

毒性学の今日的意義：高感受性 群を視野に入れた検討

シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 資料
2013年3月6日 北里大学医学部衛生学 角田正史

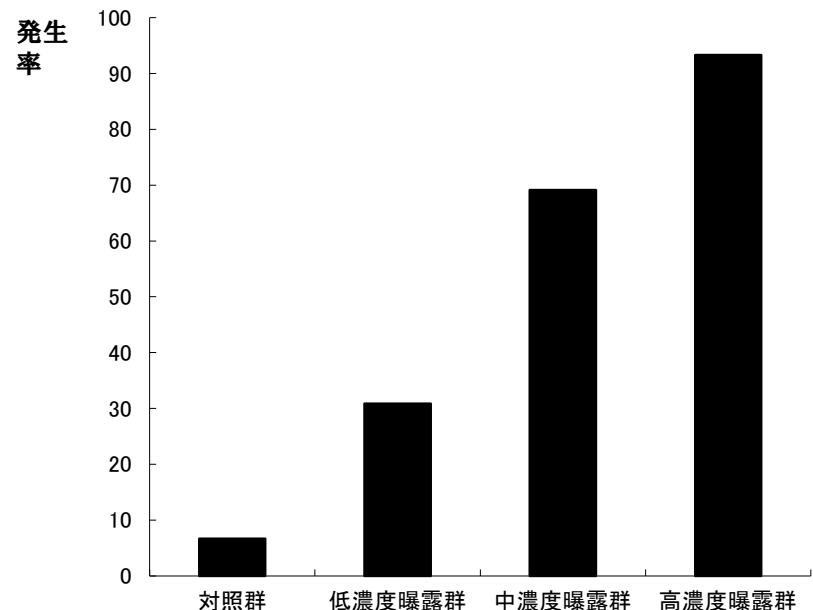
毒性学とは

- **毒性学(Toxicology) : 生体に対する物質の有害作用を研究する学問**
- **非常に広い分野からなる応用学問であり、社会的学問とされる。**
- **化学物質の作用の基本メカニズム (細胞、生化学、分子レベルでの作用メカニズム) の探求**
- **量・影響関係、量－反応関係の評価**
- **リスクアセスメント (害の確認、量－反応関係の評価、人間の曝露の評価、リスクの特徴づけ)**

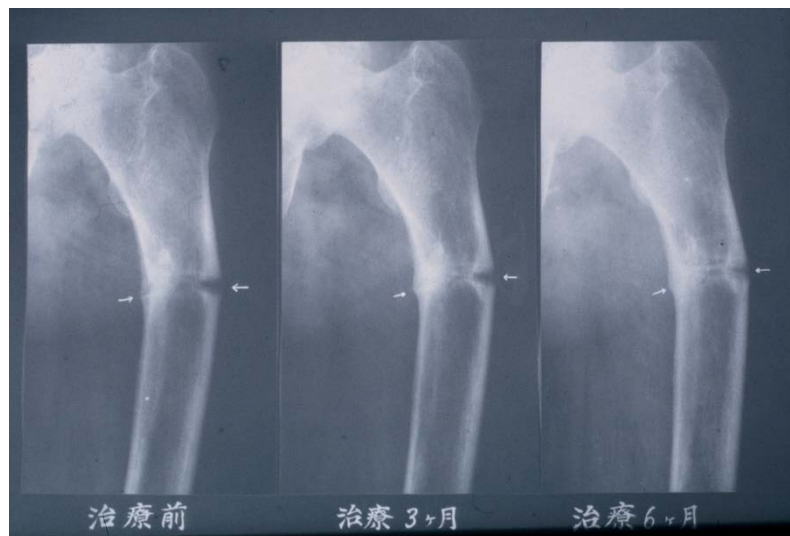
量・影響関係と量－反応関係

- 量・影響関係：有害物質の負荷量と、その物質の**個体**に対する影響の強さとの関係を示したもの
- 例：硫化水素
- 0.25ppm: 腐卵臭の検知
- 10ppm: 粘膜刺激症状
- 100ppm: 嗅覚鈍麻
- 400ppm: 意識障害、死亡

