

イントロダクション

「毒性学分科会」

菅野 純

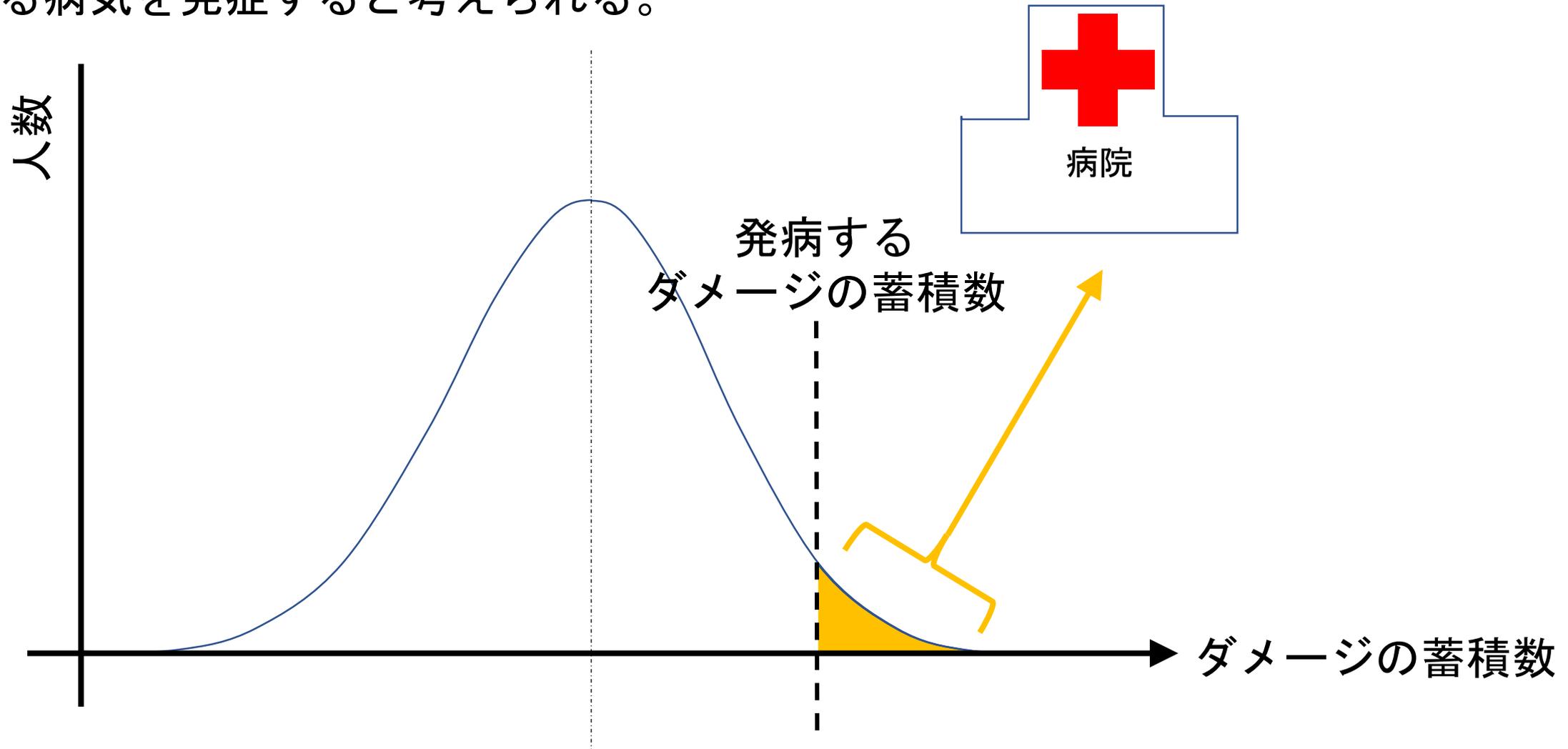
「毒性」とは、「毒性学」とは

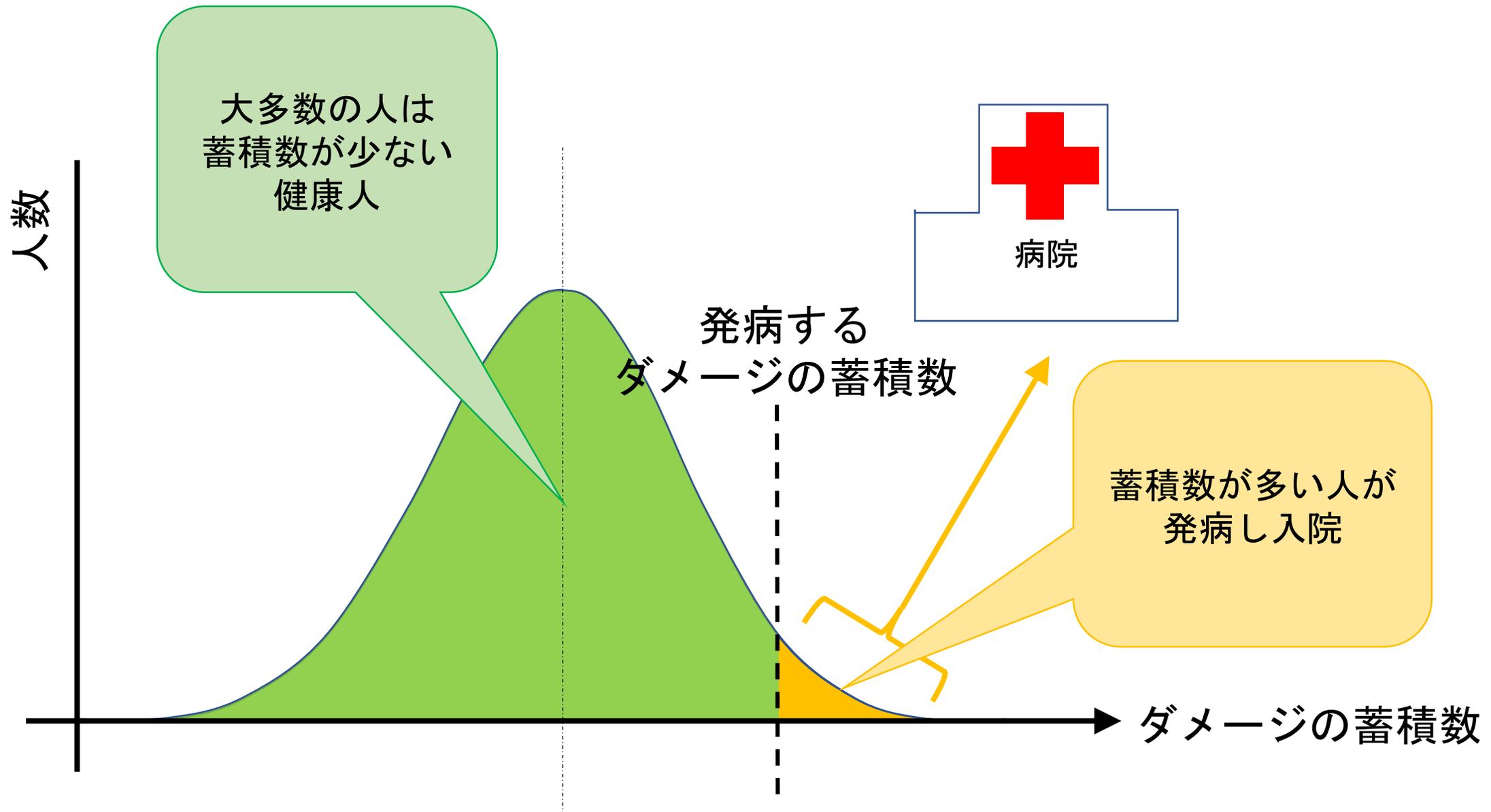
- 文明は、健康と生活の向上を目指し、医薬品をはじめ、化学製品など様々な物質を日々新たに生み出します。
- これらが、我々の身体に入った場合、意図しなかった有害作用が引き起こされます。この「文明の産物の非意図的な有害作用」が「**毒性**」です。（医薬品の副作用は毒性の一部分です）。
- その「毒性」の正体を明らかにして「人々や環境中の生物への被害を未然に防止する」のが、「毒性学」です。
- もしも、被害が起こってしまっていたら、そのことを明らかにし、被害を減らす、あるいは、治療する方法の開発の促進に寄与するもの「毒性学」です。

