

BSRC

Usefulness of TTC Concept for Risk
Assessment

Risk Assessment of
Genotoxicity

BioSafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides
Director General/Test Facility Management
Makoto HAYASHI

Topics

- **Regulatory Science**

Science for risk characterization for RISK MANAGEMENT AND RISK COMMUNICATION

- **Threshold for Genotoxicity**

Definition of threshold; no existence of threshold for genotoxicity?; DNA targeted and no-DNA targeted mutagens?; threshold and power of the assays

- **Future**

Some evidences to reveal practical threshold in DNA targeted genotoxicity; revised strategy for safety evaluation on chemicals.

ものを怖がらなさ過ぎたり,
怖がりすぎるのはやさしいが,
正当に怖がることはなかなかむづかしい.

寺田寅彦(近藤宗平)

It is very easy to over- or under-
estimate of risk
but
very hard to make a rational
assessment of risk.

*by Torahiko Terada
translated by Sohei Kondo*



小爆発二件

の文学と日本の自然との関係が各方面の諸家によって詳細に論述されている。読者はそれらの有益な所説を参照されたい。またその巻頭に掲載された和辻哲郎氏の「風土の現象」と題する所説と、それを序編とする同氏の近刊著書「風土」における最も独創的な全体的自然観を参照されたい。自分の上述の所説の中には和辻氏の従来すでに発表

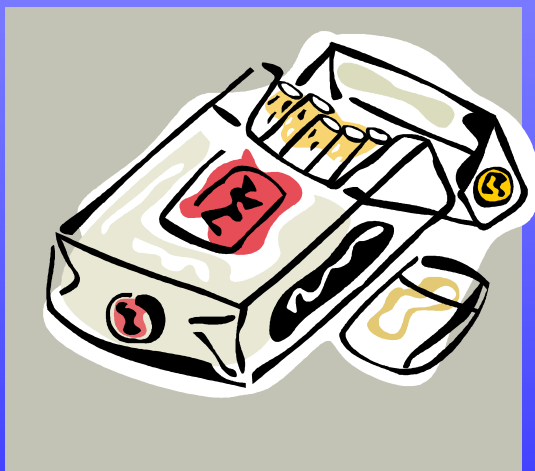
昭和十年八月四日の朝、信州軽井沢千が滝グリーンホテルの三階の食堂で朝食を食って、それからあの見

するつもりで
たたましい爆音
ーン」といった
わずか二三秒間
ようど雷鳴の反
第に減衰しながら
大砲の音やガス
種類の音で、し
すなわちダイ

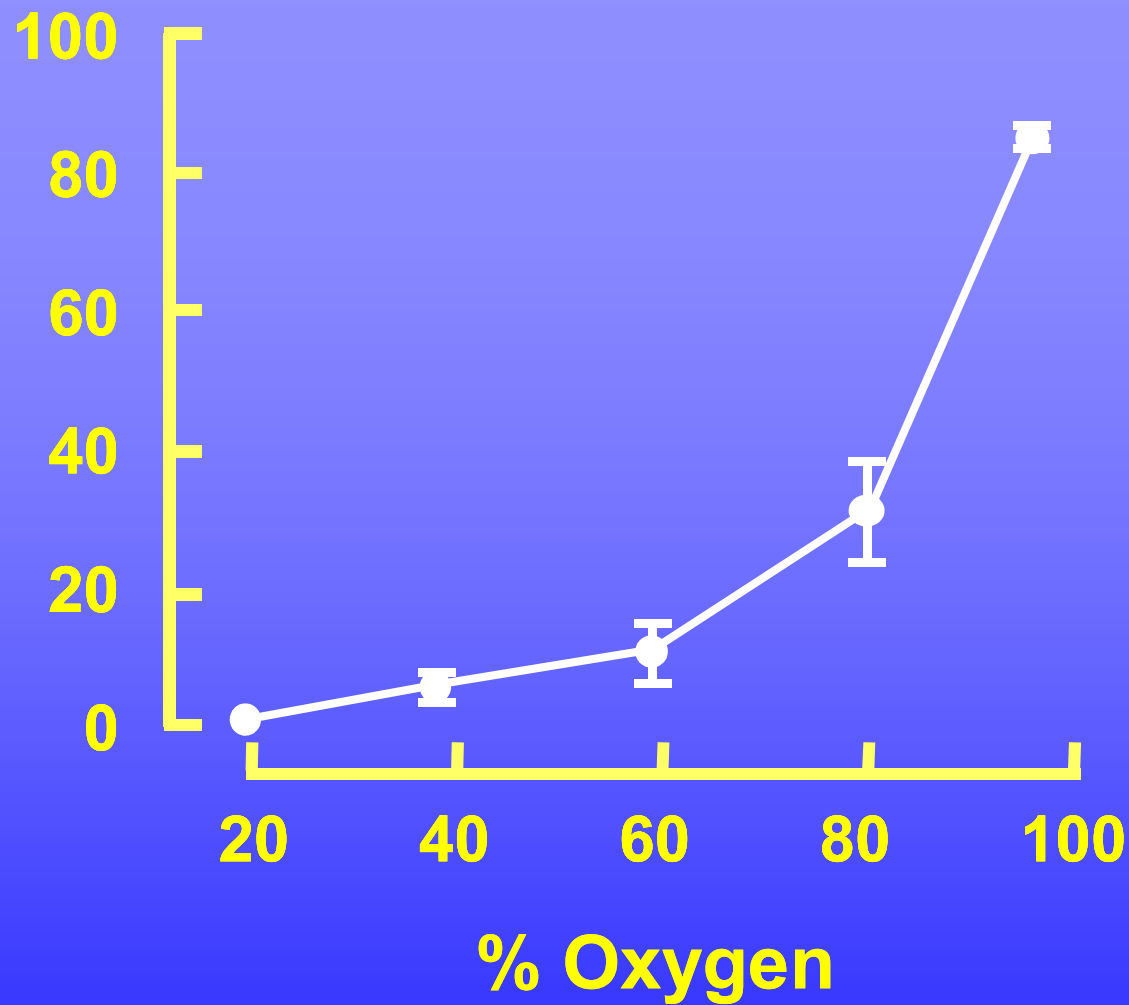
発当時その学生はもう小浅間こあさまのふもとまでおりていたからなんのこともなかったそうである。その特別に四人連れの登山者が登山道を上りかけていたが、爆発しても平気でのぼって行ったそうである。「なになんでもないですよ、大丈夫ですよ」と学生がさも請け合ったように言ったのに対して、駅員は急におごそかな表情をして、静かに首を左右にふりながら「いや、そうでもないです、そうでないです。——いやどうもありません」と言いながら何か書き留めていた手帳をかくしに収めた。

