

従来の毒性とシグナル毒性:内分泌かく乱との関係

菅野 純

日本学術会議連携会員
国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員(毒性部)・名誉職員
日産玉川病院・病理
国立大学法人筑波大学医学部医療系客員教授
国立研究開発法人国立環境研究所・客員研究員
特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構・客員上席研究員

本講演の内容は演者個人の見解に基づくものです。



鳥獣人物戯画より

「毒性学」の背景

- 「毒物学」と「毒性学」

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒物学」

- 原始生活においては、自給生活のため、山野、あるいは海から植物や動物の獲物を食していた。
- その際、「食べて大丈夫?」、「触って大丈夫?」、「吸い込んで大丈夫?」という知識の蓄積が、「毒物」の「学」のスタートとなった。
- 現代の「毒物学」は、毒物のリストの作成に加え、なぜ、そのような症状が出るのか、その分子生物学的なレベルまでの解明を行う学問となっている
- その過程で、多種多様な試験法が開発されてきた。

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒物学」

- 原始生活においては、自給生活のため、山野、あるいは海から植物や動物の獲物を食していた。
- その際、「食べて大丈夫?」、「触って大丈夫?」、「吸い込んで大丈夫?」という知識の蓄積が、「毒物」の「学」のスタートとなった。
- 現代の「毒物学」は、毒物のリストの作成に加え、なぜ、そのような症状が出るのか、その分子生物学的なレベルまでの解明を行う学問となっている
- その過程で、多種多様な試験法が開発されてきた。

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒物学」

- 原始生活においては、自給生活のため、山野、あるいは海から植物や動物の獲物を食していた。
- その際、「食べて大丈夫?」、「触って大丈夫?」、「吸い込んで大丈夫?」という知識の蓄積が、「毒物」の「学」のスタートとなった。
- 現代の「毒物学」は、毒物のリストの作成に加え、なぜ、そのような症状が出るのか、その分子生物学的なレベルまでの解明を行う学問となっている
- その過程で、多種多様な試験法が開発されてきた。

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒物学」

- 原始生活においては、自給生活のため、山野、あるいは海から植物や動物の獲物を食していた。
- その際、「食べて大丈夫?」、「触って大丈夫?」、「吸い込んで大丈夫?」という知識の蓄積が、「毒物」の「学」のスタートとなった。
- 現代の「毒物学」は、毒物のリストの作成に加え、なぜ、そのような症状が出るのか、その分子生物学的なレベルまでの解明を行う学問となっている
- その過程で、多種多様な試験法が開発されてきた。

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒物学」

- 原始生活においては、自給生活のため、山野、あるいは海から植物や動物の獲物を食していた。
- その際、「食べて大丈夫?」、「触って大丈夫?」、「吸い込んで大丈夫?」という知識の蓄積が、「毒物」の「学」のスタートとなった。
- 現代の「毒物学」は、毒物のリストの作成に加え、なぜ、そのような症状が出るのか、その分子生物学的なレベルまでの解明を行う学問となっている
- その過程で、多種多様な試験法が開発されてきた。

[東京会場]

2022年11月1日(火)～2023年2月19日(日)
国立科学博物館(東京・上野公園)

主催

国立科学博物館、読売新聞社、フジテレビジョン

協賛

DNP 大日本印刷

特別展

毒

Special Exhibition

POISON

目次 CONTENTS

第1章 毒の世界へようこそ 9 WELCOME TO THE WORLD OF POISON

- ① 生活のなかの毒 12
- ② 毒はどこに作用する? 15

第2章 毒の博物館 19 POISON MUSEUM

2-1 生物の毒 22

攻めるための毒・守るための毒 22

2-2 植物の毒のいろいろ 24

① 日本の三大有毒植物 24

② 世界の有毒植物 26

③ 根・茎・葉を守る 28

④ 花・果実・種子を守る 30

コラム・イラクサ科の刺毛とセリ科の光毒性 田中伸幸 32

コラム・ウマノスズクサとバルカン腎症～混入と中毒～ 田中伸幸 33

コラム・どっちが有毒?～誤認は命取り～ 田中伸幸 34

2-3 動物の毒のいろいろ 36

① “毒虫” 36

② ハチ毒 41

コラム・シュミット指数 井手竜也 43

③ フグ毒 44

④ 有毒な爬虫類・両生類 46

コラム・毒ヘビに咬まれた学者の日記 吉川夏彦 50

コラム・ヴェノム、トキシン、ポイズン 細矢剛 51

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒性学」

- 健全な文明社会は、皆の生活をより良くする目的で、新しいものを創出する。
- その新しい物が我々の口に入ったり、皮膚に触れたり、吸い込んだりした際に、作り手が意図しない悪さをすることがある。正確には、必ず悪さをする。
- この「非意図的な悪さ」(医薬品の場合は「副作用」)を、毒物学の知識と経験を駆使して、明らかにする。
- そして、製造者側には「このくらいの量から、このような悪さをするので、製品を工夫してください」という情報を提供する。
- 消費者には「このくらいの量から、このような悪さをするので、使用法に気を付けてください」という情報を提供する。
- そして未然に害が文明社会に及ばないようにする＝毒性学

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒性学」

- 健全な文明社会は、皆の生活をより良くする目的で、新しいものを創出する。
- その新しい物が我々の口に入ったり、皮膚に触れたり、吸い込んだりした際に、作り手が意図しない悪さをすることがある。正確には、必ず悪さをする。
- この「非意図的な悪さ」(医薬品の場合は「副作用」)を、毒物学の知識と経験を駆使して、明らかにする。
- そして、製造者側には「このくらいの量から、このような悪さをするので、製品を工夫してください」という情報を提供する。
- 消費者には「このくらいの量から、このような悪さをするので、使用法に気を付けてください」という情報を提供する。
- そして未然に害が文明社会に及ばないようにする＝毒性学

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒性学」

- 健全な文明社会は、皆の生活をより良くする目的で、新しいものを創出する。
- その新しい物が我々の口に入ったり、皮膚に触れたり、吸い込んだりした際に、作り手が意図しない悪さをすることがある。正確には、必ず悪さをする。
- この「非意図的な悪さ」(医薬品の場合は「副作用」)を、毒物学の知識と経験を駆使して、明らかにする。
- そして、製造者側には「このくらいの量から、このような悪さをするので、製品を工夫してください」という情報を提供する。
- 消費者には「このくらいの量から、このような悪さをするので、使用法に気を付けてください」という情報を提供する。
- そして未然に害が文明社会に及ばないようにする＝毒性学

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒性学」

- 健全な文明社会は、皆の生活をより良くする目的で、新しいものを創出する。
- その新しい物が我々の口に入ったり、皮膚に触れたり、吸い込んだりした際に、作り手が意図しない悪さをすることがある。正確には、必ず悪さをする。
- この「非意図的な悪さ」(医薬品の場合は「副作用」)を、毒物学の知識と経験を駆使して、明らかにする。
- 製造者側には「このくらいの量から、このような悪さをするので、製品を工夫してください」という情報を提供する。
- 消費者には「このくらいの量から、このような悪さをするので、使用法に気を付けてください」という情報を提供する。
- そして未然に害が文明社会に及ばないようにする＝毒性学

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒性学」

- 健全な文明社会は、皆の生活をより良くする目的で、新しいものを創出する。
- その新しい物が我々の口に入ったり、皮膚に触れたり、吸い込んだりした際に、作り手が意図しない悪さをすることがある。正確には、必ず悪さをする。
- この「非意図的な悪さ」(医薬品の場合は「副作用」)を、毒物学の知識と経験を駆使して、明らかにする。
- 製造者側には「このくらいの量から、このような悪さをするので、製品を工夫してください」という情報を提供する。
- 消費者には「このくらいの量から、このような悪さをするので、使用法に気を付けてください」という情報を提供する。
- そして未然に害が文明社会に及ばないようにする＝毒性学

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

「毒性学」

- 健全な文明社会は、皆の生活をより良くする目的で、新しいものを創出する。
- その新しい物が我々の口に入ったり、皮膚に触れたり、吸い込んだりした際に、作り手が予期しない悪さをすることがある。正確には、必ず悪さをする。
- この「非意図的な悪さ」(医薬品の場合は「副作用」)を、毒物学の知識と経験を駆使して、明らかにする。
- 製造者側には「このくらいの量から、このような悪さをするので、製品を工夫してください」という情報を提供する。
- 消費者には「このくらいの量から、このような悪さをするので、使用法に気を付けてください」という情報を提供する。
- そして害が文明社会に及ぶのを未然に防ぐ＝毒性学

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

- 「毒物学」の知識と経験を駆使して「毒性学」を行うことから、「車の両輪」なのである。
- 研究する際に何が違うか？
 - 毒物学 = 大凡、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかの情報がある ⇒ 興味のある点から研究できる。
 - 毒性学 = 事前には、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかが分かっていない ⇒ 網羅的にすべての影響を見落としなく観測する必要がある。用量も、ゼロから検討しなければならない。

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

- 「毒物学」の知識と経験を駆使して「毒性学」を行うことから、「車の両輪」なのである。
- 研究する際に何が違うか？
 - 毒物学 = 大凡、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかの情報がある ⇒ 興味のある点から研究できる。
 - 毒性学 = 事前には、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかが分かっていない ⇒ 網羅的にすべての影響を見落としなく観測する必要がある。用量も、ゼロから検討しなければならない。

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

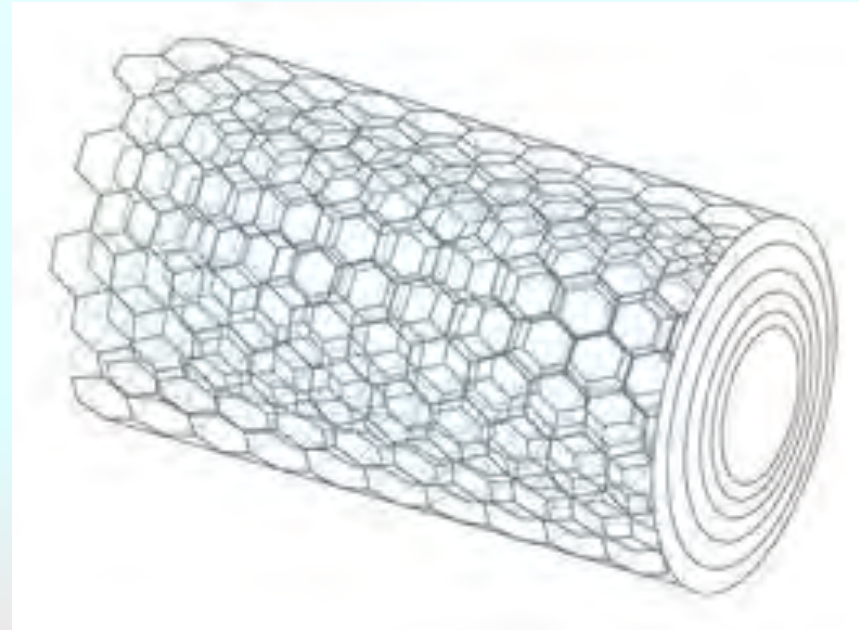
- 「毒物学」の知識と経験を駆使して「毒性学」を行うことから、「車の両輪」なのである。
- 研究する際に何が違うか？
 - 毒物学 = 大凡、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかの情報がある ⇒ 興味のある点から研究できる。
 - 毒性学 = 事前には、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかが分かっていない ⇒ 網羅的にすべての影響を見落としなく観測する必要がある。用量も、ゼロから検討しなければならない。
- 毒性発現メカニズムが類似した毒物が有る場合は、まず、それを手本に毒性を確認する。

「毒物学」と「毒性学」は車の両輪

- 「毒物学」の知識と経験を駆使して「毒性学」を行うことから、「車の両輪」なのである。
- 研究する際に何が違うか？
 - 毒物学 = 大凡、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかの情報がある ⇒ 興味のある点から研究できる。
 - 毒性学 = 事前には、どのような害が、どのぐらいの量で起こるかが分かっていない ⇒ 網羅的にすべての影響を見落としなく観測する必要がある。用量も、ゼロから検討しなければならない。
- 毒性発現メカニズムが類似した毒物が有る場合は、まず、それを手本に毒性を確認する。

成功体験！

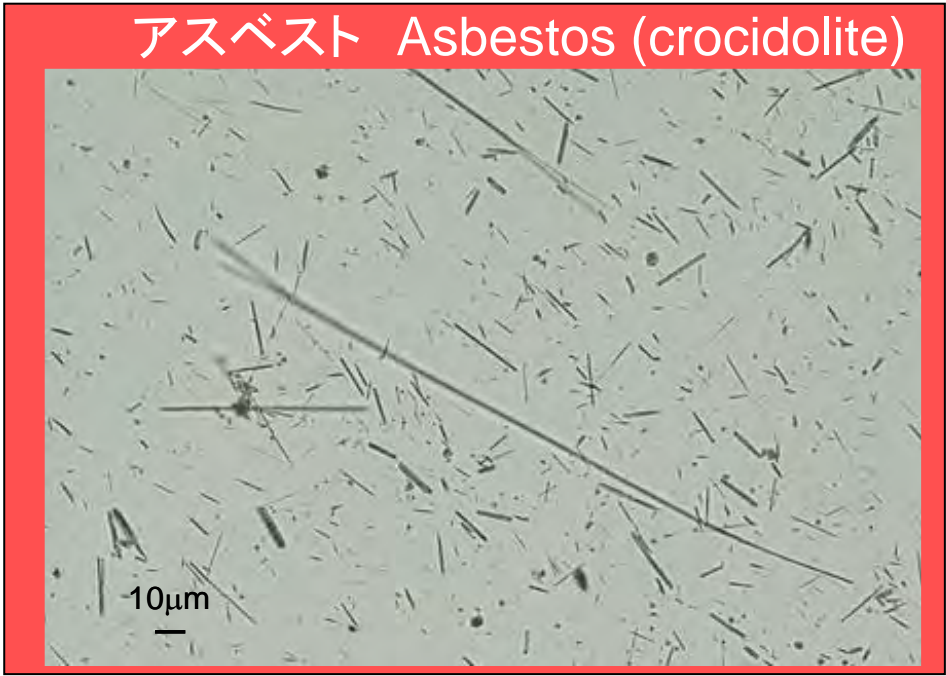
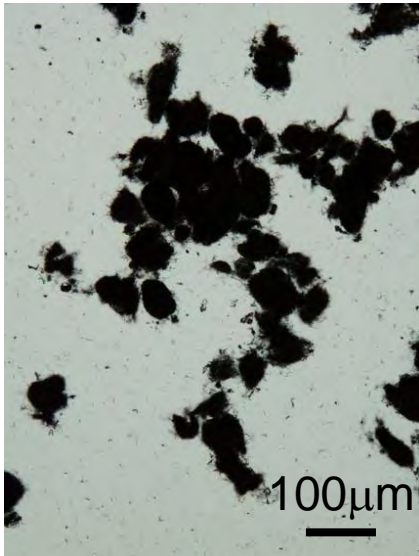
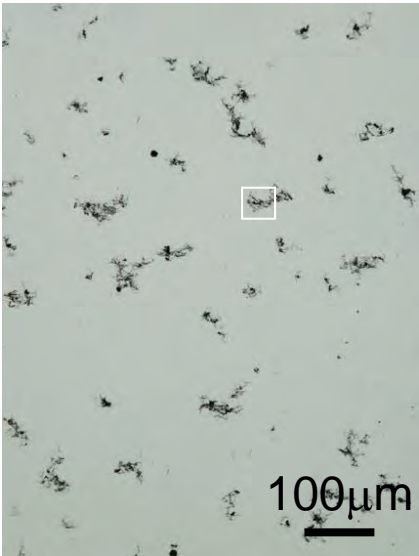
多層カーボンナノチューブ
MWCNT



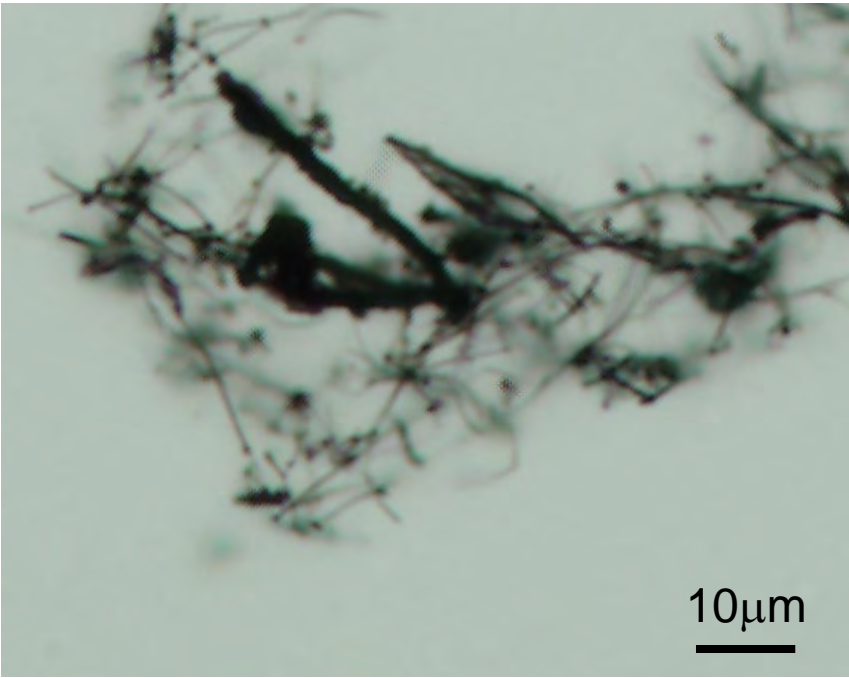


毒物学＝
繊維毒性
Fiber toxicity

MWCNT (Mitsui)



「毒物学」と「毒性学」



中皮腫 Mesothelioma



Figure 4-3

MALIGNANT MESOTHELIOMA

Malignant pleural mesothelioma appears as multiple small tumor nodules. (Fig. 4-7 from Fascicle 15, 3rd Series.)



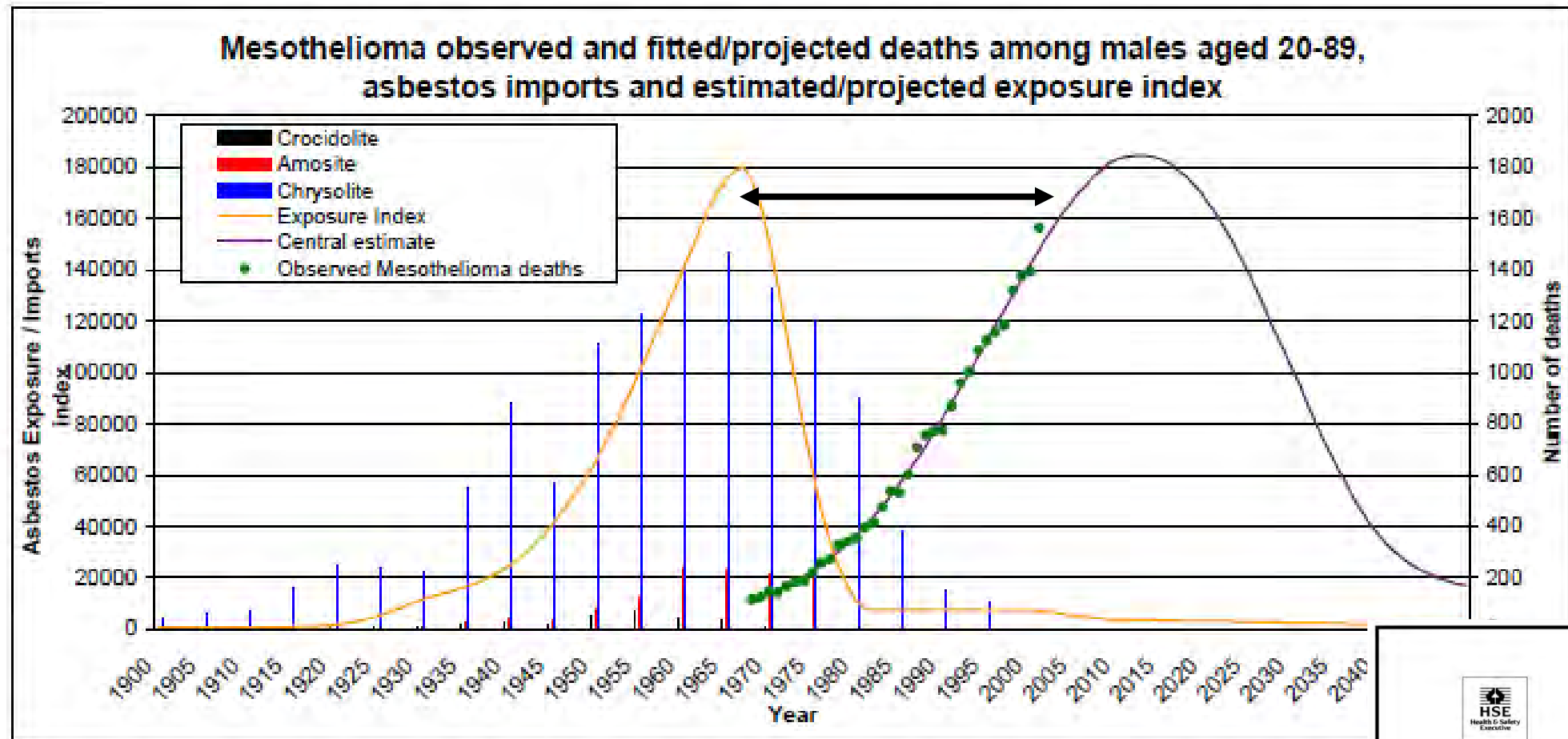
Figure 4-4

MALIGNANT MESOTHELIOMA

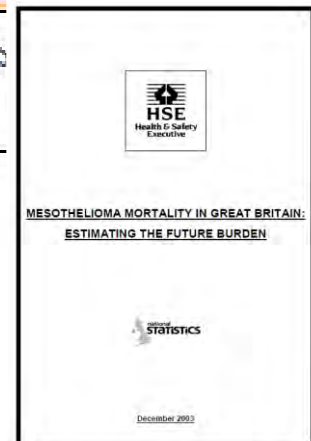
The tumor almost completely encases the lung and extends along the major fissure. Tumor also grows into the lung along the interlobular septa, surrounding small vessels and airways (arrows).

localized rather than diffuse disease should make one hesitate before diagnosing a diffuse malignant mesothelioma, although sometimes diffuse microscopic disease is present that is not apparent grossly. Similarly, the presence of disease thought to be benign on gross examination indicates a need for caution, although very early mesotheliomas that are only apparent mi-

Figure 3



4. Discussion



都道府県(21大都市再掲)別にみた中皮腫による死亡数の年次推移(平成7年～29年)

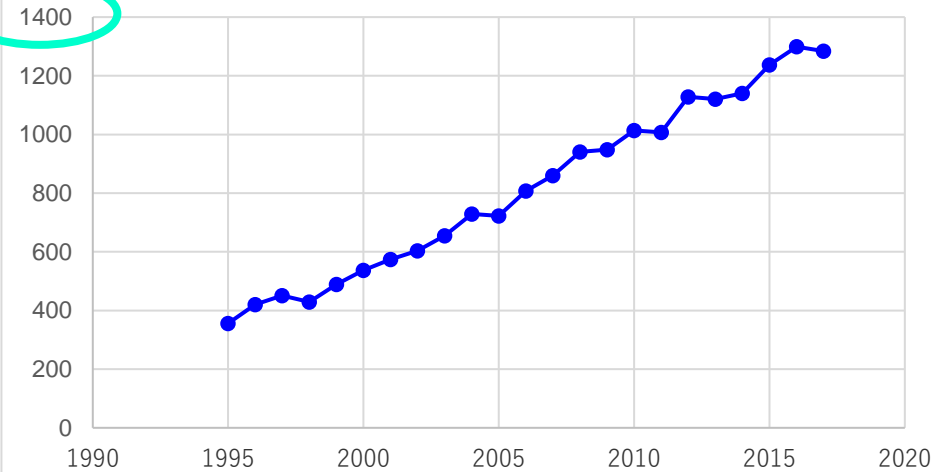
～人口動態統計(確定数)より

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhisyu17/dl/chuuhisyu.pdf>

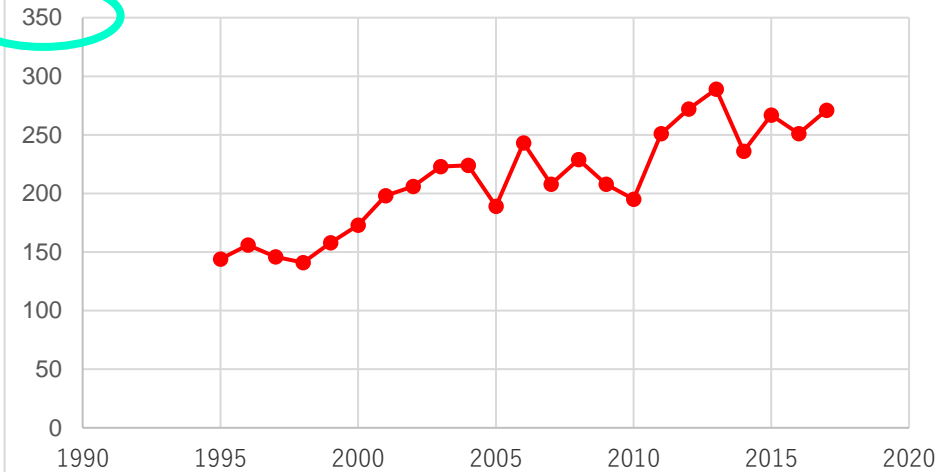
男

女

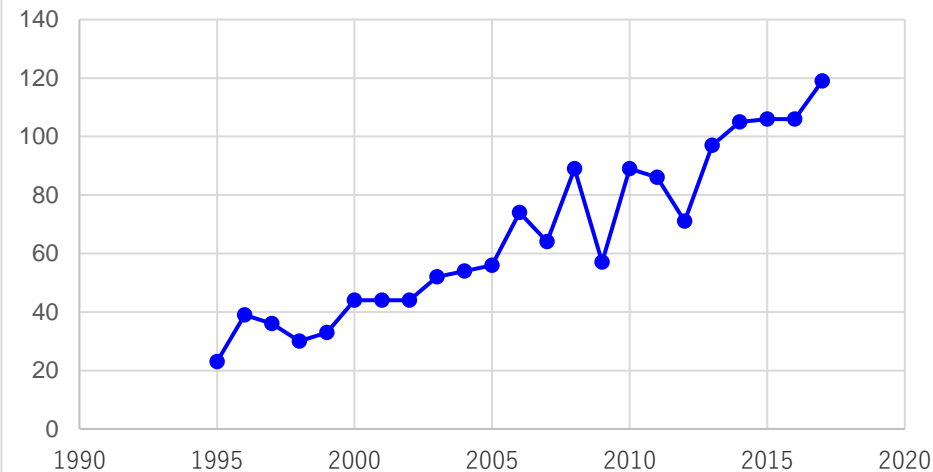
全 国 (男)



