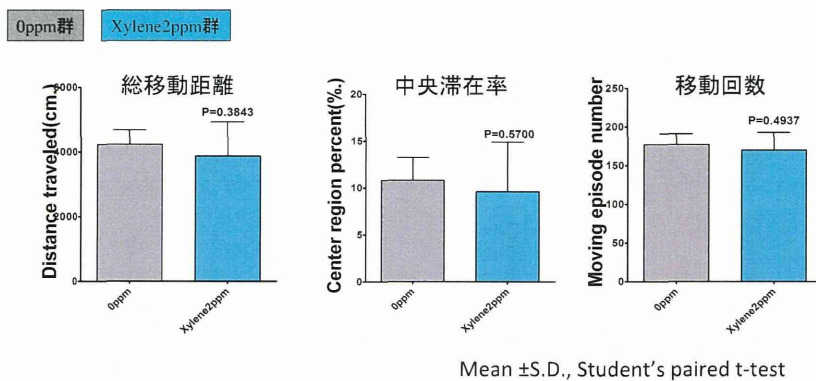


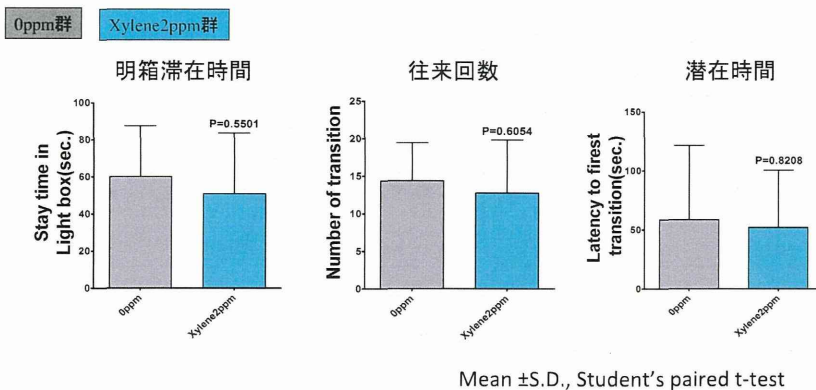
平成26年度研究：キシレンの場合

成熟期 22時間/日×7日間 キシレン 2 ppm吸入暴露3日後の  
オープンフィールド試験結果



平成26年度研究：キシレンの場合

成熟期 22時間/日×7日間 キシレン 2 ppm吸入暴露4日後の  
明暗往来試験結果

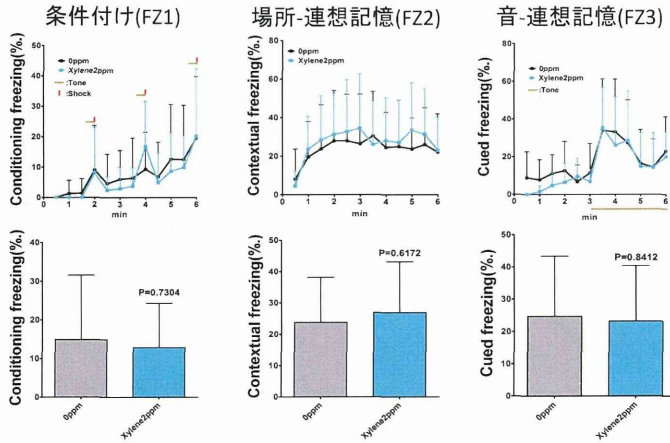


平成26年度研究：キシレンの場合

成熟期 22時間/日×7日間 キシレン 2 ppm吸入暴露5日後に条件付け(FZ1)を実施し、6日後に場所-連想記憶試験(FZ2)、7日後に音連想記憶試験(FZ3)を実施した結果

0ppm群

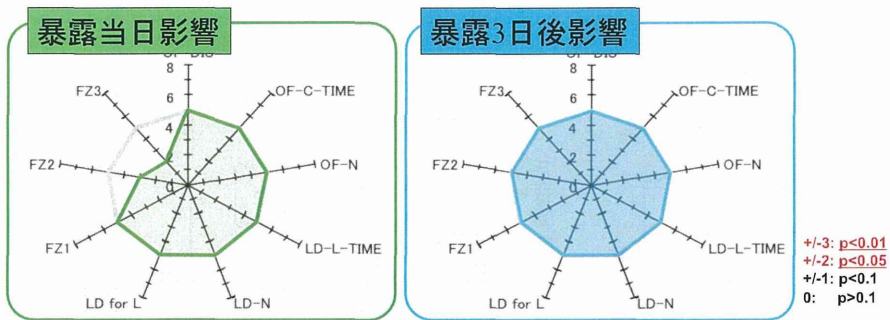
Xylene2ppm群



Mean ±S.D., Student's paired t-test

平成26年度研究：キシレンの場合

成熟期マウスに、2 ppm キシレン(指針値の10倍濃度) 22時間/日×7日間反復吸入暴露の際の暴露当日及び暴露3日後の情動認知行動影響のまとめ



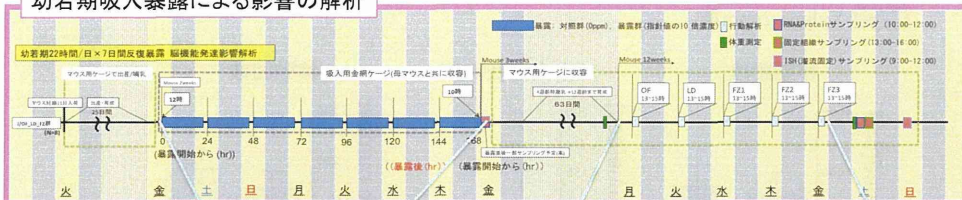
t-testのP値により「行動逸脱レベル」比較図とした

- OF-DIS : 総移動量
- OF-C-TIME : 中央部滞在時間
- OF-N : 総移動回数
- LD-L-TIME : 明所滞在時間
- LD-N : 総移動数
- LD for L : 初移動潜在時間
- FZ1 : 条件付け(短期記憶形成度)
- FZ2 : 場所-連想記憶度
- FZ3 : 音-連想記憶度