- 量－反応関係：有害物質に曝露される量が増えるに従って、特定の影響の発生率が**集団**において増加すること



従来までの毒性学の課題



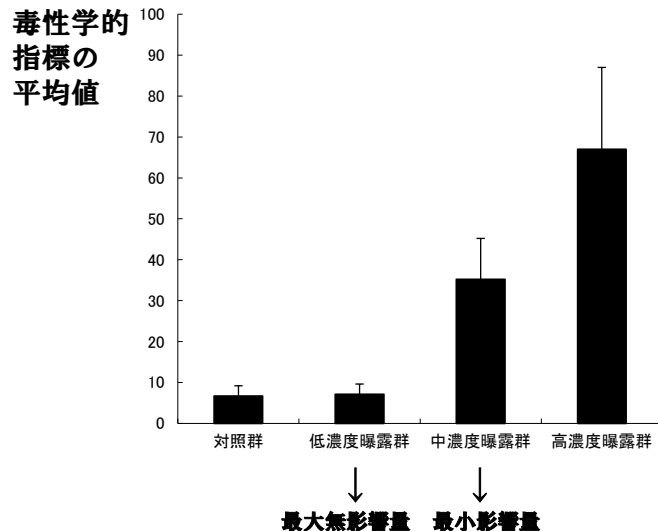
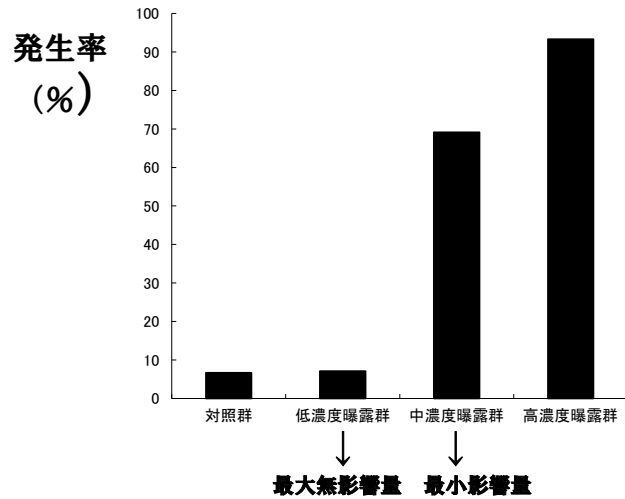
イタイイタイ病患者の骨折像

- 近代～1970年代頃までの大きな課題：カドミウムによるイタイイタイ病、メチル水銀による水俣病に代表される環境汚染によって起こった病気に対して毒性学を用いて、原因やメカニズムを究明する。
- 環境基準の設定などにより明らかな公害病の発症は大きく減少

毒性学の今日的課題

- **環境毒性学**：PCBなどのように長期にわたり環境に残存する物質などについて、低濃度、長期曝露（場合によっては多世代）の健康影響
- **産業毒性学**：毎年、数多く導入されている新規物質（例えばアスベストの代替物質である人工鉍物線維）について、実際の使用前に、現在ある毒性学の知見を用いて、その安全性の評価を行う。
- **既存化学物質**について、適切な産業職場の管理のため、許容濃度の設定を行うための基礎データを得るために研究を行う。
- **原因が不明の職業性疾患**が現れたときの原因究明

許容濃度の考え方



- 許容濃度：労働者が一日8時間、週40時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合に、当該有害物質の濃度がこの数値以下であれば、**ほとんど全ての労働者に健康上の悪影響がみられないと判断される濃度**
- 日本産業衛生学会が勧告
- 疫学や動物実験におけるデータから得られる最大無影響量 (NOAEL) を得て、そこに動物種、曝露期間などから考えられる安全係数を用いて濃度を決定することが多い。