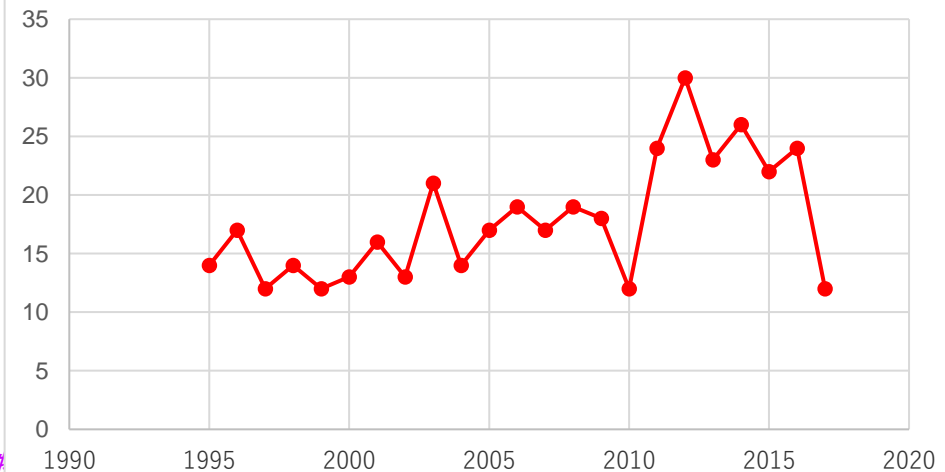
全 国 (女)



13 東 京



13 東 京

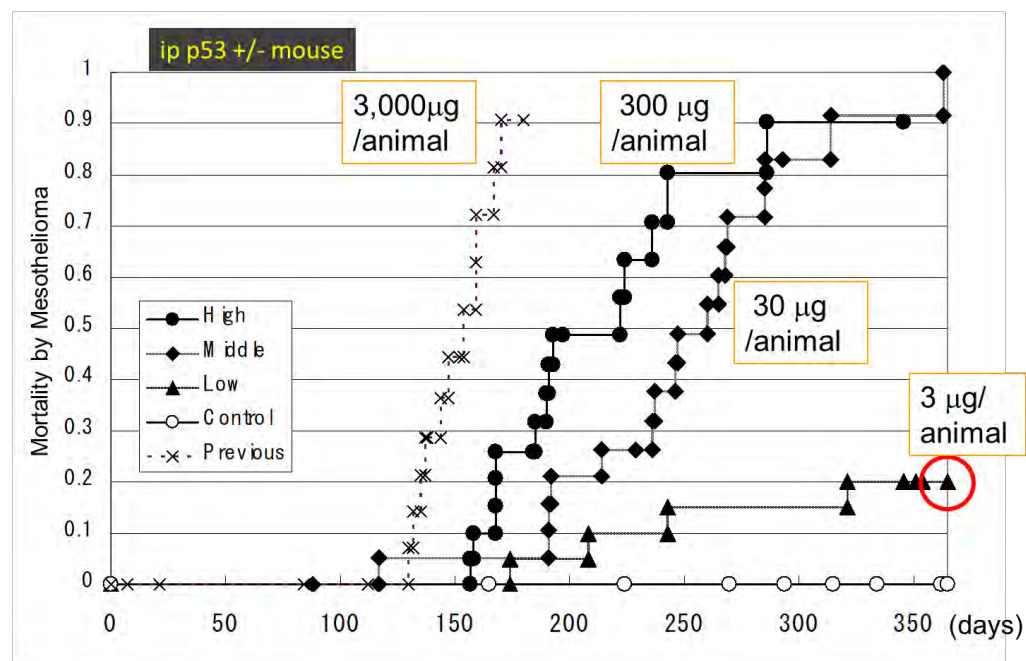


Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice

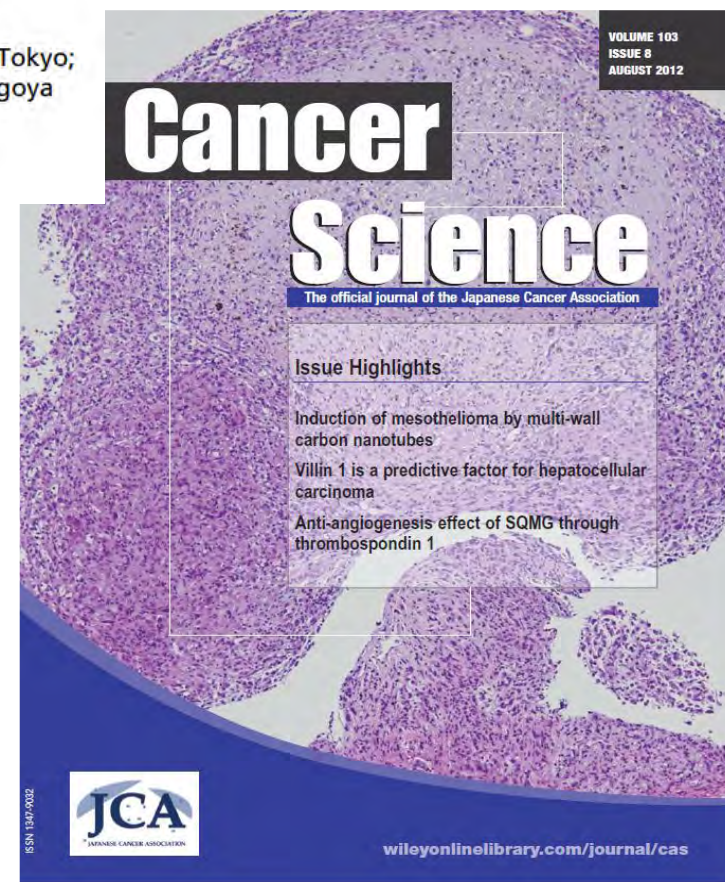
Atsuya Takagi,¹ Akihiko Hirose,² Mitsuru Futakuchi,³ Hiroyuki Tsuda⁴ and Jun Kanno^{1,5}

¹Division of Cellular and Molecular Toxicology, ²Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, Tokyo; ³Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; ⁴Nanomaterial Toxicology Project Laboratory, Nagoya City University, Nagoya, Japan

(Received February 21, 2012/Revised March 25, 2012/Accepted April 22, 2012/Accepted manuscript online April 27, 2012/Article first published online June 21, 2012)



学術フォーラム「環境化学物質の健康影響」 2025-12-18 jk



NANOTOXICOLOGY

The asbestos analogy revisited

Direct injection of long multiwalled carbon nanotubes into the abdominal cavity of mice produces asbestos-like pathogenic behaviour. What does this finding mean for nanotube safety?

Agnes B. Kane and Robert H. Hurt
are at Brown University, Providence, Rhode Island
02912, USA.

e-mail: Agnes_Kane@brown.edu;
Robert_Hurt@brown.edu

in unexposed populations and is thus a
sensitive marker for asbestos exposure.

On page 423 of this issue²,
Ken Donaldson of the MRC/University of
Edinburgh and co-workers in the UK and
US report that long multiwalled carbon

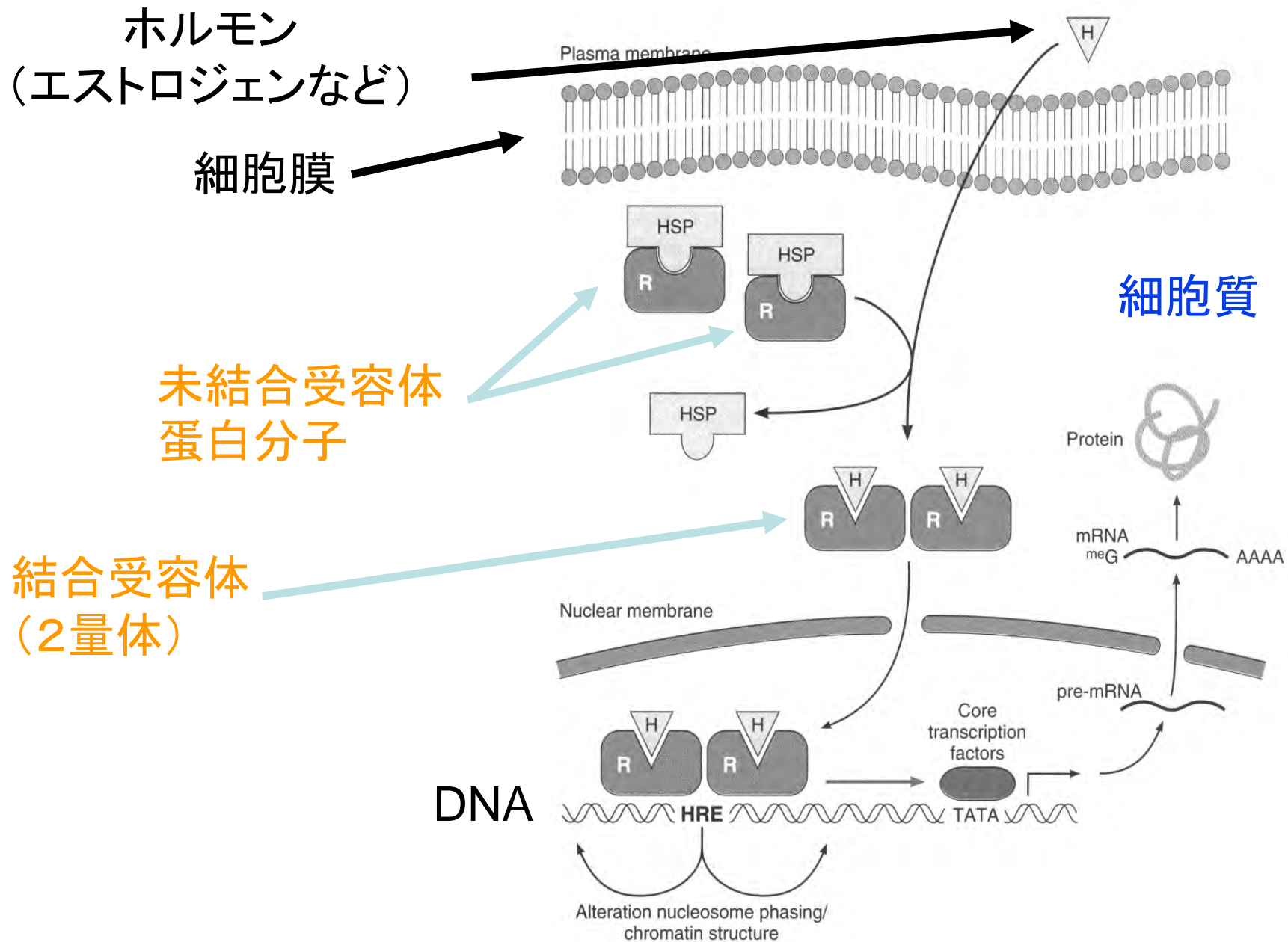
mice, induce malignant mesothelial
p53+/- heterozygous mice — a cor-
genetically engineered mouse mod-
These mice are a useful laboratory
because they are sensitive to asbest
and can rapidly develop malignant

In the case of carbon nanotubes and other engineered nanoproducts, we are still within a 'window of opportunity' to develop safe material design and manufacturing strategies before commercialization becomes widespread.

シグナル毒性

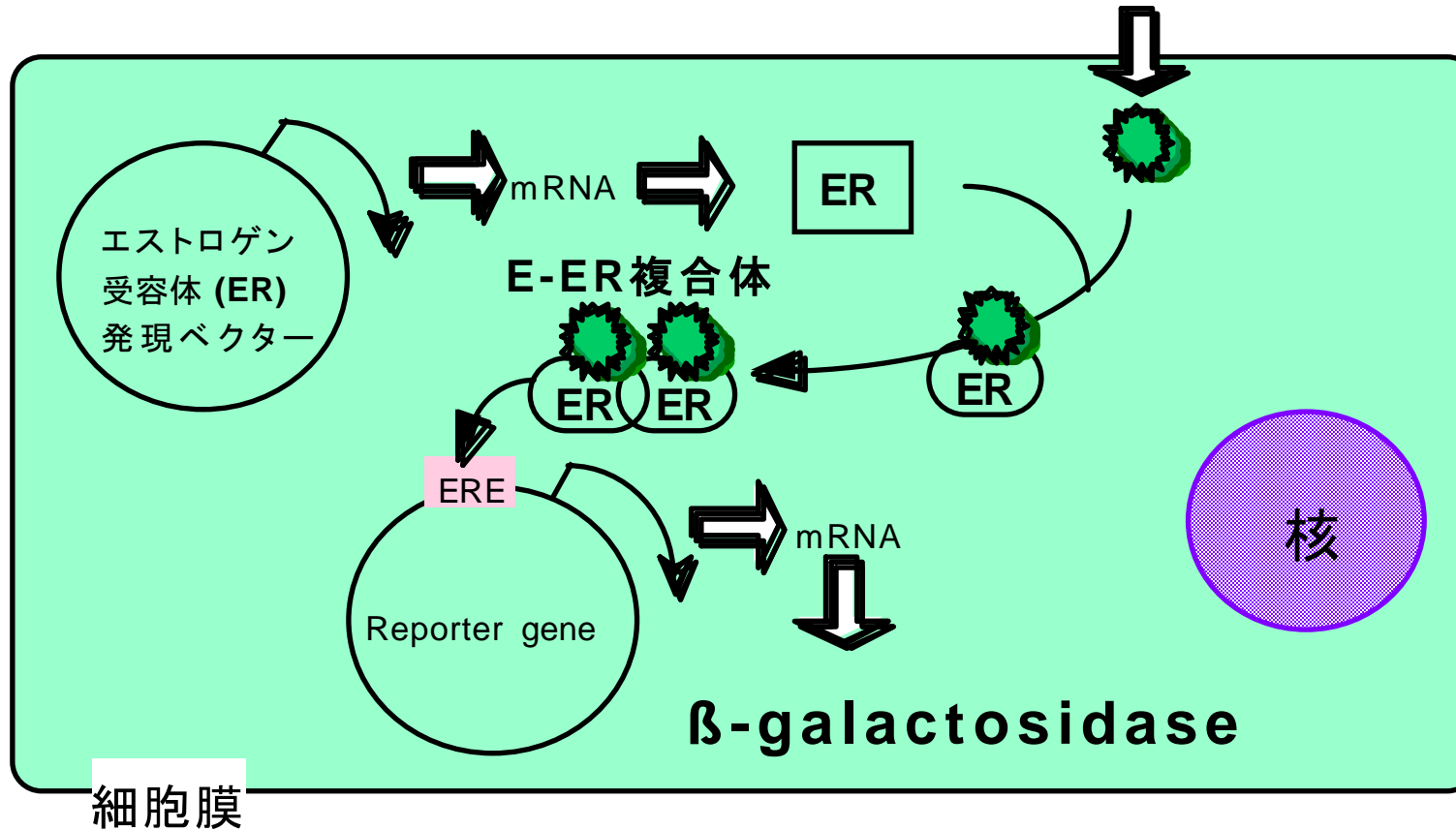
=内分泌攪乱問題からスタートしたので、、、

- 内分泌攪乱問題
- 低用量問題



酵母を用いたレポーターアッセイ Yeast Reporter Assay

エストロゲン様作用物質 (E)

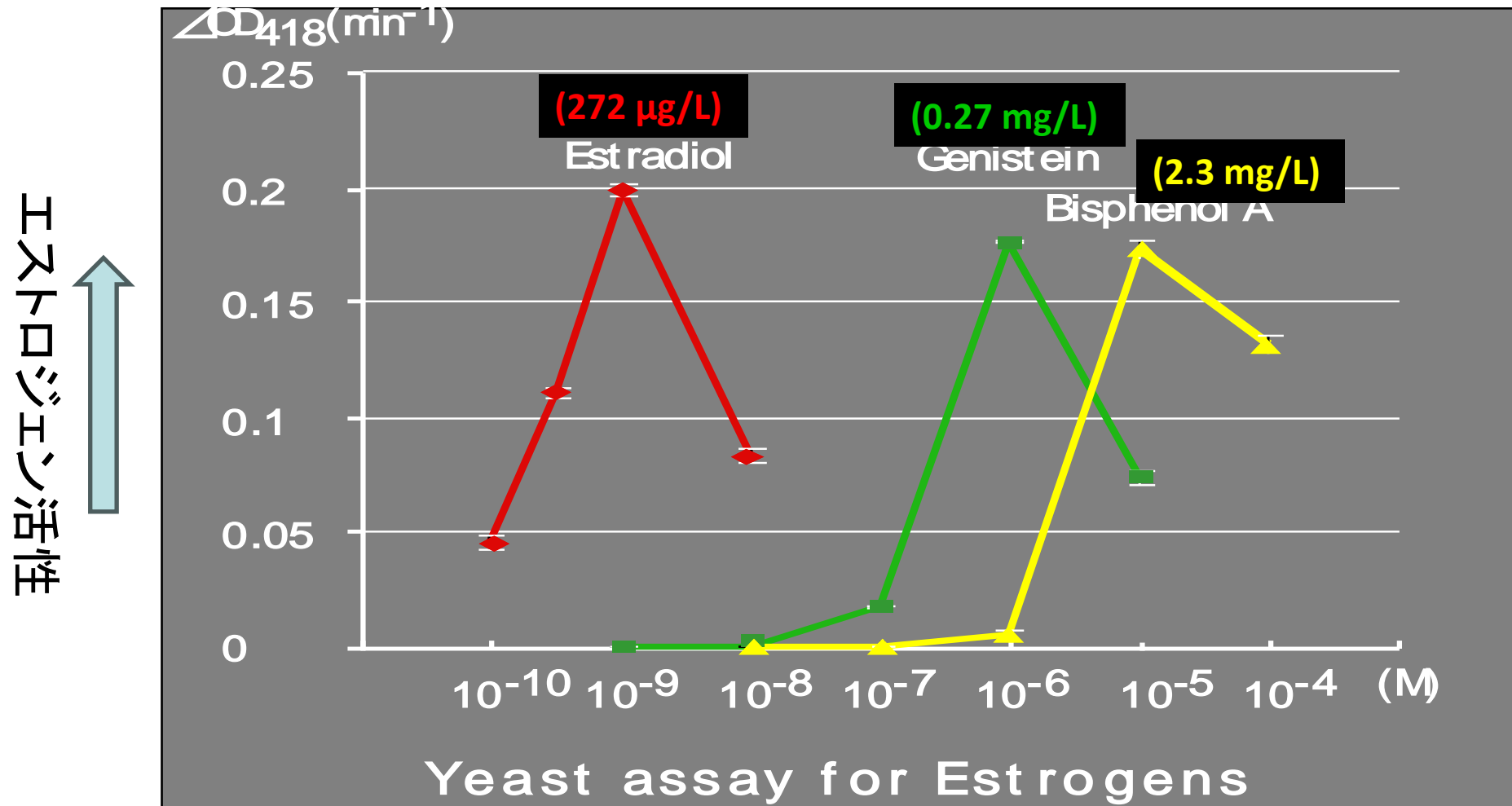


βガラクトシダーゼ活性の測定

酵母エストロゲン・レポーター・アッセイ

Yeast Reporter Assay for Estrogens

赤: エストラジオール 緑: ゲニステイン 黄: ビスフェノールA (BPA)



エストロゲン(女性ホルモン)受容体(ER)が 胎児、新生児の種々の細胞にある。



- 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(E_2)

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)

$10^{-7} \sim 10^{-8}$ M(モル)の濃度で十分にシグナルを
伝える (E_2 の5,000~10,000分の1の強さ)

BPAの分子量 \approx 200

1M \rightarrow 200g/L (kg)

10^{-7} M \rightarrow 200×10^{-7} g/L (kg)
 $= 20 \mu\text{g/L}$ (kg)

エストロゲン、(女性ホルモン)、受容体(ER)が

- ・ **ビスフェノールA**は実験動物を用いた従来からの定型的な毒性試験における、成獣・幼若動物への毒性は比較的弱い。**50mg/kg**まで食べてさせてもラットには何も起こらないことが調べられている(NOAEL)。
- ・ もしも、子どもや胎児が(母親経由で)、シグナルが伝わる **20 μ g/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。(避妊ピル中のエストロゲン(E₂)は**1 μ g/kg**程度)(E₂は2~3桁弱い)
- ・ 50mg 対 20 μ g = 2,500 対 1

BPAの分子量
1M \rightarrow 200g/L (kg)
10⁻⁷ M \rightarrow 200 μ g/L (kg)
= 20 μ g/L (kg)

シグナル毒性

●提唱の経緯

シグナル毒性の提唱の経緯(1)

- 内分泌攪乱化学物質問題(Endocrine Disruptor)
 - 生殖能力
 - 生殖器の形成異常(肛門・生殖器間距離)
 - 精子減少
 - 生殖器官の発癌
 - 子宮(膣・頸部・内膜)、乳腺など
 - 前立腺癌、精巣など
 - 女性ホルモン(E:エストロゲン)とその機能を攪乱する化学物質
 - ジエチルスティルベステロール(DES)、ノニルフェノール(NP)、ビスフェノールA(BPA)など
 - 男性ホルモン(A:アンドロゲン)
 - フルタミドなど
- 少し経ってから
 - 甲状腺ホルモン(T:サイロイドホルモン)
 - ダイオキシン類、PCB類、フタル酸類、など ⇒ 発達障害、代謝異常(肥満など)
 - ステロイドホルモン合成系(S:ステロイドゲネシス)
 - デブの元(Obesogen):トリブチルスズ(TBT):PPAR受容体系

シグナル毒性の提唱の経緯(1)

- 内分泌攪乱化学物質問題(Endocrine Disruptor)
 - 生殖能力
 - 生殖器の形成異常(肛門・生殖器間距離)
 - 精子減少
 - 生殖器官の発癌
 - 子宮(膣・頸部・内膜)、乳腺など
 - 前立腺癌、精巣など
 - 女性ホルモン(E:エストロゲン)とその機能を攪乱する化学物質
 - ジエチルスティルベステロール(DES)、ノニルフェノール(NP)、ビスフェノールA(BPA)など
 - 男性ホルモン(A:アンドロゲン)
 - フルタミドなど
- 少し経ってから
 - 甲状腺ホルモン(T:サイロイドホルモン)
 - ダイオキシン類、PCB類、フタル酸類、など ⇒ 発達障害、代謝異常(肥満など)
 - ステロイドホルモン合成系(S:ステロイドゲネシス)
 - デブの元(Obesogen):トリブチルスズ(TBT):PPAR受容体系

シグナル毒性の提唱の経緯(1)

- 内分泌攪乱化学物質問題(Endocrine Disruptor)
 - 生殖能力
 - 生殖器の形成異常(肛門・生殖器間距離)
 - 精子減少
 - 生殖器官の発癌
 - 子宮(膣・頸部・内膜)、乳腺など
 - 前立腺癌、精巣など
 - 女性ホルモン(**E**:エストロゲン)とその機能を攪乱する化学物質
 - ジエチルスティルベステロール(DES)、ノニルフェノール(NP)、ビスフェノールA(BPA)など
 - 男性ホルモン(**A**:アンドロゲン)
 - フルタミドなど
- 少し経ってから
 - 甲状腺ホルモン(T:サイロイドホルモン)
 - ダイオキシン類、PCB類、フタル酸類、など ⇒ 発達障害、代謝異常(肥満など)
 - ステロイドホルモン合成系(S:ステロイドゲネシス)
 - デブの元(Obesogen):トリブチルスズ(TBT):PPAR受容体系

シグナル毒性の提唱の経緯(1)

- 内分泌攪乱化学物質問題(Endocrine Disruptor)
 - 生殖能力
 - 生殖器の形成異常(肛門・生殖器間距離)
 - 精子減少
 - 生殖器官の発癌
 - 子宮(膣・頸部・内膜)、乳腺など
 - 前立腺癌、精巣など
 - 女性ホルモン(**E**:エストロゲン)とその機能を攪乱する化学物質
 - ジエチルスティルベステロール(DES)、ノニルフェノール(NP)、ビスフェノールA(BPA)など
 - 男性ホルモン(**A**:アンドロゲン)
 - フルタミドなど
- 少し経ってから
 - 甲状腺ホルモン(**T**:サイロイドホルモン)
 - ダイオキシン類、PCB類、フタル酸類、など ⇒ 発達障害、代謝異常(肥満など)
 - ステロイドホルモン合成系(**S**:ステロイドゲネシス)
 - デブの元(Obesogen):トリブチルスズ(TBT):PPAR受容体系