ものをこわがらな過ぎたり、こわがり過ぎたりするのはやさしいが、正当にこわがることはなかなかむづかしいことだと思われた。○○の○○○○に對するのでも△△の△△△△△に對するのでも、やはりそんな気がする。

Hazard vs risk

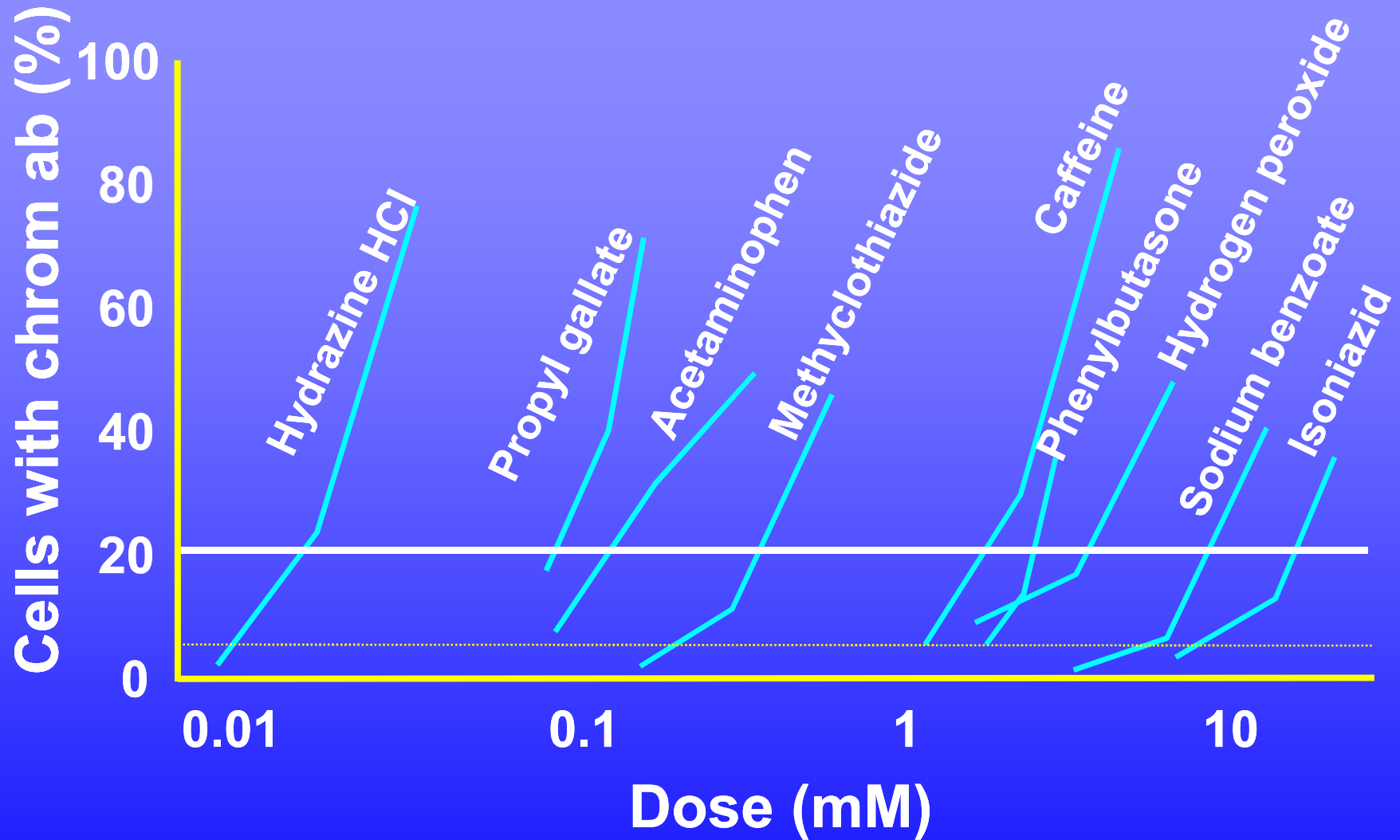


染色体異常を有する細胞 (%)

