

細胞をだますシグナル毒性とは

細胞や組織をかく乱する「シグナル毒性」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
毒性部

菅野 純

本口演の内容は演者個人の見解に基づくものです。
所属組織の意向を代弁するものではありません。

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

1

目 次

- 毒性学とは
- シグナル毒性
 - 例
 - 性周期
 - シックハウス症候群の不定愁訴
 - 周産期暴露と成熟後の中枢神経毒性
- EDCのFAQ
- シグナル毒性で見るリスク評価
 - 統計学
 - 考え方
 - 閾値
 - ゼロリスクと実質安全量
 - ホルミシス
- 付録
 - 毒性の見つけ方: 現行のアプローチ
 - 閾値の有る場合と閾値の無い場合の違いの漫画的解説
 - Neon Swan (ネオン・スワン)
 - SBI 北野宏明先生のスライド
 - 原子力安全神話
 - 農薬安全神話?

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

2



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營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）に東京衛生研究所と改称された。

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現在の用館に移転し、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7月、医薬品等の承認審査等薬事行政全般の担当が行われ、国立衛生試験所から**国立医薬品食品衛生研究所**に改称するとともに、薬事法等の承認等審査を行う医薬品医療機器審査センターを新設した。

20150726 jk

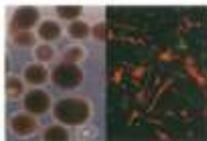
3

毒性部

DIVISION OF CELLULAR & MOLECULAR TOXICOLOGY

ホルマリンやイミダゾリンのような家庭用品関連化学物質、照射馬鈴薯、ガルシニアやレトリプトファンのような食品や食品添加物、DDTやパラコートのような殺虫剤や農薬、またサリドマイドのような医薬品など、種々な物質の安全性に関する生物試験に中心的な役割を果たしてきた。

重点として神経系・免疫系・内分泌系などの高次生命系や胚の発生と形態形成に関わる障害の発生機構、バイオセンサーを用いた分子間相互作用の測定法や細胞周期の解析法などの試験法の開発に関する研究を進めている。遺伝子組換え動物による実験効率の向上、培養細胞による代替試験法の開発、マイクロアレイによるトキシコゲノミクスの確立など、時代の要請に即した研究も強化している。



神経細胞培養と免疫マーカーの発現 (左: 神経細胞培養; 右: 免疫マーカー発現)
Neural cell culture and immunostaining (left: immunostained image of neurons (green) and blue nuclei)



マイクログラムを用いたトキシコゲノミクス研究
Toxicogenomics research using microarray



動物実験と遺伝子発現マーカーのモニタリング (左: 動物実験; 右: マーカーモニタリング)
Early biotransformation (right: monitoring; left: biotransformation)



トキシコゲノミクス研究 (左: トキシコゲノミクス研究; 右: トキシコゲノミクス研究)
Toxicogenomics studies using microarray

20150726 jk

4

組織図

Organization



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)

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」

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

5

香水も、Poison なら売れるが、、、



ダイオキシン国民会議
20150726 jk

6

6

Toxin では売れない！



ダイオキシン国民会議
20150726 jk

7

7

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)

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

8

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

9

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

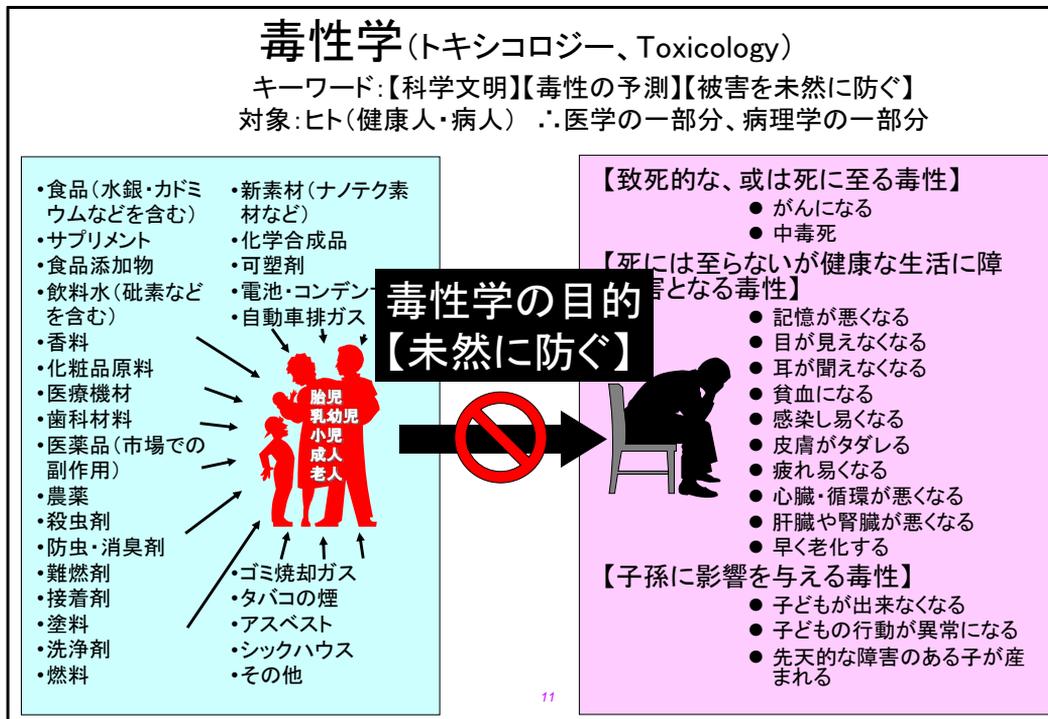


【子孫に影響を与える毒性】

- 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

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

10



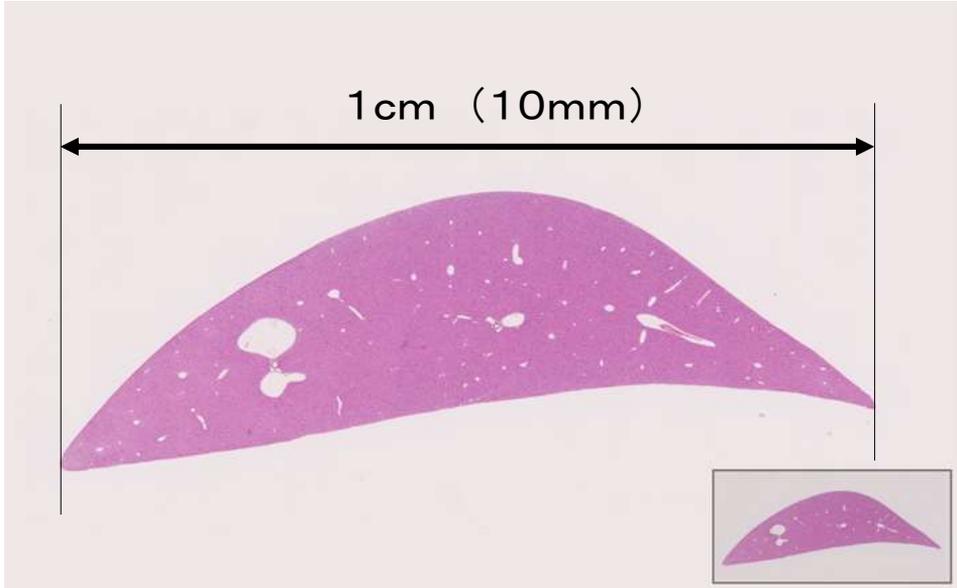
「毒性」の説明

まず、

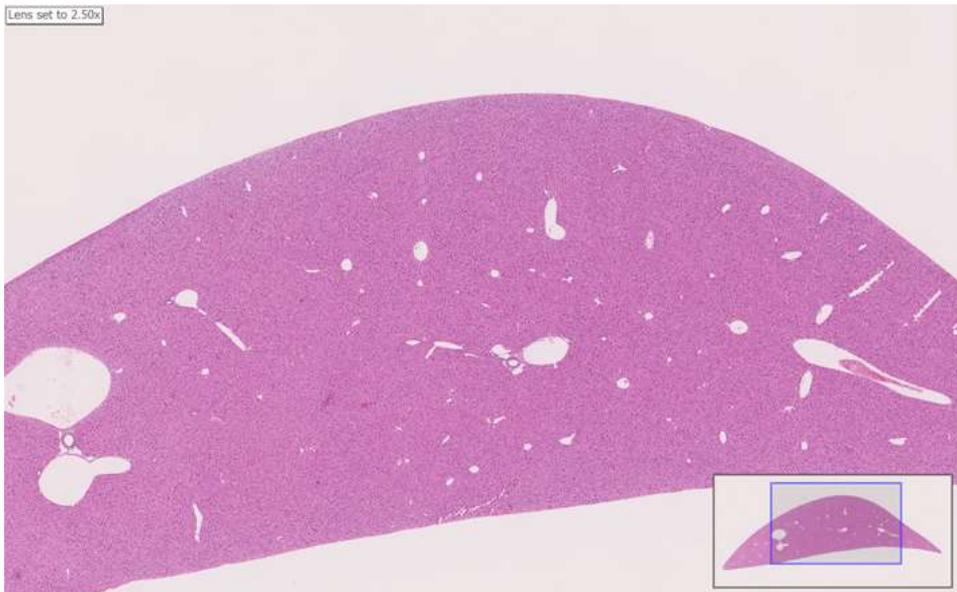
- からだは、細胞の集まりである。
- 細胞はどのようなものか？

12

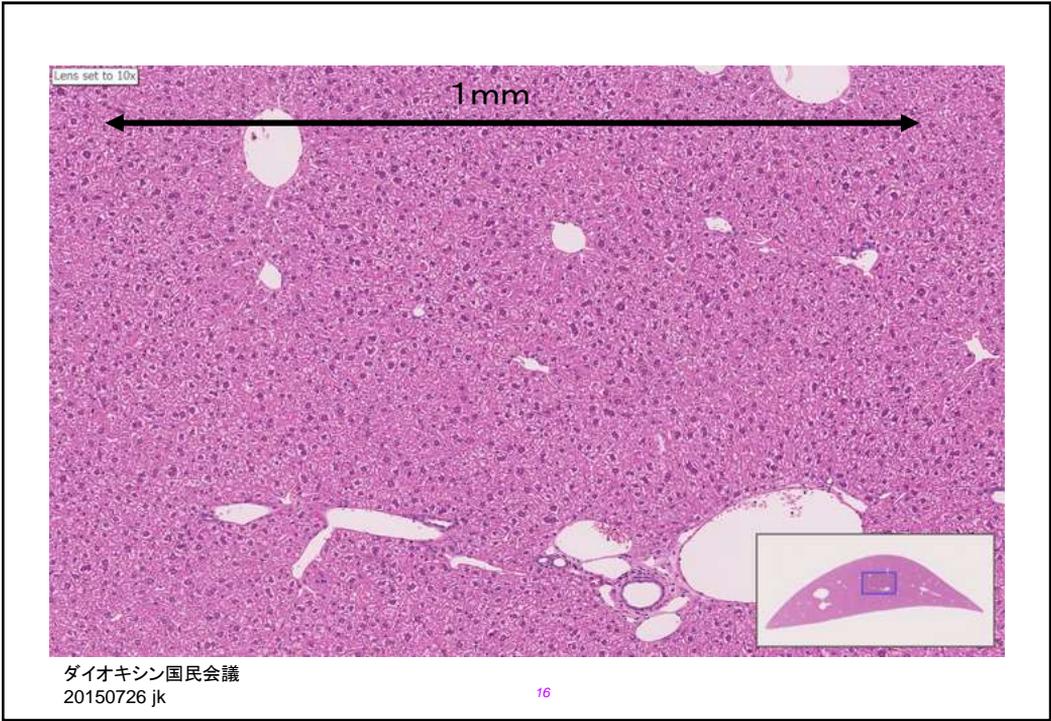
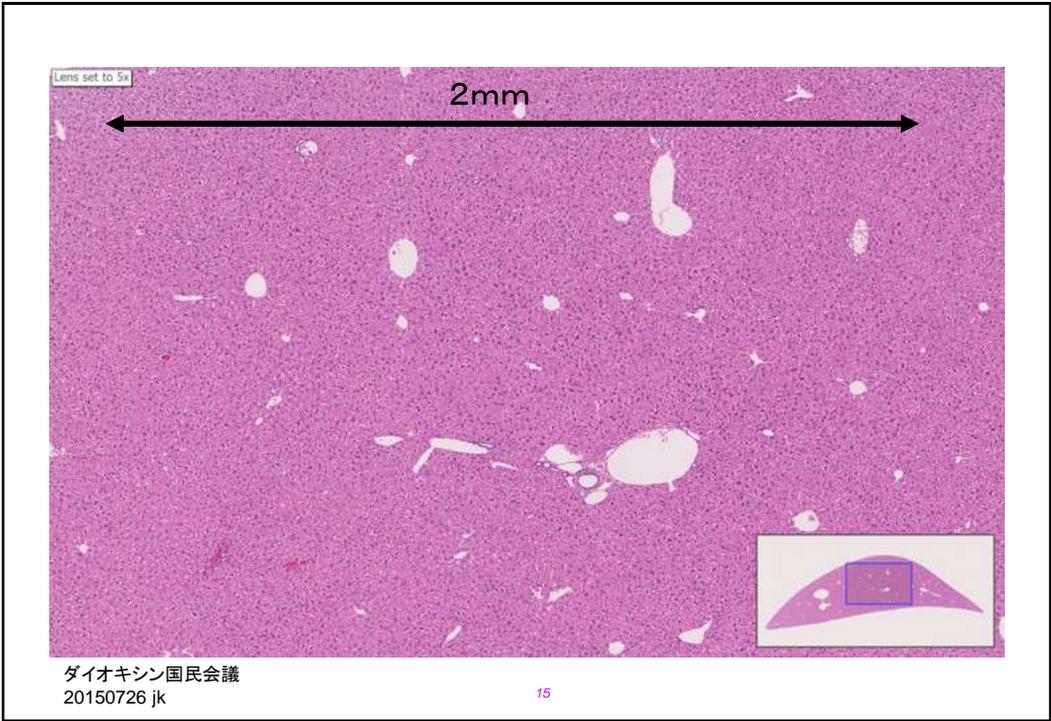
マウス(ハツカネズミ) の肝臓の断面(組織切片)

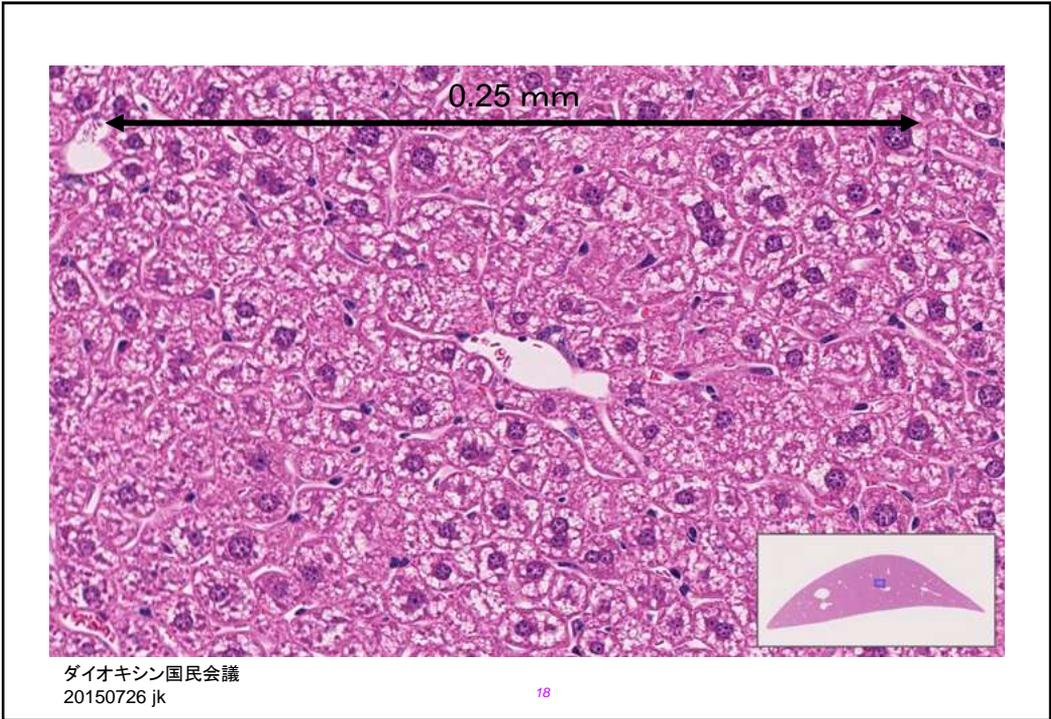
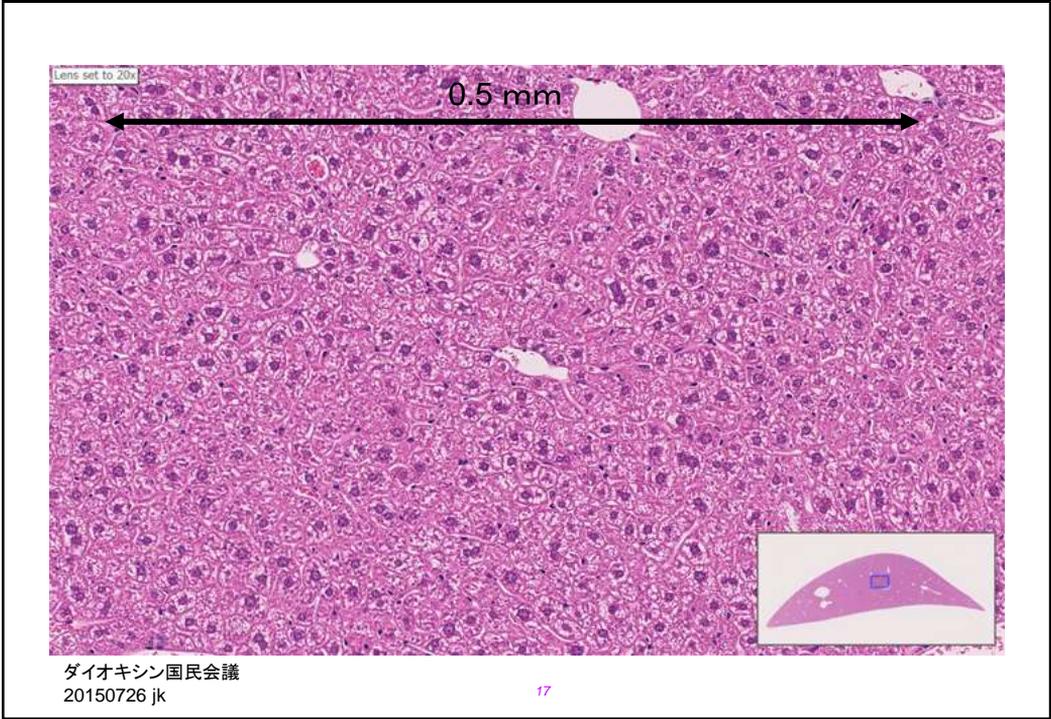


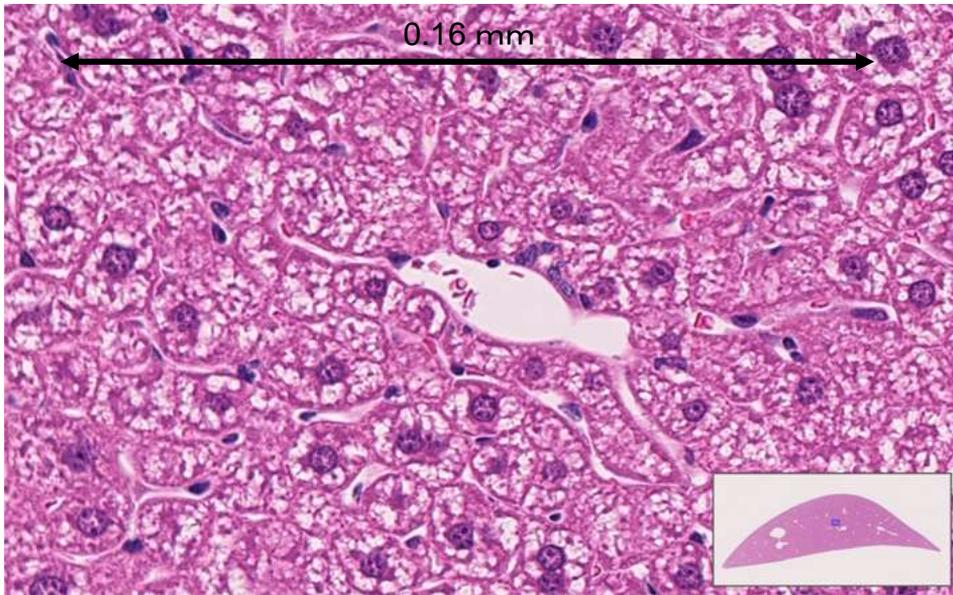
ダイオキシン国民会議
20150726 光学顕微鏡標本(パラフィン切片):厚さ=4 μ m、ヘマトキシレン・エオ



ダイオキシン国民会議
20150726 jk

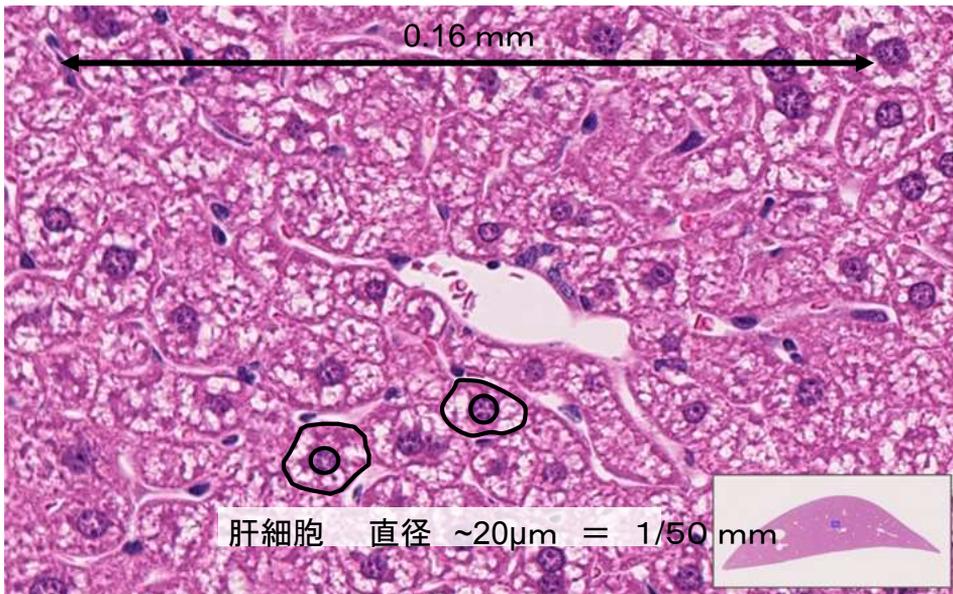




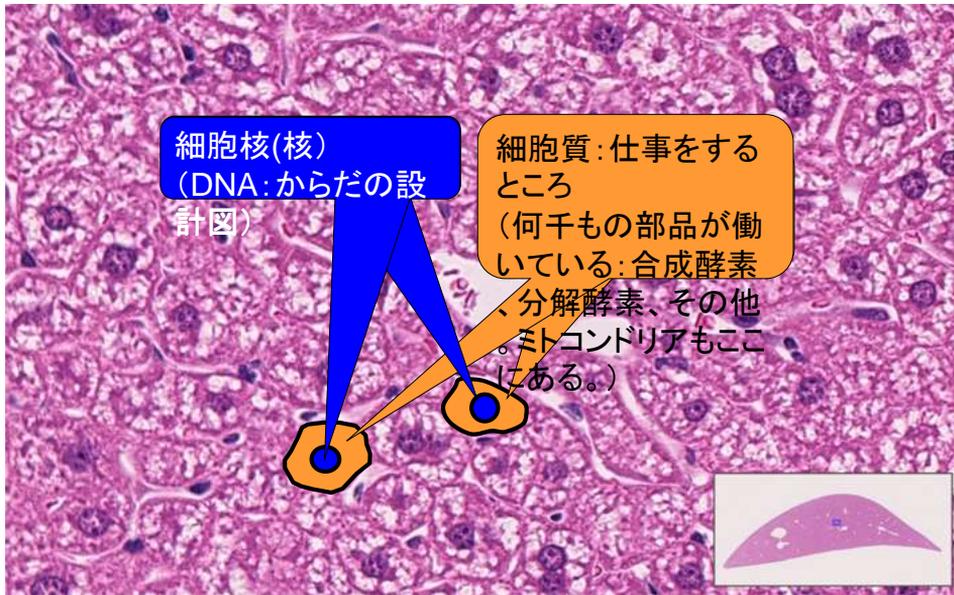


ダイオキシン国民会議
20150726 jk

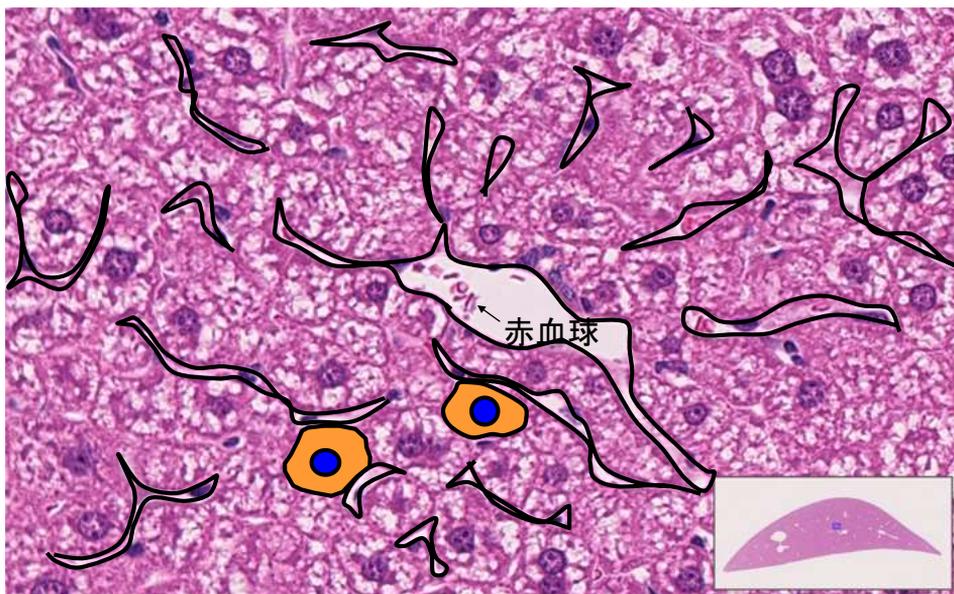
19



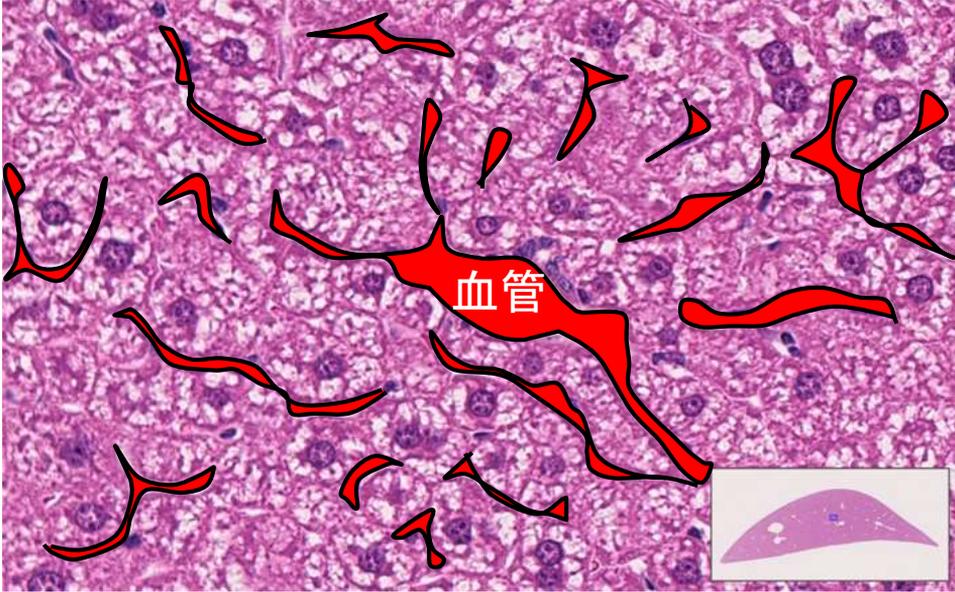
ダイオキシン国民会議
20150726 光学顕微鏡標本(パラフィン切片):厚さ=4μm、ヘマトキシレン・エオ



