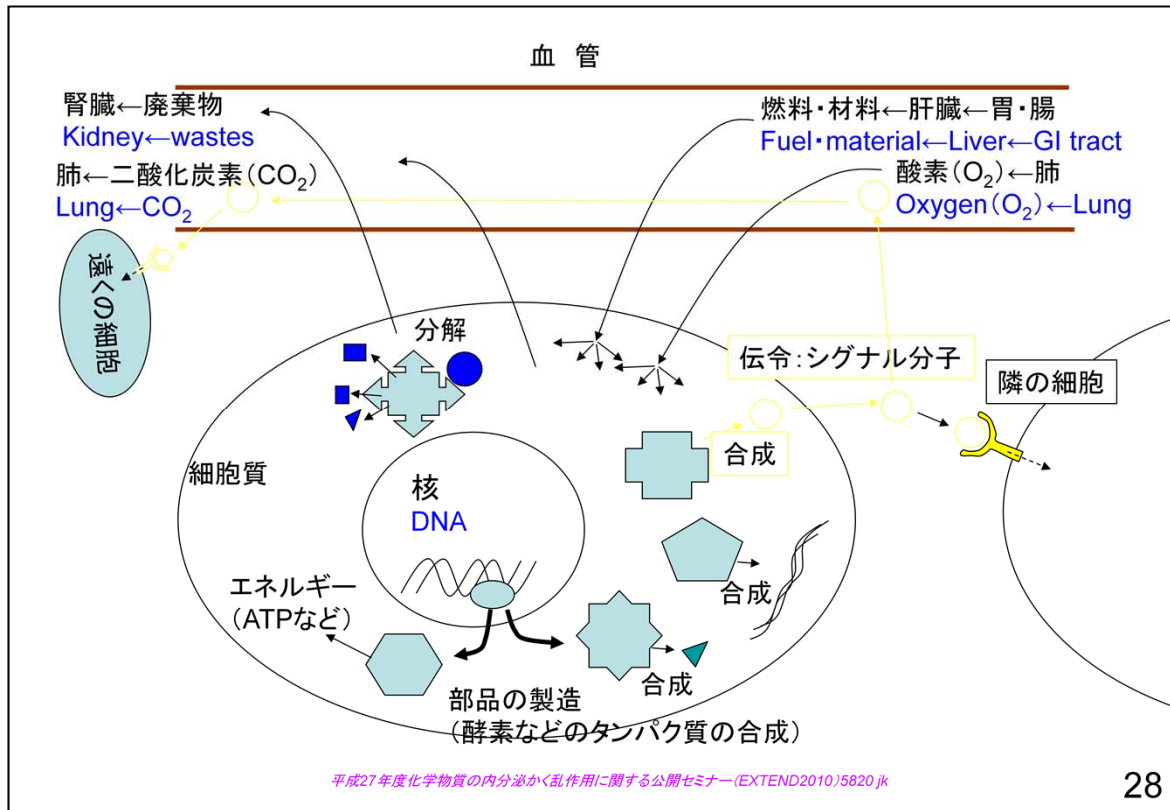
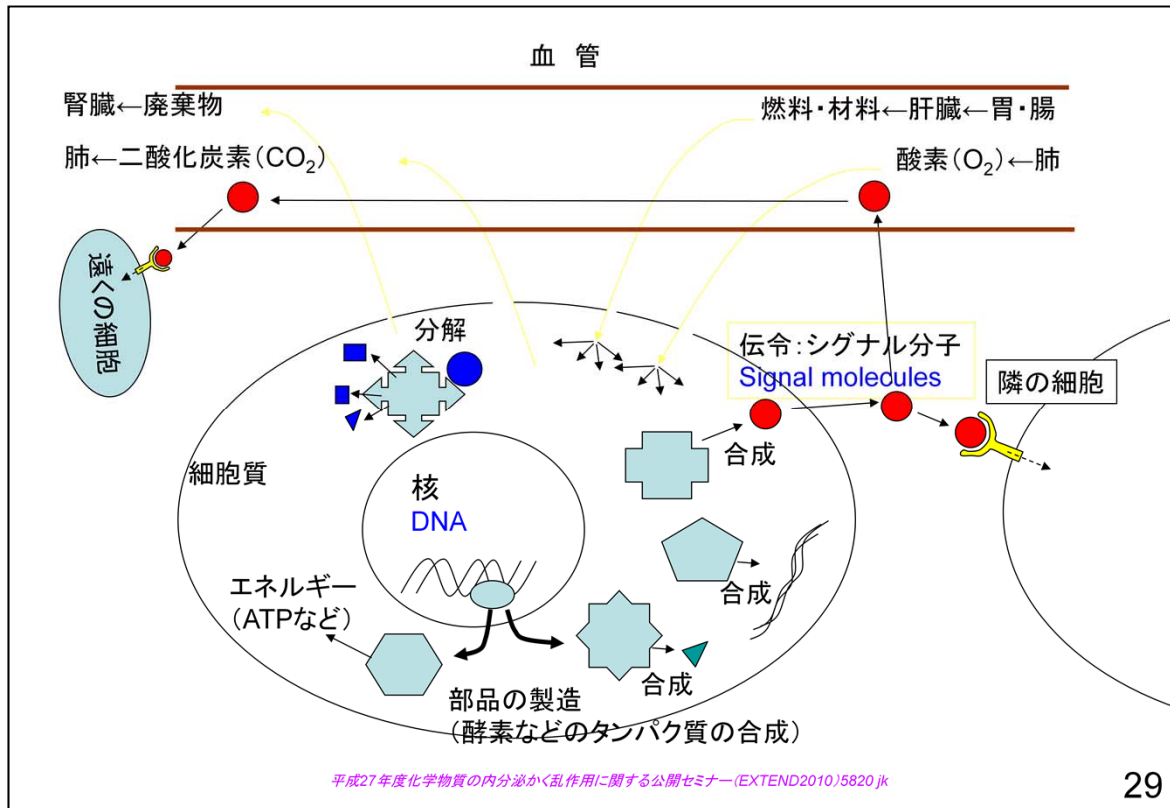


