

市民科学講座「毒性学からみた放射線の健康影響」

第 1 部
毒性学とシグナル毒性について

講師：菅野 純

(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部部長)

2015 年 10 月 3 日(土) 市民科学講座 A コース 第 2 回として菅野純さん(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部部長)を講師に迎え、「毒性学からみた放射線の人体影響」と題してご講演いただきました。当日は 42 名の参加者を得て、後半には熱心な質疑応答がなされました。

以下にその講演・質疑応答の記録を掲げますが(第 1 部、第 2 部、第 3 部)、菅野さんには音声データを起こした原稿に詳細に手を入れていただき、実質的に書き下ろしに近い形の文書となりました。お忙しいところ労をかけてくださった菅野さんに心より感謝いたします。(編集部)

なぜシグナル毒性と呼ぶのか

内分泌かく乱(いわゆる環境ホルモン)の問題が出てきた当初初期からシグナル毒性という概念を用いてきました。私の先代の井上達先生が、受容体原性毒性という用語でこの概念を使い初めまして、途中から、いくつかの理由により私がシグナル毒性という言葉に変えて使用するようになりました。

エストロジェン(女性ホルモン)、アンドロジェン(男性ホルモン)あるいは甲状腺ホルモンは、受容体¹に結合しその作用を発揮します。外来性の化学物質が体内のエストロジェンを邪魔したり、身体の中にあるエストロジェン以上に過剰なことをしたりすることで何らかの有害事象が引き起こされるのが内分泌かく乱であるとするならば、第一は受容体への結合の問題である。それによって引き起こされる変化は、広い意味での信号(シグナル)である。全ゲノムが解析されると、核内受容体だけでも遺伝子配列から 48 種類存在することがわかった。また、当時びっくりしたのは、一種類しか知られていなかったエストロジェン受容体に β 型という第二の受容体があるということが、内分泌かく乱が問題になるつい数年前に見つかったばかりであるということでした。

毒性学とは

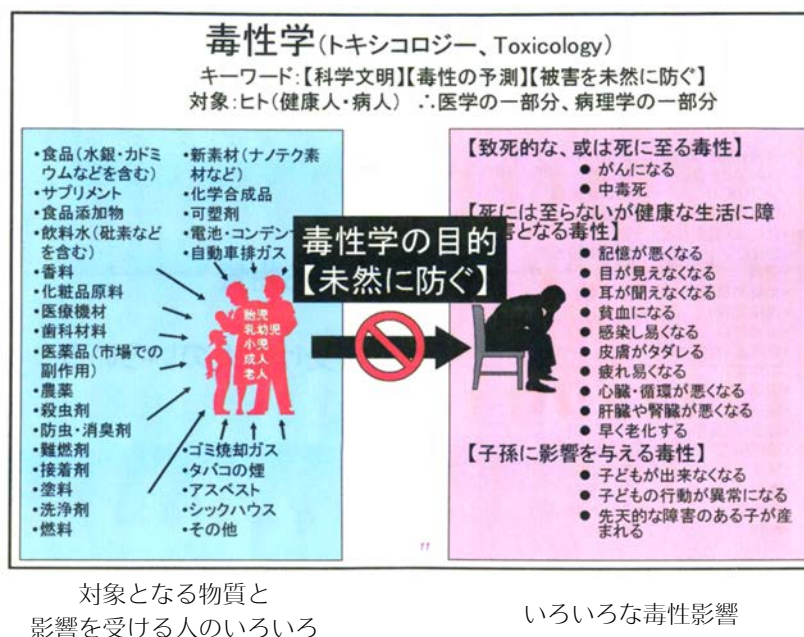
英語には poison と toxin というのがあって、poison は動詞形で「毒を盛る」という意味であり、toxin はテトロドトキシン(フグ毒として有名な毒素)の様に、動物が身を守るために持っている毒を指すことが多い。日本語では残念ながらテトロドトキシンをフグ毒と呼ぶように、区別できにくい状況にあります。トキシン(toxin・毒)からトキシシティ(toxicity・毒性)、トキシコロジー(toxicology・毒性学)が生まれたと考えられます。人が利用するために作ったものが意図しない形で有害性を発揮する場合に、