ダイオキシン国民会議
20150726 jk



ダイオキシン国民会議
20150726 jk



ダイオキシン国民会議
20150726 jk

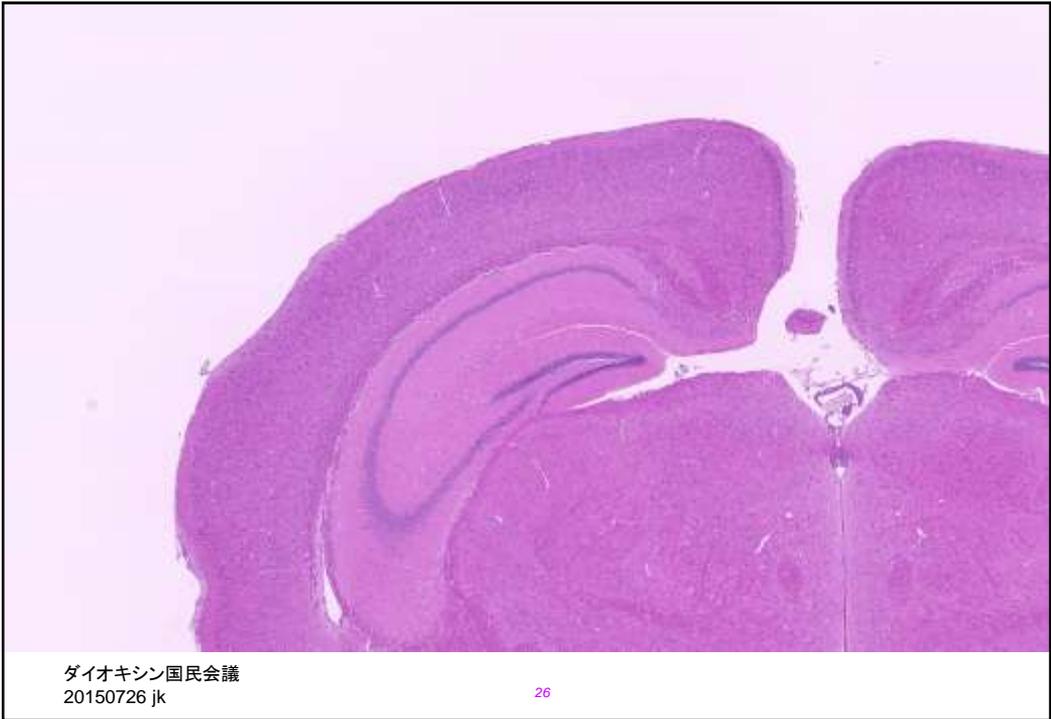
23

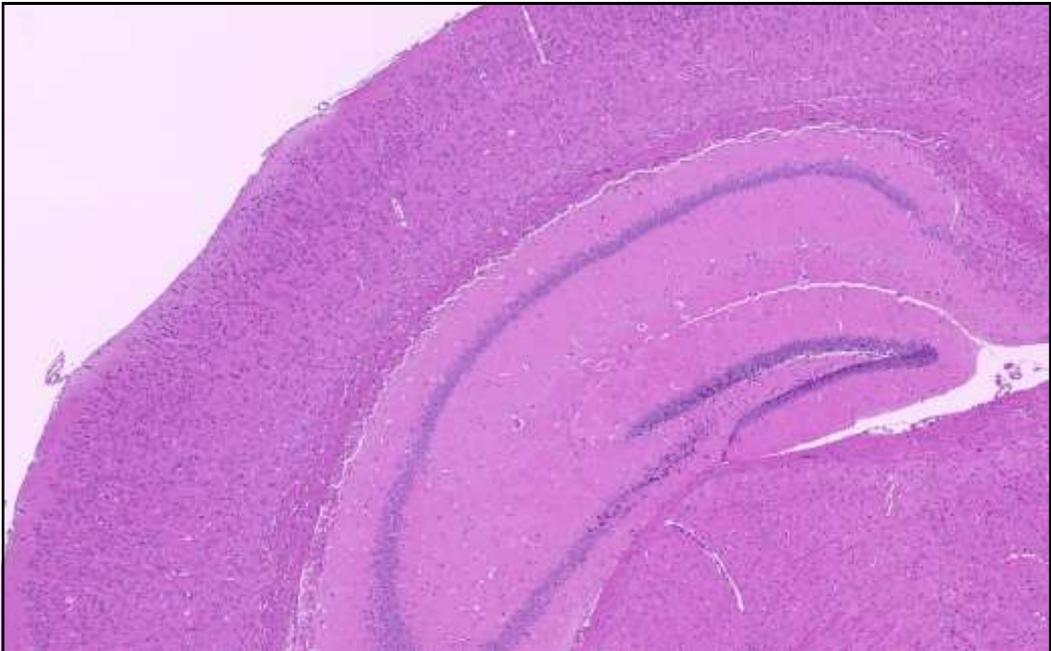
マウスの脳の横断面(前額断)の標本



ダイオキシン国民会議
20150726 jk

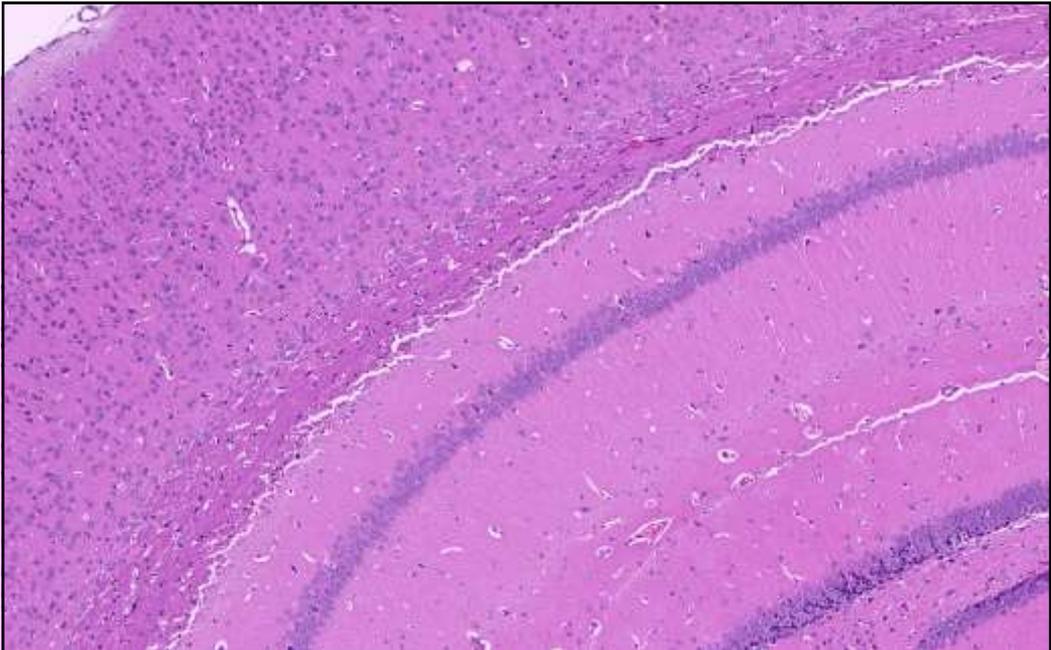
24





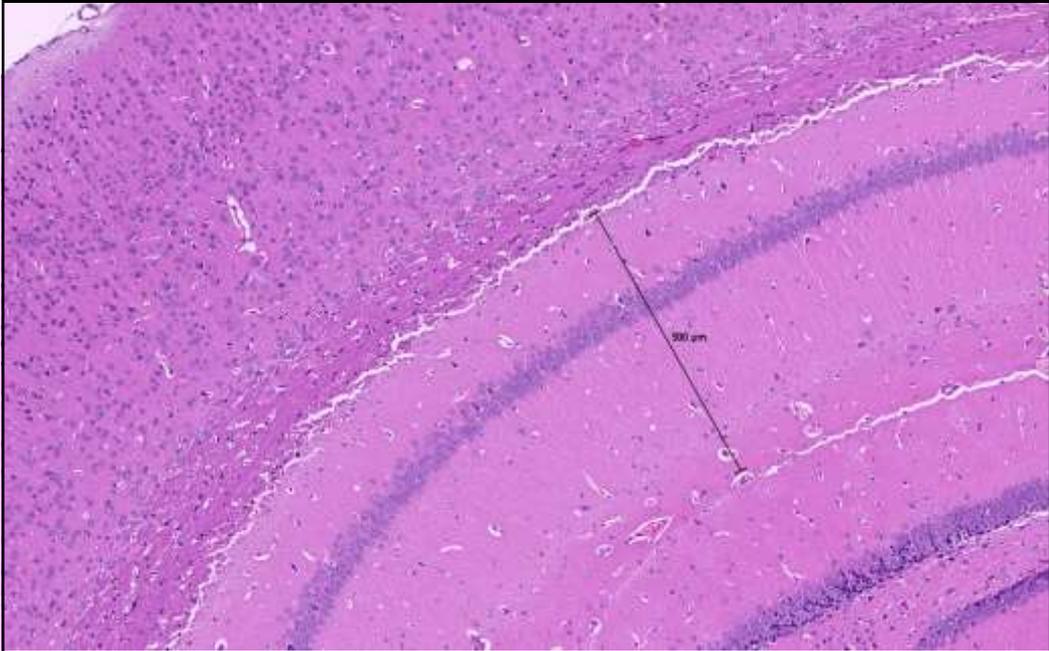
ダイオキシン国民会議
20150726 jk

27



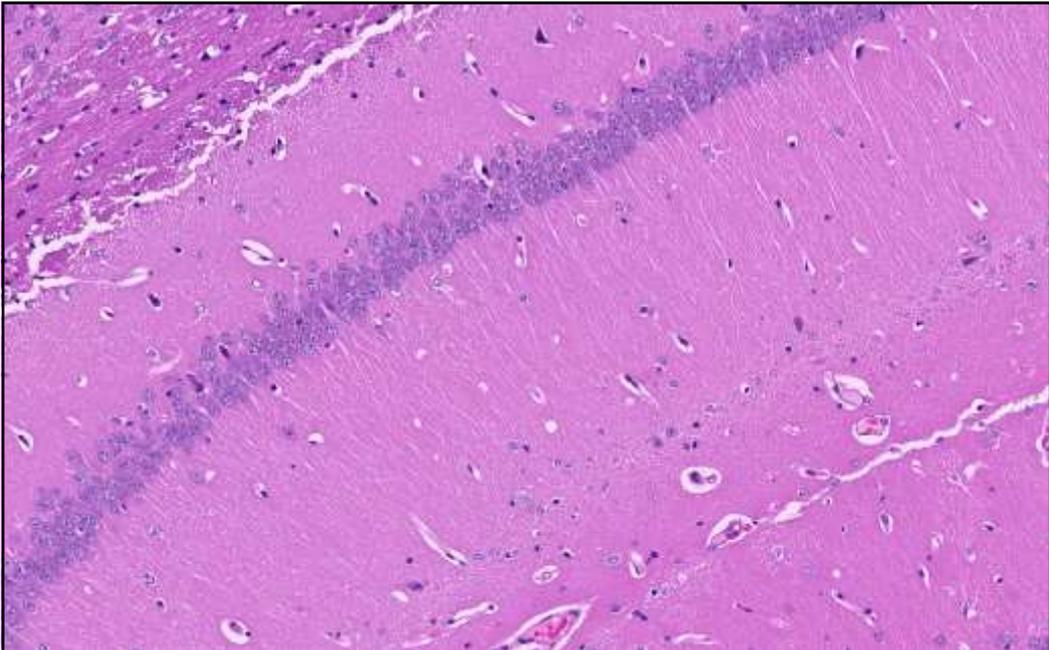
ダイオキシン国民会議
20150726 jk

28



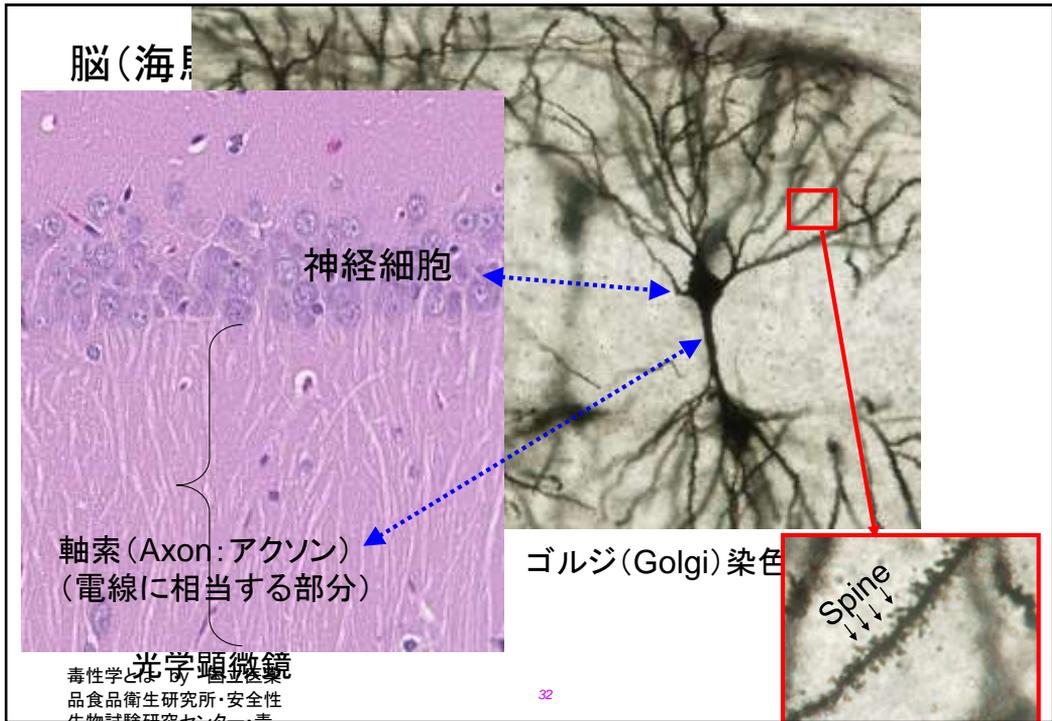
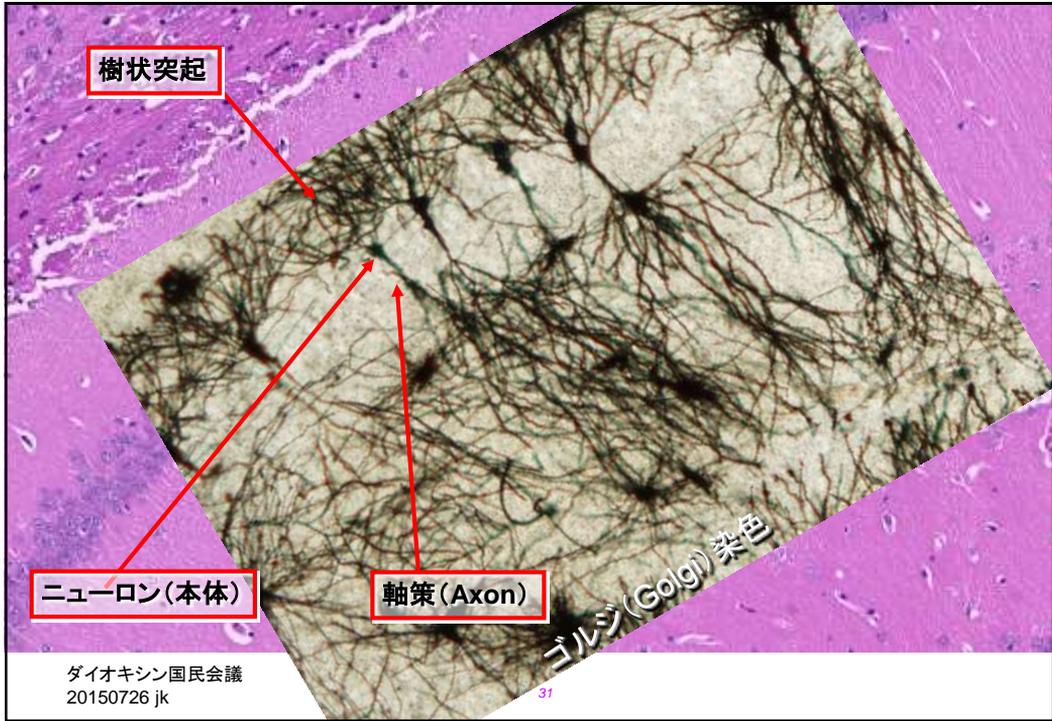
ダイオキシン国民会議
20150726 jk

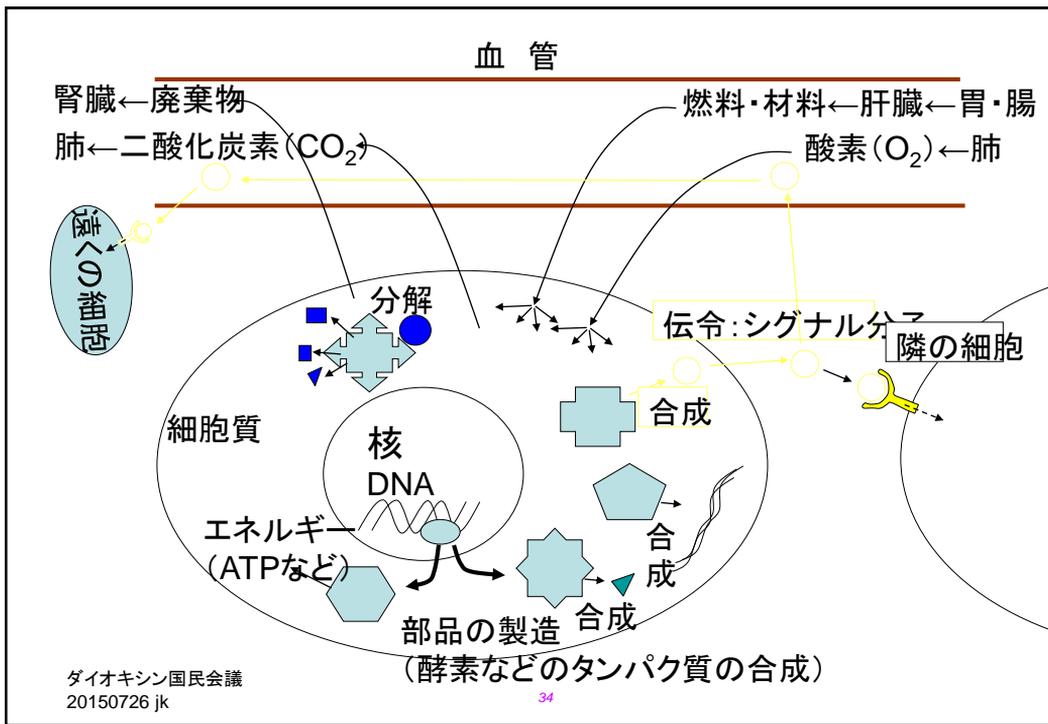
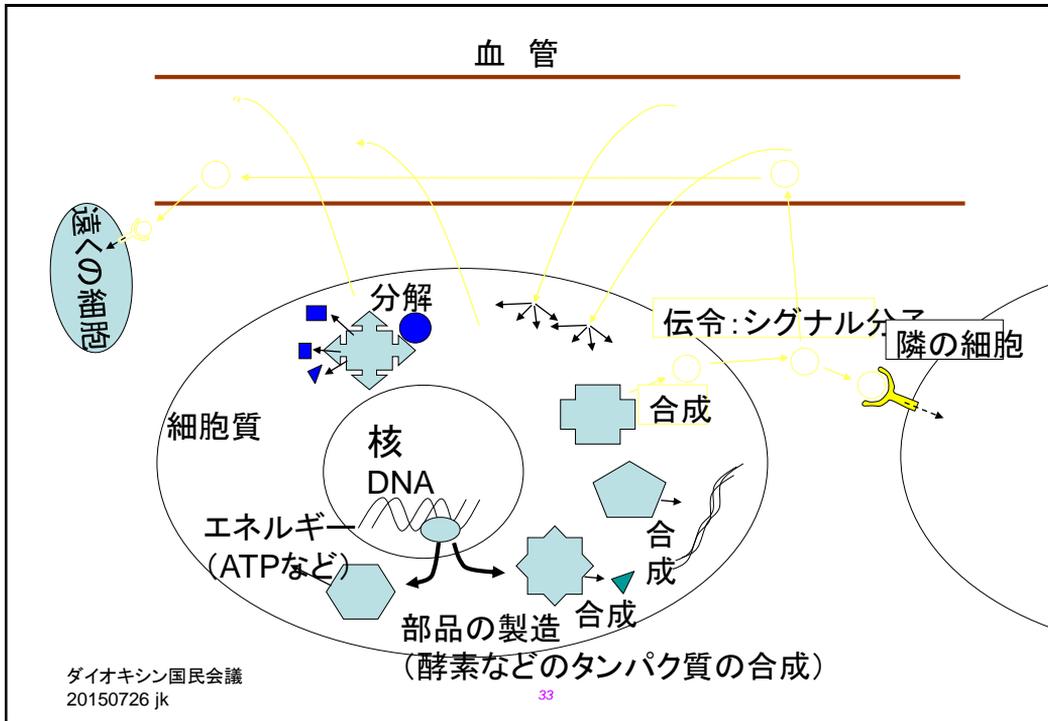
29

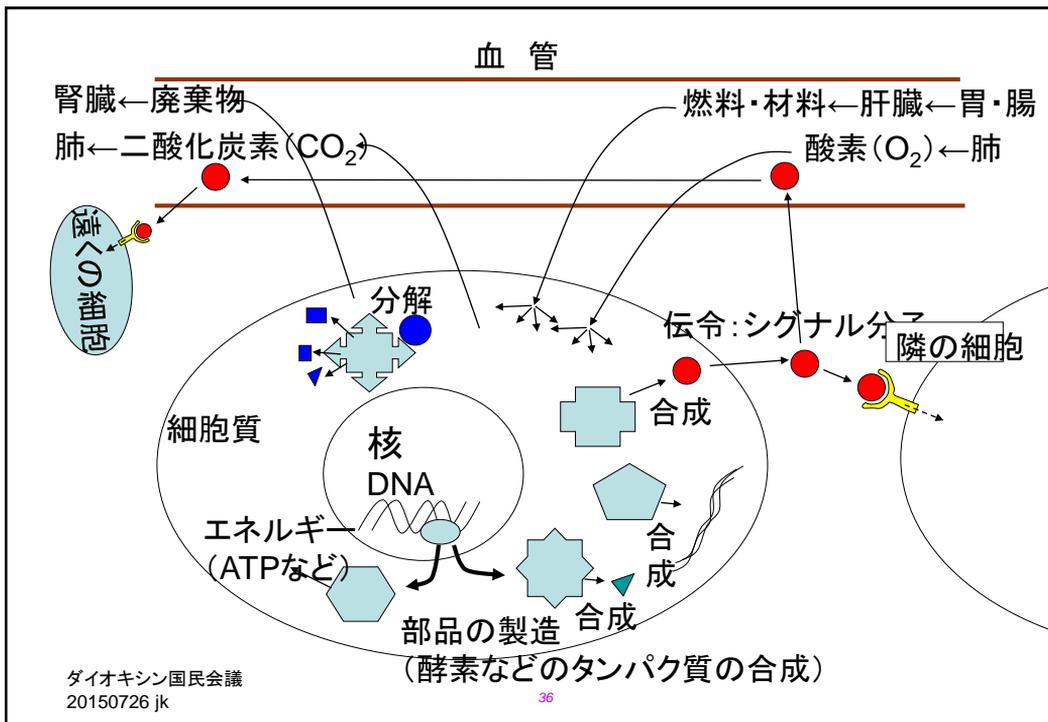
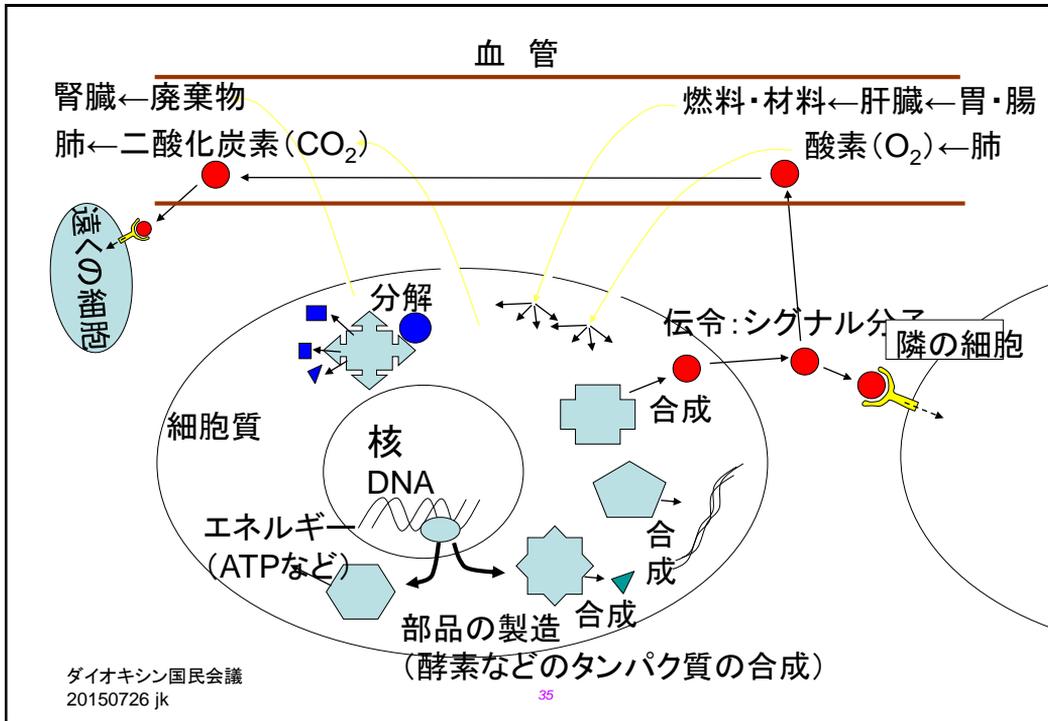


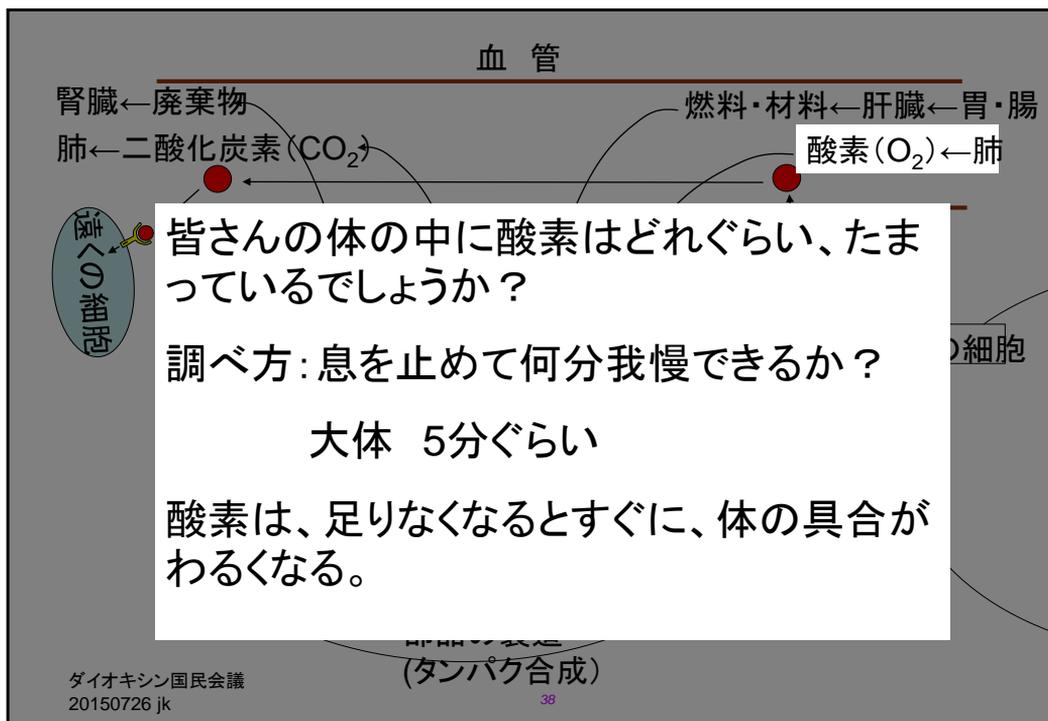
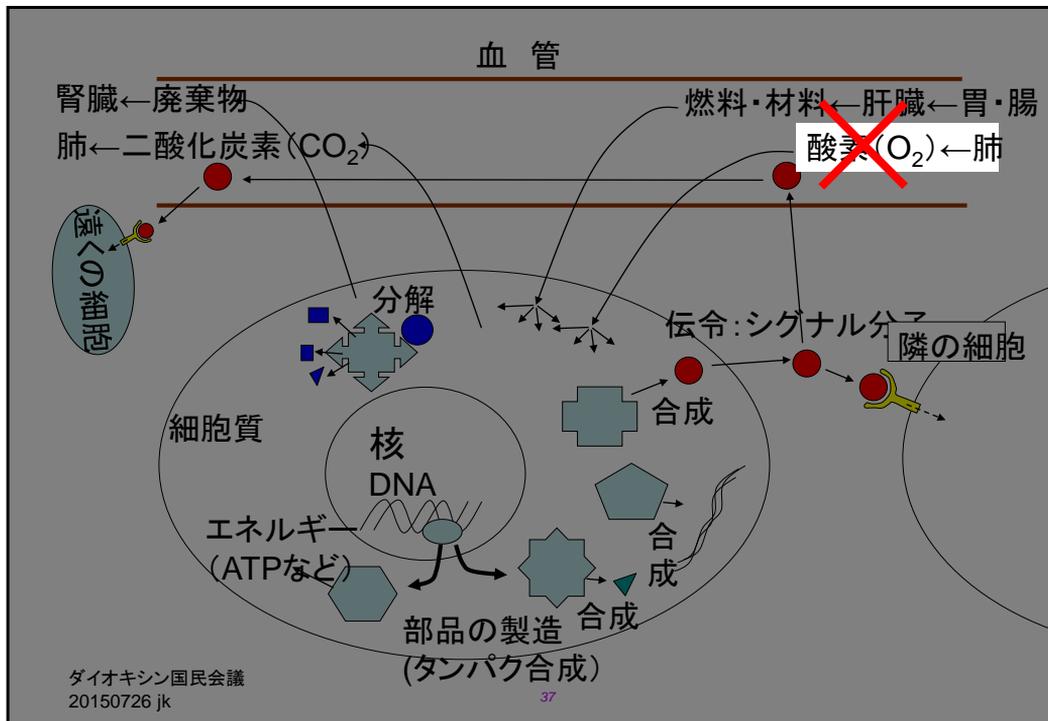
ダイオキシン国民会議
20150726 jk

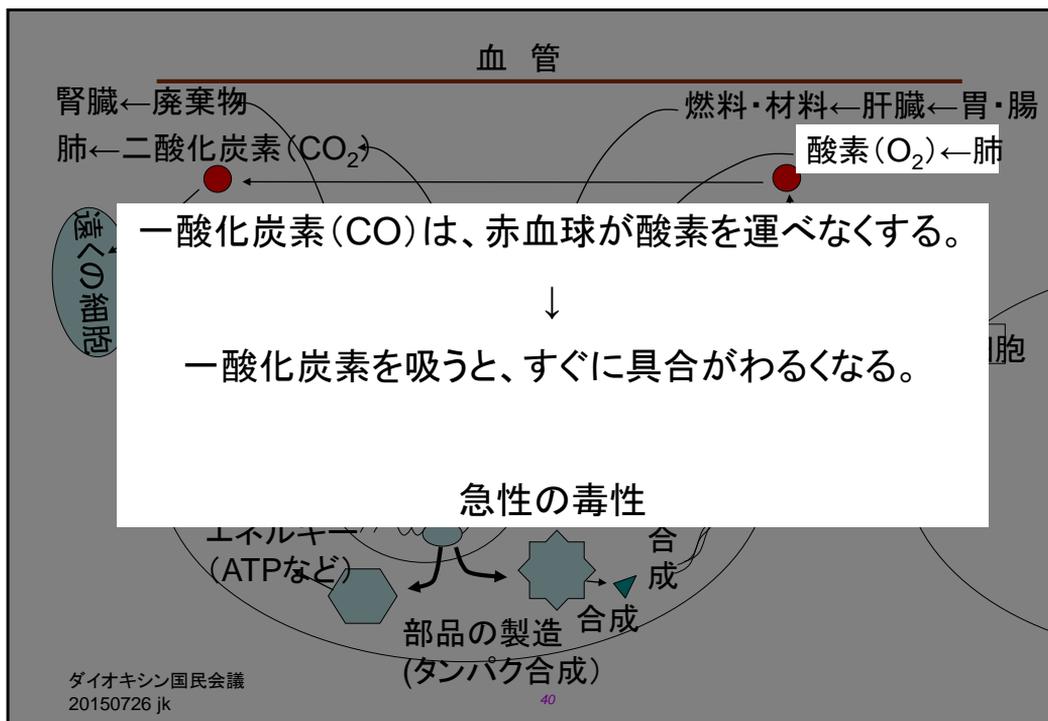
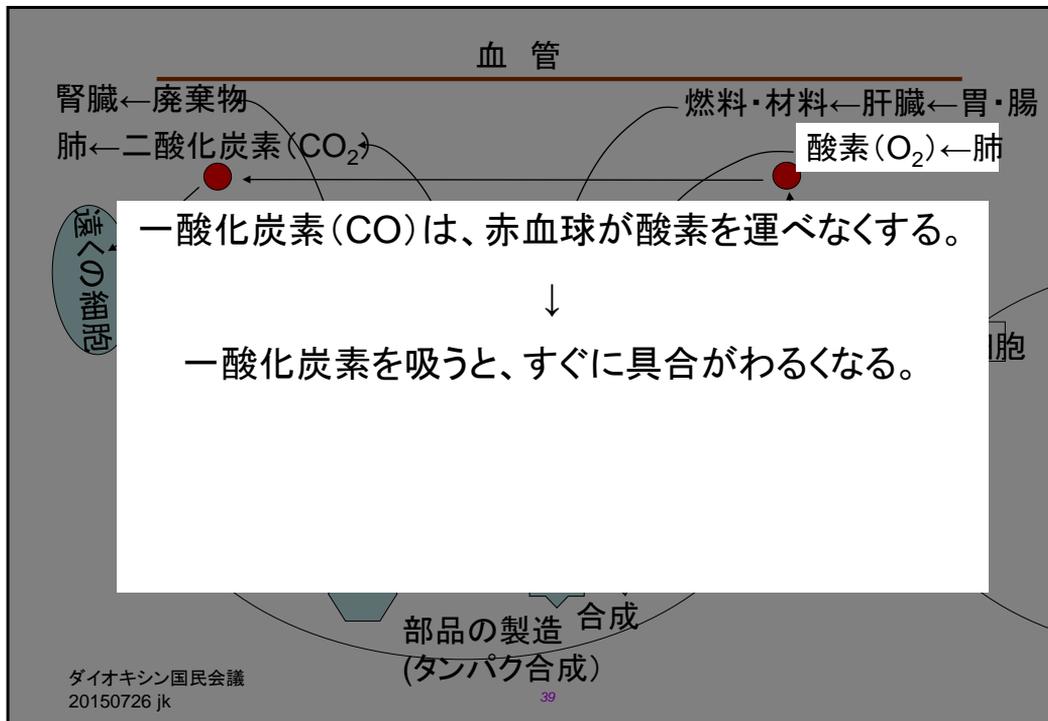
30

