

第1章 毒性学概説

1. 化学物質は、標的部位における濃度と持続時間により、生体影響をもたらす。有害作用となるか否かは、その量に依存する。化学物質が有害作用を発現するには、生体に暴露することによりはじまる。直接反応性を有する化学物質では、暴露部位が標的部位となることもあるが、体内にいったん取り込まれたのち、循環系を経て、標的部位にたどり着いてその効果を発揮するほか、体内で化学構造変換され毒性本体となり、標的部位と作用することにより有害作用をもたらす場合もある。実際に有害作用として現れるまでには、修復系とのバランスにおいて、傷害が勝ったときに、有害作用として現れることになる。
2. 第1章を読み、科学的な観点で、記述すること。
3. 自分なりの表現にして、記述すること。

第2章 異物の体内動態

1. 経口、経気道、経皮暴露が、ヒトにおける主要な暴露経路である。多くの薬毒物摂取は、意図的に体内に入れる場合にしても、飲食物とともに体内に摂取される場合においても、経口的に暴露される機会が圧倒的に高い。またガス状物質や粒子状物質では、呼吸とともに経気道的に暴露される。空中に散布される物質や手を用いて操作される薬毒物については、じかに皮膚に接触することで、経皮的に暴露されることがある。
2. 高脂溶性の化学物質は、体内に取り込まれると、ミセル化され、脂肪と同様に体内に取り込まれる。また脂肪含有量の多い組織に移行しやすい。一般に脂肪組織への移行は、緩徐に進行するが、一端蓄積すると、その後はリザーバーとなり、徐放性に長期間暴露を続けることもある。官能基をもたない物質の多くは、異物代謝機構により、官能基導入反応が施され、その後の第2相代謝反応と合わせて水溶性が高まる形へと変換され、排泄されやすい形へと化学構造変換されていく。
3. 異物代謝はとくに肝臓に強い活性があり、そのほか、皮膚、肺、腎臓、胎盤などにも存在する。

これらは異物の暴露経路や母体から胎児への境界に存在しており、異物の解毒の合目的性にかなっているといえる。異物代謝により異物の水溶性が高まる形へと変換されるため、排泄による解毒を促進しているほか、ほかの臓器への分布を制限しているということもできる。異物代謝の過程は、解毒だけでなく、ときには、代謝活性化により期せずして毒性を増強することにもつながる。医薬品などでは、これを利用したプロドラッグなども開発されているが、毒性発現に異物代謝過程がかかわることを認識することが重要である。

4. パラチオンの脱硫、アセトアミノフェンからのキノイミン体生成、ハロタンからのラジカル生成など。
5. アミノフルオレンの *N*-アセチル化・硫酸化、1, 2-ジブロモエタンのグルタチオン抱合化など。
6. 肝臓は異物代謝の主要器官、腎臓は排泄の主要器官であることを踏まえ、記述すること。

第3章 異物の反応性と生体機能障害

1. パラチオン、フェニトロチオンなどの有機リン系農薬は、リン酸チオエステル構造をしており、体内に摂取されたのち、P450 により脱硫され、リン酸エステルとなる。このリン酸エステル構造に代謝活性化されると、コリンエステラーゼに親和性を有し、さらに活性中心のセリン残基を化学修飾することにより、活性を低下させる。その結果、アセチルコリンの分解が抑制されるため、副交感神経優位の症状が発現し、縮瞳に至る。
2. アミノフルオレンは代表的な多環芳香族アミンで、*N*-アセチル化、*N*-ヒドロキシ化、*O*-硫酸化を経て、脱硫酸することにより、ニトレニウムイオンやその異性体であるカルボニウムイオンが生成する。これらの代謝活性化物は、強力な求電子性を示し、核酸塩基と反応して、付加体を形成し、遺伝子突然変異をもたらす。
3. 活性酸素やラジカル種により生体分子が受ける傷害は、おもに酸化的な傷害であり、抗酸化能やラジカル捕捉能を有する還元物質により、修復される。この傷害と修復のバランスがくずれ、酸化傷害が過剰になった状態のことを酸化ストレス状態という。