シグナル毒性の提唱の経緯(1)

- 内分泌攪乱化学物質問題(Endocrine Disruptor)
 - 生殖能力
 - 生殖器の形成異常(肛門・生殖器間距離)
 - 精子減少
 - 生殖器官の発癌
 - 子宮(膣・頸部・内膜)、乳腺など
 - 前立腺癌、精巣など
 - 女性ホルモン(**E**:エストロゲン)とその機能を攪乱する化学物質
 - ジエチルstilbestロール(DES)、ノニルフェノール(NP)、ビスフェノールA(BPA)など
 - 男性ホルモン(**A**:アンドロゲン)
 - フルタミドなど
- 少し経ってから
 - 甲状腺ホルモン(**T**:サイロイドホルモン)
 - ダイオキシン類、PCB類、フタル酸類、など ⇒ 発達障害、代謝異常(肥満など)
 - ステロイドホルモン合成系(**s**:ステロイドゲネシス)
 - デブの元(Obesogen):トリブチルスズ(TBT):PPAR受容体系

EATs & 発生発達期



シグナル毒性の提唱の経緯(2)

- 内分泌攪乱化学物質問題(Endocrine Disruptor) **EAの段階で**

- 新たな毒性標的が加わった

- ホルモン発癌
- 精子減少など
- 生殖器形成異常

- 新たな毒性発現機構が加わった

- 体の中のホルモンの作用を攪乱する化学物質による毒性
- 受容体に化学物質が結合して、ホルモンの作用を攪乱する

- 今までの毒性よりも低濃度で毒性が発現する

- 「低用量問題」Low-Dose-Effect

- ◆ 問題点(EAの段階で)

- ◆ 「低用量問題」は、Eでは頻繁に遭遇するが、ATなどでは、そうでもない:現象だけからは一般化できない

シグナル毒性の提唱の経緯(2)

- 内分泌攪乱化学物質問題 (Endocrine Disruptor) **EAの段階で**
 - 新たな毒性標的が加わった
 - ホルモン発癌
 - 精子減少など
 - 生殖器形成異常
 - 新たな毒性発現機構が加わった
 - 体の中のホルモンの作用を攪乱する化学物質による毒性
 - 受容体に化学物質が結合して、ホルモンの作用を攪乱する
 - 今までの毒性よりも低濃度で毒性が発現する
 - 「低用量問題」 Low-Dose-Effect

◆ 問題点 (EAの段階で)

- ◆ 「低用量問題」は、Eでは頻繁に遭遇するが、ATなどでは、そうでもない: 現象だけからは一般化できない

シグナル毒性の提唱の経緯(2)

- 内分泌攪乱化学物質問題 (Endocrine Disruptor) **EAの段階で**
 - 新たな毒性標的が加わった
 - ホルモン発癌
 - 精子減少など
 - 生殖器形成異常
 - 新たな毒性発現機構が加わった
 - 体の中のホルモンの作用を攪乱する化学物質による毒性
 - 受容体に化学物質が結合して、ホルモンの作用を攪乱する
 - 今までの毒性よりも低濃度で毒性が発現する
 - 「低用量問題」 Low-Dose-Effect
-

◆ 問題点 (EAの段階で)

- ◆ 「低用量問題」は、Eでは頻繁に遭遇するが、ATなどでは、そうでもない: 現象だけからは一般化できない

シグナル毒性の提唱の経緯(2)

- 内分泌攪乱化学物質問題 (Endocrine Disruptor) **EAの段階で**
 - 新たな毒性標的が加わった
 - ホルモン発癌
 - 精子減少など
 - 生殖器形成異常
 - 新たな毒性発現機構が加わった
 - 体の中のホルモンの作用を攪乱する化学物質による毒性
 - 受容体に化学物質が結合して、ホルモンの作用を攪乱する
 - 今までの毒性よりも低濃度で毒性が発現する
 - 「低用量問題」 Low-Dose-Effect
-

◆ 問題点 (**EATsの段階で**)

◆ 「低用量問題」は、**E**では頻繁に遭遇するが、**AT**などでは、そうでもない

◆ 現象だけからは一般化できない ⇒ なにか、もやもやしている

⇒ どういう物質が「低用量問題」を引き起こすのか、よくわからない。

シグナル毒性の提唱の経緯(2)

- 内分泌攪乱化学物質問題 (Endocrine Disruptor) **EAの段階で**
 - 新たな毒性標的が加わった
 - ホルモン発癌
 - 精子減少など
 - 生殖器形成異常
 - 新たな毒性発現機構が加わった
 - 体の中のホルモンの作用を攪乱する化学物質による毒性
 - 受容体に化学物質が結合して、ホルモンの作用を攪乱する
 - 今までの毒性よりも低濃度で毒性が発現する
 - 「低用量問題」 Low-Dose-Effect
-

◆ 問題点 (**EATsの段階で**)

- ◆ 「低用量問題」は、**E**では頻繁に遭遇するが、**AT**などでは、そうでもない
- ◆ 現象だけからは「低用量問題」は一般化できない ⇒ なにか、もやもやしている
- ⇒ どういう物質が「低用量問題」を引き起こすのか、よくわからない。

シグナル毒性の提唱の経緯(2)

- 内分泌攪乱化学物質問題 (Endocrine Disruptor) **EAの段階で**
 - 新たな毒性標的が加わった
 - ホルモン発癌
 - 精子減少など
 - 生殖器形成異常
 - 新たな毒性発現機構が加わった
 - 体の中のホルモンの作用を攪乱する化学物質による毒性
 - 受容体に化学物質が結合して、ホルモンの作用を攪乱する
 - 今までの毒性よりも低濃度で毒性が発現する
 - 「低用量問題」 Low-Dose-Effect
-

◆ 問題点 (**EATsの段階で**)

- ◆ 「低用量問題」は、**E**では頻繁に遭遇するが、**AT**などでは、そうでもない
- ◆ 現象だけからは「低用量問題」は一般化できない ⇒ なにか、もやもやしている
⇒ どういう物質が「低用量問題」を引き起こすのか、よくわからない。

シグナル毒性の提唱の経緯(3)

◆ 低用量問題の一般化を考えた段階で、シグナル毒性の概念が必要となった

◆ そもそも、何に対して「低用量」

- ◆ 低い用量で作用を示すのは、受容体結合の濃度が低いから、である筈
- ◆ そうでない毒性(今までの毒性)の発現機構との違いが重要になる

◆ どれくらい「低用量」

- ◆ 受容体を介する影響の 用量反応域と
- ◆ 今までの、従来型の毒性影響の 用量反応域と の差が大きければ「問題」となる

◆ 「シグナル毒性」の概念が正しければ、

- ◆ 低用量問題は、受容体を介したシグナルを用いて発生発達する臓器組織に当てはまる
- ◆ その様な臓器で最大、かつ、最も高度・繊細な過程を経るのは、脳(中枢神経)である
- ◆ 低用量で脳に影響するとしたら、脳の奇形ではなく、脳の高次機能への影響であらう

シグナル毒性の提唱の経緯(3)

◆ 低用量問題の一般化を考えた段階で、シグナル毒性の概念が必要となった

◆ そもそも、何に対して「低用量」

- ◆ 低い用量で作用を示すのは、受容体結合の濃度が低いから、である筈
- ◆ そうでない毒性(今までの毒性)の発現機構との違いが重要になる

◆ どれくらい「低用量」

- ◆ 受容体を介する影響の 用量反応域と
- ◆ 今までの、従来型の毒性影響の 用量反応域と の差が大きければ「問題」となる

◆ 「シグナル毒性」の概念が正しければ、

- ◆ 低用量問題は、受容体を介したシグナルを用いて発生発達する臓器組織に当てはまる
- ◆ その様な臓器で最大、かつ、最も高度・繊細な過程を経るのは、脳(中枢神経)である
- ◆ 低用量で脳に影響するとしたら、脳の奇形ではなく、脳の高次機能への影響であらう

従来型の毒性

毒性物質
(●)

標的部位

- 機能異常
- タンパク(酵素)
- DNA
- 膜系
- その他

有害作用

従来型の毒性



シグナル毒性



シグナル毒性の提唱の経緯(3)

◆ 低用量問題の一般化を考えた段階で、シグナル毒性の概念が必要となった

◆ そもそも、何に対して「低用量」

◆ 低い用量で作用を示すのは、受容体結合の濃度が低いから、である筈

◆ そうでない毒性(今までの毒性)の発現機構との違いが重要になる

◆ どれくらい「低用量」

◆ 受容体を介する影響の 用量反応域と

◆ 今までの、従来型の毒性影響の 用量反応域と の差が大きければ「問題」となる

◆ 「シグナル毒性」の概念が正しければ、

◆ 低用量問題は、受容体を介したシグナルを用いて発生発達する臓器組織に当てはまる

◆ その様な臓器で最大、かつ、最も高度・繊細な過程を経るのは、脳(中枢神経)である

◆ 低用量で脳に影響するとしたら、脳の奇形ではなく、脳の高次機能への影響であらう

シグナル毒性の提唱の経緯(3)

◆ 低用量問題の一般化を考えた段階で、シグナル毒性の概念が必要となった

◆ そもそも、何に対して「低用量」

- ◆ 低い用量で作用を示すのは、受容体結合の濃度が低いから、である筈
- ◆ そうでない毒性(今までの毒性)の発現機構との違いが重要になる

◆ どれくらい「低用量」

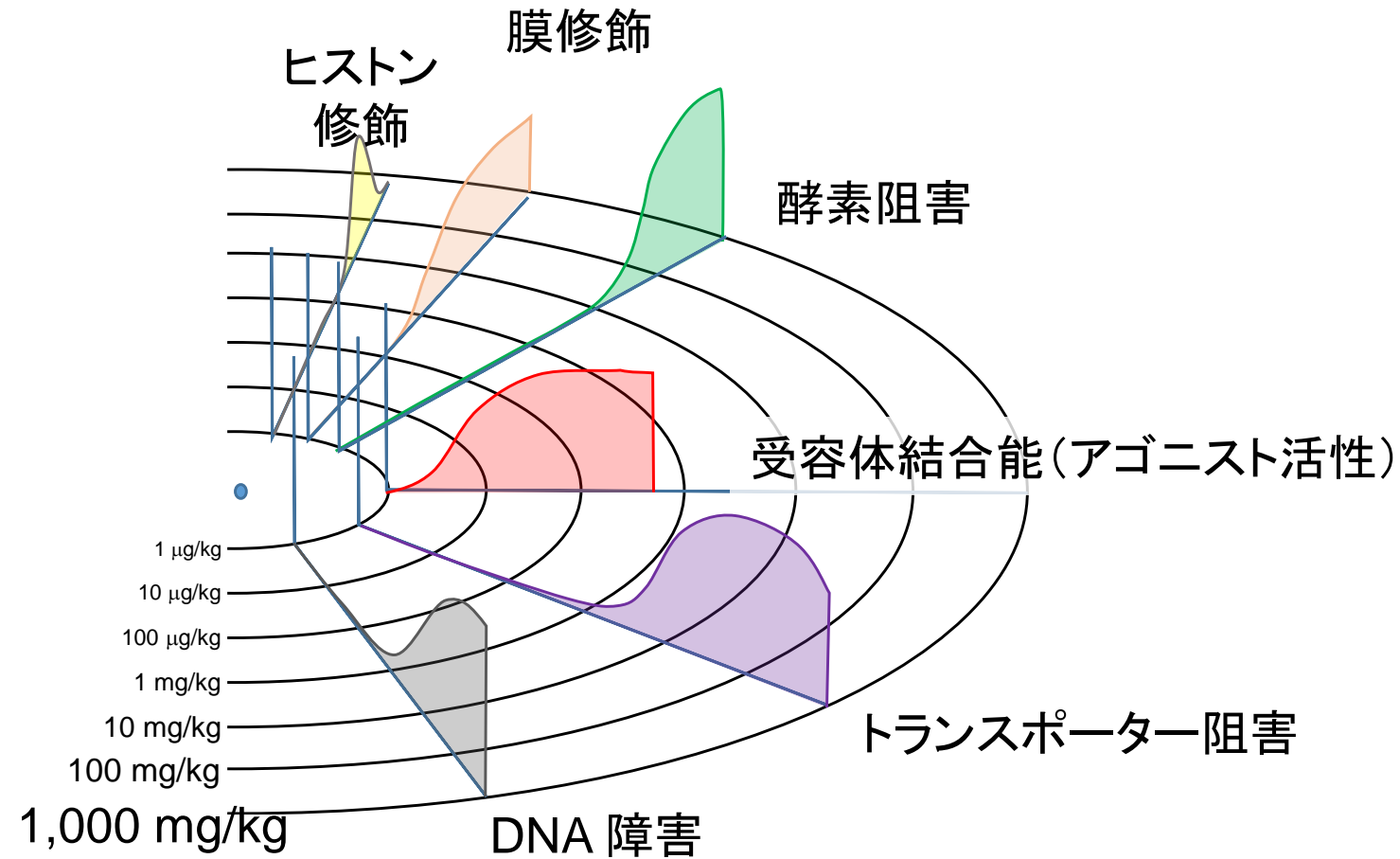
- ◆ 受容体を介する影響の 用量反応域 と
- ◆ 今までの、従来型の毒性影響の 用量反応域 との差が大きければ「問題」となる

◆ 「シグナル毒性」の概念が正しければ、

- ◆ 低用量問題は、受容体を介したシグナルを用いて発生発達する臓器組織に当てはまる
- ◆ その様な臓器で最大、かつ、最も高度・繊細な過程を経るのは、脳(中枢神経)である
- ◆ 低用量で脳に影響するとしたら、脳の奇形ではなく、脳の高次機能への影響であらう

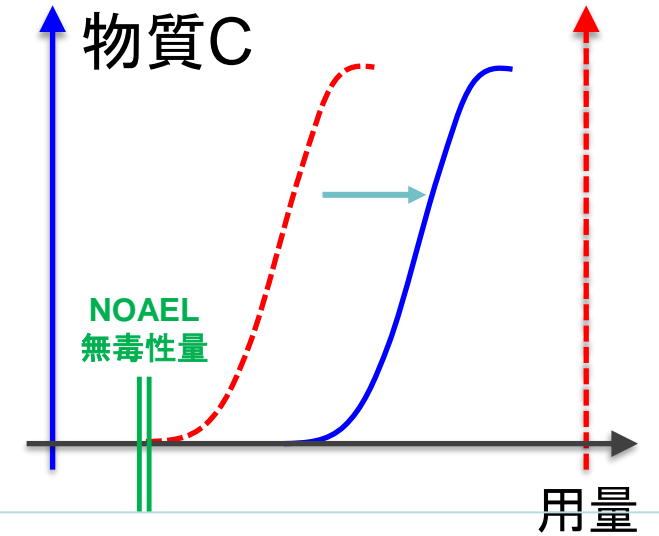
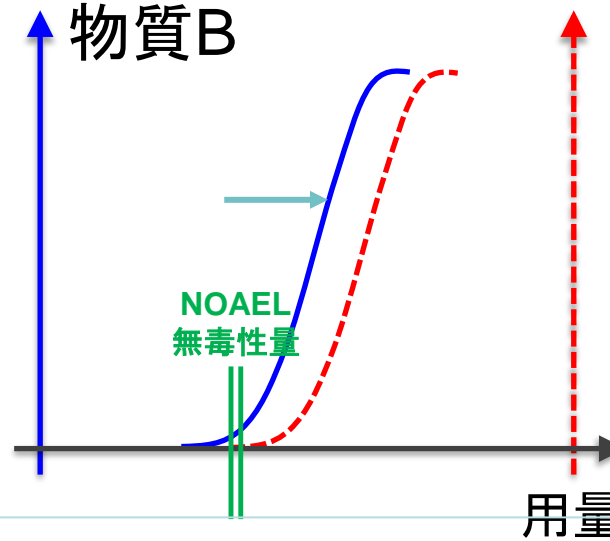
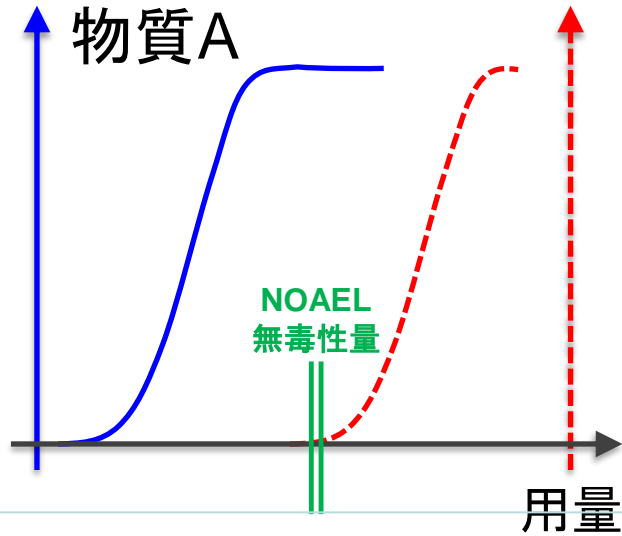
ひとつの物質に多数の作用があり、
その各々に異なった用量反応関係が
ある

(Current Opinion in Toxicology Volume 35, September 2023,
100405, Molecular underpinnings of developmental toxicity by
the concept of “signal toxicity”より改変)



受容体結合による
シグナル毒性

酵素阻害による
従来型の毒性



低用量問題の一般化

ひとつの化学物質には複数の標的があり、受容体結合によるシグナル毒性と酵素阻害による従来型の毒性の両方を持つものがある。

- A: シグナル毒性がNOAELよりも十分に低い濃度の「低用量」で発揮される。
- B: 両者に差が無い。
- C: 従来型の毒性の方が低用量で発揮される。

シグナル毒性の提唱の経緯(3)

◆ 低用量問題の一般化を考えた段階で、シグナル毒性の概念が必要となった

◆ そもそも、何に対して「低用量」

- ◆ 低い用量で作用を示すのは、受容体結合の濃度が低いから、である筈

- ◆ そうでない毒性(今までの毒性)の発現機構との違いが重要になる

◆ どれくらい「低用量」

- ◆ 受容体を介する影響の 用量反応域 と

- ◆ 今までの、従来型の毒性影響の 用量反応域 との差が大きければ「問題」となる

◆ 「シグナル毒性」の概念が正しければ、

- ◆ 低用量問題は、受容体を介したシグナルを用いて発生発達する臓器組織に当てはまる

- ◆ その様な臓器で最大、かつ、最も高度・繊細な過程を経るのは、脳(中枢神経)である

- ◆ 低用量で脳に影響するとしたら、脳の奇形ではなく、脳の高次機能への影響であろう

シグナル毒性の提唱の経緯(3)

◆ 低用量問題の一般化を考えた段階で、シグナル毒性の概念が必要となった

◆ そもそも、何に対して「低用量」

◆ 低い用量で作用を示すのは、受容体結合の濃度が低いから、である筈

◆ そうでない毒性(今までの毒性)の発現機構との違いが重要になる

◆ どれくらい「低用量」

◆ 受容体を介する影響の 用量反応域 と

◆ 今までの、従来型の毒性影響の 用量反応域 との差が大きければ「問題」となる

◆ 「シグナル毒性」の概念が正しければ、

◆ 低用量問題は、受容体を介したシグナルを用いて発生発達する臓器組織に当てはまる

◆ その様な臓器で最大、かつ、最も高度・繊細な過程を経るのは、脳(中枢神経)である

◆ 低用量で脳に影響するとしたら、脳の奇形ではなく、脳の高次機能への影響であろう

シグナル毒性の提唱の経緯(3)

◆ 低用量問題の一般化を考えた段階で、シグナル毒性の概念が必要となった

◆ そもそも、何に対して「低用量」

- ◆ 低い用量で作用を示すのは、受容体結合の濃度が低いから、である筈

- ◆ そうでない毒性(今までの毒性)の発現機構との違いが重要になる

◆ どれくらい「低用量」

- ◆ 受容体を介する影響の 用量反応域 と

- ◆ 今までの、従来型の毒性影響の 用量反応域 との差が大きければ「問題」となる

◆ 「シグナル毒性」の概念が正しければ、

- ◆ 低用量問題は、受容体を介したシグナルを用いて発生発達する臓器組織に当てはまる

- ◆ その様な臓器で最大、かつ、最も高度・繊細な過程を経るのは、脳(中枢神経)である

- ◆ 低用量で脳に影響するとしたら、脳の奇形ではなく、脳の高次機能への影響であろう

中枢神経系を例に・・・

シグナル毒性(シグナル攪乱)

- 胎児、新生児、小児の場合、
 - 大人では問題にならない攪乱でも、発生発達期の影響が残る場合がある

シグナル毒性の極型

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。。

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

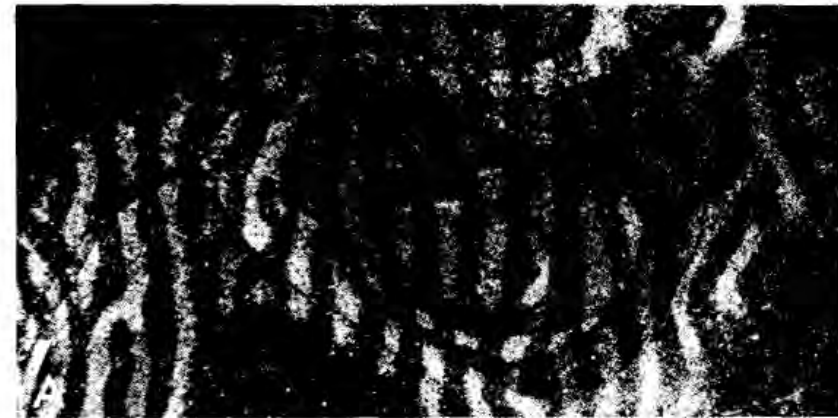


Fig. 3. Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of H-proline in the vitreous of one eye 2 weeks before.

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.

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)

「大脳皮質視
境の影響」よ

……これらの
の子ども視
に影響されこ

右図
A(上段)は正常の
眼を閉じられた猿
っぽい部分は左
る左眼が支配する
が支配する領域の

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 ………

人においては

形態覚遮断弱視

2歳以下の子供に2日以上的眼帯使用で弱視

シグナル毒性の極型

Critical Period 臨界期 が存在

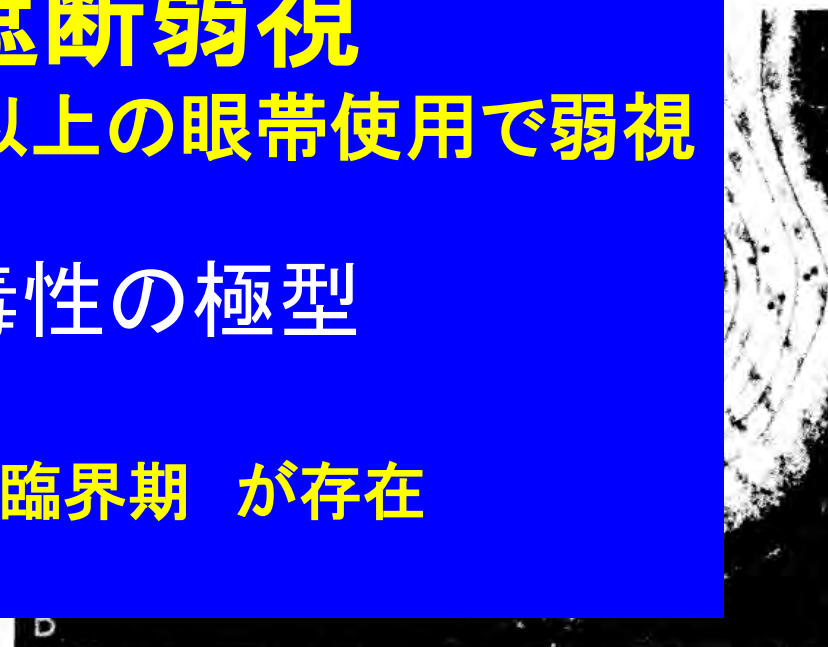
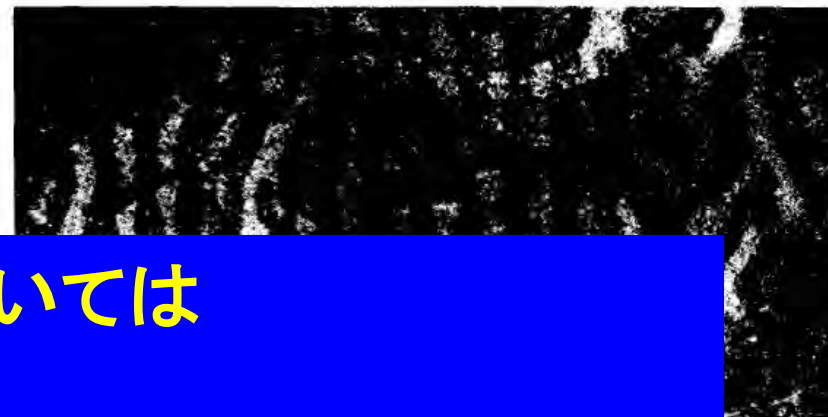


Fig. 3. Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of H-proline in the vitreous of one eye 2 weeks before.