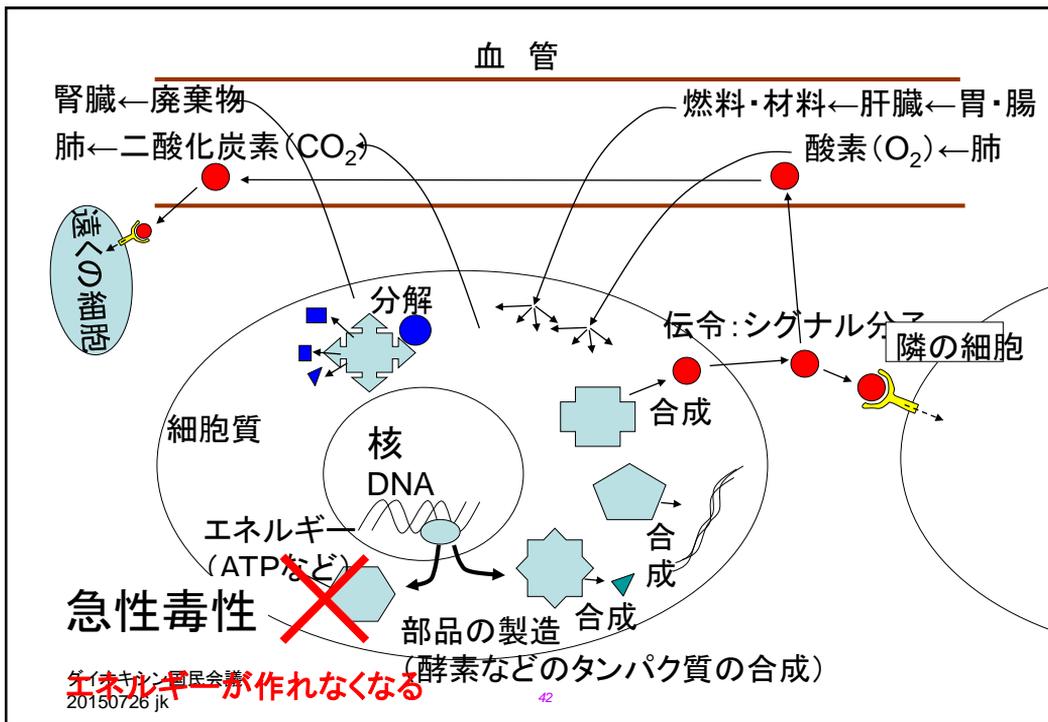
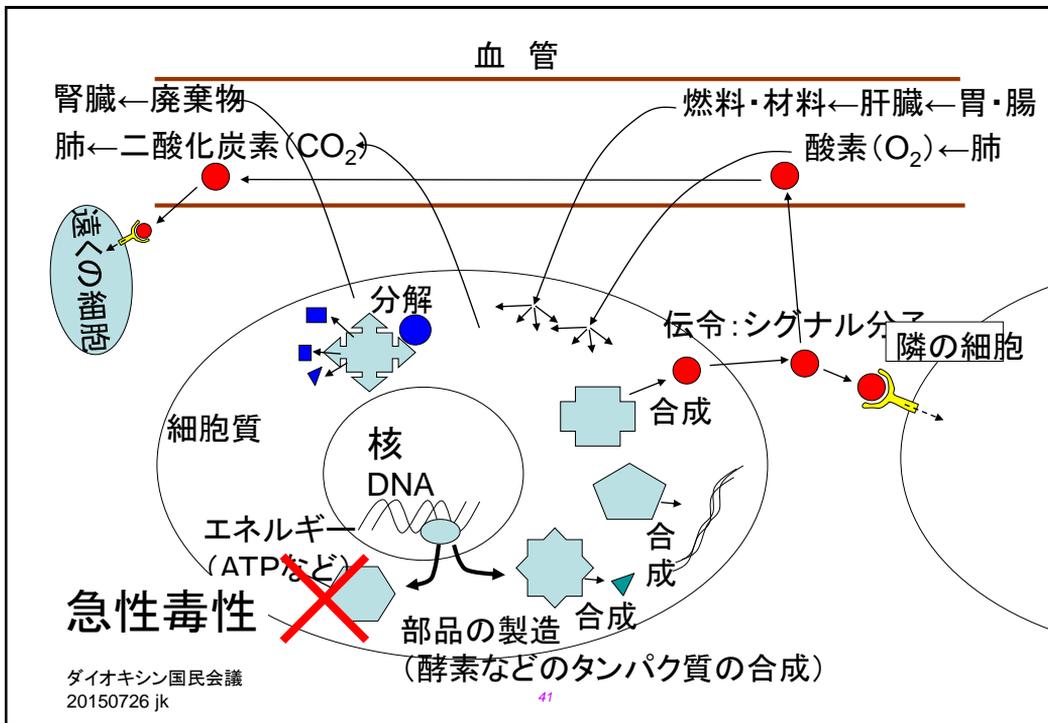


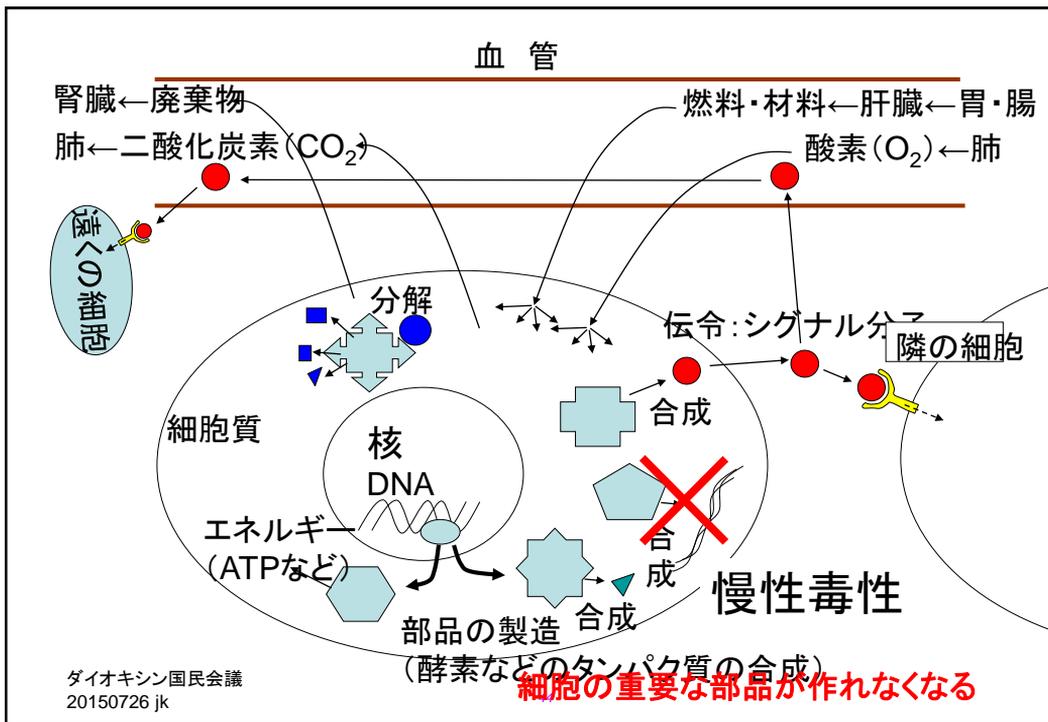
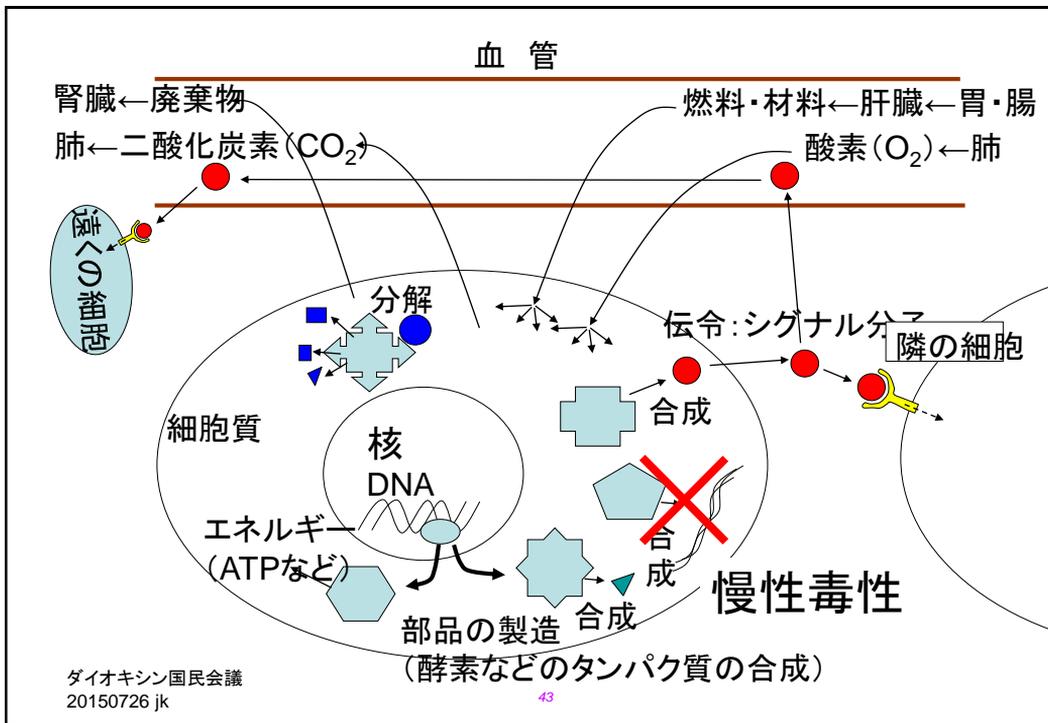


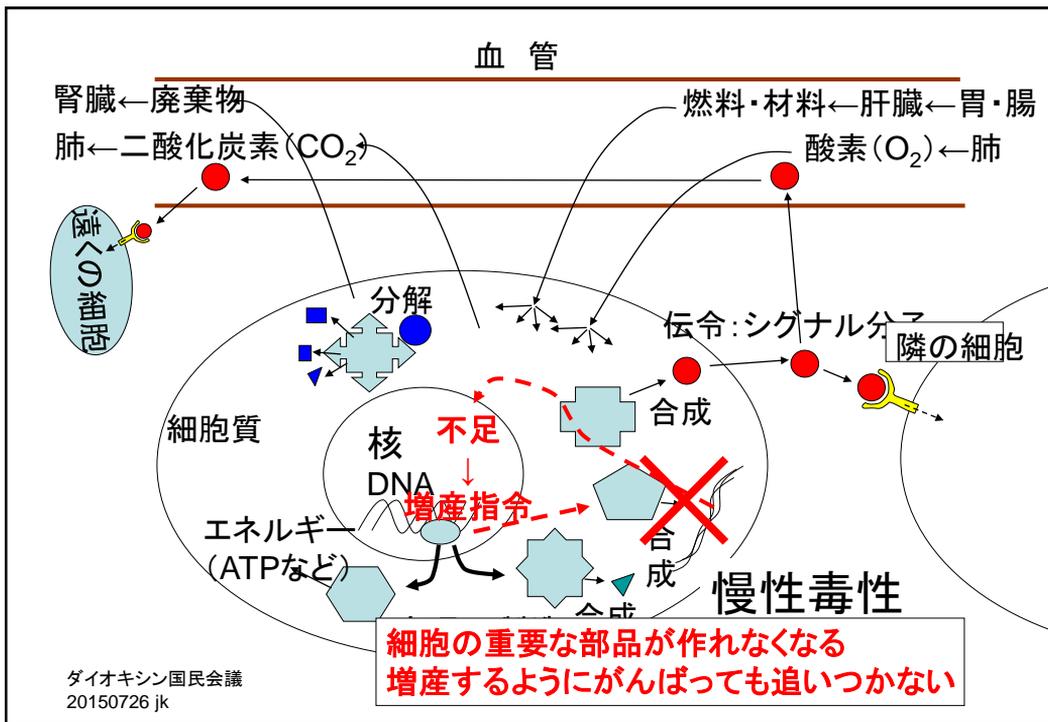
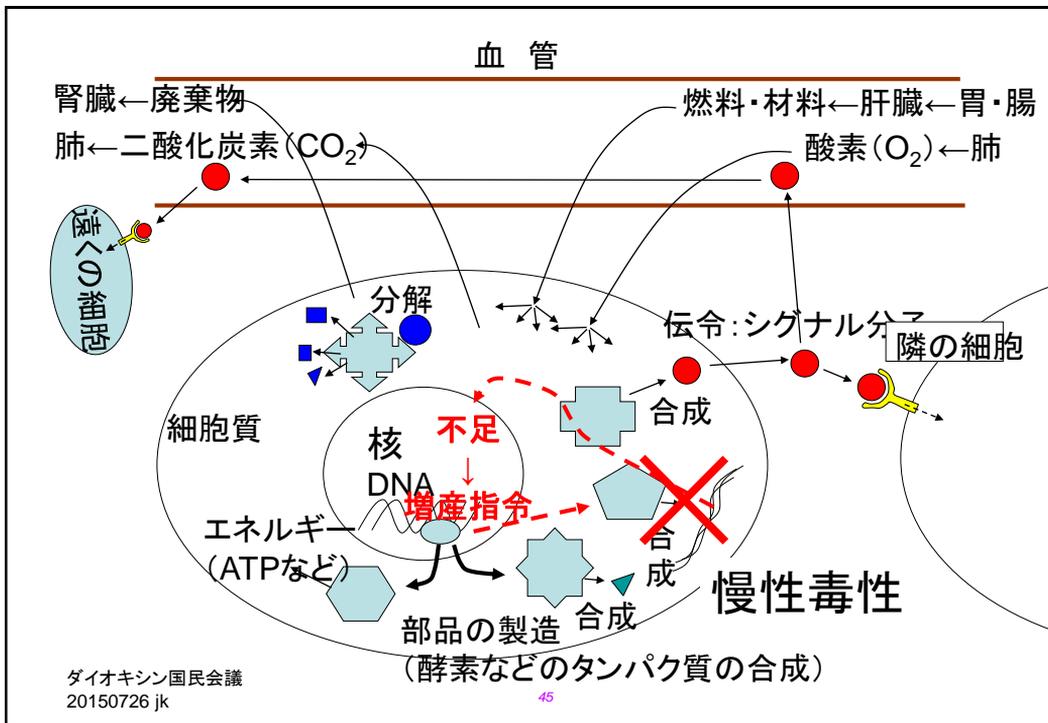


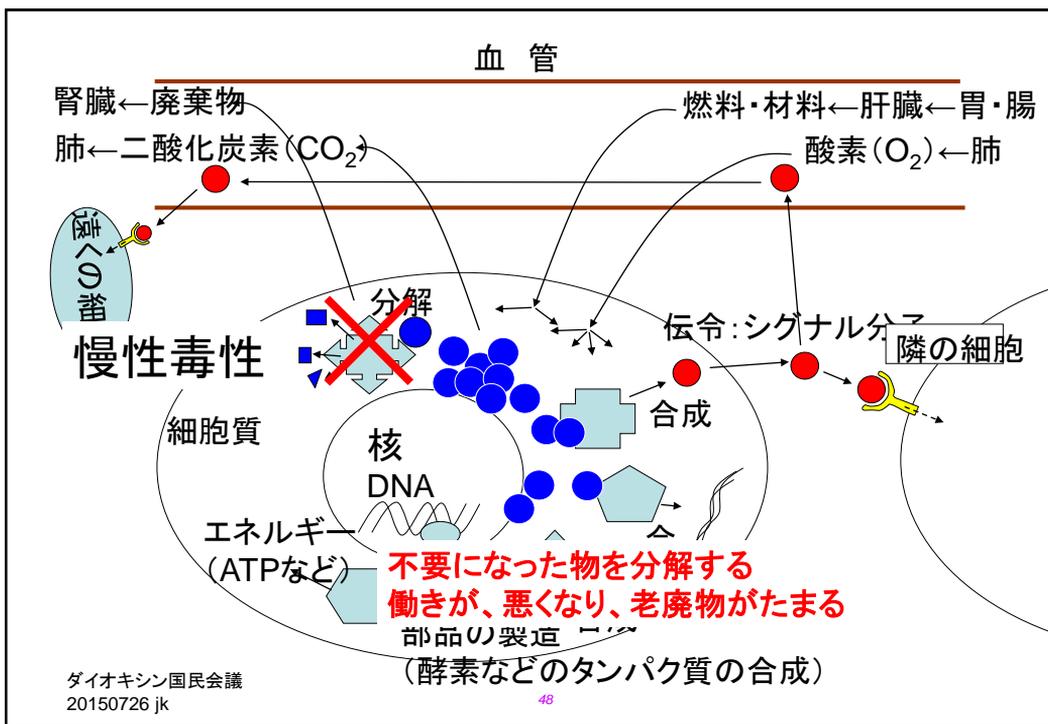
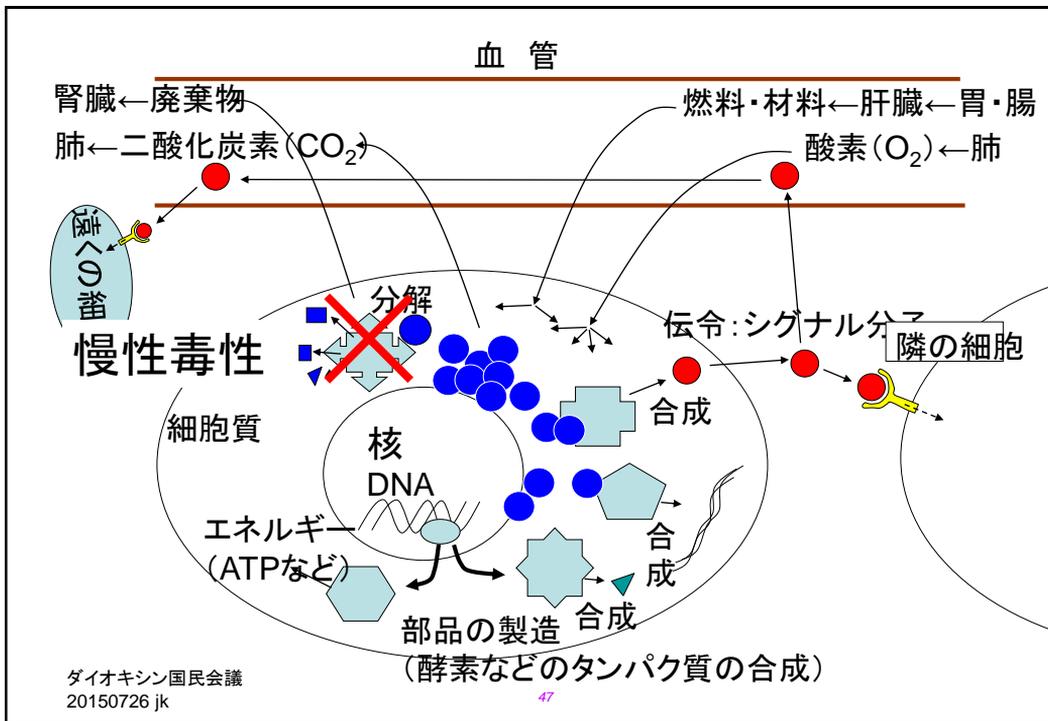


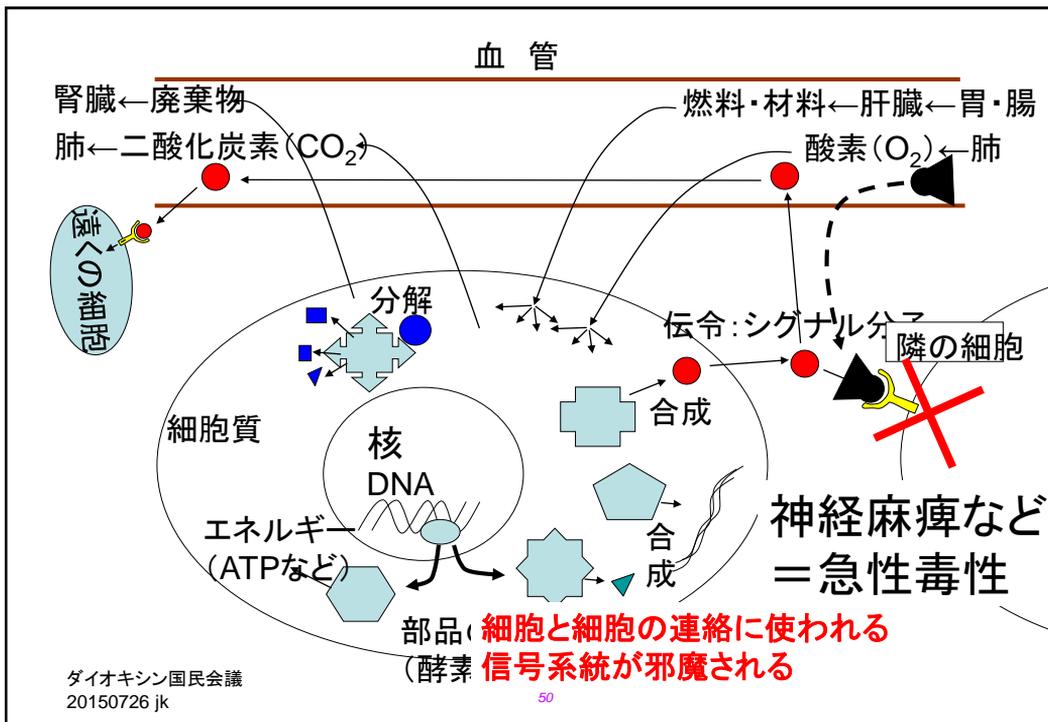
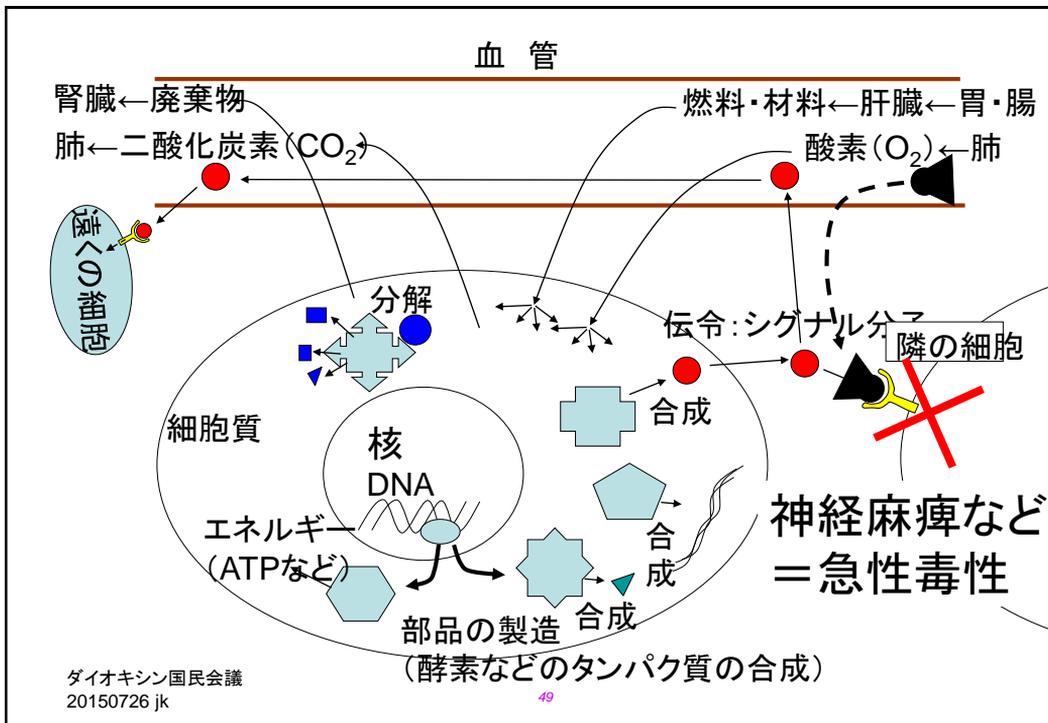


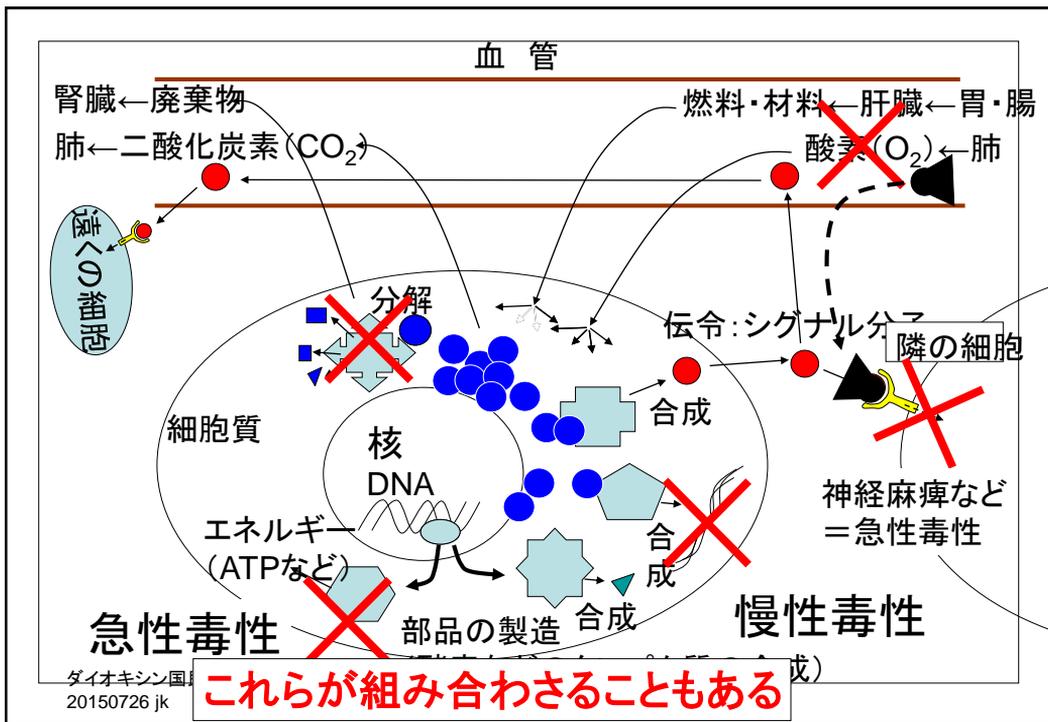
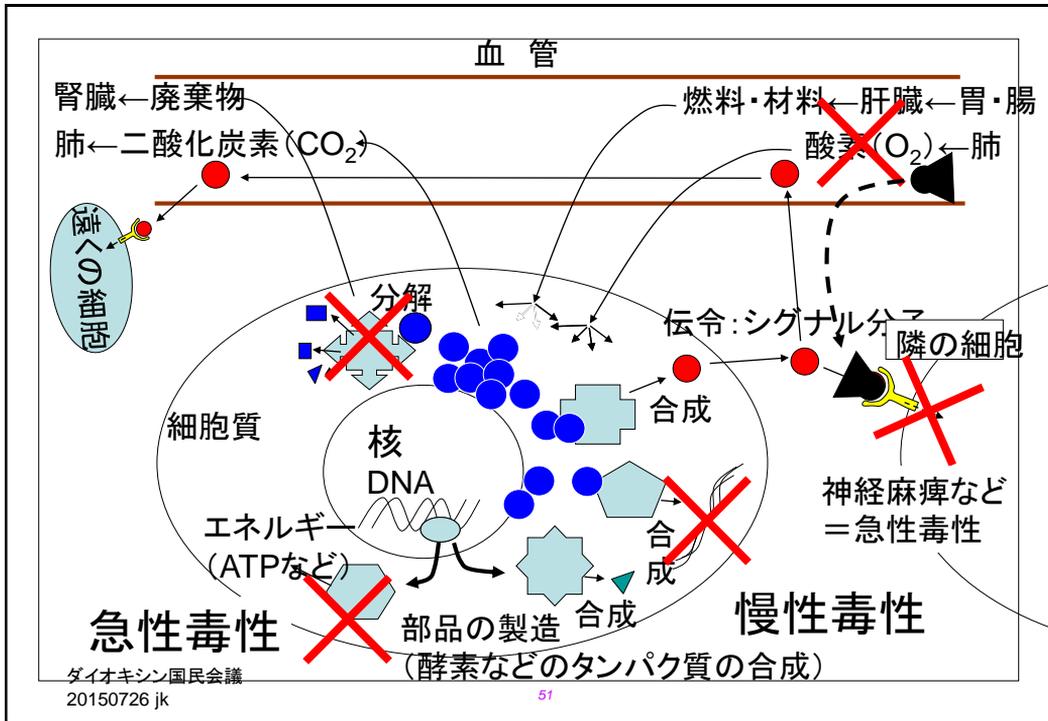






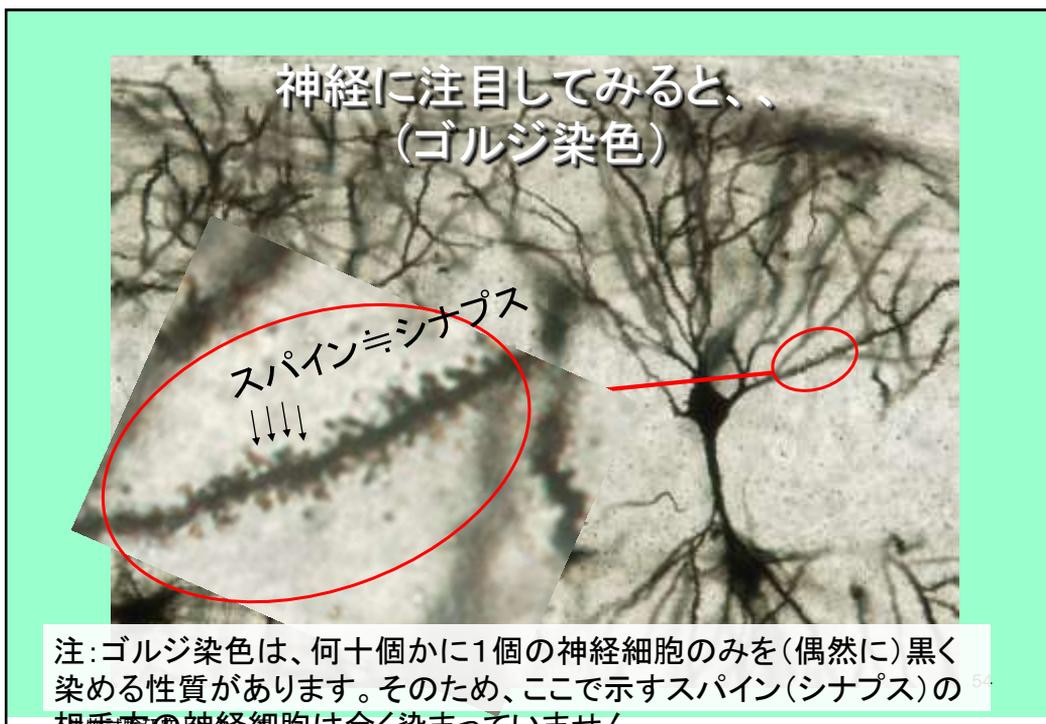






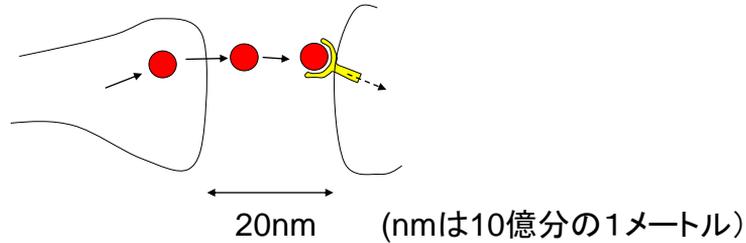
細胞や組織が破壊される毒性

- 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

57

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
右検査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(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 CORTIX 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 ………

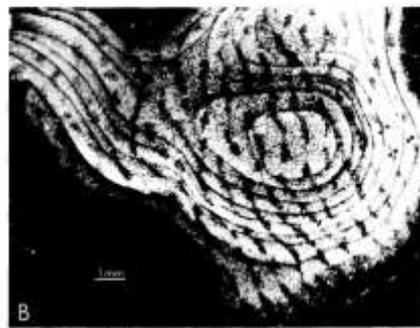


Fig. 3. Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of ³H-proline in the striatum of one eye 2 weeks before.

A: Normal monkey: a montage of a series of tangential sections through layer IV. The light stripes, representing the labeled eye columns, are separated by gaps of the same width representing the other eye. B: Abnormally deprived monkey: Again a montage from a series of tangential sections through layer IV. Some monkey as in Fig. 3, right, and Fig. 2, which had the right eye closed at 2 weeks for 18 months. The gaps from the normal eye are in form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrower gaps which represent the columns connected to the closed eye.

5

THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF THE VISUAL CORTIX

Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of tritiated thymidine into the vitreous of one eye 2 weeks before.

A: Normal monkey. The light regions, representing the labeled eye columns, are separated by gaps of the same width as the columns.

B: Monocularly deprived monkey. The light regions are separated by narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

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 of 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 tritiated thymidine into the vitreous of one eye 2 weeks before.

A. Normal monkey: a montage of a series of tangential sections through layer IVc. The light regions, representing the labeled 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. 3, right, and Fig. 1, which had the right eye closed at 2 weeks for 10 months. The gaps from the occluded eye are in form of expanded bands which occlude columns, obliterating the narrow gaps which separate the columns connected to the closed eye.

ダイオキシン国民会議20150726 JK

59

ハーバード大学
 1981年
 ウィー

「大脳
 及ぼす

……これら
 右脳治療
 無(上段)
 月まで右
 ソートブ
 支配する
 幅が拡大
 幅が狭く

THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF THE VISUAL CORTIX
 THE VISUAL CORTIX
 THE INFLUENCE OF MONOCULAR DEPRIVATION

Nobel lecture, 8 Dec 1981
 by
 TORSTEN N. Wiesel
 Harvard Medical School, Department of Neurobiology,
 Boston, Massachusetts, U.S.A.

cataract still have
 substantial
 6

closed at 2 weeks for 10 months. The gaps from the occluded eye are in form of expanded bands which occlude columns, obliterating the narrow gaps which separate the columns connected to the closed eye.