「毒性」とは、「毒性学」とは

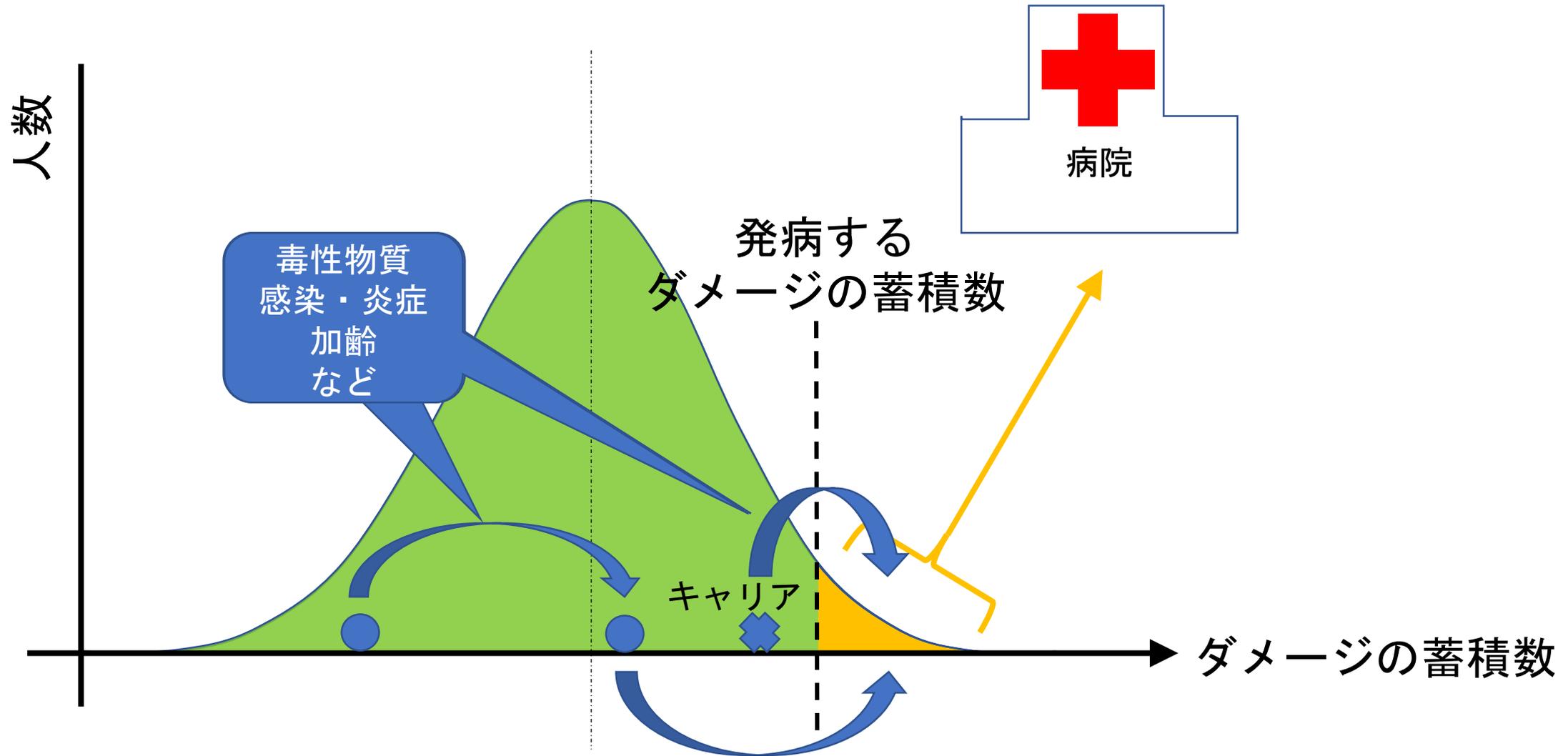
- 文明は、健康と生活の向上を目指し、医薬品をはじめ、化学製品など様々な物質を日々新たに生み出します。
- これらが、我々の身体に入った場合、意図しなかった有害作用が引き起こされます。この「文明の産物の非意図的な有害作用」が「毒性」です。（医薬品の副作用は毒性の一部分です）。
- その「毒性」の正体を明らかにして「人々や環境中の生物への被害を未然に防止する」のが、「**毒性学**」です。
- もしも、被害が起こってしまっていたら、そのことを明らかにし、被害を減らす、あるいは、治療する方法の開発の促進に寄与するのも、「**毒性学**」です。