古典的な毒性学で対応が難しい可能性のある問題：感受性

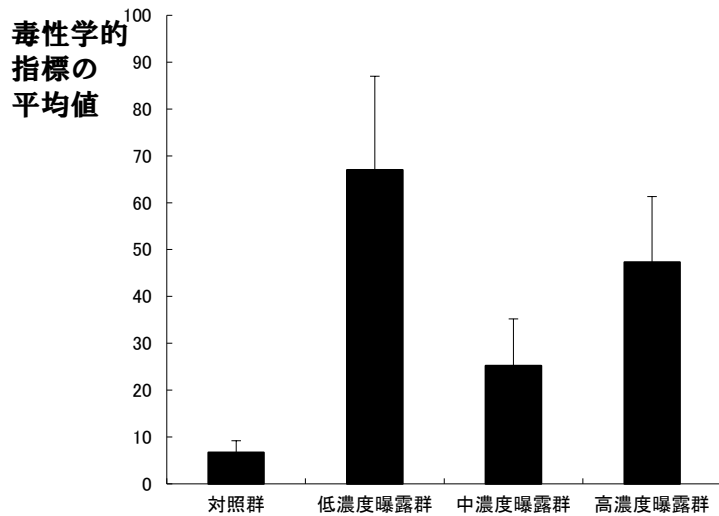


図 低用量効果？

- 内分泌攪乱物質などは、量-反応関係では説明できず、低濃度で有害な影響が出る可能性が指摘された。
- 年齢、遺伝的要因、排泄機能の低下などによる有害物質に関する感受性が集団において異なる可能性がある。
- 許容濃度は「ほとんど全ての」労働者なので、全ての労働者ではない。
- シックハウス症候群、化学物質過敏症では、許容濃度より低い値で発症するとされている。

感受性を考慮した毒性学的研究アプローチ

- 集団の中には感受性の高いグループが存在することを考慮し、どのような要因が有害物質の感受性に影響するのかを検討する。
- 二世世代曝露：胎児期や授乳期に胎盤や母乳を介して有害物質に曝露される場合の影響。また発達期の曝露も検討するべき。
- 何らかの疾患（腎臓など）により、排泄機能が低下している場合の影響
- 個体間の変動が少なく、かつ毒性を検出しやすいという動物を用いたモデル実験
- シックハウス症候群の考え方

トリブチルスズ

- 船底や漁網の防汚材として用いられたトリブチルスズ(TBT)は、規制により使用が減少したが、未だ魚介類や海の底質の汚染が報告されている。
- TBTの主要な毒性には胸腺萎縮などの免疫毒性と並び神経毒性があげられる。
- 現在の汚染レベルは人間の健康に直ちに問題になるレベルではなくなっている。
- しかし、慢性の影響にはわかってないことがおおく、特に動物実験における二世代曝露においてはF1(仔)により影響が強く現れることが知られている。
- またTBTの分解産物でもあるジブチルスズは、有機合成の触媒として使用され、その残存による毒性が懸念されている。

曝露時期により毒性が異なる例：トリブチルスズの曝露による体重変化

右図：4～5週令のマウスにトリブチルスズ(TBT)を経口投与したところ、体重減少は餌中濃度125ppmでも一時的減少にとどまった。

(Tsunoda, et al. 2004)

下図：妊娠ラットにTBTを投与し、F1ラットに経胎盤・経母乳曝露を行うと、離乳後、通常餌に戻しても体重は対照群に追いつかない。

(Asakawa, et al. 2010)