平成26年度研究：キシレンの場合

幼若期吸入暴露後、成熟期での情動認知行動解析：タイムスケジュール

幼若期吸入暴露による影響の解析



照明周期

PM8:00 AM8:00 (約50lux)

2-3weeks inhalation



哺乳期であるため幼若期マウス(児)と母マウスを吸入網ケージに収容

12週齢時に情動-認知行動バッテリー解析

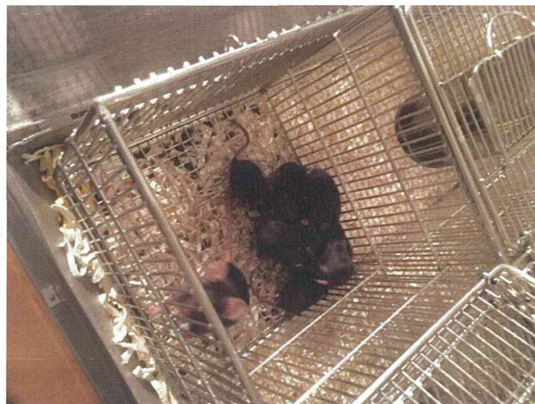
略号	試験名	測定項目	試験に要する時間
OF	Open field test	新奇環境-活動性	N=8, 2群(16匹)で120分
LD	Light / Dark transition test	不安関連行動	N=8, 2群(16匹)で60分
FZ1	Fear conditioning: Conditioning	トレーニング/短期学習	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ2	Fear conditioning: Contextual test	空間記憶	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ3	Fear conditioning: Cued test	音-連想記憶	N=8, 2群(16匹)で70分

平成26年度研究：キシレンの場合

マウスを暴露ケージに収容した状態

成熟期マウス(個飼い)

幼若期マウス(母マウスと同居、群飼い)

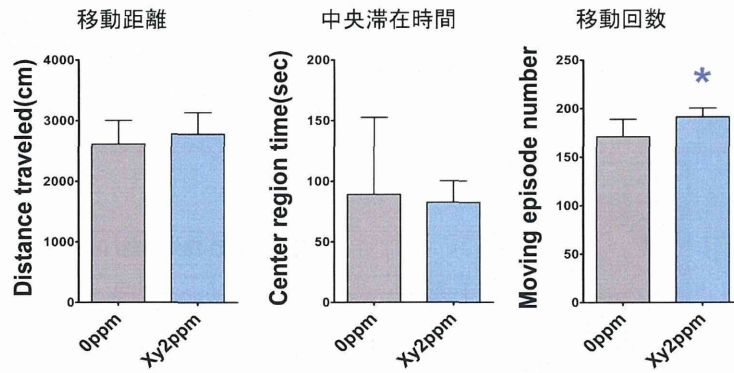


トレイ上にパルプ製床敷(パルマスμ)を敷き、暴露ケージに密着させた(トレイ交換7日間なし)

平成26年度研究：キシレンの場合

22時間/日×7日間 キシレン 2 ppm 幼若期吸入暴露後、成熟期でのオープンフィールド試験結果

0ppm群  
Xylene 2ppm群

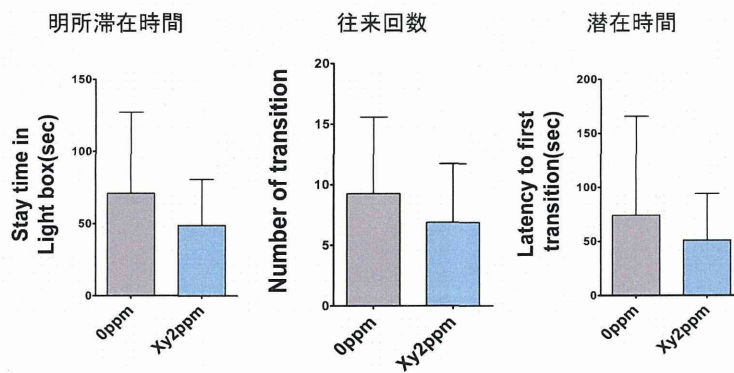


N=8, Mean ±S.D., Student's paired t-test (\*: P<0.05)

平成26年度研究：キシレンの場合

22時間/日×7日間 キシレン 2 ppm 幼若期吸入暴露後、成熟期での明暗往来試験結果

0ppm群  
Xylene 2ppm群



N=8, Mean ±S.D., Student's paired t-test.