4. グルタチオンは、抗酸化能やラジカル捕捉能をもつ物質であると同時に、グルタチオン抱合酵素の基質となる内因性物質である。グルタチオンを利用する酵素には、グルタチオンペルオキシダーゼのように、その還元力を利用して過酸化水素や脂質ヒドロペルオキシドの除去に働くほか、グルタチオン抱合酵素のように、異物を抱合解毒するものがある。いずれも毒性物質に対する解毒作用として働いており、グルタチオンの毒性学的に重要な性質である。

5. 吸入麻酔薬として知られるハロタンによる有害事象に肝障害がある。ハロタンは、肝臓でP450により代謝されると、ラジカル種やアシル化物質を生成し、タンパク質などの生体高分子を化学修飾する。酵素などの機能性高分子を活性低下させるほか、ハプテン抗原化して、アレルギー性の肝障害をもたらすこともある。

第4章 遺伝子毒性

1. 遺伝子突然変異は、DNAの塩基などに傷がついたのち、複製を繰り返すことにより、元の配列とは異なる塩基対が取り込まれることにより成立する。たとえば、5-ブロモウラシルは、チミンの代わりに取り込まれ、アデニンともグアニンとも塩基対を形成できることから、複製を繰り返すうちに、もともとATで対を形成していた部位に、GCの対を成立させるような、塩基対置換型の突然変異をもたらすことがある。

2. Ames試験では、ヒスチジン要求性のネズミチフス菌変異株を用い、化学物質などの変異原にさらすことにより、野生型と同じヒスチジン非要求性となる栄養要求性の変化から、化学物質の変異原性を調べる。この復帰変異が起こったことは、グルコース最少培地上でのコロニー形成能より、定量評価することができる。用いるネズミチフス菌は、遺伝子修復系に変異を施してあるなど、変異限に対する感受性が高められている。また、塩基対置換型およびフレームシフト型の変異の両方を検出することも可能である。さらに、化学物質が体内で代謝活性化をうけることにより変異原性が現れる(高まる)可能性についても、ラット肝臓由来の抽出物(S₉ mix)を添加することにより、検討することができる。

3. がんは一般に、遺伝子の変異に基づく疾患と考えられており、正常な遺伝子の突然変異によ

り、細胞の増殖制御、浸潤性などに異常を呈する。このうち、最初に起こる細胞の増殖を制御する遺伝子(がん原遺伝子およびがん抑制遺伝子)に突然変異が起こる過程をイニシエーション過程、遺伝子に変異をもたらさないものの細胞内情報を変化させることで無秩序な細胞増殖を促進する過程をプロモーション過程といい、併せて発がんの2段階説という。さらにがん細胞の浸潤・転移などに異常を呈する過程を、プログレッション過程とよんで区別することもある。最近では、エピジェネティックな変化が発がんに関与していることが示されつつあり、発がん過程のさらなる解明が、予防や治療に有益な情報をもたらすと考えられている。

4. がん原遺伝子は、正常時には細胞増殖を正に調節しており、ras は細胞増殖シグナルを伝える情報伝達タンパク質である。また、がん抑制遺伝子は、遺伝子修復などにかかわる遺伝子群で、傷ついた状態の遺伝子を後世に残さないために機能している。p53 は、代表的ながん抑制遺伝子である。

5. 58ページのコラムを読んで、独自の案を考えてみる。また、その後、日本をはじめ世界で取り組まれている方策について調べ、グループディスカッションにより互いに情報交換する。

第5章 器官毒性

1. 体内に取り込まれたアセトアミノフェンは、肝臓でおもにグルクロン酸抱合と硫酸抱合により代謝される。過量に摂取された場合には、P450(とくに CYP2E1, CYP3A4)による *N*-ヒドロキシ化が進行し、非酵素的にキノイミン体が生成する。キノイミン体は、グルタチオン抱合されると、メルカプツール酸となって尿中に排泄されるが、グルタチオンが枯渇すると、細胞内タンパク質のチオール基を化学修飾し、細胞障害をもたらす。中毒症状としては、肝機能の低下から、各種血中マーカー酵素の活性上昇を招く。アルコール摂取により、その症状発現が重篤になることがある。