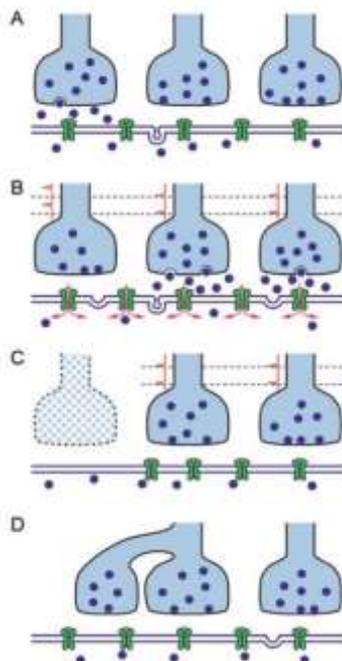
- 大脳の視覚野の構造が、目からのシグナルの異常だけで、大きく変わってしまう。
- 神経細胞を殺すような毒性物質を使ったわけではない。
- この様な現象は、脳が出来上がった大人では起こらない。老人が白内障の手術を受けると、視力が回復することからも分かる。
 【3歳以下の子どもの片方に眼帯を2日以上掛けてはいけない→形態覚遮断弱視】
- 胎児、新生児、小児の発達中の脳では、視覚野に限らず、ある特定の時期に、特定の場所で、この様なことが、シグナルの変調によって引き起こされる可能性が十分にある考えられる。

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:

ヘッブの説:

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

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

61

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!!】

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

62

どうやって調整しているのか？ 【シナプス競合説】

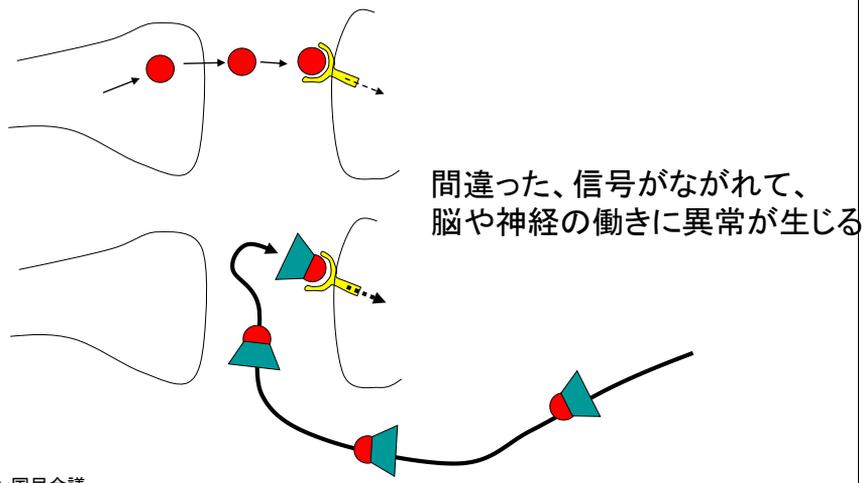
☆DNAの設計図には、必要以上に沢山の回路(シナプス)を作るように指示が書かれている。

☆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。

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

63

もしも、神経伝達物質のまねをする 化学物質が来たら、、、



ダイオキシン国民会議
20150726 jk

64

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)
=20μg/L (kg)

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

65

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**20μg/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。

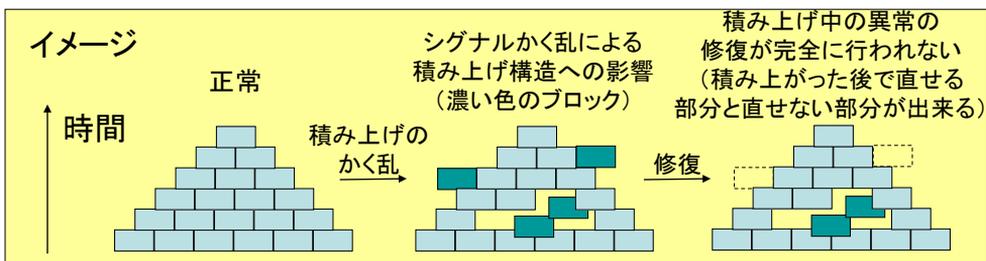
BPAの分子量≒200
1M → 200g/L (kg)
10⁻⁷ M → 200×10⁻⁷ g/L (kg)
=20μg/L (kg)

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

66

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ります



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。

約10年前、内分泌かく乱問題が注目を集めた理由は、背景に「DES daughterの事象があり、ホルモンにより早期暴露遅延影響(early exposure – late effect)が起こるが、その発癌機構が分からない」ということがあった上で、

- 弱いながらも、エストロゲン活性化学物質群があり(その他に抗アンドロゲン作用を示す化学物質群も指摘された)、
- 有害確定試験法とされていた、生殖毒性試験(1世代、2世代試験など)では陽性対照(DESやE2)に対して感度が低い(多くの場合、人での薬用量において陰性結果)こと、
- 当時やっとERβがクローニングされ、ERについての研究が、毒性学に応用できるほどには、意外なほど進んでいないこと
- 受容体系の用量作用関係はnon-monotonous(非単調関数)であるのが一般的
- ER発現が胎児で、生殖腺以前に中枢神経系を主体に見られること、

等が挙げられる。

生物学的蓋然性の観点から、哺乳類での検討が必要と感じられるようになった。

受容体原性毒性

内分泌かく乱化学物質問題は受容体原性毒性として捉えることができる

Endocrine Disruptor Issue is Receptor Mediated Toxicity

- ホルモン活性化学物質 **Hormonally Active Chemicals (HACs)**
= ホルモン受容体を介した影響
Hormone receptor-mediated effects
- 内分泌かく乱化学物質 **Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)**
= **HACs**で有害性を示すもの
HACs that show adverse effects
= 受容体原性毒性 **Receptor-Mediated Toxicity**

ダイオキシン国民会議 20150726 JK

71

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(機能障害)

受容体原性毒性(シグナル毒性)

毒性物質
(■)

受容体(A)

異常シグナル

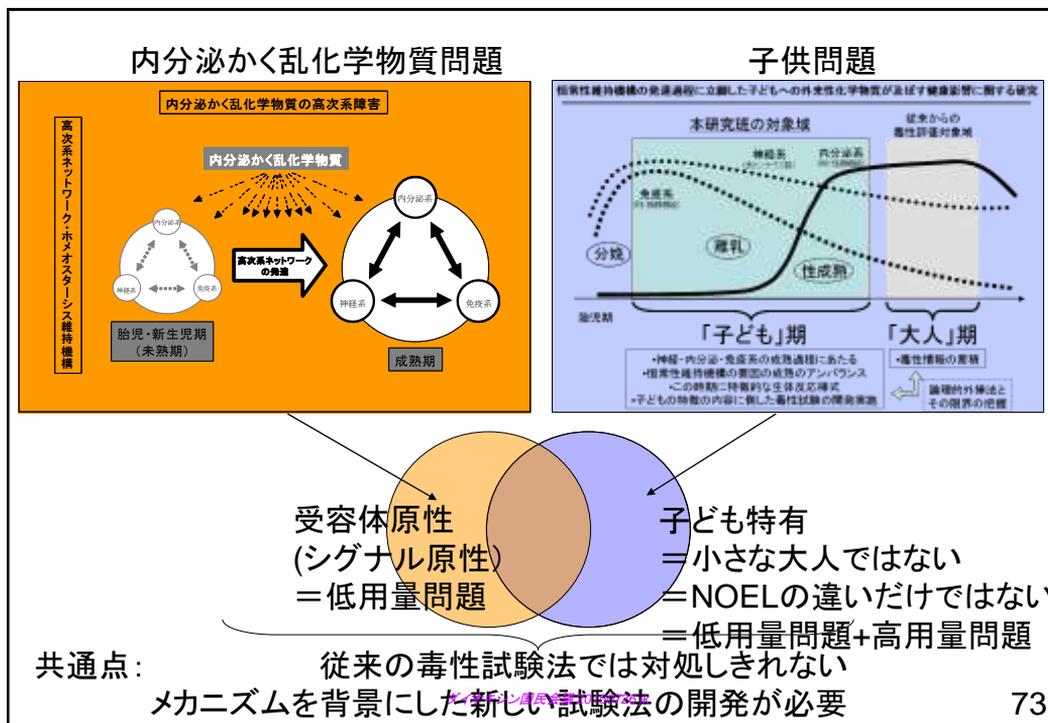
標的部位

- タンパク発現異常
- 異常な種類
- 異常なタイミング
- 異常な量

有害作用(機能障害)

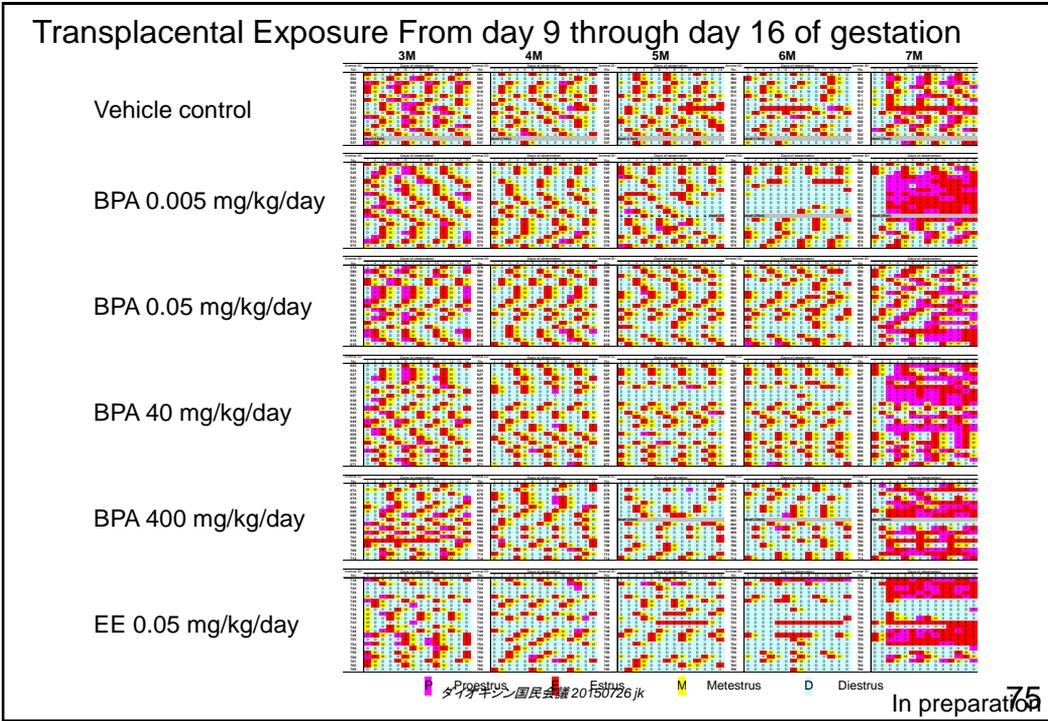
ダイオキシン国民会議 20150726 JK

72



内分泌かく乱

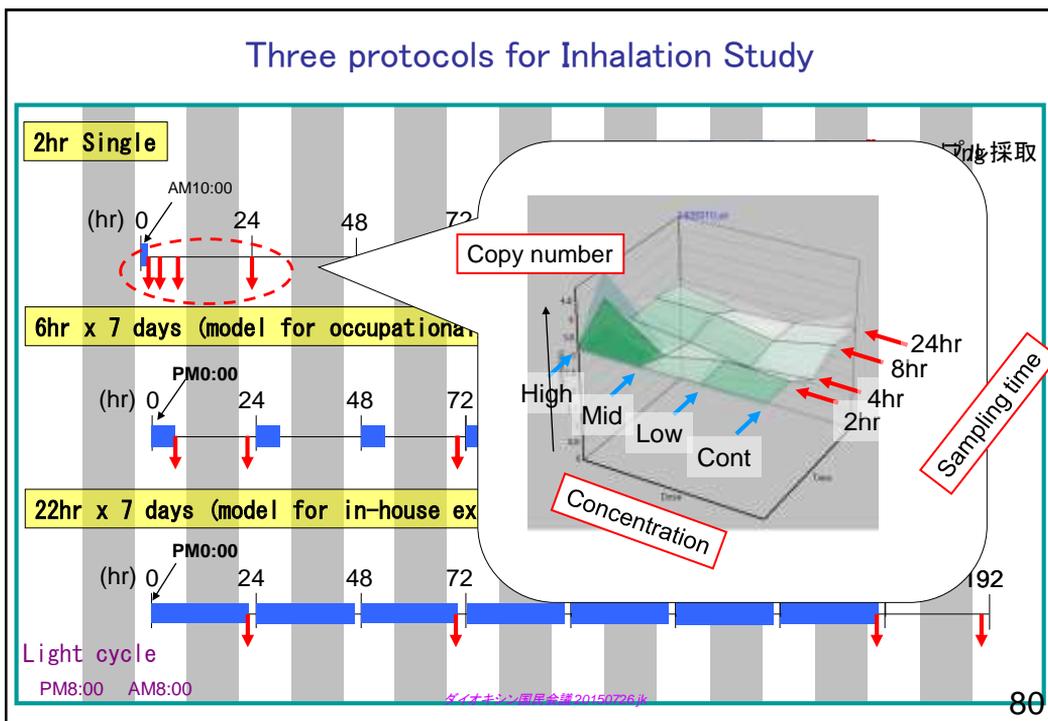
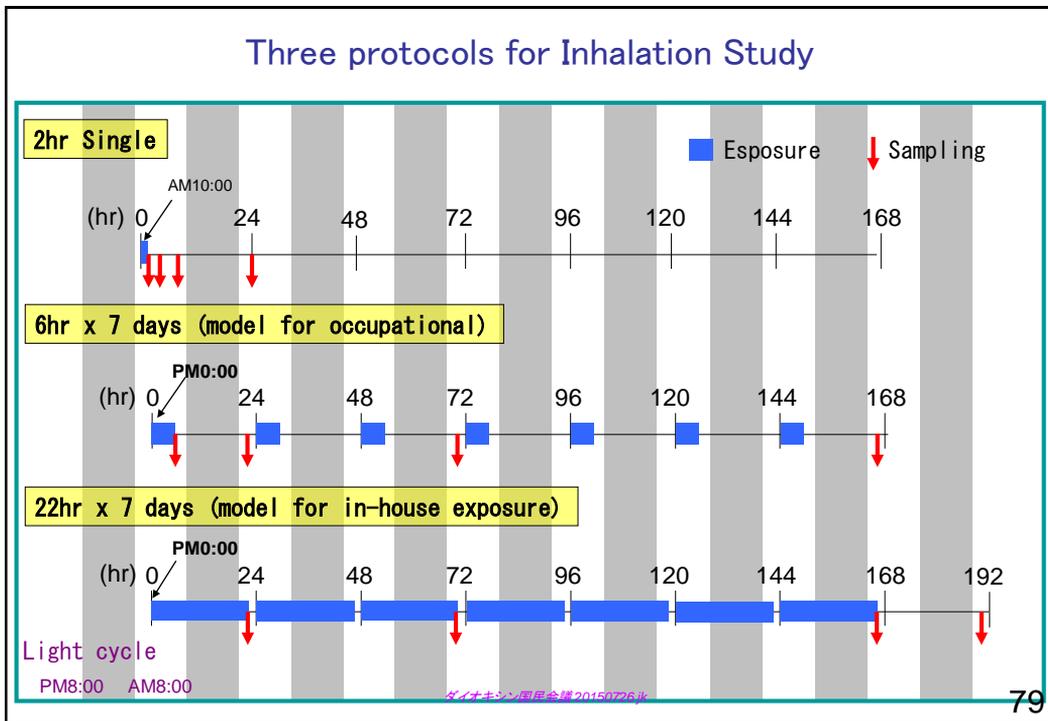
- シグナル毒性(シグナルかく乱毒性)である
 - 物質だけでは決まらない
 - 暴露を受ける宿主の状態との「ペア」で決まる
(標的ごとの臨界期)
 - 用量作用関係は、標的となるシグナル受容体系の性質に依存
 - 敏感な受容体が標的なら「低用量」
 - 鈍感なら「高用量」
 - 非単調(non-monotonous)になる場合もある

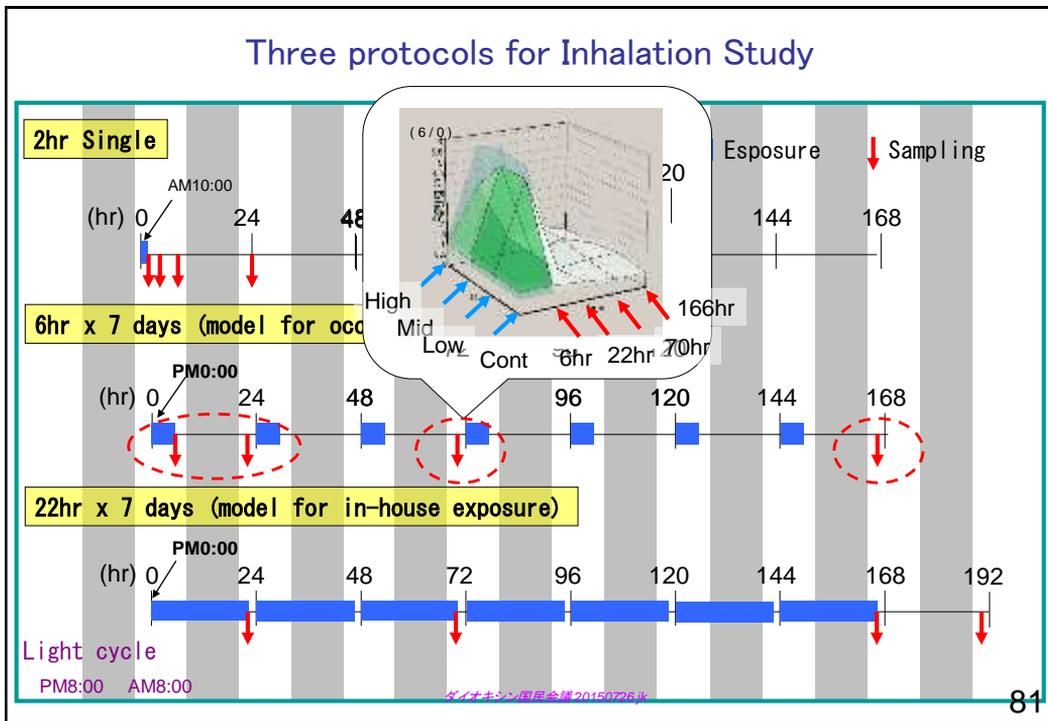


P Proestrus E Estrus M Metestrus D Diestrus																									
3M							4M																		
Animal ID- No.							Animal ID- No.																		
Days of observation																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
501	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D		
502	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D		
506	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M		
507	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D		
510	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D		
511	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E		
512	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D		
516	D	D	E	M	D	P	P	E	M	D	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D		
517	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E		
521	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D		
522	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M		
526	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E		
527	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E		
531	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D		
532	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D		
536	dead (13wk)													dead (13wk)											
537	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M		

Animal ID- No.														Animal ID- No.													
Days of observation																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
540	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D			
541	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M			
545	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M			
546	D	E	M	D	P	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D				
547	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D				
551	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M				
552	M	D	D	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M				
553	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M				

76





SBS gases listed by MHLW

厚生労働省 シックハウス問題に関する検討会「室内空气中化学物質の室内濃度指針値」表より

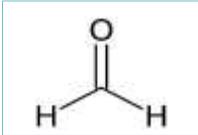
物質	CAS.No	室内濃度指針値
○ 済 ; Formaldehyde	50-00-0	0.08ppm (100 μg/m ³)
○ 済 Toluene	108-88-3	0.07ppm (260 μg/m ³)
○ 済 Xylene	1330-20-7	0.20ppm (870 μg/m ³)
○ 済 ; p^-dichlorobenzene	106-46-7	0.04 ppm (240 μg/m ³)
○ 済 Xylene isomer⇒ Ethyl benzene	100-41-4	0.88 ppm (3800 μg/m ³)
○ 済 Styrene	100-42-5	0.05 ppm (220 μg/m ³)
○ 済 Chlorpyriphos	2921-88-2	0.07 ppb (1 μg/m ³) <small>小児は0.007ppb</small>
☆ フタル DBP 1チル	84-74-2	0.02ppm (220 μg/m ³)
○ 済 Tetradecane	829-59-4	0.04ppm(330 μg/m ³)
☆ フタル酸ジ DEHP ヘキシル	117-81-7	7.6ppb(120 μg/m ³)
○ 済 ; Diazinon	333-41-5	0.02ppb (0.29 μg/m ³)
○ 済 ; Acetaldehyde	75-07-0	0.03 ppm (48 μg/m ³)
○ 済 Fenobucarb	3766-81-2	3.8ppb (33 μg/m ³)

☆: non-volatile

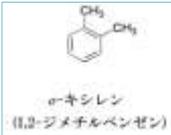
ダイオキシン国民会議 20150726jk

82

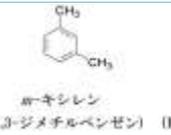
FA



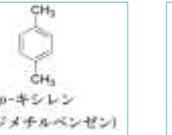
Xylene



o-キシレン
(1,2-ジメチルベンゼン)

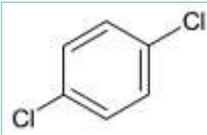


m-キシレン
(1,3-ジメチルベンゼン)



p-キシレン
(1,4-ジメチルベンゼン)

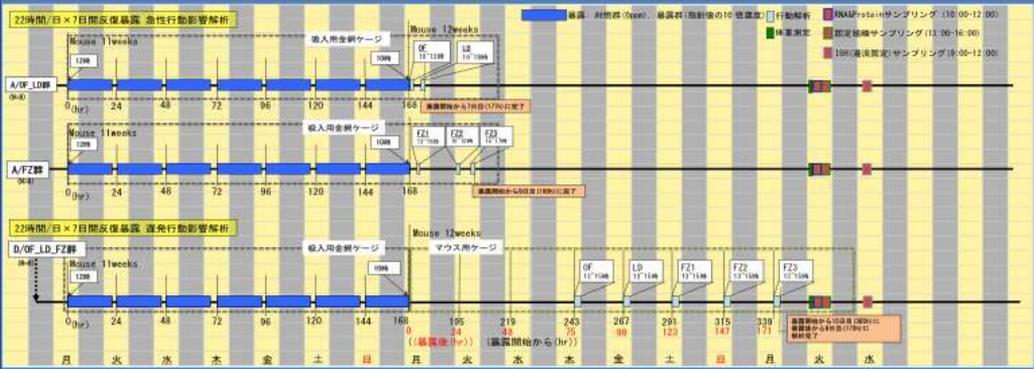
PDB



ダイオキシン国民会議 20150726 jk

83

Neurobehavioral Battery Test after Inhalation (2 ppm Xylene)



照明周期

PM8:00 AM8:00
(ca. 50lux)

略号	試験名	測定項目	試験に要する時間
OF	Open field test	新奇環境-活動性	N=8, 2群(16匹)で120分
LD	Light / Dark transition test	不安関連行動	N=8, 2群(16匹)で60分
FZ1	Fear conditioning: Conditioning	トレーニング/短期学習	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ2	Fear conditioning: Contextual test	空間記憶	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ3	Fear conditioning: Cued test	音-連想記憶	N=8, 2群(16匹)で70分

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

84

The Journal of Toxicological Sciences (J. Toxicol. Sci.)
Vol.34, Special Issue II, SP279-SP286, 2009

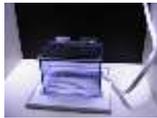
SP279

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

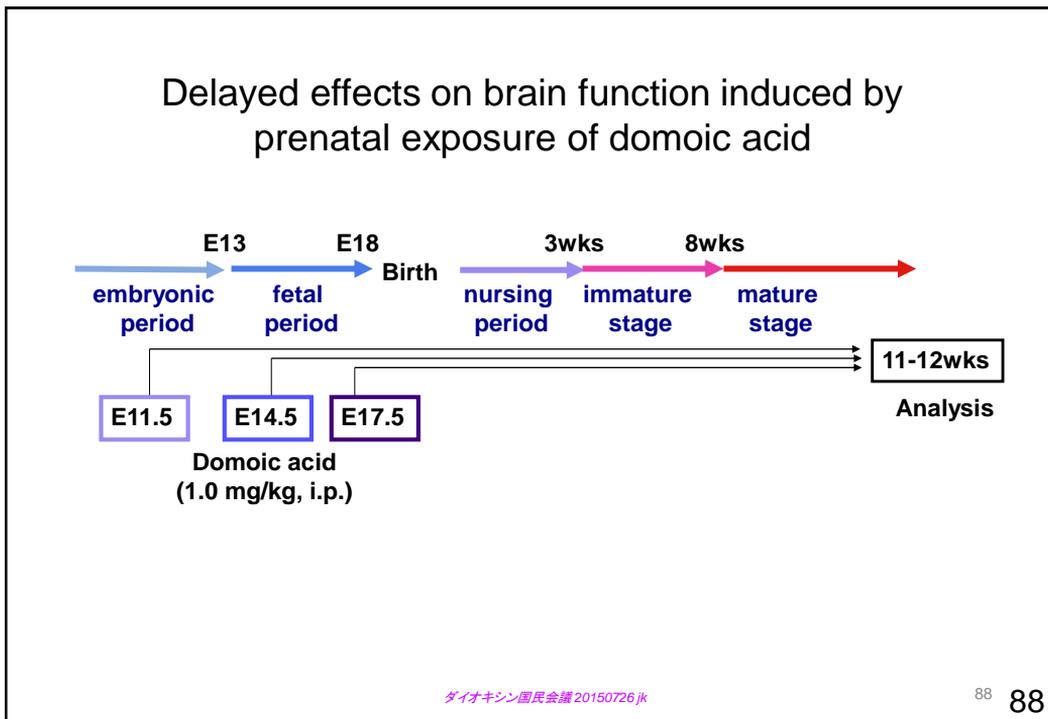
Division of Cellular & Molecular Toxicology, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received February 17, 2009)

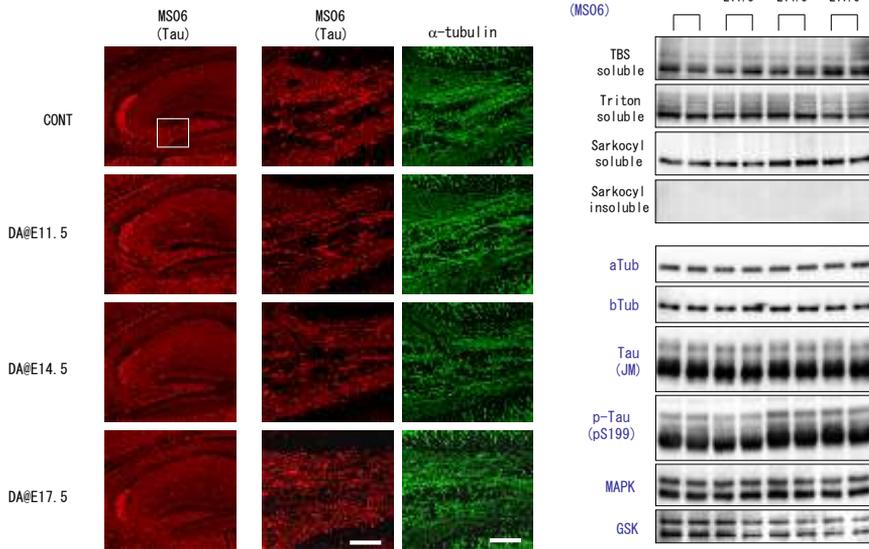
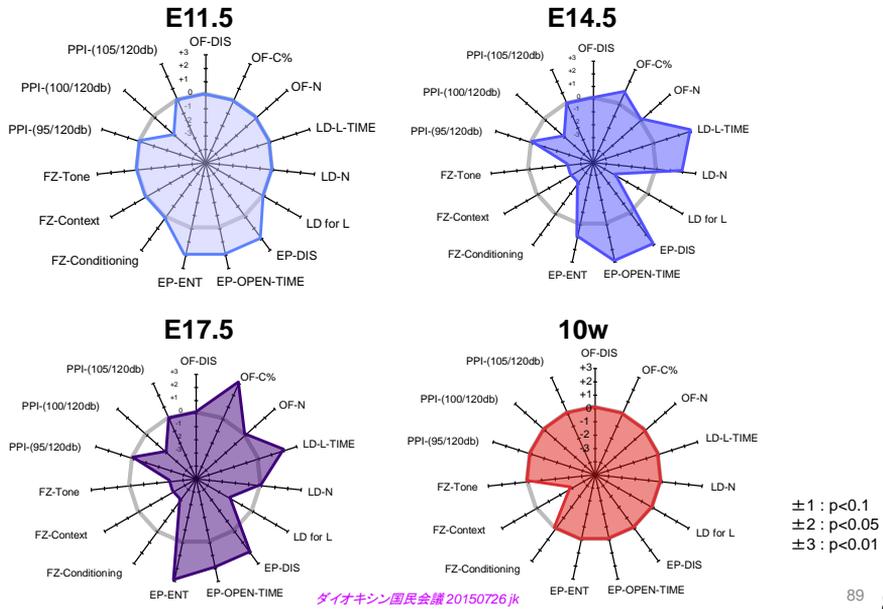
OF	LD	EP	FZ	PPI
				
オープンフィールド試験 10分	明暗往来試験 5分	高架式十字迷路試験 10分	恐怖条件付け試験 6分・3日間	プレパルス驚愕抑制試験 30分
検定項目 総移動量 中央部-滞在時間 移動回数	検定項目 明所滞在時間 明暗往来数 初移動時	検定項目 総移動量 アーム選択数 開放アーム-滞在時間	検定項目 学習度 (1日目) 場所-連想記憶 (2日目) 音-連想記憶 (3日目)	検定項目 プレパルス驚愕抑制度 (80-105db:120db)

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

87



Summary of behavioral analysis



EDC issue FAQ

- no threshold ?
- non monotonic dose responses ?
- synergism ?

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

91

No threshold?

- Signaling: quantum, usually amplification system (at least at the beginning).
- Stochastic endpoints for Multistage mechanism (flip-flop)
- Mixture
 - Even for regular toxicants, threshold cannot be set; category approach, combined exposure
 - Cf. Toxic Equivalence Factor (TEF) of Dioxins

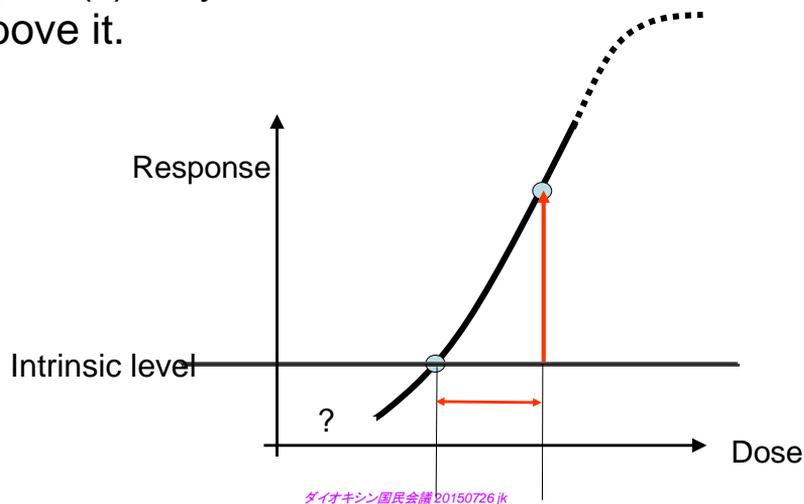
For the risk assessment, it is reasonable for us to consider that non-genotoxic chemicals including EDCs (signal toxicity) have no threshold (no NOEL/NOAEL).

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

92

No threshold?

- When a system is activated by intrinsic ligand(s), any additive effect has no threshold above it.



93

Non monotonic dose responses?

- The dose response characteristics is dependent on the signaling system(s) of concern.
 - Single Receptor, Single Network (no feedback) - **No or Yes (saturation)**
 - Feedback, Feed forward - **Yes (including breakdown)**
 - Multiple Receptors, Complex Network – **Yes**
- Dose-range (Sensitivity) is determined by the signal system(s)

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

94

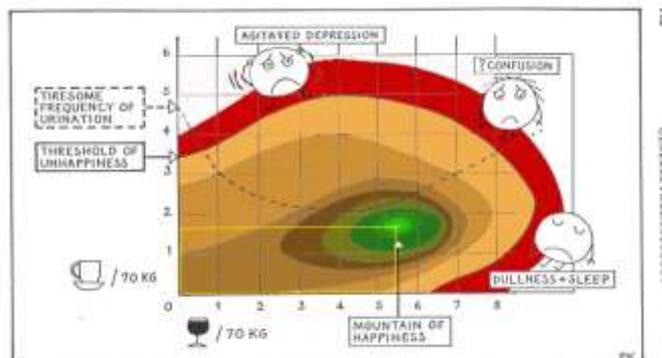
When mixed at low doses, synergistic?

