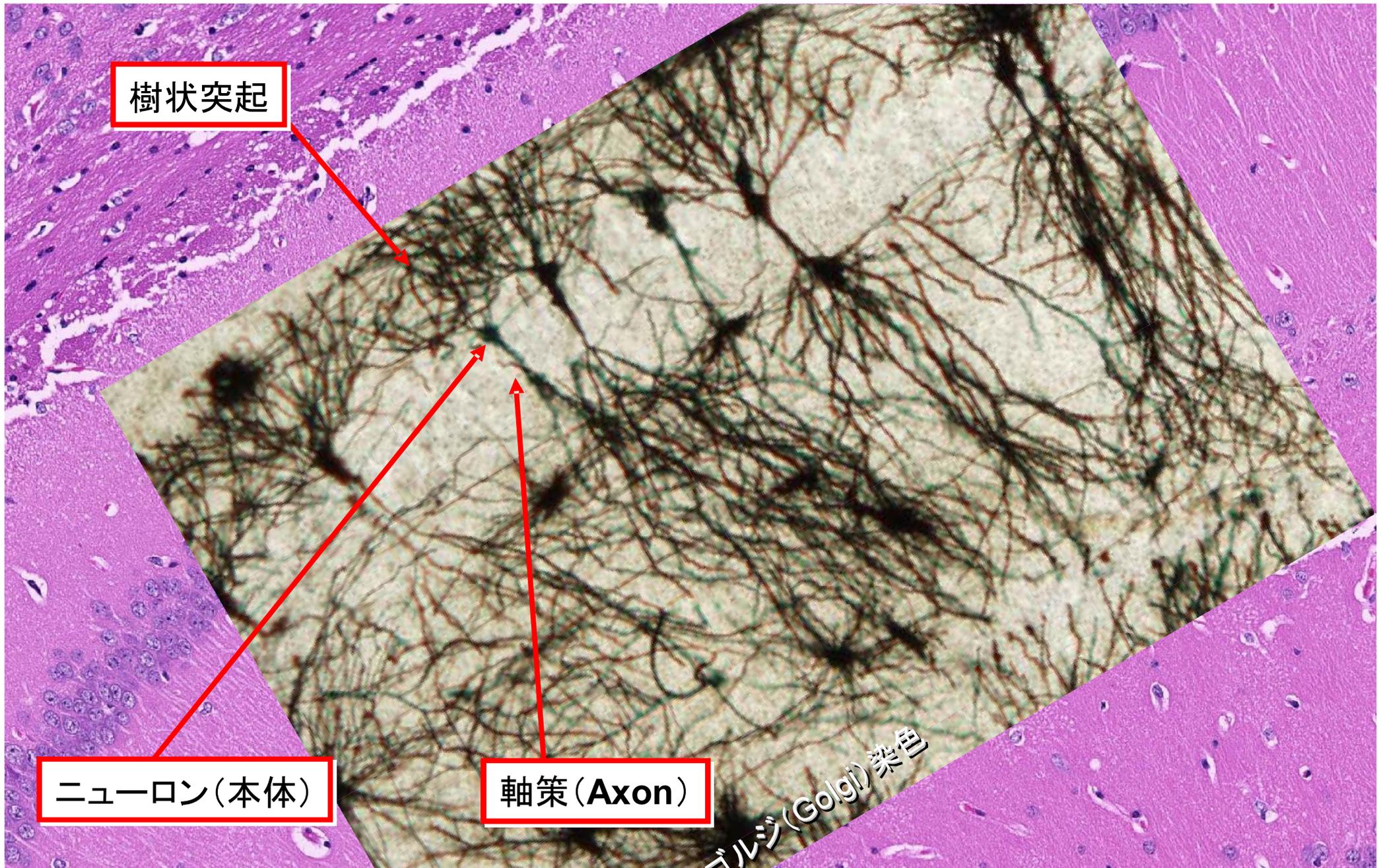
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



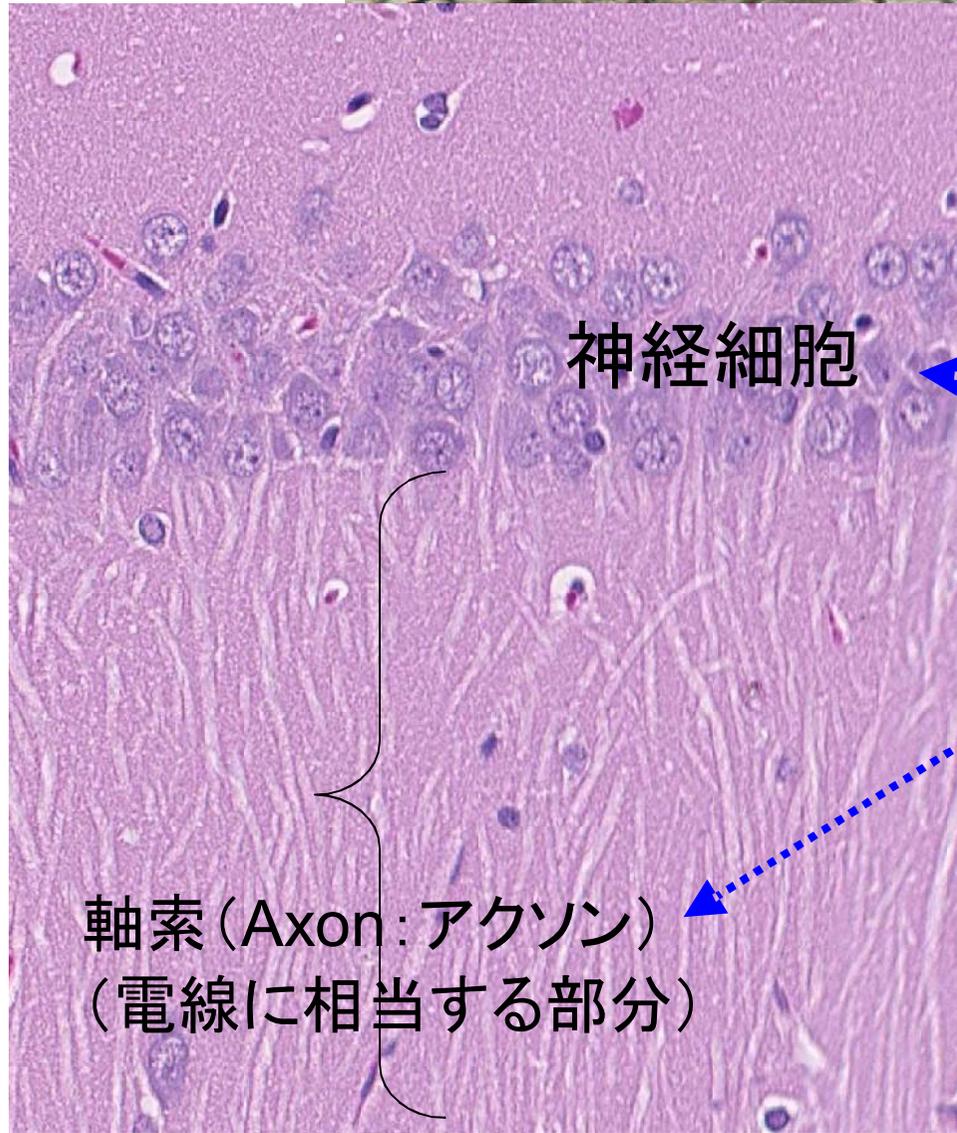
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



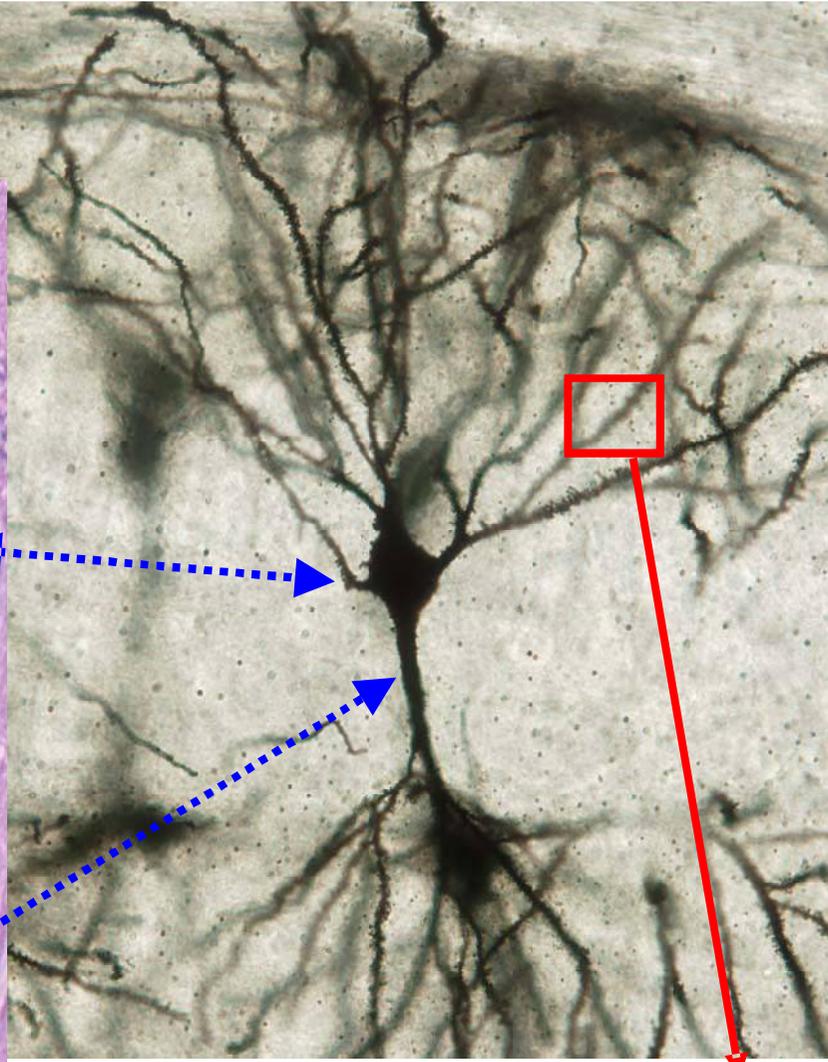
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



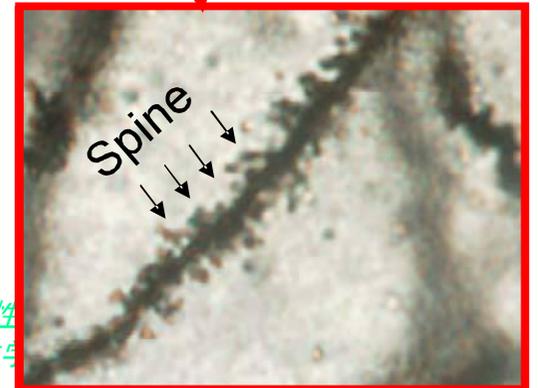
脳(海馬)