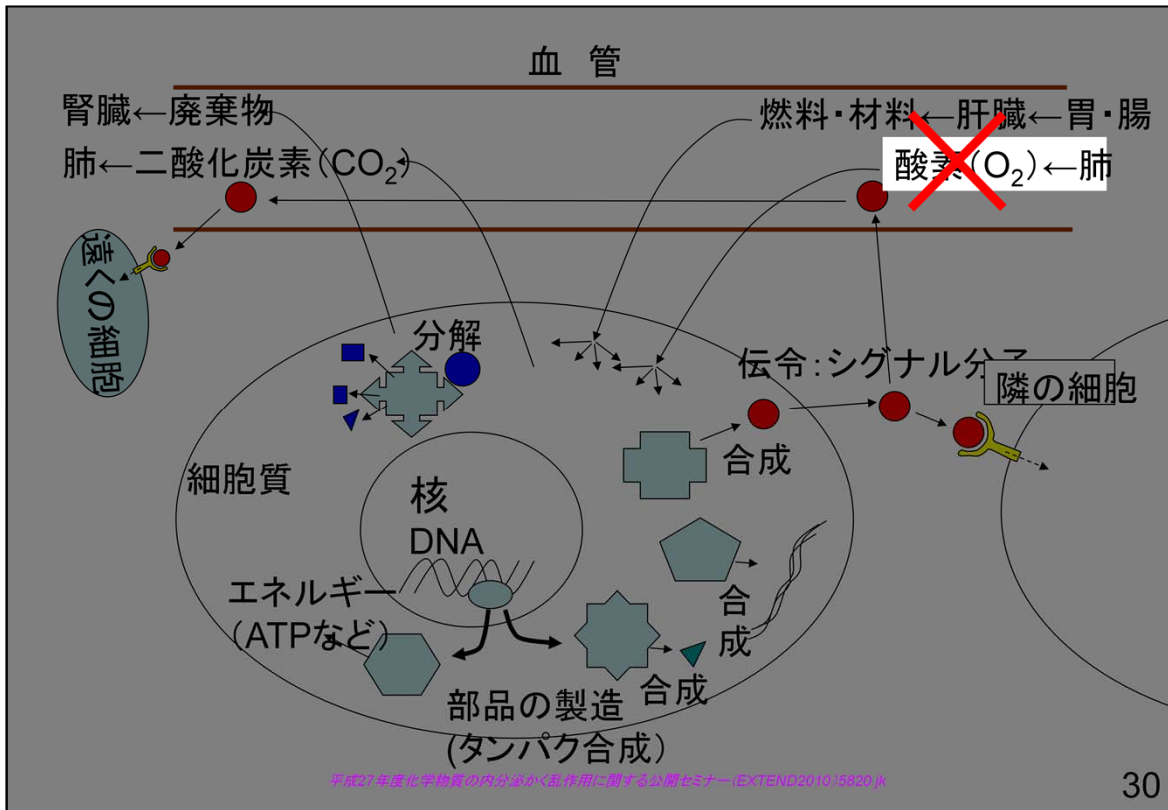
我々は、こういう構造をしている細胞からなっている複雑系で、



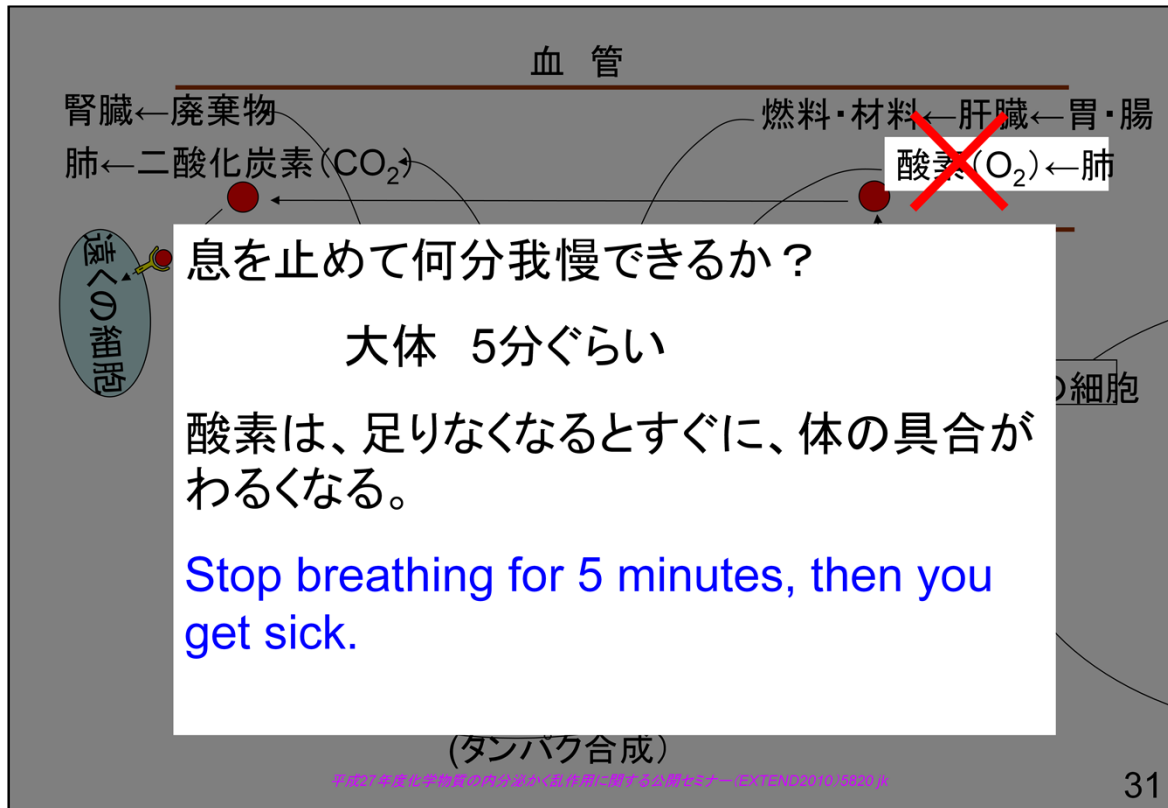
今、血管だけを書きます。神経はちょっとすっ飛ばしていますが、