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 the form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

ハーバード
1981年
ウィー

「大脳反
境の影

……これ
の子ども
に影響さ

右図
A(上段)は
眼を閉じら
っぽい部分
る左眼が
が支配す

THE POSTN
THE VISUAL
THE INFLU

Nobel lecture, 8 Dec

by

TORSTEN N. WIL

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

学術フォーラム「環境化学物質の健康影響」 2025-12-18 jk

- 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。
【2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

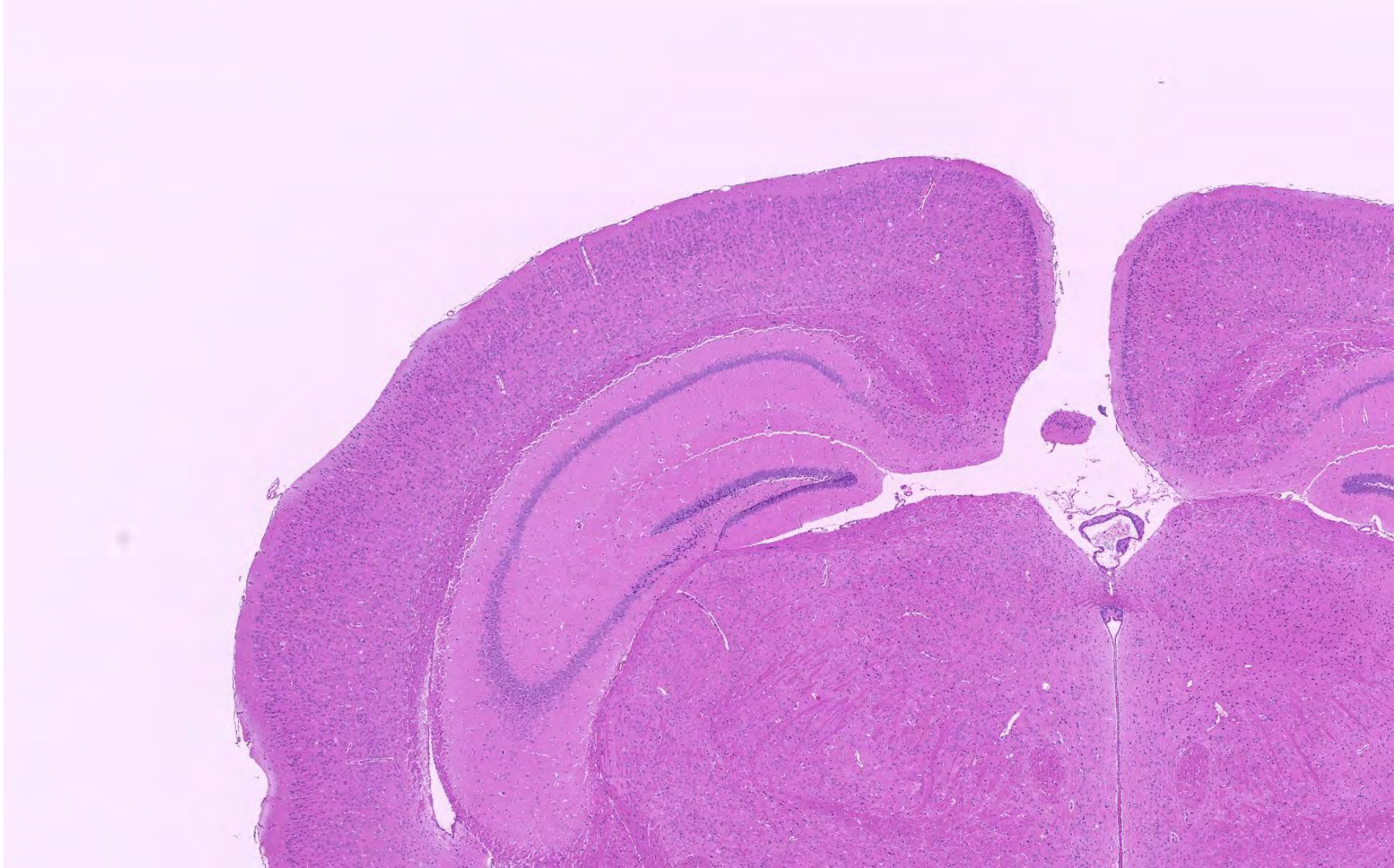
closed at 2 weeks for 18 months. The input from the normal eye is in form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

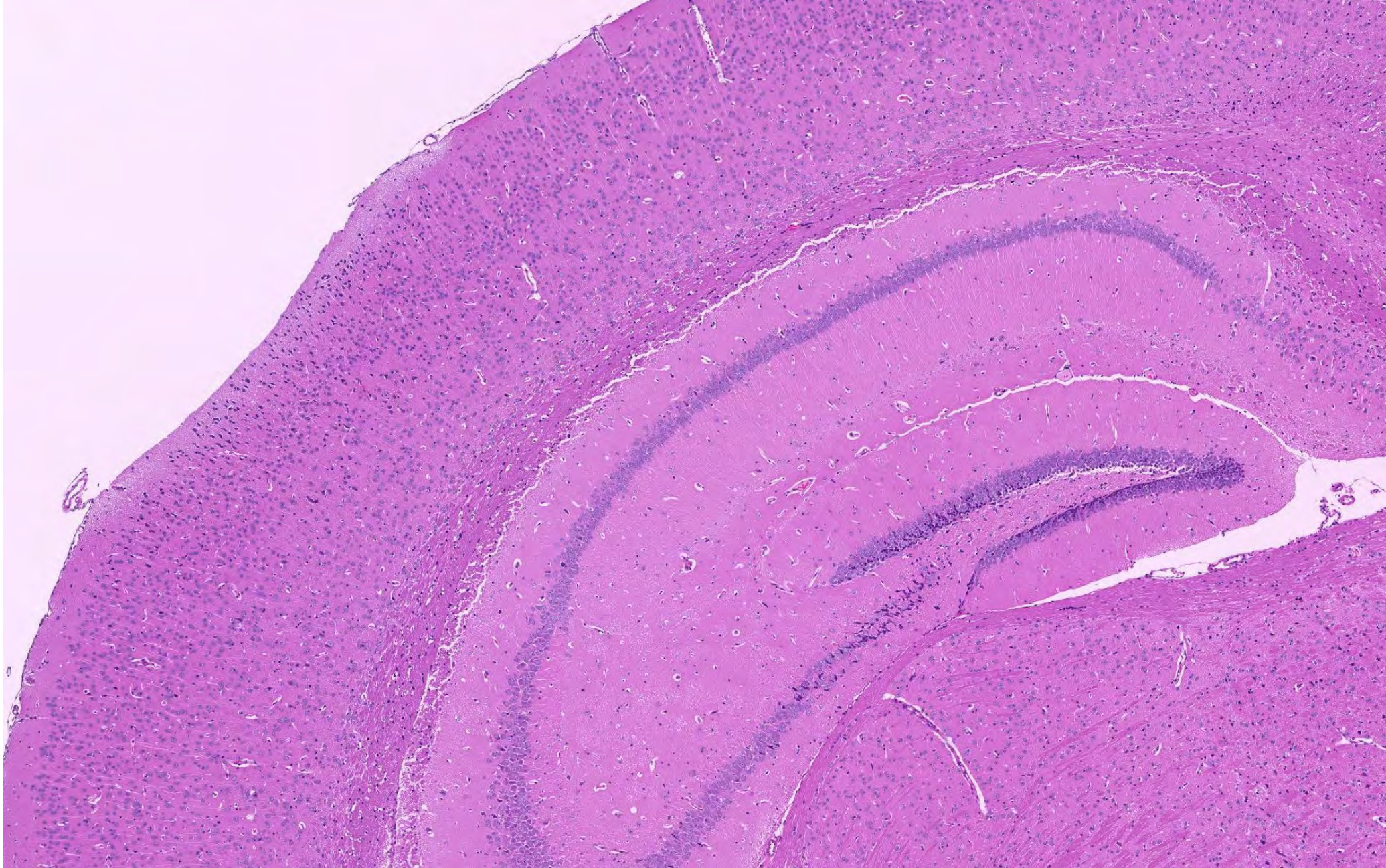
line in
the light
present-
ingential
light eye