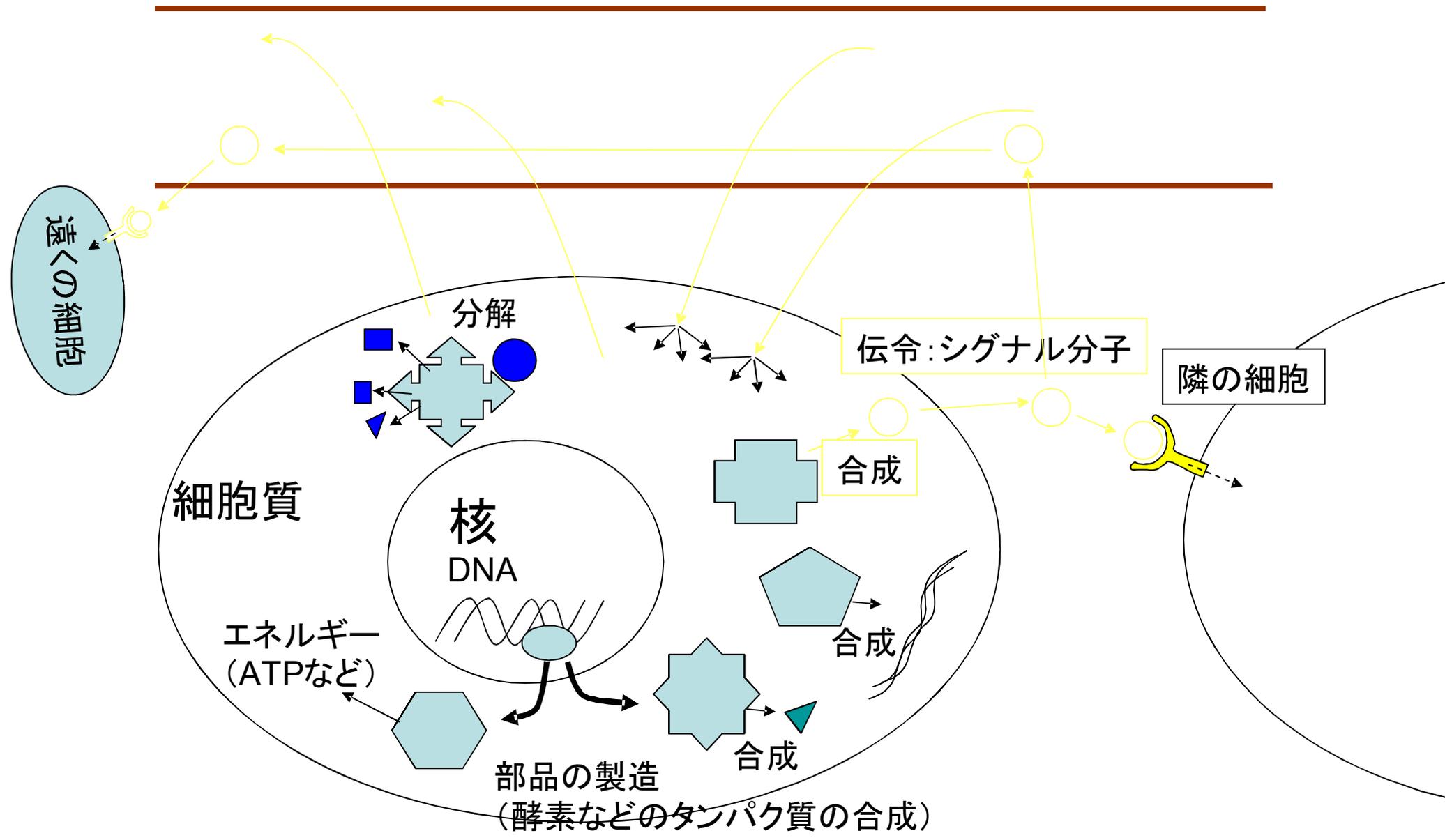
光学顕微鏡



ゴルジ(Golgi)染色

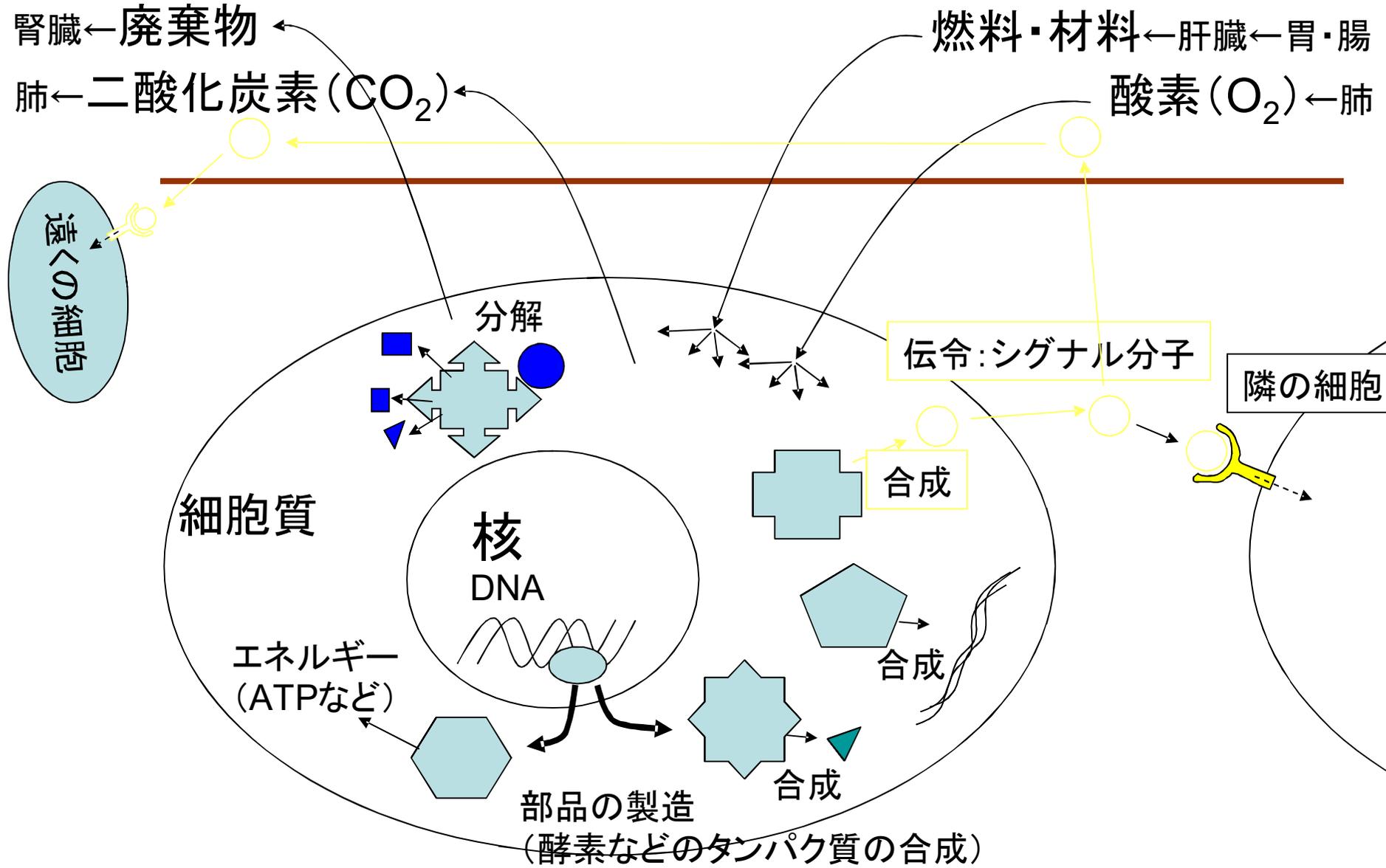


血管



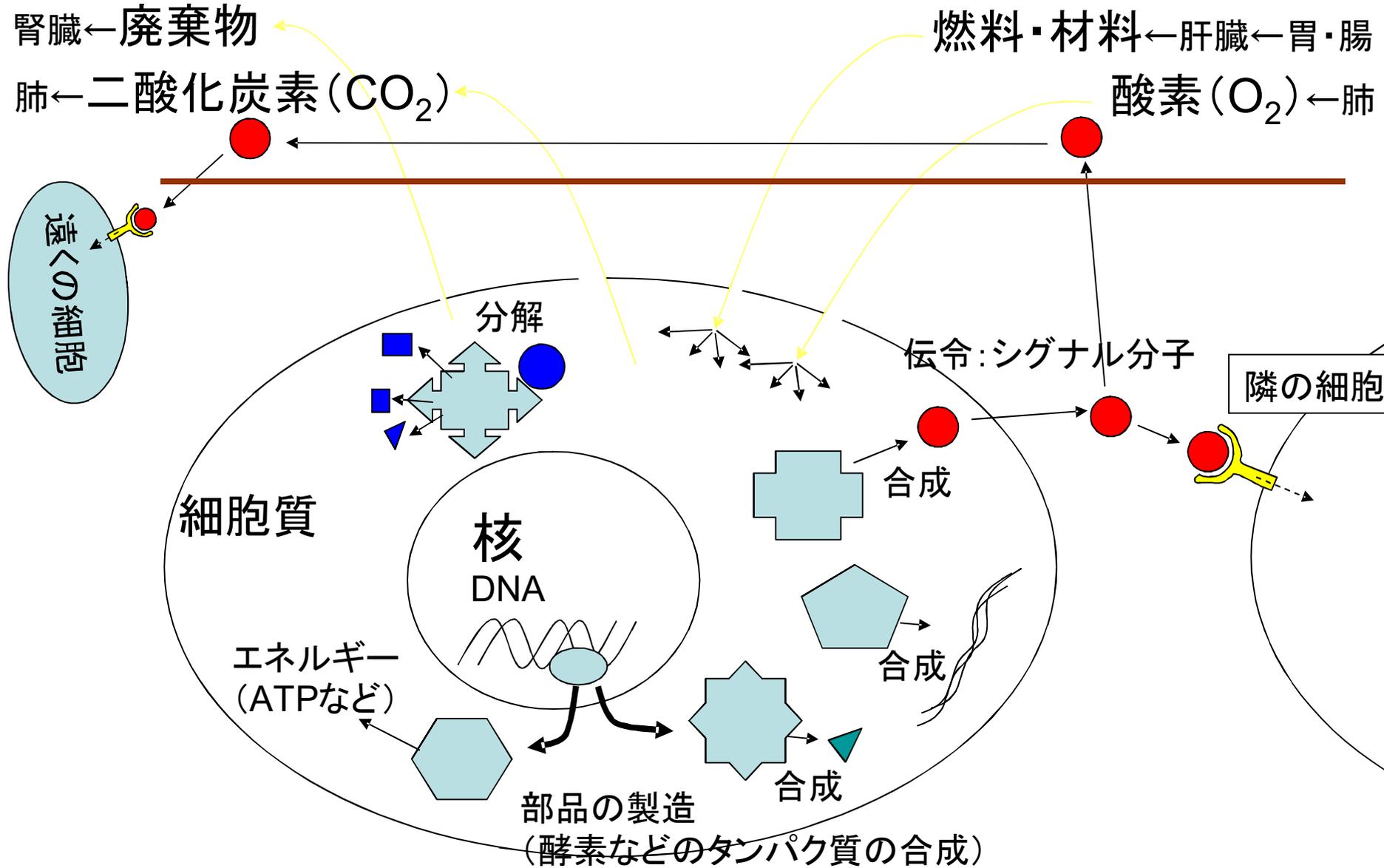
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



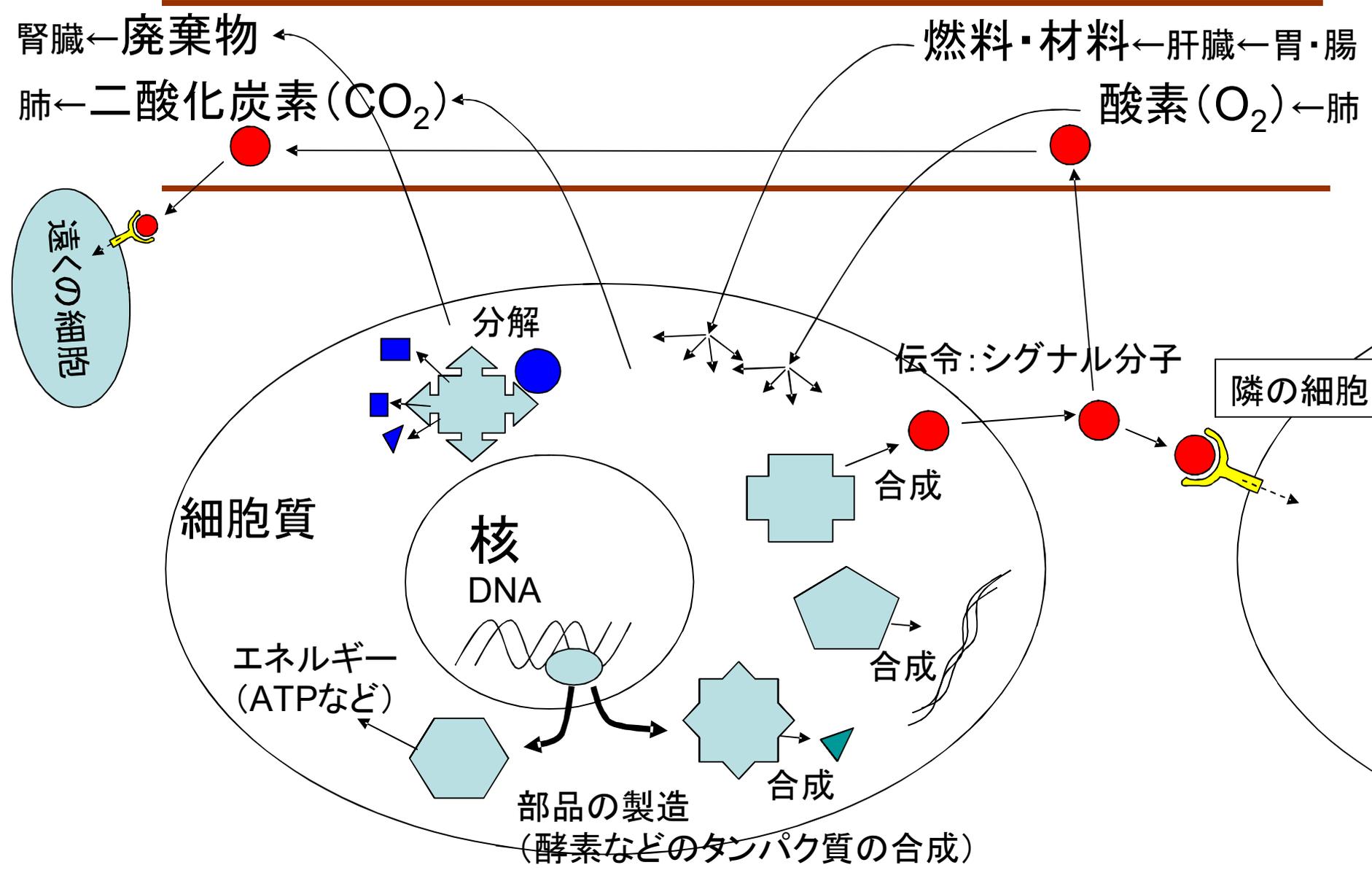
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管

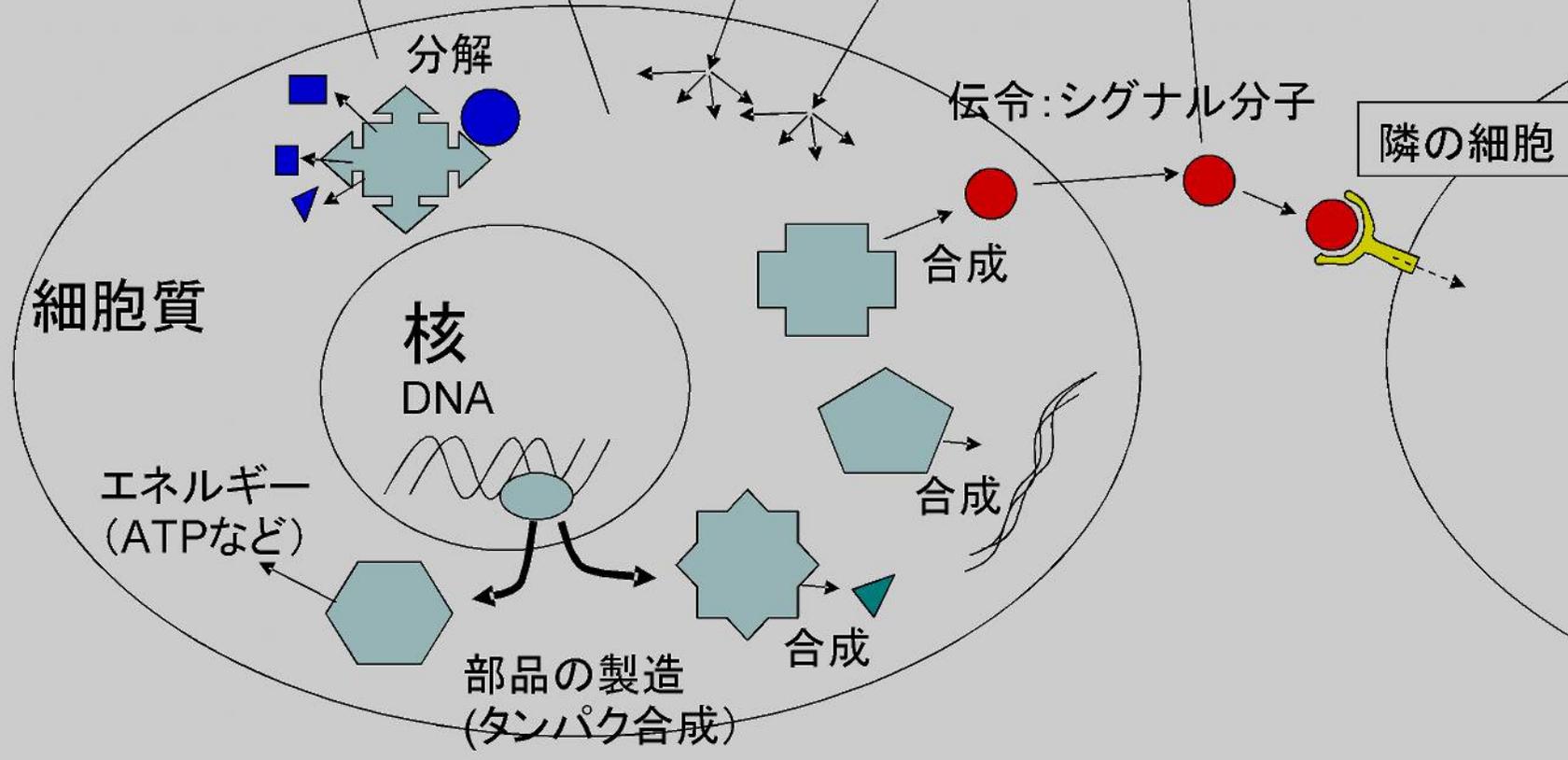
腎臓 ← 廃棄物

肺 ← 二酸化炭素 (CO₂)

燃料・材料 ← 肝臓 ← 胃・腸

~~酸素 (O₂) ← 肺~~

遠くの細胞



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



遠くの細胞

皆さんの体の中に酸素はどれぐらい、たまっているでしょうか？

調べ方：息を止めて何分我慢できるか？

大体 5分ぐらい

酸素は、足りなくなるとすぐに、体の具合がわるくなる。

(タンパク合成)