2. カドミウムは、体内ではおもに肝臓や腎臓に蓄積する。その際、重金属の結合性を有するメタロチオネインの発現誘導をもたらす。またメタロチオネインと複合体を形成する。とくに腎臓の近位尿細管に集積したカドミウムは、フリーの状態、カルシウムイオンの再吸収過程を阻害する。カルシウムイオンの低下は、骨軟化症をもたらす。コメを介して過剰摂取されたカドミウムの人体

への毒性発現は、「イタイタイ病」として有名である。

3. MPTP は、脂溶性が高く、血液脳関門を容易に通過する。脳内グリア細胞では、モノアミン酸化酵素が MPTP をジヒドロ体へと酸化的に代謝し、さらに非酵素的に自動酸化して、MPP⁺とよばれる四級塩物質となる。MPP⁺は、ドパミンの再取込み輸送体により、ドパミン神経選択的に取り込まれ、濃縮された MPP⁺は、ミトコンドリア呼吸鎖を阻害することで、パーキンソン病様の神経毒性症状をもたらす。

4. 過剰に摂取されたポルフィリン体、あるいはヘム合成阻害により過剰に蓄積したポルフィリン体は、皮膚や肝臓に蓄積する。皮膚においては、ポルフィリン体が光増感剤となり、太陽光に暴露されると、光増感作用により、光線過敏症をもたらす。また、肝臓では、過剰蓄積したポルフィリン体は、色素沈着するほか、胆汁うっ滞を引き起こすことがある。

5. パラコートは、経口暴露後、血行性に全身に傷害を与えるため、急性期にショックなどにより死亡することが多い。急性毒性を回避した後には、全身に残存するパラコートは、肺に発現しているポリアミントランスポーターにより取り込まれ、徐々に肺に集積性を示す。そのため、30日ほどかけて、肺障害が進行し、この遅発性の肺障害が原因で、死に至ることもある。

6. アニリンの酸化代謝物である *N*-ヒドロキシアニリンは、分子状酸素とヘモグロビンによりさらに酸化され、ニトロソベンゼンと過酸化水素を生じるとともに、メトヘモグロビンを生成する。これによりメトヘモグロビン血症となり、貧血性の低酸素症を引き起こす。

第6章 臨床薬毒物中毒

1. 薬毒物中毒では、人命救助、健康回復を最大の目標とする。中毒患者に対しては、呼吸管理、循環管理を施した状態で、症状の把握、患者情報ならびに中毒原因物質に関する情報の収集を行う。可能であれば、臨床検査と薬毒物分析を行い、定性的、定量的分析により、原因物質を特定する。原因物質が明らかになり、治療方針が決定できた場合には、対症療法に加え、特異的解毒薬・拮抗薬を用いた治療を行う。状況に応じて、消化管除染や強制排泄を行い、血液モニタリングを重ねて、原因物質の除去を確認するほか、各種血液データの推移を確認し、患者の健

康状態を回復させる。

2. ① 摂取した薬毒物の情報が希薄である場合：薬毒物分析により原因物質を特定することは、原因物質の除去や患者状態の管理など、治療方針の決定に有用である。

② 摂取した薬毒物の情報と臨床症状に矛盾を感じる場合：薬毒物中毒では、中毒原因物質が一つとは限らないので、薬毒物分析により原因物質を特定することは、原因物質の除去や予後の推定、患者状態の管理など、治療方針の決定に有用である。

③ 特異的治療法の選択が可能になる場合：薬毒物分析で特に定量分析を行うことにより、解毒薬適用や特異的治療法の選択判断が可能となる場合や、予後の推定が可能になるなど、治療方針の決定に有用な場合がある。