いくつかの「ダメージ」が蓄積されて、
ある病気を発症すると考えられる。

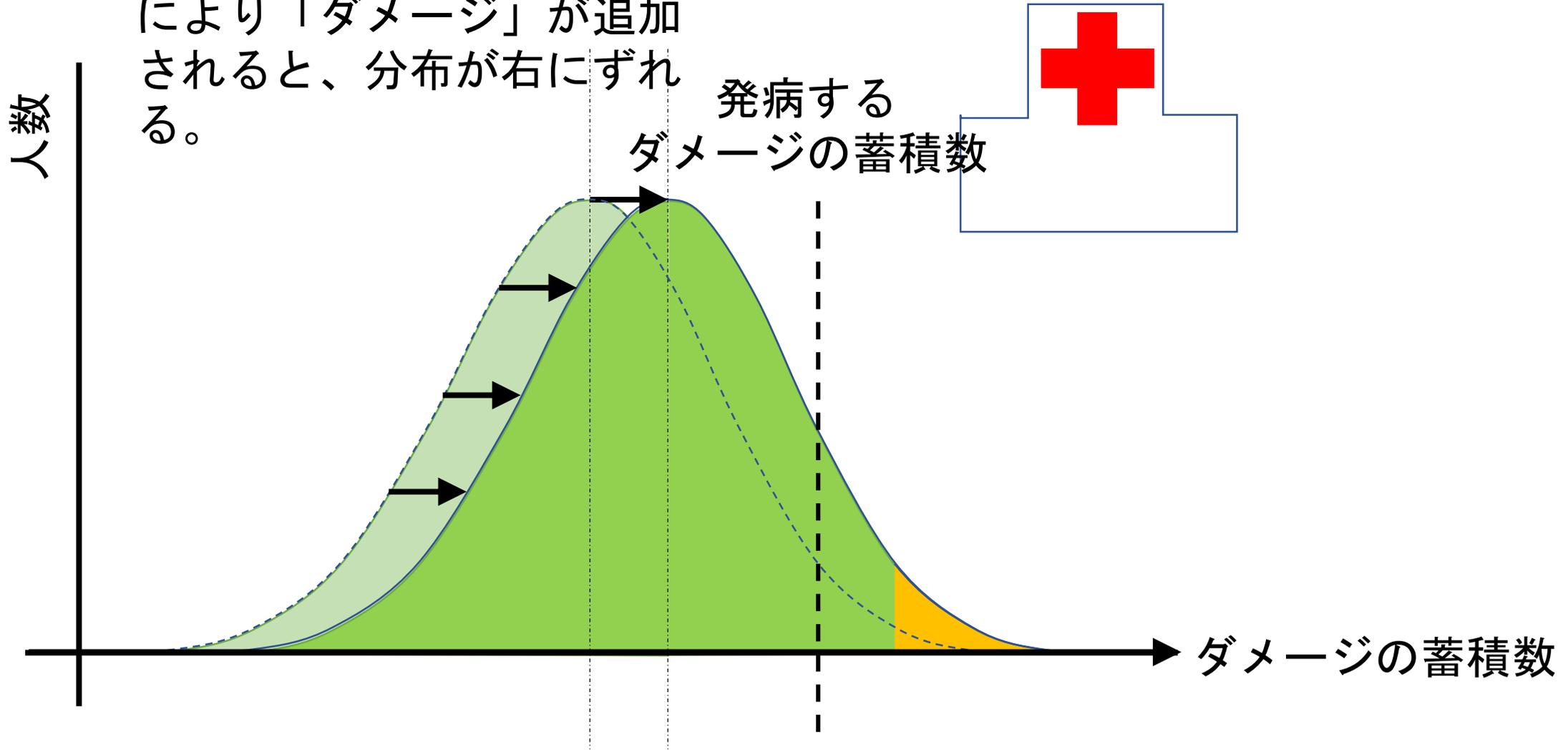




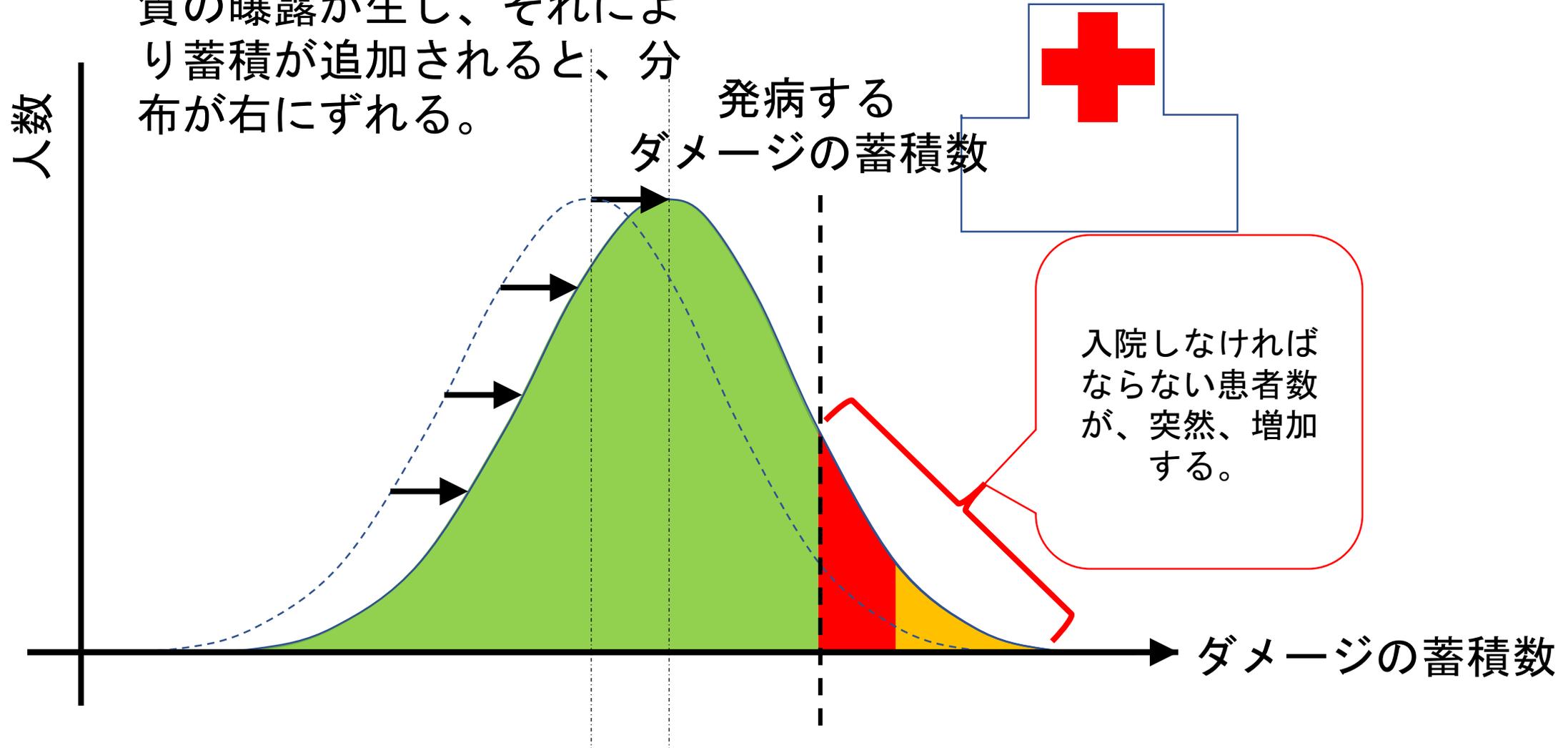
いろいろな要因で「ダメージ」が蓄積されます。



もしも、集団全員に化学物質などの曝露が生じ、それにより「ダメージ」が追加されると、分布が右にずれる。



もしも、集団全員に化学物質の曝露が生じ、それにより蓄積が追加されると、分布が右にずれる。

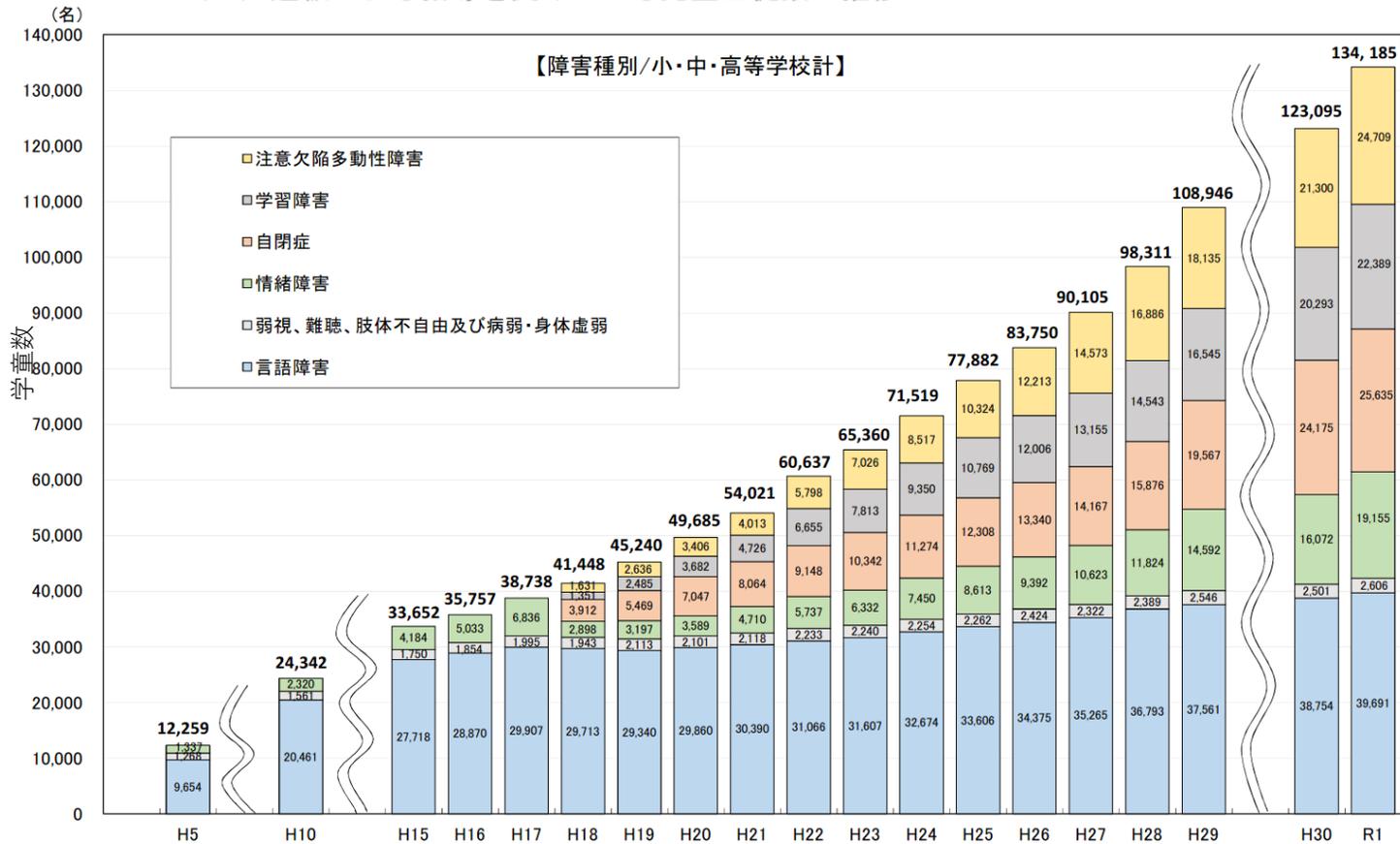


今回のシンポジウム企画のきっかけ、その1

https://www.mext.go.jp/content/20200317-mxt_tokubetu01-000005538-02.pdf

https://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/1402845_00004.htm

(2) 通級による指導を受けている児童生徒数の推移



注意欠陥多動性障害

学習障害

自閉症

情緒障害

弱視、難聴、肢体不自由及び病弱・身体虚弱

言語障害

※各年度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。

今回のシンポジウム企画のきっかけ、その2

「自閉スペクトラム症（ASD）は増加しているようであるが、新規の統合失調症（SCZ）は減少しているらしい。」



2021日本毒性学会 シンポジウム「子供の毒性学：脳の発達を中心に」

- 大隅典子先生 東北大
- 市川 剛先生 独協医大・小児科
- 土屋賢治先生 浜松医大・子供のこころ
- 齊藤洋克先生 国立衛研・東北大
- -----
- 片山泰一先生 阪大・連合小児発達学
- 宮武祐樹先生 厚生労働省（小児発達）

SCZ 20歳ごろに診断

ASD 人口の5%?