細胞

血管

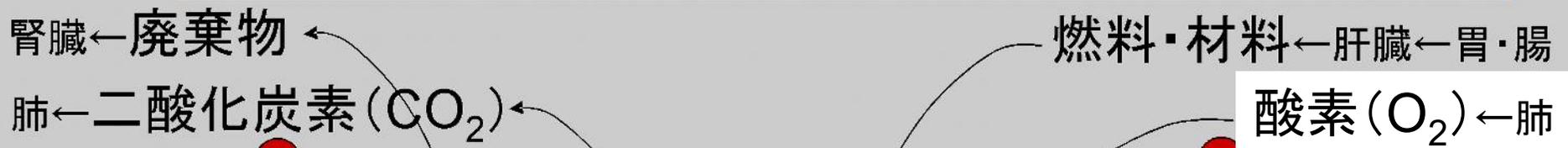


遠くの細胞

一酸化炭素 (CO) は、赤血球が酸素を運べなくする。
 ↓
 一酸化炭素を吸うと、すぐに具合がわるくなる。

部品の製造 (タンパク合成)

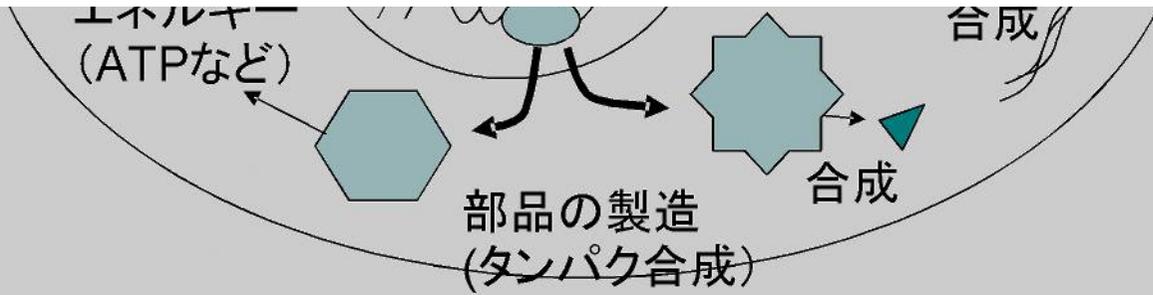
血管



遠くの細胞

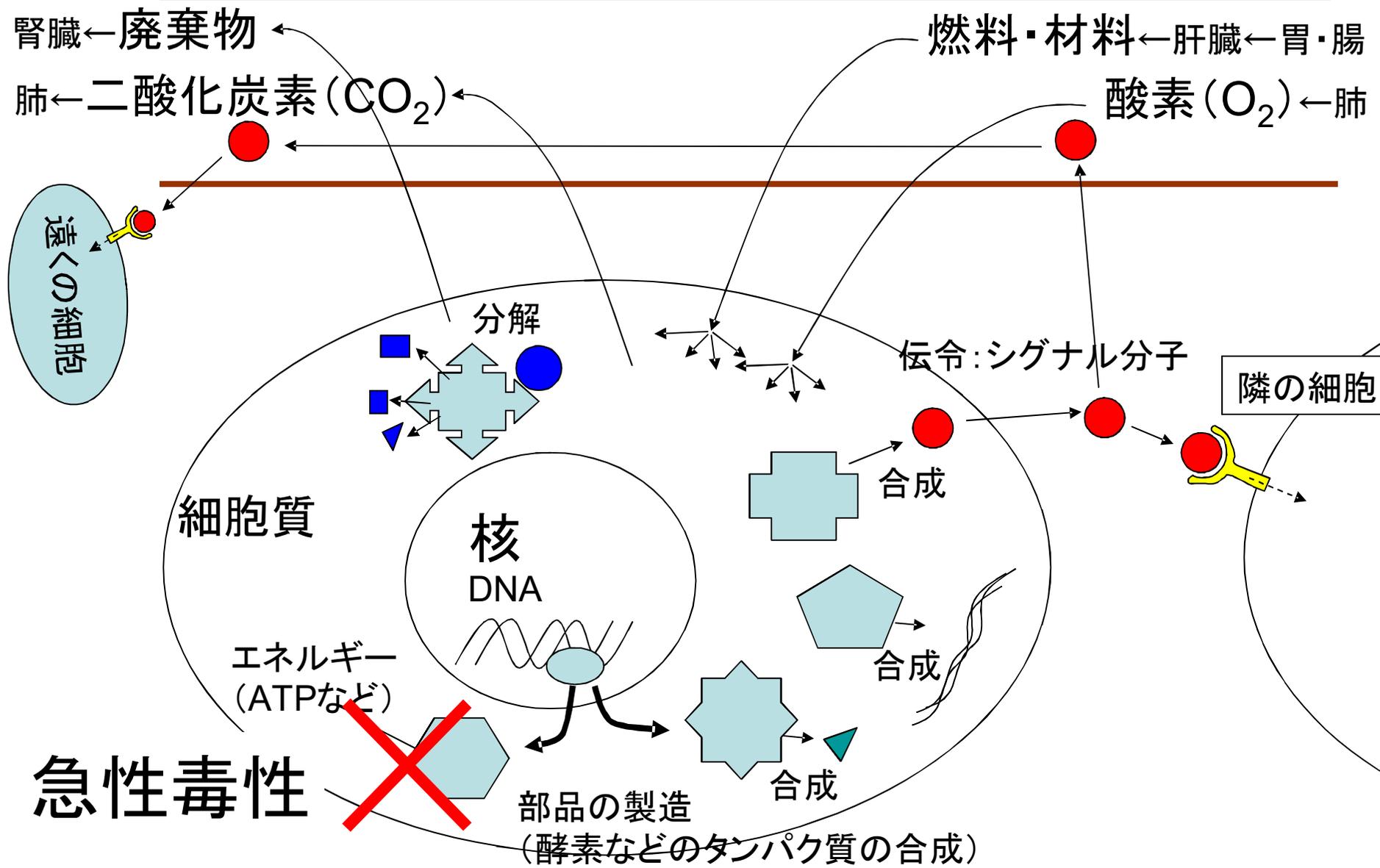
一酸化炭素 (CO) は、赤血球が酸素を運べなくする。
 ↓
 一酸化炭素を吸うと、すぐに具合がわるくなる。

急性の毒性



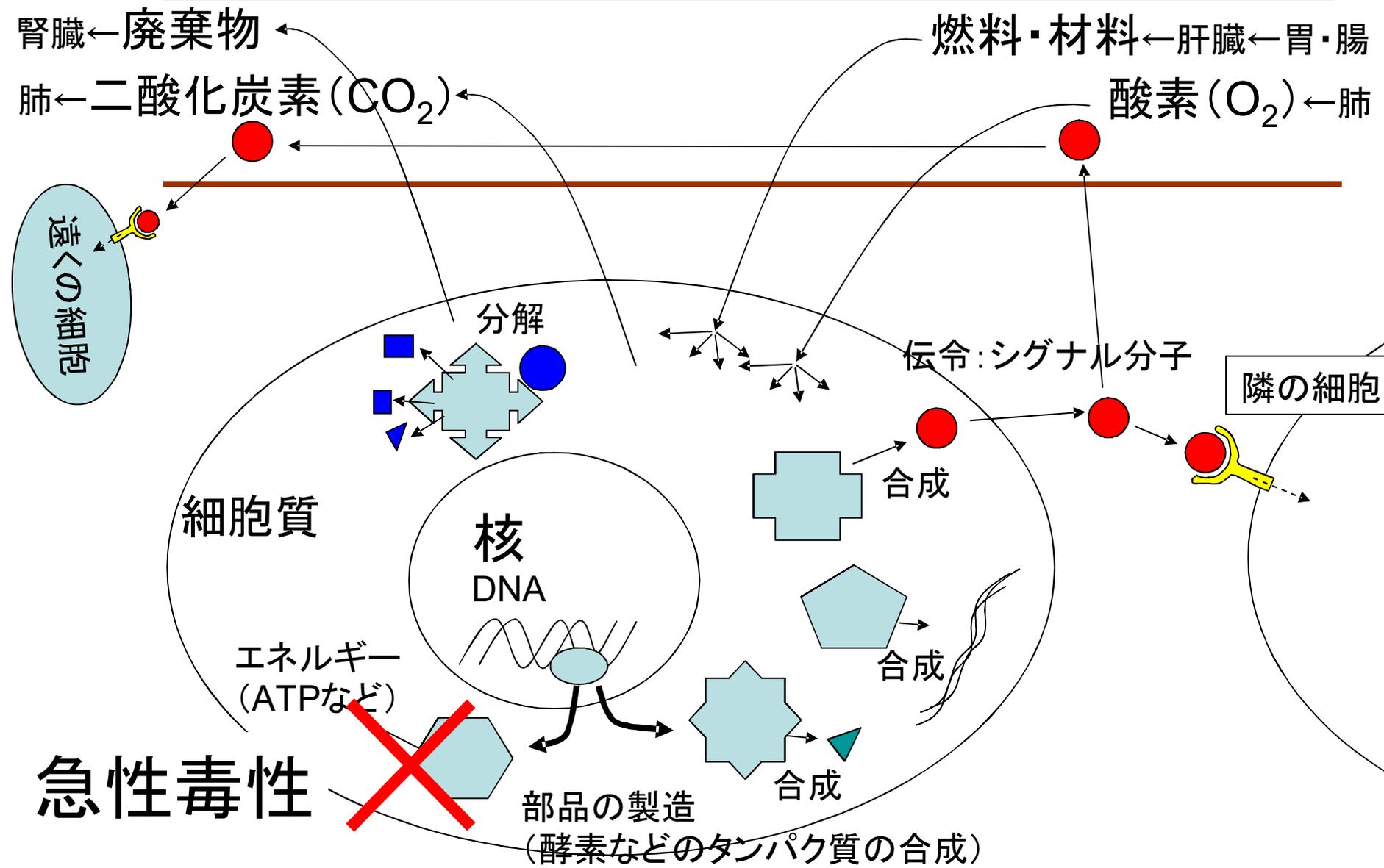
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