¹ 受容体：細胞膜表面、細胞質、または核内に存在し、物理・化学的な刺激を認識して細胞に応答を誘起するタンパク質

toxicity を用いるようになったようです。

医薬品を開発すると、効き目と別に毒性が出る。毒性学は、その様な作用を予知して、毒性による被害を未然に防ぐことが目的、といえます。毒性による事故が起こってしまったものを追試することもあります。薬学の中の毒物学としてスタートし、現在は、医学、とりわけ病理学の一部となるべき性格を有していると考えられます。

図 1 毒性学とは

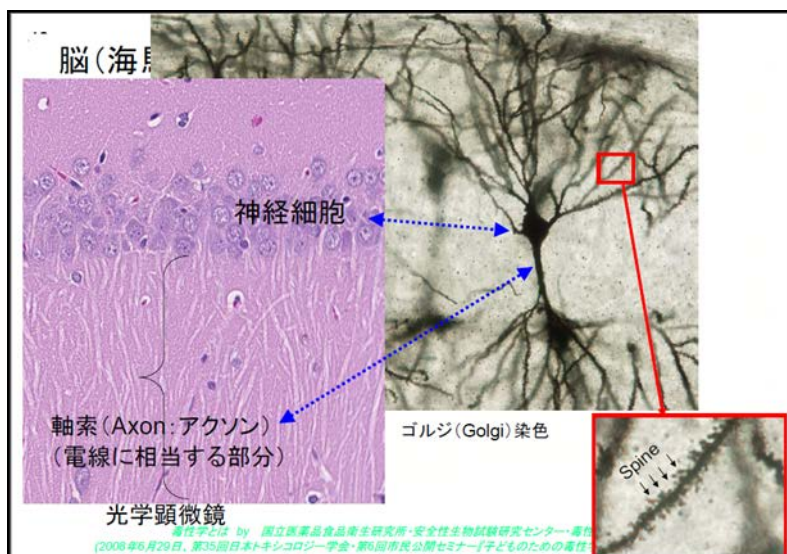


当毒性部に問い合わせがあった項目がこれだけありました(図1)。その中で深く取り上げている最も新しいのがナノテク素材ということになります。毒性を見極めるための試験には、実験動物に1回投与して半数致死量(LD50)を求める試験から、毎日、検体をほぼ一生の間(2年間)実験動物に与えて発がん性をみる試験、より特殊な毒性として、抗生物質のカナマイシンが有名ですが、聴覚毒性も昔から知られてはいます。さらに、子どもができにくくなるとか、子どもの行動異常など、受容体原性毒性、シグナル毒性、あるいは内分泌かく乱性を確認する試験法の開発に向けての研究が進められております。

体内を生物学的に見ていくと

マウス肝臓の写真をお見せいたします。肝臓の細胞は直径 20 マイクロメートル程度、中央が DNA のある核、橙色で塗ったところが細胞質です。隙間は類洞という血管に相当します(図省略)。

図 2 脳（海馬）



これ（図 2）はマウスの脳の海馬で、細胞が並んでいて、下の方に向かって白いスジが見えます。ひとつの神経細胞が真っ黒に染まるというゴルジ染色でみると、神経細胞から軸索が伸びている様子がよくわかります。spine〈スパイン〉はシナプス（二つのスパインが向き合った構造）の片方に相当するものです。

次は、毒性の説明の為の模式図です。一つの細胞と血管からなります。血液から酸素と燃料が運ばれて来て、二酸化炭素と廃棄物が血管によって運び出される。我々の身体の信号のほとんどは、信号専用の分子のやり取りで行われます。細胞が合成した分子が細胞の外に放出されて、受容体に結合することでシグナルが伝搬します。短距離のものは神経細胞同士の間のシナプスが代表的です。ナノメートル単位の近距離です。長距離のものは血流に入って遠くまで作用する「ホルモン」が代表になります。

話が変わって、酸素が途絶えると途端に苦しくなる。一酸化炭素が赤血球のヘモグロビンを占拠すると酸素が運べなくなり、脳などが酸欠になり倒れてしまいますが、このような中毒は、急性毒性のひとつです。また、エネルギーを作るところが阻害されると急性毒性になりやすい。一方、細胞が必要とする部品を作るところが障害される、あるいはモノを分解して老廃物を廃棄するところが障害されると、老廃物が細胞内に溜まって細胞機能が障害されるなどなど、このような場合は慢性の毒性が生じやすくなります（図 3，4）。