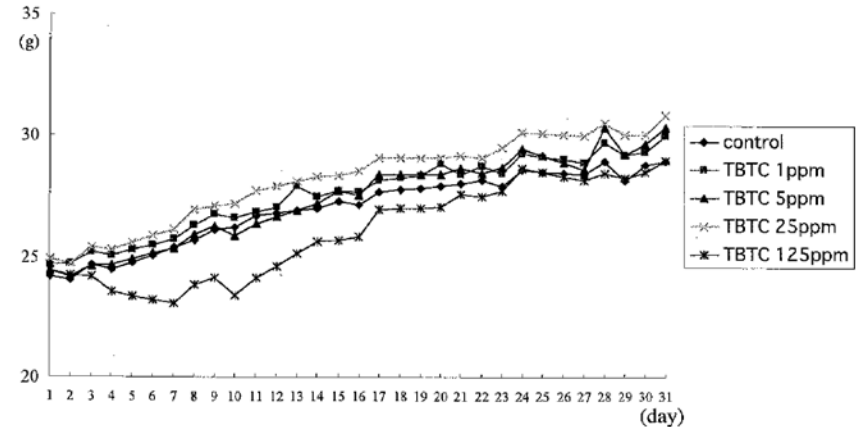


Fig. 1. Daily changes in mean body weight of mice administered TBT chloride. Significant differences between the control and the 125 ppm-treated group were observed from day 5 to day 16.

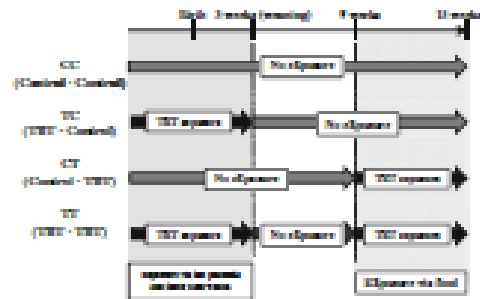
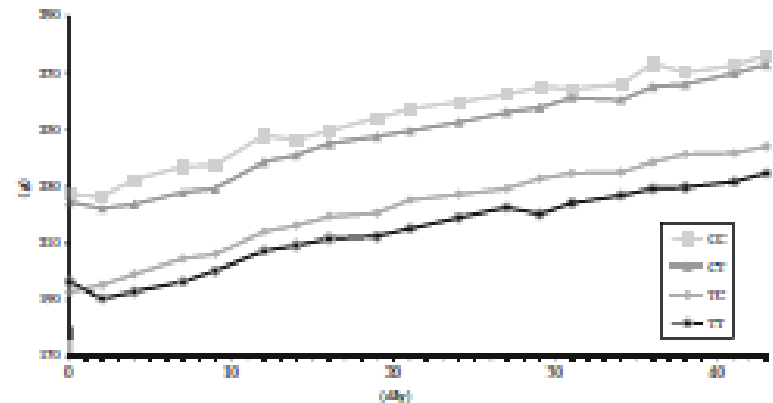


Fig. 1. Protocol for TBT exposure to female F₁ rats. TBT exposure via the placenta and their dams' milk: pregnant rats were exposed to TBT chloride via their food, which contained 125 ppm of TBT chloride, i.e., their offspring were exposed to TBT chloride via the placenta and their dams' milk. TBT exposure via food: female F₁ rats were exposed to TBT chloride via food that contained 125 ppm of TBT chloride.

Fig. 2. Daily change in mean body weight of female F₁ rats exposed to TBT chloride via the placenta and their dams' milk and/or food. Day 0 = 9 weeks of age. CC control-control (no exposure), TC TBT-control (exposure to TBT via the placenta and their dams' milk), CT control-TBT (exposure to TBT via food at 9-15 weeks of age), TT TBT-TBT (exposure to TBT via the placenta, their dams' milk, and their food at 9-15 weeks of age). Mean values are indicated.



TBTの経胎盤・経母乳曝露による行動への影響



TBTに経胎盤・経母乳曝露されたラットは、オープンフィールド試験において、行動距離の低下、自発行動（立ち上がりなど）回数の低下を示した。(Asakawa, et al. 2010)

Fig. 5 Locomotor activity of F₁ rats exposed to TBT chloride via the placenta and their dams' milk and/or food. CC control-control (no exposure), TC TBT-control (exposure to TBT via the placenta and their dams' milk), CT control-TBT (exposure to TBT via food at 9-15 weeks of age), TT TBT-TBT (exposure to TBT via the placenta, their dams' milk, and their food at 9-15 weeks of age). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ compared to the CC group. † $p < 0.05$ and ‡ $p < 0.01$ compared with the CT group.