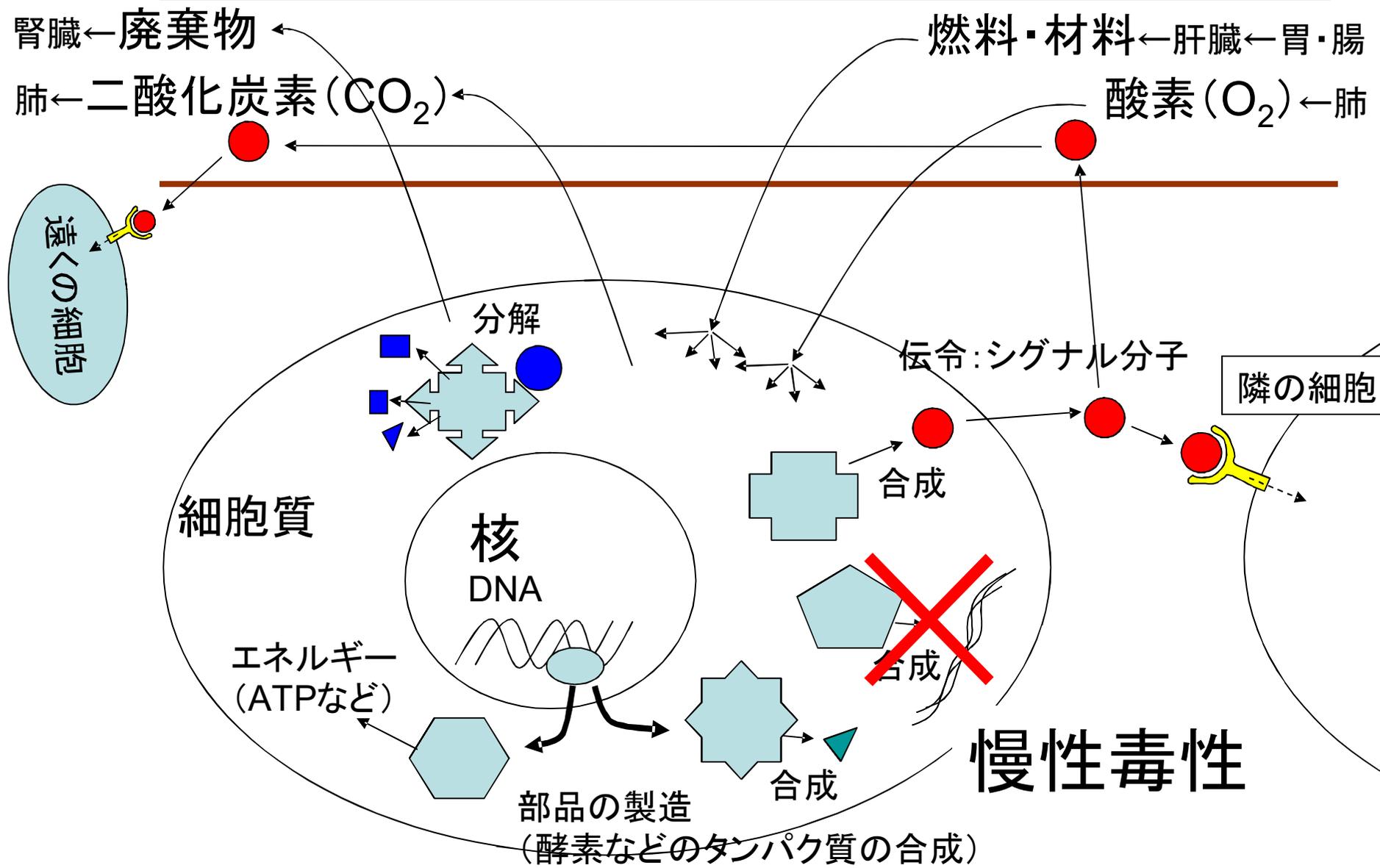
血管



エネルギーが作れなくなる

急性毒性 by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

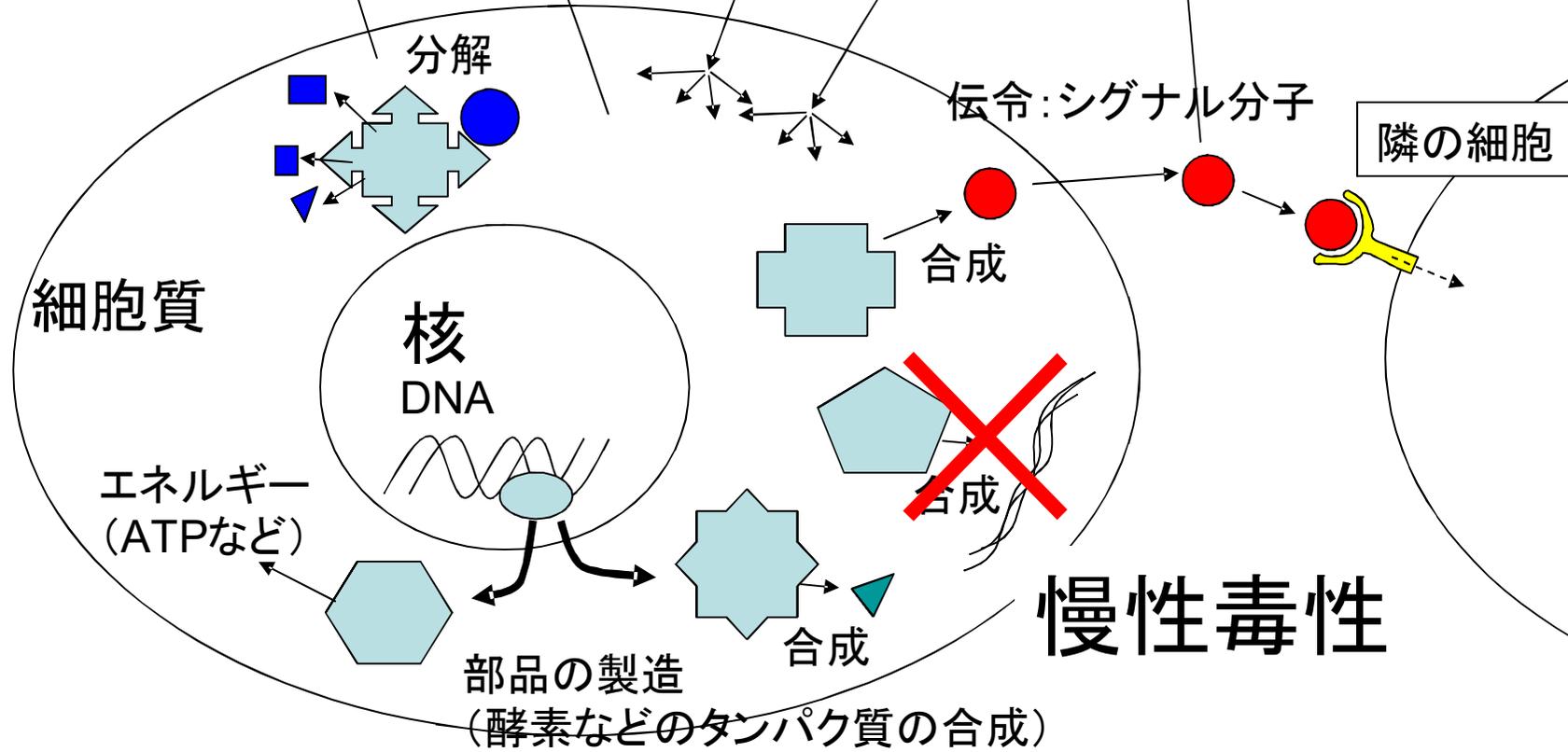
血管



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管

腎臓 ← 廃棄物
 肺 ← 二酸化炭素 (CO₂)
 燃料・材料 ← 肝臓 ← 胃・腸
 酸素 (O₂) ← 肺

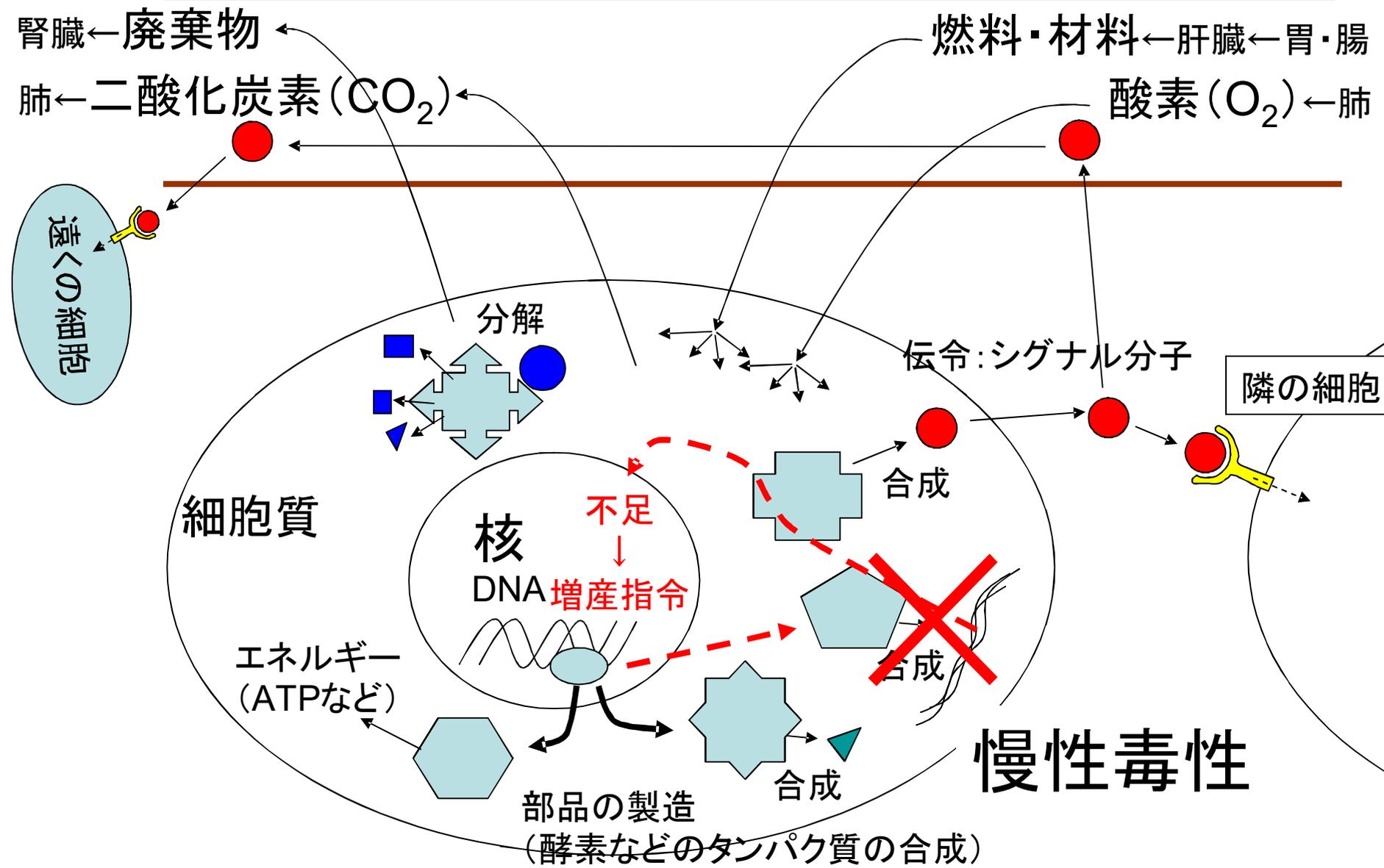


慢性毒性

細胞の重要な部品が作れなくなる

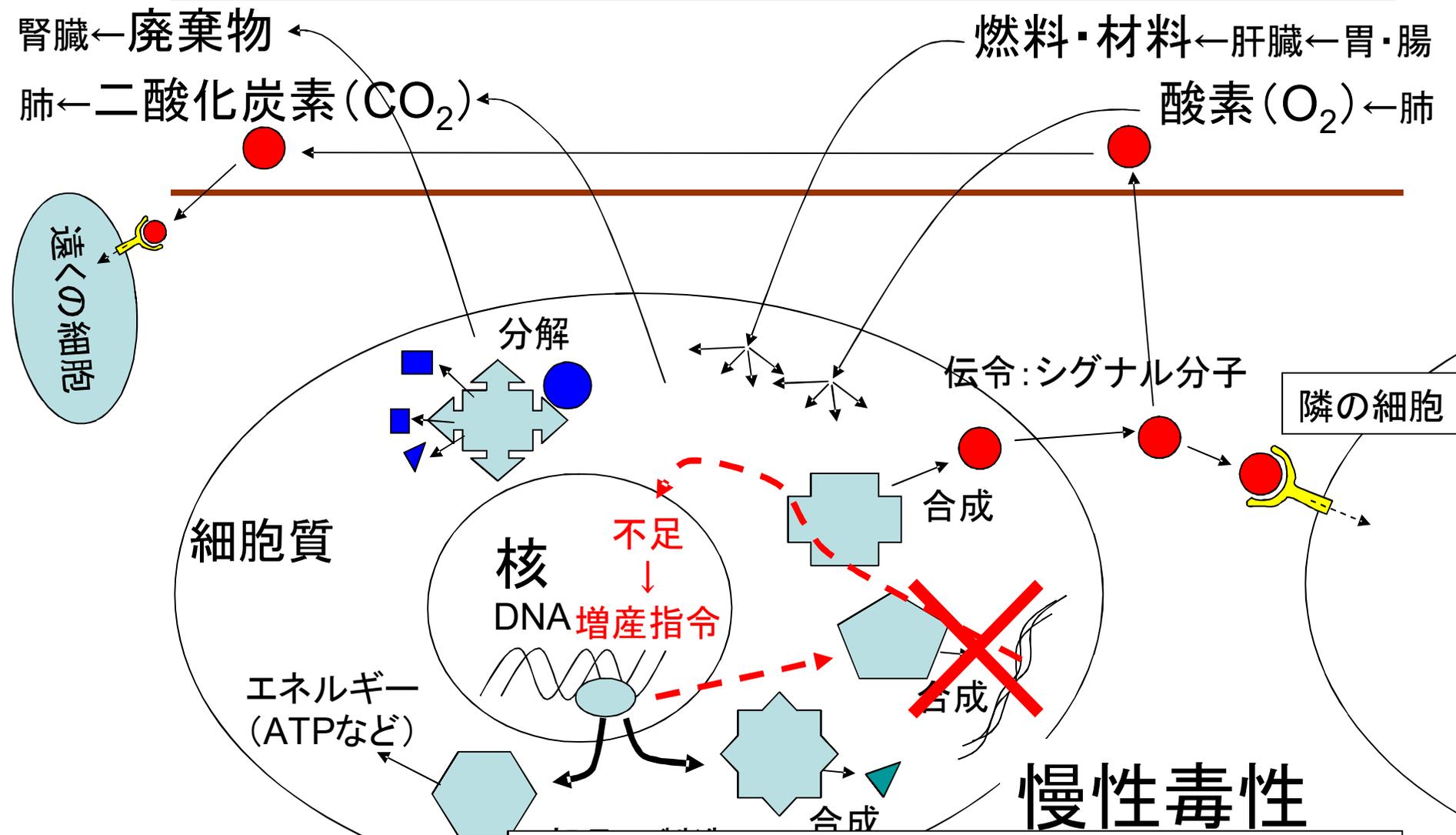
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所 慢性毒性試験室 毒物部 菅野 誠
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

