



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Evaluation of the lead exposure situation in wild birds and identification of novel avian renal biomarkers [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	石井, 千尋
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13062号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70480
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Chihiro_ISHII_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：石井千尋

審査委員	主査	教授	石塚真由美
	副査	教授	坪田敏男
	副査	准教授	市居修
	副査	准教授	池中良徳

学位論文題名

Evaluation of the lead exposure situation in wild birds and
identification of novel avian renal biomarkers

（国内に生息する鳥類における鉛汚染状況の解明と、
鳥類種横断的に利用可能な新規腎障害マーカーの探索）

本研究では、鳥類保全を最終目的とし、日本全国の猛禽類および水鳥における鉛汚染状況と汚染原因の解明と、海鳥における金属蓄積特性の解明、および臨床応用を目指しての鳥類に有用な新規腎障害マーカーの探索を行った。

北海道では鉛弾使用規制がなされているにも関わらず、希少種であるオオワシやオジロワシにおいて未だに被害が生じている。本研究より、鉛安定同位体比の結果から、その原因が違法に使用されている鉛ライフル弾や鉛散弾であることが示された。さらに、本州以南の地域では、鉛弾使用規制がごく一部の地域に限られており、鉛中毒があまり問題視されていなかったが、絶滅が危惧されているイヌワシをはじめとした猛禽類種が鉛に曝露されていることが明らかとなり、中には鉛中毒と診断される高濃度の鉛が検出された個体も認められた。水鳥においても、北海道内だけではなく、茨城県でハクチョウが次々と死亡した際にも、胃内からの鉛散弾の検出と、肝臓中の高濃度の鉛蓄積濃度が確認されたことから、猛禽類と同様に全国的に鉛弾による被害を受けている可能性が考えられる。

また本研究において骨における鉛分布を分析した結果、骨の構造の違いや骨髄の有無によって鉛の蓄積過程が異なることが明らかとなり、鳥類の鉛曝露評価における骨の有用性を提示した。急性曝露の場合は、海綿骨主体であり、かつ骨髄を含有する骨において鉛蓄積が特に大きくなる可能性が高い。そして慢性曝露の場合は、皮質骨主体の骨においても鉛濃度が高くなると考えられる。各種骨における鉛蓄積を解析し、比較することで、急性や慢性などの曝露状況や、曝露時期の推定に役立つと思われる。

ベーリング海の手鳥に関して本研究の結果を既報と比較した結果、全種で水銀濃度が約2倍に上昇しており、ベーリング海において水銀汚染が進行している可能性が示唆された。また栄養段階の指標である窒素安定同位体比や食性を示す炭素安定同位体比と、水銀の蓄積濃度との

間に高い相関が認められ、海鳥における水銀蓄積が食性に由来し、水銀が生物濃縮されていることが示された。天売島の鳥類において初の調査となった金属汚染の実態把握では、他地域の同種と比較して金属類の蓄積濃度が低く、現時点では天売島周辺の海域において金属汚染による鳥類への影響は少ないと考えられる。これまで天売島に生息する海鳥を対象とした金属類の汚染調査は行われておらず、本研究は、渡り鳥の重要な繁殖地である天売島における、海鳥の金属蓄積の基礎データを提供した。

これら金属をはじめとする環境汚染により障害を受ける腎臓のマーカー探索では、2 種の腎毒性薬剤（ジクロフェナク、シスプラチン）を用い、ニワトリにおいて異なる 2 タイプの腎障害モデルの作製を試みた。バイオマーカー探索のための網羅的糖鎖解析の結果、血漿中から 40 種類の N 型糖鎖が検出され、特にジクロフェナク投与群ではコントロール群と比較して 14 種の糖鎖で投与後の発現増加が認められた。これら糖鎖はシアリル化され、かつフコシル化されていない構造を持つものが多く、シアリル化やフコシル化はゴルジ体における糖鎖修飾の最終段階で行われるため、最終合成過程が腎臓の障害により影響を受けた可能性が考えられた。これらの結果から、糖鎖が様々なタイプの腎臓疾患に対するマーカーとなり得ることは難しいものの、間質性腎炎においては障害マーカーとして有用な可能性が示唆された。

遺伝子発現解析の結果、マイクロアレイ解析ではジクロフェナク投与群、シスプラチン投与群において障害度依存的に発現が増加した遺伝子が数種認められ、中でも Vanin-1 (*VNN1*) の発現量はリアルタイム PCR による定量においても、両投与群においてほぼ障害度依存的に増加した。さらに、*VNN1* は病理検査で障害度のごく僅かと診断された個体においても発現上昇が認められ、これらの個体においては尿酸値の変動も生じていないため、尿酸値よりも早期に上昇することが示された。これらの結果から、*VNN1* が尿細管壊死および間質性腎炎を共に反映する早期腎障害マーカー候補と考えられた。

以上の結果より、本研究により、野生鳥類、特に希少種における金属汚染の実態が把握され、また新たな腎障害マーカーの確立につながる知見を得ることができた。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者石井千尋氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。