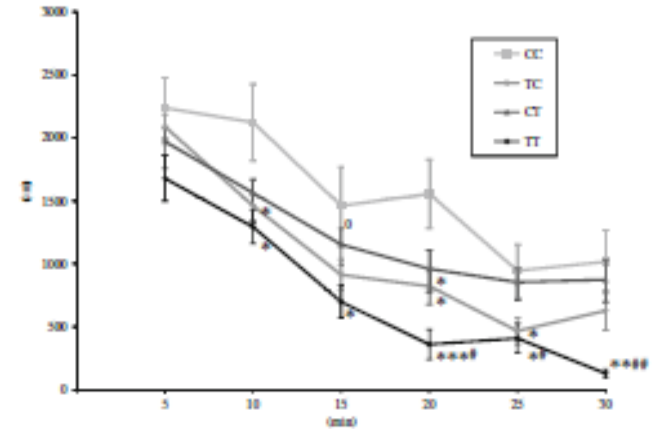
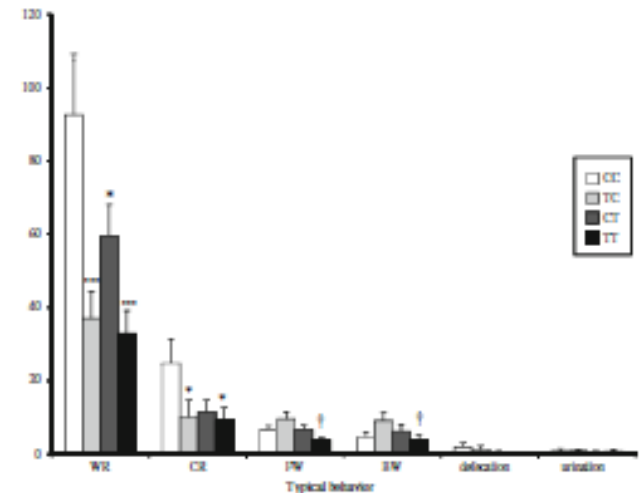


Fig. 6 Instances of typical behaviors of female F₁ rats exposed to TBT chloride via the placenta and their dams' milk and/or food in the open-field test. CC control-control (no exposure), TC TBT-control (exposure to TBT via the placenta and their dams' milk), CT control-TBT (exposure to TBT via food at 9-15 weeks of age), TT TBT-TBT (exposure to TBT via the placenta, their dams' milk, and their food at 9-15 weeks of age). NW wall rearing, CR corner rearing, FW face washing, BW body washing. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ compared with the CC group. † $p < 0.05$ compared with the TC group.

