HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Toxicological studies on feline cytochrome P450 associated with environmental chemical exposures [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Kraisiri, KHIDKHAN
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第14271号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79722
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kraisiri_KHIDKHAN_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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：Kraisiri Khidkhan

審査委員

主査　教授　石塚　真由美
副査　教授　滝口　満喜
副査　准教授　池中　良徳
副査　准教授　水川　葉月（愛媛大学）

学位論文題名

Toxicological studies on feline cytochrome P450 associated with environmental chemical exposures

（環境化学物質への曝露に関するネコのシトクロム P450 の毒性学的研究）

コンパニオンアニマルは、動物用医薬品や様々な環境化合物に頻繁に曝露されている。また、特にネコについては、一部の薬剤や化学物質の毒性に感受性が高いことが知られている。これらの外来性の化学物質への曝露によって引き起こされるネコにおける毒性やその種特異的な感受性を明らかにするためには、ネコの有する外来物質の代謝能に関する理解が必要とされている。

シトクロム P450（CYP）は、第 I 相の代謝反応の中で最も主要な酵素の一つであり、多くの化合物によって誘導される。化学物質曝露に関与するネコの CYP アイソザイムの発現や代謝活性に関する研究は、動物用医薬品開発や臨床での投薬に関する副作用の予測に必要である。

本研究では、世界中の飼育ネコが曝露されていることが報告されつつある環境化学物質のモデルとして、環境汚染物質であるポリ塩化ビフェニル（PCB）、難燃剤として用いられてきたポリ臭化ジフェニルエーテル（PBDE）、新興農薬のネオニコチノイドを選定した。

本研究では、ネコの様々な臓器における CYP1-CYP3 ファミリーの mRNA 発現パターンと、PCB および PBDE 曝露によって発現が変動する CYP の mRNA 発現を明らかにし、PCB およびネオニコチノイドの代謝に関与するネコ CYP と他種 CYP との種差を調べることを目的とした。そこで、まず、ネコに PCB、PBDE を曝露し、これらの化学物質が CYP の発現レベルに与える影響について *in vivo* レベルで明らかにし、続いて肝臓ミクロソームを用いて *in vitro* における CYP 代謝アッセイを実施した。その結果、ネコでは CYP1-CYP3（CYP1A2、CYP2A13、CYP2C41、CYP2D6、

CYP2E1、CYP2E2、CYP2F2、CYP2F5、CYP2J2、CYP2U1）が最も多く各臓器で発現していることがわかった。また、CYP3A132 は主に肝臓で発現していたが、肝臓以外の臓器では、腎臓では CYP1A1、心臓では CYP1B1、肺では CYP2B11 および CYP2S1、および小腸では CYP3A131 が主要な CYP 分子種であった。ネコの CYP1A1、CYP1A2 および CYP1B1 は、PCB に単回曝露した後、肝臓だけでなく、いくつかの組織で有意にその発現量が上昇した。一方で、BDE-209 曝露群について調べたところ、ネコの各臓器の CYP1-CYP3 は、対照群と BDE-209 曝露群の間で有意な差は認められず、BDE-209 の慢性曝露がネコの肝臓における CYP 発現を変化させないことが示された。

in vitro での CYP を介した PCB 代謝の研究では、ネコとイヌの OH-PCB 代謝プロファイルは類似しており、4OH-PCB18 が主要代謝物であることがわかった。これらの知見と in silico ドッキングシミュレーションを組み合わせることで、ネコの CYP3A とイヌの CYP3A/1A1 は、ほとんどの PCB、特に PCB18 を代謝することができ、一方でネコの CYP1A1 とイヌの CYP1A2/2B は、一部の PCB を代謝する可能性があることが示唆された。OH-PCB 生成レベルからは、ネコの CYP の方がイヌの CYP よりも、PCB を代謝する能力が低いことを示した。

ネオニコチノイドを代謝する CYP の動態パラメータは、ネコがラットおよびヒトと比較してネオニコチノイド代謝に関連する CYP 活性が特に低いことを示した。

ネコで知られているグルクロン酸抱合の低活性は、これまでの知見と合わせて、特にネコでは他の種と比較して PCB をはじめとする環境化学物質の抱合代謝能が低い可能性が示唆された。

ネコはこれまで薬物代謝に関する知見に乏しく、基礎的なデータはほとんど得られていない。本研究はネコにおける化学物質感受性の原因の一端を明らかにするものであり、よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Kraisiri Khidkhan 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。