

審査の結果の要旨

氏名 宮崎 賀織

本研究は砒素曝露によるヒトの健康影響の評価に基礎的情報を提供する目的で、砒素とセレンの相互作用に着目し、妊娠期の砒素曝露が母仔組織中のセレン、セレン酵素 (glutathione peroxidase; GPx, thioredoxin reductase; TRxR) に与える影響を調べたものであり、下記の結果を得ている。

1. 砒素汚染地域の飲料水中に存在する 3 価の無機砒素 [As(III)] を経口曝露により、ICR 系妊娠マウスに妊娠 7 日目から 16 日目まで投与した結果、母体毒性 (死亡、体重減少) の見られない 115 $\mu\text{mol/kg/d}$ 以下の投与量では胎仔毒性 (死亡、体重減少、奇形) も観察されないことを示した。
2. 妊娠期に砒素を投与した結果、母仔ともに肝臓、脳中の砒素濃度に量依存的な上昇が見られ、母仔毒性が顕在化しない投与量においても母仔組織中に砒素の蓄積が見られた。脳においては母仔同レベルの砒素が検出された。
3. 母仔毒性の指標として死亡、体重減少といった粗い指標では明らかな母仔毒性が認められない投与量で、母仔組織中のセレン濃度およびセレン酵素活性への影響を調べた結果、母仔毒性の顕在化しない投与量 (115 $\mu\text{mol/kg/d}$ およびその半量 58 $\mu\text{mol/kg/d}$) において砒素投与群では母仔ともに肝臓中のセレン濃度が低下することが明らかになった。脳では母仔とも影響は観察されなかった。
4. 母仔毒性の顕在化しない投与量で、母体肝臓において砒素投与による GPx 活性の低下することを示した。胎仔肝臓、母仔脳においては影響は認められなかった。また胎仔の肝臓で砒素投与によって TRxR 活性が上昇することを示した。このように、砒素曝露による母体と胎仔への毒性が顕在化しない投与量でも、妊娠期の砒素曝露は母仔ともにセレン代謝に影響し、その内容は母仔で異なることを示した。砒素はセレンの代謝に関連することが動物実験で明らかになっているが、本研究では妊娠期の砒素曝露が胎仔のセレン代謝に影響することをはじめて示した。
5. セレン充足状態で砒素が母体-胎仔のセレン代謝に影響することが明らかになった

ため、セレン供給を制限するとその影響が顕著になると予想された。そこでセレン欠乏餌を摂取させた妊娠マウスに同様に砒素の投与を行った。その結果、母仔とも死亡や体重減少といった粗く特異性の低い指標には、セレン欠乏群、充足群に差は認められなかった。

6. セレン欠乏下での妊娠期間の砒素投与は、母仔ともに組織中砒素濃度がセレン充足下での投与に比べて上昇する傾向があることが明らかになった。母体肝臓および胎仔脳では統計的に有意に上昇することを示した。
7. セレン欠乏下での妊娠期の砒素投与の結果、セレン欠乏および充足群において母仔の肝臓、脳および胎盤のセレン濃度への砒素の影響に顕著な違いは観察されなかった。
8. 妊娠期の砒素投与によって、母体では砒素の GPx, TRxR 活性への影響にセレン欠乏群、充足群で差は見られないことが示された。一方、胎仔ではセレン欠乏群で砒素投与により、肝臓と脳で TRxR 活性の低下、脳で GPx 活性の低下が明らかになった。胎盤においては、胎仔肝臓での観察結果と同様に砒素投与によりセレン充足群では TRxR 活性の上昇、欠乏群では TRxR 活性の低下を示した。

このように本研究では、妊娠期の砒素曝露は母仔毒性の顕在化しない投与量において母仔ともにセレン代謝に影響することが明確となった。またセレン欠乏状態では砒素が組織中に蓄積しやすいこと、セレンの栄養状態によって胎仔におけるセレン酵素への影響は異なることを示した。セレン欠乏群の胎仔でみられたセレン酵素活性の阻害は酸化ストレスやアポトーシスに繋がると考えられており、胎仔組織障害の可能性が示唆された。本研究で認められた砒素とセレンの相互作用は、砒素汚染地域の住民においても起こっている可能性があり、特にセレン摂取量が低い集団において、両元素の動態と健康影響を研究する必要性を示唆した。

以上、本論文は妊娠期の砒素曝露が母仔のセレン代謝に影響を与えることを示したものである。本研究は砒素曝露によるヒトの健康影響の評価に基礎的な情報を提供し、砒素中毒の発症メカニズムの解明に重要な貢献をしていると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。