- How do you define synergism?
- what is additive:
- Why “At low dose”

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

96

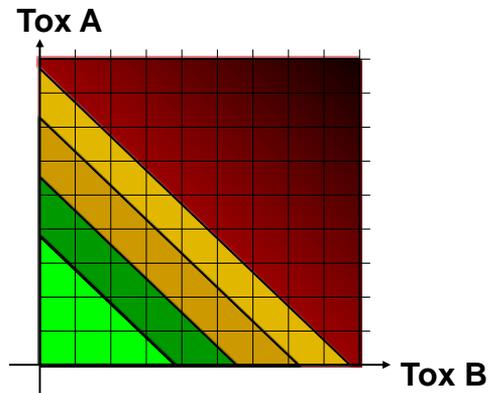
Looking for “synergism” of pharmaceuticals=
Looking for best combination,
i.e. peak of the Mountain of Happiness



Mountain of Happiness; modified (colored) from
Clinical Pharmacology, D.R. Laurence & P N
Bennett, Churchill Livingstone (1980)

97

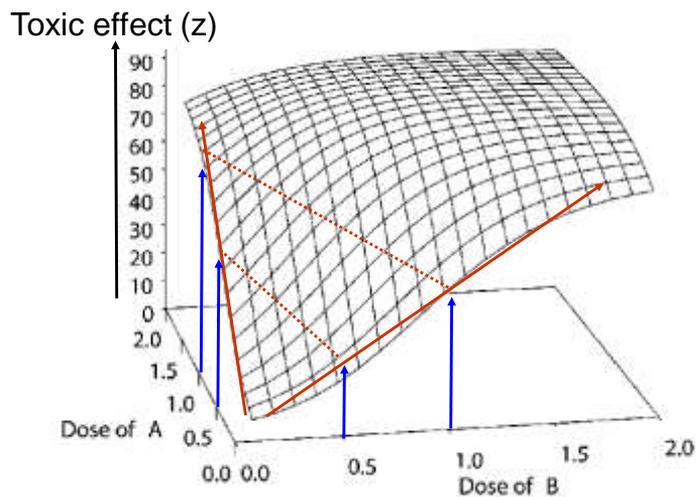
Looking for a synergy in toxicity.
 We normally do not seek for cancellation
 Sad creek or Sad valley or Sad pit



ダイオキシン国民会議 20150726.jk

98

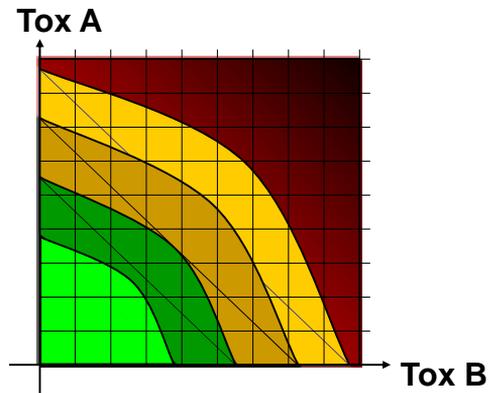
Additive: If A and B is exchangeable;
 $z(A,0) = z(0,B) = z(A/2,B/2)$



ダイオキシン国民会議 20150726.jk

99

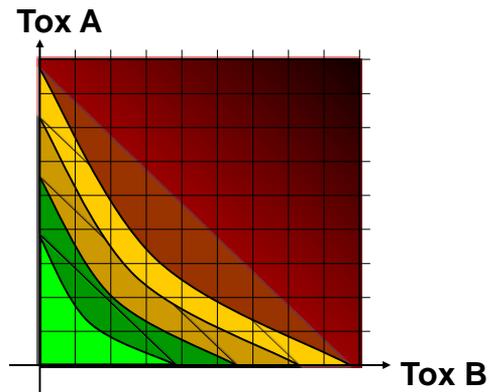
Looking for a synergy in toxicity.
 We normally do not seek for cancellation
 Sad creek or Sad valley or Sad pit



ダイオキシン国民会議 20150726 jk

100

Looking for a synergy in toxicity.
 We normally do not seek for cancellation
 Sad creek or Sad valley or Sad pit



ダイオキシン国民会議 20150726 jk

101

When mixed at low doses, synergistic.

- Case by case
 - Simple signaling network maybe Additive
 - Complex Signal Crosstalk maybe Synergistic or Antagonistic.
- Inadequate experimental design/interpretation can easily result in false synergism or antagonism.
- Definition of “additive” is important.

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

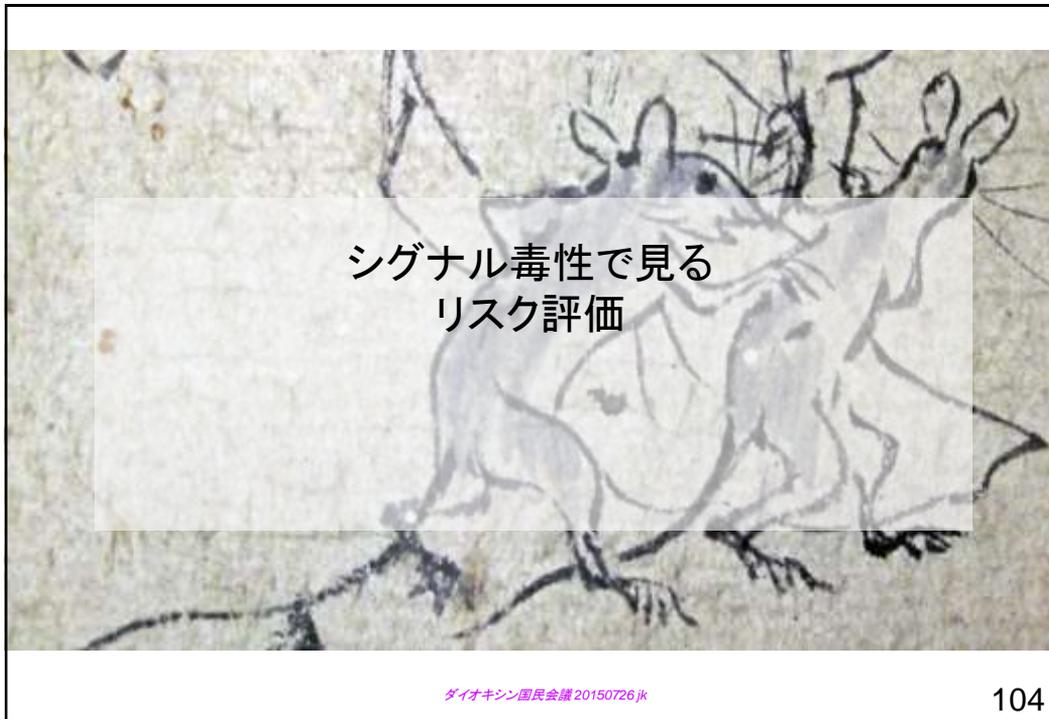
102

EDC issue FAQ

- no threshold
 - We have to consider that there is no threshold
- non monotonic dose responses
 - Not always but Yes
- synergism
 - Case by case, “additive” is very often seen

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

103



シグナル毒性で見る リスク評価

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

104

統計学的な有意差とは

- 実力が互角だと思ふ相手と将棋を指して、1回目負けたとしても、互角だと思い続けるであろう。
- しかし、連続して4回負けると、ひょっとして自分の方が弱いのではないかと、
- 連続して5回負けると、さすがに自分の方が弱いと観念する。

- 4回偶然負ける率は $(1/2)$ の $(1/2)$ の $(1/2)$ の $(1/2)$ = $1/16 = 0.0625$
- 5回偶然負ける率は $(1/2)$ の $(1/2)$ の $(1/2)$ の $(1/2)$ の $(1/2)$ = $1/32 = 0.03125$

検体を2年間、毎日ラット(マウス)に投与し、一匹一匹診断した結果を集計

対照群 (無投与): 50匹中 3匹 に肝癌
投与群 (30mg/kg): 50匹中 12匹 に肝癌

- 3/50 と 12/50 の差が偶然に生じる率を計算出来る。
- その率が、0.05 より小さければ、この差は偶然ではなかった、言い換えると投与の結果だったと判定することになっている。この事を、
- 「 $p < 0.05$ (5%) で有意差がある」と表示する。
- 0.05は 1/20 20回に1回は偶然に差が付く程度の差である。
- 0.01は 1/100 100回に1回は偶然に差が付く程度の差である。

105

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

有意症（有意差病：Significantosis）

- ・ 統計的に有意ということは生物学的、医学的に有意義であるという内容を含まない
- ・ 有意ではないという場合にも、（母集団に）差が無いことを積極的に証明したわけではなく、“今のところ”差が無さそう、ないし結論保留、被告は保釈中と考えた方がよい
- ・ 変化の中身の解釈や証明は、統計学ではなく医学、生物学で行うもの
- ・ 「統計学的に有意差があるなら、無条件に生物学、医学的に差がある」、或いは「有意差が無いなら、無条件に生物学、医学的に差が無い」という誤解をする症状を示す病気を“有意症” Significantosis という。

佐久間 昭 『薬効評価—計画と解析 I』東大出版会、1977、P51
2統計的推論 2.7 検定統計量 のNeyman-Pearson流の扱い文中より

106

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

Moving target

- ・ 大数の法則：
 - たくさんサンプリングすればするほど母集団の値が分かる。
- ・ Moving target:
 - 100個入りの飴の箱を製造するライン。白い飴と赤い飴が入っている。
 - ・ 流れてくる箱から1粒取り出し色を見て戻す。
 - ・ 機械的に赤い飴を5個だけ入れているラインがあるとする。
 - ・ 何箱も調べれば、赤い飴の数が100個のうち幾つかは、必ず分かる。
 - もしも、赤い飴の数を、いい加減に混ぜるラインであつたらどうか？3個だったり6個だったり、、、
 - ・ いくつ調べても（無限に調べても）5個には定まらない。
 - ・ いい加減さの幅が分かる。
 - ・ 4 ± 3 と 5 ± 3 は統計で区別できるか。20%赤が増えるが、、、

107

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

リスク・マネジメント

- 蛇足： 感染症を例に
 - 学者が10人集まったら10のレベルの対応
 - どのレベルの規制をかけるべきか
 - 取り返しがつくか否か

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

108

取り返しがつくか否か

- インフルエンザ大流行
 - 電車を止めるのが遅かった
 - 100万人 死亡
- 次の年にも大流行
 - 早めに電車を止めた
 - 死者 激減

取り返しがつく

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

109

- BSE
 - vCJD 発症すれば致死率100%(治療法無し)
 - 潜伏期患者の血液検査でプリオンを検出できない
- vCJD を発症した患者が潜伏期の間に献血
 - その血液から感染したと思われるvCJD患者が3名発生
- 6年の潜伏期の間に献血
- 感染してからの発症に6年かかる
- 献血を介してのvCJDの連鎖が始まった場合、進行は極めて緩徐である。しかし、ネズミ算の始まり。
- 始まってしまったら、止めるのは困難(献血中止)。

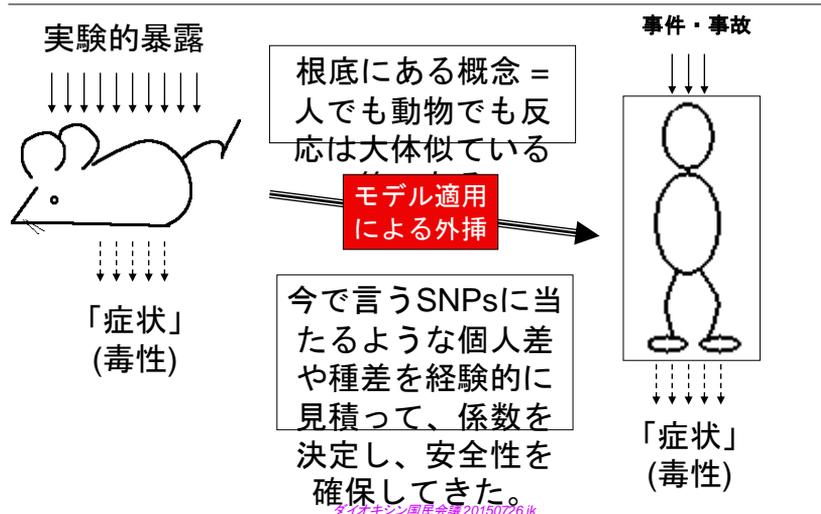
取り返しがつかない。

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

110

人の身代わりとしての実験動物

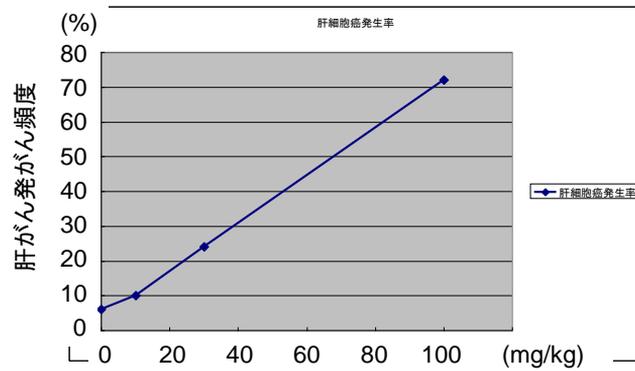
1匹=何人分？



111

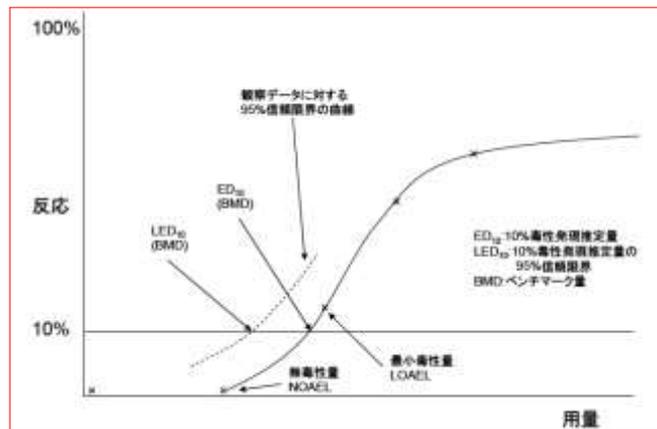
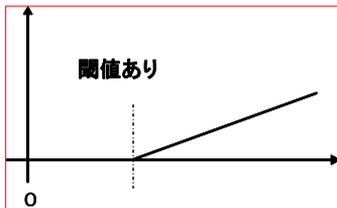
- 対照群 (0mg/kg): 50匹中 3匹 に肝癌
- 低用量群(10mg/kg): 50匹中 5匹 に肝癌
- 中用量群(30mg/kg): 50匹中 12匹 に肝癌
- 高用量群(100mg/kg): 50匹中 36匹 に肝癌

グラフにすると ↓

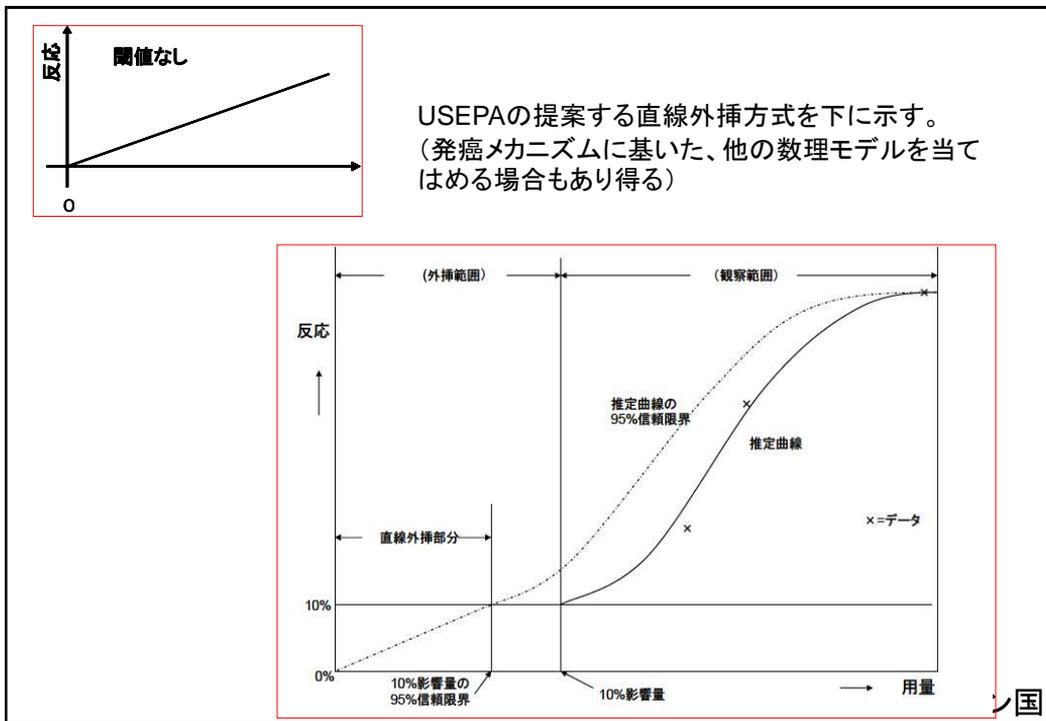


ダイオキシン国民会議 20150726 頁

112



ダイオキシン国



遺伝子障害性発がん物質の発がん性には 閾値が無いと考える理由：

DNAに、修復されずに蓄積する「傷」を残す場合（
DNA修復機構も完全ではなく、ある確率で見逃し
があると考える）

＝時間がたってもDNAの傷が消えない（不可逆性）

- 動物実験で、閾値がないことを支持、示唆するデータが得られる
- ヒトの情報（疫学調査）で、閾値がないことを支持、示唆するデータが得られる

【例】アフラトキシン:強力な遺伝子障害性発がん性物質(ある種のカビが産生)

大量摂取

- 2004年 ケニア 317人中 125人 が死亡
 - 1974年 インド 397人中 106人 が死亡
- 50 µg/kg/日以上 摂取で、8時間以降に発症:

微量摂取

- 摂取量に応じた肝がんの発生(量により確率が上がる)

放射線と類似:

高線量:確定的影響

低線量:確率的影響

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

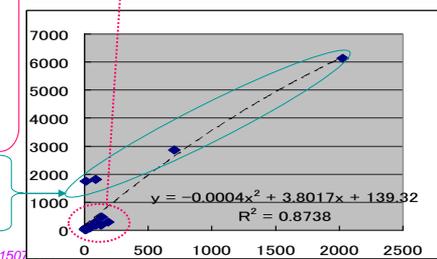
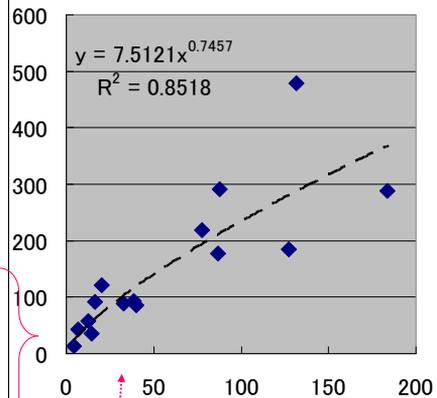
116

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】

表 20 肝臓癌の発生率が高い国における疫学調査結果

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
	Manhica-Mangud	20.3	121
モザンビーク	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



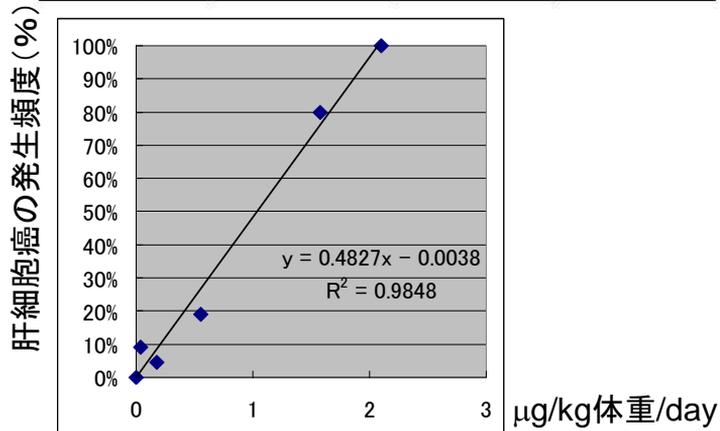
ダイオキシン国民会議 20150726 jk

117

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



ゼロリスクの原則(食品)

1. 遺伝子障害性発がん物質は摂取しないように規制する
=ゼロリスク (誰一人にも影響させない)
2. 遺伝子障害性の発がん性を持つ食品混入物質については
 - 摂取が0になるように規制するのが原則=ゼロリスク
 - 摂取が避けられない、除去が技術的に不可能な場合には、混入量が可能な限り低くなる方向に規制する
=ALARA

ゼロリスク採用の理由

- 遺伝子障害性発がん物質の発がん性には閾値が無い(と考えるのが妥当である)から

120

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

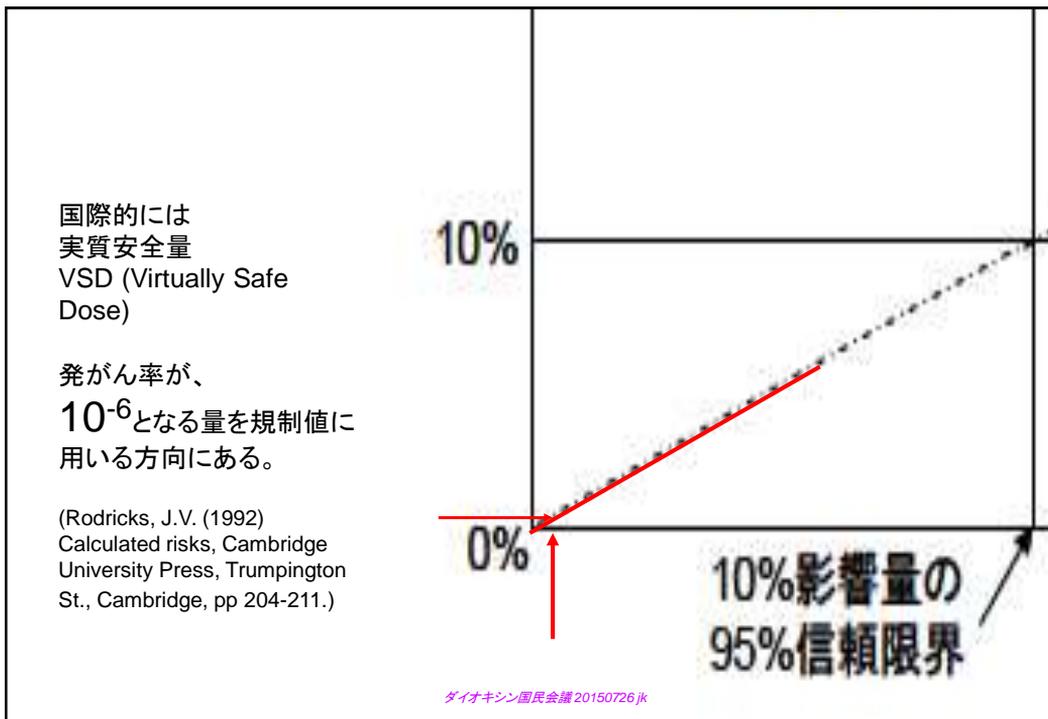
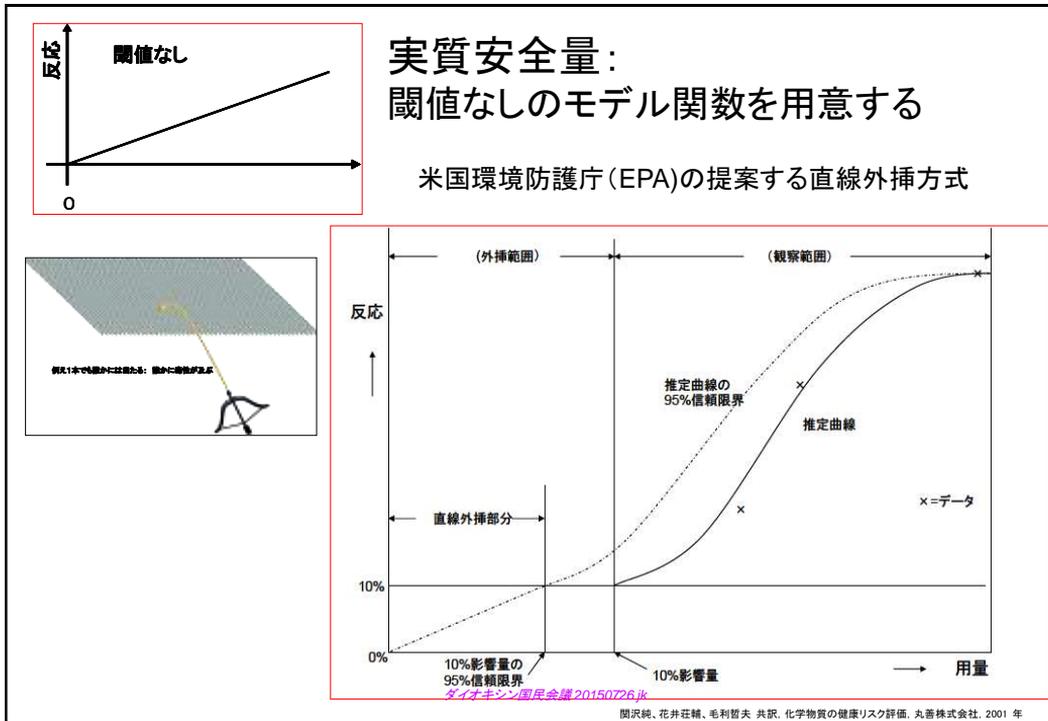
ゼロリスクの限界

【ゼロリスクから脱却する必要がある】

- 一昔前:測定技術が未発達
測定限界が高かったので、「検出されず」となる食品が多かった。
それらは「含まれていない食品である」と判定せざるを得なかった。【見掛け上のゼロリスク達成】
- 現在は、測定技術が発達し、測った殆ど全ての食品から検出される。
- 故に、「ゼロ」の食品はない。

121

ダイオキシン国民会議
20150726 jk



実質安全量 (VSD) 10^{-6} の計算根拠

Rodricks, J.V. (1992) Calculated risks,
Cambridge University Press, Trumpington St.,
Cambridge, pp 204-211.

米国の人口 2億4000万人
発がん リスクレベル 10^{-6} (1/1,000,000 = 100万
分の1)

米国では毎年100万人ががんになる。

これに対して0.3人~3人の発がんの増加は無視しうると考
えてよい。

124

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

シグナル毒性の立場から見る ホルミシス現象

- シグナル毒性
 - シグナルのかく乱で影響が表れる
 - 低用量で作用する
- 複合影響の際には用量作用関係は非単調関数のことが普通
 - U字型、逆U字型、周期性(オッシレーション)

125

ダイオキシン国民会議
20150726 jk

ホルミシスと言われる現象

- 何らかの原因で病気が起こっている場合に、それに加えた修飾作用が、病気を抑える現象。
 - 30%のマウスに肺腺腫が自然発生するRFM系マウス
 - 50cGyのガンマー線で肺腺腫の発生が30%減る
 - 発がん物質DEN投与によるラット肝発がん
 - 発がん促進物質であるフェノバルビタールの微量投与で発生が減る

126

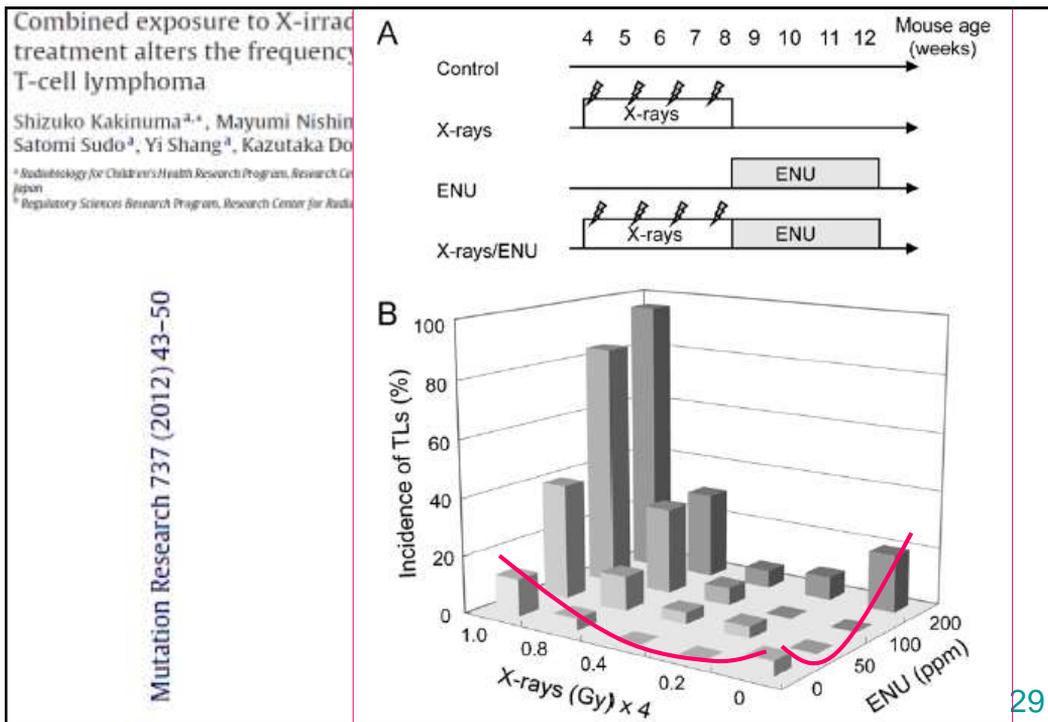
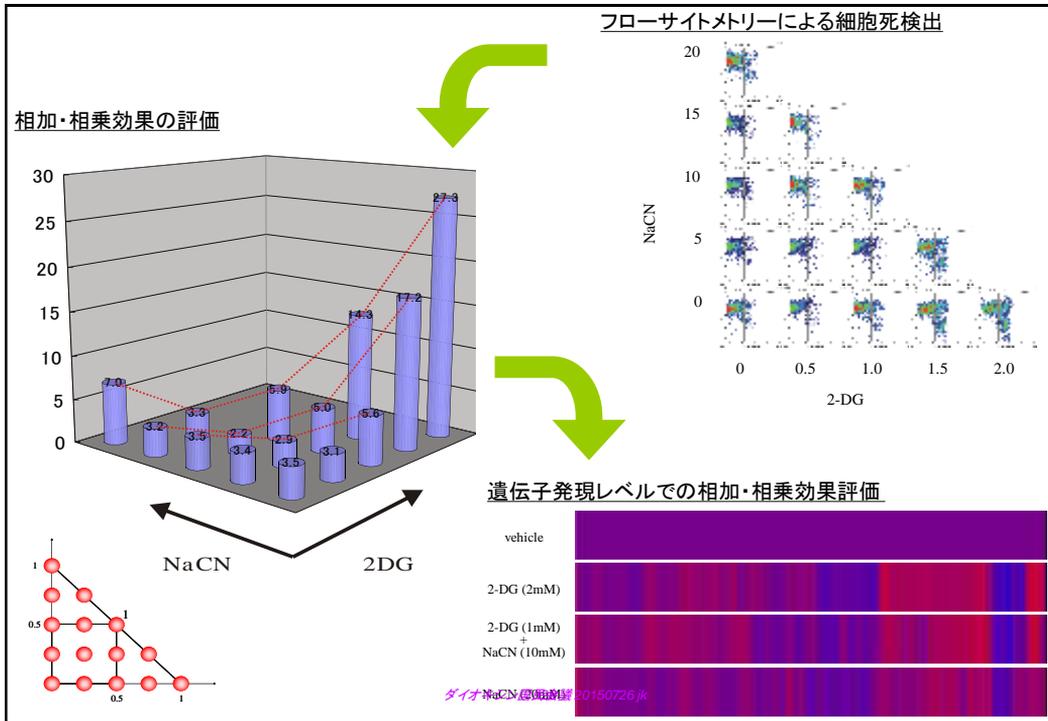
ダイオキシン国民会議
20150726 jk

ホルミシスと言われる現象

- 何らかの原因で**毒性が現れている**場合に、それに加えた修飾作用が、その**毒性**を抑える現象。
 - 30%のマウスに肺腺腫が自然発生するRFM系マウス
 - 50cGyのガンマー線で肺腺腫の発生が30%減る
 - 発がん物質DEN投与によるラット肝発がん
 - 発がん促進物質であるフェノバルビタールの微量投与で発生が減る

127

ダイオキシン国民会議
20150726 jk



Tickle dose

J. Radiat. Res. 50, 401-405 (2009)

Review

Low-dose Radiation Attenuates Chemical Mutagenesis *In Vivo*[#]

– Cross Adaptation –

Shizuko KAKINUMA*, Kazumi YAMAUCHI, Yoshiko AMASAKI,
Mayumi NISHIMURA and Yoshiya SHIMADA

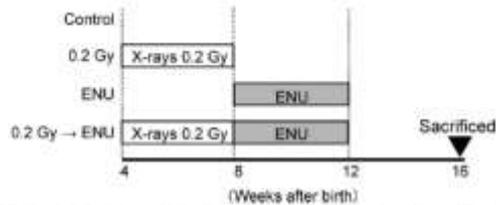


Fig. 1. Experimental design for *gpt* mutation analysis of thymic DNA from mice treated with X-rays, ENU or a combination of the two. Mice were exposed to X-rays weekly for 4 weeks. ENU was administered at a concentration of 200 ppm in drinking water.