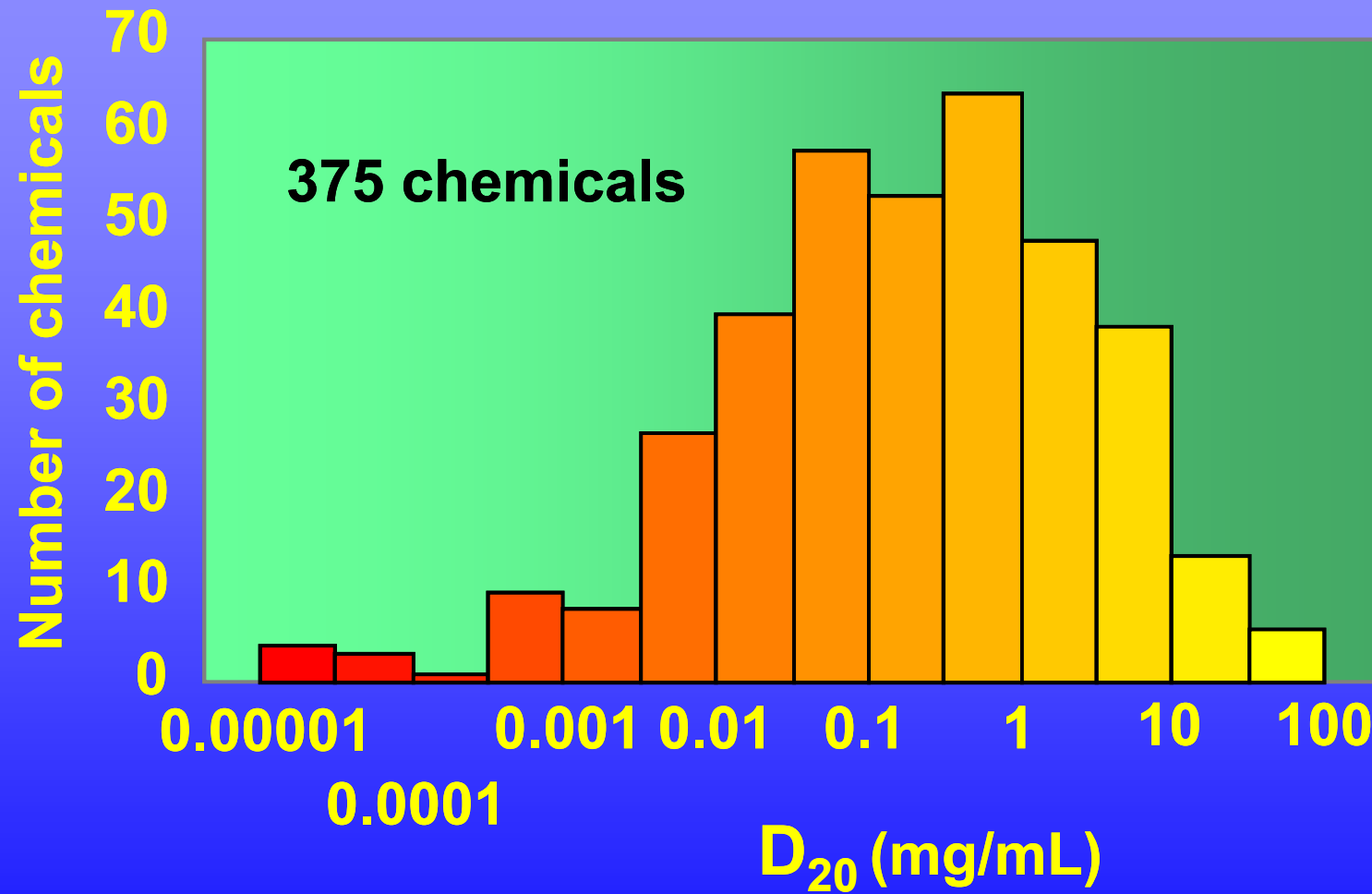


J.E. Sturrock and J.F. Nunn (1978): Chromosomal damage and mutations after exposure of Chinese hamster cells to high concentrations of oxygen, *Mutat. Res.*, 57, 27-33.

Dose-response curves



Distribution of D_{20}



Chemicals showing low D_{20}

■ 1,8-Dinitropyrene	0.000018 mg/mL
■ Actinomycin D	0.000020
■ Colcemid (polyploidy)	0.00021
■ vincristine sulfate (polyploidy)	0.000025
■ Mitomycin C	0.000032
...	

Chemicals showing high D_{20}

■ Sucrose	41 mg/mL
■ Ethyl acetate	33
■ Urethane	13
■ Urea	10
■ Sodium chloride	7.8
...	