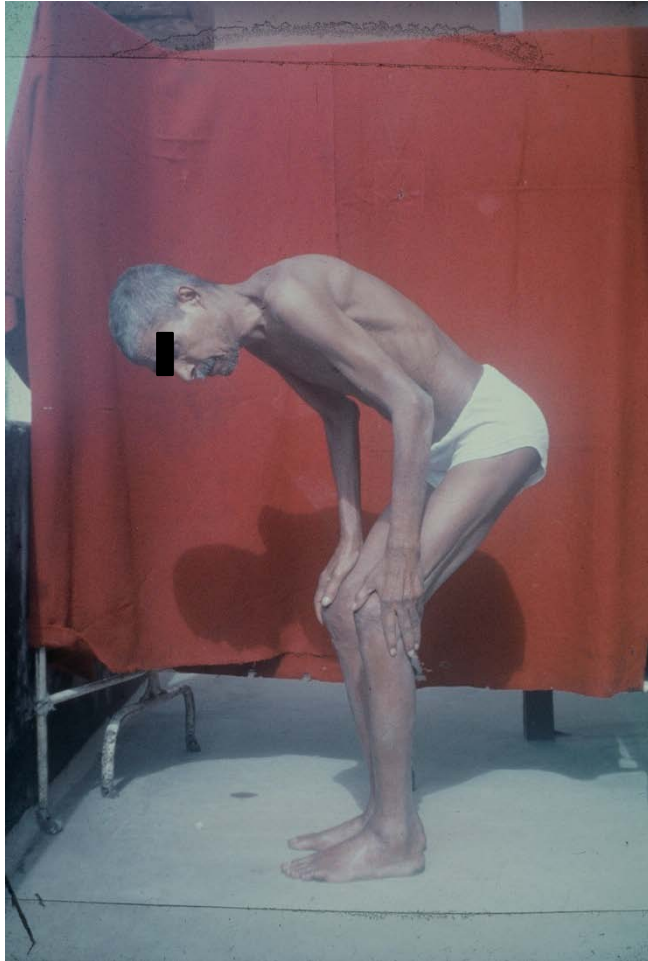


感受性の高い動物群を用いた検討



- 動物実験は、限られた動物の使用数、投与期間で行わなければならない限界がある。
- 実験結果の個体間のバラツキが時に問題がある。
- Tokai High Avoider (THA) ラットは、記憶学習能力に優れた個体同士を掛け合わせ累代飼育することにより、一様に高学習能力を示す個体間のバラツキが少ない動物群となっている。THAラットを用いてTBTの記憶学習能力への影響を検討中である。

フッ素による環境汚染



- 中国やインドではフッ素による地下水汚染が問題となっており、高い場所では数十ppmに及び、井戸水に含まれる8ppm以上のフッ素を飲用することで骨硬化症が問題になっている。
- 調査は十分ではないが、イラン、タイ、アルゼンチンなどでも飲料水中の高濃度フッ素の問題が指摘されている。

フッ素の代謝と毒性、感受性

- フッ素の毒性にも**個体差**があると**考えられるが**、**現時点では、実際に健康障害が多発していることもあり、感受性の差までの検討は疫学調査では不十分である。**
- フッ素は**腎臓を介して排出されるが、腎機能が低下していると排泄が低下し、結果としてフッ素の毒性が強まる可能性がある。**
- フッ素は**高濃度であれば動物実験において、腎毒性を示す。**
- **腎機能とフッ素の毒性を関連付けた報告は少なかった。**
- **腎機能が低下しているモデル実験動物としてICR-derived glomerulonephritis (ICGN) マウス、High IgA(HIGA) マウスなどがある。**

腎機能が低下したマウスを用いた実験

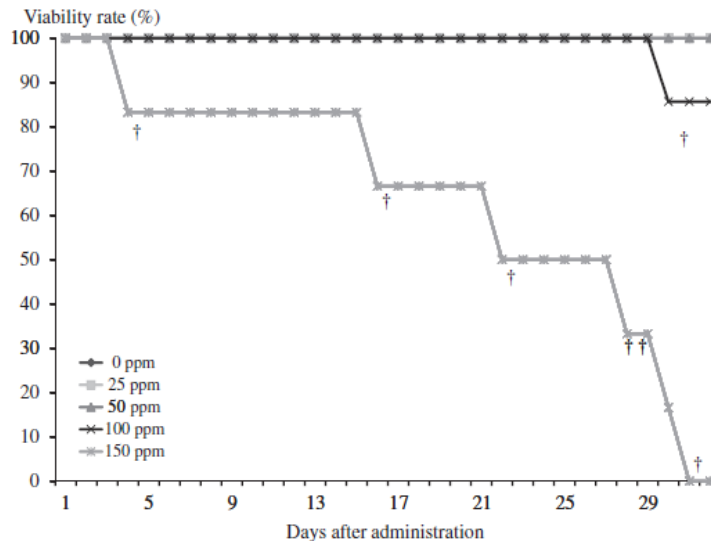


Figure 1. Viability of ICGN mice and ICR mice exposed to 0, 25, 50, 100, and 150 ppm fluoride in their drinking water for 1 month.
Note: †Death.