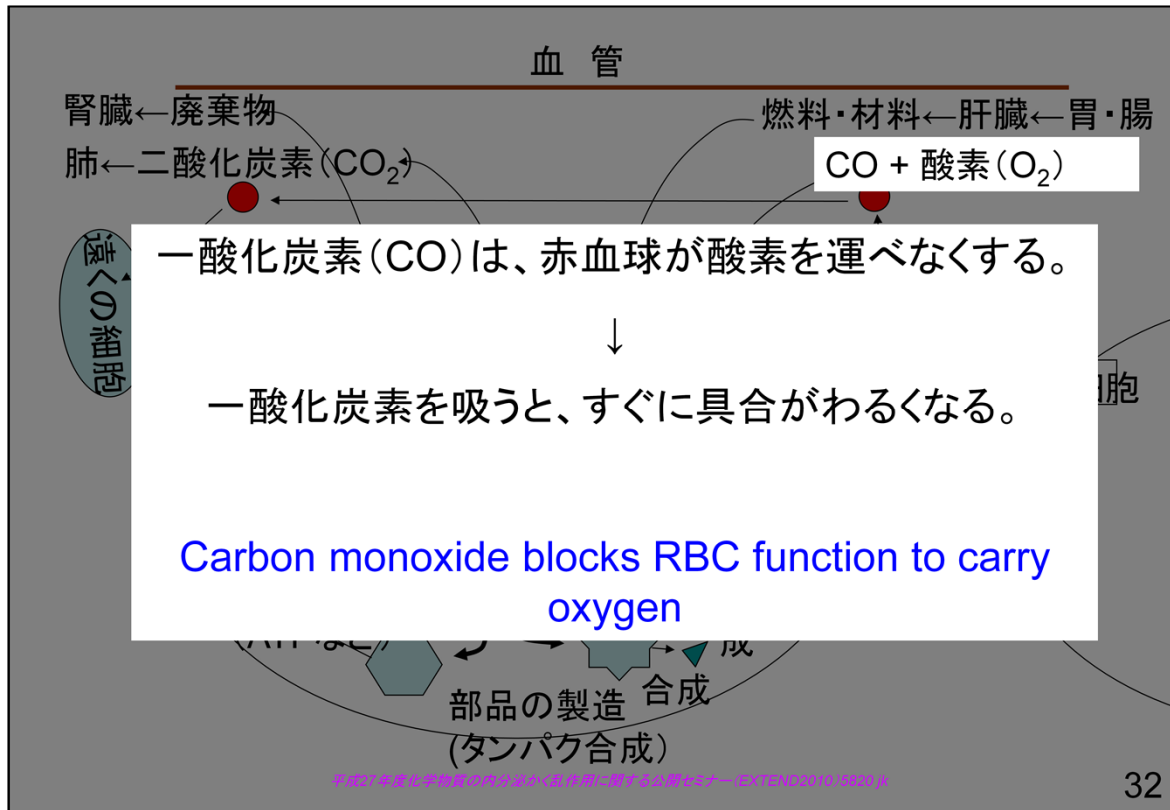
血管で、燃料が来て、廃棄物が出るというところで、この系でシグナルは、体の場合はほぼすべて物質です。ですから、シグナル分子が合成されて出されて受け取る。ここに受容体がある。長距離がホルモンで、近距離が主に神経みたいなことで考えられる。



