

論文審査の結果の要旨

氏名 川原 志郎

本論文は、「化学物質の複合影響に関する研究 ～ヒメダカへのエストロゲン作用に関する化学物質の複合影響～」と題し、化学物質の複合曝露による影響の変化を明らかにするために行った研究の成果をまとめたものであり、5章からなる。

第1章は序論であり、複数の化学物質に囲まれて生活する生物の現状と化学物質の複合影響を検討することの重要性について解説している。

本研究では化学物質の複合影響を検討するにあたり、バイオアッセイを用いることの有用性を検証している。対象生物としてヒメダカを用い、エンドポイントをエストロゲン活性の指標となる血中ビテロゲニン (VTG) 濃度としている。また、化学物質の影響に大きく影響を及ぼすと考えられている薬物代謝酵素、中でも環境中の代表的な汚染物質である多環芳香族 (PAHs) やダイオキシン類の曝露によって誘導される薬物代謝酵素 CYP1A (EROD 活性) に着目し、作用機序の異なる化学物質を曝露した場合に、その影響がどのように変化するのかを明らかにすることを目的とすると述べられている。

第2章では、以降の章で行う具体的な実験方法について記されている。

第3章では、水環境中の総エストロゲン活性のうち高い寄与率を占めるエストロン (E1) と、代表的汚染物質である PAHs やダイオキシン類と同様な生理作用 (AhR-ligands) を有する β -naphthoflavone (β NF) および α -naphthoflavone (α NF) を複合曝露した結果、どちらの物質も E1 による血中 VTG 濃度の誘導が抑制されることを明確に示している。また、同時に β NF と α NF では EROD 活性の誘導能に差があるにもかかわらず、血中 VTG 濃度の抑制が同程度で起きていることから、この血中 VTG 濃度の抑制効果には EROD 活性は直接関係が無いことを明らかにした。この現象は β NF と α NF がどちらも AhR-ligands であることと既往の研究を考慮すると、AhR に作用することと抗エストロゲン作用との関連性を示唆させるものである。また、一方で β NF と α NF では AhR へのアゴニスト活性が異なるとの報告があることから、AhR とは関係のない抗エストロゲン作用のメカニズムの存在が示唆されるものとしている。本実験では化学物質の複合曝露により、影響が拮抗的なものとなり、バイオアッセイを環境管理に用いる場合には汚染を見逃す危険性があり、注意が必要であろうことが述べられている。

第4章ではヒトおよびラットの CYP1A1/2 によって代謝活性化し、エストロゲン活性を獲得することが知られている trans-stilbene (t-S) と β NF を複合曝露している。その結果、t-S は単独曝露においても血中 VTG を誘導することを示し、これは t-S 自身が誘導した EROD 活性により、代謝活性化したことによるものと述

べられている。一方、t-S は β NF と複合曝露した場合、 β NF によって誘導されるはずの EROD 活性を抑制するとともに、t-S によって誘導される血中 VTG が抑制されることを示した。t-S と β NF を複合曝露した場合に β NF が AhR に結合していれば、EROD 活性の上昇が確認されるはずであることから、 β NF は AhR に結合しなくても血中 VTG の誘導を抑制する作用を持つことが示された。このことより、エストロゲン作用の抑制には AhR とは直接関係しない別のメカニズムが存在することが強く示唆された。

第 5 章は総括であり、本論文の成果をまとめている。

以上、要するに本論文は、化学物質の複合影響を検討するにあたり、バイオアッセイを用いることで単独の曝露と比較してその影響の変化を検出できることを明確にし、抗エストロゲン作用に関しては AhR に直接関連しない新たなメカニズムが存在する可能性を掘り起こすとともに、生体内の個別の作用メカニズムは必ずしも *in vivo* での影響には反映されず、複合影響を評価するためには生体の反応をより統括的に考えるべきことを明らかにしたものであり、環境システム学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（環境学）の学位請求論文として合格と認められる。