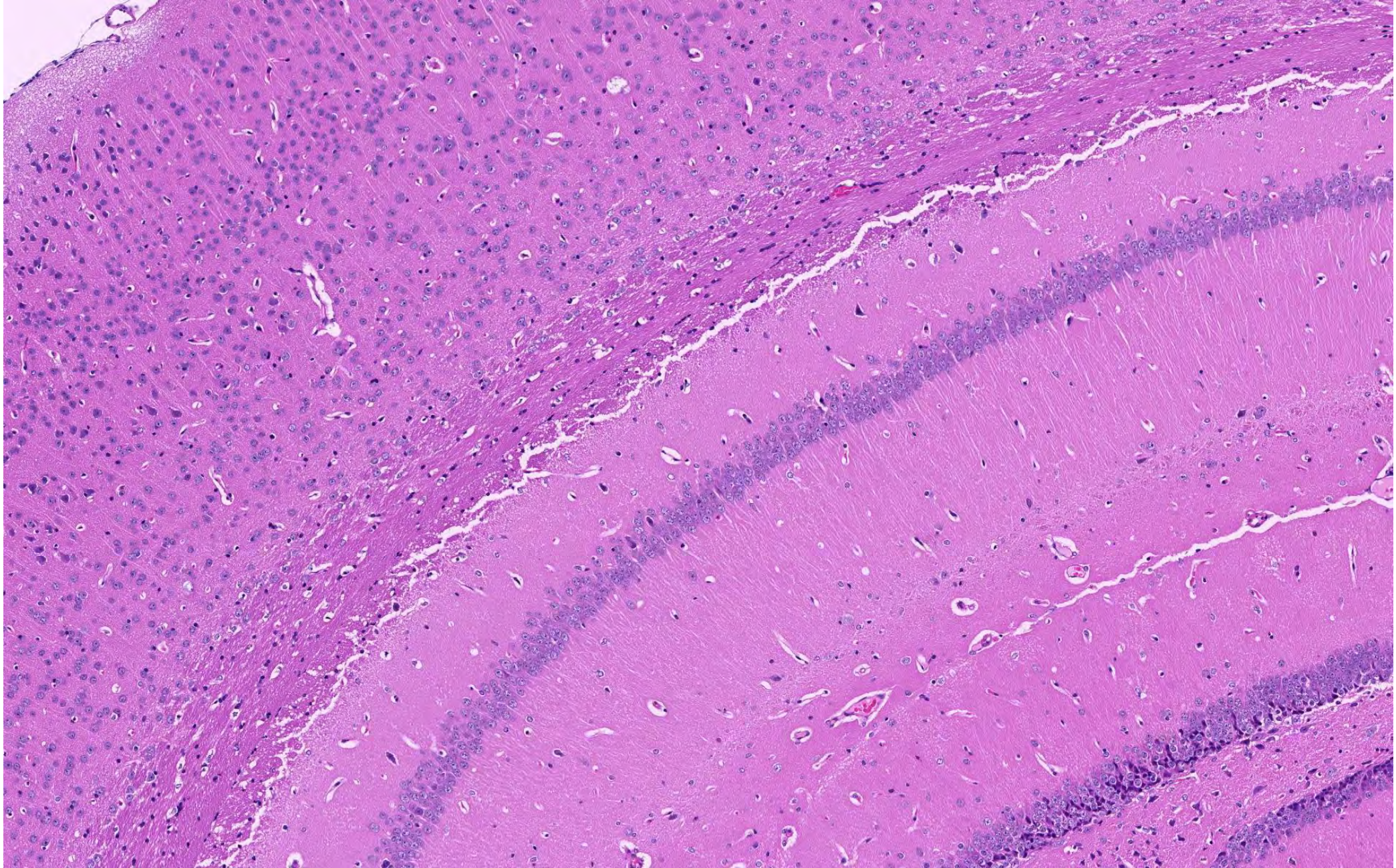
マウスの脳

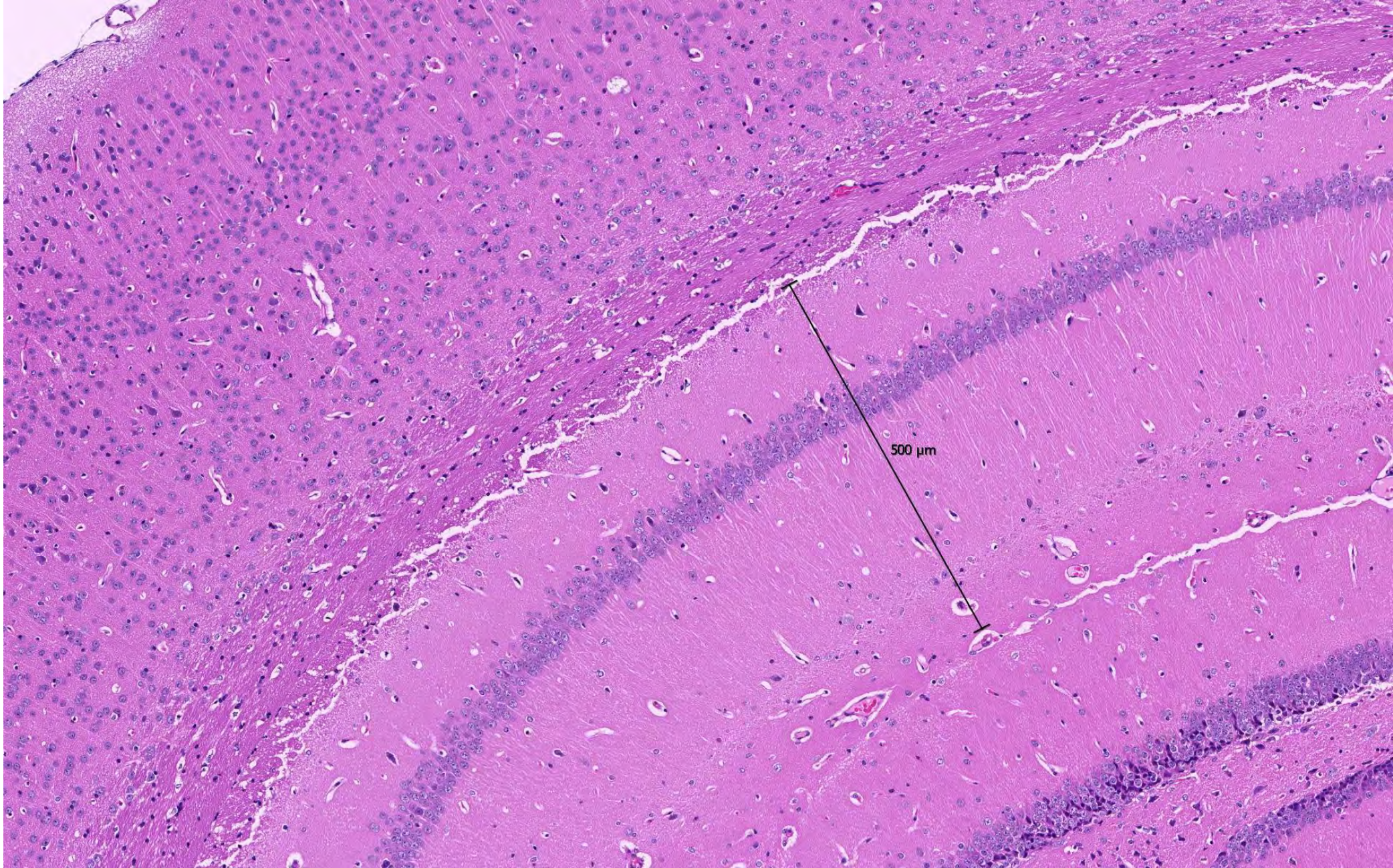


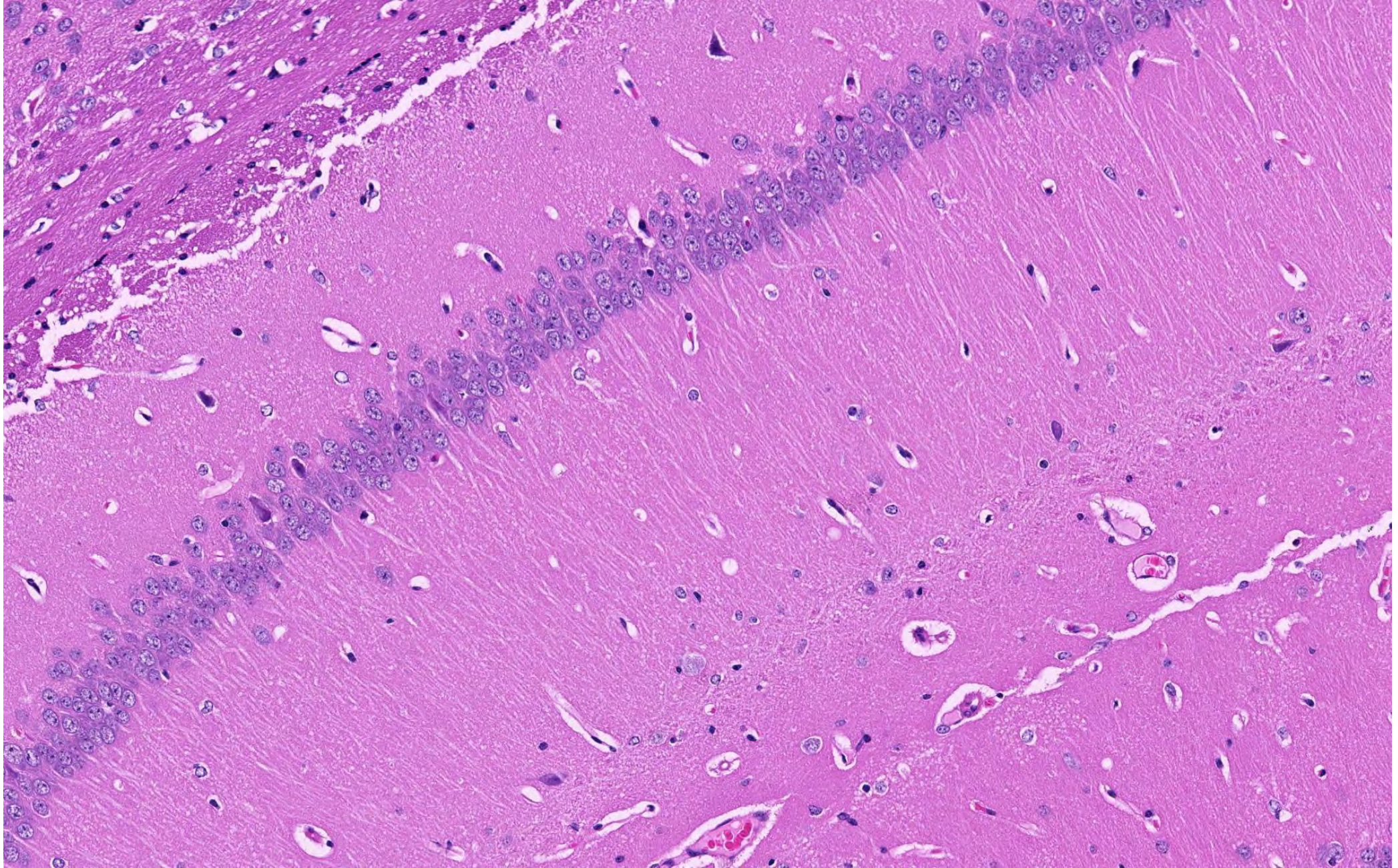


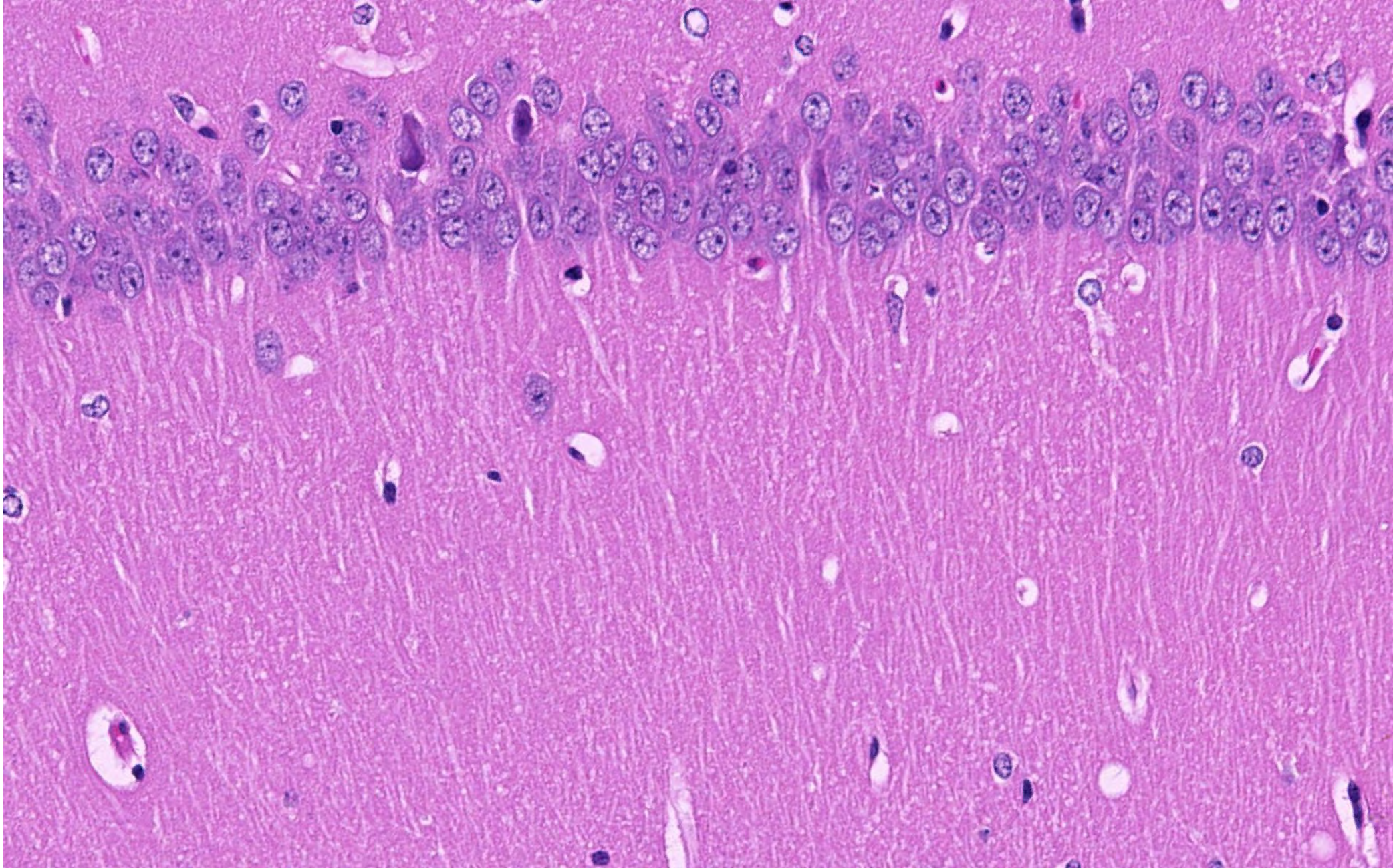


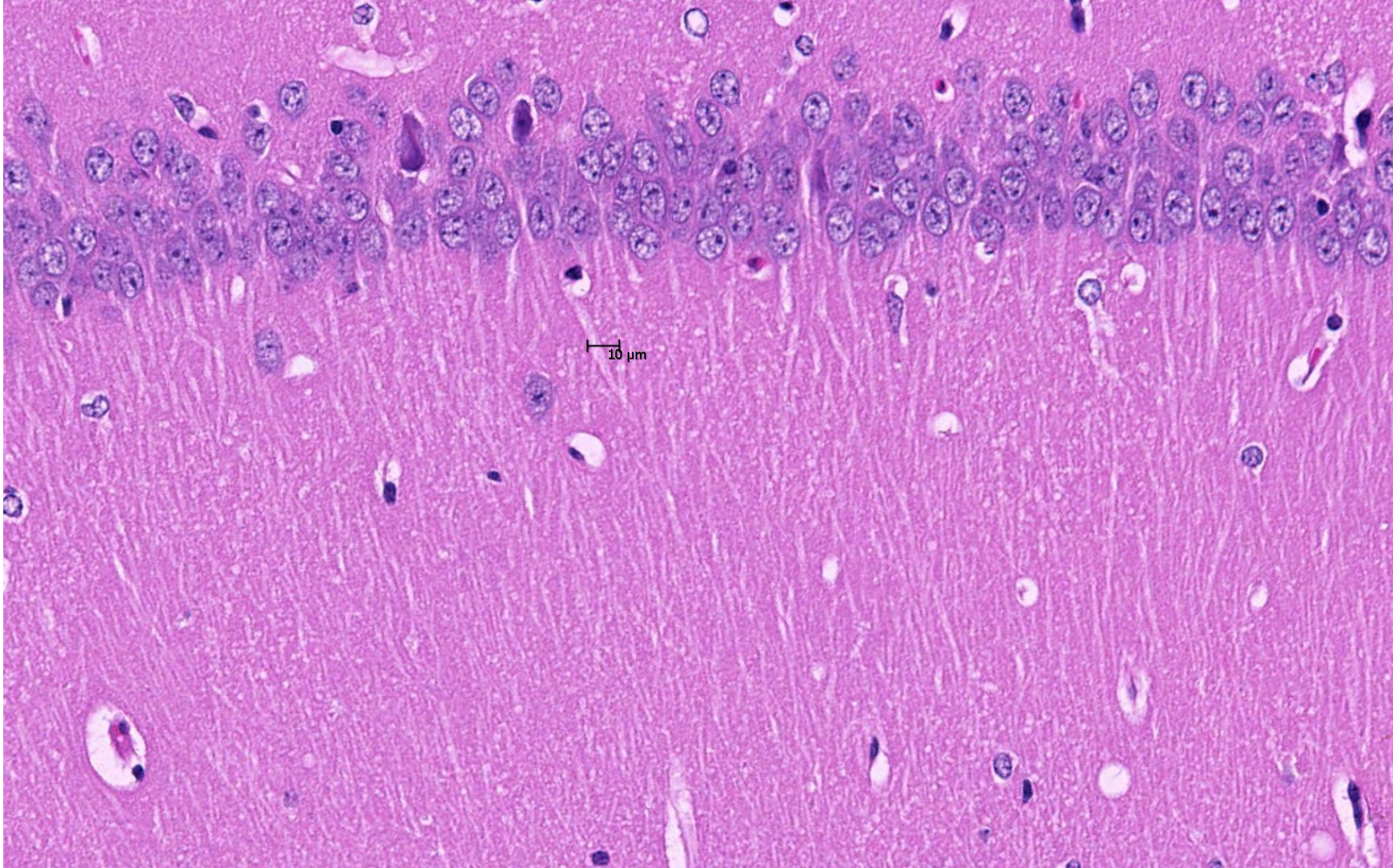




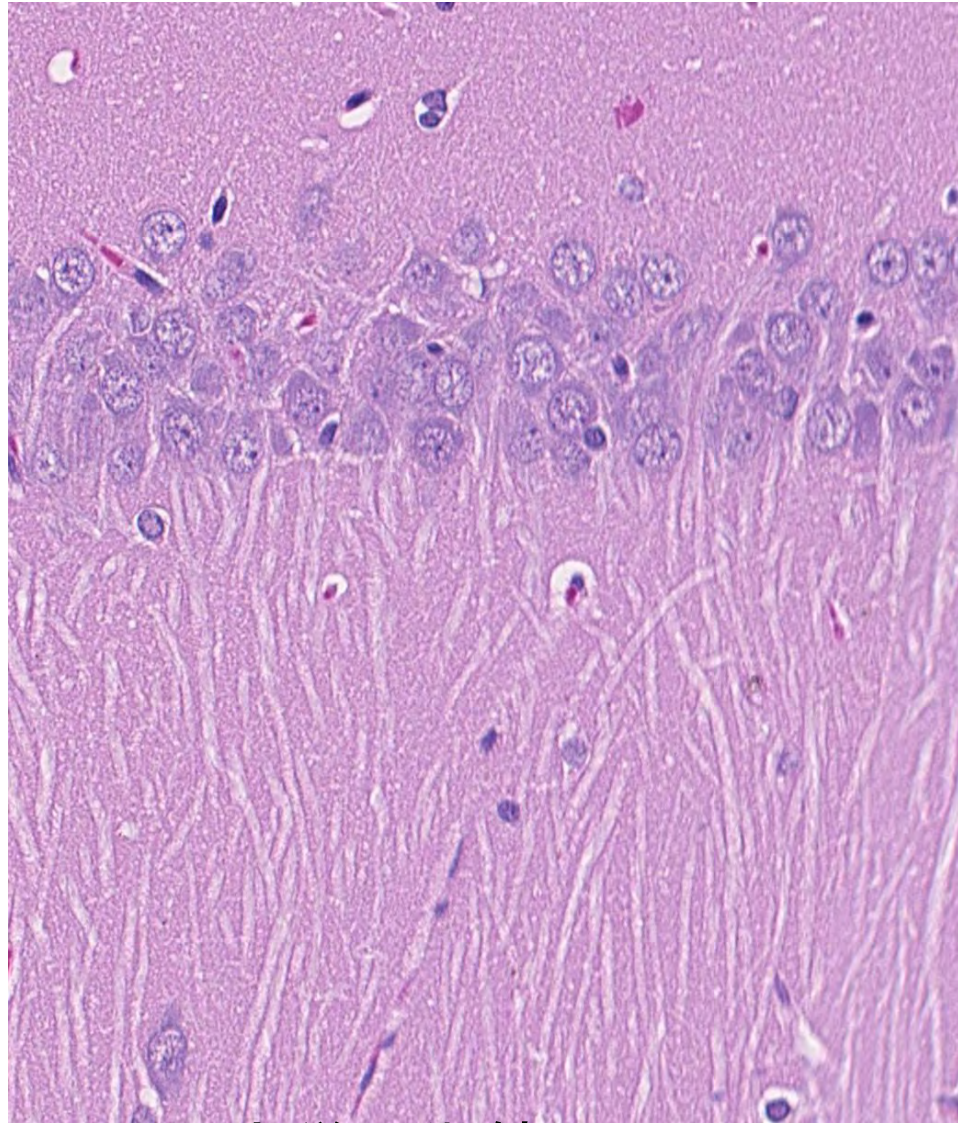








脳(海馬)



光学顕微鏡

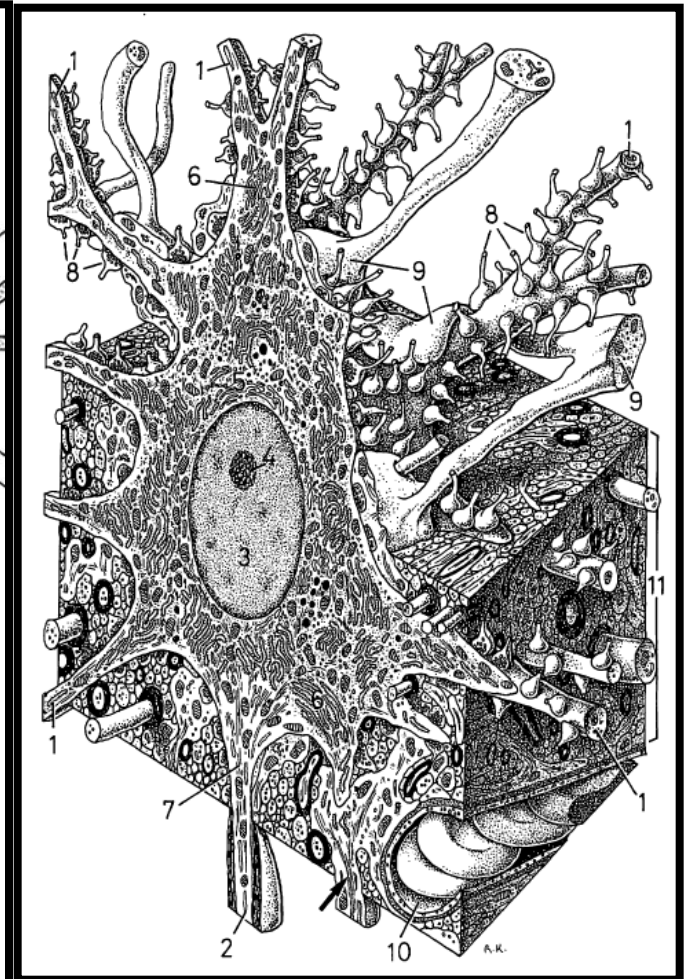
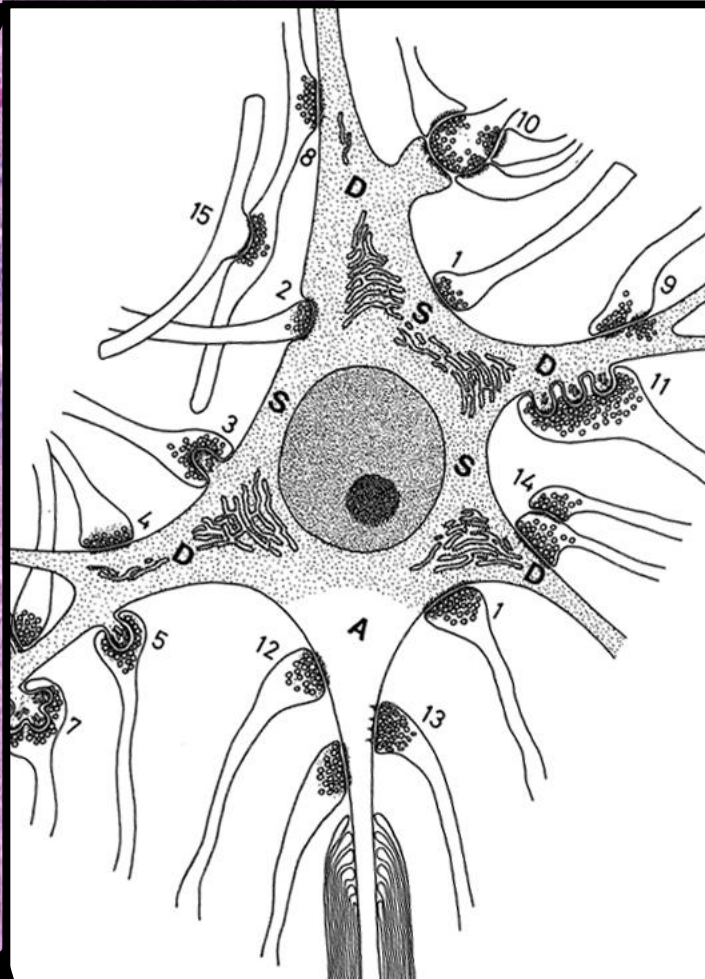
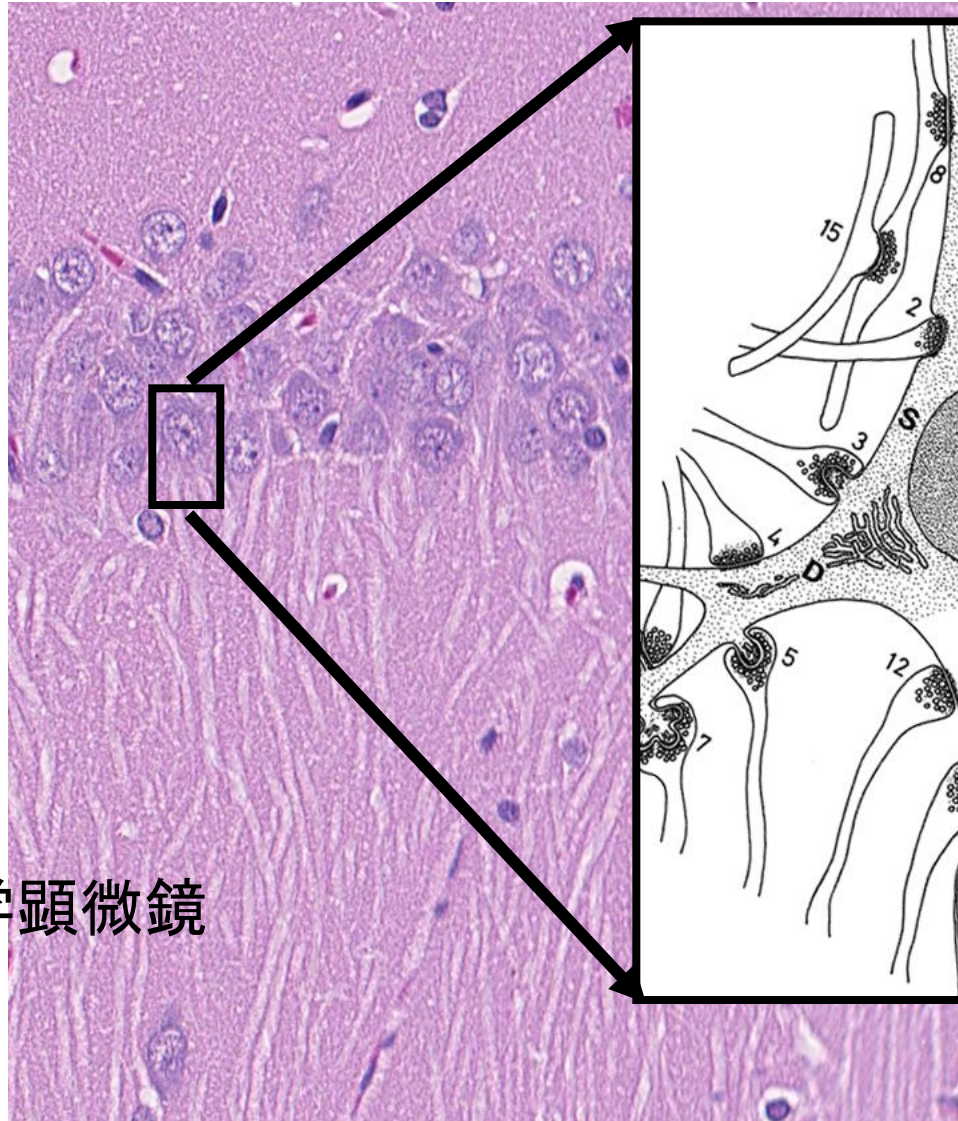
神経細胞

軸索 (Axon: アクソン)
(電線に相当する部分)

脳(海馬)

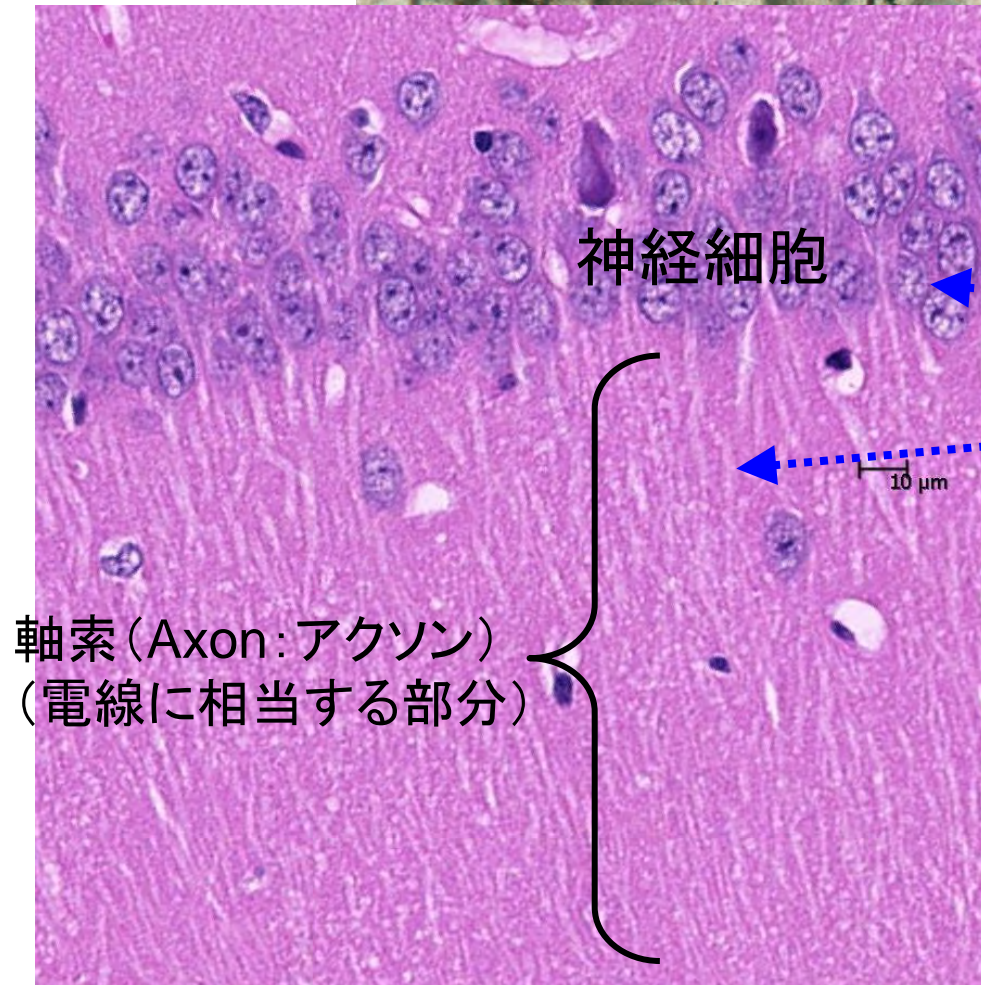
神経細胞

光学顕微鏡

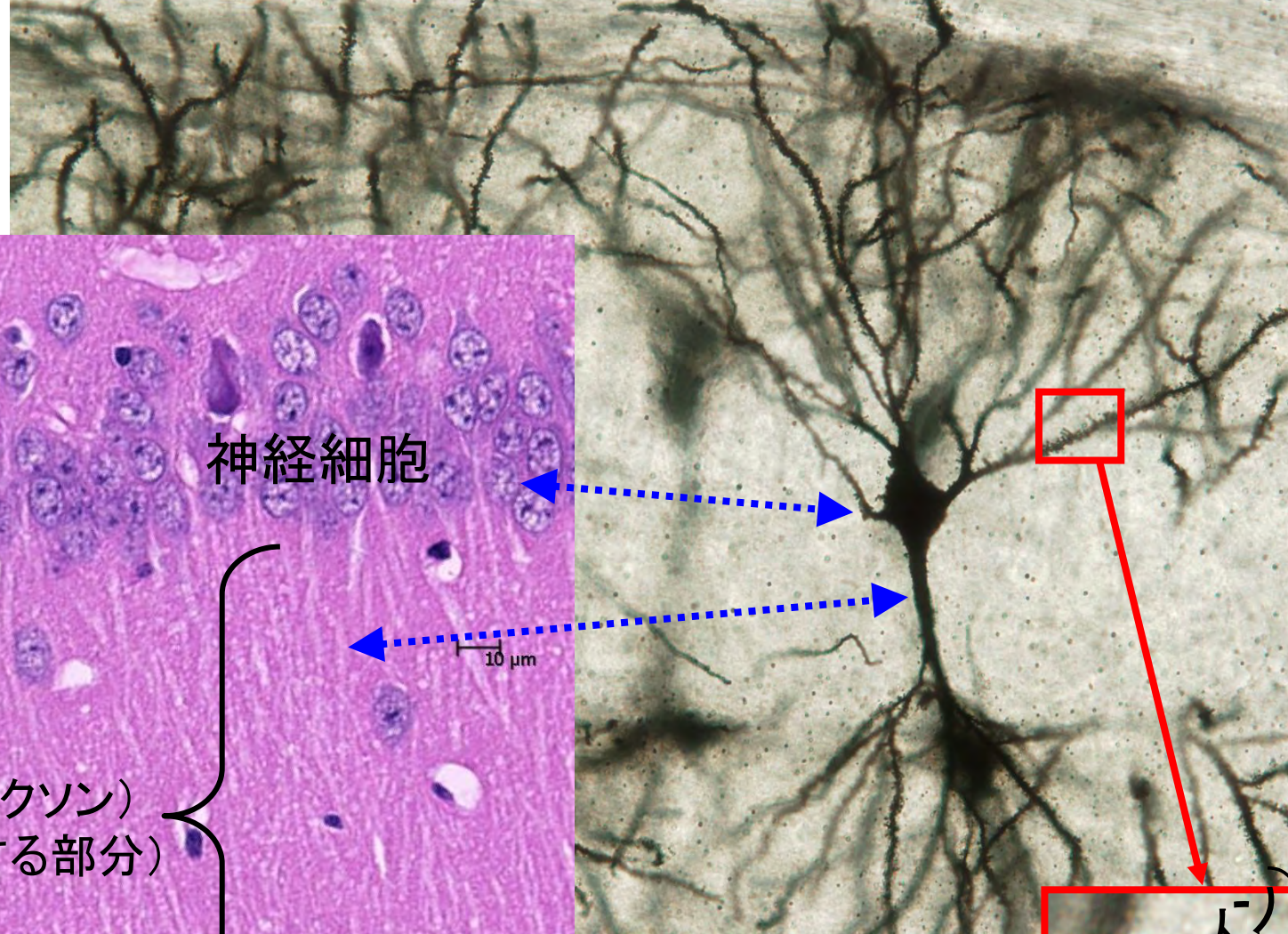


電子顕微鏡略図・立体構築図

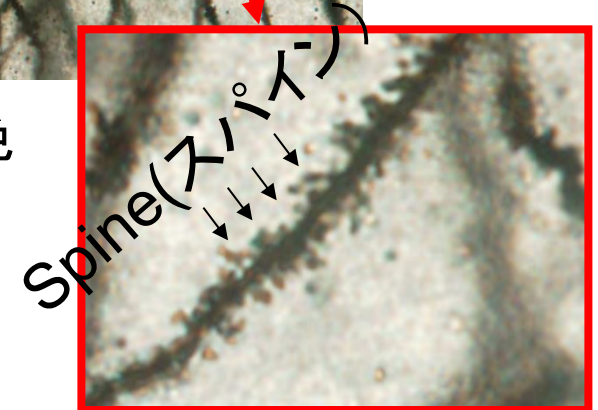
R.クルスティッチ立体組織学図譜 より

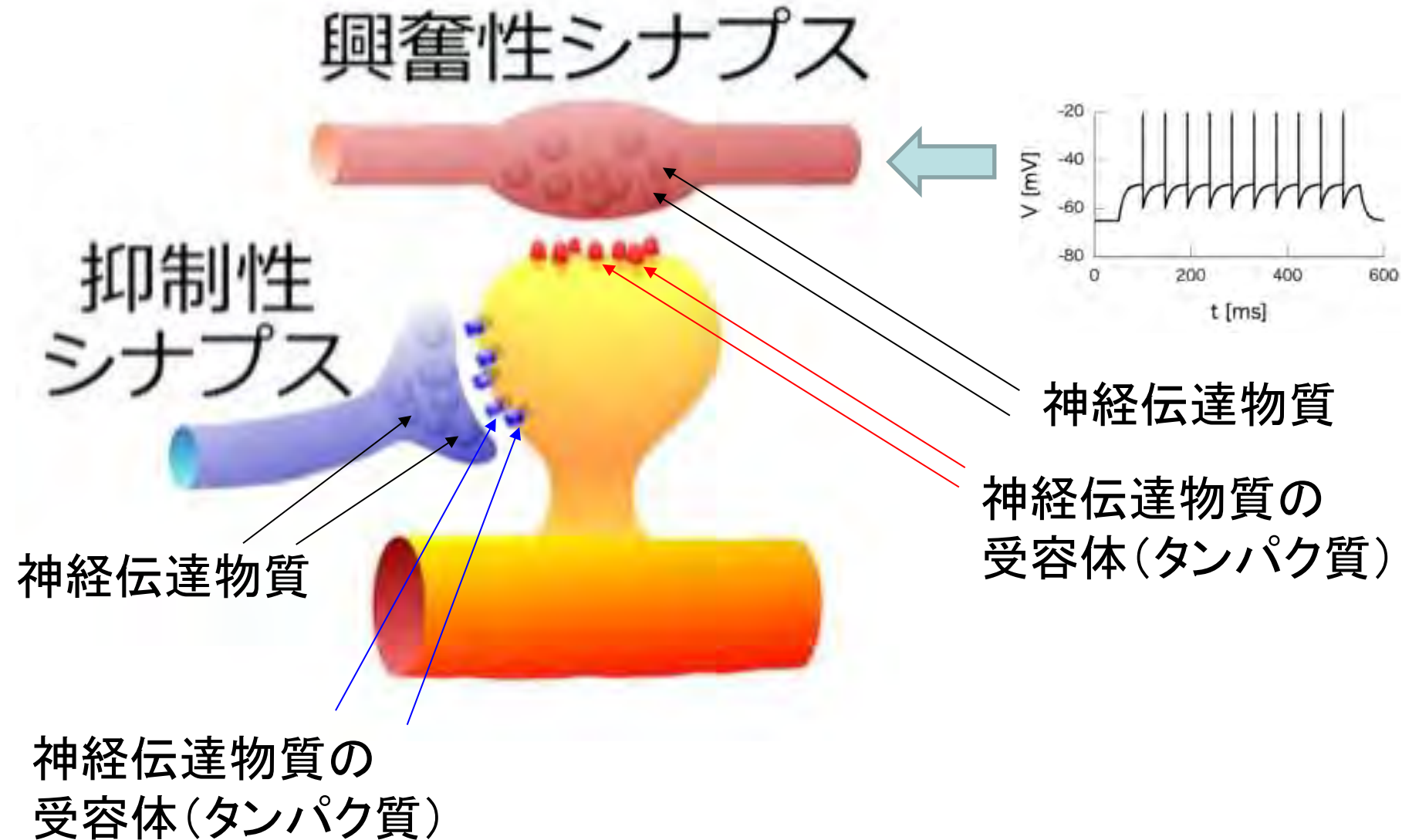


光学顕微鏡

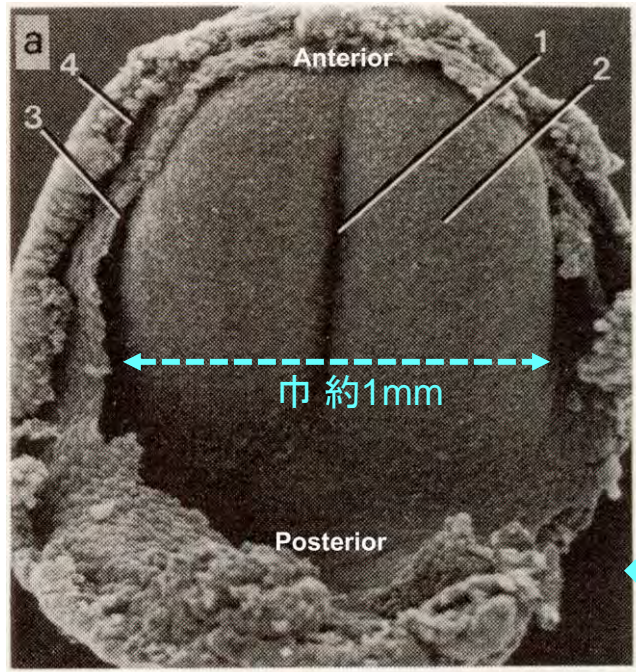


ゴルジ (Golgi) 染色



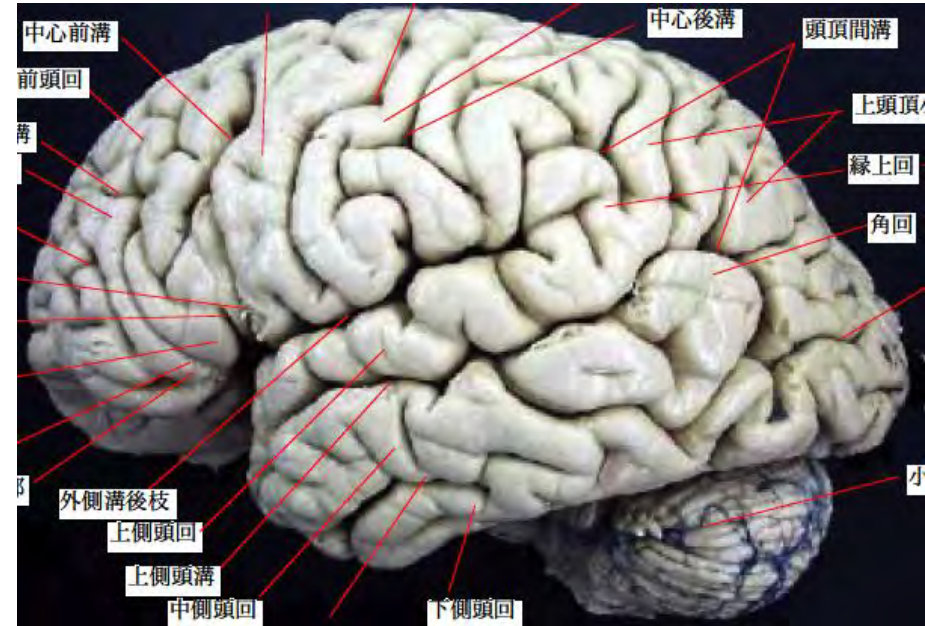


胎内のごく初期の 胎児の脳 (電子顕微鏡)