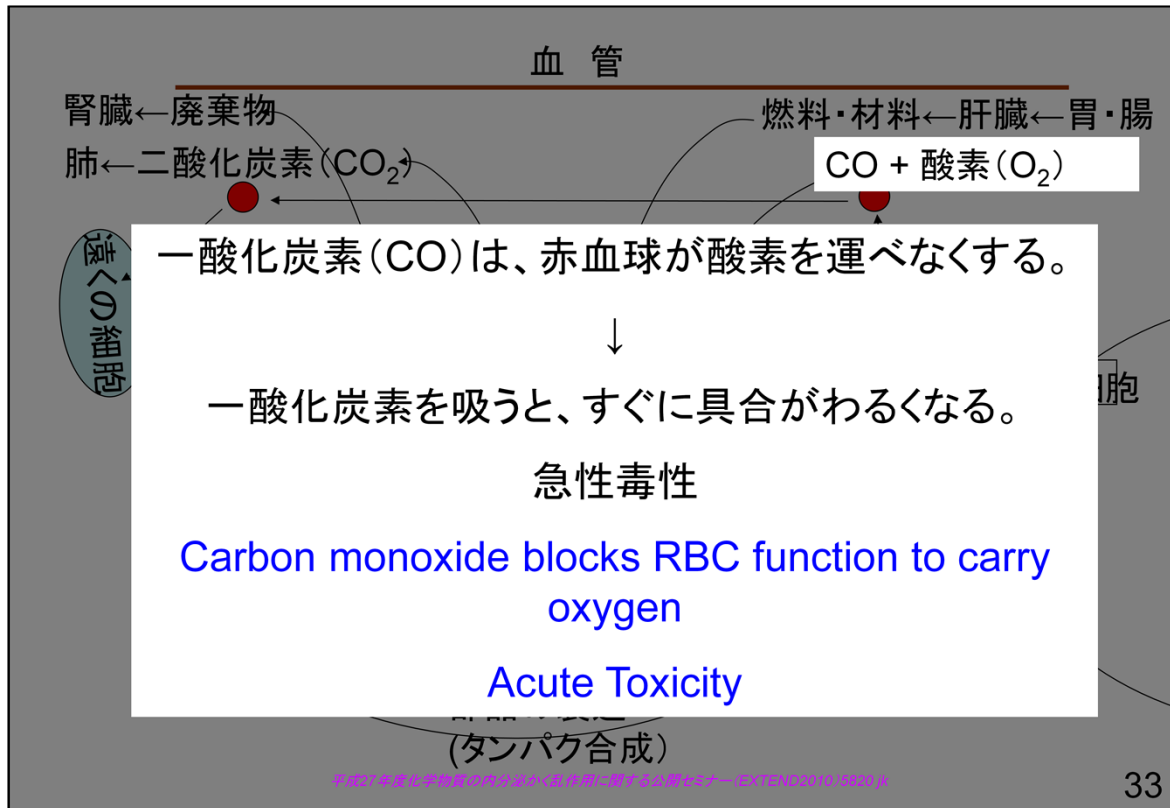
エネルギー源、酸素が途絶えると、



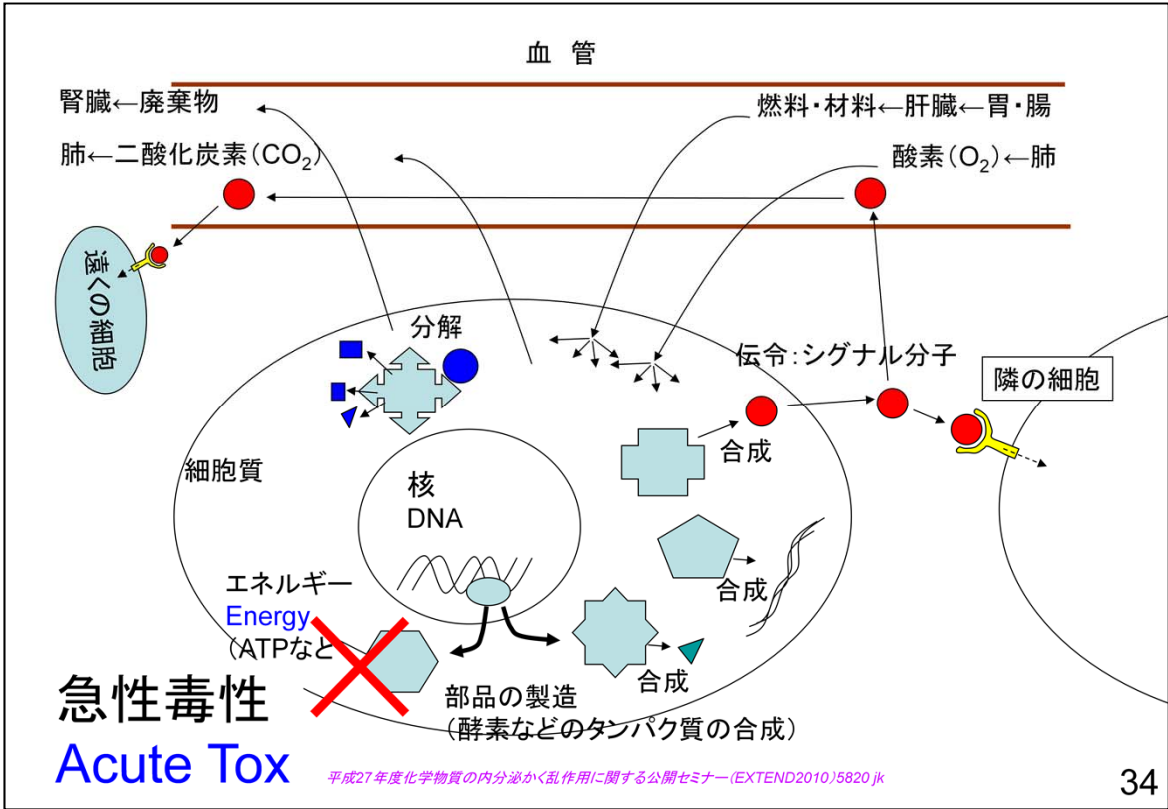
皆さん5分ぐらいで死んでしまうと思うのですが、