平成26年度研究：キシレンの場合

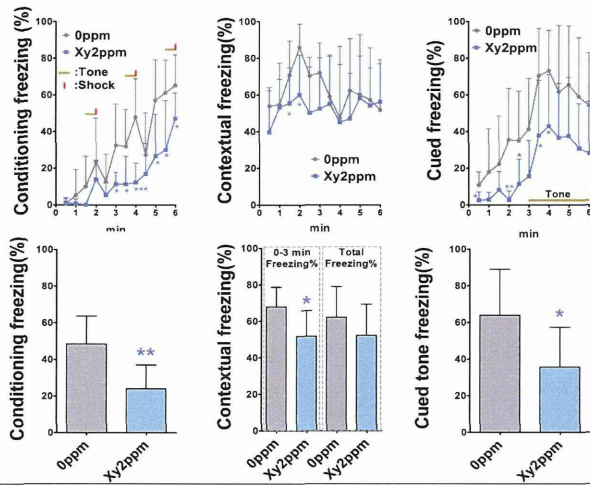
22時間/日×7日間 キシレン 2 ppm 幼若期吸入暴露後、成熟期において条件付け(FZ1)を実施し、その翌日に、場所-連想記憶試験(FZ2)と音連想記憶試験(FZ3)を実施した結果

0ppm群  
Xylene 2ppm群

条件付け(FZ1)

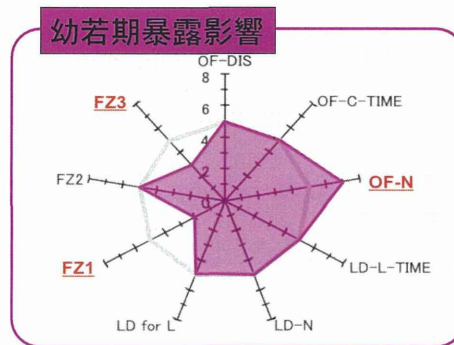
場所-連想記憶(FZ2)

音-連想記憶(FZ3)



平成26年度研究：キシレンの場合

幼若期マウスに、2 ppm キシレン(指針値の10倍濃度) 22時間/日×7日間反復吸入暴露後、成熟期マウスにおける情動認知行動影響のまとめ



t-testのP値により「行動逸脱レベル」比較図とした。

OF-DIS : 総移動量  
OF-C-TIME : 中央部滞在時間  
OF-N : 総移動回数

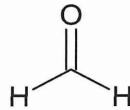
LD-L-TIME : 明所滞在時間  
LD-N : 総移動数  
LD for L : 初移動潜在時間

FZ1 : 条件付け(短期記憶形成度)  
FZ2 : 場所-連想記憶度  
FZ3 : 音-連想記憶度

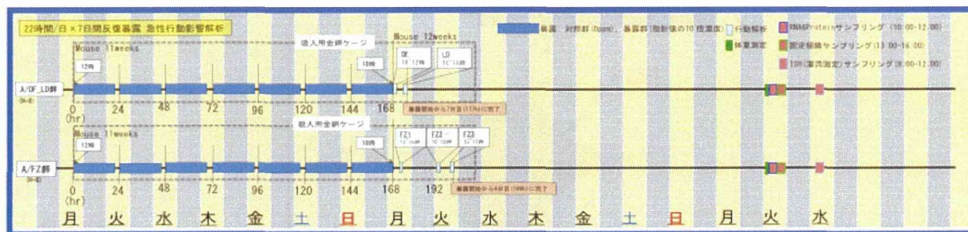
## ホルムアルデヒドについて指針値付近の極低濃度下での 22時間/日×7日間吸入暴露後の情動認知行動解析

- ・12週齢の雄性C57BL/6マウス
- ・22時間/日×7日間吸入暴露 [生活暴露モデル]
- ・暴露濃度:0、1 ppm [指針値の10倍濃度] (室内濃度指針値:0.08 ppm)
- ・情動認知行動解析バッテリー:  
オープンフィールド試験、明暗往来試験、条件付け学習記憶試験(各群8匹)  
→暴露当日影響と、暴露3日後影響の2種類につき検討

ホルムアルデヒド



## 成熟期でのホルムアルデヒド吸入暴露による暴露当日の情動認知行動影響の解析: タイムスケジュール

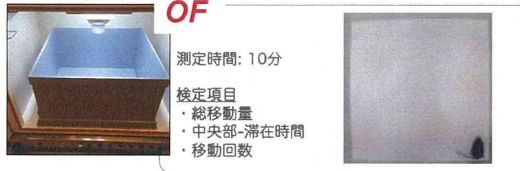


### 照明周期

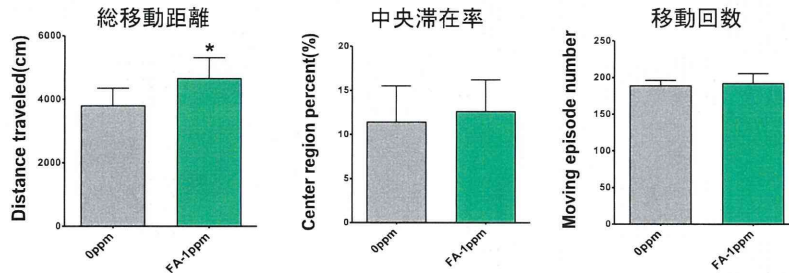
PM8:00 AM8:00  
(約50lux)

略号	試験名	測定項目	試験に要する時間
OF	Open field test	新奇環境-活動性	N=8, 2群(16匹)で120分
LD	Light / Dark transition test	不安関連行動	N=8, 2群(16匹)で60分
FZ1	Fear conditioning: Conditioning	トレーニング/短期学習	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ2	Fear conditioning: Contextual test	空間記憶	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ3	Fear conditioning: Cued test	音-連想記憶	N=8, 2群(16匹)で70分

成熟期 22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド(FA) 1ppm吸入暴露直後(0時間)のオープンフィールド試験結果