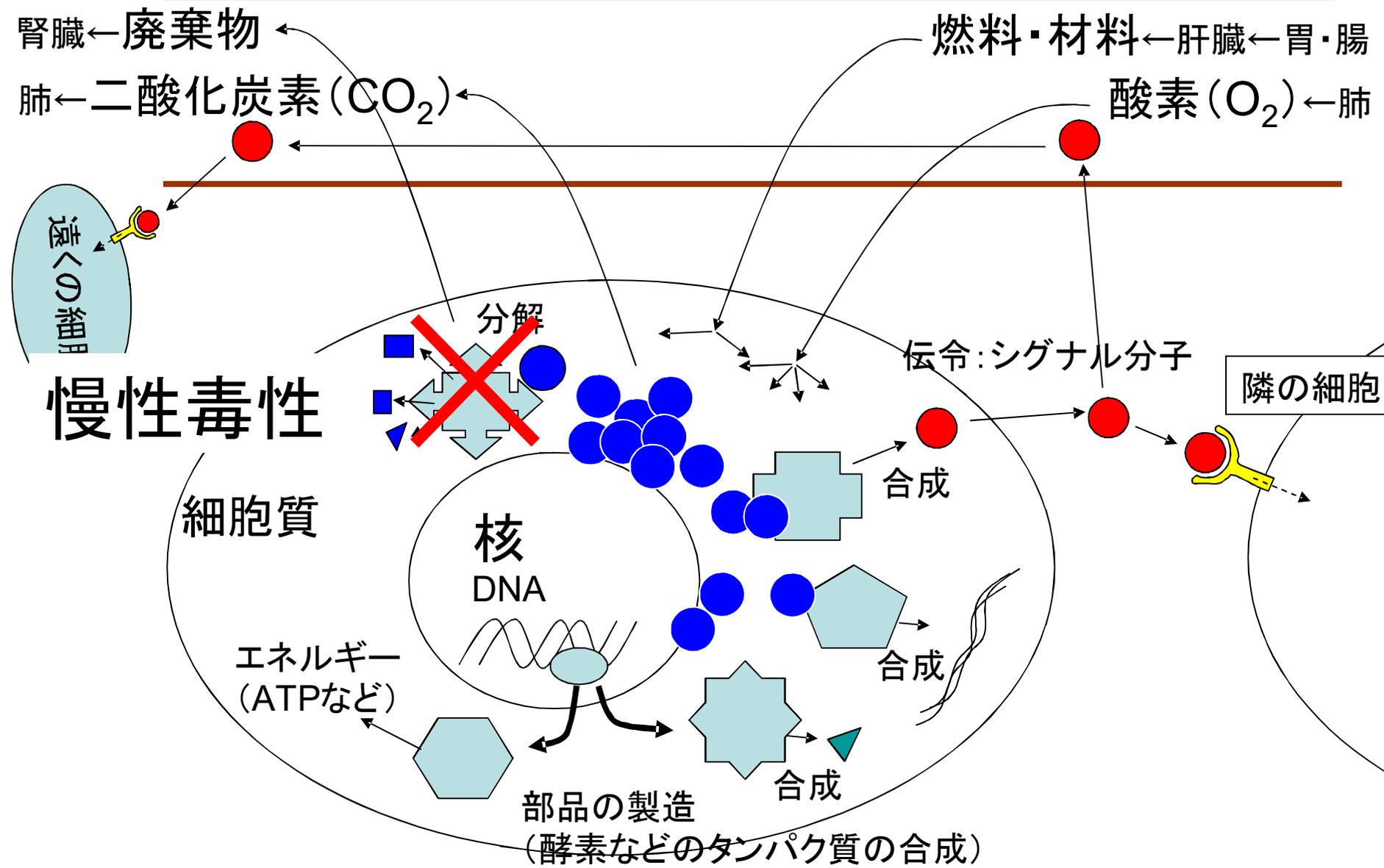
血管



**細胞の重要な部品が作れなくなる
増産するようになんがなっても追いつかない**

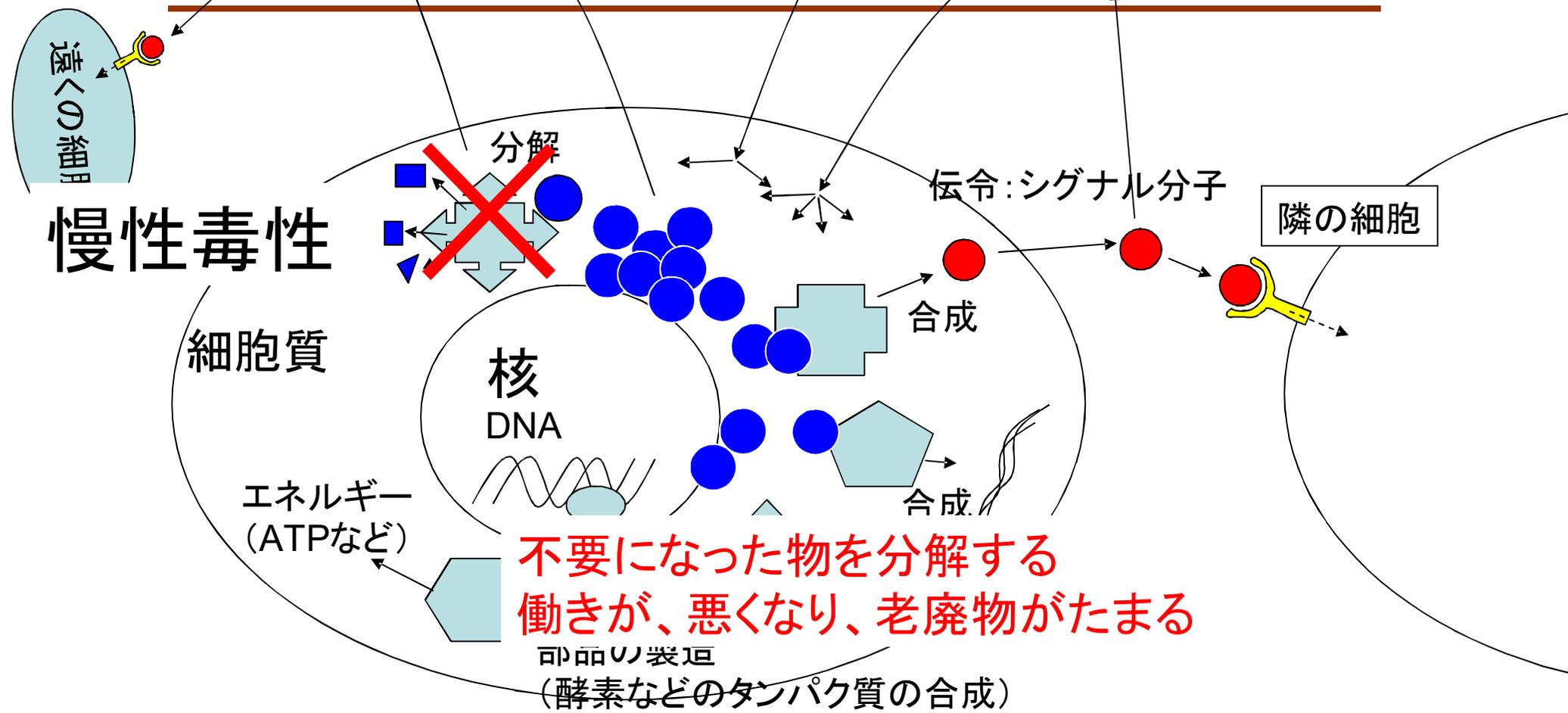
毒性学とは by 国立
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



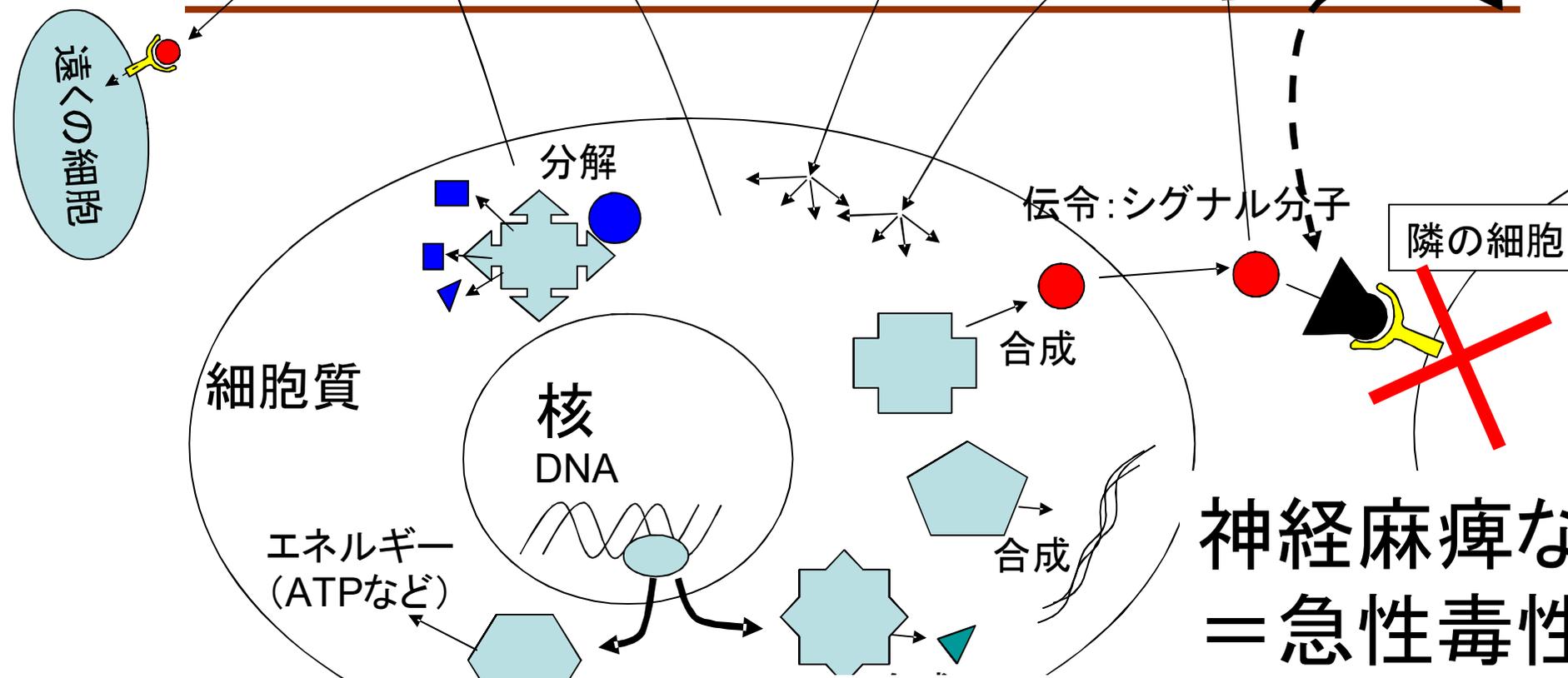
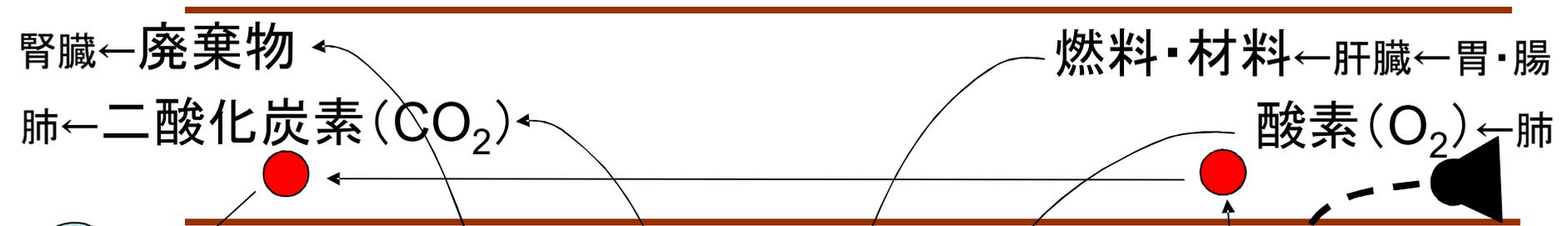
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

血管

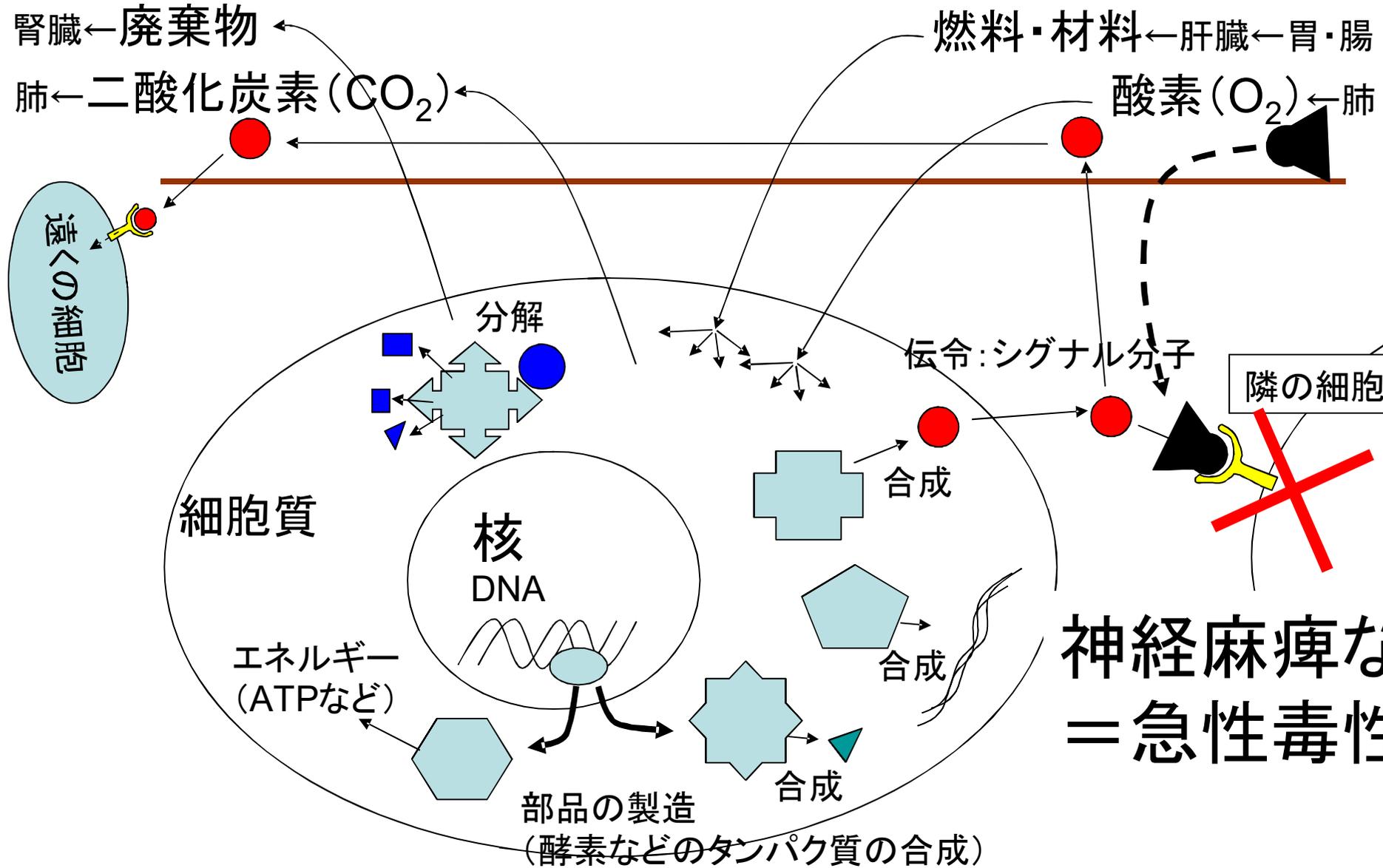


**神経麻痺など
= 急性毒性**

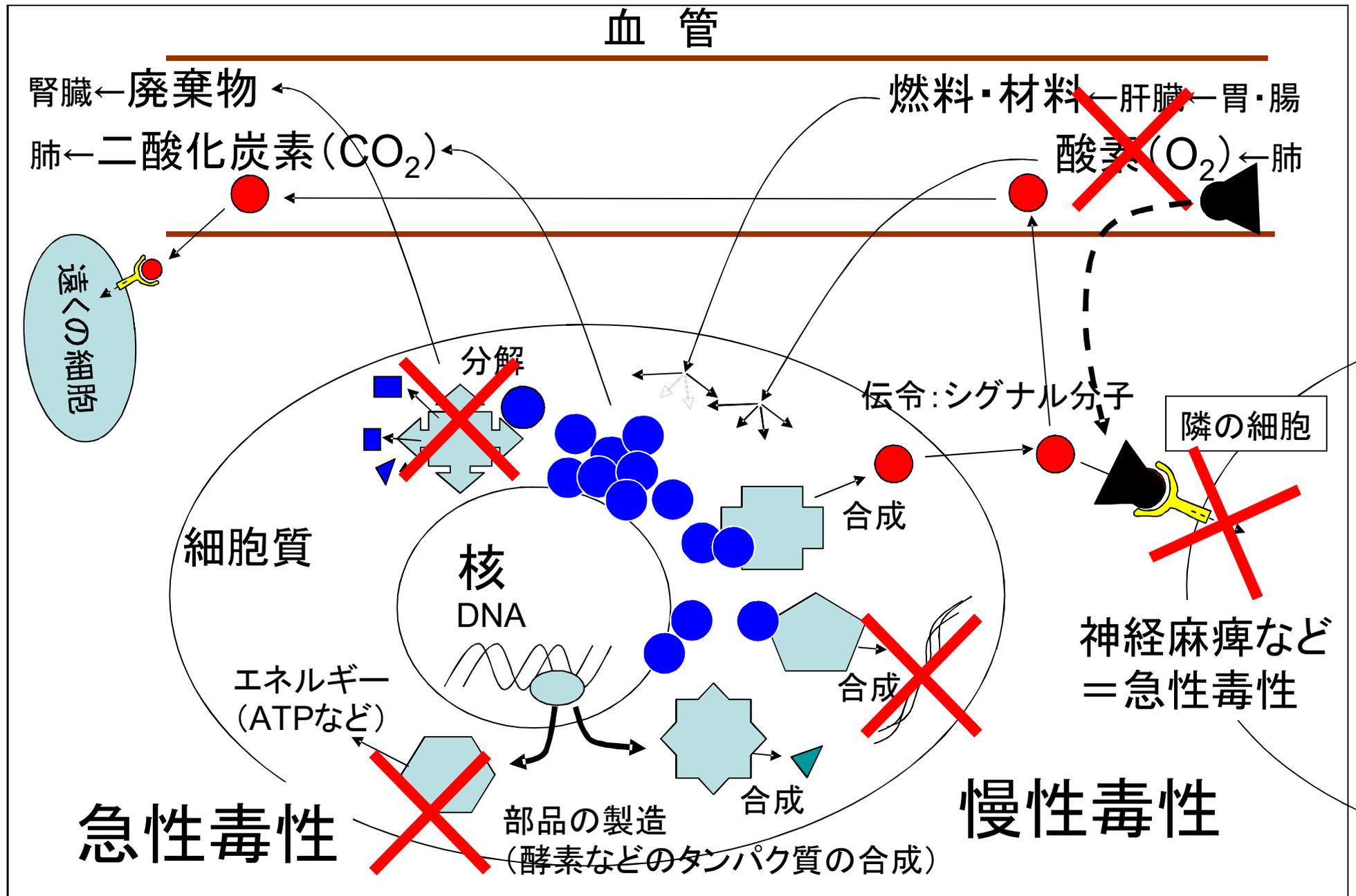
**細胞と細胞の連絡に使われる
信号系統が邪魔される**

毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・女王陛下生物試験研究センター・毒性部 百野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