- ICR-derived glomerulonephritis (ICGN) マウスはICRマウス由来の糸球体腎炎を自然発症するマウスで、腎機能が低下している。
- ICGNマウスにフッ素を含有した飲料水を与えると、100ppm, 150ppmのレベルで死亡が起こる。(Hosokawa et al., 2011)
- 同じレベルでICRマウスの死亡は起こらない。

フッ素に曝露された腎機能低下マウスの血液生化学

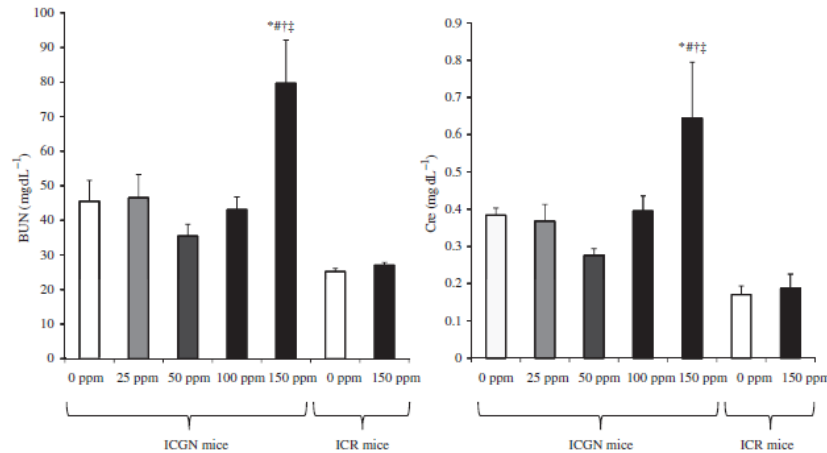


Figure 3. Mean values of BUN and Cre of ICGN mice and ICR mice exposed to fluoride at the end of the observation period. When a mouse died the data on the day nearest to the day of death were assigned. Each bar represents the mean value, and error bars represent standard errors. $p=0.0020$ for BUN and $p=0.0125$ for Cre for ICGN mice by ANOVA. * $p < 0.05$ compared to 0 ppm, # $p < 0.05$ compared to 25 ppm, † $p < 0.05$ compared to 50 ppm, ‡ $p < 0.05$ compared to 100 ppm by the Student–Newman–Keuls test.

- 飲料水中に含まれるフッ素に曝露されたICGNマウスにおいては、腎機能を反映するBUN値、クレアチニン値が上昇している。
- 一方ICRマウスにおいては上昇が観察されない。