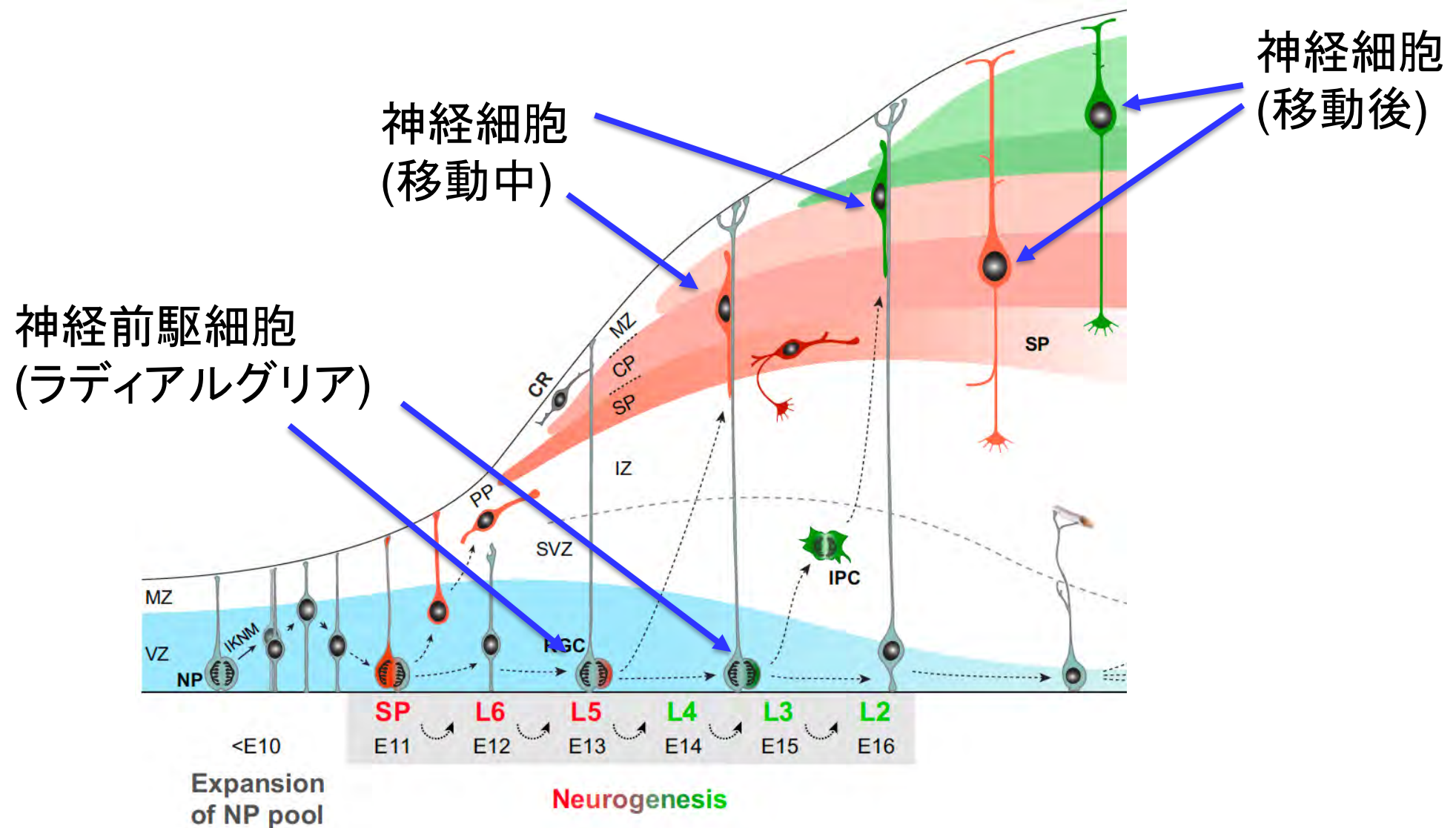
神経板
Neural plate

大人の脳 約16x13cm



この過程では、**遺伝子プログラム**、が働いている
ステップ・バイ・ステップに作られる

神経細胞の誕生と移動



(Kwan et al., Development, 2012)

脳発達・脳形成は段階的におこる

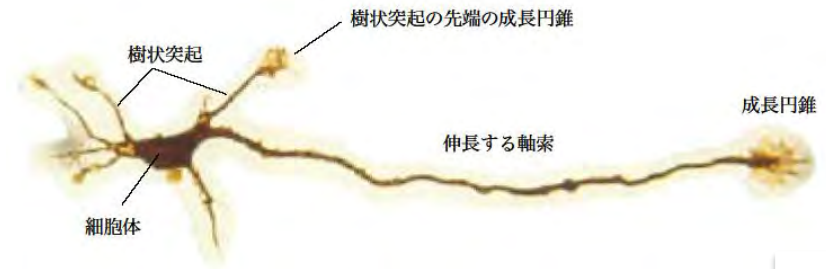
神経細胞の誕生



神経細胞の移動

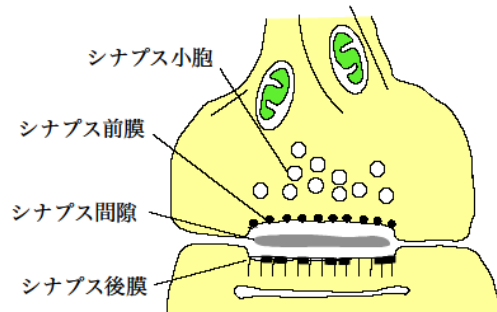


神経突起の伸長



L2/3 pyramidal cells at mPFC

シナプスの形成



Ctrl



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、脳が出来る間、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。

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.*

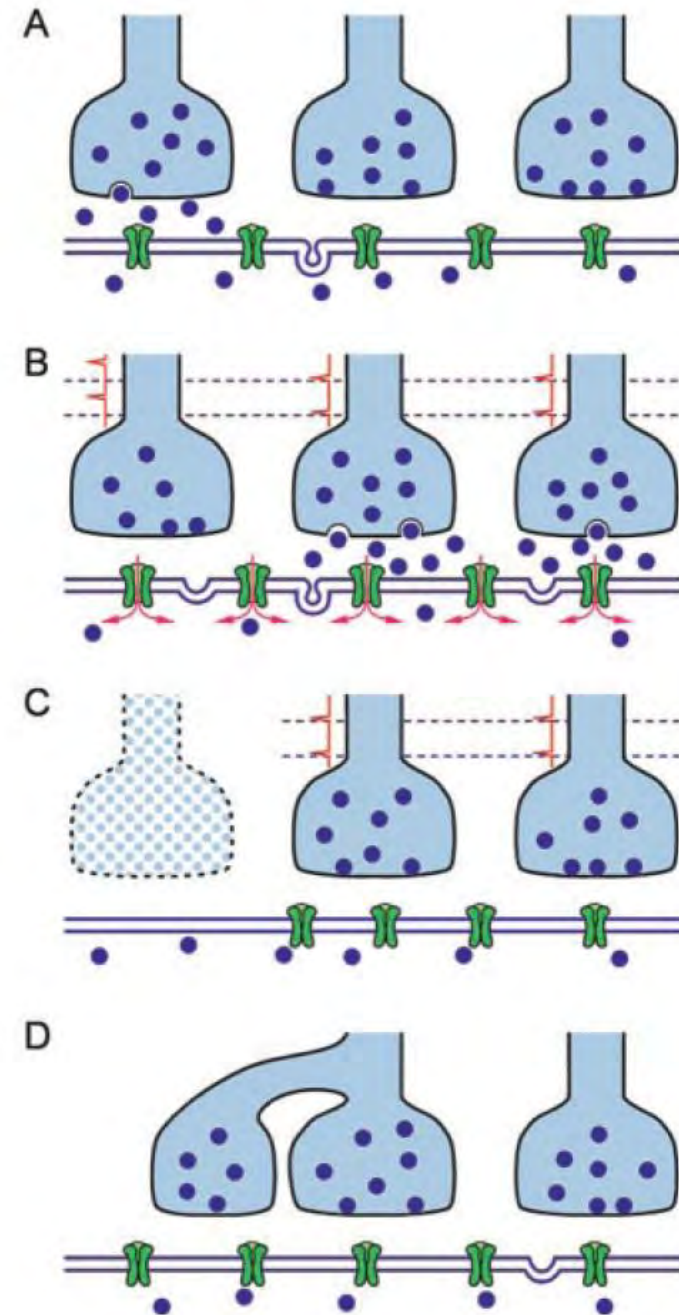
Science **298**, 770 (2002);

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:

ヘップの説:

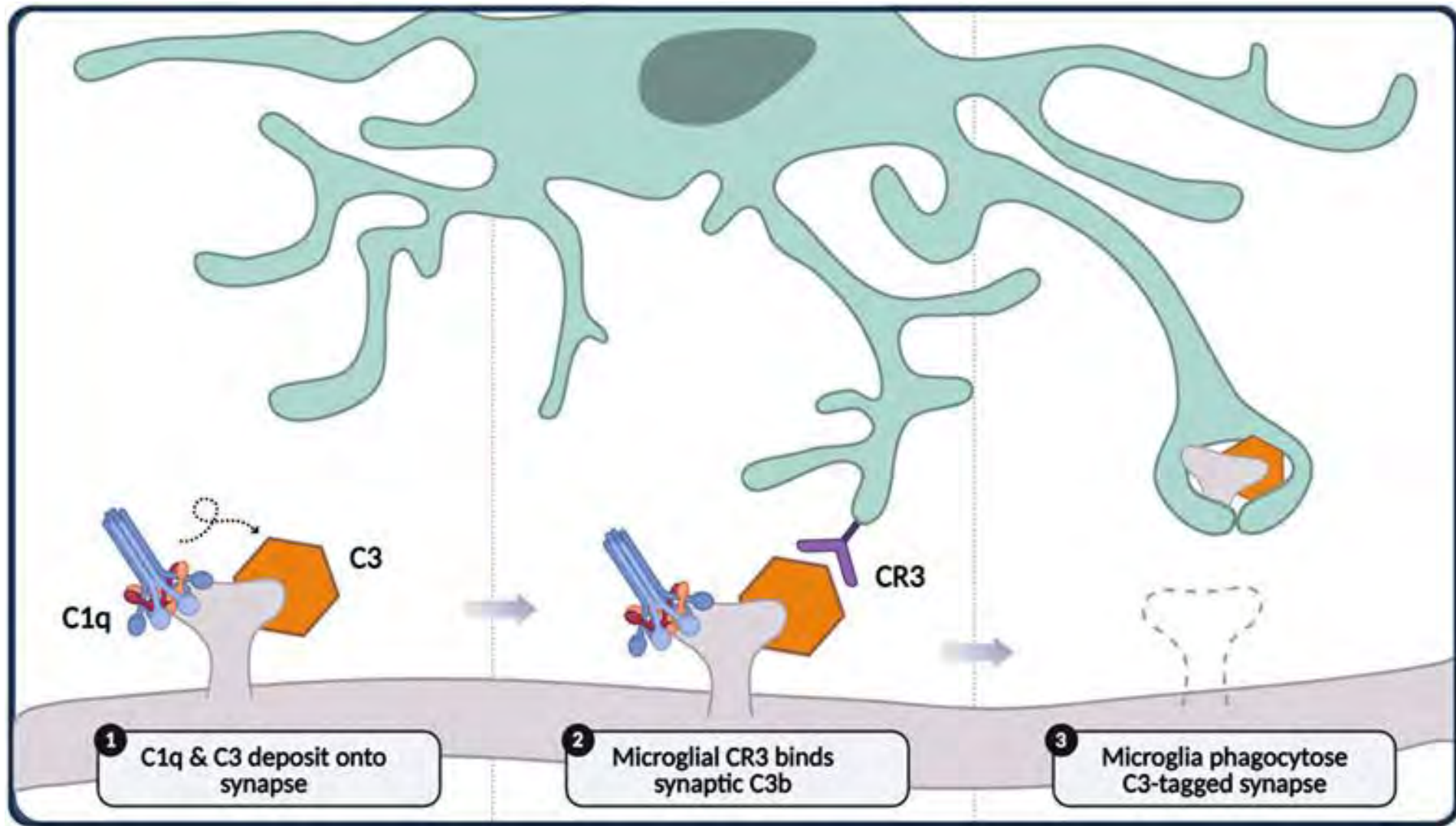
Hebbian theory: Hebb, D.O. (1949), The organization of behavior, New York: Wiley



Copy from

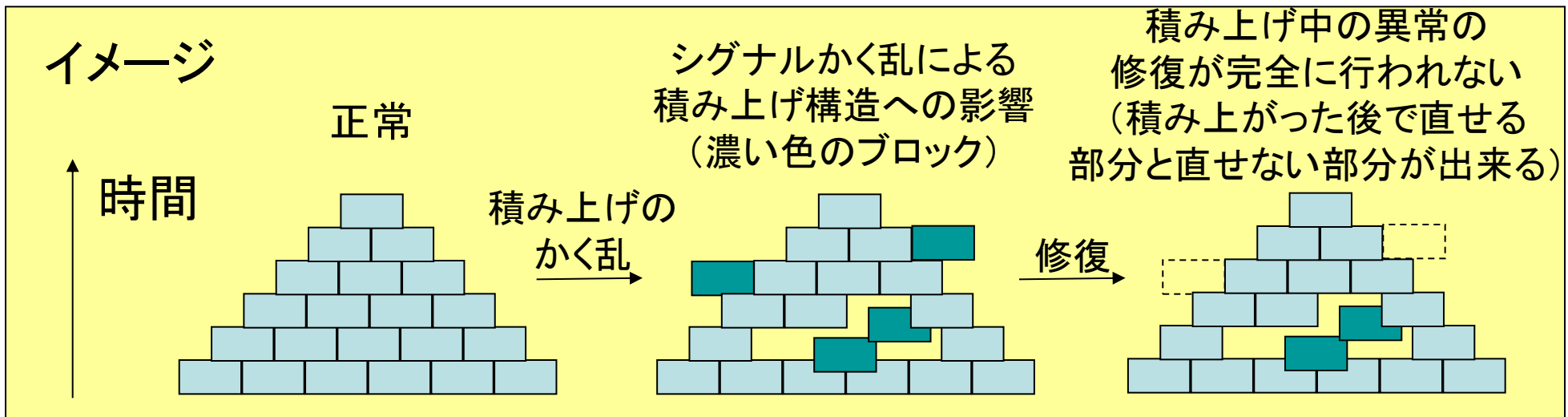
<https://doi.org/10.1002/wsbm.1545>

Complement and microglia dependent synapse elimination in brain development



子ども(胎児新生児を含む)の 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



シグナル毒性(シグナル攪乱)

- 幾つかの実験例
 - 胎児・新生児期(周産期)曝露の例

Intrauterine environment-genome interaction and Children's development (2): Brain structure impairment and behavioral disturbance induced in male mice offspring by a single intraperitoneal administration of domoic acid (DA) to their dams

Kentaro Tanemura, Katsuhide Igarashi, Toshiko-R Matsugami, Ken-ichi Aisaki,
Satoshi Kitajima and Jun Kanno

*Division of Cellular & Molecular Toxicology, Biological Safety Research Center, National Institute of Health
Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan*

(Received February 17, 2009)

glutamate receptor
agonist

OF



オープンフィールド試験
10分

検定項目

総移動量
中央部-滞在時間
移動回数

LD

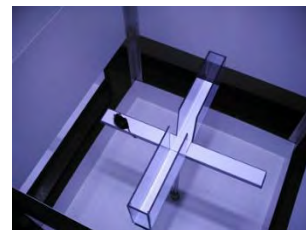


明暗往来試験
5分

検定項目

明所滞在時間
明暗往来数
初移動時

EP



高架式十字迷路試験
10分

検定項目

総移動量
アーム選択数
開放アーム-滞在時間

FZ

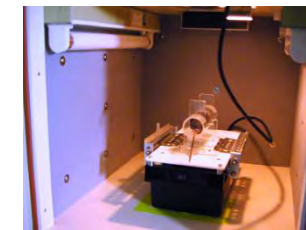


恐怖条件付け試験
6分・3日間

検定項目

学習度 (1日目)
場所-連想記憶 (2日目)
音-連想記憶 (3日目)

PPI

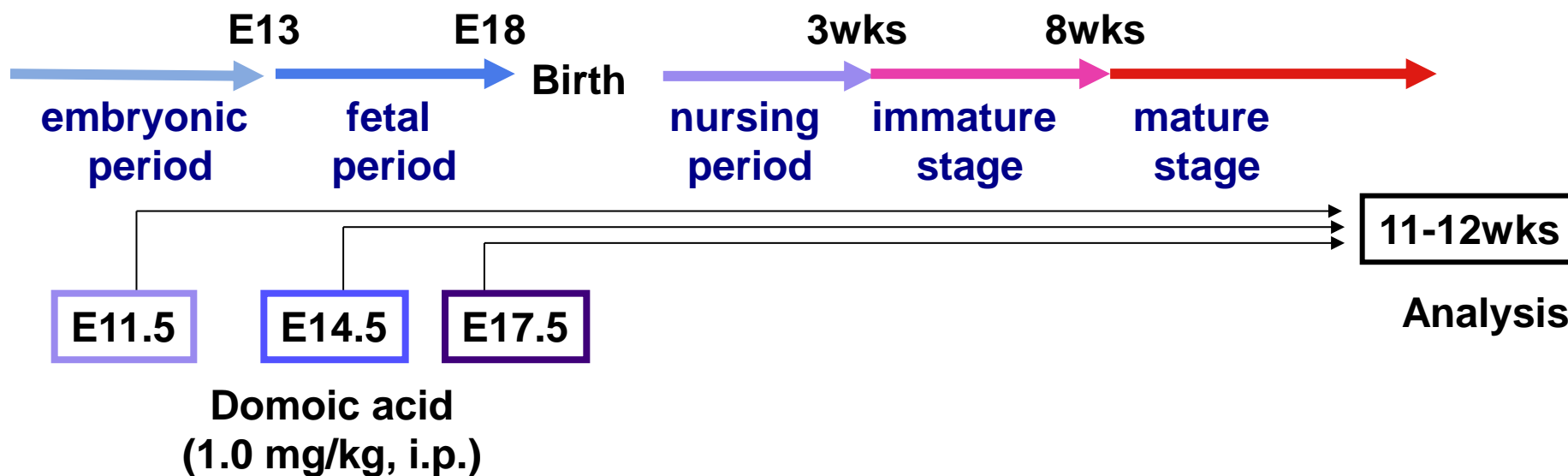


プレパルス驚愕抑制試験
30分

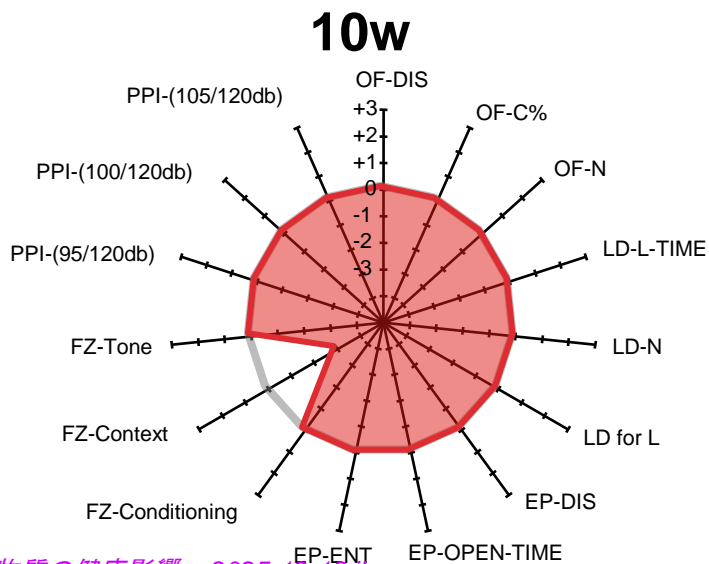
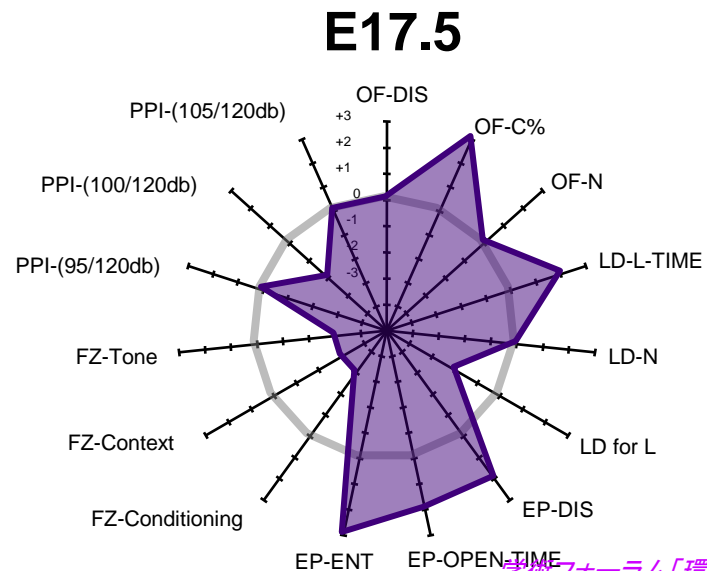
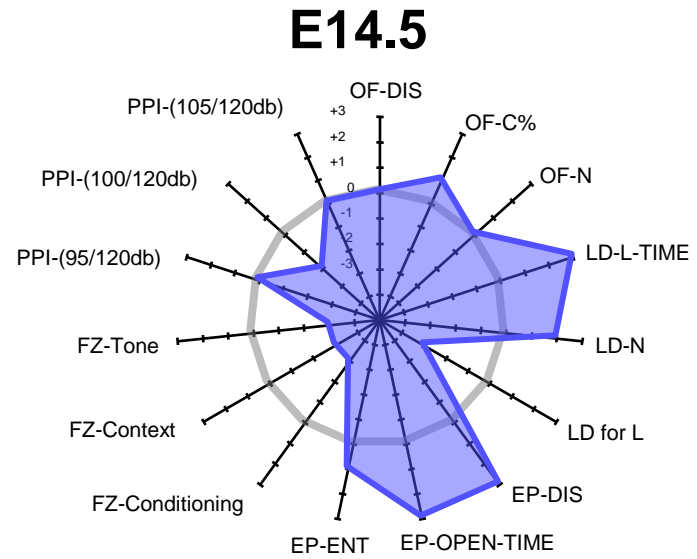
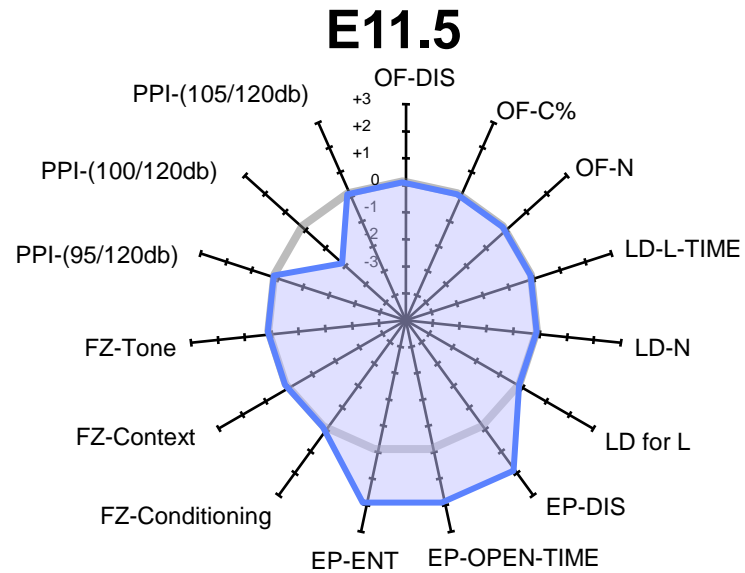
検定項目