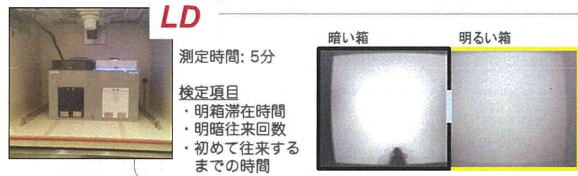


0ppm群 FA-1ppm群

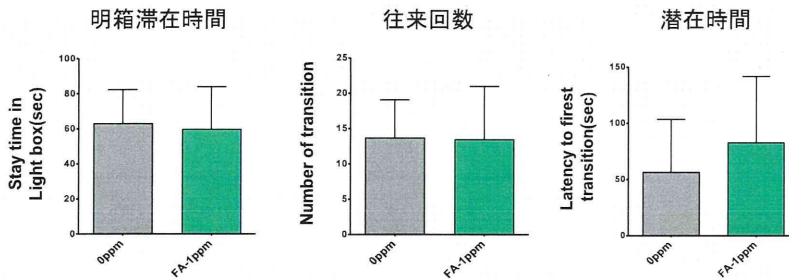


Mean ± S.D., Student's paired t-test  
\* : P<0.05

成熟期 22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド(FA) 1ppm吸入暴露6時間後の明暗往来試験結果



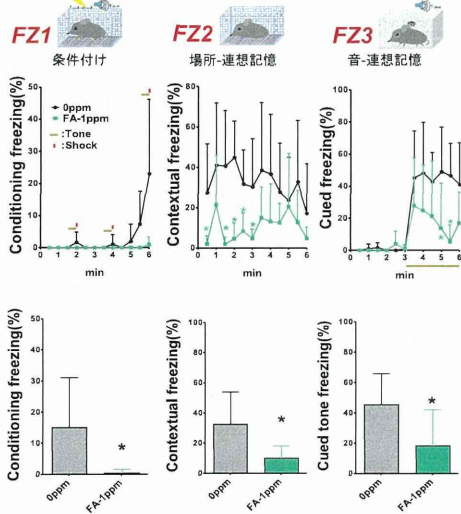
0ppm群 FA-1ppm群



Mean ± S.D., Student's paired t-test

成熟期 22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド(FA) 1ppm吸入暴露3時間後に条件付け(FZ1)、翌日に場所-連想記憶試験(FZ2)と音連想記憶試験(FZ3)をした結果

0ppm群 Xylene2ppm群



成熟期 ホルムアルデヒド吸入暴露による暴露3日後の情動認知行動影響の解析: タイムスケジュール

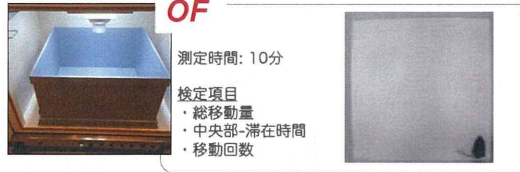


照明周期  
PM8:00 AM8:00  
(約50lux)

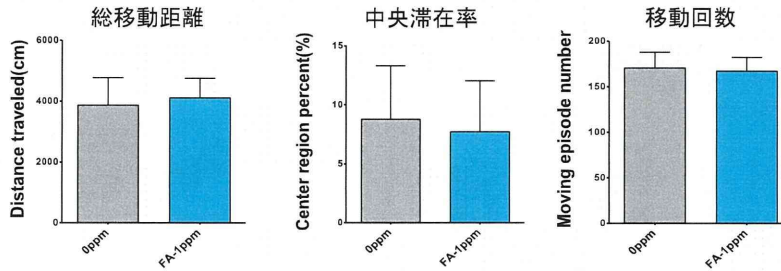
略号	試験名	測定項目	試験に要する時間
OF	Open field test	新奇環境-活動性	N=8, 2群(16匹)で120分
LD	Light / Dark transition test	不安関連行動	N=8, 2群(16匹)で60分
FZ1	Fear conditioning: Conditioning	トレーニング/短期学習	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ2	Fear conditioning: Contextual test	空間記憶	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ3	Fear conditioning: Cued test	音-連想記憶	N=8, 2群(16匹)で70分



成熟期 22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド(FA) 1ppm吸入暴露3日後の  
オープンフィールド試験結果



0ppm群 FA-1ppm群

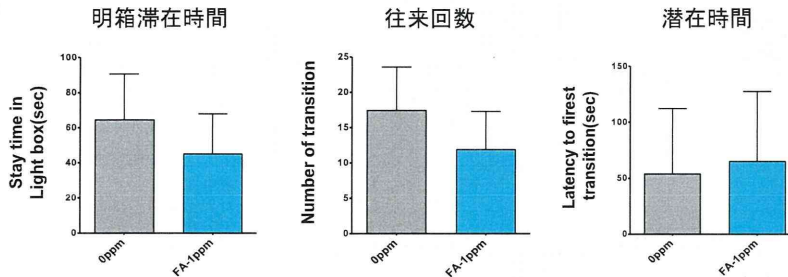


Mean ±S.D., Student's paired t-test

成熟期 22時間7日間 ホルムアルデヒド(FA) 1ppm吸入暴露4日後の  
明暗往来試験結果



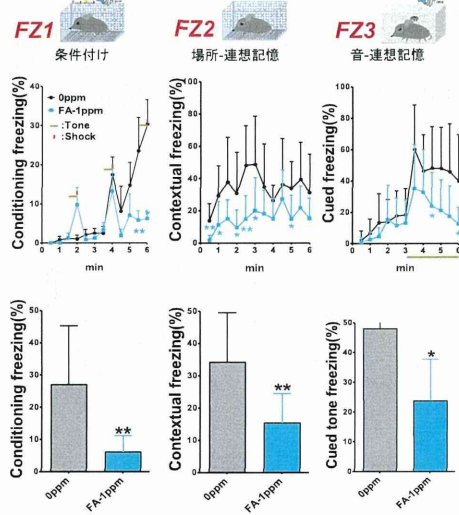
0ppm群 FA-1ppm群



Mean ±S.D., Student's paired t-test

成熟期 22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド(FA) 1ppm吸入暴露5日後に条件付け(FZ1)、6日後に場所-連想記憶試験(FZ2)、7日後に音連想記憶試験(FZ3)をした結果