ASD 3歳までに診断

SCZ 人口の1%?

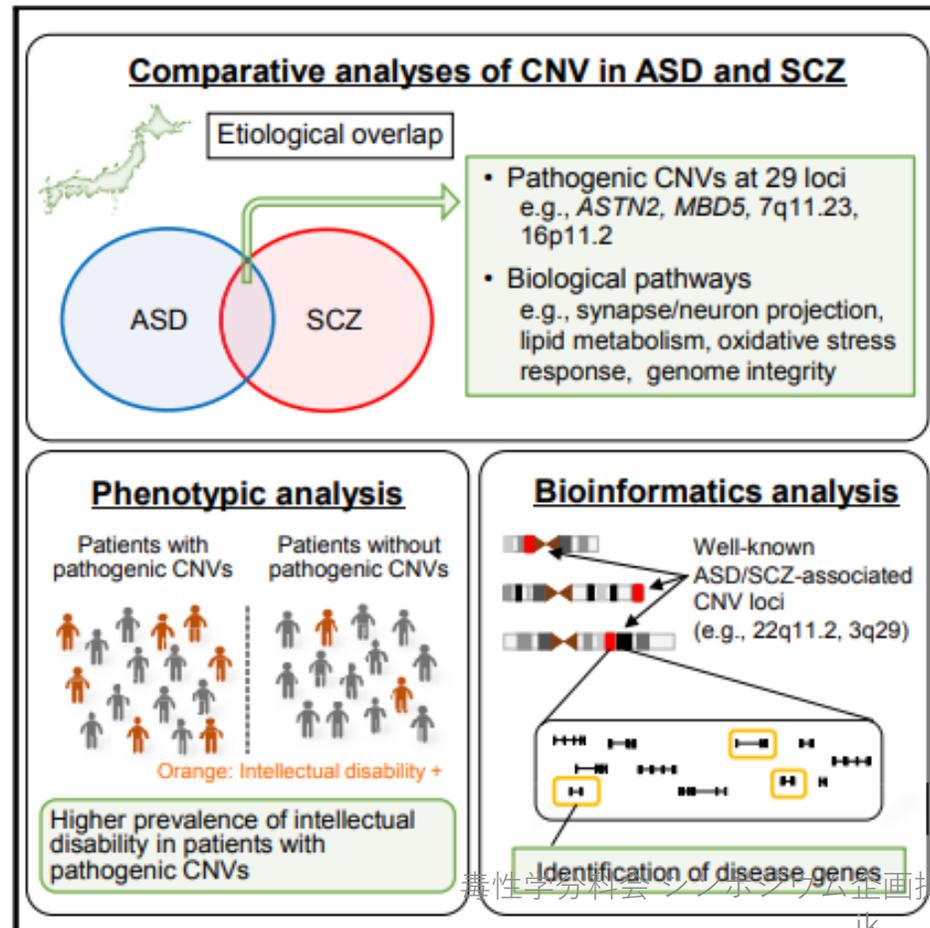
ASD+SCZ ?

Auts2 遺伝子, 他の遺伝子、環境因子

Cell Reports

Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights

Graphical Abstract



Authors

Itaru Kushima, Branko Aleksic, Masahiro Nakatochi, ..., Daisuke Mori, Nakao Iwata, **Norio Ozaki**

Correspondence

ozaki-n@med.nagoya-u.ac.jp

In Brief

Kushima et al. perform comparative analyses of CNVs in ASD and SCZ in a Japanese population. They identify pathogenic CNVs and biological pathways in each disorder with significant overlap. Patients with pathogenic CNVs have a higher prevalence of intellectual disability. Disease-relevant genes are detected in eight well-known ASD/SCZ-associated CNV loci.



2020年6月26日

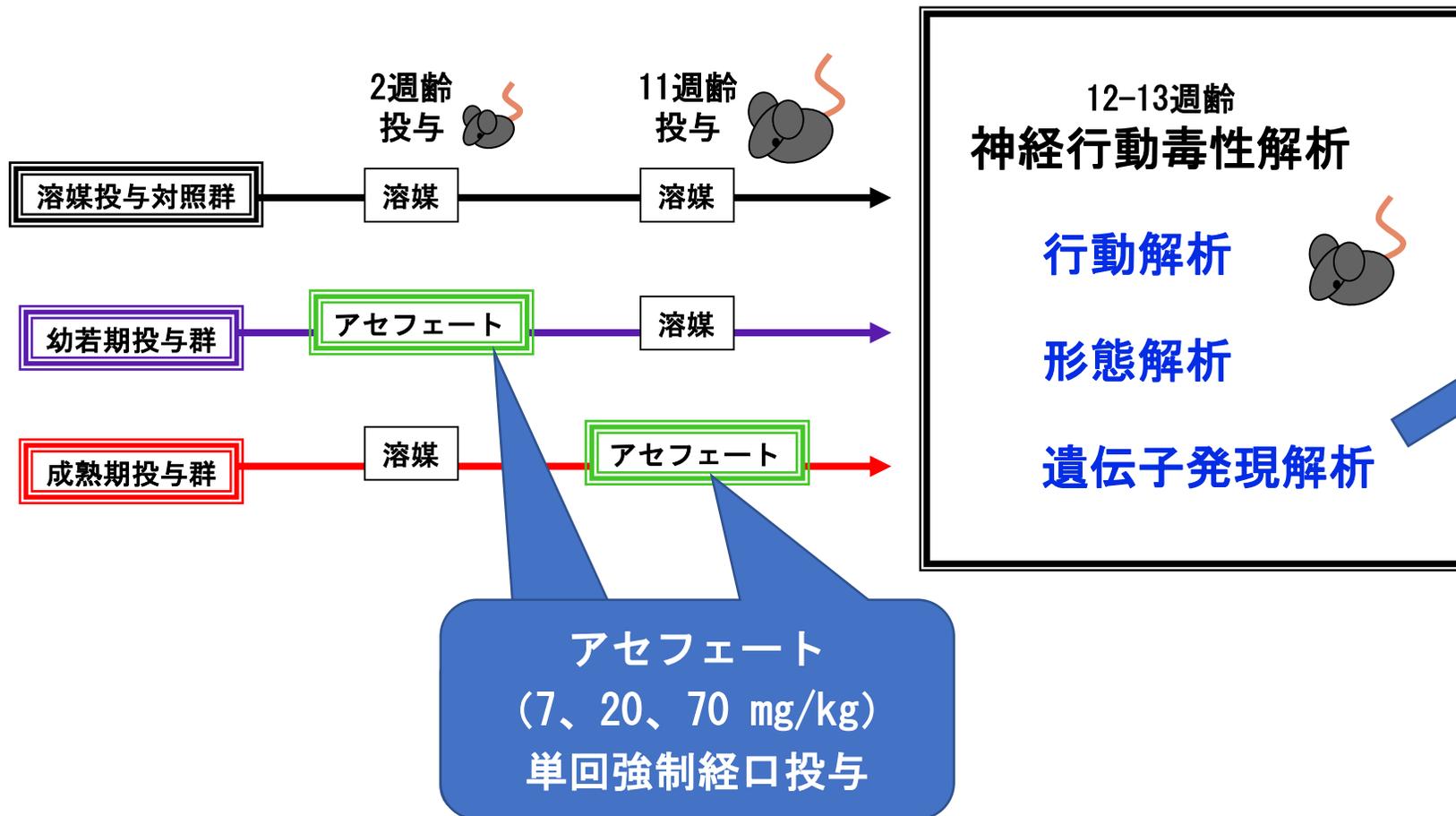
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