遺伝毒性の特徴と限界

- DNAは皆同じ

ヒトへの影響をバクテリアで評価？

- 原核生物と真核生物

裸のDNAと染色体

- *In vitro* と *in vivo*

単細胞と多細胞
ハザードとリスク

- 閾値を設定できない

■ 閾値がない

ある一定の線量以下では、注目している生物反応が起こらないとき、その値を”しきい値”という。個体の致死では明らかにそのような値が存在する。しかし、突然変異のように、生きている個体に確率的に発生する障害では、線量を下げてもその頻度が下がるだけで、同種の傷害が依然として起こる。

Definitions

- *Absolute threshold*
- *Real (or biological) threshold*
- *Apparent threshold*
- *Statistical threshold*
- *NOEL (no effect level)*
- *Number of hits*

M. Kirsch-Volders *et al.* *Mutat Res.*, 464, 3-11, 2000

Simple definitions

- **Real threshold:**

a concentration/dose below which the measured effect dose NOT occur

- **Alleged threshold:**

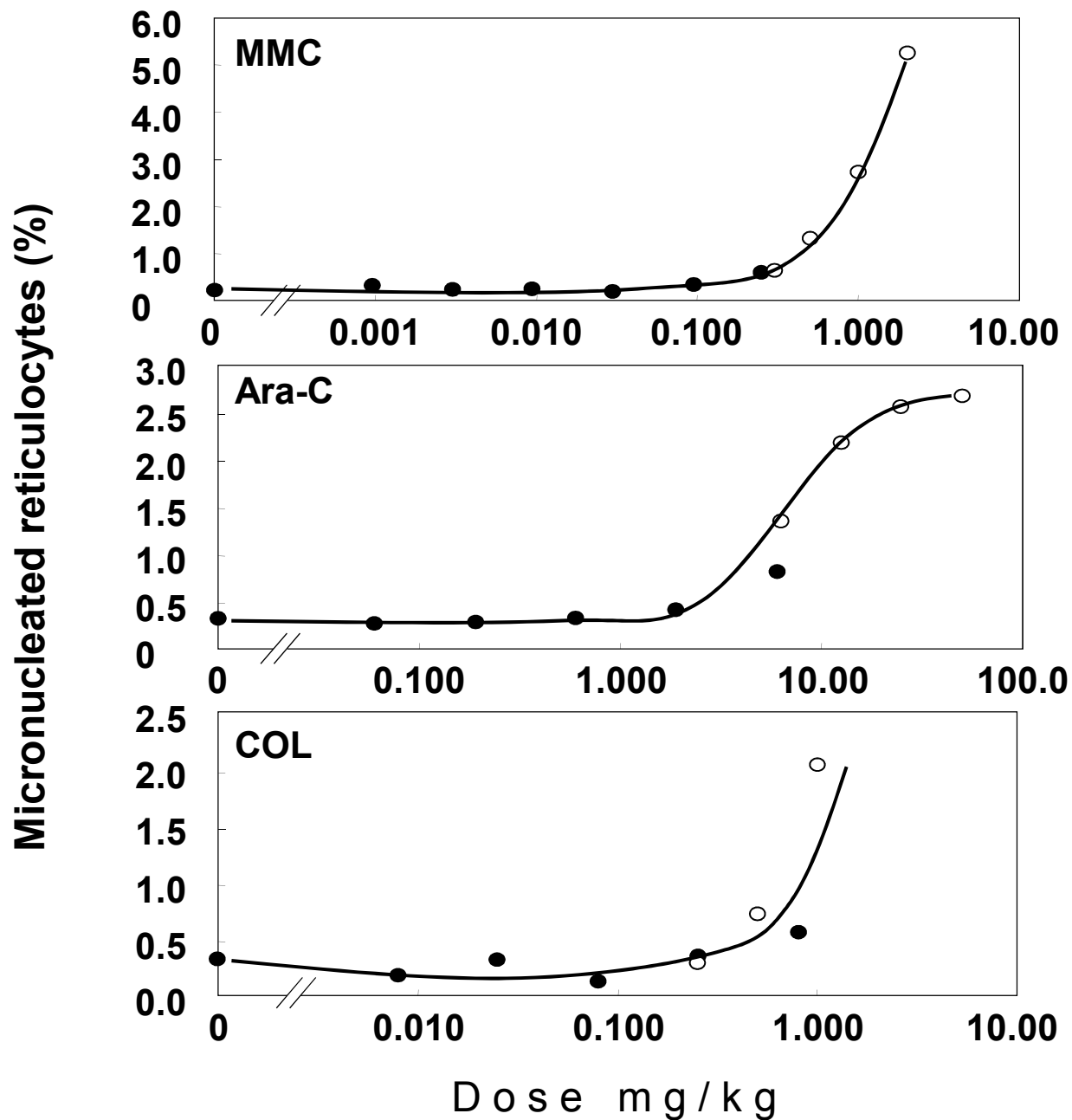
a concentration/dose below which the measured effect does occur, but cannot be detected, because the system is not sufficiently sensitive to discriminate it from spontaneous events