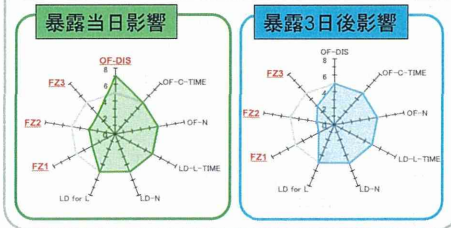
Oppm群 FA-1ppm群



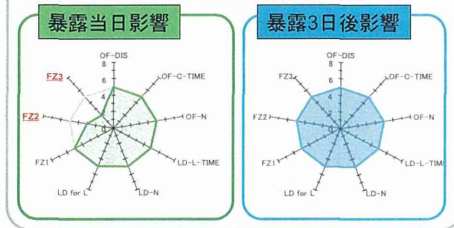
Mean ±S.D., Student's paired t-test  
\*: P<0.05, \*\*: P<0.01

成熟期マウスに、1ppm ホルムアルデヒドあるいは2 ppm キシレン 22時間/日×7日間反復吸入暴露の際の暴露当日及び暴露3日後の情動認知行動影響のまとめと比較

ホルムアルデヒド成熟期暴露影響



キシレン成熟期暴露影響



t-testのP値により「行動逸脱レベル」比較図とした。

OF-DIS: 総移動量  
OF-C-TIME: 中央部滞在時間  
OF-N: 総移動回数

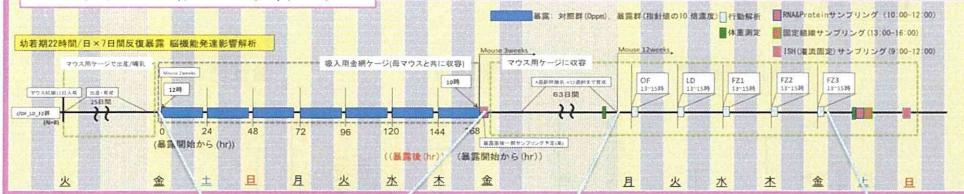
LD-L-TIME: 明所滞在時間  
LD-N: 総移動数  
LD for L: 初移動潜在時間

FZ1: 条件付け(短期記憶形成度)  
FZ2: 場所-連想記憶度  
FZ3: 音-連想記憶度

+/-3: p<0.01  
+/-2: p<0.05  
+/-1: p<0.1  
0: p>0.1

幼若期吸入暴露後、成熟期での情動認知行動解析：タイムスケジュール

幼若期吸入暴露による影響の解析



照明周期

PM8:00 AM8:00  
(約50lux)



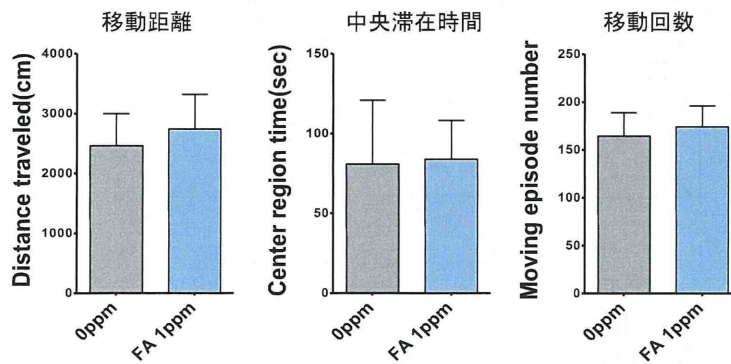
哺乳期であるため  
幼若期マウス(児)と  
母マウスを吸入網ケージに收容

12週齢時に情動-認知行動バッテリー解析

略号	試験名	測定項目	試験に要する時間
OF	Open field test	新奇環境-活動性	N=8, 2群(16匹)で120分
LD	Light / Dark transition test	不安関連行動	N=8, 2群(16匹)で60分
FZ1	Fear conditioning: Conditioning	トレーニング/短期学習	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ2	Fear conditioning: Contextual test	空間記憶	N=8, 2群(16匹)で70分
FZ3	Fear conditioning: Cued test	音-連想記憶	N=8, 2群(16匹)で70分

22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド 1 ppm 幼若期吸入暴露後、成熟期でのオープンフィールド試験結果

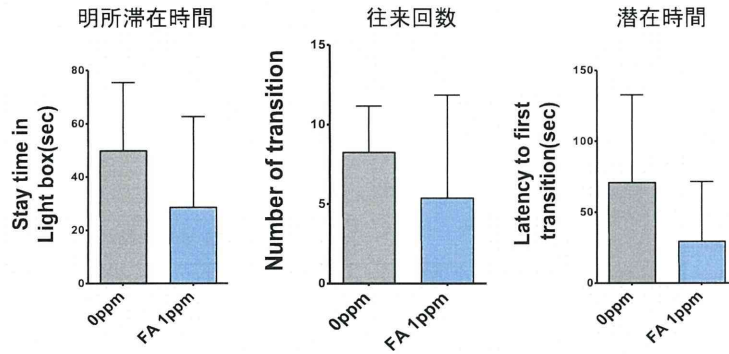
0ppm群  
FA 1ppm群



N=8, Mean ±S.D., Student's paired t-test (\*: P<0.05)