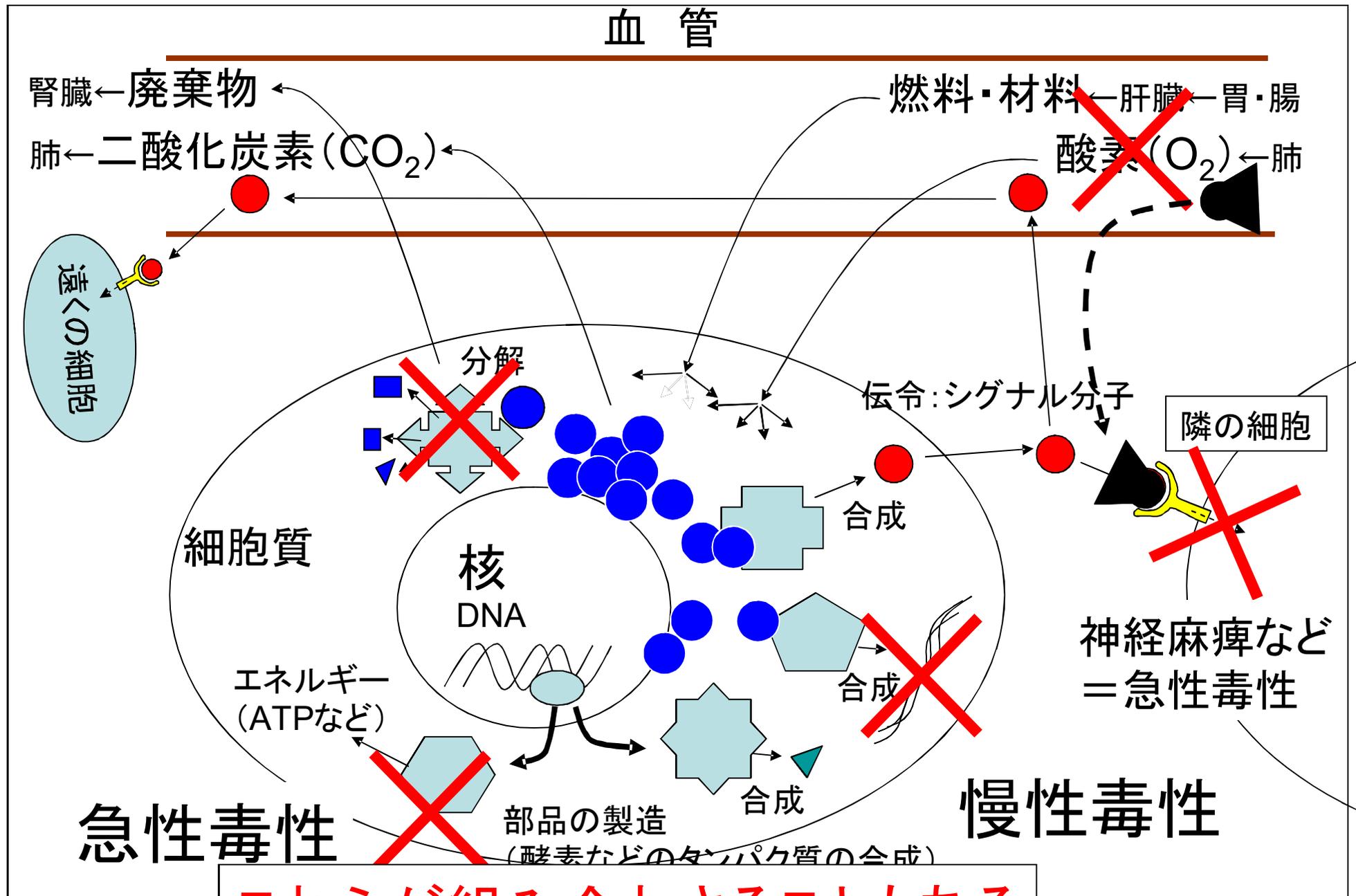
血管



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)



これらが組み合わさることもある

(2008年6月)

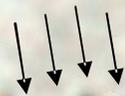
菅野 純
//にて使用したものを改定)

細胞や組織が破壊される毒性

- 急性：
 - 酸素欠乏
 - エネルギー欠乏
 - その他
- 慢性：
 - 部品供給低下
 - 老廃物蓄積
 - 組織の異常な修復：線維化 肺線維症
 - 細胞の異常な増殖：腫瘍（良性、悪性）→正常な組織が破壊される
 - その他

神経に注目してみると、、 (ゴルジ染色)

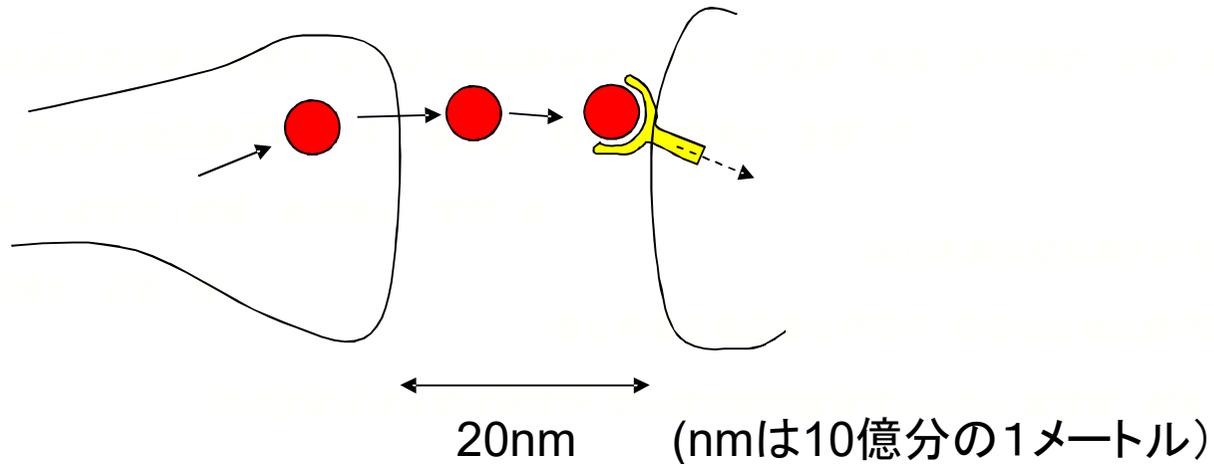
スパイン≡シナプス



注:ゴルジ染色は、何十個かに1個の神経細胞のみを(偶然に)黒く染める性質があります。
そのため、ここで示すスパイン(シナプス)の相手方の神経細胞は全く染まっていません。
(もし、すべての神経細胞が黒く染まると、標本全体がほぼ隙間無く真っ黒になってしまい一個一個を観察できなくなると考えられます)

神経回路： シナプス

伝令：シグナル分子＝神経伝達物質（数種類）
受ける側には＝受容体（複数種類有り）



近距離・高速型の回路（1/1000秒単位）

シグナル遮断・かく乱

- ふぐ毒：
 - 運動神経と筋肉の間のシグナルの遮断
 - 意識は正常だが、筋肉（随意筋）が全く動かなくなる
- サリン・農薬：
 - 神経細胞間のシグナルのかく乱
 - 脳の機能のかく乱（過剰刺激と麻痺）

シグナルかく乱(シグナル毒性)

- 胎児、新生児、小児の場合、
 - 軽いかく乱でも、影響が残る場合がある

ハーバード大学のウィーゼル博士の
1981年のノーベル賞(ヒューベル&ウィーゼル)
講演:

「大脳皮質視覚野の生後の発達に及ぼす環境の
影響」より

……これらの実験を企画する際に先天性白内障の子どもの視
力が治療後も回復しないということに影響されことは言うまでも
無い。。

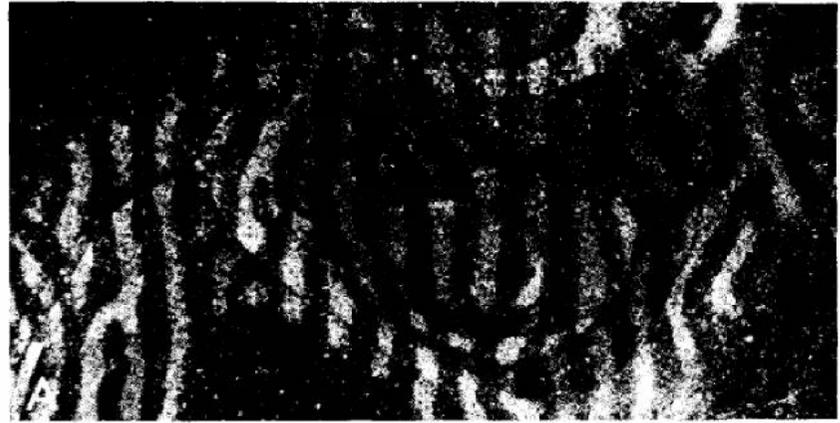


Fig. 3. Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of H-proline in the vitreous of one eye 2 weeks before.
A: Normal monkey, a montage of a series of tangential sections through layer IVC. The light stripes, representing the labelled eye columns, are separated by gaps of the same width representing the other eye. B: Monocularly deprived monkey, again a montage from a series of tangential sections through layer IVC. Same monkey as in Fig. 1, right, and Fig. 2, which had the right eye closed at 2 weeks for 18 months. The input from the normal eye is in form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

右図
A(上段)は正常の、B(下段)は生後2週から18ヶ月まで右眼を閉じられた猿の視覚野のラジオアイソトープ写真。白っぽい部分は左眼からの神経が支配する部分。見えている左眼が支配する領域の幅が拡大し、見えていない右眼が支配する領域の幅が狭くなっている。

THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF
THE VISUAL CORTEX AND
THE INFLUENCE OF ENVIRONMENT

Nobel lecture, 8 December 1981

by
TORSTEN N. WIESEL

Harvard Medical School, Department of Neurobiology,
Boston, Massachusetts, U.S.A.

…… The design of
these experiments was
undoubtedly influenced
by the observation that
children with congenital
cataract still have
substantial

by 国立医薬品食品衛生研究所・
(2006年0月29日、第55回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー)「子どもの目の母は子」〜(使用したものを収束)

ハーバード
1981年
講演:

「大脳皮
影響」よ

……これら
力が治療
無い。。

右図
A(上段)
月まで右
ソープ
支配する
幅が拡大
幅が狭く

THE POSTN
THE VISUAL
THE INFLU
Nobel lecture, 8 De
by
TORSTEN N. WI

Harvard Medical School, Department of Neurobiology,
Boston, Massachusetts, U.S.A.

- 大脳の視覚野の構造が、目からのシグナルの異常だけで、大きく変わってしまう。
- 神経細胞を殺すような毒性物質を使ったわけではない。
- この様な現象は、脳が出来上がった大人では起こらない。老人が白内障の手術を受けると、視力が回復することからも分かる。
【3歳以下の子どもの片方に眼帯を2日以上掛けてはいけない→形態覚遮断弱視】
- 胎児、新生児、小児の発達中の脳では、視覚野に限らず、ある特定の時期に、特定の場所で、この様なことが、シグナルの変調によって引き起こされる可能性が十分にあると考えられる。

cataract still have
substantial

closed at 2 weeks for 18 months. The input from the normal eye is in form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

(2006年0月29日、第50回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー「子どもの目の健康」)

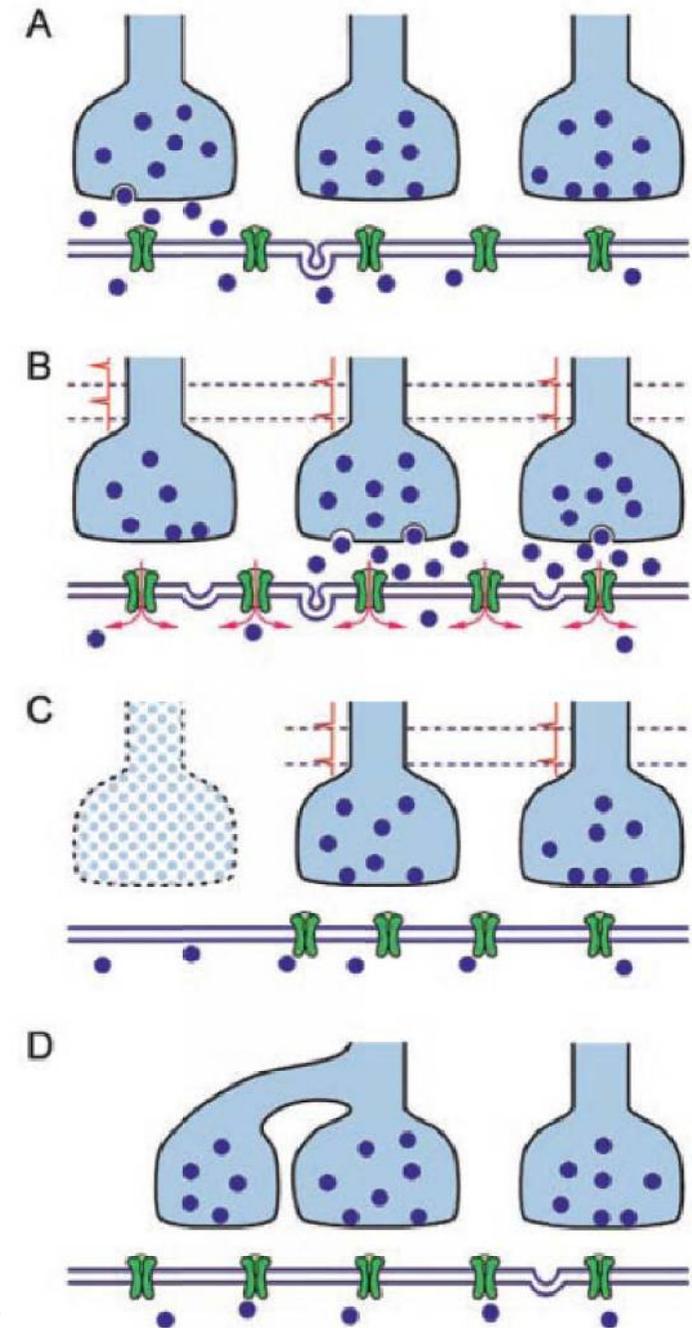


神経組織の発達のある特定の段階では、適切なシグナルがくるシナプス(回路)だけが残し、使われないものは消える。あるいは消えた後でも、必要に応じて新たに作られる場合もある(可塑性が残っている場合)。

The Developing Synapse: Construction and Modulation of Synaptic Structures and Circuits

Susana Cohen-Cory, *et al.*
Science **298**, 770 (2002);

Fig. 4. Activity-dependent refinement of synaptic connections. (A) Synapses made by terminals of different axons co-innervating the same postsynaptic dendrite are initially maintained by low-level constitutive secretion of neurotransmitters. (B) Synchronous firing of two axon terminals (middle and right) leads to increased postsynaptic depolarization and neurotransmitter receptor activation (red arrows). (C) The unsynchronized axon terminal (left) does not experience postsynaptic spiking at the time of synaptic activation, therefore potentially reducing its retrograde neurotrophic support and ultimately resulting in the weakening of the synapse and the eventual withdrawal of the synaptic terminal. (D) Terminals that are active receive neurotrophic support and sprout (left) to establish new synapses.