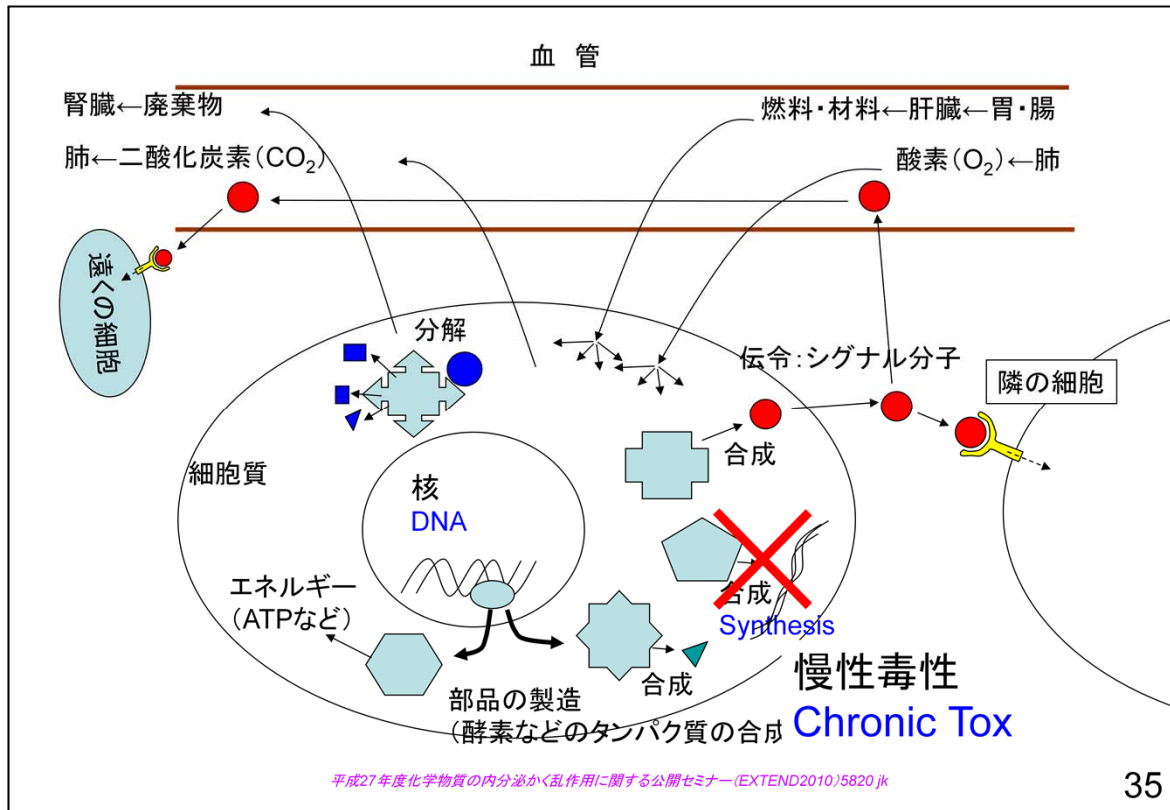
これを一酸化炭素に置き換えれば似たようなものですね。



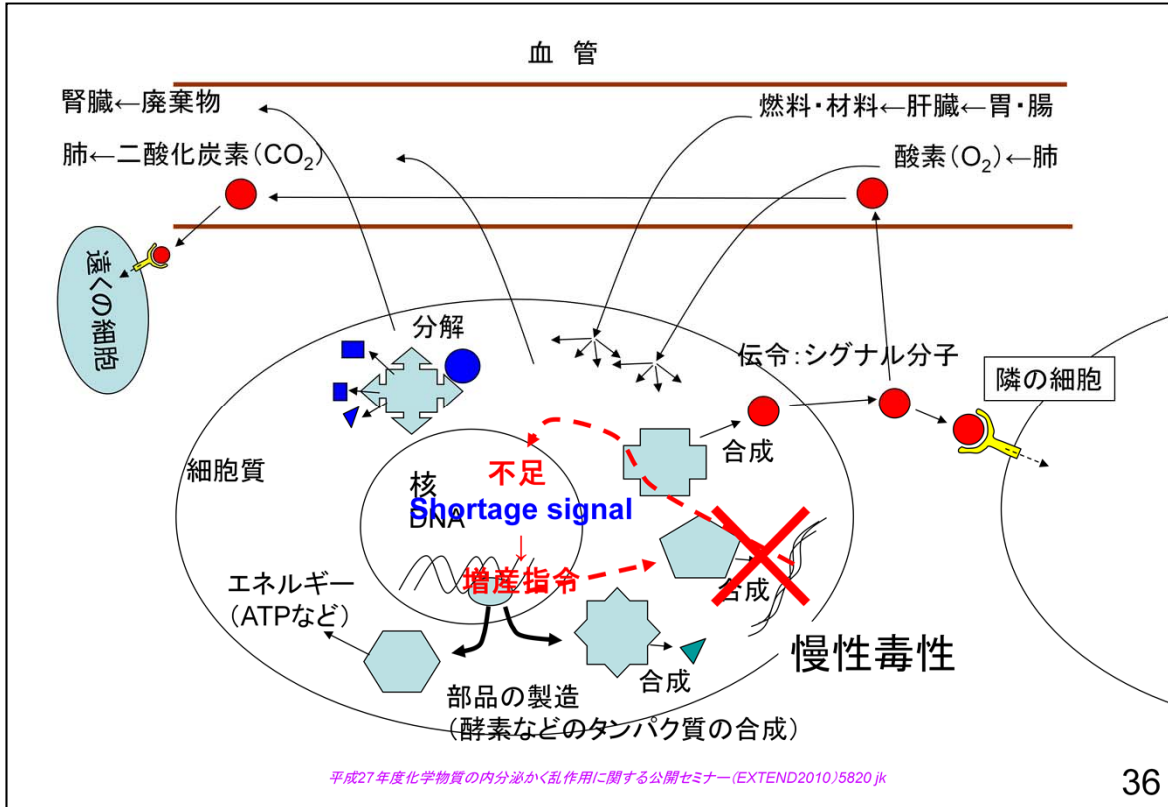
これで一酸化炭素中毒、急性毒性。エネルギーができないときは、という話になる。