M. Kirsch-Volders *et al.* *Mutat Res.*, 464, 3-11, 2000

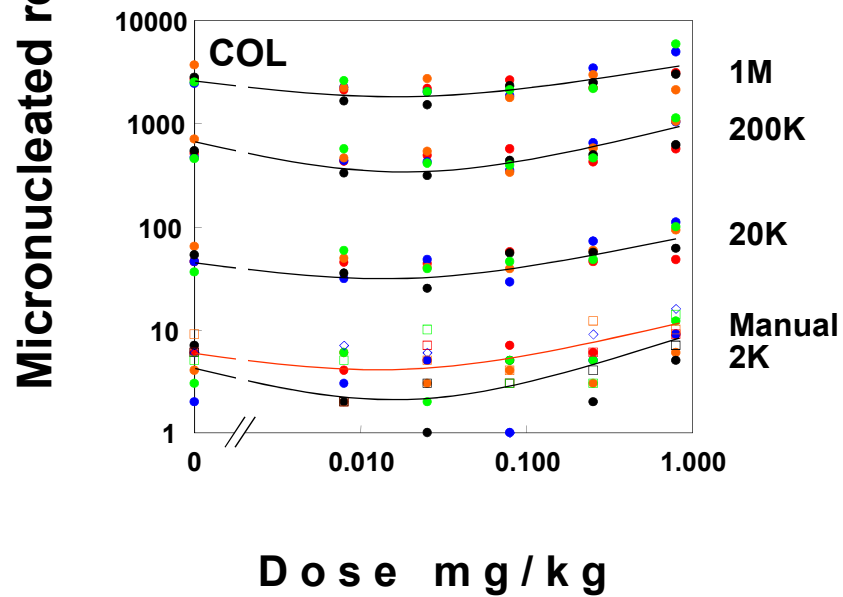
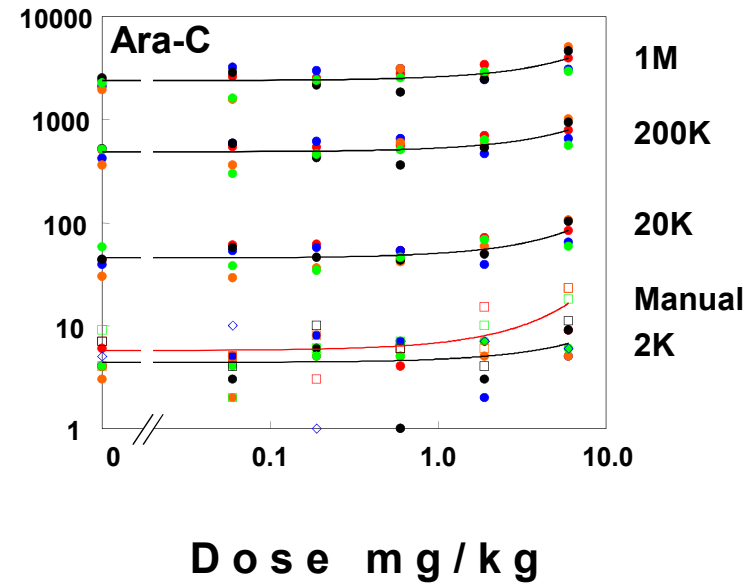
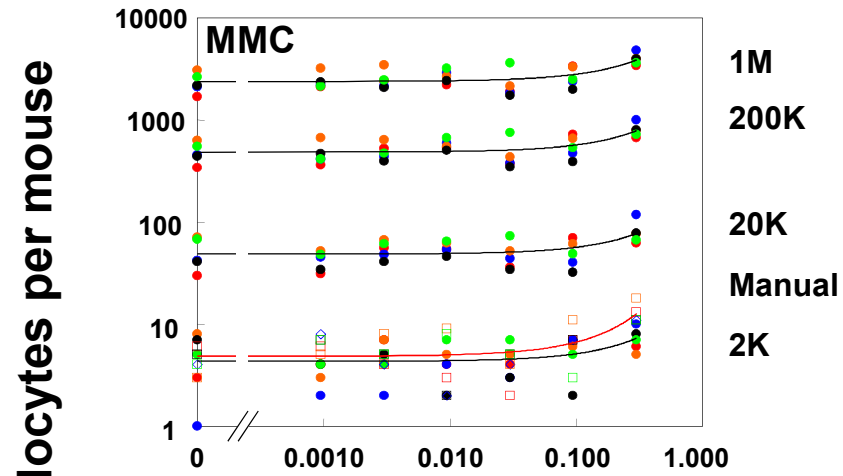
Threshold in genotoxicity

- **One of the biggest characteristics of genotoxicity is the lack of threshold as a rule.**
- **Theoretically, the event is based on provability of collision between DNA and chemical substance. This cannot lead to “0” provability.**
- **But, organisms have many defense mechanisms against these events, e.g., DNA repair, ADME.**