シナプス競合説:

ヘッブの説:

Hebbian theory: Hebb, D.O. (1949), *The organization of behavior*, New York: Wiley

毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験

(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

胎児・子どもの脳が出来上がる過程

- ① DNAの設計図どおりに部品（神経細胞など）が組みあがること

【コンピュータで言えば、部品と配線が設計図どおりに組みあがること：コンピュータでは電源をONにしたまま作業することは無い】

- ② 脳に信号を流しながら（脳を使いながら）神経回路を調整しつつ作り上げる。

胎児や赤ちゃん、子どもは、脳が出来の間、脳を使わずじっとしているわけではない。

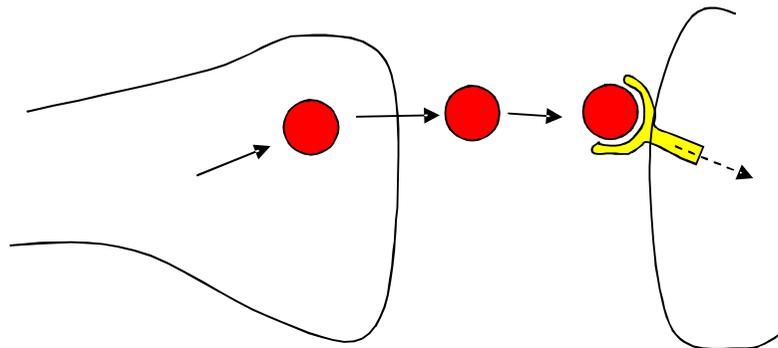
【コンピュータで言えば、電源をONにし働かせつつ、ICを増やし、配線作業するような芸当をしている！！】

どうやって調整しているのか？ 【シナプス競合説】

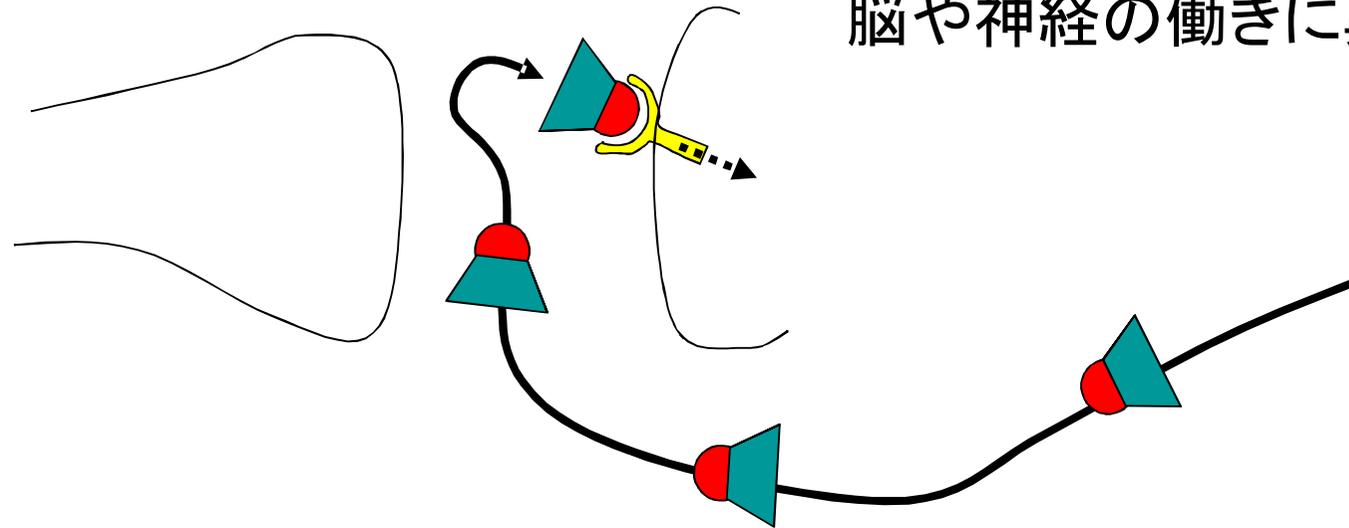
☆DNAの設計図には、必要以上に沢山の回路(シナプス)を作るように指示が書かれている。

☆余分な回路(シナプス)は、脳を使いながら消去してゆく＝使われないシナプスは消される。

もしも、神経伝達物質のまねをする 化学物質が来たら、、、



間違った、信号がながれて、
脳や神経の働きに異常が生じる



例えば、、、エストロゲン(女性ホルモン)受容体が

胎児、新生児の神経細胞にある。



- 体内で作られる自前の女性ホルモン:
17-β エストラジオール (E₂)

10⁻¹¹ M (モル) の濃度で十分にシグナルを伝える

- 体外から飲食を通して体に入る物質で、弱い女性ホルモン作用を有するもの:
ビスフェノールA (BPA)

10⁻⁷~⁻⁸ M (モル) の濃度で十分にシグナルを伝える (E₂ の5,000分の1の強さ)

BPAの分子量 ≒ 200

1M → 200g/L (kg)

10⁻⁷ M → 200×10⁻⁷ g/L (kg)
= 20 μg/L (kg)

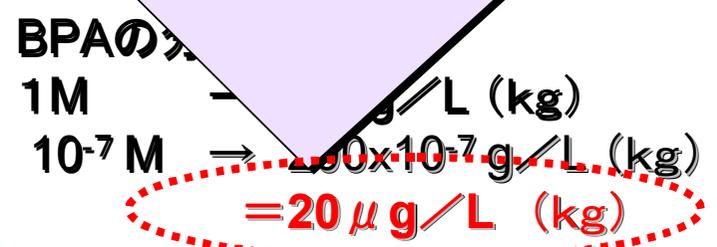
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純

(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

エストロゲン(女性ホルモン)受容体が胎児 新生児

- **ビスフェノールA**は、大人・子ども共通の毒性は弱いことが判っています。どの位弱いかというと、**50mg/kg**まで食べてさせても大人のラットには何も起こらないことが調べられています。
- ですから、もしも、子どもや胎児が(母親経由で)、シグナルが伝わる**20 μg/kg**を食べただけで何か影響(毒性)が見られたら、今まで知られていたよりもとても「**低用量**」で**毒性**が見られる、ということになるのです。

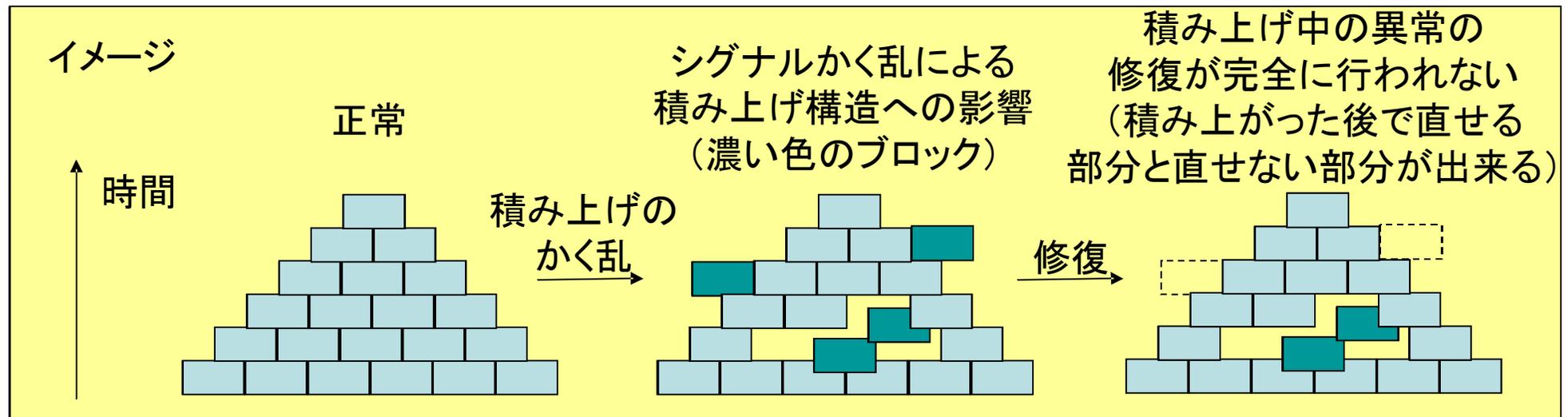
しを伝える
、弱い
トルを



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター 毒性部 菅野 純
(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

子ども(胎児新生児を含む)の 受容体原性毒性(シグナル毒性)の特徴

- 標的(ここでは、神経について述べたが、免疫系も内分泌系も標的となりうる)
 - 神経系、免疫系、内分泌系(神経支配を受けている)
 - これらに共通の特徴=“記憶”する系である
 - 系の構築が段階的(積み上げ型=中枢神経の場合は配線)である
- 「積み上げ」途中でのかく乱の影響は完全には修復されない
 - かく乱のレベル:
 - 細胞を殺してしまう強いレベル=明らかな障害が生まれた直後から見られる
 - 積み上げ(配線)がかく乱される弱いレベル=一見正常であるが、高度な機能の異常が成長後に顕在化する場合がある



(2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

まとめ(1)

- 外からの色々な影響に打ち勝って、からだの調子を一定に保つために、恒常性維持機構(ホメオスターシス)という機能が備わっている。
- この機能は、神経系、内分泌(ホルモン)系、および免疫系の3つから出来ている。
- この3つの系の細胞は、お互いにホルモンや神経伝達物質、その他の「シグナル」物質で、常に連絡を取り合っている。

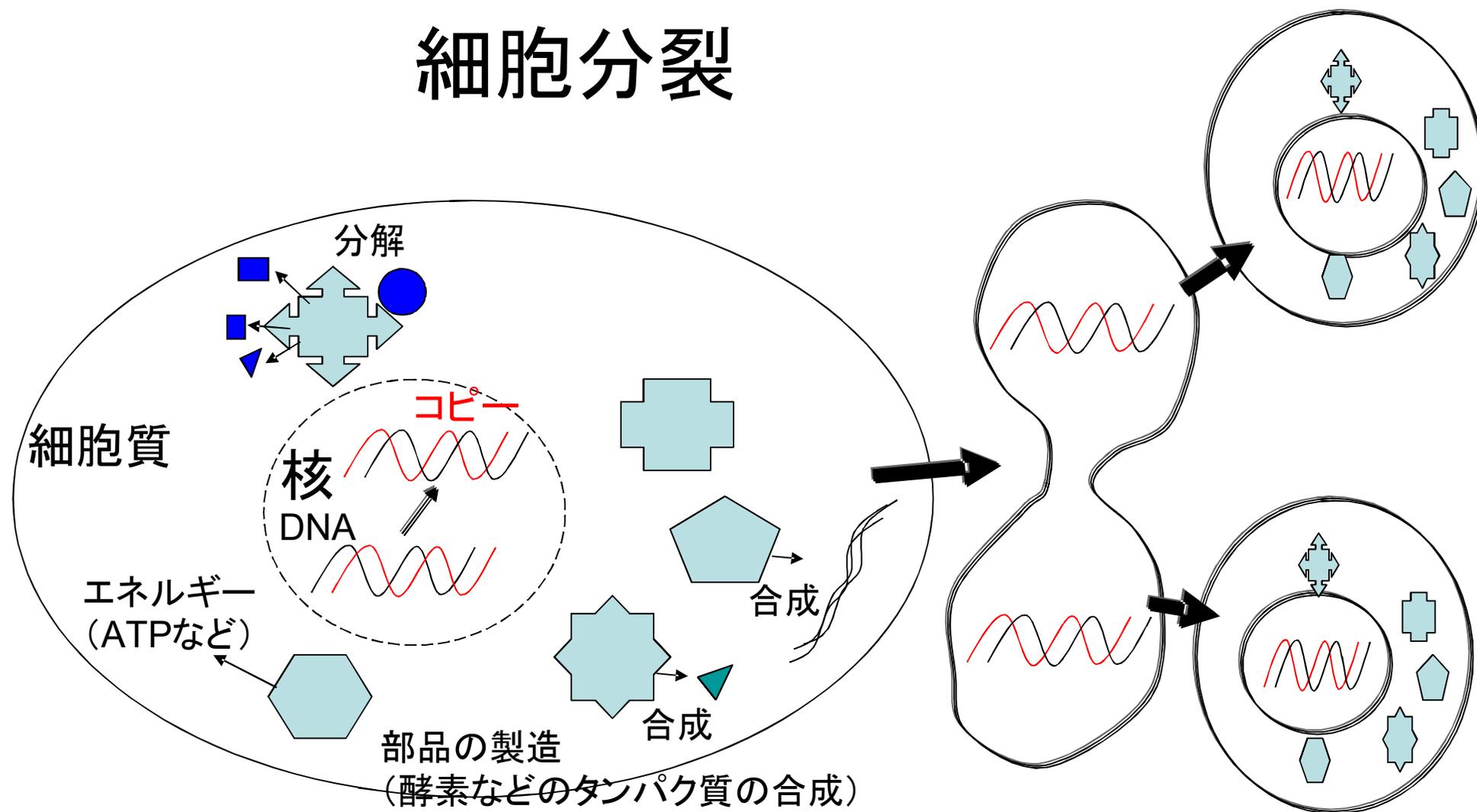
まとめ(2)

- 大人は、この恒常性維持機構(ホメオスターシス)の働きにより、外からの色々な影響を打ち消すことができる。
- 子ども(胎児を含む)でも、恒常性維持機構によって、外からの色々な影響を打ち消す力を持っている。
- しかし、子ども(胎児を含む)は、成長している(細胞が増え、シグナル回路が作られる途中である)ため、受容体を直撃するタイプの影響を受けると、その影響がシグナル回路の異常として残ってしまう(受容体原性毒性)。
 - すぐに死んでしまう様な(急性毒性)ことはめったに無いが、大人になってから、徐々に影響が現れる(遅発性毒性)ことが多い。

腫瘍（「発がん」という毒性）

- 正常な細胞のすること
 - 必要なときに（シグナルを感知して）整然と数を増やす（細胞が分裂する：細胞増殖）
 - 十分に増えたら（シグナルを感知して）、ピタッと増殖がとまる（止める機構がいくつも有る：隣の細胞とシグナルを交わす、など）
 - 必要なときに、周囲と調和して必要な作業をする（合成する、分解する、信号を伝えるなど）