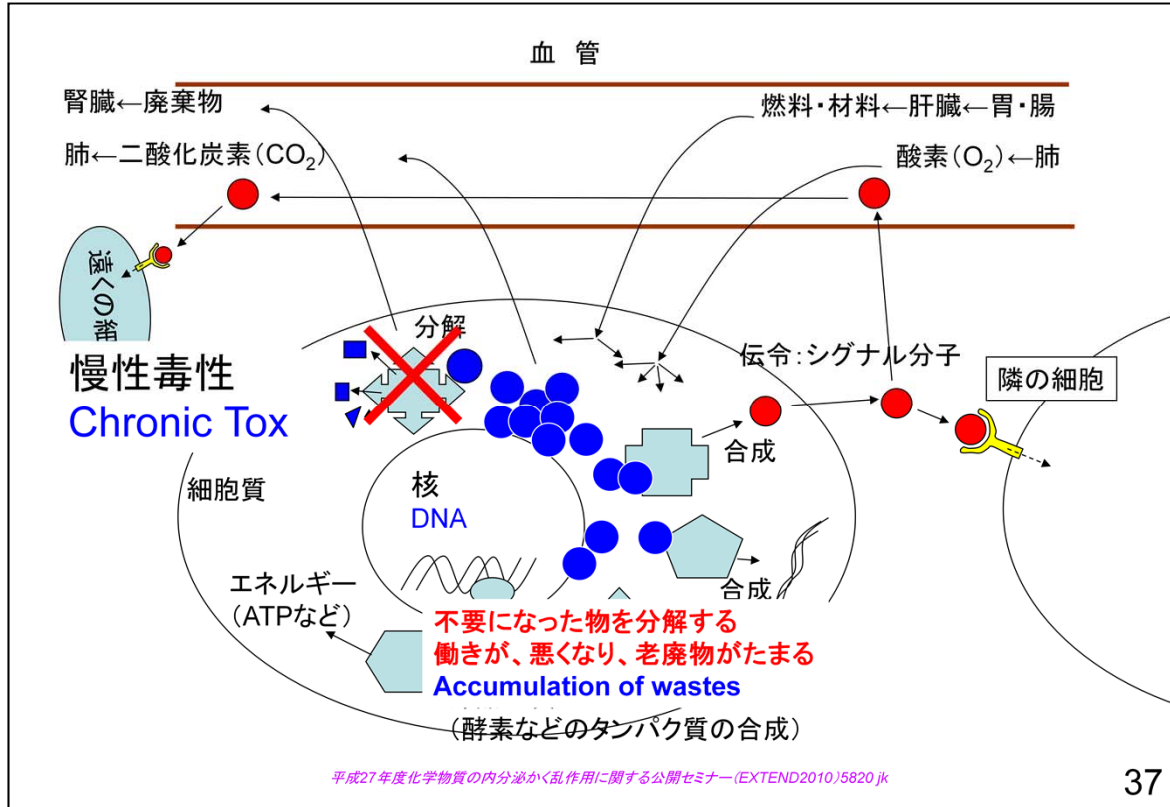




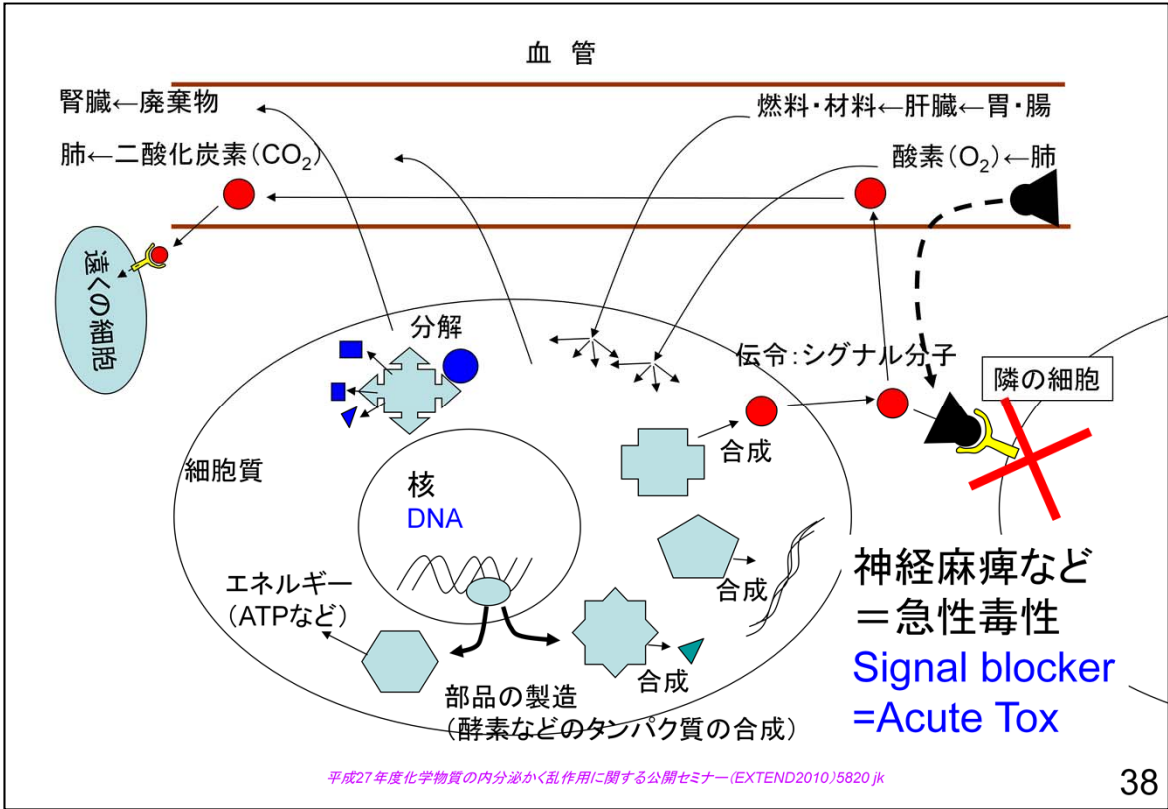


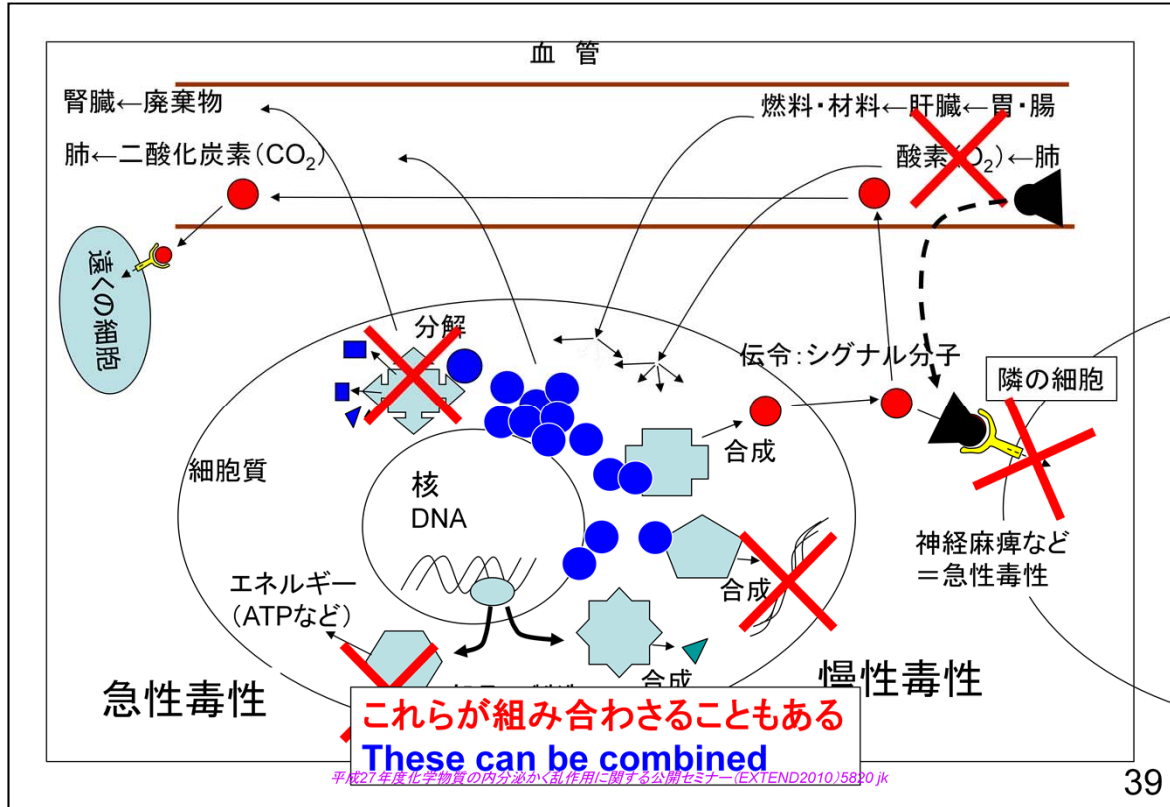
合成が止まると、主に慢性のことが起こるでしょうし、