**Mouse
MN
assay**



Mouse MN assay



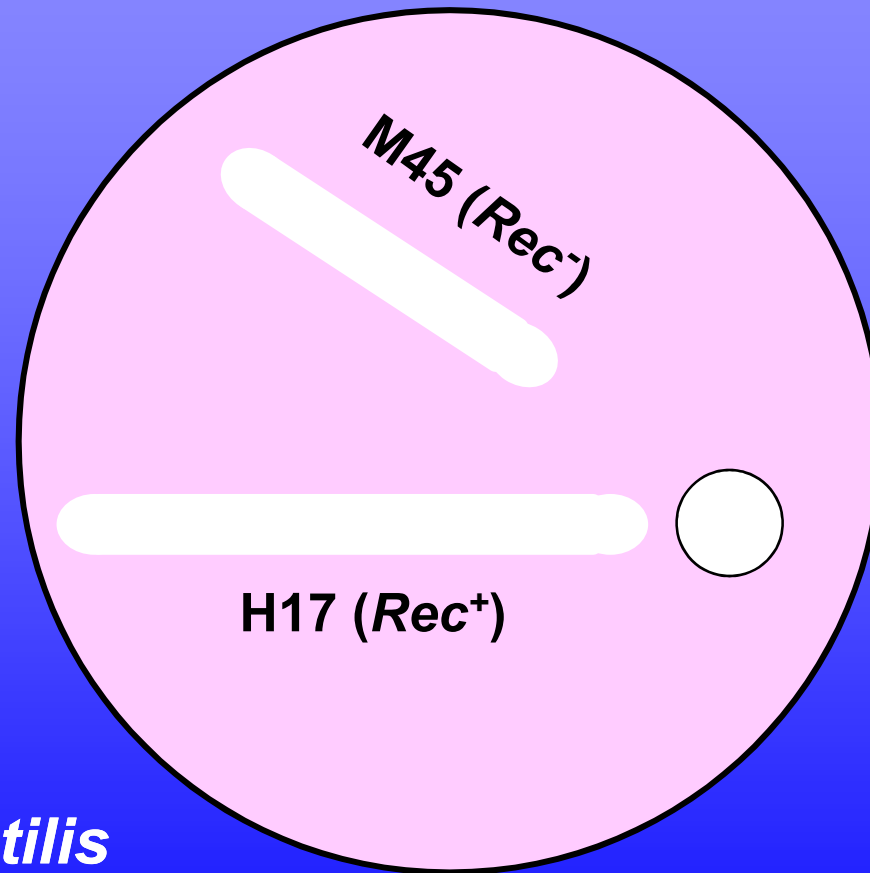
Asano et al., Mutagenesis (2006)

Threshold in genotoxicity

- **DNA direct acting mutagen does not have threshold but non-acting ones have threshold.**

*Examples: spindle poisons,
topoisomerase inhibitors, unbalance of
DNA precursors*