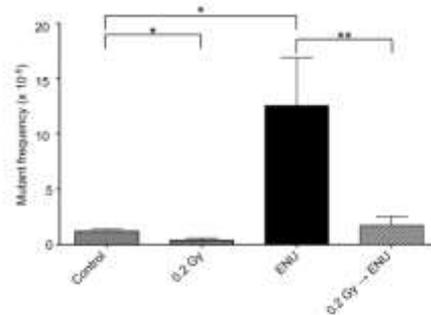


Fig. 2. Mutant frequency analysis of *gpt* recovered from thymus DNA from control, irradiated (0.2 Gy \times 4), ENU-treated, and irradiated/ENU-treated mice. * $P < 0.05$, significantly different from control. ** $P < 0.05$, significantly different from ENU. Bars represent mean \pm S.D.

ダイオキシン国民会議

ISU

結論:「無条件でのホルミシス」は存在しない

- ホルミシス現象が見られる条件
 - ベースラインに病態(A)が存在する
 - そこに、影響(B)が複合的に作用する
 - (A)と(B)が遭遇した時の、各々の生体反応分子メカニズムが異なる場合、ある用量域で相乗的、相加的、相殺的のいずれかに作用する
 - 相殺的に作用した場合が、ホルミシス現象である
 - (A)と(B)が遭遇した時の生体反応分子メカニズムが同じ場合、ホルミシス現象は生じない(相加的になる)。
- 解釈: Tanaka et al. 2003, 2007 ⇒ 自然放射能による発がんに対してセシウムγ線は、ホルミシス現象を起こさない。

過去の「人身事故」:何が問題か

- 根拠と証拠
- 蓋然性
- 「緊急」でないと公的な対応が取られ難い

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

まとめ(1)

- 閾値がない(閾値を想定しないことが合理的な)場合、
 - 被害者の顔が見えない毒性
 - 実質安全量(VSD) 国民10万人(或いは100万人)に何人かが癌になる
- 医者診断・治療の手順:根拠が揃えば行動を起こす(証拠を待てば手遅れ)。
 - 【例】インフルエンザであると症状から診断。確定検査を待たずタミフルを投与
 - 診断に付きまとうリスク:誤診 ただし、誤診を恐れて治療を放棄することも許されない。
- ? 公的な評価・規制の手順:証拠が揃うまで行動を**起こさない**
(証拠とは、しばしば、人的被害の確認)
- ? 公的な評価・規制の手順:証拠が揃うまで行動を**起こせない?**
(証拠とは、しばしば、人的被害の確認)
- 公的機関が根拠をもとに評価・規制を行う際のリスク:誤診に当たるもの=風評被害などによる損害賠償など?

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

133

133

まとめ(2)

- 誰が科学的根拠(蓋然性)を提示するか①。
- 誰がそれを基に判断し、権限を行使するか②。
- 本来(従来、及び国際的な常識)の姿＝分業
 - ①リスクアセスメント: 毒性学者などの研究者＝参加者リストと評価書は公開するが、誰が何を発言したかは通常不記載。リスクマネジメントには関係しない。責任を問わない。
 - ②リスクマネジメント: 政府など、権限を有する公的機関が判断し権限を行使する。それによる結果の責任を取る。
- ①②が、被害者の顔の見える毒性と顔の見えない毒性の、両方を認識できるかどうか。蓋然性を考慮できるかどうか。

ダイオキシン国民会議 20150726jk

134

134

結論

- 毒性学の対象は「人・people」である
 - (製造側も消費者側も「人」であり、皆、同じようなものを食べ、飲む)
- 「被害者」の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
 - 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】が得られるまで、公的機関が手を打てないという現状を打破する駆動力としての近代化毒性学の役割があると考えられる。

ダイオキシン国民会議 20150726jk

135

付録：毒性の見つけ方：現行のアップ ローチ

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、国立衛研等の考えを示したものではありません。また、本発表は専門外の方々を対象としており、簡略化の上、割り切った表記がなされております。専門的詳細は成書に譲ります。

毒性を見つける方法

- ヒト: 症状
- 実験動物: 症状、症状の原因となる変化
- 症状から、何が起こったか「診断」する

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

ヒトの身代わりとしての実験動物

- ヒトで調べられるのは、
 - 薬の場合: 治験(人体実験)
 - 食べ物の場合: 食経験(長年の経験)
 - 事故、自殺、情報不足・誤認による大量曝露(労働現場、その周囲)
- ヒトで調べられないのは、
 - 治験前の薬:
 - 薬、食べ物以外のもの
 - 胎児・新生児・小児に対する影響: たとえ薬でも治験を行うことが難しい
- そこで、ヒトの身代わり = 実験動物
ヒトの診断と違うところは？

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

139

診断の仕方

- ヒトの場合：病院の外来では、、、
 - 患者(人数=1)
 - 医者(頭)の中では、1対∞の対比を行っている
 - ∞=医学専門知識=巨大データベース
- 実験動物の場合(ヒトの診断技術を導入して実施)：
 - 対照群n匹、検体投与群n匹
 - n対nの有意差比較(有意差検定)
 - p値 0.01未満 0.05未満
 - データベース=背景データ(専門知識：動物の種、系統ごと)

In vitro試験については、細胞を動物やヒトと同じレベルで診断する技術がまだないことから、毒性の診断は不可能である。ある特定の指標に対してのみ信頼性の高い結果が得られる。

140

ダイオキシン国民会議 20150726jk

量と毒性の関係(用語)

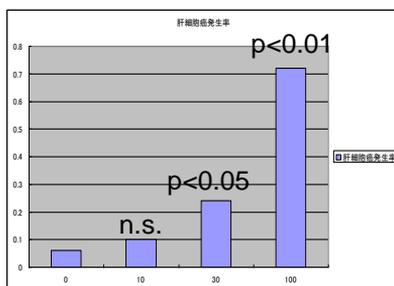
- 用量：曝露(ばくろ)量 暴露量 投与量
- 毒性：用量相関性 用量作用関係
- 閾値(いきち)(閾=しきい、敷居)
 - 閾値が有る(在る)場合 どう規制するか
 - 無作用量 と 安全係数(不確実係数)
 - 無毒性量 と 安全係数(不確実係数)
 - 閾値が無い場合 どう規制するか
 - 含まれてはいけないとする(ゼロリスク)
 - 実質安全量 VSD (virtually safe dose)

ダイオキシン国民会議 20150726jk

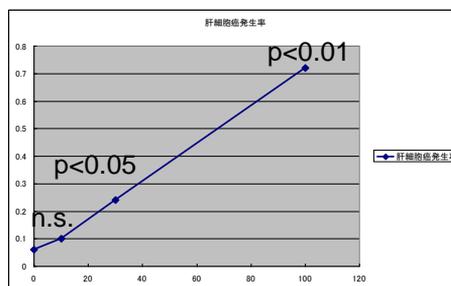
動物実験(動物試験)で得られるデータの型*

(*:説明のための仮想データです)

- 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



横軸: 群表示



横軸: 実際の用量(投与量)表示 (mg/kg)

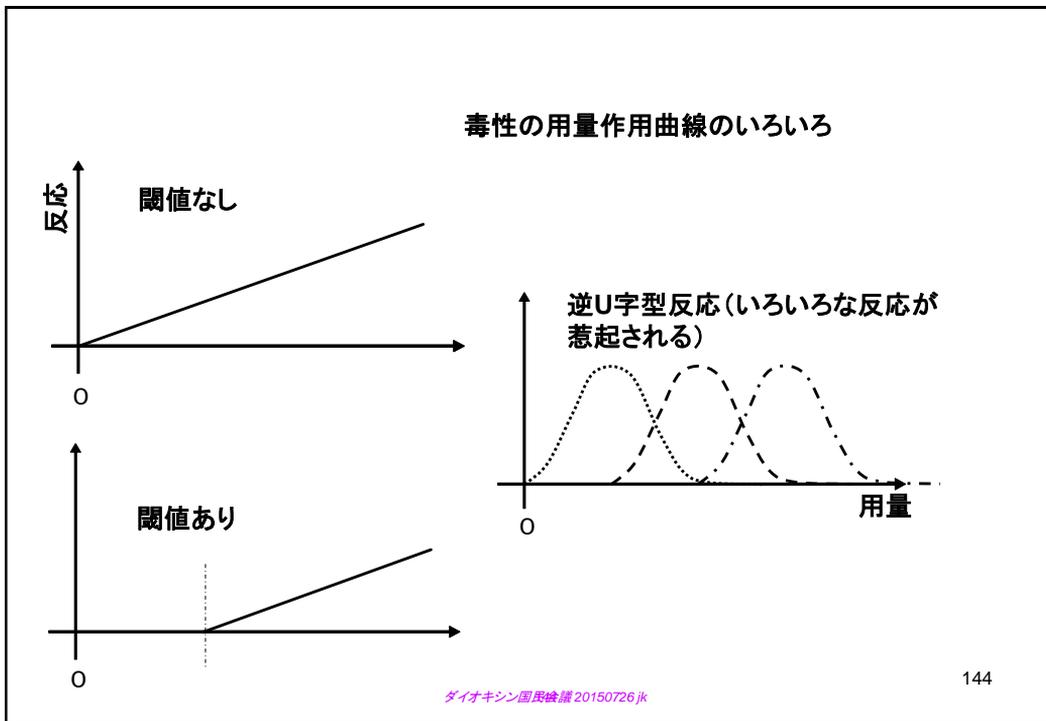
ダイオキシン国民検閲 20150726jk

閾値の設定(閾値の有無)の問題:

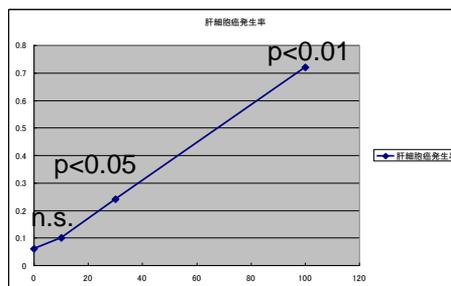
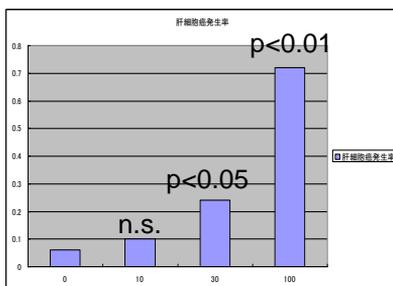
閾値を設定しない方が合理的である場合:

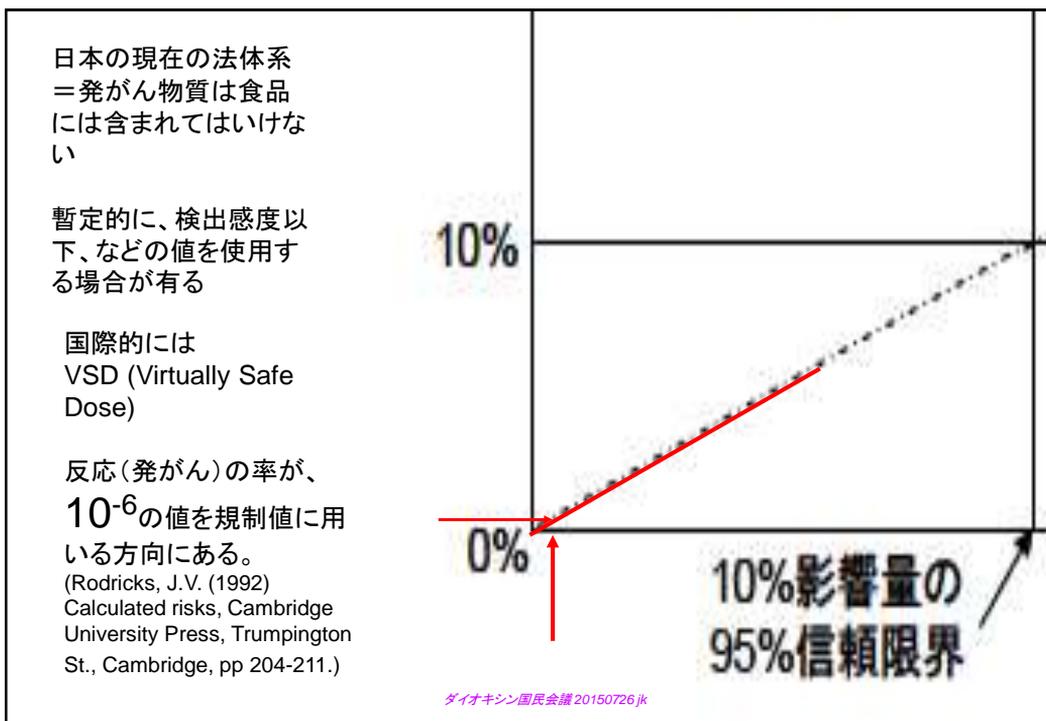
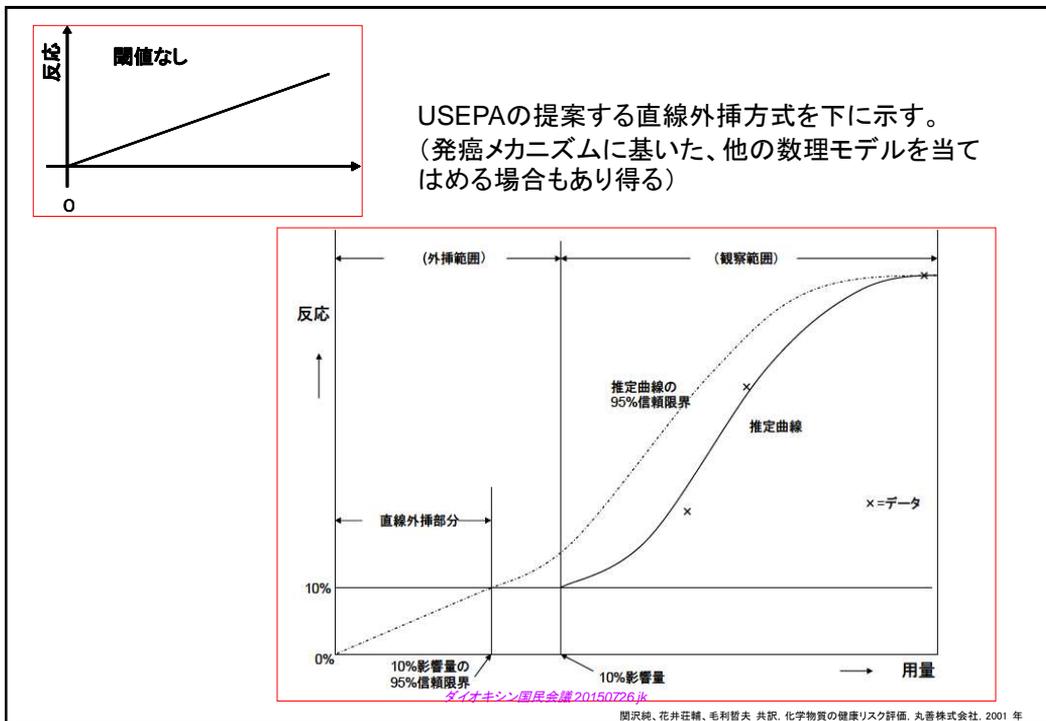
- 原理的に閾値が無いことが想定される場合
 - 発がん物質・放射線など、修復されずに蓄積する「傷」をDNAに残す場合 (DNA修復機構も完全ではなく、ある確率で見逃しがあると考え)
 - 受容体を介したシグナルが毒性の主要因である場合 (胎児や新生児で臓器が形成される途中では、シグナル毒性に対する修復が不完全になる、など)
 - 一端身体に入ったら出て行かないアスベストの様に、発がんの原因が体内に留まり蓄積し、影響が持続すると考えられる場合
-
- 動物実験で、閾値がないことを支持、或いは示唆するデータが得られる
 - ヒトの情報(疫学調査)で、閾値がないことを支持、或いは示唆するデータが得られる

ダイオキシン国民検閲 20150726jk



- 閾値が有るとする場合:
 - 低用量群(10mg/kg)は有意差がないので、無作用量(NOEL)を10mg/kgとする。
 - 数学的な関数を用意し、実データにfittingし、NOELに相当する値を算出する。(BMDLED₁₀)ベンチマークドーズ





実質安全量(VSD) 10^{-6} の根拠

●US・FDAが発がん物質の最大許容レベルを 10^{-6} としたことを引用して用いている。

以下、林 裕造 遺伝毒性発がん物質の閾値問題を解決する道—リスクアナリシスの立場から—Environ. Mutagen Res., 27: 81-89(2005)より

1) US・FDAが発がん物質の最大許容レベルを 10^{-6} とした根拠

DES (diethyl stilbestrol) はヒトに対する発がん物質であるが、US・FDAは有用性の観点から、食肉への残留が認められない用量であれば使用を認めるとする“DES Provisio(DESに関する但し書き)”を策定した(1962)。しかし、これまでの分析法では食肉に残留が認められないとされていた量であっても、検出感度が高い新しい分析法を用いると残留が認められることが確認された(1972)。そこでFDAはDESなどの発がん性を有する動物薬に対するリスク管理政策をゼロリスクに基づく管理方式に転換した(1973)。その際に 10^{-6} を無視するリスクレベル(生涯リスクレベル)とした。ここで生涯リスクとは個人が食品中の最大許容残留量を生涯にわたり摂取している場合のリスクをいう。何故を無視するリスクレベル(生涯リスクレベル)とした。ここで生涯リスクとは個人が食品中の最大許容残留量を生涯にわたり摂取している場合のリスクをいう。何故 10^{-6} を無視するリスクレベルとしたかについてRodricksは著書の中で次のように述べている (Rodricks, 1992)。

米国の全人口2億4000万人が対象とする残留発がん物質の最大許容量(リスクレベル 10^{-6})を70年間摂取したとすると、70年間の間でこの物質によってがんになる人数は:

$$2\text{億}4000\text{万人} \times 10^{-6} = 240\text{人}$$

従って1年間についての人数は:

$$240\text{人} \div 70 = 3 \sim 4\text{人}$$

最大許容量(最大許容残留量)を毎日、生涯にわたり摂取することはありそうにない。多く見積もって1/10とすると年間の過剰発がん数は0.3~0.4人になる。

一方、米国では毎年100万人ががんになる。100万人の発がんに対して0.3人以下、極端にみても3人以下の発がんの増加は無視しようと考えてよい。

(Rodricks, J.V. (1992) Calculated risks, Cambridge University Press, Trumpington St., Cambridge, pp 204-211.)

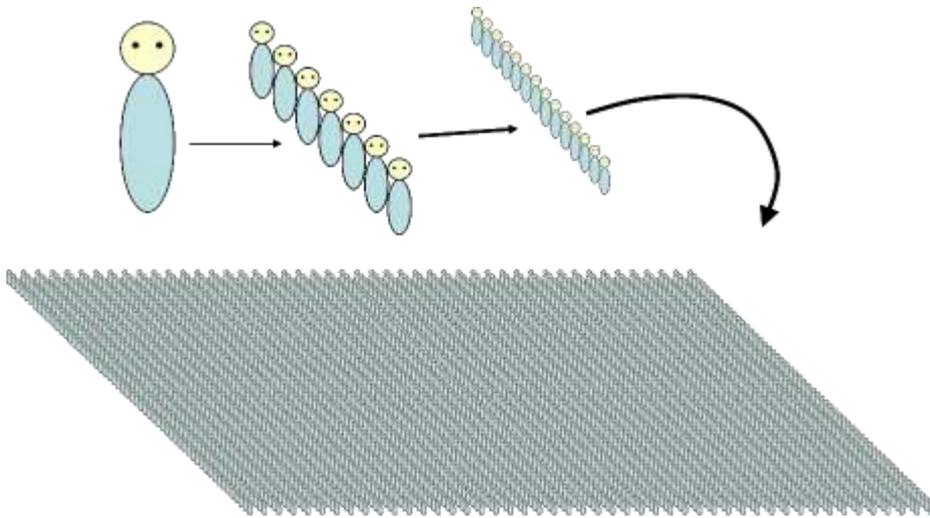
ダイオキシン国民会議 20150726 jk

閾値の有る場合と 閾値の無い場合の 違いの漫画的解説

(国民全体を対象とした考え方による一例)

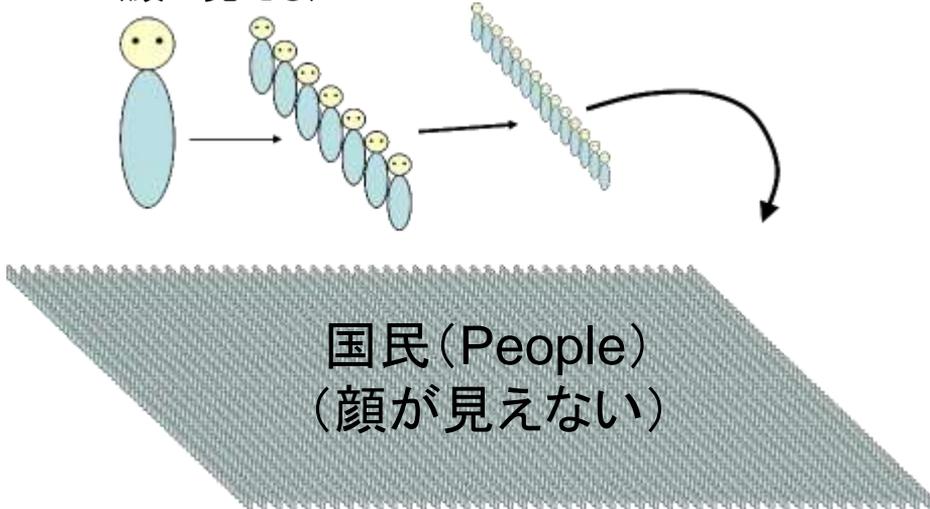
ダイオキシン国民会議 20150726 jk

安全を確保する対象： 被害者候補



ダイオキシン国民会議 20150726.jp

個々人
(顔が見える)

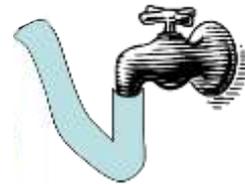


国民 (People)
(顔が見えない)

ダイオキシン国民会議 20150726.jp

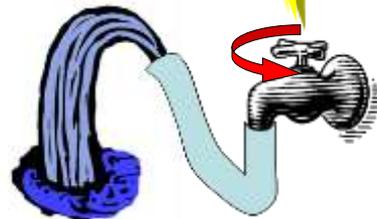
閾値(いきち)がある毒性の場合は、
蛇口からの放水に例えることができる

低用量 = 蛇口を少し開ける
高用量 = 蛇口をたくさん開ける

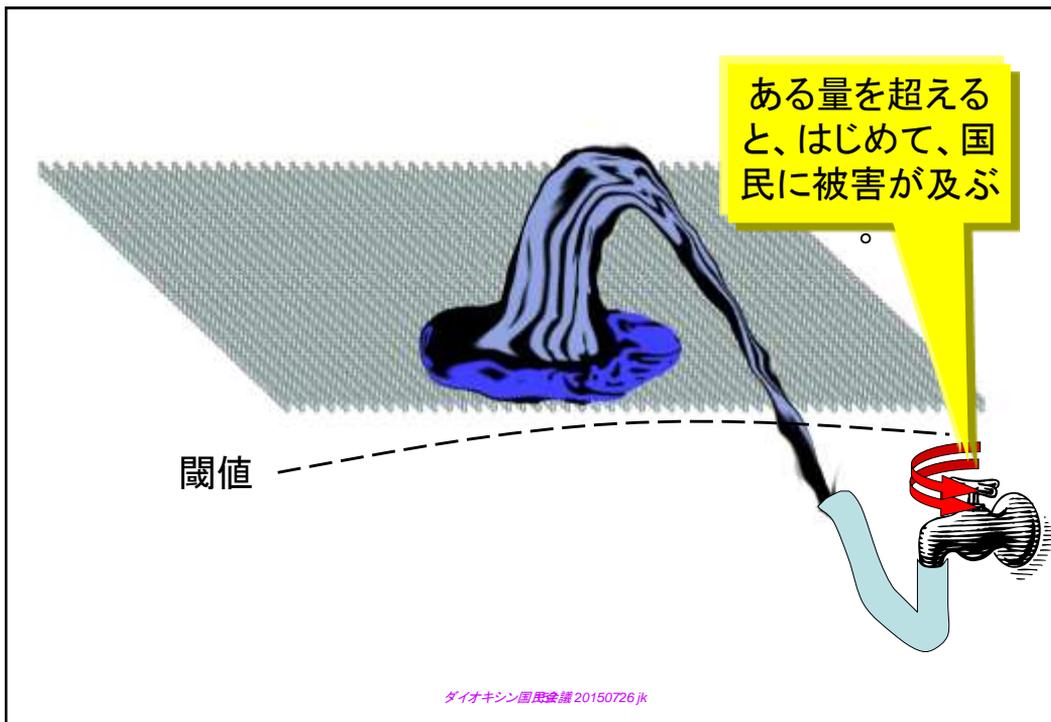
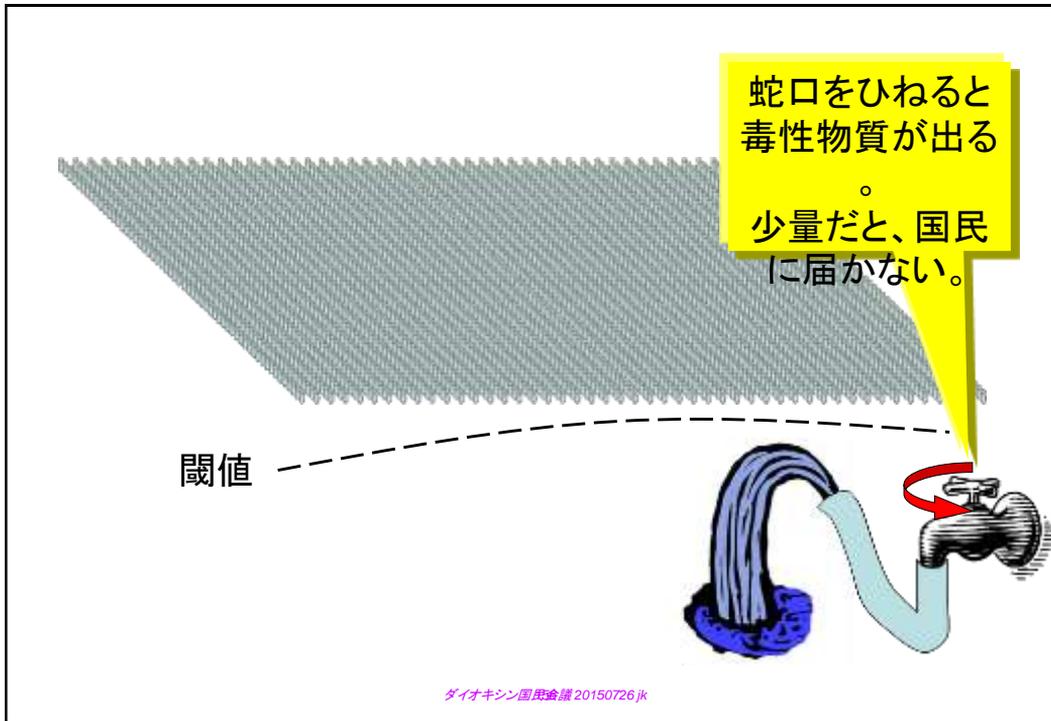


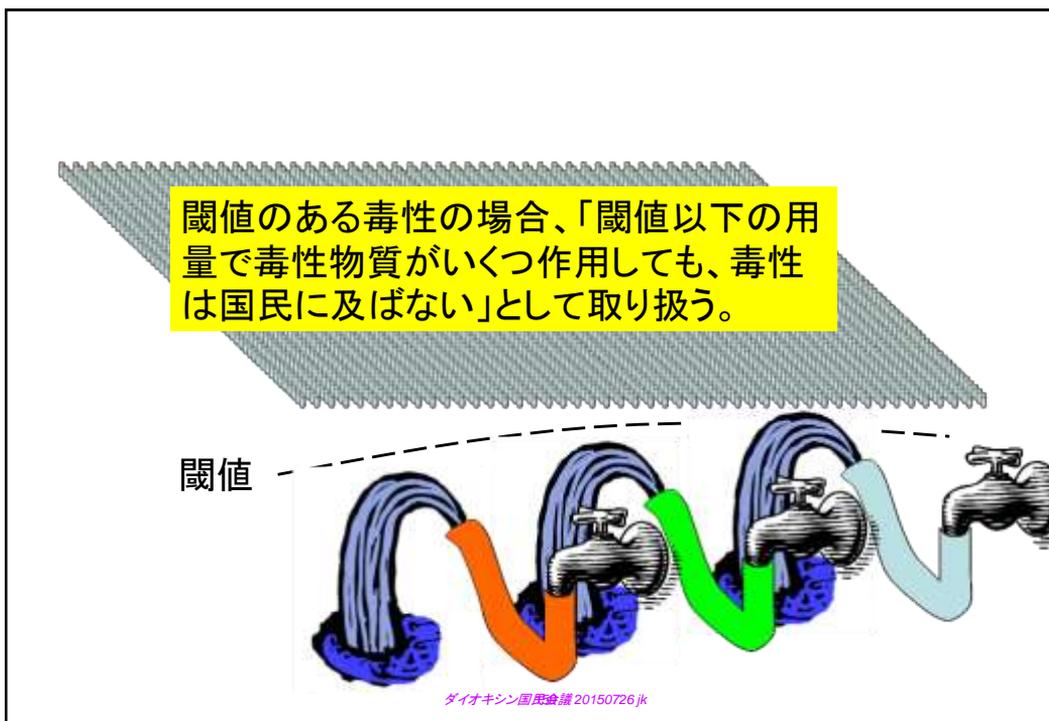
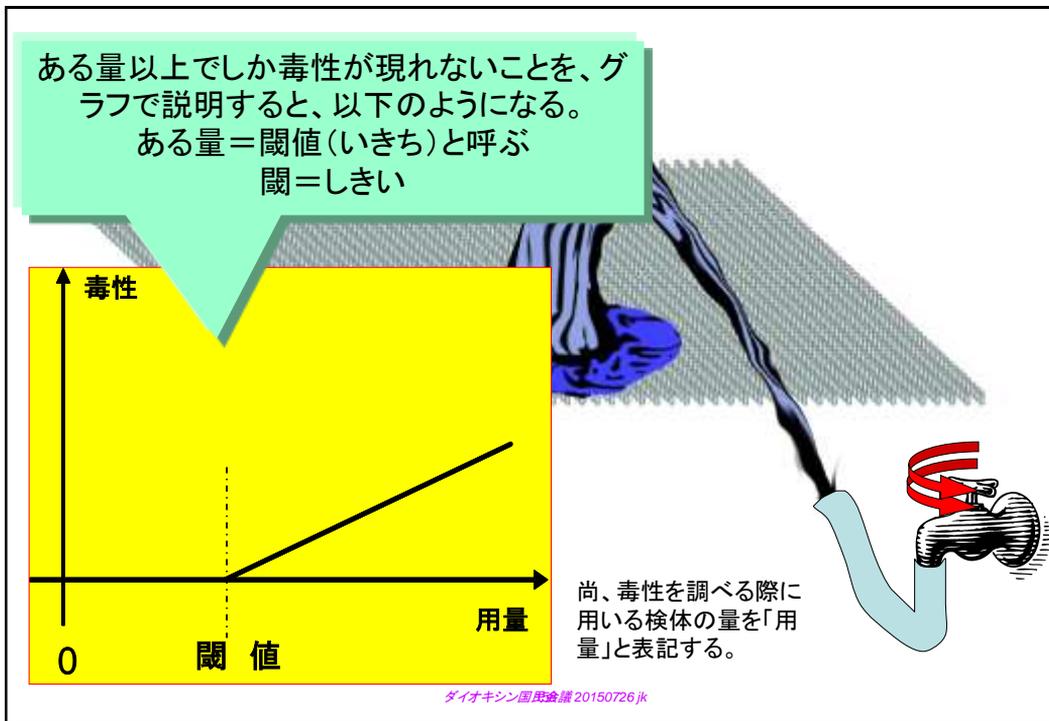
ダイオキシン国民会議 20150726 jk