廃棄物を捨てられなくなった場合も慢性的だと。





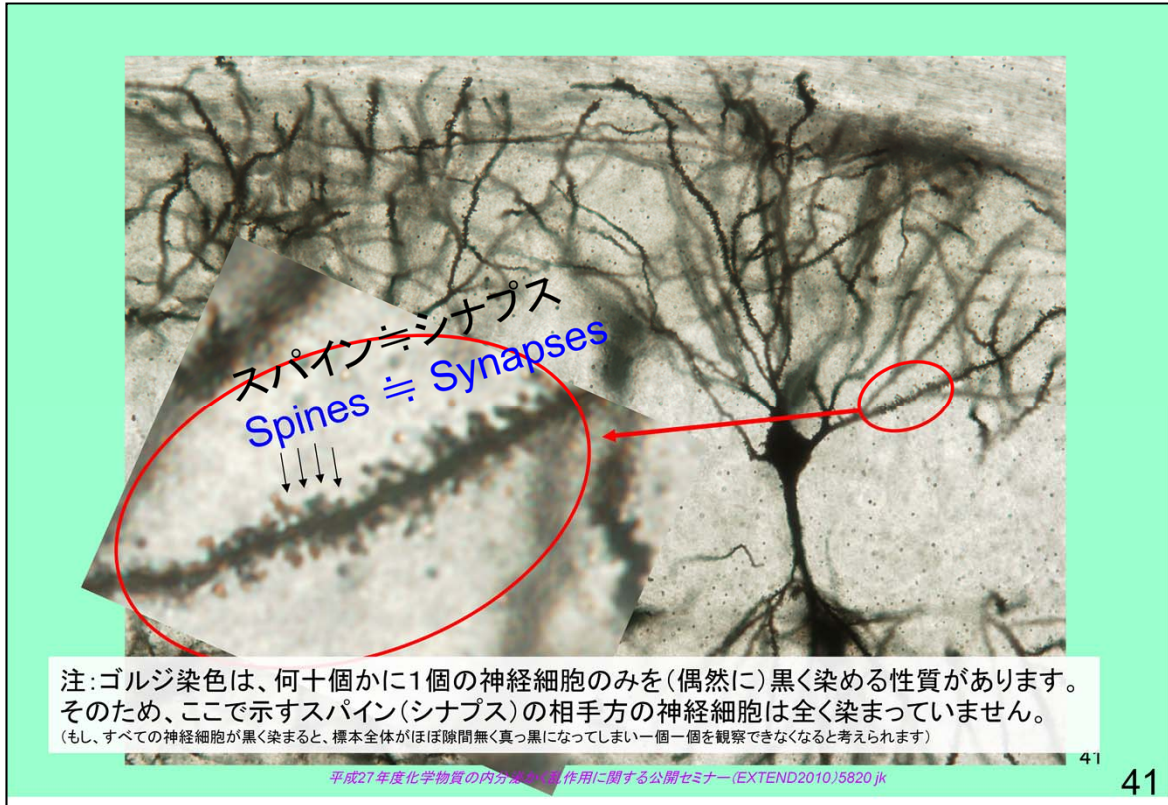
神経はここですね。外からシグナル分子の作用を邪魔するものは、麻痺の場合はアキュートになります。実際には複合する。