腎機能の相違によるフッ素曝露マウスの腎臓病理像（糸球体）

腎機能が低下している
ICGNマウス

腎機能が正常なICRマウス

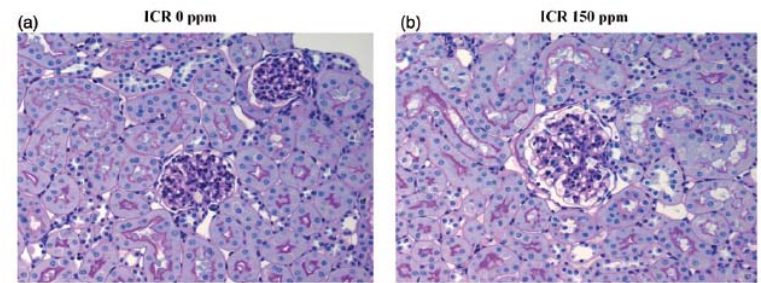
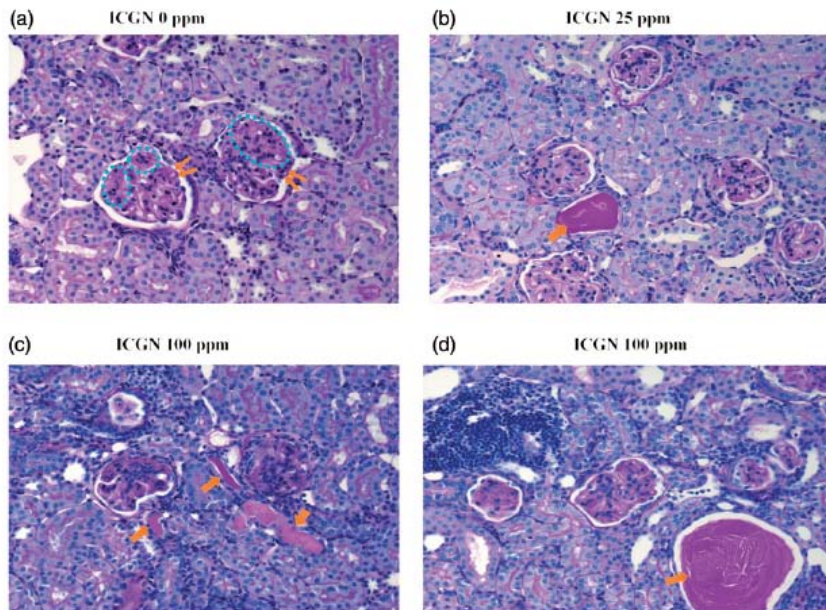


Figure 7. Renal histopathology for ICR mice exposed to fluoride in drinking water at 0 ppm (a) and 150 ppm (b). There were no pathological changes in glomeruli and urinary tubules in these mice. PAS \times 400.

Figure 6. Renal histopathology for ICGN mice exposed to fluoride in drinking water. (a) In a mouse administered 0 ppm, the glomerular capillary wall thickened slightly (arrows). (b) In a 25-ppm group mouse, a slightly increased mesangial matrix slight dilation of urinary tubules were observed (arrows). (c) severe glomerular sclerosis and dilation of urinary tubules were also observed (arrows). (d) In a 100 ppm group mouse, thyroidization and a severe increase in mesangial matrix were observed, PAS \times 400.

シックハウス症候群と化学物質

表 1 シックハウス症候群の基準付臨床分類

型	分類と基準
1	化学物質による中毒症状 中毒が起こった後に、当該症状以外にも多様な症状が出現した 中毒の原因物質が同定された 中毒のために受診した。主として急性中毒であった
2	化学物質曝露の可能性が大きい 化学物質に曝露した可能性がある 住宅・職場の新築・改築、改装、およびそれらに転居・移転後に発症、家具の設置後に発症、発症場所における濃度測定により検出された場合は、より強固 その他の曝露(車、環境汚染、生活用品、殺虫剤などを使用しはじめた後の発症)
3	化学物質曝露は考えにくく、心理・精神的関与が考えられる 1, 2, 4 型でないもの 明らかな精神疾患をもつ 心理的要因が強く作用していると考えられる 他人から受診を勧められたり健診目的での受診
4	アレルギー疾患や他の疾患による症状 アレルギーの既往歴があり、当該疾患が新築・改築、改装などを契機に悪化したもの アレルゲンが同定されている。特異的 IgE が高値 カビによる症状

(宮島、相澤、2009)

- シックハウス症候群については、医学的に統一された見解は未だない。
- 化学物質に関連するものを明らかに基準付案する臨床分類を提議し、2型を狭義のシックハウス症候群とすっている。
- 健康影響は、許容濃度より低い値で健康感受性の高い人と考える。

終わりに：これからの毒性学

- 今後の毒性学は、従来の基本的概念を踏まえつつ、毒性物質に感受性の高い集団があることを考慮した研究が望まれる。感受性を規定するものが何かも探求しなければならない。
- シックハウス症候群のような、発症のメカニズムなど不明の点が多い健康影響に関しても、毒性学から説明が期待される。