図 3 急性毒性

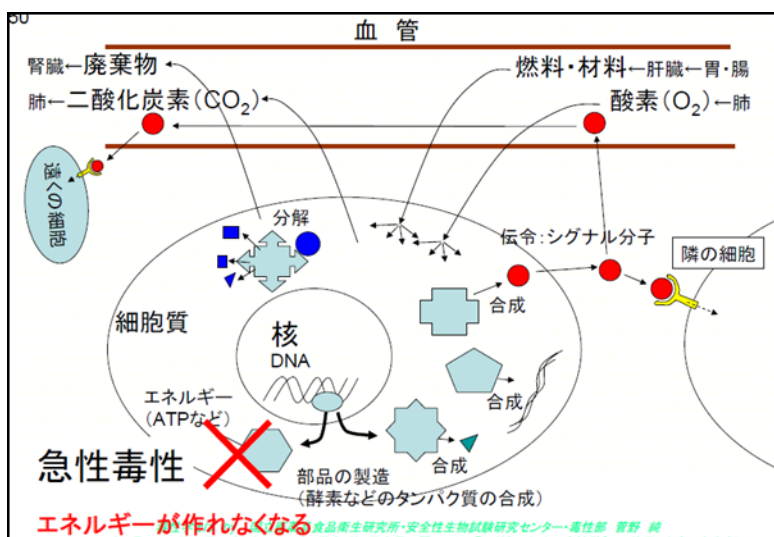
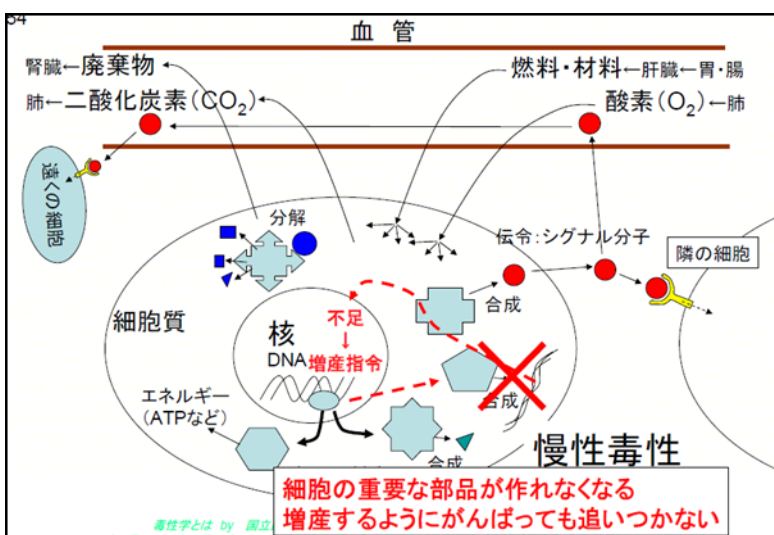
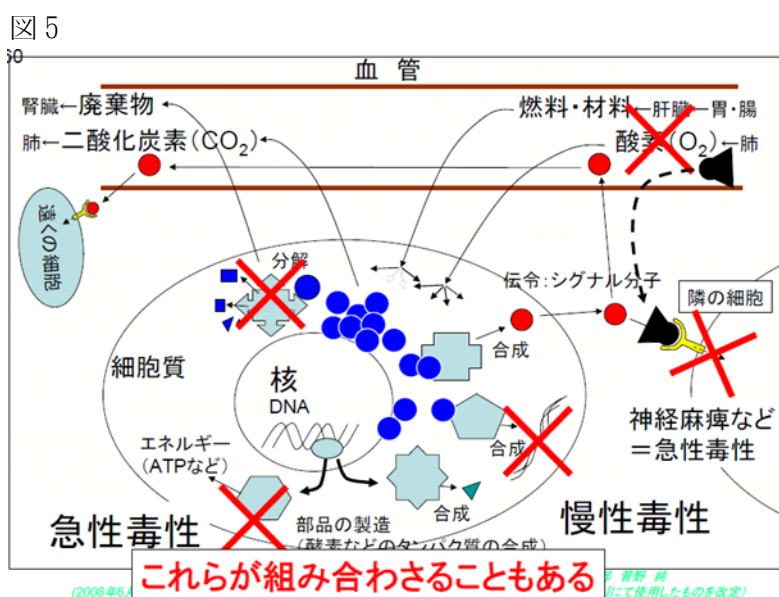