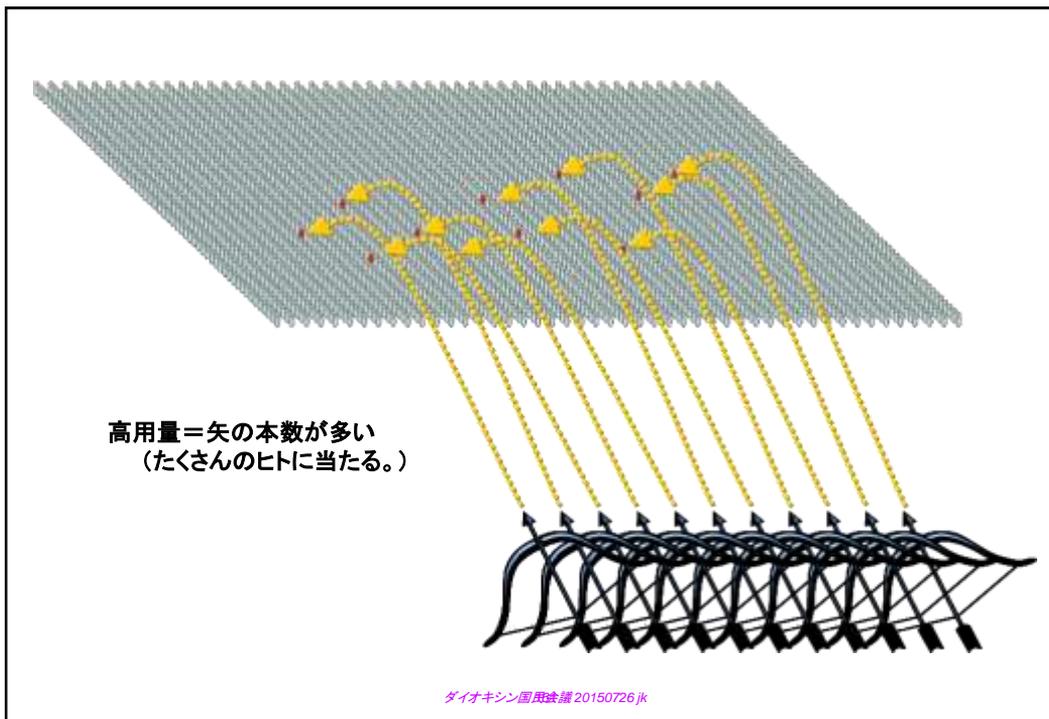
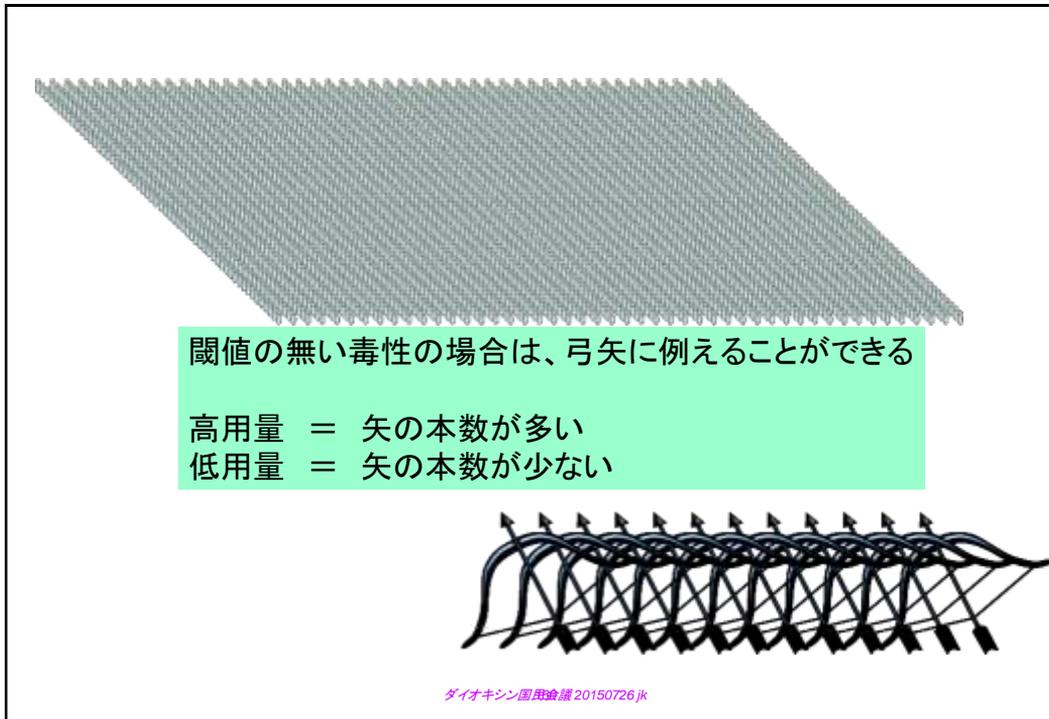
蛇口をひねると
毒性物質が出る。
少量だと、国民
に届かない。

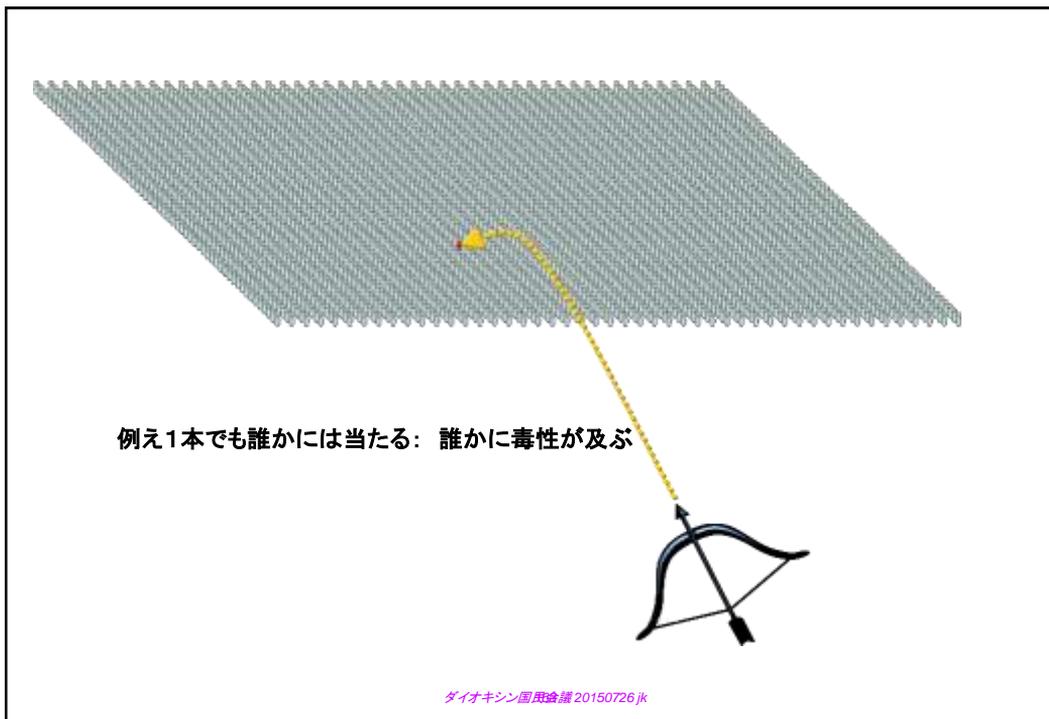
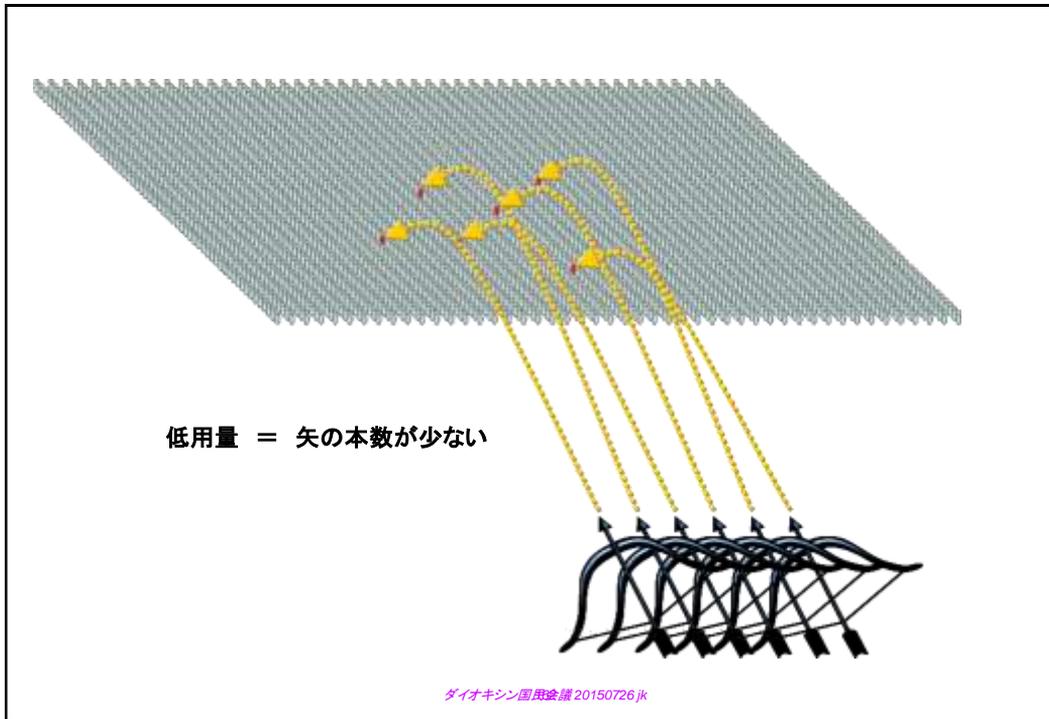


ダイオキシン国民会議 20150726 jk

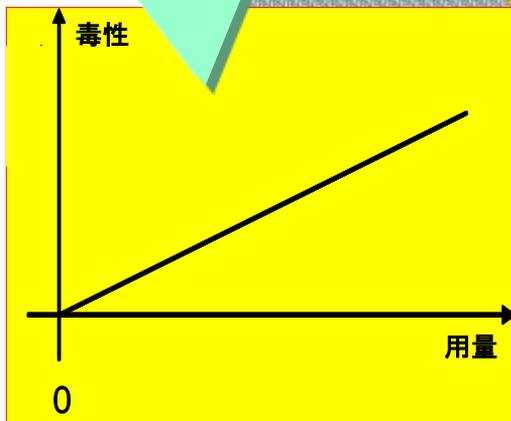






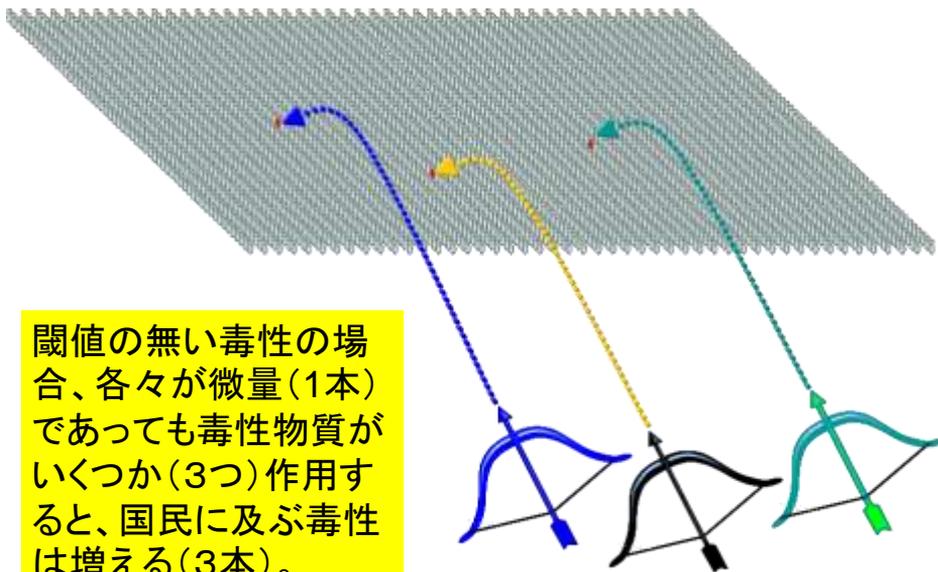


閾値が無い場合をグラフで説明すると、以下のようなになる。
用量が0(ゼロ)になって、はじめて毒性が無くなる。



ダイオキシン国民会議 20150726 jk

閾値の無い毒性の場合、各々が微量(1本)であっても毒性物質がいくつか(3つ)作用すると、国民に及ぶ毒性は増える(3本)。



ダイオキシン国民会議 20150726 jk

例:アスベストの毒性の特徴

- 大量にアスベストを吸入すると、ほぼ全員に胸膜肥厚が起こり、その様な患者から高率に中皮腫や肺腺癌が発生する。

大量=「顔の見える」タイプの毒性

- 微量を吸い込んだ人には胸膜肥厚は起こらない(X線検査やCT、MRIで見つからない)。その様な人に中皮腫が見つかることがある。
 - 中皮腫発癌には「閾値が設定できない」と考えられており、これは、疫学的にも支持されている。
 - 量によって100万人につき何人中皮腫になるかが計算により予測可能である。

微量=「顔の見えない」タイプの毒性

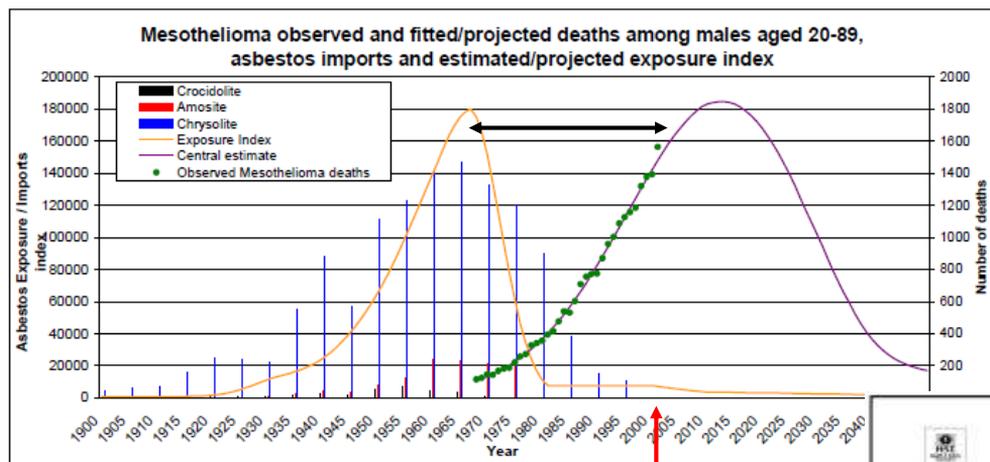
ダイオキシン国民会議 20150726 jk

166

167

Figure 3

イギリスの資料より



4. Discussion

このグラフはイギリスのもの。
日本が完全にやめたのは2005年、よって、単純に見積もると、日本で中皮腫患者が減り始めるのはイギリスより10~20年遅くなる見込み

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

まとめ(1)

- 閾値がない(閾値を想定しないことが合理的な)場合、
 - 被害者の顔が見えない毒性
 - 実質安全量(VSD)の考え方に基づいて、規制を決定する方向。
 - 国民10万人(或いは100万人)に何人が癌になるかを考える。

まとめ(2)

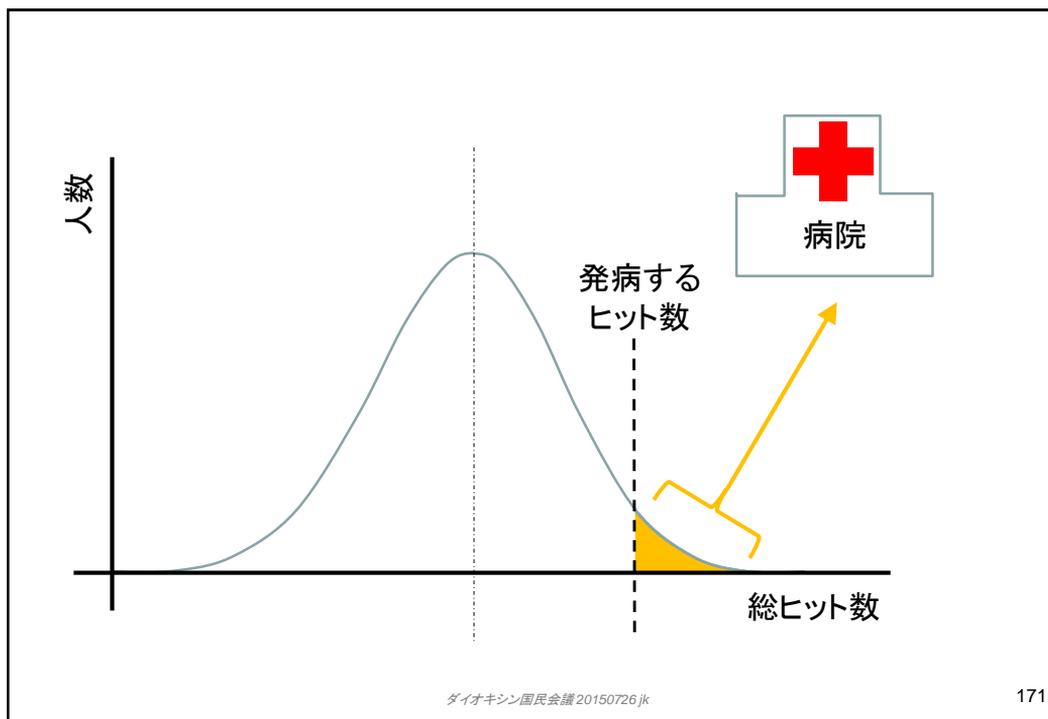
- 誰が科学的根拠(蓋然性)を提示するか①。
- 誰がそれを基に判断し、権限を行使するか②。
- 本来(従来、及び国際的な常識)の姿＝分業
 - ①リスクアセスメント: 毒性学者などの研究者＝参加者リストと評価書は公開するが、誰が何を発言したかは通常不記載。リスクマネージメントには関係しない。責任を問わない。
 - ②リスクマネージメント: 政府など、権限を有する公的機関が判断し権限を行使する。それによる結果の責任を取る。
- ①②が、被害者の顔の見える毒性と顔の見えない毒性の、両方を認識できるかどうか。蓋然性を考慮できるかどうか。

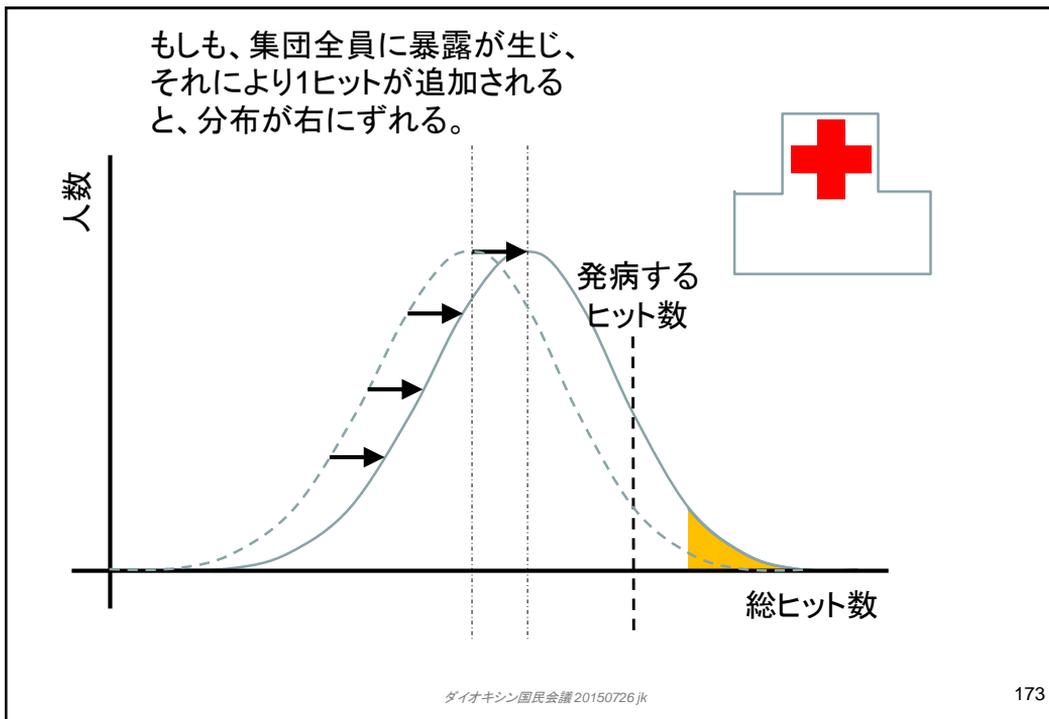
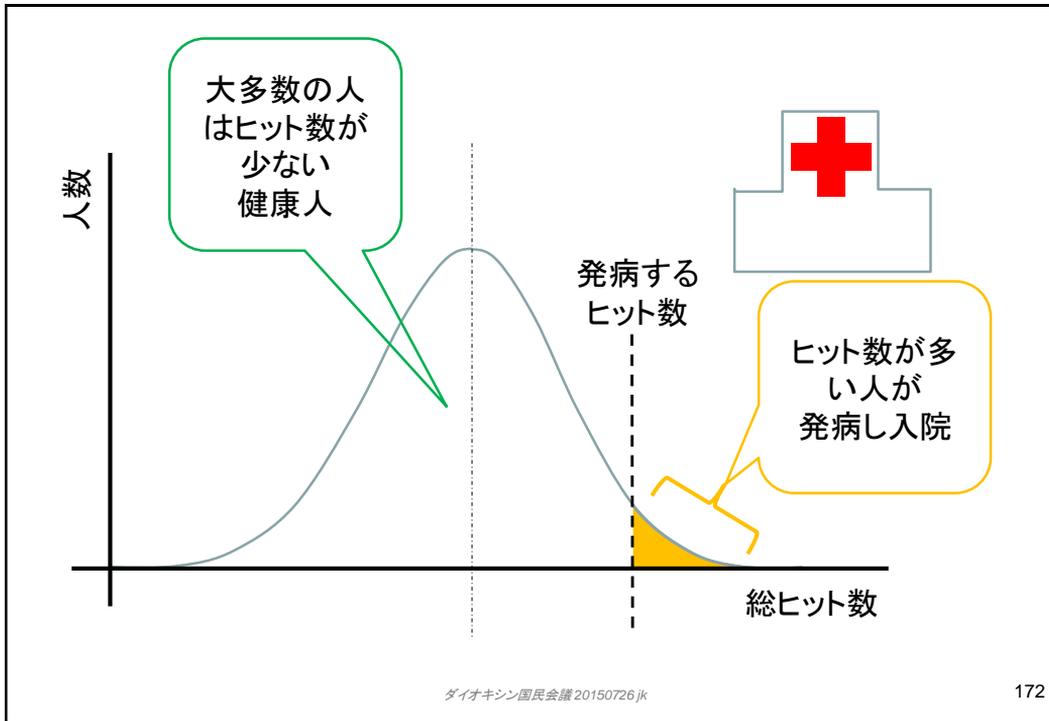
結 論

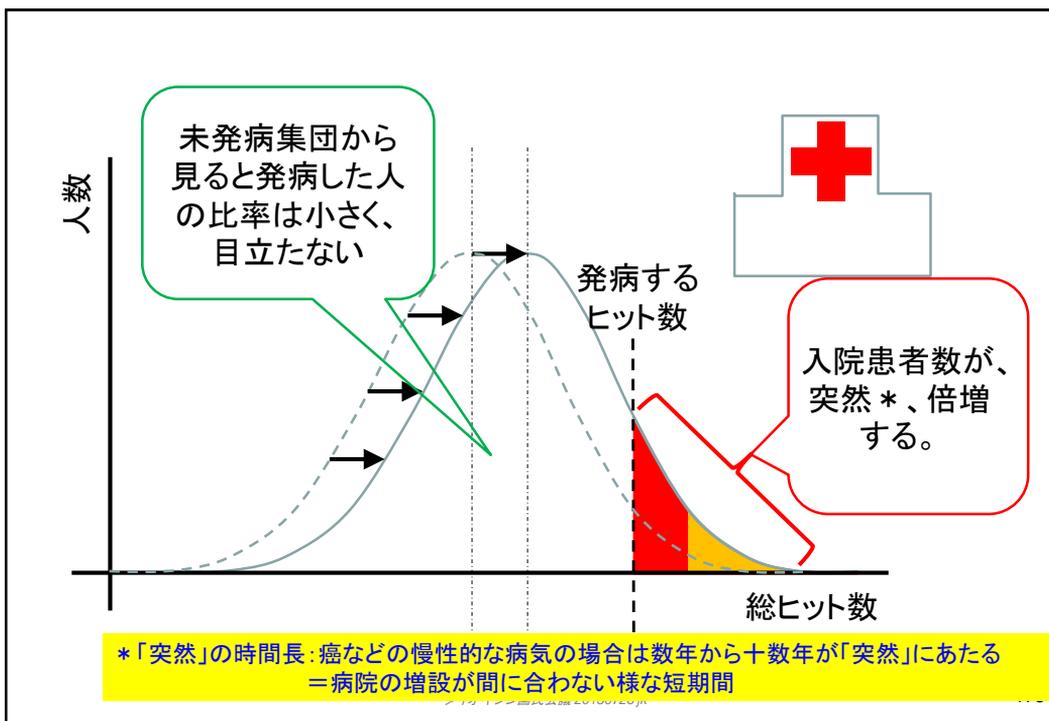
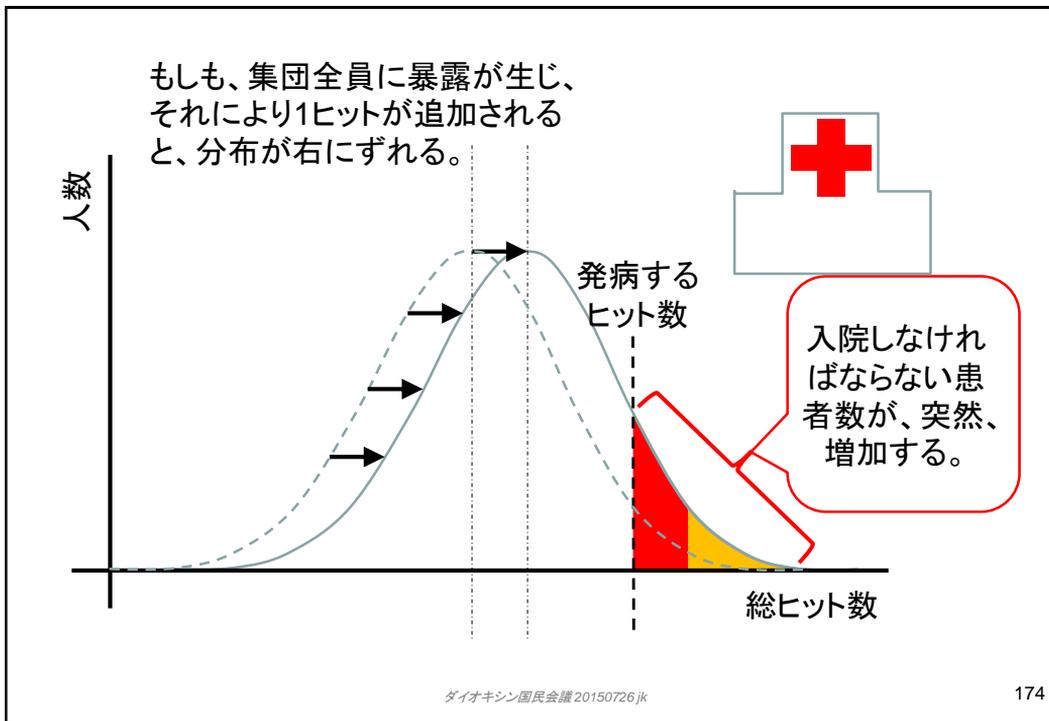
- 毒性学の対象は「人・ people」である
 - （製造側も消費者側も「人」であり、皆、同じようなものを食べ、飲み、吸い込む）
- 「被害者」の状況を想像できることが重要
 - 目の前の被害者（大量暴露、高用量暴露）
 - 何年後かの被害者（遅発性の毒性）
 - 10万人・100万人あたり何人、という被害者（微量暴露、低用量暴露、特に閾値が無いと考えられる毒性）
- 誰が見ても分かる証拠【＝人的被害】が得られるまで、公的機関が手を打てないという現状を打破する駆動力としての近代化毒性学の役割があると考えられる。

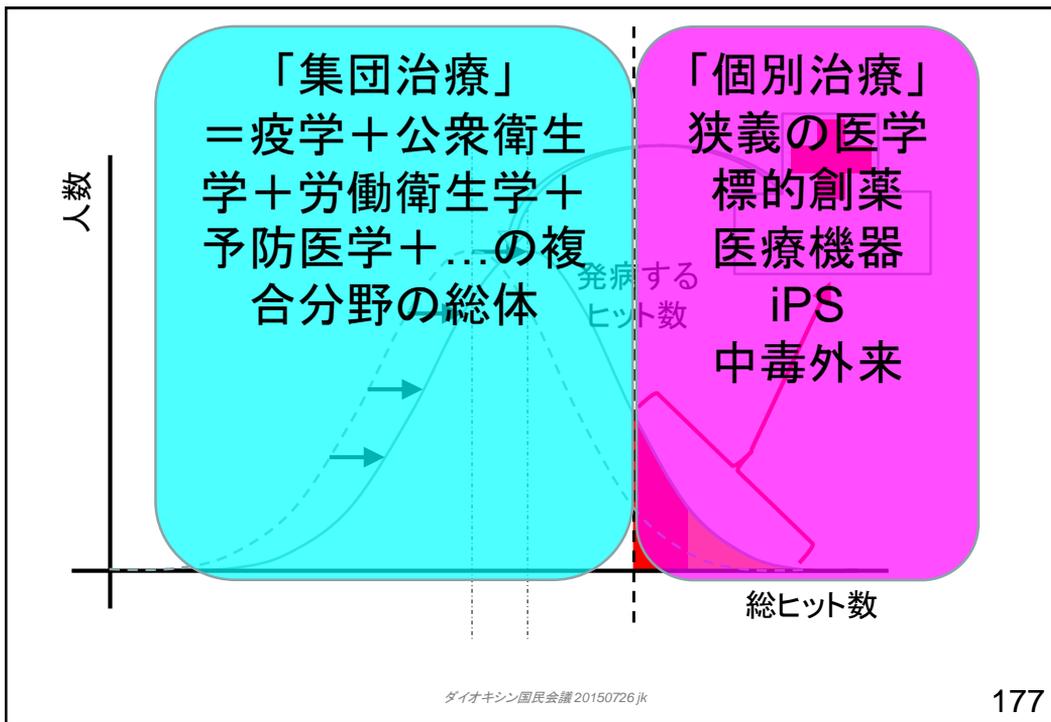
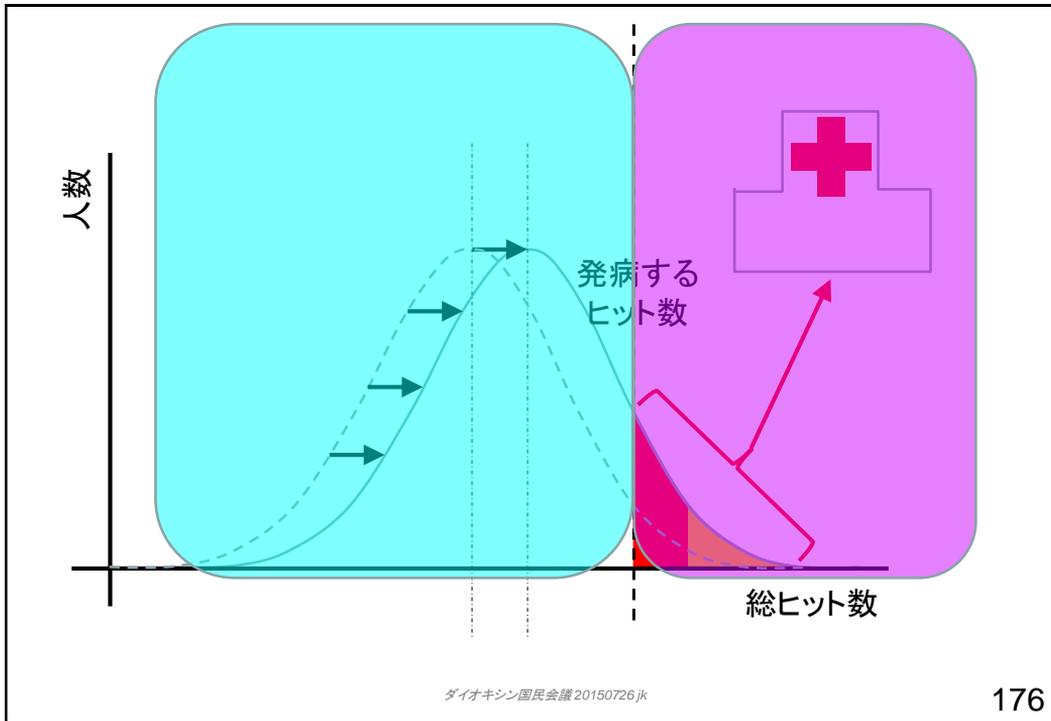
ダイオキシン国民会議 20150726jk