細胞分裂



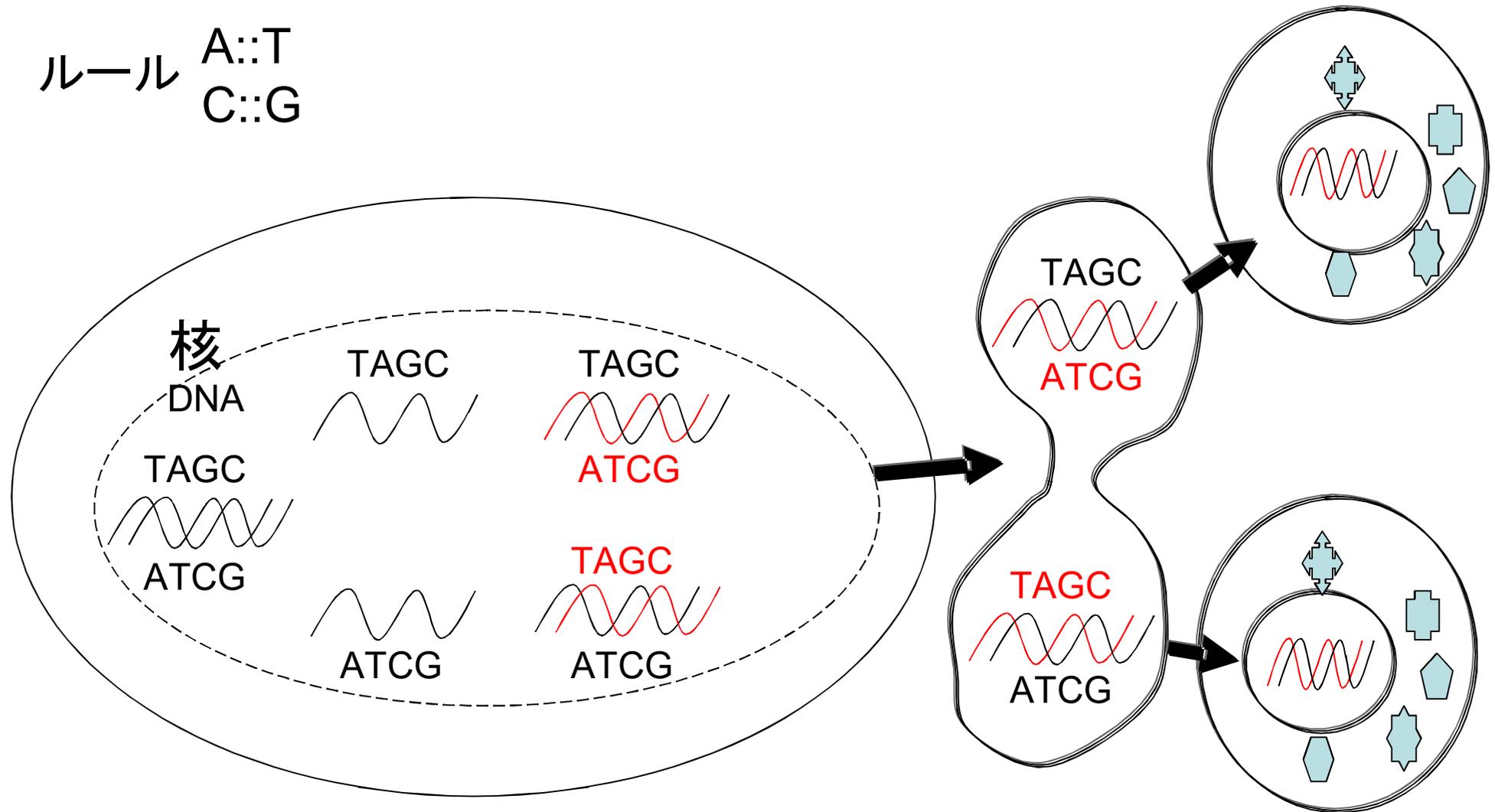
毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

腫瘍（「発がん」という毒性）

- 原因：
 - 遺伝子に傷をつける因子、物質
 - 放射線
 - ウイルス
 - DNAに結合する化学物質
 - 遺伝子に傷がついてしまう状況を作り出す
 - 炎症（活性酸素など、DNAと反応し得る）
 - 過剰刺激（細胞増殖を指令するシグナルの亢進）

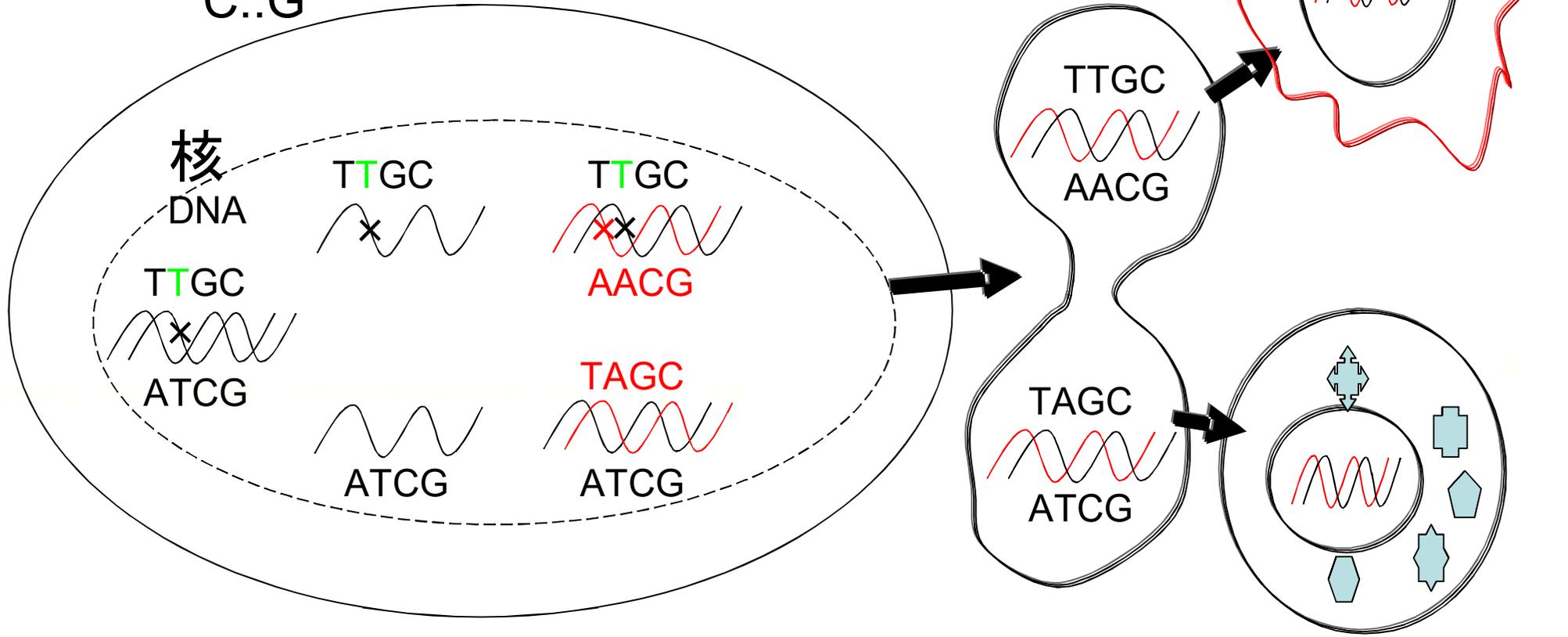
細胞分裂：DNAがコピーされる

ルール A::T
C::G



DNAの傷(暗号が入れ替わる、など)は、
 一度細胞が分裂すると、正しいものとして
 保存されてしまう。→これ以上修復されない。

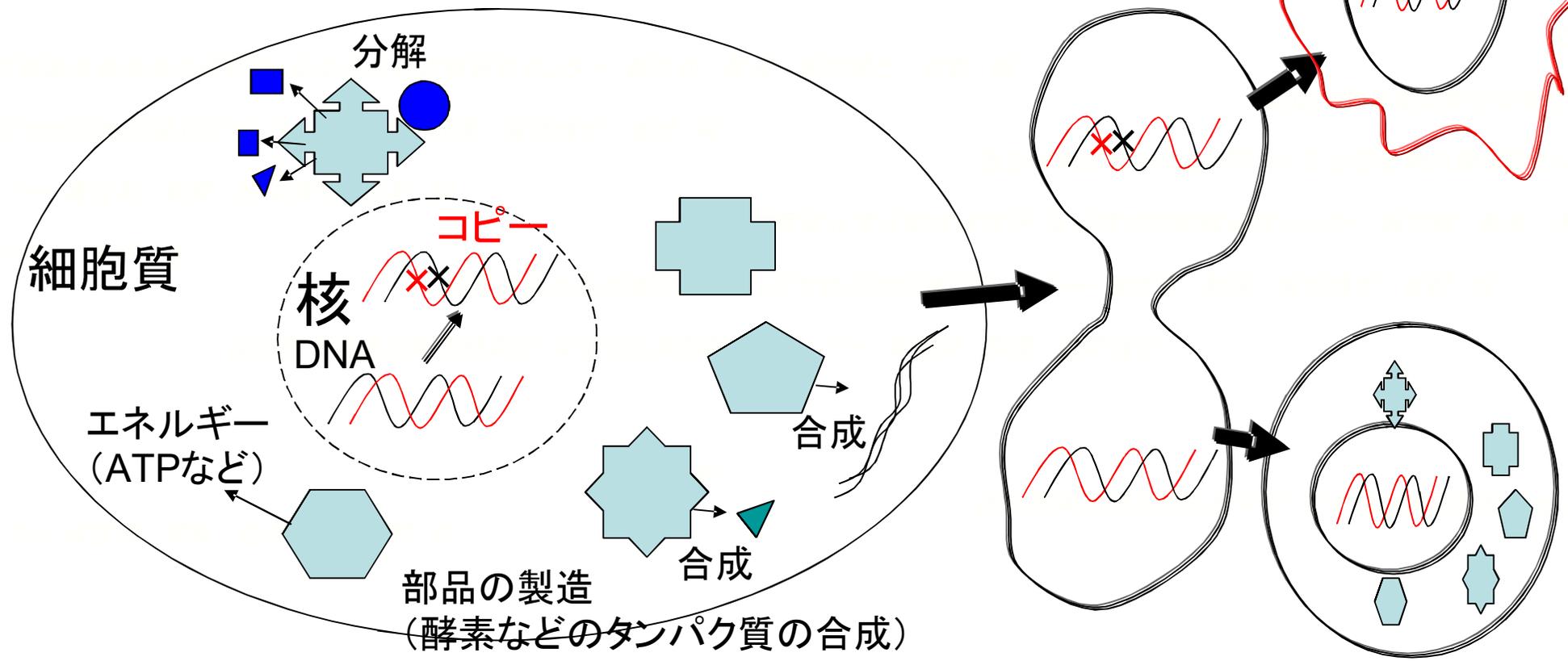
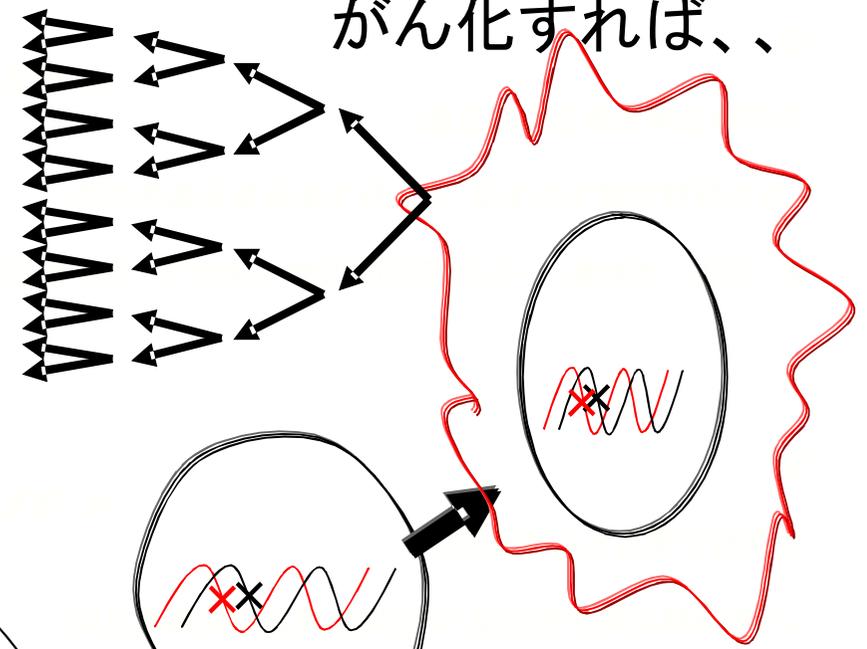
ルール A::T
 C::G



浸潤・転移←無限増殖

がん化すれば、

がん化すれば、



毒性学とは by 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 菅野 純
 (2008年6月29日、第35回日本トキシコロジー学会・第6回市民公開セミナー『子どものための毒性学』にて使用したものを改定)

腫瘍（「発がん」という毒性）

- 正常な細胞のすること
 - 必要なときに整然と数を増やす（細胞が分裂する：細胞増殖）
 - 十分に増えたら、ピタッと増殖がとまる（止める機構がいくつも有る：隣の細胞とシグナルを交わす、など）
 - 必要なときに、周囲と調和して必要な作業をする（合成する、分解する、信号を伝えるなど）
- がん化の結果起こること
 - がん細胞が勝手に増え始め、増殖がとまらなくなる
 - 周囲の正常な細胞や組織を押しのけたり、破壊し続ける
 - 血管・リンパ管などを使って、別の場所に転移し、増え続け、そこを破壊する
 - がん細胞が余計なものを作る、あるいは周りの正常細胞に余計なものを作らせる
 - 悪液質、ホルモン産生腫瘍、など

発がんという毒性の特徴

- 「原因」が体を襲ってから、発がんして、症状が出るまでに10年以上かかる。

- 毒性の被害者に二つのタイプがある。

- 第一は、顔の見えるヒト、例えば、自分、目の前の人。

「誤って、殺虫剤を飲んでしまったのですが、、、」「それは大変、すぐに病院に行って処置してもらってください」。

- 第二は、顔が見えない多数のヒト、例えば国民、消費者、労働者。

- アフラトキシンという発がん物質を1ng/kg体重/日 毎日摂取すると100万人中の肝臓癌で死ぬ人の数が0.1~3人増える。全国で10人~300人。この300人の顔は見えないし、「私、食べちゃったんですけど、肝臓癌になるのでしょうか？」と聞かれても答えに窮するタイプ。

発がんという毒性の特徴

- 「原因」が体を襲ってから、発がんして、症状が出るまでに10年以上かかる。

- 毒性の被害者に二つのタイプがある。
 - 第一は、顔の見えるヒト、例えば、自分、目の前の人。

「誤って、殺虫剤を飲んでしまったのですが、、、」「それは大変、すぐに病院に行って処置してもらってください」。

- 第二は、顔が見えない多数のヒト、例えば国民、消費者、労働者。
- アフラトキシンという発がん物質を1ng/kg体重/日 毎日摂取すると100万人中の肝臓癌で死ぬ人の数が0.1~3人増える。全国で10人~300人。この300人の顔は見えないし、「私、食べちゃったんですけど、肝臓癌になるのでしょうか？」と聞かれても答えに窮するタイプ。

まとめ(3)

- 毒性学とは、身の回りにあり、体の中に入ってくるすべての「もの」について、
 - どの様な場合に、(胎児、新生児、小児、など、吸い込む、飲み込む、皮膚二接触する、など)
 - どの位の量で、
 - どの様な症状が現れるか、(急性毒性、慢性毒性(発がんを含む)、遅発性毒性など)を研究する学問。
- 我々毒性部は、
 - 新しい問題(特に、新素材、最先端の医学研究で分かってきた新しい健康問題)に適切に取り組む研究をいち早く実施します。
 - 国民の皆様が安全に暮らせる為の法律などを作る際の基本的なデータや考え方を提供いたします。
 - また、どの様な法律にしたら良いかについても、専門家として、それに関係する会議等に参加する場合があります。

結 語

- 毒性学の対象は「人・ people」である
 - 製造者側も消費者側も「人」であり、皆、同じようなものを食べ、飲み、使用し生活している
- 「人」のなかの「被害者」の様々な状況を想像できることが重要
 - 目の前の被害者
 - 何年後かの被害者（子供は特に注意が必要）
 - 10万人・100万人あたり何人、という被害者
- 誰が見ても分かる証拠【人的被害】が人々に及ぶまで何もしないで待つことは簡単であるが、それを未然に防ぐことの困難さとその重要性そのものが「毒性学」である。

おわり

医学博士・菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部 部長 氏

医学博士・菅野 純