HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on toxicological effects of lead in animals for evaluation of worldwide environmental lead pollution [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Kataba, Andrew
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第14541号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81624
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Andrew_KATABA_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：Andrew Kataba

審査委員	主査　教　授	坪　田　敏　男
	副査　教　授	石　塚　真　由　美
	副査　教　授	齋　藤　健（保健科学研究院）
	副査　助　教	中　山　翔　太

学位論文題名

Studies on toxicological effects of lead in animals for evaluation of worldwide environmental lead pollution

（環境中の鉛汚染評価のための生物における鉛の毒性影響に関する研究）

鉛（Pb）は世界的に懸念されている毒性金属であり、環境に配慮の無い不適切な鉱山活動などが原因で、環境の鉛汚染が引き起こされる。本研究の目的は、鉛曝露が、魚類、哺乳類およびヒトの健康に与える毒性影響を明らかにすることである。本論文は、次の３点の研究から構成される。１）水圏の生物相における鉛の暴露影響を明らかにするために、魚類に対する影響としてゼブラフィッシュを用いた鉛の曝露試験を実施し、毒性について、酸化ストレスを中心に分析した。２）哺乳類の中でもヒトの生活圏に近く棲息し、毒性試験が多く行われ、ヒトの毒性学的評価のモデルであるラットに関して、実際のカブウェの鉛曝露形式を模した亜鉛―鉛の室内共曝露実験や、野生ラットをフィールドより捕獲し、鉛曝露の分析を行った。３）カブウェに在住するヒトに関して疫学的調査を行った。

アフリカのザンビア・カブウェ鉛汚染地域の環境水で報告されている濃度（0.01-94 μg/L）の鉛曝露は、明暗交互照明下の室内実験においてゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）の 胚と幼生に対して毒性影響を及ぼすことが明らかになった。50 μg/L の鉛濃度では、胚の生存率低下、心血管系毒性および神経筋毒性（不随意筋の痙攣）を誘発した。鉛の急性曝露はゼブラフィッシュ幼生の行動を減衰させ、明暗照明下での多動性を誘発した。ゼブラフィッシュ胚の酸化ストレス機構に関し

ては、鉛曝露により catalase 遺伝子の mRNA 発現量が低下し、glutathione S-transferase および B-cell lymphoma 2 遺伝子の mRNA 発現量が上昇した。また、ゼブラフィッシュ幼生の急性曝露では、uncoupling protein-2、cytochrome c oxidase subunit Ⅰ 、B-cell lymphoma 2 genes 遺伝子の mRNA 発現量を上昇させた。

Sprague-Dawley ラット(*Rattus norvegicus*)に対して亜鉛（Zn）と鉛の共曝露を行ったところ、亜鉛は精巣と筋肉における鉛の取り込みを減少させ、低濃度曝露では鉛の毒性影響を一部緩和したが、高濃度曝露では緩和しないことが明らかになった。また、亜鉛と鉛の共曝露群において、骨における鉛濃度の減少が観察された。他組織では鉛の毒性に対する亜鉛の緩和効果は認められなかった。高濃度の亜鉛投与により、鉛による血中の delta aminolaevulinic acid dehydratase 酵素活性の阻害が抑制された。さらに、肝臓、腎臓および脳における catalase、superoxide dismutase、glutathione peroxidase およびその他の重要なシグナル伝達因子の mRNA 発現量の低下を抑制した。

一方、野生歩哨動物における鉛曝露のバイオマーカーとして、カブウェで採材した野生ラット（*Rattus rattus*）の頭頂部側の切歯で観察された鉛蓄積は、ラットの棲息環境の鉛汚染を反映していることが示唆された。さらに、血中と歯の鉛濃度の間に強い正の相関関係が観察されたことから、頭頂部側の切歯が鉛曝露評価に有用であると考えられた。

最後にヒトにおけるフィールドサーベイランスを実施した。カブウェ住民（成人男女）について、慢性的な鉛曝露が血漿中の免疫系サイトカインに及ぼす影響を中心に調べた。血中鉛濃度が 10 μg/dL 以上（平均値 24 μg/dL）の住民では、女性における血漿中の tumor necrosis factor alpha および interleukin-8 のタンパク質濃度が低下しており、血液中の鉛濃度上昇は、男性よりも女性において、一部の血漿中サイトカインを減少させることが考えられた。

本研究で明らかにした以上の知見は、カブウェの環境における鉛汚染が、水棲生物、動物、ヒトに毒性影響を与えることを示唆している。特に人に関して、今後、妊婦や免疫不全を呈する患者、子供など調査対象を拡大した更なる研究が必要であるが、本研究では、その基となる研究データを提供している。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Andrew Kataba 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。