3. ① 胃洗浄：胃内に挿入した管を通じて、微温湯の注入と回収を繰り返すことにより中毒原因物質の回収を行う。服毒早期に実施すると有効。大量摂取された場合や、毒性の強い物質に対して有効である。

② 活性炭および緩下剤の投与：活性炭の吸着力を利用して消化管内での毒物の吸収を期待し、さらに下剤との併用により、排便を促進し、体外への排出を促す。

③ 強制利尿：大量の輸液と利尿薬の投与により、中毒原因物質の尿中への排泄を促す。バルビツール酸やサリチル酸では、尿のアルカリ化を行うことで、排泄効果の促進が期待される。

4. ① ヨウ化プラリドキシム：有機リン系農薬やサリンなど、コリンエステラーゼにリン酸エステルを介して共有結合することにより、アセチルコリン過剰症を示す毒物の解毒薬として用いられる。ヨウ化プラリドキシムは、コリンエステラーゼの再生を促すことで、解毒作用を発揮する。

② 亜硝酸アミル：亜硝酸塩は、ヘモグロ빈をメトヘモグロ빈に変換させる。この際、ヘモグロ빈の補因子であるヘム鉄が、二価から三価に変換される。三価のヘム鉄に対し、シアンイオンが結合性を示すことから、シアン中毒に対する解毒薬として用いられる。

③ エタノール：メタノールの毒性発現には、アルコール脱水素酵素による酸化的代謝反応がかかわる。エタノールは、この酵素の基質としてメタノールと競合することにより、メタノールの代謝を抑制する。その間に、メタノールは尿中排泄され、毒性発現を低下させることができる。

5. パラチオンやジクロロボスなどの有機リン系農薬による中毒に陥ると、コリンエステラーゼ阻害作用に基づき、アセチルコリン過剰状態となり、副交感神経過剰症状が現れる。具体的には、縮瞳、流涎、分泌物亢進などから、重症例では、呼吸障害が現れ、呼吸停止により死に至ることもある。急性中毒時には、呼吸管理、循環管理を行うほか、対症療法として、抗コリン薬のアトロピンを用い、さらに原因物質が明らかな場合には、ヨウ化プラリドキシムを投与する。さらに血中濃度推移から、血液浄化法を適用する場合もある。

また慢性中毒症状として、脱髄性の神経障害が現れることがあるが、これについては特異的な治療法がないのが現状である。

第7章 化学物質の安全性評価と規制

1. 試験する個体数が大量の場合、容量-反応曲線で表すと一般に正規分布となるが、毒性評価試験の場合には、適当な投与量に対し限られた個体数で実施した結果を表現するため、横軸に投与量、縦軸に累積反応率を表すグラフが得られる。このグラフの端は、曲線のため値が読みにくい。このグラフを直線で近似する方法に、プロビット変換がある。この変換では、平均値を 0、標準偏差を 1 単位として表すことで、-3 から+3 のあいだに、反応率 0.1~99.9 を直線で表すことができる。実際には、+5 を加えることで負の値を避けて、+2~+8 の値をプロビット単位としている。

2. NOEL とは、no observed effect level の略で、最大無作用量のことであり、NOAEL とは、no observed adverse effect level の略で、最大無有害作用量あるいは最大無毒性量のことである。NOEL や NOAEL は、医薬品をはじめとする化学物質の安全性の評価や、食品添加物や農薬の基準値の設定を算出するための根拠となる重要なデータである。

3. VSD とは、実質安全量のことであり、一生涯摂取し続けたとしても危険度がある限られた確率以下にとどまる量と定義される。そのため、VSD が適用される化学物質は、発がん性や遺伝毒性など、発症が確率に依存する有害作用を有するものである。

4. 化審法は、国民の健康と安全を守るために、年間 1 トンを超えて製造および輸入される新規

化学物質に対し、蓄積性、環境中での分解性、急性毒性、長期毒性などの試験を義務付けたものである。その結果、難分解性、高蓄積性、ヒトへの長期毒性、高次捕食動物への毒性などの程度に応じて、特定用途以外での使用禁止、製造・輸入の規制や届出、有害性調査の指示、などの規制を受ける。