図 4 慢性毒性



シグナルの方に話を戻すと、受容体に外来性の物質が結合して留まってしまうと、そこから先の信号が伝わらなくなり、神経なら神経麻痺を起す。このような神経麻痺は急性毒性のことが多い。ホルモンの場合は、比較的慢性的な症状が多い。

これらの毒性が組み合わさる場合もあります。また、今の絵の中で描けなかった慢性毒性には「発がん」があります。これはDNAが障害されるなどの変化を経て、細胞が無秩序に無限に増えていくということと理解されています(図5)。



大人の場合と異なる子どもの体の反応

これは 1981 年のノーベル医学生理学賞研究 (Hubel and Wiesel) です。子どもの猿の片目の瞼を縫う。明暗はわかるのですが、はっきりとした像を網膜に結ばなくなる。成長後に瞼を開放してやると、眼球などは正常なのですが、そちらの目は完全に失明している。脳の後頭葉、網膜からの刺激・信号を受けて何が見えているかを感じている場所を、右目からきている神経に支配されたところが白くなる処置をして、正常の場合と比較しています。正常なら左右の目の支配域が等間隔であるべきところが、縫っていた方の目から来ていた神経の組織の部分がなくなっているということを示しています

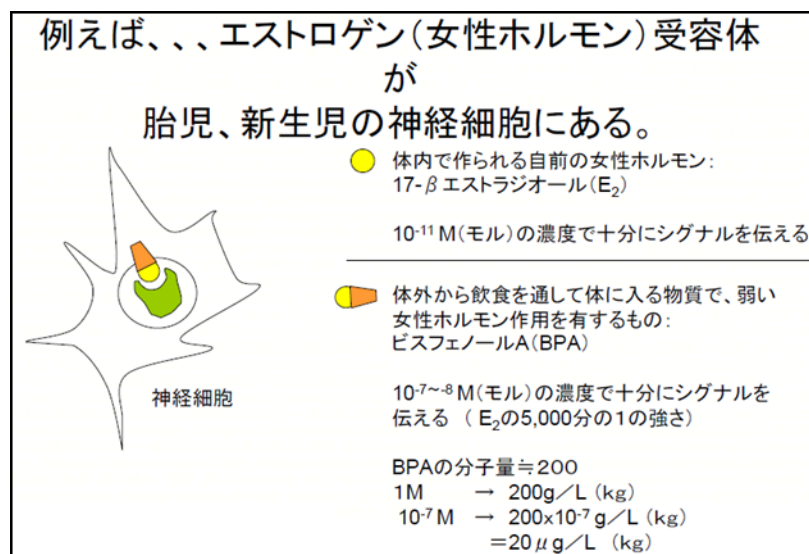
(http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1981/wiesel-lecture.pdf の図 3 参照)。
脳が発達するある特定の時期に網膜からの輪郭刺激が後頭葉に届かないと、その部位の脳組織が正常に出来上がらなくなる。このノーベル賞受賞講演の要旨には、「この実験を企画する際、先天性白内障の子どもの視力が治療後も回復しないということに影響された」と書いてあります。要するに、大人の白内障は濁ったレンズを透明なレンズに交換すると視力が回復しますが、子どもの白内障はその様に治療しても視力が回復しない。それは脳が正しく形成されないためです。眼科では、2 歳以下の子どもの 2 日以上眼帯をしてはいけな。形態覚遮断弱視になってしまうという事です。

この事例から伝えたいことは、細胞を殺すような毒物を与えたわけでもなく、単に、網膜からのシグナルを一時期遮断しただけなのです。これを拡張して考えると、たとえば英語の発音、絶対音感などが例に上がりますが、脳のいろいろな部位に於いて、その機能の完成に必要なシグナルを必要とするクリティカルピリオッド (critical period)、日本語では「臨界期」というものがあるという事です。

エストロゲン (女性ホルモン) の場合も、脳内の性行動などを司る場所の臨界期に異常なシグナルがエストロゲン受容体に入ると、成長してからの性行動に異常をきたすという研究があります。この様な、内分泌かく乱化学物質問題としてスタートした問題をシグナル毒性として考えると、その様なことは当然あるだろうと、言い換えると「蓋然性が高い」ということが分かってきます。この様な脳にお