22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド 1 ppm 幼若期吸入暴露後、成熟期での明暗往来試験結果

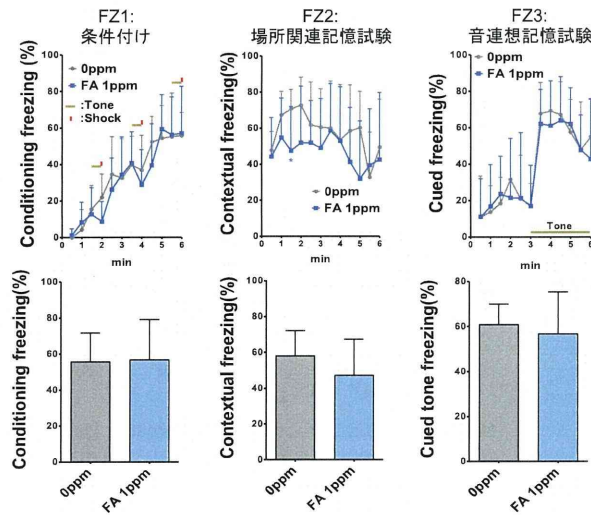
0ppm群  
FA 1ppm群



N=8, Mean ±S.D., Student's paired t-test.

22時間/日×7日間 ホルムアルデヒド 1 ppm 幼若期吸入暴露後、成熟期において条件付け(FZ1)を実施し、その翌日に、場所-連想記憶試験(FZ2)と音連想記憶試験(FZ3)を実施した結果

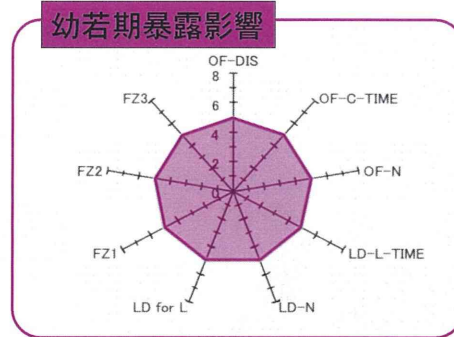
0ppm群  
FA 1ppm群



N=8, Mean ±S.D., Student's paired t-test (\*:P<0.05, \*\*:P<0.01, P<0.005).



幼若期マウスに、1 ppm ホルムアルデヒド(指針値の10倍濃度) 22時間/日×7日間  
反復吸入暴露後、成熟期マウスにおける情動認知行動影響のまとめ



+/-3:  $p < 0.01$   
 +/-2:  $p < 0.05$   
 +/-1:  $p < 0.1$   
 0:  $p > 0.1$

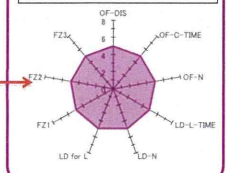
*t*-testのP値により「行動逸脱レベル」比較図とした。

OF-DIS : 総移動量  
 OF-C-TIME : 中央部滞在時間  
 OF-N : 総移動回数  
 LD-L-TIME : 明所滞在時間  
 LD-N : 総移動数  
 LD for L : 初移動潜在時間  
 FZ1 : 条件付け(短期記憶形成度)  
 FZ2 : 場所-連想記憶度  
 FZ3 : 音-連想記憶度

ホルムアルデヒドおよびキシレンの幼若期および成熟期7日間吸入暴露の  
情動認知行動影響のまとめ

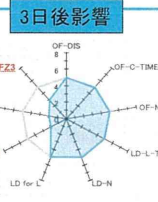
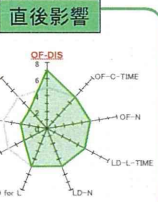
ホルムアルデヒド暴露影響

幼若期暴露影響



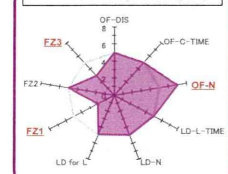
暴露が  
不十分  
な可能性

成熟期暴露影響

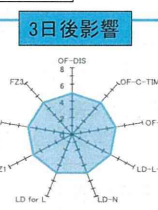


キシレン暴露影響

幼若期暴露影響



成熟期暴露影響



ホルムアルデヒドの幼若期暴露の場合：成熟期に情動認知行動影響は認められなかった  
→ 母マウスとの同居により、ホルムアルデヒドが十分に児マウスに暴露されなかった可能性

### マウスを暴露ケージに収容した状態

成熟期マウス (個飼い)

幼若期マウス(母マウスと同居、群飼い)



トレイ上にパルプ製床敷(パルマスμ)を敷き、  
暴露ケージに密着させた  
(トレイ交換7日間なし)

### 幼若期暴露方法における課題

- ・ホルムアルデヒドを成熟期マウスに暴露：暴露終了3日後でも学習記憶異常を誘発
- ・キシレン幼若期暴露後の成熟期マウス：不可逆的に情動認知行動異常を誘発
- ホルムアルデヒド幼若期暴露後、成熟期に情動認知行動異常が認められる可能性が非常に高い
- 認められなかった原因：ホルムアルデヒドの吸入暴露が不十分であった可能性
- ・成熟期マウス(11週齢)：吸入暴露用金網ケージに個別飼い
- ・幼若期マウス(2週齢)：授乳期であるため金網ケージに、母マウスと共に児マウスを群飼い
- 空気の攪拌が不十分
- ホルムアルデヒドが十分に児マウスに到達しなかった可能性