5. 毒性試験により得られた結果の信頼性を高め、開発ならびに審査などの評価に適用し、化学物質がもたらす国民の健康や環境生態系への影響を最小限にとどめる。

第8章 放射線の性質と生体への影響

1. 電磁波と粒子線からなる放射線のうち、電離能力をもつ放射線を電離放射線というのに対し、電離能力をもたない放射線を非電離放射線という。

2. 電離放射線が生体物質などと相互作用する際、直接エネルギーを渡すことにより、結合の解離などを引き起こすことを直接作用というのに対し、水分子を電離あるいは励起することにより生じる水和電子や活性酸素種、さらには二次的に発生したラジカル種などが、生体分子を攻撃することにより、傷害を与えることを、間接作用という。

3. 電離放射線の間接作用では、活性酸素種やラジカル種がその反応に関与するため、酸素の有無で作用の現れ方に違いがある。酸素非存在下で、作用が減弱することを、酸素効果という。また、熱は活性酸素やラジカル種の反応性に影響を与えるため、低温にすることにより、電離放射線の間接作用は弱く現れる。これを温度効果という。間接作用の修飾効果には、ほかに保護効果や増感効果などがある。

4. 「分裂頻度の高い細胞ほど放射線感受性が高い」「将来分裂能の大きい細胞ほど放射線感受性が高い」「形態・機能の未分化な細胞ほど放射線感受性が高い」これら三つをベルゴニー・トリポンドーの法則といい、細胞レベルでは一般に、未分化で細胞分裂が盛んな細胞ほど、放射線感受性が高いといえる。

5. 組織・器官レベルの放射線感受性は、一般に未分化で細胞分裂が盛んな細胞が多い組織が、放射線感受性が高いといえる。たとえば、造血組織・生殖腺・腸上皮などは、感受性の高い組織

である。逆に、筋肉・神経組織・脂肪組織などは、放射線感受性が低い。

6. 放射線防護の観点から分類された放射線の生体影響である。確定的影響は、一定の放射線量以下では臨床的所見が見られないとされる影響で、急性障害はすべて確定的影響に含まれる。確定的影響では、閾値を越えた被ばく線量と重篤度がほぼ比例する。一方、確率的影響は、どのような低線量でもその影響が表れる確率がある、すなわち閾値がないとされる放射線影響であり、発がんや遺伝的影響がこれに含まれる。被ばく量に比例して、発生率が高まり、重篤度には影響しないと考えられる。

7. 放射線の有効利用は、放射線の生体影響からの防護があってはじめて成立するものである。被ばく線量を低く保つにこしたことはないが、放射線源が体外にある場合と体内にある場合では、防護の方法が大きく異なる。外部被ばく低減の3原則は、時間・距離・遮蔽である。放射線にさらされる時間が短いほど、放射線源と作業者の距離は長いほど、放射線源と作業者のあいだに適切な遮蔽物があるほど、被ばく低減に有効である。内部被ばくに対しては、体内に取り込まないための予防的対策が一番であるが、取り込んでしまった場合には、非放射性的スカベンジャーや金属イオンに対するキレート剤などを投与することにより、排泄を促進する必要がある。

8. 最も波長が短い 190 nm～400 nm の領域にある非電離放射線を紫外線という。紫外線はさらに、波長特性により UVA (320～400 nm)、UVB (280～320 nm)、UVC (190～280 nm) と分類される。UVA は、光増感作用による遺伝子毒性や光線過敏症をもたらすほか、メラニンの酸化による皮膚の黒化を引き起こす。UVB は、皮膚に発赤・腫脹などの日焼けをもたらすほか、皮膚の光老化をもたらす。DNA には直接作用し、ピリミジンダイマーなどの傷害を引き起こす。UVC は、オゾン層に吸収されるため、自然界で暴露されることはないが、人工光源から放射された UVC は、ピリミジンダイマーなどの DNA 傷害をもたらす、強力な殺菌・殺細胞作用を示す。