ける現象の科学的背景には、古くはヘップ理論²をはじめ、いろいろな理論があります。いわゆる、神経系の可塑性といわれる現象が関係してきます。たとえ話になりますが、皆さんがコンピューターを組み立てるとしましょう。そのとき、電源をオンにしたまま部品をつながないと思いますが、胎児・子どもの脳は、電源をオンにしたまま作られている。つまり、外からの刺激を利用しながら作られている。発達中の脳内において作動しているシグナル受容体に作用する化学物質は、すべて、この様なシグナル毒性の考慮対象となります。エストロゲン・アンドロゲン、甲状腺ホルモン関係のみならず、コリンエステラーゼ阻害剤³に代表される農薬類などが対象になります。

図 6



これはごく初期のスライドで、体を均一な溶媒と仮定して受容体に結合する分子の濃度を概算したものです。身体の中にある 17β エストラジオールは、10 のマイナス 11 乗モル⁴という量で十分にエストロゲン受容体に結合しシグナルを発します。ビスフェノール A はこれよりも 5000 倍から 1 万倍弱い結合性を有しており、5000 分の 1 として、マイナス 7 乗くらいでシグナルを発する。これを、分子量を基に計算すると、20 マイクログラム／リットルの濃度でエストロゲン受容体からのシグナルを流すということになります。これは成熟した動物実験では毒性が発現しない量ですが、胎児新生児期のシグナルの臨界期に於いてどのような影響が現れるかが問題の鍵となっています。

実は内分泌系は神経系の一部でもあり、免疫系も共通したシグナルを利用していることから神経、内分泌、免疫系はお互いに連絡し合っています。シグナル毒性の標的は、多岐にわたる可能性があります。

² ヘップ理論：ヘップの法則：脳神経細胞がつくるネットワークの同じ部分に、繰り返し電気信号が走る＝同じ刺激が与えられると、関連するシナプスの強度が上がり、伝達効率が增強されるという法則。心理学者のドナルド・ヘップによって提唱された

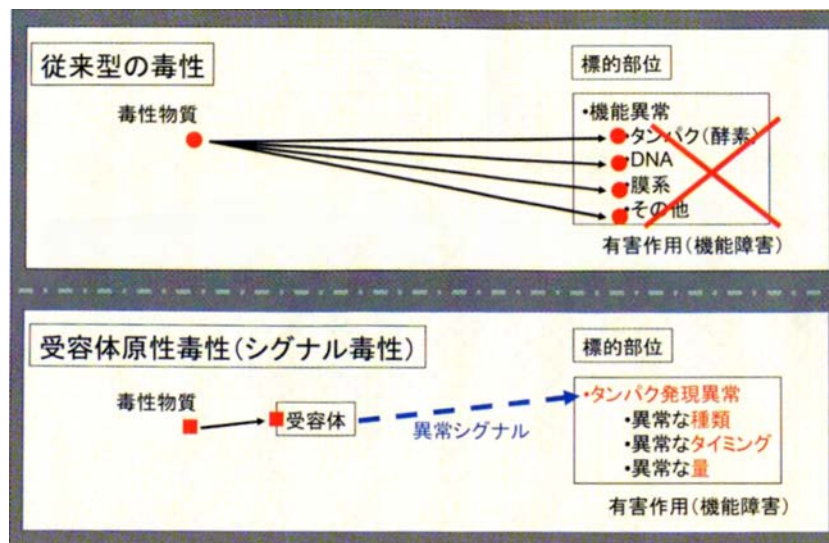
³ コリンエステラーゼ阻害：コリンエステラーゼの活性が阻害されると、神経末端のアセチルコリンの濃度が上昇し、アセチルコリン受容体を有する神経細胞が過剰に興奮する

⁴ モル：物質量を指す化学の単位

シグナル毒性は作用を受ける標的の状態とペアで影響が変わってくる

今まで扱ってきた毒性というのは、大雑把に言うと毒性物質が標的の細胞まで行き、たんぱく質、DNA、膜などに結合し機能を傷害する。それに対してシグナル毒性物質は受容体まで行けばよくて、そこから先は、シグナルだけが標的に作用する（図7）。逆に、受容体がないと毒性が出ない。遺伝子操作でエストロゲン受容体を無くしたマウスにエストロゲンを投与しても何も起こらない。ダイオキシン受容体をなくしたマウスにダイオキシンを投与しても、ほとんど何も起こらないです。