暴露する週齢を母マウスと同居不要の3あるいは4週齢に変更し、個飼いあるいは群飼いで飼育を検討

[結果] 2.5、3あるいは4週齢で金網ケージでの個飼い(吸入チャンバー内)：  
→ 3日後には著しい体重減少(餌、水の摂取あり)  
← 体温調節機能が不十分である可能性  
→ 今後、2週齢時に吸入チャンバー内で、金網ケージ中で母マウスと1週間同居、馴化後、3あるいは4週齢で、個飼いあるいは群飼いで体重変化をモニターする

## 結 論

本分担研究の目的： 中枢に対する有害性の実証と、遺伝子発現変動データの  
中枢影響に関する予見性の確認

●成熟期： 指針値の10倍濃度のホルムアルデヒド及びキシレンの22時間/日×7日  
間反復暴露：

→ ホルムアルデヒドでは暴露3日後では**不可逆性**の、キシレンでは**可逆性**の学習  
記憶異常が誘発

●幼若期： 指針値の10倍濃度のキシレンの22時間/日×7日間反復暴露：

→ 成熟期において**遅発性**に情動認知行動に影響 = 生後脳発達への有害性  
を示唆

→ 中枢に対する有害性を学習記憶異常として実証し、海馬での遺伝子発現変動  
データの予見性を確認

→ 神経科学的物証の収集

ホルムアルデヒドの幼若期暴露の場合： 成熟期に情動認知行動影響は認められなかった

→ 母マウスとの同居により、ホルムアルデヒドが十分に児マウスに暴露されなかった可能性

→ 暴露する週齢を母マウスと同居不要の3あるいは4週齢に変更し、個飼いあるいは群飼い  
での暴露を検討中（陽性対象物質での検討も並行する）

END

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kanno J	Biomechanism-based innovation of toxicology by the fundamental concept of "Signal Toxicity".	Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku	133	21 - 28	2015
Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, Moriyama N, Ikegami D, Abematsu M, Sanosaka T, Tsujimura K, Narita M, Kanno J, Nakashima K	Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid.	Stem Cell Reports	5 (6)	996 - 1009	2015
Xu J, Alexander DB, Iigo M, Hamano H, Takahashi S, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Tokuyama T, Tsutsumi M, Tamura M, Oguri T, Niimi A, Hayashi Y, Yokoyama Y, Tonegawa K, Fukamachi K, Futakuchi M, Sakai Y, Suzui M, Kamijima M, Hisanaga N, Omori T, Nakae D, Hirose A, Kanno J, Tsuda H	Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: A patient-based study.	Cancer Sci	106 (7)	825 - 832	2015
Matsushita I, Hang NT, Hong LT, Tam DB, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Keicho N	Dynamics of immune parameters during the treatment of active tuberculosis showing negative interferon-gamma response at the time of diagnosis.	J Infect Dis	40	39 - 44	2015

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 毒性学イノベーション：生体反応機構に則った共通基本概念としての「シグナル毒性」

菅野純

### Biomechanism-based innovation of toxicology by the fundamental concept of “Signal Toxicity”

Jun Kanno

When Rachel Carson wrote the “Silent Spring” in 1962, the toxicology society was influenced in an indirect way mainly on environmental effects of massive use of pesticides. However, at that time, for those who were studying DDT and other pesticides, the biological effect of such chemicals were understood as a result of their long-lasting toxicants with slow elimination rates from the body; bio-persistence and in some case bio- and environmentally accumulative. And the chronic effects became overt including complex endpoints not only liver toxicity but, reproductive, immune, and neuronal.

The impact of Silent Spring on toxicology seems to have established the foundations for scientifically accepting the problems widely raised by the Theo Colborn's “Our stolen future”, although its main target was reproductive mechanisms including oestrogen and androgen system.

For basic receptor biologists, non-monotonic dose-response curve was a matter of course, but for toxicologists at that time, all dose-response curves should be monotonic. With further detailed discussion many toxicologists started to understand that there is a good plausibility that such non-monotonic and low dose effect can happen in wild life and may be in humans under certain conditions. Since then, many toxicologists including us have initiated research on the so-called endocrine disrupting chemicals under new paradigm of receptor mediated- or signal-toxicity.

To handle this problem, it became clearer that toxicology has to be innovated towards more biologically mechanistic science. This thinking has linked to the trend of toxicogenomics, where classical pathological findings are used to confirm the results of comprehensive mechanistic analysis data. In contrast, our idea of toxicogenomics, designated as Percellome Toxicogenomics Project, was to develop comprehensive and quantitative gene expression networks out of transcriptomic data alone. Existing biological knowledge is used to help understand the biological or toxicological meaning of the generated networks.

As a whole, the author would like to outline the strategies to cope with the new paradigms and to combine them to construct a more robust toxicological research system under the concept of “signal toxicity”. We believe that this activity should contribute to the development of more comprehensive, faster, cheaper (including less animal to use), and reliable system for the identification, and prediction of toxicity for any kind of agents entering our body and environment.