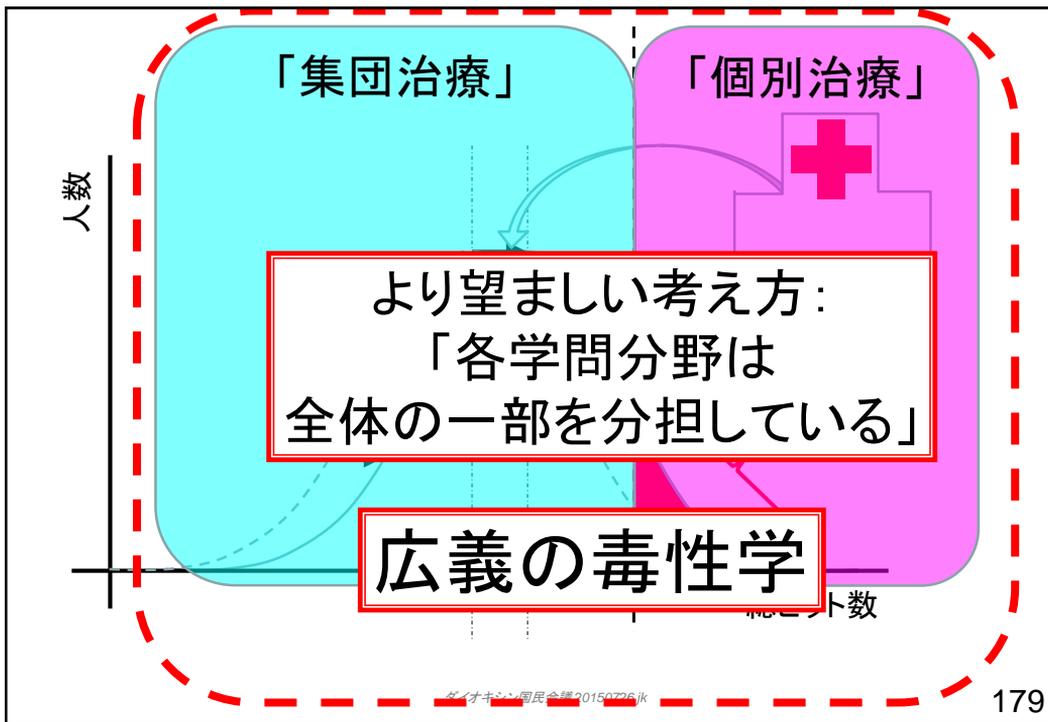
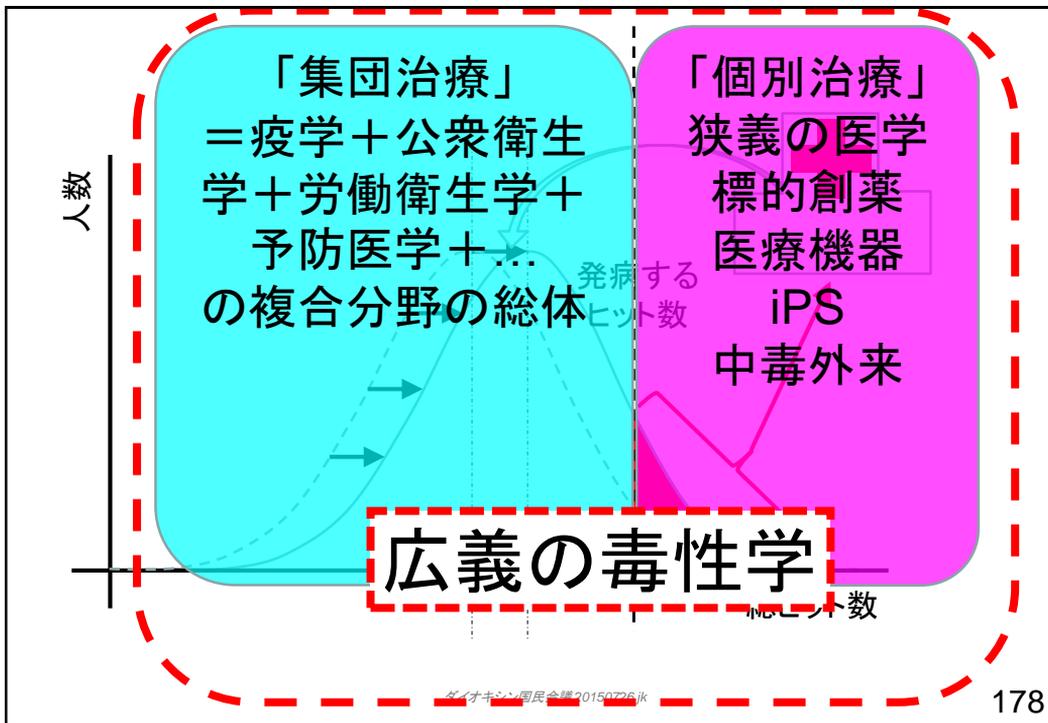
170











Neon Swan

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

180

背 景

- 放射線＝電離放射線＝最後は化学反応
 - Geneticな影響
 - Epigeneticな影響
 - とくに持続暴露時の化学物質毒性との相互作用を論議する為の基礎データがない。
- 2013年第40回日本毒性学会学術年会に於いて「放射線毒性学」シンポジウムを実施

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

181

- Dr. Hiroaki Kitano, Systems Biology Institute, Tokyo, Japan, titled

システムバイオロジー研究機構、沖縄科学技術大学院大学 北野宏明先生

“Critical View of Op-Eds on Risk of Low-Level Radiation Exposure and Difficulties on Risk Evaluation”

「低レベル被曝リスクに関する言論の問題点の検証とリスク評価の困難さ」

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

182

北野宏明先生の講演の最後に、、

The screenshot shows the Japanese version of The Wall Street Journal website. At the top, there are navigation links for various sections: 日本 (Japan), WALL STREET JOURNAL, MARKETS, MARKET WATCH, ALL THINGS, FIN, and WSJ LIVE. Below the navigation is the main header "THE WALL STREET JOURNAL" with a sub-header "日本 - ウォール・ストリート・ジャーナル 2011年7月23日(土)". A navigation bar includes links for Home, Markets, Business, News, Technology, Opinion, Inside, and Opinion Live. The main content area features "TOP STORIES IN PERSONAL FINANCE" with two articles: "Tie Up All the Loose Ends Before You Move" and "Kicked Out of Your 401(k)? Don't Let the Cash Sit". To the right is a "MIDYEAR SCORECARD" graphic. Below the main content, there is a section titled "THE INTELLIGENT INVESTOR | July 23, 2011" with the headline "Forget About Black Swans, the One Floating Ahead is Neon".

183

Black Swan



“You've heard of black swans—events that are unthinkable rare, immensely important, and as unpredictable in advance as they are inevitable in hindsight.”

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

184

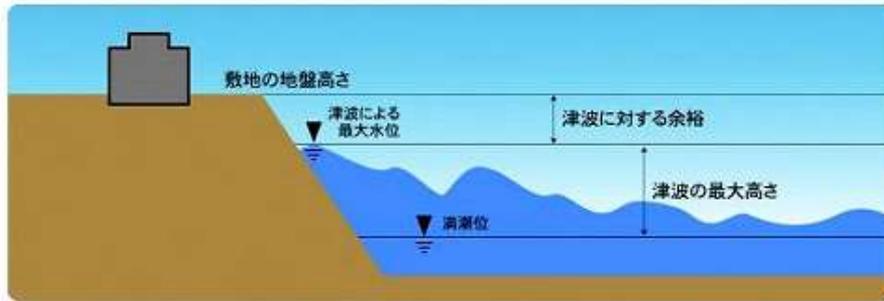
slide by HK



事故の1カ月後に削除された福島第一のHP

津波への対策

原子力発電所では、敷地周辺で過去に発生した津波の記録を十分調査するとともに、過去最大の津波を上回る、地震学的に想定される最大級の津波を数値シミュレーションにより評価し、重要施設の安全性を確認しています。また、発電所敷地の高さに余裕を持たせるなどの様々な安全対策を講じています。



・ [地震発生のメカニズム](#)

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

186

Neon Swan

“our minds—and our markets—aren't very well equipped to protect us against neon swans, either.

Many investors seem to be coping with what seems like an obvious risk simply by closing their eyes.”



187

slide by HK

原子力規制委員会
Nuclear Regulation Authority

人と環境を守る、
確かな規制へ

サイト内検索

緊急情報

政策課題

原子力の規制 原子力防災 原発福島原発

モニタリング

新着情報

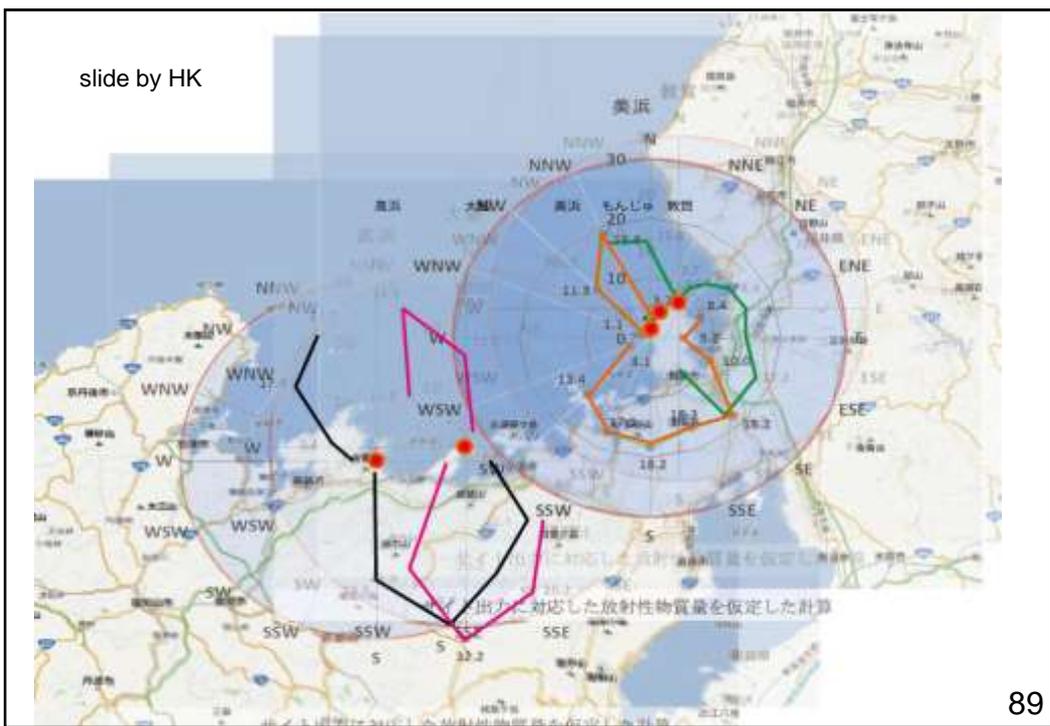
2012年10月30日 大飯原発事故対応関係の調査に関する有識者会合 評価会合の開催について

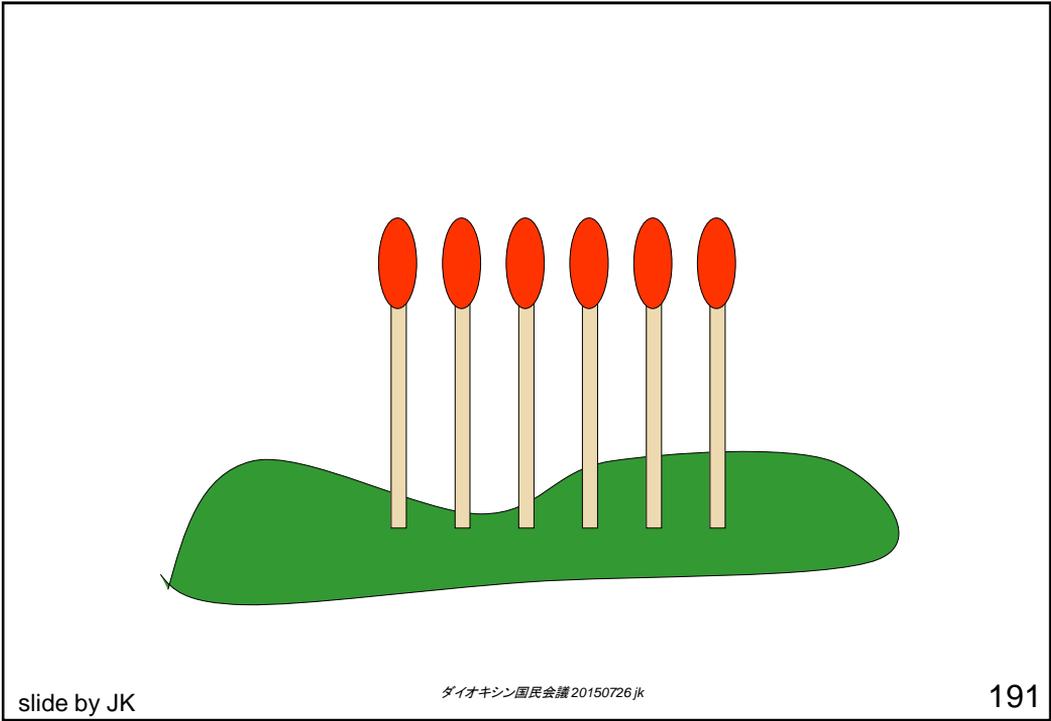
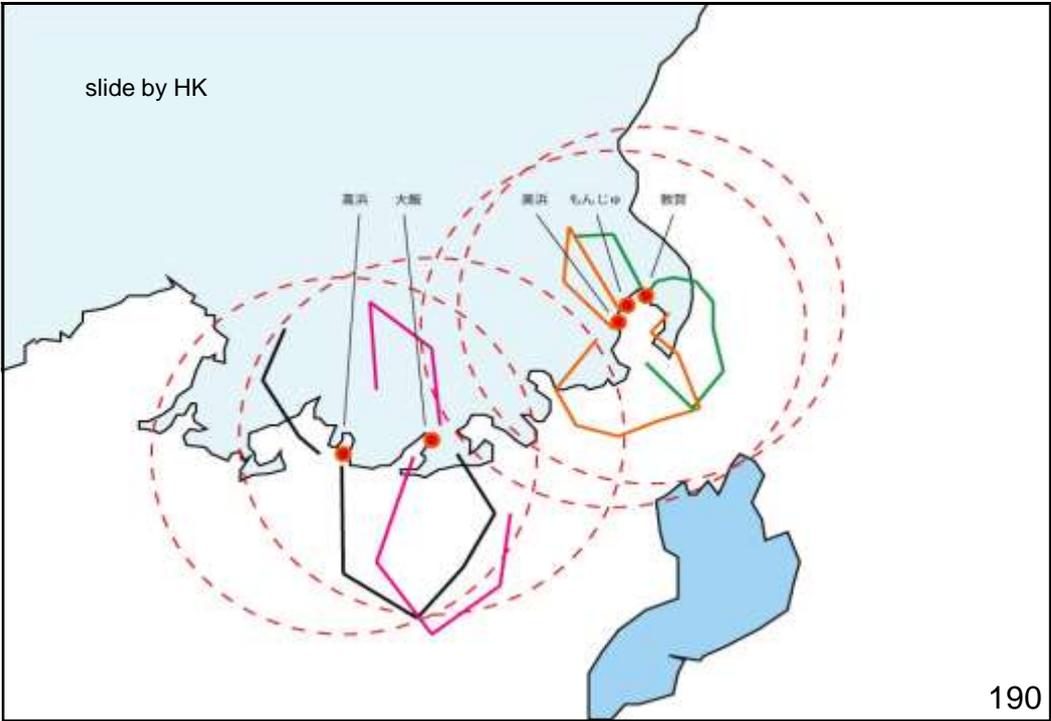
2012年10月30日 モニタリング業務を掲載しました。

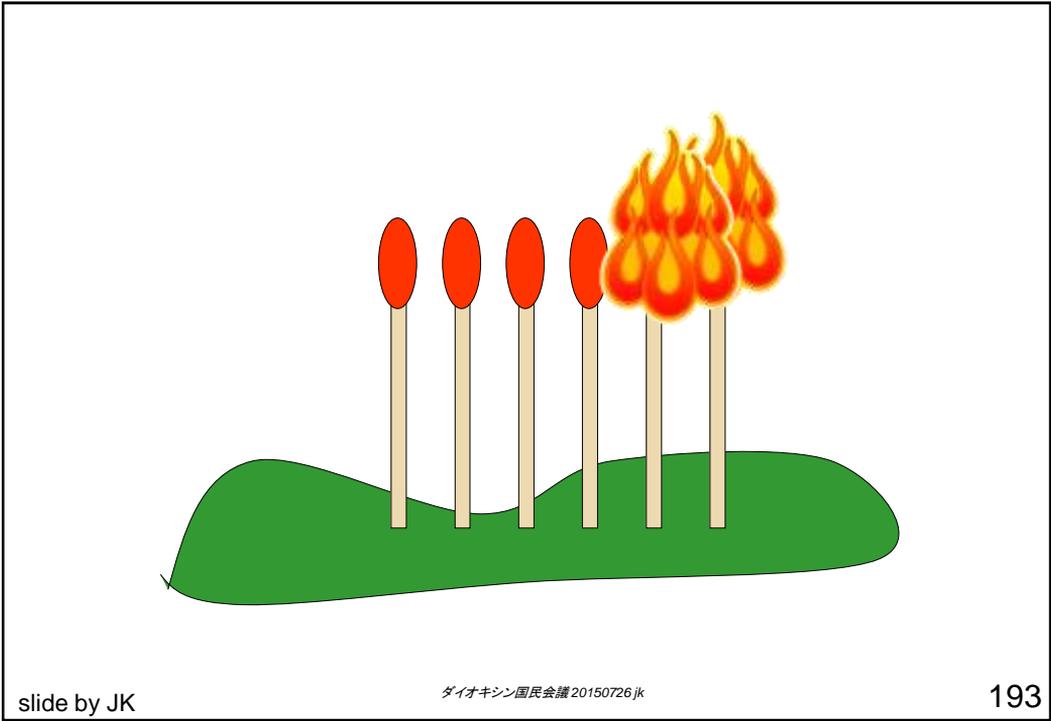
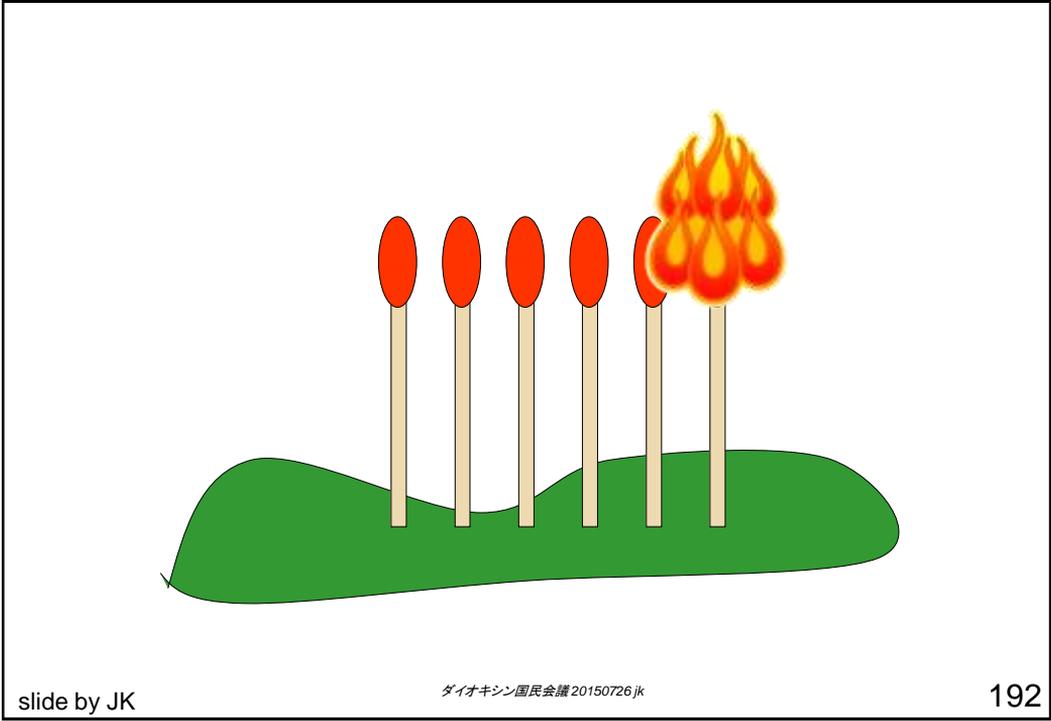
2012年10月29日 原子力規制庁臨時会長の配付資料を更新しました。

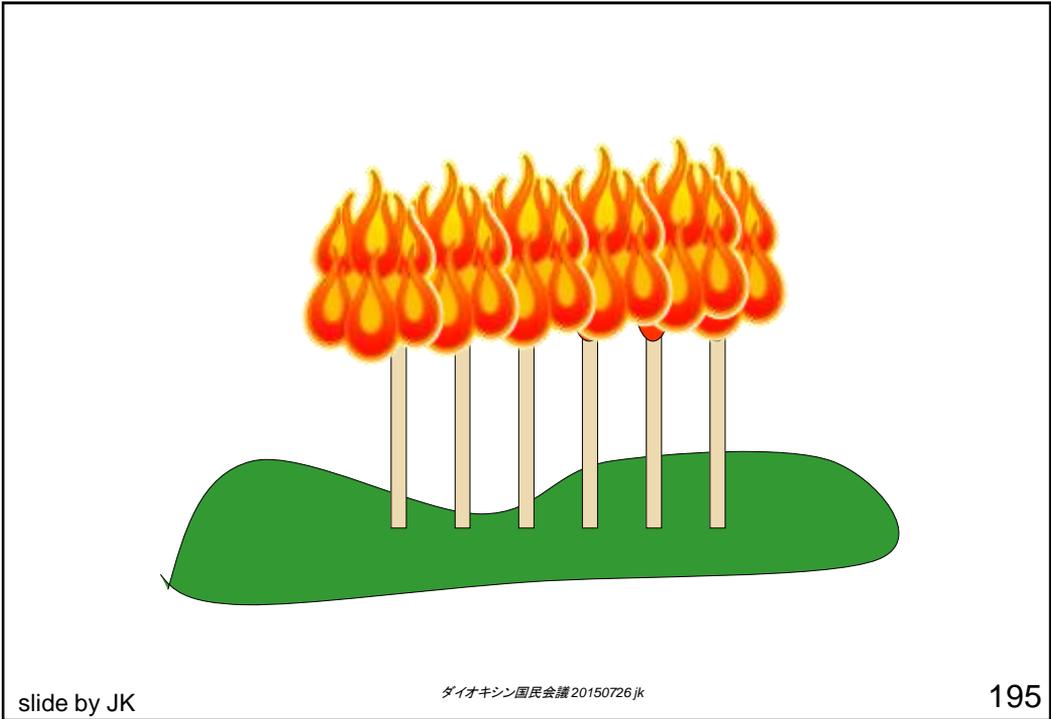
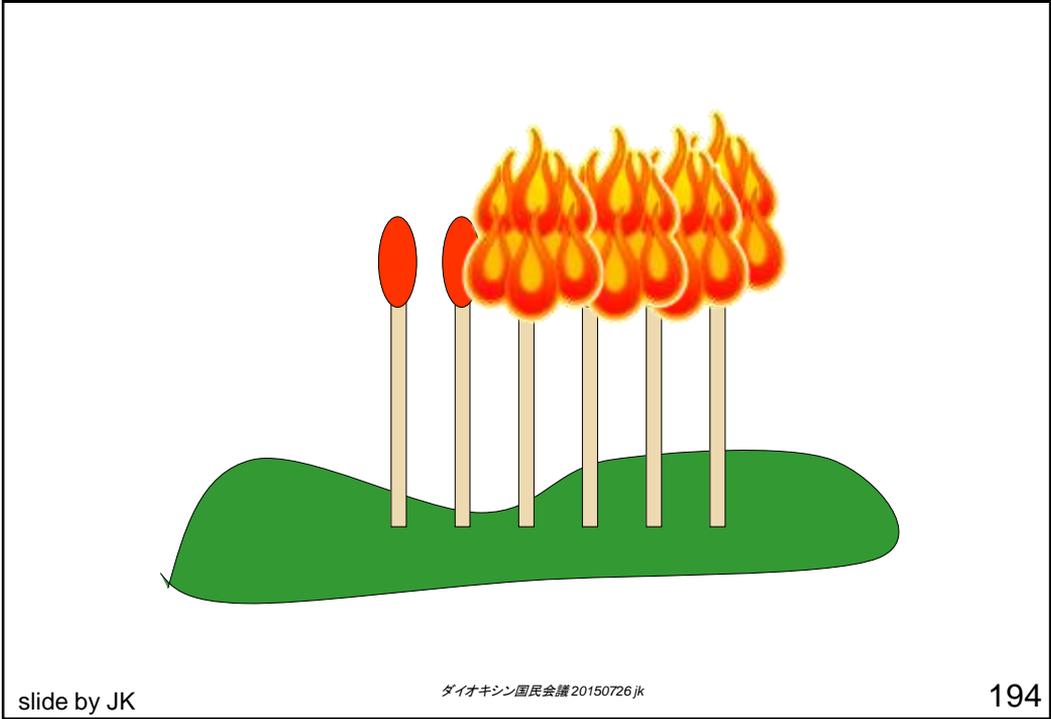
2012年10月28日 第11回原子力規制委員会懇話会のお知らせを更新しました。

88

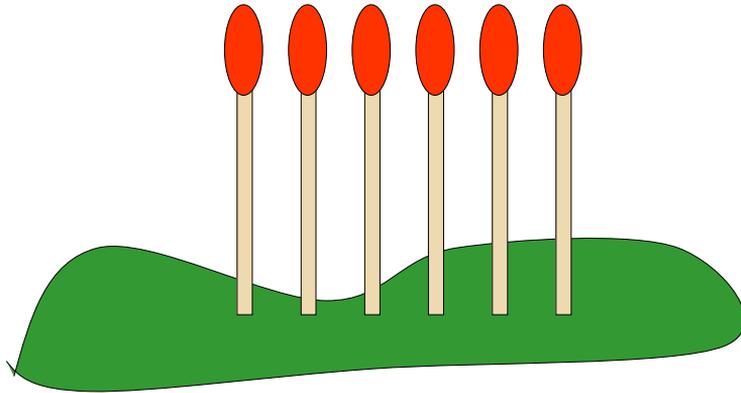








SOLUTION?

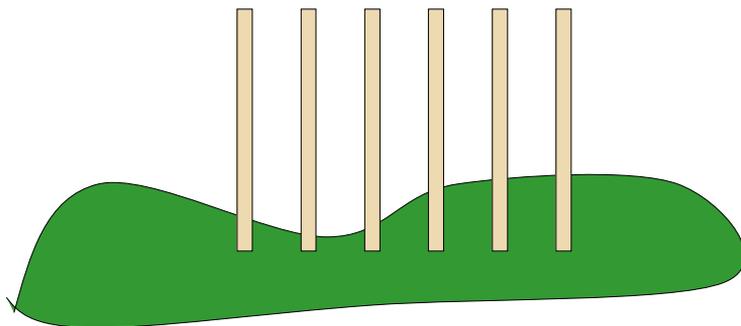


slide by JK

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

196

SOLUTION?

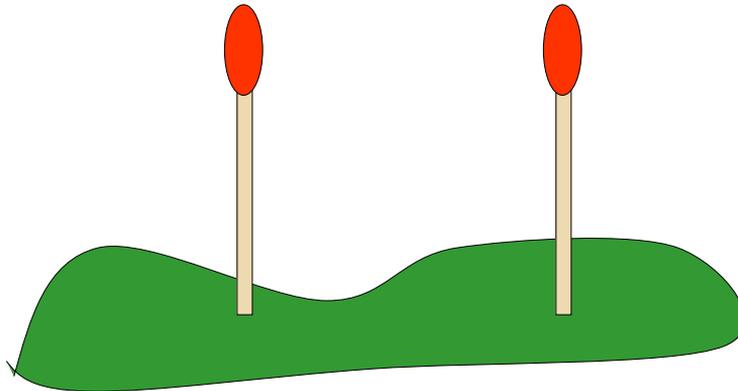


slide by JK

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

197

SOLUTION?



slide by JK

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

198

原子力「安全神話」

- 「神話だ」とは知らなかった人にとっては、Black Swanとなった。
- 「神話だ」と知っていた人にとっては、Neon Swanだった。

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

199

農薬安全神話？

- 空中散布の「境界線」
 - 線の外にはどれくらい？
 - 散布した後、揮発する？もう一度舞い上がる？
- 半数致死量(LD₅₀)で比較して、「食塩より安全な農薬」
 - 2つの問題点
 - 原剤 のLD₅₀ **そもそも論(LD₅₀で比較して良いの？生き残った半数の症状・後遺症は？)**
 - 希釈製品 のLD₅₀ **薄めたら劇物も一般化学物質**

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

200

農薬工業会
Japan Crop Protection Association

農薬工業会について | お問い合わせ | 農薬情報

教えて！農薬Q&A

農薬はカラダに悪い？

農薬が人に及ぼす影響や安全性などについて

Q. 農薬は結露のところが濡るのだから、やはり危険ではないでしょうか。

A 通常は安全である物質にも毒性はあります。人間が生じるかどうかは、使用量によって決まり、農薬はその量によって安全性を確保しています。

農薬が毒いからと怖がる前に、毒性はどのくらいのものであるかを考えてみましょう。通常は安全である食品でも、ある量以上が一定、または長期に亘って摂取すると、生理・生体機能に障害を生じます。例えば、**食塩**を一定に大量に摂取は身体に悪影響を及ぼします。**食塩**の急性個口毒性量(ラット、LD50値)は、体重1kgあたり3gです。これは、体重50kgの成人を9.99倍、10kgの猫を5.99倍摂取すると、4分の人が死んでしまうことを意味します。しかも、通常であれば食物が消化された上、食物の保存性も高まることで済みます。

また、農業はことば化学種の一部分であるだけに、化学物質の毒性が次第に変わるといえます。これは、使用量や解毒剤との結合のしやすさや代謝の受けやすさなどの違いに起因します。現在、国内で登録されている農薬の有効成分(化学物質)は400種類以上ありますが、これらの有効成分の毒性はそれぞれ異なっています。農薬の中には毒性が高ければ十分に注意が必要なものもありますが、一先、農薬の、収穫期、除草剤などの区分も関わらず**食塩**よりも毒性が低い農薬も数多くあります。ただし、劇毒性の高い農薬の使用場面でも、安全に扱うことは可能な場合があります。製品ラベルの記載事項をよく読み、しっかりと記載以外の使用法も守るべきです。

201

2011/4/15 第71回農薬専門調査会報告書「アセチアリド」試験書第2巻(第)

試験の種類	動物種	動物種/性別	投与量 (mg/kg 体重) (投与前)	最大 残存量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要		
中枢神経系	自覚運動量	ICR マウス	雄 3	0, 5, 10, 20 (腹腔内)	10	20	10 mg/kg 体重で自覚運動量低下傾向(有意差なし)が、20 mg/kg 体重で有意な自覚運動量低下が認められた	
	アロプリムドへの解毒作用	ICR マウス	雄 3	0, 5, 10, 20 (腹腔内)	10	20	解毒時間の延長が認められた	
	痙攣作用	ICR マウス	雄 3	0, 5, 10, 20 (腹腔内)	20	—	投与による影響なし	
	痙攣作用	ICR マウス	雄 3	0, 5, 10, 20 (腹腔内)	10	20	swelling (身悶え) 反応減少傾向	
	痙攣作用	ED ラット	雄 3	0, 5, 10, 20 (腹腔内)	20	—	投与による影響なし	
末梢神経系	痙攣作用	ICR マウス	雄 3	0, 5, 10, 20 (腹腔内)	10	20	20 mg/kg 体重投与群で痙攣作用抑制(有意差なし)	
自律神経系	腸道作用	Hartle センセツト	雄 7	10 ⁻⁶ ~10 ⁻² g/mL (in vitro)	直接作用	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	直接作用: 10 ⁻⁴ g/mL 以上で一過性の収縮性弛緩 他臓器 ACh 等への作用: 10 ⁻⁴ g/mL で ACh, His, ²⁵ リコウム及びニコチンによる興奮作用を抑制
					ACh 等への作用	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL	
呼吸・循環器系	血圧・心拍数・呼吸	NZW ウサギ	雄 3~4	0, 1, 5, 10 (静脈内)	1	5	血圧低下、呼吸数増加が認められた。心拍数への影響なし	

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

202



【送料無料】超安全プロ用白アリミケブロック木部用50倍
400ml 通販販売価格 シロアリ(羽アリ)駆除薬剤
販売価格: ¥11,300
レビュー平均: 4.254.25点
レビュー数: 117件

超安全プロ用白アリミケブロック木部用50倍 400ml・80平米分シロアリ駆除業者に頼むと10数万かかってしまうシロアリ駆除。それがミケブロック木部用を使って自分で施工するとなんと1割以下の負担でできちゃいます。ミケブロック木部用は水で50倍の希釈して使用可能です。溶剤をほとんど含有しない低VOC(ほぼ無臭)なので、生活する人や作業する人の安全性にも配慮しています。他商品との一番の違いは業界随一の安全性!!(食品安全委員会農薬専門調査会が食塩と同レベルの安全性との調査結果を出しています)主成分のジノテフランという成分は、もともと稲作水田用の農薬に使われており、普段私達の身近にある成分です。

http://ticketpia.com/s_202532/ の14

ダイオキシン国民会議 20150726 jk

203

END

ダイオキシン国民会議 20150726.jk

204