図 7



以上を総合すると、内分泌かく乱化学物質のリストは、物質名だけでは製作できないという事が分かります。同じ物質でも大人に与えれば何も起こらない。曝露をうける宿主（生体内で影響を受ける対象）の状態、即ち、臨界期という時期とのペアで決まってくる。例えば、ビスフェノール A は、何か月ごろの胎児が暴露を受けると、脳のどの部分が、何マイクログラム/kg から影響を受け、生まれた後の何歳ごろにどのような異常が現れる、という一連の記載を以てリスト化することになります。

低用量のシグナル毒性実験 — 用量を減らしていくと影響の出方は確率論的

発がん性試験を実施すると良くわかるのですが、発がん物質の用量が高い群では 100%の動物にがんが発生する場合がありますが、用量の低い群では、発がん率が下がってきます。言い換えると、がんが出る動物とできない動物が混ざってきます。これを用量が増える（減る）と発がんが確率論的に増えていく（減ってゆく）と言います。内分泌かく乱化学物質で問題となる影響も、用量を下げてゆくと、影響を示す動物は確率論的に頻度が下がってくることが多いことが知られています。それはがんと同じように、多段階のステップを踏まないと症状が出ないということに原因があると考えられます。

シックハウス症候群を探る実験

我々は、パーセローム（Percellome）プロジェクトといいまして、遺伝子発現⁵を網羅的に観測し分子レベルで毒性を解析する研究を実施しており、その中でシックハウス症候群を対象とした吸入毒性の研究を行っております。シックハウス症候群に関する厚労省検討会が掲げる 13 物質については、ガス化が可能な物質は全部、肺と肝臓についてはデータを取り終え、現在、海馬を検討中です。海馬の遺伝子で発現が抑制される遺伝子群があり、それがニューロン（情報処理と情報伝達を担う神経細胞）の活動の低下と関係するものであるという事が分かってきました。そして、吸入直後の大人のマウスに情動認知行動試験を実施したところ、海馬の反応と矛盾しない記憶障害を一過性に生じることが確認されました。次いで、2 週齢の子どもマウスに吸入させ、大人になるまで何も処置せずに成長させて同様の情動認知行動試験を実施したところ、記憶障害が認められました。ここでも、臨界期の存在が示されました。

閾値はあるのか？ 複合影響は？

よく内分泌かく乱の問題で聞かれるのは閾値があるのか、非単調用量関係があるのか、相乗効果があるのか、です。

閾値については、受容体での影響と考える限り、閾値はないと考えた方が理解しやすい。また、すでにエストロジェンは身体の中であって受容体が作動しているので、そこにさらにエストロジェン様作用が足される場合は、閾値は考えられないという考えも成り立ちます。非単調については、受容体は試験管内では非単調であることが多いということは、生理学者の常識だそうです。しかし、なかなか毒性のレベルでそれを示すのは難しい。

複合影響。薬の場合の複合影響については、ある著名な生物統計の先生に教わりました。マウンテン・オブ・ハピネス、幸福な山のてっぺんを探すことだと。ワインを 5 杯飲んでからコーヒーを 1.7 杯飲んだときが一番幸せである。ワインがそれを越すと眠くなり、コーヒーが多いとトイレに行きたくなる。だから薬の複合投与というのは、ベストのところを探すのが関の山であるという結論です。これに倣うと、毒性というのは山がない崖なのです。相乗効果を考える前に、悪い作用というのは、「相加」はどのような状態かを確認することが先決ということになると考えます。

まとめると、閾値なしと考えることが合理的な場合が多い。非単調は、いつもではないけれど、イエスの場合がある。相乗効果は、相加を決めるのが先決。経験的には相加性の事が多い。

以上です。

司会：ありがとうございました。この会場に来ていらっしゃる方は、放射線の関係の学習会とかにいらっしゃる方が多いと思うんですが、今日はなかなか聞けないようなお話を第 1 部の方でしていただいたんじゃないかと思います。それだけ、胎児とか子どもたちがいろんな影響を受けやすいということが、放射線でも言われていますけど、化学物質で、このような形で明らかにされているということです。ここで 10 分お休みをとって、第 2 部のお話をしていただくことにします。

⁵ 遺伝子発現：遺伝子が持っている遺伝情報が、たんぱく質の合成を通じて具体的に表れること