**自閉症や統合失調症、薬物依存など、様々な精神疾患に関わる *AUTS2* 遺伝子が
シナプスの形成や恒常性維持に関わることを発見**

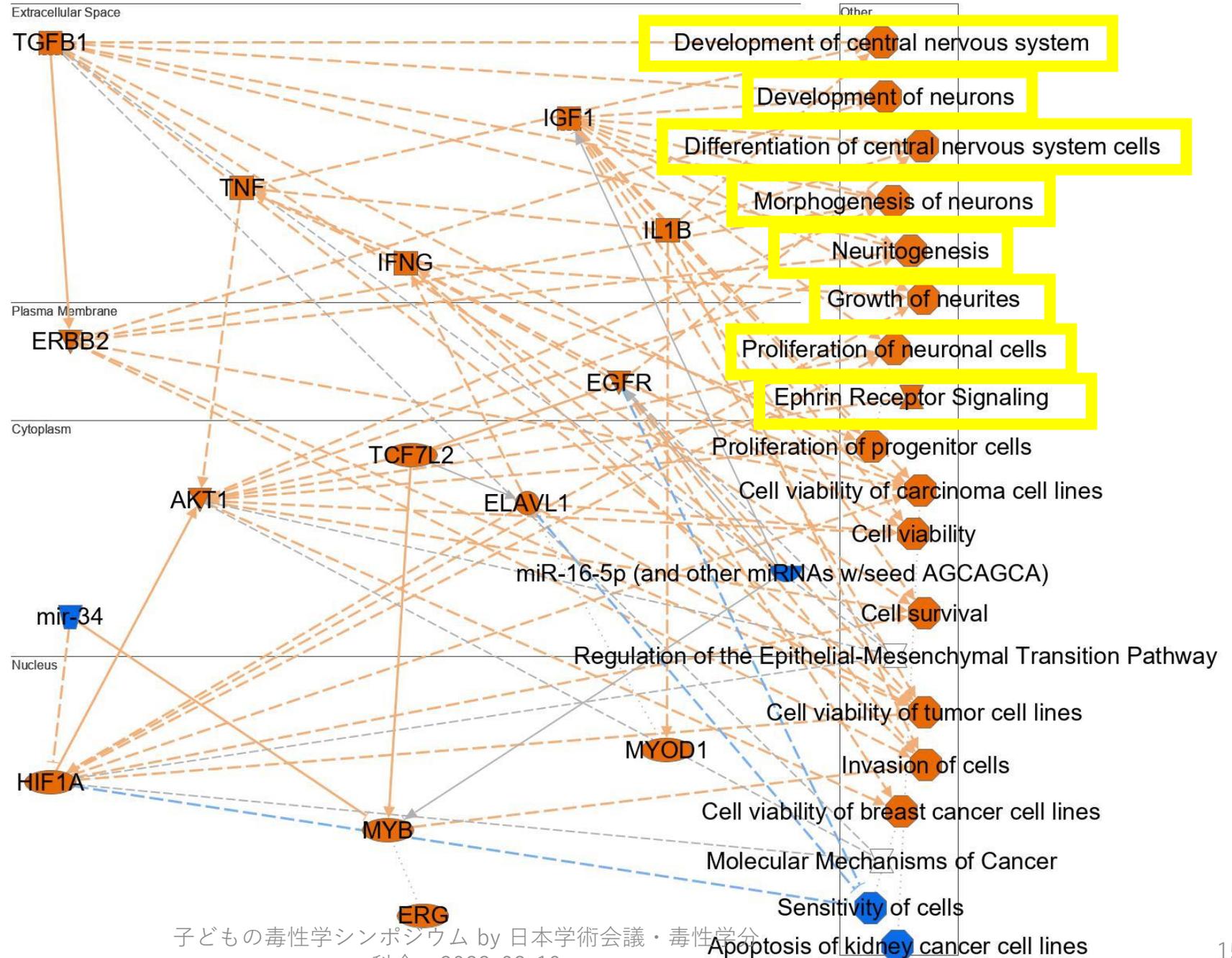
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所病態生化学研究部の堀啓室長および星野幹雄部長らの研究グループは、自閉症や統合失調症、薬物依存など、様々な精神疾患に関わる *AUTS2* 遺伝子¹⁾ が中枢神経のシナプス形成やその恒常性維持に関わることを明らかにしました。

毒性学分科会 シンポジウム企画提案 説明 2021-09-27

今回のシンポジウム企画のきっかけ、その3



大脳において有意に発現上昇した遺伝子のリストを Ingenuity Pathway Analysisにて解析した際のGraphic Summary。



MOE430v2

AffyID Common Other

Restriction <40/366> Jump []