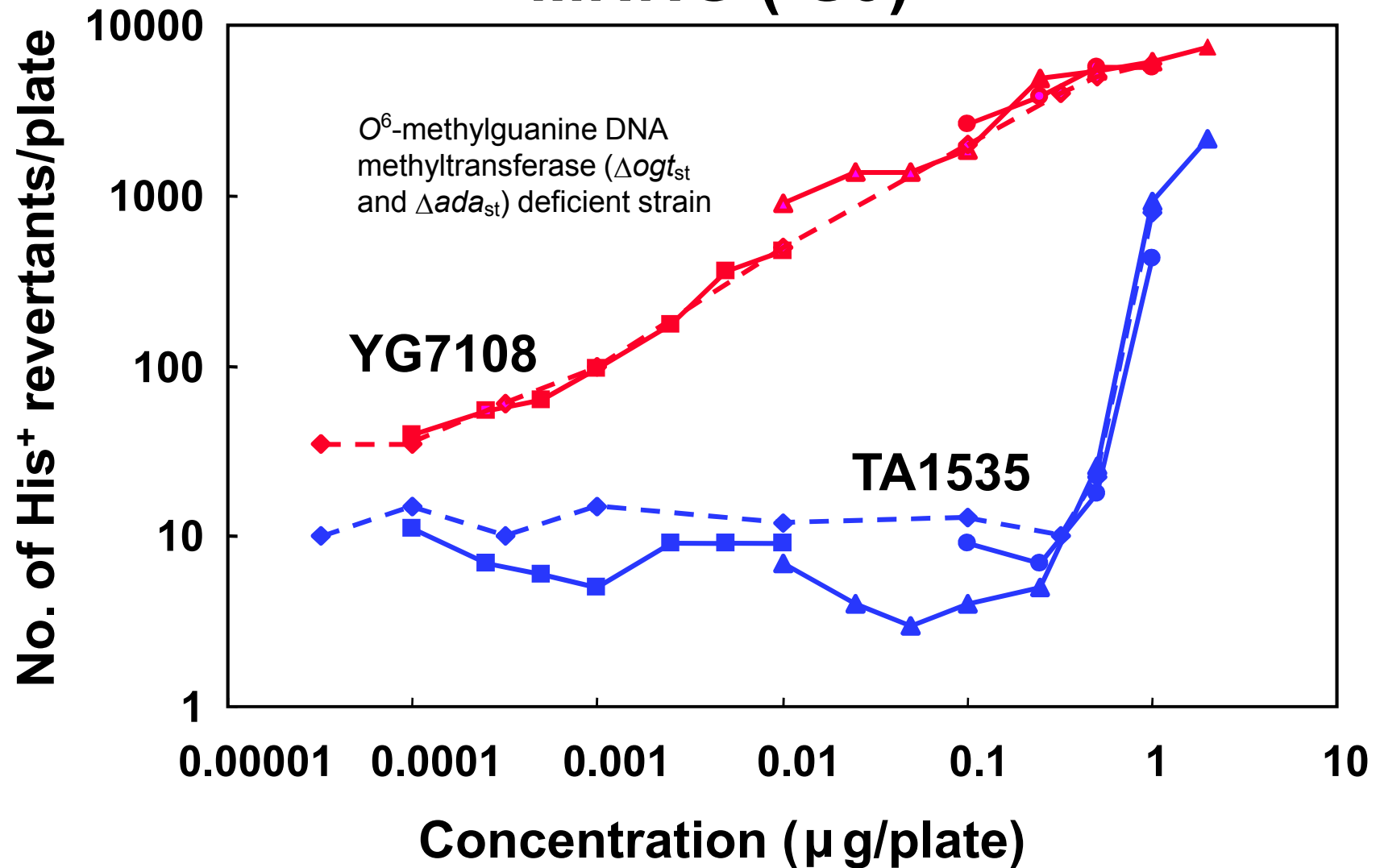
Rec assay



Bacillus subtilis

Ames assay

MNNG (-S9)