Keywords: Signal Toxicity, Percellome Toxicogenomics, Receptor, Quantitative, Non-monotonous dose response

---

To whom correspondence should be addressed;  
Jun Kanno; Division of Toxicology, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel:+81-3-3700-1141 ext.401; Fax:+81-3-3700-9647; Email: kanno@nihs.go.jp

#### ●アブストラクト

1962年にレーチェル・カーソンが「沈黙の春」を執筆したとき、毒性学界は、殺虫剤の大量使用による環境影響、という観点から間接的に影響を受けるに留まった。しかし、DDTなどの農薬の生体影響を研究していた毒性研究者らには、それらの生物影響は、それらが体内に長期間残留し、消失速度が遅く、時に難分解性のために

体内に蓄積することが一因となっていることと理解された。そして、慢性影響は、単なる肝毒性ではなく、生殖毒性、免疫毒性、神経毒性などの複雑な毒性症状であることが明らかとなっていった。

このような「沈黙の春」が毒性学界にもたらしたインパクトは、次のテオ・コロバーンらの「失われし未来」で、エストロゲン系とアンドロゲン系を含む生殖影響が中心であったが、取り上げられた問題を、更に広く科学的に受け止める素地となったと考えられる。

基礎生物学者にとって、非単調性の用量作用関係を目撃することが日常茶飯事であったが、当時の毒性学者にとっては、用量作用関係は単調関数でなければならなかった。詳細な論議が交わされた結果、多くの毒性学者は、ある条件下では、野生生物やおそらく人においても、非単調性の用量作用関係が低用量域で認められる蓋然性があるとの認識を示すようになった。それ以来、我々を含め多くの毒性研究者が内分泌かく乱化学物質問題を新しいパラダイムである受容体原毒性、あるいは、シグナル毒性の問題として取り扱い始めた。

この問題を取り扱うに際して、明らかになったことは、より生体反応機序に基づいた科学として毒性学のイノベーションを行う必要があるという点である。この様な考えは、世界的なトキシコゲノミクスの採用につながった。多くの場合、古典的な病理所見をトキシコゲノミクスのデータの検証に用いる方法がとられた。これに対し、我々は、Percellome Projectと称し遺伝子発現ネットワークを遺伝子発現データのみから網羅的、定量的に描出する方法を取った。そして、その後既存情報を用いて個々のネットワークの生物学的及び毒性学的意味づけを行う事とした。

ここでは、毒性学的に新規な種々のパラダイムに対応する種々の戦略とともに、それらを「シグナル毒性」の概念の下に包括的に統合してより堅固な毒性研究システムを構築する戦略を概説する。我々の身体及び、環境に入り込むありとあらゆる物質の毒性の同定と予測を、これらの戦略が、より包括的、迅速かつ安価（使用動物数削減を含む）、信頼性の高いものとする考える。

### ●毒性学の範囲

広義の医学には二つの面がある。不幸にして発病してしまった患者の救済のための「個別治療」と、健康なヒトの集団からの発病数・発病率を上げない、あるいは下げるための「集団治療」である。後者を「集団治療」と呼ぶのは一般的でも論理的でもないが、疫学+公衆衛生学+労働衛生学+予防医学+…の複合分野の総体を表す言葉が他に俄かに思いつかなかったので、お許しいただきたい。

毒性学はこれら「個別」と「集団」の治療の全てに深くかかわる複合領域であることは確かであり、近年の分子生物学の進歩が*in vivo*に於けるGenomics研究を飛躍的に促進したことにより、益々、毒性学の関与が深化してきたと実感される。

これらの基盤となる毒性評価（有害性評価）には、多くの場合、人の身代わりとして実験動物が用いられ、その毒性所見を人に外挿することが行われる。これは、実験動物も人も基本的に同等の生体反応を示すという前提に基づいてきた。現在の毒性学は、先端的分子生物学的手法を取り入れ、生体反応メカニズムに踏み込むことにより、種差や個体差（SNPsなどを勘案した）の問題に対しても科学的な検討が進もうとしている。また、遺伝子改変動物やトキシコゲノミクスなどの新技術の導入により、評価の高精度化と迅速化が進んでいる。

### ●毒性学とは

「毒」という漢字は、英語のPoisonの訳語としてもToxinの訳語としても用いられ、その為、一般の日本人には毒性学が「恐ろしい学問」として捕らえられるようである。Poison（ポイズン：毒物）は、意図的に「毒」として人が使うものごとを表し、動詞として用いるときの意味は、「～に毒を盛る、食中毒にかからせる、～を毒殺する、汚染する」などであり、poison a person with strychnine などと使う。これに対して、Toxin（トキシン）は毒素と訳されるが、身を守るために動植物が作って持っているもの、この場合は、自分自身には毒ではない、を指すことが多い。例えば、テトロドトキシン（フグ毒）がそれに当たる。それが転じて、人が利用するために作り出した物質が意図しない悪さをする場合に、その作用を表すようになったと考えられる。「この薬には、腎臓に対するToxicityがあることがわかった」、という具合である。形容詞がToxic、その名詞形がToxicity（毒性）、そしてその学問がToxicology（毒性学）となる。

古来より、毒物（ポイズン）、及びその原料となる毒素（トキシン）は、薄めて使用した際の薬効や、解毒の研究から、薬（くすり）の元として研究の対象となってきた。薬学の毒物学、或いは副作用学として毒性学では、15世紀の錬金術師かつ医師であったParacelsus（パラケルスス）の有名な言葉が毒性学の基礎としてしばしば引用される。通常引用される英語訳は、“All things are poison and not without poison; only the dose makes a thing not a poison”これは、「すべてのものは毒であり、毒でないものは無い。量だけがものを毒でなくする。」、あるいは、「有害でない物質はなく、用量によって毒であるか薬であるかが決まる。」と日本語訳されたり解釈