PrjID	Name	Condition	CP	GL	Descriptio	Surface	Tissue	TimeCour	Genome
54	ITG037-HC	Formaldehyde (6hr >	1453	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
57	ITG038-HC	Formaldehyde (22hr	2050	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
59	ITG040-HC	Xylene (6hr x 7day)	2117	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
61	ITG041-HC	Xylene (22hr x 7day	1169	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
63	ITG043-HC	p-Dichlorobenzene (2185	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
64	ITG044-HC	p-Dichlorobenzene (868	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
65	ITG046-HC	Xylene (2hr x 1day)	3190	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
66	ITG047-HC	p-Dichlorobenzene (2438	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
67	ITG049-HC	Formaldehyde (2hr >	1650	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
68	ITG050-HC	Acetaldehyde (2hr x	2445	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
70	ITG052-HC	Tetradecane (2hr x	3387	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
72	ITG053-HC	2-Ethyl-1-hexanol(2	2001	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
75	ITG054-HC	Texanol(22hr x 7da	1961	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
76	ITG055-HC	TXIB(22hr x 7day)	3397	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
77	ITG056-HC	Formaldehyde(22hr	3979	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
80	NTG019-HC	Ibotenic acid (2 wee	2473	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
81	NTG020-HC	Ibotenic acid (11 we	2165	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	

1433434_at AW551984
1433435_at AW551984
1447300_at AW551984
1445701_at Atp2b4
1427293_a_at Auts2
1438680_at Auts2
1443062_at Auts2
1452379_at Auts2
1457139_at Auts2
1444687_at C1ql2
1417504_at Calb1
1448738_at Calb1
1456934_at Calb1
1458836_at Calb1
1451129_at Calb2
1416034_at Cd24a
1437502_x_at Cd24a
1448182_a_at Cd24a
1418304_at Cdhr1
1449151_at Cdk18
1448590_at Col6a1
1450200_s_at Csf2rb2 /// Csf2rb2
1449360_at Csf2rb2
1422162_at Dcc
1440487_at Dcc
1441572_at Dcc
1442865_at Dgkk
1442724_at Dlk1
1449939_s_at Dlk1
1421895_at Eif2s3x /// Gm222:
1423744_x_at Eif2s3x /// Gm222:
1451090_a_at Eif2s3x /// Gm222:
1420690_at Fgf10
1421973_at Gfra1
1439015_at Gfra1
1450440_at Gfra1
1441382_at Gpr101
1431344_at Grm2
1435607_at Grm2
1424863_a_at Hipk2
1424864_at Hipk2
1425983_x_at Hipk2
1428433_at Hipk2
1429566_a_at Hipk2
1432523_at Hink2

140 ps

Stand by.....

Matching List vs UserGL

Strict Matching Draw Jump []

Name	Condition	Num	Cor	GL	Surface 1	Surface2	Tissue2
TTG109-HC	Acephate	25	17.857	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
NTG024-HC	Triazolam (2 weeks old)	21	15	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
TTG157-CX	Valproic acid sodium salt	20	14.286	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex
NTG019-HC	Ibotenic acid (2 weeks old)	18	12.857	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
TTG109-CX	Acephate	18	12.857	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex
TTG165-CX	Chlorpyrifos	15	10.714	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex
ITG056-HC	Formaldehyde(22hr x 7day)	14	10	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
TTG234-HC	Tetrodotoxin	14	10	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
ITG040-HC	Xylene (6hr x 7day)	13	9.286	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
ITG046-HC	Xylene (2hr x 1day)	13	9.286	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
ITG052-HC	Tetradecane (2hr x 1day)	13	9.286	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
TTG137-CX	alpha-Lipoic Acid	13	9.286	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex
ITG050-HC	Acetaldehyde (2hr x 1day)	12	8.571	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
ITG055-HC	TXIB(22hr x 7day)	11	7.857	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus
TTG146-CX	Forskolin	11	7.857	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex
ITG047-HC	p-Dichlorobenzene (2hr x 1day)	9	6.429	(MEMO)		C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus

星野・嶋岡先生から頂いた
Auts2遺伝子
KOマウスで
変動した遺伝子のリスト

1433434_at	AW551984
1433435_at	AW551984
1447300_at	AW551984
1445701_at	Atp2b4
1427293_a_at	Auts2
1438680_at	Auts2
1443062_at	Auts2
1452379_at	Auts2
1457139_at	Auts2
1444687_at	C1ql2
1417504_at	Calb1
1448738_at	Calb1
1456934_at	Calb1
1458836_at	Calb1
1451129_at	Calb2
1416034_at	Cd24a
1437502_x_at	Cd24a
1448182_a_at	Cd24a
1418304_at	Cdhr1
1449151_at	Cdk18
1448590_at	Col6a1
1450200_s_at	Csf2rb1 /// Csf2rb2
1449360_at	Csf2rb2
1422162_at	Dcc
1440487_at	Dcc
1441572_at	Dcc
1442865_at	Dgkk
1442724_at	Dlk1
1449939_s_at	Dlk1
1421895_at	Eif2s3x /// Gm2222
1423744_x_at	Eif2s3x /// Gm2222
1451090_a_at	Eif2s3x /// Gm2222
1420690_at	Fgf10
1421973_at	Gfra1
1439015_at	Gfra1
1450440_at	Gfra1
1441382_at	Gpr101
1431344_at	Grm2
1435607_at	Grm2
1424863_a_at	Hipk2
1424864_at	Hipk2
1425983_x_at	Hipk2
1428433_at	Hipk2
1429566_a_at	Hipk2
1432523_at	Hink2
140 ps	

PrjID	Name	Condition	CP	GL	Descriptio	Surface	Tissue	TimeCour	Genome
54	ITG037-HC	Formaldehyde (6hr x 1day)	1453	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
57	ITG038-HC	Formaldehyde (22hr x 1day)	2050	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
59	ITG040-HC	Xylene (6hr x 7day)	2117	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
61	ITG041-HC	Xylene (22hr x 7day)	1169	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
63	ITG043-HC	p-Dichlorobenzene (6hr x 1day)	2185	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
64	ITG044-HC	p-Dichlorobenzene (22hr x 1day)	868	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
65	ITG046-HC	Xylene (2hr x 1day)	3190	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
66	ITG047-HC	p-Dichlorobenzene (2hr x 1day)	2438	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
67	ITG049-HC	Formaldehyde (2hr x 1day)	1650	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
68	ITG050-HC	Acetaldehyde (2hr x 1day)	2445	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
70	ITG052-HC	Tetradecane (2hr x 1day)	3387	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
72	ITG053-HC	2-Ethyl-1-hexanol(2hr x 1day)	2001	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
75	ITG054-HC	Texanol(22hr x 7day)	1961	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
76	ITG055-HC	TXIB(22hr x 7day)	3397	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
77	ITG056-HC	Formaldehyde(22hr x 1day)	3979	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
80	NTG019-HC	Ibotenic acid (2 weeks old)	2473	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	
81	NTG020-HC	Ibotenic acid (11 weeks old)	2165	(MEMO)	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	0	