プレパルス驚愕抑制度
(80-105db:120db)

Delayed effects on brain function induced by prenatal exposure of domoic acid



Summary of behavioral analysis



± 1 : $p < 0.1$
 ± 2 : $p < 0.05$
 ± 3 : $p < 0.01$

Behavioral effects of adult male mice induced by low-level acetamiprid, imidacloprid, and nicotine exposure in early-life

Hirokatsu Saito¹, Yusuke Furukawa¹, Takahiro Sasaki²,
Satoshi Kitajima¹, Jun Kanno¹ and Kentaro Tanemura^{2*}

¹Division of Cellular and Molecular Toxicology, Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences, Kawasaki, Japan, ²Laboratory of Animal Reproduction and Development, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University, Sendai, Japan

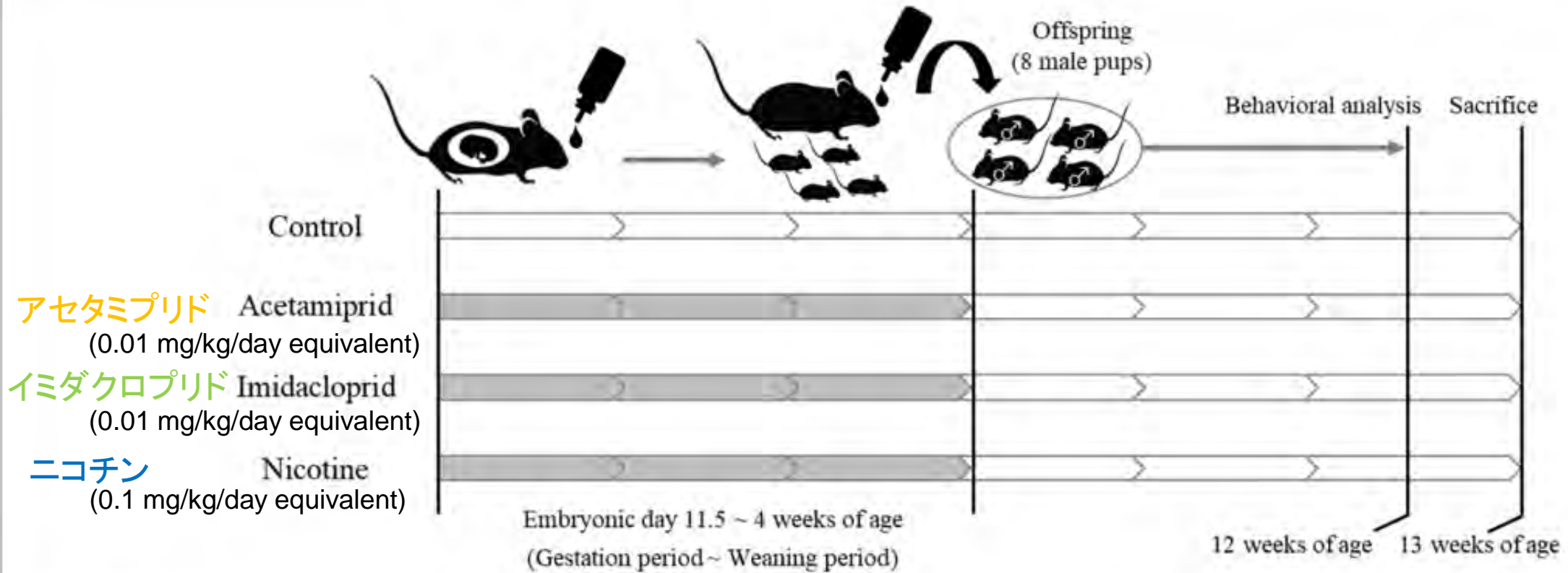


FIGURE 1
Schematic of neonicotinoids administration protocol. White: no treatment. Gray: Administration of neonicotinoids (or nicotine) by drinking water.

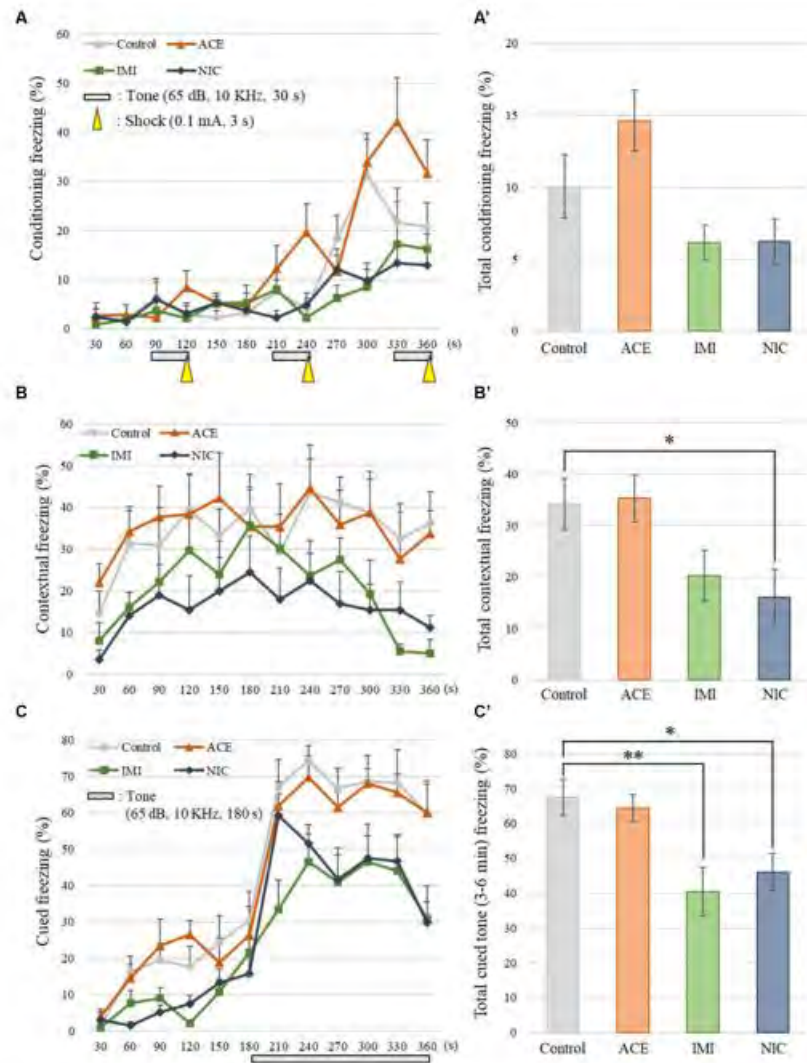


FIGURE 5
Results of the contextual/cued fear conditioning (FZ) test. (A,A') The FZ test was conducted to analyze the effects of neonicotinoids on learning and contextual memory, i.e., place (test box) and sound (cued tone). The total conditioning time was 360 s. Three cycles consisting of a tone (30 s) and a mild foot shock (arrowheads, 0.1 mA, 3 s) were carried out for each mouse after it was allowed to explore the box freely for 90 s. The time course of the freezing scores (%) was plotted for the conditioning test, and the average total freezing scores (%) of control and neonicotinoid exposure groups in the conditioning test are shown. (B,B') The contextual test was conducted to analyze the effects of neonicotinoids on place memory function. The total time of the test was 360 s. The time course of the freezing scores (%) was plotted for the contextual test, and the average total freezing scores (%) of control and neonicotinoid exposure groups in the contextual test are shown. (C,C') The cued test was to analyze the effects of neonicotinoids on cued memory function. The total time of the test was 360 s. The time course of the freezing scores (%) was plotted for the cued test. The tone was presented to the mice during the later period of the test (180–360 s). The average freezing scores (%) of control and neonicotinoid exposure groups after the tone are presented. Data are expressed as mean \pm S.E. Data were tested statistically using Dunnett's test or Steel's test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. the control group. $n = 8$ per group. ACE, acetamiprid exposure group; IMI, imidacloprid exposure group; NIC, nicotine exposure group.

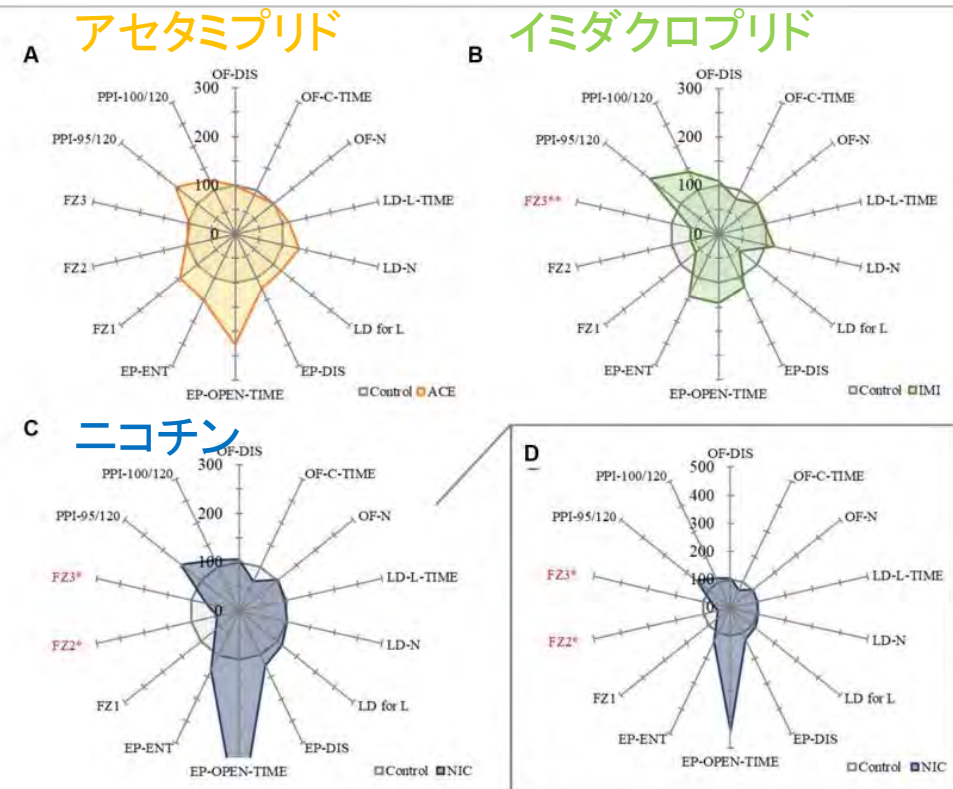


FIGURE 7
A summary of the mouse behavioral test battery. The main items of the mouse behavioral test battery were standardized by the average scores of control mice and shown by radar chart as the difference about the acetamiprid (A), imidacloprid (B), and nicotine (C,D) exposure groups against the control group (the average scores of control mice = 100%). Data are expressed as mean \pm S.E. Data were tested statistically using Dunnett's test or Steel's test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. the control group. $n = 8$ per group. OF; OF-DIS, Total distance; OF-C-TIME, Total center time; OF-N: Move episode number. LD; LD-L-TIME, Light time; LD-N, Number of transitions; LD for L, Latency to enter light. EP; EP-DIS, Total distance; EP-OPEN-TIME, Open area time; EP-ENT, Total arm entry number. FZ; FZ1, Total conditioning freezing; FZ2, Total contextual freezing; FZ3, Total cued tone freezing. PPI; PPI-95/120, Pre-pulse 95 dB; PPI-100/120, Pre-pulse 100 dB. ACE, acetamiprid exposure group; IMI, imidacloprid exposure group; NIC, nicotine exposure group.

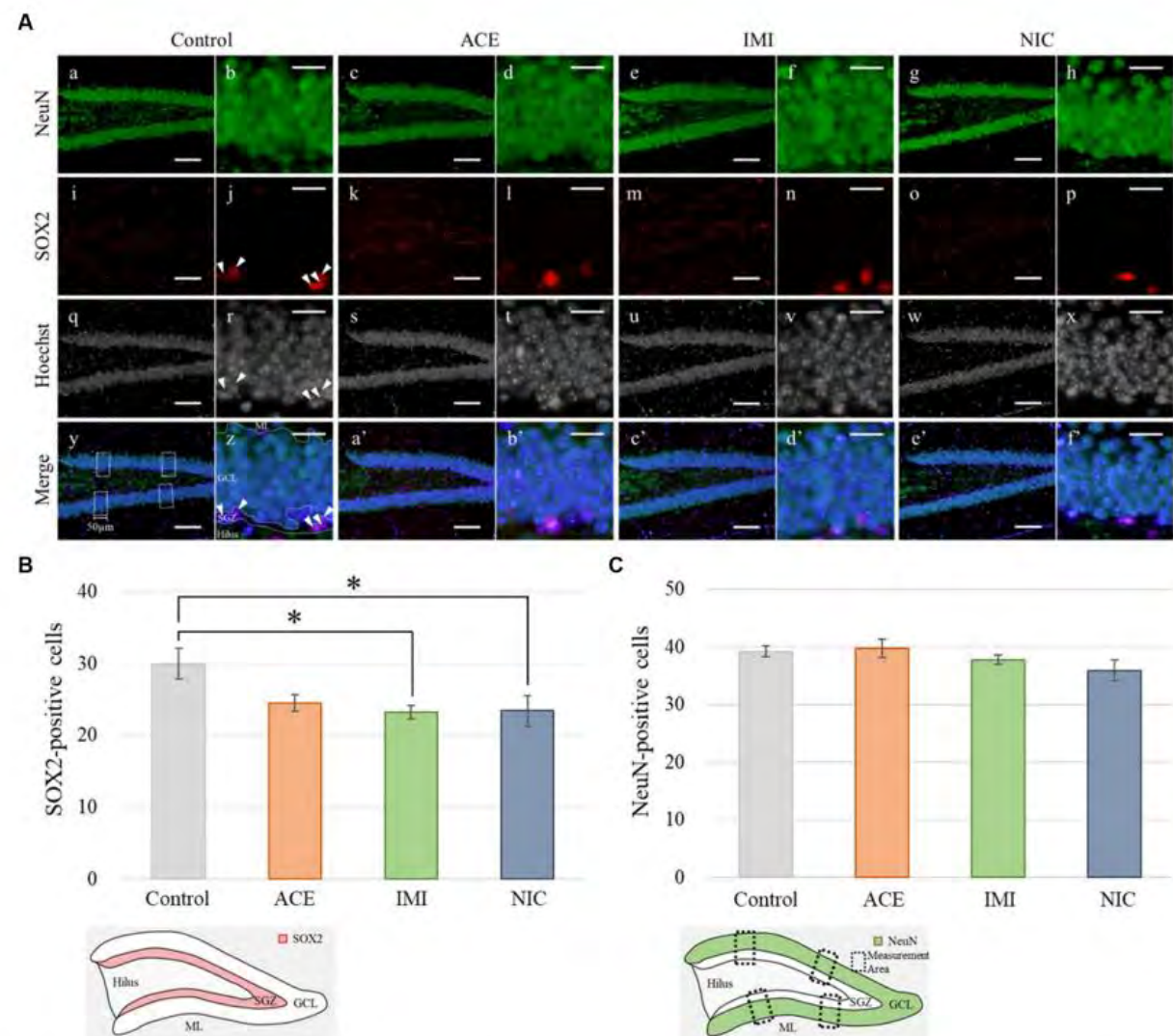


FIGURE 8 Immunohistochemical analysis with neuronal nuclei (NeuN) and SRY-related HMG-box 2 (Sox2). **(A)** NeuN and Sox2 immunohistochemistry of the dentate gyrus (DG) from 13-week-old (adult) male mice. The average of four sampling areas (50 μ m in width; y) was used as the number of NeuN-positive cells. Mature neurons (NeuN-labeled) were observed in the granule cell layer (GCL) of the DG (a–h; green signals). The neural stem cells (SOX2-labeled) were observed in the subgranular zone (SGZ) of the DG (j, r, z; arrow heads). The nuclei were stained with Hoechst 33342. a, b, i, j, q, r, y, z: control; c, d, k, l, s, t, a', b': acetamidiprid; e, f, m, n, u, v, c', d': imidacloprid; g, h, o, p, w, x, e', f': nicotine. Scale bars, 100 μ m (a, c, e, g, i, k, m, o, q, s, u, w, y, a', c', e'), 20 μ m (b, d, f, h, j, l, n, p, r, t, v, x, z, b', d', f'). **(B,C)** The number of NeuN- or SOX2-positive cells per brain section in each group (total number of NeuN- or SOX2-positive cells/number of brain sections examined per mouse). Data are expressed as mean \pm S.E. Data were tested statistically using Dunnett's test or Steel's test. * $p < 0.05$ vs. the control group. $n = 4$ per group. ACE, acetamidiprid exposure group; IMI, imidacloprid exposure group; NIC, nicotine exposure group; ML, molecular layer.

【結果】

ドウモイ酸、ネオニコチノイド類の周産期曝露によって、
成熟後の認知行動異常が認められた。

主たる異常は、記憶異常であり、
神経新生能低下と対応していると考えられた。

シグナル毒性（シグナル攪乱）

- ・ 脳の発達に影響を与える化学物質とは？

脳の発達に影響を与える化学物質とは？

周産期ばく露の影響の観点から――

脳の発達・成熟に関わっている神経伝達物質とその受容体の間に入って、シグナル伝達を攪乱する化学物質。

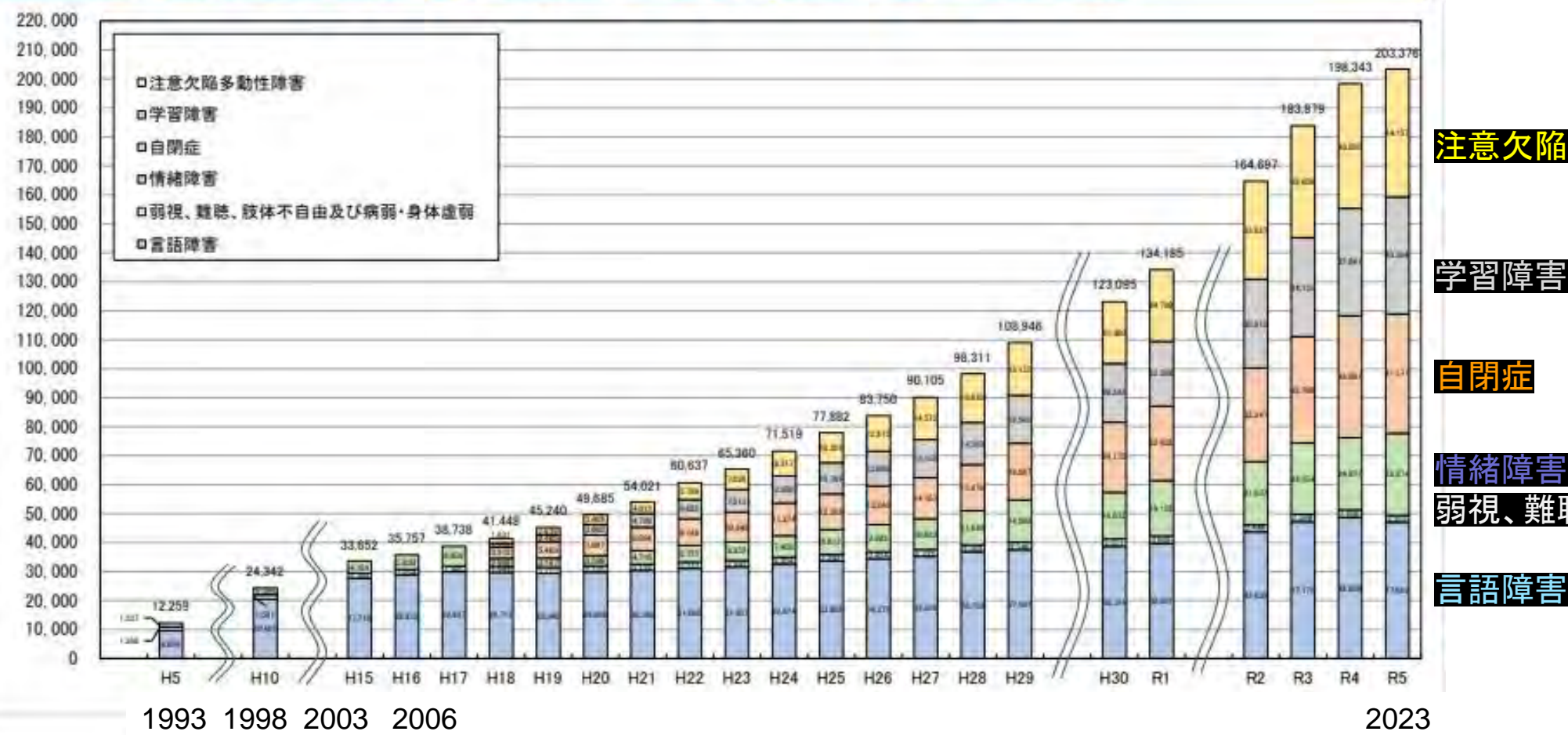
★攪乱の実態としては、

- ・シグナルを増強する化学物質
- ・シグナルを減弱させる化学物質

★攪乱の詳細としては、

- ・自前の伝達物質の代わりになる化学物質⇒**ネオニコチノイド**など
- ・自前の伝達物質の作用を増強する化学物質＝コリンエステラーゼ阻害物質
⇒**アセフェート**など
- ・神経細胞に直接作用して興奮させ、隣の神経細胞に対するシグナルを増強する化学物質
⇒**ペルメトリン**など

通級による指導を受けている児童生徒数の推移（障害種別） <https://www.mhlw.go.jp/content/001076370.pdf>



注意欠陥多動性障害

学習障害

自閉症

情緒障害

弱視、難聴、等

言語障害

※令和2年度～令和5年度の数値は、3月31日を基準とし、通年で通級による指導を実施した児童生徒数について調査。その他の年度の児童生徒数は年度5月1日現在。

※「注意欠陥多動性障害」及び「学習障害」は、平成18年度から通級による指導の対象として学校教育法施行規則に規定し、併せて「自閉症」も平成18年度から対象として明示（平成17年度以前は主に「情緒障害」の通級による指導の対象として対応）。

※平成30年度から、国立・私立学校を含めて調査。

※高等学校における通級による指導は平成30年度開始であることから、高等学校については平成30年度から計上。

※小学校には義務教育学校前期課程、中学校には義務教育学校後期課程及び中等教育学校前期課程、高等学校には中等教育学校後期課程を含める。

※令和4年度については、令和6年能登半島沖地震の影響を考慮して、石川県は国立学校のみ調査を実施し、公立・私立学校に関する調査は実施していない。

シグナル毒性(シグナル攪乱)

- ・ まとめ

シグナル毒性(シグナル攪乱)

- ◆細胞間で交わされるシグナルを攪乱することで生じる毒性
- ◆受容体を介したシグナル伝達に直接、あるいは間接的に影響する作用により生じる毒性

特徴

- ◆成人(成獣)は恒常性維持機構により影響を受けにくい
- ◆胎児新生児は、恒常性維持機構が弱いか、あっても、発生、発達、成熟の過程でのシグナル攪乱により、不可逆的な影響を受ける
 - ◆標的となるシグナル系ごとに「臨界期」がある
 - ◆用量作用関係は、標的となるシグナル受容体系の性質に依存
 - ◆敏感な受容体が標的なら「低用量」
 - ◆鈍感なら「高用量」
 - ◆非単調(non-monotonous)になる場合もある

シグナル毒性(シグナル攪乱)

- ◆物質の性質だけでは決まらない
- ◆曝露される側の状態との「ペア」で決まる
 - ◆胎児・新生児・小児

分子機構としては・・・

- 可逆的: フィードバック、細胞間連絡など
- 不可逆的(例: iPS細胞の癌化)

★世代間⇒インプリンティング imprinting

★固体

| | | |
|-------|---|-------------------------|
| ・発生発達 | ⇒ | } エピジェネティクス Epigenetics |
| ・成熟後 | ⇒ | |

物質の例

- ダイオキシン＝シグナル毒性のみ
 - ダイオキシン受容体ノックアウトマウスには症状が出ない
- ビスフェノールA＝シグナル毒性が従来型の毒性よりも強い
 - 低用量問題の典型性： 2,500倍の濃度差
- フルタミド＝シグナル毒性が従来型の毒性とほぼ同じ
 - 抗アンドロゲン作用によるシグナル毒性が従来型の毒性とほぼ同じ

毒物学 と 毒性学

従来の毒性 と シグナル毒性(シグナル攪乱)