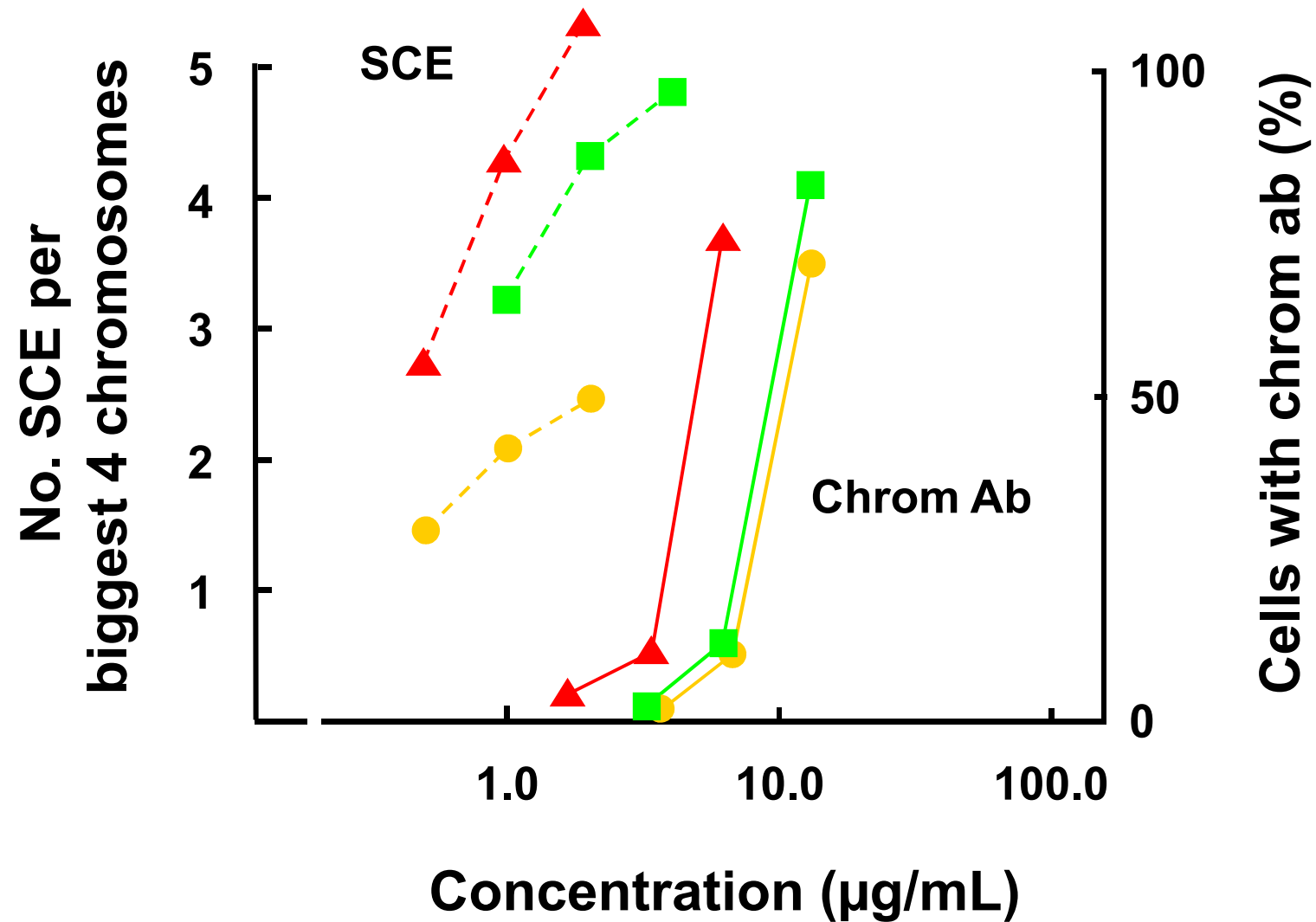


SCE & CA assay

NO-MTMC: Nitro-*m*-tolyl-methylcarbamate

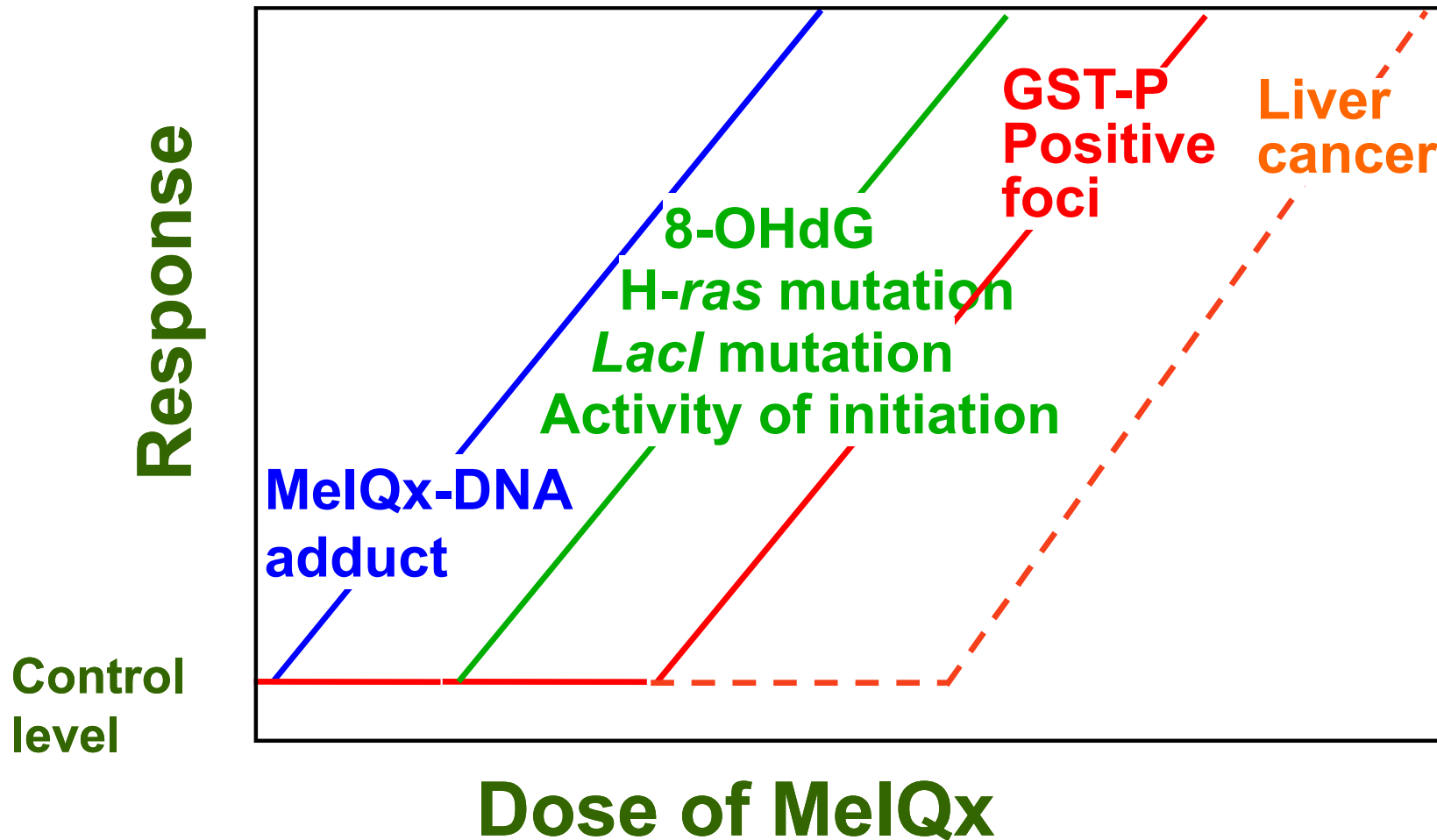
NO-MPMC: Nitro-3,4-xylyl-methylcarbamate

NO-Carbaryl: Nitro-1-naphtyl-*N*-methylcarbamate



Risk of liver cancer

Response of each carcinogenic marker at low dose level of MeIQx



By Dr. Fukushima

Definitions of threshold (proposal)

- **Real threshold:**

*a concentration/dose below which the measured effect DOES NOT **OCCUR***

- **Practical threshold:**

*a concentration/dose below which the measured effect DOES NOT **OBSERVED**
(not occur or cannot be detected by ordinal assay systems)*

Human Risk assessment

TTC

Dose-response

Exposure analysis

Any useful information

In silico
evaluation

In vitro
assay

Omics

In vivo
assay

Etc.

ものを怖がらなさ過ぎたり、
怖がりすぎるのはやさしいが、
正当に怖がることはなかなかむづかしい。

寺田寅彦(近藤宗平)

It is very easy to over- or under-
estimate of risk
but
very hard to make a rational
assessment of risk.

*by Torahiko Terada
translated by Sohei Kondo*

ありがとう
ございました