神経系について、もう少し。  
More about nervous system

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820\_jk

40

神経についてももう少し言うと、



神経細胞のシナプスとスパインはほぼイコールだと思っていと思うのですが、お隣の細胞は、染まってないだけで実際にはあるわけです。

神経回路: シナプス

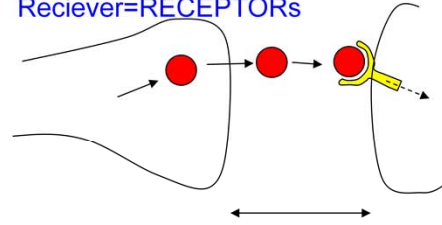
Neural circuits: synapses

伝令: シグナル分子 = 神経伝達物質 (数種類)

Signal molecules = neurotransmitters

受ける側には = 受容体 (複数種類有り)

Receiver = RECEPTORS



20nm

(nmは10億分の1メートル)

近距離・高速型の回路 (1/1,000秒単位)

Short-range・high speed circuit: 1/1,000 sec

平成27年度化学物質の内分秘かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

42

距離が20nmで、およそ1/1,000秒のハイスピードで信号のやりとりをしていますが、ここも受容体です。



## シグナル遮断・かく乱 signal blockade・perturbation

- ふぐ毒 tetrodotoxin :
  - 運動神経と筋肉の間のシグナルの遮断
  - Neuromuscular junction
  - 意識は正常だが、筋肉(随意筋)が全く動かなくなる
  - Awake but cannot move, breath
- サリン・農薬 sarin・pesticides :
  - 神経細胞間のシグナルのかく乱
  - Perturbation of signal between neurons
  - 脳の機能のかく乱(過剰刺激と麻痺)
  - Perturbation of brain function – over excitation and excess suppression

平成27年度化学物質の内分秘かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

43

43

ふぐ毒が有名で、筋肉が動かなくなる。この場合は、意識は正常なんですね。ですから窒息してしまう。

農薬のほうは、神経細胞を刺激したり抑制したりということになります。過剰刺激。ですから、麻痺の場合も起こる。

シグナル毒性とはどのような事か  
What is Signal Toxicity?

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

44

44

そういうことで、シグナルとは何だろうと考えるのですが、シグナルで悪さをする典型は何だろうと。

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力が治療後も回復しないということに影響されたことは言うまでも無い。。。

THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF THE VISUAL CORTEX 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 and often permanent visual deficits after removal of the cataract and proper refraction.

右図

A(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。

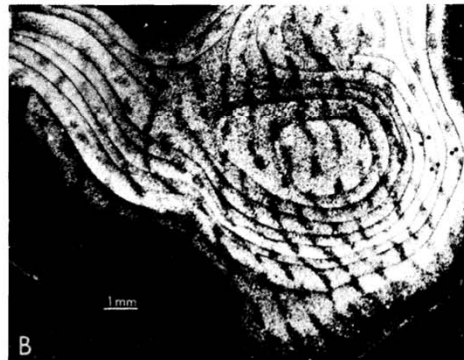
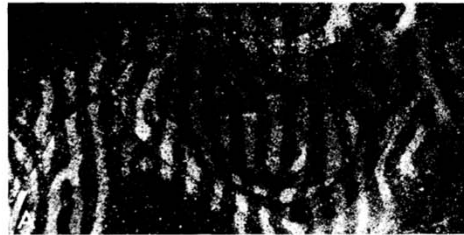


Fig. 3. Dark field autoradiographs of monkey striate cortex following injection of H-proline in the vitreous of one eye 2 weeks before.

A: Normal monkey, a montage of a series of tangential sections through layer IVc. The light stripes, representing the labelled 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. 1, right, and Fig. 2, which had the right eye closed at 2 weeks for 18 months. The input from the normal eye is in form of expanded bands which in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

45

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

これは小児科のお医者さんも例にとっていたので、例としては間違いではないと思うんですが、これは81年のノーベル賞です。ここに書いてあるのですが、子供の白内障の患者さんは、レンズを交換しても目が見えないんですね。それを参考に、子供のサルのまぶたを片方縫って、大人にしてまぶたを開放したときに、そちらの目はもう見えない。そのときに脳の後頭葉の視覚野の構造が変わってしまっていて、目を閉じていたほうの景色を受け取るニューロンの幅がもうないんですね。

人においては  
In humans

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

Form-deprivation amblyopia (Occlusion amblyopia)

More than 2 days of eyepatch to a baby less than 2 years of age

シグナル毒性の極型

An extreme example of signal mediated toxicity

•Critical Period 臨界期 が存在

網膜からの純粋な信号だけの影響—細胞を殺すような処置をしていない

Effects by “pure signal” from retina (no cytotoxic insult)

幅が狭くなっている。

in places coalesce, obliterating the narrow gaps which represent the columns connected to the closed eye.

46

平成27年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)5820 jk

これは形態覚遮断弱視、これは人間でも有名でして、2歳以下の子供に2日以上眼帯をすると弱視になりますよ。これは大人にやっても何も起こらないわけです。御存じのとおり、大人の白内障の患者さんは、もともと見えていた人が見えなくなるので、レンズを交換すると、患者さんは目が見えると言って喜ぶわけですが、成長期の子供の場合は脳の構造が変わってしまう。これは臨界期が存在します。網膜からの輪郭刺激が行かないだけで脳の構造が変わるという話です。ですから、ある意味、ピュアなシグナル、細胞を殺すような処置は一切していません。シグナルだけで脳の構造が変わる。これをピュアなシグナルトキシシティの代表として挙げることもできるかもしれない。