

学 位 論 文 題 名

野生生物を用いた環境汚染のバイオモニタリング：
生息環境の違いによる野生ネズミのCytochrome P450依存活性の変動

学位論文内容の要旨

野生生物を環境汚染のモニタリングに使用することの妥当性を検討する目的で、まず、環境汚染物質として、難分解性で環境中への蓄積が心配される化学物質の1つである有機塩素剤の野生生物体内における蓄積量および蓄積パターンの種差について検討を行った。陸生哺乳類および鳥類のほとんどの種で、有機塩素剤の蓄積量は polychlorinated biphenyls (PCBs) > DDT compounds (DDTs) > hexachlorocyclohexane isomers (HCHs) > hexachlorobenzene (HCB) の順であった。陸生哺乳類の有機塩素剤の蓄積は、鳥類に比べて低かった。雑食性、肉食性および魚食性の動物および鳥類が草食性のものに比べて有機塩素剤の蓄積が高いことが分かった。また、キツネおよびイヌにおいてPCB-153の全PCB congeners に対する割合が、他の動物に比べ著しく低いという異物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) が関係していると思われる種差が認められた。

生体内に蓄積している汚染物質は、体内に取り込まれる量から、そのままの形で、あるいは代謝されて体外に排泄される量を差し引いたものである。そのため、CYPの違いによって、汚染物質の蓄積等に違いが出てくることが予想される

また、いくつかのCYP分子種は、環境汚染物質を含む化学物質等により誘導を受ける事が知られている。

私は、CYPのこの性質が、環境汚染の評価に利用できると考えた。そこで、ヒトの生産活動とのかかわり方の異なる3地域（森林地帯、都市部および農作地帯）から捕獲された野生エゾヤチネズミの肝ミクロソームの各CYP分子種依存の活性値に地域差が存在するかどうか検討した。その結果、汚染物質等の暴露が3地域中最も低いと考えられる森林地帯から捕獲された個体は、全ての活性において3地域中最も低い値を示した。

実験室内の誘導実験と野外個体での結果を比較検討した結果、森林地帯で捕獲された個体は、実験室内で繁殖・飼育された個体とほぼ同等の活性値を示した。都市部で捕獲された個体は、polycyclic aromatic hydrocarbonsやダイオキシンで誘導される分子種（ラットのCYP1Aに相当する分子種）の活性が上昇しており、農作地帯で捕獲された個体は、農薬で誘導される分子種（ラットのCYP1AとCYP2Bに相当する分子種）の活性が上昇していることが確認された。また、農作地帯から捕獲された個体では、CYPを用いたバイオモニタリングでは、ほとんど報告が無い、CYP2C11、CYP2E1およびCYP2D各分子種依存の活性値が上昇している事が明らかになった。

これらの結果から、ヒトの生産活動とのかかわり方の異なる3地域では、それぞれ異なるCYPの活性値を示す事が明かとなった。

この地域差とは別に都市部で捕獲された個体のみに、CYP2D依存の活性であるイミプラミン2位水酸化とブニトロロール4位水酸化活性にpolymorphismが確認された。

エゾヤチネズミは、実験室内で同一の環境、餌、水で育てると、親の出身地に関わらず、ほぼ一定のCYP活性および蛋白発現量を示した。

非常に多くの化学物質が環境中に存在している現在、同定困難な未知の化学物質も含めた環境影響を評価する場合、生息環境の違いによって、CYP依存の活性に差が生じる、エゾヤチネズミは非常に有用な環境の指標動物となり得る事、またCYPが汚染の良いバイオマーカーとなる事を本研究では示す事ができたと考える。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 田 正 一

副 査 教 授 大 泰 司 紀 之

副 査 教 授 源 宣 之 (岐阜大学農学部)

副 査 助 教 授 数 坂 昭 夫

学 位 論 文 題 名

野生生物を用いた環境汚染のバイオモニタリング：

生息環境の違いによる野生ネズミのCytochrome P450依存活性の変動

人造化学物質による環境の汚染は、野生生物や人類の生存を脅かすほどにまで進行している。野生動物に蓄積した汚染物質を定量的に検出することは、環境の汚染状況を把握すると共に、生物に対する影響を考える上でも極めて重要である。星 英之氏は野生生物を環境汚染のモニタリングに使用して検討する目的で、我が国に生息する多数の、複数種の野生陸棲哺乳類および鳥類における有機塩素系化合物（OCs）の蓄積量および蓄積パターンの種差について検討を行った。このような大規模な調査は我が国では始めてで、データの蓄積のみでも貴重である。調査の結果、猛禽類などの魚食性鳥類が最も汚染レベルが高く、陸棲哺乳類のOCsの蓄積量は、鳥類と比較して低いことが分かった。また、OCsの蓄積量および蓄積パターンは、それぞれの生物種の食性ならびに異物代謝酵素活性の違いにより異なる事が示唆された。異物代謝酵素は、OCs等により誘導を受け、活性が亢進する。異物代謝酵素活性が高ければ、異物の体内蓄積は低くなる。異物の体内蓄積量よりも異物代謝酵素活性の誘導の程度の方が、真の汚染を反映しているかもしれない。星氏は次に、環境汚染物質等の化学物質により誘導を受け、また、それらの代謝にも関与するcytochrome P450(CYP)に着目し、CYP活性を環境汚染のモニタリングに用いることの妥当性を検討した。ヒトの生産活動とのかかわり方の異なる3地域（森林地帯、都市部および農作地帯）から捕獲した野生エゾヤチネズミの肝ミクロソームの各CYP分子種依存の活性値を調べたところ、都市部の個体は化石燃料燃焼産物やダイオキシンで誘導される分子種（ラットのCYP1Aに相当する分子種）の活性が上昇しており、農作地帯の個体は、農薬で誘導される分子種（CYP2B, 1A, 2E, 等）の活性が上昇していること、これらの誘導が起こるほどに我々の環境が汚染されていることが確認された。また、都市型の汚染と、農村型の汚染に生体が異なる反応を示すことが明らかになった。森林地帯の個体は、いずれの活性も低かった。実験室内飼育個体の仔を用いた実験から、エゾヤチネズミは、実験室内で同一の環境、餌、水で育てると、親の出身地に関わらず、ほぼ一定のCYP活性および蛋白発現量になると言う結果を得た。即ち、上で観察された地域差は、遺伝的なものではなく、環境要因によるものであることを確認した。以上のように星氏は、陸棲鳥獣の大規模調査から、猛禽類が最も高濃度の汚染にさらされていること、食性が似通っていて

もその動物固有の異物代謝能力により、蓄積された汚染物質の組成と量が異なることを示し、更に、汚染物質の環境影響を評価する場合、生息環境の違いにより、CYP依存の活性に差が生じるエゾヤチネズミは有用な環境の指標動物となり得る事、またCYPが汚染の優れたバイオマーカーとなる事を本研究で明らかにした。環境汚染の生態系への影響を評価するのに有用なバイオマーカーが模索されている今、星氏の研究成果は、今後の環境汚染の研究に重要な貢献をすると考えられる。よって、審査委員一同は、星氏が、博士（獣医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。