Name	Condition	Num	Cor	GL	Surface 1	Surface 2	Tissue 2
TTG109-HC	Acephate	25	17.857	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
TTG109-CX	Triazolam (2 weeks old)	21	15	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
TTG157-CX	Valproic acid sodium salt (2 weeks old)	20	14.286	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex	
NTG019-HC	Triazolam (2 weeks old)	18	12.857	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
TTG109-CX	Acephate	18	12.857	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex	
TTG165-CX	Triazolam (2 weeks old)	15	10.714	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex	
ITG056-HC	Formaldehyde(22hr x 7day)	14	10	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
TTG234-HC	2-Ethyl-1-hexanol(2hr x 1day)	14	10	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
ITG040-HC	Xylene (6hr x 7day)	13	9.286	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
ITG046-HC	Xylene (2hr x 1day)	13	9.286	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
ITG052-HC	Tetradecane (2hr x 1day)	13	9.286	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
TTG137-CX	2-Ethyl-1-hexanol(2hr x 1day)	13	9.286	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex	
ITG050-HC	Acetaldehyde (2hr x 1day)	12	8.571	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
ITG055-HC	TXIB(22hr x 7day)	11	7.857	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	
TTG146-CX	Forskolin	11	7.857	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Brain Cortex	
ITG047-HC	p-Dichlorobenzene (2hr x 1day)	9	6.429	(MEMO)	C:\MFDB\Surface_S	Hippocampus	

Auts2遺伝子
欠損マウスと
類似した反応
を含む事が示
唆された実験
のリスト [要
詳細解析]

Percellome
脳の実験
データベース

星野先生から
頂いた
Auts2遺伝子
欠損マウスで
変動した遺伝
子のリスト

Percellome Explorer ver. 0.6.0: PDBEx_RSort_Expand_H_G2_AP_Std_Av

MOE430v2 | Data | RR Table

○ AffyID | ● Common

Gene	Condition	Expression	Time	Genome
1433434_at	AW551984			
1433435_at	AW551984			
1447300_at	AW551984			
1445701_at	Atp2b4			
1427293_a_at	Auts2			
1438680_at	Auts2			
1443062_at	Auts2			
1452379_at	Auts2			
1457139_at	Auts2			
1444687_at	C1ql2			
1417504_at	Calb1			
1433434_at	AW551984			
1433435_at	AW551984			
1447300_at	AW551984			
1445701_at	Atp2b4			
1427293_a_at	Auts2			
1438680_at	Auts2			
1443062_at	Auts2			
1452379_at	Auts2			
1457139_at	Auts2			
1444687_at	C1ql2			
1417504_at	Calb1			
1416034_at	Cd24a			
1437502_x_at	Cd24a			
1448182_a_at	Cd24a			
1418304_at	Cdhr1			
1449151_at	Cdk18			
1448590_at	Col6a1			
1450200_s_at	Csf2rb2			
1449360_at	Csf2rb2			
1422162_at	Dcc			
1440487_at	Dcc			
1441572_at	Dcc			
1442865_at	Dgkk			
1442724_at	Dlk1			
1449939_s_at	Dlk1			
1421895_at	Eif2s3x			
1423744_x_at	Eif2s3x			
1451090_a_at	Eif2s3x			
1420690_at	Fgf10			
1421973_at	Gfra1			
1439015_at	Gfra1			
1450440_at	Gfra1			
1441382_at	Gpr101			
1431344_at	Grm2			
1435607_at	Grm2			
1424863_a_at	Hipk2			
1424864_at	Hipk2			
1425983_x_at	Hipk2			
1428433_at	Hipk2			
1429566_a_at	Hipk2			
1432523_at	Hink2			
140 ps				

Matching List vs UserGL

Strict Matching | Draw

Name	Condition
TTG109-HC	Acephate
NTG024-HC	Triazolam (2 weeks old)
TTG157-CX	Valproic acid sodium salt
NTG019-HC	Ibotenic acid (2 weeks old)
TTG109-CX	Acephate
TTG165-CX	Chlorpyrifos
ITG056-HC	Formaldehyde(22hr x 7day)
TTG234-HC	Tetrodotoxin
ITG040-HC	Xylene (6hr x 7day)
ITG046-HC	Xylene (2hr x 1day)
ITG052-HC	Tetradecane (2hr x 1day)
TTG137-CX	alpha-Lipoic Acid
ITG050-HC	Acetaldehyde (2hr x 1day)
ITG055-HC	TXIB(22hr x 7day)
TTG146-CX	Forskolin
ITG047-HC	p-Dichlorobenzene (2hr x 1day)

Table with columns: Descriptio, Surface, Tissue, TimeCour, Genome

Table with columns: Name, Condition

Table with columns: Name, Condition

Percellome
脳の実験
データベース

Acephate アセフェート
Triazolam (2 weeks old) トリアゾラム
Valproic acid バルプロ酸
Ibotenic acid (2 weeks old) イボテン酸
Acephate
Chlorpyrifos
Formaldehyde(22hr x 7day)
Tetrodotoxin
Xylene (6hr x 7day)
Xylene (2hr x 1day)
Tetradecane (2hr x 1day)
alpha-Lipoic Acid
Acetaldehyde (2hr x 1day)

臨床から見た「環境≡「ダメージ」数の蓄積」

- 市川 剛 先生（獨協医科大学・医学部 講師）「出生体重と子どもの神経発達の関係」
- 松崎 秀夫 先生（福井大学 子どものこころの発達研究センター 教授）「自閉スペクトラム症の環境要因」

疫学 「発症の状況」

- 土屋 賢治 先生（浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター 特任教授）「自閉症と統合失調症の疫学」

ヒトのゲノム解析「ダメージを受けやすい状況、キャリア、治療、予防」

- 尾崎 紀夫 先生（日本学術会議会員・第二部幹事 名古屋大学大学院・医学系研究科 教授）「ゲノム解析に基づいたASD/SCZの研究」

動物モデル実験「ヒトに当てはまるか（外挿性、蓋然性）」＝「新しい化学物質による発症の未然防止」

- 種村 健太郎 先生（東北大学大学院・農学研究科 教授）「アセフェート経口投与によるマウスの情動認知行動影響」
- 星野 幹雄 先生（国立精神・神経センター神経研究所・診断研究部 部長）「AUTS2遺伝子と脳神経発達、そして精神疾患」