内分泌攪乱の 一般化 と 低用量問題の本質の明示

ご清聴ありがとうございました

ディスカッション

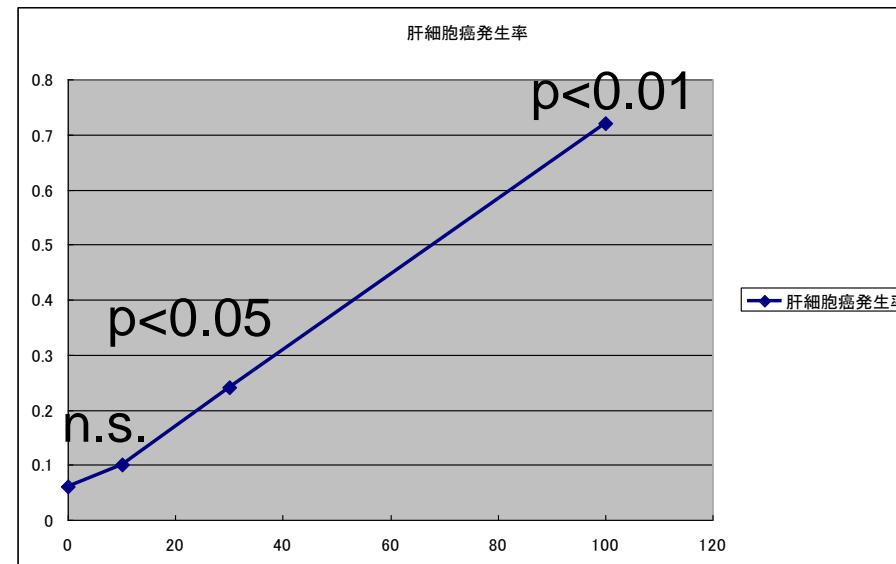
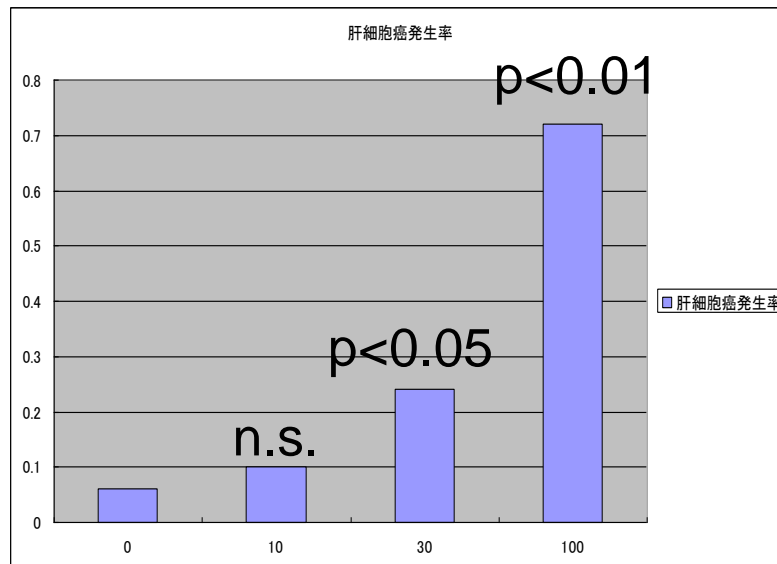
- 今までの種々の物質の毒性に関する科学的な知識の集積から、ある物質の毒性影響が科学的に想定される場合、科学的な蓋然性に基づいて毒性を認定することが行われうる。実験動物等の毒性試験の情報が十分に揃うまでの数年の間、評価をしないことが行政的あるいは人道的に適切でないと判断される場合
- 全ての物質について、将来のカテゴリー評価を考えれば、閾値無しの 実質安全量 による規制が妥当。
- カテゴリー評価とは、言い換えれば、毒物学の知識による新規物質の毒性学の研究開始点の絞り込み。
- =毒性学による毒性解析の時間短縮

毒性のデータ

- いろいろなグラフに慣れて頂く
 - 縦軸＝効果
 - 横軸＝用量（時間の場合も）
- 棒グラフ・線グラフ
- 何らかの数学的関数にフィッティングしたグラフ

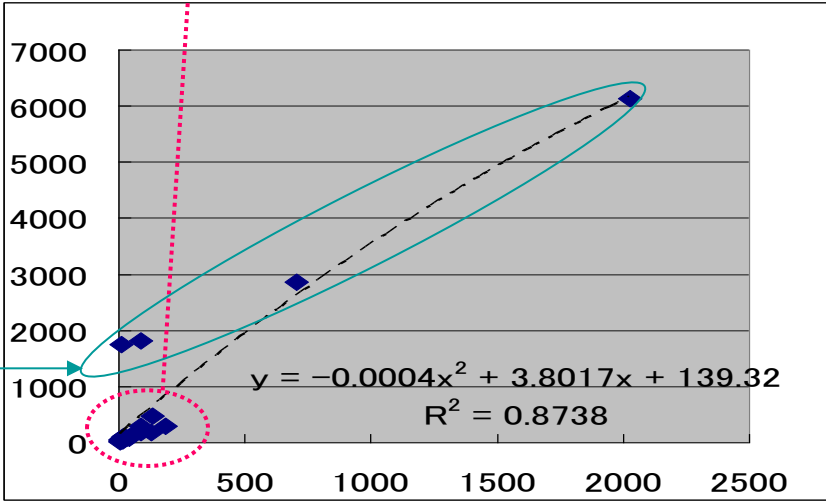
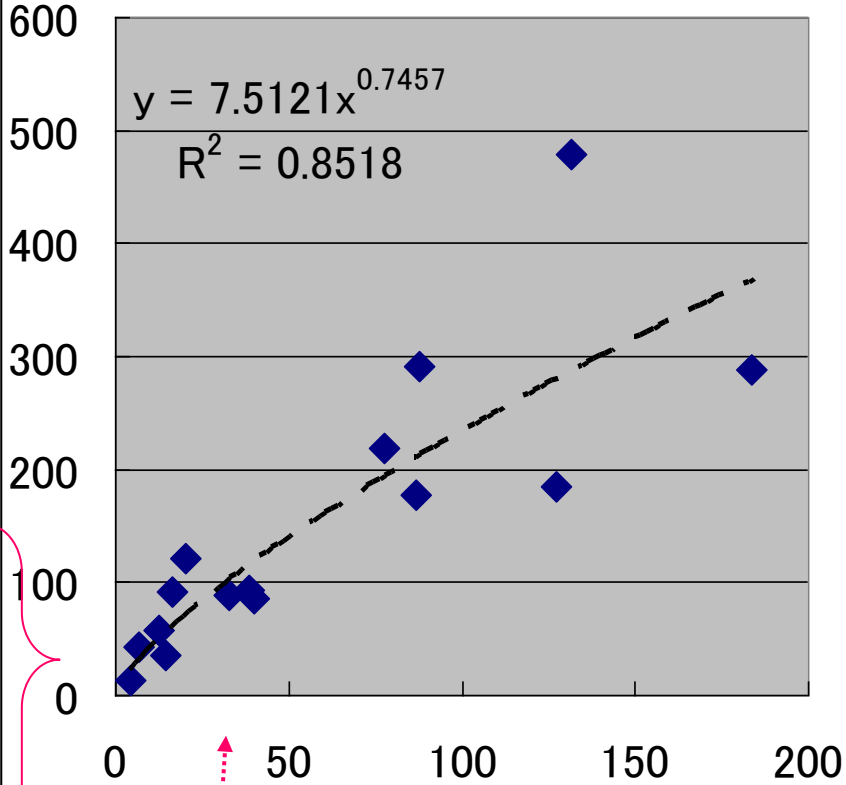
動物実験(動物試験)で得られるデータの型

- 対照群(溶媒対照群): 50匹中 3匹に肝癌
- 低用量群(10mg/kg): 50匹中 5匹に肝癌
- 中用量群(30mg/kg): 50匹中 12匹に肝癌
- 高用量群(100mg/kg): 50匹中 36匹に肝癌



カビ毒 アフラトキシンの微量摂取 による肝発がん 【疫学調査データ】

| 国名 | 地域 | AFB1 摂取量 (ng/kg 体重/日) | 肝臓癌発生率 (年間 100 万人 当たり) |
|--------|----------------|--------------------------|------------------------------|
| ケニア | Highland | 4.2 | 14 |
| | Midland | 6.8 | 43 |
| | Lowland | 12.4 | 58 |
| スワジランド | High veldt | 14.3 | 35 |
| | Middle veldt | 40.0 | 85 |
| | Lebombo | 32.9 | 89 |
| | Low veldt | 127.1 | 184 |
| トランスカイ | Four districts | 16.5 | 91 |
| モザンビーク | Manhica-Mangud | 20.3 | 121 |
| | Massinga | 38.6 | 93 |
| | Inhambane | 77.7 | 218 |
| | Inharrime | 86.9 | 178 |
| | Morrumbene | 87.7 | 291 |
| | Homoine-Maxixe | 131.4 | 479 |
| | Zavala | 183.7 | 288 |
| 中国 | 広西チワン族自治区 A | 11.7 | 1,754 |
| | 広西チワン族自治区 B | 90.0 | 1,822 |
| | 広西チワン族自治区 C | 704.5 | 2,855 |
| | 広西チワン族自治区 D | 2,027.4 | 6,135 |

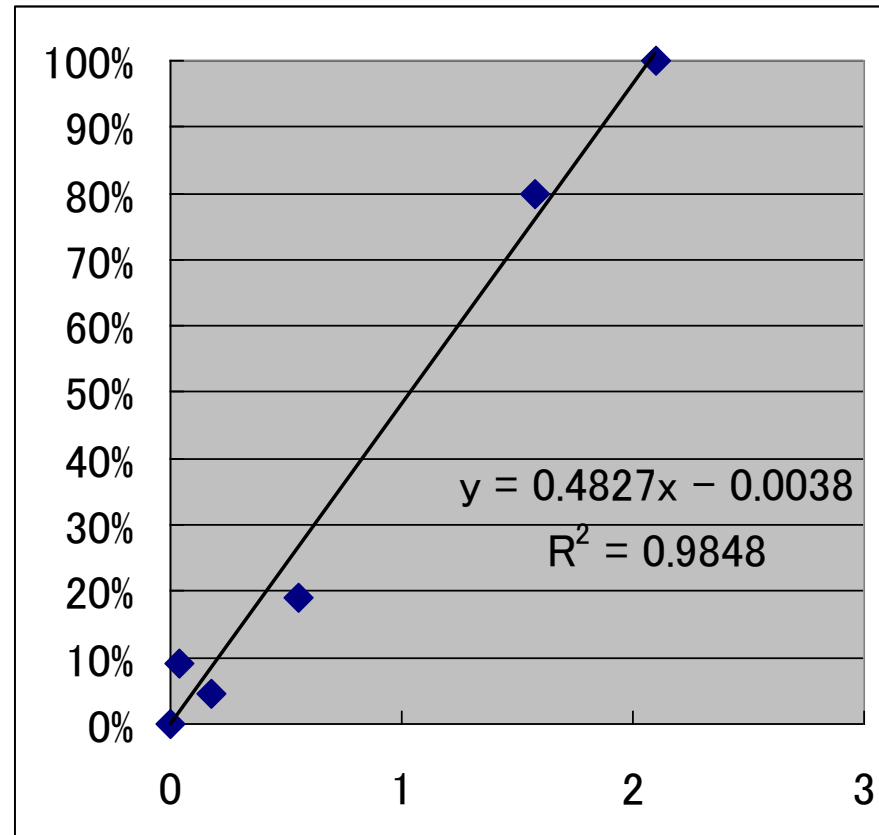


アフラトキシン
の微量摂取
による肝発がん
【動物実験データ】

表 19 AFB1 を混餌投与した雄の Fischer ラットにおける肝細胞癌の発生頻度

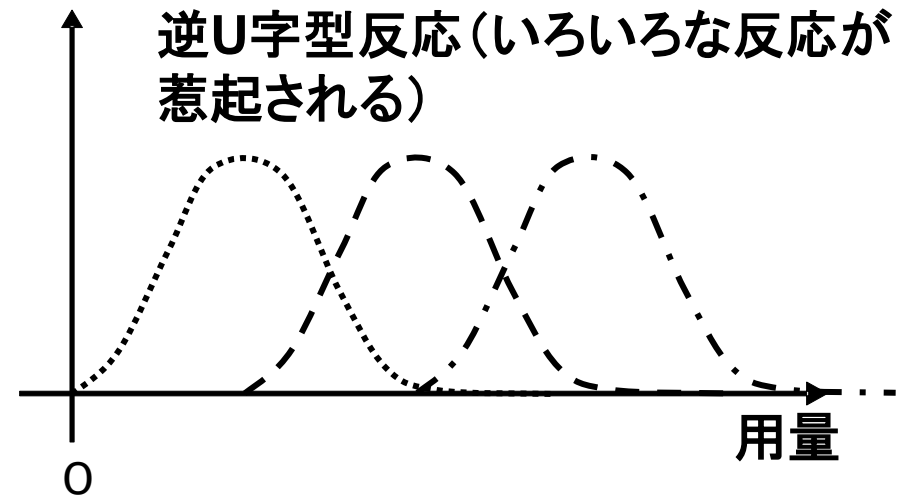
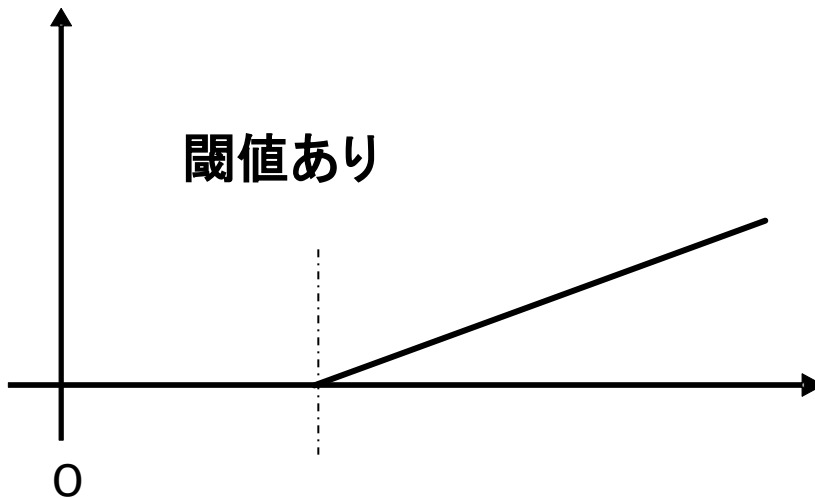
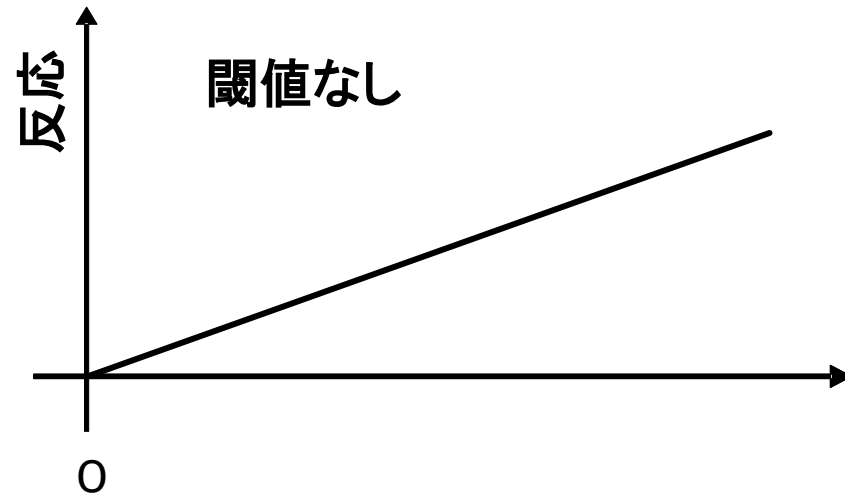
| AFB1 の用量 | 投与期間 (週) | 投与期間で調整 した用量 | 肝細胞癌の発生 頻度 |
|----------|-------------|-----------------|---------------|
| 0 | 104 | 0 | 0/18 |
| 0.04 | 104 | 0.040 | 2/22 |
| 0.2 | 93 | 0.179 | 1/22 |
| 0.6 | 96 | 0.554 | 4/21 |
| 2.0 | 82 | 1.58 | 20/25 |
| 4.0 | 54 | 2.1 | 28/28 |

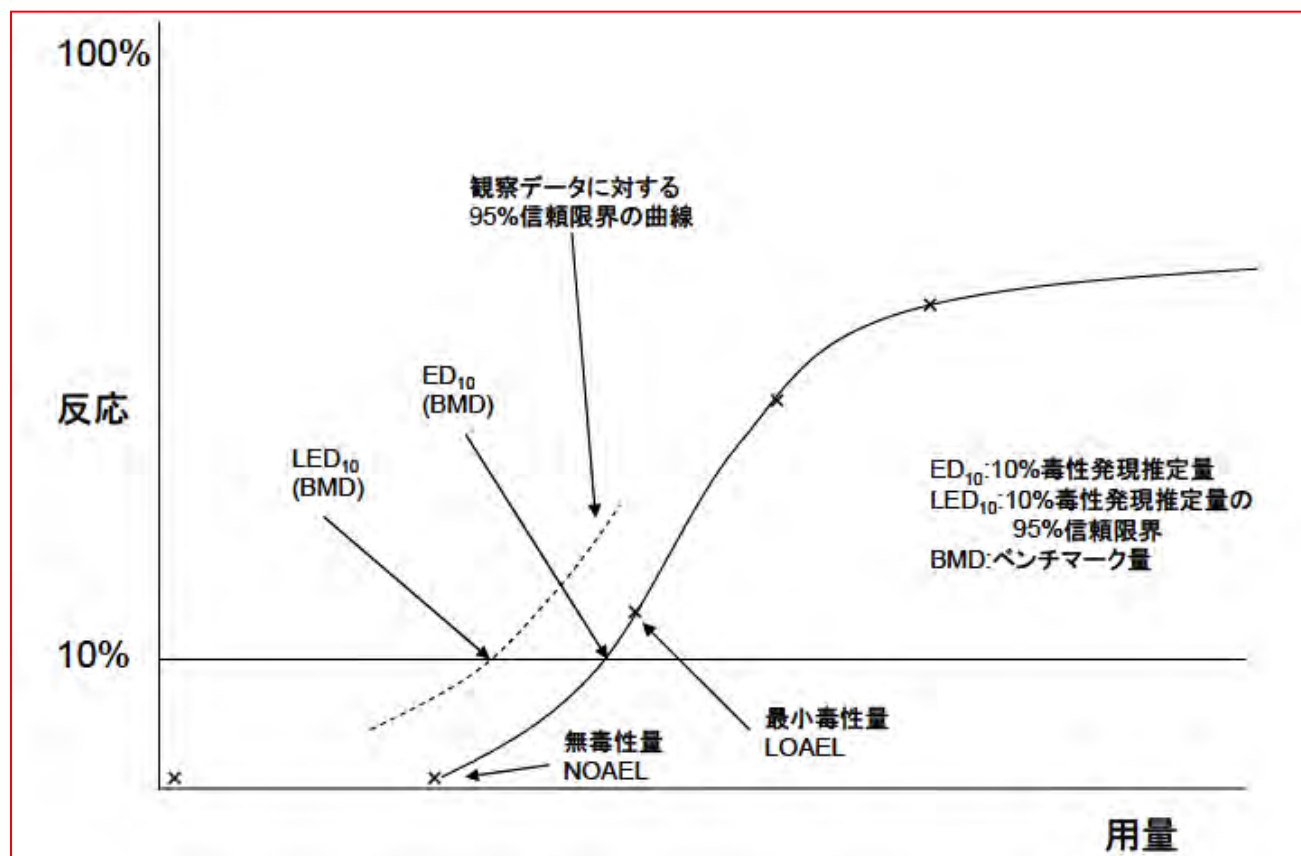
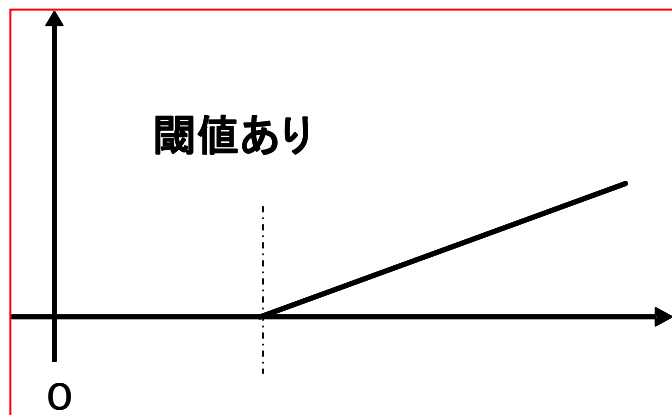
肝細胞癌の発生頻度(%)

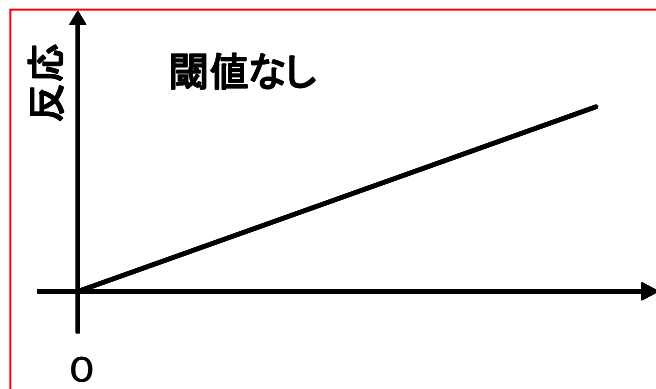


$\mu\text{g/kg}$ 体重/day

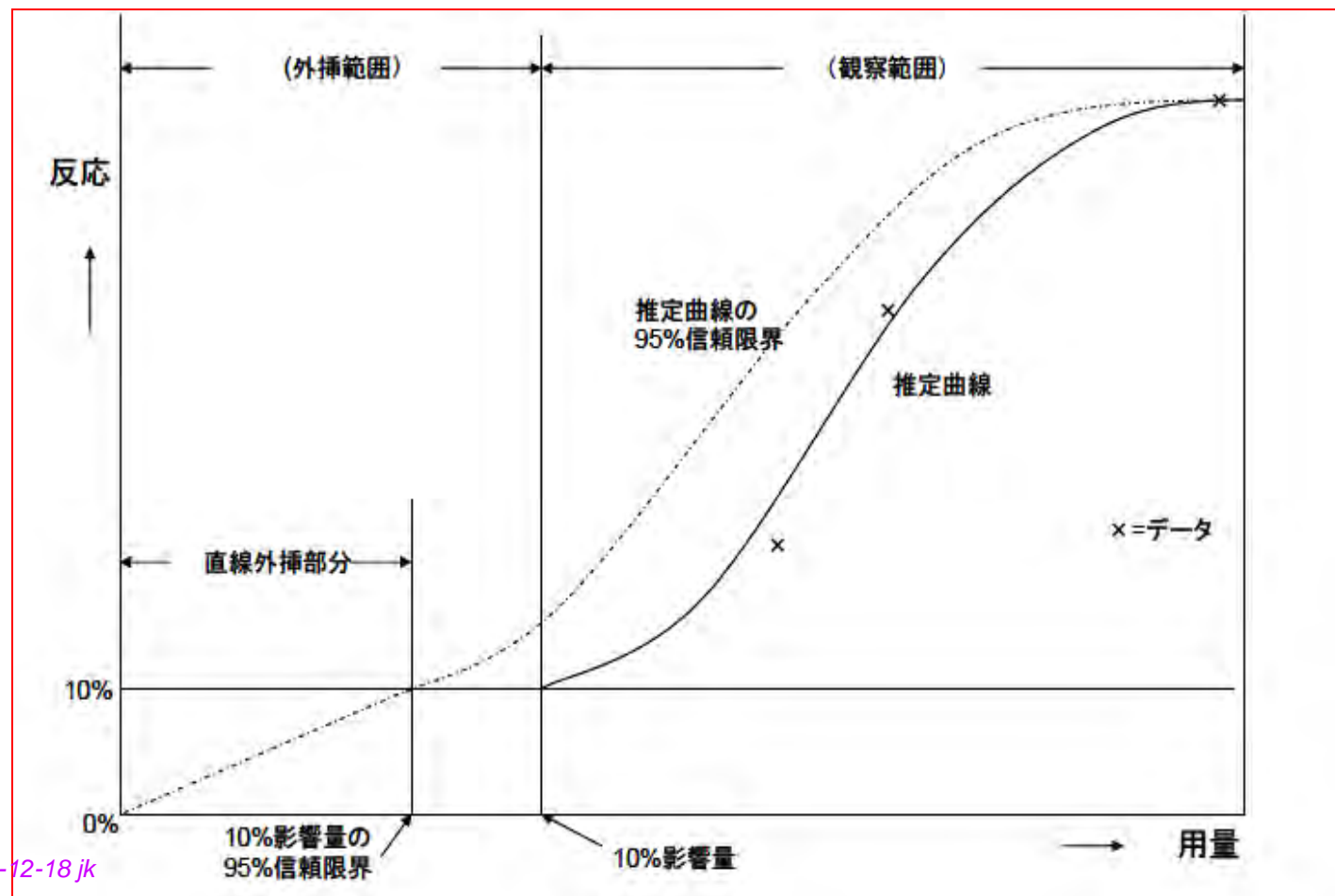
毒性の用量作用曲線







USEPAの提案する直線外挿方式を下に示す。
(発癌メカニズムに基づいた、他の数理モデルを当てはめる場合もあり得る)



日本の現在の法体系
＝発がん物質は食品
には含まれてはいけな
い

暫定的に、検出感度以
下、などの値を使用す
る場合が有る

国際的には
VSD (Virtually Safe
Dose)

反応(発がん)の率が、
 10^{-6} (10^{-5})の値を
規制値に用いる方向にあ
る。

